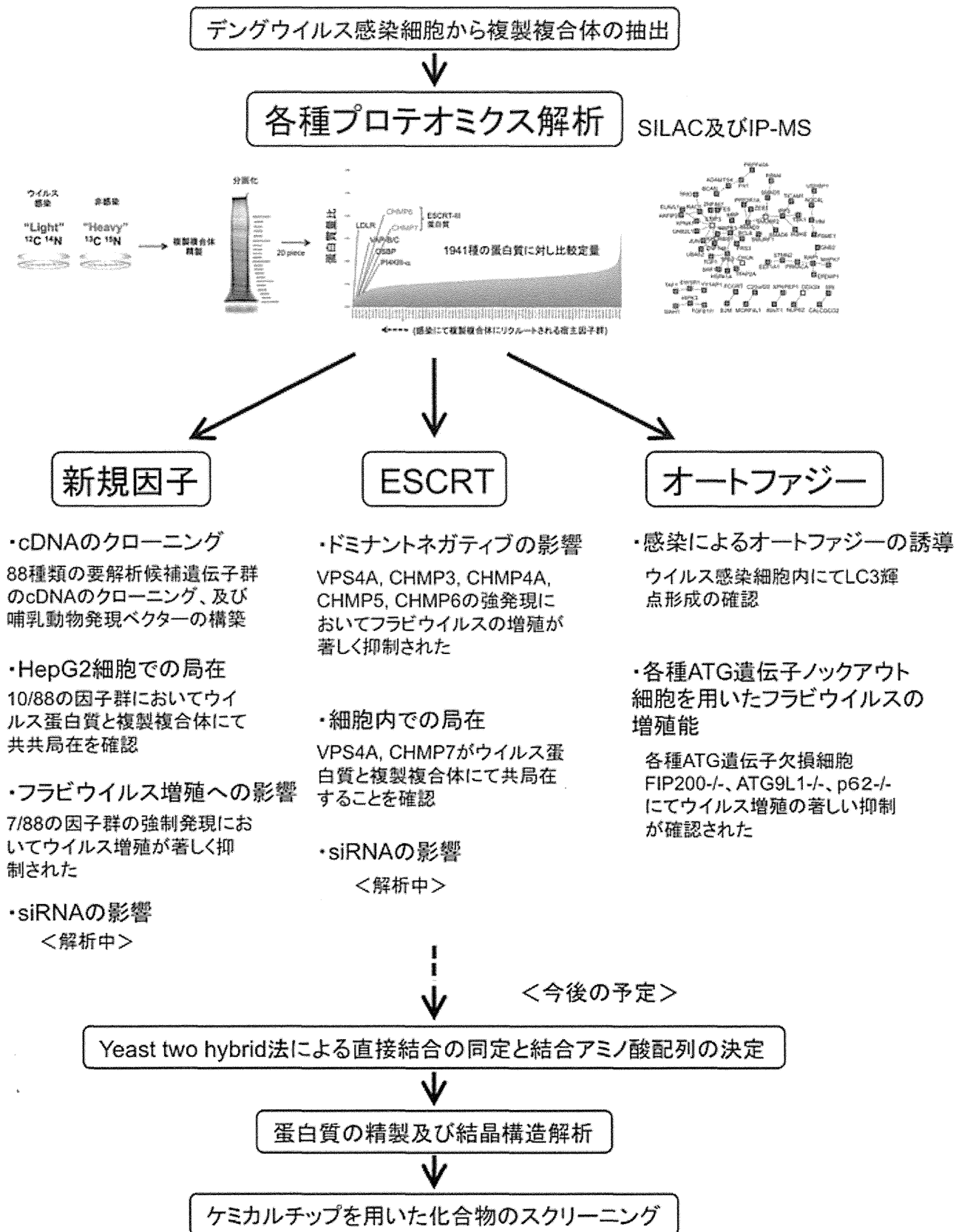


Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成 23 年～現在 大阪大学微生物病研究所 特任准教授
 平成 23 年～平成 23 年 大阪大学 微生物病研究所 助教
 平成 21 年～平成 22 年 大阪大学 微生物病研究所 特任助教
 平成 14 年～平成 21 年 米国ユタ大学 博士研究員
 平成 14 年～平成 14 年 東北大学大学院医学系研究科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

平成 23 年～現在 主任研究員
 平成 23 年～平成 23 年 大阪大学 微生物病研究所 松浦善治教授 (ウイルス学) 研究室
 平成 21 年～平成 22 年 大阪大学 微生物病研究所 吉森保教授 (細胞生物学) 研究室
 平成 14 年～平成 21 年 米国ユタ大学 Dr. Wesley I. Sundquist (生化学) 研究室
 平成 14 年～平成 14 年 東北大学大学院医学系研究科 菅村和夫教授 (免疫学) 研究室

・主な研究課題

平成 23 年～現在 エンベロープウイルス粒子形成の分子機構に関する研究
 平成 23 年～平成 23 年 C 型肝炎ウイルス病態発症の分子機構に関する研究
 平成 21 年～平成 22 年 オートファジー分子機構に関する研究
 平成 14 年～平成 21 年 HIV 粒子形成と細胞増制御に関する研究
 平成 14 年～平成 14 年 パルボウイルス病原性発症に関する研究

・これまでの研究実績

(発表論文・英文原著)

1. *Katoh H, Okamoto T, Fukuhara T, Kambara H, Morita E, Mori Y, Kamitani W, Matsuura Y. Japanese Encephalitis Virus Core Protein Inhibits Stress Granule Formation through an Interaction with Caprin-1 and Facilitates Viral Propagation. J Virol. 2012 Oct 24.*
2. *Morita, E., Arie J, Christensen D, Votteler J, Sundquist WI. Attenuated protein expression vectors for use in siRNA rescue experiments. Biotechniques. 2012 Aug;0(0):1-5.*
3. *Tripathi, L.P., Kambara, H., Moriishi, K., Morita, E., Abe, T., Mori, Y., Chen, Y.A., Matsuura, Y., Mizuguchi, K. Proteomic analysis of hepatitis C virus (HCV) core protein transfection and host regulator PA28 γ knockout in HCV pathogenesis: a network-based study. J Proteome Res. 2012 Jul 6;11(7):3664-79.*
4. *Fukuhara, T., Kambara, H., Shiokawa, M., Ono, C., Katoh, H., Morita, E., Okuzaki, D., Maehara, Y., Koike, K., Matsuura, Y. Expression of microRNA miR-122 facilitates an efficient replication in nonhepatic cells upon infection with hepatitis C virus. J Virol. 2012 Aug;86(15):7918-33.*
5. *Morita, E. Differential requirements of mammalian ESCRTs in multivesicular body formation, virus budding and cell division. FEBS J. 2012 279:1399-406.*

6. *Morita, E., Yoshimori, T. Membrane recruitment of autophagy proteins in selective autophagy. *Hepatology Res.* 2012 42:435-441.
7. Katoh, H., Mori, Y., Kambara, H., Abe, T., Fukuhara, T., Morita, E., Moriishi, K., Kamitani, W., Matsuura, Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through an interaction with viral proteins and RNA. *J Virol.* 2011 85:10976-10988.
8. *Morita, E., Sandrin, V., McCullough, J., Katsuyama, A., Hamilton, IB., Sundquist, WI. ESCRT-III protein requirements for HIV-1 budding. *Cell Host Microbe* 2011, 3:235-42.
9. Matsunaga, K., Morita, E., Saitoh, T., Akira, S., Ktistakis, NT., Izumi, T., Noda, T., Yoshimori, T. Autophagy requires endoplasmic reticulum targeting of the PI3-kinase complex via Atg14L. *J Cell Biol.* 2010 190(4):511-21.
10. *Morita, E., Colf, LA., Karren, MA., Sandrin, V., Rodesch, CK., Sundquist, WI. Human ESCRT-III and VPS4 proteins are required for centrosome and spindle maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 107(29):12889-94.
11. Bajorek, M., Morita, E., Skalicky, JJ, Morham, SG., Babst, M., Sundquist, WI. Biochemical analyses of human IST1 and its function in cytokinesis. *Mol Biol Cell* 2009 20(5):1360-73.
12. Kolesnikova, L., Strecker, T., Morita, E., Zielecki, F., Mittler, E., Crump, C., Becker, S. Vacuolar protein sorting pathway contributes to the release of Marburg virus. *J Virol.* 2009 83(5):2327-37.
13. Kieffer, C., Skalicky JJ., Morita, E., De Domenico, I., Ward, DM., Kaplan, J., Sundquist, WI. A New Functionally Important ESCRT-III Recognition Mode for the VPS4 ATPases. *Dev. Cell* 2008, 15(1):62-73.
14. Chung, HY., Morita, E., von Schwedler, U., Müller, B., Kräusslich, HG. and Sundquist, WI.. NEDD4L Overexpression Rescues Release and Infectivity of HIV-1 Constructs Lacking PTAP and YPYL Late Domains. *J Virol.* 2008, 82(10):4884-97.
15. *Morita, E., Sandrin, V., Chung, HY., Morham, SG., Gygi, SP., Rodesch, CK. and Sundquist,, WI. Human ESCRT and ALIX Proteins Interact with Proteins of the Midbody and Function in Cytokinesis. *EMBO J*, 2007, 26(19):4215-27.
16. *Morita, E., Sandrin, V., Alam, SL., Eckert, DM., Gygi, SP., Sundquist, WI. Identification of MVB12 Proteins as Human ESCRT-I Subunits that Function in HIV Budding. *Cell Host Microbe* 2007, 2(1):19-28
17. Chen, BJ., Leser, GP., Morita, E., Lamb, RA. Influenza virus hemagglutinin and neuraminidase, but not the matrix protein, are required for assembly and budding of plasmid-derived virus-like particles. *J Virol.* 2007, 81(13):7111-23.
18. Schmitt, AP., Leser, GP., Morita, E., Sundquist, WI., Lamb, RA. Evidence for a new viral late-domain core sequence, FPIV, necessary for budding of a paramyxovirus. *J Virol.* 2005 79:2988-97.
19. *Morita, E., Sundquist, WI. Retrovirus budding. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004 20:395-425.

20. Nakashima, A., Morita, E., Saito, S., Sugamura, K. Human Parvovirus B19 nonstructural protein transactivates the p21/WAF1 through Sp1. *Virology* 2004 329:493-504.
21. von Schwedler, UK., Stuchell, M., Muller, B., Ward, DM., Chung, HY., Morita, E., Wang, HE., Davis, T., He, GP., Cimbara, DM., Scott, A., Krausslich, HG., Kaplan, J., Morham, SG., Sundquist, WI. The protein network of HIV budding. *Cell*. 2003 114:701-13.
22. Chisaka, H., Morita, E., Yaegashi, N., Sugamura, K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol*. 2003 13:347-59.
23. Kanazawa, C., Morita, E., Yamada, M., Ishii, N., Miura, S., Asao, H., Yoshimori, T., Sugamura, K. Effects of deficiencies of STAMs and Hrs, mammalian class E Vps proteins, on receptor downregulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 309:848-56.
24. Chisaka, H., Morita, E., Tada, K., Yaegashi, N., Okamura, K., Sugamura, K. Establishment of multifunctional monoclonal antibody to the nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19. *J Infect*. 2003 47:236-42.
25. *Morita, E., Nakashima, A., Asao, H., Sato, H., Sugamura, K. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces cell cycle arrest at G(1) phase. *J Virol*. 2003 77:2915-21.
26. *Morita, E., Sugamura, K. Human parvovirus B19-induced cell cycle arrest and apoptosis. *Springer Semin Immunopathol* 2002 24:187-199.
27. Chisaka, H., Morita, E., Murata, K., Ishii, N., Yaegashi, N., Sugamura, K. A transgenic mouse model for nonimmune hydrops fetalis induced by the NS1 gene of human parvovirus B19. *J Gen Virol*. 2002 83:273-81.
28. *Morita, E., Tada, K., Chisaka, H., Asao, H., Sato, H., Yaegashi, N., Sugamura, K. Human parvovirus B19 induces cell cycle arrest at G(2) phase with accumulation of mitotic cyclins. *J Virol*. 2001 75:7555-63.
29. Kasai, H., Morita, E., Hatakeyama, K., Sugiyama K. Characterization of haemagglutinin -esterase protein (HE) of murine corona virus DVIM by monoclonal antibodies. *Arch Virol*. 1998;143:1941-8.
30. *Morita, E., Ebina, H., Muto, A., Himeno, H., Hatakeyama, K., Sugiyama, K. Primary structures of hemagglutinin-esterase and spike glycoproteins of murine coronavirus DVIM. *Virus Genes* 1998;17:123-8.

(発表論文・和文総説)

1. 森田英嗣 Multivesicular Body の形成と ESCRT 複合体の役割 生体の科学 2012 65:522-525
2. 森田英嗣 エンベロープウイルスの出芽と細胞質分裂 生化学 2010 82:415-419
3. 森田英嗣 エンベロープウイルス粒子形成の分子メカニズム 蛋白質 核酸 酵素 増刊号「メンブレントラフィックの奔流」. 蛋白質 核酸 酵素 2008 53:2245-2250.
4. 八重樫伸生、千坂泰、森田英嗣、多田孝太郎、岡村州博、菅村和夫 パルボウイルス B19 の母子感染 ウイルス 2001 51:51-56

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：HTLV-1 感染モデルを用いた抗 HTLV-1 薬の探索および作用機序の解析

課題番号：H24-新興-若手-018

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：上野孝治

所属研究機関：関西医科大学

所属部局：医学部

職名：助教

年次別研究費(交付決定額)：1年目 ¥ 6,500,000 円

I. 研究の意義

- (1) HTLV-1 感染者の 5-10%が成人 T 細胞白血病 (ATL) を、0.5-1%が HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症するが、根治的治療法は存在せず、新規治療法ならびに発症予防法の開発が急務である。
- (2) ATL、HAM を含めて HTLV-1 関連疾患のリスクファクターが高プロウイルス量であることから、プロウイルス量を抑制することは治療法あるいは発症予防法の開発に繋がると期待される。
- (3) 抗 HTLV-1 薬の作用機序は感染細胞に対する直接的作用 (増殖抑制や感染力抑制) だけでなく、免疫賦活化等も予想され、感染細胞株を用いた *in vitro* 解析では適切な有効性評価が困難である。
- (4) 感染者個体を再現したヒト免疫存在下で HTLV-1 感染が効率的に行われる動物モデルが必要であり、これを用いて抗 HTLV-1 薬の有効性を評価する必要がある。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染モデルにおいて個体内プロウイルス量を指標とした抗 HTLV-1 薬の探索を行う。
- (2) 候補化合物は作用機序から抗 HTLV-1 活性が期待されるものを選択する。
- (3) 有効性が確認された化合物に関しては作用機序を詳細に解析する。
- (4) 感染者個体内をほぼ再現した系におけるスクリーニングであることから、新規治療法および発症予防法の開発に繋がる確率が高い。
- (5) 候補化合物が既存薬あるいは市販のサプリメントであるため、短期間で臨床の場に導入可能であり肝毒性等の副作用の問題も少ないと考えられる。
- (6) 本計画で抗 HTLV-1 薬のスクリーニング系が確立され、今後は効率的な薬の探索が可能になる。

Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者 上野孝治

感染モデルの改良

- (1) 感染細胞株 MT-2 には多コピーの欠損 HTLV-1 が含まれており、感染細胞の増殖や発症機序が通常の感染者と異なることが予想されたため、欠損ウイルスを含まない HTLV-1 感染 Jurkat 細胞を樹立し、この細胞を用いてマウスに HTLV-1 感染させることに成功した。
- (2) ヒトにおいては母乳を介した感染がメインであるため、従来の腹腔内投与ではなく感染細胞の経口投与によりマウス個体に感染させ、非発症感染キャリアと同様の状態を再現することに成功した。

抗 HTLV-1 薬の探索

- (1) 逆転写酵素阻害剤 AZT とインターフェロン α の同時投与により血中プロウイルス量の増加が抑制された。
- (2) 抗 Tax 活性を有する Hsp90 阻害剤ゲルダナマイシン類似体である 17-DMAG の投与により血中プロウイルス量の増加を抑制し、期間生存率を有意に亢進させた。
- (3) ジメチルビグアナイド投与によりマウスが衰弱死したが、これは過剰量を投与したことによる副作用であると考えられる。
- (4) *in vitro* の感染実験を行ったところ、候補化合物として予定していたラクトフェリンおよびカリオフィレンは予想外に細胞間感染を著しく促進した。

Ⅳ. 平成 25～26 年度の課題

- (1) 有効性が確認された AZT/IFN α および 17-DMAG の投与開始時期を検討し、発症予防と発症後の治療のいずれに有効であるか検証するとともに、作用機序を *in vivo*, *in vitro* の両面から解析する。
- (2) ジメチルビグアナイドは投与量の最適化を行い、有効性を評価する。
- (3) Tax 発現細胞に対する増殖抑制効果が報告され、既に急性前骨髄球性白血病の治療薬として用いられている亜ヒ酸について有効性の評価を行う。
- (4) より自然な感染経路である感染細胞の経口投与によりマウスに感染させ、感染経路の違いによる薬の有効性の相違を調べる。

Ⅴ. 行政施策への貢献の可能性

- (1) ATL 発症者には骨髄移植等が、HAM 患者には生物製剤である IFN α の投与が治療法として用いられ、いずれもコストが極めて高い。本研究により新規治療法の開発のみならず発症予防が可能になれば患者・感染者の QOL の向上に加え、このようなコストの削減に貢献する。さらに候補化合物はほとんどが既存薬や市販のサプリメントであり、導入の期間・コスト・副作用の観点からもメリットが大きいと期待される。
- (2) 個体内プロウイルス量を指標とした抗 HTLV-1 薬の探索を行うため、ATL や HAM だけでなく、他の HTLV-1 関連疾患に関しても総合的に発症者数を減少させることに繋がると考えられる。

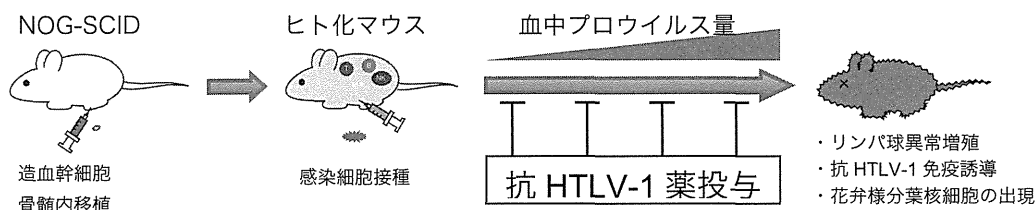
Ⅵ. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

該当なし

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

研究目標

感染モデル個体内のプロウイルス量を指標に抗 HTLV-1 薬の探索を行う

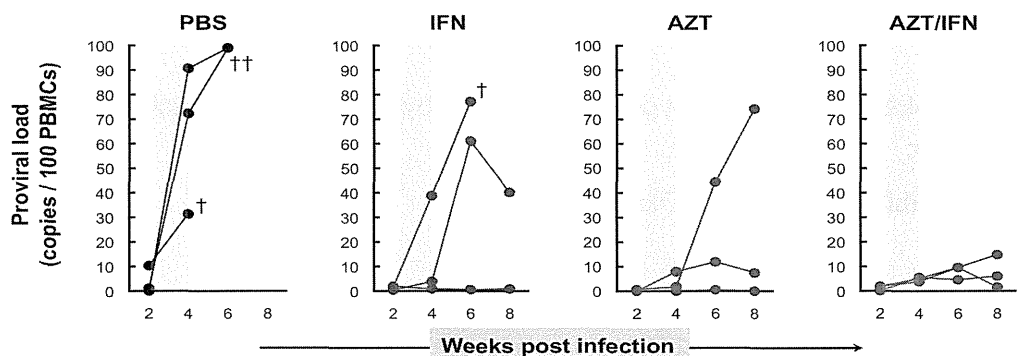


結果 1. 感染モデルの改良

- (1) 感染源を欠損型 HTLV-1 を多く含む MT-2 細胞から、新規に樹立した HTLV-1 感染 Jurkat 細胞に変更し、ヒト化マウスに感染させることに成功した。
- (2) ヒトにおける経母乳 HTLV-1 感染と同様に感染細胞を経口投与することで、持続的に感染させることに成功した。

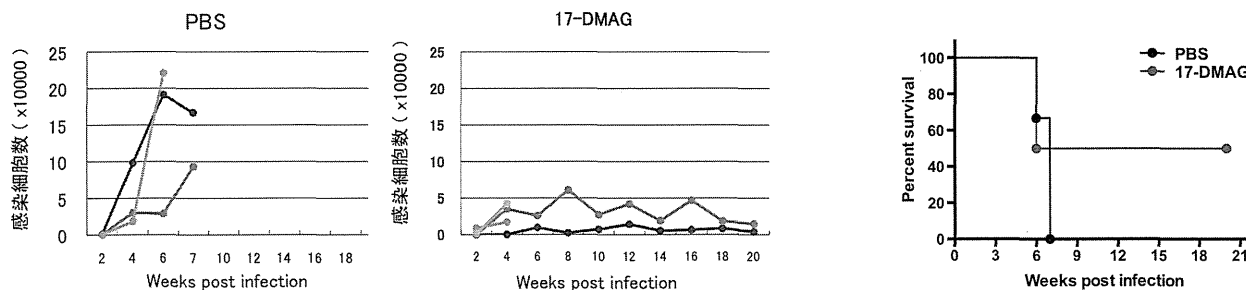
結果 2. 抗 HTLV-1 薬の探索

- (1) AZT/IFN α 投与により感染細胞数・血中プロウイルス量ともに抑制することができた。



† : mice were sacrificed

- (2) 17-DMAG 投与により感染細胞数の増加を抑制し、期間生存率を亢進させた。



平成 25 年度以降の検討課題

- (1) 有効性が確認された AZT/IFN α の作用機序解析
- (2) ジメチルビグアニド・エピガロカテキン・亜ヒ酸の有効性評価

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科
2. 京都大学ウイルス研究所

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1. 岡本 尚 教授 (名古屋市立大学大学院医学研究科)
2. 酒井博幸 准教授 (京都大学ウイルス研究所)

・主な研究課題

1. 新規 HDAC 阻害剤を用いた HIV-1 潜伏感染破綻メカニズムの解析
2. 新規 NF- κ B 相互作用因子の同定ならびに生物学的意義の解析
3. ヒトパピローマウイルス E7 による上皮過形成誘導メカニズムの解析

・これまでの研究実績

1. Novel histone deacetylase inhibitor NCH-51 activates latent HIV-1 gene expression.
Victoriano AF, Imai K, Togami H, Ueno T, Asamitsu K, Suzuki T, Miyata N, Ochiai K, Okamoto T.
FEBS Lett. 2011
2. AKIP1 enhances NF-kappaB-dependent gene expression by promoting the nuclear retention and phosphorylation of p65.
Gao N, Asamitsu K, Hibi Y, Ueno T and Okamoto T.
J Biol Chem. 2008
3. Molecular mechanisms of hyperplasia induced by human papillomavirus E7.
Ueno T, Sasaki K, Yoshida S and Sakai H.
Oncogene 2006
4. Requirement of E7 oncoprotein for viability of HeLa cells.
Nishimura A, Nakahara T, Ueno T, Sasaki K, Yoshida S, kyo S, Howley PM and Sakai H.
Micorobes infect. 2006
5. Downregulation of CD4 is required for maintenance of viral infectivity of HIV-1.
Tanaka M, Ueno T, Nakahara T, Sasaki K and Sakai H.
Virology 2003
6. Modulation of the cell division cycle by human papillomavirus type 18 E4.
Nakahara T, Nishimura A, Tanaka M, Ueno T, Ishimoto A and Sakai H.
J Virol. 2002
7. アクセサリー遺伝子の機能
上野孝治、酒井博幸
日本臨床 2002

8. Analysis of dominant-negative effects of mutant Env proteins of human immunodeficiency virus type 1.
Iwatani Y, Kawano K, Ueno T, Tanaka M, Ishimoto A, Ito M, Sakai H.
Virology 2001
9. Modification of virus infectivity by cytoplasmic tail of HIV-1 TM protein.
Iwatani Y, Ueno T, Nishimura A, Zhang X, Hattori T, Ishimoto A, Ito M, Sakai H.
Virus Res. 2001

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 の革新的感染予防モデルの開発とその有効性の検討

課題番号 : H24-新興-若手-019
 予定期間 : H24年度からH26年度まで
 研究代表者 : 水上 拓 郎
 所属研究機関 : 国立感染症研究所
 所属部局 : 血液・安全性研究部
 職名 : 室 長
 年次別研究費(交付決定額) : 1年目 5,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) HTLV-1 感染によって引き起こされる成人T細胞白血病(ATL)は極めて予後の悪い悪性腫瘍で、有効な治療法はほとんどない。
- (2) HTLV-1 は母乳感染するが、授乳をやめても 3-5%の乳児が感染をすることから、ワクチンや抗 HTLV-1 免疫グロブリンなどの積極的な感染予防の治療薬の開発が求められている。
- (3) また、感染者(キャリア患者)の ATL 発症にはウイルス量の増加が関係していることが明らかとなっているが、ウイルス増殖を阻害する治療薬は現在までに開発されていない。
- (4) HTLV-1 感染が全国的に広がりを見せている中、本邦では全国規模での妊婦検診が開始されたが、医療行為中による針刺し事故などによる感染事故の緊急対処法はない。
- (5) HTLV-1 感染を阻止する抗 HTLV-1 免疫グロブリンが開発されれば、母子感染予防やキャリア患者でのウイルス増殖を抑え、ATL 発症を抑える治療薬としても積極的に利用可能である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) [試験法開発1] HTLV-1 の感染を in vitro で再現できるスクリーニング系を種々の HTLV-1 感染細胞株およびヒト PBMC を用いて開発し、標準化する。
- (2) [1次スクリーニング] 日本赤十字社にある HTLV-1 抗体陽性血漿を感染価、抗体価および中和活性部位より分類し、候補血漿を選別し、それぞれについて上記で標準化した in vitro スクリーニング法で感染阻害能力を有するか検討する。
- (3) [2次スクリーニング] 上記で作成した抗 HTLV-1 免疫グロブリンによって HTLV-1 感染が阻止できるか、ヒト PBMC を用いた実験でさらにスクリーニングを行い、有効な血漿を決定する。
- (4) [グロブリン製剤の製造] 上記で有効であった陽性血漿より実験室レベルで抗 HTLV-1 免疫グロブリン製剤を製造する
- (5) [試験法開発2] 臍帯血由来 CD34 細胞を NOG マウスに移植することで血液をヒト化し、HTLV-1 感染細胞株を移植し、in vivo HTLV-1 感染モデルを作成する。
- (6) [3次スクリーニング] 上記のマウスモデルにおいて、2次スクリーニングで有効性を検討したグロブリンをヒト化マウスに投与し、感染防御能を有するグロブリンを決定する

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

研究代表者（水上拓郎）

- (1) 〔試験法開発 1〕 HTLV-1 の感染を in vitro で再現できるスクリーニング系を種々の HTLV-1 感染細胞株およびヒト PBMC を用いて開発し、標準化することに成功した。我々は各種 HTLV-1 感染細胞を Mytomycin 処理した後、非感染細胞である Jurkat 細胞と共培養し、高効率に HTLV-1 が感染するモデルを構築した。特に、SLB-1 の感染効率は再現性が高く、試験法として安定しているので、1 次スクリーニングとして本試験法を用いることとした。また、PBMC を非感染細胞とした場合も同様の結果を得ることができたので、in vitro 感染系が確率した。

研究分担者との共同研究（水上拓郎・佐竹正博・田所憲司）

- (2) 〔1 次スクリーニング〕 日本赤十字社にある HTLV-1 抗体陽性血漿をウイルス感染価、抗体価によって分類した。さらに western blotting を行い、中和活性部位を同定した。これらの 3 つのパラメータを用い、候補血漿を分類した。その分類に基づき、30 種類の陽性血漿を候補検体として用いることとした。

研究分担者との共同研究（水上拓郎・大隈和・浜口功・山口一成）

- (3) 〔3 次スクリーニング〕 超免疫不全マウスである NOG マウスに新鮮ヒト臍帯血より CD34 細胞を分離し、新生児肝臓内移植、経静脈移植、経骨髄移植を行い、高効率に T 細胞系列が構築される移植系を構築した。現在、各種方法でヒト化したマウスに放射線照射 HTLV-1 感染細胞を移植し、感染効率を検討中である。

IV. 平成 25～26 年度の課題

- (1) 〔平成 25 年度〕 現在、30 種類の候補血漿について一次 in vitro スクリーニングを行っているので、有効だった血漿については、ヒト PBMC を用いた 2 次スクリーニングを行い、候補血漿を絞り込み、実際に日本赤十字社において抗 HTLV-1 免疫グロブリンを精製し、製造する。
- (2) 〔平成 25 年度〕 製造されたグロブリンの性状解析・品質管理試験を行う。また、精製された免疫グロブリンについて感染性がないかを、ウイルス PCR 検査および一次スクリーニングによる検査で確認する（安全性確認）。
- (3) 〔平成 25 年度〕 現在、NOG および NOJ マウスへのヒト造血の再構築条件および HTLV-1 の感染条件の検討を行っているので、至適条件を決定する。その後、製造した抗 HTLV-1 免疫グロブリンを投与し、感染が阻止できるかの実験を開始する。
- (4) 〔平成 26 年度〕 in vivo で有効性が確認された免疫グロブリンについて、種々の感染様式による有効性の違いを検討する。即ち、感染細胞を MT2 ではなく、(1)実際のキャリア血液にした場合、(2)ATL 細胞にした場合、(3)母子感染モデルとして、新生児マウスに MT2 などの感染細胞を経口投与した際に感染が阻止可能か？検討する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 抗 HTLV-1 免疫グロブリンの有効性が明らかとなれば、感染予防法の一つとして利用可能。
- (2) 母子感染の予防、ATL の進展の阻止、医療事故による感染症防止法としての利用可能。

VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。
 ※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

【代表：水上拓郎】

1. Luc S, Luis TC, Boukarabila H, Macaulay IC, Buza-Vidas N, Bouriez-Jones T, Lutteropp M, Woll PS, Loughran SJ, Mead AJ, Hultquist A, Brown J, Mizukami T, Matsuoka S, Ferry H, Anderson K, Duarte S, Atkinson D, Soneji S, Domanski A, Farley A, Sanjuan-Pla A, Carella C, Patient R, de Bruijn M, Enver T, Nerlov C, Blackburn C, Godin I, Jacobsen SE. The earliest thymic T cell progenitors sustain B cell and myeloid lineage potential. *Nat Immunol.* 2012; 13: 412-419.

【分担：浜口功】

1. Kusunoki H, Okuma K, Hamaguchi I. Estimation of lactose interference in vaccines and a proposal of methodological adjustment of total protein determination by the lowry method. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):489-94.
2. ○Krayukhina E, Uchiyama S, Nojima K, Okada Y, Hamaguchi I, Fukui K. Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity. *J Biosci Bioeng.* 2013; 115: 104-110.

【分担：佐竹正博・田所憲司】

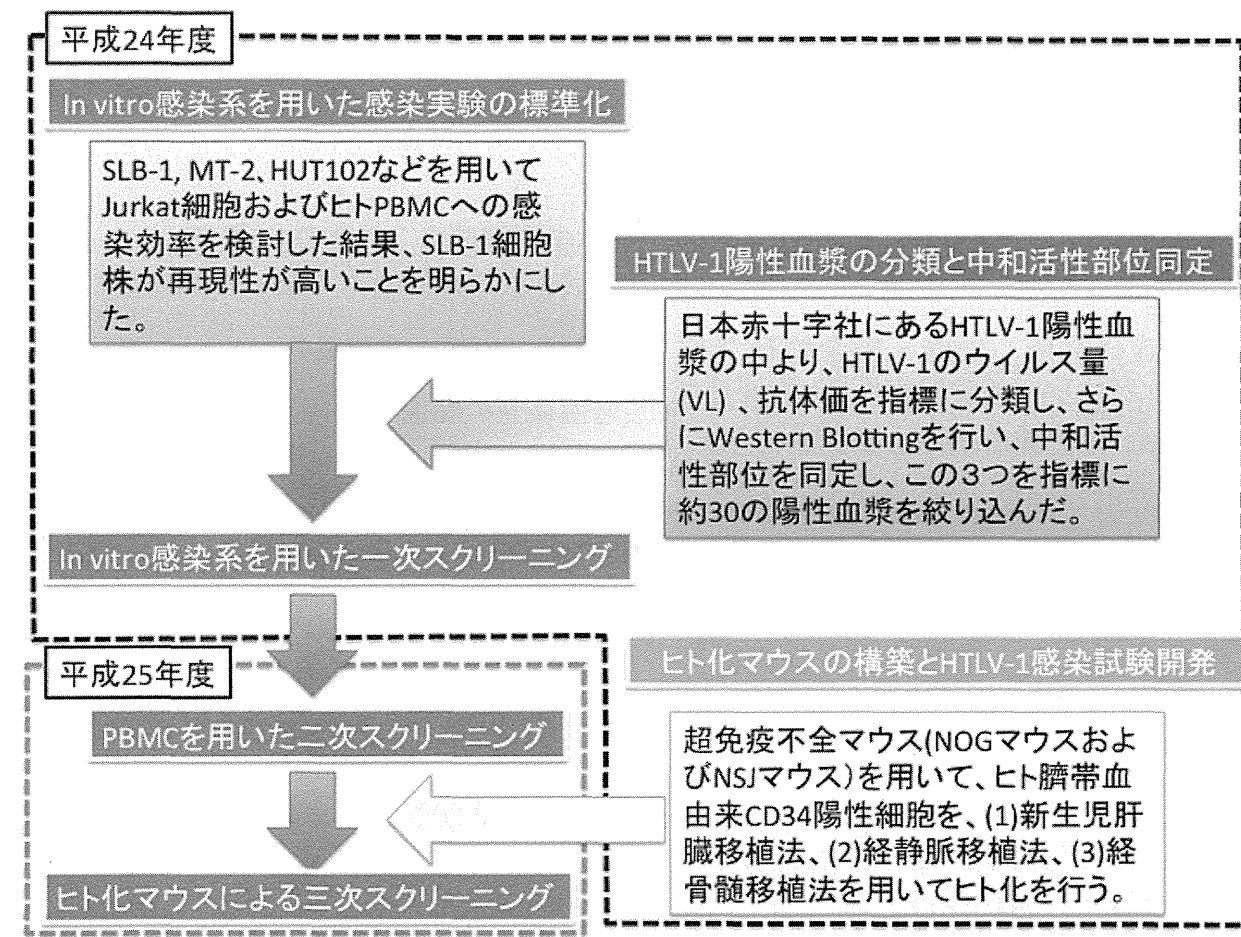
1. Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion.* 2012 *in press*
2. Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65: 334-336.
3. Takanashi M, Odajima T, Aota S, Sudoh M, Yamaga Y, Ono Y, Yoshinaga K, Motoji T, Matsuzaki K, Satake M, Sugimori H, Nakajima K. Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation. *Transfus Apher Sci.* 2012; 47: 319- 325.
4. ○Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol.* 2012; 84: 327-35.

【分担：山口一成】

1. ○Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto T. Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan. *Trop Med Health.* 2012; 40: 55-58.
2. ○Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012; 3: 322.
3. ○Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell.* 2012; 21: 121-135.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1. 2004年3月
東京大学大学院農学生命科学研究科 博士(農学)取得(林良博教授)
性分化におけるエピジェネティック機構の解析
2. 2004年4-12月:
三菱化学生命科学研究所(野瀬俊明主任) 日本学術振興会 特別研究員(PD)
生殖幹細胞と造血幹細胞の共通分子基盤の解明
3. 2004年12月-
国立感染症研究所 血液・安全性研究部 研究員(山口一成部長)
血液製剤の安全性試験試験の開発、献血血液におけるウエストナイルウイルス検出法について、
新規PCR法とDNAマイクロアレイ法を用いた核酸増幅検査の開発等を行う。また、HTLV-1モデル
マウスにおける腫瘍幹細胞の研究を行う。
4. 2009年4月-2011年3月
Oxford大学Weatherall分子医学研究所 造血幹細胞学講座(Sten eirik Jacobsen教授)
にて骨髄異形成症候群の腫瘍幹細胞の研究、T細胞分化のメカニズムの研究、造血幹細胞のニッ
チにおける機能解析を行う。
5. 2011年3月-現在:
国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室室長
HTLV-1感染によるATLの発生機序の解明に関する研究を行う。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 西田隆雄、林良博、九郎丸正道、金井克晃(東京大学大学院農学生命科学研究科)
- ・ 野瀬利明(元三菱化学生命科学研究所)
- ・ 渡辺慎哉(東京医科歯科大学)
- ・ 長谷川英樹(国立感染症研究所 感染病理部)
- ・ 渡辺俊樹(東京大学医科学研究所)
- ・ William Hall 教授(University college of Dublin)
- ・ Sten eirik Jacobsen 教授(University of Oxford, Weatherall Institute of Molecular Medicine)

・主な研究課題

1. HTLV-1 感染によって引き起こされる成人T細胞白血病(ATL)の発症の分子機構の解析
2. ATLにおける抗がん剤耐性の腫瘍幹細胞を標的とした新規治療法の開発
3. 感染症などによる緊急時造血機構の解析
4. 献血血液におけるウイルス安全性に関する研究、新規ウイルス検査法の開発
5. 生物学的製剤および血液製剤における安全性試験法の開発

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施
を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度
から順に記載してください。

1. ○Luc S, Luis TC, Boukarabila H, Macaulay IC, Buza-Vidas N, Bouriez-Jones T, Lutteropp M, Woll PS, Loughran SJ, Mead AJ, Hultquist A, Brown J, Mizukami T, Matsuoka S, Ferry H, Anderson K, Duarte S, Atkinson D, Soneji S, Domanski A, Farley A, Sanjuan-Pla A, Carella C, Patient R, de Bruijn M, Enver T, Nerlov C, Blackburn C, Godin I, Jacobsen SE. The earliest thymic T cell progenitors sustain B cell and myeloid lineage potential. *Nat Immunol.* 2012; 13: 412-419.
2. ○Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 119: 2376-2384
3. ○Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, Buza-Vidas N, Mizukami T, Mead AJ, Astrand-Grundström I, Strömbeck B, Horvat A, Ferry H, Dhanda RS, Hast R, Rydén T, Vyas P, Göhring G, Schlegelberger B, Johansson B, Hellström-Lindberg E, List A, Nilsson L, Jacobsen SE. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med.* 2010; 363(11):1025-3
4. Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi K. A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:361841.
5. Momose H, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Masumi A, Maeyama J, Takizawa K, Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K. Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by Vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccines. *Jpn J Infect Dis.* 2010 Jan;63(1):25-30
6. Masumi A, Ito M, Mochida K, Hamaguchi I, Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Tsuruhara M, Takizawa K, Kato A, Yamaguchi K. Enhanced RIG-I expression is mediated by interferon regulatory factor-2 in peripheral blood B cells from hepatitis C virus-infected patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Jan 22;391(4):1623-8.
7. Masumi A, Hamaguchi I, Kuramitsu M, Mizukami T, Takizawa K, Momose H, Naito S, Yamaguchi K. Interferon regulatory factor-2 induces megakaryopoiesis in mouse bone marrow hematopoietic cells. *FEBS Lett.* 2009; 583: 3493-500.
8. ○Yamazaki J*, Mizukami T*, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2009; 114: 2709-2720. *Equally First.
9. Mizukami T, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Mae 8. Hamaguchi I,

- Imai J, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Kato H, Mizutani T, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K. Application of quantitative gene expression analysis for pertussis vaccine safety control. *Vaccine*. 2008; 26: 4686-4696.
10. Mizukami T, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K. Application of DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation. *Vaccine*. 2008; 26: 2270-2283.
11. Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Masumi A, Naito S, Iwama A, Ogawa T, Noce T, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of transcripts commonly expressed in both hematopoietic and germ-line stem cells. *Stem Cells Dev*. 2008; 17: 67-80.
12. Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mochizuki M, Naito S, Yamaguchi K. Deficient RPS19 protein production induces cell cycle arrest in erythroid progenitor cells. *Br J Haematol*. 2008; 140: 348-359.
13. Mizukami T, Kanai Y, Fujisawa M, Kanai-Azuma M, Kurohmaru M, Hayashi Y. Five azacytidine, a DNA methyltransferase inhibitor, specifically inhibits testicular cord formation and Sertoli cell differentiation in vitro. *Mol Reprod Dev*. 2008; 75: 1002-1010

2 年目研究課題

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：地域における効果的な結核対策の強化に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-001

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：石川信克

所属研究機関：公益財団法人結核予防会結核研究所

所属部局：(申請時空欄)

職名：所長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 34,679,000円 2年目 31,523,000円

I. 研究の意義

結核罹患率が漸減する中、罹患状況は複雑・偏在化しており、特に高齢層大きさなどわが国固有の課題が出てきた。また一律の結核対策から、各地域毎の結核対策への移行が必要とされている。効率的な結核対策のためには、各地域が国の予防指針に沿って予防計画を立て、疫学状況を分析し状況に応じた対策を立案施行し、その後再度疫学状況の分析により対策の有効性を検証する必要がある。しかし、医療や対策ツールにおける新技術の導入により広範最新の知識が必要とされる一方で、経験総量の減少から一部地域では疫学状況分析や結核医療/対策の維持が困難化しており、各地域での分析、評価サイクルへの技術的支援が今後ますます重要となる。本研究はこうした各地域で分析-評価サイクルを維持支援するための多面的なモデル提供ならびに基礎資料・指針等を提供する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究は、国の予防指針に沿って、各地域が夫々の予防計画の策定と実施が行えるよう支援することを目指す。罹患状況の異なる諸地域での対策強化維持のための効果的な枠組みを提示する対策研究として、疫学および病原体サーベイランスに関する研究と、具体的介入手法に関する研究の2つの柱で構成される。
- (2) 前者では、従来の結核サーベイランスの精度に関する研究の他、低蔓延下の結核対策に不可欠とされる病原体サーベイランス体制（薬剤耐性菌蔓延状況、および結核菌の遺伝子型〔genotyping〕の可及的リアルタイムモニター）の研究を多面的に行い、疫学サーベイランスや地理情報システムなどを併用し結核感染動態把握体制の基礎を提示する。
- (3) 後者ではハイリスク者・慢性排菌・施設内感染・患者管理・潜在性結核感染症（LTBI）治療、等具体的介入に関する研究と共に、医療・対策の両面での質の評価をその維持に関する研究を行い、対策・医療の両面に関する総合的研究により各地域の個別的対策立案のための指針を提示する。
- (4) 特に薬剤耐性を含めた全国的な病原体サーベイランス確立と、目前に迫った新規抗結核薬の有効な使用、およびこれら新薬による慢性排菌者（現時点では治療困難）への適用に関する研究は喫緊の必須研究課題であり、本邦ではほぼ本研究班のみが取り組んでいる課題である。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者

石川信克（総括及び医学的および社会的ハイリスク者の結核対策）：①研究班全体の方向づけ・調整を行い、全国の結核対策指導者を招聘したワークショップにより対策指針上の課題と解決の方向を検討した。②医学的・社会的ハイリスクに関する広範な文献考察を基に、糖尿病・刑事施設被収容者・生活困難者の3要因につき詳細な検討を行い、各リスクへの具体的介入手法を検討中である。

・研究分担者

A) 病原体サーベイランス/疫学サーベイランス分野

- (1) 御手洗聡（地域結核対策における病原体サーベイランスの確立）：①モデルケース体制として某県の全結核菌 genotyping 体制確立と施行を行った。体制確立での諸障壁を指摘し、genotyping では疫学的情報と遺伝子型別の齟齬が多く認められ感染動態解析上の有用性が示された。②薬剤感受性試験の外部精度評価実施上の基礎的検討を実施し、特に PZA 感受性試験用市販キットの精度の検討を行い、日常日本で使用されているキットの検査精度が不十分であることを解明し、改善の方策を提案した。
- (2) 阿彦忠之（低蔓延地域下の感染動向に関する研究）：低蔓延地域における genotyping を実地疫学調査と併用し危険因子・感染源・感染経路等を詳細に分析した。低蔓延下で特に有危険因子者への結核の偏在化傾向が明らかになった。また genotyping によってのみ感染経路が発見可能な事例が複数あること、現在進行形の

高齢者間感染による発病が稀ではないこと等の新知見が明らかとなり、低蔓延下での genotyping の高い有用性が確認された。

(3)内村和広（結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究）：
①結核等様々な統計情報を併用分析し、罹患率とその推移、および結核罹患後死亡率と、社会経済因子との強い相関関係を示し、結核対策上、社会経済対策が重要であることを明らかにした。②人口動態と結核統計における結核死亡の分析により、結核死亡者のうち一定割合は定常的に結核登録されていない可能性が示され、サーベイランスの精度に関する調査介入の必要性を明らかにした。

(4)大角晃弘（結核菌遺伝子型情報と GIS[地理情報システム]の積極的疫学調査への活用方法に関する研究）：
①ホームレス結核患者の多い地域で genotyping と疫学情報を併用した GIS 分析により、住所不定者における菌株クラスタ形成群においてより地理的集積傾向が強いことが判明した。②genotyping 情報の迅速な保健所への還元を目的にモデル的に遺伝子情報データベースを構築した。

(5)貞升健志（大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究）：東京圏における genotyping 手法として RFLP 法とより迅速な VNTR 法を比較し、東京圏における最適な VNTR 法を考案し RFLP 法からの転換を行った。

B) 具体的介入方法に関する研究分野

(6)岡田全司（医療現場における結核発病の実態解明と対策）：医療現場における職員結核発病の実態解明のため全国の結核診療施設にアンケート調査を実施し、この結果を基に職員感染対策のために有効な方策を分析中である。

(7)吉山崇（慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究）：アンケート調査により、慢性排菌者中治癒の見通しが立っていない者は 38～70%と推定された。訪問調査では近い将来の新薬を考慮しても治癒が期待できる症例は 14%～43%に留まった。これらの結果は単独の新規抗結核薬の登場のみでは救済し得る慢性排菌患者の数は限定され、新薬に対する耐性化を阻止するためにも国全体としてより包括的な取り組みが必要であることを示す。

(8)伊藤邦彦（医療の質の実態と確保に関する研究）：①一般医における診断の質向上のため肺結核画像データベースを構築中。②結核統計により登録年以降 2 年間で、LTBI 治療終了後の菌陽性結核発症率を 0.2%と推定し発病時期から LTBI 治療後の管理健診に関する提言を行った。③抗結核薬投与量の実態を調査し投与量に大きな差があり現ガイドライン改定の必要性を示唆した。

(9)松本健二（都市部における患者管理手法の向上に関する研究）：①ホームレス結核患者の高度進展例の検討からホームレス健診の早期発見への寄与が示唆された。②ホームレス結核患者の genotyping を施行し比較的高いクラスタ形成率を認め感染が現在進行形で起こっていることを示唆した。③ホームレス歴のある結核患者では治療失敗・中断の点で重点的な患者支援と可及的短期の治療方針の重要性が判明した。

(10)下内昭（対策評価を通じた対策強化手法の確立）：複数保健所への外部専門家支援をモデルケースとして試み、地域実情に即した「結核院内感染対策の手引き」策定や「外国人を雇用する企業向けの結核対策ガイドライン」作成の援助を行い、外部専門家の定期的技術援助スキームが有効に働き得ることを示した。

(11)加藤誠也（結核対策としての LTBI[潜在性結核感染症]治療に関する研究）：①疫学モデル計算によって罹患率の減少のためにリスクグループへの LTBI 治療が有効であることを示した。②LTBI 治療における様々な問題を考察した上で日本結核病学会予防委員会・治療委員会合同で「潜在性結核感染症治療指針」を策定中である。④2011 年に LTBI 登録が倍増した原因を明らかにするため、全国の保健所に対するアンケート調査を実施し分析中である。

IV. 平成 25 年度の課題

平成 25 年は研究総括の年であり、これまでの研究を引き続いて進捗させるとともに、3 カ年の研究の総括として、今後の各地域における分析－対策サイクルの維持強化に有用なガイドライン等の包括的提示など具体的な成果物・論文化を完成し、横断的な研究体制により立体的な成果の構築を目指す。

V. 行政施策への貢献の可能性

各地域における予防計画の立案・実施に直接・間接的に貢献する。各地域の疫学状況分析では、現状の結核サーベイランスのみでは低蔓延状況に有効に対応し切れないことは明白であり、結核菌耐性化状況および結核感染動態双方の可及的リアルタイムモニターからなる結核病原体サーベイランス体制の確立が不可欠である。現在局地的限定的な試みはなされているが、病原体サーベイランスが結核対策において十全な威力を発揮するためには地域全体ないし国全体を包括的にサーベイランスすることが必要である。本研究にうち、結核病原体サーベイランスに関する研究成果は、近い将来に必要とされるであろう全国的な結核病原体サーベイランス体制構築において基本的中心的な役割を果たすと期待される。また対策立案施行の部分における

具体的介入方法に関する研究成果からは、外部専門家による支援スキームのモデルケースなど各地域における個別結核対策立案や国全体の結核のための指針や様々な具体的指針、モデルケースを示し、今後の各自治体の結核行政が、分析-対策サイクルを維持強化するために重要な資料となることが期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) (この項までで3枚)

1. Kawatsu L., Sato N., Ngamvithayapong-Yanai J., Ishikawa N. Leaving the street and reconstructing lives: impact of DOTS in empowering homeless people in Tokyo, Japan, Int J Tuber Lung Disease. (投稿中)
2. 齊藤礼子、他、石川信克. ホームレス“青空 DOTS”の意義 ~治療困難事例への路上における DOTS の経験~. 結核. (投稿中)
3. Kawatsu L., Yanai J., Uchimura K., Ito K., Yoshimatsu S., Ohkado A., Koe N., Ishikawa N.: Identifying populations at risk for tuberculosis, policy and research gaps for care and control in Japan. IJTLD 2012; 16 (12) suppl 1: S196. (43 回国際結核肺健康学会発表, Kuala Lumpur)
4. 石川信克. 低まん延、さらに結核制圧を目指して(日本結核病学会合同シンポジウム「低蔓延国を目指して」)結核. 2011;86:907-910.
5. 加藤誠也、伊藤邦彦、高鳥毛敏雄、大角晃弘、田中慶司、石川信克. 低まん延状況下の結核医療体制. 結核. 2012;87:577-584.
6. 石川信克、長山直弘、他. 結核から見た日本-結核問題、結核対策から日本の社会、保健医療のあり方を考える-(結核病学会シンポジウム). 結核. 2011;87:367-381.
7. Jacob Kumaresan, Amit Prasad, Ala Alwan, Nobukatsu Ishikawa. Promoting Health Equity in Cities Through Evidence-Based Action. Journal of Urban Health. 2010;87:727-732.
8. 阿彦忠之: 低蔓延時代に向けた結核医療体制の課題と展望, 公衆衛生 76, 279-282, 2012.
9. 瀬戸順次、阿彦忠之、和田崇之、長谷篤、山田敬子: 結核低蔓延地域における網羅的な結核菌反復配列多型 (VNTR) 分析の有用性, 結核, (投稿中)
10. K Uchimura, J Yanai, L Kawatsu, A Ohkado, T Yoshiyama, A Shimouchi, K Ito, N Ishikawa. “Characteristics and treatment outcome of the populations at risk for tuberculosis in Japan” Western Pacific Surveillance and Response Journal(投稿中)
11. K Uchimura. Demographic and socio-economic factors associated with tuberculosis in urban area in Japan, 2005-2010. Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting, April 2012, Tokyo, Japan
12. K Uchimura, J Yanai, L Kawatsu, A Ohkado, A Shimouchi, K Ito, N Ishikawa. Higher death rate among socially vulnerable people with Tuberculosis in Japan. IJTLD 2012; 16 (12) suppl 1: S.116. (43 回国際結核肺健康学会発表 2012 年 11 月 Kuala Lumpur)
13. 三宅啓文、向川 純、貞升健志、藤田 明. 結核疑い患者におけるクオンティフェロン RTB ゴールドと ELISPOT 法の比較検討、第 87 回日本結核病学会総会、平成 24 年 5 月 (広島)
14. 向川 純、山本宣和、三宅啓文、福田 貢、貞升健志、甲斐明美. 東京都における薬剤耐性結核菌の出現状況と遺伝子型別、東京都微生物検査情報. 2012 第 33 巻, 4 号
15. 向川 純、山本宣和、三宅啓文、福田 貢、貞升健志、甲斐明美. 薬剤耐性結核菌の遺伝子型と薬剤感受性検査成績 (平成 22 年度)、東京都健康安全研究センター年報. **62**, 79-84, 2011
16. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、鈴木克洋、露口一成. 医療現場における結核発病の実態解析調査. (平成 24 年結核病学会総会発表)
17. 喜多洋子、西松志保、金丸典子、橋元里実、仲谷均、高見泰子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司. 国立病院機構及び全国結核診療施設における結核発病の実態解析調査. (第 66 回国立病院総合医学会)
18. 橋元里実、喜多洋子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司. 国立病院機構による全国結核診療施設及び結核診療をしていない診療施設における結核発病の実態解析調査 (平成 25 年度結核病学会総会発表予定).
19. 松本健二、三宅由起、小向 潤、他. 接触者健診における発病例の検討. 結核. 2012;87:35-40
20. 松本健二、有馬和代、小向 潤、他. 大阪市における結核患者と喫煙. 結核. 2012;87; 541-547
21. 松本健二、小向 潤、吉田英樹、他. 大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者の DOTS 実施状況と治療成績. 結核. 2012;87;737-741
22. 下内昭 (作成協力)、滋賀県庁. 「滋賀県感染症 (結核) マニュアル・外国人対策編」. 2012 年.12 月
23. 下内昭 (作成協力)、堺市保健所. 堺市結核院内感染対策の手引き. 2012.8 月