

- of *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* strains isolated in Japan. *Microbiol Immunol* 52: 270-276 (2008)
15. Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Akio Yamada. Effect of cellular cholesterol depletion on rabies virus infection. *Virus Res.* 139, 85-90, 2009
 16. Nobuo Koizumi, Maki Muto, Akio Yamada, and Haruo Watanabe Prevalence of *Leptospira* spp. in the kidneys of wild boars and deer in Japan *J. Vet. Med. Sci.*, 2009 Jun;71(6):797-9
 17. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Naoko Sugiura, Akira Noguchi, Jun Ryan C. Orbina, Catalino Demetria, Mary Elizabeth Miranda, and Akio Yamada. Rapid detection of rabies virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Jpn. J. Infect. Dis.* 62, 187-191, 2009.
 18. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Glenn A Marsh, Jennifer A McEachern, Akiko Okutani, Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Shuetsu Fukushi, Christopher C Broder, Akio Yamada, Satoshi Inoue, Lin-Fa Wang. A neutralization test for specific detection of Nipah virus antibodies using pseudotyped vesicular stomatitis virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol. Methods* Sep;160(1-2):7-13. Epub 2009 May 9
 19. Sawabe K, Tanabayashi K, Hotta A, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Yamada A, Kurahashi H, Shudo C, Kobayashi M. Survival of avian H5N1 influenza A viruses in *Calliphora nigribarbis* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol.* 2009 Jul;46(4):852-5.
 20. Akiko Okutani, Tsuyoshi Sekizuka, Bazartseren Boldbaatar1, Akio Yamada, Makoto Kuroda, Satoshi Inoue. Phylogenetic typing of Japanese *Bacillus anthracis* strains by multiple locus variable-number tandem repeats analysis and comprehensive single nucleotide polymorphism. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72:93-97, 2010
 21. KYEONG SOON KIM, YOSHIO TSUDA, AND AKIO YAMADA Bloodmeal Identification and Detection of Avian Malaria Parasite from Mosquitoes (Diptera: Culicidae) Inhabiting Coastal Areas of Tokyo Bay, Japan. *J. Med. Entomol.*, 46, 1230-1234, 2009
 22. Michio SUZUKI, Masanobu KIMURA, Koichi IMAOKA, Akio YAMADA Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytophaga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Veterinary Microbiology*, 144, 172-176, 2010
 23. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Nasan Tuya, Purevtseren Dulam, Damdinjav Batchuluun, Naoko Sugiura, Akiko Okutani, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akira Kotaki and Akio Yamada Molecular epidemiology of rabies virus in Mongolia, 2005-2008. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 63: 358-363, 2010
 24. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Kozue Hotta, Akio Yamada, Satoshi Inoue Inhibition of rabies virus propagation in mouse neuroblastoma cells by an intrabody against the viral phosphoprotein. *Antiviral Research* (in press, 2011)
 25. Anh K. T. Nguye, Dong V. Nguyen, Giang C. Ngo, Thu T. Nguyen, Satoshi Inoue, Akio Yamada, Xuyen D. Kim, Dung V. Nguyen, Thao X. Phan, Bao Q. Pham, Hien T. Nguyen, and Hanh T. H. Nguyen MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF RABIES VIRUS IN VIETNAM (2006 - 2009) *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 391-396, 2011
 26. Akitoyo Hotta, Kiyoshi Tanabayashi, Yoshie Yamamoto, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Toshio Mizoguchi, Akio Yamada Seroprevalence of tularemia in wild bears and hares in Japan. *Zoonoses and Public Health*, 59, 89-95, 2012
 27. Toshiyuki Masuzawa , Yoshiyuki Uchishima , Takashi Fukui, Yoshihiro Okamoto , Maki Muto, Nobuo Koizumi, and Akio Yamada Detection of *Anaplasma phagocytophilum* from wild boars and deer in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 333-336
 28. Akiko Okutani, Hurelsukh Tungalag, Bazartseren Boldbaatar, Akio Yamada, Damdindorj Tserennorov, Ishtsog Otgonchimeg, Adiya Erdenebat, Dashdavaa Otgonbaatar, and Satoshi Inoue Molecular Epidemiological Study of *Bacillus anthracis* Isolated in Mongolia by Multiple-Locus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis for 8 Loci (MLVA-8) *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 345-348
 29. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Glenn A. Marsh, Jennifer A. Barr, Akiko Okutani, Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Shuetsu Fukushi, Christopher C. Broder, Akio Yamada, Satoshi Inoue, Lin-Fa Wang. Second generation of pseudotype-based serum neutralization assay for Nipah virus antibodies: Sensitive and high-throughput analysis utilizing secreted alkaline phosphatase *J*

Virology Methods. 2012 Jan;179(1):226-32. Epub 2011 Nov 18

30. Sugiura N, Uda A, Inoue S, Kojima D, Hamamoto N, Kaku Y, Okutani A, Noguchi A, Park CH, Yamada A. Gene expression analysis of host innate immune responses in the central nervous system following lethal CVS-11 infection in mice. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(6):463-72
31. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Kiyoshi Tanabayashi, Yoshie Yamamoto, Akitoyo Hotta, Michio Suzuki, Naoko Sugiura, Akio Yamada. Selection of single chain variable fragments (scFvs) against pandemic influenza virus; Specificity alteration of scFvs associated with the conversion from phage-bound to soluble form. *BMC Research Notes.* 2012, 5:483
32. Kaku, Y., Noguchi, A., Marsh, A. G., Barr, A. J., Okutani, A., Hotta, K., Bazartseren, B., Broder, C. C., Yamada, A., Inoue, S., and Wang, L.-F. (2012) Antigen capture ELISA system for henipaviruses using polyclonal antibodies obtained by DNA immunization. *Arch. Virol.* 157:1605-1609.
33. Neekun Sharma, Akitoyo Hotta, Yoshie Yamamoto, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa, Akio Yamada, and Kiyoshi Tanabayashi. Detection of Francisella tularensis-specific antibodies in patients with tularemia using a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical and Vaccine Immunology* (in press)

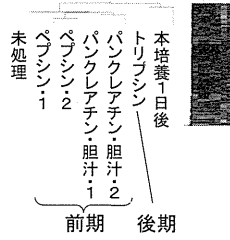
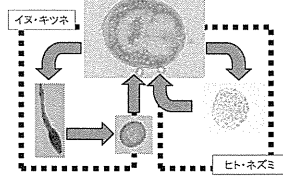
・平成25年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応募状況
なし

エキノコックスに関する研究

エキノコックスの幼虫(原頭節)は、侵入した動物の種によって、まったく異なる成長の方向に向かう。

感染能や病原性の原因は幼虫の分化能にある。

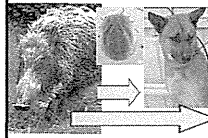
分化に関わる遺伝子群を突き止めることで新たな治療・予防対策が可能に。



分化前期: 膜融合や上皮成長因子など寄生虫の形態変化・形成に関わる遺伝子群の発現が上昇。

分化後期: 栄養吸収に関わる遺伝子群の発現が上昇。

猟犬を指標とした野外人獣共通感染症のリスク評価



対象の人獣共通感染症: ジフテリア, ポレリア, レプトスピラ, リケッチア症, トキソプラズマ症, 日本紅斑熱, ツツガムシ, 野兔病, プルセラ病, 破傷風

猟犬は山野における野生動物や節足動物との接触が多いので歩哨動物として有用か?

材料および方法

猟犬617例(2009-2012)より採血

血液 → 抗体価: トキソプラズマ, プルセラ, レプトスピラ, ポレリア etc.
抗体価: ジフテリア, 破傷風
抗原検査: フォリア



国ハザードマップの作成

主要野外人獣病原体の陽性率

2012年	トキソプラズマ抗体	レプトスピラ抗体	フォリア抗体	ジフテリア抗体	ポレリア抗体
狩鳥(26)	11.6	12.0	34.6	0	40.0
岩手(17)	17.6	6.3	11.8	0	63.8
秋田(11)	9.0	0	17.6	0	45.5
宮城(30)	20.0	16.7	40.0	0	36.7
山形(20)	30.0	20.0	15.0	5.0	50.0
福島(19)	15.6	21.1	26.3	0	63.2
関東北(123)	22.7	12.7	24.2	0.8	50.7
島根(1)(196)	35.8	10.8	41.8	6.8	12.6
2009年(159例): 宮城, 熊本, 広島, 高知, 香川					
2010年(142例): 徳島, 岐阜, 静岡, 岡山, 三重					
2011年(197例): 佐賀, 群馬, 種子島, 鹿児島, 奄美, 沖縄, 石					
2012年(123例): 福島, 宮城, 山形, 秋田, 岩手, 青森					
西日本各地	ND	7.8	ND	8.4	19.4
09(135)					(9.8%~19%)

わが国では発生がないか極めて稀な動物由来感染症である 狂犬病や炭疽等の研究

狂犬病

single chain variable fragment (scFv)と Direct, rapid immunohistochemical test (DRIT)法による狂犬病ウイルス抗原検出法の開発

研究の目的
大腸菌による大量生産が可能なscFvを検出用抗体に用いることにより、簡便かつ低コストで実施できる狂犬病ウイルス抗原検出法 (DRIT) を開発する。

材料と方法
狂犬病ウイルス(RABV)P蛋白質に特異的に反応するscFvをファージディスプレイライブラリーより選択した。scFvを、以下のいずれかの方法によりピオチン標識し、DRITの検出抗体に利用した。1) 精製scFvをピオチン標識キットに標識する。2) scFv遺伝子を、ピオチン化蛋白質発現ベクターにクローニングし、大腸菌内でnaturally biotinylated (NB)-scFvとして発現させる。

結果
1) ピオチン標識した精製scFvにより、RABV感染マウス脳よりウイルス抗原を検出できた。
2) NB-scFvがRABV-Pと特異的に結合することを、ウエスタンブロットで確認した。NB-scFvの発現量が低く、DRITではウイルス抗原を検出できなかった。

まとめ
scFvをDRITに利用できることが確認できた。今後は、NB-scFvの効率的な発現系を構築し、より高感度なDRITの確立を目指す。

炭疽

国内土壌中の *Bacillus cereus* group 菌種群の網羅的検索および分類同定と炭疽菌との鑑別法の確立

研究の目的
土壌中で芽胞を形成する細菌の中でセレウス菌と共通の病原性遺伝子を保有しうるセレウス菌を含む *Bacillus cereus* group の分布に着目して調査を行った。

材料と方法
18都道府県において土壌を採取し、セレウス菌選択性地による菌分離を行った。分離された菌は菌株特異的gyrB遺伝子プライマーで菌種を同定した。分離した菌からDNAを抽出して7種の遺伝子の塩基配列を解読してMultilocus Sequence Typing (MLST) を行った。

結果
わが国の土壌から分離される *Bacillus cereus* group の MLST系統解析の結果、3つのクラスターに分類された。一部の土壌由来のセレウス菌は、食中毒や敗血症由来のセレウス菌と非常に近縁なクラスターを形成するものがあつた。

まとめ
環境由来のセレウス菌がヒトに食中毒や敗血症を起こす可能性、リスクを明らかにすることで、公衆衛生対策に寄与することができる。

狂犬病に関する臨床的研究

- 狂犬病治療に関する資料の収集
 - 「狂犬病の治療」の改訂 (2012年版)
 - ・ MRPの改訂、報告された救命例の追加
- 狂犬病ワクチンの効果的な接種法
 - 曝露後免疫4回接種法の検討
 - ・ 抗体陽転率が不十分であり現状は実施困難
- 狂犬病資料集の作成・配布
 - 「狂犬病の治療」及び「ヒト狂犬病症集」をまとめ「狂犬病資料集」として関連機関へ配布

第153回日本獣医学会学術集会上で「ワンヘルスー理念から実践へ」と題するシンポジウムを開催、意見交換

FAO Dr. Subhash
WHO Dr. Matsui
OIE Dr. Ishibashi

今年度
Confronting Emerging Zoonoses: The One Health Paradigm をSpringer Japanから刊行予定

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 : 重症呼吸器ウイルス感染症のサーベイランス・病態解明及び制御に関する研究
課題番号 : H22-新興-一般-011
予定期間 : H22年度からH24年度まで
研究代表者 : 木村 博一
所属研究機関 : 国立感染症研究所
所属部局 : 感染症情報センター第六室
職名 : 室長
年次別研究費(交付決定額) :
1年目 34,650,000 円 2年目 30,492,000 円 3年目 26,497,000 円 計 91,639,000 円

I. 研究の意義

- (1)我が国の重症呼吸器ウイルス感染症の疫学及び実態が明らかになる。
- (2)呼吸器ウイルス検査診断法の標準化および普及が可能になる。
- (3)呼吸器ウイルス感染症の重症化のメカニズム(サイトカインストーム等)が明らかになる。
- (4)主要呼吸器ウイルス(ワクチン未開発)のワクチン開発が可能になる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)成人および小児の重症呼吸器ウイルス感染症の実態および病態が本研究により明らかになる。
- (2)呼吸器ウイルス検査法の標準化および次世代シーケンサーの活用により、呼吸器ウイルス感染症の起因ウイルスの網羅的な解析が可能になる。
- (3)サイトカインストーム及びウイルス増殖の機構解明により、呼吸器ウイルス感染症の重症化のメカニズムが明らかになる。
- (4)主要呼吸器ウイルス(ヒトパラインフルエンザウイルスおよびRSウイルス:ワクチン未開発)のワクチン開発が期待できる。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者(木村博一)

- (1)ヒトライノウイルス(HRV)及びRSウイルス(RSV)感染細胞のサイトカインプロファイルを明らかにした。その結果、HRVとRSV感染細胞においては、炎症性サイトカイン(IL-1 β など)やTh2サイトカイン(GM-CSFなど)の産生量が異なることが示唆された。
- (2)ヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV)及びRSVの主要ゲノムの分子進化に関する詳細な検討を行った。その結果、各々の主要ゲノムの進化速度や各遺伝子型のウイルスの分岐年代は異なることが示唆された。
- (3)サフォードカルジオウイルスの分子疫学・血清疫学を明らかにした。

・研究分担者(小澤邦壽)

- (1)感染症発生動向調査を基とし、全国地方衛生研究所における重症呼吸器ウイルス感染症(気管支炎・肺炎等)の患者報告及び検査診断に関する実態調査を行った。その結果、本疾患は、2007年度および2008年度ともに全国で2,000例以上報告され、起因ウイルスとしてインフルエンザウイルスやRSウイルスが多く検出されていた。臨床症状では気管支炎や肺炎と診断された症例が多かった。
- (2)基礎疾患(COPDなど)を有する成人の急性重症呼吸器疾患患者から、網羅的に原因となるウイルスを検索した結果、RSウイルスやライノウイルスが重症化に関与していることが明らかとなった。

・研究分担者(調 恒明)

- (1)エンテロウイルス 68 型(EV68) 感染が小児気管支喘息発作増悪に関与している可能性があることを明らかにした。
- (2)2010 及び 2011 年に検出されたパラインフルエンザウイルス 4 型では、サブグループ A および B が検出された。また、4 型は、これまで上気道炎など軽度の呼吸器症状を起こすと考えられてきたが、気管支肺炎等の症状を起こしている患者からも検出され、重症呼吸器症の原因となる事が示唆された。
- (3)2011 年及び 2012 年に検出された RS ウイルスの G 遺伝子型別を行ったところ、RSV-A は GA2、RSV-B は BA に分類された。その中で GA2 に分類された 1 株は、G 遺伝子の C 末端側に 72 塩基の重複を有し、千葉県(2012 年) やカナダで検出された株に近縁であった。

・研究分担者(竹田 誠)

- (1)わが国で流行しているヒトパラインフルエンザウイルス 1 型の代表的な 2 株のゲノム全域の塩基配列を明らかにした。
- (2)ヒトパラインフルエンザウイルス 1~4 型が膜型プロテアーゼ TMPRSS2 によって活性化されることを明らかにした。
- (3)パラインフルエンザウイルスの膜融合タンパク開裂部の P3 位のアミノ酸残基(グルタミン)が、呼吸器ウイルスの TMPRSS2 利用に重要であることを明らかにした。

・研究分担者(野田雅博)

- (1)わが国で流行している RS ウイルスは subgroup A は GA2 型、subgroup B は BA 型が主流であり、地域内ではいずれも遺伝学的に近縁の株が流行していた。
- (2)わが国で流行しているヒトメタニューモウイルスは subgroup A2、B1 および B2 に分類される株である。福井県域での検出株の F 遺伝子の一部について positive selection site を検討した結果、いずれの株も positive selection site は確認されなかった。
- (3)ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型では、明瞭な流行の季節性はなかった。
- (4)ヒトライノウイルスにおいては、わが国の流行株の主流は species A および C であり、species B は稀であった。流行はいずれの地域でも通年でみられ、流行株は遺伝学上、多様な遺伝子型に分

類された。

- (5)ヒトボカウイルスにおいては、わが国では遺伝学的に大きく 3 つのグループに分類される株が流行していた。
- (6)ヒトコロナウイルスは、NL-63、OC-43、229E、HKU1 あるいは OC-43 にそれぞれ分類される株が検出された。
- (7)サフォードカルジオウイルス 3 型において、血清疫学を調査したところ、5 歳以上の群ではすべて中和抗体を保有しており、5 歳未満の乳幼児期にほぼ全ての人が SAFV-3 既往であることが推測された。
- (8)種々の呼吸器ウイルス検査診断系に Real-time RT-PCR の応用を検討し、感度、特異性、等において良好な成績が得られ、サーベイランス検査へ導入し検査の効率化を図った。
- (9)下気道感染児からのウイルス検索を実施した結果、RSV、HRV、HPMV、HPIV、HBoV および HCoV 等の多種 ARI ウイルスが分離・検出された。
- (10)RSV について喘鳴発症機序要因を検討するため、分離・検出株について分子生物学的に検討したが、喘鳴発症の有無とウイルスの各領域遺伝子との間に明らかな関連は見いだせなかった。

・研究分担者(松山州徳)

- (1)重症急性呼吸器症候群コロナウイルスと風邪の病原体 NL63 コロナウイルスが肺胞上皮特異的な膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPRSS2 を利用して細胞侵入することを明らかにした。
- (2)TMPRSS2 活性を特異的に抑える阻害剤（カモスタット）を使って、SARS 及び NL63 コロナウイルスの細胞侵入を阻止することに成功した。
- (3)TMPRSS2 発現細胞はコロナウイルスに感受性が高いことを明らかにした。

・研究分担者(水谷哲也)

- (1)ウイルス感染時に発現するインターフェロン関連遺伝子を検出することにより、細胞傷害が無い場合でもウイルスの感染を知ることができる可能性を示した。
- (2)いくつかの衛生研究所に RDV 法を導入し、いくつかの不明検体を明らかにすることができた。
- (3)次世代型シーケンサーにより、コロナウイルスなどのウイルスの検出に成功した。

・研究分担者(黒田 誠)

- (1)咽喉炎・下痢・神経痛を訴える地域流行症例の咽喉・便検体から、ピコルナウイルス科のヒトパレコウイルスを同定した。既存の抗体検査法では検出できない血清型であった。臨床検体の網羅解読法により、特徴的なウイルス配列の検出に成功した。今年度、新たに発生した集団感染の呼吸器剖検組織から病原体の同定を試みたが、死因に関連する病原体候補を見出すことができなかった。

・研究分担者(岡山吉道)

- (1)ヒトマスト細胞に RS ウイルスが直接感染するかあるいは付着するかをマスト細胞にウイルスを添加し real time RT-PCR 法でウイルス RNA の増幅、ウイルス蛋白の存在を免疫染色法にて調

べたところ、全く感染は認められなかった。

(2)RS ウイルスがヒトマスト細胞を直接活性化するかまたは IgE 依存性の脱顆粒を増強するかをウイルス添加による脱顆粒の程度をヒスタミン遊離量を指標に調べたところ、RS ウイルスはヒトマスト細胞を直接活性化しなかった。IgE 依存性の脱顆粒をドナーによってはウイルス添加により増強するドナーが存在した。

・研究分担者(梁 明秀)

(1)コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた新規経鼻ワクチン開発

コムギ無細胞系発現ベクターpEU-E01-GST-PIV3HN を構築しコムギ無細胞系を用い、PIV-3-HN タンパク質全長タンパク質の合成に成功した。合成したタンパク質は可溶性を確認後、マンノース被覆リポソームへ (MCL) の導入し、経鼻ワクチン(OML-hPIV3-HN)とした。製造した OML-hPIV3-HN を抗原とし、マウスの経鼻に複数回投与した。最終投与後 7 日、12 日、20 日、29 日の血清および 29 日後の鼻腔洗浄液を用いて、それぞれ IgG および IgA を ELISA によって測定した。OML の封入 (包埋) 率は 73% という高値を示しており、hPIV3-HN タンパク質がリポソーム内だけではなく脂質膜にも包埋されていることが予想された。また、OML-hPIV3-HN のみを接種した群は血清中の IgG 上昇が見られなかったが、アジュバンドとして Poly(I:C) を加えた群に関してマウス血清中の IgG 及び鼻粘膜における IgA の分泌が確認された。また、誘導された IgG のうちのいくつかはウイルス感染阻害活性が認められた。

(2)コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた中和抗体の作製

コムギ無細胞系により合成された hPIV-3HN 全長タンパク質をアジュバンドとともに Balb/C マウスの foot pat に接種し、4 週間後に脾細胞からハイブリドーマを樹立した。

(3)ウイルス感染モデル細胞の構築

不死化誘導レンチウイルスベクター、pLenti6_TERT_shp16 を作成し、ヒト胎児肺線維芽細胞である MRC-5 細胞に不死化誘導因子を導入し、不死化細胞 MRC-5/hTERT _shp16 の樹立に成功した。

(4)ヒト呼吸器ウイルスに感受性を有する幹細胞モデルの構築

呼吸器ウイルス感染症の病態の解明と広いウイルス感染トポロジーを有する組織幹細胞を樹立する目的で、Rhesus Monkey Skin Fibroblast に細胞初期化因子 (Oct4, Sox-2, Klf-4, c-Myc) をセンダイウイルスベクターを用いて導入し、iPS 様細胞を樹立した。

◎また、本研究班メンバーが主体となり、以下の病原体検出マニュアルの作成を行い開示した。

1. RS ウイルス検査マニュアル
2. パラインフルエンザウイルス検査マニュアル
3. ライノウイルス検査マニュアル
4. ボカウイルス検査マニュアル
5. ヒトメタニューモウイルス検査マニュアル

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1)呼吸器ウイルスによって生じるサイトカインストームの抑制に関与するシグナル伝達機構の解明及び治療薬の有用性に関する評価が必要である。
- (2)小児における RSV などによる重症呼吸器感染症の医学的負荷に関する評価検討が必要である。
- (3)国内における重症呼吸器ウイルスサーベイランスの継続実施と充実を図り、わが国における各ウイルスに関する疫学知見を集積する。
- (4)重症呼吸器ウイルス感染症に対応可能な病原体検査マニュアル各 ARI ウイルス編改訂版を作成する必要がある。
- (5)膜蛋白セリンプロテアーゼ TMPRSS2 の呼吸器ウイルス病原性発現における *in vivo* での重要性を解析する必要がある。
- (6)ウイルス分離用培養細胞に、細胞傷害を起こさないウイルスでも可視化 (GFP の発現など) できるシステムを導入する。
- (7)さらに多くの衛生研究所に RDV 法を導入し、不明検体をできるだけ解決する。
- (8)次世代型シーケンサーを活用し、不明となった呼吸器ウイルスの網羅解析を行う必要がある。また、検体ごとにタグを簡単に付加する方法を開発して、より迅速な解析を可能にする。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)自治体における重症呼吸器ウイルス感染症の検査診断が容易になる。
- (2)重症呼吸器ウイルス感染症のリスクファクター(サイトカインストーム等)を提示可能になる。
- (3)RSV は HPIV などのワクチン導入が期待される。
- (4)インフルエンザウイルスを含む多くの呼吸器ウイルスの病原性発現機構の一端が明らかになるとともに、ヒトや鳥などの宿主特異性決定機序の一部が明らかになる可能性が高い。特に鳥インフルエンザウイルスの行政上の対策に貢献できると考えている。
- (5)地方衛生研究所における感染症発生動向調査においても、重症あるいは原因不明感染症由来の病原体網羅解析のニーズは極めて高く、臨床検体の網羅的解読検査は患者の実像を把握できるため、早期解決への極めて有効な手段と考えられる。今後、ネットワーク環境の充実が求められる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者(木村博一)

1. Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura H. Seroepidemiology of saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 in Japan. *J Infect.* in press.
2. Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, Tsukagoshi H, Hirano E, Yamamoto N, Ryo A, Saitoh M, Harada S, Inoue O, Kozawa K, Tanaka R, Noda M, Okabe N, Tashiro M, Mizuta K, Kimura H. Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol.* 61:820-829, 2012.
3. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol.* 61(Pt 3):410-419, 2012.
4. Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Katsushima N, Itagaki T, Noda M, Kozawa K, Ahiko T, Kimura H. Detailed genetic analysis of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. *Virology* 8(1):533, 2011.
5. Yoshizumi M, Kimura H, Okayama Y, Ryo A, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front Microbiol.* 1:Article 124, 1-7, 2010.
6. Mizuta K, Hirata A, Suto A, Aoki Y, Ahiko T, Itagaki T, Tsukagoshi H, Morita Y, Obuchi M, Akiyama M, Okabe N, Noda M, Tashiro M, Kimura H. Phylogenetic and cluster analysis of human rhinovirus genogroup A (HRV-A) isolated from children with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. *Virus Res.* 147(2):265-274, 2010.

・研究分担者(小澤邦壽)

1. Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura H. Seroepidemiology of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 in Japan. *J Infect.* (in press).
2. Kato M, Ishioka T, Kita H, Kozawa K, Hayashi Y, Kimura H. (2012) Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol.* 158(1):11-18.
3. Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, Tsukagoshi H, Hirano E, Yamamoto N, Ryo A, Saitoh M, Harada S, Inoue O, Kozawa K, Tanaka R, Noda M, Okabe N, Tashiro M, Mizuta K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol.* 61:820-829.
4. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol.* 61(Pt 3):410-419.

・研究分担者(調 恒明)

1. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular

epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol.* 2012 ;61, 410-9.

2. Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children *Allergy* 2011; 66(12) 1618-1620.
3. Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 ;22, 119-23.

• 研究分担者(竹田 誠)

1. Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu Y, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M. Canine Distemper Virus with the Intact C Protein Has the Potential to Replicate in Human Epithelial Cells by Using Human Nectin4 as a Receptor. *Virology.* (in press)
2. Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R. (2012) Nectin4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus and involved in the neurovirulence. *J Virol.* 86. 10207-10.

• 研究分担者(野田雅博)

1. Itagaki T, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Mizuta K, Noda M, Kimura H, Matsuzaki Y: Saffold cardiovirus infection in children associated with respiratory disease and its similarity to coxsackie virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 30, 680-683, 2011
2. Tsukagoshi H, Mizuta K, Abiko C, Itagaki T, Yoshizumi M, Kobayashi M, Kuroda M, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H: The impact of saffold cardiovirus (SAFV) in patients with acute respiratory infection in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis*, 43, 669-671, 2011
3. Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Katsushima N, Itagaki T, Noda M, Kozawa K, Ahiko T, Kimura H: Detailed genetic analysis of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. *Virology J*, 8, 533, 2011
4. Fujitsuka A, Tsukagoshi H, Arakawa M, Sugai-Goto K, Ryo A, Okayama Y, Mizuta K, Nishina A, Yoshizumi M, Kaburagi Y, Noda M, Tashiro M, Okabe N, Mori M, Yokota S, Kimura H : A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness. *BMC Infect Dis*, 11, 168- 2011
5. Tsukagoshi H, Mizuta K, Abiko C, Itagaki T, Yoshizumi M, Kobayashi M, Kuroda M, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H: The impact of Saffold cardiovirus in patients with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis*, 43(8), 669-671, 2011
6. Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T: Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infections among adults, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis*, 18, 1787-1793, 2012.

• 研究分担者(松山州徳)

1. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45.
2. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory

syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*. 2010 Dec;84(24):12658-64.

• 研究分担者(水谷哲也)

1. Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H.

respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2010 Sep;63(5):378-80.

• 研究分担者(黒田 誠)

1. Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T. (2012) Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis*. 18(11):1787-93.

• 研究分担者(岡山吉道)

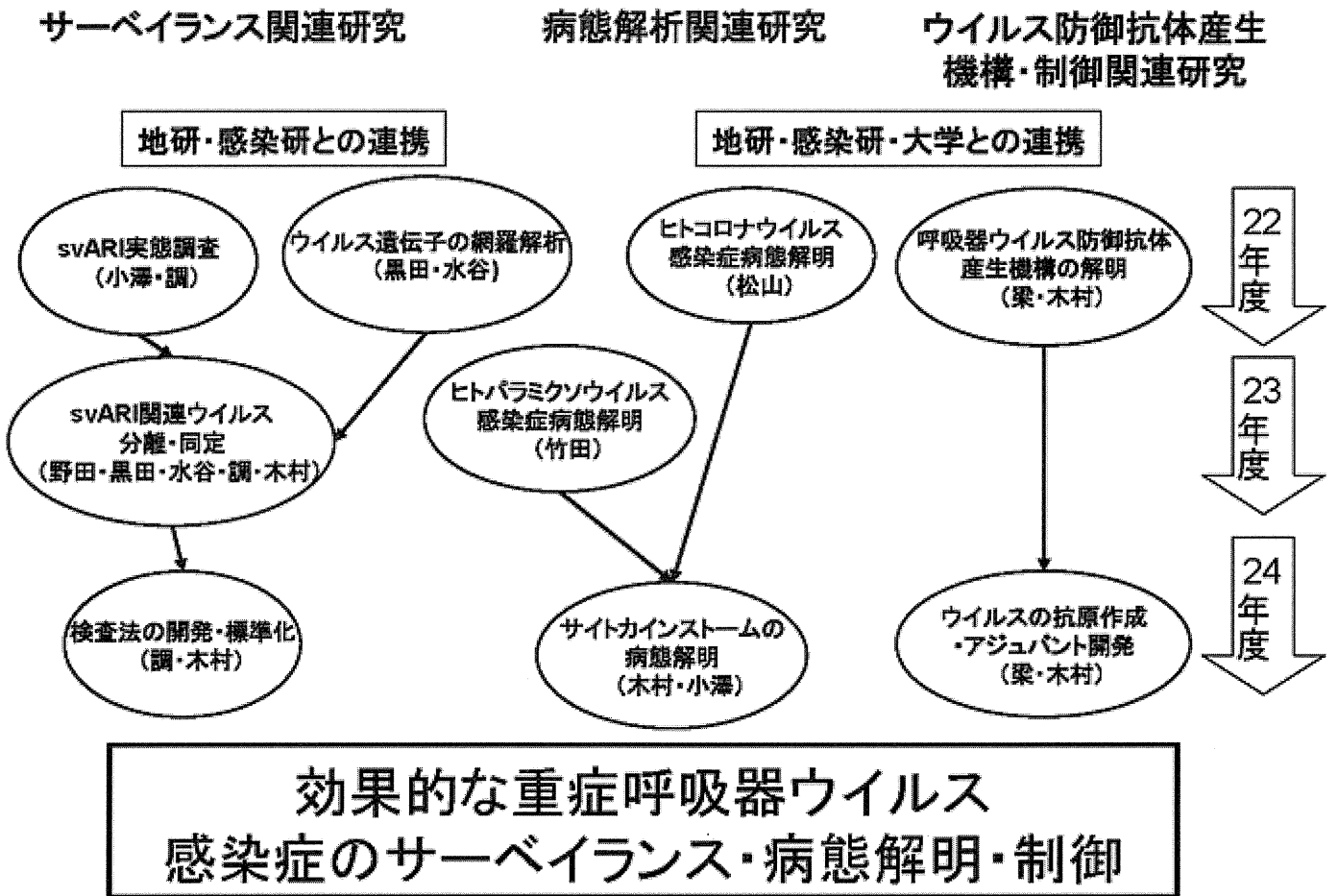
1. Gon Y, Matsumoto K, Terakado M, Sekiyama A, Maruoka S, Takeshita I, Kozu Y, Okayama Y, Ra C, Hashimoto S. Heregulin activation of ErbB2/ErbB3 signaling potentiates the integrity of airway epithelial barrier. *Exp Cell Res* 317:1947-53, 2011.
2. Okayama Y, Kashiwakura J, Sasaki-Sakamoto T, Matsumoto K, Hashimoto N, Ohmori K, Kawakami T, Saito H, Ra C. Omalizumab inhibits acceleration of Fc ϵ RI-mediated responsiveness of immature human mast cells by IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108(3): 188-194, 2012.
3. Kashiwakura J, Okayama Y, Furue M, Kabashima K, Shimada S, Ra C, Shiraganian RP, Kawakami Y, Kawakami T. Most highly cytokinergic IgEs have polyreactivity to autoantigens. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 4(6):332-340, 2012.
4. Lee H, Kashiwakura J, Matsuda A, Watanabe Y, Sakamoto-Sasaki T, Matsumoto K, Hashimoto N, Saito S, Ohmori K, Nagaoka M, Tokuhashi Y, Ra C, Okayama Y. Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fc γ RI and Fc γ RII. *Arthritis Rheum* Oct 10. doi: 10.1002/art.37741, 2012
5. Okayama Y, Kashiwakura J, Matsuda A, Sasaki-Sakamoto T, Nunomura S, Yokoi N, Ebihara N, Kuroda K, Ohmori K, Saito H, Ra C. The interaction between Lyn and Fc ϵ RI β is indispensable for Fc ϵ RI-mediated human mast cell activation. *Allergy* 67(10):1241-9, 2012.

• 研究分担者(梁 明秀)

1. Nishi M, Sakai Y, Akutsu H, Nagashima Y, Quinn G, Masui S, Kimura H, Perrem K, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. Induction of cells with cancer stem-cell properties from non-tumorigenic human mammary epithelial cells by defined reprogramming factors. *Oncogene*, in press.
2. Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura H. Seroepidemiology of saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 in Japan. *J Infection*, in press.
3. Miyakawa K, Sawasaki T, Matsunaga S, Tokarev A, Quinn G, Kimura H, Nomaguchi M, Adachi A, Yamamoto N, Guatelli J, Ryo A. Interferon-Induced SCYL2 Limits Release of HIV-1 by Triggering PP2A-Mediated Dephosphorylation of the Viral Protein Vpu. *Sci. Signal*. 2012 Oct 9 ;245(5):73.
4. Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A. Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis. *J Proteomics*. 2012 Aug 3;75(3):4863-73.

Ⅶ. Ⅲ (3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

- ・ 1984～1995年：群馬大学医療技術短期大学及び医学部保健学科生化学教室
- ・ 1995～2000年：群馬大学工学部及び同大学院工学研究科
- ・ 1991～2006年：群馬県衛生環境研究所
- ・ 2006年～：国立感染症研究所感染症情報センター

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

群馬県衛生環境研究所:小澤邦壽所長

群馬大学:中野稔名誉教授、倉林正彦教授、森川昭廣名誉教授、荘司顕教授

北海道大学:水上尚典教授

横浜市立大学:梁明秀教授

杏林大学医学部：石井晴之講師 田中良太講師

国立感染症研究所:大石和徳・感染症情報センター長 岡部信彦・前感染症情報センター長

竹田誠ウイルス・第三部長 田代真人・インフルエンザウイルス研究センター長

・ **主な研究課題**

- ・ 呼吸器感染症の重症化機構解明に関する研究
- ・ RNAウイルスの進化に関する研究
- ・ サイトカインストームの機構解明に関する研究

・ **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)

1. Nishi M, Sakai Y, Akutsu H, Nagashima Y, Quinn G, Masui S, Kimura H, Perrem K, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. Induction of cells with cancer stem-cell properties from non-tumorigenic human mammary epithelial cells by defined reprogramming factors. *Oncogene* in press.
2. **Abiko C, Mizuta K, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Noda M, Kimura H, Ahiko T. An outbreak of parainfluenza virus type 4 infections among children with acute respiratory infections, in the 2011-12 winter season in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis.* in press.**
3. Sakano C, Kuroda M, Sekizuka T, Ishioka T, Morita Y, Ryo A, Tsukagoshi H, Kawai Y, Inoue N, Takada H, Ogasawara Y, Nishina A, Shimoda M, Kozawa K, Oishi K, Kimura H. Genetic analysis of non-hydrogen sulfide-producing *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and Infantis isolates in Japan. *J Clin Microbiol.* in press.
4. Saitoh M, Takeda M, Gotoh K, Takeuchi F, Sekizuka T, Kuroda M, Mizuta K, Ryo A, Tanaka R, Ishii H, Takada H, Kozawa K, Yoshida A, Noda M, Okabe N, Kimura H. Molecular evolution of hemagglutinin (*H*) gene in measles virus genotypes D3, D5, D9, and H1. *PLOS ONE* in press.
5. **Nakamura M, Hirano E, Ishiguro F, Mizuta K, Noda M, Tanaka R, Tsukagoshi H, Kimura H. Molecular epidemiology of human metapneumovirus from 2005 to 2011 in Fukui, Japan. *Jpn J Infect Dis.* in press.**
6. **Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Matsuzaki Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Epidemiology of parainfluenza virus types 1, 2 and 3 infections based on virus isolation between 2002 and 2011 in Yamagata, Japan. *Microbiol Immunol.* in press.**
7. **Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T, Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infections among adults, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis.* 18(11):1787-1793, 2012.**
8. Miyakawa K, Sawasaki T, Matsunaga S, Tokarev A, Quinn G, Kimura H, Nomaguchi M, Adachi A, Yamamoto N, Guatelli J, Ryo A. Interferon-Induced SCYL2 Limits Release of HIV-1 by Triggering PP2A-Mediated Dephosphorylation of the Viral Protein Vpu. *Sci Signal.* 5(245):ra73, 2012.
9. Okazaki K, Kusaka T, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Kimura H. Temporal alteration of serum G-CSF and VEGF levels in perinatal asphyxia treated with head cooling. *Cytokine.* 60(3):812-814, 2012.
10. **Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura**

- H. Seroepidemiology of saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 in Japan. J Infect. in press.*
11. **Obuchi M, Toda S, Tsukagoshi H, Oogane T, Abiko C, Funatogawa K, Mizuta K, Shirabe K, Kozawa K, Noda M, Kimura H, Tashiro M. Molecular analysis of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus genome associated with fatal infection cases in Gunma, Tochigi, Yamagata, and Yamaguchi Prefectures, Japan during the first pandemic wave. *Jpn J Infect Dis.* 65(4):363-367, 2012.**
 12. **Nidaira M, Taira K, Hamabata H, Kawaki T, Gushi K, Mahoe Y, Maeshiro N, Azama Y, Okano S, Kyan H, Kudaka J, Tsukagoshi H, Noda M, Kimura H. Molecular epidemiology of human metapneumovirus (HMPV) from 2009 to 2011 in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 65(4):337-340, 2012.**
 13. Kato M, Ishioka T, Kita H, Kozawa K, Hayashi Y, Kimura H. Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol.* 158(1):11-18, 2012.
 14. **Kon M, Watanabe K, Tazawa T, Watanabe K, Tamura T, Tsukagoshi H, Noda M, Kimura H, Mizuta K. Detection of human coronavirus NL63 and OC43 from children with acute respiratory infections in Niigata, Japan, between 2010 and 2011. *Jpn J Infect Dis.* 65(3):270-272, 2012.**
 15. **Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, Tsukagoshi H, Hirano E, Yamamoto N, Ryo A, Saitoh M, Harada S, Inoue O, Kozawa K, Tanaka R, Noda M, Okabe N, Tashiro M, Mizuta K, Kimura H. Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol.* 61:820-829, 2012.**
 16. **Ikeda T, Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Matsuzaki Y, Fuji N, Imamura T, Oshitani H, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Acute respiratory infections due to enterovirus 68, in Yamagata, Japan between 2005 and 2010. *Microbiol Immunol.* 56(2):139-143, 2012.**
 17. **Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol.* 61(Pt 3):410-419, 2012.**
 18. Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y. Cytomegalovirus retinitis during maintenance therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* in press.
 19. Nishina A, Kimura H, Kozawa K, Sommen G, Nakamura T, Heimgartner H, Koketsu M, Furukawa S, A superoxide anion-scavenger, 1,3-selenazolidin-4-one suppresses serum deprivation-induced apoptosis in PC12 cells by activating MAP kinase. *Toxicol Appl Pharmacol.* 257(3):388-395, 2011.
 20. **Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Katsushima N, Itagaki T, Noda M, Kozawa K, Ahiko T, Kimura H. Detailed genetic analysis of hemagglutinin-**

- neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. Virol J. 8(1):533, 2011.*
21. Sakano C, Morita Y, Goto K, Yokota Y, Annaka H, Fujita M, Kobatake S, Ishioka T, Hoshino T, Boonmar S, Pulsrikarn C, Nishina A, Kozawa K, Yamamoto S, Kimura H. Prevalence and genotype of Salmonella Choleraesuis in Gunma Prefecture, Japan. *Thai J Vet Med.* 41(3):321-326, 2011.
 22. Nishina A, Kimura H, Kozawa K, Sommen G, Favero F, Heimgartner H, Koketsu M, Furukawa S. 3-(2,6-Dimethylphenyl)-2-selenoxo-1,3-thiazolidin-4-one suppresses hydrogen peroxide-induced cytotoxicity on PC12 cells via activation of MAPK. *Int J Toxicol.* 30(6):690-699, 2011.
 23. *Itagaki T, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Mizuta K, Noda M, Kimura H, Matsuzaki Y. Saffold cardiovirus infection in children associated with respiratory disease and the similarity to coxsackievirus infection. Pediatr Infect Dis J. 30(8):680-683, 2011.*
 24. *Tsukagoshi H, Mizuta K, Abiko C, Itagaki T, Yoshizumi M, Kobayashi M, Kuroda M, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. The impact of saffold cardiovirus (SAFV) in patients with acute respiratory infection in Yamagata, Japan. Scand J Infect Dis. 43(8):669-671, 2011.*
 25. Tazaki E, Shimizu N, Tanaka R, Yoshizumi M, Kamma H, Imoto S, Goya T, Kozawa K, Nishina A, Kimura H. Serum cytokine profiles in patients with prostate carcinoma. *Exp Ther Med.* 2(5):887-891, 2011.
 26. *Fujitsuka A, Tsukagoshi H, Arakawa M, Goto-Sugai K, Ryo A, Okayama Y, Mizuta K, Nishina A, Yoshizumi M, Kaburagi Y, Noda M, Tashiro M, Okabe N, Mori M, Yokota S, Kimura H. A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness. BMC Infect Dis. 11:168, 2011.*
 27. *Nishi M, Akutsu M, Masui S, Kondo A, Nagashima Y, Kimura H, Perrem K, Shigeri Y, Toyoda M, Okayama A, Hirano H, Umezawa A, Yamamoto N, Sam W. Lee SW, Ryo A. A distinct role for Pin1 in the induction and maintenance of pluripotency. J Biol Chem. 286(13):11593-11603, 2011.*
 28. *Nakamura M, Taira K, Tsukagoshi H, Itokazu K, Nidaira M, Okano S, Kudaka J, Noda M, Takeda M, Kimura H. Detection of various respiratory viruses in patients with influenza-like illness before and after emergence of the 2009 Pandemic H1N1 influenza virus in Okinawa. Jpn J Infect Dis. 64(1):87-89, 2011.*
 29. Tanaka T, Yokoi H, Kobayashi K, Iwanade H, Noguchi Y, Mitsui Y, Okamoto A, Saitoh M, Noda M, Takeda M, Okabe N, Kimura H. First detection of measles virus genotype G3 in a Japanese woman: An imported case. *Jpn J Infect Dis.* 64(3):262-263, 2011.
 30. *Omura T, Iizuka S, Tabara K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Kimura H. Detection of human metapneumovirus (HMPV) genomes during an outbreak of bronchitis and pneumonia in an old-age home in Shimane, Japan, in autumn 2009. Jpn J Infect Dis. 64(1):85-87, 2011.*
 31. *Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y,*

- Kimura H. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. Pediatr Allergy Immunol. 22(1 Pt 2):e87-94, 2011.*
32. *Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). Cell Biol Int. 35:467-474, 2011.*
33. Kimura H, Tsukagoshi H, Aoyama Y, Nishina A, Yamaguchi T, Iijima A, Kato M, Kozawa K. Relationships between cellular events and signaling pathways in various pesticide-affected neural cells (Original Research). *Toxin Rev. 29(2):43-50, 2010.*
34. *Yoshizumi M, Kimura H, Okayama Y, Ryo A, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. Front Microbiol. 1:Article 124, 1-7, 2010.*
35. *Goto-Sugai K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Sugai T, Saito Y, Okabe N, Tashiro M, Kozawa K, Tanaka R, Morita Y, Nishina A, Kimura H. Genotyping and phylogenetic analyses of major genes in respiratory syncytial virus isolated from infants with bronchiolitis in Japan. Jpn J Infect Dis. 63(6):393-400, 2010.*
36. *Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. Jpn J Infect Dis. 63(5):378-380, 2010.*
37. Okazaki K, Matsuki T, Takashi K, Unemoto J, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Shimada A, Takita J, Kaneko T, Kimura H. Sustained cytokinemia and chemokinema concomitant with juvenile myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome. *Leuk Res. 34:e226-e228, 2010.*
38. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr Int. 52(4):e196-199, 2010.*
39. *Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Endemicity of human metapneumovirus subgenogroups A2 and B2 in Yamagata, Japan between 2004 and 2009. Microbiol Immunol. 54(10):634-638, 2010.*
40. *Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma R, Hoshino A, Kimura H, Itoh S. High-dose usage of lorazepam for refractory seizure in a Japanese infant of holoprosencephaly with cortical dysplasia. Pediatr Int. 52(4):e664-667, 2010.*
41. *Nakamura M, Itokazu K, Taira K, Kawaki T, Kudaka J, Nidaira M, Okano S, Kimura H, Noda M. Detection and phylogenetic analysis of human rhinoviruses from Okinawa, Japan. Jpn J Infect Dis. 63(3):221-223, 2010.*
42. Kurosawa H, Fujita M, Kimura H, Kobatake S, Ohshima M, Nagai A, Kaneko S, Iwasaki Y, Kozawa K. A case of *Legionella* pneumonia Linked to a Hot Spring Facility in Gunma Prefecture,

- Japan. *Jpn J Infect Dis.* 63(1):78-79, 2010.
43. Itagaki T, Abiko C, Ikeda T, Aoki Y, Seto J, Mizuta K, Ahiko T, Tsukagoshi H, Nagano M, Noda M, Mizutani T, Kimura H. *Detection and phylogenetic analysis of Saffold cardiovirus (SAFV) from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan. Scand J Infect Dis.* 42:950-952, 2010.
 44. Toda S, Kimura H, Noda M, Mizuta K, Matsumoto T, Suzuki E, Shirabe K. *Phylogenetic analysis of human metapneumovirus from children with acute respiratory infection in Yamaguchi, Japan during summer 2009. Jpn J Infect Dis.* 63(2):139-140, 2010.
 45. Mizuta K, Hirata A, Suto A, Aoki Y, Ahiko T, Itagaki T, Tsukagoshi H, Morita Y, Obuchi M, Akiyama M, Okabe N, Noda M, Tashiro M, Kimura H. *Phylogenetic and cluster analysis of human rhinovirus genogroup A (HRV-A) isolated from children with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. Virus Res.* 147(2):265-274, 2010.
 46. Kozawa K, Aoyama Y, Mahimo S, Kimura H. Toxicity and actual regulation of organophosphate pesticides (Research Article). *Toxin Rev.* 28(4):245-254, 2009.
 47. Morita Y, Komoda E, Boonmar S, Markvichtr K, Chaunchom S, Chanda C, Yingsakmongkon S, Padungtod P, Jha V C, Singh S, Yamamoto S, Kimura H. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter coli* isolated from buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic, Nepal *Vet J.* 29:42-45, 2009.
 48. Nakamura M, Itokazu K, Taira K, Kawaki T, Kudaka J, Nidaira M, Okano S, Koja Y, Tamanaha K, Kimura H, Noda M. Genotyping and phylogenetic analysis of G protein gene in respiratory syncytial virus (RSV) prevalent in Okinawa, Japan 2008. *Jpn J Infect Dis.* 62(4):326-327, 2009.
 49. Hishinuma-Igarashi I, Mizuta K, Saito Y, Ohuchi Y, Noda M, Akiyama M, Sato H, Tsukagoshi H, Okabe N, Tashiro M, Kimura H. Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBoV) detected from children with acute respiratory infection in Japan. *J Infect.* 58(4):311-313, 2009.
 50. Mukai H, Seki T, Nakano H, Hokari Y, Takao T, Kawanami M, Tsukagoshi H, Kimura H, Kiso Y, Shimonishi Y, Nishi Y, Munekata E. Mitocryptide-2: Purification, identification, and characterization of a novel cryptide that activates neutrophils. *J Immunol.* 182(8):5072-5080, 2009.
 51. Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Stability of seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res.* 140(1-2):32-39, 2009.
 52. Honma Y, Yoshii Y, Watanabe Y, Aoki N, Komiya T, Iwaki M, Arai H, Arakawa Y, Takahashi M, Kimura H. A case of afebrile pneumonia caused by non-toxigenic *Corynebacterium diphtheria*. *Jpn J Infect Dis.* 62(4):327-329, 2009.
 53. Nakagawa-Okamoto R, Arita-Nishida T, Toda S, Kato H, Iwata H, Akiyama M, Nishio O, Kimura H, Noda M, Oka T, Takeda N. Detection of Multiple Sapovirus genotypes and genogroups in oyster-associated outbreaks. *Jpn J Infect Dis.* 62(1):63-66, 2009.
 54. Sakano C, Morita Y, Shiono M, Yokota Y, Mokudai T, Sato-Motoi Y, Noda A, Nobusawa T,

- Sakaniwa H, Nagai A, Kabeya H, Maruyama S, Sato H, Kimura H. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars (*Sus scrofa leucomystax*) and pigs in Gunma Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci.* 71(1):21-25, 2009.
55. Shinkawa N, Noda M, Yoshizumi S, Tokutake Y, Shiraishi T, Arita-Nishida T, Nishio O, Oka T, Hansman GS, Takeda N, Kimura H. Molecular epidemiology of noroviruses detected in food handler-associated outbreaks of gastroenteritis in Japan. *Intervirology.* 51(6):422-426, 2008.
56. Akiyama M, Kimura H, Tsukagoshi H, Taira K, Mizuta K, Saitoh M, Nagano M, Sutoh A, Noda M, Morita Y, Sakatsume O, Okabe N, Tashiro M. Development of an assay for the detection and quantification of the measles virus nucleoprotein (*N*) gene using real-time reverse transcriptase PCR. *J Med Microbiol.* 58(5):638-643, 2009. Contributed equally
57. Saitoh M, Kimura H, Kozawa K, Shoji A. Molecular evolution of HA1 in influenza A (H3N2) viruses isolated in Gunma, Japan, from 1989 to 2006. *Intervirology.* 51(6):377-384, 2008.
58. Mukai H, Hokari Y, Seki T, Takao T, Kubota M, Matsuo Y, Tsukagoshi H, Kato M, Kimura H, Shimonishi Y, Kiso Y, Nishi Y, Wakamatsu K, Munekata E. Discovery of mitocryptide-1, a neutrophil-activating cryptide from healthy porcine heart. *J Biol Chem.* 283(45):30596-30605, 2008.
59. Nakazato Y, Tanaka R, Seki E, Iijima M, Kojima M, Yoshizumi M, Kato M, Kimura H, Kozawa K, Goya T. Differential diagnosis of primary versus metastatic pulmonary adenocarcinomas using gene mutation analyses: A case report. *J Thorac Oncol.* 3(8):931-984, 2008.
60. Boonmar S, Markvichitr K, Chaunchom S, Chanda C, Bangtrakulnonth A, Pornrunangwong S, Yamamoto S, Kato M, Kozawa K, Kimura H, Morita Y. Prevalence of *Salmonella* in slaughtered pigs and buffaloes in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. *J Vet Med Sci.* 70(12):1345-1348, 2008.
61. Ogane T, Hirata A, Funatogawa K, Kobayashi K, Sato T, Kimura H. Food poisoning outbreak caused by norovirus GII/4 in school lunch, Tochigi prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(5):423-424, 2008.
62. Yoshizumi M, Nakamura T, Kato M, Ishioka T, Kozawa K, Wakamatsu K, Kimura H. Release of cytokines/chemokines and cell death in UVB-irradiated human keratinocytes, HaCaT. *Cell Biol Int.* 32(11):1405-1411, 2008.
63. Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Suto A, Hoshina H, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ootani K. Analysis on monthly isolation of respiratory viruses from children by cell culture using a modified microplate method: a two-year study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(3): 196-201, 2008.
64. Yamaguchi T, Kimura H, Kurabayashi M, Kozawa K, Kato M. Interferon- γ enhances human eosinophil effector functions induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or interleukin-5. *Immunol Lett.* 118(1):88-95, 2008.
65. Taira K, Nakamura M, Okano S, Nidaira M, Kudaka J, Itokazu K, Taira T, Itokazu T, Chinen M, Sunagawa T, Kimura H. Phylogenetic analysis of nucleoprotein (*N*) gene of measles viruses

- prevalent in Okinawa, Japan during 2003-2007. *Jpn J Infect Dis.* 61(3):248-250, 2008.
66. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, Taniguchi K, Kimura H. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 121(4):e748-e753, 2008.
67. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Nishida A, Shigeru N, Takahashi H, Noda M, Kimura H. The temporal alterations of sera cytokines/chemokines concentrations with sepsis due to group B *Streptococcus* infection in a neonate. *Jpn J Infect Dis.* 61(5):382-385, 2008.
68. Morita Y, Kogure H, Sandoh M, Kawashima G, Sato Y, Nanba S, Shoda Y, Suzuki T, Shiono M, Shiobara M, Kato M, Kozawa K, Noda M, Okabe N, Kimura H. An imported dengue fever case by dengue virus 3 (DENV-3) infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(1):90-92, 2008.
69. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Kimura H. Elevation of high mobility group box-1 (HMGB-1) concentration in asphyxiated neonates. *Neonatology.* 94(2):105-109, 2008.
70. Morita Y, Suzuki T, Shiono M, Shiobara M, Saitoh M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Ishioka T, Kato M, Kozawa K, Taya-Tanaka K, Yasui Y, Noda M, Okabe N, Kimura H. Phylogenetic analysis of nucleoprotein (*N*) gene in measles viruses prevalent in Gunma, Japan in 2007. *Jpn J Infect Dis.* 60(6):402-404, 2007.
71. Tsukagoshi H, Koketsu M, Kato M, Kurabayashi M, Nishina A, Kimura H. Superoxide radical (O_2^-) scavenge effects from polymorphonuclear leukocytes and toxicity in human cell lines of newly synthesized organic selenium compounds. *FEBS J.* 274(23):6046-6054, 2007.
72. Saitoh M, Kimura H, Kozawa K, Nishio O, Shoji A. Detection and phylogenetic analysis of norovirus in *Corbicula fluminea* in a freshwater river in Japan. *Microbiol Immunol.* 51(9):815-822, 2007.
73. Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen YY, Hayashi Y. *AML1* mutation and *FLT3*-internal tandem duplication in leukemia transformed from Myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29(9):666-667, 2007.
74. Jha VC, Morita Y, Dhakal M, Besnet B, Sato T, Nagai A, Kozawa K, Kimura H. Isolation and genetic diversity of *Mycobacterium* spp. obtained from milking buffaloes and cows in Nepal. *J Vet Med Sci.* 69(8):819-825, 2007.
75. Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park M, Kato M, Minakami H, Kito T, Kojima S, Kawa-Ha K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. *Leuk Res.* 31(9):1207-1211, 2007.
76. Boonmar S, Morita Y, Fujita M, Sangsuk L, Suthivarakom K, Padungtod P, Maruyama S, Kabeya H, Kato M, Kozawa K, Yamamoto S, Kimura H. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and *gyr A* gene mutation of *Campylobacter jejuni* isolates from humans and chickens in Thailand. *Microbiol Immunol.* 51(5):531-537, 2007.
77. Hansman GS, Oka T, Okamoto R, Nishida T, Toda S, Noda M, Sano D, Ueki Y, Imai T, Omura T, Nishio O, Kimura H, Takeda N. Detection of human sapovirus in shellfish from Japan. *Emerg Infect Dis.* 13(4):620-622, 2007.