

合する現象をどの程度阻害できるかをELISAで測定する”という方法である。

ワクチンの接種方法、ワクチンによる感染防御のメカニズムがあまりよく分からないまま、力価試験法を開発することは、困難である。上記方法についても、腸管粘膜、細胞で引き起こされる感染とその防御に関する現象を、血清中に誘導される抗体の性質を調べることで予測可能か否かなど、明らかにすべき問題は山積している。そこで、本年度は、実際にノロウイルス感染患者の腸管で起きる抗体誘導とその抗体が症状の改善、ウイルスの排除に対し、どのように影響を与えているのかを調べることを目的とした臨床症例の解析を試みた。

以下、新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究 (H26-新興実用化 - 一般 - 017) 報告書より引用

2. 小児 HuNoV 感染患者の時系列解析

(1) 症例

1歳五ヶ月の男児、2014年4月17日に嘔吐下痢症を発症、初期症状は激し嘔吐、その後、発熱と激しい下痢に見舞われた。4月18日にクイックナビノロICキットにてノロウイルス陽性となった。4月18日より、5月13日まで27日間経過観察を行いながら13サンプル(便検体)を採取した。ベシカリの重症度スコアに準じてスコアを算出したところ、感染後2日では、スコア9を示した。その後添付の表3の用にスコアは変化し、13日目には重症度スコアはゼロを示し、症状は消失した。

(2) ノロウイルスの遺伝子型

感染したノロウイルスについて、次世代シーケンスにより全塩基配列を決定し、NoroNetによる遺伝子型解析を実施したところ、GII.4 Sydney 2012 variantであった。

(3) 便中HuNoV-RNAタイターの経時的変動

便中ノロウイルスRNAタイターは、発症感染2日目では、 10^{10} copies/g・stoolであった。その後ベシカリの重症度スコアがゼロとなった13日目に 2.4×10^7 copies/g・stoolに低下した。以後、それ以下を維持したが、27日目でも 10^6 copies/g・stoolの排泄量が保たれていた(図1)。

(4) ICキットでの検出結果

ICキットは 10^7 copies/g・stoolを下回ると検出不能と成り、陰性を示した。この結果から、ICキットの検出限界は 10^7 copies/g・stoolであることが明らかになった(図1)。また、本症例の場合、 10^7 copies/g・stool以下になるとベシカリの重症度スコアがゼロを呈していたことから、ICキットによって症状を評価できる可能性が示唆された。

(5) 便中IgAの定量と経時的変化

便検体に含まれる抗体のキャプチャーには、本症例の感染後2日目の便検体に含まれるGII.4株(GII.4 leon2015-2と名付けた)より作出したVLPを用いた。VLPコートプレートに便中の抗GII.4 VLP抗体をキャプチャーした後、腸管上皮より腸管内部に分泌される分泌型IgA抗体の40~50%を占めると考えられているIgA2分子を、抗IgA2特異的HRPコンジュゲート抗体によって検出した。IgA2の量は、感染後2日目より7日目にかけて急激に減少したが、その後急上昇し、13日目にピークを迎えた。その後27日目まで緩やかに下降した(17日目を除く)。17日目にはほとんどIgA2並びにデータには示さないが総IgA量もゼロを示したが、

その原因は不明であった(図2)。

(6)次世代シーケンサーによるゲノム全長配列解析
感染後2, 6, 7, 8, 9, 13, 15, 17, 19, 22, 25,
26, 27日の便に排泄されたHuNoVの塩基配列を次世代
シーケンサーで決定し、経時的quasispeciesの変化、
ゲノム塩基配列アミノ酸配列の変化を比較検討した
(図3)。全てのポイントにおいて1%を上回る
quasispeciesは存在せず、Homogenousはウイルス配列
が検出された。13日目までは、核酸変異、アミノ酸変
異共に観察されなかった。15日目以降に核酸変異、ア
ミノ酸変異が検出された。核酸変異は、HyPhyによる
解析の結果、中立的な変異が多く検出された。ウイル
ス生存に有利な変異(ポジティブセレクション)は、
NTPaseコード領域、キャプシド蛋白質のP領域に多発
していた。これは、13日目以降のIgA2のピーク以降、
ウイルスのキャプシド領域に非常に強い免疫学的選
択圧がかかっていたことを示唆していた。しかし、ウ
イルスRNAタイターは減少傾向を示しており、 10^7
copies/g・stool以下を維持していたことから、ウ
イルスがこれらの変異により細々と増殖していたこと
が伺えた。

次に、BEASTにより各ポイント間の進化速度を算出
したところ、15日目以降進化速度が情報誌、27日目
にはピークを迎えていたことが明らかになった(図4)。

この速度増加はIgA2のピーク以降に観察されること
から、宿主からの免疫学的選択圧がウイルスゲノム進
化を加速させていたと考えられた。

本研究により、腸管に分泌されるIgA2分子とウイル
スのせめぎ合いが起きること、患者体内でのウイルス
に対する総合的な抗ウイルス状態の誘導が、便中ウ
イルスRNAタイターを下降させ、症状の軽減を導くこと
等が示唆された。このような状況をあらかじめワクチ
ンで誘導することで、ノロウイルス感染による症状を

抑えることができるかもしれない。本症例においては
抗体上昇後もウイルスの排泄は続いており、ウイルス
は遺伝子を変化させることで、細々とではあるが体内
での増殖を維持していた。従って、ワクチン接種によ
り、ノロウイルスの感染を完全に防御することは困難
である可能性が高い。我々はウイルスの進化を加速さ
せてしまう可能性もあり、ワクチンの開発には、基礎
的なデータの積み重ねと、慎重な対応が必要であると
考えられる。

D. 結論

HuNoVのVLPを基盤とする第一世代ワク
チンのシーズ候補である各種遺伝子型の
VLPの作製に成功した。これらVLPを生産
可能なマスターシードウイルスの作出にも
成功した。シードロットシステムでの品質
管理に耐えうる次世代シーケンサーによる
管理手法を構築した。各種遺伝子型のVLP
を特異的に識別可能なポリクローナル抗体、
モノクローナル抗体の作製が継続している
が、最終的には、これらの抗体を用いた原
薬もしくは、最終剤型の小分け製品に関する
品質管理試験が可能になると思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 論文発表のみ記載

1. Fang-TzyWu, MS^{1,2}, Hsieh-Cheng
Chen, MS¹, Catherine Yen, MD
MPH³, Ching-Yi Wu, MS¹, Kazuhiko
Katayama, Ph D⁴, Jason C. Huang,
PhD^{2,#}, Ho-Sheng WuPhD^{1,#}.

- Epidemiology and Molecular Characteristics of Norovirus GII.4 Sydney 2012 Gastroenteritis Outbreaks in Taiwan, January 2012–December 2013. Arch Virol. In press.
2. Sato G, Ido H, Kiuchi M, Kataoka M, Katayama K and Tohya Y. Characterization of St-Valerien-Like Virus Genome Detected in Japan. Doi: 10.1292/jvms.13-0468; J. Vet. Med. Sci. 76(7):1045-1050, 2014.
 3. Katayama K, Murakami K, Sharp TM, Guix S, Oka T, Takai-Todaka R, Nakanishi A, Crawford SE, Atmar RL, Estes MK. Plasmid-based human norovirus reverse genetics system produces reporter-tagged progeny virus containing infectious genomic RNA. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 23 ; 111 (38) ; E4043-52, Epub Sep 5, 2014.
 3. 片山和彦 質疑応答臨床一般 夏場にノロウイルスによる胃腸炎や食中毒が発生する可能性 日本医事新報 No. 4723, 59-60, 2014.
 4. 片山和彦 特集 ノロウイルス感染症 ノロウイルスとは 調剤と情報 vol. 20 No. 12, 10-12, 2014
 5. 片山和彦 特集 ノロウイルス感染症 ノロウイルスの感染拡大を防ぐには 調剤と情報 vol. 20 No. 12, 14-19, 2014
 6. 片山和彦 備えて立ち向かう感染性胃腸炎 ノロウイルス・ロタウイルス ノロウイルス感染症とは-ウイルスの特徴・流行変遷・臨床病態 感染症対策ICTジャーナル vol. 9 No. 4 2014.
 7. 片山和彦 少年写真新聞社 中学保健ニュース ノロウイルスの感染予防 Dec. 18, 2014.
 8. 片山和彦 少年写真新聞社 高校保健ニュース ノロウイルスの感染予防 Dec. 18, 2014.

邦文

1. 片山和彦 ノーウォークウイルス（ノロウイルス）の遺伝子型2014年版 IASR ノロウイルス特集号 vol. 35 No. 7 July 2014.
2. 片山和彦 ノロウイルス感染症とその対策 救命救急 vol. 17 No. 1 12-15, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- なし
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

表 1

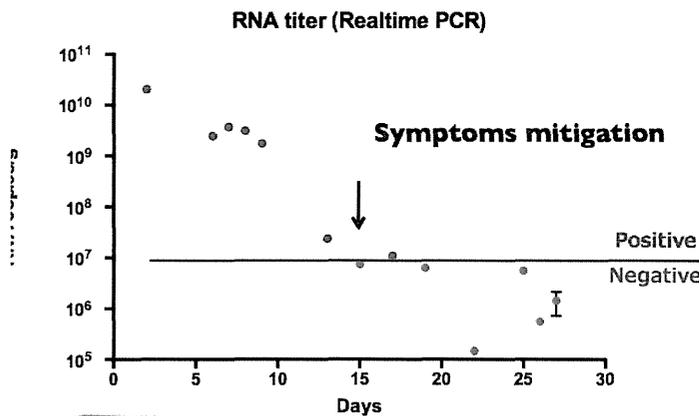
Standard strain (NSC)			VLP name	抗体有無	
遺伝子群	新遺伝子型	Strain	VLP name	ウザギ接種	モ/クロ
Genogroup I	GI.1	Hu/NV/GI/Aichi124-8/89/Jp	A124	○	○
	GI.2	Hu/NV/GI/Funabashi258/96/Jp	F258	○	○
	GI.3	Hu/NV/GI/Kashiwa645/99/Jp	K645	○	○
		Hu/NV/GI.P3_G.3/Shiizu /KK2866/07/Jp	KK2866	○	○
	GI.4	Hu/NV/GI/Chiba407/87/Jp	Chiba	○	○
	GI.5	Hu/NV/GI/SaitamaSzUG1/99/Jp*	SzUG1	作製中	作製中
	GI.6	Hu/NV/GI/WUG1/00/Jp	W18	○	○
	GI.7	Hu/NV/GI/Winchester/94/UK	Winchester	作製中	作製中
	GI.8	Hu/NV/GI.P8_G.8/N agoya /KY531/07/Jp	KY531	○	○
GI.9	Hu/NV/GI/SaitamaT35aGI599/Jp	T35aGI	作製中	作製中	
Genogroup II	GII.1	Hu/NV/GII/Noda485/00/Jp	N485	○	
	GII.2	Hu/NV/GII/NG1/02/Jp	NG1	○	
		Norovirus Hu/MK04/2004/Jp	MK04	○	
	GII.3	Hu/NV/GII/Sanbu809/98/Jp	S809	○	
		Hu/NV/GII/SaitamaU201/98/Jp	U201	○	○
		Hu/NV/GII/Matsudo18/00/Jp	M18-3	○	
		Hu/NV/GII/Kashiwa336/00/Jp	K336	○	
		Hu/NV/GII/SH5/97/Jp	Sh5	○	
		Hu/NV/GII/1152/91/Jp	1152	○	
	GII.4	Hu/NV/GII/Narita104/97/Jp	N104	○	○
		Hu/NV/GII-4Saga1/2006/Jp	Saga (S4-3)	○	○
		Hu/NV/GII-4Aomori2/2006/Jp	Aomori(A4-3)		
			Fu2	○	○
		Ni1242	○		
		HK01	○		
	GII.5	Hu/NV/GII/Ichikawa754/98/Jp	K754	○	○
		Hu/NV/GII/Ueno7k/94/Jp	U7K	○	
	GII.6	Hu/NV/GII/Sanbu445/00/Jp	S445		
		Hu/NV/GII/V63/02/Jp	V63		
	GII.7	Hu/NV/GII/Osaka10-2/99/Jp	O10-25		○
	GII.8	Hu/NV/GII/SaitamaU25/99/Jp	U25	○	
		Hu/NV/GII/Mc24/99/TH	Mc24	○	
	GII.9	VA97207/97	VA97207	作製中	作製中
	GII.10	Hu/NV/GII/26/00/Jp	026	○	
		Hu/NV/GII/NG15/03/Jp	NG15		
	GII.11	SwineNorovirus	-		
	GII.12	Hu/NV/GII/Chitta/Aichi76-96/96/Jp	1876	○	
Hu/NV/GII/Hiro/99/Jp		Hiro	○		
GII.13	Hu/NV/GII/Kashiwa47/97/Jp	K47	○		
GII.14	Hu/NV/GIIP7_GI. M/F ukuoka/KK282/07/Jp	FK282		○	
GII.15	Hu/NV/GII/Hokkaido299/07/Jp	HK299	作製中	作製中	
GII.16	Hu/NV/GII/Kamae8/03/Jp	Kamae7	○	○	
GII.17	Saitama/T87	ST87	○	○	
GII.18	SwineNorovirus	-			
GII.19	SwineNorovirus	-			
GII.20	Hu/NV/GII/Luokenwalde591/07/Jp	Lu591	作製中	作製中	
GII.21	Hu/NV/GII/SaitamaT53/99/Jp	T53	作製中	作製中	
GII.22	Hu/NV/GII/Akita-Yuri/02/Jp	Yuri02	作製中	作製中	

表 2

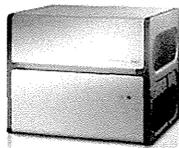
Genogroup		GI										GII													
Genotype	VLPs	1	2	3	4	8	1	2	3	3	3	3	3	4	5	6	6	7	8	8	10	12	12	14	
Aniseraum	Strains	A124	F258	K645	Chiba	W18	N485	NG1	S809	Sh5	M18-3	K336	1152	N104	K754	U7K	S445	O10-25	Mc24	U25	26	1876	Hiro	K47	
GI	1	A124	8192	1042	1024	1024	1024	128	256	256	256	256	256	128	128	256	256	256	128	128	256	256	256	256	256
	2	F258	512	8192	512	1024	512	16	64	32	128	64	32	16	128	128	64	64	32	32	64	128	32	64	32
	3	K645	256	256	8192	256	512	8	32	64	128	128	64	64	64	64	32	64	128	128	128	128	16	32	16
	4	Chiba	128	512	256	8192	512	4	32	64	128	64	32	64	32	32	32	32	64	64	64	64	16	64	32
	6	W18	256	512	256	256	8192	32	16	32	64	64	64	16	32	32	32	32	64	8	32	32	32	16	32
	1	N485	128	128	16	128	128	4096	128	256	256	256	256	64	128	256	128	128	128	64	256	256	512	256	256
GII	2	NG1	<4	32	16	16	64	256	4096	128	128	256	128	64	512	512	256	128	128	256	128	512	256	512	128
	3	S809	<2	4	4	8	32	128	128	8192	8192	4096	4096	1024	64	256	64	128	256	128	256	128	256	512	64
	3	Sh5	8	16	16	16	16	64	64	2048	2048	1024	1024	256	128	128	64	64	128	64	128	128	128	128	64
	3	M18-3	16	16	16	16	32	64	64	256	512	1024	512	128	64	64	64	64	128	64	128	128	128	128	64
	3	K336	32	16	32	32	32	128	128	1024	1024	1024	2048	512	128	128	128	128	256	128	256	128	256	256	128
	3	1152	<4	<4	<4	<4	8	16	32	512	1024	1024	1024	1024	32	64	32	32	32	32	32	16	32	8	8
	4	N104	32	64	128	64	256	512	512	512	512	1024	1024	128	8192	1024	256	512	512	256	512	512	512	512	512
	5	K754	128	128	64	128	256	1024	1024	512	1024	1024	1024	256	512	8192	512	1024	512	256	512	1024	1024	1024	512
	6	U7K	64	128	64	128	128	128	128	256	256	128	32	256	256	4096	2048	128	64	256	256	256	256	256	128
	6	S445	16	16	8	16	32	32	64	128	128	128	128	64	64	2048	4096	64	64	64	128	64	64	64	64
	7	O10-25	32	64	128	128	64	512	256	1024	512	1024	512	128	512	512	512	512	16384	512	1024	512	512	512	512
	8	Mc24	8	16	4	8	16	32	NT	16	NT	32	32	8	32	32	16	16	128	2048	2048	32	32	32	16
	8	U25	16	32	32	32	32	256	128	128	256	256	256	64	256	256	128	128	512	4096	4096	256	256	256	128
	10	26	32	32	32	64	128	512	256	128	128	256	256	128	256	512	256	256	512	256	256	512	512	512	256
12	1876	32	64	64	64	128	1024	512	256	256	512	64	512	256	512	256	256	256	256	128	512	1024	4096	2048	512
12	Hiro	<2	16	4	2	8	128	64	64	64	64	64	16	64	128	32	64	64	32	64	128	1024	1024	64	
14	K47	128	128	64	256	256	256	512	512	512	512	512	128	512	512	256	256	256	128	512	512	512	512	4096	

☒ 1

Clinical symptom and viral shedding



Days	Realtime PCR (copies/g)	Immuno Chromatography kit	Vesikari Severity Score
2	2.0E+10	+	9
6	2.5E+09	+	6
7	3.7E+09	+	9
8	3.1E+09	+	9
9	1.8E+09	+	5
13	2.4E+07	+	0
15	7.3E+06	-	0
17	1.1E+07	+	0
19	6.3E+06	-	0
22	1.5E+05	-	0
25	5.5E+06	-	0
26	5.6E+05	-	0
27	1.4E+06	-	1



Realtime PCR
[Roche Life Science
Lightcycler 480 II]
↓
Genomic copies/g feces

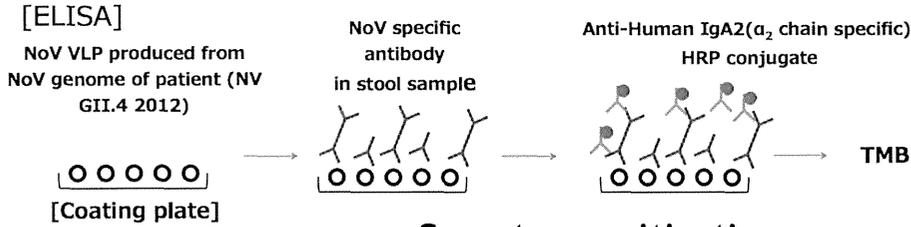


Immuno Chromatography
[Denka Seiken Co.
QuickNavi™ Norovirus2]
↓
The presence of antigen

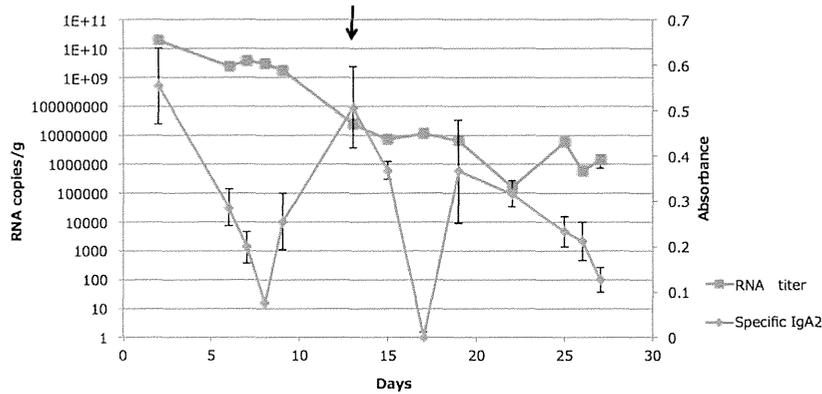
- Virus shedding was detected by Realtime RT-PCR from 2 days to 27 days after onset.
- Virus shedding was detected by Immuno Chromatography from 2 days to 13 days after onset.
- The presence of antigen has correlated with the convergence of symptoms mitigation

☒ 2

Viral shedding and immune response

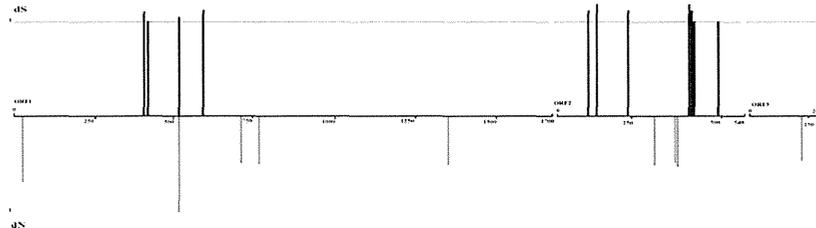
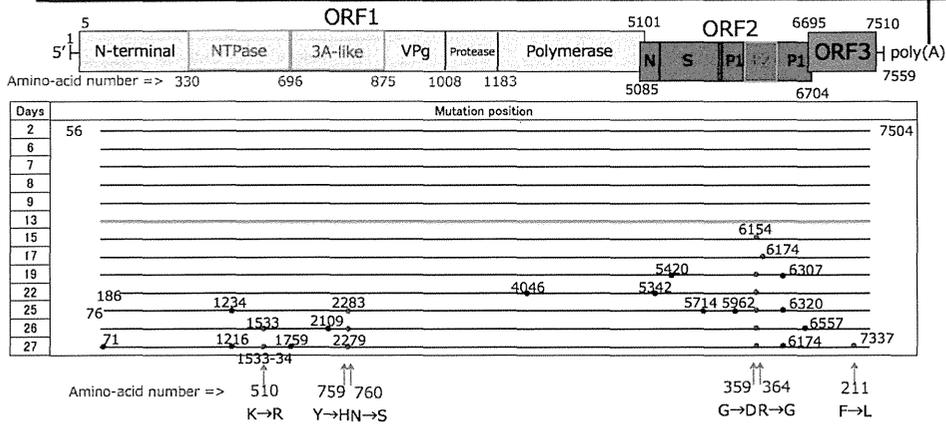


Symptoms mitigation



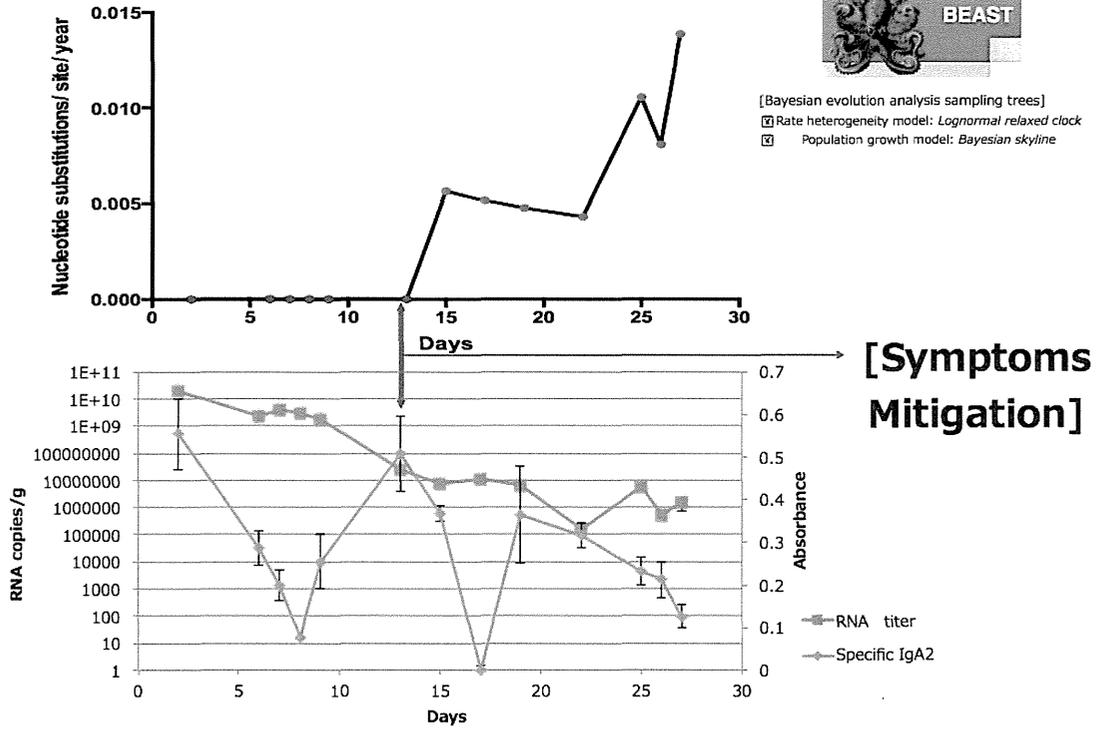
☒ 3

Confirmation of site mutation(nucleotide & amino-acid)



Evolution speed analysis

Evolution speed between Day 2 and other days



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水博之	エンテロウイルス-ポリオウイルスおよび非ポリオエンテロウイルス	堤 裕幸 中野貴司 寺田喜平	臨床医のための呼吸器・消化管ウイルス感染症	診断と治療社	東京	2014	103-109
中野貴司	予防接種各論 5 章. ポリオワクチン	総編集 五十嵐隆、専門編集 渡辺博	小児科臨床ピクシス 4; 予防接種 全訂新版	中山書店	東京	2014	136 -145
中野貴司	エンテロウイルス - ポリオウイルス および非ポリオエンテロウイルス - Case Study	堤裕幸 中野貴司 寺田喜平	臨床医のための呼吸器・消化管ウイルス感染症	診断と治療社	東京	2014	110-111

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻	ページ	出版年
Shimizu H	Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan	Vaccine			2015 (in press)
Shimizu H, Nakashima K	Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine	Lancet Infect Dis	14	262-263	2014
Naeem A, Hosomi T, Nishimura Y, Alam MM, Oka T, Zaidi SS, Shimizu H	Genetic diversity of circulating Saffold viruses in Pakistan and Afghanistan	J Gen Virol	95	1945-1957	2014
Shirato H, Someya Y, Ochiai M, Horiuchi Y, Takahashi M, Takeda N, Wakabayashi K, Ouchi Y, Ota Y, Tano Y, Abe S, Yamazaki S, Wakita T, the sIPV Evaluation Group of NIID-Virology II	A national reference for inactivated polio vaccine derived from Sabin strains in Japan	Vaccine	32	5163-5169	2014
Wang H, Tao Z, Li Y, Lin X, Yoshida H, Song L, Zhang Y, Wang S, Cui N, Xu W, Song Y, Xu A	Environmental Surveillance of Human Enteroviruses in Shandong Province, China, 2008-2012: Serotypes, Temporal Fluctuation and Molecular Epidemiology	Appl Environ Microbiol	80	4683-4691	2014
Nakamura T, Hamasaki M, Yoshitomi H, Ishibashi T, Yoshiyama C, Maeda E, Sera N, Yoshida H	Environmental Surveillance of Poliovirus in Sewage Water around the Introduction Period of Inactivated Polio Vaccine in Japan	Appl Environ Microbiol			2015 (in press)
Lu J, Zheng H, Guo X, Zhang Y, Li H, Liu L, Zeng H, Fang L, Mo Y, Yoshida H, Yi L, Liu T, Rutherford S, Xu W, Ke CW	Continuing environmental surveillance elucidates Echovirus 30 origin and transmission during the Aseptic Meningitis Outbreak in Guangdong, China, 2012	Appl Environ Microbiol			2015 (in press)

Nidaira M, Kuba Y, Saitoh M, Taira K, Maeshiro N, Mahoe Y, Kyan H, Takara T, Okano S, Kudaka J, Yoshida H, Oishi K, Kimura H	Molecular evolution of VP3, VP1, 3Cpro and 3Dpol coding regions in coxsackievirus group A type 24 variant isolates from acute hemorrhagic conjunctivitis in 2011 in Okinawa, Japan	Microbiology and Immunology	58	227- 238	2014
Tang J, Yoshida H, Ding Z, Tao Z, Zhang J, Tian B, Zhang L	Molecular Epidemiology and Recombination of Human Enteroviruses from AFP surveillance in Yunnan, China from 2006 to 2010	Scientific Reports	4	6058	2014
Arita M, Kilpatrick DR, Nakamura T, Burns CC, Bukbuk D, Oderinde SB, Oberste MS, Kew OM, Pallansch MA, Shimizu H	Development of an Efficient Entire-Capsid-Coding-Region Amplification Method for Direct Detection of Poliovirus from Stool Extracts	J Clin Microbiol	53	73-78	2015
Li TC, Yang T, Yoshizaki S, Amiyama Y, Suzaki Y, Ishii K, Haga K, Nakamura T, Ochiai S, Takaji W, John R	Construction and characterization of an infectious cDNA clone of rat hepatitis E virus	J Gen Virol			2015 (in press)
Ushijima H, Fujimoto T, Müller WEG, Hayakawa S	Norovirus and Foodborne Disease: A Review.	Food safety	3	37-54	2014
Yamashita T, Adachi H, Hirose E, Nakamura N, Ito M, Yasui Y, Kobayashi S, Minagawa H	Molecular detection and nucleotide sequence analysis of a new Aichi virus closely related to canine kobuvirus in sewage samples	J Medic Microbiol	63	715-720	2014
Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y	Hyperferritinemia in neonatal and infantile human parechovirus-3 infection in comparison with other infectious diseases	J Infect Chemother	20	15-19	2014

Thongprachum A, Takanashi S, Kalesaran AFC, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H	A four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients	J Med Virol			2015 (in press)
Khamrin P, Thongprachum A, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H	Comparison of three rapid tests for detection of norovirus in stool samples of acute gastroenteritis pediatric patients	J Trop Pediatr	60	481-483	2014
Saikruang W, Khamrin P, Suantai B, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N	Detection of diarrheal viruses circulating in adult patients in Thailand	Arch Virol	159	3371-3375	2014
Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Nishimura S, Kalesaran AFC, Takanashi S, Shimizu H, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H	Detection and molecular characterization of human cosavirus in a pediatric patient with acute gastroenteritis, Japan.	Infect Genet Evol	28	125-129	2014
Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Kalesaran AF, Takanashi S, Shimizu H, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H	Molecular characterization and sequence analysis of the 2B region of Aichivirus C strains in Japan and Thailand	Infect Genet Evol	26	89-94	2014
Saikruang W, Khamrin P, Suantai B, Ushijima H, Maneekarn N	Molecular detection and characterization of Aichivirus A in adult patients with diarrhea in Thailand	J Med Virol	86	983-987	2014

Thongprachum A, Chan-it W, Khamrin P, Saparpakorn P, Okitsu S, Takanashi S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H	Molecular Epidemiology of Norovirus Associated with Gastroenteritis and Emergence of Norovirus GII.4 Variant 2012 in Japanese Pediatric Patients.	Infect Genet Evol	23	65-74	2014
Yazawa S, Yokobori T, Ueta G, Ide M, Altan B, Thongprachum A, Nishimura T, Nakajima T, Kominato Y, Asao T, Saniabadi AR, Furukawa K, Kuwano H, Pendu JL, Ushijima H	Blood group substances as potential therapeutic agents for the prevention and treatment of infection with norovirus: proving novel binding patterns in human tissues	PLOS One	9	e89071	2014
Tran DN, Nguyen TQ, Nguyen TA, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H	Human bocavirus in children with acute respiratory infections in Vietnam	J Med Virol	86	988-994	2014
Chaimongkol N, Khamrin P, Malasao R, Thongprachum A, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Ushijima H, Maneekarn N	Molecular characterization of norovirus variants and genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in Thailand	J Med Virol	86	1210-1218	2014
Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Sato Y, Nakajima N, Koike S, Iwasaki T, Sata T, Yamashita T, Minagawa H, Taguchi F, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N	Establishment of a panel of in-house polyclonal antibodies for the diagnosis of enterovirus infections	Neuropathology			2015 (in press)

A Shimizu, T Himeda, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara	Role(s) of Leader protein of Saffold virus	Clin Exp Neuroimmunol	5	362-366	2014
Ishikawa-Sasaki K, Sasaki J, Taniguchi K	A complex comprising phosphatidylinositol 4-kinase III β , ACBD3, and Aichi virus proteins enhances phosphatidylinositol 4-phosphate synthesis and is critical for formation of the viral replication	J Virol	88	6586-6598	2014
Sakon N, Yamazaki K, Nakata K, Kanbayashi D, Yoda T, Mantani M, Kase T, Takahashi K, Komano J	Impact of Herd Immunity on the Circulatory Dynamism of Norovirus: A 10-year Longitudinal Study of Viral Acute Gastroenteritis	J Infect Dis	211	879-888	2015
Yamayoshi S, Fujii K, Koike S	Receptors for enterovirus 71	Emerging Microbes & Infection	3	e53	2014
Koike S	A pH-dependent molecular switch for virion uncoating	Protein Cell	5	653- 654	2014
Kimura-Soyema T, Shirouzu M, Yokoyama S	Cell-free membrane protein expression.	Methods Mol Biol	1118	267-273	2014
Tanabe H, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hosaka T, Hato M, Fujii Y, Nakamura Y, Ogasawara S, Hino T, Murata T, Iwata S, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S	Expression, purification, crystallization, and preliminary X-ray crystallographic studies of the human adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2.	J Struct Funct Genomics	16	11-23	2015

Sato G, Ido H, Kiuchi M, Kataoka M, Katayama K, Tohya Y	Characterization of St-Valerien-Like Virus Genome Detected in Japan.	J Vet Med Sci	76	1045-1050	2014
Katayama K, Murakami K, Sharp TM, Guix S, Oka T, Takai-Todaka R, Nakanishi A, Crawford SE, Atmar RL, Estes MK	Plasmid-based human norovirus reverse genetics system produces reporter-tagged progeny virus containing infectious genomic RNA	Proc Natl Acad Sci USA	111	E4043-52	2014
高山直秀, 崎山弘, 清水博之, 梅本 哲	経口生ポリオワクチン1~2回目および不活化ポリオワクチン1~4回目接種の全国累積接種率 : 2013年の調査結果	日本医師会雑誌	143	609-614	2014
清水博之	急増した手足口病	感染・炎症・免疫	44	94-96	2014
清水博之	東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状	感染症	43	50-51, 54-59	2014
中野貴司	ポリオワクチン	感染症内科	2	264-273	2014
中野貴司	トピックスⅢ「ポリオについて」	日本ワクチン学会ニュースレター	26	9-10	2014
中野貴司	新しく導入されたワクチン～不活化ポリオワクチンを含むワクチン	チャイルドヘルス	17	629-633	2014
伊藤雅, 岩切章, 内野清子, 小澤広規, 北川和寛, 葛口 剛, 下野尚悦, 神保達也, 高橋雅輝, 板持雅恵, 筒井理華, 濱崎光宏, 山崎謙治, 中田恵子, 吉田弘	平成25年度感染症流行予測調査事業ポリオ環境水調査期間中(2013年4~12月)に検出されたエンテロウイルスについて	IASR	35	275-276	2014
吉田弘	水環境中のウイルス情報の収集と活用 ポリオウイルス-不活化ワクチン開発後の野生株侵入状況把握	臨床とウイルス	42	224-230	2014
井上茉南, 高梨さやか, 牛島廣治, 沖津祥子, 崎山弘, 水口雅	定期接種ワクチンとロタウイルスワクチン累積接種率の比較	日本小児科学会雑誌			2015 (in press)
牛島廣治, 沖津祥子, 早川智, Kittigul L, 高梨さやか	ロタウイルスワクチンによるヒトと環境中のロタウイルスの動向	臨床とウイルス	42	231-236	2014

牛島廣治、 Thongprachum A、 沖津祥子、秋原志 穂	変異株（シドニー型）の国内 動向	感染対策 ICT ジ ャーナール	9	348-354	2014
大原義朗、森田明 彦	医学と医療の最前線 脳髄膜 炎の遺伝子診断	日内会誌	103	1942-1947	2014
小池 智	ポリオウイルスの神経指向性 のメカニズム	NEUROINFECTION	19	7-12	2014
片山和彦	ノーウォークウイルス（ノロ ウイルス）の遺伝子型 2014 年 版	IASR ノロウイル ス特集号	35		2014
片山和彦	ノロウイルス感染症とその対 策	救命救急	17	12-15	2014
片山和彦	質疑応答臨床一般 夏場にノ ロウイルスによる胃腸炎や食 中毒が発生する可能性	日本医事新報	4723	59-60	2014
片山和彦	特集 ノロウイルス感染症 ノロウイルスとは	調剤と情報	20	10-12	2014
片山和彦	集 ノロウイルス感染症 ノ ロウイルスの感染拡大を防ぐ には	調剤と情報	20	14-19	2014
片山和彦	備えて立ち向かう感染性胃腸 炎 ノロウイルス・ロタウイ ルス ノロウイルス感染症と は-ウイルスの特徴・流行変 遷・臨床病態	感染対策 ICT ジ ャーナール	9		2014
片山和彦	ノロウイルスの感染予防	中学保健ニュー ス			2014
片山和彦	ノロウイルスの感染予防	高校保健ニュー ス			2014

