

3. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、奥野良信、宮崎千明、田代真人、岡部信彦、葛西 健：インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査。日本医事新報、3953：26-28、2000
4. 奥野良信：新型インフルエンザウイルスによる大流行とその対策。Makoto (別冊)、111：1-7、2000
5. 奥野良信：インフルエンザワクチンの製造と課題。日本胸部臨床、59(9)：645-652、2000
6. 奥野良信：最新のインフルエンザウイルス診断法—疫学調査の立場から—。小児科診療、63(12)：2089-2092、2000
7. 奥野良信：地方衛生研究所のインフルエンザへの関わり (分担執筆)。インフルエンザのすべて—その臨床の最前線— (岡部信彦編)、p.44-47、新興医学出版社、2000 (2) 学会発表
1. 森川佐依子、前田章子、加瀬哲男、奥野良信、馬場宏一：乳幼児におけるインフルエンザ感染—臨床像と中和抗体との関連—。第 15 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、静岡県三島市 (2000. 4)
2. 森川佐依子、前田章子、加瀬哲男、奥野良信：乳幼児におけるインフルエンザの臨床像と中和抗体との関連。第 41 回日本臨床ウイルス学会、広島 (2000. 5)
3. 大西美幸、岡石幸也、岩田知子、佐伯集一、奥野良信、森本茂人、大西利夫、萩原俊男：高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性と抗体価測定の臨床的意義の検討。第 42 回日本老年医学会学術集会、仙台 (2000. 6)
4. 馬場宏一、前田章子、森川佐依子、加瀬哲男、奥野良信、上田重晴：1999/2000 年インフルエンザ流行期 (門真市) におけるウイルス分離状況—ワクチン群と非ワクチン群の比較。第 48 回日本ウイルス学会総会、三重県津市 (2000. 10)
5. 奥野寿臣、馬場宏一、森川佐依子、前田章子、奥野良信：乳幼児におけるインフルエンザ不活化ワクチン噴霧接種法の検討。第 48 回日本ウイルス学会総会、三重県津市 (2000. 10)
6. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、奥野良信、宮崎千明、岡部信彦、田代真人：インフルエンザ脳炎・脳症全国調査結果 (厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班)。第 48 回日本ウイルス学会総会、三重県津市 (2000. 10)
7. 中川直子、久保田律子、中川俊正、奥野良信：B 型インフルエンザウイルス Victoria タイプの中和エピトープの解析。第 48 回日本ウイルス学会総会、三重県津市 (2000. 10)
8. 多屋馨子、宮川広実、天羽清子、指原淳志、廣田 努、前田章子、奥野良信、山西弘一、岡田伸太郎：小児におけるインフルエンザワクチン有効性に関する検討 (1999/2000 シーズン)。第 4 回日本ワクチン学会学術集会、横浜市 (2000. 11)

表1. 抗インフルエンザ抗体の
ELISA価

Clone No.	北京株 (H1N1)	シドニー株 (H3N2)
2	0.451	0.507
3	0.997	1.054
5	0.697	0.747
6	0.798	0.87
8	0.997	0.931
13	0.815	0.857
14	0.58	0.57
16	0.539	0.505
18	1.091	1.087
19	0.849	0.778
21	0.564	0.53
22	0.727	0.757
25	0.578	0.566
27	0.545	0.561
35	0.778	0.728
36	1.014	0.901
38	0.512	0.523
39	0.789	0.819
40	0.813	0.824
42	0.529	0.565
45	0.805	0.838
47	0.781	0.778
49	0.876	0.811
50	0.766	0.79
52	0.833	0.874
53	0.634	0.655
54	0.568	0.595
57	0.955	0.903
60	0.528	0.554
61	0.902	0.937
62	0.922	0.924
64	0.616	0.62
65	0.931	0.805
67	0.798	0.86
68	0.519	0.517
70	0.836	0.909

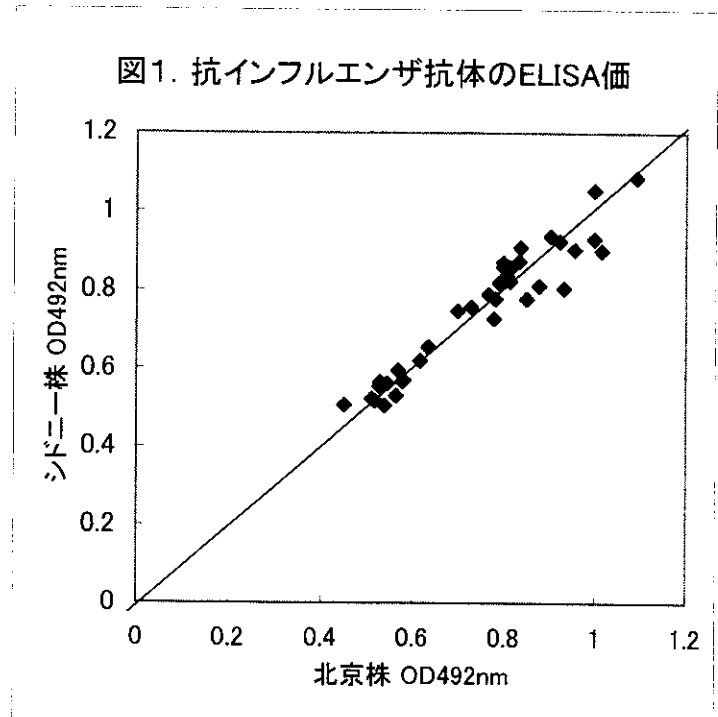


表2. 北京株に対する抗インフルエンザ抗体の反応性

clone No.	HI価	中和価				IF価
		通常法	抗-CpⅢcl. 1	抗-F(ab') ₂ (Ca社)	抗-F(ab') ₂ (Cm社)	
C179	ND	640	ND	ND	ND	>200
11	<2	<2	<2	<2	<2	<10
2	<2	<2	<2	<2	<2	ND
3	<2	<2	<2	<2	<2	50
5	<2	<2	<2	<2	<2	50
6	<2	<2	<2	<2	<2	ND
8	<2	<2	<2	<2	<2	ND
13	<2	<2	<2	<2	<2	ND
14	<2	<2	<2	<2	<2	ND
16	<2	<2	<2	<2	<2	ND
18	<2	<2	<2	<2	<2	ND
19	<2	<2	<2	<2	<2	ND
21	<2	<2	<2	<2	<2	ND
22	<2	<2	<2	<2	<2	ND
25	<2	<2	<2	<2	<2	50
27	<2	<2	<2	<2	<2	ND
35	<2	<2	<2	<2	<2	ND
36	<2	<2	<2	<2	<2	50
38	<2	<2	<2	<2	<2	ND
39	<2	<2	<2	<2	<2	ND
40	<2	<2	<2	<2	<2	ND
42	<2	<2	<2	<2	<2	ND
45	<2	<2	<2	<2	<2	200
47	<2	<2	<2	<2	<2	200
49	<2	<2	<2	<2	<2	ND
50	<2	<2	<2	<2	<2	ND
52	<2	<2	<2	<2	<2	ND
53	<2	<2	<2	<2	<2	ND
54	<2	<2	<2	<2	<2	ND
57	<2	<2	<2	<2	<2	50
60	<2	<2	<2	<2	<2	ND
61	<2	<2	<2	<2	<2	ND
62	<2	<2	<2	<2	<2	ND
64	<2	<2	<2	<2	<2	ND
65	<2	<2	<2	<2	<2	50
67	<2	<2	<2	<2	<2	50
68	<2	<2	<2	<2	<2	ND
70	<2	<2	<2	<2	<2	ND

C179:陽性コントロール

clone11:陰性コントロール

ND:Not done

図2：レクチンカラムのSDS-PAGEの結果

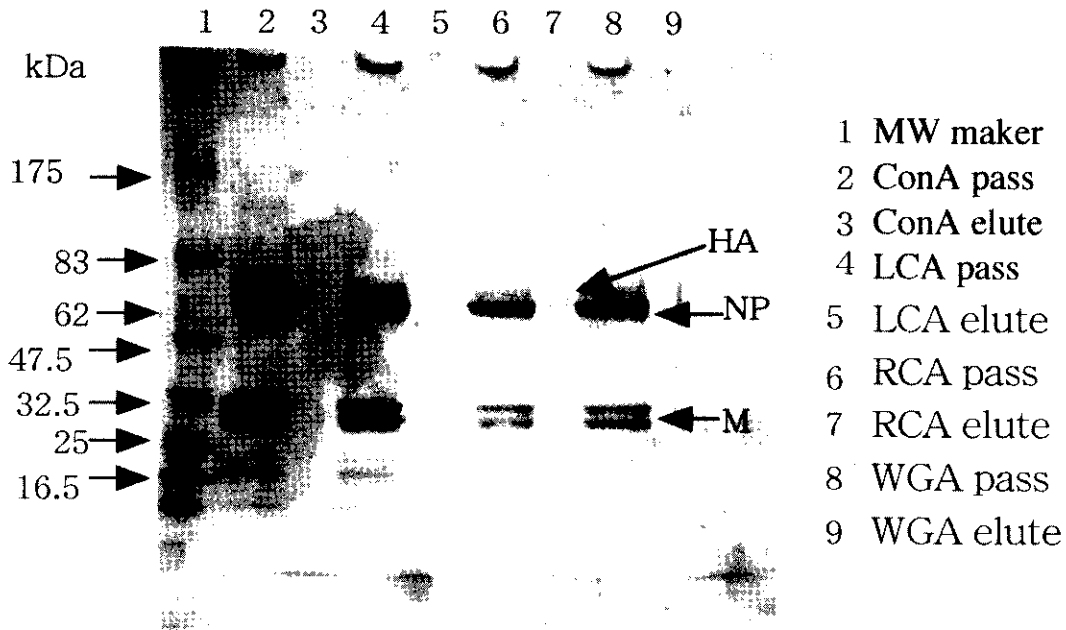


図3：RCA120-AgaroseカラムのSDS-PAGEの結果

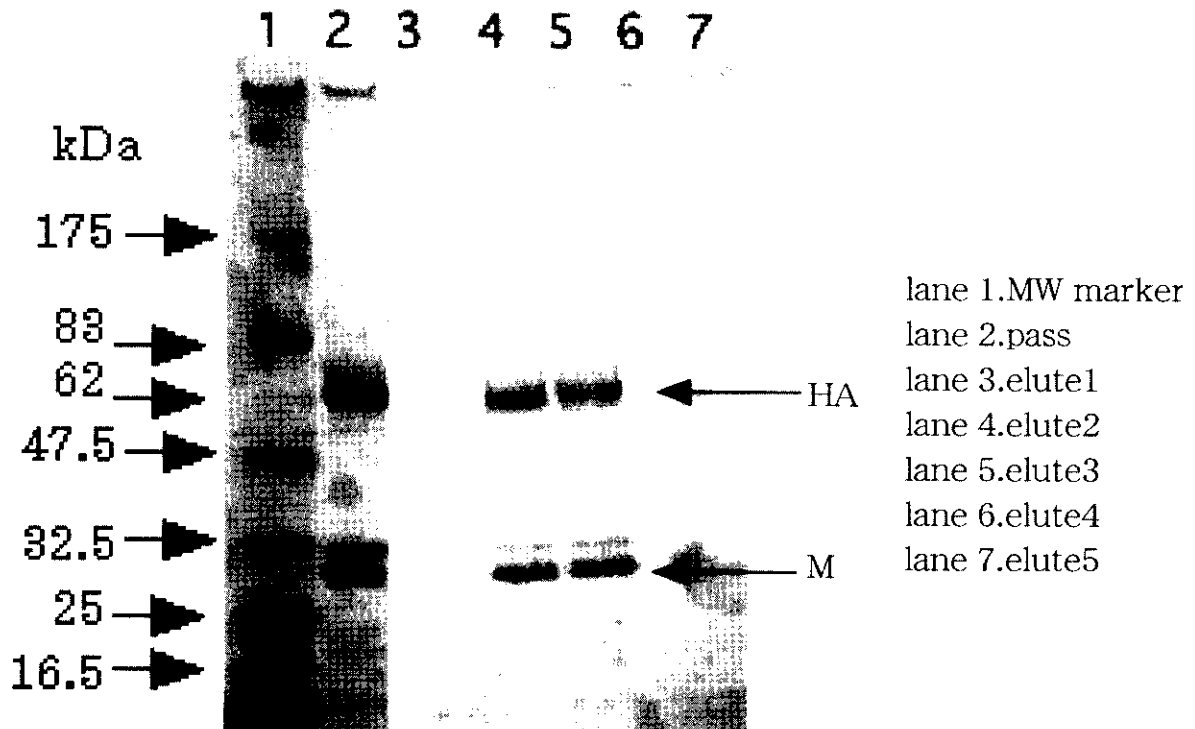
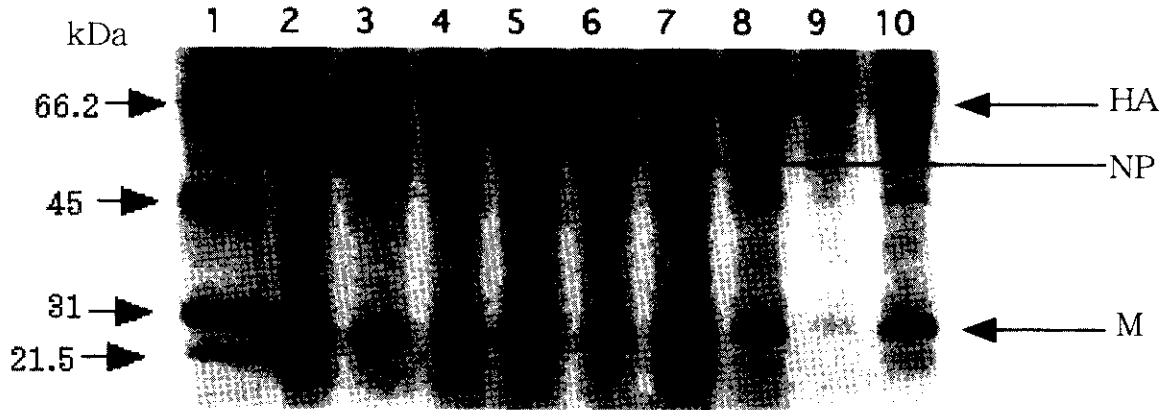


図4：RCA120-AgaroseカラムのImmnprecipitationの結果



lane 1.Marker
lane 2.x16 N.C. C179
lane 3.x16 N.C. C43
lane 4.x16 N.C. C111
lane 5.RCA pass C179
lane 6.RCA pass C43
lane 7.RCA pass C111
lane 8.RCA elute C179
lane 9.RCA elute C43
lane10.RCA elute C111

表3. レクチンカラム精製抗原(ニューカレドニア株)を用いて
クローニングされた抗体の反応性

clone no.	ニューカレドニア株 (H1N1)	奥田株(H2N2)	パナマ株(H3N2)
1	1.688	0.087	1.122
2	1.673	0.083	0.973
3	1.419	0.08	0.794
4	1.626	0.075	1.092
5	1.383	0.067	0.851
6	1.511	0.11	0.906
7	1.663	0.087	0.94
8	1.287	0.086	0.957
9	1.24	0.087	1.086
10	1.34	0.077	1.125
11	1.294	0.083	1.077
12	1.271	0.082	1.083
13	1.573	0.082	0.921
14	1.594	0.081	1.086
15	1.488	0.09	0.934
16	1.544	0.091	1
17	1.451	0.08	0.886
18	1.472	0.079	0.942
19	1.569	0.374	1.076
20	1.495	0.519	0.945
21	1.572	0.104	0.912
22	1.463	0.088	0.849
23	1.441	0.082	0.939

図5. レクチンカラム精製抗原を用いてクローニングされた抗体の反応性

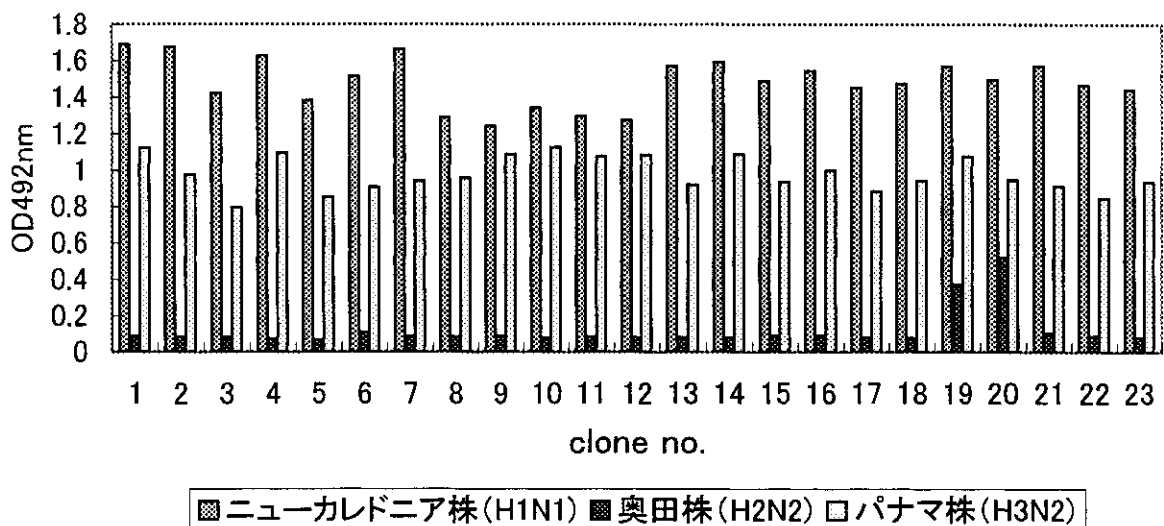


表4. 抗インフルエンザ抗体のクローニング

	抗原	
	奥田株 (H2N2) 吸収済ニューカレドニア株 (H1N1)	奥田株 (H2N2) 吸収済シドニー株 (H3N2)
試験したコロニー数	48	48
遺伝子の失欠なし*	37	29
ELISA陽性	35	27
株特異的反応を示す	1	2

* 遺伝子の塩基配列解読の結果、配列に失欠が起こっていなかったもの

表5. ELISAによる株特異性を示したクローンの反応性

スクリーニング抗原	クローン番号	抗原感作プレート		
		ニューカレドニア株 (H1N1)	奥田株 (H2N2)	シドニー株 (H3N2)
ニューカレドニア株 (H1N1)	NC1	1.991	0.052	0.098
シドニー株 (H3N2)	SY39	0.09	0.08	1.612
シドニー株 (H3N2)	SY47	0.08	0.056	2.859
コントロールクローン (抗NP)	IF6	2.966	2.438	2.923
陰性コントロール		0.09	0.057	0.065

表6. 蛍光抗体法による抗インフルエンザ抗体の染色価と染色パターン

クローン番号	ニューカレドニア株(H1N1)		シドニー株(H3N2)	
	染色価	染色パターン	染色価	染色パターン
NC1	1	細胞質	<1	—
SY39	<1	—	5	細胞質
SY47	<1	—	20	細胞質
IF8	>20	核	>20	核
既知の抗体				
AS1296	4000	核+細胞質	4000	核+細胞質
C179	4000	細胞質	<200	—
F49	<200	—	4000	細胞質
C43	>4000	核	>4000	核

表7. 抗インフルエンザ抗体の中和活性

クローン番号 (希釈倍数)	ニューカレドニア株(H1N1)		シドニー株(H3N2)	
	残存フォーカス数 (FFU/ml)	フォーカス減少率 (%)	残存フォーカス数 (FFU/ml)	フォーカス減少率 (%)
NC1(1:1)	26	71.3*	ND	
SY39(1:1)	ND		3	94.9*
SY47(1:1)	ND		12.5	78.6*
IF8(1:1)	71	21.5	66	0
既知の抗体				
AS1296(1:100)	43.5	51.9*	1	98.3*
C179(1:100)	12.5	86.2*	ND	
anti-Aichi(H3N2) (1:100)	ND		2.5	95.7*
コントロール フォーカス数	90.5		58.5	

FFU Focus Forming Unit, ND Not done

*有意な中和活性

厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）

分担研究報告書

ハブ毒の調整と抗体の検定

分担研究者 沖縄県衛生環境研究所 野崎真敏

研究要旨

抗ハブ毒ヒト抗毒素を開発する際の遺伝子提供者を調査するために、当研究所のスタッフの中でハブに咬まれた経験がある人またはハブ毒と接触する機会が多い人の抗体の保有状況を調べた。

ハブに5回も咬まれ、また40年間に亘って乾燥毒の取り扱いを行っている職員の血清は、ウサギ皮内法でハブ毒中の主要な毒性因子であるHR-1、HR-2の出血作用を中和した。当該職員の場合、1984年以降はハブに咬まれていないので、乾燥毒の微粉末の吸入が刺激になって、比較的高い抗体価を維持しているものと思われる。しかし力価は1 u./ml以下で、300u./mlの治療用抗毒素には遠く及ばなかった。ハブに咬まれた経験はないが、30年間乾燥毒を取り扱っている職員にもELISAで抗体が産生されていることを認めた。

A. 研究目的

現行の抗ハブ馬抗毒素はハブ咬症患者の治療に優れた効果を発揮する治療薬であるが、免疫されたウマの血液成分すなわち人間以外の動物の血清蛋白を大量に接種するために、異種蛋白による副作用がかなりの頻度で発生する。アナフィラキシーショック、発疹、掻痒感など軽重すべての副作用を加えると全使用者の10～15%にも達する。

これらの大部分は注射1週間～10日後に起こる遅延型の血清病であり特に治療の必要もないが、まれにアナフィラキシーショックや即発生の血清病が起こることがあるので、抗毒素を使用する際は酸素吸入やアドナリン、ステロイドを準備するなど、不測の事態に対応できるよう常に心掛ける必要がある。

沖縄県では、副作用の危険が少ない抗ハブ毒ヒト抗毒素の作製を目的に、ヒト抗体を産生するように遺伝子が組み換えられたマウスを用いて研究を進めているが、ここでは更に安全性が高いヒト由来の抗ハブ毒ヒト抗毒素の作製を目的に、ハブに咬まれた経験がある

か、またはハブ毒に接触する機会が多い当研究所職員の抗体の保有状況を調べた。

B. 材料と方法

1. ハブ試験用毒素

中和実験やELISA用プレートにコーティングする毒素の精製は、下記の方法で行った。

まず、沖縄本島で捕獲されたハブ毒素をSephadexG-100(Pharmacia)によるゲル濾過で出血因子-1(HR-1)と出血因子-2(HR-2)に分離した。次にHR-1はProtein pak G-DEAE(Waters)で、HR-2はProtein pak G-SP(waters)でHPLCを行い、精製HR-1a、HR-1b、HR-2a、HR-2bを得た。溶出条件とelution patternを図1、図2a、図2bに示す。

免疫的特異性に殆ど差がないHR-1aとHR-1b、HR-2aとHR-2bをpoolしてそれぞれの試験毒素とした。試験毒素の出血活性はHR-1が1MHD = 0.05 μ g、HR-2が1MHD = 0.04 μ gだった。

2. 出血活性の測定

出血活性は近藤等(1960)のウサギ皮内注射法で行った。すなわち脱毛した白色ウサギの背皮皮内に3倍間隔の5段階に希釈した毒素液を0.2mlずつ注射し、24時間後に屠殺して皮膚の裏側から出血斑の大きさを計測した。直径10mmの出血斑を示す毒量を1MHD (Minimum Hemorrhagic Dose: 最小出血量)とした。

3. 抗出血作用の観察

3倍間隔の5段階に希釈した試験毒素に等量の被検血清を混合して1~2時間室温で反応させた後、混合液0.2mlを2と同様にウサギの皮内に注射、24時間後に屠殺して皮膚の

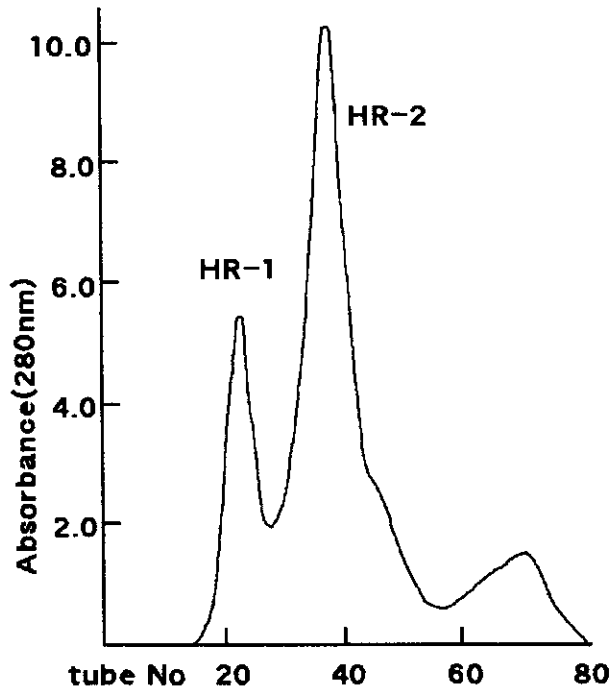


図1. ハブ毒のゲル濾過

Colum : Sephadex G-100 (3 × 67cm)
 Sample : 沖縄ハブ毒
 Buffer : 5mM pH=8.5 tris-buffer
 Flow : 25ml/hour, 7ml/tube

裏側から出血斑の大きさを計測し、毒素のみを注射した対照と比較した。

4. ELISAによる抗体価の測定

ELISAには精製HR-1とHR-2でコーティングされたプレート(Corning)を使用し、酵素標識抗体にはペルオキシダーゼ標識ヒトIgGヤギ抗体(Sigma)を、基質液にはTMBE-100(Mos)を使用した。遮光下で十分に反応させた後、1.0N硫酸で反応を停止させ、450nmで吸光度を測定した。

C. 結果と考察

1. 沖縄県の毒蛇咬症者の発生状況(図3-1、3-2)

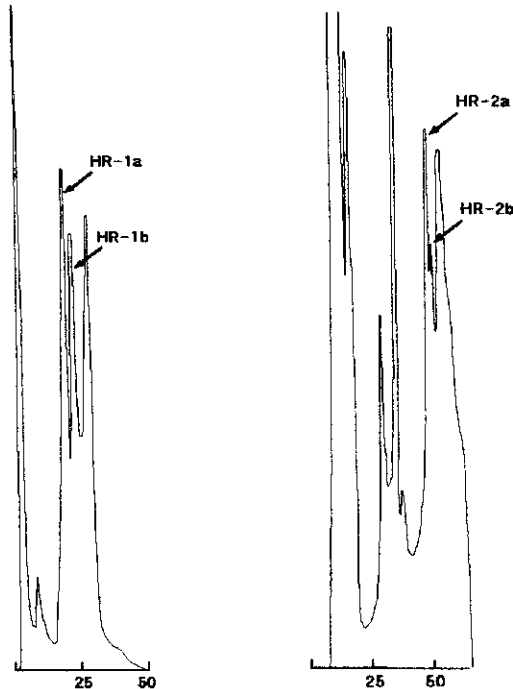


図2a. HR-1のHPLC

Sample : HR-1 (Sephadex G-100)
 Colum : Protein pak G-DEAE
 8.2 × 75mm
 Buffer A : 10mM, pH=7.0 PBS
 Buffer B : A+0.5M NaCl
 Flow : 1.0ml/min
 0 → 5min : A 100 %
 5 → 30min : B 50 %

図2b. HR-2のHPLC

Sample : HR-2 (Sephadex G-100)
 Colum : Protein pak SP (20 × 100mm)
 Buffer A : 10mM, pH=7.0 PBS
 Buffer B : A+0.5M NaCl
 0 → 5min : A 100 %
 5 → 30min : B 50 %
 Flow : 2.0ml/min

沖縄県の毒蛇咬症者の数は1967年の554人をピークに徐々に減少して来たが、1992年以降は減少のスピードが鈍化し最近では120～130人で推移している。最近の受症者の数を人口比にすると10,000人に1人の割合で、日常生活の中で偶発的に発生するケースが多く、受症者の数を更に減らすのは極めて困難と思われる。

1965年以前の受症者数が少ないのは医療機関が整備されてなく、十分な調査が行えなかったからである。1980年以前は毎年数人の死亡者が発生していたが、救急医療体制の整備により、最近では死亡事故は殆どなくなった。

1999年の咬症者の数は116人だった。それ

を場所別に分析すると畑が44人(37.9%)と最も多く、つづいて屋敷内24人(20.7%)、道路14人(12.1%)、山林・草地13人(11.2%)、その他・不明11人(9.5%)、屋内10人(8.6%)の順で、県民が日常生活を営んでいる畑・農道、屋内・屋敷内での事故が約80%を占めていた。

2. 抗はぶウマ抗毒素の使用状況

(表 1-1,1-2,1-3)

沖縄県における過去8年間(昭和4～11年)の抗はぶウマ抗毒素の使用状況と副作用の発生状況を調べた。

沖縄県に分布するハブの仲間(ハブ、サキシ

図3-1 沖縄県のハブ咬症者数の推移

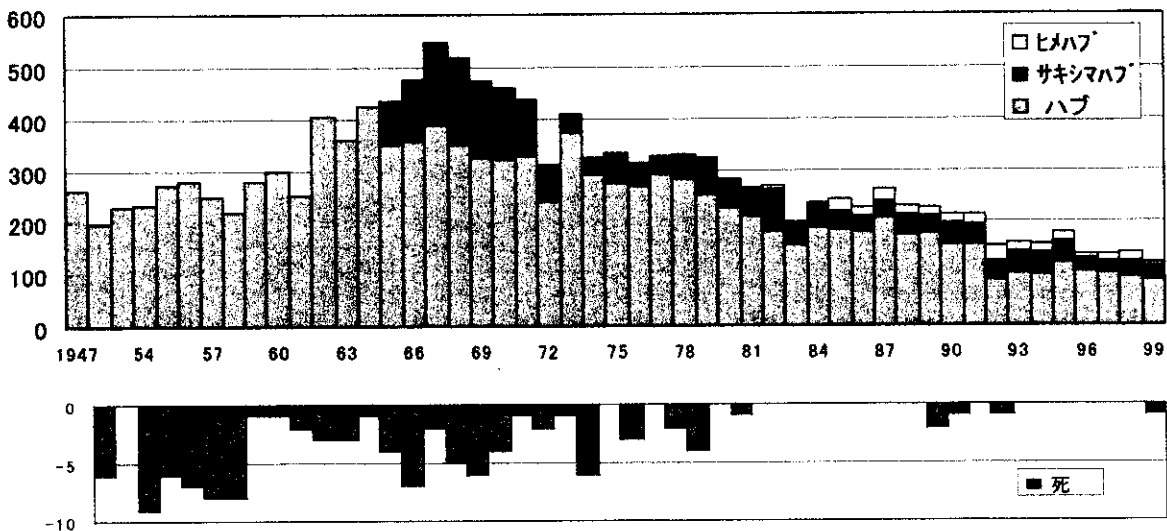
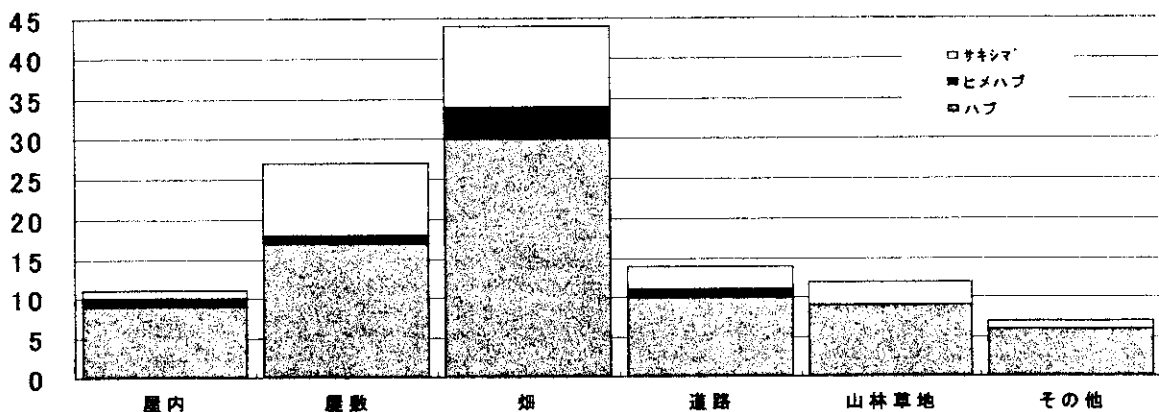


図3-2 場所別ハブ咬症者発生状況(1999年)



マハブ、ヒメハブ)のうち最も毒性が強いハブ咬症者の治療では、780人中536人(68.7%)に抗毒素が使用されていた。抗毒素の使用量は1本(20ml)が48.5%と最も多く、つづいて2本(40ml)が11.7%、3本(60ml)が4.4%の順で、5本(100ml)以上使用された例も16件(2.1%)あった。

サキシマハブ咬症者の治療では、266人中25人(9.4%)に抗毒素が使用されていた。平成

10.11年に抗毒素の使用の割合が増えたのは、離島の診療所に抗毒素が常時備蓄されるようになり使用しやすくなったからである。サキシマハブ咬症者の治療に抗毒素を使用するのは離島や僻地の診療所が主で、ハブに比べて小型で毒性も弱いサキシマハブ咬症には、治療経験が豊富な県立八重山病院では使用していない。

ヒメハブ咬症者の治療では、121人中54人

表2. ハブ研究室スタッフの抗体調査

No.	氏名	抗体の有無		備考
		ELISA	ウサギ皮内法	
1	T. K	有	有	1970年ハブに右手第2指咬まれる。抗毒素使用 1973年ハブに左手第1指咬まれる。抗毒素使用せず 1974年ハブに左手第1指咬まれる。抗毒素使用せず 1981年ハブに左手第2指咬まれる。抗毒素使用 1984年ハブに左手第3,4,5指咬まれる。抗毒素使用 1964年以降、乾燥毒の取り扱い中にハブ毒の微粉末を鼻から吸入。粘膜からの刺激が追加免疫になっている模様。
2	M. N	有	無	1970年以降、乾燥毒の取り扱い中にハブ毒の微粉末を鼻から吸入。粘膜からの刺激によって抗体ができた模様。
3	S. K	有	無	1977年サキシマハブに左手第2指咬まれる。抗毒素は使用せず
4	N. M	無		2000年10月に入所。ハブ毒との接触期間が短い。
5	K. T	無	無	2000年4月に入所。ハブ毒との接触期間が短い。

表3. ELISAの測定結果

希釈	抗HR-1価		抗HR-2価	
	10^{-3}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-4}
No.1	0.841	0.146	0.571	0.089
No.2	0.244	0.030	0.516	0.024
No.3	0.121	0.002	0.448	0.035
No.4	0.021	0	0.523	0.021
No.5	0.036	0	0.483	0.018
免疫マウス	0.272	0.042	0.143	0

(44.6%)に抗毒素が投与されていた。ヒメハブは成蛇でも約40cmとサキシマハブより更に小さく毒性も弱いので抗毒素は使用する必要がないと考えられているが、ハブと同じ地域に分布し、また受傷直後には咬まれた蛇の種類が特定できない場合も多いので抗毒素が使用されたものと思われる。

沖縄県では殆どすべての医療機関には抗毒素が配備されており、ハブ咬症者の治療においては特に軽症の人を除き抗毒素が使用されている。マムシ咬症者の治療では、異種蛋白の接種による副作用の発生を懸念して抗毒素を使用しないケースが多いようであるが、厚生省の人口動態調査では毒蛇咬症によって毎年10人前後の死亡者が発生しており、マムシ咬症者の治療においても症状が中等以上の患者には、酸素吸入やアドレナリン、ステロイドを準備するなど副作用が発生した時への対応を十分に整えながら抗毒素を積極的に投与した方がよいと思う。

平成4～11年の8年間に抗毒素が使用された615人について抗毒素による副作用の調査を行ったが、アナフィラキシーショックなどの重篤な副作用は認められなかった。しかし、発赤や蕁麻疹などの軽い血清病が約10%に見られた。

1. ハブ受症経験者の抗体の保有調査

ハブ毒と直接関係がある当研究所職員から採血を行い抗体の有無を調べた。採血した職員の経歴は表2のとおりで、ハブに5回咬まれた経験がある者や咬まれたことはないが長期に亘って乾燥粉末毒を取り扱っている者、20年程前に近縁種のサキシマハブに咬まれたことがある者などである。最近スタッフに加わり、ハブ毒との接触期間が短い2人についても採血し対照とした。またハブ毒で免疫されたマウス(基礎免疫2回、追加免疫2回)の血清も対照として実験に供した。免疫に使用したマウスは、ヒト抗体を産生するように遺伝

子が組み換えられたものである。

採血された検体はまずELISAで抗体の有無を調べ、ELISAの測定値が特に高い検体についてはウサギ皮内法で中和抗体の有無を調べた。ELISAの結果を表3に示す。

抗HR-1については、ハブに5回咬まれた経験があるNo.1の血清が最も強く発色し、つづいて長期に亘って乾燥粉末毒を取り扱っているNo.2で、20年程前にサキシマハブに咬まれたことがあるNo.3にも僅に抗体の存在を認めた。No.1の血清は免疫されたマウスより強く発色した。

No.2のように乾燥ハブ毒の微粉末の吸入だけでも抗体が造られるようなので、No.1の場合は微粉末の吸入が刺激になって長期間比較的高い力価を維持しているものと思われる。

抗HR-2については、すべての抗体が免疫されたマウスより強く発色した。正常ヒト血清にはHR-2の出血活性を抑える作用のあることがすでに明らかにされているので、それがELISAの数値に現れたものと思われる。

ELISAで免疫マウス血清より強く発色したNo.1の血清については、ウサギ皮内法で中和抗体の有無を調べた。毒素の希釈法と結果を図4a, 4bに示す。接種場所による感度の差を平均化するために、同じ検体を対角線状に左右に1ヶ所ずつ接種した。

HR-1, HR-2のいずれの毒に対しても、No.1の血清を混合した方が、毒素のみより出血斑が小さく、No.1の血清はHR-1, HR-2の出血活性を中和することが確認された。しかし力価は1.0u./ml以下で、300u./mlの治療血清には遠く及ばなかった。

D. まとめ

1. 沖縄県の毒蛇咬症者の数は、1967年の554人のピークに徐々に減少して来たが、1992年以降は減少のスピードが鈍化し最近では120～130人で推移している。
2. 沖縄県では特に軽症の人を除く約60%の

患者に抗ハブ馬抗毒素が投与されている。抗毒素の投与による血清病の発生頻度は 10 ~ 15 % である。

3. ハブに 5 回も咬まれ、また 40 年間に亘って乾燥毒の取り扱いを行っている職員の血清は、ハブ毒中の主要な毒性因子である HR-1, HR-2 の出血作用を中和した。しかし力価は 1.0u./ml 以下で、300u./ml の治療血清には遠く及ばなかった。

E. 参考文献

(1) Kondo, H. Kondo, S. Ikezawa, H. Murata, R. and Ohsaka, A.: Studies on the quantitative method for determination of hemorrhagic activity of Habu snake venom. Japan J. Med. Sci. Biol. 13, 43 ~ 51, 1960

(2) Tamotsu Omori-Sato, Akira Ohsaka, Satoru Kondo and Hisashi Kondo: A simple and rapid method for separating two hemorrhagic principles in the venom of *Trimeresurus flavoviridis*. Toxicon, 5, 17 ~ 24, 1967

(3) Takahashi T. and Ohsaka A.: Purification and some properties of two hemorrhagic principles (HR-2a and HR-2b) in the venom of *Trimeresurus flavoviridis*; complete separation of the principle from proteolytic activity. Biochim. Biophys. Acta. 207, 65 ~ 75, 1970

(4) Omori-Sato T. : Purification and some properties of hemorrhagic principle I in the venom of *Trimeresurus flavoviridis*. Biochim. Biophys. Acta. 207, 65, 1970

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
黒澤良和	抗体はポストゲノム時代に解析ツールの主役の一角を占めるか	実験医学	18	54-61	2000
伊庭善孝	ファージ提示法を用いたモノクローナル抗体作製法	実験医学	18	481-486	2000
伊庭善孝他	ファージ抗体ライブラリー	分子精神医学	1	56-57	2001
廣野ゆかり他	人工血液研究の進歩	血液・免疫・腫瘍	6	57-63	2001
Yokoyama, T. et al.	Varicella-Zoster virus gH;gL contains a structure reactive with the anti-humann gamma chain of IgG near the glycosylation site.	J. General Virology	82	331-334	2001
Nakagawa, N. et al.	Heterogeneity of influenza B virus strains in one epidemic season differentiated by monoclonal antibodies and nucleotide sequences	J. Clin. Microbiol.	38	3467-3469	2000
奥野良信	インフルエンザワクチンの現況	医学のあゆみ	192	1186-1187	2000
森島恒夫他	インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査	日本医事新報	3953	26-28	2000
奥野良信	新型インフルエンザウイルスによる大流行とその対策	Makoto (別冊)	111	1-7	2000
奥野良信	インフルエンザワクチンの製造と課題	日本胸部臨床	59	645-652	2000
奥野良信	最新のインフルエンザウイルス診断法—疫学調査の立場から	小児科診療	63	2089-2092	2000