

歳以上を対象に承認されている。

oseltamivir の小児における有効性については、世界的にも文献が少なく、十分には明らかにされていない。小児では、特に、低年齢層での有効性や、A 型と B 型インフルエンザでの効果の比較などは重要な問題である。我々は、2002 年のインフルエンザ流行時に、小児のインフルエンザ患者に oseltamivir を投与してその有効性を主に熱型から検証した。

B. 研究方法

2002 年のインフルエンザ流行は、A 香港型 (H3N2)、A ソ連型 (H1N1) と B 型の 3 種類のウイルスによる混合流行であった。2002 年 1 月から 3 月の間に、38 度以上の発熱があり、インフルエンザの迅速診断が陽性で、oseltamivir を処方した患者を対象とした。対象となった患者は 138 例であった (平均年齢 5.7 ± 3.5 歳、範囲 0.8-14 歳)。

oseltamivir は原則として、来院日から 2 日前以降に発症した患者に投与した。内訳は、3 日前 7 例、2 日前 23 例、1 日前 77 例、当日 31 例である。インフルエンザの発症は最初に 38 度以上の発熱がみられた時点とした。

最初の来院時に、インフルエンザ迅速診断が陽性で oseltamivir を処方した患者に、熱型表を渡し朝と夜の 2 回検温するように指示した。2 日後と 4 日後に来院するよう指示し、来院時に熱型を確認した。

138 例のうち、3 日前に発熱した患者 7 例を除いた 131 例で主な解析を実施した (平均年齢 5.8 ± 3.6 歳、範囲 0.8-14 歳)。131 例のうち、A 型も B 型も感知するが A 型と B 型の鑑別ができないキット (ラピッドビューインフルエンザ

A/B、QUIDEL 製造、住友製薬バイオメディカル販売) により、インフルエンザと診断した症例が 13 例あり、この症例は A 型と B 型インフルエンザの比較には除いた。迅速診断には、A 型と B 型インフルエンザを区別して診断できる、キャピリア FluA, B (タウンズ製造、日本ベクトン・ディッキンソン販売) を主に用いた。ウイルス分離は、一部の患者で迅速診断と並行して実施した。

A 型インフルエンザ感染症は 74 例あり、平均年齢は 5.4 ± 3.7 歳であった。このうち、ウイルス分離により A ソ連型 (H1N1) ウイルス感染と判明したのは、10 例であった (平均年齢 3.2 ± 2.6 歳)。15 例は A 香港型 (H3N2) と判明した (平均年齢 6.9 ± 4.1 歳)。B 型インフルエンザは 44 例あり、平均年齢は 6.9 ± 3.1 歳であった。このうち、8 例で B 型インフルエンザがウイルス分離陽性であった。B 型患者が A 型患者よりも年齢がやや高かった ($P < 0.05$)。A 型インフルエンザ患者のなかでは、香港型 (H3N2) が、ソ連型 (H1N1) よりも、年齢が高い傾向が見られた ($P < 0.05$)。

oseltamivir は、1 回量 2mg/kg で 1 日 2 回、5 日間投与した。1 回量が 75mg を越える場合は、原則としてカプセルを 1 日 2 回、5 日間投与した。

oseltamivir を投与してから、下熱するまでの日数を調査した。投与開始日の翌日の朝か夜の検温で 37.5 度未満で、次回の検温でも 37.5 度未満の場合に、1 日目の下熱とした。同様に 2 日目以降も、2 回連続 37.5 度未満の場合に 2 日目の下熱、あるいは 3 日目に下熱とした。

oseltamivir 投与当日の夜から下熱した患者も経験しているが、多くの場合、解熱剤を使用

しており深夜に再び発熱した可能性もあるので、このようなケースも下熱日は1日目として解析した。

38度以上の発熱が見られてから、37.5度未満に下熱するまでの日数を発熱期間とした。3日前に発症して来院した場合は、3日+下熱日数が発熱期間となる。2日前に発症した場合は2日+下熱日数、1日前では1日+下熱日数、当日の発症では、下熱日数がそのまま発熱期間となる。

統計的な解析には、Student's t test と、X²乗テストを実施した。

C. 研究結果

oseltamivir 投与から下熱までの日数

発症してから3日以内に、oseltamivir を内服した患者138例での下熱日数は、平均で1.72±0.84日であった。発症の当日に来院した患者では1.70±0.95日、前日に発症の患者では1.69±0.87日、2日前に発症した患者では1.83±0.58日であった。3日前に発症しoseltamivir を内服した患者では1.71±0.76日であった。

発熱期間

発症の当日に来院した患者は、発熱期間は1.70±0.95日、前日に発症の患者では2.69±0.87日、2日前に発症した患者は3.83±0.58日、3日前に発症しoseltamivir を内服した患者は4.71±0.76日であった。発症早期にoseltamivir を内服すると、発熱期間が有意に短縮されることが明らかとなった (P<0.01)。

A型インフルエンザ患者 (n=74) と、B型インフルエンザ患者 (n=44) では、B型の方が、発熱期間も下熱日数でもやや長いが有意差はなかった。A型インフルエンザ患者では、発熱期

間も下熱日数でも、香港型 (H3N2) が、ソ連型 (H1N1) よりも長い傾向はみられたが有意差はなかった。

oseltamivir 投与後の下熱日

発症してから2日以内にoseltamivir を内服した131名について、oseltamivir 投与後の下熱日を検討した。58例、44.3%が1日後には下熱した。2日後には、55例が下熱し、2日後までに計113例、86.3%が下熱した。下熱に3日以上要したのは、18例、13.7%であった。

A型インフルエンザ (74例) では、30例、40.5%が1日後に下熱し、2日後には、さらに37例、計67例、90.5%が下熱した。下熱に3日以上要したのは、7例、9.5%であった。B型インフルエンザ (44例) では、22例、50%が1日後に下熱し、2日後には、さらに15例、計37例、84.1%が下熱した。下熱に3日以上要したのは、7例、15.9%であった。A型とB型インフルエンザ患者の下熱日の割合には有意差はなかった。

低年齢児と学童での比較

3歳児以下の44例 (0歳児、3例、1歳児、9例、2歳児、12例、3歳児、20例) と、学童 (7歳以上) 51例について、下熱日数と下熱日を比較した。下熱日数は、学童では1.72日、3歳児以下群では1.74日で差はなく、2日目までに下熱した割合も、学童では88.2%、3歳児以下群では86.4%で差は認められなかった。

副作用

oseltamivir を2日以内に内服した患者、計131例において、特に副作用は認めなかった。軽い下痢症が6例に併発し (4.6%)、嘔吐も5例に認められたが (3.8%)、インフルエンザの症状かoseltamivir の副作用かは不明であり、oseltamivir の投与を中断することはなかった。

D. 考察

本研究により、発症してから 2 日以内に来院した小児のインフルエンザ患者に、oseltamivir を投与すると、翌日（1 日後）には 44%の患者が 37.5 度以下に下熱し、2 日後には 86%の患者が下熱することが明らかになった。また oseltamivir の下熱効果には、A 型と B 型インフルエンザ患者の間に有意差はなく、A 型のみならず、B 型インフルエンザにも同程度に有効なことが明らかになった。

内科領域では B 型インフルエンザは、超過死亡が見られないこともあり、A 香港型に比べて重要性は低い、小児科領域では 2 峰性発熱や、腹痛、嘔吐などを伴うことが多く、また流行期間が長いことから、冬季の入院原因として、A 香港型インフルエンザと同等あるいはそれ以上に重要である。現行の不活化ワクチンが小児特に低年齢層では、B 型インフルエンザに効果が低いことが報告されてきた。oseltamivir が B 型にも有効なことは、小児科領域では特に有用性の高い抗インフルエンザ薬と考えられる。

小児のインフルエンザ入院患者の年齢分布を検討してみると、幼児、特に低年齢層が圧倒的に多く、1-2 歳にピークがある。oseltamivir の有効性については、3 歳以下と学童で比較したが、下熱効果には両群で差はみられず、低年齢層でも oseltamivir は高い下熱効果があることが明らかとなった。したがって、oseltamivir の導入により、今後、小児のインフルエンザが原因となった入院が大幅に減少することが期待される。

下熱までの日数を検討したところ、oseltamivir 投与の開始日が、発病の 2 日後でも、1 日後でも、あるいは発病当日であっても、

平均で 1.7 日で有意差はなかった。したがって、来院日別に発熱期間全体を較べると、発熱当日に来院した患者群では、1.7 日と大幅に短縮された。一方、2 日前に発病して来院した患者では、3.8 日となる。有効な結果を得るためには、ノイラミニダーゼ阻害剤は発病後 48 時間以内に投与を開始する事が必要とされているが、発症が 3 日前の患者の発熱期間は 4.71 日であり、参考として調査した抗ウイルス剤を使用しなかったインフルエンザ患者の発熱期間とほぼ同じ結果となった。ノイラミニダーゼ阻害剤が、小児にも広く使用される時代を迎えるが、インフルエンザの治療では、早期に来院するように指導し、ノイラミニダーゼ阻害剤の内服を開始することが重要なポイントとなる。

oseltamivir の副作用としては現在までに報告されている中では、重大なものはなく、嘔吐、下痢などの消化器症状が目立つ程度である。本研究では、一部で嘔吐や下痢を認めたが、インフルエンザの症状との判別が出来ず、oseltamivir の投薬を中断した例はなかった。今後、小児で oseltamivir が広く使用されるので、副作用の監視が大切である。

oseltamivir は耐性ウイルスの発生は少ないとされているが、小児では 5.5%と報告されている。特に低年齢になると耐性出現の率が高まるとされている。現在のところ、耐性ウイルスが人から人に感染したという報告はない。今後、ノイラミニダーゼ阻害薬が日本で広く使用されるにつれて、特に小児での耐性ウイルスの監視は重要な課題となる。

最近の数年間で、インフルエンザ迅速診断は、日本の病院の冬のルーチン検査となった。日本国内でもノイラミニダーゼ阻害剤がインフルエ

ンザの治療に認可され、すでに世界で最も多く使用される国となった。小児用の oseltamivir のドライシロップが使用されるようになれば、迅速診断を実施しノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという理想的なインフルエンザ診療が、日本の小児医療において確立すると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:79-84.
2. 三田村敬子, 菅谷憲夫, 菫沢真理, 新庄正宜, 武内可尚. 小児の A 型および B 型インフルエンザでの oseltamivir の効果. *感染症誌* 2002;76:946-51.
3. 松本慶三, 工藤翔二, 菅谷憲夫, 鈴木宏. ザナミビル治療に対する患者からの評価 (第 2 報) —2001/2002 年シーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者における調査—. *感染症誌* 2002;76:1016-24.

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

共通中和モノクローナル抗体の H5、H9 亜型インフルエンザウイルス
に対する予防効果

分担研究者 奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課長

研究要旨：A 型インフルエンザウイルスの H1、H2、H5、H9 亜型を共通に中和するモノクローナル抗体、C179 の H5 と H9 に対する予防、治療効果を調べるため、マウスを用いてチャレンジテストを行った。マウス 1 匹あたり 1 mg の C179 を投与し、1 日後に H5、あるいは H9 のウイルスでチャレンジすると、すべてのマウスが生存し高い予防効果が認められた。ウイルス接種後、1 日目に同じ量の C179 を投与してもほとんどのマウスが死亡し、治療効果は認められなかった。

A. 研究目的

H2N2 の A/Okuda/57 株を免疫して得られたマウスのモノクローナル抗体（C179）は、調べたすべての H1、H2、H5、H9 亜型ウイルスを *in vitro* の系で中和した。今回、新型インフルエンザとして出現する可能性の高い H5、H9 に対する C179 の予防、治療効果を調べるため、マウスを用いて動物実験を行った。

B. 研究方法

ウイルス：H5 亜型のウイルスとして、A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9)を、また H9 亜型には A/Turkey/Wisconsin/1/66(H9N2)を用いた。

モノクローナル抗体：A/Okuda/57(H2N2)をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体、C179 のハイブリドーマ細胞をマウス腹腔内に接種し、採取した腹水よりプロテイン A にて精製した IgG 溶液（10.5mg/ml）を以下の実験に用いた。

中和試験：抗体のウイルス中和活性は、PAP 染色を応用したフォーカス計数法にて測定した（Okuno, Y. et al., J. Clin. Microbiol. 38:389-417, 1990）。4 倍階段希釈した精製抗体に、50～80 Focus forming unit(FFU)に調整したウイルス液を等量ずつ添加し、37℃で 60 分間反応させた後、96 穴マイクロプレートに培養した MDCK 細胞に 25 μ l/ml ずつ接種した。37℃で 60 分間吸着

した後、最終濃度 2 μ g/ml になるよう Acetylated Trypsin を添加した血清不含 MEM 培地を添加し、37℃の CO₂ 孵卵器にて 24 時間培養した。これをエタノール固定した後、感染細胞を PAP 法で染色し、フォーカスを計数した。

マウス感染実験：C179 の H5 と H9 亜型に対するマウスにおける予防効果を見るため、1 群 5 匹の 4 週齢の雌 Balb/c マウスに、1 匹あたり 1mg、0.1mg、0.01mg の C179 を腹腔内投与し、24 時間後にウイルス液を 80 μ l 経鼻感染させた。コントロールのマウスには PBS を腹腔内投与した。感染価は、A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9) が 6.4×10^4 FFU/マウス、A/Turkey/Wisconsin/1/66(H9N2)が 2.56×10^5 FFU/マウスであった。感染後、経日的に体重と生存数の測定を行った。

治療効果を調べる実験では、上述のウイルスを感染させ、24 時間後にマウス 1 匹あたり 1mg、0.1mg の C179 を腹腔内投与した（各群 5 匹）。
（倫理面への配慮）

動物実験は当研究所の動物実験指針に従い、動物に無用な苦痛を与えないように配慮して適正に実施した。

C. 研究結果

C179 の中和活性：*in vitro* の系における C179 の A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9) と A/Turkey/Wisconsin/1/66(H9N2)に対する中和活

性を調べるため、中和カイネティクスをとった。2種類のウイルスはほぼ同様の不活化曲線を示し、C179の50 μ g/mlの濃度で50%以上のウイルスが不活化され、800 μ g/mlではほぼ100%のウイルスが不活化された。

マウスにおけるC179の予防効果：

A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9)のチャレンジに対し、コントロール群のマウスはすべて死亡したが、C179を1mg投与した群では100% (5/5) 生存した。0.1mg、0.01mgを投与した群のそれぞれの生存率は、60% (3/5)、20% (1/5)であった。

A/Turkey/Wisconsin /1/66(H9N2)のチャレンジに対し、コントロール群のマウスはすべて死亡したが、C179を1mg投与した群では100% (5/5) 生存した。0.1mg、0.01mgを投与した群のそれぞれの生存率は、40% (2/5)、20% (1/5)であった。

マウスにおけるC179の治療効果：

A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9)の感染24時間後にPBSを投与したコントロール群はすべて死亡した(0/5)。一方、C179を1mg、0.1mgを投与したマウスの生存率は、それぞれ20% (1/5)、40% (2/5)であった。

A/Turkey/Wisconsin /1/66(H9N2)の感染24時間後にPBS、あるいはC179を1mg、0.1mgを投与したマウスは、どのグループもすべて死亡した。

D. 考察

1977年にAソ連型が出現してから20年以上経過し、いつ新型インフルエンザが現れても不思議ではない時期に差し掛かっている。1997年、香港で住民がH5N1のトリのインフルエンザウイルスに感染する事件が発生し、新型インフルエンザの出現かと世界中を震え上がらせた。1999年、香港においてインフルエンザ様疾患で入院した2人の小児からH9N2のウイルスが分離された。どの型が次ぎのパンデミックを引き起こすか分からないが、H5かH9亜型が出現する可能性が高いと推測されている。そこで今回、H1、H2、H5、H9亜型を共通に中和するモノクローナル抗体、C179のH5、H9亜型に対する予防、治療効果をマウスのチャレンジテストで調べた。

A/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9)あるいはA/Turkey/Wisconsin /1/66(H9N2)によるチャレン

ジ1日前にC179の1mgをマウスの腹腔内に投与すると100%生存し、高い予防効果が認められた。0.1mgの投与では生存率が低下したが、それでもコントロール群に比較して有意に高い値であった。

チャレンジ後、1日目にC179を投与しても治療効果がほとんど認められなかった。

A/FM/1/47(H1N1)をマウスに感染させた実験では、ウイルス感染の24時間前、あるいはウイルス感染48時間後にC179を投与した場合でも、高い予防、治療効果が証明されている(Okuno, Y. et al., J. Virol. 68:517-520, 1994)。中和試験で、C179のA/Turkey/Ontario/7732/66(H5N9)やA/Turkey/Wisconsin /1/66(H9N2)に対する中和活性はA/FM/1/47(H1N1)に対するものと大きく変わらないので、前二者のマウス肺に対する親和性の低いことが結果に影響を与えているものと推測される。すなわち、H5N9とH9N2はマウス肺に対する感染力が弱く、A/FM/1/47(H1N1)をマウスに感染させた時よりも大量に感染させているので、予防、治療効果が低く出たのだろう。

新型インフルエンザに対抗する手段は色々考えられるが、どれが現実的に可能かとなると、その判断は極めて難しい。不活化ワクチン、生ワクチン、抗インフルエンザ薬などが考えられ、それら以外にも有効な方法が模索されている。その中にモノクローナル抗体も一つの選択肢になると期待される。今後はC179のヒト型化を進めたい。

E. 結論

A型インフルエンザウイルスのH1、H2、H5、H9亜型を共通に中和するモノクローナル抗体、C179のH5、H9に対する有効性をマウスの感染実験で調べた。H5、H9のウイルスのチャレンジに対し、C179の予防効果は認められたが、治療効果は認められなかった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., and Okabe, N. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35:512-517. 2002.
2. Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I.,

Okuno, Y., Goto, T., Sano, K., and Hamada, S. Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection in mice. *J. Virol.* 77: 2003. (in press)

3. Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., Okuno, Y. Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop". *J. Gen. Virol.* 84:709-713. 2003. (in press)
4. 奥野良信：インフルエンザウイルスの分離・同定. *インフルエンザ*, 3(4) : 49 - 53, 2002
5. 奥野良信, 馬場宏一：小児のインフルエンザに対する医師と保護者の意識調査. *日本医事新報*, 4095 : 27-32, 2002
6. 奥野良信, 中川直子, 加瀬哲男, 森川佐依子, 馬場宏一, 山本威久, 岡藤輝男, 岡本健治, 和田和夫：A 型、B 型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット「ボクテム インフルエンザ A/B」の評価. *医学と薬学*, 48 : 895 - 904, 2002

(2) 学会発表

1. 加瀬哲男, 森川佐依子, 奥野良信, 馬場宏一：RT-PCR と RFLP を用いた Victoria 系統 B 型インフルエンザウイルスの検出. 第 43 回日本臨床ウイルス学会, 秋田 (2002. 6)
2. 加瀬哲男, 森川佐依子, 奥野良信, 馬場宏一, 前田章子：市中 1 小児科で過去流行 4 シーズン中にみられた同一血清型インフルエンザウイルスの再感染. 第 50 回日本ウイルス学会総会, 札幌市 (2002. 10)
3. 中川直子, 前田章子, 久保田律子, 奥野良信：B 型インフルエンザウイルス Victoria タイプの抗原性変異の解析. 第 50 回日本ウイルス学会総会, 札幌市 (2002. 10)
4. 熊谷卓司, 永井和重, 古川秀嗣, 長田伸夫, 奥井登代, 伊木繁雄, 矢野昭起, 中山哲夫, 奥野良信, 堤裕幸：乳幼児のインフルエンザワクチン接種における特異的免疫反応. 第 6 回日本ワクチン学会学術集会, 千葉市 (2002. 11)
5. 鎌田誠, 永井崇雄, 熊谷卓司, 庵原敏昭, 岡藤輝夫, 落合仁, 崎山弘, 鈴木英太郎, 鳥越貞義, 宮田章子, 中山哲夫, 奥野良信. 小児におけるインフルエンザワクチンの軽

症化効果の検証. 第 6 回日本ワクチン学会学術集会, 千葉市 (2002. 11)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., <u>Tashiro, M.</u> , and Okabe, N.	Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan.	Clin. Infect. Dis.	35 (5)	512- 517	2002
A.Yamamoto, M.Nakayama, Y.Kurosawa, K.Sugo, H.Karasawa, T.Ogawa, T.Takasaki, <u>M.Tashiro</u> , I.Kurane	Development of a particle agglutination assay system for detecting Japanese encephalitis virus- specific human IgM, using hydroxyapatite-coated nylon beads.	Journal of Virological Methods	104	195 - 201	2002
<u>田代真人</u>	インフルエンザ：新型インフルエンザ	小児科臨床	55 (12)	2251 - 2256	2002
Ohishi K, Ninomiya I, <u>Kida H</u> , Chun-Ho P, Maruyama T, Arai T, Katsumata E, Tobayama T, Boltunov AN, Khuraskin LS, Miyazaki N.	Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (<i>Phoca caspica</i>).	Microbiol Immunol	46	639- 642	2002
Watanabe T, Watanabe S, <u>Kida H</u> , Kawaoka Y.	Influenza A virus with defective M2 ion channel activity as a live vaccine.	Virology	299	266- 270	2002
Ninomiya A, Ogasawara K, Kajino K, Takada A, <u>Kida H</u> .	Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti- CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice.	Vaccine	20	5656 - 5662	2002
Ninomiya A, Takada A, Okazaki K, Shortridge KF, <u>Kida H</u> .	Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China	Vet Microbiol	88	107- 114	2002
Park CH, Ishinaka M, Takada A, <u>Kida H</u> , Kimura T, Ochiai K, Umemura T.	The invasion routes of neurovirulent A/Hong Kong/483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous	Arch Virol	147	1425 - 1436	2002

	system after respiratory infection in mice.				
--	---	--	--	--	--

Hatta M, Halfmann P, Wells K, <u>Kawaoka Y</u>	Human influenza a viral genes responsible for the restriction of its replication in duck intestine.	Virology	295	250- 255	2002
Watanabe T, Watanabe S, Kida H, <u>Kawaoka Y</u>	Influenza A virus with defective M2 ion channel activity as a live vaccine.	Virology	299	266- 270	2002
Ito. T., Kobayashi. Y., Morita. T., Horimoto. T., <u>Kawaoka. Y.</u>	Virulent influenza A viruses induce apoptosis in chickens.	Virus Res	84	27- 35	2002
Neumann G., Whitt MA., <u>Kawaoka Y.</u>	A decade after the generation of a negative-sense RNA virus from cloned CdNA-what have we learned?	J Gen Virol	83	2635 - 2662	2002
Shengqing Y, Kishida N, Ito H, Kida H, Otsuki K, <u>Kawaoka Y</u> , Ito T	Generation of Velogenic Newcastle Disease Viruses from a Nonpathogenic Waterfowl Isolate by Passaging in Chickens	Virology	301	206- 211	2002
Barman S, Adhikary L, <u>Kawaoka Y</u> , Nayak DP	Influenza A virus hemagglutinin containing basolateral localization signal does not alter the apical budding of a recombinant influenza A virus in polarized MDCK cells	Virology	305	138- 152	2002
Fujii Y, Goto H, Watanabe T, Yoshida T, <u>Kawaoka Y</u>	Active incorporation of influenza virus RNA segments into virions	Proc.Natl. Acad.Scie.	100	2002 - 2007	2003
Tsuchiya, E., Sugawara, K., <u>Hongo, S.</u> , Matsuzaki, Y., Muraki, Y., Li, Z-N., Nakamura, K.	Role of overlapping glycosylation sequons in antigenic properties, intracellular transport and biological activities of influenza A/H2N2 virus haemagglutinin.	J. Gen. Virol.	83	3067 - 3074	2002
高下恵美, 本郷誠治	なぜH2N2ウイルスは短命だったか.	インフル エンザ	3	265- 270	2002
<u>小田切孝人</u>	インフルエンザウイルス株サーベイランスの現状と問題点	メディカル レビュー	3	45- 52	2002

小田切孝人	インフルエンザウイルスの世界の動向と今冬の日本の予測	The medical test journal	836	5	2002
小田切孝人	新型インフルエンザ対策サーベイランス状況も踏まえて。	化学療法の領域	18	1735-1740	2002
小田切孝人	感染症サーベイランスからわかること	臨床と研究	79	2140-2144	2002
鈴木宏、齋藤玲子、坂井貴胤	抗インフルエンザウイルス薬の現状と課題	臨床検査	46	179-182	2002
齋藤玲子、坂井貴胤、佐藤瑞穂、鈴木宏	ウイルス感染症の化学療法と耐性化	化学療法の領域	18 (10)	45-50	2002
鈴木宏、齋藤玲子	インフルエンザ流行の前に準備すべきこと。フォローアップの注意点は何か	臨床と薬物治療	21 (9)	898-901	2002
鈴木宏、齋藤玲子、坂井貴胤、押谷仁、増田寛樹、佐藤博、西川眞	新潟県高齢者施設と一般病院におけるアマンタジン耐性インフルエンザウイルスの分子疫学	新潟医学会雑誌	116 (6)	245-251	2002
齋藤玲子、西川眞、篠川旦、鈴木宏	かぜ症候群の疫学	今月の治療	11 (1)	85-89	2002
R.Saito, T.Sakai, I.Sato, Y.Sano, H.Oshitani, M.Sato, H.Suzuki	Frequency of amantadine resistant influenza A viruses in two seasons featuring co-circulation of H1N1 and H3N2	Journal of Clinical Microbiology		In press	2003

Takasuka N Enami M Itamura S Takemori T	Intranasal inoculation of a recombinant influenza virus containing exogenous nucleotides in the NS segment induces mucosal immune response against the exogenous gene product in mice.	Vaccine	20	1579-1585	2002
Enami M	Reverse genetics.	Vaccine	21	S61	2002
榎並正芳	インフルエンザウイルス-ウイルスの感染と複製機構の分子論的研究の展開-	ウイルス	52	55-59	2002

<u>Sugaya N.</u>	Influenza-associated encephalopathy in Japan.	Semin Pediatr Infect Dis	13(2)	79-84	2002
三田村敬子, 菅谷憲夫, 韭沢真理, 新庄正宜, 武内可尚	小児の A 型および B 型インフルエンザでの oseltamivir の効果.	感染症誌	76 (11)	946- 951	2002
松本慶三, 工藤翔二, <u>菅谷憲夫</u> , 鈴木宏	ザナミビル治療に対する患者からの評価 (第 2 報) —2001/2002 年シーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者における調査—	感染症誌	76 (12)	1016- 1024	2002
Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., <u>Okuno, Y.</u> , Miyazaki, C., Tashiro, M., Okabe, N.	Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan.	Clin. Infec. Dis.	35	512- 517	2002
<u>奥野良信</u>	インフルエンザウイルスの分離・同定	インフルエンザ	3	49-53	2002
<u>奥野良信</u> , 馬場宏一	小児のインフルエンザに対する医師と保護者の意識調査	日本医事 新報	4095	27-32	2002
<u>奥野良信</u> , 中川直子, 加瀬哲男, 森川佐依子, 馬場宏一, 山本威久, 岡藤輝男, 岡本健治, 和田和夫	A 型、B 型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット「ボクテム インフルエンザ A/B」の評価	医学と 薬学	48	895- 904	2002
Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., <u>Okuno, Y.</u> , Goto, T., Sano, K., Hamada, S.	Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of Streptococcus pyogenes infection in mice.	J. Virol.	77	In press	2003
Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., <u>Okuno, Y.</u>	Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop".	J. Gen. Virol.	84	709- 713	2003