

数の予測は難しい。ワクチン接種が中止されている中で血清疫学を継続して行えば、現在のわが国の一般小児の日本脳炎ワクチンの自然感染率を正確に捉えることができる。再開までの更なる調査研究を望みたい。

3期（14歳以上16歳未満の者）接種の廃止の影響についてはそれを検討するデータに乏しいが、現状から判断して明らかな患者数の増加は当面ないと思われるが、長期的には、豚や媒介蚊におけるウイルス侵淫の動向、地区別、年齢層別抗体陽性率、アジア全域の患者発生動向を監視する必要がある。また、現在日本で分離されている日本脳炎ウイルスには遺伝的にⅠ型とⅢ型の2系統があるとされているが、分離ウイルスの神経病原性についても継続的な調査研究を望みたい。

現行日本脳炎ワクチンは高度に精製、不活化して製品化しており、MBPなどの中枢神経系の蛋白抗原は痕跡的（2ng/ml）にしか残存していないとされ、脳組織成分がワクチン後ADEMの原因になるという証拠はない。しかし脳を使って製造している限りADEMの原因になるのではとの理論的懸念や議論を免れず、未知の病原体混入防止、動物愛護の問題、安定供給の点からも、新しい組織培養ワクチンが期待され開発されてきた。

現在、国内2社がvero細胞を用いた組織培養ワクチンの第3相臨床試験を終了し、承認申請中である。ADEMは種々の感染症やワクチン後に起こりうる可能性があり、また1989年（平成元年）に改良された現行ワクチンが平成6年の予防接種法改正後に限っても4000万回以上接種されているのに対し、組織培養ワクチンの第3相試験症例数は各社数百例ずつであることなどから、現行ワクチンと新ワクチンの単純な比較はできない。

現行日本脳炎ワクチンの発熱率やその他の副反応の出現率を年を追ってみると、発熱率はあまり変化ないが、以前に比べてアナフィラキシー反応と局所反応が減っており、接種回数が増える（年齢も上がる）と局所反応の率はやや上がる傾向があるが、発熱率は上がらない。現行ワクチンに関する限り、少なくとも局所反応と中枢神経系副反応（紛れ込みを含む）は必ずしも相関しないようである。治験段階で確認できるのは発熱率や局所反応などの通常起こりうる反応であるので、現段階で組織培養ワクチンでADEM（紛れ込みを含め）が皆無になることを期待するのは、脳組織を用いない事による（心理的な）期待である。しかし新ワクチンを用いて定期接種として再開された場合は、予防接種後健状況調査と副反応報告システムが直ちに動き出すので、これらの調査を見守る必要がある。

## 文献

- 1) 厚生労働省予防接種（ワクチン）研究班の各年度報告書
- 2) 原寿郎、鳥巢浩幸、吉良龍太郎、他15名：小児急性散在性脳脊髄炎およびその類縁疾患に関する疫学的研究難治性疾患克服対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究 平成15年度総括・分担研究報告書, 86-89, 2004

表1)日本における小児のADEMおよびその類縁疾患調査

- ① 厚労省予防接種研究班AND調査(特定地区)
- ② 厚労省免疫性神経疾患研究班調査(福岡県)
- ③ 厚労省岡部斑ADEM調査(全国):未発表

調査	調査年	例数	男女比	平均年齢 (中央値)	頻度*	季節性
①	1999-2002	43例	1.27	6歳	0.38	明確でない
②	1998-2003	26例	2.25	6歳	0.64	調査せず
③	2003-2004	121例	1.26	6歳	0.33	明確でない

\* 小児人口10万あたり

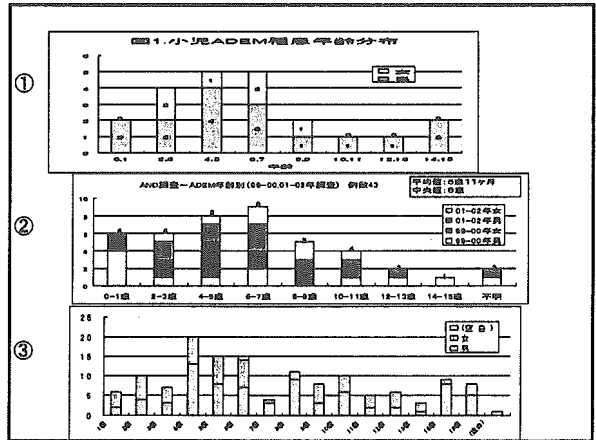


図2)AND調査における各疾患の年齢分布  
(厚生労働省ワクチン研究班より)

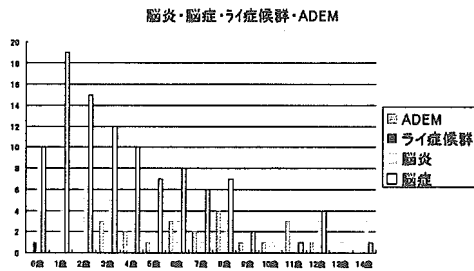


図3)AND調査における脳炎・脳症・ADEMの季節性  
(厚生労働省ワクチン研究班より)

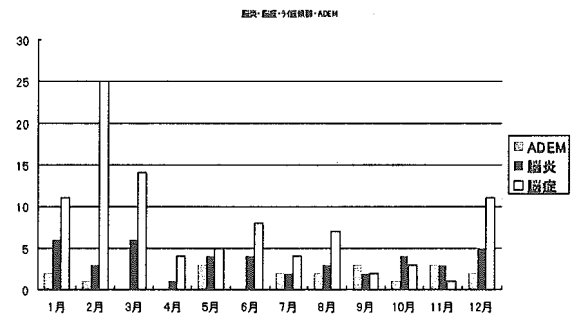


図4) 日脳ワクチン接種後神経症状  
(厚生労働省予防接種後副反応報告H8-H16より)

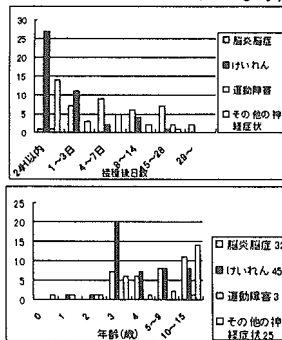
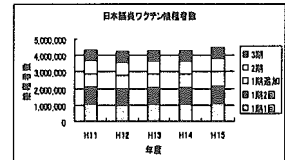


図5) 日本脳炎ワクチン接種数と厚労省予防接種後副反応(脳炎・脳症)報告の関連

- 厚労省調査では接種年齢が不明であり、副反応報告の年齢分布も接種期とは一致しないので、本文中にあるような仮定をおいて推計した。
- 報告数は副反応のうち、脳炎・脳症数を挙げた(因果関係を問わない)
- 接種数は平成15年度の概数を用いた。



定期接種の期 (想定年齢)	1期 (3-4歳)	2期 (5-15歳)	合計
年間接種数	300万	145万	445万人
9年間の報告 (1年の平均)	13人 (1.44人)	19人 (2.11人)	32人 (3.55人)
年間発生率	1:208万人	1:69万	1:125万人
相対危険率	1	3.0	

厚生労働科学研究費補助金(特別研究事業)

分担研究報告書

マウス脳由来日本脳炎ワクチンと副反応

分担研究者 堀内善信(国立感染症研究所細菌第二部第五室長)

研究協力者 豊泉裕美、片岡紀代、落合雅樹、山本明彦、蒲地一成(国立感染症研究所細菌第二部第五室)

布施晃、田中明子(国立感染症研究所血液安全性研究部第三室)

**研究要旨:** 現行のマウス脳由来日本脳炎ワクチンが急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の原因となりうるとの疑念がもたれている。そこで臨床副反応と関連するワクチンの品質に関する指標を検索し、ADEM等の神経障害と日本脳炎ワクチンの関連性を評価した。

**A. 研究目的**

現行マウス脳由来日本脳炎ワクチン(日脳ワクチン)と接種後の ADEM を含む副反応の関連性の有無を評価する。またそのため、現行品質管理試験結果のうち副反応と関連する指標を検索する。

**B. 研究方法**

各種品質管理試験結果を説明変数、ADEM を含む神経障害の発生を結果変数として、統計学的手法により関連指標の有無を確認する。

**C. 研究結果**

生物製剤の場合、よく制御された製造工程であっても一般的にはロット間での一定の品質の変動は避けられない。高精度の分析のため、副反応報告のあったロット情報をもとに分析を試みることにした。そこでこうしたロット間の品質差を利用した分析のための作業仮説として、次の3点を考

ることとした。1)ワクチン中の不純物であるマウス脳由来物質による感作が副反応の機作として理論的に疑われていることから、純度の低いロットほど発生確率が高い可能性がある。2)日脳ワクチン中の不純物で神経障害が引き起こされるとすれば不純物の組成によっては ADEM に限定されるとは限らない。3)製造所毎に精製法に多少の違いがあり、製造所間で不純物の組成に違いがあり、それに伴い神経障害の種類に違いがみられる可能性がある。しかし諸般の事情により作業仮説 3)のようなロット間の品質差に基づく詳細な分析は行わず、一般的な副反応件数報告の情報を用いた分析にとどめることにした。当面の純度指標としてワクチンロットのタンパク濃度に着目した。図1に各年の日脳ワクチンの平均タンパク濃度とそのときの $\pm 2\sigma$ 、すなわち概ね95%のロットのばらつきの範囲を示す。年によりロットのタンパク濃度およびばらつき範囲にある程度の違いがみられた。今回は直

接的な関連性解析ができないことから、高タンパク含量のロットでは一定の確率で感作がみられるものとして、便宜的にタンパク含量  $30\mu\text{g/mL}$  以上のロットの年ごとの製造量と予防接種後副反応報告集計報告の神経障害報告数の関係を分析することとした。製造量と接種数が大まかに比例するものとして、各年の総接種数より  $30\mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数を推定した。ロットや製造所情報による区別が不可能であることから、中枢の神経症状全般についての報告数が  $30\mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数とともに増加するか否かを調べた。図2に ADEM とその疑い例、脳炎、脳症およびけいれんの報告例数と  $30\mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数の関係を、図3に更に運動障害および神経炎を加えた例数についての関係を解析した結果を示した。但し2003年に特定の医療機関で集中的に ADEM の報告があった。2003年には少数ながら特にタンパク量の高いロットが使われた可能性があるが、今回はそのロットが当該医療機関で使われたロットかどうかの判別が不可能であり、その報告例は異常として除外した。その結果いずれも有意な相関が認められる結果となった。

#### D. 考察

今回  $30\mu\text{g/mL}$  以上のロットの接種数に伴い日脳ワクチンに関係した神経障害の報告数が増加する可能性を示唆する結果が得られた。但し実際に正確なロット情報に基づく解析ではないので結論的ではない。また少数ではあるが比較的純度の低いロット

が使われた年に特定の医療機関で集中的な ADEM の報告があったが、当該低純度ロットが関係したかどうかの確認が不可能であり、解析では異常事象として除外せざるを得なかった。製造所毎に精製法に多少の差があり、不純物の組成に違いがある可能性が考えられたが、神経障害の種類との関係は分析できなかった。

#### E. 結論

純度の低いロットの接種により神経障害の報告数が増加することを示唆する結果が得られた。但しデータ使用の制約から証明に必要な解析はできず、結論を得るには至らなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 参考文献

##### 2. 学会発表

片岡紀代、山本明彦、永田典代、落合雅樹、長谷川秀樹、蒲地一成、豊泉裕美、荒川宜親、倉田毅、堀内善信（原嶋綾子、長岡芳昭）：沈降精製 DPT 及び DPT-IPV ワクチンの安全性 第9回日本ワクチン学会学術集会 平成17年10月 大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特記すべきものなし

図1 日脳ワクチンのタンパク濃度

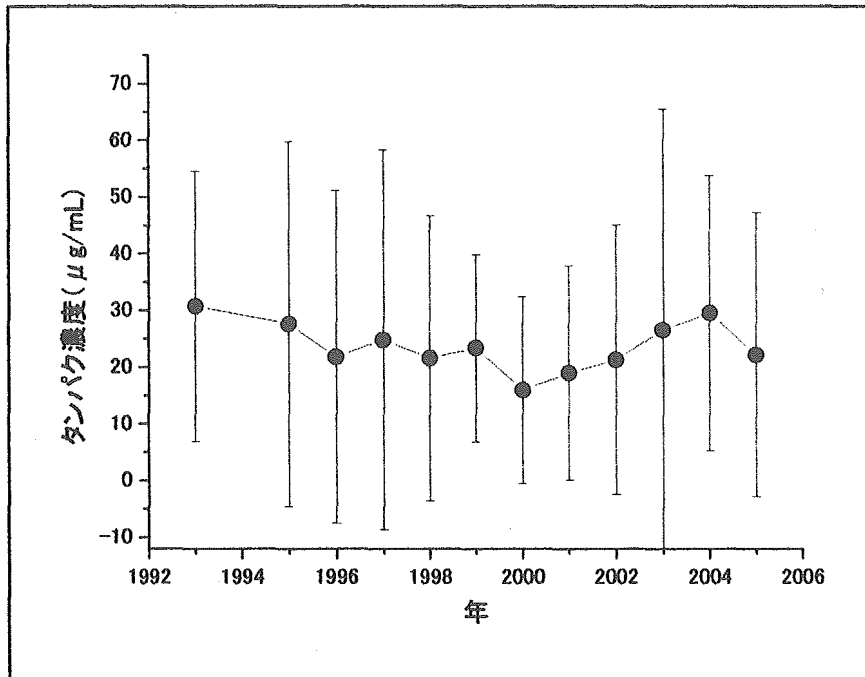


図2 日脳ワクチン純度と神経障害報告数

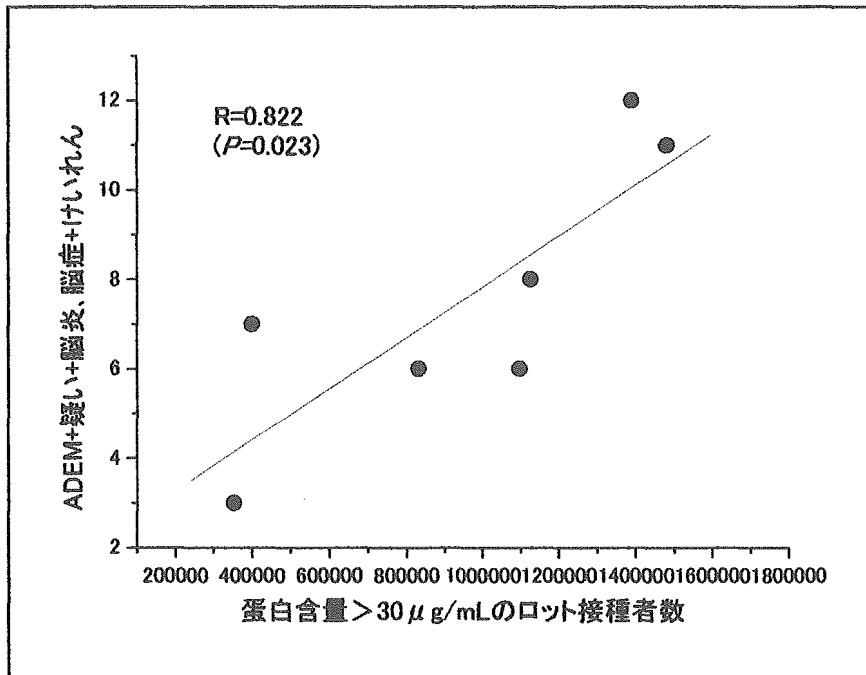
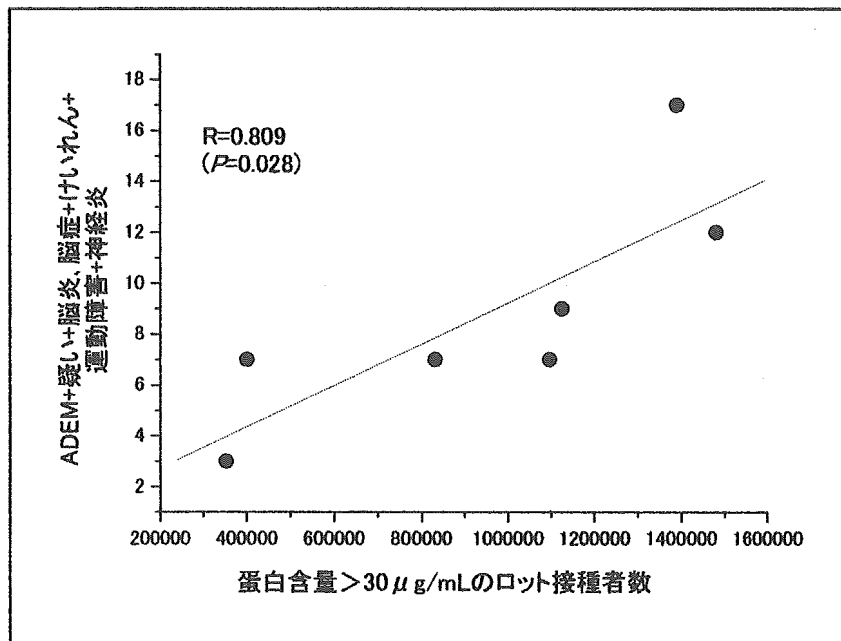


図3 日脳ワクチン純度と神経障害報告数



厚生労働省科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎発症の危険性についての免疫学的研究

分担研究者 竹森 利忠 国立感染症研究所免疫部長  
研究協力者 橋本 修一 国立感染症研究所免疫部研究員  
研究協力者 阿戸 学 国立感染症研究所免疫部研究員  
研究協力者 高橋 宣聖 国立感染症研究所免疫部主任研究官  
研究協力者 加地 友弘 国立感染症研究所免疫部研究員  
研究協力者 倉岡 雅弘 国立感染症研究所免疫部研究員  
研究協力者 山本 紀一 国立感染症研究所免疫部協力研究員  
研究協力者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部長  
研究協力者 堀内 善信 国立感染症研究所細菌第二部室長  
研究協力者 高崎 智彦 国立感染症研究所ウイルス第一部室長  
研究協力者 倉根 一郎 国立感染症研究所ウイルス第一部長

研究要旨

日本脳炎ワクチン接種後に急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の発症例が報告され、ワクチン接種の勧奨の中止がなされている。ADEMの発症の要因として現行ワクチンが感染マウスの脳成分を含むことが指摘されているが、本研究では、日本脳炎ワクチン中の物質により、ADEMと類似の神経系疾患である実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)をマウスに誘導できるかについて、自己免疫感受性であるSJL/J系統マウスを用いて検証した。まず、SJL/Jマウスをマウス脊髄破砕物を用いて免疫し誘導されたT細胞を現行ワクチンと共に培養しても、特異的T細胞の反応は起こらなかったことから、現行ワクチン中には中枢神経成分特異的なT細胞の反応を誘導できるほどの脳由来成分は含まれていないことが明らかとなった。次にSJL/JマウスのEAE発症モデルにおいて、日本脳炎ワクチンを免疫原として用いた場合にはヒトに用いる1000倍量のワクチンを投与してもEAEは誘導されなかった。一方で、百日咳毒素の投与はEAE発症を亢進させ、これは脳血液関門の透過性の亢進を起因とした血球系細胞の脳組織への侵入が原因とされる。同様に日本脳炎ワクチンには百日咳毒素と同じような、EAE発症を促進する働きがあることが観察された。これらのことから、マウスEAEの系において日本脳炎ワクチンはアジュバントとしてEAE発症に関与する可能性を有するものの、ワクチン中の物質そのものが免疫原として働くことは無いと考えられる。

## A. 研究目的

日本脳炎ワクチンの接種後に副反応とみられる ADEM の発症は接種後 100～200 万人に一例の割合で報告されている。現行の日本脳炎ワクチンは感染マウスの脳より精製したウイルスを用いて製造するため、混入したマウス脳成分に由来する ADEM の発症を否定できないという理由から、日本脳炎ワクチンの積極的接種の勧奨の中止という決定がされた。しかし、先述の通りワクチン投与と ADEM 発症の間の関連性はその発症頻度が約 100 万人に一人と非常に低く、科学的な検証は困難である。ADEM は中枢神経系内への単核細胞の浸潤や脱髄病変などマウスの EAE と病理学的な共通点を有し、共に中枢神経系に対する局所的自己免疫疾患である可能性が考えられている。これを踏まえて、日本脳炎ワクチン接種後の ADEM 発症機序として、1) ワクチン内に混入したマウス脳由来抗原による直接の免疫反応、2) ウイルス抗原と中枢神経抗原との分子相同性による自己免疫性脳炎の誘導、3) ワクチン接種により脳血液関門透過性が亢進し、既に存在する自己反応性 T 細胞の中枢神経系への浸潤を促進する、といった仮説を立てることができる。

これらの仮説を立証する目的で、本研究はワクチンに含まれる自己免疫誘導物質の有無をマウスを用いた敏感な系で評価した。すなわち、EAE に感受性の高い SJL/J 系統マウスモデルを用い、日本脳炎ワクチン接種と ADEM 発症の関連の有無を解明することを目的とした。

## B. 研究方法

(1)材料：現行日本脳炎ワクチン二種、Vero 細胞により培養したウイルスより製造した日本脳炎ワクチン、SJL/J マウス：7～10 週令メス、日本チャールズリバーより購入。脊髄破砕物：Rockland 社製マウス脊髄を少量の生理食塩水の

存在下で Dounce 型ホモジェナイザーにより破砕し、凍結乾燥したものを、秤量後生理食塩水に溶解。

(2)T 細胞活性の測定：SJL/J マウス背部に、脊髄破砕物 4mg を完全フロイントアジュバント (CFA)とともに皮下接種した。10 日後に所属リンパ節を回収し、単細胞懸濁液を作製し、希釈した日本脳炎ワクチン、ないしはプロテオリピッド蛋白(PLP)ペプチド(135-159 番残基)とともに 3 日間培養した。培養液中のインターフェロンガンマ(IFN $\gamma$ )を、eBioscience 社製マウス IFN $\gamma$ 測定 ELISA キットを用いて測定した。

(3)EAE の発症誘導および観察：脊髄破砕物 4mg、PLP ペプチド 200  $\mu$ g、日脳ワクチン 0.25ml、燐酸緩衝生理食塩水(PBS)のいずれかを CFA と混合し、SJL/J マウス背部に経皮接種。同日、および二日後に百日咳毒素 200ng、PBS、日脳ワクチン 0.5ml の各々を腹腔に接種した。免疫 7 日後から 28 日後まで毎日、以下の 6 段階のスコアを基準に観察した。0.5 点：尾先端部の脱力、1 点：尾全体の脱力、2 点：後肢の歩行困難、3 点：後肢の完全麻痺、4 点：腰部の麻痺、5 点：四肢の麻痺、6 点：死亡。観察は各日 2 人の観察者が独立して行い、平均値を採用した。

(4)統計処理：各日のスコア分布をもとに、感受性分布を推定し、実験群の感受性分布の陰性対照に対する変化を有意水準 5%で両側検定した。

(5)動物倫理上の配慮：動物実験はすべて国立感染症研究所動物実験指針に基づく審査を受け、適切な倫理基準の下に実施された。

## C. 研究結果

(1)神経成分特異的 T 細胞の日本脳炎ワクチン中の物質に対する応答  
脊髄破砕物を免疫した SJL/J マウスのリンパ節には、自己の神経成分に特異的に反応する T 細胞が集積する。本実験では免疫後 10 日の所属



リンパ節を回収し、単細胞懸濁液を作成した後、希釈した日本脳炎ワクチン（現行ワクチン2種および細胞培養ワクチン）、陽性対照として PLP ペプチド、陰性対照として培地のみとともに3日間培養し、培地中に産生された IFN $\gamma$  の濃度を測定した（図1A）。その結果、感作された T 細胞は PLP ペプチドには反応したが、いずれの現行ワクチンに対しても反応しなかった。一方、細胞培養ワクチンに対しては T 細胞の反応が見られた。対照として脊髄破砕物を投与しなかったマウスより精製した T 細胞は、いずれの刺激に対しても応答しなかった（図1B）。

(2)日本脳炎ワクチンの EAE 発症誘導性の検証  
SJL/J マウスは、PLP ペプチドを CFA とともに免疫し自己の神経成分に反応する T 細胞を活性化した後、免疫初日と二日後に百日咳毒素を投与することで、これらの T 細胞の中樞神経系への浸潤を誘導して、EAE の発症を引き起こす。本実験においては PLP ペプチドの代わりに日本脳炎ワクチンを CFA と混合して皮下接種し、これらのワクチンが EAE 発症を誘導するか否かについて検証した。その結果、現行2種、細胞培養ワクチン1種のいずれも EAE の発症率は陰性対照と同等であり（図2）、この系において EAE を誘導することはできなかった。

(3)日本脳炎ワクチンの EAE 発症に対する補助的活性の検証

次に、日本脳炎ワクチンが百日咳毒素と同様に、EAE 発症に補助的に働く可能性について検証した。SJL/J マウスに、マウス脊髄破砕物を CFA とともに初回免疫し、その当日および二日後に日本脳炎ワクチン 0.5ml、陽性対照として百日咳毒素、陰性対象として PBS を腹腔投与した。免疫後7日目から観察を行ったところ、日本脳炎ワクチンの投与群において、陰性対照より有

意な EAE の亢進が見られた（図3A）。その程度はいずれも陽性対照よりは低い頻度であった。

#### D. 考察

現行の日本脳炎ワクチンは感染マウスの脳より精製したウイルスをもとに製造するため、マウス脳由来の成分が副反応に寄与している可能性が考えられている。現行ワクチン中への脳組織に存在する主要なタンパクの一つであるミエリン塩基性タンパク(MBP)の混入量は、ELISA 法の検出限界(2ng/ml)以下であるが、MBP 以外の脳由来成分については調べられておらず、また検出限界以下の成分が ADEM 発症に寄与している可能性も考えられる。そこで本研究では、マウスおよびマウス細胞を用いた敏感な系を用いて、日本脳炎ワクチン中の成分が EAE 発症に寄与しうるかどうかを検証した。

まず、脊髄破砕物により感作したリンパ節細胞を *in vitro* で現行ワクチンと培養したところ、T 細胞の反応は見られなかった。この結果、日本脳炎ワクチン中には MBP を含めて、T 細胞に反応を惹き起こしうる量の脳由来成分は含まれていない可能性が示唆された。本実験では、脳由来物質の含まれていない細胞培養ワクチンが T 細胞の反応を誘導したが、この反応は脊髄破砕物中の、神経組織とは無関係の成分に起因する可能性が高い。また、この系で T 細胞の刺激として与えられているワクチン濃度はヒトに投与した場合より極端に高く、ヒトでの副反応との関連は少ないと考えられる。

SJL/J マウスは遺伝的に自己免疫性の疾患を起こしやすい系統として知られており、脊髄破砕物ないしは神経組織を構成する主要な蛋白のひとつであるプロテオリピッド蛋白の T 細胞エピトープペプチドを CFA とともに投与し、百日咳毒素を同時に投与することで、高頻度に EAE を惹き起こす。この機序として、百日咳毒素の

作用により脳血液関門の透過性が亢進することで、活性化した T 細胞の中樞神経系への浸潤を促し炎症を惹き起こすことによると考えられている。本研究で、SJL/J マウスに免疫原として日本脳炎ワクチンを投与した場合には、EAE の発症は全くみられなかった。本実験では、ヒトの投与量の半量である 0.25ml を一匹のマウスに投与しており、体重比から考えて、ヒトへの投与量の約 1000 倍の投与量となる。また強力なアジュバントである CFA を用いており、実際のヒトへのワクチン投与に比較して極端に強い免疫を誘導していると考えられる。本実験で SJL/J マウスに EAE の発症がみられなかったことから、ヒトにおいても日本脳炎ワクチンが ADEM の発症の直接的な免疫原になっている可能性は少ないと考えられる。

その一方で、脊髓破砕物を免疫原として EAE を誘導した場合には、日本脳炎ワクチンが百日咳毒素に類する EAE の促進活性を持っている可能性は否定できない(図 3)。この活性は程度の差はあるが脳組織が含まれていない組織培養ワクチンに対しても認められるため、現行ワクチン中の脳由来の成分に起因する可能性は低いと考えられる。近年、マウスモデルでの EAE の発症には Toll 様受容体(TLR)のシグナルが必須であることが示唆されている。TLR は病原体由来分子を認識して自然免疫系の活性化を誘導する働きを持つ。従って我々は、ワクチン中に含まれるウイルス粒子由来の成分そのものが何らかの細胞の TLR を刺激し、この結果 EAE の発症頻度の亢進につながっている可能性を考えている。事実、ADEM は日本脳炎ワクチン以外の、製造にマウス脳を用いない他のワクチンの接種後にも発症することが知られており、本実験において日本脳炎ワクチンで観察された EAE の亢進が他のウイルスに対する脳炎発症に共通する可能性が考えられるが、これは今後

の検討課題である。

#### E. 結論

日本脳炎ワクチンと、その副反応としての ADEM の関連について、マウス EAE モデルを用いた免疫学的な解析を行った。その結果、現行日本脳炎ワクチン中には、本実験条件下で神経成分に特異的な T 細胞の反応を *in vitro* で誘導できる脳由来成分は含まれていないことが示唆された。また、マウスに EAE 発症を誘導する系を用いた実験でも、日本脳炎ワクチン中に自己免疫性の脳炎を惹き起こす脳由来成分が含まれる可能性は否定された。一方、脊髓破砕物によって発症が誘導されるマウス EAE において、日本脳炎ワクチンの投与が発症頻度を上昇させることが観察された。この作用は細胞培養ワクチンでも見られるため、現行ワクチン中の脳由来成分に起因するものではないと考えられ、他のウイルスに対するワクチンでも同様の反応が起こる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

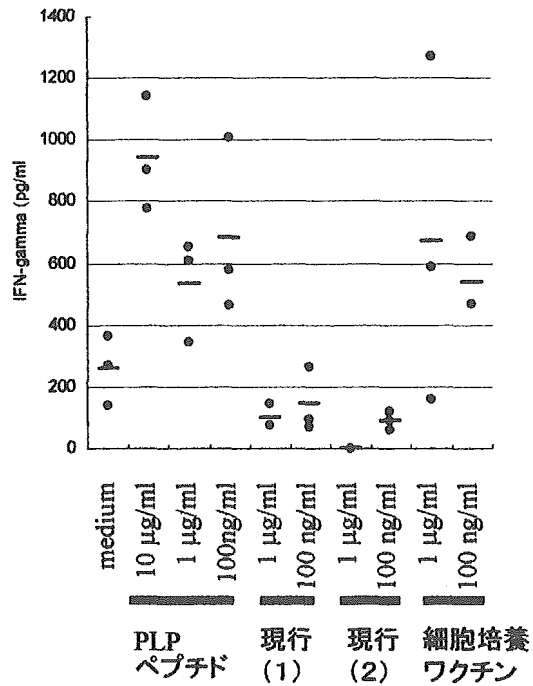
##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし

### A 脊髄破砕物投与マウス



### B PBS投与マウス

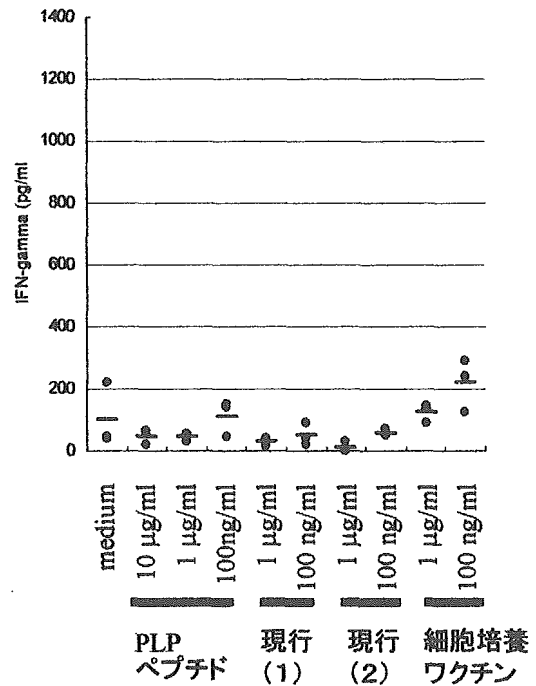


図1 神経成分特異的T細胞の日本脳炎ワクチン中の物質に対する応答。(A)マウス脊髄破砕物を投与10日後のS/JL/Jマウスより精製したリンパ節細胞を、図に示した各タンパク濃度のPLPペプチドおよびワクチンと共に3日間培養し、上清中のIFN- $\gamma$ の濃度を測定した。各点は独立の培養の値、横棒は3回の培養の平均値。(B) (A)と同様の実験を、PBSを投与したマウスのリンパ節細胞を用いて行った。

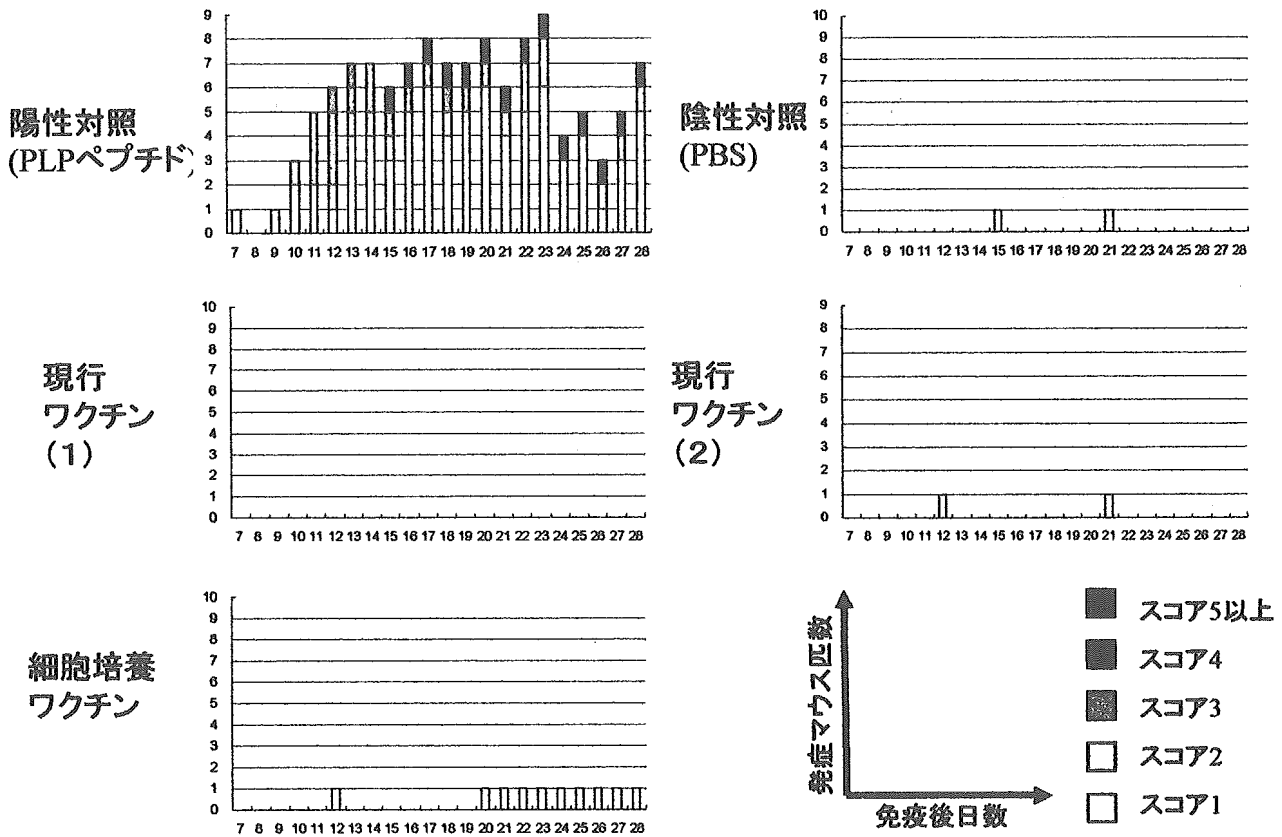


図2 日本脳炎ワクチンのEAE発症誘導性の検証。SJL/Jマウスに、図に示すペプチドおよびワクチンをCFAと共に皮下接種し、百日咳毒素を投与した後に7日から28日までスコアリングを行った。

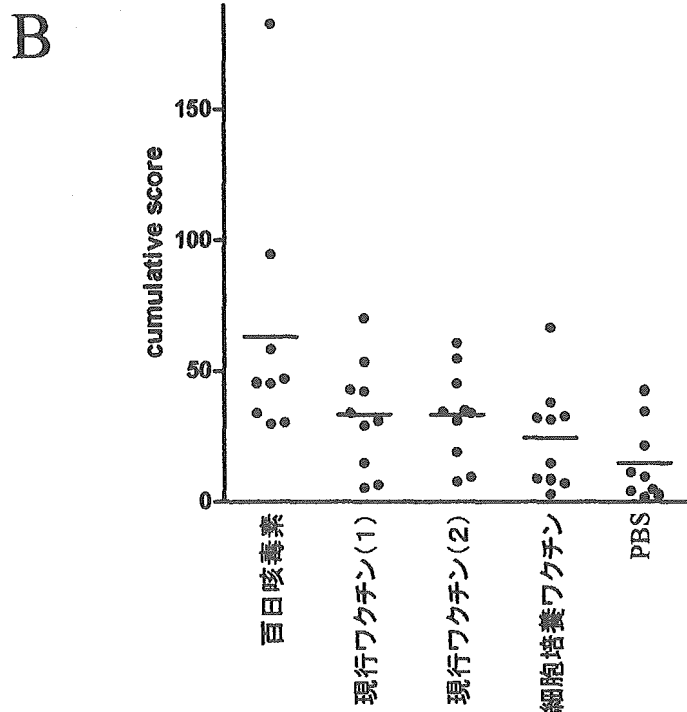
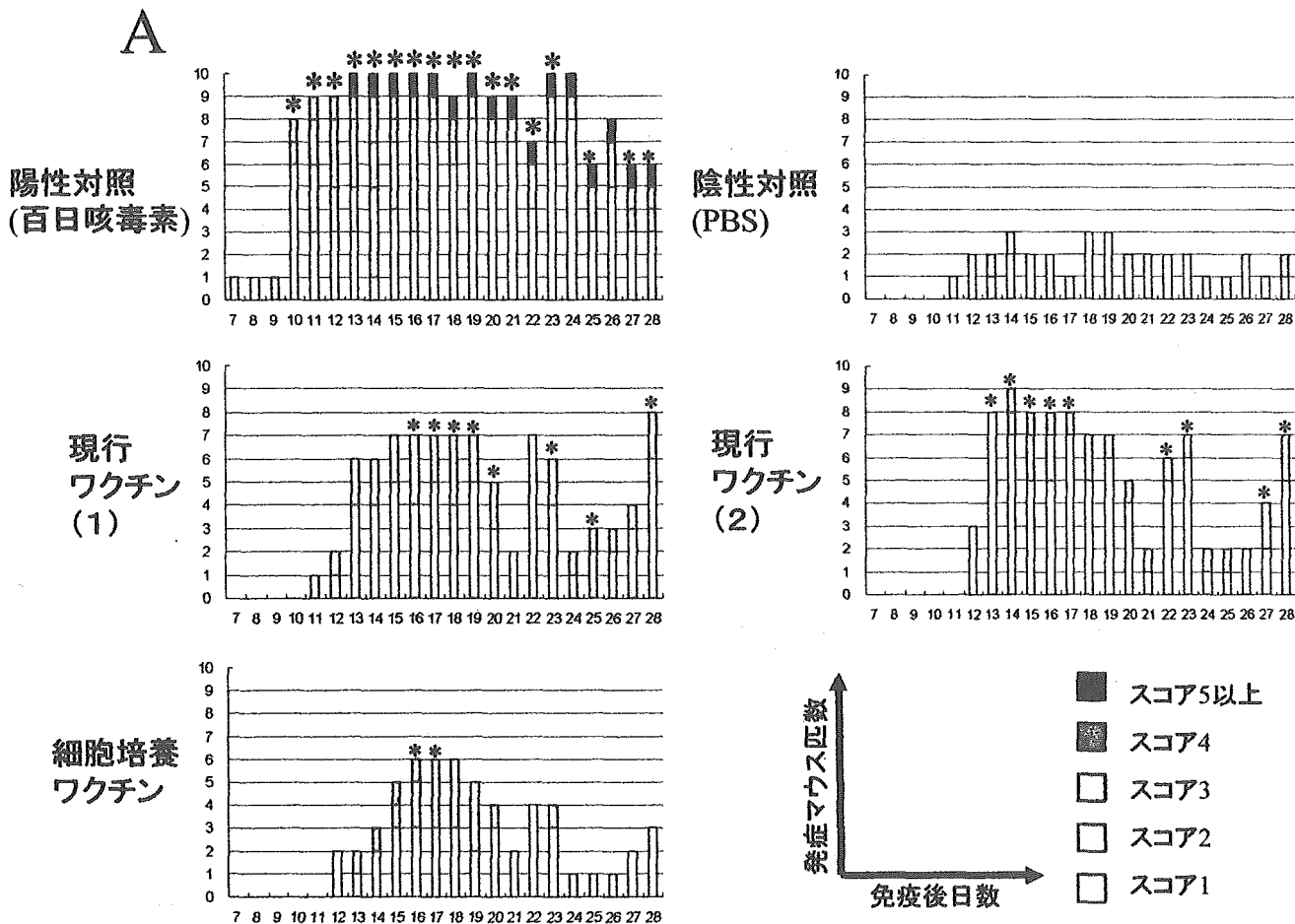


図3 日本脳炎ワクチンのEAE発症に対する補助的活性の検証。(A)SJL/Jマウスに、マウス脊髄破砕物をCFAと共に皮下接種し、同日および二日後に百日咳毒素および図に示すおよびワクチンを腹腔に投与した後、7日から28日までスコアリングを行った。アスタリスクは、陰性対照に対して感受性分布が有意に変動した日をあらわす(有意水準5%)。(B)各々のマウスについて、全観察期間のスコアを集計したグラフ。各点は各々のマウスを示し、横棒はその平均値を示す。

研究成果の刊行に関する一覧表（業績）

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N	Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural protein 1.	Vaccine	印刷中		2006
多屋馨子、新井智、佐藤弘、上野久美	日本における日本脳炎の疫学状況	小児科	47	289-295	2006
倉根一郎	マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンの評価	ウイルス	55	307-312	2005
倉根一郎	開発中の日本脳炎ワクチン	小児科	47	321-325	2006
小西英二	日本脳炎の臨床と疫学	日本臨床	63	2138-2142	2005
小西英二	日本脳炎	小児科診療	68	2128-2132	2005
小西英二	日本脳炎ウイルスの不顕性感染	小児科	47	303-309	2006
宮崎千明	日本脳炎とワクチン	小児科臨床	59	539-543	2006
宮崎千明	日本脳炎ワクチンのわが国における現状	小児科	47	311-318	2006