

2008-29005A・B

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

インフルエンザ脳症の発症因子の解明と  
それに基づく発症前診断方法の確立に関する研究

平成20年度 総合・総括研究報告書

平成21年3月

研究代表者 森 島 恒 雄

（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授）



## 目 次

### 平成18-20年度 総合研究報告

- 1 インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究  
森島 恒雄 1
- 2 感染症発生動向調査に基づいた2007/08シーズンおよび2008/09シーズンの国内におけるインフルエンザの発生動向とインフルエンザ脳症の発生報告について  
岡部 信彦 17
- 3 2007/08シーズンのインフルエンザウイルス流行株の解析  
田代 真人 30
- 4 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析  
中村 祐輔 36
- 5 インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与  
山口 清次 39
- 6 インフルエンザ脳症およびヒトヘルペスウイルス6型脳症における発症に関連する因子の検討  
伊藤 嘉規 45
- 7 けいれん重積型急性脳症の病態解析に関する研究  
市山 高志 54
- 8 インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究  
長谷川 秀樹 64
- 9 小児におけるインフルエンザ脳症の病態・診断・治療に関する研究のまとめ  
布井 博幸 70

- 10 インフルエンザ脳症ガイドライン：EBMによる再検討  
水口 雅 74
- 11 インフルエンザ脳症病態解析のための in vitro モデル確立の試み  
田中 輝幸 82
- 12 炎症性サイトカインとジクロフェナックナトリウムがアストロサイトのNO<sub>x</sub>産生に及ぼす影響  
浅井 清文 85

#### 平成20年度 研究報告

- 1 インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究  
森島 恒雄 107
- 2 インフルエンザ脳症における血液脳関門の障害メカニズム  
森島 恒雄 112
- 3 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析  
中村 祐輔 169
- 4 炎症性サイトカインとジクロフェナックナトリウムがアストロサイトのNO<sub>x</sub>産生に及ぼす影響  
浅井 清文 172
- 5 インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究  
長谷川 秀樹 185
- 6 ヒトヘルペスウイルス6型脳症における髄液・血清中のウイルス量、サイトカインおよびマトリックス分解酵素濃度の比較  
伊藤 嘉規 191

7 療育施設から見た急性脳炎・脳症のリハビリテーションと医療費改定の影響	宮崎 千明 196
8 インフルエンザ感染時の染色体転座検出の試み	布井 博幸 203
9 インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与 発熱ストレスの脂肪酸 $\beta$ 酸化系に及ぼす影響について	山口 清次 208
10 けいれん重積型急性脳症における血清 neurofilament の解析	市山 高志 213
11 インフルエンザ脳症ガイドラインに関するアンケート調査	水口 雅 221
研究成果の刊行に関する一覧	227

平成 20 年度 研究報告

## インフルエンザ脳症の発症因子の解明と それに基づく発症前診断方法の確立に関する研究

研究代表者：森島恒雄（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学・教授）

### 研究要旨

本年度インフルエンザ脳症の研究結果の概要を以下に示す。

1. インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与について、タンデムマスによるスクリーニングを実施した。インフルエンザ脳症患者の中で、先天代謝異常と診断された症例は全体の2.9%、疑い例は9.6%であった。
  2. けいれん重責型急性脳症の病態について患児の血清・髄液中の炎症性サイトカイン、ケモカイン、MMP-9を測定した。けいれん重責型急性脳症では、血清と髄液でサイトカインプロファイルが異なり、サイトカイン・ケモカインの脳内での産生は低く、脳の炎症反応は弱いことが示唆され、脳障害のメカニズムはサイトカインが高値を示す典型的な脳症とは異なることが示唆された。この結果は、けいれん重積型でステロイドパルスなどの効果が限定的あることと一致していた。一方、マウスモデルを用いた解析では、MMP-9はサイトカインの中で、特にTNF- $\alpha$ により発現が増強し、脳血液関門や神経細胞障害に関与することが示された。
  3. 遺伝子多型解析では、アミノ酸関連酵素のプロモーター領域に変異が認められるSNPが明らかになりつつあるが、全ゲノム領域を対象とした一塩基多型（SNP）解析により検討を加えた。SNPs解析に日本人小児インフルエンザ脳症患者と日本人一般集団を対象とし、約55万SNPsによる関連分析を実施した。最も関連の強いSNPはオッズ比=3.65、 $p=4.7\times 10^{-7}$ を示した。ただし、最終結果をえるためには、さらなる症例の解析が必要である。
  4. NSAIDsによる脳症の予後悪化については、既に報告したところであるが、そのメカニズムは不明であった。今回、培養アストロサイトに対するIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ の影響およびジクロフェナクNaの影響を調べた。ジクロフェナクNaは、炎症性サイトカインの存在下で、NF $\kappa$ -Bの活性化を生じ、NOxの産生が促進されることを示した。この結果は、インフルエンザ脳症におけるNSAIDsによる予後の悪化を、よく説明すると思われた。
  5. インフルエンザ脳症ガイドラインについて、外部評価委員会を組織し、ガイドラインの改訂を実施した。現在、インフルエンザ脳症ガイドラインの改訂中であり、原案を報告書にまとめた。
- これらの結果は、重症インフルエンザとくにH5N1高病原性鳥インフルエンザまたはその他の「新型インフルエンザ出現時、病態解析・診断・治療・予防を考える上で、重要な知見であると思われた。



#### 研究分担者（所属・職名）

中村祐輔（東京大学医科学研究所・教授）  
岡部信彦（国立感染症研究所・センター長）  
田代真人（国立感染症研究所・部長）  
横田俊平（横浜市立大学医学部・教授）  
山口清次（島根大学医学部・教授）  
布井博幸（宮崎大学医学部・教授）  
水口雅（東京大学大学院・教授）  
市山高志（山口大学医学部・准3教授）  
田中輝幸（東京大学大学院・准教授）  
宮崎千明（福岡市立西部療育センター・センター長）  
長谷川秀樹（国立感染症研究所・室長）  
浅井清文（名古屋市立大学大学院・教授）  
伊藤嘉規（名古屋大学医学部附属病院・助教）  
丸山秀彦（岡山大学病院・助教）

#### A 研究目的

インフルエンザ脳症は、無治療では致死率が約30%、神経後遺症は約25%となるなど、予後不良の疾患である。本症の病態の解明・発症因子、および予防方法の確立は、重要な課題である。また、本研究で解明する病態を基に考えられる重症インフルエンザの治療は、「新型インフルエンザ」の治療にも応用しうる可能性がある。

#### B 研究方法

- 1.インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与について、タンデムマスによるスクリーニングを実施した。
- 2.けいれん重責型急性脳症の病態について患児の血清・髄液中の炎症性サイトカイン、ケモカイン、MMP-9を測定した。
- 3.遺伝子多型解析では、全ゲノム領域を対象とした一塩基多型（SNP）解析により検討を加えた。
- 4.NSAIDsによる脳症の予後悪化について培養アストロサイトに対するIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ の影響およびジクロフェナクNaの影響を調べた。
- 5.インフルエンザ脳症ガイドラインについて、外部評価委員会を組織し、ガイドラインの改訂を実施した。

①インフルエンザ脳症の予後悪化の因子として、NSAIDsの使用が関与することを既に明らかにしてきたが、今回、培養アストロサイトに対するIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ の影響およびジクロフェナクNaの影響を調べた。また、同細胞におけるNF- $\kappa$ Bの活性化についても検討した。

②東京大学医科学研究所ゲノム解析センターを中心に、発症素因の解析（SNPs）について実施した。具体的には脳症発症患者と健康者の比較を全ゲノム領域について検討をしている。また、脳症発症時における宿主側因子の変化も、DNAマイクロアレイなどにより検討した。

③既にガイドラインによる治療法の中で「ステロイドパルス」などの早期治療が著効することが明らかになっているが、その中でけいれん重積型はこれらの治療反応性が良くないことが判明している。このけいれん重積型の病態解明のため、患者の血清および髄液中の炎症性サイトカイン・ケモカイン・MMP-9などの濃度を測定し、サイトカイン上昇を示すインフルエンザ脳症およびその他の脳炎・脳症との比較を行ない、本臨床型の特徴を明らかにすることを試みた。

④インフルエンザ脳症の病態解析の中で明らかになった点、すなわち高サイトカイン血症や血管内皮細胞の障害、全身のアポトーシスの急速な進展、フリーラジカルの関与、酸化の影響などが明らかになり、それに対する制御が治療法の中心となってきつつある。種々の動物実験モデルを用いて研究を進めている。

⑤インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与について、インフルエンザ脳症患者、その他の脳炎・脳症患者およびコントロールにおいて、タンデムマスによるスクリーニングを実施した。

⑥厚生労働省研究班において、「インフルエンザ脳症ガイドライン」作成・公表した（2005年11月）。現在、その後の新たなエビデンスを加えて、改訂のための検討を実施中であり、その一部を報告書に「新ガ

イドライン案」としてまとめた。現在最終確認作業を進めている。

⑦国立感染症感染症情報センターともリンクし、我が国におけるインフルエンザ脳症発症患者の推移を検討した。

## C 研究結果

インフルエンザ脳症の発症因子の解析と病態の解明が進んだ。特にTNF- $\alpha$ を中心としたサイトカインとMMP-9など各因子の相互作用が明らかとなった。MMP-9発現増強を促すTNF- $\alpha$ の作用は、全身よりも脳内で早期に認められ、神経障害から発症するインフルエンザ脳症の病状をよく反映していた。NSAIDsによる神経障害機序が*in vitro*でも明らかにされた。一方、インフルエンザ脳症の病型の中にサイトカインストームを起こさない病態（けいれん重積型や代謝異常症など）の存在も明らかになり、病型により異なる治療法の必要性が示唆された。以上のエビデンスを基に、現在インフルエンザ脳症ガイドラインの改訂を進めている。

1.先天代謝異常は2.9%、疑い例は9.6%であった。2.けいれん重積型急性脳症では、血清と髄液でサイトカインプロファイルが異なり、脳内の炎症反応は弱いことが示唆された。3. SNPs解析に日本人小児インフルエンザ脳症患者と日本人一般集団を対象とし、約55万SNPsによる関連分析を実施した。最も関連の強いSNPはオッズ比=3.65、 $p=4.7\times 10^{-7}$ を示した。4.ジクロフェナクNaは、炎症性サイトカインの存在下で、NO<sub>x</sub>の産生が促進される



ことを示した。5.現在、インフルエンザ脳症ガイドラインの改訂中であり、原案を報告書にまとめた。

#### D.E 考察と結論

1.インフルエンザ脳症における発症因子としての代謝異常の存在が明らかになった（2.9%）。

2.インフルエンザ脳症の中で、けいれん重積型は脳の炎症反応は弱いことが明らかとなり、本臨床型でのステロイドパルス療法の効果が良くないことと一致していた。

3.インフルエンザ脳症の発症因子の解析が進んだ。今後、症例を増やし、解析を続けていく。

4.本症における予後悪化因子としてのNSAIDsの神経障害機序が明らかになった。

5.新たなエビデンスを含めてインフルエンザ脳症ガイドラインを改訂中である。

1. インフルエンザ脳症予後悪化におけるNSAIDsの作用機序を解明することができた。従来、臨床データから危険性が明らかになり行政施策に反映されたが、その詳細なメカニズムは不明であった。今回の研究成果はそのメカニズムを示したが、この結果は従来の施策をサポートするものであった。

2. インフルエンザ脳症の中にサイトカインストームを起こさない臨床型（けいれん重積型）が存在することが明らかになり、インフルエンザ脳症ガイドラインに示したステロイ

ドパルス療法などの治療法の効果が限定的であり、新たな治療法が必要となると思われ、今後更に検討を続けたい。

3. 先天代謝異常が、インフルエンザ感染をきっかけに脳症として顕在化する例があることが明らかになった。タンデムマスなど新しい先天性代謝疾患診断法の普及により、発症前診断法の確立による神経障害発症予防を今後の課題としたい。

4. ガイドライン等の開発：平成17年の厚生労働省研究班によるガイドラインは今、全国で用いられている。その結果、致死率が30%から8%へと低下し、予後が大幅に改善された。しかし、さらに予後を改善するためには新しい知見を含めたガイドラインの改訂が必要と考えられ、現在、今回までに明らかになったエビデンスを含め、改訂作業を進めている。

5. 上記の研究成果は、今後侵入が予測される「新型インフルエンザ」重症例の病態解析・診断・治療・予防にも応用が可能と思われる。

#### F 研究発表

##### 論文発表

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain Dev* 18: 2008. In press.

Nagao T, Morisima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 27(5):384-9, 2008.

Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T. Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes. *Pediatr Neurol.*;38(2):111-7, 2008.

Kawana S, Nakagawa K, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamaguchi S: Improvement of sample throughput using fast gas chromatography mass-spectrometry for biochemical diagnosis of organic acid disorders. *Clinica Chimica Acta*, 392(1-2):34-40, 2008

Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S: Urinary organic metabolite screening of children with influenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain & Develop* 30: 520-526, 2008.

南 弘一, 神波信次, 田村 彰, 泉鉉吉, 木岡直美, 吉川徳茂, 柳川敏彦, 小林弘典, 山口清次: 急性脳症で発症した全身性カルニチン欠損症の 1 例. *小児科臨床* 61(3): 449-452, 2008

四本由郁, 長谷川有紀, 山口清次, 安達昌功: インフルエンザ脳症の発症を機に見られたビタミン B<sub>12</sub> 反応型メチルマロン酸血症の 3 歳男児例. *小児科診療* 71(4): 726-729, 2008

Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T. Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. *Brain and Development (Tokyo)* in press.

水口雅: [小児神経疾患-内科、外科] インフルエンザ脳症ガイドライン. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 (編) *Annual Review 神経* 2008, 中外医学社、東京、2008, pp.344-351

水口雅: [急性脳症の新分類-けいれん重積型の概念・病態・治療] 急性脳症の分類とけいれん重積型. *脳と発達* 2008; 40(2): 117-121.

水口雅: インフルエンザ脳症ガイドライン: 初期対応と診断. *Neuroinfection* 2008; 13(1): 133-137.

Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.

Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2008; 266: 126-130.

Ichiyama T. et al. Cerebrospinal Fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* . 2008; 44: 149-153.

Kakita H. et al. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF- $\kappa$ B signaling in cultured astrocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2009.

以上、代表的論文を記した。詳細については各分担発表を参考にいただきたい。

## G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。



## インフルエンザ脳症における血液脳関門の障害のメカニズム

### 研究代表者

森島恒雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授

### 研究協力者

津下 充 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学

### 研究要旨

インフルエンザ脳症は脳内でのウイルスの増殖がないにも関わらず、神経症状が急速に進行する。その病態として、高サイトカイン血症とそれに基づく血液脳関門（BBB）の障害が推測されている。脳内の血管内皮細胞の周囲に存在する基底膜は BBB の構成成分であり、基底膜の分解酵素である matrix metalloproteinase-9（MMP-9）の増加は BBB の破壊から脳浮腫の形成に関与している。本研究では高サイトカイン血症モデルマウスを作成し、BBB の透過性および MMP-9 の動態について検討した。血液中の TNF- $\alpha$  の増加により BBB の透過性は亢進し、MMP-9 は血中に比べ、脳および髄液中で早期に増加した。MMP-9 を不活化させる tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1（TIMP-1）は脳内で増加した。MMP-9 は主に大脳皮質および海馬における神経細胞と、血管内皮細胞で増加した。神経細胞での MMP-9 の早期増加は、インフルエンザ脳症における神経症状の早期出現を説明しうる。また、脳内での TIMP-1 蛋白の増加は活性化した MMP-9 を抑制していると考えられ、インフルエンザ脳症患者でみられる TIMP-1 の増加不良は脳障害の進行に強く関連すると考えられる。MMP-9 の抑制がインフルエンザ脳症に対する治療に結びつく可能性が示唆された。

### A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、0～5歳の乳幼児に多く、けいれん、意識障害、異常行動などの神経症状を起し、著明な脳浮腫をきたすことが知られている。その発症機序は、インフルエンザウイルスの、脳への直接的な浸潤によるものではなく、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ などの高サイトカイン血症に

よって脳の血管内皮細胞が障害を受け、血液脳関門が破綻することが、脳浮腫を形成すると考えられている。最近の臨床研究で、インフルエンザ脳症患者の血清中の Matrix metalloproteinase-9 の値が上昇していたとの報告があり、それは特に予後不良群においてより強い傾向を示していた。Matrix metalloproteinase-9（MMP-9）



は、血管内皮細胞をとりまく基底膜を分解し、血液脳関門の破壊に関与していることで注目されている。また、活性化した MMP-9 は Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) によって不活性化を受けることが知られている。

本研究においては、野生型マウスにサイトカインを静脈内投与し、高サイトカイン血症モデルマウスを作成し、脳、血液、髄液における MMP-9 の動態について検討した。

## B. 研究方法

生後 8 週の C57BL/6 マウスの雄の尾静脈より Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、Interleukin-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、Interleukin-6 (IL-6) をそれぞれ 100  $\mu$ g/kg 静脈内投与した。投与後 0, 3, 6, 12, 24, 48 時間後にマウスから脳、血液、髄液を採取した。脳血管透過性の測定はエバンスブルー色素法を用いて解析した。MMP-9 および TIMP-1 蛋白量の測定は ELISA を用いて測定した。MMP-9 の酵素活性はゼラチンゼイモグラフィ法を用いて検討した。MMP-9 の脳における局在については、免疫細胞染色を用いて検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究においては、岡山大学大学院医学研究科動物実験指針に従い実験を行った。

また、ヒト由来の検体は、取り扱っていない。

## C. 研究結果

### 1) サイトカイン静脈内投与後の脳血管透過性の変化

野生型マウスに IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 をそれぞれ静脈内投与した後の脳血管透過性を検討した。その結果、IL-1 $\beta$  と IL-6 は

脳血管透過性を亢進させなかったが (図 1)、TNF- $\alpha$  は、6~24 時間後に有意に増加した (図 2)。以上より、TNF- $\alpha$  が脳血管透過性を亢進させうると考え、以後の実験を TNF- $\alpha$  を用いて行なった。

### 2) 脳内での MMP-9、TIMP-1 蛋白量の変化

TNF- $\alpha$  を静脈内投与後の脳における MMP-9、TIMP-1 蛋白量を測定した結果、MMP-9 は、投与後 3 時間をピークに有意に増加した。一方、TIMP-1 は投与後 12 時間をピークに増加した (図 3, 4)。

### 3) 脳、血清、髄液における MMP-9 活性の時間的変化とその相違

TNF- $\alpha$  の投与後の脳、血清、髄液の MMP-9 活性の変化を解析した結果、脳と髄液においては投与後 3 時間で増加し、血清では投与後 6 時間で増加した (図 5)。

### 4) 脳における MMP-9 の局在の観察

脳内で増加した MMP-9 の局在について検討した結果、MMP-9 の局在と Nissl 染色は一致し、大脳皮質および海馬の神経細胞における MMP-9 の増加を認めた。また、claudin-5 染色と一致しており、血管内皮細胞での MMP-9 の増加を認めた (図 6, 7)。

## D. 考察

本研究において、血液中の TNF- $\alpha$  の増加によって脳血管透過性が亢進し、脳、血清および髄液で MMP-9 が増加することが判明した。Ichiyama らによって、インフルエンザ脳症患者の血清中 MMP-9 が高値を示すことが報告されている (Ichiyama et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26; 542-544, 2007) が、今回の結果は、インフルエンザ脳症の病態において、サイトカインによって増加した MMP-9 が血液脳関門の破綻の一因を担っている可能性を示唆している。

また、今回の検討より、血清に比べて脳

や髄液で早期に MMP-9 が増加することが判明した。インフルエンザ脳症では神経症状が全身症状に先行して発現することが多く、脳や髄液における早期の MMP-9 の増加が、血液脳関門の早期破綻や神経症状の早期発現に影響している可能性が示唆される(図8)。また、Ichiyama らはインフルエンザ脳症患者の血清中 TIMP-1 は増加していなかったことを報告している。インフルエンザ脳症の病態においては、TIMP-1 の増加が不十分であるために MMP-9 を抑制することができず、活性化が進行する可能性が示唆された。

## E. 結論

- 1, TNF- $\alpha$  の血液中の増加は、脳血管透過性を亢進させた。
- 2, TNF- $\alpha$  の血液中の増加によって、脳における MMP-9 および TIMP-1 蛋白量は増加した。
- 3, TNF- $\alpha$  の血液中の増加によって、血清よりも早期に脳や髄液において MMP-9 が増加した。
- 4, 脳における MMP-9 の増加は主に大脳皮質と海馬の神経細胞と血管内皮細胞で認められた。MMP-9 の産生を抑制することが、インフルエンザ脳症の治療に役立つ可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain Dev* 18: 2008. In press.

Nagao T, Morisima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M,

Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 27(5):384-9, 2008.

Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int.*;50(1):138-40, 2008 .

Miyamura T, Chayama K, Wada T, Yamaguchi K, Yamashita N, Ishida T, Washio K, Morishiata N, Manki A, Oda M, Morishiam T. Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which EBV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant.*;12(5):588-92, 2008.

Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T. Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes. *Pediatr Neurol.*;38(2):111-7, 2008.

### 2. 学会発表

津下 充、八代将登、和田智顕、安井耕三、森島恒雄 (2008)

インフルエンザ脳症における血液脳関門の障害とMMP-9・TIMP-1の動態  
第56回日本ウイルス学会学術集会  
2008年10月 岡山

津下 充、長岡義晴、八代将登、和田智顕、山下信子、安井耕三、森島恒雄 (2009)  
急性脳症における血液脳関門の障害のメカニ

ズム

第 112 回日本小児科学会学術集会 2009 年

4 月 奈良

津下 充、岡 剛史、斎藤有希恵、長岡義晴、八代将登、山下信子、安井耕三、森島恒雄 (2009)

小児の急性脳炎・脳症における宿主遺伝子発現の検討 —神経症状を伴ったロタウイルス感染性胃腸炎における網羅的遺伝子発現解析— 第 57 回日本ウイルス学会学術集会  
2009 年 10 月 東京

Tsuge, M., Saito, Y., Nagaoka, Y., Yashiro, M., Yamashita, N., Yasui, K., Morishima, T. (2009)

Increase of tumor necrosis factor-alpha in blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in brain: implications in pathogenesis of influenza associated encephalopathy

The Infectious Diseases Society of America 47th annual meeting, 77.1085, 2009 Philadelphia, PA, U.S.A.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

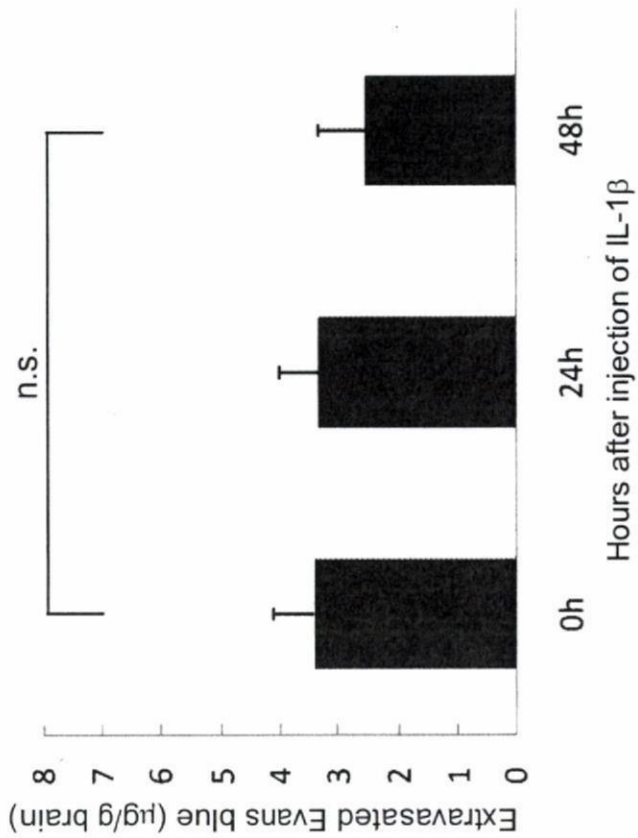
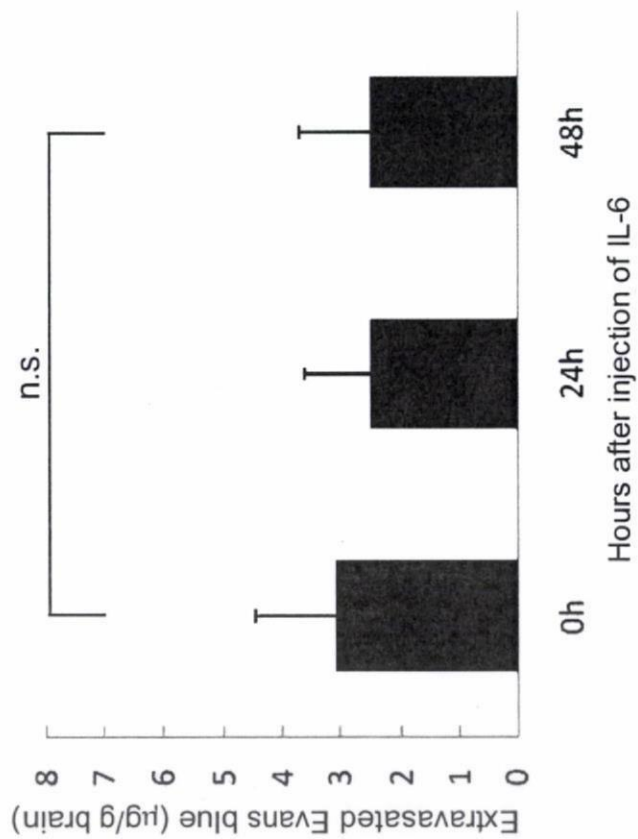
なし

### 3. その他

なし



1



2

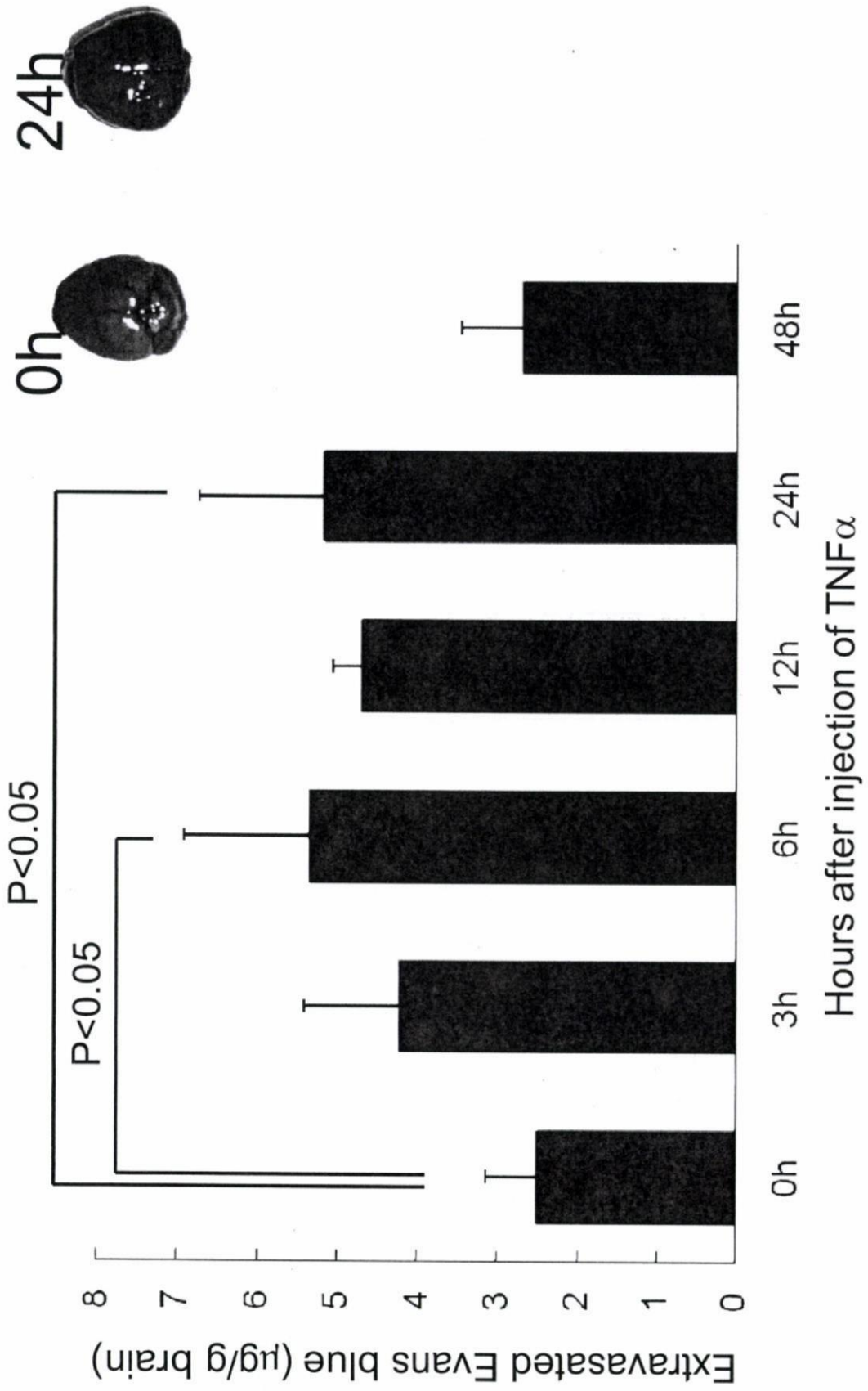


图3

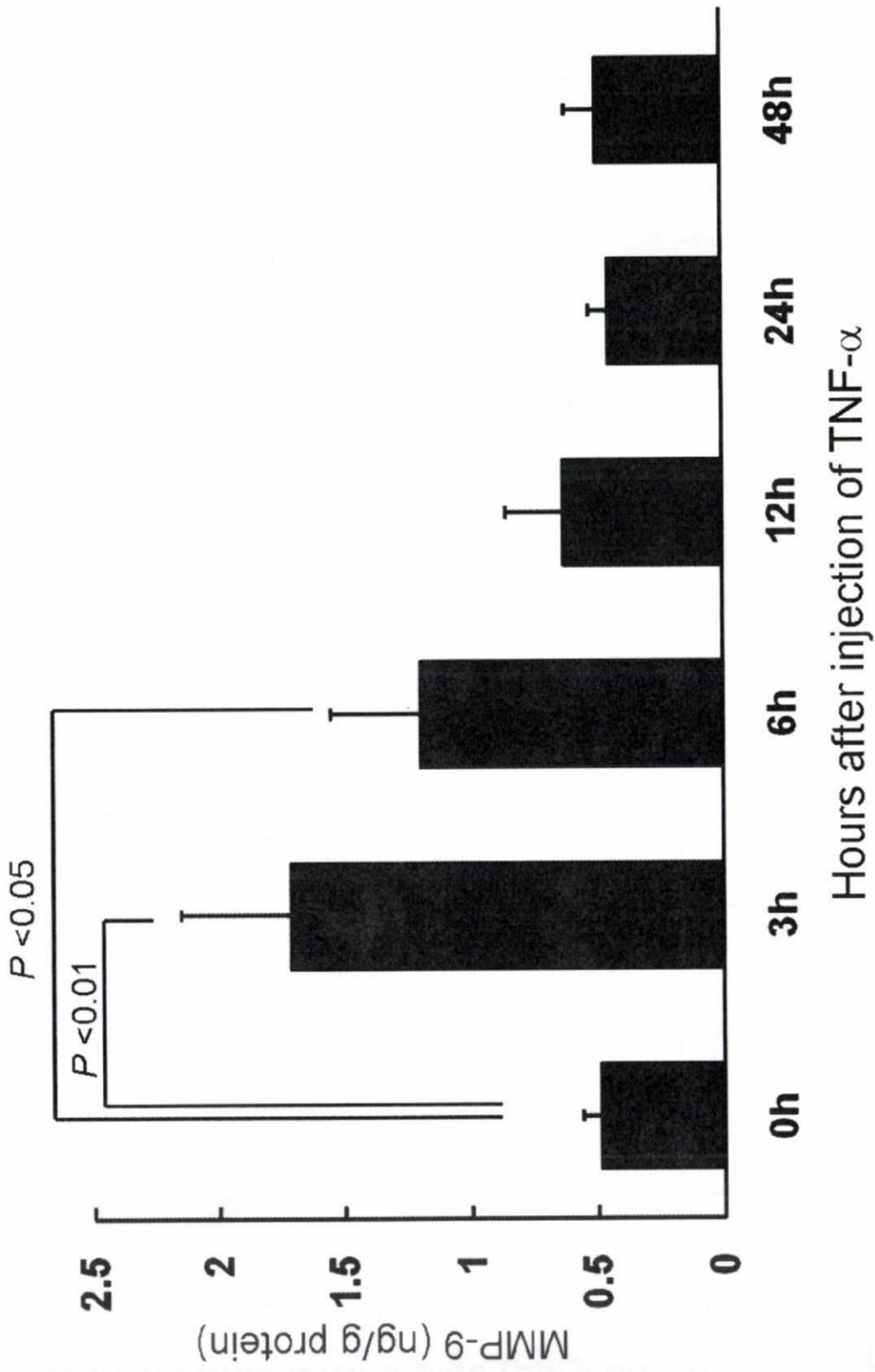




图4

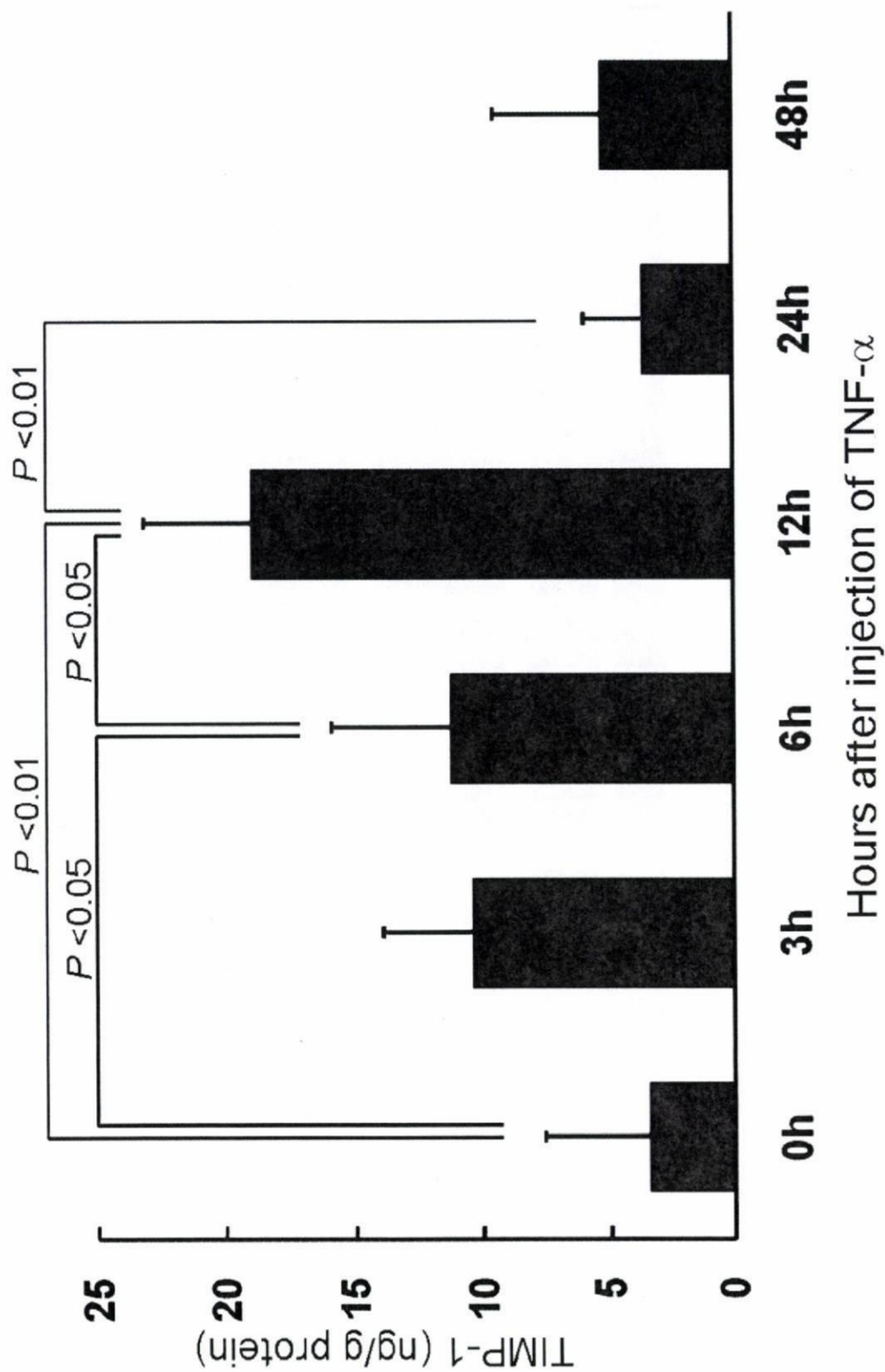


图5

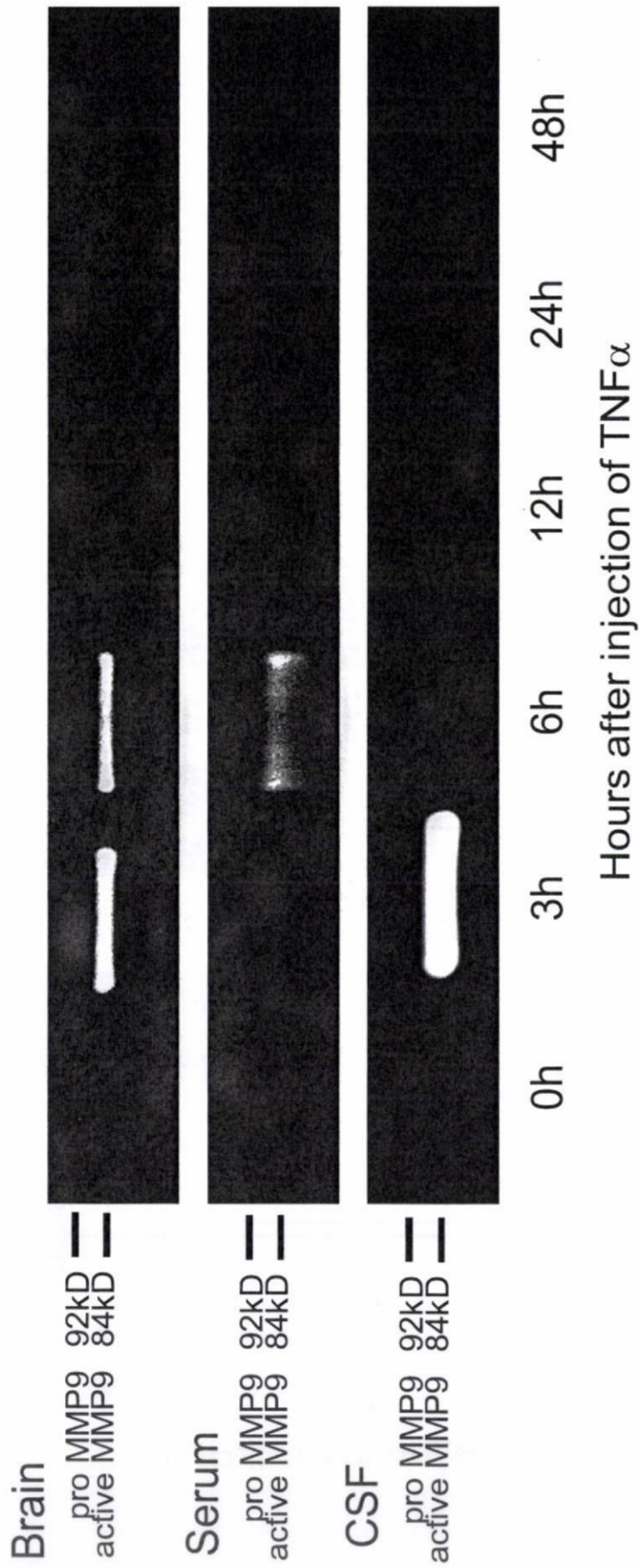
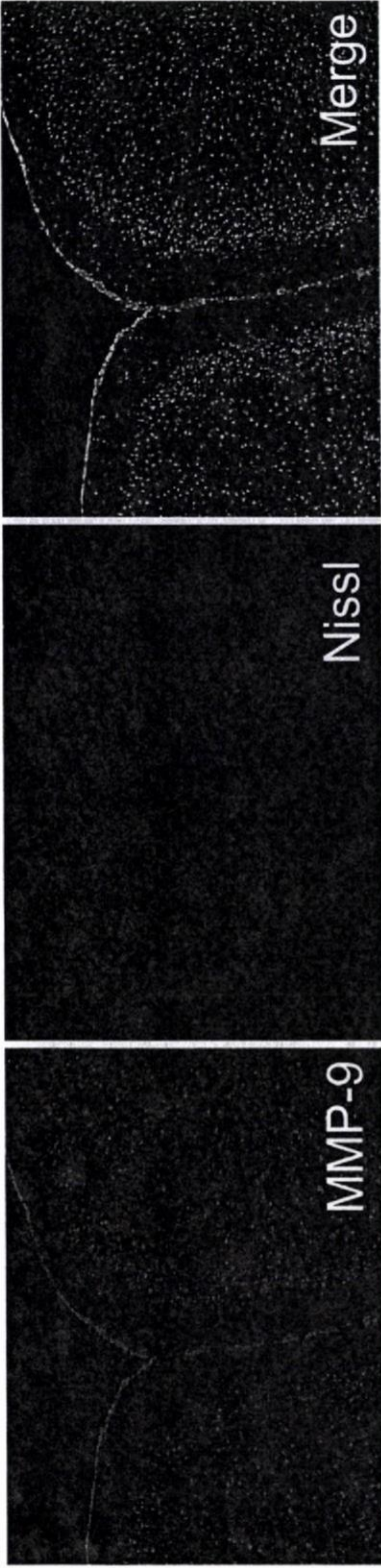
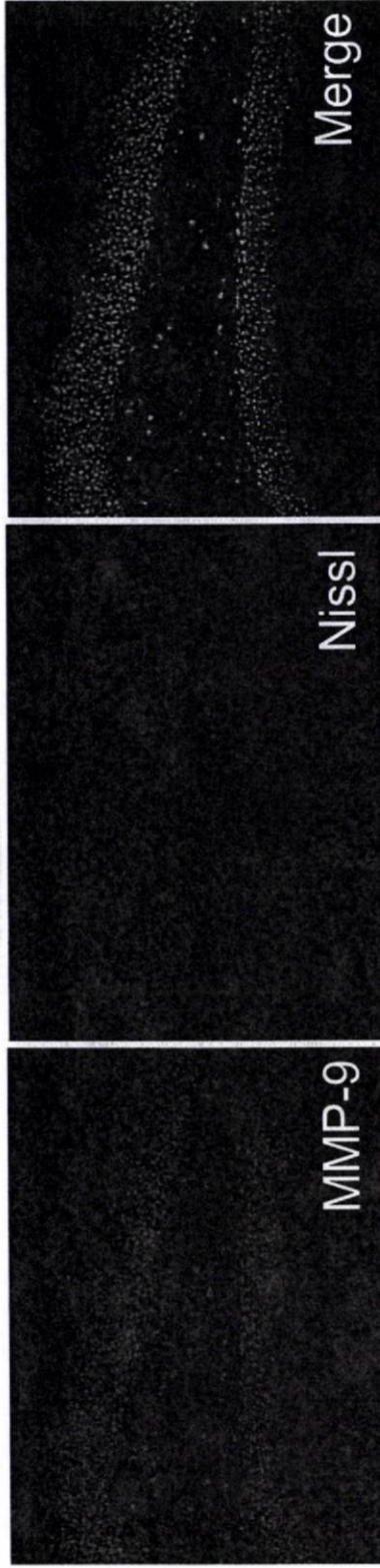


図6

**Cerebral cortex**



**Hippocampus**



**Hippocampus  
(higher magnification)**

