

遺伝子分節を組換えたウイルスを、ヒト末梢血由来マクロファージに感染させ、サイトカイン誘導能を調べた結果、PA蛋白質がサイトカイン誘導に関与していることが分かった。さらに、PA蛋白質はマクロファージでのウイルス増殖性にも関与していることが分かった。そこで、IDN3006株のPA分節をVN3028IIcl2株のPA分節に組換えたウイルス（IDN3006/cl2PA株）のマウスにおける病原性を親株（VN3028IIcl2株およびIDN3006株）と比較したところ、IDN3006/cl2PA株は、マウスに対しIDN3006株よりも高い病原性を示した。また、IDN3006/cl2PA株を接種したマウスでは、後肢麻痺を示す個体が多数認められた。これらの結果から、H5N1ウイルスのPA蛋白質がサイトカインの過剰誘導に関与しており、また、マウスにおける高病原性発現に影響していると考えられた。

D. 結論

PA蛋白質は、サイトカイン高誘導および、マウスに対する高病原性化に関与していることが明らかとなった。

E. 研究発表

1. 論文発表

Sakabe S, Iwatsuki-Horimoto K, Takano R, Nidom CA, Le MT, Nagamura-Inoue T, Horimoto T, Yamashita N, Kawaoka Y. Cytokine production by primary human macrophages infected with highly pathogenic H5N1 or pandemic H1N1 2009 influenza viruses. *J Gen Virol* 92:1428-1434, 2011.

2. 学会発表

Sakabe S, Iwatsuki-Horimoto K, Takano R, Nidom CA, Le MTQ, Nagamura-Inoue T, Horimoto T, Yamashita N, Kawaoka Y. Cytokine production by primary human macrophages infected with highly pathogenic H5N1 or pandemic H1N1 2009 influenza viruses. XV International Congress of Virology, 11-16 September 2011, Sapporo.

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

研究要旨

新型インフルエンザウイルスの流行初期の患者、および、高病原性鳥インフルエンザウイルスの患者では、ウイルス性肺炎を特徴とする重症インフルエンザの病態が多くみられる傾向がある。サルに H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスを感染させ、ウイルス性肺炎モデルを作成した。解析結果について論文作成をおこなった。

また、平成 23 年度からは、サルの脳症モデルを作成するための基礎実験として、マウス等を用いた予備実験を開始した。脳浮腫を再現することができる条件設定、脳浮腫の測定方法を確立した。

A. 研究目的

重症のウイルス性肺炎・脳症の発生機序を解明することを最終目的とする。

B. 研究方法

共同研究者とともに、サルを用いたインフルエンザウイルス肺炎の感染モデルを作成し、臨床的・ウイルス学的・病理学的・および分子生物学的解析を行った。また、サルの脳症モデルを作成するための基礎実験として、マウス等を用いた予備実験を開始した。

（倫理面への配慮）サル実験の倫理申請は、サルの感染実験をおこなった共同施設で行われた。他の動物実験は、神戸大学の委員会承認を受けておこなった。

C. 研究結果

サルにおける非致死性の重症のウイルス性肺炎モデルの実験結果について論文にまとめた。

前処理したマウスに A/Puerto Rico/34(H1N1) ウイルスを感染させ、脳浮腫モデルを作成した。脳浮腫の程度はエバンスブルー（EB）の漏出程度で計測し、以下の予備実験結果を得た。

D. 論文発表（3年間のまとめと同じ）

Shinya K, et al., J. Virol. 2012 86(1):19–24.

Shinya K, et al., J. Virol. 2011 85(10):5202–7.

Shinya K, et al., J. Virol. 2011 85(10):4673–8.

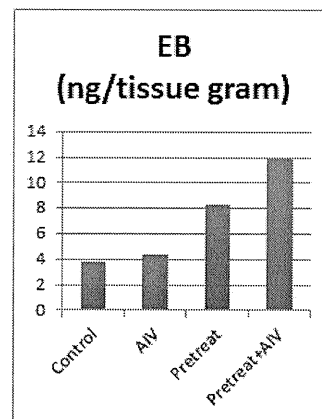


図 1

中枢神経症状を示したロタウイルス及びインフルエンザの 宿主遺伝子発現の解析

分担研究者 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 助教

研究要旨

【目的】小児期の急性脳炎・脳症はウイルスによる神経症状に違いがあり必ずしも同一の病態ではない。ロタウイルス(以下ロタ)とインフルエンザウイルス(以下インフル)感染に伴う神経症状の発症機序の違いを明らかにするため以下の検討を行なった。

【材料と方法】痙攣を伴ったロタ胃腸炎5例、痙攣を伴ったインフル5例を対象として急性期および回復期に採取した全血よりRNAを抽出、マイクロアレイ(54675 遺伝子搭載)による遺伝子発現解析を行なった。

【結果】遺伝子発現変化が2倍以上増加もしくは減少し、かつ統計学的有意($P < 0.05$)であった遺伝子群はインフルで1599 遺伝子、ロタで907 遺伝子認められた。機能解析の結果より、インフルでのみIL-1RやBcl-2などのアポトーシス関連遺伝子とAP-1などのT細胞受容体を介したシグナル伝達関連遺伝子の発現が変化していた。免疫系以外では両ウイルスでともに発現が増加した遺伝子にはSMAD familyやcationic amino acid transporter、thrombomodulinなどがあり、インフルでのみ発現増加した遺伝子にはCNTNAP3やcalmodulinなどがあつた。

【考察】神経症状を合併するロタ胃腸炎とインフルの発症機序の間には、ウイルス感染に伴う宿主免疫応答の違いがあり興味深い結果であつた。今後、脳症に進展する際の遺伝子発現の差についても検討する。

A. 研究目的

日本で発生する小児の急性脳炎脳症患者は年間約1000例あり、インフルエンザ脳症、HHV-6脳症、ロタウイルス脳症が全体の40%を占めている。ウイルスの種類によって予後が異なることが報告されるようになり、その病態の違いを明らかにすることは重要である。

そこで、我々は、中枢神経症状を呈したインフルエンザおよびロタウイルス胃腸炎の発症機序の違いを明らかにするために、末梢血を

用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、発現変動遺伝子の抽出を試みた。

B. 研究方法

急性期に痙攣や意識障害を伴ったインフルエンザ5例とロタウイルス胃腸炎5例を対象とした。インフルエンザの感染は急性期の鼻汁中インフルエンザウイルス抗原迅速検査(IC法)で確認した。ロタウイルスの感染は、急性期の便のロタウイルス迅速検査(IC法)で確認

した。本人、両親への説明と同意を得た上で、急性期および回復期の末梢血 2.5ml を採血した。採血管は PAXgene 採血管 (PreAnalytix 社) を使用した。Paxgene Blood RNA system (PreAnalytix 社) を用いて全血より total RNA を抽出した。RNA 純度は、260/280 が 1.8~2.2 までのサンプルを解析に用いた。cDNA 合成、cRNA 合成、ラベリングを行い、アレイは Human Genome U133 Plus 2.0 Array (Affimetrix 社, 54675 遺伝子搭載) を使用した。ハイブリダイゼーション、洗浄、染色、測定は GeneChip system (Affimetrix 社) を使用した。遺伝子解析ソフトウェアは Subio Platform (Subio 社) を使用した。

※本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に申請し承認を得た。研究課題名「小児期の神経症状を伴う難治性ウイルス感染症の遺伝子発現の解析」

C・D. 研究結果・考察

1) ロタウイルス胃腸炎関連痙攣とインフルエンザ感染性痙攣でともに発現上昇した遺伝子 (図 1)

両ウイルスでともに発現が増加した遺伝子には TGF- β modulator である SMAD や cationic amino acid transporter、Vascular non-inflammatory molecule, corticotropin releasing hormone (CRH) 結合蛋白, thrombomodulin などの発現増加を認めた。

2) インフルエンザ感染性痙攣でのみ発現上昇した遺伝子 (図 2)

インフルでのみ発現増加した遺伝子には、細胞増殖や分化を制御する上皮成長因子受容体 (EGFR) のリガンドの一つである amphiregulin、中枢神経系に発現する免疫グロブリン様神経接着分子で、軸索伸長やシナプス形成に関与する CNTNAP-3 やアポトーシス抑制遺伝子である olfactomedin

などの遺伝子が発現増加していた。

3) Gene Ontology 解析 (図 3・4)

特に免疫関連した遺伝子群について解析した。有意な遺伝子変化を認めた遺伝子について検討したところ、インフルエンザ感染性痙攣でのみ IL-1R や Bcl-2 などのアポトーシス関連遺伝子と AP-1 など T 細胞受容体を介したシグナル伝達関連遺伝子の発現が変化していた。これらはロタウイルス胃腸炎関連痙攣では見られない変化であり、ウイルスによって宿主遺伝子発現に違いがあることが示唆された。

E. 結論

以上のように、神経症状を合併するロタ胃腸炎とインフルの発症機序の間には、ウイルス感染に伴う宿主免疫応答の違いがあり興味深い結果であった。今後、脳症に進展する際の遺伝子発現の差についても検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis.*; 17:1993–2000, 2011.

(2) Ito Y, Torii Y, Ohta R, Imai M, Hara S, Kawano Y, Matsubayashi T, Inui A, Yoshikawa T, Nishimura N, Ozaki T, Morishima T, Kimura H. Increased levels of cytokines and high-mobility group box 1 are associated with the development of severe pneumonia, but not acute encephalopathy, in 2009 H1N1

influenza-infected children. Cytokine.;
56:180-7, 2011.

(3) Tsukahara H, Fujii Y, Hayashi Y, Morishima T. Multiple biomarkers for oxidative stress in patients with brain disorders. J Neurol Sci. 313:196, 2012.

2. 学会発表

(1) 山下信子, 津下充, 齋藤有希恵, 長岡義晴, 藤井洋輔, 八代将登, 塚原宏一, 森島恒雄 2009 新型インフルエンザの宿主遺伝子発現の検討 第 114 回日本小児科学会学術集会 東京 2011 年 8 月

(2) 八代将登, 藤井洋輔, 齋藤有希恵, 長岡義晴, 津下充, 山下信子, 塚原宏一, 松川明博, 森島恒雄 インフルエンザ肺炎におけるレドックス制御蛋白チオレドキシシン(TRX)の治療効果 第 114 回日本小児科学会学術集会 東京 2011 年 8 月

(3) Nagaoka Y, Morishima T. et.al
2009 Pandemic Influenza A (H1N1)
Associated Encephalopathy Among Japanese Children. Option for the Control of Influenza VII. Sep.2011/Hong Kong

(4) Yamashita N., Morishima T. et al
Gene expression profiling in patients with respiratory or central nervous system manifestations during the 2009 H1N1 influenza infection. International Union of Microbiological Societies 2011
Sep.2011/Sapporo

(5) Yashiro M., Morishima T. et al.
Thioredoxin-1 suppresses lung inflammation and oxidative injury in influenza virus-induced pneumonia in mice. International Union of

Microbiological Societies 2011
Sep.2011/Sapporo

(6) Nagaoka Y., Morishima T. et al. Serum oxidative stress markers and cytokine profiles in pediatric patients with pandemic influenza viral pneumonia. International Union of Microbiological Societies 2011
Sep.2011/Sapporo

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

図1. ロタウイルス胃腸炎関連痙攣とインフルエンザ感染性痙攣で
ともに発現上昇した遺伝子群(上位15位)

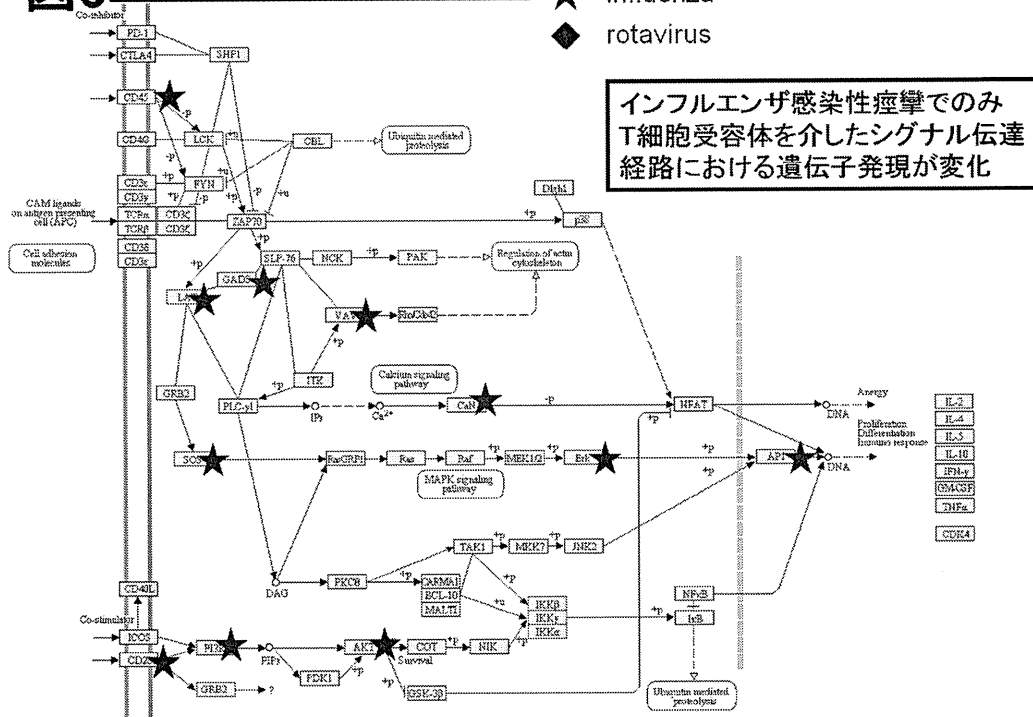
Fold Change	Gene Symbol	Gene Title
8.817967	SMAD5	SMAD family member 5
5.005193	SLC7A14	solute carrier family 7, member 14
4.3912787	TRPV4	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4
4.3112717	VNN3	vanin 3
3.916711	CRHBP	corticotropin releasing hormone binding protein
3.7705514	THBD	thrombomodulin
3.6393318	PCDHB1	protocadherin beta 1
3.5614233	THBD	thrombomodulin
3.4642692	CA4	carbonic anhydrase IV
3.3074696	IL1R2	interleukin 1 receptor, type II
3.2682364	HAL	histidine ammonia-lyase
3.0161598	ESPN	espin
2.8705611	ABHD5	abhydrolase domain containing 5
2.7256444	GLP1R	glucagon-like peptide 1 receptor
2.641089	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6

図2. インフルエンザ感染性痙攣でのみ
発現上昇した遺伝子群(上位15位)

Fold Change	Gene Symbol	Gene Title
24.251873	AREG	amphiregulin
16.411036	LOC643792	contactin associated protein-like 3 pseudogene
15.193056	CNTNAP3	contactin associated protein-like 3
11.009863	BMX	BMX non-receptor tyrosine kinase
9.482262	OLFM4	olfactomedin 4
9.027362	MAP1B	microtubule-associated protein 1B
8.936178	CALML5	calmodulin-like 5
8.826438	ARG1	arginase, liver
8.415258	IRS2	insulin receptor substrate 2
8.377502	ARHGAP20	Rho GTPase activating protein 20
8.352651	DNAH6	dynein, axonemal, heavy chain 6
7.8399854	KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
7.5615706	IL18R1	interleukin 18 receptor 1
7.253908	SLC7A1	solute carrier family 7, member 1
7.252025	LRAT	lecithin retinol acyltransferase

図3 T cell receptor signaling pathway

★ influenza
◆ rotavirus

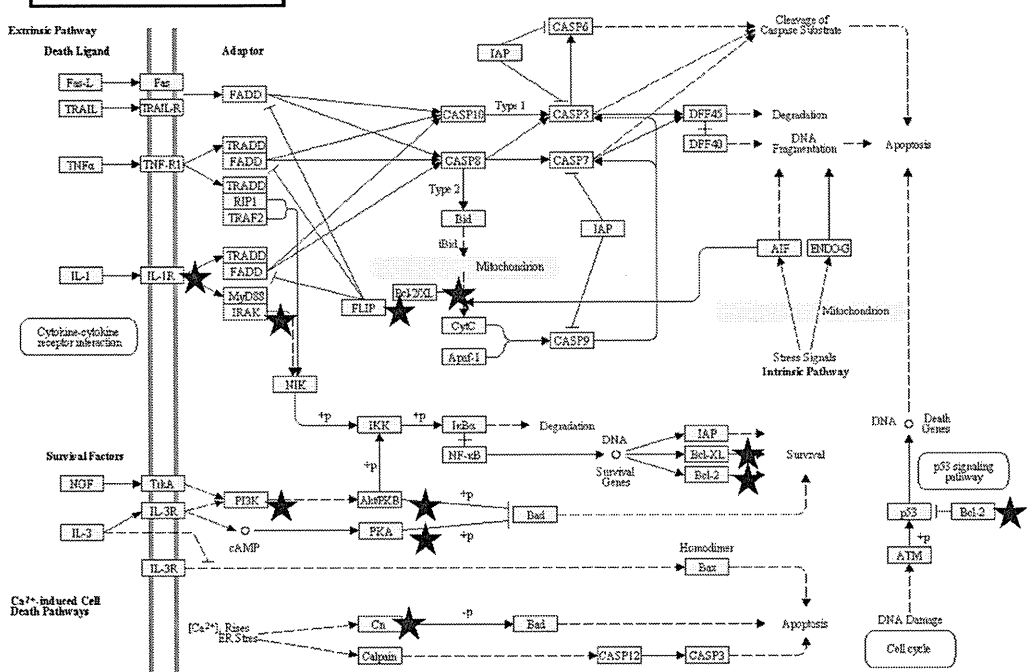


インフルエンザ感染性瘵瘵でのみ
T細胞受容体を介したシグナル伝達
経路における遺伝子発現が変化

図4 Apoptosis pathway

★ influenza
◆ rotavirus

インフルエンザ感染性瘵瘵でのみ
Apoptosis経路の遺伝子発現が変化



急性脳症関連遺伝子の解析

研究分担者 水口 雅（東京大学大学院医学系研究科 発達医科学 教授）

研究要旨

電位感受性 Na⁺チャネル遺伝子の変異と急性脳症の関連性について検討した結果、急性脳症 88 症例中 3 例に *SCN1A* 遺伝子変異を見いだした。*SCN1A* 変異は急性脳症の危険因子の 1 つである。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症に代表される急性脳症に、電位感受性 Na⁺チャネル遺伝子の変異が関与する可能性に関して検討した。

B. 研究方法

急性脳症の日本人患児 88 症例を対象とした。症候群別の内訳は、けいれん重積型 (AESD) とその類症が 70 例、急性壊死性脳症 (ANE) とその類症が 18 例であった。症例の末梢血よりゲノム DNA を抽出し、Na⁺チャネル遺伝子 *SCN1A*、*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子の全エクソンの配列を決定した。

C. 研究結果

SCN1A 遺伝子解析の結果、88 症例中 3 例に変異が見いだされた。*SCN1A*、*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子変異は 1 例もなかった。*SCN1A* 遺伝子を有する 3 症例は、下記のとおりである。

症例 1 (*SCN1A* 遺伝子変異：M1977L) 3 歳男児。熱性痙攣の家族歴・既往歴あり。病因不明の気道感染症にともなう分類不能の軽症脳症で軽度知能障害が残存。その後全般てんかん熱性けいれんプラスと

診断された。

症例 2 (同 V982L) 2 歳男児。SFD 児、発達遅滞、喘息、てんかん（複雑部分発作）の既往あり。病因不明の気道感染症、テオフィリン治療中に発症した重症 AESD。最重度の運動知能障害が残存。

症例 3 (同 R1575C) 9 月男児。妹 (*SCN1A* 遺伝子変異なし) にも類症。病因不明の下痢症にともなう ANE 類似疾患。後遺症無く治癒した。

D. 考察

近年、われわれの症例以外にも、(1) Dravet 症候群で急性脳症を合併した症例、(2) *SCN1A* 変異を有し AESD や難治頻回部分発作重積型脳炎 (AERRPS) を発症した症例の報告が見られる。ただし急性脳症、合併するてんかんのいずれについても病態 (症候群) は様々であり、遺伝子型と表現型の相関は複雑である。

E. 結論

SCN1A 変異は急性脳症症例の数%に見いだされ、急性脳症の危険因子の 1 つである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 2011; 33(6): 512-517.
- (2) Kumakura A, Iida C, Saito M, Mizuguchi M, Hata D. Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurological sequelae. *Pediatr Neurol* 2011; 45(5): 344-346.
- (3) Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful? *Brain Dev* 2011 in press

2. 学会発表 (略)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

なし。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

分担研究者 薙田泰誠

所属・役職 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー

研究要旨

インフルエンザ脳症の発症に関連する遺伝子を、全ゲノム領域を対象とした一塩基多型 (SNP) 解析にて同定し、インフルエンザ脳症の発症リスクを事前に予測するツールを開発することを目的としている。本年度は、岡山大学で実施された DNA マイクロアレイ解析において、中枢神経症状を示したインフルエンザ小児患者の末梢血で高発現であった PTGS2、HPGD 及び SNCA 上の SNP について関連解析を実施した。

A. 研究目的

日本においてインフルエンザの学童罹患数は、年間 50 万から 100 万人である。そのうち 100 から 300 人がインフルエンザ脳症を合併する。インフルエンザ脳症の死亡率は 30%前後と高く、生存例においても重篤な後遺症を残す症例が多いため社会的関心が高まっている。

インフルエンザ脳症の詳細な発症機序は不明であるが、日本人での報告が多いことから遺伝的背景が関与していると考えられる。本研究では、インフルエンザ脳症発症に関与する遺伝的背景を解明するため、一塩基多型 (SNP) を用いて、全ゲノム領域を対象とした関連解析を行った (genome-wide association study: GWAS)。本研究により、インフルエンザ脳症の遺伝的背景を解明することができれば、ハイリスク群を事前に特定でき、積極的にワクチン接種を行うという予防が可能となる。ま

た、感受性遺伝子の特定は、インフルエンザ脳症の新たな治療法の開発にもつながると考えられる。

B. 研究方法

研究期間および規模

5 年間とし、200 名から検体を採取し解析を行う。

研究対象

インフルエンザ脳症を発症した 1 歳以上の小児および脳症を発症しなかった 1 歳以上のインフルエンザ患者とする。

SNP 解析

岡山大学で実施された DNA マイクロアレイ解析において、中枢神経症状を示したインフルエンザ小児患者の末梢血で高発現であった prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2)、hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15-(NAD) (HPGD) 及び alpha-synuclein

(SNCA) について、国際 HapMap データベースの情報に基づいて 82 箇所の SNP を抽出し、患者 DNA サンプルをジェノタイピングし、インフルエンザ脳症—コントロール関連解析を行う。

(倫理面への配慮)

I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

本研究に同意するか否かは本人（対象が 16 歳未満の場合は、本人および代諾者）の全くの自由意志に委ねられ、同意しない場合であってもいかなる不利益も被ることはないことを保証する。本研究は連結可能匿名化を行う。個人識別情報は、担当者が厳重に保管・管理し、外部へは決して提供しない。また、同意はいつでも撤回できることを保証する。同意が撤回された場合は、すみやかに検体をオートクレーブにかけ廃棄する。

II. 研究への参加者に理解を求め同意を得る方法

検体の提供を受ける際には、説明文書を用いて提供者（16 歳未満の場合は、提供者および代諾者）との質疑応答を経て、本研究についてじゅうぶんに理解されたことを確認した後に同意を得る。これらの説明文書では、本研究の意義、目的、遺伝子解析などについて解説し、プライバシーの保護の方法、提供者の権利、研究に協力することの利益と不利益、本研究終了後の検体の取り扱い方針について説明する。同意をいただいた方には、同意書に自署をお願いする。同意書は、鍵のかかるロッカーにて厳重に保管・管理する。

III. 研究によって生じる個人への不利益ならびに危険性と科学的な貢献の予測

本研究成果により、インフルエンザ脳症の感受性遺伝子が同定されれば、ハイリス

ク群をスクリーニングすることが可能となる。インフルエンザの感染予防に対してはワクチンの接種という非常に有効な予防法が存在するため、ハイリスク群に対しては積極的にワクチン接種をすすめることにより、インフルエンザ脳症の罹患を予防することが可能となる。

また、感受性遺伝子の同定は、その遺伝子またはカスケードをターゲットとした新たな治療法の確立にも貢献すると確信する。

個人情報情報の漏洩により人権の侵害を被る可能性があるが、本研究では、担当者が個人情報を厳重に保管・管理し、個人情報・プライバシーの保護には万全をつくす。

インフルエンザ脳症は、ほとんどが 10 歳までの発症であり、遺伝的背景を研究することは、患者の健康に対して利益はあるものの、その後の社会的な不利益や危険性があるとは常識的に考えられない。

IV. 遺伝カウンセリング体制の整備

個人情報の管理に記したように、本研究の結果を提供者が知ることにより提供者や血縁者の生命の危機を回避できる可能性がある。この場合には、遺伝子情報を提供者や家族に報告する可能性がある。そのような遺伝情報を知ることが、生命危機を回避することを目的にしているため、患者および家族の利益となるが、そのことを正確に理解し、受け入れることを支援するために日本遺伝カウンセリング学会認定医が遺伝カウンセリングを行う体制を整備している。

V. 研究終了後の検体の取り扱い

提供者の承諾が得られた場合に限り将来の本研究以外のインフルエンザ脳症に関連した医学研究に用いることがある。ただし、その場合は連結不可能匿名化を行う。研究終了後の保管に関しては、説明文書を用いて提供者（16 歳未満の場合は、提供者およ

び代諾者)に十分説明する。

研究終了後の検体の保管を承諾されなかった場合には、すみやかに検体をオートクレーブにかけ破棄する。

C. 研究結果

本年度は、PTGS2、HPGD 及び SNCA 上の 82 箇所の SNP について、インフルエンザ脳症患者 85 名の関連解析を実施したが、発症リスクとの有意な関連は見られなかった。

D. 考察

今後は、以前実施した、日本人小児インフルエンザ脳症患者を対象とした GWAS における新たな患者由来 DNA サンプルを用いた replication study の継続、インフルエンザ脳症の重症度等に基づいたサブグループ解析を実施する予定である。

E. 結論

日本人小児インフルエンザ脳症患者を対象とした、SNP を利用した候補遺伝子解析において、発症リスクとの有意な関連は見られなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

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	ページ	出版年
水口雅	小児急性脳症	Year note 編集委員会	Year note 別冊 Selected Articles	メディックメディア	東京	1723-1734	2009
水口雅	脳炎・脳症	山田至康	フローチャート 小児救急-緊急度に応じた診療の手順-	総合医学社	東京	184-188	2009
水口雅	Reye 症候群	小児科診療編集部	小児の症候群	診断と治療社	東京	358	2009
水口雅、市山高志塩見正司	急性脳症・脳炎	大場洋	小児神経の画像診断	秀潤社	東京	350-361	2010
市山高志	亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 症状・徴候と検査	厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」	プリオン病と遅発性ウイルス感染症	金原出版	東京	278-282	2010
水口雅	小児の急性脳症 (Reye 症候群を含む)	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針第6版	医学書院	東京	1844-1846	2010
水口雅	急性脳症	五十嵐隆	総合小児科診療のための小児科学レビュー-2010	総合医学社	東京	85-91	2010
水口雅	脳症の診断・治療	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド 2010-11	日本医事出版社	東京	52-57	2010

河島尚志 五百井寛 明、山中昇	急性脳炎・脳症 「急性脳症と RS ウイルス感 染症」	五十嵐隆、塩見 正司	小児科臨床ピ クシス	中山書店	東京	200-203	2011
市山高志	免疫検査・サ イトカイン・代 理マーカー	五十嵐隆、塩見 正司編	小児科臨床ピ クシス 28 巻 急性脳炎・急性 脳症.	中山書店	東京	30-33	2011
水口雅	急性脳炎・脳 症.	五十嵐隆、細 矢光亮	小児科臨床ピ クシス 25: 小 児感染症-最新 カレンダー& マップ	中山書店	東京	40-45	2011
水口雅	急性脳炎・急性 脳症	五十嵐隆	小児科診療ガ イドライン-最 新の治療指針- 第2版	総合医学 社	東京	232-235	2011
水口雅	急性壊死性脳 症	五十嵐隆、塩 見正司	小児科臨床ピ クシス 28: 急 性脳炎・急性脳 症	中山書店	東京	174-177	2011
山内秀雄, 市山高志, 大澤真木 子, 勝沼 俊雄, 高 橋孝雄, 新島新一, 永井利三 郎, 水口 雅, 吉川 秀人	小児の急性脳 症	厚生労働省	重篤副作用疾 患別対応マニ ュアル 第5 集.	日本医薬 情報セン ター	東京	57-72	2011
水口雅	脳症の診断・治 療	菅谷憲夫	インフルエン ザ診療ガイド 2011-12	日本医事 出版	東京	68-73	2011

水口雅	急性脳症について教えてください	五十嵐隆	ナーシングケア Q&A 39 これだけは知っておきたい小児ケア Q&A 第2版	総合医学社	東京	182-183	2011
水口雅	小児の意識障害	日本医師会	症状からアプローチするプライマリケア	医歯薬出版	東京	S330-334	2011

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
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	31 (2)	158-162	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H.	Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin.	Brain Dev	31 (3)	221-227	2009
Okumura A, Suzuki M, Kidokoro H, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T	The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere.	Eur J Paediatr Neurol	13 (2)	154-159	2009
Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T.	Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres.	Am J Neuroradiol	30 (4)	825-830	2009

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M.	Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases.	Microbiol Immunol	53 (5)	277-280	2009
Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T.	Kernicterus in preterm infants.	Pediatrics	123 (6)	e1052-1058	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A.	Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy.	Brain Dev 2009	31 (8)	594-599	2009
Okumura A, Komatsu M, Kitamura T, Matsui K, Sato T, Shimizu T, Watanabe K.	Usefulness of single-channel amplitude-integrated electroencephalography for continuous seizure monitoring in infancy: A case report.	Brain Dev	31 (10)	766-770	2009
Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y.	Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age.	Microbiol Immunol	53 (2)	83-88	2009
Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, Yamaguchi H, Natsume J, Negoro T, Watanabe K.	Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness.	Brain Dev	31 (6)	414-418	2009
Sakai R, Okumura A, Shimizu T, Marui E.	Current explanations regarding febrile seizures provided by pediatricians in Tokyo.	Dev Med Child Neurol	51 (8)	651-652	2009
Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Natsume J, Watanabe K, Kojima S.	Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia.	Pediatrics	124 (3)	e477-e484	2009

Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T.	Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection.	Pediatr Int	51 (5)	742-744	2009
Kawashima H, Ioi H, Ushio M, et al.	Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures from respiratory syncytial virus infection.	Scand J Infect Dis.	41	228-31	2009
Morichi S, Kawashima H, Ioi H, et al.	Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms.	J Infect.	59	299-301	2009
Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S	A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c. 449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD	Molecular Genetics and Metabolism	96(2)	77-79	2009
四本由郁, 長谷川有紀, 小林弘典, 内田由里, 山口清次, 石川順一, 塩見正司	脂肪酸代謝障害の所見を示したセレウス菌食中毒に伴う急性脳症の5歳例	日本小児科学会雑誌	113(1)	75-78	2009
竹谷 健, 吉川陽子, 内田由里, 葛西武司, 安田謙二, 金井理恵, 山口清次	小児の発熱性疾患におけるプロカルシトニンの臨床的意義の検討	小児科臨床	62 (6)	1129-1135	2009
小林弘典, 虫本雄一, 山口清次	ESI-MS/MS と培養細胞を用いた in vitro probe acylcarnitine profiling assay による脂肪酸β酸化能の評価	JSBMS Letters	34(2)	21-26	2009
Korematsu S, Kosugi Y, Kumamoto T, Yamaguchi S, Izumi T	Novel mutation of early, perinatal-onset, myopathic-type very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Pediatric Neurology	41(2)	151-153	2009

Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S	Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency	Molecular Genetics and Metabolism	98(4)	372-377	2009
Mushimoto Y, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Purevsuren J, Nakamura I, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Enzymatic evaluation of glutaric academia type 1 by an in vitro probe assay of acycarnitine profiling using fibroblasts and electrospray ionization /tandem mass spectrometry (MS/MS)	Journal of Chromatography B	877	2648-2651	2009
山口清次	新生児突然死の予防：タンデムマスによる早期発見	日本周産期・新生児医学学会雑誌	45(4)	973-976	2009
虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次	経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の2例：血清分析の必要性	日本マス・スクリーニング学会誌	19(3)	255-259	2009
虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 李 紅, 福田誠司, 近藤陽一, 脇口 宏, 藤枝幹也, 高杉尚志, 山口 結, 吉良龍太郎, 原 寿郎, 山口清次	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症日本人5症例の発症形態の検討	日本小児科学会雑誌	113(12)	1800-1804	2009
Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S	Enhancement of activated β_1 -integrin expression by prostaglandin E ₂ via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease.	Inflamm Res	58(4)	224-228	2009
Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S	Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis.	J Neurol Sci	280(1-2)	59-61	2009

Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S	Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis.	J Child Neurol	24(5)	557-561	2009
Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M	Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection.	Pediatr Infect Dis J	28(6)	554	2009
Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y	Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders.	Mitochondrion	9(6)	115-122	2009
Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S	Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia.	Brain Dev	31(8)	588-593	2009
Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S	Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media.	Pediatr Int	51(4)	484-487	2009
Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection.	Brain Dev	31(10)	731-738	2009
Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis.	J Neurol	256(11)	1846-1850	2009
Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S	Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma.	Pediatr Int	51(5)	657-660	2009