

- influenza vaccine. **J Med Virol.** 2012 Feb;84(2):336-44.
15. Nakao R, Hasegawa H, Ochiai K, Takashiba S, Ainai A, Ohnishi M, Watanabe H, Senpuku H. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* elicit a mucosal immune response. **PLoS One.** 2011;6(10):e26163. Epub 2011 Oct 14.
 16. Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Sawa H, Hasegawa H. A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase. **Biochem Biophys Res Commun.** 2011 Nov 4;414(4):719-26. Epub 2011 Oct 6.
 17. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H. Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. **Front Microbiol.** 2011;2:175. Epub 2011 Aug 25.
 18. Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. **Mod Pathol.** 2012 Jan;25(1):1-13. Epub 2011 Aug 26.
2. 学会発表
1. 相内章、一戸猛志、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 経鼻インフル
 - エンザワクチンにおける Zymosan 添加によるアジュバント活性の亢進 第 13 回日本ワクチン学会学術集会 2009 年 9 月札幌
 2. 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの剤形と効果検討 第 13 回日本ワクチン学会学術集会 2009 年 9 月札幌
 3. 相内章、伊藤良、岸田典子、小淵正次、高下恵美、小田切孝人、千葉丈、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチンの新型インフルエンザウイルスに対する交叉防御能の検討 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 2009 年 10 月東京
 4. 岸田典子、小淵正次、高下恵美、徐紅、氏家誠、永田典代、岩田奈緒子、相内章、長谷川秀樹、田代真人、齋藤玲子、鈴木宏、池松秀之、小田切孝人 季節性インフルエンザワクチンにより誘導される中和抗体の新型インフルエンザウイルスに対する交差反応性および新型インフルエンザウイルスの性状 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 2009 年 10 月東京
 5. 長谷川秀樹、相内章、永田典代、岩田奈緒子、網康至、小淵正次、岸田典子、小田切孝人、佐多徹太郎、田代真人 新型インフルエンザ H1N1 のフェレットにおける病原性の検討 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 2009 年 10 月東京

6. 長谷川秀樹、永田典代、岩田奈緒子、辻隆裕、佐多徹太郎 新型インフルエンザウイルス A/(H1N1)pdm のフェレットにおける病原性の検討 第 99 回日本病理学会総会 2010 年 4 月東京
7. 中島典子、羽田悟、飛梅実、片野晴隆、永田典代、長谷川秀樹、岩田奈緒子、辻隆裕、渡辺正秀、佐多徹太郎 本邦初の新型インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm)肺炎の剖検例 第 99 回日本病理学会総会 2010 年 4 月東京
8. 瀧山晃弘、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、川岸直樹、國枝保幸、片野晴隆、長谷川秀樹、高木知敬、佐多徹太郎、田中伸哉 新型インフルエンザ (A/H1N1pdm)肺炎によるびまん性肺胞障害により急死した 1 剖検例 第 99 回日本病理学会総会 2010 年 4 月東京
9. 岩田奈緒子、永田典代、辻隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎 SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の免疫効果と副反応 第 99 回日本病理学会総会 2010 年 4 月東京
10. 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンによるブースター効果と高病原性 H5N1 ウイルスの感染防御の検討 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
11. 相内章、伊藤良、浅沼秀樹、鈴木忠樹、谷本武史、小田切孝人、田村慎一、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹 2009/10 季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与による A/H1N1pdm ウイルスの感染阻害効果の検討 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
12. 山崎達也、二宮大輔、長島麻里亜、荒井由佳、手嶋保智、相内章、長谷川秀樹、藤本陽、千葉丈 インフルエンザ中和抗体発現プラスミドを用いた遺伝子治療による感染と重症化の阻止 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
13. 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐藤由子、森川茂、佐多徹太郎 SARS 発症マウスモデルにおける IFN- γ の投与効果 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
14. 岩田奈緒子、永田典代、辻隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子、宇田晶彦、水谷哲也、西條政幸、森川茂、佐多徹太郎 SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応について 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
15. 酒井宏治、田丸精治、前田健、永田典代、網康至、岩田奈緒子、鈴木忠樹、水谷哲也、福士秀悦、須崎百合子、緒方もも子、長谷川秀樹、西條政幸、山田靖子、倉根一郎、森川茂 カニクイザルで致死的感染症を起こしたイヌジステンパーウイルスのサル及びイヌでの病原性の解析 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島

16. 伊藤良、相内章、浅沼秀樹、鈴木忠樹、千葉丈、田村慎一、田代真人、佐多徹太郎、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチンにおける抗原性の異なる株による追加免疫時の免疫応答の解析 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
17. 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹、佐多徹太郎 日本の 2009 年 H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症剖検例の病理 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
18. 池辺詠美、川口晶、田口慎也、川嶋太郎、田中勇悦、堀光雄、澤洋文、西園晃、長谷川秀樹、伊波英克 分子シャペロン阻害剤による Tax と Tax 結合蛋白質の機能相関性に対する抑制的影響 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
19. 浅沼秀樹、信澤枝里、白倉雅之、許斐奈美、山本典生、中内美奈、網康至、長谷川秀樹、相内章、高下恵美、小渕正次、徐紅、岸田典子、小田切孝人、田代真人 新型インフルエンザウイルス(H1N1pdm)の増殖性に関する検討 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010 年 11 月徳島
20. 相内章、田村慎一、鈴木忠樹、伊藤良、浅沼秀樹、谷本武史、五味康行、奥野良信、小田切孝人、田代真人、佐多徹太郎、倉田毅、長谷川秀樹 インフルエンザワクチン経鼻接種による成人での血清および鼻腔洗浄液中のウイルス特異的中和抗体の評価 第 14 回日本ワクチン学会学術集会 2010 年 12 月東京
21. 谷本武史、高野大輔、森本孝一、五味康行、長谷川秀樹、田村慎一、宮崎隆、真鍋貞夫、石川豊数、奥野良信 経鼻インフルエンザワクチンによる免疫獲得効果検討 第 14 回日本ワクチン学会学術集会 2010 年 12 月東京
22. 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 第 14 回日本ワクチン学会学術集会 2010 年 12 月東京
23. 長谷川秀樹、成人 T 細胞性白血病(ATL)モデルマウスを用いた新規治療法の試み 第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月横浜
24. 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹、熊坂利夫、羽田悟、田中伸哉、笠井孝彦、鄭子文、飯塚利彦、仲里巖、樋野陽子、濱松晶彦、堀尚、田中智之、長谷川章雄、尾矢剛志、佐多徹太郎 2009H1N1 パンデミックインフルエンザウイルス感染症 20 剖検例の臨床病理学的解析 第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月横浜
25. Akira Ainai, Ryo Ito, Hideki Asanuma, Tadaki Suzuki, Takeshi Tanimoto, Takato Odagiri, Shin-Ichi Tamura, Tetsutaro Sata, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa INTRANASAL ADMINISTRATION OF 2009/10 ANNUAL INFLUENZA VACCINE INDUCE THE CROSS-PROTECTION AGAINST 2009 PANDEMIC INFLUENZA

- VIRUS INFECTION, XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
26. Elly van Riet, Akira Ainai, Ryo Ito, Tadaki Suzuki, Shin-Ichi Tamura, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa, INFLUENZA SPECIFIC IGA PRODUCING SERUM MEMORY B CELLS CORRELATE TO PROTECTIVE ANTIBODIES IN THE SERUM AS WELL AS LOCAL IGA RESPONSES, XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
27. Ryo Ito, Akira Ainai, Hideki Asanuma, Tadaki Suzuki, Joe Chiba, Shin-Ichi Tamura, Masato Tashiro, Tetsutaro Sata, Hideki Hasegawa ANALYSIS OF THE IMMUNE RESPONSES AFTER INTRANASAL BOOSTER INFLUENZA VACCINE WITH HETEROLOGOUS VIRUS PRIMING XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
28. Hideki Hasegawa, Akira Ainai, Elly van Riet, Tadaki Suzuki, Ryo Ito, Takeshi Tanimoto, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Tetsutaro Sata, Takeshi Kurata, Shin-Ichi Tamura, INTRANASAL ADMINISTRATION OF AN INACTIVATED WHOLE-VIRION INFLUENZA VACCINE EFFECTIVELY INDUCES THE NEUTRALIZING ANTIBODIES BOTH IN THE SERUM AND THE NASAL WASH IN HUMAN XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
29. Hideki Asanuma, Mina Nakauchi, Kayoko Sato, Eri Nobusawa, Akira Ainai, Norio Yamamoto, Nami Konomi, Hideki Hasegawa, Masato Tashiro COMPARISON OF INFLUENZA A/H1N1 PDM09 VACCINE PRODUCTIONS IN EGGS VERSUS CELL CULTURES AND THE PROTECTIVE IMMUNE RESPONSES INDUCE IN MICE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
30. Tadaki Suzuki, Akira Ainai, Noriyo Nagata, Tetsutaro Sata, Hideki Hasegawa ROLE OF THE N-TERMINAL REGION OF THE PA SUBUNIT IN NUCLEAR IMPORT AND ASSEMBLY OF INFLUENZA A VIRUS RNA POLYMERASE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
31. Tatsuya Yamazaki, Yasutomo Teshima, Daisuke Ninomiya, Maria Nagashima, Yuka Arai, Akira Fujimoto, Akira Ainai, Hideki Hasegawa, Joe Chiba PASSIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST INFLUENZA VIRUS INFECTION USING THE EXPRESSION OF NEUTRALIZING ANTI-HEMAGGLUTININ MONOCLONAL ANTIBODIES FROM PLASMIDS BY HYDRODYNAMICS-BASED PROCEDURE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
32. Hidekatsu Iha, Emi Ikebe, Akira Kawaguchi, Shinya Taguchi, Akira Nishizono, Yuetsu Tanaka, Hirofumi Sawa, Masao Ogata, Mitsuo Hori, Jun-Ichi Fujisawa, Hideki Hasegawa MOLECULAR CHAPERON

INHIBITOR-BASED TREATMENT
AGAINST ATL:ITS IN VITRO AND IN
VIVO EVALUATION XV International
Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo

の感染防御 第15回日本ワクチン学会学
術集会 2011年12月東京

33. Masayuki Saijo, Yasushi Ami, Yuriko Suzaki,
Noriyo Nagata, Naoko Yoshikawa, Hideki
Hasegawa, Shuetsu Fukushi, Tetsuya
Mizutani, Tetsutaro Sata, Ichiro Kurane,
Shigeru Morikawa IMMUNE RESPONSES
AGAINST EEV AND IMV IN
NON-HUMAN PRIMATES INFECTED
WITH MONKEYPOX VIRUS OR
VACCINATED WITH A HIGHLY
ATTENUATED SMALLPOX VACCINE
LC16M8 AND PROTECTION FROM
LETHAL MONKEYPOX XV International
Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo

- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得（出願）
なし
2. 実用新案登録
なし

34. Noriyo Nagata, Naoko Iwata, Hideki
Hasegawa, Yuko Sato, Shigeru Morikawa,
Tetsutaro Sata, INTERFERON GAMMA
PROTECTS ADULT BALB/MICE FROM
LETHAL RESPIRATORY ILLNESS AFTER
MOUSEADAPTED SARS-COV
INFECTION XV International Congress of
Virology, Sep 2011 Sapporo

35. 長谷川秀樹 感染防御に効くインフルエ
ンザワクチンを目指して 第15回日本ワ
クチン学会学術集会 2011年12月東京

36. 相内章、浅沼秀樹、谷本武史、小田切孝
人、田村慎一、田代真人、長谷川秀樹
2009/10 季節性インフルエンザワクチンの
経鼻投与による A/H1N1pdm09 ウイルス

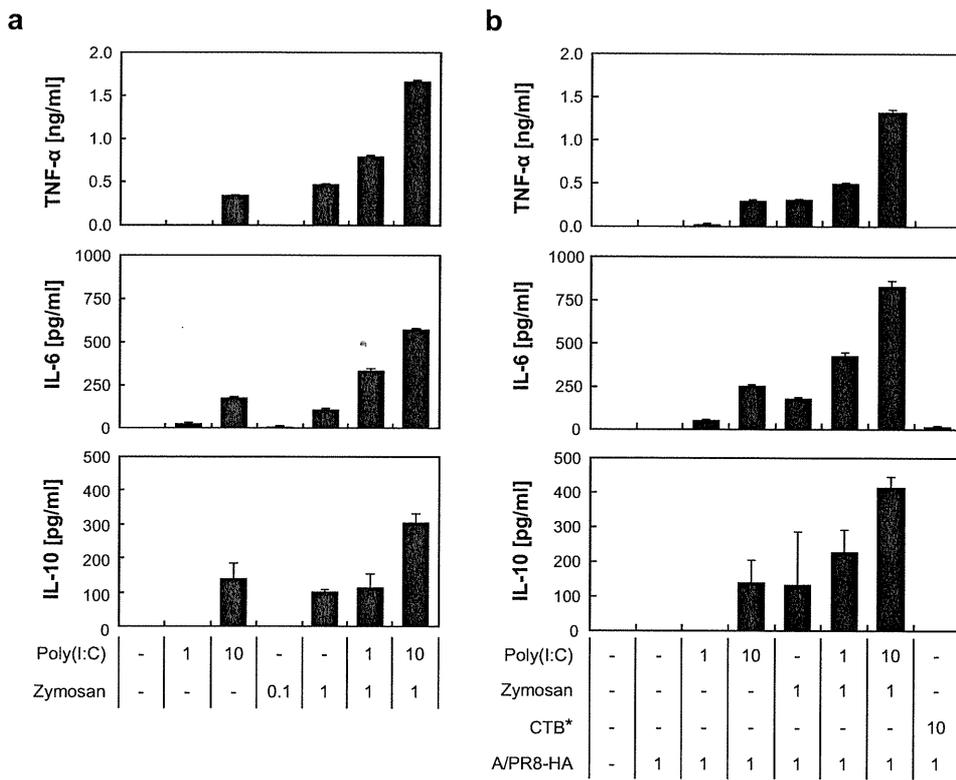


図 1. 樹状細胞からの Zymosan と Poly(I:C) 添加によるサイトカインの産生

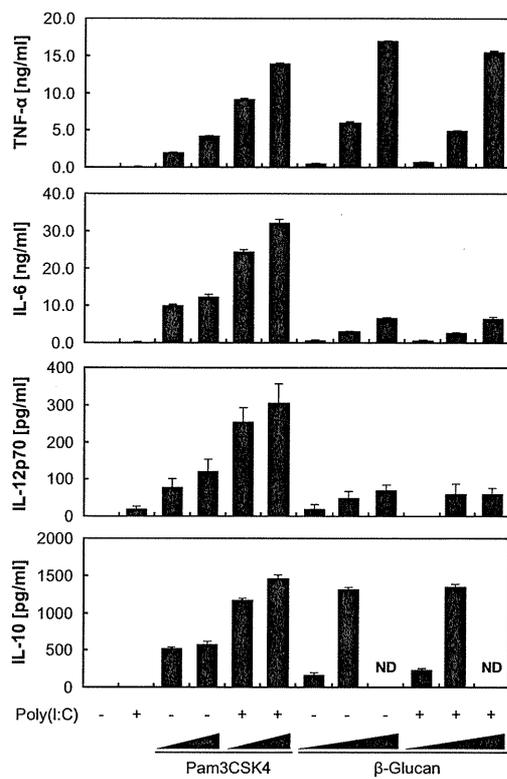


図 2. Zymosan 構成成分によるサイトカイン産生に及ぼす影響

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

新型インフルエンザ脳症のサイトカイン解析

研究分担者 市山高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・教授

研究要旨

【目的】2009年夏以降本邦において流行した新型インフルエンザ(H1N1 2009 pdm)脳症におけるサイトカインプロファイルを検討する。

【対象と方法】対象は2009年8月から2011年3月までに当科および研究協力施設10施設に入院した新型インフルエンザ脳症21例。方法は血清及び髄液中のinterleukin(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、interferon- γ (IFN- γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)濃度をcytometric bead arrayで、soluble TNF receptor 1(sTNFR1)、high mobility group box 1(HMGB1)濃度をELISAキットで測定した。

【結果】死亡または後遺症を認めた脳症予後不良群は後遺症のなかった脳症予後良好群に比し、血清・髄液IL-6、血清IL-10、血清sTNFR1、血清IFN- γ 濃度が有意に高値だった。血清HMGB1濃度は脳症予後不良群が、脳症予後良好群、合併症のないインフルエンザ群に比し、有意に高値だった。髄液HMGB1濃度はいずれの群も上昇がみられなかった。

【結論】新型インフルエンザ脳症の死亡および後遺症例では高サイトカイン血症を示し、季節性インフルエンザ脳症と同様の傾向を示した。また脳症予後不良群において神経細胞保護作用があるIL-6は髄液中でも上昇を認めたが、炎症性メディエーターであるHMGB1は髄液中で上昇がみられず、動態が異なった。

A. 研究目的

新型インフルエンザ(H1N1 2009 pdm)の大流行に伴い、脳症も多く報告された。季節性インフルエンザによる急性脳症における血清・髄液サイトカイン解析を行ってきたが、新型インフルエンザ脳症の免疫病態解析はいまだ明らかでない。本研究の目的は新型インフルエンザ脳症の免疫病態を血清・髄液サイトカイン解析の面から行うことである。

B. 研究方法

対象は平成21年8月から平成23年3月までに当科および研究協力施設10施設に入院した新型インフルエンザ脳症21例(予後不良群6例、予後良好群15例)、合併症のない新型インフルエンザ(31例)およびコントロール群(50例)。方法は急性期の血清及び髄液中のinterleukin(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、interferon-

γ (IFN- γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)濃度を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、high mobility group box 1 (HMGB1)濃度を ELISA キットで測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は保存血清および髄液を用いた研究であり、個人名等の個人情報保護され、公表はされないことより倫理面への影響はない。

C. 研究結果

IL-6 は血清、髄液とも脳症予後不良群が脳症予後良好群、コントロール群に比し、有意に高値だった (図 1)。

血清 IL-10 は脳症予後不良群が脳症予後良好群、コントロール群に比し、有意に高値だった (図 2)。髄液 IL-10 は 3 群間で有意差を認めなかった。

血清 sTNFR1 は脳症予後不良群が脳症予後良好群、コントロール群に比し、有意に高値だった (図 3)。髄液 sTNFR1 は 3 群間で有意差を認めなかった。

血清 IFN- γ は脳症予後不良群が脳症予後良好群、コントロール群に比し、有意に高値だった (図 4)。髄液 IFN- γ は 3 群間で有意差を認めなかった。血清、髄液とも IL-2、IL-4、TNF- α の有意な上昇を認めなかった。

血清 HMGB1 値では、脳症予後不良群が、脳症予後良好群、合併症のない新型インフルエンザ群、コントロール群に比し、有意に高値だった (図 5)。血清 HMGB1 値は血清 IL-6 及び IL-10 値と有意な正の相関を示した ($p = 0.017$, $p = 0.011$)。髄液 HMGB1 値は 4 群間で有意差を認めず、脳症予後不良群においても上昇を認めなかった。

D. 考察

新型インフルエンザ脳症の死亡および後遺症例では高サイトカイン血症を示し、季節性インフルエンザ脳症と同様の傾向を示した。季節性インフルエンザ脳症と異なる点として血清 IFN- γ が脳症予後不良群において脳症予後良好群、コントロール群に比し、有意に高値だったことがあげられる。IFN- γ は抗ウイルス活性を有するサイトカインである。新型インフルエンザ脳症予後不良群では、より強いウイルス防御反応・炎症反応が惹起されることが示唆された。また神経保護作用を有する IL-6 は髄液でも上昇することがあるが、炎症性サイトカインである HMGB1 は髄液中で全く上昇を認めず、特徴的と考えた。このことは新型インフルエンザ脳症においても炎症の主座は髄液ではなく血液であることが示唆された。

E. 結論

新型インフルエンザ脳症の死亡および後遺症例では高サイトカイン血症を示し、季節性インフルエンザ脳症と同様の傾向を示した。また脳症予後不良群において神経細胞保護作用がある IL-6 は髄液中でも上昇を認めたが、炎症性メディエーターである HMGB1 は髄液中で上昇がみられず、動態が異なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated β 1-integrin expression by prostaglandin E2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2009; 58: 224-228.

2. Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 2009; 280: 59–61.
3. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* 2009; 24: 557–561.
4. 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* 2009; 28: 554.
5. 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* 2009; 9: 115–122.
6. 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* 2009; 31: 588–593.
7. 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* 2009; 51: 484–487.
8. 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* 2009; 31: 731–738.
9. 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* 2009; 256: 1846–1850.
10. 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* 2009; 51: 657–660.
11. Hasegawa S, Ichiyama T, Hashimoto K, Suzuki Y, Hirano R, Fukano R, Furukawa S. Functional expression of cysteinyl leukotriene receptors on human platelets. *Platelets* 2010; 21: 253–259.
12. Ichiyama T. Acute encephalopathy/encephalitis in childhood: a relatively common and potentially devastating clinical syndrome. *Brain Dev* 2010; 32: 433–434.
13. Aydin ÖF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 2010; 32: 463–466.
14. Tsuge M, Yasui K, Ichiyama T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T. Increase of tumor necrosis factor- α in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol* 2010; 54: 417–424.
15. Hasegawa S, Ichiyama T, Kohno F, Korenaga Y, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Furukawa S. Prostaglandin E2 suppresses β 1-integrin expression via E-prostanoid receptor in human monocytes/macrophages. *Cell Immunol* 2010; 263: 161–165.
16. Saji N, Ichiyama T, Tadano M, Shimizu H, Kawarai T, Kita Y, Yokono K. Elderly case of prolonged hypoglycemic coma

presenting with reversible magnetic resonance imaging changes. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 331-333.

17. Uchiyama A, Kusuda S, Imashuku S, Sakuma I, Yamasaki C, Ichiyama T, Nishida H. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely-low-birthweight infant. *Pediatr Int* 2010; 52: 661-663.

18. Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Fukano R, Ichiyama T. Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2011; 54: 167-172.

19. Hirano R, Hasegawa S, Hashimoto K, Haneda Y, Ohsaki A, Ichiyama T. Human thymic stromal lymphopoietin enhances expression of CD80 in human CD14⁺ monocytes/macrophages. *Inflamm Res* 2011; 60: 605-610.

20. Haneda Y, Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Ohsaki A, Ichiyama T. Leukotriene D4 enhances tumor necrosis factor- α -induced vascular endothelial growth factor production in human monocytes/macrophages. *Cytokine* 2011; 55: 24-28.

21. Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy* 2011; 66: 1618-1620.

22. Hasegawa S, Mori N, Satomi M, Jiang DP, Hotta H, Matsushige T, Ichiyama T. Interferon production by cells infected with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus or measles virus. *Cytokine* 2011; 56: 676-679.

23. Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Hara M, Furukawa S. Amino acids exhibit anti-inflammatory effects in human

monocytic leukemia cell line, THP-1 cells. *Inflamm Res* 2011; 60: 1013-1019.

24. Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Okada S, Wakiguchi H, Kudo K, Kittaka S, Hara Furukawa S. Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 167: 269-27

25. Inoue H, Orita T, Matsushige T, Hasegawa S, Ichiyama T. Klinefelter's syndrome complicated with West syndrome in a 4-month-old boy. *Brain Dev* 2011; 34: 148-150.

26. Tanaka N, Emoto T, Suda H, Kunihiro Y, Matsunaga N, Hasegawa S, Ichiyama T. High-resolution computed tomography findings of influenza virus pneumonia: a comparative study between seasonal and novel (H1N1) influenza virus pneumonia. *Jpn J Radiol* in press.

27. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol* in press.

28. Yüksel D, Ichiyama T, Yilmaz D, Anlar B. Cerebrospinal fluid apolipoprotein e levels in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* in press.

2.学会発表

1. 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、白石昌弘、古川 漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第112回日本小児科学会学術集会. 奈良. 2009.4.17-19

2. 市山高志、高橋幸利、松重武志、梶本ま

どか、古川 漸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 の動態. 第 51 回日本小児神経学会. 米子. 2008.5.28-30

3. 市山高志. シンポジウム. MMP-9 と TIMP-1 からみた脳炎・脳症. 第 14 回日本神経感染症学会. 宇都宮. 2009.10.16-17

4. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴うけいれん性疾患. 第 79 回日本小児科学会大分地方会. 大分. 2009.12.6

5. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第 85 回日本小児科学会香川地方会. 高松. 2009.12.12

6. 市山高志. 日常診療で遭遇する発達障害 + α . 第 67 回山口県小児科医会学術講演会. 宇部. 2009.12.13

7. 市山高志. シンポジウム「急性脳症の診療・研究最前線」. 病態解析と治療戦略. 第 52 回日本小児神経学会. 福岡. 2010. 5. 20-22

8. 市山高志. 特別講演. 脳炎・脳症、髄膜炎トピックス. 第 134 回日本小児科学会徳島地方会. 徳島. 2010. 6. 12

9. 市山高志、庄司紘史、高橋幸利. パネルディスカッション. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析：単純ヘルペス脳炎との比較検討. 第 17 回ヘルペス感染症フォーラム. 札幌. 2010. 8. 20-21

10. 市山高志. 特別講演. 急性脳症の病態解析と治療戦略. 第 86 回山陰小児科学会. 米子. 2010. 9. 26

11. 市山高志. レクチャー. 病態からみた治療戦略の構築～分子標的療法の可能性～. 第 30 回日本川崎病学会. 京都. 2010. 10. 10-11

12. 市山高志. インフルエンザに伴う小児急性死亡. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 出雲. 2011. 3. 4-5

13. 市山高志. シンポジウム. 自己免疫性小

脳失調 (opsoclonus-myoclonus syndrome を含む). 第 53 回日本小児神経学会. 横浜. 2011.5.26-28

14. 市山高志. シンポジウム. 感染症. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2011.8.12-14

15. 長谷川俊史, 平野玲史, 脇口宏之, 工藤敬子, 岡崎史子, 市山高志. 気管支喘息発作におけるエンテロウイルス 68 型の関与の検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京. 8 月 12-14 日. 2011 年.

16. 市山高志. シンポジウム. 病態を踏まえた脳炎・脳症治療. 第 43 回日本小児感染症学会. 岡山. 2011.10.29-30

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

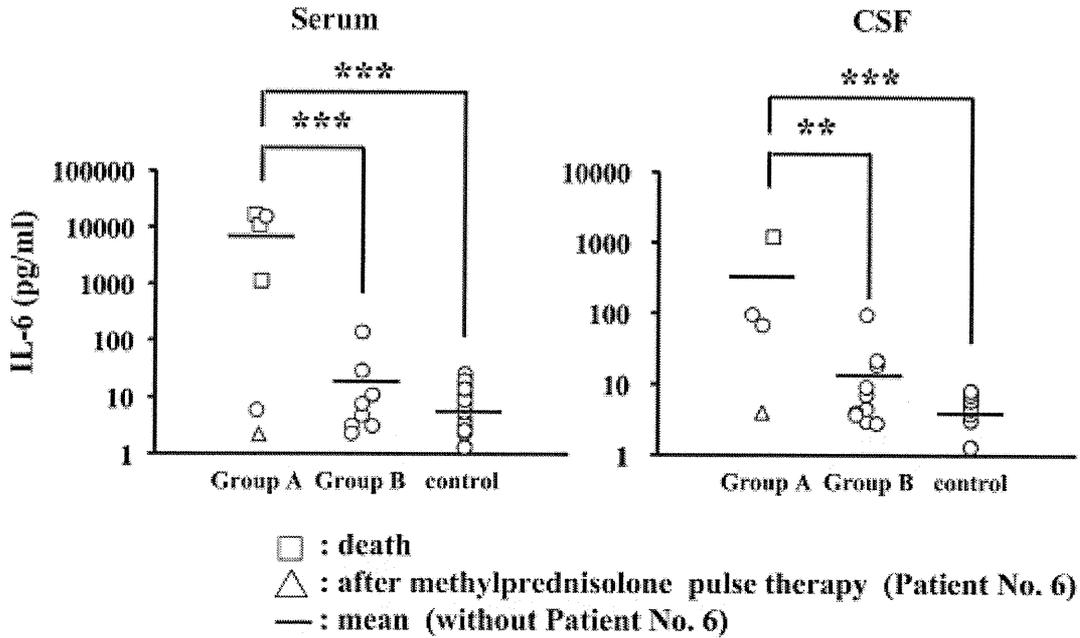
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IL-6

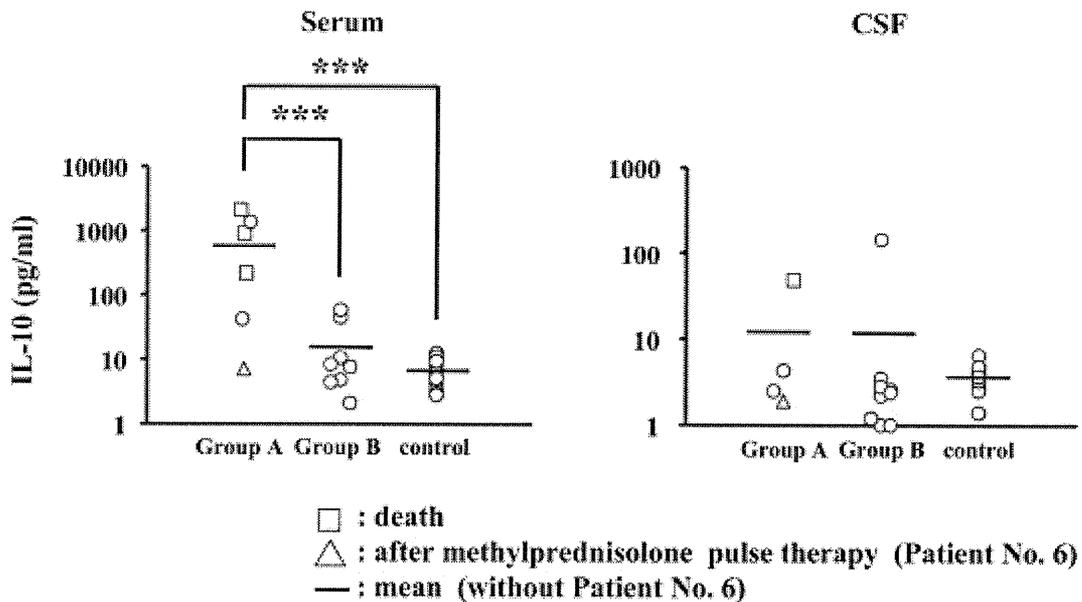


** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図1. 新型インフルエンザ脳症における血清・髄液IL-6濃度

Group A, 予後不良群; Group B, 予後良好群

IL-10



*** $p < 0.001$

図2. 新型インフルエンザ脳症における血清・髄液IL-10濃度

Group A, 予後不良群; Group B, 予後良好群

Soluble TNF receptor 1

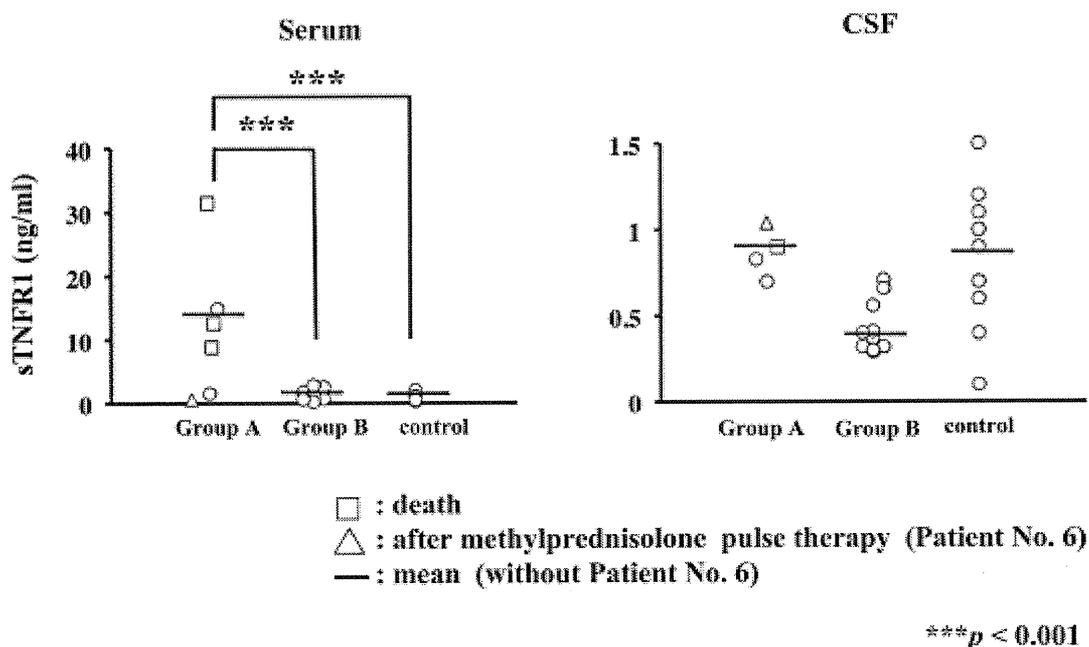


図3. 新型インフルエンザ脳症における血清・髄液sTNFR1濃度
 Group A, 予後不良群; Group B, 予後良好群

Interferon-γ

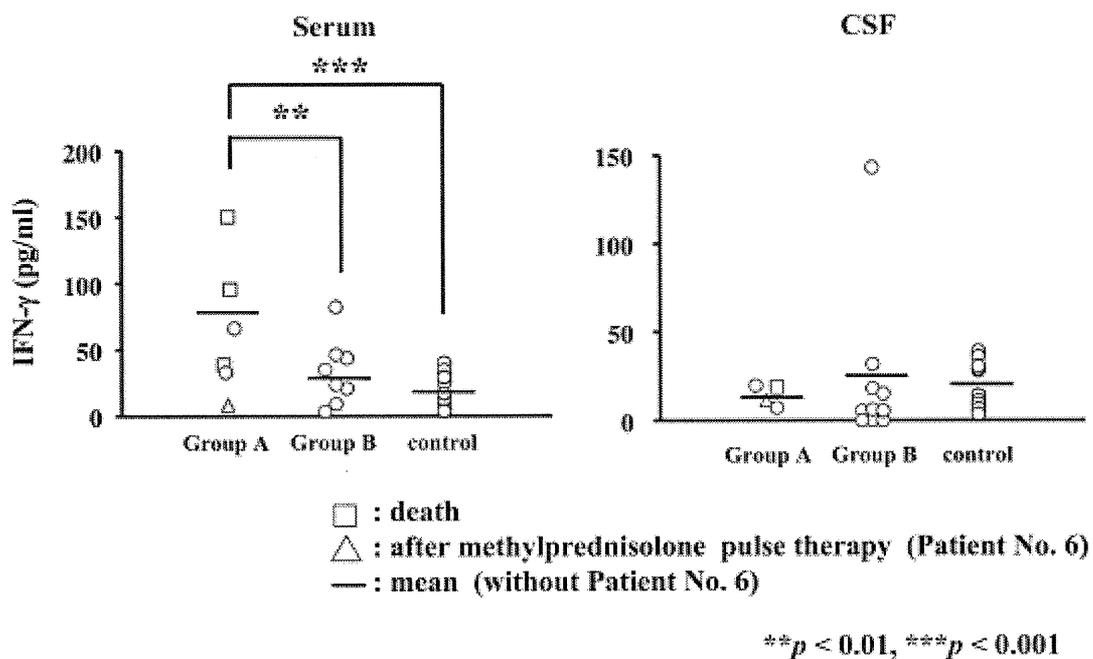


図4. 新型インフルエンザ脳症における血清・髄液IFN-γ濃度
 Group A, 予後不良群; Group B, 予後良好群

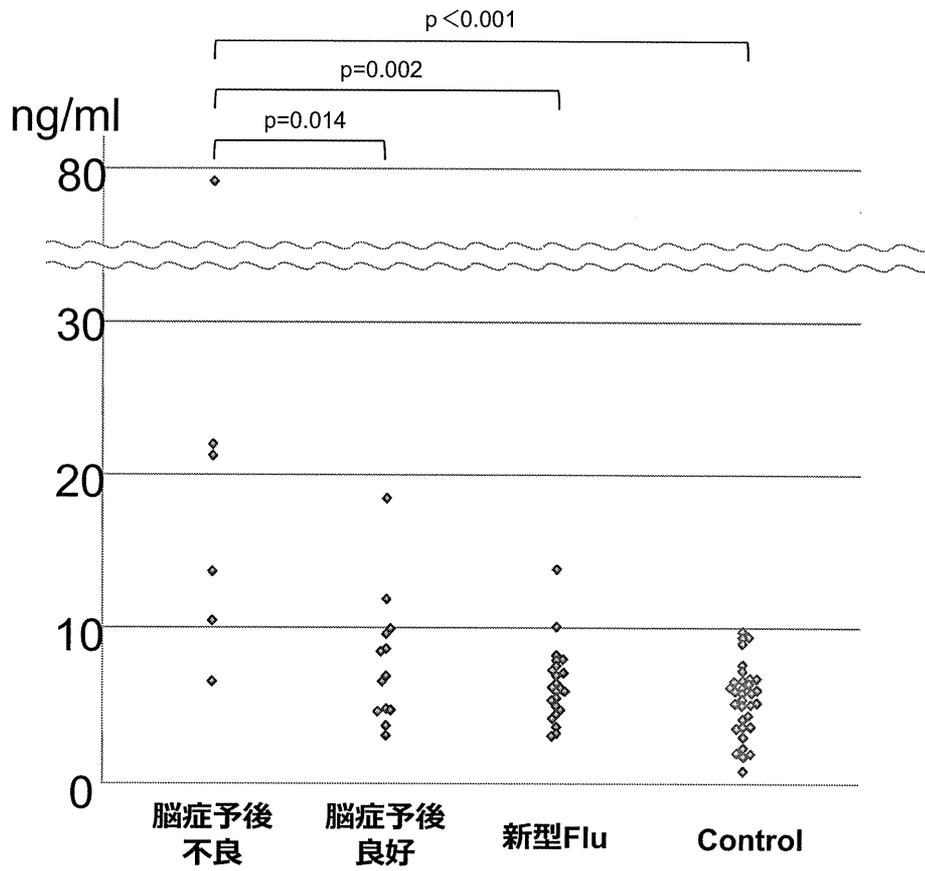


図5. Serum HMGB1 levels

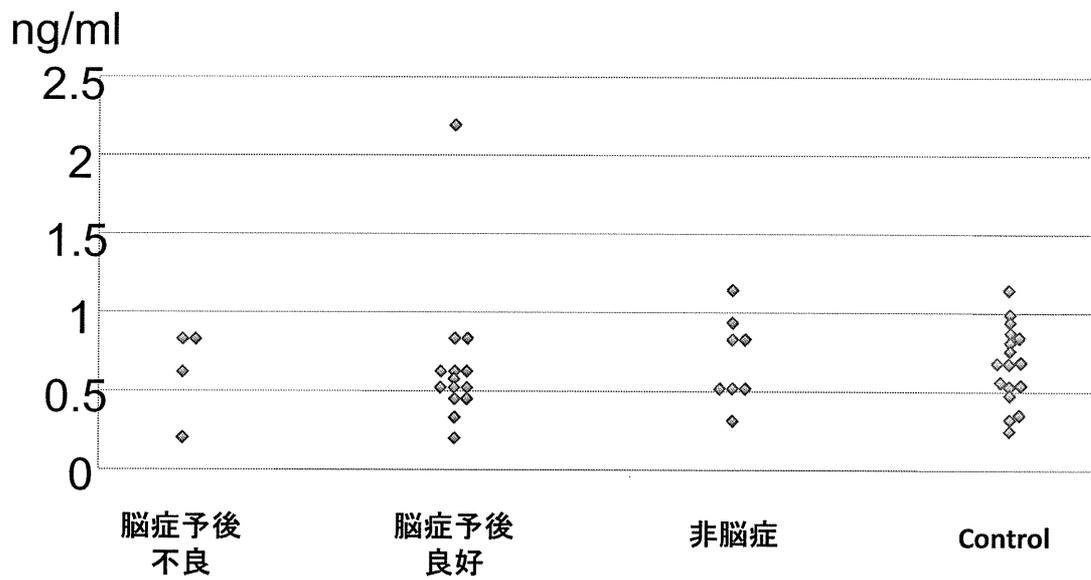


図6. CSF HMGB1 levels

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

重症肺炎・急性脳症を合併した 2009 H1N1 インフルエンザ小児例における 炎症性分子動態の網羅的検討

分担研究者 伊藤 嘉規 名古屋大学医学部小児科学・講師

研究要旨 2009 H1N1 インフルエンザの重症合併症(重症肺炎・急性脳症)の病態について検討する目的で、2009 H1N1 インフルエンザインフルエンザ91例(重症肺炎群34例、急性脳症群5例、急性脳症+重症肺炎合併群6例、合併症のないインフルエンザ群(対照群)46例)について、急性期の髄液・血清検体中の27種類のサイトカインおよび血清中のhigh mobility group box-1 (HMGB1)濃度、アナフィラトキシン(C5a, C4a, C3a)を測定した。その結果、Th2サイトカインは重症肺炎の病態に特徴的であり、HMGB1はこれらのサイトカイン産生の重要な因子であることが示唆された。

A. 研究目的

いわゆる新型インフルエンザ(2009 H1N1)では、流行の拡大に伴って、重症肺炎・急性脳症の報告が増大した。2009 H1N1 インフルエンザに伴う急性脳症は小児科領域での患者の割合が多く、治療法の確立のために病態の解明が重要な課題である。これまで季節性インフルエンザに伴う急性脳症において炎症性サイトカインが病態に影響していることが報告された。今回は炎症性物質を網羅的に解析する目的で、27種類のサイトカイン、サイトカイン産生を誘導する物質である、アナフィラトキシン(C5a, C4a, C3a)および high mobility group box-1 (HMGB1)を測定し、サイトカイン濃度との関連を比較した。

B. 研究方法

- 2009-10 シーズンに 2009 H1N1 インフルエンザに感染した小児 91 例を 4 群(重症肺炎群 34 例、急性脳症群 5 例、急性脳症+重症肺炎合併群 6 例、合併症のないインフルエンザ群(対照群)46 例)に分類し、急性期の血清・髄液検体(髄液は脳症例のみ)を用いた。
- 上記検体中の 27 種類のサイトカイン(IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Basic FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF)の濃度を Bio-plex suspension array system (BIO-RAD) にて測定した。

- 1 の血清検体中のアナフィラトキシン(C5a, C4a, C3a)濃度を Anaphylatoxin ELISA kit (BD) にて測定した。
- 1 の血清検体中の high mobility group box-1 (HMGB1)濃度を ELISA キット(シノテスト)により測定した。
- 各サイトカインの健常成人における血清濃度は、IL-1 β < 10 pg/mL; IL-1ra 85.6-660 pg/mL; IL-2 < 15.6 pg/mL; IL-4 < 3.02 pg/mL; IL-5 < 7.8 pg/mL; IL-6 < 4.0 pg/mL; IL-8 < 2.0 pg/mL; IL-10 5.0 pg/mL; IL-12 p70 < 3.15 pg/mL; IL-13 < 28.6 pg/mL; G-CSF < 5.78-27.5 pg/mL; GM-CSF < 2.0 pg/mL; IFN- γ < 0.1 pg/mL; TNF- α , 0.6-2.8 pg/mL; MCP-1 < 149 pg/mL; HMGB1, 検出限界未満。他のサイトカイン及び髄液中のサイトカインについては健常人の濃度は不明。
- 測定した 27 種類のサイトカイン濃度を 4 群間で比較した。また、血清中のサイトカイン濃度・アナフィラトキシン濃度と HMGB1 濃度の相関について解析した。

C. 研究結果

- 対照群と比較して、重症肺炎群において、Th1 サイトカイン、Th2 サイトカインを含む 16 種類のサイトカインに有意な上昇を認めた(図 1)。
- 急性脳症群では RANTES が、急性脳症+重症肺炎合併群では、RANTES および Eotaxin が対照群と比較して有意に上昇していた(図 1)。

3. 血清中 C5a、C4a、C3a の濃度は各群間で有意な差は認められなかった(図 2)。
3. HMGB1 は重症肺炎群と急性脳症+重症肺炎合併群において有意な上昇がみられた(図 3)。
4. HMGB1 と 10 種類のサイトカイン濃度に有意な相関を認めた。この 10 種類中、7 種類(IL-1ra, IL-5, IL-12 p70, IL-15, eotaxin, TNF- α , VEGF)が、3 において、重症肺炎群で有意な上昇を認めたサイトカインであった(図 4)。
5. 血清中のサイトカイン濃度と髄液中のサイトカイン濃度は異なるプロファイルであった。

D. 考察

Th2 サイトカインの上昇は、マウスの実験系で 2009 H1N1 インフルエンザに特徴的であることが報告され、本研究で同様の結果が得られたことから、病態に深く関与していると考えられた。

今回用いた ELISA でのアナフィラキシン測定方法では、不活化型 C5a-desArg、C4a-desArg、C3a-desArg と、活性化型 C5a、C4a、C3a を区別することはできない。補体反応は、ウイルス感染初期に即時的に増幅され、発熱から 3 日以内の血清では、活性化型と不活化型が混在する状態であると考えられるため、重症化群とコントロール群で差が認められなかった可能性がある。

HMGB1 は最近新たに発見された炎症性メディエーターであり、通常は核内に局在し転写調節因子として機能する一方で、核外に放出されると RAGE などの受容体を介して炎症を起こす。今回 HMGB1 が重症例で上昇し、炎症性サイトカインと相関がみられたことから、重症化のバイオマーカー、そして治療のターゲットとして注目していくべき分子であると考えられた。

E. 結論

2009 H1N1 インフルエンザの小児例において、急性期の髄液・血清検体における 27 種類のサイトカインとアナフィラキシン、HMGB1 の濃度を比較した。Th2 サイトカインは重症肺炎の病態に特徴的であり、HMGB1 はこれらのサイトカイン産生の重要な因子であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, Kawada J, Yamauchi Y, Morishima T, Nishiyama Y, Kimura H, Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human

- herpesvirus 7, *Microbiol Immunol*, 53(1):22-29, 2009
- 2) Tanaka-Kitajima N, Iwata N, Ando Y, Sakurai H, Iwami M, Tsuzuki K, Kondo M, Ito Y, Kimura H, Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy, *Eur J Pediatr* 168(9):1125, 2009
- 3) Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, Kimura H, Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. *J Med Virol* 81(8):1399-402, 2009
- 4) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, Iwatsuki K, Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 200(7):1078-87, 2009
- 5) 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):731-8, 2009
- 6) Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y, Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, Kimura H. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection. *J Gen Virol* 91(1):42-50, 2010
- 7) Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima S, Yoshikawa T, Hattori R, Gotoh M, Nishiyama Y, Kimura H. Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously. *J Clin Microbiol* 48(3):825-30, 2010
- 8) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Nakamura T, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads. *J Infect Dis* 202(3):461-9, 2010
- 9) Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, Kimura H. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6

- encephalopathy. *J Med Virol* 82(8):1410-5, 2010
- 10) Ito Y, Takakura S, Ichiyama S, Ueda M, Ando Y, Matsuda K, Hidaka E, Nakatani K, Nishioka J, Nobori T, Sasaki M, Kimura H. Multicenter Evaluation of Prototype Real-time PCR Assays for EBV and CMV DNA in Whole Blood Samples from Transplant Recipients. *Microbiol Immunol* 54(9): 516-22, 2010.
 - 11) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. *Pediatr Transplant* 15(1): 112-6, 2011
 - 12) Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. Kinetics of Epstein-Barr Virus Load and Virus-Specific CD8+ T Cells in Acute Infectious Mononucleosis. *J Clin Virol* 50(3): 244-46, 2011
 - 13) Torii Y, Kimura H, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine*, 29: 4187-4189, 2011
 - 14) Kaneko K, Ito Y, Ono Y, Tainaka T, Tsuchiya H, Shimoyama Y, Ando H. Gene expression profiling reveals upregulated UCA1 and BMF in gallbladder epithelia of children with pancreaticobiliary maljunction. *JPGN* 52(6): 744-750, 2011
 - 15) Kunitomi A, Kimura H, Ito Y, Naitoh K, Noda N, Iida H, Sao H. Unrelated bone marrow transplantation induced long-term remission in a patient with life-threatening Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Exp Hematol Pathol* 52(1): 57-61, 2011
 - 16) Ikeno M, Okumura A, Ito Y, Abe S, Saito M, Shimizu T. Late-Onset Sensorineural Hearing Loss Due to Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Retrospectively Diagnosed by Polymerase Chain Reaction Using Preserved Umbilical Cord. *Clin Pediatr* 50(7): 666-668, 2011
 - 17) Ito Y, Kawabe S, Kojima S, Nakamura F, Nishiyama Y, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Identification of Epstein-Barr virus-infected CD27+ memory B cells in patients after transplantation. *The Journal of general virology* 92(11):2590-2595, 2011.
 - 18) Ukeba-Terashita Y, Saita Y, Ito Y, Kanegane H, Kimura H, Kobayashi I. Chronological changes in Epstein-Barr virus genome and subsets of peripheral mononuclear cells in a case of HLH. *Open Journal of Pediatrics* 1:30-33,2011.
 - 19) Ito Y, Torii T, Ohta O, 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: 180-187, 2011.
 - 20) Gotoh K, Ito Y, Maruo S, Takada K, Mizuno T, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T, Iwata S, Goshima F, Nakamura S, Kimura H. Replication of Epstein-Barr virus primary infection in human tonsil tissue explants. *PLoS One* 6(10): e25490, 2011.
 - 21) Iwata S, Saito T, Ito Y, Kamakura M, Gotoh K, Kawada J, Nishiyama Y, Kimura H. Antitumor activities of valproic acid on Epstein-Barr virus-associated T and natural killer lymphoma cells. *Cancer Sci* 103(2): 375-381, 2012.
 - 22) Kawada J, Iwata N, Kitagawa Y, Kimura H, Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod Rheumatol*. In press.
 - 23) Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, Ito Y, Tsuji K, Miyake T, Morizane S, Suzuki D, Fujii K, Iwatsuki K. Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected CD4+ T-cells. *J Invest Dermatol* in press
 - 24) Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, Ito Y, Kimura H, Hamano Y, Sugimoto K, Komatsu N. T/NK cell type chronic active Epstein-Barr virus disease in adults: an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma. *J Clin Pathol*, in press
 - 25) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Koichi O, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in

non-immunocompromised hosts:
prospective analysis of 108 cases, Blood in
press

- 26) 森島恒雄、岡部信彦、中村祐輔、河岡義裕、山口清次、水口雅、市山高志、長谷川秀樹、奥村彰久、伊藤嘉規、河島尚志、新矢恭子、塚原功一、中野貴司、塩見正司、鍵本聖一、布井博幸、和田智顕、植田育也、山内秀雄、栗原まな、宮崎千明、山田至康、坂下裕子、岩田力、太平雅之、阪井裕一、中村通子、宮澤会美香、吉川秀人、渡部誠一。インフルエンザ脳症ガイドライン(改訂版)(解説)。小児感染免疫 21:421-66 2010

2. 学会発表

- 1) 木村宏、岩田誠子、後藤研誠、河邊慎司、小島勢二、伊藤嘉規、FISH 法による EBV 感染細胞同定の確立と EBV 感染症解析への応用、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
- 2) 後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、河邊慎司、小島勢二、無症候性高 EB ウイルス血症が長期間持続する生体肝移植後小児例の臨床的・基礎的検討、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
- 3) 細野治樹、大城誠、伊藤嘉規、後天性 CMV 感染症の経過中に EBV 感染を起こした超低出生体重児の 1 例、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
- 4) 伊藤嘉規、高倉俊二、一山智、木村宏、リアルタイム PCR 法による EBV・CMV 定量法の標準アプリケーション開発に向けた多施設共同試験、第 83 回日本感染症学会総会、東京 2009.4.23-24
- 4) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、木村宏、FISH 法による EBV 感染細胞同定法の確立と慢性活動性 EBV 感染症診断への応用、第 50 回日本臨床ウイルス学会、高知、2009.6.13-14
- 5) 木村宏、河邊慎司、後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、西山幸廣、FISH 法を用いた EBV 関連リンパ増殖性疾患の非侵襲診断および病態解析、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 6) 河邊慎司、伊藤嘉規、太田里永子、後藤研誠、川田潤一、木村宏、HHV-6 脳症における髄液・血清中のウイルス DNA・サイトカインの局在、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 7) 岩田誠子、牛島洋子、伊藤嘉規、西山幸廣、木村宏、Bortezomib に誘導される EBV 関連 T/NK リンパ腫における apoptosis の検討、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 8) 伊藤嘉規、岩田誠子、吉川哲史、西山幸廣、木村宏、Multiplex Real-time PCR 法による BK virus・JC virus・Adenovirus 同時同定システムの確立、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 9) 後藤研誠、伊藤嘉規、河邊慎司、鈴木英太郎、木村宏、肝移植後小児例におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する検討、第 41 回日本小児感染症学会総会・学術集会、福井、2009.11.14-15
- 10) 羽根田泰宏、橋本邦生、平野玲史、白石昌弘、竹川剛史、長谷川俊史、伊藤嘉規、市山高志、Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)様の経過にサイトメガロウイルス再活性化を伴った 1 例、第 41 回日本小児感染症学会総会・学術集会、福井、2009.11.14-15
- 11) Ito Y, Kawabe S, Ohta R, Sofue A, Ando F, Kimura H. Comparison of the cerebrospinal fluid levels and serum concentrations of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in children with HHV-6 encephalopathy. 12th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, Boston, 2009. 5.10-14.
- 12) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronically high Epstein-Barr virus loads. The 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca, U.S.A. 2009.7. 25-31.
- 13) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Iwata S, Kawabe S, Gotoh K, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. The 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca, U.S.A. 2009.7. 25-31.
- 14) Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh

- K, Kimura H. Localization of viral DNA and cytokines in children with human herpesvirus 6 encephalopathy. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
- 15) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Restricted EBV gene expression in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr viral loads. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
 - 16) Iwata S, Yano S, Ushijima Y, Ito Y, Isobe Y, Sugimoto K, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib kills EBV-associated T/NK lymphoma cells by inducing apoptosis. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
 - 17) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Iwata S, Kawabe S, Gotoh K, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of EBV-infected lymphocyte subtypes by a novel FISH assay in EBV-associated T/NK lymphoproliferative diseases. 114th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
 - 18) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、岩田誠子、小島勢二、木村宏、Flow cytometric in situ hybridization 法を用いた EBV 感染症の非侵襲的診断、第 113 回日本小児科学会学術集会、盛岡、2010.4.23-25
 - 19) 後藤研誠、伊藤嘉規、鳥居ゆか、河邊慎司、小島勢二、鈴木英太郎、木村宏、小児生体肝移植例における季節性インフルエンザワクチンの有用性、第 113 回日本小児科学会学術集会、盛岡、2010.4.23-25
 - 20) 岩田誠子、牛島洋子、伊藤嘉規、川田潤一、西山幸廣、木村宏、EBV 関連 T/NK リンパ腫におけるバルプロ酸の効果と作用機序、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010.11.7-9
 - 21) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、太田里永子、河野好彦、原紳也、吉川哲史、西村直子、尾崎隆男、木村宏、重症肺炎・急性脳症を合併した新型インフルエンザ小児例における炎症性メディエーターの検討、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010.11.7-9
 - 22) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、岩田誠子、西山幸廣、木村宏、Flow cytometric in situ hybridization 法によるウイルス感染細胞同定/定量法の EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患への臨床応用、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010.11.7-9
 - 23) 後藤研誠、伊藤嘉規、丸尾聖爾、高田賢藏、岩田誠子、五島典、木村宏、ヒトリンパ組織を用いた Epstein-Barr Virus 感染モデルの確立とその応用、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010.11.7-9
 - 24) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、河野好彦、原紳也、松本正、乾あやの、吉川哲史、西村直子、尾崎隆男、木村宏、重症肺炎・急性脳症を合併した新型インフルエンザ小児例における炎症性メディエーターの検討、第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会、仙台、2010.11.27-28
 - 25) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、木村宏、FISH 法によるウイルス感染細胞同定/定量法の慢性活動性 EB ウイルス感染症への臨床応用、第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会、仙台、2010.11.27-28
 - 26) 川田潤一、岩田直美、伊藤嘉規、メントレキセートを含む多剤併用療法を行った関節型若年性特発性関節炎患者における EB ウイルスの再活性化の検討、第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会、仙台、2010.11.27-28
 - 27) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、越知信彦、後藤研誠、河邊慎司、木村宏、肝移植後小児例における新型インフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する検討、第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会、仙台、2010.11.27-28
 - 28) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、河邊慎司、河野好彦、木村宏、B 型肝炎ウイルスキャリアとなった小児 19 例における感染要因の検討、第 42 回日本小児感染症学会総会学術集会、仙台、2010.11.27-28
 - 29) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、木村宏、生体肝移植後小児への新型インフルエンザワクチンの接種経験、第 14 回日本ワクチン学会

- 学術集会、東京、2010.11-12
- 30) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads, 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, UK, 2010.9.4-8
- 31) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Iwata S, Nishiyama Y. Noninvasive identification of EBV-infected lymphocyte subtypes in EBV-associated T/NK lymphoproliferative diseases, 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, UK, 2010.9.4-8
- 32) Kawada J, Iwata S, Yano S, Ushijima Y, Gotoh K, Ito Y, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection, 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, UK, 2010.9.4-8
- 33) Hara S, Nosaka N, Kimura H, Ito Y. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with Epstein-Barr virus, 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, UK, 2010.9.4-8
- 34) Suzuki R, Kimura H, Ito Y, Kwong YL, Maeda Y, Hashimoto C, Kim WS, Suh C, Izutsu K, Ishida F, Yamaguchi M, Suzumiya J, Hyo R, Nakamura S, Oshimi K and NK-Cell Tumor Study Group(NKTSG). Pretreatment EBV-DNA Copy Number Is Predictive for Response to SMILE Chemotherapy for Newly-Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type Results of NKTSG Phase Study, 52nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Orland, USA, 2010.12.4-7
- 35) Y. Ito, Y Torii, R. Ohta, M. Imai, H. Kimura, 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, Cell Symposia Influenza: Translating basic insights, Washington DC, USA, 2010.12.2-5
- 36) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、河野好彦、吉川哲史、西村直子、尾崎隆男、木村宏、2009H1N1 インフルエンザの重傷化における炎症性メディエーターの関与、第85回日本感染症学会総会学術講演抄録、東京、2011.4.21-22
- 37) 伊藤嘉規、マルチプレックス PCR 法によるヘルペスウイルス感染症診断、第52回日本臨床ウイルス学会、津、2011.6.11-12
- 38) 川田潤一、木村宏、伊藤嘉規、メソトレキセートで治療されている関節型若年性特発性関節炎患者での EB ウイルスの再活性化の検討、第52回日本臨床ウイルス学会、津、2011.6.11-12
- 39) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、岩田誠子、小島勢二、木村宏、FISH 法による非侵襲性 EBV 感染細胞同定/定量法の EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患への応用、第114回日本小児科学会学術集会、東京、2011.8.12-14
- 40) Kimura H, Gotoh K, Maruo S, Takada K, Iwata S, Goshima F, Nishiyama Y, Ito Y. Establishment of *ex vivo* primary EBV infection model using human tonsil tissue explants. 15th international Conference on the Immunobiology and Prophylaxis of Herpesvirus Infections. San Servolo, Venice, Italy, 2011.10.12-16
- 41) 市村卓也、井上裕文、松重武史、伊藤嘉規、長谷川俊史、市山高志、体重増加不良を景気に診断を至ったヘルペス脳炎の24生日男児例、第43回日本小児感染症学会総会、岡山、2011.10.29-30
- 42) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森内浩幸、木村宏、日本における新生児ヘルペスの現状～先天性・周産期感染症(TORCH)の実態に関