

図6. IL-6の安定性

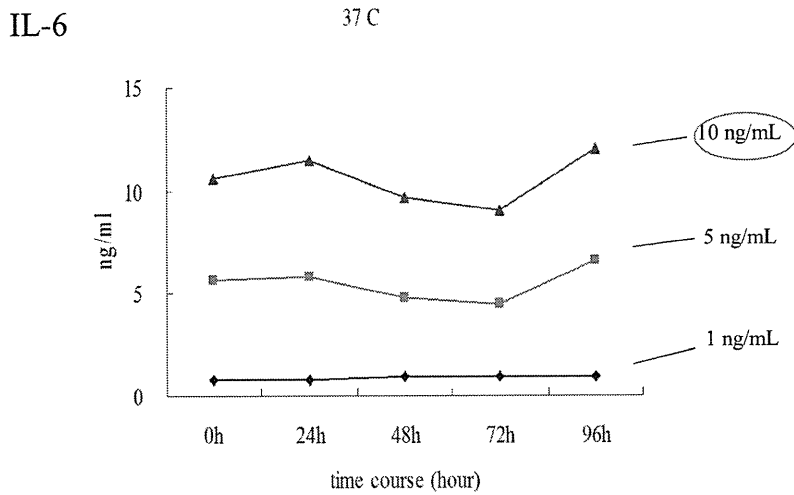


図7. In vitro probe assayによるアシルカルニチンプロファイル (サイトカインを添加していない状態)

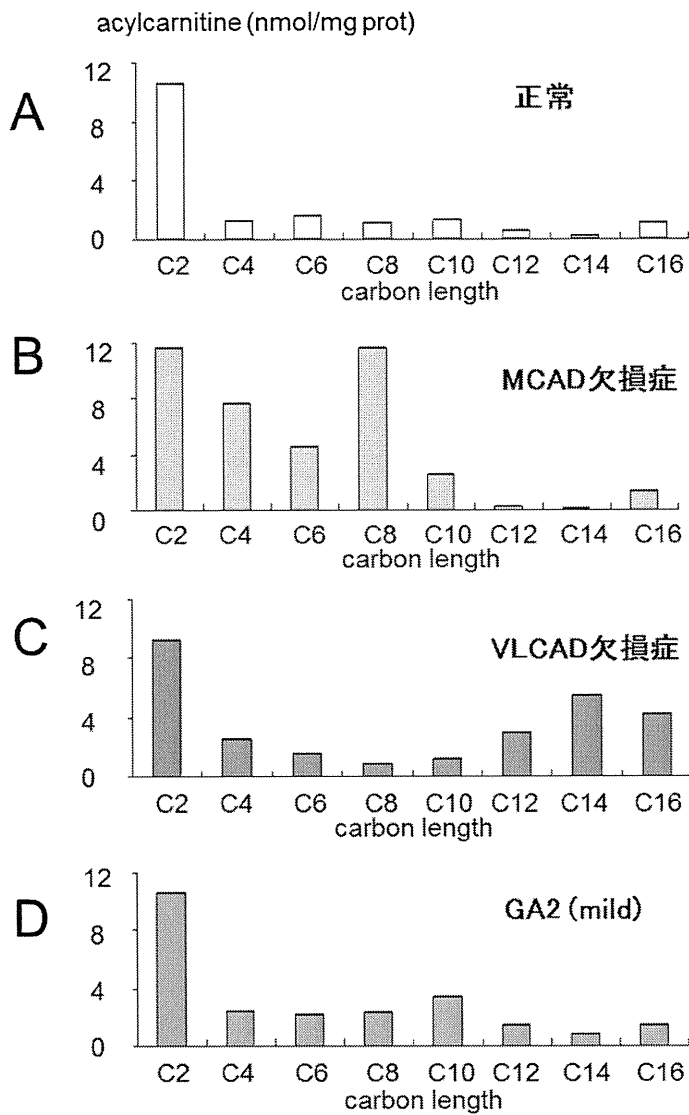
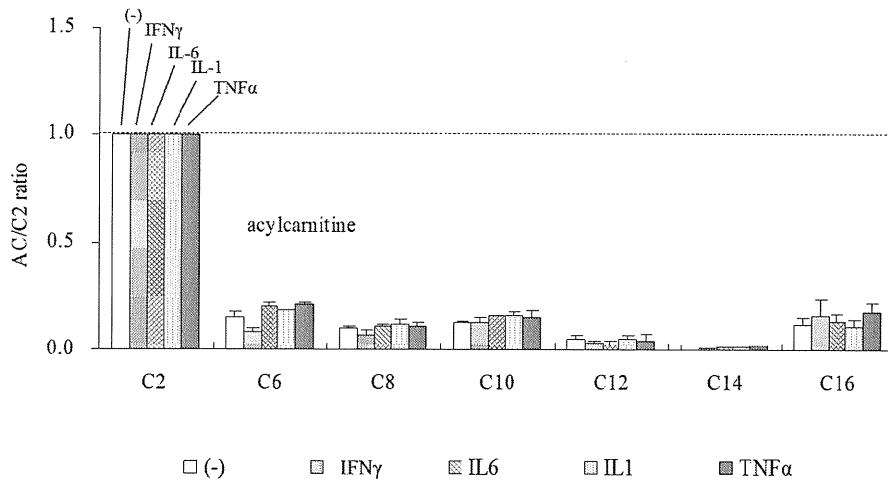


図 8. 正常細胞のβ酸化能に対するサイトカインの影響



アセチルカルニチンに対する各アシルカルニチンの比で表した。

図 9. MCAD 欠損症細胞に対するサイトカインの影響

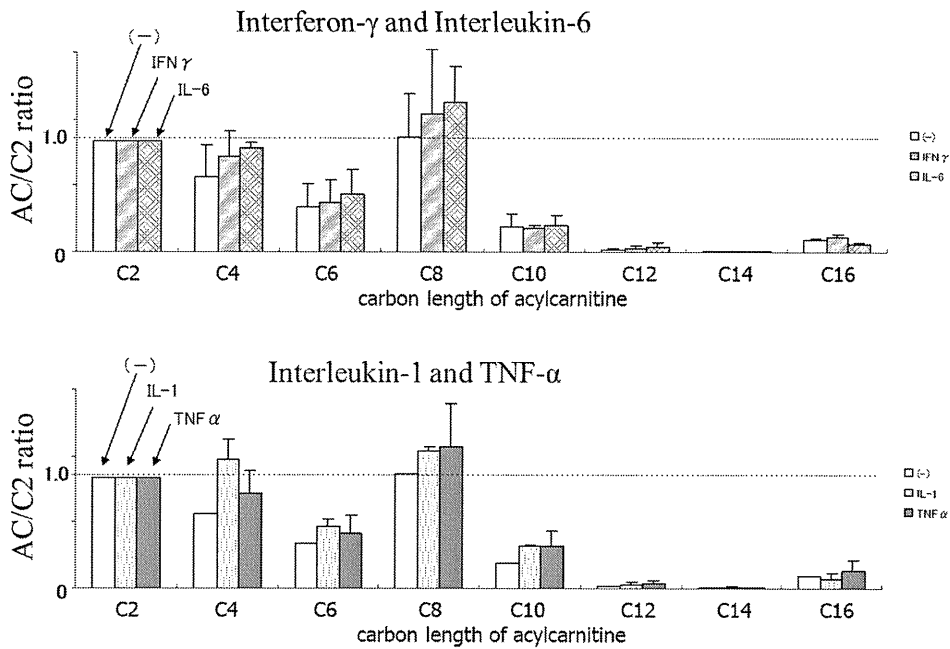
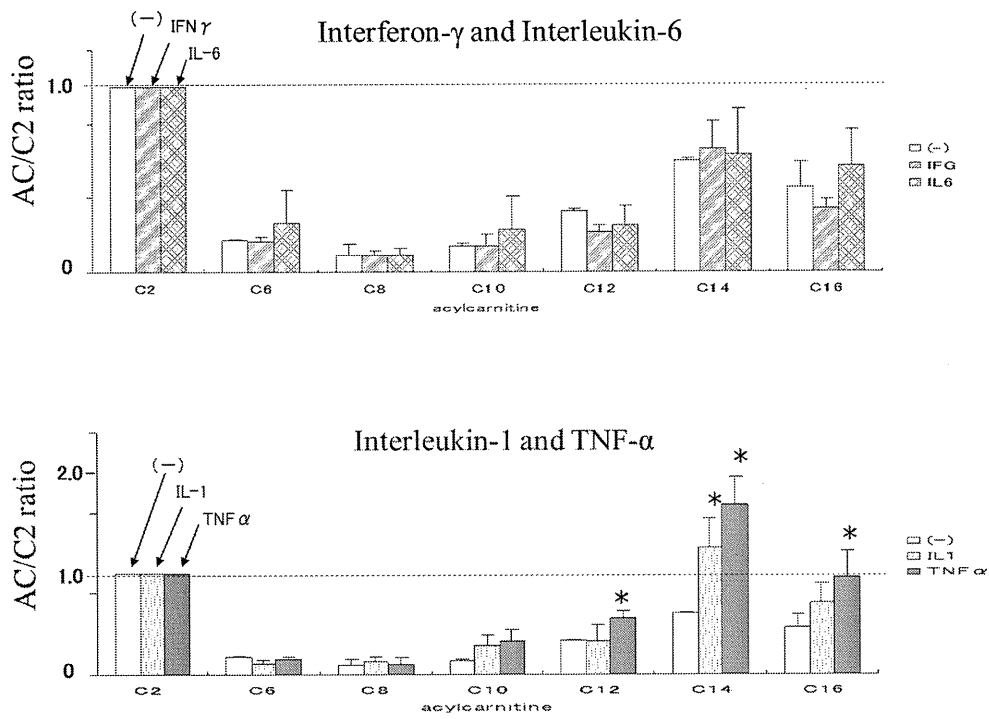
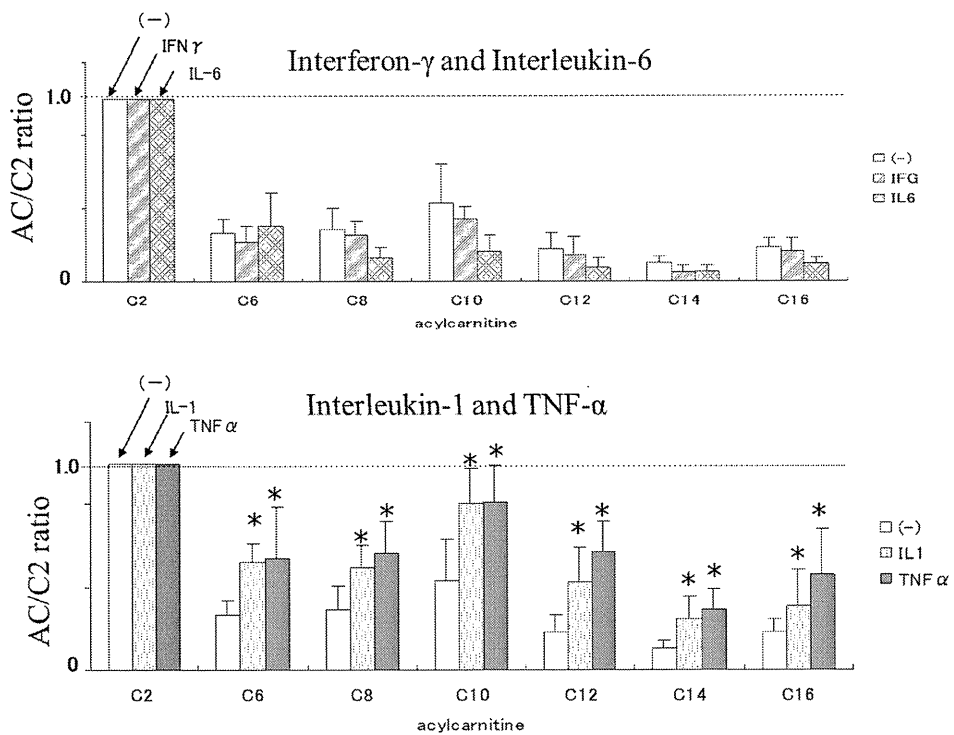


図 10. VLCAD 欠損症細胞に対するサイトカインの影響



* 印=有意差 (p<0.1%) であることを示す。

図 11. グルタル酸血症 2 型 (GA2) 細胞に対するサイトカインの影響



* 印=有意差 (p<0.1%) であることを示す。

H1N1 新型インフルエンザおよび H5N1 鳥インフルエンザの ウイルス学的解析

研究分担者 河岡義裕 東京大学医科学研究所・教授

研究要旨

H5N1 ウイルスに感染したヒトは、ウイルスに対する宿主免疫調節機構が異常をきたし、炎症性サイトカインが過剰に産生され、急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全などを引き起こし死に至る。そこで、H5N1 インフルエンザウイルスのサイトカイン誘導と増殖性について、ヒト末梢血由来マクロファージを用いて解析した結果、ヒトでの病原性の高い H5N1 ウイルスが必ずしも高い増殖性や高いサイトカイン・ケモカイン誘導能を示すわけではないことが明らかになった。次に、サイトカインを多量に誘導する株とあまり誘導しない株を比較検討し、H5N1 ウイルスがサイトカインを過剰に誘導するメカニズムと、サイトカインの過剰誘導が病原性に与える影響を調べた。その結果、PA 蛋白質が、サイトカイン高誘導に関与し、マウスに対する高病原性化に影響を与えていることが明らかとなった。

また、H1, H2, H5, H6 の HA の共通エピトープを認識する亜型間交差中和抗体 C179 のインフルエンザに対する防御効果を調べた結果、H5N1 ウイルスに対して、高い予防および治療効果を示す一方、パンデミック（H1N1）2009 ウイルスに対しては、予防効果を示した。また、腹腔内投与および鼻腔内投与とも、同等の予防および治療効果を示した。これらの結果から、抗体療法はインフルエンザに対する治療法の選択肢の一つとして考えられる。

A. 研究目的

H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザはアジアを中心に世界中で蔓延し、養鶏産業に大きな被害を与えているが、その広がりとともに、H5N1 ウイルスのヒトへの感染・死亡例は、依然増え続けている。H5N1 ウイルスに感染したヒトは、ウイルスに対する宿主免疫調節機構が異常をきたし、高サイトカイン血症により、急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全などを引き起こし、死に

至る。H5N1 ウイルスがヒトに侵入すると、肺胞上皮 II 型細胞と肺胞マクロファージに感染・増殖するが、高サイトカインには、肺胞マクロファージが大きな役割を果たしていると考えられている。そこで、ヒト末梢血由来マクロファージを用いて、ウイルスの増殖性および病原性とサイトカインおよびケモカイン産生の関係を解析した。

また、H5N1 インフルエンザのみならず、

2009年に発生したパンデミック（H1N1）2009 インフルエンザも公衆衛生上大きな問題を引き起こした。現在、インフルエンザに対する治療には抗ウイルス薬であるタミフルやリレンザなどが用いられているが、耐性ウイルスの出現が問題となっており、新たな治療方が模索されている。そこで、新たなインフルエンザ治療法として、抗体療法を検討した。

B. 研究方法

ヒト血中に含まれる単球を分離し、CM-GSFを用いてマクロファージを誘導した。得られたヒト末梢血由来マクロファージに様々なH5N1ウイルスを感染させ、ウイルスの増殖性および培養情勢中に放出されたサイトカインおよびケモカインを定量した。さらに、サイトカインを多量に誘導するA/Vietnam/UT3028II/03 clone 2（VN3028IIcl2株）とあまり誘導しないA/Indonesia/UT3006/05（IDN3006株）および、それぞれの遺伝子分節を組換えたウイルスをリバースジェネティクスにより作製し、サイトカイン誘導量を調べた。また、マウスでの病原性についても比較検討した。

H1, H2, H5, H6の共通エピトープを認識する亜型間交差中和抗体C179を用い、様々なクレードのH5N1ウイルスおよびパンデミック（H1N1）ウイルスに対する防御効果を、腹腔内接種および鼻腔内接種により検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ボランティアから採取した血液を使用している。本研究内容は、東京大学医科学研究所倫理審査委員会の承認を受けている。（承認番号：18-15-0129、19-24-200430）

動物実験は、東京大学医科学研究所実験動物委員会の承認のもと、東京大学動物実験規則に従って実施した。

C. 研究結果および考察

ヒト末梢血由来マクロファージに様々なH5N1ウイルスを感染させ、増殖性を比較したところ、H5N1ウイルスの中でも、増殖性が高い株と低い株があった。H5N1ウイルスを感染させたマクロファージからは、多種類のマクロファージの活性化に関わるサイトカインおよびケモカインが放出されていた。しかし、その放出量はH5N1ウイルス株間で大きな差があった。また、血液提供者によってサイトカインおよびケモカイン放出量に差が認められた。

これまでの臨床データおよび研究報告から、H5N1ウイルスは高いレベルのサイトカイン、ケモカインを産生することが示唆されている。季節性インフルエンザでも上昇は認められるがその上昇はH5N1ウイルス感染においてより顕著である。本研究で、サイトカインおよびケモカイン放出量にH5N1株間で差が認められたことから、ウイルスの増殖とサイトカイン・ケモカイン放出の関係性について、さらに検討するために、サイトカイン誘導能の高いVN3028IIcl2株および誘導能の低いIDN3006株の遺伝子分節を組換えたウイルスを作製して比較解析した結果、PA蛋白質がサイトカイン誘導に関与していることが明らかとなった。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と比較した結果、IDN3006/cl2PA株はIDN3006株よりも高い病原性を示した。

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、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。

亜型間交差中和抗体 C179 を腹腔内投与し、WSN 株およびさまざまなクレードの H5N1 ウイルス株を用いて攻撃したところ、WSN 株に対しては高い予防効果が認められた。また、H5N1 ウイルスによる攻撃に対しても、全てではないが、C179 を投与したマウスはほとんど生残し、高い予防効果が認められた。一方、治療効果では、WSN 株攻撃に対して、24 時間後に C179 を投与したマウスは全て生残したものの、48 時間後、72 時間後に投与したマウスは死亡した。H5N1 ウイルス攻撃に対しては、clade 2.1.3 のウイルスである IDN3006 株に対しては、あまり治療効果が得られなかったが、その他の clade の株に対しては、WSN 株に対する効果と同程度、またはそれ以上の治療効果が認められた。

次に C179 のパンデミック (H1N1) ウイルス、A/California/04/09 (CA04 株) に対する効果を調べるため、コントロールの抗体 (抗 H3 抗体) と比較検討したところ、CA04 攻撃前 24 時間または 1 時間前にコントロール抗体を腹腔内投与したマウスは、大きく体重減少したのに比べ、C179 投与マウスは、ほとんど体重が減少しなかった。一方、治療効果では、CA04 攻撃 24 時間後に C179 を投与したマウスでは早い回復が認められたが、48 時間後、72 時間後の投与では、あまり回復が認められなかった。これらの結果から、パンデミック (H1N1) ウイルスに対しては、予防効果があることが示唆された。

抗体の投与ルートが防御効果にどのような影響があるのかを検討するために、鼻腔内投与と腹腔内投与を比較検討したところ、

どちらの投与ルートでも同等の効果が認められた。

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。また、インフルエンザに対する治療法の選択肢の一つとして、抗体療法の可能性を示した。

E. 研究発表

1. 論文発表

Sakabe S, Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Nidom CA, Le MQ, Takano R, Kubota-Koketsu R, Okuno Y, Ozawa M, Kawaoka Y. A cross-reactive neutralizing monoclonal antibody protects mice from H5N1 and pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Antiviral Research* 88:249-255, 2010.

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

坂部沙織、岩附研子、山下直秀、長村登紀子、河岡義裕「H5N1 インフルエンザウイルスのヒト末梢血由来マクロファージにおけるサイトカイン誘導と増殖性」第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月 26 日

坂部沙織、岩附研子、堀本泰介、高野量、
瀬瀬律子、奥野良信、河岡義裕「亜型間交
差中和抗体 C179 の H5N1 高病原性鳥イン
フルエンザおよび 2009 年 H1N1 パンデミ
ックウイルスに対する防御効果」第 58 回日
本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11
月 9 日

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

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（3年間のまとめ）
高病原性鳥インフルエンザウイルス感染による重症感染症モデル（サル）の解析

研究分担者 新矢恭子 神戸大学・准教授

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。ウイルス性肺炎の病態機序を解明するため、平成 21 年度から 22 年度にかけて、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、解析をした。接種した H5N1 ウイルスは、サルに非致死性の重症肺炎を起こした。肺炎をおこしたサルは、臨床的に二峰性のリンパ球減少や発熱パターンを示した。発熱の機序を確認するため、肺組織内での発熱関連のサイトカインをコードする代表3つの遺伝子発現パターンを調査した。

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。

（倫理面への配慮）動物の倫理申請は、サルの感染実験をおこなった共同施設で行われた。

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。

C. 研究結果

サルにおいて非致死性の重症のウイルス性肺炎モデルが確立された。14 日間の観察中、体温は二峰性のピーク（感染後 2 日目と 6 日目）を示した。この二峰性発熱の分子基盤として、最初の波は発熱関連分子 3 種全て（IFN γ , IL1 β , and TNF α ）に、2 波目は主に 1 つの発熱関連分子（IFN γ ）に関係すると考えられ、それぞれの発熱が異なる分子機序によって制御されている可能性が示唆された。IFN γ の発現パターンは T 細胞の動態が類似していた。

D. 論文発表

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.

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

急性脳症の背景にある遺伝的素因を解明する目的で、日本人症例を対象として遺伝子解析を行った。その結果、*CPT11* および *ADORA2A* 遺伝子多型、*SCN1A* 遺伝子変異が急性脳症の危険因子であることが明らかとなった。

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は、複数の症候群が含まれる。それらは主たる病態により、代謝異常脳症（Reye 症候群など）、サイトカインストーム脳症（急性壊死性脳症（ANE）など）、興奮毒性脳症（けいれん重積型（AESD））に分類される。それらのいずれにおいても、複数の遺伝要因（遺伝子変異・多型）と環境要因（ウイルス、薬物/毒物、栄養）が関与すると推測される。われわれは急性脳症の発症素因としての遺伝子変異・多型に関して検討した。

B. 研究方法

急性脳症の日本人症例（約百例）を対象として候補遺伝子アプローチによる遺伝子解析を行った。対象となる遺伝子として、carnitine palmitoyltransferase II (*CPT11*)、アデノシン A2A 受容体 (*ADORA2A*)、Ran 結合蛋白 2 (*RANBP2*)、Na⁺ チャネル遺伝子 *SCN1A*、*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子を選んだ。

C. 研究結果

CPT11 遺伝子の熱感受性多型は、インフルエンザおよび他のウイルス感染症に併発する急性脳症（AESD と ANE の両者）における危険因子であった。*ADORA2A* 遺伝子多型は AESD の危険因子であった。

RANBP2 遺伝子変異は、日本人 ANE 症例には見いだされなかった。*SCN1A* 遺伝子変異は、急性脳症症例の数%に見いだされ、AESD、ANE の発症への関与が示唆された。

D. 考察

ひとつの遺伝子（例えば *CPT11*）が複数の症候群（ANE と AESD）の発症に、複数の遺伝子（*CPT11*、*ADORA2A* と *SCN1A*）がひとつの症候群（AESD）の発症に関与していることが明らかになった。

E. 結論

急性脳症は複数の遺伝子の変異・多型が関与する複雑疾患である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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 Dev 2009;
31(8): 622-624.
- (2) 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.
- (3) 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.
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。

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 蒔田泰誠

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。日本人小児インフルエンザ脳症患者 72 名を対象とした約 55 万 SNPs についての GWAS を実施し、同定された関連候補 SNP について、追加サンプルのジェノタイピングを実施した。また、候補遺伝子解析として、HLA、インフルエンザ脳症との関連が報告されている carnitine palmitoyltransferase II (*CPT2*) 等についての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

国際 HapMap データベースの情報に基づいて抽出した約 55 万 SNP について、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、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とは、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

日本人小児インフルエンザ脳症患者 72 名 (ケース群) 及び日本人一般集団 934 名 (コントロール群) による GWAS において、P 値の小さい上位 78 SNP ($P < 1.0 \times 10^{-4}$) の検証を行った (replication study)。日本人小児インフルエンザ脳症患者 13 名の DNA サンプルをジェノタイピングし、GWAS サンプル及び追加サンプルを合わせて解析した結果、P 値が genome-wide significance を満たす SNP は見られなかった。

インフルエンザ脳症との関連が報告されている carnitine palmitoyltransferase II (*CPT2*) の SNP (F352C、V368I、M647V) について関連解析を実施したが、有意な関連は見られなかった。インフルエンザ脳症患者 85 例について、*HLA-A*、*B*、*C* 及び *DRB1* アレルとの関連を調べたが、有意な関連は見られなかった。

また、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 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

本研究では、症例数が少ない場合でも、遺伝子型の疾患発症に対する寄与が大きければ疾患関連遺伝子を同定することができるものと考え、高速・大量 SNP ジェノタイピングによる GWAS を選択したが、P 値が genome-wide significance を満たす SNP は同定されていない。

今後は、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 GWAS において、P 値が genome-wide significance を満たす SNP は見られなかった。また、候補遺伝子解析においても、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 |