

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）  
総括研究報告書

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・研究に関する研究

研究代表者 岡山大学大学院教授 森島恒雄

研究要旨：

インフルエンザの重症化はしばしば認められるにもかかわらずその発症機序は不明な点が多い。本研究はインフルエンザ脳症・重症肺炎（ARDS）・多臓器不全などについて小児・成人における病態解析を通じて治療法の確立を目指すものである。また、小児・成人それぞれに高病原性のパンデミックが生じた際の診療体制の構築も視野に入れて行く。今年度は上記の病態解析について検討が進んだ。また、基礎研究も含め新たな治療薬の開発につながる研究成果が得られた。一方 ARDS など重症インフルエンザ肺炎の諸外国における治療・診療体制を調査しわが国における体外循環を中心とした診療体制には改善すべき点が多いことがわかった。今後、病態解析をさらに進めながら治療法のオプション設定および全国の重症例の診療体制の構築に向けた検討が重要と思われた。

A. 研究目的

目的：

先年のパンデミックでは、脳症に加えて小児の重症肺炎が大きな問題となった。今後はH5N1など高病原性インフルエンザのpdmに備え、小児および成人の肺炎・脳症・多臓器不全など重症例の1.疫学2.臨床像、3.病態などを迅速に解明し、予防法・治療法、重症例の診療体制整備などに直結する基礎的・臨床的研究を包括的に実施する。

期待される成果：

- 1.肺炎・脳症の病態の解明と治療法の確立によりインフルエンザの重篤化を防ぐ。
- 2.重症化に繋がる宿主側因子を解明し、ハイリスクヒトを発症前に診断し重症化を防ぐ。
- 3.病態解析と治療法確立に基づき、ガイドラインを作成し重症例（肺炎・脳症など）の診療体制整備を行う。

4.これらは危惧される H5N1 高病原性鳥インフルエンザヒト感染の致命率低下などの予後の改善につながり、国民の不安の解消に寄与する。

B. 研究方法

本研究班の特徴として重症インフルエンザ（脳症・重症肺炎・多臓器不全）について世界的な動向を含めた疫学調査、病態解明、宿主側因子の解明、治療法の確立、以上に基づく診療体制の構築などの課題について、疫学・ウイルス学・免疫学・病理の基礎研究者及び救命救急の分野を含む内科医・小児科医が多面的な研究を行うものである。その研究方法については下の図の概要を参照にしていきたい。

(1)世界における新たなパンデミックウイルスの動向について迅速に情報収集した。：  
現在、米国で報告されている豚由来 H3N2 ウイルスの拡大について情報を集めた。

アジア・アフリカで感染が続く H5N1 ウイ

ルスについて特にヒトへの感染現状について調べた。

(2)まず、2009pdm や季節インフルエンザによる重症例(肺炎・脳症・多臓器不全)について、臨床像の調査に加えて、

サイトカイン・ケモカイン・酸化ストレスマーカーなどの動態と重症度について検討した。また、肺障害のメカニズムを調べた。

重症例と軽症例における SNP 解析を実施し、脳症および重症肺炎に関与する宿主側因子を検討した。

(3)重症例の治療効果および予後に関する検討：

2009pdm ウイルスによる脳症・重症肺炎・多臓器不全の ICU・PICU 入院例について病

態・臨床的特徴・実施された治療(ECMO を含む)・予後について全国調査を実施した。

(4)動物を用いた感染実験：

マウス・フェレットなどを用いて各ウイルスの病原性および病理学的検討を行った。

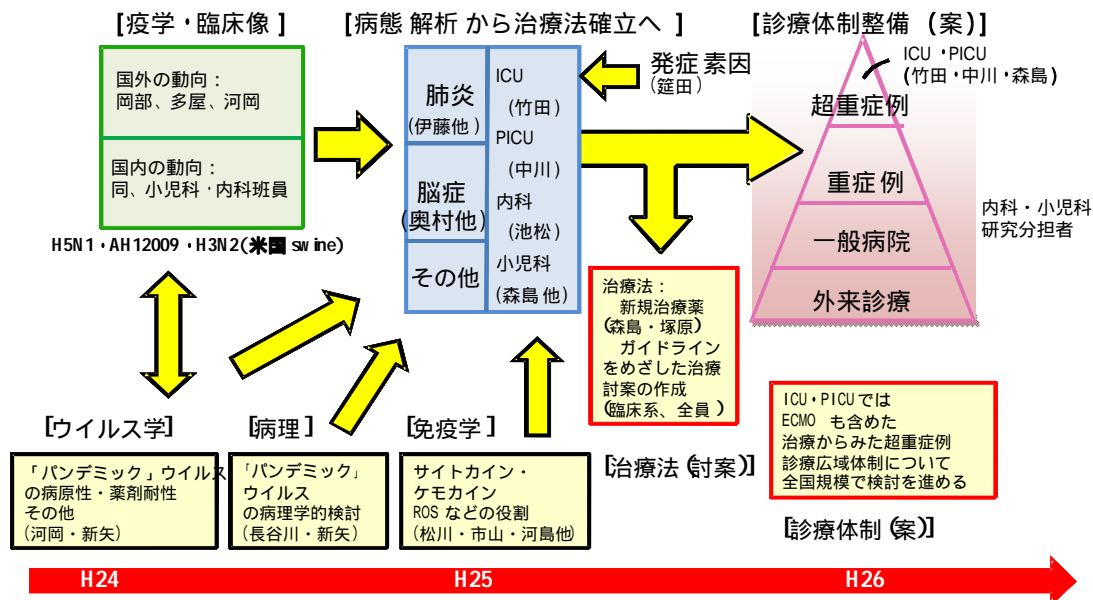
上記の感染動物とくに脳症モデルマウスについてにおける急性期遺伝子発現の検討をマイクロアレイ法を用いて実施した。

(5)インフルエンザ重症例の診療体制の研究：

スウェーデン・カロリンスカ病院 ICU の体制と比較した。また、ECMO 治療のわが国での現状を調べた。

(6)その他

図1 本研究の概要



## C. 研究結果

### 1 疫学・臨床像

(1)2013年シーズンのインフルエンザの現況では、2013年第5週までの累積の推計受診患者数は726万人であり、昨シーズンと比較して成人の発症が多く、70歳以上は約44万人であり、昨シーズン同時期の累積推計値約27万人を大きく上回った(以上全て暫定値)。発症者から検出されているインフルエンザウイルスは、これまでのところ昨シーズンと同様にAH3亜型が89.6%と大半を占めた。インフルエンザ脳症の報告数は2013年第5週までに33例が報告されており、9歳以下が19例(57.6%)と全体の過半数を占めている。一方、成人では60~79歳の年齢群が6例(18.2%)であった(多屋)。

(2)インフルエンザの世界的動向；

2009年に発生した新型インフルエンザウイルス(pandemic influenza virus)は1998年頃から北米のブタの間で流行し、散発的にヒト感染例も報告されていたtriple reassortantのブタ由来変異型インフルエンザウイルス(variant influenza virus)を起源としたものであった。米国ではブタ由来変異型インフルエンザウイルスについてもサーベイランスを強化しており、2012年にはブタインフルエンザA(H3N2)vのヒトへの感染例が複数の週で多数報告され、ヒト-ヒト感染の可能性も懸念されている。

これまでのところA(H5N1)、A(H3N2)vともにヒトへの感染は患畜との濃厚接触による感染が主体であり、ヒトの間で効率的に感染伝播があったという確定的な調査結果は得られていない。今後もpandemic influenza virus発生の監視として、

A(H5N1)をはじめとする鳥インフルエンザウイルスや、ブタ由来変異型インフルエンザウイルスの発生状況や疫学的特徴は注視していく必要がある(岡部)。

(3)成人のインフルエンザ

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班による肺炎例の情報を集めた。2011-12年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA型が340例、B型が126例で、肺炎あるいは入院の報告は4例で全例H3N2型であった。肺炎は2例で全体における割合は0.4%であった。入院の報告は2例であった。70才以上における肺炎あるいは入院の割合は15%(3/20)と高率で、高齢者において発生頻度が高いことが確認された。福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果では、ICU入室や人工呼吸器の利用が70才以上と1~9才に集中していた。高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多かった。今回の調査結果では必ずしも糖尿病などの基礎疾患が重要な因子とはなっていなかった(池松)。

本年度の研究成果の概要と来年度に向けた取り組み

表1 インフルエンザの疫学及び臨床像

1. 2012/2013シーズンのインフルエンザ及びインフルエンザ脳症の特徴を明らかにした。
2. 世界におけるインフルエンザの動向、特に2009pdm、ブタインフルエンザA(H3N2)v及び高病原性鳥インフルエンザH5N1の動向を調べた。
3. タミフル耐性に関するウイルス側の因子を明らかにした。
4. 2011/2012シーズンの成人のインフルエ

ンザについて検討し、入院例は全例 AH3N2 であり、ICU 入室や人工呼吸器の利用は 70 歳以上と 1~9 歳に集中していたことを明らかにした。

## 2 病態解析

(4) インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 pdm 感染では、ARDS や鑄型気管支炎を合併した症例報告の増加が特徴的であった。ARDS など肺血管透過性の亢進に対する効果的な薬物療法は確立されておらず、今回我々はサイトカインや種々の薬物が肺血管透過性に及ぼす影響について *in vitro* で検討した。結果: インフルエンザ感染時に産生されるサイトカインによって肺血管透過性は亢進した。ステロイドやエダラボン、NOS 阻害剤の前投与によって透過性の亢進は抑制された。免疫蛍光抗体法でステロイドやエダラボンによる細胞間接着の構成分子の強化作用が示唆された。結論: 脳症や ARDS などの重症インフルエンザ感染症では、血管透過性の亢進が病態に関与している。ステロイドやエダラボン投与により、血管透過性そのものを改善できる可能性が示唆された。高病原性トリインフルエンザなどの病態解析や治療開発にも応用可能と考えられた(森島)。

(5) 2000 年から 2012 年まで国立感染症研究所・感染病理部に病理学的検索を依頼されたインフルエンザ死亡例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本を解析した。リアルタイム RT-PCR を用いた新しい解析法によりインフルエンザウイルスのゲノムは呼吸器官に限定して検出され、インフルエンザ脳症の剖検脳組織切片からは検出されないことが再確認された。季節性インフ

ルエンザで併発する肺炎の肺組織において、肺胞上皮細胞にウイルス抗原は検出されなかった。パンデミックインフルエンザの一部の剖検組織では病理組織学的にび慢性肺胞障害を呈し、肺胞上皮細胞にウイルス抗原が検出された。ウイルス側の重症化因子として肺胞上皮細胞に感染するクローンの場合にはウイルス性肺炎を併発し重症化すると考えられた。インフルエンザ脳症の発症機構の 1 つにサイトカインストームが関与していることが推測されているが、血液および髄液中の IL-6 値が非常に高かった脳症例では、パラフィン包埋肺組織と脳組織における IL-6 mRNA 量を比較すると脳組織で発現がより高いことがわかった(長谷川秀)。

(6) 脳由来神経栄養因子である BDNF は精神科領域、特にうつ病患者の反応性低下や治療薬に対する薬剤性反応との関連が報告されるなど、神経系細胞の存続および維持と密接に関係し高次脳機能と関連するとされる。特に小児科領域では、乳幼児期脳障害の neurotrophin としての作用が検討されている。今回、インフルエンザ脳症を含む小児中枢神経感染症での検討を行った。細菌性髄膜炎では早期に血清及び髄液 BDNF が上昇した。コントロール群での血清 BDNF は低年齢で高く、また髄液中ではほぼ感度以下であった。中枢神経感染症罹患時に、BDNF 値をモニタリングすることは診断あるいは疾患の鑑別の一助となる可能性があるが、その予後改善との関連は見いだせなかった。これらの結果より、BDNF は低濃度ではアポトーシスを誘導し、高濃度では神経可塑性に働くことと関連すると推測された(河島)。

(7) 急性脳炎・脳症における自己抗体(抗神

経抗体)の関与が注目されている。今回 premade membrane を使う immunoblot を用いる簡便な方法で、抗神経抗体の検出を試みた。ヒト対照脳を用いた免疫組織化学染色にて抗神経抗体の存在が推定されている4例について、Immunoblot を施行した。その結果、3例について過剰バンドを認め抗神経抗体の存在が示唆された。Immunoblot は感度には限界があるが、簡便で陽性反応的中率が高い可能性があり抗神経抗体の検出方法の一つとして使用できると考えた(奥村)。

(8)2009年世界的に流行した新型インフルエンザ(2009 pandemic H1N1, A(H1N1) pdm09)は季節性インフルエンザに比し呼吸器合併症が多く、喘息症例での重症化が多くみられた。その病態解明のため、新型インフルエンザ感染喘息マウスの気管支肺胞洗浄液(BAL)を解析した。感染群では非感染群に比しBAL中IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ の濃度が有意に高値だった。喘息感染群ではIL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 濃度が非喘息感染群に比し有意に高値だったが、IFN- $\gamma$ 濃度は有意に低値だった。BAL中ウィルス力価は喘息感染群が非喘息感染群に比し有意に高値だった。新型インフルエンザ感染は喘息モデルマウスにおいてより高いサイトカイン産生およびウィルス増殖を示し、強い炎症を惹起して呼吸器症状を重篤化させる可能性が示唆された(長谷川俊)。

(9)インフルエンザ脳症を含む小児の中枢神経系感染症の病原体診断を核酸増幅法を用いて検証した。各病原体ごとに患者背景・症状・身体所見・検査所見・重症度の重症化にかかわる因子を解析し、病態にかかわる主要因子を抽出その相関関係を図式

化した。当研究期間中は62例で病原体が証明され、小児の非化膿性中枢神経系感染症の大多数はヒトパレコウイルス、エンテロウイルスでありインフルエンザは数例に留まった。多因子解析によりヒトパレコウイルス感染症においてウイルス量と病態との相関が認められた(宮入)。

(10)インフルエンザ脳症の新規バイオマーカーを探索する目的で、インフルエンザ脳症22例と神経合併症のないインフルエンザ22名の急性期・回復期の血清検体中の代謝物プロファイリングをメタボローム解析により行った。CE-TOFMS装置による測定結果から、174ピークに候補物質が付与され、49の物質で定量が可能であった。脳症群(急性期)では、コントロール群(急性期)と比較して4種類の代謝物質の平均値に有意な上昇がみられ、他方、3種類で有意な低下が認められ、これらの代謝物が早期診断の新規バイオマーカー候補と考えられた(伊藤)。

(11)インフルエンザ脳症(IAE)のメカニズムはまだ不明な点が多い。本研究では、IAV感染とリポ多糖(LPS)の重投与で、マウスのIAE様モデルを作成した。本マウスモデルでは、対照群に比べて約3倍の脳浮腫と血清中サイトカイン濃度が観察された。遺伝子発現プロファイリングでは、一部の主要なサイトカイン関連遺伝子は脳内で発現上昇しておらず、血液脳関門(BBB)の破壊に関与するとされている蛋白質分解酵素の関連遺伝子の発現上昇が顕著だったことが判明した。遺伝子オントロジー(GO)でイオンチャネル、カルシウム、および膜輸送活動関連に分類される機能群が多く抽出された。したがって、本研究におけるIAEモデルのBBB破壊は、サイトカインストーム

に加えて、神経組織の細胞内電解質の不均衡によって影響を受けている可能性がある」と考察した(新矢)。

(12)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、候補遺伝子解析として、インフルエンザ脳症や熱中症の発症リスクと関連することが報告されている carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) 上の SNP について関連解析を実施したが、有意な結果は得られていない(荏田)。

(13)ウイルス性肺炎の病態悪化に、酸化ストレスが関与することが示唆されている。マウス H1N1 インフルエンザ感染モデルを用いて、抗酸化物質チオレドキシン (TRX) による H1N1 インフルエンザ肺炎の治療効果を検討した。H1N1 によるマウス生存率は、TRX 投与によりマウス生存率は改善した。この時、肺でのウイルス量に変化はみられなかったが、肺での好中球浸潤は有意に減少し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中や肺抽出液中の炎症性サイトカイン TNF やケモカイン CXCL1 産生量は低下した。肺で発現する酸化ストレスマーカー (hydroperoxide) は減少し、末梢血中の hydroperoxide も低下した。気管支上皮細胞株 MLE-12 に H1N1 を感染させた時に産生される TNF や CXCL1 は TRX-1 で濃度依存性に減少した。TRX-1 は、抗炎症作用と抗酸化作用によりインフルエンザ肺炎は軽減したものと考えられる(松川)。

(14)近年、インフルエンザウイルスのオセルタミビル耐性変異として、NA 蛋白質の

117 番目のアミノ酸のイソロイシンからバリンへの変異が明らかになった。そこで、このアミノ酸変異を H5N1 ウイルスに導入し、in vitro、in vivo、in silico で解析した。その結果、117 番目のアミノ酸変異はウイルスとオセルタミビルとの結合親和力を弱め、生体内でのオセルタミビル感受性を低下させていることが明らかとなった(河岡)。

表 2 重症インフルエンザの病態解析・治療法開発に向けた研究の進展

- 
1. 重症インフルエンザ肺炎を想定した肺の血管内皮細胞の障害機序と治療薬の開発
  2. 重症インフルエンザ肺炎におけるチオレドキシンの治療効果及びそのメカニズム
  3. インフルエンザ剖検例の肺組織からのウイルスゲノムの検出と IL 6 mRNA の検出
  4. 急性脳炎・脳症における自己抗体の immunoblot 法による検出
  5. 喘息モデルマウスのインフルエンザ感染に伴う局所サイトカインプロファイルの解析
  6. インフルエンザ脳症における新規バイオマーカー(メタボローム解析による)の探索
  7. インフルエンザ脳症における Gwas を用いた宿主遺伝子の解析
  8. その他

---

### 3 診療体制整備

(15)インフルエンザによる重症呼吸不全症例は適切な管理ができる病院での治療が必要で、重症例には体外式膜型人工肺 (ECMO) による治療が必要である。しかし本邦では ECMO 治療の成績は海外と比べ半分以下の生存率であった。原因は世界標準の機材が整備されていない、医療従事者の ECMO 治療に

対する経験が少ない、などが挙げられた。また海外の優秀な施設への訪問・調査から、本邦の現状との違いが浮き彫りにされた。これらの結果から、本邦の現状では次のパンデミック時に H5N1 のような重症型インフルエンザが発症した場合、ECMO による治療はその効果を発揮できないであろうと推察される。そのためには適切な機材を使用し、適切な管理を提供できる専門スタッフの養成と体制作りが不可欠である(竹田)。

(16)Diagnosis Procedure Combination データベースを用い、2009 年 7 月～12 月の 6 ヶ月間に日本全国で体外循環補助の治療を受けた患者を抽出した。これらの患者で年齢、性別、DPC の主要診断群、体外循環の施行日数、転帰を調べた。その結果、1,042 症例の体外循環補助症例が抽出できた。性別は男性が 70% で年齢では 70 歳代が最も多く、60 歳代がそれに続いた。主要疾患群別では循環器疾患が最も多く、全体の 77% を占めた。呼吸器疾患は全体の 5% であった。体外循環補助を受けた患者の死亡率は 67% であった。呼吸補助としての体外循環補助症例は我が国では少ないことが分かった(中川)。

表 3 重症インフルエンザの診療体制整備に向けた研究の進展

1. 2009 pdm による小児重症例の解析を進めた
2. 海外における(スウェーデン)2009pdm における ARDS など重症肺障害の診療体制を調べ、我が国において体外式膜型人工肺(ECMO)などの診療体制の整備が遅れていることを示した
3. Diagnosis Procedure Combination データ

ベースを用いて 1,042 症例の体外循環補助症例が抽出・解析し、主要疾患群別では循環器疾患が最も多く、一方、呼吸補助としての体外循環補助症例は、我が国では少なくまた 7～10 日とされる ECMO 使用期間に耐えうる機種もわずかであることが判明した。

#### D. 考察

世界的なインフルエンザの動向については、H5N1 高病原性鳥インフルエンザの広がりや米国におけるブタインフルエンザ A・H3N2v が注目されている。わが国においては 2009pdm は沈静化し、A・H3N2 香港型の流行が主体であり、高齢者や乳幼児で重篤化が目立った。病態解析から従来の高サイトカイン・ケモカイン血症による多臓器不全に加え、血管内皮細胞の障害による透過性の亢進が病態に関与することが明らかになりつつあり、治療の標的になりうると考えられた。剖検例の病理像の解析も進んだ。

その他、BDNF の役割や抗神経自己抗体検出及び 2009pdm で多発したインフルエンザ肺炎のマウスモデルの研究や重症インフルエンザのメタボローム解析など興味深い研究が進んだ。

一方、重症インフルエンザの診療体制整備も研究班の目的であり、これについてはわが国と北欧(スウェーデン)との重症肺炎の診療体制の比較から、ECMOなどを配備とそれを支えるマンパワーに大きな差がみられ、病原性の高いインフルエンザのわが国への侵入において大きな問題となることが示された。今後研究班においては関連諸学会と連携して検討を進めていきたい。また、成人のインフルエンザ脳症の報告例は近年

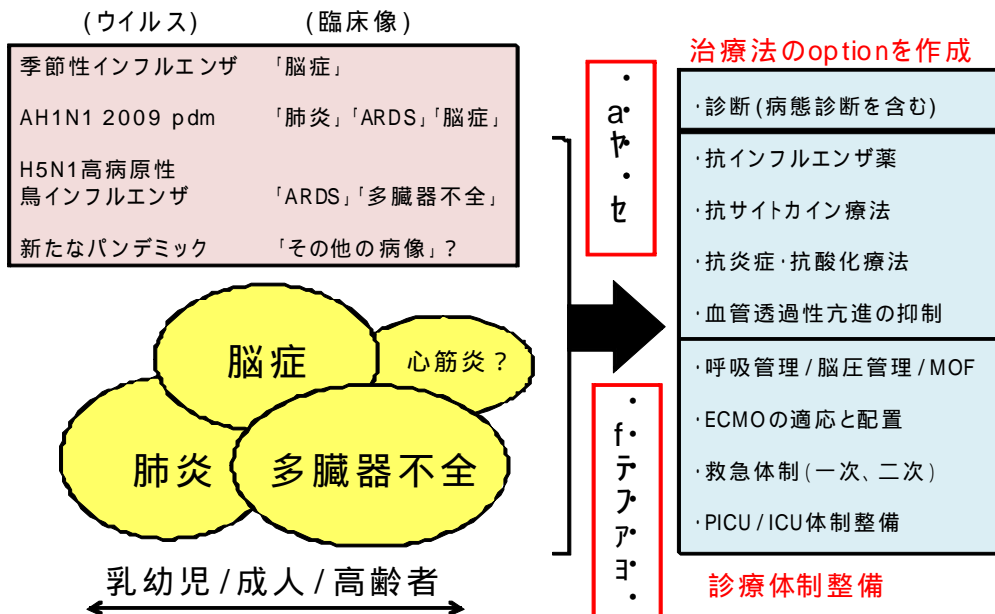
増加しており、成人インフルエンザ脳症ガイドラインの作成が急務と思われる。次年度においては小児・成人の ARDS など重症肺障害の診療ガイドラインや多臓器不全の治療法の確立に向け検討を開始する予定である。

表 4 重症インフルエンザ治療法の確立及び診療体制整備に向けた今後の取り組み

- 
1. 関連学会との連携、特に日本救急医学会との連携を強化し現在のわが国における重症インフルエンザ診療体制の問題点を明らかにし対策を立てる
  2. 研究班の臨床分野の研究者がそれぞれ
    - 小児における急性脳症の治療法
    - 成人における急性脳症の治療法
    - 小児における重症肺炎 (ARDS 含) の治療法
    - 成人における重症肺炎 (ARDS 含) の治療法
    - 小児における多臓器不全の治療法
    - 成人における多臓器不全の治療法
- などについて担当する分野について 2009 pd mにおける海外の知見、H5N1 高病原性鳥インフルエンザヒト感染例における海外の知見などに基づき、治療法のオプションを策定する
-



図2 研究計画の概要



## E. 結論

本研究班の研究成果を以上のようにまとめた。多くの分野の研究者の参加する組織のため、短くまとめることは非常に難しく各先生方の発表を参考にさせていただきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T. Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam Mod Pathol. 2012 Nov 23. [Epub ahead of print]

2. Aina A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. J Med Virol. 2012 Feb;84(2):336-44.

Feb;84(2):336-44.

3. Yanagita H, Yamamoto N, Fuji H, Liu X, Ogata M, Yokota M, Takaku H, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T. Mechanism of Drug Resistance of Hemagglutinin of Influenza Virus and Potent Scaffolds Inhibiting Its Function. ACS Chem Biol. 2012 Jan 13.

4. van Riet E, Aina A, Suzuki T, Hasegawa H. Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. Vaccine. 2012 Aug 31;30(40):5893-900. Epub 2012 Jul 24.

5. Ishiwada N, Takada N, Okunishi T, Hishiki H, Katano H, Nakajima N, Kohno Y. Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient Pediatr Int. 2012

Oct;54(5):703-5.

6 . Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K. Contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. *Microbiol Immunol*. 2012 Mar;56(3):171-82.

7 . Ohnishi K, Takahashi Y, Kono N, Nakajima N, Mizukoshi F, Misawa S, Yamamoto T, Mitsuki YY, Fu S, Hirayama N, Ohshima M, Ato M, Kageyama T, Odagiri T, Tashiro M, Kobayashi K, Itamura S, Tsunetsugu-Yokota Y. Newly established monoclonal antibodies for immunological detection of H5N1 influenza virus *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(1):19-27.

8 . Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iizuka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasegawa 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.

9 . Ikematsu, H., N. Kawai, and S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother*, 2012. 18(4): p. 529-33.

10 . Ikematsu, H. et al., The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan: an observational study. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012. 6(3): p. 211-7.

11 . Kawai, N. et al., Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season: a comparison with

seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother*, 2012. 18(2): p. 180-6.

12 . Kawai, N. et al., Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1) pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and B. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012.

13 .Tokuhira N, Shime N, Inoue M, Kawasaki T, Sakurai Y, Kurosaka N, Ueta I, Nakagawa S. Mechanically ventilated children with 2009 pandemic influenza A/H1N1, Results from the national pediatric intensive care registry in Japan. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: E294-98.

14 . Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; Nov5, epub ahead of print

15 . Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012; 26: 650-57.

16 . Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, et al. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012; 84: 1151-56.

17 . Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, et al. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 941-47.

18 . Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 2013; 56: 25-30.

19 . S Takeda, et al. Extracorporeal

- Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Severe Respiratory Failure in Japan. *Journal of Anesthesia* 2012; 26: 650-657.
- 20 .Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Hoshika A. High production of interleukin-10 and interferon- in influenza-associated MERS in the early phase. *Pediatr Int.* 2012 ;54(4):536-8.31 .
- 21 . Okumura A, Tsuji T, Kubota T, Ando N, Kobayashi S, Kato T, Natsume J, Hayakawa F, Shimizu T. Acute encephalopathy with 2009 pandemic flu: Comparison with seasonal flu. *Brain Dev* 2012; 34(1): 13-19.
- 22 . Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Sudo A, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(1): 79-86.
- 23 .Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kashii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012; 34(2): 124-127
- 24 . Oikawa N, Okumura A, Oyama S, Baba H, Shimizu T, Kato A. A 15-month-old boy with reduced consciousness and convulsion. *J Clin Virol* 2012; 53(4): 276-279.
- 25 .Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/ encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci* 2012; 320(1-2): 145-148.
- 26 . Hayashi N, Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kidokoro H, Fukasawa T, Hayakawa F, Ando N, Natsume J. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; 34(8): 632-639.
- 27 .Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012; 84(8): 1151-1156.
- 28 .Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; The Collaborating Study Group On Influenza-Associated Encephalopathy In Japan. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012; 44(12): 941-947.
- 29 .Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, Nakai A, Tsukahara H, Tomoda A, Mayumi M, Ohshima Y. Focal EEG abnormalities might reflect neuropathological characteristics of pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev* 34 (9): 723-730, 2012.
- 30 . Nagasaka H, Miida T, Inui A, Inoue I, Tsukahara H, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Yorifuji T, Hiranao K, Okajima H, Inomata Y. Fatty liver and anti-oxidant enzyme activities along with peroxisome proliferator-activated receptors and expressions in the liver of Wilson's disease. *Mol Genet Metab* 107 (3): 542-547, 2012.
- 31 . Yashiro M, Tsukahara H, Matsukawa A, Yamada M, Fujii Y, Nagaoka Y, Tsuge M, Yamashita N, Ito T, Yamada M, Masutani H, Yodoi J, Morishima T. Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. *Crit Care Med* 41 (1):166-176, 2013.
- 32 . Nakatsukasa Y, Tsukahara H, Tabuchi

- K, Tabuchi M, Magami T, Yamada M, Fujii Y, Yashiro M, Tsuge M, Morishima T. Thioredoxin-1 and oxidative stress status in pregnant women at early third trimester of pregnancy: Relation to maternal and neonatal characteristics. *J Clin Biochem Nutr* 52 (1): 27-31, 2013.
- 33 . Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416: 54-59, 2013.
- 34 . Nagasaka H, Miida T, Yorifuji T, Hirano K, Inui A, Fujisawa T, Tsukahara H, Hayashi H, Inomata Y. Metabolic improvements in intrahepatic porto-systemic venous shunt presenting various metabolic abnormalities by 4-phenylacetate. *Clin Chim Acta* 2013 (in press).
- 35 . Oka M, Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Kajimoto M, Ishikawa N, Isumi H, Ichiyama T. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of children with acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2012, in press.
- 36 . Hasegawa S, Wakiguchi H, Hirano R, Okazaki F, Kudo K, Ichiyama T. Tau protein levels in children do not increase during severe asthma attack-induced hypoxic conditions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012, in press.
- 37 . Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Takahara M, Kajimoto M, Momonaka H, Ishida C, Tanaka S, Morishima T, Ichiyama T. Serum soluble CD163 levels in patients with influenza-associated encephalopathy. *Brain Dev.* 2012, in press.
- 38 . Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, Hasegawa S, Okuda M, Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci.* 2012, in press.
- 39 . Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 132:290-294.
- 40 . Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci.* 2012; 320: 145-8.
- 41 . Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *J Child Neurol.* 2012; 27: 1529-33.
- 42 . Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, Okamoto K, Hayashi M, Ichiyama T, Ishii E. An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev.* 2012; 34: 763-7.
- 43 . 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.* 2012; 30: 154-61.
- 44 . Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A: Dermatologic Manifestations of Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 45 . 宮田一平,宮入烈 : 中枢神経感染症における迅速診断 . 小児科臨床

2012;65(12):2489-2495

46 .Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T. Okumura A.

Pertussis-associated encephalitis / encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci*, 320:145-148, 2012.

47 .Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human Herpesvirus

6-Associated Encephalopathy in a Child with Dravet Syndrome. *Neuropediatrics*, published online: 03 October 2012

48. Kawada J, Kitagawa Y, Iwata N, Ito Y. Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. published online: Oct 16. 2012

49 .Takano R, Kiso M, Igarashi M, Le MQ, Sekijima M, Ito K, Takada A, Kawaoka Y. Molecular mechanisms underlying oseltamivir resistance mediated by an I117V substitution in the neuraminidase of subtype H5N1 avian influenza A viruses. *J Infect Dis* 207:89-97, 2013.

50 . Sakabe S, Takano R, Nagamura-Inoue T, Yamashita N, Nidom CA, Quynh Le MT, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y. Differences in cytokine production in human macrophages and in virulence in mice are attributable to the acidic polymerase protein of highly pathogenic influenza A virus subtype H5N1. *J Infect Dis* 207:262-271, 2013.

51 . Shinya K, et al., Integrated clinical, pathologic, virologic, and transcriptomic analysis of H5N1 influenza virus-induced viral pneumonia in the rhesus macaque *J Virol*. 2012; 86(11): 6055-66.

52 .Tamie Sugawara, Yoko Ibuka, Yasushi Ohkusa, Hirokazu Kawanohara, Kiyosu Taniguchi, Nobuhiko Okabe : Real-time Prescription Surveillance and its Application to Monitoring Seasonal Influenza Activity in Japan, *J Med*

*Interne tRes*,14(1),1-9,2012.

53 .Yoshiaki Gu, Tomoe Shimada, Yoshinori Yasui, Yuki Tada, Mitsuo Kaku, Nobuhiko Okabe: National Surveillance of Influenza-Associated Encephalopathy in Japan over Six Years, before and during the 2009-2010 Influenza Pandemic. *PLoS ONE* 8(1): e54786.

doi:10.1371/journal.pone.0054786

## 2. 学会発表

### ・ 国際会議のみ記載

1 . Pathological study of formalin-fixed paraffin-embedded lung tissues with H5N1 influenza infection in Vietnam: Noriko Nakajima, Ngo Van Tin, Yuko Sato, Hoang Ngoc Thach, Harutaka Katano, Pho Hong Diep, Toshio Kumasaka, Nguyen Trung Thuy, Hideki Hasegawa, Luong Thi San, Shoji Kawachi, Nguyen Thanh Liem, Kazuo Suzuki and Tetsutaro Sata Severe Influenza: Burden, Pathogenesis and Management (Second isirv Antiviral Group Conference) (ハノイ・ベトナム)2012年10月

2 . H. Ikematsu, N. Kawai, N. Iwaki, S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012

3 . Akihisa Okumura. Neonatal EEG in determining risk to the preterm brain. Joint congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, 2012.6.1.

4 . Akihisa Okumura, Keiko Shimojima, Tetsuo Kubota, Shinpei Abe, Shintaro Yamashita, Katsumi Imai, Tohru Okanishi, Hideo Enoki, Tatsuya Fukasawa, Takuya Tanabe, Shino Shimada, Leanne M Dibbens, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto.

PRRT2 Mutation in Japanese Children with Benign Infantile Epilepsy. The 16th Annual Meeting of American Epilepsy Society, San Diego, CA, USA, 2012.12.2.

5. Hasegawa S, Okada S, Hasegawa H, Ainai A, Shirabe K, Toda S, Ikemoto K, Sasaki K, Ichiyama T. Cytokine Profiles in Bronchoalveolar Lavage in a Mouse Model of Bronchial Asthma during H1N1 2009 Infection. 17th Asian Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology. Taipei, 10月19-21日, 2012年

6. Komuro H, Shoji K, Kobayashi Y, Miyata I, Funaki T, Miyairi I, Takayama J, Saitoh A: Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. Pediatric Academic Societies Annual Meeting (PAS) 2012, Boston Massachusetts, 2012.4.28

7. MATSUKAWA A. Negative regulation of

cytokine signaling in inflammation. The 5th International symposium for future technology creating better human health and society. March 15-16, 2012, Okayama (Invited Speaker)

8. Ito T, Yoshimura A, Matsukawa A : Spred-2 negatively regulates influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia. 99th Annual Meeting, The American Association of Immunologists, May 4-8, 2012, Boston, USA

**G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

