

- 典, 戸田 昌一, 調 恒明, 市山 高志
インフルエンザA/H1N1 2009感染による
気管支喘息モデルマウスの気管支
肺胞洗浄液解析 日本小児科学会学
術集会 (広島) 2013年4月
- 7) 長谷川 秀樹: ワクチン研究の最前線
次世代ワクチンとしての経鼻インフ
ルエンザワクチンの開発. 日本薬剤
学会 第28年会 (名古屋) 2013年
5月
- 8) 宮崎 将也, 王 磊, 長谷川 秀樹, 津
田 真寿美, 西原 広史, 田中 伸哉:
ヒト細胞内蛋白質 NS1BP の機能解析.
第102回日本病理学会総会 (札幌)
2013年6月
- 9) 中島 典子, 佐藤 由子, 片野 晴隆,
長谷川 秀樹: 感染病理学の新展開
新しい迅速 *in situ* ゲノム検出法の感
染病理への応用. 第102回日本病
理学会総会 (札幌) 2013年6月
- 10) 片野 晴隆, 佐藤 由子, 中島 典子,
福本 瞳, 鈴木 忠樹, 黒田 誠, 長谷
川 秀樹 感染病理学の新展開 病
理検体からの不明病原体検出法の最
先端 第102回日本病理学会総会
(札幌) 2013年6月
- 11) 長谷川 秀樹, 中島 典子 炎症・免疫
機構の新基軸と疾病の病理 重症イン
フルエンザ病態解明へのアプローチ
剖検例からの検討 第102回日本病
理学会総会 (札幌) 2013年6月
- 12) 長谷川 秀樹: 良く効くインフルエン
ザワクチンを目指して. 第54回日本
臨床ウイルス学会 (倉敷) 2013.年6
月
- 13) 長谷川 俊史, 岡田 清吾, 脇口 宏之,
市山 高志, 長谷川 秀樹, 相内 章,
調 恒明, 戸田 昌一, 熱田 了 喘息
モデルマウスを用いたインフルエン
ザ感染による気管支喘息発作重症化
の病態解析 新型と季節性インフル
エンザの比較 第45回日本小児感染
症学会総会・学術集会 (札幌) 2013
年10月
- 14) 脇口 宏之 (山口大学 大学院医学系研
究科小児科学分野), 岡田 清吾, 長
谷川 秀樹, 相内 章, 戸田 昌一, 調
恒明, 長谷川 俊史 気管支喘息 (病
態)・免疫不全 喘息モデルマウスを用
いた新型インフルエンザ感染におけ
る気管支肺胞洗浄液中ケモカインの
検討 第45回日本小児感染症学会総
会・学術集会 (札幌) 2013年10月
- 15) 長谷川 秀樹, 相内 章, 田村 慎一,
鈴木 忠樹, 浅沼 秀樹, 小田切 孝人,
田代 真人, 倉田 毅 高病原性鳥イン
フルエンザウイルス A (H5N1) 全粒子
不活化ワクチンを用いた経鼻インフ
ルエンザワクチンの効果 第17回日
本ワクチン学会学術集会 (津) 2013
年11月
- 16) 鈴木 忠樹, 川口 晶, 相内 章, 田村 慎
一, 小田切 孝人, 田代 真人, 長谷川
秀樹 経鼻インフルエンザワクチン
により鼻腔粘膜上に誘導される多量
体 IgA 抗体のウイルス感染防御にお
ける役割 第17回日本ワクチン学会
学術集会 (津) 2013年11月
- 17) 相内 章, 田村 慎一, 鈴木 忠樹, 小
田切 孝人, 田代 真人, 倉田 毅, 長
谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワク
チンにより誘導される抗体応答に年

齢、性別あるいは副反応が与える影響
第 17 回日本ワクチン学会学術集会
(津) 2013 年 11 月

- 18) 中島 典子、佐藤 由子、片野 晴隆、
佐多 徹太郎、長谷川 秀樹 重症イン
フルエンザウイルス肺炎におけるサ
イトカイン・ケモカインの発現 第
61 回日本ウイルス学会学術集会 (神
戸) 2013 年 11 月
- 19) 泉地 恭輔、相内 章、鈴木 忠樹、浅
沼 秀樹、梁 明秀、長谷川 秀樹 母
子免疫によるインフルエンザウイル
ス感染防御効果の解析 第 61 回日本
ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013
年 11 月
- 20) 池田 千将、伊藤 良、相内 章、鈴木 忠
樹、田村 慎一、荒尾 雄二郎、田代 眞
人、浅沼 秀樹、長谷川 秀樹 経鼻イ
ンフルエンザワクチンで誘導される
抗体応答に基礎免疫が与える影響
第 61 回日本ウイルス学会学術集会
(神戸) 2013 年 11 月
- 21) 相内 章、浅沼 秀樹、鈴木 忠樹、
原田 勇一、田村 慎一、田代 眞人、
長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワ
クチンにおけるワクチンの組み合わ
せが抗体応答に与える影響 第 61 回
日本ウイルス学会学術集会 (神戸)
2013 年 11 月
- 22) 川口 晶、鈴木 忠樹、相内 章、佐
藤 由子、永田 典代、田代 眞人、長
谷川 秀樹 Nc/Nga マウスを用いた
喘息発作によるインフルエンザ感染
症重症化モデルの炸裂 第 61 回日本
ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013
年 11 月

国際会議

- 1) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Kawachi
K, Suzuki K, Liem NT, Sata T,
Hasegawa H Pathological study of
ARDS complicated by influenza virus
infection Option for the Control of
Influenza VIII September 4-10, 2013.
CapeTown
- 2) Shoji Kawachi, Thuy Thi Bich Phung,
San Thi Luong, Noriko Nakajima,
Tatsuya Okamoto, Hiroyuki Nuno, Aki
Hata, Kikuko Takenouchi, Sae Hayashi,
Fumiyo Nojiri, Kazuo Suzuki , and
Liem Thanh. Nguyen Severe cases of
influenza infection in Vietnamese
children. - From the Prospective Study
Cases in PICU of NHP-Hanoi -, Option
for the Control of Influenza VIII
September 4-10, 2013. CapeTown
- 3) Hideki Hasegawa, Akira Ainai,
Tadaki Suzuki, Elly van Riet,
Shi-ichi Tamura, Kazuyuki Ikeda,
Takato Odagiri, Masato Tashiro,
Takeshi Kurata. Antibody
responses in serum and nasal
mucus induced by the intranasal
vaccination with a whole-virion
inactivated vaccine of
A(H5N1)virus in healthy naïve
human adults. Keystone Symposia
on Molecular and Cellular Biology.
Keystone, Colorado USA, January
2014.
- 4) Kazuyuki Ikeda, Ryo Ito, Akira
Ainai, Tadaki Suzuki, Shin-ichi

Tamura, Yujiro Arao, Masato Tashiro, Hideki Asanuma, Hideki Hasegawa. Antibody responses induced by intranasal vaccination of a whole inactivated influenza virus in mice previously infected or vaccinated. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Keystone, Colorado USA, January 2014.

- 5) Tadaki Suzuki, Akira Kawaguchi, Akira Ainai, Shin-ichi Tamura, Ryo Ito, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa. Impact of the quaternary structure of human Secretory-IgA on neutralization potency to Influenza A virus in upper respiratory tract. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Keystone, Colorado USA, January 2014.

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
なし

喘息モデルマウスを用いた新型インフルエンザ感染による 気管支喘息発作重症化の病態解析

研究分担者 長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・准教授
研究協力者 市山高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター・副院長
松重武志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・講師
岡田清吾 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・助教
脇口宏之 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・助教

研究要旨

【目的】2009年世界的に流行した新型インフルエンザ（A(H1N1)pdm09）感染では喘息発作の重症化が多くみられたが、その病態はいまだ明らかでない。分担者らはこれまでにA(H1N1)pdm09感染は喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し、肺において有意に高いサイトカイン産生およびウイルス増殖を示し、より強い炎症を惹起し、呼吸器症状を重篤化させている可能性を報告した。本研究では更なる病態解明のため季節性インフルエンザ感染における喘息マウスの気管支肺胞洗浄液（BAL）を解析した。

【方法】BALB/cマウスを用いて卵白アルブミンにより喘息モデルマウスを作製し、季節性インフルエンザウイルスを感染させ、感染後7日にBAL中のサイトカイン濃度、ウイルス力価を測定し、非喘息マウスと比較検討した。

【結果】季節性インフルエンザ感染ではA(H1N1)pdm09感染と異なり、喘息マウスにおいてBAL中interleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ 濃度が非喘息マウスに比し有意に低値で、またBAL中ウイルス力価も有意に低値だった。

【結論】A(H1N1)pdm09感染では季節性と異なって小児気管支喘息発作を重症化させている可能性が示唆された。

A. 研究目的

新型インフルエンザ（2009 pandemic H1N1, A(H1N1)pdm09）感染では呼吸器症状を主訴に受診する患者が多く、ときに致命的になる。気管支喘息がその増悪因子の一つと考えられているが、その病態の詳細に

ついては未だ不明である。分担者らが当科に入院したA(H1N1)pdm09感染入院症例について後方視的に検討したところ、季節性インフルエンザに比し、有意に喘息発作、肺炎や無気肺などの肺合併症が多く、また通常の喘息発作症例に比し、高率に重篤な

気管支喘息発作を合併したことを報告した (Hasegawa S, et al. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011). 肺合併症を来した全例で血清総 IgE 値が上昇しており, このうち約 70%が気管支喘息と診断されていなかった症例や 1 年以上発作のなかった症例であった (Hasegawa S, et al. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011). 以上のことから A(H1N1)pdm09 感染においては季節性インフルエンザと異なり喘息発作の重症化は気管支喘息の重症度と関係なく一見基礎疾患のないように見える軽症の気管支喘息であっても重篤な肺合併症の危険因子である可能性が示唆された. しかしその病態は十分解明されておらず, 予防法もまだ確立されていない.

分担者らはこれまでに A(H1N1)pdm09 感染は喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し, 肺において有意に高いサイトカイン産生およびウイルス増殖を示し, より強い炎症を惹起し, 呼吸器症状を重篤化させている可能性を報告した (Okada S, et al. *Cytokine*, 2013). 本研究では更なる病態解明のため季節性インフルエンザ感染における喘息マウスの気管支肺胞洗浄液 (BAL) を解析した.

B. 研究方法

卵白アルブミン (OVA) で喘息モデルマウス (BALB/c マウス) を作製し (図 1), 季節性インフルエンザウイルス (A/H1N1/Yamagata, A/H1N1/Puerto Rico, マウス馴化株, 国立感染症研究所から分与) を経鼻感染 (1×10^5 pfu/マウス) させ, 感染後 7 日に BAL を回収し, サイトカイン測定, プラークアッセイを行い, 喘息マウスと非喘息マウスの差異について比較検討する.

(倫理面への配慮)

本研究では培養細胞およびマウスを使用する. マウスの感染実験に関しては敷地内に動物実験施設があり, 研究を行っていく上で同施設内の倫理的かつ技術的な講習を受講し, 研究計画審査を受け, 承認を得たあと本研究を遂行した.

C. 研究結果

分担者らは OVA を用いて作製した喘息モデルマウスに季節性インフルエンザウイルスを感染させたところ非喘息マウスに比して BAL 中炎症性サイトカインの interleukin (IL)-6 が有意に低値であった (図 2). Tumor necrosis factor (TNF)- α (図 3) および抗炎症性サイトカインの IL-10 (図 4) も同様の結果であった. さらに Th1 タイプのサイトカインである interferon (IFN)- γ 濃度も感染喘息マウスで有意に低値であった (図 5). また感染喘息マウスでは非喘息マウスに比して BAL 中ウイルス力価が有意に低値であった (図 6) (論文投稿中).

D. 考察

以上の結果から季節性インフルエンザ感染喘息モデルマウスでは感染非喘息マウスに比し, A(H1N1)pdm09 とは異なって肺においてサイトカイン産生およびウイルス増殖が低く, 炎症が惹起されにくいことが示唆された. 当初は A(H1N1)pdm09 感染喘息モデルマウスでは感染非喘息マウスに比し, 肺において Th1 細胞活性化低下により強い炎症が惹起されることを推測していたが, A(H1N1)pdm09 および季節性インフルエンザ感染いずれにおいても喘息マウスでは非喘息マウスに比し, 有意に IFN- γ 濃度が低値であることから単に Th1/Th2 バランスだけでは説明できない複雑な病態であることが示唆された. 今後更なる病態解明が必要である.

E. 結論

A(H1N1)pdm09 感染は季節性と異なって喘息モデルマウスでは非喘息マウスに比して、肺においてより強い細胞浸潤やより高いサイトカイン産生、ウイルス増殖を示し、強い炎症を惹起し、呼吸器症状を重篤化させている可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi K, Hasegawa S, Maeba S, Fukunaga S, Motoyama M, Hamano H, Ichiyama T. Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia. *Brain Dev.* 2013; in press.
2. Kajimoto M, Hasegawa S, Nomura S, Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T. An 11-year-old girl with recurrent bacterial meningitis due to liquorrhea caused by bone malformation of the skull base. *Brain Dev.* 2013; in press.
3. Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Takahara M, Kajimoto M, Momonaka H, Oka M, Isumi H, Emi S, Hayashi M, Ichiyama T. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2013; in press.
4. Momonaka H, Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Kajimoto M, Okada S, Nakatsuka K, Morishima T, Ichiyama T. High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy. *Brain Dev.* 2013; in press.
5. Okada S, Hasegawa S, Hasegawa H, Ainai A, Atsuta R, Ikemoto K, Sasaki K, Toda S, Shirabe K, Takahara M, Harada S, Morishima T, Ichiyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in a mouse model of bronchial asthma and H1N1 2009 infection. *Cytokine.* 2013; 63: 194-200.
6. 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).* 2013; in press.
7. Oka M, Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Kajimoto M, Ishikawa N, Isumi H, Ichiyama T. Tau protein concentrations in the cerebrospinal fluid of children with acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2014; 36: 16-20.
8. 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.* 2013; 35: 626-9.
9. 長谷川俊史, 岡田清吾, 市山高志. 【感染と喘息】感染と小児喘息の臨床. *アレルギーの臨床*2013; 33巻11号: 1012-1016.

- 1 0. 長谷川俊史, 市山高志. 【ワンランク上の小児の臨床検査-病態生理に基づく選び方・考え方-】 感染症の臨床検査 敗血症 (Q&A/特集). 小児科学レクチャー. 2013; 3巻2号: 316-322.
- 1 1. 福島慎二, 阿部克昭, 河合泰宏, 新田雅彦, 長谷川俊史, 弓削昭彦. 脳症の診療をさらに改善するためには? 小児科臨床 2013; 66巻3号: 510-514.
- 1 2. 原正美, 長谷川俊史, 松原知代, 山口公一, 百瀬希美, 古川漸. 母乳中のアレルギー濃度と食事との関連(続報) 母乳中のオボアルブミン濃度とラクトフェリンについて. 日本食育学会誌. 2013; 7巻2号: 155-160.
- 1 3. 原正美, 松原知代, 山口公一, 長谷川俊史, 大山昇一, 加藤重城, 古川漸. 母乳中のアレルギー濃度と食事との関連 ELISA法による検討. 日本食育学会誌. 2013; 7巻1号: 13-20.
2. 学会発表
1. 長谷川俊史, 松重武志, 梶本まどか, 井上裕文, 百中宏, 市山高志. インフルエンザ脳症における血清可溶性CD163 濃度の検討. 第 116 回日本小児科学会学術集会. 広島. 2013. 4. 19-21.
2. 長谷川俊史. 気管支喘息とウイルス感染. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013. 5. 11-12.
3. Shunji Hasegawa, Reiji Hirano, Hiroyuki Wakiguchi, Reiko Okamoto-Nakagawa, Shoichi Toda, Shuji Hamaoka, Hiroyuki Tsukagoshi, Kunihisa Kozawa, Hirokazu Kimura, Masahiro Noda, Takashi Ichiyama, Komei Shirabe. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: virus-induced asthma in Japanese children. APAPARI2013. Bangkok. 2013. 10. 2-4.
4. 長谷川俊史, 岡田清吾, 脇口宏之, 市山高志, 長谷川秀樹, 相内章, 調恒明, 戸田昌一, 熱田了. 喘息モデルマウスを用いたインフルエンザ感染による気管支喘息発作重症化の病態解析-新型と季節性インフルエンザの比較-. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜. 2013. 10. 19-20.
5. 長谷川俊史, 脇口宏之, 岡田清吾, 市山高志, 長谷川秀樹, 相内章, 調恒明, 戸田昌一, 熱田了. 喘息モデルマウスを用いた新型インフルエンザ感染による気管支肺胞洗浄液中ケモカイン濃度の検討. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 札幌. 2013. 10. 26-27.
6. 長谷川俊史, 岡田清吾, 脇口宏之, 市山高志, 調恒明, 戸田昌一, 熱田了. モデルマウスを用いたインフルエンザ感染による気管支喘息発作重症化の病態解析-新型と季節性の比較-. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013. 11. 28-30.
7. 梶本まどか, 井上裕文, 松重武志, 岡桃子, 百中宏, 長谷川俊史. Suppression-burst pattern を呈した新生児期発症のてんかん症候群の双子例. 第 47 回日本てんかん学会学術集会. 福岡. 2013. 10. 11-12.
8. 鈴木康夫, 岡田清吾, 岡山直子, 末広 寛, 梶本まどか, 下村麻衣子, 長谷川俊史. 新生児 Marfan 症候群の 1 例. 第 49 回日本小児循環器学会. 東京. 2013. 7. 13
9. 鈴木康夫, 岡田清吾, 中家希, 長谷川俊史. 心機能低下を合併し血漿交換療法施行後、デルタ波の出現を認めた川崎病 1 男児例. 第 33 回日本川崎病学会・学術集会. 富山. 2013. 9. 27-28.
- 1 0. 松重武志, 井上裕文, 梶本まどか, 百中宏, 長谷川俊史, 市山高志. ケント食療法が著効した GLUT1 異常症

- の1例. 第55回日本小児神経学会学術集会. 大分. 2013. 5. 30-6. 1.
- 1 1. 松重武志, 井上裕文, 脇口宏之, 岡桃子, 梶本まどか, 百中宏, 長谷川俊史. 3年以上発作コントロール良好な14番環状染色体の1例. 第47回日本てんかん学会学術集会. 福岡. 2013. 10. 11-12.
 - 1 2. 松重武志, 有吉平, 井上裕文, 岡桃子, 梶本まどか, 脇和之, 百中宏, 尾内一信, 長谷川俊史. 帯状疱疹経過中に無菌性髄膜炎を合併した14歳男児例. 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会. 札幌. 2013. 10. 26-27.
 - 1 3. 工藤敬子, 木村献, 前場進治, 長谷川俊史. 羊水と出生後児の染色体検査の結果が異なった2症例. 第58回日本未熟児新生児学会・学術集会. 石川. 2013. 11. 30-12. 2.
 - 1 4. 脇口宏之, 岡田清吾, 長谷川秀樹, 相内章, 戸田昌一, 調恒明, 長谷川俊史. 喘息モデルマウスを用いた新型インフルエンザ感染における気管支肺胞洗浄液中ケモカインの検討. 第50回日本小児アレルギー学会. 横浜. 2013. 10. 19-20.
 - 1 5. 脇口宏之, 長谷川俊史, 岡田清吾, 脇口宏之, 市山高志, 長谷川秀樹, 相内章, 調恒明, 戸田昌一, 熱田了. 喘息モデルマウスを用いたインフルエンザ感染による気管支喘息発作重症化の病態解析—新型と季節性インフルエンザの比較—. 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会. 札幌. 2013. 10. 26-27.
 - 1 6. 井上裕文, 梶本まどか, 松重武志, 百中宏, 片野晴隆, 高橋幸利, 長谷川俊史. 抗GluR抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化. 第18回日本神経感染症学会総会・学術集会. 宮崎. 2013. 10. 11-12.
 - 1 7. 岡桃子, 長谷川俊史, 松重武志, 井上裕文, 梶本まどか, 石川尚子, 伊住浩史, 市山高志. 急性散在性脳脊髄炎における髄液中タウ蛋白値の検討. 第116回日本小児科学会学術集会. 広島. 2013. 4. 19-21.
 - 1 8. 岡田清吾, 長谷川俊史, 長谷川秀樹, 相内章, 池本健三, 佐々木功典, 戸田昌一, 調恒明, 市山高志. インフルエンザ A/H1N12009 感染による気管支喘息モデルマウスの気管支肺胞洗浄液解析. 第116回日本小児科学会学術集会. 広島. 2013. 4. 19-21.
 - 1 9. Seigo Okada, Shunji Hasegawa, Hideki Hasegawa, Akira Ainai, Ryo Atsuta, Kenzo Ikemoto, Kohsuke Sasaki, Shoichi Toda, Komei Shirabe, Midori Takahara, Sawako Harada, Tsuneo Morishima, Takashi Ichiyama. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in a mouse model of bronchial asthma and H1N1 2009 infection. Kuching. 2013. 5. 9-12.
 - 2 0. 岡田清吾, 鈴木康夫, 有村卓朗, 木村彰方, 鳴海宏子, 長谷川俊史. β -Cardiac Myosin Heavy Chain (MYH7) 遺伝子の新規点変異をみとめた肥大型心筋症の12歳男児例. 第49回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京. 2013. 7. 11-13.
 - 2 1. 岡田清吾, 鈴木康夫, 東良紘, 井上裕文, 高原みどり, 長谷川俊史. 急性期川崎病患儿の末梢血単球/マクロファージにおけるCD163発現に関する検討. 第33回日本川崎病学会・学術集会. 富山. 2013. 9. 27-28.
 - 2 2. 岡田清吾, 中家希, 戸田昌一, 調恒明, 岡本玲子, 尾内一信, 長谷川俊史. 当科における気管支喘息入院患儿のウイルス感染関与の検討. 第46回日本小児呼吸器学会. 佐賀. 2013. 11. 22-23.
 - 2 3. 市村卓也, 前場進治, 長谷川俊史. 出生後に肝内腫瘍が自然消退した超低出生体重児の一例. 第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 横浜. 2013. 7. 14-16.
 - 2 4. 木村献, 工藤敬子, 前場進治, 長谷川俊史. 結紮術により呼吸状態の改善を認めた動脈管開存症(PDA)を合併したsevere bronchopulmonary dysplasia(BPD)の1例. 第58回日本

未熟児新生児学会・学術集会. 石川.
2013. 11. 30-12. 2.

- 2 5. 中家希, 岡田清吾, 戸田昌一, 調
恒明, 岡本玲子, 尾内一信, 長谷川
俊史. 当科における気管支喘息入院
患児のウイルス感染関与の検討. 第
45 回日本小児感染症学会総会・学術
集会. 札幌. 2013. 10. 26-27.

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

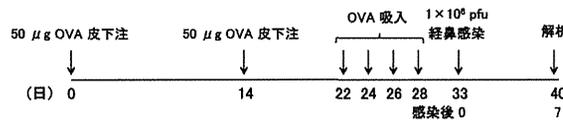


図1 本研究のプロトコール

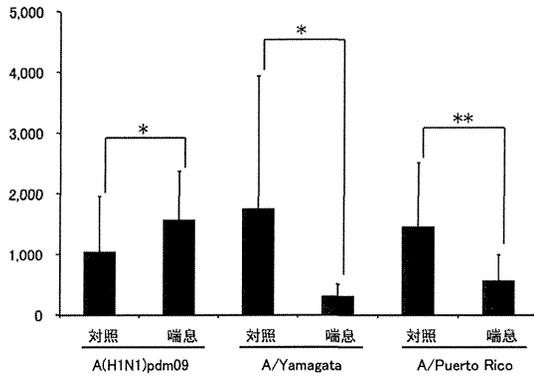


図2 新型および季節性インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IL-6 濃度

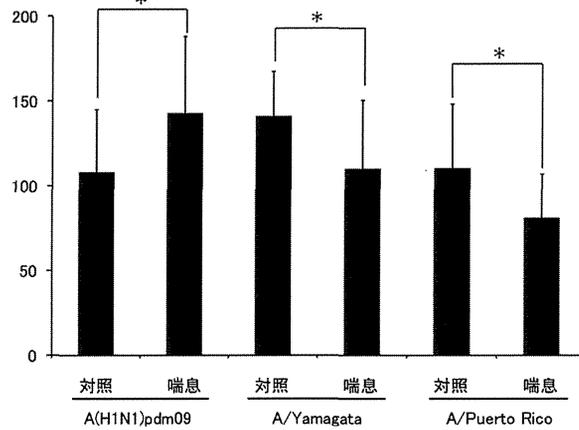


図3 新型および季節性インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 TNF- α 濃度

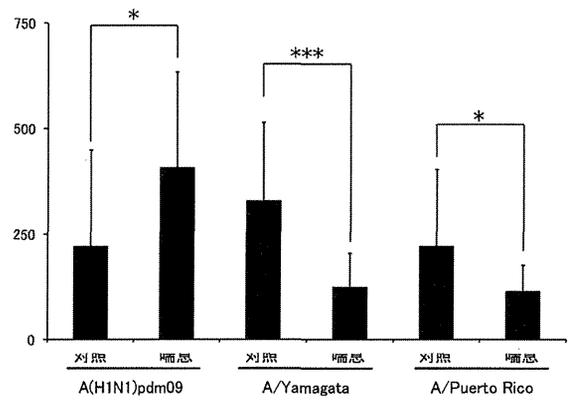


図4 新型および季節性インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IL-10 濃度

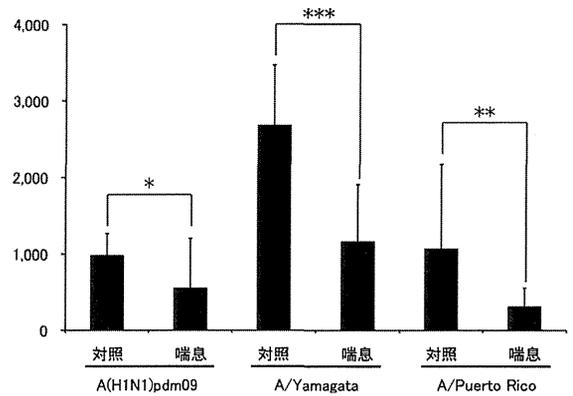


図5 新型および季節性インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IFN- γ 濃度

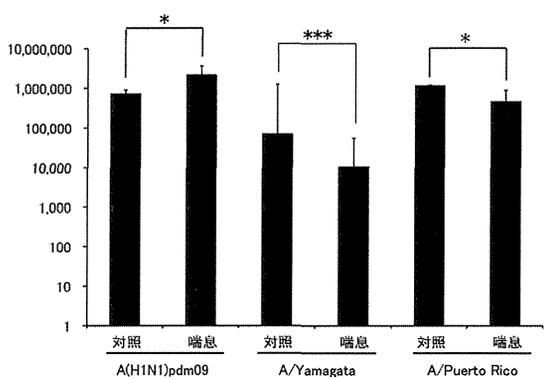


図6 新型および季節性インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中ウイルスカ価

H1N1 感染モデルにおける Spred-2 による免疫制御機構

研究分担者 松川昭博 岡山大学医歯薬学総合研究科病理学（免疫）・教授

研究要旨

インフルエンザ H1N1 感染における ERK/MAPK 経路の内因性抑制因子
Spred-2 による免疫制御機構の解明

A. 研究目的

インフルエンザウイルス感染症をはじめとした炎症反応における代表的な細胞内シグナル伝達経路の1つに Ras-Raf-ERK/MAPK 経路が挙げられる。本研究では、ERK/MAPK の内因性抑制因子 Spred-2 によるウイルス感染時の免疫制御機構を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

野生型および Spred-2 欠損マウスに A/PR8/34(H1N1) を経鼻的に感染させ、H1N1 感染後の生体反応を比較検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、岡山大学動物実験指針に基づき、3R の原則に従って実施した。

C. 研究結果

H1N1 マウス感染モデルで Spred-2 が有意に上昇する事を見出した。H1N1 感染マウスモデルでの Ras-Raf-ERK/MAPK 経路は活性化していた。Spred2-KO マウスでは ERK/MAPK 活性は上昇し、WT マウスと比較し

て生存率は有意に低下し、肺炎病態の悪化、炎症性サイトカインの亢進ならびに肺内ウイルス量の増加を認めた。Spred2-KO マウスに ERK inhibitor (U0126) を投与する事により、生存率ならびに肺炎病態の有意な改善が見られた。また siRNA を用いて Spred-2 をノックダウンさせた気道上皮細胞株 (MLE-12) を用いたマイクロアレイ解析では、コントロールと比較して PI3 kinase の亢進 (p-AKT 亢進) を認め、共焦点レーザー顕微鏡下では、endocytosis の亢進に伴うウイルス価の亢進を認めた。

D. 考察

H1N1 感染での ERK/MAPK の活性化上昇は肺炎の増強と体内ウイルス増殖に関わる。

E. 結論

Spred2 を介した ERK 経路の制御はインフルエンザウイルス感染症のターゲットと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiozaki Y, Kitajima T, Mazaki T, Yoshida A, Tanaka M, Umezawa A, Nakamura M, Yoshida Y, Ito Y, Ozaki Matsukawa A. Enhanced in vivo osteogenesis by nanocarrier-fused bone morphogenetic protein-4. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:1349-60. Apr
 - 2) Uchino K, Fujisawa M, Watanabe T, Endo Y, Nobuhisa T, Matsumoto Y, K, Sato S, Notohara K, Matsukawa A. Oxaliplatin-induced Liver Injury Mimicking Metastatic Tumor on Images: A Case Report. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Oct;43(10):1034-8
 - 3) Nishida K, Hashizume H, Matsukawa A, Hashizume K, Shimamura Y, Torigoe Y, Ozaki T. Occult Compression Fracture of Metacarpal Head without Evidence of Avascular Necrosis. *Acta Med Okayama*. 2013 Oct;67(5):311-7.
 - 4) Kadowaki T, Morishita A, Niki T, Hara, Sato M, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Masaki T, Hattori T, Matsukawa A and Hirashima H. Galectin-9 prolongs the survival of septic mice by expanding Tim-3-expressing NKT cells and PDCA-1+ CD11c+ macrophages. *Crit Care Med*. 2013 Dec 9;17(6):R284
 - 5) Ogino T, Kobushi H, Fujita H, Matsukawa A, Utsumi K. Erythroid and megakaryocytic differentiation of K562 erythroleukemic cells by monochloramine. *Free Radic Res*. 2014 Mar;48(3):292-302
 - 6) Mazaki T, Kitajima T, Shiozaki Y, Sato M, Mino M, Yoshida A, Nakamura M, Yoshida Y, Tanaka M, Ozaki T, Matsuka A and Ito Y. In Vitro and in vivo enhanced osteogenesis by kaempferol found by a high-throughput assay using human mesenchymal stromal cells. *Journal of Functional Foods*, Jan;6:241-247, 2014
2. 学会発表
 - 1) Mazaki T, Ito Y, Matsukawa A, Ozaki T. Articular Cartilage Repair Using A Photo-crosslinkable Gelatin With BMP4 Fusion Protein With Collagen Binding Domain (CBD-BMP4) In Rabbits. ORS 60th annual meeting, March 15-18, 2014, New Orleans, USA.
 - 2) 馬崎 哲朗, 塩崎泰之, 吉田晶, 松川 昭博, 中村真理子, 吉田靖弘, 北嶋 隆, 伊藤嘉浩, 尾崎敏敏文: 家兎骨軟骨欠損モデルにおける可視光硬化ゼラチンの組織修復の効果 第120回中部日本整形外科災害外科学会 2013年4月5-6日 和歌山
 - 3) 板倉淳哉, 伏見聡一郎, 伊藤利洋, 松川昭博, 塩見達志: 皮膚腫瘍 第52回山陰病理集談会 2013年4月13日 鳥取
 - 4) 松川昭博、伊藤利洋: A型インフルエンザウイルス(H1N1)感染とMAPK経路 第102回日本病理学会総会 シンポジウム 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
 - 5) 伊藤利洋, 板倉淳哉, 佐藤美和, 美野愛, 伏見聡一郎, 松川昭博: T細胞 Suppressor of Cytokine Signaling 5 (SOCS5)の過剰発現はLPSトレランス効果を増強する 第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
 - 6) 板倉淳哉, 伊藤利洋, 佐藤美和, 美野愛, 伏見聡一郎, 松川昭博: Spred2

- 欠損マウスは敗血症抵抗性を示す
第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
- 7) 大森昌子, 豊田博, 柳井広之, 高田尚良, 松川昭博, 吉野正: 多彩な組織像を示す乳腺腺様嚢胞癌の3例 第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
- 8) 内野かおり, 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 松川昭博: 1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの分布の検討 第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
- 9) 篠倉美理, 木村亮二郎, 伊藤利洋, 松川昭博: Spred2発現ベクターの作製とその応用 第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日 ロイトン札幌(北海道)
- 10) 板倉淳哉, 内野かおり, 藤澤真義, 井上道雄, 柄川剛, 能登原憲司, 松川昭博: 皮膚腫瘍 第111回中四国スライドカンファレンス 2013年6月22日 松江テルサ(島根)
- 11) 伏見聡一郎, 井上博文, 小田晋輔, 河原明奈, 板倉淳哉, 平麻美, 伊藤利洋, 松川昭博, 加藤博也, 市村浩一, 柳井広之: 十二指腸乳頭部に発生したgangliocytic paragangliomaの細胞像と組織像の検討 第33回日本臨床細胞学会岡山県支部会 2013年7月6日 倉敷中央病院
- 12) 高橋素真, 平岡佐規子, 伏見聡一郎, 伊藤利洋, 板倉淳哉, 木村亮治郎, 楊旭, 篠倉美理, 中川裕貴, 住居優一, 竹井大介, 井口俊博, 半井明日香, 森藤油記, 秋田光洋, 原田馨太, 岡田裕之, 松川昭博, 山本和秀: Ras/ERK系と大腸粘膜治癒-Ras/ERK系の阻害因子Spred-2の解析を通じてー 第50回日本消化器免疫学会総会 2013.8.1-2. ホテルグランドヒル市ヶ谷(所沢)
- 13) 松川昭博: Ras-Raf-ERK経路からみたA型インフルエンザ(H1N1)感染 第18回日本神経感染症学会総会 2013.10.11-12 シーガイアコンベンションセンター(招待教育講演)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に 関する研究（重症肺炎・脳症の実験病理学的研究）

研究分担者 新矢恭子 神戸大学・准教授

研究要旨

インフルエンザ感染症では一般的に全身症状を伴う。しかしながらこれまでに、呼吸器への重篤なウイルス感染時に、脳の遺伝子発現状態がどの程度影響されるのかについては、あまり研究されていない。本研究では、ウイルスを致死量投与したマウスの脳内遺伝子発現状態を、薬剤治療をした生残群の脳と比較した。マウス脳における遺伝子発現量は、呼吸器疾患の進行に応じて大きく変動した。本データに基づいて、呼吸器疾患による生死および脳の遺伝子発現レベルの間の相互関係を調べる。つまり、生死に応じた脳の遺伝子発現のパターンを解析し、生死に大きく関与して動いていると考えられる分子機構群を浮き彫りにする。この研究は、進行性の呼吸器疾患モデルのマウス脳内遺伝子発現に関する包括的な経時的データを提供するとともに、致死に連動している脳内遺伝子群の把握を可能にする。

A. 研究目的

以前の研究で、細菌の LPS 暴露後のインフルエンザウイルス重感染を想定したマウスの脳浮腫発症における脳内遺伝子発現プロファイリングを行った。その際、正常な状態や致死的なウイルス感染状態の脳内遺伝子発現の変動についての経時的データが不足していた。本研究では、マウスモデルにて致死量のウイルス感染を行い、薬剤治療をした生残群の脳を対照として経時的な

検索を行った。

B. 研究方法

ウイルス： A/Puerto Rico/8/34; H1N1。
50% マウス致死量 (MLD50) は、 6×10^2 pfu/50 μ l。

動物： Balb/c マウス、SPF、6 週令、雌。

実験計画：マウスを 3 グループに分類（グループ①：ウイルス、グループ②：ウイルス＋治療、グループ③：無処置）し、ウイ

ルス感染群には、10 倍量の 50% マウス致死量/ 50 μ l を経鼻投与、薬剤投与群にはラニミビル:CS-compound, 13.3 μ g/50 μ l/匹)をウイルス接種後 2 時間目に経鼻投与した。

ウイルス学的検索：MDCK 細胞を用いたブラック法を行った。

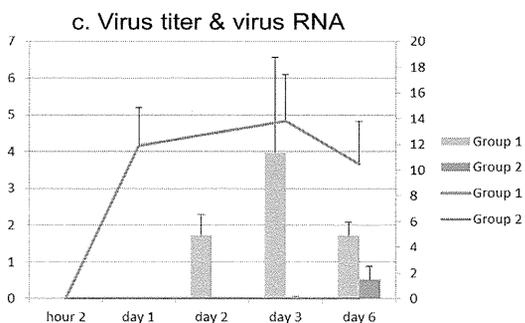
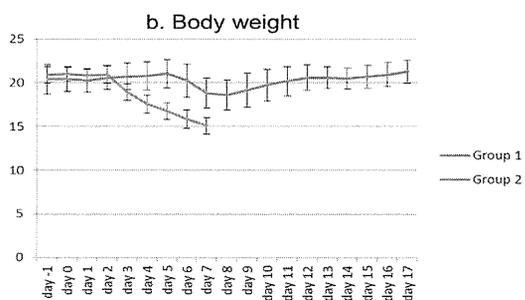
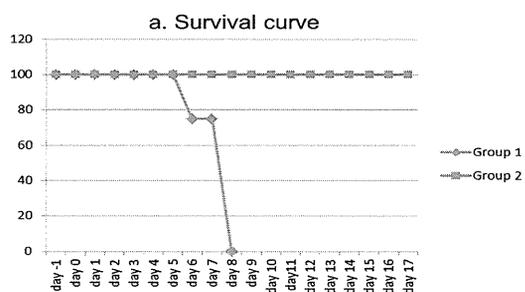
RNA 抽出とマイクロアレイ解析：脳組織全体を凍結粉碎し、全 RNA を採取した (Absolutely RNA miRNA kit; Agilent Technologies, CA, USA)。抽出した RNA は Takara Dragon Genomics Center (Takara Bio, Shiga, Japan) にて Agilent Expression Array, SurePrint G3 Mouse GE 8x60K を用いて解析した。Gene Ontology 検索には、Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) を用いた。

(倫理面への配慮)

第一三共株式会社での動物実験の一環として行われた。

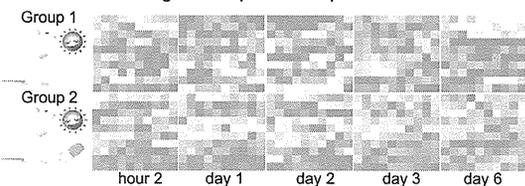
C. 研究結果

実験モデルは、ウイルス感染群では完全致死、ウイルス感染+薬剤治療群では完全生残の条件下にあることが確認された (Fig. a)。マウスの臨床症状は体重変動に比例していた (Fig. b)。観察期間中の肺内ウイルス量は、通常感染群では顕著に増加し、薬剤治療群ではほぼ抑制されていた (Fig. c)。



脳内での遺伝子発現パターンは、致死感染群にて、接種後 1 日目から大きく変動していた (Fig. d)。

d. Time course gene expression pattern in the brain



Gene ontology による解析では development, morphogenesis, alpha-beta T cell activation, RNA metabolic process, transcription, antigen processing via MHC class II, nitrogen compound metabolic process 等が発現減少、amine/ketone metabolic process, immune response, antigen processing via MHC

class Ib, heterocycle metabolic process, negative regulation of cell death 等が発現上昇していた。

D. 考察

GO 解析による、更なる詳しい解析は、現在進行中である。また、本研究で得られた複数条件の大規模時系列データを用いて、生残・致死の結果決定に大きく関与している因子を探索する予定である。

E. 結論

本研究は、進行性の呼吸器疾患モデルのマウス脳内遺伝子発現に関する包括的な経時的データを提供するとともに、致死に連動している遺伝子群の把握を可能にする。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kyan et al., Transcriptome profiling

of brain edemas caused by influenza infection and lipopolysaccharide treatment. J. Med. Virol. (2013 Nov 8. doi: 10.1002/jmv.23801. [Epub ahead of print])

2. 学会発表

ByoDynamics2013: Sep11-13, 2013, Bristol, UK

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

中枢神経症状を示したインフルエンザ A(H1N1)pdm09 と ロタウイルス胃腸炎における宿主遺伝子発現の解析

研究分担者 森島恒雄

研究協力者:津下 充、斎藤有希恵、藤井洋輔、八代将登、塚原宏一
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)

研究要旨

インフルエンザ A/H1N1 2009 pdm09 感染では重症肺炎や ARDS だけでなく、痙攣・意識障害等の中枢神経症状も合併することが報告されている。一方、ロタウイルス胃腸炎もまた痙攣重積等の中枢神経症状を合併することが知られている。痙攣重積を伴うインフルエンザ A/H1N1 pdm09 と痙攣重積を伴うロタウイルス胃腸炎の病態の違いを検討するために、患者末梢血を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。

痙攣重積を示したインフルエンザ A/H1N1 pdm09 では、immune response に関連した遺伝子群、特に IL1R/TLR といった自然免疫や T 細胞受容体シグナルに関与する遺伝子が発現変化していた。一方、痙攣重積を示したロタウイルス胃腸炎では、細胞内酸化ストレスに対する防御反応に関連する遺伝子群が発現変化していた。

これらの宿主遺伝子発現の違いから、インフルエンザ A/H1N1 pdm09 とロタウイルス胃腸炎における痙攣重積の病態が必ずしも同一ではないことが示唆された。

A. 研究目的

2009 年に流行したインフルエンザウイルス A/H1N1 pdm09 感染では、小児や基礎疾患を有する患者を中心に重症肺炎、ARDS を呈する症例が多くみられた。また、呼吸器合併症だけでなく、痙攣や意識障害等の神経合併症を示す症例が多く報告された。

一方、ロタウイルス胃腸炎はしばしば痙攣重積を合併することが知られており、多くの症例で無熱性・群発性を示すことが知られている。

痙攣重積を伴うインフルエンザウイルス A/H1N1 pdm09 感染症と痙攣重積を伴うロタウイルス胃腸炎の病態の違いを明らかにするために、患者末梢血を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。

B. 研究方法

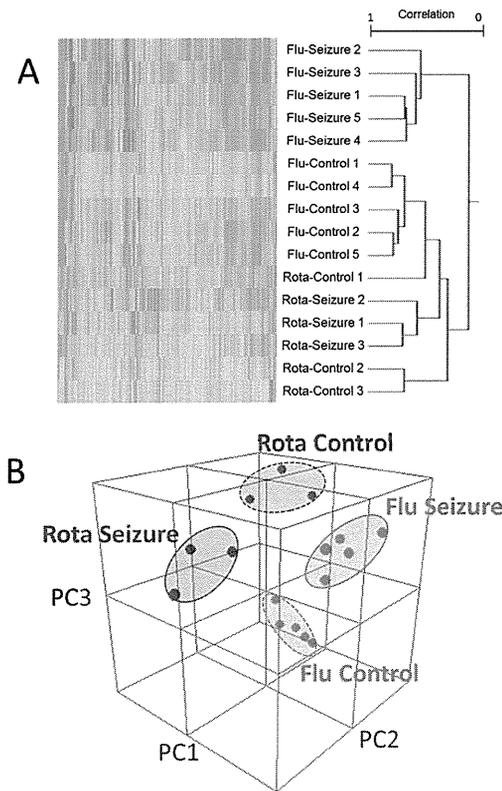
対象は、インフルエンザ A/H1N1 pdm09 に罹患し痙攣重積を認めた 5 例 (Flu-seizure group)、痙攣重積を認めなかった 5 例

(Flu-control group)、ロタウイルス胃腸炎に罹患し痙攣重積を認めた 3 例 (Rota-seizure group)、痙攣重積を認めなかった 3 例 (Rota-control group) とした。全例で予後は良好で後遺症は認めなかった。急性期および回復期に末梢血を採取し、全血より RNA を抽出し cDNA・cRNA 合成、ラベリングを行なった。使用したアレイは Human Genome U133 Plus 2.0 Array (Affimetrix)を用いた。遺伝子発現の変化は急性期と回復期のシグナル比を算出し解析に用いた。

C. 研究結果

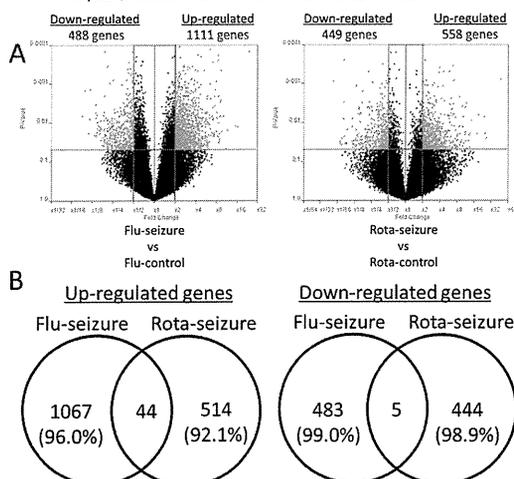
各症例の遺伝子発現パターンを、クラスタ一解析・主成分分析を用いて樹状図または三次元分布図で表した(図1)。その結果、4つの group (Flu-seizure, Flu-control, Rota-seizure, Rota-control) は、樹状図および三次元分布図で明らかなクラスターを形成した。この結果から各 group はそれぞれ異なる遺伝子発現プロファイルを示すことを確認した。

(図 1) 各症例の遺伝子発現プロファイル
 (A) クラスタ解析による樹状図
 (B) 主成分解析による三次元散点図



さらに、痙攣重積を認めた群で発現が有意に増加もしくは減少した遺伝子の数を検討した(図2)。Flu-seizure group で発現が増加したのは 1111 遺伝子、減少したのは 488 遺伝子であった。Rota-seizure group で発現が増加したのは 558 遺伝子、減少したのは 449 遺伝子であった。Flu-seizure group と Rota-seizure group の両者に共通して発現変化した遺伝子は合わせて 49 遺伝子であり、少数であった。

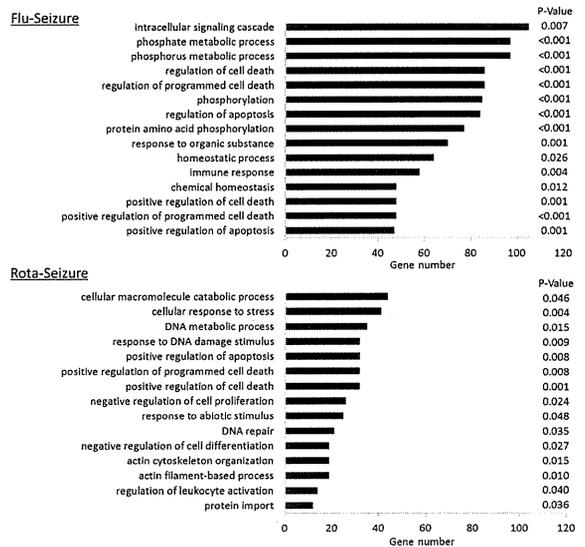
(図 2) (A) 痙攣重積群における各遺伝子の発現変化とp値
 (B) 痙攣重積群で発現増加・減少を認めた遺伝子数



この結果より、痙攣重積発症に関わる遺伝子発現プロファイルはインフルエンザ AH1N1pdm09 とロタウイルス胃腸炎でそれぞれ異なっている可能性が示唆された。

次に遺伝子機能(gene ontology)解析を行なった。その immune response に関連する遺伝子群の発現変化は、Flu-seizure group で有意に認められた(図 3)。

(図 3) 痙攣重積を示したインフルエンザおよびロタウイルス胃腸炎で発現変化した遺伝子群の遺伝子機能(Gene Ontology)



Flu-seizure group で発現変化が強かった immune response 関連遺伝子には、IL18R1, IL1R1, IL1R2, IL1RAP, TLR4, TLR8 が含まれており、これらは自然免疫で重要な役割を果たす interleukin-1 receptor/Toll like receptor (IL1R/TLR) superfamily に属する。痙攣重積を伴うインフルエンザ AH1N1pdm09 の病態に IL1R/TLR の強い関与が示唆された(表1)。また、パスウェイ解析では、T 細胞受容体シグナリングに関連する遺伝子群が Flu-seizure group で有意に発現変化していた(図4)。

(図 4) 痙攣重積を示したインフルエンザおよびロタウイルス胃腸炎で発現変化した遺伝子群の関連パスウェイ

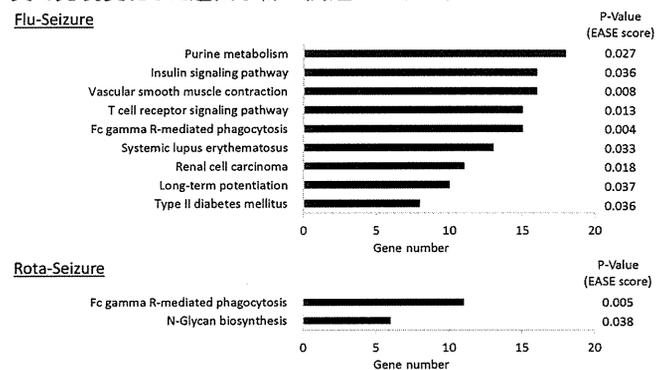


表1 痙攣重積を示したインフルエンザ AH1N1pdm09 で発現変化した immune response 関連遺伝子

Up-regulated genes

Probe ID	Gene Symbol	Gene Title	Fold Change	P-Value
206618_at	IL18R1	interleukin 18 receptor 1	7.562	0.004
220813_at	CYSLTR2	cysteinyl leukotriene receptor 2	4.949	0.023
206871_at	ELANE	elastase, neutrophil expressed	4.663	0.008
202948_at	IL1R1	interleukin 1 receptor, type I	4.557	0.011
1552773_at	CLEC4D	C-type lectin domain family 4, member D	4.349	0.016
205844_at	VNN1	vanin 1	4.183	0.012
205227_at	IL1RAP	interleukin 1 receptor accessory protein	3.902	0.016
208250_s_at	DMBT1	deleted in malignant brain tumors 1	3.782	0.007
202018_s_at	LTF	Lactotransferrin	3.728	0.021
215990_s_at	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6	3.621	0.017
228938_at	MBP	Myelin basic protein	3.423	0.016
244313_at	CR1	complement component receptor 1	3.344	0.019
205403_at	IL1R2	interleukin 1 receptor, type II	3.255	0.029
213817_at	IRAK3	interleukin-1 receptor-associated kinase 3	3.250	0.005
221085_at	TNFSF15	tumor necrosis factor superfamily, member 15	2.929	0.003
219434_at	TREM1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	2.845	0.028
211574_s_at	CD46	CD46 molecule, complement regulatory protein	2.790	0.034
1555116_s_at	SLC11A1	solute carrier family 11 , member 1	2.731	0.037
221060_s_at	TLR4	toll-like receptor 4	2.623	0.021
205557_at	BPI	bactericidal/permeability-increasing protein	2.573	0.005
225330_at	IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor	2.546	0.008
211305_x_at	FCAR	Fc fragment of IgA, receptor for	2.504	0.007
208451_s_at	C4A	complement component 4A	2.485	0.009
201925_s_at	CD55	CD55 molecule, decay accelerating factor for complement	2.425	0.011
1555214_a_at	CLEC7A	C-type lectin domain family 7, member A	2.371	0.038
220832_at	TLR8	toll-like receptor 8	2.314	0.021
1569830_at	PTPRC	protein tyrosine phosphatase, receptor type, C	2.201	0.010
211395_x_at	FCGR2C	Fc fragment of IgG, low affinity Iic	2.159	0.042
228891_at	SEMA4D	sema domain, immunoglobulin domain, transmembrane domain and short cytoplasmic domain, 4D	2.150	0.007
217236_x_at	IGHA1	immunoglobulin heavy constant alpha 1	2.143	0.003

Down-regulated genes

Probe ID	Gene Symbol	Gene Title	Fold Change	P-Value
214214_s_at	IL23R	interleukin 23 receptor	0.089	0.007
231763_at	IL1RAPL2	interleukin 1 receptor accessory protein-like 2	0.207	0.047
1552912_a_at	EDA	ectodysplasin A	0.207	0.034
211005_at	SPN	Sialophorin	0.211	0.028
216207_x_at	CNGA1	cyclic nucleotide gated channel alpha 1	0.387	0.037
206057_x_at	FCER2	Fc fragment of IgE, low affinity II	0.403	0.048
206653_at	IGKC	immunoglobulin kappa constant	0.419	0.023
217063_x_at	CD28	CD28 molecule	0.420	0.049
204203_at	POLR3A	polymeraseIII polypeptide A	0.424	0.003
211127_x_at	TRD	T cell receptor delta locus	0.433	0.032
211583_x_at	NCR3	natural cytotoxicity triggering receptor 3	0.434	0.035
206417_at	POLR3G	polymeraseIII polypeptide G	0.446	0.030
221112_at	C1QBP	complement component 1, q subcomponent binding protein	0.468	0.002
206759_at	CEBPG	CCAAT/enhancer binding protein, gamma	0.487	0.032
211856_x_at	LAT	linker for activation of T cells	0.488	0.019

一方、Rota-seizure group では、response to stress 関連遺伝子群が有意に発現変化しており、superoxide dismutase 2, oxidation resistance 1, hypoxia-inducible domain family, member 1A といった、細胞内ミトコンドリアにおける酸化ストレス・低酸素への防御機構に関連する遺伝子が有意に発現変化していた。

E. 結論

痙攣重積を示したインフルエンザ AH1N1pdm09 と痙攣重積を示したロタウイルス胃腸炎では、宿主遺伝子発現のプロファイルが異なることを明らかにした。

痙攣重積を示したインフルエンザ AH1N1pdm09 では immune response、特に IL1R/TLR といった自然免疫や T 細胞受容体シグナルに関与する遺伝子群が変化していた。痙攣重積を示したロタウイルス胃腸炎では、細胞内酸化ストレスに対する防御反応に関連する遺伝子群が変化していた。

これらの宿主遺伝子発現の違いは、インフルエンザ AH1N1pdm09 とロタウイルス胃腸炎

における痙攣重積の病態が必ずしも同一ではないことが考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Tsuge M, Oka T, Yamashita N, Saito Y, Fujii Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis J Neurovirol. 2014 in press

2. 学会発表

(1)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし