

- 1098(1): 21-32.
- (11) Takahashi E, Kataoka K, Indalao IL, Konoha K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fijihashi K, Kido H. Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J. Virol.* 86(20):10924-10934, 2012.
- (12) Cissé Y, Inoue I, Kido H. Oseltamivir reduces hippocampal abnormal EEG activities after influenza A virus infection in isoflurane-anesthetized rats. *J. Exp. Pharmacol.* 4:69-76, 2012.
- (13) Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* 34(1):20-27, 2012.
- (14) Fujimoto C, Takeda N, Matsunaga A, Sawada A, Tanaka T, Kimoto T, Shinahara W, Sawabuchi T, Yamaguchi M, Hayama M, Yanagawa H, Yano M, Kido H. Induction and maintenance of anti-influenza antigen-specific nasal secretory IgA levels and serum IgG levels after influenza infection in adults. *Influenza Other Respi Viruses* 6(6):396-403, 2012.
- (15) 木戸博、インフルエンザ感染症の予防と治療に関する新展開 インフルエンザ 2014; 16(2): 5-6.
- (16) 木戸博 インフルエンザ脳症と CPT-II 熱不安定性遺伝子多型 クリニシアン 2014; 61(634): 13-16.
- (17) 木戸博 インフルエンザ感染症の重症化メカニズム J Otolaryngo Head Neck Surgery 2014; 30(11): 1540-1544.
- (18) 木戸博 インフルエンザ感染の重症化機序、肺炎・脳症の最新知見と治療法の提案 都耳鼻会報 2014; 143: 41-46.
- (19) 木戸博、高橋悦久、山根一彦、重症インフルエンザ感染の肺炎・脳症の最新知見と治療提案 日本臨床内科医会会誌 2013; 27(5): 578-583.
- (20) 木戸博 インフルエンザ脳症はここまですわかってきた！ プライマリケアのためのインフルエンザ診療 医薬ジャーナル社 2013: p30-35.
- (21) 木戸博 インフルエンザにおけるマクロライドの有効性の機序 2 : インフルエンザにおける粘膜免疫増強作用と再感染抑制機序 呼吸器内科 2013; 24(4): 384-391.
- (22) 木本貴士、水野大、堺聡子、木戸博 肺サーファクタント由来人工合成粘膜アジュバント SF-10 の感染防御効果と液性・細胞性免疫誘導効果の検討 日本肺サーファクタント・界面医学会誌 2013; 44: 59-61.
- (23) 木戸博 アジュバント、予防接種 Q & A 小児内科 2013; 45: 60-64.
- (24) 木戸博、高橋悦久、堺聡子 ウイルス性気道感染症における粘膜免疫の重要性 感染と抗菌薬 2013; 16(4): 361-367.
- (25) 木戸博、高橋悦久、山根一彦 インフルエンザの生体防御 感染症内科 2013;

- 1(6): 544-551.
- (26) Kakoki K, Kamiyama H, Izumida M, Yashima Y, Hayashi H, Yamamoto N, Matsuyama T, Igawa T, Sakai H, Kubo Y. Androgen-independent proliferation of LNCaP prostate cancer cells infected by xenotropic murine leukemia virus-related virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 447, 216-22 (2014).
- (27) Shigematsu S, Hayashi H, Yasui K, Matsuyama T. SAM domain-containing N-terminal region of SAMHD1 plays a crucial role in its stabilization and restriction of HIV-1 infection. *Acta Med Nagasaki*, 58, 103-111 (2014).
- (28) Kakoki K, Shinohara A, Izumida M, Koizumi Y, Honda E, Kato G, Igawa T, Sakai H, Hayashi H, Matsuyama T, Morita T, Koshimoto C, Kubo Y. Susceptibility of murine cell lines to ecotropic murine leukemia virus and the cationic amino acid transporter 1 viral receptor sequences: implications for evolution of the viral receptor. *Virus Genes.* 48, 448-56 (2014).
- (29) Chua KJ, Kubo Y, Ma Y, Yasui K, Matsuyama T, and Hayashi H. A short variant BTBD2 as a novel negative regulator of IRF- associated signalling. *Int J Integrative Biol.* 14: 31-38, 2013.
- (30) Kamiyama H, Kakoki K, Shigematsu S, Izumida M, Yashima Y, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Sano T, Shidoji Y, Kubo Y. CXCR4-Tropic, But Not CCR5-Tropic, Human Immunodeficiency Virus Infection Is Inhibited by the Lipid Raft-Associated Factors, Acyclic Retinoid Analogs, and Cholera Toxin B Subunit. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 29(2):279-88, 2013
- (31) Kubo Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N. Retrovirus entry by endocytosis and cathepsin proteases. *Adv Virol.* 2012:640894. Epub 2012 Dec 6.
- (32) Kohno T, Kubo Y, Yasui K, Haraguchi M, Shigematsu S, Chua KJ, Matsuyama T, Hayashi H. Serum Starvation Activates NF- κ B Through G Protein β 2 Subunit-Mediated Signal. *DNA Cell Biol.* 31(11):1636-44, 2012
- (33) Haga N, Kubota M, Miwa Z. Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. *Pediatrics International.* 2015 (in press)
- (34) Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research. *Pediatrics International* 2014;56:477-483.
- (35) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2014, Article ID 564091, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564091>
- (36) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara

- Y, Hirose S, Shiomi M, Kawaguchi H, Kubota M et al. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain Dev* 2014 in press.
- (37) Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2014 in press.
- (38) Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita T, Saitsu H, Matsumoto M. Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3. *Neurogenetics* 2014 DOI 10.1007/s10048-014-0408-y
- (39) Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, Kubota M, Kawawaki H, Matsufuji M, Kojima Y, Tateno A, Goldberg-Stern H, Straussberg R, Marom D, Leshinsky-Silver E, Nakashima M, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*. 2014 Jun 2. doi: 10.1111/epi.12668. [Epub ahead of print]
- (40) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Sugihara S, Watanabe M, Takanashi J, Kubota M, Kato M. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev* 2014;36:489-95.
- (41) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Kubota M et al. De Novo Mutations in *GNAO1*, Encoding a Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;93:1–10
- (42) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J-i, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K-i, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2013;Part A 161A:2234–2243.
- (43) Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Chitayat D, Weiss S, Kashii H, Kusano R, Matsumoto A, Nakamura K, Oyazato Y, Maeno M, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto

- N, Saitsu H. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*. 2013 Apr 26. doi: 10.1111/epi.12200. [Epub ahead of print]
- (44) Shinohara, M, Saitoh, M, Nishizawa, D, Ikeda, K, Hirose, S, Takanashi, JI, Takita J, Kikuchi K, Kubota M et al. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology*. 2013; 80: 1571–1576.
- (45) Haga N, Kubota M, Miwa Z. 2013. Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2013;161A:871–4.
- (46) Hachiya Y, Hayashi M, Negishi T, Atsumi S, Kubota M, Nishihara T. A Case of Osteogenesis Imperfecta Type II Caused by a Novel *COL1A2* Gene Mutation: Endoscopic Third Ventriculostomy to Prevent Hydrocephalus. *Neuropediatrics* 2012; 43(04): 225-228.
- (47) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JI, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia*. 2012; 53: 558-564.
- (48) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012;34:337-43. Epub 2011 Sep 15.
- (49) Hayashi M, Saito-Miwa N, Tanuma N, Kubota M. Brain vascular change in Cockayne syndrome. *Neuropathology* 2012;32:113-7.
- (50) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi JI, 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;34:124-7. Epub 2011 May 14.
- (51) Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* 2012;34:20-7.
- (52) Chida J, Ono R, Yamane K, Hiyoshi M, Nishimura M, Onodera M, Nakataki E, Matsushita M, Kido H. Blood Lactate/ATP Ratio, as an Alarm Index and Real-Time Biomarker, in Critical Illness., *PLoS ONE*, 2013; 8(4), e60561.
- (53) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation*,

- in press 2015
- (54) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*, in press 2015
- (55) Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, Inagaki A, Tajima M, Koinuma Y, Iwakami S, Iwase A, Sasaki S, Tominaga S, Takahashi K. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:27-30.
- (56) Mori T, Tajima K, Hiramama M, Sato T, Kido K, Iwakami S, Sasaki S, Iwase A, Shiomi K, Maeda M, Hino O, Takahashi K. The n-erc index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013;5:145-148.
- (57) 門屋講太郎, 吉岡 泰子, 難波由喜子, 桂 蓉子, 高 遼, 小池 建吾, 吉岡 正剛, 佐々木信一, 富永 滋, 高橋 和久. 肺膿瘍・膿胸 7 例における菌周病細菌 PCR 検査の臨床的意義の検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2013; 2: 79-84.
- (58) 南條友央太, 佐々木信一, 松野 圭, 石森絢子, 牧野文彦, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 富永 滋, 山口哲生. *Nocardia wallacei* が検出され、ST 合剤投与で軽快した気管支拡張症の 1 例. *Therapeutic Research* 2013; 34: 759-760.
- (59) 磯部 全, 佐々木 信一, 富永 滋, 前野 敏孝, 倉林 正彦. 喘鳴を伴わずに発症した好酸球性細気管支炎の 1 例. *日本呼吸器学会誌* 2013; 2: 607-611.
- (60) 磯部 全, 佐々木信一, 神戸将彦, 相澤智弘, 原 健一郎, 前野敏孝. 咯血を主訴とし、びまん性肺胞出血との鑑別を要した気管支管支骨軟骨形成症の 1 例. *気管支学* 2014; 36: 73-77.
- (61) Nishimura H, Okusa Y. A verification of an overestimation of “deaths associated with influenza pandemic of 1918-1919, Japan” claimed in a demographic study. *JJID*, in press 2015
- (62) Katsushima Y, Katsushima F, Suzuki Y, Seto J, Mizuta K, Nishimura H, Matsuzaki Y. Characteristics of mycoplasma pneumoniae infection identified by culture in a pediatric clinic. *Pediatr Int.* 2014, 57: doi: 10.1111/ ped. 12513
- (63) M Yamaya, LK Nadine, C Ota, H Kubo, T Makiguchi, R Nagatomi, H Nishimura: Magnitude of influenza virus replication and cell damage is associated with interleukin-6 production in primary cultures of human tracheal epithelium. *Resp Physiol Neurol.* 2014, 202, 16-23.
- (64) E Hatagishi, Okamoto, Ohmiya, H Yano, T Hori, W Saito, H Miki, Y Suzuki, R Saito, T Yamamoto, M Shoji, Y Morisaki, S Sakata, H Nishimura. Establishment and Clinical Applications of a Portable System for Capturing Influenza Viruses Released through Coughing. *PLOS ONE*, 2014, 9(8), e103560. doi: 10.1371.

- (65) Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res.* 2014, 37: 520-529.
- (66) Yamaya M, Nishimura H, Nadine L, Kubo H, Nagatomi R. Formoterol and budesonide inhibit rhinovirus infection and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Resp Invest.* 2014, 52, 251-260.
- (67) M Yamaya, L Nadine, H Kubo, K Saito, R Saito, H Nishimura: Effects of neuraminidase inhibitors on the release of oseltamivir-sensitive and oseltamivir-resistant influenza viruses from human airway epithelial cells. *J Med Virol* 2014, DOI: 10.1002/jmv.23974
- (68) Takashita E, Ejima M, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)odm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 2014; 19: pii=20666.
- (69) Nishimura H, Sakata S, Kaga A: A New methodology for studying dynamics of aerosol particles in sneeze and cough using a digital high-vision, high-speed video system and vector analyses. *PLoS ONE* 8: e80244. doi:10.1371/journal.pone.0080244
- (70) Yamaya M, Nishimura H, Lusamba Nadine L, Kubo H, Nagatomi R: Tulobuterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Physiol Rep* 2013. 1: e00041.
- (71) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki Y, Hongo S, Itagaki T, Katsushima N, Ohmi A, Nishimura H, Ahiko T: Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16 strains isolated from children in Yamagata, Japan between 1988 and 2011. *Microbiol. Immunol.* 57: 400-405, 2013.
- (72) S Yamayoshi, S Iizuka, T Yamashita, H Minagawa, K Mizuta, M Okamoto, H Nishimura, K Sanjoh, N Katsushima, Ts Itagaki, Y Nagai, K Fujii, S Koike: Human SCARB2-Dependent Infection by Coxsackievirus A7, A14, and A16 and Enterovirus 71. *J. Virol.* 86: 5686-5696, 2012.
- (73) A Takeyama, K Hashimoto, M Sato, S Kanno, K Takano, M Ito, M Katayose, H Nishimura, Y Kawasaki, M Hosoya: Rhinovirus load and disease severity in children with lower respiratory tract infections. *J. Med. Virol.* 84: 1135-1142, 2012.
- (74) Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Mizuta K, Kubo H, Nagatomi: Levofloxacin inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 56, 4052-61, 2012.
- (75) Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata

- S, Ohkouchi S, Tamada T, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Okada Y, Takashi K, Nukiwa T.: Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med*, 91: 64-86, 2012.
- (76) M Yamaya, H Nishimura, Y Hatachi, H Yasuda, X Deng, T Sasaki, H Kubo and R Nagatomi: Inhibitory effects of Tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *European Respiratory J.*, 40: 122-132, 2012.
- (77) K Shirato, M Kawase, O Watanabe, C Hirokawa, S Matsuyama, H Nishimura and F Taguchi: Differences in neutralizing antigenicity between laboratory and clinical isolates of HCoV-229E isolated in Japan in 2004-2008 depend on the S1 region sequence of the spike protein. *J. Gen. Virol.*, 39: 1908-1917, 2012.
- (78) T Kooriyama, M Okamoto, T Yoshida, T Nishida, T Tsubota, A Saito, M Tomonaga, T Matsuzawa, H Akari, H Nishimura, T Miyabe-Nishikawa: Epidemiological study of zoonoses derived from humans in captive chimpanzees. *Primates*, DOI 10.1007/s 10329-012-0320-8, 2012.
- (79) Asada M, Yoshida M, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X, Nishimura H, Kubo H, Nagatomi R, Yamaya M: l-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol.*, 180: 112-118, 2012.
- (80) 小山田厚子、三木祐、鈴木克之、佐々木悟、深瀬真由美、伊藤洋子、大宮卓、他 ICT メンバー、西村秀一. 地域流行前の一病棟内でのインフルエンザ集団発生と対応, 医療 (印刷中) 2015
- (81) 大宮卓、佐々木純一、西村秀一. イムノクロマト法を原理とする種々のアデノウイルス迅速抗原検出キットの、ウイルス検出感度の比較. 医学検査 (印刷中) 2015
- (82) 菊地祐樹、鈴木優子、伊藤洋子、西村秀一. 噴霧式インフルエンザ生ワクチンの力価についての検討. 仙台医療センター医学雑誌 2014, 4: 39-41.
- (83) 菱川容子、橋本真帆、倉橋宏和、別府玲子、大谷可菜子、西村秀一. 重症心身障害児 (者) 施設におけるヒトメタニューモウイルスの集団感染と重症例の発生. 日本重症心身障害学会誌, 2014, 39: 379-383.
- (84) 山口育男、青山知枝、山本優、木下恵子、伊藤由美、西村秀一: イムノクロマト法インフルエンザウイルス抗原検出キット BD ベリターシステム Flu における機器判定の感度とその目視判定に対する優越性の検討. 日本臨床微生物学雑誌 23 : 39-44, 2013
- (85) 西村秀一: 殺菌性能を有する空中浮遊物質の放出を謳う各種電気製品の、寒天平板培地上の細菌に対する殺菌能の本体についての解析. 感染症学会誌 86: 723-733, 2012.
- (86) 西村秀一: 殺菌能力を謳う各種空気洗浄電気製品の、塗布乾燥状態の細

- 菌に対する効果の有無の検証. 日本環境感染学会誌 27: 342-345, 2012.
- (87)Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Sugihara S, Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. American Journal of Medical Genetics A 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- (88)Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Biochemical and Biophysical Research Communications 448(2): 175-181, 2014 (May)
- (89)Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. J Neuro Sci 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- (90)Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyoe P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. Brain and Development, in press, 2015
- (91)Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. Human Mutation, in press 2015
- (92)Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. J Obstet Gynaecol Res, in press 2015
- (93)Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Analytical and Bioanalytical Chemistry 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- (94)Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. Pediatrics 131(1): e327-30, 2013 (January)
- (95)Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren

- J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- (96) 山口清次, 長谷川有紀: 小児栄養性ビタミン欠乏症の有機酸分析による診断- ビタミン B1 欠乏症、ビタミン B12 欠乏症、ビオチン欠乏症. *小児科臨床* 67(5): 787-794, 2014 (5月)
- (97) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題. *公衆衛生情報* 44(3): 5-8, 2014 (6月)
- (98) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸 β 酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 29 神経症候群 (第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月, 883)
- (99) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 29 神経症候群 (第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月, 883)
- (100) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 31 神経症候群 (第2版) VI -その他の神経疾患を含めて- -X IV てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群 症候性 特異症候群 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12月)
- (101) Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マススクリーニング学会誌* 23(3): 270-276, 2013
- (102) 山口清次: MS解析による代謝障害の診断. *分子消化器病* 10(1): 72-78, 2013
- (103) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代; タンデムマス法の導入. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48(4): 827-829, 2013
- (104) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. *臨床神経学* 53(3): 191-195, 2013
- (105) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. *小児科臨床* 66(2): 193-198, 2013
- (106) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. *臨床病理* 61(9): 817-824, 2013
- (107) 山口清次(編): *タンデムマス・ガイドブック*, 診断と治療社, 東京, 2013

2. 学会発表

- (1) Indalao IL, Yanmane K, Kido H. PDK4 inhibitor suppresses cytokine storm and multiple organ failure induced by lethal doses of influenza A virus infection through restoration of energy metabolic disorder. 第87回日本生化学会大会. 平成26年10月15日—10月18日 (京都)

国際会議場)

- (2) Indalao IL, Yanmane K, Kido H. インフルエンザウイルスの体内複製を増強する trypsin の臓器内発現量は「代謝障害—サイトカイン」サイクルの調節下にある：PDK4 阻害剤の有効性 第19回日本病態プロテアーゼ学会学術集会。平成26年8月8日—8月9日 (千里ライフサイエンスセンター)
- (3) Indalao IL, Takahashi E, Kido H. Studies on the differences in host cellular responses by different influenza virus strains and subtypes. 第54回日本生化学会中国・四国支部例会。平成25年5月31日—6月1日 (徳島大学)
- (4) 高橋悦久、片岡宏介、Indalao IL、木戸博 インフルエンザ感染時のタミフル服用により低下した気道粘膜 IgA はクラリスロマイシンと併用することによって改善される。第54回日本生化学会中国・四国支部例会。平成25年5月31日—6月1日 (徳島大学)
- (5) 木戸博 肺サーファクタントの新たな医学応用の可能性—粘膜アジュバントへの応用とワクチン開発— 第12回肺サーファクタント分子病態研究会 平成25年6月22日 (札幌医科大学)
- (6) 木戸博。粘膜アジュバントとしてのクラリスロマイシンの臨床評価の検討。第20回マクロライド新作用研究会 平成25年7月19日 (家の光会館コンベンションホール)
- (7) Indalao IL, Kido H. Activation of trypsin and interferon regulation factor contributes to different disease severity during infection of influenza A virus with different pathogenicity. 第18回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 平成25年8月16—17日
- (8) 山根一彦、山本善一、埴雅明、木戸博。インフルエンザ感染による重症化と多臓器不全の代謝改善を基盤とした新たな治療ターゲットと標的とその治療法の開発：diisopropylamine dichloroacetate (DADA) による energy crisis の回避 第86回日本生化学会大会。平成25年9月11—13日 (パシフィコ横浜)
- (9) 高橋悦久、片岡宏介、Indalao IL、堺聡子、木戸博。インフルエンザ感染時においてタミフルとクラリスロマイシンの併用で気道粘膜での抗インフルエンザ特異 IgA 抗体の増強が認められた。第86回日本生化学会大会。平成25年9月11—13日 (パシフィコ横浜)
- (10) Kido H. Critical illness and energy metabolism—Blood lactate/ATP ratio as a real-time alarm index. The 7th Asian Conference on Emergency Medicine. 平成25年10月25日 (東京国際フォーラム)
- (11) 木戸博 新規リアルタイム重症度診断バイオマーカー、血液の乳酸/ATP 比 第60回日本臨床検査医学会学術集会。平成25年10月31—11月3日 (神戸国際会議場)
- (12) 山根一彦、日吉峰麗、荒木光、榎本奈緒子、山本善一、埴雅明、木戸博。インフルエンザ感染による重症化と多臓器不全の新たな治療標的とその治療法の開発：diisopropylamine dichloroacetate (DADA) による糖代謝改善を基盤とした energy crisis の回避。第85回日本生化学会大会。平成24年12月14—16日 (福岡国際会議場)
- (13) 荒木光、日吉峰麗、山根一彦、榎本奈緒子、木戸博。I型糖尿病におけるインフルエンザ感染重症化の解析。第85回日本生化学会大会。平成24年12月14—16日 (福岡国

際会議場)

(14) 高橋悦久、奥村裕司、Irene Lorinda Indalao、木葉敬子、木戸博。II型膜結合型セリンプロテアーゼのMSP L/TMPRSS13のノックアウトマウスは高病原性鳥インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。第85回日本生化学会大会。平成24年12月14-16日(福岡国際会議場)

(15) 木葉敬子、高橋悦久、片岡宏介、Irene Lorinda Indalao、木戸博。インフルエンザ感染時のタミフル服用により低下した気道粘膜IgAはクラリスロマイシンと併用することによって改善される。第85回日本生化学会大会。平成24年12月14-16日(福岡国際会議場)

(16) Irene Lorinda Indalao, Etsuhisa Takahashi, Keiko Konoha, Hiroshi Kido. Studies on the differences in the host cellular responses by different influenza virus strains and subtypes. 第85回日本生化学会大会。平成24年12月14-16日(福岡国際会議場)

(17) 日吉峰麗、矢野仁康、木戸博。ヒト内皮細胞に感染したインフルエンザウイルスは、アドヘレンスジャンクソンの崩壊を誘導する。第85回日本生化学会大会。平成24年12月14-16日(福岡国際会議場)

(18) 小野寺睦雄、中瀧恵実子、千田淳司、今中秀光、木戸博、西村匡司。ICU入室患者における抹消血アデノシン三リン酸(ATP)と転帰との関係。本集中医治療医学会総会。平成24年2月28-3月1日(千葉幕張メッセ)

(19) インターフェロン・・・によるレトロウイルス感染抑制に関与する新規細胞性因子の同定、久保嘉直、泉田真生、安井潔、林日出喜、松山俊文、第62回日本ウイルス学会学術総会、平成26年11月10~12日(パシ

フィコ横浜)

(20) Hayashi H, Identification of poly(I:C)-induced pancreatitis-related genes in IRF2-deficient mice, 3rd International conference on "Current advances in Microbiology and Immunology" June 21-22, 2012 (ULAANBAATAR, MONGOLIA)

(21) 久保嘉直、神山陽香、泉田真生、田中勇悦、安井潔、佐藤祐徳、山本直樹、松山俊文、林日出喜、インターフェロンG誘導遺伝子GILTによるHIV粒子産物抑制機構の解明、第61回日本ウイルス学会学術総会、平成25年11月10~12日(神戸)

(22) 林日出喜、長谷川寛雄、河野友子、中尾一彦、松山俊文、ATL細胞株の細胞死をTRAIL-依存性に促進させる生物活性物質のスクリーニング、第71回日本癌学会学術総会、平成24年9月19~21日(札幌)

(23) 安井 潔、河野友子、久保嘉直、原口恵、重松小百合、蔡君柔、松山俊文、林日出喜、血清枯渴はG Protein $\beta 2$ を介したNF- κ B経路を活性化する、第35回日本分子生物学会、平成24年12月13日(マリンメッセ福岡)

(24) Hayashi H, Identification of poly(I:C)-induced pancreatitis-related genes in IRF2-deficient mice, 3rd International conference on "Current advances in Microbiology and Immunology" June 21-22, 2012 (ULAANBAATAR, MONGOLIA)

(25) ATL細胞株の細胞死をTRAIL-依存性に促進させる生物活性物質のスクリーニング、林日出喜、長谷川寛雄、河野友子、中尾一彦、松山俊文、第71回日本癌学会学術総会、平成24年9月19~21日(札幌)

(26) 血清枯渴はG Protein $\beta 2$ を介したNF- κ B経路を活性化する、安井 潔、河野友子、

- 久保嘉直、原口恵、重松小百合、蔡君柔、松山俊文、林日出喜、第 35 回日本分子生物学会、平成 24 年 12 月 13 日 (マリンメッセ福岡)
- (27) 佐々木信一、南條友央太、中澤武司、木下綾子、成田久美、岩崎沙奈美、飯田美奈子、月山智美、古田あずさ、金森由和、玉野知佐、伊藤友美、鈴木俊介、唐島孝彰、米山桂一：声帯部カポジ肉腫の生検時にキシロカインショックを生じ、治療に難渋した全身性カポジ肉腫合併 AIDS の一例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014. 12. 03
- (28) 岸井 絢、吉岡泰子、推名健太郎、荒野直子、関本康人、栗山祥子、南條友央太、村木慶子、佐々木信一、富永 滋：癌性髄膜炎に対し、VP shunt と WBRT、erlotinib 投与を施行し長期生存を得た EGFR 陽性肺線癌の一例 第 212 回日本呼吸器学会関東地方会、横浜、2014. 11. 22
- (29) 村木慶子、吉岡泰子、鋤崎恵理子、推名健太郎、松野 圭、栗山祥子、南條友央太、佐々木信一、富永 滋：EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における EGFR-TKI 耐性獲得後の 2 次変異検索の有用性。第 55 回日本肺癌学会総会、京都、2014. 11. 16
- (30) 推名健太郎、高橋史行、SFariz Nurwidya、小林 功、宿谷威仁、村上明子、朝尾哲彦、金丸良太、柳下薫寛、加藤元康、村木慶子、大橋里奈、小山 良、高橋元美、嶋田奈緒子、吉岡泰子、佐々木信一、富永 滋、高橋和久：非小細胞肺癌の EGFR-TKI 耐性獲得における ZEB1 の発現検討。第 55 回日本肺癌学会総会、京都、2014. 11. 16
- (31) 推名健太郎、佐々木信一、宿谷威仁、松野 圭、堤 建男、栗山祥子、南條友央太、村木慶子、吉岡泰子、長岡鉄太郎、富永 滋、高橋和久：EML4-ALK 陽性非腺癌非小細胞肺癌に対するクリゾチニブ投与の 4 症例の検討。第 55 回日本肺癌学会総会、京都、2014. 11. 14
- (32) 南條友央太、佐々木信一：脊椎への直接浸潤をきたした菌球型肺アスペルギルス症の一例。第 63 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2014. 10. 31
- (33) 佐々木信一、南條友央太：インフルエンザウイルス感染症におけるバイオマーカーの検討。第 63 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2014. 10. 31
- (34) 佐々木信一、南條友央太：インフルエンザウイルス感染症におけるバイオマーカーの検討。第 63 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2014. 10. 31
- (35) 鈴木洋平、南條友央太、推名健太郎、松野 圭、村木慶子、吉岡泰子、佐々木信一、富永 滋：若年女性で緑膿菌と *M. kansasii* 共感染により肺膿瘍を形成した一例。第 209 回日本呼吸器学会関東地方会、幕張、2014. 05. 24
- (36) 吉岡泰子、松野 圭、推名健太郎、鈴木洋平、南條友央太、村木慶子、佐々木信一、富永 滋：Bepriidil が原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の 3 例。第 54 回日本呼吸器学会総会、大阪、2014. 04. 25
- (37) 中澤武司、南條友央太、井上貴昭、佐々木信一、西田香南、大出恭代、三澤成毅、横山栄二、菊池 俊：肝膿瘍より分離された *Desulfovibrio desulfuricans* の 1 例。第 44 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術講演会、那覇、2014. 02. 22
- (38) 長野則之、長野由紀子、外山雅美、佐々木信一、中澤武司、堀 賢、柴山恵吾、荒川宜親：NDM-1 メタロ- β -ラクタマーゼ、OXA-181 カルバペネマーゼ等同時産生の広範囲抗菌薬耐性 *Klebsiella pneumoniae* の出現。第 25 回日本臨床微生物学会総会、名古屋、2014. 02. 01
- (39) 中村美子、中澤武司、秋田美佳、成田久美、井上貴昭、大日方薫、佐々木信一：選択培地を用いた *Acinetobacter* の環境リザーバーに関する環境調査。第 29 回日本環境感染学会総会、品川、2014. 02. 15
- (40) 松岡遊貴、吉岡泰子、松野圭、推名健太郎、鈴木洋平、南條友央太、村木慶

- 子, 佐々木信一, 二川俊郎, 富永 滋: リンパ管シンチと胸腔鏡により漏出部位を確認した乳糜胸の1例. 第208回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2014. 02. 22
- (41) 中澤武司, 南條友央太, 井上貴昭, 佐々木信一, 西田香南, 大出恭代, 三澤成毅, 横山栄二, 菊池 俊: 肝膿瘍より分離された *Desulfovibrio desulfuricans* の1例. 第44回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術講演会, 那覇, 2014. 02. 22
- (42) 高 遼, 佐々木 信一, 松野 圭, 石森 絢子, 南條 友央太, 牧野 文彦, 吉岡 正剛, 吉岡 泰子, 富永 滋, 高橋 和久: Fexofenadine は EGFR TKI 投与に伴う interstitial lung disease 発症を抑制する. 第53回日本呼吸器学会総会, 東京, 2013. 04. 19
- (43) 石森 絢子, 佐々木 信一, 松野 圭, 南條 友央太, 牧野 文彦, 吉岡 正剛, 吉岡 泰子, 中沢 武司, 富永 滋: 幼少期に発症した気管支拡張症の経過観察中に、喀痰培養で *Aspergillus lentulus* を検出した一例. 第87回日本感染症学会学術集会, 2013. 06. 05
- (44) 笹野仁史, 吉岡泰子, 松野 圭, 石森 絢子, 南條友央太, 牧野文彦, 吉岡正剛, 佐々木信一, 富永 滋: 早期の PMX-DHP を含む集学的治療を行った amyopathic dermatomyositis 合併急速進行性間質性肺炎の1例. 第205回日本呼吸器学会関東地方会, 2013. 07. 13
- (45) 井上 貴昭, 中沢 武司, 麻生 恭代, 成田 久美, 秋田 美佳, 石井 幸, 田中 裕, 南條 友央太, 大日方 薫, 佐々木 信二, 堀 賢: ICU が抱える感染症の諸問題救命センターに発端をなす 2 剤耐性 *Acinetobacter Baumannii* アウトブレイクとその制御過程. 第61回感染症学会東日本地方会, 2013. 10. 10
- (46) Yasuko Yoshioka, Shinichi Sasaki, Kei Matsuno, Ayako Ishimori, Yuta Nanjo, Humihiko Makino, Keiko Muraki, Shigeru Tominaga, Kazuhisa Takahashi: Two Cases Of Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated With Clinically Amyopathic Dermatomyositis Successfully Treated With Early Intensive Therapy. 18th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013. 11. 12
- (47) 南條友央太, 佐々木信一, 中澤武司, 木下綾子, 関口康宣, 成田久美, 岩崎沙奈美, 飯田美奈子, 月山智美, 古田あずさ, 金森由和, 玉野知佐, 伊藤友美, 鈴木俊介, 唐島孝彰, 米山桂一, 富永 滋: 当院における ART 導入した HIV 感染症 21 症例の検討. 第27回日本エイズ学会総会, 熊本, 2013. 11. 20
- (48) 木下綾子, 佐々木信一, 中沢武司, 南條友央太, 高森建二, 須賀 康: 順天堂大学浦安病院における過去 10 年間の新規 HIV 感染者にともなった皮膚症状の検討. 第27回日本エイズ学会総会, 熊本, 2013. 11. 20
- (49) 村木 慶子, 松野 圭, 小池 建吾, 推名 健太郎, 朝尾 哲彦, 本間 裕一郎, 宿谷 威仁, 柴山 里奈, 小山 良, 嶋田 奈緒子, 木戸 健治, 佐々木 信一, 富永 滋, 高橋 和久: 順天堂大学におけるクリゾチニブの使用経験. 第54回日本肺癌学会総会, 東京, 2013. 11. 22
- (50) 長野則之, 長野由紀子, 外山雅美, 佐々木信一, 中澤武司, 堀 賢, 柴山恵吾, 荒川宜親: NDM-1 メタロ-β-ラクタマーゼ, OXA-181 カルバペネマーゼ等同時産生の広範囲抗菌薬耐性 *Klebsiella pneumoniae* の出現. 第25回日本臨床微生物学会総会, 名古屋, 2014. 02. 01
- (51) 中村美子, 中澤武司, 秋田美佳, 成田久美, 井上貴昭, 大日方薫, 佐々木信一: 選択培地を用いた *Acinetobacter* の環境リザーバーに関する環境調査. 第29回日本環境感染学会総会, 品川, 2014. 02. 15
- (52) 松岡遊貴, 吉岡泰子, 松野圭, 推名健太郎, 鈴木洋平, 南條友央太, 村木慶子, 佐々木信一, 二川俊郎, 富永 滋: リンパ

- 管シンチと胸腔鏡により漏出部位を確認した乳糜胸の1例. 第208回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2014.02.22
- (53) 中澤武司, 南條友央太, 井上貴昭, 佐々木信一, 西田香南, 大出恭代, 三澤成毅, 横山栄二, 菊池 俊: 肝膿瘍より分離された *Desulfovibrio desulfuricans* の1例. 第44回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術講演会, 那覇, 2014.02.22
- (54) Y. Namba, S. Sasaki, R. Ko, A. Ishimori, M. Yoshioka, Y. Yoshioka, S. Tominaga, K. Takahashi: Early Intervention Could Be Beneficial In Early-Stage Nontuberculous Mycobacterium Lung Disease. 2012 American Thoracic Society (ATS) International Conference, San Francisco, 2012.05.22
- (55) 佐々木信一: 間質性肺炎診療の最近の潮流～特発性肺線維症 (IPF) とその周辺～. 江戸川区医師会学術講演会, 東京, 2013.03.16
- (56) 中村 愛, 吉岡正剛, 松野 圭, 石森絢子, 牧野文彦, 吉岡泰子, 佐々木信一, 富永 滋: Stevens-Johnson 症候群後に発症した閉塞性細気管支炎の1例. 第203回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2013.02.23
- (57) 佐々木信一, 中澤武司: 多剤耐性菌保有患者の管理と環境整備～当院 outbreak 事例から～. 第24回臨床微生物学会総会・ICD 講習会, 横浜, 2013.02.03
- (58) 石森絢子, 佐々木信一, 門屋講太郎, 高 遼, 難波由喜子, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 中澤武司, 富永 滋: 気管支鏡後の粘液栓子喀出で軽快した、スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) による気管支粘液栓の1例. 第199回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2012.05.26
- (59) 佐々木信一: 感染対策の基礎と実践～順天堂大学医学部附属浦安病院 Team “JIN” の軌跡～. 越谷市立病院・感染対策講習会特別講演, 2012.06.18
- (60) 高 遼, 佐々木信一, 難波由喜子, 石森絢子, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 富永 滋, 高橋和久: Fexofenadine による tyrosine kinase inhibitor (TKI) 投与に伴う interstitial lung disease (ILD) 発症抑制効果についての検討. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 大阪, 2012.07.27
- (61) 南條友央太, 佐々木信一, 松野 圭, 難波由喜子, 石森絢子, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 富永 滋: ニューモシスチス肺炎加療経過中に著明な嚢胞性変化をきたし、気胸を繰り返した AIDS の1例. 第201回日本呼吸器学会関東地方会, 横浜, 2012.09.15
- (62) 南條友央太, 佐々木信一, 井上貴昭, 大日向 薫, 中沢武司, 堀 賢: コリスチンの髄注および静注にて救命し得た *Acinetobacter baumannii* の1例. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京, 2012.10.11
- (63) 南條友央太, 佐々木信一, 松野 圭, 石森絢子, 牧野文彦, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 富永 滋: *Nocardia wallacei* が検出され、ST 合剤投与で軽快した気管支拡張症の1例. 第202回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2012.11.10
- (64) 井上貴昭, 中沢武司, 麻生恭代, 成田久美, 秋田美佳, 石井 幸, 田中 裕, 大日方 薫, 佐々木信一, 堀 賢: 外科領域での多剤耐性菌対策 救命センターに発端をなす耐性 *Acinetobacter Baumannii* アウトブレイクとその制御過程. 第25回日本外科感染症学会・学術集会, 千葉, 2012.11.21
- (65) 上原久明, 吉岡正剛, 松野 圭, 石森絢子, 南條友央太, 牧野文彦, 吉岡泰子, 中沢武司, 佐々木信一, 富永 滋: 抗原隔離と吸入ステロイドにて軽快した夏型過敏性

肺炎の1例. 第593回日本内科学会関東地方会, 東京, 2012.12.08

(66) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014

(67) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014

(68) Yamaguchi S: Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014

(69) Yamaguchi S, Liu L, Furui M, Yamada K, Taketani T, Shibata N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S: Improvement of fatty acid oxidation capacity of cells from fatty acid oxidation defects at low temperature: evaluation by in vitro probe assay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria, September 2014

(70) Vatanavicharn N, Taketani T, Nabangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 11 2014

(71) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断5症例の経験. 第11回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014年2月

(72) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 新井真理, 室谷浩二, 山口清次: 尿中有機酸分析によりトルエン中毒が疑われた5ヵ月男児例: 虐待の疑いのあるALTE症例. 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. さいたま市, 2014年3月

(73) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋しているCPT-2欠損症の4ヵ月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月

(74) 高橋知男, 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 解熱剤の脂肪酸 β 酸化に対する影響: サリチル酸、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェンの評価. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月

(75) 山田憲一郎, 内木美紗子, 星野伸, 北浦靖之, 近藤雄介, 下澤伸行, 山口清次, 下村吉治, 三浦清邦, 若松延昭: HIBCH欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月

(76) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013

(77) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013

(78) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS>S) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013

(79) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation

defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013

(80) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type II: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013

(81) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013

(82) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013

(83) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013

(84) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid

disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013

(85) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月

(86) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の β 酸化に及ぼす影響: in vitro probe assay による評価. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) PCT/JP2013/007649、出願日 2013 年 12 月 26 日、発明者: 木戸博、山根一彦、他、PDK4 阻害剤及びその利用
- (2) 特願 2013-174874、出願日 2013 年 8 月 26 日、発明者: 木戸博、石田晃彦、他、血液検体の ATP 測定方法及びキット
- (3) 特願 2013/24953、出願日 2013 年 7 月 14 日、発明者: 木戸博、田中徹、他、インフルエンザウイルス感染症の予防・治療剤
- (4) 台湾出願 102121622、出願日 2013 年 6 月 18 日、発明者: 木戸博、田中徹、他、インフルエンザウイルス感染症の予防・治療剤
- (5) PCT/JP2013/003486、出願日 2013 年 6 月 3 日、発明者: 木戸博、田中徹、他、インフルエンザウイルス感染症の予防・治療剤
- (6) PCT/JP2013/002500、出願日 2013 年 4 月 12 日、発明者: 木戸博、大村智、他、PDK4 阻害剤及びその利用

(資料 1)

重症化モデル動物実験によるインフルエンザ肺炎・脳症診断・治療に関する研究： 新規診断・治療に関する提案と検証

研究分担者 木戸博 (徳島大学疾患酵素学研究センター 特任教授)
研究協力者 高橋悦久 (徳島大学疾患酵素学研究センター 特任助教)
山根一彦 (徳島大学疾患酵素学研究センター 大学院生)
Irene Lorinda Indalao (徳島大学疾患酵素学研究センター 大学院生)
榊本奈緒子 (徳島大学疾患酵素学研究センター 研究員)

研究要旨

平成24年度～26年度にかけて、1) インフルエンザ重症化(肺炎、脳症)の発症機序解明、2) 早期に重症化を診断するためのバイオマーカー、Flu Alarmin の検索、3) 重症化治療薬開発についての研究が進められた。重症化機序の全容が解明されると共に、重症化バイオマーカーが明確になり、具体的な治療薬が提案され、大きな成果を挙げる事ができた。

1) インフルエンザ重症化(肺炎、脳症)発症機序解明では、生体内のインフルエンザウイルス増殖のメカニズムとして、これまでに“インフルエンザ—サイトカイン—プロテアーゼ (Trypsin, MMP-9)”サイクルを提案していたが、感染重症化はこのサイトカインを介してさらに“体内代謝障害—サイトカイン”サイクルが共役した時に発症することを発見した。そのため、基礎疾患としての体内代謝障害が重症化の発症リスク因子になることが判明した。両サイクルが血管内皮細胞で回転すると、肺では肺水腫、脳では脳症、各種臓器で回転すると多臓器不全として表れる。体内代謝障害の中でも、最も主要な代謝がミトコンドリアでのエネルギー代謝で、糖代謝と脂質代謝がこれに深く関与する。糖代謝障害の糖尿病、肥満、先天性脂質代謝障害者が重症化のハイリスク者として挙げられていることの理論的背景が明確になった。

2) 早期に重症化診断するためのバイオマーカー、Flu Alarmin の検索では、多様な候補因子の中から、インフルエンザ脳症患者、ICU入室した感染重症化患者を対象にして評価を進めた。その結果、多くのFlu Alarmin候補因子の中で、サイトカインやシグナル伝達物質の場合、多くの影響因子の支配下にあるため、それらの数値の増減で単純に重症化を示すには至らないことが判明した。重症化がエネルギー代謝破綻と密接にリンクしていることから、検討した中で血中ATPの減少、糖代謝不全時に蓄積される乳酸から、乳酸/ATP比が最も確かな重症化のリアルタイムバイオマーカーと判定された。

またこれまでにインフルエンザ脳症のリスク因子として、熱不安定性 Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) 遺伝子多型を見出して提案してきたが、中国でも大規模な遺伝子解析と脳症の発症調査が行われ、当初日本人種に特徴的疾患と言われてきたインフルエンザ脳症が東アジア人種に特徴的な疾患として位置付けられた。熱不安定性 CPT II 遺伝子多型を診断する方法として、理化学研究所が開発した SMART AMP を使用して、外来で30分以内に診断する方法が確立されて早期治療が可能となった。

3) 重症化治療薬研究では、目覚ましい進展があった。感染重症化が代謝破綻をきっかけとして発症することから、重症化促進因子が網羅的に検索され、各種サイトカインによって誘導される Pyruvate Dehydrogenase (PDH) kinase 4 (PDK4) が同定された。PDK4 が増加すると、PDH がリン酸化されてミトコンドリアの糖代謝が著しく低下し、ATP クライシスを招く。PDK4 阻害剤の検索から、既存薬中に Diisopropylamine Dichloroacetate (DADA) の阻害効果が新たに同定され、これを発端に DADA の約 100 倍強力な新薬候補が見いだされた。DADA の使用で致死量のウイルス感染でも生存率 100%が証明され、サイトカインストームの改善効果と各種臓器 ATP 量の正常化が確認された。一方小児のインフルエンザ脳症が、エネルギー産生を脂肪酸代謝に依存している血管内皮細胞の ATP クライシスの結果であることが解明された。多臓器不全の治療では、血管内皮細胞の Adherens junction の崩壊を引き起こす GSK-3 β の活性化阻害剤が有効であることを発見することができた。

A. 研究目的

重症インフルエンザ感染による肺炎・脳症・心筋炎の主要な病因は、血管内皮細胞障害による血管透過性亢進と多臓器不全にある。発症機序として、これまでに本研究グループでは“インフルエンザ-サイトカイン-プロテアーゼ”ウイルス増殖サイクルを見出し、さらに昨年度の研究によりウイルス増殖サイクルと重症化の発症を結びつける“サイトカイン-代謝不全”サイクルを見出した(図1)。この2つのサイクルがサイトカインを介して共役したときに重症化が発症すると考えられることから、早期重症化診断と具体的な治療薬に関する検討を実施した。

小児のインフルエンザ重症化にインフルエンザ脳症がある。この疾患が日本で最初に発見されたことから、従来日本人に特有な疾患として位置付けられてきた。しかし、この疾患の発症リスク因子として、ミトコンドリアの脂肪酸代謝酵素の Carnitine Palmitoyltransferase (CPT II) の熱不安定性 SNP が原因であることを突き止めたことから、日本人に特徴的な疾患では無く、東アジア人種の CPT II SNP を背景とする可能性が考えられた。そこで、中国人でのインフルエ

ンザ脳症の発症と、CPT II SNP を調査した。さらにインフルエンザ脳症は、脳の血管内皮細胞の機能不全が病気の本態であると推定されるため、機能不全になる前に早期に診断して治療に着手する必要がある。そこで、高熱が持続することで障害の起きやすい患者に、診療の現場で熱不安定性 CPT II SNP を調べる方法の開発に取り組んだ。

B. 研究方法

マウスの重症化モデル動物実験では、重症化しやすい離乳期直後の3週齢マウス

(C57BL/6CrSlcまたは、BALB/c) 雌を用いて実験した。インフルエンザウイルス株によって感染重症化の程度が異なるため、重症化しやすい Influenza A/PR/8/34 (H1N1) 株を用いた。なお、タミフルと DADA との併用実験では、半数致死量と半数致死量の20倍を示す極めて高濃度のウイルスの経鼻投与で検討した。

DADA より強力な PDK4 阻害剤の検索では、北里大学生命科学研究所の創薬ライブラリーを動員して、北里大学生命科学研究所が共同で実施した。中国のインフルエンザ脳症患者の Fibroblast を用いた熱不安定性 CPT II

SNP の性状解析は、南通医学院との共同研究として実施された。

(倫理面への配慮)

動物実験に当たっては、徳島大学動物実験委員会の承認を得て、動物実験ガイドラインに沿って実施した。

C. 研究結果

①代謝不全に現れるインフルエンザ感染の重症化

インフルエンザ感染後の生体応答として各種サイトカインの誘導が感染2-3日目より生じ、生体防御系としての液性免疫誘導が感染4日目より開始されるが(図2)、代謝不全が明らかになる時期は感染7日目前後で、この時期から個体の死亡が出始める。マウスは感染重症化によって、全身各臓器の糖代謝、脂質代謝不全、特に Acetyl-CoA の産生に係わるエネルギー代謝不全と推定され、その標的酵素として、PDH の活性調節因子の影響が推定された(図3)。PDH 活性をリン酸化によってネガティブに調節する Pyruvate dehydrogenase 1-4 (PDK 1-4) と、脱リン酸化によって PDH 活性をポジティブに調節する、Pyruvate Dehydrogenase phosphate phosphatase (PDP) があるが、インフルエンザ感染後 PDK4 の増加が特に著しいことが判明した(図4)。PDK4 は、PDH をリン酸化して PDH 活性の低下を引き起こすと同時に、ミトコンドリアでの ATP 産生の低下を引き起こす。図5に示すように、脳を除く肺、心臓、肝臓、筋肉で PDH 活性低下とほぼ平行して各臓器の ATP レベルの低下が見られた。

②既存薬中に見いだされた新規 PDK4 阻害剤以上の結果から、PDK4 阻害剤の検索が実施された。これまで PDK4 阻害剤として知られていた化合物に、副作用はあるものの古くより

しられていた dichloroacetate (DCA)、その他 AZD7545、radicicol 等が知られていた。我々は、従来 PDK4 阻害活性の報告の無かった DCA 誘導体、diisopropylamine dichloroacetate (DADA) に DCA とほぼ同等の PDK4 阻害活性を見出した。

a) インフルエンザ感染重症化に対する DADA の治療効果: 図6に示すようにインフルエンザ感染と同時に DADA を1日2回、1日量 50 mg/kg 投与して感染後7日目の各臓器での PDH 活性と ATP レベルを測定した。DADA 投与群では、生理食塩水投与の感染群に比べて、PDH 活性と ATP レベルは非感染群のレベルにまで回復していた。なお脳では、PDH 活性、ATP レベルに DADA は影響しなかった。

b) DADA のサイトカインストーム抑制効果: DADA の投与に伴う肺内の各種サイトカインの変動を調査した。図7に示す如く、感染2日目の TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-2、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ はインフルエンザ感染で著明な誘導を引き起こして、サイトカインストーム状態であることが判る。一方 DADA の投与群では各種サイトカインの誘導は抑制されていた。特に、DADA の TNF- α 、IL-6、IL-2、IFN- α 、IFN- γ の抑制効果は著名であった。

c) DADA によるインフルエンザ-サイトカイン-プロテアーゼサイクルの抑制効果: 図7は、初感染部位の肺の2日目、心臓、肝臓、筋肉では感染4日目で、trypsin が誘導され、ピークに至る。この条件下で、trypsin 誘導への DADA の効果を検証した。脳を除くいずれの臓器の trypsin mRNA 量も DADA の投与で有意に減少した。さらに、サイトカインとプロテアーゼレベルが低下した結果、インフルエンザウイルスの増殖抑制が明確となった。

③DADA の生存率改善効果

DADA の PDK4 抑制効果が生存率の改善にどの

ように影響するかを検証した。図8に示すように、マウスが感染後10日目までに全例死亡する120 pfuの致死量のウイルス感染でも、DADAの投与により半数のマウスが生存した。

さらに半数致死量の20倍量、致死量120 PFUの10倍量の高濃度ウイルス(1200 PFU)を経鼻感染させてDADAの効果を検討した(図9)。この過酷な感染条件でもDADA単独で生存率50%が得られた。またこの条件でヒト治療量のタミフル(10 mg/kg/day)はマウスに対して生存率70%を示したが、タミフルの量を増やしてもさらなる効果は期待できなかった。この条件下で、タミフルとDADAを併用するとマウスの生存率は100%を達成した。

④新規 PDK4 阻害剤のスクリーニング

DADAは、PDK4に対して $IC_{50} = 50.9 \mu\text{M}$ を示し、類似アイソマーのPDK2には $IC_{50} = 636.0 \mu\text{M}$ を示して、PDK4に対する高い特異性を示した。これらの値は、従来PDK阻害剤として知られていたDichloroacetate (DCA)の示す $IC_{50} = 57.8 \mu\text{M}$ (PDK4)、 $IC_{50} = 676.0 \mu\text{M}$ (PDK2)とほぼ同等の阻害効果と考えられる。そこで、これまでに報告されているPDK4のX線結晶構造解析データから、活性中心の立体構造とATP結合部位の構造を参考に、活性中心部位に入りうる化合物のサイズを推定して、Protein Kinase阻害剤とその類縁体をスクリーニングして、誘導体作成に適したリード化合物をスクリーニングした。毒性が低くより強いPDK4阻害活性を示す4種の化合物が選択されたが、これらの中で、各種誘導体の作成に有利なKIS-012 (Vit K3)を選択して、各種誘導体の作成を実施し、DADAの約100倍強力なPDK4新規阻害剤を数種類見出すことに成功した(図10)。

⑤中国におけるインフルエンザ脳症のリス

ク因子、熱不安定性 CPT II SNP の再現性の検証

インフルエンザ脳症は日本で発見されたことから、日本人に特有な疾患として位置付けられてきた。しかし、この疾患の発症リスク因子として、ミトコンドリアの脂肪酸代謝酵素のCPT IIの熱不安定性SNPが原因であることを突き止めたことから、東アジア人種に特徴的な疾患の可能性を推定して、詳細な検討を中国で実施した。中国、南通医学院でインフルエンザ脳症と診断された12名の患者の白血球から、遺伝子診断でこれまでに日本で報告されていた3型のCPT II SNPを確認できた。具体的には、[c. 1102 G>A (p.V368I)] (heterozygous)、[c. 1102 G>A (p.V368I)] (homozygous)、[c. 1055T>G (p.F352C)] (heterozygous)+ [c. 1102 G>A (p.V368I)] (homozygous)の3型であった。患者のファイブプロブラストを用いて、酵素の熱不安定性、細胞内 Half-life、ミトコンドリアでの β -酸化とATP産生量の測定を実施した。その結果、図11に示すように、F352C (heterozygous) + V368I (homozygous)では、 37°C ではControlのwild typeに比較して約63%に酵素活性は減少し、さらに 41°C の高熱条件下では、32%に減少した。V368I (homozygous)、V368I (heterozygous)では、 37°C においてwild type (WT)に比較して有意な減少は観察されず、 41°C の高熱条件下で僅かに減少して約82%を示した。以上のことから、F352C (heterozygous) + V368I (homozygous)の熱不安定性SNPが確認された。さらに、細胞内の蛋白を ^{35}S -methionineで2時間Pulseラベルした後、細胞を洗浄してChase実験を実施した。図12に示すように、WT CPT IIはhalf-life=18時間を示したが、V368I (homozygous)は10時間を、F352C (heterozygous) + V368I (homozygous)の