

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07818

研究課題名(和文) 新生児高ビリルビン血症の脳神経の発達にお及ぼす効果についての研究

研究課題名(英文) Study of Effect of neonatal hyperbilirubinemia on neuronal development.

研究代表者

丸尾 良浩 (MARUO, YOSHIHIRO)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：80314160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトとサルの一部でしか見られない新生児高ビリルビン血症のモデルマウス(ヒト化UGT1Aマウス)を用い新生児期の高ビリルビン血症がマウスの脳の発達に及ぼす影響を組織学的に検討した。本米カリフォルニア大学サンディエゴ校のTukey教授との共同研究であり、マウスも同大学で開発され日本に導入したもので新生児高ビリルビン血症のモデルを用いた組織学的研究は国内で唯一の研究となる。予想外にビリルビン脳症(核黄疸)を起こすマウスが多く、生き残ったマウスの脳神経組織の解析が進まなかったが核黄疸をきたしたマウスの脳組織の検討を行うことで各黄疸の発症機序を組織学的に検討することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト化UGT1Aマウスの研究は、新生児高ビリルビン血症が人類の発達にどのように影響を及ぼしてきたかを明らかにできることと、新生児高ビリルビン血症にともなうビリルビン脳症(核黄疸)の発症を予防できる研究となる。特に、新生児黄疸を起こす動物がヒトとサルの一部であり、モデル動物がいなかったため、本研究は新たな知見を提供している。

研究成果の概要(英文)：Using humanized UGT1A mouse, which was provided from Prof. Tukey at University of California San Diego in USA, we analyzed effect of neonatal hyperbilirubinemia on neuronal development as collaboration with Prof. Tukey. As only human and a part of monkeys have a phenomenon of neonatal hyperbilirubinemia, there was not a good animal model to analyze histological change by neonatal hyperbilirubinemia. Severe neonatal hyperbilirubinemia caused bilirubin encephalopathy (kernicterus) in many neonatal humanized UGT1A mouse. We observed process of development of bilirubin encephalopathy histologically.

研究分野：小児科学

キーワード：新生児高ビリルビン血症 ビリルビン脳症 ヒト化UGT1Aマウス 新生児黄疸 各黄疸 ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児黄疸（高ビリルビン血症）はヒトとサルにだけみられる現象である。新生児期は、ヘモグロビンの崩壊と肝臓でのビリルビンを抱合するビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）の活性が低く、新生児高ビリルビン血症（新生児黄疸）をきたす。これは transcriptional silencing でありヒトの進化の過程で得た現象である。ヒトとサルの一部を除き、この現象を獲得していないため、これらの動物では出生時には UGT1A1 の発現は成獣と同じレベルで新生児高ビリルビン血症を起こさない。また、生後一週間は、脳血流関門が開いており、脳内へのビリルビンの侵入を容易に起こす。この時期に著しい高ビリルビン血症が見られると、脳の障害を起こす。特に大脳基底核へのビリルビンの沈着は核黄疸（ビリルビン脳症）を引き起こす。重症れいでは死亡し、助かったとしてもアテトーゼ型脳性麻痺を後遺症として残す。進化の過程で得た新生児高ビリルビン血症があえて脳血流関門の完成する前に起きることにはなんらかの必要性があると考えられる。実際、ビリルビンには強力な抗酸化作用がありこの時期の高ビリルビン血症は人類の脳の発達により影響をもたらしている可能性が考えられる。これまで、ヒトとサル以外に新生児高ビリルビン血症を来すモデルになる動物がなくこのような研究はできなかった。共同研究者である米国カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）の Robert H Tukey 教授が作成した humanized UGT1A1 mouse は、マウスの *Ugt1a* をヒトの UGT1A にエンハンサー～プロモーター領域を含め全て置き換えたものであり、ヒトと同じように新生児期に新生児高ビリルビン血症をきたし、そのうち 1 割のマウスが核黄疸をきたし死亡する。9 割マウスは死亡せず、生後 14 日目前後をピークにビリルビンは低下し正常化する。このモデルマウスを日本国に導入し研究を行える環境が整った。

2. 研究の目的

本研究は新生児高ビリルビン血症を起こす humanized UGT1A1 mouse を用いて、新生児高ビリルビン血症がどのように脳の発達に影響を及ぼすかを、生化学的マーカーの測定と組織的な所見をあわせて検討することを目的とする。

1. 高ビリルビン血症は新生児マウスの酸化ストレスを緩和するか
2. 出生後の脳内の酸化ストレスと細胞障害が高ビリルビン血症により軽減されるか（分子生物学的検討）
3. 出生後の脳内の酸化ストレスと細胞障害が高ビリルビン血症により軽減されるか
4. 新生児期の高ビリルビン血症が脳の発達および老化にどのような変化をもたらすのか

3. 研究の方法

1. 高ビリルビン血症は新生児マウスの酸化ストレスを緩和するか

新生児黄疸を起こさない野生型マウスと新生児高ビリルビン血症モデルマウスを用い、血中、尿中の酸化ストレスマーカーに差がみられるのかを検討する。ビリルビンの活性酸素の吸収によりバイオピリンが尿中に排泄されるため、バイオピリンの増加と他の血中酸化ストレスマーカー（スーパーオキシドムターゼ、グルタチオン、8-ニトログアノシン、AP site など）の軽減がみられるかの検討を行う。

2. 出生後の脳内の酸化ストレスと細胞障害が高ビリルビン血症により軽減されるか（分子生物学的検討）

新生児マウスの高ビリルビン血症下での脳内の酸化ストレス状態の緩和、細胞障害の軽減がみられるかを脳組織の酸化ストレス状態（バイオピリン、スーパーオキシドムターゼ、グルタチオン、8-ニトログアノシン、AP site など）の変化を野生型と比較する。また、酸化ストレスによる細胞障害性が軽減していないか炎症性サイトカインなどの発現についても検討する。

3．出生後の脳内の酸化ストレスと細胞障害が高ビリルビン血症により軽減されるか（組織学的検討）

新生児マウスの高ビリルビン血症下での脳内の酸化ストレス状態の緩和、細胞障害の軽減がみられるかを二光子顕微鏡（生理学研究所、鍋倉研究室）。生後4日目までは頭蓋骨の石灰化がみられないため、二光子顕微鏡を用いると、頭蓋の外から神経の発達を生体イメージングとし観察できる。これを利用し、新生児期の神経細胞の障害性が高ビリルビン血症マウスで軽減されるかを検討する。

4．新生児期の高ビリルビン血症が脳の発達および老化にどのような変化をもたらすのか
二光子顕微鏡を用いた生体イメージングではマウスの新生児期～成人期～老年期にわたり、マウス殺すことなく脳神経の変化を観察できる。頭蓋骨の石灰化が起きる生後4日目以降はパーホールすることにより生涯にわたる脳神経細胞を観察できる。これを用い、新生児期の高ビリルビン血症が生涯にわたる脳の発達、老化に影響を及ぼすかを検討する。

4．研究成果

ヒトとサルの一部でしか見られない新生児高ビリルビン血症のモデルマウス(humanized UGT1A1 mouse)を用い新生児期の高ビリルビン血症がマウスの脳の発達に及ぼす影響を組織学的に検討した。UCSDのTukey教授との共同研究であり、マウスも同大学で開発され日本に導入したもので新生児高ビリルビン血症のモデルを用いた組織学的研究は国内で唯一の研究となる。予想外にビリルビン脳症(核黄疸)を起こすマウスが多く、生き残ったマウスの脳神経組織の解析が進まなかったが核黄疸をきたしたマウスの脳組織の検討を行うことで各黄疸の発症機序を組織学的に検討することができた。

研究代表者がUCSDのTukey教授と共同研究で作成を試みていた新たなhumanized UGT1A1 mouseの中で、肝臓特異的にUGT1A1を発現するトランスジェニックマウスが、本研究期間中に作成できた。このマウスを用い、肝臓特異的に薬剤代謝にたいする検討をまず行った。

Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, Chen S, Tukey RH.

Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model. *Drug Metab Dispos.* 2022;50:33-42.

このマウスは軽度の高ビリルビン血症をきたすため、今後、新生児期の軽度の高ビリルビン血症の脳神経組織の発達を検討する研究に用いてゆく予定である。

Sagawa H, Hoshino S, Y, Maruo Y, et al. Postnatal developmental changes in the sensitivity of L-type Ca²⁺ channel to inhibition by verapamil in a mouse heart model. *Pediatr Res.* 2018;83:1207-1217. doi: 10.1038/pr.2018.46.

Okano T, Imai K, Maruo Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase syndrome type 1.

J Allergy Clin Immunol. 2019;143:266-275. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.032.

Tano A, Kadota Y, Maruo Y, et al. The juvenility-associated long noncoding RNA *Gm14230* maintains cellular juvenescence. *J Cell Sci.* 2019;132:jcs.227801. doi: 10.1242/jcs.227801.

Nishikura N, Hino K, Maruo Y, et al. Postweaning Iron Deficiency in Male Rats Leads to Long-Term Hyperactivity and Decreased Reelin Gene Expression in the Nucleus Accumbens. *J Nutr.* 2020;150:212-221. doi: 10.1093/jn/nxz237.

Obata S, Higashiyama T, Maruo Y, et al. Short-Term Changes in Intraocular Pressure After Intravitreal Injection of Bevacizumab for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:2445-2449. doi: 10.2147/OPTH.S229708.

Sakai T, Nomura Y, Maruo Y, et al. Uptake of further investigations following universal urinary screening among elementary and junior high school students in Shiga Prefecture, Japan: A retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2020;25:599-606. doi: 10.1111/nep.13710.

Sato T, Satooka H, Ichioka S, Maruo Y, Hirata T. Citrullinated fibrinogen is a target of auto-antibodies in interstitial lung disease in mice with collagen-induced arthritis. *Int Immunol.* 2020;32:533-545. doi: 10.1093/intimm/dxaa021.

Inoue T, Nakamura A, Maruo Y, et al. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenetics.* 2020;12:86. doi: 10.1186/s13148-020-00865-x.

Okumura A, Morioka I, Maruo Y, et al. A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2020;42:730-737. doi: 10.1016/j.braindev.2020.06.010.

Sato A, Arichi S, Maruo Y, et al. Histamine depolarizes rat intracardiac ganglion neurons through the activation of TRPC non-selective cation channels. *Eur J Pharmacol.* 2020;886:173536. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173536.

Yamada M, Sokoda T, Maruo Y, et al. Learning disability and myoclonic epilepsy associated with apparently synonymous but splice-disrupting *JMJD1C* variant that led to 21 bp deletion of the transcript. *Am J Med Genet A.* 2020;182:3064-3067. doi: 10.1002/ajmg.a.61892.

Kunitsu T, Ueba S, Maruo Y, et al. Fasting-associated urticaria and/or anaphylaxis: A case report. *Allergol Int.* 2021;70:271-273. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.006.

Okumura A, Kitai Y, Maruo Y, et al. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2021;154:105319. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105319.

Mori M, Kumada T, , Maruo Y, et al. Ketogenic diet for refractory epilepsy with MEHMO syndrome: Caution for acute necrotizing pancreatitis. *Brain Dev.* 2021;43:724-728. doi: 10.1016/j.braindev.2021.02.002.

Okumura A, Ichimura S, Maruo Y, et al. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology.* 2021;118:301-309. doi: 10.1159/000513785.

Kimura A, Kagawa T, Maruo Y, et al. Rotor Syndrome: Glucuronidated Bile Acidemia From Defective Reuptake by Hepatocytes. *Hepatol Commun.* 2020;5:629-633. doi: 10.1002/hep4.1660.

Morimune T, Tano A, Maruo Y, et al. Gm14230 controls Tbc1d24 cytophidia and neuronal cellular juvenescence. *PLoS One*. 2021 Apr 22;16(4):e0248517. doi: 10.1371/journal.pone.0248517. eCollection 2021.

Okumura A, Kitai Y, Maruo Y, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. *Pediatr Neurol*. 2021;121:56-58. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.019.

Ohta M, Koshida S, Maruo Y, et al. Chronological changes of serum exosome in preterm infants: A prospective study. *Pediatr Int*. 2021;64:e14933. doi: 10.1111/ped.14933. Online ahead of print.

Obata S, Imamura T, Maruo Y, et al. Systemic adverse events after screening of retinopathy of prematurity with mydriatic. *PLoS One*. 2021;16:e0256878. doi: 10.1371/journal.pone.0256878.

Obata S, Ichiyama Y, Maruo Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity on weight gain. *PLoS One*. 2021;16:e0261095. doi: 10.1371/journal.pone.0261095.

Hoshino S, Miyatake H, Maruo Y. Using dynamic digital radiography to assess pulmonary circulation imaging in a patient with congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021. doi: 10.1007/s10554-021-02517-4. Online ahead of print.

Obata S, Matsumoto R, Maruo Y, et al. Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17:e0265147. doi: 10.1371/journal.pone.0265147.

Matsukawa Y, Sakamoto K, Maruo Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7. *Int J Hematol*. 2022. doi: 10.1007/s12185-022-03375-z. Online ahead of print.

Sato A, Kojima F, Maruo Y, et al. The KCNQ channel inhibitor XE991 suppresses nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in rat intracardiac ganglion neurons. *Pharmacol Rep*. 2022. doi: 10.1007/s43440-022-00375-y. Online ahead of print.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Okumura Akihisa, Morioka Ichiro, Arai Hiroshi, Hayakawa Masahiro, Maruo Yoshihiro, Kusaka Takashi, Kunikata Tetsuya, Kumada Satoko	4. 巻 42
2. 論文標題 A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 730 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okumura Akihisa, Ichimura Shintaro, Hayakawa Masahiro, Arai Hiroshi, Maruo Yoshihiro, Kusaka Takashi, Kunikata Tetsuya, Kumada Satoko, Morioka Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okumura Akihisa, Kitai Yukihiko, Arai Hiroshi, Hayakawa Masahiro, Maruo Yoshihiro, Kusaka Takashi, Kunikata Tetsuya, Kumada Satoko, Morioka Ichiro	4. 巻 154
2. 論文標題 Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Early Human Development	6. 最初と最後の頁 105319 ~ 105319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2021.105319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Morimune Takao, Tano Ayami, Tanaka Yuya, Yukiue Haruka, Yamamoto Takefumi, Tooyama Ikuo, Maruo Yoshihiro, Nishimura Masaki, Mori Masaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Gm14230 controls Tbc1d24 cytophidia and neuronal cellular juvenescence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Akihiko, Kagawa Tatehiro, Takei Hajime, Maruo Yoshihiro, Sakugawa Hiroshi, Sasaki Takahiro, Murai Tsuyoshi, Naritaka Nakayuki, Takikawa Hajime, Nittono Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Rotor Syndrome: Glucuronidated Bile Acidemia From Defective Reuptake by Hepatocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 629 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mori Mioko, Kumada Tomohiro, Inoue Kenji, Nozaki Fumihito, Matsui Katsuyuki, Maruo Yoshihiro, Yamada Mamiko, Suzuki Hisato, Kosaki Kenjiro, Shibata Minoru	4. 巻 43
2. 論文標題 Ketogenic diet for refractory epilepsy with MEHMO syndrome: Caution for acute necrotizing pancreatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 724 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kunitsu Tomoaki, Ueba Satoko, Nakajima Ryo, Nonomura Kazuo, Maruo Yoshihiro, Hide Michihiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Fasting-associated urticaria and/or anaphylaxis: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 271 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Mamiko, Sokoda Tatsuyuki, Uehara Tomoko, Suzuki Hisato, Takenouchi Toshiki, Yagihashi Tatsuhiko, Maruo Yoshihiro, Kosaki Kenjiro	4. 巻 182
2. 論文標題 Learning disability and myoclonic epilepsy associated with apparently synonymous but splice disrupting JMJD1C variant that led to 21?bp deletion of the transcript	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 3064 ~ 3067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Aya, Arichi Shiho, Kojima Fumiaki, Hayashi Toru, Ohba Tatsuko, Cheung Dennis Lawrence, Eto Kei, Narushima Madoka, Murakoshi Hideji, Maruo Yoshihiro, Kadoya Yuichi, Nabekura Junichi, Ishibashi Hitoshi	4. 巻 886
2. 論文標題 Histamine depolarizes rat intracardiac ganglion neurons through the activation of TRPC non-selective cation channels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173536 ~ 173536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Tomomi, Satooka Hiroki, Ichioka Satoko, Maruo Yoshihiro, Hirata Takako	4. 巻 32
2. 論文標題 Citrullinated fibrinogen is a target of auto-antibodies in interstitial lung disease in mice with collagen-induced arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 533 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸尾良浩	4. 巻 49
2. 論文標題 母乳性黄疸と体質性黄疸	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 217-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa Y, Higuchi S, Kawakita R, Hata I, Urakami T, Isojima T, Takasawa K, Matsubara Y, Mizuno H, Maruo Y, Matsui K, Aizu K, Jinno K, Araki S, Fujisawa Y, Osugi K, Tono C, Takeshima Y, Yorifuji T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pregnancy outcome of Japanese patients with glucokinase-maturity-onset diabetes of the young.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1586-1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tano Ayami, Kadota Yosuke, Morimune Takao, Jam Faidruz Azura, Yukiue Haruka, Bellier Jean-Pierre, Sokoda Tatsuyuki, Maruo Yoshihiro, Tooyama Ikuo, Mori Masaki	4. 巻 123
2. 論文標題 Juvenility-associated lncRNA <i>Gm14230</i> maintains cellular juvenescence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs227801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.227801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase syndrome type 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 266-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.04.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikura N, Yamagata T, Morimune T, Matsui J, Sokoda T, Sawai C, Sakaue Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Takeuchi Y, Maruo Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 5 with recurrent weakness after febrile illness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 201-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.08.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sagawa Hironori, Hoshino Shinsuke, Yoshioka Kengo, Ding Wei-Guang, Omatsu-Kanbe Mariko, Nakagawa Masao, Maruo Yoshihiro, Matsuura Hiroshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Postnatal developmental changes in the sensitivity of L-type Ca ²⁺ channel to inhibition by verapamil in a mouse heart model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/pr.2018.46	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino Shinsuke, Somura Junpei, Furukawa Ouki, Yanagi Takahide, Maruo Yoshihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 The histological findings in transposition of the great artery with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 159 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2018.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mennillo Elvira, Yang Xiaojing, Weber Andre A., Maruo Yoshihiro, Verreault Melanie, Barbier Olivier, Chen Shujuan, Tukey Robert H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 33 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.121.000644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Aya, Kojima Fumiaki, Hayashi Toru, Arichi Shiho, Maruo Yoshihiro, Ishibashi Hitoshi, Eto Kei	4. 巻 in print
2. 論文標題 The KCNQ channel inhibitor XE991 suppresses nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in rat intracardiac ganglion neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacological Reports	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43440-022-00375-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsukawa Yukihiro, Sakamoto Kenichi, Ikeda Yuhachi, Taga Takashi, Kosaki Kenjiro, Maruo Yoshihiro	4. 巻 in print
2. 論文標題 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03375-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino Shinsuke, Miyatake Hidemitsu, Maruo Yoshihiro	4. 巻 in print
2. 論文標題 Using dynamic digital radiography to assess pulmonary circulation imaging in a patient with congenital heart disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-021-02517-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mennillo E, Yang X, Weber A, Chen S, MaruoY, Tukey RH.
2. 発表標題 Tissue specific Humanized Models Expressing Human UGT1A1
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸尾良浩
2. 発表標題 ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素と新生児黄疸
3. 学会等名 第5回大阪小児科医会総会・教育セミナー(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中原 小百合 (NAKAHARA SAYURI) (30599204)	滋賀医科大学・医学部・特任助教 (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳 貴英 (YANAGI TAKAHIDE) (70418755)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	カリフォルニア大学サンディエゴ校		