

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18353

研究課題名（和文）炎症とミトコンドリア機能障害のクロストークに着目した急性脳症の包括的病態解明

研究課題名（英文）Pathophysiology of acute encephalopathy focusing on inflammation and mitochondrial dysfunction

研究代表者

富岡 和美（Tomioka, Kazumi）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：60792017

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：小児における主にウイルス感染に関連した急性脳症は、生来健康であった乳幼児に重度の脳障害を遺しうる疾患であるが、病態は解明されておらず治療法も未確立である。今回急性脳症の病態解明を目指し急性脳症の血清と髄液中のサイトカインやGDF-15などの炎症とミトコンドリア機能に関連するバイオマーカーを測定することにより、それらのマーカーの発症早期からの時間単位の変化を世界で初めて明らかにし、そして急性脳症では基準値より上昇していることを明らかにした。急性脳症の病態における炎症やミトコンドリア機能障害の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性脳症は生来健康であった乳幼児が神経学的後遺症や重度の場合には脳死といわれる状態に陥ることがある疾患である。本邦では年間700人の発症があると推定されているがその病態は未解明で治療法も未確立であるため、病態解明と治療法確立が急務である。本研究では炎症とミトコンドリア機能障害に関連するバイオマーカーが発症早期に時間単位でダイナミックに変化していることを明らかにした。急性脳症の病態に炎症とミトコンドリア障害が関与していることが示唆され、抗炎症治療やミトコンドリア機能障害に対する介入は治療において有望なアプローチとなりうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Acute encephalopathy, which is mainly caused by viral infections in children, is a disease that can leave severe brain damage in otherwise healthy infants, but the pathogenesis of the disease is not well understood and treatment is not yet established. In this study, we measured biomarkers related to inflammation and mitochondrial function, such as cytokines and GDF-15, in serum and CSF of patients with acute encephalopathy to elucidate the pathophysiology of acute encephalopathy. The results showed that these markers were elevated in acute encephalopathy compared to the reference values. The study suggested the involvement of inflammation and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute encephalopathy.

研究分野：Neurology

キーワード：acute encephalopathy cytokines children mitochondrial disorders inflammation febrile seizure

1. 研究開始当初の背景

急性脳症は感染を契機に発症する中枢神経系の機能不全であり、死亡率 5.6%、40%以上で神経学的後遺症を認める予後不良疾患である。病態は十分に解明されておらず、病初期には熱性けいれんとの鑑別が困難なため診断に難渋し治療法も未確立であるが、病態として炎症や代謝異常の関与が想定されている。

炎症の病態には炎症性サイトカインの過剰産生の関与が推測されており、熱性けいれんに比べて急性脳症で血清や髄液の IL-6, TNF- α , IL-10 などのサイトカインが高値であると報告されている (Ichiyama et al. Cytokine. 2004, Ichiyama et al. Brain Dev., 2008)。しかし急性脳症におけるサイトカインに関する既報は、炎症性サイトカインは分単位から時間単位で変化するが検体採取時期が発症 1 から 5 日目の幅広い期間内の 1 症例 1 検体ずつの測定であるという限界があった。

また、これまでに申請者らの研究グループでは、発症直後からの臨床経過を分単位で記録した臨床データベースを活用して、急性脳症の死亡・後遺症の予測基準、脳低温療法・昏睡療法の有効性ととも死亡例についても検討し多くが多臓器不全を呈していたことから(Nishiyama, et al. Brain Dev. 2015, Tomioka et al. Brain Dev. 2018)、ミトコンドリア機能障害に代表される代謝異常が病態に影響していることが示唆され、急性脳症におけるミトコンドリア機能異常を反映したアデノシン三リン酸(ATP)の低下の報告などがある(Kubota, et al. Brain Dev. 2012)。

したがって急性脳症の治療法を確立するためには、まず、炎症性サイトカインの動態や代謝異常の関与など、病態を解明が望まれる。

2. 研究の目的

小児急性脳症の分単位の臨床経過を記録した臨床データベースと血液・髄液検体を用いることにより、炎症性サイトカインとミトコンドリア機能障害の変化の関連性を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 症例蓄積と検体の回収

神戸大学医学部倫理委員会の承認後、急性脳症や熱性痙攣による入院症例の臨床データ及び臨床データとの連結が可能な血液・髄液検体を集積した。

(2) 炎症性サイトカインの網羅的解析

Bio-Rad 社のヒトサイトカイン GI アッセイキットを用いた網羅的解析を実施する。サイトカインの項目は IL-1b, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , INF- γ など 27 項目を測定する。それぞれの項目について経時的な推移を解析し、急性脳症における炎症性サイトカインの動態を明らかにする。感染症や神経学的症状のないコントロール群との比較、急性脳症の症候群に分類し比較、また予後不良例と予後良好例に分類し比較検討を行った。

(3) GDF15 の測定

GDF15 は、TGF- β スーパーファミリーのひとつで、全ての組織において細胞機能に不可欠なものであるが、近年、心疾患・腎疾患などの死亡・後遺症のマーカーとして報告されている。さらにミトコンドリア機能障害や臓器障害を反映する指標としても、乳酸や乳酸/ピルビン酸比よりも鋭敏なマーカーとして報告されている。保存された血清を R & D System 社の測定キットを用いて ELISA 法で測定し急性脳症における GDF15 の変動を解析する。

4. 研究成果

(1) サイトカイン解析

急性脳症症例で測定可能であった 16 種類のサイトカインの経時的推移をグラフで示す。急性脳症として痙攣重積型急性脳症 (AESD)、急性ショック脳症症候群 (HSES) の 2 つの症候群と複雑型熱性けいれんをプロットし、コントロール群は線で示した (図 1)。なお 11 のサイトカイン (IL-2, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, GCSF, VEGF, MIP-1, RANTES, TNF- α) は急性脳症群で実施された検査で測定感度を下回った。

(2) 発症後 72 時間以内のサイトカイン動態

IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, エオタキシン, FGF, GCSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1 の 13 サイトカインが発症直後から増加し、発症後 12-24 時間でピークに達した。このうち、IL-1, IL-4, IL-5, IL-17, FGF, IFN- γ の 6 つのサイトカインレベルは、発症後 48 時間以内に基準値付近まで減少し、他のサイトカインレベルは発症後 72 時間までコントロールより高いレベルを維持した。残りの 3 つのサイトカイン-IL-1RA, MIP-1, PDGF-bb はコントロールレベルを超えて上昇し、発症後 72 時間まで低下する傾向はなかった。

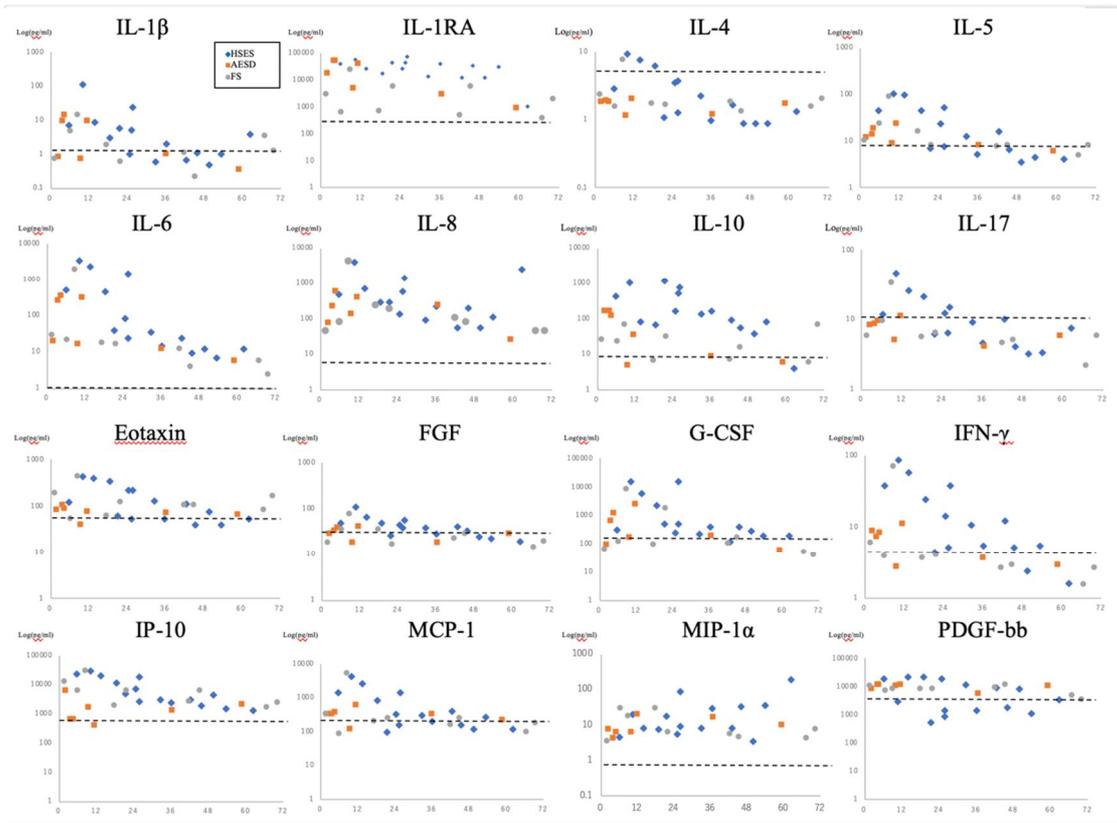


図1 急性脳症（AESDとHSES）、複雑型熱性けいれんの発症後72時間以内の血清サイトカイン動態

(3) 症候群分類別のサイトカインの推移

症候群分類に関連したサイトカインレベルについては、例外的な症例もあるが、発症後24時間以内にピークを示すと思われる前述の13サイトカインのレベルは、一般にHSESの方がAESDやFSよりも高い傾向にあった。IL-1RA値はHSESだけでなくAESDとFSでも発症24時間後に上昇した。IL-1RAとIL-10の両レベルは、発症24時間後にHSESの方がAESDとFSよりも高かった。また、発症後0-23時間および24-47時間におけるすべてのサイトカインの最大値を比較したところ、IL-6の最大値は発症24-47時間後よりも0-23時間後の方が有意に高かったことから、IL-6値は発症後24時間以内にピークに達することが確認された。その他の差は統計学的に有意ではなかったが、すべてのサイトカインの最大値の中央値は、発症後0-23時間よりも24-47時間の方が高い傾向にあった。

(4) GDF-15測定

発症後24時間以内の血清GDF-15の動態
 急性脳症（AESDとHSES）、複雑型熱性けいれんを含む有熱時痙攣重積状態における発作発症後の血清GDF-15の動態を、発作発症後24時間のGDF-15レベルの変化を明らかにした（図2）。血清GDF-15レベルの中央値（IQR）は6-12時間で最も高かった。

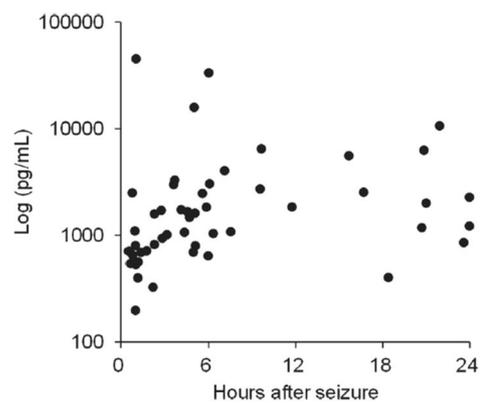


図2 有熱時痙攣重積状態における血清GDF-15の推移

(5) 転帰不良のバイオマーカーとしての GDF-15

発症後 6 時間以内に血液サンプルが採取された SEF 患者において、GDF-15 の中央値 (IQR) は、痙攣重積群では発熱対照群よりも統計学的に有意に高かった。そして後遺症の有無で比較したところ後遺症あり群の方が統計学的に有意に高く、急性脳症群 (AESD/HSES) は複雑型熱性けいれん群よりも統計学的に有意に高く、急性脳症、予後不良症例でのミトコンドリア機能障害の存在と予後不良のマーカーとして GDF-15 の有用性が示唆された。

<引用文献>

Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004;27:31-37.

Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CFS levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizure. *Brain Dev.* 2008;30:47-52.

Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev.* 2015;37:328-333.

Tomioka K, Nagase H, Tanaka T, Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, et al. Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology. *Brain Dev.* 2018;40:552-557.

Kubota M, Chida J, Hoshino H, Ozawa H, Koide A, Kashii H, et al. 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.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-023-03051-7	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 Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-023-03051-7	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 Nishiyama Masahiro, Kyono Yuki, Yamaguchi Hiroshi, Kawamura Aoi, Oikawa Shizuka, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of early bedtime at 3?years of age with higher academic performance and better non-cognitive skills in elementary school	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-023-48280-5	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 Hanafusa Hiroaki, Yamaguchi Hiroshi, Kondo Hidehito, Nagasaka Miwako, Juan Ye Ming, Oikawa Shizuka, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Morisada Naoya, Matsuo Masafumi, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 45
2. 論文標題 Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 317 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2023.01.008	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 Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Tada Hiroko, Sakuma Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Time course of serum cytokine level changes within 72h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-022-03048-8	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 Tokumoto Shoichi, Nishiyama Masahiro, Yamaguchi Hiroshi, Tomioka Kazumi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-022-02608-2	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 Yamaguchi Hiroshi, Nishiyama Masahiro, Tomioka Kazumi, Hongo Hiroto, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Nagase Hiroaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-fever: A pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 210 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.10.003	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 Hanafusa Hiroaki, Yamaguchi Hiroshi, Kondo Hidehito, Nagasaka Miwako, Juan Ye Ming, Oikawa Shizuka, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Morisada Naoya, Matsuo Masafumi, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	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) 10.1016/j.braindev.2023.01.008	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 Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Nozu Kandai, Nagase Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-023-03051-7	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 Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Tada Hiroko, Sakuma Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Time course of serum cytokine level changes within 72h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-022-03048-8	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 Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Ishida Yusuke, Tanaka Tsukasa, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Fujita Kyoko, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 44
2. 論文標題 Corrigendum to: "Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children" [Brain Dev. 41(8) (2019) 691?698]	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 771 ~ 772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.07.006	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 Tokumoto Shoichi, Nishiyama Masahiro, Yamaguchi Hiroshi, Tomioka Kazumi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-022-02608-2	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 Yamaguchi Hiroshi, Nishiyama Masahiro, Tomioka Kazumi, Hongo Hiroto, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Nagase Hiroaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-fever: A pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 210 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.10.003	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 Ishida Yusuke, Nishiyama Masahiro, Yamaguchi Hiroshi, Tomioka Kazumi, Takeda Hiroki, Tokumoto Shoichi, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Seino Yusuke, Aoki Kazunori, Nozu Kandai, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 100
2. 論文標題 Early steroid pulse therapy for children with suspected acute encephalopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26660 ~ e26660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000026660	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 Horinouchi Tomoko, Maeyama Kaori, Nagai Masashi, Mizobuchi Masami, Takagi Yasuko, Okada Yuka, Kato Takeshi, Nishimura Mio, Kawasaki Yoko, Yoshioka Mieko, Takada Satoshi, Matsumoto Hisayuki, Nakamachi Yuji, Saegusa Jun, Fukushima Sachiyo, Fujioka Kazumichi, Tomioka Kazumi, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Genetic Analysis of UGT1A1 Polymorphisms Using Preserved Dried Umbilical Cord for Assessing the Potential of Neonatal Jaundice as a Risk Factor for Autism Spectrum Disorder in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 483 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-021-04941-w	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 Nishiyama Masahiro, Ishida Yusuke, Yamaguchi Hiroshi, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Hongo Hiroto, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Prediction of AESD and neurological sequelae in febrile status epilepticus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 616 ~ 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.01.004	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 Tomioka K, Nishiyama M, Tokumoto S, Yamaguchi H, Nozu K, Nagase H.	4. 巻 67
2. 論文標題 Behavioral Therapy for Children with Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder Dependent on Tube or Oral Enteral Nutrient Formula: A Feasibility Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kobe Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 155-160
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 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 Maruyama Azusa, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tanaka Tsukasa, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Fujita Kyoko, Toyoshima Daisaku, Nagase Hiroaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Early non-convulsive seizures are associated with the development of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 548 ~ 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.11.012	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 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Takeda Hiroki, Ninchoji Takeshi, Nagano China, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 63
2. 論文標題 Prevalence of Wilson disease based on genome databases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 918 ~ 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14565	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 Yamaguchi Hiroshi, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Toyoshima Daisaku, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 137
2. 論文標題 Elevated cytokine, chemokine, and growth and differentiation factor-15 levels in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: A retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 155324 ~ 155324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2020.155324	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 Nishiyama Masahiro, Ishida Yusuke, Yamaguchi Hiroshi, Tokumoto Shoichi, Tomioka Kazumi, Hongo Hiroto, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Prediction of AESD and neurological sequelae in febrile status epilepticus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 616 ~ 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.01.004	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 Yamaguchi Hiroshi, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Toyoshima Daisaku, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 137
2. 論文標題 Elevated cytokine, chemokine, and growth and differentiation factor-15 levels in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: A retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 155324 ~ 155324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2020.155324	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 Yamaguchi Hiroshi, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Toyoshima Daisaku, Takeda Hiroki, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto, Nagase Hiroaki	4. 巻 411
2. 論文標題 Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: 18-year data of a single-center consecutive cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116684 ~ 116684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116684	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 Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Fujita Kyoko, Maruyama Azusa, Sasaki Kaori, Oyazato Yoshinobu, Nakagawa Taku, Takami Yuichi, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Nakashima Ichiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical time course of pediatric acute disseminated encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 531 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.02.011	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 Tanaka Tsukasa, Nagase Hiroaki, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Fujita Kyoko, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 604 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.03.007	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 Awano Hiroyuki, Nagai Masashi, Bo Ryosuke, Murao Mariko, Ishida Yusuke, Tanaka Tsukasa, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Iijima Kazumoto	4. 巻 8
2. 論文標題 Preliminary Effectiveness and Safety of High Frequency Oscillation in Addition to Mechanical Insufflation and Exsufflation for Intratracheal Mucus Removal in Patients With Neuromuscular Disease: Protocol for a Prospective Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e12102 ~ e12102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/12102	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 Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Ishida Yusuke, Tanaka Tsukasa, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Fujita Kyoko, Aoki Kazunori, Seino Yusuke, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 691 ~ 698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.04.012	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 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Fujita Kyoko, Toyoshima Daisaku, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 207
2. 論文標題 Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2018.11.019	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 -

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口 宏, 花房 宏昭, 老川 静香, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 有熱性てんかん重積・急性脳症に対する疾患関連遺伝子の探索
3. 学会等名 第65回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 老川 静香, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 柏木 充, 高梨 潤一, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 服部 有香, 丸山 あずさ, 本林 光雄, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 発熱を伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態における転帰不良関連因子 前向き多施設コホートでの検証
3. 学会等名 第65回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 花房 宏昭, 山口 宏, 老川 静香, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 長坂 美和子, 近藤 秀仁, 森貞 直哉, 松尾 雅文, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 出血性ショック脳症症候群をきたしたDravet症候群にSCN1Aのイントロンに新規の21塩基欠失を認めminigene解析を実施した1例
3. 学会等名 第65回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西山 将広, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 石田 悠介, 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 我が国における出血性ショック脳症症候群(HSES)の病態と治療
3. 学会等名 第65回小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 当院での脳症関連遺伝子パネルを用いた疾患関連遺伝子の同定の試み
3. 学会等名 日本小児科学会兵庫県地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 てんかん重積状態・急性脳症における疾患原因遺伝子の同定の試み
3. 学会等名 日本てんかん学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富岡 和美, 永瀬 裕朗, 徳元 翔一, 山口 宏, 西山 将広, 岡田 由香, 野津 寛大
2. 発表標題 神戸市東部療育センター診療所における発達障害に合併した摂食障害のまとめ
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 宏, 西山 将広, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 中川 卓, 高見 勇一, 黒澤 寛史, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 有熱性てんかん重積予後予測バイオマーカーとしてのgrowth and differentiation factor-15
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳元 翔一, 西山 将広, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 石田 明人, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 熱性けいれんにおける発症後早期のサイトカイン動態
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南部 静紀, 坊 亮輔, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 永瀬 裕朗, 西尾 久英, 野津 寛大, 栗野 宏之
2. 発表標題 オナセムノゲンアペバルボベク治療後に、ヌシネルセン治療を追加した脊髄性筋萎縮症1型の1例
3. 学会等名 小児神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 京野 由紀, 西山 将広, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 三品 浩基, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 3歳児の神経発達後と周産期における母体のメンタルヘルスとの関連
3. 学会等名 日本小児保健学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山 将広, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 野津 寛大, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 幼児期の生活習慣と小学1年生の学力との関連 3歳時点での就寝時刻が遅いと学力が低下する
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 宏, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 中川 卓, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 Growth and differentiation factor 15 出血性ショック脳症症候群と他の有熱性けいれん性疾患の早期鑑別マーカーとしての検討
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田 悠介, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 有熱性けいれん重積症例における意識障害遷延時間毎のAESD発症リスク
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 熱性けいれんと発熱患者におけるサイトカインの比較
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富岡和美, 岡本 由美, 橋本 七月, 北山 真次, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 乳幼児期発症ARFIDに対する行動療法
3. 学会等名 日本小児心身医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南部 静紀, 粟野 宏之, 洪 聖媛, 徳元 翔一, 山口 宏, 坊 亮輔, 富岡 和美, 西山 将広, 篠原 正和, 永瀬 裕朗, 西尾 久英, 飯島 一誠
2. 発表標題 日齢50にゾルゲンスマ治療を行ったSMA1型の乳児例
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山 将広, 京野 由紀, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 藤岡 一路, 三品 浩基, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 3歳児健診における発達通過状況とけいれん既往との関連
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊嶋 大作, 徳元 翔一, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 西山 将広, 永瀬 裕朗, 丸山 あずさ
2. 発表標題 発熱に伴うけいれん・意識障害小児患者の長期予後
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富岡 和美(神戸大学 医学部小児科), 西山 将広, 山口 宏, 石田 悠介, 徳元 翔一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 服部 有香, 親里 嘉展, 中川 卓, 高見 勇一, 多田 弘子, 佐久間 啓, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 有熱時けいれん/意識障害の発症6時間以内のサイトカインによる予後予測 血清IL-1RA, IL-10の可能性
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 宏, 西山 将広, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 けいれん重積型(二相性)急性脳症の初回けいれん時間による臨床像の比較検討
3. 学会等名 日本小児神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田 悠介, 西山 将広, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 急性脳症の予測基準の有用性の検証(第1報) AESD予測のために開発された基準の別コホートにおける再検証
3. 学会等名 日本小児神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 将広, 石田 悠介, 徳元 翔一, 富岡 和美, 山口 宏, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 急性脳症の予測基準の有用性の検証(第2報) 後遺症またはAESD予測のために開発された基準の比較
3. 学会等名 日本小児神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 将広, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 三品 浩基, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗
2. 発表標題 神戸市における熱性けいれんの発症頻度 後期早産であることのリスクの検討
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富岡和美、西山将広、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠
2. 発表標題 時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第1報
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山将広、富岡和美、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、起塚庸、親里嘉展、高見勇一、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠
2. 発表標題 時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第2報
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田悠介、富岡和美、田中司、西山将広、永瀬裕朗、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、飯島一誠
2. 発表標題 小児けいれん重積に対する脳波モニタリング下ミダゾラム昏睡療法の有効性と安全性
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口宏、徳元翔一、西山将広、豊嶋大作、永瀬裕朗、丸山あずさ、飯島一誠
2. 発表標題 出血性ショック脳症症候群(HSES)7症例の詳細な臨床経過の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井正志、栗野宏之、坊亮輔、村尾真理子、石田悠介、富岡和美、田中司、西山将広、永瀬裕朗、西尾久英、飯島一誠
2. 発表標題 1歳以降にヌシネルセン治療を開始した脊髄性筋萎縮症 1型の3例
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡和美、西山将広、山口宏、石田悠介、徳元翔一、豊嶋大作、丸山あずさ、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 小児難治てんかん重積状態における急性期の血中サイトカイン推移
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山将広、永瀬裕朗、山口宏、石田悠介、富岡和美、三品浩基、飯島一誠
2. 発表標題 在胎週数毎に層別化した熱性けいれんの発生頻度:population-based study
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洪聖媛、田中司、西山将広、永井正志、坊亮輔、石田悠介、富岡和美、村尾真理子、栗野宏之、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 治療抵抗性の眼筋型重症筋無力症に対してステロイドパルス療法を行った2歳女児例
3. 学会等名 第276回日本小児科学会兵庫県地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坊亮輔、粟野宏之、永井正志、中西啓太、石田悠介、富岡和美、村尾真理子、田中司、西山将広、奥谷貴弘、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 胃腸炎罹患後に低血糖発作をおこした中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の1例
3. 学会等名 第277回日本小児科学会兵庫県地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田悠介、山口宏、坊亮輔、富岡和美、西山将広、粟野宏之、竹田洋樹、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 突然の右片麻痺で発症し、発症4日目からけいれん群発を認めた1例
3. 学会等名 第66回日本小児神経学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本郷裕斗、富岡和美、山口宏、石田悠介、西山将広、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 てんかん発作の出現により学習障害の原因が判明したECSWS の1例
3. 学会等名 第15回日本てんかん学会近畿地方会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------