

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月15日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390293

研究課題名（和文）急性壊死性脳症と痙攣重積型急性脳症の病因・病理・病態

研究課題名（英文） Etiology, pathology and pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy and acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion

研究代表者

水口 雅 (MIZUGUCHI MASASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20209753

研究成果の概要（和文）：急性壊死性脳症(ANE)と痙攣重積型急性脳症(AESD)の病因を解明するため、遺伝子解析を行った。全国的な共同研究により日本人患者の末梢血検体を集積し、候補遺伝子の変異・多型を調べた。AESDの発症にミトコンドリア酵素 *CPT2* 多型とアデノシン受容体 *ADORA2A* 多型、ANEの発症に HLA 型が関与することが明らかになり、病態の鍵となる分子が同定された。日本人の孤発性 ANE は、欧米の家族性 ANE と異なり、*RANBP2* 遺伝子変異が病因でないことが判った。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the etiology of acute necrotizing encephalopathy (ANE) and acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD), genetic analyses were performed. We collected blood samples by a nationwide collaborative study, and examined mutations and polymorphisms of candidate genes. We found that polymorphism of a mitochondrial enzyme, *CPT2*, and an adenosine receptor, *ADORA2A*, predisposes children to AESD, and that certain HLA types are a risk factor for ANE. These findings led to identification of key molecules of the pathomechanism of these syndromes. We also found that Japanese sporadic ANE is unrelated to mutation of *RANBP2*, unlike familial ANE in Caucasians.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：急性脳症、遺伝子解析、一塩基多型

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 急性脳症は急激な経過で意識障害を生じる症候群の総称であり、乳幼児に好発する。急性脳症の大半は感染症による発熱を契機

に生じ、その病原はウイルスが多い。日本では急性脳症の罹病率が高く、年に 400～700 人の頻度である。日本人小児の死亡や神経学的後遺症の主要な原因として、また小児救急

における重症・難治性疾患として、急性脳症は臨床的に重要である。日本では 1990 年代から急性脳症の研究が活性化し、世界をリードしてきた。

(2) 急性脳症の分類には、先行感染の病原によるものと脳症の臨床・病理によるものがある。前者にもとづくインフルエンザ脳症、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) 脳症の研究が厚生労働科学研究などで活発に展開された。いっぽう後者については急性壊死性脳症 (ANE, 1993~1995 年)、痙攣重積型脳症 (別名、二相性痙攣と遅発性拡散低下を呈する急性脳症、AESD, 2000~2006 年) などの症候群が提唱・確立され、症候群の定義や命名に関する混乱も 2007 年には一応の決着を見た。

(3) 急性脳症の臨床経過や予後は症候群ごとに大きく異なるので、病因・病態や治療法の研究は症候群分類にもとづいて行うのが合理的と予測された。しかし 2008 年まで症候群別の病因の解析は進んでおらず、わずかにインフルエンザ脳症について carnitine palmitoyltransferase II (CPT2) 遺伝子多型の関与が報告された程度であった。

## 2. 研究の目的

(1) 急性脳症の症候群のうち、ANE は致死率が 28% と高く、重篤である。また AESD は、致死率は低いものの神経学的後遺症の残存率が 66% と高い。ANE に対しては副腎皮質ステロイドや血液浄化など、AESD に対しては大量バルビツレートや脳低体温などの治療が試みられてきたが、予後の大幅な改善は得られていない。重症かつ難治性であり、臨床的にとくに重要性の大きい両症候群に本研究のターゲットを絞り込んだ。

(2) 全国規模の共同研究を組織して、日本全体から ANE と AESD の患者の遺伝子解析用

検体を収集する。両者の臨床・病理所見 (または頭部画像所見) に基づいて推定された病態から、候補遺伝子を推定し、シーケンスして変異や多型の有無を検討する。遺伝子多型については、患者群と正常対照群の間で頻度を統計学的に比較する。有意な結果が得られた遺伝子変異・多型については機能解析を行う。

(3) 本研究では ANE、AESD の発症の危険因子となる遺伝的背景を解明し、病態の鍵となる分子を同定する。これらを通じて高リスク個体の同定や新しい治療の開発が進み、ANE と AESD の予後が改善されることを目的として、本研究は遂行された。

## 3. 研究の方法

(1) 検体：遺伝子解析に関する倫理審査を東京大学医学部ゲノム倫理委員会を受け、承認を得た。日本小児神経学会共同支援委員会に申請して、同学会の支援する共同研究として指定を受けた。全国の小児科・小児神経の専門医、研修指定病院から ANE と AESD の日本人患者の末梢血検体を、インフォームドコンセントや病歴サマリーとともに、送付していただいた。末梢血単核球からゲノム DNA を抽出し、凍結保存して遺伝子解析に用いた。臨床情報は連結可能匿名化のうえ、厳重に保管した。対照群として健康な日本人集団の B リンパ球および SNP データベースを用いた。

(2) 方法：末梢血から常法にしたがってゲノム DNA を抽出し、直接塩基配列解析や PCR により候補遺伝子の各々について変異ないし多型の有無を検索した。多型については患者群と健常者群の間で統計解析を行うとともに、有意差が得られた多型について機能解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) *CPT2* Carnitine palmitoyltransferase II (*CPT2*)はミトコンドリアに局在する脂質代謝のための酵素である。先行研究により *CPT2* の熱感受性多型がインフルエンザ脳症の危険因子として指摘された。本研究ではインフルエンザ以外の先行感染による症例を含めた急性脳症(AESD と ANE)を対象に *CPT2* 遺伝子解析を行ったところ、熱感受性を示す特定の多型の組み合わせが患者群で高率であることが示された。とくに AESD に関しては、単独でも統計学的有意差が見られた。

(2) *ADORA2A* アデノシンのアンタゴニストであるテオフィリンが AESD の危険因子であるという臨床的事実にもとづき、アデノシン情報伝達系の変動が AESD の主病態であるとの仮説を立てた。アデノシン *A2A* 受容体(*ADORA2A*)は脳に分布し、神経興奮を促進する。その遺伝子多型は従来、カフェイン感受性に関与することが知られていた。本研究でこの多型と AESD との関連を調べたところ、患者群で有意に高率だった。機能解析の結果、この多型は *ADORA2A* メッセンジャーRNA と蛋白の発現、アデノシン刺激によるサイクリック AMP 産生を増加させることが示され、上記仮説が証明された。

(3) *RANBP2* Ran 結合タンパク 2(*RANBP2*)は核膜に局在する機能不明の蛋白である。*RANBP2* 遺伝子変異が ANE のバリエーションである家族性再発性 ANE (ANE1)の病因であることが、2009 年に報告された。ANE1 は欧米に多く、優性遺伝を示し、脳症エピソードを繰り返す。これに反し典型的 ANE は東アジアに多く、家族歴がなく、再発は稀である。本研究は日本人の ANE 症例について *RANBP2* 遺伝子の全エクソン塩基配列を解析したが、変異はなく、有意な多型も見つからなかった。日本人の ANE の病因は

*RANBP2* 遺伝子の変異・多型ではないこと、典型的 ANE と ANE1 は遺伝的には異質であることが示された。

(4) サイトカイン関連遺伝子と HLA AESD の発症に *IL1B* や *IL1RN* 遺伝子の多型、ANE の発症に *IL6* や *IL10* 遺伝子の多型および HLA 型(DQB1 および DRB1)が関与するというデータを得た。現在、確認と機能解析を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

(1) 水口雅. 急性脳炎・急性脳症. 日本医師会雑誌 2012; 141: S227-228. 査読無

(2) Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful? Brain Dev 2012;34(5):384-391. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.001 査読有

(3) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JJ, 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(5): 337-343. doi: 10.1016/j.braindev.2011.07.012 査読有

(4) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. Epilepsia 2012; 53(3): 558-564. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03402.x 査読有

(5) 井上元子, 山形崇倫, 門田行史, 英雅世, 森雅人, 福田冬季子, 野崎靖之, 長嶋雅子, 水口雅, 杉江秀夫, 桃井真里子. 急性脳症 40 例の臨床的検討. 小児科臨床 2011; 64(10): 2215-2223. 査読有

(6) Kumakura A, Iida C, Saito M, Mizuguchi M, Hata D. Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurological sequelae. Pediatr Neurol 2011; 45(5): 344-346. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.004 査読有

(7) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JJ, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple

syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 2011; 33(6): 512-517. doi:

10.1016/j.braindev.2010.09.002 査読有

(8) 水口雅. ライ症候群. *内科* 2011;

109(6): 1447-1448. 査読無

(9) 水口雅. インフルエンザ脳症. *医学のあゆみ* 2012; 241(1): 77-81. 査読無

(10) 水口雅. 小児の意識障害. *日本医師会雑誌* 2011; 140(2): S330-334. 査読無

(11) 水口雅. 急性脳症とは何か. *小児科診療* 2011; 74(6): 909-914. 査読無

(12) 水口雅. パンデミック(H1N1)2009によるインフルエンザ脳症. *脳と発達* 2011;

43(2): 96-99. 査読無

(13) 水口雅. 急性壊死性脳症. *日本臨牀* 2011; 69(3): 465-470. 査読無

(14) 水口雅. 急性脳炎・脳症の概念. *日本臨牀* 2011; 69(3): 391-398. 査読無

(15) 水口雅. 急性脳症の治療. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114(9): 1381-1388. 査読無

(16) 水口雅. 新型インフルエンザ脳症への対応. *日本医師会雑誌* 2010; 139(10):

1487-1490. 査読無

(17) 水口雅. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版にもとづく治療. *日本薬剤師会雑誌* 2010; 62(11): 1433-1437. 査読無

(18) 水口雅. インフルエンザ脳症の診断と治療. *小児内科* 2010; 42(9): 1505-1508. 査読無

(19) 水口雅. インフルエンザ脳症の診療-ガイドライン改訂を踏まえて. *日本医事新報* 2010; 4480: 73-77. 査読無

(20) Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T. Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. *Brain Dev* 2009; 31(8): 622-624. doi:

10.1016/j.braindev.2008.08.015 査読有

(21) Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31(8): 594-599. doi:

10.1016/j.braindev.2008.09.002 査読有

(22) Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol* 2009; 53(5): 277-280. doi: 10.1111/j.1348-0421.2009.00124.x 査読有

(23) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H. Outcome of acute necrotizing

encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; 31(3): 221-227. doi:

10.1016/j.braindev.2008.03.005 査読有

(24) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, 河岡義裕, 山口清次, 水口雅, 市山高志, 長谷川秀樹, 奥村彰久, 伊藤嘉規, 河島尚志, 新矢恭子, 塚原功一, 中野貴司, 塩見正司, 鍵本聖一, 布井博幸, 和田智顕, 植田育也, 山内秀雄, 栗原まな, 宮崎千明, 山田至康, 坂下裕子, 岩田力, 大平雅之, 阪井裕一, 中村通子, 宮澤会美香, 吉川秀人, 渡部誠一, 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. *インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】*. *小児科臨床* 2009; 62(11): 2483-2528. 査読無

(25) 柳澤敦広, 乾健彦, 生井良幸, 高梨潤一, 藤井克則, 水口雅, 関根孝司, 五十嵐隆. 溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22(2): 161-165. 査読有

(26) 水口雅. Reye 症候群. *小児科診療* 2009; 72(Suppl): S358. 査読無

(27) 水口雅. 意識障害の対応. *臨床と研究* 2009; 86(4): 475-479. 査読無

(28) 山内秀雄, 塩見正司, 栗屋豊, 水口雅. 脳炎脳症-最近の話題-. *脳と発達* 2009; 41(2): 124-126. 査読無

(29) 水口雅. インフルエンザ脳症, ウイルス感染による急性脳症. *小児科診療* 2008; 71(12): 2181-2189. 査読無

(30) 水口雅. 脳炎・脳症. *救急・集中治療* 2008; 20(11/12): 1527-1533. 査読無

[学会発表] (計 29 件)

(1) Yonee C, Toyoshima M, Maruyama S, Maegaki Y, Saito M, Mizuguchi M. A recurrent case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion after acute necrotizing encephalopathy. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and 11<sup>th</sup> Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, 2012年5月28日, Brisbane, Australia

(2) Mizuguchi M. Acute encephalopathy: devastating complications of influenza and other viral infections. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and 11<sup>th</sup> Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, 2012年5月28日, Brisbane, Australia

(3) 齋藤真木子, 篠原麻由, 星野英紀, 久保田雅也, 雨宮馨, 高梨潤一, 黄壽卿, 廣瀬伸一, 水口雅. 急性脳症における SCN1A 遺伝子解析. 第54回日本小児神経学会総会, 2012年5月17日, 札幌

(4) 星野愛, 齋藤真木子, 篠原麻由, 長嶋雅

子, 吉田健司, 加藤竹雄, 豊島光雄, 李守永, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的素因. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 17 日, 札幌

(5) 中川裕康, 八木信一, 水口雅. 深部灰白質の両側対称性病変を伴う腸管出血性大腸菌(EHEC)脳症. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 17 日, 札幌

(6) 篠原麻由, 齋藤真木子, 山中岳, 雨宮馨, 久保田雅也, 山形崇倫, 菊池健二郎, 川脇寿, 亀井淳, 赤坂真奈美, 安西有紀, 塩見正司, 水口雅, 山内秀雄. テオフィリン関連急性脳症における遺伝的素因. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 18 日, 札幌

(7) 阿部裕一, 酒井哲郎, 水口雅, 山内秀雄. 先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症の臨床的検討. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 18 日, 札幌

(8) 多田弘子, 高梨潤一, 山形崇倫, 奥野英夫, 久保田雅也, 河野剛, 椎原隆, 浜野晋一郎, 廣瀬伸一, 水口雅. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]における早期診断に関する後方視的検討. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 17 日, 札幌

(9) 大内啓嗣, 三浦健一郎, 内野俊平, 岩崎博之, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 水口雅, 五十嵐隆, 武藤浩司. 急性腎不全と後頭葉可逆性白質脳症 (PRES) を合併したサルモネラ脳症の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012 年 4 月 22 日, 福岡

(10) 山本啓之, 奥村彰久, 夏目淳, 水口雅. 急性壊死性脳症の重症度予測スコア. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012 年 4 月 21 日, 福岡

(11) 大内啓嗣, 内野俊平, 熊谷淳之, 高橋長久, 石井礼花, 岩崎博之, 三浦健一郎, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 北中幸子, 水口雅, 五十嵐隆. サルモネラ脳症の 1 男児例. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 2011 年 11 月 5 日, 東京

(12) 齋藤真木子, Le Ngyen Nhut Tin, 篠原麻由, 高梨潤一, 久保田雅也, 宮本晶恵, 水口雅. 急性壊死性脳症における RANBP2 遺伝子解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011 年 8 月 12 日

(13) 星野愛, 齋藤真木子, Le Ngyen Bhit Tin, 篠原麻由, 高梨潤一, 久保田雅也, 奥村彰久, 熊倉啓, 田中学, 豊島光雄, 安藤直樹, 遠藤雄策, 水口雅. 急性壊死性脳症における Cox 遺伝子解析. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 27 日, 横浜

(14) 藤野美佳, 山中岳, 小穴信吾, 石田悠, 森島晴行, 河島尚志, 宮島佑, 星加明德, 齋藤真木子, 水口雅. けいれん重積型急性脳症 5 例の遺伝的素因について. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 27 日, 横浜

(15) 米衛ちひろ, 豊島光雄, 齋藤真木子, 水口雅. 急性壊死性脳症と二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症を反復した女児例. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 27 日, 横浜

(16) 高梨潤一, 浜野晋一郎, 後藤知英, 椎原隆, 柏木充, 児玉和彦, 河野剛, 藤井克則, 久保田雅也, 廣瀬伸一, 山形崇倫, 奥村彰久, 山内秀雄, 齋藤義朗, 水口雅. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)早期診断に関する後方視的検討. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 27 日, 横浜

(17) 篠原麻由, Le Ngyen Bhit Tin, 齋藤真木子, 久保田雅也, 菊池健二郎, 山中岳, 後藤知英, 山内秀雄, 高梨潤一, 山形崇倫, 豊島光雄, 廣瀬伸一, 水口雅. 日本人けいれん重積型急性脳症における遺伝的素因の検討. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 27 日, 横浜

(18) 水口雅. 急性脳症の病因と病態-最近の進歩-. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011 年 5 月 28 日, 横浜

(19) Mizuguchi M. Acute encephalopathy: Pathogenesis and genetic background. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2011 Joint Meeting, 2011 年 4 月 30 日, Denver, USA

(20) 水口雅. インフルエンザ脳症の最新情報. 第 52 回日本小児神経学会総会シンポジウム, 2010 年 5 月 22 日, 福岡

(21) 水口雅. 急性脳症の分子遺伝学的病態解析. 第 52 回日本小児神経学会総会モーニング教育セミナー, 2010 年 5 月 22 日, 福岡

(22) 内野俊平, 水野葉子, 岩崎博之, 高橋寛, 齋藤真木子, 水口雅: 痙攣重積型急性脳症の臨床経過. 第 52 回日本小児神経学会総会, 2010 年 5 月 20 日, 福岡

(23) 齋藤真木子, 高梨潤一, 山内秀雄, 久保田雅也, 後藤知英, 菊地正広, 椎原隆, 山中岳, 水口雅. 日本人急性脳症患者の遺伝的素因について-SNPによるCPTII遺伝子型解析-. 第 52 回日本小児神経学会総会, 2010 年 5 月 20 日, 福岡

(24) 水口雅. 急性脳症の治療. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010 年 4 月 25 日, 盛岡

(25) 齋藤真木子, 篠原麻由, 高橋寛, 山中岳, 雨宮馨, 久保田雅也, 水口雅. テオフィリン関連急性脳症におけるアデノシン受容体 A2a の SNP 解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010 年 4 月 25 日, 盛岡

(26) 齋藤真木子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅. テオフィリン関連けいれんの遺伝的素因について. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 2009 年 4 月 17 日, 奈良

(27) 黒田友紀子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正

和, 岡明, 水口雅, 五十嵐隆. 無呼吸で発症し急性脳症と考えられたRSウイルス感染症の1例. 第112回日本小児科学会学術集会, 2009年4月17日, 奈良

(28) 乾健彦, 田村美沙, 柳澤敦広, 生井良幸, 高梨潤一, 藤井克則, 水口雅, 関根孝司, 五十嵐隆. 溶血性尿毒症症候群と両側視床病変を伴う脳症を合併した腸管出血性大腸菌感染の2例. 第112回日本小児科学会学術集会, 2009年4月17日, 奈良

(29) 水口雅. 急性脳症の分類と病態. 第111回日本小児科学会学術集会シンポジウム, 2008年4月26日, 東京  
〔図書〕(計11件)

(1) 水口雅. 急性脳症について教えてください. 五十嵐隆(編) ナーシングケアQ&A 39 これだけは知っておきたい小児ケアQ&A 第2版. 総合医学社, 東京, 2011, pp. 182-183

(2) 水口雅. 脳症の診断・治療. 菅谷憲夫(編) インフルエンザ診療ガイド2011-12, 日本医事出版社, 東京, 2011, pp. 68-73.

(3) 山内秀雄, 市山高志, 大澤真木子, 勝沼俊雄, 高橋孝雄, 新島新一, 永井利三郎, 水口雅, 吉川秀人. 小児の急性脳症. 厚生労働省(編) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集. 日本医薬情報センター, 東京, 2011, pp. 57-72.

(4) 水口雅. 急性脳炎・急性脳症. 五十嵐隆(編) 小児科診療ガイドライン-最新の治療指針-第2版, 総合医学社, 東京, 2011, pp. 232-235.

(5) 水口雅. 急性脳炎・脳症. 五十嵐隆, 細矢光亮(編) 小児科臨床ピクシス25: 小児感染症-最新カレンダー&マップ, 中山書店, 東京, 2011, pp. 40-45.

(6) 水口雅. 脳症の診断・治療. 菅谷憲夫(編) インフルエンザ診療ガイド2010-11, 日本医事出版社, 東京, 2010, pp. 52-57.

(7) 水口雅. 急性脳症. 五十嵐隆(編) 総合小児科診療のための小児科学レビュー2010, 総合医学社, 東京, 2010, pp. 85-91.

(8) 水口雅. 小児の急性脳症 (Reye 症候群を含む) 金澤一郎, 永井良三(編) 今日の診断指針第6版, 医学書院, 東京, 2010, pp. 1844-1846.

(9) 水口雅. 脳炎・脳症. 山田至康(編) フローチャート 小児救急-緊急度に応じた診療の手順-, 総合医学社, 東京, 2009, pp. 184-188.

(10) 水口雅. 意識障害の診かた. 鴨下重彦(監修) 桃井真里子, 宮尾益知, 水口雅(編) ベッドサイドの小児神経・発達の診かた, 改訂3版. 南山堂, 東京, 2009, pp. 281-293.

(11) 水口雅. テオフィリン関連けいれん. 五十嵐隆, 岡明(編) 小児科臨床ピクシス3: 小児てんかんの最新医療, 中山書店, 東京, 2008, pp. 84-85.

〔その他〕

東京大学発達医科学ホームページ  
<http://www.development.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水口 雅 (MIZUGUCHI MASASHI)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 20209753

### (2) 研究分担者

山内 秀雄 (YAMANOUCHI HIDEO)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 10250226  
伊藤 雅之 (ITOH MASAYUKI)  
国立精神・神経センター・神経研究所・室長  
研究者番号: 50243407

### (3) 連携研究者

高嶋 幸男 (TAKASHIMA SACHIO)  
国際医療福祉大学・柳川療育センター・教授  
研究者番号: 70038743  
岡 明 (OKA AKIRA)  
杏林大学・医学部・教授  
研究者番号: 00251273  
齋藤 真木子 (SAITOH MAKIKO)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 20225733