

2-2.**Cytokine profiles of newborns exposed to chorioamnionitis who developed chronic lung disease**

(社会人大学院博士課程 4 年小児科・思春期科)

○羽生 直史

(小児科・思春期科)

菅波 佑介、奈良昇乃介、西端みどり

西袋麻里亜、前田 朋子、柏木 保代

河島 尚志

INTRODUCTION: Neonatal chronic lung disease (CLD) is caused by intrauterine infections, pressure damage, and oxygen toxicity caused by postnatal respiratory management. Inflammatory cytokines are strongly induced in CLD, particularly when intrauterine infections, such as chorioamnionitis (CAM) occurs. In this study, serum cytokine levels of newborns with CLD were comprehensively analyzed at birth, and the association between respiratory prognosis and severity were investigated.

METHODS: A total of 18 patients, diagnosed as having CLD36 (CLD36 was defined as requiring oxygen at a corrected gestational age of 36 weeks, i.e., the need of auxiliary ventilation, such as positive pressure ventilation) after admitted in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between March 2018 and October 2019 were included in the study, and their cytokine levels were analyzed. The subjects were classified into 2 groups; 9 CAM patients and 9 nonCAM patients, and their backgrounds were analyzed. Serum cytokines from samples on day 0 was measured and compared between the 2 groups. Levels of cytokines interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor (TNF)- were measured using the Bio-Plex suspension array (Bio-Rad Laboratories). The number of white blood cells (WBC), C-reactive protein (CRP) and serum IgM, duration of respiratory management were also compared between the 2 groups.

RESULTS: In the CAM group, there were 4 patients who received home oxygen therapy and 1 death. IL-8 levels were significantly higher in the CAM group than in the non CAM group ($P<0.05$). The IL-8 / IL-10 cytokine ratio tended to be higher in the non CAM group,

but the difference was not statistically significant.

CONCLUSION: IL-8 levels were significantly higher in the CAM group than in the nonCAM group. Patients with increased serum IgM levels or IL-8/IL-10 tended to require a longer duration of respiratory management. Therefore, IL-8/IL-10 may be a useful biomarker to predict the respiratory prognosis of extremely preterm infants.

2-3.**ゼブラフィッシュを用いた Loyes-Dietz 症候群の原因遺伝子と病態の解析**

(社会人大学院博士課程 2 年小児科・思春期科)

○直宮 理絵

(病態生理学教室分野)

川原 玄理、林 由起子

(小児科・思春期科)

河島 尚志

Loyes-Dietz 症候群 (LDS) は常染色体優性遺伝形式をとる希少難病で、大動脈病変を主体とし、心血管系、骨格系、皮膚などに特徴的な症状を呈する全身性の結合組織疾患である。その臨床像は、Marfan 症候群 (MFS) や Shprintzen-Goldberg 症候群に類似した骨格系病変を主体とする症例から遺伝性大動脈瘤のみを呈する症例まで幅広い。しかし、大動脈瘤・解離、動脈蛇行などの血管病変はほぼ全例で認め、MFS に比しより若年期での大動脈瘤形成や解離が起こる傾向があるため、早期診断・経過観察を行っていく必要がある。LDS は、MFS の診断基準である Ghent 基準を満たすため MFS と誤診されることも多く、診断には LDS に特徴的な臨床所見の確認と遺伝子解析を行うことが重要である。これまで見出されている原因遺伝子は TGFBR1、TGFBR2、SMAD2、SMAD3、TGFB2、TGFB3 の 6 種類であり、これらの遺伝子産物はいずれも TGF β シグナル伝達に関連している。

我々は、LDS の原因遺伝子、tgfb2 をターゲットとして、スプライシング異常を引き起こすモルフォリノアンチセンスオリゴ (MO) を用いて LDS モデルフィッシュを作製した。1 細胞期の受精卵に tgfb2 の MO をマイクロインジェクションしたところ、孵化 5 日後に、顔貌の異常、背中の湾曲、心奇

形などのLDSと似た表現型を持った個体が認められた。

今後、このLDSモデルフィッシュを用いて、TGFβシグナルとLDSの病態との関連を解明していく予定である。

2-4.

Different phenotypes in three patients with SCN2A variant

(大学院博士課程4年小児科・思春期科学分野)

○渡邊 由祐

(小児科・思春期科学分野)

森地振一郎、山中 岳、加納佳奈子

高松 朋子、春日 晃子、竹下 美佳

森下那月美、石田 悠、小穴 信吾

河島 尚志

(昭和大学医学部小児科学講座)

加藤 光広

SCN2A encodes voltage-gated sodium channel subunit alpha Nav1.2 expressed in the brain, especially in humans. Mutations of SCN2A can cause various neurodevelopmental disease including epilepsy, intellectual disability and developmental disorder.

(Case presentation) Case 1 (4-year-old male): Apnea and asymmetric tonic posturing occurred since newborn period. Rhythmic sharp-and-spike waves in the left frontal and temporal lobes were noted on an electroencephalogram (EEG), for which treatment with PB and MDL was started at 4 days old. The SCN2A mutation c.4718T>C (p.L1573P) was confirmed by genetic testing. VPA and diazepam were ineffective, but lidocaine provided sufficient control. Eventually, the seizures disappeared without medication. He has moderate developmental delay. Case 2 (2-year-old male): Respiratory disturbance developed after birth, with systemic tonic seizures occurring at 8 days old. An EEG revealed highvoltage slow waves. The SCN2A mutation c.4780T>C (p.Trp1594Arg) was confirmed by genetic testing. The symptoms were controlled with CBZ, CZP, ZNS and LID, although severe developmental delay persisted. Case 3 (8-month-old girl): Systemic tonic seizures occurred at 1 day old and spasms

developed. An EEG revealed a suppression-burst pattern and the patient was diagnosed with Ohtahara syndrome at 3 months old. The SCN2A mutation c.4782G>C (p.Trp1594Cys) was confirmed by genetic testing. The symptoms were controlled with PB and mexiletine, although severe developmental delay persisted.

(Conclusion) These patients exhibited close mutation sites, although their neurological prognoses were different. As hypoxic ischemic encephalopathy and Ohtahara syndrome were noted in Cases 2 and 3, respectively, other neurological complications need to be explored with reference to previous reports.

2-5.

病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の血清存在下での増殖に関する因子の同定

(微生物学分野)

○犬飼 達也、柴田 岳彦、宮崎 治子

大楠 清文、中村 茂樹

(国立感染症研究所：真菌部)

宮崎 義継

【背景・目的】 糸状真菌 *Aspergillus fumigatus* が主に引き起こす肺アスペルギルス症は、適切な治療薬・治療法を施してもなお高い致死率である。さらに、本菌の薬剤耐性菌の出現が世界各国から報告されている状況を踏まえれば、現状でも数の少ない既存抗真菌薬を用いた治療では、治療が難渋する可能性が予想される。この問題を解決する一つには、新規治療法、治療薬の開発が急務であり、真菌特異的な新たな標的や制御法を見出す必要がある。本菌は、他のアスペルギルス属とは異なり、血清存在下での増殖能が優れており、その表現型が、病原性や病態形成に寄与する可能性も示唆されているため、本菌の血清存在下での増殖に関する因子の探索を行った。

【方法】 血清存在下での増殖に影響を及ぼす菌側の因子を特定する目的で、分泌タンパク質をコードする遺伝子の破壊株を用い、血清存在有無の条件で培養後、増殖能をクリスタルバイオレット法により評価した。血清存在下で影響が認められた B11b 遺伝子破壊株と親株とを DNA マイクロアレイにより、