

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15710

研究課題名(和文)胎便性腹膜炎モデルマウスに対する薬物的HO-1誘導/MSCs投与併用療法の開発

研究課題名(英文)Evaluation of pharmaceutical HO-1 induction and mesenchymal stem cell combination therapy in meconium peritonitis mouse model

研究代表者

藤岡 一路 (FUJIOKA, KAZUMICHI)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20568810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：胎便性腹膜炎は、胎生期の腸管穿孔により、無菌性の胎便が腹腔内に漏出して生じる化学性腹膜炎と定義される。本研究では、Cecal Slurry法による敗血症モデルマウス作成技術を応用して、ヒト胎便懸濁液(Meconium slurry, MS)の腹腔内投与による胎便性腹膜炎モデルマウス作成を試みた。MSは、肛門刺激により排泄させた新鮮胎便をPBSに懸濁して作成した。次いで、4日齢マウスへMSを200 μ L腹腔内投与し、24時間後の体重増加率、7日間生存率をPBS投与群(Veh群)と比較した。MS群では、Veh群と比較して、体重増加率の減退、死亡率の増加を認め、胎便性腹膜炎の病態を模倣すると考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎便性腹膜炎は、周産期の難治性疾患であり、胎生期の腸管穿孔により無菌性の胎便が腹腔内に漏出して生じる化学性腹膜炎と定義される。一方、その病態を反映する動物モデルが無く、有効な治療法もない。本研究では、「胎便性腹膜炎の病態解明のための疾患モデル動物は確立できるか?」という学術的問いに解答するために、申請者の新生児モデルマウス作成技術を駆使し、胎便性腹膜炎モデルマウスを作製・解析し、新規治療法開発のための基盤を確立した。本モデルマウスの確立により、今後、薬物的ヘムオキシゲナーゼ-1誘導、間葉系幹細胞投与などの新規治療法の有効性の検討が可能となり、本研究結果の学術的意義は大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Background: Meconium peritonitis is caused by leakage of meconium into the fetal peritoneal cavity due to intestinal perforation. Objective: To generate a neonatal mouse model of meconium peritonitis via IP administration of human meconium suspension or "slurry" (MS) by applying the CS methodology. Methods: Fresh meconium was suspended in PBS to 500 mg/mL. 200 μ L of MS (meconium) or PBS (control) was administered IP to 4d-old wild-type FVB mice pups. Body weight and survivals was monitored. Results: Administration of MS resulted in significant decreases in weight gain and survival ($0.8 \pm 7.5\%$ ($n=26$), and 58.8% ($n=34$), respectively) compared with PBS controls ($18.6 \pm 4.8\%$ ($n=10$) and 100% ($n=10$), respectively). Conclusions: IP administration of MS resulted in significant mortality and weight loss to 4d-old newborn pups, and affects blood gasses and electrolytes. Therefore, we conclude that this MS model can be used to study the pathophysiology and treatment of meconium peritonitis.

研究分野：胎児・新生児医学

キーワード：胎便性腹膜炎 炎症性疾患 ヒト胎便 早産児マウス敗血症モデル モデルマウス 糞便懸濁液 HO-1 間葉系幹細胞

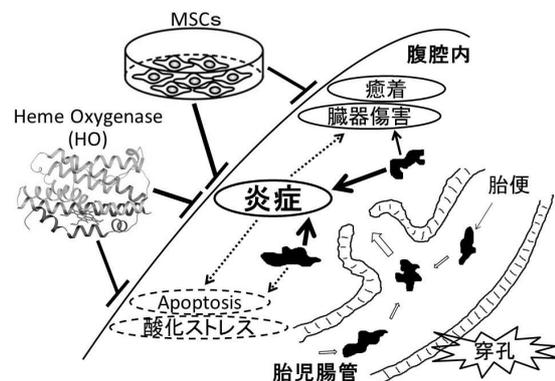
1. 研究開始当初の背景

(1) 胎便性腹膜炎は、胎生期の腸管穿孔により、無菌性の胎便が腹腔内に漏出した結果生じる化学性腹膜炎と定義され、その発症頻度は 35000 出生に 1 例と極めて稀な希少疾患である。その病像は、多量の腹水と腹腔内巨大嚢胞、強固な癒着から成り、周産期死亡率は 40% と極めて高い。病因は、胎便およびそれに含まれる消化管酵素の漏出により誘導される腹腔内炎症が示唆されているが、臨床面からの病態解明は進んでいない。一方、基礎研究の成果からは、ヒト胎便を用いた *in vitro* 実験において、ヒト胎便がマウスの腹腔内マクロファージに対し著明に炎症性サイトカインを誘導するとの報告 (Lally et al. J Pediatr Surg 1999) があり、全身性炎症反応症候群が本態と想定されていたが、至適な動物モデルがなく、*in vivo* 実験での検討はなされていなかった。また、重症例の多くが胎生早期の発症であるため早期娩出は困難である反面、胎児治療も確立されておらず、本疾患の病態解明と新規治療法開発は喫緊の課題であった。

(2) 胎便性腹膜炎モデル動物の作製に関しては、研究開始時点では、成獣マウスに対してヒト胎便を腹腔内移植しても腹膜炎を誘導することはできなかったとの金森らの報告が一件あるのみであった (金森他. 科研費報告書 2006)。一方、早産児は腸管炎症が誘導されやすいとの報告もあり、胎便性腹膜炎の発症には胎生期の腸管未熟性が極めて重要な役割を果たしていると推察した。また、マウスの腸管発育はヒトと大きく異なり、生下時でヒト胎生 12 週相当、生後 2 週齢でヒト胎生 24 週相当、生後 4 週齢でヒト正期産相当に成熟することから (McElroy et al. Neoreviews 2011) 新生仔マウスの腹腔内にヒト胎便を移植できれば、十分にヒト胎生期の腹腔内胎便漏出の病態を模倣すると考えた。そこで、我々が既に確立している糞便懸濁液の腹腔内投与 (Cecal Slurry 法) による早産児マウス敗血症モデル作製技術 (Fujioka et al. Shock 2017) を胎便性腹膜炎モデルマウスの作製に応用できないかと考案した。

(3) 新規治療法開発にあたっては、ヘムオキシゲナーゼと間葉系幹細胞 (MSCs) に着目した。ヘムオキシゲナーゼは、ビリルビン代謝の律速段階酵素である一方で、その誘導型アイソフォームである HO-1 はストレス応答蛋白であり、ストレス環境下においてビリベルジン (抗酸化作用) 及び CO (抗アポトーシス・抗炎症作用) 産生を介して、多様な組織保護作用を発揮する。申請者は過去に、Heme および Metalloporphyrins を用いた新生仔マウスにおける HO-1 誘導法/阻害法を確立した (Fujioka et al. Pediatr Res 2016)。また、肝臓・脾臓は炎症応答の責任臓器であり、申請者らは Heme を用いた同組織の HO-1 誘導により、早産児マウス敗血症モデルにおいて抗炎症・組織保護作用を報告した (Fujioka et al. Shock 2017)。

一方、MSCs は、傷害組織に特異的に集積・適応する能力を持ち、種々のサイトカインや栄養因子を産生することにより、抗炎症・組織保護作用を発揮することが知られている。また、MSCs のなかでも胎児由来 MSCs は、ES 細胞や iPS 細胞に比べて腫瘍原性・免疫原性が低いとされ、臨床上大きな利点を有する。MSCs の傷害臓器特異的な組織修復能は胎便性腹膜炎の腹腔内病変治療に極めて有効であると考えられる。また、胎便性腹膜炎は胎児腹腔内に限局した非感染性炎症であるため、生下時に清潔な臍帯を得ることが可能であり、治療に自己 MSCs を使用できる点からも有望と判断した。



2. 研究の目的

本研究の目的は、胎便性腹膜炎モデルマウスを確立することで病態を解明し、新規治療法を開発することである。

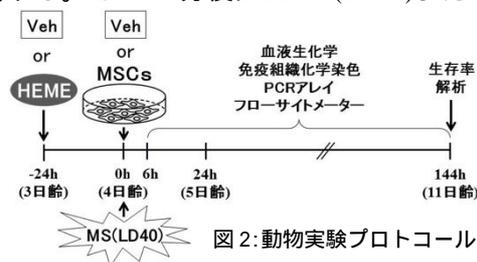
3. 研究の方法

(1) 胎便性腹膜炎モデルマウスの確立

ヒト健康正常産児から無菌的に得られた胎便を用い、前述の Cecal Slurry 法に準じて胎便懸濁液 (Meconium slurry, MS) を作成する。具体的には、胎便を PBS に溶解して MS (100mg/mL) を作成し、1mL 毎に分注し-80°Cで保存する。作成した MS 保存液を解凍し、4日齢の FVB/n マウスに異なった用量 (1.0-5.0mg/g) 腹腔内投与し、投与後7日までの生存率、体重変化率を検討し、40%致死量 (LD40) を決定する。

(2) 胎便性腹膜炎モデルマウスに対する薬物的 HO-1 誘導 + MSCs 投与の有効性の検討

本検討では、HO-1 誘導薬である Heme (30 μ mol/kg, Fujioka et al. Pediatr Res 2016) または Veh を、3日齢の FVB/n マウスに皮下投与する。ついで HO-1 誘導のピークである 24 時間後 (4日齢) に、MS (LD40) を腹腔内投与し胎便性腹膜炎を誘導する。その 30 分後に MSCs (1×10^5) または Veh を腹腔内投与し、その後は、生存率・体重変化率の検討、a. 臓器障害の検討、b. 免疫関連遺伝子発現の網羅的解析、1) 非投与群、2) 薬物的 HO-1 誘導単独群、3) MSCs 投与単独群、4) 薬物的 HO-1 誘導 + MSCs 投与併用群、の 4 群で治療効果を比較検討する (図 4)。



4. 研究成果

2018 年度 胎便採取法の検討

【方法】

動物実験委員会の承認および代諾者の同意のもと、正常産児の (1) オムツに排泄された残余胎便、(2) 肛門刺激により排泄させた新鮮胎便を、500mg/ml の濃度で PBS に懸濁し、MS1 (残余胎便)、MS2 (新鮮胎便) を各々作成した。次いで、ヒト早産児相当の 4 日齢マウスへ MS1、MS2 を 200 μ L 腹腔内投与し、3h 後の血液ガス所見、24h 後の体重増加率、7日間生存率につき、同量の PBS 投与群 (Veh 群) と比較した。

【結果】

(1) MS1 を投与しても、新生仔マウスに病的状態は誘導されなかった。

(2) 一方、MS2 を腹腔内投与した場合、Veh 群と比較して、体重増加率の減退 (MS; $0.8 \pm 7.5\%$ vs. Veh; $21.1 \pm 4.9\%$, $p < 0.0001$, 各群 $n \geq 21$)、Lac の上昇 (6.5 ± 1.6 vs. 3.5 ± 0.3 , $p < 0.01$, 各群 $n \geq 5$)、死亡率の増加 (41.2% ($n=34$) vs 0% ($n=22$), $p < 0.001$) を認めた。

【結論】

新生仔マウスに MS1 (残余胎便) を腹腔内投与しても、病的状態は誘導されなかった。一方、MS2 (新鮮胎便) を用いた場合は、より少ない用量においても、死亡・体重増加の減退を認めた。結論として、新鮮胎便を用いることで胎便性腹膜炎を模倣するモデルを作成できた。残余胎便においてオムツ内で失われた含有消化酵素等の因子が、本疾患の病態に欠かせないと考えた。

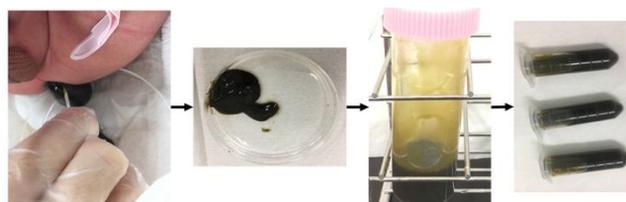


図 3: MS 作成プロトコール

2019年度 異なるヒト胎便を用いた場合の比較

前年度までの実験により、肛門刺激により排泄させた新鮮胎便を500mg/mlの濃度でPBSに懸濁し、ヒト胎便懸濁液 (Meconium slurry, MS) を作成し、4日齢マウスへ200 μ L腹腔内投与することで、体重増加の減退と死亡率の増加を呈するMSモデルを作成した。本年度は、異なるヒト胎便を用いた場合のMSモデルの表現型について検討した。

【結果】

その結果、同様の胎便採取方法・溶解方法を用いた場合でも、50%程度の7日間生存率を呈するMS保存液と、ほぼ全例が死亡するMS保存液に二分されることがわかった。そこで、これらのMS保存液を、BHI培地で24時間培養したところ、前者では細菌繁殖を認めないものの、後者では細菌コロニーが形成されることを確認した。

【結論】

以上の結果から現時点では、無菌状態の胎便を用いる限りにおいて、4日齢マウスを用いたMSモデルは一定の再現性を有すると考えている。一方で、後者のMS保存液における胎便への細菌混入が、採取時の手技によるものか、児の腸管内で既に繁殖していたものかについては未だ結論できていない。

2019年度 敗血症モデルとの比較

ついで、MSモデルが他の敗血症モデルと病態生理学的に異なることを確認する目的で、(1) MSモデルと早産児マウス敗血症 (Cecal Slurry, CS) モデルにおける表現型の比較、(2) MSモデルとCSモデルにおける抗生剤の有効性の比較を行った。

【方法】

(1) 4日齢マウスへMS200 μ Lまたは1.5mg/kgマウス糞便懸濁液 (敗血症群: CS群) を腹腔内投与し、血液ガス所見、24時間後の体重増加率、7日間生存率について比較検討した。

(2) 4日齢マウスへImipenem (IPM, 100mg/kg) を皮下投与後、MS200 μ LまたはCS2.0mg/gを腹腔内投与し、7日間の生存率を比較検討した。

【結果】

(1) MS群 (体重増加率; $0.8 \pm 7.5\%$ and 生存率; 58.8%, $n \geq 10$) は、CS群 ($-3.1 \pm 5.2\%$ and 58.3%, $n \geq 10$) と比較して、体重増加率、生存率に差を認めなかった。血液ガス所見に関しては、血症浸透圧は、MS群がCS群と比較して有意に低下していた (CS; 269.9 ± 2.8 vs. MS; 257.6 ± 4.2 mmol/kg, $p < 0.05$)。

(2) CSモデルにおいてはIPM投与により有意に生存率の改善を認めただ一方、MSモデルでは生存率の改善を認めなかった。

【結論】

以上より、本検討のMSモデルにおいては、病態への細菌感染の影響はないと判断した。今後は、MSモデルの生化学的・組織学的評価を行い、モデルの確立、治療法の開発へ進みたいと考えている。

総括

新鮮胎便を用いて胎便懸濁液を作成・投与することで胎便性腹膜炎モデルを作成することができた。一方、病態生理の解明・および薬物治療モデルとしての基盤の確立には未だ至っておらず、基礎的検討の更なる積み重ねが必要である。今後、モデルの確立、薬物的 HO-1 誘導 + MSCs 投与実験へと研究を進展させてゆきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Htun Yinmon, Nakamura Shinji, Nakao Yasuhiro, Mitsue Tsutomu, Nakamura Makoto, Yamato Satoshi, Jinnai Wataru, Koyano Kosuke, Ohta Kenichi, Morimoto Aya, Wakabayashi Takayuki, Sugino Masashiro, Fujioka Kazumichi, Kato Ikuko, Kondo Sonoko, Yasuda Saneyuki, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kusaka Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Hydrogen ventilation combined with mild hypothermia improves short-term neurological outcomes in a 5-day neonatal hypoxia-ischaemia piglet model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40674-8	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 Fujioka Kazumichi, Nishida Kosuke, Ashina Mariko, Abe Shinya, Fukushima Sachiyo, Ikuta Toshihiko, Ohya Shohei, Morioka Ichiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 S1875-9572(18)
2. 論文標題 DNA methylation of the Rtl1 promoter in the placentas with fetal growth restriction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 30550-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2019.01.001	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 Iwatani Sota, Yoshida Makiko, Yamana Keiji, Kurokawa Daisuke, Kuroda Jumpei, Thwin Khin Kyae Mon, Uemura Suguru, Takafuji Satoru, Nino Nanako, Koda Tsubasa, Mizobuchi Masami, Nishiyama Masahiro, Fujioka Kazumichi, Nagase Hiroaki, Morioka Ichiro, Iijima Kazumoto, Nishimura Noriyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Isolation and Characterization of Human Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells from Preterm and Term Infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/58806	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 Ashina Mariko, Fujioka Kazumichi, Nishida Kosuke, Iijima Kazumoto	4. 巻 60
2. 論文標題 Neonatal vitamin K deficiency in the son of a mother with short bowel syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 991 ~ 992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13684	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 Ashina Mariko, Fujioka Kazumichi, Totsu Satsuki, Shoji Hiromichi, Miyazawa Tokuo, Wada Kazuko, Iijima Kazumoto, Morioka Ichiro	4. 巻 S1875-9572(18)
2. 論文標題 Feeding interval and use of donor breast milk for very low birthweight infants: A nationwide survey in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 30235-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2018.07.006	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 Ikuta Toshihiko, Mizobuchi Masami, Katayama Yoshinori, Yoshimoto Seiji, Ioroi Tomoaki, Yamane Masayuki, Morisawa Takeshi, Takatera Akihiro, Ueda Masaaki, Shibata Akio, Maeyama Kaori, Mandai Tsurue, Fujioka Kazumichi, Nishimura Noriyuki, Iijima Kazumoto, Morioka Ichiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Evaluation index for asymmetric ventricular size on brain magnetic resonance images in very low birth weight infants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 753 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.05.007	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 Yamana Keiji, Iwatani Sota, Fujioka Kazumichi, Iijima Kazumoto, Morioka Ichiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Hepatitis B vaccine: Immunogenicity in an extremely low-birthweight infant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 489 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13547	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 Rappoport Nadav, Toung Jonathan, Hadley Dexter, Wong Ronald J., Fujioka Kazumichi, et al	4. 巻 8
2. 論文標題 A genome-wide association study identifies only two ancestry specific variants associated with spontaneous preterm birth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18246-5	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17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤岡 一路
2. 発表標題 新生児分野で臨床応用が期待される基礎研究 Cecal slurry法を用いた早産児マウス敗血症モデルの作成と臨床応用
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡 一路
2. 発表標題 Cecal Slurry法を用いた早産児マウス敗血症モデルの利点と課題
3. 学会等名 第33回日本Shock学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮内 玄德、芦名 満理子、西田 浩輔、藤岡 一路
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおける酸化ストレスの検討
3. 学会等名 第33回日本Shock学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦名 満理子、西田 浩輔、藤岡 一路
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおける肝臓脂質メディエーター動態の検討
3. 学会等名 第33回日本Shock学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡 一路、大久保 沙紀、芦名 満理子、生田 寿彦、宮内 玄德、福嶋 祥代、大山 正平、山名 啓司、飯島 一誠、森岡 一朗
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルを用いたストレス誘導性高血糖に対するインスリン療法の検討
3. 学会等名 第 54 回日本周産期・新生児医学会学会集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦名 満理子、大山 正平、宮内 玄德、生田 寿彦、福嶋 祥代、大久保 沙紀、山名 啓司、藤岡 一路、飯島 一誠、森岡 一朗、篠原 正和
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおける肝臓脂質メディエーター動態の検討
3. 学会等名 第 54 回日本周産期・新生児医学会学会集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦名 満理子、藤岡 一路、阿部 真也、福嶋 祥代、大山 正平、生田 寿彦、西田 浩輔、篠原 正和、飯島 一誠
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおける肝臓脂質メディエーター動態およびヒトリコンピナントトロンボモジュリンの保護効果の検討
3. 学会等名 第50回日本小児感染症学会総会・学会集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部 真也、藤岡 一路、芦名 満理子、福嶋 祥代、生田 寿彦、大山 正平、西田 浩輔、飯島 一誠
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおけるヒト免疫グロブリンおよび生理食塩水を用いた容量負荷の検討 "
3. 学会等名 第63回日本新生児成育医学会・学会集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 浩輔、藤岡 一路、芦名 満理子、阿部 真也、福島 祥代、生田 寿彦、大山 正平、飯島 一誠
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおけるストレス誘導性高血糖と酸化ストレス動態の検討
3. 学会等名 第63回日本新生児育成医学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazumichi Fujioka, Mariko Ashina, Shinya Abe, Sachiyo Fukushima, Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama, Kosuke Nishida, Kazumoto Iijima
2. 発表標題 The protective role of trained immunity against lethal sepsis in neonatal mice
3. 学会等名 第63回日本新生児育成医学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡 一路
2. 発表標題 後方視的研究の手法（裏技！仮説無きデータ蓄積から始まる研究デザイン）
3. 学会等名 第63回日本新生児育成医学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazumichi Fujioka, Saki Okubo, Kosuke Nishida, Mariko Ashina, Toshihiko Ikuta, Sachiyo Fukushima, Shohei Ohyama, Keiji Yamana, Ronald J. Wong, Kazumoto Iijima, Ichiro Morioka
2. 発表標題 Insulin Therapy for Stress-Induced Hyperglycemia in Neonatal Sepsis Using A Preterm Mouse Model
3. 学会等名 Pediatric Academic Society Annual Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Kazumichi Fujioka, Kosuke Nishida, Saki Okubo, Mariko Ashina, Toshihiko Ikuta, Sachiyo Fukushima, Shohei Ohyama, Keiji Yamana, Ronald J. Wong, Kazumoto Iijima, Ichiro Morioka
2. 発表標題	The Effect of Recombinant Human Thrombomodulin (rh-TM) in Neonatal Sepsis Using a Preterm Mouse Model
3. 学会等名	Pediatric Academic Society Annual Meeting
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kazumichi Fujioka, Kalish F, Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK.
2. 発表標題	Inhibition of heme oxygenase activity using a microparticle formulation of zinc protoporphyrin in an acute hemolytic newborn mouse model
3. 学会等名	The 2nd Korea-Japan-Taiwan Joint Congress on Neonatology
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kazumichi Fujioka, Mariko Ashina, Shinya Abe, Sachiyo Fukushima, Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama, Kosuke Nishida, Kazumoto Iijima
2. 発表標題	The Protective Role of Trained Immunity against Lethal Sepsis in Neonatal Mice
3. 学会等名	The Federations of Asia and Oceania Perinatal Societies 2018
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kazumichi Fujioka, Kosuke Nishida, Shinya Abe, Mariko Ashina, Sachiyo Fukushima, Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama, Kazumoto Iijima, Ichiro Morioka
2. 発表標題	Abnormal DNA methylation of Retrotransposon-like protein 1 gene in the placenta of severely small for gestational age infants
3. 学会等名	The 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Kazumichi Fujioka, Mariko Ashina, Shinya Abe, Sachiyo Fukushima, Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama, Kosuke Nishida, Kazumoto Iijima
2. 発表標題 The protective role of trained immunity against lethal sepsis in neonatal mice
3. 学会等名 The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases
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
研究協力者	芦名 満理子 (Ashina Mariko) (50836442)	神戸大学・医学部附属病院・助教	