

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461647

研究課題名(和文) 新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温と水素吸入ガス併用療法の効果に関する研究

研究課題名(英文) The effects of hydrogen gas inhalation for hypoxic-ischemic encephalopathy in piglets.

研究代表者

日下 隆 (Kusaka, Takashi)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：50274288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：新生児低酸素性虚血性脳症の動物モデルとして、新生仔豚を対象に負荷時の脳血液量を指標とした低酸素負荷を行い、低体温療法、ラジカルスカベンジャー(エダラボン)と低体温併用療法の効果、および水素ガス吸入療法の安全性の検討を行った。その結果、無治療の蘇生後24時間での脳血液量増加と低振幅脳波持続時間は正の相関を示したが、低体温療法では負の相関を示した。また低体温療法と併用療法は無治療と比較し、大脳皮質および白質障害は少なかったが、低体温療法のみと併用療法は中枢組織障害の差異は認めなかった。さらに水素ガス吸入は、体・脳循環、脳波及び血液ガスへの影響がなく、その使用上の安全性が確認された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to evaluate the effectiveness of free radical scavenger (edaravone, EV) combined with hypothermia (HT) for hypoxic-ischemic (HI) brain injury, and the safety of hydrogen gas inhalation in neonatal piglets. The following results had been reported. At first, there was a positive linear correlation between changes in cerebral blood volume and low-amplitude aEEG duration during 12 h after the insult in the no-therapy group, but a negative linear correlation between these two parameters in the HT group. Secondly, both HT and HT+EV groups showed lower histopathological cerebral damages compared to that of no-therapy, especially in gray and white matter. However, HT+EV did not show lower damages compared to HT. Lastly, hydrogen gas inhalation had no effects on circulatory and metabolic activities, especially cerebral hemodynamics and oxygen metabolism, and cortical electrical activity. Therefore, hydrogen gas is likely to be used safely in neonatal medicine.

研究分野：新生児学

キーワード：新生児低酸素性虚血性脳症 水素ガス 低体温療法 近赤外線分光法 脳血液量 脳内Hb酸素飽和度
新生仔豚 新生児仮死

1. 研究開始当初の背景

新生児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症には軽度低体温療法が効果的であるが、治療後の予後良好率は依然 50%程度であり、更なる予後改善の検討は重要である。重篤な低酸素虚血は細胞壊死を来たすが、蘇生後には急激な脳内エネルギー代謝の回復が起こり、この一見正常にみえるエネルギー状態は数時間後に遅発性脳内エネルギー代謝障害として観察される。この脳代謝障害はアポトーシスによる細胞死が主になっており、活性酸素種の関与が主な原因の1つと考えられている。現在までに我々は、遅発性脳内エネルギー代謝障害における循環、酸素代謝、興奮性アミノ酸の関与に関して、新生仔豚低酸素虚血モデルを用いて検討を行ってきた。その結果、遅発性脳内エネルギー代謝障害では、グルタミン酸等の興奮性アミノ酸が2次的に上昇し、この上昇程度が大きいほど、エネルギー代謝不全が重度である事を見出した。(Kusakaら.Pediatr Res 2004)。さらに遅発性脳内エネルギー代謝障害時には酸素代謝が低下し、障害程度が高度な場合は脳浮腫を主体とした脳循環障害が引き起こされ、この病態が更なる虚血障害を引き起こす可能性を報告した(Kusakaら.Pediatr Res 2009)。また臨床的検討では、生後 48-72 時間での脳血液量の一過性増加と酸素代謝の一過性低下が著しいほど予後不良児であり、この循環、酸素代謝制御が脳障害予防の重要な鍵になることを報告してきた(日下隆,日未熟児新生児会誌 2007)。つまり遅発性脳内エネルギー代謝障害は、低酸素虚血後の一過性の脳流量増加に伴う活性酸素種の増加が原因となり、その後の組織障害が進行する過程であると仮定され、この時期に至るまでの治療が非常に重要である。

これまで中型動物低酸素性虚血モデルでの、脳循環、酸素代謝を評価し、中・長期予後検討の報告はない。新生仔豚を用いた核磁気共鳴スペクトロスコピーでの検討は負荷後 72 時間までであり (Lorek ら 1994, Thoresen ら 1996, Kusaka ら 2009)、長期の麻酔管理が難しいためその後の検討はなされていない。特に動物実験モデルでは負荷により、死亡率が低く生存例での中枢神経障害程度が大きく異なることが、治療効果の検討などには必要であるが、この条件を踏まえたモデルの条件作りは検討課題である。

脳血流量、酸素代謝量の評価に関しては、新生児における測定法が確立しておらず、新生児仮死児における詳細な検討はない。羊胎子を用いた基礎的研究においても低酸素虚血負荷後の一過性の脳血流量増加が早期に観察されるほど脳障害が重篤で報告や (Marks ら 1996) 負荷後の脳血流量、酸素代謝量減少が脳障害の要因である報告がある (Jensen ら 2006, Tichauer ら 2009)。しかし、負荷後の酸素供給量と酸素代謝量のバランスの経時的変動や、予後との関係は不明

である。

ヒドロキシラジカルのスカベンジャーとして水素の効果として、小動物(ラット)を用いた低酸素虚血負荷の検討では、水素ガスを吸入させた結果、アポトーシスが減少し組織学的な改善が報告され (Ohsawa ら 2007)、この効果は水素ガスを生理食塩水に飽和させたより安全な投与方法でも効果が認められている (Cai ら 2009)。しかし人間と中枢神経系の発達速度が類似している新生仔豚での検討や酸素代謝量との検討はなされていない。

2. 研究の目的

本研究は低酸素性虚血性脳症における活性酸素種の産生を最小限にすると同時に、産生された活性酸素種の除去を主眼とした、治療戦略の確立を究極の目的とする。

このため中長期予後評価可能な新生仔豚低酸素虚血モデルを用い、蘇生後早期から脳血液量、脳内 Hb 酸素飽和度を経時的測定し、脳循環と酸素代謝量を指標とした重症度評価と予後評価を行う。そして低体温療法と、ジカルスカベンジャーとしてのエダラボン静脈内投与または水素吸入を併用し、その予後改善効果と副作用の検討を行う。このため以下の具体的研究を行った。

(1) 研究期間内に新生仔豚を対象として、低酸素虚血負荷後の中・長期予後の観察可能な、実験モデル作成とその評価を行う。今回は、蘇生後の吸入酸素濃度の変更と水素投与による効果判定が目的であるため、同様な程度の機能、組織障害を惹起する必要がある。そこで虚血低酸素負荷は、脳波と血圧を基準に低酸素負荷を変動させる、負荷方法の検討を行う。

(2) 蘇生後早期(負荷後 24 時間以内)の動脈血酸素分圧、脳血液量、脳内 Hb 酸素飽和度を経時的に測定し、脳循環と酸素代謝量と、負荷後 5 日での運動障害や組織学的障害の程度との関係を検討する。特に、無治療と低体温療法での相違を検討する。

(3) 低体温療法に加え、低体温療法とエダラボン静脈内投与、水素吸入併用による、中枢神経組織障害の比較検討を行う。

(4) 低体温療法に加え、低体温療法とエダラボン静脈内投与、水素吸入併用による、肝臓、腎臓障害等の中枢神経以外の障害の比較検討を行う。

(5) 水素吸入療法の安全性を確認するため、低酸素虚血負荷を行わず水素吸入のみを行い、その副反応や作用の有無について、動脈血酸素分圧、脳血液量、脳内 Hb 酸素飽和度や、血液生化学検査を含め検討する。

(6) 臨床症例での HIE 例について、生後早期(72 時間まで)の脳血液量(CBV)、脳内 Hb 酸素飽和度値(ScO₂)の変動を測定し、予後との関連性を評価する。

3. 研究の方法

本研究課題を通じて、生後 24 時間以内の新生仔豚を対象に、新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) の新生仔豚モデルを用いて、無負荷群 (S 群) 3 頭、負荷後無治療群 (NT 群) 13 頭、負荷後低体温療法群 (HT 群) 10 頭、低体温療法及びエダラボン (ラジカット) 使用群 (HT+R 群) 8 頭での群分けを行った。

amplitude-integrated EEG (aEEG) にて脳波測定を、Near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) にて脳血液量 (CBV)、脳内 Hb 酸素飽和度 (ScO₂) を負荷前から負荷後 24 時間まで連続測定した。

低酸素虚血負荷は脳波が低振幅脳波 (LAEEG) になるまで吸入酸素濃度を低下させ、LAEEG を認めた後 20 分間は平均血圧が負荷前の 60% 以上、その後 5-10 分間は 50% 以上になるように吸入酸素濃度を調節し、蘇生を行った。また低酸素虚血負荷が同一となるように、脳血液量の低下を指標とした。

HT 群は蘇生直後から負荷後 24 時間まで低体温 (直腸温 33.0-34.0 度) を施行し、HT+R 群は低体温に加えエダラボン投与した (5mg/kg 5 mg/kg、蘇生直後から 12 時間毎に計 6 回静脈内投与)。その後蘇生 5 日目に屠殺を行い、中枢神経系や多臓器の障害を組織的に評価した。

水素吸入は、3.8% 水素と 96.3% 窒素の混合気を作成し、純酸素を用いて、人工呼吸器で酸素濃度を調節して吸入した。

また臨床症例において、HT 施行と非施行の HIE 例で、生後 6 時間以内から 72 時間までの脳循環代謝変化を後方視的に比較検討した。2010 年 7 月 1 日から 2013 年 7 月 31 日までに香川大学医学部附属病院 NICU にて HT を施行された HIE 児 4 例 [MRI 異常なし (normal) : 1 例、脳性麻痺 (CP) : 2 例、死亡 : 1 例] を対象とした。HT 非施行例は、以前当院にて HT 非施行であった HIE 児 6 例 (normal : 4 例、CP : 2 例)。全例で、TRS を用いて、生後 6 時間以内から 72 時間までの CBV と ScO₂ の、両パラメーターの時間変化量を測定した。

4. 研究成果

(1) HI 負荷の新生仔豚の脳血液量は低酸素負荷開始と同時に増加し頂値に達した後低下し、蘇生直前が最低値となった。低酸素負荷中の脳血液量低下が強いものほど病理組織学的予後不良となることから、子宮内低酸素虚血下での胎児脳の autoregulation 破綻を防ぐことが予後改善につながると考えられた。低酸素負荷中の脳血液量の低下は、負荷後 5 日目の病理組織学予後不良に関係がある事が見いだされ、負荷時の脳血液量の調節で、同様な組織障害を来すモデル作成が可能となった。

(2) NT 群 10 頭、HT 群 10 頭での解析を行った結果、HT 群では蘇生後に全例脳血液量は低下した。無治療群の蘇生後 24 時間での脳血液量増加 (CBV) と LAEEG 持続時間は正の相

関を示したが、HT 群では負の相関を示した。両群での回帰直線を比較すると、LAEEG 持続時間が長いほど蘇生後の (CBV) が大きく (無治療群は増加、HT 群では低下)、このことは LAEEG 持続時間が長い脳障害が重篤な症例ほど、脳循環の自動調節が悪く、HT では脳循環低下が起こり易く、脳障害が更に進行する可能性が示されている。

(3) S 群 3 頭、NT 群 8 頭、HT 群 7 頭、HT+R 群 8 頭での負荷後 5 日での中枢神経系の組織評価を行った。HE 染色を行い、大脳皮質、灰白質、海馬、小脳の 4 か所を 9 段階 (0 点が無障害、4 点まで) の障害スコアで評価した。その結果、HT 群と HT+R 群は、NT 群と比較し、大脳皮質 (2.3±1.8, 2.7±1.2, 2.8±1.4)、および白質 (2.7±1.6, 2.8±1.6, 3.1±1.4) は低スコアであった。しかし HT 群と、HT+R 群の比較では有意な組織障害の差異は認められなかった。今後、エダラボンの投与方法 (24 時間持続投与など) の検討や、負荷重症度の程度による治療効果の相違の検討が必要である。

(4) S 群 3 頭、NT 群 12 頭、HT 群 7 頭、HT+R 群 6 頭に群分けし、負荷後 5 日間に臓器還流を行い、Azan 染色にて腎髄質で繊維化された領域についてスコア化し、比較検討した。Azan 染色における線維化スコア (高値 = 線維化領域大) は S 群 : 1.22±0.46、NT 群 : 2.85±0.93、HT 群 : 3.79±1.10、HT+R 群 : 5.08±1.09、であり、HT+R 群は NT 群と比較し有意に繊維化領域が大きかった ($p < 0.01$)。また HT 群は、S 群および HT+R 群と比較し差は認めなかった。全群間で負荷 5 日後での血清 Cr は有意差を認めなかった。新生児仮死におけるエダラボン投与は腎繊維化を引き起こし、腎障害が発症する可能性が高い。その発症メカニズムは不明であるが、今後、EV 投与量・投与方法との関連を調べる必要がある。

(5) S 群 4 頭、NT 群 8 頭、HT 群 6 頭を対象に低体温治療が肝臓に与える影響を検討した。組成後 5 日目に肝臓を摘出し、HE 染色脂肪染色を行った。HE 染色では、肝臓での細胞の壊死、炎症細胞の浸潤は認めなかったしかし脂肪染色では、S 群に比し NT 群の門脈領域に脂肪蓄積が増加した。一方、NT 群に比し HT 群では脂肪蓄積が減少した。このことから、低酸素負荷により門脈領域に増加した脂肪蓄積が、低体温治療により抑制されたことが明らかになった。すなわち HIE 発症時の低体温治療は中枢神経のみならず、肝臓の保護にも寄与している可能性が考えられた。

(6) 新生仔豚 6 頭 (非吸入群 : 3 頭、水素吸入群 : 3 頭) を使用した。人工呼吸管理・鎮静下で、非吸入群及び水素吸入群では、約 30% 酸素にて人工呼吸器管理を行い、水素ガス吸入は約 2.7% 水素ガスを 6 時間施行した。吸入前 1 時間から吸入後 6 時間まで、観血的に心拍数と共に動脈圧測定を行い、脳波、脳血液量、脳内 Hb 酸素飽和度を連続測定した。血

液ガスは1時間毎に測定・記録した。その結果、水素吸入群、対照群では、心拍数、平均血圧、体温、血液ガスでは差を認めなかった。また、脳波振幅値に差を認めず、脳血液量および脳内Hb酸素飽和度も差は認めなかった。よって新生仔豚を対象とした水素ガス吸入は、体・脳循環、脳波及び血液ガスへの影響がなく、その使用上の安全性が確認された。(7)臨床症例の検討では、生後40~72時間でのCBV、ScO₂(%)は、HTの施行、非施行に関係なく、CP・死亡例では著しく高値を認め、normal例では、高値にはならず、CP・死亡例よりも明らかな低値を示した。生後6時間以内のHT施行前に既にCBVが高値である場合は、HT施行しても予後不良である可能性が高いと考えられた。また、HT施行前および生後72時間までに、CBV、ScO₂高値を認めた場合は、HTによる予後改善が不十分であることが予想された。CBVやScO₂は、HT効果が不十分である重症HIEを選別し、他の脳保護治療を早期に開始する指標と成り得る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計14件)

- 1) Nakamura S, Walker DW, Wong FY. Cerebral haemodynamic response to somatosensory stimulation in near-term fetal sheep. *J Physiol*. 査読有 595:1289-1303, 2017. doi: 10.1113/JP273163
- 2) Kubo H, Shimono R, Nakamura S, Koyano K, Jinnai W, Yamato S, Yasuda S, Nakamura M, Tanaka A, Fujii T, Kanenishi K, Chiba Y, Miki T, Kusaka T, Ueno M. Hypoxic- Ischemic Encephalopathy-Associated Liver Fatty Degeneration and Effects of Therapeutic Hypothermia in Newborn Piglets. *Neonatology*. 査読有 111:203-210, 2016. doi:10.1159/000450721
- 3) Nakamura S, Koyano K, Jinnai W, Hamano S, Yasuda S, Konishi Y, Kuboi T, Kanenishi K, Kusaka T. Simultaneous measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation and blood volume in asphyxiated neonates by near-infrared time-resolved spectroscopy. *Brain & development*. 査読有 2015;37: 925-32. doi:10.1016/j.braindev.2015.04.002.
- 4) Nakamura M, Jinnai W, Hamano S, Nakamura S, Koyano K, Chiba Y, Kanenishi K, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Hata T, Kusaka T. Cerebral blood volume measurement using near-infrared time-resolved spectroscopy and histopathological evaluation after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 査読有 42:1-9, 2015. doi:10.1016/j.ijdevneu.2015.02.009
- 5) Miki T, Yokoyama T, Kusaka T, Suzuki S, Ohta K, Warita K, Wang ZY, Ueki M, Sumitani K, Bellinger FP, Tamai M, Liu JQ, Yakura T, Takeuchi Y. Early postnatal repeated maternal deprivation causes a transient increase in OMpg and BDNF in rat cerebellum suggesting precocious myelination. *J Neurol Sci*. 査読有 336:627, 2014. doi:10.1016/j.jns.2013.10.007
- 6) Miki T, Kusaka T, Yokoyama T, Ohta K, Suzuki S, Warita K, Jamal M, Wang ZY, Ueki M, Liu JQ, Yakura T, Tamai M, Sumitani K, Hosomi N, Takeuchi Y. Short-term ethanol exposure causes imbalanced neurotrophic factor allocation in the basal forebrain cholinergic system: a novel insight into understanding the initial processes of alcohol addiction. *J Neural Transm*. 査読有 121:201-10, 2014. doi:10.1007/s00702-013-1085-y
- 7) M. Ueno, N. Nishi, T. Nakagawa, Y. Chiba, I. Tsukamoto, T. Kusaka, T. Miki, H. Sakamoto, F. Yamaguchi, M. Tokuda. Immunoreactivity of glucose transporter 5 is located in epithelial cells of the choroid plexus and ependymal cells. *Neuroscience*. 査読有 260:149-157, 2014. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.011
- 8) Kusaka T, Isobe K, Yasuda S, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, Ueno M, Miki T, Itoh S. Evaluation of cerebral circulation and oxygen metabolism in infants using near-infrared light. *Brain Dev*. 査読有 36:277-283, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.011
- 9) Nakamura S, Kusaka T, Koyano K, Miki T, Ueno M, Jinnai W, Yasuda S, Nakamura M, Okada H, Isobe K, Itoh S. Relationship between early changes in cerebral blood volume and electrocortical activity after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Brain Dev*. 査読有 36:563-571, 2014. doi:10.1016/j.braindev.2013.08.005
- 10) Nakamura S, Kusaka T, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Koyano K, Nakamura M, Okada H, Okazaki K, Isobe K, Itoh S. Cerebral blood volume combined with amplitude-integrated EEG can be a suitable guide to control hypoxic/ischemic insult in a piglet model. *Brain Dev*. 査読有 35:614-625. 2013. doi: 10.1016/j.braindev.2012.10.007
- 11) Koyano K, Kusaka T, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Miki T, Ueno M, Yasuda S, Okada H, Nishida T, Isobe K, Itoh S. The effect of blood transfusion on cerebral hemodynamics in preterm infants. *Transfusion*. 53:1459-1467. 2013. 査読有 doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03953.x
- 12) Miki T, Liu JQ, Ohta K, Suzuki S, Kusaka T, Warita K, Yokoyama T, Jamal M, Ueki M, Yakura T, Tamai M, Sumitani K, Hosomi N, Takeuchi Y. Early

- postnatal maternal separation causes alterations in the expression of 3-adrenergic receptor in rat adipose tissue suggesting long-term influence on obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 442:68-71. 2013. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.005
- 13) Ohta K, Miki T, Warita K, Suzuki S, Kusaka T, Yakura T, Liu JQ, Tamai M, Takeuchi Y. Prolonged maternal separation disturbs the serotonergic system during early brain development. *Int J Dev Neurosci.* 33:15-21. 2013. 査読有 doi:10.1016/j.ijdevneu.2013.10.007
- 14) Kato I, Kusaka T, Nishida T, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Kunikata J, Jinnai W, Yasuda S, Okada H, Itoh S, Isobe K. Extruterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in the preterm brain. *Brain Dev.* 35:17-25. 2013. 査読有 doi: 10.1016/j.braindev.2012.03.007 [学会発表](計 24 件)
- 1) Nakamura S. Development of neurovascular coupling in the fetal sheep and newborn lamb. Perinatal Society of Australian and New Zealand (PSANZ). 2016.05.Australia Townsville Enter tainmat and Convention Centre .(Australia)
- 2) 日下隆. 近赤外光を利用した新生児の脳機能評価. 第 3 回新胎児学研究会. 2015.11. かがわ国際会議場(香川県・高松)
- 3) 日下隆. 新生児低酸素性虚血性脳症における脳循環・代謝. 第 67 回中国四国小児科学会. 2015.11. ANA クラウンプラザ 宇部(山口県・宇部市)
- 4) 安田真之, 荻田博也, 若林誉幸, 濱野聡史, 神内済, 小谷野耕佑, 中村信, 日下隆. 新生仔豚仮死モデルを用いた脳循環、脳代謝の基礎的検討-負荷中の脳内ヘモグロビンの変化-. 第 5 1 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2015.07. ヒルトン福岡シーホーク (福岡県・福岡市)
- 5) Konishi Y, Kato I, Tomita R, Suzuki H, Okada H, Jinnai W, Koyano K, Yasuda S, Nishida T, Matsuda Y, Konishi Y, Kusaka T. Developmental Change of Visual Cognitive Function of Infancy. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015.05.Taipei International Convention Center (Taiwan)
- 6) Yasuda S, Hamano S, Jinnai W, Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Kusaka T. Relationship between cerebral hemodynamics after hypoxic ischemic insult and cerebral metabolism in newborn piglets. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2015.04.Osaka International Convention Center Japan.
- 7) 安田真之, 神内済, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 中村信, 日下隆. 新生仔豚仮死モデルを用いた脳循環、脳代謝の基礎的検討(第 5 報). 第 118 回日本小児科学会学術集会. 2015.04.大阪国際会議場(大阪府・大阪市)
- 8) 日下隆. これからの日本新生児医療の未来への提言. 新生児医療連絡会 30 周年記念講演会. 2014.11. ひめぎんホール(愛媛県・松山市)
- 9) 日下隆. 低酸素性虚血性脳症における脳循環と酸素代謝. 第 59 回日本未熟児新生児学会・学術集会. 2014.11.ひめぎんホール(愛媛県・松山市)
- 10) 小谷野耕佑, 有岡誠, 喜多條真穂, 新居広一郎, 若林誉幸, 近藤健夫, 神内済, 中村信嗣, 安田真之, 日下隆. 脳循環指標を用いた早産児貧血における輸血療法基準作成の検討. 第 59 回日本未熟児新生児学会・学術集会. 2014.11. ひめぎんホール(愛媛県・松山市)
- 11) 濱野聡史, 中村信, 神内済, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 岩瀬孝志, 岡田仁, 日下隆. 新生仔豚を用いた低酸素虚血負荷後超早期における脳循環変化と病理学的脳障害の関係. 第 50 日本周産期・新生児医学会学術集会. 2014.07. シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県・安浦市)
- 12) Yasuda S, Hamano S, Jinnai W, Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Kusaka T, Itoh S. Relationship between changes in cerebral hemodynamics during hypoxic-ischemic insult and cerebral metabolism in newborn piglets. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research (PAS/ASPR). 2014.05. Canada(Vancouver).
- 13) 濱野聡史, 神内済, 國方淳, 小谷野耕佑, 安田真之, 岩瀬孝志, 日下隆, 伊藤進. 千葉新生児における脳低温療法施行・非施行低酸素性虚血性脳症例の脳循環代謝変化生後 72 時間までの脳血液量、脳内 Hb 酸素飽和度. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 2013.11. 石川県立音楽室(石川県・金沢市)
- 14) 安田真之, 神内済, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 中村信, 日下隆, 伊藤進. 新生仔豚仮死モデルを用いた遅発性脳エネルギー代謝障害時の脳循環と脳代謝の基礎的検討(第 4 報). 第 58 回日本未熟児新生児学会. 2013.11. 石川県立音楽室(石川県・金沢市)
- 15) 神内済, 中村信嗣, 濱野聡史, 若林誉幸, 國方淳, 小谷野耕佑, 安田真之, 中村信, 日下隆, 伊藤進. 新生仔豚低酸素性虚血性脳症モデルにおける低酸素虚血負荷中の脳血液量の変化パターンと病理組織との関係. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 2013.11. 石川県立音楽室(石川県・金沢市)
- 16) 中村信嗣, 神内済, 國方淳, 小谷野耕佑, 安田真之, 岩瀬孝志, 日下隆, 伊藤進. 左中大脳動脈領域の脳梗塞症例における脳循環代謝変化の経時的変化に

- ついて.第 58 回日本未熟児新生児学会. 2013.11. 石川県立音楽室(石川県・金沢市)
- 17) 小谷野耕佑, 新居広一郎, 富田理絵, 神内済, 中村信嗣, 安田真之, 日下隆, 伊藤進. 新生仔豚を用いた低酸素性虚血性脳症モデルにおけるエグラボンの効果: 病理組織学的検討. 第 40 回日本小児臨床薬理学会学術集会. 2013.11. 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県・横浜市)
- 18) Nakamura S, Kusaka T, Koyano K, Miki T, Uno M, Jinnai W, Yasuda S, Nakamura M, Okada H, Isobe K, Itoh S. Relationship between early changes in cerebral blood volume and electrocortical activity after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. ASPR-PSM 2013 Joint scientific Meeting 9th ASPR Congress & 20th PSM Annual Congress. 2013.05. Sarawak(Malaysia).
- 19) Jinnai W, Kusaka T, Wakabayashi T, Sugino M, Kunikata J, Nakamura S, Koyano K, Ueno M, Miki T, Nakamura M, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relationship between cerebral blood volume and cortical electrical activity during hypothermia in piglet asphyxia model. ASPR-PSM 2013 Joint scientific Meeting 9th ASPR Congress & 20th PSM Annual Congress. 2013.05. Sarawak (Malaysia).
- 20) Kusaka T, Nakamura S, Koyano K, Jinnai W, Nakamura M, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Itoh S. Influence of a free radical scavenger on neuronal damage in a newborn piglet hypoxic-ischemic model. ASPR-PSM 2013 Joint scientific Meeting 9th ASPR Congress & 20th PSM Annual Congress. 2013.05. Sarawak (Malaysia).
- 21) Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Jinnai W, Kunikata J, Yasuda S, Miki T, Ueno M, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Evaluation between pathological and aEEG scoring after hypoxic-ischemic insult in newborn piglet model. ASPR-PSM 2013 Joint scientific Meeting 9th ASPR Congress & 20th PSM Annual Congress. 2013.05. Sarawak (Malaysia).
- 22) Kusaka T, Nakamura S, Koyano K, Yasuda S, Okawa S, Tanikawa Y, Feng G, Sato C, Hoshi Y, Yamada Y, Itoh S. Relationship between interoptode distance and optical pathlength factor in infants assessed by near-infrared diffuse optical tomography. ASPR-PSM 2013 Joint scientific Meeting 9th ASPR Congress & 20th PSM Annual Congress. 2013.05. Sarawak (Malaysia).
- 23) 日下隆, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 神内済, 中村信, 安田真之, 伊藤進. 新生仔豚低酸素性虚血モデルでの蘇生後早期

- の脳循環変化と予後との関係. 第 116 回日本小児科学会. 2013.04. 広島国際学会(広島県・広島市)
- 24) 安田真之, 鈴木裕美, 瀧野聡史, 若林誉幸, 神内済, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 中村信, 日下隆, 伊藤進. 新生仔豚仮死モデルを用いた低酸素性虚血性脳症における脳循環と脳代謝の検討. 第 116 回日本小児科学会. 2013.04. 広島国際学会(広島県・広島市)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日下 隆 (KUSAKA, Takashi)

香川大学・医学部・教授

研究者番号: 50274288

(2) 研究分担者

上野 正樹 (UENO, Masaki)

香川大学・医学部・教授

研究者番号: 30222267

三木 崇範 (MIKI, Takanori)

香川大学・医学部・教授

研究者番号: 30274294

安田 真之 (YASUDA, Saneyuki)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 00380155

岩瀬 孝志 (IWASE, Takashi)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 30284368

中村 信嗣 (NAKAMURA, Shinji)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 30437686

岡田 仁 (OKADA, Hitoshi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号: 30253272

小谷野 耕佑 (KOYANO, Kosuke)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 20437685

久保井 徹 (KUBOI, Toru)

独立行政法人国立病院機構四国こどもと

おとなの医療センター(臨床研究部(成育)・

その他

研究者番号: 00437683

小久保 謙一 (KOKUBO, Kenichi)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号: 20287965

岡崎 薫 (OKAZAKI, Kaoru)

独立行政法人国立病院機構四国こどもと

おとなの医療センター(臨床研究部(成育)・

その他

研究者番号: 40648614

小林 弘祐 (KOBAYASHI, Hirosuke)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号: 70153632