

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10175

研究課題名（和文）周産期低酸素性虚血性脳症に対する新規二段階細胞療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel two-step cell therapy for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy

研究代表者

佐藤 義朗（Sato, Yoshiaki）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30435862

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、近交系ラットによる実験を通じて、他家UCMSCと自己UCMSCを用いた周産期低酸素性虚血性脳症（HIE）に対する新規治療法開発のための基礎的データを得ることである。本研究では、ラットの臍帯を用いて均一なUCMSCを得ることができた。また、静脈内投与されたUCMSCは、脳、肺、肝臓に分布した。一方、急性期投与後の免疫組織学的評価においては、UCMSC投与による治療効果は確認できなかった。また、慢性期投与後の行動学的評価においても、HIEモデルラットでは一定の行動異常が認められたが、UCMSC投与による治療効果は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまでの細胞療法の欠点を補うべく、製剤化可能な、また自己細胞の採取、培養、調製が容易な幹細胞である臍帯由来間葉系幹細胞を用いて、周産期HIEに対しての新規治療法開発を行った。しかしながら、細胞調製に関しては確立させることができたが、本研究のプロトコルでは、細胞投与の有用性を明らかにすることができなかった。今後、細胞数や投与回数を変えることにより有効性のさらなる検討が必要と思われた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a novel therapy for perinatal HIE using allogenic and autologous UMSCs.

In the present study, we established a method to obtain homogeneous UCMSCs from rat umbilical cords. The intravenously administered UCMSCs were engrafted in the brain, lungs, and liver. However, immunohistological evaluation after acute phase treatment did not show the treatment effect of UCMSC. In the behavioral evaluation after chronic treatment, some behavioral abnormalities were observed in HIE model rats, but no treatment effect was confirmed by UCMSC administration.

研究分野：新生児医学

キーワード：臍帯 低酸素性虚血性脳症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 周産期脳障害と再生医療/細胞療法の現状

近年の周産期医療の進歩により、新生児の生存率は飛躍的に向上している。しかしながら、周産期脳障害の発生率は減少しておらず、脳性麻痺の主たる原因となっている。代表的な周産期脳障害としては低酸素性虚血性脳症(hypoxic-ischemic encephalopathy: HIE)が挙げられるが、HIE に対する有効な治療法は、現在のところ低体温療法のみであり、しかも最重症例に対しては効果が期待できない。そのため、HIE に対する新規治療法の開発は周産期医療における急務の課題と言える。

一方、幹細胞を用いた再生医療/細胞療法の、様々な臓器や疾患に対し研究され、臨床応用されつつある。申請者らは、臍帯血由来単核球や CD34 陽性細胞投与が周産期脳障害に有効であることをラットモデルで確認した。一例としては、臍帯血由来単核球を腹腔内投与したラットにおいて、急性期の酸化ストレス、アポトーシスが減少し、後の学習障害が改善することを確認している。さらに、臍帯血細胞は静脈内投与での効果も期待できるため臨床応用がしやすい。これらの知見を踏まえ、申請者らは HIE に対する自己臍帯血幹細胞療法の多施設共同臨床試験を行っている。

#### (2) 自己臍帯血幹細胞療法の問題点

上述のように、臍帯血単核球は周産期脳障害に対する幹細胞療法の幹細胞源として期待されるが、周産期 HIE 児は分娩時仮死で出生するため自己臍帯血を採取できない例が多く、臨床応用を考えると理想的な幹細胞源とは言い難い。さらには、細胞の鮮度や保存の観点からは、亜急性期や慢性期への臨床応用には困難が伴う。従って、準備や採取、保存、製剤化が比較的容易な幹細胞源が理想的である。

### 2. 研究の目的

#### (1) 間葉系幹細胞を用いた新規治療法開発の可能性

間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)は、体性幹細胞の一つであり、骨髄や臍帯などに存在している。MSC は骨芽細胞や軟骨細胞、脂肪細胞など間葉系細胞への分化能を有する。さらに近年では、神経系細胞への分化能を有する可能性や、様々な液性因子を分泌する作用も指摘されている。免疫調整作用があるため、他家移植も可能である。MSC は体性幹細胞であり生命倫理的問題が比較的低いこと、そして体外培養が比較的容易であることから、今後の再生医療/細胞療法用ドナー細胞として臨床応用が強く期待されている。

そこで、申請者らは、HIE で自己臍帯血が採取できなかったとしても、臍帯由来 MSC(umbilical cord mesenchymal stem cell: UCMSC)を用いれば、急性期他家細胞投与、さらには慢性期の自己細胞投与と二段階に渡る HIE に対する細胞療法が可能となると考え、本研究を立案した。

#### (2) 本研究の目的

本研究の目的は、近交系ラットによる実験を通じて、他家 UCMSC と自己 UCMSC を用いた周産期 HIE に対する新規治療法開発のための基礎的データを得ることである。

具体的には、自己 UCMSC の検討のため、近交系ラットの臍帯を用いた UCMSC の培養系を確立すること、そして周産期 HIE モデルラットで UCMSC の治療効果を検証することの2つを大きな目的とした。治療効果については、他家細胞を用いる急性期と自己細胞を用いる慢性期に分け効果を検証することで、急性期と慢性期の二段階に渡る新規治療を開発することを目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 周産期脳障害モデルの作製

使用する近交系ラットは F344/NSlc ラットとした。また、周産期 HIE モデルは国際的に汎用されている Rice-Vannucci モデルを用いた。

日齢 7 の F344/NSlc 新生仔ラットの片側頸動脈を結紮切離し、その後 8%低酸素負荷を 75 分間行い、片側の脳傷害モデルを作製した。また、結紮切離と低酸素負荷を行わない sham 群(偽手術群)を用意した。

脳傷害の程度は日齢 7、もしくは日齢 10 に MRI を撮像することで評価した。日齢 8 は拡散強調画像を、日齢 10 は T2 強調画像を撮像し、各ラットの脳傷害を軽度、中等度、高度に分類した。

## (2) 慢性期投与用の UCMSC の培養系の評価

慢性期投与用の UCMSC の細胞源として、妊娠 19 日目の F344/NSIc ラットを用いた。帝王切開によって妊娠ラットから臍帯を採取し、細胞培養メッシュを用いて移植片培養を開始し、初代細胞を得た。その後、継代培養を重ね、第三継代に到達した細胞を慢性期投与に使用することとした。

また、フローサイトメトリーを用いて細胞表面マーカーの解析を行い、上記の方法で得られた細胞集団を評価した。

## (3) 静脈内投与

イソフルレン麻酔下で右外頸静脈を露出後、直視下での穿刺を行い、UCMSC もしくは媒体を静脈内投与した。

急性期投与の場合、細胞群には酢酸リンゲル液で調製したヒト UCMSC  $1.0 \times 10^5$  細胞を投与し、媒体群と sham 群には同量の酢酸リンゲル液を投与した。

慢性期投与の場合、細胞群には酢酸リンゲル液で調製した UCMSC  $1.0 \times 10^6$  細胞を投与し、媒体群と sham 群には同量の酢酸リンゲル液を投与した。

また、投与後の生存率を確認することで、細胞投与の安全性を検証した。

## (4) 細胞動態の評価

量子ドット (Quantum dot : QD) により標識した UCMSC を用いて、投与後の細胞動態を評価した。QD は、蛍光波長 655nm の QD655 と蛍光波長 800nm の QD800 の二種類を用いた。日齢 7 に HIE モデルラットを作製後、低酸素虚血負荷を行った後、QD655 または QD800 で標識した UCMSC を日齢 8、日齢 14、日齢 33 にそれぞれ投与した。その後、イメージングシステムで観察した。

また、肺と肝臓の組織切片を作製し、共焦点顕微鏡を用いて組織学的評価を行った。

## (5) 免疫組織染色による、急性期投与の効果検証

日齢 8 に周産期脳傷害モデルラットを細胞群、媒体群に割り付け、同日に静脈内投与を行った。そして日齢 9 に灌流固定を行い、脳組織を採取した。その後、脳組織からパラフィン切片を作製し、active caspase-3 ならびに ED1 での免疫組織染色を行い、それぞれの海馬の陽性細胞密度を評価した。

## (6) 行動実験による、慢性期投与の効果検証

中等度、高度の周産期脳障害モデルラットを細胞群、媒体群に割り付け、5 週齢に静脈内投与を行った。

そしてオープンフィールド試験 (13 週齢)、新奇物体探索試験 (13 週齢)、ローターロッド試験 (14 週齢)、シャトルアボイダンス試験 (15 週齢) による行動学的評価を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 周産期脳障害モデルの作製

周産期脳障害モデルは問題なく作製できることを確認した。

### (2) UCMSC の培養系の評価

フローサイトメトリーによる細胞表面マーカーの解析の結果は、CD90 陽性、CD54 陽性、CD34 陰性、CD45 陰性、CD44H 陰性であった (図)。

そのため、得られた UCMSC は、ほぼ均一な間葉系幹細胞の集団であると考えられた。

### (3) 静脈内投与

静脈内投与は技術的に可能であることを確認した。

その後、慢性期投与における細胞投与の

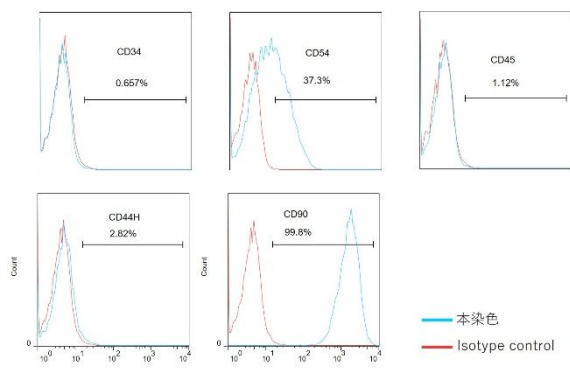


図 細胞表面マーカー解析結果

安全性を検証した。5 週齢の HIE モデルラット 36 匹に UCMSC  $1.0 \times 10^6$  細胞を投与したところ、4 匹が投与後に死亡し、生存率は 89%であった。一方、媒体である酢酸リンゲル液のみを投与した 35 匹では死亡は認められず、生存率は 100%であった。

#### (4) 細胞動態の評価

in vivo イメージングシステムで評価したところ、日齢 8、日齢 14、日齢 33 のいずれのラットの頭部でも、蛍光シグナルは検知できなかった。

その後、ラットを屠殺し ex vivo イメージングシステムで評価したところ、日齢 8 のラットの脳において、QD655 からの蛍光シグナルを検知することができた。

共焦点顕微鏡による組織学的評価では、肺や肝臓の切片で QD 由来蛍光シグナルを発する細胞を認めた。

#### (5) 免疫組織染色による、急性期投与の効果検証

頸動脈結紮側である左海馬を用いて評価を行った。

Active caspase-3 に関しては、細胞群の陽性細胞密度の平均値は  $42195$  細胞/ $\text{mm}^3$  であり、媒体群は  $51967$  細胞/ $\text{mm}^3$  であり、有意差は見られなかった。

また、ED1 に関しては、細胞群の陽性細胞密度の平均値は  $58572$  細胞/ $\text{mm}^3$  であり、媒体群は  $55960$  細胞/ $\text{mm}^3$  であり、有意差は見られなかった。

#### (6) 行動実験による、慢性期投与の効果検証

##### 全体での解析

オープンフィールド試験では、移動距離と不動時間において媒体群と sham 群とで有意差を認めしたが、細胞群と媒体群とでは有意差を認めなかった。

新奇物体探索試験での探索時間割合は、媒体群、細胞群、sham 群とでいずれも有意差を認めなかった。

ローターロッド試験では、2 日間連続で試験を行い、最長滞留時間、ならびに 1 日目と 2 日目の最長時間の平均値を評価した。いずれにおいても媒体群と sham 群とでは有意差を認めしたが、細胞群と媒体群とでは有意差を認めなかった。

シャトルアボイダンス試験では、計 12 回の試行 (1 日 6 試行  $\times$  2 日間連続) を実施し、それぞれの試行での評価を行った。その結果、2 回目の試行において媒体群と sham 群とで有意差を認めしたが、細胞群と媒体群とでは有意差を認めなかった。

##### 中等度脳傷害でのサブグループ解析

MRI での脳傷害の重症度に基づき、サブグループ解析を行った。

中等度脳傷害を呈した HIE モデルラットではオープンフィールド試験での不動時間、ローターロッド試験での最長滞留時間、シャトルアボイダンス試験の 2 回目の試行において媒体群と sham 群とで有意差を認めた。しかしながら、細胞群と媒体群とではいずれも有意差は認められなかった。

##### 高度脳傷害でのサブグループ解析

高度脳傷害を呈した HIE モデルラットでは、シャトルアボイダンス試験の 11 回目の試行、ならびにシャトルアボイダンス試験 2 日目の最高値において媒体群と sham 群とで有意差を認めた。しかしながら、細胞群と媒体群とではいずれも有意差は認められなかった。

#### (6) 結果の総括

以上より、本研究では、ラットの臍帯を用いて均一な UCMSC を得ることができた。また、静脈内投与された UCMSC は、脳、肺、肝臓に分布した。

一方、急性期投与後の免疫組織学的評価においては、UCMSC 投与による治療効果は確認できなかった。また、慢性期投与後の行動学的評価においても、HIE モデルラットでは一定の行動異常が認められたが、UCMSC 投与による治療効果は確認できなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tsuji Masahiro, Sawada Mariko, Watabe Shinichi, Sano Hiroyuki, Kanai Masayo, Tanaka Emi, Ohnishi Satoshi, Sato Yoshiaki, Sobajima Hisanori, Hamazaki Takashi, Mori Rintaro, Oka Akira, Ichiba Hiroyuki, Hayakawa Masahiro, Kusuda Satoshi, Tamura Masanori, Nabetani Makoto, Shintaku Haruo	4. 巻 10
2. 論文標題 Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4603 ~ 4603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61311-9	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 Suzuki Toshihiko, Sato Yoshiaki, Yamamoto Hidenori, Kato Taichi, Kitase Yuma, Ueda Kazuto, Mimatsu Haruka, Sugiyama Yuichiro, Onoda Atsuto, Saito Shigeki, Takahashi Yoshiyuki, Nakayama Takayuki, Hayakawa Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 180 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2020.01.009	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 Kitase Yuma, Sato Yoshiaki, Ueda Kazuto, Suzuki Toshihiko, Mikrogeorgiou Alkisti, Sugiyama Yuichiro, Matsubara Kohki, Tsukagoshi Okabe Yuka, Shimizu Shinobu, Hirata Hitoshi, Yukawa Hiroshi, Baba Yoshinobu, Tsuji Masahiro, Takahashi Yoshiyuki, Yamamoto Akihito, Hayakawa Masahiro	4. 巻 29
2. 論文標題 A Novel Treatment with Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonatal Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 63 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2019.0221	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 Taniguchi Akinobu, Kawada Jun-ichi, Go Kiyotaka, Fujishiro Naozumi, Hosokawa Yosuke, Maki Yuki, Sugiyama Yuichiro, Suzuki Michio, Tsuji Takeshi, Hoshino Shin, Muramatsu Hideki, Kidokoro Hiroyuki, Kinoshita Fumie, Hirakawa Akihiro, Takahashi Yoshiyuki, Sato Yoshiaki, Natsume Jun	4. 巻 72
2. 論文標題 Comparison of Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Young Children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 237 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2018.480	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 Okumura Toshihiko, Kawada Jun-ichi, Tanaka Masaharu, Narita Kotaro, Ishiguro Tomonori, Hirayama Yuji, Narahara Sho, Tsuji Genki, Sugiyama Yuichiro, Suzuki Michio, Tsuji Takeshi, Hoshino Shin, Nakatochi Masahiro, Muramatsu Hideki, Kidokoro Hiroyuki, Takahashi Yoshiyuki, Sato Yoshiaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Comparison of high-dose and low-dose corticosteroid therapy for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 346 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.01.003	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 Kato Eiko, Kitase Yuma, Tachibana Takashi, Hattori Tetsuo, Saito Akiko, Muramatsu Yukako, Takemoto Koji, Yamamoto Hikaru, Hayashi Seiji, Yasuda Ayako, Kato Yuichi, Ieda Kuniko, Oshiro Makoto, Sato Yoshiaki, Hayakawa Masahiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Factors related to survival discharge in trisomy 18: A retrospective multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 1253 ~ 1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61146	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 Arai Sakiko, Sato Yoshiaki, Muramatsu Hideki, Yamamoto Hidenori, Aoki Fumiko, Okai Yu, Kataoka Shinsuke, Hanada Yu, Hamada Motoharu, Morimoto Yoshihito, Kojima Seiji, Natsume Jun, Takahashi Yoshiyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Risk factors for absence of catch up growth in small for gestational age very low birthweight infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 889 ~ 894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13939	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 Emi, Ogawa Yuko, Mukai Takeo, Sato Yoshiaki, Hamazaki Takashi, Nagamura-Inoue Tokiko, Harada-Shiba Mariko, Shintaku Haruo, Tsuji Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Dose-Dependent Effect of Intravenous Administration of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Neonatal Stroke Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00133	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 Sugiyama Yuichiro, Sato Yoshiaki, Kitase Yuma, Suzuki Toshihiko, Kondo Taiki, Mikrogeorgiou Alkisti, Horinouchi Asuka, Maruyama Shoichi, Shimoyama Yoshie, Tsuji Masahiro, Suzuki Satoshi, Yamamoto Tokunori, Hayakawa Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Intravenous Administration of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell, but not Adipose Tissue-Derived Stem Cell, Ameliorated the Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury by Changing Cerebral Inflammatory State in Rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00757	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 Sato Yoshiaki, Ueda Kazuto, Kondo Taiki, Hattori Tetsuo, Mikrogeorgiou Alkisti, Sugiyama Yuichiro, Suzuki Toshihiko, Yamamoto Michiro, Hirata Hitoshi, Hirakawa Akihiro, Nakanishi Keiko, Tsuji Masahiro, Hayakawa Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Administration of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Contributed to the Reduction of Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00987	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 Sato Yoshiaki, Shinjyo Noriko, Sato Machiko, Nilsson Marie K. L., Osato Kazuhiro, Zhu Changlian, Pekna Marcela, Kuhn Hans G., Blomgren Klas	4. 巻 9
2. 論文標題 Grafting Neural Stem and Progenitor Cells Into the Hippocampus of Juvenile, Irradiated Mice Normalizes Behavior Deficits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00715	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 該当する

1. 著者名 Osato Kazuhiro, Sato Yoshiaki, Osato Akari, Sato Machiko, Zhu Changlian, Leist Marcel, Kuhn Hans G., Blomgren Klas	4. 巻 9
2. 論文標題 Carbonylated Erythropoietin Decreased Proliferation and Neurogenesis in the Subventricular Zone, but Not the Dentate Gyrus, After Irradiation to the Developing Rat Brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00738	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 該当する

1. 著者名 Ogawa Chikako, Sato Yoshiaki, Suzuki Chiyo, Mano Azusa, Tashiro Atsushi, Niwa Takafumi, Hamazaki Sayako, Tanahashi Yoshihiro, Suzumura Midori, Hayano Satoshi, Hayakawa Masahiro, Tsuji Takeshi, Hoshino Shin, Sugiyama Yuichiro, Kidokoro Hiroyuki, Kawada Jun-ichi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Treatment with silver nitrate versus topical steroid treatment for umbilical granuloma: A non-inferiority randomized control trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0192688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0192688	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 Murakami Norihiro, Kawada Jun-ichi, Watanabe Azumi, Arakawa Toshinao, Kano Takamasa, Suzuki Takako, Tanaka Ryo, Kojima Daiei, Kawano Yoshihiko, Hoshino Shin, Muramatsu Hideki, Takahashi Yoshiyuki, Sato Yoshiaki, Koyama Masashi, Natsume Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Ureteral dilatation detected in magnetic resonance imaging predicts vesicoureteral reflux in children with urinary tract infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0209595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209595	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 Kato Koji, Kato Taichi, Hayano Satoshi, Fukasawa Yoshie, Numaguchi Atsushi, Hattori Tetsuo, Saito Akiko, Sato Yoshiaki, Hayakawa Masahiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Successful Infant Pneumonectomy with Unilateral Pulmonary Artery Occlusion Test	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 237 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-606	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 Hyodo Reina, Sato Yoshiaki, Ito Miharu, Sugiyama Yuichiro, Ogawa Chikako, Kawai Hisashi, Nakane Toshiki, Saito Akiko, Hirakawa Akihiro, Kidokoro Hiroyuki, Natsume Jun, Hayakawa Masahiro	4. 巻 103
2. 論文標題 Magnetic resonance spectroscopy in preterm infants: association with neurodevelopmental outcomes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition	6. 最初と最後の頁 F238 ~ F244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/archdischild-2016-311403	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 Nakanishi Keiko, Sato Yoshiaki, Mizutani Yuka, Ito Miharu, Hirakawa Akihiro, Higashi Yujiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Rat umbilical cord blood cells attenuate hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 44111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44111	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 Mikrogeorgiou Alkisti, Sato Yoshiaki, Kondo Taiki, Hattori Tetsuo, Sugiyama Yuichiro, Ito Miharu, Saito Akiko, Nakanishi Keiko, Tsuji Masahiro, Kazama Tomohiko, Kano Koichiro, Matsumoto Taro, Hayakawa Masahiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Dedifferentiated Fat Cells as a Novel Source for Cell Therapy to Target Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Developmental Neuroscience	6. 最初と最後の頁 273 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000455836	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 Kitase Yuma, Sato Yoshiaki, Takahashi Hirokazu, Shimizu Misaki, Ishikawa Chie, Yamamoto Hikaru, Hayakawa Masahiro	4. 巻 112
2. 論文標題 A new type of swaddling clothing improved development of preterm infants in neonatal intensive care units	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Early Human Development	6. 最初と最後の頁 25 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2017.06.005	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 Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N	4. 巻 37
2. 論文標題 The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Perinatology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jp.2016.208	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0件

〔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
研究分担者	湯川 博  (Yukawa Hitroshi)  (30634646)	名古屋大学・未来社会創造機構・特任准教授    (13901)	
研究分担者	長村 登紀子 (井上登紀子)  (Nagamura Tokiko)  (70240736)	東京大学・医科学研究所・准教授    (12601)	