

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10192

研究課題名(和文) 低出生体重児における腸管粘膜バリア機能の改善に向けての検討

研究課題名(英文) Strategy for the improvement of intestinal mucosal barrier function in low birth weight infants.

研究代表者

清水 俊明 (Shimizu, Toshiaki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30260889

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)： 腸管粘膜バリア機能に影響を及ぼすことが知られている粘膜免疫応答と腸内細菌叢とのクロストークに着目し、低出生体重児の腸管粘膜バリア機能を改善するための栄養法ならびにプロバイオティクス投与法について検討した。

ヒト腸管粘膜T84細胞の培養を行い、tight-junction蛋白のmRNA発現量をリアルタイムPCRにて測定した。結果は、pre-confluent状態のT84培養細胞にBifidobacterium CMを添加するとTJP1、CLDN1およびOCLNの発現が増加し、特にCLDN3の増加が著明であった。さらにその発現の増加はTJP1においてCMの濃度依存性に増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母乳栄養が低出生体重児の重症感染症やNECの予防に有効であることは臨床上経験されることであり、その機序として母乳成分による抗菌作用や免疫賦活作用、さらには腸内細菌叢に及ぼす影響などが知られている。本研究の結果を踏まえて、低出生体重児特に極低出生体重児に対する理想的な栄養法ならびにプロバイオティクス投与法を実行することで、順調な栄養摂取のみならず、致死的にもなり得る疾病の予防や後の合併症の予防にもつながると考える。

研究成果の概要(英文)： We examined the effect of nutritional support and probiotics on the function of intestinal mucosal barrier function in low birth weight infants.

The influence of probiotics, including Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve, and Lactobacillus reuteri, on tight-junction function using T84 culture cells. The cells were studied at confluent, pre-confluent, and growing conditions. The mRNA expression of tight-junction proteins, such as TJP1, CLDN1, OCLN, and CLDN3 was evaluated.

The mRNA expression of TJP1, CLDN1, and OCLN of pre-confluent and growing conditions was significantly lower than that at confluent condition. After addition of Bifidobacterium CM the expression of TJP1, CLDN1, and OCLN was increased, and especially CLDN3. Moreover, the TJP1 expression was dose-dependently increased.

研究分野：医歯薬学

キーワード：バリア機能 腸管粘膜 プロバイオティクス 低出生体重児 脂肪酸

## 1. 研究開始当初の背景

近年の新生児医療の充実により、低出生体重児の生命予後はたとえ 1500g 未満の極低出生体重児であっても極めて良くなっている。最近では、インタクトサバイバルを目指した未熟児管理が注目されており、消化管機能に関する問題も盛んに議論されるようになってきている。低出生体重児では、消化吸収能、腸管運動、腸管免疫および腸管粘膜バリア機能はいずれも未成熟な状態にあり、これらが児の栄養学的問題や腸内細菌叢の乱れと密接に関係している。さらに腸管粘膜バリア機能の未熟性は、bacterial translocation (BT) を介しての敗血症や新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis: NEC) などの発症、あるいは腸粘膜における透過性の亢進による消化管アレルギーの発症にも関与していると考えられている。

腸管粘膜バリア機能は粘膜免疫応答と密接に関係していることが知られている。さらにこの粘膜免疫応答は腸内細菌叢にも強く影響を受け、これらのクロストークは腸管粘膜バリア機能の維持には必須と考えられている。極低出生体重児では分泌型 IgA 産生ならびに tight junction 機能の未熟性がそれぞれバリア機能の低下の原因となっている。私たちは *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) の投与により低出生体重児の血清 TGF- $\beta$  値が Smad7 の発現制御を介して増加し、分泌型 IgA の産生増加に関与する可能性を報告している (Fujii T, Shimizu T, et.al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:83-8)。他方、TGF- $\beta$  は TNF- $\alpha$  の産生を抑制して tight junction 機能を改善させたり、tight junction 機能に影響を及ぼす occludin や claudin の発現を亢進させることが知られているが、TGF- $\beta$  を含有することが知られている母乳あるいはプロバイオティクスが腸管免疫応答にどのような影響を与え、分泌型 IgA の産生や tight junction 機能の改善に関与しているかは不明である。

母乳栄養が低出生体重児の重症感染症や NEC の予防に有効であることは临床上経験されることであり、その機序として母乳成分による抗菌作用や免疫賦活作用、さらには腸内細菌叢に及ぼす影響などが知られているが、母乳栄養が粘膜バリア機能に及ぼす作用についての詳細な検討は成されていない。動物実験において完全人工乳哺育が困難であることがその理由であったが、私たちは麻布大学との共同研究により母乳哺育と人工乳哺育マウスにおける腸管粘膜免疫の差を検討し (Sakaguchi K, Shimizu T, et.al. *Pediatric Int*, 2016 submitted) 現在腸内細菌叢の相違の解析を行っているところである。また特に我が国の母乳に豊富に含まれ人工乳にも添加されている docosahexaenoic acid (DHA) がラットの NEC モデルにおいて抗炎症性メディエーターである PPAR- $\gamma$  の発現を介して NEC の発症を防止することを報告している (Ohtsuka Y, Shimizu T, et.al. *J Pediatr Surg.* 2011;46:489-95)。

さらに私たちは、低出生体重児を対象に *B. breve* の投与により NEC や重症感染症の予防が可能であること (Sato Y, Shimizu T, et al. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2007;2:149-54)、消化管機能の維持に必要な短鎖脂肪酸の産生に影響を及ぼすこと (Wang C, Shimizu T, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:252-7) などを報告してきたが、プロバイオティクスの投与と児の腸管粘膜バリア機能との関係にまでは至っていない。

## 2. 研究の目的

低出生体重児に認められる消化管合併症や重症感染症の原因として、児の腸管粘膜バリア機能の未熟性が重要と考えられている。しかしながらその未熟性を改善させたり代償する方法については国内外を問わず未だ十分な検討が成されていない。

そこで本研究では、腸管粘膜バリア機能に影響を及ぼすことが知られている粘膜免疫応答と腸内細菌叢とのクロストークに着目し、低出生体重児の腸管粘膜バリア機能を改善するための

栄養法ならびにプロバイオティクス投与方法について検討する。

本研究の結果を踏まえて、低出生体重児とくに極低出生体重児に対する理想的な栄養法ならびにプロバイオティクス投与方法を実行することで、順調な栄養摂取のみならず、致死的にも成り得る疾病の予防や後の合併症の予防にもつながると考える。

### 3. 研究の方法

#### Pre-confluent 状態の T84 細胞を用いた腸粘膜バリア機能の検討

ヒト大腸癌由来 T84 細胞を transwell 上で培養し、顕鏡法および volt-ohm meter による TEER 値から confluent 状態に達する前の 3 日間を pre-confluent 状態として、この期間で実験を行う。また対照として confluent 状態でも同様の実験を行う。

Pre-confluent 期間の 3 日間で、培養液（管腔および基底側）に DHA、EPA、AA をそれぞれ 1、5、10  $\mu\text{g/ml}$  となるように添加し、同様に *B.breve*、*L.reuteri*、*L.brevis* を  $1 \times 10^8 \text{CFU/ml}$  となるように添加する。

Volt-ohm meter を使用して TEER を pre-confluent 状態の 3 日間で測定し、permeability（tight junction 機能）の基礎値を調べ、さらに permeability 亢進作用を有する IFN- $\gamma$ （10ng/ml）の基底側への添加による TEER 値の変化を検討する（金子，清水，他．第 30 回日本小児栄養消化器肝臓学会，2005）。また、管腔側から基底側の蛍光色素標識物質（fluorescein sulfonate: FS，MW478 および FITC-dextran: FD-4，MW440）のクリアランスの基礎値および IFN- $\gamma$  刺激によるクリアランスの変化も同様に検討する。

管腔および基底側の培養液中の TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  を ELISA kit を用いて測定する。

#### 極低出生体重児における腸管粘膜バリア機能の検討

順天堂大学附属順天堂医院 NICU に入院した出生体重 1500g 未満の極低出生体重児をインフォームドコンセントを取得した後に対象とし、現在行っている出生日からの *B.breve*（ $10^8 \text{CFU/日}$ ）投与に加え、生後 1 週目からの *L.reuteri*（ $10^8 \text{CFU/日}$ ）同時投与群、*L.brevis*（ $10^8 \text{CFU/日}$ ）同時投与群、および *B.breve* のみの投与群の 3 群に分け検討を行う。

各群における腸管感染症、敗血症、NEC、アレルギー症状などの臨床症状と母乳摂取率、腸管 permeability、血中・便中細菌分析、便中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、sIgA 値の結果との関係を検討する。腸管 permeability はマンニトールおよびラクトース経口負荷を行い、それぞれの尿中濃度を HPLC にて測定し尿中排泄率から算出する。血中・便中細菌の分析は定量的 R-T PCR 法にて実施し、便中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  の測定は各種 ELISA kit を用いて行う。

臨床症状は、NICU 退院後も修正 36 か月まで継続して観察し、入院中の母乳率や各種検査結果と合わせ、修正 3、6、9、12、18、24、36 か月時に評価する。

#### 人工乳哺育マウスを用いた腸管粘膜バリア機能の検討

新生仔マウスを母乳哺育群と日齢 2 より細小チューブにて人工乳を経管投与する群（麻布大学にて実施）とに分け、生後 2 週および 5 週目に解剖を行い小腸を採取する。

採取した腸粘膜から mRNA を抽出し、cDNA を作成したのち DNA microarray assay を用い、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、IL-10、Smad、occludin、claudin などの発現を網羅的に捉え、real time PCR 法を用いてその発現を確認し、母乳哺育群と人工乳哺育群とで比較を行う。

人工乳群では人工乳に DHA（100mg/L）、AA（50mg/L）および両方を添加して投与した群と非添加群の 4 群での比較を行う。

人工乳群の非添加群においては  $10^8$ CFU/日の *B.breve*、*L.reuteri*、および *L.brevis* 投与ならびに非投与の4群での比較を行う。

全ての群に於いて腸内細菌の分析を定量的 RT-PCR 法にて行う。

#### 極低出生体重児における腸管粘膜バリア機能の検討

順天堂大学附属順天堂医院 NICU に入院した出生体重 1500g 未満の極低出生体重児をインフォームドコンセントを取得した後に対象とし、現在行っている出生日からの *B.breve* ( $10^8$ CFU/日) 投与に加え、生後 1 週目からの *L.reuteri* ( $10^8$ CFU/日) 同時投与群、*L.brevis* ( $10^8$ CFU/日) 同時投与群、および *B.breve* のみの投与群の3群に分けて検討を行う。

各群における腸管感染症、敗血症、NEC、アレルギー症状などの臨床症状と母乳摂取率、腸管 permeability、血中・便中細菌分析、便中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、sIgA 値の結果との関係を検討する。腸管 permeability はマンニトールおよびラクトース経口負荷を行い、それぞれの尿中濃度を HPLC にて測定し尿中排泄率から算出する。血中・便中細菌の分析は定量的 R-T PCR 法にて実施し、便中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  の測定は各種 ELISA kit を用いて行う。

臨床症状は、NICU 退院後も修正 36 か月まで継続して観察し、入院中の母乳率や各種検査結果と合わせ、修正 3、6、9、12、18、24、36 か月時に評価する。

本検討は研究期間である 3 年間を通して対象症例数を可能な限り増やして (目標 50 例) 研究を継続していく。

#### 4. 研究成果

ヒト腸管粘膜 T84 細胞を transwell 上で培養し、pre-confluent の状態で *B.breve*、*L.reuteri*、*L.brevis* を添加して Trans-Epithelial Electrical Resistance (TEER) を測定し、permeability の変化を検討した。

Pre-confluent 状態で *B.breve* を添加し、3 日後の顕微鏡を用いて cell integrity を評価したところ (図 1)、Control と  $1 \times 10^5$ CFU は、confluent の状態に達していなかったが、 $1 \times 10^6$ CFU と  $1 \times 10^7$ CFU では confluent 状態に達していた。

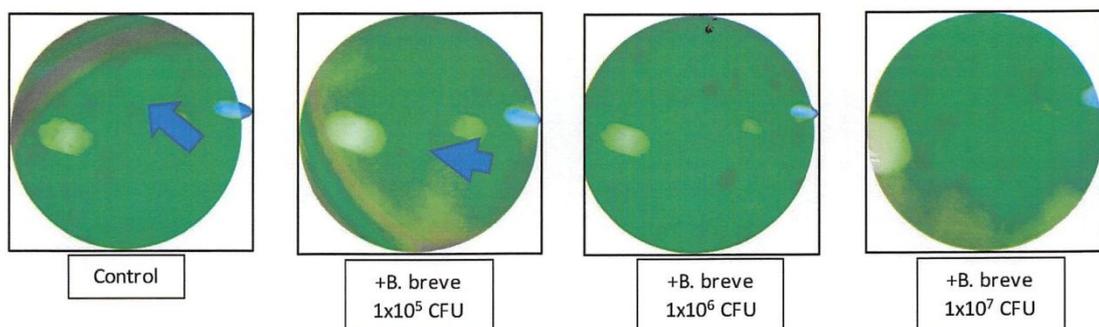


図 1 顕微鏡下の cell integrity 評価

また、TEER 値においても Control と  $1 \times 10^5$ CFU は、confluent の状態に達していなかったが、 $1 \times 10^6$ CFU では confluent 状態に達していた。

Pre-confluent 状態で、*B.Longum* を添加し、2 日間と 4 日間後に jImage を用いて細胞の面積を評価した結果を以下に示す。*B. longum* の添加により Area (%) が増加する傾向がみられた (表 1)。他方、TEER 値に関しては、*B. longum* の添加によって値の変化はみられなかった (表 2)。

表1 jImage による細胞面積の評価

	Cells Count	Area(%)
1	(1x10 <sup>4</sup> ) Control	64.6
2	(1x10 <sup>4</sup> ) B. longum 300μL	70.5
3	(1x10 <sup>5</sup> ) Control	91.1
4	(1x10 <sup>5</sup> ) B. longum 600μL	99.3

表2 TEER 値の比較

	Cells Count	TER
1	Control	209
2	1x10 <sup>5</sup> CFU B. longum	211
3	1x10 <sup>6</sup> CFU B. longum	214
4	1x10 <sup>7</sup> CFU B. longum	215

*Bifidobacterium longum* および *breve*, *Lactobacillus reuteri* および *brevis* を MRS Broth にて 37 で 2 日間培養したのち、1000 × g 4 で 1 分間遠心分離し、沈殿物を DMEM 培地にて 37 で一晩培養した。その後 13.300 × g 4 で 10 分間遠心分離した後、沈殿物をフィルター上でろ過させて、それぞれの conditioned medium (CM) を 4 で保存した。

ヒト腸管粘膜 T84 細胞の培養を行い、Confluent 状態、Pre-confluent 状態 (confluent に達する 1-2 日前)、Growing 状態 (数日前) の 3 種類の状態で probiotics の添加実験を行った。

次に tight-junction 機能への影響を検討するために、tight-junction 蛋白である TJP1、CLDN1、OCN、CLDN3 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR にて測定した。

結果は、Confluent 状態に比し、Pre-confluent および Growing の状態では有意に TJP1、CLDN1 および OCLN の発現が低下していた (図 2)。

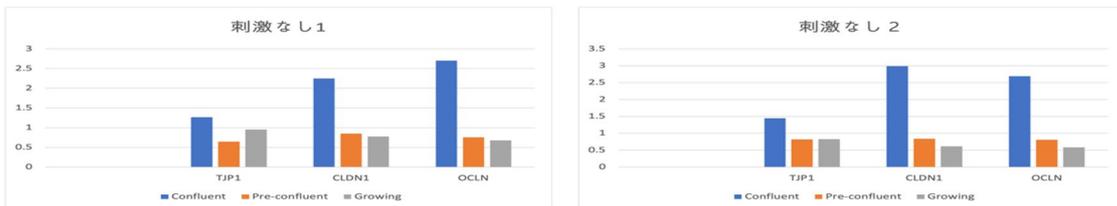


図 2 各培養条件下での tight-junction 蛋白発現の比較

次に Pre-confluent 状態の T84 培養細胞に *Bifidobacterium* CM を添加すると TJP1、CLDN1 および OCLN の発現が増加し、特に CLDN3 の増加が著明であった (図 3)。さらにその発現の増加は TJP1 において CM の濃度依存性を増加した (図 4)。

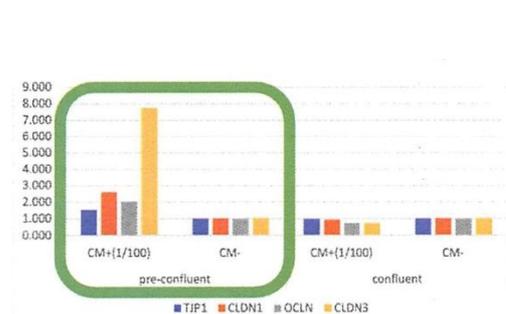


図 3 *Bifidobacterium* CM 添加による tight-junction 蛋白発現の変化

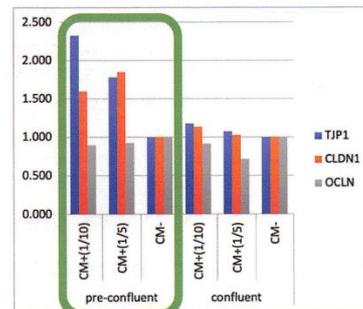


図 4 TJP1 発現における *Bifidobacterium* CM の濃度依存性

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 10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 Shoji H, Watanabe A, Awaji A, Ikeda N, Hosozawa M, Ohkawa N, Nishizaki N, Hisata K, Kantake M, Obinata K, Shimizu T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Intrauterine growth restriction affects z-scores of anthropometric parameters during the first 6 years in very low-birth-weight-children born at less than 30 weeks of gestation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dev Orig Health Dis	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S2040174419000369	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 Toda K, Hisata K, Satoh T, Katsumata N, Odamaki T, Mitsuyama E, Katayama T, Kuhara T, Aisaka K, Shimizu T, Xiao JZ.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neonatal oral fluid as a transmission route for bifidobacteria to the infant gut immediately after birth.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8692
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-45198-9	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 Shoji H, Shimizu T.	4. 巻 61
2. 論文標題 Effect of human breast milk on biological metabolism in infants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 6-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.13693	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 Guarino A, Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Bruzzese D, Cohen MB, Cruchet S, Liguoro I, Salazar-Lindo E, Sandhu B, Sherman PM, Shimizu T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Universal recommendations for the management of acute diarrhea in nonmalnourished children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Gastroenterol Nutr	6. 最初と最後の頁 586-593
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MPG.0000000000002053.	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 Shoji H, Ikeda N, Kitamura T, Suganuma H, Ohba M, Okuno T, Yokomizo T, Shimizu T.	4. 巻 107
2. 論文標題 Urinary prostaglandin D2 metabolite excretion during the first six months of life was significantly lower in breast-fed than formula-fed infants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Paediatr	6. 最初と最後の頁 95-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apa.14068.	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 Sakaguchi K, Koyanagi A, Kamachi F, Harauma A, Chiba A, Hisata K, Moriguchi T, Shimizu T, Miyake S.	4. 巻 60
2. 論文標題 Breastfeeding regulates development of immune system through TGF- in mice pups.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 224-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13507.	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 清水俊明	4. 巻 76 (増)
2. 論文標題 【炎症性腸疾患(第2版)-病因解明と診断・治療の最新知見-】 小児・高齢炎症性腸疾患の特徴と対応および炎症性腸疾患患者の妊娠への指導 小児炎症性腸疾患の疫学と現状および課題.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 483-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 東海林宏道, 清水俊明.	4. 巻 50
2. 論文標題 【授乳と離乳-小児科医の基礎知識】 授乳・離乳の基本知識 授乳・離乳支援.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 27-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ohkawa N, Shoji H, Ikeda N, Suganuma H, Shimizu T.	4. 巻 53
2. 論文標題 Relationship between insulin-like growth factor 1, leptin and ghrelin levels and catch-up growth in small for gestational age infants of 27-31 weeks during neonatal intensive care unit admission.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Paediatr Child Health	6. 最初と最後の頁 62-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jpc.13307	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 Lo Vecchio A, Liguoro I, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Cohen MB, Cruchet S, Salazar-Lindo E, Podder S, Sandhu B, Sherman PM, Shimizu T, Guarino A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Rotavirus immunization: Global coverage and local barriers for implementation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 1637-1644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2017.01.082	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 Shoji H, Taka H, Kaga N, Ikeda N, Kitamura T, Miura Y, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 A pilot study of the effect of human breast milk on urinary metabolome analysis in infants.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pediatr Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 939-946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Honjo A, Nakano N, Yamazaki S, Hara M, Uchida K, Kitaura J, Nishiyama C, Yagita H, Ohtsuka Y, Ogawa H, Okumura K, Shimizu T	4. 巻 139
2. 論文標題 Pharmacologic inhibition of Notch signaling suppresses food antigen-induced mucosal mast cell hyperplasia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 987-996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2016.05.046	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 坂口慶太, 清水俊明.	4. 巻 70
2. 論文標題 小児の健康と腸内細菌叢 出生後の免疫発達と腸内細菌叢の形成の関わりについて.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 607-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐藤真教, 清水俊明.	4. 巻 68
2. 論文標題 小児の下痢・便秘に対するプロバイオティクスのエビデンスと治療の位置づけ.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 55-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 東海林宏道, 久田研, 清水俊明.	4. 巻 47
2. 論文標題 NICU入院中の管理 新生児壊死性腸炎の発症予防と治療 プロバイオティクスの使用方法.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 987-990.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ikeda N, Awata K, Murano Y, Ohkawa N, Kantake M, Shoji H, Shimizu T.
2. 発表標題 Effect of probiotics on neonates with HIE after TH.
3. 学会等名 The 14th World Congress of Perinatal Medicine, Istanbul, Turkey. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murano Y, Gilmour S, Shoji H, Ikeda N, Ohkawa N, Kantake M, Shimizu T.
2. 発表標題 Body Mass Index in children born between 23 and 28 weeks of gestational age.
3. 学会等名 The 14th World Congress of Perinatal Medicine, Istanbul, Turkey. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒井美輝, 久田研, 戸田一弥, 清水金忠, 東海林宏道, 合阪幸三, 清水俊明.
2. 発表標題 ビフィズス菌垂直伝達における新生児口腔内液の関与.
3. 学会等名 第16回日本小児栄養研究会, 大阪.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田明奈, 西山樹, 徳島香央里, 中道伸彰, 加護祐久, 栗田健太郎, 宮林和紀, 齋藤暢知, 池田奈帆, 大川夏紀, 寒竹正人, 東海林宏道, 清水俊明.
2. 発表標題 新生児低体温療法を要した児におけるプロバイオティクス使用の効果についての検討.
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会, 金沢.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水俊明.
2. 発表標題 新生児、早産・低出生体重児におけるプロバイオティクスの有用性.
3. 学会等名 シナジスインターネットライブセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji H, Watanabe A, Suganuma H, Shimizu T.
2. 発表標題 Choline-related metabolites influenced by feeding patterns in preterm and term infants.
3. 学会等名 The 14th Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村野弥生, 東海林宏道, 渡邊晶子, 淡路敦子, 池田奈帆, 大川夏紀, 西崎直人, 久田研, 寒竹正人, 清水俊明.
2. 発表標題 極低出生体重児における3歳児の在胎週数別体格予後についての検討 (周産期母子医療センターネットワーク10年まとめ事業).
3. 学会等名 第2回臨床DOHaDセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久田研, 清水俊明.
2. 発表標題 早産児の栄養管理のトピックス 5.microbiotaと予後.
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 清水俊明.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 524
3. 書名 小児臨床栄養学 改訂第2版	

〔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	東海林 宏道  (Shoji Hiromichi)  (30365621)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授    (32620)	
研究 分 担 者	大塚 宜一  (Ohtsuka Yoshikazu)  (90338335)	順天堂大学・医学部・客員准教授    (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関