

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07795

研究課題名（和文）視床下部-下垂体-副腎系の成熟特性から探る発育遅延児の疾病と認知障害の同時予防策

研究課題名（英文）Longitudinal influence of intrauterine growth restriction to the hypothalamus-pituitary-adrenal axis

研究代表者

岩田 幸子（Iwata, Sachiko）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：40465711

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は在胎週数に比して体格が小さいSmall for gestational age（SGA）児の視床下部 下垂体 副腎（HPA）系の制御が発育・発達に与える影響を解明する目的で行われた。4施設のNICU入院児コホートを駆使し、1．SGA児の副腎機能が生直後亢進し、数週間を経て抑制されること、2．SGA児はMRI評価で髄鞘化の過成熟を認めること、3．SGA児の自閉症スペクトラム障害発症率が高いこと、4．SGA児を含むハイリスク児において、ベッドサイドで近赤外線分光法による脳成熟度評価が可能であること、5．体動記録装置アクチグラフによって睡眠周期を低負担で判定できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SGA児のHPA系を単純な亢進や抑制で説明する試みには矛盾が絶えなかったが、本研究の結果から、SGA児のHPA系が胎内での亢進から生後の抑制に逆説的・ダイナミックに変化し、脳をはじめとする体組織も、未熟性よりも過成熟を呈する可能性が示唆された。生後のHPA系をも制御する胎内プログラミングを解明することで、1．SGA児特有の生体周期や高次脳機能の獲得プロセスを明らかにし、2．自閉症スペクトラム障害やその他の発達遅滞、高血圧・内分泌異常などの発症予測と予防策を確立し、3．ハイリスク児における外因性ステロイドホルモンの投与法に関する指針を提言できるように研究を進展させたい。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the influence of intrauterine growth restriction to the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in hospitalised newborns. We demonstrated that 1. cortisol levels of small for gestational age (SGA) infants were higher soon after birth and paradoxically lower after two weeks compared to those in their peers without intrauterine growth restriction, 2. myelination assessed using quantitative MRI was more matured in SGA infants, 3. higher prevalence of the autistic spectrum disorder was noted in SGA infants, 4. cot-side probes for cerebral structure, cerebral function and biological rhythms were developed for the assessment of SGA infants and other high risk infants using the near-infrared time-resolved spectroscopy and actigraphy.

研究分野：新生児

キーワード：子宮内発育不全 新生児 早期産児 副腎機能 胎内プログラミング 認知機能発達

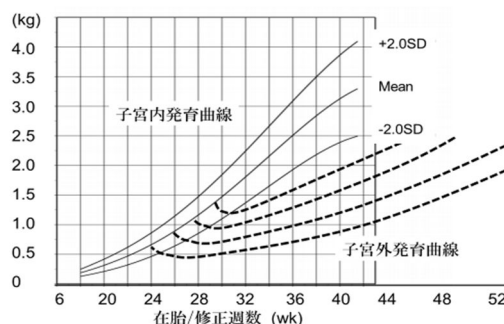
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 胎児・新生児期の発育遅延が及ぼす影響

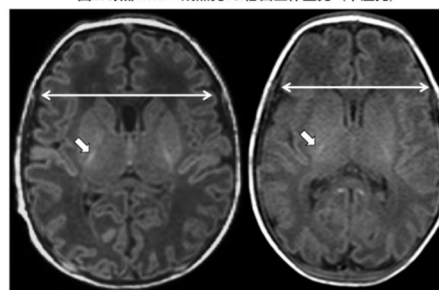
低出生体重児は、子宮内発育不全により在胎週数相応の発育から逸脱する場合 (small for gestational age, 以下 SGA) と早産児に大別される。胎児発育不良の原因は、早産の誘因であることも多く、両者は極めて強くリンクする。さらに、未熟性が強ければ強いほど出生体重への復帰が遅れるため、“子宮外発育遅延”と形容される病態を呈する(図1)。疫学研究により、子宮内外の発育の停滞は、成人期の高血圧や糖尿病、腎障害などの疾病と強く関連することがわかっている。このような疾病を引き起こす代謝制御のプログラミングは、胎内環境に依存することがわかっている。しかし、一度周生期の発育遅延が完成すると、成人期の疾病発症を予防する手段は確立されていない。現時点では、乳幼児期の過剰な体重増加による catch-up を抑制することが提唱されているが、発育遅延状態を長引かせることによる脳の発育や発達への影響は全く分かっていない(図2 Iwata et al. 2016 Sci Rep.)。

図1: 子宮内外の発育の相違(板橋・篠塚・岩田編)



子宮内発育遅延は、週数が進む程、平均から乖離する。早産かつ低出生体重な程、子宮内発育曲線から乖離する。

図2: 頭部MRI: 成熟児vs.低出生体重児(早産児)

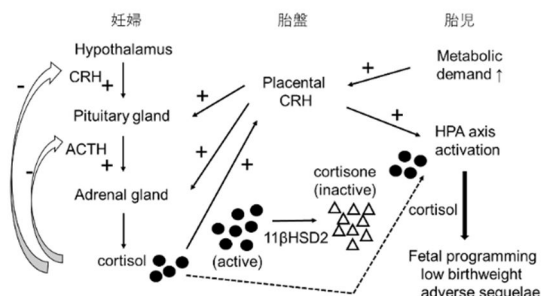


予定日周辺で撮影した頭部MRI。内包後脚の髄鞘化は、同等であるが(⇒)成熟児(左)に比べ、早産児(右)は、明らかに大脳横径の発育不全を認める。また、長頭形(横径に比べ縦径が長い)は、早産児の特徴である。

### HPA系の出生前プログラミング

胎児プログラミングの鍵となる糖質ステロイドは、多くの遺伝子発現を調節し、胎児の発育分化を調節する。早産児への肺成熟促進目的での経母体ステロイド投与は標準治療となっている。しかし、実験動物における胎児への過剰な糖質ステロイド投与は、出生体重の減少と関連付けられている(Seckl 2004 Eur J Endocrinol.; Cottrell and Seckl 2009 Front Behav Neurosci.)。妊娠後コルチゾールは著しく上昇するが、胎盤に発現する 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2)が、コルチゾールを不活性型のコルチゾンに変換することで、胎児期のコルチゾール調整を担っている。先行研究では、IUGR や母体妊娠中毒症において、この酵素活性の低下が報告されている。

図3: 胎児プログラミングと糖質ステロイド

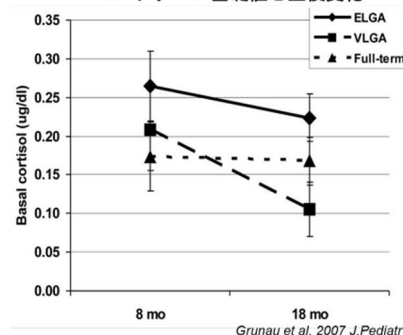


Reynolds 2013 Psychoneuroendocrinologyより改題

胎盤11 $\beta$ HSD2の低下により、胎児側に高濃度cortisolが移行する。母体cortisolは、視床下部のCRH産生を抑制する一方、胎盤CRHを逆に増加させ、胎児HPA系を刺激する。増多した胎内cortisolは、胎内成長を障害したり、胎児HPA系調節の変調から、代謝異常をもたらすと考えられている。

母体の高濃度コルチゾールが胎盤を経由し、胎児が曝露された結果、胎児の視床下部 下垂体 副腎 (HPA) 系機能が変調した状態でプログラミングされ、成人後の疾患発症に繋がると考えられている (図 3)。周生期の発育停滞に続く HPA 系の制御は、新生児期には亢進することが知られているものの、小児～成人期には抑制・亢進と相反する観察が報告されている。従来、このような HPA 系作用の変化は、横断的研究の積み重ねによって推論されてきたが、幼少期に限局した近年の研究成果は、成長に伴う生理的な HPA 系制御の変化が根底にあるため、一見抑制に見える制御が、実は成熟時期の早期シフトである可能性がある (図 4 Grunau et al., 2007 J Pediatr.)。

図4: 超早産児(ELGA), 早産児(VLGA)と成熟児コルチゾール基礎値と生後変化



Grunau et al. 2007 J.Pediatr.  
早産児と成熟児のコルチゾール基礎値は日齢と交互作用を認める

## 2. 研究の目的

本研究では、疾病の発症だけでなく、脳発育および認知機能障害をも同時に最低限に抑制する成長のトラジェクトリーと HPA 系の制御パターンがある、とする仮説を検証する。非侵襲的バイオマーカーによって HPA 系の制御を詳細・縦断的に観察することで、周生期の発育速度と関連した HPA 系の制御変化を明らかにする。

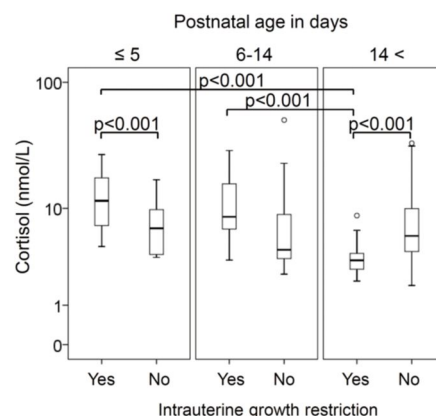
## 3. 研究の方法

当初の予定では、名古屋市立大学病因 NICU 単独で 70 症例の前向きコホートを追跡し、申請者らが確立した方法で採取し (Okamura 2014 JCEM)、コルチゾール・コルチゾン値、生後の水分栄養投与量、体重増加、退院時 MRI による脳成熟評価、生体周期の獲得過程、および 3 歳までの認知機能および高次脳機能の評価を行う予定としたが、症例リクルートメント開始後に発生した新型コロナウイルスのパンデミックにより、参加者保護者とのコンタクトが厳しく制限されるようになったため、メインとなる名古屋市立大学コホートに加えて、名古屋第二赤十字病院・久留米大学病院および台湾国立成功大学 NICU の 3 か所でリクルートしたコホートの臨床データの後ろ向き観察研究を追加し、SGA 児の新生児期の臨床変量、コルチゾール値、発育、頭部 MRI 所見、生体周期、発達予後に関する包括的な比較分析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) SGA 児の HPA 系の制御：

62 名の早産児および正期産児において、修正 30-40 週時の唾液中コルチゾール値を比較すると、SGA 児におけるコルチゾール値は、非 SGA 児に比べて、日齢 5 未満で高



値を、日齢 14 以上で低値をとることがわかり、SGA 児の HPA 系が亢進から抑制に新生児期に転換することが示唆された( 図: 子宮内発育遅延の有無と日齢ごとのコルチゾール値 Iwata et al. 2019 PeerJ ).

尿中コルチゾール値他バイオマーカーの生後の経時的変遷に関して、現在アッセイを終了し、臨床変量との比較分析中であり、2022 年度内に国際査読誌に投稿予定である。

## (2) SGA 児の MRI 評価：

研究期間内にリクルートされた 137 症例( 早産児 Appropriate for gestational age (AGA) 児 82 例・早産児 SGA 児 38 例・正常産児 17 例 ) において退院時 MRI の解析が可能であった。

髄鞘化進展の指標となる Fractional anisotropy (FA) 値は、内包後脚において、撮影時の修正週数と有意な正相関を認める一方( 図 1 ), 脳梁では、在胎週数と有意な正相関を示した( 図 2 ). さらに、脳梁の FA 値は、早産児 SGA 児は AGA 児に比較し有意に高値であった( 図 3 ) が、内包後脚では、同様の所見を認めなかった。

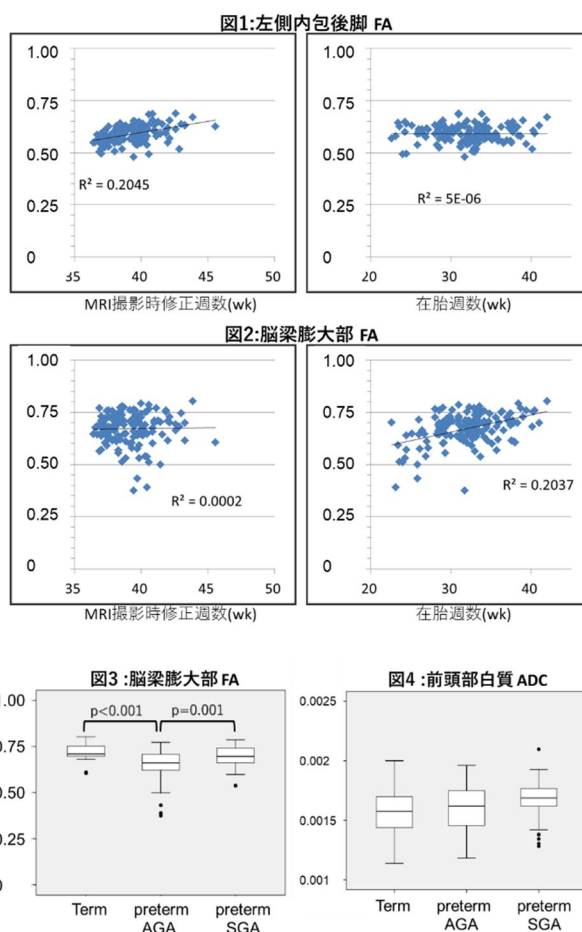
以上から、脳の発育は部位特異性があること、胎内の状態に強く依存する部位において、SGA 児の過成熟が明らかとなる傾向にあると考えられた。一方、方向性を問わない構造の複雑化を反映する apparent diffusion coefficient (ADC) 値は、脳白質前頭野において、撮影

時修正週数で補正後、早産児 SGA 児は AGA 児より有意に高く、一見、FA 値で示された過成熟と相反する結果であった( 図 4 ).

早産 AGA 児は、生後の体重不良およびステロイド投与率が SGA 児に比べ有意に高いという背景がある。ステロイドの発達に及ぼす影響は、脳内部位によって、胎内と胎外では異なり、それが、早産児における特異的な脳の発達に寄与する可能性が考えられた( 国際査読誌投稿準備中 ).

## (3) SGA 児の発達障害リスク：

77 名の在胎<32 週末満で出生した早産児全例で、4-6 歳時に、自閉症スペクトラム障害の標準評価法を複数用いて評価したところ、21%の児が ADOS-2・DSM-5 の両方で自閉症スペクトラム障害の診断を満たした。



同一コホートにおいて、早産児における自閉症スペクトラム障害の診断は、SGA 児において高い傾向にあった。本コホートに含まれる SGA 児に先天以上や先天感染と関連付けられる症例が含まれていないことから、子宮内での内分泌学的プログラミングが、高次脳機能の発達にも影響を及ぼすことが強く示唆された（国際査読誌投稿準備中）。

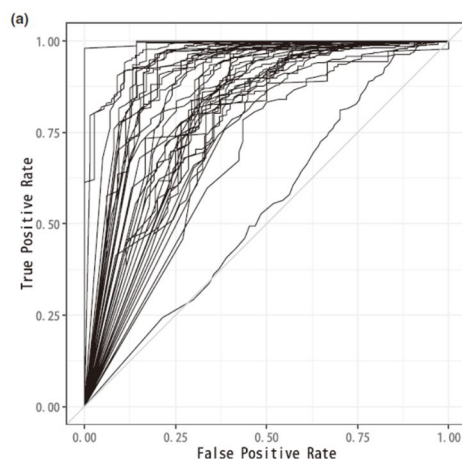
#### (4) ベッドサイドでの脳構造評価法の確立：

SGA や低栄養，低酸素虚血などに起因する脳の構造異常は，MRI をベースに評価されてきたが，MRI は繰り返し評価することが困難であり，発達障害の原因になる構造異常がどの時点で顕著になるのか，評価する手段がなかった。本研究では，128 人の早産児および正常産児において，退院直前に評価した近赤外線時間分光法による光の散乱係数を，児の体重・Z-score およびその他の臨床変量と比較し，散乱係数が Apgar スコア，生後の栄養状態，在胎週数と強く相関することが判明した。現在，同じデータを MRI 所見と比較した研究結果を投稿中であり，近赤外線時間分光法が，ベッドサイドで脳傷害や成熟度を評価する切り札になる可能性が示唆されている（Iwata et al. 2021 Sci Rep. 右図）。

	Correlation with $\mu_s \cdot 10^2$				Correlation with $\mu_s'$			
	B	95% CI		P	B	95% CI		P
		Lower	Upper			Lower	Upper	
<b>Independent variables</b>								
Body weight at birth (per 100 g)	-0.015	-0.053	0.022	0.420	-0.021	-0.049	0.007	0.136
Apgar score (5 min)	-0.011	-0.165	0.143	0.890	0.096	0.033	0.159	0.003
Full enteral feeding $\geq$ 100 mL/kg/d (day)	0.027	0.000	0.053	0.049	-0.051	-0.077	-0.026	<0.001
Post-conceptual age at study (week)	0.141	0.028	0.255	0.015	0.055	-0.009	0.119	0.093
<b>Covariates</b>								
Antenatal glucocorticoid	-0.156	-0.525	0.214	0.409	-0.035	-0.335	0.265	0.820
Multiple pregnancy	-0.254	-0.587	0.079	0.135	-0.153	-0.486	0.180	0.369
Male sex	-0.080	-0.436	0.277	0.662	-0.225	-0.496	0.046	0.103
Blood haemoglobin (g/dL)	0.569	0.466	0.671	<0.001	Not involved			
$\mu_s'$ (cm $^{-1}$ )	0.450	0.303	0.596	<0.001	Not applicable			
$\mu_s$ (cm $^{-1}$ )	Not applicable				22.692	15.952	29.432	<0.001

#### (5) 生体周期獲得過程の観察ツールの開発：

早産児や SGA 児において，生体リズムの確立は，脳機能の確立過程の中でも非常に重要である。現在，非侵襲的に睡眠リズムを評価する方法としては，睡眠日誌が多用されているが，観察者が寝ている間の情報が不正確になること，観察者によって精度が大きく異なることから，客観的なマーカーが求められている。本研究では，40 人の NICU 入院時において，足首に取り付ける時計型体動記録装置，アクチグラフを終夜装着し，睡眠評価のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフによる睡眠判定と比較した。アクチグラフに記録された 10 秒単位の体動インデックスは，ポリグラフによる判定と強く相関し(OR, 0.81, 95% CI, 0.79-0.84)，アクチグラフによる正しい睡眠の予測 AUC は，ROC 評価において 0.87 (95% CI 0.87-0.88)と高かった。SGA 児を含むハイリスク新生児において，アクチグラフによって生体周期獲得の過程が非侵襲的に観察できることが明らかになった（Unno et al. 2021 J Sleep Res. 右図）。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kinoshita Masahiro, Yatsuga Shuichi, Iwata Osuke, Okamura Hisayoshi, Morisaki Toshihiro, Iwata Sachiko, Hara Naoko, Shindo Ryota, Saikusa Mamoru, Harada Eimei, Tsuda Kennosuke, Yamashita Yushiro, Koga Yasutoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Temporal changes and control variables of growth differentiation factor 15 levels during the first week of life in hospitalised newborn infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mitochondrion	6. 最初と最後の頁 25～30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mito.2021.09.002	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 該当する
1. 著者名 Unno Mitsuaki, Morisaki Toshihiro, Kinoshita Masahiro, Saikusa Mamoru, Iwata Sachiko, Fukaya Satoko, Yamashita Yushiro, Nakayama Meiho, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 31
2. 論文標題 Validation of actigraphy in hospitalised newborn infants using video polysomnography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Sleep Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jsr.13437	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 該当する
1. 著者名 Tsuda Kennosuke, Shibasaki Jun, Isayama Tetsuya, Takeuchi Akihito, Mukai Takeo, Irooi Tomoaki, Takahashi Akihito, Sano Hiroyuki, Yutaka Nanae, Iwata Sachiko, Nabetani Makoto, Sobajima Hisanori, Hosono Shigeharu, Tamura Masanori, Iwata Osuke, the Baby Cooling Registry of Japan	4. 巻 91
2. 論文標題 Body temperature, heart rate and long-term outcome of cooled infants: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 921～928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41390-021-01502-w	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 該当する
1. 著者名 Saikusa Mamoru, Kinoshita Masahiro, Tsuda Kennosuke, Hisano Tadashi, Okada Junichiro, Iwata Sachiko, Fujino Hiroshi, Maeno Yasuki, Yamashita Yushiro, Iwata Osuke	4. 巻 110
2. 論文標題 Revisions of clinical protocols using the Plan Do Check Act cycle improved outcomes of extremely preterm infants at 2 years	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Paediatrica	6. 最初と最後の頁 2100～2109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apa.15840	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 Mizutani Yuko, Kinoshita Masahiro, Lin Yung-Chieh, Fukaya Satoko, Kato Shin, Hisano Tadashi, Hida Hideki, Iwata Sachiko, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Temporal inversion of the acid-base equilibrium in newborns: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e11240 ~ e11240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.11240	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 Kuroda Momoka, Suetsugu Yoshiko, Iwata Sachiko, Kinoshita Masahiro, Fujita Fumie, Sato Yoko, Saitoh Shinji, Iwata Osuke, Morokuma Seiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Influence of mothers' nighttime responses on the sleep/wake rhythm of 1-month-old infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03717-7	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 Nakane Shigeharu, Tsuda Kennosuke, Kinoshita Masahiro, Kato Shin, Iwata Sachiko, Lin Yung-Chieh, Mizuno Mihoko, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Airway gas temperature within endotracheal tube can be monitored using rapid response thermometer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88787-3	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 Iwata Osuke, Iwata Sachiko, Kurata Tsuyoshi, Tsuda Kennosuke, Kawase Koya, Kinoshita Masahiro, Lin Yung-Chieh, Saikusa Mamoru, Araki Yuko, Takashima Sachio, Oda Motoki, Ohmae Etsuko, Saitoh Shiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Foetal growth, birth transition, enteral nutrition and brain light scattering	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00624-9	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 該当する

1. 著者名 Iwata O, Iwata S, Lin YC, Kato S, Mizutani Y, Hisano T, Kinoshita M, Fukaya S, Kawase K, Saitoh S.	4. 巻 62 Suppl 1
2. 論文標題 Promoting sound development of preterm infants in the name of developmental neuroscience: Beyond advanced life support and neuroprotection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Neonatol.	6. 最初と最後の頁 S10-S15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2020.11.006.	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 該当する

1. 著者名 Okada J, Hisano T, Unno M, Tanaka Y, Saikusa M, Kinoshita M, Harada E, Iwata S, Iwata O.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Video-call based newborn triage system for local birth centres can be established without major instalment costs using commercially available smartphones.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64223-w.	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 Iwata S, Kinoshita M, Fujita F, Tsuda K, Unno M, Horinouchi T, Morokuma S, Saitoh S, Iwata O.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Peripartum depression and infant care, sleep and growth.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 10186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46563-4.	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 Harada E, Kinoshita M, Iwata S, Saikusa M, Tsuda K, Shindou R, Sahashi T, Kato S, Yamada Y, Saitoh S, Iwata O.	4. 巻 60(6)
2. 論文標題 Visual function scale for identification of infants with low respiratory compliance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Neonatol.	6. 最初と最後の頁 611-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2019.02.006.	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 該当する



1. 著者名 Iwata S, Kinoshita M, Okamura H, Tsuda K, Saikusa M, Harada E, Saitoh S, Iwata O.	4. 巻 7
2. 論文標題 Intrauterine growth and the maturation process of adrenal function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ.	6. 最初と最後の頁 e6368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6368.	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 Tsuda K, Iwata S, Mukai T, Shibasaki J, Takeuchi A, Ioroi T, Sano H, Yutaka N, Takahashi A, Takenouchi T, Osaga S, Tokuhisa T, Takashima S, Sobajima H, Tamura M, Hosono S, Nabetani M, Iwata O	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Body Temperature, Heart Rate, and Short-Term Outcome of Cooled Infants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ther Hypothermia Temp Manag.	6. 最初と最後の頁 76-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ther.2018.0019	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 Iwata Sachiko, Kinoshita Masahiro, Okamura Hisayoshi, Tsuda Kennosuke, Saikusa Mamoru, Harada Eimei, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 7
2. 論文標題 Intrauterine growth and the maturation process of adrenal function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6368 ~ e6368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6368	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 Tsuda Kennosuke, Iwata Sachiko, Mukai Takeo, Iwata Osuke, On behalf of The Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team	4. 巻 9
2. 論文標題 Body Temperature, Heart Rate, and Short-Term Outcome of Cooled Infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Hypothermia and Temperature Management	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ther.2018.0019	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 Yoshizuka Teiko, Kinoshita Masahiro, Iwata Sachiko, Tsuda Kennosuke, Kato Takenori, Saikusa Mamoru, Shindou Ryota, Hara Naoko, Harada Eimei, Takashima Sachio, Takeshige Nobuyuki, Saitoh Shinji, Yamashita Yushiro, Iwata Osuke	4. 巻 8
2. 論文標題 Estimation of elevated intracranial pressure in infants with hydroce-phalus by using transcranial Doppler velocimetry with fontanel compression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30274-3	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 Kinoshita Masahiro, Iwata Sachiko, Okamura Hisayoshi, Tsuda Kennosuke, Saikusa Mamoru, Harada Eimei, Yamashita Yushiro, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 103
2. 論文標題 Feeding-Induced Cortisol Response in Newborn Infants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 4450 ~ 4455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2018-01052	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

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------