

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591201

研究課題名（和文）低酸素性虚血性脳症の水素投与と酸素調節での活性酸素減少を目的とした治療戦略の確立

研究課題名（英文）Strategy for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants to reduce oxygen free radicals by adjusting hydrogen and oxygen

研究代表者

日下 隆（KUSAKA TAKASHI）

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50274288

研究成果の概要（和文）：

新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）モデルとして、新生仔豚を対象に脳循環を指標とする負荷方法を開発し、人工呼吸器から離脱させ負荷後 5 日まで観察可能とした。また蘇生後 6 時間までの脳波低振幅継続時間と脳血液量増加との間には正の相関を認め、低振幅期間が長く血液量増加が大きい程、予後不良であった。さらにエダラボン（フリーラジカル消去剤）の蘇生後早期投与の効果を検討し、HIE における脳神経障害がそのフリーラジカル消去と抗酸化作用により軽減される可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

In these studies, we found that combining the cerebral blood volume (CBV) with amplitude-integrated EEG (aEEG) is a more effective guide to control hypoxic/ischemic (HI) insult in a newborn piglet model than aEEG alone, to produce a consistent degree of survivable neuropathological damage. Next, we found that an early CBV increase and longer low-amplitude EEG after insult indicates severe brain injury. Finally, we revealed that Edaravone (a free radical scavenger) reduced histologic neuronal damage related to HI loading in our piglet HI model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：(1)低酸素性虚血性脳症、(2)脳波、(3)脳血液量、(4)動物モデル、(5)虚血再還流、(6)新生仔豚、(7)低酸素虚血負荷、(8)近赤外光

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、この一見正常に見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であり、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、新生仔豚低酸素性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 et al. 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 et al. 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、この循環と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 et al. 1994, Thoresen et al. 1996, Kusaka et al. 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個体ごとに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。

脳血流量と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。羊胎仔を用いた基礎的研究においては、低酸素性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あるとの報告や(Marks et al. 1996)、負荷後の脳血流量と酸素代謝量減少が脳障害の要因である報告がある(Jensen et al. 2006, Tichauer et al. 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である水素の効果として、小動物(ラット)を用いた低酸素性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 et al. 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 et al. 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を対象とした検討や、脳循環代謝との関係は検討されていない。

2. 研究の目的

1) 新生仔豚を対象に低酸素性虚血負荷後の中・長期予後の検討を行う動物モデルを作成のため、臨床応用可能な方法での脳血液量と脳組織Hb酸素飽和度を経時的に評価検討し、蘇生後5日目の組織学的評価との関係を検討した。

2) 低酸素虚血負荷は、同様な程度の機能、組織障害を惹起する必要がある。そこで低酸素性虚血負荷は、脳波と血圧を基準に低酸素負荷(酸素濃度)を変動させる負荷方法と、近赤外光で測定する脳血液量を指標として負荷を調節する方法の比較検討を行った。

3) 本動物モデルを使用し、ヒドロキシラジカルのスカベンジャーとしてのエダラボンの効果を検討した。

3. 研究の方法

1) 生後24時間の新生仔豚16頭を用い、無負荷群(n=3)と低酸素虚血(HI)負荷群(n=13)にわけた。HI負荷は、amplitude EEG(aEEG)最大振幅値 $< 5\mu V$ (LAEEG)になるまでFiO₂を徐々に下げLAEEGを20分間維持した。その後5~10分間は、平均血圧が負荷前値の60%以下になるようFiO₂を下げた。蘇生後は6時間後に人工呼吸器から離脱させ、5日後に病理組織学的検討を行った。aEEG測定と同時に、近赤外光時間分解測定装置を用い脳血液量と脳内Hb酸素飽和度の測定を行った。そして、それらの値と組織学的予後の関係を検討した。

2) 新生仔豚17頭を用い、無負荷群(n=3)とHI負荷群(n=14)に分けた。負荷群は負荷指標を脳波のみの群(n=7)、脳血液量を用いた群(n=7)に群分けし、両群ともにaEEGの最大振幅値が $5\mu V$ 以下になるまでFiO₂を下げ20分間維持した後に、脳波群は平均血圧が負荷前の70%以下に10分間低下させた。脳血液量群は脳波群と同様の血圧だが脳血液量が負荷前値を下回る前に蘇生した。蘇生後6時間まで脳波、脳血液量を測定した。その後保育器で飼育して神経学的スコアを評価し、5日目に病理組織評価を行った。そして動物モデルでどちらが有用であるか検討した。

3) HI負荷後無作為に無治療群(7例)とエダラボン投与群(7例)に分けた。エダラボンは3mg/kgを蘇生直後から12時間毎に計6回投与した。負荷後5日間飼育した後に評価

を行った。病理組織学的検討は大脳灰白質、白質、海馬、小脳について HE 染色を用いた組織障害スコアを、大脳灰白質、海馬について変性神経細胞染色 (Fluoro-Jade B) 陽性細胞数を比較検討した。

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。脳血液量減少量 (負荷前値-蘇生直前値) が大きいものほど、病理組織上の脳障害が高度であった。低酸素負荷中の脳血液量の増加後の低下は脳血液量の autoregulation 破綻を示唆すると考えられた。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た。

2) 脳波群は 4 例が死亡し、5 日間生存し且つ病理学的脳障害を認めた例は 1 例 (14%) であった。脳血液量群は、5 日間生存し且つ病理学的脳障害を認めたものは 5 例 (71%) であった。脳波群においては、蘇生後 6 時間以内に脳血液量が上昇する群としない群で検討した結果、上昇群では蘇生 24 時間後神経学的スコアは低く、痙攣例や蘇生後 24 時間以内死亡例が多く、中枢神経系での組織壊死が強かった。脳血液量を負荷指標とすることで生命予後が良く、異常病理所見を認める十分な負荷が与えられた。また蘇生後の脳血液量上昇は低酸素虚血後の早期の脳血流再灌流を示唆し、神経学的予後と生命予後が不良であることを予測する因子であると考えられた。

3) HE 染色における組織障害スコアは、エダラボン投与群は、無治療群と比較して大脳灰白質 ($p < 0.01$)、海馬 ($p = 0.03$) において有意に障害が軽度であった。また Fluoro-Jade B 染色陽性細胞数はエダラボン投与群が無治療群と比較し、大脳灰白質 ($p = 0.04$)、海馬 ($p < 0.01$) で共に有意に少なかった。エダラボン投与により HIE における脳神経障害が、そのフリーラジカル消去と抗酸化作用により軽減される可能性が病理組織学的に示された。ただし、成人において副作用として急性腎不全が報告されており、新生児 HIE に対する治療適応には、脳以外の他臓器への影響を考慮する必要がある。また新生児における適切な投与量、投与間隔も不明であり、今後の検討が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

(1) Ueno M, Onodera M, Naya T, Toyama Y, Hosomi N, Huang CL, Nishiyama Y, Kusaka T, Miki Y, Kohno M, Tomimoto H, Sakamoto H. Axonal damage in acute cerebral infarction showing ADC reduction. *J Neurol* 257:1559-61, 2010.

(2) Wang ZY, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kusaka T, Sumitani K, Warita K, Matsumoto Y, Yakura T, Hosomi N, Ameno K, Bedi KS, Takeuchi Y. Short-term exposure to ethanol causes a differential response between nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor ligand/receptor systems in the mouse cerebellum. *Neuroscience* 165:485-9, 2010.

(3) Ueno M, Wu B, Nakagawa T, Nagai Y, Onodera M, Huang CL, Kusaka T, Kanenishi K, Sakamoto H. The expression of LDL receptor in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model. *Histochem Cell Biol* 133:669-76, 2010.

(4) Tanimoto K, Kusaka T, Nishida T, Ogawa K, Kato I, Ijichi S, Mikami J, Sobue I, Isobe K, Itoh S. Hemodynamic changes in the breast and frontal cortex of mothers during breastfeeding. *Pediatr Res* 70:400-5, 2011.

(5) Ueno M, Nakagawa T, Nagai Y, Nishi N, Kusaka T, Kanenishi K, Onodera M, Hosomi N, Huang CL, Yokomise H, Tomimoto H, Sakamoto H. The expression of CD36 in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37:727-37, 2011.

(6) Kusaka T, Isobe K, Miki T, Ueno M, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Kuboi T, Kato I, Okubo K, Yasuda S, Nishida T, Itoh S. Functional lateralization of sensorimotor cortex in infants measured using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 69:430-5, 2011.

(7) Fukuzawa R, Okawa S, Matsuhashi S, Kusaka T, Tanikawa Y, Hoshi Y, Gao F, Yamada Y. Reduction of image artifacts induced by change in the optode coupling in time-resolved diffuse optical tomography. *J Biomed Opt* 16:116022, 2011.

(8) Okazaki K, Kusaka T, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Kimura H. Temporal alteration of serum G-CSF and VEGF levels in perinatal asphyxia treated with head cooling. *Cytokine* 60:812-4, 2012.

(9) Konishi Y, Okubo K, Kato I, Ijichi S, Nishida T, Kusaka T, Isobe K, Itoh S, Kato M, Konishi Y. A developmental change of the visual behavior of the face recognition in the early infancy. *Brain Dev* 34:719-22, 2012.

(10) Wu B, Ueno M, Kusaka T, Miki T, Nagai Y, Nakagawa T, Kanenishi K, Hosomi N, Sakamoto H. CD36 expression in the brains of SAMP8. *Arch Gerontol Geriatr* 56:75-9, 2013.

(11) 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.* 2012 Nov 28. doi:pii: S0387-7604(12)00265-3. 10.1016/j.braindev.2012.10.007.

(12) 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.* 2012 Nov 12. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03953.x.

(13) Ijichi S, Kusaka T, Okada H, Tada S, Isobe K, Itoh S. Cellular cholesterol levels in platelets before and after liver transplantation in a child with Alagille syndrome complicated by severe hypercholesterolemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct 10.

(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. Extrauterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in the preterm brain. *Brain Dev.* 2012 Apr 23.

(15) Morita S, Kusaka T, Tanaka S, Yamada E, Arima N, Itoh S, Yamamoto T. The relationship between muscle weakness and

activation of the cerebral cortex early after unicompartmental knee arthroplasty. *J. Phys. Ther. Sci.* 25, 2013 (in press)

(16) 日下隆. 新生児領域における近赤光を利用した脳機能、循環代謝評価、NIRS—基礎と臨床—. 198-204, 2012

(17) 日下隆. 近赤外光を利用した新生児の脳循環・代謝評価. *臨床脳波* 52:268-73, 2010

(18) 日下隆. 新生児集中治療室での赤ちゃんの脳障害を防ぐための脳循環や代謝の評価. *ベビーサイエンス* 11:2-7, 2011

(19) 日下隆. 新生児蘇生の実際のポイント. *香川産科婦人科雑誌* 14:9-14, 2012

(20) 日下隆. 小谷野耕佑. 周産期医が習得したい専門手技-新生児編 超音波 脳. *周産期医学* 42:1653-6, 2012

[学会発表] (計 37 件)

(1) 日下隆、安田真之、中村信嗣、小谷野耕佑、久保井徹、大久保賢介、西田智子、今井正、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚低酸素性虚血モデルでの脳波振幅と脳循環のミスマッチと予後との関係、第 113 回日本小児科学会学術集会 2010. 4. 23 岩手県、盛岡市

(2) 小谷野耕佑、小谷野薫、伊地知園子、加藤育子、小西行彦、久保井徹、大久保賢介、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚を用いた急性貧血モデルにおける脳循環の代償性変化、第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010. 7. 13 兵庫県、神戸市

(3) 安田真之、大橋育子、中村信嗣、小谷野耕佑、久保井徹、大久保賢介、中村信、日下隆、今井正、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚を用いた長期予後検討可能な新生児仮死モデルの検討 (第 5 報) 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010. 7. 13 兵庫県、神戸市

(4) 中村信嗣、小谷野耕佑、中村信、加藤育子、松岡剛司、大久保賢介、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚を用いた長期予後検討可能な新生児仮死モデルの検討 (第 6 報): 蘇生後の脳血液再灌流について、第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010. 7. 13 兵庫県、神戸市

(5) 中村信嗣、小谷野耕佑、加藤育子、松岡剛司、中村信、安田真之、大久保賢介、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚を用いた長

期予後検討可能な新生児仮死モデル作成の検討(第7報): aEEGを指標とした負荷 vs 脳血液量を指標とした負荷、第55回日本未熟児新生児学会学術集会 2010.11.6 兵庫県・神戸市

(6) 中村信、中村信嗣、小谷野耕佑、松岡剛司、安田真之、大久保賢介、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚仮死モデルによる低酸素負荷後早期の脳循環の検討、第55回日本未熟児新生児学会学術集会 2010.11.7 兵庫県・神戸市

(7) 安田真之、神内済、松岡剛司、中村信、小谷野耕佑、中村信、大久保賢介、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚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学、第114回日本小児科学会 2011.8.12 東京都

(8) 日下隆、中村信嗣、小谷野耕佑、中村信、安田真之、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚低酸素虚血モデルを用いた活性酸素スカベンジャーの蘇生後早期の脳循環に与える影響、第47回日本周産期・新生児医学会 2011.7.10 北海道・札幌市

(9) 安田真之、神内済、松岡剛司、中村信嗣、小谷野耕佑、中村信、大久保賢介、日下隆、磯部健一、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47回日本周産期・新生児医学会 2011.7.10 北海道・札幌市

(10) 日下隆. 新生児における酸素毒性を回避するための脳循環・酸素代謝評価、第15回酸素ダイナミクス研究会 2011.9.10 佐賀県・佐賀市

(11) 中村信嗣、神内済、國方淳、小谷野耕佑、中村信、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚仮死モデルでの低酸素負荷中の脳循環変化と低酸素負荷5日後の病理組織学的予後の関係、第56回日本未熟児新生児学会 2011.11.13 東京都

(12) 小谷野耕佑、神内済、國方淳、中村信嗣、中村信、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 未熟児貧血における輸血療法時の脳血液量、脳内ヘモグロビン酸素飽和度の変化について、第56回日本未熟児新生児学会 2011.11.13 東京都

(13) 中村信嗣、神内済、國方淳、小谷野耕佑、中村信、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚仮死モデルによる低酸素負

荷後早期の脳循環の検討(第2報) - 脳血液量と aEEG の関係、第56回日本未熟児新生児学会 2011.11.13 東京都

(14) 小谷野耕佑、中村信嗣、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 近赤外線時間分解分光装置(TRS)を用いて測定した未熟児貧血における輸血療法時の脳血液量、脳内ヘモグロビン酸素飽和度の変化について、第18回医用近赤外線分光法研究会 2011.10.22 岐阜県・岐阜市

(15) 日下隆、中村信嗣、小谷野耕佑、中村信、神内済、國方淳、安田真之、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚低酸素虚血モデルにおける活性酸素スカベンジャーの蘇生後早期の脳循環に与える影響、第38回日本小児臨床薬理学会 2011.11.3 滋賀県・大津市

(16) 小谷野耕佑、中村信嗣、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生児頭部における光学特性(吸光係数及び散乱係数)の血中ヘモグロビン濃度変化による影響について、第19回医用近赤外線分光法研究会 2012.10.13 東京都

(17) 中村信嗣、神内済、國方淳、小谷野耕佑、中村信、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 新生仔豚仮死モデルにおける低酸素虚血後の脳循環変化と脳波変化の関係について、日本小児科学会学術集会 2012.4.22 福岡県・福岡市

(18) 中村信嗣、神内済、國方淳、小谷野耕佑、中村信、安田真之、日下隆、磯部健一、伊藤進. 低酸素虚血後早期の脳血液量と脳波変化の関係について~新生仔豚仮死モデルによる基礎的研究~、日本周産期新生児学会学術集会 2012.7 埼玉県・大宮市

(19) Nakamura S, Yamamoto M, Kato I, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Early (24 Hr) Measurement of the Increment Rate of Transcutaneous Bilirubin Is Useful in Predicting Severe Hyperbilirubinemia in Severe Hemolytic Disease. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2011. 4.30 Denver, USA

(20) Yasuda S, Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Okubo K, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Relationship between Cerebral Hemodynamics and Metabolism during Secondary Cerebral Energy Failure Using a Piglet Hypoxic-Ischemic Model. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2011.4.30 Denver, USA

(21) Nakamura S, Koyano K, Ueno M, Miki T, Nakamura M, Ijichi S, Yasuda S, Okubo K, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Which Is the Most Effective Guide To Control Hypoxic/Ischemic Insult in a Newborn Piglet Model? Cerebral Electrocortical Activity Versus Cerebral Blood Volume. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2011. 4.30 Denver, USA

(22) Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Matsuoka T, Yasuda S, Okubo K, Kusaka T, Isobe K, Itoh S, Miki T, Ueno M. Cerebral Blood Volume Evaluation Using Near-Infrared Time Resolved Spectroscopy after Hypoxic Ischemic Insult in Newborn Piglets. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2011. 4.30 Denver, USA

(23) Kusaka T, Nakamura S, Koyano K, Ueno M, Miki T, Nakamura M, Yasuda S, Okubo K, Isobe K, Itoh S. Influence of a Free Radical Scavenger on Cerebral Circulation Early after Resuscitation in a Newborn Piglet Hypoxic-Ischemic Model. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2011. 4.30 Denver, USA

(24) Kusaka T, Nakamura S, Koyano K, Nakamura M, Yasuda S, Okubo K, Isobe K, Itoh S, Ueno M, Miki T. Cerebral blood volume is the most effective guide to control for the Hypoxic/Ischemic insult in a newborn piglet model. BRAIN'11 & BRAINPET'11 2011.5.25 Barcelona, Spain

(25) Koyano K, Nakamura S, Koyano K, Yasuda S, Okubo K, Nakamura M, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. The impact of blood transfusion on cerebral hemodynamics and oxygenation in anemic preterm infants. BRAIN'11 & BRAINPET'11 2011.5.25 Barcelona, Spain

(26) Koyano K, Jinnai W, Nakamura S, Nakamura M, Yasuda S, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. The Impact of Blood Transfusion on Cerebral Hemodynamics and Oxygenation in Anemic Preterm Infants. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2012. 5.18 Seoul, Korea

(27) Nakamura M, Nakamura S, Koyano K, Jinnai W, Yasuda S, Miki T, Ueno M, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Cerebral Blood Volume (CBV) Using Near-infrared Time-resolved

Spectroscopy (TRS) and AEEG Evaluation after Hypoxic-ischemic Insult in Newborn piglets. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2012. 5.18 Seoul, Korea

(28) Nakamura S, Jinnai W, Koyano K, Ueno M, Miki T, Nakamura M, Yasuda S, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Early Changes in Cerebral Blood Volume after Asphyxia Impacts for Neuropathological Prognosis in Newborn Piglets. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2012. 5.18 Seoul, Korea

(29) Jinnai W, Nakamura S, Koyano K, Ueno M, Miki T, Nakamura M, Yasuda S, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. Cerebral Perfusion Impairments during Asphyxia Impacts for Neuropathological Prognosis in Newborn Piglets. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research 2012. 5.18 Seoul, Korea

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日下 隆 (KUSAKA TAKASHI)
香川大学・医学部附属病院・講師
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・準教授
研究者番号：30222267

三木崇範 (MIKI TAKANORI)
香川大学・医学部・準教授
研究者番号：30274294

安田真之 (YASUDA SANUYUKI)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00380155

岩瀬孝志 (IWASE TAKASHI)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：30284368

西田智子 (NISHIDA TOMOKO)
香川大学・教育学部・教授
研究者番号：00243759