

新生児医療を起点とした学術連携・共創の可能性

新井 浩 和

秋田大学大学院医学系研究科 小児科学講座

(accepted 21 April 2026)

The potential for academic collaboration and co-creation rooted in neonatal medicine

Hirokazu Arai

Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

Key words: Neonatal medicine, Bronchopulmonary dysplasia, Newborn screening for ASMD, Piezo channels, Translational research

秋田は、人工サーファクタントの世界初の臨床使用が行われた、小児医療の原点ともいえる地である¹⁾。

そのような小児、周産期医療を秋田で行うことにあこがれて1992年に秋田大を卒業し小児科で研修を開始した。

1994年から約2年半、大阪母子医療センターで最前線のNICU医療と分子生物学の研究経験を積み、その後秋田県内の2つのNICU、秋田赤十字病院で約20年、秋田大学病院で7年、其々のNICUの立ち上げや再構築に関わってきた。准教授・医局長も務め、母子の死亡調査に貢献した功績にて母子保健奨励賞を受賞した。研究もNICU勤務中途切れることなく現在まで継続している。

私の研究のほとんどは、新生児医療に端を発するもので、秋田日赤、秋田大学のどちらに在籍時でも他施設や各講座と協働で研究してきた。基礎から臨床までアイデアを出し合い、我々のオリジナリティーを加えて論文化するという考えで現在まで研究している。

以下、3つに分けて研究を紹介する。

1. 超早産児は、2000年代からインタクトサバイバルが見込めるようになった。したがって、成年期以降にどうなるかは未知数である。

私は、特に新生児慢性肺疾患（CLD: chronic lung disease）について研究をおこなってきた。CLDは、海外ではBPD（気管支肺異形成 BPD: Bronchopulmonary Dysplasia）という概念で知られている²⁾。

A CLDの原因（図1）本疾患は未熟な肺に起こる多因子疾患である。出生前因子としてはsmall for gestational age (SGA)児、子宮内感染、未熟な在胎週数、遺伝的要因など、出生後としてはサーファクタント欠乏、人工呼吸器使用、酸素使用、低栄養、

感染、動脈管開存などがある。

B CLDの診断 本疾患の定義は日本と海外で異なっており、海外で用いられている定義は「修正36週での酸素または呼吸サポートを必要とするもの」（CLD36）とされ日本でも広く使用されている（図2、図3）。

一方、日本で策定された診断基準は「酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が日齢28を越えて続くもの」（CLD28）と定義し、更にI～VI型に分類されてきた（図4）。表のように、呼吸窮迫症候群（RDS）、子宮内感染、胸部X線写真からの分類である。その中で、子宮内感染を原因とし早期に胸部X線写真が泡沫状／気腫状陰影（bubbly/cystic像）を呈する重症慢性肺疾患（Ⅲ型に分類される）を診断することに重きがおかれてきた。そして約30年間同じ分類が使用されてきた³⁾。

私は、厚生労働省の科学研究（難治性疾患政策事業）「新生児慢性肺疾患の診断基準・病型分類の策定、疾患レジストリの構築、および診療ガイドラインの作成に関する研究」に参加し、新生児慢性肺疾患の病型分類改訂のためのスコopingレビューを行う中で⁴⁾、30年来の分類改訂に至る過程に関与した⁵⁾。

その際に、重要な鍵となった論文として、我々の後方視的コホート研究がある^{6,7)}。これは、新生児臨床研究ネットワークデータベース（Neonatal Research Network of Japan: NRNJ）のデータを用いた大規模な疫学研究である。NRNJは2003年以降に全国の総合周産期母子医療センターおよび主要新生児医療施設に入院して治療を受けた在胎期間32週未満または出生体重1500g以下の新生児数万人のビックデータを蓄積したデータベースで、現在の参加施設数は192（2018年1月）である。我々は、在胎28週未満出生の超早産児について検討した。データベース上で胸部X線写真の所見は実際に得られないため、日本のCLD分類の旧定義（図4）から胸部X線写真所見を代用した。すなわち、胸部X線写真でbubbly/cystic像を呈する群として、I、Ⅲ、Ⅳ型（bubbly/cystic像群）を一群（約4,000例）とし、他方Ⅱ、Ⅲ', V型を非bubbly/cystic像群（約4,000例）として2群にわけた。予後として退院時の酸素依存性（在宅酸素療法（HOT）移行）と3歳での喘鳴の記録あり（抗喘息薬の投与を定義とする）との関連を検討した。短期予後では、気腫状陰影はHOT移行の有意な危険因子

Corresponding Author: Hirokazu Arai

Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

Tel: +81 18 884 6159

Fax: +81 18 836 2620

E-mail: arahiro@med.akita-u.ac.jp

* 令和8年2月17日 秋田医学会教授就任特別講演

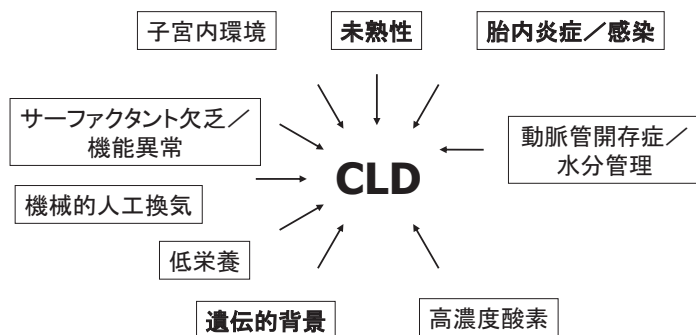


図 1. CLD は多因子疾患である

在胎週数	32週未満
評価時期	修正36週
Mild BPD	CLD36-
Moderate BPD	CLD36+
Severe BPD	CLD36+
	酸素なし
	30%未満の酸素必要
	30%以上の酸素or陽圧呼吸

気道病変や中枢性無呼吸で管理中の児は除く

図 2. NICHD consensus definition of BPD 2001 (CLD36)

報告	略記	診断時期	診断基準	特徴
Isayama, 2017	CLD40	修正40週	修正40週での酸素、呼吸圧サポート	長期予後予測能の評価
Higgins, 2018	2016 NICHD-BPD	生後28日 修正36週	Xpの考慮、経鼻フロー(high flowなど)の考慮、重症度分類の再構成、BPDによる死亡も考慮	2001 NICHD BPDの修正
Jensen, 2019		修正36週	修正36週での呼吸サポート有無により分類	酸素依存の有無関係なし 長期予後予測能の評価

諫山 日本新生児成育学会誌. 32(2),26-30, 2020より変更

図 3. 海外の CLD/BPD 定義の変遷 (近年)

日齢28をこえて酸素投与を必要とする呼吸窮迫症状が続くもの = **CLD28**

CLD28を7つに分類			
	RDS	子宮内感染	胸部X線写真を重視 気腫状影 Bubbly/cystic
I	+	-	+
II	+	-	-
III	-	+	+
III'	-	+	-
IV	-	ND	+
V	-	-	-
VI	ND	ND	ND

ND: no data

図 4. 日本における厚労省 CLD 分類

Bubbly/cystic(+) n=4,045, Bubbly/cystic(-) n=4,207
comparison in NRNJ data.

Multivariate indicators of HOT at discharge				
	Crude OR (95%CI)	P-value	Adjusted OR (95%CI)	P-value
Bubbly/cystic(+)				
Yes	3.5 (3.1–4.0)	<0.0001	3.0 (2.6–3.5)	<0.0001
No	1		1	

図 5. NRNJ のビッグデータを用いた論文 2019 年

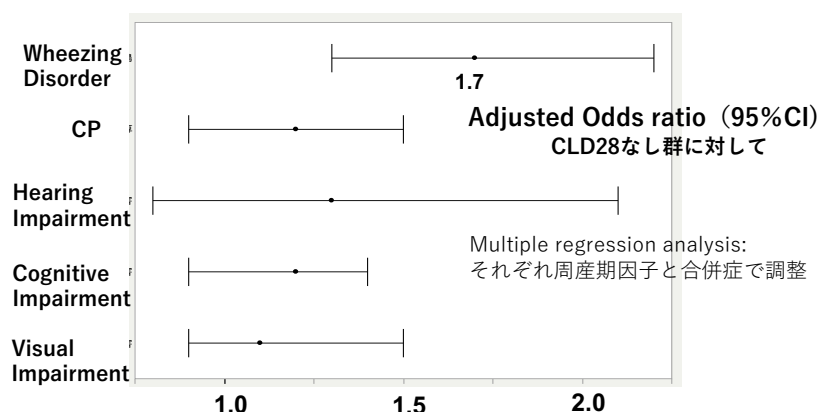


図 6. 特徴的な胸部 X 線写真 bubbly/cystic 像を呈した超早産児の 3 歳時の予後について (respiratory or neurodevelopmental outcomes)

新生児慢性肺疾患 厚生労働科学研究班分類 (2023)

病型 ^{a)}	病理学的CAM	胸部単純X線写真真正面像上の Bubbly/Cystic所見 (日齢28以内)
I (s)	-	+
II (s)	-	-
III (s)	+	+
IV (s)	+	-
V	分類不能	



胸部単純X線写真真正面像上の Bubbly/cystic所見

- a. 「病理学的絨毛膜羊膜炎(CAM)」 「胸部単純X線写真真正面像上のBubbly/Cystic所見」 「Small-for-gestational age(SGA)」 の3つの項目を用いて5つに分類し、病型を表記
- b. SGAは出生体重が10パーセントイル未満のものとし、SGA(+)の場合には病型に「s」を付ける。
例) SGA(-)の場合はI、II、III、IV、SGA(+)の場合は、I s、II s、III s、IV sと表記する。
- a. CAMは、病理学的診断 (Blanc分類 またはRedline分類) に基づいたものとし、Stageは問わない。
- b. X線所見変化は日齢28以内に出現したものとし肺を正中線で左右に分け、さらに各々を上下に分割して計4つの区域に分け、そのうち3つの領域においてびまん性の泡状/囊胞性領域 (直径1.0~10.0mm) と索状影が認められるものとする (胸部単純X線写真真正面像を参照)
- c. 胎盤病理検査所見が不明の場合は、胸部単純X線写真真正面像所見の有無に関わらず、V型に分類する。

図 7. 新生児慢性肺疾患 厚生労働科学研究班分類 2023

(調整 OR 3.0, 95% CI: 2.6 ~ 3.5, $P < 0.0001$) となった。長期の予後について 3 歳時の喘鳴他、神経学的予後についても調査した。bubbly/cystic 像をもつ CLD28 は 3 歳での喘鳴に関する危険因子として検出された (調整 OR 1.7, 95% CI 1.3 ~ 2.2, $P < 0.0001$) (図 5, 図 6)。

検討結果、新分類は図 7 に示すように SGA と絨毛膜羊膜炎、胸部 X 線写真の bubbly/cystic 像を 3 要素として分けることになった。検討の過程では、現在までのエビデンスを整理して、CLD の発症と重症度に関連する周産期のリスク因子を同定し、それらの因子を加味した CLD 分類を再度作成し、その結果「絨毛膜羊膜炎」「SGA」「胸部 X 線写真の bubbly/cystic 所見」が、重症 CLD 発症の有意な関連因子となった (web ページ紹介 <https://jsnhd.or.jp/doctor/info/diagnosis.php>)。改訂後、新分類の妥当性が様々なコホートで証明されている^{8,9)}。

現在、我が国の X 線写真の読影はほぼ新生児科医が行っており、研究班での検討も同様に新生児科医のみで行ったが、放射線科医が読影した場合にどの程度 bubbly/cystic 像の有無を判断できるかを Early prediction and evaluation cohort of BPD (EPEC-

BPD) study で研究中である。改訂した日本の CLD 分類での X 線写真の定義も EPEC-BPD study に参加している放射線科医と協議して決定したものを参考としており、結果の発表が期待される。研究の詳細だが、これは早産児の CLD の重症度を早期から予測するモデルを構築することを目的とした多施設共同前方視的コホート研究である。2020 年 7 月から症例登録を開始し、大規模データベースの構築に着手した。10 施設が参加 (代表 京都大学医学部附属病院、研究分担者 新井浩和)、在胎 28 週以下の早産児において、生後 3 週までに得られる臨床所見 (母体情報、母体の検査所見、胎盤所見、児の臨床経過、X 線写真所見、検査所見など) のうち、修正 1 歳半時点での予後不良を最も高い精度で予測する組み合わせはどれかを解析、特に X 線写真は 4 名の小児放射線科医で読影してスコアリングするために、実際の X 線写真をみながらオンラインで会議を重ね基準を作成したところが特徴的である。現在メインの結果がまとまりつつあり、7 つの変数が予後に関わっていることがわかった。その中には bubbly/cystic 像の X 線写真所見、血清 KL-6 値が含まれている。

C CLD の治療 予防のためには前項で述べた重症になる群の

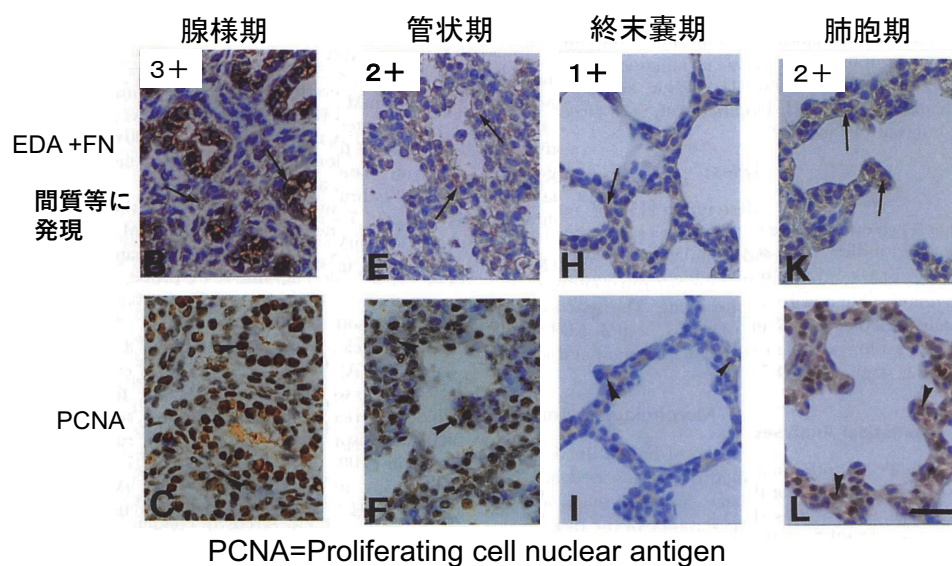
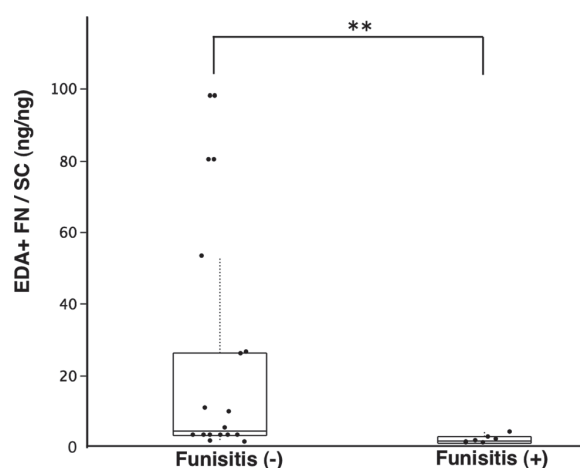


図 9. ラットの肺胞形成における EDA + フィブロネクチンの発現



- Funisitis臍帯炎 (=強い子宮内炎症) を呈して出生した児の肺内細胞性フィブロネクチン(EDA+ FN)は出生時に低値を示す

図 10. フィブロネクチンと CLD の関連

領域を含む細胞性 FN があり、それらの肺における発現、機能を調べてきた。ヒトの肺において、EDB 領域は未熟肺または肺低形成に限定して発現していることを示し、更に肺胞上皮細胞の分化に関与している可能性を示した¹²⁾。次いでラット肺で、EDA 領域は周生期の肺胞形成に伴って発現が変化し、これらが細胞増殖と関連している可能性 (図 9) と、この関連は妊娠ラットへのステロイド投与によって誘導される胎児肺胞形成における細胞増殖の変化とも関連していることを見いだした^{13,14)}。その後、子宮内感染によって引き起こされる CLD への EDA 領域の関与を、気管吸引液を用いて解析し EDA 領域の発現が肺内で出生時にすでに低下していることを見いだした。EDA 領域は、肺の病的変化である線維化において必要な TGF- β の活性化や myofibroblast の分化にも深く関わっていることが知られている。我々の研究により、肺

胞の形態的発達や病的変化、治癒過程において、FN の EDA 領域が重要な役割を果たしていることが示唆された (図 10)^{15,16)}。

F CLD に対する気管内吸引液を用いた研究

私は、未熟児肺におけるマクロファージの生理的意義に関する研究も行なう中で、CLD におけるマクロファージの役割についても研究を展開中である。子宮内での炎症は、肺内の炎症を誘導することにより CLD の原因となる。一方、同じ子宮内炎症により、肺サーファクタントの分泌が誘導され、肺成熟が促進されることも知られている。炎症細胞の一つである肺胞マクロファージは、炎症系サイトカインを誘導するだけでなく、免疫応答や、II 型肺胞上皮細胞によって産生され脂質を主成分とするサーファクタントの代謝に重要な役割を果たしている。私は、特にマクロファージの細胞内脂質輸送と分泌の調節に着目し、これらが子宮内炎症

重症CLD(27.1wk,912g)

自験例

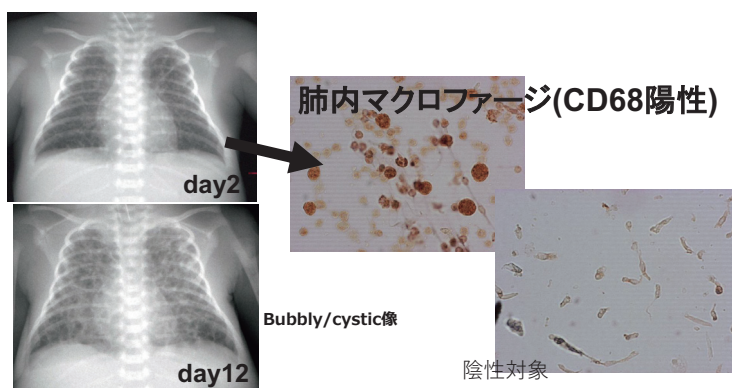
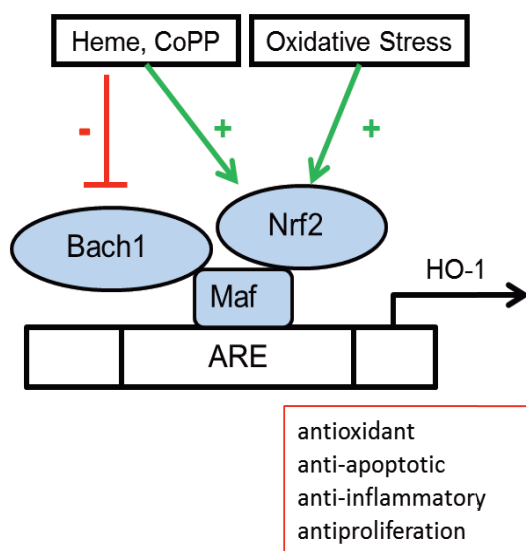


図 11. 気管吸引液の細胞診 マクロファージ (CD68 陽性細胞) に着目し、重症 CLD にてマクロファージが早期にみられる



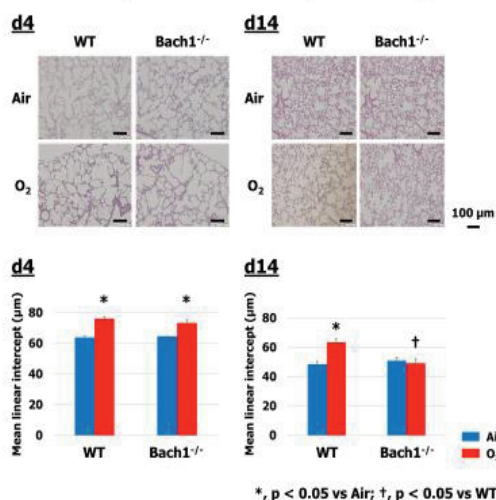
Bach1, BTB and CNC Homology 1

Nrf2, Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

ARE, Antioxidant response element

Results

Lungs of Bach1 (-/-) mice were protected from alveolar simplification induced by neonatal hyperoxia



*, p < 0.05 vs Air; †, p < 0.05 vs WT

図 12. Bach1 の新生仔高濃度酸素暴露への影響

によりどのように変化するのかを解析し、更に脂質輸送・分泌に影響を与える薬剤投与による影響も観察することで、未熟児慢性肺疾患の病態解明、治療、更に肺成熟との関連に結びつく結果を得ることを目的として解析を行ってきた(図11)^{17,18)}。今後、重症CLDの早期治療へつなげるためにCLD児の気管内吸引液を用いて引き続き細胞診を行っており、マクロファージのM1、M2などの分化形態とCLDの病態の関連を調べている。

F その他のCLDに関する研究～遺伝子改変マウスを用いたCLD動物モデルでの解析と臨床検体を用いた遺伝子多型解析～

最近、後輩とともに、CLDに関して基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を継続している。

① CLDの代表的な動物実験モデルである高濃度酸素暴露マウ

スを用い、遺伝子改変マウスにて実験をおこなってきた。

最初に、BTB and CNC homology 1 (Bach1) 遺伝子欠損新生仔マウスにおける高濃度酸素性肺障害に対する肺保護作用の検討を学外にて行い、発表した。Bach1はheme oxygenase (HO)-1遺伝子の抑制性転写因子である。Bach1ノックアウトマウス(KO)は成獣において心筋虚血/再灌流傷害や高酸素性肺傷害に対し防御作用を示すことが報告されている。新生仔Bach1 KOマウスでも、高濃度酸素暴露を行うとHO-1、IL-6、MCP-1のアップレギュレートが一時的に惹起され、高濃度酸素性肺傷害に対し抵抗性を示し、肺保護的に関与していることを示した(図12)¹⁹⁾。

次に、本学にて2021年に文部科学省の科学研究費(若手)「新生児慢性肺疾患におけるピルビン酸デヒドロゲナーゼ4(PDK4)

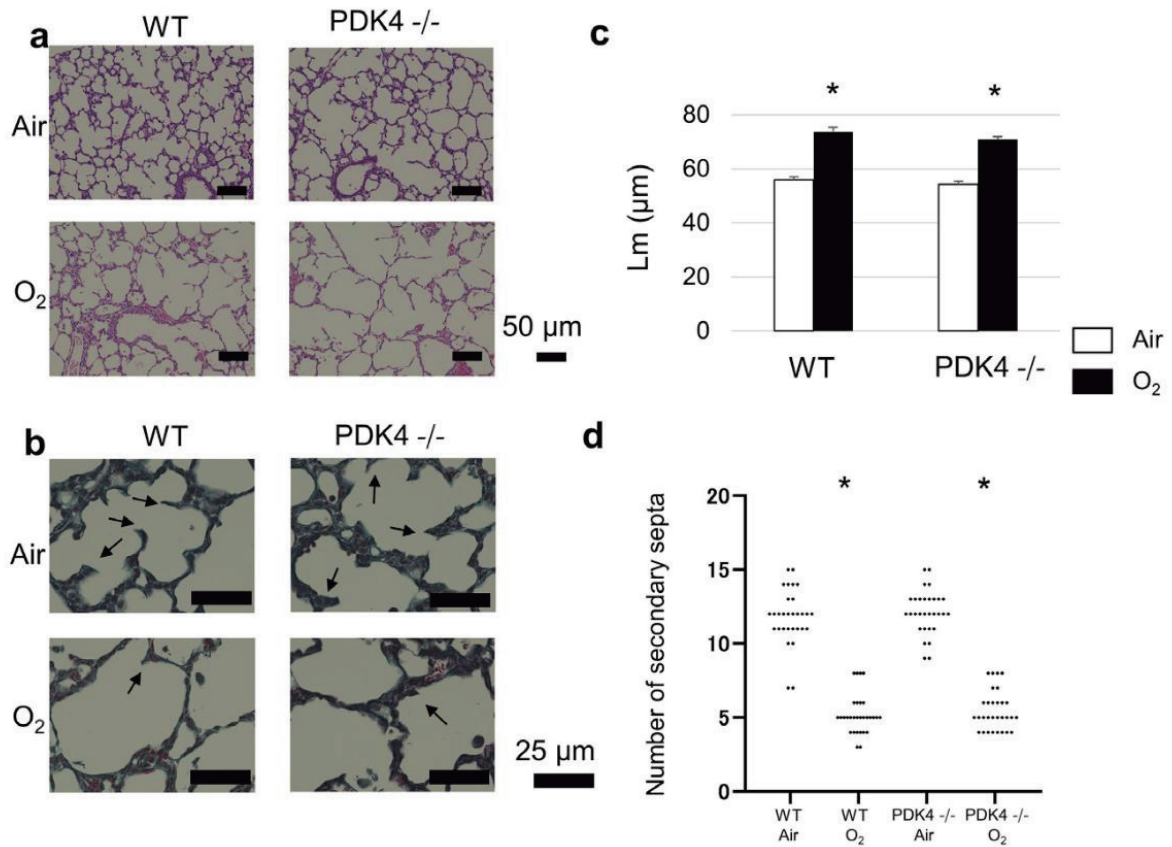


図 13. PDK 4 の新生仔高濃度酸素暴露への影響

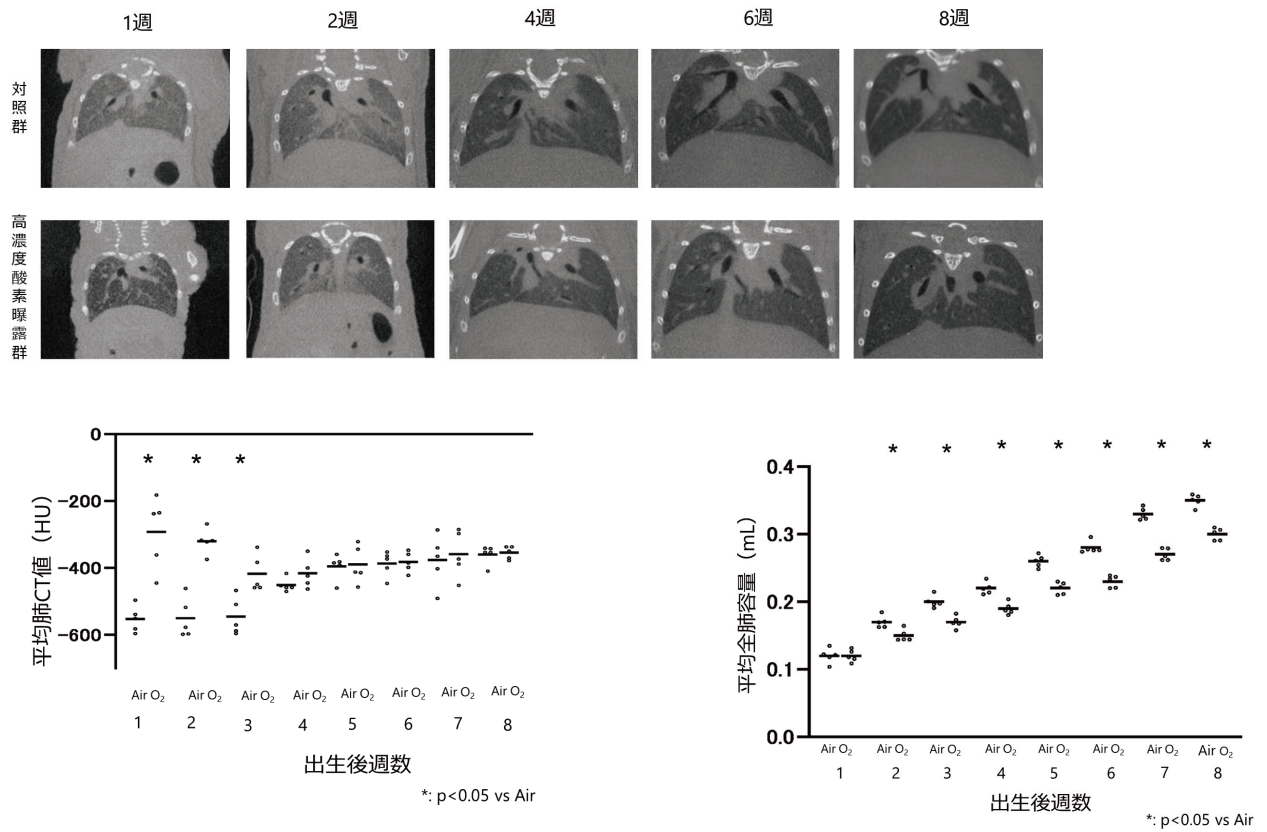
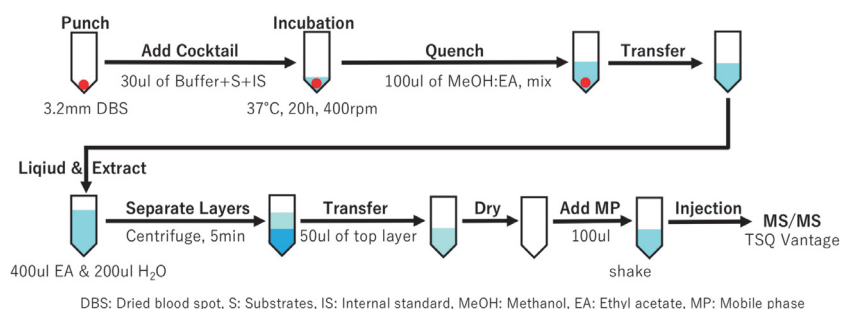
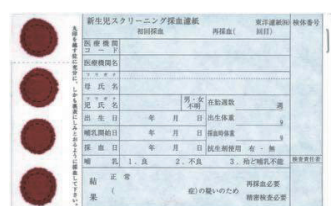


図 14. 高濃度酸素暴露 CLD モデルマウスを用いた研究 (画像解析)



	検体	侵襲性	診断期間	検査可能数	検体移送
従来	fibro	皮膚切除	1-数ヶ月	1	培養液入り検体を常温発送
新規	DBS	採血数滴	2日	176	DBSを郵送

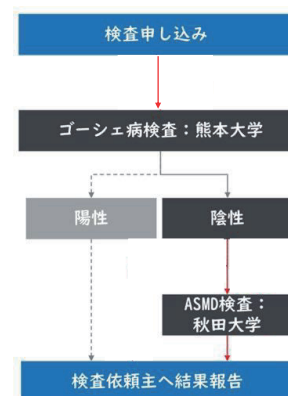
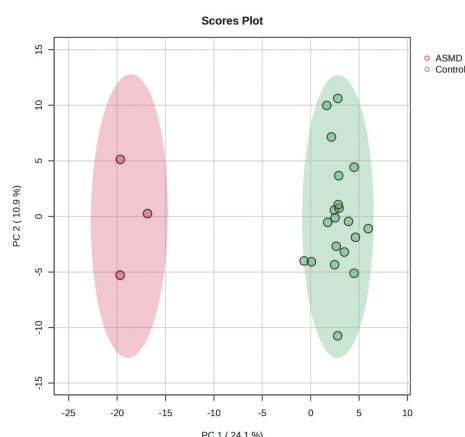
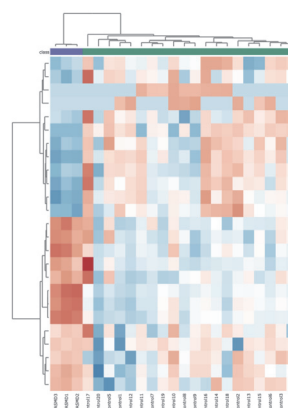


図 15. 乾燥濾紙血（DBS）による酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）診断



スフィンゴ脂質プロファイルでASMDと対照が明確に分離



Top30（匿名）

- 希少疾患ASMD 3名 vs Control 20名
約200分子種のスフィンゴ脂質を網羅的に解析

図 16. ASMD リピドミックスの解析結果

の重要性」を獲得し、PDK4 ノックアウトマウスを高濃度酸素に曝露させることにより CLD モデルを作成し、酸素毒性に対する PDK4 の影響を調べた（図 13）²⁰⁾。

②さらに、高濃度酸素暴露マウスモデルに対して、長年本学機器センターで使用されている小動物用マイクロ CT（Cosmoscan GXII マイクロ CT）を用い同肺組織の経時の変化を形態学的に評価した。高濃度酸素暴露により、新生児期のみならず成人期でも肺容量に変化をもたらす可能性があることを見出した（図 14）²¹⁾。

③多施設での共同研究として、新生児慢性肺疾患の重症化に関連すると思われる Hapln1 遺伝子の一塩基多型解析を行った²²⁾。続いて、上述の Bach1 でも一塩基多型解析をおこなったところである²³⁾。

2. 新生児乳児発症の病気は早期診断が重要であり、マスキリーニングが重要である。

我々小児科講座が、高橋勉小児科名誉教授の下で長年取り組ん

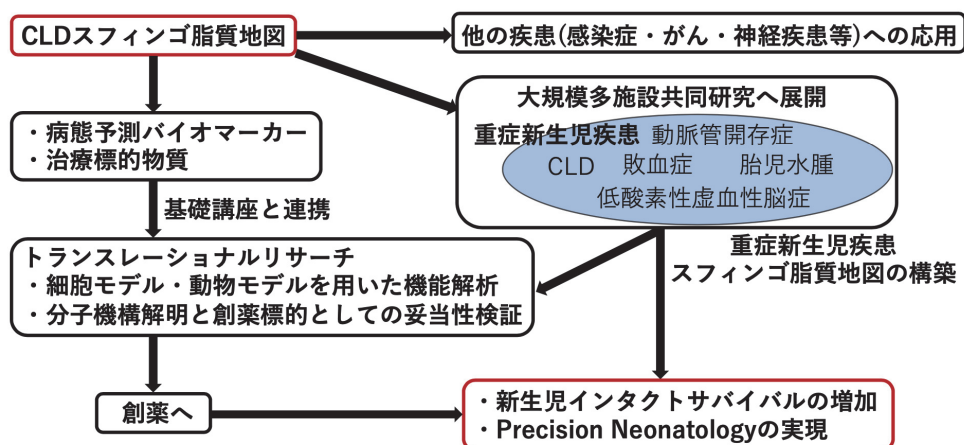


図 17. ASMD × リピドミクス：秋田から世界へ発信

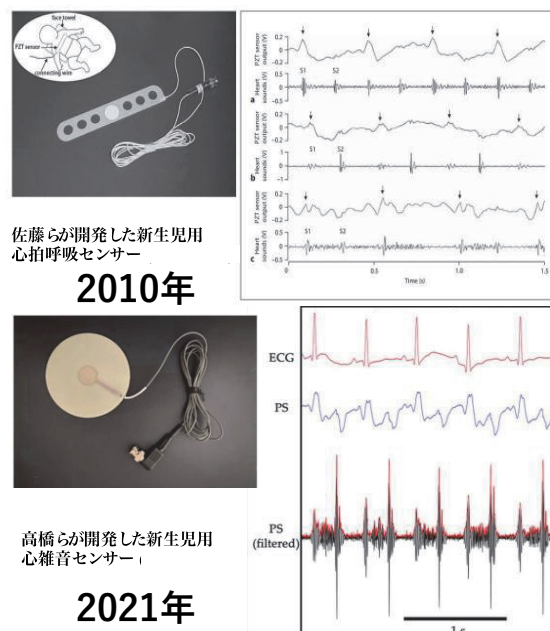
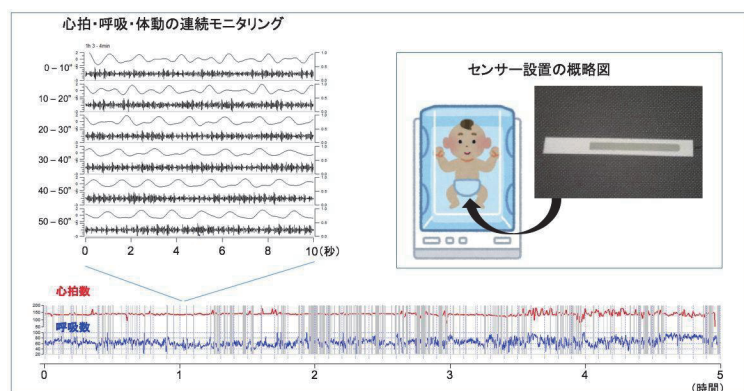


図 18. 圧電素子センサーの開発

できた酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) に関する研究は継続され、現在はそのスクリーニングについて研究している。これらも、教室員が中心となって行っている研究である。他の先天代謝異常症同様に、乾燥濾紙血 (DBS) でおこなえるように整備された。さらに発展すべくリピドミクス解析もおこない新規治療薬開発にも視野を広げている。

また、通常診療の残余血液を使用して、ASM とその代謝に関わる物質と各種病態との関係を調べてきた。

① 2020-2023 年に文部科学省の科学研究費 (若手) 「ASMD の新たな診断法開発と新規バイオマーカー同定」により、DBS で ASM の酵素活性を測定する新たな診断法を確立した²⁴⁾。2022 年からは DBS による診断を開始し、全国から広く測定依頼を受けている。ゴーシェ病と ASMD のパラレル診断、ハイリスクスクリーニング (受託研究) として熊本大学小児科との共同研究を行って

いる。ASMD バイオマーカー検索 (受託研究) として DBS による「ASMD 高感度バイオマーカーの検索と精密な診断の確立」の研究も行っている (図 15)。

② 2024 年からは科研費 (若手) による「リピドミクスによる ASMD 神経症状の新規病態解明」を研究中で、ASMD のリピドミクスを行い、神経症状と各スフィンゴ脂質の関係を調べている。ASMD の神経症状に有効な治療法が未だ無いため、新規治療薬開発の基盤づくりを目指している。

図 16 のように、PCA 解析 (血漿) で全脂質プロファイルをまとめて見ると、ASMD 群は対照群とは明確に分離していた。つまり、ASMD では全体の脂質パターンが系統的に異なることを示している。ヒートマップ (血漿) では統計的に差が出た特徴量だけを並べても、ASMD は一貫した“シグネチャー”を示し、クラスタリングで対照ときれいに分かれていた。

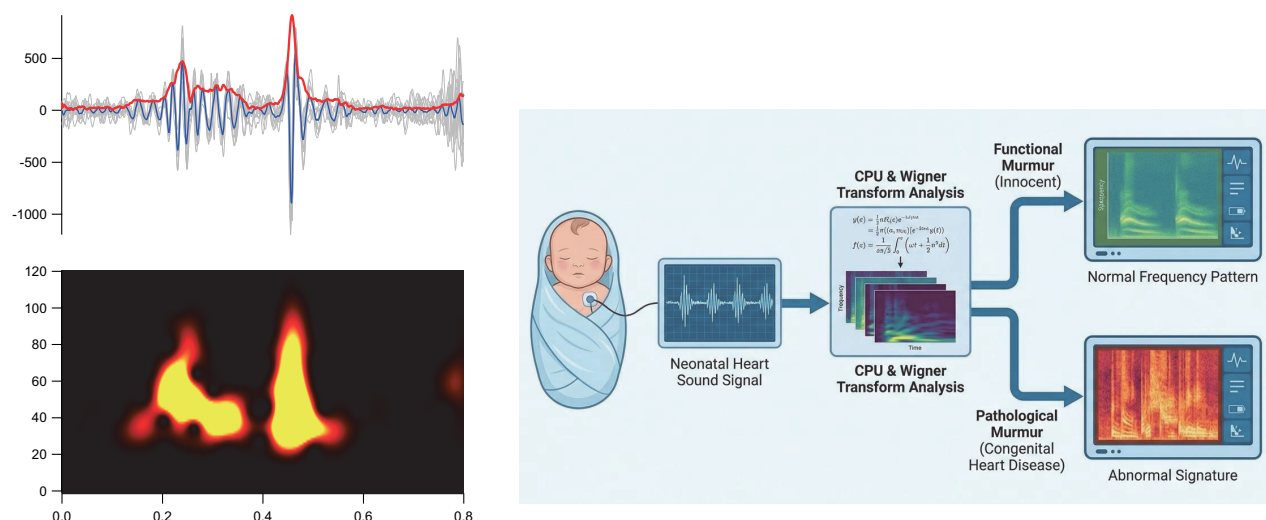


図 19. 圧電素子センサーの開発～今後に向けて～

ASM は多様な疾患と関係がある酵素であり、今後も我々のオリジナリティを加え発展してゆきたいと考えている (図 17)。

最近では、秋田大学病院 NICU および秋田赤十字病院 NICU の 2 施設で実施されたパイロット研究を発表した。NICU 入院新生児 244 例を対象に、DBS 中の ASM 活性を解析した。ASM 活性は在胎週数、出生体重、リンパ球数、ヘマトクリットなどの影響を受けること、さらに低出生体重児では再検時に活性が有意に上昇することが示され、NICU 児における新生児マススクリーニングの解釈には、発達段階や血液学的背景を踏まえた評価が重要であることを示した。本研究成果は、日本における ASMD 新生児スクリーニング実装に向けた基礎データとして期待される²⁵⁾。

3. 新生児の医療は非侵襲が基本である。

我々は圧電素子センサーの開発と今後への展望につながる研究をおこなってきた。圧電素子センサーとは微小な振動を検出して電気振動に変える技術を使ったモニターである。これを侵襲のある検査やモニターを用いることができない新生児で応用できないかという発想で細胞生理学講座と共に研究を行ってきた²⁶⁾。2021 年には主観や技術の差が出る心雑音の同定に同センサーを用いることの可能性を示した (図 18)²⁷⁾。今後もフィルターの改善などを行うことで発展可能である。

今後の展望として、本研究の次なるステップは、解析手法とデバイスの両面からアプローチを強化し、新生児の機能性心雑音と先天性心疾患の病的雑音を自動識別するシステムを構築することである。まずデバイス面では、圧電素子センサーの素材改良を進め、高周波数領域の検出感度を向上させたい。さらに解析面では、心拍数が高く、雑音成分が極めて短時間に集中する新生児において、従来の FFT 解析では時間と周波数の分解能に限界があったため、Wigner 変換を導入することで、心周期内の微細なタイミングと周波数エネルギーの局在を最高解像度で捉え、病的な所見を鮮明に可視化することを目指す (図 19)。

これらの統合により、小児循環器専門医のいない地域医療の現場で、非侵襲的かつ迅速に病的雑音をスクリーニングできる診断補助システムの確立を目指している。

文 献

- 1) Fujiwara T, Chida S, Watabe Y *et al.* Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* **315**:55-59, 1980.
- 2) 新井浩和. 新生児慢性肺疾患. 福井次矢, 他 (総編). 今日の治療指針 私はこう治療している 2024. 医学書院, 東京, pp1428-1429, 2024.
- 3) 新井浩和. 日本の慢性肺疾患分類がもつ問題点とその可能性. 日本新生児成育医学会誌 **32**: 285-289, 2020.
- 4) Ito M, Kato S, Saito M *et al.* Bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: A scoping review for identifying risk factors. *Biomedicine* **11**:553, 2023.
- 5) Ito M, Tomotaki S, Isayama T *et al.* The status of chronic lung disease diagnosis in Japan: Secondary publication. *Pediatr Int* **64**:e15184, 2022.
- 6) Arai H, Ito T, Ito M *et al.* Impact of chest radiography-based definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int* **61**:258-263, 2019.
- 7) Arai H, Ito M, Ito T *et al.* Bubbly and cystic appearance on chest radiograph of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with wheezing disorder. *Acta Paediatr* **109**:711-719, 2020.
- 8) Nakanishi H, Ito M, Kato S *et al.* Validation of a new classification for severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: Insights from a large Japanese cohort. *Neonatology* **27**:1-20, 2025.
- 9) Ito M, Hirano S, Namba F. Validation of a new Japanese classification for predicting severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Clin Exp Pediatr* **69**:274, 2026.
- 10) 新井浩和, 小林節子. 慢性肺疾患 (CLD/BPD). 内山 温 (編) 新生児の生理・徴候と代表的疾患まるごとガイド with NEO 2022 秋季増刊, メディカ出版, 東京, pp128-135, 2022.

- 11) Course CW, Bush A, Kotecha S. Looking beyond bronchopulmonary dysplasia: prematurity-associated lung disease and its phenotypes. *Lancet Respir Med* **14**:60-71, 2026.
- 12) Arai H, Hirano H, Mushiake S *et al.* Loss of EDB+ fibronectin isoform is associated with differentiation of alveolar epithelial cells in human fetal lung. *Am J Pathol* **151**:408-412, 1997.
- 13) Kikuchi W, Arai H, Ishida A *et al.* Distal pulmonary cell proliferation is associated with the expression of EIIIA+ fibronectin in the developing rat lung. *Exp Lung Res* **29**:135-147, 2003.
- 14) Arai H, Kikuchi W, Ishida A *et al.* Dexamethasone-induced prenatal alveolar wall thinning is associated with a decrease in EIIIA+ fibronectin isoform in the fetal rat lung. *Biol Neonate* **87**:113-120, 2005.
- 15) Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M *et al.* Lung injury in utero and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatr Pulmonol* **16**:27-28, 1997.
- 16) Arai H, Ito T, Adachi H *et al.* Low level of tracheal cellular fibronectin in extremely premature infants with funisitis: relationship with respiratory distress 1 month after birth. *Pediatr Pulmonol* **49**:905-910, 2014.
- 17) Arai H, Matsuda T, Goto R *et al.* Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis. *Pediatr Int* **50**:84-88, 2008.
- 18) Ito T, Oyama C, Arai H *et al.* No Involvement of Acid Sphingomyelinase in the Secretion of IL-6 from Alveolar Macrophages in Rat. *Akita J Med* **40**:127-134, 2014.
- 19) Ito M, Nagano N, Arai Y *et al.* Genetic ablation of Bach1 gene enhances recovery from hyperoxic lung injury in newborn mice via transient upregulation of inflammatory genes. *Pediatric research* **81**:926-931, 2017.
- 20) Watanabe K, Kato A, Adachi H *et al.* Genetic ablation of pyruvate dehydrogenase kinase isoform 4 gene enhances recovery from hyperoxic lung injury: Insights into antioxidant and inflammatory m. *Biomedicines* **12**:746, 2024.
- 21) Sato H, Kato A, Adachi H *et al.* High oxygen exposure's impact on newborn mice: Temporal changes observed via micro-computed tomography. *Exp Lung Res* **50**:127-135, 2024.
- 22) Ito M, Sasaki A, Haga M *et al.* Association of hyaluronan and proteoglycan link protein 1 gene with the need of home oxygen therapy in premature Japanese infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Matern-Fetal Neonatal Med* **37**:2232914, 2024.
- 23) Sakuraba S, Noguchi A, Arai H *et al.* Association of bach1 gene polymorphisms with susceptibility to bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Biomedicines* **14**:17, 2025.
- 24) Kato A, Nakanishi H, Noguchi A *et al.* A study of mass screening for acid sphingomyelinase deficiency ; the relationship between enzyme activity and blood cell counts. *Akita J Med* **49**:121-129, 2022.
- 25) Kato A, Noguchi A, Adachi H *et al.* Acid sphingomyelinase activity in dried blood spot from neonatal intensive care unit-admitted neonates: A pilot study for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* **12**:22, 2026.
- 26) Sato S, Ishida-Nakajima W, Ishida A *et al.* Assessment of a new piezoelectric transducer sensor for noninvasive cardiorespiratory monitoring of newborn infants in the NICU. *Neonatology* **98**:179-190, 2010.
- 27) Takahashi K, Ono K, Arai H *et al.* Detection of pathologic heart murmurs using a piezoelectric sensor. *Sensors* **21**:1376, 2021.