

厚生労働省による平成 27 年度宮城県地域医療介護総合確保事業

第 2 回 新生児科指導医教育セミナー

主催: 東北大学病院 総合周産期母子医療センター 新生児科

日時: 平成 27 年 5 月 23 日 (土) 午前 10 時から午後 16 時まで

会場: TKP 仙台カンファレンスセンター 4 階 ホール 4B

<http://tkpsendai.net/access.shtml>

対象: 新生児科指導医の研修を希望する医師など

参加費: 無料

(参加希望者は事前に下記の事務局メールアドレスまでお知らせ下さい)

プログラム

午前の部: 10:00 - 12:00 (司会: 埴田 卓志)

- (1) 「我が国の少子化の背景と周産期医療への影響」
網塚 貴介 (青森県立中央病院 総合周産期母子医療センター 新生児科)
- (2) 「慶応大学医学部小児科における新生児科医育成の経験から得られたこと
ー 指導医の私に何が足りないのか ー」
池田 一成 (慶應義塾大学 医学部小児科学教室 専任講師/新生児病棟医長)
- (3) 「新生児の母親声に対する認知機能 ー近赤外分光法を用いてー」
有光 威志 (慶應義塾大学 医学部小児科学教室 助教)

午後の部: 13:00 - 16:00 (司会: 松田 直)

- (4) 「再生医療の現状と Muse 細胞の将来展望」
出澤真理 (東北大学大学院 医学系研究科 細胞組織学分野・人体構造学分野)
- (5) 「周産期脳障害に対する幹細胞療法」
佐藤 義朗 (名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター
新生児部門)
- (6) 「内在性神経幹細胞を用いた新生児低酸素性虚血性脳症に対する治療戦略
ー 田舎の新生児科医が一念発起して目指したもの ー」
岩井正憲 (熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターNICU)

情報交換会: 18:00-

本教育セミナーに関する問い合わせは下記の事務局宛でお願い致します。

事務局代表: 松田 直 / Tadashi MATSUDA

E-mail address: choku@med.tohoku.ac.jp

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学病院

総合周産期母子医療センター 新生児室 (小児科)

TEL: 022-717-7287 / FAX: 022-717-7290

(1) 我が国の少子化の背景と周産期医療への影響

[講師] 網塚 貴介 (青森県立中央病院 総合周産期母子医療センター 新生児科)

[要旨]

近年、少子化の進行にもかかわらず全国的に低出生体重児の出生数が増加し、NICUの病床不足が社会問題化している。

厚生労働省による人口動態統計では、全出生に対する低出生体重児が生まれる割合は1991年を1とすると、2005年には1.46へ上昇しそれ以降は横ばいだった。母の5歳階級年齢別にみると15~19歳は1.05、20~24歳は1.26、25~29歳は1.44、30~34歳は1.56、35~39歳は1.45、40~44歳は1.19と、出生数の多い年齢群で上昇率が高かった。一方、母の年齢別総出生数では1991年を1とすると30歳未満では0.7前後に低下していたのに対し、30~34歳は1.53、35~39歳は3.47、40~44歳は4.00と高齢の母親ほど出生数が増加している。この傾向は、極低出生体重児、超低出生体重児でもほぼ同様であり、近年の低出生体重児出生数の増加は、1) 2005年前後までは出生数の多い年齢層を中心とした低出生体重児出生率の上昇が、2) 2005年以降は35歳以上の総出生数上昇の影響が大きいと考えられた。

我が国の20歳から39歳の女性人口は団塊ジュニア世代をピークに今後減少局面となる。年間総出生数の9割以上が20歳から39歳までの母親から出生しており、20年後のこの年代の女性は現時点で既に生まれている。この事実をもとに、現時点の5歳階級別の低出生体重児出生率から今後20年間の低出生体重児出生数を推計したところ、低出生体重児は10年後に、超低出生体重児も15~20年後には平成初期の頃の水準まで低下すると推計された。

過去20年間の出生数減少率の上位には秋田県、青森県、福島県、岩手県、山形県と、宮城県を除く東北5県が並ぶ。上記の推計値はあくまで全国の推計値であり、近年の地方における急速な出生数低下を考え併せると、地方と首都圏・大都市とではその出生数低下に差が生じるとも考えられる。こうした推計値をもとに、今後の周産期医療体制における集約化や人材育成に関しても検討が必要であると考えられる。

[略歴]

昭和63年3月 札幌医科大学 卒業
昭和63年4月 札幌医科大学 附属病院 小児科
昭和63年10月 北海道立小児総合保健センター 新生児科
平成元年4月 青森県立中央病院 小児科
平成3年10月 浦河赤十字病院 小児科
平成5年4月 埼玉医科大学 総合医療センター 小児科
平成6年10月 北海道立小児総合保健センター 新生児科
平成12年4月 青森県立中央病院 小児科
平成16年11月 青森県立中央病院 総合周産期母子医療センター 新生児科 部長

[参考資料・図書]

1. e-Stat 政府統計の総合窓口, <https://www.e-stat.go.jp/>
2. 国立社会保障・人口問題研究所 <http://www.ipss.go.jp/>
3. 増田寛也 編著, 地方消滅 東京一極集中が招く人口急減, 中公新書, 2014.

(2) 慶応大学医学部小児科における新生児科医育成の経験から得られたこと

－ 指導医の私に何が足りないのか －

[講師] 池田 一成 (慶應義塾大学 医学部小児科学教室 専任講師/新生児病棟医長)

[要旨]

周産期医療の充実は、現在日本の医療問題の中でも早急に解決しなければならない大きな問題の一つです。一方で周産期医療、とりわけ新生児医療においては15年以上前から専従する医師が少ないと言われながら、全くその糸口さえ見えないのはどうしてでしょうか。

1996年9月に私が慶應大学小児科学の新生児部門チーフに就任してから18年7ヶ月経過しました。よく他大学の多くの先生から「慶應小児科は入局者数が多くていいですね」と言われます。

その一方で、

- ・入局者数が多くても関連施設も多いので各病院の人手不足の程度はどこもあまり変わらないこと、
- ・小児科内に12の研究班があるため新生児班の魅力が相対的に下がってしまうこと、
- ・他の研究班に比してリサーチアクティビティが劣っていること、
- ・チーム医療が必ずしも若手医師の魅力になっていないこと、

という問題を抱えています。

慶應での私の経験と周産期専門医に関するいくつかの数値を呈示して、皆様とともにどうしたら新生児科医が増えるのか考えてみたいと思います。

[略歴]

昭和 60 年 高知医科大学 医学部 卒業
昭和 60 年 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 研修医
昭和 62 年 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 専修医
平成 元年 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 助手
平成 4 年 米国シンシナティ小児病院 リサーチフェロー
平成 8 年 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 助手/新生児病棟医長 代行
平成 13 年 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 専任講師/新生児病棟医長

[参考文献]

1. 北東 功, 三輪雅之, 栗原伸芳, 松崎陽平, 池田一成. 慶應大学小児科入局者のうち新生児を subspecialty として選択した医師の現状. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2009; 21: 678.

(3) 新生児の母親声に対する認知機能 —近赤外分光法を用いて—

[講師] 有光 威志 (慶應義塾大学 医学部小児科学教室)

[要旨]

イメージング技術の発展に伴い様々な非侵襲的脳機能測定が可能となってきた。我々は近赤外分光法を用いて新生児の脳機能研究を行っている。近赤外分光法では脳の神経活動増加に伴う脳血流増加反応を、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの変化として非侵襲的に測定することができる。

われわれは先ず新生児の音声知覚について研究を始めた。成人では音韻 (母音や子音) を左大脳半球優位に処理し、抑揚を右大脳半球優位に処理することが知られている。われわれの研究結果では、正期産児は出生後早期から抑揚に対して成人同様に右大脳半球優位に処理していることが判った。さらに早産児では、修正 37 週未満では抑揚に対して右大脳半球優位な処理は認められなかったが、予定日までに正期産児同様に右大脳半球優位に処理するようになることが判った。この研究の結果から、新生児は言語聴覚処理の脳機能が比較的成熟していること、早産児であっても言語聴覚処理の発達が生後促進されることが示された。次いでわれわれは、母親声に対する新生児の認知機能について研究した。正期産児では母親声に対して様々な領域で有意な脳反応が認められたが、非母親声に対しては有意な脳反応は認められなかった。母親声に対して反応した様々な大脳皮質の領域がそれぞれどのように関わり合うか検討したところ、母親声に対しては背側前頭前野と右側頭極の関わり合いが有意に増加していた。このような脳内領域同士の神経活動の関わり合いを脳領域の機能的結合と呼ぶ。正期産児は母親声に対する複雑な機能的結合を有することが示された。

新生児の高次脳機能研究を進めることによって、新生児期の高次脳機能障害に対する早期介入や予後改善の道筋を付け、母子愛着形成や健やかな成育環境の啓蒙に貢献できるようにすることが期待される。

[略歴]

平成 14 年 3 月 慶應義塾大学医学部 卒業
平成 14 年 5 月 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 研修医
平成 16 年 5 月 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 専修医
平成 18 年 4 月 慶應義塾大学大学院 医学研究科 博士課程 入学
平成 22 年 3 月 慶應義塾大学大学院 医学研究科 博士課程 修了
平成 22 年 4 月 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 助教

[参考文献]

1. Arimitsu T, Minagawa Y, Takahashi T, Ikeda I. Near infra-red spectroscopy sheds light on the development of speech perception in preterm infants. *Neoreviews* 2015 (accepted)
2. Arimitsu T, Uchida-Ota M, Yagihashi T, Kojima S, Watanabe S, Hokuto I, Ikeda K, Takahashi T, Minagawa Y. Functional hemispheric specialization in processing phonemic and prosodic auditory changes in neonates. *Front Psychol* 2011;2 :202.
3. Minagawa Y, Mori K, Naoi N, Kojima S. Neural attunement processes in infants during the acquisition of a language-specific phonemic contrast. *J Neurosci* 2007; 27: 315-21.

(4) 再生医療の現状と Muse 細胞の将来展望

[講師] 出澤 真理 (東北大学大学院 医学系研究科 細胞組織学分野・人体構造学分野)

[要旨]

我々は間葉系幹細胞の中にあらゆる細胞に分化可能な多能性幹細胞を見出し、Muse 細胞 (Multilineage-differentiating stress enduring cells) と命名した。この細胞は成人ヒトの皮膚、骨髄、脂肪組織などに存在し、間葉系マーカー (CD105) と多能性マーカー (SSEA-3) のダブル陽性細胞として精製可能であり、市販の間葉系培養細胞からも得られる。生体内の正常組織に存在しており骨髄液では単核球成分の約 3000 細胞の 1 細胞の割合で、また市販の培養細胞である線維芽細胞では数パーセントの割合で存在する。体の多種多様な細胞種に分化できるが、ES 細胞や iPS 細胞に見られるような腫瘍性は有さない。

Muse 細胞のもう一つの特徴は組織修復能を持つことである。血液中に投与すると傷害組織を認識して遊走し、その部位に集積・生着した後に組織に応じた分化することによって脱落した細胞を補い、組織修復に寄与する。これらの現象は劇症肝炎、脊髄損傷、皮膚損傷、筋変性等で確認されている。

また Muse 細胞以外の間葉系幹細胞には多能性もなければ、傷害組織を認識する機構も持ち合わせていない。ただし間葉系幹細胞に備わっていると言われている trophic 効果や免疫抑制効果は Muse 細胞に比べてやや強い傾向がある。

現在、様々な疾患をターゲットに間葉系幹細胞は 400 例近い臨床研究に用いられている。間葉系幹細胞は腫瘍性を持たないため安全性が高く実用性が高い。しかし再生効果に関しては議論があり、劇的な効果は確認されていない。Muse 細胞は間葉系幹細胞の数パーセントに当たるが、間葉系幹細胞から精製するあるいはそこにおける比率を上げて濃縮することによって、現在施行されている間葉系幹細胞の治療効果を飛躍的に向上させられると期待できる。

[略歴]

平成元年 3 月	千葉大学医学部 卒業, 同 附属病院 研修医 (第三内科入局)
平成 3 年 4 月	千葉大学大学院 医学研究科博士課程 入学
平成 7 年 3 月	千葉大学大学院 医学研究科博士課程 修了
平成 7 年 4 月	千葉大学医学部 解剖学第二講座 助手
平成 9 年 4 月	千葉大学医学部 眼科学講座 助手
平成 12 年 4 月	横浜市立大学医学部 解剖学第一講座 講師
平成 15 年 1 月	京都大学大学院 医学研究科 機能微細形態学 助教授
平成 20 年 4 月	東北大学大学院 医学系研究科 細胞組織学分野・人体構造学分野 教授

[参考文献]

1. Kuroda Y, Wakao S, Kitada M, Murakami T, Nojima M, and Dezawa M. Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells. *Nature Protocols* 2013; 8: 1391-415.
2. Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, Shigemoto T, Matsuse D, Akashi H, Tanimura Y, Tsuchiyama K, Kikuchi T, Goda M, Nakahata T, Fujiyoshi Y, Dezawa M. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9875-80.
3. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshima Y, Nakahata T, Nabeshima Y-I, Fujiyoshi, Y and Dezawa M. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8639-43.

(5) 周産期脳障害に対する幹細胞療法

[講師] 佐藤 義朗 (名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門)

[要旨]

幹細胞を用いた再生医療/細胞療法は、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。新規治療法の開発が急務である周産期脳障害に対してもその応用が期待される。

幹細胞療法の幹細胞源には様々なものがある。すべての組織に分化する分化多能性を持つ胚性幹細胞(ES細胞)や神経系細胞の幹細胞である神経幹細胞を用いた研究は初期から行われている。我々も、胎児脳から培養した神経幹細胞とコンドロイチン硫酸分解酵素の脳内同時投与が有効な治療であることをラットモデルで明らかにした。しかしながら、ES細胞や神経幹細胞の使用は、腫瘍形成、採取時に生じる倫理面などの問題があり、臨床応用までの道のりは長い。一方、臍帯血幹細胞や骨髄幹細胞は、採取、使用に関する倫理的問題が少ない上、自己の細胞を移植すれば免疫拒絶反応に対する危惧も生じないため、最も臨床応用しやすい幹細胞源である。

臍帯血幹細胞を用いた細胞療法の前臨床試験は、2006年のMeierらの報告から始まり、この数年で有効性を示す報告が増えてきている。我々が行った動物実験においても、投与後の酸化ストレスの軽減、炎症の抑制、アポトーシスの減少を認めた。これらの前臨床試験の結果より、米国、メキシコ、シンガポールに続き、本邦においても昨年秋に第一相臨床試験が開始された (ClinicalTrials.gov: NCT02256618)。

自己臍帯血を幹細胞源とすると出生時に採取する必要があるが、本邦では約半数の新生児が産科開業医で出生するため、採取できない例が相当数生じると予想される。自己臍帯血を採取できなかった症例に対応するためには、入院後に採取可能な細胞や事前に準備できる細胞が必要である。その候補として、骨髄単核球や様々な組織から培養できる間葉系幹細胞が挙げられるが、現在我々は動物実験にてその有効性を検討している。

本セミナーでは、周産期脳障害に対する幹細胞療法に関してのこれまでの基礎研究結果、および臨床応用への展望を解説する。

[略歴]

平成9年3月	名古屋大学 医学部医学科 卒業
平成9年3月	愛知県厚生連 安城更生病院 研修医
平成11年5月	同 小児科医員
平成12年4月	神奈川県立こども医療センター 新生児未熟児科 シニアレジデント
平成14年1月	長野県立こども病院 新生児科 シニアレジデント
平成14年4月	名古屋大学大学院 医学系研究科 小児科 医員
平成14年10月	愛知県厚生連 安城更生病院 小児科 医員
平成16年4月	名古屋大学大学院 医学系研究科 健康社会医学系 小児科学 (博士課程)
平成19年4月	Center for Brain Repair and Rehabilitation, Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg, (博士) 研究員
平成21年4月	名古屋大学 医学部附属病院 周産母子センター 病院助教
平成22年10月	名古屋大学 医学部附属病院 周産母子センター 助教
平成25年7月	名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 講師
平成26年4月	同 副センター長 (併任)

[参考文献]

1. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel L, Derrick M, Groenendaal F, van Bel F, Juul S, Back SA, Northington F, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol* **2012**; 71: 589-600.
2. Sato Y, Oohira A. Chondroitin sulfate, a major niche substance of neural stem cells, and cell transplantation therapy of neurodegeneration combined with niche modification. *Curr Stem Cell Res Ther* **2009**; 4: 200-9.
3. Sato Y, Nakanishi K, Hayakawa M, Kakizawa H, Saito A, Kuroda Y, Ida M, Tokita Y, Aono S, Matsui F, Kojima S, Oohira A. Reduction of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic rats by intracerebroventricular injection of neural stem/progenitor cells together with chondroitinase ABC. *Reprod Sci* **2008**; 15: 613-20.
4. Hattori T, Sato Y, Kondo T, Ichinohashi Y, Sugiyama Y, Yamamoto M, Kotani T, Hirata H, Hirakawa A, Suzuki S, Tsuji M, Ikeda T, Nakanishi K, Kojima S, Blomgren K, Hayakawa M. Administration of Umbilical Cord Blood Cells Transiently Decreased Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Dev Neurosci* **2015** (in press).
5. Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Tsuda H, Otani K, Yamahara K, Ihara M, Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T. Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34 cells in a mouse model of neonatal stroke. *Neuroscience* **2014**; 263C: 148-58.
6. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, Fisher KA, Gustafson KE, Waters-Pick B, Swamy GK, Rattray B, Tan S, Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* **2014**; 164: 973-9 e1.
7. 佐藤義朗. 周産期脳障害に対する幹細胞療法. *周産期医学* **2011**; 11: 1531-6.

(6) 内在性神経幹細胞を用いた新生児低酸素性虚血性脳症に対する治療戦略

[講師] 岩井正憲 (熊本大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 講師)

[要旨]

私が研究を始めたのは医師になって10年目の2000年のことになります。私は田舎の1新生児科医でしたが、新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) を何度も経験し、治療に結びつく研究をしたいという思いから、一念発起して岡山大学神経内科の門を叩きました。与えられたテーマは神経再生で、最初の2年間は成体脳で、後半の2年間は新生児脳で、虚血後の神経新生を研究しました。

成体脳では脳虚血後5-10日に一過性に、海馬歯状回のsubgranular zoneや側脳室壁のsubventricular zone (SVZ) に存在する神経幹/前駆細胞が増殖し、虚血後10-20日に本来の新生神経供給部位に移動した後、虚血後1-2ヶ月で神経細胞に分化します¹⁻³⁾。

Arvidssonら⁴⁾, Parentら⁵⁾は、成体脳の梗塞巣にはSVZで増殖した神経幹/前駆細胞が移動し、その約20%が介在神経に分化すると報告していました。

しかしながらHIEモデルでは、低酸素虚血後に神経幹/前駆細胞はSVZで増殖し⁶⁾、梗塞巣に移動しますが⁷⁾、生き残って神経細胞に分化するものはほとんどありません⁸⁾。このことは私達と同時期にPlaneら⁹⁾も報告しています。

新生児虚血脳で神経幹/前駆細胞を神経細胞に育てる方法はないか? これが研究の場を米国ピッツバーグ大学に移した時の私自身の課題となりました。Taguchiら¹⁰⁾が報告した、血管内皮前駆細胞輸血による脳梗塞巣での血管再生及び神経新生効果をヒントに、HIEモデルでの梗塞部位の血管再生及び神経新生治療に取り組みました。

未熟児貧血の治療薬としてお馴染のエリスロポエチン (EPO) には、脳神経保護¹¹⁾、脳内血管発生¹²⁾、神経新生促進¹³⁾、などの効果があることが報告されています。私達の研究では、HIEでは梗塞巣周囲の血管が著しく減少し血管新生も抑制されますが、EPOの投与は血管新生を促進し、神経新生も改善させることがわかりました¹⁴⁾。さらに、EPOはオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促し、再髄鞘化を促進させることもわかりました¹⁵⁾。

私の研究はここまでです。田舎の1新生児科医でも、一念発起すればこのくらいことができました。今日のお話が、才能にあふれた若手新生児科医の未来を切り開く一助になればと思います。

[略歴]

1991 (H3) 年	宮崎医科大学 医学部 卒業, 同年 熊本大学 医学部小児科 入局
1992 (H4) 年	熊本市立熊本市市民病院 新生児センター 研修医
1995 (H7) 年	埼玉県立小児医療センター 未熟児新生児科 レジデント
1997 (H9) 年	熊本市立熊本市市民病院 新生児センター 医員
1998 (H10) 年	宮崎県立延岡病院 周産母子センター 副医長
2000 (H12) 年	岡山大学医学部 神経内科学教室 医員研究員
2004 (H16) 年	米国ピッツバーグ大学 神経学教室 研究員
2008 (H20) 年	熊本大学 医学部附属病院 周産母子センター 助教
2010 (H22) 年	熊本大学 医学部附属病院 周産母子センター 講師
2011 (H23) 年	熊本大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 講師

[参考文献]

1. Iwai M, Hayashi T, Zhang WR et al. Induction of highly polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) in postischemic gerbil hippocampus mainly dissociated with neural stem cell proliferation. *Brain Res* 2001; 952: 288-293.

2. Iwai M, Sato K, Omori N et al. Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 411–419.
3. Iwai M, Sato K, Kamada H et al. Temporal Profile of Dtem cell division, migration, and differentiation from subventricular zone to olfactory bulb after transient forebrain ischemia in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 331–341.
4. Arvidsson A, Collin T, Kirik D et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963–970.
5. Parent JM, Vexler ZS, Gong C et al. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol* 2002; 52: 802–813.
6. Iwai M, Ikeda T, Hayashi T. Temporal profile of neural stem cell proliferation in the subventricular zone after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. *Neurol Res* 2006; 28: 461-468
7. Hayashi T, Iwai M, Ikeda T et al. Neural precursor cells division and migration in neonatal rat brain after ischemic/hypoxic injury. *Brain Res* 2005; 1038: 41–49.
8. Ikeda T, Iwai M, Hayashi T et al. Limited differentiation to neurons and astroglia from neural stem cells in the cortex and striatum after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 849–856.
9. Plane JM, Liu R, Wang TW et al. Neonatal hypoxic– ischemic injury increases forebrain subventricular zone neurogenesis in the mouse. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 585–595.
10. Taguchi A, Soma T, Tanaka H et al. Administration of cd34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 2004; 114: 330–338.
11. Sun Y, Zhou C, Polk P et al. Mechanisms of erythropoietin-induced brain protection in neonatal hypoxia–ischemia rat model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 259–270.
12. Kertesz N, Wu J, Chen T et al. The role of erythropoietin in regulating angiogenesis. *Dev Biol* 2004; 276: 101-110.
13. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T et al. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci* 2001; 21: 9733–9743.
14. Iwai M, Cao G, Yin W et al. Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats. *Stroke* 2007; 38: 2795-2803.
15. Iwai M, Stetler RA, Xing J et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *Stroke* 2010; 41: 1032-1037.