

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月19日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09725

研究課題名(和文) 近赤外分光法と視線計測を用いた脳室周囲白質軟化症の高次脳機能障害の解明

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism for higher brain dysfunction in periventricular leukomalacia using near-infrared spectroscopy and eye tracking

研究代表者

有光 威志 (ARIMITSU, Takeshi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：60383840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究から、非嚢胞性脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia、以下PVLと略す)では高次脳機能障害を呈することが報告されている。本研究は正期産児、早産児、PVLの児を対象とし、近赤外分光法と多用途生体信号計測装置を用いて音声誘発脳反応と安静状態の脳結合を調べた。音声誘発脳反応としては、正期産児において、児の母親の声は呼吸数の増加が防ぎ、その効果が正期産児の前頭葉の機能と関係があることが示唆された。また、安静状態の脳結合については、早産児において、在胎週数の違いにより生後日齢と脳結合の強さの関係性が異なることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高次脳機能障害を呈する非嚢胞性PVLは、画像診断技術の進歩に伴い2000年代から提唱されるようになった。在胎週数30週未満の早産児の約50%にびまん性の大脳白質障害を認めると報告されており、新生児医療にとって最重要課題の1つである。しかし、PVLの高次脳機能障害のメカニズムは明らかでない。本研究の成果から、多角的に新生児の脳機能の研究を行うことにより、PVLの高次脳機能障害についてさらに深く研究できる可能性が示された。本研究をさらに発展させれば、PVLにおける高次脳機能障害のメカニズムが明らかとなり、新たな診断・治療法の確立に結び付くと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Previous works have demonstrated higher brain dysfunction in infants with periventricular leukomalacia (PVL). The present study examined the hemodynamic response of the brain to speech stimulation and resting state network, and imaged them by using near-infrared spectroscopy and digital polygraph system in term infants, preterm infants and infants with PVL. In term infants, transient increases in respiration rates are reduced in association with frontal lobe activity induced by the mother's voice. In preterm infants, the impact of postnatal age on resting network connectivity differed among gestational age groups.

研究分野：胎児・新生児医学

キーワード：脳・神経 近赤外分光法 小児医学 新生児医学 脳神経疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia、以下PVLと略す)は、胎児・早産児が、虚血と炎症に暴露されることで脳組織に損傷が起こった状態である。病理学的には、大脳深部白質の脳室周囲に巣状壊死を認める嚢胞性PVLと、びまん性に大脳白質に障害を認める非嚢胞性PVLに分類される。脳性麻痺を主症状とする嚢胞性PVLは、医療の進歩に伴い、在胎週数32週未満の早産児の約5%程度にしか認められなくなった。一方で、高次脳機能障害を呈する非嚢胞性PVLは、画像診断技術の進歩に伴い2000年代から提唱されるようになった。在胎週数30週未満の早期産児の約50%にびまん性の大脳白質障害を認めると報告されており、新生児医療にとって最重要課題の1つである。(Dyet LE et al., *Pediatrics*, 2006)。非嚢胞性PVLの病因は、ミエリン形成前オリゴデンドロサイトの傷害であることがわかってきた。しかし、PVLの高次脳機能障害のメカニズムについての研究は進んでいない。

このような状況下で、非侵襲的脳機能測定法の1つであるNIRSや視線計測の発展により、新生児の認知機能の研究が可能となってきた。すでに我々は、NIRSを用いて、正期産児が言語の抑揚変化に対して聴覚野近傍で右半球優位な脳反応を示し、母音の変化に対しては、言語野の一部である縁上回で左優位の脳反応を示すことを明らかにし、正期産児に言語の抑揚・母音の変化に特化した認知機能を認めることを報告した(Arimitsu T et al., *Front Psychol*, 2011)。このような知見を省みる時、PVLにおける高次脳機能障害をNIRSと視線計測を用いて明らかにできるといふ仮説に辿り着いた。このような経緯から、NIRSと視線計測をPVLにおける高次脳機能の研究に応用するという本研究を構想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PVLの高次脳機能障害のメカニズムを明らかにし、その予防・診断・治療に貢献することである。具体的には、NIRSとアイカメラを用いて正期産児・早産児・PVLの児の刺激に対する応答を比較することによって、PVLにおける神経学的後遺症のメカニズムの解明とその発達を明らかにすることを目的とする。本研究によって、新たな治療法の確立に結び付けることが出来ると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 正期産児・早産児・PVLの児における母親の声に対する脳反応

慶應義塾大学病院で出生した正期産児・早産児・PVLの児のうち、研究に同意の得られた特別な治療やモニタリングが必要ない新生児を対象とした。頭部に複数のNIRSプローブを装着し、音声刺激を与えた。その際の脳血液中のヘモグロビン(以下Hbと略す)変化量を測定し、脳内の相対的な活動部位の局在を画像化した。また、脳波電極、眼球運動電極、心電図電極、筋電図電極、呼吸センサーも装着し、身体の血行動態や睡眠状態を同時に計測した。脳機能計測は、日立メディコ社の光トポグラフィ装置(ETG-4000、医療機器認証済)その他の生理指標は、ティアック社の多用途生体信号装置(Polymate)で計測した。

音声の刺激方法としては、児の母親による朗読音声(母親声)と未知の母親による朗読音声(非母親声)を対比して提示した。

(2) 正期産児・早産児・PVLの児における安静状態の脳結合

(1)と同様に、研究に同意の得られた慶應義塾大学病院で出生した正期産児・早産児・PVLの児を対象とした。頭部に複数のNIRSプローブを装着し、安静状態の脳血液中のHb変化量を日

立メディコ社の光トポグラフィ装置（ETG-4000、医療機器認証済）で測定した。

4．研究成果

(1) 正期産児・早産児・PVL の児における母親の声に対する脳反応

早産児の音声の話者特性に対する脳反応については未だに明らかではない。本研究では、近赤外分光法を用いて、母親声と非母親声に対する脳反応の変化を検討した。当院で出生し研究に同意を得られた出生週数 37 週未満の早産児を対象とした。対象となった早産児は 21 名、平均在胎週数 33 週 6 日、平均出生体重 1866g、平均検査時日齢 11.4 日であった。我々のこれまでの正期産児の研究結果では、母親声に対して背側前頭前野と左右側頭部における oxy-Hb が有意に低下したが、早産児では母親声に対して有意に oxy-Hb が変化する CH は認められなかった。さらに、正期産児で機能的結合が認められた背側前頭前野と左右側頭部について、位相同期性を用いて機能的結合を検討した。すると、正期産児では、母親声に対して背側前頭前野と左右側頭部で他の部位との機能的結合が強いが、早産児では、母親声に対して背側前頭前野と左右側頭部で他の部位との機能的結合は認められないことがわかった。早産児では正期産児と異なり母親声に対して特定の機能的結合が認められないことから、母親声の認知処理に特化した特定の脳機能ネットワークが未発達であることが示唆された。

母親声が新生児の呼吸に影響を与えるという報告はあるが、母親声に対する脳反応と呼吸の関係についての報告は少ない。本研究では、多用途生体信号装置を用いて、母親声を聞いた時の正期産児の脳反応と呼吸の関係について検討した。当院で出生し研究に同意を得られた正期産児 21 名が対象となった。母親声と非母親声を聞いた時の脳波、心電図、呼吸性胸郭運動を測定し、心電図の RR 間隔から導出した交感神経指標と脳波のデルタ変動の最大振幅を調べた。母親声を聞いた時と非母親声を聞いた時では、交感神経指標と呼吸数の変動には有意差を認めなかった。しかし、交感神経指標と呼吸数の変動は有意に相関した。交感神経指標が高く呼吸数の変動が大きい場合は、非母親声を聞いた時に瞬時呼吸数は急速に増加したが、母親声では増加しなかった。一方で、母親声を聞いた時には、前頭葉における脳波のデルタ変動の最大振幅は大きくなった。さらに、脳波のデルタ変動の最大振幅は瞬時呼吸数と負の相関があった。交感神経指標が高いときは、母親声は正期産児の瞬時呼吸数の増加を防ぐこと、そして、その効果は正期産児の前頭葉の機能と関係があることが示唆された。正期産児において、生後まもなくから母親声に対する認知処理が生理反応に関わることが示唆された。

(2) 正期産児・早産児・PVL の児における安静状態の脳結合

乳児の安静状態の脳結合が月齢とともに変化することが報告されているが早産児については未だ明らかでない。本研究では、安静状態の正期産児と早産児の脳結合に対して在胎週数が与える影響について近赤外分光法を用いて検討した。当院で出生し研究に同意を得られた正期産児と早産児を対象とした。大脳皮質のヘモグロビン濃度の時系列変化について各チャンネル同士の相関を算出して安静状態の脳結合を評価した。正期産児 27 名、在胎週数 30 週以上の早産児 33 名、在胎週数 30 週未満の早産児 20 名の 3 群に分類した。安静状態の脳結合は、在胎週数 30 週以上の早産児では正期産児と 30 週未満の早産児より脳結合が強かった。脳結合の強さについて在胎週数、修正週数、生後日齢、出生体重との関係を相関解析、偏相関解析を行った結果、生後日齢との相関が強い傾向が認められた。しかし対象群によりその関係性が異なり、在胎 30 週以上の早産児と正期産児では、在胎 30 週未満の早産児と比べて、結合の強さと生後日齢の回帰直線の傾きが急峻であった。特に、長い脳結合で傾きの値の有意差を認めた。在胎 30 週未満

の早産児では、在胎 30 週以上の早産児と正常産児と比べて、生後日齢による安静状態の脳結合の発達が異なった。本研究により、早産児の安静状態の脳結合の発達を明らかにできる可能性が示唆された。

これらの研究結果から、多角的に新生児の脳機能の研究を行うことにより、PVL の高次脳機能障害についてさらに深く研究できる可能性が示された。本研究をさらに発展させれば、PVL における高次脳機能障害のメカニズムが明らかとなり、新たな診断・治療法の確立に結び付くと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Liang Z, Minagawa Y, Yang HC, Tian H, Cheng L, Arimitsu T, Takahashi T, Tong Y. Symbolic time series analysis of fNIRS signals in brain development assessment. *J Neural Eng*. 2018 Sep 12;15(6):066013. doi: 10.1088/1741-2552/aae0c9. 査読有
2. Arimitsu T, Minagawa Y, Yagihashi T, O Uchida M, Matsuzaki A, Ikeda K, Takahashi T. The cerebral hemodynamic response to phonetic changes of speech in preterm and term infants: The impact of postmenstrual age. *Neuroimage Clin*. 2018 May 15;19:599-606. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.005. eCollection 2018. 査読有
3. Uchida MO, Arimitsu T, Yatabe K, Ikeda K, Takahashi T, Minagawa Y. Effect of mother's voice on neonatal respiratory activity and EEG delta amplitude. *Dev Psychobiol*. 2018 Mar;60(2):140-149. doi: 10.1002/dev.21596. 査読有
4. 太田英伸、兼次洋介、中川真智子、大石芳久、有光威志、大川匡子「胎児・新生児・乳児の睡眠発達と光環境」、『睡眠医療』、11 巻 4 号、pp507-515、2017、査読無
5. 有光威志、「【母と子の診断羅針盤】 【新生児編】体温 低体温」、『周産期医学』、47 巻、pp477-482、2017、査読無
6. 有光威志、「【小児科エコー活用術】 体幹・表在 脳」、『小児科診療』、80 巻、pp1401-1410、2017、査読無
7. 太田英伸、中川真智子、大石芳久、有光威志、大川匡子、「【子どもの眠り】 疾患と睡眠障害 胎児・新生児・乳児の睡眠発達プロセス」、『小児内科』、49 巻 8 号、pp1180-1187、2017、査読無
8. 太田英伸、有光威志、兼次洋介、「周産期におけるファミリーセンタードケア 施設 NICU 環境」、『周産期医学』、47 巻、pp49-53、2017、査読無
9. 有光威志、太田英伸、「環境の調整編 音環境の調整の実践と「なぜ?」」、『Neonatal Care』、29 巻、pp1051-1059、2016、査読無
10. Hara K, Kinoshita M, Kin T, Arimitsu T, Matsuzaki Y, Ikeda K, Tomita H, Fujino A, Kuroda T, A neonate with intestinal volvulus without malrotation exhibiting early jaundice with a suspected fetal onset. *Turk J Pediatr*, 57:418-421, 2015. 査読有
11. Arimitsu T, Minagawa Y, Takahashi T, Ikeda K, Assessment of developing speech perception in preterm infants using near-infrared spectroscopy. *NeoReviews*, 16:e481-e489, 2015. 査読有

〔学会発表〕(計 24 件)

1. 有光威志、「近赤外分光法における新生児の脳機能発達の検討」第2回新生児基礎・トランス

レーショナルリサーチ研究会、2019

2. 有光威志、「お母さんの声に育まれる赤ちゃん心のモニタリング」第21回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、2019
3. 有光威志、「スウェーデン訪問と日本のアンケートから見る ” Developmental Care ”」第21回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、2019
4. Arimitsu T, Hoshino E, Shinohara N, Hata M, Takahashi T, Minagawa Y. Long range connectivity develops slowly in very preterm infants: fNIRS study on resting state networks in preterm and term infants. fNIRS 2018 conference, 2018
5. 有光威志、「赤ちゃんの脳をはぐくむDC」第22回ディベロップメンタルケアセミナー、2018
6. 有光威志、皆川泰代、高橋萌、飛弾麻里子、「新生児における音韻の統計的学習と脳内ネットワーク」第63回日本新生児成育医学会、2018
7. 有光威志、「早産児の音声言語処理の脳機能発達」第21回日本光脳機能イメージング学会、2018
8. 有光威志、関芳子、高橋萌、原香織、松崎陽平、「在胎週数によって生後日齢が睡眠時の脳領域の結合に及ぼす影響は異なる」第54回日本周産期・新生児医学会、2018
9. 有光威志、赤ちゃんの脳をはぐくむDC、第21回ディベロップメンタルケアセミナー、2018
10. 有光威志、「早産児の脳を育むNICUの音環境デザイン」第4回新生児発達支援セミナー、2018
11. 有光威志、「音環境で脳を育む」第20回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム、2018
12. 有光威志、「赤ちゃんの脳をはぐくむDC」、第20回ディベロップメンタルケアセミナー、2017
13. 有光威志、皆川泰代、内田真理子、関芳子、原香織、松崎陽平、「音韻・抑揚刺激に対する正期産児の脳領域の機能的結合」、第62回日本新生児成育医学会、2017
14. 有光威志、内田真理子、久保雄一、原香織、松崎陽平、池田一成、「新生児の母親声に対する脳反応の発達」第53回日本周産期・新生児医学会、2017
15. 有光威志、「新生児の音の知覚研究からDCへ向けて」第18回ディベロップメンタルケアセミナー、2017
16. 有光威志、篠原尚美、久保雄一、田村雅人、原香織、松崎陽平、池田一成、高橋孝雄、「母親声による正期産児の神経活動と呼吸の関係」、第120回日本小児科学会、2017
17. 有光威志、「早く産まれた赤ちゃんにとって”うるさい音”と”心地よい音”とは？—新生児集中治療室から始める発達支援と音声知覚研究—」第21回発達保育実践政策学セミナー、2017
18. 有光威志、皆川泰代、内田真理子、久保雄一、原香織、松崎陽平、池田一成、「在胎週数30週未満の早産児における近赤外分光法計測による睡眠時の脳領域の結合」第61回日本新生児成育医学会、2016
19. 有光威志、「新生児の音の知覚研究からDevelopmental Careへ向けて」第16回ディベロップメンタルケアセミナー、2016
20. 有光威志、内田真理子、富永尚宏、櫻本真理、原香織、松崎陽平、池田一成、「正期産児と早産児における近赤外分光法を用いた睡眠時の脳領域の機能的結合」第52回日本周産期・新生児医学会、2016
21. 有光威志、「近赤外分光法を用いて母子愛着と生理反応の関係を探る」第37回神奈川県新生児研究会、2015
22. 有光威志、内田真理子、皆川泰代、富永尚宏、櫻本真理、原香織、松崎陽平、池田一成、「母親声に対する正期産児の呼吸と大脳皮質の関係」第60回日本新生児成育医学会、2015
23. 有光威志、内田真理子、坂井みのり、木下真里、金隆根、松崎陽平、池田一成、「正期産児

の母親声に対する前頭葉と側頭葉の機能的結合」、第51回日本周産期・新生児医学会、2015
24. 有光威志、「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 - 」第2回新生児科指導医教育セミナー、2015

〔図書〕(計2件)

1. 有光威志 他(豊島万希子、中野幸子、古都美智子 編) メディカ出版、with NEO 別冊 みるNEO 先輩ナースの視点がわかる 新生児ケアのきほん、2019、200(68-74)
2. 有光威志 他(日本ディベロップメンタルケア(DC)研究会・編) メディカ出版、改訂2版 標準ディベロップメンタルケア、2018、320(181-198)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

招待講演

1. 有光威志、新生児科医からみた赤ちゃんの心・認知・コミュニケーション、早稲田大学グローバルエデュケーションセンター 日本語教育のための認知言語学、2019

プレスリリース

1. 有光威志、268 グラムの超低出生体重児の男児が元気に退院 - 男児として世界最小 - 、慶應義塾大学病院、2019年2月26日

テレビ出演

1. プライムニュースイブニング、フジテレビ、2019年3月22日
2. news every、日本テレビ、2019年3月22日
3. サタデーステーション、テレビ朝日、2019年3月2日
4. めざましどようび、フジテレビ、2019年3月2日
5. ニュースウォッチ9、NHK、2019年3月1日

ニュース

1. BBC、2019年2月27日、<https://www.bbc.com/news/world-asia-47382058>
2. 慶應義塾、2019年3月4日、世界最小 268 グラムで誕生した男の赤ちゃん、慶應義塾大学病院を元気に退院、<https://www.keio.ac.jp/ja/news/2019/3/4/27-51662/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：皆川 泰代

ローマ字氏名：(MINAGAWA, Yasuyo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。