

令和 元年 9 月 5 日現在

機関番号：16201

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2015～2018

課題番号：15KK0311

研究課題名（和文）低酸素虚血負荷後の脳循環と脳波測定による脳障害の重症度予測に関する基礎的研究（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Basic research for the diagnosis of the severity of brain injury after hypoxic ischemic insult by measuring changes in cerebral hemodynamic and EEG (Fostering Joint International Research)

研究代表者

中村 信嗣 (Nakamura, Shinji)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30437686

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,900,000円

渡航期間：7ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究結果から、胎児脳における感覚刺激後の脳循環反応は、弱い刺激には脳血流を増やし酸素供給を増やすことはできるが、強い刺激になると、それに伴う酸素需要を満たすことができないため、脳血流は減少してしまう事が考えられた。しかし生後に、強い刺激に対する酸素需要を満たす脳血流増加が可能となるような急速な感覚野の機能的発達がおこることも、本研究結果から示唆された。また、早産脳においては、胎児期と異なり、胎盤から剥離された状況下では、生後の子宮外環境への急速な適応がおこり、新生児と同様な機能的発達が起こることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、子宮内の低酸素負荷などにより、感覚野における機能的発達過程が影響され、その後、子宮外に出ることで、早産児は過度の刺激に反応してしまい、脳の血管が異常な機能的発達を遂げ、後の発達障害などにつながっていくことが予想される。これらの仮説が明らかとなることで、早産児の発達障害の原因究明につながり、早期のリハビリテーション介入、父母の愛着形成のためのタッチングなどの早期治療へ発展できることが期待される。また、本研究で使用された脳波と近赤外分光装置を用いた、簡便で非侵襲的な神経血管カップリング評価方法が、早産児へ臨床応用されることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In the fetuses, 1.8s stimulation always increased delta-oxyHb in the contralateral cortex, whereas prolonged stimulations mostly produced transient or sustained decrease in delta-oxyHb (4.8s: 83%; 7.8s: 86% of all stimulations). In contrast, in neonatal lambs, 7.8s stimulation mostly produced increase in contralateral delta-oxyHb (71% of all stimulations). The SEP pattern was unaltered by duration of stimuli.

Conclusions: Prolonged somatosensory stimulation induced decreased cerebral oxygenation in the fetal brain, but increased cerebral oxygenation in the neonatal brain. Our results suggest immature NVC in the fetal brain, where oxygen delivery may not match the increased cerebral oxygen consumption that occurs with neural activation.

研究分野：胎児・新生児

キーワード：早産児 神経血管反応 近赤外分光装置

1. 研究開始当初の背景

脳性麻痺の原因として、かつて核黄疸、低酸素性虚血性脳症（HIE）早産児（脳室内出血、脳室周囲白質軟化症）が存在した。しかし周産期医療の進歩により、前2者の病態については、治療方策がなされ、近年、早産児やHIE児における死亡率の低下も目覚ましい。新生児死亡率（2010年）/早期新生児死亡率（2012年）は、日本1.0/0.7（世界最低値）豪州3.0/2.2、米国4.0/3.7であり、我が国の周産期医療レベルは、世界でもトップクラスである。しかし依然として、早産児の長期神経学的予後は不良（発達障害、精神発達遅滞、学習障害など）であることから、早産児脳障害の病態解明は、世界規模で取り組まなくてはならない最重要課題である。

早産児では、「早産」というイベント、そして子宮外環境への移行により、「**正常な脳循環酸素代謝機能発達の中断と異常発達**」が起こればと考えられている。胎児は子宮内環境で早期より子宮壁に触り指を吸うなどの触覚刺激があり、その刺激が大脳皮質感覚野の発達に関与すると考えられる。刺激により神経活動が誘発されると、その周囲血管が拡張し、エネルギー源となる酸素やグルコースを含む多くの動脈血を供給する機構が働く。この機構は**神経血管カップリング**と呼ばれ、近年、新生児は成人とその反応が異なることが報告されていることから、脳の神経・血管の構造的、機能的発達に深く関与していると考えられている。

早産児は、子宮内での感覚野での神経・血管の構造的、機能的発達が「早産」というイベントにより中断され、生後に子宮外環境で過度の刺激にさらされる。このため、早産児の子宮外における、その構造的、機能的発達が子宮内胎児とは異なると考えられる。つまり、**子宮外環境下での神経血管の構造的、機能的発達異常が神経血管カップリングにも影響を与え、脳活動に必要なエネルギー代謝（グルコース、酸素供給）が障害されることが、早産児の発達障害を引き起こしている一要因**と考えられる。このため、子宮内胎児と子宮外早産児の神経血管カップリング発達の違いを明らかにすることは、早産児における神経・血管の構造的、機能的発達異常が来す発達障害メカニズム解明に向けて大きく貢献できると考える。しかしながら、これまでに神経血管カップリングの発達の变化に関して、ヒト早産児や小児・成人動物モデルを用いた研究は行われてきたが、**胎児、早産児（動物モデル）を用いた研究は未だなされていない。**

2. 研究の目的

本研究では、**早産羊を用いて、大脳皮質感覚野における神経血管カップリングの発達の变化と低酸素虚血が与える影響の解明**を行う。

3. 研究の方法

胎児羊（在胎128日、n=8）と新生仔羊（n=10）、早産児羊（在胎128日、n=7）を用いて以下の項目について調べた。

体性感覚誘発電位（SEP）...電氣的刺激が末梢から脊髄・視床を通り大脳皮質に至る感覚伝導路の機能検査（脳波計を用いる）で、早産児におけるSEP反応の発達の变化は視床から皮質への伝導路における神経線維発達を反映している。

近赤外分光装置NIRS（NIRO500, Hamamatsu hotoniks, Hamamatsu, Japan）...非侵襲的にベッドサイドで使用できる脳循環代謝モニターであり、脳内ヘモグロビン（酸化、脱酸素化Hb）変化を測定することができる。

大脳皮質感覚野の部位に左右対称に2対ずつNIRSプローブ（図1）と脳波電極を頭部装着後、刺激電極を上腕正中神経に装着させ、異なる刺激時間（1.8, 4.8, 7.8秒）の電気刺激を与え、電氣的刺激を与えて生じるSEP反応と脳循環代謝変化の関係（神経血管反応）と電気刺激時間について調べた。を検討する。その他、右腕動脈に動脈ラインを留置し、採血及び、観血的血圧モニタリングを行う。



図 1 . NIRS, 脳波限局装着の様子

4 . 研究成果

1. 体性感覚誘発電位 (SEP)

大脳皮質における反応は反応潜時 (latency) が 100ms 以下でみられるが、どの電気刺激時間でも、SEP 反応潜時には違いは認めず、胎児大脳皮質感覚野における神経反応パターンは刺激時間にほとんど影響されないことがわかった。また、新生仔羊では、反応潜時は胎児羊とかわらなかったが、その振幅は小さかった。

2. 近赤外分光装置による脳内 Hb 変化

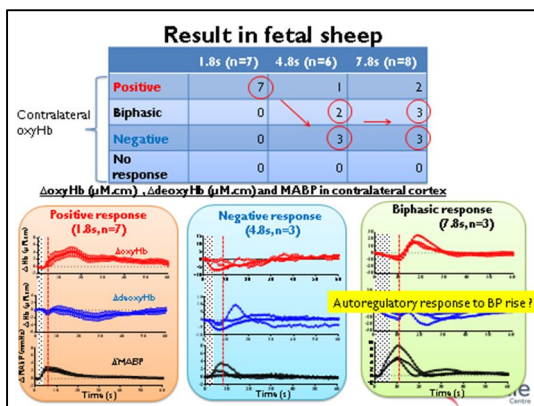


図 2

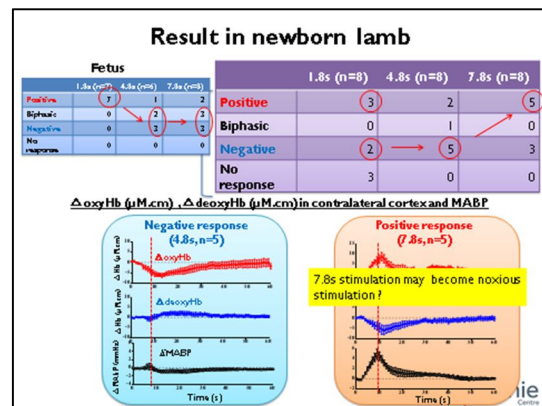


図 3

図 2 . 胎児羊における刺激対側の脳皮質感覚野における酸素化 Hb (OxyHb) の反応パターンの結果

図 3 . 新生仔羊における刺激対側の脳皮質感覚野における酸素化 Hb (OxyHb) の反応パターンの結果

胎児羊での刺激対側における酸素 Hb の反応パターンは、図 2 に示すように、電気刺激後に対側酸化 Hb は、1.8 秒の電気刺激では、増加した (全例) が、4.8s と 7.8s の延長した電気刺激では、二相性反応 (一過性減少の後、増加) を示した。同側ではこのような反応はみられなかった。つまり、「電気刺激時間延長は、胎児の大脳皮質感覚野における脳循環反応パターンを変える」ことが示唆された。しかし、早産羊では、どの長さの刺激でも増増加パターンを示した。一方、新生仔羊では、短い刺激では、反応は乏しかったが、刺激時間の延長に伴い、増加パターンが多く見られた (図 3)。この酸素化 Hb 増加と血圧上昇のピークはほぼ同時に起きることから、その上昇値の相関を調べたところ、新生仔羊では、有意な相関を示した。このことから、生後、刺激に伴う血圧上昇は感覚野の脳循環に大きく影響を与えることが明らかとなった。しかし、胎児羊では相関はなく、子宮内で胎盤に血流供給を受けている間は、その血圧上昇の影響はうけにくいことが示唆された。一方で、早産羊では、刺激時間がながくなるにつれ、酸素化 Hb 増加は血圧上昇の影響を受けなくなる傾向があった。

以上の結果より、胎児脳における感覚刺激後の脳循環反応は、弱い刺激には脳血流を増やし酸素供給を増やすことはできるが、強い刺激になると、それに伴う酸素需要を満たすことができないため、脳血流は減少してしまう事が考えられた。しかし生後に、強い刺激に対する酸素需要を満たす脳血流増加が可能となるような急速な感覚野の機能的発達がおこることも、本研究結果から示唆された。また、早産脳においては、胎児期と異なり、胎盤から剥離された状況下では、生後の子宮外環境への急速な適応がおこり、新生児と同様な機能的発達が起こることが推察された。

5 . 主な発表論文等
(研究代表者は下線)
〔雑誌論文〕(計 5 件)

- 1) Measurement of the Absolute Value of Cerebral Blood Volume and Optical Properties in Term Neonates Immediately after Birth Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy: A Preliminary Observation Study. Morimoto A, Nakamura S, Sugino M et al., Appl Sci 2019 In Press.
- 2) Hydrogen ventilation combined with mild hypothermia improves short-term neurological outcomes in a 5-day neonatal hypoxia-ischaemia piglet model Htun Y, Nakamura S, Nakao Y et al., Sci Rep 2019; 9: 4088
- 3) Dobutamine treatment reduces inflammation in the preterm fetal sheep brain exposed to acute hypoxia. Brew N, Nakamura S, Hale N et al. Pediatr Res 2018; 83: 442-50
- 4) Cerebral haemodynamic response to somatosensory stimulation in newborn lamb. Nakamura S, Walker DW, Wong FY. J Physiol, 2017; 595: 6007-21
- 5) Cerebral haemodynamic response to somatosensory stimulation in near-term fetal sheep. Nakamura S, Walker DW, Wong FY. J Physiol, 2017; 595: 1289-1303

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1) 胎児羊と新生仔羊における Neurovascular coupling の発達の变化について. 中村信嗣, 日下隆, David Walker, Flora Wong. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 2019.04, 石川
- 2) Effect of hydrogen ventilation on aEEG findings in neonatal hypoxia-ischemia piglets. Htun Y, Nakamura S, Mitssuie T et al., 第 122 回日本小児科学会学術集会, 2019.04, 石川
- 3) 出生後 30 分以内に脳障害重症度判定は可能か? ~新生仔豚を用いた基礎的検討~ 中尾泰浩, 中村信嗣他. 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, 愛知.
- 4) 新生児低酸素性虚血性脳症における新規重症度判定法・治療の確率~新生仔豚を用いた水素ガス研究から~. 中村信嗣. 東北大学病院総合周産期母子医療センター 新生児科指導医養成事業 第 13 回新生児科指導医教育セミナー, 2019.02, 宮城
- 5) 新生仔豚仮死モデルにおける水素ガス吸入療法による脳保護効果について. 中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 太田健一, 小谷野耕佑, 森本絢, 安田真之, 小西行彦, 加藤育子, 近藤園子, 三木崇範, 上野正樹, 日下隆.
平成 30 年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会, 2019.01, 滋賀.

- 6) Impact of the delivery modes on cerebral hemodynamic patterns in term neonates during immediate transition period using near-infrared time- resolved spectroscopy.
Morimoto A, **Nakamura S**, Sugino M et al., fNIRS 2018, 2018.10, Japan.
- 7) 新生仔豚仮死モデルにおける水素ガス吸入療法による神経学的予後改善効果について。 **中村信嗣**, Yinmon Htun, 中尾泰浩ほか, 第 8 回日本分子状水素医学生物学会大会, 2018.08, 東京
- 8) Hydrogen Inhalation improved Motor Function in Neonatal Hypoxic Ischemic Piglet Model. Htun Y, Nakao Y,**Nakamura S** et al.,第 54 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2018.07, 東京都
- 9) 分娩形式は出生直後の新生児・脳循環酸素代謝変化にどのように影響を与えるか? ~近赤外光時間分解分光装置 (TRS) を用いた出生直後からの脳血液量モニタリング~. 森本絢, **中村信嗣**, 杉野政城ほか, 第 21 回日本光機能イメージング学会学術集会, 2018.07, 東京.
- 10) 胎児羊大脳皮質感覚野における脳循環の機能的発達変化について。 **中村信嗣**. 第 21 回日本光機能イメージング学会学術集会, 2018.07, 東京
- 11) Effectiveness of Hydrogen in post hypoxic-ischemic neonatal piglets. Htun Y, Mitsuie T, Nakao Y,....**Nakamura S** et al., 第 21 回日本光機能イメージング学会学術集会, 2018.07, 東京
- 12) Effectiveness of Hydrogen Inhalation in Neonatal Hypoxic-ischemic Piglet Model
Htun Y, Mitsuie T, Nakao Y,...**Nakamura S**, Pediatric Academic Societies Meeting in Toronto 2018, 2018.05, Toronto Canada
- 13) 胎児羊での脳波と近赤外分光装置を用いた大脳皮質感覚野刺激による脳循環反応パターン。**中村信嗣**, David Walker, Flora Wong, 日下隆. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.04. 東京.
- 14) Development of neurovascular coupling in the fetal sheep and newborn lamb. **Nakamura S**. Perinatal Society of Australian and New Zealand (PSANZ). 2016.05. Australia.
- 15) Impact of hypercapnia on neurovascular coupling in the fetal sheep and newborn lamb. **Nakamura S**. Perinatal Society of Australian and New Zealand (PSANZ). 2016.05. Australia.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕
研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：Flora Wong

ローマ字氏名： Flora Wong

所属研究機関名：Monash University

部局名：The Richie Centre

職名：准教授

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：David Walker

ローマ字氏名： David Walker

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。