

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K02589

研究課題名(和文) 早期産の脳機能発達への影響

研究課題名(英文) Effects of preterm birth on the development of brain function

研究代表者

淵野 裕 (Fuchino, Yutaka)

東京都立大学・人文科学研究科・助教

研究者番号：30566401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経活動に伴う局所的な血行動態の変化を利用し、fMRIや光イメージング法は神経活動を評価する。最近、胎児や早期産児の発達初期の研究にも応用され、非典型的な応答も報告されている。本研究では、新生児から生後10ヶ月までの正期産児を対象に、触覚振動刺激による酸素化ヘモグロビン変化量を評価した。その結果、ピーク時間は発達に影響しないが、正規化した変化量は新生児でpositive、1-2ヶ月でnegative、以降は再びpositiveに変化した。これは、ヘモグロビン濃度や血流量、neurovascular unitの発達変化が影響し、早期産児の発達リスク予測に寄与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、neurovascular unitの発達過程をより深く理解する手がかりとなる。fMRIや光イメージング法を発達初期の研究に応用することで、これらの技術の有用性と適用範囲が拡大し、胎児や早期産児の脳機能評価のための新たな基準を提供する可能性がある。さらに、脳機能の評価や解釈に新たな視点を提供し、神経科学分野における理論やモデルの再検討が促進される。また、本研究結果は、早期産児の発達リスクを予測するための新たな指標となる可能性がある。これにより、医療機関は早期に適切な介入や治療を行うことが可能となり、親と保護者への安心感を提供し、医療費の削減、公共政策への影響も考え得る。

研究成果の概要(英文)：Using changes in local hemodynamics associated with neural activity, fMRI and optical imaging methods indirectly evaluate neural activity. Recently, these methods have been applied to the study of early development in fetuses and preterm infants, with reports of atypical responses (negative BOLD). This study evaluated changes in oxygenated hemoglobin in response to tactile vibration stimuli in full-term infants from newborns to ten months old. The results showed that while the peak response time was not affected by development, the amount of change in oxygenated hemoglobin varied: positive in newborns, negative at 1-2 months, and positive again with further development. These findings suggest that changes in hemoglobin concentration, blood flow, and neurovascular unit development influence these responses and may help predict developmental risks in preterm infants.

研究分野：神経科学

キーワード：hemodynamics Developmental changes optical imaging Infancy

## 様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 医療技術の進歩に伴い、早期産児の生存率は上昇してきたが、周産期における脳損傷がない場合でも学齢期における発達リスクが高く原因は明らかになっていない。最近、早期産児の出生後の脳機能研究から、脳血行動態変化(酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの関係性)が、満期産児及び成人と異なることが報告されてきた。しかし、これまでの刺激関連の脳活動及び安静状態の脳活動の研究とともに、限定された領域での評価であること、多領域を跨いでいても平均位相の評価であり、機能局在性を持つ複数領域毎の発達変化とその領域間の関係性の評価はなされていない。そこで、本申請は、早期産児の後の発達リスクの原因は、領域毎の発達進度の違い及びその関係性にあるとの仮説に基づき、近赤外分光法(near infrared spectroscopy, NIRS)を用い、複数領域毎の発達変化及び領域間の関連性を評価する。早期産児と満期産児の発達を縦断的に評価し、後の発達リスクの早期発見に貢献する。しかし、COVID-19の感染拡大の影響で計測を中止する必要があった。そのため、十分な研究参加者を得られなかった。

(2) ところで、計測できた正期産児を対象に触覚振動刺激時の脳血行動態の発達変化および多様性について評価を行った。

神経活動に伴い局所的な血行動態が変化することが知られている。この現象を利用し、非侵襲的な脳機能イメージング法である、functional magnetic resonance imaging(fMRI)や光イメージング法(near infrared spectroscopy: NIRS)などは、脳・神経活動を間接的に評価している。健康な成人を対象とすると、光イメージング研究では、神経活動に伴い酸素化ヘモグロビンの増加と脱酸素化ヘモグロビンの減少が観察され、fMRI研究では、blood oxygenation level-dependent(BOLD)信号の増加が観察される。最近では、この血行動態応答は、胎児や早期産児など発達初期の脳活動の評価にも応用されている(Goldberg et al., 2020; Jardri et al., 2012; Jardri et al., 2008; Naoi et al., 2013; Pena et al., 2003)。しかし、発達初期においては、必ずしも成人と同様の血行動態応答が観察されず、非典型的な応答(酸素化ヘモグロビンの減少と脱酸素化ヘモグロビンの増加, negative BOLD)が報告されている(Anderson et al., 2001; Kusaka et al., 2004; Sakatani et al., 1999)。ヒト及びラットを対象とした研究から、成長に伴いこの応答の特徴の変化が報告されており、刺激開始から応答のピークまでの時間が発達に伴い速くなる、Positive BOLD信号が発達に伴い増加する、BOLD信号の振幅平均が大きくなることが報告されている(Aricchi et al., 2012; Colonnese et al., 2008; Kozberg et al., 2013; Yamada et al., 1997; Yamada et al., 2000)。しかし、これまでの研究では、ヒトにおける出生後2ヶ月程度までを対象とした発達変化の評価に留まり、同一刺激を用いた、より長期的な発達変化を評価した研究はない。

### 2. 研究の目的

神経活動に伴う脳血行動態の時間変化を、同一刺激を用い、より長期的・連続的に発達変化を評価し、さらに、個人の多様性を評価した。

### 3. 研究の方法

本研究では、生後すぐから生後10ヶ月までの正期産児60名(女児23名,男児37名)を対象とした。出生後日数によって、新生児,1-2ヶ月,2-4ヶ月,4-6ヶ月,6ヶ月以上の5つのグループに分けた。児の四肢に振動モータを設置し、触覚振動刺激を10秒間それぞれ独立に提示した時の正規化した酸素化ヘモグロビン変化量( $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ )の時間変化を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 中心後回の感覚刺激時における $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ の時間的変化を評価

中心後回における $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ の時間的変化は、各年齢群において触覚刺激開始から6~9秒後にピークに達する傾向があった(図1)。

新生児グループでは、刺激開始後2~3秒で $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ が増加し約6.6秒でピークに達した後、18.4秒で最小値に達し、ベースラインに戻った。1~2ヶ月齢のグループでは、刺激開始後一時的に減少し約2.7秒で最小値に達した後、6.0秒でピークに達し、18.8秒で最小値に達してからベースラインに戻った。2~4ヶ月齢のグループでは、刺激開始後2~3秒で増加し約6.0秒でピークに達した後、ゆっくりとベースラインに戻り、17.0秒で第二のピークがあった。4~6ヶ月齢のグループでは、刺激開始後2~3秒で増加し約8.2秒でピークに達した後、15.4秒で第二のピークを形成しベースラインに戻った。6ヶ月以上のグループでは、刺激開始後2~3秒で増加

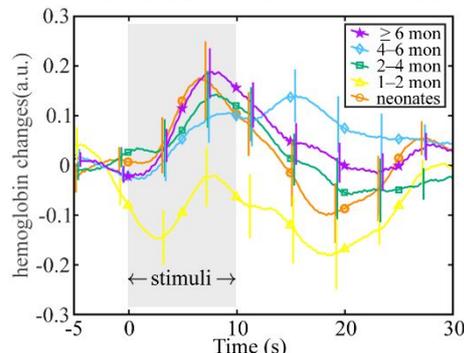


図1 感覚刺激時の中心後回における $[\text{oxy-Hb}]$ の時間的変化。

し約 6.4 秒でピークに達した後, 16.3 秒で第二のピークを形成しベースラインに戻った。

( 2 )  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ のピーク時間の評価

触覚振動刺激を呈示してから  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ がピークまでに達する時間 ( ピーク時間 ) を統計的に評価したところ, どの部位においても, 年齢群間で有意差は認められなかった ( 表 1 )。

表 1. 各脳領域における  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ がピークまでに達する時間の一元配置分散分析

	Degrees of freedom		F	p	$\eta^2$
	factor	error			
Frontal_Mid	4	59	2.21	0.08	n.s. 0.14
Frontal_Sup	4	59	1.58	0.19	n.s. 0.10
Paracentral_Lobule	4	59	0.65	0.63	n.s. 0.04
Parietal_Sup	4	59	1.52	0.21	n.s. 0.10
Postcentral	4	59	0.37	0.83	n.s. 0.03
Precentral	4	58	1.70	0.16	n.s. 0.11
Supp_Motor_Area	4	59	0.66	0.62	n.s. 0.05

( 3 ) 各時間窓における  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$  の振幅の比較

各脳領域それぞれで,  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ の振幅に対して, 時間窓と年齢群の二要因混合分散分析を行った。

どの領域においても, 時間窓と年齢群との間の交互作用は観察されなかった。

さらに, 時間窓の主効果は, すべての領域で統計的に有意であった ( $p < 0.05$ )。統計的有意差は異なるものの, どの領域においても類似した結果が得られた。後中心回では 0-5 秒と 5-10 秒 ( $p < 0.0005$ , Bonferroni correction 以下同様), 5-10 秒と 15-25 秒 ( $p < 0.005$ ), 10-15 秒と 15-25 秒 ( $p < 0.05$ ) で有意差が観察された ( 図 2 )。

年齢群の主効果は, 補足運動野以外の感覚運動野で有意であり, 中心後回で最も統計量が高かった ( $[F(4, 55) = 5.06, p < 0.005, \eta_p^2 = 0.27]$ )。新生児群は, positive な変化を示したが, 1-2 ヶ月群では negative に変化し, その後発達に伴い positive な変化を示した。事後検定の結果, 新生児群と 1-2 カ月齢群 ( $p < 0.05$ ), 1-2 カ月齢群と 2-4 カ月齢群 ( $p < 0.05$ ), 1-2 カ月齢群と 4-6 カ月齢群 ( $p < 0.005$ ), 1-2 カ月齢群と 6 カ月齢群 ( $p < 0.005$ ) の間で有意差が観察された ( 図 3 )。

さらに, 個人レベルではどの月齢群においても多様な時間変化が観察された。

新生児から 10 カ月齢までの満期産児を対象に, 触覚刺激時の脳血流動態の時間的変化を評価した。その結果, これらの変化が感覚運動関連野を含む広範な領域の発達に影響を受けることが明らかになった。この発達の变化は直線的な増加ではなく, 1~2 カ月齢で最も低くなり, 生理的貧血(Dallman et al., 1980; Lundstrom et al., 1977; Saarinen and Siimes, 1978)や脳血流量の低下(Hirata et al., 2018; Wong et al., 2019)による酸素供給量の減少が影響しているかもしれない。今後の研究では, 血行動態の経時的変化と神経血管ユニットの構造・機能, さらに個人レベルでの生理学的要因との関係を同時に評価することでより詳細な脳活動を評価することができる。

< 引用文献 >

Anderson, A.W., Marois, R., Colson, E.R., Peterson, B.S., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R.A., Schneider, K.C., Gore, J.C., Ment, L.R., 2001. Neonatal auditory activation detected by functional magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 19, 1-5.  
 Arichi, T., Fagiolo, G., Varela, M., Melendez-

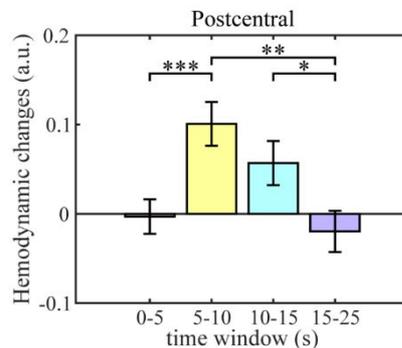


図 2 . 感覚刺激時の中心後回における各時間窓での  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ の平均振幅。

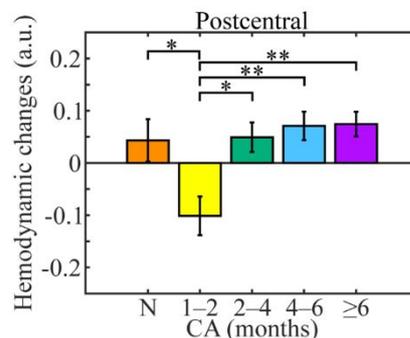


図 3 . 感覚刺激時の中心後回における  $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ の平均振幅の発達変化。

Calderon, A., Allievi, A., Merchant, N., Tumor, N., Counsell, S.J., Burdet, E., Beckmann, C.F., Edwards, A.D., 2012. Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *Neuroimage* 63, 663-673.

Colonnese, M.T., Phillips, M.A., Constantine-Paton, M., Kaila, K., Jasanoff, A., 2008. Development of hemodynamic responses and functional connectivity in rat somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 11, 72-79.

Dallman, P.R., Siimes, M.A., Stekel, A., 1980. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 33, 86-118.

Goldberg, E., McKenzie, C.A., de Vrijer, B., Eagleson, R., de Ribaupierre, S., 2020. Fetal Response to a Maternal Internal Auditory Stimulus. *J Magn Reson Imaging* 52, 139-145.

Hirata, Y., Hamano, S.I., Ikemoto, S., Oba, A., Matsuura, R., 2018. Quantitative evaluation of regional cerebral blood flow changes during childhood using (123)I-N-isopropyl-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography. *Brain Dev* 40, 841-849.

Jardri, R., Houfflin-Debarge, V., Delion, P., Pruvo, J.P., Thomas, P., Pins, D., 2012. Assessing fetal response to maternal speech using a noninvasive functional brain imaging technique. *Int J Dev Neurosci* 30, 159-161.

Jardri, R., Pins, D., Houfflin-Debarge, V., Chaffiotte, C., Rocourt, N., Pruvo, J.P., Steinling, M., Delion, P., Thomas, P., 2008. Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *Neuroimage* 42, 10-18.

Kozberg, M.G., Chen, B.R., DeLeo, S.E., Bouchard, M.B., Hillman, E.M., 2013. Resolving the transition from negative to positive blood oxygen level-dependent responses in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 4380-4385.

Kusaka, T., Kawada, K., Okubo, K., Nagano, K., Namba, M., Okada, H., Imai, T., Isobe, K., Itoh, S., 2004. Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants. *Hum Brain Mapp* 22, 122-132.

Lundstrom, U., Siimes, M.A., Dallman, P.R., 1977. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr* 91, 878-883.

Naoi, N., Fuchino, Y., Shibata, M., Niwa, F., Kawai, M., Konishi, Y., Okanoya, K., Myowa-Yamakoshi, M., 2013. Decreased right temporal activation and increased interhemispheric connectivity in response to speech in preterm infants at term-equivalent age. *Front Psychol* 4, 94.

Pena, M., Maki, A., Kovacic, D., Dehaene-Lambertz, G., Koizumi, H., Bouquet, F., Mehler, J., 2003. Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 11702-11705.

Saarinen, U.M., Siimes, M.A., 1978. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 92, 412-416.

Sakatani, K., Chen, S., Lichty, W., Zuo, H., Wang, Y.P., 1999. Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev* 55, 229-236.

Wong, A.M., Liu, H.L., Tsai, M.L., Schwartz, E.S., Yeh, C.H., Wang, H.S., Wu, T.W., Lin, C.Y., 2019. Arterial spin-labeling magnetic resonance imaging of brain maturation in early

childhood: Mathematical model fitting to assess age-dependent change of cerebral blood flow. *Magn Reson Imaging* 59, 114-120.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., Ishii, Y., 1997. A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport* 8, 3775-3778.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Muramoto, S., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., Ishii, Y., Itoh, H., 2000. A milestone for normal development of the infantile brain detected by functional MRI. *Neurology* 55, 218-223.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fuchino Yutaka, Kato Ikuko, Htun Yinmon, Takano Yuji, Konishi Yukihiko, Koyano Kosuke, Nakamura Shinji, Tanaka Naoki, Kusaka Takashi, Konishi Yukuo	4. 巻 284
2. 論文標題 Developmental changes in neonatal hemodynamics during tactile stimulation using whole-head functional near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120465 ~ 120465
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2023.120465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 淵野裕；加藤育子，小西行彦，日下隆，小西行郎
2. 発表標題 触覚振動刺激中の脳活動の発達変化
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤育子，淵野裕，福家典子，森本絢，中村信嗣，小谷野耕佑，小西行彦，安田真之，日下隆
2. 発表標題 極低出生体重児の修正1歳半での感覚特性
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淵野裕
2. 発表標題 早期産の脳機能発達への影響
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第19回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澁野 裕, 加藤 育子, インモン トウン, 高野 裕治, 小西 行彦, 小谷野 耕佑, 中村 信嗣, 田中 尚樹, 日下 隆, 小西 行郎
2. 発表標題 発達初期における脳血行動態の発達変化 触覚振動刺激に関連した酸素化ヘモグロビン変化量の評価
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第23回学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 育子  (Kato Ikuko)  (00613720)	香川大学・医学部・准教授   (16201)	
研究分担者	白澤 彩香  (Shirasawa Ayaka)  (40849288)	香川大学・医学部・技術補佐員   (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------