

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591609

研究課題名(和文) 非侵襲的脳機能測定法を用いた脳室周囲白質軟化症における認知・発達メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism for recognition and development in periventricular leukomalacia using noninvasive measurement of brain function

研究代表者

有光 威志 (ARIMITSU, TAKESHI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60383840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000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、71名の早産児を対象とし、近赤外分光法を用いて音声誘発脳反応を調べた。早産児は音韻・抑揚刺激に対するヘモグロビン(Hb)変化パターンが正期産児と異なり、また、音韻・抑揚の処理で大脳半球の優位性を示さなかった。修正週数が進むと非典型的なHb変化パターンは減少し、抑揚刺激に対して正期産児同様に右大脳半球優位な脳活動を示した。本研究は、早産児の音韻・抑揚刺激に対する脳活動は正期産児と異なるが、分娩予定日までには発達し、正期産児と同等になることを示した。

研究成果の概要(英文)：Previous work has demonstrated higher brain dysfunction in infants with periventricular leukomalacia. The present study examined the hemodynamic response of the brain to speech stimulation, imaged using near-infrared spectroscopy in 71 preterm infants. The preterm infants showed a different time course of hemoglobin change in response to phonemic or prosodic contrasts and did not demonstrate functional hemispheric specialization during speech stimulation. At a later corrected gestational age, the proportion of atypical hemoglobin change patterns decreased, and a right-dominant functional laterality, similar to that in term infants, was demonstrated. The findings of this study indicate differences between the functional system for phonemic and prosodic processing in preterm and term infants. However, that system develops and catches up by the preterm infants' projected due dates.

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

## 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、1960 年代に提唱されたが、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、認知機能障害など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 (Dyett 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 の認知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つである近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy, 以下 NIRS と略す) 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 Tet al., *Front Psychol*, 2011)。このような知見を省みる時、PVL における認知機能障害を NIRS を用いて明らかにできるという仮説に辿り着いた。このような経緯から、NIRS 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 の認知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 を用いて正期産児・早産児・PVL の児の音声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 の児における言語の抑揚・母音の変化に対する脳反応

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所在を画像化した。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ー装置 (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、言語の抑揚・母音の変化に対して Hb 変化量を測定する手法を用いた。具体的には、基本の音声刺激として /it̥ta/ (行った) を繰り返し提示し、聞き慣れたところで、最終母音の異なる音韻変化条件 /itte/ (行って) もしくは語末の音調が異なる抑揚変化条件 /it̥ta?/ (行った?) を提示した。

(2) 正期産児・早産児・PVL の児における母親声に対する脳反応

(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、音声刺激を与えた。その際の脳血液中の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、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ティアック社の多用途生体信号装置(Polymate)で同時に計測した。

音声の刺激方法としては、母親声と非母親声の変化に対してHb変化量を測定する手法を用いた。具体的には、母親声による朗読音声と非母親声による朗読音声を対比して提示した。

#### 4. 研究成果

(1)正期産児・早産児・PVLの児における言語の抑揚・母音の変化に対する脳反応

成人では、音韻(母音や子音)と抑揚の処理で、それぞれの左右大脳半球の優位性が異なることが知られている。これを左右大脳半球の機能側性化と言う。これまでの我々の研究から、正期産児において成人同様に、出生後早期から抑揚に対して右大脳半球優位に処理していることが分かった。しかし、早産児における、このような機能側性化の発達は明らかでなかった。本研究では、当院で出生し研究に同意を得られた71名の早産児を対象とした。出生週数は26週から36週で、修正34週から42週で検査を行った。その結果、まず、早産児は音韻・抑揚刺激に対するHb変化パターンが正期産児と異なることが分かった。正期産児では、音韻・抑揚刺激に対して成人同様に、酸素化Hbの上昇と脱酸素化Hbの低下という典型的なHb変化パターンを認めるが、早産児では必ずしもこのような典型的なHb変化パターンを示さなかった。非典型的なHb変化パターンを示す早産児の割合は、修正34週以前では約35%であったが、修正週数が進むにつれて減少し、修正38週

以降では正期産児と同等になった。次に我々は、音韻・抑揚刺激に対する早産児の側頭部の機能側性化を調べた。機能側性化を調べるためにlaterality indexを解析した。Laterality indexが正の値の時は、左大脳半球優位な脳活動を示唆し、laterality indexが負の値の時は、右大脳半球優位な脳活動を示唆する。正期産児では出生後早期から、抑揚刺激に対して右大脳半球優位な脳活動を示す。修正37週以下の早産児では、音韻・抑揚刺激に対して大脳半球の優位性を示さなかったが、修正38週以降では、抑揚刺激に対して、正期産児同様に右大脳半球優位な脳活動を示した。本研究は、早産児の音韻・抑揚刺激に対する脳活動は正期産児と異なるが、分娩予定日までに発達し、正期産児と同等になることを示した。

近年、非侵襲的脳機能計測技術の発展に伴い、音声刺激に対する特定の脳領域の脳反応のみでなく、脳の様々な領域の神経活動の関わり合いが評価されるようになってきた。このような脳の様々な領域の神経活動の関わり合いを脳領域の機能的結合という。本研究では、正期産児における単語中の音韻・抑揚に対する脳領域の機能的結合を、近赤外分光法を用いて、血行動態指標により検討し、左側頭部内・右側頭部内・前頭部内での領域内の機能的結合と、左側頭部と右側頭部と前頭部間での領域間の機能的結合を解析した。当院で出生し研究に同意の得られた日齢7以下の正期産児19名を対象とした。平均出生週数は39.1週、平均出生体重は3037g、検査時日齢は2から7日であった。左側頭部内と右側頭部内と前頭部内では、相関係数はそれぞれ0.52、0.55、0.57で、機能的結合に有意差を認めなかった。左側頭部と前頭部、右側頭部と前頭部、左側頭部と右側頭部では、相関係数はそれぞれ0.37、0.38、0.39で、機能的結合に有意差を認めなかった。正期産児

において、音韻・抑揚刺激に対する機能的結合は、領域内と領域間のいずれにおいても認められたが、領域内で有意に多い結合がみられた。日齢7以下の正期産児では、効率的な機能的結合は行われていない可能性が示唆された。

## (2) 正期産児・早産児・PVL の児における母親声に対する脳反応

音声の話者特性に対する脳反応について、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。当院で出生し同意を得られた正期産児と早産児を対象とした。正期産児は15名が対象となった。平均出生週数は39.3週、平均出生体重は3088g、検査時日齢は2から7日であった。母親声と非母親声で異なるHb反応の時系列変化が認められた。母親声では、初期にHb減少があり潜時20秒辺りで最大反応ピークが認められたが、非母親声では初期のHb減少はなく最大反応潜時も乳児によって8-20秒と分散が大きかった。母親声に対する最小反応潜時と最大反応潜時において、非母親声より母親声で、有意に大きいHb反応が右前頭前野前部で認められた。早産児は14名が対象となった。平均出生週数は31.9週、平均出生体重は1529g、検査時日齢は9から56日であった。母親声と非母親声で共に、最大反応潜時は乳児によって分散が大きく、特定の時系列変化は認められなかった。ただし、母親声では、刺激開始6秒後に左前頭前野前部と左側頭部に有意に大きいHb反応が認められた。正期産児では、母親声で特定のHb時系列変化が認められたが、早産児では、母親声と非母親声で有意な差を認めなかった。また、早産児においては、母親声に特異的な脳反応部位が正期産児と異なった。本研究の結果より、話者特性と母子愛着に関する脳機能の発達が示唆された。

これらの研究成果から、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における認知・発達メカニズムを明らかにできる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Miyazaki K, Abe Y, Iwanari H, Suzuki Y, Kikuchi T, Ito T, Kato J, Kusano-Arai O, Takahashi T, Nishiyama S, Ikeshima-Kataoka H, Tsuji S, Arimitsu T, Kato Y, Sakihama T, Toyama Y, Fujihara K, Hamakubo T, Yasui M, Establishment of monoclonal antibodies against the extracellular domain that block binding of NMO-IgG to AQP4. *J Neuroimmunol*, 260:107-116, 2013. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.03.003.、査読有

2. Okishio E, Arimitsu T, Miwa M, Matsuzaki Y, Hokuto I, Ikeda K, Metabolic acidosis due to continuous drainage of massive chylous pleural effusion in two neonates. *Pediatr Int*, 54:732-733, 2012. 10.1111/j.1442-200X.2012.03698.x.、査読有

〔学会発表〕(計9件)

1. 有光威志、早期産児の母親声に対する脳領域の機能的結合、第59回日本未熟児新生児学会、2014年11月11日、ひめぎんホール(愛媛県松山市)

2. 有光威志、母と新生児の関係性の解明へ向けて - 近赤外分光法で明らかにする音声知覚 -、第300回記念NMCS例会、2014年10月17日、大阪市立総合医療センター(大阪府大阪市)

3. 有光威志、正期産児の母親声に対する脳領域の機能的結合、第50回日本周産期・新生児医学会、2014年7月14日、セラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県浦安市)

4. 有光威志、母親声に対する正期産児の心拍変化と大脳皮質の関係、第58回日本未熟児新生児学会、2013年12月2日、ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県金沢市)

5. 有光威志、正期産児の音韻・抑揚刺激に対する脳領域の機能的結合、第49回日本周

産期・新生児医学学会、2013年7月15日、  
パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

6. 有光威志、近赤外分光法による母親声に  
対する早期産児の脳反応、第57回日本未熟  
児新生児学会、2012年11月26日、ホテル日  
航熊本（熊本県熊本市）

7. 有光威志、近赤外分光法による母親音声  
に対する新生児の脳反応、第48回日本周産  
期・新生児医学会、2012年7月8-10日、大  
宮ソニックシティ（埼玉県さいたま市）

8. 有光威志、新生児の音声対比に対する脳  
反応 - 早期産児から正期産児まで -、赤ち  
ゃん学会第12回学術集会、2012年6月2日、  
玉川大学（東京都町田市）

9. 有光威志、新生児の言語聴取における左  
右脳機能の側性化、第115回日本小児科学会、  
2012年4月20日、福岡国際会議場（福岡県  
福岡市）

〔図書〕(計1件)

1. 有光威志、池田一成、「新生児からみた  
周産期感染症 臨床編 起因菌からみた感  
染症 レジオネラ症」、『周産期医学』、東京  
医学社、44巻増刊、pp528-533、2014、査読  
無

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

有光 威志 (ARIMITSU TAKESHI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60383840

### (2)連携研究者

皆川 泰代 (MINAGAWA YASUYO)

慶應義塾大学・文学部・准教授

研究者番号：90521732