

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282221

研究課題名(和文) 健やかな発達を促すエクセルギー・リズム環境 - 新生児集中治療室からの挑戦

研究課題名(英文) An exergy and rhythm study for development of preterm infants in NICU

研究代表者

小柴 満美子 (Mamiko, Koshiba)

埼玉医科大学・医学部・その他

研究者番号：90415571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：わが国の新生児生存率は世界一高いが、低体重未熟児発生率が増加し、発達障害など心身発達の脆弱性との相関が示唆されている。そこで集中治療室などの新生児行動から初期機能発達シグナルを自動計測できるシステムを開発し、霊長類モデルによる前臨床検証と臨床応用検証に挑戦した。まず、臨床研究で分子・脳組織と神経行動発達指標との相関性を調べ、方法論と焦点因子を確認した。次に霊長類コモン・マーモセットモデルを開発し、建築環境熱力学指標エクセルギーや生体の運動・心理リズムなどの可視化法開発と、見出したリズム性・非同期性に影響を与える環境因子を見出した。この知見の下に臨床計測システムの試作と検証を開始した。

研究成果の概要(英文)：The neonatal infant survival rate of Japan is the first in the world, that is, however, pointed that the number of low-weight premature infants is getting higher. This is thought as a cause to increase developmental disorders in our next generation. Thus, we challenged to develop auto-measuring systems of behavioral motion and body surface temperature per second for 24 hours without touching the body. In the first stage, we studied the multiple correlation in molecular and anatomical quantitative functions with neuro-developmental delays and found some correlation in the psychiatry relevant brain regions and metabolic molecules in blood. We confirmed inclusive body-mind approaches are crucial for this study, consequently, we developed common marmoset social developmental models and visualized psychological and behavioral rhythms. The analyses showed social learning suppressed infants' complex rhythms. Finally, we have started clinical application of this rhythm visualizing system.

研究分野：発達脳神経科学

キーワード：生体リズム発達 心理リズム 発達心理 情動脳神経回路 社会学習 温熱環境 社会環境

1. 研究開始当初の背景

わが国は、OECD加盟諸國中 2500g 未満の低出生体重児の出生率が 3 番目に多い、という問題を抱え、新生児の一割は新生児集中治療室 NICU において要蘇生支援、1%は包括的蘇生術を要する。ここで、初期発達状態が生涯の生物機能に与える影響を深刻視する必要がある[全論文]。新生児脳は未熟ゆえ神経学的機能異常を認めず、就学期で初めて発達障害発症などを確認する事がある。低出生体重児と発達障がい症例の増加との関わりが広く仮説されている。発症基盤を踏まえ早期診断術が確立すれば、早期治療介入で可塑的な発達期に予後の発症を防ぐことができるかもしれない。しかし、客観診断法は発達早期に利用困難で、一定発達後に利用できるが、高価な MRI、SPECT などや脳画像検査、ベッドサイドで施行可能な脳波など電気生理学的検査で、いずれも熟練した技術と経験が必要である。国際的な新生児行動評価法 Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale 等の尺度も熟練者による利用に限定され客観性は十分でなく、諸国のいずれも明確な解答を有さない。定量評価法の技術開発により、発達最初期の感覚・認知心理・運動・心身生後発達・適応・学習を理解し、発達障害を防ぐ環境条件を見出す必要がある。

2. 研究の目的

本課題を解決する二つの目的を設定した。

(1) NICU 胎児期新生児の生体分子・細胞(代謝・免疫・炎症関連分子など)・脳組織定量情報と予後の神経学的発達との相関分析による対象因子やアプローチ法を探る。同候補因子は、発達障がいとの関わりを想定する。

(2) 対象児に影響を与えない非接触センサに基づき、行動・生理・周囲環境データを自動取得するシステムを開発する。本研究期間に取得した特許技術を中心に、非接触センサとして赤外サーモグラフィにより長期恒常記録システムと生体リズム可視化法を開発する。実用化促進を想定し、廉価判センサの低分解能性の問題を、大量時系列データ処理により克服するための、画像や温熱情報の自動取得と計算・可視化術を開発する。多変量解析などの情報処理により複雑な発達の包括的理解を導く新規診断指標および技術の試作と検証を行う。発達を促す環境因子として、温熱、湿度、光、リズムなどの物理環境因子、および社会環境の両方を想定した。この内、建築設計領域で利用される温熱環境指標として、エントロピー概念に基づくエクセルギー指標[図書③]の応用分析を検討した。次の二段階、

(2-1) 霊長類マーモセット前臨床研究。

(2-2) NICU 胎児期新生児の臨床研究を設定し、同エクセルギー指標については 2-1 項における前臨床評価を検討した。

3. 研究の方法

(1) NICU 入院児の包括情報と予後発達の調査

埼玉医科大学アイアールビー委員会による承認内容を遵守した。入院する 31 名の患児を対象に臨床的に定量する血液学・生化学分子マーカー、脳 MR イメージと、予後 1 歳齢以内の神経行動学的発達マイルストーンである「定額」「寝返り」の発現年齢情報を収集した。単相関分析のほか、主成分分析および赤池情報量基準 AIC に基づく一般化線形モデルによる多変量分析を行った。

(2) (2-1) 前臨床検証 (霊長類マーモセット)

東京農工大学および埼玉医科大学動物実験倫理委員会による承認内容を遵守した。雌雄各 6 頭計 12 頭を 30~90 日齢の間に人工単離飼育し、ホーム天井に設置した赤外画像センサ TP-L (チノー) から自作アプリケーションにより運動量・ドアまたは食場近位側滞在頻度 (ドア嗜好性、食場嗜好性)、体表温度および室内輻射温度を 1 Hz で数か月記録継続し (図 1)、エクセルギー近似値[図書③]を得た。30 分平均に基づく横軸 48 時間、縦軸約 2 か月のダブルプロット法で可視化した。

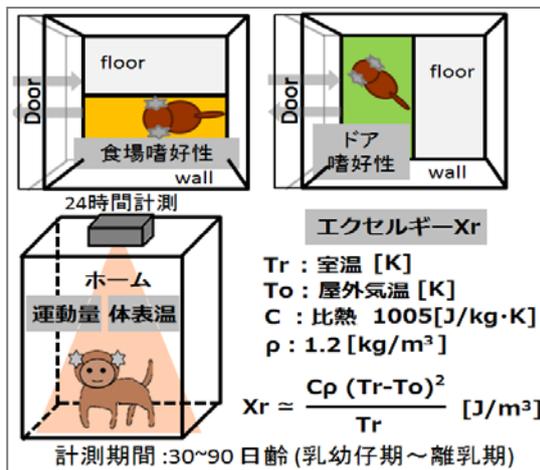


図 1. ホーム生体リズム計測システム

生体リズム同期と乱れの可視化検証のため、二種の環境統制条件として学校通学モデル (単個体通学群 (SI-)、二個体同時通学群 (SI+)) を設定し、週 1 日、時刻 14 時 30 分から 10 分の通学を、6 週間経験させた (図 2)。

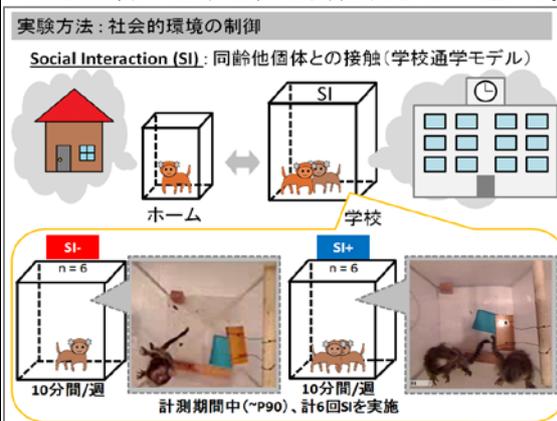


図 2. 社会相互作用学習 SI の有無条件群

(2-2) NICU 臨床研究も同システムを開発し、8 児の 1~12 日間の保育器滞在を記録した。

4. 研究成果

(1) NICU 入院児入院と予後発達分析[論文⑩等]

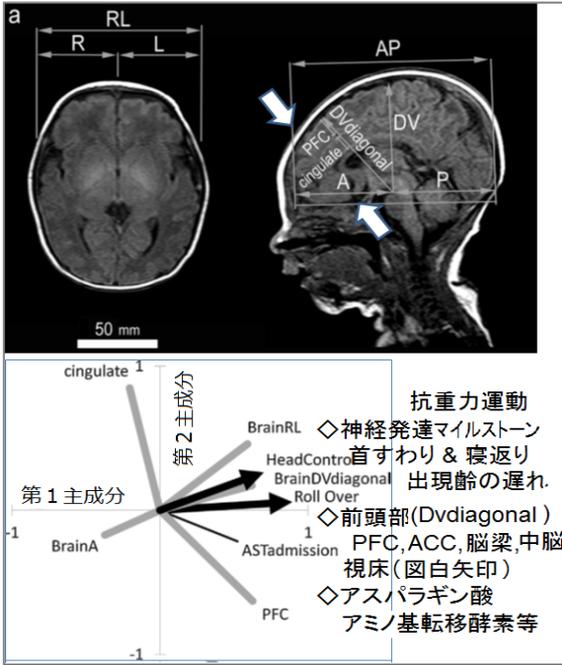


図3. NICU 入院児脳 MRI・分子と定額（首すわり）&寝返り出現年齢の主成分分析

血液学・解剖学指標抽出量と、随意性神経発達マイルストーンとみなされる定額・寝返り出現年齢との包括分析を行なうと、発達障害発症と深くかかわる前帯状回 ACC や視床などを含む前頭部脳領域の組織量や血中肝臓代謝促進酵素量、免疫細胞量などとの関わりが表現された (図 3)。全身運動、代謝関連生理指標のいずれもが、精神機能の素因子である随意・情動等神経発達に関わりがある可能性を示した。

(2) 恒常自動計測システム開発と検証 (投稿過程中)

(2-1) 霊長類モデル開発を伴う前臨床評価

室温と建物外気温の差異に基づき算出されたエクセルギー指標 (E) の環境値代表、および、4 種の運動・心理指標 (A-D) の概日リズム性を、3 試験期各 4 頭毎の平均としてダブルプロット法で表現した (図 4)。運動量 D は試験期を越え共通に昼夜の ON-OFF スイッチや昼寝の様子等が 40 日前後頃から明瞭化することを微細に表現した。生体 A-C 指標にも概日リズム性を認めた一方、試験期毎に異なる様相が観察され、季節や多様な環境要素の影響が示唆された。季節に顕著に影響を受ける環境指標、エクセルギーと生体指標との多変量解析上では一見、低い相関性という結果を得たが、図 4 で全グラフ縦軸に赤で強調した高エクセルギー帯期間で、リズム性の変調・出現・消失などの、大きなリズム変容を導くトリガーとなった可能性が示唆された。

次に、社会発達環境が生体リズム性に与える影響の可視化探索を目指した通学モデル検証 (図 5) では、生体、環境の 7 種因子に

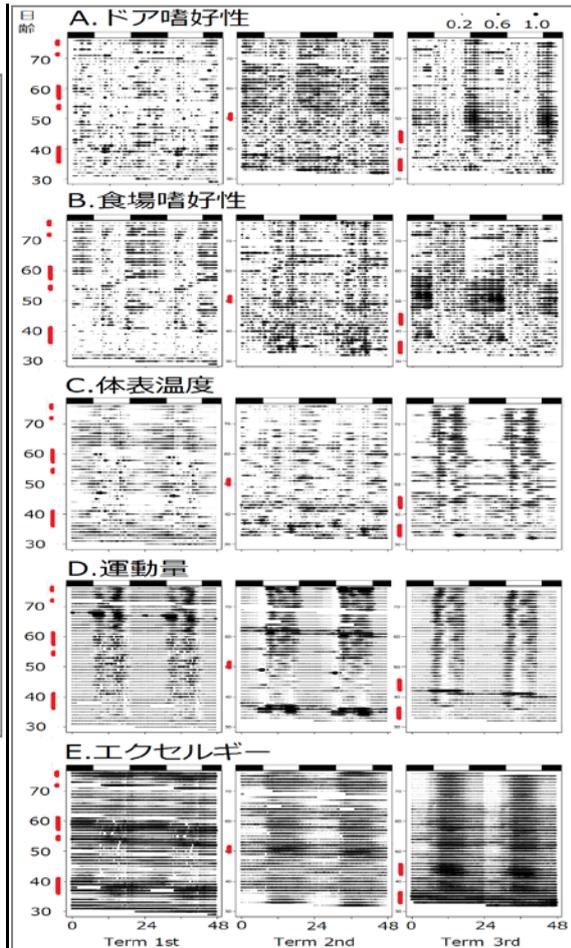


図4. エクセルギーと生体指標のリズム性

よる多変量解析で得た主成分により初めて捉えた「学習依存的リズム性抑制」を紹介する (図 5)。単個体通学 SI- 群は通学時刻の 14 時 30 分に毎日低い主成分値が白帯として浮かび上がる、即ち、因子負荷量から翻訳すれば、通学時刻頃に外界に通じるドアから遠ざかり体表温が低下する概日リズムが示された。通学時刻 14 時 30 分の二群差は学習回数依存的に有意性が増加した (図 5 横棒グラフ)。これに対し、SI+(2 個体相互学習) 群 6 個体の平均プロットではリズム性が認められず、社会学習依存的に行動・心理・生理の多様化が示唆された。本結果は、ともすると常同的画一化の表現かもしれない概日リズム性への促進への偏重に警鐘を鳴らすかもしれない。

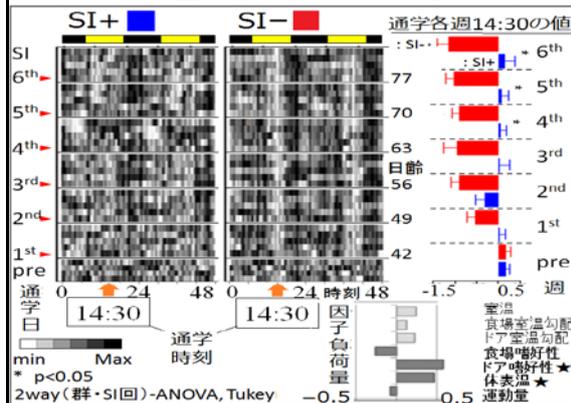


図5. 主成分が示す非社会学習群の心理リズム

(2-2) 早産児の運動・体表温リズム可視化

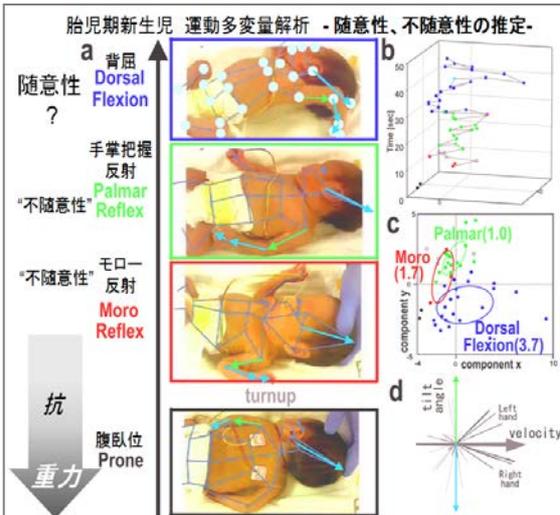


図 6：抗重力運動の随意・不随意性定量

胎児期早産児の体位を重力軸方向に変化させたときの 24 関節点の空間位置と算出される体軸角度の時間推移データを多変量解析により二次元に縮約面（底面）に投影し、時間[秒]の垂直軸に展開する座標軸で運動の特徴抽出を試みた例を示す（図 6）。不随性行動と知られる原始反射運動Ⅱ、Ⅲに対し、解析座標内動態が質的に異なる、多様かつ継続性の運動分散パターンⅣ（共分散に基づく楕円近似）が捉えられた。神経発達マイルストーンでは生後数ヶ月で識別されるような児の「随意性」について原初的に胎児期行動に表現されている可能性を提起した [論文 20]。

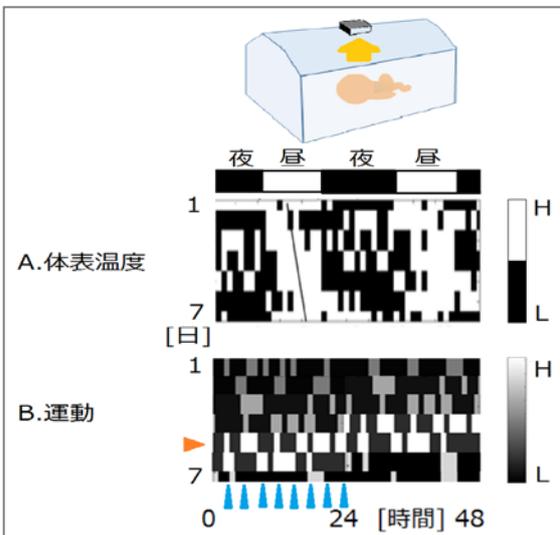


図 7. 一産児の体温・運動リズム [学会①等]

そこで、前臨床評価で機能・安全性を確認した自動計測技術を NICU 新生児に応用しダブルプロット法でリズム性評価を試みた結果（図 7）、体表温 A は概日リズム様パターン（線形近似約 24.6 時間周期）を、運動 B はより細かい哺乳・清拭周期と推定される 3 時間程度の短周期（図 7B. 青三角）と、日特異的変動（橙三角）が可視化された。例数を今後蓄積し、24 時間恒常計測で表現され得る周期／

非同期により、運動や情動心理機能を司る神経回路の発達診断技術を開発し、実用化方向を探索する。同診断技術を手掛かりに、前臨床・臨床の新療育システム開発を目指す。

本研究過程で精神・心理機能の発達脳神経科学の専門領野で Nature 姉妹誌 Scientific Reports の学術編者に招聘された。今後の研究発展に向け、周辺動向を踏まえる機を得た。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 26 件）

① Kunikata T, Morita K, Sakurai H, Kakei H, Honda K, Wada M, Kawasaki H, Tamura M, Status of and problems concerning neonatal resuscitation in Japan in 2015. *Pediatrics International*, 2017, 査読有, DOI: 10.1111/ped.13089 View/save citation, 59(2), pp. 163-166

② Koshiba M, Karino G, Mimura K, Nakamura S, Yui K, Kunikata T, Yamanouchi H. Psycho- Cognitive Inter-vention for ASD from Cross-Species Behavioral Analyses of Infants, Chicks and Common Marmosets. *CNS & Neurol Disorders -Drug Targets*, 査読有 15(5):578-586. 2016, DOI:10.2174/1871527315666160413121613

③ Homberg JR, (6 名略), Nakamura S, Koshiba M, Yamanouchi H, (11 名略), Kalueff AV. Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neuro-behavioral models. *Neurosci Biobehav Rev*. 査読有 2016 Jun;65:292-312、10.1016/j.neubiorev.2016.03.013

④ Abe Y, (18 名略), Yamanouchi H. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev*. 査読有、2016 Aug;38(7):638-47. doi: 10.1016/j.braindev.2016.01.007.

⑤ Homberg JR, (10 名略), Nakamura S, Koshiba M, Yamanouchi H, (7 名略), Kalueff AV. Improving treatment of neurodevelopmental disorders: recommendations based on preclinical studies. *Expert Opin Drug Discov*. 査読有、2016;11(1):11-25、10.1517/17460441.2016.1115834

⑥ Marcel Schweiker, Xaver Fuchs, Susanne Becker, Masanori Shukuya, Mateja Dovjak, Maren Hawighorst & Jakub Kolarik, Challenging the assumptions for thermal sensation scales, *Building Research & Information*, 査読無、2016-05, 1466-4321, doi.org/10.1080/09613218.2016.1183185

⑦ Koichi Isawa, Masanori Shukuya, Sensitivity Numerical Analysis of Human Body Exergy Balance under an Unsteady-State Thermal Environment —Behavioral

Adaptation Induced by Undesirable Cold Storage by Building Envelope in Winter, Health, 査読有、8, 2016, 737-748, doi.org/10.4236/health.2016.88077

⑧是松聖悟、山内秀雄。「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」からの発展と課題、脳と発達、査読有、48 卷(1)、2916 年、107-110

⑨Abe Y, Terashima H, Hoshino H, Sassa K, Sakai T, Ohtake A, Kubota M, Yamanouchi H. Characteristic MRI features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain Dev. 査読有、2015 Oct;37(9):894-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.01.006.

⑩Ikoma N, Koshiba M, Motion Estimation of Deformable Target over Infrared Camera Video in Coarse Resolution with Possible Frame-Out of Target by particle Filter, IEEE, Control Conference (ASCC) 10th Asian, 査読有、pp.1-6, 2015

⑪Karino G, Murakoshi T, Nakamura S, Kunikata T, Yamanouchi H, Koshiba M Timing of changes from a primitive reflex to a voluntary behavior in infancy as a potential predictor of socio-psychological and physical development during juvenile stages among common marmosets. Journal of King Saud University - Science, 査読有、pp. 1-8, 2015

⑫Koshiba M, Senoo A, Karino G, Ozawa S, Mimura K, Tanaka I, Honda Y, Usui S, Kodama T, Nakamura S, Kunikata T, Yamanouchi H, Tokuno H, Susceptible period of socio-emotional development affected by constant exposure to daylight. Neurosci Res, 査読有 pp: 9391-9398, 2015, 10.1016/j.neures.2014.09.011

⑬Karino G, (2 名略), Murakoshi T, Kunikata T, Yamanouchi H, Koshiba M, Common marmosets' developing generation specific peer social experiences might affect their adult bodyweight adaptation to climate. Stress, Brain & Behavior, 査読有、pp. 1-6, 2015

⑭Suzuki S, Sassa K, Abe Y, Yamanouchi H. Generalized seizure with falling and unresponsive staring provoked by somatosensory stimulation: a video-EEG study. Epileptic Disord. 2015;17(3):336-9. doi: 10.1684/epd.2015.0761.

⑮Mimura K, Kishino H, Karino G, Nitta E, Senoo A, Ikegami K, Kunikata T, Yamanouchi H, Nakamura S, Sato K, Koshiba M, Potential of a smartphone as a stress-free sensor of daily human behaviour. Behavioral Brain Research, 査読有、276(1), pp.181-189, 2015, 10.1016/j.bbr.2014.06.007

⑯Koshiba M, Kakei H, Honda M, Karino G, Niitsu M, Miyaji T, Kishino H, Nakamura S, Kunikata T, Yamanouchi H,

Early-infant diagnostic predictors of the neuro-behavioural development after neonatal care. Behavioral Brain Research, 査読有、276(1), pp.143 - 150, 2015, 10.1016/j.bbr.2014.06.007

⑰中村俊, 那須智子, 小柴満美子, 宿谷昌則, 小川尚志, 生体-環境センシングに基づくエクセルギー消費評価と快適環境制御アルゴリズム開発, 電気学会研究会資料 IEE Japan, / 知覚情報研究会, 査読有、2015、pp.1-6

⑱Koshiba M, Karino G, Senoo A, Mimura K, Shirakawa Y, Fukushima Y, Obara S, Sekihara H, Ozawa S, Ikegami K, Ueda T, Yamanouchi H, Nakamura S, Peer attachment formation by systemic redox regulation with social training after a sensitive period. Scientific Reports, 査読有、3(2503), pp. 1-10, 2013

⑲Koshiba K, Senoo A, Mimura K, Shirakawa Y, Karino G, Obara S, Ozawa S, Sekihara H, Fukushima Y, Ueda T, Kishino, Toshihisa Tanaka T, Ishibashi H, Yamanouchi H, Yui K, Nakamura S, A cross-species affective structure revealed by a model-free data-driven approach. Scientific Reports, 査読有、3(2630), pp.1-20, 2013

⑳M Koshiba, S Nakamura, K Mimura, A Senoo, G Karino, S Amemiya, T Miyaji, T Kunikata, H Yamanouchi, Socio-emotional development evaluated by Behaviour Output analysis for Quantitative Emotional State Translation (BOUQUET) Towards early diagnosis of individuals with developmental disorders. OA Autism, 査読有、1(2), 18, pp.1-8, 2013

㉑Y Shirakawa, S Nakamura, M Koshiba, Peer-social network development revealed by brain multivariate correlation map with 10 monoamines and 11 behaviors. Journal of Clinical Toxicology, 3(161), pp.1-5, 2013、査読有

㉒KMimura, S Nakamura, M Koshiba, A flexion period for attachment formation in isolated chicks to unfamiliar peers visualized in a developmental trajectory space through behavioral multivariate correlation analysis. Neuroscience Letters, 査読有、547(28), pp.70-75, 2013

㉓K Mimura, Y Shirakawa, S Nakamura, M Koshiba, Multivariate PCA analysis combined with Ward's clustering for verification of psychological characterization in visually and acoustically social contexts. Journal of Clinical Toxicology, 査読有、3(158), pp.1-6, 2013

㉔M Koshiba, Y Shirakawa, K Mimura, A Senoo, G Karino, S Nakamura. Familiarity perception call elicited under restricted

sensory cues in peer-social interactions of the domestic chick. Plos One, 査読有、8(3) e58847, pp. 1-8, 2013

②Y Shirakawa, K Mimura, A Senoo, K Fujii, T Shimizu, T Saga, I Tanaka, Y Honda, H Tokuno, S Usui, T Kodama, W Tsugawa, K Sode, S Nakamura, M Koshiba, Multivariate correlation analysis suggested high ubiquinol and low, ubiquinone in plasma promoted primate's social motivation and IR detected lower body temperature. Journal of Clinical Toxicology, 査読有、3(2), pp.1-5, 2013

③Koki Mimura, Daijiro Mochizuki, Shun Nakamura, Mamiko Koshiba, A sensitive period of peer-social learning Journal of Clinical Toxicology, 査読有、3(158), pp. (5), 2013

[学会発表] (計5件)

① (シンポジウム) 小柴満美子、情育環境学研究会、困難をかかえるこどもと外遊びー地球と生きもの同士がはぐくむ「こころ」ーこども環境学会北海道大会 2017年5月28日、
② (国際口演・発表賞) Mamiko Koshiba, Interdisciplinary environmentology for next innovative generation to nurture proactive emotion, considering age-dependent mechanisms. 国際創成教育学会、2016年12月23日、韓国・忠北大学

③ (国際学会講演・大会主催) Mamiko Koshiba, Acute encephalopathy in infancy and its related disorders. The 8th international regional (Asia) ISBS neurosciences and biological psychiatry “stress and behavior” conference, The international stress and behavior society. 2016年07月23日、東京都市大学、横浜

④ (国際基調講演・大会主催) Hideo Yamanouchi, International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. 第18回国際乳幼児痙攣学会、2016年07月1日、一橋会館、東京

⑤ (シンポジウム主催) 小柴満美子, 笥紘子, 櫻井隼人, 本多正和, 森田佳代, 小澤晋平, 西村邦弘, 中村 俊, 新津 守, 國方徹也, 山内秀雄、衣食住・社会環境と神経系情報を包括視する発達診断および療育への可能性、第58回日本小児神経学会学術集会シンポジウム、2016年6月3日、京王プラザ、東京 [図書] (計2件)

①新島新一、山本仁、山内秀雄、医学書院、こどもの神経疾患の診かた、2016、246頁

② Mamiko Koshiba, Toxicity Predicted through Multimodal Sensing Systems and Algorithms -Neuropsychological Toxicity in Stress Predicted through a Primate Model, Common Marmoset (Callithrix jacchus) of Dietary Therapy with Novel Multimodal Sensing Systems and Algorithms in 'Toxicology: the past, present and

future of basic, clinical, and forensic toxicity' Nova Science Publishers, Inc., Series: New Developments in Medical Research, ebook, 2015, 20頁

③ Masanori Shukuya, 2014 Exergy, ISBN978-1-4471-4373-8, Springer, 365頁 [産業財産権]

○出願状況 (計1件)

①名称: プロジェクションシステム、発明者: 小柴満美子、佐藤瞭太、大工原幸夫、高田淳平、江鵬里、権利者: 山口大学、うべ未来100プロジェクト、種類: 実用新案、番号: 3208319

出願年月日: 2016年10月24日、国内

○取得状況 (計1件)

①名称: プロジェクションシステム、発明者: 小柴満美子、佐藤瞭太、大工原幸夫、高田淳平、江鵬里、権利者: 山口大学、うべ未来100プロジェクト、種類: 実用新案、番号: 3208319、出願: 2016年10月24日、取得: 2016年12月24日、国内

②名称: 精神疾患判定装置、方法、及びプログラム、発明者: 小柴満美子、中村俊、松田浩珍、田中あかね、佐賀匡史、油井邦雄、権利者: 株式会社チノ、種類: 特許、番号: 5665025

出願年月日: 2010年8月6日、国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小柴 満美子 (KOSHIBA, Mamiko)
埼玉医科大学・医学部・客員准教授
研究者番号: 90415571

(2) 研究分担者

山内 秀雄 (YAMANOUCHI, Hideo)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10250226

國方 徹也 (KOMURA, Makoto)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50195468

宿谷 昌則 (SHUKUYA, Masanori)
東京都市大学・環境学部・教授
研究者番号: 20179021

(3) 連携研究者

古村 眞 (KOMURA, Makoto)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10422289

(4) 研究協力者

狩野 源太 (KARINO, Genta)、妹尾 綾 (SENOO, Aya)、三村 喬生 (MIMURA, Koki)、笥 紘子 (KAKEI, Hiroko)、櫻井 隼人 (SAKURAI, Hayato)、岸野 洋久 (KISHINO, Hirohisa)、新津 守 (NIITSU, Mamoru)、西村 邦弘 (NISHIMURA, Kunihiro)、小澤 慎平 (OZAWA, Shinpei)、陶 婷 (TAO, Ting)、中司 翔太 (NAKATSUKASA, Shota)

謝辞: 埼玉医科大学大学病院新生児科の皆様、臨床研究へのご協力を、また、実験動物部門の皆様、優れたモデル動物の養育へのご支援を深く感謝を申し上げます。東京農工大学・中村俊研究室全員と山口大学学生の研究実施に深く感謝します。国民の皆様、本研究のご支援を深く感謝を申し上げます。