

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350924

研究課題名(和文) 周産期と乳児期初期をつなぐ生後1ヶ月齢児の脳・身体活動から探るヒトの発達の連続性

研究課題名(英文) Continuity of development in brain functions and behaviors from perinatal to young infant periods

研究代表者

渡辺 はま (Watanabe, Hama)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・特任准教授

研究者番号：00512120

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)：周産期から乳児期初期における脳の機能発達を明らかにするため、近赤外分光法(fNIRS)を用いた計測データより、脳の血流における酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の位相差を表す指標(hPod)を算出した。満期産児および早産児を対象に、出生から生後6ヶ月の時期においてhPodを検討したところ、同位相から逆位相への発達の变化が認められたが、出生から数ヶ月経過した時点においては、早産の児の中でもより早く生まれた群(early preterm群)で、逆位相への变化が緩やかであることが示された。hPodは発達初期の脳の機能発達を示す有用な指標と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this project, we focused functional brain development in perinatal and early infant periods. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used to obtain time-averaged phase differences between spontaneous oscillatory changes in oxy-Hb and those in deoxy-Hb. This phase difference was referred to as hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation (hPod) in the cerebral tissue of sleeping neonates and infants. We examined hPod in term, late preterm, and early preterm infants and found that all groups of infants showed developmental changes in the values of hPod from an in-phase to an anti-phase pattern. However, developmental changes in hPod in early preterm infants precede those in late preterm and term infants at term equivalent age but then, progress at a slower pace. This study suggests that hPod measured using fNIRS is sensitive to the developmental stage of the integration of circular, neurovascular, and metabolic functions in the brains of neonates and infants.

研究分野：発達科学

キーワード：乳児 脳機能発達

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

fMRI を中心に発展したニューロイメージング研究は、2000 年以降、発達期の脳の研究に導入され、行動研究と組み合わせ、行動や認知の発達を特定の脳の領域の活動と関連づけて理解することが可能になってきた。特に、Taga ら (2003) が、多チャンネル NIRS (脳における血液中の酸素化ヘモグロビンの相対的濃度変化を計測する装置) によって計測された乳児の脳の機能的活動を最初に報告して以来、乳児のニューロイメージング研究は国内外で活発に行われてきた。これまで、研究代表者を含むグループで、新生児および生後 2~3 ヶ月齢の児における視覚・聴覚・クロスモーダル知覚・言語・馴化等に関わる脳の特定領域の事象関連応答の様子と発達的变化を明らかにしてきた。また、安静時の自発活動が脳の機能的な結合に関する豊かな情報を含んでいることが注目を集め (Raichel 2001; Sporns 2010)、発達期の脳においても、fMRI を用いた研究が進んでいる (Fransson et al. 2007)。NIRS を用いた乳児の睡眠時の自発活動については、Taga ら (2000) が最初に報告し、機能的結合のネットワークの発達過程の一部は Homae ら (2010) によって明らかにされた。多チャンネル NIRS を用いた計測において、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの変動の位相関係が、脳の血液動態やネットワークに関して有用な情報を与える可能性も示唆されている (Pierro et al. 2012; Taga et al. 2011)。

また、ヒトの発達初期における脳の成熟・発達を反映する指標のひとつとして、四肢を含む身体の運動が挙げられる。この運動は、自発運動と呼ばれる数秒~1 分程度持続する全身を含む運動であり、生後 3, 4 ヶ月まで続く (Prechtel, 1984)。これまでに運動の振幅や速度のパターンによって、児の自発運動の特徴を記述、分類する試みがなされており、全身が流暢に動くような粗大運動 (writhing movement と呼ばれることがある) と手先や足先を小さく動かす運動 (fidgety movement と呼ばれることがある) といった分類が提唱され、発達過程との関係が検討されている。これまで、研究代表者らは二次元および三次元動作解析装置を用いて、特に周産期および生後 2~3 ヶ月の乳児の粗大運動の計測をおこない、その特徴を定量的に評価する方法を検討してきた。その結果、生後 2~3 ヶ月の間に四肢間の運動の同時性や方向性が変化すること (Kanemaru, et al., 2012)、低出生体重児の周産期における粗大運動の速度や大きさ、あるいは四肢間の相関の特徴が、3 歳時点における発達 (発達検査で得られる発達指数) と関係していること (Kanemaru, et al., 2013) 等を明らかにしてきた。

このように、発達初期の脳機能を反映すると考えられる 2 つの指標 (皮質における

血液中の酸素化ヘモグロビンの相対的变化および身体の運動) により、周産期あるいは生後 2~3 ヶ月齢の児の発達過程が明らかになってきた。

2. 研究の目的

本研究課題では、これまでの研究において知見が不足しているために脳機能の発達過程の包括的な理解には至っていない、周産期~乳児期初期 (生後半) における脳機能の発達的变化の解明を目指してきた。

特に、生後 1 ヶ月の児を対象に脳機能計測をそれぞれ実施することにより、この「未解明スポット」における発達特性を明らかにする。また本研究で得られた知見を、周産期や生後半の児で得られた知見と合わせて整理することにより、脳の機能的発達および自発運動の初期発達過程を包括的に理解することを進めてきた。

また脳機能を強く反映する乳児期の自発運動の計測も実施する。

生後 1 ヶ月の時期は、シナプスの生成が劇的に進み (Huttenlocher, P.R., & de Courten, C., 1987)、神経構造が動的に変化する時期である。生後 3 ヶ月の時点では、脳の機能分化が実現され (Homae, et al., 2010; Watanabe, et al., 2010)、自発運動の質が胎児期のものとは異なるものになる (Prechtel, 1984) 等、周産期と生後半の間に脳機能が明らかに異なるフェーズに移行すると考えられる。従って、生後 1 ヶ月の時点での脳の状態を理解することは、発達メカニズムを解明するために不可欠である。

3. 研究の方法

生後 1 ヶ月以下の児を対象とし、多チャンネル NIRS 装置を用いて、大脳皮質の機能的活動の計測を実施する。また、脳波、眼電、体温等、他の生理指標を同時に計測することにより、周産期~乳児期初期の脳機能発達を包括的に理解する。周産期の児の計測は病院で実施し、また周産期から乳児期初期までの発達の変化を理解するための乳児の計測は大学研究室にて実施した。

脳の血流動態の計測には日立メディコ社製 10ch の NIRS 装置 (ETG-100) を用いて実施した。本装置は、チャンネル間間隔が 1.8~2cm である。また本研究グループにて、乳児においては、皮質活動による変動に比べて、皮膚血流の影響は小さいことが明らかにされている (Funane, et al., 2014)。

脳波・眼電の計測には日本光電社製のマルチテレメータ (WEB-1000) を、体温の計測にはグラム社製の高機能温度計 (LT-200) を用いた。体温は、近位 (鎖骨下) と遠位 (足の甲) にて計測した。自発運動は、ビデオカメラを用いて覚醒で機嫌のよい状態で計測した。

4. 研究成果

新生児期から生後半年までの乳児を対象として、NIRS 用いた脳機能計測のデータを包括的に解析・検討した。その結果、脳血流中の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の位相関係に関する発達的变化を明らかにすることができた (Watanabe, et al., 2017)。この関係性を示す指標を Hemoglobin Phase of Oxygenation and Deoxygenation (hPod)と命名した。

新生児期から生後 6 ヶ月の児を対象として、自然睡眠時に 3-10 分の fNIRS 計測を実施し、胎齢 33 週以前に出生した early preterm 群、胎齢 34-36 週に出生した late preterm 群、満期産にて出生した term 群の 3 つのグループに分けて、hPod の発達の変化を検討した。

その結果、いずれのグループの児も、生後間もない時期は、hPod の値が同位相であり、それが急激に逆位相の方向に変化していることが明らかになった。この変化は、early preterm および late preterm の児においても認められた。一方、生後数ヶ月経過した時期には、term および late preterm の児が、early preterm の児に比べて、逆位相の傾向が強いことが明らかになり、より早産で生まれた児においては、逆位相への変化が緩やかであることが示唆された。

hPod に関するこの研究の主な発見は以下の 4 つにまとめられる。

- (1) 在胎週数に関わらず、発達にともない同位相から逆位相へと変化する。
- (2) 計測時の修正週数(受胎からの週数)が同時期でも、早産で出生し、出生からの日齢が経過した児の方が、位相差が逆位相に近づく。
- (3) 生後 3-6 ヶ月齢で計測した early preterm 児においては、term 児や late preterm 児に比べて逆位相の傾向が弱い。
- (4) 同一の児で複数回計測した場合にも、上記の結果が確認された。

このような発達のメカニズムとして、脳の酸素量を調節する循環器系の発達や、神経系・血管系の発達が大きく関わっていると考えられる。特に、毛細血管の発達を反映した hPod の値は、神経細胞の結合の発達を反映しており、ヒトの発達初期における脳の発達をとらえる重要な指標になり得ると考えられる。また、この指標は、定型発達における変化を示すだけでなく、早産などによる非定型発達の道筋を解明するための有用な指標になることが示唆された。

脳の発達を反映する別の観点として、自発運動を中心とした運動発達の解明に取り組んできたが、本研究課題では、自発運動から随意運動への発達の変化について、その現象とヒトの発達過程における意義について検討をおこなってきた。その成果は総説論文としてまとめた(渡辺, 2016)。その主な主張は以下である。

ヒトの発達の最初期に持っていた自由が、乳児期初期には低減され、特定の環境や文化に焦点化された行動になっていく。そして、それは自由を失うというネガティブな変化ではなく、より能動的な自由を獲得するというポジティブな変化であるととらえられる。乳児期は、「自発運動」という自由な運動の段階から、これがしたい、これが欲しい、これを伝えたいというような動機に基づいた「随意運動」が生じる段階への変化を含む時期であり、社会の中で固有の「私」として生きはじめる革命的な時期と言える。乳児は、経験によって得た知識あるいはエピソードに基づいて、自分の身体の動きを巧妙に調節して、望むような環境を能動的に導いたり、想像力を働かせて、目に見えないモノを探し当てたり、といったことが可能である。これらは、これまでの経験、今置かれている現状、予測される未来の状況などを、発達初期にある幼い児が同時に処理できる存在であることを示唆している。このように「記憶に基づく時間的に連続した自己」を確認し、つないでいくのが、乳児期の身体運動の重要な役割であると考えられる。この時期に培われた自己の概念は、生涯にわたりその個人の根幹になるといえる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Watanabe, H., Shitara, Y., Aoki, Y., Inoue, T., Tsuchida, S., Takahashi, N. & Taga, G. Hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation in early brain development measured using fNIRS. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114, E1737-E1744, 2017.

渡辺 はま 自己の芽吹きを支える身体運動。発達 ,148, vol.37, 47-52, ミネルヴァ書房, 2016.

〔学会発表〕(計 5 件)

渡辺 はま 新生児・乳児を対象とした fNIRS 計測 日本心理学会第 81 回大会 2017.

Watanabe, H., Takahashi, N., & Taga, G. Hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation (hPod) in preterm- and term-born infants. fNIRS2016, 2016.

渡辺 はま・高橋 尚人・岡 明・多賀 巖太郎 新生児期～乳児期初期における酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の位相差 第 18 回日本光脳機能イメージング学会学術集会, 2015.

渡辺 はま・高橋 尚人・岡 明・多賀 徹太郎 新生児期の脳血流動態：酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の位相差 日本赤ちゃん学会第 15 回学術集会, 2015.

青木 良則・米田 康太・設楽 佳彦・井上 毅信・西村 力・土田 晋也・高橋 尚人・岡 明 多チャンネル NIRS を用いた早産児・正期産児の脳機能発達に関する研究(第 2 報): oxy-Hb と deoxy-Hb の変動の位相差について 第 59 回日本未熟児新生児学会が記述集会, 2014.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

渡辺 はま (WATANABE, Hama)
東京大学・大学院教育学研究科・特任准教授
研究者番号：00512120

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

高橋 尚人 (TAKAHASHI, Naoto)
東京大学・医学部附属病院 ・教授
研究者番号：50197159

多賀 徹太郎 (TAGA, Gentaro)
東京大学・大学院教育学研究科・教授
研究者番号：00272477