

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560326

研究課題名(和文) 発達障害の胎児期診断にむけた行動学的アプローチ

研究課題名(英文) Fetal behavioral approach toward diagnosis of developmental disabilities

研究代表者

諸隈 誠一 (morokuma, seiichi)

九州大学・学内共同利用施設等・特任准教授

研究者番号：50380639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：REM睡眠中にみられる眼球運動は、中枢神経系機能の評価指標としても用いられている。32-36週の早産児の研究では、REM睡眠の活動性が6か月時の認知発達と相関しており、予後予測の指標になると報告されている。本研究では、EM密度、EM burstといったREM活動性に関する妊娠週数による推移を検討した。対象は、24週から40週までの単胎胎児である。超音波断層装置を用い60分間胎児眼球運動の観察を行った。解析の結果、EM密度、EM Burst密度は妊娠週数の経過とともに増加し、複数の変曲点が認められた。これらの結果をもとに、今後胎児REM活動と中枢神経系機能予後との関連について検討を行っていく。

研究成果の概要(英文)：The eye movements observed during REM sleep are the most distinctive characteristics of this state. In the study of preterm-birth infants born at 32-36 weeks, REM sleep activity correlates with cognitive development when assessed at six months of age, and provides an indicator of developmental prognosis. The present study aimed to clarify REM period activity, including EM density and EM bursts in fetuses with a gestational age between 24 and 38 weeks. The study population consisted of 64 normal singleton pregnancies. Fetal EMs were monitored using real-time ultrasonography for 60-min. Both EM density and EM burst density increased between 24-25 and 38-39 weeks of gestation. At least, two critical points were found in EM density and EM burst density with statistical significance. Since fetal REM activity provides an indicator of central nervous system function, the assessment of EMs and EM burst activity might aid developmental prognosis.

研究分野：胎児医学

キーワード：胎児 行動 発達

1. 研究開始当初の背景

発達障害は、近年その数が急増し社会問題化している。発症原因の多くは胎児期にあることが、疫学研究、動物実験により指摘されている(Gardener H, et al. Pediatrics. 2011)。しかしながら、ヒトの発達障害に関する研究は主として幼児期以降に行われており、胎児を対象とした行動生理学的研究はこれまで報告されていなかった。

発達障害には、睡眠覚醒障害の合併率が高く 70-80%に上る (Souders MC, et al. Sleep. 2009, Richdale AL. Sleep Med Rev. 2009)。自閉症児の睡眠ポリグラフ検査では、ノンレム睡眠の短縮、レム睡眠中の急速眼球運動数の減少が報告されている (Limoges E. et al. Brain 2005)。また、32-36 週の早産児の研究では、REM 睡眠の活動性が 6 か月時の認知発達と相関しており、予後予測の指標になると報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、胎児期の睡眠に関わる定量的指標の策定を目的とした。特に、EM 密度、EM burst 密度といった REM 活動性に関する妊娠週数による推移を検討した。

3. 研究の方法

妊娠 24 週～38 週までの単胎 64 例を対象とし、横断的にデータ収集を行った。胎児異常 (形態異常・胎児発育不全等)、母体疾患のない症例とした。妊娠週数は最終月経から算出し、かつ妊娠第 1 三半期に CRL によって確定したものをを用いた。母体は喫煙、アルコール異常摂取がなく、鉄・ビタミン以外の内服をしていないものとした。分娩週数は 39 週 3 日 (36 週 0 日～41 週 2 日)、出生体重 3120g (2360～4150g)、Apgar 値 1 分値、5 分値はそれぞれ、9 (7～9)、9 (8～10)、臍帯動脈血 pH は 7.32 (7.19～7.43)、男女比は 56% (男児の割合)であった。全例妊娠中から分娩、産後 1 か月健診まで当院で経過観察し、異常を認めなかった。この研究への参加について全例文書で同意を得た。

母体を semi-recumbent 体位とし、観察は 13 時から 16 時までの間で、食事摂取から少なくとも 2 時間をあけて施行した。胎児顔面の冠状面で胎児の水晶体のレンズ縁がリング状の円形エコー像として描出され、同時に口唇が描出される断面を基準断面とした。超音波断層装置を用い、フレームレートを 30 フレーム/秒以上として 60 分観察を行い、MP4 形式のデジタル動画ファイルとして記録した。眼球運動に関する時系列データを作成し、1 分毎に眼球運動を認める場合に眼球運動期 (EM 期)、眼球運動が認められない場合に無眼球運動期 (NEM 期)とした。REM burst は個々の眼球運動 (EM) から眼球運動 (EM) までが 1 秒未満で 2 回以上連続して出現した場合と定義した。

妊娠週数により、妊娠 24 週から 2 週間毎に 8

グループに分け解析を行った。

統計学的検定には、折れ線回帰分析を用い、student-t test を用い $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

全 EM 数 (回) は、妊娠 24-25 週; 201.8 ± 52.2 、妊娠 26-27 週; 221.9 ± 84.5 、妊娠 28-29 週; 342.6 ± 98.6 、妊娠 30-31 週; 360.3 ± 161.5 、妊娠 32-33 週; 389.0 ± 126.2 、妊娠 34-35 週; 413.4 ± 220.5 、妊娠 36-37 週; 391.2 ± 228.1 、妊娠 38-39 週; 473.1 ± 180.2 であった。

EM 密度は、妊娠 24-25 週; 5.4 ± 1.4 、妊娠 26-27 週; 6.4 ± 1.8 、妊娠 28-29 週; 8.7 ± 2.4 、妊娠 30-31 週; 9.0 ± 2.5 、妊娠 32-33 週; 9.9 ± 3.7 、妊娠 34-35 週; 9.8 ± 4.3 、妊娠 36-37 週; 9.4 ± 3.7 、妊娠 38-39 週; 12.1 ± 3.0 と増加傾向を認めた。

EM Burst 数 (回) は、妊娠 24-25 週; 39.8 ± 14.9 、妊娠 26-27 週; 45.6 ± 24.3 、妊娠 28-29 週; 77.6 ± 25.2 、妊娠 30-31 週; 81.2 ± 37.1 、妊娠 32-33 週; 88.7 ± 30.3 、妊娠 34-35 週; 92.4 ± 50.9 、妊娠 36-37 週; 84.4 ± 50.6 、妊娠 38-39 週; 110.0 ± 41.3 と増加傾向を認めた。EM Burst 密度は、妊娠 24-25 週; 1.04 ± 0.35 、妊娠 26-27 週; 1.30 ± 0.58 、妊娠 28-29 週; 1.98 ± 0.64 、妊娠 30-31 週; 2.03 ± 0.55 、妊娠 32-33 週; 2.26 ± 0.73 、妊娠 34-35 週; 2.19 ± 0.98 、妊娠 36-37 週; 2.02 ± 0.86 、妊娠 38-39 週; 2.82 ± 0.82 と増加傾向を認めた。EM 密度、EM Burst 密度の何れも、少なくとも妊娠 26-27 週、妊娠 28-29 週に変曲点を認めた。

胎児期において、EM burst をはじめとした REM 活動度に関する検討は行われていなかった。EM burst はその中枢が前庭神経核にあるとされ、前庭神経核の障害は選択的 EM burst の発生を障害するとされている。早産児を対象とした研究においては、28 週から 30 週になると睡眠中の体動と眼球運動発現の周期が同期するようになる。この体動と眼球運動が出現する時間帯は、REM 睡眠の原型と考えられ、「動睡眠」(active sleep)と呼ばれている。この頃は、睡眠中の REM を生じさせる REM 睡眠の中枢が機能開始するところと考えられる。以上より、妊娠 28 週頃は、眼球運動の発生 (前庭神経核) と REM 発生の中核の両方が機能発現するところと考えられる。これらの結果をもとに、胎児期観察症例の出生後追跡調査を行っており、今後胎児 REM 活動と中枢神経系機能予後との関連を行っていく予定である。

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 5 件)

1. Otera Y, Morokuma S, Fukushima K, Anami A, Yumoto Y, Ito Y, Ochiai M, Hashiguchi

K, Wake N, Sago H, Kato K.
Neurological outcomes in Chiari type II malformations and their correlation to morphological findings and fetal heart rate patterns: a retrospective study. BMC Res Notes. 2015 Feb 27;8(1):57.

2. Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, Yamashita K, Hiwatashi A, Ochiai M, Morokuma S, Iihara K.
Clinical Significance of Prenatal and Postnatal Heavily T2-Weighted Magnetic Resonance Images in Patients with Myelomeningocele. Pediatr Neurosurg. 2015; 50(6):310-20.

3. Fukushima K, Morokuma S, Kitadai Y, Tazaki Y, Sumie M, Nakanami N, Ushiro S, Matsuda Y, Tsukimori K
Analysis of antenatal-onset cerebral palsy secondary to transient ischemia in utero using a national database in Japan. J Obstet Gynaecol Res (in press)

4. 諸隈誠一, 福嶋恒太郎, 加藤聖子
【胎児, 新生児の脳機能評価】
胎児行動
周産期医学 Vol.44(6) P741-746 (2014.6)

5. 諸隈誠一
【胎児期新生児期に神経学的長期予後の予測は可能か?】
胎児行動パターンと神経学的長期予後との関連について
日本周産期・新生児医学会雑誌 第51巻 第5号 P1604-1606 (2016.4)

〔学会発表〕(計11件)

1. 諸隈誠一
胎児の運動・リズムの発達
ラウンドテーブル: 胎児期からの発達とその障害 - 振る舞いから探る初期脳発達 -
日本赤ちゃん学会第14回学術集会,
2014.6.21-22, 東京

2. 諸隈誠一
胎児期のリズム形成
招待講演
第3回日本発達神経科学学会, 2014.10.18-19, 東京

3. 諸隈誠一
胎児の行動学
ワークショップ『バラエティの時代』
第37回日本母体胎児医学会学術集会,
2014.11.7-8, 長崎

4. 諸隈誠一
行動からみた胎児のこころ
ワークショップ
『胎児にこころはあるのか「胎児にこころはあるのか ~ 二つの体, 一心 ~ への挑戦』
第2回新胎児学研究会, 2014.11.15, 香川

5. 諸隈誠一
胎児の睡眠発達
シンポジウム1: 胎児の観察から分かること
第15回日本赤ちゃん学会学術集会,

2015.6.27-28(27), 香川

6. 諸隈誠一
胎児行動パターンと神経学的長期予後との関連について
シンポジウム9: 胎児期新生児期に神経学的長期予後の予測は可能か?
第51回周産期新生児医学会,
2015.7.10-12(11), 福岡

7. 諸隈誠一
Fetal movement correlates with functional brain development
シンポジウム: 胎生期・新生期の自律性活動から見た神経回路発達とその臨床的意義
Developmental changes of neuronal network caused by fetal and neonatal spontaneous movements 第38回日本神経科学大会,
2015.7.28-31(29), 神戸

8. 諸隈誠一
『赤ちゃん学』へのアプローチと期待
産科学からのアプローチ
同志社大学・赤ちゃん学研究センター キックオフシンポジウム, 2015.9.24, 京都

9. 諸隈誠一
胎児行動(発達)と中枢神経機能の評価
シンポジウム: 超音波による胎児・胎盤機能評価の現状、明日、未来
- ベストなFGR 娩出時期決定をめざして
第38回日本母体胎児医学会学術集会,
2015.10.29-30(30), 大分

10. 諸隈誠一
2次元超音波法による胎児脳中枢神経の機能評価
シンポジウム: “胎児脳機能はどこまでわかるか”
第3回新胎児学研究会, 2015.11.14, 香川

11. 諸隈誠一
胎児期の睡眠覚醒リズム形成
セミナー: “今、小児科医に必要な実践臨床小児睡眠医学セミナー”
2016.1.29-31(30), 神戸

〔図書〕(計1件)

諸隈誠一
胎児期の睡眠覚醒リズム形成 pp18-22
今、小児科医に必要な実践臨床小児睡眠医学,
診断と治療社, 東京, 2016年1月
(分担執筆)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者
諸隈誠一 (MOROKUMA, Seiichi)
九州大学・環境発達医学研究センター・特

任准教授

研究者番号：50380639

(2)研究分担者

福嶋恒太郎 (FUKUSHIMA, Kotaro)

九州大学病院・総合周産期母子医療
センター・講師

研究者番号：40304779