

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860848

研究課題名(和文)近赤外線スペクトロスコピーを用いた早産児の脳活動と発達特性の相関分析

研究課題名(英文)Correlation analysis of brain activity of preterm infants and developmental characteristics using near infrared spectroscopy

研究代表者

鳥尾 倫子(Torio, Michiko)

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：00725864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究には55名の児がエントリーされ、NIRSデータ、MRIデータ、発達予後に関するデータを収集した。児に対しては縦断的にNIRS計測を行った。46人の児は3歳時の発達検査が終了した。発達正常群における領域間の機能的結合は受胎週数が増加するにつれ増強する傾向を捉えた。領域別の検討では、受胎26週では側頭部での、30、34週では前頭部での機能的結合が観察された。片側脳傷害を持つ児においては、傷害側の機能的結合が低下していた。全ての児の発達検査の完了をもって、発達良好群と発達不良群に分類し、機能的結合の成熟過程を比較検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, 55 children were enrolled and Data of NIRS, MRI and developmental prognoses were collected. NIRS measurements were performed longitudinally for the infants. Forty-six children completed a developmental test at the age of 3. In the normal developmental group, functional connectivity between the regions showed a tendency to increase as the conception weeks increased. The connectivity in the temporal regions was already observed at 26 weeks of conception, and in the frontal regions at 30 and 34 weeks, respectively. In infants with unilateral brain injury, functional connectivity was decreased on the injured side. After the developmental examination is completed, we will classify the children into good and poor developmental groups and compare the trajectory of functional connectivity between them.

研究分野：小児神経

キーワード：NIRS 早産児 機能的結合

1. 研究開始当初の背景

わが国や欧米先進国では現在、11人に1人(9%)の割合で早産児が出生する。現在、わが国において、周産期医療の進歩により、1,500g未満で生まれた児の9割以上が生存可能になった。<sup>1)</sup> しかしながら、重大な合併症なく救命された児の多くが、学習障害、発達障害と捉えられる行動面や情緒面での不安定さなど、社会生活に困難を示す傾向が明らかになった<sup>2)</sup>。

このことは、早産児の脳の生後環境に対する脆弱性や様々な変動要因に対する感受性の高さを示すものであるが、実際にこれらを支持する客観的なデータは少なく、そのメカニズムもほとんど理解されていない。早産児の脳成熟過程の特徴を明らかにし、健やかな脳と心の発達を実現させるための臨床脳科学を目指すことを目的に、本研究を立案した。

早産児の脳機能を解析するためには、新生児集中治療室で行うことができ、かつ侵襲性の低い検査が必要であり、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)は有用な解析手段であると考えた。

2. 研究の目的

(1) 早産児の脳成熟過程の特徴を明らかにするために、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)分析装置を用いて生理的条件下での新生児の脳活動、とくに領域間の機能的結合性を定量的・経時的に計測する。

(2) 退院後の発達評価の成績にもとづき、NIRSデータを発達良好群および不良群に分類し、発達不良群に見られる特徴的な早期パラメーターを新たに定義することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象：早産児群は、当院NICUに入室した、在胎36週未満の早産児を対象とした。先天異常と診断された児、動脈管開存症以外の先天性心疾患を有する児、状態の悪い児、研究参加の同意の得られない児は除外した。

(2) NIRS測定：OMM-2001(島津製作所)を使用、プローブ位置は脳波電極国際標準・10-20法に従い、8チャンネル装着(F3, F4, C3, C4, O1, O2, T3, およびT4)にて行った。測定は、ミルク哺乳後の自然睡眠・安静時に1-10分間施行。それぞれの児において、受胎後第26、30、34、および38週の該当する週にNIRS測定を行った。

(3) 発達検査：早産児に対して、3歳時に新版K式検査を用いて認知・発達検査を行った。DQ75以上を正常、75未満を発達遅滞とした。(3年間の研究期間中には、一部の早産児はまだ3歳に到達していない。本研究期間終了後も、3歳、6歳、9歳での認知・発達検査を継続予定である。)

(4) 頭部MRI撮影：エントリーした児のうち、出生体重1500g未満の児については、退院前に頭部MRI撮影を行った。Magnetom Symphony(1.5Tまたは3T)にて、T1、T2、FLAIR、拡散強調画像および3D-T1強調画像を撮影し、脳室周囲白質軟化症や出血等の脳実質病変を検出した。

(5) NIRS解析：修正Beer-Lambert法則( $\Delta A = \Delta C \cdot DPF \cdot \Delta C$ )、すなわちプローブ間の相対的な吸光度変化( $\Delta A$ )は、局所のヘモグロビン濃度変化( $\Delta C$ : 脳血流・活動性)の変化を示すという測定原理に従って解析を進めた(Sanefuji M, 2007; Sanefuji M, 2011)。体動によるアーチファクトが少ない1分間の記録から、Band-pass filterで0.005-1Hzの成分を抽出した。脳領域間の結合性および、左右半球間の同期性はまず相関係数rを求め、それをFisher's Z transformationによりZに変換し、Z値0.5以上を有意水準とした。

4. 研究成果

(1) 対象児の背景

47名の早産児に対しNIRS測定を行った。体動が多くNIRSデータが信頼できないと判断された3名を除外し、44名の87回分のデータを解析対象とした。児のプロファイルを表1)に示す。NIRS測定を行った時点の受胎週数と回数を(図1)に示す。

早産児44名の背景

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| 性別 M:F    | 23:21                        |
| 在胎週数(週、日) | 29.4(23.4-35.6)              |
| 出生体重(g)   | 1102(362-2360)               |
| 退院前死亡     | 1(2.2)                       |
| MRI異常所見   | 25(56.8)                     |
| 脳室内出血     | 10(22.7)                     |
| 脳室拡大      | 7(15.9)                      |
| 脳室周囲白質軟化症 | 8(18.2)                      |
| 消化管手術     | 3(6.8)                       |
| 動脈管開存症手術  | 5(11.4)                      |
|           | Median (range)<br>Number (%) |

表1. エントリーした児のプロファイル

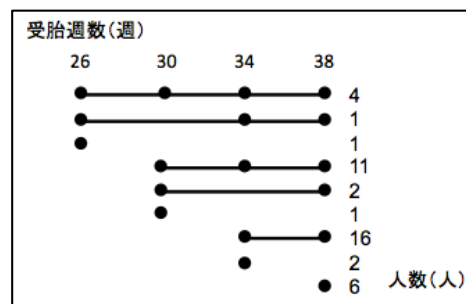


図1. 受胎週数と計測回数

(2) 正常発達群における機能的結合の経時変化

発達正常群は、3歳児の発達検査にて正常と判断され、かつ、MRIで粗大な病変を認めなかった児と定義した。脳室周囲白質軟化症(n=8)や脳室拡大をともなう脳室内出血が認められた児(n=1)は除外し、35名を解析対象とした。受胎26週、30週、34週および38週のNIRSデータはそれぞれ5、12、26および26名のデータを解析した。

ただし、研究期間終了時点で3名の児は3歳に到達しておらず、発達検査が終了していない。本解析のデータは、正確には、正常発達と思われる群の機能的結合のデータである。

全結合数の受胎週数における変化を図に示す。(図2)受胎26週では領域間の結合は5領域間で認められたが、30週、34週および38週になるにつれて3、7および8領域間と増加する傾向を認めた。

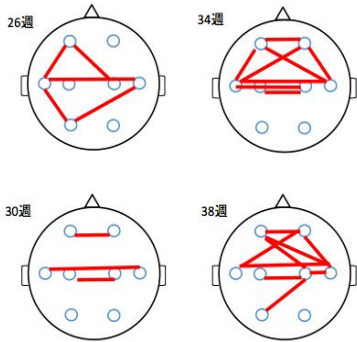


図2. 受胎週数と機能的結合の変化

領域別にみた受胎週数における変化を図に示す(図3)。26週では側頭部を含む領域間の結合が最も多く認められた。34週以降、側頭部、前頭部、頭頂部を含む領域間の結合が増加する傾向があった。

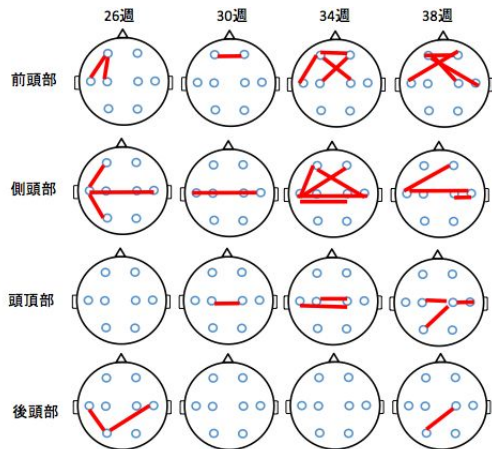


図3. 領域別にみた機能的結合の受胎週数における変化

(3) 脳傷害のある児における機能的結合

MRIで粗大な病変が認められる児において、機能的結合は、傷害側で低下していることが明らかになった。(図4)

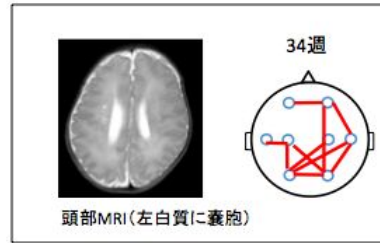


図4. 脳傷害のある児における機能的結合

(4) 今後の展望

正確な正常群の同定：エントリーされた児全員の3歳時の発達検査の完了をもって、正式に正常群と異常群に分類し予後に関連するパラメーターを抽出したい。軽度の発達障害は3歳では診断不可能な場合が想定されるため、6歳および9歳の発達検査も行うことで、正確な分類であったことを確認する。

MRIの定量解析：本研究をすすめる過程で、脳実質傷害と機能的結合には相関があることが判明した。正確なMRI判読が必要であり、定性的な判読では抽出困難な、微細な脳傷害(例：軽度の脳室拡大)を客観的・定量的に評価する必要がある。そのため、新生児の頭部MRIによる脳体積解析方法を独自に開発し、MRI情報を加えたNIRS解析をすすめている。(図5)

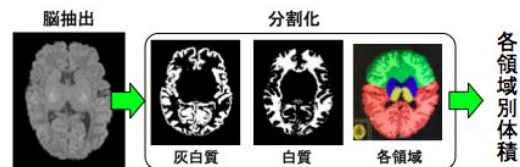


図5. 新生児頭部MRIの体積解析

<引用文献>

- 1) 周産期母子医療センターネットワークデータベース <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/>,2013)
- 2) D'Onofrio BM, JAMA Psychiatry 2013)

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8件)

1. Involuntary movements and coma as the prognostic marker for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion

Sooyoung Lee, Masafumi Sanefuji, Michiko Torio, Noriyuki Kaku, Yuko Ichimiya, Soichi Mizuguchi, Haruhisa Baba, Yasunari Sakai, Yoshito Ishizaki, Hiroyuki Torisu Ryutaro Kira, Toshiro Hara, Shouichi Ohga *Journal of the Neurological Sciences* 370 (2016) 39-43 : 査読有

2. De novo missense mutations in NALCN cause developmental and intellectual impairment with hypotonia. Fukai R, Saitsu H, Okamoto N, Sakai Y, Fattal-Valevski A, Masaaki S, Kitai Y, Torio M (16人中8番目) *J Hum Genet.* 2016 May;61(5):451-5 : 査読有

3. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, Urata M, Hotta T, Kang D, Hara T. *Brain Dev.* 2016 Feb;38(2):253-6:査読有

4. De novo p.Arg756Cys mutation of ATP1A3 causes an atypical form of alternating hemiplegia of childhood with prolonged paralysis and choreoathetosis. Kanemasa H, Fukai R, Sakai Y, Torio M, Miyake N, Lee S, Ono H, Akamine S, Nishiyama K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T. *BMC Neurol.* 2016 Sep 15;16:174 : 査読有

5. De Novo Truncating Mutation of TRIM8 Causes Early-Onset Epileptic Encephalopathy. Sakai Y, Fukai R, Matsushita Y, Miyake N, Saitsu H, Akamine S, Torio M, Sasazuki M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Matsumoto N, Hara T. *Ann Hum Genet.* 2016 Jul;80(4):235-40 : 査読有

6. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay Saitsu H, Fukai R, Bruria Ben-Zeev, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M (22 人中 11 番目) *Eur J of Hum Genet* (2016) 24, 129-134 : 査読有

7. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. *Brain Dev.* 2015 Jan;37(1):171-4 : 査読有

8. Periodic Epileptiform Discharges in Children With Advanced Stages of Progressive Myoclonic Epilepsy. Isobe N, Sakai Y, Kira R, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakata A, Sasazuki M, Torio M, Akamine S, Torisu H, Hara T. *Clin EEG Neurosci.* 2015 Mar 30. pii: 1550059415579767:査読有

〔学会発表〕(計1件)

A new algorithm of volumetry for the neonatal brain

Masafumi Sanefuji, Hirosuke Inoue, Fumio Yamashita, Masayuki Ochiai, Takeshi Kusuda, Yasunari Sakai, Yoshito Ishizaki, Sooyoung Lee, Michiko Torio, Toshiro Hara  
日本小児神経学会学術集会 2015.5.28  
帝国ホテル 大阪

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鳥尾 倫子 (TORIO, Michiko)  
九州大学病院・小児科・学術研究員  
研究者番号 : 00725864

(2)研究協力者

實藤 雅文 (SANEFUJI, Masafumi)

井上 普介 (INOUE, Hirosuke)

落合 正行 (OCHIAI, Masayuki)

松尾 香織 (MATSUO, Kaori)

喜安 悠 (KIYASU, Yu)