

令和元年5月20日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13072

研究課題名(和文)胎児期睡眠形成と子どもの睡眠障害との関連に関する研究

研究課題名(英文) Research on the relationship between prenatal fetal sleep formation and sleep disorder in children

研究代表者

諸隈 誠一 (Morokuma, Seiichi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：50380639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：発達期の睡眠は神経ネットワーク形成等に重要であり、疫学調査では、子どもの睡眠障害が成人期のうつ病や統合失調症に繋がる可能性が指摘されている。一方で、うつ病や統合失調症、発達障害はその起源が胎児期に存在することが報告されている。神経発達は、すでに胎児期から始まっているにもかかわらず、胎児期の睡眠形成と子どもの睡眠障害との関連に関する研究はこれまでになかった。本研究では、胎児期の眼球運動活動の変化を捉えることを第一の目的とし、妊娠期間中に有意な変曲点をもって発達していることが明らかとなった。現在、子どもの睡眠障害との関連を解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、胎児の睡眠は有意な変曲点をもって発達していることが明らかとなった。このことは、ヒトの睡眠形成を知る上で有用な知見となり、胎児の発達をみる指標の一つとなることが考えられる。今後、胎児期の睡眠形成に影響を及ぼす因子の検討にも有用である。また、現在解析中であるが、子どもの睡眠障害との関連が明らかになれば、子どもの睡眠障害の原因分析にも繋がる。以上のように、本研究は学術的、社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Sleep during the developmental period is important for neural network formation and epidemiological research indicates that children's sleep disorders may lead to adult depression and schizophrenia. On the other hand, It has been reported that the origin of depression, schizophrenia and neurodevelopmental disorders exist in the fetal period. Although neurodevelopment has already begun from the fetal stage, there have been no studies on the relationship between fetal sleep formation and sleep disorders in children. In this study, the primary purpose was to clarify changes in eye movement activity during the prenatal period, and two significant critical points were revealed. Currently, we are analyzing the association between fetal eye movement activity and children's sleep disorder.

研究分野：周産期医学

キーワード：胎児行動 睡眠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

発達期の睡眠は神経ネットワーク形成等に重要であり、疫学調査では、子どもの睡眠障害が成人期のうつ病や統合失調症に繋がる可能性が指摘されている (Greene et al. J Sleep Res. 2015)。一方で、うつ病や統合失調症、発達障害はその起源が胎児期に存在することが報告されている (Marenco et al. Dev PsychoPathol. 2000, O'Keefe et al. Pediatrics. 2003)。しかしながら、胎児期の睡眠形成と子どもの睡眠障害に関する研究はこれまでなかった。

研究者らは、超音波断層法を用いて胎児眼球運動をはじめとした行動発達過程を明らかにしてきた。胎児の眼球運動期(レム期)と無眼球運動期(ノンレム期)の交代性、四肢の運動、呼吸様運動、ノンレム期と規則的口唇運動の同期など定性的評価法を用いた研究では、判定異常を示す症例に、生後脳性麻痺や精神発達遅滞等の異常が高率に認められた (Morokuma et al. Early Hum Dev. 2007, Brain Dev. 2013)。すなわち、胎児の睡眠にかかわる行動観察は胎児中枢神経系機能評価に有用であった。しかしながら、定量的評価の方法はこれまでに開発されておらず、極めて重度の症例の検出に留まっていた。

ところで、発達障害などには睡眠障害の合併が多いことが知られている。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 et al. Brain 2005)。また、レム睡眠は、発達早期において大きな割合を占めており、新生児ラットにおいて、薬理的にレム睡眠を阻害したところ、大脳皮質を主として脳の発達が抑制され、新しい環境への適応障害を認めたと報告されている (Mirmiran M et al. Brain Res. 1983)。この研究やその他の同様の研究では、正常なレム睡眠、少なくともレム活動性が、健全な脳発達、睡眠の発達に必要であることを示唆している。

そこで、胎児期の眼球運動数の変化を捉えるとともに、生後の睡眠障害の胎児起源に関する研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

胎児レム活動性の妊娠週数変化および胎児期の睡眠と出生後の睡眠障害との関連を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

・対象

対象は、妊娠 24-39 週の正常単体症例である。胎児異常(形態異常、胎児発育不全など)または母体疾患を有する症例は除外した。妊娠週数は、母親の最終月経から算出し、妊娠初期の頭殿長の超音波測定で確定された。対象者は、飲酒や喫煙者を含まず、鉄剤とビタミンサプリメントを除いて投薬を受けていない。対象者の臨床特性を表 1 に示す。すべての対象者において、分娩の異常はなく、一か月健診時に児の神経学的異常は認めなかった。本研究は、九州大学の倫理委員会(第 27-51 号)により承認され、研究の開始前にすべての母親からインフォームド・コンセントを得た。

・データ採取方法

母体をやや暗い静かな部屋で半臥位とした。姿勢は、患者が要求したときに自由に変更した。観察時間は 13:00~16:00 の間とし、食物摂取後少なくとも 2 時間あけて観察を開始した。胎児眼球運動は、30 フレーム/秒以上のフレームレートで 60 分間、超音波断層装置(APLIO 500 TUS-A500; TOSHIBA、日本、PVT-375BT プローブを使用)を用いて観察した。動画データは、メモリーカードに MP4 形式のデジタルビデオファイルとして記録した。

・解析方法

ビデオファイルから眼球運動の時系列データを作成し、1 分間あたりの眼球運動数である眼球運動密度を計測した。症例を 2 週毎に 8 群(妊娠 24-25 週、26-27 週、28-29 週、30-31 週、32-33 週、34-35 週、36-37 週、妊娠 38-39 週)に分け折れ線回帰分析を用いて解析した。

・追跡調査

日本版幼児睡眠質問票(子どもの眠りの質問票)等により 1.5 歳時の睡眠状況等、発達に関する情報を収集中である。

4. 研究成果

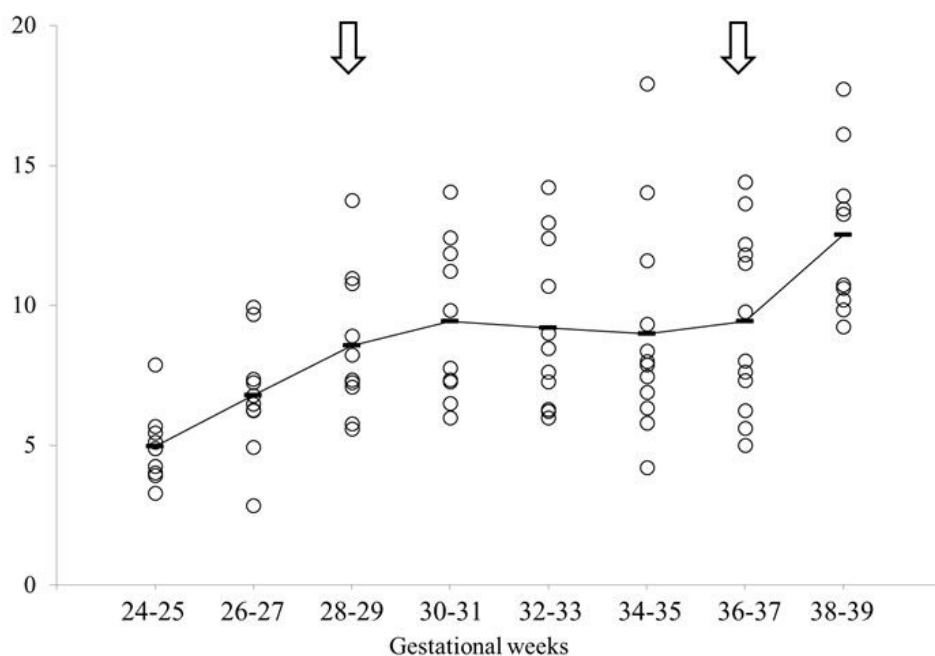
眼球運動密度において 28-29 週と 36-37 週の 2 か所で有意な変曲点が見出され、眼球運動密度の平均はそれぞれ 8.6、9.4 であった。妊娠 24-25 週目から第 1 変曲点の妊娠 28-29 週まで増加した。第 1 変曲点(28-29 週)と第 2 変曲点(36-37 週)との間に有意差はなく、ほぼ一定であった。次いで眼球運動密度は第 2 変曲点から 38-39 週まで増加した(図)。

早産児の研究では、約 28-30 週で、身体運動と眼球運動発現サイクルが睡眠中に同期する。身体運動と眼球運動の同期が起こる期間は、レム睡眠の先駆けであると考えられ、しばしば「動睡眠」と呼ばれている。この間、レム睡眠の中樞が機能し始める。上記のように、28-29 週は、レム睡眠の中樞が機能し始める期間のようである。本研究では、妊娠 36-37 週の変曲点の後、眼球運動の有意な増加を認めた。ヒト早産児の脳波に基づく研究では、妊娠 36 週以降で、感覚

刺激に対する脳波の反応は、より大脳皮質の発達が成熟したパターンに近づいていた。それは感覚系特有の変化であったが、その変化は乳児における明確な睡眠状態の確立と関連していた (Colonnese MT. et al. Neuron 2010)。したがって、大脳皮質の発達は、妊娠後期に起こる変化に伴って起こっていると思われる。

今回得られた知見は、予後評価のための胎児神経機能評価指標を作成するのに有用であると考えられた。

今後、1.5歳時の睡眠障害など発達との関連を解析予定である。



図：眼球運動密度の散布図

横軸は妊娠週数を示し、縦軸はEM密度を示す。実線は各グループの平均を示す。矢印は、統計的に定義された変曲点を示す。

(Okawa H, Morokuma S, Maehara K, Horinouchi T, Arata A, Konishi Y, Kato K. Eye movement activity in normal human fetuses between 24 and 39 weeks of gestation. PLoS One.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Okawa H, Morokuma S, Maehara K, Horinouchi T, Arata A, Konishi Y, Kato K. Eye movement activity in normal human fetuses between 24 and 39 weeks of gestation. PLoS One.

DOI: 10.1371/journal.pone.0178722. eCollection 2017.

Morokuma S, Michikawa T, Kato K, Sanefuji M, Shibata E, Tsuji M, Senju A, Kawamoto T, Ohga S, Kusuhara K. Non-reassuring foetal status and neonatal irritability in the Japan Environment and Children's Study: A cohort study

Scientific reports

DOI: 10.1038/s41598-018-34231-y.

〔学会発表〕(計3件)

諸隈誠一、胎児の生体周期から見た脳の発達、日本小児神経学会学術集会、2017年

諸隈誠一、胎児期の体内時計と睡眠発達、第121回日本小児科学会学術集会、2018年

諸隈誠一、妊娠期の環境が周産期予後・次世代に与える影響に関する研究、第70回日本産科婦人科学会学術講演会、2018年

〔図書〕(計0件)

〔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

6. 研究組織
(1) 研究分担者
なし

(2) 研究協力者
なし