

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21266

研究課題名(和文)非侵襲的脳機能計測法を用いた早期産児の発達リスクの解明

研究課題名(英文) Investigation of the developmental risk in preterm birth using noninvasive measurement of brain activity

研究代表者

淵野 裕 (Fuchino, Yutaka)

首都大学東京・人文科学研究科・助教

研究者番号：30566401

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)：本研究の目的は、早期産児の発達初期における感覚刺激への異常な反応(過敏や鈍麻)と後の発達リスクとの関連性を明らかにすることである。

早期産児と満期産児を対象とし、感覚特性検査、発達検査、近赤外分光法を用いた脳活動を評価した。脳活動では、正常産児と早期産児とで発達によって変化が異なり、領域毎によって異なる変化を示した。感覚特性と発達検査の比較では、極低出生体重児において強い感覚特性がみられ、刺激に対し鈍麻な児においては、発達検査の全領域発達指数と相関がみられた。今後、脳機能及び感覚特性、発達検査の関連性を継続的に評価することで、発達リスク児の早期スクリーニング・早期発達支援の構築に繋げる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発・使用している「新生児用全頭型プローブ・ホルダ」は、今までの計測技術と異なり、新生児の全脳機能を安定した同時計測が可能となった。この計測技術は、発達・認知科学の基礎研究だけでなく、臨床応用にも貢献できると考えている。

早期産児の感覚異常の神経学的機序は明らかになっておらず、感覚異常と後の発達リスクの関係性を神経科学的の観点から縦断的に評価した研究はない。発達初期からの感覚異常と脳活動、後の発達リスクとの関連性を明らかにすることで、感覚異常を持つ児への早期スクリーニング・早期発達支援が可能となり、児の社会適応の一助となり得る。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the relationship between atypical sensory responses in the early stages of development and post-developmental risks related to preterm birth.

We assessed preterm and full-term infants using the Sensory Profiles, the Kyoto Scale of Psychological Development (KSPD), and measured brain activity using near-infrared spectroscopy. We observed that there exist different patterns of developmental change in brain activity. In addition, specific sensory characteristics were observed in extremely low birth weight infants, and the hyposensitivity score of the sensory profile was negatively correlated with the total developmental quotient of KSPD. By continuously evaluating the relationship between brain function, sensory profiles, and KSPD, we will lead to the development of early screening protocol and early developmental support for children with developmental risks.

研究分野：神経科学

キーワード：functional connectivity NIRS optical topography 感覚異常 感覚プロフィール 早期産児 発達変化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、新生児・周産期医療の進歩に伴い、これまでに救命しえなかった早期産児まで医療の手が及ぶようになってきた。しかし、長期フォローアップ研究から、早期産児は、正期産児に比べ、学齢期における行動、情動、社会性発達の困難を抱えるリスクが高いことが報告されている (Clark et al., 2008, Gaddlin et al., 2011)。このリスクに対する要因として、早期産児に頻発する、脳室周囲白質軟化症、脳室内出血、高ビリルビン血症、呼吸窮迫症候群などが影響することが示唆されている。環境要因として、子宮内とは異なる視覚、聴覚、体性感覚などの外的刺激への暴露や運動経験の違いが影響することが考えられるが、これらの要因から後の発達を予測できるところまでは明らかになっていない。

最近では、早期産児の感覚刺激への異常な反応 (感覚過敏・感覚鈍麻) と後の発達リスクとの関連性が報告されている。この感覚異常は、特定の感覚モダリティにのみ見られるものではなく、視覚、聴覚、触覚、嗅覚、味覚の様々な感覚器官で起こり、新生児期の特定の時期だけではなく、修正2歳 (Eeles et al., 2013)、3-5歳においても感覚異常が見られ、実行機能の低下と関連することが報告されている (Adams et al., 2015)。早期産児における感覚異常と後の発達リスクの関連性は、白質損傷が影響することが指摘されているが、まだ研究が少なく、詳細な神経科学的な関連性は明らかになっていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、新生児にも負担の少ない非侵襲的脳機能計測法である近赤外分光法 (near infrared spectroscopy, NIRS) を用いて、修正月齢18ヶ月までの脳機能の発達変化と行動指標 (感覚異常評価、発達検査、養育者への質問紙) を比較することで、早期産児の脳機能発達と感覚異常の発達リスクの関連性を明らかにすることを目的とした。さらに、これまでの研究は、コホート研究や定型発達とのグループ間比較によって明らかになってきたが、最近では個人レベルでの評価が要求されるようになってきた。本研究では、個人レベルでの脳活動を評価する試みとして、右頭頂後頭領域に梗塞のある水頭症児1名を対象にNIRS計測を行い、損傷領域と非損傷領域での脳活動の違いを評価した。

3. 研究の方法

(1) 新生児用全頭型プローブ・ホルダの開発

従来の専用プローブ・ホルダでは、新生児の多様な頭部形態に柔軟に合わせることができず、頭部全体の脳活動を同時に評価することは困難であった。そこで、新生児の頭部の大きさや形態の相違にも対応できる「新生児用全頭型プローブ・ホルダ」を開発した。



図1. 開発した新生児用全頭型プローブ・ホルダ。装着例。

(2) 右頭頂後頭領域に梗塞のある水頭症児の脳機能計測

右頭頂後頭領域に梗塞のある水頭症児1名を対象とした (在胎週数: 35週3日, MRI計測時の妊娠週数: 40週, NIRS計測時の妊娠週数: 40週1日)。

装置: 光トポグラフィ (ETG-7000) の91チャンネル計測を行った。

課題: 10秒間の四肢へ小型モータ (図2) を用いた触覚刺激と20-25秒間の安静状態を交互に繰り返した。触覚刺激期間は、各四肢へ6回ずつ繰り返した。

解析: 四肢への触覚刺激中の脳活動は、計測部位毎に加算平均を行った。

(3) 正期産児と早期産児の脳機能計測

91チャンネルのNIRS計測 (ETG-7000, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) を行った。

約10分間の安静時の脳活動を計測し、NIRS計測で得ることのできる酸素化ヘモグロビン変化量及び脱酸素化ヘモグロビン変化量を指標とし、出生後日数と比較、評価した。

(4) 正期産児と早期産児の感覚特性と発達検査

2015年1月~2017年11月に香川大学医学部付属病院で出生した出生体重1500g未満の極低出生体重児 (VLBWI) を対象に、修正1歳6か月時点で新版K式発達検査を行い、保護者が回答する乳幼児感覚プロファイル (ITSP) 質問紙により児の感覚特性の評価を行った。コントロール群として、1歳6か月でそれまでに成長・発達に異常を指摘されていない正期産児を対象にITSPによる感覚の評価を行った。

4. 研究成果

(1) 新生児用全頭型プローブ・ホルダの開発 (図1)

頭部の形状や大きさに関係なくほぼ一定部位に電極を配置することができる 10-20 電極配置法に則り, Fpz, T3, T4, Oz, Cz を指標とし, NIRS 計測プローブを均等に配置できる様に樹脂製のホルダを作成した。さらに, プローブ・ホルダが頭部に均等に圧着するため, ゴム紐で固定した。



図 2. 感覚刺激に用いた小型振動モータ。

(2) 右頭頂後頭領域に梗塞のある水頭症児の脳機能計測

四肢への触覚刺激中の脳活動を加算平均したところ, 左感覚運動野では, 典型的な脳活動([oxy-Hb] の増加, [deoxy-Hb] の減少) が観察できたが, 損傷領域の右頭頂領域の典型的な脳活動は, 観察できなかった(図 3)。

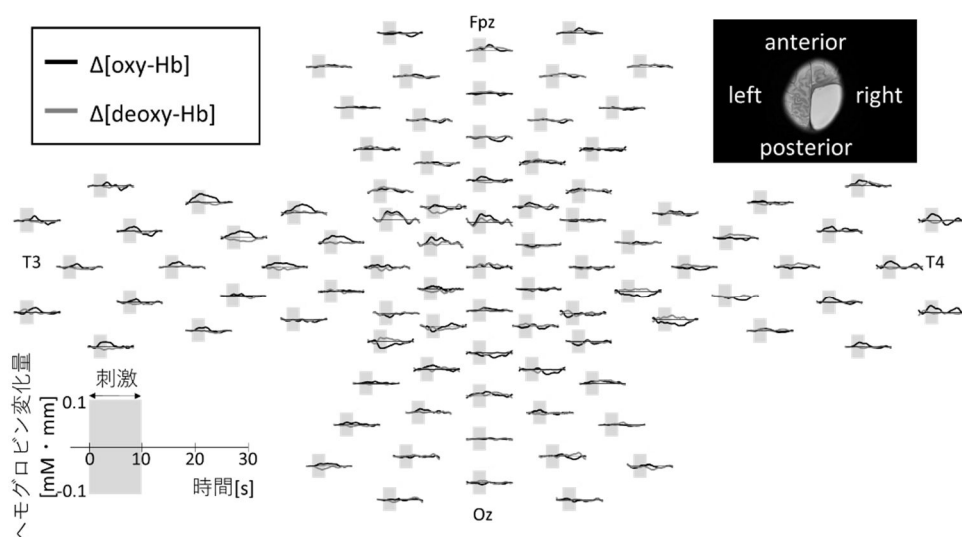


図3. 触覚刺激中の脳活動

(3) 正期産児と早期産児

酸素化ヘモグロビン変化量と脱酸素化ヘモグロビン変化量の相関係数 (r_{od}) を求め, 出生後日数と比較した(図 4)。左縁上回, 右補足運動野で評価したところ, 発達に従い r_{od} が -1 になる傾向が示されたが, 正期産児と早期産児のグループ毎, 領域毎により異なる変化を示すことが明らかになった。

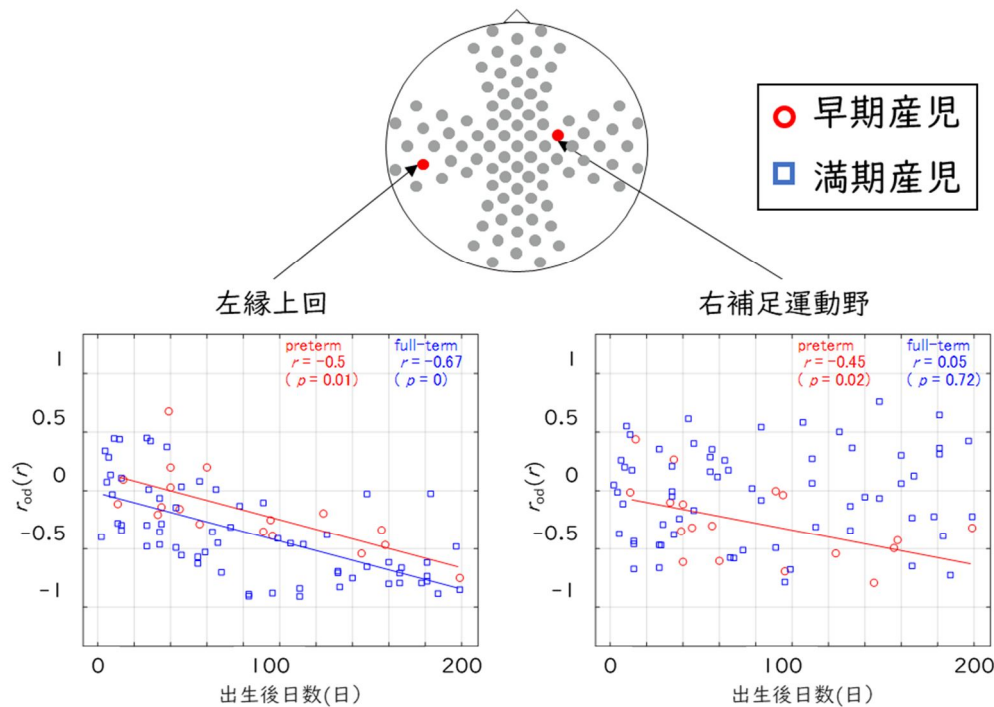


図 4 . 酸素化ヘモグロビン変化量と脱酸素化ヘモグロビン変化量の相関係数の発達変化。

(4) 正期産児と早期産児の感覚特性と発達検査

ITSP 及び新版 K 式発達検査を比較した研究の参加者は、正期産児 18 名、極低出生体重児 32 名であった。日常生活における乳幼児の感覚刺激への反応傾向を保護者に質問する ITSP の評価から、低登録 ($p < 0.005$)、感覚探求 ($p < 0.05$)、感覚過敏 ($p < 0.05$) において極低出生体重児では有意に強い特性がみられ、低登録においては、新版 K 式発達検査の全領域発達指数と相関がみられた。極低出生体重児では、聴覚・視覚・口腔感覚において有意に強い感覚特性がみられた。極低出生体重児では正期産児と比べて強い感覚特性を示し、感覚処理パターンが異なることが明らかになった。

引用文献

- Adams, J.N., Feldman, H.M., Huffman, L.C., Loe, I.M., 2015. Sensory processing in preterm preschoolers and its association with executive function. *Early Hum Dev* 91, 227-233.
- Clark, C.A., Woodward, L.J., Horwood, L.J., Moor, S., 2008. Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: biological and social influences. *Child Dev* 79, 1444-1462.
- Eeles, A.L., Anderson, P.J., Brown, N.C., Lee, K.J., Boyd, R.N., Spittle, A.J., Doyle, L.W., 2013. Sensory profiles of children born < 30 weeks' gestation at 2 years of age and their environmental and biological predictors. *Early Hum Dev* 89, 727-732.
- Gaddlin, P.O., 2011. Follow-up studies of very low birthweight children in Sweden. *Acta Paediatr* 100, 940-949.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Fuchino Y, Kato I, Konishi Y, Takano Y, Yinmon H, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Developmental changes in neonatal hemodynamics during resting state using whole-head functional near-infrared spectroscopy.
3. 学会等名 The Society for Functional Near-Infrared Spectroscopy 2018 biennial meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuchino Y, Kato I, Konishi Y, Takano Y, Yinmon H, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Development-related hemodynamic changes during the resting state using whole-head functional near-infrared spectroscopy.
3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淵野裕, 加藤育子, 小西行彦, 高野裕治, Yinmon Htun, 日下隆, 小西行郎.
2. 発表標題 触覚刺激関連と安静状態における脳活動の発達変化.
3. 学会等名 第21回日本光脳機能イメージング学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淵野裕, 加藤育子, 小西行彦, 高野裕治, Yinmon Htun, 日下隆, 小西行郎.
2. 発表標題 先天性水頭症児の脳血行動態の評価.
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第18回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuchino Y, Kato I, Konishi Y, Takano Y, Yinmon H, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Effects of preterm birth on neonatal hemodynamic changes during the resting-state using the whole-head functional near-infrared spectroscopy
3. 学会等名 The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 淵野裕, 加藤育子, Yinmon Htun, 小西行彦, 安田真之, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 日下隆, 小西行郎
2. 発表標題 安静状態における脳活動の発達変化.
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤育子, 淵野裕, 小西行彦, Yinmon Htun, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 日下隆, 小西行郎.
2. 発表標題 早産児の脳循環変動発達の变化.
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fuchino Y, Kato I, Konishi Y, Takano Y, Yinmon H, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Developmental changes in cerebral activity during the resting state and tactile stimulation task in an infant with congenital hydrocephalus.
3. 学会等名 The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 瀧野裕, 加藤育子, 小西行彦, 高野裕治, Yinmon Htun, 日下隆, 小西行郎.
2. 発表標題 全頭同時計測による脳血行動態の発達変化: 酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンを指標として
3. 学会等名 発達神経科学学会 第5回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kato I, Fuchino Y, Konishi Y, Hashimoto A, Sugino M, Koyano K, Yasuda S, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Developmental changes of spontaneous low-frequency oscillations in the preterm brain
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of the Japan Society for Neonatal Health and Development.
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fuchino Y, Kato I, Konishi Y, Hashimoto A, Sugino M, Koyano K, Yasuda S, Kusaka T, Konishi Y.
2. 発表標題 Effects of preterm birth on neonatal hemodynamic changes during the resting-state using a functional near-infrared spectroscopy.
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of the Japan Society for Neonatal Health and Development.
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 加藤育子, 瀧野裕, 小西行彦, Yinmon Htun, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 安田真之, 日下隆, 小西行郎
2. 発表標題 早産児の脳循環変動発達の变化
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 淵野裕, 加藤育子, Yinmon Htun, 小西行彦, 安田真之, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 日下隆, 小西行郎
2. 発表標題 安静状態における脳活動の発達変化
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 淵野裕, 加藤育子, 小西行彦, 日下隆, 小西行郎
2. 発表標題 触覚振動刺激中の脳活動の発達変化
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤育子, 淵野裕, 福家典子, 森本絢, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 小西行彦, 安田真之, 日下隆
2. 発表標題 極低出生体重児の修正1歳半での感覚特性
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淵野裕
2. 発表標題 早期産の脳機能発達への影響
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第19回学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----