

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10075

研究課題名(和文) 脳波の紡錘波状速波に着目した早産児神経ネットワーク変容過程の解明とその臨床制御

研究課題名(英文) Elucidation of altered neural network in the preterm brain based on spindle bursts in EEG, and its clinical regulation

研究代表者

城所 博之(Kidokoro, Hiroyuki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20647466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト発達期の脳波に観察される紡錘波状速波は脳発達に重要な自発活動であり、本研究では、この電気的活動が脳の構造や機能の発達に及ぼす影響を明らかにすることを旨とした。本研究により、超早産児では、修正30～40週の脳波のうち修正36週時点で定量された紡錘波状速波が最頻値を側頭部・後頭部優位にとることが示された。さらに、修正36週の紡錘波状速波の出現量は脳白質構造の変容と相関し、神経発達予後を予測することも明らかにした。一方、構造的・機能的MRI解析と修正18か月予後との関係を示すことで、紡錘波状速波が脳構造や脳機能の変容に関与することをヒトにおいて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、動物を用いた基礎研究から、発達早期に見られる電気的自発活動が脳発達に重要であることが実証され始めている。本研究は、ヒトにおいても紡錘波速波の自発活動が早産児の機能的・構造的な脳発達に影響を与えることを明らかにした意義がある。

今後、紡錘波状速波を含む自発脳波活動に対して詳細で多角的研究を行うことで、早産児に高率に認める自閉スペクトラム症や知的発達症といった神経発達症の生成メカニズムへの理解が進み、早期介入への糸口が見出されるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：During human brain development, spindles burst is a crucial spontaneous activity in EEG. The aim of this study was to elucidate the effect of the electrical activity on functional and structural brain development. We found that in extremely premature infants brushes corresponding to spindle bursts in animals occurred most frequently at 36 postmenstrual weeks. Additionally, the brush occurrence at 36 postmenstrual weeks was associated with white matter abnormality on brain MRI and in turn associated with neurodevelopmental outcomes at 18 months of corrected age. We also showed that functional and structural MRI reveals associations with neurodevelopment at 18 months of corrected age. These data indicated that brushes in EEG contribute to the altered brain development in preterm infants.

研究分野：小児神経学

キーワード：脳 紡錘波状速波 早産児 脳波 MRI 発達 自発活動 サブプレートニューロン

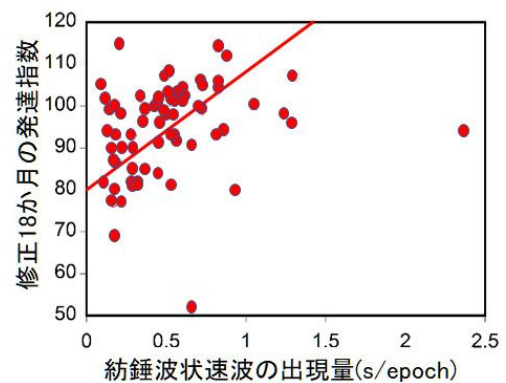
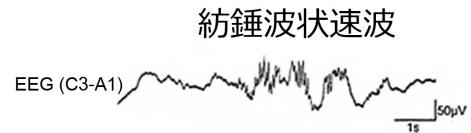
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周産期医療の進歩に伴い超早産児(在胎28週未満児)の生命予後は飛躍的に向上した。しかし、生存率の向上とは裏腹に、約50%の超早産児に、現在でも自閉スペクトラム症や知的障害を含む神経学的後障害が観察される。これら後障害をもたらす脳の病態生理は依然として解明されていない。この点が今日の周産期医療の喫緊の課題である。従来、これら発達障害や知的障害が生じるメカニズムとして、低酸素虚血や感染・炎症などの外的環境要因による脳白質障害のみが注目されてきた。しかし、近年は、大脳皮質の障害の関与も明らかとなり、後障害を説明する病態生理は、様々な組織の障害が複雑に絡み合い形成されると考えられてきた。

一方で近年、発達期の脳においては、自発的電気活動である紡錘波状速波(spindle bursts)が脳の構造的・機能的発達に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。紡錘波状速波は哺乳類では発達期に一過性に出現する8~25Hzの低振幅速波であり、サブプレート・ニューロンにより増幅された皮質活動である。さらに、最近の齧歯類の研究から、紡錘波状速波は、1) 神経新生、2) アポトーシス、3) 神経遊走、4) 細胞分化、5) 皮質微細構造や初期の神経ネットワークの形成に不可欠な電気活動であることが明らかにされ始めている(Khazipov R. *Nature* 2004, Dupont E. *Nature* 2006)。したがって、この紡錘波状速波の活動が阻害されると、大脳皮質障害や神経ネットワーク障害がもたらされることが、動物実験により示唆されている(Khazipov R. *Trends Neurosci* 2006)。

私たちは、これまでにヒト早産児の脳波活動に対して研究を重ね、国際的に評価される新知見(disorganized pattern, abnormal sharp transients, abnormal brush 等)を多数報告してきた(*Dev Med Child Neurol* 1972, *Pediatrics* 1999, *J Pediatr* 2003)。さらに最近、ヒト早産児脳においても、この自発的電気活動(紡錘波状速波)が児の短期予後と関連することを分かってきた(右図: Kato T. 2016.)。



2. 研究の目的

本研究では、1) ヒト早産児を対象に、早産児期の脳波に観察される紡錘波状速波を詳細にモニタリングする。そして、最先端のMRI技術(特に、脳体積の変化を評価するvoxel based morphometry [VBM]と安静時機能的MRI)を用いて、2) ヒトでは紡錘波状速波の活動が脳皮質容量に影響を及ぼすこと、3) 初期の神経回路形成に影響を及ぼすこと、を明らかにする。また、4) 紡錘波状速波の出現を阻害する臨床因子を探求することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 名古屋大学医学部附属病院における在胎22~34週の早産児の入院数は年間約50例である。脳波はNICU内で多チャンネル・ビデオ脳波同時記録を行い、筋電図、呼吸・眼球運動の評価を加えたポリグラフ記録で行う。出生後1週間以内に初回脳波記録を行い、以後1~2週間隔で、修正40週まで反復して行う。1回の記録は2~3時間施行する。また、修正28~34週時点の脳波検査では、検者が児の四肢に対し、触覚・痛覚刺激や光・音刺激を行い、刺激に対する誘発反応を観測する。また、研究協力者の施設でも早産児に対し同様の経時的脳波記録を施行する。

(2) 修正40週で脳MR画像の撮像を行う。

名古屋大学医学部附属病院内の3テスラ高磁場MRI装置(Verio, Siemens, Germany)を用いて、脳体積解析用の3DMRI、安静時機能的MRIの撮像を行う。研究協力者の施設では1.5テスラのMRI装置を用いてMRI撮像を行う。

(3) 脳波データの解析

記録された脳波データをMATLAB上でSPMを用いて解析する。紡錘波状速波をフーリエ変換し、パワースペクトラム解析にて、脳波導出部位ごとの定量値を算出する。上記が困難な場合には、脳波のre-filtering機能を用いて半定量化する。

(4) 修正1歳半で神経学的評価を行う。

研究対象の早産児を前向きにフォローアップし、修正1歳半に達した時点で、神経学的評価ならびに発達評価を行う。小児神経専門医が専門外来にて包括的な神経学的評価を行う。発達検査は、臨床心理士がBayley 発達評価を行う。

(5) MR画像解析

3D-MRI は MATLAB 上で SPM12 を用いて脳皮質体積を計測する。また、修正 1 歳半予後と 相関する脳領域を、VBM を用いて統計学的に解析する。安静時機能的 MRI は、FSL ソフトウ エアを用いて、代表的なネットワークである感覚運動、視覚、言語、デフォルトモード、セイリ エンスなどの各ネットワークの結合度(connectivity)を定量する。また、脳を 90 個の領域に分割 したテンプレートを使用し、修正 18 か月予後と相関するネットワークを評価する。

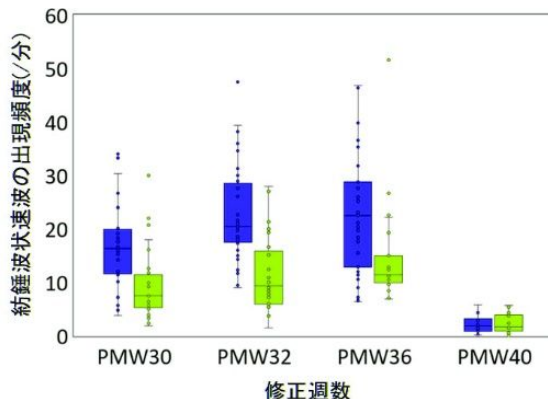
(6) 紡錘波状速波の活動を阻害する臨床因子を探求する。

診療情報を詳細に収集し、紡錘波状速波に負の影響を与える臨床因子を特定する。

4. 研究成果

(1) 紡錘波状速波の経時的定量評価

研究協力者の前田らとともに、超低出生体重 児の紡錘波速波を半定量し、修正 (PMW) 30 週、32 週、36 週、40 週における出現頻度を睡 眠段階別に明らかにした (右図: 動睡眠は青、 静睡眠は黄緑で示される)。その結果、従来 32 ~ 34 週がピークであると報告されていた紡錘 波状速波の出現頻度が、超低出生体重児におい ては、修正 36 週でもっとも頻出するという新 しい知見を得た。この結果は、紡錘波状速波の 生成に関連するサブプレート・ニューロンのア ポトーシスの時期が遅れる可能性を示唆した。



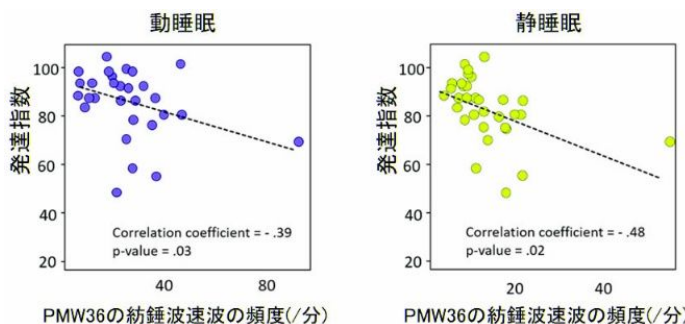
また、研究協力者の深沢らは、超早産児の脳波に見られる紡錘波状速波の出現頻度と出現部位 を検討し、紡錘波状速波は 23~24 週でも少ないながら観察されること、28~29 週に向けて徐々 に出現頻度が増すことを報告した。

(2) 紡錘波状速波と新生児期 MRI 画像の関連

次に、新生児期の白質障害を Kidokoro score に基づき評価した結果、修正 36 週での紡錘波状 速波の出現頻度と白質障害の程度は正の相関にあることを明らかにした。

(3) 紡錘波状速波と生後 18 か月転機

さらに、本研究から修正 36 週の紡 錘波状速波の出現頻度は、修正 18 か 月の発達指数と負の相関があるこ とが分かった。これは、動睡眠・静睡眠 とも変わらず認められた (右図)。

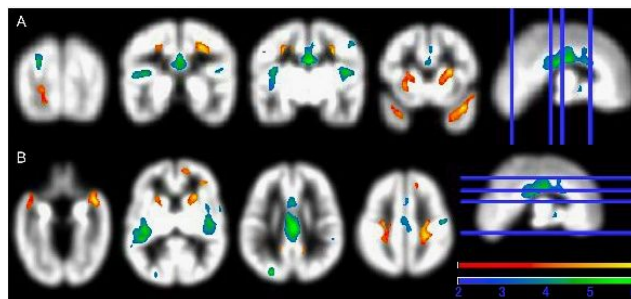


(4) 紡錘波状速波と新生児期臨床因 子

我々は修正 36 週の紡錘波状速波 が重要と考え、様々な周産期因子 (母体因子、新生児合併症など) との関係を検討したが、調査 の範囲で明らかな関連を見出すことはできなかった。

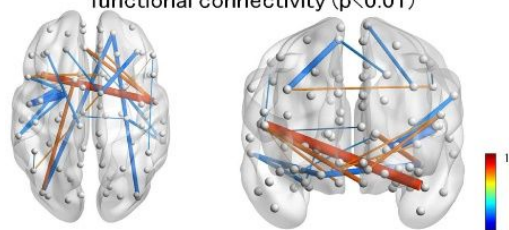
(5) 脳 MRI 画像と生後 18 か月転機

さらに、VBM を用いて大脳灰白質体 積と修正 18 か月の発達指数との関係 を検討した結果、両側側頭葉前部皮質、尾 状核、中心溝周囲皮質の体積が修正 18 か月予後と正の相関をもち (右図: オレ ンジ)、逆に両側島、帯状回は修正 18 か 月予後と負の相関を示した (右図: 青)。 このことは、原始脳領域が相対的に大き く新皮質の体積が小さいことが、児の短 期予後にも影響を与えることを示唆する と考えら れた。



修正 18 か月の発達指数と相関する新生児脳の functional connectivity ($p < 0.01$)

一方、安静時機能的 MRI を用いて、大脳皮質を 90 の脳領域 (ROI) に分割し、各々の領域間の機 能的結合と修正 18 か月の発達指数との関係を解 析した。多重比較後には統計学的に有意な相関を 示す領域は同定できなかったが、右図に示す通り、 前頭葉眼窩面から側頭葉前部にかけての脳領域で



予後との関連を示す傾向が認められた。今後の症例の蓄積により神経ネットワークの変容が神経発達予後に与える影響が明らかになると期待される。また、紡錘波状速波がこれら画像解析の結果に与える影響を解析することで、紡錘波状速波と脳発達とのより強固な関連が明らかになると考えられた。

本研究は、動物実験から得られた発達早期のエビデンスが、ヒト早産児においても類似点が多く見出された点に意義がある。今後は、外的環境要因（照明や環境音、痛みなど）が紡錘波状速波の生成にどのような影響を与えるのか、より詳細な臨床因子の評価とともに、児の長期神経予後へ与える影響を探求することへ研究が広がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Murner-Lavanchy Ines M., Kidokoro Hiroyuki, Thompson Deanne K., Doyle Lex W., Cheong Jeanie L.Y., Hunt Rod W., Inder Terrie E., Anderson Peter J.	4. 巻 206
2. 論文標題 Thirteen-Year Outcomes in Very Preterm Children Associated with Diffuse Excessive High Signal Intensity on Neonatal Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 66 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2018.10.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hyodo Reina, Sato Yoshiaki, Ito Mihar, Sugiyama Yuichiro, Ogawa Chikako, Kawai Hisashi, Nakane Toshiki, Saito Akiko, Hirakawa Akihiro, Kidokoro Hiroyuki, Natsume Jun, Hayakawa Masahiro	4. 巻 103
2. 論文標題 Magnetic resonance spectroscopy in preterm infants: association with neurodevelopmental outcomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition	6. 最初と最後の頁 F238 ~ F244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/archdischild-2016-311403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 城所博之	4. 巻 49
2. 論文標題 胎生期脳の正常発達とその損傷	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 315-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Masaharu, Kidokoro Hiroyuki, Kubota Tetsuo, Fukasawa Tatsuya, Okai Yu, Sakaguchi Yoko, Ito Yuji, Yamamoto Hiroyuki, Ohno Atsuko, Nakata Tomohiko, Negoro Tamiko, Okumura Akihisa, Kato Toru, Watanabe Kazuyoshi, Takahashi Yoshiyuki, Natsume Jun	4. 巻 87
2. 論文標題 Pseudo-sawtooth pattern on amplitude-integrated electroencephalography in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 529 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-019-0567-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakaguchi Y., Kidokoro H., Ogawa C., Okai Y., Ito Y., Yamamoto H., Ohno A., Nakata T., Tsuji T., Nakane T., Kawai H., Kato K., Naganawa S., Natsume J.	4. 巻 39
2. 論文標題 Longitudinal Findings of MRI and PET in West Syndrome with Subtle Focal Cortical Dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1932 ~ 1937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5772	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Chikako, Kidokoro Hiroyuki, Fukasawa Tatsuya, Yamamoto Hiroyuki, Ishihara Naoko, Ito Yuji, Sakaguchi Yoko, Okai Yu, Ohno Atsuko, Nakata Tomohiko, Azuma Yoshiteru, Hattori Ayako, Kubota Tetsuo, Tsuji Takeshi, Hirakawa Akihiro, Kawai Hisashi, Natsume Jun	4. 巻 59
2. 論文標題 Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 440 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.13988	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kidokoro H, de Vries L S, Ogawa C, Ito Y, Ohno A, Groenendaal F, Saitoh S, Okumura A, Ito Y, Natsume J	4. 巻 37
2. 論文標題 Predominant area of brain lesions in neonates with herpes simplex encephalitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Perinatology	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jp.2017.114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Brouwer Margaretha J., Kersbergen Karina J., van Kooij Britt J. M., Benders Manon J. N. L., van Haastert Ingrid C., Koopman-Esseboom Corine, Neil Jeffrey J., de Vries Linda S., Kidokoro Hiroyuki, Inder Terrie E., Groenendaal Floris	4. 巻 12
2. 論文標題 Preterm brain injury on term-equivalent age MRI in relation to perinatal factors and neurodevelopmental outcome at two years	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0177128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 城所博之	4. 巻 260
2. 論文標題 新生児の脳機能	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 226-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 城所博之	4. 巻 10
2. 論文標題 頭部MRIによる脳神経発達評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Fetal and Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 23-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹内章人, 高橋立子, 永田雅子, 福井美保, 荒井洋, 城所博之, 出口貴美子, 久保健一郎, 井上健, 森岡一朗	4. 巻 123
2. 論文標題 超早産児における神経発達症の臨床像とその病態	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 661-673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 NICU環境と新生児脳の発達
3. 学会等名 第20回奈良新生児研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之、伊藤美春、佐藤義朗、久保田哲夫、深沢達也、加藤徹、奥村彰久、早川昌弘
2. 発表標題 超早産児の修正満期MRIに対するvoxel-based morphometry
3. 学会等名 第63回日本新生児成育医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 MRIからみた超早産児の脳病態
3. 学会等名 第3回超早産児神経発達症研究会サテライトシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 脳波から学ぶ新生児脳の発達と疾病
3. 学会等名 第35回奈良小児てんかん研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeda T, Kidokoro H, et al.
2. 発表標題 Association between brush occurrence on electroencephalogram and neurodevelopmental outcome in premature infants
3. 学会等名 Pediatric Academic Society annual meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kidokoro H, Ito M, Ushida T, Sato Y, Yamamoto H, Nakata T, Muramatsu Y, Saito A, Okai Y, Tanaka M, Sakaguchi Y, Maki Y, Kawaguchi M, Suzuki T, Fukasawa T, Kubota T, Kato T, Okumura A, Hayakawa M, Natsume J
2. 発表標題 Association of grey matter volume in preterm infants with neurodevelopmental outcomes
3. 学会等名 Pediatric Academic Society Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeda T, Kidokoro H, et al.
2. 発表標題 Association between brush occurrence on electroencephalogram and neurodevelopmental outcome in premature infants
3. 学会等名 Infantile seizure society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kidokoro H
2. 発表標題 The pathophysiology of preterm brain injuries: from PVL to encephalopathy of prematurity
3. 学会等名 Infantile seizure society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 胎児脳の正常発達と疾病
3. 学会等名 行動発達研究会第13回研修会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 日常診療に役立つ新生児神経学
3. 学会等名 第11回みやこ小児神経臨床懇話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 早産児におけるVBM解析：海馬の重要性
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会・分野別シンポジウム5（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 新生児脳画像の現在と未来：脳画像は神経発達予後に寄与する？
3. 学会等名 第12回京都NICU懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 超早産児脳画像
3. 学会等名 第4回小児ニューロリハビリテーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城所博之, 夏目淳, 佐藤義朗, 永田雅子
2. 発表標題 先端的画像解析手法を用いた超早産児の神経発達症を予測する画像マーカーの探索
3. 学会等名 第2回超早産児神経発達研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城所博之
2. 発表標題 超早産児IVHの神経発達予後
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 城所博之、奥村彰久 編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 232
3. 書名 新 誰でも読める新生児脳波	

1. 著者名 城所博之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 849
3. 書名 新生児の神経疾患の病態生理と診断	

〔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
研究 分担者	早川 昌弘 (Hayakawa Masahiro) (40343206)	名古屋大学・医学部附属病院・病院教授 (13901)	
研究 分担者	夏目 淳 (Natsume Jun) (60422771)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授 (13901)	