

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10178

研究課題名(和文)脳循環酸素代謝変化を指標とした新しい新生児蘇生法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new neonatal resuscitation strategy by monitoring cerebral hemodynamic and oxygen metabolism as an indicator

研究代表者

近藤 園子 (Kondo, Sonoko)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：70437680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：新生仔豚仮死モデルにおいて、近赤外時間分解分光法を用いて低酸素性虚血(HI)負荷後30分間の脳内ヘモグロビン酸素飽和度(ScO₂)と脳血液量(CBV)変化と負荷後5日目の病理組織学的脳障害の関係を調べた。低酸素性虚血(HI)後10, 15, 30分のCBV変化は、病理組織学的脳障害と有意な相関を認めしたが、ScO₂の変化では認めなかった。

臨床研究では、経膈分娩(VD, n=13)と帝王切開(CS, n=18)で出生した健常正常産児を対象に、TRSを用いて出生後15分間のCBVとScO₂を調べた。CBVはVD群がCS群に比べて生後4分間は有意に高かったが、ScO₂には認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、生直後からのCBVモニタリングは子宮外への適応生理の理解につながるだけでなく、低酸素虚血のエピソードを伴う新生児仮死児における生後早期からの客観的な脳障害判定方法として有用であると考えられた。

今後は、臨床研究で、TRSを用いたCBVモニタリングを継続し、周産期仮死を認める症例データを築盛を行い、新生児蘇生モニタリングにおける新しい指標確立を行っていく予定である。このように、生直後からの脳循環酸素代謝変化のモニタリングは、新生児仮死児の早期診断につながるから、それらの早期介入が可能となることが予想され、予後改善に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：We measured cerebral haemoglobin oxygen saturation (ScO₂) and cerebral blood volume (CBV) using three-wavelength near-infrared time-resolved spectroscopy in a 5-day survival asphyxiated piglet model. We investigated how changes in ScO₂ and CBV during the resuscitation period after hypoxic-ischaemic (HI) insult reflected histopathological brain injury on day 5 after insult. Changes in CBV after HI insult were correlated with histopathological brain injury but changes in ScO₂ were not.

Clinical study, we examined CBV and ScO₂ during 15 min after birth between healthy term neonates delivered vaginally (VD, n=13) and those delivered by elective cesarean section (CS, n=18) using TRS. CBV was significantly higher in the VD group than in the CS group in the 4 min after birth (p<0.05) but not thereafter. There was no significant between-group difference in ScO₂ during the transition period.

研究分野：新生児

キーワード：新生児蘇生法 時間分解分光装置 脳血液量

1. 研究開始当初の背景

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は、1000人に2,3例起こる、短期予後・長期的予後不良(脳性麻痺、発達遅滞、学習障害など)な疾患である。HIEの予後改善は、少子化が進む我が国にとって取り組むべき最重要課題の一つである。HIEの基本病態は「脳循環酸素代謝障害」であり、蘇生直後から、「脳への酸素需要・供給のバランス」を考慮した呼吸・循環管理を行うことは、HIEの神経学的予後を大きく改善する超早期の脳保護治療である。HIE児では、生直後より虚血後再灌流に伴う脳循環の不安定さから、脳内酸素需要・供給バランスのミスマッチングが起きる。このため、適切な酸素供給を受けられない脳組織は、細胞障害が引き起こされ、後に起こる遅発性の脳内エネルギー代謝障害につながる。しかし、現行の新生児蘇生法ガイドライン、蘇生後のHIE児の全身管理上、脳内酸素代謝変化を評価する指標がなく、パルスオキシメーターを用いた動脈血Hb酸素飽和度を酸素濃度調節の指標としているのが現状である。

近年、行き過ぎた酸素投与はフリーラジカル産生を促し細胞のアポトーシスや分裂障害を起こすことが報告されている。HIE児に対する生後6時間以内の高濃度酸素投与は、神経学的予後不良に大きく関係し、蘇生ガイドライン上も不必要な高濃度酸素の使用は控えることが望ましいとしている。しかしラットを用いた中等症脳障害モデルでは、21%に比して100%酸素投与における短期的・長期的予後が不良であった一方で、重症脳障害モデルでは、投与酸素濃度による脳障害の程度に差異はみられなかったと報告されている(Smit E, et al., Resuscitation 2015)。このことから、重症度により適切な酸素濃度が異なる事が予想され、脳内酸素需要・供給のミスマッチングを起こさないようにするための指標が望まれる。

脳内酸素代謝率(CMRO₂)は、脳内酸素供給・需要バランスを示す有用な指標であり、これまでに、そのベッドサイドでの測定方法が報告されているが(Boas DA et al., 2003)、生後早期からの継時的変化やその低酸素虚血の重症度、投与される酸素濃度が与える影響については明らかではない。そこで本研究では、ベッドサイドで非侵襲的に連続測定可能な相対的脳内酸素消費率(rCMRO₂)測定の妥当性を検証するとともに、新生児蘇生における酸素投与の指標としての有用性を動物モデルを用いて基礎的に検討する。

2. 研究の目的

重症度別新生児豚仮死モデルを用いて、以下を明らかにする。

低酸素虚血負荷後におけるrCMRO₂の測定を、基準的CMRO₂測定と比較し、その測定値の妥当性を検討する。このため、以下の1,2の項目について検討する。

1) 軽度、中等度、重度低酸素虚血負荷後の蘇生時に、異なる濃度の酸素(21, 40, 100%)を使用した場合の脳循環酸素代謝変化(CBV, ScO₂, rCMRO₂, CMRO₂)をTRSを用いて測定し、蘇生後早期(2時間)での重症度別脳循環酸素代謝変化を、それぞれの異なる酸素濃度に対して継時的な変化を解析する。

2) 臨床症例においては、生直後から 15 分以内の CBV, ScO₂ などの脳循環酸素代謝変化がどのように変化するのかを調べた。

3. 研究の方法

1) 生後 24 時間以内の新生仔豚 13 頭に対し、全例フェンタニルとパンクロニウムを用いて全身麻酔人工呼吸管理を行った。低酸素虚血負荷は、吸入酸素濃度を 2-5%に下げることを行い、aEEG(amplitude-integrated EEG)上で最大振幅が 5 μ V 未満になるよう酸素濃度を低く保ち、脳波が抑制された後 20 分間、心拍数が 130bpm 以上、平均血圧が負荷前値の 60%以上となるよう酸素濃度を適宜調節した。その後 10 分間さらに血圧が負荷前値の 50%程度まで下がるよう酸素を減らした。負荷後 24 時間まで、aEEG、脳血液量 (CBV)、脳内 Hb 酸素飽和度 (ScO₂) を時間分解分光装置 (Time resolved spectroscopy: TRS) を用いて持続記録した。負荷 24 時間後、全身麻酔を中止し抜管、5 日間の飼育を行いその間の行動評価を行った。飼育 5 日目に十分な麻酔のもと左心室からホルマリン溶液による遺流を行い、脳 (大脳皮質白質、灰白質、海馬、小脳) の固定を行った。ホルマリン固定後、病理学的評価を行った。

【研究方法の変更】

研究目的 1 について、研究当初、rCMRO₂ 測定を行う予定であったが、その測定手技が困難であり、継続が不可能と判断した。このため、以下の方法へと変更した。すなわち、CBV 絶対値測定が可能であったため、「負荷後 30 分以内の CBV 変化」と、病理組織学的脳障害との関連を調べた。

2) 臨床研究: 本研究の研究計画書が香川大学医学部附属病院倫理委員会で承認された後に、保護者の同意を得た正期産経膈分娩児 31 例を対象に、生後 15 分以内の CBV、ScO₂ 値及び光学特性 (散乱係数, μ_s ; 吸収係数, μ_a ; differential pathlength factor, DPF) の変化を時間分解分光装置 (Time resolved spectroscopy: TRS) を用いて調べた。

4. 研究成果

新生仔豚において、HI 負荷後 10, 15, 30 分の CBV 増加値 (蘇生直前値からの変化量) と病理組織学脳障害スコアは有意な相関を示した。つまり、CBV 増加が大きいものほど、脳障害重症度が高かった。また、心拍数、平均血圧、脳内 Hb 酸素飽和度 (ScO₂) の負荷後 30 分以内の変化についても同様の解析を行ったが、いずれも病理組織学的脳障害スコアと相関を認めなかった (Nakao Y et al, 2021 under review)。この結果より、HI 負荷後超早期の CBV 変化評価を行う事で、脳障害の重症度判定を行う事ができると考えられた。今後臨床で、新生児仮死などの低酸素虚血エピソードを認める児で、生直後から CBV モニタリングを行う事で、早期に脳障害重症度を客観的に判定できる可能性があり、新生児蘇生における新しい指標となると考えられた。

臨床研究では、正期産経膈分娩児 (n=5) では、生後 15 分以内の光学特性は大きな変化は認めず、安定していた。また、CBV と ScO₂ については、出生直後から CBV は低下、ScO₂ は上昇し、生

後 10 分頃に両値ともに一定となった(Morimoto A, et al. Appl. Sci. 2019)。次に、健常正期産児で、経膈分娩(n=13)と選択的帝王切開(n=18)の分娩方式の違いが、生後 15 分以内の CBV と ScO₂ 変化に与える影響については、経膈分娩に比して帝王切開児では CBV は生直後から生後 4 分までは、有意に低く、その後の低下の程度も乏しかった。また、ScO₂ も生後 5 分までは帝王切開児は経膈分娩児に比して低値であったが、生後 10 分からは両群共に同程度となった。以上の結果から、分娩形式の違いは生後 15 分以内の CBV 変化に影響を与えることが示唆され、これは、生直後から始まる子宮外への適応生理の過程が、帝王切開児では異なる事を反映していると考えられた (Morimoto A, et al. 2021 Under review)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Morimoto Aya, Nakamura Shinji, Sugino Masashiro, Koyano Kosuke, Htun Yinmon, Arioka Makoto, Fuke Noriko, Mizuo Ami, Yokota Takayuki, Kato Ikuko, Konishi Yukihiko, Kondo Sonoko, Iwase Takashi, Yasuda Saneyuki, Kusaka Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Measurement of the Absolute Value of Cerebral Blood Volume and Optical Properties in Term Neonates Immediately after Birth Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy: A Preliminary Observation Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2172 ~ 2172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app9102172	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 -
1. 著者名 Htun Yinmon, Nakamura Shinji, Nakao Yasuhiro, Mitsue Tsutomu, Nakamura Makoto, Yamato Satoshi, Jinnai Wataru, Koyano Kosuke, Ohta Kenichi, Morimoto Aya, Wakabayashi Takayuki, Sugino Masashiro, Fujioka Kazumichi, Kato Ikuko, Kondo Sonoko, Yasuda Saneyuki, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kusaka Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Hydrogen ventilation combined with mild hypothermia improves short-term neurological outcomes in a 5-day neonatal hypoxia-ischaemia piglet model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40674-8	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 -
1. 著者名 Jinnai Wataru, Nakamura Shinji, Koyano Kosuke, Yamato Satoshi, Wakabayashi Takayuki, Htun Yinmon, Nakao Yasuhiro, Iwase Takashi, Nakamura Makoto, Yasuda Saneyuki, Ueno Masaki, Miki Takanori, Kusaka Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 649 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.04.010	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 -

1. 著者名 Yamato Satoshi Hamano, Nakamura Shinji, Htun Yinmon, Nakamura Makoto, Jinnai Wataru, Nakao Yasuhiro, Mitsue Tsutomu, Koyano Kosuke, Wakabayashi Takayuki, Morimoto Aya Hashimoto, Sugino Masashiro, Iwase Takashi, Kondo Sonoko Ijichi, Yasuda Saneyuki, Ueno Masaki, Miki Takanori, Kusaka Takashi	4. 巻 117
2. 論文標題 Intravenous Edaravone plus Therapeutic Hypothermia Offers Limited Neuroprotection in the Hypoxic-Ischaemic Newborn Piglet	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 713 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000511085	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takayuki Wakabayashi, Yinmon Htun, Tsutomu Mitsue, Takayuki Yokota, Nakao Yasuhiro, Kosuke Koyano, Shinji Nakamura, Saneyuki Yasuda, Takashi Kusaka.
2. 発表標題 THE HISTOPATHOLOGICAL EFFECT OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA ON THE KIDNEY OF HYPOXIC-ISCHEMIC NEWBORN PIGLETS.
3. 学会等名 15th congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Nakamura
2. 発表標題 新生児低酸素性虚血性脳症に対する水素ガス吸入療法の脳保護効果 新生仔豚仮死モデルを用いた基礎研究から
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中尾泰浩, Yinmon Htun, 光家努, 橋本絢, 若林誉幸, 杉野政城, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 近藤園子, 岩瀬孝志, 安田真之, 日下隆.
2. 発表標題 新生児豚仮死モデルにおける蘇生後30分間の脳血液量変化と脳障害の関係 ~ 出生後早期の脳循環モニタリングで予後予測が可能か? ~.
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 中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 若林誉幸, 有岡誠, 森本絢, 小谷野耕佑, 小西行彦, 安田真之, 近藤園子, 福家典子, 日下隆.
2. 発表標題 新生仔豚モデルを用いた水素ガス吸入療法の生体への影響及び使用上の安全性の検証.
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 中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 有岡誠, 森本絢, 小谷野耕佑, 安田真之, 近藤園子, 加藤育子, 岩瀬孝志, 日下隆.
2. 発表標題 水素ガス吸入療法は低酸素虚血後・低体温療法中の痙攣発症を軽減できるか? 新生仔豚仮死モデルを用いた基礎的検討
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 中村信嗣
2. 発表標題 胎児大脳皮質感覚野の生理機能的発達について 胎児羊を用いた基礎的研究から
3. 学会等名 第7回新胎児学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yinmon Htun, Shinji Nakamura, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsuie, Aya Morimoto, Ikuko Kato, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Takanori Miki, Masaki Ueno, Takashi Kusaka.
2. 発表標題 Effectiveness of hydrogen ventilation in hypoxic-ischemic neonatal piglets.
3. 学会等名 第2回四国地区4大学大学院合同研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Yinmon Htun, Shinji Nakamura, Tsutomu Mitsuie, Yasuhiro Nakao, Takayuki Wakabayashi, Satoshi Yamato, Wataru Jinnai, Aya Morimoto, Masashiro Sugino, Kosuke Koyano, Kenichi Ohta, Ikuko Kato, Sonoko Kondo, Makoto Nakamura, Saneyuki Yasuda, Takanori Miki, Masaki Ueno, Takashi Kusaka.
2. 発表標題	Hydrogen ventilation improves short term outcomes in HIE piglets.
3. 学会等名	第2回新生児基礎・トランスレーショナルリサーチ研究会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	中村信嗣
2. 発表標題	新生児低酸素性虚血性脳症における新規重症度判定法・治療の確率 新生仔豚を用いた水素ガス研究から.
3. 学会等名	第13回新生児科指導医教育セミナー（招待講演）
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 太田健一, 小谷野耕佑, 森本絢, 安田真之, 小西行彦, 加藤育子, 近藤園子, 三木崇範, 上野正樹, 日下隆.
2. 発表標題	新生仔豚仮死モデルにおける水素ガス吸入療法による脳保護効果について.
3. 学会等名	平成30年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Aya Morimoto, Shinji Nakamura, Masashiro Sugino, Yinmon Htun, Kosuke Koyano, Makoto Arioka, Noriko Fuke, Ikuko Kato, Yukihiro Konishi, Sonoko Kondo, Takashi Iwase, Saneyuki Yasuda and Takashi Kusaka.
2. 発表標題	Impact of the delivery modes on cerebral hemodynamic patterns in term neonates during immediate transition period using near-infrared time-resolved spectroscopy.
3. 学会等名	fNIRS 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 太田健一, 小谷野耕佑, 森本絢, 安田真之, 小西行彦, 加藤育子, 近藤園子, 三木崇範, 上野正樹, 日下隆.
2. 発表標題 新生仔豚仮死モデルにおける水素ガス吸入療法による神経学的予後改善効果について
3. 学会等名 第8回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yinmon Htun, Yasuhiro Nakao, Satoshi Yamato, Wataru Jinnai, Aya Hashimoto, Masashiro Sugino, Shinji Nakamura, Kosuke Koyano, Ikuko Kato, Sonoko Kondo, Makoto Nakamura, Saneyuki Yasuda, Takashi Kusaka.
2. 発表標題 Hydrogen Inhalation improved Motor Function in Neonatal Hypoxic Ischemic Piglet Model.
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本絢, 中村信嗣, 杉野政城, 横田崇之, 有岡誠, 福家典子, Yinmon Htun, 小谷野耕佑, 小西行彦, 近藤園子, 加藤育子, 安田真之, 岩瀬孝志, 日下隆.
2. 発表標題 分娩形式は出生直後の新生児・脳循環酸素代謝変化にどのように影響を与えるか?
3. 学会等名 第21回日本光機能イメージング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 光家努, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 中村信嗣, 杉野政城, 橋本絢, 小谷野耕佑, 近藤園子, 安田真之, 日下隆.
2. 発表標題 新生児蘇生中の脳循環モニタリングによる脳障害重症度判定法
3. 学会等名 第21回日本光機能イメージング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日下 隆
2. 発表標題 周生期における脳酸素代謝の特異性.
3. 学会等名 第21回日本光機能イメージング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村信嗣, 山戸聡史, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家勉, 若林誉幸, 神内済, 中村信, 橋本絢, 小谷野耕佑, 安田真之, 近藤園子, 三木崇範, 上野正樹, 日下隆.
2. 発表標題 新生仔豚仮死モデルにおける低酸素性虚血負荷中の脳波・脳循環酸素代謝変化と脳障害.
3. 学会等名 第21回酸素ダイナミクス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村信嗣, 山戸聡史, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家勉, 若林誉幸, 神内済, 中村信, 橋本絢, 小谷野耕佑, 安田真之, 近藤園子, 日下隆.
2. 発表標題 新生仔豚における低酸素虚血負荷中の脳循環自動調節能破綻と神経活動抑制のモニタリングについて.
3. 学会等名 文部科学省新学術領域研究学術研究基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム若手支援技術講習会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Nakamura, Satoshi Yamamoto, Yinmon Htun, Yasuhiro Nakaoa, Tsutomu Mitsuie, Takayuki Wakabayashi, Wataru Jinnai, Makoto Nakamura, Aya Hashimoto, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Sonoko Kondo, Takashi Kusaka.
2. 発表標題 Monitoring cerebral blood volume during hypoxic ischemic insult to develop
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinji Nakamura, Wataru Jinnai, Satoshi Yamamoto, Yinmon Htun, Yasuhiro Nakao, Tsutomu Mitsue, Takayuki Wakabayashi, Makoto Nakamura, Masashiro Sugino, Kosuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Sonoko Kondo, Takashi Kusaka.
2. 発表標題 Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日下隆	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 600
3. 書名 小児内科	

〔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	安田 真之 (Yasuda Saneyuki) (00380155)	香川大学・医学部附属病院・准教授 (16201)	
研究分担者	小谷野 耕佑 (Koyano Kosuke) (20437685)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	三木 崇範 (Miki Takanori) (30274294)	香川大学・医学部・教授 (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	中村 信嗣 (Nakamura Shinji) (30437686)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	日下 隆 (Kusaka Takashi) (50274288)	香川大学・医学部・教授 (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関