

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16296

研究課題名（和文）極低出生体重児における神経発達障害と脳内ネットワークの関連

研究課題名（英文）Relationship between neurodevelopmental disorders and brain networks in very low birth weight infants

研究代表者

三谷 裕介 (Mitani, Yusuke)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：50622817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：5歳時の極低出生体重児に対し、脳磁図、発達心理学的検査、頭部MRI解析の測定を実施した。対象は41例、被検者に音声もしくは非音声による刺激を与えた際に得られる脳磁図上の脳活動成分を検討した結果、在胎週数の早い児である程、P1m潜時が短くなることが判明した。またMRIの容量解析により、予定日前後でみられた白質容量低下が、5歳時では改善傾向を示していることが示唆された。以上の結果は脳の可塑性に矛盾しないものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで不明瞭な結果をもたらしてきた神経発達障害と極低出生体重児に関する生理学的研究に、多様性を数値化する手法を導入し、その関連性を明らかにすることができた。成人期の研究では、環境との不適合による二次障害でうつ状態になるなど、環境要因による表現型の変化がデータをゆがめてしまう可能性がある。我々は二次障害が生じる以前の幼児を対象とすることで、交絡因子を絞ったデータの蓄積を進めることができた。

研究成果の概要（英文）：Magnetoencephalography(MEG), developmental psychological examination, and brain MRI analysis were performed on very low birth weight infants at the age of five. As a result of examining the brain activity components on the MEG obtained when the subject was stimulated by voice or non-voice in 41 cases, the earlier the gestational age, the shorter the P1m latency. In addition, MRI volume analysis suggested that the decrease in white matter volume showed an improving trend at the age of five. The above results were considered to be consistent with the plasticity of the brain.

研究分野：新生児医学

キーワード：脳機能測定 極低出生体重児

1. 研究開始当初の背景

周産期管理技術の向上により、極低出生体重児の生命予後は著しい向上を遂げている。このような生存率の向上は、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症といった脳破壊性病変を合併した生存児の増加につながり、「後遺症なき生存」が減少することが危惧されてきた。短期的な予後報告を見る限りでは、重度神経学的発達遅滞の増加は認められていない。しかし、近年の報告によれば、一見順調な発達を示している極低出生体重児の多くが、幼児期から学齢期に、自閉症や注意欠陥多動障害、学習障害などの神経発達障害のために支援を必要としていることが明らかとなっている。このため、周産期脳障害がどのような脳内基盤に基づいて、神経発達障害が生じているのかを明らかにすべく、本研究の発想に至った。

神経発達障害は、自閉スペクトラム症(以下 ASD)、注意欠陥多動障害(以下 ADHD)、学習障害など多様な疾患群が含まれるが、幼少期からその特徴が認められ、生涯にわたりその特徴が持続する。種々の程度の知的障害を伴うことがあり、たとえ知的障害を伴わないケースであっても、その特性は多様であり、生涯にわたって様々な社会的不適応状態に陥ることがある。障害が軽度であるほど、周囲に気づかれることもなく、療育的介入の機会が少なく、学童期以降不適応障害になり、その結果生涯にわたり就労困難な状態になることもある。したがって、その病態生理の解明と症状の多様性を考慮した早期の客観的診断指標の確立が社会的に急務になってきている。残念なことに、現時点では多様性のうまれる病態メカニズムは不明である。根本的な治療は現時点で困難であっても、メカニズムを解明し、個々の障害の特徴を客観的に評価し、適切なサポートにつなげて、能力を伸ばし、社会に適応しやすくなるシステムの構築が急務である。

これまで粗大な発達遅滞のない極低出生体重児においては、就学時にフォローアップが中断されることも多かった。しかし、近年の研究では、ASD の発症リスクは、ポピュレーションベースの研究で、正期産児の 3.7 倍であることが示されている。フォローアップが中断された例においても、水面下の神経発達障害の影響により、就学後に問題を抱える例が多いことが明らかとなっている。しかし、正期産児において発症した神経発達障害との差異については明らかにされておらず、解析が不足している状況にある。このような神経発達障害の発症に際し、脳内で何が起きているかを調べるためには、胎児期から幼児期までの継続的な脳研究が必要になる。しかし、従来の脳機能記録方法(例: functional MRI)では、幼少期の被験者は協力的ではないため、安全に研究することは困難であった。多様性のある脳の発達を詳細に探ろうとするならば、可能な限り低年齢からの生物学的な情報が必要になる。幼児において、覚醒状態で、危険を伴わない、安全で、やさしい環境で脳情報を記録し、個々の情報を見えるようにしたい。その思いから、金沢大学では 2008 年から国内唯一の幼児専用の脳磁測定装置(以下幼児用 MEG)を開発し(現在株式会社リコーが協力)、幼児脳機能測定に挑戦してきた。幼児用 MEG は、ヘルメット状のセンサーに頭部を入れるだけで簡単に検査が可能である。頭に直接センサーを設置することがないため、幼児でも不愉快にならず、自然な状態で脳活動の記録が可能である。精神的ストレスも少なく、放射線被ばくもなく、幼児に最も非侵襲的に試行できる。神経の活動そのものを、高い時間分解能と空間分解能で記録可能である点においても他の追従をゆるさない検査方法である。さらに、本システムは親子で同時に記録できる世界唯一のシステムである。この装置を用いて、金沢大学では「脳の特徴を可視化する」ことを目指し、研究協力者の菊知らを中心に、多数の定型発達児、神経発達障害児の脳機能測定を実施し、報告してきた。今回、我々の研究では、これまで蓄積されたデータ、方法論を踏襲して極低出生体重児に応用し、脳内ネットワークを児の臨床症状と比較検討する。

2. 研究の目的

周産期医療の向上により極低出生体重児の予後は向上してきたが、近年の報告では、神経発達障害の合併により、比較的多くの例で就学後のサポートが求められていることが明らかとなった。現在、基盤となる脳生理学的研究は難航しているが、本研究ではより洗練された手法を導入する。行動モニターによる客観的行動分析、そして脳機能測定をもちいた生理学的手法により、その脳内基盤を数値化する。これらの行動学的、脳機能の関連を調べることで、極低出生体重児に合併した神経発達障害の脳内基盤について、包括的理解を進める。

3. 研究の方法

極低出生体重児の脳内ネットワークをキーワードにしている。対象者は 5~7 歳の極低出生体重児 50 名を金沢大学附属病院および近隣の関連施設よりリクルートする。国内唯一の幼児用 MEG による機能的結合の脳内構造と、認知機能および社会性に関する客観的行動評価の関係を詳細に検討する。認知機能、行動評価には各種心理発達学的手法(新版 K 式検査、K-ABC、ADOS、対人応答性尺度; Social Responsiveness Scale、ADHD-RS、ワーキングメモリ課題)を用

いる。心理発達に影響を及ぼす色覚、聴覚検査も併用する。

4 . 研究成果

5歳時の極低出生体重児に対し、脳磁図、発達心理学的検査、頭部MRI解析の測定を実施した。対象は41例、検査時年齢は平均73.3か月(SD値3.6か月)、出生体重969.5g(SD値287.0g)、出生週数は平均28.1週(SD値1.7週)であった。被検者に音声もしくは非音声による刺激を与えた際に得られる脳磁図上の脳活動成分を検討した結果、在胎週数の早い児である程、P1m潜時が短くなることが判明した。またMRIの容量解析により、予定日前後で見られる白質容量低下が、5歳時では改善傾向を示していることが示唆された。

以上の結果は、腎臓や肺などでこれまで報告されている代償機能と同様、神経においても破壊性病変の結果、神経ネットワークや髄鞘化の過程に変化が生じているという結果と矛盾しないものとする。今後も、被験者数を増やして統計学的解析をすすめる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------