

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15677

研究課題名（和文）定量的評価を用いた、早産児の縦断的な脳成熟パターンの同定

研究課題名（英文）Identification of Longitudinal Brain Maturation Patterns in Preterm Infants Using Quantitative Assessment

研究代表者

園田 有里（Sonoda, Yuri）

九州大学・大学病院・特任助教

研究者番号：10813909

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、脳の機能的結合と脳体積のデータを統合させて脳の定量的評価を行い、早産児一人一人について、精度の高い脳成熟パターンを明らかにすることである。実際には、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いた脳の機能的結合の解析に苦慮したため、同様に脳の機能的結合を評価する目的で正常産児のてんかん症候群の児について、脳の成熟過程を反映していると考えられる脳波パターンを見出し、脳波形状の定量的解析を行った。それにより年齢による脳波の形態的差異が明らかとなった。発達期の脳の成熟過程を反映している可能性および、脳成熟パターンの病態解明に有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常産児のてんかん症候群の児について、脳波形状を定量的に解析し、脳の成熟過程を反映していると考えられる脳波パターンを見出した。年齢による脳波の形態的差異が明らかとなったことは、発達期の脳の成熟過程を反映している可能性および、脳成熟パターンの病態解明に有用であるとともに、発達障害などの神経発達症の早期診断・早期介入や予後予測に今後有用となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to quantitatively evaluate the brain by integrating functional connectivity and brain volume data, thereby elucidating precise brain maturation patterns for each preterm infant. In practice, due to difficulties in analyzing brain functional connectivity using near-infrared spectroscopy (NIRS), we identified EEG patterns reflecting the brain maturation process in children with epilepsy syndrome born at full term, aiming to evaluate functional connectivity. Quantitative analysis of the EEG shapes revealed morphological differences in EEG patterns by age. This suggests that these patterns may reflect the maturation process of the developing brain and could be useful for understanding the pathology of brain maturation patterns.

研究分野：小児神経 脳波解析

キーワード：早産児 脳波定量的解析 脳成熟パターン てんかん 正常産児

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では在胎 22 週～36 週に出生する早産児が徐々に増加し約 1 割を占める。早産児は、周産期医療の進歩により救命されるようになったが、早産に伴う脳損傷により将来的に自閉症や注意欠如多動性障害(ADHD)など発達障害を発症するリスクが高い(D'Onofrio et al, 2013)。また発達障害は養育者など周囲に気づかれなければ二次障害や虐待などを起こし得るため早期診断・早期介入が重要である。発達障害について、発症の減少には新生児期に脳損傷を最小限にするような管理が必要であり、予後の改善には脳損傷を早期に正しく評価しフォローアップすることが要求される。しかし、研究開始当初、その脳損傷の評価としては、新生児集中治療室 (NICU) 退院前の核磁気共鳴画像 (MRI) を視覚的に判断するしかなく、客観性のある定量的な評価法が求められていた。

脳を定量的に評価する方法として、近年、頭部 MRI を用いて脳体積解析 (volumetry) や機能的結合解析(functional connectivity analysis)が行われるようになった。脳体積解析は脳を灰白質・白質に分画化するなどの処理後に様々な部位の脳体積を定量化するものである。また機能的結合解析は、安静時に機能的 MRI を撮影し、異なる脳部位間での脳血流の時間的変動の相関より脳の機能的結合を推定する方法である。どちらの解析法も、学童期以降の健常者あるいは発達障害など精神神経疾患を持つ患者を対象として、専用ソフトを用いて自動的に解析する方法が確立され、病態の解明が進みつつある。

一方、新生児、特に早産児に対しては、これらの頭部 MRI による定量的な解析法はほとんど用いられていない。その理由として、脳体積解析については、新生児の脳白質の MRI 信号強度が著しく低いいため、一般的な解析アルゴリズムでは白質が正しく分画できないためと考えられる。また機能的結合解析については、早産児を対象とした研究は散見され、受胎後週数が進むにつれ機能的結合が増していく様子が報告されているが (Smyser et al, 2010) 早産児は環境に対して極めて脆弱であり、保育器から出して MRI 装置に移動するだけでも状態が悪化するため、実際の臨床の現場で施行することは困難である。

近年、無侵襲脳機能検査として近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) が研究・臨床で用いられるようになった。体動の制限が少なくベッドサイド (保育器内でも) で脳血流を計測できるため、新生児を含めた小児 (Sanefuji et al., 2011, 2014) に非常に良い適応がある。NIRS を用いた早産児の機能的結合解析が報告されたが (Imai et al., 2014) 在胎週数が平均 37 週の児と 33 週の児を横断的に 1 回測定したのみで、脳室周囲白質軟化症など早産児に高率に合併する脳損傷については検討されておらず、週数の変化による脳の成熟過程や NICU 退院後の発達予後との関連は示されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、NIRS を用いた脳の機能的結合と頭部 MRI による脳体積のデータを統合させて脳の定量的評価を行い、早産児の脳成熟パターンを明らかにすることである。

3. 研究の方法

参加者の募集と臨床プロフィールの収集

九州大学病院総合周産期母子医療センターNICU に入院する早産児を計 100 人募集することを目指した (26 週未満: 20 人、30 週未満: 40 人、34 週未満: 40 人)。入院中に、在胎週数、出生体重、アプガースコア、人工呼吸管理、ステロイド使用、敗血症の有無など脳成熟に影響を与えるプロフィールを収集する。対照群として、母体側の要因で当センター産科部門に母親が入院し、37 週に出生し脳神経疾患のない正常産児 20 人も募集した。

NIRS 測定

当院 NICU 所有の多チャンネル NIRS 装置 (OMM-2001、島津製作所) を使用した。測定部位は大脳全体をカバーするように 8 チャンネルを装着。ミルク哺乳または注入後の自然睡眠・安静時に 10 分間測定。出生後 24 時間以上を経過し呼吸・循環動態が安定したら、受胎後 26 週から 38 週まで、同一児において 4 週間毎に複数回 NIRS 測定。保育器内の早産児も安全に測定できることは確認済である。早産児の 38 週時のデータと比較するため、正常産児は受胎後 38 週時に計測。

MRI 評価

九州大学病院に既設の 1.5 テスラ MRI (Magnetom Symphony, Siemens) にて、退院前で状態が安定した時期 (36～44 週) に 3 次元 T1 強調画像を撮影する。粗大な脳病変の検出のため通常の T2 強調画像、拡散強調画像も撮影する。これまでも早産児には同時期に頭部 MRI を施行しており安全上問題はない。これまでの一般的な方法に独自に修正を加え、自動的に白質の分画を補正する方法で脳各部位の体積を算出。

機能的結合と脳体積の統合

まず、NIRS での機能的結合と MRI での大脳体積の結果の関係を明らかにすることを目指した。大脳体積が少ない早産児では、機能的結合が少ないのか、また機能的結合の継時的な変化がどのように変容しているのかを検証する。次に、それを踏まえた上で、機能的結合と大脳体積の結果を統合させた脳成熟パターンを一人一人の早産児について同定することを目指した。

臨床プロフィール・発達評価と脳成熟パターンの関連の検証

臨床プロフィール、特に人工呼吸器管理、ステロイド使用等の治療と上記で同定した脳成熟パターンとの関連を検討し、脳損傷の少ない治療法（脳保護指向型治療）の開発を目指した。また NICU 退院後は、1 歳 6 か月、3 歳、6 歳、9 歳時に、知能テスト（新版 K 式発達検査、WISC-IV）や発達障害スコア（SCQ, SRS, ADHD-RS）による発達検査を行う。そして新生児期の脳成熟パターンが、その後の発達障害の発症とどのように関連するかを前方視的に解析し、発達障害の早期発見の指標となりうるかを検証しようとした。

上記方法により、本研究では早産児 43 名について、MRI の 3 次元 T1 強調画像を用いて脳体積解析を行った。NIRS の予備的な解析も行った。早産児の対象症例については、脳損傷の少ない治療法（脳保護指向型治療）の開発を目指すために、NICU 入院中における臨床プロフィールについて予備的な解析を行った。また、NICU 退院後の発達検査の結果のデータ収集を行った。これにより新生児期の脳成熟パターンが、その後の発達障害の発症とどのように関連するかを前方視的に解析し、発達障害の早期発見の指標となりうるかを検証することを目的とした。早産児のデータと比較する目的の正期産児についても同様に検証した。

実際には NIRS の解析に時間を要し、脳成熟パターンの同定に苦慮した。そのため、同様に脳の機能的結合を評価する目的で正期産児のてんかん症候群の児について、脳の成熟過程を反映していると考えられる脳波パターンを見出し、脳波形状の定量的解析を行った。

4 . 研究成果

正期産児のてんかん症候群の児について、脳波形状の定量的解析を行い、年齢による脳波の形態的差異が明らかとなり、論文化した。発達期の脳の成熟過程を反映している可能性および、脳成熟パターンの病態解明に有用であると考えられた。

Sonoda Y, Sanefuji M, et al. Age-related morphological differences in the spike-and-wave complexes of absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021; 174: 106647.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Inoue H, Sanefuji M, Sonoda Y, Ogawa M, Hamada N, Shimono M, Suga R, Nakayama SF, Taniguchi Y, Kusahara K, Ohga S, Kamijima M	4. 巻 12
2. 論文標題 No association between prenatal lead exposure and neurodevelopment during early childhood in the Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 15305-15305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19509-6.	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 Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S.	4. 巻 70
2. 論文標題 Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer.	6. 最初と最後の頁 e30047-e30047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.30047.	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 Ikari K, Tezuka J, Sanefuji M, Nakayama J, Nishima D, Sonoda Y, Ogawa M, Shimono M, Suga R, Honjo S, Kusahara K, Ohga S; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group.	4. 巻 18
2. 論文標題 The association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy during the first three year of life: a Japanese cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy Asthma Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13223-022-00712-z.	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 Chong PF, Torio M, Fujii F, Hirata Y, Matsuoka W, Sonoda Y, Ichimiya Y, Yada Y, Kaku N, Ishimura M, Sasazuki M, Koga Y, Sanefuji M, Sakai Y, Ohga S.	4. 巻 76
2. 論文標題 Critical vitamin deficiencies in autism spectrum disorder: Reversible and irreversible outcomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Clin Nutr.	6. 最初と最後の頁 1618-1621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41430-022-01170-x.	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 Nishiyama K, Sanefuji M, Kurokawa M, Iwaya Y, Hamada N, Sonoda Y, Ogawa M, Shimono M, Suga R, Kusahara K, Ohga S; Japan Environment and Children's Study Group.	4. 巻 16
2. 論文標題 Maternal Chronic Disease and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Offspring: A Japanese Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Kidney Dis.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.ajkd.2022.03.003.	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 Sonoda Yuri, Sanefuji Masafumi, Ichimiya Yuko, Torio Michiko, Watanabe Eriko, Sakata Ayumi, Ishizaki Yoshito, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 174
2. 論文標題 Age-related morphological differences in the spike-and-wave complexes of absence epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 106647 ~ 106647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2021.106647	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 Sonoda Yuri, Sonoda Motoshi, Yonemoto Kousuke, Sanefuji Masafumi, Taira Ryoji, Motomura Yoshitomo, Ishimura Masataka, Torisu Hiroyuki, Kira Ryutarō, Kusahara Koichi, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 358
2. 論文標題 Favorable outcomes of interferon- and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577656 ~ 577656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577656	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 Sanefuji Masafumi, Sonoda Yuri, Ito Yoshiya, Ogawa Masanobu, Tocan Vlad, Inoue Hirotsuke, Ochiai Masayuki, Shimono Masayuki, Suga Reiko, Senju Ayako, Honjo Satoshi, Kusahara Koichi, Ohga Shouichi, Kusahara Koichi, Katoh Takahiko, Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 21
2. 論文標題 Physical growth and neurodevelopment during the first year of life: a cohort study of the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-021-02815-9	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 Sanefuji Masafumi, Senju Ayako, Shimono Masayuki, Ogawa Masanobu, Sonoda Yuri, Torio Michiko, Ichimiya Yuko, Suga Reiko, Sakai Yasunari, Honjo Satoshi, Kusahara Koichi, Ohga Shouichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Breast feeding and infant development in a cohort with sibling pair analysis: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e043202 ~ e043202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-043202	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 Adachi Shunichi, Torio Michiko, Okuzono Sayaka, Motomura Yoshitomo, Ichimiya Yuko, Sonoda Yuri, Nagata Jyunya, Okamoto Misato, Notomi Shoji, Sanefuji Masafumi, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 90
2. 論文標題 Vitamin A deficiency?associated corneal perforation in a boy with autism spectrum disorder: A case report and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 111275 ~ 111275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2021.111275	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 Tezuka Junichiro, Sanefuji Masafumi, Ninomiya Takahito, Kawahara Takahiro, Matsuzaki Hiroshi, Sonoda Yuri, Ogawa Masanobu, Shimono Masayuki, Suga Reiko, Honjo Satoshi, Kusahara Koichi, Ohga Shouichi, The Japan Environment, Children's Study (JECS) Group	4. 巻 51
2. 論文標題 Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 99 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13761	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 Miyatake Satoko, Kato Mitsuhiro, Kumamoto Takuma, Hirose Tomonori, Koshimizu Eriko, Matsui Takaaki, Takeuchi Hideyuki, Doi Hiroshi, Hamada Keisuke, Nakashima Mitsuko, Sasaki Kazunori, Yamashita Akio, Takata Atsushi, Sonoda Yuri, Ohga Shouichi, Matsumoto Naomichi et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 2368 ~ 2368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2368	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 Yuri Sonoda, Kenichiro Yamamura, Kanako Ishii, Kazuhiro Ohkubo, Kenji Ihara, Yasunari Sakai, Shouchi Ohga	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 A Child With Prostaglandin I 2-associated Thyrotoxicosis: Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Res Pediatr Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 207-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0169.	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 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 園田有里、藤井史彦、園田素史、石村匡崇、一宮優子、チョンピンフィー、米元耕輔、平良遼志、實藤雅文、古賀友紀、酒井康成、大賀正一
2. 発表標題 神経変性ランゲルハンス細胞組織球症に対する大量免疫グロブリン療法の有効性
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園田有里、實藤雅文、一宮優子、チョンピンフィー、酒井康成、大賀正一
2. 発表標題 欠神てんかんの棘徐波複合における年齢依存性の形態的差異
3. 学会等名 第517回日本小児科学会福岡地方会例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園田有里、園田素史、實藤雅文、一宮優子、鳥尾倫子、石崎義人、米元耕輔、平良遼志、藤井史彦、金政光、奥園清香、本村良知、酒井康成、大賀正一
2. 発表標題 インターフェロン 脳室内投与により良好な長期経過を示した亜急性硬化性全脳炎の男児
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田有里, 實藤雅文, 一宮優子, 鳥尾倫子, 渡邊恵利子, 酒田あゆみ, 石崎義人, 酒井康成, 大賀 正一
2. 発表標題 欠神てんかんの棘徐波複合の形態は年齢によって異なる
3. 学会等名 日本てんかん学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田有里, 實藤雅文, 一宮優子, 鳥尾倫子, 米元耕輔, 平良遼志, 酒井康成, 大賀正一
2. 発表標題 当院小児神経外来における小児欠神てんかんの検討
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 園田有里, 園田素史, 實藤雅文, 一宮優子, 鳥尾倫子, 石崎義人, 米元耕輔, 平良遼志, 藤井史彦, 金政光, 奥園清香, 本村良知, 酒井康成, 大賀 正一
2. 発表標題 インターフェロン 脳室内投与により良好な長期経過を示した亜急性硬化性全脳炎の男児例
3. 学会等名 日本小児神経学会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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