

2008/70/2A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

光受容体メラノプシンを制御する光フィルターを用いた
早産児発達障害を予防する次世代人工保育器の開発

平成20年度 総括・分担者研究報告書

研究代表者 太田 英伸

平成21（2009）年 4月

目次

I. 総括研究報告	
「光受容体メラノプシンを制御する光フィルターを用いた早産児発達障害を 予防する次世代人工保育器の開発」	1
東北大学病院 産科 太田 英伸	
II. 分担研究報告	
1. 「光フィルター保育器で哺育された早産児の入院期間中の行動・ 自律神経活動の日内変動について」	9
東北大学病院 産科 太田英伸 東北大学大学院医学研究科 周産期医学分野 岡村州博 東北大学病院 周産母子センター 松田直	
2. 「新生児行動記録・行動解析について」	15
国立循環器病センター周産期治療部 池田智明 上田恵子	
3. 「光フィルタ保育器の開発」	19
アトムメディカル株式会社技術開発センター 波多野直子 本間直樹	
4. 「新生児唾液試料のホルモン濃度測定による発達評価」	25
宇都宮大学農学部生物有機化学講座 飯郷雅之	
5. 「成長因子の時間生物学的効果」	35
東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学講座 守屋孝洋	
6. 「児の発達指標としての発達検査について」	41
東北大学大学院医学研究科環境保健医学講座 仲井邦彦	
7. 「光フィルター保育器で哺育された早産児の 入院期間中の行動・自律神経活動の日内変動について」	45
宮城県立こども病院新生児科 齊藤潤子 渡邊達也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

I. 総括研究報告書

光受容体メラノプシンを制御する光フィルターを用いた早産児発達障害を 予防する次世代人工保育器の開発

主任研究者 太田英伸（東北大学病院 産科・講師）

研究要旨

早産児が妊娠28週から光を認知し、常に明るい光環境が体重増加を妨げ、昼夜差がある光環境が発育を促すことが知られている。また新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit: NICU）の不規則な光環境が精神・神経発達に影響することも指摘されている。しかし、早産児に救命医療を行うNICUでは治療のための人工照明が夜間必要であり、早産児の哺育に適切な昼夜差がある光環境を選ぶのか、医療行為に適切な恒明環境を選ぶのか、ジレンマが存在している。そこで、本研究では成人である医療スタッフは保育器内を観察できる一方で、保育器内の早産児が光を知覚できない特殊な光フィルターを開発し、夜間保育器カバーとして装着する新しいタイプの保育器を提案した。この次世代人工保育器（光フィルター保育器）の効果を検証するため、平成20年度は、①光フィルター保育器による人工昼夜の完成、②人工昼夜により児の生物時計を医工学的に駆動させた際の、身体発達、行動リズム、自律神経活動、成長因子・ストレス関連ホルモンの分泌の評価の確立、③退院後の発達支援外来における身体精神発達評価の開始、の3段階の研究計画を作成した。①に関しては、予定通り光フィルター保育器の開発を終了し、光フィルターを保育器に夜間装着することにより、早産児に人工昼夜を提供できることを光生工学的に確認した。またフィルター素材の安全性も確認した。東北大学病院・国立循環器病センター、および新たに参加した宮城県立こども病院への光フィルター保育器の設置は完了し早産児への適用・評価を開始した。②に関しては、中間期の現在までに早産児16名をフォローしている。通常診療を通し主要評価項目である身体発達（身長・体重・頭囲・皮下脂肪）を評価すると同時に、副次評価項目である行動リズム、自律神経活動、成長因子（唾液IGF-I・尿グレリン）、ストレス関連ホルモン（唾液コルチゾル）の評価を開始した。③に関しては、通常の小児発達検査に加え、7ヶ月齢以降は国際標準であるベイリー式発達検査を参加医療機関で統一して行う準備を終了し、平成20年度末に7ヶ月齢に達する被験者の発達評価を開始する。

分担研究者

岡村 州博	東北大学大学院医学研究科	周産期医学分野・教授
松田 直	東北大学病院	周産母子センター・准教授
池田 智明	国立循環器病センター	周産期科・部長
上田 恵子	国立循環器病センター	周産期科・医員
波多野直子	アトムメディカル株式会社	技術開発センター・研究員
本間 直樹	アトムメディカル株式会社	技術開発センター・研究員
飯郷 雅之	宇都宮大学農学部	生物有機化学講座・准教授
守屋 孝洋	東北大学大学院薬学研究科	細胞情報薬学講座・准教授
仲井 邦彦	東北大学大学院医学研究科	環境保健医学講座・准教授
齊藤 潤子	宮城県立こども病院	新生児科・部長
渡邊 達也	宮城県立こども病院	新生児科・医長

A. 研究目的

出生率の低下にも係らず我が国の早産児出生は増加傾向にあり、毎年10万人（年間総出生数の約10%）が保育器ケアを受ける。その原因として妊婦の過剰なダイエット・喫煙、そして高齢化に伴う妊娠合併症の増加が指摘され、今後も早産の増加が予想される。出生体重1000g未満の早産児の新生児集中治療室（NICU）への入院

期間は平均90日に渡り、従来の救命医療に加え、発達障害を予防する人工保育環境の科学的な設計・開発が現在の重要な課題である。

光環境は身体精神発達に影響する。早産児は妊娠28週から光を認知し（Hao et al., PNAS 1999）常に明るい光環境が児の身体発育を妨げ、明暗サイクルのある光環境が発育を促すことが知られている（Mann et al., BMJ 1986; Brandon et

al., J Pediatr 2002)。またNICUの不規則な光環境が精神・神経発達に影響することが指摘されている (Mirmiran & Ariagno, Semin Perinatol 2000; Ohta et al., Nautre Neurosci 2005; Ohta et al., Pediatr Res 2006)。この光環境が成長発達に影響する生理メカニズムを解明するため、我々は早産児の視覚特性を調べ、児の眼球においてはロドプシン・コーンオプシンといった従来の光受容体は機能せず、近年発見された光受容体「メラノプシン」が主に光情報を処理することを世界に先駆け確認した (Hanita et al., J Pediatr 2009)。更に興味深いことにメラノプシンは脳内生物時計に光情報を伝達し、生物時計を介して成長因子・副腎糖質コルチコイドの分泌、自律神経バランスを制御することが報告されている (Turek et al., Science 2005; Ishida et al., Cell Metabolism 2005; Mutoh et al., J Physiol 2003)。

我々は早産児メラノプシンが480nmを中心とした青色光を手がかりに昼間を認識することを確認し、この光特性をもつフィルター（特開2007-89829）を作成した。この光フィルターを用い、1)平成20年度にアトムメディカル(株)と新型保育器を開発し人工昼夜の作成に成功した(今後、光フィルターを用いた次世代人工保育器を「光フィルター保育器」とする。)。同時に、2)人工昼夜により児の生物時計を医学的に駆動させた際の入院中の身体発達、成長因子・糖質コルチコイドの分泌の評価を開始し、平成21年度は2)の入院中の評価継続に加え、3)退院後の発達支援外来における身体精神発達の短期フォロー評価を本格化させ、光フィルター保育器の発達促進効果を評価する。

B. 研究方法

B-1. 光フィルター保育器による人工昼夜の作成

1) 光フィルター保育器の開発(本間・太田ら)

早産児が光情報を取り込む光受容体「メラノプシン」は波長480nmを中心とする青色光に反応する性質をもつ。平成19～20年度は、早産児網膜のメラノプシンに作用する波長580 nm以下および600nm以下の人工光をカットする光フィルター(特開2007-89829)を開発した。平成20年度は、この特殊光フィルターを保育器に夜間装着可能とする光フィルター・カバーを開発した。

2) 光フィルターの安全性試験

使用する塩化ビニルシートを(株)住化分析センターに依頼し、アルデヒド類および揮発性有機化合物(VOC)の放散速度試験を行った。アルデヒド類に関しては不検出であり、揮発性有機化合物については不検出または検出定量下限

レベルであった。

3) 病棟における光フィルター保育器使用の問題点及び対策の検討(太田・松田・池田・上田・斎藤・渡辺ら)

医師主導型の臨床研究開始前にシミュレーションを行い、光フィルター保育器の病棟使用における問題点を医療スタッフとともに検討した。具体的には、①看護ケア手順の再検討、②室内照度の統一、③看護ケアに十分な照度を確保するための赤色LED照明の開発(特願2009-011895)を行った。

B-2. 早産児に対する光フィルター保育器の効果評価

1) 入院中の早産児への光フィルター保育器の効果

光フィルター保育器使用群・非使用群の2グループについて、主要評価項目①身体発達予後の評価(身長・体重・頭囲・皮下脂肪の経過を評価した。また、入院期間中の副次評価項目を②退院時(妊娠40週前後)の日内生理変動、③自律神経活動、④成長因子(IGF-I・グレリン)・糖質コルチコイド(コルチゾル)の分泌とし、4週間毎に評価した。具体的には、児の日内生理変動を評価するため、24時間の活動パターンを腕時計型体動計で評価した(仲井)(担当者誤りでは?)。また、自律神経活動の成熟を評価するために、モニター記録の心拍変動解析(RR解析)を行った(太田・松田・池田・上田・斎藤・渡辺)。加えて、児の唾液・尿24時間サンプリングを行い、成長因子および糖質コルチコイドを評価した(飯郷・守屋)。

2) 退院後の早産児への光フィルター保育器の効果(太田・松田・池田・上田・斎藤・渡辺・仲井)

平成21年度末より光フィルター保育器使用群・非使用群の2グループについて、主要評価項目①身体発達の継続評価、および副次評価項目である②睡眠発達、③神経学的発達、④ベイリー式発達検査、の評価を行う。具体的には、退院後は発達支援外来にて体重・身長・頭囲・皮下脂肪測定、診察および両親の観察から得られた発達内容の記録から、児の発達を生後1・4・7・11ヶ月で評価し、客観的なプロフィールを作成する。

B-3. 退院後の早産児運動精神発達検査の検討(仲井)

光フィルター保育器の効果を検証するため、出生児の成長と発達を追跡する発達検査の確立が

求められる。身体的発達に加え、神経行動学的な発達を測定する国際的方法として、Bayley Scales for Infant Development, 2nd edition (以下BSID)がある。一方、わが国には発達検査として新版K式発達検査がある。海外での知名度は乏しく、国際比較は困難であるものの、国内では標準的な検査法である。そこで、本研究ではBSIDを利用するに際し、BSIDと新版K式発達検査との比較をあらためて実施し、BSIDの特徴を明らかにすることとした。具体的には、分担研究施設で過去に実施したBSIDと新版K式発達検査の結果を、生後7ヶ月および18ヶ月で比較した。

B-4. 妊娠40週相当早産児の運動発達検査の開発(池田・上田)

入院中における光フィルター保育器の早産児への効果を検証するため、児の運動機能発達を自動的に判定する行動解析システムの開発を行った。具体的には、退院時に新生児ビデオモニタリングにて全身運動を記録し、この行動解析により児の運動機能発達のレベルを判定する(マーカーレス・ビデオモニタリング・システム)。

B-5. 成長因子グレリンの早産児モデル(ラット新生児)の発達に対する時間生物学的効果の検討(守屋・飯郷)

グレリンはオーファン受容体の Growth hormone secretagogue (GHS) 受容体の内因性リガンドとして発見されたホルモンであり、生体内では主に胃において合成・分泌され、成長ホルモンの分泌促進作用などを介して児の発達に重要な役割を果たしている。また、グレリンの血中濃度は日内変動を示すことが報告されているが、この分泌リズムの生理的意義は明らかになっていない。加えて、グレリンは新生児自身からも分泌され、さらに母体の血中のみならず、母乳中にも分泌されることが知られている。そこで本研究では、ヒト早産児モデルである「新生ラット」を対象にし、生後の体重増加および組織重量に対するグレリン投与の効果およびその投与時刻依存性について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学・国立循環器病センター・宮城県立こども病院の倫理委員会審査にて既に承認され、研究は各倫理委員会の規定を遵守し、倫理面・安全性に留意して行う。対象となる児の両親に対する研究内容の説明およびその実施に当たっては可能な限りプライバシーの確保に努力する。また、個人情報の取り扱いに

ついては、患者のプライバシー保護のため、個人が特定される情報はデータ採取の際、登録しない。患者名など、第三者が担当医療関係者や当該施設の職員を介さずに直接患者を識別できる情報がデータ・ベースとして登録されないことがないよう慎重に取り扱う。

C. 研究結果

C-1. 光フィルター保育器による人工昼夜の作成

保育器用光フィルター・カバーが早産児が知覚する蛍光灯の光成分を遮断することを対光反射を指標として評価し、人工昼夜を保育器内に形成することを確認した。光フィルターの安全性試験にて材質の安全性を確認し、実際に病棟での使用においても健康危険情報に該当する事項は発生しなかった。

C-2. 早産児に対する光フィルター保育器の効果評価

現在統計学的検討を行うのに必要な症例数に到達していないため、入院中・退院後の効果判定を施行していない。しかし、光フィルター保育器を継続使用した妊娠38週相当以降の早産児において行動および唾液中の成長因子・糖質コルチコイドに日内変動を認めた。また、退院後評価は平成20年度末より開始する予定である。

C-3. 退院後の早産児運動精神発達検査の検討

BSIDは心理発達尺度MDIと心理運動発達尺度PDIから構成される。このうちMDIは、新版K式発達検査の心理発達尺度と考えられるC-A(認知・適応)と高い相関が認められ(年齢と性を調整した偏相関係数は、生後7ヶ月で0.582、生後18ヶ月で0.501、 $n=456$)、またPDIは新版K式発達検査の心理運動発達尺度と考えられるP-M(姿勢・運動)と高い相関が認められた(生後7ヶ月で0.728、生後18ヶ月で0.494、 $n=458$)。このことから、両検査はほぼ同じものを測定していると期待されるので、本研究では、今後国際的な追試研究が施行される可能性を考慮し、BSIDを早産児運動精神発達検査として選択した。

C-4. 妊娠40週相当早産児の運動発達検査の開発

満期出生児と早産児における行動の違いを解析した結果、健常児に比較し、早産児(低出生体重児)の運動量、活動量、上半身・下半身の協調性の低さ等が指摘された。今後、この「マーカーレス・ビデオモニタリング・システム」の実用化を目指しファイバーテック社との共同研究を進める。

C-5. 成長因子グレリンの早産児モデル(ラット新生児)の発達に対する時間生物学的効果の検討

新生期のグレリン投与がラットの体重増加を促進する作用を有することが初めて明らかになった。また、その体重増加作用は明期の投与では観察されず、暗期の投与で顕著にあらわれた。本研究で明らかとなったグレリンの体重増加作用の時刻依存性は、母および児の生体リズムの発達における重要性を強く示唆するものであった。

D. 考察

光フィルター保育器の有効性を判定するため、平成20年度計画(2年計画の1年目)は、

- ①光フィルター保育器による人工昼夜の完成、
- ②人工昼夜が入院中の児の身体発達・成長因子・コルチゾル・自律神経に与える影響の評価、
- ③退院後の発達支援外来における身体精神発達評価の開始、

の3段階から構成されていた。

①に関しては、予定通り光フィルター保育器の開発を終了し、光フィルターを保育器に夜間装着することにより、早産児に人工昼夜を提供できることを光生体工学的に確認した。またフィルター素材の安全性も確認した。東北大学病院・国立循環器病センター、および新たに参加した宮城県立こども病院への光フィルター保育器の設置は完了し早産児への適用・評価を開始した。また、保育器開発途中に早産児の視覚が知覚しない照明を新たに開発し、保育器内の照度を上げることに成功し、医療従事者が医療ケアをよりスムーズに行うことが可能となった。加えて、呼吸循環状態が安定し保育器から出た児の光環境を整える光フィルター・ベットを開発した(特願2009-011895)。

②に関しては、中間期の現在までに早産児12名をフォローしている。通常診療を通し主要評価項目である身体発達(身長・体重・頭囲・皮下脂肪)を評価すると同時に、副次評価項目である成長因子(IGF-I・グレリン)の唾液・尿による非侵襲的計測方法を開発した。また糖質コルチコイド(コルチゾル)は唾液にて計測を行っている。新たに宮城県立こども病院が加わり、20年度中期からより多くの被験者に協力して頂くことが可能な体制を整えた。

③に関しては、通常の小児発達検査に加え、7ヶ月齢以降は国際標準であるベイリー式発達検査を参加医療機関で統一して行う準備を終了し、平成20年度末に7ヶ月齢に達する被験者の発達評価の準備は完了した。

更に本年度は、これまでの研究では明らかではなかった母乳中グレリンが早産児の発達に与える影響のメカニズムの一端を動物モデルにて明らかにした。今回の研究で明らかになった成長発達に対するグレリン投与効果の昼夜差の検討を今後の臨床研究の中で更に検討する予定である。

E. 結論

- 1.次世代人工保育器(光フィルター保育器)の開発を終了した。光フィルター保育器が早産児の視覚に与える影響を光学的に評価し、人工昼夜を作成できることを確認した。
- 2.光フィルター保育器の発達促進効果を確かめる探索的臨床試験を開始した。光知覚が開始する妊娠28週以降の早産児を対象に、入院中における身体発達計測、自律神経活動、行動、成長因子・コルチゾル計測にて光フィルター保育器の短期効果を評価した。その結果、行動および唾液中の成長因子・コルチゾルに日内変動を認める早産児を確認した。

F. 健康基本情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanita T, H Miyazawa, Ohta H, Matsuda T. Monitoring Preterm Infants' Vision Development with Light - only melanopsin is functional. J Pediatr 2009 (in press).
- 2) Ohta H, Xu S, Moriya T, Iigo M, Watanabe T, Nakahata N, Chisaka H, Hanita T, Matsuda T, Ohura T, Kimura Y, Yaegashi N, Tsuchiya S, Tei H, Okamura K. Maternal feeding controls fetal biological clock. PLoS ONE. 2008;3:e2601.
- 3) 太田英伸. 早産児・新生児の視覚環境, 山口真美・金沢 創 編集「知覚・認知の発達心理学入門-実験で探る乳児の認識世界」, 北大路書房, 京都, 2008; 121-132.
- 4) 太田英伸. 光環境が早産児・新生児の脳に与える影響-新しい光受容体「メラノプシン」のもつ意味. Biophilia, 2008; 4: 59-62.
- 5) 松田 直, 齊藤昌利, 渡辺達也, 埴田卓志, 三浦雄一郎, 北西龍太, 秋山志津子, 渡辺真平, 岡村州博. 子宮内炎症と神経細胞死. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2008;44;863-867.
- 6) Ueda K, Ikeda T. Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. AJOB. 2009 (in press).

- | | |
|---|--|
| <p>7) 上田恵子, 池田智明, 胎児脳障害. 臨床神経科学. 2008;26:880-881.</p> <p>8) 上田恵子, 池田智明, 胎児循環から新生児循環への移行, 理解のポイント. 日総研出版. 2008;3:50-55.</p> <p>9) 飯郷雅之, 第3部 生物リズムの研究法 37. 光パルス. 石田直理雄, 本間研一編集. 「時間生物学事典」. 朝倉書店. 東京. 2008; 104-105.</p> <p>10) 飯郷雅之, 第3部 生物リズムの研究法 54. 松果体. 石田直理雄, 本間研一編集. 「時間生物学事典」. 朝倉書店. 東京. 2008; 148-151.</p> <p>11) Bastos GN, Moriya T, Inui F, Katsura T, Nakahata N, Involvement of cyclooxygenase -2 in lipopolysaccharide-induced impairment of the newborn cell survival in the adult mouse dentate gyrus. Neuroscience. 2008; 155:454-462.</p> <p>12) Shimazoe T, Morita M, Ogiwara S, Kojiya T, Goto J, Kamakura M, Moriya T, Shinohara K, Takiguchi S, Kono A, Miyasaka K, Funakoshi A and Ikeda M, Cholecystokinin-A receptors regulate photic input pathways to the circadian clock. The FASEB Journal. 2008; 22:1479-1490.</p> <p>13) 渡辺達也, 松田 直. 脳室周囲白質軟化症. 小児科診療, 2009;3:559-565.</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 渡辺真平, 太田英伸, 埴田卓志, 松田 直, 岡村州博, 土屋 滋, 早産児における視覚発達, 第 15 回日本時間生物学会学術大会, 日本・岡山, 岡山大学・創立五十周年記念館・農学部, 2008 年 11 月 9 日 (口頭発表), 時間生物学・第 15 回日本時間生物学会学術大会 抄録集, 14 (2) p61, 2008
- 2) 埴田卓志, 太田英伸, 渡辺真平, 秋山志津子, 松田 直, 岡村州博, 土屋 滋, 早産児における視覚発達, 日本人類生理学学会・照明研究部会研究会「最新・光の生理人類学」, 日本・東京, パナソニックリビング ショールーム東京, 2008 年 11 月 14 日 (口頭発表)

(国際学会)

なし

H. 知的財産権の出願・登録 (予定を含む)

1. 特許取得

次頁参照

特許出願状況

	出願番号	発明者	発明の名称	出願日
1	特願 2009-011895	太田英伸、宮下哲哉、松田 直、土屋 滋、八重樫伸生、岡村州博	保育器用フード、保育器および保育器システム	平成 21 年 2 月 4 日
2	特願 2008-272984	松原照巳・小池英二・若林啓介・小林心一・本間直樹ら	保育器	平成 20 年 10 月 3 日
3	特願 2008-244595	松原照巳・小池英二・本間直樹ら	保育器	平成 20 年 9 月 24 日
4	特願 2008-244595	松原照巳・小池英二・本間直樹ら	保育器	平成 20 年 9 月 24 日
5	特願 2008-244596	茨 聡・松原照巳・小池英二・小林心一・本間直樹ら	保育器	平成 20 年 9 月 24 日
6	特願 2008-174209	本間直樹・小林心一・松原一雄	保育器におけるグロメット構造	平成 20 年 7 月 3 日

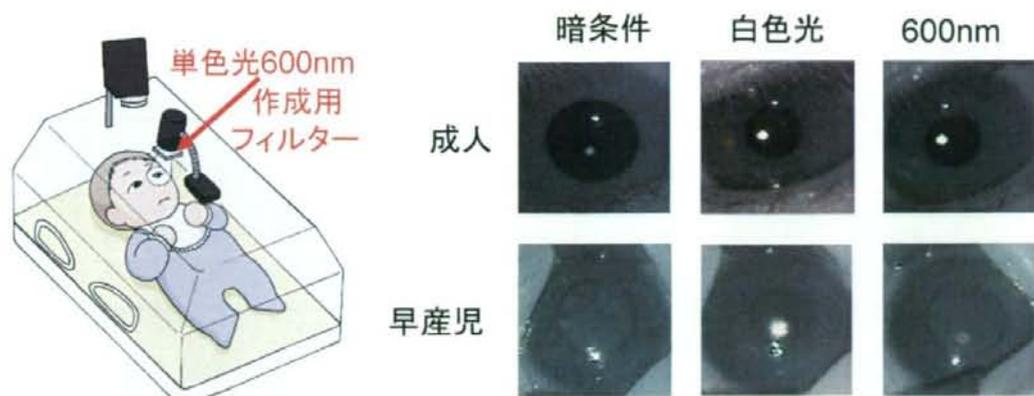


図 1. 対光反射を確認できる早産児と成人の視覚の違い。

成人は 600nm(赤色光)を知覚し対光反射を示すが、早産児(妊娠 33 週相当)は 600nm の光に反応できない(右図の最右列)。一方、600nm 以下の波長を含む白色光(=青・緑・赤色の複色光)では早産児も成人同様、対光反射を示す(右図の中列)(Hanita et al. J Pediatr 2009)。

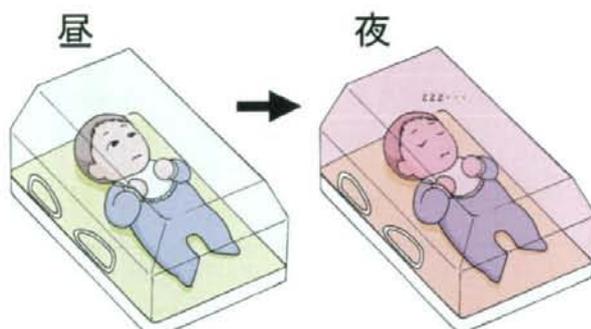


図 2. 光フィルター保育器のしくみ。

特殊光フィルター(左図)で夜間保育器を覆うことにより早産児の視覚が知覚する光成分が遮断され、児は人工的な夜を体験する(太田英伸、「保育器フード用カバー」特開 2007-89829)。



図 3. 病棟において光フィルター保育器を使用している様子

従来の新生児集中治療室では児の緊急事態に対応するため、夜間も照明を持続点灯している(左図)。そのため、透明な保育器フードを通して蛍光灯の光が直接児の目に到達していた。一方、光フィルター保育器を使用すれば同一の光環境でも保育器内に人工的な夜を導入できる(右図)。

II. 分担研究者報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

光フィルター保育器で哺育された早産児の入院期間中の行動・自律神経活動の日内変動について

主任研究者 太田英伸（東北大学病院 産科・講師）
分担研究者 岡村州博（東北大学大学院医学研究科 周産期医学分野・教授）
分担研究者 松田直（東北大学病院 周産母子センター・准教授）

研究要旨

早産児が妊娠28週から光を認知し、常に明るい光環境が体重増加を妨げ、昼夜差がある光環境が発育を促すことが知られている。また新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit: NICU）の不規則な光環境が精神・神経発達に影響することも指摘されている。しかし、早産児に救命医療を行うNICUでは治療のための人工照明が夜間必要であり、早産児の哺育に適切な昼夜差がある光環境を選ぶのか、医療行為に適切な恒明環境を選ぶのか、ジレンマが存在している。そこで、本研究では成人である医療スタッフは保育器内を観察できる一方で、保育器内の早産児が光を認知できない特殊な光フィルターを開発し、夜間保育器カバーとして装着する新しいタイプの保育器を提案した。この次世代人工保育器（光フィルター保育器）の効果を検証するため、出生体重1,000g以上1,500g未満の早産児を対象として、①保育器内の早産児の生理的指標に与える影響を評価する短期的評価と②退院後の成長発達を追跡して評価する長期的評価、の2つの評価方法を設定した。現在、退院後の成長発達をフォローする児が対象月齢に到達していないため、今回の報告では入院中の早産児の生理指標に光フィルター保育器が与える影響を検討した。入院期間中の評価指標として、①児の行動量の日内変動、②心拍変動解析による自律神経活動、③唾液中の成長因子・糖質コルチコイドを選択した。その結果、妊娠34週相当以前の早産児では、光フィルター保育器の使用・不使用に関らず、児の行動量・自律神経活動・成長因子・糖質コルチコイドに日内変動を認めなかった。妊娠35週相当以降の早産児の一部では、児の行動量・自律神経活動・成長因子・糖質コルチコイドに日内変動が存在する児を確認した。妊娠38週相当の早産児では、光フィルター保育器にて哺育された早産児の多くは、光フィルター保育器を使用しない早産児に比較し、行動量・成長因子・糖質コルチコイドに日内変動を認めた。この結果は光フィルター保育器がNICU入院中の早産児の生理指標に子宮内環境と類似した日内変動を誘導することを明らかにし、光フィルター保育器の有効性を示唆するものである。

A. 研究目的

出生率の低下にも係らず我が国の早産児出生は増加傾向にあり、毎年10万人(年間総出生数の約10%)が保育器ケアを受ける。その原因として妊婦の過剰なダイエット・喫煙、そして高齢化に伴う妊娠合併症の増加が指摘され、今後も早産の増加が予想される。出生体重1000g未満の早産児の新生児集中治療室（NICU）への入院期間は平均90日に渡り、従来の救命医療に加え、発達障害を予防する人工保育環境の科学的な設計・開発が現在の重要な課題である。

光環境は身体精神発達に影響する。早産児は妊娠28週から光を認知し（Hao et al. PNAS 1999）常に明るい光環境が児の身体発育を妨げ、明暗サイクルのある光環境が発育を促すことが知られている（Mann et al. BMJ 1986; Brandon et al. J Pediatr 2002）。またNICUの不規則な光環境が精神・神経発達に影響することが指摘され

ている（Mirmiran & Ariagno, Semin Perinatol 2000; Ohta et al., Nautre Neurosci 2005; Ohta et al., Pediatr Res 2006）。このメカニズム解明のため我々は早産児の視覚特性を調べ、児の眼球においてはロドプシン・コーンオプシンといった従来の光受容体は十分に機能せず、近年発見された光受容体「メラノプシン」が光情報を処理することを世界に先駆け確認した（Hanita et al., J Pediatr 2009）。更に興味深いことにメラノプシンは脳内生物時計に光情報を伝達し、生物時計を介して成長因子（IGF-I・グレリン）・副腎糖質コルチコイドの分泌、自律神経バランスを制御する。

我々は早産児メラノプシンが480nmを中心とした青色光を手がかりに昼間を認識することを確認し、この光特性をもつフィルター（特開2007-89829）を作成した。この光フィルターを用い、1)平成20年度にアトムメディカル（株）と光フ

フィルター保育器を開発し人工昼夜の作成に成功した。同時に、2) 人工昼夜により児の生物時計を医学的に駆動させた際の入院中の成長因子・糖質コルチコイドの分泌、身体発達の評価を開始し、平成21年度は2)の入院中の評価継続に加え、3) 退院後の発達支援外来における身体精神発達の長期フォロー評価を本格化させ、光フィルター保育器の発達促進効果を評価する。

B. 研究方法

早産児が光情報を取り込む光受容体「メラノプシン」は波長480nmを中心とする青色光に反応する性質をもつ。本研究の準備段階（平成19年）では、早産児網膜のメラノプシンに作用する波長580nm以下の人工光をカットする光フィルター（特開2007-89829）を開発した。平成20年度は、この特殊光フィルターを保育器に夜間装着することにより、人工照明が児に直接到達し生物時計を乱すことを防ぎ、人工昼夜を形成させる光フィルター保育器の開発に成功した。同時に光フィルター保育器が児の発達に与える影響を身体発達（身長・体重・頭囲）・児の行動・自律神経活動、および成長因子・糖質コルチコイドの計測にて評価を開始した。平成21年度は、20年度と同様に、①入院中の発達評価、②退院時の発達評価を行うのに加え、③退院後の児の発達支援を外来フォローし、生後11ヶ月間の身体・精神発達を評価し、光フィルター保育器の有用性を評価する。

研究1. 光フィルター保育器内の児の生理反応の評価

光フィルター保育器および保育器外では光フィルター新生児用ベッドにて、退院まで人工昼夜を保育環境に導入し、児の身体発達・生理反応を以下の方法で評価する。

<対象・プロトコール>

出生体重1000g以上1500g未満（妊娠27週～30週相当）の早産児合計50名を2群に分け治療を開始する。

[グループ1]光フィルターがなく恒明環境に近い光環境で保育される児：25名

[グループ2]光フィルターにより明暗サイクルのある環境で保育される児：25名

光環境の早産児に与える影響を検討した先行研究（Mann et al. BMJ 1986; Miller et al. Infant Behav Dev 1995; Brandon et al. J Pediatr 2002）より統計検定に必要な対象児は各群20名であり、脱落率を25%とすると対象児数は各群25名

となる。

<データ採取・解析>

主要評価項目を①身体発達予後の改善とし具体的には身長・体重・頭囲の発達を測定し入院中の光フィルター保育器の影響を評価する。また、入院期間中の副次評価項目を②退院時（妊娠40週前後）の行動リズムの形成、③自律神経活動の成熟、④成長因子（唾液IGF-I・尿グレリン）・糖質コルチコイド（唾液コルチゾール）の分泌促進とし、4週間毎に評価する。具体的には、児の日内生理変動を評価するため、24時間の活動パターンを腕時計型体動計で評価する（仲井）。また、自律神経活動の成熟を評価するために、モニター記録の心拍変動にてRR解析を行う（太田）。加えて、児の唾液・尿を6時間毎に24時間サンプリングを行い、成長因子・糖質コルチコイドを評価する。

研究2. 退院後の児の身体精神発達評価

<対象・プロトコール>

光フィルター装着・非装着で2群に分けられた退院後の早産児合計50名

<データ採取・解析>

光フィルター保育器使用群・非使用群の2グループについて、主要評価項目①身体発達予後の継続評価、および副次評価項目である②睡眠発達の促進、③神経学的発達、④ベイリー式発達検査、の評価を行う。具体的には、退院後は発達支援外来にて体重・身長・頭囲測定、診察・ご両親の観察から得られた発達内容の記録から、児の発達を生後1・4・7・11ヶ月で評価し、客観的なプロフィールを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、東北大学の倫理委員会審査にて既に承認され、研究は各倫理委員会の規定を遵守し、倫理面・安全性に留意して行う。対象となる児の両親に対する研究内容の説明およびその実施に当たっては可能な限りプライバシーの確保に努力する。また、個人情報の取り扱いについては、患者のプライバシー保護のため、個人が特定される情報はデータ採取の際、登録しない。患者名など、第三者が担当医療関係者や当該施設の職員を介さず直接患者を識別できる情報がデータ・ベースとして登録されないよう慎重に取り扱う。

C. 研究結果

平成20年度は、光フィルター保育器使用群5例、

非使用群9例が本研究にエントリーした。主要評価項目である①身体発達後の改善については、早産児が修正3ヶ月齢となる症例数が揃う平成21年度に評価するため、解析を行わなかった。そのため本年度は副次評価項目である②退院時（妊娠40週前後）の行動リズムの形成、③自律神経活動の成熟、④成長因子（唾液IGF-I・尿グレリン）・糖質コルチコイド（唾液コルチゾル）の分泌促進、について評価した。以下、②退院時（妊娠40週前後）の行動リズムの形成、③自律神経活動の成熟、について解析結果をまとめる（④成長因子・糖質コルチコイドの解析は、

II. 分担研究報告 4. 「新生児唾液試料のホルモン濃度測定による発達評価」を参照）

統計解析の対象となる症例数が平成20年度は十分でないため、全参加医療機関の症例をまとめたデータセットを用いて解析を行った。

C-1. 早産児行動リズムに対する光フィルター保育器の影響

1) 妊娠35週相当の早産児

行動量の日内変動（行動リズム）において、光フィルター保育器使用群・非使用群の間に有意差を認めなかった（t検定、図4）。

2) 妊娠38週相当の早産児

行動量の日内変動（行動リズム）において、光フィルター保育器使用群・非使用群の間に有意差を認めなかった（t検定、図4）しかし、光フィルター保育器使用群全例（4例）において、昼の時間帯における行動量が夜間に比較し増加していた。

C-2. 早産児自立神経活動に対する光フィルター保育器の影響

1) 妊娠35週相当の早産児

交感神経指標LF/HFの日内変動において、光フィルター保育器使用群・非使用群の間に有意差を認めなかった（t検定、図5）。

2) 妊娠38週相当の早産児

交感神経指標LF/HFの日内変動において、光フィルター保育器使用群・非使用群の間に有意差を認めなかった（t検定、図5）。

D. 考察

従来の研究では、行動量に日内変動を認めるのは43週以降であることが報告されている（Revikces et al., Pediatrics 2004）。本研究では、有意差を認めなかったものの、光フィルター保育器

を使用した妊娠38週相当早産児の全例に行動量に日内変動を認めたことは、従来の報告より5週早く、行動リズムが形成されていることを意味する。一方、自律神経活動については、妊娠35週・38週の両方の発達段階で有意な日内変動を認めず、光フィルター保育器の明らか効果を認めなかった。この理由として、①早産児の心拍変動を制御する自律神経の未成熟性、②メラノプシン光受容体を介した心拍変動制御システムの未熟性（Thompson et al., Eur J Neurosci. 2008）、が上げられ今後の検討課題である。

E. 結論

光フィルター保育器が早産児の行動リズムを促進することが示唆された。今後、症例数を十分に増やし、統計学検討を再度行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanita T, H Miyazawa, Ohta H, Matsuda T. Monitoring Preterm Infants' Vision Development with Light - only melanopsin is functional. J Pediatr 2009 (in press).
- 2) Ohta H, Xu S, Moriya T, Iigo M, Watanabe T, Nakahata N, Chisaka H, Hanita T, Matsuda T, Ohura T, Kimura Y, Yaegashi N, Tsuchiya S, Tei H, Okamura K. Maternal feeding controls fetal biological clock. PLoS ONE. 2008;3: e2601.
- 3) 太田英伸. 早産児・新生児の視覚環境, 山口真美 (中央大学)・金沢 創 (淑徳大学) 編集 「知覚・認知の発達心理学入門-実験で探る乳児の認識世界」, 北大路書房, 京都, 2008. 121-132.
- 4) 太田英伸. 光環境が早産児・新生児の脳に与える影響:新しい光受容体「メラノプシン」のもつ意味. Biophilia, 2008; 4: 59-62.
- 5) 松田 直, 斉藤昌利, 渡辺達也, 埴田卓志, 三浦雄一郎, 北西龍太, 秋山志津子, 渡辺真平, 岡村州博. 子宮内炎症と神経細胞死. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2008;44:863-867.

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 渡辺真平, 太田英伸, 埴田卓志, 松田 直, 岡村州博, 土屋 滋, 早産児における視覚発達, 第15回日本時間生物学会学術大会, 日本・岡山, 岡山大学・創立五十周年記念館・農学部, 2008年11月9日 (口頭発表), 時間生物学・第15回日本時間

生物学会学術大会 抄録集、14 (2) p61、
2008

- 2) 埴田卓志、太田英伸、渡辺真平、秋山志津子、松田 直、岡村州博、土屋 滋、早産児における視覚発達、日本人類生理学会・照明研究部会研究会「最新・光の生理人類学」、日本・東京、パナソニック・リビング・ショールーム東京、2008年11月14日（口頭発表）

（国際学会）

なし

G. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）

1. 特許取得

次頁参照

2. 実用新案登録

なし

3. その他

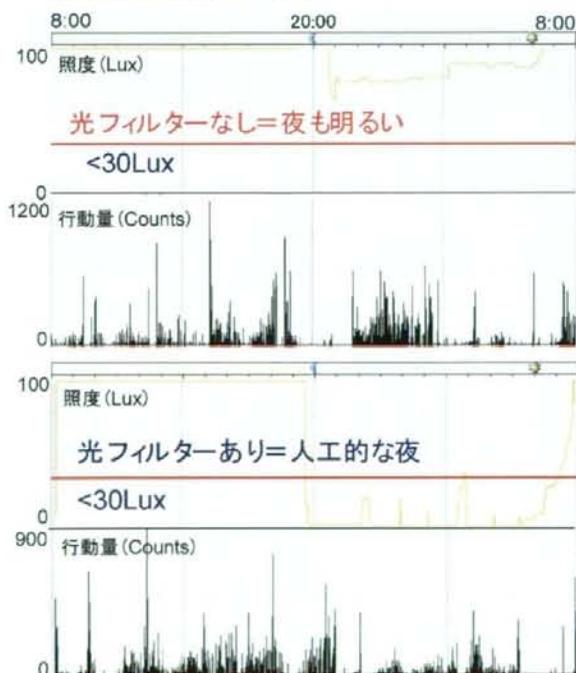
なし

特許出願状況

	出願番号	発明者	発明の名称	出願日
1	特願 2009-011895	太田 英伸、宮下 哲哉、松田 直、土屋 滋、八重樫 生、岡村 州博	保育器用フード、保育器および保育器システム	平成 21 年 2 月 4 日



図 1.夜間における光フィルターの保育器への取り付け(左写真)および病棟における光フィルター保育器の使用風景(右写真)



Actiwatch:照度計+行動計

光フィルター	行動量 (counts/hour)	
	明期	暗期
無	2927 <	3991
有	2232 >	1779

図 2. 腕時計タイプ記録計 Actiwatch(右上)を使用した照度・行動量連続モニタリング
光フィルター保育器非使用群(左上段)・使用群(左下段)の照度・行動量データの例(妊娠 35 週)。

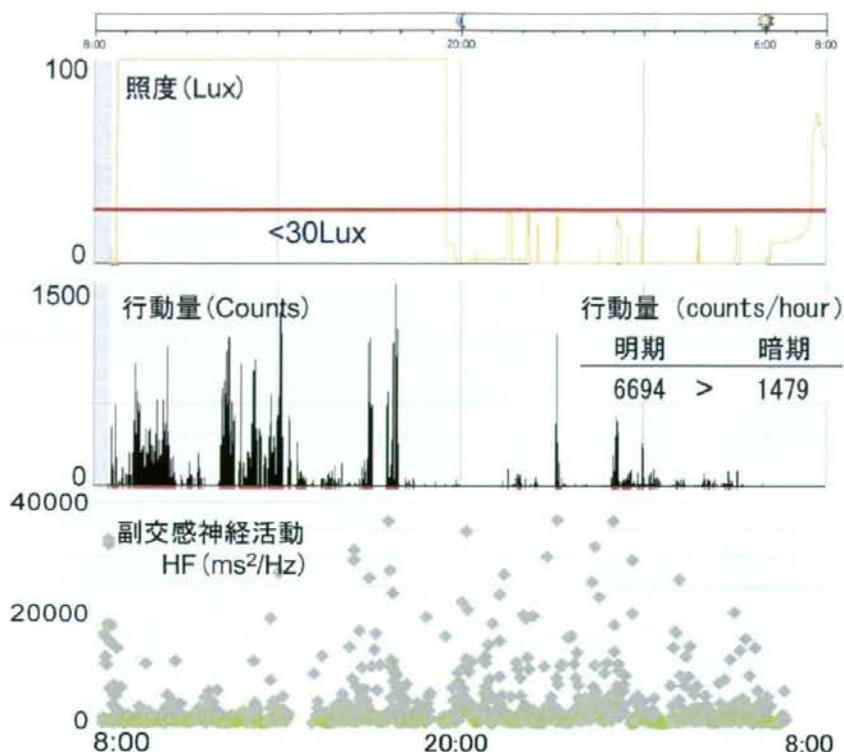


図 3. 早産児(妊娠 40 週)の照度・行動量・自律神経活動連続モニタリングの一例
光フィルター保育器使用群において行動・自律神経活動に日内変動を認めたケース。

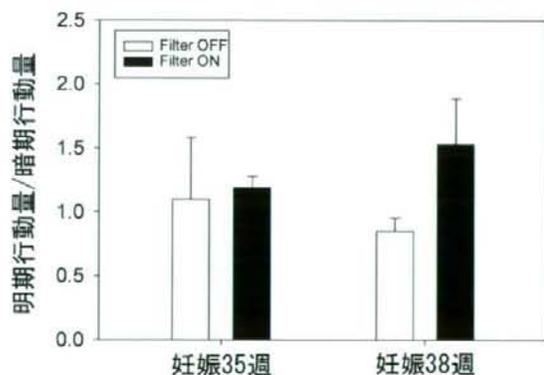


図 4. 光フィルター保育器の行動リズムへの影響

妊娠 35 週 (n=3-4)・38 週 (n=3-4) において光フィルター保育器非使用群(白)・使用群(黒)間に有意差は認めず、行動の日内変動に対する光フィルター保育器の効果を確認できなかった。しかし、光フィルター保育器を使用した妊娠 38 週児全例に昼>夜の行動リズムを認めた。縦軸の指標で 1 を超えると昼>夜の行動量となったことを示す。

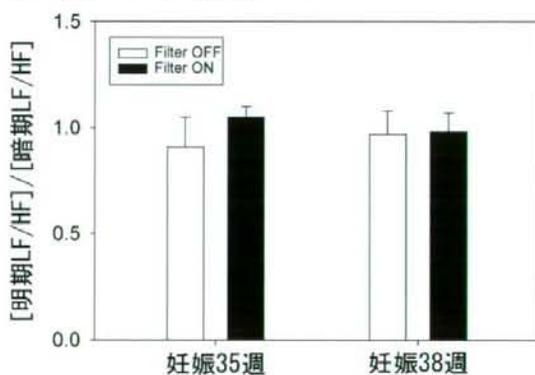


図 5. 光フィルター保育器の自律神経活動への影響

妊娠 35 週 (n=3-4)・38 週 (n=3-4) において光フィルター保育器非使用群(白)・使用群(黒)間に有意差は認めず、交感神経活動指標[LF/HF]の日内変動に対する明らかな光フィルター保育器の効果を確認できなかった。縦軸の指標で 1 を超えると昼>夜の行動量となったことを示す。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

新生児行動記録・行動解析について

分担研究者：池田智明 上田恵子（国立循環器病センター周産期治療部）

研究要旨

次世代人工保育器の効果を検証するため、臨床データの集積とともに、多方面からのサポートが求められる。次世代人工保育器の有効性の評価が、生体リズムを通じた身体発育、発達の促進にあることを考慮し、効果をより客観的に評価する指標が必要となる。本センターでは、保育器開発のための臨床データの収集に協力するとともに、②当センターにて独自に新生児行動記録、及び行動解析をおこなっている。新生児行動記録については、産科医療補償制度とも関連し、分娩時に関連した新生児の中樞神経系障害の評価の一指標となる可能性がある。今回の次世代人工保育器開発をサポートする面では、従来の発達評価の指標と合わせて、重層的なデータを提供できる可能性がある。

A. 研究目的

新生児医療の発達に伴い、早産児・低出生体重児の予後は明らかに改善した。こうした周産期医療の進歩の背景には、母体管理の向上、人工サーファクタントやNO（一酸化窒素）を初めとする新治療の臨床導入もさることながら、医療機器の向上といったハード面での進歩、異常の早期発見、早期介入といったソフト面での進歩が大きく関与する。特に、人工保育器による至適温度、湿度の提供は我が国における新生児医療の進歩に大きく貢献した。

今回の研究班においては、早産児の明暗サイクルに着目し、新生児発育・発達を生理機能の面からサポートする保育器を開発している。今回の randomised study の primary endpoint としては早産・低出生体重児の体重増加率の改善があげられるが、同時に、長期発達についても考察される。

今回エントリーされる児の発達評価については従来の乳児検診内の発達評価の他、bayley式、新版K式によるデータを収集し、解析するが、我々が、独自に開発を進めている新生児行動記録・行動解析法が利用できる可能性がある。

新生児行動記録・解析については、「正常新生児がどういった動きをするか」「分娩時の異常との関連を新生児の行動解析で裏付けることができるか」の2点を目的とする。これらは、産科医療補償制度の普及に伴い、大きな論点となる可能性があり、新生児記録装置の開発、解析法の確立が急がれる。

そこで我々は、本年、①新生児記録装置開発と、②正常新生児、早産児の行動記録によるデータ収

集（広島大学、東京工業大学、麻生大学との共同）を行い、解析法の確立を目指した。

B. 研究方法

本年度の研究内容は以下の2点であったため、それぞれについて記載する。

①新生児記録装置の開発

1) 開放型保育器（ウオーマー）に記録・解析用カメラをとりつけ、DVD作成コンピューターと一体化した製品を開発（技術協力：ファイバーテック株式会社）。

2) 製品、あるいは前段階の機器を国立循環器病センター内、新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit：NICU）において稼働する。具体的には合併症のない、出生直後～5日以内の新生児を着衣のない状態で、5分間ウオーマー上で撮影する。作成DVDは1部ご両親へ、1部は同意のうえ、カルテの一部として保存する。

3) 産科医療補償制度の普及に向けて、本製品の開発と同時に販売を開始する。

②正常新生児・早産児の行動記録・行動解析

1) 当センターにおいて、使用されたデモ機器を用いて、正常新生児、早産児・低出生体重児の撮影を上記に準じて行う。対象は状態の安定した生後12日以内の新生児（今回の対象は正常新生児10名、低出生体重児3名）、新生児をカメラに水平にウオーマーに臥床させ、体温プローベ、パルスオキシメーターによるモニタリング下に撮影を行う。

2) 記録画像を広島大学、麻生大学においてコンピューター解析し、正常新生児、早産・低出生体重

児における活動量、重心移動量、重心揺らぎ、運動量を定量評価する(評価方法、件級の詳細については文献 F-1.9を参照)

(倫理面への配慮)

本研究計画のうち、患者に関係した患者撮影、データ保存、解析については、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得た。また、今回の解析で用いた分担研究施設で得た研究結果についても、同様に倫理委員会の承認を得て実施したものである。

C. 研究結果

①ファイバートック社との共同開発によって、新生児行動記録装置は、完成されつつある。部品の決定したデモ機器の状態、国立循環器病センターにおいて、撮影を行っているが、今後、より簡便な機器への発展を試みている。図1に国立循環器病センターにて使用中の機器を示す。

②正常新生児と、早産・低出生体重児における行動の違いを解析した結果、正常新生児と比較し、低出生体重児の運動量、活動量、上半身、下半身の協調性の低さ等が指摘された。さらに、2名の低出生体重児においては、下半身が上半身より大きく動いていることが指摘された(結果詳細については文献 F-1.9を参照)

D. 考察

従来より、新生児の運動異常と障害の関係が指摘されており、病状や障害を早期発見するための手法がいくつか提案されている(Brazelton行動評価、新生児病的反射、異常行動)。しかし、これらは、臨床現場での長時間の評価を必要としたり、定量評価が困難であり、いまだ、確立された簡易な方法はない。

我々は以前より、広島大、東京工業大学、麻生大学と共同し、新生児行動記録装置の開発研究を行ってきた。本研究では臨床現場では新生児の撮影を短時間行うのみであり、今回の検討では、正常新生児、低出生体重児における行動の違いを検出できる可能性が示唆された。本研究における解析方法を確立し、さらに障害を持つ児と、持たない児の行動の相違について解析できる可能性がある。

同時に、われわれは、より簡便な行動記録装置開発に携わっている。前記した解析方法の確立と、撮影方法の簡便化による行動解析の普及は、今後の産科医療において大きな影響をもたらすと考える。われわれの方法では、媒体で保存するために、中枢神経系障害の出現した患児

の出生時の様子を、再び視覚によってとらえ、retrospectiveに見直すことができる。また、必要によっては、行動解析を行い、分娩時の損傷が疑われるのか、その後の影響による脳障害であるのかを考察する手段にもなると考える。よって、産科医療補償制度の普及に向けて、一般開業医を初めとし、分娩時の障害による、新生児中枢神経系異常のretrospectiveな評価に興味をもつ産科・新生児科医師間で使用が期待される。

また、より簡便な機器の開発は、研究への貢献の面でも重要である。つまり、今回の報告までの調査では、解析方法の確立に足る症例数が集積されなかったが、より機器の普及により、更なるデータ収集の協力も期待でき、様々な状態の新生児の行動記録が可能となる。こうしたなか、新生児の生理機能に着目した新型保育器によって保育された新生児がどういった行動パターンをとるかは興味深い点であり、本解析方法の標準化を急ぐ必要がある。

E. 結論

新生児行動記録・解析研究について概要を述べた。また、本研究の研究班への貢献についても考察した。

今後、産科医療補償制度が発足するにあたり、分娩に関連した新生児中枢神経障害が注目されており、新生児行動解析研究は進行していくと考えられる。当センターでは独自の新生児行動解析研究を行い、現在も早産児、成熟児の行動解析について研究を進めている。本研究班において、次世代人工保育器を使用した早産児が使用しなかった児に対してどのような違いを持つのかは、興味深い点であり、本センターではrandomised studyの臨床データの収集とともに、新生児行動記録・解析の面においても研究サポートを行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda K, Ikeda T. Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. AJOB. 2009. (in press)
- 2) Chizuko Kamiya, Satoshi Nakatani, Shuji Hashimoto, Yoshikazu Masuda, Reiko Neki, Tomoaki Ikeda. Role of Echocardiography in Assessing Pregnant Women With and Without Heart Disease. JOURNAL OF ECHOCARDIOGRAPHY. 2008;6.(in press)
- 3) 上田恵子, 池田智明, 胎児脳障害, 臨床神経科学. 2008;26(8)880-881.

- 4) 上田恵子, 池田智明, 胎児循環から新生児循環への移行, 理解のポイント. 日総研出版. 2008;3:50-55.

2. 学会発表

- 1) Maeno Y, Hirose A, Himeno W, Suda K, Iemura M, Ishii H, Kudo Y, Naoki F, Toshiharu K, Toyojiro M: Pulmonary Venous Anatomy and Obstruction in the Fetuses with Right Atrial Isomerism. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008.5.27-30 (Jeju, Korea)

G. 知的財産権の出願・登録 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし