

新生仮死	.041	1.058	.290
母乳あた	-.035	-.726	.468
年度	.064	1.644	.101
母乳率	-.051	-1.315	.189
出生順位	.018	.480	.631
帝王切開	-.023	-.591	.555
一歳時ダイオキシン摂取 指数	-.063	-1.408	.160
一歳時母乳脂肪摂取指 数	-.057	-1.087	.277

表10 一歳時頭囲関連因子(重回帰分析)

	標準化係数	t	有意確率
	ベータ		
(定数)		57.656	.000
児性別	-.315	-7.437	.000
母体重	.454	5.262	.000
母BMI	-.275	-3.193	.002
脂肪濃度	-.108	-2.565	.011

a 従属変数: 調査頭囲

D 考案

一歳時までの身体計測値に関連した項目中、児の性別、母親の体重が常に大きく関与していた。出生時の体重においてはこれらに在胎週数、母乳中のダイオキシン濃度が更に関与していた。ダイオキシン濃度は母乳脂肪1g中のダイオキシン量を測定し脂肪濃度を乗じた数字である。重回帰分析では脂肪濃度は関連していなかった事より母親のダイオキシン蓄積量が出生時の体重を減少させる因子である可能性があると思われた。

出生時計測値のこれらの関係は生後1ヶ

月の計測値でも近似の傾向を示した。1ヶ月時の体重と重回帰分析で関連した項目中には母乳中のダイオキシン濃度が存在し、1ヶ月時の身長と関連した項目には1ヶ月時ダイオキシン摂取指数が存在した。以上より生後1ヶ月までの計測値特に体重には母親のダイオキシン蓄積が関連する可能性があると考えた。

これに対し生後1歳時の計測値は母親の身体計測値および性別を除くと母乳中の脂肪濃度が最も重要な関連因子であり1ヶ月までの関連項目とは多少異なる可能性があることが示唆された。

E 結論

出生時および1ヶ月時の計測値特に体重はダイオキシン濃度が負にわずかではあるが関与すると思われる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

無し

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

発達期のダイオキシン摂取と学童期の発達に関する調査結果 第一報

分担協力者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児医学

研究要旨 昨年度作成したフォーマットを基に、発達に関する質問紙を作成し、乳児期に母乳中のダイオキシンを測定された児の保護者に郵送し、調査を行った。今回は学童期の児について予備的検討を行った。その結果、回答のあったうちの約5%の児に発達障害が疑われた。こうした発達と、母乳中のダイオキシン濃度およびダイオキシンの摂取総量の推計との間に関連は認められなかった。今後さらに、項目ごとについて、ダイオキシンとの関連を検討する必要があるが、発達全体としては、この時期に測定されたレベルの乳児期のダイオキシンの暴露とその後の発達との間に関連は否定的と考えられた。

A. 研究目的

ダイオキシンの胎内および出生後暴露による影響の中でも、中枢神経系への影響は重大な問題であり、長期的な発達に関する評価を行う必要がある。しかし、本研究では健診の形で実際に診察面談し評価を行うことは不可能であるため、調査票を郵送し、回答を返信してもらう質問紙形式での調査を行うこととした。

そこで昨年度、当研究班では過去に母乳あるいは血液中のダイオキシン濃度をモニターすることができた児について、その後の発達状況を質問紙方式にて評価するためのフォーマット作成を試みた。本年度は、さらに身体発育やアレルギーなどについての項目を追加して、2歳から学童期までの発達段階に分けた質問紙を作成した。

発達に関しては質問紙の中の質問項目の中には、粗大運動発達、微細運動発達、学習の様子、対人関係についての内容を含み、学習も含めた神経発達を概観できるように配慮した。また、行動などに関する、特に発達障害について検出することを意図した質問が含まれた。

本年度は、乳児期に母乳中のダイオキシン濃度を測定した児を対象として、その質問紙を郵送し、返信された回答について解析を行った。

その中で、学童期の児に関する回答について、特に発達障害に注目してダイオキシンとの関連について検討を行った。

B. 研究方法

小学生212名の保護者からの回答を解析した。学年の内訳は小学校5年生23名、4年生102名、3年生28名、2年生23名、1年生35名であった。なお、母乳中のダイオキシンの量は、第1子の授乳期に多いことが知られており、今回は第1子のみを対象とした。

使用した質問紙は、当研究班で作成した「お子様の発育発達に関するアンケート 小学生用」を用いた。

この質問紙には、身体発育や既往症、アレルギーなどに関する項目以外に下記の様な神経発達に関する質問が含まれている。

まず、全体についての印象を尋ねる質問として①②の質問を行った。

①学習面についてどう感じているか。

②学校・保育園・幼稚園などで気になることを指摘されたことはないか。

続いて発達に関しては、下記の①から⑨までの質問を行った。

- ①独歩開始年齢
- ②ブランコの立ち乗りの可否
- ③かけっこの速さ
- ④絵や工作が得意か
- ⑤算数が得意か
- ⑥音読が得意か
- ⑦漢字の書き取りは得意か
- ⑧体育は得意か

①から③・⑧は粗大運動を、④・⑦は手先の器用さと視覚的な機能を、⑤から⑦は学習機能などを対象としている。

また、いわゆる発達障害についての質問として下記の①から④の質問を行った。

- ①友達作りは得意か
- ②授業に集中できるか
- ③忘れ物や不注意な間違いは多いか
- ④こだわりは強いのか
- ⑤気になる癖や問題となる行動はないか

これらは、AD/HDや広汎性発達障害などの傾向をチェックする目的で行った。

最後に、学校生活上で気になることを任意に記入する欄を設けた。

C. 研究結果

回答の中で、たとえば「算数が苦手」という回答を所見陽性として、全体を陽性陰性に分類し検討を行った。なお、最初に保護者に全体の印象を尋ねた①「学習面についてどう感じているか」、②「保育園・幼稚園などで気になることを指摘されたことはないか」の2つの質問および最後の「気になること」の質問については、判断の参考としてのみ使用した。また、独歩開始年齢については、1名で1歳6か月の回答があったほかは正常範囲であり、今回の検討の対象外とした。

ほとんどの児は陽性所見が1項目のみであり、

保護者から見た児の様子は正常範囲と判断された。2項目以上陽性であった例は42名で、これを発達になんらかの問題がある可能性がある群「2項目以上陽性」として分けた。この中で、自閉性障害の診断を受けているという記載のあった1例も含めて発達障害を疑わせる回答の組み合わせの児11名を選び出し、「発達障害疑い」群とした。

それぞれの群について、過去に測定した母乳中のダイオキシン3種類およびダイオキシン12種類の平均値を計算した。また、児が乳児期に摂取したダイオキシンの総量を推測する目的で、母乳からのダイオキシン12種類の値に母乳率(母乳栄養のみの場合に1.0とする)をかけた値を摂取比率(ダイオキシン(pgTEQ/gfat)×母乳率)として計算した。

表1 発達評価と母乳中のダイオキシン濃度(pgTEQ/gfat)

	N	ダイオキシン3種	ダイオキシン12種
正常発達	169	21.7(7.7)	24.6(8.5)
2項目以上陽性	42	22.1(8.5)	25.3(9.4)
発達障害疑い	11	20.7(9.5)	24.4(10.3)

(平均値、括弧内SD)

表2 発達評価と母乳からのダイオキシン摂取比率(pgTEQ/gfat×母乳率)

	母乳からのダイオキシン摂取比
正常発達	16.8(10.5)
2項目以上陽性	14.7(8.6)
発達障害疑い	15.5(7.0)

(平均値、括弧内SD)

正常発達群と、2項目以上陽性群および発達障害疑い群での、母乳中のダイオキシン濃度と総摂取量を反映すると思われる摂取比を比較したが、差は認めなかった。

D. 考察

本来、発達の評価は保護者へのアンケート形式で行うべきものではなく、客観的な指標で行うべきものである。しかし、本研究では、日本各地で任意に母乳を提供してもらいダイオキシンを測定したこともあり、専門家が直接面接しての評価を行うことができなかった。

しかし、発達評価が困難な乳幼児期に比べて、就学後はある程度客観性を持った評価が教育の場で行われる。したがって、この年齢では、質問項目の中に学校での学習や集団行動の様子、学校での行動などに関する指摘を記載する項目を設けることで、問題のある児の推測がある程度可能である。

本調査の限界として、今回のアンケートでは、回収率が必ずしも高くない点から、問題のある児の保護者が特に回答しなかった可能性もある。その点で、結果の評価には慎重になるべきとも考えられる。しかし、回答の内容から発達障害を疑われた児は5.1%であり、ある程度実情を反映したものと推測された。また、中に発達障害を指摘されているという記載のある児についても、今回の質問の回答からも発達障害を疑うことができおり、本質問紙が発達障害を含めた発達の評価に有用であると考えられた。

ダイオキシン摂取との関連については、今回はまだ予備的な検討にとどまるが、平均を見る限りでは、母乳からのダイオキシンの摂取と、発達上の問題との関連は今回の調査では明らかではなかった。

今後は、さらに項目ごとにダイオキシンとの相関などを検討していく必要があるが、現時点では、この時点での濃度の母乳栄養が神経発達に悪影響を及ぼした可能性は否定的と考えられた。

E. 結論

簡便なアンケート形式による発達に関する質問紙を送付し、過去にダイオキシンの母乳中の濃度を測定した児の発達について検討した。

今回の検討では、本質問紙は、学童期の児の発達を評価する目的で使用可能であると考えられた。母乳中のダイオキシン濃度、母乳からのダイオキシンの摂取量の総量の推計については、特に神経発達との関連を認めなかった。しかし、今後は、さらに細かいカテゴリーに分類して検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 岡明. 環境汚染(水銀、ダイオキシン、ポリ塩化ビフェニール)による脳障害 周産期医学 38:705-708, 2008

(2) 岡明. 未熟な脳はどのように成長・発達するのか? Neonatal Care 21:10-15, 2008

(3) 岡明. 発達性協調運動障害 小児科臨床 61:2552-2556, 2008

(4) 岡明. Discordant twin の神経予後 産婦人科の実際 58:73-79, 2009

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡 明	Discordant twinの神経予後	産婦人科の実際	58	73-79	2009
岡 明	環境汚染（水銀、ダイオキシン、ポリ塩化ビフェニール）による脳障害	周産期医学	38	705-708	2008
岡 明	未熟な脳はどのように成長・発達するのか？	Neonatal Care	21	10-15	2008
岡 明	発達性協調運動障害	小児科臨床	61	2552-2556	2008

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊

周産期脳障害の原因とその予防

—周産期脳障害の要因—

環境汚染(水銀, ダイオキシン, ポリ塩化ビフェニール)による脳障害

岡 明

はじめに

発生期の脳は、脳血管関門が未熟であることや、神経細胞の発生・分化・成熟をはじめとしたプロセスが進行しており、外因性物質に対して特に脆弱であると考えられている。本稿では、その中でも特に環境問題としても注目されてきた水銀とPCBやダイオキシン類についての最近の知見も含めて概説する。

水銀(メチル水銀)

1. 胎児性水俣病

1950年代に発生した水俣病は、世界でも最初の環境汚染による大規模な有機水銀中毒である。また1960年代には、新潟県の阿賀野川流域で、やはり化学工場からの排液による新潟水俣病が発生した。海外ではイラクで1972年に、メチル水銀の殺菌剤で処理された種子用小麦から作られたパンによる大規模なメチル水銀中毒が起こっている。

胎児期に母体が摂取した有機水銀による脳障害である胎児性水俣病では、脳性麻痺と同じ臨床像を呈する¹⁾。病理像は、大脳の发育障害、脳梁・脳回の低形成、大脳皮質形成異常、小脳虫部の形成異常などを認める。これは、脳が形成されるプロセス自体が障害された結果と考えられ、小児・成人水俣病と比較して広汎な病変分布を示す別個の臨床像を呈する。

2. メチル水銀の動態と胎児への移行

生体内での毒性が問題となるのはメチル水銀であるが、自然界の無機水銀は微生物などの働きでメチル化され、それが魚間での食物連鎖にて濃縮され、特に大型の肉食魚や歯クジラなどに高濃度となり蓄積される。魚を介して人体に摂取されたメチル水銀は、体内でシステインと結合し、アミノ酸輸送系を介して脳血管関門を越えて脳内に移行する。

メチル水銀は胎盤を通過して胎児に移行しやすく、母体に比較して臍帯血内のメチル水銀濃度は高値を示すとされている²⁾。特に未だ脳血管関門が完成していない胎児期ではメチル水銀による毒性を生じやすいと考えられる。母体に神経症状がほとんどないにもかかわらず胎児性水俣病患者が発生したことからも、胎児が最もハイリスクである。

3. 胎児への安全性に関するコホート研究

こうした観点から、魚食を生活習慣とする地域を選んだコホート研究が2カ所で行われている。この結果は相反するものであったが、後述するようにメチル水銀の影響と食生活を考える上で興味深い結果となっている。

胎児期のメチル水銀曝露と、児の神経発達との間に負の関連が認められたのは、デンマーク領の北大西洋のFaroe諸島でのデータである³⁾。この地域ではゴンドウクジラを食する食文化があり、主な水銀源と考えられた。7歳時に行われた広範な神経心理学的な検査結果の中で、空間視覚、言語記憶、語彙、指運動機能、注意力などの項目で

おか あきら 東京大学医学部小児科
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

は、臍帯血水銀濃度が高くなるにつれスコアが低値となる傾向が認められた。また電気生理検査では、聴性脳幹反応でIII波の潜時が臍帯血水銀濃度との相関を認めた。14歳時での評価でも、語彙、指運動機能、注意力、聴性脳幹反応の潜時については、同様の結果が得られ、胎児期の影響が持続していることが示された。また、生後の水銀曝露とこうした神経心理学的な評価の結果との関連は否定的であった。

もう一つの研究は、西インド洋の Seychelles 諸島でも行われたもので、この地域でも魚が主な蛋白源として食されている⁴⁾。乳児期～9歳までの4点で同様に神経心理学的評価がされているが、一定の傾向を示すものはなく、胎児期の水銀曝露との関連は認められないと結論づけられている。

この二つの研究の結果の差を考える上で興味深い点として、Faroe 諸島の7歳時の段階では、臍帯組織中のPCB濃度との相関を認めており、複合的な影響の付加も示唆されている。また、Seychelles 諸島では日本と同じように小さい魚類を食している。これにより、メチル水銀の毒性に対する拮抗作用が動物実験にて示されているセレンウムや神経系の発生に重要と考えられているDHAなどのn-3多価不飽和脂肪酸の摂取量が多く、メチル水銀の神経毒性を認めない Seychelles 諸島での結果との関連が示唆されている。

4. 妊婦と魚摂取量

厚生労働省では、2003年6月に妊婦に対して水銀濃度の高いメカジキやキンメダイなどの摂取量に関する注意事項(「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」)を発表するとともに、2005年8月には、海外の動向を踏まえて妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人の耐容摂取量をメチル水銀2.0 μg/kg 体重/週としている。

メチル水銀摂取量が低いことが望ましいのであろうが、DHAなどのn-3多価不飽和脂肪酸の摂取が胎児の脳発育にも重要と考えられ、水銀含有の低い小型の魚などの摂取は妊婦には推奨されて

いることに注意する必要がある。

5. 乳幼児期と水銀

動物でのデータでは、新生仔ではメチル水銀の主な排泄経路である胆汁からの排泄の低下があり、また腸内細菌でのメチル水銀の非毒化となる脱メチル機能も低下しているとされる。このため、新生児もメチル水銀曝露に対する脆弱性が考えられる。母乳中にも母体血中水銀濃度の3%程度のメチル水銀が含まれるとされるが、計算上の母乳からの摂取量は、胎児に対する耐容摂取量を十分に下回ると考えられる。また、上記の二つのコホート研究では、出生後の曝露による影響は認められていない。この点から、2005年8月の厚生労働省の報告書でも、胎児のみをハイリスクとして乳児以降については一般の小児成人と区別していない。

なお、予防接種の抗菌剤として含まれているチメロサルは、エチル水銀の化合物である。エチル水銀に関してはここで述べたメチル水銀のような神経毒性は否定的である。しかし、1990年代末にアメリカにてチメロサルによる曝露と自閉症の増加との関連が社会的に懸念されたことから、科学的にはその関与は否定されながらも、予防接種中に含まれるチメロサルの含有量を低下させる方向となっている。

ポリ塩化ビフェニール(PCB)、ダイオキシン

1. 総論

PCBとダイオキシンは、塩素分子と結合能をもつ芳香族環をもち、その結合部位や立体構造などから、それぞれ200近い化合物の総称である。PCBは耐熱性・熱伝導性・遮電性などに優れ、戦後広く工業的に使用された。ダイオキシンは、ごみ焼却などがでの二次産物として生成した。このどちらも、脂溶性で化学的に非常に安定であり、生物による分解・解毒化を受けにくく、脂肪組織や脳などに蓄積し、体外には排泄されにくい特徴

をもっている。

ダイオキシンは、塩素化ダイオキシン・塩素化ジベンゾフランおよび、PCBの二つのピフェニル環が共面性をもつコプラナーPCB群を含み、リガンド依存性転写調節因子であるアリルハイドロカーボン(Ah)受容体を介して、多様な遺伝子群の転写に影響すると考えられる⁵⁾。

また、甲状腺ホルモンや性ホルモンは発生期の脳に重要であり、PCBやダイオキシンがこうした内分泌異常により神経系の発生や成熟に異常をきたすと考えられている。特に、甲状腺ホルモンのサイロキシンは、脳脈絡膜でtransthyretinと結合して脳内へ輸送され中枢神経系の分化性成熟に関与しているとされるが、PCB・ダイオキシンはtransthyretinへの親和性が高く、サイロキシンの輸送を阻害することにより正常な脳の発生を阻害する可能性がある⁶⁾。

経胎盤に胎児に移行しやすく、また、脂溶性であることから母乳がそれまでの蓄積の排泄経路ともなっている点で、胎児や乳児への影響は関心を集めている。母乳中の濃度は、特に第1子で高い。本稿では中枢神経系への影響について述べるが、実際には発癌・免疫異常・生殖毒性・内分泌異常などの多岐にわたる。

2. PCB中毒事件—カネミ油症事件と台湾での事件

1968年の九州地域での製造過程でPCBに汚染された米油摂取による事件では、母体が汚染された米油を摂取し出生した児にみられた影響は、主に皮膚や歯肉であり、中枢神経系への影響は明らかではなかった。しかし、その後1973年に台湾で起こった同様の事件では、胎児期に曝露された児の知的発達の遅れが指摘されている⁷⁾。

3. 胎児期乳児期の神経系への影響に関するコホート研究^{8,9)}

PCBやダイオキシンの児の神経発達への影響に関する研究はこれまでに複数あり、特に胎児期の曝露による影響を示唆する結果が出ている。

1980年代の北米ミシガン湖の魚の摂取によるPCBに関する研究では、4歳の時点で、臍帯血PCB濃度と、認知などの検査の中で言語、記憶、視覚などでの低スコアに関連がみられた。出生後の母乳を通じた曝露による認知面への影響は認められなかった。11歳時には、やはり胎児期の曝露と低い知能指数や言語理解や読字などの学習面での達成度の低下との関連が認められた。

北米ノースカロライナでの研究でも、出生前のPCBと、生後24カ月までの精神運動発達の指数低下の関連が認められた。ミシガンと同様に出生後の曝露による影響は認められなかった。

1990年からのオランダロッテルダムと GroningenでのPCBとダイオキシンに関する研究では、3歳6カ月の時点で認知面と妊婦血中のPCB濃度との間に関連を認めている。11歳の時点でも、低い知能指数、言語理解・読字・集中力などの点で、影響が認められている。

1990年代のドイツデュッセルドルフでの研究では、胎内曝露の指標と考えられる臍帯血のPCB濃度と発達との関連は認められなかった一方で、母乳中のPCB濃度が2歳6カ月と3歳6カ月時の発達に影響を与える結果が出ている¹⁰⁾。したがって、出生後の母乳を通じての曝露についても、ある程度中枢神経系への影響がある可能性が否定できない。

4. ダイオキシン汚染と我が国の現状

我が国でのダイオキシン類の汚染は、PCBが禁止される前の1970年代に比較して減少傾向にあるとされ、母乳中のダイオキシン濃度は1970年代の約1/5となっている。しかし、母乳からの乳児の摂取量を計算すると、現状でも一般の耐容摂取量(4 pg toxic equivalents/kg/day)の約25倍の摂取量となり、今後も環境面での配慮をさらに進める必要がある。しかし、厚生労働省の研究班の報告では、1歳の時点で調査で特に異常は認められておらず、その他の利点も考慮すると母乳哺育は積極的に推奨されている¹¹⁾。

おわりに

胎児期および乳児期早期の外因性物質による正常な脳発生や成熟の障害については、この他にも、現在の生活環境に存在する polybrominated dephenyl ether (PBDE) やビスフェノール A などの物質について、現在も研究が行われている。低容量の汚染による乳幼児の精神運動機能への影響の評価は、本稿で触れたような大規模コホート研究で初めて明らかにされてきており、今後こうした研究の必要性が認められる。

文献

- 1) 衛藤光明：神経病理学より見た水俣病。精神神経学雑誌 **108**：10-23, 2006
- 2) Ask K, Akesson A, Berglund M, et al : Inorganic mercury and methyl mercury in placentas of Swedish women. *Environmental Health Perspectives* **110** : 523-526, 2002
- 3) Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, et al : Impact of prenatal methylmercury exposure on neurodevelopmental function at age 14 years. *Neurotoxicology and teratology* **28** : 536-547, 2006
- 4) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al : Methylmercury and neurodevelopment : longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicology and teratology* **28** : 529-535, 2006
- 5) Fujita H, Samejima H, Kitagawa N, et al : Genome-wide screening of dioxin-responsive genes in fetal brain : bioinformatic and experimental approach. *Congenital Anom* **46** : 135-143, 2006
- 6) Darras VM : Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone signaling in the developing brain. *The cerebellum* **2** : 1-12, 2007
- 7) Chen YC, Guo YL, Hsu CC : Cognitive development of children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls (Yu-Cheng children) and their siblings. *J Formos Med Assoc* **91** : 704-707, 1992
- 8) Faroon O, Jones D, De Rosa C : Effects of polychlorinated biphenyls in the nervous system. *Toxicology and Industrial Health* **16** : 305-333, 2000
- 9) ten Tusscher GW, Koppe JG : Perinatal dioxin exposure and later effects-a review. *Chemosphere* **54** : 1329-1336, 2004
- 10) Walkowiak J, Wiener J, Fastabend A, et al : Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment : effect on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* **358** : 1602-1607, 2001
- 11) 多田 裕：母乳と環境汚染。日児誌 **111** : 935-936, 2007

* * *

Neonatal Care

2008年第21卷10号(通卷283号)

MC メディカ出版

1 未熟な脳はどのように成長・発達するのか？

はじめに

脳の発生は、胎生期の最初から幼児期までの長い期間を要するプロセスである。その中でも、脳の原基の発生、神経細胞の発生と定着が起こる胎生20週過ぎまでの時期が重要である。胎生後期は、神経細胞が成熟し機能を持つに至る時期に相当し、そこではある程度の外部からの刺激が重要であることも指摘されている。

ヒト脳はどのように形成されるか(表1)

1. 胎生24週まで

ヒト脳および脊髄の原基となる神経管の形成は、胎生3～5週の早期に起こる。この時期の障害が、神経管閉鎖不全による二分脊椎で、腰部脊髄膜瘤の原因である。胎生10週までには、左右に分かれた大脳や小脳といった基本的な構造が形成されている。

胎生8～20週頃には脳室壁に沿った脳室下層に存在する前駆細胞が分裂し、神経細胞が発生する(図1)。脳室近くの深部で形成された神経細胞は脳表の皮質へと順次移動し、この現象を遊走と呼んでいる。胎生24週までには神経細胞が白質を遊走し皮質(Cortical Plate)

*東京大学医学部小児科准教授
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

表1 脳神経の発生の時期

胎 生	発生段階
3～5週	神経管の閉鎖、脳脊髄の原基の形成
5～10週	左右大脳半球の形成、小脳の形成
8～20週	神経前駆細胞の分裂、神経細胞の発生
12～24週	神経細胞の大脳皮質への遊走と皮質の形成
25週（～生後2年）	神経細胞からの突起の形成 シナプス形成による神経細胞網の形成 グリア細胞の皮質への遊走 神経細胞のアポトーシスによる皮質構造の整理 髄鞘形成

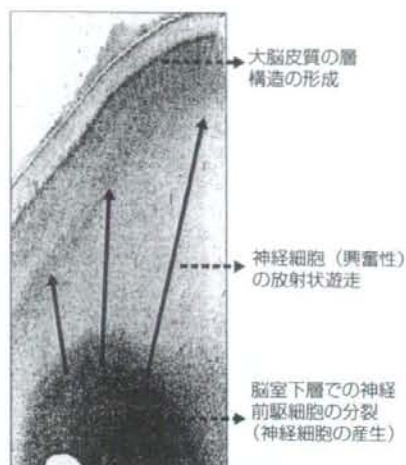
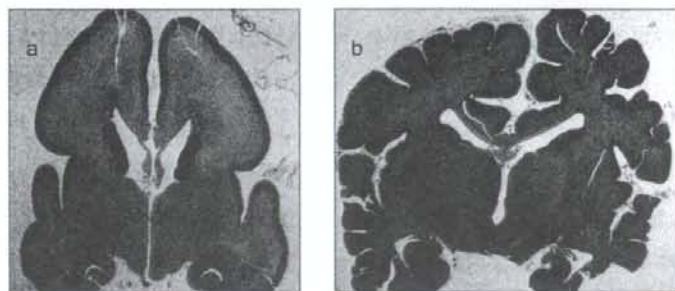


図1 大脳皮質の発生 神経前駆細胞の分裂と皮質への遊走



a: 胎生中期

b: 溝期, 冠状断面

図2 脳の脳裂・脳溝の発達

内にはほぼ到着する。ヒト大脳皮質は6層の構造を持っているが、遊走の際にあらかじめ決められた皮質の層に定着することが、大脳皮質の正常の形成には極めて重要である。例えば、サイトメガロウイルス感染がこの時期に生じると、遊走の障害が起こり、層構造の乱れた皮質が形成され、後の障害の原因となる。

最も早い超早産児は、この状態で出生してく

る。この時期の脳は、重量としても50g程度で、まだ生下時の20%程度である。外見的にも、胎生20週前半では最初に認められる脳裂である大脳間裂・シルビウス裂・海馬裂がすでに形成されているが、弁蓋部の形成は不十分で、内側の島 (Insula) が露出した状態である (図2a)。そのほかの脳の皺はまだ未発達で、脳の表面は平滑である。

表2 胎生中期の脳の外見上の変化

胎生 (週)	脳裂・脳溝の発達 (75%以上で確認可能)
22~23	大脳間裂, シルビウス裂, 頭頂後頭裂, 海馬裂
24~25	大脳間裂, シルビウス裂, 頭頂後頭裂, 海馬裂, 鳥距溝, 帯状溝
27	大脳間裂, シルビウス裂, 頭頂後頭裂, 海馬裂, 鳥距溝, 帯状溝, 帯状溝辺縁枝, 中心溝, 中心前溝, 側頭溝, 上側頭溝 (背側部)
29	大脳間裂, シルビウス裂, 頭頂後頭裂, 海馬裂, 鳥距溝, 帯状溝, 帯状溝辺縁枝, 中心溝, 中心前溝, 側頭溝, 上側頭溝 (背側部), 中心後溝, 上前頭溝, 下前頭溝
34	大脳間裂, シルビウス裂, 頭頂後頭裂, 海馬裂, 鳥距溝, 帯状溝, 帯状溝辺縁枝, 中心溝, 中心前溝, 側頭溝, 上側頭溝, 中心後溝, 上前頭溝, 下前頭溝, 後頭側頭溝, 下側頭溝

(文献1より引用)

2. 胎生 25 週以降

胎生 20 週後半以降は、神経細胞の成熟がみられ、最初は細胞に占める核の比率が大きい未熟な神経細胞が、成熟に伴い細胞質が増加するとともに突起を出し、神経回路を形成していく。その際に、神経細胞間の情報伝達を行うシナプスが多数形成され、胎生中期から生後まで持続する。なお、胎生中期以降のシナプスによる神経回路網の形成には、遺伝子にプログラムされた因子だけでなく、刺激の存在が関与することが知られている。

また、神経細胞以外で、脳を構成する細胞であるグリア細胞は、胎生中期以降に皮質へ遊走し、この間も皮質の細胞数は増加している。一方では、発生期の役割を終えた一部の神経細胞がアポトーシスを起こし消去されることも、過剰な細胞や回路を整理し、正常な皮質として機能するために必要なプロセスだと考えられている。

こうした細胞レベルの変化の結果として、脳全体の容量が増大するとともに、皮質容量の増加に伴う脳溝の形成が進行する。ヒトでは、脳表面積の約 70% がこうした脳の皺の部分であり、将来の脳の高次機能を司る主要な部位が、この時期に形成されている。

胎児期の脳溝の形成を表 2 に示す。まず最初に脳葉を区分する脳溝である頭頂後頭裂、鳥距溝、帯状溝、中心溝などが順次形成される。そして、主要な脳溝 (2 次溝) は胎生 34 週の段階ではほぼ出現し、外見的には成熟した脳の基本的なパターンが形成され、その後 3 次溝と呼ばれる脳表の細かい凹凸が出生時まで順次形成される (図 2b)。早産児が NICU で生活している時期は、ちょうどこの脳が成熟する時期に相当する。

脳の成熟と外部刺激： 早産は脳の成熟を促進するか

脳は最初に過剰な細胞を発生し、シナプス結合なども過剰に産生する。その中で、必要な神経回路を選択し、発生過程で不要となった細胞群はアポトーシスの機序で消滅していく。

こうしたプロセスの中で、刺激の重要性が、視覚経路の発生の中ではよく知られており、もしも網膜からの刺激がなければ視神経-外側膝状体-皮質視覚野に至る経路の形成に障害を来すことが実験的に示されている²⁾。もちろん、遺伝子で規定された発生プロセスが基礎にあるが、胎内でも胎児は外的な刺激を受けて、視覚などの早期から発達している神経系については神経回路を形成していると考えられている³⁾。

そこで早産児では、満期前の胎外での刺激が適切なものであるかどうかの問題となる。痛覚などは早産によって過剰となっている可能性がある。あるいは、胎内で本来受けるはずであった適切な刺激を経験しないことのデメリットも考えられる。例えば、外的な光や音などの刺激の多い早産児では、睡眠パターン・哺乳・体重増加・呼吸などの問題を高率に認めることが以前から指摘されている^{4) 5)}。このため、集中治療などの中で密な観察が必要であっても、生理的な環境を整えることの重要性が認識されており、そうした配慮が早産児の行動・脳波および大脳白質の成熟などの点で有効であることが示

されている⁶⁾。

逆に、早産児は、生後2~4ヶ月間の胎外での生活を経験してから出産予定日を迎えるので、外的な刺激としての視覚・聴覚・触覚などは明らかに量的に多いと考えられる。可能性としては、量的に豊富な刺激により、脳の成熟が促進されることも考えられる。

正期産児と比較して、早産児に脳の成熟促進がみられるかどうかについては、視覚系で電気生理学的に検討されている。結論としては、明らかな促進効果はないようである⁷⁾。網膜の電気的な反応をみる網膜電位についての検討では、特に早産児での優位性は認められていない⁷⁾。また、その後の視力の評価でもむしろ低い傾向があり、少なくとも視覚について、早期に胎外での刺激を受けることによる神経系のメリットは確認されていない。逆に、過剰な視覚刺激を避けるようにした試みもなされているが、それによる効果も明らかには認められていない⁸⁾。

したがって、胎外での刺激として、できるだけ生理的な刺激を与えることが、胎内での環境を擬似するという意味でも脳の成熟に必須であろうと考えられる。そして、あまり問題なく経過した早産児に関しては、それに近い環境は現在のNICUなどで提供できている可能性が高い。その一方で、脳に障害を受けた児の病理的検討では、脳室周囲白質軟化症の病変部の周囲で、神経細胞の成熟促進がみられたという報告もあり、脳の可塑性による障害を克服するとい

う意味で、至適な外的刺激の果たす役割も考えられる⁹⁾。

早産児として出生した児の 脳は正常産児と同じか

早産児については、神経後遺症との関連で脳室周囲白質軟化症や脳室内出血などの脳の破壊性の病変がこれまでは注目されてきていた。今日では新生児医学の進歩に伴い、破壊性の病変による神経後遺症を持つ児の比率は減少してきている。

そこで今度は、早産で生まれた児で、破壊性の病変の所見はない場合に、果たして満期に出生した児と脳の発達と同じなのか、という新たな疑問について検討されてきている。例えば、早産児は前後径の長い長頭であり、頭蓋内のおさまりも正常とは異なっているが、脳の実質は正常産児と同じと言ってよいのかどうか、などについてである。

皮質の細かい形態や白質の容量などの検討が可能なMRIが導入され、MRI上での満期産児との間の比較が行われてきている。インダーらは¹⁰⁾、大脳皮質および深部灰白質、髄鞘化された白質の容量の低下がみられたと報告し、特に画像上白質障害の認められない児でも大脳皮質容量が20%、深部灰白質が22%低下しており、こうした所見と発達の遅れには関連があるとしている。また、メウズらは¹¹⁾、中心部の白質容量の低下と後頭葉の髄鞘化された白質の

容量の低下が認められたと報告している。

さらに、早産児の大脳白質の画像的变化については、大脳白質の容量の変化を来さずに信号変化(T2延長)を広く示すDiffuse excessive high signal intensity (DEHSI)の病的意義の検討¹²⁾や、拡散テンソルを使用した脳の成熟度の評価¹³⁾なども今後の課題である。

結 語

ヒト脳の発生を、未熟な状態の脳で出生してくる早産児に焦点を当てて、最近の見聞なども含め概説した。特に破壊性の脳病変を持たない児にみられる脳MRI上の変化などは、今後さらに検討が必要である。早産という環境が与える脳への影響を解析し、至適な胎外での生活について引き続き研究していく必要があると考えられる。

■参考文献

- 1) Garel, C. et al. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 22 (1), 2001, 184-9.
- 2) Penn, AA. et al. Brain waves and brain wiring: the role of endogenous and sensory-driven neural activity in development. *Pediatr. Res.* 45 (4 pt 1), 1999, 447-56.
- 3) Crowley, JC. et al. Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat. Neurosci.* 2 (12), 1999, 1125-30.
- 4) Mann, NP. et al. Effect of night and day on preterm infants in a newborn nursery: randomised trial. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 293 (6557), 1986, 1265-7.

- 5) Als, H. et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *JAMA*. 272 (11), 1994, 853-8.
- 6) Als, H. et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*. 113 (4), 2004, 846-57.
- 7) Birch, EE. et al. Preterm birth and visual development. *Semin. Neonatol.* 6 (6), 2001, 487-97.
- 8) Kennedy, KA. et al. Light reduction and the electroretinogram of preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 76 (3), 1997, F168-73.
- 9) Iai, M. et al. Thalamocortical development of parvalbumin neurons in normal and periventricular leukomalacia brains. *Neuropediatrics*. 30 (1), 1999, 14-8.
- 10) Inder, TE. et al. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*. 115 (2), 2005, 286-94.
- 11) Mewes, AU. et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imagings of low-risk preterm infants. *Pediatrics*. 118 (1), 2006, 23-33.
- 12) Counsell, SJ. et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 112 (1 pt 1), 2003, 1-7.
- 13) Gimenez, M. et al. Accelerated cerebral white matter development in preterm infants: A voxel-based morphometry study with diffusion tensor MR imaging. *Neuroimage*. 41 (3), 2008, 728-34.

発達性協調運動障害

東京大学医学部 小児科

岡 明

小児科臨床別刷

61 : 2008-12