

実技、採点法の妥当性の確認、c) 検査結果をDVD録画しDavidson博士による採点を依頼。検査結果の一致性の確認などを行った。新版K式発達検査については、京都国際社会福祉センターから購入し、その訓練プログラムを受講して実際に使用した。

両検査の比較には、分担者研究施設にて過去に実施した発達検査の結果を用いた。宮城県内の2地域で行った出生コホート調査であり、出生児が生後7および18ヶ月の時点でBSIDと新版K式発達検査を実施した。解析対象として、生後7ヶ月では861名分のデータを、また生後18ヶ月では894名分のデータを用いた。統計解析は、児の性、検査月齢に加え、今回の解析ではさらにテストの違いを調整した偏相関係数を求め、両検査の関連性を生後7ヶ月および18ヶ月で比較した。

B-2. BSIDによる光フィルター保育器の効果判定

退院後、発達支援外来において修正7ヶ月齢の早産児（光フィルター使用群 $n=3$ 、非使用群 $n=3$ ）を対象にBSIDを施行した。各群の心理発達指標・心理運動発達指標を算出し、 t 検定にて2群間の比較を行った。有意水準は危険率5%とした。

（倫理面への配慮）

本研究計画については、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に提出し、承認を得て実施した。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データによる。

C. 研究結果

C-1. BSIDと新版K式発達検査との比較

BSIDは心理発達尺度（Mental Development Index、MDI）と心理運動発達尺度（Psychomotor Development Index、PDI）から構成され、さらに認知、言語、社会および運動の4つの下位項目に分けることが可能である。一方、新版K式発達検査は、C-A（認知・適応）、L-S（言語・社会）、P-M（姿勢・運動）の各領域に加え、全領域の総合的な発達指数（DQ）が算出される。このうちMDIおよびPDIは、新版K式発達検査のC-A（認知・適応）およびP-M（姿勢・運動）にそれぞれ相当すると考えられる。

BSIDと新版K式発達検査の関連性をTable 1およびTable 2に示した。生後7ヶ月で両指標を比較すると、MDIはC-Aと高い関連性が得られたものの、PDIとは統計学的に有意ではあるものの関連性は低く、L-Sとの関連性はさらに低下した。一方、PDIはP-Mとの間に強い関連性が認められた。MDI

およびPDIともに全領域DQと高い関連性が観察された。生後18ヶ月では、MDIはP-Mを除く2つの指標と高い関連性が認められ、PDIはP-Mと高い関連性が認められた。全DQとの関連性については、MDIは高い関連性が認められたが、PDIでは関連性はやや低下した。BSIDの下位項目についても解析を行ったが、上記とほぼ同様な傾向が示された。特に、BSIDの言語指標は、生後18ヶ月では新版K式発達検査のL-Sと高い関連性が観察された（Table 1, 2）。

C-2. BSIDによる光フィルター保育器の効果判定

層別ランダム化比較試験において、実際にBSIDの利用を開始した。まだ中間結果であるが、修正7ヶ月齢において群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ t 検定、Table 3）。

D. 考察

D-1. BSIDと新版K式発達検査との比較

BSIDは1969年に米国で初版が出版された検査法であり、1993年に第2版が、2005年に第3版が公開された（本研究では第2版を使用）。BSIDは生後1カ月から3歳頃までを対象とした総合的な発達診断法で、直接検査法である。心理尺度、心理運動尺度 および乳幼児行動記録（Behavioral Rating Scale; BRS）から構成されており、Binet法やWechsler法などと同じく評定のための検査項目が、月・年齢の段階に順に配列されている。なお、BSIDは認知、言語、社会および運動の4つの下位項目に分割することも試みられている。実施項目は修正月齢に対して標準化されており、該当する月齢で成績が悪いか良い場合に1つ下か上の月齢に進む形で検査が進行する（ルール：心理尺度では修正月齢に相当する検査項目で5つ以上の合格がない場合は1カ月下の試験を再実施し、逆に3つ以下の不合格の場合は1カ月上の試験を追加実施する。心理運動尺度では、この基準がそれぞれ4と2になる。新版K式発達検査ではこのようなルールは採用されていない）。心理尺度および心理運動尺度は、ともに評定された粗点をもとに対象児の月齢に対応した換算表を用いて、それぞれMDI、PDIが計算される。MDIとPDIはそれぞれ平均100とし、標準偏差を16とする標準得点で示される。しかし、BSIDは米国で標準化されている発達検査であり、社会的文化的背景が異なる日本では、その標準化データの使用に際しては慎重であるべきであろう。

今回、BSIDと新版K式発達検査の比較について、前年度からサンプル数を追加して再解析を行ったが、両検査の指標はTable 1に示すように、心

理指標、運動指標それぞれで有意な偏相関係数が認められ、比較的高い関連性があることが確かめられた。このことは、いずれの検査も子どもの発達でかなり近いものを測定していることを示す結果を考えられた。ただし、偏相関係数は極めて高いというものでもなく、両検査で測定しているもの間に差異があることも間違いない。BSIDが海外の臨床研究でよく用いられ、十分な検出力があることが確認されていることを考えるなら、本研究でもBSIDの作用が妥当と結論された。

BSIDを日本で用いることの課題としては、国内で標準化されていないこと、言語を用いた検査が行われる年齢では原語の翻訳の妥当性が問題となること、検査手技や判定方法の正確性の担保が求められること、などが考えられた。ただし、研究方法でも述べたように逆翻訳などを行って適切化を検討済みである。検査手技、判定方法の精度についても、米国でBSIDの使用例が多いRochester大学の研究者の協力を得て、信頼性の確認を行った。BSIDの言語の指標とL-Sの関連性は、生後7ヶ月では低い値であったが、生後18ヶ月では高い値が観察されており、子どもの成長に伴い、言語部分の検査は正確な測定が可能になることも示唆された。

本研究でBSIDを活用する際に、一般論となるが、注意すべき点について補足する。複数名のテスターで検査を行う場合、テスター間のバイアスを最小とするよう、テスターの検査手技や採点基準の調整が必要であろう。さらに、本研究は多施設RCTであり、施設間の調整が重要と考えられた。本研究は調査期間が長期間にわたる。同一テスター内でも検査手技や採点基準が変動しないような工夫が期待された。

D-2. BSIDによる光フィルター保育器の効果判定

今回、光フィルター保育器の効果はBSIDの結果では実証できなかった。しかし、まだ例数も少なく中間報告であり、今後予定症例数（光フィルター保育器使用群25名、非使用群25名）を満たした時点で再度評価を行う。

E. 結論

乳幼児の発達検査法として、BSIDと新版K式発達検査の比較について例数を追加してあらためて検討した。両検査の心理尺度および心理運動尺度でそれぞれに統計学的に有意な関連性が認められ、両検査は若干の差があるものの、同じ側面を測定していることが確かめられた。BSIDは海外でよく用いられている発達検査であり、様々な研究で有用性が示されている。このため本研究でもBSIDの採用が適切と考えられた。一方、国内には新版K式発達検査が標準的な発達検査法として確立されている。研究目的として応用する際にはBSIDが適切であるものの、臨床上で新版K式発達検査の指標と比較する際には、両者に若干の差異があることを念頭にすべきと判断された。さらに、BSIDを用いる際に、テスター間、施設間の差異を最小限にとどめる努力も必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
(国内学会)

龍田希, 柳沼梢, 島田美幸, 鈴木恵太, 黒川修行, 村田勝敬, 細川徹, 仲井邦彦, 佐藤洋. 乳幼児期の子どもの発達と環境要因の関連性. 第58回東北公衆衛生学会, 平成21年7月24日 (口演).

(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
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

Table 1. BSID-IIの2つの指標と新版K式発達検査指数との偏相関係数

BSID	新版K式発達検査			
	C-A (認知・適応)	L-S (言語・社会)	P-M (姿勢・運動)	All
生後7ヶ月 (n=861)				
心理発達指標 (MDI)	0.65**	0.27**	0.33**	0.64**
心理運動発達指標 (PDI)	0.40**	0.27**	0.80**	0.69**
生後18ヶ月 (n=894)				
心理発達指標 (MDI)	0.60**	0.53**	0.23**	0.68**
心理運動発達指標 (PDI)	0.24**	0.14*	0.61**	0.41**

性別、検査実施月齢およびテストの別について調整した。 ** p<0.01.

Table 2. BSID-IIの下位項目と新版K式発達検査指数との偏相関係数

BSID	新版K式発達検査			
	C-A (認知・適応)	L-S (言語・社会)	P-M (姿勢・運動)	All
生後7ヶ月 (n=861)				
認知 (Cognitive)	0.65**	0.16**	0.28**	0.59**
言語 (Language)	0.20**	0.30**	0.24**	0.31**
社会 (Social)	0.09*	0.07*	-0.01	0.08*
運動 (Motor)	0.55**	0.22**	0.72**	0.74**
生後18ヶ月 (n=894)				
認知 (Cognitive)	0.66**	0.38**	0.23**	0.69**
言語 (Language)	0.36**	0.60**	0.16**	0.48**
社会 (Social)	0.11**	0.05	0.05	0.11**
運動 (Motor)	0.53**	0.23**	0.54**	0.64**

性別、検査実施月齢およびテストの別について調整した。 * p<0.05, ** p<0.01.

Table 3. 修正7ヶ月早産児におけるBSID-IIの結果

BSID	光フィルター保育器	
	非使用群 (n=3)	使用群 (n=3)
生後7ヶ月		
心理発達指標 (MDI)	85.7±6.4	80.0±9.9
心理運動発達指標 (PDI)	95.0±9.6	89.5±2.1

指標は平均値±標準偏差にて記載した。2群間で有意差はなかった (t検定, p<0.05)。

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の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果

分担研究者 齋藤潤子 （宮城県立こども病院 新生児科・部長）

分担研究者 渡辺達也 （宮城県立こども病院 新生児科・医長）

研究要旨

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。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・尿中の成長因子・糖質コルチコイド分泌を選択した。退院後の発達に対する評価指標として、④身体計測（体重・身長・頭囲）、⑤ベイリー式運動精神発達検査を選択した。その結果、妊娠34週相当では、光フィルター保育器を使用した早産児に昼優位の有意な行動リズムを認めたが、自律神経活動、成長因子・糖質コルチコイド分泌パターンには光フィルター保育器の使用群と非使用群で明確な差を認めなかった。妊娠38週相当では、同様に光フィルター保育器使用群に昼優位の有意な行動リズムを認めたが、自律神経活動、成長因子・糖質コルチコイド分泌パターンには光フィルター保育器の使用群と非使用群で明確な差を認めなかった。退院後の身体発達では、修正3ヶ月において光フィルター保育器使用群に有意な体重増加を認めたが、光フィルター保育器使用群・非使用群の身長・頭囲に有意な差を認めなかった。また修正7ヶ月においてベイリー式運動精神発達検査に関して光フィルター保育器使用群・非使用群間の有意な差を認めなかった。この結果は光フィルター保育器がNICU入院中の早産児の睡眠覚醒に影響し、退院後の体重増加を促進する可能性を明らかにし、光フィルター保育器の有効性を示唆するものである。今後、他共同施設とともに予定症例数を終了し最終的な結論を再度総括する（現在、予定症例数の70%を終了した）。

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可能性が指摘されている（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工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した。

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。本研究では、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、成長因子・糖質コルチコイドの計測、及び退院後の身体・運動精神発達にて評価した。

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した。

<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した。

[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。また主要評価項目である身体発達予後の改善の3指標「身長・体重・頭囲」がそれぞれ光フィルターにて5%改善すると仮定した生物統計の試算（ $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.80$ ）においても各群25名の標本数は妥当と判断された。

<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した。また、入院期間中の副次評価項目を②退院時（妊娠38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）の分泌促進とした。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>

光フィルターの装着・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、客観的なプロファイルを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、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ることがないように慎重に取り扱う。

C. 研究結果

光フィルター保育器使用群4例、非使用群6例が本研究にエントリーした。本研究では、主要評価項目である①身体発達予後（体重、身長、頭囲）の改善、②退院時（妊娠38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、⑤運動精神発達、について評価した。以下、①身体発達予後、②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、及び⑤運動精神発達の解析については、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」、6.「児の発達指標としての発達検査について」を参照）。統計解析は、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34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、使用群は昼優位の行動リズム、非使用群は夜優位の行動リズムを認めた（t 検定； $p < 0.05$ 、II.分担研究報告 1.「光フィルター保育器の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果」図4を参照）。

2) 妊娠38週相当の早産児

同様に、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、使用群は昼優位の行動リズム、非使用群は夜優位の行動リズムを認めた（t 検定； $p < 0.05$ 、II.分担研究報告 1.「光フィルター保育器の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果」図4を参照）。

C-2.早産児自律神経活動に対する光フィルター保育器の影響

1) 妊娠34週相当の早産児

交感神経指標LF/HF及び副交感神経指標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、II.分担研究報告 1.「光フィルター保育器の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果」図5, 6を参照）。

2) 妊娠38週相当の早産児

交感神経指標LF/HF及び副交感神経指標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、II.分担研究報告 1.「光フィルター保育器の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果」図5, 6を参照）。

C-3.早産児の身体発達予後に対する光フィルター保育器の影響

修正3月（修正55週）において、光フィルター保育器使用群は非使用群に比較し有意な体重増加を認めた（t 検定； $p < 0.05$ 、図7）。しかし、身長・頭囲の増加に関して2群に有意な差を認めなかった（t 検定、II.分担研究報告 1.「光フィルター保育器の早産児の行動・自律神経活動・身体発達に対する効果」図7, 8, 9を参照）。

D. 考察

D-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

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（Revees 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34週相当の早産児に昼優位の行動リズムを認めたことは、従来の報告より9週早く、行動リズムが形成されていることを意味する。

D-2.早産児自律神経活動に対する光フィルター保育器の影響

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。

D-3.早産児の身体発達予後に対する光フィルター保育器の影響

夜間照明のレベルを落とし光環境に明暗サイクルを人工的に作成した過去の同様の研究においても、明暗環境で哺育された早産児が恒明環境で哺育された早産児に比較し有意な体重増加することが報告された（Mann et al. BMJ 1986; Brandon et al. J Pediatr 2002）。現時点における症例達成率は70%であり、予定症例数が終了した時点で、身長・頭囲においても光フィルター使用群が非使用群に比較し有意な増加が認められるか、再度検討する。

E. 結論

光フィルター保育器が早産児の体重増加、行動リズムの形成を促進することが示唆された。今後、予定症例数を終了し、統計学検討を再度行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 天江新太郎, 斉藤潤子, 佐藤智行, 渡辺達也. 壊死性腸炎の最近の管理. 小児外

科, 2009;41:1166-1172.2)

- 3) 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,

2. 学会発表

(国内学会)

なし

(国際学会)

なし

G. 知的財産権の出願・登録 (予定を含む)

2008;44;863-867.

- 4) 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.

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



図. 病棟における光フィルターの保育器(左写真)および新生児ベッド用光フィルターの使用風景(右写真)

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
太田英伸	早産児・新生児の視覚環境	山口真美・金沢 創	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
松田直	新生児の慢性肺疾患	山田徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針2010	医学書院	東京	2010	1075-1077
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	時間生物学事典	朝倉書店	東京	2008	104-105
飯郷雅之	第4部 生物時計 54. 松果体	石田直理雄, 本間研一	時間生物学事典	朝倉書店	東京	2008	148-151

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
Hanita T, Ohta H, Matsuda T, Miyazawa H	Monitoring Preterm Infants' Vision Development with Light - only melanopsin is functional	J Pediatr	155	596	2009
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	3	e2601	2008
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	4	59-62	2008
Saito M, Matsuda T, Okuyama K, Kobayashi Y, Kitanishi R, Hanita T, Okamura K	Effect of intrauterine inflammation on fetal cerebral hemodynamics and white-matter injury in chronically instrumented fetal sheep	Am J Obstet Gynecol	200	663.e1-663.e11	2009

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	44	863-867	2008
Hayakawa K, Irie K, Sano K, Watanabe T, Higuchi S, Enoki M, Nakano T, Harada K, Ishikane S, Ikeda T, Fujioka M, Orito K, Iwasaki K, Mshima Km Fujiwara M	Therapeutic Time Window of Cannabidiol Treatment on Delayed Ischemic Damage via High-Mobility Group Box1-Inhibiting Mechanism	Biol Pharm Bull	114	136-138	2009
Ueda K, Ikeda T, Iwanaga N, Katsuragi S, Yamanaoka K, Neki R, Yoshimatsu J, Shiraiishi I	Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease	AJOB	201	64.e1-6	2009
Kodama Y, Samehima H, Ikeda T, Ikenoue T	Intrapartum fetal heart rate patterns in infants (≥ 34 weeks) with poor neurological outcome	Early Hum Dev	85	235-238	2009
Parer JT, Ikeda T, King TL	The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Report on Fetal Heart Rate Monitoring	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	114	136-138	2009
池田智明	胎児機能不全-実例と解説-	日本産科婦人科学会雑誌	61	1306-1316	2009
池田智明, 菅幸恵	胎児心拍数モニターの意義-過去から現在までを振り返って	臨床検査・医学書院	53	409-415	2009
池田智明	産科医と麻酔科医のさらなる連携のために：母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法	克誠堂出版	58	S21-31	2009
上田恵子, 池田智明	胎児脳障害	臨床神経科学	26	880-881	2008
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	3	50-55	2008
Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, Iigo M, Sugimoto M, Ikeda S, Ysui A, Gijsbertus, Soga T, Ueda H	Measurement of internal body time by blood metabolomics	PNAS	106	9890-9895	2009

Aoyama M, Maejima Y, Suzuki T, Iigo M, Sugita S	Androgen suppresses corticotropin-induced increase in plasma cortisol level but enhances the increase in plasma aldosterone level in goats	J.Vet.Med.Sci.	71	281-285	2009
Tahara Y, Hirano A, Moriya T, Kudo T and Shibata S	Effects of medial hypothalamic lesions on feeding-induced entrainment of locomotor activity and liver Per2 expression in Per2::luc mice	J Biol Rhythms	25	9-18	2010
Moriya T, Aida R, Kudo T, Akiyama M, Doi M, Hayasaka N, Nakahata N, Mistlberger R, Okamura	The dorsomedial hypothalamic nucleus is not necessary for food-anticipatory circadian rhythms of behavior, temperature or clock gene expression in mice	Eur J Neurosci	29	1447-1460	2009
Ikeda M, Hirono M, Sugiyama T, Moriya T, Ikeda-Sagara M, Eguchi N, Urade Y and Yoshinaka T	Phospholipase C beta4 is essential for the progression of the normal sleep sequence and ultradian body temperature rhythms in mice	PLoS ONE	4	e7737	2009
Bastos GN, Moriyama 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	155	454-462	2008
Shimazoe T, Morita M, Ogiwara S, Kojiya T, Gotou J, Kamakura M, Moriya T, Shinohara K, Takiguchi	Cholecystokinin-A receptors regulate photic input pathways to the circadian clock	The FASEB Journal	22	1479-1490	2008
So K, Moriya T, Nishitani S, Takahashi H and Shinohara K	The olfactory conditioning in the early postnatal period stimulated neuronal stem/progenitor cells in the subventricular zone and increased neurogenesis in the olfactory bulb of rats.	Neuroscience	151	120-128	2008
天江新太郎、齊藤潤子、佐藤智行、渡辺達也	壊死性腸炎の最近の管理	小児外科	41	1166-1172	2009
渡辺達也、松田直	脳室周囲白質軟化症	小児科診療	3	559-565	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

11章

早産児・新生児の視覚環境

赤ちゃんの視覚に対する理解は、メラノプシン (melanopsin) とよばれる新しい光受容体の発見によって大きく変わろうとしている。光受容体とは、光 (光子) をつかまえる蛋白質のことで、おもに目の網膜に存在する。メラノプシンの最大の特長は、明暗情報の処理 (明るい暗いの認知) を行なうことである。これは、以前から知られていたロドプシン・コーンオプシンといった光受容体が映像情報の処理 (形・色の認知) を行なっているのと対照的である。メラノプシンのもう1つの特長は、ロドプシン・コーンオプシンより早い発達段階で光情報の処理がスタートすることである。この点は赤ちゃんの生後発達と視覚環境の関係を考える上で特に重要な意味をもっている。メラノプシンの発見により、①早産児・新生児の体の成長に光環境が影響すること、②早産児と満期出産児の間でお母さんの顔を見分ける能力に差があること、をより明確に理解できるようになった。

1 早産児・新生児の視覚における2つのシステム

現在の視覚システムの理解はメラノプシンの発見 (Provencio et al., 1998) によって新しいステージに入った。つい10年前までセキツイ動物の視覚機能は、ほぼ解明されたと考えられていた。網膜外側に位置する桿体・錐体細胞がまず光を検出し、網膜内側の節細胞を経由して、視神経から脳に伝達、映像が認識されるという構図である (図11-1)。さらに分子レベルの反応を見ると、桿体

細胞にはロドプシン，錐体細胞にはコーンオプシンという光受容体が存在する。これらの受容体は光を11-シス型レチナル（11-cis-retinaldehyde）という分子で捕まえることによって光信号を生化学信号に変換，最終的には電気信号に変えて視神経へ伝達する。また，桿体細胞は弱い光でも反応し白黒の区別をするものの，詳細な映像を脳に伝達することはできない。錐体細胞は光の強度が弱いと機能しないが，青・緑・赤の3色に反応するコーンオプシンをもち，詳細な映像を脳に伝達する。このようなメカニズムを通して桿体・錐体細胞は光信号を外界からキャッチする。

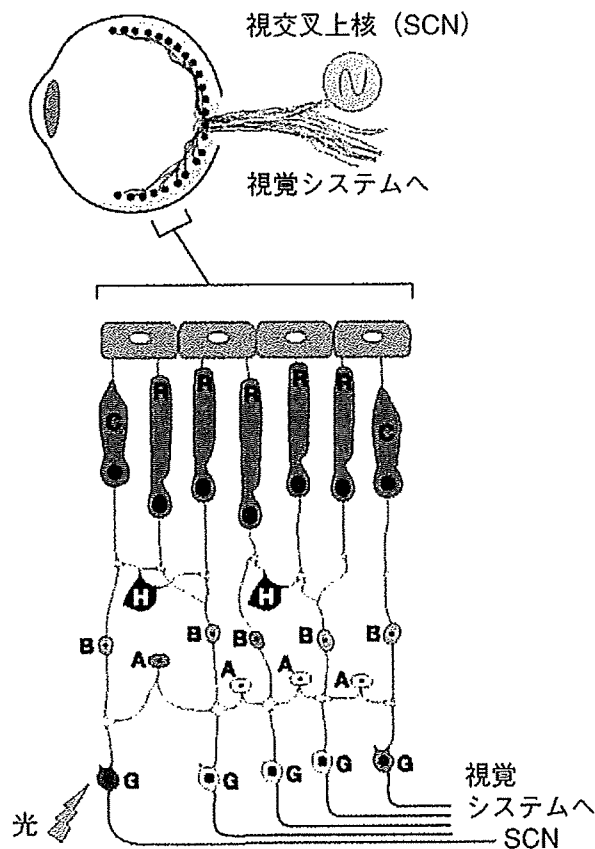


図 11-1 網膜の視覚回路 (Reppert & Weaver, 2002)

メラノプシンを含む節細胞は，桿体・錐体細胞を経由せず，光に直接反応し視神経を通して光情報を生物時計に伝える。節細胞は桿体・錐体細胞からの入力も受けている。R (rod cell)：桿体細胞，C (cone cell)：錐体細胞，H (horizontal cell)：水平細胞，B (bipolar cell)：双極細胞，A (amacrine cell)：アマクリン細胞，G (ganglion cell)：節細胞。

一方，近年発見されたメラノプシン（節細胞に存在する）は，形・色といった映像を脳に伝達することはできない。しかし興味深いことに明るい暗いといった周囲の明暗情報を伝達する (Provencio et al., 2000 ; Berson et al., 2002 ;

Sekaran et al., 2003)。映像を伝達できない視覚機能に意味があるのだろうか、メラノプシンの性質を聞くと、その意義を軽視したくなるかもしれない。しかし、私達の生活の中で明暗情報を正確にとらえることは、たとえば適切な睡眠覚醒サイクルの維持・調節に重要である。メラノプシンを含む節細胞は視神経を介し、視交叉上核に到達する (Lucas et al., 2003)。視交叉上核は私達の頭のほぼ中心に位置し、脳の組織で生物時計ともよばれ、睡眠サイクルの調節に関係している。またメラノプシンを含む節細胞は、外側膝状体にも連絡している (図11-2)。

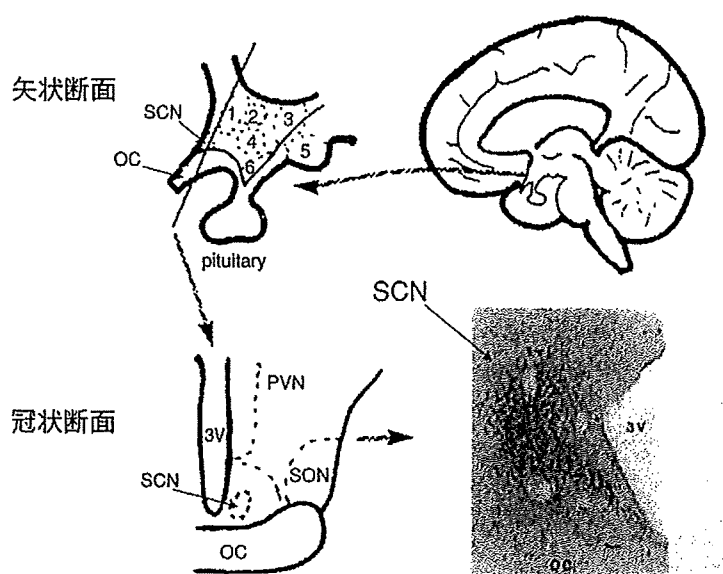


図 11-2 ヒトの生物時計 (視交叉上核) (Moore, 1993)

SCN (suprachiasmatic nucleus) : 視交叉上核, OC (optic chiasm) : 視交叉, Pituitary : 下垂体, PVN (periventricular nucleus) : 室傍核, SON (supraoptic nucleus) : 視索上核, 3V (the third ventricle) : 第3脳室

外側膝状体は、桿体・錐体細胞からの映像が送信される部位でもあり、このことは節細胞から入力された明暗情報が桿体・錐体細胞から入力された映像情報を修飾する可能性を示している。加えてメラノプシンを含む節細胞は、光に対する瞳孔反射を担う脳の部位 (視蓋前域オリブ核 : olivary pretectal nuclei) にも投射し、ロドプシン・コーンオプシンと共に瞳孔反射を調節している (Lucas et al., 2003)。

2 メラノプシンとロドプシン・コーンオプシンの発達はどちらが先か？

さて、この映像情報を担うロドプシン・コーンオプシンと明暗情報を担うメラノプシンの発達だが、メラノプシンの視覚システムが先に、ロドプシン・コーンオプシンの視覚システムが後に発達すると考えられている。たとえば、早産児として生まれた赤ちゃんは明暗情報を最初に認知し、その後映像情報を認知するしぐみを発達させていく、と予想される。

(1) 遺伝子・蛋白質をマーカーとした光受容体の発達研究

分子生物学を使って、ヒト胎児網膜のメラノプシン・ロドプシン・コーンオプシン遺伝子の発現時期を遺伝子増幅法（RT-PCR法）で確かめた研究がある。研究グループによって若干のばらつきがあるが、メラノプシン遺伝子は胎生8-9週より、コーンオプシン・ロドプシン遺伝子は胎生14-16週よりヒト胎児の目に存在することが確認されている（Bibb et al., 2001；O'Brien et al., 2003；Tarttelin et al., 2003）。

これら遺伝子を設計図として、生体を実際にコントロールする蛋白質がつくられる。蛋白質の存在を免疫染色法（目的の蛋白に付着するように設計された抗体を使って蛋白を染色する方法）で確かめると、ロドプシン・コーンオプシン蛋白質はともに、胎生14-16週と遺伝子発現を認める同時期から存在することが確認された（ただ青に反応するコーンオプシン蛋白質は、免疫染色法では若干早く胎生11-13週に観察された）（O'Brien et al., 2003）。残念ながらヒト胎生期のメラノプシン蛋白質を確認した報告は現在のところない。また、ロドプシン蛋白質を網膜から化学的に抽出した研究では、妊娠27週齢の網膜では、ロドプシン蛋白質がほとんど検出されないのに対し、生後5週齢の乳児では大人の50%に相当するロドプシン蛋白質が検出されている（Fulton et al., 1999）。

しかし遺伝子・蛋白質の存在が確認されても、同じ時期にメラノプシン・ロドプシン・コーンオプシン蛋白質が実際に機能しているとは限らない（蛋白質は生体のさまざまな条件が整わなければ働きはじめない）。光刺激（明暗情報）・映像刺激を実際に生体に与え、その結果引き起こされる網膜・脳の反応を何らかの生理・心理学的な指標を使って確かめる必要がある。

2. メラノプシンとロドプシン・コーンオプシンの発達はどちらが先か？

(2) メラノプシンはいつ働きはじめるのか？

メラノプシン機能のスタート時期については、視覚システムがヒトに近いマントヒヒの早産児を対象に調べた研究がある（図11-3）。この研究では、ヒト早産児25-28週齢に相当するマントヒヒ早産児を帝王切開にて出生させた。夜の時間帯に暗闇の中で5,000ルクスという高いレベルの光を顔に当て（晴天時の室内窓際で自然光は1,000~2,000ルクスの照度である）、視交叉上核（生物時計）に光信号が到達しているかどうか、c-fos遺伝子の発現を調べ確認している。この実験では光によって視交叉上核における神経活動が高まるとc-fos遺伝子の発現も上昇する性質を利用している。実際、この光照射によって視交叉上核におけるc-fos遺伝子の発現が高まり、ヒト胎児期25-28週に明暗情報が脳に伝達されると推測された（Hao & Rivkees, 1999）。この結果から、早産児でもメラノプシンを含む網膜の節細胞が働き、視神経を通し視交叉上核に明暗情報を送ると考えてよさそうである。

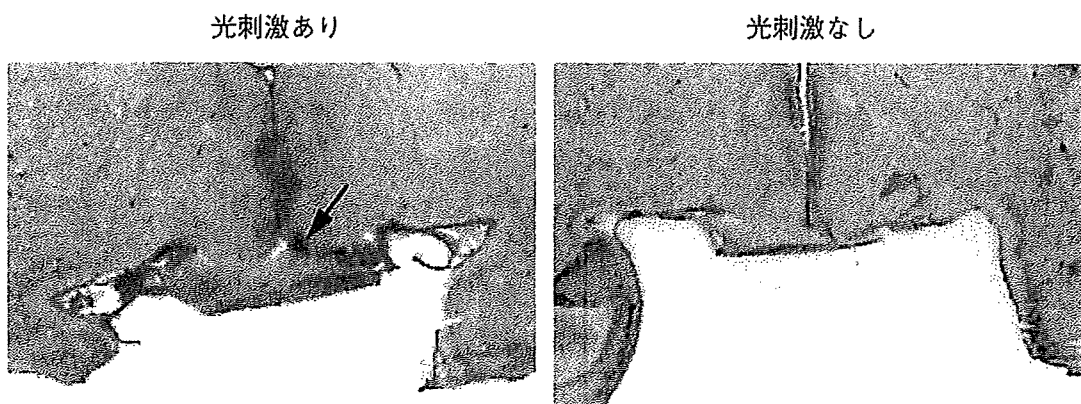


図11-3 光刺激に対するマントヒヒ早産児の生物時計の反応（Hao & Rivkees, 1999）
妊娠125日（ヒト妊娠25-28週齢相当）のマントヒヒ早産児の視床下部（冠状断面）。矢印は視交叉上核を示す。夜間の光刺激（5000ルクス）でc-fos遺伝子の発現が上昇し、光刺激のない個体に比べ同じ部位が黒く染まっている（左写真は光刺激あり。右写真は光刺激なし）。

(3) ロドプシン・コーンオプシンはいつ働きはじめるのか？

一方、映像情報を捕まえるロドプシン・コーンオプシン機能の開始時期を確かめた研究として、心理・電気生理の2つのアプローチが報告されている。

心理学的アプローチの例として、顔の表情を新生児が見分けることを確かめた研究がある。フィールド（Field et al., 1983）は、生後36時間の新生児に対

し、女性の顔をモデルとした幸福・悲しみ・驚きの各表情刺激を提示した。この実験では、表情刺激のタイプが変化した時点で、新しい表情刺激に対する新生児の注視時間が増加し、新生児が表情の違いを識別することが明らかになった（この方法は、赤ちゃんが目の前に提示された対象物を注視する時間の違いから、視覚機能を明らかにしようとする方法で選好注視法とよばれる）。同様の選好注視法によって、生後48時間以内の新生児が、無地の対象よりも、顔や同心円の描かれた対象をより長く見つめることが確かめられている（Fantz, 1963）。この結果は新生児が網膜のロドプシンあるいはコーンオプシンから映像情報を取り込み、すでに表情認識を行なっている可能性を示している。

一方、電気生理学的アプローチとして、光刺激に対する網膜電位（Electroretinogram；ERG）を各発達段階で確かめた研究がある（図11-4）。視神経の萎縮によって網膜内側の節細胞（メラノプシンが存在）が失われた状態でも、正常網膜と同様のERGが記録できることから、ERGの情報はおもにロドプシン・コーンオプシンが存在する網膜外側の組織に基づいていると推測される（van Boemel & Ogden, 2001）。このERGに着目すると、妊娠36週齢相

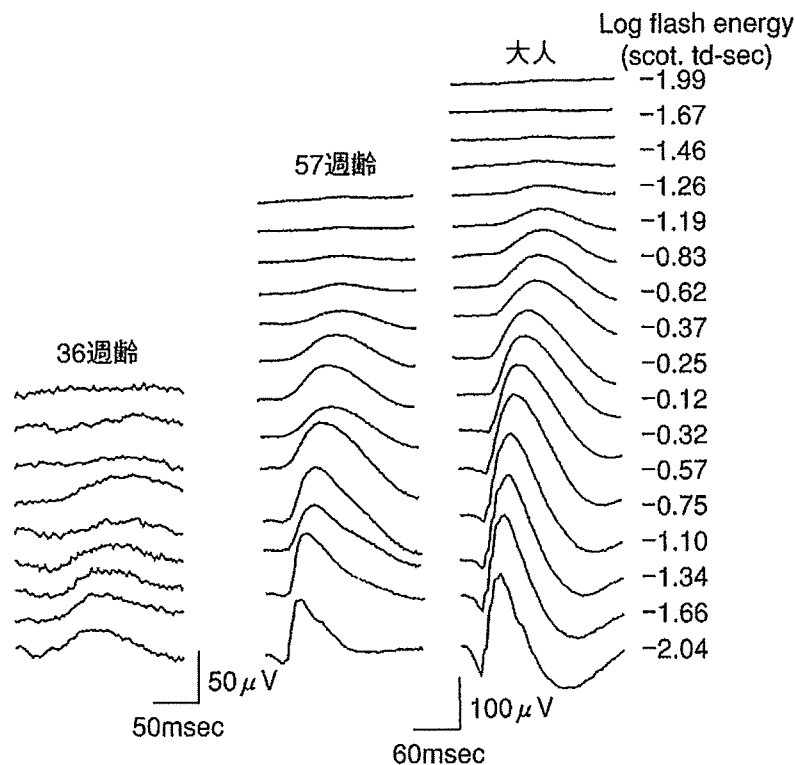


図 11-4 光刺激に対するヒト網膜電位の発達 (Hood et al., 1993)

光の強さは下段から上段に向かい小さくなっている。最も強い光刺激（最下段）でヒト早産児（妊娠36週齢）の網膜電位は成人の1/10以下。

2. メラノプシンとロドプシン・コーンオプシンの発達はどちらが先か？

当の早産児で観察されるb波の反応は大人の1/10以下であることが確認されている。その後生後6か月の時点で光刺激に対し大人と同じ振幅のERGの反応が認められる (Hood et al., 1993)。

以上の心理・電気生理学の研究から、赤ちゃんの映像を処理するロドプシン・コーンオプシンの機能は少なくとも生後1～2日から機能していると予想され、妊娠36週齢相当以前の早産児では、ロドプシン・コーンオプシンの機能が未熟で、うまく働いていない可能性がある (ただし、選好注視法を用いた妊娠36週前後の早産児が反応し、満期出産児の半分の視力があったとする報告もある (Morante et al., 1982))。

新生児の視力は生後1週間以内では0.03～0.13 (スネレン (Snellen) 値 20/670～20/150) (Gorman et al., 1957; Dayton et al., 1964) と低く、1.0 (スネレン値20/20) の視力になるのは早くとも6か月以降で (Marg et al., 1976; Sokol & Moskowitz, 1985), 5歳頃までに大人と同等の視覚機能に到達する (Mayer & Dobson, 1980, 1982; Birch et al., 1983)。また、新生児は軽度の遠視・乱視を伴うことが多く、コントラストの識別についても、新生児のコントラスト感度は大人の5～10%に過ぎない (Atkinson, 2000; Banks & Shannon, 1993)。加えて、新生児は色の識別が不完全で白黒の世界に住んでいて、緑・赤の区別が可能となるのは生後2か月頃からである (Teller & Lindsey, 1993; Brown, 1990; Teller, 1997)。この色識別の発達過程から、色識別に重要なコーンオプシンの成熟にはさらに時間がかかることがわかる (詳細は1章参照)。

(4) ノック・アウトマウスを使った光受容体の発達研究

メラノプシンがロドプシン・コーンオプシンより早く発達することを直接証明した研究がある。ヒトとは動物種が異なるが、メラノプシン遺伝子を遺伝子操作により取り除いたマウス (ノックアウト・マウス) の研究である。

マウスでも、メラノプシン遺伝子がロドプシン・コーンオプシン遺伝子の発現より先行する。メラノプシンの遺伝子発現は胎生10日より (Cepko et al., 1996; Young et al., 1985), 青色感知コーンオプシンの発現は胎生15日より (Fei, 2003), ロドプシンの遺伝子は生後6日より (Fei, 2003; Bibb et al., 2001),

赤－緑色を感知するコーンオプシンの遺伝子は生後8日より (Bibb et al., 2001) 認められる。マントヒヒ早産児と同じように、マウス新生児に光刺激を与えた実験では、生後0日より視交叉上核 (生物時計) におけるc-fos遺伝子の発現が上昇し、マウスでは出生日より明暗情報が脳に伝達することが明らかになっている (Leard et al., 1994; Weaver & Reppert, 1995; Hannibal & Fahrenkrug, 2004)。

ところが、メラノプシン遺伝子を取り除いたノックアウト・マウスでは、光刺激に対する視交叉上核のc-fos遺伝子発現の上昇は、生後15日まで確認できず、明暗情報の伝達が2週間遅れることが明らかになった (Sekaran et al., 2005)。生後2週間という時期はマウスのロドプシン・コーンオプシン機能が成熟する時期である。この結果から、マウスにおいては生後2週間まで脳への光伝達はメラノプシンのみが、生後2週間以降の光伝達には、ロドプシン・コーンオプシンが加わり処理されると推測される。

3 新生児期における知覚・認知システムにおける 新しい仮説：メラノプシン視覚システムの関与

未成熟な視覚機能にもかかわらず、生後1か月未満の新生児は周囲を取り巻く視覚環境によく反応している。実際、生後数日の赤ちゃんに接すると、時にはこちらの顔をよく見て、移動する顔の動きに合わせ、その小さな瞳を動かす場面に遭遇する。

この首を回転させながら大人の顔をとらえる追視行動だが、新生児の顔の正面で物体を動かすと、左右の振れが20～30度の範囲 (Salapatek, 1975)、奥行きが75cmの範囲で追視することがわかる (Braddick et al., 1979)。また、新生児は顔の形に似たパターンを好み (Goren et al., 1975; Johnson et al., 1991)、さらに見知らぬ顔よりも周囲の顔見知りの顔を好むことも確かめられている (Bushnell et al., 1989)。ところが、この顔認識の能力も完全ではなく、大人の髪型が変わってしまうだけで、同じ人物だと判断できなくなってしまう。これは新生児の顔認識の一般原則が対象物の輪郭の知覚に基づき、目・鼻・口といった顔の内部の特徴の知覚が十分でないために起こる現象である (Bushnell, 1982; Milewski, 1976)。ただこのルールには例外があり、顔の内部に舌を突き