

周産期からの身体感覚と社会的認知の発達の関連

明和 政子

京都大学大学院教育学研究科

Recent cohort studies from the prenatal period have shown that different extrauterine experiences in the perinatal period would be related to later difficulties in cognitive, language, and emotional development. For example, preterm children are at risk of problems related to developmental disorders. These suggest that sensorimotor experience in perinatal period might directly affect the later stage of emotional and cognitive development. However, few studies have investigated the effects of preterm birth on neural activities at very early developmental stages. Little is known about when or how these possible problems arise in the course of development. Our recent findings show that preterm infants at term-equivalent age and full-term newborns actually follow different trajectories in neural information processing. I discuss the possibility that such early neural alternations in the development might be related to later difficulties with social-cognitive development in preterm children.

Keywords: critical/sensitive period, pruning, preterm infant, autonomic nervous system (ANS), social cognition

周産期からの脳発達—可塑性と敏感期

胎児期最後の2ヶ月間、ヒト (*Homo sapiens*) の大脳構造は顕著な変化を遂げる。容積が増大し、溝も急激に増加することで成人の大脳の構造に急激に近づく。出生直前から生後一年にかけては、脳の構造だけでなく、脳神経系ネットワークも飛躍的な変化をとげる。周産期^{注1}には、神経細胞どうしの結合部、シナプスが爆発的に形成される。その後、シナプスの数は徐々に減っていくが、この過程で環境に適応的なシナプスは残され、過剰なシナプスは除去される(シナプス刈り込み, synaptic pruning)。刈り込みが起こる年齢は、脳部位により異なる。視覚野や聴覚野のシナプス密度は、生後2~3か月頃に急激に高まりはじめ、生後12か月頃までにピークを迎える。刈り込みは生後8か月頃から始まり、生後2~4歳に成人レベルに達する(Huttenlocher & Daddholkar, 1997)。他方、前頭前皮質のシナプス密度のピークは性成熟が開始する頃、10~12歳であり(性差がある)、その後10年以上かけてゆっくりと刈り込みが進む。前頭前皮質の成熟が成人レベルに達するのは20代後半である(Gogtay, Giedd, Lusk, et al., 2004)。

妊娠後期から生後1年にかけて、白質では神経細胞の軸索のミエリン(髄鞘)化が進み、灰白質では神経細胞間の結合部、シナプスが爆発的に形成されることで脳の容積や厚みが増す。その後、環境と身体が相互作用しながら必要なシナプス結合は強められ、不要な結合は除去されることで、より機能的な神経回路が形成される。重要な点は、こうした脳構造が可塑的に変化する現象は、ある一定の時期に顕著にみられることである。これを「**臨界期(critical period)**」という。

発達初期の臨界期について有名な研究として、神経生理学者のウィーセルとヒューベルによるネコの視覚遮断実験(Hubel & Wiesel, 1970)がある。生後初期の子ネコの片目を一時的に遮蔽すると、一次視覚野の神経細胞は開いていたほうの目のみから入力を受けるように配線された。さらに、それが観察されるのは生後

のある一定の時期だけであった。その後の研究で、臨界期はヒトや他の哺乳類の脳の発達過程においてもみられることが報告されている。また、最近の研究は、脳発達における臨界期は固定的ではなく、成熟した脳、つまり臨界期を過ぎていてもある程度の可塑性が残っていることを示している(Kameyama, Sohya, Ebina, et al., 2010)。さらに、分子生物学の進展により、臨界期を開始させる分子と終了させる分子についての理解が進み、臨界期のタイミングを可塑的に変化させたり、修復したりできる可能性が動物実験により実証されている(Hensch & Bilimoria, 2012)。よって、臨界期よりも、敏感期・感受性期(sensitive period)と称するほうが妥当であると考える者も多い。

周産期の脳発達に話を戻そう。妊娠中~後期前後という脳発達の臨界期に、本来育つべき子宮内とは異なる環境で育つ早期産児(以下、早産児)の脳の発達には何かしらの影響がみられるのだろうか。早産児への影響について、重要な知見が報告され始めている。スウェーデンの100万事例を長期フォローした研究によると、早期産が注意欠如多動症(ADHD)のリスク要因であるという。早産児が予後にADHDと診断されるリスクは、在胎週数35~36週の出生ですら1.3倍に上昇する(Lindstrom, Lindblad, & Hjerm, 2011)。認知機能や言語発達の遅れ、学習症、最近では自閉スペクトラム症(ASD)と診断されるリスクの高さも指摘されている。しかし、胎児期から新生児期の異質な環境経験や胎内経験の短縮が、発達障害の発症と関連する理由については未解明のままである。

私たちは、京都大学医学部附属病院に入院中の、出生予定日に達した早産児および満期産新生児を対象とした発達研究を8年にわたり行ってきた(河井昌彦 京都大学医学部附属病院新生児集中治療部病院教授らとの共同研究)。以下では、これまで得られた研究成果のいくつかを紹介するとともに、今後取り組むべき課題について議論する。

音声情報処理の発達

胎外環境を予定より2ヶ月程度早く経験し、出生予定日に達したNICU入院中の早産児および生後数日の満期産新生児を対象として、音声情報処理の過程を脳イメージング(NIRS)で計測(Naoi, Fuchino, Shibata, et al., 2013)。大人が乳幼児に語りかける際の音声は、全般的に声の高さが高く変化幅が大きい、ゆっくりである、快の情動を含むなどの特徴がある。こうした音声は、対乳児音声(Infant-directed speech, IDS)とよばれ、大人に話しかける場合の音声(対成人音声, Adult-directed speech, ADS)と比較して、乳幼児の注意をより強く引きつけることがわかっている。これらの音声に対する両群の児の脳活動を比較した。その結果、予定日で修正した週数が満期にあたる早産児は、満期産新生児と比較するとIDSを聞いたときの右頭側頭の活動上昇が小さかった(図1左)。脳部間の活動同期性(functional connectivity)については、IDSを聞いたときの側頭から頭頂領域の左右領域間の活動同期性の相関が早産児で高かった(図1右)。この結果の解釈にはさらなる検証が必要だが、言語抑揚にかんする情報処理について、新生児の脳は右半球の優位性を示すこと、生後の環境経験がこの点に関連する可能性が示されている。

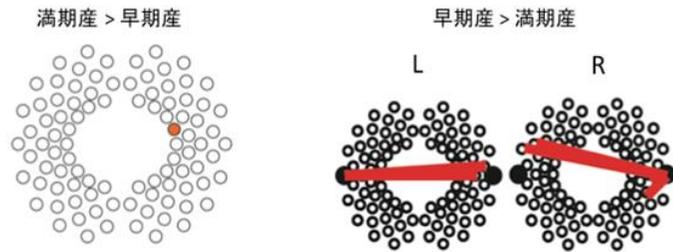


図1. 早産児(修正満期)と満期産児のIDSに対する脳反応。脳活動の上昇(左)および脳部位間の活動の相関(右)について、両群で差異がみられた(Naoi, et al., 2013)。

自律神経系機能の発達

続いて、NICU入院中に出生予定日を迎えた早産児と、生後数日の満期産新生児の自律神経活動を比較した。乳児の心身にできるだけ負担をかけず、簡便に神経系の評価ができる指標として乳児の自発的な「泣き」に着目した。泣きは、発達初期の神経生理状態を反映する間接的指標とみなされ、きわめて高い泣き声は、生後早期の代謝不全や神経成熟の異質性と関連するとされる。早産児と満期産新生児の空腹時の自発的な泣き声(注射など外的刺激に誘発された泣きではない内因性の泣き)をICレコーダーで収集し、音響解析を行った。泣き声の音響的特徴と、在胎週数や身体サイズ(泣き声計測時の体重、身長、頭囲など)、および子宮内発育遅延などのプロフィールとの関連についても検討した。

その結果、次の3点が明らかとなった。(1) 出生予定日より早くに出生した児ほど、泣き声の高さ(基

本周波数)が高い、(2) 泣き声の高さは、身体の高さと関連しない、(3) 子宮内発育遅延の有無と泣き声の高さとの間に関連はみられない(図2, Shinya, Kawai, Niwa, et al., 2014)。出生予定日前後に達した早産児は、身体の高さや子宮内発育状態によらず、高い声で泣いていること、さらに、予定日より早期に出生した児ほど高い声で泣くことがわかった。

さらに、その後の研究で、早期産児の高い声での泣きは、迷走神経の活動低下による声帯の過緊張が関与すること、副交感神経系の成熟レベルと泣き声の音響的特徴には明確な関連がみられることも明らかとなった(図3, Shinya, Kawai, Niwa, et al., 2016)。

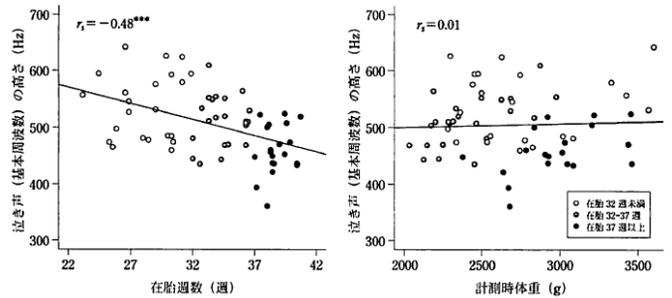
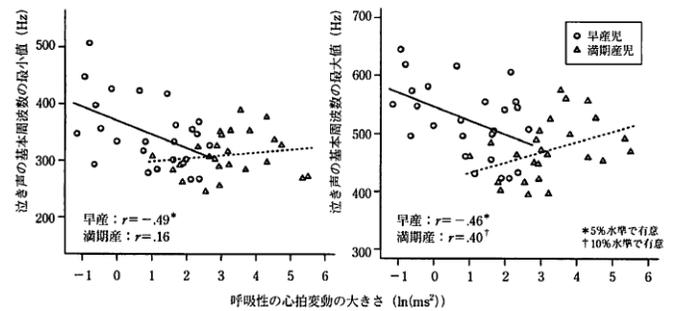


図2. 出産予定日前後の乳児の泣き声の高さと「在胎週数(左)」、および「計測時の体重(右)」の関連(Shinya et al., 2014)



注1. (左) 泣き声の基本周波数の最小値。
注2. (右) 泣き声の基本周波数の最大値。

図3. 呼吸性心拍変動(横軸)と泣き声の基本周波数(縦軸)との関連(Shinya et al., 2016)

周産期以降の発達との関連

周産期にみられるこれらの差異は、その後の認知発達(発達予後)にどのような影響をもたらすのだろうか。この問題の解明こそ、早期からの発達診断、支援法の提案を目指す上で必須である。

私たちは、早産児の外来での定期健診を利用した新たな発達評価システムの開発に取り組んできた。アイトラッカーを用いて知覚認知機能を評価する、「京大式デジタル発達評価システム」と名づけた試みである。従来の対面式の発達検査では、検査者への人見知りの影響、検査者の評価の主観性や力量差などがネックであった。こうした問題を最小限に抑えつつ、簡便かつ

客観的に早期からの発達評価を可能にする評価システムの構築を目指している。

現在も調査は継続中ではあるが、周産期の脳神経系の発達は、とくに**社会的認知機能の発達に関連する可能性**が示されている。たとえば、修正齢6, 12, 18ヶ月の早産児と満期産児を対象に、「人と幾何学図形を左右に並べた映像」と「人が物体に視線を向ける映像」などを提示し、それらに対する視覚的注意を計測したところ、早産児の一部と満期産児では「人に対する興味」や「他者の視線を追う能力」の獲得において異なる発達過程をたどることが示された (Imafuku, Kawai, Niwa, et al., 2017)。さらに、最近わかったこととして、早産児では周産期における泣き声のピッチ変動が大きかった児ほど、修正齢1歳半の時点で言語・認知発達が早いようである (Shinya, Kawai, Niwa, et al., 2017)。

今後の課題—「真に妥当な」周産期からの発達支援を目指して

周産期からの脳神経系機能とその動的な発達のプロセスを、身体（脳）—環境の相互作用という観点から科学的に明らかにすることは、この時期の適切な養育環境についての理解を深め、具体的支援法についてのエビデンスに基づく議論を可能にする。とくに、周産期からの発達のプロセスにおいて、神経回路の可塑性が認められる時期が特定できれば、社会的認知機能の不全を回復しうる効果的な介入、発達支援、さらには個別化医療の道もみえてくる。

科学的根拠にもとづく早期からの発達評価、診断、支援法の開発が、今ほど臨床現場で求められている時代はない。周産期からの知覚、認知機能の発達に関する基礎研究が今後果たすべき役割は大きくなっている。ヒトの脳や行動が発達する動的プロセスを解明することこそ、この時期の適切な養育環境についての理解を深め、具体的支援法についてエビデンスに基づく議論を可能にする第一歩である。そのためには、それぞれの専門分野の垣根を超え、さらに学術と現場のプロが志をひとつにすることで生み出される融合アプローチが不可欠である。

脚注

世界保健機関（WHO）による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD-10）」では、周産期を妊娠post-menstrual age（最終月経開始日を0週0日と換算）22週から出生後7日未満とされる。定義している。日本でも、1995年以降、厚生労働省の統計でICD-10の定義が採用されている。この時期は、妊娠、分娩時に母体、胎児、新生児ともに異常が起こりやすく、産科、小児科の連携のもと総合的に母子の健康を守るための周産期医療が行われている。日本では、周産期以前の妊娠22週未満で妊娠が止まることを流産とよび、この時期までの人工妊娠中絶が母体保護法により認められている。

謝辞

本研究は科学研究費補助金（24300103, 24119005, 17H01016）、京都大学COI拠点研究推進機構、公益法人前川財団家庭教育研究助成（平成27-28年度）の助成を受けました。

引用文献

- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., et al. et al. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 8174–8179.
- Hensch T.K. & Bilimoria, P.M. (2012) Re-Opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development. *Cerebrum*, Jul, 2012:11.
- Hubel, D.H. & Wiesel. T.N. (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology*, 206:419–436.
- Huttenlocher P.R., Dabholkar,A.S. (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 387:167–178.
- Imafuku, M., Kawai, M., Niwa, F., Shinya, Y., Inagawa, M., & Myowa-Yamakoshi, M. (2017) Preference for dynamic human images and gaze-following abilities in preterm infants at 6 and 12 Months: an eye-tracking study. *Infancy*, 22:223-239.
- Kameyama, K., Sohya, K., Ebina, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y. & Tsumoto, T. (2010) Difference in binocularity and ocular dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 30:1551-1559
- Lindstrom K., Lindblad F., & Hjern A. (2011) Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*, 127: 858–865.
- Naoi, N., Fuchino, Y., Shibata, M., et al. (2013) Decreased right temporal activation and increased interhemispheric connectivity in response to speech in preterm infants at term-equivalent age. *Frontiers in Psychology*, 4: 94.
- Shinya, Y., Kawai, M., Niwa, F., & Myowa-Yamakoshi, M. (2014) Preterm birth is associated with an increased fundamental frequency of spontaneous crying in human infants at term-equivalent age. *Biology Letters*, 10: 20140350.
- Shinya, Y., Kawai, M., Niwa, F., & Myowa-Yamakoshi, M. (2016) Associations between respiratory arrhythmia and fundamental frequency of spontaneous crying in preterm and term infants at term-equivalent age. *Developmental Psychobiology*, 58: 724–733.
- Shinya, Y., Kawai, M., Niwa, F., Imafuku, M., & Myowa, M. (2017) Melodic variation of neonatal spontaneous crying predicts language acquisition in preterm infants, *Frontiers in Psychology*, 8: 2195.