

(1) 定量画像診断による早産児の微細脳傷害の解明

[講師] 岩田 欧介 (久留米大学 医学部小児科 准教授)

[要旨]

ハイリスク新生児の生存率向上とは裏腹に、これらの児が高率に認知機能、特に高次脳機能障害をきたすことが知られている。適切な支援によって社会生活上の障害が軽減されることが期待されるが、現状では早期のスクリーニングと診断は困難であり、結果的に日常生活や修学において不利益を被るばかりか、高等教育を受け、知的労働に就労する機会が失われている。このような脳機能障害のスペクトラムは非常にすそ野が広く、リスクを持つ母集団も、超早産児ばかりか、late-preterm 児や極軽度の周生期ストレスを経験した成熟新生児をも含まれる。

MRI によるハイリスク新生児の脳画像診断は、現在最も正確に脳構造異常と関連する予後を占うバイオマーカーとして確立されているが、このような高次脳機能異常のみを来す症例においては、古典的な破壊性病変を伴うことはむしろまれであり、多くの場合、一見正常な脳構造を認めるに留まる。より軽度の形態や容量、信号の違いを定性的・定量的に評価する試みは近年精力的に行われており、新生児期の MRI で見られる大脳白質線維輝度の軽微な変化が、早産児の 9 歳程度までの認知・言語機能の予測に役立つことが証明されている。より最近では、方向性拡散強調画像を用いて微細構造を定量的に評価する試みが盛んに行われているが、遠隔期の高次脳機能との関係の解明はこれからである。同様に、脳内各部位の容量を、1-3 次元計測によって定量化する、古くて新しい手法も、脳の微細損傷の評価と病因解明に成果を挙げるようになってきている。

新生児期の MRI による予後の予測法確立と同様に重要な課題として、前述のような一見リスクの高くない新生児における、脳傷害のオンセットの同定が上げられる。久留米チームでは、脳組織の酸素飽和度を非侵襲的に評価することに利用されてきた近赤外線スペクトロスコーピーを利用して、脳組織の光散乱係数をベッドサイドで繰り返し評価し、微細脳損傷のオンセットを突き止めるプロジェクトを立ち上げ、現在 100 名超のコホートの予後をかたずをのんで見守っている。今回のトークでも、光散乱係数による脳組織診断の可能性と、臨床応用において問題となり得るファクターについて、最新のデータを交えて紹介したい。

[略歴]

平成 5 年 名古屋大学 医学部 卒業、同年よりトヨタ記念病院で臨床研修

平成 5 年 トヨタ記念病院で臨床研修

平成 8 年 長野県立こども病院 新生児集中治療を中心に研修

平成 13 年 ロンドン大学 UCL 校にて新生児の脳 NMR 診断と脳保護療法の研究に従事

平成 19 年 久留米大学小児科学教室にて新生児の臨床に直結した研究をプロモーション中

(2) 生体周期の獲得から見る脳機能の発育

[講師] 岩田 幸子 (久留米大学 医学部小児科 助教)

[要旨]

早産児や成熟児の脳損傷に対しては、様々な予防法・治療法が提案されていますが、似たような臨床経過、MRI 上の脳構造、脳発育を呈する症例においても、神経学的発達のバリエーションは多彩であり、遺伝的素因や生後の環境による発達の修飾が大きいことが予想されます。私たちのグループでは、新生児期の頭部 MRI による微細脳損傷の評価に加えて、活動周期の生後変化の解明にエネルギーを注いでいます。生体リズムは、新生児において、臨床的に観察可能なもっとも原始的な脳機能の表出ですが、その形成過程は全くと言ってよいほど知られていません。たとえば、胎児には明確な活動周期のリズム…なぜか母親と 6-8 時間の時差を有する夜型のリズムを持つことが様々な観察系から報告されていますが、新生児には時計周期と関連したリズムはなく、生後 8-12 週程度を経過して初めて成人型の昼夜リズムを獲得すると言われています。私たちは、母体のメラトニンに制御されていたとはいえ、胎児期に長きにわたって培われていたリズムが、誕生と同時に全く観察されなくなるのはおかしい、との疑問から、新生児（主に早産児）の唾液ホルモンを使って生体周期の検討を行いました。生後 2 週間までの早産児を中心に検討した 1 つ目のコホートでは、午後遅い時間にほぼ全員に認められるコルチゾールの弱いピークと共に、日齢 5 以下の児に限定的に、出生時刻に同期した強いピークが観察されました。出生時の下垂体ホルモンのサージを考えれば当然なのかもしれませんが、胎児リズムが、出生時に同期した 24 時間リズムにかき消されてしまった可能性が示唆されました。2 つ目のコホートでは、生直後から 3 か月までの幅広い在胎週数・日齢の児において、朝夕のミルク前後で計 4 回の唾液測定を行いました。1 日 2 点の採取なので、出生時刻が副腎皮質のリズムに与える影響を検討することはできませんが、この検討においても、早産児を中心とする NICU 入院児において、生後 2 か月以上もの間、成人型リズムと逆転した夕刻優位のコルチゾールリズムが観察され、NICU 環境において、胎児型のリズムが長く保持されることが示唆されました。これまで乏しい根拠に基づいて推奨されてきた Developmental Care は、新生児を胎児に模して、一日中暗い環境や、昼間にやや明るい環境を提供することでしたが、もしかしたら私たちは全くあべこべのことをするべきだったのかもしれませんが、今回は唾液コルチゾールやメラトニン代謝産物だけでなく、Actigraph や睡眠ポリグラフによる新生児の活動周期に関する久留米大学での取り組みを、プレリミナリーな発見も含めてご紹介しようと思います。

[略歴]

- 平成 7 年 鳥取大学医学部卒業，鳥取大学病院・博愛病院・長野県立こども病院などで研修
- 平成 13 年 ロンドン大学 UCL 校にて新生児の脳 NMR 診断と脳保護療法の研究に従事
- 平成 19 年 久留米大学小児科学教室にて新生児の脳画像診断と生体周期に関する研究に従事

(3) コミュニケーショントレーニングが医療現場の組織活性に及ぼす影響

[講師] 岡本 智子 (東北大学病院 栄養管理室長, コーチ協会認定メディカルコーチ)

[要旨]

医療現場において、コミュニケーショントレーニングを受けたチームリーダーのコミュニケーションスキルが部下や同僚に伝わる形で実践できた場合には、組織活性度が高まる可能性があるため¹⁾、チームリーダーがコミュニケーションスキルを習得する意味は大きいと言える。また、組織活性度の向上は医療安全意識の向上に繋がることが示唆されることから¹⁾、チームの活性化には、チームリーダーの部下や同僚への関わり方が重要となる。

リーダーが特に部下に対してやりがちなこととして、自分が感じる部下の欠点や修正案を一方的に述べること、つまりアドバイスや提案が挙げられる。アドバイスや提案は受けた本人がそれを必要としていなければ機能せず、場合によってはうるさい上司、言うことを聞かない部下、という構図が明確になり、チームや部署内の関係性が悪くなる可能性もある。

一方で、先に述べたように、リーダーが相手に伝わる形でコミュニケーションスキルを使うことができれば組織は活性化する可能性が高いため、相手が自分のこととして捉えられるような言葉がけが必要となるが、この言葉がけこそが「質問」である。リーダーが質問を通して部下に考えさせ、考えた結果起こす行動を支援するという関わりでは、部下の変化が行動に表れることでリーダーも承認しやすくなり、承認された部下のやる気が増す、という好循環が生まれる。こうした好循環が部下の主体性を引き出し、組織の活性化につながるのではないだろうか。

今回は「相手にいかに考えさせる質問をするか」という観点でエクササイズを行いながら、リーダーの「質問」を通じたメンバーへの働きかけ方について考えてみたい。

[略歴]

昭和 57 年 宮城学院女子大学 学芸学部 管理栄養士専攻 卒業
平成 11 年 東北大学 医学部附属病院 栄養管理室
平成 14 年 東北大学 医学部附属病院 栄養管理室 副室長
平成 19 年 東北大学病院 栄養管理室長 (栄養サポートセンターNST ディレクター兼務)
平成 22 年 東北大学大学院 医学系研究科 障害科学専攻 機能医科学講座 肢体不自由学分野 修了 (障害修士号 取得)
平成 24 年 東北大学病院 栄養管理室長 (栄養サポートセンター副センター長兼務)
平成 25 年 東北大学病院 栄養管理室長 (診療技術部 副部長兼務)

[参考文献]

1. 岡本智子, 鈴嶋よしみ, 出江紳一. コミュニケーショントレーニングが医療現場の組織活性に及ぼす影響. *医療の質・安全学会誌* 2016; 11: 39-46.

(4) 胎生期のサブプレートニューロン障害がもたらすもの

[講師] 城所 博之 (名古屋大学 医学部小児科 助教)

[要旨]

周産期医療の進歩に伴い超早産児の生命予後は飛躍的に向上した。しかし、生存率の向上とは裏腹に約 50%の超早産児に現在でも運動障害、自閉症スペクトラム障害や知的障害、注意欠陥・多動性障害、学習障害を含む神経学的後障害が観察される。近年はさらに、共感性の低さ、意思決定の弱さ、自立心の遅れなど心の問題も注目されている。NICU 入院中の低酸素虚血性障害や脳出血が運動障害（脳性麻痺）や知的障害の原因となることは古くから知られるが、これら粗大な脳病変は減少傾向にある。一方で、脳画像検査で粗大な脳病変が指摘されない超早産児にも、知的障害や自閉症スペクトラム障害や心の問題が高率に発症し、その病態生理は未解明である。

サブプレート (SP) ニューロンが胎児期脳の発達に重要な役割を担うことが近年明らかにされつつある。SP ニューロンは胎児期において視床-皮質間結合や皮質-皮質間結合の適切な神経回路網形成に必須であり、その自発的電氣的活動は SP ニューロンに特異的な遺伝子の発現を推進する動力である。自閉症関連遺伝子が胎生期の SP ニューロンに強発現している事実は驚くに当たらない。また、ヒト早産児脳波上に観察される brush あるいは delta brush の起源は SP ニューロンであり、その brush の出現量から児の将来の知的発達が予測できる。今後、SP ニューロンの障害が早産児の知的障害・発達障害の主犯であることが徐々に明らかになるだろう。

[略歴]

平成 10 年 名古屋大学 医学部医学科 卒業
平成 10 年 安城更生病院 初期研修・後期研修
平成 14 年 稲沢市民病院 小児科
平成 15 年 後期研修 埼玉県立小児医療センター 未熟児新生児科
平成 17 年 春日井市民病院 小児科
平成 18 年 安城更生病院小児科 小児神経医長
平成 19 年 名古屋大学医学部 大学院博士課程 [医学博士号取得]
平成 22 年 Postdoctoral Research Associate, Washington University in St. Louis
平成 26 年 名古屋大学 医学部附属病院 小児科助教

[参考文献]

1. **Kidokoro H**, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE, et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants. *Pediatrics* 2014; 134: e444-53.
2. Pineda RG, Neil JJ, Dierker D, Smyser CD, Wallendorf M, **Kidokoro H**, et al. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. *J Pediatr* 2014; 164: 52- 60.e2.
3. **Kidokoro H**, Inder T, Okumura A, Watanabe K. What does cyclicality on amplitude-integrated EEG mean? *J Perinatol* 2012; 32: 565-9. State-of-the-Art.
4. Smyser CD, **Kidokoro H**, Inder TE. MRI of the brain at term equivalent age in extremely premature neonates- to scan or not to scan? *J Pediatr Child Health* 2012; 48: 794- 800. Review.
5. Rogers CE, Anderson PJ, Thompson DK, **Kidokoro H**, Wallendorf M, Treyvaud K, et al. Regional cerebral development at term relates to school-age social-emotional development in very preterm children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 181- 91.

(5) ダウン症候群の胎児期から成人期までをとらえる
- 初めてでもわかりやすい iPS 細胞研究の‘いま’ -

[講師] 北畠 康司 (大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学教室 助教)

[要旨]

新生児医療の現場では、病態も治療法もよく分かっていない疾患に数多く遭遇する。これら難病の研究を進めるには、「臨床経験から得られた知見」と「最先端の基礎研究の技術」を有機的に組み合わせる必要があるだろう。しかしながら、断片的に得られる個々の知見をつなぎあわせ、病態メカニズムの解明と治療法の開発にたどりつくことは、臨床医にとっても、基礎研究者にとっても、決して容易ではない。

ヒト iPS 細胞の発明により、患者と同じゲノム構造をもつ幹細胞を樹立することが可能となった。そしてゲノム編集技術の誕生とその目を見張るような進歩によって、これまで不可能とされてきた多くの難治性疾患の病態解析が進むのではないかと期待されている。我々は 21 トリソミー (ダウン症候群) に見られる多様な病態の発症メカニズムを明らかにすることを目標として研究を行っており、そのひとつとして新生児期に発症する一過性骨髄異常増殖症 (TAM) の病態研究を進めている。TAM を発症した 21 トリソミー患児および健常児の臍帯血からヒト iPS 細胞を樹立し、ゲノム編集技術・染色体工学を駆使することで、遺伝子ノックアウト、数塩基欠失、染色体除去など多様な改変を導入し、詳細な疾患モデル系を構築することに成功した。そして染色体異常と単一遺伝子変異によって引き起こされる複雑な相互作用を明らかにするとともに、病態責任領域さらには重要遺伝子の同定にも至っている。今後さらに白血病の多段階発症モデルの解明を目指すとともに、染色体異常症候群におけるあらたな疾患概念の確立を目指している。臨床の現場で得られた疑問をもとにヒト iPS 細胞とゲノム編集技術を組み合わせた研究を行うことで、これまでなかった新しい疾患研究が可能となり、今後の新生児医療に大きな変革をもたらすと期待している。

[略歴]

平成 7 年 大阪大学 医学部医学科 卒業
平成 7 年 大阪大学 医学部 小児科学教室入局
平成 8 年 大阪大学 医学部附属病院 麻酔科集中治療部 臨床研修医
平成 9 年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
平成 16 年 京都大学 大学院医学研究科 博士課程 卒業 (PhD)
平成 16 年 ジョンスホプキンス大学ポスドクフェロー (神経幹細胞・ヒト ES 細胞研究に従事)
平成 20 年 大阪大学 医学部附属病院 小児科・総合周産期母子医療センターNICU に勤務 (ヒト iPS 細胞を用いた疾患研究に従事)
平成 22 年 科学技術振興機構さきがけ 'iPS 細胞と生命機能'領域に採択
平成 23 年 大阪大学 大学院医学系研究科 小児科 助教

[参考文献]

1. Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto Y, Toki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, and Ozono K. Systematic cellular disease models reveal synergistic interactions of trisomy 21 and GATA1 mutations in hematopoietic abnormalities. *Cell Reports* 2016; 15: 1228-41.

2. 北島 康司. ヒトiPS 細胞におけるゲノム編集技術:その基本と応用. NTS Inc. 「進化するゲノム編集技術」(2015), p. 253-263.
3. 北島 康司. 新しいゲノム編集技術 (TALENおよびCRISPR/Cas9システム) とその可能性. 診断と治療社. 「脳神経の再生医学 —発生と再生の融合的新展開—」(2015), p.155-160.
4. Jang M-H*, Bonaguidi M*, Kitabatake Y*, Sun J, Song J, Kang E, Jun H, Zhong C, Su Y, Guo J, Wang M, Sailor K, Kim J-Y, Gao Y, Christian K, Ming G-l and Song H. Secreted frizzled-related protein 3 regulates activity-dependent adult hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell* **2013**; 12: 215-23.
5. Jang M-H*, Kitabatake Y, Kang E, Jun H, Pletnikov M.V, Christian M, Hen R, Lucae S, Binder E, Song H and Ming G-l. Secreted Frizzled-related Protein 3 (sFRP3) regulates antidepressant responses in mice and humans. *Mol Psychiatry* **2013**; 18: 957-8
6. 北島 康司. Zinc Finger Nuclease/TALEN —生物・細胞種をこえる次世代の遺伝子改変技術. *実験医学***2012**; 30: 1956-61.