

京都大学	博士（医 学）	氏 名	金 沢 星 慶
論文題目	Cortical muscle control of spontaneous movements in human neonates (新生児運動時における大脳皮質由来の筋活動について)		
(論文内容の要旨)			
周産期医療の進歩に伴い、早産児の救命率は大きく改善したが、今なお、早産児は運動発達障害のリスクが高く、その早期診断・早期治療開始が重要な課題である。運動発達障害の発症には神経系の異常が関与していると考えられるが、現行の新生児期の画像検査の感度は十分ではない。すなわち、画像検査では形態学的な異常を認めないにもかかわらず、後に運動発達障害を発症する症例が少なくない。このため、新たな運動発達障害予測指標の開発が望まれている。 運動発達に関連する代表的な神経経路として、大脳皮質運動野から脊髄へ至る皮質脊髄路があり、その機能障害が運動発達障害の要因の一つとして重要である。一般的な皮質脊髄路の機能評価に経頭蓋磁気刺激法があるが、この方法は、大脳皮質運動野へ磁気刺激を与えると同時に、誘発された骨格筋活動を計測することで皮質脊髄路の興奮性を評価するものである。本法によって、早産児（学童期）は皮質脊髄路の興奮性が低いと同時に、その低下が運動機能に関連することが報告されている。このことから、新生児期における皮質脊髄路機能評価は運動発達障害予測に有用と考えられるが、経頭蓋磁気刺激法は不快感などの侵襲性を伴うことから新生児への臨床利用は困難であり、非侵襲的な評価の開発が必要である。加えて、新生児期の皮質脊髄路成熟は大脳皮質からの筋活動出力に依存すると考えられているため、新生児の皮質脊髄路活動に大脳皮質由来の筋活動が含まれるか否かも重要である。そこで、本研究では①新生児における非侵襲的な皮質脊髄路の機能評価法として皮質-筋間コヒーレンス法の利用を検討した上で、②新生児の皮質脊髄路活動に大脳皮質由来の筋活動が含まれているかをグレンジャーの因果を用いて検証した。 皮質-筋間コヒーレンス（Corticomuscular Cohrence、以下 CMC）とは、随意運動時の脳波および筋電図を利用した非侵襲的な皮質脊髄路機能評価である。CMC は上位および下位運動神経の機能的連結程度を相関係数として算出する方法であり、成人領域では臨床応用の報告も多い。しかし、安定した脳波・筋電図計測が難しい新生児では CMC は計測困難とされており、これまで新生児 CMC の計測に成功した報告はない。そこで、本研究では、長時間計測した脳波および筋電図から安定した区間を抽出・集積することで、新生児を対象とした CMC の計測を目指した。その結果、15 名中 12 名に CMC を認め、加えて、各個人の CMC ピーク値が生後日数と相関する事が明らかとなった。この結果は、新生児 CMC が計測可能であるだけでなく、生後発達や神経成熟を反映することも示唆している。 続いて、CMC で観察した皮質脊髄路の機能的連結に大脳皮質由来の筋活動が存在するか否かを検証するため、時系列データ間の因果性推定法であるグレンジャーの因果（Granger causality、以下 GC）を用いて解析した。その結果、17 対の脳波・筋電図のうち 14 対に脳波から筋電図方向の GC（下行性出力）を認めた。この結果は、新生児運動に大脳皮質由来の筋活動が含まれていることを示しており、皮質脊髄路成熟の観点でも CMC が重要な指標であることを支持している。 以上の通り、本研究では CMC によって新生児の皮質脊髄路機能が評価可能であることを示した上で、GC を利用して CMC が皮質脊髄路成熟に重要な大脳皮質由来の筋活動を含む指標であることも明らかにした。今後、本法を利用した運動発達障害の予測が進むと考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)	
早産児は脳損傷を有さない場合でも運動発達障害発症のリスクが高く、その原因の 1 つに皮質脊髄路の機能低下がある。このため、運動発達障害の早期診断には、新生児期の皮質脊髄路機能評価が必要だが、代表的な評価法である経頭蓋磁気刺激は侵襲性を伴うため、新生児に対する臨床利用は困難である。 Corticomuscular Coherence (CMC) は非侵襲的な皮質脊髄路の機能的評価法だが、これまで、新生児期の CMC 計測は困難とされていた。そこで、申請者は新生児における CMC 計測の実現に加え、その方向性の解析も目指して研究に着手した。 修正満期児 15 名（早産児：10 名、満期産児：5 名）を対象に、脳波-筋電図の長時間記録による CMC 計測を行い、Granger causality (GC) を利用した方向性の解析を行った。 15 名中 12 名で CMC を検出し、各個人のピーク CMC 値は生後日数と正の相関を示した。また、CMC を認めた 17 対の脳波-筋電図に対して GC 解析を行い、17 対のうち 14 対に脳波から筋電図方向の下行性 GC を認めた。 これまで計測困難であった新生児 CMC 計測を実現するとともに、新生児運動に大脳皮質由来の骨格筋活動が含まれることを示し、CMC による新生児の皮質脊髄路の機能評価が可能であることを示した。また、ピーク CMC 値が生後日数に伴い増加することを示し、CMC が皮質脊髄路の発達過程を反映しうる可能性を示した。 以上の研究は新生児における皮質脊髄路の機能的評価の確立に貢献し、新生児医療の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医 学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 5 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。	
要旨公開可能日： 年 月 日 以降	