

氏 名 ぎえむ てい とうい じゃん
NGHIEM THI THUY GIANG

学 位 の 種 類 博 士 (医学)

学 位 記 番 号 富生命博甲第 107 号

学位授与年月日 平成 31 年 3 月 26 日

専 攻 名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

学 位 論 文 題 目 Adverse effects of maternal dioxin exposure on fetal
brain development before birth assessed by neonatal
electroencephalography (EEG) leading to poor
neurodevelopment; a 2-year follow-up study
(胎児期および生後の脳発達に及ぼす母体のダイオキシン暴
露の悪影響と新生児脳波測定による評価: 2 年間のフォロー
アップ研究)

論 文 審 査 委 員

(主査) 教 授 森 寿

(副査) 教 授 折笠 秀樹

(副査) 教 授 足立 雄一

(副査) 教 授 野口 誠

指 導 教 員 教 授 西条 寿夫

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

Several areas in Vietnam are contaminated by dioxins including 2,3,7,8 - polychlorinated dibenzo-p-dioxins (TCDD) and the toxic equivalent of polychlorinated dibenzodioxins and polychlorinated dibenzofurans (TEQ-PCDD/Fs). In our previous study reported that infants and children in the dioxin-contaminated areas showed lower neurodevelopment that was associated with increased perinatal exposure to TCDD and TEQ-PCDD/Fs. These results suggest that maternal dioxin exposure might affect the development of the fetal brain during pregnancy leading to adverse health effects on neurodevelopment in later life. On the other hand, previous studies suggest that neonatal EEG data on the first few days after birth mainly reflects intra-uterine development, and that neonatal EEG measurements during sleep may predict lower neurodevelopment status in early childhood.

In this study, to investigate effects of maternal dioxin exposure on fetal brain development and following neurodevelopment, I recorded neonatal EEGs and analyzed the relationships between dioxins (TCDD and TEQ-PCDD/Fs) in maternal breast milk and EEG power and coherence. Then, I followed up these neonates for 2 years and analyzed associations between neonatal EEG parameters with neurodevelopmental scores at 2 years of age.

〔方法〕

A total of 54 newborns with mothers from dioxin-contaminated areas were recruited in Vietnam. Dioxins in maternal breast milk collected 1 month after birth were used as a maternal exposure marker. Relative powers and coherence between electrodes were computed from neonatal electroencephalography (EEG) records during active sleep. Relationships between the EEG parameters and dioxin levels in breast milks were analyzed using a linear regression model and general linear model after adjusting for gestational weeks, body length, and head circumference of infants at birth.

Furthermore, using the data from 47 infants whose neurodevelopment was examined in a 2-year follow-up study using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Ver. 3 (Bayley III), associations between EEG parameters and neurodevelopment were analyzed after adjusting for confounding factors.

〔成績〕

In the right frontal and parietal regions, relative delta powers were significantly decreased, and relative alpha and beta powers were significantly increased with increasing dioxin exposure. Increases in delta power and decreases in alpha power in the right frontal and parietal regions were significantly associated with an increase in Bayley language scores at 2 years of age. Furthermore, intra- and inter-hemispheric coherence in theta and alpha bands were positively and inversely correlated with dioxin exposure, respectively, and increased intra-coherence in the right hemisphere was associated with lower language scores.

〔総括〕

Dioxin exposure altered neuronal oscillatory activity in newborns; decreased relative delta power and increased relative alpha and beta power in the right hemisphere, which was associated with their Bayley language scores at 2 years of age. It is suggested that delta power during sleep reflects synaptic density, while dioxin exposure decreases dendritic growth. These findings suggest that prenatal dioxin exposure might reduce synaptic density in the fetal brain due to decreased dendritic growth, which in turn might lead to decreased relative delta power as well as decreased neurodevelopment.

Furthermore, dioxin exposure decreased inter-hemispheric theta coherence, while it increased intra-hemispheric theta and alpha coherence that was inversely correlated with Bayley language scores at 2 years of age. It is reported that neonates with lower inter-hemispheric coherence showed language development at two years of age. Furthermore, animal experimental studies reported that dioxins reduced axonal growth or alter neuronal signal transduction pathway involved in axon guidance. These findings suggest that dioxins might reduce growth of axons connecting inter-hemispheric regions, which might result in an increase in intra-hemispheric synaptic connection, as indicated by increased intra-hemispheric and decreased inter-hemispheric coherence due to dioxin exposure leading to poor language development.

Taken together, prenatal dioxin exposure influences fetal brain development, as indicated by neonatal EEG relative powers and coherence, which may lead to poor neurodevelopment in early childhood.

【論文審査の結果の要旨】

研究の背景：

ベトナムにはダイオキシン類の汚染地域があり、システム情動科学講座では、ダイオキシン周産期曝露が乳幼児の神経発達に影響を及ぼすことをこれまで報告し、母体のダイオキシン曝露が胎児脳の発達に影響を及ぼし生後の脳発達に悪影響をもたらす可能性を示唆した。一方、これまでの新生児脳波の研究から、出生後 2-3 日の新生児脳波は子宮内での脳発達を反映し、また、睡眠中の新生児脳波測定により幼児期の脳発達障害を予測できることが示唆されている。

これらの背景のもと本研究で Nghiemさんは、母体ダイオキシン曝露の胎児期と生後の脳発達に及ぼす影響を調べるため、母乳中のダイオキシン濃度と脳波パワーおよび電極間コヒーレンスとの関係を解析し、さらに、これらの新生児を 2 年間追跡して 2 歳になった時点でベイリースケール 3 (Bayley III) を用いて脳神経発達を検査し、そのスコアと新生児脳波のパラメータとの関連性を解析した。

研究方法：

ベトナムのダイオキシン汚染地域に居住している母親と新生児 54 ペアを被験者とした。生後 1 か月後に採取した母乳中のダイオキシン類の汚染の指標となる、2,3,7,8 -ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD)、および、ポリ塩化ジベンゾジオキシンおよびポリ塩化ジベンゾフランの毒性等量 (TEQ-PCDD/Fs) を測定し、母体曝露指標とした。成人期の REM 睡眠に相当する活動性睡眠中に新生児脳波を記録し、相対的脳波パワーおよび電極間コヒーレンスを算出した。これら脳波パラメータと母乳中のダイオキシン濃度の関係は、線形回帰モデルを用いて在胎週数、出生時の身長および頭囲を調整して解析した。さらに、2 歳時の脳神経発達調査には 47 人の幼児が参加し、Bayley III を用いて脳発達を評価した。これら 47 組の母子について、線形回帰モデルを用いて母親の教育歴等の交絡因子を調整した上で、脳波パラメータと児の脳神経発達スコアとの関連を解析した。さらに、上記解析で有意であった脳波パラメータについては、TCDD および TEQ-PCDD/Fs のそれぞれについて高曝露群と低曝露群に分け、一般線形モデルを用い交絡因子を調整した上で比較した。

研究結果：

新生児の脳波パワー解析では、右前頭および頭頂部において、ダイオキシン曝露の増加と相関してデルタ (δ) パワーが有意に減少し、アルファ (α) およびベータ (β) パワーは有意に増加した。さらに、右前頭および頭頂部領域における δ および α パワーは、2 歳時の Bayley 言語スコアと有意にそれぞれ正相関および負相関を示した。一方、シータ (θ) および α 帯域における同一半球内および半球間のコヒーレンスは、ダイオキシン曝露とそれぞれ正および負相関があり、さらに右半球における同一半球内コヒーレンスは言語スコアと負相関を示した。

さらに、上記解析で有意な関連を示した脳波パラメータについて、高暴露群および低暴露群で比較した結果、右半球の脳波パワー解析では、1) TCDD 高暴露群では低暴露群に比べ前頭部の δ パワーが低く、前頭および頭頂部の β パワーが大きい、2) TEQ-PCDD/Fs 高暴露群では低暴露群より、頭頂部の β パワーが大きいことが判明した。同一半球内におけるコヒーレンス解析では、1) TCDD 高暴露群では前頭－頭頂間 θ コヒーレンスおよび前頭－後頭部 α コヒーレンスが大きい、2) TEQ-PCDD/Fs 高暴露群では前頭－頭頂間および前頭－頭頂間 α コヒーレンスおよび前頭－後頭部 α コヒーレンスが大きいことが判明した。半球間のコヒーレンス解析では、1) TCDD 高暴露群では頭頂部間および頭頂－側頭間 θ コヒーレンスが低暴露群に比べ低下、2) TEQ-PCDD/Fs 高暴露群では頭頂間および頭頂－側頭間 θ コヒーレンスが大きいことが判明した。これらの結果は、上記線形回帰モデルによる結果を支持すると共に、TCDD の影響は脳波パワーに顕著であることが示唆された。

総括：

本研究により Nghiemさんは、ベトナムでのダイオキシン曝露は新生児の脳波オシレーションを有意に変化させ、特に右半球の δ パワーを減少させること、また、この変化と2歳時の言語スコアの低下が関連していることを見出した。これまでの研究では、睡眠中の δ パワーはシナプス密度を反映することや、ダイオキシン曝露は神経細胞樹状突起の成長を低下させることが示唆されている。これらのことから、Nghiemさんは、出生前ダイオキシン曝露が胎児脳の樹状突起成長を阻害することよりシナプス密度を減少させ、これが δ パワーの減少ならびに脳発達障害をもたらした可能性を示唆した。

さらに、Nghiemさんは、ダイオキシン曝露は半球間 θ コヒーレンスを減少させ、同一半球内 θ および α コヒーレンスを増加させたが、これらは2歳時における言語スコアの低下と関連していることを見出した。これまでの研究から、半球間コヒーレンスが低い新生児は2歳時の言語発達低下を示すことや、ダイオキシンは神経軸索の成長抑制を起こすとともに、軸索誘導に関与するシグナル伝達を変化させることが報告されている。これらの所見から Nghiemさんは、ダイオキシンは半球間領域を結ぶ軸索の成長を減少させ、半球間コヒーレンスの減少および同一半球内コヒーレンスの増大をもたらし、これがさらに言語発達の低下をもたらした可能性を示唆した。以上のことから、本研究は、出生前のダイオキシン曝露が、胎児脳の発達に影響を及ぼし、新生児の脳波パワーおよびコヒーレンスを変化させたことを初めて明らかにした点に新規性があり、脳波所見から幼児期の脳神経発達障害を予測できる可能性を示唆した点から医学における学術的重要性も高い。本研究の成果をもとに今後の神経発達障害の発症予防やリハビリテーションなどの治療につながることで、臨床的発展性が期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。