

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K04802

研究課題名(和文) 読字障害における中間表現型：認知・知覚機能のサブグループ化と介入支援方法の開発

研究課題名(英文) Intermediate phenotypes in dyslexia: subgrouping of cognitive and perceptual functions and the development of intervention methods

研究代表者

柳生 一自 (Yagyu, Kazuyori)

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：90597791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：臨床、表現される読字障害は、純粋な読字障害だけでなく、基盤となる脳機能の異常や合併する疾患によって様々な中間表現型が存在する。本研究は読字障害の脳機能、中間表現型、臨床表現型の病態生理の解明を目指した。

脳機能研究では脳磁図を用いて、両側下前頭葉、左上側頭葉に読字障害児の脳活動に特徴的な変化が現れることが明らかとなった。臨床表現型の研究では、中学生以降に適用可能な読み困難に関する自記式質問紙の開発を行った。読字障害の診断スクリーニングに高い感度・特異度が示された。中間表現型研究としては特異的言語障害及び発達性協調運動症についての質問紙を作成し有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床現場において読字障害は純粋な読字障害だけでなく、他の神経発達症との合併や様々な環境因子によって相互に影響されていることが多い。こうした疾患に対しては脳機能、中間表現型、臨床表現型に分けた包括的な研究を進めていく必要がある。今回の研究では読字障害の神経基盤を明らかにした。脳における代償的活動などを評価することで介入効果、治療効果の臨床検査に活用されることが期待される。また診断のためのツールが存在しなかった中学生以降に臨床的に有効なスクリーニングツールを開発したことで、中学から成人にかけての診断が容易になり、日本語における読字障害の診断と支援が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：There are various intermediate phenotypes of clinically expressed dyslexia, not only pure dyslexia, but also abnormalities in underlying brain function and comorbid disorders. This study aimed to elucidate the pathophysiology of brain function, intermediate phenotype, and clinical phenotype of dyslexia.

In a functional brain study, magnetoencephalography revealed characteristic changes in brain activity in the bilateral inferior frontal and left superior temporal lobes of children with dyslexia. In a clinical phenotypic study, we developed a self-administered questionnaire on reading difficulties applicable to individuals at or above junior high school age. The questionnaire showed sufficient sensitivity and specificity for diagnostic screening of dyslexia. As an intermediate phenotyping study, a questionnaire on specific language disorders and developmental co-motor disorders was developed and they showed clinical usefulness in each study.

研究分野：児童精神医学

キーワード：読字障害 書字障害 神経発達症 脳磁図 質問紙 特異的言語障害 発達性協調運動症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来、読字障害は英語圏などアルファベット圏に多く、日本語圏では少ないと言われていた。しかし近年、日本でも学童に対する読字障害の診断ガイドラインが作成され、日本語でも読字障害児・者の有症率は以前に考えられていた以上に多いことが知られるようになった。読字障害は読字・書字の困難といった臨床表現型があり、その脳神経基盤として左側頭葉を中心とした機能異常の

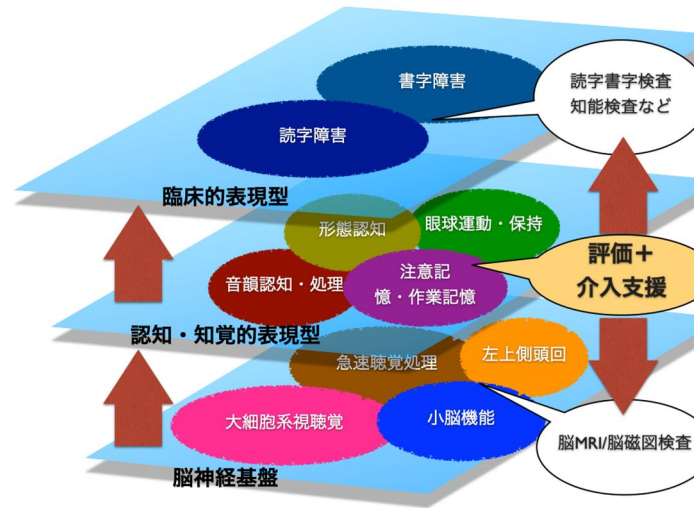


図1 読字障害の脳神経基盤、認知・知覚的表現型、臨床的表現型

存在が様々な神経画像技術を使った研究によって示されてきた。一方で、読字障害の間には様々な中間表現型が存在し、音韻認知や音韻処理の障害や形態認知の障害、眼球運動の障害、注意や記憶の障害などがあると推察されている。すなわち、脳機能の異常から認知機能の障害(中間表現型)それにより臨床症状が生じている疾患と考えられる。中間表現型のサブカテゴリ化が進むことで、個々の読字障害児にあった必要かつ適切な医学的、教育的支援の開発につながると考えられる。

2. 研究の目的

临床上、表現される読字障害は、純粋な読字障害だけでなく、基盤となる脳機能の異常や合併する疾患によって様々な中間表現型が存在することが知られている。本研究は脳機能研究とともに、読字障害にいたる中間表現型、臨床表現型の病態生理の解明を目指した(図1)。具体的には脳神経基盤に関して、MRI及び脳磁図をもちいて読字における脳機能の障害を明らかにすることを目的とした。また中間表現型として読み書きに関わる周辺疾患(言語障害や巧緻運動など)との関連を検討した。さらに臨床表現型として読字障害の診断の精度を高めて、広く臨床像を明らかとするため、自記式の質問紙を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

脳機能研究においては脳磁図を用いて読字障害児童及び年齢対照群を被験者として、有意味語、無意味語での音読及び絵のネーミングを行い、その脳活動を被験者本人の脳3 T-MRIを用い、Dynamic statistical parametric mappingによる解析を行い読みに関連する脳部位の活動をCluster-based permutation testにて検討した。

臨床表現型の研究では、中高生以降の読字障害診断のための補助となりうるスクリーニング用質問紙を開発し、その有用性、カットオフ値などについて検討した。

中間表現型の研究においては、読字障害に合併することの多い特異的言語障害(Specific language impairment)についての検査方法の確立、また発達性協調運動症(Developmental coordination disorder)の日本文化に即した質問紙の作成を行い、読み書きの障害の周辺疾患との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 脳機能研究 (脳磁図)

脳機能研究においては、脳磁図を用いた研究を行った。本研究では読字障害群において有意語の音読で左下前頭葉 (三角部、弁蓋部)、左上側頭回領域、右下頭頂葉領域の活動低下を認めた。また無意味語の音読では左紡錘状回、左下前頭葉 (三角部、弁蓋部)、左上側頭回領域、右紡錘状回、右弁蓋部、右上側頭回領域の活動低下を認めた。絵のネーミング課題では両群の差異を認めなかった。前2者はこれまでも機能的MRI研究などで指摘をされてきた読字障害における機能低下と推察された。さらにこれらの活動と臨床的な読み困難指標 (有意語、無意味語の音読検査における音読時間と読み間違い数のZスコア (年齢・性別対照) を標準化した値) との間では、有意語では全てのCluster領域の活動と読み困難指標との相関が見られた。一方、無意味語においては左上側頭回領域、右紡錘状回のみで、無意味語の音読の読み困難指標との相関が見られた。これらの結果から無意味語においては脳の複数箇所の活動で両軍の差異が見られるものの、実際に音読機能に貢献している部位に限られることが明らかとなった (投稿準備中)。

(2) 臨床表現型評価 (中高生のための読字障害診断ツールの開発)

日本では2010年「特異的発達障害 診断・治療のための実践ガイドライン-わかりやすい診断手順と支援の実際-」(稲垣ら, 2010)が発行され、小学生までのスクリーニング (保護者及び教師記入の質問紙) と診断基準 (4種の音読検査) が策定されたことにより多くの読字障害を持つ小学生が報告されるようになった。一方で中学生以降については診断の基準、スクリーニングのための質問紙はまだない。そこで我々は中学生以降に適用可能な読み困難に関する自記式質問紙の開発を行った。質問紙の質問項目は英語圏でスクリーニングに使用されている質問項目を翻訳したもの、前述のガイドラインから引用したもの、さらに日本語の特異性に注目し独自に作成したものを合わせ27項目によって作成した。この質問紙を一般に募集した462名の成人、127名の中高生、さらに北海道大学病院に通院中の11名の読字障害の診断を受けた中高生を対象として調査を行った。さらにこのうち191名には音読検査を行い、音読時間を用いて質問紙の外的妥当性の検証を行った。

質問紙は因子分析の結果、4質問項目からなる読み因子、5質問項目からなる書き因子、3質問項目からなる音韻因子が得られた。それぞれのCronbachのアルファは0.706, 0.691, 0.568であり、これらの因子に含まれた12項目では0.800であった。さらに156例で行った再評価によるInterclass correlation coefficients (2,1) はそれぞれ0.743 (95% CI: 0.664-0.805)、0.697 (95% CI: 0.607-0.769)、0.695 (95% CI: 0.605-0.767)であり、これらの因子に含まれ

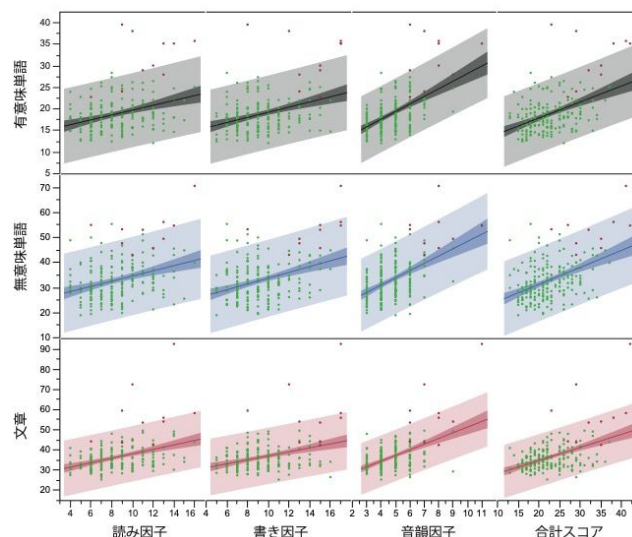


図2 質問紙と音読検査の相関

た 12 項目では 0.826 (95% CI: 0.769–0.870)であった。これらの結果から音韻因子は項目数の少なさから Cronbach のアルファが低かったものの、十分な内的一貫性及び再検査信頼性を持つと考えられた。

各因子と音読検査の相関を用いて外的妥当性を検証した。図 2 に質問紙の各因子とその合計(横)と音読時間(縦) 緑点は対照例、赤点は読字障害例であり、濃く色付けられた範囲は回帰直線の 95%CI、薄い範囲は各例の 95%CI を示した。読み因子の Spearman correlation coefficient (ρ)は有意単語 0.281、無意味単語 0.309、文章 0.344、音韻因子では有意単語 0.428、無意味単語 0.416、文章 0.348 であり、読み因子、音韻因子と全ての音読検査の間で p 値 <0.001 と有意な正の相関を示した。

さらに読字障害の鑑別に対する本質問紙の持つ感度・特異度を ROC 曲線を用いて検討した。AUC 値は読み因子で 0.798、書き因子で 0.909、音韻因子で 0.954、これらの合計で 0.931 であった。さらに読み因子でカットオフ値 9 を用いると、感度 90%、特異度 49%、書き因子でカットオフ値 12 を用いると、感度 90%、特異度 76%、音韻因子でカットオフ値 6 を用いると、感度 100%、特異度 83%であった。合計スコア分析でカットオフ値 27 を用いると、感度 90%、特異度 74%であった(図 3)。これらの結果から本質問紙は実際の音読時間との高い正の相関をもち、中高生以降の読み困難のスクリーニングに有用であると結論した(投稿中)。

(3) 中間表現型として、読字障害周辺疾患の洗い出し(DCD、SLI など)

読字障害を含めた DSM-5 で定められた限局性学習症(読字の困難、書字の困難、算数の困難)は、その他の神経発達症との合併例が多い。また他の神経発達症によって続発的に学習の困難を呈することも多い(柳生一自: ID, ADHD, ASD と学習, 2016)。

特異的言語障害は非音韻性に文法の構築などに障害をきたし、しばしば読字障害と合併する(橋本ら, 2016, 高次脳機能障害)。特異的言語障害(文法障害)においては助詞や態の表出が困難であることに注目し、検査方法(構文能力スクリーニング検査)を開発した。さらに本検査成績の学年別変化、及び信頼性・妥当性を検証したところ、格助詞の利用は小学校 3 年、態の利用は小学校 4 年までに獲得されることが明らかとなった(橋本ら, 2019, LD 研究)。

発達性協調運動症(Developmental Coordination Disorder: DCD)は発達期に発症し、粗大運動や微細運動に困難を呈し、学業や生活への影響を及ぼす。書字の困難と関連していることも多い。日本の生活習慣、子どもたちの遊びなどに着目した日本独自の発達性協調運動症のスクリーニング質問紙を作成し、質問紙によって抽出される運動の苦手さがどの程度、学業や生活への影響を及ぼしているのかを検討した。18 項目の質問紙を作成し、小学生の保護者と教師を対象に質問紙への回答とともに、運動能力が子どもの生活に及ぼす悪影響の程度を視覚的アナログスケール(VAS)で評価を求め、小学 1 年生~6 年生の保護者(n=1174)と教師(n=688)の回答を分析した。探索的因子分析の結果、質問紙の項目は、微細運動、粗大運動、ボール操作の 3 つの因子に分けられた。各因子と質問紙全体の内部整合性の信頼性は十分に高かった(すべて

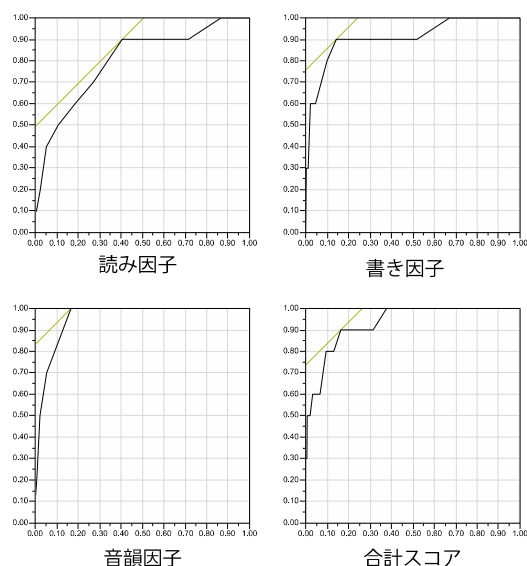


図 3 ディスレクシア鑑別の感度・特異度

Cronbach のアルファ : > 0.75)。保護者と教師の間の評価者間信頼性は、各サブスコアおよび質問紙の総点において中程度であった。保護者は教師よりも微細運動の難易度を厳しく評価していた。質問紙の総点は VAS 値と有意な相関があり ($r = 0.545$) 各因子のサブスコアは日常生活への負の影響を事前に予測するのに有用であることが証明された。したがって、開発した DCD に関する質問紙は日本文化において有効な評価ツールであり、特に日常生活活動における実際的な障害を評価するのに役立つと考えられた。

結語

現在、神経基盤・中間表現型・臨床的表現型を論理的に整理可能な形で統合すべく、解析および研究を続けている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 柳生一自, 齊藤卓弥	4. 巻 31
2. 論文標題 未成年者の不安診療における注意点	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 131-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima M, Wong S, Widjaja E, Baba S, Okanishi T, Takada L, Sato Y, Iwata H, Sogabe M, Morooka H, Whitney R, Ueda Y, Ito T, Yagyu K, Ochi A, Carter Snead O 3rd, Rutka JT, Drake JM, Doesburg S, Takeuchi F, Shiraishi H, Otsubo H	4. 巻 129
2. 論文標題 Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1182-1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2018.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 柳生一自, 齊藤卓弥	4. 巻 21
2. 論文標題 脳の発達とメンタルヘルス	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 最新精神医学	6. 最初と最後の頁 407-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki T, Yagyu K, Shiraishi H, Nakajima M, Matsumoto N	4. 巻 90
2. 論文標題 Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinical genetics	6. 最初と最後の頁 526-535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.12836.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Ryusaku, Sueda Keitaro, Yagyū Kazuyori	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of a movement questionnaire adapted for Japanese culture for elementary school children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 237 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maezawa Hitoshi, Onishi Kaori, Yagyū Kazuyori, Shiraishi Hideaki, Hirai Yoshiyuki, Funahashi Makoto	4. 巻 127
2. 論文標題 Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity for the tongue and hard palate during tongue movement in humans	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 698 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2015.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 橋本 竜作, 岩田 みちる, 鈴木 麻希, 柳生 一自, 関 あゆみ	4. 巻 28
2. 論文標題 構文能力スクリーニング検査の学年別変化と、その妥当性と信頼性について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 LD研究	6. 最初と最後の頁 59 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柳生 一自, 白石 秀明	4. 巻 92
2. 論文標題 【脳神経疾患のバイオマーカー】バイオマーカーとしての脳磁図(MEG)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 193 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柳生 一自	4. 巻 51
2. 論文標題 さっぽろ子どもの心のコンシェルジュ事業	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心と社会	6. 最初と最後の頁 25～30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 柳生一自、橋本竜作、下條暁司、岩田みちる、須山聡、前田珠希、白石秀明、齊藤卓弥、
2. 発表標題 中高生における読みの困り感：評価用質問紙の作成
3. 学会等名 第59回小児神経学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳生一自、橋本竜作、下條暁司、岩田みちる、須山聡、前田珠希、白石秀明、齊藤卓弥、
2. 発表標題 中高生における読みの困り感：音読検査から
3. 学会等名 第59回小児神経学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳生一自、橋本竜作、下條暁司、岩田みちる、須山聡、前田珠希、白石秀明、齊藤卓弥
2. 発表標題 中高生における読字障害スクリーニング、診断のための質問紙および音読検査の開発
3. 学会等名 第58回児童青年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuyori Yagyu, Tadashi Ariga, Masaaki Matsushima, Tetsutaro Hase, Tadao Funakoshi, Satoshi Ikeda, Noriaki Sakuragi, Satoshi Suyama, Tamaki Maeda, Takuya Saitoh
2. 発表標題 A development of support center for Human Papillomavirus (HPV) vaccination adverse reaction and the role in child psychiatrists in Japan.
3. 学会等名 17th International Congress of ESCAP 2017 Geneva (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳生一自、下條暁司、白石秀明、岩田みちる、橋本竜作、関あゆみ、室橋春光、須山聡、齊藤卓弥
2. 発表標題 ディスレクシア児童の脳機能変化 脳磁検査を用いて
3. 学会等名 第58回小児神経学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柳生一自、須山聡、齊藤卓弥、岡田亜也、富岡麻子、末田慶太郎、立野佳子、上田敏彦
2. 発表標題 胎児期・新生児期環境がADHD薬物療法継続に及ぼす影響
3. 学会等名 第46回臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柳生一自
2. 発表標題 脳磁図を用いた発達性読字障害へのアプローチ
3. 学会等名 第31回生体磁気学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柳生一自
2. 発表標題 中学生以降の読みの困り感を評価する
3. 学会等名 第25回日本LD学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kazuyori Yagyu, Atsushi Shimojo, Hideaki Shiraishi, Satoshi Suyama, Takuya Saito
2. 発表標題 Magnetoencephalography as a potential candidate to detect treatment effect of dyslexia
3. 学会等名 30th CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kazuyori Yagyu, Atsushi Shimojo, Hideaki Shiraishi, Satoshi Suyama, Takuya Saito
2. 発表標題 Difference of processing visual-stimuli in children with dyslexia
3. 学会等名 The 20th International Conference On Biomagnetism (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yagyu K, Watanabe H, Shimojo A, Sonehara T, Yokosawa K, Shiraishi H, Saito T
2. 発表標題 Communication study: Hyperscanning using dual-MEG
3. 学会等名 019 Meeting of International Society for the Advancement of Clinical MEG (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 隼人, 下條 暁司, 柳生 一自, 曾根原 剛志, 白石 秀明, 横澤 宏一, 齊藤 卓弥
2. 発表標題 リアルタイムコミュニケーションを計測するためのdual MEGシステムの構成
3. 学会等名 第34回日本生体磁気学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前澤 仁志, 柳生 一自, 白石 秀明, 橋本 洋章, 平田 雅之
2. 発表標題 舌運動による舌・口蓋刺激誘発20-Hz脳磁場活動の変化
3. 学会等名 第34回日本生体磁気学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須山 聡, 前田 珠希, 中右 麻理子, 柳生 一自, 杉山 紗詠子, 齊藤 卓弥
2. 発表標題 インターネットの利用が睡眠に及ぼす影響について携帯型活動量計を用いた検討
3. 学会等名 第60回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 玉井浩、若宮英司、柳生一自他	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 170
3. 書名 子どもの学びと向き合う 医療スタッフのためのLD診療・支援入門	

1. 著者名 LD学会、関あゆみ、柳生一自他	4. 発行年 2016年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 640 (370-371, 378-379, 410-411)
3. 書名 発達障害事典	

1. 著者名 傳田健三、氏家武、齋藤卓弥、柳生一自他	4. 発行年 2016年
2. 出版社 岩崎学術出版	5. 総ページ数 240 (136-155)
3. 書名 子どもの精神医学入門セミナー	

1. 著者名 アニタ・タバー、ダニエル・パイン、ジェームス・レックマン、スティーブン・スコット、マーガレット・スノーリング、エリック・テイラー、長尾 圭造、氏家 武、小野 善郎、吉田 敬子、柳生 一自他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 明石書店	5. 総ページ数 1424 (858-881)
3. 書名 ラター 児童青年精神医学【原書第6版】	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	橋本 竜作 (Hashimoto Ryusaku) (00411372)	北海道医療大学・リハビリテーション科学部・准教授 (30110)	
研究分担者	関 あゆみ (Seki Ayumi) (10304221)	北海道大学・教育学研究院・准教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	齊藤 卓弥 (Saito Takuya) (20246961)	北海道大学・大学病院・特任教授 (10101)	
研究分担者	須山 聡 (Suyama Satoshi) (70758581)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	
研究分担者	白石 秀明 (Shiraishi Hideaki) (80374411)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	