

令和元年6月26日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19510

研究課題名(和文)複合的マッピング法を用いた漢字・仮名の読字書字に関する神経基盤の解明

研究課題名(英文)a

研究代表者

下竹 昭寛 (Shimotake, Akihiro)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：80726000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本語は形態素文字の漢字と音節文字の仮名が併存する特異な言語である。漢字・仮名の読字・書字機能の研究は脳損傷研究を中心に研究されてきたが、詳細は明らかではなかった。漢字・仮名の脳内機能領野の同定のため、術前評価に硬膜下電極を留置した患者において、電気生理学的手法を中心に神経機能画像、神経心理学的手法を組み合わせ、漢字・仮名の脳内処理システムの解明を行った。側頭葉底部における漢字・仮名読みの機能は、前後方向に機能の違いがあることを明らかにした。てんかん外科患者において、術前・後の経時的神経心理な評価により、漢字・仮名の読字書字の機能の可塑性、回復機構の解明をすすめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

読字・書字脳内機能野の漢字・仮名での共通性・差異から、日本語特有の文字を扱う脳内処理機構の解明を行った。また、日本語特有の症候をヒト一般に発展させて、ヒトの文字を扱う脳内神経基盤の解明に貢献した。臨床的には、脳損傷患者の漢字・仮名の脳内処理機能の回復機構の予測、機能予後予測が可能となり、リハビリテーション方法の選択において重要な知見になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Japanese words are unique language, consisting of syllabogram, kana word, and morphogram, kanji word. Anatomic-functional connectivity and plasticity for kana and kanji reading and writing processing have not been well clarified. We aimed to reveal their details by means of a multidisciplinary approach, applying the invasive neurophysiology, neuropsychology and neuroimaging methods to patients who underwent presurgical evaluation of epilepsy surgery. In this study, we revealed that the ventral part of the anterior temporal lobe plays a crucial role in kanji and kana word reading. We could obtain the evidence for the dynamic reorganization of kanji/kana reading and writing from the longitudinal neuropsychological assessment in epilepsy surgery patients.

研究分野：臨床神経学

キーワード：漢字 かな 日本語 言語 皮質電気刺激 事象関連電位 機能代償

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒトの読字・書字（読み・書き）の機能研究においては、日本語では、音節文字である仮名と、形態素文字である漢字という異なった性質を持つ文字を使うため、その特性から複数の読み書き機構の存在が示唆されてきた。これまで、漢字・仮名の読字・書字の脳機能研究は、脳損傷研究中心になされてきた。脳損傷研究は、大変貴重な知見ではあるものの、比較的広範な病変を呈する場合や発症時期により症状が変化する場合があり、脳損傷研究のみで「ヒトの漢字・仮名の読字・書字の脳内機構」として般化するには、未だ知見が十分に集積されていない。近年は機能的MRIなどの機能画像により、漢字・仮名の読字・書字の関連領域の報告がされるものの、これらの賦活部位は一般的に十分条件を示しており、機能の必須部位までは示していない。読字・書字の脳内機能において漢字・仮名での共通性・差異を明らかにするためには、さらなる別のモダリティによる機能必須部位を評価する必要が出てきた。

(2) 研究代表者は、頭蓋内電極の慢性留置によるてんかん外科の術前評価に関わる臨床的立場から、ヒト脳からの直接の神経活動計測と電気刺激介入を複合的に用いたマッピング法を行ってきた。また、海外共同研究者との共同研究から、神経心理学的手法を含めた脳機能評価法を発展させてきた。漢字・仮名の書字・読字に関わる脳内神経基盤を明らかにするための、皮質脳活動計測・刺激介入の手法、神経心理学的手法を包括的に用いた方法論的な礎は形成されおり本研究を推進した。

2. 研究の目的

電気生理学的手法を中心に神経機能画像、神経心理学的手法を組み合わせ日本人特有の漢字・仮名の脳内処理機構の共通性・差異を、読字・書字機能システムの探索から解明する。術前評価に硬膜下電極を留置した患者において、漢字・仮名の読字書字に関連した課題下で事象関連電位測定と皮質電気刺激介入による精神物理的評価を行う。また電気的白質線維追跡を用い関連する領域間の脳機能結合地図を作成する。術前後の経時的神経心理検査、機能的MRIの組み合わせと切除病変との対応から機能回復の変容・機能可塑性を解明する。読字・書字機能システムマッピングから、漢字・仮名を扱う脳内システムの差異、共通性を明らかにし、ヒトの文字を扱う脳内神経基盤の解明を目的とする。

3. 研究の方法

電気生理学的手法・神経心理学的手法・神経画像的検査の組み合わせによる複合的手法を用いて、ヒトの読字・書字の脳内機構の漢字・仮名での共通点・差異を明らかにするため、下記(A)-(C)の方法を組み合わせで行った。(A)、(B)については、難治部分てんかん外科・腫瘍手術の術前評価のために硬膜下電極を慢性留置した患者で研究参加への同意を得た者を対象とし、(C)については、てんかん外科・脳腫瘍手術を行った患者を対象とした。

(A). 漢字・仮名の読字・書字関連脳内領域の必須機能部位同定

硬膜下電極留置の脳機能外科患者（てんかん焦点・脳腫瘍摘出）において、漢字・仮名の読字・書字関連の課題を施行し、①事象関連皮質電位を記録、誘発反応（高周波律動も含む）を認める電極（=機能関連領域）の探索から候補となる中核領域を同定、②高頻度皮質電気刺激による詳細な機能評価（=必須部位同定）を行った。高頻度皮質電気刺激（50 Hz）では、従来の課題遂行の可否（all or none）による定性的評価の刺激方法と異なり、皮質誘発反応の潜時（mm秒単位）から課題提示と同期した刺激を行い、精神物理的評価（正答率・反応時間・エラーの内容）による定量的介入手法を用いた詳細な機能同定を行った。事象関連誘発電位の解析も、加算波形解析、認知関連の高周波 γ 活動解析に加え、デコーディング手法の表象類似性分析（RSA）を用い、脳活動と相関する漢字・仮名の書字・読字機能構成要素を推定を試みた。

(B). 関連領域間の機能的結合地図作成

上記(A)で同定される皮質に低頻度皮質刺激（1 Hz）を行い、皮質間伝播を介した誘発電位（CCEP）の隣接・遠隔皮質からの記録により、読字・書字関連皮質間の機能的結合を方向性を含めて明らかにし、電極留置範囲全体の読字・書字関連の機能野結合地図を作成した。

(C). 読字・書字関連機能の回復機構・脳機能可塑性の解明

脳機能外科術前・術後において、神経心理課題、解剖MRIを行い、切除皮質の脳機能を推定した。経時的な評価により、機能回復の変容・脳機能可塑性の解明を試みた。

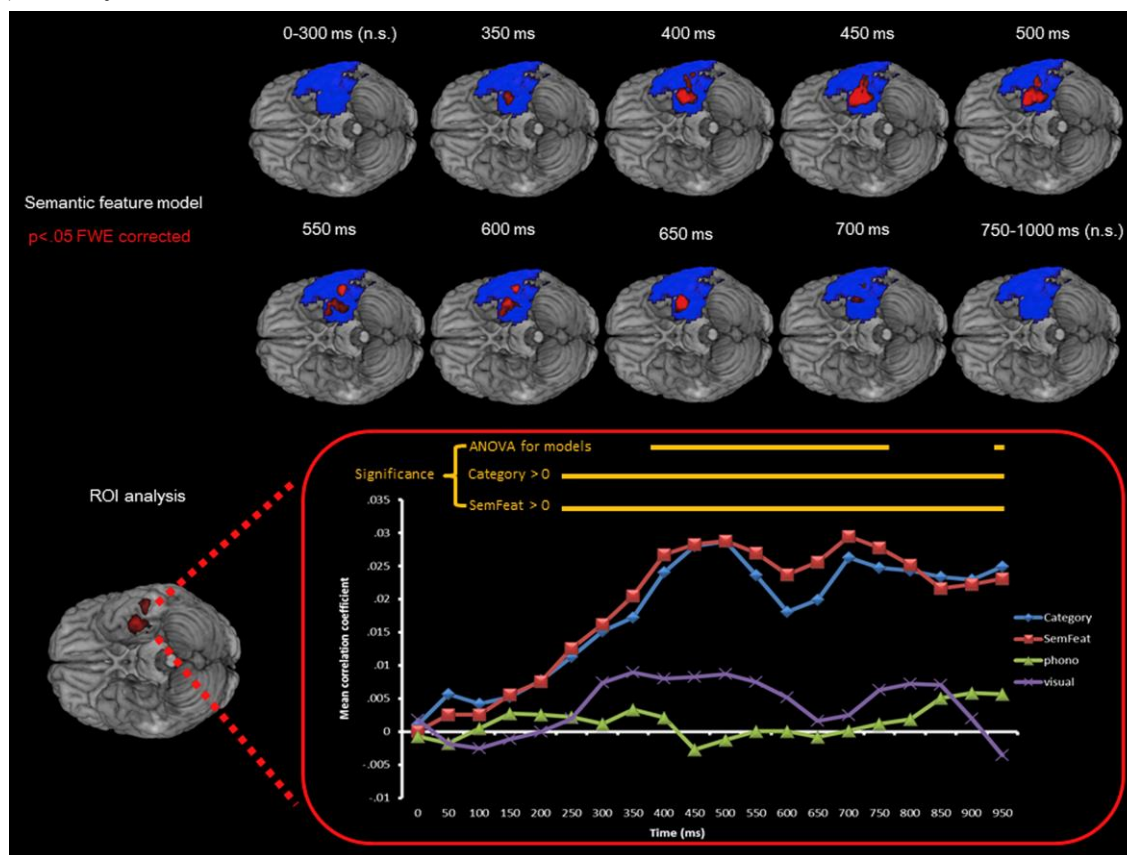
4. 研究成果

下記(A)、(B)、(C)に分けて成果を示す。

(A). 漢字・仮名の読字・書字関連脳内領域の必須機能部位同定

デコーディング法の表象類似性分析（Representational similarity analysis: RSA）を世界で初めて皮質脳波データに応用し、呼称課題において単試行レベルの意味記憶属性と皮質脳波の局所電場電位記録から、前部側頭葉内の意味表象の時間的空間的プロファイルを明らかにし、漢字・仮名読み関わる底部前方領域における意味認知機能の特異性を示した（論文発表、下図）。硬膜下電極留置の患者5症例において、SALA失語症検査をもとに作成した漢字・仮名の読字課題下の高頻度皮質電気刺激介入による定量的な精神物理的評価から、言語優位半球側頭葉の前後方向の「形態認知から意味認知」への機能勾配を明らかにした。また背側言語経路の縁上回と腹側言語経路の前部紡錘回への刺激介入結果から、意味理解と音韻の二重分離が出現する

ことを明らかにした（国内・国際学会発表、論文準備中）。低強度刺激下の呼称課題による言語機能マッピング法による言語機能中核領域探索を行い、今後の漢字・かな関連機能探索への応用法を確立した（国内学会発表）。側頭葉前方領域が視覚性・聴覚性意味処理機能のハブ機能を有することを皮質脳波の時間周波数解析により示し（国内学会発表）、今後の漢字・仮名読字・書字機能検索方法の基盤を確立した。運動関連の皮質脳波の脳律動解析の手法を考案し（論文発表）、言語機能マッピングに応用できる皮質電気刺激に替わる低侵襲的脳機能マッピング法を確立した。



図：呼称課題下の皮質脳波の表象類似性分析 (Representational similarity analysis: RSA)

(B). 関連領野間の機能的結合地図作成

機能外科の覚醒下手術症例において、術中の皮質・白質の電気刺激から結合する前頭葉（腹外側領域）・側頭葉（中/下側頭回）の言語機能皮質を同定し、前頭-側頭葉の結合地図を明らかにし、言語関連機能結合地図を作成、漢字・かな関連の機能結合地図の基盤データとした。左下前頭回と側頭葉間の結合には、前後方向に結合の勾配が存在した。眼窩部は腹側言語経路を担い前部側頭葉に結合し、弁蓋部は背側言語経路を担い後部側頭葉に結合し、中間の三角部は中間的な結合様式であった（国際学会発表、論文準備中）。

(A), (B)に関連して、漢字処理に関連する腹側言語経路の機能について国内シンポジウムにて発表を行った。また、漢字読み・仮名読みを含む言語課題の障害程度と、CCEP から同定した機能結合様式について定性的な相関を少数例で予備的にまとめた（国内学会発表）。

(C). 読字・書字関連機能の回復機構・脳機能可塑性の解明

てんかん外科の優位半球側頭葉を切除領域に含む症例において、術・前後の経時的神経心理検査と切除病変との対応から漢字・かなの書字・読字機能の機能変容、可塑性の研究を推進した。11例の難治側頭葉てんかん患者において、言語優位半球8例、非優位半球3例の側頭葉前方領域の切除前・後1週間、1か月、6か月、1年と経時的な機能評価を行い、正答率およびエラー内容の検討し、側頭葉前方領域の漢字書字・読字機能が同部位の意味記憶に基づくことを明らかにした。また、1年以内に機能回復に向かうことを明らかにし、機能回復・代償機転の解明を推進した（国内・国際学会発表、論文準備中）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計6件）

1. Shuichiro Neshige, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Takefumi Hitomi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Hirofumi Maruyama, Akio Ikeda: A rational, multispectral mapping algorithm for primary motor cortex: A primary step before cortical stimulation *Epilepsia* 2019, 60: 547-559.

2. Shuichiro Neshige, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takeyo Sakurai, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Susumu Miyamoto, Hirofumi Maruyama, Masayasu Matsumoto, Akio Ikeda: Multi-component intrinsic brain activities as a safe alternative to cortical stimulation for sensori-motor mapping in neurosurgery. *Clinical Neurophysiology* 2018, 129: 2038-2048.
3. Tomoyuki Fumuro, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takeharu Kunieda, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Ryosuke Takahashi, Susumu Miyamoto, Akio Ikeda: Do scalp-recorded slow potentials during neuro-feedback training reflect the cortical activity? *Clinical Neurophysiology* 2018, 129: 1884-1890.
4. Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arawaka Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, T Kikuchi, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Hum Brain Mapp*, 査読有, 2017 38:1977-1991, DOI:10.1002/hbm.23498
5. Chen Y, Shimotake A, Matsumoto R, Kunieda T, Kikuchi T, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A, Lambon-Ralph MA. The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: Temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data. *Cortex*, 査読有, 2016, 79:1-13, DOI:10.1016/j.cortex.2016.02.015
(総説)
6. 下竹昭寛, 國枝武治, 松本理器. 皮質脳波記録. *Clinical Neuroscience*, 2016, 34(7) 771-776

[学会発表] (計 21 件)

1. Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Matthew Lambon-Ralph, Akio Ikeda: Visual and auditory semantic processing converges in the anterior temporal lobe: The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society: 7/26-7/29/2018, Kobe).
2. Makiko Ota, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto*, Mitsuhiro Sakamoto, Masako Daifu, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Matthew Lambon Ralph, Akio Ikeda: Compensation of semantic memory after dominant anterior temporal lobe resection in epilepsy surgery: The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society: 7/26-7/29/2018, Kobe).
3. Makiko Ota, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Mitsuhiro Sakamoto, Masako Daifu, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Akio Ikeda: Compensation of semantic memory after dominant anterior temporal lobe resection in epilepsy surgery: 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018/5/23-26
4. SHIMOTAKE Akihiro, MATSUMOTO Riki, KOBAYASHI Katsuya, KIKUCHI Takayuki, MASAO Matsuhashi, KAZUMICHI Yoshida, KUNIEDA Takeharu, MIYAMOTO Susumu, TAKAHASHI Ryosuke, IKEDA Akio: Functional mapping of visual and auditory semantic processing in the anterior temporal lobe: 第 52 回日本てんかん学会学術集会、横浜、2018/10/25-27
5. 坂本光弘、松本理器、下竹昭寛、太田真紀子、中谷光良、中江卓郎、菊池隆幸、吉田和道、國枝武治、高橋良輔、池田昭夫 発語失行の病態：機能マッピング、電氣的線維追跡からの症例の考察、第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018/5/23-26
6. 尾谷-山田真弓、松本理器、下竹昭寛、坂本光弘、十河正弥、中江卓郎、武山博文、小林勝哉、宇佐美清英、松橋眞生、山尾幸弘、菊池隆幸：言語ネットワーク内における中核言語野の結合様式の検討、第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会、東京、2018/11/8-10
7. 下竹昭寛、松本理器、太田真紀子、坂本光弘、中江卓郎、菊池隆幸、荒川芳輝、國枝武治、宮本享、高橋良輔、池田昭夫：側頭葉腫瘍切除症例における意味認知機能の検討、第 42 回日本神経心理学会学術集会、山形、2018/9/13-14
8. 下竹昭寛、松本理器、小林勝哉、菊池隆幸、松橋眞生、吉田和道、國枝武治、宮本享、高橋良輔、池田昭夫：“Functional mapping of visual and auditory semantic processing in the anterior temporal lobe”、第 52 回日本てんかん学会学術集会、横浜、2018/10/25-27
9. 下竹昭寛、松本理器、坂本光弘、中谷光良、太田真紀子、小林勝哉、菊池隆幸、吉田和道、國枝武治、宮本享、高橋良輔、池田昭夫：低い刺激強度の皮質電気刺激と呼称課題の組み合わせによる言語機能マッピングの有用性、第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018/5/23-26
10. Masako Daifu, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Makiko Ota, Mitsuhiro Sakamoto, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Akio Ikeda: Double dissociation of the semantic and phonological processing in reading Kanji and Kana words - A quantitative low-intensity cortical stimulation study: The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society: 7/26-7/29/2018, Kobe).
11. Ota M, Shimotake A, Matsumoto R, Sakamoto M, Daifu M, Nakae T, Kikuchi T, Yoshida K,

- Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Lambon Ralph MA, Ikeda A, Compensatory semantic processing after resection of the anterior temporal lobe in epilepsy surgery, The XXIII World Congress of Neurology, 2017/9/16-21
12. Daifu M, Matsumoto R, Shimotake A, Ota M, Sakamoto M, Nakae T, Kobayashi K, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Takahashi R, Lambon Ralph M, Ikeda A, Functional gradient of the ventral temporal area in reading Kanji and Kana words -A quantitative low-intensity cortical stimulation study, 第40回日本神経科学大会, 2017/7/20-22
 13. Shimotake A, Matsumoto R, Kikuchi R, Yoshida K, Kunieda R, Ikeda A., "Role of the anterior temporal lobe in the ventral pathway: evidence from presurgical evaluations in epilepsy patient", 第40回日本神経科学大会, 2017/7/22
 14. Nakae T, Matsumoto R, Arakawa Y, Inada R, Nishida S, Inada T, Takahashi Y, Kobayashi T, Kobayashi K, Yamao Y, Shimotake A, Kikuchi T, Aso T, Yoshida K, Kunieda T, Takahashi R, Ikeda A, Miyamoto S, Fronto-parietal network in language- dominant hemisphere: an intraoperative CCEP study, 第40回日本神経科学大会, 2017/7/20-22
 15. Daifu M, Matsumoto R, Shimotake A, Kobayashi K, Ota M, Sakamoto M, Nakae T, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Takahashi R, Lambon Ralph MA, Ikeda A: The ventral part of the anterior temporal lobe actively engages in Kanji word processing: a direct cortical stimulation study, 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2016/12/2-6, Houston, USA
 16. Ota M, Shimotake A, Matsumoto R, Sakamoto M, Daifu M, Nakae T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Lambon-Ralph MA, Ikeda A: Kanji word processing in the ventral anterior temporal lobe: a postoperative neuro- psychological study in patients with temporal lobe epilepsy, Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2016/11/12-16, San Diego, USA
 17. 大封昌子, 松本理器, 下竹昭寛, 太田真紀子, 坂本光弘, 中江卓郎, 小林勝哉, 菊池隆幸, 吉田和道, 國枝武治, 高橋良輔, Lambon Ralph MA, 池田昭夫: 日本語読みにおける側頭葉底面の前後方向の機能の相違: 高頻度皮質刺激による研究. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016/10/27-29, 郡山,
 18. 下竹昭寛, 松本理器, 坂本光弘, 中谷光良, 太田真紀子, 小林勝哉, 菊池隆幸, 吉田和道, 國枝武治, 宮本享, 高橋良輔, 池田昭夫: 呼称課題を用いた低刺激強度皮質電気刺激の言語機能マッピングの有用性. 第50回日本てんかん学会学術集会, 2016/10/7-9, 静岡
 19. 坂本光弘, 松本理器, 下竹昭寛, 太田真紀子, 中谷光良, 菊池隆幸, 吉田和道, 國枝武治, 池田昭夫: 左中心前回中・下部に局限した腫瘍切除後に anarthria を呈した1例. 第40回日本神経心理学会, 2016/9/15-16, 熊本
 20. Daifu M, Matsumoto R, Shimotake A, Sakamoto M, Ota M, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Lambon Ralph MA, Ikeda A: Ventral part of the anterior temporal lobe actively engages in Kanji reading: Evidence from direct cortical stimulation of the basal temporal language area. 第39回日本神経科学大会, 2016/7/20-22, 横浜
 21. Ota M, Shimotake A, Matsumoto R, Sakamoto M, Daifu M, Nakae T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Lambon-Ralph MA, Ikeda A: Compensatory mechanisms of semantic- and kanji / kana word processing after resection of the anterior temporal lobe (in epilepsy surgery). 第39回日本神経科学大会, 2016/07/20-22, 横浜

[その他] ホームページ等

京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 研究紹介

<http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/research>

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 研究紹介

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~neurology/laboratory/lab_3_5.htm

6. 研究組織