

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07725

研究課題名（和文）発達性吃音と自閉スペクトラム症における発話非流暢性の神経回路異常の解明

研究課題名（英文）A Cognitive Neuroscience Study of Mechanisms of Speech Nonfluency in Developmental Stuttering and Autism Spectrum Disorders

研究代表者

橋本 龍一郎 (Ryuichiro, Hashimoto)

東京都立大学・人文科学研究科・教授

研究者番号：00585838

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：発達性吃音と自閉スペクトラム症において観察される非流暢性発話の機序に関する認知脳科学研究をおこなった。発達性吃音については、言語および発話機能に関与する脳内ネットワークの変容を明らかにするため、過去に出版されたMRI研究のデータについて、メタ解析をおこない、白質の構造、および脳領域間の機能的都合の変容を明らかにした。また、自閉スペクトラム症については、機能的fMRI研究と、非流暢発話の背景には聴覚情報処理の変容が関係する仮説にもとづいて、聴覚行動実験を実施した。発話に重要な脳経路における機能的結合の低下を観察し、自閉スペクトラム症の発話ネットワークの変容を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに発達性吃音の脳ネットワークの変容についての報告はあったが、個別研究のサンプルサイズやデータ解析手法の異種性により、結果の不一致が目立った。本研究で研究手法をある程度均一化し、メタ解析によって発達性吃音の脳構造と機能の変容を示した意義は大きいと思われる。自閉スペクトラム症については、発話関連システムに着目した研究は少なく、また、実験室の統制された条件で示された聴覚情報処理の特性と日常の聞こえの問題の関連性が示されたことは、学術のみならず、社会的意義があると思われる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a cognitive neuroscience study on the mechanisms of developmental stuttering and non-fluent speech observed in autism spectrum disorders and other neurodevelopmental disorders. For developmental stuttering, we conducted a meta-analysis of data from previously published MRI studies to identify changes in the brain networks involved in language and speech functions, and revealed changes in the microstructure of white matter and functional connections between brain regions. For autism spectrum disorder, we conducted functional fMRI studies and auditory behavioral experiments based on the hypothesis that altered auditory processing may underlie nonfluent speech. We observed reduced functional connectivity in an important brain pathway in the left hemisphere for speech production, which suggested an altered speech network in autism spectrum disorder.

研究分野：認知脳科学

キーワード：発達性吃音 自閉スペクトラム症 発話 聴覚

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 発話における非流暢性は、発達性吃音と自閉スペクトラム症(以下 ASD)を含む神経発達障害において、広く観察される。しかし、発達性吃音と ASD における非流暢性発話の背景となる脳ネットワークの構造・機能的特徴の多くは研究されていなかった。

(2) 非流暢性発話は、従来、主に発話運動の問題と考えられてきた。しかし、発話運動に関する発達科学・神経科学の研究により、発話は調音器の運動系単独では成立せず、聴覚系の発達、および聴覚フィードバック処理に大きく依存する側面が明らかにされている。一方、発達性吃音や ASD に関して、聴覚情報処理の変容が指摘されている。しかし、これらの聴覚処理の機能変容と非流暢性発話との関わりは不明であった。

### 2. 研究の目的

(1) 脳画像(MRI)により、児童・成人の発達性吃音における脳ネットワークの変容を構造と機能の両面から明らかにする。脳ネットワークの特徴として、特に脳領域間の結合に着目し、構造的な特徴として、拡散テンソル画像(以下 DTI)により得られる白質統合性指標、および機能的特徴として、脳領域間の機能的結合を主要評価項目とし、定型発達対照群と比較する。

(2) fMRI 研究を実施し、成人の ASD の聴覚・発話運動系の機能変容を明らかにする。聴覚・発話運動系に關与する脳領域の活動変容、および脳領域間の機能的結合の変容を明らかにする。

(3) 成人の発達性吃音および ASD の当事者を対象として、聴覚認知を構成する複数の下位処理を評価する行動検査を実施し、両条件における聴覚情報処理の変容および特徴を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 発達性吃音の脳ネットワークにおける脳構造・機能の変容を明らかにするため、DTI の拡散異方性指標(以下 FA)、および課題賦活または安静時 fMRI 研究で報告された論文のメタ解析をおこなった。文献検索および解析対象の論文選定にあたっては、PRISMA ガイドラインに準拠した。2022 年 12 月までを検索対象期間とし、DTI・FA 研究 11 報を選定した。また、課題賦活・安静時 fMRI で機能的結合の変容を調べた研究として、それぞれ 6 報を選定した。FA および機能的結合値について、吃音者と非吃音者の有意差が報告された脳座標、およびその統計値を入力情報として、脳イメージング研究のメタ解析ツールである SDM-PSI を用いて、吃音群と非吃音群の群間比較をおこなった。

(2) 成人 ASD 当事者 21 名、および定型発達者 24 名を対象に、音声明瞭性劣化条件における音声知覚課題を用いた fMRI 研究を実施した。音声知覚において、発話関連脳領域を関与させるため、音声明瞭性を低下させた刺激に対する皮質応答を解析した。音声明瞭性劣化条件の音声刺激として、劣化雑音音声(noise-vocoded speech)、加工前の明瞭な音声および音響情報統制刺激を用いた。音声知覚および発話に関する脳領域について、これら 3 条件に対する皮質応答量をグループ間で比較した。また、劣化雑音音声知覚時における言語関連ネットワークの機能的結合をグループ間で比較した。

(3) ASD 者 18 名および定型発達者 13 名を対象に、複数の聴覚課題から成る検査バッテリーを構成し、それぞれの検査における指標についてグループ比較をおこなった。具体的には、Gap-in-Noise 課題、両耳分離聴(Dichotic Listening: 以下 DL)課題、Speech-in-noise 課題、聴覚の持続遂行課題を用いた。また、ASD 群 18 名のうち、9 名は ADHD 症状を併発しており、ASD 群における下位グループの特徴についても解析対象とした。さらに、同じ実験参加者に対し、非流暢性発話を伴う心理課題として、遅延時間を複数段階に操作した遅延聴覚フィードバック課題を実施した。

### 4. 研究成果

(1) DTI・FA 値を報告した 11 報のメタ解析の結果、吃音者群は、非吃音者群と比較して、左半球の上縦束の一部に有意な FA 値の低下を観察した(図 1)。この部位は、運動野に近い上縦束の中部、および外側頭頂皮質に近い上縦束後部の 2 箇所において認められた。

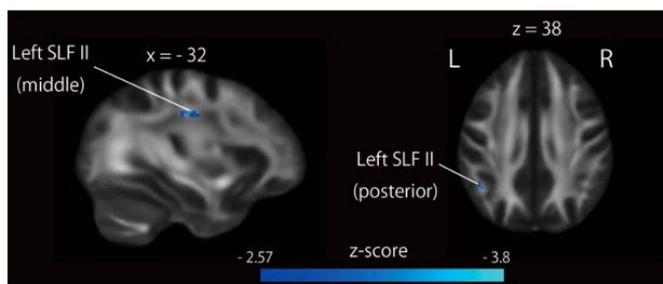


図 1

(2) 一方、機能的結合の解析では、安静時 fMRI において、補足運動野および右下頭頂皮質において、吃音者群に有意な低下が観察された。課題賦活 fMRI においては、逆に吃音者群は非吃音者群よりも機能的結合が上昇しており、特に左半球の上側頭回前部および島皮質、帯状皮質前部、右小脳において有意であった。これらの機能的結合の変容を脳機能ネットワークレベルで分類したところ、感覚運動ネットワーク、線状体・視床ネットワークにおいて、過結合・低結合が多く分布していた(図2)。これらの観察から、発達性吃音の非流暢性発話において、大脳皮質間、大脳小脳間、および大脳・皮質下間における発話や系列運動処理をおこなう脳領域間の構造的・機能的変容が関与している可能性が示唆された。

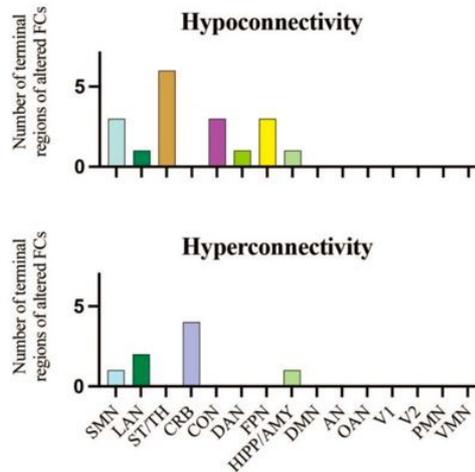


図2

(3) 成人 ASD を対象として音声明瞭性劣化条件における音声刺激に対する脳活動を調べた結果、定型発達群と比較して、左半球の運動前野背部、下前頭回、および右半球下前頭回など、言語・発話運動を司る脳領域において、音声劣化条件の効果による皮質活動の上昇が、有意に強まっていることを観察した。この観察から、音声劣化条件下における音声知覚において、ASD 群は発話運動関連領域の関与をより強く必要とする可能性が示唆された。

(4) 一方、音声明瞭性劣化条件における発話関連領域間の機能的結合を検討した結果、左半球運動前野背部と側頭頭頂接合部の間の機能的結合が ASD 群において有意に低下していることを観察した(図3A)。また、この機能的結合の低下は、自閉症特性の指標である自閉症指数(AQ)と有意な負の相関を示した(図3B)。この観察から、発話処理において重要な脳経路と考えられる左半球運動前野背部と側頭頭頂接合部の活動が、自閉症の特性に応じて低下している可能性が示唆された。

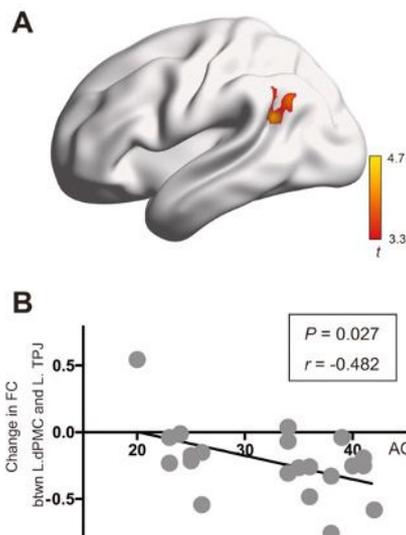


図3

(5) 成人 ASD における聴覚特性を調べるため、「研究の方法」で記述した複数の聴覚課題を実施し、それぞれにおいて定型発達と比較した。調査した聴覚課題のなかで、特に聴覚の持続的遂行課題が、ASD 者のうち ADHD を併発する例において、明らかに成績が低下していた。また、両耳分離聴課題において、左右半球の側成化の指標の低下が観察されるなど、ASD 群に特徴的な指標を同定した。また、これらの聴覚心理課題で取得された指標から、日常生活における聴覚に関連する問題を評価する自己記入式の質問紙スコアを予測するモデルを構築した。これらの観察から、ASD における聴覚特性の変容の一部が解明され、また、これらの聴覚特性と、日常生活で経験する聞こえの問題との関連性が示された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

Lin, IF., Itahashi, T., Kashino, M., Kato, N., & Hashimoto, R.: Brain activations while processing degraded speech in adults with autism spectrum disorder. *Neuropsychologia* **152** 107750 (2021) doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107750

Matsuhashi K, Itahashi T, Aoki R, & Hashimoto R.: Meta-analysis of structural integrity of white matter and functional connectivity in developmental stuttering. *Brain Research Bulletin* **205**:110827 (2023) doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110827.

[学会発表] (計3件)

Matsuhashi, K., Yada, Y., & Hashimoto, R.: Effect of transcranial direct current stimulation to language-related regions on speech motor control. 第43回日本神経科学大会 (オンライン開催)(2020年7月29日 - 8月1日)

Matsuhashi, K., Itahashi, T., Aoki, Y., & Hashimoto, R.: 発達性吃音の脳活動に対する発話非流暢性の特性効果および状態効果に関するメタ解析. 仙台, 第46回日本神経科学大会 (2023年8月)

月 1 日)

Hashimoto, R., Okada, R., Nakamura, M., Ohta, H., & Itahashi, T.: 成人自閉スペクトラム症における声領域の感情価に対する皮質応答の変容 Altered cortical responses in human voice areas to emotional valence in adults with autism spectrum disorders. 仙台, 第 46 回日本神経科学大会 (2023 年 8 月 3 日)

[図書]

なし

[産業財産権]

出願・取り組み状況ともになし

[その他]

#### 6. 研究組織

研究分担者氏名：太田晴久

ローマ字氏名：OHTA, Haruhisa

所属研究機関名：昭和大学

部局名：発達障害医療研究所

職名：准教授

研究者番号：00439366

研究分担者氏名：板橋貴史

ローマ字氏名：ITAHASHI, Takashi

所属研究機関名：昭和大学

部局名：発達障害医療研究所

職名：講師

研究者番号：70636943

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Lin, I.F., Itahashi, T., Kashino, M., Kato, N., & Hashimoto, R.	4. 巻 152
2. 論文標題 Brain activations while processing degraded speech in adults with autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychologia	6. 最初と最後の頁 1, 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107750	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 橋本龍一郎	4. 巻 49
2. 論文標題 発達性吃音に対する経頭蓋直流電気刺激	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 749, 755
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 Matsuhashi K, Itahashi T, Aoki R, & Hashimoto R.	4. 巻 205
2. 論文標題 Meta-analysis of structural integrity of white matter and functional connectivity in developmental stuttering.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 1, 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainresbull.2023.110827	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本龍一郎
2. 発表標題 経頭蓋直流刺激を用いた発達性吃音の発話流暢性の向上
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuhashi, K., Yada, Y., & Hashimoto, R.
2. 発表標題 Effect of transcranial direct current stimulation to language-related regions on speech motor control.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松橋憲吾、青木隆太、板橋貴史、橋本龍一郎
2. 発表標題 発達性吃音の脳活動に対する発話非流暢性の特性効果および状態効果に関するメタ解析.
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hashimoto, R., Okada, R., Nakamura, M., Ohta, H., & Itahashi, T.
2. 発表標題 Altered cortical responses in human voice areas to emotional valence in adults with autism spectrum disorders
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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	太田 晴久 (Ohta Haruhisa) (00439366)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・准教授  (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	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	板橋 貴史  (Itahashi Takashi)  (70636943)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・講師    (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関