

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03301

研究課題名（和文）言語機能回復に伴う脳内ネットワーク再組織化の構造的メカニズムの解明

研究課題名（英文）Structural mechanisms of brain network reorganization in the recovery of language function

研究代表者

中嶋 理帆（Nakajima, Riho）

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：60614865

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は言語機能シフトの法則とその構造的メカニズムを明らかにすることを目的とする。本研究では覚醒下手術における陽性所見の分布、および安静時機能的MRIを用いて、病変が言語野から離れたところにある遠隔群と、直上・近傍群を比較することにより、機能シフトの特徴を調べた。次いで、画像統計解析を用いて、摘出により障害が残存する領域を調べた。結果、前方言語野については、Broca野に病変が進展すると中前頭回後方に言語領域はシフトした。また、Broca野後方は前方言語野のハブと考えられた。後方言野については、Wernicke野に病変が進展すると、言語領域は縁上回後方、すなわちハブ領域にシフトした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、脳機能局在が移動しうることは知られてきたが、その法則やメカニズムについては明らかになっていなかった。本研究を通して、言語領域のシフトの法則、および構造的メカニズムの一部が明らかになった。言語障害は患者の社会生活や生活の質に影響をおよぼす重要な因子である。本研究成果は、言語領域に病変を有する症例にたいするリハビリテーション指針の決定および予後予測において、極めて有用な情報と考える。なお、構造的メカニズムの全貌を明らかにするには、今後のさらなる解析が必要である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is to clarify the rules of reorganization in language and its structural mechanisms. We investigated the characteristics of the functional shift by comparing the distribution of positive findings in awake surgery and resting-state functional MRI between the remote group, in which the lesion was located far from the language area, and the immediate and near group. In this study, the anterior (Broca's area) and posterior (Wernicke's area) language areas were analyzed separately. The results showed that in the anterior language area, the language area shifted to the posterior part of the middle frontal gyrus when the lesion developed in the Broca's area. The posterior part of Broca's area was considered to be the hub of the anterior language area. In the posterior language area, the language area shifted to the posterior part of the supramarginal gyrus, or hub, when the lesion invades in the Wernicke area.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：機能シフト 再組織化 言語 覚醒下手術 安静時機能的MRI 法則

### 1. 研究開始当初の背景

脳の可塑性を説明する現象の一つは脳機能のシフト、つまり脳機能が本来のあるべき部位から別の場所に移動する仕組みである。近年、脳機能シフトの恩恵により、言語などの機能野に病変が進展していても、言語機能が正常である場合があることが明らかになってきた。回復のメカニズムには白質神経線維、特に脳表層の白質神経ネットワークが重要な役割を果たしていると推察されているが、実際、脳機能シフトはどのような法則で起こるのか、また、どの領域で起こるのか、その構造的メカニズムはまだ何も分かっていない。

申請者は覚醒下手術に脳機能評価者として参画し、手術中の所見から、運動機能は一定の法則でシフトすることを明らかにした (Nakajima, *Front Hum Neurosci* 2020)。この研究は経験論的に知られていた運動機能シフトについて、一次運動野への病変進展、および複数回の手術が機能シフトを誘発する条件であることを統計学的に示した初めての報告であった。一方、脳機能シフトの構造的メカニズムを説明する最も有力な説は、U-fiber という隣り合う脳回間を連絡する脳表層ネットワークの神経線維を介して機能が移動するというものである。申請者らは、これまでに機能シフトのメカニズムを説明する可能性を秘めた構造物を白質解剖と画像解析により世界ではじめて見いだした (Shinohara, Nakajima, *Cereb Cortex* 2020)。このような背景の中、申請者は、言語機能は運動機能と同様に、本来の機能領域から一定の法則に従ってシフトし、それは Crossing を起点とする脳表層ネットワークを介して起こると仮説を立てた。

### 2. 研究の目的

本研究は言語機能シフトの法則とその構造的メカニズムを明らかにすることを目標とする。

### 3. 研究の方法

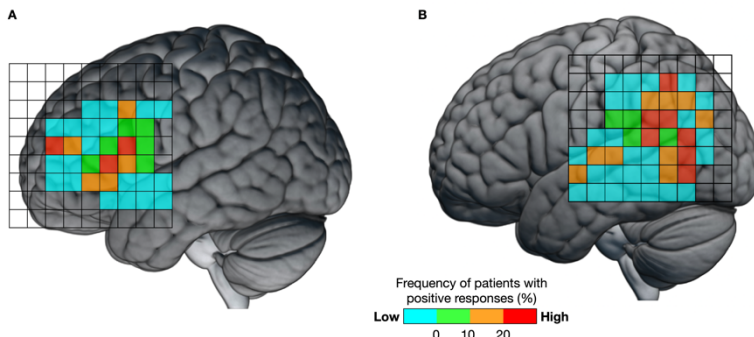
本研究は下記4つのステップでプロジェクトを展開する。1) 言語機能シフトマップを作成、2) 言語機能シフトの条件・法則を解明、3) 言語機能シフトの機能的・構造的メカニズムを解明、4) 覚醒下手術での検証を経て、最終的には脳可塑性を軸とした新規リハビリテーション治療指針を確立する。

### 4. 研究成果

本研究では覚醒下手術における陽性所見の分布、および安静時機能的 MRI を用いて、病変が言語野から離れたところにある遠隔群と、直上・近傍群を比較することにより、機能シフトの特徴を調べた。また、画像統計解析を用いて、摘出により障害が残存する領域を調べた。なお、本研究では前方言語野 (Broca 野) と後方言語野 (Wernicke 野) に分けて解析を行った。

#### <前方言語野>

全症例の陽性所見の分布を見ると、Broca 野後方に陽性所見出現率が高い領域が分布した (図 1A)。加えて、中前頭回にも陽性所見を認めた。遠隔群と近傍群に分けて陽性所見の分布を比較すると、遠隔群の陽性所見は Broca 野にのみ存在したのに対し、近傍群は Broca 野後方と中前頭回に分布した。脳回毎に陽性所見出現率を比較すると、両群共に、Broca 野前方に比べ、Broca 野後方が優位に高かった。また、中前頭回の陽性所見出現率は遠隔群で 0%であったのに対し、近傍群で 40%と有意差を認めた ( $p=0.0088$ , カイ二乗検定)。安静時機能的 MRI を用いて、グラフ理論指数 (Betweenness centrality; BC) を算出し、2群間で分布を比較した。結果、Broca 野後方で BC が最も高く、近傍群・遠隔群と Broca 野・中前頭回の間には有意な交互作用を認めた ( $p=0.027$ )。



画像統計解析では、Broca 野後方を摘出した症例において、障害は慢性期まで残存した。これより、Broca 野に病変が進展すると中前頭回後方に言語領域はシフトした。また、Broca 野後方は前方言語野のハブと考えられた (論文投稿準備中)。

#### <後方言語野>

全症例の陽性所見の分布を見ると、Wernicke 野後方から縁上回に陽性所見出現率が高い領域が分布した (図 1B)。遠隔群と近傍群に分けて陽性所見の分布を比較すると、遠隔群の陽性所見は Wernicke 野に分布したのに対し、近傍群は Wernicke 野後方から縁上回にまで広く分布した。脳回毎に陽性所見出現率を比較すると、縁上回において近傍群が遠隔群より優位に高かった ( $p=0.037$ , カイ二乗検定)。さらに縁上回を前方と後方に分けて陽性所見出現率を比較すると、縁上回後方において近傍群が優位に高いことが分かった ( $p=0.0091$ , カイ二乗検定)。両群とも

に縁上回で BC が最も高く、近傍・遠隔群と上側頭回後方・縁上回後方の間に有意な相互作用を認めた ( $p=0.013$ , 二元配置分散分析). これより, Wernicke 野に病変が進展すると, 言語領域は縁上回後方, すなわちハブ領域にシフトした (論文投稿中, under revise). 本研究を通して, 言語領域のシフトの法則, および構造的メカニズムの一部が明らかになった. 本研究成果は, 言語領域に病変を有する症例にたいするリハビリテーション指針の決定および予後予測において, 極めて有用な情報と考える. なお, 構造的メカニズムの全貌を明らかにするには, 今後のさらなる解析が必要である.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Nakada M	4. 巻 35
2. 論文標題 Posterior-prefrontal and medial orbitofrontal regions play crucial roles in happiness and sadness recognition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 103072
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2022.103072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ichinose T, Kinoshita M, Nakajima R, Tanaka S, Nakada M	4. 巻 36
2. 論文標題 Recovery of visual field after awake stimulation mapping of the optic pathway in glioma patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Topography	6. 最初と最後の頁 87-98
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10548-022-00922-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Nakada M	4. 巻 156
2. 論文標題 Quality of life following awake surgery depends on ability of executive function, verbal fluency, and movement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurooncol	6. 最初と最後の頁 173-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-021-03904-6	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 Tamai S, Kinoshita M, Nakajima R, Okita H, Nakada M	4. 巻 E-pub ahead of print
2. 論文標題 Two different subcortical language networks supporting distinct Japanese orthographies: morphograms and phonograms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 E-pub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-022-02454-5	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 Nakajima Riho、Kinoshita Masashi、Okita Hirokazu、Nakada Mitsutoshi	4. 巻 165
2. 論文標題 Glioblastomas at the white matter of temporo-parietal junction cause a poor postoperative independence level	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 191 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-023-04479-0	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Characteristics of functional shifts in frontal and temporal language areas based on awake mapping
3. 学会等名 OHBM2022 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋理帆
2. 発表標題 損傷脳研究から解明される脳機能
3. 学会等名 第7回作業療法神経科学研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 廣野誠一郎, 沖田浩一, 岩立康男, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下手術におけるストループ課題を用いた帯状回モニタリング方法の検討
3. 学会等名 第46回日本神経心理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 廣野誠一郎, 沖田浩一, 岩立康男, 中田光俊
2. 発表標題 前頭葉グリオーマ手術における左右帯状回の最適なモニタリング方法の検討
3. 学会等名 第27回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Quality of life in gliomas who underwent awake surgery depends on return to social life, ability of movement and verbal fluency
3. 学会等名 26rd Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下マッピングから考察する優位半球グリオーマの言語機能シフトの特徴
3. 学会等名 第45回日本高次脳機能障害学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Characteristics of language localization in the frontal language area based on awake brain mapping
3. 学会等名 OHBM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下マッピング所見に基づく前頭言語野の言語機能局在の特徴
3. 学会等名 第44回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Functional shift of language area does not occur in the posterior triangular part and superior temporal gyrus in gliomas
3. 学会等名 6th World Federation of Neuro-Oncology Societies (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Akitoshi Ogawa, Masashi Kinoshita, Takahiro Osada, Hirokazu Okita, Seiki Konishi, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Frontal language area can shift toward surrounding area as the lesion approaches
3. 学会等名 OHBM2023 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 長田貴宏, 小川昭利, 沖田浩一, 小西清貴, 中田光俊
2. 発表標題 醒下マッピング所見と画像解析に基づく側頭言語野ネットワークの機能シフトの特徴
3. 学会等名 第21回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 長田貴宏, 小川昭利, 沖田浩一, 小西清貴, 中田光俊
2. 発表標題 優位半球グリオーマにおける側頭言語野の再組織化の特徴
3. 学会等名 第47回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 膠芽腫患者の健康関連QOLに影響を及ぼす因子
3. 学会等名 第57回日本作業療法学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Health related quality of life influences on overall survival in glioblastomas
3. 学会等名 28th Annual Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋理帆
2. 発表標題 脳損傷患者における覚醒下マッピングと神経画像解析を用いた脳機能ネットワーク研究
3. 学会等名 2023年度 生理学研究会「多次元脳形態研究会」(招待講演)
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	篠原 治道  (Harumichi Shinohara)  (20135007)	金沢大学・医学系・客員教授   (13301)	
研究 分担者	中田 光俊  (Mitsutoshi Nakada)  (20334774)	金沢大学・医学系・教授   (13301)	
研究 分担者	木下 雅史  (Masashi Kinoshita)  (50525045)	金沢大学・医学系・講師   (13301)	

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
---------	---------