

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461540

研究課題名(和文) 言語発達障害児訓練支援に向けた脳磁図による言語発達評価

研究課題名(英文) Assessment of language development for rehabilitation in child patients with language disability using magnetoencephalography

研究代表者

白石 秀明 (Shiraishi, Hideaki)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：80374411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：小児の言語機能はどのように形成され、発達に伴って変化していくのかに関して、脳磁図を用いて6年間に渡って、変化を検討してきた。これまで、サルの研究では当初右側大脳半球が言語機能を司り、3歳頃に左側に移っていくのではないかとされていたが、私達の研究では、当初、両方の大脳半球が同時に活動した後に、数年で言語優位半球が決定されていくのではないかと、ということが初めてわかった。

特に急性脳炎など、中途障害を来した子どもたちの、リハビリテーションの為に指標を、脳磁図を用いて指し示す事が出来る可能性があることが示された。これらの研究を継続することにより、脳の発達過程が解明されることを今後の目標としたい。

研究成果の概要(英文)： We have investigated how language function is developed, and evolved with the grade of maturation using magnetoencephalography (MEG) for 6 years. Language function of monkeys originated developed in right hemisphere, and changed to the left hemisphere until 3 years old in previous animal study. Our results have demonstrated initial language function occurred in the both hemisphere and evolved to the left hemisphere within 6 years.

Especially, our results suggested that the evidence of MEG language study would show the milestones of progress of language function in patients with acute encephalitis or brain damage that caused deficit of brain function in the middle of their lives. We will keep on studying about the change of objective children using MEG in order to demonstrate the development of human brain function.

研究分野：小児神経学

キーワード：脳磁図 言語発達 急性脳症 中途障害 リハビリテーション 言語訓練

1. 研究開始当初の背景

脳炎・脳症などによって引き起こされた、脳障害罹患児における言語発達過程を解明するために、平成 23～25 年度科研費・基盤研究 C「脳磁場計測を用いた、乳児・小児障害児における言語機能獲得の予後予測」の補助を頂き、小児の言語機能に関して、脳磁場を用いて計測する事を試みてきた。この中で、原因不明の言語表出困難患児に対して、3 年間に渡って経時的に検討を行うことにより、言語刺激により言語優位半球である左前頭部、左側頭部における脳磁場の基礎波変化：事象関連脱同期反応が3年の経過で範囲を増し、言語機能が獲得されていることを客観的に示すことが出来た。これらの知見を踏まえ、私達は、言語遅滞を指摘された乳児・幼児に対して、脳磁場によって得られる知見が、児の教育の上で、あるいは日常の接し方における指標に出来ないものかと着想した。

2. 研究の目的

- (1) 医療機関、あるいは乳児健診の過程において、言語発達遅滞を指摘、あるいは疑われた乳児・幼児に対して、言語誘発を用いた脳磁場解析を行うことにより、対象患児における言語機能局在、並びにその発達段階を検討する。
- (2) 長期間にわたり、同一患児を経年的に検討評価することにより、大脳皮質における、年齢に依存した言語機能の変化、成長過程を表現する。
- (3) 上記を踏まえて、言語療法・言語リハビリテーションの計画策定、及び、訓練レベル設定のための客観的評価基準を提供する。
- (4) 各年齢における正常発達児において、同様の計測を行い、標準的な脳機能発達レベルを可視化し、乳幼児の言語発達段階を客観的・定量的に評価する。

3. 研究の方法

(1)言語遅滞児に対し、言語機能発達段階を脳磁図によって検討し定量化・比較を行う
北海道大学病院小児科に通院、あるいは紹介された言語発達遅滞児において、検査の必要性を説明し同意を取得する。北海道大学病院に設置されている、306ch 脳磁計を用いて、検討を行う。文字提示刺激は、独自に開発した、文字情報混合装置を用いて、患児の好む任意の DVD 画像に、文字情報を組み込み、これを約 10 分間の時間を単位として、約 40 分間視聴することによって、文字刺激を行う(図 1)。



図 1

刺激情報は、遠距離焦点の強化プロジェクターを用いて、眼前に置いたスクリーンに直接投影し、この画像を患児に見せる(図 2)。



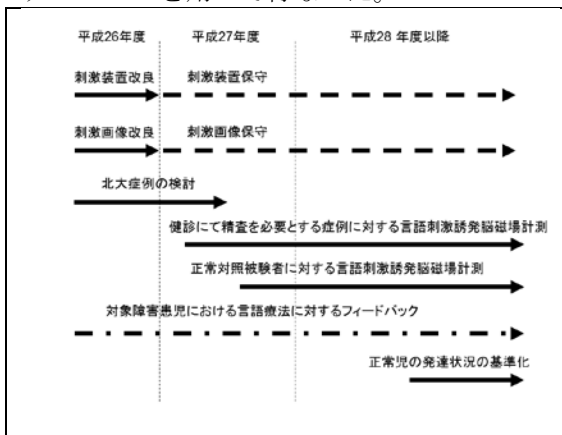
図 2

解析は、独自に開発した計算方法を用いて、言語刺激に対する、事象関連脱同期反応を検討する。事象関連脱同期反応とは、本来人間が持つ固有の基礎律動の中に、刺激により生じた、基礎律動波と異なる周波数の律動波が生じることにより、固有の基礎律動が減弱し、混沌性(カオス)が増す状態を示す。事象関連脱同期反応は、これまで脳波、あるいは脳磁図研究で、大脳の機能局在を検討する為の開発され、この手法を用いた種々の報告がなされている。本研究では、共同研究者の竹内が独自に開発した、解析ソフトウェアを用いる。このソフトウェアでは、任意の時間範囲、周波数、脳の部位における、事象関連脱同期反応を、図示できるのが特徴である。この検討の上で、ヒトの基本的な基礎活動である、10Hz 帯域の基礎活動(α律動)周辺の 5～15Hz の基礎活動に注目し、事象関連脱同期の出現と、その部位の変化を検討する。

(2)同一患児の経年的変化を検討する

同一患児において、経年的な検討を行うことにより、言語機能の獲得様式を検討していく。言語遅滞を疑われている患児において、経年的変化を検討することにより、その変化を親御さんに示すことは、言語機能訓練を進める意味で、大きな動機付けとなると考えられる。

このような検討を以下のようなタイムスケジュールを用いて行なった。



4. 研究成果

言語遅滞児に対し、言語機能発達段階を脳磁図によって検討し定量化・比較を行う為に、昨年度に引き続き5名の患児に対して、複数回の検討を行なった。

患児への縦断的検討に加え、正常被験者に対する刺激を行ない、患児の追跡結果との差異を検討した。

言語刺激に対する、事象関連脱同期反応を検討した。

独自に開発した、Matlab toolを用いた、解析ソフトウェアを用いて、任意の時間範囲、周波数、脳の部位における、事象関連脱同期反応を、図示した。この検討の上で、ヒトの基本的な基礎活動である、10Hz帯域の基礎活動(α 律動)周辺の5~15Hzの基礎活動に特に注目した。

3年間検討を行ってきた、急性脳症後に言語を獲得しつつある患児、Angelman症候群で発語はないものの、言語理解が進んでいる兄弟例、先天性筋症で発語はないものの言語理解が予想される患児に関して、検討を行なった。

前年度は施行できなかった、Angelman症候群患児において、刺激に対する馴化が得られ、有効な検査結果が得られるようになった。

2年目の検討においても、10Hz帯域における有意な事象関連脱同期は両側半球に見出された。

3年目の検討からは、先の急性脳症罹患患児においては、有意な事象関連脱同期反応は、優位半球にて見出されるようになった。固反応が出現するまでに6年間を要した。

また、正常対照被験者における結果においては、上記の事象関連脱同期は、両側に認められるものの、言語優位半球に優位な脱同期が認められた。また、本研究で用いている刺激法は、正常被験者においても集中性を得ることが出来ることを見出され、本研究の妥当性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件) 全て査読あり

1. Toyoshima T, Yazawa S, Murahara T, Ishiguro M, Shinozaki J, Ichihara-Takeda S, Shiraishi H, Matsuhashi M, Shimohama S, Nagamine T. Load effect on background rhythms during motor execution: A magnetoencephalographic study. *Neurosci Res.* 2016 Nov;112: 26-36. doi: 10.1016/j.neures.2016.06.002.
2. Maezawa H, Onishi K, Yagyu K, Shiraishi H, Hirai Y, Funahashi M. Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity for the tongue and hard palate during tongue movement in humans. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127: 698-705. (IF=3.356) (IF補正值=1.678)

3. Nakajima M, Widjaja E, Baba S, Sato Y, Yoshida R, Tabei M, Okazaki A, Sakuma S, Holowka SA, Ochi A, Snead OC 3rd, Rutka JT, Drake JM, Shiraishi H, Doesburg S, Otsubo H. Remote MEG dipoles in focal cortical dysplasia at bottom of sulcus. *Epilepsia* 2016; 57(7): 1169-78.
4. Ueda Y, Egawa K, Ito T, Takeuchi F, Nakajima M, Otsuka K, Asahina N, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Shiraishi H. The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2015; 114: 141-6.
5. Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, Shiraishi H, Ikeda N, Matsuyama K, Funahashi S, Nagamine T. Modulation of Alpha Activity in the Parieto-occipital Area by Distractors during a Visuospatial Working Memory Task: A Magnetoencephalographic Study. *J Cogn Neurosci.* 2015; 27: 453-63.
6. Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev.* 2015; 37: 237-2.
7. Motegi H, Terasaka S, Shiraishi H, Houkin K. Thalamic arteriovenous malformation fed by the artery of Percheron originating from the contralateral posterior cerebral artery in a child. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30: 1313-5.
8. Maezawa H, Mima T, Yazawa S, Matsuhashi M, Shiraishi H, Hirai Y, Funahashi M. Contralateral dominance of corticomuscular coherence for both sides of the tongue during human tongue protrusion: an MEG study. *Neuroimage.* 2014; 101: 245-55.
9. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev.* 2014; 36: 21-27.
10. Maezawa H, Hirai Y, Shiraishi H, Funahashi M. Somatosensory evoked magnetic fields following tongue and hard palate stimulation on the preferred chewing side. *J Neurol Sci.* 2014; 347: 288-94.

[学会発表] (計14件)

1. 白石秀明: 小児脳波解析 Up to Date - 脳磁図 - 第27回小児脳機能研究会 2016年10月27日 ホテルハマツ (福島県郡山市)・シンポジスト
2. 白石秀明: てんかん教育入門コース

- 「診断・分類」 第 50 回日本てんかん学会学術集会 2016 年 10 月 9 日 グランシップ静岡 (静岡県静岡市)・シンポジスト
3. Shiraishi H. Source analysis in epilepsy. -Beyond the dipole- (Symposium speaker) the 20th International Conference on Biomagnetism. October 3, 2016 (Seoul, South Korea)
 4. 白石秀明: よくわかる小児てんかん重積治療 ～機序と病因からのアプローチ～ 第 58 回日本小児神経学会学術集会 モーニングセミナー 2016 年 6 月 5 日 京王プラザホテル新宿 (東京都新宿区)・招待講演
 5. 白石秀明: ゴーシェ病の診断と治療 ～診療ネットワークと治療戦略の有用性～ 第 119 回日本小児科学会 モーニング教育セミナー1 2016 年 5 月 14 日 さっぽろ芸文館 (北海道札幌市)・招待講演
 6. 白石秀明: 小児てんかんの薬物治療 第 26 回日本小児脳機能研究会 2015 年 11 月 5 日 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)・シンポジスト
 7. 白石秀明: てんかんと睡眠: 睡眠と小児てんかん 第 49 回日本てんかん学会学術集会 2015 年 10 月 30 日 長崎ブリックホール (長崎県長崎市)・シンポジスト
 8. 白石秀明: てんかん診療の最新動向 ～てんかんネットワークと薬物治療について～ 第 57 回日本小児神経学会総会 ランチョンセミナー 2015 年 5 月 29 日 帝国ホテル大阪 (大阪府大阪市)・招待講演
 9. Shiraishi Hideaki, Egawa Kiyoshi, Otsuka Kosuke, Nakajima Midori, Ito Tomoshiro, Narugami Masashi, Nakane Shingo, Takahashi Kayoko: Not all but the most patients with CSWS are Atypical Benign Partial Epilepsy in Childhood. 2014 AES 68th Annual Meeting. December 5 - 9 (The Washington State Convention Center. Seattle, WA)
 10. 白石秀明: てんかんと睡眠: 睡眠中にみられるてんかん発作～発達期 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014 年 10 月 2 日～3 日 京王プラザホテル (東京都新宿区)・シンポジスト
 11. 白石秀明: 特発性部分てんかんの Atypical evolution をめぐって: 脳磁図から見えること 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014 年 10 月 2 日～3 日 京王プラザホテル (東京都新宿区)・シンポジスト
 12. 白石秀明: 世代を超えたてんかん医療の継続性は? 第 48 回日本てんかん学会学術集会・ランチョンセミナー 2014 年 10 月 2 日～3 日 京王プラザホテル (東京都新宿区)・招待講演
 13. Shiraishi H. (organizer, chair) Selected symposium: Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods. : Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE), the 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014 (Halifax, Canada)
 14. 白石秀明: 脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断治療と病態解析 第 29 回日本生体磁気学会大会 2014 年 5 月 29 日～30 日 大阪大学コンベンションセンター (大阪府吹田市)・シンポジスト
- [図書] (計 13 件)
1. Hideaki Shiraishi. Childhood epilepsy. In Clinical Application of Magnetoencephalography., ed. Shozo Tobimatsu and Ryusuke Kakigi. PP. 163-173, Springer, Tokyo, 2016
 2. 白石秀明: 小児科診療 特集 ベテラン小児科医が伝授する入院管理・診療のコツ: 入院患者のけいれん PP.1195-1201, 診断と治療社, 東京, 2016
 3. 白石秀明: 小児内科・頭痛の診かた Q&A: 小児の二次性頭痛の原因 PP. 1181-1183, 東京医学社, 東京, 2016
 4. 白石秀明: 神経内科外来シリーズ・てんかん外来 (分担): Lennox-Gastaut 症候群 荒木信夫総編集 PP. 176-181, MEDICAL VIEW, 東京, 2016
 5. 白石秀明: 愉しく学ぼう小児の臨床神経生理 (分担): 脳磁図 (MEG) てんかん焦点を中心に 小児脳機能研究会編集 PP. 129-134, 診断と治療社, 東京, 2015
 6. 白石秀明: 臨床てんかん学 (分担): 非定型ローランドてんかん 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編集 PP. 357-359, 医学書院, 東京, 2015
 7. 白石秀明: 小児内科 特集 てんかん (分担): 徐波睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (ECSWS) PP.1590-1594, 東京医学社, 東京, 2015
 8. 白石秀明: 非専門医のための小児のてんかん学入門 総頁数 95 頁, 中外医学社, 東京, 2015
 9. 白石秀明 江川潔 細木華奈: 神経症候群 別冊 (分担): Angelman 症候群 PP. 436-440, 日本臨床, 東京, 2014.
 10. 白石秀明: 睡眠とてんかん (分担): 睡眠と小児てんかん 千葉 茂編集 PP. 73-83, ライフサイエンス, 東京, 2014.
 11. 白石秀明: 小児内科 特集 けいれん・意識障害 (分担): 痙攣の機序と原因 PP. 1217- 1220, 東京医学社, 東京, 2014.
 12. 白石秀明: 神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理 (分担):

当院における癲癇重積患児の治療 中
里信和総監修 PP. 7-9, ライフサイエンス,
東京, 2014

13. 白石秀明: てんかん専門医ガイドブック
(分担): 徐波睡眠時持続性棘・徐波 (を
もつ) てんかん (ECSWS) 日本てんかん
学会編集 PP. 1-295 (PP. 231-233) 診断
と治療社, 東京, 2014

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 秀明 (SHIRAIISHI HIDEAKI)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号: 80374411

(2) 研究分担者

竹内 文也 (TAKEUCHI FUMIYA)
旭川医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30281835

柳生 一自 (YAGYU KAZUYORI)
北海道大学・大学院医学研究科・特任助教
研究者番号: 90597791

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし