

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870582

研究課題名(和文) 神経膠腫による言語機能障害発症メカニズムの解明：脳機能イメージング法による研究

研究課題名(英文) Neural mechanisms of language disorders in patients with a glioma: Evidence from a neuroimaging study

研究代表者

金野 竜太 (KINNO, RYUTA)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：70439397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：言語情報は、単語から文や文章まで異なるレベルでそれぞれ処理される。我々は機能的磁気共鳴映像法を用いて、左下前頭回および左運動前野外側部が文の統語処理に関与することを実証した。さらに、左下前頭回と左運動前野外側部の神経膠腫によって、統語理解障害が生じることが明らかとなった。これら統語理解障害を呈する患者の脳活動を詳細に検討することにより、統語処理に関与する3つの脳内ネットワークが可視化された。そして、統語理解障害が機能的に区別される3つのネットワークの再構築に基づくことが明らかとなった。以上の結果は、統語処理における神経回路の重要性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Linguistic information is processed at distinct levels from words to sentences and discourses. We have used functional magnetic resonance imaging (fMRI), and shown that the left inferior frontal gyrus (L. IFG) and the left lateral premotor cortex (L. LPMC) are critically involved in syntactic processing. Moreover, we have demonstrated that a glioma in the L. IFG or L. LPMC is sufficient to cause asyntactic comprehension. Detailed analyses of abnormal activation patterns in the patients with asyntactic comprehension revealed three syntax-related networks. In addition, these analyses clarified that asyntactic comprehension are associated with the global reorganization of functionally distinct networks, differentially contributed to syntax-related functions. These results suggest the importance of the neural networks for syntactic processing.

研究分野：脳科学、神経心理学、失語症学

キーワード：失語症 統語処理 神経膠腫 神経心理学 脳科学 機能連関 統語理解障害

## 1. 研究開始当初の背景

言語処理を担う脳領域を言語野という。言語を話す機能の言語野(運動性言語野)はP. Brocaらにより左下前頭回後部に位置することが示され、言語を聞いて理解する機能の言語野(感覚性言語野)はC. Wernickeらにより左側頭回後方に位置することが報告された。N. Geschwindは、上述の2つの脳領域と両野を結ぶ弓状束という線維束の連合作用によって言語機能が営まれる、という理論を展開した。近年の脳機能イメージングの発達により、複数の言語野が複数の神経線維を介して言語神経回路を構成する、と考えられている。

脳損傷により言語神経回路が障害されると言語機能障害、すなわち、失語症を発症する。神経膠腫のような慢性脳損傷により失語症を発症した場合、既存の神経回路のつなぎ換え(再編)により、言語障害を代償する、と考えられる。これまでの研究により、運動性言語野の神経膠腫患者において、既存の失語症検査では運動性失語症など典型的な失語症を呈さないものの、「意味的な手がかりがある文(例:警察が泥棒を捕まえる)の文理解は可能だが、意味的な手がかりがない文(例: が を捕まえる)、特に、文構造が複雑な文(例: が に捕まる、 を が捕まえる)の理解が障害される」という統語理解障害を呈した。この知見は、言語神経回路の再編による言語機能障害の代償が不完全であることを示す。

さらに、functional MRIを用いた研究により、神経膠腫患者群において、健常者群と異なる活動性を示す脳領域は14領域存在すること、そして、これらの14領域が統語理解障害の発症に関与する脳領域であることを明らかにした。この14領域が健常脳で機能連関により3群に分かれること、各グループは神経線維により解剖連関を有する、ことを明らかにした。この知見は、健常脳において14領域により神経回路が形成されることを示唆する

## 2. 研究の目的

本研究では「神経膠腫による統語理解障害は、言語神経回路が機能的に再編された結果、健常者とは異なる言語処理を行うために生じる」と仮説し、この仮説を以下の手法により検証した。

(1) 神経膠腫患者のfunctional MRIにより、言語神経回路に注目した機能連関イメージングを行う。損傷脳と健常脳での結果を比較し、損傷脳における機能連関の変化を明らかにした。

(2) 神経膠腫患者の拡散テンソル画像により、言語神経回路に注目した解剖連関イメージングを行う。損傷脳と健常脳での結果を比較し、損傷脳における解剖連関の変化を確認した。

(3) 先行研究の結果と本研究の結果から、なぜ神経膠腫により統語理解障害を生じる

のか神経心理学的視点から発症メカニズムを機能連関/解剖連関の変化をもとにモデル化した。

## 3. 研究の方法

26年度は検査課題の作成・神経膠腫患者のfunctional MRI・拡散テンソル画像のデータ収集を行った。検査課題の刺激は先行研究に習って作成した。27年度以降は、前年度に引き続き画像データの収集を行うとともに、得られたデータの解析を行った。functional MRIに関しては、文理解時の脳活動を健常者群と患者群で比較した。そして、健常者群や患者群で有意な脳活動を示した脳領域を関心領域として、脳活動の時系列データをSPMを用いて計算した。時系列データを偏相関解析し、健常者群と患者群で比較した。

さらに、術中マッピングによる言語機能評価、各種神経疾患を対象とした詳細な症例報告による言語機能評価を組み合わせ、言語機能障害発症メカニズムの解明を行った。

## 4. 研究成果

健常者対照群では、14領域の機能連関が3つのグループにはっきりと分離することが確認された。一方、左下前頭回や左運動前野外側部の神経膠腫患者など統語理解障害を有する患者群では、3つのグループの機能連関が乱れることが明らかとなった。この機能連関の乱れは全脳に及んでいた。さらに、その他の左前頭葉に神経膠腫を有する患者では、統語理解障害がないにもかかわらず統語処理に関する脳内ネットワークの機能連関が乱れていることが明らかとなった。しかし、この患者群では、左下前頭回弁蓋部/三角部 - 左下頭頂溝、左運動前野外側部 - 左角回、左下前頭回眼窩部 - 左下前頭回三角部の3つの機能連関が健常者と同様に保たれていることが明らかとなった。以上の結果より、神経膠腫の存在は腫瘍の存在部位によらず統語処理に関与する脳内ネットワークの機能連関に影響を与えることが示された。また、統語処理においては左下前頭回弁蓋部/三角部 - 左下頭頂溝、左運動前野外側部 - 左角回、左下前頭回眼窩部 - 左下前頭回三角部の機能連関の維持が重要であることが示された。

平成28年度は神経膠腫患者の術中マッピングにおいて、左下前頭回に神経膠腫があると言語野の同定が困難になることを見出した。この知見は、言語ネットワークにおける左下前頭回の重要性を示すものである。さらに、本研究で明らかとなった統語処理の脳内ネットワークを過去の文献と比較検討したところ、過去に推定されてきた言語ネットワークが可視化されていることを報告した。

本研究により、先行研究の積み重ねにより築き上げられてきた概念に、近年の神経画像技術がようやく追いついてきつつあることを示すことができた。

## 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12件)

Saito T, Maruyama T, Tamura M, Nitta M, Tsuzuki S, Konishi Y, Kamata K, Kinno R, Sakai KL, et al. Difficulty in identification of the frontal language area in patients with dominant frontal gliomas that involve the pars triangularis, *Journal of Neurosurgery*, 査読有, 125, 803-811, 2016. DOI: 10.3171/2015.8.JNS151204.

金野 竜太, 小野 賢二郎. 前頭葉と言語「fMRIからみた統語処理の神経機構」. 高次脳機能障害学会, 査読無, 36, 255-261, 2016.

Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL. Left frontal glioma induces functional connectivity changes in syntax-related network. *SpringerPlus*, 査読有, 4, 317, 2015. DOI: 10.1186/s40064-015-1104-6.

Kinno R, Kurokawa S, Uchiyama M, Sakae Y, Kasai H, Ogata H, Kinugasa E. False-positive results obtained for immunoglobulin M antibody tests of cerebrospinal fluid for herpes simplex virus in a patient with varicella zoster virus encephalitis. *Internal Medicine*, 査読有, 54, 2667-2670, 2015. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4891.

金野 竜太. 言語ネットワークの可視化. *Clinical Neuroscience*, 査読無, 33, 916-918, 2015.

金野 竜太. fMRIによる言語野の同定, *神経治療学*, 査読無, 32, 103-107, 2015.

金野 竜太, 酒井 邦嘉. 言語の統語処理を支える3つの神経回路. *Brain and Nerve*, 査読無, 67, 303-310, 2015.

Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL. Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma. *Brain*, 査読有, 137, 1193-1212, 2014. DOI: 10.1093/brain/awu013.

Kinno R, Kii Y, Uchiyama M, Owan Y, Yamazaki T, Fukui T.

## 5-Fluorouracil-Induced

Leukoencephalopathy with Acute Stroke-Like Presentation Fulfilling Criteria for rt-PA Therapy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, 査読有, 23, 387-389, 2014. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.014.

内山 正信, 黒川 信二, 栄 良樹, 笠井 英世, 金野 竜太. Marchiafava-Bignami病における脳梁病変と脳内微小出血の関係. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 査読有, 49, 238-248, 2014.

城井 義隆, 水間 正澄, 福井 俊哉, 金野 竜太, 山崎 貴博, 大湾 喜行. 摂食・嚥下障害, 開鼻声を初発症状としたギランバレー症候群のリハビリテーションアプローチの経験. *Journal of Clinical Rehabilitation*, 査読有, 23, 1014-1019, 2014.

金野 竜太, 酒井 邦嘉. 言語のモジュール仮説 (特集 脳科学の進歩: 最近のトピックス). *総合リハビリテーション*, 査読無, 42, 27-33, 2014.

[学会発表](計11件)

金野 竜太, 黒川 信二, 大湾 喜行, 二村 明憲, 四郎丸 あずさ, 笠井 英世, 黒田 岳志, 矢野 怜, 石垣 征一郎, 村上 秀友, 小野 賢二郎. 進行性非流暢性/失文法性失語の脳血流部位に関する研究. 第21回日本神経精神医学会. 2016/9/17. くまもと県民交流館パレア (熊本県・熊本市).

Kinno R, Kurokawa S, Owan Y, Kasai H, Ono K. Asyntactic comprehension affected by grammatical canonicity and thematic-role canonicity in nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. The 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology. 2016/8/19. Kuala Lumpur (Malaysia).

Takakura T, Muragaki Y, Kinno R, Tamura M, Niki C, Sakai KL. Evaluation of Agrammatic Comprehension in Stroke Patients using a Picture-Sentence Matching Task. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2016/7/20. Yokohama (Japan).

Kinno R, Kii Y, Kurokawa S, Owan Y, Kasai H, Ono K. Agrammatic comprehension affected by word order in nonfluent/agrammatic primary

progressive aphasia . 第 57 回日本神経学会学術大 . 2016/5/18 . 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市).

金野 竜太, 城井 義隆, 笠井 英世, 大湾 喜行, 黒川 信二, 砂川 優, 山本 泰漢, 関川 高志, 成島 道昭, 衣笠 えり子 . 進行性非流暢性失語の脳血流部位に関する研究 . 第 113 回日本内科学会講演会 . 2016/4/16 . 東京国際フォーラム (東京都・千代田区).

金野 竜太, 笠井 英世, 大湾 喜行, 黒川 信二, 城井 義隆 . 受動文のかき混ぜ語順文の意味理解が保たれた進行性非流暢性失語の 1 例 . 第 39 回日本神経心理学会学術集会 . 2015/9/10 . 札幌市教育文化会館 (北海道・札幌市).

金野 竜太, 村垣 善浩, 丸山 隆志, 太田 真理, 酒井 邦嘉 . 神経膠腫患者でみられた統辞処理に関する脳内ネットワークの機能連関の変化 . 第 17 回ヒト脳機能マッピング学会 . 2015/7/2 . 毎日新聞オーバルホール (大阪府・大阪市).

Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama Y, Kurokawa S, Kasai H, Sakai KL . Difference in functional connectivity change in syntax-related networks among patients with a glioma . The 21st Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping . 2015/6/17 . Honolulu (HI , USA).

Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Kasai H, Uchiyama M, Kurokawa S, Sakae Y, Sakai KL . Functional connectivity change within syntax-related networks in glioma patients . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 2015/5/20 . 新潟コンベンションセンター . (新潟県・新潟市).

村垣 善浩, 金野 竜太, 太田 真理, 丸山 隆志, 田村 学, 齊藤 太一, 新田 雅之, 酒井 邦嘉 . 左前頭葉神経膠腫の機能解析による文法関連 3 神経回路の同定と部位毎の再組織化 . 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会 . 2014/12/1 . シェラトン・グランデ・トーキョー・ベイ (千葉県・浦安市).

Kinno R, Muragaki Y, Maruyama T, Ohta S, Sakai KL . Abnormal functional connectivity patterns in syntax-related networks caused by a glioma . The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society . 2014/9/12 . Yokohama ( Japan ).

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

金野 竜太 (KINNO , Ryuta )  
昭和大学・医学部・講師

研究者番号 : 7 0 4 3 9 3 9 7