

令和元年6月24日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10826

研究課題名(和文) fMRIを用いた発声障害患者における高次脳機能の研究

研究課題名(英文) Study of the higher brain Functional in Dysphonia patients by functional MRI

研究代表者

豊村 文将 (TOYOMURA, FUMIMASA)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号：40421028

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)：痙攣性発声障害群において前帯状皮質から基底核や中核言語領域への機能結合の増加を認めた。また、情動が痙攣性発声障害になんらかの関与をしている可能性が示唆された。その際、一般的に情動に最も関与しているとされる扁桃体よりも前帯状皮質からの関与が強く、それと線条体との機能結合が原因ではないかと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、高次脳機能が関与するとされる発声障害のひとつである痙攣性発声障害に対し、その責任病巣の特定、および治療方法の確立に至る方向性を見出すことである。我々が行った研究により、痙攣性発声障害に関与している可能性のある責任病巣を特定し、発症のメカニズムについて考察することが出来た。本研究の成果は、今後より深い発声障害の原因究明および、それに対する治療法の確立に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Increased functional connectivity from the ACC to the basal ganglia and core language regions was observed in patients with SD. This suggests the possible involvement of psychological factor in the disorder. Our findings also suggest that the ACC is more strongly involved than the amygdala.

研究分野：耳鼻咽喉科 音声学

キーワード：functional MRI 発声障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

声帯筋のジストニアである痙攣性発声障害や、心因性発声障害、あるいは吃音はその病態に高次脳機能の障害が関与していると考えられているが、責任病巣などその詳細な病態は未だ解明されていない。近年 fMRI を用いた痙攣性発声障害に対する高次脳機能の研究において、その責任病巣が脳の特異的部分に局在している可能性を示唆する結果が報告されている。我々は、本研究において発声時の条件を決めて高次脳機能画像を撮影することで、脳の賦活部位に変化が起きるか否かを検討し、よりその部位の病態への関与を証明するとともに、同じ手法を痙攣性発声障害以外の発声障害に応用し、心因性発声障害、吃音 などあらゆる発声障害の病態解明につなげる。

2. 研究の目的

喉頭におこるジストニアであり、きわめて重篤な発声障害を生じる難治性疾患、「痙攣性発声障害」の病態を、脳機能画像を用いて解明し、治療方法を確立すること。また、これに付随して中枢レベルでの発声運動機能異常である吃音や機能性（心因性）発声障害などの病態を解明する。更に、治療により発声障害患者の言語によるコミュニケーション能力を改善させ、社会復帰や社会活動の場の拡大に貢献する。

3. 研究の方法

被検者（患者）に侵襲を加えず脳機能を画像として見ることが出来る機能的 MRI(functional magnetic resonance imaging:以下 fMRI)は、身体を動かすとそれに対応する脳の部位が賦活する様子を、BOLD 信号を用いて表現する。本研究では、痙攣性発声障害をはじめとするあらゆる発声障害患者の脳賦活部位を解析することで、発声障害患者における特異的な脳活動を特定する。

< fMRI の具体的撮像方法 > 「やぶのなかからうさぎがぴょこんとできました」など、発声障害の症状が出やすい文章を復唱、fMRI 撮像中に 30 秒間繰り返す（タスク）、その後、30 秒間何も考えないようにしながら、安静を保つ（レスト）。タスクとレストを交互に繰り返すことを 10 から 15 分連続して行う。タスク時とレスト時に得られた脳機能画像を専用解析ツールである SPM (Statistical parametric mapping) 専用ソフトを用いて集積し画像化することで、脳の賦活部位が特定できる。集積した脳機能画像を解析し、発声障害の責任部位を特定する。

4. 研究成果

声帯筋のジストニアである痙攣性発声障害や、心因性発声障害、あるいは吃音はその病態に高次脳機能の障害が関与していると考えられているが、責任病巣などその詳細な病態は未だ解明されていない。我々が行ってきた fMRI を用いた痙攣性発声障害に対する高次脳機能の研究において、その責任病巣が脳の特異的部分に局在している可能性を示唆する結果を得た。また我々は、本研究において発声時の条件を変えて高次脳機能画像を撮影することで、前研究で得た責任病巣に変化が起きるか否かを検討し、よりその部位の病態への関与を証明した。

< fMRI を用いた痙攣性発声障害患者における脳活動の検討 >

【はじめに】fMRI は、脳科学や精神医学の分野で様々な研究に用いられており、脳機能異常が原因として疑われている痙攣性発声障害についても種々の研究がなされている。【目的】fMRI を用いて痙攣性発声障害患者の文章読み上げ時の脳活動賦活部位を調べ、健常人と比較検討する。【対象】内転型痙攣性発声障害患者（以下、患者群）を、健常人と比較した。また、ボツリヌトキシン注入術を行った症例については、注入術前後の音声機能を比較評価した。【方法】fMRI を用いて、30 秒の発声「やぶのなかからうさぎがぴょこんとできました」と 30 秒の安静のブロックデザインで脳機能を評価した。【考察】痙攣性発声障害の脳機能に関して、小脳や大脳基底核の運動が注目されている。これまでの研究でも、それらの部位における異常が報告されている。今回は同部位での異常所見の検討に加え、治療前後の脳機能比較を行い、検討して報告する。

< 痙攣性発声障害におけるボツリヌトキシン注射前後の fMRI 研究 >

【背景】痙攣性発声障害 (Spasmodic dysphonia : SD) の脳機能につき、以前はジストニア原因病巣の基底核などが研究されていたが、近年では島皮質や情動要素の関与も注目されている。今回我々は、ボツリヌトキシン (BT) 治療前後の SD の脳機能につき検証した。【対象】2014 年 1 月～2017 年 6 月に、当院関連施設で BT 注入を行った内転型 SD 患者 16 人と健常群 10 人を比較した。特定場面のみで症状が出る症例や、強いふるえがあり喉頭振戦の合併が疑われる症例は除外した。【方法】「やぶの中からうさぎがぴょこんと出てきました」の発声 30 秒、安静 30 秒を繰り返すブロックデザインで行った。健常群は 1 回、患者群は BT 前後で 2 回の fMRI 撮影を行った。【解析】FMRIB Software Library の FSL を用いて解析した。Randomise calculation

(TCFE法)で $p < 0.05$ の部位を有意差ありとした。また、尾状核・被殻・視床および島皮質・扁桃体を Region of Interest (ROI) とし、同部位の脳活動および Functional connectivity を評価した。【結果】患者群 (BT 前) と健常群の比較では、島皮質の ROI 検定で、BT 前群が有意に興奮していた ($p=0.04$)。BT 前と BT 後の比較では、BT 前の島皮質および扁桃体が有意に興奮していた ($p=0.05, 0.06$)。また、BT 前・BT 後ともに、左島皮質から前帯状皮質の間に有意な Functional connectivity がみられ、これは健常群では観察されなかった。【考察】島皮質は言語調整の機能を持つとされ、近年 SD における脳機能異常の中核だとする報告もある。今回の結果は島皮質の重要性を裏付けるものと考えた。また、扁桃体および前帯状皮質は情動に関与するとされる。患者群におけるこれらの興奮は、SD の病態における情動要素の関与を示唆する可能性があるかと推察した。

< 安静時 fMRI を用いた痙攣性発声障害における脳活動の検討 >

痙攣性発声障害に対する病態解明のために、functional MRI を用いた脳活動の変化や、心的要因による脳活動の違いについて報告してきた。しかし、複雑な発話をタスクに組み込んだ場合において、その頭部の動きがノイズとなり信号変化が生じうると考えられる。一方、安静時 functional MRI は、安静時の自発的脳活動に由来する複数の脳領域間の機能的結合の評価を行う手段であり、体動によるノイズは極力抑えることができる。近年ジストニアの発症機序の一つとして情動と運動を結ぶ神経メカニズムの異常があることが病理学的に解明されている。具体的には線条体の一部がストレスによって情動系 (大脳辺縁系) からの入力を受け基底核内でのドーパミンの調節にかかわることがわかっている。脳機能研究においては、大脳辺縁系、視床下部、中脳中心灰白質が情動系として考えられている。またその制御系として、前頭連合野や島皮質、縁上回などの関与が指摘されている。本検討の結果、安静時 functional MRI を用いて痙攣性発声障害患者と正常群とで、特に情動系を中心に比較したところ、前帯状皮質と基底核の間の機能結合が増加していることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1 . 東京医科大学雑誌 2017 第 75 巻 第 3 号 315-322 頁

「Involvement of psychological factors in spasmodic dysphonia」

Ayumi TAKANO, Ryoji TOKASHIKI, Humimasa TOYOMURA, Yuri UEDA, Hiroyuki HIRAMATSU, Ray MOTOHASHI, Eriko SAKURAI, Masaki NOMOTO, Yusuke SHOJI, Kiyooki TSUKAHARA

[学会発表] (計 8 件)

1 . 安静時 fMRI を用いた痙攣性発声障害における脳活動の情動系との機能結合

庄司祐介、渡嘉敷亮二、平松宏行、本橋玲、櫻井恵梨子、豊村文将、上田百合、斎藤雄、高野愛弓、塚原清彰

第 31 回日本喉頭科学会総会 2019 年 3 月 久留米

2 . 痙攣性発声障害におけるボツリヌス毒素前後の fMRI 研究

上田百合、渡嘉敷亮二、平松宏之、豊村文将、庄司祐介、塚原清彰
日本喉頭科学会 2019 年 3 月

3 . Examination of the brain Functional connectivities in Spasmodic Dysphonia(SD) patients by resting-state fMRI

Yusuke Shoji,Ryoji Tokashiki, Hiroyuki Hiramatsu, Ray Motohashi,

Eriko Sakurai, Fumimasa Toyomura, Masaki Nomoto, Ayumi Takano, Kiyooki Tsukahara,
12th ELS Congress 5.16-5.19 2018 London

4 . 安静時 fMRI を用いた痙攣性発声障害における脳活動の検討

庄司祐介、渡嘉敷亮二、平松宏行、本橋玲、櫻井恵梨子、豊村文将、野本剛輝、上田百合、斎藤雄、高野愛弓、塚原清彰

第 30 回日本喉頭科学会総会 2018 年 3 月 高知

5 . fMRI を用いた痙攣性発声障害ボツリヌス毒素注射前後の脳活動の検討

庄司祐介、渡嘉敷亮二、平松宏之、本橋玲、櫻井恵梨子、野本剛輝、上田百合、高野愛弓、塚原清彰 第 62 回日本音声言語医学会総会 2017 年 10 月 仙台

6 . Psychological factors associated with spasmodic dysphonia:

a comparison of brain activity involving the emotional system based on psychological tests and fMRI

Yusuke Shoji, Ryoji Tokashiki, Hiroyuki Hiramatsu, Masaki Nomoto, Ray Motohashi,
Eriko Sakurai, Ayumi Agata, Kiyoaki Tsukahara,
The Voice Foundation Annual Symposium Care of the Professional Voice 2017年 5.31.2-
6.4.2017 Philadelphia

7. fMRI による痙攣性発声障害ボツリヌムトキシン注射前後の脳活動検討

上田百合、渡嘉敷亮二、平松宏之、許斐氏元、櫻井恵梨子、豊村文将、野本剛輝、塚原清彰 日
本音声言語学会、2015年10月

8. functional MRI を用いた痙攣性発声障害患者における脳活動の検討-ボツリヌムトキシン
注射前後の比較をまじえて-

上田百合、渡嘉敷亮二、平松宏之、許斐氏元、櫻井恵梨子、豊村文将、野本剛輝、鈴木衛 日
本喉頭科学会、2015年4月

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：渡嘉敷 亮二

ローマ字氏名：Ryoji Tokashiki

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：兼任教授

研究者番号(8桁)：70328235

研究分担者氏名：平松 宏之

ローマ字氏名：Hiroyuki Hiramatsu

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：兼任准教授

研究者番号(8桁)：30384994

研究分担者氏名：高野 愛弓

ローマ字氏名：Ayumi Takano

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：臨床研究医

研究者番号(8桁)：90775389

研究分担者氏名：上田 百合

ローマ字氏名：Yuri Ueda

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：90617581

研究分担者氏名：服部 和裕

ローマ字氏名：Kazuhiro Hattori

所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：00532376

研究分担者氏名：渡嘉敷 邦彦
ローマ字氏名：Kunihiko Tokashiki
所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：80774695

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。