

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 1 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25770169

研究課題名(和文) 吃音者・児の発話における運動前野の役割 - 近赤外分光法による検証 -

研究課題名(英文) The role of premotor cortex for speech production in adults and children who stutter: near-infrared spectroscopy (NIRS) study

研究代表者

小倉 淳(青木)(Ogura-Aoki, Jun)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・流動研究員

研究者番号：00633174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：発話時の左前頭皮質における脳血液応答について近赤外分光法(NIRS)を用いて測定し、吃音者・非吃音者間で差異があるか検討した。その結果、被験者群と単語種類(高親密度単語、低親密度単語、無意味単語)の間で、ブロードマンエリア(BA)46における脳血液応答に有意な相互作用がみられた。一方でブローカ野では差がみられなかった。本研究より、左BA46が単語親密度と関連し、発話において吃音者・非吃音者間で応答が異なることが示唆された。本研究では発話に関わる神経応答を定量する新しい方法を示し、吃音の発達問題をより理解するために吃音児へ適用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study examined the cerebral blood responses in the left frontal cortex for speech production in normal controls (PWNS) and people who stutter (PWS) by means of non-invasive near-infrared spectroscopy (NIRS). Significant interaction effects were found between the subject groups and word categories (Japanese familiar, unfamiliar, and pseudo- words) in cerebral blood response at the left Brodmann's Areas (BA) 46. Whereas the broca's area (BA44 and 45) had not a significant difference between the subject groups. These findings suggest that the left BA46 is associated with word familiarity of the left BA46 was different between PWS and PWNS in speech production. This study shows a new method that can be used to quantify neural responses during speech production. Future studies could use the same or revised method in children who stutter to better understand the developmental problem of stuttering.

研究分野：医歯薬学

キーワード：言語学 発話 単語親密度 吃音 神経科学 近赤外分光法(NIRS) 脳機能

1. 研究開始当初の背景

吃音は音節・語の部分の繰り返しや音韻の引伸ばし、ブロック(阻止)といった発話の異常が高頻度に出現する非流暢な状態のことである。最も生じやすいのは2~5歳にかけてとされており[1]、その発生率は約5%とされている[2]。20~80%が自然回復すると言われているが、自然回復または治療を受けて回復しない限り成人になるにつれ症状は重くなる[3]。小児は自然治癒が多いため、吃音児の予後を予測できるような検査法・評価法が開発できれば効率的な早期治療に繋がれる可能性が高くなり、重症化を予防することができると予想される。また、吃音症状の客観的かつ定量性のある評価法を築くことは吃音者の治療に対するコンプライアンスの向上に繋がる。

発話(単語の音読)においては、Coltheartらが二重経路仮説(DRCモデル)を提唱しており、親密度が高い単語は直接の語彙・意味処理の経路を用いて発話し、親密度が低い単語と無意味単語は書記素(grapheme)から音素(phoneme)を抽出する間接的な変換経路を用いて発話するとしている[4]。また、ブローカ野が発話における間接経路の責任部位であることが脳機能イメージング研究によって検証されている[5,6]。日本語においては蔡らが検証しており、日本語でもブローカ野が間接経路を担っていることが確認されている[9,10]。しかしその一方で、無意味単語の発話によって左の運動前野の賦活がみられることが報告された。Coltheartらの二重経路仮説では非辞書的単語は非語として一括され、ブローカ野を介した間接経路によって処理されるが、被験者が知らない母語単語(低親密度単語)と真の無意味単語(非語)では脳内において異なる処理を受けることが蔡らの報告から明らかとなった[7-10]。さらに、吃音者と非吃音者の間で無意味単語を発話したときの左運動前野の賦活が吃音者で大きいことが示唆されており、吃音の発症にこの新たな経路(第3経路)が関与している可能性が予想される[7-10]。しかし、この経路が幼児期から成人にかけ、発達的にどのように構成されているかは不明である。複数施設のPET、fMRI研究を総合したメタ分析においても、吃音者では運動関連領域の過活動が認められているが[11]、発話における運動前野の機能はいまだ明らかにされていない。

言語研究における脳活動の測定にはPETやfMRI等を使うことが多いが、これらの身体の拘束性の高い装置では長い間じっとしていることが苦手な小児を検査することが困難であり、これまで発話の神経機構の発達についての解明は研究が遅れてきた。しかし、近年、非侵襲かつ身体拘束性が極めて低い近赤外分光法(NIRS)が開発されたことで、小児における脳機能計測の実現可能性が高くなった。また、NIRSは防音室内で実

施可能であり、発話や聴取といった音声実験や小児に対しても容易に使用できる利点がある。このNIRSを利用し、蔡らがfMRIで行った実験手法をNIRSに置き換え、小児でも運動前野の役割を明らかにすることで発話の神経機構の発達を解明することができると考えられる。また、吃音者では発話時においてブローカ野の賦活が弱まっていることから[11-13]、運動前野がその機能を代償していると予想され、運動前野の過活動と吃音の重症度との相関についても検証を行う必要があると考える。

2. 研究の目的

成人のみならず小児においても同様の脳機能検査ができるよう、NIRS装置を導入し、発話の神経機構を明らかにすることで、吃音症状の客観的かつ定量的な新たな評価法を確立するための基盤を築くことが本研究の目的である。NIRS実験での最適な計測条件を確立し、成人吃音者・非吃音者を対象に単語音読の課題を行う。左運動前野の賦活を計測し、蔡らのfMRI実験と同様の結果が得られるか検証する。また、小児を対象に同様の検査を実施し、小児(非吃音児)の発話時における左運動前野の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 単語発話課題

蔡らのfMRI実験で使用された日本語単語(高親密度、低親密度、無意味)と同様のものを利用した。これらの単語は日本語の親密度データ・ベース[14]を参考にして、親密度が2以下の単語と6以上の単語を抽出したものである。1回のセッションは40単語で構成され、高親密度単語、低親密度単語、無意味単語および対照刺激をそれぞれ10単語ずつ含む。これら4種類の単語をランダムな順番で被験者に提示した。被験者にはディスプレイ上に提示された単語を覚え、文字が消えたあと“+”マークが表示されたら音読するように指示した。単語発話課題実施中、連続してNIRS計測を行った。

(2) NIRS計測

通常3cm間隔で配置されることの多い近赤外光の送受光プローブに対して1.5cm間隔の短距離プローブを一部設置した。縦および横方向に対して倍密度でプローブを配置することで、空間解像度を上げて測定した。測定領域は左運動前野およびブローカ野が収まるようにプローブを配置した。また、脳表上のどの部位を測定しているか把握するために、3Dプローブ位置計測システムによりプローブ位置の3次元座標を求めた。アーチファクトの混入が疑われる場合には、独立成分分析などを使ってアーチファクトの軽減を試みた。なお、発話開始のタイミング(時刻)がわかるように、発話音声はアンプで増幅後、

整流計を通して NIRS 装置にアナログ入力することで NIRS データとの同期測定を行った。

(3) 頭部 MRI 撮像

NIRS のプローブおよび計測位置 (チャンネル: ch) を被験者の脳表面上に重ね合わせ、脳反応の部位を特定することができるように頭部 MRI 撮像を行った。東芝製 1.5T MRI 装置を使用し、頭部全体が収まるように FOV を設定した。NIRS プローブおよび ch の座標を大脳皮質上にレジストレーションする処理は NIRS-SPM (<http://bispl.weebly.com/nirs-spm.html>) により行った。

(4) データ解析

解析にはオキシヘモグロビンのデータを使用した。アーチファクトの原因となる皮膚血流変化や体動によるノイズの除去は Multi-distance optodes and ICA (MD-ICA) を採用し [15]、課題の長さに合わせてバンドパスフィルタ (0.0357-0.12Hz) をかけた。一般線形モデル (GLM) 解析で得られた値を使って被験者群 (吃音: PWS、非吃音: PWNS) と単語種類 (高親密度単語: F、低親密度単語: U、無意味単語: P) の 2 要因で分散分析を行った。解析には POTATo (Platform for Optical Topography Analysis Tools)、keio-lscpGLM、js-STAR、R を用いた。また、NIRS のグループ解析手法については被験者間で同じ脳領域を測定していると考えられる ch の対応を取って解析する方法を開発して使用した。

4. 研究成果

(1) NIRS プローブ高密度配置測定

高い空間解像度で測定できるようにプローブを倍密度配置にして行った。測定 ch 座標を標準脳に重ね合わせた結果、目標測定領域であるブローカ野、運動前野、運動野の反応を分離するには最低限必要な空間解像度であることがわかった。特にブローカ野においてはブロードマン (BA) 44 と 45 を分離して測定できるように考慮してプローブの配置を行ったが、通常の 3cm 間隔でのプローブ配置では小さな BA 領域を精度良く測定しているとは限らないということが明らかになった。そのため、本研究では全ての成人被験者において NIRS プローブ座標と MRI のレジストレーションを行い、被験者ごとに各 BA に対応する ch 番号を取得して解析を行った。

(2) NRIS 用単語発話課題の作製

単語発話時の脳機能を NIRS 装置で計測するために蔡らと同様のパラダイムで実験を開始した。蔡らの行ったタスクは高親密度単語、低親密度単語、無意味単語、持続母音 (コントロール) を 10 単語ずつランダムに画面に表示し、1 単語毎に、表示された単語を記憶した後、ベルが鳴ったらその単語を読み上げるようにするものである。蔡らのパラダイ

ムでは単語の表示が終わってから発話開始までの時間がランダム (600ms、800ms、1000ms、1200ms の 4 段階) となっている。しかし、本実験においては、発話開始の合図よりも早く発話している被験者が複数見られ、発話までの時間がランダムに変化していることに気付いていないということがわかった。これは単語表示が終わってから発話指示までのランダムな時間が 200ms ずつしか空いておらず (最大でも 600ms) 気付にくいものであった可能性があった。なかには自分のタイミングで発話している被験者もいたため、ランダム条件を 500ms、1500ms、3000ms といった幅をもった設定に変更することで改善することができた。なお、試行数は 40 試行 (単語数) を 1 セッションとして、4 セッション行った。上記の条件により、NIRS 用の単語発話課題プロトコルを完成させた。さらに、NIRS は課題全体を通して連続測定が可能であるため、本プロトコルを使用することで発話時の脳応答をみられるだけでなく、単語認識や発話までのリハーサルについての脳応答も全て含んだデータを得られるメリットがあり、今後解析を検討する。

(3) グループ解析手法の開発

グループ解析を行うにあたり、個人の MRI 画像データと NRIS 測定時のプローブから算出したチャンネルの座標データを使って MNI 標準脳座標系に変換したところ、同一位置であるラベル (番号) がついたチャンネルでも被験者間で測定される脳領域が異なることがわかった。近赤外分光法 (NIRS) のプローブの配置は通常、被験者間のずれが少なくなるよう脳波測定で用いられる国際 10 - 20 法を使って位置を決定することが多いが、頭の大きさ・形・脳解剖の個人差により測定される脳領域・範囲に差が生じる。現在、この被験者間のチャンネル測定領域のずれを修正する解析手法は知られていない。そのため、脳領域ごとのアライメントを取った NIRS データのグループ解析方法について開発した。脳領域ごとのアライメントを取った NIRS データのグループ解析方法については、計測範囲がブローカ野および左運動野・運動前野が入るよう、3x3 の NIRS ホルダ (= プローブセット) の下端が国際 10 - 20 法における Fpz-T3 上、2,3 列目 (後頭部側) の中間が Cz-T3 上に来るように配置した。さらに、3cm 間隔で配置されるプローブの中央にプローブを追加し、各チャンネル間の距離が 1.5cm 間隔となるよう、合計 21 チャンネルを測定した。プローブの座標と MRI 画像を使って、NIRS-SPM により MNI 標準脳座標系に変換した。変換後に出力されるテキストファイルから、BA ごとに最も確率の高い ch を各被験者に対して 1 つずつ選択した。この方法により、各被験者において BA に対応する ch を検出することができ、BA に合わせた関心領域を設定した解析をする際に有用な手法を開発・提案す

ることができた。

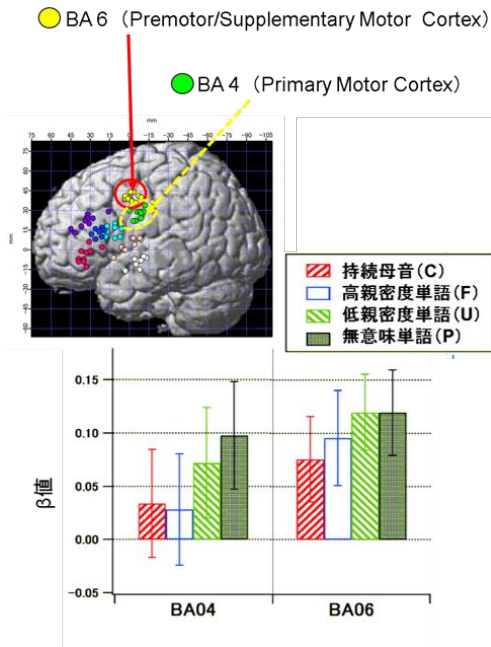


図1. 単語種類間における賦活レベルの比較。

BA# = ブロードマンエリア番号

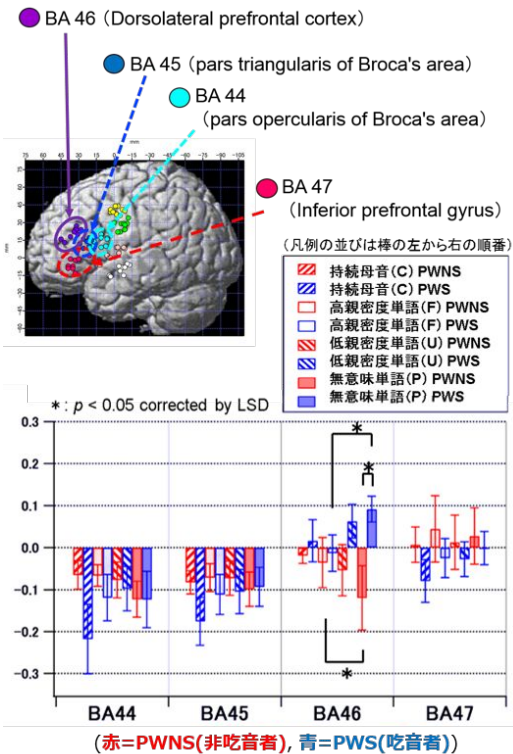


図2. PWNS と PWS 間の脳賦活レベルの比較。

(4) 成人における単語発話課題中の左前頭皮質応答

開発した解析手法を用いて吃音者・非吃音者の群間解析を実施し、単語発話課題における脳機能の差異について検証した。被験者は日本語母語話者かつ右利きの成人 20 人（吃音者 10 人、非吃音者 10 人）を解析した。図 1 は単語種類間における賦活レベルの比較結

果である。発話運動に關与する運動野（BA4）・運動前野（BA6）は、無意味単語の応答において持続母音と大きく異なる傾向を示し、これは Cai ら、森らの先行研究の結果と一致した。図 2 は吃音者・非吃音者間の脳賦活レベルの比較結果である。BA46 の脳血液応答において被験者群と単語種類の間で有意な交互作用がみられ、吃音者における無意味単語に対する脳賦活は非吃音者よりも有意に高かった。また、非吃音者においては無意味単語に対する脳賦活は高親密度単語よりも有意に低かったが、吃音者では逆の結果となった。一方で、ブローカ野である BA44 と BA45 は吃音者と非吃音者の間で有意な差はみられず、先行研究とは異なったが、この違いは NIRS と MRI 装置間の特徴によるものかもしれない。空間分解能の違いや、ブローカ野付近の薄い筋肉が記録精度を落としている可能性があり、他にも、解析に用いた被験者が軽度から中等度の吃音症状に限られていたことが原因である可能性もある。重症度の高い吃音者では発話そのものが困難になる場合があり、個別に解析する必要があると考えられ今後の課題である。

(5) 小児健常者（非吃音児）

小児健常者（非吃音児）1 名に対して実験を行った。その結果、今回作製した単語発話課題プロトコル中にある黙読（表示された単語を覚える過程）がやや難しいということが新たにわかった。そのため、小児用のプロトコルを作製する必要が生じた。しかし、現在のプロトコルが成人ではうまくできることを考えると、大きく修正してしまった場合に成人と小児での比較ができなくなる可能性がある。現状の成人用プロトコルをベースとして小児用の改変プロトコルを作製する方向で検討を進めている。

<引用文献>

- Andrews, G., et al. (1983). J. Speech and Hearing Disorders 48, 226-246.
- Bloodstein, O., et al. (1995). A handbook on stuttering (5th ed.). Thomson Delmar Learning.
- Guitar, B. (2006). Stuttering (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Coltheart, M., et al. (2001). Psychol. Rev. 108, 204-256.
- Fiebach, C. J., et al. (2002). Cogn. Neurosci. 14, 11-23.
- Heim, S., et al. (2005). Brain Res. Cogn. Brain Res. 25, 982-993.
- 蔡暢, 他(2009). 発話において Broca 野の賦活は単語の親密度に依存する. 第 26 回国立障害者リハビリテーションセンター業績発表会.
- 蔡暢, 他 (2010). 発達性吃音の発話における第 3 経路の役割. 第 27 回国立障害者リハビリテーションセンター業績

発表会.

Cai, C., et al. (2011). Abnormal brain activation in developmental stuttering speakers during word repetition. Society for Neuroscience 41th Annual Meeting, Washington, DC.
Mori, K., et al. (2011). Neural substrates for speech production in normal and developmental stuttering speakers. 6th International Conference on Speech Motor Control, Netherlands.

Brown, S., et al. (2005). Hum. Brain Mapp. 25, 105-117.

Fox, P. T., et al. (1996). Nature 382, 158-161.

De Nil, L. F., et al. (2008). Brain Lang 107, 114-123.

天野ら, 日本語語彙特性(第1巻), 単語親密度, 三省堂.

Funane, T., et al. (2014). NuerolImage 85, 150-165.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

小倉淳, 近赤外分光法による吃音の発話における脳血液応答. 日本吃音・流暢性障害学会第3回大会. 2015-8-29/8-30, 大阪保健医療大学(大阪).

Jun Ogura, Chu Shin-Ying, Rongna A, Keio Ochi, Koichi Mori. Cerebral blood response for speech production in inferior prefrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study in stuttering. Annual Meeting of Society for Neuroscience of North America. 2014/11/15-19, Washington, D.C.

小倉淳, Chu Shin-Ying, 阿栄娜, 越智景子, 森浩一, 脳領域ごとのアライメントを取った NIRS データのグループ解析方法. 第17回日本光脳機能イメージング学会. 2014-7-26, 星陵会館(東京).

青木淳, Chu Shin-Ying, 越智景子, 阿栄娜, 森浩一, NIRS による発話時の脳賦活測定の試み. 第16回日本光脳機能イメージング学会. 2013-7-21, 星陵会館(東京).

〔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〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

小倉(青木) 淳(OGURA-AOKI, Jun)

国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・流動研究員

研究者番号: 00633174