

平成30年6月28日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26330175

研究課題名(和文) 発達障害研究を通じた言語認知機能の解明

研究課題名(英文) Understanding the development of linguistic-cognitive function

研究代表者

松橋 眞生 (Matsuhashi, Masao)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定准教授

研究者番号：40456885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：意識下の行動実験において、異動判定成績はプロソディーの異なる場合のほうが正答率が高かった。脳磁図実験と同じ変化量であれば有意な差は認めず、より小さい変化量の時に、ピッチの変化の向きによる正答率の差が最大となった。306チャンネル全頭型脳磁計を用いた20名の計測結果から不適切なものを除外して加算平均し左右半球それぞれで、逸脱反応の信号源を推定したところ、ピッチによる影響ではなくプロソディーとより関連した変化方向による効果が有意に大きいことが示された。したがって、音程変化文脈の影響をMEGによる生理的指標及び行動実験による指標の両方で示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We showed that discrimination of pitch change direction is processed in the early, subconscious stage. This explains the result of behavioral data of higher sensitivity to the pitch changes in the opposite direction.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：脳磁図 発達障害 言語認知 プロソディー ウィリアムズ症候群

1. 研究開始当初の背景

音楽と言語の認知の類似性は、これまで様々な形で指摘されている。音楽認知と音韻認知の脳活動は共通部分が多いことや、楽譜や文章を読む時の脳活動部位はほぼ同じであること[1]などである。また、心理実験から、音楽と言語の認知には、低次の注意や聴覚機能のみで説明できない共通の特性があることも示されている[2]。動物においてもたとえば鳴鳥のさえずりには文法様の構造があることが示されている[3]。

このように類似性をもつ音楽と言語だが、質的に隔絶している点がある。言語は意味を内包し、意思疎通の手段としての性質も伴うことである。この音楽認知と聴覚言語認知の違いは、生理学的にはどのような差異となつて表れるのか。本研究では、この着眼点から、脳科学の手法を用いて聴覚言語認知の特殊性を探り、特に発達障害を持つ患者における音程認知と聴覚言語認知との乖離の本質を明らかにすることで、ヒトの聴覚言語機能が音韻認知から発達した機構を探究することを目的とする。

音楽認知と聴覚言語認知に乖離を示す例として、ウィリアムズ症候群が挙げられる。ウィリアムズ症候群は、特異な発達プロフィールを呈する、染色体欠失によるまれな疾患である。多くの症例で、過度に社交的であり、言語面も含めて知的障害を認めるにもかかわらず、饒舌、語彙が豊富 (fluent speech) である。この fluent speech は、内容が浅く、内容の十分な理解がないまま患者は会話をしていることが特徴であり、このため、患者は障害に気づかれにくく、実際よりも障害が軽度であると誤認される傾向にある。ウィリアムズ症候群患者では、心の理論の理解は精神発達年齢相応に獲得されることが報告されており[4]、聴覚言語の意味理解に何らかの障害があることが疑われる。

本研究では、ヒトの音韻認知から言語認知が発達した機構を健常者及び発達障害の患者を対象に探ることを目的とする。この目的のための最適な手法の確立をはかることも本研究の大きな要素の一つである。

本研究では、発達障害患者を対象とすること、また将来幼少児を対象とした言語発達の研究手法として用いるため、注意を必要としない聴覚刺激を用いたミスマッチ電位 (Mismatch negativity: MMN) を生理学的指標として採用する。

聴覚課題において、MMN は繰り返される聴覚刺激中に低頻度で異なる聴覚刺激を提示した際に、脳波や脳磁図で記録される成分である。刺激提示から 200 ミリ秒前後にみられ、刺激に注意を向けていないときにも生成され、逸脱音の前注意検出過程を反映すると考えられている。これは、繰り返される刺激で作られるいわば「文脈」の中で、その「文脈」からの逸脱を脳が自動的に検出していると解釈されている。これまでの報告で、その

「文脈」に該当するものとして、リズムのまとまりや、意識下での視覚情報による聴覚刺激に対する予測なども含め、様々なものが示されている。

本研究の脳機能計測には、時間・空間分解能に優れ、騒音がないため聴覚課題の容易な全頭型脳磁図検査を用いることが適していると考えられる。被験者の注意が不要な MMN を用いた手法を開発する。この手法は健常者のみならず、発達障害や知的障害をもつ患者層や指示に従えない低年齢層にも共通して適応でき、発達研究における利点となる。

すでに行った健常被験者を対象とした試験的記録において、非注意下においても言語刺激とトーン刺激での脳活動の差異が、低頻度刺激に対応する MMN の波形の違いとして示されている。

さらに、

参考文献

1. Nakada, T., Y. Fujii, K. Suzuki, and I.L. Kwee, 'Musical brain' revealed by high-field (3 Tesla) functional MRI. *Neuroreport*, 1998. 9(17): p. 3853-6.
2. Perrachione, T.K., E.G. Fedorenko, L. Vinke, E. Gibson, and L.C. Dilley, Evidence for shared cognitive processing of pitch in music and language. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e73372.
3. Abe, K. and D. Watanabe, Songbirds possess the spontaneous ability to discriminate syntactic rules. *Nat Neurosci*, 2011. 14(8): p. 1067-74.
4. Godbee, K. and M.A. Porter, Attribution of negative intention in Williams syndrome. *Res Dev Disabil*, 2013. 34(5): p. 1602-12.

2. 研究の目的

本研究では、脳科学の手法を用いて聴覚言語認知の特殊性を探り、特に発達障害を持つ患者における音程認知と聴覚言語認知との乖離の本質を明らかにすることで、ヒトの聴覚言語機能が音韻認知から発達した機構を探究することを目的とする。このために、適切な課題の開発することは大変重要であり、音声刺激、あるいはそのうちのプロソディー用を粗抽出下複合音(楽音)による刺激を開発し、それを用いた脳記録を行う。さらに、このような微細な変化を可視化し、かつその信頼性を評価する手法を開発し、また脳領域間の機能関係についてもネットワークの点から評価できるようにする。

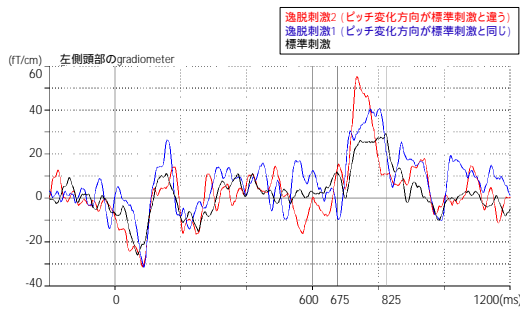
3. 研究の方法

本研究でのプロソディー認知研究に用いる言語刺激について、当初は既存の音声合成ソフトウェアでは発達障害時でも理解しやすいような聴感の自然さと聴覚処理研究に用いるための細かなパラメータ設定とを同時

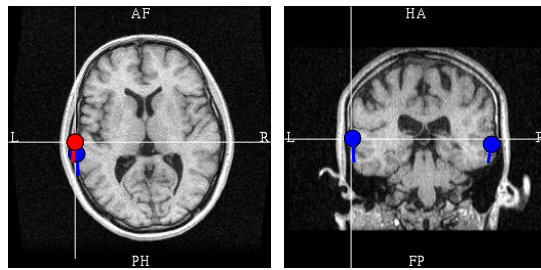
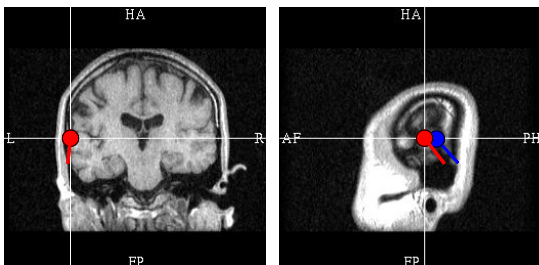
に満足するものを探して用いようとしたが、十分なものが見いだせなかった。音声合成システムを自ら構成することは経費の点でも研究期間の点でも困難であるため、本計画にて特に対象とするプロソディー認知の研究を遂行する目的で、語音ではなく周波数や持続時間などのパラメータを細かく調整して合成された複合音を用いた音列による刺激を用いた課題を作成しなおし、健常者での行動実験と脳磁図による予備的記録実験を行い課題の最適化を行った後本実験を行った。非意識下でのミスマッチ課題と同様の手法を用いることは発達障害患者を対象とする場合に必要な点となるため、プロソディーの認知におけるピッチの変化の役割を知るために1-2秒という通常ミスマッチ課題と比べて長いStimulus Onset Asynchronyによっても期待した結果が得られるよう最適化を行った。

800 ミリ秒の楽音(基音及び複数の倍音を含む音)による刺激音列を作成し、被験者が注意を向けない状態で1200ミリ秒ごとに提示した。提示された刺激音のうち7割を標準刺激、残りを2種類の逸脱刺激とした。標準刺激からの逸脱の向き(高低)、およびピッチ変化の様式を複数種類与えることでピッチによる影響とプロソディーによる影響とを区別するようにした。さらにピッチ変化も複数種類検討した。306チャンネル前頭型脳磁計を用い、非注意条件下にて20名の健常人にて標的・標準刺激の処理時の脳機能計測を行った。

また、同じ被験者に対し、逸脱の程度を複数交えて異動判定させせる行動課題を行い、プロソディー変化の向きが同じ場合と異なる場合とで正答率が異なるか否かを検討した。

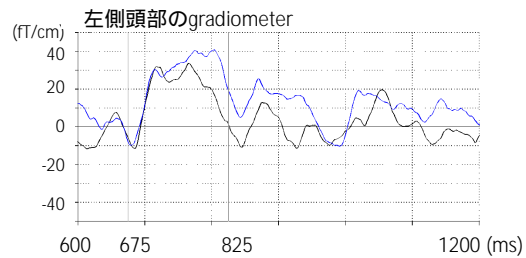


図：代表的波形



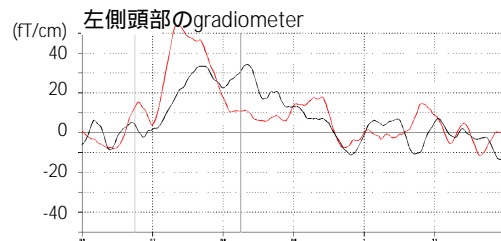
図：推定信号源の位置

逸脱刺激1 (ピッチ変化方向が標準と同じ)



図：信号源波形(逸脱刺激1)

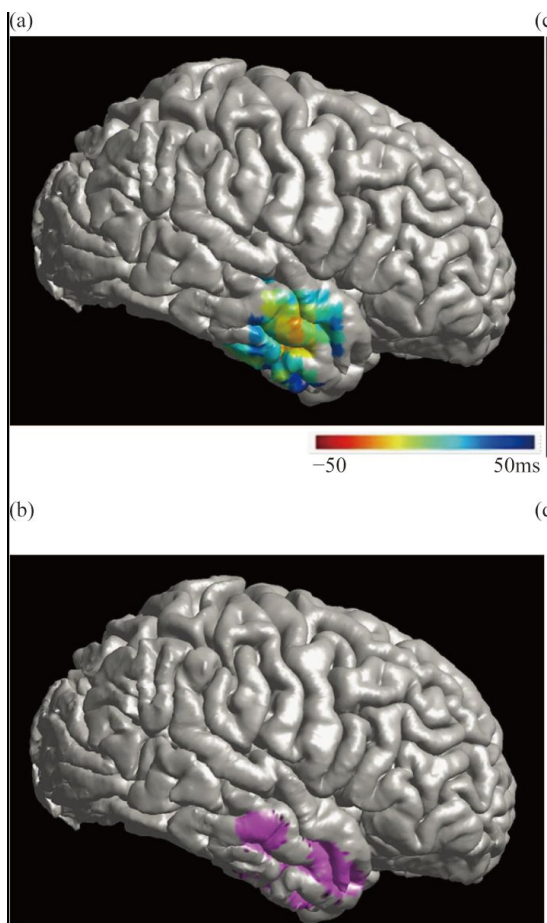
逸脱刺激2 (ピッチ変化方向が標準と違う)



図：信号源波形(逸脱刺激2)

さらに、本解析のような微小な差異を可視化するための解析法として TSI 法を開発した。ここでは、まずてんかん棘波を利用し、棘波ピーク前0.3秒、後0.2秒を検索範囲、その前1秒間をベースラインとして空間フィルタを用いた電流源推定を行った。比較のため、最少ノルム法 (sLoreta) 及び最小分散法 (array-gain minimum variance filter) を用い、信号源分布として5mmの3次元格子、5mmの皮質・白質境界面メッシュを用いた。オンセット時間計測には0.5秒間の推定信号源活動の各位置における時系列をベースラインの平均二乗和で除すことでF値の時系列を求め、ある閾値(本研究では3~20までの値を使用してそれぞれ結果を求めた)を初めて超えた時間を各信号源の位置について求めた。0.5秒間一度も閾値を超えない場合は出現なしとした。この作業を検出された全棘波について行い、平均オンセット時間と、活動が閾値を超えた出現頻度とを各信号源位置について計算した。random triggerによる出現頻度閾値の計算のため、記録されたMEGデータと、ランダムに生成したトリガー位置を用いて前記の作業を行い、出現頻度の最大値を求めた。これを200回新たな乱数列を用

いて繰り返し、出現頻度分布の 95 パーセントイルを計算してこれをてんかん棘波での TSI の出現頻度閾値とした。この閾値は上記処理の各 F 値の閾値ごとに求め、結果として出現頻度閾値が総棘波数のおよそ 1/2 ないし 2/3 となるような F 値の閾値を使用した。



図：本法と FDG-PET との比較の一例

4. 研究成果

意識下の行動実験において、異動判定成績はプロソディーの異なる場合のほうが正答率が高かった。脳磁図実験と同じ変化量であれば有意な差は認めず、より小さい変化量の時に、ピッチの変化の向きによる正答率の差が最大となった。

306 チャンネル全頭型脳磁計を用いた 20 名の計測結果から不適切なものを除外して加算平均し左右半球それぞれで、逸脱反応の信号源を推定したところ、ピッチによる影響ではなくプロソディーとより関連した変化方向による効果が有意に大きいことが示された。したがって、音程変化文脈の影響を MEG による生理的指標及び行動実験による指標の両方で示すことができ、現在学術誌に投稿予定である。

TSI 法では、内側側頭葉てんかん患者 4 名のうち 3 名の患者で、てんかん性活動が側頭葉をこえて、同側の前頭前野腹外側部に伝播していることが確認された。それらの患者の FDG-PET では、側頭葉外の糖代謝低下領域が

その伝播領域と部分的に一致することが示された。これは、TSI 法でてんかん性活動の空間的・時間的広がりを描出することができ、また、その活動の再現性を統計学的に評価することもできる。TSI 法で示された電気生理学的なてんかん性活動の伝播領域が、FDG-PET で示された脳代謝異常領域と部分的に一致したことは、TSI 法の有用性を支持するものであり、この結果は論文にて発表した。また、MEG において、脳領域間でのネットワークの面から解析するため、虚部コヒーレンス、位相固定、位相遅延指数などの、これまでに提唱された各種指標の感度や特質について比較検討し、発表準備中である。研究の過程でフィルタ条件により低周波活動が影響を受けることがあり、この点を考察、発表した。

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 2 件)

Maezawa H, Mima T, Yazawa S, Matsuhashi M, Shiraishi H, and Funahashi M, Cortico-muscular synchronization by proprioceptive afferents from the tongue muscles during isometric tongue protrusion. *Neuroimage* 査読有. 128: 284-92, 2016. /DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.058

Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, and Miyamoto S, Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol* 査読有. 128: 734-743, 2017. /DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.010

〔学会発表〕(計 6 件)

齋藤 景子、松橋 眞生、栗屋 智就、加藤 竹雄、美馬 達哉、池田 昭夫、福山 秀直、平家 俊男、聴覚刺激のピッチ変化方向の異同は前意識下で検出されている、第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会、2016

Keiko Saito, Masao Matsuhashi, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Tatsuya Mima, Akio Ikeda, Hidenao Fukuyama, Toshio Heike, Preattentive Detection of Pitch Change Direction, 2016 Neuroscience Meeting (国際学会), 2016

松橋 眞生、村井 智彦、中谷 光良、菊池 隆幸、松本 理器、池田 昭夫、AC 脳波計を用いたてんかん DC シフト解釈の留意点、第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会、2017

Matsuhashi, M、Spectral and

Time-frequency Analysis、6th Asian-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (AOCCN) (招待講演)(国際学会) 2017

松橋 眞生、Wide-band EEG 解析の原理・原則、第 51 回日本てんかん学会年次学術集会 (招待講演) 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔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

松橋 眞生 (Matsubishi, Masao)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定准教授

研究者番号：40456885

(2) 研究分担者

加藤 竹雄 (KATOU, Takeo)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60422945

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

齊藤 景子 (SAITO, Keiko)

京都大学・医学研究科