

令和元年5月25日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09619

研究課題名(和文) 脳磁場計測によるローランドてんかん児の言語認知障害機構の解明

研究課題名(英文) Language recognition analysis using MEG in Roland epilepsy

研究代表者

下野 九理子 (Kagitani-Shimono, Kuriko)

大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授

研究者番号：60403185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ローランドてんかん小児の脳波異常と脳認知機能障害について脳磁図を用いた言語タスクで検討を行った。症例10名と年齢性別をマッチさせた非てんかん児10名に単語を聴覚刺激言語課題を行い、脳磁図を計測した。また知能検査や言語検査も行った。これらの結果からローランドてんかん児においては軽度の知的障害あるいは知的に正常域でも言語課題での得点が低く、その得点と脳波異常の頻度には負の相関が見られた。また、言語認知課題に対する聴覚性言語認知に関わる側頭葉での脳活動が低下していることが明らかになった。これらの結果から脳波異常は脳の認知活動を障害し、長期的に言語認知に悪影響を及ぼすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼児期から学童期に発症する特発性小児部分てんかん(ローランドてんかん)は頻度の高いてんかんである。てんかん発作の頻度は少ないため、無治療で経過観察される場合もあるが、言語認知に関係する脳領域にてんかん性異常波が出現するため言語認知への影響が懸念される。脳磁図を用いて言語課題中の脳活動を測定した。ローランドてんかん児では言語課題に対する脳活動が低下し、言語認知課題のスコアが低く、それらは脳波異常の頻度と関係していた。従っててんかん性異常波自体が長期に言語認知への悪影響を及ぼしている可能性があり積極的な治療を考慮するべきと考えられた。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the harmful effects of Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS, Rolandic epilepsy) on language cognition, we studied the magnetoencephalographic activity elicited by an auditory language comprehension task. The participants included 10 children diagnosed with BECTS and 10 age-matched healthy children (control). Cognitive function and language ability was assessed. We recorded the cortical responses elicited by an auditory language comprehension task using magnetoencephalography (MEG). The full-scale intelligence quotient (FSIQ) was significantly reduced in the group with BECTS. In the group with BECTS, the cortical activation showed reduced intensity in language-associated areas. In addition, those cortical activation was negatively correlated with spike frequency and positively correlated with FSIQ in the group with BECTS. Epileptic spikes negatively influenced responsiveness in the language-associated cortices.

研究分野：小児科

キーワード：ローランドてんかん 言語認知 中心側頭部棘波 MEG

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

1. 研究開始当初の背景

中心・側頭部に棘波を有する小児良性てんかん(ローランドてんかん: BECTS)は5歳～10歳に発症する頻度の高いてんかん症候群であり思春期以降には発作が消失するため、“良性てんかん”と言われて来ており、積極的な治療の是非について議論がある(Guerrini, 2012, Tan HJ, 2014)。しかし、近年 BECTS が難治に経過することがあり、睡眠中に側頭部の脳波が持続性棘徐波複合(Continuous spike waves during sleep: CSWS)を示し、てんかん発作のみならず学習障害や言語認知の低下を来すことに注目されるようになってきた(Japaride, 2014)。殊に聴覚性言語中枢の一つである側頭葉にてんかん焦点をもつことから、言語認知の低下を主症状とする後天性失語症を来すてんかん(Landau-Kleffner 症候群)も BECTS の一群であり、注目されている。

一方、小児期発症の発達性神経障害である自閉症スペクトラム障害では、“自閉症的退行”と呼ばれる自発言語の消失を見る場合があり、てんかんの合併率も高いことから、これらの疾患の類似性が提唱され、発達期の脳における過剰な興奮性があり、未熟な脳のシナプス形成の異常などを引き起こすことが原因と推測されている(Jensen, 2011)。自閉症スペクトラム障害や成人の側頭葉てんかんでは、近年、脳の一領域の活動異常のみならず、脳の機能的ネットワークの異常に関する研究も盛んになってきている。小児てんかんでは認知課題を用いた脳機能研究は少ないが、BECTS に関して BECTS の予後の不良な群については白石らが MEG を用いた焦点計測を報告した。(Shiraishi, 2014) また認知については FDG-PET において側頭部(てんかん焦点)の代謝亢進と認知に関わる default mode network(DMN)領域や前頭葉での代謝の低下を示した研究があり(De Tiege. 2013, Ligot. 2014) fMRI を用いた研究では一次聴覚野や聴覚関連領域での血流(BOLD)増加の報告(Seri. 2009)や言語課題時の DMN の差異について報告している(Oser. 2014)が認知機能について脳磁図を用いた機能画像研究はない。

2. 研究の目的

本研究は中心・側頭部に棘波を有する小児良性てんかん(ローランドてんかん: BECTS)に見られる言語認知機能障害の病態について解明することを目的とする。てんかん児における言語認知機能の低下はよく見られるところであるが、その障害のメカニズムについてはほとんど研究されていない。最新の脳機能イメージング技術の一つである、脳磁図を用いて言語認知機構に関わる脳反応の違いや皮質間のネットワークの違いについて検討し、言語機能障害の病態を明らかにし、治療的介入・支援につなげる。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

てんかん児童

大阪大学附属病院てんかんセンターおよび関連病院に受診中の BECTS と診断された患者で現在年齢が6歳から12歳までの児童。主治医が説明文書を用いて研究の概要を説明し、保護者から文書による同意を得た。覚醒時に持続性てんかん性異常波を持つ者や、明らかな MRI 上の病変を持つ患者は、除外した。

対照(定型発達)児童

当院のホームページや近隣の市の市報へ広告を掲載し、特別支援教育など必要のない、てんかんを含む神経疾患の既往のない定型発達児の6歳から12歳のボランティアを募った。

(2) 行動学的評価

認知・言語検査

Wechsler Intelligence Scale for Children-4th edition (WISC-IV)を用いて標準的な知能検査を行った。下位項目の言語性 IQ を脳磁図の結果と比較検討した。

絵画語彙発達検査(語彙位階の発達度を評価)・標準抽象語理解検査(抽象語を用いて理解力を評価する)も同時に行った。

言語優位半球の判定

エジンバラ利き手評価(質問紙)による標準的な優位半球側の推定を行った。

(3) 言語刺激と脳磁図計測

音刺激の作成 3音節の日本語単語刺激

小学生で親しみのある単語(名詞)を選択。課題の際には聞いた単語を想像してもらうように教示した。

脳磁図の計測

安静・覚醒下で音刺激を専用のイヤークューブから両耳提示する。音圧はすべて 80dB とした。

MRI 撮影

脳磁場発生時の局在を同定するために各個人の T1WI MRI 画像を撮像した。Free surfer を用いて 3D MRI 画像にし、解析に用いた。

脳磁図データ解析

脳磁図の反応時間・強度の変化・てんかん性放電の局在について脳磁図解析用ソフトである MEG Laboratory (Yokogawa)を使用し、加算波形と等磁界線図、等価電流双極子を求めた。単語刺激時の脳活動に関して Brainstorm3.2

(<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/>)を用いて言語処理に関わる各部位での反応について検討した。個人脳の MRI と脳磁図結果を統合するため FreeSurfer

(<http://freesurfer.net>)を用いて、脳の各領域の推定を行った。

さらに上記で得られた脳磁図解析結果を行動指標やてんかん発症年齢、てんかん原性領域との関連性について検討した。

4 . 研究成果

BECTS 症例 10 名(平均年齢 10.8 ± 2.8 歳)と年齢性別をマッチさせた非てんかん児(Control) 10 名(平均年齢 10.6 ± 1.6 歳)に単語を聴覚刺激言語課題を行い、脳磁図を計測した。また知能検査(WISC-IV)での full scale IQ では BECTS 群で 96.4 ± 12 , control 群で 110 ± 7.4 と BECTS で有意に低下していた。また聴覚性言語理解検査では半数の BECTS 児において年齢正常域を下回っていた。また、言語認知課題に対する聴覚性言語認知に関わる脳領域(両側一次聴覚野、左上・中側頭葉、下前頭葉)での脳活動が低下していることが明らかになった。特に左上側頭葉での皮質活動はてんかん性異常波の頻度と負の相関を示し FSIQ と正の相関を認めた。一方で右の下前頭葉と中側頭葉では BECTS 群で活動が増強していた。時間周波数解析で認知に関わるとされる事象関連の low-gamma 帯域の desynchronization が BECTS 群では減弱していた。

これらの結果からローランドてんかん児においては軽度の知的障害あるいは知的に正常域でも言語課題での得点が低く、脳波異常は脳の認知活動を障害し、長期的に言語認知に悪影響を及ぼすと考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- 1) Ogawa R, Kagitani-Shimono K*, Matsuzaki J, Tanigawa J, Hanaie R, Yamamoto T, Tominaga K, Hirata M, Mohri I, Taniike M. Abnormal cortical activation during silent reading in adolescents with autism spectrum disorder. Brain Dev.2019.41.234. (査読有)
- 2) Kuriko Kagitani-Shimono*, Yoko Kato, Ryuzo Hanaie, Junko Matsuzaki, Junpei Tanigawa, Yoshiko Iwatani, Junji Azuma, Masako Taniike. Abnormal cortical activation during an auditory word comprehension task in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a magnetoencephalographic study. Epilepsy Behav. 2018.87.159. (査読有)
- 3) Tanigawa J, Kagitani-Shimono K*, Matsuzaki J, Ogawa R, Hanaie R, Yamamoto T, Tominaga K, Nabatame S, Mohri I, Taniike M, Ozono K. Atypical auditory language processing in adolescents with autism spectrum disorder. Clin Neurophysiol. 2018.129.2029. (査読有)

〔学会発表〕(計 2 件)

ローランドてんかん児の言語認知課題に対する脳磁場反応 (日本小児神経学会学術集会 2017)

ローランドてんかん児の言語認知機能 (日本てんかん学会 静岡 2016)

〔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 :

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 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ugscd.osaka-u.ac.jp/cdn/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：富永 康仁

ローマ字氏名：Koji Tominaga

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：20599245

研究分担者氏名：岩谷 祥子

ローマ字氏名：Yoshiko Iwatani

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：特任助教

研究者番号（8桁）：60724903

研究分担者氏名：毛利 育子

ローマ字氏名：Ikuko Mohri

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70399351

研究分担者氏名：松崎 順子

ローマ字氏名：Junko Matsuzaki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：特任講師

研究者番号（8桁）：00634172

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。