

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10372

研究課題名(和文)次世代拡散MRIおよび機能MRIを用いた言語機能獲得機序の解明

研究課題名(英文)Research for mechanism of speech acquisition using new generation diffusion MRI and functional MRI

研究代表者

菅野 秀宣 (Sugano, Hidenori)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90265992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：言語習得における皮質賦活部位と白質線維連絡の解析をfMRIとdMRIを用いて行った。日本語・英語バイリンガルの英語習得年齢により早期群(0~6歳)、晚期群(7歳以上)に分け、対象と比較検討した。バイリンガルの第2言語聴取時のfMRI解析において、晚期群では広く言語関連領域が賦活されたのに対し、早期群では賦活領域が限局していた。コネクトーム解析を行うと、早期群では右被殻から中心前回への線維数が増加していたのに対し、晚期群では言語関連領域での線維数が減少していた。早期群では新たな線維連絡が形成されることより言語機能を獲得しているのに対し、晚期群では広い皮質の賦活で補われていると解釈できた。

研究成果の概要(英文)：Cortical activation and fiber network alternation during speech acquisition were analyzed using functional MRI (fMRI) and diffusion MRI (dMRI). According to acquisition of second language, we classified the participants into the simultaneous bilinguals (0-6 years old) and the sequential bilinguals (7 years older) and compared to data of monolingual control. On fMRI during second language task, the sequential bilinguals showed broad activation on speech association area, but the simultaneous bilinguals had restricted activation. On connectome analysis using dMRI, the simultaneous bilinguals increase number of fibers (NOF) between right putamen to precentral gyrus, however the sequential bilinguals reduce NOF on speech association areas. Early exposure of language could induce fiber network to obtain speech function. After paradigm change of language acquisition, broad cortical activation could be compensated for less fiber network.

研究分野：機能脳神経外科

キーワード：脳可塑性 言語獲得 機能MRI 拡散MRI コネクトーム

1. 研究開始当初の背景

(1) 一度喪失した神経機能が再度獲得される事象は脳可塑性として知られており、現在の脳神経外科手術やリハビリテーションに応用されている。脳可塑性には、神経細胞新生、神経細胞の興奮性変化、皮質下ネットワークの新たな形成などがメカニズムとして考えられてはいるが、各々を実証した研究はない。また、この脳可塑性は、言語機能や認知機能などの高次機能であればあるほど、後期まで残存する事も知られている。現在、不明のままであるこの脳可塑性のメカニズムを明らかにすることができれば、より安全で積極的な治療を考案する事ができるため、以前より求められてきた課題であった。

(2) 高次機能の中で、特に言語機能の発達には年齢差があることが知られる。例えば、年少時より外国に暮らした場合、その言語を苦もなく獲得することができるが、年長になるにつれ、言語機能獲得は困難になってくる。先行研究では7歳までに第2言語環境におかれた場合は、第1言語と同等の言語機能を獲得するが、それ以降では言語機能獲得は困難になると報告している。しかしながら、7歳を越えても学習や訓練により、拙劣でありながらも言語機能を獲得する事ができる。本研究を開始する前に、この年齢による言語機能獲得の変化を研究する事が、言語機能における脳可塑性メカニズムを解明する事に近づけるのではないかと考えた。7歳以前に第2言語を獲得したバイリンガルの脳構造および機能変化は、幼児までに起こる脳可塑性を近似しており、それ以降に言語機能を獲得したバイリンガルのものは、成人期における可塑性メカニズムを現しているとも言える。日本語と英

語は言語体系が大きく異なるため、バイリンガルを用いての言語機能可塑性の研究に適していると考えられた。本研究では日本人バイリンガルを被験者とし、第2言語である英語の獲得時期による脳機能と構造の変化をfMRI, DTIより解析することで、言語機能の脳可塑性を解明できると考えた。

2. 研究の目的

(1) 日本語-英語バイリンガルを被験者とし、第2言語である英語を聴取中の脳活性部位を機能MRI (fMRI) で解析する。日本語のみを理解するmonolinguals群が日本語の聴取課題を行っている際にfMRIで活性化される領域をコントロールとして用いた際、7歳以前に英語能力を獲得したsimultaneous bilinguals群とそれ以降のsequential bilinguals群での結果を比較し、各群の特徴を把握する。

(2) 皮質機能の活性化はfMRIでのBOLD効果上昇部位として検出されるが、円滑な脳機能の発現には脳機能が抑制される部位も重要と考えられている。よって、第2言語を聴取理解している際の脳機能の抑制部位もfMRIより求め、monolinguals群をコントロールとして2つのbilinguals群で比較を行う。この解析より言語機能に重要とされる機能抑制部位を求める。

(3) 関心領域間の機能的な連絡をconnectome mapping toolkitを用いて行う。fMRIデータ解析同様、monolinguals群をコントロールとし、2つのbilinguals群での白質内線維数をDTIデータより求め、比較検討する。言語課題による脳構造変化の指標とした。

(4) これら皮質機能の賦活と抑制、さらには皮質下連絡を融合させた総合的な脳可塑性の機序解明を本研究の目的とした。

3 . 研究の方法

(1) 日本人バイリンガルを第2言語である英語習得時の年齢により、早期群(simultaneous bilinguals)と晚期群(sequential bilinguals)に分け、さらに日本語モノリンガル群(Monolinguals)を対象として検討した。

(2) 被験者には英語と日本語の聴取課題を課し fMRI に行った。fMRI は PHILIPS 社製の Achieva 3T TX を用いている。日本語のタスクは一寸法師であり、英語のタスクはピーターラビットを用い、40 秒間文章を聞かせ、その後には逆再生の文章を聞かせるブロックデザインにて BOLD データを取得している。文章聴取課題により BOLD 効果が上昇する部位と低下する部位を捕らえ、有意な変化があったものを Montreal Neurological Institute 標準脳モデル上に描出させた。その際の統計学的解析は t 検定で行い、 $p < 0.01$ である voxel が 10 以上になる部位を有意所見とした。

BOLD 値が上昇しているものを脳機能が活性化されている部位と解釈し、BOLD 値が低下した部位は文章聴取課題時に抑制された部位と判断した。Simultaneous bilinguals 群と sequential bilinguals 群の結果を Monolinguals 群と比較をし、変化がある部位について考察を行った。

(3) dMRI も同様に PHILIPS 社製の Achieva 3T TX を用いて行った。DTI

データを全脳で取得し、tractography を作成する。Connectome mapping toolkit を用い、関心領域間の線維連絡を graph theory に従い、number of fibers (NOF) として描出させる。Monolinguals 群を対照として simultaneous bilinguals 群と sequential bilinguals 群間で ANOVA による統計解析を行う。有意差をもった線維連絡は BrainNet Viewer を用いて可視化している。

4 . 研究成果

(1) Monolinguals 群の第1言語聴取時には優位半球側の中側頭回に限局した非常に狭い活性化部位を認めた。第1言語の聴取理解に対し、脳は限局した部位での活性で十分であり、従来からの Neural efficiency hypothesis に合致するものと考えられた。Simultaneous bilinguals 群の第2言語聴取時には、優位半球側中側頭回にやや広い範囲の活性化部位を認め、さらに対側中側頭回にも陽性所見があった。Sequential bilinguals 群では、左右の中側頭回と左運動前野にも活性化部位が認められた。これらの結果より、言語暴露時期が早い程、monolinguals 群に類似する様に脳活性部位は限局される傾向があることが分かる。一方、第2言語を7歳以降に習得した場合には、言語聴取理解に対側や前頭葉も含めた広い活性が必要になることも示された。(図1)

(2) Monolinguals 群の第1言語聴取時には両側角回、帯状回、楔前部の BOLD 効果の低下を認めた。これらの部位は安静時の活性部位とされる default mode network (DME) に属す

る部分であり、言語聴取時にはこの DME が抑制されることで、注意が惹起されている事が示唆された。

Simultaneous bilinguals 群では、monolinguals 群と同様に両側角回、帯状回、楔前部の BOLD 効果の低下を認めた。このことより、Simultaneous bilinguals 群でも DMN の抑制が効率的に生じている事が示された。一方、sequential bilinguals 群ではこの BOLD 効果抑制範囲は狭い傾向であった。Sequential bilinguals 群の陽性および陰性 BOLD 効果を検討すると、効率的な脳皮質の活性と抑制化は生じておらず、言語関連領域の脳を広く活性化させる事で言語機能が補われていると解釈される結果であった。(図 2)

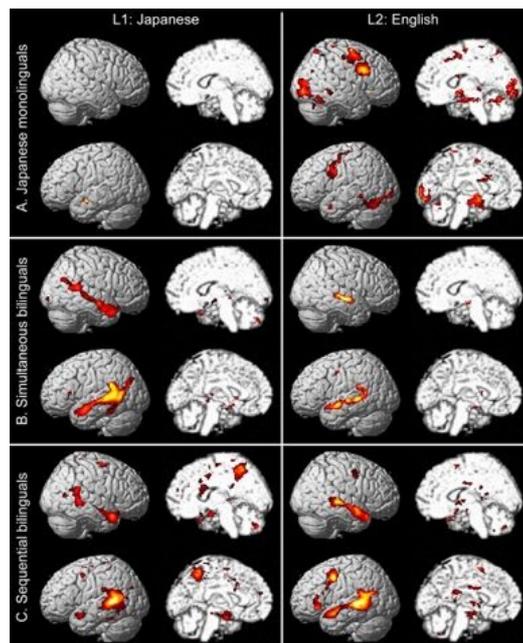
(3) Connectome mapping toolkit を用いた simultaneous bilinguals 群と sequential bilinguals 群の NOF を Monolingual 群と比較したものが図 3 になる。Simultaneous bilinguals 群では右被殻から中心前回に向けた NOF が有意に増加していることが分かる。しかしながら、sequential bilinguals 群では NOF が増加しているものではなく、むしろ言語関連領域をつなぐ線維数が減少している結果であった。両 bilinguals 群において楔前部と上頭頂葉を連絡する NOF の低下が見られ、言語聴取には DMN の抑制が関与している事を示唆した結果であると考察された。

これらの結果より、早期より言語習得をした際には、被殻から脳皮質への連絡が生じるなどの脳構造の変化が起きているに対し、言語習得臨界期を過ぎた後では、脳構造の変化は起きず、既存の言語関連皮質の広い賦活が行われる事で補われている事と理解される。むしろ言語修得臨界期以後での言語修得においては、

本来の言語関連領域間での線維連絡が疎になってしまい、第 1 言語に対するネットワークが形成しづらくなるとも解釈できる。本研究では、2つの言語を習得する構造や機能変化を見ているために、このようなネットワークの減弱化が生じているのかもしれない。

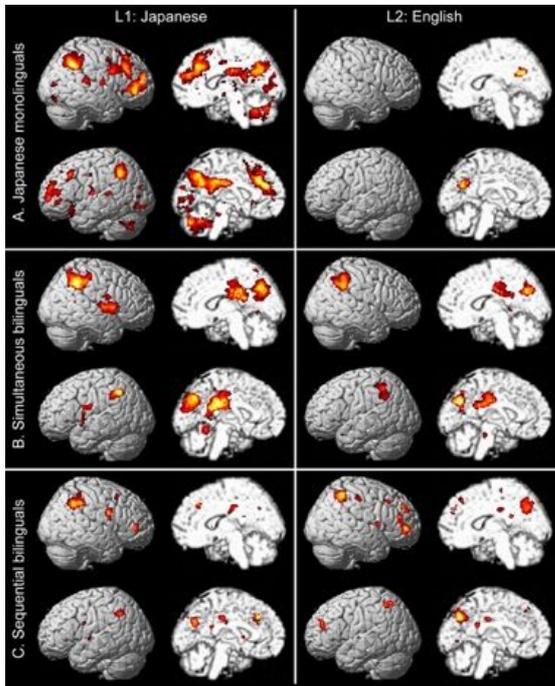
今回の結果を実臨床に応用する場合、言語習得臨界期以前では、脳構造は変化し得るため、脳可塑性を期待した積極的な脳外科手術が行えると考えられる。しかしながら、言語修得臨界期以降の脳外科手術では、広い範囲の脳皮質が機能代償には必要であり、白質線維も減少する危険性もあることから、脳構造をできる限り温存する必要があると解釈すべきである。

図 1：陽性脳賦活部位



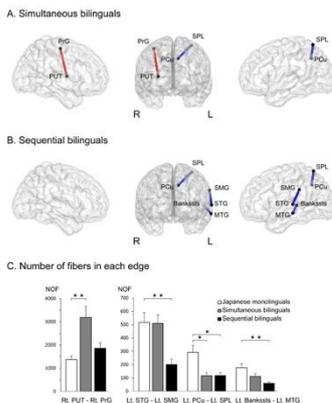
Sequential bilinguals 群では言語関連領域の広い賦活が認められる。

図 2 : 陰性脳賦活部位



Simultaneous bilinguals 群では、default mode network に相当する部分の抑制が認められる。

図 3 : 白質内線維連絡



Simultaneous bilinguals 群では、右被殻から中心前回への線維数の増加が認められる。

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)

1. Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Motoi Y, Kawamura K, Adachi S, Kondo A, Sugano H, Tokuda T, Irie K, Arai H, Change of Amyloid- β 1-42 Toxic

Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. J Alzheimers Dis.

2018;63(3):989-1002. doi: 10.3233/JAD-180059.

2. 菅野秀宣. 結節性硬化症に対する外科治療. 脳神経外科 2017. 45: 1039-1049.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 菅野秀宣, 中島円, 新井一, Assessment of language acquisition area using functional MRI . 2016 American Epilepsy society Annual Meeting(国際学会) 2016年
2. 浅野恵子, 菅野秀宣, 中島円, 新井一 , assessment of areas of the English-Japanese bilingual brain by using functional MRI. 5th Joint meeting ASA/ASJ(国際学会). 2016 年
3. 菅野秀宣, 中島円, 新井一, functional MRIを用いた言語習得領域の検討, 第40回日本脳神経CI学会総会, 2017年0
4. Mitsubishi T, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Suzuki H, Arai H, Asano K. Assessment of neuroplasticity and network of language using functional MRI. annual meeting of American epilepsy society(国際学会). 2017年
5. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 中島 円, 浅野 恵子, Assessment of language acquisition area using functional MRI. 第50回日本てんかん学会学術集会. 2017

6 . 研究組織

(1)研究代表者

菅野 秀宣 (SUGANO, Hidenori)
順天堂大学医学部・准教授
研究者番号：90265992

(2)研究分担者

浅野 恵子 (ASANO, Keiko)

順天堂大学医学部・准教授
研究者番号：40407234
中島 円 (NAKAJIMA, Madoka)
順天堂大学医学部・准教授
研究者番号：50317450
宮嶋 雅一 (MIYAJIMA, Masakazu)
順天堂大学医学部・准教授
研究者番号：60200177
新井 一 (ARAI, Hajime)
順天堂大学医学部・教授
研究者番号：70167229
青木 茂樹 (AOKI, Shigeki)
順天堂大学医学部・准教授
研究者番号：80222470