

令和元年5月29日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01953

研究課題名(和文) 神経発達障害における発話障害の脳内メカニズム

研究課題名(英文) Neural mechanism of speech dysfluency in developmental disorders

研究代表者

橋本 龍一郎 (Hashimoto, Ryuichiro)

首都大学東京・人文科学研究科・准教授

研究者番号：00585838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非流暢性発話の原因となる脳内機序を解明するため、発達性吃音者と非吃音者を対象として、経頭蓋直流電気刺激(以下tDCS)により発話関連領域の神経興奮性を修飾し、発話非流暢性の変化を検討した。発達性吃音については、右半球のブローカ領域相同部位に対する刺激により、実際に電気刺激を伴わないシャム条件と比較して、吃音中核症状の有意な現象を認めた。また、非吃音者の遅延聴覚フィードバック時の発話非流暢性については、左半球のブローカ領域・ウェルニッケ領域への刺激により、有意な変化を認めた。これにより、非流暢性発話の複数の脳内機序の存在を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非流暢性発話は、自閉スペクトラム症を含む発達障害や、脳損傷による失語症において、広く観察される言語障害である。特に発達性吃音は、発話という非常に限局した機能の障害であるにも関わらず、その原因となる脳機能の特徴については不明であった。脳刺激法を用いた本研究によって、吃音者の発話において、ブロックや繰り返し、引き伸ばし等の中核症状を低下させる刺激条件が見つかったことは、吃音の原因となる脳内メカニズムに関して新たな神経科学的知見を与えるだけでなく、脳科学に基づく新しい介入方法の開発にもつながる成果と考えている。

研究成果の概要(英文)：In order to understand the neural mechanisms of speech dysfluency, we used transcranial direct current stimulation (tDCS) and examined the change of speech characteristics in people who stutter (PWS) and people who do not stutter (PWNS) by changing the neural excitability in speech-related regions. For PWS, we observed significant reduction in speech dysfluency when tDCS was delivered to regions around the right homologue area of Broca's area when compared to the sham stimulation condition, in which no effective electric stimulation was delivered. We also observed significant change in speech dysfluency for PWNS during delayed auditory feedback when tDCS was delivered to Broca's and Wernicke's areas. These observations indicate the existence of multiple mechanisms underlying speech dysfluency.

研究分野：認知神経科学

キーワード：発達性吃音 脳刺激法 発話 ブローカ野

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

1. 研究開始当初の背景

発話はヒトにとって最も重要なコミュニケーション手段の一つであり、その障害により社会性、対人機能等に重大な影響を与える。また、自閉スペクトラム症(autism spectrum disorder、以下 ASD) や注意欠如多動症(attention deficit and hyperactivity disorders、以下 ADHD)に代表される神経発達障害において、発話機能の問題は疾患横断的に観察される特徴である。発話には、発話運動プログラムの生成と実行、自己音声の聴覚・運動統合、自己モニタリングなど複数の処理が、高い時間精度で継時的、並列的に構成されることにより実現される。これまでに、神経発達障害における非流暢性発話の原因となる脳機能異常について、fMRI を含む非侵襲機能画像法や、発話訓練の経験等から、様々な仮説が提案されてきた。

発達性吃音は、幼少期から発症し、発話に際して語音の繰り返しや引き伸ばし、ブロックを中核症状とする非流暢性の発話障害である。その原因については心理社会的側面を重視した仮説が多い一方、近年では、fMRI を含む機能イメージング研究からの知見も蓄積されていた。多くの研究が右半球のブローカ野相同領域の機能不全、左右半球の聴覚野周辺領域の過活動を報告したが、これらの脳活動の変容が実際に非流暢性発話の原因となるのか、或いは、努力性発話など、発話の非流暢性を二次的に反映する特徴かは不明であった。

一方、非吃音者において、発話の非流暢性を導出する手段として、発話中に、自らの発話を200 ミリセカンド程度遅延させてフィードバックさせる遅延聴覚フィードバック(delayed auditory feedback: 以下 DAF)が知られている。DAF による非流暢性は、特に語尾における構音の歪みなど、吃音者における非流暢性発話の特徴とは異なる。また、一部の発達性吃音者には、DAF により逆に発話流暢性が向上することが知られている。DAF による発話非流暢性の脳内メカニズムについては、fMRI 研究が、左上側頭回後部周辺等に皮質活動の上昇を報告していた。しかし、吃音者の fMRI 研究と同じく、脳活動の変容を正しく解釈するには、機能イメージング研究だけでは不十分であり、相補的な研究手法が必要とされた。

2. 研究の目的

本研究は、非流暢性発話の脳内機構を非(低)侵襲脳刺激法を用いて解明することを目的とする。発達性吃音者、非吃音者を対象として、以下の二つの研究を行い、それぞれについて非流暢性発話に関与する脳部位を同定し、比較することで、発達性吃音者と非吃音者で、非流暢性発話の脳内機構がどのように異なるかを明らかにする。

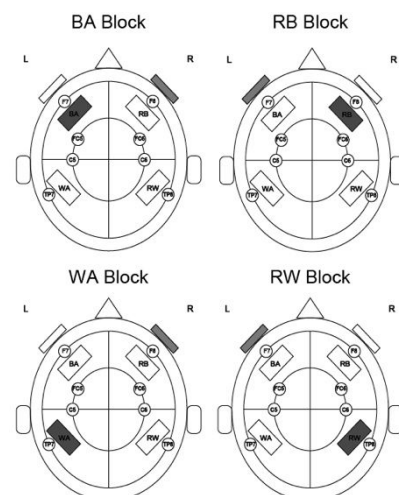
(1) 発達性吃音者を対象として非(低)侵襲的脳刺激を様々な条件で実施することにより、発話非流暢性の神経メカニズムを検討することを目的とする。非(低)侵襲的脳刺激法の一つとして、経頭蓋電流刺激法(transcranial direct current stimulation: 以下 tDCS)を用いる。tDCS による脳機能への効果は、刺激部位、刺激極性などによって変化すると考えられる。この研究では、刺激パラメータの組み合わせによる刺激条件を複数試行することにより、発達性吃音者における非流暢性発話の原因となる脳機能異常について手がかりを得る。より具体的には、発達性吃音者における右半球前頭領域の活動亢進、左右半球の側頭領域の低活動が非流暢性発話に関与する可能性を検証する。

(2) 非吃音者を対象として、変調聴覚フィードバックの一つである DAF 条件下の発話に対して、tDCS による神経モジュレーションをおこない、非流暢性発話が tDCS によりどのように変化するかを検証する。前述の発達性吃音者の tDCS 研究の結果と比較することにより、DAF による非流暢性発話と吃音による非流暢性発話の神経メカニズムがどのように異なるかを検討する。

3. 研究の方法

非流暢性発話の背後に、発話関連領域の機能異常が存在すると仮定した場合、複数の可能性を考慮する必要がある。まず、機能異常のあり方として、活動の亢進および低下の2通りが考えられる。また、発話関連領域としても、左半球の言語野であるブローカ野、ウェルニッケ野に加えて、特に吃音者では、右半球の相同部位の機能異常も関与している可能性が機能イメージング研究により示されている。従って、吃音者を対象とした tDCS 研究では、少なくとも4部位の発話関連領域を考慮する必要がある。各部位の刺激電極配置を図1に示す。さらに、tDCS 刺激によるプラセボ効果を統制するため、刺激開始に伴う皮膚感覚をなるべく統制し、実効的には脳刺激を与えないシャム刺激条件を設けた。また、実験協力者には、現在の試行が実刺激かシャム刺激かの情報を与えなかった。

非吃音者を対象とした tDCS 実験では、刺激部位は左半球のブローカ野、ウェルニッケ野に限定した。それぞれの部位に対する実刺激とシャム刺激の両方におい



(図1) 各刺激条件における刺激電極の配置を表す。
BA Block: ブローカ野刺激ブロック
RB Block: 右ブローカ野相同領域刺激ブロック
WA Block: ウェルニッケ野刺激ブロック
RW Block: 右ウェルニッケ野相同領域刺激ブロック
Yada et al (2018) から引用

て、DAF 条件、および通常の（遅延がない）フィードバック条件を実施した。それぞれの実験条件において、非流暢性発話の特徴として、吃音中核症状様の特徴（語頭の繰り返しなど）、構音のひずみ、その他の非流暢性の特徴に分類して、解析をおこなった。

4. 研究成果

(1) 吃音の tDCS 研究

15 名の発達性吃音者（19-26 歳）が研究に参加した。うち 11 名が陽極・陰極刺激セッションの両方に参加し、残りのうち 2 名は陽極刺激セッションのみ、2 名は陰極刺激セッションのみに参加した。

陽極・陰極刺激セッションごとに、音読時の吃音中核症状出現頻度を、4 実刺激ブロック（左ブローカ野、左ウェルニッケ野、右ブローカ野、右ウェルニッケ野）とシャム刺激ブロックの 5 ブロックそれぞれで算出した。二つの刺激セッションに参加できた 11 名のデータを使用して、刺激セッションと刺激ブロックを被験者内要因とした 2 元の分散分析をおこなった。その結果、セッションとブロックの有意な交互作用 ($P = 0.016$) およびセッションの主効果を認めた ($P = 0.032$)。一方、ブロックの主効果は有意ではなかった ($P = 0.345$)。コントロール解析として、セッション、およびブロックの順序を要因とした 2 元の分散分析をおこなった。その結果、セッション、ブロックそれぞれの主効果、および交互作用の統計的有意性は示されなかった。

さらに、陽極あるいは陰極刺激セッションのどちらかに参加した被験者のデータを加え、各セッションについて計 13 名のデータを用いて、刺激ブロックを被験者内要因とした 1 元の分散分析をおこなった（図 2）。陰極刺激において、有意なブロックの主効果を認めた ($P = 0.008$)。事後検定の結果、シャム刺激ブロックと比較して、右ブローカ野に対する刺激ブロックにおける吃音中核症状頻度が有意に低下した ($P < 0.05$)。陽極刺激セッションにおいても、刺激ブロックの有意な主効果が観察された ($P = 0.038$)。しかし、事後検定では、どのブロックのペアにおいても、有意差は認められなかった。これらの結果から、右半球のブローカ相同領域への陰極刺激が、選択的に吃音中核症状の出現を抑制し、発話流暢性を向上させると結論した。

(2) 非吃音者の DAF の tDCS 研究

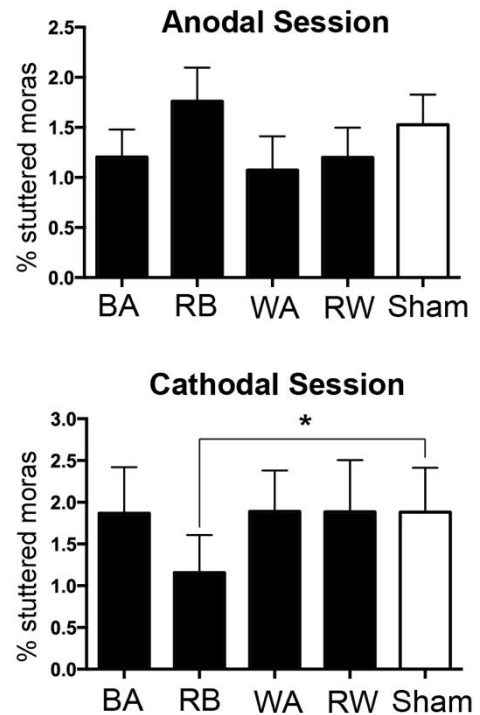
14 名の非吃音者（平均年齢 20.9 歳、女性 6 名）が参加した。左ブローカ野の陽極刺激条件において、シャム刺激条件、同領域の陰極刺激条件と比較して、DAF、NAF 条件ともに発話速度の有意な低下を認めた。シャム刺激条件における測定値を基準として、実刺激条件の発話速度、吃音中核症状、構音の歪み、その他の非流暢性特徴を評価した。その結果、吃音中核症状についてはどの実刺激条件においても有意な変化は観察されなかったが、左ブローカ野の陽極・陰極刺激条件の間に有意な非流暢性特徴の頻度の変化をみとめ、陰極刺激条件において有意に低下していた。また、DAF 時の構音の歪みについては、左ウェルニッケ野の陽極刺激によって、有意に増大した。

これらの結果から、非吃音者の DAF による非流暢性発話の tDCS による修飾は、左半球のブローカ野、ウェルニッケ野の両方が関与することが考えられた。ただし、DAF による非流暢性発話は中核的な吃音症状とは別の非流暢性特徴に関与することが明らかとなった。fMRI 研究では、DAF によって左上側頭回後部の活動が上昇することが報告されており、tDCS の陽極刺激による構音の歪みの増大は、この領域の活動増進がさらに強められたことによる可能性がある。もしこの可能性が正しいなら、左上側頭回後部の活動亢進が DAF による非流暢性発話の原因となる可能性が考えられた。

以上、tDCS を用いて吃音者の発話、および非吃音者の DAF 条件における発話の 2 種の非流暢性発話の修飾を検討した。非吃音者は右半球刺激をおこなわなかったが、左半球の言語関連領域の刺激効果を比較すると、非吃音者の DAF 時は左ブローカ野の陰極刺激で非流暢性が減少したのに対し、吃音者は同領域の陰極刺激では吃音中核症状の変化は観察されなかった。この結果は、吃音中核症状と非吃音者の DAF で出現する非流暢性特徴とは神経機構が異なる可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)



（図 2）各条件における実験参加者の 13 名の平均吃音症状出現頻度を表す。エラーバーは標準誤差をあらわす。* は有意差を表す ($p < 0.05$)。BA: ブローカ野、RB: 右ブローカ野相同領域、WA: ウェルニッケ野、RW: 右ウェルニッケ野相同領域、Sham: シャム刺激、Anodal Session: 陽極刺激セッション、Cathodal Session: 陰極刺激セッション。Yada et al (2018) から引用

Yada, Y., Tomisato, S., & Hashimoto, R.: Online cathodal transcranial direct current stimulation to the right homologue of Broca's area improves speech fluency in people who stutter. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 査読有, vol. 73, pp. 63-69, 2019, doi: 10.1111/pcn.12796.

〔学会発表〕(計 2 件)

Yada, Y., Hashimoto, R., Tomisato, S., & Iimura, D. Induction of speech fluency by using transcranial direct current electrical stimulation and delayed auditory feedback. The 2018 Inaugural Joint World Congress of Stuttering and Cluttering, 広島 (2018年7月13日).

Hashimoto, R., & Yada, Y.: Improvement of speech fluency by transcranial direct current stimulation in adults who stutter. *2018 Annual Meeting of the Organization on Human Brain Mapping*, シンガポール (2018年6月19日)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：保前 文高

ローマ字氏名：(HOMAE, fumitaka)

所属研究機関名：首都大学東京

部局名：人文科学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁): 20533417

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：板橋 貴史

ローマ字氏名：(ITAHASHI, takashi)

研究協力者氏名：中村 元昭

ローマ字氏名：(NAKAMURA, motoaki)

研究協力者氏名： 太田 晴久
ローマ字氏名： (OHTA, haruhisa)

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。