

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21050

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像を用いた言語処理を担う神経基盤の発達研究

研究課題名(英文) Developmental study of neural basis responsible for language processing using diffusion tensor imaging

研究代表者

高橋 芳雄 (Takahashi, Michio)

弘前大学・医学研究科・特任講師

研究者番号：70760891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は言語処理と密接に関連すると考えられている下前頭回における脳構造の発達を乳児期から成人期早期まで発達について、拡散テンソル画像を用いて検討することである。我々はMRICloudを用いて、下前頭回の白質領域におけるFA値とRD値を算出した。月齢と各指標の関連を調べた結果、FA値については両側の下前頭回で50ヶ月ころまでに急速に増加し、その後は増加が緩やかになることがわかった。また、FA値の左右差の検討を行なった結果、左側でより高い値を示した。この下前頭回路のFA値の側性は、言語処理における左半球優位性が発達期においても同様に認められることを支持することを示唆する結果であるといえる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to elucidate the developmental trajectory from infancy to early adulthood of white matter in inferior frontal gyrus (IFG), which is critically related to language processing, using diffusion tensor image DTI. We calculated fractional anisotropy value (FA) and radial diffusivity value (RD) of white matter using MRICloud in IFG and investigated the change of these value as growth and laterality. As a result, we demonstrated that FA in bilateral IFG rapidly increased by 50 months after birth and, then, the increase became gentle. We also showed the laterality with a higher FA in left IFG. This laterality in IFG suggests there is the superiority of left hemisphere, which may be related to language processing of left hemisphere, in the developmental period as well as adulthood.

研究分野：神経心理学

キーワード：発達 DTI 下前頭回 ブローカ野

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 言語能力は人類が固有にもつコミュニケーション能力である。その言語能力に重要な役割を果たすと考えられているのが、下前頭回領域に位置するブローカ野と、側頭葉の背側に位置する上側頭回である。申請者はこれまでに脳構造画像を用いた体積の発達研究を行い、大脳皮質全体で認められる右半球体積の優位性がブローカ野では認められないことを示し、機能だけでなく、構造においても左半球ブローカ野の言語処理における重要性を示唆している。

(2) これらの神経回路の接続強度の変化の個人差を抽出する方法のひとつとして、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging) を用いた白質線維の拡散異方性を検討することが挙げられる。これまでに拡散テンソル画像を用いて言語処理と関連する神経回路の年齢に変化に伴う拡散異方性の推移を検討することで、言語処理を支持する神経基盤の発達について研究がなされている。

(3) 例えば、拡散テンソル画像を用いてこれまで行われた研究では、新生児と7歳児、平均27歳の成人のサンプルを用いて、言語処理と関連する神経回路を構成する神経線維束の発達の变化を検討している。その結果、背側回路を構成する神経線維束は、新生児では画像上でその存在は確認できなかったものの、7歳児ではその存在が確認されている。言語発達では、凡そ7歳で受動態や倒置法といった複雑な構文をもった理解が可能になるとされており、背側回路の発達と実際の言語発達に対応があることが示唆された。一方、腹側回路を構成する神経線維束である前頭最外包束は、新生児において7歳児や成人と同様に存在が確認されたが、神経線維束の拡散異方性係数は有意に低いことが明らかになっていない。

(4) しかし、神経線維束の発達について、新生児から成人の年齢が連続したサンプルを用いて検討した研究はこれまでにない。経回路を形成する神経線維束の発現が何歳ごろに生じ、どのような発達を遂げるのかを確認することができていない。

### 2. 研究の目的

(1) 本申請課題では新生児から早期成人期までの健常者を対象にして撮像された拡散テンソル画像を用いて、言語処理と関連する神経回路の発達の軌跡、側性、ならびに性差を定量的に明らかにすることを目的とする。本研究で得られた知見は、発達期において明らかになり、言語障害を呈する自閉症スペクトラム障害の言語処理に関する神経回路発達を研究する際の定型発達例のデータとして非常に有用なものになると考える。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究では、幼児(1歳から)から成人早期(26歳)までの個人から取得した33名から得た拡散テンソル画像のデータを解析し、年齢との関連や、左右差等について検討する。

(2) 画像解析では Johns Hopkins University が開発した脳画像解析のクラウドサービスを用いて、下前頭回の白質領域における、拡散異方性の指標となる Fractional Anisotropy value (FA 値) とミエリン化の程度の指標となる radial diffusivity value (RD 値) を算出した。

### 4. 研究成果

(1) 月齢との関連について  
FA 値について、月齢との関連について累乗モデルで回帰分析を行った結果、左右両側の下全前頭回の白質領域の FA 値と RD 値は共に月齢と有意に関連することがわかった。

FA 値については、左右の下前頭回での生後50ヶ月くらいまで急速に増加していることがわかった。その後、左側では増加の幅が緩やかになり、早期成人期に到るまでに数値が上昇していたのに対し、右側ではほぼ Plateau になっていた。RD 値については下前頭回の両側で150ヶ月くらいまで減少し、その後はほぼ Plateau になっていた。

これらの結果については、幼少期において4歳くらいでの語彙の増加や、多語文で話せるようになること、ものごとを時系列にそって話せるようになることと、関係していることが示唆される。また、この4歳前後は“共感する”ことに必要不可欠な心の理論であり、このような機制との関連も示唆される。

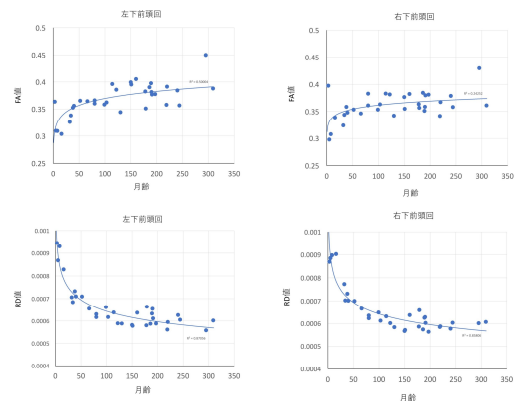


図1. 月齢と下前頭回におけるFA値及びRD値の関連

### (2) 左右差について

FA 値、RD 値の左右差をそれぞれ検討したところ、RD 値については有意な左右差をそれぞれ検討したところ、RD 値については左右差が認められなかったものの、FA 値については統計的な有意差が認められた(効果量は中程度)。

この下前頭回でみられた側性は、これまで明らかになっている当該領域における灰白

質体積の結果と合わせて、言語処理における左半球優位性が発達期においても同様に認められることを支持する結果である可能性がある。

しかしながら、本研究では言語的なデータの取得は行っていないため、今後は言語能力を測定する検査なども合わせて研究を行い、本研究で得られた結果の解釈の妥当性を確認する必要がある。

#### 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 6 件)

1. Takahashi M., Oda Y., Sato K., Shirayama Y. (2018). Vascular risk factors and the relationships between cognitive impairment and hypoperfusion in late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, in press (Accepted article).  
DOI: Not available (not assigned yet)  
(査読有り)
2. Takahashi M., Wang G., Adachi M., Jiang F., Jiang Y., Saito M., Nakamura K. (2018). Differences in sleep problems between Japanese and Chinese preschoolers: a cross-cultural comparison within the Asian region. *Sleep Medicine*, in press (Accepted article).  
DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.1145  
(査読有り)
3. Takahashi M., Oda Y., Okubo T., Shirayama Y. (2017). Relationships between cognitive impairment on ADAS-cog and regional cerebral blood flow using SPECT in late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 124, 1109–1121.  
DOI: 10.1007/s00702-017-1734-7  
(査読有り)
4. Shirayama Y., Takahashi M., Osone F., Hara A., Okubo T. (2017). Myo-inositol, glutamate, and glutamine in the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala in major depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2, 196–204.  
DOI: 10.1016/j.bpsc.2016.11.006  
(査読有り)
5. Shirayama Y., Takahashi M., Oda Y., Yoshino K., Sato K., Okubo T., & Iyo M. (2017). rCBF and cognitive impairment changes assessed by SPECT and ADAS-cog in late-onset Alzheimer's disease after 18 months of treatment with

the cholinesterase inhibitors donepezil or galantamine. *Brain Imaging and Behavior*, in press (Accepted article).

DOI: 10.1007/s11682-017-9803-y

(査読有り)

6. Takahashi M., Matsui M., Nakashima M., Takahashi T., Suzuki M. (2017). Callosal size in first-episode schizophrenia patients with illness duration of less than one year: A cross-sectional MRI study. *Asian Journal of Psychiatry* 25, 197–202.  
DOI: 10.1016/j.ajp.2016.10.031  
(査読有り)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Takahashi M., Matsui M., Nakamura K. Developmental trajectory of gray matter in Broca's area from infancy to early adulthood. 第 44 回日本脳科学大会. 弘前. 2017.
2. Takahashi M., Nakashima M., Matsui M. Developmental change of Broca's area from infancy to adulthood in healthy individual. The 31st International Congress of Psychology. Yokohama. 2016.
3. Takahashi M., Matsui M., Nakashima M., Takahashi T., Suzuki M. The morphological abnormality is absent in the corpus callosum of first-episode schizophrenia. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama. 2016
4. Takahashi M., Nakashima M., Matsui M. The structural development of Broca's area. 文部科学省平成 27 年度科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(特色型)」国際シンポジウム “How Human Evolved Supersize Brains -The Growth of the Brain”. 2016.

〔図書〕(計 1 件)

1. Takahashi M., Nakashima M., Matsui M., Medical and Pharmaceutical Science, University of Toyama. 一粒書房. The structural development of Broca's area. 2016. 28-31.

〔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

Researchmap:

[https://researchmap.jp/takahashi\\_psy/](https://researchmap.jp/takahashi_psy/)

Researchgate:

[https://www.researchgate.net/profile/Michio\\_Takahashi3](https://www.researchgate.net/profile/Michio_Takahashi3)

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-7151-1364>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 芳雄 (Takahashi, Michio)

弘前大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号： 70760891

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

松井 三枝 (Matsui, Mie)