

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10072

研究課題名(和文)子どもの言語機能はどのように形成され修復されるのか？ - 脳磁図による検討 -

研究課題名(英文)How language functions in children are organized and restored? - Examination by magnetoencephalography-

研究代表者

白石 秀明 (Shiraishi, Hideaki)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：80374411

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)：言語遅滞児に対し、言語機能発達段階を脳磁図によって検討し定量化・比較を行う為に、8年間に渡って5名の患児に対して、複数回の検討を行なった。306ch脳磁計を使用し、独自に開発した文字情報混合装置を用いて、患児の好む任意のDVD画像に文字情報を組み込み、文字刺激を行った。発達過程の中で、言語優位半球の分化が得られてくるのではとの予想を立てていたが、急性脳症罹患後11年において、左半球優位の、10Hz帯域の事象関連脱同期が見出されるようになった。他の症例に関しては、まだ、両側の反応があるが、検査に順応して来たため、安定した結果が得られるようになった。今後も、縦断的な研究の継続が望まれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、言語遅滞児における言語修得の過程を可視化することを目的として研究を行なった。8年間の中で、本研究では、言語遅滞に関して中途障害である急性脳症後の患児と、先天的に言語遅滞を示す患児とで検討を長期間に渡り行ってきた。一部の症例において、言語優位半球の分離が行われて来ていることが見出された。

対象疾患の特殊性と、検査技術の特異性から、これまで他の施設では行えなかった研究であった。言語発達遅滞を持ち、懸命に言語訓練を行なっている患者さんが多く存在するが、このような患者さんにおける言語訓練の指標を作ることが可能になり、その動機付けになり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the quantification and comparison of the language function development stage by using magnetoencephalography (MEG) in children with language delay, we conducted sequential multiple studies in 5 patients over 8 years. Using the 306ch MEG, the character information mixing device developed uniquely was used to incorporate character information into any DVD image preferred by the child to stimulate characters.

It was predicted that during the developmental process, differentiation of the language-dominant hemisphere would be obtained, but 11 years after the onset of acute encephalopathy, left hemisphere-dominant event-related desynchronization in the 10 Hz band is found. For the other cases, although there are still bilateral reactions, they have adapted to the test and now have stable results. It is hoped that continuous research will continue in the future.

研究分野：小児科学

キーワード：脳磁図 言語優位半球 言語障害 中途障害 事象関連脱同期反応 周波数解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

健やかな子どもが、脳炎や脳症、外傷などにより中途の障害を受けることは、家族を絶望の淵に陥れる。四肢麻痺などの運動麻痺にも増して、言語理解・表出の機能を失ってしまうことは、子どもの将来を鑑みる上において、家族中が暗澹たる気持ちとなる。

一方、このようなお子さん達において、数々の脳機能が劇的な回復を見せることが経験される。それは、子どもの脳には、大人が持っていない、柔軟な回復機能・可塑性が存在し、大人では、永続的な後遺症を遺すような脳機能障害においても、皆が予想し得ない機能回復を獲得することがあるからである。

私達は、平成 23～25 年度科研費・基盤研究 C「脳磁場計測を用いた、乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後予測」の補助を頂き、原因がはっきりしない脳機能障害児の追跡調査を行なうことにより、言語発達過程の発現場所は何処かを、また、平成 26～28 年度科研費・基盤研究 C「言語発達障害児訓練支援に向けた脳磁図による言語発達評価」を頂き、その追跡調査と正常児の言語発達過程を研究して参りましたが、言語を獲得する過程において、言語を獲得する最初は両側の前頭葉が活動しており、その後、その反応性が強くなって行く様を発見することが出来た。しかし、言語優位半球がどのように形成されていくのか、左半球などにいつ収束していくのか、その証拠がまだ得られませんでした。小児の言語機能獲得に関しては、Chiron らが記した、脳血流検査を用いた正常乳児の言語領域における脳血流変化で、乳児期早期では右半球の血流が多く、4 歳頃に左半球に転じていくとの報告があるのみで、その詳細はわかっていない(Chiron C. et al. Brain. 1997)。

2. 研究の目的

- (1) 先天性疾患により言語発達遅滞を来している患児に対して、言語誘発を用いた脳磁場解析を経時的に行なうことにより、大脳皮質における言語機能獲得がどのように行なわれていくのかを客観的に表現する。
- (2) 加えて、脳炎脳症などにより中途障害として言語機能障害を来した患児において、リハビリテーションの過程において、言語機能回復の指標として使用できるように整備する。
- (3) 言語機能発達の客観的指標を、ボランティアとして募集した正常乳児・小児を用いた検討を行なうことにより規格化することを目標とする。

3. 研究の方法

言語遅滞児に対し、言語機能発達段階を脳磁図によって検討し定量化・比較を行う為に、8 年間に渡って 5 名の患児に対して、複数回の検討を行なった。北海道大学病院に設置されている 306ch 脳磁計を使用し、独自に開発した文字情報混合装置を用いて、患児の好む任意の DVD 画像に文字情報を組み込み、これを約 10 分間の時間を単位として約 40 分間視聴することによって、文字刺激を行った。刺激情報は、遠距離焦点の強化プロジェクターを用いて眼前に置いたスクリーンに直接投影し、この画像を患児に見せた(下図)。

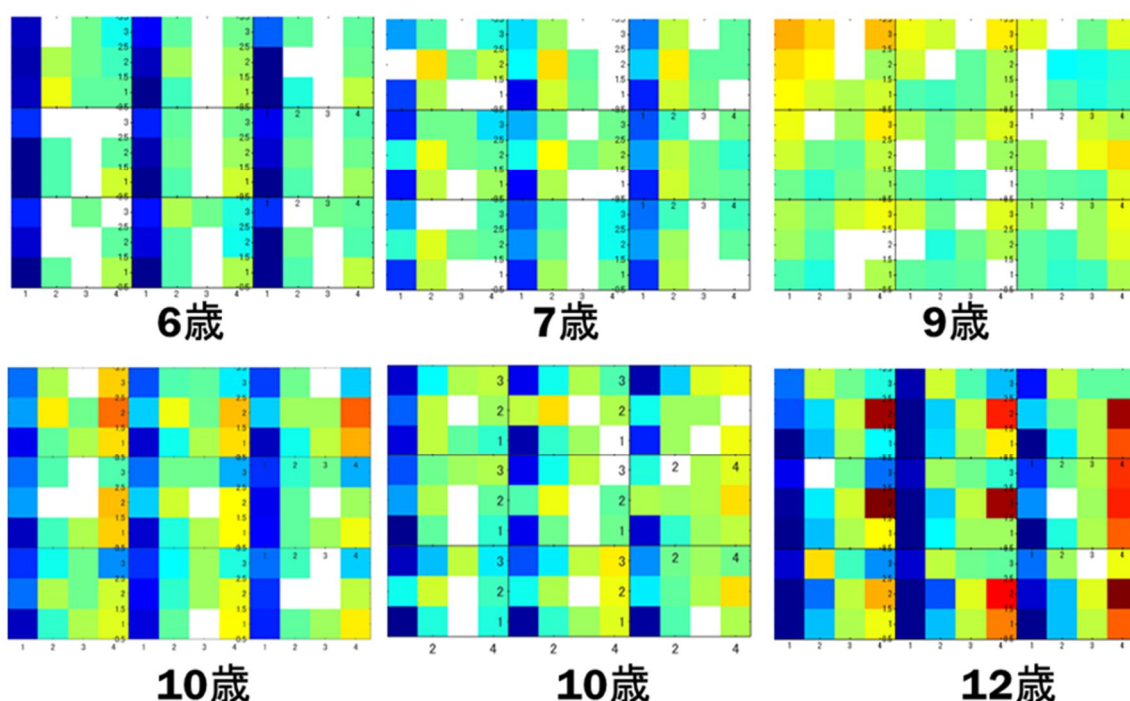


言語刺激に対する、事象関連脱同期反応を検討した。独自に開発した、Matlab tool を用いた、解析ソフトウェアを用いて、任意の時間範囲、周波数、脳の部位における、事象関連脱同期反応を、図示した。この検討の上で、ヒトの基本的な基礎活動である、10Hz 帯域の基礎活動（律動）周辺の 5～15Hz の基礎活動に特に注目した。

4. 研究成果

経年的変化を観察している急性脳症後に言語を獲得しつつある患児、Angelman 症候群で発語はないものの、言語理解が進んでいる兄弟例、先天性筋症で発語はないものの言語理解が予想される患児に関して、検討を行なった。いずれかの時期で、言語優位半球の分化が得られてくるのではとの予想を立てていたが、急性脳症後の 12 歳患児（脳症罹患後 11 年）において、2018 年から左半球優位の、10Hz 帯域における有意な事象関連脱同期が見出されるようになったが、この結果は安定していた（下図）。他の症例に関しては、まだ、両側性の反応があるが、検査に順応して来たため、安定した結果が得られるようになった。今後も、縦断的な研究の継続が望まれた。

結果(症例4)



進捗状況

研究の進捗により、言語発達過程において言語優位半球が決定される前に、両側大脳半球が連関して活動し、両側性の活動を示す可能性がある事を、また、本研究で用いている刺激は、片側性だけでなく刺激応答を示す事が示された。

本研究の進捗を踏まえ、論文作成を行なう予定である。

今後の方針

引き続き、追跡を行なっている患児に関して、言語機能獲得のプロセスを追跡していく。正常対照被験者のデータを蓄積し、年代階層別の刺激応答傾向を蓄積していく。言語遅滞患児に関して、新規の被験者を募り、データの蓄積を行なっていく。また、言語訓練における到達目標を提示できることを目指す。

研究成果の学術的意義

本研究において、言語遅滞患児における言語修得の過程を可視化することを目的として研究を行なった。8 年間の中で、本研究では、言語遅滞に関して中途障害である急性脳症後の患児と、先天的に言語遅滞を示す患児とで検討を長期間に渡り行なってきた。一部の症例において、言語優位半球の分離が行われて来ていることが見出された。

対象疾患の特殊性と、検査技術の特異性から、これまで他の施設では行えなかった研究であった。

言語発達遅滞を持ち、懸命に言語訓練を行なっている患者さんが多く存在するが、このような患者さんにおける言語訓練の指標を作ることが可能になり、その動機付けになり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamada Kenji, Shiraishi Hideaki, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 55～63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgmr.2018.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima Midori, Shiraishi Hideaki, et al.	4. 巻 129
2. 論文標題 Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1182～1191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2018.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamada Kenji, Shiraishi Hideaki, Oki Eishin, Ishige Mika, Fukao Toshiyuki, Hamada Yusuke, Sakai Norio, Ochi Fumihiro, Watanabe Asami, Kawakami Sanae, Kuzume Kazuyo, Watanabe Kenji, Sameshima Koji, Nakamagoe Kiyotaka, Tamaoka Akira, Asahina Naoko, Yokoshiki Saki, Miyakoshi Takashi, et al	4. 巻 15
2. 論文標題 Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep.	6. 最初と最後の頁 55～63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgmr.2018.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima M, Wong S, Widjaja E, Baba S, Okanishi T, Takada L, Sato Y, Iwata H, Sogabe M, Morooka H, Whitney R, Ueda Y, Ito T, Yagyu K, Ochi A, Carter Snead O 3rd, Rutka JT, Drake JM, Doesburg S, Takeuchi F, Shiraishi H, Otsubo H.	4. 巻 129
2. 論文標題 Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol.	6. 最初と最後の頁 1182-1191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2018.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Tomoshiro, Narugami Masashi, Egawa Kiyoshi, Yamamoto Hiroyuki, Asahina Naoko, Kohsaka Shinobu, Ishii Atsushi, Hirose Shinichi, Shiraishi Hideaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 226 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2017.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Hideaki, Egawa Kiyoshi, Ito Tomoshiro, Kawano Osamu, Asahina Naoko, Kohsaka Shinobu	4. 巻 8
2. 論文標題 Efficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epilepsy Behav Case Rep.	6. 最初と最後の頁 44 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebcr.2017.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の治療「臨床研究から薬事承認への道のり」
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 てんかん脳磁図最前線・MEGを用いた言語機能異常を有する児における言語刺激反応の評価
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 小児てんかんにおける脳機能マッピング
3. 学会等名 第21回日本ヒト脳機能マッピング学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 てんかんの脳波を読むコツ 「初心者向け 脳波を読むコツ：ハンズオン」
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 小児のてんかんに特徴的な症候群とその発作型：臨床経験から見てきたペランパネルの可能性
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 12. Shiraishi H, Egawa K, Shimojo A, Shinohara N, Yagyu K, Kitta T.
2. 発表標題 Detecting Differences with Magnetoencephalography (MEG)-urodynamics Study of Somatosensory Processing Normal Desire to Void and Maximum Desire to Void Sensation
3. 学会等名 The 7th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 結節性硬化症に伴う皮膚病変への新しい治療戦略
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 脳炎/脳症の診断と治療指針
3. 学会等名 第4回小児脳機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 小児科領域における脳磁図検査の有用性の再検討
3. 学会等名 第33回日本生体磁気学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 てんかん医療と精神医療の連携・小児てんかん診療の立場から
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 小児における睡眠中のてんかん発作
3. 学会等名 第44回日本臨床神経生理学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 難治てんかんにおける薬物療法と外科治療の適応
3. 学会等名 第59回日本小児神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 病院間協定に基づく遠隔脳波診断の試み
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白石秀明
2. 発表標題 MEGによる焦点検索の現在～小児科の立場から～
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideaki Shiraishi
2. 発表標題 The utility of MEG oscillation analysis for patients with epilepsy.
3. 学会等名 The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 白石秀明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 1046
3. 書名 日本臨床・特集 てんかん診療 - 全ての医師のための診断・治療のコツ - : . てんかんの最新医療 6. ペランパネル	

1. 著者名 白石秀明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 736
3. 書名 小児内科・特集 けいれん・意識障害：意識障害を主症状とするてんかん	

1. 著者名 白石秀明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 988
3. 書名 小児内科・小児疾患の診断治療基準第5版：全般てんかん	

1. 著者名 白石秀明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフ・サイエンス	5. 総ページ数 280
3. 書名 睡眠医療・特集遠隔睡眠学：北海道てんかん診療ネットワークに根ざした遠隔てんかん診療の試み	

1. 著者名 白石秀明 高橋幸利編集	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 133
3. 書名 プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック：エペロリムス・シロリムスの使い方	

1. 著者名 白石秀明 日本てんかん学会編集	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 165
3. 書名 てんかん学用語辞典：てんかんの脳磁図	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	竹内 文也 (Takeuchi Fumiya) (30281835)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	
研究分担者	柳生 一自 (Yagyu Kazuyori) (90597791)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	