様　式　C－19、F－19－1、Z－19　(共通)

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 １１ 日現在

機関番号：１７１０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ１２５７２

研究課題名（和文）音声と音楽に対する神経振動帯域間相互作用の解明とその障害

研究課題名（英文）Gamma- and theta-band modulations for speech/non-speech temporal processing and their dysfunctions in patients with schizophrenia.

研究代表者

光藤　崇子（Mitsudo, Takako）

九州大学・医学研究院・特別研究員（ＲＰＤ）

研究者番号：７０４２３５２２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症（SZ）患者には言語機能障害があることが知られており、それは様々な主要症状と密接に関連している。しかし、言語機能障害の根底にある神経振動のメカニズムは十分に解明されていない。本研究では、時間分解能に優れる脳波用いて①まず健常者において音声・音楽刺激聴取中の神経振動の帯域間相互作用を解析することで、聴覚時間情報処理に係る脳内機構を解明する。②さらに音刺激に対する神経振動に異常が見られるとされる統合失調症を対象として同脳内機構の障害の程度を検出し、障害を予測するためのバイオマーカーの同定を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では音の二つの時間変動成分に対する遅い神経振動と速い神経振動の相互作用に注目し、音声・非音声に共通する神経基盤を検証する。音声と非音声処理に共通する神経振動の脳内メカニズムについてはこれまでに検討されていない。また音声・非音声の聴取によって生じる神経活動や知覚結果を健常者と統合失調症患者とで比較することで複雑に時間変化する音刺激の知覚に関わる神経メカニズムについてより強固な知見を得られると考えられる。音声などの日常的に耳にする機会が多い音刺激を用いて健常者と統合失調者群の間の特徴的な神経活動の違いを見出すことが出来れば生態学的妥当性を満たす統合失調症の新たなバイオマーカーの発見に繋がる。

研究成果の概要（英文）：Patients with schizophrenia (SZ) are known to have language dysfunction, which is closely associated with a variety of their symptoms. However, the mechanisms of neural oscillations underlying language dysfunction have not been fully elucidated. In this study, we used electroencephalography (EEG), which has excellent temporal resolution, to (1) first analyze gamma-band and theta-band modulations of neural oscillations during listening to speech and music stimuli in normal participants, and thereby elucidate the brain mechanisms involved in auditory temporal information processing. We also aimed to detect the degree of impairment of the auditory temporal information processing in patients with schizophrenia, and to identify biomarkers for predicting the impairment.

研究分野：認知神経科学

キーワード：音声知覚　時間微細構造　振幅包絡成分　ガンマオシレーション　統合失調症

※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、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

音声や音楽といったリズム様の変化を伴う音信号には 10Hz 以下の頻度で生じる遅い時間変動（振幅包絡成分）が含まれる。この成分は音の強度変化に対応し、音声における言語情報や音楽におけるリズムの基本となる。また、音声・音楽信号には 50Hz 以上の速い頻度で生じる時間変動（時間微細構造）も含まれ、この成分は音声における声の高さ、音楽における協和性や音程といった音源情報を知覚するために重要であると考えられている。振幅包絡成分、時間微細構造それぞれの情報処理の基礎となる神経メカニズムについてはかなりの証拠があるにもかかわらず、これら 2 つの要因の相互作用はまだ完全に理解されていない。本研究では、時間分解能に優れる脳波を用い、①まず健常者において音声・非音声刺激聴取中の神経振動の帯域間相互作用を解析することで、聴覚時間情報処理に係る脳内機構を解明する。②さらに音刺激に対する神経振動に異常が見られるとされる統合失調症を対象として同脳内機構の障害の程度を検出し、障害を予測するためのバイオマーカーの同定を目指す。

２．研究の目的

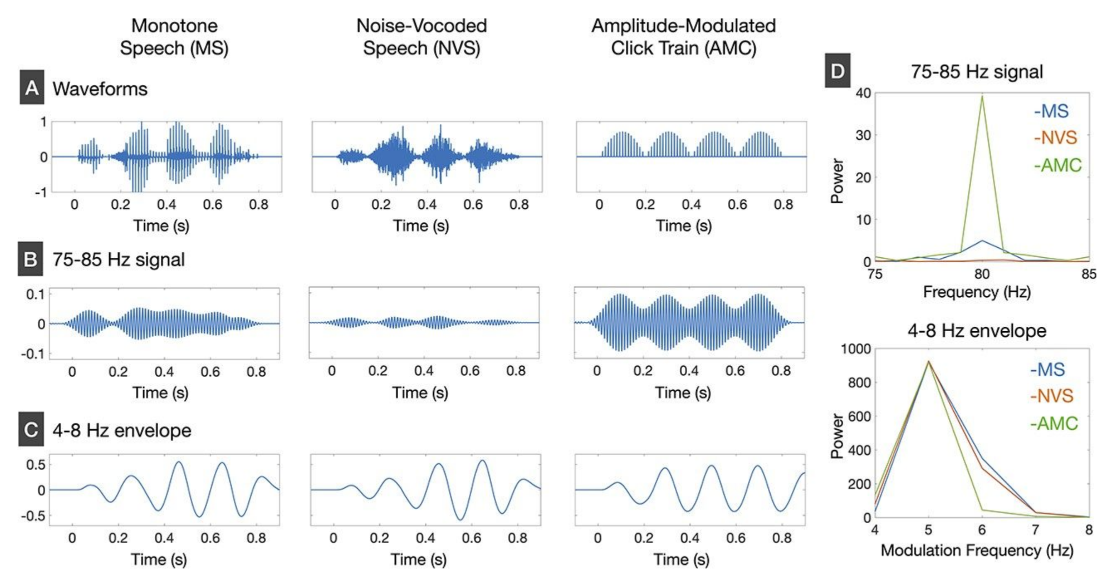
本研究では、64ch 高密度脳波計を用い、参加者が 5 音節の単語音声（「いちぶぶん」）を聞いている状態の高ガンマ帯域活動を測定することで、F0 だけでなく包絡線情報にも位相ロックした神経振動活動を評価することが可能となった。その後、F0 に関連する高ガンマ帯域活動の音源推定を行い、その低周波振幅モジュレーションを評価した。対照刺激として、単語音声から作成した雑音駆動音声を採用した。原音声から時間微細構造を除去した場合の高ガンマ帯域活動の低周波振幅モジュレーションへの影響を、原音声と雑音駆動音声の条件と比較する事で評価した。もし、原音によって誘発される高ガンマバンド活動とその低周波振幅モジュレーションが、振幅包絡と時間微細構造の情報処理の相互作用を反映しているならば、雑音駆動音声条件ではその活動は検出されないだろうと仮定される。さらに、音声特異性を調べるために、単語音声と同様の時間特性を持つ非音声音声を用いた。振幅包絡関連と時間微細構造関連の神経処理の相互作用が発話音に特異的であるならば、高ガンマ帯域の神経活動は本来の発話条件でのみシータ帯域で振幅変調するはずだと仮定した。音声知覚における複数の時間スケールでの神経処理のメカニズムを明らかにすることは、従来の音声時間情報処理モデル（Poeppel 2003; Poeppel et al. 2008）の解釈に新しい知見を与えることになる。また、音声と非音声の神経処理を比較することで、振幅包絡関連と時間微細構造関連の神経処理の相互作用が、脳内の聴覚処理と言語処理のどちらを反映しているかを明らかにすることができる。

３．研究の方法

参加者：参加者は、健康な日本語母語話者 26 名（男性 14 名）で、平均年齢は 37.2 歳（23～54 歳）であった。被験者は全員右利きで、本研究で用いた刺激の聴取に困難はなかった。正常な聴力は、オージオメーター（AA-58、RION）を用いて 500、1000、4000Hz の純音聴感閾値を測定することで確認した。すべての被験者は、Structured Clinical Interview (SCID)-non-patient edition を用いてスクリーニングを受け、彼らまたは彼らの第一度近親者は Axis-I 精神疾患を患っていなかった。

刺激：モノトーンスピーチ（MS）、ノイズ駆動音声（NVS）、振幅変調クリック（AMC）の 3 種類の刺激を採用した（図 1）。MS の F0 は 80Hz とその高調波で一定であった。F0 が比較的低いのは、高い F0 に位相同期したガンマ帯域の活動を高い信号対雑音比で測定しやすくするためである。MS は、国立情報学研究所（http://research.nii.ac.jp/src/en/PASL-DSR.html）の音声リソース・コンソーシアムの DSR プロジェクト音声コーパス（PASL-DSR）の「Spoken Language」セクションから入手した日本語話者の音声（「い・ち・ぶ・ん」）を操作することで生成した。原音は約 800ms の長さである。原音は、音声解析・合成ソフトウェアである Praat（Boersma and Weenink 2001）の PSOLA（pitch-synchronous overlap add）により MS に変換された。MS から TFS を除去した場合の音声誘発ガンマバンド活動とその低周波変調への影響を調べるために、NVS を採用した。AMC は、MS と同様の時間プロファイルを持つ非音声である。持続時間 800ms の 80Hz のクリック連続刺激を 5Hz で振幅変調して AMC を作成した。

脳波計測：参加者は静かな暗室で実験に参加した。参加者は目を閉じて受動的に刺激を聞くように指示された。すべての刺激は、挿入型イヤホン（ER3、Etymotic Research）を通して、音圧レベル 80dBA で参加者に提示された。音圧レベルは騒音計（6240 型、アコー）と特注のカプラ（AD-0213、九州インターテック）を用いて調整した。3 つの刺激の提示順序は、参加者ごとにランダムに決定した。各刺激の測定時間は約 4 分であった。参加者に 1 分間に 1 回マウスボタンをクリックさせ、覚醒していることを確認した。脳波データは、電極キャップに 64 個のアクティブ電極を備えた Active-Two システム（BioSemi BV, Amsterdam, Netherlands）を用いて記録した。



Tamura & Hirano (2023) Cerebral Cortex, Fig. 1

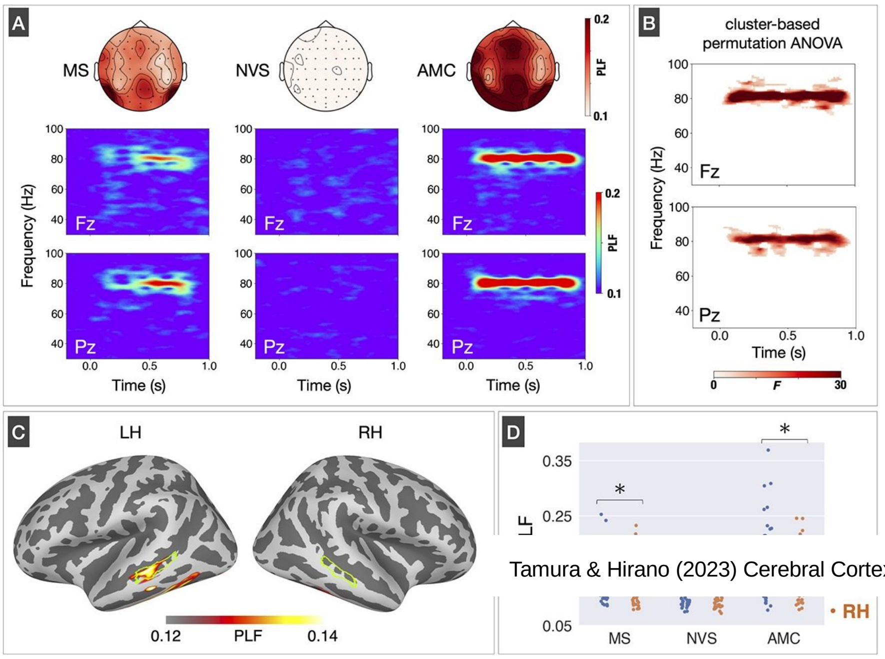
図１．音声刺激と非音声刺激の時間的特性

４．研究成果

Fz 電極と Pz 電極において、MS の F0 や AMC の列車周波数に近い周波数帯で PLF 値が高かった（図 2A，上段）（各電極の 0～1 秒、75～85Hz の時間周波数帯の PLF 値を平均して PLF のトポグラフィー図を算出した）。Fz 電極と Pz 電極から得られた時間-周波数マップは、MS と AMC 条件では 80Hz を中心とした周波数帯で PLF 値の上昇を示したが、NVS 条件ではそのような活動は見られなかった（図 2A、下段）。時間-周波数 PLF データにクラスタベースの並べ替え ANOVA を適用したところ、Fz 電極（cluster $P = 0.001$）および Pz 電極（cluster $P = 0.001$）の 80 Hz 付近の周波数帯で刺激条件の有意な主効果を持ついくつかの時間-周波数クラスタが見つかった（図 2B）。
次に、時間周波数の PLF をセンサー空間からソース空間に変換することで、TFS に関連する高ガンマバンド活動の信号源を特定することを試みた。図 2C に、MS 条件における高ガンマ帯 PLF の信号源分布を示す。F0 情報を反映する高ガンマ帯の活動は、左半球の STSvp 領域内に優位に検出された。次に、両半球の STSvp 領域から、刺激条件ごとに個別に PLF 値を抽出し（図 2C、薄緑色の部分）、刺激条件と半球の間で比較した（図 2D）。二元配置の反復測定 ANOVA では、刺激条件［$F(2,50) = 26.79$, $P < 0.001$］と半球［$F(1,25) = 6.47$, $P = 0.018$］の有意な主効果が認められた。また、刺激条件と半球の間の交互作用も有意であった［$F(2,50) = 6.84$, $P = 0.002$］。ポストホック分析の結果、MS 条件（$P = 0.028$）および AMC 条件（$P = 0.013$）のいずれにおいても、右半球（RH）と比較して LH 内の PLF 値が統計的に有意に増加することがわかった。しかし、NVS 条件では半球間の有意差は認められなかった（$P = 0.69$）。また、刺激条件間の多重比較では、LH（AMC vs. MS: $P < 0.001$, AMC vs. NVS: $P < 0.001$）、RH（AMC vs. MS: $P < 0.001$, AMC vs. NVS: $P < 0.001$）ともに、AMC 条件では MS 条件、NVS 条件に比べ PLF は著しく高いことが示されました。また、両半球において、NVS 条件よりも MS 条件の方が PLF が有意に増加することがわかった（左：$P = 0.005$、右：$P = 0.043$）。

結果の要約：我々は、音声知覚の神経機構を解明するために、5 音節の単語音から作成した MS を用いて神経振動活動を測定し、主に包絡線関連または TFS（F0）関連の神経活動に焦点を当てた先行研究とは異なる新しい視点を提供する。脳波の音源局在解析の結果、左 STS は、TFS 情報を含む音声刺激および非音声刺激（特に MS と AMC）に対して、高いガンマ帯域の活動を優位に示すことがわかった。さらに、TFS に関連する高ガンマバンド活動は、聴覚入力が音声か非音声かにかかわらず、この領域では刺激エンベロープと同じ周波数（5Hz）で振幅変調されていることを発見した。

本研究成果は、研究分担者らによって Cerebral Cortex 誌に掲載された（Cerebral Cortex, bhad158, https://doi.org/10.1093/cercor/bhad158 Published: 11 May 2023）



Tamura & Hirano (2023) Cerebral Cortex, Fig. 2

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　4件）

1．著者名 Tamura Shunsuke、Hirose Nobuyuki、Mitsudo Takako、Hoaki Nobuhiko、Nakamura Itta、Onitsuka Toshiaki、Hirano Yoji	4．巻 251
2．論文標題 Multi-modal imaging of the auditory-larynx motor network for voicing perception	5．発行年 2022年
3．雑誌名 NeuroImage	6．最初と最後の頁 118981～118981
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2022.118981	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 Taniguchi Nami、Hironaga Naruhito、Mitsudo Takako、Tamura Shunsuke、Yamaura Ken、Tobimatsu Shozo	4．巻 7
2．論文標題 Late responses in the anterior insula reflect the cognitive component of pain: evidence of nonpain processing	5．発行年 2022年
3．雑誌名 PAIN Reports	6．最初と最後の頁 e984～e984
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/pr9.0000000000000984	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 Mitoma Ryo、Tamura Shunsuke、Tateishi Hiroshi、Mitsudo Takako、Tanabe Ichiro、Monji Akira、Hirano Yoji	4．巻 7
2．論文標題 Oscillatory brain network changes after transcranial magnetic stimulation treatment in patients with major depressive disorder	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Affective Disorders Reports	6．最初と最後の頁 100277～100277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jadr.2021.100277	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 Naruhito Hironaga, Yuichi Takei, Takako Mitsudo, Takahiro Kimura, Yoji Hirano	4．巻 11
2．論文標題 Prospects for Future Methodological Development and Application of Magnetoencephalography Devices in Psychiatry	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6．最初と最後の頁 Article 863
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.00863	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4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 田村俊介，平野羊嗣，光藤崇子，鬼塚俊明
2．発表標題 聴覚ミスマッチ検出におけるガンマオシレーションの役割
3．学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会 2021年12月16日
4．発表年 2021年

1．発表者名 Takako Mitsudo, Naruhito Hironaga, Hiroshige Takeichi, Yoshitaka Nakajima, Shozo Tobimatsu
2．発表標題 Spatiotemporal brain mechanism of auditory and tactile time shrinking
3．学会等名 Fechner Day 2021: The 37th Annual Meeting of the International Society for Psychophysics 2021年10月20日
4．発表年 2021年

1．発表者名 光藤崇子，田村俊介，平野羊嗣
2．発表標題 音刺激への注意は背景γ活動を抑制させ刺激への同期度を高めるか
3．学会等名 日本音響学会 2021年秋季研究発表会 2021年9月10日
4．発表年 2021年

1．発表者名 田村俊介，光藤崇子，平野羊嗣
2．発表標題 音声の時間情報に同期する θ・γ帯域神経オシレーションの帯域間相互作用とその障害
3．学会等名 日本音響学会 2021年秋季研究発表会 2021年9月7日
4．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

治療抵抗性うつ病の症状を改善させる新しい治療法「rTMS」で脳活動が変化する様子を解明！ https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/711/

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	平野　羊嗣 (Hirano Yoji) (90567497)	宮崎大学・医学部・准教授 (17601)	
研究分担者	田村　俊介 (Tamura Shunsuke) (20883333)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関