

[別紙 1]

## 論文内容の要旨

論文題目 Development of cortical auditory processing in childhood:

An electrophysiological study

大脳皮質における聴覚情報処理過程の小児期の発達:

電気生理学的手法による研究

指導教官 五十嵐隆 教授  
東京大学大学院医学系研究科  
平成 11 年 4 月 入学  
医学博士課程  
生殖・発達・加齢医学専攻  
氏名 竹下和秀

### I. はじめに

ヒトの聴覚発達には、乳児期の単純な音に対する弁別能形成に加え、出生後の環境や学習によって獲得するより複雑な音の分析能力の発達が知られている。これまでの電気生理学的研究は、脳幹から大脳皮質までの聴覚の発達過程を示してきた。脳幹聴覚誘発電位 (brainstem auditory evoked potential: brainstem AEP) は 1 歳から 2 歳の間にはほぼ成人と同じ潜時に達するのに対して、皮質レベルの聴覚情報処理過程を反映する長潜時 AEP は思春期までの長い期間に亘って発達変化を遂げることが知られている。

この皮質レベルでの変化は単に各成分の潜時や振幅だけの变化ではなく、波形自体に大きな変化を伴う。成人では P50-N100-P200 の三相波形からなり、その中でも N100 は長潜時 AEP の中で、最も安定して検出される成分で、皮質レベルの主要な外因性聴覚誘発反応と考えられている。これに対し、小児では P100-N250 からなる 2 相波が

典型波形として知られてきた。この様に大きな波形変化が存在するため、同一の成分の発達変化を追うことはなかなか困難であった。結果として、これまでの研究では、小児期の長潜時 AEP 成分の潜時、振幅の報告にはばらつきが大きく、N100 の発達経過についても十分明らかにされていなかった。

波形同定が困難であった一つの要因として、これまでの小児の AEP 報告では、0.6 秒から 1.0 秒と比較的短かい刺激立ち上がり時間間隔 (stimulus onset asynchrony: SOA) の音を用いていたことが挙げられる。Paetau, Ceponiene らは、より長い SOA を用いることによって、小児でも成人と同様に N100 を検出していることを示した。

長潜時 AEP を用いた発達過程の研究を困難にしていた他の要因として、AEP の形成に複数の大脳皮質領域が関わっていることが挙げられる。聴覚情報処理の発達変化を解明するためには、個々の発生源に分離して発達を議論する必要があるが、頭皮上よりの記録波形からすべての活動源を明らかにすることは困難である。ヒトの聴覚野は側頭平面及び上側頭回外側面に分布するが、それぞれの領域の活動に伴い、皮質面に垂直方向の等価電流双極子を想定することができる。そのため、各年齢層から記録し得た AEP について、異なる方向を持つ成分に分離できれば、その方向成分毎に発達変化を議論することが可能と思われる。

当研究では、学童期における大脳皮質レベルの聴覚情報処理活動の発達変化を電気生理学的な手法にて明らかにする。N100 を低年齢層でも記録しやすいように、過去の研究よりも長い SOA を 3 種類用いている。脳波と脳磁図の同時記録波形を解析し、側頭平面由来の脳波と脳磁図の両方に反映される成分と上側頭回外側面由来の脳波のみに反映される成分に分けることで、複合電流源の発達変化を明らかにする。

## II. 実験方法

6 歳から 14 歳までの健常小児 32 名、および成人 10 名で聴覚誘発磁場反応 (auditory evoked magnetic field: AEF) および AEP の同時記録を施行した。非注意条件下に、1 kHz, 感覚閾値上 60 dB, 100 msec の純音を左右交互に 3 種類の SOA (1.6, 3.0, 5.0 秒) で提示した。AEF は右側頭部を中心に記録した。AEP は正中に置いた電極 (Fz, Cz, Pz) で左耳を基準電極として記録した。AEF は各被験者の MRI を元に単一電流源を仮定して電流源解析を行った。AEP, AEF の各成分のうち、N100, N250 とそれらの脳

磁場成分である N100m, N250m について解析を行った。被験者を 4つの年齢グループ (6-8, 9-11, 12-14, 21-33 歳) にわけて、各測定値を統計解析を用いて比較した。

### III. 結果

最も長い SOA の条件下 (5.0 秒) では、すべての被験者で N100 と N100m を記録し得た。最も短い SOA 条件下 (1.6 秒) では、12 歳未満の年齢群で、N100 は 84% (16/19) の被験者で、N100m は 79% (15/19) の被験者でしか認められなかった。これに対し、N250 と N250m は SOA 5.0 秒条件下において、14 歳以下の小児群では、それぞれ 94% (30/32)、91% (29/32) で認められたが、成人群では 30% (3/10)、40% (4/10) にしか認められなかった。

N100 の潜時は 70 msec から 120 msec の間に分布し、長い SOA 下で延長し ( $P < 0.05$ )、年齢上昇に伴い短縮が認められた ( $P < 0.05$ )。

N100 の振幅は長い SOA 下で増加し ( $P < 0.0001$ )、9 歳未満の年齢群でその他の年齢群よりも小さかった ( $P < 0.05$ )。

N100 の分布は、9 歳未満では正中線上、頭頂部優位に分布したが、9 歳以上の年齢群では、前頭部から中心部優位に分布しており、年齢群によって電位分布が異なった ( $P < 0.05$ )。一方、N100m の等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) の方向はすべての年齢群で一定であった。

N250 は N100 とは対照的に、成人群で他の年齢群よりも振幅の減少を認め ( $P < 0.0001$ )、長い SOA 下で振幅の減少が認められた ( $P < 0.05$ )。N250m の ECD は、N100m の ECD よりも内側、前方、下方に位置し ( $P < 0.0001$ )、Heschl 回付近に分布した。

### IV. 考察

従来の小児の AEP 研究では、N100 の発現年齢、潜時変化に関して、報告にばらつきが認められていた。原因として、低年齢群での N250 との分離の困難さが考えられる。今回の実験では、従来の実験よりも長い SOA を用い、N100 を記録しやすい条件下に N100 の発達経過を示した。AEP と AEF の同時記録を行った結果、N100 の AEP の電位分布と AEF から求めた ECD の方向の発達変化の間に差異が生じており、その

原因として、9歳未満の年齢群では、AEPの電流源のうち、頭表に対して法線方向の成分がおもに寄与していることが示された。法線成分の起源としては、上側頭回の外側面が推定された。聴覚皮質の解剖学的な発達変化は、思春期まで続くことが示されているが、今回の実験結果は、それらを電気生理学的に裏付け、聴覚情報処理過程の機能的な再構成が発達に伴い、進行することを示した。

N250はAEPの小児特有の成分と考えられ、N100が認められなくても比較的安定して認められ、前頭—中心部優位の分布を示した。N100が長いSOAに対して増大するのに対し、N250は短いSOAで増大効果を示した。このことは、N250がN100とは独立した聴覚情報処理過程を担っていることを示唆している。N250が成人になると急速にその振幅が減少し出現率が低下することから、成熟した聴覚情報処理を獲得するまで小児期に一時的に発現する必須の成分であることが示唆された。

## V. まとめ

長いSOA条件下であれば、AEPのN100成分は安定して6歳以上で認めることを示した。年少児ではN100の起源としておもに法線方向の電流源、すなわち上側頭回外側面の寄与が大きかった。N250はN100と異なる電流源を持ち、小児期に特有の聴覚情報処理過程に関わることを示した。