

審査の結果の要旨

氏名： 蘇 珮 甄

言語の表出と認知は非常に複雑なタスクであり、いくつかの大脳皮質領域が関与する。耳から入力された音声言語はまず一次聴覚野に到達するが、その後ウェルニッケ中枢（感覚性言語中枢）で処理されて初めて言語として認知される。音声言語の発声の際にはウェルニッケ中枢からブローカ中枢（運動性言語中枢）へ弓状束を介して情報が伝達される。ブローカ中枢は言語を発声するプログラムを行っている責任中枢であり、ここから情報が顔面領域の運動野に出力される。ここで発声、構音、共鳴のための筋活動をもたらす出力がなされる。文字言語の認知では情報がまず一次視覚野に到達し、次に角回に送られる。ここで文字情報がウェルニッケ中枢に蓄えられている対応する音声言語情報と統合される。

本研究ではまず第1に小児の大脳皮質の髄鞘化がMRI画像においてどのように描出されるのか、また過去の組織学的研究と比較して髄鞘化の検出される時期に違いがあるのかどうかを検討し、第2に内耳奇形、Pelizaeus- Mertzbacher病、Leigh 脳症などの先天性難聴児における言語に関連した大脳領域の髄鞘化の進行を正常児と比較検討することを目的とした。

研究1では スコアリングシステム（0点、1点、2点）を用いてMRI（T2）上で視覚的評価により正常児の大脳皮質の言語関連領域の髄鞘化の発達度を評価した。このスコアリングによる評価は過去の組織研究や画像研究で行われてきた手法であり実際に臨床応用が容易な方法である。この手法によりMRI画像での髄鞘化変化と過去の組織研究報告との間に違いがあるのか明らかにすることとした。

結果：まず測定に用いた14の領域を機能によって3つのグループ、すなわちグループA（1次皮質領域：1次運動野、1次視覚野、1次聴覚野）、グループB（高次皮質：ブローカ領域、ウェルニッケ領域、角回）、グループC（連合野：弓状束）に分類した。髄鞘化はグループA、B、Cの順に進行した。すなわちグループAでは生後32週（8ヶ月）ごろに髄鞘化が始まり48-56週（12ヶ月-14ヶ月）に成熟段階に達した。グループBでは生後40週（10ヶ月）に髄鞘化が始まり、約64週（16ヶ月）で成熟段階に達した。グループCでは約40週で髄鞘化が始まり、256週でほぼ完成に達した。過去の組織学的研究では大脳皮質の髄鞘化は生後3ヶ月目に始まり成人になるまで続く

報告されている。MRI画像に基づく我々の結果では、弓状束を除いた各領域の髄鞘化は8ヶ月で始まり語彙を獲得し始める18ヶ月でほぼ成熟段階に達するという結果であり、弓状束の髄鞘化はこれらよりかなり遅れていた。この結果は過去の組織学的研究と比較すると数ヶ月の遅れがあった。

研究2では画像診断の定量的手法である関心領域法（ROI）を用いた評価を行った。これは研究1の視覚的スコアリングよりより客観的な手法である。出生後の各皮質部位の信号強度変化を調べ、どの時期に髄鞘化が完成するのかを検討した。

結果:信号強度測定法による評価では、すべての言語関連領域の髄鞘化は生下時には全く認められず、生後約1.5年ではほぼ成熟段階に達し、さらに成人になるまでゆっくり進行するということが明らかとなった。領域を研究1と同様に3つのグループに分類して検討したところ、グループAである1次運動野、聴覚野、視覚野では髄鞘化はグループBであるブローカ領域、ウェルニッケ領域、角回より早期に髄鞘化が進行した。弓状束(グループC)の髄鞘化過程は生後1年半まではグループBと大きな差を認めなかったが、3歳以降は髄鞘化の進行速度がBと比較して緩徐となった(図参照)。これらのパターンには明らかな性差、左右差はなかった。SIRに基づく、髄鞘化は4ヶ月以降に主として進行し、18ヶ月にほぼ成熟段階に達し、さらに成人になるまでゆっくり進行するという結果であり、Yakovlev や Lecoursの研究に合致する結果であった。

研究3では研究2と同様の手法で **Pelizaeus-Merzbacher** 病、**Leigh** 病、内耳奇形などの先天性高度感音難聴児について言語関連の各皮質領域の信号強度比を算出し、対応する年齢の正常児の信号強度比と比較検討した。今回は言語発達遅滞がある先天異常児の髄鞘化はその言語発達の遅れの程度に相関して遅れるという作業仮説を立てた。また髄鞘化不全があり言語発達遅滞も生じる疾患 (**Pelizaeus-Merzbacher** 病、**Leigh** 病) と髄鞘化不全を通常伴わない言語発達遅滞のある疾患 (内耳奇形など) の違いについても検討することにした。

結果:内耳奇形(前庭半規管無形成・奇形)と先天性高度感音難聴児群においては全症例において健常児との間で有意差は認められず、言語関連皮質領域の髄鞘化は正常に進行するものと考えられた。一方**Pelizaeus-Merzbacher** 病、**Leigh** 病において言語関連皮質領域の髄鞘化はいずれも健常児より遅れていた。しかしながら、言語発達の遅れと髄鞘化の遅れは必ずしも並行せず、例えば**Pelizaeus-Merzbacher** 病児ではウェルニッケ領域の髄鞘化の遅れがあるにもかかわらず理解は正常であった。また髄鞘化の遅延があるにもかかわらず言語能力は言語訓練によって持続的に向上した。

まとめ

本研究は正常及び先天性高度難聴をもつ新生児・乳幼児の言語に関連する大脳皮質領域の髄鞘化の進行を MRI 画像を用いて定性的、定量的に解析した初めての論文である。高次の皮質領域は1次皮質領域に比べ髄鞘化が遅れ、連合野は最も遅く髄鞘化することが明らかとなった。髄鞘化は生後18ヶ月ごろにほぼ成熟段階に到達したが、これは語彙を獲得する時期とほぼ一致しており髄鞘化の進行が言語機能の獲得に重要であることが示唆された。さらに緩やかな髄鞘化の進行は成人になるまで持続していたが、このことは小児から成人にいたる言語の持続的発達とよく一致していた。髄鞘化の進行には明らかな性差や左右差は認めなかった。

また内耳奇形などを含む先天性高度感音難聴児では言語に関する大脳皮質の髄鞘化に遅れは認められなかった。このことは先天性難聴のために入力が乏しくなった発達期の聴覚伝導路でも MRI で見る限り正常児と同様に髄鞘化が進むことを示唆している。

一方 Pelizaeus-Mertzbacher 病, Leigh 脳症では髄鞘化の遅れが明らかとなった。また髄鞘化の遅延があるにもかかわらず言語能力は言語訓練によって持続的に向上した。このことは、髄鞘化が言語発達の唯一の関与因子ではないことを示唆している。おそらく軸索、樹状突起の分枝形成やシナプス形成の変化などの発達期脳の成熟過程の形態変化も同様に重要な役割を果たしている可能性がある。

本研究の成果は、小児の言語中枢の発達に対し MRI を用いた評価基準として利用されるものであり、学術的に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。