

Title	言語と社会認知能力を支える脳機能の定型・非定型発達の解明とバイオマーカの探索
Sub Title	Typical and atypical development of cerebral substrates engaging in language and social cognition
Author	皆川, 泰代(Minagawa, Yasuyo) 檀, 一平太(Dan, Ippeita) 山本, 淳一(Yamamoto, Jun'ichi) 太田, 真理子(Ōta, Mariko) 有光, 威志(Arimitsu, Takeshi) 熊崎, 博一(Kumazaki, Hirokazu)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究は発達初期の言語, 社会性とそれらを支える脳機能・脳部位結合の定型発達, 非定型発達パターンを明らかにし, 発達障害を予測する因子を見出すことを目的とした縦断的乳幼児研究である。本研究は自閉スペクトラム症 (ASD) の兄弟児である乳児, すなわちASDを将来的に持つリスクのある乳児を3ヶ月齢から3歳まで縦断的に検討した。コホート構築が1つの目的であったが本研究では合計約80名の参加を得た。この結果, リスク児と定型児での発達初期の脳機能結合の異なり, 社会的信号への視線行動の違いなどグループ間の違いを明らかにした一方で, それら指標と後の発達の関係についてもいくつか障害の予期因子となる候補を見出した。</p> <p>The present study aimed to reveal typical and atypical development of language and social cognitive abilities and their correlates of cerebral substrates in human infants. Further, we tried to extract early marker of developmental disabilities such as autistic spectrum disorders (ASD) by correlating early neural and behavioral markers and later general development. To this end, we examined typically developing infants (TD) and infants-at-risk for ASD longitudinally from their age of 3 months-old to 3-years-old. One of our aims of the study was to construct a cohort of infant-at-risk and we successfully recruited about 80 infants for our cohort who participated in our longitudinal experiments. The results showed various group differences in brain connectivity and responses and eye movement between TD and ASD groups. Furthermore, we found some candidates of early behavioral markers for developmental disabilities which involve fine-motor movements and responsiveness to social cues.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究 (A) (一般)</p> <p>研究期間：2015～2018</p> <p>課題番号：15H01691</p> <p>研究分野：発達認知神経科学</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15H01691seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 元年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15H01691

研究課題名（和文）言語と社会認知能力を支える脳機能の定型・非定型発達の解明とバイオマーカの探索

研究課題名（英文）Typical and atypical development of cerebral substrates engaging in language and social cognition

研究代表者

皆川 泰代（MINAGAWA, Yasuyo）

慶應義塾大学・文学部（日吉）・教授

研究者番号：90521732

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,000,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は発達初期の言語、社会性とそれらを支える脳機能・脳部位結合の定型発達、非定型発達パターンを明らかにし、発達障害を予測する因子を見出すことを目的とした縦断的乳幼児研究である。本研究は自閉スペクトラム症（ASD）の兄弟児である乳児、すなわちASDを将来的に持つリスクのある乳児を3ヶ月齢から3歳まで縦断的に検討した。コホート構築が1つの目的であったが本研究では合計約80名の参加を得た。この結果、リスク児と定型児での発達初期の脳機能結合の異なり、社会的信号への視線行動の違いなどグループ間の違いを明らかにした一方で、それら指標と後の発達の関係についてもいくつか障害の予期因子となる候補を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、社会的にも自閉症スペクトラム症を含む発達障害の問題が着目されるようになってきた。同時に、それら児童に対する発達支援や子育て支援についても重要視されてきている。そのような状況で、本研究は客観的なエビデンスを基にした発達障害の評価や支援を可能にしようとする基礎研究である。本研究により言語や社会性についての脳の発達メカニズムが明らかになれば、非典型的な発達を見出す重要な知識となる。早期発見は早期支援につながり、発達障害の予後を良好にする。同時に本研究は人間の言語コミュニケーション発達の脳内基盤という基礎的な知見を提供する。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to reveal typical and atypical development of language and social cognitive abilities and their correlates of cerebral substrates in human infants. Further, we tried to extract early marker of developmental disabilities such as autistic spectrum disorders (ASD) by correlating early neural and behavioral markers and later general development. To this end, we examined typically developing infants (TD) and infants-at-risk for ASD longitudinally from their age of 3 months-old to 3-years-old. One of our aims of the study was to construct a cohort of infant-at-risk and we successfully recruited about 80 infants for our cohort who participated in our longitudinal experiments. The results showed various group differences in brain connectivity and responses and eye movement between TD and ASD groups. Furthermore, we found some candidates of early behavioral markers for developmental disabilities which involve fine-motor movements and responsiveness to social cues.

研究分野：発達認知神経科学

キーワード：自閉スペクトラム症 リスク児 脳機能結合 fNIRS 言語獲得 社会認知 母子愛着

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

社会性やコミュニケーション能力に困難がある自閉スペクトラム症（以下 **ASD** とする）は脳機能の問題によって生じる。社会的にも **ASD** の問題が注目され始めて久しいが、未だに **ASD** の脳科学的な発達の機序については明らかにされていない。**fNIRS (functional Near Infrared Spectroscopy)**は乳幼児にも安全に自然に適用できる脳機能測定装置であり、**fNIRS** を用いて少しずつ乳幼児の脳機能発達についての知見が積み重なっている。これまでに我々の研究でも、**fNIRS** を用いて乳児の音韻処理の左右側頭部の機能側性化の課程や母子愛着についての脳内基盤等を明らかにしたり、早産児と正期産児の脳機能発達を中心とした縦断研究を行ってきた。またそれらの研究において、**fNIRS** データを用いて脳部位結合を明らかにする解析方法なども開発してきた。本研究はこれらの知見を活かし、**ASD** を発症するリスクの高い **ASD** 児の兄弟児を乳児期から縦断的に脳機能や心理実験、発達検査を行うことで定型発達児と **ASD** リスク児の発達の違いを明らかにしようとする研究である。特に **ASD** では脳部位結合に問題があるとする報告も多く、脳部位結合の違いは発達初期から発現していることが考えられるにも関わらず、これまでに 0 歳代の言語や社会機能の脳結合は定型、非定型を含めほとんど報告されていない（但し安静時の脳部位結合は報告がある）。我が国ではまだ脳機能研究を含めたリスク児のコホート研究は、管見の及ぶ限りこれまでに行われていない。

2．研究の目的

本研究は発達初期の言語、社会認知特性とそれらを支える脳機能・脳部位結合の定型発達、非定型発達パターンを明らかにし、発達障害を予期する因子を見出すことを目的とする。具体的には安静状態の脳部位結合特性、音声に対する脳反応特性、アイカメラによるコミュニケーション時の視線行動、共同注意の視線行動の発達の变化やこれらの要因が後の発達をどのように関連するか（予期するか）について明らかにすることを目的とする。このために、**ASD** 発症のリスクがやや高い **ASD** 児の兄弟児である乳児（リスク児）、および定型発達児を対象として縦断的に言語や社会性発達および脳機能活動や脳部位結合の特性を明らかにする。実験手法についてはこれまで用いた刺激や実験を応用するが、リスク児のリクルートは初めてであるためこのリクルート体制を作り上げ、ある程度の規模のコホート群を構築することも1つの目的となった。特に本研究では月齢 3 ヶ月（もしくは新生児時期）で縦断研究の初回の実験を行うためリクルートは難航する可能性も考えられた。

3．研究の方法

本研究は3ヶ月から1歳まで3-6ヶ月おきに **fNIRS** 計測、行動実験、発達検査を並行して行う。1歳以降は1歳半、2歳、3歳時で行動実験、各種発達検査のみを行う。共同研究者の大学病院小児科で生まれた乳児については新生児時期の **fNIRS** 計測も行う。従って縦断研究の検査項目は月齢によって異なる。脳機能実験は大きくわけて安静状態の計測と音声言語処理、情動を含める社会認知に関係し、行動実験は各種発達検査、質問紙調査、アイカメラ実験、共同注意実験から構成される。本研究では1歳以前の音声処理や社会的刺激における脳機能活動、脳機能結合を1歳以降の言語や社会認知能力との相関性を検討することによって、定型発達、非定型発達としての脳機能活動を明らかにする。

【参加児】正期産児そして発達障害を発症する可能性の比較的高い **ASD** 児の兄弟（リスク児）を主たる対象とする。補足的に早期産児も含める。

【脳機能的手法】**fNIRS** 実験では（1）安静時の基礎的脳活動の計測以外に機能研究の刺激として（2）大脳半球の機能的側性化を検討する合成音声による聴覚刺激、（3）乳児の母親声・非母親声による乳児向け音声刺激を用いる。（3）では **fNIRS** 以外に **fNIRS** - 脳波 - 心電図・呼吸

の同時計測を行う。ここでは音声の馴化刺激、脱馴化刺激呈示によって小さな驚愕反応を引き出し、その際の脳反応、生理反応を計測する。(1)(2)(3)のときの脳機能部位の結合の解析を行う。この計測を前頭葉、側頭部(総計約 46 チャンネル：図 1 参照)で行う。

【行動的手法】(1) アイトラッキングカメラを用いた顔の選好、顔の部位や表情の注視実験。(2) Early Social Communication Scale(ESCS)という 9 ヶ月からのコミュニケーション能力を測る標準化された行動検査法,(3) 9, 12 ヶ月において共同注意を確認するライブアイカメラ実験を行う。(4) 積木を掴み(reaching & grasping),所定の位置にそれを入れる(releasing)する一連の微細運動を質的に評価する。

【発達検査】: 表 1 に示す検査、標準化された質問紙調査を行う。

表 1 . 縦断研究で行う質問紙項目や行動調査, 発達検査

領域	検査名	実施時期
発達全般	新版K式発達検査	3-36ヶ月
言語発達	マッカーサ乳児言語発達診断	9-36ヶ月
社会性	Early Social Commu. Scale (当ラボ独自の簡易版)	9-36ヶ月
社会性	M-CHAT	18-24ヶ月
社会性	アイカメラ	3-24ヶ月
問題行動	Child Behavior Check List	24,36ヶ月
運動機能	KIDS発達スケール(運動項目)	24,36ヶ月

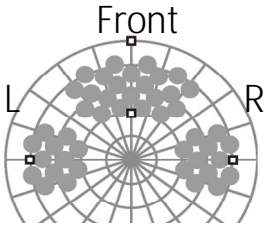


図 1 . 46 チャンネルの配置

4 . 研究成果

本研究の方法論的な意味での目的はリスク児を発達初期から計測できるリクルート体制を整え,リスク児コホートを構築することであった。これに関しては本研究では約 40 名のリスク児,そして約 40 名の定型発達児,合計 80 名の乳児の縦断研究を 4 年間行ってきた。病院や発達支援の施設などでポスター,チラシや口コミによるリクルートが徐々に功を奏し,現在は安定的に申込が入るようになった。続いて,縦断研究の結果については,実験項目が多いので様々な結果が得られているが,そのうち 3 つの研究成果を報告する。

(1) 新生児期の安静状態の脳機能結合

正期産児 27 名、在胎週数 30 週以上の早産児 33 名、在胎週数 30 週未満の早産児 20 名の 3 群を対象として安静状態の脳機能結合を前頭,左右の側頭部について fNIRS 計測を行った。このうち在胎週数 30 週未満が発達リスクの特に高い群である。

脳領域の結合の強さについて在胎週数、修正週数、生後日齢、出生体重との関係を相関解析、偏相関解析を行った結果、全般的には生後日齢との相関が強い傾向が認められた。しかし乳児群によりその関係性が異なり、在胎 30 週以上の早産児と正期産児では、在胎 30 週未満の早産児と比べて、結合の強さと生後日齢の回帰直線の傾きが急峻であった(図 2)。特に左側頭部と前頭部を繋ぐ結合、左右の側頭部同士を繋ぐ長い結合(long range connectivity)で傾きの値の有意差を認めた。これはすなわち,在胎週数が 30 週以上である乳児は生後日齢とともにこれら長い結合が比較的急速

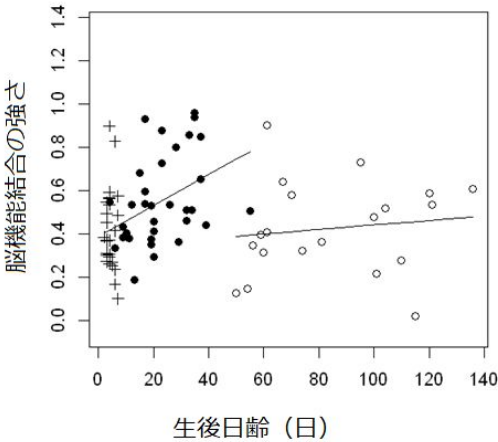


図 2 左側頭部と前頭部の脳機能結合
+ 正期産児, 在胎週数 30 週以上の早産児
○在胎週数 30 週未満の早産児

に強まってくるが、胎週数が30週未満のリスク児では生後日齢とともに大きくはこの結合が強まらず、比較的ゆっくりとしか発達しないことが示された。長い結合は認知処理に重要な役割を果たすことが多いので、リスク児の今後の発達にも影響があることが考えられる。

(2) アイカメラ計測による顔注視特性の発達

先行研究において人間が口を動かし発話をしている動画に対して、乳児が目を見るか、口を見るかという注視行動が発達的に変化することが知られている。特に英語圏では3,6ヶ月では目を見るが、8,9ヶ月あたりになると口を長く注視するよう

になり、さらに1歳以降は目に注視が戻ることが報告されている

(Lewkowicz & Hansen-Tift, 2012)。本研究はこの注視特性の発達変化を定型発達児とリスク児で比較検討した。

日本語圏の定型発達乳児は9,12ヶ月になると英語圏の乳児と同様に目に注視するようになることが示された(図3)。ただし、その変化は英語圏よりもやや遅く、また1歳以降の目の注視への戻りもやや遅い傾向が見られた。これは喃語開始時期に関係しており喃語の発話ができるようになった乳児は口の動きに興味を持ち、さらにそこから発話運動を学んでいると考えられる。一方でリスク児は定型とは異なり、6ヶ月時点の注視は定型児と同じ目への選好が見られるが、口への注視の変化が9ヶ月では認められず、12ヶ月でようやくその傾向がみられるのみにとどまった。以上について、リスク児には口の動きを模倣して構音を学ぶということが見られない、あるいは逆に構音ができないから口を見ないという2つの解釈が考えられた。

(3) 微細運動と言語発達

本縦断研究の12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、24ヶ月時点において積木に到達、把持しそれを所定の場所へ入れるという微細運動、その間の直立運動としての粗大運動を、Kinectを利用して定量化、評定した。同時にそのような目的志向のある運動における視線運動についても併せて検討した。ここでは、運動能力が視線の先読み能力を予期するなど、各発達過程の様々な指標の相関がみられた。例えば、12ヶ月時点の積木のリリース運動という微細運動能力と後の言語発達に正の相関がみられた($R=0.68$, $p<.05$)。現在この縦断研究はまだ0歳時点の参加者も多く、継続的にデータを収集している。これらの子どもが発達し3歳になれば、より多くのデータが得られるので発達初期の特徴とその後の言語やコミュニケーションの発達との関連もより詳細に検討できると思われる。

<引用文献>

Lewkowicz, D. J., & Hansen-Tift, A. M. (2012). PNAS, 109, 1431–1436.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計20件)(特記以外査読つき)

Liang, Z., Minagawa, Y., Yang, H.-C., Tian, H., Cheng, L., Arimitsu, T., et al. (2018) “Symbolic time series analysis of fNIRS signals in brain development assessment.” *Journal of Neural Engineering* 15(6):066013. doi: 10.1088/1741-2552/aae0c9.

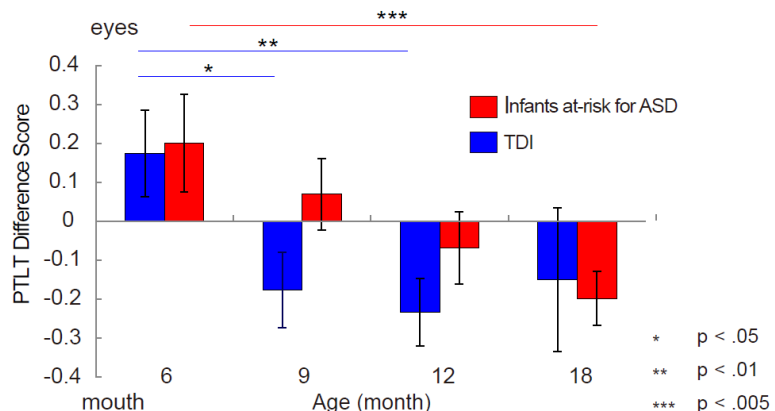


図3 PTLT (Proportion of Looking Time)目と口の差分

Minagawa, Y., Xu, M., Morimoto, S. (2018) "Toward interactive social neuroscience: Neuroimaging the real-world interaction in various populations." *Japanese Psychological Research* 60(4), 196-224.

Arimitsu, T., Minagawa, Y., Yagihashi, T., Uchida-Ota, M., et al. (2018) "The cerebral hemodynamic response to phonetic changes of speech in preterm and term infants: The impact of postmenstrual age." *Neuroimage: Clinical*, 19: 599-606. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.005

Yoshida, Y., Kudo, Y., Hoshino, E., Minagawa, Y., Miki, N. (2018) "Preparation-free measurement of event-related potential in oddball tasks from hairy parts using candle-like dry microneedle electrodes." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018:4685-4688. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513178.

Uchida, M. O., Arimitsu, T., Minagawa, Y. (2018) "Effect of mother's voice on neonatal respiratory activity and EEG delta amplitude." *Developmental Psychobiology*. 60(2):140-149.

Minagawa, Y., Hakuno, Y., Kobayashi, A., Naoi, N., Kojima, S. (2017) "Infant word segmentation recruits the cerebral network of phonological short-term memory." *Brain and Language*, 170, 39-49.

Guevara-Rukoz, A., Lin, I., Morii, M., Minagawa, Y., et al. (2017) "Which epenthetic vowel? Phonetic categories versus acoustic detail in perceptual vowel epenthesis." *The Journal of the Acoustical Society of America*, 142(2), EL211.

Hakuno, Y., Omori, H., Yamamoto, J., Minagawa, Y. (2017) "Social interaction facilitates word learning in preverbal infants: Word-object mapping and word segmentation." *Infant Behavior and Development*, 48, 65-77.

Tsuji, S., Fikkert, P., Minagawa, Y., et al. (2017) "The more, the better? Behavioral and neural correlates of frequent and infrequent vowel exposure." *Developmental Psychobiology*, 59(5), 603-612.

Xu, M., ... Minagawa, Y. (2017) "Prefrontal function engaging in external-focused attention in 5- to 6-month-old Infants: A suggestion for default mode network." *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 676.

白野陽子, 皆川泰代 (2017)「共同注意場面における話者の視線が乳児の注視行動に与える影響: 話者の顔と対象物への注意の検討」*慶應義塾大学大学院社会学研究科紀要* **83**, 35-45.

遠藤希, 川原繁人, 皆川泰代 (2017)「声楽的発声における母音知覚 声楽経験および FO の影響」*音声研究* **21 (2)**, 25-37.

皆川泰代, 安井愛可, 直井望, 山本淳一, 鈴木健嗣 (2017)「発達認知神経科学における fNIRS の応用: 定型・非定型発達脳を可視化する」*高次脳機能研究* **37(2)**, 174-180. (査読なし)

川原繁人, 桃生朋子, 皆川泰代 (2016)「大学における音声学教育とマイボイス」*音声研究* **20(3)**, 13-20.

阿部和太, 大塚恭平, 青木義満, 皆川泰代 (2016)「目的指向運動における乳幼児の視線制御と微細運動」*慶應義塾大学大学院社会学研究科紀要* **80**, 17-35.

Miyata, H., ...Minagawa, Y. (2016) "Enhanced visual form and visuo-spatial processes in Japanese speed-reading experts: A preliminary analysis." *認知科学会テクニカルレポート: JCSS-TR-74*. (査読なし)

Arimitsu, T., Minagawa, Y., Takahashi, T., Ikeda, K. (2015) "Assessment of developing speech perception in preterm infants using Near-Infrared Spectroscopy." *NeoReviews*, 16(8), e481- e489.

Matsuda, S., Minagawa, Y., Yamamoto, J. (2015) "Gaze behavior of children with ASD toward pictures of facial expressions." *Autism Research and Treatment*, 617190.

安井愛可, 小幡亜希子, 吉村美奈, 山本淳一, 皆川泰代 (2015)「日本人幼児における吹き出しを用いた人形遊びの誤信念課題への効果」*慶應義塾大学大学院社会学研究科紀要* **79**, 99-111.

内田真理子, 有光威志, 矢田部清美, 池田一成, 高橋孝雄, 皆川泰代 (2015)「新生児が母親の声を聴くときの呼吸の安定性と脳反応」*日本女子大学人間社会学部紀要第 26 号*, 87-97. (査読なし)

〔学会発表〕(計 66 件)

皆川泰代「乳幼児における知覚情報環境とコミュニケーションの育ち」スペシャルセッション「乳幼児の聞こえと保育施設における音環境」日本音響学会春季大会, 電通大学 (2019 年 3 月 7 日) (招待講演)

皆川泰代「脳計測から探る意図共有: 社会脳ネットワークの発達」第 30 回日本発達心理学会日本発達心理学会言語発達分科会シンポジウム「意図共有について探る」, 早稲田大学(2019 年 3 月 18 日) (招待講演)

Minagawa, Y. "Development of social interactive brain: Behavioral and neurocognitive evidence" Workshop "Understanding developmental disorders: from computational models to assistive technologies" ICDL-EPIROB 2018, Waseda Univ. Tokyo. (2018 年 9 月 17 日) (招待講演)

Minagawa, Y. "Exploring the neural evidence of mother-infant entrainment: Inter-brain synchronized hemodynamic activity" Symposia "Brain-to-brain synchrony early in life", Annual Meeting of Human Brain Mapping, Vancouver, June 2017. (招待講演)

皆川泰代「心理学研究分野における fNIRS の応用」, シンポジウム SS-039 心理学での fNIRS の使い方, 日本心理学会第 81 回大会, 久留米シティプラザ, 久留米, (2017 年 9 月 21 日). (招待講演)

Minagawa, Y. “Neuroimaging the developing brain from the neonatal period to adolescence.” Invited Talk, Biennial Conference of the Society for functional Near-Infrared Spectroscopy, Université Paris Descartes, October 2016. (招待講演)

Minagawa, Y. “Prenatal development of functional brain networks: insights from neonates’ response to speech.” Mini Symposia 3MS08-2 “Focusing on functional focusing with fNIRS.” Japan Neuroscience Society, Kobe International Conference Center, July 2015. (招待講演)

皆川泰代「発達初期における音声言語処理の脳内機構」**The 576th Human Brain Research Center Seminar**, 京都大学大学院医学研究科・医学部脳機能総合研究センター (2015年4月30日)(招待講演)
他 58 件

〔図書〕(計 5 件)

Minagawa, Y., Cristia, A. (2019)“Optical imaging can shed light on language brain function” Oxford Handbook of Neurolinguistics, Oxford University Press, Oxford DOI: 10.1093 /oxfordhb/9780190672027.013.7 Part 1, Chap7, 154-185.

他 4 件

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ <http://duallife.web.fc2.com/i/next.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：檀 一平太

ローマ字氏名：**DAN, Ippeita**

所属研究機関名：中央大学

部局名：理工学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：**20399380**

研究分担者氏名：山本 淳一

ローマ字氏名：**YAMAMOTO, Jun-ichi**

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：文学部(三田)

職名：教授

研究者番号(8桁)：**60202389**

研究分担者氏名：太田 真理子

ローマ字氏名：**OTA, Mariko**

所属研究機関名：東京学芸大学

部局名：国際教育センター

職名：研究員

研究者番号(8桁)：**50599412**

(2)研究協力者

研究協力者氏名：有光威志

ローマ字氏名：ARIMITSU, Takeshi

研究協力者氏名：熊崎 博一

ローマ字氏名：KUMAZAKI, Hirokazu