

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成 15 年度採択研究代表者

多賀 巖太郎

東京大学大学院教育学研究科・准教授

乳児における発達脳科学研究

1. 研究実施の概要

本研究の目的は、乳児期初期における大脳皮質の機能発達と学習機構を解明することである。これまでに、主として大脳皮質が本格的に機能し始めると考えられる3か月児を中心に、視聴覚や言語に関連する大脳皮質の機能分化や行動学習の性質を明らかにしてきた。本年度は、未熟児、新生児、2か月児、6か月児等、対象月齢の広がったデータが蓄積され、脳内機構の発達の様子の一部が捉えられるようになってきた。また、発達障害や聴覚障害などのケースに関する研究の進展もあった。今後、研究をさらに推進し、生後1年間の脳と行動の発達に関して包括的な理解を得ることを追究する。

2. 研究実施内容

<東大多賀グループが中心となる研究>

平成19年度は、437名の乳児の研究協力者が東京大学の研究室に来室した。

これまで、視聴覚の発達に関わる大脳皮質の発達のメカニズムを明らかにするために、光トポグラフィによる大脳皮質の機能的な活動の計測を、覚醒した3か月児を主な対象として行ってきた。その結果、大脳皮質の一次感覚野（視覚野、聴覚野）、連合野（視覚連合野、側頭・頭頂連合野）、前頭前野等の階層的な機能の分化が見られることを明らかにしてきた。本年度は、2ヶ月児、生後3か月の早産児（修正月齢2か月）、6か月児を対象とし、モバイルオブジェクトおよびチェッカーボード刺激に対する反応を48チャンネルまたは94チャンネルで計測した。その結果、2ヶ月児では、3ヶ月児で観察された刺激の種類による反応の違いが認められなかったが、どちらの刺激に対しても、前頭と後頭をふくむ比較的広い範囲の活動が観察された。早期出生の3ヶ月児においても、刺激の種類によら

ず広い範囲での活動が観察された。6か月児においては、3か月児とはまた異なる時間空間パターンの応答が観察されており、詳しく解析中である。このように月齢に応じて大脳皮質の機能的活動のパターンが変化していく現象が捉えられつつある。さらに、3か月児において、視覚刺激のみ（モビールオブジェクト）と視聴覚刺激（モビールオブジェクトと音）との応答を比較したところ、聴覚刺激が聴覚野以外の広い領域の応答に影響を与える効果も明らかになった。このように3か月児における視聴覚の統合に関する知見も加わった。また、睡眠中の3か月児の顔の一部への体性感覚刺激に対して、大脳皮質の広範囲で応答が見られることも明らかになった。

言語に関わる大脳皮質の機能的発達を明らかにするための光トポグラフィを用いた研究も、継続して行ってきた。これまで、音声の抑揚の処理に着目し、静睡眠時の3か月児および10か月児において右半球の側頭・頭頂領域がその処理に関わっていることを明らかにしてきた。本年度は、6か月児に普通の音声、抑揚のない音声、それぞれを逆再生した音を提示し、皮質活動を調べた。その結果、右半球の側頭・頭頂領域で、順再生の音声においては、3か月児とは逆に（10か月児と同様に）、抑揚のない音声に対してより強い活動を示す一方、逆再生の音声においては、3か月児と同様に、抑揚のある音声に対してより強い活動を示した。このことは、6ヶ月齢までに、音声に対する情報処理の質的な発達が起きていることを示唆する。抑揚に関わる皮質での処理を新生児で調べる研究も女子医大で開始し、データを取得中である。さらに、音のピッチの変動と文節化の処理に関わる機構を明らかにするため、楽器音の刺激を用いた研究も行った。3か月児および6か月児に、ピッチの時間的変化の程度を3段階（50 ms、200 ms、600 ms以上）に変えた楽器音の刺激を提示したところ、側頭・頭頂領域では条件および月齢に応じたに反応の違いが認められており、現在データを解析中である。

これまで、モビール課題を用いて、乳児が環境と相互作用しながら、行動を変容させる学習と記憶の過程を詳しく調べてきた。特に、3か月児において、自分がモビールを動かしているときには、環境との相互作用に特化された四肢部位の運動が増加するが、他人が動かしているモビールを観察しているときには、むしろ運動が抑制されることが明らかになった。本年度は、2か月児について同様な課題を行ったところ、両条件で四肢全体の運動の増加が認められた。そこで、観察中の時間経過が単に運動の増加をもたらした可能性を検討するため、モビールが動かない状況下での運動を観察した結果、運動の増加は認められなかった。このことから、2か月児も環境との関わりによって行動を変化させるが、運動の抑制を含めた学習の過程は、3か月児になると質的に変化することを示唆している。

<女子医大小西グループが中心となる研究>

乳児期の運動や行動が脳障害者で再出現する現象の研究を行ってきた。本年度は、乳児が音楽のリズムに合わせて自然に体を動かす行動と同様の現象が、脳障害者に常同運動としてみられることを Rett 症候群において検討した。また、外部からリズム刺激を与えるこ

とでこの常同運動が誘発され、随意運動に発展することを明らかにした。

新生児哺乳時の脳機能を明らかにするために、新生児、未熟児、成人で得られた光トポグラフィ信号と同時計測したポリグラフデータの両方を用いて、吸啜に関連する皮質の酸素化状態の機能的発達を検討中である。

未熟児・新生児における脳の機能的発達を明らかにするために、一次感覚刺激に関連する新生児・未熟児の脳機能として、これまで視覚、聴覚、触覚刺激による皮質活動を光トポグラフィによって計測してきた。今年度は、正常満期産の新生児において、触覚刺激による皮質反応が、成人とは異なり、広範囲で見られる現象を発見した。また、新生児・未熟児の周産期リスクと脳活動との関係を明らかにするため、昨年度に引き続き、多賀グループと共同で、健常児及び周産期リスクを持った新生児・未熟児の睡眠時の脳波を中心としたポリグラフ測定と脳血液酸素化状態のゆらぎを光トポグラフィで計測した。

本年度までに収集した新生児・未熟児睡眠脳波データ 17 児・28 例に対して、脳波の包絡線解析を実施した。その結果、脳波包絡線統計量は、未熟児の受胎後齢と強い正の相関を示すことが明らかになった。

乳児が外界の事象を学習・予測して眼球を動かす仕組みを調べる研究を前年度に引き続き行った。今年度は、事象間インターバルの長短を比較した結果、まだ十分な数のサンプルは得られていないものの、2-3ヶ月の乳児は長いインターバルでは反復経験によって眼球を予測的に動かす精度は向上しないが、短くすると向上する傾向がみられた。

<日立基礎研牧グループが中心となる研究>

平成18年度までに我々が実施した光トポグラフィ計測の結果、健常新生児では、ほぼ全例で聴覚刺激に対する脳活動信号が得られた。今年度は、同様の計測を聴覚障害児に適用し、正常新生児と比較すると共に、光トポグラフィによる聴覚検査の可能性を検討した。埼玉小児医療センターで、聴覚障害児を含む乳幼児 10 例に対して光トポグラフィ計測を行った。脳活動刺激として、言語音声スピーカー(気導刺激)および骨導スピーカー(骨導刺激)で与えた。各データについて体動アーチファクトの有無を判定し、有効データ率が5割以上だった聴覚障害児2例について重点的に解析を進めた。中等度難聴の被験者1(生後14日女児、中耳奇形による伝音性難聴、ABR測定による聴力：左右60dB)について解析した結果、気導刺激70dBに対しては有意な脳活動が見られなかったが、気導刺激90dBに対しては聴覚野付近に有意な活動が示された。更に、骨導刺激を与えた場合、気導刺激に対する活動部位を含む広範囲の領域が活動した。一方、重度難聴の被験者2(生後25日男児、サイトメガロウイルス感染による感音性難聴、ABR測定による聴力：左右100dBで無反応)について解析した結果、気導刺激90dB、骨導刺激ともに有意な脳活動が見られなかった。これらの結果は、他の聴覚検査技術を用いた確定診断と一致した傾向を示しており、聴覚検査における光トポグラフィの有用性を示唆する。

本年度、睡眠中の新生児を対象として光トポグラフィと脳波の同時計測を行い、睡眠と大脳皮質

活動の関係を調べた。睡眠中は心臓や呼吸器等循環器の活動レベルも変化する為、ヘモグロビン濃度変化(HbCC)に循環器系由来の血流変化が混在する。そこで、循環器系由来の血流変化を脳由来の血流変化と区別し、HbCC から脳活動信号を抽出することを試みた。信州大学で、健康新生児 11 名(受胎後週齢 39.4 ± 1.0 週)に対して 40 分間計測を行った。光トポグラフィで HbCC を全頭 80 箇所から記録し、脳波を国際 10-20 法に基づく F3、F4 から単極誘導記録した。水平眼球運動、頤筋電図、心電図、呼吸も同時に記録した。得られた脳波の特定帯域の成分(delta 波、theta 波等)の各振幅変動を求め、4種の信号(HbCC、脳波の振幅変動、心拍、呼吸)間で有向コヒーレンス解析を行った。これにより信号間の因果関係が推定され、HbCC が循環器系から直接的な影響を受ける期間と、HbCC が脳波振幅変動から直接的な影響を受ける期間とが区別された。その結果、脳波の各成分の振幅変動と HbCC との直接的な因果関係が明らかとなり、特に delta 波の振幅変動に由来する HbCC は、睡眠が浅くなる時期や体動が頻発する直前に出現する事が分かった。

3. 研究実施体制

(1) 多賀グループ

①研究者名:多賀 巖太郎 (東京大学)

②研究項目

- ・ 脳機能イメージング手法の改善
- ・ 乳児期における視聴覚の分化と統合／視知覚の発達／体性感覚の発達
- ・ 脳の自発的活動と機能分化／睡眠時脳波の時系列解析
- ・ 音声知覚の発達と学習
- ・ 馴化脱馴化の脳内機構
- ・ 長期記憶の発達／随意的運動の発達／記憶に関連する脳活動の発達

(2) 小西グループ

①研究者名:小西 行郎 (東京女子医科大学)

②研究項目

- ・ 哺乳吸啜時の脳機能計測
- ・ 未熟児、新生児における脳の機能的発達／新生児・未熟児の周産期リスクと脳活動
- ・ 多チャンネル脳波計を用いた新生児、乳児の事象関連電位計測
- ・ 新生児・乳児における視線計測
- ・ 脳障害者で再出現する新生児模倣の研究

(3) 牧グループ

①研究者名: 牧 敦 ((株)日立製作所基礎研究所)

②研究項目

- ・ 光トポグラフィ技術及び解析技術
- ・ 言語知覚の研究
- ・ 睡眠の研究

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- ・ G. Taga, K. Asakawa: Selectivity and localization of cortical response to auditory and visual stimulation in awake infants aged 2 to 4 months. *NeuroImage* 36, 1246-1252, 2007
- ・ F. Homae, H. Watanabe, T. Nakano, G. Taga: Speech perception in the developing brain. *Neuroscience Research* 59, 29-39, 2007
- ・ G. Taga, F. Homae, H. Watanabe: Effects of source-detector distance of near infrared spectroscopy on the measurement of the cortical hemodynamic response in infants. *NeuroImage* 38, 452-460, 2007
- ・ K. Kushiro, G. Taga, H. Watanabe: Frame of reference for visual perception in young infants. *Experimental Brain Research* 183, 523-529, 2007
- ・ T. Go: Medical Music Therapy Based on Baby Science (Baby-Science-Based Music Therapy) and Assistive Technology for Children. *Current Pediatric Reviews*, 3 (3) 198-206, 2007

(2) 特許出願

平成 19 年度 国内特許出願件数:0 件(CREST 研究期間累積件数:1 件)