

経頭蓋的磁気刺激法による大脳皮質言語野の機能的連関の解明

Identification of Functional Connectivity among Cortical Language Areas with Transcranial Magnetic Stimulation

代表研究者

東京大学大学院総合文化研究科助教授

酒井 邦嘉

It is a central issue in cognitive neuroscience whether language ability is specialized in the human brain. We found that transcranial magnetic stimulation (TMS) to the left inferior frontal gyrus (Broca's area) results in selective priming effects on syntactic decisions, but not on semantic decisions. This effect is observed at a specific timing and location, as the stimulation to the left middle frontal gyrus has no significant effect. These results provide the direct evidence of the involvement of Broca's area in syntactic processing. To further visualize cortical activations during TMS, single-pulse TMS was applied to the left primary motor area, and cortical responses at the stimulation site were measured simultaneously with event-related optical topography (OT). When TMS was applied at 110% motor threshold (MT), we observed significant oxyhemoglobin increases that were both time-locked and correlated with the hemodynamic basis function. Moreover, when TMS was applied at 90% MT, significant oxyhemoglobin increases were detected even though there were no motor-evoked potentials. These results confirmed that OT can directly measure cortical responses to subthreshold single-pulse TMS.

1. 背景とねらい

経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) は、頭部の外から脳表の神経細胞群を局所的に刺激する無侵襲の技術であり、脳機能イメージングの相補的な手法として、近年注目を集めている。しかし、多くの研究は知覚や運動機能など、脳の入出力に近いレベルにとどまっており、高次脳機能への応用は未知の分野であった。言語研究では、人間のみを対象とする実験の制約から侵襲的な方法が使えず、言語の神経基盤の解明は、構造と機能の両面から困難を極めてきた。そのため、磁気刺激が効果的に使えるような実験条件と言語課題を探索し、言語のメカニズムの解明に踏み込めるようなパラダイムを確立することが急務であり、その意義は極めて大きいと考えられる。

本研究では、大脳皮質の言語野であるブローカ野の機能を、TMSを用いて解明しようとするものである。これによって、言語処理の脳メカニズムの理解が進み、失語症の機序の解明に役立つことが期待できる。また、磁気刺激が引き起こす皮

質活動を明らかにする目的で、事象関連光トポグラフィの手法を用いた磁気刺激との同時計測を試みた。

2. 文法処理とブローカ野の働きの因果関係の証明

本研究で用いた二連発刺激は、数秒間に一回の頻度で加える低頻度刺激であり、健常者に対しても安全であることが確かめられており、数ミリメートルの位置情報と数十ミリ秒の時間情報が得られる。言語課題として、文法判断と意味判断を直接対比することを試みた。実験に用いた課題は、次の2つである。

(1) 文法判断課題 (Syn)

「ゆきを さわる」、「みちを ゆずる」、「ぬのを そめる」といった文 (使用した60文の例) を、3文字ずつ0.2秒ごとに提示する。例文のように、すべての文は名詞句と1つの動詞からなる。文を提示後に、この文が文法的に正しければ (N, normal) 被験者は緑のボタンを押し、正しくな

ければ (A, anomalous) 赤のボタンを押す。文法的に間違っただ文 (Syn A) の例は、「ゆきをつもる」、「みちをこおる」、「ぬのをかわく」である。これらはすべて、「ゆきがつもる」、「みちがこおる」、「ぬのがかわく」とすれば正しい文になるので、意味のつながりは正しい文である。この課題は、自動詞・他動詞の区別を知らない小学生でもできるので、日本語の獲得過程で自然と身に付くような文法知識 (生成文法) が必要であることがわかる。

(2) 意味判断課題 (Sem)

文法判断課題と同様に文を提示して、この文が意味的に正しければ被験者は緑のボタンを押し、正しくなければ赤のボタンを押す。意味的に間違っただ文 (Sem A) の例は、「ゆきをしかる」、「みちをひろう」、「ぬのをみる」である。これらはすべて、文法的には正しい文である。

この実験の新しい点は、同じ単語のリストを使いながら、文法知識を使って文の正誤を判断する課題と、意味のつながりを判断する課題を対比させるパラダイムにある。磁気刺激は、動詞の提示開始 (T=0)、それより0.15秒後か0.35秒後のいずれかのタイミングを選んで行った。実験では、被験者の反応時間 (動詞の提示開始からボタン押しまでの時間) を測定した。ブローカ野に磁気刺激を加えた条件と、磁気刺激を加えずに刺激に伴うクリック音のみを提示した条件とで、反応時間の差 (ΔRT) を求めて、磁気刺激の効果の指標とした。T=0では動詞が提示された直後なので、まだ言語判断が起こらない段階であり、どちらの課題とも、 ΔRT はゼロと変わらなかった。次にT=150msでは、文法判断課題 (Syn) において、文法的に正しい文 (N) と間違っただ文 (A) の両方で反応時間の減少が見られた。反応時間が減少したと言うことは、文法判断が促進されたことを示す。一方、意味判断課題での反応時間には有意な変化が見られなかった。また、T=350msでは、どちらの課題とも、 ΔRT はゼロと変わらなかった。これに対し、中前頭回に磁気刺激を与えた結果では、T=150msにおいてどちらの課題とも、 ΔRT はゼロと変わらなかった。以上の知

見より、左脳のブローカ野の活動と文法判断の因果関係が証明された【発表論文(1)】。文法処理の座を磁気刺激で特定したこの知見は、世界で初めてである。また、文法判断が促進されるという結果は、予め磁気刺激によってブローカ野の活動が誘起されることで、その後の文法判断に伴う活動が起こりやすくなることを示唆する。この新しいメカニズムは、脳の特定の部分が文法判断を司っていることを直接的に示す発見である。

3. 磁気刺激と光トポグラフィによる同時計測

被験者の運動野 (手指対応部位) をMRI画像上で正確に同定し、TMSコイルをその直上の頭皮上に設置した。低頻度で運動野を磁気刺激し、この刺激に同期したコイル直下の信号変化を、事象関連光トポグラフィ (OT) の手法により計測した。その結果、運動閾値 (MT) の110%と90%の磁気刺激により、有意な酸素化ヘモグロビンの増加がすべての被験者で観察された【発表論文(2)】。なお、運動閾値の決定には、各被験者で誘発筋電位を測定することで正確を期している。運動閾値下の刺激で皮質活動が観察されたことは、この活動が磁気刺激によって直接引き起こされたものであり、末梢の神経筋活動からの求心性フィードバックによって二次的に活動が生じた可能性を排除できる。前項で述べた言語野の磁気刺激においては、運動閾値下の刺激を用いていたので、本研究によって運動閾値下の磁気刺激による皮質活動を直接証明できた意義は大きい。また、この知見は、脳機能の解明における事象関連光トポグラフィの新しい応用可能性を示唆している。

本研究助成によって、文法処理とブローカ野の働きの因果関係の証明を行い、磁気刺激と光トポグラフィの同時計測に世界で初めて成功するという、当初の計画を超える成果が得られた。この場を借りて感謝の意を表したい。(完)

発表論文

- (1) Sakai, K. L., Noguchi, Y., Takeuchi, T. & Watanabe, E. (2002). Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimula-

-
- tion of Broca's area. *Neuron* 35, 1177-1182.
- (2) Noguchi, Y., Watanabe, E. & Sakai, K. L. (2003). An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage* 19, 156-162.