■シンポジウムⅢ：日本語話者における発達性ディスレクシア（発達性読み書き障害）

日本語話者における発達性読み書き障害児の脳形態の特徴

橋 本 照 男* 樋 口 大 樹** 宇 野 彰***
瀧 靖 之**** 川 島 隆 太*

要旨：本研究では、十分な検討がなされていない日本語話者の発達性読み書き障害（Developmental Dyslexia：ディスレクシア）児の脳形態の特徴を、定型発達児と比較することで明らかにすることを目的とした。ディスレクシア児22名、定型発達児49名（7～14歳）の男児を対象とした。読み成績と認知機能検査によりディスレクシア児と定型発達児をスクリーニングした。磁気共鳴画像（MRI）装置により、参加者の脳の高解像度T1強調画像を撮像し、局所灰白質・白質容量を算出した。灰白質容量には定型発達とディスレクシアに差はなかった。白質容量は定型発達のほうが小脳と皮質をつなぐ広い領域で有意に大きかった。本研究で明らかになった小脳と皮質の神経連絡の問題が、日本語話者における発達性ディスレクシアの原因の1つである可能性が推察された。（高次脳機能研究 38（3）：272～276，2018）

Key Words：脳形態解析，白質容量，小脳
voxel based morphometry, white matter volume, cerebellum

発達性読み書き障害（Developmental Dyslexia：ディスレクシア）の脳形態に関する最初の報告は死後脳の剖検で、左下頭頂領域の障害が報告されている（Drake 1968）。最初の脳画像研究は、CTによる大脳半球の左右非対称に関するもので（Hierら 1978）、最初の磁気共鳴画像（MRI）装置による検討は1986年（Rumseyら 1986）であった。近年では子どもを対象とした縦断的研究もあるが、ディスレクシアのメカニズムに関しては未だ議論が尽きない。

主な説明仮説として、音韻障害（Snowling 1981）、視覚（magnocellular）経路障害（Stein 2001）、自動化障害（Nicolsonら 1990）、小脳障害（Bishop 2002）がある。さらに、それぞれの障害によるサブタイプがあることや、複数の障害を併せ持つタイプがいることも示唆されており（Heimら 2008）、より多くのサンプルを対象とした研究が必要な状況である。

ディスレクシアの脳画像研究は増えてきており、総説も増えてきている。読みに関わる脳部位としては、主に左半球の側頭-頭頂が音韻処理に、後頭-側頭が文字形態や綴りの処理に、他に下前頭の関わりが報告されている。さらに、それらの部位をつなぐ

白質、神経線維も読みに関わることが知られてきている（Vandermostenら 2012）。脳画像研究におけるディスレクシアの特徴は、同年代の定型発達児と比較して読みの経験が少ないことに起因しており、読み書き困難の原因を捉えていないという批判があるため、低年齢児を対象にした研究もまとめられている。親がディスレクシアという遺伝的リスクがある子や、数字や絵の名前を言う課題に困難がある低年齢児の読み課題時の脳活動を定型発達児と比較すると、側頭-頭頂、後頭-側頭、そして小脳の関わりが示唆されている（Vandermostenら 2016）。さらに最近の総説では、灰白質容量や神経線維連絡と、課題時の脳活動までがまとめられている（Mascherettiら 2017）。ディスレクシアと定型発達を比較すると、全く同じ部位で逆の報告が見られる。ある研究でディスレクシアのほうが定型発達よりも低い活動を示す部位が別の研究では高い活動を示すような例が多く、研究間の不一致が大きい。機能的MRIでは課題や刺激によって脳活動が異なるため、そのような不一致がおきがちであるが、脳構造を対象にするそのような問題を低減できるという利点がある。

しかし、脳構造画像研究においても、サンプルサ

* 東北大学加齢医学研究所 認知機能発達寄附研究部門 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1

受稿日 2018年4月27日

** NTTコミュニケーション科学基礎研究所 協創情報研究部

*** 筑波大学人間系

**** 東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野

イズが小さいことや頭蓋内容量等の重要な因子が統制されていない問題が指摘されており、多くの報告があるディスレクシアの灰白質容量低下に対しては十分な検証が必要とされている (Ramus ら 2018)。ディスレクシアの白質容量に関しては比較的報告が少ないが (Krafnick ら 2014)、神経線維連絡における特異性は有望であると考えられている (Ramus ら 2018)。

ディスレクシアの脳画像研究間の不一致を助長する要因に言語差も考えられる。読み困難の出現率は、同じ指標を使った場合に、例えばドイツ語 (Moll ら 2014) よりも英語 (Snowling 2012) で高い。日本語でも漢字は低くないが、ひらがなとカタカナに関しては非常に低くなっており (Uno ら 2009)、日本語話者のディスレクシアの神経基盤はとても興味深い。読み課題時の脳活動に関しては、日本語話者のディスレクシア児を対象にした報告があるが (Seki ら 2001, Kita ら 2013)、脳構造の研究はない。本研究の目的は、日本語話者における発達性ディスレクシア児の脳形態の特徴を定型発達児と比較して明らかにすることである。

I. 手続きと方法

ディスレクシア児のリクルートと診断は筑波大学の宇野彰教授 (LD・Dyslexia センター) にお願した。診断基準は、読み困難以外に、非言語系知能が正常範囲で、視覚認知または音韻処理に困難がある、であった。定型発達は、読み困難がなく、知能が正常範囲の子どもであった。改訂版読み書きスクリーニング検査 (STRAW-R) を使用し、読み流暢性課題の読む早さ・時間と、漢字の読み正確性が -1.5 標準偏差以下を読み困難と定義した。知能は Wechsler Intelligence Scale-III または-IV で測定し、動作性 IQ (PIQ) または知覚推理指数 (PRI) が 80 以上を正常とした。ディスレクシア児の視覚認知障害はレイの複雑図形課題で、音韻処理障害は音韻認識課題

と Rapid Automatized Naming 課題で同定した。

対象となったのは、ディスレクシア児が 22 名、定型発達児は 49 名、平均年齢は約 10 歳の男児であった (表 1)。ディスレクシアにおける男女差は議論があるので (Ramus ら 2018)、本研究では男児のみを対象とした。ディスレクシア児 20 名、定型発達児 47 名が右利き (Edinburgh 利き手テスト) であった。本研究は東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会および筑波大学人間系倫理委員会の承認を得て実施した。

3T-MRI 装置により、参加者の脳の高解像度 T1 強調画像を撮像し、灰白質、白質、脳脊髄液等々に分画して、局所灰白質容量 (regional gray matter volume, rGMV) と白質容量 (regional white matter volume, rWMV) を解析対象とした。解析は SPM8 で diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie (DARTEL) を用いて voxel based morphometry analysis を行い、2 サンプル t テストで群間比較を行った。年齢、利き手、知能 (PIQ/PRI)、頭蓋内容量を共変量として統制した。統計検定はノンパラメトリック検定である Threshold Free Cluster Enhancement を用い permutation (5,000 回) test を行い、Family Wise Error corrected $P < 0.05$ を適用した。

II. 結 果

年齢 ($t(69) = -0.55, P = 0.59$)、PIQ/PRI ($t(69) = -0.85, P = 0.40$)、頭蓋内容量 ($t(69) = -1.48, P = 0.14$) に有意な群間差はなかった。Full scale IQ はディスレクシアのほう有意に低かった (95 vs. 108, $t(69) = -4.19, P = 0.00008$)。

脳画像解析の結果、rGMV には有意な群間差はなかったが、rWMV は定型発達児がディスレクシア児よりも大きい、つまりディスレクシアのほう小さい領域が小脳から皮質にかけての広い領域で検出された (図 1)。MNI 座標系 (x, y, z) における peak 座標は (15, -47, -24) で cluster size は 23,075 であった。ディスレクシアのほう大きい白質領域はなく、ディスレクシア群内において読み成績との白質容量に有意な相関関係はなかった。

III. 考 察

本研究は、日本語話者におけるディスレクシア児の最初の脳形態研究である。詳細な基準によりディ

表 1 参加児の特徴の平均

	N	年齢 (幅)	PIQ or PRI	TIV (mL)
ディスレクシア児	22	10.4 (7-14)	102	1,454
定型発達児	49	10.7 (7-14)	104	1,492

PIQ : Performance IQ, PRI : Perceptual Reasoning Index,
TIV : Total Intracranial Volume

図1 定型発達児がディスレクシア児のよりも白質容量が大きい脳部位

皮質-小脳の広い領域でディスレクシア児の白質容量が少なかった。Threshold Free Cluster Enhancement (TFCE), FWE corrected $P < 0.05$ 。カラーバーはTFCE値、Rは右を示す。

スレクシア児をスクリーニングして、読み課題成績に明白な違いがある定型発達児と脳形態の比較を行った。ディスレクシア児は皮質-小脳領域の白質容量が定型発達児より小さいことが明らかになった。

ディスレクシアと小脳の関係は議論がある。fMRIやPETで読み関連の活動異常が小脳で報告されてはきたが、ディスレクシアが姿勢制御の障害等の小脳障害症状を見せないことや、小脳損傷患者が読みの問題を示さないことから、小脳仮説は否定されていた(Stoodleyら2013)。しかし、同じ著者が3年後に小脳は読みの発達期に重要という意見が変わる(Stoodley2016)等、小脳仮説を支持する報告は増えている。小脳不形成の症例報告で、48歳男性で、言語発達に遅れがあり言語性IQも低い、IQマッチのコントロールと比べても視覚と聴覚の統合に顕著な障害を示しており、発達期の小脳の役割として多感覚統合のスキル獲得があるのではないかと示唆されている(Ronconiら2017)。それ以外にも、小児期に小脳腫瘍で手術や放射線治療等をした成人において、実行機能、処理速度、ワーキングメモリーに障害があるという報告が多い(Mobergetら2015, Ailionら2016)。それらをまとめると、小脳は読みのスキルの発達、獲得に関わっているのは確からしい(Mariënら2014)。恐らくは小脳と皮質とのネッ

トワークであって、小脳に個々の機能があるということではないが、感覚運動のネットワーク、言語関連ネットワーク、学習関連ネットワーク、処理速度、スキルの自動化、感覚運動認知の統合等が、皮質-小脳の連絡と関係していると考えられる。本研究ではネットワークについては検討できていないが、拡散テンソル画像による線維連絡強度や安静時脳結合、読み課題時の機能的結合による研究が増えることで、読みの発達障害のメカニズムが明らかになることが期待される。

本研究で用いた診断基準は複数の要因を含むため、異なるサブタイプが含まれていたと考えられる。また、日本語特有のかたと漢字という異なる表記体系における読み障害を区別する基準を設けていなかった。今後、多くの子どもを対象として、異なる読み障害のメカニズムを検討する必要がある。

文 献

- 1) Ailion, A. S., King, T. Z., Wang, L., et al. : Cerebellar Atrophy in Adult Survivors of Childhood Cerebellar Tumor. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 22 : 501-511, 2016.
- 2) Bishop, D. V. : Cerebellar abnormalities in developmental dyslexia : cause, correlate or consequence? *Cortex*, 38 : 491-498, 2002.
- 3) Drake, W. E. : Clinical and pathological findings in a child with a developmental learning disability. *J. Learn. Disabil.*, 1 : 486-502, 1968.
- 4) Heim, S., Tschierse, J., Amunts, K., et al. : Cognitive subtypes of dyslexia. *Acta. Neurobiol. Exp. (Wars)*, 68 : 73-82, 2008.
- 5) Hier, D. B., LeMay, M., Rosenberger, P. B., et al. : Developmental dyslexia. Evidence for a subgroup with a reversal of cerebral asymmetry. *Archi. Neurol.*, 35 : 90-92, 1978.
- 6) Kita, Y., Yamamoto, H., Oba, K., et al. : Altered brain activity for phonological manipulation in dyslexic Japanese children. *Brain*, 136 : 3696-3708, 2013.
- 7) Krafnick, A. J., Flowers, D. L., Luetje, M. M., et al. : An investigation into the origin of anatomical differences in dyslexia. *J. Neurosci.*, 34 : 901-908, 2014.
- 8) Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., et al. : Consensus paper : Language and the cerebellum : an ongoing enigma. *Cerebellum*, 13 : 386-410, 2014.
- 9) Mascheretti, S., De Luca, A., Trezzi, V., et al. : Neurogenetics of developmental dyslexia : from genes to behavior through brain neuroimaging and cognitive and sensorial mechanisms. *Transl. Psychiatry*, 7 : e987, 2017.
- 10) Moberget, T., Andersson, S., Lundar, T., et al. : Long-term supratentorial brain structure and cognitive func-

- tion following cerebellar tumour resections in childhood. *Neuropsychologia*, 69 : 218–231, 2015.
- 11) Moll, K., Kunze, S., Neuhoff, N., et al. : Specific learning disorder : prevalence and gender differences. *PLoS One*, 9 : e103537, 2014.
 - 12) Nicolson, R. I. & Fawcett, A. J. : Automaticity : a new framework for dyslexia research? *Cognition*, 35 : 159–182, 1990.
 - 13) Ramus, F., Altarelli, I., Jednoróg, K., et al. : Neuroanatomy of developmental dyslexia : Pitfalls and promise. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 84 : 434–452, 2018.
 - 14) Ronconi, L., Casartelli, L., Carna, S., et al. : When one is Enough : Impaired Multisensory Integration in Cerebellar Agenesis. *Cereb. Cortex*, 27 : 2041–2051, 2017.
 - 15) Rumsey, J. M., Dorwart, R., Vermess, M., et al. : Magnetic resonance imaging of brain anatomy in severe developmental dyslexia. *Archi. Neurol.*, 43 : 1045–1046, 1986.
 - 16) Seki, A., Koeda, T., Sugihara, S., et al. : A functional magnetic resonance imaging study during sentence reading in Japanese dyslexic children. *Brain. Dev.*, 23 : 312–316, 2001.
 - 17) Snowling, M. J. : Phonemic deficits in developmental dyslexia. *Psychol. Res.*, 43 : 219–234, 1981.
 - 18) Snowling, M. J. : Changing concepts of dyslexia : nature, treatment and comorbidity. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 53 : e1–3, 2012.
 - 19) Stein, J. : The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, 7 : 12–36, 2001.
 - 20) Stoodley, C. J. & Stein, J. F. : Cerebellar function in developmental dyslexia. *Cerebellum*, 12 : 267–276, 2013.
 - 21) Stoodley, C. J. : The Cerebellum and Neurodevelopmental Disorders. *Cerebellum*, 15 : 34–37, 2016.
 - 22) Uno, A., Wydell, T. N., Haruhara, N., et al. : Relationship between reading/writing skills and cognitive abilities among Japanese primary-school children : normal readers versus poor readers (dyslexics). *Read. Writ.*, 22 : 755–789, 2009.
 - 23) Vandermosten, M., Boets, B., Wouters, J., et al. : A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 36 : 1532–1552, 2012.
 - 24) Vandermosten, M., Hoeft, F. & Norton, E. S. : Integrating MRI brain imaging studies of pre-reading children with current theories of developmental dyslexia : A review and quantitative meta-analysis. *Curr. Opin. Behav. Sci.*, 10 : 155–161, 2016.

Abstract

Neuroanatomical Characteristics of Japanese Dyslexic Children

Teruo Hashimoto* Hiroki Higuchi** Akira Uno***
Yasuyuki Taki**** Ryuta Kawashima*

Neural underpinnings of developmental dyslexia have been examined in many countries, however, those in Japanese have been less investigated. This study examined a unique population of Japanese children with dyslexia. As is customary in Japan, these children have learned two distinct writing systems. Neuroanatomical characteristics of children with Japanese developmental dyslexia were compared with those children with typical development. Twenty-two developmental dyslexia and 49 typical development boys aged 7 to 14 were participated. Dyslexic children were diagnosed based on their reading and cognitive-behavioral tests. They showed poor reading performance and deficits in some cognitive abilities including visual, phonological, and automatic processing. Three-dimensional, high-resolution, T1-weighted images were collected using 3-T magnetic resonance imaging (MRI). Both regional gray and white matter volumes were examined with voxel-based morphometry analysis. Dyslexic children showed reduced regional white matter volumes in cerebro-cerebellar regions compare to children with typical development while no significant group differences were observed in regional gray matter volumes. These results suggested reduced structural connectivity in cerebro-cerebellar regions might be involved in Japanese developmental dyslexia.

* Division of Developmental Cognitive Neuroscience, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University.
4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan

** NTT Communication Science, Innovation Communication Laboratory

*** Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba

**** Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University