

研究ノート

FOXP2 遺伝子研究の最近の動向 言語学から言語の科学へ

中 井 悟

1 はじめに

最近の言語学は学際的傾向が強くなり、特に、遺伝学や脳科学の観点から言語を研究しようという研究者が増えている。言語障害を引き起こすと思われる遺伝子の研究やポジトロン断層撮影 (positron emission tomography, PET) や核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) や脳磁図 (magnetic resonance imaging, MEG)、光トポグラフィ (Optical Topography) などの脳イメージングを使った、脳のどの部分で言語処理がなされているかの研究が増えている。¹ 以前から、心理言語学とか社会言語学という分野があったように、他の学問分野の観点から言語を研究することは行われていたが、最近では、遺伝学、脳科学、進化論といった生物学系の科学からの言語研究が盛んになっている。言語はサイエンスの対象であると主張する人もいる (たとえば、酒井邦喜、『言語の脳科学 脳はどのようにことばを生み出すか』)、大学でも、言語を伝統的な言語学だけではなく、認知科学や脳科学や生物学の観点からも総合的に研究しようという (言語学科ではなく) 言語科学科や言語科学専攻ができつつある。また、21世紀COEプログラムでも、言語学者、心理学者、脳神経学者、コンピュータ科学者などが言語を総合的に研究している。言語学関係の学会でも、機能的MRIを使った脳の言語処理の研究発表なども増えつつある。本稿では、言語と関連があるとされているFOXP2遺伝子を研究し

た論文をいくつか取り上げ、その一部を翻訳して引用することによって、言語と分子遺伝学の関わりを紹介してみたい。中心となるのは分子遺伝学であるが、脳イメージングも関連しているので、言語の科学の一端を垣間見ることができようであろう。

2 何故遺伝学なのか、何故脳科学なのか

遺伝学や脳科学の観点から言語を研究しようという人が増えているのは、現代の言語学の主流をなす生成文法の(つまり、Chomskyの)基本的な考え方と関係がある。

生成文法は言語生得説を主張している。つまり、人間は、その中に普遍文法(Universal Grammar)を含む生得的な言語獲得装置(Language Acquisition Device)というものを持って生まれ、この言語獲得装置によって、人間の子どもは教えられなくとも周りで言語が話されている環境に置かれるだけで言語を獲得していくのである。

Chomsky(1980)によれば、人間には種として共通な遺伝子によって定められた「心の初期状態(initial state of the mind)」(p. 187)があり、心(mind)は、経験によって設定される限界条件の下で、一連の状態を通りすぎて、ある年齢で、「安定状態(steady state)」(p. 187)になる。つまり、この「心の初期状態」は、経験を与えられれば(すなわち、周囲で言語が話されている状況におかれれば)、「安定状態(すなわち、日本語や英語といった個別言語の文法を獲得し終わった状態)に達するという特質を持つ。そしてChomskyは、このような心的状態にある文法体系を、一種の「心的器官(mental organ)」(p. 188)であるとまで言っている。

Chomsky自身の説明は次のようである。²

まず、精神の初期状態が固定され、遺伝的に決定されたものとして存在すると仮定することができよう。これは病理学的な事例を別にすれば、多少の変異はあるにしても

種に共通のものである。精神は経験によって定められる限界条件の下で一連の状態を經過し、最終的には、比較的一定した年齢で「安定状態」に到達し、その後はとるに足らぬ変化のほかには変化が見られない。この初期状態の基本的特質は、経験が与えられると安定状態に向って発達するところにある。これに対応して、精神の初期状態は、経験を安定状態へと写像する、種に固有の一つの関数とみなすこともできるのではなからうか。普遍文法は、この関数、つまり初期状態を部分的に特徴づけたものである。また、人間精神の内部で成長したある言語の文法は、到達点である安定状態を部分的に特徴づけたものなのである。(pp. 187-188)

生成文法の文献では、よく、人間の脳は言語を獲得（習得）するように biologically prewired してあるというが、prewired とはあらかじめ配線がしてあるということである。上の引用でも、心の初期状態は「遺伝的に決定されたもの」であり、「種に共通のもの（原文は、genetically determined initial state of the mind, common to the species）」とされている。また、Chomsky は、別の箇所 (Chomsky, 2002) でも、「その初期状態は遺伝子の発現である ([i]ts initial state is an expression of the genes) という表現を使っている。

人間の生物学的な資質の一部は特別な「言語器官」、すなわち「言語の能力(FL)」であるという結論を避けるのは難しい。その初期状態は遺伝子の発現であり、人間の視覚システムの初期状態に匹敵するものであり、厳密に見積もっても人間に共通の所有物である。(p. 85)

Chomsky にとって、mind とは brain のことである（あるいは、mind は brain の働きの結果である）から、心の初期状態とは生まれたばかりの乳児の脳の初期状態のことであり、その初期状態には普遍文法を含む言語獲得装置が組み込まれているのである。その初期状態が遺伝子によって決まっているのであり、遺伝子の発現であるというのであるから、その遺伝子がどのようなものであるのかを知りたいと思うのは当然である。

脳の物理的な初期状態は遺伝子によって決まる。卵子と精子が受精して、細胞分裂を繰り返して、身体の各器官が形成されるのであり、脳も遺伝情報に基づいて形成されるのである。この点は、特に生成文法の見方をとらなくとも誰もが同意するところであろう。

しかし、言語獲得装置や普遍文法を生得的に所有しているといった場合、生得的な言語獲得装置や普遍文法が脳の初期状態に組み込まれているのであるから、その実体がどのようなものであれ、なんらかの遺伝子とその言語獲得装置や普遍文法に関係していることになるが、その言語獲得装置や普遍文法が何らかの遺伝子の発現なのか(単一の遺伝子の発現なのか、複数の遺伝子の発現なのかの問題はあるが)、あるいは、そのような遺伝子がないとしても、何らかの遺伝子が何らかの方法で言語獲得装置や普遍文法に關与しているのか、そういったことは現在の段階では何もわかっていない。そもそも、言語獲得装置や普遍文法そのものがどのようなものが不明である。生得的な原理やパラメータがあるといっても、どのような原理やパラメータが生得的に存在するのか確定していないのが現状である。³

また、安定状態(脳の中に個別言語の文法が内在化された状態)はブラック・ボックスであり、その中身がどのようなものであるかを解明するために言語学者が各種のモデルを提案しているのであるが、やはり、ブラック・ボックスの中を見たいと思うのは当然である。しかし、生きた人間の脳を解剖して脳の中をいじくりまわすわけにはいかないし、たとえ、解剖できたとしても、内在化された言語知識が目に見えるわけでもない。従来は、事故や病気のために脳に損傷を持つようになった人の行動を観察して、その人の死後にその人の脳を解剖して、言語に関係した脳の部位の特定がなされていたのである。ブローカ野やウェルニッケ野といった言語野はそうして発見されたのである。幸い、最近は脳科学が進歩してPETやMRIで、脳を解剖せずに非侵襲的に脳の内部を観察できるようになったのであるから、言語学者が脳の内部で言語がどのように処理されているかをこの目で直接見たいと思う

のは当然のことであろう。

3 言語学は自然科学である

脳イメージングを使って脳の言語処理を調べている言語学者には意外と生成文法学者が多いようである。脳の内部で言語がどのように処理されているかを直接目で見るというのは、よく問題にされる文法の心的実在性を確認することであると言ってもいいであろうが、Chomskyは、以前から、文法の心的実在性は問題にする必要がないと主張してきたはずである。生得的な普遍文法を研究するためには、自然科学者の方法を採用すればよいと、Chomskyは繰り返し主張してきた。たとえば、Chomsky (1975) は次のように述べている。

仮定されているのは、言語を知っているということは、ある心的構造を持っているということであり、そしてこの心的構造は、言語学者の作成する文法によって特徴づけられるものである。時折信じられていることとは反対に、この研究方法には神秘的なものはなにもない。それは、まさに、ある方法で動作し、たとえば、あるインプットアウトプットの関係を示すブラック・ボックスを提示された科学者やエンジニアによって取られるような研究方法である。科学者は、自分の理論を裏づける証拠としてできるだけ観察結果を使い、この装置の内部構造についての理論を構築しようとするであろう。もしその装置の物理的構造を調査することができない場合には、もしそれがもっとも成功する理論的研究方法であることがわかれば、科学者はためらわずに、ある抽象的構造を、多分、規則と原理からなるある体系を、その装置が持っていると考えよう。調査対象が人間である時に、異なった見方を採用する理由はなにもない。(p. 304)

また、Chomsky (1980) は同じく次のように述べている。

一方、生物学的に必然的であるような言語の諸特質に関する研究は自然科学の一部分である。その関心事は、人類遺伝学の一側面、つまり生得的言語能力の本質を確定す

ることである。ことによるとこのような努力をすることは誤っているかもしれない。生得的言語能力などというものは存在せず、ただ言語であれ他のいかなるものであれ、それに適用されるなんらかの一般的学习方式があるのみであるということが見出されるかもしれない。もしそうだとすれば、私のいう意味での普遍文法は、認知の一般的諸原理を別にすれば、たずね求める答えを持たないであろうという点で、空虚なものとなろう。しかしもしそうだとすると、人間言語の生物学的に必然的であるような諸特質（そうしたものとすれば）の研究として構想された普遍文法は、厳密な意味で科学の一部分である。成功か失敗かの基準そのものが科学の基準によるからである。(p. 29)

従来、Chomskyは、文法の心的実在性については考える必要はないと言ってきた。言語学の方法が自然科学の方法と同じであると考えたが故に、Chomskyは、言語学者の提案する人間の言語能力・知識（それはある心的状態にあるのだが）に関する理論（つまり仮説・モデル）が、現在あるかぎりのデータを適切に説明でき、又、その理論の予測するようなデータが得られるのならば、その理論は正しいのであり、正しいということは、その理論（モデル）が、我々が脳に内在化している言語能力・知識に対応するのであり、心的に実在することなのであると考えるのである。Chomsky (1980) は次のように述べている。⁴

一般に言われているのは、個別文法あるいは普遍文法の理論は、たとえどのような利点を持ってしようが、「心理的実在性」と呼ばれる不可解な特質を持っていることは示されていない、ということである。この特質は一体何なのであろうか。おそらく、それは「物理的実在性」を手本として理解されるべきものなのであろう。しかし自然科学では、ある理想化された領域において案出する最高の理論が「物理的実在性」という特質を持つか否かを問う、という習慣はないのである。もっとも、形而上学や認識論の文脈においては別であるが、私の関心は、心理学の領域で生じるとされている、ある新たな特別の問題にあるので、そのような文脈はここでは考慮しない。すると、問題はこうである。「ある一定の領域における真理」とは異なる、「心理的実在性」とは

何なのか。

これまでの議論において終始明らかであったように、私は、右の[上の]二つの概念の区別が存在するという説には納得していないし、また、われわれが研究を行なっている記述のレベルにおいてわれわれの理論が正しいと暫定的にみなし、そしてそれを改良し評価し、他のレベルでの記述と関連づけ、最終的には、これらの理論において表わされている特質を持つ神経系および生化学的組織を発見したいと望むような方向へ進まない理由はないと思うのである。(pp. 106-107)

人間の脳の内部を観察する手段がなかった時代は、脳をブラック・ボックスと見なして、言語学者の提出するモデルは自然科学におけるのと同様に仮説であると考えていればよかったのである。しかし、Chomsky自身が、上の引用の最後の部分で、「最終的には、これらの理論において表わされている特質を持つ神経系および生化学的組織を発見したいと望むような方向へ進まない理由はないと思うのである」と言っていることには注目すべきである。また、同書の他の個所でも、Chomsky は、次のように述べている。

私が採ってきた観点からすれば、普遍文法および安定状態の文法は実在するものである。われわれは、それら二つが各々遺伝子の符号と成人の脳の中に、われわれの精神の理論において発見された特質を伴って、物理的に表示されていることが判明することを期待している。(pp. 82-83)

Chomskyは、科学が進歩し、時期がくれば脳神経科学や生化学で言語を研究できるようになるから、その時にはそうすればよいと言っているのである。そして、現在、その時期が到来したのである。

Chomskyの考え方からすれば、普遍文法を含む言語獲得装置は心の初期状態に組み込まれているのであり、この初期状態を規定する遺伝子の符号(原文はgenetic code)があるのである。当然、その遺伝子の符号とは何なのか、あるいは、どのような遺伝子が存在するのかを探求すればよいことになり、

遺伝学（特に分子遺伝学）の登場ということになる。

また、安定状態の文法は成人の脳の中に実在しているのであるから、それが物理的にどのように表示されているのかを調べるには脳科学の助けを借りることになる。

では、これから言語と関係があるといわれているFOXP2と呼ばれている遺伝子を研究した論文のいくつかを概観し、言語と遺伝学との関わりを見ていくことにする。遺伝学のみならず、進化論や脳イメージングの観点からもFOXP2が論じられているので言語を総合的・科学的に研究することの紹介ともなるであろう。

4 FOXP2 遺伝子 言語と遺伝学

4.1 FOXP2 遺伝子の発見

生得的な普遍文法はあくまで仮説であり、生得的な普遍文法存在を仮定しないと幼児の言語獲得がうまく説明できないということである。生得的な普遍文法存在を証明する直接的な証拠はまだ見つかっていない。しかし、1990年に文法の獲得に遺伝子が関係しているのではないかという研究が発表された。それは1990年4月の*Nature*誌第344巻に載ったMyrna Gopnikによる、KE家と称される英国のある家族に見られる特定言語障害(specific language impairment, SLIと略す)に関する報告である。

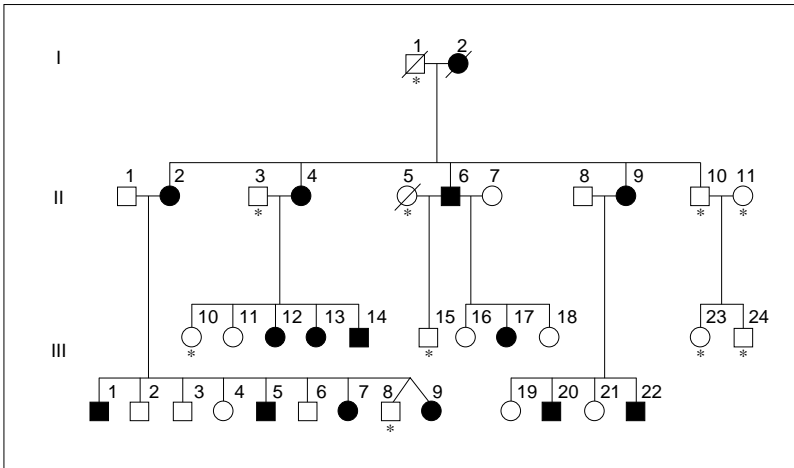
特定言語障害とは、聾や精神遅滞などの非言語的障害によらない言語障害のことである。GopnikとCrago (Gopnik & Crago, 1991) は次のように説明している。⁵

ある子どもたちは、他のすべての点では正常であるようにみえるが、言語の発達が非常に遅く、そして話し始めた時には、その音韻と文法が正常ではなく、正常な発達過程をとらないことがあることはよく知られている現象である。臨床的診断では、この言語障害は、この問題を説明できると思われる聾や精神遅滞や自閉症やその他の明

らかな心理的あるいは身体的な障害と関連づけてはいけないということである(Bloom & Lahey, 1978; Stark, 1980; Wyke, 1978; Zangwill, 1978)。この臨床的記述に適合する子どもたちは、「発達性不全失語症者 (developmental dysphasics)」とか「特定言語障害者 (specific language impaired) (SLI)」とか「発達性言語障害者 (developmental language impaired)」とかいろいろ呼ばれてきた。(p. 2)

生成文法では、言語能力は一般認知能力とは独立したモジュールをなすとみなさているので、普遍文法に関係する遺伝子に変異が生じれば、当然、一般認知能力は正常なのに言語のみに障害が生じることが予想される。そして、遺伝子に変異が生じるのであるから、当然、この障害は遺伝するはずである。そして、KE家の特定言語障害は遺伝性なのである。下図がKE家の家系図である。□が男性、○が女性である。黒く塗りつぶしてあるのが有症者である。⁶

KE家と称されるこの家族では、そのうちの半数が言語障害を持っているが、Gopnikらはこの障害は一般認知能力とは独立した特定言語障害であるとみなしている。Gopnikらが焦点を当てたのが、主に、屈折形態論なので、屈折形態論から例をとると、この家族の有症者は、名詞の規則的複数形や規則動詞の過去時制が産出できないのである。たとえば、wugという無意味な形



式の複数形を産出するように求められても、wugs ([wʌgz]) という形式が産出できないのである。Gopnikらは、この障害の原因が、有症者が脳に内在化して持っている文法そのものにあり、名詞や動詞の語形変化表 (paradigm) を作成できないからであろうと仮定している。健常者は、bookからbooksを作るように、名詞の語尾に-sを付加するという一般的な規則を適用して名詞の複数形を作るが、有症者は一般的な規則を適用することができないというのである。しかも、この障害が、3世代にわたる家族の祖母、子ども、孫に見られることから、この語形変化表を作成できないのが遺伝的要因によるものであり、多分、人間には、語形変化表の作成に関わるメカニズムを制御する遺伝子が存在するという仮定をしてもかまわないのではないかと語っているのである。GopnikとCrago (Gopnik & Crago, 1991) は次のように言っている。

すべてをまとめると、単一の優性遺伝子が、形態論を構成する語形変化表を作成する子どもの能力に帰着するこれらのメカニズムをコントロールしているという暫定的な仮説を抱くことは不合理なことではない。(p. 47)

Gopnikらの説は仮説であり、その仮説によってどれだけ多くの事実を合理的に説明できるかをめぐって論争が続いていたのである。もし実際に「文法遺伝子」が発見されれば論争は決着がつくはずである。そして、「文法遺伝子」ではないが、言語障害に関係していると思われる遺伝子が発見されたという報告が2001年になされたのである。

この報告は、Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413, 519-523である。この研究グループは、KE家の言語障害者と、KE家とは関係がないが同じ症状を持つCSという患者の遺伝子を調査して、特定言語障害を持つ人では、第7染色体にあるFOXP2と名づけられた遺伝子に変異が起こっていることを突き止めたという。

Nature 誌に掲載されたLaiらの報告は専門的すぎて難しいので、この報告の執筆者5人のうちの3名(Cecilia Lai, Simon Fisher, Tony Monaco)が、所属するオックスフォード大学の Wellcome Trust Centre for Human Genetics のウェブサイトで見学して研究の成果を一般向けに解説しているものを見てみよう。⁷

Institute of Child Health のチームと共同して、我々の研究所は、以前に、KE家の遺伝子マッピングを採用して、この障害の原因となる場所(それを我々はSPCH1と呼んだが)を7q31という染色体の上にある5.6 centi-Morgan領域に限定した(Fisher et al., 1998)。それから、我々は、ヒトゲノム計画からの詳細な配列情報を使って、70以上の異なった遺伝子を含むこの重要な領域のマッピングを作製することができた(Lai et al. 2000)。我々は、KE家のそれと大変似た言語障害を持ったKE家とは関係がない個人も調査した。この場合は、障害は、SPCH1領域を巻き込む転座(完全な染色体の異常で、一つの染色体が破壊され、他の染色体の一部に融合される)と関係していた(Lai et al. 2000)。

最近、我々は、この転座の場合のブレイクポイントがFOXP2と呼ばれる単一の新しい遺伝子を直接破損することを証明した(Lai et al. 2001)。この遺伝子は、フォークヘッド(forkhead)(あるいは、FOX DNA結合ドメインを含む転写因子の大きなファミリーの一構成素をコード化する)。多くのFOX遺伝子は、胎芽の発達に他の遺伝子の発現を規制することに関与している。我々は、KE家における単一のヌクレオチドの変化を同定したが、それは、言語障害と完全に一致した。すなわち、有症の人たちすべてがこの変異を持ち、無症の人は誰もこの変異を持たなかった。さらに、この変化は、我々が検査した400ほどの統制群の染色体には存在しなかった。この変異によってFOXP2遺伝子の産物におけるDNA結合ドメインのアミノ酸配列に変化が起こり、それで、それが正常に機能するのを妨げるようになっているのである。我々は、KE家の場合と転座の場合の両方で、胎児の脳の発達にFOXP2のタンパク質が十分には機能せず、これがこれらの患者の言語障害の原因であると仮定する。

メディアはこの遺伝子をあたかも文法遺伝子のように報道したが、この研究グループは、この遺伝子が単独で言語障害を直接引き起こすとは言っていないし、ましてや、この遺伝子が、Gopnikらの主張するような、語形変化表

を作成するメカニズムを制御する遺伝子であるとも言っていない。この遺伝子の異常が胎児の脳の発達に影響し、その結果として言語障害が生じるのではないかと仮定しているだけである。

これは言語障害と特定の遺伝子の直接の結びつきの最初の事例であり、言語にとって重要な神経回路の発達の研究への興味をそそる新たな道を提供する。しかし、これは、言語障害に影響を与える多くの遺伝子の一つにすぎないであろうということを見自覚しておくことが重要であり、現在同時に、我々は、他の遺伝的危険因子を突き止めるために、言語障害や、失読症や自閉症を持った多くの家族を調査している。我々の予備的データが示唆するのは、FOXP2は子どもの学習障害の共通の原因である可能性はほとんどなく、単に、複雑なパズルの一片を形成するにすぎないということである。

FOXP2遺伝子の発見後、多くの学者がこの遺伝子の研究に取り組むようになり、その研究成果が発表されている。その研究成果によると、FOXP2遺伝子は言語障害だけでなく、自閉症とも関係があるらしいといわれており、また、難読症 (dyslexia) に関係する遺伝子もあるらしいことがわかってきている。

最近では、FOXP2遺伝子のどこに変異があるのかも研究されている。そうした研究の一つが、Bruce, H. A., & Margolis, R. L. (2002). *FOXP2: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. Human Genetics*, 111, 136-144である。分子遺伝学の知識がない者にとってはFOXP2遺伝子のどこに異常があるのか理解しがたいが、一応、この論文の冒頭の要約を見ておこう。

FOXP2は、ポリグルタミン領域とジンクフィンガーモチーフとフォークヘッドDNA結合領域を含む転写因子である。FOXP2 遺伝子は7q31上に位置している。フォークヘッド領域(エクソン14)のミセンス変異とエクソン3bと4の間にブレークポイントを持つ均衡のとれた相互転座 t(5; 7)(q22; q31.2)が、最近、言語障害と関係づけられている(SPCH1)。この神経発達性障害におけるFOXP2の役割は、FOXP2における変異が

他の神経精神病を引き起こす可能性を示唆する。この可能性の調査を開始するために、我々は、FOXP2のゲノム構造とCAG/CAA反復領域を調べた。我々は、進行性の運動障害を持った142人のFOXP2のCAG/CAAでほとんど多型現象を検知しなかったし、拡大も検知しなかった。我々は、代替りのスプライス変異体と以前には検知されなかった六つのエクソンの証拠を発見した。三つの5'の未翻訳のエクソン(s1, s2, s3)とエクソン2と3の間の二つの別の未翻訳のエクソン(2aと2b)とエクソン4と5の間の翻訳されたエクソン(4a)と代替りの停止コドンを含み、切り捨てタンパク質(FOXP2-S)を産出するより長いバージョンのエクソン10(10+)である。我々の結果は、FOXP2が、以前に定められていた領域よりも二倍以上も大きい、ゲノムDNAの少なくとも603kbの広がりを持ち、そして、エクソンs1の両側に位置するプロモーター領域の証拠を提供することを示唆する。このさらなるFOXP2エクソンとスプライス変異体の証明は、FOXP2の機能の理解とさらなるFOXP2の変異の探求を容易にするはずである。(p. 136)

4.2 遺伝子の発現

遺伝学で重要なのは遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype) の関係である。言語障害と関係した遺伝子といっても、その遺伝子が直接に言語障害を引き起こしているかどうかは不明である。FOXP2遺伝子の研究からは、こうした言語と関係した遺伝子に変異があると、脳の発達に異常がおこり、その結果、言語障害が起こるらしいと推測されているだけある。

FOXP2遺伝子に変異があると脳の発達に異常が起こることは、PETやMRI等の脳のスキャン技術によって確認されている。脳のスキャン技術を利用してKE家の有症者の脳を分析して、有症者の脳には健常者の脳とは異なる部分があるということを発見した研究例が *Brain* 第125巻に掲載された次の二編の論文である。

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., & Vargha-Khadem, F. (2002). Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain*, 125, 452-464.

Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connely, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mishkin, M., & Gadian, D. G. (2002). MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain*, 125, 465-478.

この二つの論文はセットになっていて、最初の論文は、KE家の患者の行動面からの分析であり、後の論文はMRI等の脳のスキャン技術を使ったKE家の患者の脳の分析である。

Gopnikらは、KE家の言語障害は、調音処理や聴覚処理の問題とは関係がないし、また、認知発達の問題とも関係がないと言っているのであるが、Watkinsらの最初の論文は、そのタイトルに「行動分析(behavioural analysis)」とあるように、各種のテストをすることによって、KE家の有症者の詳細な行動分析をし、Gopnikらの主張が間違っていることを証明しようとしたものである。被験者は、言語障害を持つ有症のKE家の構成員が13人、健常なKE家の構成員が12人、それにKE家以外で、大脳の左半球の脳卒中のために後天的に表出性の失語症になった患者が11人である。

論文のDiscussionのセクションで、この調査の結果がいくつか報告されているが、Watkinsらは、KE家の言語障害は、調音処理や聴覚処理の問題とは関係がないし、また、認知発達の問題とも関係がないというGopnikらの主張を否定している。

Watkinsらは、KE家の有症者に形態統語論の規則の使用に欠陥があることは事実であるが、Gopnikらの主張するように、形態統語論の規則の使用に特定の障害があるわけではないと考えている。有症の構成員が規則動詞の過去時制が産出できないのは、多分、彼らの調音に障害があるからであると述べている。

この研究で報告されている分析結果は、有症の構成員は形態統語論の使用に欠陥があるということを確認しており、それは、Gopnikとその同僚たちによるこの家族に関する以前の報告と一致している(Gopnik, 1990; Gopnik and Crago, 1991; Gopnik and Goad, 1997)。このような欠陥は、特定言語障害を持った子どもに見られ、Rice とその同僚たちによって(Rice and Wexler, 1996; Rice et al., 1998)任意の不定形を長い間使用することに帰せられている欠陥と類似している。有症の構成員(その何人かはすでに成人になっているが)は、屈折形態論と派生形態論の産出のテストで、無症の構成員と比較して有意な障害があった。もっと具体的に言えば、この欠陥は、過去時制の産出のテストで証明された。しかし、以前の報告に反して、有症の構成員は規則的過去時制と同様に不規則の過去時制の産出にも障害があった。不規則な過去時制の産出は規則に基づいてはならず、語彙的知識に依存しているので、この欠陥は、形態統語論の規則の使用とは関係がない。さらに、ここで報告されている分析は、有症の構成員には多くの他の言語テストでも欠陥があることを証明した。したがって、この家族は形態統語論の規則の使用に特定の欠陥があるという主張は支持できない。たとえそうであっても、調音の欠陥と形態統語論の欠陥と他の欠陥との間の関係は説明を要する。

一つの可能性は、逸脱した調音が下手な音韻の原因であり、それが形態論の産出を難しくしているということである。この説明は、有症の構成員の音声言語における音韻的異常を報告している Fee (1995)の発見によって支持される (Vargha-Khadem et al., 1995も参照)。その研究で、Feeが、理解不能という理由で、二人の障害のある構成員のデータを排除したことは注目値する。Fee (1995)による研究では、語末の子音は無声化されるか(たとえば、'd'は't'として発音された)、削除されるかであったし、子音の連続は切りつめられた。このような産出は、形態論的標識の正確な表出には、特に、特徴的な形態素が語末に生じる過去時制の産出においては、重要である。(p. 461)

Watkinsらは、有症の構成員は非言語的知能にも障害が拡大していると指摘している。⁸

有症の構成員の平均のPIQは他の二つのグループのそれよりも有意に低く、そのことは、彼らの困難が言語から非言語領域に拡大していることを示している(Table 2を参照)。さらに、繰り返し知能検査を受けた五人の有症の構成員のうち三人は、PIQの有意な減少を示した(Table 3参照)。これは、4 - 5年の期間にわたってPIQの減少

を示す特定言語障害を持った子どもたちの長期の研究からのデータ(Tallal et al., 1991)と一致する。非言語的認知発達には年齢が若い時には正常に見え、それからは、青年期初期(あるいはもっと早く)には、横ばい状態になり、その後、はっきりとした減少が見られる。

非言語的下位テストの結果の検討から、有症の構成員は、無症のグループと比較すると、コード化の下位テストのみで障害があったことがわかる。この下位テストでは、一連の記号を一組の数字と連合することが要求される。記号は数字の下にコピーしなければならず、その数字はランダムな順序で提示される。これは、時間が決められたテストであり、記号と数字の連合を速く学習することによって促進される。

もしこのコード化の欠陥を調音障害と口の統合運動障害と一緒に考慮すれば、これら三つの欠陥は、配列障害や連合の学習の欠陥といった基底の欠陥を共有している可能性が出てくる。これらの障害が、言語的及び非言語的ないくつかの課題に関する欠陥を生み出すのかもしれない。しかし、KE家における遺伝的異常が、調音の欠陥から生じる、より特定の言語障害と同様に、言語的能力と非言語的能力の両方に影響する、一般的であるが、穏やかな発達遅延を生み出すという可能性は排除することはできない。(p. 462)

Watkinsらは、有症の構成員が持つ障害をお互いに関係づけ、そしてそれらの障害を基底の神経病理と関係づけようとしている。

KE家の有症の構成員の調音上の問題が行動面の表現型のもっとも明白な特徴であり、有症の構成員と無症の構成員を区別するのに成功したのは、複雑な調音をとまなう非単語の復唱のテストのパフォーマンスだけであった。我々は、この調音上の欠陥が形態的接尾辞の産出を困難にし、それで、以前に記述された形態統語論における欠陥の説明ができると主張した。調音における欠陥は、音韻表象の障害だけでなく、もっと一般的に、言語表象の低下にもつながった。音韻分析の障害は、入ってくる言葉の下手な内声のリハーサルから生じるのであるが、共通の調音パターンを持った単語間の類似性を引き出す能力に干渉するのかもしれないし、特に、発達という状況では、統語論の規則を無意識に学習する能力に干渉するのかもしれない(Ullman, 2001)。これらの結論は、有症の構成員と失語症の患者との類似性によって支持される。後者における障害の基にある明白な病巣の病理を有症の構成員における隠された広汎性の病理と

比較しても、この二つのグループは、検討された多くの言語の領域にわたって欠陥を共有していた。しかし、有症の構成員は失語症の患者よりも大きい非言語的障害を持っているといった点で、二つのグループは非言語テストに関して異なっていた。ここから、有症の構成員における核となる欠陥の説明に関して少なくとも二つの可能性が生じる。つまり、言語的及び非言語的障害は、穏やかであるが一般的な発達遅延によるものであり、調音の欠陥は別に生じるという可能性と、それとも、調音の障害の原因となる基底の病理が、コード化の下位テストと口の動きによって検査されるもののような非言語的能力の発達にも影響するという可能性である。

興味あるのは、これら三つのテスト(複雑な調音を伴う非単語の復唱、コード化、口の動き)に関するKE家の有症の構成員の結果が、脳の外形計測の研究における尾状核の大きさと相関関係にあることが発見されたことである(Watkins et al., 2002参照)。パフォーマンスと尾状核の大きさの関係は簡単なものではないし、その関係の因果関係もこれから決めなければならない。しかし、これらの相関関係から、遺伝子の生成物が尾状核(そして、多分、運動システムの他の構成素)の正常な発達に干渉し、そして、これが今度は手続き学習に障害を起こすのであるという可能性が出てくる。このような欠陥が各種の運動技能と行動面の規則の獲得に影響するのもかもしれない(Salmon and Butters, 1995; Knowlton et al., 1996)。KE家の有症の構成員においては、このような欠陥が、調音障害にはもっとも明白に現れるが、極めて多くの言語的と非言語的欠陥にも現れるのかもしれない。(p. 463)

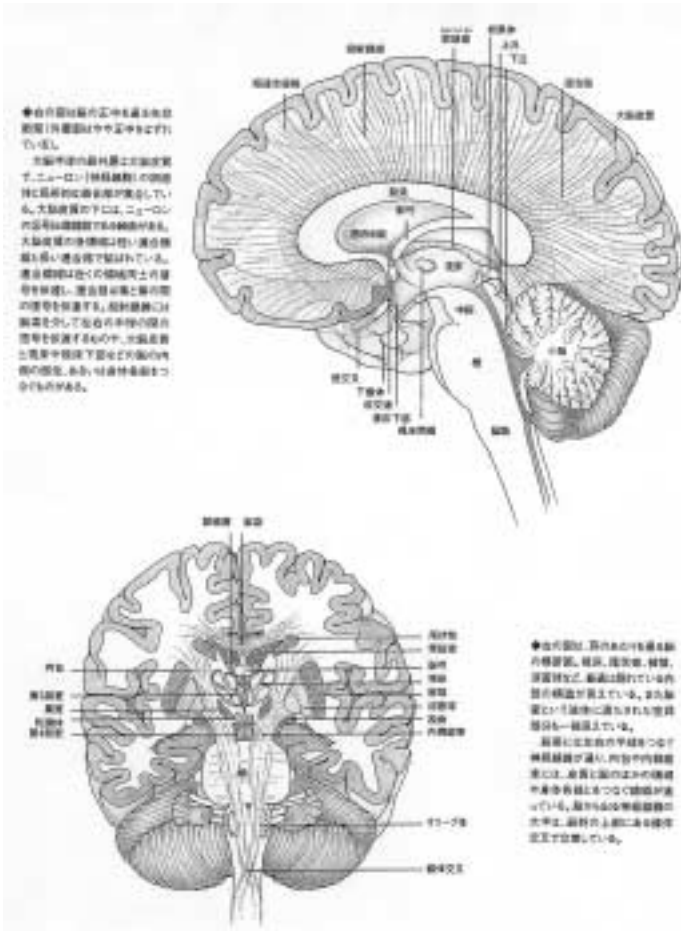
ここで、「興味あるのは、これら三つのテスト(複雑な調音を伴う非単語の復唱、コード化、口の動き)に関するKE家の有症の構成員の結果が、脳の外形計測の研究における尾状核の大きさと相関関係にあることが発見されたことである(Watkins et al., 2002参照)」と述べられているが、そのことが報告されているのがWatkinsらのもう一つの論文である。

Watkinsらのもう一つの論文は、MRIによるKE家の構成員の脳画像の分析の報告である。調査の対象になったのは、KE家の構成員のうち、有症の構成員が10人、無症の構成員が7人である。比較のために、被験者と同じ年齢・性の健常者の画像が17人分選ばれている。その分析結果は次のように要約されている。

遺伝性の言語障害の脳の構造の分析は、神経生物学的表現型を同定し、言語とその発達の神経学的基礎を解明する機会を提供する。本論文では、その構成員の半数が重度の言語障害に悩まされている、KE家として知られている大家族におけるこのような調査を報告する。その言語障害は、常染色体の優性の単一遺伝子の形質として伝えられるものである。この障害と関係づけられる構造的な脳の異常がMRI分析の二つの外形計測方法を使って調査された。3D画素に基づいた外形計測方法が、三つのグループ(KE家の有症の構成員、無症の構成員、同年齢の統制群)の被験者の脳における灰白質の量を比較するために使用された。この方法は、無症の構成員及び統制群と比較して有症の構成員が有意に異なる量の灰白質を持っている、いくつかの主として運動と言語に関係した脳の領域を明らかにした。無症の構成員と統制群はお互いに違いはなかった。いくつかのこれらの領域は両側で異常であった。その中には、尾状核が含まれる。それは、関連するPETの研究でも、この構造が機能的な異常を示すことが発見されているので、特に興味を引いた。我々は、この構造のより詳細な容積測定分析を行った。その結果、無症の構成員及び同年齢の統制群と比較して、有症の構成員において、この核の容積が両側で減少していることを確認した。容積の減少は、核の上の部分でもっとも明白であった。尾状核の容積は、口の動きのテストと非単語の復唱のテストと Wechsler Intelligence Scale のコード化の下位テストに関して、有症の構成員のパフォーマンスと有意に相関していた。したがって、これらの結果は、この核の異常な発達とKE家で報告されている口の運動コントロール及び調音の障害との間の関係のさらなる証拠を提供する。(p. 465)

この論文では、KE家の言語障害者の脳と健常者の脳との比較に基づいて、尾状核の構造と機能の異常が発達性の言語障害と関係があるのであると言っている。FOXP2の変異が直接言語障害を引き起こすわけではない。

KE家の有症者の脳では尾状核に異常が見られると報告されているが、尾状核あるいは大脳基底核とはどのような組織でどのような機能を持っているのかを確認しておくのがよいであろう。大脳基底核がどこにあるかを図示する。⁹



大脳基底核の説明は渡辺雅彦（2002）から引用する。

大脳基底核は終脳から発生した皮質下核で、大脳白質の深部に位置する神経核である。尾状核、被殻、淡蒼球、扁桃体などからなる（表 21）。尾状核(caudate nucleus)と被殻(putamen)をあわせて線条体(striatum)という。尾状核と被殻は発生学的にはいずれも新線条体(neostriatum)に由来し、構造的には同一とみなすべきものである(caudate-

putamen)。しかし、ヒトでは新皮質に出入する線維群が内包を形成して線条体内部を通過するため、二次的に尾状核と被殻に分離する(図53)。一方、淡蒼球(globus pallidus)は発生的には古線条体(paleostriatum)に由来し、線条体の内方に位置する。淡蒼球は、内側髄板の存在によりさらに内節と外節に区分される。また、解剖学的には視床下核(subthalamic nucleus)や黒質(substantia nigra)は大脳基底核の構造ではないが、それぞれ淡蒼球と線条体と強い線維結合を有し機能的にも大脳基底核と協同して体性運動の調節を行っているため、この一部として取り扱われることが一般的である。

大脳基底核の主な線維連絡を図53に示す。線条体は大脳基底核の入力部である。ここには、大脳皮質よりグルタミン酸作動性入力と中脳黒質からのドーパミン作動性入力が入ってくる。一方、線条体の出力はGABA作動性で、その主要な出力線維は淡蒼球で、一部は黒質にも直接出力する(直接路)。淡蒼球は、視床(VA核とVL核)に投射し、視床下核との間に両方向性の線維連絡をもつ。さらに、淡蒼球や視床下核から黒質への投射も行われ、間接路とよばれる。視床VA/VL核は大脳皮質運動野への運動性中継核であり、運動野と大脳基底核は視床VA/VL核を介してループ回路を形成している。これを、大脳基底核線維結合の主経路というのに対し、線条体・黒質間と視床下核・淡蒼球間の両方向性線維結合を副経路という。

パーキンソン病などの大脳基底核の障害では、律動的なふるえ(振戦)やうねるような四肢の不随意運動(アテトーゼ)などの異常運動が起こる。また短期記憶などの内的情報に基づく行動課題、要素的運動の組み合わせや系列化、外界の現象を予測した行動などに障害が現れ、大脳基底核と運動性皮質との間の密接な機能的関連性を伺わせる。さらに、ラットやサルを用いた実験から、大脳基底核は運動学習、特に運動手続きの学習と記憶に必須の役割を果たしていることが指摘されており、黒質からのドーパミン作動性の投射は報酬の予測誤差情報を担っている可能性が指摘されている。

(pp. 112-114)

表21 大脳基底核

構造	分類	入力(伝導路)	出力(伝導路)
線条体(striatum) (尾状核と被殻)	新線条体	大脳皮質(皮質線条体路) 黒質(黒質線条体路)	淡蒼球(線条体淡蒼球路) 黒質(線条体黒質路)
淡蒼球 (globus pallidus)	古線条体	線条体(線条体淡蒼球路) 視床下核(視床下束)	視床VA/VL(淡蒼球視床路) 視床下核(視床下束)
扁桃体 (amygdaloid n.)	原線条体	嗅球(外側嗅条)	大脳辺縁系(分界系)

R. S. J., Friston, K. J., Pembrey, M. E., Mishkin, M., Gadian, D. G., & Passingham, R. E. (1998). Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 12695-12700)。そこでは次のように述べられている。

我々のデータが示唆するところでは、微妙な口の動きの調整(声を出す場合と出さない場合の両方)の獲得と言語の獲得を仲介する神経メカニズムの発達は相互に依存しており、したがって、一方の異常は他方の異常と関連するのである。口の動きの調整と表出言語をコントロールする同じ神経ネットワークの発達が、「内言語」の出現とより高次元の思考のプロセスの発達にとっての前提条件であり、その場合、言語の産出に影響する中央の異常があちこちに影響を与え、知的欠陥を引き起こすのであろう。この見解によれば、有症の家族の構成員の多重の行動上の損傷は、すべて、言語の産出にとって基本的な単一の神経ネットワークの異常に帰することができ、この異常は7q31にある単一の遺伝子の削除あるいは崩壊から起こるものである。しかしながら、この段階において、表現型の特徴を構成する異なった要素が、単一の遺伝子の崩壊か、あるいは、いくつかの隣接する遺伝子の崩壊のどちらかから生じるいくつかの異なった神経ネットワークの異常の結果であるという他の可能性を無視することはできない。

結論として、構造的脳イメージングのデータは、この位置における変異が、尾状核の容積の両側における減少を含む、いくつかの脳の野の異常な発達を生じさせたことを示している。これらの構造的な異常が、前頭葉のこれらの同じ領域と他の領域におけるPETでもって明らかにされた機能的異常を説明できるのであろうし、そして、これらが、今度は、顕著な調音障害を伴った表出言語の著しい障害とともに口と顔の統合運動障害によって特徴づけられる、有症の構成員の発達性の症候群を説明する助けになるのであろう。これらの発見は、この形態の遺伝的言語障害や他の形態の遺伝的言語障害における脳と行動面の相関関係を明確にする道を開き、それによって、正常な言語の発達の神経的基盤を明らかにする強力なアプローチを提供するのである。(p. 12700)

先ほど、FOXP2 遺伝子のどこに変異が生じているのかを研究した論文 (Bruce, H. A., & Margolis, R. L. (2002). *FOXP2*: novel exons, splice variants, and

CAG repeat length stability. *Human Genetics*, 111, 136-144) を紹介したが、この論文の中でも、FOXP2 遺伝子の変異が脳の発達異常を引き起こし、その結果、言語技能に欠陥が生じるのであろうと述べられている。

FOXP2 は、大きな KE 家と KE 家とは関係のない個人(CS; Lai et al. 2001)における言語障害と最近関係づけられた。その表現型は複雑で、いくつかの異なった側面が記述されている(Vargha-Khadem et al. 1995, 1998; Hurst et al. 1990; Gopnik and Crago 1991)。中心となる欠陥は口と顔の動きの調整にあるようである。有症の人たちの顔の下部と口は比較的動かない(Vargha-Khadem et al. 1998)。言語技能にも欠陥がある(Vargha-Khadem et al. 1995; Gopnik and Crago 1991)。構造の研究から、いくつかの脳の領域に異常があることが示されている。その異常には、口と顔の統合運動障害の基となっている病因と思われる尾状核の容積の両側での減少がある(Vargha-Khadem et al. 1998)。この障害と関係づけられている知られている FOXP2 の変異は、KE 家の場合はフォークヘッド領域におけるエクソン 14 での変異であり、CS という人の場合はエクソン 3b と 4 の間でブレークポイントを持った t(5;7)(q22;131.2) の転座である(Lai et al. 2001)。他の脳の領域の中でもとりわけ大脳基底核に影響を与える複雑な障害との関係、そして言語の顕著な異常を含む臨床的な発現との関係は、脳の発達と機能の調整役としての FOXP2 の重要性、そして、関連する神経精神病の候補としての FOXP2 の重要性を確かなものとする。(pp. 136-137)

MRI を用いて KE 家の構成員の脳の異常を調べた研究をもう二つ見てみよう。

まず、Liégeois, F., Baldeweg, T., Connelly, A., Gadian, D. G. Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2003). Language fMRI abnormalities associated with *FOXP2* gene mutation, *Nature Neuroscience*, 6, 1230-1237 を見てみよう。¹⁰ 論文の巻頭の要約は次のようである。

KE 家の半数の構成員は FOXP2 遺伝子の変異によって引き起こされた言語障害を患っている。我々は、二つの機能的 MRI 言語実験を使って、この変異と関係した機能

的な脳の異常を調べた。その二つの実験とは、一つは潜在的な(声に出さない)動詞の生成であり、もう一方は顕在的な(声に出す)動詞の生成と単語の復唱である。無症の家族の構成員は、生成課題においてはブローカ野を含む典型的な左脳優位の活性化の分布を示し、復唱課題においてはより両側的な分布を示したが、一方、有症の構成員は、すべての課題において、もっと後部の活性化のパターンとより範囲の広い両側の活性化のパターンを示した。以前に報告されている両側の形態異常と一致するが、有症の構成員は、他の大脳皮質の言語に関連した領域と被殻におけるのと同様に、ブローカ野とその右脳の相同部分において、無症の構成員と比較して有意な低活性化を示した。我々の発見は、FOXP2遺伝子が、言語に介在する神経システムの発達に決定的に関係していることを示唆する。(p. 1230)

そして、議論(DISCUSSION)の部分で次のように述べている。

KE家の有症の構成員に見られる左下前頭回の低活性化は、この領域に臨床的に明かな損傷を持っている成人の失語症患者との比較を必要とする。二つのタイプの症例の言語の欠陥は、特に、非単語を復唱することと複雑な統語論と形態論と過去時制を理解することを必要とする課題において、実によく似ている。KE家の有症の構成員が異なった範疇(すなわち音韻的、意味的)から単語を生成する場合に無症の構成員と比較して有意な欠陥を示すけれども、その損傷が成人の失語症患者のそれよりかはずっと深刻でないのは興味あることである。さらに、失語症患者とは異なり、彼らは、たとえば、呼称課題において一語からなる反応を産出する反応時間において無症の構成員と異ならないし、会話をしている時に単語を見つけるのに顕著な問題は少しもない。この全般的な特徴は、有症の構成員は流暢性やあるいは意味的な検索それ自体には損傷はなく、むしろ、意味記憶からいくつかの適切な項目を急いで選択することに、つまり、実際に下前頭回の後部に帰せられてきた機能に、損傷があることを示唆する。

以前に言及したように、下前頭回における先天的な損傷、あるいは、早い段階の後天的な損傷は、慢性的な言語欠陥にはめったにいたらないのである。というのは、言語は右脳の相同の領域で発達することができるからである。有症の構成員にこのような再構成の証拠が我々の機能的MRI課題で観察されなかったという事実と、低活性化が最初の実験で右下前頭回でも検知されたという事実は、FOXP2遺伝子の変異が、言語に関連した脳の領域の機能における両側の異常の原因となるという我々の仮説と一

致する。

ブローカ野の後部は、適切な意味の分野へのアクセスを通じた事実に関する知識の検索と選択にとってきわめて重要であると特徴づけられてきた。この領域が音韻処理と検索にも関係していることは注目すべきである。というのは、有症の構成員の核となる欠陥である言語の統合運動障害が、調音単位の迅速な選択と正確な配列を要求する課題である、複雑な非単語の復唱の間にもっとも明白であるからである。音韻処理に関係する別の領域である左縁上回もその家族の有症の構成員では活動がにぶいことが発見された。

KE家の構造的MRIの研究では、尾状核と被殻の両方が有症の構成員における形態的異常の場所であることが示されている。ここで、被殻が、声に出す生成課題と声に出さない生成課題の両方で機能的に異常であることが発見された。被殻における機能的異常は、新線条体の機能不全が行動上の症候に貢献している可能性を示唆する。実際、成人期における新線条体への後天的損傷はKE家で観察されるのと似た言語の欠陥をもたらしうる。尾状核頭部の異常な機能は何も検知されなかったが、それは多分、ここで使用された課題が統制群でも無症のグループでもこの領域を信頼できるほどには活性化しなかったからであろう。

有症の構成員では、機能的MRIの活性化が、通常は言語課題に関係しない領域で、特に、後頭頂領域と後頭領域と中心後領域にわたって、観察された。過活性化は、正常な回路内における機能不全に対抗するための代償の回路の補充を反映するのかもしれないし、代替の行動上の方策の使用を反映するのかもしれないし、あるいは、単に、特別の認知上の努力が注意を反映するのかもしれない。たとえば、声に出さない動詞生成課題の間の後中側頭回の過活性化は、意味記憶回路への依存の増加を反映するのかもしれない。それは、この領域が活動の表象に関係しているという考えと一致する。復唱課題の間の左前島状皮質の過活性化に関しては、この領域が言語の調音にとってきわめて重大であると考えられていることに注目しなければならない。

要約すると、この研究で発見されたことは、KE家の有症の構成員は、単語を復唱する時と同様に、声に出さない動詞の生成と声に出す動詞の生成の課題の遂行時に、非常に非典型的な機能的MRIの脳の活性化を見せることを証明する。異常に低レベルの活性化が、言語に関連した大脳皮質の脳の領域と大脳皮質下の脳の領域におけるのと同様に、ブローカ野において発見された。したがって、FOXP2遺伝子は、他のタイプの運動技能に関係しているものと似た、言語運動配列の学習及び、あるいは、計画と

実行に関係した被殻前部線条体のネットワークの発達において重要な役割を持っているのかもしれない。

面白いことに、ブローカ野はサルにおけるF5野に相当する部分であるとも仮定されている。サルのF5野は、内部で生成される物をつかむ手の動きの間と別のサルがこれらの同じ動きをしているのを観察している間の両方で放電するミラー・ニューロンを含んでいる。この二つの条件における神経コードの一致が模倣の基にあり、そして、手のジェスチャーの模倣がコミュニケーションの原始的な形態であるという説に基づいて、F5野が言語の進化に決定的に関わってきたと提案されている。人間以外の霊長類におけるF5野におけるFOXP2の発現の研究は、後期の霊長類の進化において、FOXP2タンパクがアミノ酸配列において変化を獲得し、それが言語の出現に貢献したのかもしれないことを示す最近の発見を鑑みると非常に興味があるであろう。系統発生学的にこれらのアミノ酸の変化の効果を跡づけることは、それらが人間におけるブローカ野の推定上の運動前の前駆体における形態的変容と実際に関係しているかどうかを決定するのを助けるのかもしれない。

言語システム内の脳の機能異常を明らかにすることによって、今回の発見は、KE家における遺伝的異常と脳の形態的異常と言語障害の間のリンクを特徴づけるのを助ける。すべてを総合すると、この学際的研究の結果は、言語という人間に固有の能力におけるFOXP2の役割を理解するためのさらなるステップを提供するのである。(pp. 1233-1235)

ここでも、「FOXP2遺伝子は、他のタイプの運動技能に関係しているものと似た、言語運動配列の学習及び、あるいは、計画と実行に関係した被殻前部線条体のネットワークの発達において重要な役割を持っているのかもしれない」とあるように、FOXP2遺伝子が脳の発達に関係していることが強調されている。

Belton, E., Salmond, C. H., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D. G. (2003). Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping*, 18, 194-200 也, MRIを使って、KE家の有症者では、尾状核と小脳と左右の下前頭回における両側の灰白質の密度が減少していることを確認したものである。要約では次のように述べら

れている。

KE家は三世代にわたる大家系であり、その半分の構成員がFOXP2遺伝子のポイント変異と関係した言語及び口顔面統合運動障害を持っている。この報告は、両側の結合分析を用いて、磁気共鳴画像(MRI)の以前のボクセル単位の外形計測分析(Watkins et al. [2002] Brain 125:465-478)を伸展させたものである。これは、符号する統制群と無症の構成員の両方と比較した、有症の構成員において両側で異なる灰白質の密度を特に研究したものである。17人の構成員(有症者10人、無症者7人)とそれらの人たちと符合する統制群の3-DのT-1ウェイトのMRIのデータセットを比較した。もっとも有意な発見は、有症の構成員の尾状核と小脳と左右の下前頭回における両側の灰白質の密度の減少であった。さらに、灰白質の密度の増加が側頭平面において両側で発見された。これらの結果は、FOXP2におけるポイント変異が運動と言語に関連した領域の両方におけるいくつかの両側の灰白質の異常と関係していることを裏づける。この結果は、また、両側の異常が疑われる時に結合分析を使用することの利点を証明する。(p. 194)

そして、議論(Discussion)の部分では次のように述べられている。

この研究は、有症のKE家の構成員におけるもっとも一貫した外形計測上の発見は尾状核における灰白質の密度の両側における減少であることを裏づけている。これは片側と両側の結合分析の両方に共通であり、VBMと容積計測の両方を使ってWatkins et al. [2002a]によって報告された以前の発見を裏づける。尾状核が運動の計画と配列とに關係していること、そして、認知機能と關係していることは[Abdullaev et al., 1998; Jueptner et al., 1997]、この構造的異常が有症の構成員の表現型において果たす役割を示唆する[Watkins et al., 2002b]。

両側の結合分析は、また、標準的な片側のモデルを使うと両側的であるように見えた大脳皮質の異常の領域が、たとえば、後部上側頭回のように、対称的に異常であることを裏づける。この領域は、言語の知覚と発達性言語障害と關係づけられてきた。Scott et al. [2000]は、左上側頭溝が、意味のある発話を提示されると特に活性化されることを示した。さらに、いくつかの研究で、特定言語障害と発達性失読症を持った人たちが、この領域でも、側頭平面の異常な非対称性を持っていることが示唆されて

いる[Foster et al., 2002; Galaburda et al., 1985; Leonard et al., 2001]。両側の異常は、前頭皮質と多くの結合を持ち、運動と認知機能に密接に関係づけられてきた構造である小脳でも確認されていた[Diamond, 2000; Jueptner and Weiller, 1998; Leiner et al., 1993; Rao et al., 1997]。

以前の結果を裏づける以外に、両側の結合はいくつかの新たな発見も提供した。標準的なVBM対照を使った場合に皮質領域における左脳側の異常が発見されていた領域の多くで、両側のモデルを使うと両半球で対称的な異常が発見された。これらの追加の発見は両側モデルのより大きな特殊性と選択性に帰せられる[Salmond et al., 2000]。これは、下前頭回、中心前回、角回について当てはまった。これらの領域は、また、言語と密接に関係していることが知られている。つまり、言語の産出と特に関係し、この表現型における損傷した調音配列と口腔顔面配列の核心的な特徴を平行させる、BA44/45と主要な運動皮質とに密接に関係しているのである[Lotze et al., 2000; Price, 2000; Watkins et al., 2002b]。角回は、また、言語、特に、意味処理と関係していると思われる[Hart and Gordon, 1990; Price, 2000]。

これらの大脳皮質と皮質下の異常が両側的であるという性質は、KE家の有症の構成員における深刻な表現型を説明できるかもしれない。左脳に初期に限局的な損傷を受けた子どもは、微細な欠陥しか伴わない顕著なレベルの言語の熟達を示すが、これは、言語機能が脳の他の領域に再構成されたことを示唆する[Isaacs et al., 1996; MacWinney et al., 2000; Vargha-Khadem et al., 1985; Vicari et al., 2000]。これらの領域における両側の異常の場合は、再構成は弱められるのであろう。発達性の両側のシルビウス周辺の病変に関して報告されている二つの事例がこの結論を支持するが、それは、意味のある発話を発達させられないことを示している[Landau and Kleffner, 1957; Vargha-Khadem et al., 1985]。

両側の異常を選択的に探す以外に、この研究における結合分析の使用には、もう一つの適用がある。それは、有症と無症の構成員に共通であり、統制群とは異なる、灰白質の密度の領域の検知を可能にすることである。有症のグループと正常な統制群の間の標準的な対照の場合は、このような異常は、有症の構成員における特定の遺伝変異と関係があると誤って解釈される可能性がある。有症と無症の両方の構成員で異常であることが発見された領域のいずれもが言語と関係した領域にはなかった。

結論として、この研究は、両側の異常な顕著な性質、特に、この常染色体の優性の言語障害で発見された尾状核における灰白質の密度の減少を強調するものである。(pp.

198-199)

ここでも、KE家の有症者の「尾状核における灰白質の密度の減少」が強調されている。

Ceciliaらの「脳の発達の間FOXP2の発現は深刻な言語障害の病変の成人における個所と一致する」という論文(Lai, C. S. L., Gerrelli, D., Monaco, A. P., Fisher, S. E., & Copp, A. J. (2003). *FOXP2* expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder, *Brain*, 126, 2455-2462)は、FOXP2が脳のどの部位で発現されるかを研究したものである。FOXP2遺伝子が脳のどの部位で発現されるかを詳しく述べてあるので、すこし長めであるが引用しておく。

まず、論文冒頭の要約を見ておこう。

フォークヘッド領域の転写因子をコード化する遺伝子であるFOXP2の崩壊は、深刻な調音上の欠陥を伴い、言語的かつ文法的損傷を伴う、重い発達性の言語コミュニケーション障害を生じさせる。この障害の神経的基盤の調査は、以前は、有症の子どもと成人のニューロイメージングに限定されていた。その病気の原因となっている遺伝子であるFOXP2の発現は、分子の観点から関連する神経メカニズムを調査するすばらしい機会を提供するものである。本研究では、我々は、マウスと人間の発達途中の脳におけるFOXP2のmRNAの詳細な空間的かつ時間的表現型を決定した。我々は、大脳皮質板、大脳基底核、視床、オリブ、小脳を含むいくつかの構造における発現を発見した。これらのデータは、運動コントロールに関係する皮質線条体回路とオリブ小脳回路の発達におけるFOXP2の役割を支持するものである。我々は、初期の発現の領域とニューロイメージングによって示唆される後の病変の場所の間の興味ある一致を発見した。さらに、人間とマウスにおけるFOXP2の発現の相応する型は、哺乳類を通して見られる運動に関係した回路の発達におけるこの遺伝子の役割を支持するものである。全体的に、この研究は、運動の配列と手続き学習における損傷がFOXP2と関係した言語障害に中心的なものであるという仮説に対する支持を提供するものである。(p. 2455)

論文の後半に議論(Discussion)のセクションがあるが、その冒頭では次のように述べられている。

我々が行った哺乳類の中枢神経系の発達間のFOXP2mRNAの分布の詳細な研究は、その遺伝子は均一的あるいは散散的に発現されるのではないが、その発現がただ一個所の脳の野に限定されもしないことを示している。そのかわり、我々は、それがいくつかの関係する脳の構造において限定された発現を示すことを発見した。発達途中の海馬と成熟した海馬を含めて、FOXP2の発現を発見しなかった多くの脳の領域があることは重要である。さらに、脳が成熟するにつれて、FOXP2の発現は、明白な領域内の特定の低位構造に純化されるのである。たとえば、髄における初期の分散的発現は下オリブに限定されるようになり、一方、小脳の発現は誕生時まではpiriform層に限定される。このように、FOXP2の転写は、中枢神経系の発達の間は空間的にも時間的にもきっちりと規制されているようである。(p. 2458)

そして、議論のセクションで以下のような項目が論じられている。

FOXP2は脳の発達の間運動に関係した回路で発現される

(FOXP2 is expressed in motor-related circuits during brain development)

発達途中の大脳皮質板における発現に加えて、中枢神経系の発達間のFOXP2の転写は、大脳基底核、視床、下オリブ、小脳を含む、運動コントロールに関係する一連の神経回路に顕著に見いだされる。これらの構造は運動に関係した機能に役立つために複雑に相互に連結している。大脳基底核は、淡蒼球、黒質、視床を通っている複雑な連結を経て前部運動野と前部前頭葉の大脳皮質野の活動を調整し、一方、小脳は、下オリブから入力を受け、運動の協調を調整するのに重要な役割を果たす。胎芽発生期の間の皮質線条体とオリブ小脳の運動に関係した回路の発達におけるFOXP2を巻き込む我々のデータは、FOXP2の変異を持った人の継続的な口の運動の問題を説明するであろう(Vargha-Khadem et al., 1998)。

KE家に観察される付随する言語的文法的損傷は、運動の計画と配列における基本的な欠陥の二次的結果である可能性がある。しかしながら、運動と認知の問題は同時に

生起するのと同様にあり得ることである。伝統的に純粋に運動に関係していると見なされてきた野がまた認知的で複雑な行動にも貢献しているということは次第に認められている(Middleton and Strick, 2000)。尾状核が運動だけに関係している性質は、手続き学習と記憶における役割を支持するデータによって挑戦を受けている(Packard and Knowlton, 2002)。同様に、小脳と前部前頭葉の大脳皮質が運動能力と認知能力の両方を持った神経回路を形成しているということは今や認められている(Diamond, 2000)。このように、我々のデータは、大脳皮質下の構造が言語機能において重要な役割を果たしているという新しい見解と一致する。(p. 2458)

脳イメージングによって同定された病変の個所における FOXP2 の発現

(FOXP2 expression in sites of pathology identified by brain imaging)

KE家の障害の神経解剖学的基礎についての以前の研究は、必然的に、脳イメージング分析に限定されていた(Vargha-Khadem et al., 1998; Watkins et al., 2002b; Belton et al., 2003)。このような調査は、究極的に FOXP2 の変異の結果である構造的で機能的神経異常への洞察を生み出したが、これらの異常へと導いた発達過程には光を当てることはできない。状況は、異常な神経システムの代償的な再構成によって複雑になっており、神経構造の大きさとその活性化における変動と障害に対するその全体的な貢献の間の関係を決定するのはしばしば困難である(Watkins et al., 2002b)。正常な FOXP2 の発現の領域を強調することによって、この遺伝子の崩壊がどのように人間の胎芽における特定の脳のシステムの発達に影響を与えるかの最初の一瞥を提供する。

我々の研究によって示される構造と FOXP2 の変異を持った有症の人たちの補足的な調査によって示唆される構造との間には興味あるレベルの一致がある。もっとも顕著なのは、胎芽の発達途中の尾状核における FOXP2 の発現の我々の観察と KE 家の神経イメージングの発見とが対応することである。尾状核における灰白質の密度の両側における減少が、外形計測技術と容積測定技術を使って有症の人に発見されている(Vargha-Khadem et al., 1998; Watkins et al., 2002b; Belton et al., 2003)。さらに、単語の復唱課題を遂行する際の二人の有症の人の尾状核の過活性化が PET を使った研究で発見された(Vargha-Khadem et al., 1998)。分子的、構造的、機能的なデータの相似によって尾状核がこの障害における病変の重要な場所であるという主張が強められる。

尾状核が FOXP2 の発現の唯一の場所ではないし、KE 家のニューロイメージングの研究で明らかにされた異常の唯一の領域でもない。たとえば、FOXP2 の変異は小脳に

おける重要な構造的異常とも結びつけられる。それは、胎芽期の発達の中に顕著な FOXP2 の発現を発見する構造である(Vargha-Khadem et al., 1998; Watkins et al., 2002b; Belton et al., 2003)。後天的な損傷を持った関係のない患者の研究では、手続き学習、特に出来事の配列の探知と生成(Molinari et al., 1997)と言語機能(Schmahmann and Sherman, 1998)における小脳の役割が強調されている。実際、運動を配列する能力や手続き学習における損傷が、最近、KE家の表現型の基底にある潜在的な核心となる欠陥として提案された(Watkins et al., 2002a)。

小脳のプルキンエ細胞に加えて、高レベルのFOXP2mRNAが発達途中の脊髄の下オリーブで発見された。下オリーブ・ニューロンの登上線維がプルキンエ細胞に強いシナプスの刺激を与え、運動のコントロールの調整とタイミングにおいて重要な役割を果たすシステムを形成する(Welsh et al., 1995; Yarom and Cohen, 2002)。これと関係して、有症のKE家の人たちは、声を使う場合も手を使う場合も、リズムの知覚と産出に欠陥があると報告されている(Alcock et al., 2000)。したがって、我々の発現に関するデータは、KE家におけるオリーブ小脳系とタイミングの間の関連の可能性に注意を引き寄せ、さらなる調査をする根拠となる神経回路を強調する。(p. 2460)

言語障害の病因の統合的説明を目指して

(Towards an integrated explanation of speech and language disorder aetiology)

結論として、我々の研究は、神経心理学的研究と脳イメージングを含む他のアプローチから得られたデータと分子遺伝学的データの統合の可能性を証明するものである。我々は、発達生物学の観点から、FOXP2が関係した言語障害における尾状核と視床と下オリーブと小脳の関与の証拠を提供する。FOXP2遺伝子が破壊されたマウスのモデルを含む将来の研究は、特定の脳の領域の発達におけるこの遺伝子の役割へのさらなる洞察を提供しなければならない。(p. 2461)

4.3 FOXP2 遺伝子の変異と言語の発生

FOXP2遺伝子の変異が原因で脳に発達異常が生じ、そのために言語障害が起きるらしいと推測されているが、このFOXP2遺伝子はヒトに特有の遺伝子ではない。他の種にも存在するのである。

4.2節で紹介したLai, C. S. L., Gerrelli, D., Monaco, A. P., Fisher, S. E., & Copp,

A. J. (2003). *FOXP2* expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder, *Brain*, 126, 2455-2462 でも、マウスと人間の *FOXP2* 遺伝子について議論がなされている。

FOXP2 の発現型は高度にマウスと人間の脳の発達において一致する

(*FOXP2 expression patterns are highly concordant in mouse and human brain development*)

我々の研究の重要な発見は、発達途中の中枢神経系におけるマウスと人間の *FOXP2* の発現型の間の高度の類似性である。我々は、初期の脳の発達段階において人間でのみ観察される *FOXP2* の発現の領域のいかなる証拠もまだ発見していない。哺乳類における高度なレベルの *FOXP2* のコード化のシーケンスの不変性にもかかわらず、進化論の研究では、*FOXP2* のタンパクのシーケンスにおける人間に特有の変化は、話し言葉の出現と一致する時期に、人間の歴史において最近肯定的な選択を受けたことが示されている (Enard et al., 2002)。我々のデータは、*FOXP2* は一般的に哺乳類における運動のコントロールの側面に関係しており、人間とマウスの共通の祖先における運動に関係した脳の領域の発達においてすでに役割を果たしていたことを示唆する。このように、人間の最近の歴史における *FOXP2* のタンパクの変化の肯定的な選択は、多分、新しいものではなく、以前から存在していた脳のシステムの変更を伴ったのであろう。(p. 2461)

この一節で言及されている Enard et al., 2002 という論文が、Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A. P., & Pääbo, S. (2002). Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature*, 418, 869-872 である。Enardらは、ヒトの *FOXP2* 遺伝子とチンパンジー、ゴリラ、オランウータン、アカゲザル、マウスの *FOXP2* 遺伝子を比較して、その違いを報告している。この報告の中で、この研究グループは、次のように推測している。

FOXP2 に異常がある人たちは言語と文法の表出と受容の側面に関して多種多様な困難を持っており、その核となる欠陥の性質はまだ論争されている。しかしながら、有

症の人たちの表現型の顕著な特徴は、人間の特徴であるが大型類人猿にはない能力である、細かい口と顔の動きの選択と連続の損傷である。何か人間に特有のFOXP2の特徴、多分、エクソン7におけるアミノ酸代替物の一つか両方が、口と顔の動きをコントロールし、堪能な口頭言語を発達させる能力に影響するのであると、我々は推測する。もしこの推測が正しければ、このようなFOXP2の変異型が人間の母集団で固定された時が人間言語の進化と関係があるのであろう。(p. 871)

この研究グループは、断定はしていないが、ヒトのFOXP2遺伝子に変異が起こり、その結果、人間が言語能力を持つようになったのであろうと推測しているのである。ただし、彼らは、この遺伝子に変異を起こしたことによって、類人猿とは異なり、ヒトが口と顔の細かい運動をコントロールする能力を身につけ、その結果、言語音を発することができるようになったのであろうと推測しているだけである。FOXP2が「文法遺伝子」であるとはしていない。

同様の研究がZhangらによってなされている(Zhang, J., Webb, D. M., & Podlaha, O. (2002). Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: FOXP2 as an example. *Genetics*, 162, 1825-1835)。まず、その論文の要約を見てみよう。

人間固有の表現型の原因である遺伝子は、人間の進化において変貌した選択的圧力の下にあった可能性があり、したがって、タンパク質の配列のレベルにおける置換率とパターンに変化を示す。人間とチンパンジーとマウスのタンパク質の配列の比較分析を使って、我々は、ヒト科の血統においてかなり高められた進化率を持った二つの遺伝子 (PRM2 と FOXP2) を同定した。PRM2 は、精子形成に絶対必要なヒストンに似たタンパク質であり、以前には、人間とチンパンジーにおける性選択の有望な標的であると報告されていた。FOXP2は、言語に関係した転写因子である。人間のFOXP2は、置換率において >60-foldの増加を経験しており、広い範囲の転写抑制領域で二つの固定したアミノ酸の変化を組み入れた。多様なグループの胎生哺乳類の調査から人間のFOXP2配列のユニーク性が明かになり、集団遺伝分析は、加速された進化の背後

に適応選択の可能性を示している。総合すると、我々の結果は、FOXP2が人間言語の起源において果たしたかもしれない重要な役割を示唆し、人間固有の特徴の出現の基にある遺伝子の候補を同定する方策を証明する。(p. 1825)

Zhangらは、この報告の中の、「人間のFOXP2の高められた置換率(Enhanced substitution rate of human FOXP2)」というセクションで、次のように述べている。

FOXP2は転写因子の winged helix/forkhead クラスに属する(Lai et al. 2001; Shu et al. 2001)。それは、胎児の脳のある領域に高度の発現度をもって多種多様な未熟な状態の組織や成熟した組織に発現される(Lai et al. 2001; Shu et al. 2001)。この遺伝子における変異は、言語の獲得にとって適切な知能と機会があるにもかかわらず、有症の人に深刻な言語障害を引き起こすのであり、そのことは、FOXP2が特に言語の発達に関係していることを示唆するのである(Lai et al. 2001)。FOXP2は保存されたタンパク質であり、人間とマウスでは715のアミノ酸の全体の長さにおいてたった三つのアミノ酸の違い(と1アミノ酸挿入/削除)しかないのである(図2参照)。我々は、チンパンジーとピグミー・チンパンジーとゴリラとオランウータンから取ったFOXP2遺伝子のコード化領域を並べ、前述した三つの置換のうちの二つがヒト科の血統で生じ、チンパンジーでは生じなかったことを決定した(図2参照)。表2に示したように、人間のFOXP2の進化における加速は統計的に有意である。この有意性は、400万年から700万年前の人間とチンパンジーの分離(Chen and Li 2001; Brunet et al. 2002; Stauffer et al. 2002)と8000万年から11000万年前の霊長類と齧歯類の分離(Kumar and Hedges 1998; Archibald et al. 2001; Nei et al. 2001)の分岐時期の範囲を考慮する時にも得られる($P = 0.001-0.006$)。

人間の血統における二つのアミノ酸の置換は、第7エクソンの303の位置におけるトレオニンからアスパラギンへの変化と第7エクソンの325の位置におけるアスパラギンからセリンへの変化である。これらの置換は広い範囲の転写抑制領域に位置しており(Shu et al. 2001; 図2参照)、したがって、これらの置換が、FOXP2をその標的遺伝子の規則的配列とバインドするのに影響することがありうる。もしこれらの置換が言語の発達にとって重要であるのなら、それらは正常な人間では固定されておらな

ければならず、人間以外の有機体ではあってはならないはずである。実際、これらの置換は、調査した 32 人の正常な人間すべて（9 人のアフリカ系アメリカ人、10 人のコーカシアン、9 人のアジア人、4 人のアメリカインディアン）に共有されているが、調査した 29 の人間以外の種ではどれにも共有されていない。これらの種は、一羽の鳥と 12 の代表的な目からの 28 の胎生の哺乳類を含む（図 3 参照）。興味あることに、アスパラギンからセリンへの置換は肉食獣でも独立して起こったが、これは、この置換のみが言語の起源にとって十分ではないことを示唆する。(pp. 1827-1829)

さらに、次のようにも述べている。

FOXP2 が言語の発達に決定的に重要であるという発見(Lai *et al.* 2001)は、それ自体は、人間の言語の起源におけるこの遺伝子の役割を証明するものではない。というのは、他の言語に関係した遺伝子が変化した間、FOXP2 の機能が人間の進化の間無変化のままでありえたかもしれないからである。しかしながら、人間の FOXP2 における有意な加速と肯定的選択の発覚は二つのアミノ酸の置換の機能上の関連性と適応の関連性を示唆し、言語の進化におけるこの遺伝子の役割の支持を提供する。興味あることに、選択という概念は、言語の起源は適応である(Pinker and Bloom 1990; Boyd and Silk 2000)という意見と一致する。将来には、逆突然変異による人間の表現型の特徴づけと同様に、タンパク質の機能の生体外での分析によって人間の FOXP2 の二つのアミノ酸の置換の正確な機能上の影響を調査するのが興味あることになるであろう。(p. 1831)

このように、ヒトが言語能力を持つようになったのには、ヒトの進化の過程で FOXP2 遺伝子の変異が重要な役割を果たしたであろうと推測されている。

4.4 FOXP2 は自閉症あるいは特定言語障害の主要な原因遺伝子ではない

ここまで、FOXP2 遺伝子と脳の発達異常（そして言語障害）との関連性を支持する研究を紹介してきたが、FOXP2 遺伝子が言語障害の主要な原因ではないという研究もある。たとえば、Newbury, D. F., Bonora, E., Lamb, J. A.,

Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Baird, G., Jannoun, L., Slonims, V., Stott, C. M., Merricks, M. J., Bolton, P. F., Bailey, A. J., Monaco, A. P., & the International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. (2002). *FOXP2* is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1318-1327 では、FOXP2 遺伝子が特定言語障害の主要な原因遺伝子ではないと論じられている。

FOXP2 遺伝子は、人間の7q31(SPCH1 の座) に位置するが、重合グルタミン索とフォークヘッド領域を含む転写因子をコード化する。FOXP2 は、重度の単一遺伝子型の言語障害において変異を受けており、単一の大きな家系内で分離しており、また、孤立した事例では転座によって破壊されている。自閉症のいくつかの研究が7q の類似の領域 (AUTS 1 座) へのリンケージを証明しており、そこから、7q31 上の単一の遺伝因子が自閉症と言語障害の両方に寄与しているという提案がされている。本研究で、我々は、連結と変異スクリーニングを使って、複雑な言語障害と自閉症の両方に関する FOXP2 遺伝子のインパクトを直接評価した。我々の結論は、FOXP2 のコード化領域の異型は AUTS1 のリンケージの基になっておらず、この遺伝子は自閉症あるいはもっと一般的な形態の言語障害において役割は果たしていないようであるということである。(p. 1318)

他のことを示唆するような変異や連結の証拠が存在しないので、我々は、FOXP2 は自閉症あるいは特定言語障害の発症には主要な役割は果たさないようであると結論せざるをえない。結論として、ここで研究された自閉症の事例は元々 AUTS1 座の発見のために使われたものを含んでおり、そして、7q31 へのリンケージを示す人々にはサンプルが濃縮されたので、我々は、SPCH1 と AUTS1 の座は異なった遺伝子に起因し、偶然、7q 染色体上の同じような位置にあると結論できるのである。

最後に、言語障害における FOXP2 の役割は、我々の SLIC[SLI Consortium] 集団内のもっと一般的で遺伝的に複雑な形態の言語障害には一般化されないようである。しかしながら、SLIC を持った発端者が、多くの言語領域に広がったいろいろな範囲の障害を表すために選ばれたが、FOXP2 変異型が、我々のサンプルには表されていない特定の明瞭な形態の言語障害に関係している可能性が残っているということは強調してお

く価値がある。(p. 1324)

また、Bishop, D. V. M. (2002). The role of genes in the etiology of specific language impairment. *Journal of Communication Disorders*, 35, 311-328も、特定言語障害の病因における遺伝子の役割について論じ、FOXP2遺伝子と言語障害とは関係がなさそうであると報告している研究を紹介している。¹¹

SLI共同体の研究は、特定言語障害を持った有症の子どもを持った家族の二つの大きなサンプルを使ってこのアプローチを採用した。興味あることに、共同体は、第7染色体のSPCH1領域とのリンケージを発見しなかった。これは、KE家における遺伝的変異が特定言語障害のすべての事例を説明しないという疑念を確証する。しかしながら、二つの他の重要なリンケージが発見された。一つは、非単語の復唱(音韻論的ワーキング・メモリを査定すると思われる 後半を参照)と第6染色体上のある場所との間であり、もう一つは、表出言語の測定と第19染色体上のある場所との間である。これらの場所と非言語的IQとの間にはリンケージは存在しなかった。そのことは、特定言語障害にとって危険因子として作用する遺伝子がこれらの領域に存在するという結論を強めることになる。(p. 318)

O'Brienらも(O'Brien, E. K., Zhang, X., Nishimura, C., Tomblin, J. B., & Murray, J. C. (2003). Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 1536-1543)、FOXP2の異常と特定言語障害の関係については否定的な見解を表明している。

特定言語障害は、表出言語の遅延と劣った受容言語能力とともに現れる発達性の言語障害である。この遅い話し言葉の発達のパターンは、失聴や自閉症を含む神経発達性の障害がなくとも就学前を通して続く(Tomblin et al. 1996)。この障害は、6%-7%の罹患率で集団の中で見られるものである(Tomblin et al. 1997; Law et al. 2000)。いくつかの家族の履歴の研究から、特定言語障害は一家に遺伝することが証明されている(Neils and Aram 1986; Tomblin 1989; Lahey and Edwards 1995; van der Lely and Sstollwerck

1996)。双子の研究における特定言語障害の一致率は、一卵性双生児で100%で、二卵性双生児で50%-70%であり(Bishop et al. 1995; Tomblin and Buckwalter 1998),そして特定言語障害は、中から高レベルの遺伝性を持っていることが示されている。このことは、この障害が遺伝に基づくことをさらに支持するものである(Lewis and Thompson 1992; Bishop et al. 1995; Dale et al. 1998)。

言語障害の分子遺伝学的研究には、Fisher et al. (1998)による、KE家という一つの大きな家系における、重度の常染色体の優性の言語障害の7q31の領域との連鎖の報告がある。さらに、Lai et al. (2000)は、SPCH1領域で転座を持っていることが発見された、類似の表現型を持った、この家系とは親戚関係にない個人について報告した。ブレイクポイントは拡大フォークヘッド・ファミリーの転写因子であるFOXP2内に位置していた。KE家の有症の構成員は、この遺伝子のエクソン14というDNA結合領域に変異を持っていることが発見された。FOXP2は発達途上の脳で発現され(Shu et al. 2001)、言語障害と直接リンクされた最初の遺伝子である。

さらなる研究で、さらに7q31領域が言語障害と自閉症に関係づけられている。自閉症というのは、興味が限定されていることと型にはまった行動と同様に、言語発達と社会的交流の障害によって特徴づけられる発達性の障害である。Ashley-Kochとその同僚たちは、自閉症を持った子ども二人と言語障害を持った子ども一人を持った家族について報告した。この家族は、7q22.1-q31領域で中央付近の逆位を持っていることが発見された。自閉症の子どもを持った一組の家族のさらなる研究で、この領域でのマーカーへの有意な連鎖が見つかった(Ashley-Koch et al. 1999)。一人は自閉症を、もう一方は特定言語障害を持った二人の無関係の個人についての報告では、7q31.3でのブレイクポイントを持った染色体の再配列が記述されていた(Warburton et al. 2000)。いくつかの全ゲノムスキャンを含む自閉症の他の研究でも、7q上の領域への連鎖が発見された(International Molecular Genetic Study of Autism Consortium 1998; Collaborative Linkage Study of Autism [CLSA] et al. 1999; Philippe et al. 1999; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium 2001a, 2001b)。自閉症の人のこの領域における転座のブレイクポイントについても報告がされている(Vincent et al. 2000; Tentler et al. 2001(図1))。CLSAは、自閉症の表現型が言語障害の家族の履歴に関する情報で増加するときに、マーカーのD7S1813への連鎖が増加することを発見した(Bradford et al. 2001)。Autism Genetic Resource Exchange Consortiumは、最初の語の年齢に関するAutism Diagnostic Interview-Revised (Lord et al. 1994)から、D7S3058の一つの言語項目

への連鎖を報告した(Alarcon et al. 2002)。最近, Auranenとその同僚たちは, 自閉症とアスペルガー症候群と発達性失語症(SLI)を含むように拡大された表現型に関して, D7S2462を中心とする領域へのマルチポイント連鎖とD7S1824への2点連鎖を発見した。7q上の狭い自閉症の表現型への連鎖は発見されなかった(Auranen 2002)。自閉症に関する4つの全ゲノムにわたる連鎖スキャンのBadnerとGershon(2002)によるメタ分析は7q(Alarcon et al. 2002)で影響を受けやすい位置の証拠を発見した。自閉症を持った家族のある研究では, FOXP2への連鎖, あるいは, 連鎖不平衡の証拠は発見されなかったし, フォークヘッド領域における変異の証拠も発見されなかった。しかし, 「言語異常」と分類された家族において一つの対立遺伝子の伝達不足が検知された(Wassink et al. 2002)。中から重度の言語音の障害を持つ発端者の研究では, 7q21.3上のFOXP2に近い~16Mbに位置するマーカーD7S821への連鎖が発見された(図1)。KE家で観察されているエクソン14における変異はこれらの家族では発見されなかった(Schick 2002)。特定言語障害の最近のいくつかの研究では, FOXP2あるいは第7染色体への連鎖あるいは会合は発見されていない。Newbury et al. (2002)は, ロンドンのNewcomen Centre at Guy's Hospitalと言語障害のための特別の学校三校からと発達性障害と言語障害を持つ人たちのための支援組織であるAfasicからのCambridge Language and Speech Projectによって集められた特定言語障害を持った43家族の210人を研究した。彼らは, 特定言語障害を持った発端者の量的言語スコアとFOXP2内の6つのマーカーの間に会合を発見しなかったし, フォークヘッド領域にも変異を発見しなかった。彼らは, また, 自閉症とFOXP2マーカーの間に会合を発見しなかつたし, 自閉症の発端者に変異を発見しなかつた(Newbury et al. 2002)。Meaburn et al. (2002)も, 特定言語障害を持った270人の子どもを研究したが, KE家にはあるFOXP2のエクソン14の中の変異を発見しなかつた。Newbury et al. のSLI Consortiumは, Guy's HospitalとCLASPのサンプルを使って特定言語障害に関係した16qと19q上の二つの位置を同定する全ゲノムスキャンを実施した。7qへの連鎖の証拠は発見されなかった(The SLI Consortium 2002)。Bartlett et al. (2002)によって実施された別の全ゲノムスキャンでは, 13q21上に有意なLODが検知されたが, 7qでは検知されなかつた。(pp. 1536-1537)

Müller, R.-A. (in press). Genes, language disorders, and developmental archaeology: What role can neuroimaging play? M. L. Rice and S. F. Warren (Eds.), *Developmental language disorders: From phenotype to etiologies*. Erlbaum も, 遺

伝子と言語との因果的な結びつきについては慎重にならなければならないと主張している。

概して、言語獲得における遺伝的要因の重要性を示す相当な証拠がある。最初の推定として、Chomskyの人間の言語能力に対する遺伝的基盤の仮説はしたがって正しい。しかしながら、もっと詳しく調べてみると、この仮説とそれが含意することはもっと不確実なものとなる。第一に、発達性の言語障害の研究では、このような障害では多数の遺伝子が関係している可能性が非常に大きいことが示されている。第二に、遺伝子の欠陥(そして、特に、単一の遺伝子の欠陥)は、「モジュール的な」、すなわち、非常に選択的な言語障害を引き起こさないが、また、典型的に、非言語的な認知と感覚運動領域に影響する。行動遺伝学からの言語障害についての証拠は、遺伝子と言語の明白な結びつきを示すという理由で期待を抱かせるようであるが、発達の過程で両者がどれくらい正確に関係しているかを本当には理解させてはくれない。これらすべてにもっと積極的な解釈を与えると、次のような結論が可能である。遺伝子と言語の因果的な結びつきをよりよく理解するためには発達神経科学を適切に考慮する必要がある。

5 まとめ

以上、FOXP2遺伝子の発見とその遺伝子と言語障害の関係を調査した研究のいくつかを紹介してきたが、これらの研究から結論できるのは、Gopnikらが仮定しているような基底の文法そのものと関わる遺伝子は存在せず(あるいは、未だ発見されないと言うべきなのであろうか)、FOXP2のような遺伝子に変異が起こることによって胎児の脳の発達に異常が起こり、その結果、調音障害などが引き起こされるということである。Chomskyが主張するような普遍文法を規定するような遺伝子が発見されるのはまだまだ先の話であろう。あるいは、遺伝子によって規定される普遍文法などというものを仮定すること自体が根本的に間違っているということなのであろうか。

注

*本稿は、論旨の展開の必要上、拙論(中井悟・(2003)。「文法遺伝子」は存在するのか 遺伝性特定言語障害をめぐる論争。『同志社大学英語英文学研究』, 75, 137-174)の一部をそのまま再録している。

1 PET, MRI, MEG に関しては、『岩波理化学辞典』(CD-ROM 版)の説明を引用しておく。

ポジトロン断層撮影

[positron emission tomography] PET と略称。陽電子 (positron) を放出して崩壊する放射性同位元素を用いて、非侵襲的に生体機能の断層画像を得る方法。陽電子崩壊によって飛び出した陽電子は、ごく短い距離を進んで電子と対消滅する。このとき消滅した電子の質量に対応するエネルギー (511keV) をもつ 2 本の光子 (消滅放射線) が、互いにほぼ正反対の方向に放出される。体の回りにめぐらせた検出器でこの消滅放射線の対を同時に検出 (同時計数) し、計算断層像法 (CT) の原理を応用して陽電子の消滅した位置を示す断層画像を再構成する。小さな無機シンチレーターと陽極を分割した光電子増倍管を大量に用いることによって、陽電子が消滅するまでに進む距離により定まる限界分解能 (数 mm) に近い位置分解能が得られる。陽電子崩壊を示す核種 (ポジトロン核種) の中でも、C, N, O, F の 4 つの核種は、小型のサイクロトロンを用いて製造される短寿命の核種であり、生体を構成する主要な元素の同位体やこれと容易に置換できる特徴がある。これらのポジトロン核種を含むさまざまな化合物を体内に投与してその断層画像を求めることによって、人体における生理・生化学的機能を測定できる。

磁気共鳴画像

[magnetic resonance imaging] MRI と略称。核磁気共鳴 (NMR) 現象を利用して生体の断層画像を得る方法。原子核を構成する中性子と陽子のどちらか一方、あるいは両方の数が奇数の場合に、その原子核は磁気モーメントを有する。このような原子核に静磁場を加えると、核スピンの静磁場方向成分の取りうる値に応じてエネルギー準位が等間隔で分裂し、これらの準位間の遷移による電磁波の共鳴吸収がおこる。この共鳴周波数 f は原子核の磁気回転比とその原子核のおかれた磁場 B により $f = \gamma B / 2\pi$ (ラーモア周波数) で決定される。共鳴を起こした原子核は電磁波を切ってもラーモア歳差運動を続けるので、原子核の回転軸と垂直にコイルを置いておけばコイル内に誘導電流が発生する。ここで、静磁場に加えてさらに傾斜磁場と呼ばれる別の磁場を加えることにより人体の各局所からこの NMR 信号を取り出して断層画像 (計算断層像法) を得ることができる。人体内に大量に存在する水素の原子核 (陽子) を対象とした MRI は、空間分解能とコントラストに優れた任意の断面の断層画像が得られることから、医療現場で診断に利用されている。化学分析法を併用した [磁] 気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy, MRS) は、人体にお

ける代謝の状態を観察できる。脳機能の活動に伴って興奮した神経細胞の近傍で血液の増加が生じるが、このときに血管内の還元ヘモグロビンは減少し、NMR信号を増大させる。この現象を利用する機能的MRIは、ヒトの脳機能を測定する脳科学の研究に利用されている。

脳磁図

[magnetoencephalography] MEGと略称。脳神経の電気活動に伴って誘起される磁場を測定する方法。この磁場は、地磁気の1億分の1以下という超微弱な生体磁気信号だが、超伝導と半導体技術を組み合わせた高感度磁気センサーSQUID(スクイド)の開発により測定が可能になった。頭の周囲の異なった部位からの磁場を同時に計測できる多チャンネルSQUIDシステムの実用化により、脳の電気活動に伴う脳内電流によって発生する磁場の変化をとらえてその位置を推定することが可能になり、脳機能研究への応用が開始された。信号源の推定には、実測された等磁場図から電流双極子を仮定して、理論値と実測値の誤差を最小にする計算法が用いられる。脳磁図計測は、脳の電気活動を直接測定する脳波計測と比べて脳内電源の位置推定に優れており、てんかんの焦点の推定や、刺激に伴う脳の反応を高い時間分解能で測定する非侵襲的脳機能検査法としての役割が期待されている。

光トポグラフィに関しては、この装置を開発した日立製作所のウェブサイト(<http://www.hitachi.co.jp/New/cnews/030909.html>)に掲載されているニュースリリースの説明をあげておこう。

2003年9月9日
イタリア国際先端研究所
株式会社日立製作所
株式会社日立メディコ

光トポグラフィにより世界で初めて新生児の言語認知機能の画像計測に成功
- 生後2から5日で言語音を区別して認識していることが明らかに -

イタリア国際先端研究所(以下SISSA)*1のJacques Mehler(ジャック・メレール)教授、日立製作所基礎研究所(所長:長我部信行,以下日立)、日立メディコ(社長:猪俣博,以下日立メディコ)は、このたび、ブルーロ・ガルファーロ病院*2(代表者:Avv. Terpin Emilio,以下IRCCS)およびフランス国立認知科学研究所*3(所長:Dr. Dupoux Emmanuel以下LSCP)の研究グループと協力して、生まれて間もない新生児が、言語の音とその他の音を区別して認識している様子を、光トポグラフィ装置を用いた脳機能の画像計測により、世界で初めて測定することに成功しました。人の成長に伴う脳機能の発達過程を明らかにしていく上で、重要な成果といえます。

(中略)

最先端の脳科学研究では、人の成長に伴う脳の発達過程に及ぼす教育や環境の影響を解明する取り組みが進められています。このためには、その出発点となる、生まれたばかりの新生児の脳機能を知ることが大変重要です。これまでは、乳児に映像や音などを視聴させ、それに対する反応行動（視線・頭の向き・吸啜（きゅうてつ）回数^{*4}など）を計測する方法が用いられてきました。しかし、反応行動は様々な要因の積み重ねの結果であり、個々の刺激と脳活動の関連を明確にするのは困難とされてきました。

近年、脳機能の画像計測法が発展し、個々の外部刺激と脳活動との関連を明確に分析できるようになってきました^{*5}。日立グループが開発した光トポグラフィ装置^{*6}は、近赤外光を頭皮上から照射して脳活動に伴う局所的な脳血流変化を画像化できる装置です。被検者は装置に固定されずに、計測用の専用キャップをかぶるだけで脳血流変化を測定できるため、新生児の脳機能計測に適していると考えられます。

今回、SISSA、日立ならびに日立メディコの研究グループは、光トポグラフィ装置を使い、新生児の言語に関わる脳機能の計測を試みました。新たに、新生児向けに軽くて快適な小型計測用キャップを開発し、自然な状態で新生児の脳機能計測を可能にしました。計測は、脳の24箇所を（頭部両側の側頭葉を各12箇所）同時に計測しました。

研究の内容は、生まれてすぐの新生児が言語の音とその他の音を区別して認識しているかを調べるといふものです。生後2～5日（平均2.7日）のイタリア人新生児を対象に^{*7}、

- (1) イタリア語の話声を聞かせた時（順回し）、
- (2) その話の逆回しの音声を聞かせた時、
- (3) 何も聞かせない時、

の3つの状況を与え、それぞれについて脳血流の変化を計測しました。

計測の結果、順回しの話声を聞かせた時に、顕著な反応が左側頭葉（特に左耳の上）で観察されました。さらに、この反応の大きさを統計的処理によって定量評価をしたところ、頭部左右では有意に差があることがわかりました。これまで、生まれて間もない新生児が言語音を嗜好することは知られていましたが、今回の測定結果から、新生児が成人と同じように左側頭葉で言語音（げんごん）を処理していることが世界で初めて明らかになりました。

今回得られた成果は、脳機能の発達過程の解明に道を拓くものです。将来、それらが明らかになれば、脳機能障害の早期発見や、療育方法に応用することが可能になるほか、脳の発達過程に即した子供の育成方法の指針が得られるなど、私達の未来社会の発展に寄与する成果であると言えます。

【脚注】

- (1)SISSA（イタリア国際先端研究所）Cognitive Neuroscience Sector, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (International School for Advanced Studies (ISAS)), 2-4 via Beirut, 34014 Trieste, Italy
- (2)IRCCS Burlo Garofolo（ブルーロ・ガルファエロ病院）Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Burlo Garofolo

- (3)LSCP(フランス国立認知科学研究所):Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) & cole des Hautes Etudes en Sciences Sociales (EHESS)
- (4)吸嚙(きゅうてつ)回数の測定:圧力センサー入りの人工乳首を吸う回数から乳児の興味の程度を計測する方法。
- (5)機能の画像計測法:脳には特定の機能が決まった部位に存在する“機能局在”という特性があり,脳の局所的な部位の活動を計測することで,個々の刺激と脳活動の関係を分析することが可能。
- (6)光トポグラフィ装置:光トポグラフィで用いる近赤外線は,光子エネルギーが低いため基本的に安全であり,かつ,人体に対して良く透過します。そのため,頭皮上から照射すると,頭皮・頭蓋骨を透過し大脳で反射してきた光を再び頭皮上で検出することが可能です。そして,この近赤外線は血液中に含まれる色素タンパク質であるヘモグロビンに吸収されるので,反射光強度を計測することにより脳内の血流変化を計測することができます。脳は,活動した部位で血流が増加することが知られていますが,光トポグラフィを用いると,この局所的な脳血流変化を多点で完全に同時計測でき,脳活動を画像として観察できます。
- (7)新生児に対する研究について:この研究についてフランス国立倫理委員会他から認可を得ると共に,両親への計測内容の説明を行ない,同意を得た上で測定を実施しました。

PETもMRIもMEGも光トポグラフィも開頭せずに脳の内部の画像を撮る手段であるが,PETは放射性同位元素を含む水を血管内に注入するので被曝のおそれがある。MRI(脳の活性部位を特定するためには機能的MRIが用いられる)やMEGや光トポグラフィを用いるのが安全である。

- 2 訳文は,井上和子・神尾昭雄・西山佑司共(1984)を使わせてもらう。なお,この訳書では,mindを「精神」と訳している。
- 3 梶田優氏によれば(2004年6月5日同志社大学大学院文学研究科英文学専攻大学院コロキアムでの講演),現在,生得的であるとして提案されているパラメータでも,多くの言語にあたって調査してみると,生得的とは言えないことがあるということである。梶田氏の考えるところでは,普遍文法といわれるものは意外と範囲が狭いのではないかということである。
- 4 psychological realityの訳語としては,研究者の間では,「心的实在(性)」と「心理的实在(性)」の二つが使われている。
- 5 本稿では,引用文中の参考文献リスト,表,図は必要がないかぎりすべて省略する。
- 6 Fisher, S. Genetics of a severe speech & language disorder. Retrieved July 21, 2004, from <http://www.well.ox.ac.uk/~simon/SPCH1/index.shtml> より転載。
- 7 Lai, C., Fisher, S., & Monaco, T. Genetics of SPCH1, a severe form of speech and language disorder. Retrieved July 18, 2002, from <http://www.well.ox.ac.uk/monaco/spch1cecilia.shtml>.

- 8 引用文中のPIQとはperformance intelligence quotientの略である。
- 9 下図は、大島清(監修)・山下篤子(訳)。(1998), p. 17から転載。
- 10 この研究では、構造的MRIと脳の血流量の変化を測定することで脳のどの部位が活性化しているかをとらえる機能的MRIの両方が使用されている。
- 11 SLI共同体とは、SLI Consortiumのことであり、SLIは当然specific language impairmentのことである。また、このアプローチとはquantitative trait loci (QTL) analysisのことである。

参考文献

- Belton, E., Salmond, C. H., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D. G. (2003). Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping*, 18, 194-200.
- Bishop, D. V. M. (2002). The role of genes in the etiology of specific language impairment. *Journal of Communication Disorders*, 35, 311-328.
- Bruce, H. A., & Margolis, R. L. (2002). *FOXP2*: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. *Human Genetics*, 111, 136-144.
- Chomsky, N. (1975). Knowledge of language. In K. Gunderson (Ed.), *Language, mind, and knowledge* (pp. 299-320). Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Chomsky, N. (1980). *Rules and representations*. New York: Columbia University Press.
[邦訳：井上和子・神尾昭雄・西山佑司共(訳)(1984)『ことばと認識 文法からみた人間知性』。東京：大修館書店。]
- Chomsky, N. (2002). *On nature and language*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A. P., & Pääbo, S. (2002). Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature*, 418, 869-872.
- Fisher, S. Genetics of a severe speech & language disorder. Retrieved July 21, 2004, from <http://www.well.ox.ac.uk/~simon/SPCH1/index.shtml>.
- Gopnik, M. (1990). Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature*, 344, 715.
- Gopnik, M., & Crago, M. B. (1991). Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition*, 39, 1-50.
- 日立製作所, 「光トポグラフィにより世界で初めて新生児の言語認知機能の画像計測に成功 生後2から5日で言語音を区別して認識していることが明らかに」.
Retrieved September 2, 2004, from <http://www.hitachi.co.jp/New/cnews/030909.html>.
- Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001). A

- forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413, 519-523.
- Lai, C., Fisher, S., & Monaco, T. Genetics of SPCH1, a severe form of speech and language disorder. Retrieved July 18, 2002, from <http://www.well.ox.ac.uk/monaco/spch1cecilia.shtml>.
- Lai, C. S. L., Gerrelli, D., Monaco, A. P., Fisher, S. E., & Copp, A. J. (2003). FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder, *Brain*, 126, 2455-2462.
- Liégeois, F., Baldeweg, T., Connelly, A., Gadian, D. G., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2003). Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation, *Nature Neuroscience*, 6, 1230-1237.
- Müller, R.-A. (in press). Genes, language disorders, and developmental archaeology: What role can neuroimaging play? M. L. Rice and S. F. Warren (Eds.), *Developmental language disorders: From phenotype to etiologies*. Erlbaum.
- 長倉三郎他 (編) (1999). 『岩波理化学辞典 (CD-ROM版)』 (第5版). 東京: 岩波書店.
- 中井悟 (2003). 「文法遺伝子」は存在するのか 遺伝性特定言語障害をめぐる論争. 『同志社大学英語英文学研究』, 75, 137-174.
- Newbury, D. F., Bonora, E., Lamb, J. A., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Baird, G., Jannoun, L., Slonims, V., Stott, C. M., Merricks, M. J., Bolton, P. F., Bailey, A. J., Monaco, A. P., & the International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. (2002). FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1318-1327.
- O'Brien, E. K., Zhang, X., Nishimura, C., Tomblin, J. B., & Murray, J. C. (2003). Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 1536-1543.
- 大島清(監修)・山下篤子(訳). (1998). 『ここまでわかった脳と心』. 東京: 集英社. [原書: Greenfields, S. (Ed.). (1996). *The human mind explained: The control center of the living machine*. Marshall Editions Developments Limited.]
- 酒井邦喜. (2002). 『言語の脳科学 脳はどのようにことばを生みだすか』. 東京: 中央公論新社.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Pembrey, M. E., Mishkin, M., Gadian, D. G., & Passingham, R. E. (1998). Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 12695-12700.
- 渡辺雅彦 (編・著). (2002). 『脳・神経科学入門講座 (上) はじめて学ぶ, 脳・神

経の基本構造』. 東京：羊土社 .

- Watkins, K. E., Dronkers, N. F., & Vargha-Khadem, F. (2002). Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain*, 125, 452-464.
- Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connely, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mishkin, M., & Gadian, D. G. (2002). MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain*, 125, 465-478.
- Zhang, J., Webb, D. M., & Podlaha, O. (2002). Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: FOXP2 as an example. *Genetics*, 162, 1825-1835.

Synopsis

Some Recent Studies of the FOXP2 Gene: Towards the Science of Language

Satoru Nakai

Linguistics has become interdisciplinary. Especially, biological scientists such as geneticists or brain scientists study human language from their own point of view. They have been studying a gene which has been regarded to be the cause of speech and language impairments. And to look into the inside of the patient's brain, they use the neuroimaging techniques such as PET (positron emission tomography) and MRI (magnetic resonance imaging).

In this short article, how the FOXP2 gene, which has been argued to be the cause of speech and language impairments, has been studied is illustrated as a representative example of the genetic and neuroimaging study of language. Most scientists agree that the FOXP2 gene is not the immediate cause of speech and language impairments (which means that the FOXP2 gene is not a “grammar gene”) but that the mutation in the FOXP2 gene affects the development of the foetal brain and this insufficient development of the brain, especially the basal ganglia, results in speech and language impairments.