

前頭葉認知機能と前庭－視床－小脳平衡機能との関連について

——行動指標による検討——

八田 武志 (thatta@nagoya-u.jp)
 伊藤 恵美・増井 徹男・松山 幸弘・長谷川 幸治
 [名古屋大学]

Behavioral evidences on the relationship between prefrontal cortex and cerebro-cerebeller functions

Takeshi Hatta ⁽¹⁾

Emi Ito ⁽¹⁾, Tetuso Masui ⁽²⁾, Yukihiro Matsuyama ⁽²⁾, and Yukiharu Hasegawa ⁽²⁾

⁽¹⁾ Graduate School of Environmental Studies, Nagoya University, Japan

⁽²⁾ School of Medical Sciences, Nagoya University, Japan

Abstract

The relationship between prefrontal cortex and cerebro-cerebeller functions in normal healthy elderly people was examined. The function of the prefrontal cortex was measured by means of a letter fluency test and D-CAT (test for the assessment of attention). The postural tremor measured by the stabilometer was employed as the indication of cerebello-thalamo-cortical circuit functions. The results of D-CAT and letter fluency test performances of the upper group who showed higher scores than the mean of the norm of the stabilometer index was compared with those of the lower group. These comparisons showed significant differences in the indices of D-CAT and letter fluency test. The results of the behavioral measures suggested a mutual relationship between prefrontal cortex and cerebello-thalamo-cortical circuit functions. Based on these findings, future tasks required for cognitive psychologists were proposed.

Key words

prefrontal cortex, attention, verbal fluency

1. はじめに

ごく最近まで、小脳の機能はもっぱら身体運動やバランスの調整にあると見なされ、言語や記憶、注意、心的イメージ、問題解決などの高次な認知機能との関係はないものと考えられ、脳科学の教科書にもそのように記載されてきた。しかしながら、最近になって、動物研究を基礎にして小脳の機能の拡大的理解を余儀なくさせる報告が出現するようになった (Ito, 1998)。もし、このことが確定すると、小脳機能についての新しい見解は脳科学におけるパラダイム変換と呼んでもよいレベルの発見とみなせる。

認知機能と小脳との関連についての立証は1990年頃から始まっており、その理由の主なものには脳イメージング研究の出現がある。たとえば、1990年のIngvarのグループによる研究は、今日のPETに繋がる初期の局所血流量を測定したもの (133-Xenon SPECT) であり、手を動かす動作をイメージするだけで大脳皮質の運動野に血流量が増加するだけでなく、小脳でも同様の血流の増加があったと報告し、手指運動の産出に運動野だけでなく、当時関与が想定されていなかった小脳も寄与する可能性を示唆している (Decety, Sjöholm, Rydning, Stenberg, & Ingvar, 1990)。その後も、PETを用いた小脳と高次認知機能との関連を示唆する資料がいくつか散見できるが、2000年以降になってこの種

の研究報告は一段と増加している印象がある。それは、放射線を使わないことで侵襲性の問題がクリアでき、検査対象が拡大できるfMRIの出現と、コンピュータ関連技術の高度化を背景とする脳イメージング技法の飛躍的な進歩や一般化に負うところが多い。

最近の関連する報告を概観するに先だって、小脳を含める脳イメージングでの研究が試行錯誤的に行われたわけではなく、小脳と高次認知機能との関係についての先学の指摘があったことを記載しておきたい。たとえば1960年代後半および1970年代の神経心理学創成期の碩学であったHecaenやDimondは、脳機能についてのシステムのな特徴、すなわち新皮質の機能と皮質下の機能の関連の重要性をすでに指摘していた。(Ramier & Hecaen, 1970; Dimond, 1981)。

さて、最近の小脳と認知機能との関連を裏付けようとする試みは2つに分類できよう。第1はPETやfMRIなどによる脳イメージング研究であり、第2は小脳損傷研究である。

前者の研究を概観する。Hubrich-Ungureanu, Kaemmerer, Henn, & Braus (2002) は、文字流暢性課題 (発声なし) を右利きと左利きの健常人それぞれ1名に実施して、その間の脳活動をfMRIにより測定した。結果は、右利きは左半球頭頂葉 (left-parietal cortex) と右小脳半球 (right cerebellar hemisphere) が活性化したというものであった。従来の常識的な知見では単語の検索には左半球のみが関与するとされていたわけで、言語に関して大脳皮質と同様に小脳も機

能的に関与すること、さらに小脳にも Laterality があり、それは交差性であることを示す証拠と指摘された(左利きでは右利きとは逆に右半球頭頂葉 (right-parietal cortex) と左小脳半球 (left cerebellar hemisphere) が活性すると報告している)。Gourovitch, Kirkby, Goldberg, Weinberger, Gold, Esposito, van Horn, and Berman (2000) では、18名の健常者を対象に文字流暢性と意味流暢性課題時に PET を実施し、日時を産出させるだけの統制条件に比べて、前頭葉(帯状回前部 (anterior cingulate)、左前頭前野 (left prefrontal region) だけでなく皮質下の視床 (thalamus) と小脳 (cerebellum) で血流量が増加した。この研究は、言語の産出に左前頭葉だけでなく、視床や小脳で血流量の増加が見られたとするとところに知見の新鮮さがある。

後者に関する研究は、MRI や CT により損傷部位の確定が可能となったことに負うところが大きなので脳イメージング研究と無縁ではないが、次のようなものがある。Gottwald, Mihajlovic, Wilde, and Mehdorn (2003) は、小脳は運動系だけでなく高次認知機能にも関わることを、小脳切除は注意機能を低下させることを指摘している。腫瘍や出血で小脳切除術を受けた16名の実験群と11名の統制群で検討した結果、注意分割課題、作業記憶課題で群差は有るが、選択的注意課題では差は見られなかったとするものである。Riva and Giorgi (2000) の研究は腫瘍のために小脳半球や虫部を切除した26名の児童について記憶を調べたものである。聴覚系列記憶は右小脳腫瘍の子ども、視覚系列記憶は左小脳腫瘍の子どもに障害が見られた。小脳虫部の術後には緘黙 (mutism)、言語障害があること、イライラなどの行動障害があることが判明した。Levisohn, Cronin-Golomb, and Schmahmann (2000) も小脳に損傷を受けた19人の子どもの実行系機能 (planning, sequencing)、視空間機能、言語表現、言語記憶、感情コントロールなどの認知機能と運動機能を評価している。その結果、運動機能とは独立して認知機能に障害が見られること、とくに小脳虫部損傷は感情コントロールに影響が大きいこと、年齢が高いほど障害は顕著であることを見いだした。これらは小脳が情動のおよび社会的機能の調整に関係があること、成長期にこの役割が大切なことを示している。このような指摘は、統合失調症 (分裂病) などの精神医学的障害における行動障害の神経学的基盤に小脳の役割を考慮すべきという報告や、小脳に萎縮がある13名の患者の認知機能を Go/No-go 課題で調べ、聴覚刺激での ERP から小脳は前頭葉機能の特に抑制系に関連が深く、感情障害や行動障害が小脳損傷患者に付随することを示した報告と一致するものと考えられる (Rapaport, van Reekum, & Mayberg, 2001; Tanaka, Harata, Arai, & Hirata, 2003)。Tanaka らの研究では、No-go 時の P3 コンポーネントで小脳萎縮患者の前頭葉活性化が統制群よりも低かったとしている。P3 コンポーネントとは頭頂葉左側部位での潜時 280-480 ms 近辺の ERP のことで、注意の維持に関連が深いとされる指標である。なお、認知機能を直接測定した神経心理学検査では群差は認められなかった。また、統合失調症は“認知性共同運動障害

(cognitive dysmetria)”とみなすのが妥当で、小脳の役割は従前関係ないとされたが、前頭葉機能不全と考えるよりも、むしろ前頭葉-視床-小脳のネットワークの失調と考えるべきであるとする主張もあることを記しておきたい (Andreasen, Paradiso, & O'Leary, 1988)。

一方で、小脳と認知機能は関連がないという報告もある。Globas, Bosch, Zuhlke, Daum, Dichgans and Burk (2003) は、進行性の運動失調をもたらす遺伝性小脳疾患 (SCA6) の12人の患者における認知機能検査結果を検討している。このタイプの疾患は病理が小脳に限局する特徴があるために、小脳と認知の関連を検討するのに適している。IQ、注意、言語性記憶、非言語性記憶、実行系機能を健常統制群と比較した結果は、IQに差がなく、前頭葉-実行系に若干の低下がうかがえるも有意差にはいたらず、SCA6の患者で認知機能不全を立証できずというものである。

ところで、このような最近増加傾向にある小脳と認知機能に関する検討の報告を概観すると、行動指標でこのことを検討したものが見あたらないことに気づく。脳イメージング研究法や脳損傷児者による検討がもたらす知見は有意義なものであるが、限界を内包することは言うまでもない。たとえば、脳イメージング研究は実験条件と統制条件との血流量や物質消費量の差分を計算し図示したもので、比較して相対的に量が多いことを示すに過ぎない。等価となり差分が検出されない部位の関与はどのように考えるべきかなどという疑問を投げかけられるし、脳損傷は中枢神経系が一つのシステムとして機能すると考えれば、特殊な装置のある部屋に長時間運動拘束下に置かれ、騒音が著しいなどの特異な機能状態下であることは論を待たない。認知神経心理学研究が脳イメージング研究、損傷研究、健常者による実験心理学研究などの知見を総合的に検討することの重要性を基盤に考え、学際性を有する所以である (八田, 2003)。

いうまでもなく、行動指標により人間行動のしくみを解明しようとするのは認知心理学の依拠する基盤であり、認知心理学の研究者は脳科学のパラダイム転換に相応する知見の構築に貢献する使命があると考えている。本報告はその一端を担おうとする試みである。

本研究は小脳(より正確には前庭-視床-小脳 (Cortico-thalamo-cerebellar) 系機能の関与が大きい重心動揺と前頭葉の関与が大きいとされる認知課題成績との関連を行動指標のみで検討するのが目的である。重心動揺の指標には開眼時の重心動揺の軌跡が描く面積を、認知課題には文字流暢性検査、注意機能検査 (D-CAT) の指標を用いた。このような検討で前頭葉と前庭-視床-小脳機能との機能的関連が検討できるとする理由の詳細は考察の項で記述するが簡単に本研究で想定していることを記載しておこう。本研究では行動指標である身体の重心の動揺と数字抹消課題、言語流暢性課題との関係を検討する。前者は前庭-視床-小脳機能を反映する行動指標であり、後者両方共に前頭葉機能を反映する認知機能行動指標である(このことについての脳イメージングでの裏付けは考察の項で記載す

る)と見なして、両者の関連を検討する。本研究では加齢により前庭-視床-小脳機能の低下がある者は前頭葉機能にも低下があるという作業仮説を行動指標で検証する。すなわち、重心動揺が大きい健常高齢者では小さい者に比べて認知機能検査の成績が劣るかどうかを検討する。ここでの機能低下が加齢による脳機能の全般的な傾向を反映するのか、選択的であるかは今後の検討課題であるが、今回は関連の立証が主たる目的であるので、どちらであっても主たる目的には影響はない(加齢による前頭葉機能の選択的な機能低下を仮設する理論は存在するがここでは触れないので、たとえば Moscovitch & Winocur (1992)などを参照されたい)。

このような検討は、従来の認知心理学で取り扱われてきた行動指標は脳機能と関連づけて検討対象にすべきであり、認知心理学は現在盛んな脳科学研究の一翼を担うという視点を促したいことと、脳機能の検討は要素的ではなくシステム論的に行われねばならないという提案の一環としてのものである。

2. 方法

本研究で用いる資料は、北海道Y町が2002年8月2日から4日までに実施した住民健康診断と、2003年11月29日に別途実施した介入実験最終日検診での検査資料からの抜粋である。この住民検診は40歳以上を対象に、23年前から内科系、循環器系、栄養学系検診が名古屋大学予防医学教室および藤田保健衛生大学公衆衛生学教室を中心に実施されているもので、9年前から整形外科系、3年前から認知心理学系、2年前から泌尿器科系、昨年眼科系の検診項目が加えられた、わが国では古くからの大規模なコホート研究として知られているものである。毎年の住民検診への全参加者数は約1,000名で夏季に3日間をかけて実施される。

本研究では、整形外科班と認知心理班の両方を受診した対象者(本住民検診では研究者側が検診費用の大半を負担し検診結果を自治体側にfeedbackする代わりに、研究目的で施行する検査結果は研究者側で使用できるという契約となっていることで長期間実施されている。両班への受診は検診項目の必須のものではなく、選択して受診するようになっており、名古屋大学医学部倫理委員会での承認を得ているので倫理上の問題はないと考える。)のうち60歳以上80歳未満で、①重心動揺検査、②D-CAT注意検査、③文字流暢性検査(Letter Fluency Test: LFT)の検査項目をすべて実施した者を対象に分析を行った。その結果、ここでの分析の対象者は68名である。対象者の平均年齢は70.2歳で、60歳～77歳の健常者であった。年齢は、大多数の人間で生じる加齢による認知機能の低下が顕在化する以前の年齢層であること、およびrare elite survivorと分類できる老年者を排除することから、制限を設定した(川口・渡辺・佐伯, 2002; Rabbitt, Lowe, & Shilling, 2001; Watanabe, Kawaguchi & Hatta, 2003)。健常であることの評価の詳細は省略するが、日常生活での自立はいうまでもなく、Clock

Drawing検査、見当識検査、単語および散文の直後・遅延記憶検査、展望記憶検査で正常域に属していることに基づいている。麻痺および運動機能に関する神経心理学的な障害は有していないことを対象者も選択基準とした。

重心動揺検査は非侵襲性の高いanima社製の重心動揺計により測定した。被検者は測定盤に開眼および閉眼(アイマスクによる目隠し)でそれぞれ1分間なるべく身体を動かさないように裸足で立つことで計測が行われる検査である。7つの測定指標のうち、開眼時の外周面積(ENV. Area)を用いた。これは重心動揺計が描く重心移動の軌跡の外周面積のことで、平衡障害の指標とされるものである。動揺が大きいと大きな数値となり、小さいと数値は小さくなる。重心動揺検査では動きの速度や揺れの方位なども測定されるが、開眼時の動揺の多寡がもっとも代表的な指標であり、議論を単純にするためにここでは1種のみ取り上げる。この検査は小脳疾患やパーキンソン病の診断に利用され、前庭-視床-小脳系機能を反映するとみなされている(時田, 1996)。これは整形外科班の収集した資料の一部で、個人検査であり、整形外科医1名と補助者2名により計測が行われた。

認知心理班の収集資料はすべて個別検査で行った。文字流暢性検査は、対象者に「あ」、「か」、「し」で始まる名詞をそれぞれにつき、1分間にできるだけ多く産出するように求め、その成績を分析対象とした。ここでは3試行の平均総産出数を分析対象指標とした。前述したように、文字流暢性検査は前頭葉前野の機能を反映することが脳イメージング研究から指摘されている(たとえば, Gourovitch, et al., 2000)。なお、この検査の詳細は伊藤・八田(2002)および伊藤・八田・伊藤・木暮・渡辺(2004)を参照されたい。

D-CAT検査(Digit Cancellation Test; 八田・伊藤・吉崎, 2001)は、注意の基礎的機能を評価するために構成されたもので、できるだけ早く正確に、ランダム数列(50×12)の中から指定された数字を探し、その数字に斜線を付すよう対象者に求める課題で、情報処理速度および注意の定量的および定性的評価が可能である。なお、D-CATはSohlberg and Mateer (1989)の注意機能の臨床モデルを理論的背景にしており、彼らのいう注意機能の5レベル①注意の焦点化(Focused Attention)、②注意の維持(Sustained Attention)、③選択的注意>Selective Attention)、④注意の切り替え(Alternating Attention)、⑤注意の分割(Divided Attention)という階層性のある5つの要素のうち①、②、③に対応すると見なされ、標準化されたものである。D-CATの詳細は、八田・吉崎・伊藤(2001)、伊藤・八田(2000)を、信頼性と妥当性についてはHatta, Ito, and Yoshizaki (2004)を参照されたい。

D-CATは指定された1数字を検索し抹消する1文字抹消条件(1分間)と、指定された3数字を検索し抹消する3文字抹消条件(1分間)を分析対象とした。分析指標は1文字条件での全検索数(TP1)、正答率(Hit rate-1)、3文字条件での全検索数(TP3)、正答率(Hit rate-3)、および減衰

率 (TP3とTP1との比×100) を取り上げた。D-CATでは、数字の検索数は情報処理速度、注意焦点化 (集中)、注意維持および選択的注意機能を反映するものとし、減衰率は注意維持の消耗、疲労を反映するものと見なしている。

なお、文字流暢性検査とD-CAT検査は6名の検査者が担当したが、対象者ごとに同一の実験者が行った。

まとめると、各被験者が計測盤に立つことで測定した身体の動揺状態と、単語の産出数、数字の抹消検査の成績を評価分析の対象としたことになる。

3. 結果

前頭葉機能と前庭-視床-小脳機能との関連は、重心動揺検査結果が基準値の平均を上回る対象者 (上位群) と下回る対象者 (下位群) に分け、両群のD-CAT成績、LFT成績を比較することで検討した。

時田 (1996) によれば、開眼時の外周面積 (ENV. Area) の70歳の平均値は3.20である (基準値の記載は10歳刻みとなっているので、年齢毎の平均値の採用は今回はできなかった)。この基準で分類した結果、上位群には53名 (男子23名、女子30名)、下位群には15名 (男子8名、女子7名) が該当した。上位群の平均値は1.94 (SD=0.65) であり、下位群のそれは4.81 (SD=1.79) で、群間差は有意である ($t=9.73$, $df=66$, $p<0.0001$)。下位群の平均年齢は70.6歳 (SD=5.07)、上位群の平均年齢は69.3歳 (SD=4.13) であり、教育歴はそれぞれ、9.88年および9.92年である。群間の性別比や年齢、教育歴に有意な差異はないので、認知機能検査の成績はこれらに起因するものとは考えにくい。

表1はD-CAT検査におけるTP1、Hit rate-1、TP3、Hit rate-3、および減衰率の結果を群別に示したものである。結果の傾向を理解しやすくするために群差が顕著であったTP1および減衰率を図1および2に示す。

表1: 重心動揺検査での上位群、下位別にみたD-CATの成績 (TP1、hit rate-1は1文字抹消条件、TP3、hit rate-3は3文字抹消条件、減衰率の算出式は $TP3 \div TP1 \times 100$)

	TP1	Hit rate-1	TP3	Hit rate-2	Reduction rate
上位群	237.2 (60.7)	96.1 (4.6)	141.3 (36.9)	87.9 (9.5)	60.4 (6.8)
下位群	203.8 (68.3)	96.3 (6.1)	140.1 (28.8)	86.2 (12.2)	73.1 (17.9)

推計学的検討ではTP1と減衰率に有意な群間差 (それぞれ $t=1.82$, $df=66$, $p<0.03$; $t=3.19$, $df=66$, $p<0.001$) が認められた。TP3は有意ではなかった ($t=0.12$)。Hit rate-1およびHit rate-3は分布に偏りがあるので言及しない。これらの結果は上位群の成績が下位群よりも優れたことを示している。

文字流暢性検査の結果を群別に示したのが図3である。図から明らかなように上位群の成績は下位群よりも優れ、この差異は有意であった ($t=1.78$, $df=66$, $p<0.03$)。

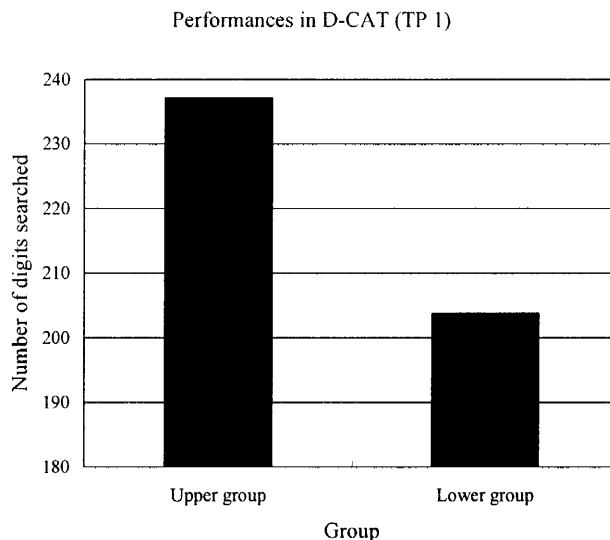


図1: 被験者群別に見たD-CATの成績

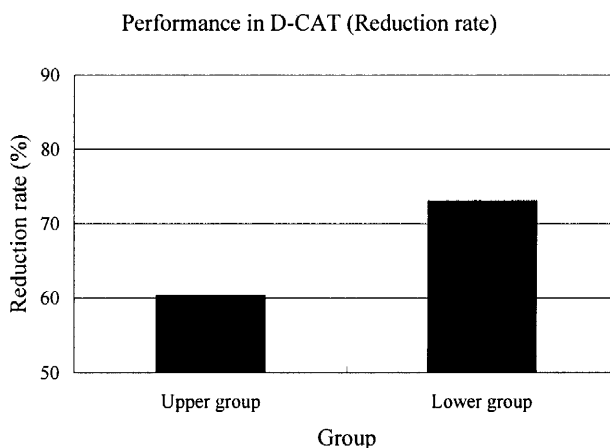


図2: 被験者群別に見たD-CATでの減衰率

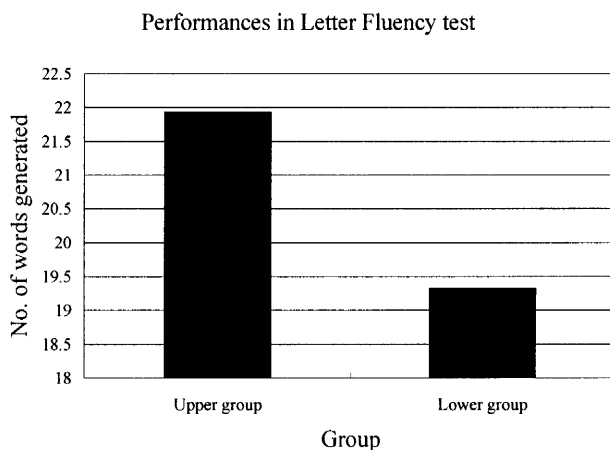


図3: 被験者群別に見た文字流暢性検査の成績

4. 考察

本研究は前庭-視床-小脳系機能の関与が大きい行動指標としての重心動揺と前頭葉機能の関与が強い文字流暢性検査および注意機能検査との関連を検討するのが目的であ

り、その関連を支持する結果を得たことになる。ここで紹介した資料は研究の一部であり、わずかのデータで大きなことを言いすぎであるという誹りの起こりそうなことは自覚しているが、文字数の制約も理由であることで了解され、以下の他の研究についても参照されたい。筆者らはすでに類似の予備的取り組みを行っているからである。八田・伊藤・増井・伊藤・永原・渡辺・川口・松山・長谷川(2004)では、前頭葉機能と筋運動機能との関連を検討し、文字流暢性検査を従属変数として筋運動系および前庭機能系の変数を目的変数に重回帰を行うと、有意となり、とくに下肢の筋力の最大トルクが有意に寄与することが明らかとなった。下肢の最大トルクの指標はペダルを漕ぐ動作で筋運動系の協調を測定している。つまり、それは単なる筋肉の強さではなく共応機能を測定しており、前庭系機能を評価していると考えられるのである。Stroop検査を従属変数とした同様の分析では重回帰は有意とはならなかったが、これは正規分布への補正をしていない検査得点の素点を用いた分析であり限界があったと考えられる。また、Hatta, Masui, Ito, Ito, Hasegawa, and Matsuyama (2004)では、注意機能検査(D-CAT)と文字流暢性検査の前頭葉機能指標をRongerg値(開眼時と閉眼時の動揺の比)の上位群と下位群、開眼時外周面積の上位群と下位群で比較する検討を行っている。その結果はD-CATの一部(TP3)に有意な群間差が見られ、文字流暢性では群間差は有意に至らない傾向にとどまるものであったが、前庭-視床-小脳系の機能ネットワークを行動指標で立証するものと評価された。この研究で明確な有意差が得られなかった理由には、母集団の小さいこと、80歳以上の高齢者(rare elite survivor)が含まれた可能性があることが考えられる。そこで、本研究は対象者数を増やし、rare elite survivorの可能性のある高齢者を除外した。このことで、明白な前庭-視床-小脳系の機能ネットワークの存在を行動指標で立証したいと考えたためである。

本研究での結果を再録すると、D-CAT検査でのTP1と減衰率、文字流暢性検査の成績に群間差が見られ、TP3では有意差は認められなかったことになる。TP1は1文字を検索し抹消する課題での遂行成績であり、Sohlberg and Mateer (1989)の注意機能の5段階の階層性臨床モデルのうち、①注意の焦点化(Focused Attention)、②注意の維持(Sustained Attention)に相当する機能での情報処理速度と考えられる。TP3では、さらに③選択的注意(Selective Attention)が加わると考えるが、TP3で有意差が認められなかった。われわれの仮説では認知的負荷が高い、それゆえ前頭葉機能との関連が大きいとみなすTP3でTP1よりも顕著な群間差を想定していたが、このことは認められなかった。理由にはわかには判断できないが、注意機能の検査に含まれる情報処理速度の要素の方が作動記憶などの関与が大きくなることよりも加齢に敏感に対応する可能性などが最近のdorsal anterior cingulate cortex (ACC)の役割の検討からうかがえる(Botvinick, Cohen, & Carter, 2004に総説がある)。ただ、減衰率で有意差が認められたことは、選択的注意の要素が加わると(別な表現をすれば作業記憶理論の実行系機

能での負荷が増えると)高齢者なので遂行成績が同様に低下し群間の差は見られなくなるが、注意対象への焦点化や注意維持では群間差が顕著であったことを示すものである。このことより、前頭葉に関与が深い機能における行動指標で群間の差異が認められたと主張しても問題はないと考える。

本研究では前頭葉機能のうち注意機能を反映するものとしてD-CATを取り上げたが、D-CATでの脳イメージングの報告はまだない。これは、D-CATが運動要素を含むために脳イメージングでの検討が困難なためである。今後工夫し確認する計画ではあるが、D-CATの主たる要素である文字の検索、モニターという認知課題が前頭葉機能に関連することは最近のいくつかの脳イメージング研究から明らかである。これらの視覚的な数字検索課題が前頭葉の活性化を示す報告は、D-CATの実行においても同様であると考えてもそれほど無理はないと考える。たとえば、Cabeza, Dolcos, Prince, Rise, Weissman, and Nyberg (2003)ではevent-related fMRIにおいて視覚的な数字ターゲットを検出する課題で、Meller, John, Bullmore, Brammer, and Williams (1995)とLeonard, Sunaert, Van Heckem and Orban (2000)は数字や文字ターゲットをモニターし検索する課題で前頭葉の前・後部での活性化を報告している。本論文ではD-CATが前頭葉機能を反映すると記載しているが単純化しているのであって正確には前頭葉を含む領域の活性化というべきかも知れない。

D-CATの実行に注意機能が含まれるとすることは強い異論はないと考えるが注意機能に前頭葉が関連することは、Stroop課題での脳イメージング研究から示唆されよう。Stroop課題は注意機能を反映するとされるが、Stroop条件での研究は多数報告があり、おおむね、活性化部位には一致が見られる(MacLeod & MacDonald, 2000に優れた評論がある)。Stroop条件時には両側の前頭前野、補足運動野(BA6)、帯状回前部(BA26)、頭頂下部(BA44)、などで脳血流量が増加したとする報告が多い(Bench, Frith, Grasby, Friston, Paulesu, Frackowiak, & Dolan, 1993; Cater, Mintun, & Cohen, 1995; Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson, & Gore, 2000, Peterson, Kan, Alexander, Lacadie, Skudlarski, Leung, May, & Gore, 2002)。最近では、注意配分課題において競合する入力からターゲットを選択するような事態で、前頭葉の内側部(帯状回前部:BA26)が重要な役割を果たしているとする報告が多くなっている(たとえば、Swick & Jovanovic, 2002)。

また、本研究では文字流暢性検査においても群間に有意差が認められたが、注意検査と同様に文字流暢性課題に前頭葉機能が関連することは脳イメージング研究で証明されているので、前庭-視床-小脳系の機能ネットワークの存在を行動指標で立証できたと考える。たとえば、文字流暢性課題は左半球前頭前野背側および帯状回の関与が大きいことが報告されている(Elfgren & Risberg, 1998; Frith, Friston, Liddle, Frackowiak, 1991; Gabhart, Petersen, & Trhach, 2002; Klein, Milner, Zatorre, Meyer, & Evans, 1995; Warkentin, Risberg, Nilsson, Karlson, & Brrae, 1991)。Elfgren and Risberg (1998)

では、課題時には左半球のブローカ領野近傍 (BA45、BA46、BA47、およびBA44) の一部に賦活が見られたとしている。

さて、筆者らが何故、前庭-視床-小脳の機能ネットワークの存在を行動指標でも立証できるはずと考えるのかである。このことについては、八田ら (2004) に記載したがここでも若干の説明をしておきたい。

前述したように、脳イメージング研究が進歩する最近まで、小脳は高次脳機能とは関係がない姿勢の調節と運動の調節を司る器官と見なされてきた (八田, 2003)。しかしながら、Dimond (1981) は 1970 年代を席卷していたラテラリティ研究のあり方に注意を喚起し、当時、脳イメージング研究がまだ現れていなかったにも関わらず皮質下の機能 (彼は情動、ヴィジランスを主に議論しているが) の重要性と、皮質と皮質下の機能の関連性、左右皮質半球の相互作用の検討の重要性、つまり、脳が一つのシステムとして機能する視点に焦点を当てていた。しかし、大多数の研究者は当時このことの重要性を十分に理解できなかった。他方、前庭機能と骨格筋運動系機能の関係を考慮する研究も存在した。これは進化を視野に入れた Previc (1991) の考え方である。彼は、ラテラリティの起源について、4 足歩行のほ乳類が 2 足歩行に移行する際に、前庭器官 (耳石と半規管) にラテラリティが生じ、脊髄機能を含めた立位姿勢の維持に寄与することになったとしている。つまり、ヒトは 2 足歩行の開始により、それまで以上に姿勢、バランス維持に関係する前庭機能が重要になったというわけである。この見解に Dimond (1981) の指摘を考慮し、筆者の考え方を加味したモデル、いわば、Dimond・Previc・Hatta モデル、あるいは Functional Brain Synergy モデルとでもいうべき考え方に基くと、前頭葉機能と基底核-視床-小脳系機能に関連があることが強く想定できるのである。事実、前頭前野の機能と小脳機能には密接な関連があるというサルを用いた神経細胞学的研究での指摘があり、加えて前述したように最近の脳イメージング研究や小脳損傷患者で指摘が始まった認知機能と小脳との関連を立証する報告が出現している。これらは、上記の想定を裏付けるものとみなすことができる。これより、行動指標でも前頭葉機能と基底核-視床-小脳系機能の関連は証明できるはずだと考えたのである (Desmond & Fiez, 1998; Desmond, Gabrieli & Glover, 2000; Ito, 1998; Middleton & Strick, 1998, 2000; Schmahmann, 1998; Thach, 1998; Van Mmiel & Petersen, 2002)。

Functional Brain Synergy モデルと呼ぼうとしているのは、次のようなものである。すなわち、ヒトの脳は、脊髄の先端が進化とともに肥大し、消化器系、循環器系機能が中心であった脊椎動物の中枢神経系が、姿勢、バランス維持機能や運動機能を獲得した (第一段階)。さらに進化が進むと、ついで中枢神経系は情動、記憶、動機付け機能などヒトの脳では皮質下と分類される機能を獲得した (第二段階)。イヌ、ネコの脊椎動物の中枢神経系の主たる機能はこのレベルに相当すると見なせよう。さらに進化を続けた脳は、言語を主とするコミュニケーション能力、問題解決能力、皮質下機能 (運動、情動、記憶、動機付け機能など)

を制御する能力を獲得し (第三段階)、ヒトは人間になったと考えることができる。このような中枢神経系における“ヒトからの人間化”は、前頭葉皮質、とくに前頭前野の肥大化により可能になったと考えられるが、Dimond が想定していたように、上記の 3 つのレベルに寄与する中枢神経系の部位には神経連絡があり、それによって脳の部位は相互に関係し、各部位の単純加算ではない脳機能の最高レベルの出力 (Functional Brain Synergy) を生むと考えるものである。

ここで、Functional Brain Synergy モデルの背景にある裏付けを紹介しよう。前庭器官は視床および基底核に至る神経経路と上側頭回の後方部に至る神経経路があり、姿勢、回転、閉眼時での定位に関係が深いことは、Muskens (1922) や後に Potegal Copack, De Jong, Krauthamer and Gilman (1971) が明らかにしている。さらには、前庭器官-視床-側頭葉の投射経路があること、つまり、前庭器官からの神経連絡は 1 次言語領野の隣接後方部に至ることが明らかとされている (Akbarian, Berndt, Grusser, Guldin, Pause, & Schreiter, 1988; Grusser, Pause & Schreiter, 1982)。これらの神経連絡は、筋運動系指標と重心動揺を指標とした前庭機能との間に相互関連の存在を示唆しており、この示唆に基づく実験研究ではそのことが行動指標で裏付けられている (Hatta, et al., 2004)。視床および基底核-小脳系でのドーパミン分泌不全が原因とされるパーキンソン病患者では前庭機能障害と筋運動動作障害をもたらすことが知られているが、これも前庭機能と筋運動系機能の関連の存在を裏付ける証拠といえよう。

前庭機能と筋運動系機能に加えて、それらと前頭葉機能を中心とする認知機能に関連があることは、以下の 5 つの理由によるものである。①前頭前野-視床-小脳間でニューロンレベルの神経連絡を同定できたとする最近の報告 (Lamrani & Miall, 2001; Middleton & Strick, 2001) があること。先に一部記載したように、②脳イメージング研究で認知課題実行時に前頭前野だけでなく小脳の賦活があったとする報告があること。③小脳損傷患者での認知機能障害の報告があること。④自閉症児には前庭器官に解剖学的、生理学的異常が見られるという報告 (Damasio & Maurer, 1978; Ornitz, 1983) があること。自閉症児には運動機能障害や歩行に異常があること、前頭葉に関連が深い認知機能に異常があることは既に知られたことである (Damasio & Maurer, 1978; Vilensky, Damasio & Maurer, 1981; Ornitz, 1983)。⑤認知機能障害が特徴的である学習障害児 (Learning Disabilities) には、前庭器官から前庭皮質に至る投射経路に解剖学的異常がある (Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz & Geschwind, 1985; Galaburda & Eidelberg, 1982; Hynd, Semrud-Clikeman, Lorys, Nopver, & Eliopoulos, 1990) という指摘や姿勢維持に問題がある (Brown, Haegerstrom-Portnoy, Yingling, Herron, Galin, & Marcus, 1983; Horak, Shumway-Cook, Crowe, & Black, 1988) という報告があること。

これらの研究結果は前庭機能と筋運動系機能に加えて、それらと前頭葉機能に相互関連があることを示唆していると考え、相互の関係は行動レベルでも検証できると考える

に至ったわけである。読者のなかには、上記の記述から1970年頃にAyresの指摘した感覚統合理論 (Sensory Integration theory) を想起される人がいるかも知れない。彼女が当時、今日のような水準での神経科学的な裏付けを持たずに提唱していた学習障害児への治療教育方法に、脳画像研究法や神経連絡の染色法の開発などの30年間の脳研究の進歩が、改めて脚光を当てることになる可能性が高いと考えている (Ayers, 1972)。

さて、本研究で検証できたと考える前庭-視床-小脳系の機能関連は認知心理学研究においてどのような意味を持つであろうか。一例を挙げよう。それは、脳機能の加齢による低下が不可否認な中高年者や脳機能の発達段階にある年少者の機能低下の鈍化防止、脳機能の発達促進を導くための貢献の開発策につながり、それらに理論的裏付けをもたらすことである (脳機能と加齢についてはRaz, 2000参照)。つまり、中年以降に必然的に生じる高次脳機能の低下、とくに顕著に出現するとされる前頭葉機能の低下を鈍化させるためには、どのような方策があるかを考慮する際に前庭-視床-小脳系の機能関連の指摘は理論的背景を提供することになる。たとえばそれは、平衡機能や運動と、前頭葉認知機能と訓練を連動させることが望ましいことを示唆している。その具体をどのようなものにするかは今後の課題である。

健常成人の場合には、どのような認知機能防止策であっても、そのことの基礎となる説明が明確で納得できるようなものでないと、高い動機付けが保証されない。基礎となる説明は最先端の学術的なものであることは求められるが、過度に詳細なものであってもいけない。本研究で記述したレベルでよいのではないかと考える。発達心理学的に問題を持つ年少者、たとえば、学習障害児やADHDのハビリテーションにおいても同様であり、神経心理学的訓練に対する養育者や指導者の動機付けのためには説明理論について了解することが不可欠である。

ただ、そのためには本研究での前庭-視床-小脳系の機能関連が、別な指標でも立証され、さらにはそれらの指標の中でもっとも感度の高いもの、より強固なものを探すことが重要になる。平衡機能や運動と、いわゆる前頭葉認知機能訓練の成果を高度に反映する指標を見いだす必要があるが、その過程では、中高年者あるいは発達途上にある年少者の高次認知機能の基準値が準備されねばならない。たとえば、注意、発話、読み、読み理解、書字、記憶、問題解決力などについての検査法や基準値の準備は、これからの認知心理学に課せられた課題である。そのことへの貢献が認知心理学研究者には求められており、それはひいては新しい領域研究の開拓につながることは言うまでもない。

引用文献

Akbadian, S., Berndt, K., Grusser, O.-J., Guldin, W., Pause, M., & Schreier, U. (1988). Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 545 187-215.

- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1988). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-decellular circuitry. *Schizophrenic Bulletin*, 24 203-218.
- Ayers, J. J. (1972). *Sensory Integration and Learning Disabilities*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31 907-922.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8 539-546.
- Brown, B., Haegerstrom-Portnoy, G., Yingling, C. D., Herron, J., Galin, D., & Marcus, M. (1983). Dyslexic children have normal vestibular responses to rotation. *Archives of Neurology*, 40 370-373.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Prince, S. E., Rise, H. J., Weissman, D. H., & Nyberg, L. (2003). Attention related activity during episodic memory retrieval: a cross-functional fMRI study. *Neuropsychologia*, 41, 390-399.
- Cater, C. S., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1995). Interference and facilitation effects during selective attention: an H2O PET study of Stroop task performance. *Neuroimage*, 2, 264-272.
- Damasio, A. R., & Maurer, R. G. (1978). A neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 35 777-786.
- Desmond, J. E., & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: Language, learning and memory. *Trend in Cognitive Sciences*, 2, 355-362.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D. E., & Glover, G. H. (2000). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: Evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage*, 7, 368-376.
- Decety, J., Sjöholm, H., Ryding, E., Stenberg, G., & Ingvar, D. H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: Tomographic measurement of regional cerebral blood flow. *Brain Research*, 535 313-317.
- Dimond, S. J. (1981). *Neuropsychology*, London: Butterworth.
- Elfgren, C. I., & Risberg, J. (1998). Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks; Influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*, 36 505-512.
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1991). APET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29 1137-1148.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of Neurology*, 18 222-233.
- Galaburda, A. M., & Eidelberg, D. (1982). Symmetry and asymmetry in the human posterior thalamus. II. Thalamic lesions in a case of developmental dyslexia. *Archives of Neurology*, 39

- 333-336.
- Gebhart, A. L., Petersen, S. E., & Thach, W. T. (2002). Role of the posterolateral cerebellum in language. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978 318-333.
- Globas, C., Bosch, S., Zuhlke, C. H., Daum, I., Dichgans, J., & Burk, K. (2003). The cerebellum and cognition: Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Journal of Neurology*, 250 1482-1487.
- Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., & Mehdorn, H. M. (2003). Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*, 41 1452-1460.
- Gourovitch, M., Kirkby, B. S., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Gold, J. M., Esposito, van Horn, J. D., & Berman, K. F. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, 14 353-360.
- Grusser, O. J., Pause, M., & Schreier, U. (1982). Neuronal responses in the parieto-insular vestibular cortex of alert Java monkeys. In A. Roucoux & M. Crommelinck (Eds.) *Physiological and pathological aspects of eye movements*. (pp.251-270). The Hague; W. Junk.
- 八田武志 (2003) 脳のはたらきと行動のしくみ 医歯薬出版.
- 八田武志・伊藤恵美・増井徹男・伊藤保弘・永原直子・渡辺はま・川口潤・松山幸弘・長谷川幸治 (2004) 中高年の高次脳機能と筋運動に関する神経心理学的研究 情報文化研究, 18 97-107.
- 八田武志・伊藤保弘・吉崎一人 (2001) D-CAT (注意機能スクリーニング検査) ユニオンプレス.
- Hatta, T., Ito, Y., & Yoshizaki, K. (2004). Digit Cancellation Test (D-CAT): A New Screening Test for Attention. (Submitted to publication).
- Hatta, T., Matsui, T., Ito, Y., Ito, E., Hasegawa, Y., & Matsuyama, Y. (2004). Relations of the prefrontal cortex and cerebrocerebellar functions: Evidences from the results of stabilometrical indices. *Applied Neuropsychology*, 11, 153-160.
- Horak, F. B., Shumway-Cook, A., Crowe, T. K., & Black, F. O. (1988). Vestibular function and motor proficiency of children with impaired hearing, or with learning disability and motor impairments. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30 64-79.
- Hubrich-Ungureanu, P., Kaemmerer, N., Henn, F. A., & Braus, D. F. (2002). Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, 319 91-94.
- Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R., Nover, E. S., & Eliopoulos, D. (1990). Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Archives of Neurology*, 47 919-926.
- Ito, M. (1998). Cerebellar learning in the vestibulo-ocular reflex. *Trend in Cognitive Sciences*, 2, 313-321.
- 伊藤恵美・八田武志 (2002) .日本人の言語流暢性-日本語版言語流暢性テストの標準化について- 情報文化研究, 15,81-96.
- 伊藤恵美・八田武志・伊藤保弘・木暮照正・渡辺はま (2004) 健常成人の言語流暢性検査結果について:生成語数と年齢・教育歴・性別の影響 神経心理学研究, 20, 254-263.
- 川口潤・渡辺はま・佐伯恵理奈 (2002) 注意・記憶機能の加齢による変化 情報文化研究, 15 113-155.
- Klein, D., Milner, B., Zatorre, R. J., Meyer, E., & Evans, A. C. (1995). The neural substrates underlying word generation: A bilingual functional-imaging study. *Proceeding of National Academy of Science, U. S. A.* 92 2899-2903.
- Lamnani, N., & Miall, C. (2001). Expanding cerebellar horizon. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 135-136.
- Leung, H.C., Skudlarski, P., Gatenby, J. G., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related fMRI study of color and word interference. *Cerebral Cortex*, 10 552-560.
- Levinshon, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequence of cerebellar tumor resection in children. *Brain*, 123 1041-1050.
- MacLeod, C. M., & MacDonald, P. A. (2000). Interdimensional interference in the Stroop effect; Uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 383-391.
- Meller, J. D., Bullmore, E., Brammer, M., & Williams, S. (1995). Neural correlates of working memory in a visual letter monitoring task: An fMRI study. *Neuroreport*, 7 109-112.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). Cerebellar output: Motor and cognitive channels. *Trend in Cognitive Sciences*, 2, 348-354.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research-Brain Research Reviews*, 31 236-250.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar output channels. *International Review of Neurobiology*, 41, 61-82.
- Moscovitch, H., & Winocur, G. (1992) The neuropsychology of aging. In Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (Eds.) *The handbook of aging and cognition*. LEA, Pp. 315-372.
- Muskens, L. J. J. (1922). The central connections of the vestibular nuclei with the corpus striatum, and their significance for ocular movements and for locomotion. *Brain*, 45 454-478.
- Leonard, U., Sunaert, S., Van Hecke, P., & Orban, G. A. (2000). Attention mechanisms in visual search: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 61-75.
- Ornitz, E. M. (1983). The functional neuroanatomy of infantile autism. *International Journal of Neuroscience*, 19 85-124.
- Peterson, B. S., Kan, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H-C., May, J., & Gore, J. C. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cognitive Brain Research*, 13 427-440.

- Potegal, M., Copack, P., De Jong, J. M. B. V., Krauthamer, G., & Gilman, S. (1971). Vestibular input to the caudate nucleus. *Experimental Neurology*, 32 448-465.
- Previc, F. H. (1991). A general theory concerning the prenatal origins of cerebral lateralization in humans. *Psychological review*, 98 299-334.
- Rabbitt, P., Lowe, C., & Shilling, V. (2001) Frontal tests and models for cognitive ageing. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13, 5-28.
- Ramier, A. M., & Hecaen, S. C. (1970). Role respecto des atteintes frontales et de la lateralisation leasionelle dans deficits de la fluence verbale. *Review of Neurology*, 123 17-22.
- Rapaport, M., van Reekum, R., & Mayberg, H. (2001). The role of cerebellum in cognition and behavior: A selective review. *Journal of Neuropsychiatry and clinical Neurosciences*, 12 193-198.
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. Craik, & T. A. Salthouse (Eds). *The handbook of aging and cognition (2nd ed.)*. (pp. 1-90).
- Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during developement: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain*, 123 1051-1061.
- Schmahmann, J. D. (1998). Dysmetria of thought: Clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trend in Cognitive Sciences*, 2, 362-371.
- Sohlberg, M. M. & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to Cognitive rehabilitation: Theory and Practice*. New York: Oxford University press.
- Swick, D., & Jovanovic, J. (2002) Anterior cingulate cortex and the Stroop task: Neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, 40, 1240-1253.
- Thach, W. T. (1998). What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition? *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 331-337.
- Tanaka, H., Harata, M., Arai, M., & Hirata, K. (2003). Cognitive dysfunction in cortical cerebellar atrophy correlates with impairment of the inhibitory system. *Neuropsychobiology*, 47 206-211.
- 時田喬 (1996). 重心動揺検査-その実際と解釈-東京：アニメ.
- Van Mier, H. I., & Petersen, S. E. (2002). Role of the cerebellum in motor cognition. *Annals of the New York Academy of Science*, 978, 334-353.
- Vilensky, J. A., Damasio, A. R., & Maurer, R. G. (1981). Gait disturbance in patients with autistic behavior: A preliminary study. *Archives of neurology*, 38 646-649.
- Warkentin, S., Risberg, J., Nilsson, A., Karlson, S., & Brrae, E. (1991). Cortical activity during speech production. A study of regional cerebral blood flow in normal subjects performing a word fluency task. *Neuropsychiatry Neuropsychological Behaviour*, 44 305-316.
- Watanabe, H., Kawaguchi, J., & Hatta, T. (2003). Memory function and meta-memory in healthy aged people. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9 560.

謝辞

本研究は平成14～17年度文部科学省研究補助金（基盤研究A、コホート研究による中高年者の高次脳機能および運動機能障害に関する神経心理学的研究：代表者八田武志）による研究の一部である。資料収集の機会を得るに当たって、青木岡雄名古屋大学名誉教授、藤田宣則藤田保健衛生大学教授、北海道Y町保健福祉課の諸氏の好意に依存するところが大きく、深く感謝します。なお、資料収集に当たっては、伊藤保弘、永原直子、川口潤、唐澤かおり氏らの協力を得た。記して謝意を表します。

(受稿：2005年8月1日 受理：2005年9月2日)