

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22300093

研究課題名(和文) 前頭葉からのトップダウン・コントロールに関わる脳内ネットワーク機能の解明

研究課題名(英文) Human brain network of top-down control in frontal lobe

研究代表者

熊田 孝恒 (Kumada, Takatsune)

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号：70221942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：人間の認知機能では、前頭葉から脳のより低次の領域に対するトップダウンのコントロールによって、低次領域における情報処理の調節が行われている。この研究では、トップダウンの情報処理の基盤としての前頭葉の機能を、特に、前頭葉機能の中心である「知能」の側面に着目して明らかにした。知能を構成する3つの要因である、更新、移動、抑制の機能には脳内の異なるネットワークが関与していることがわかった。

研究成果の概要(英文)：It is known that top-down control of frontal lobe mediates information processing in lower brain regions. In this study, we investigated function of frontal lobe by focusing on "intelligence" as a basis of top-down control. We replicated previous studies that intelligence consisted of three components (update, shift, and inhibition), and found that these components are mediated by different brain network.

研究分野：認知神経科学

科研費の分科・細目：認知科学

キーワード：前頭葉機能 実行機能 知能 脳機能

1. 研究開始当初の背景

人間の認知機能は、感覚野から前頭葉などの高次領野に向かうボトムアップの情報処理と、前頭葉から感覚野などの低次領野に向かうトップダウンの情報処理によって担われている。特にトップダウンの処理によって、低次領野における情報処理の調節が行われていると考えられている。この研究では、トップダウンの情報処理の基盤としての前頭葉の機能を、脳腫瘍を外科的手術により摘出した患者の協力を得て調べた。

(1) 脳腫瘍患者を用いた研究

脳腫瘍患者は、脳梗塞などの脳血管障害患者に比べて、年齢が比較的低いことから、加齢に伴う機能低下が顕著に表れる前頭葉機能を調べるのには適している。特に、脳腫瘍の中でも低グレードの神経膠腫は、腫瘍が成長するのに長い時間を要することから、腫瘍のある部位に本来あった機能は、脳の可塑性によってその近傍に移動している可能性が高い(Duffau, et al., 2005)。したがって、脳腫瘍患者では、外科的な腫瘍の摘出によって、皮質の機能は温存されているものの、皮質間をつなぐ神経線維(皮質間連絡線維)が断絶される可能性がある。ゆえに、脳腫瘍患者を用いることで、ネットワーク機能を調べることができると考えられる。なお、前頭葉付近は比較的神経膠腫が発生しやすい場所であり(Duffau et al., 2003)、多くの実験協力者(患者)が得られる。

(2) 前頭葉からのトップダウン・コントロールのネットワークの機能解明

本研究では、前頭葉から他の皮質領野へのトップダウン・コントロールの機能を解明する。そのために、前頭葉機能を反映すると考えられる課題を作成し、その課題を患者に対して適用し、課題成績と脳損傷部位との関連を詳細に検討することで、脳の部位を知ることができる。また、脳腫瘍患者では、術前にも課題を実施し、術後の課題成績と比較することによって、手術による影響を直接的に明らかにすることが可能である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、前頭葉から他の皮質部位に対するトップダウン・コントロールに関わる前頭葉の機能を解明することである。そのために、脳腫瘍患者の協力を得て、認知課題の成績を比較することによって、前頭葉の機能を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、従来の脳機能計測研究で前頭

葉が関わるということが明らかになっている課題を複数組み合わせ、左右の前頭葉を含む領域を切除した患者に対して実施した。それらの結果を統計解析し、課題間の因子構造を明らかにした。さらに、それらの因子得点と脳損傷部位の関係を明らかにするとともに、術後の回復過程についても検討した。

実際に用いた課題は以下の通りであった。セット切り替え課題(CS)、Stroop課題(Str)、直後再生課題(WIM)、遅延再生課題(WDM)、語流暢性課題(VF)、符号照合課題(Sub)、数字順唱課題(FM)、数字逆唱課題(BM)であった。

初発の神経膠腫患者を対象に、術前(1ヶ月以内)、術後(1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月)に上記の認知課題バッテリーを実施した。術前に認知症のスクリーニング検査であるMMSE (Mini-Mental State Examination)を実施し、24点以上の得点を示した患者を分析対象とした。本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ていた。また、患者に対しては書面によるインフォームドコンセントを実施し、承諾を得た。

術前の分析対象者は男性48名、女性27名、平均年齢は40.2歳(範囲は22-65歳)、平均教育年数15.1であった。神経膠腫のグレードはGrade 2: 38名(51%)、Grade 3: 28名(37%)、Grade 4: 7名(9%)、不明2名であった。また、摘出部位(のべ)は、前頭葉56%、島回21%、頭頂葉8%、側頭葉・海馬28%であり、前頭葉または島回の手摘出者は全体の75%であった。患者は全て右利きであり、また、言語優位半球は左であった。

術前参加者75名について、1ヶ月後の計測が実施できた患者は50名、また、加えて3ヶ月と6ヶ月にも計測ができ、計4回分の計測結果が揃った患者が26名であった(表1)。

表1 対象患者数

	術前	術後 1ヶ月	術後 3ヶ月	術後 6ヶ月	左半球	右半球
術前	○	-	-	-	42	33*
術前・術後比較	○	○	-	-	28	22
時系列比較	○	○	○	○	12	14

4. 研究成果

(1) 前頭葉機能課題の因子構造の決定

術前の65名の各課題の成績を標準化し、階層的因子分析を実施した。その結果、図1のような1つの一般因子と3つの一次因子が抽出できた。図中の数字は因子負荷量を表す。

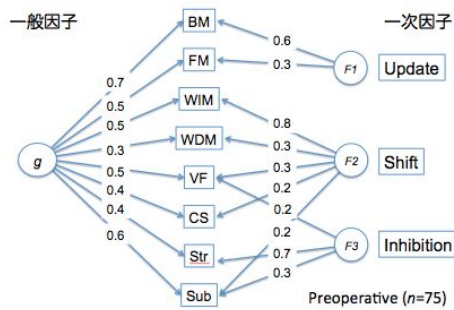


図1 階層的因子分析による一般因子および一次因子の抽出結果

一次因子の内容は Miyake et al. (2000) が前頭葉課題のセットを 137 名の大学生に実施し、抽出した 3 つの因子と比較すると、各因子に対応する課題の性質が非常に良く一致していた。そこで、Miyake et al. にならって、それぞれの因子を更新(Update)、移動(Shift)、抑制(Inhibition)と命名した。

本研究における術前の一次因子の構造が、健常者を用いた先行研究と極めて高い類似性が認められたことは、本研究に参加した患者群が、術前においては、健常者と同様の潜在的な前頭葉機能の構造を有していることを示唆する。

次に、各因子における各課題成績に対する負荷量にもとづいて、各個人の因子得点を算出した。術後については、術前 75 名の患者に基づいて算出した平均と標準偏差を用いて、各患者の成績を標準化した後、同様に術前 75 名の患者に基づいて算出した課題ごとの因子負荷量を用いて、各患者の因子得点を算出した。

(2) 術前、術後の一般因子について

一般因子は、知能の g 因子に相当すると見なすことができる。術前の一般因子得点を見てみると、左半球、右半球の腫瘍摘出患者ともに、年齢との間に有意な相関は見られなかった(左 $r=-.06$ 、右 $r=-.33$)。次に、教育年数との間には、右半球群では有意な相関が認められ、教育年数が長いほど、一般因子得点が高いことがわかった(左 $r=.28$ 、右 $r=.50$)。

次に、術前と術後の一般因子の得点を散布図に示した(図2)。X軸が術前、Y軸が術後の得点を示す。対角線($Y=X$)よりも上側は術後に一般因子得点が上昇した患者、下側は下降した患者である。全体的に、得点が下降した患者が多いことがわかる。

術前と術後の一般因子得点を比較すると、両半球摘出患者ともに、有意に因子得点の低下が認められた(図3参照。左 $p<.0001$ 、右 $p=.040$)。

本研究では、右半球腫瘍摘出群、左半球腫瘍摘出群ともに、術後には一般因子得点が低下した。すなわち前頭葉の中心的機能を反映する g 得点が低下した。古くは前頭葉を損傷

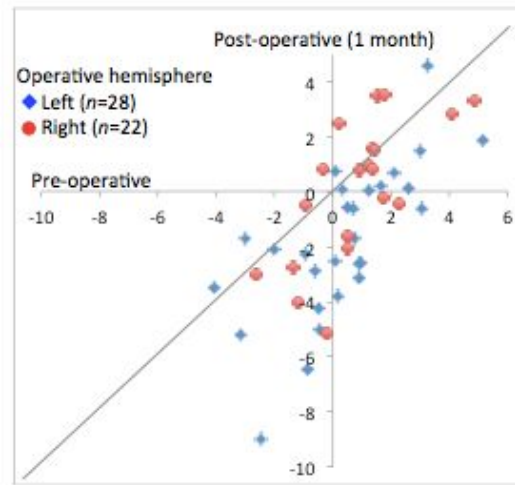


図2 術前と術後の因子得点の散布図

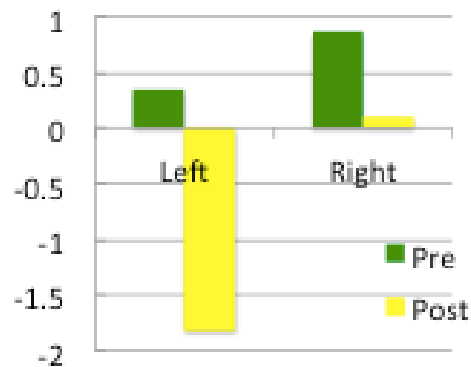


図3 術前と術後の一般因子得点

しても知能の低下が認められないという研究が報告されてきた(e.g., Hebb, 1945)。特に、銃創による頭部外傷者の研究 (Teuber, 1972) や、大規模な脳損傷研究 (Warrington et al., 1986) などでは、前頭葉損傷と知能 (WAIS 等により測定) には関係がないという報告がなされてきた。一方、近年、g 得点に着目した研究では、前頭葉の損傷が g 得点に影響を与えるという報告もなされ始めている (Barbey et al., 2012; Glascher et al., 2010)。本研究の結果も、これらの最近の研究結果と一致する。上述の先行研究は、いずれも、脳梗塞や銃創など、脳損傷後の結果のみが利用可能であるため、脳損傷が前頭葉機能にどの程度の影響を与えたかを知ることができない。一方、本研究では、同一の患者内で術前と術後の成績を比較できるため、脳損傷の影響を直接的に調べることができた。その結果、やはり前頭葉を含んだ脳の損傷によって、知能 g が低下することが明らかとなった。

(3) 下位因子の成績と脳部位の関係

3つの下位因子について、術前と術後の成績を比較した(図4)。その結果、更新因子については、左半球の腫瘍摘出患者では、術後に有意に成績が低下したのに対して、右半球の腫瘍摘出患者では、有意な成績の低下は認められなかった。一方、移動因子と抑制因子では、左右いずれの半球の腫瘍摘出患者においても、術後に有意な成績の低下が見られた。

更新因子は、ワーキングメモリの表象の更新とモニタリングに関与し、入力情報のモニタリングと符号化を行い、ワーキングメモリ中の古い情報を新しい情報と置き換える機能を反映していると考えられている。特に、この因子は、情報の単なる保持ではなく能動的な操作を含む、いわゆる実行機能(executive function)の一部を担っている。本研究の課題には、言語を用いるものが多く含まれていた。特に、更新の因子負荷に寄与していたのは、数字順唱課題(FM)、数字逆唱課題(BM)であった。これらの課題に構音によるリハーサルを必要とするものであり、言語機能が関連する左半球の関与が大きいと考えられる。

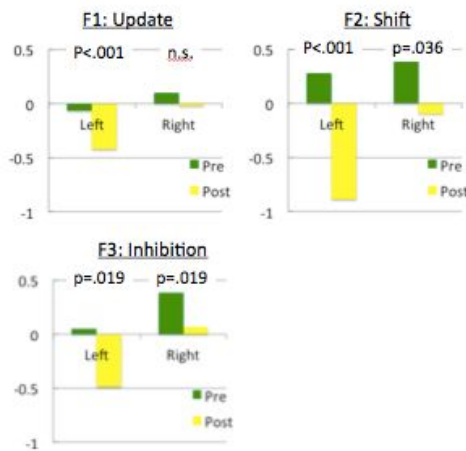


図4 下位因子得点

次に、3つの下位因子の術後の成績と、脳の損傷部位との関係を調べた。患者を主たる損傷部位によって、前頭葉(Fr)、島回(Ins)、頭頂葉(Par)、側頭葉・海馬(Te/Hip)の4群に分類し、それぞれの因子得点を算出した(図5)。右半球腫瘍摘出群では、顕著な傾向は見いだせなかった。左半球腫瘍摘出群では特に抑制因子で前頭葉の損傷の影響が顕著であった。抑制は、特に自動的に優勢な反応に対して、必要に応じた意図的な抑制を行う機能であり、典型的には Stroop 課題における色名の抑制のような状況で働く。左半球の前頭葉がこれらの機能に関与しているという従来の研究結果とも一致する。

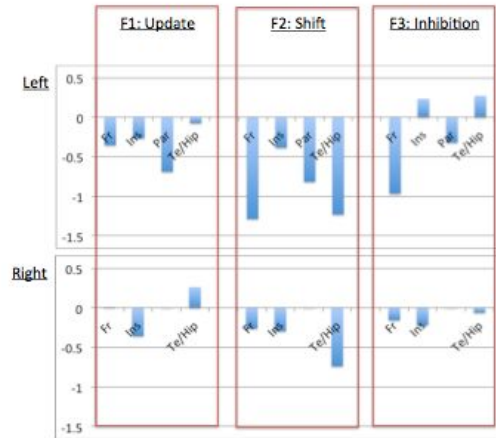


図5 損傷部位と各下位因子得点との関係

(4) 長期フォローの結果について

6ヶ月間の追跡的な課題実施が可能であった、26名について、術後の機能低下からの回復過程を調べた(図6)。右半球腫瘍摘出患者に比べて、左半球腫瘍摘出患者では、術前に比べて術後1ヶ月での機能低下が大きいこと、また、6ヶ月後の回復率が低いことがわかる。術前から術後1ヶ月の間の機能低下の割合を100%とみなすと、6ヶ月後でも、そのうちの58%までしか回復していない。つまり、42%程度の回復率であった。一方、右半球腫瘍摘出群では、6ヶ月後には、ほぼ術前と同程度の機能に回復した。

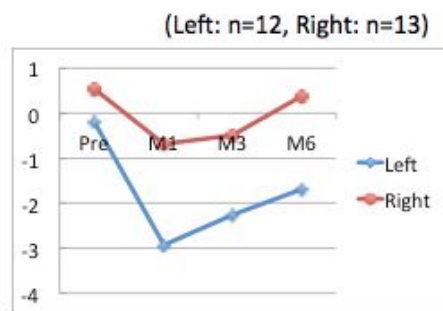


図6 術前(Pre)、一ヶ月後(M1)、3ヶ月後(M3)、6ヶ月後(M6)の一般因子得点

続いて、下位因子の成績の術前から6ヶ月までの推移を示したのが図7である。左半球腫瘍摘出群では更新因子の術後1ヶ月の機能低下が顕著であるが、6ヶ月後にはほぼ術前のレベルに回復する。一方、移動因子は、左右の腫瘍摘出群に共通で、術後1ヶ月の機能低下のレベルから、6ヶ月になってもほとんど回復が見られない。移動因子には、複数の課題間、複数の操作間、あるいは複数の心的

構え間のシフト（あるいは切り替え）が関与し、特に現行の課題への構えの解除と、新しい課題への構えの活性化が重要な役割を担っている。移動については、前頭葉内の広範なネットワークが関与すると考えられており、本結果には腫瘍摘出に伴うネットワーク機能の損傷が影響していると考えられる。

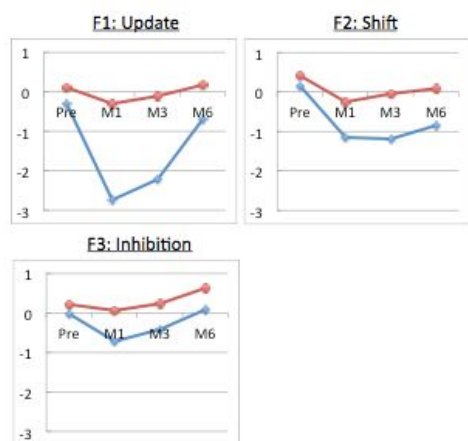


図7 術前(Pre)、一ヶ月後(M1)、3ヶ月後(M3)、6ヶ月後(M6)の下位因子得点

下位因子ごとの、術後経過の違いは、それぞれの機能に関わる脳内機序の違いを反映していると考えられる。

(5) 結果のまとめと今後の展望

本研究の結果から、脳腫瘍の摘出によって前頭葉機能を反映すると考えられる知能の一般因子(g)は低下することが明らかとなった。特に、左半球腫瘍摘出者の方が、術後の低下が大きかった。この結果は、本研究で用いた課題に言語機能が関与する傾向が高いことによる可能性があり、今後の検討が必要である。回復の度合いには個人差が見られるが、術後6ヶ月でも、ほとんど回復していないケースもあった。特に、左半球腫瘍摘出者でその傾向が高い。また、先行研究と同様の下位因子が抽出できた。下位因子では、移動因子の回復度が低かった。これらは、各因子の脳内機序の違いを反映している可能性がある。

現時点での解析では、脳腫瘍の摘出部位を脳画像上で正確に同定する過程で、予想以上に時間が掛かったため、摘出脳部位や摘出神経線維と、各因子成績との関連に関する分析が完了していない。今後、摘出部位と課題成績の関係を詳細に検討することによって、これら因子に関わる機能の脳内ネットワークを明らかにするための解析を進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕(計3件)

熊田孝恒 情報選択や行動選択における前頭葉の働き：認知神経心理学からのアプローチ、生理研研究会「認知神経科学の先端 推論の脳内メカニズム」、2012.10.27、自然科学研究機構・生理学研究所

熊田孝恒 前頭葉と知能、第11回日本 Awake Surgery 研究会、2013.8.24、東京女子医科大学

熊田孝恒 前頭葉と選択、人工知能学会・基本問題研究会、2013.11.28、愛媛大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊田 孝恒 (KUMADA TAKATSUNE)

京都大学大学院・情報学研究科・教授

研究者番号：70221942

(2) 研究分担者

丸山 隆志 (MARUYAMA TAKASHI)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：40301543

岩木 直 (IWAKI SUNAO)

産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究グループ長

研究者番号：70356525

田村 学 (TAMURA MANABU)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80453174

川俣 貴一 (KAWAMATA TAKAKAZU)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：90204768

村垣 善浩 (MURAGAKI YOSHIHIRO)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40301543

(平成23年度まで参画)