
注意・記憶機能における 前頭葉の役割

The role of prefrontal lobe in attention and memory functions

島根大学 医学部 神経・血液・膠原病内科

山口 修平^{*1)} (助教授) 卜 蔵 浩和^{*2)} 小林 祥泰^{*3)}

島根大学 医学部 神経形態学

岡 達郎^{**}

はじめに

前頭前野はヒトにおいて最も発達した脳内部位で、さまざまな高次の脳機能を果たす上で重要な役割を担っている。大脳の後半部は外界からの感覚入力を受容しているが、それを統合し目標・計画を立てて、環境に合わせて柔軟に実行することが前頭前野の主たる機能と考えられる¹⁾。特に新たな刺激や状況に遭遇した際には、過去の情報との照合を行い、適切な行動を取ることが要求される。それには注意の集中や反応の抑制が必要であり、情動的な対処も必要となる。このように前頭前野の機能は多岐にわたり複雑であるが、今回、新奇情報の処理機構において前頭前野が果たす役割について、注意および記憶機能との関連性に注目し、事象関連電位及び機能的MRIを用いて検討した。さらにその障害の臨床的意義についても言及する。

新奇刺激に対する定位反応

事象関連電位の研究のなかで最も精力的に研究されてきたのはP3電位である。これは二種類

の異なる刺激を識別する課題（オッドボール課題）を行う際に、頻度の少ない刺激に対して、その開始から約300ミリ秒後に出現する陽性電位である。このオッドボール課題中にかけて離れた新奇な刺激を挿入すると、この刺激に対してもP3と類似した電位が誘発される（新奇刺激P3）。この電位は通常のP3と異なり前頭中心部に最大電位を有している。これまでの限局性脳病巣患者での検討から、前頭前野病巣（図1）、頭頂側頭移行部病巣、海馬病巣などでその電位の減弱あるいは消失が認められる²⁾³⁾。このことから、新奇情報の処理に上記部位を含む神経ネットワークが関与することが強く示唆される。

1990年代後半より、同様の課題施行中の脳内活動を機能的MRIを用いて検討する多くの試みがなされている。私どもも視覚刺激による新奇刺激オッドボール課題施行中の脳賦活を事象関連機能的MRIで観察した⁴⁾。従来の課題と異なる点は、両視野に別々に刺激を呈示し、視覚注意の方向をコントロールすることで、情報処理における注意の影響の観察を試みたことである。図2にその結

* Shuhei Yamaguchi MD (Assistant Professor), Hirokazu Bokura MD, Shotai Kobayashi MD: Department of Neurology, Hematology & Rheumatology, Shimane University, Faculty of Medicine

1) 現 島根大学医学部内科学第三 (教授)

2) 現 島根県立中央病院神経内科

3) 現 島根大学医学部附属病院

** Tasturo Oka: Department of Anatomy & Morphological Neuroscience, Shimane University, Faculty of Medicine

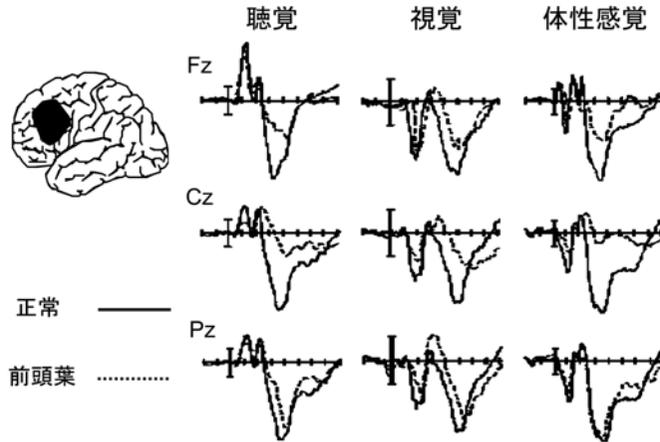


図1 前頭葉病変による新奇刺激 P 3 の変化。正常例に比し前頭葉病変患者では、いずれの刺激様式でも P3 の低下を認める。その低下は前頭部で顕著である。

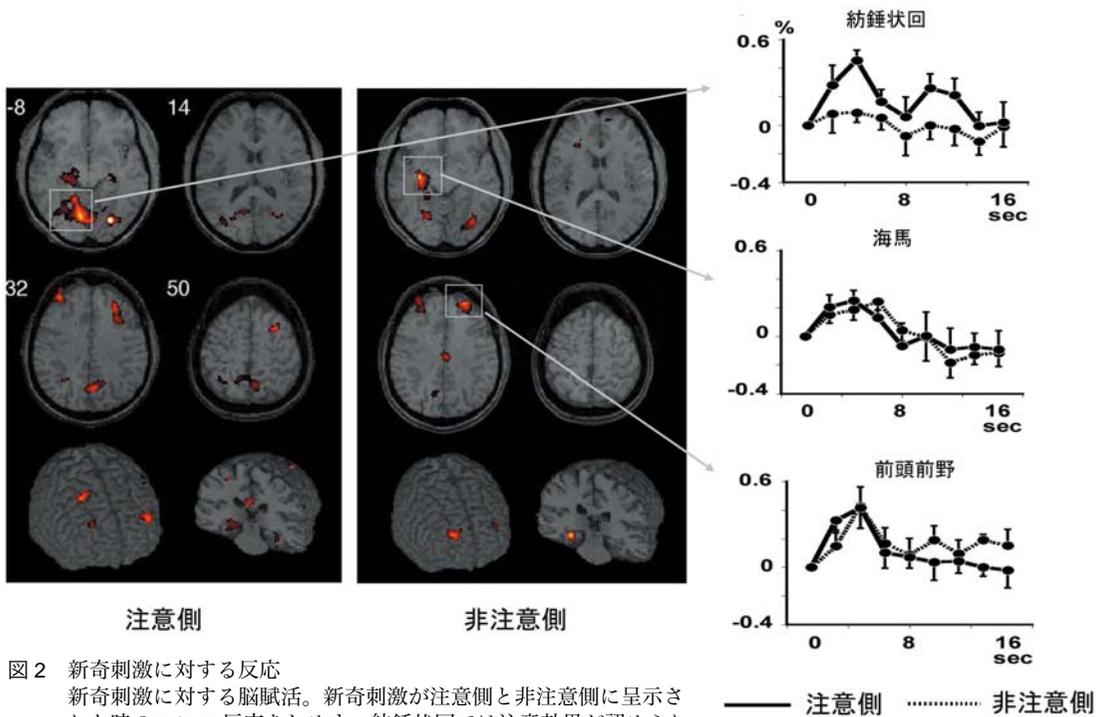


図2 新奇刺激に対する反応
新奇刺激に対する脳賦活。新奇刺激が注意側と非注意側に呈示された時の BOLD 反応をしめす。紡錘状回では注意効果が認められるのに比し、海馬及び前頭前野では注意効果が認められない。

果を示す。新奇刺激に対して、紡錘状回、中前頭回、海馬、帯状回、頭頂葉などの賦活が認められている。その反応に対する注意の影響を観察すると、紡錘状回の活動が注意によりその活動が増強するのに比し、中前頭回および海馬に関しては能動的な注意の影響は少なく、非注意側に刺激が呈示されても同様に活動が認められた。新奇刺激に

対する定位反応は自動的な要素が強く、今回の結果は前頭葉及び海馬が定位反応に強く関与していることを示唆している。

新奇刺激の記憶

新奇刺激の認知はその記憶と密接に関連していることが知られている。たとえば均一の対象物の

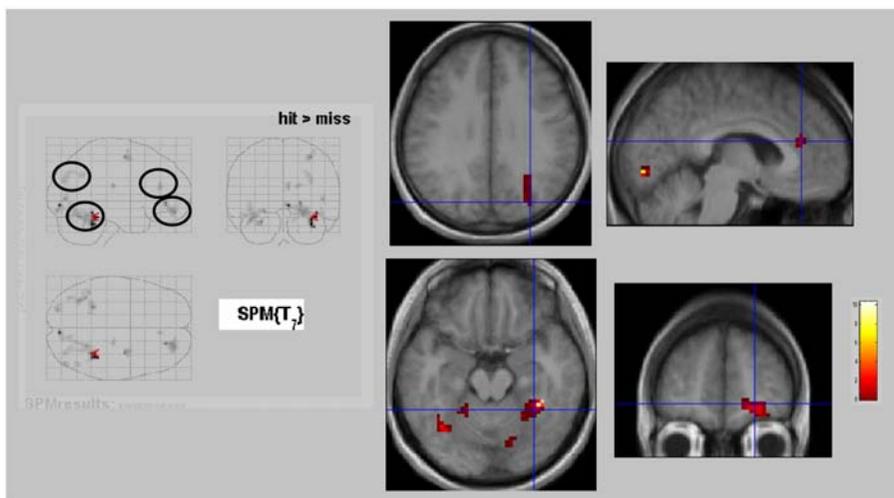


図2 機能的MRI
新奇刺激オッドボール課題施行後、再認課題で記憶に残った新奇刺激に特異的な脳賦活部位。新奇刺激に対する紡錘状回、前頭葉眼窩面、前帯状回、頭頂葉などの脳活動が、記憶痕跡の形成に関与していた。

中に異質な物が含まれている場合、その異質な物は他の物に比しより記憶されやすい（von Restorff効果）。この新奇対象の記憶に関わる脳内部位については、まだ十分に明らかにされていない。

私どもは、新奇刺激オッドボール課題における新奇情報の記憶について、機能的MRIを用いて検討した。用いた課題は事象関連電位に使用したものと同様で、標準刺激72%、標的刺激14%、新奇刺激14%とする視覚オッドボール課題で、標的刺激の判別課題を施行した。課題を実施したあと時間をおいて、新奇刺激として用いた画像と新しい画像をランダムに呈示し、既知か未知を判定する記憶再認課題を施行した。この課題での正誤による行動学的指標をもとにして、オッドボール課題中の新奇刺激のうちで、正しく記憶された刺激とされなかった刺激に対する賦活反応を別々に計算し比較した。

その結果図2に示すように、最も記憶効果の認められたのは紡錘状回であり、それ以外に前頭葉眼窩部、前帯状回、頭頂葉などでその効果が認められた。これらは先に認められた定位反応の部位（海馬、中前頭回）とは異なり、注意効果が認められる部位である。すなわち新奇刺激の記憶入力には、その情報が随意的な注意下で一定の処理が行われることが必要であると考えられた。

新奇情報処理障害の臨床的意義

新奇刺激の情報処理に、前頭葉を含む広汎な神経回路が関与することが明らかになったことから、私どもは新奇刺激P3の臨床応用を試みてきた。脳血管障害後に、周囲の出来事に無関心となり自発性が低下する患者は稀ならず認められる。こういった患者では新奇な刺激に対する反応が減弱していることが考えられ、新奇刺激P3による評価を試みた⁵⁾。対象患者はすべて皮質下病変例で、自発性の低下はアパシースケールで評価した。その結果図3に示すように、アパシーのある患者で新奇刺激P3の振幅の低下および潜時の延長を認め、さらにアパシーの程度とそれぞれ相関が認められた。またP3の頭皮上分布も前頭中心部から後方に偏位していた。その他の前頭葉機能障害を来す疾患、例えば脳血管性痴呆やパーキンソン病などの患者においても、新奇刺激P3を測定することによりそれぞれの認知機能障害の病態を定量的に評価でき、さらに薬物治療の指標としても有用であることが明らかとなってきた^{6) 7) 8)}。

文献

- 1) Fuster JM. The prefrontal lobe. Raven Press, New York, 1997
- 2) Yamaguchi S, Knight RT. Anterior and posterior association cortex contributions to the

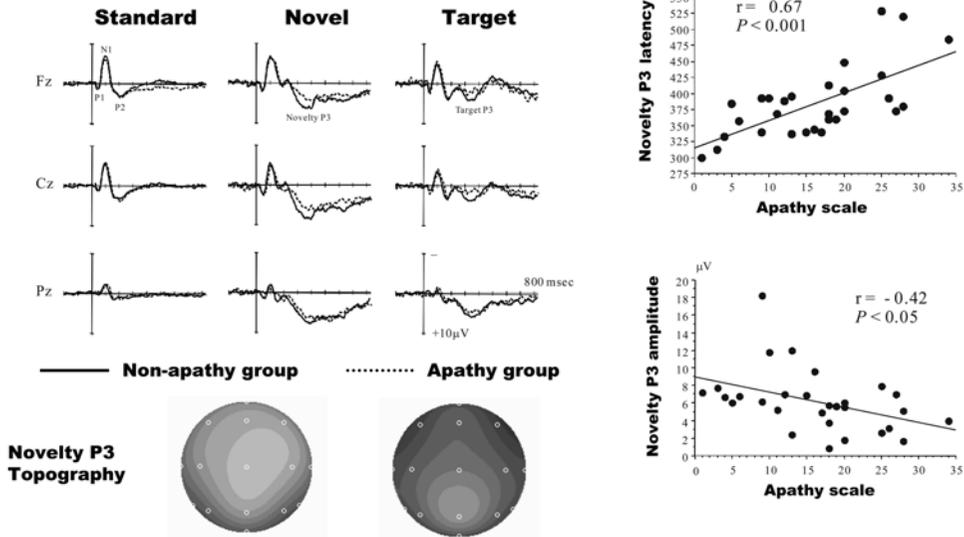


図3 Post-stroke apathy & P3

脳卒中後のアパシーと新奇刺激 P3 の関連。アパシーの程度と P3 潜時および振幅の間に相関関係が認められた。アパシーのある患者では前頭部での P3 の低下が明らかであった。

- somatosensory P300. *J Neurosci* 11:2039-2054, 1991
- 3) Knight RT. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 383:256-259, 1996
 - 4) Yamaguchi S, Hale LA, D'Esposito M, et al. Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J Neurosci* 24:5356-5363, 2004
 - 5) Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke. *Stroke* 35:1935-1940, 2004
 - 6) Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, et al. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clin Neurophysiol* 111:195-203, 2000
 - 7) Tsuchiya H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 38:645-654, 2000

- 8) Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S. Event-related brain potential changes after Choto-san administration in stroke patients with mild cognitive impairments. *Psychopharmacology (Berl)* 171:241-249, 2004

謝辞

本研究は、寿生病院の土谷久、松原美和、日原共存病院の山形慎吾の諸氏およびカリフォルニア大学バークレー校神経科学Bob Knight教授との共同研究であり、さらに機能的MRIの測定には島根難病研究所の青山裕一氏の協力を得たことに深謝致します。

この論文は、平成17年7月23日(土) 第19回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。