

# 前頭前野機能と認知症

## Prefrontal functions and Dementia

学校法人東洋学園国際医学技術専門学校／副校長

久保田 競\*

はじめに

京都大学に霊長類研究所が1967年に創設され、愛知県犬山市に造られることとなった。私は、その神経生理研究部門の助教授として赴任することになった。そこでは、それまでに殆んど解明されていない前頭前野の働きを調べることとし、当時可能となった慢性電極（白金イリジウム入り硝子電極）を使って、学習させた行動を遂行中のサルの前頭前野ニューロンの活動を記録・解析することにした。用いた学習課題は遅延反応で、サルは視覚刺激の場所を覚えて反応しなければならなかった。実験は成功し、二つの論文<sup>1,2)</sup>をJ. Neurophysiol. に発表することが出来た。以後、今日まで、前頭前野の研究を続

けている。

二つの論文は、場所のワーキングメモリーが前頭前野の背外側部で保持され、それに基づいて、サルがキー押しをする時の神経細胞活動を記載したものであったが、1) 世界で始めて、学習した行動を行うときの前頭前野の神経細胞活動を記録したこと、2) 研究の仕方が、その後、Neuroimagingで行われる研究の原型になっていることで、注目されるようになった。図1と図2で、論文がどんなものかを紹介する。

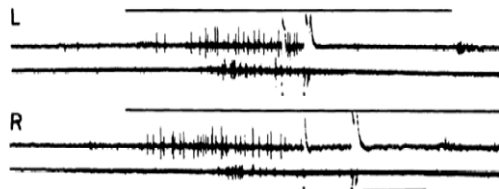
認知症では、初期の段階からワーキングメモリー機能が傷害され<sup>3)</sup>、運動スキルの学習やエピソード記憶も傷害される<sup>4,5)</sup>。しかし、ワーキングメモリー

### 第一論文「サルが遅延交代反応をしている時の前頭前皮質ニューロン活動」

Prefrontal Cortical Unit Activity and Delayed Alternation Performance in Monkeys

KISOU KUBOTA AND HIROAKI NIKI  
Department of Neurophysiology, Primate Research Institute, Kyoto University,  
Inuyama City, Aichi, 484 Japan

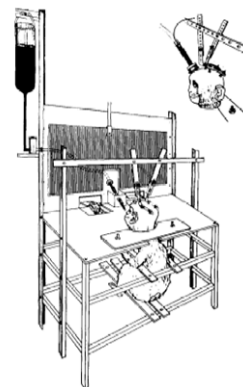
ALTHOUGH the deficits after frontal lobe lesions in the primate, including the human, have been studied extensively by psychologists, psychiatrists, physiologists, and neurosurgeons (see ref 2, 24), nothing is known about the ways in which the neurons in the prefrontal cortex are concerned with behavior.



スクリーンが上がると、サルは左のキーをおす。前頭前野ニューロンが活動する。手前のキーだけあって、おしても活動しない。

技術的な困難、学習させることの難しさなどなど

論文の書き出し



モンキーチェアのサルの前頭部にシリンドラーが埋め込んであり、ニューロン活動を記録する。

J. Neurophysiol. 34  
:337-347 (1971)

図 1

\* Kisou Kubota, Vice President: International Institute of Medical Therapy.

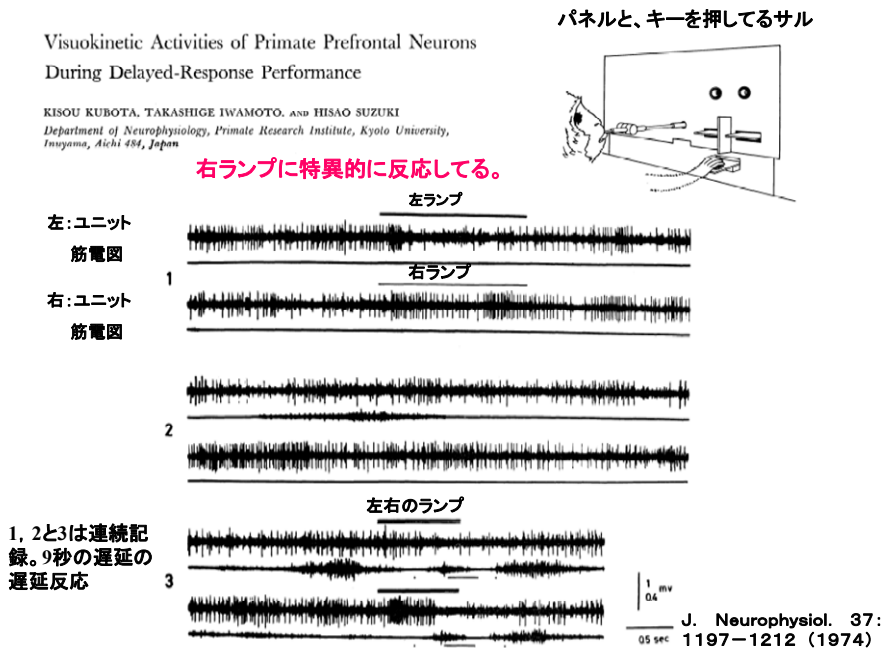


図 2

の治療を行った報告が見当たらないのに、運動スキルやエピソード記憶の治療が可能となっている。

本発表では、認知症のワーキングメモリー機能を改善するのに、何をなすべきかを考察する。

- ・ MCI でも認知症でもワーキングメモリー機能は傷害される

Gagnon らの報告<sup>3)</sup>を紹介する。

- ・ 運動スキルの学習、記憶学習の実際を紹介

Van Halteren-van Tilborg らの総説<sup>4)</sup>、Belleville らの論文<sup>5)</sup>を紹介する。

- ・ ワーキングメモリーのコリン性修飾

Zhou ら<sup>6)</sup>のサルの研究を紹介する。

- ・ エキササイズと認知機能

Lautenschlager ら<sup>7)</sup>、Harada ら<sup>8)</sup>、Colcombe ら<sup>9)</sup>の研究について論じる。

- ・ 脳萎縮とビタミン B12 の関係

最近の研究<sup>10)</sup>を紹介し、必要性を論じる。

おわりに

以上の考察から、スロー・ジョギングをすることで、MCI や認知症で、ワーキングメモリー能力を高められると考える。アセチルコリン、ビタミン B6、葉酸、B12 も摂取しなければならない。

文 献

1) Kubota K., Niki H.: Prefrontal unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol*, 1971 34: 337-347.

2) Kubota K., Iwamoto T., Suzuki H.: Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance. *J Neurophysiol*, 1974 37: 1197-1212.

3) Gagnon G., Belleville S.: Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 2011 25: 226-236.

4) Van Halteren-van Tilborg IADA, Scherder E.J., Hulstij W.: Motor-Skill Learning in Alzheimer's Disease: a review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychol Rev*, 2007 17: 203-212.

5) Belleville S., Clement, F., Mellah S., Gilbert B., Fontaine F., Gauthier S.: Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, 2011 134: 1623-1634.

6) Zhou X, Qi X-L., Douglas K., Palaninathan K., Kang H.S., Buccafusco J.J., Blake D.T., Constantinidis C.: Cholinergic modulation of working memory activity in primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 2011 106: 2180-2188.

7) Lautenschlager N.T., Cox K.L., Flicker L., Foster J.K., Van Bockxmeer F.M., Xiao J., Greenop K. R., Almeida O.P.: Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA*, 2008 300: 1027-1037.

- 8) Harada T., Okagawa S., Kubota K.: Jogging improved performance of a behavioral branching task: implications for prefrontal activation. *Neuroscience Research*, 2004 49: 325–337.
- 9) Tangney C.C., Aggarwal T., Li H., Wilson R.S., DeCarli C., Evans D.A., Morris M.C.: Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures. cross-sectional examination. *Neurology*, 2011 77: 1276–1282.
- 10) Smith A.D., Smith S.M., De Jager C.A., Whitbread P., Johnston C., Agacinski G., Oulhaj. A., Bradley K.M., Jacoby R, Refsum H.: Homocysteine lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2010 5: e12244.

この論文は、平成 23 年 11 月 26 日（土）第 19 回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。