

言語の統辞処理を支える 3つの神経回路

金野 竜太^{1,2)*} 酒井 邦嘉²⁾

言語障害の解明は臨床神経科学における重要なテーマである。筆者らは、左前頭葉に神経膠腫がある患者の脳の構造と機能について、磁気共鳴画像法装置と文法能力テストで調べた。その結果、神経膠腫の部位により異なるタイプの言語障害（特に失文法的理解）が生じることを明らかにした。また、統辞処理を支える神経回路が3つ存在し、大脳の左右半球と小脳を含む広範なネットワークを形成するということを明らかにした。

言語, 脳機能

はじめに

言語は、コミュニケーションだけではなく思考の基礎を支えている。言語処理を担う脳領域のことを「言語野」と呼び、脳内の主要な言語野は19世紀に発見された。発話の機能を担う言語野（運動性言語野）はブローカ（Pierre Paul Broca ; 1824-1880）により左下前頭回後部に位置することが示され、言語理解の機能を担う言語野（感覚性言語野）はウェルニッケ（Carl Wernicke ; 1848-1905）により左側頭回後方に位置することが報告された。さらに、ゲシュヴィンド（Norman Geschwind ; 1926-1984）は、この2つの脳領域と両野を結ぶ弓状束という神経線維を介した連合作用の重要性を指摘した。近年の機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging : fMRI）や拡散テンソル画像などの脳機能イメージング研究の進歩により、弓状束/上縦束と中縦束/外包の2つの神経線維が言語ネットワークの形成に関与していることが報告された¹⁻⁴⁾。しかし、それぞれの神経線維がどのように脳内ネットワークを形成し、どのように言語処理に寄与するかに関して

は議論がある⁵⁾。

脳梗塞や神経膠腫などの脳損傷により言語ネットワークに損傷をきたすと失語症を呈する。失語症患者の言語処理時の脳活動を fMRI で計測すると、健常者とは異なる脳活動パターンを呈することが知られている⁶⁻⁷⁾。このような失語症患者において認められる脳活動パターンの変化は、損傷脳における言語ネットワークの再編成が反映されている、と考えられている⁸⁾。つまり、損傷脳では既存の言語ネットワークが障害されるため、障害を受けた言語機能を代償するために脳内ネットワークが再編成されるものと想定される。したがって、失語症発症メカニズムを明らかにするためには、既存の言語野が神経線維を介してどのような脳内ネットワークを形成しているのか解明することが重要である。本稿では、神経膠腫患者を対象とした脳研究により最近明らかとなった、言語の統辞処理を支える3つの神経回路を紹介する。

I. 統辞処理に関する中枢

言語理解には、個々の単語の意味を知っているだけで

1) 昭和大学横浜市北部病院内科（神経）（〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1）

2) 東京大学大学院総合文化研究科相関基礎科学系

*〔連絡先〕 kinno@med.showa-u.ac.jp

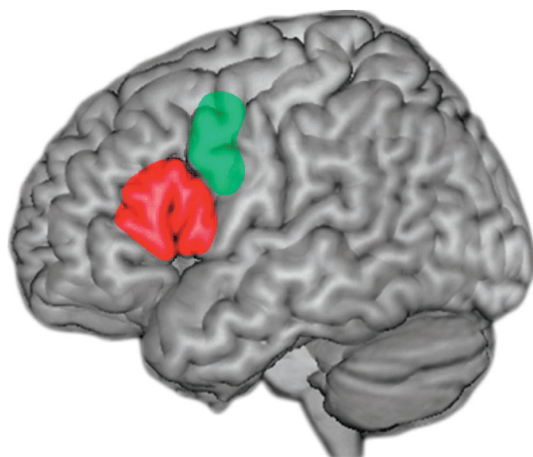


Fig. 1 2つの文法中枢

左前頭葉の左運動前野外側部（緑の脳領域）と左下前頭回弁蓋部/三角部（赤の脳領域）を示す。図は、左脳の外側面を示す。

は不十分であり、文の意味内容を正確に理解することが必要である。例えば、「太郎が次郎を押す」という文と「太郎を次郎が押す」という文では、同じ単語を使いながらも、機能語（が、を）の位置によって、それぞれの文の表す意味が異なる。したがって、文の意味内容を正確に理解するためには、与えられた文の構造を、文法知識に基づき正確に解析する過程が必要である。この処理を統辞処理と呼ぶ。これまでの研究により、統辞処理に伴い、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部 (Fig. 1) の脳活動が上昇することが明らかとなっている^{9,10}。さらに、文理解時における統辞処理負荷の増大においても、この2領域の脳活動が上昇することが知られている¹¹。これらの知見をまとめると、統辞処理の脳内ネットワークにおいて、この2領域がネットワークの中核として機能することを示唆する。

II. 神経膠腫患者における失文法的理解

運動性失語症患者において、簡単な構造の文（能動文など）における文意味理解は保たれるものの、複雑な構造の文（受動文など）における文意味理解の障害が繰り返し報告されている。この言語障害を失文法的理解 (agrammatic comprehension) という。筆者ら¹²は、左運動前野外側部、もしくは左下前頭回弁蓋部/三角部の神経膠腫により、実際に失文法的理解を発症することを報告した。さらに、この失文法的理解は確かに灰白質部分の損傷が原因となることを明らかにした¹³。したがって、統辞処理時の脳活動を、左運動前野外側部や左

下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫がある患者と健常者の間で比較検討することにより、統辞処理の脳内ネットワークの解明が可能となる。

筆者ら¹⁴は、失文法的理解を呈する患者を対象としたfMRIや拡散テンソル画像を駆使した研究により、統辞処理の脳内ネットワークの全容解明を試みた。被験者は神経膠腫摘出手術を受ける前の患者であり、本人や担当医師による失語症や精神疾患の報告はなく、知能検査（言語性IQ、非言語性IQともに）の結果も標準の範囲内に含まれていた。被験者を以下のとおりにグループ分けした。

- 1) 左運動前野外側部に神経膠腫のある患者7名
- 2) 左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者7名
- 3) 左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部以外の左前頭葉に神経膠腫のある患者7名
- 4) 健常者対照群：行動実験28名、fMRI実験21名

そしてまず、左運動前野外側部や左下前頭回弁蓋部/三角部の神経膠腫により失文法的理解が起こるか再確認した。文理解時の統辞処理における脳内機構を調べるために、絵と文のマッチング課題を用いた (Fig. 2)。刺激は2人の登場人物による動作を表す絵と文からなり、実験参加者は絵と文の意味内容のマッチングを行った。実験では、「主語と目的語を含む文」と「主語のみを含む文」の2条件をテストした。

主語と目的語を含む文の条件では、能動文（例：△が○を引いてる）、受動文（例：○が△に引かれる）、かき混ぜ文（例：○を△が引いてる）をランダムに提示した。「△が○を引いてる」という文のように人物を○□△の記号で表したのは、意味的な情報を最低限に抑えるためである。例えば「泥棒 警官 捕まえる」という文では、常識的な意味によって助詞を補うことができるため、統辞処理能力テストとしては不十分である。これらの文がわかるためには、主語と目的語の関係（どちらが動作を行い、どちらが動作を受けるのか）を理解する統辞処理能力が必要である。一方、主語のみを含む文では、2つの名詞の間の関係を理解する統辞処理能力が必要でないため、失文法的理解を呈する患者では、「主語のみを含む文」では明らかな理解障害を呈さないものの、「主語と目的語を含む文」では理解障害を呈することが予想される。

課題に対する「誤答率」を調べたところ、左運動前野外側部に神経膠腫のある患者と左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者では、主語と目的語を含む文の3条件すべてにおいて、健常者対照群よりも課題の誤り

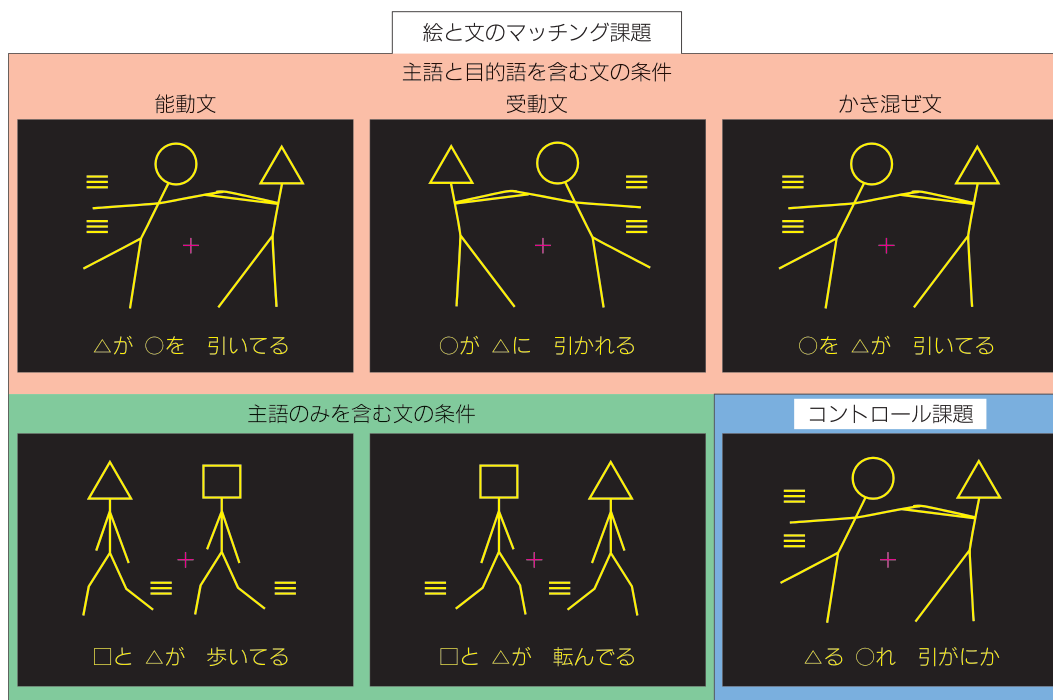


Fig. 2 統辞処理能力評価課題

条件間では、絵のセットや音節の数、そして記憶の負荷や課題の難易度を統制した。さらに、コントロール課題では、文の代わりに日本語として意味をなさない文字列を提示して、絵と文字列で○□△の記号合わせをテストした。これは、図形認識や課題に対する反応などを統制するためである。参加者は、絵と文の内容が合っているか否かを判断して、約6秒以内に2つのボタンの一方を押す。左右を反転させた絵を半数含めて、絵の表す動作の方向を統制したうえで、3条件をランダムな順序でテストした。

が顕著であった (Fig. 3)。さらに左運動前野外側部に神経膠腫のある患者は、かき混ぜ文で特に高い誤答率を示した一方、左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者は、受動文とかき混ぜ文の両方で高い誤答率を示した。能動文と比較すると、受動文とかき混ぜ文は文構造が複雑なため、統辞処理の負荷が高いと考えられる。なお、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部以外の左前頭葉に神経膠腫のある患者は、健常者と同等の誤答率であった。以上より、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部のどちらに神経膠腫があるかで、異なるタイプの失文法的理解を発症することが明らかとなった。

III. 神経膠腫患者の脳活動変化

次に、「主語と目的語を含む文」と「主語のみを含む文」の脳活動を fMRI により計測した。そして、両条件に関わる脳活動の比較によって、統辞処理負荷の増大に伴う脳活動変化を調べた。なお、実験では各被験者群の人数を統制している。

健常者対照群では、課題が正解だったときにのみ、左

前頭葉と左側頭葉に脳活動の上昇がみられた (Fig. 4 A)。つまり、健常者対照群では、統辞処理負荷が高いほど左前頭葉と左側頭葉の活動が上昇することがわかった。一方、左運動前野外側部に神経膠腫のある患者では、課題が正解だったときにのみ、左脳と右脳の広い領域で脳活動が上昇した (Fig. 4 B)。左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者では、課題が正解だったときと不正解だったときの両方で、左運動前野外側部、左角回、舌状回、小脳核に脳活動の上昇が観察された一方、左下前頭回の腹側部 (三角部と眼窩部) と左側頭葉の活動は低下した (Fig. 4 C)。なお、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部以外の左前頭葉に神経膠腫のある患者の脳活動は健常者対照群と同様であった。

Fig. 4 に示したこれら 14 の脳領域は、統辞処理能力テストの課題条件および患者群によって活動が変化したことから、すべて統辞処理に関連すると考えられる。そこで、「主語と目的語を含む文」と「主語のみを含む文」の2条件を合わせた「絵と文のマッチング課題」に対し、同一の絵と文字を用いてはいるが日本語として意味をなさない文字列を提示した「コントロール課題」を対比させて比較条件を緩めたところ、健常者対照群でも

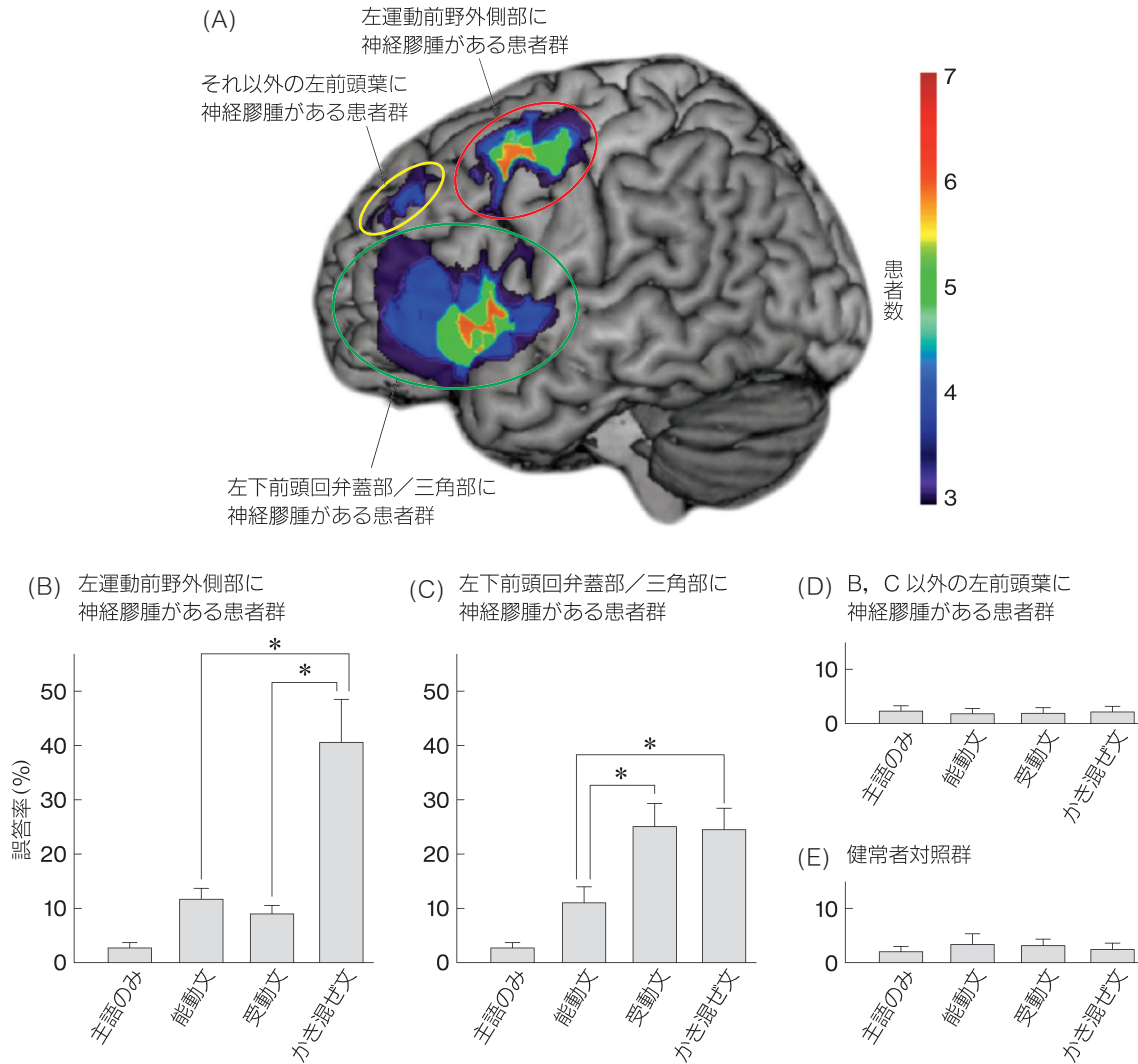


Fig. 3 腫瘍部位によって異なる3条件の誤答率

A: 神経膠腫患者の腫瘍部位の重なり。B: 左運動前野外側部に神経膠腫のある患者の誤答率。かき混ぜ文で特に高い誤答率を示した。C: 左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者の誤答率。かき混ぜ文と受動文で高い誤答率を示した。D: 左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部以外の左前頭葉に神経膠腫のある患者の誤答率。健常者と同等の誤答率を示した。E: 健常者対照群の誤答率。

14の領域すべてで活動が上昇した (Fig. 5)。

従来の研究では、上記の患者データがなかったため、これら14の領域がどこまで統辞処理に関連するか明らかではなかった。今回得られた結果から、これらの領域が健常者でも言語の統辞処理を支えており、「主語と目的語を含む文」のように「主語のみを含む文」よりも負荷の高い統辞処理では、今まで知られていた左前頭葉に加え、14の領域の一部である左側頭葉で活動が上昇したと考えられる。

以上の統辞処理能力テストとfMRI計測の結果より、明確な失文法的理解と対応して、神経膠腫の場所によってまったく異なる脳活動が生じることが明らかになっ

た。また、従来の研究だけでは機能が特定できなかった領域が、健常者と患者群の脳活動をさまざまな条件で比較することにより多数見出されたのは興味深い。

IV. 統辞処理に関与する3つの脳内ネットワーク

これら14の領域が脳においてどのようなネットワークを形成しているかを解明するため、2領域ごとにペアをつかって、コントロール課題遂行時も含めた脳活動の時系列に関する相関（機能的結合）を健常者について調べた (Fig. 6 A)。その結果、14の領域が明確に3つのグループに分けられることが明らかとなった (Fig.

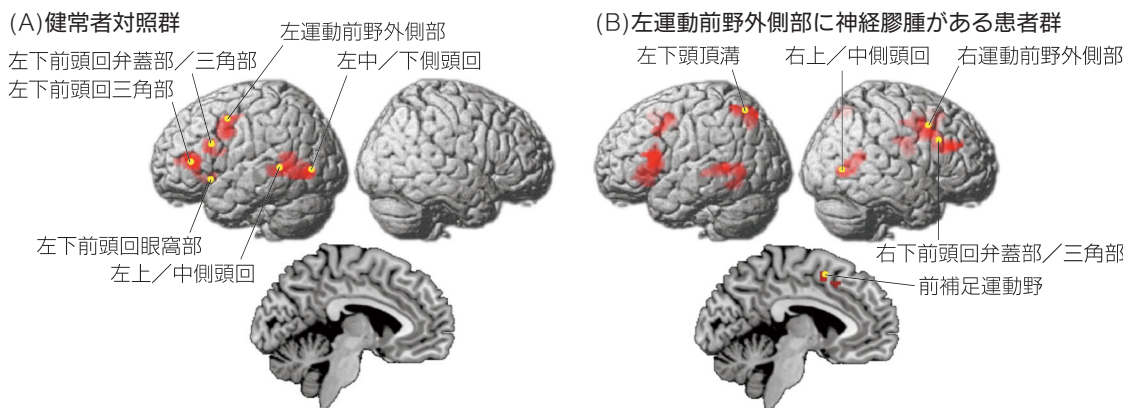


Fig. 4 従来の健常者を対象とした研究だけでは機能が特定できなかった領域を多数発見

A：健常者対照群の脳活動。「主語と目的語を含む文」と「主語のみを含む文」の2条件同士の比較に加えて、さらに課題が正解だったときと不正解だったときで脳活動を比較した。従来知られていた左前頭葉にある文法中枢、すなわち左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部／三角部のほか、左上／中側頭回や左中／下側頭回といった左側頭葉の活動も観察された。**B**：左運動前野外側部に神経膠腫のある患者の脳活動。同様の比較の結果、課題が正解だった場合のみ左下前頭回弁蓋部／三角部のほか、右脳や内側面（各パネルで下に示した図）などにも強い活動が観察された。**C**：左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫のある患者の脳活動。課題が正解だったときと不正解だったときの両方で、左運動前野外側部・左角回・舌状回・小脳核の脳活動が上昇した。

(C)左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫がある患者群

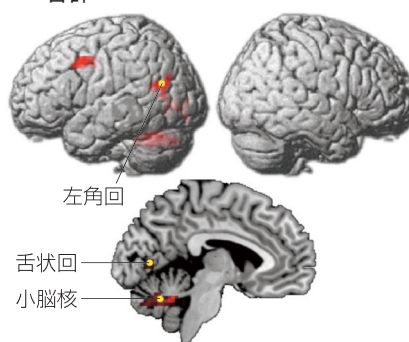
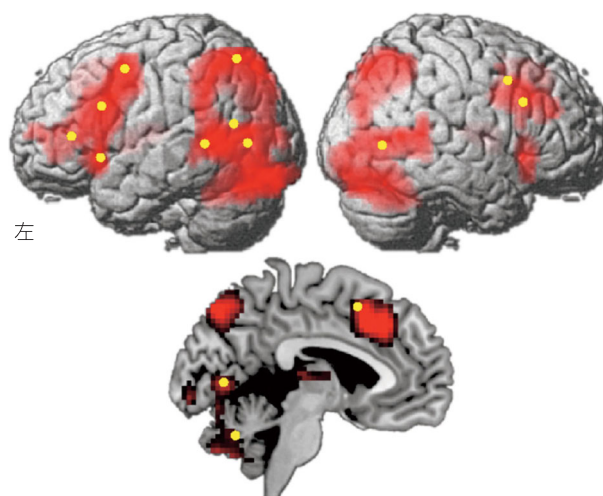


Fig. 5 健常者対照群で比較条件を緩めた結果
健常者対照群で、「絵と文のマッチング課題」のすべての条件に対し「コントロール課題」を比較した結果を示す。活動が上昇した領域には、Fig. 4のすべての領域（対応部位を黄色の点で表す）が含まれている。

6 B)。ネットワーク I は、「主語と目的語を含む文」条件のみに対し「コントロール課題」を比較したとき（「主語と目的語を含む文」と「主語のみを含む文」の対比よりも緩いが、「絵と文のマッチング課題」と「コントロール課題」の対比よりも厳しい比較）に健常者で活動が上昇する領域にすべて含まれることから、統辞処理とそれを支える機能を持つと考えられる。またネットワーク II は、視覚入力の中継する舌状回や、単語中枢である左角回に加えて、運動出力に関与する小脳核を含むことから、統辞処理に対する入出力として機能すると考えられる。ネットワーク III は、読解中枢である左下前頭回眼窩部に加えて、音韻や意味処理に関わる左上／中側頭回を含むことから、統辞処理と意味処理に関与すると整理できた。

最後に、これらの神経回路について、各ネットワーク内の神経線維による解剖学的結合を調べた。健常者でMRIによる拡散テンソル画像法を用いた解析の結果、各ネットワークの脳領域間は確かに神経線維の束で結合し合っていることが明らかとなった (Fig. 7)。すなわち、統辞処理の脳内ネットワークが、3つの脳内ネットワークにより構成されていることが初めて明らかになった。



3つのネットワークの関係 (推論)

以上の結果に基づく推論を次の4点にまとめる。

- 1) 健常者では、左下前頭回弁蓋部／三角部を含むネットワーク I と、左運動前野外側部を含むネットワ

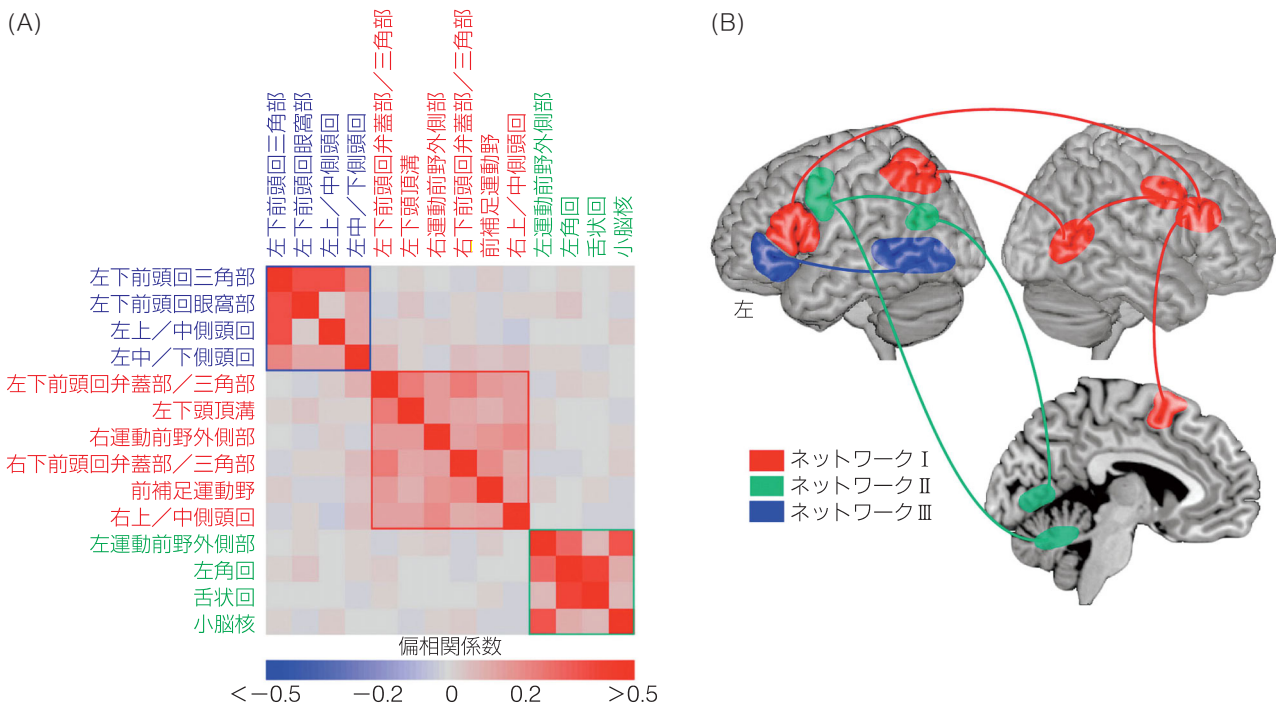


Fig. 6 言語の文法処理を支える3つの神経回路

A: 2領域における脳活動の時系列データの偏相関解析。偏相関係数が高いほど（赤色が濃いほど）機能的結合が強いことを示す。文法処理に関連する14領域が、3つのグループにはっきりと分離しており、グループ内の高い相関に対して、グループ間の相関はほとんどないことがわかる。B: 文法処理に関連する文法関連領域の脳内ネットワーク（赤：ネットワークI，緑：ネットワークII，青：ネットワークIII）。各ネットワーク内の領域間では、興奮性の神経結合があると考えられる。

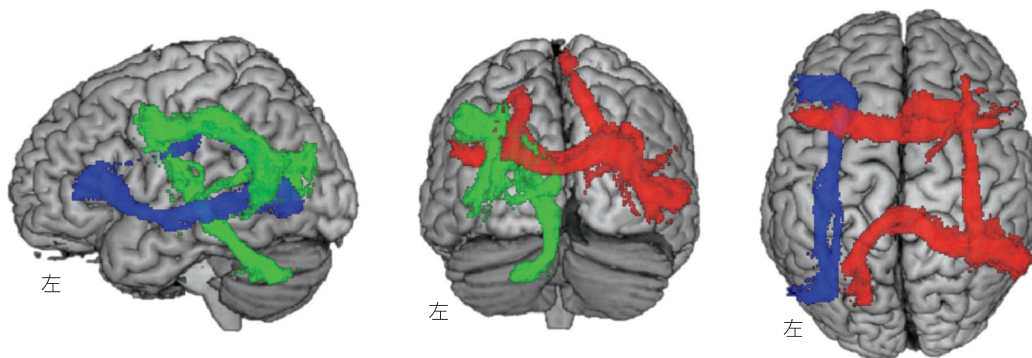


Fig. 7 3つの神経回路内の神経結合

健常者の拡散テンソル画像法による3つの神経回路（赤：ネットワークI，緑：ネットワークII，青：ネットワークIII）。図は左から順に、左外側面から、後方から、上方から、神経線維束を投影したもの。

クIIが中心となって統辞処理を担っており、統辞処理負荷が高いときにはネットワークIの活動が上昇し、逆にネットワークIIの活動を抑制するなど、両者が相補的な関係で互いに制御し合っている。

2) 左運動前野外側部に神経膠腫のある患者で観察されたネットワークIの異常な活動上昇（ネットワークIIIは正常な活動）は、課題が正解だった（正しく

統辞処理されている）ときのみ認められたことから、神経膠腫による失文法的理解を機能的に補完するために変化したと考えられる。

3) 左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫のある患者で観察されたネットワークIIの異常な活動上昇と、ネットワークIIIの異常な活動低下は、課題が正解か否かによらずに認められたことから、失文法的理

解を機能的に補完するために生じたのではなく、神経膠腫による脳損傷のためにネットワークⅠのネットワークⅡに対する抑制効果が弱まり、さらにネットワークⅢの機能異常が生じたと考えられる。

- 4) 左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部以外の左前頭葉に神経膠腫のある患者は、少なくともネットワークⅠとⅡが正常で、たとえネットワークⅢに障害があったとしても、その機能をネットワークⅠやⅡで補完することで、今回観察されたような失文法的理解は起こらないと考えられる。

これらの知見により、神経膠腫患者が示した失文法的理解に伴う脳活動の変化が、言語の統辞処理を支える3つの神経回路の活動性の違いとして説明できた。

おわりに

失語症や認知機能障害の病態を解明するためには、基礎的な脳研究で得られた知見を、神経内科、脳神経外科、精神科などの臨床神経学的研究から得られる知見と融合させることが重要である。例えば、今回明らかになった統辞処理の脳内ネットワークが、神経膠腫などの脳損傷により、機能的または形態的にどのように変化するか明らかにすることで、失語症発症メカニズムの全容解明につながることを期待される。また、患者の認知機能障害を詳細に検討することが重要である。例えば、左下前頭回弁蓋部/三角部や左運動前野外側部の脳損傷によりどのような障害が発症するか、言語学的により詳しく検討することで、それぞれの機能障害の本質に迫ることが可能である。このような多方面からのアプローチが今後の失語症研究の進むべき方向であろう。

文献

1) Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, et al: Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 18035-18040, 2008
 2) Rolheiser T, Stamatakis EA, Tyler LK: Dynamic

processing in the human language system: synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule. *J Neurosci* **31**: 16949-16957, 2011
 3) Wong FCK, Chandrasekaran B, Garibaldi K, Wong PCM: White matter anisotropy in the ventral language pathway predicts sound-to-word learning success. *J Neurosci* **31**: 8780-8785, 2011
 4) Wilson SM, Galantucci S, Tartaglia MC, Rising K, Patterson DK, et al: Syntactic processing depends on dorsal language tracts. *Neuron* **72**: 397-403, 2011
 5) Friederici AD: The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiol Rev* **91**: 1357-1392, 2011
 6) Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, et al: Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* **129**: 1371-1384, 2006
 7) Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H: Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* **130**: 898-914, 2007
 8) Price CJ, Friston KJ: Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp* **8**: 102-108, 1999
 9) Hashimoto R, Sakai KL: Specialization in the left prefrontal cortex for sentence comprehension. *Neuron* **35**: 589-597, 2002
 10) Sakai KL: Language acquisition and brain development. *Science* **310**: 815-819, 2005
 11) Kinno R, Kawamura M, Shioda S, Sakai KL: Neural correlates of noncanonical syntactic processing revealed by a picture-sentence matching task. *Hum Brain Mapp* **29**: 1015-1027, 2008
 12) Kinno R, Muragaki Y, Hori T, Maruyama T, Kawamura M, et al: Agrammatic comprehension caused by a glioma in the left frontal cortex. *Brain Lang* **110**: 71-80, 2009
 13) Kinno R, Muragaki Y, Sakai KL: The contribution of gray matter in a glioma to language deficits. Chen CC (ed): *Advances in the Biology, Imaging and Therapies for Glioblastoma*. InTech, Croatia, 2011, pp107-122
 14) Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL: Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma. *Brain* **137**: 1193-1212, 2014

BRAIN and NERVE 67(3): 303-310, 2015 *Review*

Title **Three Neural Networks that Support Syntactic Processing in Language**

Authors Ryuta Kinno^{1,2)*}, Kuniyoshi L. Sakai²⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital, 35-1 Chigasaki-chuo, Tsuduki-ku, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan;

²⁾Department of Basic Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo

*E-mail: kinno@med.showa-u.ac.jp

Abstract Elucidation of language disorders is one of the fundamental issues in clinical neuroscience. We used magnetic resonance imaging and a syntactic task in Japanese to examine the behavior and brain structures of patients with a left frontal glioma. We successfully showed that they had different types of language disorders (particularly agrammatic comprehension) dependent on the location of the glioma. Moreover, we describe three neural networks that support syntactic processing, including an extensive network within the cerebellum and both hemispheres of the brain.

Key words **language, brain function**
