

前頭連合野における左右差

統辞処理関連の神経回路

金野竜太^{a)}*, 酒井邦嘉^{b)}

統辞処理には左前頭連合野の一部である左下前頭回の関与が知られている。近年、われわれは統辞処理関連神経回路として、左前頭連合野の3領域をそれぞれ含む3つの神経回路を同定した。また、左前頭連合野の障害により統辞理解障害を呈した患者において、これらの神経回路全体の機能結合に変化が認められた。これらの知見より、左前頭連合野が統辞処理関連神経回路全体の中核として働くモデルが想定される。

KEY WORDS 前頭連合野, 統辞, 統辞理解障害, 神経回路

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も支えている。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いずれも左半球に存在することが19世紀に報告された。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）により前頭連合野の一部である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）により側頭連合の一部である左側頭回後方に位置することが報告された。さらに、ゲシュヴィント（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。このような言語野における左半球優位性の傾向は、特に右利きの人で強いことも知られている。

一方、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法（diffusion tensor imaging: DTI）などの脳機能イメージング研究の進歩により、音韻・意味・統辞（文法）といった各言語要素の脳内神経回路が可視化されるようになると、発話や言語理解という比較的大きな枠組みで解釈

してきた運動性言語野や感覚性言語野の言語機能に関して、より本質的な言語機能で説明することが可能となった。また、右半球の脳領域が言語処理に関与する可能性も示唆されるようになってきた。中でも、音韻と意味が関与する音声処理については、両側側頭連合野を含む二重経路モデルが提唱されている¹⁾。一方、統辞（文法）について、左前頭連合野の一部である左下前頭回の関与はこれまでも繰り返し報告されてきたが、その他の脳領域の関与や右脳との連関については、さらなる解析が必要である。本論では、まず分離脳患者を対象とした研究に基づき大脳皮質の左右差と神経回路の意義について概説し、次に統辞処理を支える大域的な神経回路について詳しく紹介しながら、統辞処理関連神経回路の左右差について概説する。

1. 分離脳研究に基づく大脳半球の左右差

分離脳（split-brain）は、左右の大脳半球を接続している脳梁が切断された状態を示す。脳梁線維を切除する外科手術のことを脳梁離断術と呼び、難治性てんかんの治療に用いられることがある。初期の分離脳の研究において、既に大脳機能の左右差に関する重要な知見が見出されていた²⁾。左脳が優位半球である分離脳患

a) 昭和大学藤が丘病院脳神経内科（〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30）

b) 東京大学大学院総合文化研究科関連基礎科学系

*[連絡先] kinno@med.showa-u.ac.jp

者は、右視野に対象物を置かれた場合は、それが何であるのか正確に答えることができたが、左視野に対象物を置かれた場合、それが何であるのか答えることができなかった。しかし、患者は左視野にある物体を左手で掴んだり、言葉を介さずにある程度まで認識したりすることはできた。この結果を考察すると、言語処理の左右差がみえてくる。人間の視覚処理において、右視野の情報は左大脳半球に送られ、左視野の情報は右大脳半球に送られる。左視野の情報は右大脳半球内に送られるため、言語処理をするためには脳梁を介して左大脳半球に情報を伝達する必要がある。一方、右視野の情報は左大脳半球内に送られるため、言語処理をするために脳梁を介した情報伝達をする必要がない。分離脳患者では脳梁を介した情報伝達に障害があるため、左視野の対象物の呼称に障害が生じると考えられる。以上の知見から、言語などの認知機能には明確な左右差があることが認識されるようになった。

このように分離脳に基づく研究は大脳機能の左右差について多くの情報をもたらすのだが、分離脳患者の症状については議論の余地がある。その理由として、分離脳患者の減少により症状について精査することが困難となっていることや、分離脳患者の症状における再現性の乏しさ³⁾なども挙げられるが、重要な問題点は、いくつかの意識の理論、例えば Global Workspace theory⁴⁾ や Information Integration theory⁵⁾ では、大脳機能の左右差に基づく大脳半球間の情報伝達に重点を置いていないことである。もし、分離脳患者の症状から大脳半球の左右差が明らかであるならば、大脳半球機能の左右差が示唆されるため、意識の理論には修正が必要となるからだ。以上のように、分離脳患者の症状については慎重な解釈が必要である。

最近、てんかん治療のために脳梁を完全に切除した患者2名の機能について詳細な報告が発表された⁶⁾。その結果、2名の分離脳患者は、丸や四角といった2つの図形について、両方が右視野に置かれた場合でも左視野に置かれた場合でも、正確に認識して言葉で答えることが可能であった。しかし、右視野と左視野に1つずつ図形が置かれた場合、その図形が同じであるかどうか答えることが困難であった。これら2名の患者は右利きであるが、それ以上の半球優位性は不明である。一方の患者の症状はさらに詳細に検討されており、図形だけではなく、動物や物体の写真を用いても同様であった。そして、無意識下の処理よりも、意識的に対象物を視覚的に認知したときに正答率が高くなることも明らかとなった。これらの症状を解釈す

ると、この患者は一方の大脳半球で自動的に処理された情報に対して、もう一方の大脳半球からアクセスすることが困難であることが示唆される。この報告は少数例であるため分離脳患者のさらなる検討は必要であるものの、大脳機能の左右差を示唆する証拠としての報告価値は高いと思われる。以上より、左右の大脳半球において独立した情報処理機能があり、その情報に対して他方の大脳半球からアクセスするには脳梁が重要であると推測される。

前頭葉の障害による多様な症候のいくつかには、半球優位性が認められている⁷⁾。前頭葉の背外側領域の障害では、書字障害や喚語困難などの言語障害について左半球優位性が認められる。中心回領域の障害では、失構音が左半球の障害で生じることが多い。一方、作動記憶には明らかな左右差が認められていない。また、情動障害などは右半球優位性と考えられている。これらの症候から、言語処理の中でも書字、発話、構音といった運動性言語処理については左半球優位性が想定される。しかし、分離脳患者から得られた知見に基づく⁶⁾、これらの認知機能処理の脳内メカニズムを解明するためには、各脳領域の機能を明らかにするとともに、左右の大脳半球に及ぶ神経回路についても着目することが重要であろう。

II. 統辞処理における左前頭連合野の重要性

言語処理のうち左前頭葉優位性が知られている機能の1つに統辞処理がある⁸⁾。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、統辞規則(文法規則)に基づき正しく解析する処理が必要である。例えば、「太郎が次郎を引く」という文と「太郎を次郎が引く」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だけでなく、構造そのものが異なる。このような文の構造などに依存した処理を統辞処理と呼ぶ。これまでの健常者を対象としたfMRI研究により、統辞処理に伴い左前頭連合野の一部である左下前頭回弁蓋部/三角部と左運動前野外側部(Fig. 1)の活動が上昇することが知られている^{9,10)}。さらにわれわれは、文理解時の統辞処理負荷の増大に伴い、この2領域の活動が上昇することを報告した¹¹⁾。以上の知見をまとめると、これらの左前頭連合野の2領域が「文法中枢」として機能することが示唆される⁸⁾。

左前頭連合野の重要性は、健常者を対象としたfMRI研究だけではなく、脳損傷例を対象とした神経

心理学的研究においても示されている。左前頭連合野の脳損傷により運動性失語症をきたした場合は、発話の障害が主症状であり言語理解の障害は少ないと考えられてきた。しかし、運動性失語症の患者では単語レベルの意味理解障害はないものの、文レベルの意味理解において障害をきたす場合がある。運動性失語症の患者にみられる文意味理解障害の特徴として、簡単な文構造の文（能動文など）における文意味理解は正常であるが、複雑な構造の文（受動文など）における文意味理解が障害されることが知られている。このような言語障害は統辞理解障害（agrammatic comprehension）^{12,13}と呼ばれてきた。しかしながら、統辞理解障害は運動性失語症の患者において必ずみられる症状ではなく、その発症メカニズムについては明確にされてこなかった。

健常者を対象とした先行研究の結果を考慮すると、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統辞理解障害が生じる可能性が推測された。われわれは、左下前頭回弁蓋部／三角部や左運動前野外側部の神経膠腫により統辞理解障害が起こるかどうか調べた¹⁴。統辞処理能力テストとして、新たに作成した絵と文のマッチング課題を用いた（Fig. 2A）。課題に用いられる刺激は、2人の登場人物による動作を表す絵と文から構成されており、被験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（例：□と△が歩いている）」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○を引いている）、受動文（例：○が△に引かれる）、かき混ぜ文（例：○を△が引いている）をランダムな順序で提示した。「△が○を引いている」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。われわれが用意したような意味的な手掛かりが抑えられた文の意味内容を正しく理解するためには、適切な統辞処理に基づき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）を理解することが特に重要となる。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の負荷が低いと考えられる。したがって、統辞理解障害を呈する患者では、主語のみを含む文では明らかな文意味理解の障害を呈さないものの、主語と目的語を含む文では文意味理解の障害を呈することが予想された。

課題に対する「誤答率」を VLSM（voxel-based lesion-

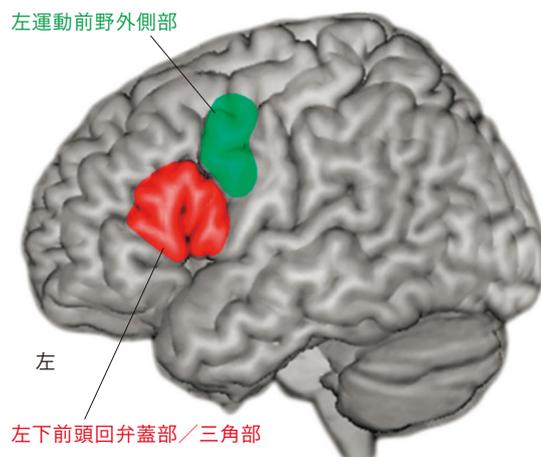


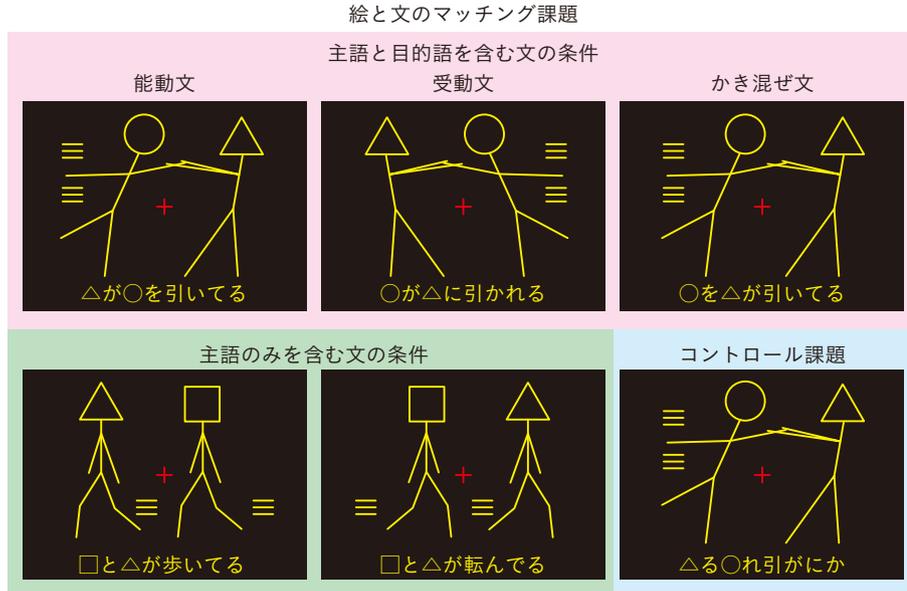
Fig. 1 統辞処理の中核

左前頭連合野の一部である左運動前野外側部（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。

symptom mapping) 法¹⁵を用いて調べたところ、左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫がある患者と左運動前野外側部に神経膠腫がある患者では、その他の左前頭連合野に神経膠腫がある患者より、主語と目的語を含む文において誤答率が高いことが明らかとなった。さらに、患者群を①左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫がある患者、②左運動前野外側部に神経膠腫がある患者、③その他の左前頭葉に神経膠腫がある患者、の3群に分けて解析したところ、②の患者群では、主語と目的語を含む文3条件すべてにおいて、健常者対照群よりも高い誤答率を示した（Fig. 2B～D）。一方、主語のみを含む文では明らかな差は認めなかった。これらの結果は、文法中枢である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は、確かに統辞理解障害を呈することを示す。

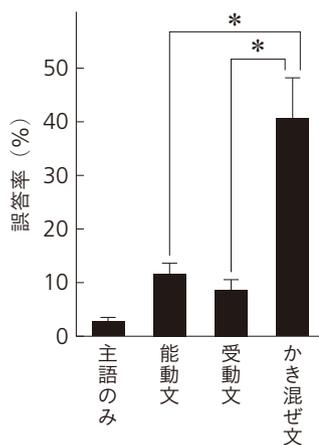
さらに、主語と目的語を含む文3条件の誤答率に注目すると、②の患者群は、かき混ぜ文で特に高い誤答率を示した（Fig. 2B）一方で、①の患者群は、受動文とかき混ぜ文の両方で特に高い誤答率を示した（Fig. 2C）。なお、③の患者群は、健常者と同等の誤答率であった（Fig. 2D, E）。能動文と比較すると、受動文とかき混ぜ文は文構造が複雑なため、統辞処理の負荷が高いと考えられる。以上より、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部／三角部のどちらに神経膠腫があるかで、異なるタイプの統辞処理が生ずることが明らかとなった。この知見は、これまで fMRI などで繰り返し報告されてきた統辞処理における左前頭連合野の優位性を裏付けるものである。

A



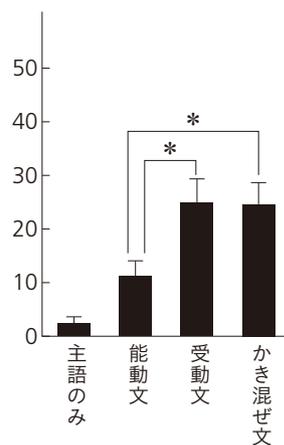
B

左運動前野外側部に神経膠腫がある患者群



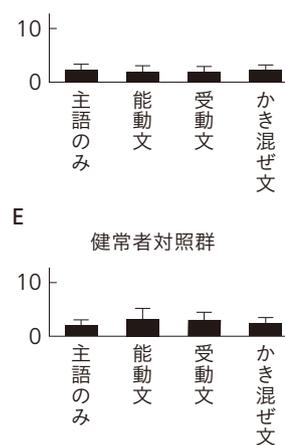
C

左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫がある患者群



D

その他の左前頭葉に神経膠腫がある患者群



E

健常者対照群

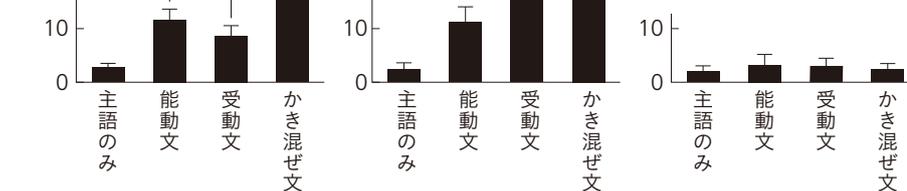


Fig. 2 統辞理解障害の証拠

A：統辞処理能力評価課題。条件間では、絵のセットや首節の数、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。被験者は、絵と文の内容が合っているか否かを判断して、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。**B**：左運動前野外側部に神経膠腫がある患者の誤答率。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／三角部に神経膠腫がある患者の誤答率。かき混ぜ文と受動文で特に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がある患者の誤答率。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。

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 より改変して転載

III. 統辞処理に関与する右大脳半球の関与

統辞理解障害患者の脳活動パターンが健常者と比較してどのように変化するかを明らかにすることにより、統辞理解障害の病態解明につながり、それが健常者における統辞処理の脳内メカニズムの解明に寄与すると考えられる。そこで、われわれはfMRIを用いて

左下前頭回弁蓋部／三角部や左運動前野外側部の神経膠腫により統辞理解障害をきたした患者の統辞処理時の脳活動を調べた¹⁶⁾。検査課題にはこれまでと同様に、絵と文のマッチング課題を使用した。先行研究の結果に基づき¹⁴⁾、先ほど述べた3群に分けて解析した。まず、「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

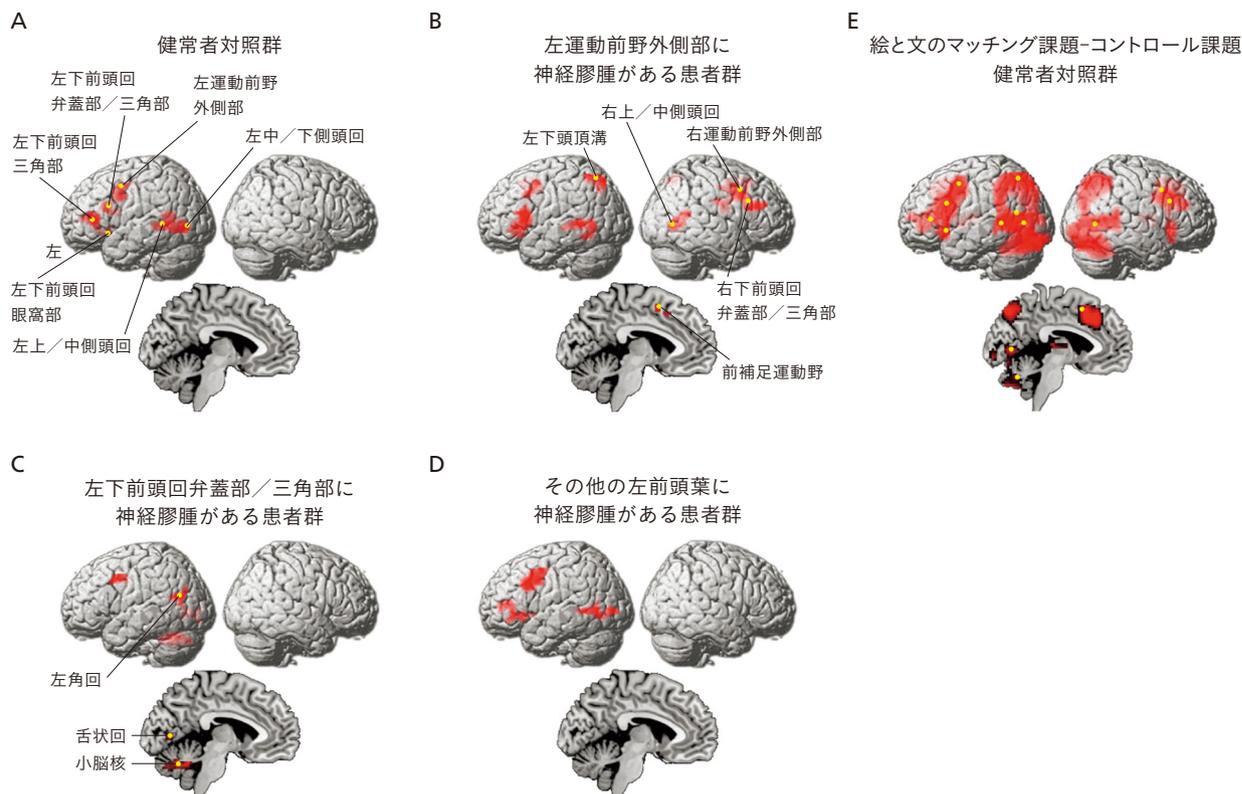


Fig. 3 統辞処理時の脳活動

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条件間の比較に加えて、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連合野の一部である左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部のほかに、左上/中側頭回や左中/下側頭回といった左側頭連合野の活動も認めた。**B**：左運動前野外側部に神経膠腫がある患者の脳活動。健常者対照群と同様の比較の結果、課題が正解だった場合のみ左下前頭回弁蓋部/三角部の一部のほかに、右前頭連合野や内側面にも強い活動が認められた。**C**：左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫がある患者の脳活動。図は正答の施行における脳活動を示す。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。**D**：その他の左前頭葉に神経膠腫がある患者の脳活動。健常者対照群と同様の比較の結果、健常者対照群と同様の脳活動パターンを認めた。**E**：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、14の領域（対応部位を黄色の点で表す）が含まれている。患者でみられた異常な脳活動の亢進が、活動領域としては健常な脳活動の一部であることがわかる。

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 より改変して転載

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。

健常者対照群では、課題が正解だったときのみ、左前頭葉と左側頭葉に脳活動の上昇がみられた (Fig. 3A)。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高まることわかった。一方、左運動前野外側部に神経膠腫がある患者では、課題が正解だったときのみ、左脳と右脳の広い領域で脳活動が上昇した (Fig. 3B)。左下前頭回弁蓋部/三角部に神経膠腫がある患者では、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で、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. 3C)。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がある患者の脳活動は健常者対照群と同

様であった (Fig. 3D)。これら14の領域は、文構造によって選択的に活動が変化したことから、すべてなんらかの形で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、同一の絵と文字を使用して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14の領域すべてで活動が上昇した (Fig. 3E)。この結果から、これらの14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連合野の活動が上昇したと考えられる。

以上の結果より、明確な統辞理解障害と対応して、神経膠腫の場所によって異なる脳活動が生じることが

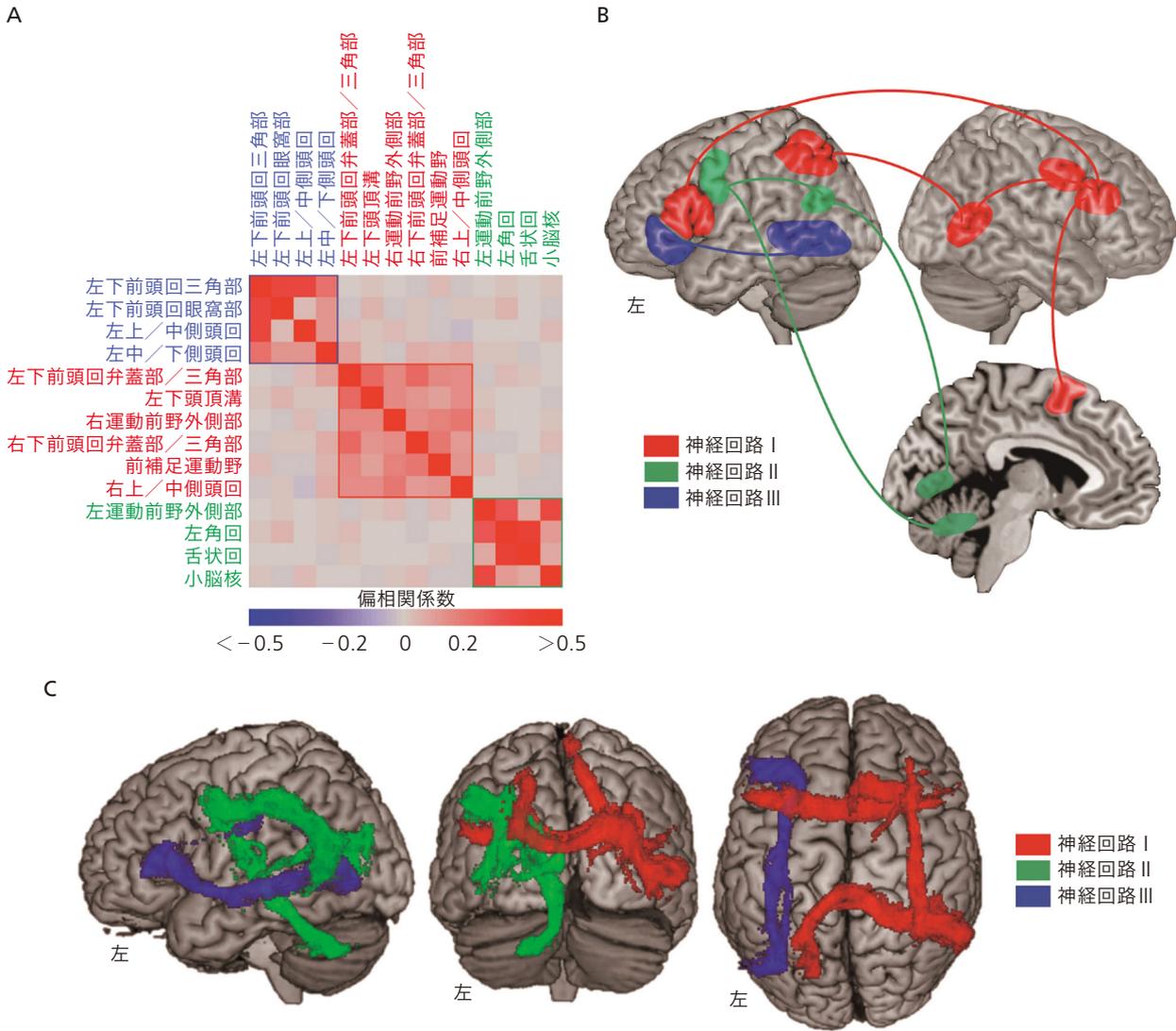


Fig. 4 統語処理に関する3つの神経回路¹⁶⁾

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。統辞処理に関連する 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** : 統辞処理に関連する統辞関連神経回路。各神経回路内の領域間では、興奮性の神経結合があると考えられる。**C** : 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。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。

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 より改変して転載

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、健常者対照群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。その結果、統辞処理は左前頭連合野だけではなく、右前頭連合野や側頭連合野、頭頂連合野、小脳の働きが関与することが初めて見出された。つまり、統辞処理には左右の大脑半球間での情報伝達が重要であることが示唆される。

IV. 統辞処理に関する3つの神経回路

次に、これら 14 の領域が脳においてどのような神経回路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. 4A)¹⁶⁾。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. 4B)。これらのグループにより構成されるネットワークは、左前頭連合野の 3 領域である左運動前野外側部・左下前頭回弁蓋部／三角部・左下前頭回三角

部・左下前頭回眼窩部をそれぞれ含んでいる。

さらに、これらの神経回路について、各神経回路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DTIを用いた解析の結果、各神経回路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. 4C)。

神経回路Ⅰは、左下前頭回弁蓋部／三角部・左下頭頂溝・前補足運動野・右下前頭回弁蓋部／三角部・右運動前野外側部・右上／中側頭回後方領域の各脳領域が、脳梁・右弓状束などを介して神経回路を形成する。これまでの先行研究によれば、これらの脳領域は統辞規則の誤りを含む文の修正や¹⁷⁾、音韻情報を手掛かりとした統辞処理¹⁸⁾など、統辞処理を補助する機能が想定される。

神経回路Ⅱは、左運動前野外側部・左角回・舌状回・小脳核の各脳領域が、左弓状束や視床小脳路などを介して神経回路を形成する。これらの脳領域は主に言語表出や視覚情報処理に関与することが知られており¹⁹⁻²³⁾、運動感覚情報と統辞処理の入出力系神経回路として機能していることが想定される。また、以前より小脳が認知機能に関与することは指摘されてきたが^{24,25)}、この知見は小脳が統辞処理に関与することを裏付けるものと考えられる。

神経回路Ⅲは、左下前頭回三角部／眼窩部・左上／中／下側頭回後方領域の各脳領域が、左中縦束を介して神経回路を形成する。これらの脳領域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²⁶⁾、統辞処理と意味処理に関与すると考えられる。

以上の結果から、統辞処理には両側前頭連合野を含む広範囲の脳領域が関与することがわかった。また、いずれの神経回路も左前頭連合野の脳領域を含むことから、統辞関連神経回路においては左前頭連合野がこれらの神経回路を統合する役割を担うことが想定された。最近、われわれは、受動態のかき混ぜ文「△に○が引かれる」や可能文「△に○が引ける」といった、さらに複雑な文構造の文理解時の脳活動をfMRIにより計測したところ、かき混ぜ文や文構造の複雑さにより左下前頭回弁蓋部／三角部と左運動前野外側部の脳活動がさらに増強することを確認した²⁷⁾。この知見は、この2領域を中心とした左前頭連合野が統辞処理において重要であることを支持するものである。一方、右前頭連合野は神経回路Ⅰを介して関与する機能、すなわち、統辞処理を補助する役割が想定される。このような両側大脳半球間での情報処理の共有が統辞処

理において重要であろう。

V. 統辞処理と小脳

古典的には小脳は運動機能の制御に関与する中枢であり、言語機能に関しては大脳皮質に関する研究が多い。したがって、神経回路Ⅱにおいて小脳が統辞処理に関与するという知見には、若干の違和感を覚える読者もいるかもしれない。しかし、小脳が言語などの認知機能に関わることは、1990年代の初めから認知神経科学のトピックスの1つとなっている^{24,25)}。また、脳病変による認知機能障害 (小脳性認知情動症候群) に失文法などの言語機能障害が含まれることが以前より知られていた²⁸⁾。さらに、脳機能イメージング研究により、言語活動に伴い小脳の脳活動が高まることが報告されるようになった²⁹⁾。以上の知見は、小脳が言語などの認知処理に関与することを示唆している。

小脳の左右差と統辞処理機能との関連でみると、右小脳の脳梗塞により失文法をきたした症例報告が最初である³⁰⁾。しかしながら、左小脳の脳梗塞により失文法を呈した症例も報告されており³¹⁾ 左右差に関する議論は結論づけられていない。神経回路Ⅱには小脳核と前頭前野の神経回路が含まれている。小脳核には室頂核、中位核、歯状核などが含まれる。このうち、認知情報は後中位核と歯状核の腹側部から異なる視床の領域を介して前頭前野に入力することが報告されている³²⁾。われわれの結果では脳活動が小脳核に広く及んでおり³³⁾、左右差についてはさらなる解析が必要である。先行研究の結果を考慮すると、後中位核と歯状核の腹側部が統辞処理神経回路に関与する可能性が想定される。

小脳がどのように統辞処理に関与するのか明確なモデルは明らかではない。しかし、小脳の認知機能への関与として有力視されているのが、「内部モデル」による説明である³⁴⁾。内部モデルとは、小脳には外部世界のしくみを脳の内部でシミュレーションする神経機構である。統辞処理の神経回路を内部モデルで解釈すると、左前頭連合野が右前頭連合野や側頭頭頂領域の脳領域などに3つの神経回路を介して作用し、統辞に関連した処理が行われる。このループが繰り返されると統辞処理を内部シミュレーションする神経機構が形成され、無意識下での統辞に関連した処理が行われるようになる。その内部モデルの信号の入出力に左前頭連合野の一部である左運動前野外側部が関与することで、無意識下の統辞処理を正確かつ円滑に左前頭連合

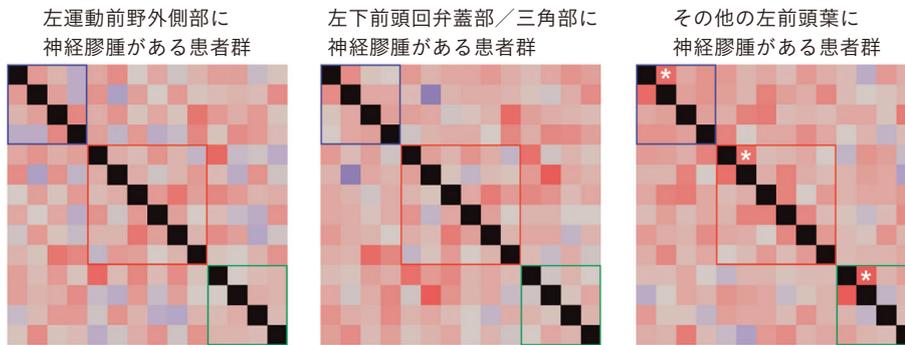
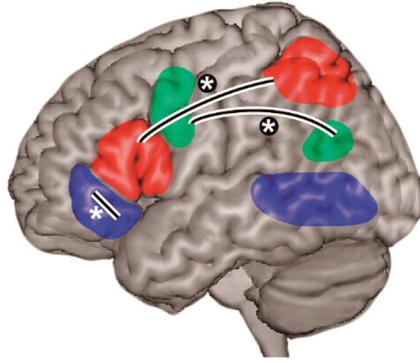


Fig. 5 神経膠腫による機能的結合性の変化

左運動前野外側部に神経膠腫がある患者、左下前頭回弁蓋部／三角部に神経膠腫がある患者、その他の左前頭葉に神経膠腫がある患者の偏相関解析の結果。アスタリスクは健常者と同程度の相関係数を示した部位を示す。神経膠腫存在部位のみならず、神経回路全体の機能的結合性が乱れた。しかし、統辞理解障害が起こらなかった患者群では、左前頭連合野を中心とした機能的結合性が部分的に保たれていた。

Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL: Left frontal glioma induces functional connectivity changes in syntax-related networks. Springerplus 4: 317, 2015 より改変して転載

野を中心とした神経回路が担うというモデルが提案できる。統辞処理などの言語機能の脳内処理メカニズムがどの程度、小脳の内部モデルで説明可能であるかを検証することが、今後の課題と言えよう。

VI. 統辞処理関連神経回路における機能結合の変化と統辞理解障害の関係

統辞理解障害を呈する神経膠腫患者では脳活動パターンが健常者と異なり、統辞理解障害がない患者では健常者と同じ脳活動パターンであった。最近、われわれは、左前頭連合野の神経膠腫が神経回路の機能的結合性に与える影響を明らかにするために、神経膠腫患者のfMRIデータの時系列に関する偏相関解析を行った (Fig. 5)。その結果、神経膠腫の存在により神経回路の機能的結合性が乱れることが明らかとなった³⁵⁾。興味深いことに、この影響は腫瘍存在部に限定されず、神経回路全体に及ぶこと、すなわち、神経回路全体の機能的結合性が乱れることが明らかとなった。さらに、この影響は左下前頭回弁蓋部や左運動前

野外側部以外の左前頭連合野に神経膠腫がある患者、すなわち、行動データ上は明らかな統辞理解障害を呈さない患者においても認められた。統辞理解障害が明らかではない患者の機能的結合性を詳細に検討すると、左前頭連合野を中心とした機能的結合性が保たれていることが明らかとなった。この知見は、左前頭連合野を中心とした神経回路が統辞処理の機能維持にとって重要であることを示唆する。言語神経回路における左前頭連合野の重要性は、最近の術中マッピングを用いた解析においても示唆されている³⁶⁾。以上より、統辞処理には左右の左前頭連合野を含む3つの神経回路が関与し、左前頭連合野の脳損傷による神経回路全体の結合性の変化が統辞理解障害の発症に関与することが推測される。

神経回路全体の機能結合の変化と統辞理解障害の関連性について、神経膠腫だけではなく神経変性疾患でも報告されている。神経変性疾患は、「ある特定の神経細胞が徐々に障害を受け脱落する」疾患であり、神経回路全体の網羅的な検討に向いている。われわれは、左下前頭回の脳萎縮を特徴とする神経変性疾患で

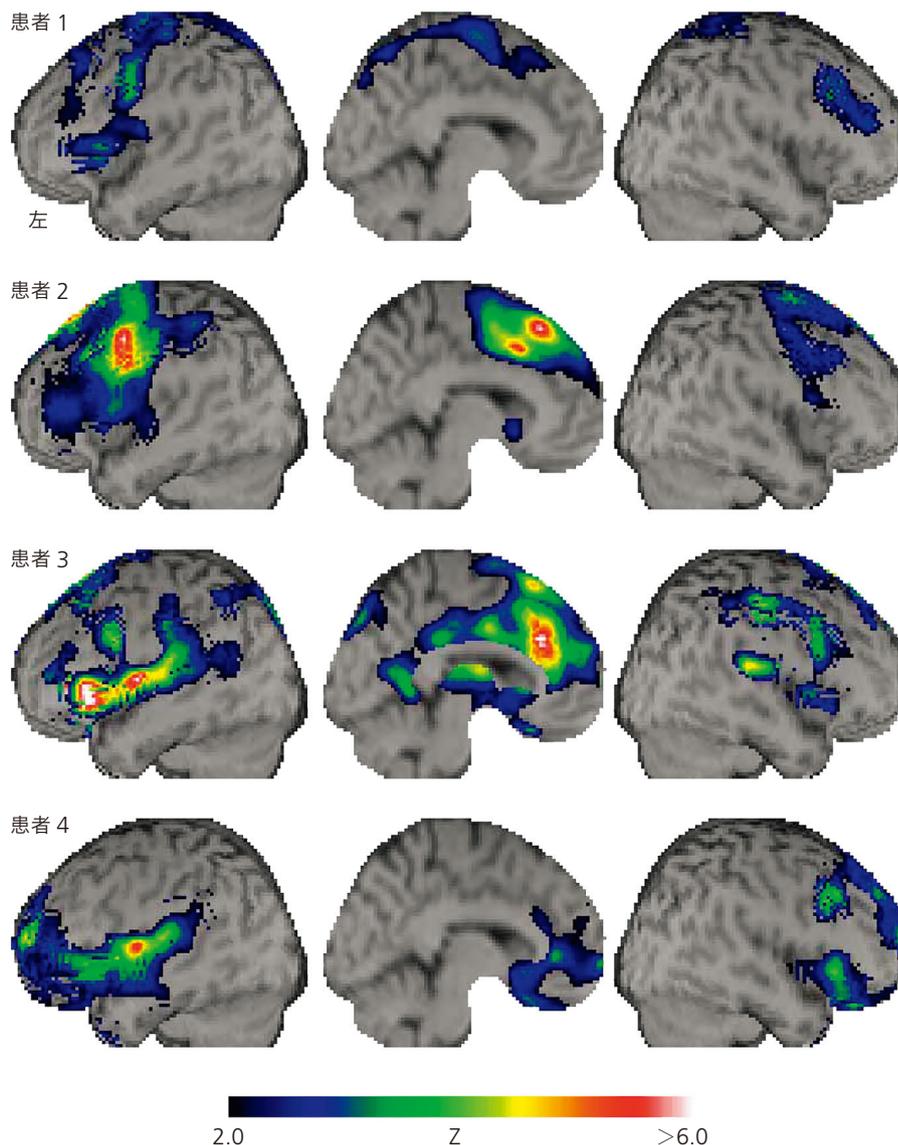


Fig. 6 非流暢/失文法型原発性進行性失語の患者の脳血流低下部位

脳血流シンチグラフィーのデータを eZIS³⁸⁾ により解析したものである。カラーバーは Z 値を示す。色つきの脳領域はすべて有意な血流低下を示す。いずれの患者も統辞理解障害を呈した。左前頭連合野だけでなく、右前頭連合野において統辞処理神経回路に関連する脳領域の血流低下を示した。

Kinno R, Kii Y, Kurokawa S, Owan Y, Kasai H, et al: Effects of word order and morphological information on Japanese sentence comprehension in nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *J Neurolinguistics* **44**: 107-119, 2017 より改変して転載

(略語) eZIS: easy Z-score imaging system

ある進行性非流暢性/失文法性失語の患者の脳血流低下部位を検討した³⁷⁾。その結果、左前頭連合野だけではなく、神経回路 I に含まれる右前頭連合野の脳血流低下が有意であることを報告した (Fig. 6)³⁸⁾。この知見は、統辞理解障害の発症において、両側の前頭連合野を含む神経回路全体の機能結合の変化が関与する可能性を示唆する。この機能結合の変化が、患者脳における神経回路の機能低下を反映しているのか、患者において言語処理負荷が増大した結果を反映しているのかを明らかにすることが重要であり、機能結合に関す

るさらなる検討が必要と考えられる。また、右前頭連合野の脳損傷単独でどの程度の統辞理解障害をきたし得るのかを明らかにすることにより、統辞関連神経回路の左右差に関する知見がさらに深まるであろう。

おわりに

これまでの知見より、統辞処理は両側前頭連合野を含む広範な脳領域から成る神経回路の相互作用が支えており、統辞理解障害は局所の機能低下だけではなく、

神経回路全体の機能低下が関与すると考えられる。神経回路の左右差に注目すると、統辞処理の神経回路を統合する役割を有していると考えられるのは左前頭連合野の一部である左下前頭回と左運動前野外側部である。そして、両側の脳半球間において情報を共有することが統辞処理において重要である。一方、統辞理解障害の発症には左前頭連合野だけではなく、右前頭連合野を含んだ広範な神経回路の機能結合の変化が関与する可能性が推定される。今後は、このような広範

な神経回路の変化が機能面だけではなく、構造的にも変化が及ぶのか明らかに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解剖学的変化が脳に生じるのか、そして、その変化がどのような症状と結びつくのかを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脳研究の進むべき方向であろう。

文献

- 1) Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* **8**: 393-402, 2007
- 2) Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW: Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proc Natl Acad Sci U S A* **48**: 1765-1769, 1962
- 3) Sperry RW: Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness. *Am Psychol* **23**: 723-733, 1968
- 4) Baars BJ: Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. *Prog Brain Res* **150**: 45-53, 2005
- 5) Tononi G: An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* **5**: 42, 2004
- 6) Pinto Y, Neville DA, Otten M, Corballis PM, Lamme VAF, et al: Split brain: divided perception but undivided consciousness. *Brain* **140**: 1231-1237, 2017
- 7) 大槻美佳: 前頭葉・基底核の高次脳機能障害. *高次脳機能研究* **32**: 194-203, 2012
- 8) Sakai KL: Language acquisition and brain development. *Science* **310**: 815-819, 2005
- 9) Hashimoto R, Sakai KL: Specialization in the left prefrontal cortex for sentence comprehension. *Neuron* **35**: 589-597, 2002
- 10) Embick D, Marantz A, Miyashita Y, O'Neil W, Sakai KL: A syntactic specialization for Broca's area. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**: 6150-6154, 2000
- 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) Schwartz MF, Saffran EM, Marin OS: The word order problem in agrammatism. I. Comprehension. *Brain Lang* **10**: 249-262, 1980
- 13) Saffran EM: Neuropsychological approaches to the study of language. *Br J Psychol* **73**: 317-337, 1982
- 14) 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
- 15) Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, et al: Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci* **6**: 448-450, 2003
- 16) 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
- 17) Meyer M, Friederici AD, von Cramon DY: Neurocognition of auditory sentence comprehension: event related fMRI reveals sensitivity to syntactic violations and task demands. *Brain Res Cogn Brain Res* **9**: 19-33, 2000
- 18) Friederici AD, von Cramon DY, Kotz SA: Role of the corpus callosum in speech comprehension: interfacing syntax and prosody. *Neuron* **53**: 135-145, 2007
- 19) Friederici AD: The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev* **91**: 1357-1392, 2011
- 20) Seghier ML, Fagan E, Price CJ: Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *J Neurosci* **30**: 16809-16817, 2010
- 21) Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC: Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 8939-8944, 1998
- 22) Habas C: Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. *Cerebellum* **9**: 22-28, 2010
- 23) Mariën P, De Smet HJ, Wijgerde E, Verhoeven J, Crols R, et al: Posterior fossa syndrome in adults: a new case and comprehensive survey of the literature. *Cortex* **49**: 284-300, 2013
- 24) Ito M: Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* **9**: 304-313, 2008
- 25) Leiner HC, Leiner AL, Dow RS: Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* **16**: 444-447, 1993
- 26) Griffiths JD, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA, Tyler LK: Functional organization of the neural language system: dorsal and ventral pathways are critical for syntax. *Cereb Cortex* **23**: 139-147, 2013
- 27) Tanaka K, Ohta S, Kinno R, Sakai KL: Activation changes of the left inferior frontal gyrus for the factors of construction and scrambling in a sentence. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* **93**: 511-522, 2017
- 28) Mariën P, Ackermann H, Adamaszek M, Barwood CH, Beaton A, et al: Consensus paper: language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum* **13**: 386-410, 2014
- 29) Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME: Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci* **1**: 153-170, 1989

- 30) Silveri MC, Leggio MG, Molinari M: The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology* **44**: 2047–2050, 1994
- 31) Blancart RG, Escrig MG, Gimeno AN: Aphasia secondary to a left cerebellar infarction. *Neurologia* **26**: 56–58, 2011
- 32) Lu X, Miyachi S, Takada M: Anatomical evidence for the involvement of medial cerebellar output from the interpositus nuclei in cognitive functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: 18980–18984, 2012
- 33) Dimitrova A, Weber J, Redies C, Kindsvater K, Maschke M, et al: MRI atlas of the human cerebellar nuclei. *NeuroImage* **17**: 240–255, 2002
- 34) Ito M: Neural control of cognition and language. Maratz A, Miyashita Y, O’Neil W (eds): *Image, Language, Brain*. The MIT Press, London, 2000, pp149–162
- 35) Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL: Left frontal glioma induces functional connectivity changes in syntax-related networks. *Springerplus* **4**: 317, 2015
[doi: 10.1186/s40064-015-1104-6]
- 36) Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, Tamura M, Nitta M, et al: Difficulty in identification of the frontal language area in patients with dominant frontal gliomas that involve the pars triangularis. *J Neurosurg* **125**: 803–811, 2016
- 37) Kinno R, Kii Y, Kurokawa S, Owan Y, Kasai H, et al: Effects of word order and morphological information on Japanese sentence comprehension in nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *J Neurolinguistics* **44**: 107–119, 2017
- 38) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* **22**: 633–637, 1995

BRAIN and NERVE 70 (10): 1075–1085, 2018 Topics

Title

Lateralization of the Frontal Association Cortex: Syntax-related Networks

Authors

Ryuta Kinno^{a)} and Kuniyoshi L. Sakai^{b)}

a) Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital, 1–30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227–8501, Japan; b) Department of Basic Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo

Abstract

The left inferior frontal gyrus, a part of the left frontal association cortex, is known to be involved in syntactic processing. Recently, we identified three syntax-related networks, which included each of the three regions of the left frontal association cortex. Moreover, patients with agrammatic comprehension caused by damage to the left association cortex showed changes in functional connectivity in the entire syntax-related network. These findings suggest that the left frontal association cortex is at the core of syntax-related networks.

Key words: frontal association cortex; syntax; agrammatic comprehension; neural network