

小脳と認知機能

The Cerebellum and Cognitive function

横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学／講師

東山 雄一*

<はじめに>

古くから運動の調整を担う中枢として知られている小脳であるが、脳卒中や脊髄小脳変性症などを対象とした症例研究や、健常者を対象とした脳機能画像解析の進歩により、小脳が認知機能にも関与しているとのエビデンスが近年蓄積しつつある。本稿では、近年明らかになりつつある認知機能と小脳との関連について概説を行う。

<解剖学的知見>

小脳の重さは、僅か 120-140 グラムと大脳の10分の1程度であるにも関わらず、そのニューロンの数は大脳より多く、脳細胞の約 80% を占めるとも言われている¹⁾。このように膨大な細胞数を有する小脳であるが、組織学的にみても、プルキンエ細胞、顆粒細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞のわずか5種類のニューロンから構成され、複雑な細胞構築を有する大脳とは大きく異なり、どこをみ

ても非常に均一な構造をとっていることが知られている。小脳はこの神経回路を用いて、運動により生じる結果を予測・学習し、フィードフォワード制御を用いることで正確かつスムーズな運動の実現に貢献している(図1)。そして、この小脳の運動制御機構に異常が生じると、測定異常や運動分解などの小脳性運動失調が生じるのである。

このように運動機能との関連で長年にわたって論じられてきた小脳であるが、実は動物実験を中心とした解剖学的研究により、小脳は大脳の運動・感覚野のみならず、前頭前野や頭頂連合野、辺縁系などの認知機能を担う様々な脳領域とも豊富な神経結合をもっていることが明らかになっている²⁾。例えば、神経向性ウイルス(順行性トレーサーと逆行性トレーサー)を用いたマカクサルなどの動物研究では、小脳には運動領域と連絡している神経回路の他に、前頭前野などの認知機能に関連する大脳領域とも神経回路を形成していることが示されている^{2,3)}。

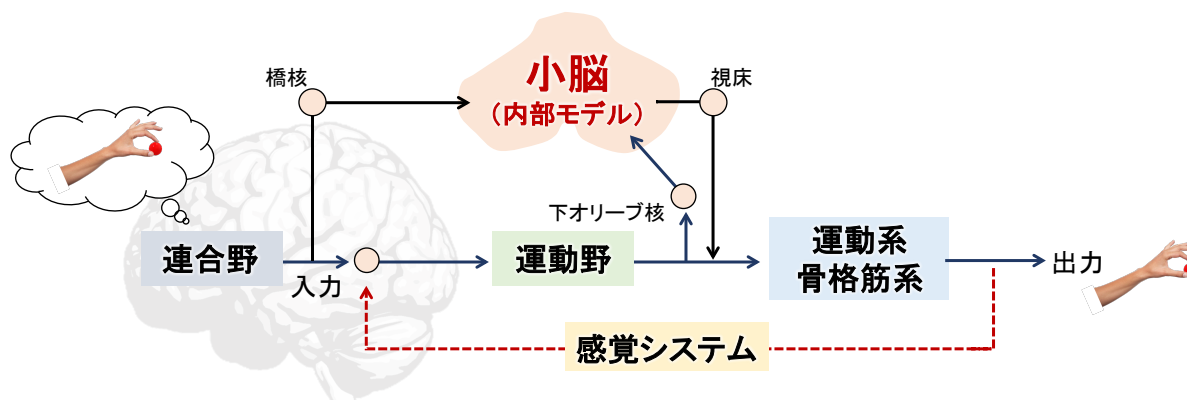


図1 フィードバック誤差学習モデル(逆モデル)

運動制御には感覚システムを用いたフィードバックの回路が重要な役割を果たすが、学習が進むにつれて小脳の内部モデルを介したフィードフォワードの回路が制御を行うようになる。文献(5)を参考に作図。

* Yuichi Higashiyama: Senior Lecturer, Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Yokohama

これらの知見と均一な小脳の組織構造から、運動系の調整と同様の形式で小脳が認知機能にも関与していると推察されるようになった⁴⁾。

＜脳画像研究の知見＞

前述した動物実験の研究手法をヒトに応用することは難しいため、ヒトにおける小脳-前頭前野を結ぶ神経回路の存在は明らかになっていなかった。ところが、1990年代から2000年代にかけて、拡散テンソル画像や安静時 functional MRI (fMRI) などの非侵襲的脳機能画像を用いた検討が行われるようになり、ヒトの小脳においても大脳連合野-小脳間の解剖学的・機能的な神経結合の存在が示されるようになった^{6,7)}。安静時 fMRI とは、何らかの課題を施行している際に活動する脳領域を推定するこれまでの課題型 fMRI とは異なり、課題を行っていない安静時の自発的な blood oxygenation level dependent 信号の変動を測定し、各脳領域間の信号変動の相関を評価することで機能的に結合性のある脳領域を推定する研究手法である。Buckner らは、健常者 1,000 名の安静時 fMRI データを用い、ヒトの小脳でも多くの領域が認知機能と関連した大脳領域と機能的結合性を有していることを報告している⁸⁾。

さらに、課題型 fMRI を用いて様々な課題施行中の健常者の脳活動を観察すると、非運動性の認知課題を行っている際にも小脳の賦活を認めるとの報告が相次いでいる。運動・感覚課題、言語課題、作動記憶課題、空間認知課題、遂行機能課題、情動課題を扱った課題型 fMRI 研究についての 2 つのメタ解析によると、運動・感覚課題では小脳前葉（第 V 小

葉）と第 VI 小葉内側、第 VIII 小葉が賦活し、非運動課題では主に後葉（第 VI 小葉外側、crus I、crus II、第 VIIIB 小葉）が賦活することが示されている⁹⁻¹¹⁾。また、言語課題での小脳の賦活領域は右側に、視空間認知課題では左側に側性化しており、大脳-小脳交叉投射（crossed cerebro-cerebellar projection）の存在が示されている。各小脳亜領域との関連では、言語と遂行機能課題では crus I と第 VII 小葉の賦活が、情動課題では虫部側の第 VII 小葉に賦活を認めており、これらは後述する小脳損傷患者における病巣研究と比較的一致する結果であった。（それぞれの小脳領域については図2を参照）

＜臨床的知見～Cerebellar Cognitive Affective Syndrome＞

これまで運動機能との関連で論じられてきた小脳であったが、認知機能への関与を示唆する症例研究も多数報告されている。初期研究として、例えば Ivry らは小脳の障害により時間の長短弁別課題の成績が低下することを報告しており¹³⁾、その他にも、右小脳半球梗塞により動詞の流暢性課題で成績低下を呈した症例や¹⁴⁾、脊髄小脳変性症患者において遂行機能課題である“ハノイの塔”で成績低下を認めたとの報告¹⁵⁾ など、小脳障害による認知機能障害が相次いで報告された。このように、小脳損傷による認知機能障害が注目されはじめていたなか、Schmahmann らは、20 例の小脳損傷患者を対象に各種認知機能検査を施行し、小脳損傷により様々な認知機能障害・情動障害、すなわち遂行機能障害（計画性、セットの転換、語流暢性、抽象的思考、作業

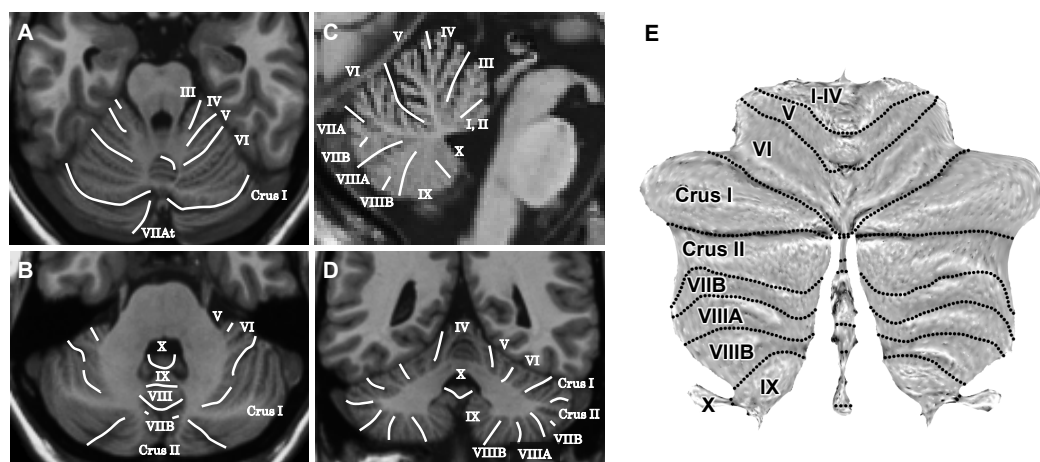


図2 小脳の解剖

小脳小葉の略称を記載。A: 上小脳脚レベル水平断, B: 中小脳脚レベル水平断, C: 正中矢状断, D: 冠状断, E: 小脳の flat map。第一裂より前方の第 I~V 小葉を前葉, 後方の IV-X 小葉を後葉とよぶ。文献 12 を参考に作図。

記憶の障害)、空間認知障害、言語障害(失名辞、プロソディ障害、文法障害)、行動-情動障害(感情鈍麻、脱抑制、不適切行為など)がみられることを報告した。彼らはこれら一連の症候を“小脳性認知・情動症候群(cerebellar cognitive affective syndrome: CCAS)”としてまとめ、さらに小脳の後葉病変が認知機能障害と関連し、虫部病変が情動障害と関連していることを示した¹⁶⁾。その後もCCASの報告は多数なされており、小脳前葉の障害は運動失調スコアと関連し、右小脳の障害では言語障害などの左大脳半球症状がみられやすいなど、健常者fMRIで得られた知見と概ね一致する傾向が示されている¹⁷⁻²⁰⁾。

＜小脳損傷による認知機能障害のメカニズム＞

これまでみてきた多くの知見の集積により、小脳が認知機能に関与していることは、ほぼ確実なものとなされている。それでは小脳はどのように認知機能と関連しているのだろうか？CCASの提唱者であるSchmahmannらは、意図した運動と実際の運動結果の誤差を検出・修正することで運動を調整することが小脳の運動面での機能であることから、“思考”においても小脳は同様の機序で調整を行っているとする“思考の測定障害(dysmetria of thought)”仮説を提唱している²¹⁻²³⁾。つまり、小脳性運動失調と同じように、小脳損傷により思考の調整に障害が生じることがCCASの発現機序であるとの考えである。それでは思考の調整に障害が生じた際、具体的にはどのような症候が生じるのだろうか？大脳連合野の障害と小脳認知領域の障害とでは、出現する症候に質的差異が生じるだろうか？そもそも小脳に特異

的な認知機能障とは何であろうか？これらの質問に対する明確な答えは未だ得られておらず、今後のさらなる検討が待たれる。

＜小脳損傷による錯視の変化？＞

前述の通り、小脳に特異的な認知機能が何かについては未だ明らかになっていない。そこで、筆者らは、Poggendorff錯視という現象に注目し、小脳の非運動機能について検討を行ったので簡単に紹介する(詳細は文献24を参照)。

Poggendorff錯視とは、斜線の一部を別の図形で隠すと、斜線がズレているように錯覚するという古典的な視覚性錯視の一つである(図3A・B)。そのメカニズムについては諸説あるものの、Howeらは、自然界で同じような配置が多く存在することから、生活環境の視覚情報からの経験・学習により、Poggendorff錯視を修得するとの仮説を提唱している²⁵⁾。これが事実だとすると、経験・学習に重要とされる小脳がこの錯視現象の成立に関与している可能性が推察される。そこで我々は「小脳損傷によりPoggendorff錯視が消失・減弱する」という仮説を立て、この検証を行った。

まず、小脳に限局した病巣をもつ脳卒中症例28例、小脳以外に病巣を有する脳卒中症例27例、健常者24名を対象に、Poggendorff錯視課題とコントロール課題(図3C・D)を行い、各群での錯視出現率を比較した。その結果、コントロール課題の成績は3群で同等であったにもかかわらず、Poggendorff錯視課題では、小脳病巣群のみにおいて錯視率が有意に低いという結果が得られた(図4A)。つまり、小脳

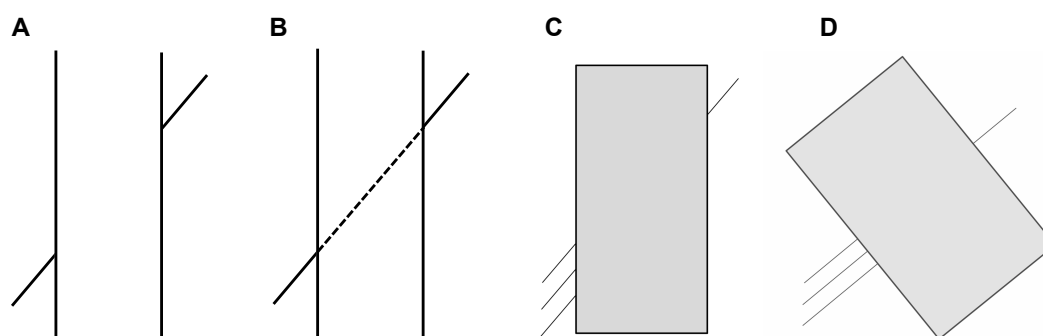


図3 Poggendorffの錯視と、検討で用いた課題

A・B: Poggendorff錯視の例。一見、2本の垂直線を横切る斜線はズレているように見えるが(A)、実際は一直線上に位置している(B)。C・D: 検討で用いた課題の一部。右の線分を延長すると、左の3つの線分のうちどれとつながるか被検者に回答させた。Cは、Poggendorff錯視により多くの被検者は“上”と答えるが、実際は“真ん中”が正答である。DはPoggendorff錯視が生じにくいことが知られており、コントロール課題の一つとして用いた(それぞれの課題は角度や向きを変えて複数回施行した)。文献24より引用。

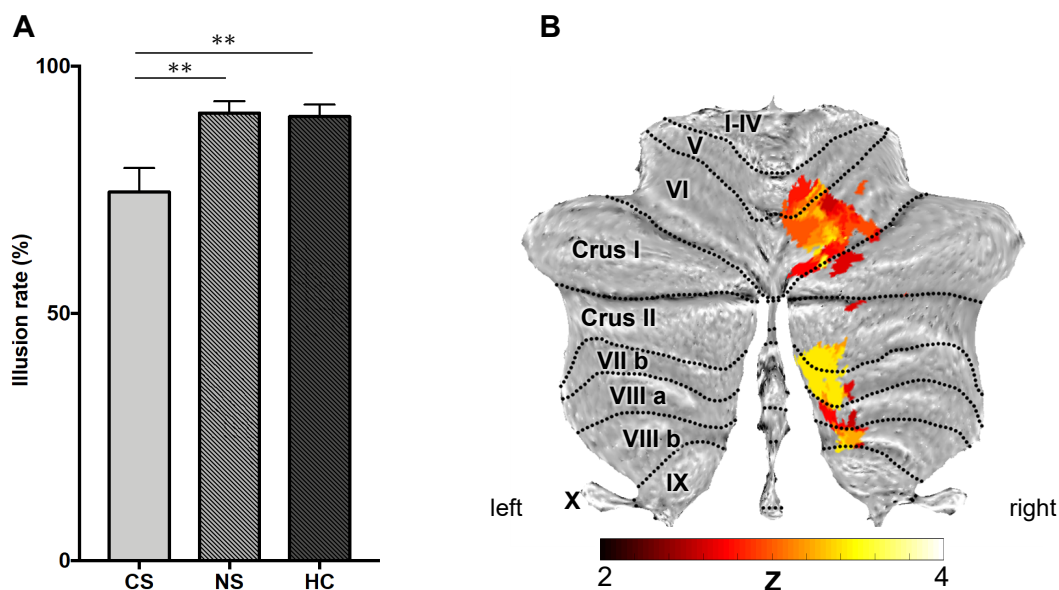


図4 脳卒中での検討の結果

A: 全被験者の Poggendorff 錯視課題における錯視率を示している。小脳脳卒中 (cerebellar stroke: CS) 群は非小脳脳卒中 (non-cerebellar stroke: NS) 群、および健常者 (healthy control: HC) 群よりも錯視率が有意に低い (一元配置分散分析。**) $P < 0.01$)。B: 脳画像解析の結果。錯視率低下と関連した病変部を小脳 flat map 上に図示した。カラースケールは Z スコアを示している (病変容積、性別、年齢、罹病期間で結果を補正している)。文献 24 より引用。

に病巣を有する群は Poggendorff 錯視が生じにくく、幾何学的に正しい線分を選択する傾向があったということである。さらに、脳卒中 55 例を対象に support vector regression - based multivariate lesion-symptom mapping という画像解析手法を用いて錯視率低下の責任病巣の検索を行った結果、右小脳内側病巣に有意な関連性を認めた (図4B)。この小脳領域は、前頭・頭頂連合野と機能的結合性を有している部位であり、さらに健常者 fMRI で視覚性記憶や視覚性注意課題施行時に賦活する小脳領域に近接している部位であった。本研究は、錯視と小脳との関係を探った初の試みであるため今後も検証が必要ではあるが、小脳は我々の気づかないところで様々な認知機能に関与している可能性を示唆する興味深い結果であると思われる。

<おわりに>

小脳と認知機能についての研究報告は年々増えており、近年では Alzheimer 病や前頭側頭型認知症などの神経変性疾患の他、学習障害や精神疾患についても小脳障害との関連が議論されている。しかし、CCAS という概念には課題や問題点も多く、小脳に特徴的な認知機能とは具体的にどのようなものかなど、今後も慎重な検討を続けている必要があると思われる。

文献

- 1) Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009;513(5):532-41.
- 2) Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.* 2003;23(23):8432-44.
- 3) Snider RS, Eldred E. Cerebrocerebellar relationships in the monkey. *J Neurophysiol.* 1952;15(1):27-40.
- 4) Schmahmann JD, Guehl X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annu Rev Neurosci.* 2019;42:337-64.
- 5) Kawato M, Gomi H. The cerebellum and VOR/OKR learning models. *Trends Neurosci.* 1992;15(11):445-53.
- 6) O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex.* 2010;20(4):953-65.
- 7) Jissendi P, Baudry S, Baleriaux D. Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography of the cerebellar

- projections to prefrontal and posterior parietal cortices: a study at 3T. *J Neuroradiol*. 2008;35(1):42-50.
- 8) Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(5):2322-45.
 - 9) Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.
 - 10) E KH, Chen SH, Ho MH, Desmond JE. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 2012.
 - 11) E KH, Chen SH, Ho MH, Desmond JE. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(2):593-615.
 - 12) Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*. 1999;10(3 Pt 1): 233-60.
 - 13) Ivry R, Keele S. Timing Functions of The Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1989;1(2):136-52.
 - 14) Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain*. 1992;115 Pt 1:155-78.
 - 15) Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*. 1992;42(8):1493-6.
 - 16) Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121 (Pt 4):561-79.
 - 17) De Smet HJ, Paquier P, Verhoeven J, Marien P. The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain and language*. 2013.
 - 18) Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*. 2000;123 (Pt 5):1051-61.
 - 19) Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, Sugden EM, et al. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(10):685-91.
 - 20) Stoodley CJ, MacMore JP, Makris N, Sherman JC, Schmahmann JD. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *Neuroimage Clin*. 2016;12:765-75.
 - 21) Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci*. 1998;2(9):362-71.
 - 22) Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*. 2007;6(3):254-67.
 - 23) Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett*. 2019;688:62-75.
 - 24) Higashiyama Y, Kuroki M, Kudo Y, Hamada T, Morihara K, Saito A, et al. Reduced likelihood of the Poggendorff illusion in cerebellar strokes: a clinical and neuroimaging study. *Brain Commun*. 2023;5(2):fcad053.
 - 25) Howe CQ, Yang Z, Purves D. The Poggendorff illusion explained by natural scene geometry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(21):7707-12.

この論文は、2023年7月22日（土）第36回中央
老年期認知症研究会で発表された内容です。