

右前頭葉機能の高次脳機能ネットワーク

中嶋 理帆, 中田 光俊¹⁾

要 旨

従来、右前頭葉は損傷されたとしても、ヒトが生きる上での致命的な障害を残す可能性が低いことから、脳損傷後に生じる右前頭葉機能の障害にはあまり注意が払われてこなかった。しかし、実際には右前頭葉の損傷後、麻痺や言語障害がないとしても上手く社会復帰できない患者が少なからず存在したことも事実である。近年、脳画像解析の技術が進歩し、脳機能およびそのネットワークに関する理解は飛躍的に進歩した。これらの進歩と共に、右前頭葉はヒトが社会生活を営む上で欠かすことができない種々の機能を司っていることが明らかになってきた。本項では、種々の右前頭葉機能のうち、作業記憶、視空間認知、メンタライジング、注意に焦点を絞ってその症状と関連するネットワークについて最新の知見をまとめた。さらに、近年注目されている脳腫瘍の手術法、覚醒下手術における右前頭葉機能の温存についても言及した。

KEY WORDS

右前頭葉, 高次脳機能, ネットワーク, 白質神経線維

1. はじめに

右前頭葉はサイレントエリアとも言われ、脳損傷後に起こる右前頭葉機能の障害にはあまり注意が払われてこなかった。しかし、実臨床では脳血管障害や腫瘍に対する外科的治療により右前頭葉が損傷されると、明らかな麻痺や言語障害などが無いにも関わらず、上手く社会適応できない症例を多く経験する。近年、ニューロイメージング技術や脳機能モニタリング技術の進歩により臨床症状と機能局在の関連が解明されてきた。その結果、右前頭葉は私たちがヒトらしく生きていく上で必要不可欠な、注意、作業記憶、視空間認知、感情理解や社会的認知機能といった様々な機能を司っていることが分かってきた。

脳機能ネットワークを可視化する技術はここ数十年間で目覚ましく進歩した。例えば、白質神経線維の構造を調べる方法として、神経線維内の水分子の運動から調べる拡散テンソルトラクトグラフィ（diffusion tensor imaging: DTI）や、Diffusion spectrum imaging (DSI) が有名である。また、皮質下の構造的な連結を調べる方法としてCortico-cortical evoked potential (CCEP)、機能的な結合を調べる方法としてResting-state fMRIがある。また、脳の機能領域を調べる方法

としては、臨床で最も頻繁に用いられる機能的MRI (functional MRI: fMRI)、そして機能的近赤外分光分析法 (functional Near-Infrared Spectroscopy: fNIRS) や脳磁図 (Magnetoencephalography: MEG) がある。さらに、脳病変に対する手術の方法の一つである覚醒下脳手術では、課題を行いながら電気刺激をすることにより、皮質・皮質下の機能を直接調べることができる。加えて、画像統計解析という手法を用い、画像解析結果と、脳機能の検査結果から、特定の脳機能と関連する部位や神経線維を明らかにする研究も盛んに行われている。

この総説では、近年の研究で明らかになってきた右前頭葉機能のうち、作業記憶、視空間認知、メンタライジング、注意機能を司る脳機能ネットワークについて最新の知見をまとめた。また、近年注目されている、覚醒下手術における右前頭葉機能の温存についても言及した。

2. 右前頭葉の主な白質線維

右前頭葉には、主要な9つの神経線維が走行している¹⁾。これらのうち、運動に関与する神経線維（錐体路）は左右の脳半球が等しく機能しているが、その

金沢大学医薬保健研究域保健学系 リハビリテーション科学領域

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学

他の神経線維については左右で異なる役割を果たしている。これを脳の側性化という。ここでは右大脳半球に焦点を絞り、各々の神経線維の走行と主要な役割について簡単に述べる（表1, 図1）²⁾。錐体路は、中心前回運動野から起こり、放線冠部、内包後脚、大脳脚を走行し、脊髄を経て骨格筋に至る。これは皮質脊髄路とも言われ運動機能を司る。錐体路の前方には、補足運動野と下前頭回を結ぶ前頭斜走路が走行する。前頭斜走路は、前頭葉と尾状核を結ぶ前頭線条体路と共に、陰性運動ネットワークとして機能し、運動コン

トロールに関与する。上縦束は前頭葉と頭頂葉を連絡する、最も大きな大脳の外側系の神経線維束である。上縦束は古典的に背側から上縦束 I, II, そして III に分けられるが、上縦束 I の存在については疑義を唱える研究者もおり³⁾、一定の見解は得られていない。上縦束 II は尾側頭頂皮質と背外側前頭前野、上縦束 III は縁上回と腹外側前頭前野を連絡する。上縦束の最も重要な役割は視空間認知機能であるが、注意機能の一部も担う。上縦束の腹側やや深部には弓状束が走行する。弓状束は上側頭回の尾側からシルビウス裂の尾側の周りを通り、背外側前頭前野へと投射している。この神経線維の主な機能は社会的認知機能（またはメンタライジング）であるが、視空間認知機能、特に視空間探索を要するやや複雑な課題にも関与する。下前頭後頭束は後頭極から前頭極を結ぶ最も長い白質神経束であり、注意や感情理解において重要な役割を果たしている。内側系線維束として最も大きなものは帯状束であり、帯状束の下部を脳梁に沿いながら走行し、帯状束、海馬傍回を連絡する。帯状束は注意機能や遂行機能に関与し、全ての認知的機能の中心とも言われる。鉤状束は前頭葉眼窩部から側頭葉先端へ走行する半円周上の繊維であり、情動に重要な Yakovlev 回路の構成要素であることから、感情の調節や共感性に関わると考えられている。

表 1. 右前頭葉を走行する主な白質線維とその機能

神経線維	走行	主な機能
錐体路	運動野-脊髄	運動
前頭斜走路	下前頭回-補足運動野	流暢性, 運動制御
前頭線条体路	尾状核-補足運動野	運動制御
上縦束 II	尾側頭頂皮質-背外側前頭前野	視空間認知, 作業記憶, 注意
上縦束 III	縁上回-腹外側前頭前野	視空間認知, 注意
弓状束	上側頭回尾側-背外側前頭前野	社会的認知 (メンタライジング)
下前頭後頭束	後頭極-前頭極	感情理解, 注意
鉤状束	前頭葉眼窩部-側頭葉先端	情動
帯状束	帯状回	注意, 遂行機能

側性化がある機能については、右大脳半球における主な機能のみを列挙した。

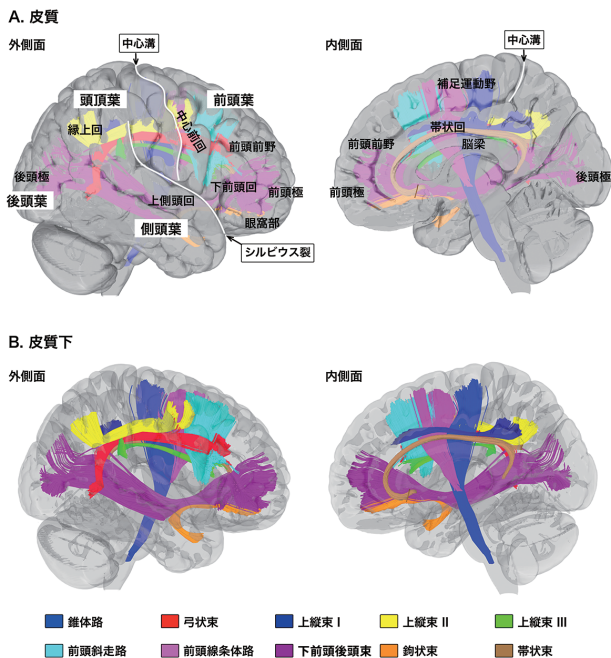


図 1. 右前頭葉に関わる白質線維
 A: 大脳半球は中心溝とシルビウス裂を堺として前頭葉、頭頂葉、側頭葉に分けられる。白質線維が連絡する主な皮質を示した(左, 外側面; 右, 内側面)
 B: 右前頭葉と関わる白質線維の走行を示す(左, 外側面; 右, 内側面)。青, 錐体路; 赤, 弓状束; 紺, 上縦束 I; 黄, 上縦束 II; 黄緑, 上縦束 III; シアン, 前頭斜走路; ピンク, 前頭線条体路; 紫, 下前頭後頭束; オレンジ, 鉤状束; 茶, 帯状束。なお, 上縦束 I は存在しないという意見もあり, 存在の有無について一定の見解は得られていない。

3. 右前頭葉が司る高次脳機能

3-1. 作業記憶

作業記憶（ワーキングメモリ）とは、課題の遂行に必要な情報を一次的に保持しながら（近時記憶）、すでに知っている知識や経験（意味記憶・長期記憶）を引き出しつつ、目標に到達する過程全体を指す⁴⁾。この目標到達の工程には高度な注意とその工程を首尾良く遂行すること、つまり遂行機能が必須であり、これも作業記憶の一部を担っている^{5,6)}。作業記憶には言語性と空間性がある。言語性作業記憶は会話や読書、計算など、空間性作業記憶は言語以外の情報、例えば、色や形、物の空間的位置、時間系列などの情報の一時的な記憶に関与する。主に言語性作業記憶には左大脳半球、空間性作業記憶には右大脳半球が関与するとされているが、必ずしも明確な区分があるわけではない。空間性作業記憶が障害されると、保持したものを目標に向かって適切に処理することができなくなるため、仕事や家事、学業などの社会生活において様々な影響を及ぼす。患者の訴えは「段取りが悪くなった」「忘れやすい」など、多岐に渡る。このため、術後に空間性作業記憶の障害を認める患者は、社会復帰後もこれら

の症状のため、円滑な社会復帰が妨げられることも少なくない。

右前頭葉皮質のうち、背外側前頭前野、下前頭回、そして前部帯状回は空間性作業記憶の中心的役割を果たす領域として知られている(図2-A)。近年、右前頭葉のなかでも各部位が空間性作業記憶の中で果たす役割が異なることが明らかになってきた⁷⁾。背外側前頭前野は、背側の注意機能ネットワークの一部であり、注意を意図的に空間情報に向け、それを維持するために働く⁷⁾。下前頭回は腹側の注意機能ネットワークを構成し、入ってくる複数の空間情報に優先順位をつける^{7,8)}。また内側運動前野の補足運動野は、複数の空間情報を統合したり、帯状回と共に不必要な情報を抑制し、整理する役割を果たす^{7,9)}。前頭葉以外では、視覚情報の一時的な保持のために右頭頂葉皮質、特に頭頂間溝に近接する脳が重要な役割を果たしている¹⁰⁻¹²⁾。

皮質下では、右の上縦束 I/II が空間性作業記憶において重要な役割を果たすことが明らかになっている^{7,13,14)}。

加えて、作業記憶には帯状束も関与する¹⁵⁾。本来、帯状束が連絡する前部帯状回は情報の抑制や制御が必要な課題全般で強く賦活する^{16,17)}。このことから、帯状束は、作業記憶を首尾良く機能させるために必要な注意を制御する、すなわちワーキングメモリの概念モデルの中では中央実行系と言われる役割を果たしていると考えられている¹⁸⁾。

3-2. 視空間認知

視空間認知の障害の中で最も代表的なものが半側空間無視であり、視野、感覚、運動障害を持たないにも関わらず、大脳病巣の反対側に与えられた刺激に気付かず、反応しない状態と定義される¹⁹⁾。半側空間無視が生じると、無視側にある対象物を無視するため、生活において様々な影響を及ぼす。

古典的に、視空間認知機能は右大脳半球が優位であり、視空間認知障害の責任病巣として右頭頂葉、特に下頭頂小葉、または右側頭葉の重要性が指摘されてきた²⁰⁻²³⁾。しかし近年、右前頭葉の損傷によっても視空間認知障害が生じることが分かってきた²⁴⁻²⁶⁾(図2-B)。背外側前頭前野や中・下前頭回、および下前頭回皮質下の病変による半側空間無視は、探索的・視覚運動性要素の無視であり、ターゲットを探索し、意図的に発見する課題において、左空間への探索運動が減少することにより見落としが生じる^{27,28)}。一方で、頭頂葉の損傷は知覚・視覚性要素の無視であり、左空間からの感覚入力が減少するため、左空間に注意が向きにくくなる^{24,29)}。側頭葉の損傷により生じる無視は対象中心・物体中心の無視であり、全体の中での左側だけでなく、一つの物体の中の左側をさらに無視する特徴がある^{21,24,30)}。しかし、臨床的には、無視のタイプを明確に区別することは難しく、複数の要素を複合した無視が生じる場合が多い。

半側空間無視の検査は様々なものがあり、損傷部位に応じて異常所見を示す検査は異なる。例えば、前頭葉性の無視では抹消課題、頭頂葉では線分二等分検査や模写課題などが有用である。この中でも、線分二等分検査は半側空間無視のスクリーニングとして有用と考えられる。その理由として、線分二等分検査は他の検査との相関が高いことが挙げられる³¹⁾。これをサポートする近年のfMRIを用いた研究として、線分二等分検査は右の後方鳥距溝と側頭頭頂接合部を含む後頭・頭頂葉、そして下前頭回が賦活することが報告された³²⁾。

白質神経線維で中心的役割を果たすのは前頭葉と頭頂葉を連絡する上縦束 II と III であり^{25,33-35)}、この線維の損傷は慢性期まで残存する半側空間無視の原因とな

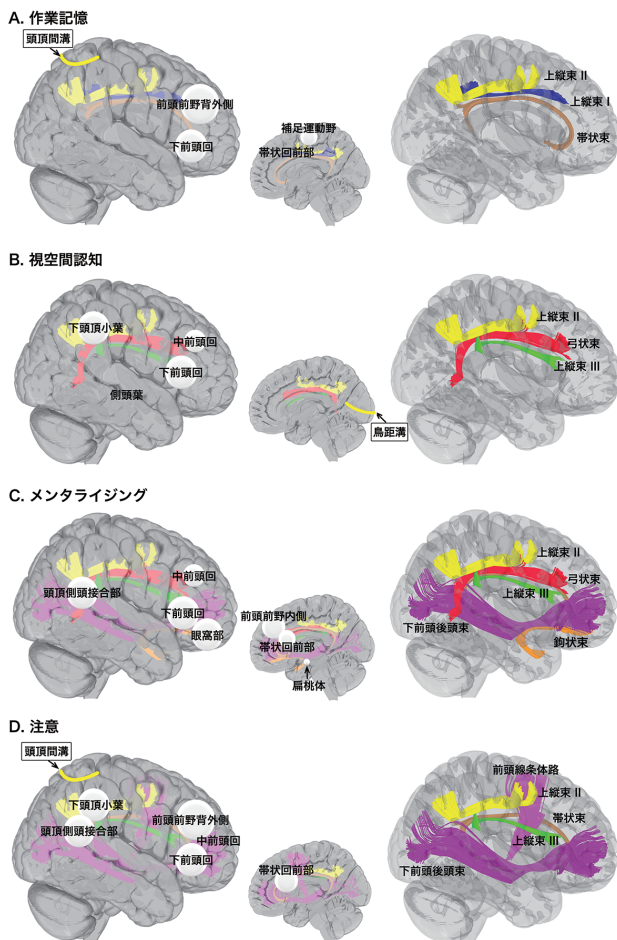


図 2. 右前頭葉機能と関連する主な脳領域
作業記憶 (A), 視空間認知 (B), メンタライジング (C), 注意 (D) について、右前頭葉を中心に関連する主要な皮質領域と白質線維を記載した。

る可能性が高い²⁴⁾。実際、右前頭葉の手術後に生じる視空間認知障害が慢性期まで残存する要因は、上縦束の損傷であることが分かっている²⁵⁾。近年、前頭・頭頂ネットワークの一部である、腹側の注意機能ネットワーク（前頭眼野と縁状回を連絡する）は、視空間認知機能の中でも特に注意を向ける方向の転換に関与することが示された³⁶⁾。前頭・頭頂ネットワーク以外にも弓状束や下前頭後頭束の視空間認知への関与も指摘されている^{28,37,38)}。このうち、弓状束は複数の外乱刺激の中からターゲットを探すといったやや複雑な課題に関わると考えられている³⁸⁾。しかし、上縦束以外の神経線維が視空間認知機能の中でどのような役割を果たすかはまだ十分明らかになっていない³⁹⁾。

3-3. メンタライジング

メンタライジングとは、表情、しぐさ、行動などに基づき、他者の心的状態を理解するプロセスを指す⁴⁰⁾。メンタライジングは、無意識下で働く低次のメンタライジングと意図的に働く高次のメンタライジングに分けられる⁴¹⁾。低次のメンタライジングは他者の表情などから、相手の気持ちや感情を瞬時に察知するプロセスである。一方、高次のメンタライジング（心の理論とも言われる）は他者の心の状態を表情や行動だけでなく、背景に存在する様々な情報を加味して推論するプロセスであり、ヒトに存在する特異的な機能である。実生活において低次と高次のメンタライジングは、通常、我々の意識にのぼることは少ないが、常に協同して働いている⁴¹⁻⁴⁵⁾。メンタライジングが障害されると、相手の感情を推測したり、場の空気を読むことができなくなるため、対人関係に問題が生じ、社会生活に上手く適応できなくなる。臨床では、脳血管疾患や脳腫瘍摘出術後などによる右前頭葉損傷、このようなメンタライジングの障害を呈する患者をしばしば経験する。しかし、メンタライジングの障害はいずれ回復すると考えられ、重要視されていない場合が多い。最近報告された右大脳半球の脳腫瘍患者を対象とした研究では⁴⁶⁾、メンタライジングの温存を覚醒下手術中意図した患者群の方が意図しなかった群より慢性期における機能が良好であったことから、メンタライジングの機能温存が有用である可能性が示された。

メンタライジングには左右大脳半球の広範な領域が関与するが、右大脳半球がメンタライジングにおいて主要な役割を果たしている（図2-C）^{47,48)}。特に右前頭葉は低次と高次のメンタライジングにともに関与する重要な領域として注目されている⁴⁹⁻⁵¹⁾。右前頭葉の中でも帯状回を含む内側前頭前野、前頭眼窩部、そして

頭頂側頭接合部はメンタライジングにおいて中心的役割を果たす領域と考えられてきた^{44,52,53)}。これを支持する知見として、高次のメンタライジングに関与する領域を調べたメタアナリシスでは、前頭前野内側と頭頂側頭接合部は様々な種類のメンタライジング課題に共通して働くことから、本領域はメンタライジングにおいて中心的役割を果たす領域であることが示された⁵⁰⁾。また、右大脳半球のグリオーマ手術後に生じる高次のメンタライジングの障害は、下前頭回から前頭眼窩部の損傷が原因であることから、これらの領域が高次のメンタライジングに関与することが明らかになっている⁴⁶⁾。さらに、コアな領域ではないが、中前頭回のメンタライジングへの関与も指摘されており^{54,55)}、覚醒下手術における術中所見から証明された⁵⁵⁾。

メンタライジングに関わるネットワークは様々な説が提唱されている。現在、有力な説の一つに、主に2つのネットワーク、ミラーニューロンネットワークとメンタライジングネットワークから成るという考え方がある⁵⁶⁾。これらは、それぞれが低次と高次のメンタライジングを担う。ミラーニューロンは、他者の動作や感情を見た際に、まるで自分自身が同じ行動をとっているかのように反応する神経細胞のことであり^{57,58)}、感情理解や共感といったコミュニケーションの基盤を形成する^{59,60)}。この神経細胞群は前頭葉の前頭眼窩部を含む下前頭回と前部帯状回、そして扁桃体に存在する^{44,53)}。また、デフォルトモードネットワークとよばれる安静時に働く脳領域も注目されている。これは前頭前野内側、帯状回、下頭頂小葉を含み、メンタライジングネットワークとほぼ一致することから、デフォルトモードネットワークも他者の理解において重要な役割を果たすことが分かっていた⁶¹⁻⁶³⁾。この他にも、皮質下レベルでは複数の神経線維が関与することが分かっている。低次のメンタライジングに関わる主要な神経線維は上縦束 II と III であり、様々な種類のメンタライジング課題で常に関与する^{56,64)}。さらに、前頭葉と他の領域を連絡する神経線維である、鉤状束、下前頭後頭束、弓状束の関与が知られている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。一方、高次のメンタライジングには、低次と同様の上縦束、鉤状束、弓状束、下前頭後頭束の関与が明らかになっているが、これらに加えて帯状束が重要な役割を果たしている^{46,65,68)}。

3-4. 注意

注意機能は、言語、記憶を含む種々の高次脳機能を首尾良く働かせるために必要な機能である。これには、注意の集中を持続し（持続性注意）、刺激の方向に注意

を向け（方向性）、また、複数の刺激に対して要求されているものだけに注意を向けるようコントロールする機能（選択性注意）が含まれる⁶⁹⁾。さらに、2つ以上の課題に並列して注意を向ける機能を注意の分配とも呼ぶが、上述した作業記憶とも一部重複する概念である。

持続性注意には、右前頭葉（前部帯状回、前頭前野背外側）、下頭頂小葉、視床、脳幹からなるネットワークが関与する⁷⁰⁾。健常者であっても持続性注意には個人差が存在するが、近年、この個人差は特に右大脳半球における皮質の厚さが関係していることが高解像度MRIを用いた研究より報告された⁷¹⁾。方向性注意には、意識的に何かに注意を向けるトップダウン型と、意思とは関係なく目立つ物に引きつけられる注意、ボトムアップ型がある^{72,73)}。トップダウン型には前頭前野と背側頭頂皮質、特に頭頂間溝、皮質下では上縦束IIとIII、または側頭頭頂接合部が、ボトムアップ型には中/下前頭回と、上縦束IIIが関与する^{73,74)}（図2-D）。選択的注意では、標的と非標的を区別し、非標的への反応を抑制して標的に反応する必要がある。その代表的なものがStroop test（文字を読まずに色名を言う課題：赤という文字が青色で書かれている場合、「あお」と応える）である。これに関与する代表的な部位は帯状回前部と帯状束である^{15,75)}。他にも、下前頭後頭束や前頭線条体路の関与も報告されており、右大脳半球の広範なネットワークが注意機能を司っている⁷⁶⁾。

4. 覚醒下手術における右前頭葉機能の温存

覚醒下手術とは、脳腫瘍などの手術において脳機能の温存と最大限の腫瘍摘出を目的とし、患者を覚醒させた状態で脳機能を調べながら行う手術のことである。覚醒下手術は、言語を含む高次脳機能を温存する唯一の方法である。言語や運動機能に対する覚醒下手術は、日本においてすでに保険収載されており、一般診療となっている。近年、右前頭葉機能が解明され、ヒトが社会生活において欠かすことができない様々な機能を担っていることが明らかになってきたことから、脳腫瘍の手術においても、右前頭葉の機能温存の

必要性が認識されるようになってきた^{77,78)}。右前頭葉は、本項で述べた機能以外にも、意欲、プロソディー、流暢性、パーソナリティといった重要な機能を司っている。しかしながら、右前頭葉機能の中でも覚醒下手術における温存が可能な機能とそうでない機能、また、温存が必要な機能とそうでない機能がある。一般的に、回復する可能性の高い機能は、覚醒下手術においては機能温存の対象とはならない。例えば、処理速度は右前頭葉の術後、低下しやすいが、術前の機能が正常であれば高い確率で回復する²⁵⁾。処理速度に代表されるような、広範なネットワークが関与する機能は、一箇所が損傷されたとしても他部位が代償するため、いずれ回復する⁷⁹⁾。現在、覚醒下手術による機能温存の必要性和有用性が明らかになっている機能として、本項で取り上げた作業記憶、視空間認知機能、低次と高次のメンタライジングが挙げられる。これらの機能はいずれも、損傷されると慢性期まで残存する可能性が高いことから、覚醒下手術における機能評価と温存は患者の術後の生活の質を維持するために重要と考えられる^{13,25,46,80,81)}。一方、注意機能は右大脳半球の広範なネットワークが関与する機能であることから、温存の必要性は低い。

右前頭葉に対する覚醒下手術は現在も発展途上であり、機能温存の必要性が世界的に周知されているわけではない。今後、右前頭葉に対する覚醒下手術について、腫瘍学的、機能的、そして患者の生活の質といった様々な側面からの知見を積み重ね、その有用性を検証していく必要がある。

5. おわりに

近年は右前頭葉機能と関連する脳領域やネットワークについての解明が進むと共に、機能温存の必要性も認識されるようになってきた。しかし、右前頭葉機能が司る高次脳機能は、呈する症状の分かりにくさから、臨床では見過ごされることもまだ多く、機能は十分に解明されていない。今後、ニューロイメージング技術や覚醒下手術と症候学を組み合わせることにより、さらなる右前頭葉機能の解明が期待される。

文献

- 1) Catani M, Thiebaut de Schotten M (2012): Atlas of human brain connections, Oxford University Press Inc, New York
- 2) 中田光俊 (2019) : 覚醒下手術ことはじめ, 中外医学社
- 3) Wang X, Pathak S, Stefaneanu L, et al. (2016): Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain, *Brain Struct Funct* 221, 2075-2092
- 4) Baddeley A (1992): Working memory, *Science* 255, 556-559
- 5) Mansouri FA, Rosa MG, Atapour N (2015): Working Memory in the Service of Executive Control Functions, *Front Syst Neurosci* 9, 166
- 6) Friedman NP, Miyake A (2017): Unity and diversity of executive functions, Individual differences as a window on cognitive structure, *Cortex* 86, 186-204
- 7) Cona G, Scarpazza C: Where is the "where" in the brain? A meta-analysis of neuroimaging studies on spatial cognition, *Hum Brain Mapp*, In press
- 8) Hagler DJ, Jr., Sereno MI (2006): Spatial maps in frontal and prefrontal cortex, *Neuroimage* 29, 567-577
- 9) Tabu H, Mima T, Aso T, et al. (2011): Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task, *Neurosci Res* 70, 277-284
- 10) Courtney SM, Petit L, Maisog JM, et al. (1998): An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex, *Science* 279, 1347-1351
- 11) Ikkai A, Curtis CE (2011): Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention, *Neuropsychologia* 49, 1428-1434
- 12) Wu J, Cai C, Kochiyama T, et al. (2007): Function segregation in the left inferior frontal gyrus: a listening functional magnetic resonance imaging study, *Neuroreport* 18, 127-131
- 13) Kinoshita M, Nakajima R, Shinohara H, et al. (2016): Chronic spatial working memory deficit associated with the superior longitudinal fasciculus: a study using voxel-based lesion-symptom mapping and intraoperative direct stimulation in right prefrontal glioma surgery, *J Neurosurg* 125, 1024-1032
- 14) Curtis CE (2006): Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory, *Neuroscience* 139, 173-180
- 15) Takahashi M, Iwamoto K, Fukatsu H, et al. (2010): White matter microstructure of the cingulum and cerebellar peduncle is related to sustained attention and working memory: a diffusion tensor imaging study, *Neurosci Lett* 477, 72-76
- 16) Smith EE, Jonides J (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes, *Science* 283, 1657-1661
- 17) MacDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, et al. (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control, *Science* 288, 1835-1838
- 18) Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, et al. (1999): Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach, *J Exp Psychol Gen* 128, 309-331
- 19) Heilman KM, Valenstein E (1979): Mechanisms underlying hemispatial neglect, *Ann Neurol* 5, 166-170
- 20) Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, et al. (2004): Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort, *Neurology* 63, 468-474
- 21) Hillis AE, Newhart M, Heidler J, et al. (2005): Anatomy of spatial attention: insights from perfusion imaging and hemispatial neglect in acute stroke, *J Neurosci* 25, 3161-3167
- 22) Karnath HO, Fruhmann Berger M, Kuker W, et al. (2004): The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients, *Cereb Cortex* 14, 1164-1172
- 23) Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, et al. (2003): The anatomy of visual neglect, *Brain* 126, 1986-1997
- 24) Verdon V, Schwartz S, Lovblad KO, et al. (2010): Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping, *Brain* 133, 880-894
- 25) Nakajima R, Kinoshita M, Miyashita K, et al. (2017): Damage of the right dorsal superior longitudinal fascicle by awake surgery for glioma causes persistent visuospatial dysfunction, *Sci Rep* 7, 17158
- 26) Lunven M, Bartolomeo P (2017): Attention and spatial cognition: Neural and anatomical substrates of visual neglect, *Ann Phys Rehabil Med* 60, 124-129
- 27) Husain M, Kennard C (1997): Distractor-dependent frontal neglect, *Neuropsychologia* 35, 829-841
- 28) Hattori T, Ito K, Nakazawa C, et al. (2018): Structural connectivity in spatial attention network: reconstruction from left hemispatial neglect, *Brain Imaging Behav* 12, 309-323
- 29) Pedrazzini E, Schnider A, Ptak R (2017): A neuroanatomical model of space-based and object-centered processing in spatial neglect, *Brain Struct Funct* 222, 3605-3613
- 30) Saj A, Verdon V, Hauert CA, et al. (2018): Dissociable components of spatial neglect

- associated with frontal and parietal lesions, *Neuropsychologia* 115, 60-69
- 31) Azouvi P, Samuel C, Louis-Dreyfus A, et al. (2002): Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 160-166
- 32) Zago L, Petit L, Jobard G, et al. (2017): Pseudoneglect in line bisection judgement is associated with a modulation of right hemispheric spatial attention dominance in right-handers, *Neuropsychologia* 94, 75-83
- 33) Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, et al. (2011): A lateralized brain network for visuospatial attention, *Nat Neurosci* 14, 1245-1246
- 34) Vallar G, Bello L, Bricolo E, et al. (2014): Cerebral correlates of visuospatial neglect: a direct cerebral stimulation study, *Hum Brain Mapp* 35, 1334-1350
- 35) Carter AR, McAvoy MP, Siegel JS, et al. (2017): Differential white matter involvement associated with distinct visuospatial deficits after right hemisphere stroke, *Cortex* 88, 81-97
- 36) Heinen K, Feredoes E, Ruff CC, et al. (2017): Functional connectivity between prefrontal and parietal cortex drives visuo-spatial attention shifts, *Neuropsychologia* 99, 81-91
- 37) Herbet G, Yordanova YN, Duffau H (2017): Left spatial neglect evoked by electrostimulation of the right inferior fronto-occipital fasciculus, *Brain Topogr* 30, 747-756
- 38) Suchan J, Umarova R, Schnell S, et al. (2014): Fiber pathways connecting cortical areas relevant for spatial orienting and exploration, *Hum Brain Mapp* 35, 1031-1043
- 39) Vaessen MJ, Saj A, Lovblad KO, et al. (2016): Structural white-matter connections mediating distinct behavioral components of spatial neglect in right brain-damaged patients, *Cortex* 77, 54-68
- 40) Premack D, Woodruff G (1978): Does a chimpanzee have a theory of mind, *Behavioral and Brain Sciences* 1, 515-526
- 41) Apperly I (2012): *Mindreaders: The cognitive basis of "Theory of Mind"*, Psychology Press New York
- 42) Bohl V, van den Bos W (2012): Toward an integrative account of social cognition: marrying theory of mind and interactionism to study the interplay of Type 1 and Type 2 processes, *Front Hum Neurosci* 6, 1-15
- 43) Ohnishi T, Moriguchi Y, Matsuda H, et al. (2004): The neural network for the mirror system and mentalizing in normally developed children: an fMRI study, *Neuroreport* 15, 1483-1487
- 44) Lieberman MD (2007): Social cognitive neuroscience: a review of core processes, *Annu Rev Psychol* 58, 259-289
- 45) Coricelli G (2005): Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness, *Neuropsychologia* 43, 294-300
- 46) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. (2018): Neural Networks Mediating High-Level Mentalizing in Patients With Right Cerebral Hemispheric Gliomas, *Front Behav Neurosci* 12, 33
- 47) Yeh ZT, Tsai CF (2014): Impairment on theory of mind and empathy in patients with stroke, *Psychiatry Clin Neurosci* 68, 612-620
- 48) Schmitgen MM, Walter H, Drost S, et al. (2016): Stimulus-dependent amygdala involvement in affective theory of mind generation, *Neuroimage* 129, 450-459
- 49) Hu Y, Jiang Y, Hu P, et al. (2016): Impaired social cognition in patients with interictal epileptiform discharges in the frontal lobe, *Epilepsy Behav* 57, 46-54
- 50) Schurz M, Radua J, Aichhorn M, et al. (2014): Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies, *Neurosci Biobehav Rev* 42, 9-34
- 51) Pothhoff D, Seitz RJ (2015): Role of the first and second person perspective for control of behaviour: Understanding other people's facial expressions, *J Physiol Paris* 109, 191-200
- 52) Carrington SJ, Bailey AJ (2009): Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature, *Hum Brain Mapp* 30, 2313-2335
- 53) Satpute AB, Lieberman MD (2006): Integrating automatic and controlled processes into neurocognitive models of social cognition, *Brain Res* 1079, 86-97
- 54) Mattavelli G, Pisoni A, Casarotti A, et al. (2017): Consequences of brain tumour resection on emotion recognition, *J Neuropsychol* 13, 1-21
- 55) Yordanova YN, Cochereau J, Duffau H, et al. (2019): Combining resting state functional MRI with intraoperative cortical stimulation to map the mentalizing network, *Neuroimage* 186, 628-636
- 56) Wang Y, Metoki A, Alm KH, et al. (2018): White matter pathways and social cognition, *Neurosci Biobehav Rev* 90, 350-370
- 57) Van Overwalle F, Baetens K (2009): Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis, *Neuroimage* 48, 564-584
- 58) Ninomiya T, Noritake A, Ullsperger M, et al. (2018): Performance monitoring in the medial frontal cortex and related neural networks: From monitoring self actions to understanding others' actions, *Neurosci Res* 137, 1-10
- 59) Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C (2006): Empathy and the somatotopic auditory mirror

- system in humans, *Curr Biol* 16, 1824-1829
- 60) Lacoboni M, Dapretto M (2006): The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction, *Nat Rev Neurosci* 7, 942-951
 - 61) Padmanabhan A, Lynch CJ, Schaer M, et al. (2017): The Default Mode Network in Autism, *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2, 476-486
 - 62) Hyatt CJ, Calhoun VD, Pearlson GD, et al. (2015): Specific default mode subnetworks support mentalizing as revealed through opposing network recruitment by social and semantic fMRI tasks, *Hum Brain Mapp* 36, 3047-3063
 - 63) Oliveira Silva P, Maia L, Coutinho J, et al. (2018): Empathy by default: Correlates in the brain at rest, *Psicothema* 30, 97-103
 - 64) Smith AP, Henson RN, Dolan RJ, et al. (2004): fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts, *Neuroimage* 22, 868-878
 - 65) Herbet G, Lafargue G, Bonnetblanc F, et al. (2014): Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibres disconnection, *Brain* 137, 944-959
 - 66) Olson IR, Von Der Heide RJ, Alm KH, et al. (2015): Development of the uncinate fasciculus: Implications for theory and developmental disorders, *Dev Cogn Neurosci* 14, 50-61
 - 67) Nakajima R, Yordanova YN, Duffau H, et al. (2018): Neuropsychological evidence for the crucial role of the right arcuate fasciculus in the face-based mentalizing network: A disconnection analysis, *Neuropsychologia* 115, 179-187
 - 68) Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP (2018): The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction, *Neurosci Biobehav Rev* 92, 104-127
 - 69) Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. (2002): Testing the efficiency and independence of attentional networks, *J Cogn Neurosci* 14, 340-347
 - 70) Sturm W, de Simone A, Krause BJ, et al. (1999): Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere, *Neuropsychologia* 37, 797-805
 - 71) Mitko A, Rothlein D, Poole V, et al.: Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness, *Hum Brain Mapp*, In press
 - 72) Buschman TJ, Miller EK (2007): Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices, *Science* 315, 1860-1862
 - 73) Corbetta M, Shulman GL (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain, *Nat Rev Neurosci* 3, 201-215
 - 74) Noudoost B, Chang MH, Steinmetz NA, et al. (2010): Top-down control of visual attention, *Curr Opin Neurobiol* 20, 183-190
 - 75) Wager M, Du Boisgueheneuc F, Pluchon C, et al. (2013): Intraoperative monitoring of an aspect of executive functions: administration of the Stroop test in 9 adult patients during awake surgery for resection of frontal glioma, *Neurosurgery* 72, 169-180; discussion 180-161
 - 76) Chen L, Hu X, Ouyang L, et al. (2016): A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder, *Neurosci Biobehav Rev* 68, 838-847
 - 77) 中田光俊, 木下雅史, 中嶋理帆, 他 (2017): 右前頭葉の機能局在と覚醒下手術, *脳神経外科ジャーナル* 26, 657-667
 - 78) 中田光俊, 木下雅史, 中嶋理帆, 他 (2019): 右前頭葉病変に対する高次脳機能温存型覚醒下手術, *脳神経外科ジャーナル* 47, 179-197
 - 79) Price CJ, Friston KJ (2002): Degeneracy and cognitive anatomy, *Trends Cogn Sci* 6, 416-421
 - 80) Yordanova YN, Duffau H, Herbet G, (2017): Neural pathways subserving face-based mentalizing, *Brain Struct Funct* 222, 3087-3105
 - 81) Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, et al., (2005): Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans, *Science* 309, 2226-2228

Neural network for neuropsychological function of right frontal lobe

Riho Nakajima, Mitsutoshi Nakada¹⁾

Abstract

Disorders of right frontal lobe function have attracted relatively little attention as they generally do not have major adverse effects on activities of daily living. However, some patients have difficulty in returning to their professional lives after right frontal lobe damage, even though they do not have language or motor deficits. Recent developments in neuroimaging methodologies have increased our understanding of neuropsychological functions and networks, and have shown that the right frontal lobe plays critical roles in social life, including working memory, visuospatial cognition, mentalizing, and attention. This review presents a summary of recent findings regarding right frontal lobe functions and their neural networks focusing on the above four functions.