
前頭側頭型認知症の病態診断

Diagnosis of clinical condition in frontotemporal dementia

渡辺宏久^{1,2)*}、陸 雄一²⁾、今井和憲²⁾、梶田道人²⁾、
中村亮一²⁾、熱田直樹²⁾、勝野雅央²⁾、祖父江 元^{1,3)}

はじめに

近年、神経変性性認知症の病態に根ざした治療戦略の開発、特に、Alzheimer 型認知症では、病態と密接に関わるβアミロイドタンパク質の可視化に基づく超早期診断に基づいた、抗βアミロイド抗体薬やβアミロイド産生阻害剤等の開発が精力的に推進されている。

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、Alzheimer 型認知症、Lewy 小体型認知症と並ぶ三大認知症であり、発症年齢は若年から高齢まで及び、行動異常や情動異常を主症状とするため家族や周囲に対して大きな負担をかける場合が多く、社会的損失は極めて大きいという特徴を有する。しかし、三大認知症の中で対症療法を含めて最も治療法が無いのが現状である。画期的な治療法開発のためには、病態解明とともに、超早期診断を可能とするバイオマーカーの開発が極めて重要である。

FTLD の背景病理は、タウが 45%、TDP-43 が 45% とされる¹⁾。タウについては、近年、我が国で PBB3 や THK5351 が開発され、高感度タンパク質 PET を用いることで可視化が実現されてきており、タウオパチーを背景に持つ FTLD の早期診断に繋がると期待されているが、TDP-43 については、いまだ可視化に成功していない。

一方、近年の臨床病理学的な検討により、前頭側頭型認知症 (FTD) の 15% は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断基準を満たし、ALS の 15% は、FTD 症状を経過中に呈することが明らかとなった^{2,3,4)}。また我々は TDP-43 を背景病理とする FTLD (FTLD-TDP) では高率に脊髄にも TDP-43 病理を有することを報告した⁵⁾。

我が国の孤発性 ALS のほとんどは遺伝子異常が無く⁶⁾、大多数の孤発性 ALS の背景病理は TDP-43 であることから⁷⁾ 孤発性 ALS と FTLD-TDP は連続した病態であることが明らかとなっている。このため、ALS の運動系以外の早期変化、特に認知機能低下や行動異常に繋がる変化を画像、病理学的に捉えることが出来れば、FTLD-TDP の超早期診断法開発へつながることが期待される。

ALS の臨床・画像的特徴

ALS は上位と下位運動ニューロンが障害される進行性の神経変性疾患である。痙性、筋萎縮、筋力低下など運動系の異常を主症状とするが、前頭側頭葉を中心とした高次脳機能低下を認め、自験 125 例の検討でも健常者に比べて Frontal assessment battery (FAB) や語流暢課題における低下を認めた。

また、アパシー、脱抑制、実行機能という 3 種類の前頭葉機能由来の行動障害を評価可能なスケールである Frontal Systems Behavior Scale (FrSBE) を用い、ALS 症例の家族に発症前後で本スケールが患者においてどのように変化したのかを調査したところ、3 項目全てで発症前に比べて発症後にスコアが悪化しており、特にアパシースコアは統計学的に有意 ($P < 0.001$) に悪化していた⁸⁾。さらに、アパシースコアと脳容積画像および脳拡散 MRI の関係を検討したところ、アパシースコアの悪化は中前頭回、下前頭回、上前頭回、鉤、中側頭回をはじめとする、前頭側頭葉における脳萎縮や拡散 MRI 異常と相関していた。さらに、ALS にお

1) 名古屋大学脳とこころの研究センター Hirohisa Watanabe^{*}, Gen Sobue: Brain & Mind Research Center, Nagoya University

2) 名古屋大学神経内科 Hirohisa Watanabe^{*}, Yuichi Riku, Kazunori Imai, Michihito Masuda, Ryouichi Nakamura, Naoki Atsuta, Masahisa Katsuno: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

3) 名古屋大学医学系研究科 Gen Sobue: Nagoya University Graduate School of Medicine

ける脳容積画像と拡散 MRI の経時的変化の検討では、いずれも上前頭回や基底核を中心とした萎縮や拡散異常を認めることを明らかにした⁹⁾。

ALS において認める運動系以外の早期病変出現部位¹⁰⁾

これらの結果を基に、我々は、ALS における運動系以外の認知機能低下にかかわる早期病変出現部位を見出すために、軽度の認知機能低下を認める ALS の画像的な特徴を見出す研究を行った。ALS の軽度認知機能障害の定義は複数提唱されているものの確立していないため、ALS 51 例に対して高次脳機能検査を網羅的にを行い、ALS と前頭側頭葉変性症の診断基準をともに満たす ALS-FTD 7 例を除く 44 例に対して因子分析とそれに基づくクラスター分析を施行することで、軽度認知機能低下群の抽出を試みた。因子分析では、遂行機能（数唱、語流暢、FAB）と記憶（ADAS-J cog 単語再認）の 2 つの因子が抽出された。さらに、これらの因子スコアを用いてクラスター解析を行ったところ、2 群に分けることが出来た。1 つの群は認知機能が良く保たれ、各認知機能検査で健常群との差は認めなかった（ALS with normal cognition、ALS-NC、19 例）。もう 1 つの群では、FAB、Stroop 試験、順唱、逆唱、語流暢で健常者に比べて有意な低下を認めしたが、全般性認知機能は良く保たれていた（ALS with mild cognitive decline、ALS-CD、25 例）。

MRI 脳容積画像では、ALS-FTD のみにおいて尾状核、中前頭回、扁桃体に萎縮を認め、尾状核の萎縮が最も強かった。拡散 MRI では Tract-based spatial statistics にて ALS-FTD ではびまん性に fractional anisotropy (FA) 値の低下、mean diffusivity (MD) 値の上昇、axial diffusivity (AD) 低下、radial diffusivity (RD) の上昇を認め、広範かつ高度の皮質下白質線維の障害の存在を示した。また ALS-CD では尾状核周囲を中心とする白質線維において FA の低下、AD の低下、RD の上昇を認めたが、MD の上昇は認めず、早期の軸索障害変化を支持する所見であった。以上の結果から、尾状核に着目し、同部位を関心領域として設定して probabilistic diffusion tractography を行った所、ALS-FTD、ALS-CD に加え、ALS-NC においても健常者に比べて尾状核ネットワークの障害のあることが示された。ALS における運動系以外の認知機能低下にかかわる早期病変出現部位として、尾状核を中心とする病変は重要であると考えられた。

FTLD-TDP と ALS において認める尾状核病変¹¹⁾

画像的検討結果を踏まえ、我々は、病理学的に

TDP-43 proteinopathy が確認された 59 例（臨床診断 FTD 12 例、FTD-MND 18 例、ALS 29 例）において、尾状核病変と被殻病変および、それらの出力病変に着目して検討した。TDP-43 proteinopathy では健常者に比し、カルシニューリン陽性の遠心性ニューロンが尾状核と被殻において著明に減少しており、認知機能低下を臨床的に認めた症例において高度であった。また、尾状核が有意に障害されている症例の比率が高かった。投射線維の検討では、サブスタンス P 陽性で基底核から黒質網様部と淡蒼球内節に投射する直接路の障害をより強く認めた。この所見は、FTLD-TDP と ALS では尾状核の遠心性ニューロンが著明に減少し、特に直接路の障害を強く認めることを支持する。

ALS における確率逆転学習

一連の研究により、ALS では早期から尾状核を中心とするネットワークに障害を認めることが考えられたため、この病変を鋭敏に捉えうる高次脳機能検査を検討した。その中で、腹側・背側線条体、前頭眼窩皮質、前部帯状皮質、島皮質病変で異常となり、また齧歯類や霊長類でも施行可能である確率逆転学習を選択し、ALS と健常者において比較、検討を行った。

確率逆転学習は、自分の取った特定の行動に対する報酬（強化信号）を手掛かりに、①試行錯誤で行動を最適化する能力と、②従来の価値が逆転した際に状況に応じて行動を変える能力を見る課題である。今回は 2 種類の意味を持たない図が提示され、被験者は何れか 1 種類を選んだ後に選択が「あたり」か「はずれ」かが提示される課題設定とした。「あたり」の確率は 1 枚が 80%、もう 1 枚は 20% に設定し、前半 60 回と、後半 60 回で、「あたり」の確率が逆転する設定とした。被験者は、最初有利な刺激と不利な刺激を試行錯誤しながら弁別し、弁別がつくと、有利な刺激を多く選択するようになる（学習成立）。しかし有利な刺激を選んでいたとしても時に、より良い成果を求めて時に不利な刺激を選択する（探索行動）。次に、「あたり」の確率（図の価値）の逆転が生じた後には、試行錯誤の末に逆転したことを理解して弁別の考え方を素早く切り替えることで再度学習が成立する。この際、有利刺激の影響の受けやすさ（あたり、はずれに対する影響の受けやすさ）や、探索（最終的に多くの報酬を貰いたいため、あえて別の行動を取る（選択肢を変える）行為）と搾取（それまでの知識を利用し別の行動を取らない（選択肢を変えない）行為）をどの程度示すかにより結果が異なる。

確率逆転学習で得られる結果の解釈には Q 学習モデ

ルを用いた。Q 学習は、機械学習分野における代表的なモデルフリーな強化学習の1つで、ある環境において、ある行動をした時に、どの程度報酬が貰えるかという期待値を更新していくことで学習を進め、試行錯誤的に環境に適応し、累積報酬を最大化することを目的とした枠組みである。Q 学習モデルを計算した際に得られる代表的な指標の2つとして、被験者にとって有利刺激の影響の受けやすさを表す学習率 (α)、探索（最終的に多くの報酬を貰いたいため、あえて別の行動を取る（選択肢を変える）行為）と搾取（それまでの知識を利用し別の行動を取らない（選択肢を変えない）行為）の指標である逆温度 (β) がある。 α は、「はずれ」が提示されると選択肢を変える場合に高くなり、 β は搾取行動が強くなると高くなることが特徴である。

検査時年齢40歳~75歳のALS群(35例)では健常群(55例)に比して α は有意に低く、 β は有意に高いという結果であった。特に β の値が有意に高く、搾取（選択肢を変えない）傾向の強い症例を多く認めた。また、 α と β を組み合わせ、support vector machineを用いると、ALSと健常群を感度74.3%、特異度61.8%で分類することが可能であった($P < 0.001$)。一方、 α のカットオフを0.38、 β のカットオフを5.0とするとALSは37%がここに含まれるが、コントロールでは5%しか含まれなかった($P < 0.001$)。現在、 α と β を用いたALSにおける早期確率逆転学習指標の確立と尾状核回路の異常との関係を見出すため、さらに症例数を増やして検討するとともに、画像解析も進行中である。

まとめ

FTLD-TDPの早期臨床症状と、その異常を検出するバイオマーカーを開発することを目的とし、孤発性ALSに対して高次脳機能、行動異常、頭部MRI、病理所見を評価したところ、尾状核を中心とした病変を認めることを明らかにした。さらに、尾状核ネットワークに特異性の高い確率逆転学習を行い、高率に異常を検出出来る可能性を見出してきている。今後、ALSにおける確率逆転学習で異常を示す解剖学的部位の再検討を行うとともに、多数例での検討を行う予定である。

参考文献

- 1) Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013;79:416-38.
- 2) Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:661-70.
- 3) Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65:586-90.
- 4) Wheaton MW, Salamone AR, Mosnik DM, McDonald RO, Appel SH, Schmolck HI, Ringholz GM, Schulz PE. Cognitive impairment in familial ALS. *Neurology*. 2007;69:1411-7.
- 5) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71:172-9.
- 6) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016 Mar;39:219.e1-8.
- 7) Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Nakamura R, Koike H, Sobue G. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2014 May 14;4(5):e005213.
- 8) Tsujimoto M, Senda J, Ishihara T, Niimi Y, Kawai Y, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J Neurol Sci*. 2011 Aug 15;307(1-2):34-40.
- 9) Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 Jan;12(1):59-69.
- 10) Masuda M, Senda J, Watanabe H, Bagarinao Epifanio, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Yuanzhe Li, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal

- dementia continuum. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016 in printing.
- 11) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Marked involvement of the striatal efferent system in TAR DNA-binding protein 43 kDa-related

frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 in printing.

この論文は、平成 28 年 7 月 30 日 (土) 第 30 回老年期認知症研究会で発表された内容です。