主論文の要旨

Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement

（熟字訓を用いたALSにおける意味記憶障害の評価とネットワーク解析）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
脳神経病態制御学講座　神経内科学分野
（指導：勝野 雅央　教授）
小倉 礼

【緒言】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経が選択的に障害され、主に運動麻痺や筋萎縮などの症状を呈する神経変性疾患である。近年、運動症状に加えて、行動、言語、記憶などの認知機能も障害されうることが報告されている。また、従来異なる疾患と考えられていた前頭側頭型認知症（FTD）と原因遺伝子や背景病理において類似することが報告され、現在両疾患には連続性のある病態が想定されている。FTD では、言葉の意味や物事の一般的な知識についての記憶である意味記憶がしばしば障害され、熟字訓の音読障害を来しやすいことが知られている。熟字訓は、『田舎（いなか）』や『雪崩（なだれ）』など、漢字二字以上の熟字全体に訓を充て、文字列に対して例外的な読み方をする語である。読みを想起するために語の意味が重要な役割を担う熟字訓の音読は、意味記憶と密接に関連すると考えられている。ALS における言語症状は FTD に類似するとされているものの、ALS における意味記憶障害や熟字訓音読障害に関して多数例で検討した報告は少なく、関連する脳内神経回路基盤についても未解明である。そこで本研究では、熟字訓音読検査を含む種々の認知機能検査と安静時機能的 MRI（rsfMRI）検査を用いて、ALS における意味記憶障害と関連する脳内変化について検討した。

【対象および方法】

ALS は 2016 年 4 月から 2017 年 12 月に名古屋大学神経内科で診断し、El Escorial 診断基準の definite、probable または probable laboratory-supported を満たし、頭蓋内の器質的異常がなく、ALS や FTD の家族歴のない症例を対象とした。健常者は、頭蓋内に器質的所見や中等度以上の白質変化がなく、認知機能が正常（ACE-R が 89 点以上）で、神経・精神疾患の既往のないボランティアを対象とした。ALS71 名、健常者 68 名において、熟字訓を含む熟語音読検査、全般性認知機能検査（MMSE、ACE-R 等）、注意・遂行機能検査（語想起課題、数唱、Stroop 検査等）、言語機能検査（呼称、名詞理解、名詞類似性判断等）について検討した。熟語音読検査は、各語の言語特性について NTT データベースを参照し新規に構築した。熟字訓は NTT データベースに掲載されている日常での使用頻度に応じ、高頻度熟字訓 20 語、低頻度熟字訓 20 語の 2 群用意し、低頻度熟字訓をより難度が高く軽度の異常を検出しやすい検査課題と想定した。さらに、rsfMRI 検査の実施に同意が得られた ALS34 例と、年齢、性、教育年数が一致した健常者 34 例を対象に、安静時脳機能ネットワークの評価を行った。rsfMRI は、Intrinsic connectivity contrast (ICC)という手法により、グラフ理論においてネットワークの中心性を示す次数の増減を評価し、熟字訓音読障害におけるネットワークのハブ機能の変化を検討した。さらに、ICC で次数の変化を示した領域を関心領域（ROI）とし、seed-based analysis (SBA)を行い、次数変化の背景にあるネットワーク変化を明らかにした。

【結果】

ALS 患者では、健常者と比較し広範な認知機能の低下を認め、中でも低頻度熟字訓の音読成績が最も顕著に低下していた（ALS vs. HC = 15.0 [11.0-19.0] vs. 19.0 [17.3-20.0]; p<0.001）。ALS71 名のうち 52%に該当する 37 名において、低頻度熟字訓の音読成績が健常者の成績の 5 パーセンタイル値（15 点）以下を示した（Figure 1）。これらの一群を ALS with positive Jukujikun deficit (ALS-JD+)群、他群を ALS with negative Jukujikun deficit (ALS-JD-)群と定義した。ICC による rsfMRI 解析では、ALS-JD+群は健常者群と比較して右舌状回～紡錘状回における次数の低下と、左中下側頭回における次数の増加を示した（Figure 2）。さらに SBA では、右舌状回～紡錘状回における ROI と両側外側後頭皮質、右海馬・海馬傍回、左側頭極、両側中心前回・中心後回との結合が ALS-JD+群で減弱し、左中下側頭回における ROI と左中下側頭回内部、左側頭極、左角回～外側後頭皮質、左中前頭回との結合が ALS-JD+群で増強していた（Figure 3）。ALS-JD-群と健常者群との比較では有意な差は認めなかった。

【考察】

ALS では、言語症状のひとつとして熟字訓の音読障害を来し、意味記憶が障害される可能性が示された。さらに ALS の半数以上で低頻度熟字訓音読障害を認めたことから、熟字訓音読課題が ALS 患者における言語障害や意味記憶障害を早期に検出する診断マーカーになりうる可能性も示唆された。また、rsfMRI 画像解析によってネットワークの減弱が示された領域は、単語認知、形態認知、記憶、意味記憶、発話に関連する機能を有することから、ALS における熟字訓音読障害の背景として、これらの機能が関連するネットワークの障害が考えられた。他方、結合の増強が示されたネットワークには、語彙や単語理解等、意味処理に関わる領域と共に、左角回を含む左頭頂間溝近傍の関与が示された。左頭頂間溝は、意味を介さず文字から直接音（読み）へ変換する処理を担い、FTD では障害された意味記憶に対して代償的に機能することが報告されている。本研究で認めたネットワークの増強は、ALS の熟字訓音読障害において、減弱したネットワーク変化に伴う代償性の変化である可能性が考えられた。

【結語】

ALS における熟字訓音読障害には右舌状回から紡錘状回をハブとするネットワークの障害が関与する可能性が示唆された。本研究は、全脳における神経ネットワークの変化に着目することで、ALS における意味記憶障害に関わる病態を明らかにし、神経症候を脳内ネットワークの変化という形で理解できることを示した。