

主論文の要旨

**Involvement of the caudate nucleus head and its
networks in sporadic amyotrophic lateral
sclerosis - frontotemporal dementia continuum**

〔 連続性をもつ、孤発性筋萎縮性側索硬化症－前頭側頭型認知症に
おける尾状核及び尾状核ネットワークの関与 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
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)

榊田 道人

【緒言】

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis:ALS)は 10–15%に前頭側頭型認知症(Frontotemporal Dementia:FTD)を合併し、ALS と FTD は臨床的に連続性を持つことが指摘されている。また欧米では C9orf72 遺伝子変異により ALS 及び FTD が生じることも報告されている。さらに ALS と FTD には TAR DNA-binding protein of 43 kDa(TDP-43)が認められ病理学的にも連続性を持つことが示されている。しかし ALS 及び FTD に共通して障害される特徴的な病変が存在するか、どの部位が脆弱であり早期から障害されるかという点は未解明であり、この問いに答えることは両疾患の早期診断に繋がる可能性がある。そこで ALS 及び FTD に共通する脆弱病変を明らかにするため ALS、ALS-FTD に対して MRI を用いた検討を行った。

【対象及び方法】

1 対象

ALS は El Escorial 改訂診断基準を満たす方、ALS-FTD は El Escorial 改訂診断基準及び bvFTD の診断基準を満たす方を対象とした。2009 年 4 月から 2013 年 12 月まで名古屋大学神経内科を受診し、明らかな家族歴や脳血管障害および頭部外傷がなく、頭部 MRI にて Fazekas score グレード 2 未満の方を対象とし健常者 24 名、ALS51 名を検討した。同意を得た疾患群 48 名に遺伝子検査を施行したが C9orf72 異常は認められなかった。

2 高次脳機能評価

MMSE、RCPM、FAB、Stroop、数唱、語想起、ADAS-Jcog 再認課題を施行した。

3 ALS の細分化

FTD を合併しない ALS44 名を対象とし、FAB、数唱、語想起、ADAS-Jcog を元に、主因子法及びバリマックス回転を用いた因子分析およびクラスター分析を行い、高次脳機能障害の認められない ALS(ALS with normal cognitive function:ALS-NC)と軽度の高次脳機能障害を認める ALS(ALS with cognitive deficiency:ALS-CD)に分類した。

4 MRI 撮像方法及び統計処理

4.1 MRI 撮像方法

3 テスラ MRI を用いて 3-D T1 画像、diffusion tensor imaging を撮像した。

4.2 Voxel-based morphometry(VBM)を用いた灰白質の検討

3-D T1 画像を元に SPM12 及び VBM12 を MATLAB®上で操作し DARTEL を用いた灰白質の評価を行った。年齢、性別、全脳容積を共変量とし、p 値を 0.001 として多重比較補正のない検討を行った後、クラスターレベルにて統制をかけた多重比較検定(family-wise error corrected at the cluster level for multiple comparison:FWEc)を行った。

4.3 拡散強調画像を用いた検討

拡散テンソル画像解析には FMRIB Software Library を用いた。画像を標準脳(MNI)へ変換し Tract-based spatial statistics(TBSS)を用いて fractional anisotropy(FA)画像を作成した(threshold-free cluster enhancement:TFCE p 値=0.01)。また FA 画像を元に mean

diffusivity(MD)画像、axial diffusivity(AD)画像、radial diffusivity(RD)画像を作成した。

尾状核を関心領域とし FSL's FMRIB's Diffusion Toolbox(FDT 3.0)を用いて Probabilistic diffusion tractography (PDT) による検討を行った。

【結果】

1 背景因子及び認知機能検査結果

性別、教育歴、罹病期間、ALSFRS-R、病型に有意差は認められなかった (表 1)。高次脳機能検査では ALS-FTD に最も強い障害が認められた (表 2)。

2 VBM 画像

ALS-FTD のみ尾状核や扁桃体に有意な萎縮を認めた(FWEc $p < 0.05$) (図 1)。ALS-CD、ALS-NC では有意な萎縮は認められなかった。

3 TBSS を用いた拡散テンソル画像

ALS-CD 及び ALS-FTD にて尾状核周囲に FA の低下を認めたが (図 2)、扁桃体周囲では ALS-FTD のみ FA 低下を認めた(TFCE $p < 0.01$)。ALS-NC では異常を認めなかった。FA の低下した部位において ALS-FTD では全てのパラメーターにて異常を認めたが、ALS-CD では MD の増加が認められなかった。

4 尾状核に関心領域をおいた PDT 画像

尾状核を関心領域とした PDT による評価を行ったところ、ALS-NC においても尾状核と背内側前頭前野や眼窩面外側とのネットワークが低下していることが示された (図 3)。

【考察】

本研究では VBM 画像にて ALS-FTD において尾状核に萎縮を認め、TBSS 画像にて ALS-CD 及び ALS-FTD の尾状核周囲に FA 低下を認めた。PDT では ALS-NC においても尾状核と背内側前頭前野及び眼窩面外側のネットワークに障害が認められ、尾状核ネットワークの障害は ALS において早期から認められる障害である可能性が示唆された。

ALS および ALS-FTD に共通する異常所見として示された尾状核ネットワークは行動の価値判断に重要な役割を持つことが知られており、眼窩面は行動や感情プロセスや意思決定に関連があること、基底核は神経精神徴候と関連があることが報告されている。尾状核ネットワーク異常は ALS-FTD において最も強く障害されたことから ALS における社会的、感情的変化に大きな影響を与えていることが示唆された。

TBSS は拡散テンソルの第一固有ベクトルに沿って神経束を描出するため交叉線維では正確な線維追跡が難しい。PDT は線維方向の不確実性を考慮した拡散確率密度関数による推定を用いることでこの問題をある程度解決できる。ALS-NC において PDT にて異常が示されたことから PDT は ALS における中枢神経病理の早期評価に適した手法と考えられる。一方、ALS-FTD では全ての TBSS パラメーターにて異常が認められたことから軸索損傷やミエリンロスを伴う慢性的な障害が推測され、ALS-CD では

MD 異常が認められず微小構造の軽微な変性や 2 次的なワーラー変性が生じていることが示唆された。TBSS を用いて異なるパラメーターを評価することは白質障害における背景病理を推測しうることが示唆された。

【結語】

孤発性 ALS および ALS-FTD に共通して尾状核ネットワーク異常が認められることを報告した。ALS は臨床的、病理学的に FTD と連続性をもつことが知られており、本研究結果は ALS、FTD の早期診断に繋がる可能性が示唆される。