日常診療における難治性疾患への対応とピットフォール 認知症の病態と治療

祖父江 元

渡辺 宏久

Key words 代償, 機能的神経回路, ハブ, 楔前部/後部帯状回, 認知症

はじめに

我が国では超高齢社会を迎え、それに伴い、認知症患者は2012年に462万人であり、2025年には700万人に及ぶと想定されている。認知症の予備軍とも言うべきMCI (mild cognitive impairment, 軽度認知障害) も400万人以上と言われており、認知症1,000万人時代はもうすぐそこまで来ている。

認知症の克服は、21世紀の医学・医療上の最大の課題であり、この予防法や治療法の開発は重要な国家戦略となっている。認知症、特にAlzheimer型認知症については、その病態が急速に解明されてきており、 β アミロイドの蓄積、タウタンパク質の蓄積、ミクロ神経回路破綻ならびにマクロ神経回路破綻等の変化が示されてきている。しかし、依然として、多くの問題が未解決である。 β アミロイドの高度な蓄積がみられても、認知症の発症に至らない人がいるのは

なぜか、ミクロ神経回路破綻・マクロ神経回路破綻の実態、特にその時間軸変化はどのようなものか、異常タンパク質蓄積と神経回路破綻の関係は何か、何らかの発症を回避する代償機能は存在するのかといった多くの問題点について、必ずしも明確になっていない。さらに、いくつかの対症的な補充療法薬は開発が進み、医療現場で使用されてきているが、いわゆる、disease modifying therapy (神経変性の病態そのものを抑止する分子標的治療、根本治療とも言われる) の開発は未だ成功していない。

我々は、名古屋大学脳とこころの研究センターにおいて、1,000人規模の健常高齢者について、経時的な脳の神経回路変化や容積変化、一部の例で β アミロイドやタウの蓄積を検討している。さらに、神経変性型認知症 (Alzheimer型認知症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症) について、健常高齢者と同様の検討を行い、健常高齢者と認知症患者の対比的検討を行って

名古屋大学大学院医学系研究科, 名古屋大学脳とこころの研究センター

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Panel Discussion : Management and pitfalls in daily practice for intractable diseases ; 4. Pathogenesis and treatment of dementia.

Gen Sobue and Hirohisa Watanabe : Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan and Nagoya University Brain and Mind Research Center, Japan

本講演は、平成30年4月14日 (土) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

図1 加齢に伴う脳萎縮の進行様式は領域によって違いがある

きた¹⁻⁶⁾。

これらの検討を通して, いくつかの新たな知見が得られてきている。これらの知見は, 神経変性や認知症に至る加齢変化や病態変化の理解を助けるものではないかと考えている。未だ研究途上ではあるが, 本稿ではその一端を紹介したい。

1. 健常者の脳の加齢に伴う脳萎縮変化

健常者の脳は加齢により徐々に萎縮していくが, 一方では, 必ずしも脳全体が一律に萎縮するわけではないことも, 我々の今回の検討で明らかになってきた。我々は, 293例を対象に, T₁強調画像の8 mm³のvoxel毎の情報をもとに, データ駆動型の手法を用いて, 加齢に伴う萎縮様式の違いから脳を192カ所の領域に分けることに成功した⁴⁾。部位別に加齢に伴う変化をみ

ると, 中心前回や島等では, 加齢とともに直線的に萎縮するのに対し, 視床や内側前頭前皮質, 前頭極等では, むしろ肥大する(相対的に保存される)。また, 海馬傍回や上側頭回では, 各々, 加齢とともに逆U字型, U字型の変化を示す等, 部位により, その萎縮変化に大きな差がみられた(図1A～D)。

さらに, この変化の192カ所の領域間の相互関係をみるために, 領域データをベースにグラフ理論による解析を行い, その加齢による変化をみてみると, 例えば, グラフ理論解析の重要な指標である次数(degree: 1つの領域に関連している周辺の領域の数)に注目すると, その値は45～50歳まで減少傾向を示すが, その後, 70～80歳に向けて再び上昇傾向を示す(図2)。これは, 次数によって示される領域間の関係性が一旦は減弱するが, 高齢化するに従い, 再び増強することを示している。このことの生理的

図2 加齢変化を代償するような仕組みが脳には存在する

意義の解釈は必ずしも簡単ではないが、特に高齢化に伴い、各領域間の関係性が再び増加することは、加齢に伴う脳萎縮を補う脳の代償機能の表れの1つではないかと考えられる。

2. 健常者の脳の機能的神経回路（ネットワーク）の加齢に伴う変化

この数年間で、人の脳の機能的神経回路の解析手法は大きな進歩を遂げてきた。BOLD (blood oxygenation level dependent) 効果とは、局所的な脳活動に伴い、血液中ヘモグロビンの酸素との結合状態が変化する結果、同領域における磁性の変化が生じ、MRI (magnetic resonance imaging) の信号変化が起こる現象を指す⁷⁾。BOLD信号は、安静時においても0.1 Hz以下のゆっくりとした揺らぎのあることが知られている⁸⁾。こ

の安静時における緩徐な揺らぎ（時系列変化）が有意に同期（コヒーレント）を示す領域同士は、相互に機能的関連を持って活動している（機能的結合がある）と理解されており、これら同期している複数の領域を合わせたものが安静時機能的神経回路と呼ばれる。このコヒーレンスの解析法は数多く考案されており、代表的なものでも、独立成分分析、parcellation (ROI)-to-parcellation (ROI) 解析、voxel-to-voxel解析、グラフ理論による解析、seed based解析（特定の関心領域と全脳との関係を解析する）等がある。

我々は、健常者において、安静時機能的回路の加齢変化を解析した結果、いくつかの特徴的な所見を見出してきた⁵⁾。特に重要なのは、代表的なデフォルトモードネットワークをはじめとする安静時機能的回路は、加齢とともにその回路内の結合が減弱していくと同時に、安静時

図3 脳の加齢に伴う安静時機能的神経回路の実態を説明

機能的回路間の結合が増強する点である。この結合減弱と結合増強の全脳における変化を明らかにするために、499の脳内関心領域 (parcellation)⁹⁾を対象としてROI解析を行うと、広範囲に結合の増強と減弱が観察され (図3A), さらに、グラフ理論による解析を追加することで、次数からみた結合減弱は、主に前頭葉～側頭葉の下面を中心に生じ、結合減弱は楔前部、後部帯状回、上頭頂小葉等を中心に生じていることが判明し (図3B), この脳の神経回路の加齢に伴う結合増強は、加齢に伴う結合減弱とともに健常脳の加齢に普遍的にみられる変化であると考えられる。さらに、予め設定されたparcellationによらないvoxel-to-voxel解析 (8 mm³のvoxel based) を行っても、高度な増強部位 (増強回路のハブ的部位) として楔前部及び後部帯状回が見出された⁵⁾。

これら加齢とともに増強する機能的神経回路の意義は必ずしも明らかではないが、恐らく、

加齢に伴う神経回路結合の減弱を補う代償機転ではないかと考えられる。この意味でいえば、楔前部及び後部帯状回が加齢に伴う脳の機能的回路の代償機能の中核的 (ハブ的) 役割を果たしているのではないかと考えられる。

3. Alzheimer型認知症における タウ蓄積分布パターンと特異的回路変化

我々は、全例アミロイドPET (positron emission tomography)陽性である早期Alzheimer型認知症 (CDR (clinical dementia rating) 0.5～1.0) を対象として、タウを認識するTHK5351 PETを用い、タウ蓄積の分布パターンの特徴を検討した⁶⁾ (THK5351は、タウとともにモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) Bをも認識するため、その解釈は若干の注意が必要である)。Voxel毎のタウの信号強度を主成分分析 (scaled subprofile model and principal component analy-

図4 脳タンパク質老化と神経回路破綻の関係
認知症発症の病態は何か？代償機能ハブへの病変出現が大切？

sis：SSM/PCA）を用いて、その三次元的な蓄積様式を検討すると、Alzheimer型認知症と対照群を明確に区別する分布パターン（Alzheimer型認知症に特異的な蓄積パターン）が抽出された。すなわち、楔前部や後部帯状回、背外側前頭前野等が対照群と比べ、Alzheimer型認知症に特異的な蓄積分布パターンであることが示された⁶⁾。

一方、最もTHK5351の集積が高度であった後部帯状回及び楔前部に8 mm³のROIを設定し、同部位からのseed-based解析で機能的結合を評価すると、Alzheimer型認知症では、健常脳に比べて明らかな結合の減弱を認めた。さらに、499カ所のparcellationをベースとしたグラフ理論による解析では、健常者では、加齢とともに増強を示した楔前部・後部帯状回において機能的統合の指標であるlocal efficiencyがAlzheimer型認知症では明らかに減弱していることが明らかとなった。

このことから、Alzheimer型認知症では、楔前部・後部帯状回にタウが蓄積することにより、健常加齢脳では代償機能を働かせている機能回路が破綻し、認知症に陥っているのではないかと（図4A）、同部位のように代償に関与しない領域

にタウが蓄積しなければ認知症を発症しないのではないかと（図4B）と推測できる。

まとめ：健常加齢脳との比較による Alzheimer型認知症のタウ蓄積、 機能的回路の特徴的变化 ならびに意義

以上の解析から、Alzheimer型認知症発症に関わる示唆に富むいくつかの変化がみられると考えられる。第一は、健常加齢でみられた、加齢に伴い増強する神経回路、特に楔前部・後部帯状回を中心とする増強回路が、初期Alzheimer脳で極めて減弱していたことである。前述のように、これらの増強回路は加齢に伴う神経回路の減弱を代償する回路増強である可能性が高く、この代償機能が破綻することが認知症発症につながっている可能性が示唆される。

第二は、タウ蓄積のAlzheimer型認知症で特徴的な分布パターンが楔前部・後部帯状回にみられたことである。前述のように、この部位は、健常脳では加齢に伴う回路結合減弱の代償機能のハブ的部位であることが示唆される部位であ

り，ここにタウが特徴的に蓄積することによって，Alzheimer型認知症では代償的ハブ機能が破綻されている可能性が考えられる。

Braakらは¹⁰⁾，Alzheimer型認知症脳を病理的に詳細に検討し，その病変の進展・広がりから，stageをI～VIに分類した．stage IV，Vはタウ病変が楔前部・後部帯状回に進展する段階で，

Alzheimer型認知症が高率に発症するとされる．このBraakらの観察は，今回の我々の結果とよく符合するものであり，我々は，認知症発症において，この部位へのタウ蓄積による代償機能の破綻が重要な役割を果たすものではないかと推測している．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Bagarinao E, et al : Effects of Gradient Coil Noise and Gradient Coil Replacement on the Reproducibility of Resting State Networks. *Front Hum Neurosci* 12 : 148, 2018.
- 2) Kawabata K, et al : Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 265 : 688–700, 2018.
- 3) Yoneyama N, et al : Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. *PLoS One* 13 : e0190072, 2018.
- 4) Bagarinao E, et al : An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage* 169 : 134–144, 2018.
- 5) Watanabe H, et al : Dynamic human brain network changes against aging. *J Neurol Sci* 381 : S1029, 2017.
- 6) Yokoi T, et al : The retention pattern of THK5351 pet imaging and functional network disruption associated with development of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 381 : S960–961, 2017.
- 7) Ogawa S, Lee TM : Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields : in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990 ; 16 : 9–18.
- 8) Biswal B, et al : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34 : 537–541, 1995.
- 9) Richiardi J, et al : BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science* 348 : 1241–1244, 2015.
- 10) Braak H, Braak E : Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 16 : 271–278, 1995.