

主論文の要旨

**The neural network basis of altered decision-making in
patients with amyotrophic lateral sclerosis**

〔筋萎縮性側索硬化症患者での意思決定障害の神経ネットワーク基盤〕

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)

今井 和憲

【緒言】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動障害を主たる症状とする神経変性疾患であるが、最近の研究では ALS の約 50%に前頭側頭葉機能障害が認められると報告されており、ALS は行動/認知障害を含む多系統の疾患であると考えられている。また、ほぼすべての孤発性 ALS にて TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)陽性封入体が認められ、病理学的にも前頭側頭型認知症(FTD)と共通する特徴を持つことが指摘されている。これまでの研究にて、FTD の診断基準を満たさない ALS においても尾状核を含む基底核と前頭側頭皮質のネットワーク異常を認めることが明らかになっている。前頭葉線状体回路は意思決定に関連し、さらに ALS との連続性が指摘されている FTD では意思決定障害を示すことが報告されているが、ALS については意思決定の特徴やその神経ネットワーク基盤についてのエビデンスが乏しい。我々は、確率逆転学習課題を用いて ALS における意思決定特徴を評価し、また安静時脳機能 MRI (rsfMRI)を用いて神経ネットワークの変化を検討した。

【対象および方法】

ALS(改訂 El Escorial 基準 probable laboratory-supported または probable)患者と認知機能正常者に対し、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Stroop test、数唱課題(順唱および逆唱、語流暢課題、および確率逆転学習課題(PRL))を施行した。PRL の課題を理解できなかった可能性のある被験者を除外するため、得点が認知機能正常者の平均値の 1.5 標準偏差以下であった被験者を除外した。赤池情報量基準(AIC)を用いて被験者の選択行動を Q 学習モデル、win-stay, lose-shift (WSLS)モデル、ランダム選択モデルに分類し、Q 学習モデルをとった選択様式に関しては最尤推定法を用いて 2 つのパラメータ、学習率(α)と逆温度(β)を推定した。Q 学習モデルを採った認知機能正常者と ALS に対して、 α と β を用いてロジスティック重回帰分析を行い、ALS に特徴的な意思決定様式を反映する指数($P\alpha\beta$)を求めた。ROC 解析から認知機能正常者と ALS を区別する最も適切な $P\alpha\beta$ を求め、ALS を認知機能正常者に近い選択様式を採る群と ALS に特異的な選択様式を採る群に分類し、臨床的特徴を比較した。さらに ALS に対して撮像された rsfMRI に対して、Intrinsic connectivity contrast (ICC)を用いてグラフ理論における次数中心性を評価し、 $P\alpha\beta$ と相関するハブ領域を検討した。検出されたハブ領域に対して seed-to-voxel 解析を行い、 $P\alpha\beta$ と関連するネットワーク変化を評価した。

【結果】

127 名の認知機能正常者と 90 名の ALS 患者に PRL 課題を施行した。PRL 課題の得点および AIC によって分類された戦略の割合は認知機能正常者と ALS 患者にて有意差は認められなかったが、ALS 患者にて PRL 前半および PRL 後半いずれにおいても選択肢を減多に変えない一群が存在し、同様の選択様式は認知機能正常者には認めら

れなかった(図 1)。ALS に特異的な選択様式は AIC を用いた検討にて Q 学習モデルに分類されたため、Q 学習モデルに分類された ALS 患者 62 人と認知機能正常者 66 人に対して α 、 β を用いた評価を行った。ALS の意思決定様式を典型的と考えられる意思決定様式と比較するため、認知機能正常者のうち、 β が平均値の 3SD 以上であった 3 名を除外し、健常対照群(HC)とした。 α と β を用いてロジスティック重回帰分析を行い ALS の特異性を反映する推定値($P\alpha\beta$)を算出したところ、 $P\alpha\beta$ は ALS における特異的な選択行動を反映していた(図 2)。 $P\alpha\beta$ と年齢や教育歴、病型、罹病機関、重症度やその他の認知機能検査に有意に相関は認められなかった。ROC 解析および Yoden Index から $P\alpha\beta=0.512$ にて ALS と HC は最も適切に分類されることが判明し(感度:0.565 特異度:0.762)、特徴的な選択行動を示した ALS 群($P\alpha\beta\geq 0.512$)は、HC に近い典型的な選択行動を示した ALS 群($P\alpha\beta<0.512$)に比べて、前半得点が優位に高く、 α が有意に低く、 β が有意に高い一方で、背景因子には有意差を認めなかった。ALS を対象とした rsfMRI を用いた解析では、 $P\alpha\beta$ は帯状回前部や前頭葉内側面における次数中心性(degree centrality)の低下と有意な相関を認めた(図 3 および図 4)。帯状回前部や前頭葉内側面を Seed とした seed-to-voxel 解析を行ったところ、傍帯状回や前頭葉内側面、帯状回前部、前頭極、梁下野、上前頭回との機能的結合の低下が $P\alpha\beta$ と相関していることが判明した。

【結語】

ALS は PRL 課題において認知機能正常者と異なる意思決定様式を示すことが判明した。Q 学習モデルとロジスティック重回帰分析を用いて求められた $P\alpha\beta$ はこの ALS 患者の特異な選択行動を反映しており、 $P\alpha\beta$ は ICC を用いたネットワーク解析にて $P\alpha\beta$ 前頭葉内側面のハブ機能の低下と相関していることが判明した。前頭葉内側面は意思決定に係る領域として報告されており、ALS 患者での意思決定様式の変化は同領域の機能的結合異常に由来する可能性が示唆された。