

令和元年 9 月 3 日

熟語の音読障害を引き起こす脳内の異常を解明！ ～神経症状を脳内ネットワークの視点から理解することに成功～

名古屋大学 脳とこころの研究センター／同大大学院医学系研究科神経内科学の 小倉 礼 研究員、同大特任教授／愛知医科大学の 祖父江 元 理事長、藤田医科大学神経内科学の 渡辺 宏久 教授、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の 勝野 雅央 教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）^{※1}を患っている約半数の症例で、「田舎（いなか）」や「昨日（きのう）」などの漢字二文字以上の熟字全体に、日本語の訓をあてて読む熟字訓^{※2}を読むことが困難となることを明らかにするとともに、熟語の音読障害を引き起こす脳のネットワーク異常の解明に初めて成功しました。

ALS は運動麻痺や筋萎縮など、運動系の症状を主体とする神経変性疾患ですが、行動や言語等の高次脳機能にも症状が出る可能性があることが近年報告されており、今回初めて ALS において高い確率で熟字訓の音読障害が生じる可能性があることがわかりました。さらに今回の研究では、安静時脳機能 MRI（resting state functional MRI, rsfMRI）^{※3}を用いて ALS の熟字訓音読障害に関連する脳内のネットワーク変化について調べました。熟字訓の音読障害を有する ALS 患者さんの脳では、文字の形態を認知し、ことばの意味を記憶し、ことばを発する機能を持つ領域間のネットワークが弱くなっていることが新たにわかりました。

従来、神経症状を理解するには、脳の局所的な病巣に基づき、脳内の個々の領域に原因を求める手法が中心でした。しかし今回の研究では、脳全体をネットワークに注目して検討する手法を用いたことで、従来の手法では見つけられなかった全く新しい病態を、脳内のネットワークの変化として捉えることに成功しました。ヒトの高次脳機能は脳内の単一の領域ではなく、複数の領域が絡み合っその役割を果たすことが推定されています。本研究は、神経症状が脳内の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重要な例であると考えられます。今後は、本研究で用いた手法を他の病態にも応用することで、新しい視点で神経症状を理解することが可能となり、様々な病態の解明や、ネットワークを利用した画期的なリハビリテーションの開発につながる可能性も期待されます。

本研究成果は、「EBioMedicine」（2019 年 9 月 3 日付の電子版）に掲載されました。

なお、本研究は、厚生労働省科学研究費補助金・神経変性疾患領域における基盤的調査研究班（H29-難治等（難）一般-033）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」事業（17dm0207015h0005）、同「脳科学研究戦略推進プログラム」事業（19dm0107059h0004）、文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究（26117001）の支援によって行われたものです。

ポイント

○運動麻痺や筋萎縮などの症状を引き起こす筋萎縮性側索硬化症（ALS）では、運動障害だけでなく、言語機能にも障害が出る可能性があることが近年報告されています。

○「田舎（いなか）」や「昨日（きのう）」などの漢字二文字以上の熟字全体に日本語の訓をあてて読む熟字訓の音読が、ALS の患者さんの約半数で困難になることを明らかにしました。

○さらに、安静時脳機能 MRI を用いて脳内のハブとなる領域やその障害の程度を可視化することで、右紡錘状回／舌状回^{※4}がハブとなり、物や形の認知、物事の意味に関する記憶、発話等に関わる領域を結ぶ脳内神経ネットワークの異常を明らかにしました。

○今回の研究は、新しいネットワーク解析手法を用いることで、従来の“特定の限られた領域が引き起こす高次脳機能障害”に加えて“複数の領域を結ぶネットワークが引き起こす高次脳機能障害”を可視化できることを示しました。

1. 背景

ALS は運動神経が選択的に障害される神経変性疾患ですが、近年、行動や言語等の高次脳機能にも症状が出る可能性があることが報告されています。しかし、ALS における言語症状を多数例で詳細に検討した報告はなく、症状と関連する脳内の神経ネットワークについても未解明でした。文字列に対して特殊な読みを求められる熟字訓の音読では、正しい読みをするためにはその語の持つ意味が重要な役割を担うと考えられおり、その障害は意味記憶^{※5}の障害と密接に関連することが知られています。そこで本研究では、ALS における言語症状を熟字訓の音読と意味記憶の障害という視点で検討するとともに、MRI 検査を用いて症状と関連する脳内変化を調べました。

2. 研究成果

今回の検討では、ALS の患者さん 71 名と、健常者 68 名に対して、熟字訓音読検査（図 1）を含む高次脳機能検査を行いました。健常者のグループ（以下、健常者グループ）と比較して ALS の患者さんのグループ（以下、ALS グループ）では、熟字訓音読検査の成績が顕著に低下していました。特に、日常生活で出現頻度の低い“低頻度熟字訓”の音読成績に関しては、ALS グループの 52%が健常者グループの得点の 5 パーセンタイル値^{※6}を下回りました（図 2）。さらに、研究グループは、MRI 画像研究への賛同が得られた ALS の患者さん 34 名と年齢、性、教育年数が一致した健常者 34 名において、MRI を用いて熟字訓音読障害に関わる脳内変化を検討しました。rsfMRI で撮影した画像をグラフ理論^{※7}という手法で解析し、安静時に脳のどの領域がネットワークを形成し互いに関連し合って活動しているかを検討し、さらに熟字訓音読に関わる安静時の脳内ネットワークの変化について調べました。グラフ理論では、ある領域において別の領域との直接的な結びつきがどのくらいあるかを“次数^{※8}”と呼ばれる指標で表します。次数が高ければ他の領域との結びつきが強く、ネットワークにおいて中枢（ハブ）としての役割を担うこととなります。本研究では、熟字訓音読障害のある ALS グループでは、熟字訓音読障害のない ALS グループや健常者グループと比較し、右紡錘状回／舌状回の次数が低下し、この領域を中心とするネットワークが減弱してい

ることが明らかになりました（図 3）。さらにこのネットワークには、両側外側後頭皮質（形態認知に関連）、右海馬・海馬傍回（記憶に関連）、左側頭極（意味記憶に関連）、両側中心前回・中心後回（発話を含む運動機能に関連）等の領域が含まれる（図 4 左）ことから、ALS における熟字訓音読障害の背景として、単語・文字の認知、記憶、意味記憶、発話等の機能が関連するネットワークの障害が考えられました（図 4 右）。一方、単語の認知や漢字の読みと関わりがある左中下側頭回では次数が上昇し（図 3）、言葉の意味を理解し記憶する領域や、文字から直接言葉の持つ音（読み）を導き出す領域を含むネットワークは増強していることが明らかになりました（図 5）。つまり、このネットワークでは、意味の助けを借りて熟語を読む際に関わる領域と、意味の助けなしに読む際に関わる領域との結びつきがいずれも強くなっており、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って生じた代償性の変化である可能性が考えられました。

3. 今後の展開

本研究では、ALS において熟字訓音読障害が出現し意味記憶が障害されることが示されました。さらに、安静時脳機能 MRI を用いた解析により、背景にある脳内のネットワークの変化についても明らかにしました。増強したネットワークについては、障害を受け減弱したネットワークの代償的な変化として生じたのか、あるいはネットワークの増強も障害の一過程として起こっているのか、今後はネットワークの増強が意味するところについても検討していく予定です。従来、神経症状は単一病巣を想定して原因となる病巣が考えられて来ましたが、本研究は脳内神経ネットワークによって神経症状を理解する道を拓くものであり、神経症状の新たな病態理解をもたらすものと考えられます。

図 1：熟字訓音読検査

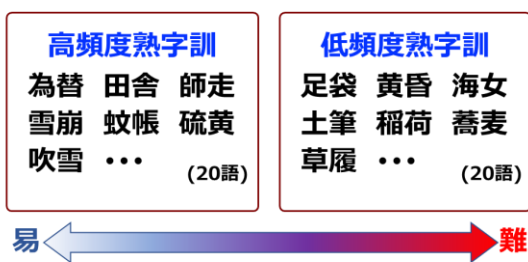


図 2：ALSの半数以上で低頻度熟字訓スコアが健常の5%ile値未満

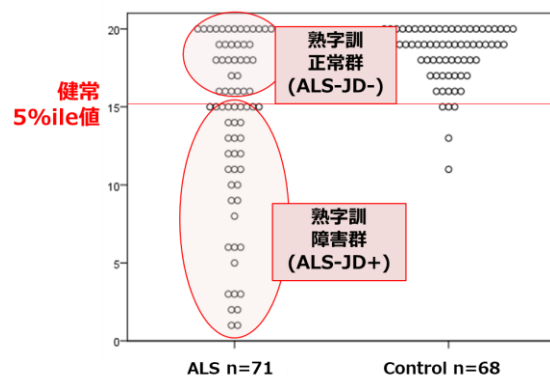
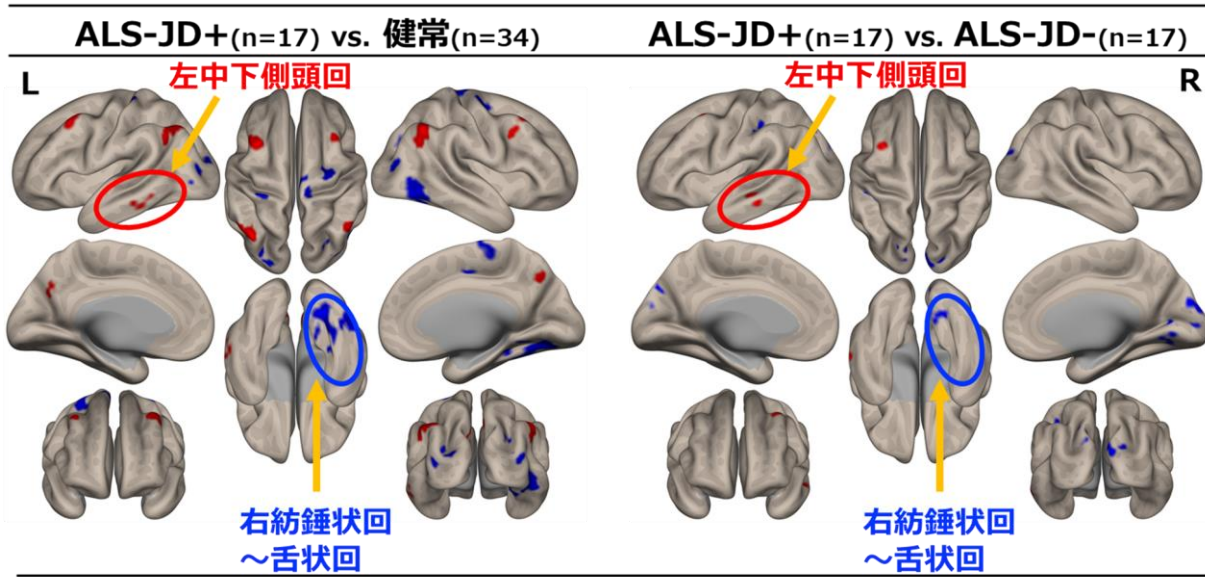


図 3 : グラフ理論によるrsfMRIの解析



ALS-JD+群 **次数低下** : 右紡錘状回~舌状回
次数増強 : 左中下側頭回、左中前頭回

図 4 : 右紡錘状回/舌状回を中心としたネットワークの減弱

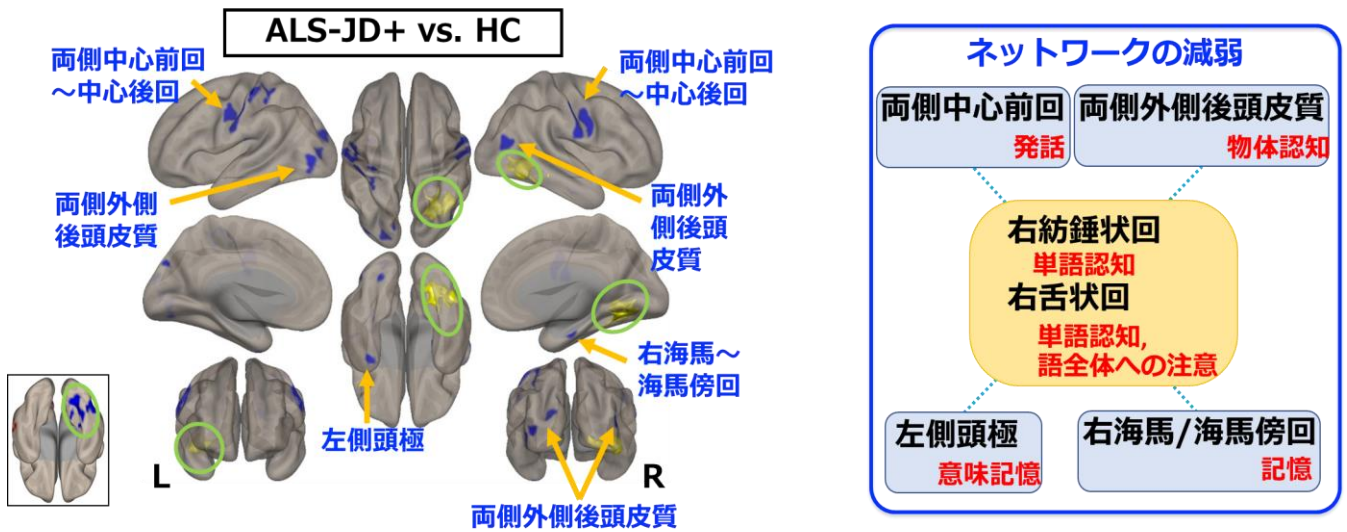
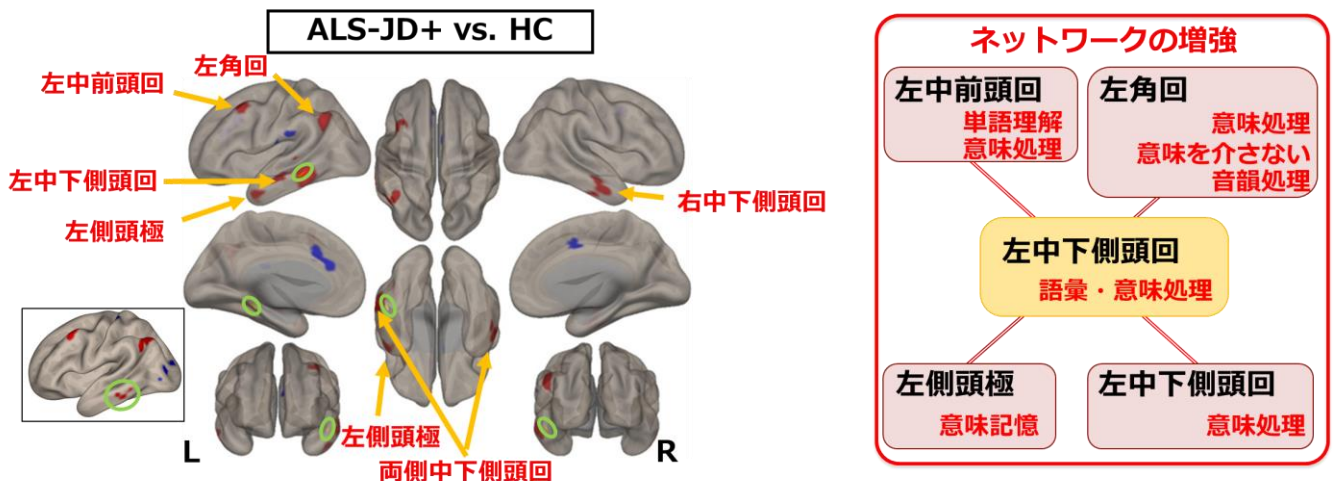


図 5 : 左中下側頭回を中心としたネットワークの増強



4. 用語説明

- ※1 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) : 運動ニューロンが選択的に障害され、全身の筋肉が萎縮し、嚥下障害や呼吸障害が進行する神経変性疾患のひとつ。
- ※2 熟字訓 : 海老 (えび)、小豆 (あずき) など、語全体に読みが充てられた熟語で、語を構成する各漢字の一般的な読みに対応しない。読みを思い浮かべる際に意味が助けとなることがあるため、意味記憶障害では熟字訓音読が障害されやすい。
- ※3 安静時脳機能 MRI (resting state functional MRI, rsfMRI) : 何もしていない、何も考えていないとき (安静時) の脳の活動を記録する MRI。様々な解析方法があり、脳内の神経活動におけるネットワークを可視化することができる。
- ※4 紡錘状回 / 舌状回 : 紡錘状回は側頭葉の底面に、舌状回は後頭葉の内側底面に、互いに隣り合って位置し、共に単語認知に関わる機能を有する。
- ※5 意味記憶 : ことばや物事の意味を表わす一般的な知識・情報についての記憶。
- ※6 5パーセンタイル値 : データを小さい順に並べたとき、初め (小さい方) から数えて全体の5%に位置する値。
- ※7 グラフ理論 : グラフ理論におけるグラフとは、いくつかの点と、それらを結ぶ辺から構成される図形を指す。グラフ理論では、画像上の領域に設定した点と点を結ぶネットワークの強さなどから、そのグラフを構成している各点の機能やその程度などを計算することができる。
- ※8 次数 : グラフ理論において、ネットワークの結びつきを示す指標のひとつで、点と点を結ぶ直線の数を表す。

5. 発表雑誌

掲載紙 : EBioMedicine (2019 年 9 月 3 日の電子版に掲載)

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

著者 : Aya Ogura¹, Hirohisa Watanabe^{2,3}, Kazuya Kawabata¹, Reiko Ohdake², Yasuhiro Tanaka^{1,2}, Michihito Masuda¹, Toshiyasu Kato¹, Kazunori Imai¹, Takamasa Yokoi¹, Kazuhiro Hara¹, Epifanio Bagarinao², Yuichi Riku¹, Ryoichi Nakamura¹, Yoshinari Kawai⁴, Masahiro Nakatochi⁵, Naoki Atsuta¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue^{2, 6, 7}.

所属 : 1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

2. Brain and Mind Research Centre, Nagoya University, Nagoya, Japan.

3. Department of Neurology, Fujita Health University, School of Medicine, Toyoake, JAPAN

4. Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital, Yokkaichi, Japan

5. Department of Nursing, Bioinformatics Section, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

6. Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

7. Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.022>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/EBioMed_190903en.pdf