

アルツハイマー病のアパシー症状と異常タウ蓄積の関連性



北村聡一郎*^{1,2}
Kitamura Soichiro



島田 斉*²
Shimada Hitoshi

1 はじめに

本邦の高齢者人口は増え続け、いわゆる「団塊の世代」が75歳以上となる2025年には3,677万人に、2042年に3,935万人に達してピークを迎えると想定されている。そして高齢者の増加に伴って認知症患者の数も増加の一途を辿り、2025年には65歳以上の高齢者のうち約700万人が認知症になると見込まれている。

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) は認知症の原因の中で最も多い神経変性疾患である。ADでは昔の出来事は覚えているが直近に言われたことや物の置き場所が分からなくなる近時記憶の障害や、時間や場所、方角が分からなくなる見当識障害、家事や機械の使い方等それまでできていた身の回りの行動ができなくなる実行機能障害といった中核症状を進行性に呈し、社会生活機能が徐々に低下していく。そして、このような中核症状とは別に、ADでは様々な行動・心理症状 (Behavioral and Psychological symptoms of Dementia: BPSD) も出現する。BPSDは、妄想、興奮、介護抵抗、徘徊といった陽性症状と、抑うつ、不安、アパシーといった陰性症状に大別される。陽性症状はしばしば家族を中心とした介護者の介護負担を増大させ、家庭や施設での生活が困難となって精神科での入院加療が必要となる。一方で、アパシー等の陰性症状は介護者の介護負担への影響は陽性症状ほどではないことが多

いものの、通院やデイサービス等への通所に対する意欲や活動性の低下による日常生活動作能力の低下から、認知症の進行を促進させることが報告されている¹⁾。

ADの中核症状に対しては、コリンエステラーゼ阻害剤やグルタミン酸受容体拮抗薬による薬物療法によって症状の進行を一時的に抑制する治療が行われるが、一方でBPSDに対する明確な治療方法は存在せず、対症療法が中心である。この原因として、これまでにBPSDが出現する病態基盤が明らかにされていないことが考えられる。これからの認知症患者の増加に伴い、BPSDの病態についての理解を深めて治療にあたることはますます重要度を増して行くと考えられる。近年、ADにおけるMRIやSPECT、PET等の脳画像解析の技術が向上し、*in vivo*での詳細な病態研究が可能となってきている。本稿ではADにおける主要なBPSDであるアパシーについて、ADの主要な病理学的変化であるタウ蛋白の異常蓄積との関連性を中心に筆者らの行った研究を交えて概説する。

2 アパシーとは

アパシーは「意識や認知機能、情動の障害によらない、動機付けの減弱」と定義されている²⁾。また、より認知神経科学的な視点から、levyらはアパシーをヒトにおける情動処理、認知処理、心的自己賦活

の障害に分類した³⁾。情動処理能力が低下すると、自身の行動の情動的な価値予測を正確に行うことができなくなり、報酬への感度が低下し、日常生活における興味の減退、不活発さが目立つようになる。また認知処理障害が起こることで行動を計画立てて行うことが困難となるため、結果的に行動量が減弱する。更に心的自己賦活障害により、思考や行動が自発的に生産されにくくなる。

アパシーと類似した症状として抑うつ気分が挙げられ、両者はときに鑑別が困難なことがあるが、ADでみられるアパシーは意欲や興味の減退についての深刻さが乏しく、患者自身がそれを苦にすることが基本的には少ない。一方で抑うつ気分は悲哀感や不安、自責感がみられ、患者が苦痛を伴うことが多く、この点から鑑別がなされ、両者はそれぞれ別の病態基盤から症状が出現すると考えられる。

3 アパシーに関連する脳構造・機能障害

ADにおけるアパシーに関連する脳障害については、これまで構造及び機能的脳画像研究による報告がなされてきた。頭部MRI構造画像では、これまでに眼窩前頭皮質や前部帯状回、背側前頭皮質といった前頭葉を中心とした灰白質体積の減少が報告されている⁴⁾。また、脳血流SPECTや糖代謝PET画像研究では、これらの部位における脳血流や糖代謝が低下することが報告されている^{5,6)}。眼窩前頭皮質や前部帯状回、背側前頭皮質といった脳部位は、それぞれ情動、自発性、認知・計画性に関連する脳領域であり、これらの脳領域における機能低下がADにおけるアパシーの発現に関連することが考えられる。また、脳SPECTによるドパミントランスポータとアパシーの関連性についての研究では、線条体におけるドパミントランスポータ密度とアパシーの重症度の間に負の相関が指摘されている⁷⁾。線条体は、前頭葉をはじめとした大脳皮質からの神経連絡を受け、情動や認知といった高次機能の調整に関連すると考えられており、このような皮質-皮質下ネットワークの機能低下がADにおけるアパシー症状と関連すると考えられる。

また、拡散強調画像による脳白質線維束の微小構造障害について検討した研究では、帯状束、鈎状束、上縦束、脳梁といった神経線維束の障害がADにお

けるアパシーと関連することが報告されている⁸⁾。また、皮質下白質領域における虚血性変化の重症度とアパシーや抑うつ気分をはじめとした症状との関連性が指摘されている⁹⁾。このような各脳領域を連結する白質の障害によって感情や認知に関連する神経伝達が障害されることが、ADにおけるアパシーの発現に関連すると考えられる。

4 ADにおけるアミロイド、タウ病理

既述のように、これまでADにおけるアパシー症状に関連する脳構造・機能障害が報告されてきたが、これらのマクロな障害が起こる背景にADの主要な病理学的変化であるアミロイドベータ蛋白($A\beta$)とタウ蛋白の異常蓄積がある。 $A\beta$ の異常蓄積は、認知症が発症する数十年前から始まり、認知症の前駆段階である軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)の時点では既にプラトー状態に達しているとされる。 $A\beta$ が異常蓄積しやすい好発部位は、後部帯状回や楔前部、前部帯状回、前頭葉、頭頂葉等で、ADの初期から萎縮する海馬等側頭葉内側部には比較的目立たない。ADにおける $A\beta$ 異常蓄積とアパシーの関連性について、 $[^{11}C]PiB$ を用いた脳PET画像研究において、前部帯状回における $A\beta$ の異常蓄積がアパシーの重症度と関連するとの報告がある¹⁰⁾。一方で、 $A\beta$ 蓄積はADにおける認知機能障害や臨床症状の重症度とはあまり相関しないことも報告されている。

正常加齢においても異常リン酸化したタウ蛋白が重合して β シート構造を成す神経原線維変化(Neurofibrillary Tangle: NFT)が、嗅内野皮質にみられることがある。ADでは、NFTが嗅内野皮質内にとどまらずに海馬・海馬傍回といった側頭葉内側部全体に進展し、次第に前頭葉や外側側頭葉、頭頂葉、後部帯状回といった領域に広がる。このようなNFTの進展パターンはBraak stagingとして知られ、NFTの広がりやADの認知機能障害や臨床症状の重症度が相関することが知られている¹¹⁾。近年、異常リン酸化したタウ蛋白が形成する β シート構造を標識するPETリガンドにより、*in vivo*で認知症の異常タウ蛋白蓄積を画像化することが可能となってきた。これまでに、 $[^{18}F]AV1451$ 、 $[^{18}F]THK$ シリーズ、 $[^{11}C]PBB3$ といったタウPETリガンドが開発され、

ADをはじめとして進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症といったAβ異常蓄積を認めない神経変性疾患、また外傷性脳症の脳画像研究が行われてきている。

5 ADにおけるタウ病理とアパシーの関連性

タウPETイメージングを用いた *in vivo* におけるADのタウ病理の進展の程度と認知機能の低下が関連していたことは、これまでの *ex vivo* から得られた知見と一致していた。一方でADに合併するBPSDとタウ病理の関連性については明らかにされていない。ADにおけるアパシーについては、これまでAD患者の死後脳の研究で前部帯状回のNFT蓄積との関連性が報告されている¹²⁾。筆者らのグループは、¹¹C]PBB3を用いてADの異常タウ蛋白蓄積とアパシー発現の関連性を *in vivo* で検討した。その結果、アパシーの症状の強いAD群では弱いAD群と比較して、前頭葉における¹¹C]PBB3の集積が有意に上昇していた(図1)。更に前頭葉の中でも、これまでにアパシーとの関連が指摘されている眼窩前頭皮質において¹¹C]PBB3の集積が多かった。また、眼窩前頭皮質の¹¹C]PBB3集積の程度が大きくなるほど、同部位の脳皮質がより萎縮することを認めた。眼窩前頭皮質はヒトの情動反応を司る扁桃体と鈎状束という白質で繋がり皮質-辺縁ネットワークを形成している。筆者らの研究において、眼窩前頭皮質の萎縮の程度と鈎状束の白質統合性が低下することが認められた。更にこのような眼窩前頭皮質の¹¹C]PBB3集積と萎縮の程度及び鈎状束の白質統合性障害の程度は、それぞれADにおけるアパシーの重症度と有意に相関していた。これらの因子について、ADにおけるアパシー発現のモデルを検討するため、眼窩前頭皮質の¹¹C]PBB3集積が直接的にアパシーの重症度と関連し、更に同部位の¹¹C]PBB3集積が皮質の萎縮と、同部位に接続する鈎状束の白質統合性の低下に関連し、間接的にもアパシーの重症度と関連するというモデルを仮定したパス解析において、良好な妥当性が得られた(図2)。

タウ蛋白は微小管結合蛋白質であり、正常な状態では細胞骨格の形成の役割を担うが、ADでは異常リン酸化されたタウ蛋白が多量体のタウ oligomerを形成し、更にそれらが重合してNFTを形成する。

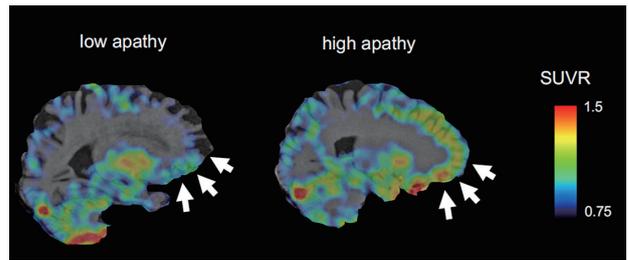


図1 ¹¹C]PBB3のアパシー症状の重症度による比較

白矢印：眼窩前頭皮質

SUVR：小脳皮質を参照領域とした Standardized Uptake Value Ratio

アパシー症状の弱い群 (low apathy) ではアパシー症状の強い群 (high apathy) と比較して、眼窩前頭皮質 (白矢印部) における¹¹C]PBB3の高集積を認める

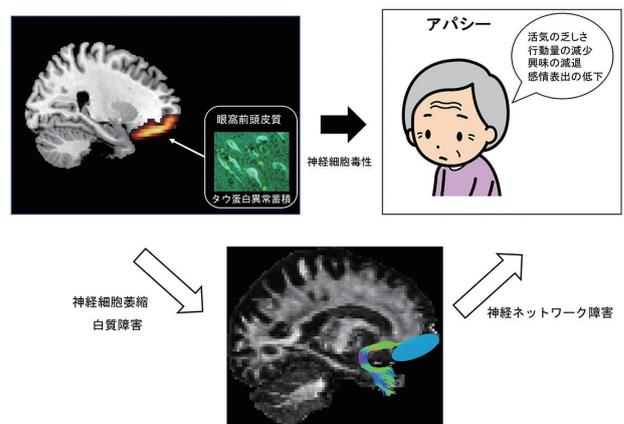


図2 アルツハイマー病におけるアパシー症状発現の病態モデル

タウ病理が神経細胞に及ぼす影響については、NFT自体よりもその前駆段階であるタウ oligomerが神経細胞に対しより強い毒性を示し、シナプスの消失や神経伝達機能障害、Ca恒常性の異常等により最終的に神経細胞死を起こすことされる。したがってADにおけるアパシーの発現において、眼窩前頭皮質におけるNFTやその前駆体のタウ oligomerによる神経細胞毒性により、情動の制御や意思決定といった前頭葉機能の低下が関連することが考えられる。更に、NFTの蓄積により眼窩前頭皮質における神経細胞死が進行することにより、同部位よりの連合線維束である鈎状束の白質構造が二次的に障害される。眼窩前頭葉から鈎状束を経て扁桃体に至る神経ネットワークは、ヒトにおける感情や記憶に関連するYakovlev回路の一部であり、このような皮質-辺縁系ネットワークの機能が低下することがADにおけるアパシーの発現に関連することが示唆される。このように、ADにおけるアパシーの発現には単一の脳機能低下に依るのではなく、眼窩前頭

葉におけるタウ病理の神経毒性による情動調整や意思決定等の機能低下や、眼窩前頭葉の神経細胞萎縮を起点とした情動・記憶に関連した皮質-辺縁ネットワーク機能障害といった複数の要素が絡み合うことにより顕在化することが想定される。アパシーはADの経過中に比較的高頻度に出現するBPSDの1つであるものの、なかにはあまり目立たない患者も存在する。すなわち、例えばタウ病理による神経毒性が強くても、神経ネットワーク機能自体がある程度維持されていれば代償機転によってアパシー症状の顕在化が軽度となるといった可能性が考えられる。

6 タウ PET イメージングによる臨床症状評価

一連の研究成果から、ADにおける過剰リン酸化タウ蛋白の異常蓄積は、神経毒性作用や神経変性による局所脳機能及び神経ネットワーク障害を引き起こすことにより、認知機能障害のみならず精神症状を発現させる原因にもなると考えられた。タウ PET イメージングによるタウ病理の評価は、各患者における認知症の進行度の評価や合併する精神神経症状の病態理解といった、病態バイオマーカーとしての役割に繋がることが期待される。異常タウ蛋白の蓄積の程度や分布が評価されることは、認知症の諸症状を客観的に評価する1つの根拠となり、各症状に応じた早期からの治療的アプローチに繋げる指標となることが考えられる。ADの薬物療法は現在まで対症療法薬しか存在せず、精神神経症状に対する効果は限定的である。ADの疾患修飾薬の創薬開発のターゲットは、これまではA β に対するものが中心であったが、近年、タウを標的とした創薬研究開発も行われている。タウを標的とした創薬研究では、タウの過剰リン酸化や異常凝集を阻害するものや、タウに対する免疫療法についての研究が行われている。タウ病理とBPSDの関連性から、タウ蛋白を標

的とした疾患修飾薬が、アパシーを始めとしたADのBPSDの治療に有効となる可能性が考えられる。

7 おわりに

タウ PET イメージングにより、*in vivo*でADの異常タウ蛋白蓄積と認知機能や精神神経症状との関連性について検討することが可能になってきた。ADにおけるアパシーを始めとしたBPSDの背景病理として異常タウ蛋白の蓄積による脳機能障害が関係することが考えられる。今後、タウ病理とBPSDの関連についての研究が進むことにより、病態基盤の理解に基づいた治療方法が開発されることが期待される。

参考文献

- 1) Andrieu. S., *et al.*, *Alzheimers. Dement.*, **12**, 427-437 (2016)
- 2) Marin. R.S., *Am. J. Psychiatry.*, **147**, 22-30 (1990)
- 3) Levy. R., *et al.*, *Cereb. Cortex.*, **16**, 916-928 (2006)
- 4) Tunnard. C., *et al.*, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, **26**, 741-748 (2011)
- 5) Holthoff. V.A., *et al.*, *Biol Psychiatry.*, **57**, 412-421 (2005)
- 6) Lancôt. K.L., *et al.*, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **24**, 65-72 (2007)
- 7) David. R., *et al.*, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **110**, 19-24 (2008)
- 8) Hahn. C., *et al.*, *PLoS. One.*, **8**, e53493 (2013)
- 9) Lavretsky. H., *et al.*, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, **23**, 1040-1050 (2008)
- 10) Mori. T., *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, **85**, 449-455 (2014)
- 11) Braak. H., *et al.*, *Neurobiol. Aging.*, **16**, 271-278 (1995)
- 12) Tekin. S., *et al.*, *Ann. Neurol.*, **49**, 355-361 (2001)

(*1 奈良県立医科大学精神科,

*2 (国研)量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所
脳機能イメージング研究部)