

18. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 1990;248:1124-1126.
19. Tagliavini F, Rossi G, Padovani A, et al. A new β PP mutation related to hereditary cerebral haemorrhage. *Alzheimers Rep* 1999;2:S28.
20. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced $A\beta$ protofibril formation. *Nat Neurosci* 2001;4: 887-893.
21. Grabowski TJ, Cho HS, Vonsattel JPG, et al. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2001;49: 697-705.
22. Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB. Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid β -protein precursor. *J Biol Chem* 1994;269:17741-17748.
23. Fraser PE, Nguyen JT, Inouye H, et al. Fibril formation by primate, rodent, and Dutch-hemorrhagic analogues of Alzheimer amyloid β -protein. *Biochemistry* 1992;31:10716-10723.
24. Murakami K, Irie K, Morimoto A, et al. Neurotoxicity and physicochemical properties of $A\beta$ mutant peptides from cerebral amyloid angiopathy. *J Biol Chem* 2003;278:46179-46187.
25. Tsubuki S, Takaki Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of $A\beta$ to physiologically relevant proteolytic degradation. *Lancet* 2003;361:1957-1958.
26. Morelli L, Llovera R, Gonzalez SA, et al. Differential degradation of amyloid β genetic variants associated with hereditary dementia or stroke by insulin-degrading enzyme. *J Biol Chem* 2003;278:23221-23226.
27. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Identification of the major $A\beta_{1-42}$ -degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 2000;6:143-150.
28. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid β -protein by degradation. *J Biol Chem* 1998;273:32730-32738.
29. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
30. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with *Hha*I. *J Lipid Res* 1990;31:545-548.
31. Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid β peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett* 2003;350:113-116.
32. Lippa CF, Ozawa K, Mann DMA, et al. Deposition of β -amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56: 1111-1118.
33. Gearing M, Schneider JA, Robbins RS, et al. Regional variation in the distribution of apolipoprotein E and $A\beta$ in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:833-841.
34. Tamaoka A, Fraser PE, Ishii K, et al. Amyloid- β -protein isoforms in brain of subjects with *PS1*-linked, *APP*-linked and sporadic Alzheimer disease. *Mol Brain Res* 1998;56:178-185.
35. Tomiyama T, Asano S, Suwa Y, et al. Rifampicin prevents the aggregation and neurotoxicity of amyloid β protein *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;204:76-83.
36. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007;62:229-234.
37. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
38. Ataka S, Tomiyama T, Takuma H, et al. A novel presenilin-1 mutation (Leu85Pro) in early-onset Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Arch Neurol* 2004;61:1773-1776.

Diffusion tensor imaging of the cortico-ponto-cerebellar pathway in patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease

Kaeko Kitamura · Keiko Nakayama · Satoru Kosaka · Eiji Yamada · Hiroyuki Shimada · Takami Miki · Yuichi Inoue

Received: 16 August 2007 / Accepted: 29 November 2007 / Published online: 3 January 2008
© Springer-Verlag 2007

Abstract

Introduction We sought to determine whether diffusion-tensor imaging (DTI) can detect in vivo axonal damage in the corticopontocerebellar pathway of patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease.

Methods Conventional MRI and DTI were performed on 18 patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease and 28 age-matched control subjects. Fractional anisotropy (FA) and the mean diffusivity (MD) were measured in the ventral, central, and dorsal pons, middle cerebellar peduncle (MCP) and internal capsule to evaluate corticopontocerebellar projection. Changes in FA and MD values were compared between patients and controls. Clinical disability was assessed according to the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). The relationship between DTI measurements and ICARS was studied. Follow-up MRI was performed in five patients approximately 1 year later.

Results FA values were significantly lower in the ventral and central portions of the pons, MCP, and internal capsules than in these areas in control subjects ($P < 0.05$) with the lower FA values correlating with poorer ICARS ($r > -0.57$, $P < 0.05$). MD values were elevated in these areas, but the

differences were smaller than for the FA values. No relationship was observed between the MD and ICARS. In the five patients who underwent the follow-up study, there were significant decreases between the initial study and the follow-up DTI study for FA in the MCP and internal capsule ($P < 0.05$).

Conclusion DTI can demonstrate a degenerated corticopontocerebellar pathway in patients, and FA values can be correlated with ataxia severity. DTI may be a clinically useful tool as a quantitative surrogate marker for monitoring disease progression.

Keywords Diffusion tensor imaging · Cortico-ponto-cerebellar pathway · Neurodegenerative disease · Ataxia · Fractional anisotropy

Introduction

Ataxic neurodegenerative diseases include some heterogeneous groups and have been classified by clinical and pathological observations. Recent advances in genetics have permitted hereditary spinocerebellar ataxia (SCA) to be divided into over 20 subtypes [1]. The majority of sporadic diseases are multiple system atrophy (MSA) and late-onset cerebellar cortical atrophy (LCCA). The dominant clinical feature of these diseases is progressive ataxia, and the primary lesion is considered to be a deterioration of the pontine nuclei, pontocerebellar tract, and cerebellum [1, 2].

In previous magnetic resonance (MR) imaging studies, the evaluation and assessment of neurodegenerative ataxic disorders has included morphological analysis [2–7], signal intensity changes [8, 9], proton MR spectroscopic imaging [10, 11], and diffusion-weighted imaging [12–19]. Diffu-

K. Kitamura (✉) · K. Nakayama · E. Yamada · Y. Inoue
Department of Radiology,
Osaka City University Graduate School of Medicine,
1-4-3 Asahi-machi, abeno-ku,
Osaka 545-8585, Japan
e-mail: kaeko@med.osaka-cu.ac.jp

S. Kosaka · H. Shimada · T. Miki
Department of Neurology,
Osaka City University Graduate School of Medicine,
1-4-3 Asahi-machi, abeno-ku,
Osaka 545-8585, Japan

sion-tensor imaging (DTI) is a recently developed MR technique that provides information regarding diffusion of water molecules in tissue [20]. Two scalar measurements, mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) can be extracted from DTI and can be used to create quantitative isotropic and anisotropic maps, respectively. MD represents the magnitude of diffusion [21] and FA quantifies the preferential direction of water diffusion along white matter tracts [22]. The diffusion of water is faster along the longitudinal axis of a group of aligned fibers than along the perpendicular (transverse) axis [23, 24].

The pontocerebellar tract has been previously studied by DTI in patients with MSA (16, 17, 19), pure cerebellar syndrome [18], parkinsonian syndromes [19], cerebellar atrophy in phenytoin users [16], and crossed cerebellar diaschisis [25]. These studies have shown decreased FA values in the pons and/or middle cerebellar peduncle (MCP). In patients with MSA, a decrease FA in the pons has been debated. The area and size of the region of interest (ROI) were not defined in the previous studies [17, 18]. The purpose of this prospective study was to confirm the previous results and in particular to confirm which parameter (FA or MD) is more valuable in the determination of the loss of white matter integrity, to discover which area of the pons is most severely affected in patients with ataxic neurodegenerative disease, and to detect possible ongoing degeneration of the white matter tracts in patients who can be followed for a year. In addition, we also investigated the correlation between FA and clinical severity.

Material and methods

Patients

This study was done between May 2004 and April 2006. A group of 25 patients with ataxic neurodegenerative disease were consecutively studied by DTI. The patients underwent neurological examinations, blood and cerebrospinal fluid analysis, and brain MR imaging. Paraneoplastic syndrome, metabolic encephalopathies, inflammatory diseases, tumors, and cerebellar vascular diseases were excluded. Clinical evaluation using the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) was possible in 18 patients [26, 27]. This study focused on these 18 patients (10 women and 8 men with ages ranging from 35 to 77 years, mean \pm SD 60.4 \pm 12.4 years). The median duration of illness was 10 years (range 0.25 to 20 years). Based on the clinical profile and MR imaging, six patients were diagnosed with MSA. Two patients were diagnosed with LCCA and ten patients had a tentative clinical diagnosis of unclassified spinocerebellar degeneration (SCD). Nine of these ten patients had a family history of ataxia, six of the nine

patients underwent gene analysis, which revealed SCA type 3 (SCA3) in two patients and SCA type 6 (SCA6) in one patient; the remaining seven patients had unclassified SCA. A control group comprising 28 age-matched healthy volunteers (14 women and 14 men with ages ranging from 41 to 80 years, mean \pm SD 61.8 \pm 12.0 years) with normal brain MR imaging were also examined.

Five patients agreed to have longitudinal imaging studies. Follow-up MR imaging was performed at approximately 1 year (mean 360.4 days) after the first MRI examination. The patients' data are summarized in Table 1.

This prospective protocol was approved by the Institutional Review Board, and informed consent was obtained from both patients and controls.

MR imaging

All imaging was acquired using a 1.5-T scanner (Echo-speed Horizon LX; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis.). Axial images were aligned perpendicular to the long axis of the brainstem. Axial T1-weighted, T2-weighted spin-echo images, FLAIR images, and sagittal T1-weighted images were obtained, with these sequences defined as conventional MR imaging. The parameters used for DTI were as follows: TR/TE 17,000/ 92 ms, flip angle 90°, section thickness 4 mm without gap, 40 sections, NEX 5, FOV 24 \times 24 cm, matrix 128 \times 128, and in-plane spatial resolution 1.9 \times 1.9 mm. The sensitizing diffusion gradients were applied on six axes with two b values of 0 and 600 s/mm² per axis. Although the b value of 1,000 s/mm² is said to be suitable for the DTI in general, we chose to use the b value of 600 s/mm² because of the dimensional distortion that occurs particularly in the posterior fossa structures with the higher value. The raw diffusion-tensor data were transferred to a dedicated workstation (Sun Microsystems, Santa Clara, Calif.), where the DTI data were postprocessed using image analysis software (FuncTool 3.1; GE Medical Systems). Maps of the FA and MD were calculated on a pixel-by-pixel basis as described by Basser and Pierpaoli [21].

Region of interest analysis

A ROI approach was used to measure FA and MD. A neuroradiologist (K.K.) with 6 years experience and blinded to the subject's characteristics at the time of image analysis placed the 22-mm² round ROI over the pons, the center of the bilateral MCP, and the posterior limb of the bilateral internal capsule on the FA and MD maps. The pons was divided into nine segments: ventral, central and dorsal rows in an AP direction, and the right, middle and left sides in the transverse direction (Fig. 1). Half-sized ROIs were used in patients with marked atrophy of the pons and MCP to

Table 1 Clinical and MRI findings

Patient no.	Age (years)	Sex	Disease duration	International Cooperative Ataxia Rating Scale score (total/100)	MRI findings			
					Pons		MCP	
					T2 hyperintensity	AP diameter (mm)	T2 hyperintensity	
Cruciform	Vertical							
1	68	M	6 years	65	-	+	21.2	-
2 ^a	64	F	10 years	58	-	-	20	-
3 ^a	69	F	9 years	53	-	-	19.7	-
4 ^a	43	M	5 years	51	-	-	20	-
5	67	M	5 years	48	-	+	20	-
6	41	F	13 years	48	-	-	18.8 ^b	-
7 ^a	35	M	16 years	47	-	-	22.8	-
8	77	M	14 years	46	-	-	22.9	-
9	66	M	3 months	44	-	-	22.9	-
10 ^a	64	F	20 years	39	-	-	21	-
11	68	F	11 years	38	-	-	21.9	-
12	70	F	6 years	36	-	+	19.7	-
13	72	F	10 years	34	-	-	21.4	-
14	67	M	3 months	30	-	-	19.0 ^b	-
15	56	F	11 years	30	-	-	20.4	-
16	39	M	10 years	17	+	+	20.6	+
17	62	F	11 years	14	-	-	20	-
18	60	F	3 years	11	-	+	19.4 ^b	+
Mean±SD							20.7±1.5	
		Patients					21.1±1.5	
		Controls (n=28)						

^a Follow-up study patients.

^b AP diameter of the pons less than the normal range of control subjects.

avoid contamination by cerebrospinal fluid. The inferior and superior cerebellar peduncles were so small that no attempt was made to measure the FA and MD of these structures.

Imaging and data analysis

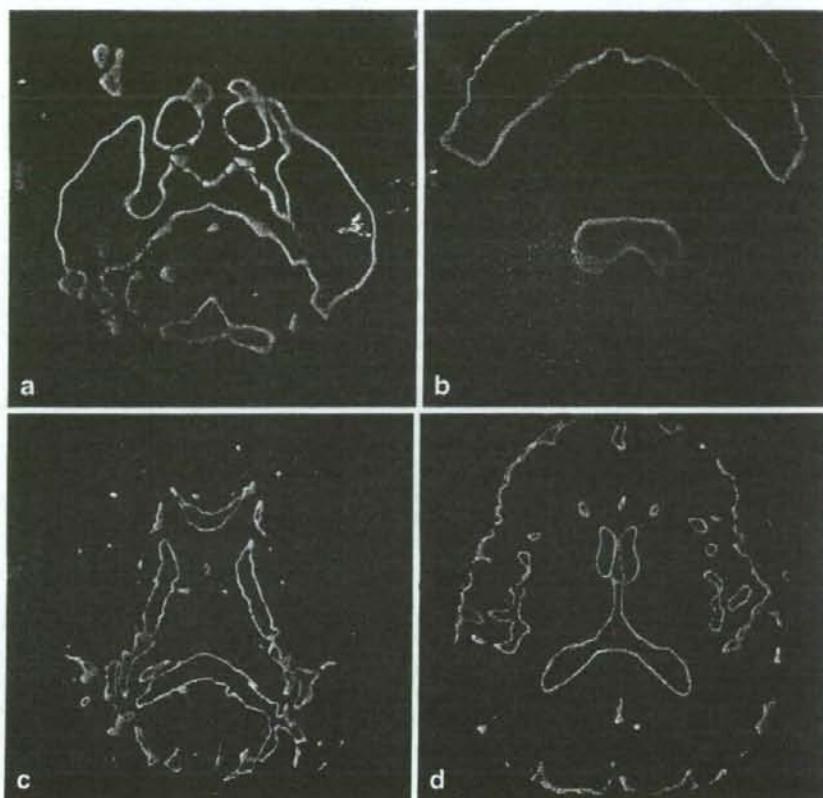
Conventional MR images were examined for signal intensity and morphological changes. T2-weighted axial images were visually inspected for the presence of hyperintensity of MCPs, cruciform hyperintensity in the pons [8, 9], and vertical slit-like hyperintensity in the pons [28] by two of the authors (K.K., K.N.). In the event of disagreement, a consensus was reached through discussion. For morphological changes, the distance between the anterior surface of the pons and the floor of the fourth ventricle (AP diameter) was measured in the T1-weighted midsagittal image displayed on the monitor by one of the authors (K.K.) (Fig. 2). Average FA and MD values in each ROI were compared with those of the control subjects. FA and MD values were compared between the group with hyperintensity

in T2-weighted images and the group without hyperintensity. In five patients in whom follow-up MR imaging was performed, signal intensity and morphological changes were evaluated and FA and MD values were measured; these data were compared with those of the initial study.

Statistical analysis

Differences in the AP diameters of the pons and in DTI measurements between the patient group and the control subjects were evaluated using Student's *t*-test for unpaired samples. The degree of correlation between the FA and MD values and ICARS scores were evaluated using Pearson correlation coefficients. The average FA and MD values calculated for each ROI were compared between the first and follow-up studies using Student's *t*-test. *P* values less than 0.05 were considered to indicate a significant difference. The statistical software package StatView, version 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C.) was used to perform all statistical analyses.

Fig. 1 ROIs used in the data analysis. **a, c** Color-coded FA maps on which regions of high anisotropy are shown in yellow and red, and regions of low anisotropy are shown in blue at the level of the pons (**a**) and the internal capsule (**c**). **b, d** Color-coded MD maps on which regions of high diffusivity are shown in yellow and red, and regions of low diffusivity are shown in blue at the level of the pons (**b**) and the internal capsule (**d**). The numbered circles show the regions of interest: 1 right, 2 middle, 3 left in the ventral row of the pons; 4 right, 5 middle, 6 left in the central row of the pons; 7 right, 8 middle, 9 left in the dorsal row of the pons; 10 right, 11 left in the MCP; 12 right, 13 left in the posterior limbs of the internal capsule



Results

On T2-weighted images, cruciform hyperintensity of the pons and hyperintensity of the MCP together were demonstrated in one patient and vertical hyperintensity of

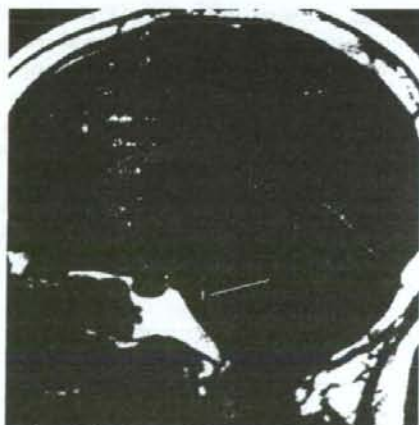


Fig. 2 Sagittal spin-echo (500/9 ms) image of 3-mm thickness showing the measurement of the AP diameter of the pons

the pons alone was observed in another four patients. Hyperintensity of the MCP was observed in two of these five patients (Table 1). The mean AP diameters of the pons on T1-weighted midsagittal images were 21.1 ± 1.5 mm in the control group and 20.7 ± 1.5 mm in patients; the difference was not statistically significant.

In most of the individuals, no side-related significant differences in the average FA and MD values were observed (Table 2). We found a statistically significant decrease in the FA values in the ventral and central rows of the pons, MCP, and internal capsule in patients compared with controls. No significant differences were noted in the dorsal row of the pons (Table 2). A clear relationship could not be found between the FA values and disease duration ($r=0.08$, $P=0.77$). A negative linear relationship was found between the FA values and the ICARS scores in the ventral and central rows of the pons, the internal capsule, and the MCP, with the relationship being particularly strong in the ventral pons ($r=-0.82$ to -0.85 , $P<0.0001$; Fig. 3), the central row of the pons ($r=-0.73$ to -0.77 , $P<0.001$) and the internal capsule ($r=-0.74$ to -0.82 , $P<0.001$). A good relationship was also found between the FA values and the ICARS scores in the MCP ($r=-0.57$, $P=0.01$) but the relationship

Table 2 FA and MD values of the control group and patients with ataxic neurodegenerative disease and correlation coefficients between FA values and the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) scores in 18 patients

Region	FA			MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)			Correlation between FA and ICARS (n=18)			
		Controls (n=28)	Patients (n=18)	P value	Control (n=28)	Patients (n=18)	P value	r	P value ^c	
Pons	Ventral row	Left	0.53±0.07	0.44±0.05	<0.0001***	0.99±0.20	1.17±0.33	0.02*	-0.82	<0.0001
		Middle	0.36±0.09	0.31±0.05	0.02*	1.02±0.22	1.11±0.23	0.22	-0.85	<0.0001
		Right	0.53±0.08	0.44±0.05	0.0001***	1.01±0.24	1.21±0.30	0.02*	-0.82	<0.0001
	Central row	Left	0.40±0.07	0.34±0.07	0.01*	1.06±0.24	1.16±0.20	0.16	-0.74	0.0002
		Middle	0.32±0.06	0.26±0.05	0.002*	1.08±0.22	1.20±0.21	0.09	-0.73	0.0003
		Right	0.39±0.06	0.34±0.07	0.02*	1.07±0.23	1.17±0.21	0.12	-0.77	<0.0001
Dorsal row	Left	0.51±0.07	0.49±0.08	0.46	0.96±0.17	1.03±0.17	0.19	-0.03	0.9	
	Middle	0.42±0.06	0.43±0.07	0.86	1.01±0.26	1.05±0.16	0.56	0.39	0.11	
	Right	0.52±0.06	0.49±0.08	0.15	0.96±0.19	1.03±0.18	0.24	-0.06	0.81	
MCP	Left	0.68±0.06	0.57±0.09	<0.0001***	0.83±0.14	0.96±0.27	0.06	-0.57	0.01	
	Right	0.68±0.06	0.58±0.09	<0.0001***	0.83±0.14	0.92±0.15	0.06	-0.57	0.01	
Internal capsule	Left	0.70±0.04	0.68±0.03	0.04*	0.78±0.05	0.80±0.09	0.23	-0.76	<0.0001	
	Right	0.70±0.03	0.68±0.03	0.04*	0.79±0.06	0.81±0.09	0.24	-0.82	<0.0001	

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs controls.

was not strong compared with that in the ventral and central row of the pons and the internal capsule (Table 2).

MD values in the patients were higher than in the controls. There was a significant difference in MD values of the ventral row of the pons ($P < 0.05$), but not of the internal capsule or the MCP (Table 2). The difference was less than that for the FA values. No relationship was noted between MD values and the ICARS score in any ROI.

The patients were divided into two groups: one group consisted of 5 patients who showed hyperintensity on T2-weighted images, and the other consisted of 13 patients who did not show T2 hyperintensity. An unpaired *t*-test showed

no significant difference in FA/MD values between these two groups.

Follow-up examination

Approximately 1 year after the first examination, a follow-up MRI study was performed in five patients. These patients had moderately severe ataxia but no abnormal hyperintensity was noted on conventional T2-weighted images: three patients (patients 2, 3 and 4) showed a small decrease in the AP diameter of the pons from the initial examination. No objective interval change was found on neurological examination. On follow-up conventional MRI, no hyperintensity had developed between the first examination and the follow-up study. The AP diameter of the pons on midsagittal images showed no interval change. On the follow-up DTI study, a paired *t*-test showed significant differences in FA in the MCP and the internal capsule. FA values in the MCP were 0.53 ± 0.05 at the initial examination and 0.50 ± 0.06 at the follow-up examination ($P = 0.01$). FA values in the internal capsule were 0.66 ± 0.02 at the initial examination and 0.63 ± 0.01 at the follow-up examination ($P = 0.02$). MD values were slightly elevated, but not significantly (Table 3).

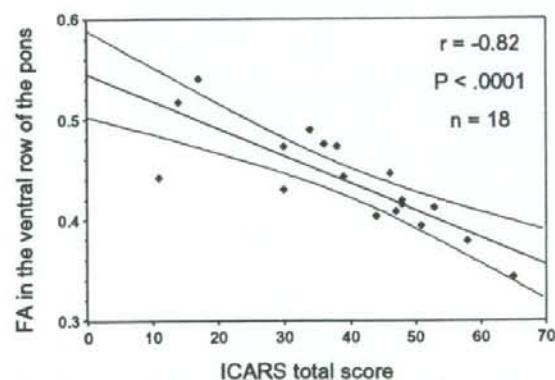


Fig. 3 Relationship between FA values in the ventral row of the pons and ICARS) scores in 18 patients. The FA values were measured for three ROIs (left, middle, right) on the ventral row of the pons, and the average FA values of the left and right ROIs were used as a representative value

Discussion

The dominant clinical feature of ataxic neurodegenerative diseases is progressive ataxia with the primary lesion considered to be a deterioration of the pontine nuclei,

Table 3 FA and MD values in five patients at the 1-year follow-up

Region			FA		MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	
			First examination	Follow-up examination	First examination	Follow-up examination
Pons	Ventral row	Left	0.41±0.02	0.39±0.04	1.30±0.27	1.29±0.17
		Middle	0.27±0.03	0.28±0.03	1.24±0.24	1.43±0.35
		Right	0.41±0.03	0.40±0.02	1.48±0.34	1.56±0.41
	Central row	Left	0.31±0.06	0.29±0.04*	1.25±0.19	1.24±0.17
		Middle	0.24±0.03	0.24±0.04	1.27±0.14	1.31±0.17
		Right	0.31±0.05	0.49±0.06	1.29±0.16	1.32±0.08
	Dorsal row	Left	0.52±0.04	0.50±0.05	1.09±0.21	1.09±0.34
		Middle	0.45±0.05	0.45±0.05	1.03±0.18	1.03±0.23
		Right	0.49±0.06	0.49±0.06	1.08±0.24	1.09±0.33
MCP	Left	0.54±0.07	0.49±0.06*	0.98±0.08	1.08±0.18	
	Right	0.53±0.05	0.50±0.06*	0.99±0.10	1.09±0.11	
Internal capsule	Left	0.67±0.02	0.63±0.01*	0.80±0.03	0.83±0.06	
	Right	0.66±0.02	0.63±0.01*	0.80±0.06	0.83±0.07	

* $P < 0.05$

pontocerebellar tract, and cerebellum [1, 2]. Histopathologically, affected areas are characterized by a loss of neurons and variable astrocytosis. Pallor or loss of myelin is seen in the white matter tracts and can be related to the severity of the loss of neurons in affected areas [1]. The pontocerebellar tract sends impulses from the pontine nuclei to the entire cerebellar cortex except for the flocculonodular lobe via the MCP. The cerebellar cortical neurons project to the cerebellar nuclei, particularly to the dentate nuclei. Fibers of cerebellar nuclei which form the superior cerebellar peduncle decussate completely at the level of the inferior colliculus and ascend to the ventrolateral nucleus of the thalamus. The major projection of the ventral nuclei of the thalamus is to area 4 of the cerebral cortex. Neurons of the motor cortex project into the pontine nuclei, from where the fibers project to the contralateral cerebellar cortex via the MCP.

Conventional MR imaging is a useful tool for assessing the integrity of neural tissues in patients with ataxic neurodegenerative disease: white matter hyperintensity on T2-weighted images and atrophy of the brainstem and cerebellum are common findings [2–9]. This study revealed signal intensity changes in five patients (28%) and pontine atrophy in three patients (17%). However, abnormal findings such as these usually appear on MRI images only in advanced phases of the disease.

DTI has been demonstrated to show white matter integrity. Diffusion anisotropy in white matter originates approximately from the specific organization of this tissue, as bundles of more or less myelinated axonal fibers running in parallel; diffusion is in the direction of the fibers [29]. Intact fiber tracts show restricted diffusion and bundles of myelinated axonal fibers running in parallel would show high FA values. In disease processes that disrupt the integrity of the myelin sheath and/or nerve axons, such as

Wallerian degeneration, the restriction of water diffusion across the fiber tract is reduced, so FA values would be decreased.

In patients with ataxic neurodegenerative disease, DTI was able to show decreased FA and increased MD in the corticopontocerebellar pathway (ventral and central rows of the pons, MCP and internal capsule). Comparing the FA and MD values between the patients and the controls, FA was a more valuable indicator than MD for demonstrating degenerative changes of the corticopontocerebellar pathway in patients (Table 2), although both values showed significant differences between patients and controls.

In the patients, the most significant decrease in FA was observed in the ventral row of the pons and the MCP followed by the central row of the pons and the internal capsule (Table 2). The significant decrease in FA in the ventral row of the pons may be explained by a loss of pontine nuclei and astrocytosis and pallor or loss of myelin in the descending longitudinal fiber tracts and transverse fibers. The decrease in FA in the central row of the pons was slightly less significant. This result may be because there are fewer neuronal fibers in the central row than in the ventral row of the pons. In contrast, the dorsal row of the pons did not show any significant FA changes in patients. This could be because the dorsal row of the pons has many ascending fiber tracts as described above which appeared to be less deteriorated than those of the corticopontocerebellar pathway. A significant decrease in FA in the basis pontis has been reported in patients with MSA [17, 19]. In those studies, however, FA was measured in a single ROI in the central portion of the basis pontis and the size and placement of the ROI was not clearly defined. In this study, a ROI was placed in the ventral, central, and dorsal row of the basis pontis, including the lateral and central

portion of each row. Detailed analysis of the FA values in the patients suggested that in the pons the ventral row would better reflect the degenerative change than the central or dorsal row.

The MCP consists of densely packed fibers running in parallel. The most significant decrease in FA values in the MCP in the patients seems to reflect myelin pallor and loss of myelin of the pontocerebellar fibers, almost all of which seem to be involved in the disease process. This result is consistent with those of prior studies in patients with MSA [16, 17, 19]. The decrease in FA in the internal capsule was an expected result, since degenerative change of the pyramidal tract has been pathologically described in patients with SCD [1, 30, 31]. In this study, the internal capsule showed a significant decrease in FA but to a lesser degree than the ventral row of the pons and the MCP (Table 2). It is speculated that this result can be explained by the fact that the internal capsule not only contains the pyramidal tract, which also has compact axonal fibers running in parallel, but contains many fibers from the cerebral cortex, some of which would not be affected by ataxic neurodegenerative disease.

Reduced FA values of the internal capsule have been reported in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as well as in those with ataxic neurodegenerative disease [32–35]. The ALS patients showed a reduction in FA values in the posterior limb of the internal capsule in comparison with volunteers. Sach et al. concluded that DTI could be useful for assessing upper motor neuron involvement in ALS patients before clinical symptoms of the corticospinal tract lesion become apparent [33].

In this study, the severity of ataxia was evaluated with ICARS. There was a negative correlation between the ICARS score and the FA value in the ventral and central rows of the pons, internal capsule, and MCP. A strong correlation was noted in the ventral row of the pons and internal capsule. There have been few studies investigating FA/MD values in patients with neurodegenerative ataxia using brain MR-DTI [17–19]. Shiga et al. studied 11 MSA patients by DTI and found that FA values decreased in the MCP, basis pontis, and internal capsule. They also found that ataxia was negatively correlated with FA values in the MCP but not in the internal capsule, and suggested that the degree of ataxia in MSA patients may be parallel the degenerative process in the MCP [17]. This study's results suggest that clinical severity is correlated with the degenerative changes of the pontocerebellar tract, as Shiga et al. reported, and may correlate to some extent with those of the internal capsule. It is unclear why the correlation between the FA values of the ventral and central rows of the pons and the internal capsule and clinical severity was stronger than that between the FA value of the MCP and clinical severity. Yoon et al. studied five patients with sporadic

cerebellar ataxia and found decreased FA values in the bilateral MCP and deep cerebellar hemisphere, but normal FA values in the basis pontis [18]. They found no clear relationship between FA and ICARS score. No significant difference in FA change in the basis pontis in their patients was probably due to the size and placement of the ROI. In their study, FA was measured by a single large ROI placed in the central portion of the basis pontis, which appears to contain the central and dorsal row of the pons and may not contain a sufficient amount of pontine nuclei and descending longitudinal tracts. Therefore, FA values of the pons in their study do not seem to represent the corticopontocerebellar tract. Another group studied 17 patients with MSA, 17 patients with progressive supranuclear palsy, and 12 patients with Parkinson disease with DTI [19]. In the patients with MSA, FA was markedly reduced in the MCP, and MD was increased in the pons and MCP. Unfortunately, these authors did not study FA values in the pons because they thought that FA changes in the pons would be difficult to interpret since the pons includes both white matter tracts and pontine nuclei.

Follow-up conventional MR imaging on five patients revealed no significant interval change in signal intensity or AP diameter in the pons. The follow-up DTI study, however, revealed a significant decrease in FA in the MCP, the ventral and central rows of the pons, and the internal capsule. These results suggest that there are ongoing axonal degenerative changes that are detectable only by DTI as a significant decrease in FA, but could not be visualized even by modern conventional MR imaging. Since the number of patients studied by follow-up DTI was limited, further studies are recommended.

There were some limitations to this study. First, the patients with ataxic neurodegenerative disease consisted of a heterogeneous group of patients with inherited and sporadic disease sharing the clinical features of progressive ataxia. Underlying pathological changes, however, are not the same but are similar between these groups. Therefore, we believe that the results of this study are reliable and reflect the underlying pathological processes. Second, the ROI methodology applied might not be sufficiently sensitive to detect a potential underlying abnormality in a proportion of the tracts since so many different fiber tracts are comingled, particularly in the pons and internal capsule. ROIs were manually placed, not automatically. Determining the boundaries of the structure of interest and avoiding partial volume contamination from unrelated fiber tracts are problems with this method. Third, the circumference of the ROIs was held constant for the sampled regions in each patient, and a ROI of 22 mm² might be too large to reflect changes of a microscopic order for neuronal fibers.

In conclusion, this study confirmed that DTI provides a powerful tool for detecting degenerated corticopontocer-

ebellar pathways in patients with ataxic neurodegenerative disease and may provide a useful quantitative tool for monitoring disease progression. The most reliable sites for measuring FA values seem to be the ventral aspect of the pons, the MCP, and the posterior limb of the internal capsule.

Conflict of interest statement We declare that we have no conflict of interest.

References

- Graham DI, Lantos P (eds) (2002) *Greenfield's neuropathology*, 7th edn. Arnold, London, pp 343–346, 359–372
- Iwabuchi K, Tsuchiya K, Uchihara T, Yagishita S (1999) Autosomal dominant spinocerebellar degenerations. Clinical, pathological, and genetic correlations. *Rev Neurol (Paris)* 155(4): 255–270
- Nabatame H, Fukuyama H, Akiguchi I, Kameyama M, Nishimura K, Nakano Y (1988) Spinocerebellar degeneration: qualitative and quantitative MR analysis of atrophy. *J Comput Assist Tomogr* 12: 298–303
- Klockgether T, Schroth G, Diener H-C, Dichgans J (1990) Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:297–305
- Gallucci M, Splendiani A, Bozzao A et al (1990) MR imaging of degenerative disorders of brain stem and cerebellum. *Magn Reson Imaging* 8:117–122
- Ormerod IE, Harding AE, Miller DH et al (1994) Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:51–57
- Nicoletti G, Fera F, Condino F et al (2006) MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* 239:825–830
- Savoird M, Strada L, Girotti F et al (1990) Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. *Radiology* 174:693–696
- Bürk K, Bühring U, Schulz JB, Zühlke C, Hellenbroich Y, Dichgans J (2005) Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 62:981–985
- Mascalchi M, Cosottini M, Lolli F et al (2002) Proton MR spectroscopy of the cerebellum and pons in patients with degenerative ataxia. *Radiology* 223:371–378
- Tedeschi G, Bertolino A, Massaquoi SG et al (1996) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 39:71–78
- Nave RD, Foresti S, Tessa C et al (2004) ADC mapping of neurodegeneration in the brainstem and cerebellum of patients with progressive ataxias. *Neuroimage* 22:698–705
- Guerrini L, Lolli F, Ginestroni A et al (2004) Brainstem neurodegeneration correlates with clinical dysfunction in SCA1 but not in SCA2. A quantitative volumetric, diffusion and proton spectroscopy MR study. *Brain* 127:1785–1795
- Adachi M, Hosoya T, Yamaguchi K, Kawakami T, Kato T (2000) Diffusion- and T2-weighted MRI of the transverse pontine fibers in spinocerebellar degeneration. *Neuroradiology* 42:803–809
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F et al (2006) Apparent diffusion coefficient measures of middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 129:2679–2687
- Lee SK, Mori S, Kim DJ et al (2003) Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. *Epilepsia* 44:1536–1540
- Shiga K, Yamada K, Yoshikawa K, Mizuno T, Nishimura T, Nakagawa M (2005) Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy. *J Neurol* 252:589–596
- Yoon B, Kim SJ, Lee SK, Kim BS, Chung SR, Kim YI (2006) Early pathological changes in the cerebellum of patients with pure cerebellar syndrome demonstrated by diffusion-tensor imaging. *Eur Neurol* 56:166–171
- Blain CRV, Barker GJ, Jarosz JM et al (2006) Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 67:2199–2205
- Henkelman R, Stanisz G, Kim J et al (1994) Anisotropy of NMR properties of tissues. *Magn Reson Med* 32:592–601
- Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111:209–219
- Pierpaoli C, Basser PJ (1996) Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36:893–906
- Beaulieu C, Allen PS (1994) Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med* 31:394–400
- Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E et al (1994) Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 212:770–784
- Kim J, Lee SK, Lee JD, Kim YW, Kim DI (2005) Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 2224–2228
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M et al (1997) International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 145:205–211
- Storey E, Tuck K, Hester R et al (2004) Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord* 19:190–192
- Yagishita A (1999) MRI of spinocerebellar degeneration (in Japanese). *J Clin Radiol* 44:1295–1303
- le Bihan D (2006) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI: functional and molecular imaging of stroke and dementia – updates in diagnosis, treatment, and monitoring. In: Nishimura T, Sorensen AG (eds) *Proceedings of the International Symposium on Functional and Molecular Imaging of Stroke and Dementia*, Kyoto, Japan, 14 and 15 October 2005. International Congress Series, vol. 1290 (Radiology), pp 1–24. Elsevier, Amsterdam
- Papp MI, Lantos PL (1994) The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 117:235–243
- Watanabe H, Saito Y, Terao S et al (2002) Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125:1075–1083
- Ellis CM, Simmons A, Jones DK et al (1999) Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 53:1051–1058
- Sach M, Winkler G, Glauche V et al (2003) Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 127:340–350
- Graham JM, Papadakis N, Evans J et al (2004) Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* 63:2111–2119
- Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW et al (2003) Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1250–1257



シング部位の露出が提案されている。FTDP-17 患者にはほぼ例外なくタウの異常蓄積が確認されていることから、変異によって構造変化したタウ、あるいは過剰となったタウがリン酸化された後に蓄積し、異常機能を獲得することによって神経細胞が変性する機序が考えられている⁵¹⁾。

tauopathy において蓄積したタウは過剰なリン酸化を受けている点が共通であるが、そのアイソフォーム組成には疾患特異性がある。すなわち、AD および神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) では 3 リピートタウと 4 リピートタウが同じ割合で蓄積するのに対し、Pick 病では 3 リピートタウが、PSP, CBD, AGD では 4 リピートタウが優位に蓄積する⁵²⁻⁵⁷⁾。また、AD では主に神経細胞にタウが蓄積するが、Pick 病、PSP, CBD, AGD では神経細胞に加えてグリア細胞にも蓄積がみられる^{55,58)}。さらに、ピック病で蓄積するタウは、262 番目のセリンのリン酸化を欠く点^{54,59,60)}が他の tauopathy とは異なっている。なお、Pick 病以外の tauopathy で、現在の病理分類上 FTLD に含まれる CBD, PSP, AGD, SD-NFT の病態については、II-5. その他の変性型認知症 (316 頁) で詳しく述べられている。

Pick 病の脳において 3 リピートタウの発現が増加しているという証拠はなく^{56,61)}、なぜ 3 リピートタウが特異的に蓄積するのかは不明である。FTDP-17 において Pick 球の形成が報告されている変異は、エクソン 9 から 13 にかけて 10 か所ある。このうち Δ K280 変異はスプライシングエンハンサー配列の崩壊によって 3 リピートタウの発現が増加することによりその蓄積が生じると考えられるが⁶²⁾、その他の変異はすべてのアイソフォームに生じていることから、3 リピートタウ優位な蓄積が起こる機序はやはり不明である。1つの仮説は、タウのアイソフォーム発現は神経細胞によって一様ではなく、Pick 病では元来 3 リピートタウの発現が多い神経細胞が侵されるというもので、Pick 球の好発細胞である海馬歯状回顆粒細胞が 3 リピートタウのみを発現していることがその根拠となっている^{51,54)}。

b. TDP-43 proteinopathy

1) 家族性 FTLD-U における PGRN 遺伝子変異の発見

FTDP-17 におけるタウ遺伝子変異の発見により、FTLD のかなりの部分はタウの異常で説明できるかと思われたが、タウ陰性ユビキチン陽性封入体を特徴とする家族性および孤発性 FTLD が相当数存在することが徐々に明らかになり、これらは FTLD-U とよばれ¹⁴⁾、その解析が進められた。そして、2006 年 7 月、タウ遺伝子と同じ第 17 番染色体 (17q21) に連鎖が示されながらタウ遺伝子上の変異が同定されないことから、tau-negative FTLD-17 あるいは FTDU-17 とよばれていた家族性 FTLD-U において、ついに PGRN 遺伝子の変異が同定された^{17,18)}。

PGRN は 593 アミノ酸で構成される糖蛋白であり、12 個のシステイン残基からなるモチーフの 7 回半の繰り返し構造と 17 アミノ酸からなるシグナルペプチドをもつ成長因子の 1 種である。最初に A, B, C, D の各ドメインに相当する 6kDa のポリペプチド (granulin; GRN) が顆粒球 granulocyte より単離され⁶³⁾、2 年後に全長の PGRN cDNA がクローニングされた^{64,65)}。granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin などの名称もある。PGRN は全身の器官に広汎に発現するが、その発現レベルは脾臓、卵巣、副睾丸、胎盤、副腎などで特に高く、骨格筋と脳

で低い。脳では、大脳皮質表層の神経細胞、海馬の錐体細胞および顆粒細胞、小脳の Purkinje 細胞に発現する⁶⁶⁾。細胞増殖、腫瘍形成、創傷治癒、発達、炎症など多くのプロセスへの関与がこれまで報告されている^{67,68)}。しかしながら神経系における機能はまだ不明の点が多い。

PGRN 遺伝子変異例についてはその後同様の報告が相次ぎ、現在までのところエクソン 12 を除いたすべてのエクソンといくつかのイントロンの計 63 カ所に、1 塩基置換、挿入、欠失などの変異が同定されている。変異による発症機序としては、ハプロ不全 haploinsufficiency が提案されている。ハプロ不全とは、優性遺伝性疾患において、原因遺伝子の一対のアリルのうちの一方が不活化することによって症状が出現する場合をいう⁶⁹⁾。PGRN 変異では、変異型 mRNA がナンセンス変異依存分解機構 nonsense-mediated decay (NMD) によって分解されるために無発現となり、機能型 PGRN 蛋白が減少することが発症の原因と考えられている^{17,18)}。

タウや α シヌクレインがそうであったように、神経変性疾患では原因遺伝子として同定された分子が、その疾患の特徴的病理構造物を構成する場合が少なくない。そこで PGRN についても全領域をカバーする一連の抗体を用いた免疫組織化学染色が行われたが、陽性反応は神経細胞体の一部とミクログリアに認められたのみで、ユビキチン陽性封入体は陰性であった^{17,18)}。

2) タウ陰性ユビキチン陽性封入体の主要構成成分としての TDP-43 の同定

PGRN 遺伝子変異の発見は、直接タウ陰性ユビキチン陽性封入体の本体解明には結びつかなかったが、2006 年秋、FTLD-U 患者剖検脳を用いた蛋白化学的あるいはプロテオミクスの解析により、封入体の主要構成蛋白として TDP-43 が同定された^{19,20)}。

TDP-43 は、ヒト・エイズウイルス (HIV-1) 遺伝子の末端反復配列 long terminal repeat (LTR) 内の RNA 調節配列要素である TAR (trans activation responsive region) に結合し、その発現を抑制する因子として最初に同定され、この名が付けられた。その後、この発見とは別に、嚢胞性線維症の原因遺伝子である嚢胞性線維性膜貫通調節因子 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) のエクソン 9 のスプライシングを抑制する因子として TDP-43 が同定された^{70,71)}。

TDP-43 の遺伝子は、染色体 1p36.21 上に存在し、6 個のエクソンを含む。TDP-43 蛋白は全身の臓器に広汎に発現しており、2 つのコンセンサス配列 (RNP-1, RNP-2) からなる RNA 認識モチーフ RNA-recognition motif (RRM) を 2 個と 1 個の glycine-rich ドメインを有する^{71,72)}。この構造は、不均一核内リボ核酸蛋白 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) を主とした RNA 結合蛋白に共通のものである^{72,73)}。hnRNP ファミリーに属する蛋白は、pre-mRNA のスプライシングをはじめとするプロセッシング機構の調節や mRNA の核から細胞質への輸送などに関与することが知られている。TDP-43 は、N 末側の RRM-1 を介して mRNA の UG リピートに結合する。また、glycine-rich ドメインを含む C 末側領域を介して hnRNP A2/B1 や hnRNP A1 などの他の RNA 結合蛋白と結合し、蛋白複合体を形成することによってスプライシング抑制に働くことが示されている⁷⁴⁾。

抗 TDP-43 抗体を用いた病理標本免疫組織化学染色の結果、FTLD-U に出現する NCI (図 4-2B)、神経細胞核内封入体 neuronal intranuclear inclusion (NII) (図 4-2B, inset)、変性神経突起 (図 4-2C) などが陽性を示すことが明らかになった。さらに、ALS の病理マーカーの 1 つである前

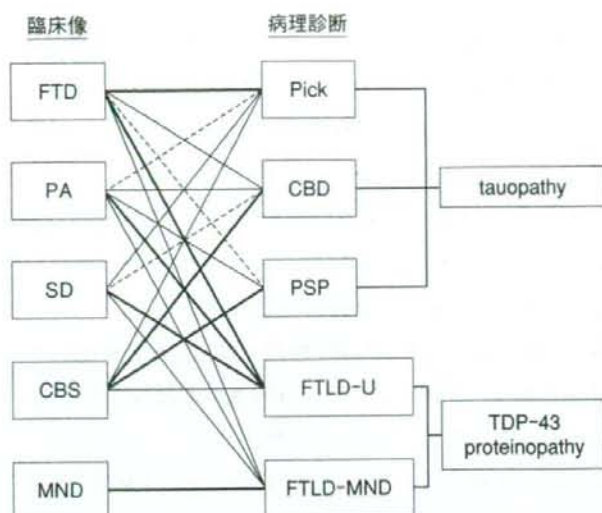


図 4-3 ● FTLD およびその関連疾患の臨床像と病理像の対応関係

FTD: frontotemporal dementia (前頭側頭型認知症), PA: progressive non-fluent aphasia (進行性非流暢性失語), SD: semantic dementia (意味性認知症), CBS: corticobasal syndrome (皮質基底核症候群), MND: motor neuron disease (運動ニューロン疾患), Pick: Pick's disease (ピック病), CBD: corticobasal degeneration (皮質基底核変性症), PSP: progressive supranuclear palsy (進行性核上性麻痺), FTLD-U: frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions (ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症), FTLD-MND: (運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭葉変性症).
 太い線は強い相関, 細い線は弱い相関, 点線はまれな相関, をおのおの表す. Boeve らの⁹⁰⁾図より改変.

角運動ニューロン内のスケイン様封入体 skein-like inclusion (図 4-2D) や round inclusion (図 4-2E), グリア細胞内封入体 (図 4-2F, G) なども陽性であることが判明し, FTLD-U と ALS が共通の病理基盤を有することが明らかになった. また, TDP-43 は通常, 核に存在するが, 封入体が形成された細胞の核は TDP-43 陰性であるという特徴が指摘された (図 4-2B). FTLD-U および ALS の剖検脳から調製した不溶性画分のイムノブロット解析では, 対照群ではみられない 45kDa のバンド, 高分子量域のスミア, 低分子量域断片が検出された. 45kDa のバンドは, 脱リン酸化により移動度が変化するから高リン酸化 TDP-43 であり, タウや α シヌクレインなどと同様, TDP-43 は異常リン酸化を受けて蓄積していることが示された^{19,20)}.

ところで, FTLD の 3 臨床分類は特定の神経病理学的特徴とは対応しないとされていたが, TDP-43 の発見以後の再検討により, ある程度両者の相関がみられることがわかってきた. Snowden らは 79 例の FTLD について tauopathy と non-tauopathy に分けて検討したところ, FTD は tauopathy と non-tauopathy がほぼ半数ずつを占めるが, SD と FTD-MND はすべて non-tauopathy であり, PA

表 4-2 ● TDP-43 陽性構造の出現パターンによる FTLD-U の病理分類と臨床病型との対応

病型	主な TDP-43 陽性構造	主な臨床病型
1 型	DN	SD
2 型	NCI	FTD-MND
3 型	NCI, DN, NII	PA, FTD
4 型	NII, DN	IBMPFD

DN: dystrophic neurites (変性神経突起), NCI: neuronal cytoplasmic inclusions (神経細胞質内封入体), NII: neuronal intranuclear inclusions (神経細胞核内封入体), SD: semantic dementia (意味性認知症), FTD-MND: frontotemporal dementia with motor neuron disease (運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症), PA: progressive non-fluent aphasia (進行性非流暢性失語), FTD: frontotemporal dementia (前頭側頭型認知症), IBMPFD: inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia (骨ページェット病と前頭側頭型認知症を伴う遺伝性封入体筋炎)

も non-tauopathy の割合がかなり高いことを見出した⁷⁵⁾。この場合の non-tauopathy の大部分は FTLD-U と考えられる。現時点で考えられる FTLD およびその関連疾患の臨床像と病理像の対応関係について図 4-3 にまとめた。

FTLD-U の病理像は、大脳皮質におけるユビキチン陽性構造の出現パターンによって 3 型に分類することがすでに提唱されていたが^{76,77)}、TDP-43 の検討によりもう 1 型加わり、現在 4 型に分類されている^{75,78)}(表 4-2)。この病理分類と FTLD の臨床病型との対応を調べると、SD は 1 型、FTD-MND は 2 型、PA は 3 型を示す例が多く、また 9 番染色体に連鎖する FTD-MND は 2 型、PGRN 変異例は 3 型、VCP 変異による IBMPFD は 4 型を必ず示すことが明らかになった。FTD の病理像が最も多様であり、1 型から 3 型のいずれのパターンも認められた^{75,78)}。

TDP-43 の蓄積機序については、現時点では不明な点が多い。PGRN の機能喪失は、培養細胞においてカスパーゼの活性化を引き起こし、結果として TDP-43 の切断と TDP-43 断片の核から細胞質への移行が生じると報告されたが⁷⁹⁾、別の論文ではこの結果は否定された⁸⁰⁾。VCP は、小胞体関連蛋白のユビキチン-プロテアソーム系による分解に関与する蛋白であるが⁸¹⁾、変異によりこの分解が阻害されることから⁸²⁾、ユビキチン-プロテアソーム系の障害と TDP-43 蓄積との関連が推測されている²¹⁾。一方、エンドソームの膜輸送に関与する蛋白質複合体である ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) の発現を培養細胞において抑制すると、オートファジーによる蛋白質分解が阻害され、TDP-43 の細胞質内蓄積が生じることから⁸³⁾、オートファジー系の障害と TDP-43 蓄積との関連も注目される。TDP-43 proteinopathy における神経変性機序としては、核内における TDP-43 の喪失による loss-of-function^{19,21,31)}、あるいは異常リン酸化や断片化した TDP-43 の凝集物による細胞毒性 toxic gain-of-function⁸⁴⁾などが想定されている。

3) 家族性および孤発性 ALS における TDP-43 遺伝子変異の同定

2008 年、家族性および孤発性 ALS 例において TDP-43 遺伝子の変異が相次いで同定され⁸⁵⁻⁸⁹⁾、TDP-43 の異常と神経変性の直接的な関係が証明された。同定されたのは、家族性例から 8 カ所、孤発性例から 5 カ所の計 13 カ所である (図 4-4)。いずれもミスセンス変異であり、部位はほとんど

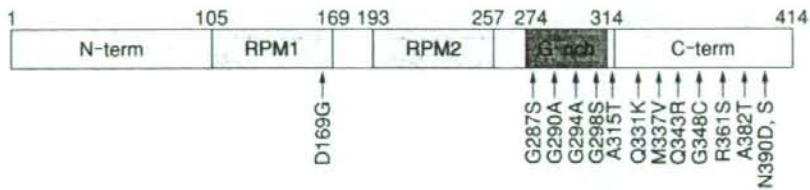


図 4-4 TDP-43 遺伝子の変異部位

RRM: RNA-recognition motif (RNA 認識モチーフ), G-rich: glycine-rich ドメイン

が TDP-43 の C 末側領域に集中している。これらのうち、患者剖検脳の解析結果について報告されているのは Q343R と G298S であるが、それによると脊髄、脳幹、中心前回などの広い範囲に TDP-43 陽性の NCI および glial inclusions が認められ、不溶性画分のイムノプロットにおいても 45kDa のバンドおよび約 25kDa の断片が検出されることから、孤発性 ALS と類似の病態が示唆される。なお、これまでのところいずれの変異例においても認知症症状は報告されていない。

変異の効果についてはいまだ不明な点が多いが、Sreedharan らは変異型 TDP-43 遺伝子をニワトリ胚の脊髄に導入し、脚および尾芽の形成阻害と、脊髄組織に多数の TUNEL 陽性アポトーシス細胞を認めたことから、toxic gain-of-function あるいはドミナントネガティブ効果を提唱している⁸⁶⁾。今後、変異の効果に関する解析がさらに進むとともにモデル動物なども作製され、疾患の病態がより明らかになることが期待される。

〈新井哲明〉

4. 臨床症状

FTD では AD と異なり脳後部が保たれるため、ある程度進行するまでは基本的日常生活動作 activities of daily living (ADL) そのものに問題は生じないが、脳の後部、辺縁系、基底核系への抑制がはずれ、これらの機能のもつ本来の行動パターンがあらわとなり、前頭葉の機能そのものに由来する行動異常と併せて出現する。これらは古典的な Pick 病として記載されてきたものである。

これらの行動異常や精神症状は単独で出現する場合もあるが、しばしば同時に出現する。SD や PA ではこうした認知症としての全体的行動の変容は、初期には目立たないとされるが、注意深く観察すると実際にはこうした変容が初期から現れる場合もある。これらの症状のうちのいくつかは FTD に限定して出現するものもあるが、FTLD として総括されている前方型認知症に共通の行動変容もあることを心にとめておく必要がある。

Shinagawa らは、FTD では「社会行動・感情・日常生活の変化」がすべての初発症状の 62.5% を占め、AD 群より有意に高頻度に見られたと報告している⁹¹⁾。そのなかでも「自発性の低下」と「常同行動」が最も頻度の高い初発症状であった。また、「社会に対する関心の喪失」、「自己に対する関心の喪失」、「脱抑制」や「易刺激性」などが初発症状として出現する場合もみられた。これは、近時記憶障害や見当識障害が主な初発症状である AD と比べて、非常に多彩であることを示している。

一方、AD と比べると、幻覚や妄想、抑うつ気分などの精神症状は明らかに少ない。

1) 病識の欠如

病初期より欠如している。病感すらまったく失われていると感じられることが多い。さらに、自己を意識させるだけでなく、社会的環境のなかでの自己の位置を認識させる能力、すなわち“自己”を主観的意識を保持しながら比較的客観的な観点から認識する能力 (self-awareness)⁹²⁾が障害されている。このような障害を「心の理論」の障害から説明しようという試みもある。心の理論は、自己および他者の心を読む(心の動きを類推する)、すなわち他者の心的状態、思考や感情を推論する機能と定義される。後述する臨床診断基準でも重視されている、社会的対人行動の障害、自己行動の統制障害、情意鈍麻、病識の欠如の背景にある共通の心的機構を心の理論の障害として捉える研究が注目されている^{93,94)}。FTD ではAD と比較して、「心の理論」が障害されていることが指摘されている。FTLD のなかで、ある程度の病感を有しているのではないかと感じられるのは、PA とSD であるが、病識は言語障害に対しての訴えに範囲は限定され、また深刻感を伴う真の意味での病識は失われている。すなわち、その言語障害の生活上への影響についての把握などは希薄化している。

2) 感情・情動変化

多幸的に変化していることが多い一方、焦燥感が強く不機嫌を呈している例もある。情動鈍麻、無表情もしばしばみられる。またFTDの一部には冷ややかで疎通性が得られず統合失調症患者から受けるようなプレコックス感が感じられる例もある。多幸的、児戯的な性格変化(モリア)は前頭葉眼窩面の障害が指摘されている⁹⁵⁾。扁桃体との関連を推定している報告もある⁹⁶⁾。

3) 被影響性の亢進ないし環境依存症候⁹⁷⁾

FTD 例でみられる被影響性の亢進ないし環境依存症候群 environmental dependency syndrome⁹⁸⁾は、前方連合野が障害され後方連合野への抑制が外れ、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果、すなわち外的刺激あるいは内的要求に対する被刺激閾値が低下し、その処理は短絡的で反射的、無反省となったものと理解できる⁹⁹⁾。日常生活場面では、介護者が首をかしげるのを見て同じように首をかしげる反響ないし模倣行為、相手の言葉をそのままおうむ返しに応える(反響言語)、何かの文句につられて即座に歌を歌い出す、他人への質問に先んじて応じる、視覚に入った看板の文字をいちいち読み上げる(強迫的音読)、といった行為で表れる。検査場面では、物品や検者の動作が提示された時、(反応しないように指示されていても)強迫的にことばで応じてしまう(物品の場合は呼称し、検者がチョコキの形の手を見せた時は「チョコキ」「V」ないし「2」などと言語化する)という強迫的言語応答がみられる¹⁰⁰⁾。反響言語や反響行為のように、刺激と同じ様式で反応することが多いが、強迫的言語応答では動作や物品による刺激に対して言語的に、強迫的音読では文字刺激に対して音読で応答する。責任病巣としては、前頭葉内側面が疑われている。

4) 脱抑制、わが道を行く行動⁹⁷⁾

反社会的あるいは脱抑制といわれる本能のおもむくままの行動は、前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。店頭にならんだ駄菓子を堂々と万引きする、あるいは検査の取り組みに真剣さがみられず(考え不精)自分の気のままに答える、診察中に鼻歌を歌う、関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出てゆく(立ち去り行動)などの表現をとる。社会的な関係や周

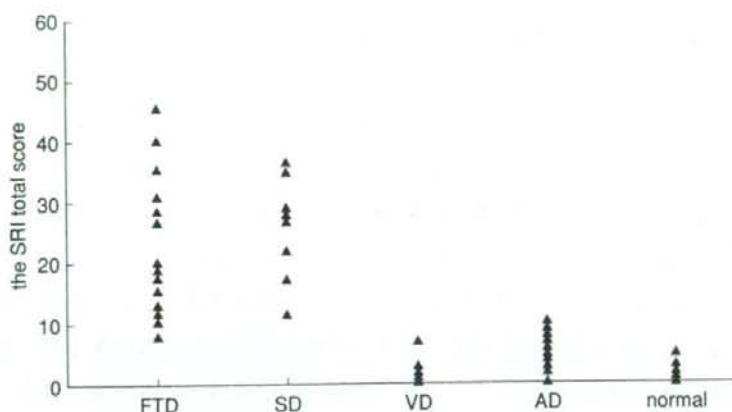


図 4-5 前頭側頭型認知症(FTD), 意味性認知症 semantic dementia(SD), 脳血管性認知症 (VD), アルツハイマー病 (AD), ならびに健常高齢群 (normal) における常同行動 (文献 104 より一部改変)
SRI: The stereotypy rating inventory

困への配慮がまったくみられず、過ちを指摘されても悪びれた様子がなく(患者本人に悪気はない)、あつげらんとしてゐる。脱抑制は、前頭葉眼窩面の障害でも出現するといわれているが⁹⁵⁾、側頭葉との関連も指摘されている¹⁰¹⁾、自発性の低下が進むと、目立たなくなる。

5) 常同行動

自発性の低下や無関心が前景にたつ前にはほぼ全例で認められる。神経基盤としては、前頭葉眼窩面が疑われ⁹⁹⁾、側頭葉との関連も論じられている¹⁰²⁾。いずれにせよ、前方連合野から大脳基底核への抑制が外れた結果と理解できる。AD との鑑別にも重要な症状である^{103,104)}(図 4-5)。病棟では、デイルームのきまった椅子に座るといふ常同行動が形成されやすいが、日常生活では常同的周遊(roaming¹⁰⁵⁾)や常同的食行動異常¹⁰⁶⁾が目立つことが多い。1日中数 km の同じコースを歩き続けたら、数十 km のコースを毎日周遊し、その途中で行うさい銭泥棒、花や果物を盗ってくるといった軽犯罪がしばしば社会的な問題となる。決まった少数の食品や料理に固執する常同的な食行動や、女性の場合は調理が常同的になり、作る副食の種類が減少したり味噌汁の具が変わらなくなることがある¹⁰⁷⁾。言語面では、何を聞いても自分の名前や生年月日など同じ語句を答える滞続言語¹⁰⁸⁾、まとまった同じ内容の話をするオルゴール時計症状¹⁰⁹⁾などの形で出現する。

常同行動が時間軸上に展開した場合、時刻表的生活となる。この場合、常同行動は強く時間に規定されるため、強迫性を帯びることが多い。診察時には、しきりに時計をみて時間を気にする例もある。時間軸上のスパンは分・時間単位にとどまらず、日単位、週単位のこともあり、行動が曜日に規定されているような例もある。Tissot ら¹¹⁰⁾は剖検 32 例中 5 例に強迫的な戸締まりの確認行為や手洗い行動を認めている。階段を上がる際に 1 から 6 まで数字を数え何度目かのところで足を踏み出すといった強迫的・儀式的行動がみられる例もある。症状自体は強迫性障害 obsessive-compulsive disorder でみられるものと同様であるが、高橋¹¹¹⁾が指摘しているように自己の強迫症状に対する自我違和性が認められない点で異なる。一般に強迫症状は下部前頭前野、帯状回前部、線条体領

域との関連が指摘されている^{112,113)}。

絶えず膝を手で擦り続けたり、手をパチパチと叩いたりするような反復行動がみられることもある。言語面では、同語反復や反復書字の形で現れる。反復言語は、Guiraud¹¹⁴⁾により PEMA 症候群（反復言語: palilalie, 反響言語: écholalie, 緘黙: mutisme, 失表情: amimie）としてまとめられ線条体との関連を示唆され、後に Tissot ら¹¹⁰⁾により PES 症候群（反復言語, 反響言語, 常同行為）の1つとして取り上げられ、前頭葉穹窿面萎縮群と側頭葉・前頭葉萎縮群との関連が指摘されている。

6) 自発性の低下

これは前頭葉の機能低下がもたらす直接的な症状である。自発性の低下は、VD においてもしばしばみられる症状の1つであるが、FTD の病初期には常同行動や落ち着きのなさと共に生じることが多く、昼寝をしているかと思うと常同的に周遊する。声をかけないと1日中同じ場所でじっとしている VD の自発性低下とは趣が異なる。近縁の症状である抑うつ状態としばしば混同されるが、抑うつ状態では気分や思考面の変化を伴うため、悲哀感や不安、罪責感などの存在をうかがわせる言動や貧困妄想、微小妄想、加害妄想など思考面での異変が生じるため鑑別は可能である。質問をしても真剣に答えず、すぐに「わかりません」と答えるような前述の考え不精やよく考えもせずに即答する言動（当意即答）の背景にも自発性の低下が想定される。一般的に自発性低下は前頭葉内側面特に前部帯状回の障害との関係がいわれているが⁹⁹⁾前頭葉穹窿面の萎縮との関連も指摘されている⁹⁵⁾。

7) 転導性の亢進、維持困難

ある行為を持続して続けることができないという症状である。注意障害、あるいは運動維持困難との関連が考えられる。Krüver-Bucy 症候群の hypermetamorphosis との関連で論じられることもあるが、必ずしも外界の刺激に対して過剰に反応するだけでなく、外界の刺激がなくても落着かない。立ち去り行動は診察・検査場面でしばしば観察される。この言葉を記載した吉田ら¹¹⁵⁾は、新しい課題、状況からの逃避の極端な表現である可能性を示唆しているが、考え不精や転導性の亢進とも関連のある症状のように思われる。

8) 食行動異常

AD に比較して食行動異常の出現頻度は非常に高い¹⁰⁶⁾ (図 4-6)。食欲の変化、嗜好の変化、食習慣の変化がみられる。特に早期にみられるのは食欲の増加である。嗜好の変化としてはチョコレートやジュースなど甘いものを毎日多量に食べる場合もしばしばみられる。食習慣の変化としては十分に咀嚼せずに嚥下するため食事速度が速くなるといった行動で現れる。決まった少品目の食品や料理に固執する常同的な食行動が出現する場合も多い。これらの食行動異常に関わる神経基盤としては、最近の MRI と voxel-based morphometry (VBM) を用いた研究から、前頭葉眼窩面と島回をめぐる神経回路の障害が想定されている^{116,117)}。

9) 遂行機能 executive function の障害^{118,119)}

遂行機能とは、目的に応じ予測し、目標を設定し、企図し、実行し、結果を評価し利用する機能である。FTD においては、上述してきた様々な症状によって、この人間が社会的、自立的、創造的な活動を行うのに不可欠な機能が障害される。刺激の入力過程から処理を経て出力である運動・行

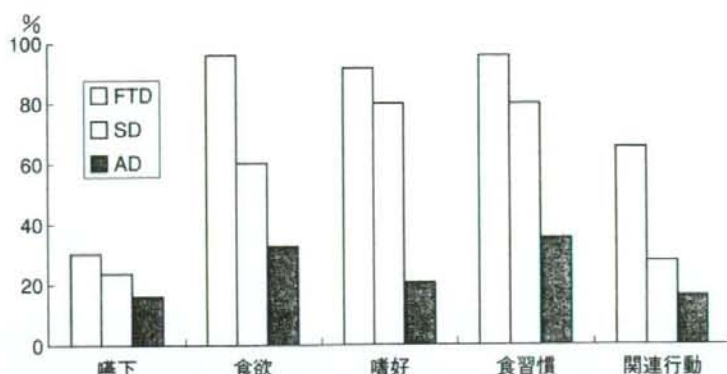


図 4-6 前頭側頭型認知症 (FTD)、意味性認知症 (SD)、ならびにアルツハイマー病 (AD) における食行動異常¹⁰⁶⁾
 FTD と SD では AD と比較して、食欲の増加、嗜好の変化、常同的食行動などの食習慣の変化が高頻度に認められる。

為・行動発現の経路を考えたとき、被刺激閾値の低下すなわち被影響性の亢進、無関心などによって入力過程の障害が生ずる。処理は短絡的で、反射的、画一化、無反省となるが、その背景としては、病識の欠如、self-awareness の障害、被影響性の亢進、脱抑制、などに基づく反射的処理過程が存在する。そして、出力は反復的、常同的、反響的となる。転導性の亢進（注意の維持困難）や発動性の低下はこれらすべての過程に関わってくる。

10) 言語症状

FTD の初期においても喚語困難や失名辞が認められる場合がある。これらは前頭葉機能の低下を反映し、語産生課題の特に語頭音からの産生に困難を示す。しかし FTD でみられる喚語困難は語頭音効果により改善し、いわゆる語義失語のような語彙の喪失を示す重篤な失名辞とはならない。とりわけ前頭葉の左半球優位に萎縮や機能低下が進行する例では、自発語が乏しくなり復唱も困難で、ときに錯語もみられるが、了解障害は目立たない超皮質性運動失語ないし力動性失語の状態を呈する。また失語周辺症状としては上述した同じ語を繰り返す反響言語やこちらの問いかけをそのまま返答する反響言語といわれる言語症状や、いつも同じ内容の話題を話すオルゴール時計症状、会話中に自分の名前や生年月日など同一の語句を挿入する滞続言語など意図性保続に類する言語症状が認められる。これらは中期以降のコミュニケーション障害がかなり進行した段階で出現し、その後次第に無言症を呈するようになる。

FTLD の他の subtype, すなわち SD や PA の鑑別には、失語症状を正確に捉えることが重要である。SD では、通常は失語では障害されることの多い言語の音韻的側面や統語面が保たれるが、語の意味的側面が重篤に障害され、語の辞書的意味の障害を中核とした語義失語を呈する。そして、その障害は、固有名詞や具体語に特に顕著に認められる¹²⁰⁾。側頭葉前方部の障害を反映し、語想起障害（物の名前がいえない）と再認障害（複数の物品から、指示された物を指すことができない）の二方向性の障害を示す。例えば鉛筆をみても「エンピツ」とはいえず、「エンピツ」という言葉を聞いてもそれが何かわからない。「エンピツって何ですか」とあたかもエンピツという言葉は初めて

聞いたかのように尋ねる。語頭音を示しても呼称能力は改善せず、「エンピ」というヒントに対して、「ああ、エンピですか」と答えることが多い。特に左（優位半球）側頭葉優位の萎縮例では語義失語が初期から目立つが、右側優位の萎縮例では、有名人や家族の相貌をみても誰かわからず、また金閣寺や東京タワーといった有名建造物をみてもそれが何であるか認知できず、みたこともないと既知感も示さないことが多い。一方、PAの典型例では、努力性、プロソディー障害、途切れ途切れの発語を特徴とし、吃音、構音障害、錯語、失名辞、失文法、口部顔面失行を伴う例が多い¹²¹⁾。失語症状は呼称課題や語想起での障害により発症するが、次第に字性錯語が生ずるなど復唱でも障害がみられ、書字障害、計算障害なども現れる。しかし、PAとして報告されているものには、発語が少ないだけで、症候学的には流暢性失語と捉えるべき症例もあり、なお議論の多い臨床症候群である。SDやPAでは日常生活場面でのエピソード記憶はよく保たれるが、定型的な記憶検査では失語症状のため成績は不良である。

11) MND型の神経学的所見

MND型では前述のような行動異常・精神症状に加え、Pick型やFLD型にはみられないMNDが併発する。MNDとしてはALSが多い。嚥下障害などの球麻痺で発症する例が多く、上肢の筋萎縮、筋線維束収縮は強いが、下肢の筋力は保たれ、歩行可能であることが多い。中期から末期には把握、吸いつき、口とがらしなどの原始反射がみられる。急速に進行し、生命予後は悪い。

5. 検査

ADとの鑑別には、脳波が有用である。進行に伴い徐波化が目立ってくるADに対し、FTDでは少なくともある程度進行するまでは徐波化が目立つことはほとんどない¹²²⁾。

古典的なPick病(Pick型)に関しては、脳の前部部の限局性葉性萎縮を捉えられるという点で、CT、MRIは有用である(図4-7)。さらに、MRIではPick型でみられる強いグリオーシスを反映して、T2強調画像とproton強調画像における白質の信号強度が前頭側頭部で増加するといわれている¹²³⁾。また、この知見は、FTD脳の剖検所見とMRI所見の対応によって確認されている¹²⁴⁾。

機能画像では、萎縮部位に対応するより広範囲の血流・代謝の低下が認められる。一方、病理学的な議論が続いている脳萎縮はあまり目立たないタイプ(FLD型)については、限局性萎縮はなくSPECTやPET画像上著明な前頭部の血流、代謝の低下を示すので、機能画像所見が診断には重要となる¹²⁵⁾(図4-8)。また、脳血流の不均一性を反映した3次元フラクタル解析法を用いて、脳前部部の血流の不均一性に着目することによってFTLDとAD、健常コントロールの鑑別を可能にした報告もある¹²⁶⁾。

しかし、これらの画像診断はあくまで補助診断であり、正確な診断には上述してきたような特徴的な臨床症状の聴取と精細な観察が必須である。

なお本邦には家族性FTDは少ないが、その中ではタウの遺伝子異常家系が多い。患者本人、未発症者の遺伝子診断は技術的に可能であるが、後述するように現時点ではFTDに対する根治療法は存在しないため、安易に行ってはならない。各施設の倫理基準に基づいて慎重に行うべきである。

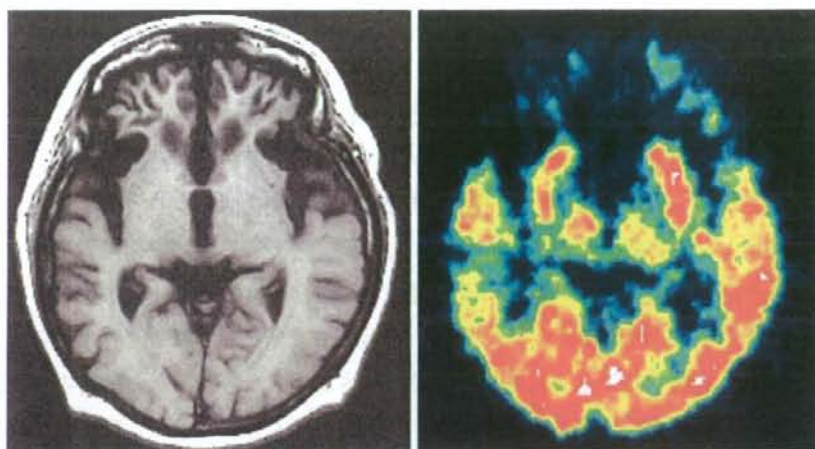


図 4-7 ● 59 歳，女性

MRI で前頭葉の限局性萎縮を呈し，FDG-PET ではさらに広範な脳前部部の血流低下が認められる。

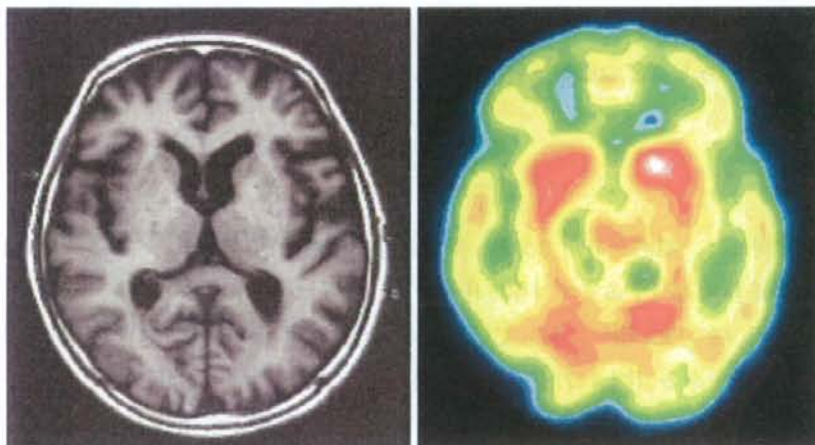


図 4-8 ● 67 歳，男性¹²⁹⁾

臨床症状は典型的な FTD 像を呈するが，MRI では萎縮は目立たず，SPECT で前頭葉の血流低下を認める（FLD 型が疑われる）。

6. 診断

表 4-3 は，1998 年に示された FTD の臨床診断基準¹²⁷⁾の一部を抜粋したものである。操作的な診断基準の形式になっており，FTLD 剖検例による検索での本診断基準の感受性は 85%，特異性 99% である¹²⁸⁾。必須とされる主要診断的特徴は，AD や DLB などの他の認知症性疾患の診断基準とは異なり，専門医以外には抽象的でわかりにくい内容になっているが，全体的には上述したように古典的な Pick 病の臨床特徴がまとめられている。