

### 3. MRIを用いた脳脊髄液・脳間質液動態研究の最新動向

田岡 俊昭 名古屋大学大学院医学系研究科革新的生体可視化技術開発産学協同研究講座

#### Glymphatic システムとは

2012年にIliffとNedergaardらは、血管周囲腔が脳内のリンパ系に相当するシステムを構成しているという仮説を立てた。透過性に優れた赤外線レーザー光によって、硬膜越しに生体の脳を観察できる二光子顕微鏡を用いて、マウス脳の皮質下領域を*in vivo*で観察した結果を基に、これをglymphaticシステムと命名した<sup>1), 2)</sup>。これは、グリア(glia)細胞とリンパ系(lymphatic system)を合わせた造語である。この仮説では、脳内の老廃物の排出過程は以下のとおりと考えられている。血管周囲腔は、脳脊髄液を脳実質内に流す導管として機能しており、駆動力は動脈拍動である。動脈周囲の血管周囲腔に導かれた脳脊髄液は、血管周囲腔の外壁を構成するアストロサイトの足突起に分布するアクアポリン4(AQP4)水チャンネルを介して、脳組織の間質に入る。間質に入った脳脊髄液は、組織中の老廃タンパク質を洗い流す。この脳脊髄液は、今度は静脈周囲の血管周囲腔に流入し、脳の外に排出されるという説である(図1)。生理的状态では、glymphaticシステムの活動性は睡眠と関連する。二光子顕微鏡による脳脊髄液腔の蛍光トレーサーの検討では、覚醒時には睡眠時と比較してトレーサー流速の大幅な減少を示した。これは、睡眠時には間質腔が覚醒時の60%程度の拡張を来し、組織の物

質輸送を促進することが原因とされている<sup>4)</sup>。

glymphaticシステムの仮説が提唱される以前から、組織からのアミロイドβなどの老廃物の除去機構に関しては複数の機構が考えられてきた<sup>5)</sup>。主なものとして、毛細血管の脳実質側から内腔側へのトランスサイトーシスによる輸送、アミロイドβを分解する作用のある酵素あるいはグリアによる分解、血管周囲のリンパ排液路を流れる細胞間隙流に乗った輸送が挙げられているが、この経路は毛細血管や小動脈の壁内を通過して、血

流の方向と反対に流れるものと考えられており、血管周囲リンパ排液路[intramural peri-arterial drainage system(以下、iPADシステム)]と呼ばれている<sup>6), 7)</sup>。

glymphaticシステム仮説やiPADシステム仮説を含め、脳脊髄液や脳間質液動態の詳細に関しては議論が多いが、これまでの研究で、脳間質液動態の異常がさまざまな疾患で重要な要因となっていることが明らかになってきた。われわれは、このような脳間質液動態の異常が重要な要因となっている疾患または病

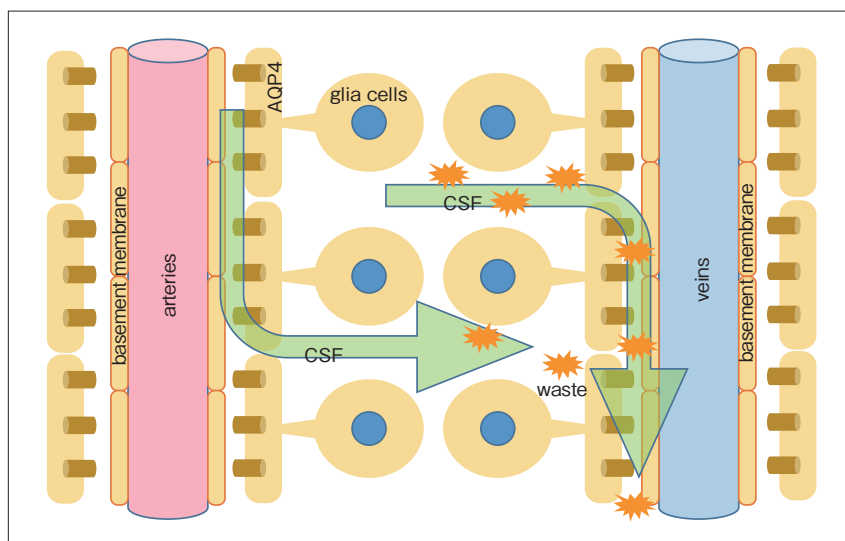


図1 Glymphatic システム

glymphaticシステム仮説では、以下のような過程で脳内の老廃物が排出されるとしている。

- ・脳脊髄液(CSF)は血管周囲腔を経由して脳実質内に流入する。
- ・脳脊髄液は、動脈を囲む血管周囲腔から血管周囲腔の外壁を構成するアストロサイト(glia cells)の足突起に分布するAQP4に制御された水チャンネルを介して、脳組織の間質に入る。
- ・間質に入った脳脊髄液は対流により流れ、組織中の廃棄されたタンパク質(waste)を洗った後に、静脈周囲の血管周囲腔に流入し、脳の外に排出される。

(参考文献3)より引用転載)