

脳内Glymphatic systemの機能解明

札幌医科大学 脳神経外科

講師 秋山 幸功

(共同研究者)

札幌医科大学 脳神経外科 教授 三國 信啓

はじめに

中枢神経系には長らくリンパ系は存在しないとされていた。しかし近年、末梢臓器において組織液を吸収、老廃物などを除去する機能を有する“リンパ系”に相当するGlymphatic systemが、特にげっ歯類では中枢神経系において存在し、髄液や組織間液がリンパ液の代用として働いているのではないかと考えられるようになった。本研究は、ヒトにおいてGlymphatic system が存在することを証明することを目的とする。具体的には、MRI, MRS画像を用いてGlymphatic systemの評価を水頭症、浮腫を伴う脳腫瘍、髄液漏出症患者において詳細に検討する。

脳脊髄液（CSF）や脳組織間液は、これまで脳室内の脈絡叢で産生され、脳室内からくも膜下腔に流出し、最終的に上矢状洞にある、くも膜顆粒にて吸収され、静脈系に入ると考えられてきた。しかし、髄液の産生については、げっ歯類において脈絡叢を摘出して髄液の産生は維持されること、吸収過程についてもトレーサーを注入した実験では、くも膜顆粒ではなく、鼻リンパ系に流出していたとの報告もあり、これまでの髄液の産生、吸収の常識が覆されつつある。脳実質内の組織間液がどこで、産生、また吸収されるのか、脳細胞の代謝産物や老廃物の排出経路など現在までのところ不明であり、その解明は、さまざまな中枢神経疾患の病態生理を解明する上で非常に重要と考えられる。本研究では、特にヒトにおいてその存在、機能を臨床的、組織学的に解明したい。

結 果

正常ボランティア30例と、低髄液圧5症例、認知症患者20症例 計55例のMR spectrographyを施行した。3.0T MRI (GE Healthcare, Milwaukee, WI) Spine coilを使用した。全例病変部と思われる部分とは無関係なcorona radiata部にcolume of interest (VOI)を設定し、Single-voxel point-resolved spectroscopy sequenceをも用いて計測した。

解析対象代謝物として、脳組織に特有な次の物質を解析した。L-alanine (Ala) , Aspartate (Asp) , Creatinine (Cr) , γ -Aminobutyric Acid (GABA) , Glucose (Glc),

Glutamine (Gln), Glutamate (Glu), Glycerophosphocholine (GPC), Phosphocholine (PCh), myo-Inositole (mI), L-Lactate (Lac), N-Acetylaspartate(NAA), N-Acetylasparatylglutamate (NAAG), Scyllo-Inisutol (Scyllo), Taurine (Tau), Creatine methylene group (-CrCH2), Guanideacetate(Gua), MacroMolecule (MM), Lipid (Lip)などを解析した。そのうち、control群と低髄液圧群では統計学的に有意な差は認められなかった。また、control群と認知症群比較においては、NAAでそれぞれ 11.18 ± 0.61 、 7.04 ± 2.02 と認知症群で有意に低下、MM14では、 5.25 ± 2.49 、 10.43 ± 5.32 で、MM17でも 3.12 ± 1.80 と 7.78 ± 6.80 と有意に増加していた。(図1)

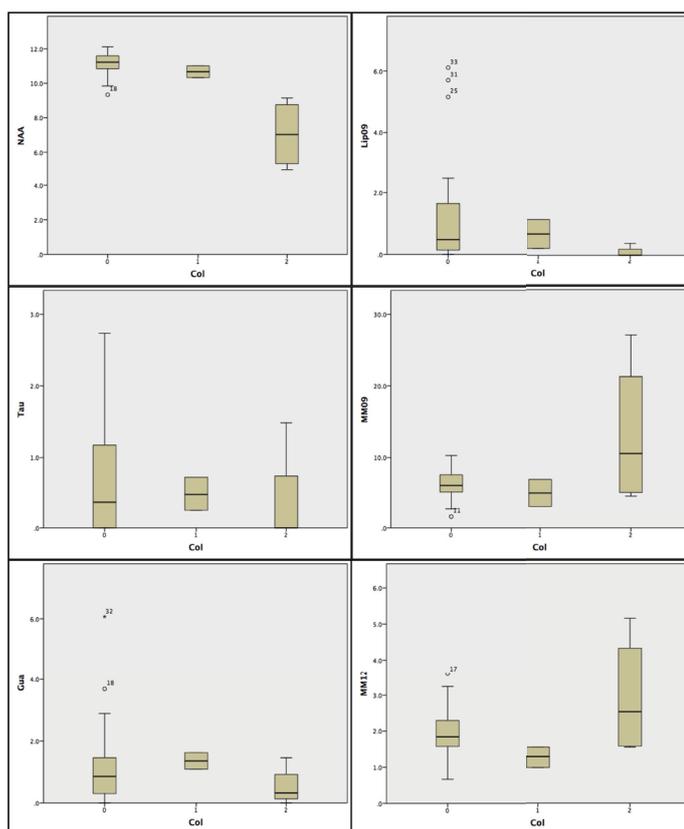


図1

考察

今回、正常ボランティアとGlymphatic systemが正常もしくは亢進状態と考えられる低髄液圧症の患者、さらにGlymphatic systemの機能低下が存在すると考えられる認知症患者を対象にその脳内代謝産物の定量的測定を行った。Control群に比較して、認知症群において統計学的に有意にNAAが低下し、MacroMoleculeが増加していた。これは、認知症患者の脳組織において、神経細胞の脱落および何らかの高分子化合物が脳内蓄積していることの証明と考えられた。

脳血管障害患者、脳腫瘍患者数が少なく、今回の解析には含まれていないが、今後、患者数を随時加えて行き、統計学的に解析したいと考えている。

今後は、脳腫瘍やてんかん患者の組織を解析すると同時に患者の認知機能、組織な高分子化合物の同定を行いたい。

要約

中枢神経系には長らくリンパ系は存在しないとされていた。しかし近年、末梢臓器にお

ける組織液を吸収、老廃物などを除去する機能を有するリンパ系に相当する Glymphatic system の存在が注目されつつある。脳組織間液は Glia 細胞の働きにより髄液中に移動し、さらに静脈系へと運搬され脳組織の老廃物などの排出するネットワーク (clearance pathway) が存在すると考えられている。

認知障害がアミロイドベータなどのタンパク質の脳内蓄積、沈着が原因として知られている一方、タンパクの蓄積、排出障害の原因、機序は不明であった。この Glymphatic system の機能解明は、その原因を明らかにするだけでなく、正常圧水頭症など、他疾患の原因、治療にも大きく役立つと考えられる。われわれは、様々な中枢神経疾患患者の頭部 MRI を精査、評価することにより Glymphatic system の機能評価を試みた。

対象

浮腫を伴う脳腫瘍患者、認知障害を有するアルツハイマー、脳血管障害、若年性、正常圧水頭症患者を対象とした。

正常ボランティア 30 人を対照群として評価した。

方法

使用機器：SIEMWNS 社および GE 社製 3.0T MRI を用いた。

撮像方法：通常の T1, T2, FLAIR 以外に MR cisternography (FIESTA; GE, CISS; SIEMENS)、susceptibility-weighted imaging (SWI)、Double IR 法 ; white matter attenuated IR (WAIR) および grey matter attenuated IR (GAIR) などの撮像方法を用いて灰白質、白質、動脈、静脈の面積、体積評価、さらに arterial spin labeling (ASL) 法によって脳血流量、速度の評価を行った。

結果的、考察

各撮像方法により Glymphatic system の流出路として考えられている perivascular space (état criblé など) の面積、体積評価を行い、また、神経細胞と glia 細胞の体積を WAIR および GAIR 法により計測し、さらに mRS において、これまで mIs (myo-Inositol) は glia 細胞のマーカーとして炎症や gliosis 変化を示唆すると考えられ、また NAA の低下が神経細胞の脱落を示唆する。今回、正常ボランティアと認知症患者の脳内組織における代謝産物を定量的に MRS を用いて計測した。その結果、認知症 (水頭症併発) 患者において NAA の低下および高分子化合物の蓄積の増加が認められ、Glymphatic system の機能異常を示す重要な結果と考えられ、また、機能異常による蓄積産物の評価が今後の病態生理の理解ならびに治療に寄与するものと考えられた。

本結果および脳腫瘍、脳血管障害患者数における解析結果について現在、論文化準備中である。

文 献

1. Nedergaard M:Science. 2013;340 (6140) :1529 – 30.
2. McComb JG, J Neurosurg 1982;56:790 – 797.

謝 辞

本研究に助成頂きました、公益財団法人大和証券ヘルス財団に、深謝申し上げますとともに、貴財団のご発展を心よりお祈り申し上げます。