

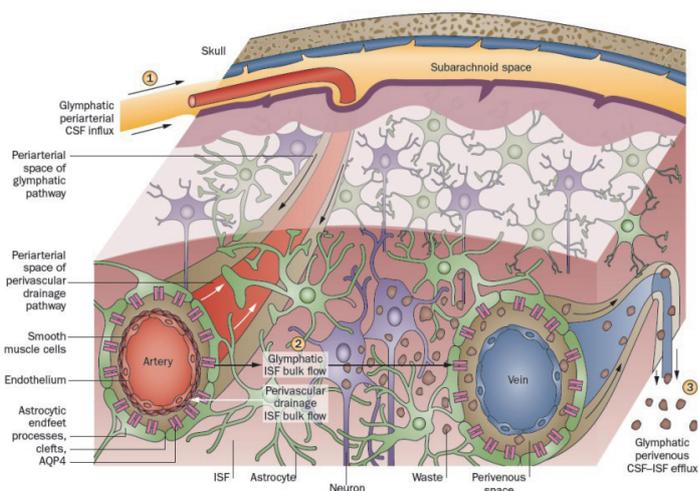
MRIを用いた α -シヌクレイノパチーにおける glymphatic systemの評価

慶應義塾大学医学部 神経内科
准教授 關 守信

はじめに

近年、ほとんどの神経変性疾患は特定の蛋白質が障害部位に異常蓄積するプロテインパチーとして理解されている。 α -シヌクレインの異常蓄積、凝集はパーキンソン病、多系統萎縮症、レビー小体型認知症に代表される α -シヌクレイノパチーを起こす。これまでは異常蓄積する蛋白質の産生および分解の機序について多くの研究がなされてきたが、近年、異常蛋白質の脳の外への排出機構が注目されている。脳内の老廃物の排出機構は長らく不明であったが、血管周囲腔 (Virchow Robin腔) を含めた脳脊髄液の循環が脳内の老廃物の排泄経路の1つとして提案され、glymphatic systemと命名された⁽¹⁾ (図1)。

図1 Glymphatic systemの概略⁽²⁾



Glymphatic systemの機能不全によりアミロイド β 、タウ蛋白、 α -シヌクレインの脳からの排出が障害され、脳内蓄積が増加することが動物実験で示されており、神経変性疾患の新たな病態機序として注目されている^(1, 3, 4)。また、glymphatic systemの機能は睡眠中に亢進することも明らかになり⁽⁵⁾、睡眠障害と神経変性疾患を結びつける機序の一つとも推定されている。Glymphatic systemの役割の解明は神経変性疾患の新たな

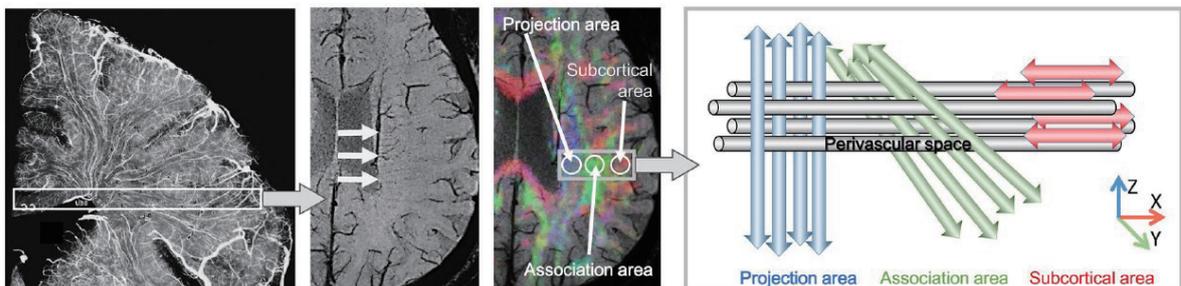
病態解明、治療標的の発見につながる可能性がある」と注目を集めているが、glymphatic systemのヒトでの可視化、評価方法は確立しておらず、 α -シヌクレイノパチー患者においてglymphatic systemの機能が低下しているか、どのような病態に関与しているかは十分な検討がなされていない。そんな中、ヒトにおけるglymphatic systemの評価方法としてMRIの拡散テンソル画像を用いた方法が提案された⁽⁶⁾。我々は先行研究としてアミロイド β およびタウ蛋白の蓄積を特徴とするアルツハイマー型認知症スペクトラム患者を対象に本手法を用いてglymphatic systemの評価を行った。臨床症状、神経心理検査、¹⁸F-florbetabenアミロイドPETの集積パターンに基づいて診断したアルツハイマー型認知症ス

ペクトラム群29例（アルツハイマー型認知症19例、アルツハイマー型認知症による軽度認知機能障害5例、preclinicalアルツハイマー型認知症5例）と健常者28例の検討を行った。結果、拡散テンソル画像で評価したglymphatic systemの機能は健常者に比べてアルツハイマー型認知症群で有意に低下しており、glymphatic systemの活動性は年齢、ADAS-cog、血清pTau181値と有意な負の相関、MMSEと有意な正の相関を示すことを明らかにした（第40回日本認知症学会にて発表）。

本研究の目的は非侵襲的なglymphatic systemの評価法と期待される拡散テンソル画像を用いた解析により α -シヌクレイノパチー患者におけるglymphatic systemの活動評価を行い、病態との関連性を検討することである。

Taokaらの原著⁽⁵⁾に従い、血管周囲腔の走行に沿った水の拡散能がglymphatic systemの活性に相関すると仮定し、拡散テンソル画像を用いてglymphatic systemの評価を行った。側脳室体部外側の白質では、髄質動静脈は脳室壁と直行する方向に走る一方、投射線維が上下方向、その外側では連合線維が前後方向に走り拡散に支配的な役割を担っている。そのため、これらの領域では髄質動静脈の血管周囲腔方向の拡散は白質線維の影響を受けずに評価できる可能性が提案され、DTI-ALPS法（diffusion tensor image analysis along the perivascular space）と名付けられている⁽⁶⁾（図2）。

図2 DTI-ALPS法のコンセプト⁽⁶⁾



本研究の対象は α -シヌクレイノパチー患者（パーキンソン病、多系統萎縮症、レビー小体型認知症、特発性レム睡眠行動障害）および健常者である。3.0T MRIを用いて拡散MRI画像を撮像し、FMRIB Software Libraryを用いて3軸方向の水の拡散能を反映したdiffusivity map (D_x , D_y , D_z)を作成した。続いて、color FAマップをもとに側脳室体部外側の投射線維領域、連合線維領域に定めた関心領域 (ROI) を D_x , D_y , D_z に各々あてはめ、投射線維領域、連合線維領域の3軸方向の水分子の拡散能を抽出した。Glymphatic systemの活性と相関すると仮定した側脳室体部外側の血管周囲腔方向の拡散能の指標としてALPS index (ALPS index = mean (D_x 投射線維領域, D_x 連合線維領域) / mean (D_y 投射線維領域, D_z 連合線維領域)) を算出した。ALPS indexが低いほどglymphatic systemの機能が低下していると推察される。疾患群と健常群でALPS indexに違いがあるか否かを検討すると共に、ALPS indexとパーキンソン病の運動症状、非運動症状との相関をみることで、

α -シヌクレイノパチーにおける glymphatic system の病態への関与を検討した。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:20180083)。

結 果

解析対象はパーキンソン病(PD)患者15例、健常者(HC)27例である(表1)。両群間で性別、年齢に有意差は認めなかったが、PD群の方がMMSEが有意に低値であった($p<0.005$)。

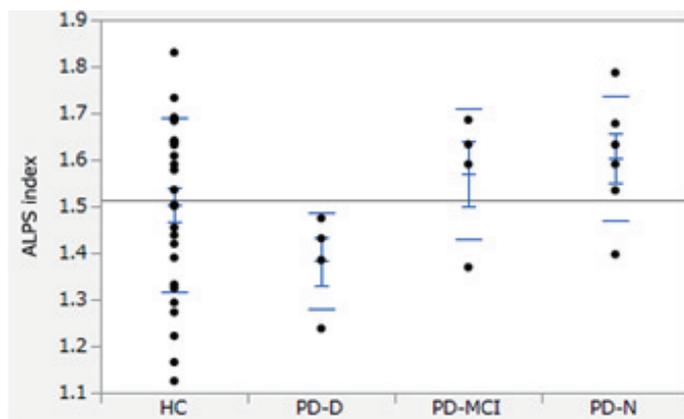
表1 背景

	PD patients	Healthy controls
Gender (male/female)	8/7	16/11
Age (years old)	71.8±9.8	68.4±8.1
MMSE	26.9±2.2	29.0±1.1

MMSE : Mini-mental examination, Values are mean±SD, except for gender

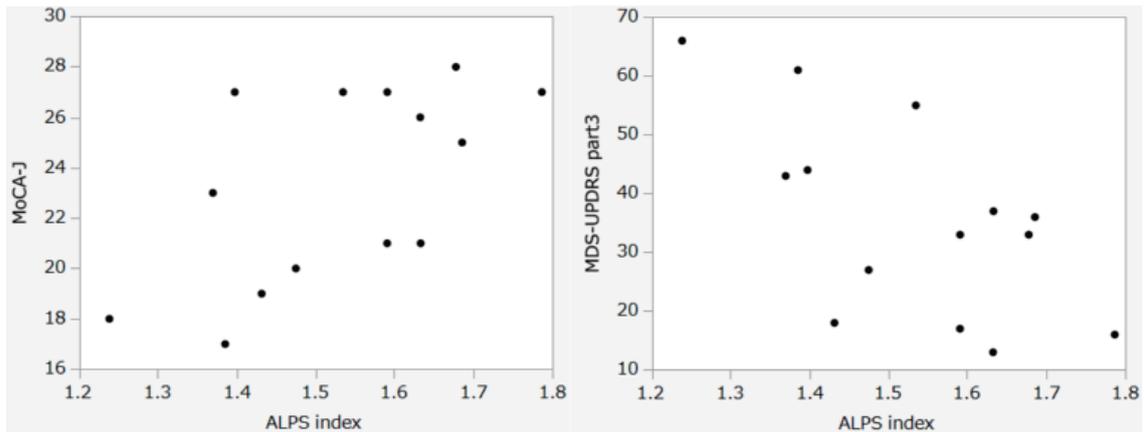
PD群(1.52±0.15)、HC群(1.50±0.19)でALPS indexに有意差は認めなかった。PD群を日本語版Montreal Cognitive Assessment(MoCA-J)スコアにより認知症群(MoCA<21, PD-D)、軽度認知機能障害群(MoCA<26, PD-MCI)、認知機能正常群(MoCA≥26, PD-N)に分けると、各群のN数が少なく統計学的に有意差はなかったものの、PD-DにおいてALPS indexは低い傾向がみられた(図3, $p=0.23$, Krusal-Wallisの検定)。

図3 認知機能毎のALPS index



PD群においてALPS indexと相関する因子を検討した。ALPS indexは年齢($p=0.17$)およびMMSEとは有意な相関は認めなかったが、MoCA-Jスコアと有意な正の相関($p<0.05$, $\rho=0.57$)、MDS-UPDRS part3と有意な負の相関($p<0.05$, $\rho=-0.60$)を示した(図4)。

図4 PD群におけるALPS indexとの相関分析



考 察

α -シヌクレイノパチーの病態として脳脊髄液動態の異常が指摘されている。変異 α -シヌクレインを過剰発現するA53Tパーキンソン病モデルマウスにおいては、大槽に注入した脳脊髄液トレーサの脳実質内への流入がwild typeのマウスと比べて有意に減少することが示されている⁽⁴⁾。また、A53Tマウスの黒質では α -シヌクレインの蓄積増加がみられ、頸部リンパ節を結紮して脳脊髄液の循環を妨げると α -シヌクレインの更なる蓄積、アクアポリン4の極性の障害、グリア細胞の活性化、炎症性サイトカインの増加、さらにはドパミン細胞の減少、運動症状の悪化が認められることが報告されている。我々は代表的な α -シヌクレイノパチーであるPD患者においてglymphatic systemの機能が認知症を伴うPD患者で低下傾向（統計学的有意差なし）であり、glymphatic systemの機能が認知機能（MoCA-Jスコア）と正の相関、運動症状の重症度と負の相関を示すことを明らかにした。この結果は我々と同様にDTI-ALPS法を用いてPD患者のglymphatic system活性を検討したChenらの報告と一致するものであった⁽⁷⁾。ChenらはPD-MCI群、PD-D群ではHC群と比較してDTI-ALPSで評価されるglymphatic systemの機能が有意に低く、glymphatic systemの機能が認知機能（MMSEスコア）と有意な正の相関、UPDRS part II（ADLスコア）、part III（運動症状のスコア）、total scoreと有意な負の相関を示すことを報告している。また、血漿DNAレベルで評価される酸化ストレスの程度とALPS indexの有意な負の相関も示されている。脳内老廃物の排出機構はglymphatic systemだけではなく、glymphatic system自体についても近年様々な批判、反論はあるものの、脳脊髄液動態の障害が神経変性疾患の病態に重要な役割を果たすことを提唱した点で非常に重要であると考え。異常蛋白質の排出機構の障害という新たな視点で α -シヌクレイノパチーの病態を明らかにすることは、将来の新たな治療目標の発展につながる可能性がある重要なテーマと考える。

現在、これまでに得られた結果をより確実なものにするために対象者の数を増やしている。また、glymphatic systemの機能は睡眠中に充進することが明らかになっており⁽⁵⁾、睡眠

障害と神経変性疾患の関係が注目されている。PD患者の睡眠障害と glymphatic system の機能の関係性についても鋭意検討中である。

要 約

ヒトにおける非侵襲的な glymphatic system の評価法として期待される拡散テンソル画像を用いた解析法 (DTI-ALPS法) によりPD患者における glymphatic system の活動評価を行った。結果、DTI-ALPS法にて評価される glymphatic system の機能はMoCA-Jで評価される認知機能と正の相関、運動症状の指標であるMDS-UPDRS part3と負の相関を示した。Glymphatic system の機能低下はPDの認知機能障害、運動症状の重症化に関係することが明らかとなった。 α -シヌクレイノパチーにおける glymphatic system の役割の解明は新たな病態解明、治療ターゲットの発見につながる可能性がある重要なテーマと考える。

謝 辞

末筆になりますが、本研究にご支援賜りました大和証券ヘルス財団に深謝申し上げます。

文 献

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 4:147ra111, 2012.
2. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 8:57-70, 2015.
3. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 34 (49) :16180-93, 2014.
4. Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein. *Transl Neurodegener.* 8:7: 2019.
5. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 342(6156) :373-7, 2013.
6. Taoka T, Masutani Y, Kawai H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn J Radiol.* 35 (4) :172-178, 2017.
7. Chen HL, Chen PC, Lu CH, et al. Associations among Cognitive Functions, Plasma DNA, and Diffusion Tensor Image along the Perivascular Space (DTI-ALPS) in Patients with Parkinson's Disease. *Oxida Med Cell Longev*, vol. 2021: 4034509, 2021.