

II MRI研究の最新動向

6. Neurofluid MRI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 neurofluid

体内の間質腔は代謝器質の組織への搬入と分配、老廃物の排泄、細胞間のシグナル伝達に重要な役割を持つ。中枢神経系以外の組織では、間質腔には血管からの血漿限外ろ過液が流入し、過剰な液体と老廃代謝物はリンパ管によって排出される¹⁾。一方、中枢神経系では脳血液関門 (BBB) が存在する点、解剖学的なリンパ管が存在しない点がほかの組織とは異なり、脳間質の液体の動態は現在も明らかではない。しかし、2012年に Iliff, Nedergaard らが glymphatic システムという概念で脳内のリンパ系に相当する系の存在を提唱してから、その解明が進行しつつある²⁾。glymphatic システムはグリア (glia) 細胞とリンパ系 (lymphatic) を合わせた造語であり、間質液や脳脊髄液が脳の機能や恒常性の維持に対して重要な役割を持つととらえた点で重要な概念である。この glymphatic システムの概念は定着しつつあり、脳脊髄液や間質液、そして血液という頭蓋内の液体全体を「neurofluids」と総称して、それらの動態を評価するようになってきている。最近では、さまざまな疾患で脳間質液動態が影響を受けることが示され、多くの疾患や病態に関して、間質液動態の障害としての側面があることがわかってきている。このような間質液動態の異常が重要な要因となっている病態を「central

nervous system (CNS) interstitial fluidopathy」と呼称して理解することが提唱されており、病態機序の解明や疾患評価のための画像診断や検査法、および疾患の治療や予防の手法の開発が促進されると考える^{3), 4)}。

glymphatic システム仮説の骨格は、2012～2013年にかけて発表された一連の4つの研究^{2), 5)~7)}によって形成されたが、Iliff, Nedergaard らによる2022年の総説には、10年間の知見を加えたアップデートが提示されている⁸⁾ (図1)。このモデルでは、glymphatic システムは以下の3つの要素からなるとしている。

- ① 脳組織への髄液流入：動脈を囲む血管周囲腔に沿って起こり、動脈の脈動によって駆動される。血管周囲の総体流と間質溶質の洗い出しは、血管周囲の星状細胞の終足に局在するアクアポリン4 (AQP4) に依存している。
- ② 間質での溶質の移動：拡散と移流の複合作用によって起こる。移流は、脳実質内血管周囲腔や白質路などの、特に移動の容易な解剖学的経路に沿って最も速く起こり、分子量の大きな溶質の移動を支える。一方、低分子の移動は拡散が支配的である。
- ③ 溶質の排出：老廃物などの髄液中の溶質は、上記経路で、静脈洞に関連した脳脊髄液コンパートメントで移動し、髄膜リンパ管、硬膜クモ膜顆粒、あるいは脳神経鞘を介して排出される。

このように、glymphatic システムは非

常に複雑かつさまざまな要因が関与していて、単一の側面からの評価が困難である。本稿では、上記の①組織への脳脊髄液の流入、②組織内での物質輸送、③静脈洞周囲などからの溶質の排出、という3つの要素のほか、④として、glymphatic システム全体を評価する手法を加えて、研究の現況についてまとめた。

1. 組織への脳脊髄液の流入の評価

Iliff らはマウスによる動物実験で、髄液腔内に蛍光トレーサーを投与して二光子レーザー顕微鏡で観察し、脳組織内への流入を評価することで glymphatic システム仮説の骨格を確立した²⁾。また、MRIを用いたトレーサー研究も脳全体を観察できる手法として初期から行われている。ガドリニウム造影剤 (GBCA) をトレーサーとして髄液腔内に注入して、その信号の時間経過を観測することで脳脊髄液と間質液の移行係数の算出ができる^{9), 10)}。

MRIでの髄注GBCAの観察はヒトでも試みられており、GBCAの髄注後、脳表から皮質、さらに、深部の脳組織へのGBCAの浸透・流入が示されている^{11), 12)}。髄注GBCAによる特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者の検討では、iNPHでは間質液動態の異常が確認された^{13), 14)}。慢性的な睡眠障害は認知症のリスク要因であるが、良好睡眠例と睡眠障害例における髄注GBCAの比較検討では、睡眠障害例では複数の脳領域で