

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09458

研究課題名（和文）脳圧上昇によるGlymphatic pathway障害に関する研究

研究課題名（英文）Effects of intracranial hypertension on Glymphatic pathway

研究代表者

岡 史朗（Oka, Fumiaki）

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20420531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：今回我々はマウスの脳圧を人為的に調整するモデルを用い、脳圧上昇がglymphatic pathwayの機能障害を招くことを研究した。Glymphatic pathwayは髄液腔から脳実質への取り込み、拡散、排出の3段階からなるためそれぞれにおいて蛍光色素で標識したトレーサーを用いその機能状態を確認した。その結果、脳圧を50mmHgに上昇すると、正常圧に比べその3段階全てにおいて障害されており、脳圧上昇はglymphatic pathwayの機能障害を招くことが脳神経障害の機序の一つであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は、脳圧の過剰な上昇が招く脳神経障害の新たな機序を発見した。脳圧上昇は頭部外傷、脳卒中に限らず脳腫瘍や感染症、水頭症など脳疾患の多岐に渡り合併しうる病態である。さらに最近の特発性頭蓋内圧亢進症という原因不明の頭蓋内圧上昇により失明などをきたす疾患が報告され注目されている。今回の我々の発見は、それらの疾患の病態を明らかにするだけでなく、今後の新たな患者管理や治療方法の開発につながる大きな一歩である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we studied the effects of intracranial pressure on glymphatic pathway. We manipulated ICP by an artificial cerebrospinal fluid reservoir connected to the cisterna magna in anesthetized mice. Glymphatic pathway consists of three stages: uptake, diffusion, and efflux from the cerebrospinal fluid cavity into the brain parenchyma. The function of each stage was studied using tracers labeled with fluorescent dyes. The results showed that all three stages were impaired when brain pressure was increased to 50 mmHg compared to normal pressure, suggesting that the dysfunction of the glymphatic pathway is one of the mechanisms of brain damage caused by increased brain pressure.

研究分野：脳神経外科

キーワード：glymphatic pathway intracranial pressure

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

長年に及び基礎および臨床研究から脳疾患における頭蓋内圧 (intracranial pressure:以下 ICP) のコントロールは患者の治療上で極めて重要であることは明らかである。しかしながら ICP 上昇自体が招く脳神経障害の機序については未だに不明な点が多い。2012 年に glymphatic pathway という新たな脳脊髄液循環システムの存在が報告された。これは脳内の動静脈周囲腔を介し脳脊髄液内の栄養素を脳実質に分配し、脳組織間液中の代謝産物(老廃物)をクリアランスするシステムである。我々は ICP 上昇による新たな脳神経障害メカニズムとして ICP 上昇に伴う glymphatic pathway の灌流障害が関与していると考えた。

2. 研究の目的

ICP 上昇が glymphatic pathway の機能障害を引き起こし脳代謝産物が蓄積(クリアランス障害が発生)することで脳神経障害をきたすことを明らかにする。

3. 研究の方法

動物モデルの作成 (一般的な手技は以下の通りを行う)

- 動物は C57/BL6 マウスを用いる。
- 大腿動脈へのカニューレーションを行い動脈圧を計測する。
- マウスを腹臥位にし頭部を stereotaxic frame に固定する。
- 頭皮を正中切開し頭蓋骨および cisterna magna を露出する。
- Cisterna magna にカニューレーションし ICP の測定および調節を行う。
- 動脈圧と ICP 値から脳灌流圧(cerebral perfusion pressure:CPP)を計測・記録する。

ICP および CPP の調整

ICP は正常脳圧(調節無し)、50mmHg の 2 群に分ける。

ICP を上昇させる時間は 20 分とする。

ICP 上昇による Glymphatic pathway の灌流障害を評価

Glymphatic pathway の機能障害を検討する目的で赤色蛍光色素で標識したトレーサー Alexa Fluor 555-conjugated ovalbumin (OA-555 45kD 0.5%*m/v* in saline)を用いた。

Influx および efflux の評価

Influx の評価では脳槽内に OA-555 を total 10 μ l、1 μ l/1min の速度で 10 分間かけて注入した。その間 ICP の上昇は認めなかった。注入終了 10 分後脳および深頸リンパ節を摘出した。摘出した脳は先端から 1mm 間隔で計 5 つのブロックとした。蛍光顕微鏡を用い、それぞれを撮影し蛍光色素の脳実質への取り込み面積を自動的に定量評価した。

一方 efflux に関しては深頸リンパ節への色素の取り込みを蛍光顕微鏡を用いて、蛍光輝度を評価

した。

Diffusion の評価

Diffusion の評価ではまず bregma から 2mm 左方、0.5mm 後方の部分に穿頭し、その孔から脳実質内に脳表から 3mm 深部に針を挿入し、OA-555 を total 20nl、2 分間かけて注入した。その間に ICP の上昇は認めなかった。注入終了 10 分後に脳を摘出した。Bregma -0.7mm から -1.0mm 間から切片を一つ選び蛍光顕微鏡を用いて観察した。注入部位から脳実質への浸潤度合いは、蛍光色素陽性部位の最大フェレ径(水平)を用いて評価した。

4. 研究成果

CPP50mmHg 群では cushing 現象により血圧が有意に上昇したが、その結果 CPP は ICP 正常群と 50mmHg 群との間に有意差は認めなかった。

蛍光色素は ICP50mmHg 群で脳実質への取り込みが統計学的有意に減少し、深頸リンパ節への取り込みも統計学的有意に減少しており、influx、efflux どちらも障害されていることが明らかとなった。さらに脳実質内での拡散(最大フェレ径)についても ICP 50mmHg 群で有意に小さく、diffusion も障害されていることが明らかとなった。

以上の結果より ICP 上昇自体が glymphatic pathway の 3 段階(influx, diffusion, efflux)全てにおいて灌流を障害するように働いていることが明らかとなり、ICP 上昇による脳神経障害の新たな機序を発見した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oka Fumiaki, Sadeghian Homa, Yaseen Mohammad A, Fu Buyin, Kura Sreekanth, Qin Tao, Sakadadzic Sava, Sugimoto Kazutaka, Inoue Takao, Ishihara Hideyuki, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu, Ayata Cenk	4. 巻 145
2. 論文標題 Intracranial pressure spikes trigger spreading depolarizations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 194 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡 史朗, Cenk Ayata, 石原秀行
2. 発表標題 CADASIL型変異マウスの局所脳虚血に対する脆弱性
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 史朗, 杉本至健, 野村貞宏, 井上貴雄, 鈴木倫保, Cenk Ayata, 石原秀行
2. 発表標題 クモ膜下出血後cortical spreading depolarizationと脳圧上昇の関係性
3. 学会等名 第37回スバズムシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 史朗, 杉本至健, 野村貞宏, 井上貴雄, 鈴木倫保, Cenk Ayata, 石原秀行
2. 発表標題 クモ膜下出血後cortical spreading depolarizationと脳圧上昇の関係性
3. 学会等名 脳循環代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 史朗、杉本至健、野村貞宏、井上貴雄、鈴木倫保、Cenk Ayata、石原秀行
2. 発表標題 くも膜下出血後cortical spreading depolarizationと脳圧上昇の関係性
3. 学会等名 スバズムシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 史朗、杉本至健、井上孝雄、野村貞宏、石原秀行
2. 発表標題 くも膜下出血の病態におけるcortical spreading depolarizationの役割
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関