

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10312

研究課題名（和文）ヒト脳老廃物排泄機構の時空間的低侵襲画像評価法の開発

研究課題名（英文）development of low invasive imaging evaluation for human glymphatic system

研究代表者

川井 恒（Kawai, Hisashi）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50378147

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000 円

研究成果の概要（和文）：ガドリニウム造影剤の静脈内投与の4時間後に撮像したMRI画像を用いることにより、血管内から皮質静脈周囲のくも膜下腔へガドリニウム造影剤の漏出があることを非侵襲的に確認することができた。また、その漏出の有無については年齢に関係していることが確認でき、37歳以上の被検者ではほとんどの患者で皮質静脈周囲への漏出がみられた。それと比べると37歳未満の被検者ではガドリニウム造影剤の漏出する患者も一部にみられたがそれ以上の年齢の被検者群と比較しガドリニウム造影剤の漏出を示す割合が少ないことを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内のGlymphaticシステムの評価ができることによる臨床的あるいは社会的な利益はきわめて大きいと考えられる。Glymphaticシステムは哺乳動物の中樞神経系の廃棄物の排出経路と考えられており、このシステムの解明はアルツハイマー病、パーキンソン病などでの高次脳機能などの障害の病態解明につながる可能性がある。今回このシステムの年齢による機能変化をみることができ、今後これらの疾患や加齢による影響の解明にもつながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We were able to indicate the leakage of Gadolinium-based contrast agent (GBCA) into the subarachnoid space around the cortical veins with MRI obtained after intravenous injection of GBCA. And intravenously administered GBCA leaks into the subarachnoid space around the cortical veins in most patients over 37 years of age. However, it should be noted that it can be found occasionally in patients under 37 years of age.

研究分野：放射線医学

キーワード：磁気共鳴画像 血管周囲腔 ガドリニウム造影剤

1. 研究開始当初の背景

glymphatic システムは中枢神経系の廃棄物を星状膠細胞により血管周囲に形成されたトンネル様の構造で脳脊髄液と主に除去する系である。

このシステムは哺乳動物の中枢神経系の廃棄物の排出経路であり、大きな流れとして、動脈周囲の傍血管腔から脳実質内、そして脳実質内から静脈周囲の傍血管腔への物質の搬送がなされる。脳脊髄液は動脈の拍動や、呼吸、血管運動、および脳脊髄液の圧力勾配の組み合わせにより動脈周囲の傍血管腔に流入し、血管周囲腔のゆるい線維状のマトリックスから脳実質内へ流入する。この脳実質内への脳脊髄液の流入は、星状膠細胞のエンドフィートの AQP4 水チャネルによって促進される。実質内への脳脊髄液の流入により、組織内の間質液は深部静脈の周囲の血管周囲腔へと運ばれ、脳外に排出されることになる。さらに、この glymphatic システムは、加齢に伴い減弱し、アルツハイマー病で穿通動脈の血管周囲腔にベータアミロイドペプチドが蓄積することはこの glymphatic システムの障害に関連していると考えられる。

ヒト脳において、髄腔内へのガドリニウム造影剤の投与は侵襲的なものであり、glymphatic システム評価の臨床応用を最終目的とした場合、より侵襲の少ない手法での評価方法を確立することが必要となる。

2. 研究の目的

本研究はガドリニウム造影剤を経静脈的に投与して、脳脊髄液腔に漏出した微量の造影剤を経時的に追跡することで、ヒト脳での glymphatic システムの評価を行うことを目的としており、ヒト脳での glymphatic システムを非侵襲的に評価する方法を確立することにある。

研究代表者らの研究グループが行っているガドリニウム造影剤の経静脈的投与 4 時間後の MRI 撮像はすでに洗練された技法として様々な研究成果を上げている。また、造影剤の脳脊髄液から頭蓋内への移行を見ることにより、glymphatic システムに関する知見も得られている。

今回代表者らの研究グループですでに報告されている、皮質静脈周囲のくも膜下腔への造影剤の流出について、年齢との相関があるかを検討した。

3. 研究の方法

- (1) まず皮質静脈周囲への造影剤の漏出がどの程度の頻度でみられるかを、メニエール病患者を対象とした臨床検査として得られたガドリニウム造影剤静脈内投与後 4 時間後での MRI 撮像を用いて検討した。
- (2) 対象となった被検者は 14 歳から 80 歳までの 190 名で、中央値は 50 歳。ガドリニウム造影剤静脈内投与後 4 時間後の MRI の撮像において、3D-real IR 画像で評価を行った。2 名の放射線科医により、脳表面にある皮質静脈周囲へのガドリニウム造影剤の漏出が陽性が陰性を判定した。また、上矢状静脈洞に突出するくも膜顆粒の数も計測した。

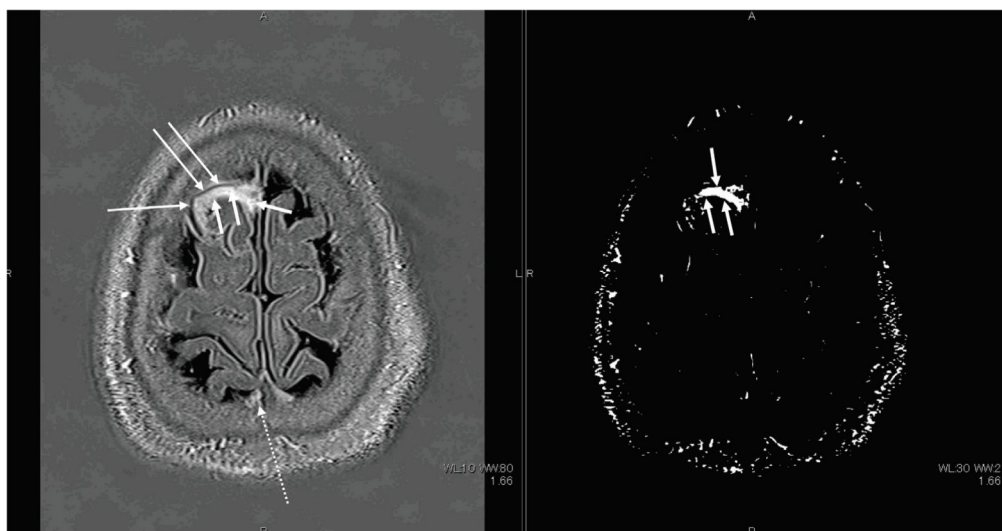


図 31 歳男性

左の画像は通常の見出しウィンドウ幅・レベル、右の画像は観察時のウィンドウ幅を狭くし

たもの。

大脳皮質静脈（左図の矢印）の周囲には、ガドリニウム造影剤の漏出が高信号（左・右図の短い矢印）に描出されており、陽性と判断された。

(3) これら造影剤の漏出、くも膜顆粒の数に関して、平均年齢を算出し統計的な検討を行った。

4 . 研究成果

大脳皮質静脈周囲へのガドリニウム造影剤の漏出は 155 例で要請、35 例で陰性であった。

陰性群の平均年齢は 33 ± 11 歳、くも膜顆粒の平均数は 1.2 ± 1.4 であった。陽性群では平均年齢 55 ± 12 歳、くも膜顆粒の平均数は 1.5 ± 1.1 であった。

陰性群と陽性群では年齢、くも膜顆粒数ともに有意差があった ($P < 0.01$)。

皮質静脈周囲への造影剤の漏出と年齢の関係では ROC 分析では AUC (曲線下面積) は 0.905 で、最適なヨーデン指標に基づく年齢は 37.317 歳であった。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naganawa Shinji, Ito Rintaro, Kawai Hisashi, Taoka Toshiaki, Yoshida Tadao, Sone Michihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Confirmation of Age-dependence in the Leakage of Contrast Medium around the Cortical Veins into Cerebrospinal Fluid after Intravenous Administration of Gadolinium-based Contrast Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2019-0182	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	田岡 俊昭 (Taoka Toshiaki) (30305734)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	
研究分担者	長縄 慎二 (Naganawa Shinji) (50242863)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	