

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08946

研究課題名(和文) ヒト中枢神経系におけるGlymphatic systemの機能解明

研究課題名(英文) Elucidation of the function of the Glymphatic system in the human central nervous system

研究代表者

秋山 幸功 (AKIYAMA, YUKINORI)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：50404653

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)：MRSを用いて、正常ボランティアと正常圧水頭症患者において脳実質内NAA, macromoleculeの濃度を測定し、比較検討を行った。正常圧水頭症患者において有意にmacromoleculeの増加およびNAAの低下が認められ、何らかのclearance systemの障害が疾患に影響していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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てきた。しかし、ヒトではその証明がなされていなかったが、NPH患者における脳内macromoleculesの蓄積が証明され、そのことが疾患の病態生理に何等かの役割を持っていることが証明され、間接的にヒトでのGlymphatic systemの存在を証明することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Using MRS, the concentrations of NAA and macromolecules in brain parenchyma (White matter) were measured and compared in normal volunteers and patients with normal pressure hydrocephalus.

The results showed that macromolecules were significantly increased and NAA was significantly decreased in patients with NPH, indicating that some kind of disturbance in the clearance system was affecting the disease.

研究分野：脳神経外科

キーワード：Glymphatic system NPH macromolecule NAA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近まで中枢神経系にはリンパ管は存在せず脳組織の代謝産物、有害物質などの排出経路は不明であった。しかし、げっ歯類において、老廃物の除去機能を有する“リンパ系”に相当する Glymphatic system が、中枢神経系において存在 (Nedergaard M:Science. 2013;340(6140):1529-30.)し、さらに脳脊髄液は Glia 細胞に取り込まれ、perivascular space に流入し、最終的に鼻リンパ系に流出していたと報告された (McComb JG, J Neurosurg 1982;56:790-797.)。しかし 2 足歩行動物であるヒトでの存在、機能に関する報告はない。

2. 研究の目的

ヒト中枢神経系における物質の clearance 機構 (Glymphatic system) の存在、機能の解明を目的とする。ヒトではその存在すら証明されていない「Glymphatic system」について臨床的に画像評価し、さらにさまざまな中枢神経系疾患の摘出標本における Glia 細胞の機能評価を分子生物学的に行う。

3. 研究の方法

ヒト中枢神経系における Glymphatic system の存在と機能解明のため以下の研究を行う。アルツハイマー、脳血管性、レビー小体型などの認知症患者、浮腫を伴う脳腫瘍患者、水頭症、てんかん患者などの頭部 MRI を用いた詳細な画像評価と、病期、重症度、overall survival, progression free survival などの臨床データとを比較し関係性を検討する。脳外科手術にて採取した脳組織を用い、遺伝子発現を分子生物学的に検討する。手術により採取した組織から astrocyte, microglia の分離培養を試みる。培養した glia 細胞の遺伝子発現を評価検討する。

臨床像、画像評価、解析

各種中枢神経系疾患に対して MRI, MR spectroscopy を用いて水分、物質の流れを画像評価する。MRI の特殊な撮像方法 (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), MR spectroscopy (MRS)などを駆使し、とくに血管周囲腔 (état criblé) に着目し、脳組織間液の fluid flow および脳組織の水分量の評価を行う。MR spectroscopy はさまざまタンパクなどの物質量を定量的に評価することが可能であり (図 2) 各疾患における水分量、老廃物の貯留状況を詳細に評価し臨床像と比較検討する。

認知障害とくにアルツハイマー病ではアミロイド B (Aβ) や tau などのタンパク質の脳内蓄積、沈着が原因として知られ Glymphatic system の機能不全が原因のひとつであると想像できる。また、水頭症、脳浮腫を伴う脳腫瘍、てんかん、脳卒中患者においても水分、物質の輸送、clearance system の機能不全が関与していることは、容易に予想される。これら多種の中枢神経疾患について頭蓋内容積、脳実質体積、脳室、くも膜下腔容積、動脈、静脈系の血流量、血流速度、血管周囲腔の容積について MRI にて詳細に測定し、さらに脳実質の水分、代謝産物の蓄積状況などの質的評価を MR spectroscopy にて行った。

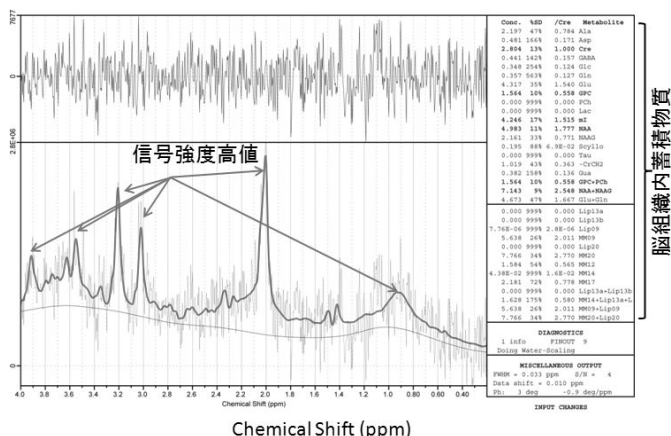
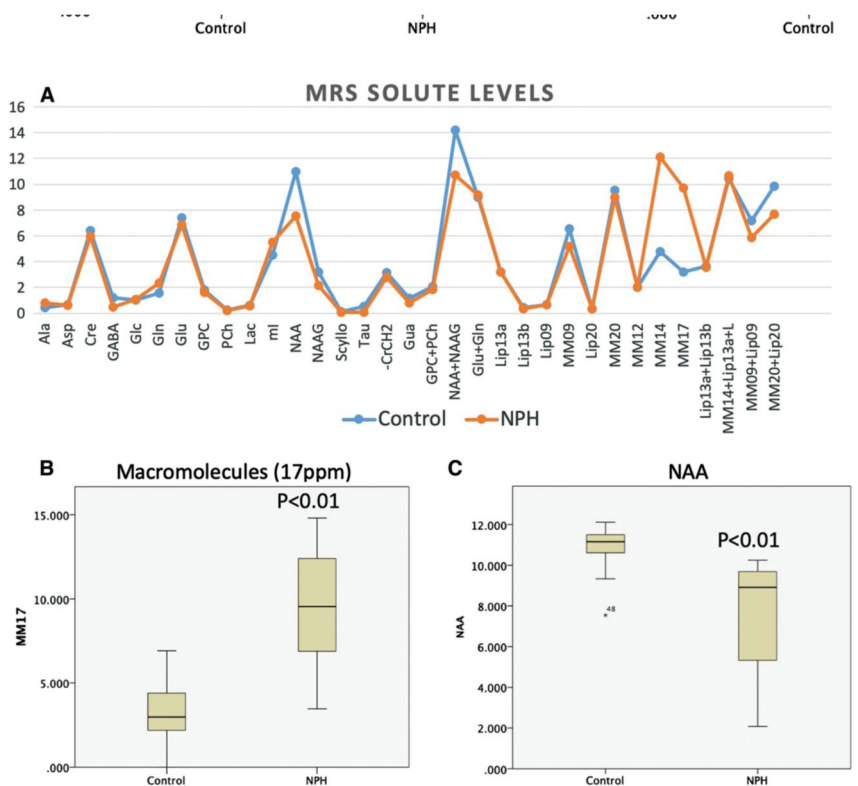


図2. MR Spectroscopy: 分子の中にある原子核の磁場の共鳴周波数の違いによる化学シフト効果 (chemical shift) に基づいて、生体内の分子の種類や成分などを調べる検査 (正常ボランティア Control DATA)

4. 研究成果

正常ボランティアならびに認知機能障害を伴う正常圧水頭症患者の MRS による解析を行った。ケミカルシフトの解析により両群間で有意差がみとめられたものは、NAA および macromolecules であった。



大脳白質における Macromolecules の蓄積が Glymphatic system の機能を測る指標のひとつとして考えられた。また、興味深いことに、髄液の排出がなされ、歩行障害、認知機能障害が改善した患者の MRS chemical shift 解析では、髄液排出の前後で NAA, Macromolecules の正常側への変化すなわち NAA の増加ならびに macromolecules の低下が認められたことから、NPH の病態生理を考えるうえで、重要な役割を担っている可能性が示唆された。

Table 3 The metabolite levels of MMs before and after the lumbar tap test in NPH patients

NPH	Pre	Post	<i>p</i>
NAA	4.86 ± 3.37	7.97 ± 1.56	0.144
MM14	11.85 ± 4.87	11.24 ± 3.15	0.849
MM17	10.50 ± 3.37	6.55 ± 2.29	0.101

MM: macromolecule, NAA: N-acetyl aspartate, NPH: normal pressure hydrocephalus.

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 Yukinori AKIYAMA, Rintaro YOKOYAMA, Hiroyuki TAKASHIMA, Yuka KAWATA, Masayasu ARIHARA, Ryohei CHIBA, Yusuke KIMURA, Takeshi MIKAMI, and Nobuhiro MIKUNI	4. 巻 61
2. 論文標題 Accumulation of Macromolecules in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 211-218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2020-0274	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	鈴木 拓 (SUZUKI HIROMU) (20381254)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究分担者	堀尾 嘉幸 (HORIO YOSHIYUKI) (30181530)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究分担者	鰐淵 昌彦 (WANIBUCHI MASAHIKO) (30343388)	大阪医科大学・医学部・教授 (34401)	
研究分担者	三上 毅 (MIKAMI TAKESHI) (30372816)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	三國 信啓 (MIKUNI NOBUHIRO) (60314217)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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