

II MRI研究の最新動向

3. Neurofluids：前臨床・トランスレーショナルMRI研究の最新動向

森 勇樹 コペンハーゲン大学 Center for Translational Neuromedicine

中枢神経系は、活発な代謝活動によって大量のエネルギーを消費すると同時に、細胞の残屑や代謝老廃物を継続的に産生、蓄積する。こうした老廃物を効率的に除去する機構の存在は、中枢神経系の恒常性維持において不可欠である。近年では、血液に加え、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid：CSF) や間質液 (interstitial fluid：ISF) といった中枢神経系における液性成分を総称して「Neurofluids」と呼び、これらが「脳のリンパ系」として脳の恒常性維持や神経免疫機能において重要な役割を担っている可能性が指摘されており、活発な研究と議論が展開されている¹⁾。げっ歯類モデルやヒト患者を対象とした研究からは、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする多くの神経疾患が、CSFおよびISFの動態異常と深く関連していることが示唆されている²⁾。血液循環と比較すると、CSFおよびISFの循環は、

圧力変化や機械的侵襲に対してより敏感であり、とりわけ深部脳実質におけるCSF動態を正確に理解するには、高度な生体イメージング技術と繊細な実験的アプローチが求められる。

MRIは、非侵襲的かつ比較的高い空間分解能で、深部脳組織における液性動態を可視化できる技術であり、実験動物とヒト臨床の双方において同一モダリティでの比較、評価が可能であることから、トランスレーショナル研究における展開が大きいと期待されている。この研究領域において、MRIはきわめて重要なツールと位置づけられており、前臨床および臨床の両面で多くの研究が進められている³⁾。本稿では、Neurofluidsの理解を深めてきた前臨床MRI研究の歩みを概観するとともに、現在この分野で議論されている論点や課題、ならびに最新の研究動向について解説する。

Glymphatic 機構と
髄膜リンパ管

中枢神経系は、ほかの臓器とは異なり、古典的なリンパ管系による排液機構を欠いているという解剖学的・生理学的特性から、長らく免疫特権器官として認識されてきた。一方、中枢神経系は髄膜に覆われ、厳密に制御された免疫制御機構を含むCSFに囲まれている。さらに、近年では、頸部リンパ節とも機能的に接続していることが指摘されている。このような新たな知見を背景に、CSFを介した中枢神経系の浄化および恒常性維持の仕組みを理解することの重要性が改めて認識されている。

2012年、IliffとNedergaardらのグループにより、グリア細胞（主にアストロサイト）とリンパ系の概念を組み合わせた造語「glymphatic system (glymphatic 機構)」という概念が提唱された⁴⁾。この概念は、クモ膜下腔 (subarachnoid space：SAS) を満たすCSFの一部が穿通動脈などの脳血管系を取り囲む血管周囲腔 (perivascular space：PVS) を通じて脳実質内へ流入し、PVSの外壁を構成するアストロサイトのネットワークを介して拡散する現象の観察に基づいている。glymphatic機構の主要な構成要素と流れは、以下の4点に集約できる^{5), 6)} (図1)。

- ① CSFの供給と分配：脳室などで産生された新鮮なCSFが、大槽を経て脳底槽およびSASに流れ込み、中大脳