

## 脳の老廃物排泄機構

長縄 慎二

### 脳にはリンパ管がない

脳以内の体の部分において老廃物はリンパ管を通して排出されていく。しかし脳には最近までこのリンパ管に相当する構造は認められていなかった。人間の脳は約1400gで体重のだいたい2%程度であるが、体のエネルギーの4分の1程度も消費している。そのためたくさんの老廃物が排出される。大体1年で脳の二倍近い重量の蛋白が排泄されていると言われている。

### Glymphatic system (1-3)

2013年のサイエンスという雑誌にロチェスター大学から Glymphatic system という考え方が提唱された。これは動脈周囲の血管周囲腔を脳脊髄液が流れてきてアストロサイトの足突起のアクアポリン4チャンネルを通じて脳内に水が流れ込み老廃物を洗い流して静脈側の血管周囲腔に流れ出ていくという考えである。これを動物実験において示し、さらにアクアポリン4チャンネルを欠損させた動物では、アストロサイトへの脳脊髄液の流れ込みが60%も減少することを示した。Glymphatic というのは Glia と lymphatic から作られた造語である。

### 血管周囲腔

血管周囲腔は脳のあらゆる部分に存在し、特に大脳基底核の下3分の1の前交連近くに沢山存在する。日々、脳MRI画像の読影をしていると正常でもほとんどの方に見られる。MRIにおいてはT1強調画像でもT2強調画像でも脳脊髄液とほぼ同一の信号として認識される。経静脈性に投与されたガドリニウム造影剤によっては脳脊髄の血管周囲腔は造影されないと教科書的には記載されている。しかし例外的な症例報告では腎機能の悪い患者では血管周囲腔がT1強調画像で造影されたという記載がある。血管周囲腔は Virchow-Robin space とも呼ばれている。

## アルツハイマー病でのアミロイド $\beta$ の沈着

脳に蓄積する重要な老廃物の一つにアミロイド $\beta$ がある。アルツハイマー型認知症においてとても重要な役割を果たすタンパク質である。アミロイド $\beta$ の蓄積がこの認知症の発症に深く関与しているが、アミロイド $\beta$ の除去にもこのGlymphatic systemが働いている。

## 睡眠での促進

Glymphatic systemの働きは覚醒状態と睡眠状態で大きく異なると報告されている。睡眠によって脳の間質腔が60%以上広がることがわかった。脳脊髄液の流量はノルアドレナリンによって制御されていることも明らかとなった。ノルアドレナリンの濃度は覚醒時に上昇し睡眠時には低下する。睡眠中のアミロイド $\beta$ の除去は覚醒時の倍以上であった。これらの知見はなぜ人が3分の1もの時間を眠りに費やすかということの説明になるかもしれない。眠ることは原始時代のヒトにとっては無防備状態となり、外敵に襲われるリスクが高まる危険なことである。しかしながらそのリスクを犯してまでも眠らなければいけないにはそれなりの理由があるはずである。多くの人は睡眠不足であると次の日に頭が、ぼーっとすることを経験していると思われる。また認知症の初期段階では睡眠障害を訴える患者が多いことも事実である。動物においては睡眠を奪うとアミロイド班がより急速に形成されることも示されている。

## Glymphatic systemの駆動パワー

Glymphatic systemの働きは、姿勢とも関連があり、動物では側臥位の方が伏臥位より老廃物排泄が活発と報告されている。ヒトでの検証はもちろん必要であるが、就眠環境の整備はとても重要と思われる。さらに当然のことながら血管周囲腔を通るものであるので動脈の拍動も大切な因子となる。動脈硬化症においては働きが低下する。呼吸も重要な駆動力と言われている。深呼吸をすることで頭がすっきりするが、これは本当のことかもしれない。昔からヨガや座禅など修行には呼吸が最も大切とされてきたが、これも昔の人は経験的に呼吸と脳のつながりについて、知っていたのかもしれない。

## 生理的状态でのGlymphatic systemの観察方法

いままで示してきた結果はほとんど動物実験で、非生理的な状況で観察されたものである。今後は、ヒトにおいて、非侵襲的に生理的状态での観察法の開発が望まれている。通常、MRで用いられるガドリニウム造影剤を静脈注射し

ても、血液-脳関門があつて脳実質内には入らない。しかし、我々は、腎機能が正常な健常者でもごく少量、脳脊髄液にガドリニウム造影剤が漏れでて、さらに、それが血管周囲腔に入ることを観察する方法を開発した。脳脊髄液に事故的に多量にガドリニウム造影剤が注入された不幸な症例報告では、脳実質にもガドリニウム造影剤が入ることが複数示されている。つまり、我々が示した経静脈的投与でも、脳実質へのガドリニウム造影剤の移行を観察できるかもしれない。最近、帝京大学の神田らは腎機能が正常な患者でも複数回のガドリニウム造影剤の静脈注射後、小脳歯状核へのガドリニウム造影剤沈着がみられることを発表し、世界的な話題となっている。このメカニズムは現在、謎とされているが、我々が示したように静脈注射されたガドリニウム造影剤は脳脊髄液へ漏れ、さらには血管周囲腔にも到達することは明らかなので、そのあと glymphatic system を介して脳実質内へ入り、キレートが入れ替わることで鉄やカルシウムが沈着しやすい小脳歯状核へ沈着すると考えると無理がない。

今後は、非侵襲的に glymphatic system の働きを画像化できる方法を開発し、アルツハイマー型認知症に代表される神経変性疾患の病態解明、創薬、治療効果判定に寄与したいと考えている。glymphatic system はほかにも、正常圧水頭症、緑内障、メニエール病、外傷性脳損傷など多くの疾患に関与していると推定されている重要な系である。私は残りのアカデミックキャリアをこの解明に費やしたと考えているし、次の世代に研究を引き継げるようにもしたいと考えている。そのためにも7 Tesla MRI をなんとか大学に導入したいと考えている。

#### 参考文献

1. Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. Science. 2013 Jun 28 ; 340(6140) : 1529-30.
2. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System : A Beginner's Guide. Neurochem Res. 2015 Dec ; 40(12) : 2583-99.
3. M. ネーデルガート、S. A. ゴールドマン。Brain Drain 日経サイエンス 2016年7月号 : 73-77.

(名古屋大学大学院医学研究科量子医学分野教授)