

# 5. MRI : Glymphatic システムの研究動向

Neuroradiology  
Frontier 2024

特集  
中枢神経の  
画像診断最前線

田岡 俊昭 名古屋大学大学院医学系研究科革新的生体可視化技術開発産学協同研究講座

### 脳内リンパ系について

従来、中枢神経組織にはリンパ系が存在しないと考えられていた。2012年にIliffらにより、脳内老廃物排泄についてのグリア細胞および間質腔、そして、脳脊髄液 (CSF)・脳間質液の関与を示すGlymphatic システム仮説が提唱された<sup>1)</sup>。当初は二光子顕微鏡やガドリニウム造影剤 (Gadolinium based contrast agent : GBCA) の髄腔内投与といった侵襲的な観察手法しかなかったことから、げっ歯類での評価を主体に研究が行われていた。そのため、評価できる疾患や病態はモデル動物が存在するものに限られていたが、脳卒中、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病といった変性疾患のモデル動物での知見が積み重ねられた<sup>2)~4)</sup>。ヒトにおいても、GBCA の髄腔内投与によるGlymphatic システム機能の評価が試みられた<sup>5)</sup>。しかし、腰椎穿刺を伴う侵襲的な手法である点、髄腔内投与は承認されていない使用法である点から、この手法は広く普及するには至らなかった。2017年に発表された拡散テンソル画像を用いる手法である diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) 法は、間質内の自由水の拡散に関して、血管周囲腔方向への拡散の比を算出する手法である<sup>6)</sup>。この手法は、さまざまな問題点はあるものの、非侵襲的に行える点、レトロスペクティブに行える点から、さまざまな疾患や病態への応用

が広がった。このことが、脳間質液動態や老廃物排泄に関する学問的興味を増進したことで、多くの研究者がこの領域に関心を持つこととなった。ここ2~3年では、DTI-ALPS法のみでなく、ほかのアプローチにより、非侵襲的に間質液動態を評価する手法が複数紹介され、さまざまな疾患や病態での応用が報告されている。本稿では、Glymphatic システムや間質液動態の研究の動向に関して、最近提案された評価手法も含めて紹介したい。

### ガドリニウム造影剤の髄腔内投与

IliffらによるGlymphatic システムに関しての最初の研究は、蛍光トレーサーの髄腔内投与の動物実験によってなされた。この方法は、生体脳を直接観察することができるという利点があるが、脳の表面近くしか観察できないという側面もあった。脳全体を観察する手法として、GBCA を髄注後のMRIによる断層画像を用いた動物でのトレーサースタディの手法が紹介された<sup>2)</sup>。同様の手法はヒトでも施行されており、Glymphatic システムの評価として、GBCA 髄注MRIでのトレーサースタディがゴールドスタンダードと考えられている。ただし、GBCA の分子量は0.6 kDa (ガドブトロール) であるのに対して、脳内のアミロイドβ (Aβ) の分子量は100~200 kDa であることに注意が必要である<sup>7)</sup>。

ヒトでのGBCA の髄注は承認されていない使用法であり、行っている施設は少

ない。GBCA の髄注は侵襲的であり、用量によっては安全ではないからである<sup>8)</sup>。EideやRingstadらは、2015年から、ヒトでのGBCA 髄注によるトレーサースタディを系統的に行っている。最初の報告は、intracranial hypotension due to spontaneous CSF leakageの患者でのGBCA 髄腔内投与例であり、ガドブトロールは髄注の1時間後と4.5時間後のMRIで、脳全体への分布が確認された<sup>9)</sup>。彼らの実験は、当初トレーサーの定性的評価のみだったが、最近の研究では高度な数理解析が行われていて、CSFトレーサー輸送パラメータを同定し、定量化した。その結果、脳全体のトレーサー輸送メカニズムとしては、細胞外拡散だけでは不十分で、微小循環や細胞の変性などを介した分子の局所クリアランスの変化が寄与していることを示した<sup>10)</sup>。

### ガドリニウム造影剤の経静脈的投与

脳脊髄液や脳間質液動態を評価する目的のトレーサーとしてのGBCA 静注は、髄注と比べて遂行が容易である。静注においては、血液-脳脊髄液関門を介した脳脊髄液への移行と、血液-脳関門 (BBB) を介した脳間質液への移行が観察対象となる。血液-脳脊髄液関門を介した脳脊髄液への移行については、ラットでの大量GBCA 静注による実験が報告されている。GBCA 静注後、すぐに第4脳室の信号上昇が見られ、血液から脳脊髄液へのGBCA の移行が速や