

脳のゴミ処理機構に対する加齢の影響

[1] 組織

代表者：鈴木 朋和

(産業技術総合研究所)

対応者：領家 梨恵

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：旅費 13 万円

[2] 研究経過

生体の機能を維持するためには、不要な物質を排除するゴミ処理機構が必要である。この体の老廃物を排泄・処理するリンパ系は全身に張り巡らされているが、脳には存在しないと考えられてきた。しかし、最近の研究により脳にもこれと同じような原理のシステムが存在していることが明らかになりつつある。2012年にIliffらによってGlymphatic systemと名付けられたこのシステムは、脳組織中の不要な物質を排除するために働いていると考えられている (Iliff et al, 2013)。脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) がアストログリア細胞のエンドフィートにより形成される動脈周囲の血管周囲腔表面に存在する水分子チャネル (Aquaporin4, AQP4) を介して間質腔液 (interstitial fluid, ISF) へと変換され、細胞間隙にISFが拡散する。この細胞間ISFの働きにより細胞間隙に存在するアミロイドベータやタウタンパク質などの認知症に関連する物質が静脈周囲の血管周囲腔を介して脳組織から流出していく。加齢や睡眠不足により、このシステムに異常が生じると、認知症リスクが高まる可能性が示唆されているが、これまで直接的な証拠はなかったため、あくまで仮説の段階である。研究代表者は、Glymphatic systemを可視化するためアストロサイトの活動に着目している。すでに拡散協調MRI法を応用し、マウスモデルを用いてGlymphatic systemと密接に関連しているアストロサイトの活動を非侵襲的に計測することに成功している (Debacker and Tsurugizawa, 2020)。また、Flutzらは、T2*協調画像により、CSF流量の計測に成功している (Fultz et al, 2019)。本研究では、これらのMRI計測法を用いて、若年、

壮年、老齢マウスにおけるGlymphatic systemをそれぞれ計測し、老化とGlymphatic systemの関係性を明らかにすることを目的とした。

小動物用7T MRIを用いて、壮年(8-12週齢, n=4)、老年(20-24週齢, n=8)のマウスのアストロサイト活動とCSF分布の計測をそれぞれ行った。マウスをメドトミジン(0.05 mg/kg/h, s.c.)とイソフルラン(0.5-0.8%)の混合麻酔で麻酔し、前臨床7T MRIシステムを用いて拡散強調画像、T2*強調画像を計測した。拡散強調画像は、200 x 200 x 800 $\mu\text{m}^3/\text{voxel}$ 、 $b=0-3000 \text{ s/mm}^2$ のb値を用いて計測した。一方、T2*強調画像は、gradient echo echo planer imaging法を用いて、110 x 110 x 800 $\mu\text{m}^3/\text{voxel}$ の解像度、6スライス、25のeffective TEを用いて計測した。得られた拡散協調画像から各脳領域における脳室周囲のApparent diffusion coefficient (ADC)値を計算することで、アストロサイトの活動を推定した (Debacker and Tsurugizawa, 2020)。またT2*強調画像から、脳組織内の水分分布を推定した。

研究打ち合わせおよびMRI実験は、6月から翌年2月の間に平均月1回程度東北大で行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

老齢マウスにおけるADCおよびT2値の変化を計測した。(図1)

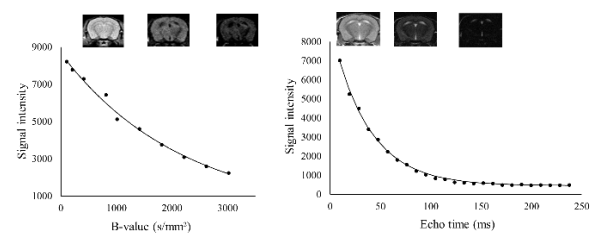


図1 ADC およびT2 値のフィッティング。

その結果、老齢マウスで、線条体 (striatum) で壮年マウスよりも遅い拡散成分 ($b > 1,000 \text{ mm}^2/\text{s}$) のADCが有意に低下していることがわかった(図2)。

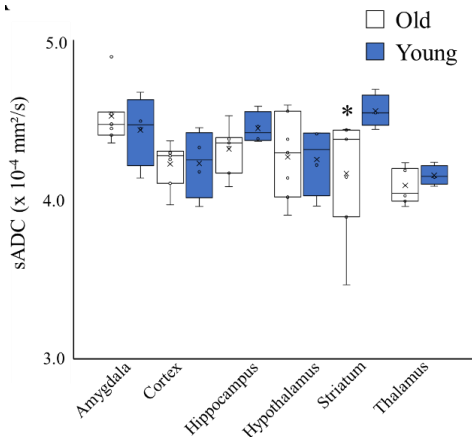


図2 遅い成分の ADC

次に、T2 緩和時間について比較を行ったところ、老齢マウスの線条体および扁桃体において T2 値が壮年マウスよりも低かった (図3)。

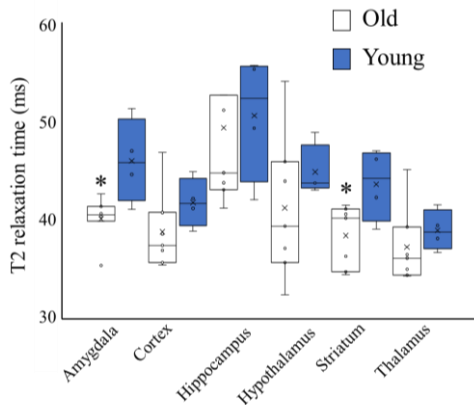


図3 T2 緩和時間

さらに、プロトン密度を比較したところ、老齢マウスでは全体的に壮年マウスよりも全体的に低いことが明らかになった (図4)。

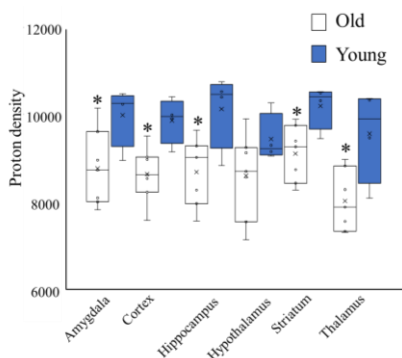


図4 プロトン密度

最後に、線条体の T2 緩和時間と遅い成分の ADC についての相関を調べた (図5)。その結果、両者に負の相関があることが分かった。

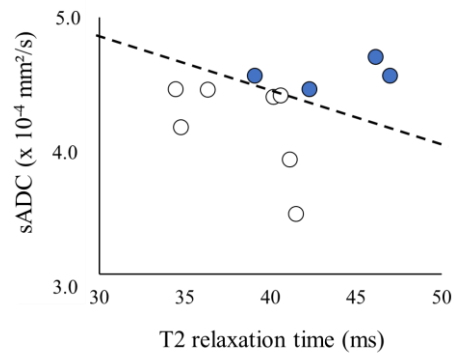


図5 T2 緩和時間と遅い ADC 成分の相関

以上より、年齢によって遅い ADC 成分と T2 緩和時間が変動することを示すことに成功した。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、研究代表者がこれまで行ってきた日本-フランス間の共同研究を発展させたものであり、今後のフランス研究機関を巻き込んだ国際共同への発展が期待される。Glymphatic system は未だ非侵襲計測法が確立されていない。本年度は、日本神経科学会で発表し、Glymphatic system の新しい計測法の可能性について議論した。来年度以降も継続的に発表をし、本共同研究が概念的に新しい計測法の確立に貢献することが期待される。

[4] 成果資料

(1) 釣木澤,&領家, 老齢マウスの機能的結合と MRI によって計測される付加的要因, Neuro2022, ポスター, 2022, 沖縄。