

課題番号 18

脳のゴミ処理機構に対する加齢の影響

[1] 組織

代表者：釣木澤 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：物件費 1 万 2 千円，旅費：18 万 8 千円

[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 (Flutz 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。マウスをメデトミジン (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 11 月の間に平均月 1 回程度東北大で行った。12 月以降はコロナウィルス対策のため、オンラインで月 1 回程度ミーティングを行い、解析結果と今後の方針について検討した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

老齢マウスにおける ADC の変化を、大脳皮質 (cortex)、海馬 (Hippocampus)、線条体 (striatum) で壮年マウス比較したところ、線条体において、ADC が有意に低下していることがわかった (図 1)。

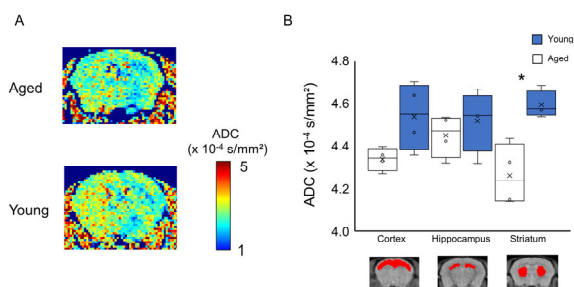


図1(A)ADCマップ。(B)各脳領域のADCの平均値。エラーバーはSEMを示す。* $p < 0.05$ (Tukey-Kramers test)

さらに T2 マップを計算したところ、大脳皮質と線条体において老齢マウスの T2 が低下していることが明らかになった (図2)。

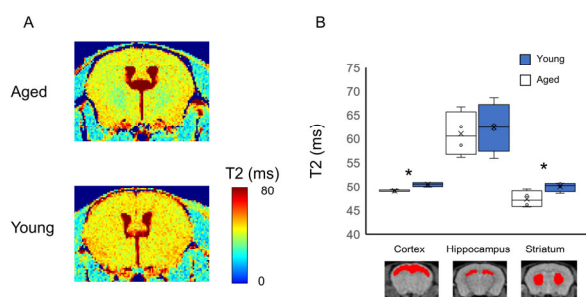


図2(A)T2マップ。(B)各脳領域のT2の平均値。エラーバーはSEMを示す。* $p < 0.05$ (Tukey-Kramer test)

これらの結果から、老齢マウスにおいて Glymphatic system に関連するアストロサイトの体積変動や水分分布が壮齢マウスに対して変化していることが明らかになった。今後はn数を増やしメカニズム解明に向けた研究を推進していく。

(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

本共同研究は今年度から開始したもので、データをまとめている段階である。来年度から成果発表を行う予定である。