

氏名	高野一輝
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第16号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Contrast-enhanced magnetic resonance imaging evidence for the role of astrocytic aquaporin-4 water channels in glymphatic influx and interstitial solute transport 「ガドリニウム造影MRIは、glymphatic influxおよび脳内溶質輸送におけるアクアポリン4の役割を証明する」
指導教員	教授 小林茂樹
論文審査委員	主査 教授 浅田恭生 副査 教授 秋山秀彦 教授 杉原一廣

## 論文内容の要旨

### 【背景・目的】

近年、脳の細胞外空間に生じる細胞外液(Interstitial Fluid: ISF)の対流により駆動される脳実質内の溶質輸送システムとしてglymphatic system(GS)が提案された。GSは、クモ膜下腔内脳脊髄液(Cerebrospinal Fluid: CSF)とISFの血管周囲腔(para-vascular space: PS)を介した一連の水循環として定義される。CSFとISFの水交換は、アストロサイトの足突起に発現するアクアポリン4(AQP4)によって促進されると考えられている。AQP4ノックアウトマウスにおいてアミロイド $\beta$ の排出が抑制されたとの報告から、AQP4を含むGSの機能性は、アルツハイマー病をはじめとする有害タンパク質の蓄積を特徴とする様々な神経変性疾患のための新しい治療標的となる可能性がある。このような中、Iliffらは、CSFの動態を追跡する手法として常磁性ガドリニウム造影剤(Gadolinium-based Contrast Agents: GBCA)をCSFトレーサーとして用いたダイナミック造影MRI(dyMRI)を提案し、MRIを用いることで*in vivo*にてGSを評価できる可能性を示した。しかしながら、GSにおいて重要な役割を持つとされるAQP4とGBCAの脳内動態との関連については明らかになっていない。本研究では、GBCAの脳内動態、特にGBCAの脳内流入(glymphatic influx)とAQP4の機能性との関係を検証することを目的とした。

### 【方法】

Wistar/STラットを対象とし、選択的AQP4阻害剤(TGN020)を投与したTGN020群と、コントロール群の2群に分類した。TGN020の腹腔内投与45分後、イソフルラン麻酔下で、常磁性ガドリニウム造影剤(Gd-DOTA)を、髄腔内に留置したカテーテルを通じて注入した。髄腔内投与完了後、少なくとも150分間、全脳MRイメージング(2D Spin Echo T1強

調像、TR/TE: 400/18 ms)を繰り返し実施した。得られたMR画像に対して各種関心領域を設定し、脳内におけるGBCAの動態を解析した。

### 【結果・考察】

造影剤注入後のdyMRIの結果、GBCAによる信号増強は脳底部で早期に観察され、脳実質内における分布は経時的に変化した。造影剤注入後15～30分では、信号増強は側方脳表に沿って広がり、投与30分後以降では脳実質内で広範囲に拡散した。造影早期の特徴的な造影剤の分布は、脳動脈の走行形態に酷似しており、CSF内のGBCAがPSを介して大脳皮質に到達したことによりもたらされたと考える。さらに、造影効果の領域依存性、あるいは時間依存性に関する本知見は、CSFに溶解したGBCA、すなわち脳内に流入したCSF溶質の脳内輸送が、ISFの何らかの駆動性によってもたらされていることを示唆した。また、TGN020群では、GBCAによる脳内の信号増強が著しく抑制され、造影剤注入後15分で約14%、90分後で約23%減少した。この結果は、AQP4の機能性を阻害するTGN020の薬理作用がGBCAの脳内流入に大きく影響することを明らかに示した。各脳領域における経時的なGBCAの分布は、TGN020の投与の有無により大きく異なり、TGN020群では少なくともCSF溶質の脳内輸送が大きく抑制されることを示唆した。また、クモ膜下腔に隣接した領域における、クモ膜下腔から脳実質内(1.5mm)へのGBCAの分布量は、コントロール群に対してTGN020群では、嗅球周辺領域で約57%、海馬周辺領域で約22%減少した。本研究結果は、脳表グリア境界膜に発現したAQP4を通じたCSFの流入がISFの循環を生み出し、PSやアストロサイト足突起の間隙を介したCSFの流入を促進させるという先行研究の知見と合致する。

### 【結語】

AQP4の薬理的阻害により髄腔内に注入した常磁性体造影剤の細胞外空間への流入が顕著に抑制されたことは、AQP4がGBCAの脳内輸送、特に脳内流入に重要な役割を果たすことを示した。したがって、GBCAの脳内動態はAQP4の機能性を反映しており、MRIとGBCAを組み合わせたアプローチは、AQP4の機能性の変化を検出できる可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、脳の水動態を制御するAQP4が脳内溶質の輸送に重要な役割を果たすと仮定し、大槽内CSFに投与されたGBCAの動態を経時的MRIにより追跡し、クモ膜下腔から脳実質細胞外腔へ移行した常磁性溶質の脳内輸送とAQP4の関係を検証した。MRIと常磁性体造影剤を組み合わせたアプローチは、AQP4が重要な役割を果たす細胞外空間の溶質輸送を検出できる可能性がある。

本研究は学位論文に値すると考える。