

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：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 (Flutz et al, 2019)。昨年度までの研究で、老年における水の拡散係数に違

いがあることがわかったので、今年度はより微細な脳実質内空間における水分子の拡散を計測するために、oscillated gradient gradient echo (OGSE) 法を用いた。OGSE 法は通常の拡散強調画像よりも短い拡散時間の水分子を計測できるため、細胞実質内の水分子の挙動を計測することに適していると考えられる。そこで今年度は、OGSE 法のパラメータの最適化を目的とし、老齢マウスに OGSE 法を適用した。

小動物用 7T MRI を用いて、壮年 (8-12 週齢, n=13)、老年 (20-24 週齢, n=13) のマウスを用いて OGSE 計測を行った。マウスをメドミジン (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た。OGSE 法は、50 Hz および 100 Hz の周波数でサインカーブを描く傾斜磁場を用いた。空間分解能は $200 \times 200 \times 800 \mu\text{m}^3/\text{voxel}$, $b=400 \text{ s}/\text{mm}^2$, 12 軸とした。比較として、通常の拡散強調画像 (pulsed gradient spin echo, PGSE) 法を用いた。空間分解能は $200 \times 200 \times 800 \mu\text{m}^3/\text{voxel}$, $b=400 \text{ s}/\text{mm}^2$ もしくは $1500 \text{ s}/\text{mm}^2$, 12 軸とした。

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

OGSE 法の撮像シーケンスを作成し、OGSE 法での撮像を可能にした。(図 1) シーケンス改良と計測に時間を要したため、解析は 2024 年度に行う予定である。これまでの PGSE 画像の結果と比較し、老齢マウスでどのように微細構造が変化するかを明らかにする。

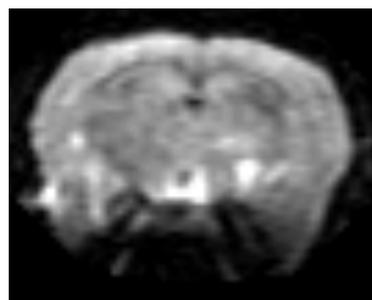


図 1 OGSE の画像

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、従来の計測法に加え、非侵襲的に脳実質内の細胞の状態の変化を捉えることができるようになり、老齢マウス研究の発展が期待される。

[4] 成果資料

2025年度の国際MRI学会で発表予定である。