

循環系の基礎と臨床 (1) 中枢神経系の水分代謝

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-08-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 澤田, 達男 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031655

循環系の基礎と臨床

(1) 中枢神経系の水分代謝

東京女子医科大学医学部病理学 (第一)

サワダ タツオ
澤田 達男

(受理 平成29年1月26日)

Circulatory System: Basic and Clinical Research

(I) Water Metabolism of the Central Nervous System

Tatsuo SAWADA

Department of Pathology, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Although the physiological blood brain barrier major role in the regulation of water circulation, several studies have proposed the theory of the cerebral glymphatic system. The suggestion of this system's involvement evoked considerable discussions regarding the regulations of water circulations in the brain. Aquaporin 4, a water protein, plays a central roles in this regulation process. Some interpretations of water regulation in the brain suggest that the circulations of the interstitial fluids is causally linked to Cerebral edema or various cerebral diseases, such as Alzheimer's disease and acute disseminated encephalomyelitis for example.

Key Words: blood brain barrier, aquaporin, cerebral edema, glymphatic pathway

はじめに

中枢神経系の水分含有量は約8割近くに及び、その循環は他の臓器と大きく異なることが知られている。最近脳脊髄液の循環に関して新しい知見が集積され、脳実質内に動脈側から静脈側への水の流れが存在するとする、いわゆる「脳のリンパ」という概念が提唱され話題を集めている¹⁾。本稿では最近の中枢神経系での水分の循環と疾患とのかかわりに関して簡単に概説する。

脳内の循環調節

以前から生理学的な血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) は血液内物質の脳実質への流入を制限する機能で、その生理学又形態学はよく検討され、広く知られている²⁾。脳内毛細血管の内皮細胞は他の臓器の毛細血管と異なり、無窓内皮細胞血管で、内皮細胞間の tight junction の形成が BBB の機能維

持に大きな関与を示している³⁾。また我々は形態的特徴のみならず、細胞毒性を有する化合物などの細胞外排出を行う機能を持つ P-glycoprotein の BBB の毛細血管内皮細胞での発現など機能発現に関しても他の臓器の内皮細胞とは異なることを明らかにしてきた⁴⁾。脳内の毛細血管は一層の内皮細胞と、その周囲に血管周皮細胞と基底膜で覆われ、外層は astrocyte の end-foot で覆われている。現在、毛細血管と astrocyte、神経細胞との関係を1つの単位として認識することが神経機能を理解するうえで重要と考えられている (Fig.1)。また脳脊髄液 (cerebrospinal fluids: CSF) は透明な液体で脳室、クモ膜下腔を満たし、脳を浮かすことで脳重量を軽くした外傷などの障害からの抵抗に寄与している。脈絡叢の毛細血管は有窓血管であり、血液内物質の脳脊髄液内への流入を制限できないため、主に脈絡叢の一層の上

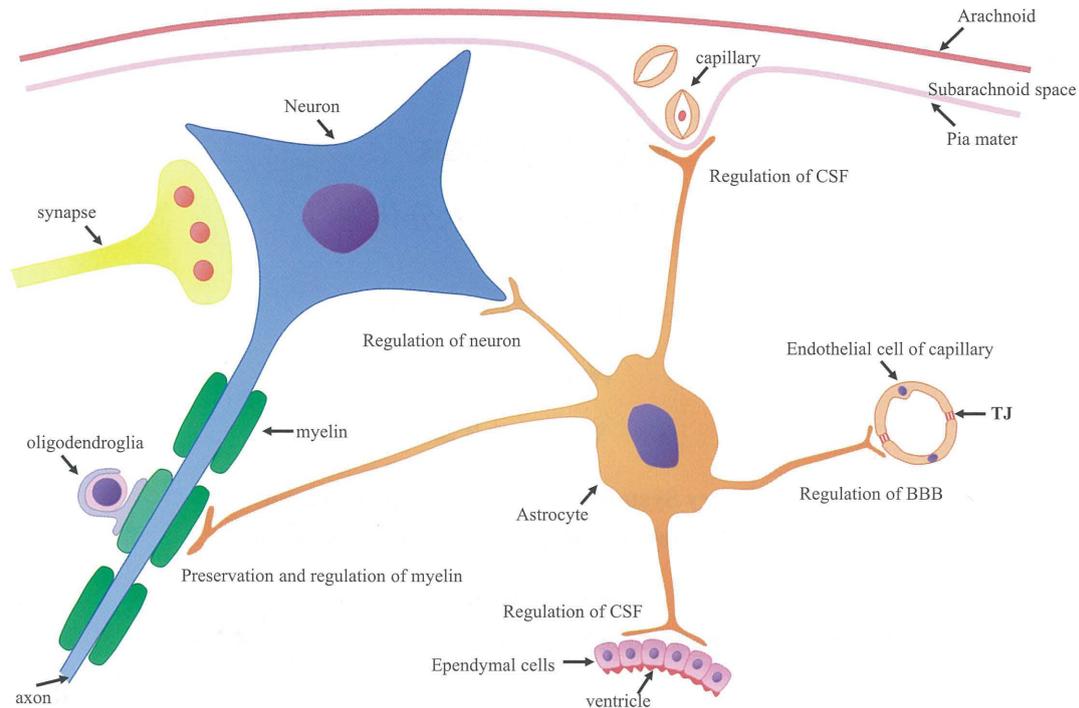


Fig. 1 Schema of the interaction of an astrocyte while regulating cerebral circulation

皮細胞で構成され、脳脊髄液への流入を制限する脳脊髄液関門 (blood-cerebrospinal fluid barrier : BCSFB) もよく知られている⁵⁾。また脳室周囲の脳室上皮間も閉鎖していないことが明らかになった³⁾。軟膜もその結合は緩やかで物質の透過を許すことが知られており⁵⁾、以上から BBB と BCSFB が中枢神経系の機能維持に非常に重要な役割を有していると考えられる。また脳室周囲領域では BBB の機能は認められず、実験動物の検討では血液内物質の脳室周囲領域の BBB を有さない有窓血管からの脳実質への流入が確認されているが⁶⁾、ヒトでは脳室周囲組織からの血液内物質の移動に関しては現在でも不明な点が多い。

脳実質から脳脊髄液と組織間液を通じた物質の排除については、以下の経路が知られている。

1. 上矢状洞の髄膜下腔のくも膜細胞を經由して直接血管への排出。
2. くも膜下腔から嗅神経と鼻腔のリンパ管を經由してリンパ節への排出。
3. 中枢神経系内の毛細血管壁の基底膜また動脈の中膜から頸部の内頸動脈壁を經由し頸部リンパ節への組織間液の排出。

近年、Iliff らは傍脳室経路の機能が脳実質を通じて CSF の流れ、組織間液の排出を促進することを報告し、そのシステムを“glimphatic pathway”と名付

けた⁷⁾。

“glimphatic pathway”は、①傍動脈周囲の経路、②水蛋白 aquaporin 4 (AQP4) 依存性の astroglia の水流動による多量の組織間液の対流の促進、③静脈周囲の経路があり、最終的にはくも膜下腔へ排出又血流に至る (Fig. 2)。通常の組織であれば、組織間液の排出はよく発達したリンパ管システムを介してリンパ節に至るが、中枢神経系においても、通常と異なるリンパ管様システムが存在し、周囲のリンパ節に至ることになる⁸⁾。また、髄膜のリンパ管が髄洞近い部位に発見された。リンパ管が関与する中枢神経系内の循環システムについての知見の蓄積が期待される。

水のみを選択的に透過させる水チャンネルを形成する蛋白 aquaporin は細胞膜に存在し、14 種類が現在知られている⁹⁾が、中枢神経系では AQP4 が主で¹⁰⁾、その局在は astroglia の end-foot であり血管に接している。CSF の脳内への流入と排出および、細胞接着性に関与している¹¹⁾。また中枢神経系内の浮腫の調節の大きな役割を果たしている。

我々は中枢神経系腫瘍において腫瘍細胞また周囲の反応性 glia における AQP4 の発現を検討した。その結果浮腫の著しい転移性腫瘍浸潤部の反応性 glia に著明な陽性所見を得たのみならず、glioma 細胞にも発現が認められ、その発現が血管内皮増殖因子

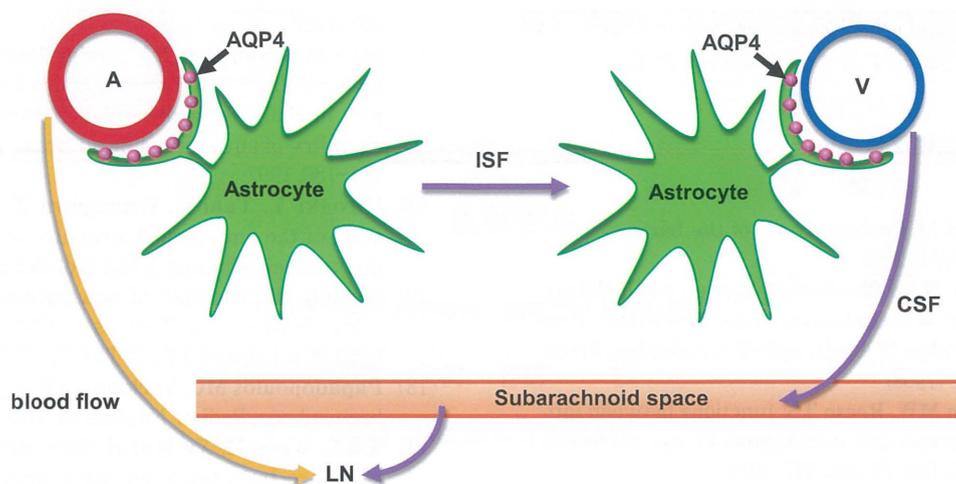


Fig. 2 Two major draining systems of cerebral interstitial fluids (ISE) Perivascular pathway (yellow line) and glymphatic pathway (purple line) LN, cerebral lymph node; V, venule.

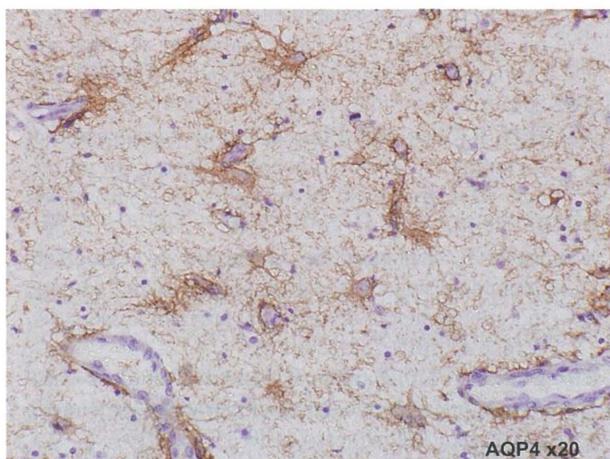


Fig. 3 Immunohistochemistry for aquaporin 4 (AQP4) in reactive astrocytes

(vascular endothelial growth factor : VEGF) 発現と正の相関があることを示した¹²⁾。また AQP4 ノックアウトマウスでは水中毒などでの浮腫の程度が軽くなることが Papadopoulos らによって報告されている¹³⁾。

Xie らは自然睡眠と麻酔下のマウスを比較したところ、¹²⁵I amyloid β の流入は覚醒脳では睡眠脳に比して 50% 減少また流出が増加することを認め、glymphatic system は覚醒している脳より睡眠脳の状態では顕著であるとし、その理由として脳間質間の間隙が 60% 広がり CSF がより早く自由に循環することが挙げられている¹⁴⁾。

Perivascular drainage と glymphatic pathway を

経由する脳脊髄液の流れの閉塞が cerebral amyloid angiopathy などの疾患を起こすことが知られている。Amyloid β は、①Peptidase による分解、②細胞への吸収、③BBB 部での血液への排出、④perivascular drainage pathway, glymphatic pathway を介し組織間液排出メカニズムで排出され、Arachnoid villi また髄膜リンパ管システムによる吸収、⑤BCSFB を通じての脳室への排出、が知られている¹⁵⁾。

最近 Alzheimer 病の病因に、amyloid angiopathy と同様に組織間液、CSF の還流異常が関与しているとの報告があり¹⁶⁾、実験動物では glymphatic pathway の不全が tau の沈着を促進することを病理学的に確認したとの報告もある。また Aqp4 gene の不活化が amyloid β の排泄を抑制したとの報告もある¹⁷⁾。Amyloid angiopathy は主に認知症を認めない患者に認められるものの、Alzheimer 病の増加と関与があるとの指摘もある¹⁸⁾。また、血管の amyloid 沈着における血管動態の変化が Alzheimer 病に関係するとの報告もある¹⁹⁾。視神経脊髄炎患者に発現する自己抗体 (NMO-IgG) は AQP4 の標的抗原分子であり²⁰⁾、glymphatic pathway の異常が異常物質の沈着のみならず炎症性疾患にも関与していることが示唆され、今後神経疾患の病態の解明に、glymphatic system と各種神経疾患の関連の詳細な検討が期待される。

おわりに

中枢神経系の水分代謝メカニズム理解の進歩が多

くの中樞神経系変性疾患病態メカニズムの解明又新規治療の開発に寄与することが期待される。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Nedergaad M**: Garbage truck of the brain. *Science* **340**: 1529–1530, 2013
- 2) **Pardridge WA**: Blood-brain barrier methodology and biology. *In* Introduction to the Blood-Brain Barrier (Pardridge WA ed), pp1–9, Cambridge Press, Cambridge (1998)
- 3) **Brightman MW, Reese TS**: Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* **40**: 648–677, 1969
- 4) **Sawada T, Kato Y, Sakayori N et al**: Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein (Pgp MDR-1) by endothelial cells of neovasculature in central nervous system. *Brain Tumor Pathol* **16** (1): 23–28, 1999
- 5) **Davson H, Welch K, Segal MB**: Morphological aspects of the barriers. *In* Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid (Welch DK, Segal MB eds), pp105–188, Churchill Livingstone, Edinburgh (1987)
- 6) **Broadwell RD, Sofroniew MV**: Serum proteins bypass the blood-brain fluids barriers for extracellular entry to the central nervous system. *Exp Neurol* **120**: 245–263, 1993
- 7) **Illiff JJ, Wang M, Liano Y et al**: A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain-parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* **4**: 147ra111, 2012. doi:10.1126/scitranslmed.3003748.
- 8) **Morris AWJ, Sharp MM, Albargothy NJ et al**: Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol* **131**: 725–736, 2016
- 9) **Preston GM, Carroll TP, Guggino WB et al**: Appearance of water channels in *Xenopus* Oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* **256**: 385–387, 1992
- 10) **Nielsen S, Naqelhus EA, Amiry-Moghaddam M et al**: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* **17**: 171–180, 1997
- 11) **Hiroaki Y, Tani K, Kamegawa T et al**: Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. *J Mol Biol* **355**: 628–639, 2006
- 12) **Sawada T**: The role of aquaporins in brain tumors. *In* Molecular Targets of CNS Tumors (Garami M ed), pp143–148, INTECH.WEB.ORG (2011)
- 13) **Papadopoulos MC, Verkman AS**: Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* **22**: 778–784, 2007
- 14) **Xie L, Kang H, Xu Q et al**: Sleep drives metabolic clearance from the adult brain. *Science* **342**: 373–377, 2013
- 15) **Ueno M, Chiba Y, Murakami R et al**: Blood-brain barrier and blood-cerebral fluid barrier in normal and pathological conditions. *Brain Tumor Pathol* **33**: 89–96, 2016
- 16) **Weller RO, Hawkes CA, Carare RO et al**: Does the difference between PART and Alzheimer's disease lie in the age-related changes in cerebral arteries that trigger the accumulation of A beta and propagation of tau? *Acta Neuropathol* **129**: 763–766, 2015
- 17) **Illiff J, Chen MJ, Plog BA et al**: Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci* **34**: 16180–16193, 2014
- 18) **Park L, Koizumi K, El Jamal S et al**: Age-dependent neurovascular dysfunction and damage in a mouse model of vertebral amyloid angiopathy. *Stroke* **45**: 1815–1821, 2014
- 19) **Di Narco LY, Farkas E, Martin C et al**: Is vasomotion in cerebral arteries impaired in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* **46**: 35–53, 2015
- 20) **Pitcock SJ, Weinschenker BG, Luccchinetti CF et al**: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* **63**: 964–968, 2006