

脳のグリンファティックシステム

Glymphatic System of the Brain

— 大学院生・研修医指導資料 —

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP

Visiting Professor

Division of Psychosomatic Medicine, Department of Psychiatry
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

2025年 最新知見対応版



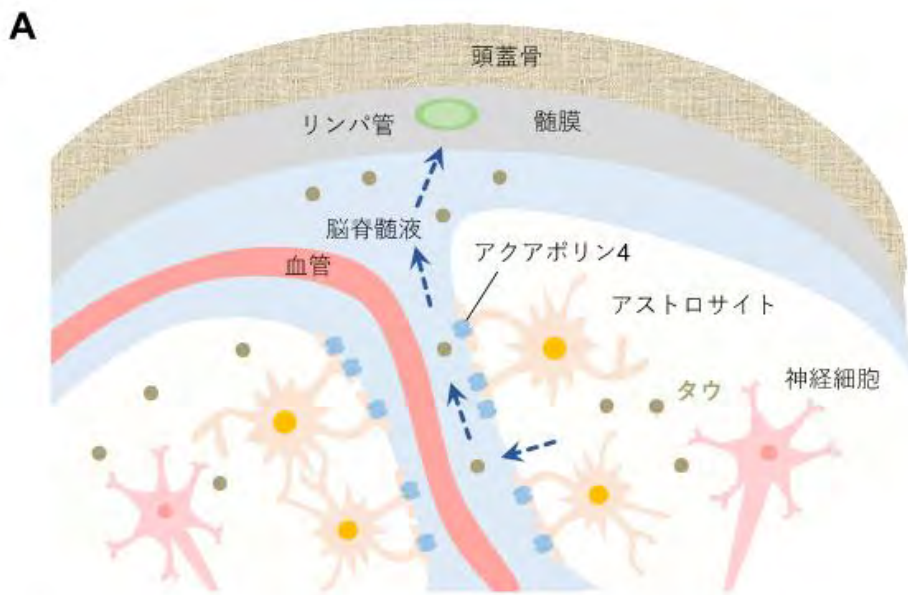
目次

1. はじめに.....	3
2. 歴史的背景.....	4
3. 解剖学的基盤.....	5
3.1 傍血管腔 (Virchow-Robin 腔)	5
3.2 アクアポリン4 (AQP4) 水チャネル.....	5
3.3 アストロサイトとグリア細胞の役割.....	6
3.4 脳硬膜リンパ管 (Meningeal Lymphatics) との連関.....	7
4. 生理学的メカニズム..... エラー! ブックマークが定義されていません。	
4.1 CSF-間質液 (ISF) 交換.....	7
4.2 溶質輸送と老廃物クリアランス.....	8
4.3 流れの方向性と組織化.....	8
5. 睡眠とリンファティックシステム.....	9
5.1 睡眠依存的活性化.....	9
5.2 ノルエピネフリンと間質腔拡大機序.....	9
5.3 NREM 睡眠・REM 睡眠とリンファティック機能.....	9
6. 病態生理学的意義.....	10
6.1 アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD)	10
6.2 パーキンソン病・Lewy 小体型認知症.....	10
6.3 正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus; iNPH)	10
6.4 外傷性脳損傷 (TBI) と急性期脳疾患.....	10
6.5 加齢とリンファティック機能低下.....	10
7. 評価・診断法.....	11
7.1 DTI-ALPS 指標 (Diffusion Tensor Image Analysis along the Perivascular Space)	11
7.2 髄腔内造影 MRI (Intrathecal Contrast-Enhanced MRI)	11
7.3 その他の評価アプローチ.....	11
8. 最新エビデンス (2022-2025)	12
EBM ① DTI-ALPS 指標の診断的価値の確立 (診断バイオマーカーとして)	12
EBM ② 40 Hz ガンマ感覚刺激によるリンファティック促進と A β 除去 (治療介入)	12
9. リンファティックシステムを調節する生活習慣・薬理的因子.....	13
9.1 睡眠最適化.....	13
9.2 運動習慣.....	13
9.3 睡眠姿勢.....	13
9.4 アルコールと炎症.....	13
9.5 薬理的調節.....	13
10. Clinical Pearls.....	14
11. 今後の展望.....	15
文献.....	16

1. はじめに

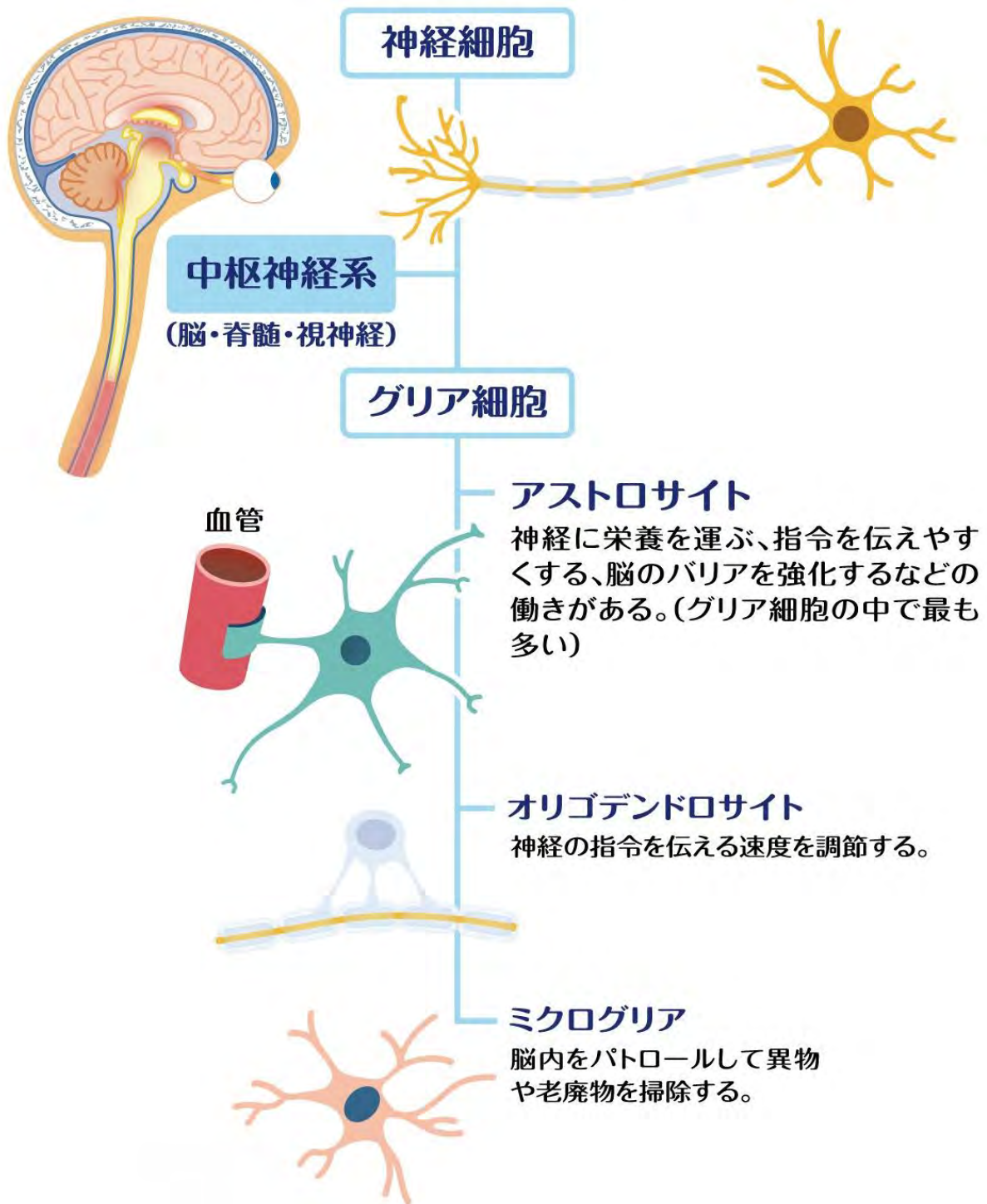
脳は全身の臓器の中で唯一、従来の意味でのリンパ管系を欠く特殊な環境にある。長年、脳内老廃物の排出経路は不明のままとされてきたが、2012年 Iliff らがマウス脳で傍血管経路 (paravascular pathway) を介した脳脊髄液 (CSF) の脳実質内への流入と老廃物の排出系を初めて実証し、これを「グリンファティックシステム (Glymphatic system)」と命名した[1]。この発見は神経科学・神経病理学に革命的な視座をもたらし、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、正常圧水頭症 (iNPH) など多くの神経変性疾患の病態理解を塗り替える可能性を開いた。

本資料では、グリンファティックシステムの解剖学的・生理学的基盤から最新の臨床知見まで体系的に概説し、臨床現場で重要な Clinical Pearls も整理した。大学院生・研修医が本分野の全体像を把握し、最新文献を読み解く基盤を提供することを目的とする。



アルツハイマー病の原因と目されるアミロイドβやタウ蛋白も、このグリンファティックシステムによって脳の外に排せられる

〔補本事項〕 脳神経系を構成する細胞



2. 歴史的背景

かつては脳内老廃物の排出はもっぱら血液脳関門 (BBB) を介した能動的輸送と、脳脊髄液 CSF を介した物理的な拡散・対流によると考えられていたが、これらの機序だけでは大分子量の老廃物 (アミロイド β など) の排出速度を説明できないことが指摘されていた。

転換点は 2012 年の Iliff ら (Sci Transl Med) の論文であった[1]。同グループは二光子顕微鏡を用いて蛍光標識した CSF トレーサーをマウス脳に注入し、**脳脊髄液が動脈周囲腔(periarterial space)を**経由して脳実質に流入し、**アストロサイト足突起(astrocytic endfeet)上の水チャネル「アクアポリン 4 (AQP4)」**を通過して間質液(ISF)と混合した後、**静脈周囲腔**を経て排出されることを直接可視化した。

続く 2013 年の Xie ら (Science) は**覚醒時と睡眠時でリンファティックフローを比較し、深いノンレム睡眠時にグリア細胞の体積縮小が起きて間質腔が拡大し、アミロイド β などの溶質クリアランスが覚醒時の約 2 倍以上になる**ことを示した[2]。この知見は「脳が眠る理由」を物理化学的に説明した画期的成果として広く注目された。

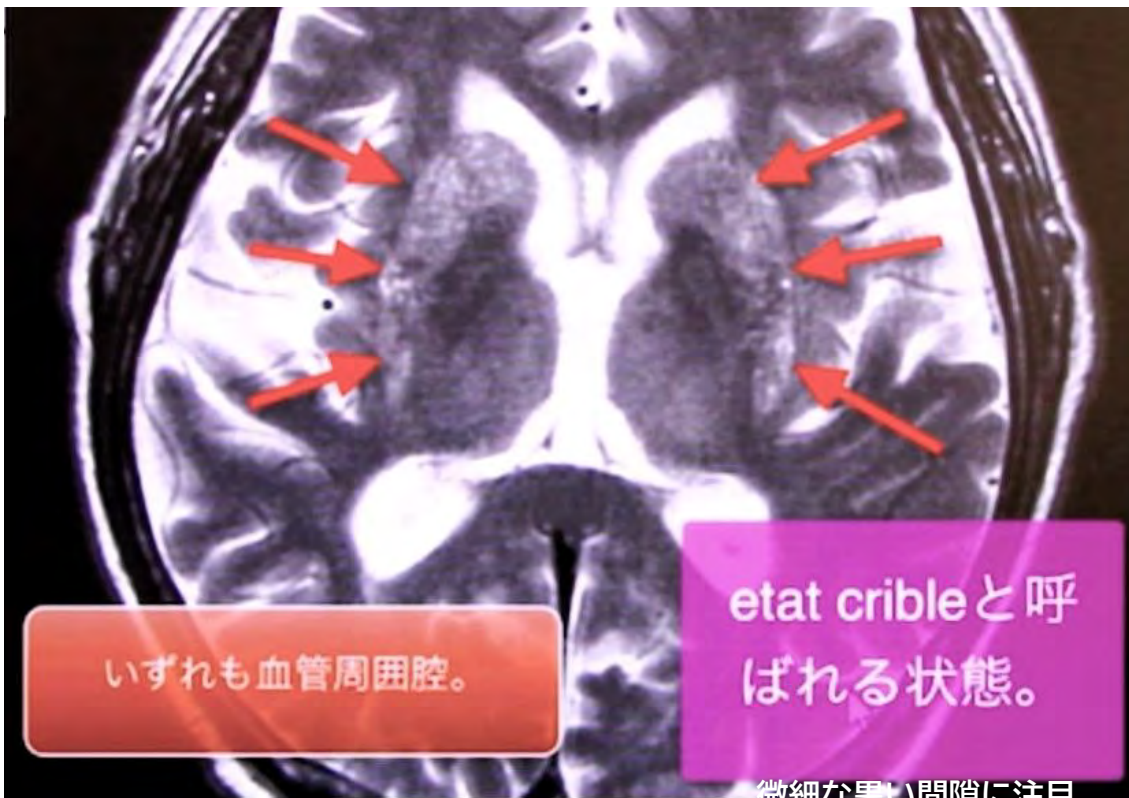
さらに 2015 年には Aspelund ら (J Exp Med) が**脳硬膜内のリンパ管(meningeal lymphatics)を再発見し、リンファティックシステムとの機能的連関が確認された**[3]。これらの発見が相次ぎ、現在では「**リンファティック-脳硬膜リンパ管軸 (glymphatic-meningeal lymphatic axis)**」が脳内老廃物処理の主要経路として確立しつつある。

3. 解剖学的基盤

3.1 傍血管腔(Virchow-Robin 腔)

脳血管が脳実質へ侵入する際、血管壁と脳組織の間には微細な隙間が存在し、これを Virchow-Robin 腔 (VRS; perivascular space)と呼ぶ。VRS は軟膜(pia mater)で裏打ちされ、CSF の通路となっている。動脈の拍動がピストン運動のように CSF を脳実質側へ押し込む駆動力となる[4]。

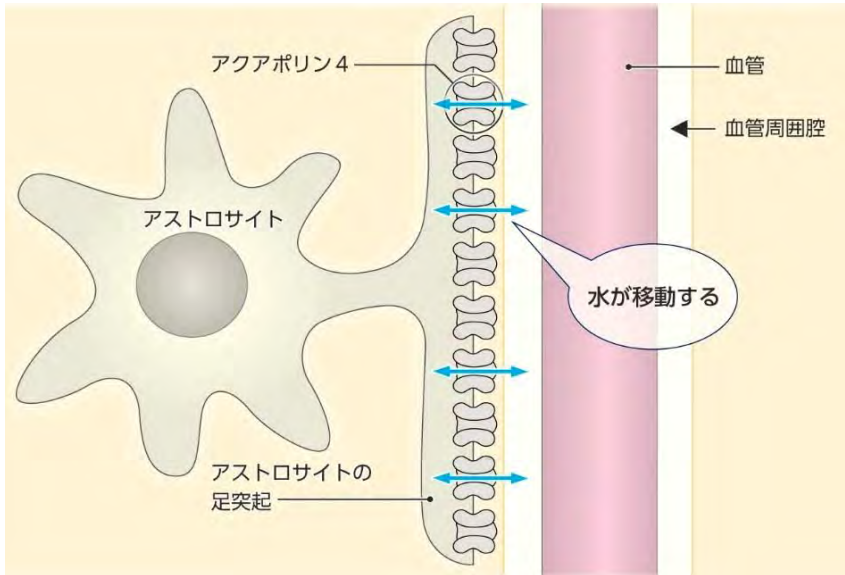
近年の MRI 技術の進歩により、ヒト脳でも VRS は明瞭に描出可能となり、VRS 拡大(enlarged perivascular space; ePVS)が AD、小血管病変、睡眠障害と関連することが多数の研究で示されている[5,6]。(赤い矢印の先に、血管周囲に位置する黒い間隙が描出されている)



3.2 アクアポリン 4(AQP4)水チャネル

アクアポリン 4(AQP4)はアストロサイトの足突起膜上に高密度に発現する水チャネルタンパクで、グリンファティックシステムの中核を担う分子実体である[1]。AQP4 は VRS に面したアストロサイト足突起の先端 (endfeet) に偏在し (AQP4 polarity)、CSF が傍動脈腔からアストロサイトを介して脳実質に流入する際の「水門」として機能する。

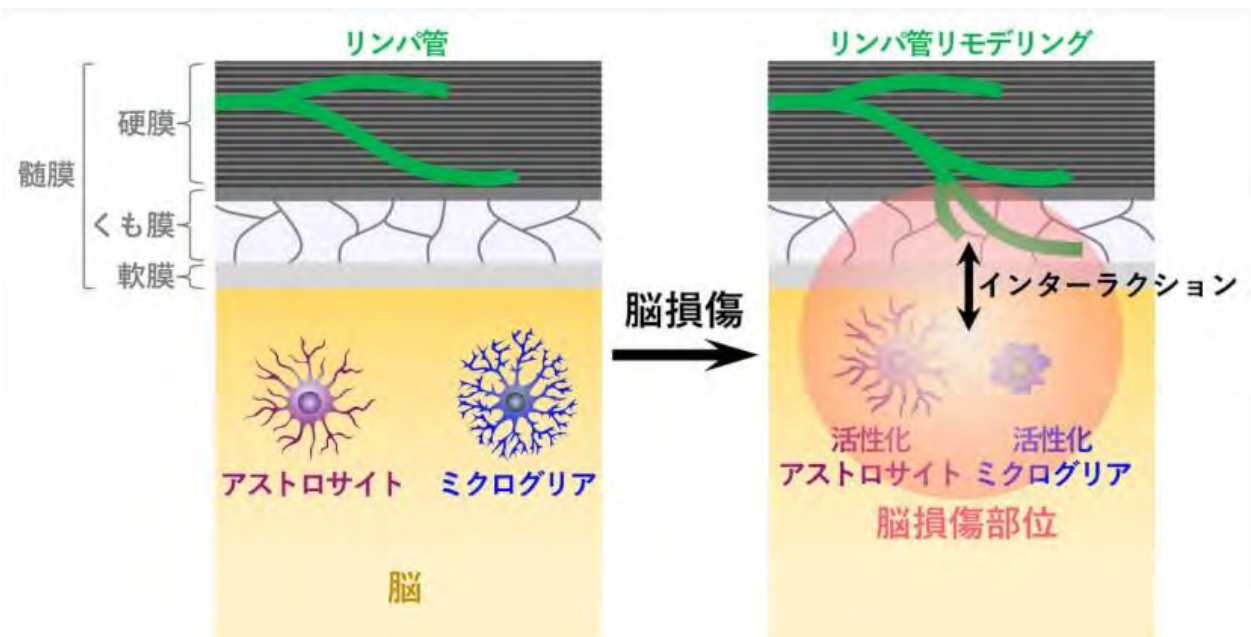
AQP4 ノックアウトマウスではグリンファティック機能が著明に低下し[1]、老化・AD 脳では AQP4 の endfeet への偏在 (polarity) が失われることが報告されている[7]。AQP4 polarity の喪失はグリンファティック機能低下の重要なマーカーと位置づけられている。



3.3 アストロサイトとグリア細胞の役割

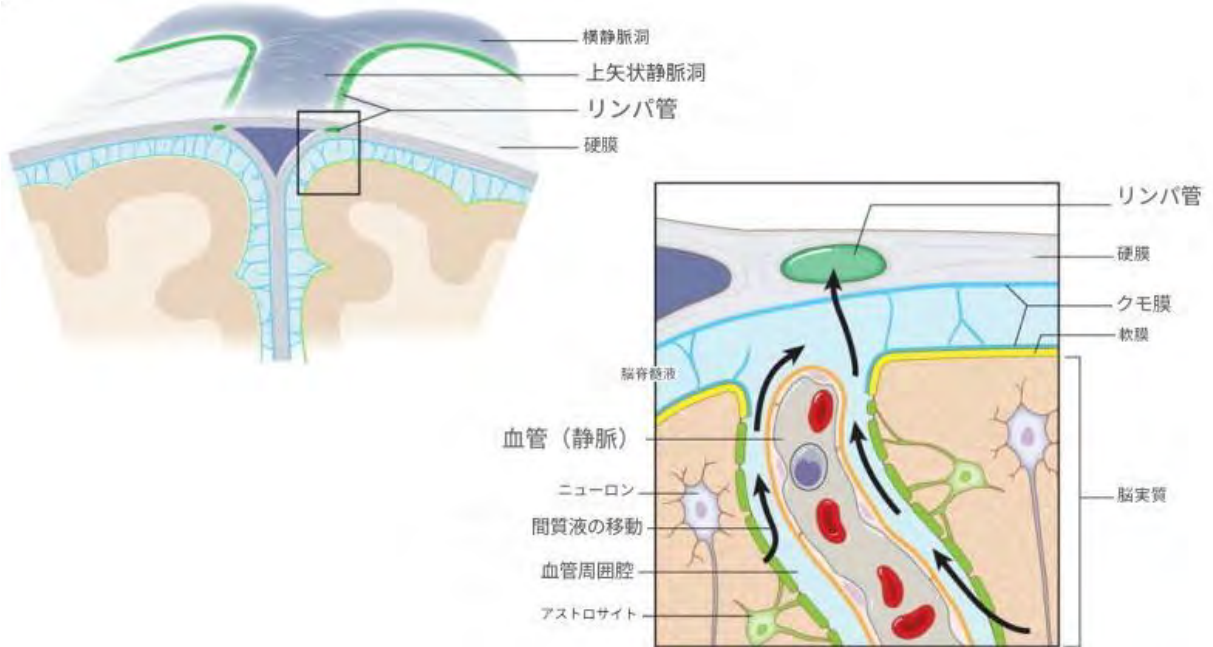
アストロサイトは脳容積の約 25~30%を占め、その足突起が毛細血管全体をほぼ隙間なく被覆している。この構造がグリンファティック経路の「管壁」を形成する。睡眠中は norepinephrine(NE)濃度の低下と細胞外 K⁺ バランスの変化に伴い、アストロサイトが体積を約 60% 縮小させ、間質腔が拡大することで対流が促進される[2,8]。

近年の研究ではアストロサイトのみならず、ミクログリアや末梢マクロファージ由来細胞(perivascular macrophage)も VRS 内での液体流動制御に関与することが明らかとなってきた[9]。



3.4 脳硬膜リンパ管(Meningeal Lymphatics)との連関

Louveau ら (2015, Nature) と Aspelund ら (2015, J Exp Med) は相次いで脳硬膜内に機能的リンパ管が存在することを報告した[3,10]。これらは上矢状静脈洞に沿って走行し、脳から流出したタンパク質・免疫細胞・廃棄物を頸部リンパ節へ輸送する。グリンファティックシステムと硬膜リンパ管は機能的に連続した「脳排水システム」を形成している。

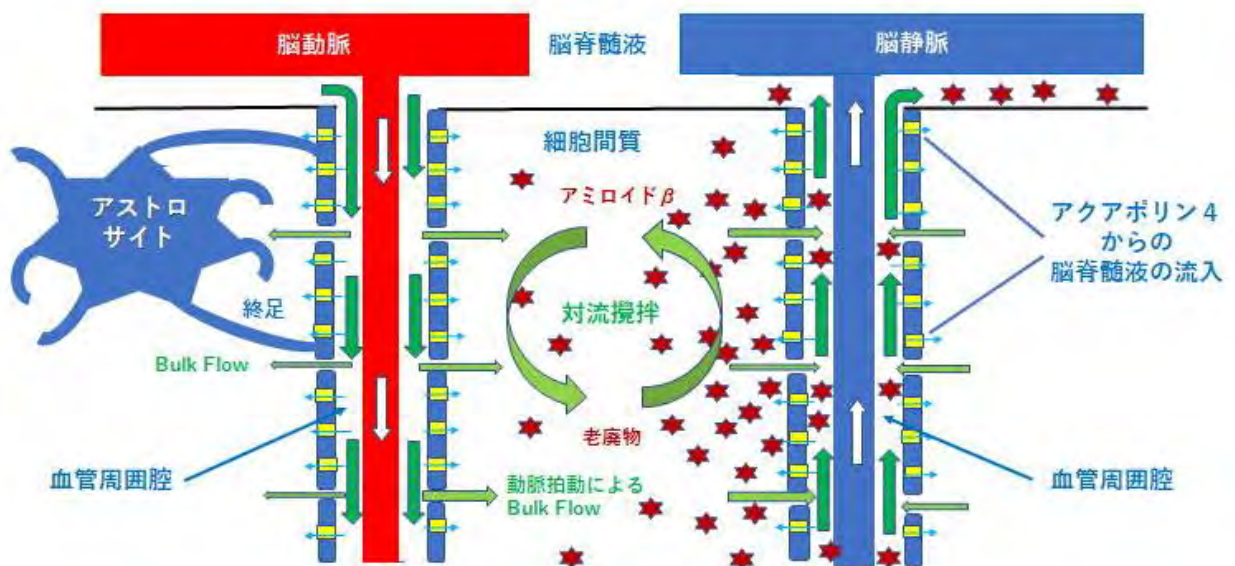


4. 生理学的メカニズム

4.1 CSF-間質液(ISF)交換

グリンファティックシステムの流れは大きく 3 段階に分けられる:① 動脈周囲腔(periarterial space)を経由した CSF の脳実質への流入② AQP4 を介した CSF の間質腔への侵入と溶質(老廃物)との混合③ 静脈周囲腔(perivenous space)を経由した ISF の脳外への排出[1,4]。

このシステムの駆動力として、(a) 動脈拍動 (arterial pulsation)、(b) 呼吸性の脳圧変動、(c) CSF 産生圧 (脈絡叢 CSF 分泌)、(d) 静脈洞陰圧の 4 つが想定されている。Mestre ら (2018) は動脈拍動が主要な駆動力であることをマウス実験で確認し、高血圧モデルでは拍動の減弱に伴いグリンファティックフローが低下することを示した[4]。



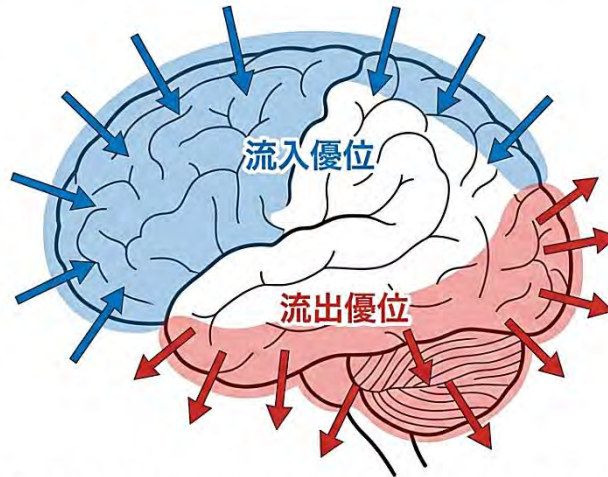
4.2 溶質輸送と老廃物クリアランス

表1: グリンファティックシステムが排出する主要溶質

溶質	分子量	関連疾患	排出への寄与度
アミロイド β (A β 40/42)	~4.5 kDa	アルツハイマー病	高(主要経路)
タウタンパク質	~79 kDa	アルツハイマー病・CTE	中~高
α -シヌクレイン	~14 kDa	パーキンソン病・Lewy 小体型認知症	中
TDP-43	~43 kDa	ALS・FTLD	中(研究中)
炎症性サイトカイン(IL-1 β 等)	~17 kDa	神経炎症全般	中
グルタミン酸・乳酸	小分子	神経活動後廃棄物	高

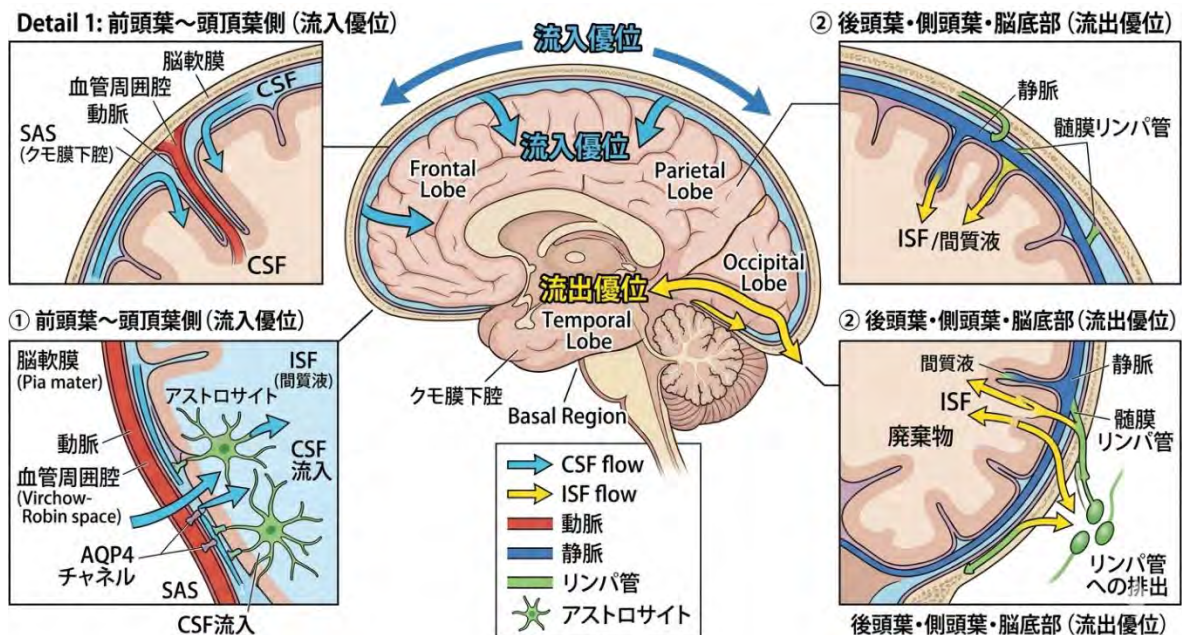
4.3 流れの方向性と組織化

グリンファティック流は単純な拡散ではなく、対流 (bulk flow / convective transport) による方向性を持つ。脳全体として、前頭葉~頭頂葉側が「流入優位」、後頭葉・側頭葉・脳底部が「流出優位」という方向性のある勾配が存在することが MRI トレーサー研究 (Ringstad ら, 2017, Brain) で明らかになった[11]。この方向勾配が睡眠時により増強されることが示唆されている。



脳のグリンファティックシステムにおける液体 (脳脊髄液・間質液) の流れ模式図

睡眠中などに活発化し、脳内の老廃物を排出する仕組み。前頭・頭頂葉側から流入し、後頭・側頭葉・脳底部側から流出が優位となる。



5. 睡眠とグリンファティックシステム

5.1 睡眠依存的活性化

グリンファティックシステムの活性は睡眠—覚醒サイクルによって劇的に変動する。Xie ら (Science, 2013) は覚醒マウスと睡眠マウスで蛍光トレーサー注入後の脳内分布を比較し、睡眠中（特に NREM 睡眠）に溶質クリアランスが覚醒時の約 2 倍以上に増大することを報告した[2]。この増大は間質腔体積の 60% 拡大（アストロサイト収縮）によって説明された。

ヒトでも Fultz ら (Science, 2019) が 7T-MRI と EEG を同時記録し、NREM 睡眠の徐波 (slow oscillation) に同期した CSF の大脳内への周期的流入が起きることを初めて直接可視化し[12]、動物実験の知見がヒトにも当てはまることを証明した。

5.2 ノルエピネフリンと間質腔拡大機序

覚醒時には青斑核 (locus coeruleus) からの NE (norepinephrine) が β -アドレナリン受容体を介してアストロサイトの AQP4 発現とイオン輸送を調節し、間質腔を狭小化する。睡眠中は NE 濃度が低下し、アストロサイトが収縮して間質腔が拡大する[8]。 β 1-AR アゴニストの局所投与で間質腔縮小・グリンファティック抑制が起きることが確認されており、NE-AQP4 軸がシステムの主要なレギュレーターである。

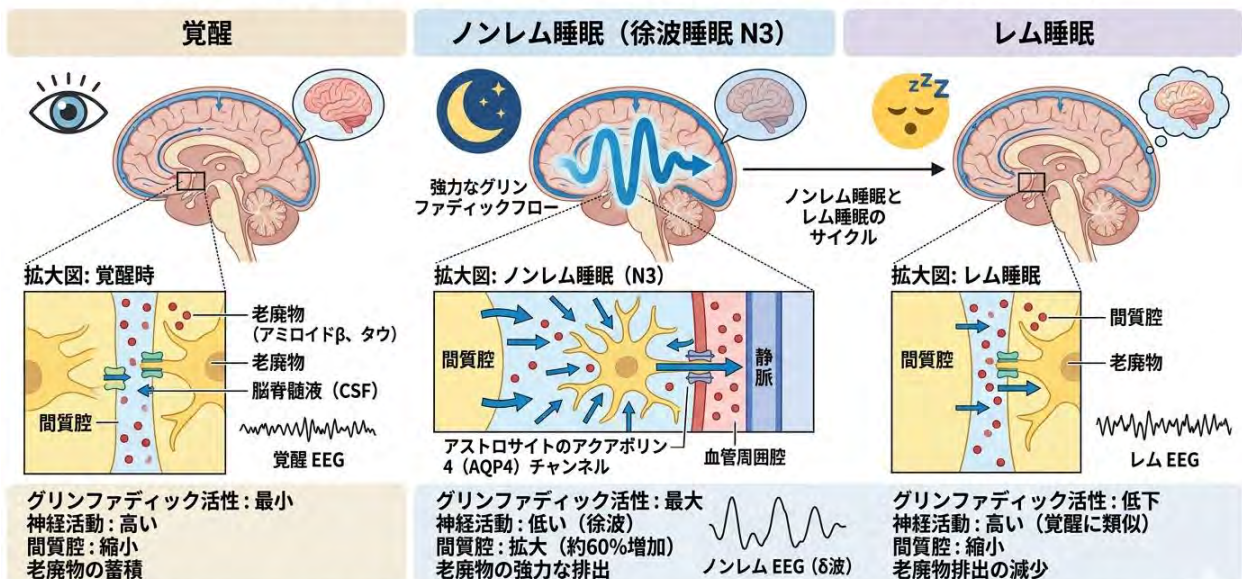
5.3 NREM 睡眠・REM 睡眠とグリンファティック機能

NREM 睡眠(特に徐波睡眠 = Stage N3)でのグリンファティック活性が最大となる。REM 睡眠や浅い睡眠(N1/N2)では活性は NREM N3 より低いが覚醒時よりは高い。麻酔薬の種類によっても影響し、ケタミン/キシラジン麻酔は最もグリンファティック促進的で、イソフルランはやや劣るとされる[13]。

定義ボックス:睡眠とグリンファティックシステムのキーワード

- 徐波睡眠(Slow-Wave Sleep; SWS)= NREM Stage N3:グリンファティック機能が最大化するステージ。デルタ波 (0.5-2 Hz) が優位。
- 間質腔(Interstitial Space; ISS):神経細胞・グリア細胞の間隙。睡眠時に体積拡大 (全脳体積の約 14→23%) 。
- AQP4 polarity(AQP4 極性):アストロサイト endfeet への AQP4 偏在。機能維持に必須で、老化・AD で失われる。
- Glymphatic influx index:グリンファティック流入量の指標。EEG δ 波パワーと正相関し、睡眠深度の良いプロキシとなる。

脳のグリンファティックシステムと睡眠 (ノンレム・レム) の関係



結論: 質の高いノンレム睡眠 (特に徐波睡眠) は、脳の老廃物排出 (グリンファティックシステム) に不可欠であり、脳の健康維持に重要。

6. 病態生理学的意義

6.1 アルツハイマー病(Alzheimer's Disease; AD)

AD の病理の中心であるアミロイド β ($A\beta$) の脳内蓄積は、産生増加よりも排出低下が主因とする証拠が強まっている[14]。 $A\beta$ のクリアランス経路としてグリンファティックシステムが最重要であり、AQP4 ノックアウトマウスでは $A\beta$ 沈着が増加し[1]、ヒトAD 脳では AQP4 polarity が著明に失われている[7]。

さらに睡眠障害が AD の超早期リスク因子として注目されている。Ju ら (Nat Rev Neurol, 2014) は睡眠障害と AD の双方向的関係 (bidirectional relationship) を概説し[15]、 $A\beta$ 蓄積が睡眠を障害し、睡眠障害がグリンファティック機能を低下させて $A\beta$ がさらに蓄積するという「悪循環」が形成されることを示した。

タウタンパク質 (特にリン酸化タウ p-tau) もグリンファティック系によって排出されることが実験的に確認されており[16]、p-tau217 などの液体バイオマーカーとグリンファティック機能指標 (MRI ALPS 指数) の相関に関する研究が進行中である。

6.2 パーキンソン病・Lewy 小体型認知症

α -シヌクレインはパーキンソン病・Lewy 小体型認知症の病理中核タンパクであり、グリンファティック排出が低下するとその脳内蓄積が促進することが示されている[17]。グリンファティック機能障害がパーキンソン病の「プリオン様」 α -シヌクレイン伝播の空間的パターンにも影響する可能性が提唱されている。

6.3 正常圧水頭症(idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus; iNPH)

iNPH (歩行障害・認知症・尿失禁の三徴候) は、グリンファティック機能障害の最も直接的な臨床モデルの一つと見なされている。Ringstad ら (Brain, 2017) は髄腔内 MRI 造影剤注入法 (intrathecal contrast-enhanced MRI) を用いて、iNPH 患者では健常対照と比べ脳実質への CSF 流入が著明に低下し、シャント術後に改善することを示した[11]。

6.4 外傷性脳損傷(TBI)と急性期脳疾患

TBI では機械的障害による AQP4 の mislocalization (極性喪失) と VRS の閉塞が生じ、グリンファティック機能が急性・亜急性期に著明に低下する[18]。この機能低下が TBI 後の神経変性 (慢性外傷性脳症 CTE) の病態形成に寄与すると考えられている。脳卒中後の急性期でも同様の機能障害が生じ、虚血周囲の浮腫形成や炎症増幅に関わるとされる[19]。

6.5 加齢とグリンファティック機能低下

加齢に伴いグリンファティック機能は低下する。Kress ら (Ann Neurol, 2014) は加齢マウスで AQP4 polarity の喪失と CSF 流入の減少を示した[20]。深い睡眠 (SWS) の減少、動脈硬化による拍動エネルギー変容、慢性神経炎症 (neuroinflammation) の蓄積などが加齢関連の機能低下機序として挙げられている。これらは AD・PD の高齢者優位性と一致する。

表 2: グリンファティックシステムの障害が関与する主要神経疾患

疾患	主な関連メカニズム	影響を受ける老廃物	臨床的意義
アルツハイマー病	AQP4 polarity 喪失・SWS 減少	$A\beta$ ・タウ	早期介入標的
パーキンソン病	α -シヌクレイン排出低下	α -シヌクレイン	伝播経路調節
正常圧水頭症	CSF 傍血管流入障害	$A\beta$ ・炎症物質	シャント術評価
外傷性脳損傷	AQP4 mislocalization・VRS 閉塞	タウ・炎症メディエーター	CTE 予防
脳卒中	AQP4 障害・浮腫拡大	グルタミン酸・乳酸	浮腫管理
加齢	AQP4 polarity 喪失・SWS 減少	全般的老廃物蓄積	認知症予防

7. 評価・診断法

7.1 DTI-ALPS 指標(Diffusion Tensor Image Analysis along the Perivascular Space)

MRI 拡散テンソル画像 (DTI) を用いた DTI-ALPS 法は、ヒト脳でリンファティック機能を非侵襲的に評価する最も普及した方法である。2017 年に Taoka ら (Jpn J Radiol) が提案し[21]、傍血管腔の走行方向 (x 軸) に沿った水分子拡散係数と、それと垂直な神経線維走行方向 (y, z 軸) の拡散係数の比 (ALPS index) でリンファティック活性を推定する。

ALPS index の計算式は以下の通り :

$$\text{ALPS index} = \text{mean}(\text{Dxx_proj}, \text{Dxx_assoc}) / \text{mean}(\text{Dyy_proj}, \text{Dzz_assoc})$$

(Dxx = 傍血管腔走行方向の拡散係数、Dyy/Dzz = 垂直方向の拡散係数)。ALPS index が高いほどリンファティック機能が良好と解釈される。測定部位は放線冠 (corona radiata) 付近の傍血管腔が走行するレベルが標準的である。

最大規模の検討 (Taoka ら, Ann Neurol, 2023; n=1029) では、ALPS index は年齢と有意な負の相関を示し、各種神経疾患 (AD、iNPH、PD、TBI 後遺症) でそれぞれ低下することが確認された[22]。一方、測定法の標準化・再現性の確立が課題である。

7.2 髄腔内造影 MRI (Intrathecal Contrast-Enhanced MRI)

髄腔内にガドリニウム造影剤 (Gd-DTPA) を微量注入し、経時的 MRI で造影剤の脳実質への流入パターンを観察する手法で、リンファティック機能の gold standard 的評価法とされる。研究的用途に限られ侵襲的ではあるが、iNPH 術前評価や基礎研究で用いられる[11]。

7.3 その他の評価アプローチ

非侵襲的な代替法として以下が研究されている : ① 位相コントラスト MRI (PC-MRI) による CSF 流量測定、② Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) による BBB 透過性評価、③ Arterial spin labeling (ASL) による脳血流との対照評価、④ EEG によるデルタ波パワーのリンファティック機能代替指標としての利用[12]。

8. 最新エビデンス(2022-2025)

EBM ① DTI-ALPS 指標の診断的価値の確立(診断バイオマーカーとして)

Evidence 1:DTI-ALPS 指標による AD・MCI の診断的有用性

研究:Kamagata K, et al. (Neurology, 2022)

デザイン:多施設横断研究 (Evidence Level: II)

対象:認知正常者 (CN) ・軽度認知障害 (MCI) ・AD 患者 n=260

方法:DTI-ALPS 指標と A β -PET・タウ-PET・認知機能 (MMSE, MoCA) の相関を検討

主要結果:ALPS index は CN > MCI > AD の順に有意に低下 (p<0.001)。A β 蓄積量・タウ蓄積量・認知機能スコアとの相関係数はそれぞれ r = -0.42、-0.51、0.55。

ROC 解析では AD vs CN の AUC = 0.81 (95% CI: 0.75-0.87) と良好な識別能を示した。

結論:DTI-ALPS 指標はリンパティック機能の非侵襲的バイオマーカーとして AD の早期診断・病期評価に有用。[23]

臨床的意義:ルーチン MRI に DTI シーケンスを追加するのみでリンパティック機能の客観的評価が可能となる。将来的に認知症スクリーニングとしての標準化が期待される。

EBM ② 40 Hz ガンマ感覚刺激によるリンパティック促進と A β 除去(治療介入)

Evidence 2:Multisensory Gamma 刺激によるリンパティック活性化と A β クリアランス

研究:Murdock MH, et al. (Nature, 2024)

デザイン:動物実験 (マウスモデル) + ヒト概念実証試験 (Evidence Level: III)

方法:40 Hz の光フリッカー+音刺激 (multisensory gamma stimulation; GENUS) を 1 時間/日 × 3-6 ヶ月適用。AD モデルマウスと軽症 AD 患者 (n=15) で脳内 A β ・タウ動態および MRI リンパティック指標を評価。

主要結果 (マウス):GENUS 刺激群では対照群と比べ皮質・海馬の A β 42 が 50-60% 減少。CSF 流量の増加とリンパ管排出の増大が確認された。脳内 tau 蓄積も有意に減少。

主要結果 (ヒト概念実証):GENUS 刺激後に CSF バイオマーカー (A β 42/40 比) の改善傾向と認知機能の安定化が示唆された (探索的)。

機序:40 Hz 刺激はグリア細胞の体積リズム変動とリンパ管排出を同調的に増強し、リンパティック経路の流量を増大させる。[24]

臨床的意義:非薬理的・非侵襲的手法による AD 治療介入の可能性を示す画期的報告。現在ヒト対象の第 II/III 相試験が進行中 (OVERTURE 試験等)。

9. グリンファティックシステムを調節する生活習慣・薬理的因子

9.1 睡眠最適化

深いノンレム睡眠（SWS）がグリンファティック機能の最大化に不可欠であることは複数のヒト・動物研究で確立している[2,12]。「7~9 時間の規則正しい睡眠」「就寝・起床時刻の固定」「寝室の暗化・低温化」「就寝前のカフェイン・アルコール・強光回避」が推奨される。Obstructive Sleep Apnea (OSA) もグリンファティック機能を著明に障害するため[25]、CPAP 治療は認知症予防の観点からも重要である。

9.2 運動習慣

規則的な有酸素運動はグリンファティック機能を向上させることが動物実験で示されており[26]、機序としてアクアポリン4 発現の増加、脳血流増大、慢性炎症の軽減が挙げられる。週 3~5 回・30 分以上の中等度有酸素運動（VO₂max 50~70%）が推奨される。

9.3 睡眠姿勢

Reddy ら（J Neurosci, 2019）はマウス研究で側臥位（lateral decubitus）が仰臥位・腹臥位に比べ最もグリンファティック流入が多いことを報告した[27]。ヒトへの外挿は慎重が必要だが、「右側臥位または左側臥位での睡眠」が臨床的に推奨される場合がある。

9.4 アルコールと炎症

低用量アルコールは短期的にグリンファティック機能をわずかに増強するという動物データも存在するが、慢性飲酒・大量飲酒はグリンファティック機能を明確に低下させる[28]。慢性炎症（肥満・糖尿病・喫煙・自己免疫疾患など）もグリンファティック機能を阻害し、A β ・タウ蓄積を促進する[29]。

9.5 薬理的調節

現時点でグリンファティック系を直接標的とする承認薬は存在しないが、以下の薬物・物質が実験的にグリンファティック機能に影響することが報告されている：

物質・薬物	作用	ヒトへの適用可否
ケタミン・キシラジン(麻酔)	グリンファティック促進(実験的)	研究的使用
β 1-AR アゴニスト	グリンファティック抑制	臨床使用時の留意
アセタゾラミド	CSF 産生抑制→iNPH に一部使用	iNPH・慢性水頭症
ブメタニド(ループ利尿薬)	AQP4 調節の可能性	研究中
メラトニン	睡眠改善を介した間接促進	臨床応用可
40 Hz 感覚刺激(GENUS)	グリンファティック流量増大(研究段階)	第 II/III 相試験中

表 3：グリンファティック機能に影響する薬物・物質

10. Clinical Pearls

臨床的に重要な要点を以下にまとめる。

- ◆ **Pearl 1** 睡眠障害は AD の「原因」でもあり「結果」でもある双方向的関係が確立している[15]。認知症スクリーニングでは必ず睡眠の質・量 (PSG, PSQI, ESS) を評価し、OSA・不眠症を早期に治療することが認知症予防に直結する可能性がある。
- ◆ **Pearl 2** MRI で拡大した Virchow-Robin 腔 (enlarged PVS; ePVS) を認めた場合、単なる解剖学的バリエーションではなくリンファティック機能障害・小血管病変・認知症リスクの指標として積極的に解釈すべきである。ePVS スコアリング (EPVS score) を日常診療に組み込む。[5,6]
- ◆ **Pearl 3** 脳圧亢進を伴う疾患 (特発性頭蓋内圧亢進症・水頭症など) では、リンファティック流の方向性が逆転し老廃物が蓄積しやすい状態となる。シャント術などによる圧正常化がリンファティック機能を回復させ、認知機能改善にも寄与する[11]。
- ◆ **Pearl 4** Lewy 小体型認知症・パーキンソン病患者での REM 睡眠行動障害 (RBD) はリンファティック機能低下を反映する可能性があり、RBD の早期発見と治療が α -シヌクレイン蓄積の抑制につながるか注目されている[17]。
- ◆ **Pearl 5** 全身麻酔は覚醒状態を模倣してリンファティック機能を一時的に抑制する薬剤 (多くの場合) と促進する薬剤 (ケタミン・プロポフォール) があり、術後認知機能障害 (POCD) の病態にリンファティック機能低下が寄与する可能性がある。麻酔薬選択が術後認知予後に影響するかどうかは現在検討中の重要課題である。[13]
- ◆ **Pearl 6** DTI-ALPS 指標は多くの 3T MRI 施設で追加コスト・侵襲なく測定可能である。MCI・AD 疑い患者の認知症精密検査において、ALPS index の測定を検討し、低値の場合はリンファティック機能障害を考慮した包括的管理 (睡眠改善・運動・OSA 治療) を積極的に行う。[22,23]
- ◆ **Pearl 7** 高血圧・糖尿病・肥満・慢性炎症は単に AD の「リスク因子」ではなく、リンファティック機能障害の上流因子として直接機能的に AD 病態形成に関与する可能性がある。これらの生活習慣病を厳格に管理することは認知症「予防」の最重要介入として位置づけられる。[29]

11. 今後の展望

リンファティックシステム研究は 2012 年の概念提唱から約 13 年を経て、基礎から臨床への橋渡し (translational research) が急速に進んでいる。以下の方向性が今後 5~10 年の主要課題と考えられる。

- ヒト評価法の確立：DTI-ALPS の多施設・国際標準化、非侵襲 CSF 動態 MRI プロトコルの臨床実装
- 治療標的としての AQP4 調節：AQP4 活性化薬・polarity 回復薬の開発
- リンファティック促進を目的とした睡眠介入 RCT：認知症二次予防試験への統合
- 40 Hz GENUS 刺激の第 II/III 相試験完遂と実臨床への実装 (OVERTURE 試験等)
- 硬膜リンパ管再生療法：抗 VEGF-C 受容体の局所投与や遺伝子治療によるリンパ管機能回復
- マイクロバイオーム-腸-脳-リンファティック軸：腸内細菌叢がリンファティック機能に与える影響解明
- 神経内分泌-免疫ネットワークとの統合：リンファティック系が概日リズム・コルチゾール・性ホルモン変動とどう連動するかの解明

リンファティックシステムは神経科学の枠を超え、睡眠医学・老年医学・循環器内科・精神医学が交差する「脳の内部環境管理学」として発展しつつある。本システムの深い理解は、認知症・神経変性疾患の予防・治療戦略を根本的に変える可能性を秘めている。

文献

- [1] Iliff JJ, Wang M, Liao 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*. 2012;4(147):147ra111. [PMID: 22896675]
- [2] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. [PMID: 24136970]
- [3] Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991-999. [PMID: 26077718]
- [4] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018;9(1):4878. [PMID: 30451853]
- [5] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. [PMID: 23867200]
- [6] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(3):137-153. [PMID: 32094487]
- [7] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):91-99. [PMID: 27893874]
- [8] Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaav5447. [PMID: 30801000]
- [9] Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and central nervous system-associated macrophages — from origin to disease modulation. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:251-277. [PMID: 33556280]
- [10] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. [PMID: 26030524]
- [11] Ringstad G, Vatnehol SA, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140(10):2691-2705. [PMID: 28969318]
- [12] Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. [PMID: 31672968]
- [13] Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci*. 2021;41(37):7698-7711. [PMID: 34373318]
- [14] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain — implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):457-470. [PMID: 26195256]
- [15] Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology — a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-119. [PMID: 24322569]
- [16] Harrison IF, Siow B, Bhatt DL, et al. Lowering of cerebrospinal fluid tau species by lumbar puncture is associated with slowing of neurodegeneration in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):373-382. [PMID: 32001527]
- [17] Bose A, Bhatt DL, Bhatt A, et al. The glymphatic system and α -synuclein transmission in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):455-463. [PMID: 31256130]
- [18] Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci*. 2015;35(2):518-526. [PMID: 25589747]
- [19] Gomolka RS, Hablitz LM, Mestre H, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation. *eLife*. 2023;12:e82232. [PMID: 36757032]
- [20] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845-861. [PMID: 25204897]
- [21] Taoka T, Masutani Y, Kawai H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) method: where are we now? *Jpn J Radiol*. 2022;40(5):448-460. [PMID: 35094199]
- [22] Taoka T, Ito R, Nakamichi R, et al. Diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index in different cerebral regions as a biomarker for neurological disorders: a prospective observational study in 1029 participants. *Ann Neurol*. 2023;93(6):1218-1230. [PMID: 36950810]
- [23] Kamagata K, Andica C, Takabayashi K, et al. Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*. 2022;99(4):e371-e382. [PMID: 35831022]
- [24] Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid. *Nature*. 2024;627(8002):137-144. [PMID: 38326613]
- [25] Baril AA, Gagnon K, Descoteaux F, et al. Obstructive sleep apnea, glymphatic dysfunction, and brain amyloid: a cross-sectional study. *J Clin Invest*. 2021;131(17):e147999. [PMID: 34313600]
- [26] He XF, Liu DX, Zhang Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:144. [PMID: 28559793]
- [27] Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015;35(31):11034-11044. [PMID: 26245965]
- [28] Lundgaard I, Lu ML, Yang E, et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):2112-2124. [PMID: 27604314]
- [29] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020;370(6512):50-56. [PMID: 33004510]
- [30] Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, et al. The glymphatic system: current understanding and modeling. *iScience*. 2022;25(9):104987.

[PMID: 36093063]

©2025 Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP 本資料の無断転載・複製を禁じます。