

Glymphatic system

足利赤十字病院 脳神経外科 Ashikaga Red Cross Hospital

水谷克洋 Katsuhiko MIZUTANI

Keyword; Glymphatic system, 髄液循環, 水頭症

はじめに

Glymphatic systemとはデンマークのNeuroscientistであるMaiken Nedergaardによって2014年に提唱された概念である。Glymphatic systemは中枢神経の間質液や老廃物の排出、免疫反応に関わっており、中枢神経外でのリンパ系の働きに相当し、その機能がglia細胞に依るところが大きいと考えられたためglia+lymphatic system=glymphatic systemと名づけられた^{1,2}。この概念は、検証がまだ十分ではなく、批判も少なくないが、脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)や脳間質液(interstitial fluid; ISF)の産生・吸収、老廃物排出などの脳のホメオスタシスの生理的な維持のメカニズムに加えて、アルツハイマー病、水頭症などの病態のメカニズム、生物における睡眠の意義など幅広い分野に影響を与えつつある。本稿ではGlymphatic systemおよびそれに深く関わる髄液の循環について現在得られている知見のレビューを行う。

体循環におけるリンパ系の働きと脳

脳の間質液（組織液）について論じる前に全身のリンパ系の機能についてここで改めて振り返る^{3,4}。

1. 静脈で吸収されなかった組織液の回収；動脈から送り出された血液の一部は毛細血管から滲出し組織液（細胞間質液; ISF(正確な定義は細胞外液のうち血液とリンパ液を除いたもの))となる。このほとんどは再度、毛細血管から再吸収され静脈から再度体循環にはいるが、吸収されなかった組織液（おおよそ15%ほど）は末梢側が盲端となったリンパ管から吸収されリンパ液となり体循環に戻るとされている。リンパ管の駆動は逆流を防止する弁と周囲の骨格筋による圧力により一方向に流出し、心臓のようなポンプによる駆動は存在しない³。
2. 大きな溶質や異物の吸収、運搬；毛細リンパ管の形態は毛細血管に似ており、pericyteがなく、基底膜は不完全か形成されていないこともある。また多くのtranscytotic vesicleを細胞質に認める。Tight junctionはなく、毛細血管に比べて非常に透過性が高いため、細胞間質に存在する細胞から分泌される毛細血管から吸収できないような大きな分子量のタンパク質や異物、微生物などはリンパ管から体循環にドレナージされる。例えば小腸における脂肪吸収は10-14炭素分子以上で構成される長鎖脂肪酸は分子量が大きいため毛細血管からは吸収されない。chylomicronの形態となり小腸粘膜内のリンパ管から吸収される⁵。

3. 免疫機能の維持；皮下、粘液下の細胞間質で抗原提示を受けた樹状細胞は静脈からではなく、リンパ管に入りリンパ節に向かい、そこで免疫応答に関与する。またリンパ管は血管に侵入できないような病原菌も異物も侵入できるため、こうした病原物質・異物もリンパ節に運ばれて、そこで免疫反応を起こす。

成人の脳は1400gを占め、全体重の約2%弱にすぎないが消費エネルギーは20–25%を占めており²、生体の中で最も代謝が旺盛な組織である。その代謝の過程では常に有害なタンパク質が細胞から排出されており、こうした有害なタンパク質を効率的に排除することは、他の臓器にまして、脳の機能を維持する上で非常に大切である。また脂質代謝においても全体重の2%を占めるコレステロールは、脳では脳重量の25%を占める。このコレステロールの多くはミエリンとして脳内に存在し脳の機能を支えている⁶。

体循環系にはリンパ管が存在し、末梢で排出された有害なタンパク質、余った脂質は細胞間質液と共にリンパ管に吸収され組織外へ排出されるが、脳にはいわゆる古典的な管腔組織としての“リンパ管”が存在しない。また脳ではblood brain barrier (BBB)が存在するため、通常の組織に比べて遥かに拡散による直接の血管への吸収は起こりづらいと考えられている⁸。毛細血管の静脈側で再吸収されない間質液や大きな分子量のタンパク質などのクリアランスがどのように中枢神経で行われているかは長らく不明であった。また脳内、髄液中に病原体・異物を注入した場合には速やかに免疫反応を頸部のリンパ節に起こすことが知られており^{9,10}、この免疫応答に関連する経路もリンパ管がないとされる中枢神経でどのように伝わっているのかも未だ十分には分かっておらず、中枢神経においてリンパ管に相当する機能がどのようにして維持されているかについて解明が待たれている。

脳脊髄液の産生・吸収とBulk flow

髄液は脳や脊髄実質に隣接し、血管外にある細胞外液という点で、髄液は中枢神経の組織液のプールと考えることができ、その産生・吸収は中枢神経における、分子量の大きな溶質・間質液の吸収を考える上で非常に重要である。脳の間質液はおおよそ280mlであり、そのうち140mlが脳脊髄液で30mlが脳室に、80mlが脳のくも膜下腔に、30mlが脊髄のくも膜下腔に存在しているとされている⁷。長らく髄液の産生と吸収に関してBulk flow説が信じられてきた。それによるとCSFは脳室脈絡叢によって産生され、第四脳室からくも膜下腔に流入し、高位円蓋部、上矢状静脈洞内に突出するくも膜顆粒(arachnoid villi, granule)を介して上矢状静脈洞に流れ込むというものである。髄液が一定の流れを持って、決められた方向に流れることから“bulk flow“と呼ばれている。このbulk flow説はHarvey Cushing(1869-1939)やWalter Edward Dandy (1886-1946)ら著名な脳神経外科医によって行われた1910年代の研究に端を発する。Cushingは実際に生体の人の脳で脳室内の髄液を空にした状態で脳脊髄液と思われる水が脈絡叢から漏出するのを直視下で観察している¹¹。またDandyは犬においてモンロー孔や中脳水道を閉鎖させると水頭症を発症し、また脈絡叢を切除すれば水頭症の発症を回避もしくは遅らせることができるという有名な実験を報告した¹²。またCushingの研究室にいたWeedらによって墨汁をくも膜下腔に入れると、くも膜顆粒から上矢状静脈洞の直下に墨汁が沈着することが報告された¹³。続いて1960年前後に行われた脳槽のcisternographyを用いた研究では脳室内に放射性同位体ヨウ素を注入すると、数分以内に脳室から脳槽(cisterna magna)へと出て、さら

に24–48時間後には上矢状静脈洞の周囲を除いては観察されなくなる結果が報告された^{14,15}。さらに正常圧水頭症の患者で腰椎脊髄腔内に注入したアイソトープの第三脳室や側脳室への逆流が通常の認知症の患者と比べて高頻度に認められた¹⁶。また脳室内出血が著明な患者では急性水頭症をきたす症例が多いことなど実臨床での病態の説明もしやすいため、bulk flow説は一般的に広く信じられるようになった。

一方で放射性同位体でラベルしたアルブミンを、脳室やくも膜下腔に注入後にその濃度を上矢状静脈洞と動脈血と比較すると全く差を認めなかった¹⁷。Weedらの研究も正常の脳圧に近い注入圧では墨汁の上矢状静脈洞付近への沈着は起こらず180mmHg以上の非常に高圧でくも膜下腔に墨汁を注入して初めて観察されており、その沈着も静脈洞内に観察されず、くも膜顆粒や静脈洞の内皮直下に観察されたのみである^{13,18}。また脳槽造影も水頭症の臨床的診断への寄与を疑問視する報告¹⁹もあり、bulk flow説に対する否定的な結果や意見も当時から少なくなかった。最近のMRIでTime-SLIP法を用いて髄液の挙動を観察した報告によると標識した水分子は一定の方向に流れるのではなく、ラベルした周囲に拡散するように広がる傾向を示した²⁰。またin vivoでネコの中脳水道にカニューレを入れて流出する髄液を観察した実験でも60分で髄液の産生量は0であったという報告²¹や中脳水道を閉塞させて2時間後も水頭症は起こらず、脳圧の上昇も認めなかったという報告²²があり、bulk flow説では髄液の産生・吸収を十分に説明することができなくなっていた。

嗅神経鞘を介したリンパ系への接続と深頸部リンパ節の役割

髄液がくも膜顆粒以外で吸収される可能性はBulk flow説以前から指摘されていた。1870年ごろにはすでにくも膜下腔に染料を注入すると鼻腔、頸部リンパ節から染料が検出されることから、くも膜下腔と鼻腔、深頸部のリンパ管の間になんらかの接続があることが疑われていた²³。1983年にBradburyが行った定量的な研究では脳脊髄液に放射性同位体でラベルしたアルブミンを注入すると15%ほどの量の放射性同位体は一側の深頸部リンパ節で検出される。また篩板をGlueなどで閉鎖すると深頸部リンパ節から検出される同位体の量は有意に低下する²⁴。また篩板や鼻粘膜の摘出は頭蓋内圧を上昇させる^{25,26}。逆に頭蓋内圧を人工的に上昇させるとそれに応じて頸部リンパ管の内圧は上昇し、リンパ液の流出量も有意に増加する²⁷。さらに羊で鼻粘膜を除去し篩板の表面をGlueで固めた前後での人工CSFの流入速度とICPの相関関係を解析した報告ではICPが低圧の時には人工CSFのほとんどが鼻粘膜周囲から頸部リンパ管へと吸収され、それ以外の経路(くも膜顆粒を経由する経路があるとするばここに含まれる)はICPが高圧になり初めて機能することが示唆された²⁶。またラットにおいて脳脊髄腔に注入した墨汁は30分以内に深頸部リンパ節で確認されるが、早期の段階では、この現象は深頸部リンパ節以外のリンパ節では一切確認されない²⁸ことから深頸部リンパ節が脳脊髄液の主なドレナージ路であり、全脳脊髄液のおおよそ14–47%がこの経路を介して深頸部リンパ節へと流入していると考察しているものもある²⁹。そのほかの深頸部リンパ節が脳の間質液のドレナージに関わっている間接的な証拠として、深頸部リンパ節を摘出するとマウスの認知機能が低下する³⁰、頸部リンパ節を切除すると脳梗塞後の梗塞範囲の拡大と脳浮腫が悪化するという報告がある。ヒトでもこの経路がCSFのドレナージ路の一つとして働いている可能性がある。しかしながら、こうした実験の多くでヒトよりも嗅覚や嗅脳の発達した齧歯類が使われており、ヒトにおけるCSF吸収量全体における寄与の程度については慎重に考える必要がある。

血管周囲腔と髄液の吸収、産生、そしてGlymphatic systemへ

1850年から1870年にかけてVirchow, Robinらによって行われた解剖学的研究で脳表面の血管が脳内に侵入する際に、くも膜や軟膜などの髄膜が血管に沿って脳内に入り込み、血管内皮と髄膜の間にくも膜下腔に連続する空間（正確には完全なくも膜下腔の連続ではなく軟膜鞘がくも膜下腔と血管周囲腔の間に存在するため組織的に直接は連続していないが、後述の研究の通り髄液は互いに交通していると思われる）をつくることが知られるようになった。この血管周囲腔を発見者の名にちなみVirchow Robin腔と呼んでいる。この血管周囲腔が脳の間質液の循環を担う経路の一つと今では考えられている。DandyやWeedの研究が行われた直後の20世紀の初めごろには、すでに血管周囲腔を介して脳内の細胞間質の組織液がperivascular spaceを通じてくも膜下腔の脳脊髄液に除去される可能性があると考えられ、これが体の他の部位のリンパ系の機能に相当することが既に指摘されていた³¹。しかし1950年に神経組織周囲の細胞間質と血管周囲腔の間の接続は存在しないとの論文が発表³²され、以降、脳内の細胞間質液には定常流が存在せず、脳内のタンパクは拡散によってBBBを通り血液中に排出されると考えられる様になった。しかしながら脳内物質（PEGやアルブミン）のクリアランスを調べた1980年ごろの研究では分子量の違いによって脳内からのクリアランスの速度に違いはないことから拡散によって排出されているという考え方が疑問視される様になった。そして拡散ではなく、むしろ脳内の間質液の定常流によって脳内から排出されていることが示唆された^{8,33}。また血漿に直接吸収されているという仮説も脳内や脳室内に入れた同位体で標識したタンパクが直後に血漿ではほとんど認められなかったことから否定的であった³⁴。そのため再び、細胞間質の組織液がどのように脳から排出されるのかということに注目が集まるようになった。1984年、Gradyがくも膜下腔や脳室内にhorseradish peroxidase (HRP)を注入後にその分布を調べたところHRPが数分後には動脈周囲のperivascular spaceにそして10分以内に毛細血管の基底膜や細静脈の周囲にも検出された³⁵。この研究の重要性はくも膜下腔→動脈の血管周囲腔→毛細血管周囲の細胞間質への間質液の流れがあり、さらに再度静脈周囲の血管周囲腔からくも膜下腔へ戻るといった脳脊髄液を介して中枢神経内に組織液の循環があることを示唆したことにある。しかしこの研究は他のグループで再現されることがなく、当時はその重要性が理解されなかった。2008年にOreskovicらは水を構成する水素そのものに放射性同位体で標識を行うことでCSFの挙動を調べる実験を行った³⁶。それまでの研究では主にタンパク質などの溶質に標識を行っていた。したがって溶媒が周辺組織によって能動的に吸収や吸着、代謝される可能性があり、また分子量が大きくなれば拡散する速度も変わってくる。水分子そのものを観察しているわけではないため、こうした研究での溶質の移動様式は溶媒である脳脊髄液そのものの挙動を正確には表すものではなかったが、水そのものに標識をすることで、脳の間質液（髄液）の挙動をより正確に捉えることができる様になった。彼らの実験では脳室や円蓋部のくも膜下腔に水素同位体を含む人工髄液を注入すると、水素同位体がconfluenceの静脈血の血漿から1時間以内に検出されることを示した。一方で大槽のCSFに含まれる同位体の濃度は静脈血よりはるかに低く、大腿動脈の動脈血に含まれる濃度に等しかった。また一方で水素同位体でラベルした分子量5500のイヌリンを脳室や円蓋部のくも膜下腔に注入した場合には動脈血やconfluenceの静脈血で同位体は全く検出されなかった一方、大槽では徐々にその濃度が上昇した。ラベルした水分子を注入した部位からは離れてはいるが、同じ髄液腔である大槽に拡散するよりも早く静脈血からラベルした水分子が検出されたことから①髄液の水分子は非常に早く脳の静脈から血漿中に吸収されていることが示唆され、また離れた髄液腔の放射性同位体の濃度が動脈血の濃度と同じ挙動を示したことから、静脈から吸収された放射性同位体が体循環を介し再び動脈から脳に達して局所の間質液腔にラベルした水分子が動脈とほとんど変わらない時間軸で移動をしていることを示しており、②Bulk flowは存在せず脳室内やくも膜下腔の局所で吸収と産生が行われていることを示唆される。また分子量の大きな標識したイヌリンを注入した場合には水分子のように放射性同位体が静脈から検出されないことから、こうした③吸収されづらい分子量の大きな物質はくも膜下腔内を拡散によって広がることが示唆された。

2012年、Glymphatic systemを提唱したNedergaardのグループからperivascular spaceでの髄液の挙動を詳細に調べた研究が発表される³⁷。この研究では標識したデキストラン(3-2000kD)やオボアルブミン(45kD)、Amyloid β を使用している。多光子励起顕微鏡を使いin vivoで大槽に注入したこれらの物質の移動をリアルタイムでcranial windowを通して観察した。するとこれらの物質は数分後には、まず動脈周囲の基底膜の外側、astrocyteのendfeetの内側にあるperivascular spaceに入り、その後、脳実質内の細胞間質に移動する、さらに時間がたつと静脈周囲のperivascular spaceから脳実質外へと出ていくのが観察された。次に著者たちはAQP4がperivascular spaceを取り囲むastrocyteに発現していることに注目した。AQP4は動脈周囲よりも毛細血管や静脈を取り囲むastrocyteに多く発現している。このAQP4をノックアウトしたマウスでは脳実質内に注入したデキストランやマンニトール、Amyloid β などの溶質のクリアランスが有意に低下した。これらの結果からCSF→動脈周囲のperivascular space→脳実質内の細胞間質→静脈周囲のperivascular space→CSFという液体の循環が存在し、脳実質内の様々な溶質のクリアランスの経路として働いていることが示唆され、前述の通り、頭蓋外のリンパ系と同様の機能がアストロサイトなどのグリア細胞によって支えられているということからGlymphatic systemと名づけられた。

Glymphatic system以外の排出系としてCarare, Wellerらのグループは動脈の基底膜を動脈に沿って逆行するようにして頭蓋外のリンパ系へ接続するルートを提唱している^{38,39}。このルートは上記のperivascular spaceの内側の内皮細胞の外側で動脈の平滑筋などの含まれる中膜内に存在するとされている。その根拠となった論文ではデキストランなどのトレーサーを脳実質内に注入するとトレーサーが毛細血管そして動脈の中膜内に観察されたというものである。しかしこの実験ではリアルタイムで動脈の中膜内を動脈の流れと逆行して動くトレーサーを直接観察した訳ではなく、圧注によって逆行性に動脈壁にトレーサーが到達したか、注入したtractに沿ってくも膜下腔に達したトレーサーがperiarterialの血管周囲腔に達した可能性が指摘されており⁴⁰、更なる検証が必要である。

脳髄膜リンパ管(Meningeal Lymphatic vessels; MLVs)

Glymphatic systemの報告とほぼ時期を同じくして2015年にLouveau⁴¹やAspelund⁴²によってマウスの硬膜上にリンパ管が発見された。それまでも硬膜上のリンパ管の存在は18世紀のMascagniによる報告⁴³や1953年Leccoの報告⁴⁴、それ以降の動物実験の報告などで散見されていた²⁸が、一般的に広くは受け入れられていなかった。2015年のこれらの報告が以前のものと異なるのは、Lyve-1(リンパ管内皮マーカー)、VEGFR-3(Lymphangiogenesisに関わる)、Prox-1(リンパ管内皮に発現するホメオボックス遺伝子マーカー)などのリンパ管内皮の分子マーカーを用いてリンパ管を同定したこと、そしてメカニズムの解明は不完全ながらも頭蓋内のCSFがこのリンパ管に流入することを示したところにある。彼らの報告ではMLVsは上矢状静脈洞や横静脈洞などの静脈洞^{41,42}や硬膜動脈、頭蓋底の脳神経⁴²に沿って確認された。一方で脳実質や軟膜にはこれらのリンパ管マーカーを持つ脈管は同定されなかった⁴²。MLVsには平滑筋は同定されず、またtight junctionや脈管の透過性に関連するClaudin-5やVE-Cadherinの発現は断続的でMLVsは頭蓋外の毛細リンパ管に相当すると考えられた⁴¹。evansblue、PEGなどの物質を脳内脳室内に注入するとMLVs上で30分以内に色素が確認され、その後、深頸部リンパ節でも確認された^{41,42}。また興味深いことに鼻粘膜にevansblueを直接注入しても深頸部リンパ節に色素を認めることがなかった事から鼻粘膜を經由しないMLVsと深頸部リンパ節の接続が示唆された⁴¹。現在のところ髄液からどのようにしてMLVsに間質液が流入するかについては明らかにはなっていない。しかし硬膜、軟膜にはそれぞれ平均で1.34 μm 、0.88 μm 程度の小孔が中皮細胞間に散在性に存在することが知られている。これらの小孔

の生理的意義は明らかになっていないが、前記のCSFと硬膜上のリンパ管を繋ぐ解剖学的構造（prelymphatic capillary system）である可能性があるとされている⁴⁵。

現段階でのGlymphatic systemと脳脊髄液の産生、吸収の理解

Figureに本稿で紹介した論文の内容をまとめた現時点での髄液循環、間質排出系のまとめを示した。脳脊髄液の吸収、産生は脳全体の局所で行われることが徐々に受け入れられつつある。髄液と血漿の間で非常に早いスピードで水分子の行き来が考えられる。CSFは脳の組織液（細胞間質液）であり、動脈のperivascular spaceに沿って脳内に入った後、毛細血管床で血漿や実質内細胞間質との水分子の交換が行われる。その後、静脈のperivascular spaceに沿って脳脊髄腔にCSFが戻っている。脳実質内間質の溶質の一部はBBBを介して直接血漿に吸収されるが、吸収されない溶質は脳の組織液を溶媒として細胞間質から静脈のperivascular spaceを介し、くも膜下腔のCSFへとドレナージされる可能性がある。くも膜下腔からは硬膜上のリンパ管もしくは篩板を介して頭蓋外のリンパ管へと流出し、最終的に深頸部のリンパ節から全身のリンパ系へと流出する可能性がある。従来、CSFの吸収ルートとして考えられていたarachnoid cyst/villiは正常圧では機能せず、頭蓋内圧が高圧時に機能する可能性が示唆されている。

考察；臨床における重要性

この経路がAβやタウタンパクなどの老廃物のクリアランスに関わっていることから脳の変性疾患の理解、治療に与える影響は少なくない。また水頭症に関しては疾患の概念が大きく変わる可能性があると思われた。従来、水頭症は閉塞性水頭症、非閉塞性水頭症などと分類されていたが、そもそも髄液が局所で産生・吸収されるのであれば、そのような疾患概念自体が存在しないことになる。また水頭症は（脳室内の）組織液（細胞間質液）の増加が本態となるが、その発症のメカニズムとして脳実質内毛細血管～細静脈レベルでの水の吸収障害、髄液の循環不均衡、血漿と髄液との浸透圧不均衡、リンパ管組織としての下流のMLVから深頸部リンパ節に至るリンパ管の排出不良といったメカニズムに分けて考えていく必要があるかもしれない。脳室内出血後の急性水頭症はどのように解釈されるべきだろうか。従来のbulk flow説の方が容易に説明でき、髄液の局所の産生・吸収のメカニズムでは一見、説明がつかないようにも思われる。しかしOreškovícらは高浸透圧の人工髄液を脳室内に入れると脳室内の髄液量が増加することを報告している²¹。脳室内出血では高浸透圧の血球成分などが原因で高浸透圧となり血漿など他のスペースから水を引き込み脳室内の髄液量が増加して水頭症になる可能性がないだろうか。一方で、第三脳室底開窓術で水頭症が改善する症例など臨床的に脳室からくも膜下腔への交通が阻害されることで水頭症をきたしていることが否定できない症例もしばしば経験する。こうした症例では局所での髄液の産生吸収に問題があり、離れた領域での髄液の吸収、産生に依存しているかもしれない。つまり脳室脳脊髄腔内での髄液の産生・吸収の局所的な不均衡がある症例では、出血などで局所的脳脊髄液循環が阻害されると水頭症を引き起こす可能性があるかもしれない。

正常圧水頭症を含む慢性の水頭症に関しては、おそらく脳全体の慢性の髄液吸収障害が背景にあると思われる。慢性の細胞間質への老廃タンパク質の蓄積は膠質浸透圧を増加させる。また動脈硬化などによる血管壁の老化も自由水の吸収を阻害する可能性があるだろう。またMLVsから深頸部への老廃物タンパクの排出が滞りその結果、脳脊髄液中のタンパク量が増加しそれにより慢性的な高

浸透圧状態となり水頭症となっているのかもしれない。水頭症の診断において、しばしば脳槽造影が行われ腰椎脊髄腔から注入した造影剤が脳室内の逆流や脳表の停滞が典型的な所見とされてきたが、これも脳脊髄腔、脳室における溶質溶媒のクリアランスが低下した結果、造影剤が拡散し残留した所見と捉えられるかもしれない。

動静脈短絡疾患で水頭症を起こすメカニズムは脳全体の静脈圧亢進により細胞間質液の静脈への吸収障害が起こったためと考えられる。以前に考えられていたよりも、より脳全体の静脈圧亢進の結果と捉えられるだろう。原発性脳腫瘍においては、基本的に転移はしないと考えられているが、過去には頸部のリンパ節に転移したという報告があり⁴⁶、本稿に述べた深頸部リンパ節への経路を通り転移をした可能性が考えられる。今後、さらに研究が進むことで現在基礎研究上で検証されつつある、髄液循環や脳の間質排出系の知識が、病態の理解や治療の向上に結びつくことを期待したい。

今後の展望

これまでの研究の結果が正しければ脳実質→脳組織液（間質液）→CSF→硬膜上のリンパ管→深頸部リンパ節の経路が脳のLymphatic systemを支えていることが示唆される。間質の一部は直接的に血管に吸収されているのは間違いなく、直接血漿に吸収される経路と、間接的にMLVsや頸部のリンパ管に向かう経路それぞれが実際にどの程度、脳の間質吸収系に寄与しているのかは不明のままである。またCSFから硬膜上もしくは鼻粘膜のリンパ管への接続・遷移は完全に解明はされていない。水分子、そして間質液に含まれる溶質は、それぞれ異なったメカニズムで中枢神経外へドレナージされていると考えられており、単一の溶質のみを用いた研究でその全容を解明することは難しい。こうした未解明の部分が多く残りそれぞれの研究の検証も十分に行われていないことから個々の研究に対する批判も少なからず存在する。今後の検証と更なるメカニズムの解明が待たれる。

結論

中枢神経にも体循環と同じく血漿に再吸収されなかった組織間質液をリンパ管へ導き再循環させる体循環のリンパ系に相当する機構が存在することが示唆されるようになった。脳脊髄液の循環は従来のbulk flow説が否定されるようになる一方で局所での脳脊髄液循環の重要性が注目されている。本稿で論じた内容は脳神経外科、脳血管内治療の領域において重要な基礎知識であると思われる。

参考文献

1. Konnikova M. Goodnight. Sleep Clean. The New York Times. <https://www.nytimes.com/2014/01/12/opinion/sunday/goodnight-sleep-clean.html>. Published January 11, 2014. Accessed December 11, 2019.
2. Nedergaard M, Goldman SA. BRAIN DRAIN. *Sci Am* 2016;314:44–9.
3. Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 41th ed. (Standring S, Anand N, Birch R, et al., eds.). Elsevier Science Health Science; 2015.
4. Liao S, Padera TP. Lymphatic function and immune regulation in health and disease. *Lymphat Res Biol* 2013;11:136–43.
5. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of Anatomy and Physiology. 5th ed. Wiley; 2018.

6. Björkhem I, Meaney S, Fogelman AM. Brain Cholesterol: Long Secret Life behind a Barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:806–15.
7. Bergsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin N Am* 2001;12:631–8.
8. Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *Am J Physiol* 1981;240:F319–28.
9. Phillips MJ, Needham M, Weller RO. Role of cervical lymph nodes in autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J Pathol* 1997;182:457–64.
10. Knopf PM, Cserr HF, Nolan SC, et al. Physiology and immunology of lymphatic drainage of interstitial and cerebrospinal fluid from the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:175–80.
11. Cushing H. Studies on the Cerebro-Spinal Fluid: I. Introduction. *J Med Res* 1914;31:1–19.
12. Dandy WE. Internal Hydrocephalus. An Experimental, Clinical and Pathological Study. *Ann Surg* 1919;70:129–42.
13. Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III: The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. *J Med Res* 1914;31:51–91.
14. Di Chiro G. Observations on the Circulation of the Cerebrospinal Fluid. *Acta Radiol Diagnosis* 1966;5:988–1002.
15. DICHIRO G. MOVEMENT OF THE CEREBROSPINAL FLUID IN HUMAN BEINGS. *Nature* 1964;204:290–1.
16. Larsson A, Ärlig, Bergh A -C, et al. Quantitative SPECT cisternography in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 1994;90:190–6.
17. McComb JG, Davison H, Hyman S, et al. Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. *J Neurosurg* 1982;56:790–7.
18. Maurizi CP. Arachnoid granules: Dandy was Dandy, Cushing and Weed were not. *Med Hypotheses* 2010;75:238–40.
19. Vanneste J, Augustijn P, Davies GAG, et al. Normal-Pressure Hydrocephalus: Is Cisternography Still Useful in Selecting Patients for a Shunt? *Arch Neurol* 1992;49:366–70.
20. Yamada S. Cerebrospinal fluid physiology: Visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat Med J* 2014;55:337–46.
21. Oreškovi D, Klarica M, Vuki M. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: A fact or an illusion? *Neurosci Lett* 2002;327:103–6.
22. Klarica M, Orešković D, Božić B, et al. New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: Effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. *Neuroscience* 2009;158:1397–405.
23. Faber WM. The nasal mucosa and the subarachnoid space. *Am J Anat* 1937;62:121–48.
24. Bradbury MW, Westrop RJ. Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *J Physiol* 1983;339:519–34.
25. Mollanji R, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, et al. Blocking cerebrospinal fluid absorption through the cribriform plate increases resting intracranial pressure. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:1593–9.
26. Mollanji R, Bozanovic-Sosic R, Silver I, et al. Intracranial pressure accommodation is impaired by blocking pathways leading to extracranial lymphatics. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1573–81.
27. Silver I, Li B, Szalai J, et al. Relationship between intracranial pressure and cervical lymphatic pressure and flow rates in sheep. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 1999;277:0–5.

28. Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:480–8.
29. Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of Brain Extracellular Fluid into Blood and Deep Cervical Lymph and its Immunological Significance. *Brain Pathol* 1992;2:269–76.
30. Radjavi A, Smirnov I, Derecki N, et al. Dynamics of the meningeal CD4(+) T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice. *Mol Psychiatry* 2014;19:531–3.
31. Flexner LB. Some Problems of the Origin, Circulation and Absorption of the Cerebrospinal Fluid. *Q Rev Biol* 1933;8:397–422.
32. WOOLLAM DHM, MILLEN JW. Perivascular Spaces of the Mammalian Central Nervous System. *Biol Rev* 1954;29:251–83.
33. Cserr HF, Cooper DN, Milhorat TH. Flow of cerebral interstitial fluid as indicated by the removal of extracellular markers from rat caudate nucleus. *Exp Eye Res* 1977;25:461–73.
34. Bradbury MWB, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol* 1981;9:329–36.
35. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, et al. Evidence for a “Paravascular” fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res* 1985;326:47–63.
36. Bulat M, Lupret V, Orešković D, et al. Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol* 2008;32:43–50.
37. 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.
38. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:131–44.
39. Carare RO, Hawkes CA, Weller RO. Afferent and efferent immunological pathways of the brain. *Anatomy, Function and Failure. Brain Behav Immun* 2014;36:9–14.
40. Louveau A, Plog BA, Antila S, et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest* 2017;127:3210–9.
41. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523:337–41.
42. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212:991–9.
43. Bucchieri F, Farina F, Zummo G, et al. Lymphatic vessels of the dura mater: A new discovery? *J Anat* 2015;227:702–3.
44. LECCO V. [Probable modification of the lymphatic fissures of the walls of the venous sinuses of the dura mater]. *Arch Ital Otol Rinol Laringol* 64:287–96.
45. Li J, Zhou J, Shi Y. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. *Ann Anat* 1996;178:259–61.
46. el-Gindi S, Salama M, el-Henawy M, et al. Metastases of glioblastoma multiforme to cervical lymph nodes. Report of two cases. *J Neurosurg* 1973;38:631–4.
47. Erlich SS, McComb JG, Hyman S, et al. Ultrastructural morphology of the olfactory pathway for cerebrospinal fluid drainage in the rabbit. *J Neurosurg* 1986;64:466–73.

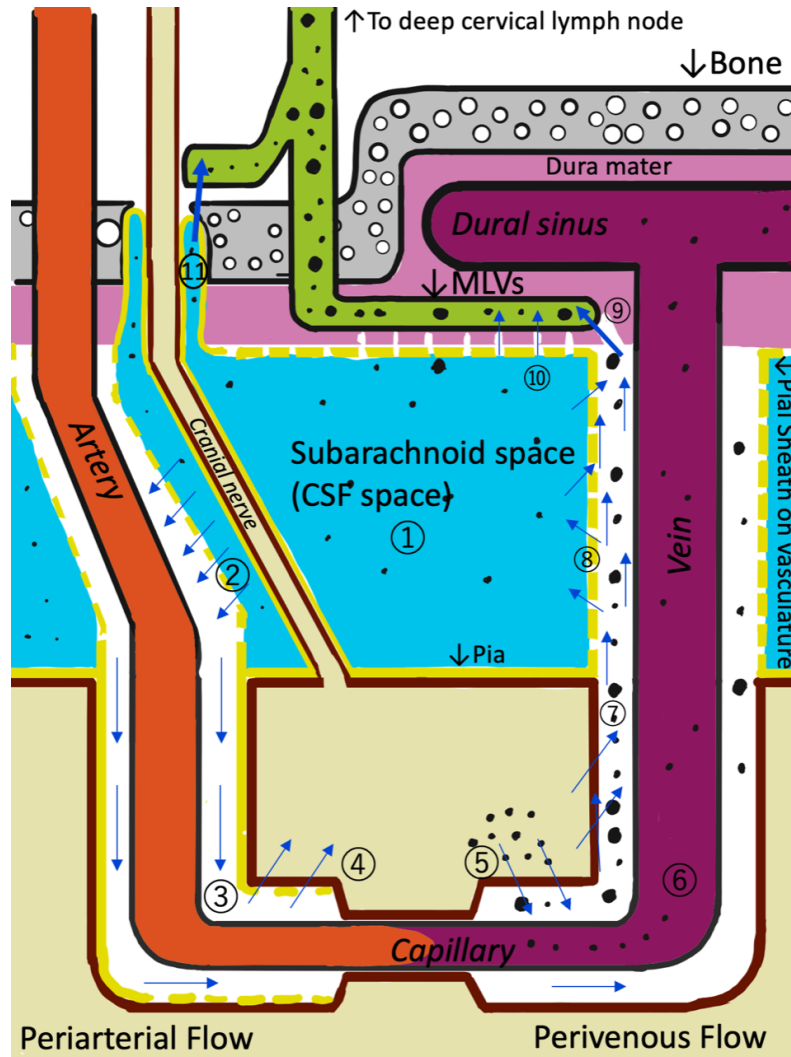


Figure 髄液循環と脳の組織液排出系（現在までに発表されたいくつかの論文の内容から推定した想像図）

くも膜下腔に存在する脳脊髄液は中枢神経のISFの巨大なプールである①。動脈壁と動脈のpial sheath (黄色)の間にはperiarterial space③が存在し、そこを通り髄液は脳実質内へと向かう。Pre-capillary arterioleからCapillaryにかけてperiarterial spaceの髄液や血漿成分が脳実質内のISFへと移動する④。Capillaryからpost-capillaryにかけて脳実質内のISFは血漿内に再吸収されるか⑤→⑥、もしくはBBBを通過して血漿に吸収できない溶質や溶媒の一部はperivenous spaceを移動し脳表に向かう⑤→⑦。Perivenous space内のISFは髄液としてくも膜下腔に戻る⑧か、さらにperivenous spaceを通り硬膜上のMLVに入る⑨。髄液腔から直接、硬膜や軟膜の小孔を利用してMLVに入る経路もあると思われる⑩。脳神経（嗅神経など）に伴った神経周囲のくも膜下腔の延長を介して頭蓋外のリンパ節へ間質液やその溶媒が移動する経路もいくつかの論文で指摘されている⑪。その後これらMLVや頭蓋外のリンパ管へ流出したISFは深頸部のリンパ節へと至る。いわゆるNedergaard が提唱したGlymphatic systemの根幹は⑤から⑦に至る部分であり、astrocyteのendfeetを構成するアクアポリン4が重要な役割を占めているとされる。彼らが提唱したGlymphatic systemのみでは脳の間質排出系を説明するのは困難であり、ここでは本文で紹介した過去の他の文献を合わせて妥当と思われたものを組み合わせた想像図を示した。

略語； MLV; meningeal lymphatic vessel, ISF; interstitial fluid