



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ラットを用いた脳脊髄液トレーサーMRIについての研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	木野田, 直也
Description	配架番号 : 2893
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16401号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95393
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KINOTA_Naoya_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 木野田 直也

主査 教授 田中 真樹
審査担当者 副査 教授 大場 雄介
副査 准教授 南場 研一

学 位 論 文 題 名

ラットを用いた脳脊髄液トレーサーMRI についての研究

(Neurofluid tracer studies in rats using magnetic resonance imaging)

従来、脳室で産生された脳脊髄液（cerebrospinal fluid, CSF）は、くも膜下腔を経て矢状静脈洞のくも膜顆粒から流出すると考えられてきた。近年、これに加えて、とくに睡眠時において CSF は血管周囲腔から脳実質内に流入し、間質液となって老廃物の除去に関与することが示唆されている。本研究は、glymphatic system として注目されている CSF の灌流経路を 2 種類の MRI トレーサーを用いてラットで調べたものである。とくに、大槽から脳底部を経て鼻腔、頸部リンパ節へと流出する経路について詳しい解析を行った。

審査にあたり、まず副査の大場教授より、研究の主な目的について質問があった。申請者は、学位論文の第 1 章は CSF の灌流動態を検証すること、第 2 章および第 3 章は計測手法の改善が主目的である旨を説明した。次に、げっ歯類をモデルとして用いることの妥当性について質問があった。申請者は、種によって CSF の流出動態が異なることが徐々に明らかになっており、げっ歯類における動態がすべてヒトに適用されるわけではないが、げっ歯類に存在する経路がヒトでは存在しないとは考え難く、各経路の割合が異なっている可能性が高いのではないかと推察している。したがって、げっ歯類を用いて研究することはヒトの CSF 流出経路を考える上でも意義があると考えていると回答した。次に、鼻腔から流出する経路に分子選択性はあるのかという質問があり、先行研究によると篩板内の神経周囲には比較的広いスペースがあり、鼻腔内へは非選択的に流出しているという見方が現在有力であると答えた。最後に、水トレーサーの脳実質移行が観察できなかったことについて、改善するための良いアイデアはあるか質問があった。申請者は、水トレーサーの濃度が先行研究よりも低い点が結果の違いを生んだ原因となった可能性もあるが、動態がガドリニウム (Gd) 造影剤と同様であれば、水トレーサーの信号変化は今回の濃度でも検出できたはずであり、造

造影剤と水の灌流動態が実際に異なっている可能性もある。今後、ハードウェアに起因するものも含め、原因を精査したいと答えた。

次に、副査の南場准教授より、CSF の各流出経路の寄与度について質問があった。申請者は、まだ不明な点が多く、今回提案した手法で定量が可能となったので、今後検討したいと回答した。また、髄注されたトレーサーの量は適切であったか、トレーサー分布は生理的な流れを観察できていたか質問があった。申請者は、先行研究によると第1章のGd注入量ではラット頭蓋内圧の変動は生じないとされており、さらにラットの生理的なCSF流路とも一致した分布であり、生理的な流れを見ることができていると考えていると答えた。一方、第3章は撮像手法改善のための研究であり、水トレーサーの視認性向上のために速度、総量ともに大きな値を設定したと説明した。また、鼻腔に出た後のCSFはどうなるのか質問があった。これについて申請者は、リンパ管に吸収され、咽頭粘膜面のリンパ網を通して頸部リンパ節に至ると報告されているが、鼻腔レベルで静脈内に入る成分もあるかもしれないと回答した。最後に、頸部リンパ節は複数あって網の目のようにつながっているが、一か所の結紮ですべての流れが止まるのか質問があった。申請者は、慢性期では確かに代償される可能性があり、リンパ節切除を含めた慢性期モデルについて現在検討中であると答えた。

最後に、主査の田中教授より、サルで同様の実験を行ってはどうか、霊長類でも鼻腔にCSFが流出するという報告があるか質問があった。申請者は、他施設の学会発表によると、ラットと同様にサルでも水トレーサーは注入部位に限局し、Gd造影剤は吻側へ頭蓋内を流れているようであった。直近の研究では、PETを用いた研究等でヒトでも鼻腔にCSFトレーサーが流出するという報告が出始めており、条件がそろえば非ヒト霊長類でのイメージングも検討したいと答えた。また、CSFが早いタイミングで頭蓋外に流出するようだが、脳実質を灌流するglymphaticsとの関連性はどうか質問があった。申請者は、げっ歯で観察する限りでは、CSFが鼻腔等へ早期に流出する系と、脳実質に浸透しゆっくりと動く別の系がある可能性が考えられると答えた。最後に、睡眠や麻酔との関連について質問があった。申請者は、今回は吸入麻酔薬を用いて実験しているが、同じ鎮静状態であっても使用する麻酔薬によってglymphatic systemの流速に違いが出ると報告されていると説明した。具体的には、血管周囲腔のサイズが薬剤によって変動し、ケタミンとメドトミジンをを用いることでCSFから脳への移行が促進されるようだが、安定した鎮静状態をやや作りづらく薬剤投与で水負荷も生じるため、本研究では吸入麻酔薬を使用したと回答した。

この論文は、MRIトレーサーを用いてラットのCSFの灌流動態を明らかにし、さらにその定量化のための詳細な検討を行なった基礎的な論文であり、さらに研究を深めることで将来的には健康者や疾患時におけるCSFの灌流動態を明らかに出来るものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。