



Title	Neurofluid動態におけるアクアポリン4の機能解明に関するトレーサーMRI研究
Author(s)	加藤, 大祐
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16891号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16891
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99736
Type	doctoral thesis
File Information	KATO_Daisuke_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 加藤 大祐

	主査	教授	田中	真樹
審査担当者	副査	教授	神谷	温之
	副査	教授	矢部	一郎

学 位 論 文 題 名

Neurofluid 動態におけるアクアポリン 4 の機能解明に関するトレーサーMRI 研究
(Tracer-based MRI studies of aquaporin-4 function in neurofluid dynamics)

本論文は、脳の老廃物除去機構に関わる neurofluid 動態および glymphatic system における水選択チャネルアクアポリン 4 (AQP4) の機能解明を目的として、溶質トレーサーおよび水トレーサーを用いた MRI 解析を行った研究である。第 1 章では AQP4 ノックアウトラットの大槽にトレーサーを投与し、AQP4 が脳脊髄液 (CSF) の脳実質への流入に関与するとともに、頭蓋外への流出にも関与することを示した。第 2 章では野生型ラットの脳実質内にトレーサーを注入し、溶質と水のクリアランス動態の違いを明らかにした。

論文内容の説明の後、まず副査の神谷教授から、トレーサー投与用のガラス管の径の選択理由について質問があり、MRI 撮像の制約の中で可及的に細くする方針で複数条件を試したとの説明があった。次に、様々な分子機構やチャネルが存在する中で AQP4 に着目した理由について質問があり、特定の物質ではなく、水そのものの動態が重要と考え、AQP4 に着目したと回答した。さらに、AQP のサブタイプについて質問があり、脳には AQP1 と AQP4 があり、前者は脳室上衣や脈絡叢、後者はアストロサイト足突起に豊富に発現すること、AQP4 の方が CSF 産生やターンオーバーへの関与が大きいとする報告があることなどから AQP4 に着目したと回答した。また、AQP4 や水動態を微視的に解析する手法について質問があり、AQP4 の局在は免疫染色で評価できる一方、水分子の動態を直接評価する手法は確立されておらず、多くの解析は間接的な観察と考えられると回答した。また、トレーサーが頭蓋外に流出する際の駆動力と経路による AQP4 発現の違いについて質問があり、流出経路における溶質クリアランスの駆動力は未解明であり、AQP4 が水の移流を促進して影響を及ぼすとする仮説があることなどを説明した。

副査の矢部教授からは、AQP4 ノックアウトの表現型について質問があり、表現型は乏しく組織所見でも顕著な変化を生じないが、水中毒モデルなど負荷条件では顕著な表現型を示すと回答した。次に、ROI の設定について質問があり、ノックアウトマウスの MRI を用いた先行研究とラットの AQP4 発現部位に関する先行研究を参考に設定したと回答した。続いて、ヒトで AQP4 が高発現している視床下部での検討について質問があり、予備的検討では ROI 設定を試みたが、腹側 CSF に近接していて解析が困難であったため採用しなかったと説明した。また、嗅上皮にアストロサイトが存在するか質問があり、嗅神経や嗅神経上皮での AQP4 の発現については報告があるが、アストロサイトの存在については

文献を再確認すると回答した。また、麻酔深度や脈拍などのモニタリングについて質問があり、呼吸数・脈拍数・直腸温を持続的に計測したことを説明した。続いて、ヒトに応用する際、内因性トレーサーや拡散強調像を用いる手法と比較した優位性について質問があり、トレーサー注入は侵襲性が高いが水分子そのものを観察できるため解釈が容易であり、今後、他の手法を検証するための基準データを提供することができると回答した。最後に、AQP4 自己抗体が関与する視神経脊髄炎 (NMOSD) に対する ^{17}O 標識水を用いた検討の可能性について質問があり、先行研究はないが、将来機会があれば検討したいと回答した。

最後に主査の田中教授から、学位論文中で組織切片とされている図が断面像であり、スケールバーもないことについて指摘があり、適切に修正すると回答した。また、従来 CSF 流出経路とされていたくも膜顆粒から矢状洞への流出は、実際はどの程度あるのか質問があり、ヒトでは生理的状态でのくも膜顆粒からの流出は少なく、圧負荷など病的状態において機能するという報告もあり、正確な割合は不明だが生理的寄与は小さいと考えられると回答した。ただし、本研究では頭頂部へのトレーサー分布が目立たないが、髄注の場合は注入手技や体位の影響が大きいと説明した。次に、ガドリニウム造影剤は AQP4 を通過しないことを踏まえ、脳間質への流入経路について質問があり、細胞間やアストロサイト足突起間の間隙から流入すると考えられ、AQP4 は水の循環や動態を促進することで間接的に溶質クリアランスに影響すると考えられると回答した。さらに、アミロイド β 等の病因物質の排出経路について質問があり、水以外は AQP4 を通過することができないため細胞間隙を介して排出されると考えられると回答した。また、脳間質から血管周囲腔への流出の駆動力について質問があり、流入については静水圧や膠質浸透圧などの説明はあるものの、流出の駆動力を十分説明できるものはないと述べた。最後に、ヒトへの応用の前にサルで検討する可能性について質問があり、霊長類を用いた研究は橋渡しとして重要と考えており、コスト面で難点はあるが今後前向きに検討したいと回答した。 ^{17}O 標識水のコストについても約 50 万円/ml と高価であるが、安定同位体のため長期にわたって使用することで、個体あたりのコスト低減は可能であると説明した。

本研究は、MRI を用いてラットの neurofluid 動態を詳細に調べた新規性の高い重要な研究である。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。