

IV. 脳のリンパ流におけるアクアポリンの役割

慶應義塾大学医学部薬理学教室 教授
安井 正人

脳の水動態というと、脳血流に加えて、脳脊髄液、血液脳関門などを真っ先にイメージされると思う。一方、解剖学的に脳には毛細リンパ管が存在しないことは、それほど注目されてこなかった。脳のリンパ流に関しては、諸説があるが、今から約5年前に提唱された「glymphatic system」が注目を集めている。脳実質にはリンパの対流があり、この流れが脳の神経活動によって生じた代謝産物等を脳実質から除去する上で重要な働きをなしていること、その分子メカニズムとして水チャネル、アクアポリン4 (AQP4) が関与していることが示された。また、脳リンパの流れが睡眠中に活性化されることが示されたことも大変話題を呼んでいる。脳のリンパ排泄の機能不全は、アミロイド β ($A\beta$) をはじめとする脳代謝産物のクリアランスの低下をもたらすため、アルツハイマー病のみならず、他の神経変性疾患の病態とも深く関与していると考えられる。

AQP4は哺乳類の脳に主に発現している。興味深いことにAQP4は神経細胞での発現は認められず、グリア細胞のアストロサイトの突起に局限して分布している。その分布から、脳脊髄液や脳循環系における水動態に関与していると考えられてきた。したがって、AQP4の制御機構の解明はその生理学的意義の解明のみならず、関連疾患における病態生理の解明や分子標的創薬を進めていく上でも極めて重要だ。我々は、全身麻酔薬であるプロポフォールがAQP4の水チャネル活性を可逆的に抑制することを発見した。AQP4は自己免疫疾患、視神経脊髄炎 (NMO) の自己抗体の抗原であることが最近明らかになった。患者の自己抗体がどの様にAQP4を認識するか、高速原子間力顕微鏡 (AFM) による一分子ライブイメージングでその様子が解明されつつある。

我々は、脳のリンパ流におけるAQP4の関与を様々な疾患の病態生理との関係で研究している。具体的には、脳AQP4欠損マウスを用いて、AQP4とアルツハイマー病やALSとの関連を検討している。本シンポジウムでは、脳リンパ流におけるAQP4の役割を概説し、AQP4の機能制御といくつかの神経変性疾患の病態生理の関連について最近の研究成果を紹介したい。