

# 動注モデルラットを用いた<sup>17</sup>O標識水による脳血管水透過性の評価：初期検討 Evaluation of Blood-Brain Permeability Using <sup>17</sup>O-Labeled Water in the Arterial Infusion Rat Model: Preliminary Study

亀田 浩之<sup>1,2\*</sup>、小牧 裕司<sup>3</sup>、安井 正人<sup>4</sup>、工藤 與亮<sup>1,5</sup>  
Hiroyuki Kameda<sup>\*</sup>, Yuji Komaki, Masato Yasui, Kohsuke Kudo

1 北海道大学病院 放射線診断科、2 北海道大学大学院歯学研究院 放射線学教室、3 実験動物中央研究所ライブイメージングセンター、  
4 慶應義塾大学 薬理学教室、5 北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室

1 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan,

2 Faculty of Dental Medicine, Department of Radiology, Hokkaido University, Sapporo, Japan,

3 Live Imaging Center, Central Institute for Experimental Animals,

4 Department of Pharmacology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan,

5 Department of Diagnostic Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

2023年12月15日論文受領、修正依頼2023年12月21日、最終受領日2023年12月25日

**【要旨】**目的：脳脊髄液は脳内クリアランスシステムに関与しており、その動態評価は、アルツハイマー病や水頭症のバイオマーカーとなりうる。本研究では、ラットの頸動脈動注モデルを用い、<sup>17</sup>O標識水動注により、脳血管から脳間質・髄液への水移行(脳血管水透過性)をプロトンMRI(間接法)で可視化できるか検証することを目的とした。

方法：野生型Lewisラット3匹の片側頸動脈にカテーテルを留置し、<sup>17</sup>O標識生理的食塩水を注入しながら7T-MRIと高速スピネコー T2強調画像で、脳実質および髄液の<sup>17</sup>O濃度変化を測定した。

結果：全ての個体で動脈内投与側の脳皮質や視床に<sup>17</sup>O標識水による信号変化を視覚的に認め、脳灌流領域が同定された。また、CSF領域では、側脳室に<sup>17</sup>O標識水の急速な分布と洗い出しを認め、脳表のくも膜下腔には同程度、脳底槽にはより大きな変化を認めた。

結論：<sup>17</sup>O標識水動注のプロトンMRIにより、ラットの脳血管透過性を可視化することができた。また、脳表のくも膜下腔や脳底槽にも豊富な髄液の産生源の存在が示唆された。本手法は、アクアポリン4の機能解析を含むglymphatic仮説の検証や疾患モデル動物において、脳血管透過性の解析に有用な方法になり得ると考えられた。

**【責任著者の連絡先】**亀田 浩之

〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 TEL: 011-706-7779 EMAIL: h\_kameda@med.hokudai.ac.jp

**【キーワード】**arterial infusion, CSF, indirect proton MRI, <sup>17</sup>O-labeled water, rat brain perfusion

**【利益相反】**なし

**【グラント】**JSPS 科研費(JP22K15856)

**【Abstract】** Purpose: Cerebrospinal fluid (CSF) is involved in the clearance system of the brain, and the dynamics of CSF may be a biomarker for some diseases that may affect the glymphatic system or may be affected by insufficient glymphatic system, including normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. The aim of this study was to investigate whether cerebrovascular water permeability can be visualized using proton MRI (indirect method) with <sup>17</sup>O-labeled water in the carotid artery infusion rat model.

Materials and Methods: Catheters were placed in the carotid arteries of three wild-type Lewis rats and <sup>17</sup>O-labeled saline was infused. Changes in <sup>17</sup>O concentration in brain parenchyma and CSF were measured using 7T-MRI and fast spin echo T2-weighted images.

Results: Visual signal changes due to <sup>17</sup>O-labeled water were observed in the cerebral cortex and thalamus on the operated side in all rats, and perfusion areas were identified. In the CSF regions, rapid distribution and clearance of <sup>17</sup>O-labeled water was observed in the lateral ventricles, and similar changes were observed in the subarachnoid space of the brain surface, and more significant changes were observed in the basilar cisterns.

Conclusions: Proton MRI with <sup>17</sup>O-labeled water infusion allowed the visualization of brain vascular permeability in rats. The presence of a rich source of CSF in the subarachnoid space of the brain surface and basilar cisterns was also suggested. This method may be a useful method for analyzing brain vascular permeability in disease model animals and for testing the glymphatic hypothesis, including functional analysis of aquaporin-4.

## 【緒言】

脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) は、glymphatic 仮説によれば、脳動脈周囲腔から脳間質、さらに脳静脈周囲を經由して硬膜リンパ管へ循環すると考えられている<sup>1</sup>。この脳脊髄液の循環は、脳実質内での物質輸送を助け、アミロイドβなどの不要物質の除去を促進し、アルツハイマー病などの神経変性疾患の病因に関与していると考えられている<sup>2</sup>。したがって、CSFの循環動態は、アルツハイマー病などの重要な画像バイオマーカーとなり得る。しかし、CSFの基本的な循環動態(産生、循環、排泄)に関しては、未解明な部分が多い。

<sup>17</sup>O 標識水は、MRI で可視化することができる水トレーサーであり、MRI による <sup>17</sup>O 標識水イメージングは、CSF の循環動態を評価できる可能性があるアプローチの1つである<sup>3</sup>。<sup>17</sup>O は、酸素の中では、唯一MRIで検出可能な安定同位体である。<sup>17</sup>O 標識水のイメージング法には、<sup>17</sup>O 核磁気共鳴を利用した直接法だけでなく、プロトンとのスカラーカップリングを利用して、プロトンMRIでT2短縮造影剤として利用する間接法があり、これは大きな特徴である<sup>36</sup>。第I相のヒト臨床試験では、<sup>17</sup>O 標識生理的食塩水(10および20 mol%、1 kg/mL)の静脈内投与の安全性が確認され、また、脳血流評価(間接法)として利用可能であることが報告されている<sup>6</sup>。<sup>17</sup>O 標識水は、脳灌流画像で用いられるガドリニウム造影剤(溶質トレーサー)と異なり、脳動脈に沿って毛細血管床に分布した後、血液脳関門を超え、脳間質液に速やかに移動する拡散性トレーサーとしてふるまう。その後、毛細血管床での水交換により脳静脈から回収される。この点は、arterial spin labeling (ASL) 法で利用される磁化ラベル水と類似するが、<sup>17</sup>O 標識水では理論上トレーサー寿命がないため、水分子の長期的な追跡イメージングが可能である。

このような特性を有する<sup>17</sup>O 標識水を使用してCSFの循環動態を評価するには、2つの投与経路が考えられる。1つは血管内投与<sup>46</sup>、もう1つは髄腔内投与である<sup>78</sup>。血管内投与では脳血管と脳間質からCSFへの水分子の移動(髄液産生)、髄腔内投与ではCSFから脳血管と脳間質への水分子の移動(glymphatic 仮説におけるCSF循環)が観察可能であると推測される。<sup>17</sup>O 標識水を静脈内投与した臨床研究では、古典的に髄液産生部位とされる脈絡叢が存在する側脳室よりも、脳表面のくも膜下腔に<sup>17</sup>O 標識水のより急速な分布が認められ、脳表に豊富な髄液産生源の存在が示唆された<sup>5</sup>。しかし、静脈内投与方法では、拡散性トレーサーである<sup>17</sup>O 標識水が、脳内に到達する前に体循環で希釈されることに加えて、間接法は低い<sup>17</sup>O 濃度の検出が難しいため<sup>8</sup>、より詳細な髄液産生の評価が難しいと考えられる。一方、<sup>17</sup>O 標識水を動注で用いることで、脳実質内の<sup>17</sup>O 濃度を高く維持することができ、脳脊髄液の循環動態をピーク曲線としてより詳しく観察できると予想され

る。しかし、<sup>17</sup>O 標識水動注MRI(間接法)を試みた1990年代の単発の研究では犬の脳血流が評価されたのみであり<sup>9</sup>、<sup>17</sup>O 標識水の動注を用いて、髄液産生の評価をターゲットとした研究はない。

本研究では、ラットの片側頸動脈カテーテル留置モデルを用いて、<sup>17</sup>O 標識水動注によって脳血管から脳間質や脳脊髄液への水トレーサーの移行(脳血管水透過性)をプロトンMRI(間接法)で可視化することができるか検証することを目的とした。

## 【対象と方法】

本研究は、実験動物中央研究所の動物実験委員会に審査され承認された後に実施された(承認番号: AIA230025)。また、ARRIVEガイドラインを遵守した。

実験動物: <sup>17</sup>O 標識水の動脈内投与によるMRIでの脳血管水透過性を評価するために、8週齢の野生型Lewisラット3匹(体重278~285 g、ジャクソンラボラトリージャパン)を使用した。ラットは2-3%のイソフルランで吸入麻酔し、仰向けに設置した。右総頸動脈分岐部を中心に露出し、右外頸動脈と右翼突口蓋動脈を4-0シルクで結紮した。さらに、切離して尾側へ反転した外頸動脈に小切開を加え、ヘパリン加生理的食塩水を充填した細径カテーテル(MRE025, Braintree Inc.)を留置した(図1A, B)。右総頸動脈は開存しているため、カテーテル留置後も順行性血流は維持された。

MRI: MRI撮像は、小動物用7T-MRI装置(BioSpec 70/16, Bruker biospec GmbH; Ettlingen, Germany)で実施した。受信コイルは、4チャンネルフェーズドアレイ表面コイルを使用した。<sup>17</sup>O 標識水による信号変化は、2D高速スピネコーT2強調画像(Rapid Acquisition with Refocusing Echoes, RARE)の連続撮像にて計測した(撮像条件: TR/effective TE = 3000/100 msec, FA = 90°, number of excitations = 1, slice thickness = 1.5 mm, FOV = 38.4 × 38.4 mm, matrix = 192 × 192, in-plane resolution = 0.2 × 0.2 mm, RARE factor = 32, single scan time = 12 sec, number of repetitions = 175, total scan time = 35 min)。<sup>17</sup>O 標識生理的食塩水(20 mol% PSO17, 太陽日酸株式会社)を充填したシリンジを事前に接続し、ベースラインのT2強調画像(5分間)の直後からマイクロインジェクターで一定の条件(注入速度 0.5 ml/min、総容量 1.5 ml)で注入した(図1C)。注入速度は過去の報告を参考にした<sup>10</sup>。その後、30分間の撮像を継続した。最後に、MR angiography (MRA) を撮像し、動脈内投与側の翼突口蓋動脈の閉塞と、総頸動脈から内頸動脈以降の開存を確認した(図1B)。すべてのMRI撮影は室温(約20°C)で行われ、ラットの体温は温水加温システムにより37 ± 2°Cに保持された。

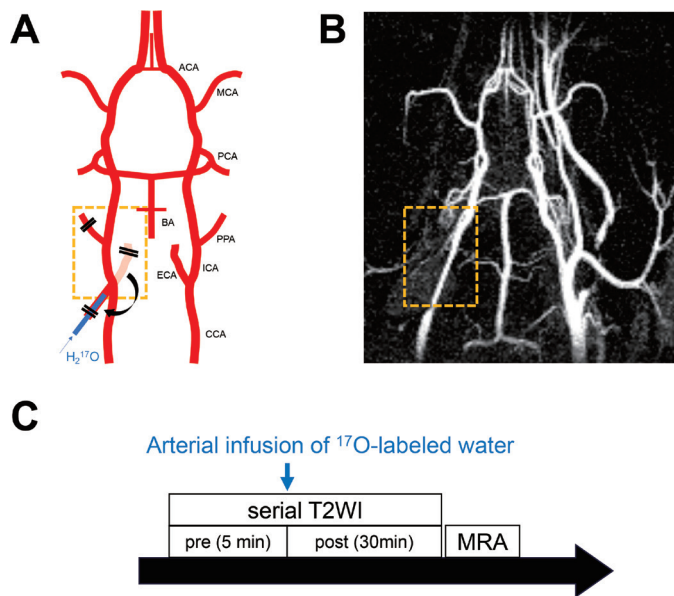


図1 ラット脳での $^{17}\text{O}$ 標識水動注MRIの模式図

A: ラット脳血管と結紮部位、カテーテル留置部位の模式図、B: カテーテル留置後のMRA、C: MRI撮影プロトコル

結紮・切離した外頸動脈にカテーテルを挿入する(A)。内頸動脈から分岐する翼突口蓋動脈は結紮される。総頸動脈から内頸動脈は開存しており、総頸動脈からの順行性血流は保たれる(B)。MRIは、35分間のT2強調画像(T2WI)の連続撮像により行われ(時間分解能 12秒)、撮影開始5分後に $^{17}\text{O}$ 標識生理的食塩水を投与する。T2WIの撮影終了後、MRAを撮像する。

ACA = anterior cerebral artery, MCA = middle cerebral artery, PCA = posterior cerebral artery, BA = basilar artery, PPA = pterygopalatine artery, ICA = internal carotid artery, ECA = external carotid artery, CCA = common carotid artery

画像解析: すべての画像データは、MATLAB (R2022a, Mathworks, Natick, MA, USA)で作成したカスタムスクリプトと、ImageJ (version 1.53k, NIH, Bethesda, MD, USA)、ITK-SNAP (version 3.8.0)で処理した。T2強調画像の連続デー

タに対して、データ間の体動補正を行った。その後、ベースラインの信号値からの信号低下量から求める $\Delta R_2$  ( $\Delta T_2$ 緩和率)を利用し、以下の計算式に基づき、ボクセルごとの $^{17}\text{O}$ 濃度を算出した<sup>6,7</sup>。

$$P(t) = \frac{-1}{TE \times R_2^{(17\text{O})}} \times \ln \left( \frac{S(t)}{S_0} \right) + NA_{(17\text{O})}$$

ここでは、ある時間 $t$ の $^{17}\text{O}$ 濃度を $P(t)$  [%]、有効エコー時間を $TE$  [s]、 $^{17}\text{O}$ 標識水の $T_2$ 緩和能を $R_2^{(17\text{O})}$  [ $\text{s}^{-1}\%$ ], ある時間 $t$ の信号値を $S(t)$ 、 $^{17}\text{O}$ 標識水投与前の信号値を $S_0$ 、 $^{17}\text{O}$ の自然存在比を $NA_{(17\text{O})}$  [%]で示している。 $S_0$ は、投与前のベースライン(フェーズ番号1~25)の平均値を用いた。また、 $R_2^{(17\text{O})}$ は過去の報告を参考に3.3、 $NA_{(17\text{O})}$ は0.037を用いた<sup>6,7</sup>。

関心領域(Region of Interest, ROI)は、視床レベルの脳冠状断像(T2強調画像1スライス)を用いて、脳実質領域(動脈内投与側の脳皮質、視床、対側脳皮質)、CSF領域(動脈内投与側の側脳室、脳底槽、くも膜下腔)に設定した。ROIサイズは、脳実質領域では灌流部位に $4 \times 4$ ピクセルの正方形ROI、CSF領域では部分容積効果を避けるような $4 \sim 5$ ピクセルの自由形ROIを手動で設定した。設定した各ROI内の平均値を求め、GraphPad Prism (version 10, GraphPad Inc, San Diego, USA)を使用して、その $^{17}\text{O}$ 濃度の経時変化をプロットし、時間- $^{17}\text{O}$ 濃度曲線を得た。

## 【結果】

MRAでは、全ての個体で動脈内投与側の翼突口蓋動脈の閉塞と、総頸動脈から内頸動脈以降の開存がみられ、手術手技の成功が確認された。T2強調画像の連続画像では、全ての個体で動脈内投与側の脳皮質や視床に $^{17}\text{O}$ 標識水による信号変化を視覚的に認め、脳の水透過部位が同定された(図2A)。ま

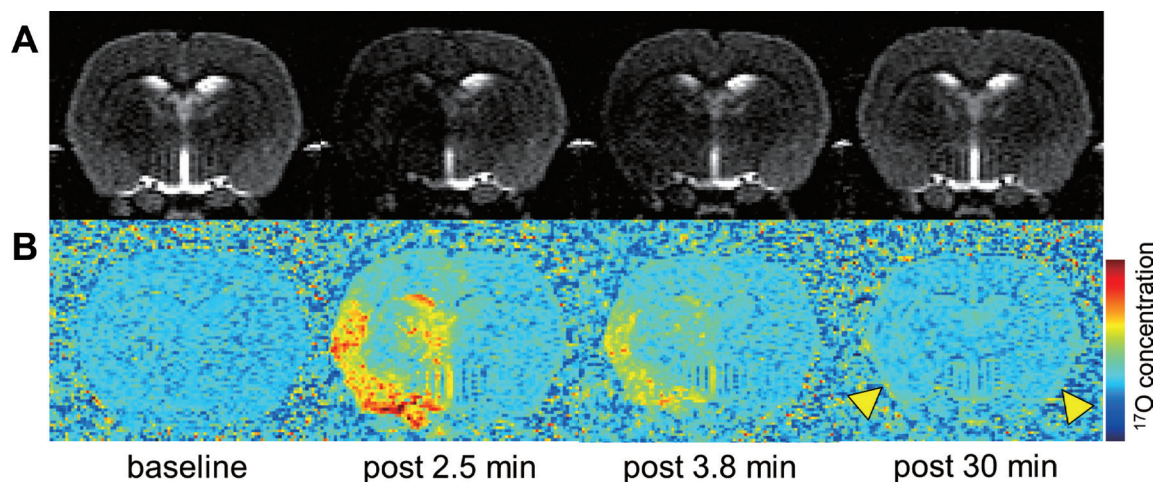


図2  $^{17}\text{O}$ 標識水動注モデルラットにおける $^{17}\text{O}$ 濃度の脳内経時変化

代表的なラット個体の脳冠状断像のT2強調画像(A)と $^{17}\text{O}$ 濃度マップ(B)が時間時点ごとに示されている。 $^{17}\text{O}$ 標識水の投与開始後より、中大脳動脈を中心とした灌流領域が信号低下域(A)、 $^{17}\text{O}$ 濃度上昇域(B)として認められる。脳実質領域のみならず、側脳室や脳底槽にも早期より $^{17}\text{O}$ 標識水の漏出が認められ、平衡相(post 30 min)では、側脳室や脳底槽、くも膜下腔(矢頭)に $^{17}\text{O}$ 標識水の分布が残存している。

た、脳実質領域のみならず、動脈内投与側の側脳室に $^{17}\text{O}$ 標識水の急速な分布と洗い出しを認めた。脳表のくも膜下腔には側脳室と同程度の、脳底層にはより大きな信号変化を認めた。平衡相では、動脈内投与側の側脳室や脳底槽、くも膜下腔に $^{17}\text{O}$ 標識水の分布が残存した(図2B)。いずれの個体においても大脳皮質や視床など中大脳動脈領域を中心に $^{17}\text{O}$ 標識水が分布したが、個体によって灌流領域にばらつきが認められた(図3)。各ROIの時間 $^{17}\text{O}$ 濃度曲線において、脳実質領域(大脳皮質、視床)では、動脈内投与側に $^{17}\text{O}$ 標識水投与完了直後からピークに達する立ち上がりを認めた。その後は単調に減衰し、投与開始約10分後以降は対側の大脳皮質と同レベルの $^{17}\text{O}$ 濃度で平衡状態に達した(図4A)。CSF領域でも脳実質領域とはほぼ同程度のタイミングのピークと減衰パターンが認められた。側脳室と比較して、くも膜下腔は同程度のピーク曲線を形成し、脳底槽はさらに大きなピーク曲線を形成した(図4B)。

### 【考察】

本研究では、ラットの片側頸動脈カテーテル留置モデルを用いて、 $^{17}\text{O}$ 標識水を動注することにより、脳血管から脳間質や脳脊髄液への水トレーサの移行(脳血管透過性)をプロトンMRI(間接法)と一般的な撮影法である高速スピネコトT2強調画像を用いて、比較的高い時間分解能(12秒)で可視化することができた。 $^{17}\text{O}$ 標識水を静脈内投与した臨床研究では、脳室やくも膜下腔などのCSF領域において、 $^{17}\text{O}$ 標識水の投与後に緩徐に立ち上がり平衡状態に達する時間・濃度曲線を示すことが報告されている<sup>5</sup>。一方で、 $^{17}\text{O}$ 標識水を動脈内投与した本研究では、いずれのCSF領域においても急速な $^{17}\text{O}$ 標識水の分布と洗い出しを示す明瞭なピーク曲線として観察された。この違いは、静脈内投与の場合<sup>4,6,11</sup>、拡散性トレーサである $^{17}\text{O}$ 標識水が脳内に到達する前に体循環で希釈されることに加え、間接法では低い $^{17}\text{O}$ 濃度の検出が難しいことに起因してい

ると考えられる<sup>8</sup>。したがって、 $^{17}\text{O}$ 標識水を動注で用いることで、静脈内投与に比べて髄液産生をより詳細に観察できる可能性が示唆された。

本研究では、動脈内投与側の大脳実質と視床において、時間 $^{17}\text{O}$ 濃度曲線で明瞭なピーク曲線が観察された。 $^{17}\text{O}$ 標識水は拡散性トレーサであるため、脳実質での分布と時間-濃度曲線は、脳血流量を反映している。さらに、脳間質液に分布した $^{17}\text{O}$ 標識水は毛細血管床だけでなくCSF領域との交通や循環を反映している可能性がある。また、髄液に漏出した $^{17}\text{O}$ 標識水が脳実質に再分布する影響も含まれている可能性がある。今後、血管内に滞留するガドリニウム造影剤による灌流画像との比較研究も望まれる。

1990年代に行われた $^{17}\text{O}$ 標識水動注の動物実験において、Kwongらは $^{17}\text{O}$ 標識水動注とecho planar imagingを組み合わせて、犬の脳血流量を高い時間分解能(2秒)で測定した。ただし、この実験では画像の面内分解能は比較的低く(1.5×1.5 mmあるいは3×3 mm)、画像に歪みを伴っていた<sup>9</sup>。また、当時はglymphatic仮説が提唱されていなかったため、CSF領域は評価の対象に含まれなかった。一方、本研究では時間分解能は劣るものの、 $^{17}\text{O}$ 標識水動注後の脳血管から髄液への水分子の移行を時間 $^{17}\text{O}$ 濃度曲線において初めて検出し、急速な分布と洗い出しを示す明瞭なピーク曲線を得ることができた。しかし、本研究では脳表のくも膜下腔への $^{17}\text{O}$ 標識水の移行は、側脳室とほぼ同様であった。これは、先行の静脈内投与方法による臨床研究で報告された、側脳室よりも急速な脳表のくも膜下腔への $^{17}\text{O}$ 標識水の移行とは一致しなかった<sup>5</sup>。この原因としては、投与経路や投与量、低い空間分解能による部分容積効果、生物種の違いが推測された。このような先行研究との差異はあるものの、本研究においても脳表のくも膜下腔にも髄液の産生源が豊富に存在することが示唆されたと同時に、 $^{17}\text{O}$ 標識水の髄液への漏出と洗い出しを明瞭なピーク曲

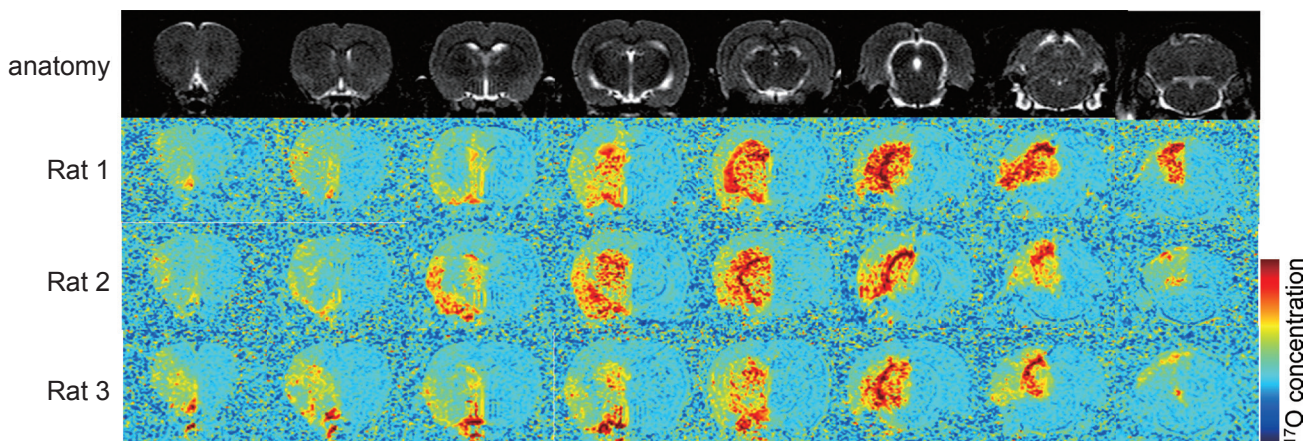


図3 各ラット脳の $^{17}\text{O}$ 標識水の分布

各脳スライス断面の解剖画像(T2強調画像)と、これに対応する各ラットの $^{17}\text{O}$ 濃度マップ(ピーク濃度を示すフェーズ番号37)を示す。中大脳動脈の灌流領域に概ね一致した $^{17}\text{O}$ 標識水の分布がみられるが、個体間で分布の差が認められる。

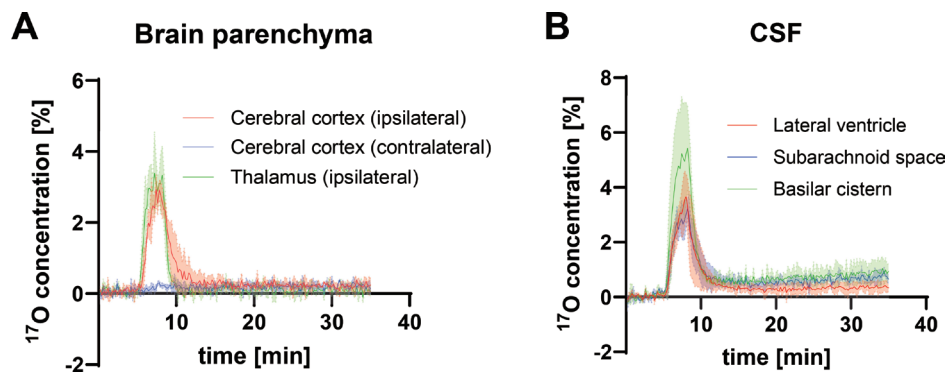


図4 各ROIの $^{17}\text{O}$ 標識水の時間的变化  
脳実質(A)およびCSF(B)に設定した各ROIの時間経過を示す。実線がラット3匹の平均値の推移、上下の帯状のカラーが標準偏差を示す。

線として解析可能であることが明らかとなった。ただし、 $^{17}\text{O}$ 標識水の脳表面からの漏出経路について、血管、軟膜、脳間質を介した経路など推測されるが、本研究の空間分解能では限界があり、くも膜下腔でのCSF産生の詳細な経路に関しては評価できなかった。

$^{17}\text{O}$ 標識水以外に、医用画像モダリティで理論上利用できる水トレーサーとして、重水( $\text{D}_2\text{O}$ )、 $^{15}\text{O}$ 標識水、磁化ラベル水(内因性)がある。 $\text{D}_2\text{O}$ は、 $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{D}_2\text{O}$ の置換効果を利用して、プロトンMRIで水の長期追跡が可能である点で $^{17}\text{O}$ 標識水と類似しているが、高濃度製剤では同位体効果による生物学的影響が問題となり、臨床応用のハードルが高い。また、 $^{15}\text{O}$ 標識水や、ASLで利用される磁化ラベル水は、それぞれトレーサー寿命が約2分、約数秒と短く、水分子の長期追跡イメージングには適さない。一方、本研究では $^{17}\text{O}$ 標識水を使用し、 $^{17}\text{O}$ 標識水投与後30分の平衡状態でも、ベースラインから $^{17}\text{O}$ 濃度1%未満の差として $^{17}\text{O}$ 標識水を検出することができた。したがって、数十分から数時間単位の水分子追跡イメージングができる可能性があり、CSFの基本的な循環動態を明らかにする上で大きな利点であると考えられた。今後、本手法は脳の選択的水チャンネルであるアクアポリン4(AQP-4)の機能解析や、アルツハイマー病や水頭症などの疾患モデル動物を対象とした解析に期待される。一方で、ヒトにおいては、頸動脈動注は侵襲性が高く実施困難であるため、 $^{17}\text{O}$ 標識水による髄液産生の評価を検査法として発展させるためには、静脈内投与方法での開発が必要である。本研究結果は高い $^{17}\text{O}$ 局所濃度で検証されているため、 $^{17}\text{O}$ 標識水を静脈内投与して髄液産生を評価する方法を、撮像方法を含めて再検討するための基準になり得ると考えられる。また、最近の報告では、撮像時間は長いものの、血液からCSFへの水移行をultra-long TEのASLで可視化している<sup>12</sup>。本手法は、このような非侵襲的な水分子追跡イメージングを、検証し発展させるための基礎データとして重要であると考えられる。

本研究ではいくつかの限界がある。第1に、本研究は同週齢の野生型ラットに限った検討であるため、加齢や疾患が $^{17}\text{O}$ 標識水の分布に与える影響については不明である。今後、高齢ラットやAQP-4欠損ラット、疾患モデルラット(アルツハイマー病、正常圧水頭症など)で比較検証を行うことで、髄液循環におけるAQP-4の機能解明やglymphatic仮説の検証、さらには加齢や疾患による違いを明らかにする予定である。第2に、本研究で用いた2D撮像のスライス厚は1.5 mmと比較的厚いため、特に脳表のくも膜下腔の領域では部分容積効果の影響(大脳皮質との混合)がある可能性がある。今後、部分容積効果を軽減するためにより薄いスライスや3D高速撮像を使用して、脳表面のくも膜下腔における $^{17}\text{O}$ 標識水の分布を詳細に観察する必要である。第3に、脳実質領域の $^{17}\text{O}$ の分布に個体差がみられた。MRAでは明らかな血管解剖の違いは認めなかったが、各個体固有の正常血管変異に起因する灌流域の違いと考えられた。しかし、本研究ではモニタリングしていない血圧や脈拍数の違いによる影響の可能性もある。また、ASL等による脳血流評価を行っていないため、手術に伴う血管攣縮等による脳血流低下が影響している可能性も否定できない。

#### 【結語】

$^{17}\text{O}$ 標識水動注のプロトンMRIにより、ラットの脳血管の水透過性を可視化することができた。また、脳表のくも膜下腔や脳底槽に豊富な髄液の産生源の存在が示唆された。本手法は、時間・空間分解能を改善することで脳脊髄液の循環動態をより詳細に観察することが可能となると思われ、AQP-4機能解析を含むglymphatic仮説の検証や疾患モデル動物での脳血管水透過性の解析に有用な方法になり得ると考えられた。

#### 【謝辞】

本研究はJSPS科研費JP22K15856の助成を受けたものである。

## 【引用文献】

1. Nadia Aalling Jessen, Anne Sofie Finmann Munk, Iben Lundgaard, Maiken Nedergaard. The Glymphatic System: A Beginner's Guide: *Neurochem Res.* 2015; 40 (12): 2583-2599
2. Martin Kaag Rasmussen, Humberto Mestre, Maiken Nedergaard. The glymphatic pathway in neurological disorders: *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 1016-1024
3. Hiroyuki Kameda, Naoya Kinota, Daisuke Kato, Takaaki Fujii, Taisuke Harada, Yuji Komaki, Hiroyuki Sugimori, Tomohiro Onodera, Moyoko Tomiyasu, Takayuki Obata, Kohsuke Kudo. Magnetic Resonance Water Tracer Imaging Using 17 O-Labeled Water: *Invest Radiol.* 2024; 59 (1): 92-103
4. Kohsuke Kudo, Taisuke Harada, Hiroyuki Kameda, Ikuko Uwano, Fumio Yamashita, Satomi Higuchi, Kunihiro Yoshioka, Makoto Sasaki. Indirect MRI of 17 o-labeled water using steady-state sequences: Signal simulation and preclinical experiment: *J Magn Reson Imaging.* 2018; 47 (5): 1373-1379
5. Kohsuke Kudo, Taisuke Harada, Hiroyuki Kameda, Ikuko Uwano, Fumio Yamashita, Satomi Higuchi, Kunihiro Yoshioka, Makoto Sasaki. Indirect Proton MR Imaging and Kinetic Analysis of 17O-Labeled Water Tracer in the Brain: *Magn Reson Med Sci.* 2018; 17 (3): 223-230
6. Taisuke Harada, Kohsuke Kudo, Hiroyuki Kameda, Ryota Sato, Toru Shirai, Yoshitaka Bito, Noriyuki Fujima, Satonori Tsuneta, Toshifumi Nogawa, Kenichiro Maeda, Hiroshi Hayashi, Makoto Sasaki. Phase I Randomized Trial of 17 O-Labeled Water: Safety and Feasibility Study of Indirect Proton MRI for the Evaluation of Cerebral Water Dynamics: *J Magn Reson Imaging.* 2022; 56 (6): 1874-1882
7. Hiroyuki Sugimori, Hiroyuki Kameda, Taisuke Harada, Kinya Ishizaka, Masayoshi Kajiyama, Tasuku Kimura, Niki Udo, Masaaki Matsushima, Azusa Nagai, Masahiro Wakita, Ichiro Kusumi, Ichiro Yabe, Kohsuke Kudo. Quantitative magnetic resonance imaging for evaluating of the cerebrospinal fluid kinetics with 17O-labeled water tracer: A preliminary report: *Magn Reson Imaging.* 2022; 87: 77-85
8. Mohammed S Alshuhri, Lindsay Gallagher, Lorraine M Work, William M Holmes. Direct imaging of glymphatic transport using H217O MRI: *JCI Insight.* 2021; 6 (10): e141159.
9. K. K. Kwong, A. L. Hopkins, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, L. M. Porkka, R. C. McKinstry, D. A. Finelli, G. J. Hunter, J. B. Moore, R. G. Barr, B. R. Rosen. Proton NMR imaging of cerebral blood flow using H2 (17) O: *Magn Reson Med.* 1991; 22 (1): 154-158
10. Lin Chen, Jing Liu, Chengyan Chu, Zheng Han, Nirbhay Yadav, Jiadi Xu, Renyuan Bai, Verena Staedtke, Monica Pearl, Piotr Walczak, Peter van Zijl, Miroslaw Janowski, Guanshu Liu. Deuterium oxide as a contrast medium for real-time MRI-guided endovascular neurointervention: *Theranostics.* 2021; 11 (13): 6240-6250
11. Yifan Zhang, Kui Xu, Yuchi Liu, Bernadette O Erokwu, Pan Zhao, Chris A Flask, Ciro Ramos-Estebanez, George W Farr, Joseph C LaManna, Walter F Boron, Xin Yu. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice: *PLoS One.* 2019; 14 (6): e0218415
12. Leonie Petitclerc, Lydiane Hirschler, Jack A Wells, David L Thomas, Marianne A A van Walderveen, Mark A van Buchem, Matthias J P van Osch. Ultra-long-TE arterial spin labeling reveals rapid and brain-wide blood-to-CSF water transport in humans: *Neuroimage.* 2021; 245: 118755