

寄稿

知られざる第4の髄膜, スリム SLYMの発見

森 勇樹 デンマーク・コペンハーゲン大学 Center for Translational Neuromedicine,
Associate Professor/Preclinical MRI Core Facility, Director

●もり・ゆうき氏

2005年明治国際医療
大大学院修了。09~
13年阪大IFReCポス
ドク, 13~17年同助
教。17年より現職。
理研生命機能科学研
究センター客員研究
員。主な研究分野は前
臨床バイオイメージング。主にMRIやSPECT/
CTを用い、中枢神経系および免疫疾患、なら
びにグリンパティック機能評価を中心とした
生命現象の *in vivo* および分子イメージング
研究を行っている。



デンマーク・コペンハーゲン大学と
米国ロチェスター大学の神経科学研究
グループは、クモ膜下腔にその領域の
脳脊髄液(CSF)を2区画に分ける薄
い膜が存在することを発見した¹⁾。こ
れまで髄膜は硬膜・クモ膜・軟膜の3
層から成るとされてきたのに対して、
知られざる「第4の髄膜」の存在が示
されたのである。

新しく特定されたこの膜には免疫細胞
が多く駐屯し、脳を「監視」してい
る可能性が示された。今回の発見は、
生体に近い形で詳細な構造を観察す
る組織解剖学の新しい技術と、研究者
の鋭い観察眼、そして脳の生きた構造・
機能を視覚化・評価したいという神経
科学者たちの想いから至ったものであ
る。

筆者は本論文の共著者の1人とし
て、この第4の髄膜の発見に携わった。
本稿では、研究に至る経緯や論文の概
要、今後の展望について、サイドストー
リーも含めて解説する。

グリンパティックシステムの 発見とCSF循環の謎

デンマークと米国の2つの大学にま
たがって研究室を運営するマイケン・
ネダーガード教授は、2012年に発表
した脳内老廃物の排出機構「グリンパ
ティックシステム」²⁾の発見者であり、
この研究領域の第一人者である。「脳
のリンパ系」とも呼ばれるこのシステ
ムは、睡眠時にCSFの流入を促して
「脳の清掃」を加速させ³⁾、またこのシ
ステムがダメージを受けると脳損傷後
の治癒が阻害され、アルツハイマー病
など神経変性疾患の原因となる毒性タン
パク質の蓄積につながる。それらの
証拠が次々と挙げられ⁴⁾、グリンパテ
ィックシステムの発見以降この領域の
研究は活性化した。2015年には脳を
取り巻く髄膜リンパ管が発見され^{5,6)}、
CSFが中枢神経系において擬似的なリ
ンパ系として機能するという概念が多
くの研究によって裏付けられてきた。

一方で、CSFの再吸収はクモ膜顆粒
を介して静脈洞に排出されると考えら
れてきたが、実は齧歯類でこの現象は
確認されていない。発見から10年に
わたってグリンパティック経路に沿っ
たCSFの研究が続けられてきたにも
関わらず、クモ膜下腔という大きな
空洞内でCSFがどのようにして運ば

れるかはまだ明らかにされていないの
だ^{7,8)}。

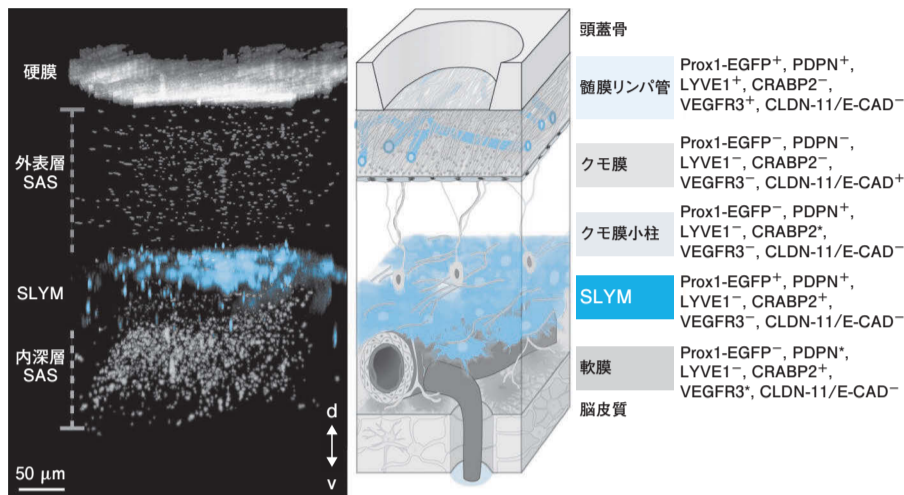
ネダーガード教授はこのミッシング
リンクを埋めるべく、頭部全体のグリ
ンパティックネットワークを視覚的に
評価できないかと考えていた。そこで
声を掛けたのが、コペンハーゲン大学
の同僚で、神経解剖学の恩師でもある
キェルド・モルゴー教授であった。モ
ルゴー教授は、脳の発達と血液脳関門
に関する神経組織学研究に長年携わっ
てきた。いったんは研究を離れ、コペ
ンハーゲン大学学長、医学部長を歴任
したが、10年ほど前に再び研究現場
に戻ってきた。80歳となった今でも、
学生指導の傍ら、研究室で熱心に顕微
鏡をのぞきこむ現役の研究者である。

ありのままの状態を保って 脳とその周囲組織を観察

ネダーガード研がリンパ組織の検出
に用いている Prox1-EGFP⁺レポーター
マウスが、モルゴー教授の組織学教室
に持ち込まれた。ここで重要だったの
は「ありのままの状態を保って脳とそ
の周囲組織を観察」することであった。
そうすることで、微細で脆弱なリンパ
組織を傷つけることなく観察できると
考えたからだ。

モルゴー教授は、頭蓋骨を含めた頭
部全体を石灰除去剤に1か月間浸し
た。組織を柔らかくすることで、頭蓋
を取り外さなくても毛・皮膚・骨・髄
膜・脳の構造をそのままに、頭部全体
の組織切片を作ることができるから
だ。そうしてできた連続切片中の
Prox1⁺リンパ管を観察した。そこには
モルゴー教授の50年の組織学研究経
験の中でも見たことがない、たった1
細胞ほどの厚みのメッシュ状の膜が
あり、他の髄膜層とは別の膜である
ように思われた。彼はこれを「クモ膜
下リンパ様メッシュ膜(Subarachnoid
LYmphatic-like Mesh and Membrane:
SLYMM)」と仮に名付けた。

2人の教授はこの発見に驚き、大い
に喜んだが、SLYMMがアーチファク
ト(技術的なエラー)でないことを確
認しなければならない。ネダーガード
研のグループは、生きたマウスのクモ
膜下腔の外側表層区画に赤色のマイク
ロビーズを、内側深層区画に青色のマ
イクロビーズをそれぞれ注入し、
SLYMMを挟んだ2層の描出を試みた。



●図1 第4の髄膜 SLYM とその免疫表現型 (文献1より改変)

【左】マウスのクモ膜下腔の外側表層区画と内側深層区画に、色の異なるマイクロビーズをそれぞれ注入。これらのビーズは混ざり合わず、膜(SLYM)がバリアの役割を果たすことがわかった。【右】SLYMは他の髄膜とは異なる免疫表現型を持ち、CSFが満たされる2つの区画を機能的に隔てる。

ビーズの動きを観察することで、この
膜が互いに通過できるものなのか、そ
れとも通過せずにバリアとしての役割
を果たしているのかを検証するため
だ。その結果、このビーズはどちらの
層からも膜を貫通せず、赤青は混ざり
合わなかった(図1左)。しかし、CSF
中の多くの溶質は1μmより小さい。
そこで、より小さな3kDaのデキスト
ラン分子で同様の観察を試みた。この
小さなトレーサーもまた、新しく発見
された膜を越えることはなかった。一
方で、膜を意図的に破綻させると、ト
レーサーが膜を越えて広がることを確
認した。

これらの結果から、この膜には2区
画を機能的に隔てるバリアとしての役
割があることが証明された。これに伴
い、膜の名前も「クモ膜下リンパ様膜
(Subarachnoid LYmphatic-like Mem
brane: SLYM: スリム)」と改名された。

SLYM 論文の概要と今後の展望

SLYMはクモ膜下腔を2つの区画に
細分化し、分子の交換を制限している
ことから、CSF循環はこれまで認めら
れていたよりも複雑に組織化されてい
ることが示唆された。多面的なアプ
ローチによって、脳のCSF輸送だけ
にとどまらず、SLYMが脳の恒常性を
保つためにいくつかの機能を保持して
いる多くの証拠について論文中で言及
している¹⁾。大雑把にまとめると、
SLYMは以下の特徴を持つ髄膜である。

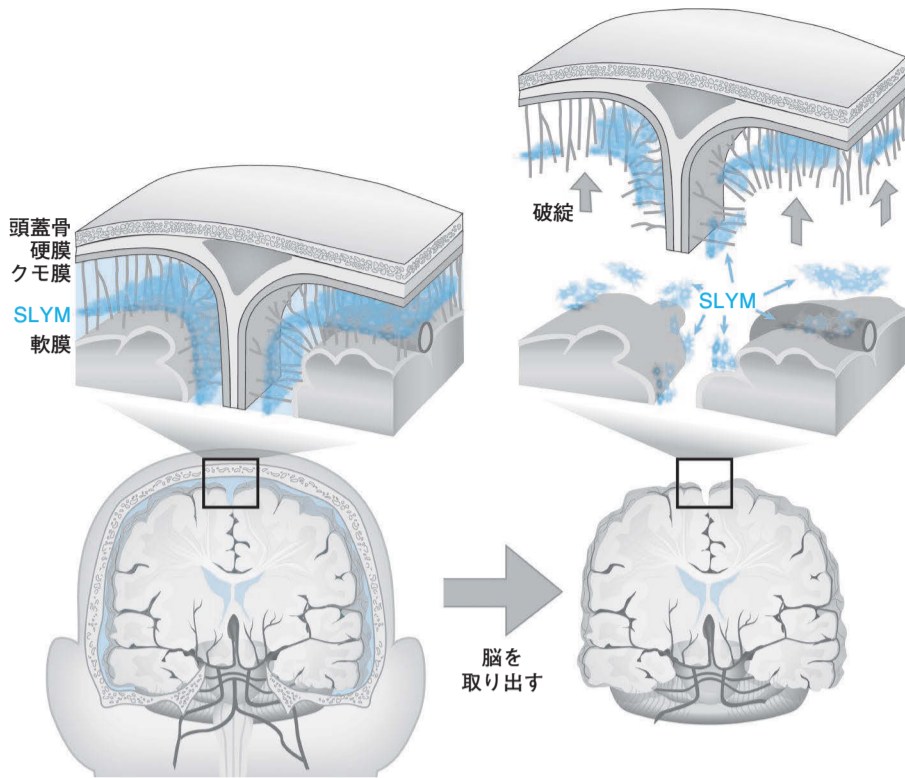
- クモ膜下腔を二分する厚さ14μm程度の単層の中皮膜。
- 他の髄膜とは免疫表現型が異なる特徴を持ち(図1右)、CSFが満たされる2つの区画を機能的に隔てる。
- 他の末梢臓器と同様、頭部運動などの機械的ストレスから脳を守る。
- CSF・グリンパティック系の排出ルートとしての可能性。
- 免疫細胞をSLYM内に動員し、脳を監視・防御する最前線。

脳を包むこの中皮膜は、機械的スト
レスや炎症などから脳を守るダンパー
システムであることが示唆された。病
気や老化によってSLYMに変性が起
こると、脳が外傷・炎症を受けやす
くなる可能性がある。もしそうであれば、
さまざまな病気の原因となるだけで
なく、SLYMに着目した診断や治療、創
薬の新たなターゲットとしても期待さ
れる。

次に、本研究に関する2つの疑問に
私見も交えながら答えたい。1つ目は
「ヒトにもSLYMは存在するのか」。
生きた人間の脳でこの薄い脆弱なレイ
ヤーを描出することは、現時点では不
可能だ。しかし、先に示したように、
SLYMは他の髄膜とは異なる独特の免
疫表現型を持つ(図1右)。そこでマ
ウスのSLYMと同じ特性を持つ構造
がヒトでも見つけられるかどうかを試
みた結果、ヒトにも軟膜上にSLYM
と同様の免疫表現型を持つ膜がクモ膜
下腔全体に存在することが示された。

選択問題形式なので クイズ感覚で楽しみながら
新刊 区域麻酔 厳選100問
▶区域麻酔に必要な知識の習得を確認することができるのはもちろん、著者のJ-RACE、EDRAの受験経験を踏まえ、ランドマーク法の知識やPROSPECTガイドラインの内容に言及されているため、両試験対策の導入本としても活用できる。問題部分は取り外しが可能な冊子となっており一般的な教科書とは異なる選択問題形式なので、クイズ感覚で楽しみながら区域麻酔の知識を深められる。
著:中澤圭介
定価7,150円(本体6,500円+税10%)
B5 頁240 写真75・図49 2023年
ISBN978-4-8157-3062-8
MEDSI メディカル・サイエンス・インターナショナル
TEL.(03)5804-6051 https://www.medsci.co.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36
FAX.(03)5804-6055 Eメール info@medsci.co.jp

世界的なベストセラー「マクギニス」日本語版、ついに登場!
新刊 スポーツと運動のバイオメカニクス
Biomechanics of Sport and Exercise, 4th Edition
▶世界各国で翻訳されているスポーツバイオメカニクスの定番テキスト、初の邦訳。機能解剖や運動の理解の前提となる力学や物理学の基礎を、数学/物理学嫌いでもしっかり理解してもらうことを意図したユニークな構成。イラストは豊富に掲載され、オールカラーで読みやすい。自身で簡単に学習内容を体感できる「自己実験」や理論・原理の具体的な活用例を紹介する「概念の応用」を適宜配置し、臨場感を持って学べる。当該領域を体系的に学びたい専門家・非専門家双方に役立つ書。
監訳:柳谷登志雄・川本竜史・長野明紀・谷川聡・広瀬統一
定価9,350円(本体8,500円+税10%)
B5変 頁480 図245 2023年
ISBN978-4-8157-3064-2
MEDSI メディカル・サイエンス・インターナショナル
TEL.(03)5804-6051 https://www.medsci.co.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36
FAX.(03)5804-6055 Eメール info@medsci.co.jp



●図2 なぜこれまでSLYMは発見されなかったのか (© University of Copenhagen)
 脳の観察では通常、頭蓋骨を切り開くため、脳の外側の髄膜も取り除かれ、SLYMは簡単に引き裂かれてしまう。脳と周囲の構造をありのまま保存して観察することが新たな発見につながった。

つまり、SLYMはヒトの脳も取り囲んでいることが示されたのである。

2つ目は「なぜいま発見されたのか」。脳の観察は通常、頭蓋骨を切り開くことから始められる。頭蓋骨を開くと脳の外側の髄膜も一緒に取り除かれ、非常に薄いSLYMは簡単に引き裂かれてしまう(図2)。今回は脳と周囲の構造をありのまま保存して観察することで、4番目の層が見えるようになったのだ。

この研究は、何世紀も研究されてきた脳の構造物に最先端の技術を適用することで、新たな光が当てられることを例証している。同時に、未知の構造や機能が眠っている可能性も示唆している。身近な愁訴である頭痛や、説明が十分につかない難病などにも、SLYMのような構造や機能が関与している可能性がある。技術の向上や科学の進歩に加え、トランスレーショナル・学際的な研究で新しい研究や知見を見いだすことの重要性が増すことは明白である。

*

「科学における1つの発見は、10の新しい疑問を湧き上がらせる」とネーダーガード教授は言う。「それは素晴らしいことだ」とも。

SLYMの発見はこの研究領域においての始まりに過ぎない。髄膜リンパ管のネットワークがCSFをどのように排出しているのか、それがヒトの病気にもどのような意味をなすのかについて、我々は研究を進めている。今回の発見は、中枢神経系の恒常性における髄膜やCSF、ひいてはグリンパティックシステムの役割についても新しい視点を与える。同時に、中枢神経系と免疫の相互作用や、薬物送達を目的とした治療法の設計に役立つ可能性も秘めている⁹⁾。現在、我々の研究室では、多くの脳疾患にSLYMが関与している可能性を念頭に置き、さまざまな神経疾患モデルを用いてSLYM障害の影響を解明する研究を行い、疾患メカニズムの新たな知見を探索している。

●参考文献

- 1) Science. 2023 [PMID : 36603070]
- 2) Sci Transl Med. 2012 [PMID : 22896675]
- 3) Science. 2013 [PMID : 24136970]
- 4) Science. 2020 [PMID : 33004510]
- 5) J Exp Med. 2015 [PMID : 26077718]
- 6) Nature. 2015 [PMID : 26030524]
- 7) Kurume Med J. 2002 [PMID : 12652968]
- 8) Lancet Neurol. 2018 [PMID : 30353860]
- 9) Nat Rev Drug Discov. 2022 [PMID : 35948785]

祝点

法制化されたドイツの現状から内密出産を考察する



Tobias Bauer 熊本大学大学院人文社会科学部 教授

2019年12月に熊本県熊本市の慈恵病院が「内密出産」の実施を表明した。慈恵病院における内密出産は、妊娠を知られたいくない女性が病院内の相談室のみに実名を明かした上で出産し、子どもが一定の年齢になれば産みの母の実名を閲覧できるというものである。

慈恵病院の取り組みのモデルとされているドイツでは、出自を知る権利の侵害や孤立出産の問題を抱える赤ちゃんポストの代替策として内密出産を法制化した。内密出産導入時の14年5月から全国規模で月平均約10件の内密出産が行われている(23年1月末までの総件数は1044件)。

熊本市や専門家が国に法整備と制度設計を求める中、慈恵病院では21年12月に独自のルールにのっとった国内初の内密出産が行われ、国は22年9月にガイドラインを示した¹⁾。これにより内密出産の存在が国内で容認され、その手順と医療機関と行政の連携の在り方等がある程度明確にされたものの、母親の身元情報の管理や費用負担について「医療機関任せ」という批判的な声があるように、残る課題は少なくない。

このような中で、先行するドイツの制度が本邦における内密出産、とりわけ内密出産時の医療機関の役割をめぐって今後の議論にどのような点で参考になり得るだろうか。

◆妊娠相談所の役割と母子支援における内密出産の位置づけ

本邦のガイドラインでは医療機関が中核的役割を担うことが想定されているが、ドイツの内密出産制度では全国に1600か所以上ある妊娠相談所が中核となっている。内密出産の導入以前から存在する妊娠相談所では、専門性の高い相談員への相談を匿名かつ無料で気軽に行える。相談員は幅広い支援策を基に、妊娠に悩む女性と共に解決の道を探る。内密出産はさまざまな支援制度の中の最終手段として位置づけられているため、内密出産に至るケースはごく一部に過ぎない。

◆身元情報の管理

本邦のガイドラインでは、身元情報の管理は受け入れ先医療機関に一任された。一方ドイツでは、内密出産に決めた場合、妊婦は妊娠相談所のみ実名を明かし、どの医療機関でも仮名で出産することができる。同時に子どもの出自を知る権利は国が保障すべき重要な法益と認識されているため、内密出産における「出自証明書」は公的機関が管理し、子どもが16歳になれば閲覧でき、閲覧に対する産みの母の異議申し立て権等についても法制化されている。

◆内密出産の費用負担

匿名性を保障するために健康保険を使用できないことが内密出産の特徴であるため、ドイツでは妊娠・出産・産後にかかる医療費は国が負担するよう定められている。本邦のガイドラインでは費用負担について触れられておらず、慈恵病院における内密出産では病院が費用を負担している。今後受け入れを検討する医療機関にとって、費用面の負担は大きなハードルの一つと考えられる。

*

今後本邦で母子救済の最後の手段としての内密出産を展開していくため、今回のガイドラインを皮切りに、上述した3つの視点を参考に法制化を含む支援のさらなる拡充への議論に期待したい。

●参考文献・URL

- 1) 厚生省, 他. 妊婦がその身元情報を医療機関の一部の者のみに明らかにして出産したときの取扱いについて. 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000995585.pdf>

●トビアス・パウアー氏/2004年に独ミュンヘン大大学院博士課程単位取得退学後、同年に熊本大文学部専任講師として着任。23年より現職。九大文学部で内地研究員、ミュンヘン大医学部で客員研究員等も務めた。専門は生命倫理、ドイツ文化論。厚生労働省の委託により内密出産等に関する海外の法・制度に関する調査研究事業(18・19年度)の委員を務めた。

医療者が知っておきたいがんのキホン知識を、マンガ家ドクターがわかりやすく解説!

医学書院

マンガで学ぶ!
 がんのキホン

近藤 慎太郎

「がんはどうして生じるの?」「がんの定義って?」「がんは遺伝する?」「標準治療よりも「スゴい治療」があるの?」「がん検診ってどれくらい意味があるの?」——患者さんからこれらの質問を受けたときに、皆さんは自信をもって説明できるでしょうか? 私たちにとって最も身近な病気の1つであるがん。医療者が知っておきたいその基本知識を60のトピックスにまとめ、マンガや図表とともにことんわかりやすく学べる1冊!



- 目次
- PART1 がんのデータを見る
 - PART2 がんの原因を知る
 - PART3 がんを見つける
 - PART4 がんを治療する
 - PART5 がんの終末期に取り組む



●A5 2023年 頁240 定価2,420円(本体2,200円+税10%) [ISBN978-4-260-05110-1]

慢性痛のサイエンス

脳からみた痛みの機序と治療戦略 第2版

半場 道子

「痛みの定義」の改訂、Nociplastic Pain(「痛覚変調性疼痛」)の定義といった、国際的な潮流を反映して全面改訂。慢性痛のメカニズムを脳科学的視点から丁寧に解き明かす。第7章「神経変性疾患と慢性炎症」では慢性痛を訴える難病患者の脳を、8章「腸の痛み、腸と脳の連関」では腸が脳に与える影響といった、慢性痛のミッシングピースを大胆に考察して大幅加筆。慢性痛患者に携わるすべての医療者必読の書。



- 目次
- 第1章 慢性痛とは何か
 - 第2章 慢性痛のメカニズム
 - 第3章 侵害受容性の慢性痛
 - 第4章 神経障害性の慢性痛
 - 第5章 痛覚変調性の慢性痛
 - 第6章 慢性痛の治療法
 - 第7章 神経変性疾患と慢性炎症
 - 第8章 腸の痛み、腸と脳の連関
 - 終章

書籍の詳細はこちら



●A5 2023年 頁296 定価:3,960円(本体3,600円+税10%) [ISBN978-4-260-05076-0]

医学書院

慢性痛のメカニズムを解き明かす。国際的潮流を踏まえた最新版