

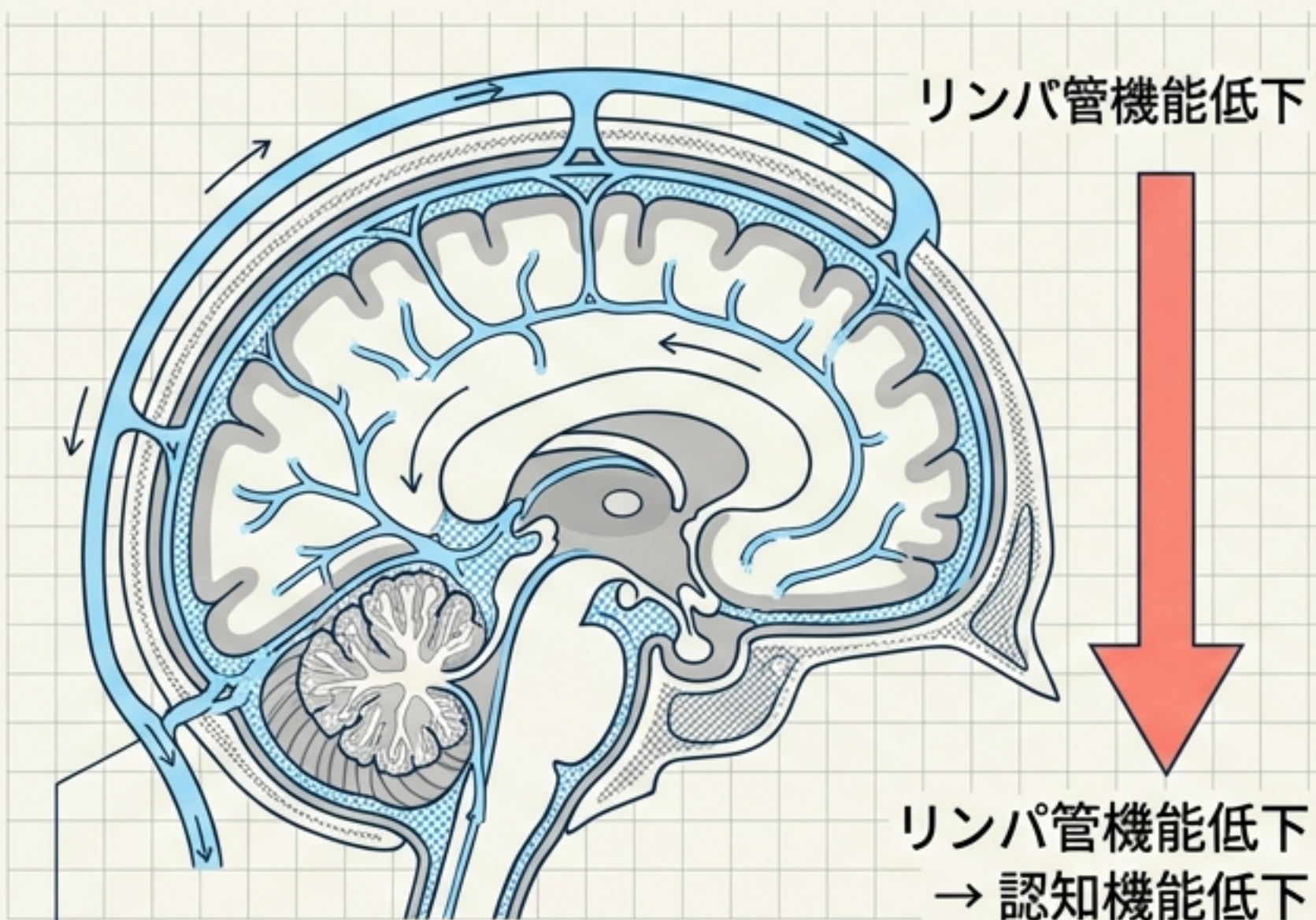
脳の排液と記憶の回路図

髄膜リンパ管—ミクログリア—IL-6軸が制御する
シナプス生理学と認知機能の回復

Based on Cell (2025) "Meningeal lymphatics-microglia axis regulates synaptic physiology" by Kim et al.

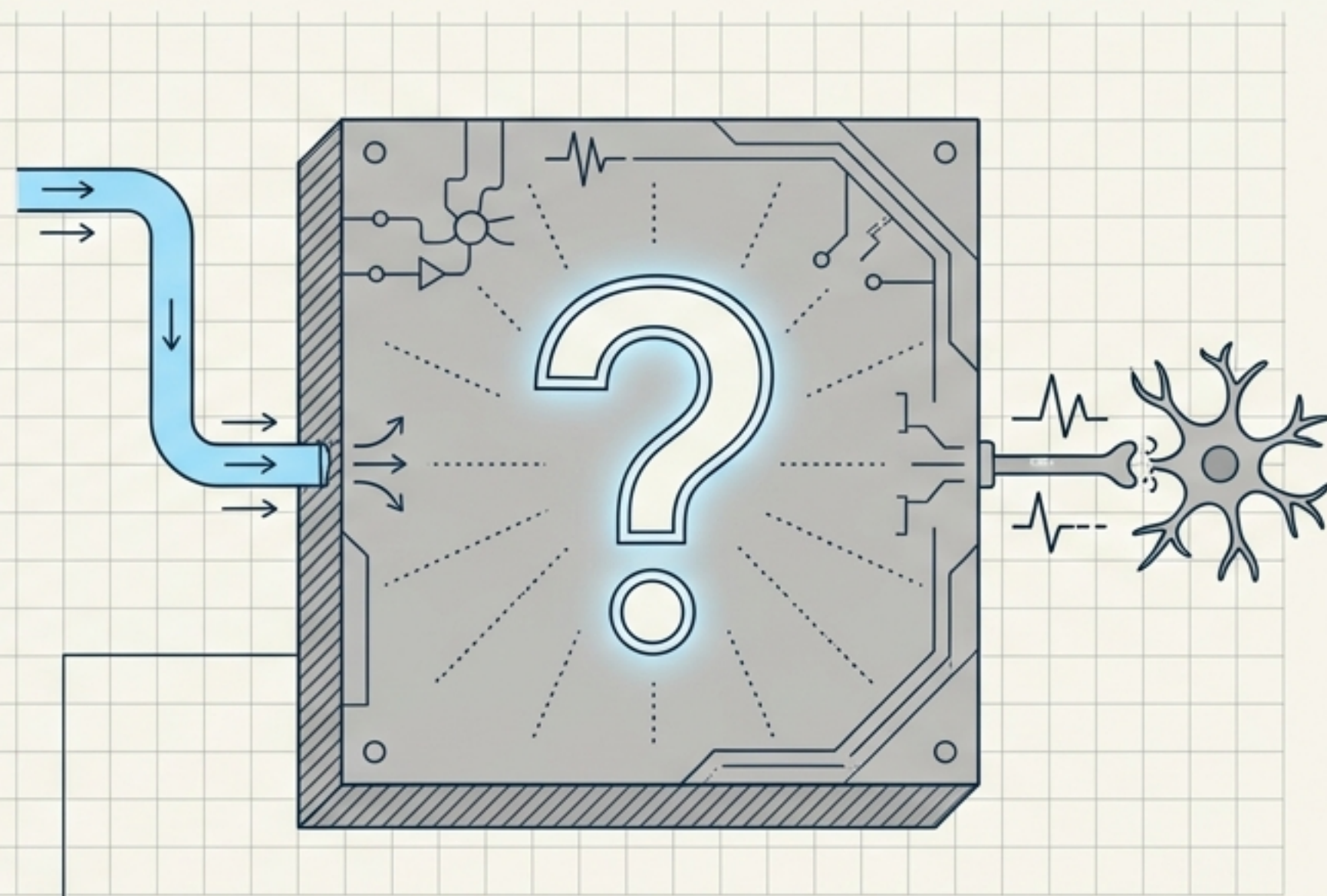
髄膜リンパ管の機能不全は、いかにして「記憶」を奪うのか？

既知の事実 (Known)



髄膜リンパ管が脳脊髄液（CSF）の排出口として機能し、その機能低下が神経変性疾患に関連することは知られている。

ブラックボックス (Unknown)

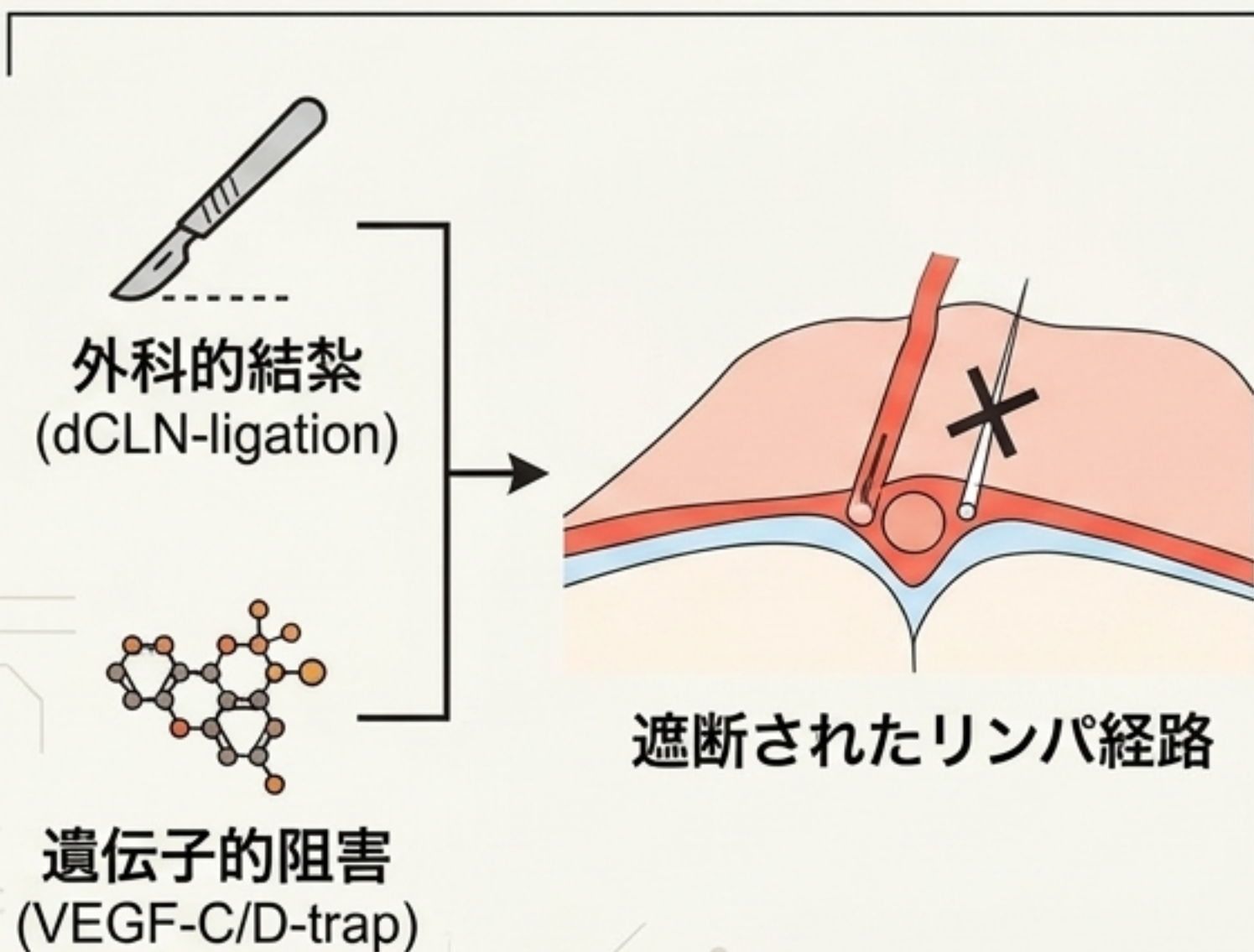


しかし、流体の異常がなぜ神経発火（シナプス）の異常に繋がるのか、その「神経学的メカニズム」はこれまで完全に未解明だった。

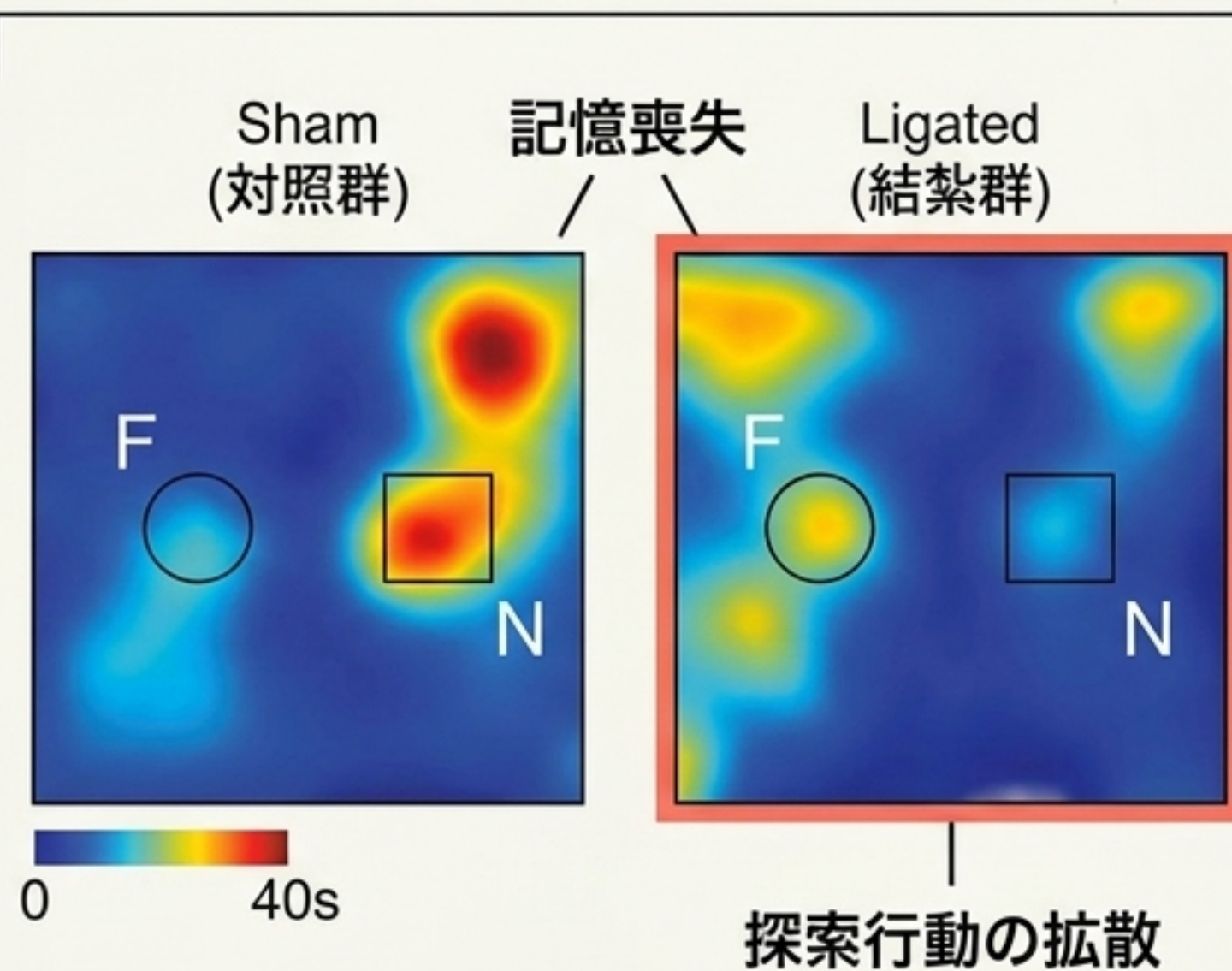
経路の遮断がもたらす直接的な記憶障害

頸部リンパ節（dCLN）への求心性リンパ管を外科的に結紮、またはVEGF-C/D-trapにより非外科的に阻害すると、運動能力に影響を与えることなく、空間記憶および物体認識記憶が著しく損なわれる。

INPUT (介入)



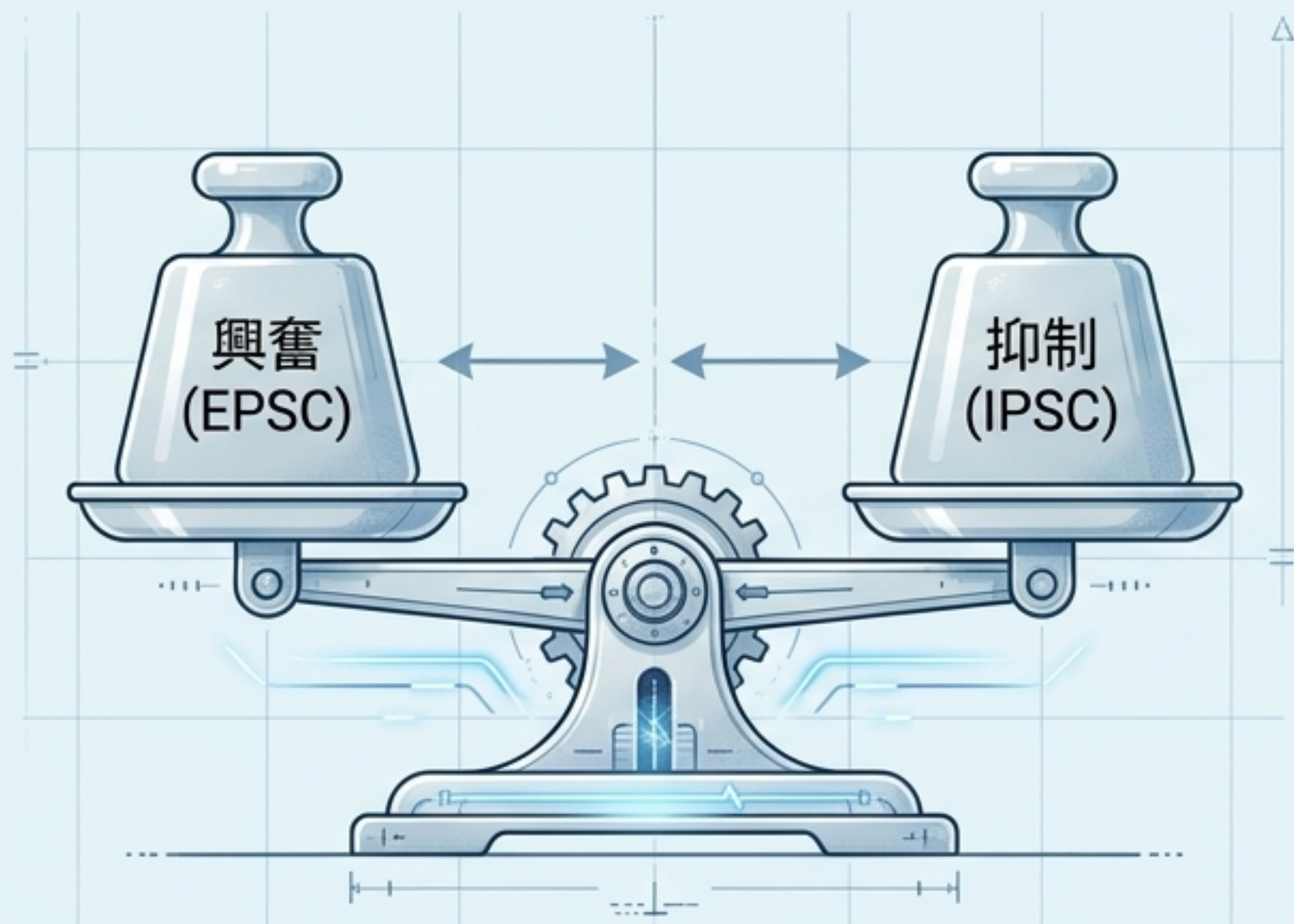
OUTPUT (結果)



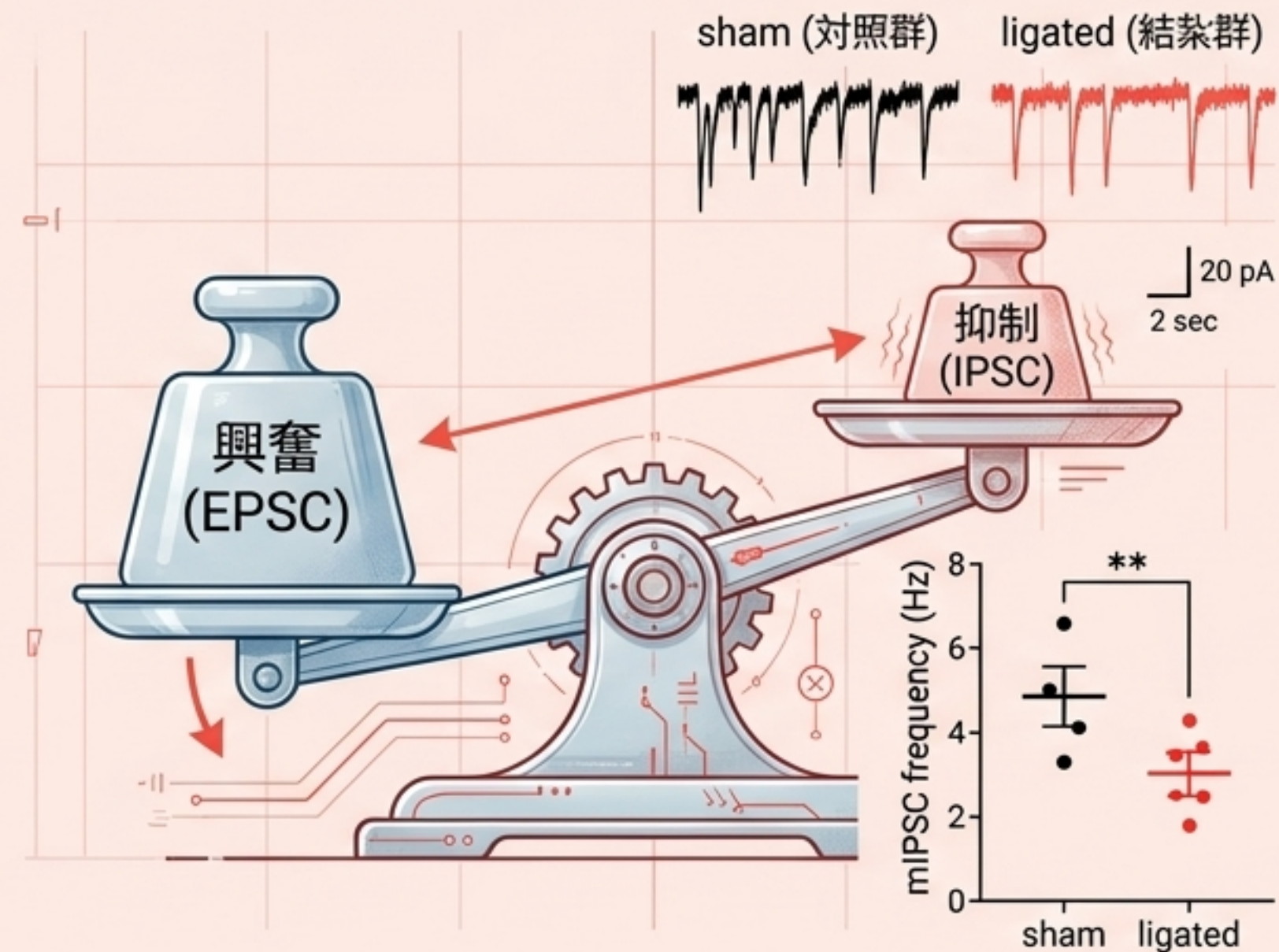
崩壊するE/I（興奮/抑制）バランス：抑制性入力の選択的低下

内側前頭前野（mPFC）のパッチクランプ記録により、リンパ管の機能不全は興奮性シナプス（mEPSC）には影響を与えず、抑制性シナプス（mIPSC）の頻度を選択的に約20%低下させることが判明した。神経細胞数自体に変化はない。

Healthy Brain State
健康な脳の状態



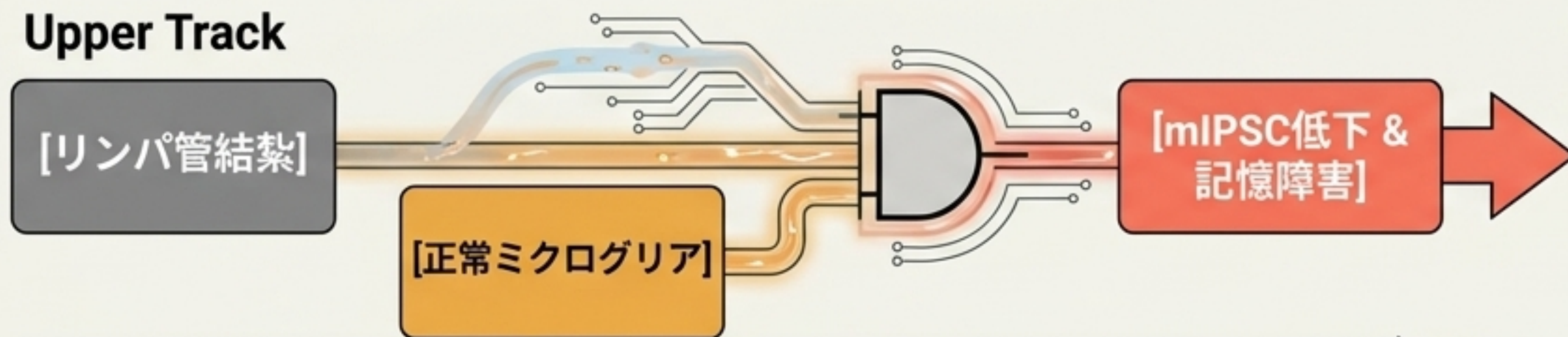
Ligated/Dysfunctional Brain State
結紮/機能不全な脳の状態



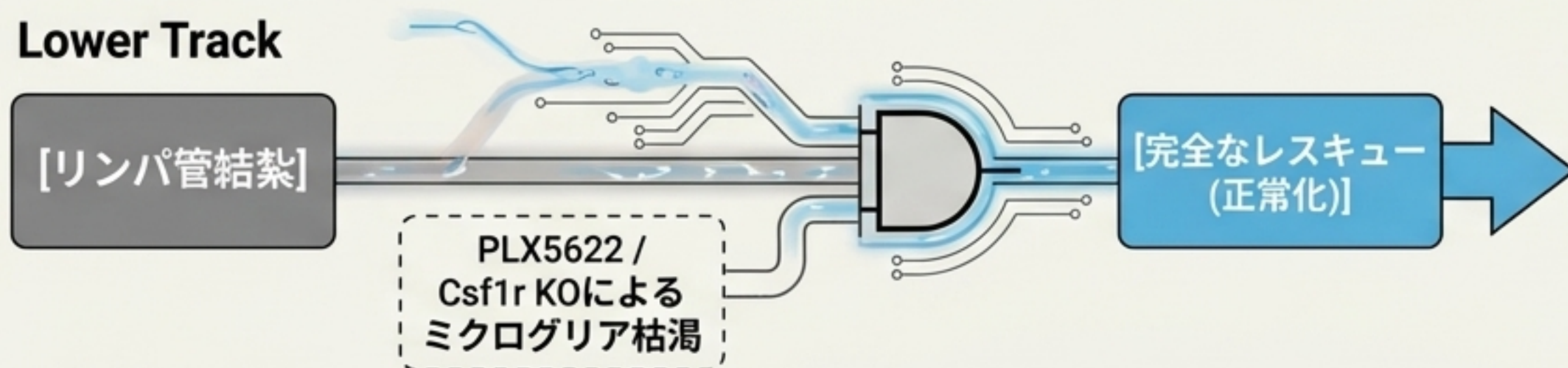
必須メディエーターとしてのミクログリア

リンパ管異常がシナプスに影響を与えるには、脳の免疫細胞であるミクログリアが不可欠である。CSF1R阻害薬（PLX5622）や遺伝子改変（Csf1r KO）によりミクログリアを枯渇させると、シナプスおよび行動の異常は完全にキャンセルされた。

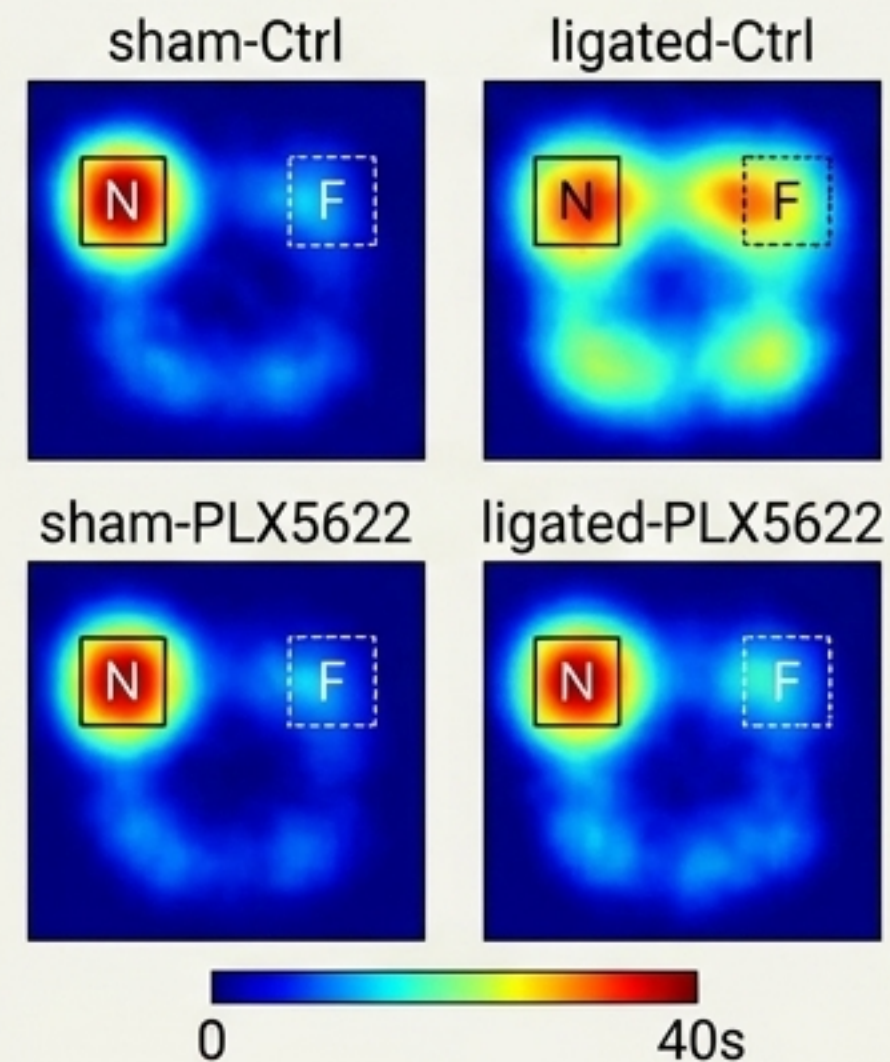
Upper Track



Lower Track



行動データの証拠



排液不全が引き起こすミクログリアの「ステート・シフト」

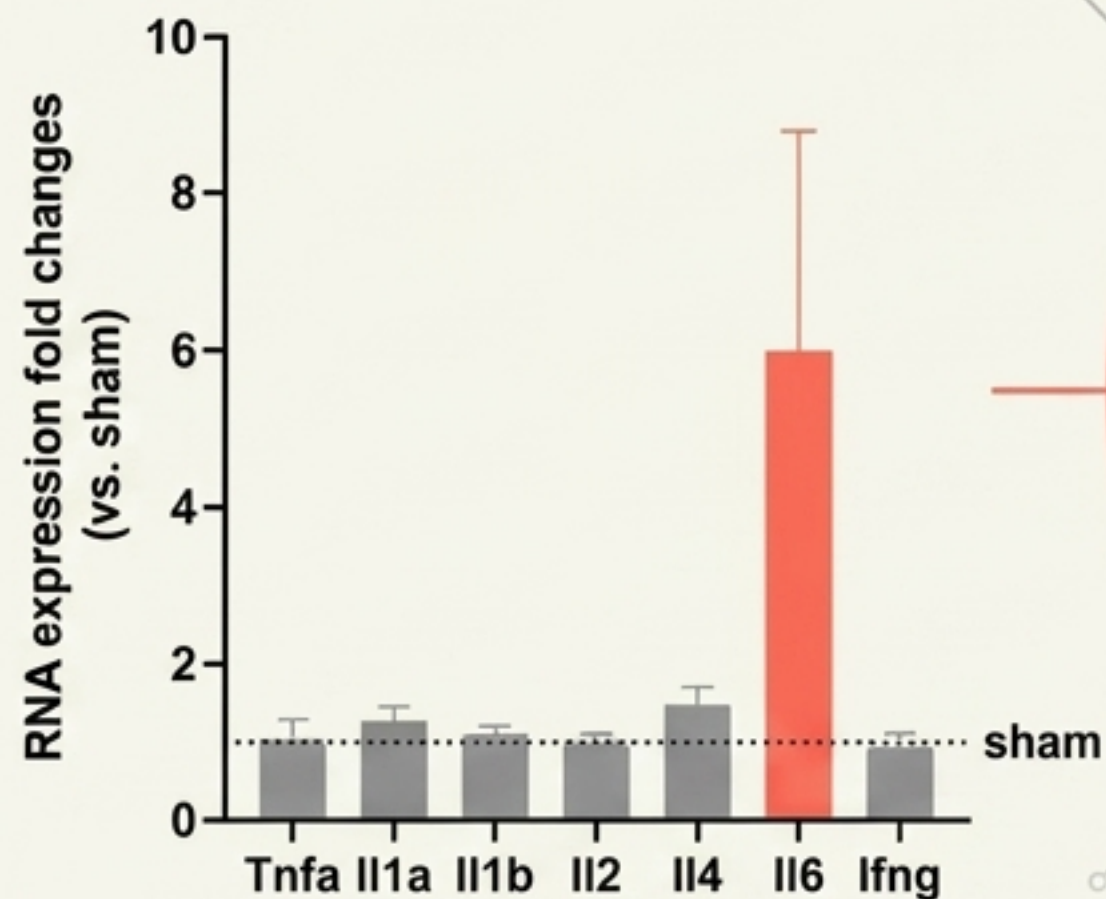
排液の遅延はミクログリアの形態と転写プロファイルを変化させる。細胞体積とリソソーム（CD68+）が増大し、特にDAMPs（ダメージ関連分子パターン）であるS100a8/a9が特異的に発現誘導される。



ミクログリアから放たれる分子の弾丸：過剰なIL-6

結紮されたマウスの皮質CD11b+分画（ミクログリア）ではIl6の発現が4~6倍に急増する。驚くべきことに、Il6ノックアウトマウスでは、リンパ管を結紮してもシナプス異常も記憶障害も発生しない。

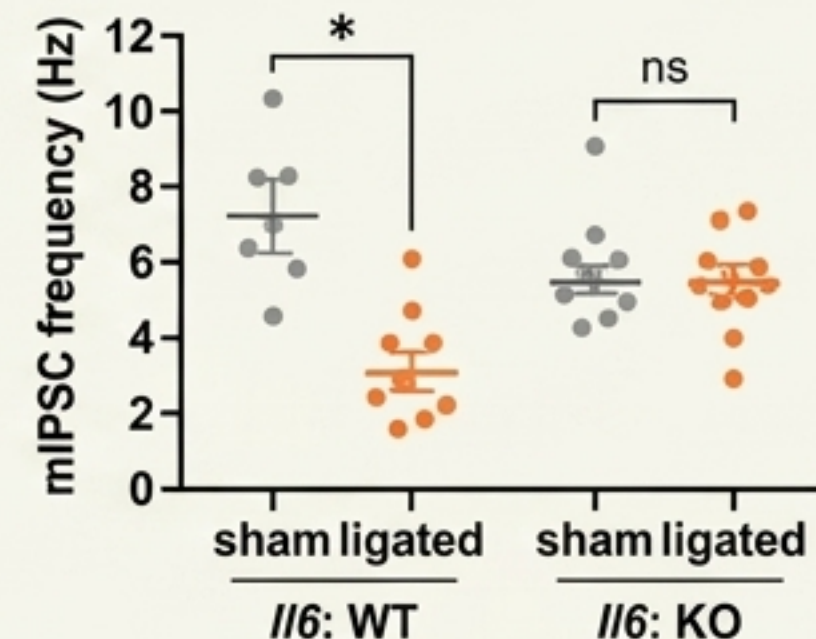
原因 (Cause)



CD11b+ ミクログリア

IL-6

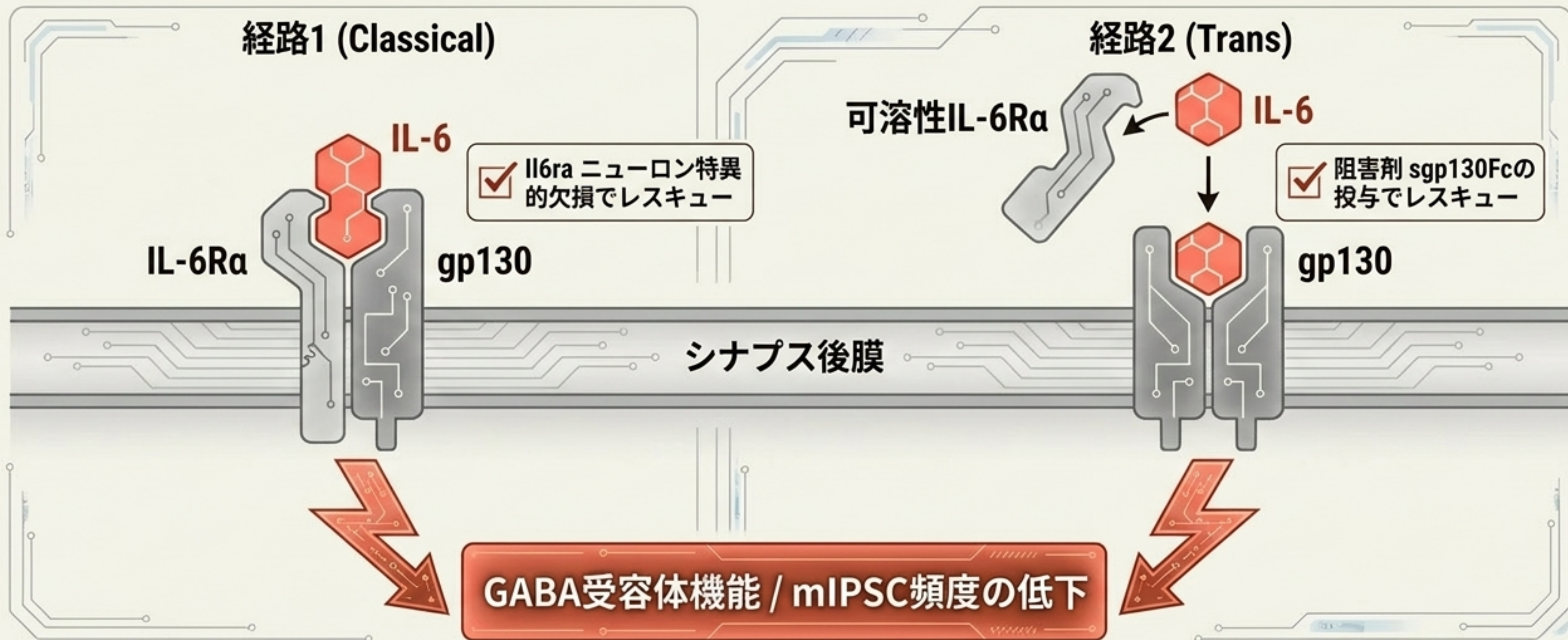
解決 (Rescue)



Il6 KOマウスではリンパ管結紮によるシナプス異常（mIPSC低下）が完全にレスキューされる。

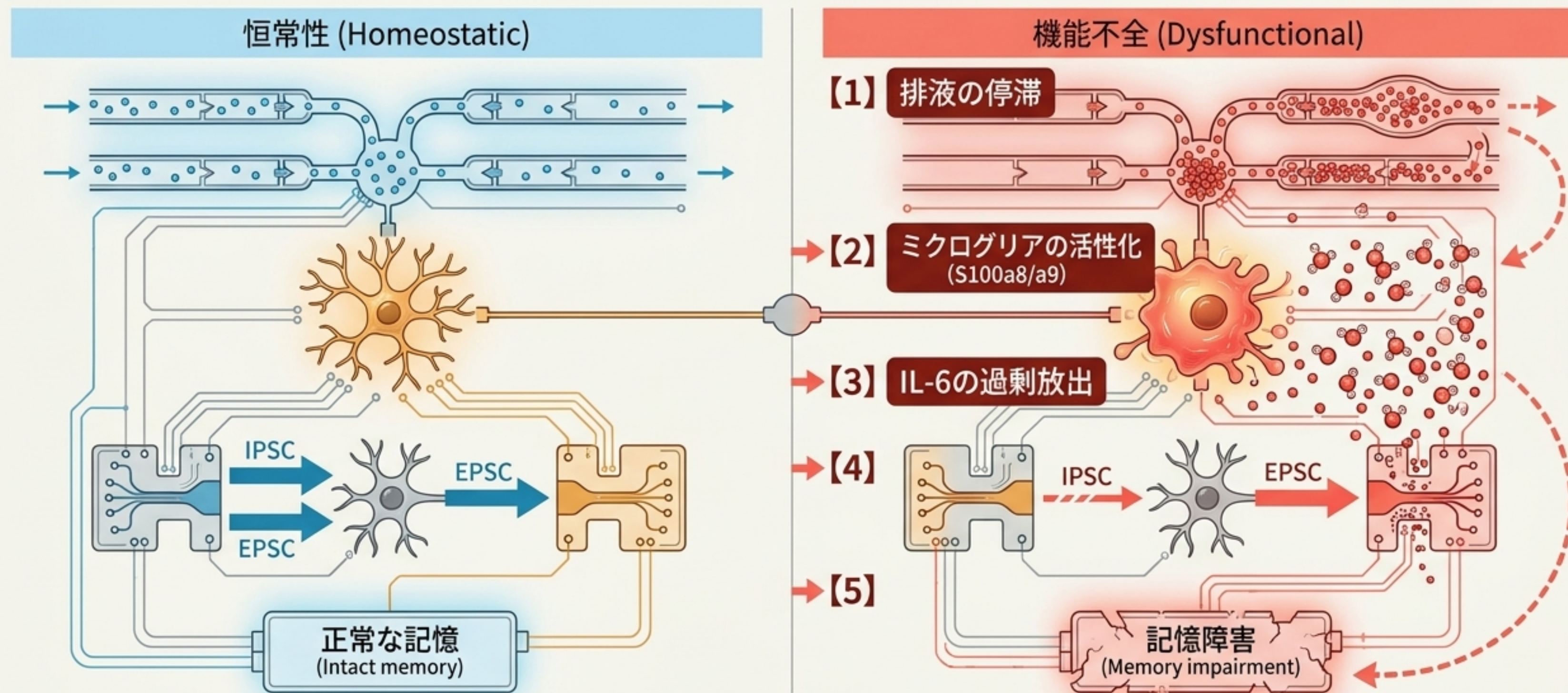
クラシカル&トランス IL-6シグナルのデュアルアタック

過剰なIL-6は、ニューロン上のIL-6R α を介する「クラシカル経路」と、可溶性受容体を介する「トランス経路」の両方を通じて下流シグナルを活性化し、抑制性シナプスの入力を直接的に減弱させる。



完全にマッピングされた「髄膜リンパ管－ミクログリア－IL-6軸」

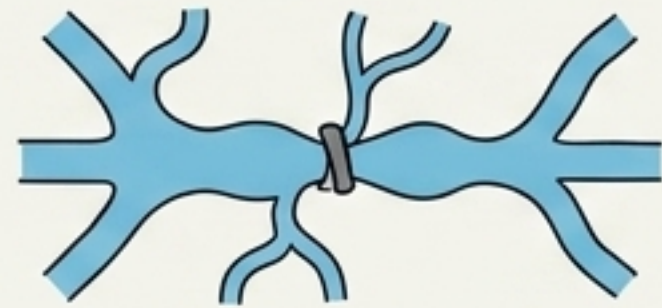
流体回路の物理的閉塞は、脳内免疫システムによる化学的シグナル（IL-6）へと変換され、最終的に神経回路の電氣的バランス（E/I）を破壊する。これが認知機能低下の根本的な神経メカニズムである。



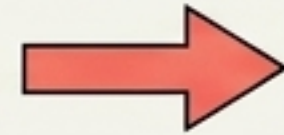
老化とは「自然なリンパ管結紮」である

生物学的な老化はリンパ管の構造と機能を自然に低下させる。驚くべきことに、24ヶ月齢の老化マウスの脳内では、結紮モデルと全く同じように抑制性シナプスの頻度低下とIL-6の過剰発現が起きていた。

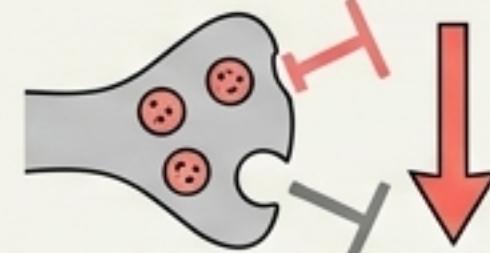
若年マウス (Ligationモデル)



リンパ管の物理的結紮



IL-6 急増



mIPSC 選択的低下

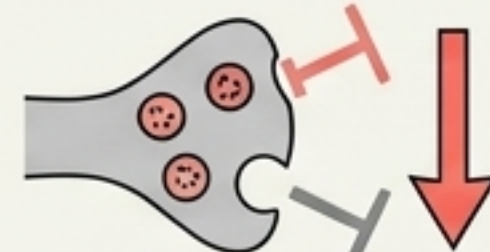
自然老化マウス (20-24ヶ月齢)



リンパ管の自然退縮

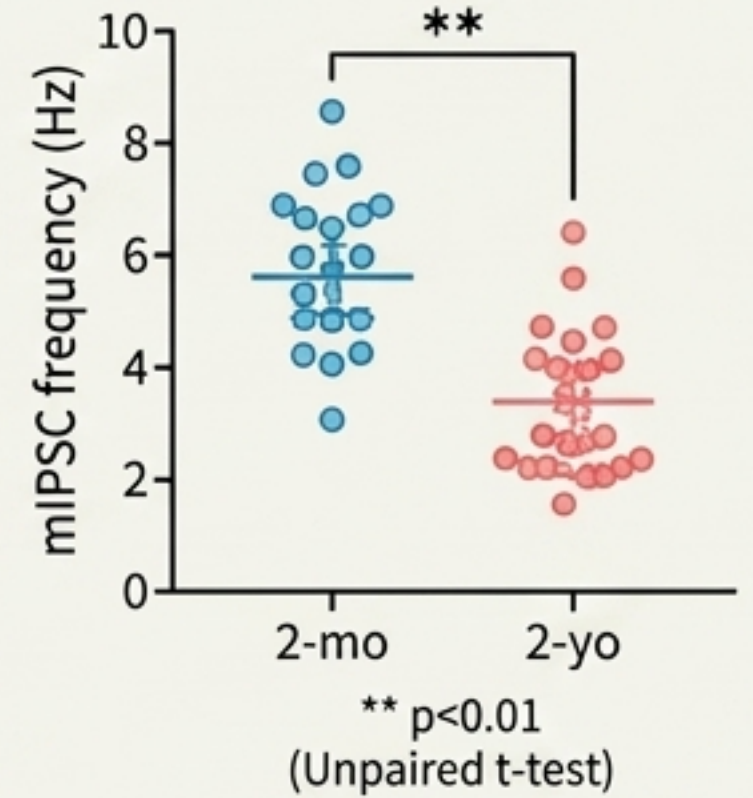


IL-6 急増



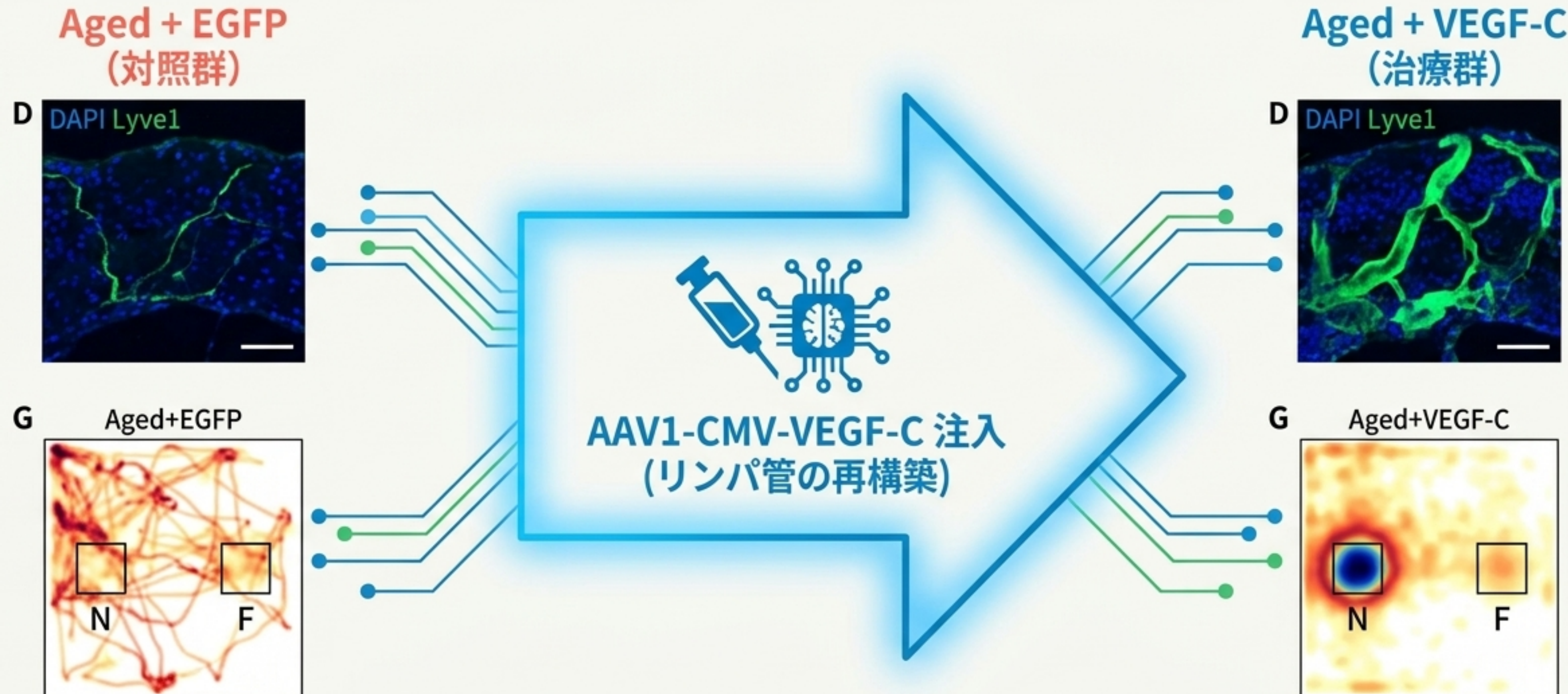
mIPSC 選択的低下

mIPSC頻度低下のデータ (2-mo vs. 24-mo)



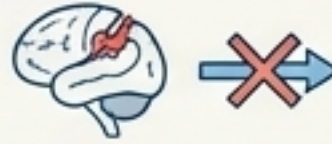
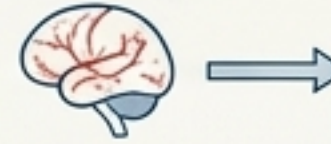
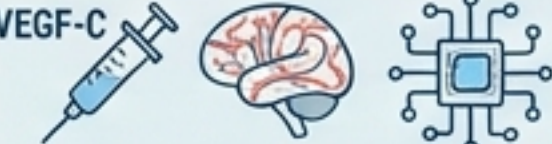
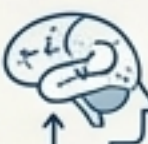
VEGF-Cによる流体回路の拡張が、神経回路を修復する

老化マウスにAAVを介してVEGF-Cを投与し髄膜リンパ管の機能を拡張すると、S100a8/a9の発現およびIL-6レベルが低下。結果として、失われていた皮質の抑制性シナプストーンと認知機能が劇的に回復した。



マトリクス分析：流体ダイナミクスと神経機能の相関

物理的な介入（結紮）と自然な老化は、同一の分子・細胞カスケードを通じて脳回路を破壊する。
そして、流体回路の回復（VEGF-C）は、これらの病理学的変化を包括的にリバーズする。

	 健常 (Homeostasis)	 結紮/阻害 (Dysfunctional)	 老化 (Aged)	 老化+VEGF-C (Rescue)
 髄膜ドレナージ機能 (Meningeal Drainage)	↑ High Drainage ✓	↓ Low Drainage ✗	↓ Low Drainage ✗	↑ High Drainage (Restored) ✓
 ミクログリア S100a8/a9 発現 (Microglia Phenotype)	↓ Low (Resting) ✓	↑ High (Activated) ✗	↑ High (Activated) ✗	↓ Low (Resting - Reversed) ✓
 皮質 IL-6 レベル (Cortical IL-6)	↓ Low ✓	↑ High ✗	↑ High ✗	↓ Low (Reversed) ✓
 E/Iバランス / mIPSC (Inhibitory Synapses)	$\frac{E \approx I}{\triangle}$ Balanced ✓	$\frac{E > I}{\triangle}$ Imbalanced/Low ✗	$\frac{E > I}{\triangle}$ Imbalanced/Low ✗	$\frac{E \approx I}{\triangle}$ Balanced (Restored) ✓
 空間・物体記憶 (Cognitive Function)	✓ Intact/Good ✓	✗ Impaired/Poor ✗	✗ Impaired/Poor ✗	✓ Intact/Good (Rescued) ✓

認知症治療の 新たなパラダイム

脳の健康は、ニューロン単体の問題ではない。髄膜リンパ管という「マクロな流体排出システム」を標的とすることで、ミクログリアの炎症状態を制御し、加齢に伴う「ミクロナシナプス異常」を根本から治療できる可能性がある。

ニューロンの外側（環境）を変えることが、ニューロンの外側（環境）を変えることが、内側（記憶）を守る鍵となる。

