

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2005 ~ 2008

課題番号：17590200

研究課題名 (和文) 重力変化時の循環調節における内耳前庭系機能の解明と応用

研究課題名 (英文) Clarification and application of vestibulo-cardiovascular reflex during gravitational change

研究代表者

田中 邦彦 (KUNIHICO TANAKA)

岐阜大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60313871

研究成果の概要：

- ・重力変化時の動脈圧上昇に内耳前庭系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。
- ・内耳前庭系を電気刺激することにより前庭破壊同様の効果が得られることを発見した。
- ・ヒトの起立時動脈圧調節に内耳前庭系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。
- ・ヒトに微弱な前庭電気刺激を行うことで起立性低血圧の治療が行える可能性を見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	800,000	0	800,000
2006 年度	700,000	0	700,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	2,800,000	390,000	3,190,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学

キーワード：前庭 - 動脈圧反射、重力、圧受容器反射、起立性低血圧

## 1. 研究開始当初の背景

ラットを用いて、過重力負荷時の自律神経、特に交感神経系を介した血圧調節に内耳が重要な役割を果たしていることを証明していた。それまで重要と考えられていた圧受容器反射系はそれよりも応答が緩徐で、前庭を介して生じた動脈圧の過剰応答を修正する方向に働くことが明らかになっていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、内耳前庭系を介した、重力変化に対する動脈血圧応答・調節機構を明らかにし、それを臨床応用することである。

## 3. 研究の方法

## (1) 動物実験

①微小重力曝露時の血圧応答に対する内耳前庭系の役割

・ラットを次の 4 群に分け自由落下時の動脈血圧を連続的に測定した。

前庭正常 + 自由行動 (FM-Intact)

前庭破壊 + 自由行動 (VL-FM)

前庭正常 + 姿勢安定 (STAB-Intact)

前庭破壊 + 姿勢安定 (STAB-VL)

・前庭破壊は微小重力曝露前日に行った。

②長期 3G 曝露が微小重力曝露時の血圧応答に与える影響

- ・ラットを次の 6 群に分け自由落下による重力変化(1G→0G)に曝露した時の動脈血圧を連続的に測定した。  
 1G 飼育前庭正常+自由行動 (1G-FM)  
 1G 飼育前庭正常+姿勢安定 (1G-STAB)  
 1G 飼育前庭破壊+自由行動 (1GVL-FM)  
 3G 飼育前庭正常+自由行動 (3G-FM)  
 3G 飼育前庭正常+姿勢安定 (3G-STAB)  
 3G 飼育前庭破壊+自由行動 (3GVL-FM)

- ・ 3G 飼育群については微小重力曝露実験前に 2 週間、3G 環境で飼育した。
- ・ 前庭破壊は微小重力曝露前日に行った。

③長期 3G 曝露が重力変化時の血圧応答に与える影響

- ・ 1G 飼育ラットと上記 3G 飼育ラットにおいてパラボリックフライトによる重力変化時(1G→2G→0G→2G→1G)の動脈血圧と視床下部のグルタミン酸濃度を連続的に測定した。

④長期 3G 曝露が微小重力曝露時の内耳前庭系以外の系を介した血圧応答に与える影響

- ・ラットを上記同様の 6 群に分け自由落下時の動脈血圧を連続的に測定した。このとき前庭破壊を 3G 曝露前に行った。

⑤異なる重力環境での発育が重力変化時の血圧応答に与える影響

- ・ 2G 環境下で出産したラットを、9 週間そのまま 2G 環境下で生育させた。
- ・ 9 週間の 2G 曝露直後、前後方向および左右方向の重力変化(0G→1G)に曝露したとき、および 1 週間の回復期間の後同様に重力変化に曝露したときの動脈血圧を連続的に測定した。これを 1G 環境下で生育したラットおよび内耳破壊したラットと比較した。

⑥重力変化時の血圧調節における内耳前庭系電気刺激の効果

- ・ 内耳前庭系に強い電気刺激 (Galvanic Vestibular Stimulation; GV)を与えつつ自由落下による重力変化(1G→0G および 1G→3G)に曝露した際の動脈血圧を連続的に計測した。これを与えなかった場合と比較した。

(2) 臨床実験

①姿勢変化時の血圧調節における内耳前庭系の役割

- ・ 経皮的に強い GVS を行いつつ仰臥位から 60° 頭高位 (Head-up tilt; HUT)に姿勢変化させたときの動脈血圧を連続的に計測した。

②GVS を用いた起立性低血圧治療の試み

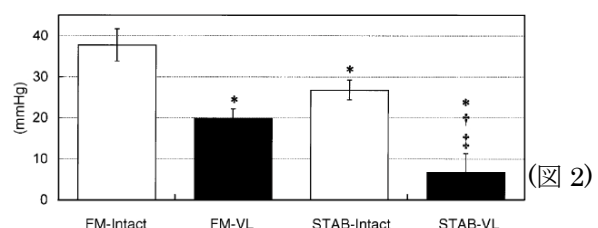
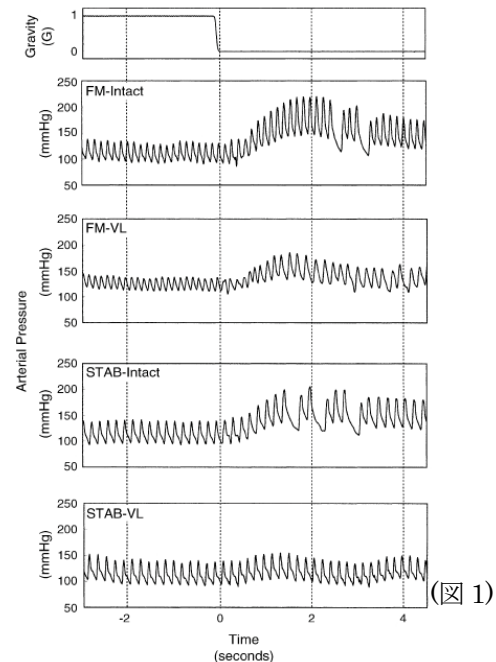
- ・ 仰臥位から 60° HUT に姿勢変化した際、平均動脈血圧が 5 mmHg 以上低下する被検者に、微弱な GVS を行いつつ姿勢変化させ、同様に動脈血圧を連続的に計測した。

#### 4. 研究成果

(1) 動物実験

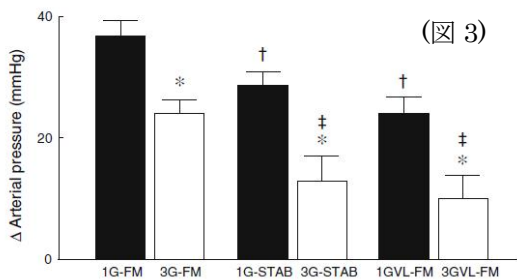
① 微小重力曝露時の血圧応答に対する内耳前庭系の役割

- ・ FM-Intact では微小重力曝露時に動脈血圧は急激な上昇を認めた。この上昇は前庭破壊することによって抑制された(FM-VL)。また姿勢を安定化させると前庭系が正常であってもこの上昇は抑制された (STAB-Intact)。さらに前庭破壊したラットで姿勢を安定させたものではこの上昇は完全に消失した。このことから微小重力曝露時の血圧調節には内耳前庭系と、それ以外の、姿勢に関係した体性感覚等を介した調節系が重要な役割をしていることが考えられた、(図 1、図 2)。



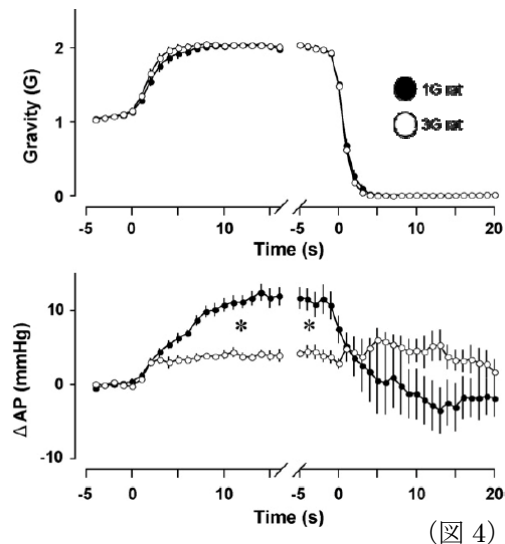
② 長期 3G 曝露が微小重力曝露時の血圧応答に与える影響

・上記実験でも認められた微小重力曝露時の動脈血圧上昇は長期の 3G 曝露によって有意に抑制された (1G-FM vs. 3G-FM)。姿勢を安定させた状態、即ち重力変化時の動脈血圧調節系において前庭系の役割が顕著になる状態でも 3G 曝露群で有意にその上昇は抑制された (1G-STAB vs. 3G-STAB)。また前庭破壊群、即ち前庭系以外の調節系が顕著になる状態でも 3G 曝露群で有意にその上昇は抑制された (1G-VL-FM vs. 3G-VL-FM)。これらの結果から、長期 3G 曝露によって内耳前庭-動脈圧調節系の反応性が低下すること、のみならず前庭系以外の微小重力曝露に対する動脈圧調節系も反応性が低下することが明らかとなった(図 3)。



③ 長期 3G 曝露が重力変化時の血圧応答に与える影響

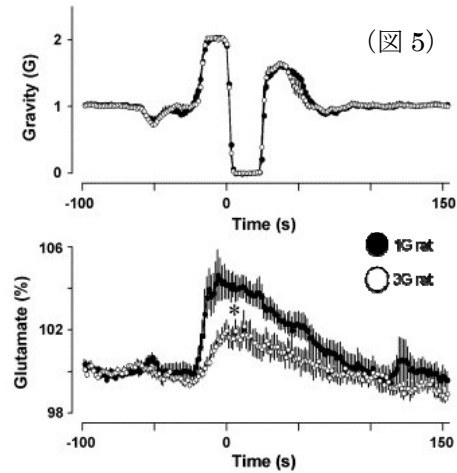
・1G 環境下で飼育したラット(1G rat) は 1G → 2G の重力変化で有意な血圧上昇を認めた。また 2G → 0G の際に Control 値への回復を認



めた。しかし長期値 3G 曝露したラット(3G rat)ではこの動脈圧変化は有意に抑制された(図 4)。

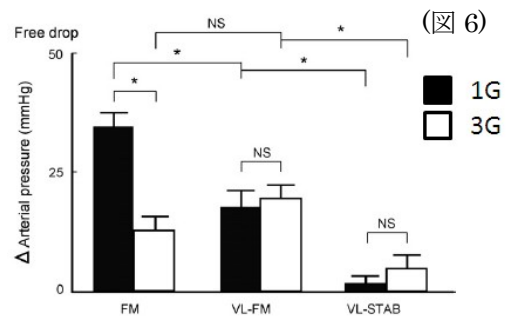
また、視床下部のグルタミン酸濃度は 1G → 2G の重力変化時に有意な上昇を認め、その

後徐々に低下を認めた。この上昇は長期 3G 曝露したラットで有意に抑制された(図 5)。以上の結果から、長期 3G 曝露によって視床下部を介した重力変化に対する動脈血圧応答性が低下することが明らかとなった。



④ 長期 3G 曝露が微小重力曝露時の内耳前庭系以外の系を介した血圧応答に与える影響

・上記②の実験から前庭-動脈圧調節系の可塑性によって微小重力曝露時の動脈圧上昇が抑制されることがわかった。今回前庭破壊した後、長期 3G 曝露を行ったラットの微小重力曝露時の姿勢を安定させていない状態で動脈血圧を計測すると 1G 環境下で生育したラットと有意差を認めなかった(VL-1G-FM vs. VL-3G-FM)(図 6)。このことから前庭系以外の系を介する動脈圧調節系の変化にも前庭が重要な役割を果たしていると考えられた。



⑤ 異なる重力環境での発育が重力変化時の血圧応答に与える影響

・出生直後から 2G 環境で生育したラットでは前後 (tail-nose & nose-tail) および左右 (left-right & right-left) への加速度に対する動脈圧応答が 1G 環境下で生育したラットよりも有意に抑制されていた(1-G vs. 2-G)(図 7)。姿勢を保持した状態で計測を行ったため、この変化は前庭系を介した動脈圧応答の変化であると考えら

れた。2G 曝露解除後 1 週間の 1G 環境下飼育でこの応答は回復傾向を認めた (Unload)。この結果から、2G 環境下で生育したラットでも 1G 環境にもどすことで前庭-動脈圧調節系はあらためて順応していくと考えられた。

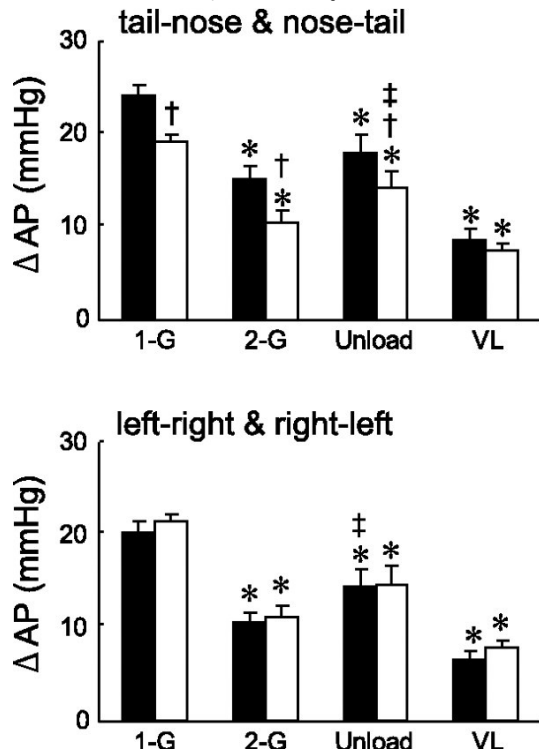


図 7

$P < 0.05$  vs. \*1-G rats, †tail-nose direction (solid bars), and ‡2-G rats.

⑥ 重力変化時の血圧調節における内耳前庭系電気刺激の効果

・ GVS を行うと、微小重力曝露時(1G→0G)の動脈圧上昇は有意に抑制された。また、この変化は上記の前庭破壊実験と定量的変化に対しても、その動脈圧応答は抑制された(図 9)。強い GVS は前庭破壊を行わずに前庭-動脈圧調節系の研究に応用できるものと考えられた。

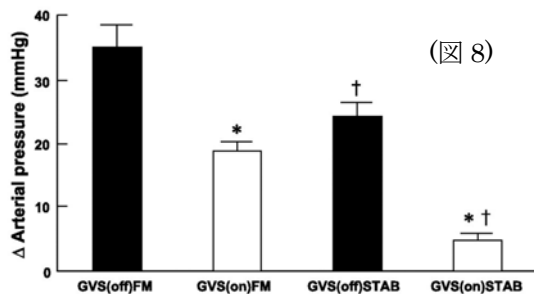


図 8

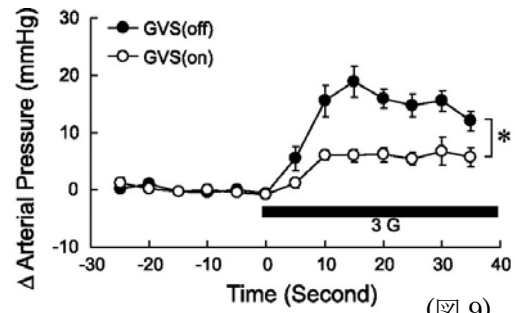


図 9

(2) 臨床実験

① 姿勢変化時の血圧調節における内耳前庭系の役割

・ 正常被検者において、起立時 (HUT) に有意な血圧低下を認めなかったが、GVS を行いつつ起立を行うと有意に血圧低下を認めた。この低下は同程度の血液シフトを来す下半身陰圧負荷 (LBNP) 時と同等であった(図 10)。このことから前庭系は起立時の血圧調節に重要な役割を果たしていると考えられた。

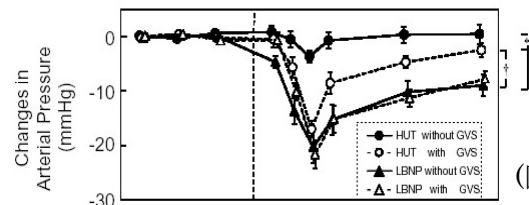


図 10

② 起立時に平均動脈血圧が 5 mmHg 以上低下する被検者に体感閾値より 0.1 mA 低い微弱な GVS を行いつつ姿勢変化を行うと動脈圧低下を認めなくなった。このことから微弱 GVS は起立性低血圧の治療に応用できる可能性が示唆された。

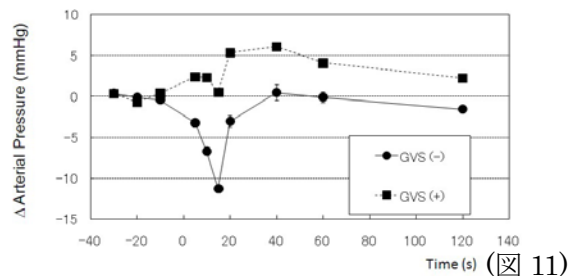


図 11

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Tanaka K, Abe C, Awazu C, Morita H. Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. Auton

- Neurosci (in press). 査読 有
- ② Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H. The vestibular system is integral in regulating plastic alterations in the pressor response to free drop mediated by the nonvestibular system. *Neurosci. Lett.* 445: 149-52, 2008. 査読 有
  - ③ Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H. Impairment of vestibular-mediated cardiovascular response and motor coordination in rats born and reared under hypergravity. *Am J Physiol.* 295: R173-178, 2008. 査読 有
  - ④ Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H. Strong galvanic vestibular stimulation obscures arterial pressure response to gravitational change in conscious rats. *J Appl Physiol.* 104:34-40, 2008. 査読 有
  - ⑤ 森田啓之、安部 力、田中邦彦「宇宙環境下での循環調節：重力変化に対する動脈血圧応答」麻酔 57 増刊: S66 – S77, 2008. 査読 無
  - ⑥ Abe C, Tanaka K, Awazu C, Chen H, Morita H. Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex induced by 2 weeks of 3-G load in conscious rats. *Exp Brain Res.* 181:639-646, 2007. 査読 有
  - ⑦ Morita H, Abe C, Awazu C, Tanaka K: Long-term hypergravity induces plastic alterations in vestibulo-cardiovascular reflex in conscious rats. *Neurosci Lett.*; 412: 201-205, 2007. 査読 有
  - ⑧ Tanaka K, Gotoh TM, Awazu C, Morita H: Roles of vestibular system in controlling arterial pressure in conscious rats during a short period of microgravity. *Neurosci Lett.*; 397: 40-43, 2006. 査読 有
  - ⑨ 田中邦彦、後藤太郎、安部 力、森田啓之「耳と血圧と宇宙医学」形の科学会誌 21: 361-365, 2006. 査読 無

[学会発表] (計 27 件)

1. 田中邦彦、安部力、坂井田謙、青木光広、森田啓之「経皮的内耳電気刺激による起立性低血圧治療の試み」第 19 回日本病態生理学会大会 平成 21 年 1 月 24 日 神奈川
2. 安部力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「前庭-動脈血圧応答低下に対する前庭電気刺激の効果」第 19 回日本病態生理学会大会 平成 21 年 1 月 24 日 神奈川
3. 安部 力、田中邦彦、森田啓之「前庭-

- 動脈血圧応答低下に対する前庭電気刺激の効果」第 25 回宇宙利用シンポジウム 平成 21 年 1 月 14 日 神奈川
4. 森田啓之、安部 力、栗津ちひろ、田中邦彦「起立時の血圧調節における前庭系の役割とその可塑性」第 25 回宇宙利用シンポジウム 平成 21 年 1 月 14 日 神奈川.
  5. 栗津ちひろ、安部力、田中邦彦、森田啓之「過重力環境下飼育ラットの代謝における前庭系の関与」第 54 回日本宇宙航空環境医学会大会 平成 20 年 11 月 14 日 東京
  6. 安部力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「前庭-動脈血圧応答低下に対する前庭電気刺激の効果」第 54 回日本宇宙航空環境医学会大会 平成 20 年 11 月 14 日 東京
  7. 田中邦彦、安部 力、森田啓之「経皮的内耳電気刺激による起立性低血圧予防の可能性」第 55 回中部日本生理学会大会 平成 20 年 10 月 18 日 愛知
  8. 森田啓之、安部 力、栗津ちひろ、田中邦彦「重力ストレス時の動脈血圧調節：自律神経の役割」第 85 回日本生理学会大会 シンポジウム「Whole body へのアプローチ：自律神経・神経内分泌研究の新たな潮流」平成 20 年 3 月 25 日 東京
  9. 田中邦彦、安部 力、東南杏香、森田啓之「微弱な内耳電気刺激は起立性低血圧を予防できるか」第 85 回日本生理学会大会 平成 20 年 3 月 25 日 東京
  10. 安部 力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「過重力環境が前庭-動脈血圧反射に与える影響」第 85 回日本生理学会大会 平成 20 年 3 月 25 日 東京
  11. 安部 力、田中邦彦、森田啓之「前庭系発達期における過重力負荷が前庭-動脈血圧応答に与える影響」第 18 回日本病態生理学会大会 平成 20 年 1 月 26 日 神戸
  12. 田中邦彦、安部 力、森田啓之「動脈圧周波数成分と末梢血管抵抗の関係」第 18 回日本病態生理学会大会 平成 20 年 1 月 26 日 神戸
  13. Tanaka K, Abe C, Awazu C, Morita H. Galvanic vestibular stimulation impairs arterial pressure response during posture and gravity change in human subjects. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007/11/4 San Diego, U.S.A.
  14. Morita H, Abe C, Awazu C, Tanaka K. Feasibility of employing galvanic vestibular stimulation to block the

- vestibular origin pressor response in conscious rats. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007/11/4 San Diego, U.S.A.
15. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H. Effect of long-term hypergravity load on linear acceleration-induced pressor response in conscious rats. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007/11/4 San Diego, U.S.A
  16. 安部 力、田中邦彦、森田啓之「3G 環境下飼育ラットにおける前庭 - 動脈圧反射の可塑性」第 84 回日本生理学会大会 平成 19 年 3 月 21 日 大阪
  17. 森田啓之、田中邦彦、安部 力「前庭系によるフィードフォワード的血压制御」第 84 回日本生理学会大会 平成 19 年 3 月 21 日 大阪
  18. 田中邦彦、安部 力、栗津ちひろ、森田啓之「姿勢変化時の血压調節における経皮的内耳電気刺激の効果」第 17 回日本病態生理学会大会 平成 19 年 1 月 27 日 沖縄
  19. 安部 力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「Galvanic vestibular stimulation (GVS)による前庭系応答の遮断」第 17 回日本病態生理学会大会 平成 19 年 1 月 27 日 沖縄
  20. 安部 力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「Galvanic vestibular stimulation (GVS)による前庭系応答の遮断」第 17 回日本病態生理学会大会 平成 19 年 1 月 27 日 沖縄
  21. 栗津ちひろ、田中邦彦、安部 力、森田啓之「姿勢変化時の血压調節における前庭系の役割」第 52 回日本宇宙航空環境医学会総会 平成 18 年 11 月 10 日 米子
  22. 安部 力、田中邦彦、栗津ちひろ、森田啓之「3 G 環境下飼育ラットにおける前庭 - 動脈血压反射の可塑性」第 52 回日本宇宙航空環境医学会総会 平成 18 年 11 月 10 日 米子
  23. 田中邦彦、後藤太郎、安部 力、森田啓之「耳と血压と宇宙医学」形の科学会形シユレー 2006 平成 18 年 9 月 24 日 岐阜
  24. Tanaka K, Awazu C, Abe C, Morita H. "Role of Vestibular System in Controlling Arterial Pressure during a Short Period of Microgravity. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 2006/04/24 Osaka, Japan
  25. 安部 力、田中邦彦、森田啓之「60 度

- 頭高位意識下ラットの動脈圧調節における内耳前庭系の役割」第 83 回日本生理学会大会 平成 18 年 3 月 29 日 群馬
26. 田中邦彦、安部力、栗津ちひろ、森田啓之「意識下ラットにおける微小重力曝露時の動脈圧変化」第 33 回自律神経生理研究会 平成 17 年 12 月 3 日 東京
  27. 田中邦彦、栗津ちひろ、後藤太郎、森田啓之「微小重力曝露時動脈血压調節における内耳と体性感覚の役割」日本宇宙生物科学会第 19 回大会 平成 17 年 9 月 29 日 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 邦彦 (TANAKA KUNIHICO)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：60313871

### (2) 研究分担者

森田 啓之 (MORITA HIRONOBU)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80145044