

平成 21 年 6 月 8 日現在

研究種目：若手研究 (A)
 研究期間：2006 ～ 2008
 課題番号：18689009
 研究課題名 (和文) 交感神経性血管収縮感受性と中枢性血圧調節適応：遺伝的・後天的アプローチ
 研究課題名 (英文) α -Adrenergic vasoconstrictor responsiveness and central mechanisms of blood pressure regulation: human and animal models
 研究代表者
 増木 静江 (MASUKI SHIZUE)
 信州大学・医学系研究科・助教
 研究者番号：70422699

研究成果の概要：

本研究の目的は交感神経性血管収縮感受性低下がどのようなメカニズムで圧反射ゲインを向上させるのか、ヒトとマウスで明らかにすることであった。その結果、血圧反射ゲインの変化は、一回心拍出量よりも末梢の交感神経性血管収縮感受性と強く関係すること、この圧反射ゲインの変化には中枢性のバゾプレッシン V1a 受容体が関与すること、さらに、V1a 受容体の感受性変化は、運動時の糖・脂質代謝を介して、運動処方による生活習慣病指標の改善効果に関与することを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2007 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2008 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	21,200,000	6,360,000	27,560,000

研究分野：環境・運動生理学、予防医学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学 (含体力医学・栄養生理学)

キーワード：運動、筋血流、 α -アドレナリン受容体、バゾプレッシン V1a 受容体、血圧反射、脳波

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、予備実験において、正常マウスでは自発運動開始に先行して、皮質活動レベルの指標である脳波の theta/ delta 比と脳血流が上昇すること、しかもその際、それらに同期して、圧反射ゲインが著しく低下することを発見した。このことは、安静状態では血圧反射を中心に末梢性に行われていた血圧調節が、運動開始直前には中枢性調節に

移行し、「高血圧 (高灌流圧)・高心拍数 (高心拍出量)」という、運動時の活動筋血流を増加させるのに都合のよい状態が達成されていることを示唆する。しかし、中枢性の調節への移行がどのように行われるかは不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「遺伝的後天的な α -アドレナリン性血管収縮感受性の低下は、運動開始時の中枢性血圧調節反応を抑制する」という実験仮説をヒトおよびマウスを用いて明らかにすることであった。すなわち、血圧調節における末梢からの圧・化学受容体の求心性信号が中枢性血圧調節系に及ぼす効果を短期、長期の時間スケールで明らかにすることを目的とした。特に、末梢からの求心性信号と中枢性血圧調節系の介在物質として、バズプレッシン V1a 受容体に注目した。

3. 研究の方法

(1) マウスを用いた研究

測定の前1週間前に、動脈圧測定用カテーテルおよび電極類をマウスに慢性留置した。実験はすべて自由行動下で行った。

(2) ヒトを対象にした実験

中高年の健康スポーツ教室の参加者に対しインターバル速歩トレーニングを実施し、その間の運動量を携帯型運動量計測装置（熟大メイト）に記録させ、トレーニング前後に形態、体力、血液成分を測定した。また、遺伝子解析については、信州大学遺伝子解析コンソーシアムの協力を得、匿名化した後に行った。研究はすべて、被験者からインフォームドコンセントを文書で取得後に行った。

4. 研究成果

(1) マウスを用いた研究

① 正常マウスにおける大脳皮質活動と圧反射性血圧調節

正常マウスを用い、測定の前1週間前に、動脈圧測定用カテーテルを左大腿動脈に、脳波測定用電極と脳血流測定用レーザードップラー血流計プローブを頭蓋骨に慢性留置し、自由行動下マウスの平均動脈血圧、心拍数、運動野の脳波、脳血流を明期12時間連続測定した。大脳皮質活動レベルの指標として、脳波の δ 波 (0.75-4.0 Hz)、 θ 波 (6.25-9.0 Hz) のパワー比 (θ/δ) と脳血流量の変化を用いた。また、圧反射ゲインは、動脈圧の自発性動揺 (Δ MAP) に対する心拍変化 (Δ HR) の相互相関関数 ($R(t)$) から算出した。その結果、運動開始に先行して、脳波の θ/δ 比と脳血流が上昇すること (図)、しか

もその際、それらに同期して、 Δ MAP に対する Δ HR の相互相関関数 ($R(t)$) が大きく低下 (プラス方向への振れ) し、圧反射ゲインが著しく低下することを発見した。すなわち、自発運動開始前の大脳皮質運動野活動の上昇は圧反射性血圧調節を抑制し、運動に先立って圧反射ゲインを低下させることが示唆された。

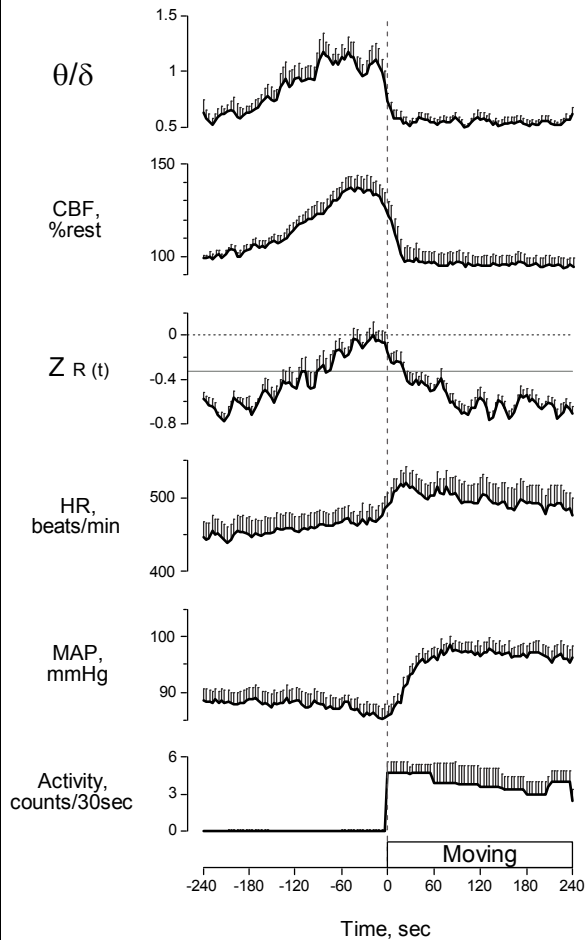


図2. 正常マウスにおける、自発運動開始前後の脳波 θ/δ 比、脳血流 (CBF)、Z 変換後の $R(t)$ ($ZR(t)$)、心拍数 (HR)、動脈圧 (MAP)、行動量 (Activity) を 8 例の平均値と標準誤差で示す。

② 血圧調節におけるバズプレッシン V1a 受容体の役割

低血液量負荷時の圧反射ゲインの変化をバズプレッシン V1a 受容体遺伝子欠損マウス (V1a KO) と正常マウスで比較した。測定の数日前に、血圧測定、薬の投与、血液の抜き取りと返却のための、double lumen カテーテルを大腿動脈に慢性留置した。血圧反射ゲインは、各条件の1.5分目に phenylephrine の瞬時投与を行い、その際の血圧上昇に対する

心拍低下から算出した。血液抜き取り前の動脈圧は、正常マウスと V1a KO マウスで差はなかったが、血液抜き取りによって、V1a KO マウスの血圧は正常マウスと比較して、より大きく低下した。血液抜き取り前の血圧反射ゲインは正常マウスと V1a KO マウスで差はなかったが、血液抜き取りによって、正常マウスの圧反射ゲインは亢進したのに対して、V1a 欠損マウスでは減弱した。血液返却後、両群ともに血圧反射ゲインは直ちに回復した。以上の結果より、正常マウスでは急性低血液量時に血圧反射ゲインが亢進するのに対して、この反応は V1a KO マウスで消滅していることが明らかになった。すなわち、vasopressin V1a 受容体は、急性低血液量時の血圧反射ゲインの亢進に関与していることが示唆された。

③ α -アドレナリン性血管収縮感受性と圧反射ゲインの日内リズムにおける V1a 受容体の役割

α -アドレナリン性血管収縮感受性と圧反射ゲインの日内リズム変化を V1a KO マウスと正常マウスで比較した。血圧反射ゲインは、phenylephrine と sodium nitroprusside の瞬時投与を行い、その際の血圧の変化に対する心拍応答から算出した。その結果、正常マウスでは夜間活動期に、 α -アドレナリン性筋血管収縮が抑制され、その抑制の程度に比例して圧反射ゲインが上昇し、一定の血圧変化に対する心拍応答が著しく亢進していた。ところが、V1a KO マウスではこれらの日内リズムが消滅していた。すなわち、 α -アドレナリン性血管収縮感受性と圧反射ゲインの日内リズム変化にはバゾプレッシン V1a 受容体に関与することが示唆された。

④ 代謝調節におけるバゾプレッシン V1a 受容体の役割

昼間非活動時と夜間活動時の糖質・脂質代謝を V1a KO マウスと正常マウスで比較した。自由行動下の V1a KO マウスと正常マウスの酸素摂取量(VO_2 , mass spectrometry)、二酸化炭素排出量(VCO_2)、活動量、を明期(600-1800)と暗期(1800-600)に連続測定した。活動量、 VO_2 、 VCO_2 は昼間と比較して夜間に高く、これらには V1a KO マウスと正常マウスの間に差はなかった。呼吸商も両群において、昼間と比較して夜間に上昇した。しかし、V1a KO

マウスの呼吸商は正常マウスと比較して、昼間で低い傾向にあり、夜間では有意に低かった。すなわち、V1a KO マウスでは正常マウスと比較して、糖質代謝が低下している一方、脂質代謝が亢進していること、そして、これは特に夜間活動時に顕著であることが示唆された。以上より、V1a 受容体は非活動時よりも活動時の糖質・脂質代謝調節に関与していることが示唆された。

⑤ 自発運動開始時の血圧・代謝応答

上記④で得られた結果をより詳細に検討するため、自発運動開始時の血圧・代謝の過渡応答を V1a KO マウスと正常マウスで比較した。正常マウスでは運動に伴って、血圧、心拍数、 VO_2 、 VCO_2 が上昇したのに対して、V1a KO マウスでは、運動開始時の血圧上昇反応が減弱していた。さらに、運動開始時に VO_2 、 VCO_2 がピークに達する時間が V1a KO マウスでは、正常マウスより 2 倍長かった。一方、この際の活動量には群間で差がなかった。以上の結果は、正常マウスでは運動開始という筋肉において著しい速度でエネルギーが消費される際、それに素早く対応して、筋血流が上昇し酸素が供給され、これを達成するために血圧が上昇するのに対して、V1a KO マウスでは血圧が上昇しないため、需要に見合う血流量が供給されず、酸素不足の状態になっていることを示唆する。したがって、V1a KO マウスでは運動継続が困難である可能性が高い。以上より、自発運動開始時の末梢組織の必要量に見合う酸素供給の達成に V1a 受容体に関与していることが示唆された。

(2) ヒトを対象にした実験

① 中高年における vasopressin V1a 受容体多型とインターバル速歩トレーニングの効果

vasopressin V1a 受容体の 136 番目のフェニルアラニンコドンにおける C/T 多型(rs1042615) は中高年者の代謝因子と血圧に影響するか、もしそうならば、その差はインターバル速歩トレーニングによって変化するかを検討した。中高年男性：CC 群 (n=42; 68±5 (SD) 歳)、CT 群(n=118; 68±8 歳)、TT 群 (n=64; 66±7 歳)を対象として、最大酸素摂取量の 70%の速歩と 40%の緩歩を 3 分ずつ繰り返して 30 分/日以上、4 日/週以上行うインターバル速歩トレーニングを 5 ヶ月間実施

し、その前後で、身体特性、血圧、血液成分、最大酸素摂取量、脚筋力を比較した。トレーニング前の体格指数(BMI)と拡張期血圧は、CC群と比較してTT群で有意に高かった。一方、CC、CT、TT群で期間中のトレーニング量は同じであったにもかかわらず、遺伝子多型によって見られた初期値の差はトレーニング後に消滅した。すなわち、トレーニングの結果、TT群のBMIと拡張期血圧はCC群と比較してより大きく減少した。さらに、LDLコレステロールの低下量もCC群と比較してTT群で有意に大きかった。一方、最大酸素摂取量と脚筋力の初期値とトレーニングによる増加量には3群で差はなかった。以上より、中高年男性において、vasopressin V1a受容体のC/T多型は、初期BMIと拡張期血圧を変化させるが、この差はインターバル速歩トレーニングにより消滅することが示唆された。

アドレナリン受容体の遺伝子多型についても検討したところ、 β_2 -アドレナリン受容体多型(rs1042713)のArg/Argを有する参加者はGly/Glyと比較して、最大速歩時に求めた最大酸素摂取量と最大心拍数が高いことが示唆された。

② 起立性頻脈症候群(POTS)患者を対象にした実験

これまでの研究で、ヒトにおいても、 α -アドレナリン性血管収縮感受性の低い被験者ほど圧反射ゲインが上昇することを確認した。そこで次に、起立性頻脈症候群(POTS)患者で、このコンセプトを検証した。その結果、同患者では α -アドレナリン性血管収縮感受性と圧反射ゲインは正常だが、立位の安静時、運動時に一回心拍出量が健常者に比べ低く、それが頻脈を惹き起こすが、それでも血圧維持が困難になることが明らかとなった。すなわち、血圧反射ゲインの変化は、一回心拍出量よりも末梢の α -アドレナリン性血管収縮感受性と強く関係していることが示唆された。

[まとめ]

(1) マウスの結果から、圧反射ゲインの変化には中枢性のバゾプレッシンV1a受容体が関与することが示唆された。また、POTS患者の結果から、この圧反射ゲインの変化は、一回心拍出量よりも末梢の α -アドレナリン性

血管収縮感受性と強く関係していることが示唆された。(2) V1a KOマウスの代謝量測定結果よりバゾプレッシンV1a受容体は糖・脂質代謝に関与し、特に自発運動開始時に末梢組織の必要量に見合う酸素供給を達成するために重要であることが示唆された。(3) ヒトV1a受容体多型の結果より、初期BMIと拡張期血圧の高いTT群の中高年男性は、特に運動処方が効果的であることが示唆された。

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7件)

1. Joyner MJ and Masaki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Review. Clin Auton Res* 18: 300-307, 2008. (査読有)
2. Masaki S, Eisenach JH, Schrage WG, Johnson CP, Dietz NM, Wilkins BW, Sandroni P, Low PA and Joyner MJ. Reduced stroke volume during exercise in postural tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* 103: 1128-1135, 2007. (査読有)
3. Masaki S, Eisenach JH, Schrage WG, Dietz NM, Johnson CP, Wilkins BW, Dierkhising RA, Sandroni P, Low PA and Joyner MJ. Arterial baroreflex control of heart rate during exercise in postural tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* 103: 1136-1142, 2007. (査読有)
4. Nemoto K, Gen-No H, Masaki S, Okazaki K and Nose H. Effects of high-intensity interval walking training on physical fitness and blood pressure in middle-aged and older people. *Mayo Clin Proc* 82: 803-811, 2007. (査読有)
5. Masaki S, Eisenach JH, Johnson CP, Dietz NM, Benrud-Larson LM, Schrage WG, Curry TB, Sandroni P, Low PA and Joyner MJ. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol* 102: 896-903, 2007. (査読有)
6. 増木静江、能勢 博：局所とシステムの競合：運動時筋血流調節の特殊性 (Lectures). *日本生理学雑誌* 68:119-127, 2006. (査読無)

7. **Masaki S**, Eisenach JH, Dinunno FA, and Joyner MJ. Reduced forearm α_1 -adrenergic vasoconstriction is associated with enhanced heart rate fluctuations in humans. *J Appl Physiol* 100: 792-799, 2006. (査読有)

〔学会発表〕(計 11 件)

海外

1. **Masaki S**, Koshimizu T, Zhang B, Higuchi K, Tsujimoto G, and Nose H. Enhancement of cardiac baroreflex sensitivity in acute hypovolemia is abolished in vasopressin V1a receptor knockout mice. *The Experimental Biology* 2008, April 5th-9th, 2008, San Diego. *FASEB J*, 22, 737.16, 2008.
2. **Masaki S** and Nose H. Activated motor cortex activity decreases baroreflex sensitivity before the onset of voluntary locomotion in mice. *The Experimental Biology* 2007, April 28th-May 2nd, 2007, Washington, DC. *FASEB J*, 21 (6), A875, 2007.
3. Okada Y, Kamijo Y, Okazaki K, **Masaki S**, Goto M, and Nose H. Sensory receptors in periodontal tissue were involved in pressor responses to isometric biting in humans. *The Experimental Biology* 2007, April 28th-May 2nd, 2007, Washington, DC. *FASEB J*, 21 (5), A571, 2007.
4. Goto M, Kamijo Y, Okazaki K, **Masaki S**, Miyagawa K, and Nose H. Protein and carbohydrate supplementation during 5-day aerobic training enhanced improvement of thermoregulation in young men. *The Experimental Biology* 2007, April 28th-May 2nd, 2007, Washington, DC. *FASEB J*, 21 (6), A1296, 2007.
5. **Masaki S**, Johnson CP, Eisenach JH, Schrage WG, Dietz NM, Wilkins BW, Curry TB, Sandroni P, Low PA, and Joyner MJ. Impaired baroreflex control during upright vs. supine exercise in postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *The Experimental Biology* 2006, April 1st-5th, 2006, San Francisco. *FASEB J*, 20 (5), A1406, 2006.

国内

1. **増木静江**、奥水崇鏡、辻本豪三、能勢 博、信州大学遺伝子解析コンソーシアム：中枢の vasopressin V1a 受容体の血圧・代謝調節における役割、平成 20 年度基生研研究会「体内環境を維持する諸機構の統

合的理解をめざして」、岡崎、2008.10.10-11. 抄録 11, 2008.

2. **増木静江**、信州大学遺伝子解析コンソーシアム、熟年体育大学リサーチセンター、森 政之、田原康玄、三木哲郎、宮川 健、森川真悠子、樋口京一、能勢 博：高齢者における vasopressin V1a 受容体多型とインターバル速歩トレーニングの効果、日本基礎老化学会第 31 回大会、松本、2008.6.12-13. *基礎老化研究* 32(2):33, 2008.
3. 岡田芳幸、上條義一郎、岡崎和伸、**増木静江**、後藤正樹、能勢 博：咬合時昇圧反応におけるヒト歯周組織内感覚受容器の関与、第 84 回日本生理学会、大阪、3 月 20-21 日、2007 年、プログラム集、p87.
4. **増木静江**、能勢 博：大脳皮質活動の上昇は圧反射性血圧調節を抑制する、第 61 回日本体力医学会大会、神戸、9.24-9.26, 2006, *体力科学* 55 : 664, 2006.
5. 岡田芳幸、上條義一郎、後藤正樹、岡崎和伸、**増木静江**、能勢 博：歯周組織内の感覚受容器が咬合時の血圧調節に与える影響、第 61 回日本体力医学会大会、神戸、9.24-9.26, 2006, *体力科学* 55 : 657, 2006.
6. 後藤正樹、上條義一郎、岡崎和伸、**増木静江**、宮川 健、能勢 博、持久性トレーニング時の蛋白質・糖質サプリメント摂取が体温調節に与える効果、第 61 回日本体力医学会大会、神戸、9.24-9.26, 2006, *体力科学* 55 : 766, 2006.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：生活習慣病改善および体力増強を目的とした運動処方に対する感受性を予測する方法
発明者：森 政之、樋口京一、**増木静江**、能勢 博、源野広和

権利者：信州大学

種類、番号：特願 2007-191507

出願年月日：平成 19 年 7 月 24 日

国内外の別：国内

〔その他〕

上記、一連の研究実績が評価され、第 10 回日本生理学会奨励賞を受賞した(平成 20 年度)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増木 静江 (MASUKI SHIZUE)

信州大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70422699