

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82660

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19368

研究課題名(和文) 運動負荷時の血圧上昇神経機構におけるグリア細胞の役割

研究課題名(英文) Role of glial cells in the neural mechanism of blood pressure elevation during exercise stress

研究代表者

吉沢 雅史 (Yoshizawa, Masashi)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究部)・電気生理学研究室・共同研究員

研究者番号：40836277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：運動中に血圧が上昇する神経メカニズムの詳細は不明である。近年中枢性の血圧調節機構にストレス負荷による交感神経活動の亢進やそれによる血圧上昇に神経細胞以外にグリア細胞が関与していることが知られてきた。本研究では運動中の血圧上昇機構を解明するため、マイクログリアの活性を抑制するMinocyclineを用いて、運動中の体内環境を模すために低酸素負荷を行った時に血圧及び呼吸のパラメータがどのように影響を受けるかを解析した。Minocyclineの投与は低酸素負荷前の血圧を低下させたが、低酸素負荷による血圧上昇の応答には影響を及ぼさなかった。しかし低酸素による換気増強応答が減弱することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の結果からは、マイクログリアは中枢性血圧調節機構と中枢性呼吸調節機構とに対して異なる方向性で修飾を行っているものと考えられた。運動に伴う血圧上昇にマイクログリアが積極的に関わっているという示唆は得られなかったものの、中枢神経系の調節機構に確かにグリア細胞が関与しており、それぞれのパラメータに対して促進的、抑制的のいずれにも複雑に関与していることが判明した。このことは、中枢性の血圧・呼吸の応答機序の解明のための道筋の一つとなったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The details of the neural mechanism by which blood pressure increases during exercise are unknown. Recently, it has become known that glial cells, in addition to neurons, are involved in the central blood pressure regulation mechanism, which is the increase in sympathetic nerve activity due to stress and the resulting increase in blood pressure. In this study, to elucidate the mechanism of blood pressure elevation during exercise, we analyzed how blood pressure and respiratory parameters are affected during hypoxia using minocycline, which suppresses microglial activity. Administration of minocycline decreased blood pressure before hypoxic loading, but did not affect the response to hypoxia-induced blood pressure elevation. But it was found to attenuate the response to hypoxia-induced ventilatory augmentation.

研究分野：中枢性血圧応答

キーワード：高血圧 低酸素 交感神経活動 グリア細胞 マイクログリア ミノサイクリン 低酸素換気応答

1. 研究開始当初の背景

運動時には筋活動に伴い酸素需要が増大し、健常人でも体内酸素レベルが低下することは少なくない(Nielsen 2003)。さらに呼吸リハビリテーションの対象となる COPD などの患者では、安静時に体内酸素レベルが低下していなくても軽い運動によって容易に低酸素状態になりうる。また、高血圧傾向のある患者では運動により体内酸素レベルの低下を伴って血圧が上昇しやすいことが知られており、COPD などの患者では軽い運動でも容易に低酸素になるとともに血圧が上昇すると考えられる。リハビリテーションにおいては、患者の血圧が大きく上昇すると運動療法を中断せざるを得なくなる。

中枢神経における呼吸循環調節のメカニズムについてはこれまで主にニューロンに焦点を当てた検討が行われてきた。近年、呼吸循環機能の調節において、グリア細胞の関与が注目されている。グリア細胞の一つであるアストロサイトは、酸素濃度低下を検知し、細胞外 ATP を介して換気量を増加させることが知られている。またマイクログリアは神経炎症への反応や神経可塑性への関与が示されており、学習や記憶などの脳機能に重要な役割を果たしている。しかしその調整メカニズムの詳細は不明であり、その解明はリハビリテーションにおける円滑な運動療法を行う方策を確立するために必要といえる。

2. 研究の目的

本研究においてはリハビリテーションにおいて問題となりうる運動中の血圧上昇の機序についてグリア細胞、特にマイクログリアの役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

運動中の血圧上昇の機序についての基礎的検討として急性低酸素負荷に対する血圧上昇応答におけるマイクログリアの関与を検討した。

無麻酔非拘束の成熟雄ラットを対象とし、急性低酸素(FiO_2 13%, 7%)負荷により惹起される交感神経興奮における血圧の変化を血圧測定テレメトリーシステム(図 1,2,3)により、換気パラメータ(呼吸数、1 回換気量、分時換気量)の変化をホールボディプレチスモグラフィ法(図 3)により測定した。



図 1 植え込み型テレメータ送信機

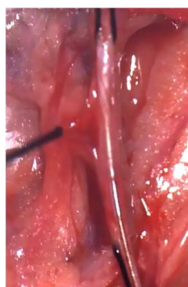


図 2 送信機を腹部大動脈に留置



図 3 テレメータシステムの受信装置とプレチスモグラフィによる呼吸パラメータの測定

それらの変化がマイクログリアの活性化を抑制する Minocycline の前投与の有無によりどのような影響を受けるかを解析した。

4. 研究成果

Minocycline の前投与は低酸素負荷前、負荷中、負荷後の血圧を有意に上昇させるものの、低酸素負荷による血圧、脈拍数の変化には影響を及ぼさなかった。一方、呼吸調節においてミノサイクリンの投与は 1 回換気量を有意に増加させるものの、呼吸回数と分時換気量には影響がなかった。一方低酸素で誘発される換気増強応答を示した分時換気量の変化量を見ると、換気増強応答が減弱していることが分かった。

これらの結果からは、急性低酸素負荷においてはマイクログリアの循環系への影響が小さく、マイクログリアは安静状態での血圧上昇を緩和している可能性があることが分かった(図 4)。また、安静時の換気の維持におけるマイクログリアの役割は小さいものの、急性低酸素負荷による換気量の増強にマイクログリアが関与している可能性があると考えられた(図 5)。マイクログリアは定常状態における昇圧機構の抑制と、急性低酸素環境下における換気増強に強く関与して

いる一方、定常状態の換気応答と低酸素環境下の循環応答への関与が低い事が示唆された。マイクログリアは、低酸素刺激に対する生体の呼吸循環応答において、興奮性及び抑制性の相反する方向性に関与していると考えられた。

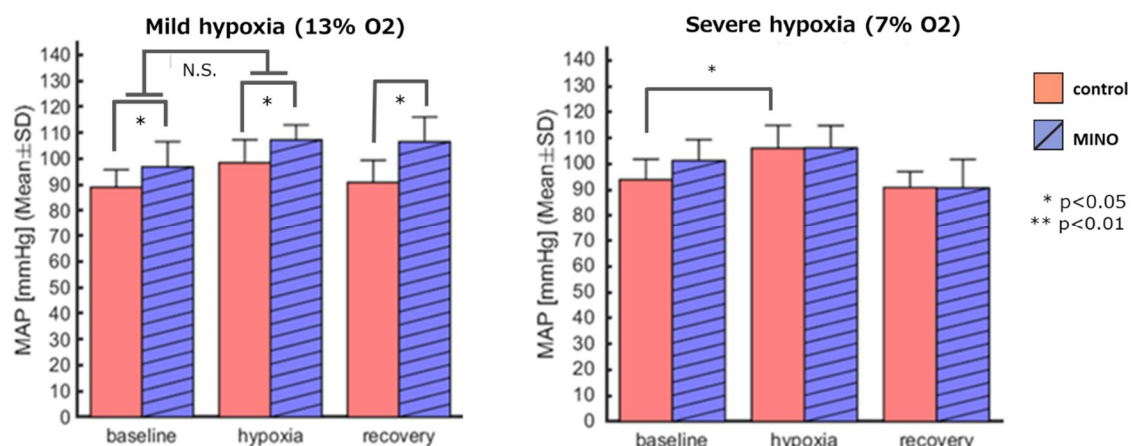


図4 低酸素負荷前、低酸素負荷中、負荷後回復期のMAPの比較

低酸素負荷による平均血圧の上昇は認められるが、その上昇はMinocyclineを投与しない7%の急性低酸素負荷のみで統計学的に有意であった。13%の急性低酸素負荷では低酸素負荷前から負荷後の回復期まで一貫してMinocycline投与群で統計学的に有意な平均血圧の上昇が認められた

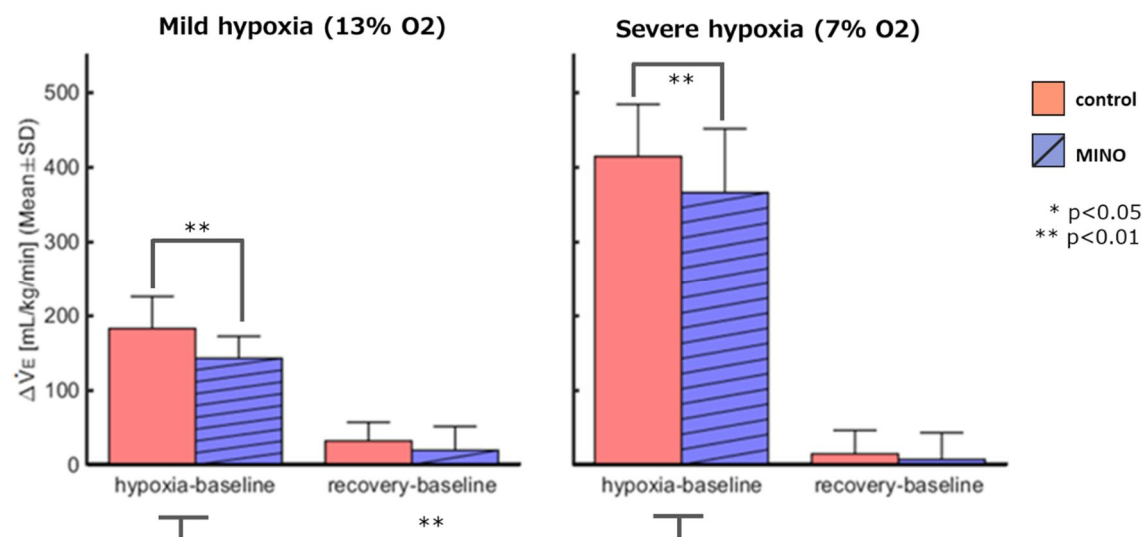


図5 ミノサイクリン投与の有無による安静時からの分時換気量の変化量(ΔV̇E)

低酸素負荷では低酸素強度にV̇Eの増加が認められた。ミノサイクリンの投与により、13%、7%のいずれにおいてもV̇Eが有意に抑制されることが分かった。

マイクログリアには炎症惹起性のM1表現型と炎症抑制性のM2表現型の2つの表現型が知られている。M1表現型は古典的な活性経路として大規模な炎症反応に関連することが知られている。M2表現型は、炎症の解消や組織修復を促進することが知られている。低酸素負荷はマイクログリアのM1/M2表現型を変化させ、M1表現型の活性化を促進し、M2表現型の活性化を減弱することが知られている。MinocyclineはM1マイクログリアを選択的に抑制することが知られている。ミノサイクリンの投与による安静時の血圧上昇はM1/M2マイクログリアのバランスの変化が、一方急性低酸素によるM1マイクログリアの活性化は換気量の増強に寄与しM1マイクログリアの活性化は低酸素の強度に依存することが示唆された。マイクログリアの形態評価などでこの仮説の裏付けを行うことが今後の課題である。

また、急性低酸素負荷におけるM1マイクログリアの活性化抑制は血圧や心拍数の上昇にも抑制的に働くと考えられるが、今回の検討では抑制的な作用を認めなかった。マイクログリア単独では急性低酸素における交感神経活動のすべてを説明することは難しい可能性があり、アストロサイトなどの他のグリア細胞や神経細胞との相互関係について検討をしなければならないと考えられた。

以上の結果、考察から、低酸素換気における呼吸循環調節機構の興奮性応答は、マイクログリア単独の作用ではないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshizawa Masashi, Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Koizumi Keiichi, Ikeda Keiko, Pokorski Mieczyslaw, Toda Takako, Okada Yasumasa	4. 巻 72
2. 論文標題 Role of microglia in blood pressure and respiratory responses to acute hypoxic exposure in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-022-00848-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukushi Isato, Ikeda Keiko, Takeda Kotaro, Yoshizawa Masashi, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Pokorski Mieczyslaw, Okada Yasumasa	4. 巻 17
2. 論文標題 Minocycline prevents hypoxia-induced seizures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncir.2023.1006424	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Pokorski Mieczyslaw, Kono Yosuke, Yoshizawa Masashi, Hasebe Yohei, Nakao Akito, Mori Yasuo, Onimaru Hiroshi, Okada Yasumasa	4. 巻 12
2. 論文標題 Activation of Astrocytes in the Persistence of Post-hypoxic Respiratory Augmentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2021.757731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yazawa Itaru, Okazaki Shuntaro, Yokota Shigefumi, Takeda Kotaro, Fukushi Isato, Yoshizawa Masashi, Onimaru Hiroshi, Okada Yasumasa	4. 巻 771
2. 論文標題 Coherence analysis of the calcium activity of putative astrocytic and neuronal cells on the L5 ventral horn and neural output in activated lumbar CPG networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136421 ~ 136421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2021.136421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masashi Yoshizawa
2. 発表標題 Microglial Involvement in Stress-induced Prolonged Sympathetic Nervous Excitation in Rats
3. 学会等名 第43回神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉沢 雅史 福士 勇人 河野 洋介 長谷部 洋平 小泉 敬一 武田 湖太郎 岡田 泰昌 戸田 孝子
2. 発表標題 ストレス刺激による循環応答におけるマイクログリアの関与
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y.
2. 発表標題 Astrocytes mediate the post-hypoxic persistent respiratory augmentation.
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Takeda K, Yokota S, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y.
2. 発表標題 Astrocytes play an active role in persistence of respiratory augmentation in the recovery phase after hypoxic exposure.
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting, April 2020, San Diego, U. S. A.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okada Y, Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T.
2. 発表標題 Role of Microglia in Ventilatory and Blood Pressure Responses to Acute Hypoxia.
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting, April 2020, San Diego, U. S. A.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T, Okada Y.
2. 発表標題 Microglial Involvement in Stress induced Prolonged Sympathetic Nervous Excitation in Rats.
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting, April 2020, San Diego, U. S. A.
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------