

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19473

研究課題名（和文）不整脈による意識消失メカニズムの解明 - 心臓が脳血管を制御する -

研究課題名（英文）Cerebral blood flow regulation via afferent inputs during tachyarrhythmia

研究代表者

石井 圭 (Ishii, Kei)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究員

研究者番号：70803899

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、「高頻拍の不整脈に伴う心臓からの求心性信号が脳血流を減少させる」という実際の患者データから得られた新たな仮説を検証するために、ラットを用いて不整脈を模擬した心臓ペースティング中の循環応答を計測した。心臓ペースティングにより、動脈血圧が顕著に低下した際には、限られた血液を特定の脳領域に選択的に配分していた。この血流配分に脳への求心性信号が関与することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、高頻拍の不整脈という緊急事態に生体は、脳への求心性信号に基づき「生命維持に必要な脳幹領域への血流を優先的に確保しつつ、酸素を多く消費する大脳皮質領域の血流を低下させ“シャットダウン”状態にする」という生存戦略をとることが示唆された。この求心性信号の発生源をモニタリングすることは、不整脈中に脳血流が低下しやすい（意識消失しやすい）状態の推定に有用であろう。

研究成果の概要（英文）：Data collected from arrhythmia patients provided the hypothesis that afferent signals from the tachyarrhythmic heart contribute to reducing cerebral blood flow. To test the hypothesis, cardio- and cerebrovascular responses to ventricular pacing were analyzed in rats. The data indicates that limited cerebral blood flow due to ventricular pacing was selectively distributed to certain brain regions. I demonstrated that the selective blood distribution was, at least partly, caused by the afferent signals.

研究分野：生理学

キーワード：不整脈 脳血流 心臓ペースティング 迷走神経

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

心臓リハビリテーションは、不整脈を併発し得る心筋梗塞等の心血管疾患患者の身体機能回復・生活の質の改善・再発予防を目的として実施される。運動負荷を行う際には明確な禁忌や中止基準が設定されて安全性に配慮されているが、リハビリテーションや日常生活中に不整脈の発生自体を防ぐことはできない。従って、リハビリテーションにおいて、不整脈発生時のリスク管理指導を行うことは患者が安心・安全に生活していく上で大変重要である。

重篤な頻脈性不整脈は意識消失や突然死へと繋がる危険な病態である。頻脈性不整脈により心臓から十分な血液を送り出せなくなることで血圧が低下し、結果として脳血流量が減少することで意識消失を引き起こすと考えられてきた。実際に、不整脈または心臓ペースティングによる頻脈は動脈血圧および脳血流量を低下させる。ここで大変興味深いことは、不整脈時には脳血流量を積極的に低下させるように生体が反応している可能性がある、ということである。通常は、脳血流量を一定に保つための機構である脳血管自動調節能や、血圧を一定に保つための機構である動脈血圧反射が働くことで、血圧低下時には脳血管を拡張させ脳血流量を維持するように働くはずである。にもかかわらず、GrubbらやHagendorffらは不整脈時には脳血管抵抗が増加し脳血流量を減少させるように働く可能性を示唆した。しかし、このメカニズムの存在の有無とその全貌は全くの不明である。メカニズムの存在証明と解明ができれば、メカニズムに準じたリスク管理方法の提案と正確なリスク把握に繋がるはずである。

研究代表者はこれまでの研究で、患者の頻脈性不整脈中の循環応答とその制御メカニズムに注目してきた。先行研究と同様に不整脈時には動脈血圧と脳血流量の低下が生じたが、同程度の動脈血圧低下が生じた際には高頻拍(> 約 180 beats/min)の不整脈ほど脳血流量が低下することを発見した。この結果は、動脈血圧だけでなく、心臓の拍動に伴う求心性信号が脳血流量を低下させることを示唆する。以上より『高頻拍の不整脈に伴う心臓からの求心性信号は脳血流を減少させる』と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、『高頻拍の不整脈に伴う心臓からの求心性信号が脳血流を減少させる』という仮説を検証することである。得られる知見から不整脈を有する患者のリスク管理および指導へ展開することを想定している。この目的を達成するために、以下を実施した。

- (1) 麻酔下で心臓ペースティング時の各脳領域間の血流応答の比較
- (2) 麻酔下で脳への求心性信号が心臓ペースティング時の各脳領域血流応答に与える影響の解析
- (3) 覚醒下での実験環境構築と上記2点の解析

## 3. 研究の方法

- (1) 麻酔下で心臓ペースティング時の各脳領域間の血流応答の比較

オスのWistarラット(8~9週齢)に麻酔をかけ、動脈血圧計測用カテーテルを上腕動脈/大腿動脈から、血管作動薬注入用カテーテルを上腕静脈から、中心静脈血圧計測用カテーテルを大腿静脈から挿入した。数例ではあるが、血流量計測のために上行大動脈、頸動脈、大腿動脈にドップラープローブを設置した。次に、左肋間部から開胸し、心尖に心臓ペースティング用電極を留置した。脳定位装置に装着後、頭頂部から頸背部の皮膚を切開し、大槽に頭蓋内圧測定用カテーテルの挿入と、各脳領域ヘレーザードップラープローブの設置を行い、15分間の安静時間を置いた。介入として、550、600、650、700、750、800beats/minの心臓ペースティングを30秒間実施し、各種循環応答を計測した。各心臓ペースティング間は最低10分の回復期間を置き、ペースティング頻度はランダムオーダーで実施した。全ペースティング介入終了後、二酸化炭素や昇圧薬への脳血流応答を確認した。実験終了後に、ホルマリン水溶液で環流固定した脳を摘出した。一晚以上ホルマリン水溶液に置いた後に、30%ショ糖水溶液に一晚以上置いた。その後、凍結ミクロトーム上で組織切片の作成・染色を行い、顕微鏡下でレーザードップラープローブ位置を確認した。

- (2) 麻酔下で脳への求心性信号が心臓ペースティング時の各脳領域血流応答に与える影響の解析

心臓からの求心性信号はどの経路を介して脳血流量に影響を与えるかを検証するために、各種求心経路の神経の切断群とsham群で心臓ペースティングに対する脳血流応答を比較した。手順としては(1)の方法に加えて、各種求心路の神経の切断とsham operationを追加した。

- (3) 覚醒下での実験環境構築と上記2点の解析

(1)(2)で得られた成果を基に、覚醒下で同様の心臓ペースティング実験を行うための実験環境を構築した。オスのWistarラット(8~9週齢)に麻酔をかけ、動脈血圧計測用テレメトリー送信機を大腿部に埋め込み、心尖部に心臓ペースティング用電極を留置した。その後、皮膚切開部を縫合・消毒し、感染予防のために抗生物質を投与して麻酔より回復させた。1週間以上飼育した後に、

同ラットに再度麻酔をかけ、脳定位装置に装着した。頭頂部を切開後、目的脳領域にレーザードップラープローブを設置・固定した。その後、皮膚切開部を縫合・消毒し、感染予防のために抗生物質を投与して麻酔より回復させた。1週間以上飼育した後に、(1)(2)と同様の条件で心臓ペースティングを行い、各種循環応答を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 麻酔下で心臓ペースティング時の各脳領域間の血流応答の比較

心臓ペースティングの頻度に応じて動脈血圧は低下し、中心静脈圧はわずかに増加した。頭蓋内圧は心臓ペースティングによる影響を受けなかった。このように脳への還流圧が低下しても、頭部への血流量は比較的維持されたが、後肢への血流量は血圧低下に比例して低下した。仮説通り、心臓ペースティング時の脳血流応答は領域毎に異なった。特に、動脈血圧が大幅に減少した際に大脳皮質領域の血流量は血圧依存性に低下したが、生命維持に関わると考えられる視床下部では血管拡張がより大きく生じることで血流減少量を低減させることを発見した。

##### (2) 麻酔下で脳への求心性信号が心臓ペースティング時の各脳領域血流応答に与える影響の解析

未発表の成果につき詳細は割愛するが、特定の求心性神経を切断することで、心臓ペースティング中の脳血流応答が領域選択的に変化することを発見した。しかし、このような変化に関わる詳細なメカニズムについては今後の研究課題である。

##### (3) 覚醒下での実験環境構築と上記2点の解析

数例ではあるが、より現実的な状況である覚醒下でも(1)(2)と同様の結果が得られている。

以上、(1)～(3)の実験から、不整脈中に顕著な血圧低下が生じる際には、脳内で領域選択的に血流配分が行われていることが明らかとなった。更に、この血流配分に脳への求心性信号が関与することを実証した。このように高頻拍の不整脈という身体の緊急事態には、脳への求心性信号に基づき、「生命維持に必要な脳幹領域への血流を優先的に確保しつつ、酸素を多く消費する大脳皮質領域の血流を低下させ“シャットダウン”状態にする」という生存戦略をとる可能性が示唆された。この求心性信号の発生源をモニタリングすることができれば、不整脈中に脳血流が低下しやすい(意識消失しやすい)状態を推定できる可能性がある。この情報と脈波情報を統合することで、日常生活で不整脈が発生したとしても「行動を続けられるレベルなのか、一旦止まり休むべきなのか、即座に臥位姿勢をとり脳灌流を維持できるようにすべきなのか」、即座に判断できるようになるかもしれない。

#### <引用文献>

- Smith ML, Ellenbogen KA, Beightol LA, Eckberg DL. Sympathetic neural responses to induced ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(4):1015-1024. doi:10.1016/0735-1097(91)90761-w
- Wutzler A, Otto N, Gräser S, et al. Acute decrease of cerebral oxygen saturation during rapid ventricular and supraventricular rhythm: a pilot study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(9):1159-1165. doi:10.1111/pace.12424
- Grubb BP, Durzinsky D, Brewster P, Gbur C, Collins B. Sudden cerebral vasoconstriction during induced polymorphic ventricular tachycardia and fibrillation: further observations of a paradoxical response. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(6):1667-1672. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb03537.x
- Hagendorff A, Dettmers C, Danos P, et al. Cerebral vasoconstriction during sustained ventricular tachycardia induces an ischemic stress response of brain tissue in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(10):2081-2094. doi:10.1006/jmcc.1998.0772

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 石井圭	4. 巻 35
2. 論文標題 不整脈中の循環応答から考えるリスク評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 838-842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kei Ishii, Hidehiko Komine
2. 発表標題 Region-specific regulation of cerebral blood flow during cardiac pacing
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023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
---------	---------