

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790246

研究課題名(和文) 起立性低血圧における前庭 - 動脈血圧反射の定量的評価と飲水による改善方法

研究課題名(英文) Quantitative analysis of the vestibulo-cardiovascular reflex in orthostatic hypotension

研究代表者

安部 力 (ABE, Chikara)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10585235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的は、1) 起立性低血圧における前庭系と圧受容器反射の相互作用解明、2) 飲水 - 昇圧反射のメカニズム解明、3) ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性確認、の3点である。ラットでは、圧受容器反射と前庭器への入力遮断することで、起立時の動脈血圧が大きく低下することがわかった。この低下を防ぐために飲水を用いたところ、圧受容器を破壊したラットでは、飲水中に60 mmHg程度の昇圧応答が見られ、この応答は交感神経活動亢進によるものであることがわかった。高齢者では、ラットに比べて小さいながらも、飲水 - 昇圧応答が見られたことから、飲水によって起立性低血圧を防止できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is 1) clarification of the interaction between vestibular system and arterial baroreflex during orthostatic hypotension, 2) clarification of the mechanism in water drinking-induced pressor response, and 3) examination of the effectiveness in water drinking-induced pressor response in aged people. In the animal experiment, denervation of both arterial baroreflex and vestibular input induced severe hypotension during rearing up. However, the arterial pressure was increased by about 60 mmHg during rearing up with water drinking, and this pressor response was due to sympathoexcitation. Water drinking-induced pressor response was observed in aged people although its size was smaller, indicating that the orthostatic hypotension might be prevented by water drinking.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生理学一般

キーワード：圧受容器反射 起立性低血圧 飲水 - 昇圧反射 食塩感受性高血圧 不整脈 期外収縮 ミクログリア
機械受容器

1. 研究開始当初の背景

臥位から立位へ姿勢変化時には、長軸方向の静水圧較差が増加し、下半身への血液シフトが起こり、静脈還流量および心拍出量が減少し、その結果動脈血圧が低下する。一般に、この動脈血圧の低下は圧受容器反射により緩衝され、起立時の動脈血圧は維持されると考えられている。一方、姿勢変化時には、重力方向の変化が前庭系へ入力される。申請者はこれまで、前庭系への入力によって昇圧応答を示す前庭 - 動脈血圧反射の存在について報告してきた。申請者は圧受容器反射に加え、姿勢変化時に生じる前庭系の入力も動脈血圧の維持に関与しているのではないかと考えている。また、先行予備実験から、圧受容器反射を破壊したラットにおいて、飲水を伴わない起立では動脈血圧が低下するのに対し、飲水を伴う起立では昇圧応答を示すことを発見した(飲水 - 動脈血圧反射)。動脈血圧が飲水開始とともにすぐに上昇し、飲水終了とともにすみやかに前値へ戻ったことから、飲水による昇圧応答は神経系を介する反射だと考えられる。本研究では、1) 起立時の動脈血圧調節への前庭系と圧受容器反射の相互作用、2) 飲水による起立性低血圧改善方法の確立に注目する点で従来の研究とは異なる位置付けとなる。

2. 研究の目的

起立時の動脈血圧の低下は圧受容器反射により緩衝され、その結果、動脈血圧は維持されている。申請者は、起立時の前庭系への入力も動脈血圧の維持に関与しているのではないかと考えた。

- すでに明らかにしたこと：前庭系への入力により昇圧応答が生じる(前庭 - 動脈血圧反射)
- 本研究の目的
- (1) 起立性低血圧における前庭系と圧受容器反射の相互作用を明らかにする。
- (2) 飲水による昇圧反射のメカニズムを解明する。
- (3) ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性を確認する。

3. 研究の方法

平成 23 年度

起立性低血圧における前庭系と圧受容器反射の相互作用を解明するために、以下の 2 つの側面から実験を行った。

- (1) 自由行動下のラットを用いて、起立時の動脈血圧調節における前庭系と圧受容器反射の相互作用を解明する(閉ループ実験)
- (2) 麻酔下のラットを用いて、圧受容器を生体から分離し、前庭系の有無による圧受容器反射の静特性の違いを調べる(開ループ実験)

閉ループ実験

前庭系および圧受容器が正常なラット(Sham)、前庭だけを破壊したラット(VL)、圧受容器だけを破壊したラット(SAD)、前庭系と圧受容器を破壊したラット(SAD+VL)を用いて実験を行う。自由行動下で動脈血圧が記録できるように、すべてのラットの腹部大動脈に圧トランスミッターを挿入する。ラットの動脈血圧と高さ 15cm に設置した赤外線センサーからのシグナルをパソコンで記録する。また、ビデオカメラで撮影したラットの行動をパソコン上で同期する(図 1)。48 時間自由行動下中の起立時動脈血圧を記録し、すべての群で比較する。

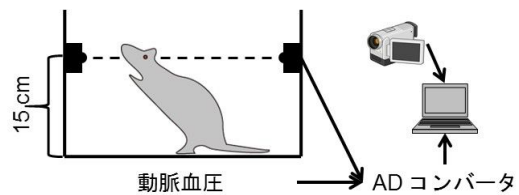


図 1

開ループ実験

圧受容器反射の特性を比較するために、ラットの圧受容器反射ループを開く。この際、入力から出力への流れは、頸動脈洞圧→中枢→交感神経→動脈血圧となるので、頸動脈洞圧→交感神経を中枢弓、交感神経→動脈血圧を末梢弓とし、それぞれの入出力関係を、Sham ラットと VL ラットの腹臥位の時と 60 度 head up tilt の時とで比較する(図 2)。圧受容器のアイソレーションは、(Sato et al., Am. J. Physiol, 1999) に従って行い、頸動脈洞圧のコントロールは、外部から圧制御可能なシリンジポンプを自作したものを用いる。

頸動脈洞圧を 60 mm Hg から 180 mmHg まで 20 mmHg ごとに上げていった時の動脈血圧および腎交感神経活動を記録する。中枢弓と末梢弓のカーブを同じ平面上に描写した時の交点を動作点とする。Sham ラットと VL ラットの腹臥位の時と 60 度 Head up tilt の時の動作点を比較する。

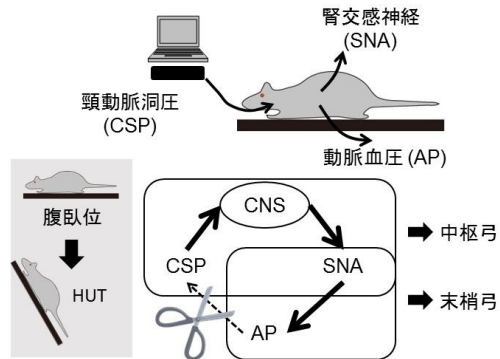


図 2

平成 24 年度

飲水による起立性低血圧の改善方法の模索とヒトへの応用を検証するために、以下の 2 つの側面から実験を行った。

- (1) 飲水による昇圧応答のメカニズム解明。
- (2) ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性確認。

飲水による昇圧応答メカニズム解明

飲水実験 1 週間前に以下の手術を行い、以下の 4 つにグループ分けを行う。

圧受容器除神経術

圧受容器除神経術と咽頭・喉頭を支配する上喉頭神経および舌咽神経除神経術
 圧受容器除神経術とフェノール塗布による食道壁除神経術

圧受容器除神経術と胃チューブ留置術

動脈血圧測定用の圧トランスミッター（腹部大動脈）、薬物投与用のカテーテル（大腿静脈）、腎交感神経活動記録用の電極、脳室カテーテル、受動飲水用口腔内カテーテルをすべてのラットに挿入・留置する。術後 1 週間のリハビリ期間を設け、飲水実験を行う。48 時間の自由行動下における動脈血圧を測定し、自発飲水時の昇圧応答を解析する。胃チューブおよび口腔内チューブからは、ラットの飲水速度と同じ速度で水を投与し、その時の動脈血圧および腎交感神経活動を記録する。遠心路の同定として、 α_1 受容体ブロッカーであるプラゾシンを投与し、飲水時の動脈血圧および腎交感神経活動を測定する。

ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性確認

姿勢変化時に起立性低血圧を発症する高齢者を被験者として実験を行う。姿勢変換装置を用いて、体位を仰臥位から 60 度 head up tilt にした時の動脈血圧をフィナプレスにて連続的に測定する。次に、飲水を行いながら仰臥位から 60 度 head up tilt に姿勢変換し、その時の動脈血圧を測定する。これら両者の動脈血圧応答を比較することで、ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性を確認する。

平成 25 年度

平成 24 年度の実験結果から、飲水中の収縮期動脈血圧が高いほど徐脈性不整脈を発症することがわかったので、ダール食塩感受性高血圧発症ラット(Dahl-S)を用いて、飲水が心循環および脳に及ぼす影響を調べた。

心循環への影響

6 週齢の Dahl-S ラットおよびダール食塩抵抗性ラット(Dahl-R)を高食塩食(8%)で 5 週間飼育し、12 週齢時に圧受容器を破壊する。同時に、心電図測定用の電極も装着する。1 週間後、飲水用カテーテル、動脈血圧測定用カテーテル、薬液投与用静脈カテーテルを挿入する。自発飲水の速度と同じ速度で水を投与した時の、動脈血圧および心電図を記録する。

脳への影響

7 日間、自発飲水と同じ速度で水を断続的

に投与した群 (Rapid) と、自発飲水以下の速度で断続的に水を投与した群 (Slow) とで脳障害の有無を調べる。脳障害の指標として、脳脊髄液中の TNF- α と第 3 脳室および第 4 脳室周囲のミクログリアの集積を調べる。

4. 研究成果

平成 23 年度 閉ループ実験

圧受容器および前庭器が正常な場合、自由行動下ラットの起立時の動脈血圧は維持される。前庭器もしくは圧受容器を破壊すると、起立時の動脈血圧は有意に低下した。前庭器と圧受容器を破壊すると、起立時の動脈血圧はさらに有意に低下した (図 3)。このことから、自由行動下における起立時の動脈血圧応答に、圧受容器と前庭器が相互に関与していることが示唆された。

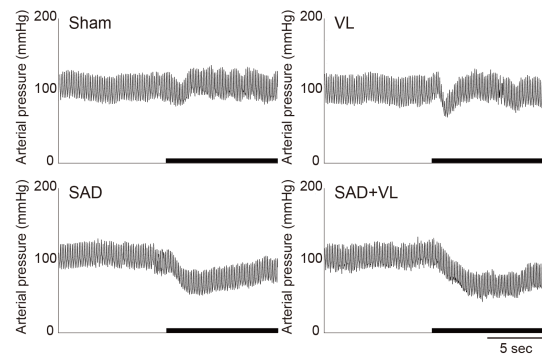


図 3 Sham, VL, SAD, SAD+VL 群における起立時動脈血圧応答の典型例

平成 23 年度 開ループ実験

腹臥位および Head up tilt 時において、両群 (Sham ラットおよび VL ラット)とも頸動脈洞圧の上昇に対する腎交感神経活動および動脈血圧の低下がみられた。Sham ラットでは Head up tilt を行うと、腎交感神経活動亢進が起こるのに対し、VL ラットではその応答がみられなかった。このことから、Head-up tilt 時の前庭刺激により、圧受容器反射の中樞弓 (圧受容器→交感神経)のゲインを増加させて血圧を維持することがわかった (図 4)。

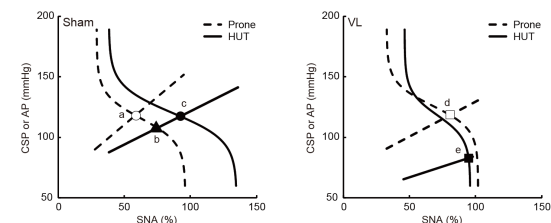


図 4 Head up tilt における Sham および VL ラットの動作点移動。Sham ラットでは Head up tilt により腎交感神経活動亢進が起こるため、中樞弓は右にシフトする。その結果、動作点は a から c に移動し、結果、起立時の動脈血圧は維持される。一方、VL ラットでは腎交感神経活動亢進が起こらないため、中樞弓は変化しない。その結果、動作点は d から e に移動し、結果、起立時の動脈血圧が低下する。

平成 24 年度 飲水 - 昇圧飲水による昇圧応答メカニズム解明

圧受容器破壊ラットでは、飲水時に動脈血圧が約 60 mmHg 上昇する (図 5A)。この昇圧応答は, $\alpha 1$ 受容体ブロッカーであるプラゾシン投与により完全に消えることから、遠心路は交感神経であることがわかった。一方、求心路であるが、口腔、咽頭および食道の除神経では、昇圧応答の低下が見られなかった。胃チューブを介した水投与では昇圧応答が見られなかったことから、飲水 - 昇圧応答には嚥下の必要性が示唆された。そこで、飲水に関する筋からの入力を塩化ガドリニウムにより遮断すると、昇圧応答は有意に抑制された (図 5A と 5B)。また、舌下神経支配領域の筋を電気刺激により収縮させると、昇圧応答が生じ、この応答は神経切断により完全に消失した (図 5C)。これらの結果から、飲水 - 昇圧応答には、嚥下に関する筋からの入力が重要であることがわかった。

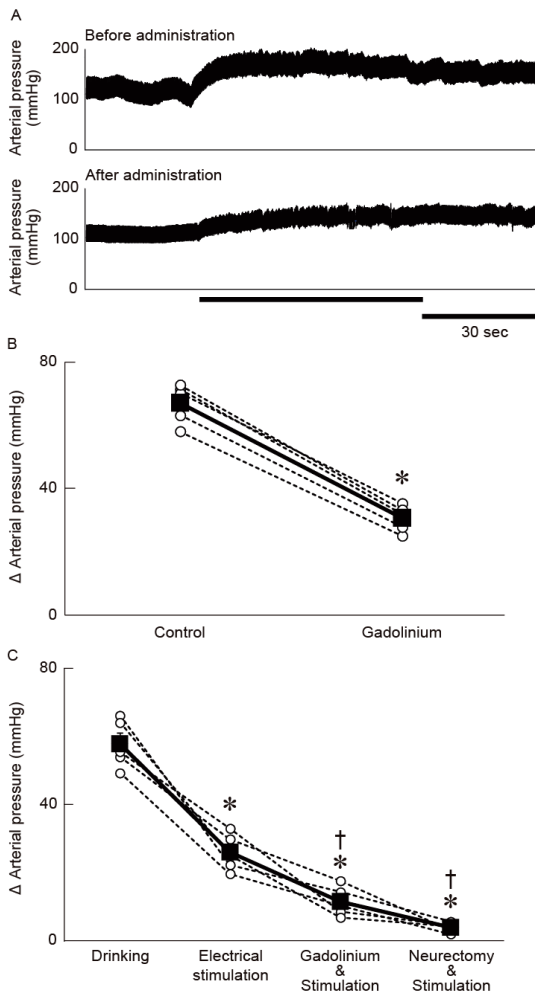


図 5 A: 塩化ガドリニウム投与前と投与後の昇圧応答の変化。B: 塩化ガドリニウム投与により飲水 - 昇圧応答は有意に低下する。C: 舌下神経を電気刺激した時の昇圧応答。この応答は、塩化ガドリニウム投与や神経切断により有意に抑制される。

平成 24 年度 ヒトの起立性低血圧に対する飲水 - 昇圧反射の有用性確認

圧受容器反射機能低下が生じている高齢者では、飲水による有意な昇圧応答が見られた ($+7 \pm 2$ mmHg, $n = 9$)。この結果から、起立性低血圧に飲水が有用である可能性が示唆された。

平成 25 年度 飲水 - 昇圧応答が心循環障害に与える影響

飲水による昇圧応答は Dahl-R ラットと Dahl-S ラットの両群でみられた (図 6A と 6B)。Dahl-S ラットでは、飲水中に徐脈性の不整脈がみられた (図 6B)。また徐脈性不整脈発生時の心電図では、P 波高の有意な低下がみられた (図 6C と 6D)。1) 飲水による昇圧応答発生時の収縮期血圧は Dahl-S ラットで有意に高かったこと、2) 徐脈性不整脈や P 波高低下はアトロピンにより完全に遮断されたことから、急激な後負荷の増大により心室の機械受容器が刺激され、迷走神経活動亢進により徐脈性不整脈が生じることが示唆された。

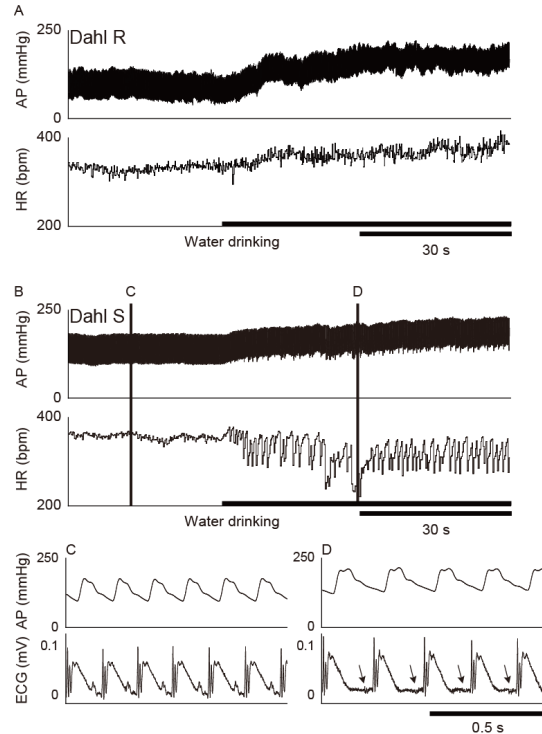


図 6 A: Dahl-R ラットの飲水中における動脈血圧と心拍数の変化。B: Dahl-S ラットの飲水中における動脈血圧と心拍数の変化。C&D: 飲水前と飲水中の心電図。Dahl-S ラットでは、P 波が消えていることがわかる (D: 矢印部)

平成 25 年度 飲水 - 昇圧応答が脳障害に与える影響

第 3 脳室 (PVN) および第 4 脳室 (NTS) 周囲のミクログリアの数は、Slow 群と Rapid 群で有意な差はみられなかった (図 7A)。しかし、Rapid 群で PVN 領域のミクログリア密度が増加していたことから、ミクログリアの活性が生じていることが示唆された (図 7B)。

また、脳脊髄液中の TNF- α 濃度は Rapid 群で有意に上昇し、Slow 群では変化がみられなかった（図 7D）ことから、飲水速度を遅くすることで、脳障害を防ぐことができることが示唆された。

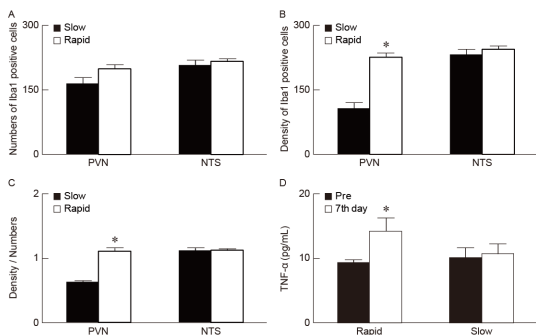


図 7 A: 単位面積当たりのミクログリア数。B: ミクログリアの密度。C: 密度/ミクログリア数。D: 脳脊髄液中の TNF- α 濃度

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 4 件）

- (1) Iwata C, Abe C, Nakamura M, Morita H. Hypergravity exposure for 14 days increases the effects of propofol in rats. *Anesth Analg*. 2013 Jan;118(1):125-31. 査読有 doi: 10.1213/ANE.0000000000000041.
- (2) Abe C, Morita H. Drinking-induced bradyarrhythmias and cerebral injury in Dahl salt-sensitive rats with sinoaortic denervation. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Nov;115(10):1533-9. 査読有 doi: 10.1152/jappphysiol.00866.2013.
- (3) Abe C, Ueta Y, Morita H. Exposure to hypergravity during the preweaning but not postweaning period reduces vestibular-related stress responses in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Oct 1;115(7):1082-7. 査読有 doi: 10.1152/jappphysiol.00285.2013.
- (4) Tanaka K, Nishimura N, Sato M, Kanikowska D, Shimizu Y, Inukai Y, Abe C, Iwata C, Morita H, Iwase S, Sugenoja J. Arterial pressure oscillation and muscle sympathetic nerve activity after 20 days of head-down bed rest. *Auton Neurosci*. 2013 Oct;177(2):266-70. 査読有 doi: 10.1016/j.autneu.2013.02.025.

〔学会発表〕（計 10 件）

- (1) Chikara Abe and Hironobu Morita. Water drinking-related muscle contraction induces the pressor response via mechanoreceptors in unconscious rats. 第 91 回日本生理学会, 2014 年 3 月 16 日 ~ 18 日, 鹿児島
- (2) Chikara Abe and Hironobu Morita. Drinking-induced bradyarrhythmias and

cerebral injury in Dahl salt sensitive rats with sinoaortic denervation. 第 91 回日本生理学会, 2014 年 3 月 16 日 ~ 18 日, 鹿児島

- (3) 安部 力, 森田啓之, 離乳後よりも離乳前の過重力曝露は前庭系を介するストレス応答を低下させる, 第 59 回日本宇宙航空環境医学会大会, 2013 年 11 月 22 日 ~ 24 日, 倉敷
- (4) 安部 力, 森田啓之, 長期高脂肪食摂取ラットにおける圧受容器反射の開ループ解析, 第 60 回中部日本生理学会, 2013 年 10 月 25 日 ~ 26 日, 岐阜
- (5) 安部 力, 田中邦彦, 森田啓之, 起立時の動脈血圧調節における前庭系の役割, 第 66 回日本自律神経学会総会, 2013 年 10 月 24 日 ~ 25 日, 名古屋
- (6) 安部 力, 森田啓之, 長期高脂肪食摂取ラットにおける圧受容器反射の開ループ解析, 第 23 回日本病態生理学会, 2013 年 8 月 2 日 ~ 4 日, 東京
- (7) 安部 力, 高張 NaCl 溶液静脈内投与による一過性の動脈血圧低下のメカニズム解明, ソルトサイエンス財団 第 25 回助成研究発表会, 2013 年 7 月 17 日, 東京
- (8) Chikara Abe, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Hironobu Morita. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2013 年 7 月 3 日 ~ 7 日, 大阪
- (9) Chikara Abe, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Hironobu Morita. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. 34th Annual International Gravitational Physiology Meeting. 2013 年 6 月 23 日 ~ 28 日, 豊橋
- (10) Chikara Abe, Chihiro Iwata, Hironobu Morita. Open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats fed a high-fat diet. *Experimental Biology* 2012. 2013 年 4 月 20 日 ~ 24 日, Boston (米国)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
安部 力 (ABE, Chikara)
岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10585235