

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26440260

研究課題名(和文)脳血液循環調節からみたヒトの環境適応能

研究課題名(英文)On human environmental adaptability with respect to cerebrovascular regulation

研究代表者

石橋 圭太 (ISHIBASHI, Keita)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：40325569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：重力に対するヒトの環境適応能として起立性の脳血液循環調節に注目し、静的な負荷が異なる条件下で動的な脳血流調節について検討した。静的な負荷は、姿勢、定常圧、および全身加温を対象とし、動的な負荷は正弦波下半身圧を用い、90秒と18秒周期の変動を対象とした。脳血液循環調節は平均血圧に対する中大脳動脈血流速のゲインから評価した。90秒周期のゲインは仰臥位と比し座位では抑制されたが、下半身への血液貯留が異なる定常圧の違いによる影響は認められなかった。また18秒周期のゲインは全身加温により抑制された。動的な脳血流調節は静的な負荷の違いにより異なる特性を示し、より広範な視点から検討する必要性が示された。

研究成果の概要(英文)：With respect to bipedalism in humans, orthostatic cerebrovascular regulation plays an important role in coping with the gravitational stress. We focused on the interaction between static and dynamic orthostatic loads on cerebrovascular responses. Responses to a static load were investigated using different postures, static pressures, and a whole-body heating. Responses to a dynamic load were investigated using sinusoidal lower body pressure of 90-sec and 18-sec periods. Dynamic cerebrovascular response was evaluated by middle cerebral artery blood flow velocity responsiveness (gain) to fluctuations in arterial pressure. Although the gain of 90-sec period was suppressed under the seated posture, the effects of static pressures, which cause the blood pooling at lower body, were not significant. The gain of 18-sec period was suppressed by the whole-body heating. It could be important to investigate the interaction of static and dynamic cerebrovascular regulation.

研究分野：生理人類学

キーワード：環境適応能 全身的協関

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳血液循環調節は、大きな脳へ直立姿勢時にも十分な血液供給を行うための生理的基盤であり、そのメカニズムの解明は、脳容量を飛躍的に拡大させた人類進化を考察する上で重要なテーマである。また、ヒトの直立二足体勢において、起立性の負荷に対する調節能は、重力に対する環境適応能として重要な役割を果たしている。

脳血液循環調節には自動調節能があるため、約 50 mmHg から 150 mmHg の広範囲にわたる平均血圧の変動に対して脳血流を一定に保つことが知られている [Lassen (1959) *Physiol Rev*]。脳血液循環調節には静的なものと動的なものがあり、前者が数分から数時間にわたる持続的な負荷に対する調節で、自動調節能に関する研究の多くは Lassen も含めて前者を扱ったものである。一方、後者は一過性の負荷に対する動的な調節であり、約 10 秒から 90 秒周期の帯域で変動するとされている [Symon et al. (1973) *Stroke*]。ヒトを対象とした場合、動的な脳血流調節を扱う研究は少なく、他の霊長類にはないヒト特有の現象である、「立ちくらみ」として知られる一過性の脳血流の低下についても、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない [Willie et al. (2014) *J Physiol*]。

「立ちくらみ」のような一過性の現象を、高い再現性で評価する手法として振動性下半身陰圧負荷 (OLBNP) がある。OLBNP は下半身を覆ったチャンバー内の空気圧を周期的に変えることで仰臥位を保ったまま起立性の血液移動を繰り返し惹起させる手法である。OLBNP を用いた動的な脳血流調節に関しては、Taylor (Harvard Medical School, 米国)らのグループによる一連の研究が有名であり、彼らの研究によれば、動的な自動調節能の 62% は神経性調節と筋原性調節で説明できるとしている [Hamner and Tan (2014) *Stroke*]。

一方で、OLBNP は負荷の変動が矩形波状となっているため、特に急峻な負荷に対して静脈圧が影響を受けやすく、30 秒以上の遅い周期的な変動をとらえるには適していないと報告されている [Taylor et al. (2014) *Jove-J Vis Exp*]。先行研究では長周期の変動に対して動的な自動調節能が働く範囲の拡大が示唆されているが [Hamner and Tan (2014) *Stroke*]、30 秒以上の遅い周期についての詳細は不明である。

30 秒を超える長周期の変動は、変動波形を正弦波とする正弦波下半身陰圧負荷 (SLBNP) が適しているとされるが [Levenhagen et al. (1994) *Am J Physiol Heart*]、研究例は限られている。その理由の一つとして、OLBNP は手動もしくはタイマーを用いた On-Off 制御で可能だが、SLBNP は何らかのフィードバック機構を有する電子制御が必要となることがあげられる。

一方で、この SLBNP を用いた長周期の動的な変動を対象とした場合においても問題と

なるのが、負荷の定常成分による静的な影響である。具体的には、0 から -50 mmHg の範囲で、周期的に負荷を変動させた場合、その負荷の平均値である -25 mmHg が定常成分となり、長周期で負荷を変動させた場合には、定常成分のみを負荷した場合と循環動態に違いがみとめられなくなるという報告がある [Ishibashi et al. (2012) *J Physiol Anthropol*]。

以上のことから、本研究の背景として以下の 2 点が上げられる。

長周期の変動を含む、動的な脳血液循環調節について、その実体は明らかとなっていない。

長周期の動的な脳血液循環調節を検討する際には、静的な負荷による交絡影響が示唆されるため、静的な負荷が異なる条件下での動的な脳血流調節を明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまで研究例の少ない 30 秒以上の長周期の変動を含む動的な脳血液循環調節を対象とし、静的な負荷が異なる条件下での動的な脳血流調節の実体に迫ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究で対象とした静的な負荷は、仰臥位と座位による姿勢の違い (実験 1)、下半身圧負荷の定常圧の違い (実験 2 と実験 3)、および全身加温の有無 (実験 3) とし、それぞれについて実験を行った。

動的な負荷は、長周期の変動を対象とするため、矩形波ではなく PID 制御による正弦波下半身圧負荷とした。姿勢の違いによる影響を検討するため、従来の仰臥位型の下半身圧負荷装置に加え、座位型の下半身圧負荷装置を製作し実験に用いた。さらに、定常圧による影響を検討するため、座位型の装置を改良し、従来の陰圧のみでの制御ではなく、陰圧から陽圧まで連続的に制御可能な装置とした。

対象とした変動周期は、Symon らが言及している変動帯域の上限の 90 秒周期、および制作した装置が安定して制御できる下限の 18 秒周期とした。すべての実験で、これらの周期での動的な脳血流調節を測定した。

測定項目は、脳血液循環の指標として中大脳動脈血流速 (MCAv)、動脈圧の指標として平均動脈圧 (MAP)、静脈圧の指標として胸部インピーダンス ( $Z_0$ ) を測定した [Ebert et al. (1986) *Aviat Space Environ Med*]。MCAv は経頭蓋超音波ドップラー法、MAP は Finapres 法、 $Z_0$  はインピーダンスカーディオグラムを用い測定した。

各周期条件での測定例を図 1 に示す。下半身への圧負荷の変動と同期した MCAv、MAP、および  $Z_0$  の変動は、周波数解析を行うことでその振幅を定量化できる。これら振幅の比が

ら、対象とする変動帯域での入出力関係であるゲインをクロススペクトル法により算出

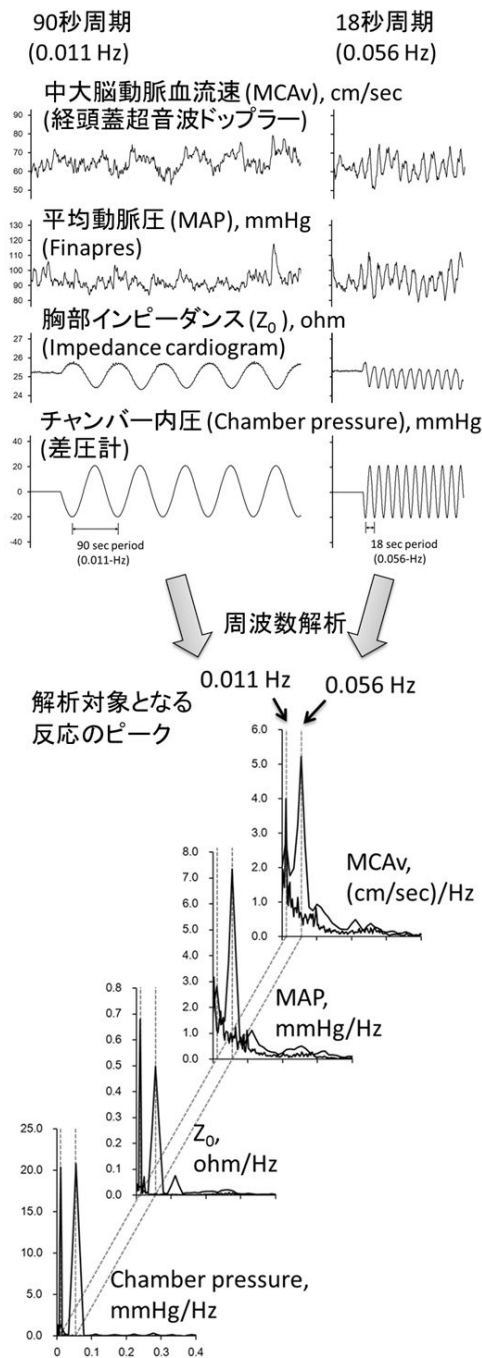


図1. 実験2における各周期条件での測定波形(上图)およびその周波数解析(振幅スペクトル)の結果の例(下图)。MCAv, MAP, および  $Z_0$  とも、下半身への圧荷の変動と同期して変動することが分かる。

表1. 各実験における被験者の身体的特徴 [平均±標準偏差]。

	実験1	実験2	実験3
n =	12	14	12
年齢, yr	24.1 ± 1.8	24.1 ± 1.7	23.8 ± 2.0
身長, cm	170.8 ± 4.4	172.0 ± 4.0	168.9 ± 3.3
体重, kg	64.5 ± 7.3	64.4 ± 9.1	61.0 ± 8.0

した。算出した指標は、MAP の変化に対する MCAv の変化のゲインである Gain-MCAv/MAP、および  $Z_0$  の変化に対する MCAv の変化のゲインである、Gain-MCAv/ $Z_0$  である。前者を動脈圧の変化に対する脳血液循環調節の反応性の指標とし、後者を静脈圧の変化に対する脳血液循環調節の反応性の指標とした。

すべての実験は、千葉大学大学院工学研究科生命倫理審査委員会の承認のもと、書面により同意を得た男性被験者の参加により行われた。

実験1から実験3のそれぞれの被験者の身体的特徴を表1に示す。

#### 4. 研究成果

実験1では、仰臥位と座位による姿勢の違いによる、SLBNP を用いた動的な起立性負荷に対する脳血流調節について検討を行った。座位では体軸方向に常に重力がかかるため、仰臥位と比較して下半身への血液貯留が大きくなる。分散分析の結果から、Gain-MCAv/MAP、および Gain-MCAv/ $Z_0$  において姿勢条件と周期条件間の有意な交互作用がみとめられた [Gain-MCAv/MAP,  $p < 0.05$ ; Gain-MCAv/ $Z_0$ ,  $p < 0.01$ ]。Gain-MCAv/MAP は18秒周期よりも90秒周期で大きな値を示し、一方、Gain-MCAv/ $Z_0$  は90秒周期よりも18秒周期で大きな値を示した。緩徐な動脈圧の変化に対する脳血流調節の大きな感度特性と、急激な静脈灌流の低下に対する迅速な脳血流調節の反応特性が示された。さらに仰臥位と比較して座位において、Gain-MCAv/ $Z_0$  の昂進と Gain-MCAv/MAP の抑制という相反的反応が示され、広い帯域にわたって動脈側と静脈側の変動に対して脳血流を一定に保つメカニズムが示唆された。

実験2では、実験1で示された姿勢の違いによる静的な起立性負荷による影響が、下半身圧の定常圧の違いでも引き起こされるかを検討した。従来の陰圧のみの負荷と比較して、陽圧で負荷を変動させることで、定常圧が異なるだけでなく、陰圧負荷と比較して、陽圧負荷では下半身への血液貯留が小さくなる。実験2では座位のみを対象とし、下半身圧を陰圧のみで変動させる条件に加えて、陽圧のみの条件、および陽圧から陰圧の双方で変動させる条件(図1参照)を用いた。分散分析の結果、Gain-MCAv/MAP は周期条件の主効果のみが有意であり [ $p < 0.001$ ]、定常圧の違いによる影響はみとめられなかった。Gain-MCAv/MAP は実験1と同様に18秒周期よりも90秒周期で大きな値を示した。一方 Gain-MCAv/ $Z_0$  は姿勢条件と周期条件間の有意な交互作用がみとめられた [ $p < 0.01$ ]。Gain-MCAv/ $Z_0$  は実験1と同様に90秒周期よりも18秒周期で大きな値を示し、また陽圧条件よりも陰圧条件で大きな値を示した。緩徐な動脈圧の変化に対する脳血流調節の特性に定常圧の違いによる影響は認められなかったが、急激な静脈灌流の低下に対する迅

速な脳血流調節の反応特性は、姿勢の結果と同様に、定常圧によって下半身への血液貯留が高まる条件でも昂進することが示唆された。

実験3では、実験2で示された定常圧の違いによる静的な起立性負荷による影響が、全身加温の有無によって、どのように変化するかを検討した。全身加温は以前に行った実験プロトコルを踏襲した[Ishibashi et al. (2012) J Physiol Anthropol]。これは深部体温が約0.1度上昇する比較的緩やかな暑熱負荷である。実験3においても実験2と同様に、座位のみを対象とした。分散分析の結果、Gain-MCAv/MAPには定常圧の違いによる影響はみとめられず、Gain-MCAv/Z<sub>0</sub>においてのみ定常圧の違いによる影響がみとめられた [ $p < 0.01$ ]。一方、全身加温の有無による影響は、18秒周期のGain-MCAv/MAPに有意差がみとめられ [ $p < 0.05$ ]、加温による反応性の低下がみとめられた。

実験1から実験3を通して、周期条件によるGain-MCAv/MAPおよびGain-MCAv/Z<sub>0</sub>への影響は再現性が高く、一貫して、緩徐な動脈圧の変化に対する脳血流調節の大きな感度特性と、急激な静脈灌流の低下に対する迅速な脳血流調節の反応特性が示された。

本研究では、これら動的な特性が静的な負荷の違いによってどのような影響を明らかにすることが目的であったが、Gain-MCAv/MAPに姿勢の違いによる影響がみられた実験1と、定常圧の違いによる影響が認められなかった実験2および実験3の結果から、緩徐な動脈圧の変化に対する脳血流調節の特性は、下半身への血液貯留のみでは説明できないことが明らかとなった。今後、前庭系への重力加速度の方向の違い等、姿勢そのものによる影響を検討する必要があると示された。

さらに、全身加温による、比較的速い動脈圧の変動に対する脳血流調節の低下は、暑熱環境下での立ちくらの引き起こされやすさと関連することが考えられる。今後、重力に対するヒトの環境適応能について考察するうえで、暑熱要因も含めたより広範な視点から検討する必要性が示された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Ishibashi K, Oyama F, Yoshida H, Iwanaga K, Additive Effects of Sinusoidal Lower Body Negative Pressure on Cardiovascular Responses. Aerosp Med Hum Perform. 2017/02;88(2):137-141, DOI: 10.3357/AMHP.4720.2017

[学会発表](計11件)

Ishibashi K, Oyama F, Yoshida H, Iwanaga K, Postural effect on dynamic cerebrovascular responses to sinusoidal lower body negative pressure. 20th Congress of the European Anthropological

Association. 2016/8, Zagreb (Croatia)

石橋圭太, 小山冬樹, 吉田尚央, 岩永光二, 正弦波下半身陰圧に対する循環調節反応の加法性について:(第2報)動脈圧受容器及び心肺受容器への入力に対する心拍数調節. 日本生理人類学第73回大会. 2016/6, 大阪市

Ishibashi K. Cardiovascular response to dynamic orthostatic stress using sinusoidal lower body negative pressure. JPA/JSPA/UTAR Seminar on Physiological Anthropology. 2016/3, Kampar (Malaysia)

石橋圭太, 小山冬樹, 吉田尚央, Can Ozan Tan, 岩永光二, 正弦波下半身圧負荷の定常圧の違いが脳血流調節に及ぼす影響. 日本生理人類学会第74回大会. 2016/10, 七尾市

Ishibashi K, Oyama F, Yoshida H, Iwanaga K, Postural effects on cerebrovascular and cardiovascular responses with superimposed sinusoidal lower body negative pressure. Aerospace Medical Association 86th Annual Scientific Meeting. 2015/5, Orlando (USA)

石橋圭太, 小山冬樹, 吉田尚央, 岩永光二, 座位および仰臥位における動的な循環調節に及ぼす精神負荷の影響. 日本生理人類学会第72回大会. 2015/5, 札幌市

Ishibashi K, Dynamic blood pressure response to sinusoidal lower body negative pressure. International symposium on human adaptation to environment and whole-body coordination. 2015/3, 神戸市

Ishibashi K, Oyama F, Yoshida H, Iwanaga K, Postural effect on dynamic cardiovascular responses to sinusoidal lower body negative pressure. 12th International Congress of Physiological Anthropology. 2015/10, 千葉市

Ishibashi K, Oyama F, Yoshida H, Higuchi S, Iwanaga K, Yasukouchi A, Comparison of cerebrovascular and cardiovascular responses to dynamic orthostatic stress using sinusoidal lower-body negative pressure. 19th Congress of the European Anthropological Association. 2014/8, Moscow (Russia)

石橋圭太, 小山冬樹, 吉田尚央, 樋口重和, 岩永光二, 安河内朗, 動的な起立性負荷に対する脳血流調節と全身性の血流調節の違いについて. 日本生理人類学会第70回大会. 2014/6, 福岡市

Ishibashi K, Otaka M, Yoshida H, Iwanaga K. Design of an electronically controlled lower-body positive and negative compound pressure range chamber for use with a sitting posture. Aerospace Medical Association 85th Annual Scientific Meeting. 2014/5, San Diego (USA)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石橋 圭太 (ISHIBASHI Keita)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：40325569

### (2) 研究分担者

岩永 光一 (IWANAGA Koichi)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：70160124