

平成 30 年 7 月 4 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26506024

研究課題名(和文) 体位変換時の循環応答とその調節の発達過程と加齢変化

研究課題名(英文) Changes of cardiovascular parameters after postural transition and its regulation according to the development and aging

研究代表者

山崎 将生 (YAMASAKI, Masao)

藤田保健衛生大学・保健学研究科・教授

研究者番号：10192395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：血管内圧は重力による静水圧が関与し体位変換と姿勢で血管の圧勾配が変化する。その変化に対して主に動脈圧受容器反射(BR)が働き、一般に血圧と呼ぶ血液還流圧(体血圧Systemic Arterial Pressure: SAP)は適切に保たれる。若齢から老齢のラットで立ち上がり姿勢の90° Head-up Tilt (HUT) の体位変換を行って30分維持した。その結果、HUT直後とその姿勢を保った時の頭側への血流、SAP、心拍数の変化は、若齢と老齢群で不安定でHUT中のSAPの維持能は弱く、加齢によって血管コンプライアンスが変わることも示唆され、BRが働く時のHR変化も小さく循環調節は悪くなる。

研究成果の概要(英文)：The intravascular pressure involved with hydrostatic pressure, and its pressure gradient changes and/or differences due to postural transition and posture. These changes lead mainly the arterial baroreceptor reflex (BR) to maintain the Systemic Arterial Pressure: SAP, in other word blood perfusion pressure, contributing the blood supply to brain. The changes of SAP, common carotid arterial flow as blood supply toward head and heart rate (HR) after and during Head-up tilt (HUT) were examined. These results indicated that the cardiovascular parameters after onset of 30 min HUT fluctuated relatively and the SAP was not maintained well through HUT in un-mature and elder rats compared with mature, suggesting the BR was weaker according to the aging.

研究分野：循環生理学 自律神経

キーワード：血圧 圧受容器反射 体位変換 Head-up Tilt 自律神経 老化 体液シフト ラット

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は一般的な日常生活と異なる環境や行動様式にある個体の循環機能と圧反射機能の変化と代償機構、その限界を解明した(1)。中でも、仮説『立ち上がり抑制では圧反射能の発達は抑えられる』を立証した(2,3)。また、宇宙の微小重力環境 ( $\mu G$ ) の研究では、ラットの圧反射の求心路の構造と活動との合目的な関係を解明し「圧反射能の減弱」仮説を立証し自律神経生理学へ貢献し(4,5)、 $\mu G$  で生じる諸現象は加齢現象と類似することを指摘し(2,5)、一般的な理解となった。

2 足歩行のヒトでは下肢筋力の保持と循環機能維持に起立姿勢 (HUT) が極めて重要で、「立ち上がり行動」を示す(3)各週齢ラットで、HUT 時の循環指標の変化とその調節の発達と老化に及ぼす重力の影響を追求することとした。また、当初計画のヒトの予備実験は実施に至らなかったが、長めの起立や HUT 試験が妥当である裏付を得た。

## 2. 研究の目的

高齢者の行動範囲は狭くなり立位時間も減少し、重力による血管へ働く静水圧は小さくなって、自ずと循環調節機能は弱くなる。一方、それら機能と調節機構の獲得は、個体が成熟するまでの行動や運動の質や量に依存する。循環機能の確立過程と加齢変化の一連の現象を知ることは、それ自体だけでなく体位変換時の調節系の役割を明らかにできる。本研究では様々な環境で育ったラットと老齢ラットで 90° Head-up tilt (立位) 姿勢時の圧反射反応の違いを明らかにし、超高齢者社会へ寄与する老年期の自立した日常生活を送るための血管機能や圧反射など循環調節系の減弱を予防する対策を追求する。

## 3. 研究の方法

### 3.1 実験動物

動物の取扱いは日本生理学会と藤田保健衛生大学動物実験規定に準じ、同大学動物実験委員会の承認を得た (承認番号: # AP16120, H1442)。動物は SD rat 雄 52 匹を用いた。実験終了後、致死量の麻酔薬を追加し注射針で胸部を刺して気胸を起こして安楽死を行った。

### 3.2 麻酔と手術

25% urethane (1.0-1.5 g/kg) を腹腔内へ投与した。麻酔下ラットを剃毛後正中切開で気管を露出して切開し素早くチューブを挿入し二重結紮で固定した。体血圧 (BP) と頭側供血指標の右総頸動脈流量 (BF) の測定のために、交感・迷走神経束から両総頸動脈を分離した。ヘパリン加生理食塩液 (100 U/ml) で満たされたカテーテルを右総頸動脈へ挿入、先端を右鎖骨下分岐部近くまで進めて二重結紮で血管へ固定し、心臓位固定の圧トランスデューサ (Analogue Digital 解析装置、MP-36; Biopac Systems, Goleta, CA, USA へ接続) に三方活栓を介して接続した。

左総頸動脈には BF 測定用の超音波血流プローブ (1mm, T206; Transonic, Ithaca, NY, USA) にエコーゼリールを充填して装着した。

心拍数 (HR) は胸腹部の皮膚を切開して心電図導出用電極を皮下に留置した (CM-5 相当)。一部動物は中心動脈圧 (CVP) も右外頸静脈へ動脈と同様にカテーテルを挿入

し測定した。動脈圧受容器求心路の除神経 (sinoaortic denervation, SAD) は、Krieger らの変法により行った。頸動脈洞神経は同定できる範囲で切断し、その領域を挫滅した。

### 3.3 測定、記録および解析

圧トランスデューサ、超音波血流計ならびに心電図電極からの出力を、前述の解析装置 (BP, BF, HR: MP-36, CVP: MP-150) に接続した (BP, BF, CVP の瞬時波形と心電図を記録、HR は R-R 間隔より求めた)。AcqKnowledge (ver. 4.0, Biopac Systems, USA) を用いて各因子を PC 画面上から読み取り解析した。

ラットの寿命は一般的に 2、3 年程、離乳は 3 週齢で性成熟は 8 週齢前後である(7)。ラットの圧反射機能は 16-20 週齢で成熟に達する(8)。ラットを young: 8-9 週齢 (n=10)、adult: 15±3 週齢 (n=12)、aging A: 36±5 週齢 (n=9)、aging B: 60±8 週齢 (n=8)、aging C: 95±10 週齢 (n=9) に分けて比較を行った。SAD 群は adult 群を対照に実験を遂行した (116±2 週齢, n=7)。

### 3.4 90° HUT の方法

HUT に使用するポリスチレン製保定箱は、航空機での弾道飛行実験用に製作したものである。弾道飛行と体位変換で体のずれと腹部臓器移動を最小限に抑えられるよう設計した。

手術終了から 5 分以上安定記録後、水平位から 30 分間の 90° HUT を行った。

## 4. 研究成果

### 4.1 結果

#### 4.1.1 体重

体重は生後、指数関数的に増加し 8 週齢から 12-16 週齢にかけて著しく増加して 40-50 週齢でピークを示し、その後は 55 週齢以降で減少傾向にあった (Fig. 1)。

#### 4.1.2 90° HUT 後の各実験群と SAD 後の各変化における変化

各実験群の変化点の平均値を Table 2,3 に示した。なお、動脈圧受容器の求心路の興奮を断った SAD ラット (14-18 weeks, n=7, 503.4 ± 41.9 g) のコントロール値は Table 1 の通りである。SAD の変化の特徴は、瞬時に 90° HUT を行った直後の BP 変化は圧受容器入力がある場合と同じで直ちに低下して BF も減少するが、達する時間が 3.9 ± 1.0 秒で、他の実験群よりも時間を要した。また、plateau 迄の時間は短く 22.4 ± 5.8 秒で、90° HUT 30 分で BP と BF は一定レベルに維持されず大きく低下または減少した。

#### 4.1.3 中心静脈圧の変化

90° HUT 直後に mean BP, BF と同様 CVP も低下した。その後、上昇して HUT 前コントロールレベルまで回復しており、体位で静脈圧の変化が生じないポイント: Hydrostatic Indifference Point に極めて近い値を反映している。また、90° HUT 中の CVP の変化は BP とは異なって maximal response からの変化は 10 例中 6 例で 90° HUT 中一定の値を保ち、4 例は低下した。

## 4.2 考察

### 4.2.1 体重と循環因子の麻酔下基礎値の週齢に伴う変化

体重は 8 週齢から 20 週齢までは急速に増加し、その後も 1 年齢まで増加していた (Fig. 1)。aging 群では皮下、神経などの組織周囲に脂肪組織が多く観察された。田嶋らのラットの血液生化学性状では (8)、10 週齢のトリグリセライドは 63.3 mg/dl で、15 週齢では 74.9 mg/dl、22 週齢では 94.1 mg/dl、31 週齢では 73.3 mg/dl であり、aging 群は骨格筋や臓器重量変化ではなく、脂肪組織の増加による体重増加であると言える。

哺乳動物の循環動態を示す基礎値は出生前後で著しい変化を示して徐々に或いは急速に各動物種固有の成熟群の値へと近づく (9)。ラットの基礎 HR 変化はウサギと類似し、生後 4 週頃までやや増加傾向で 3~5 週で最大となり、以後減少して成熟値となる (7,9)。本研究では 8 週齢で多く加齢に伴って減少した。

#### 4.2.2 90° HUT 直後の循環指標の変化

水平仰臥位から瞬時に 90° HUT 体位変換を行うと約 3 秒後に全ての群で mean BP は 15 mmHg 程度低下し maximal response となった。ベルヌーイの定理  $E = P + \rho gh \cdot \sin \theta + 1/2 \rho v^2$  (式 1), P, 血圧 (側圧);  $\rho$ , 粘性密度 (血液粘度); g, 重力加速度; h, 心臓位までの高さ;  $\theta$ , HUT の角度; v, 流速 (血流速度) で示すように、静水圧 ( $\rho gh$ ) 勾配が生じ、凡そ  $\rho gh$  分の差圧で下肢方向へ体液シフトが起こる。HUT 直後の血圧低下は静水圧勾配の変化による。

一方、低圧系の圧低下と静脈流量減少が必ずしも時間経過で一致するとは限らないが、CVP の結果から体位変換後に暫くは体液移動が生じて静脈還流量が減少し、1 回拍出量は減ると考えられる。健康な成人男性 20° HUT で CVP は約 1.7 mmHg 低下し (10)、本研究も約 1.6 mmHg 低下し、ラットもヒトと同様な重力影響を示すと言える。また、体位変換時の静脈圧変化は横隔膜を境に異なり (11)、横隔膜は立位での静水圧柱を分断するので大きな CVP 低下は無いと言える。

#### 4.2.3 BP 変化と圧受容器反射

ラットの求心性動脈圧受容器の機能的発達の特徴変化は、8 週から 20 週齢にかけて圧受容器の求心性のゲインが増加する (8)。young 群では圧反射による調節機能が未成熟で adult 群よりも plateau まで時間を要したと言える。

BP 安定迄の時間は加齢に伴って長く、aging C 群ではこの傾向が顕著で、安定までに必要な時間も長くて回復の程度も悪かった。これは、圧反射の受容器から効果器へ至る反射弓の加齢変化がどの部位にどの程度生じたかは分からないが、それら影響による可能性は高い。

HR は aging B まで plateau 時点で増加していたが、2 年齢に近い aging C では plateau 時点で殆ど増えてなかった。麻酔下ラットの 3 分間 90° HUT 実験 (n=6) では、BP は HUT 約 30 秒後の安定時点の値は約 -3.0 mmHg、HR は約 4.7% 増加し (12)、本研究の adult 群は同じ結果であった。ヒトでは健康な若い男性の 60° HUT 実験で、HR は  $75.7 \pm 4.3$  から  $85.2 \pm 5.5$  beats/min (mean  $\pm$  SEM, n=10) へ約 12.5% 有意に増加した (10)。加齢は循環調節能に変化を与えると考えられる。

一方、除神経; SAD の結果から、圧受容器から入力がある時のような 90° HUT 後の BP の上昇は起きず、7 例中 5 例で 90° HUT 中に低

下していた。plateau に至る時間は除神経前よりも短く回復の程度も悪かった。BP 低下に対する適切な応答が出来ずに十分に BP は上昇せず、plateau への到達時間も短くなっていると考えられる。HR の変化はこれまでの我々の報告 (12) と同じで増加反応が見られなかった。

その他、前庭-交感神経反射の関与も考えられる。Morita らは麻酔下ラットで 60° HUT を行った際に前庭系が交感神経の興奮を催起したことを報告しており (13)、研究が期待される。

#### 4.2.4 90° HUT30 分間の体液移動

ラットが長時間立ち上がり姿勢にあると、静水圧:  $\rho gh \cdot \sin 90$  (h2: 立位での心臓の高さ、式 1) が心臓より下の静脈と動脈血管に長時間存在し、各部位の血管の壁内外圧差は、静水圧と BP、間質圧ならびに外力として働く組織・臓器の重量で決まる。体液移動が続くと、各部位の細動静脈の体液の壁内外移動が進む。即ち、時間に依存した現象である。下肢方向への体液移動に基づく間質液への水移動の促進は理論的に説明できる。

HUT 後の体液移動はヒトでも報告されており、水平仰臥位から立ち上がった際には胸部から下肢領域へ 500ml の血液がシフトし (14)、1 回心拍出量は約 28% 減少する (15)。ヒトの HUT で血漿量は減少する (16)。また、サルでは 30° HUT の体位変換時の静脈圧は、横隔膜を境として下肢では下大静脈から腸骨静脈末端にかけて段階的に静脈圧は高い (11)。

#### (引用文献)

- 1 Yamasaki M and Shimizu T. Effects of the head-down tilt posture on postnatal development of the aortic baroreflex in the rabbit. *Jpn. J. Physiol.* 2002; 52: 149-161.
- 2 Waki H, Katahira K, Yamasaki M, Katsuda S, Shimizu T, Maeda M. Cardiovascular regulation during upright standing behavior in conscious rats. *Neurosci Lett.*, 2009; 449 (1):10-14.
- 3 Waki H, Katahira K, Yamasaki M, Maeda M, Chronic inhibition of standing behavior alters baroreceptor reflex function in rats. *Acta Physiologica*, 2009; 195 (3):349-55.
- 4 Yamasaki M, Shimizu T, Katahira K, Waki H, Nagayama T, O-ishi H, Katsuda S, Miyake M, Wago Y, Okouchi T, Matsumoto S. Spaceflight alters the fiber composition of the aortic nerve in the developing rat. *Neurosci.* 2004; 128: 819-829.
- 5 The Neurolab Spacelab Mission: NL, NASA-JSC Press, USA, 2003.
- 6 田嶋嘉雄: 1. 生理学的性状 I. 寿命・生存率. 実験動物の生物学的特性データ. 編集: 堀内茂友, 奥水馨, 安達二郎, 及川弘, 後藤信男, 谷村孝, 谷本義文, 松沼尚史, 宮嶋宏彰, 山田淳三. ソフトサイエンス社, 東京. 1989; pp. 26-28.
- 7 Waki H, Yamasaki M, Katahira K, Katsuda S, Maeda M, Shimizu T. Developmental changes in functional characteristics of aortic baroreceptor afferents in rats. *Exp Physiol*, 2007; 93(3): 319-324.
- 8 田嶋嘉雄: 4. 血液生化学的性状 B. 動物別の血液生化学的性状. 実験動物の生物学的特性データ. 編集: 堀内茂友, 奥水馨, 安達二郎, 及川弘, 後藤信男, 谷村孝, 谷本義文, 松沼尚史, 宮嶋宏彰, 山田淳三. 株式会社ソフトサイエンス社, 東京, 1989; pp. 159-166.
- 9 清水強: 循環調節機能の生後発達. *日本生理誌* 1989; 51: 137-152.
- 10 Akimoto T, Sugawara J, Ichikawa D, Terada N, Fadel PJ, and Ogoh S: Enhanced open-loop but not closed-loop cardiac baroreflex sensitivity during orthostatic stress in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301: R1591-R1598.
- 11 Terada N and Takeuchi T: Postural changes in venous pressure gradients in anesthetized monkeys.

Am. J. Physiol. 1993 ; 264 : H21–H25.

12 Waki H, Shimizu T, Katahira K, Nagayama T, Yamasaki M, Katsuda S : Effects of micro - gravity elicited by parabolic flight on abdominal aortic pressure and heart rate in rats. *J. Appl. Physiol.* 2002 ; 93 : 1893–1899.

13 Morita H, Abe C, Kawada T, Tanaka K, Sugimachi M : Role of baroreflex and vestibular system in controlling arterial pressure upon posture transition. *Space Utiliz. Res.* 2010 ; 26 : 138–139 (in Japanese).

14 Rowell LB : Passive effect of gravity. In human cardiovascular control. Oxford University Press, New York, NY, USA. 1993 ; pp. 3–36.

15 Edgell H, Robertson AD, Hughson RL : Hemodynamics and brain blood flow during posture change in younger women and postmenopausal women compared with age-matched men. *J. Appl. Physiol.* 2012 ; 112 : 1482–1493.

16 Hinghofer-Szalkay H Moser M : Fluid and protein shifts after postural changes in humans. *Am. J. Physiol.* 1986 ; 250 (1 Pt 2) : H68–H75.

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 1 件)

① Nishimura Hironobu, Yamasaki Masao. Changes in blood pressure, blood flow towards the head and heart rate during 90 deg head-up tilting for 30 min in anaesthetized male rats. *Exp Physiol*, 103(1),2018,31-39.(査読有)

[学会発表] (計 14 件)

① Yamasaki Masao and Nishimura Hironobu. Cardiovascular changes and neural regulation in response to the 90 degrees head-up tilt in anesthetized rats. 10th Asian Microgravity Symposium 2014, p83, Korea, Oct 21-25, 2014.

② Yamasaki Masao, Nishimura Hironobu, 他 4 名. Changes of cardiovascular parameters during 90 degrees HUT in aging rats. 第92回日本生理学会、2015. *J Physiol Sci*, Vol. 65 (suppl), p103..

③ Masao Yamasaki, Nomura Hiroko, 他 3 名. Prolonged 90 degrees head-up tilt leads the decline of blood pressure in anesthetized aging rats. 36<sup>th</sup> Gravitational Physiol., Ljubljana, Slovenia, June 8th, 2015.

④ 水谷夏希, 西村宗修, 山崎将生. 他 2 名. 加齢ラットにおける 90°Head-up tilt に対する循環応答. 日本宇宙生物科学会第6大会、東京、9月、2015.

⑤ Nishimura Hironobu, Yamasaki Masao, 他 3 名. Blood pressure is not well maintained during 90 degrees head-up tilt for 30 min in anesthetized aging rats. 第 93 回日本生理学会、札幌、2016.

⑥ Hiraiwa Tetsuya, Nishimura Hironobu,

Yamasaki Masao. Changes of cardiovascular parameters after 90 degrees head-up-tilt in anesthetized rat. 第 93 回日本生理学会、2016.

⑦ Yamasaki Masao, Nishimura Hironobu, Hiraiwa Tetsuya. Baroreflex response to blood pressure change due to postural transitions in aging rats: 90 degrees head-up tilt experiment. Joint conference: Life in space for life on Earth (37<sup>th</sup> Gravitational Physiol.), Toulouse, France, 2016.

⑧ Yamasaki Masao, Waki Hidefumi, Shimizu Tsuyoshi. Studies on the cardiovascular system and its regulations under real and simulated microgravity conditions in space and ground-based experiment. 11th Asian Microgravity Symposium, Sapporo, Japan, 2016.

⑨ Hironobu Nishimura, Yamasaki Masao, 他 4 名. Developmental and Age-related Characteristics of the Changes in Cardiovascular Parameters during Long-term 90 Degrees Head-up Tilting in Anesthetized Rats. 11th Asian Microgravity Symposium, 2016.

⑩ Hiraiwa Tetsuya, Yamasaki Masao, 他 4 名. The fluctuation of arterial blood pressure after transition to supine posture from upright position in anesthetized rats. 11th Asian Microgravity Symposium, 2016.

⑪ 平岩徹也, 西村宗修, 酒井有理, 橋本千穂, 嘉山裕介, 山崎将生. 日本宇宙航空環境医学会第 62 回・宇宙生物科学会第 30 回大会・合同学会、愛知、2016.

⑫ 西村宗修, 平岩徹也, 山崎将生. 第 63 回中部日本生理学会、岡崎、2016. *日本生理学雑誌* Vol.79 (1), p21, 2017.

⑬ Nishimura Hironobu, Yamasaki Masao, Hiraiwa Tetsuya, Hashimoto Chiho, Sakai Yuri, Yusuke Kayama. 第 94 回日本生理学会、浜松、2017. *J Physiol. Sci.*, Vol.67 (suppl), 2017.

⑭ Yamasaki Masao, Nishimura, Hironobu, Shimizu Tsuyoshi. 他 2 名. Developmental and aging characteristics of the cardiovascular responses after postural transitions: experiments of head-up or head-down tilting in anesthetized rats and rabbits. 39<sup>th</sup> Congress of the Int'l Union of Physiological Science: IUPS, Rio De Janeiro, Brazil, 2017.

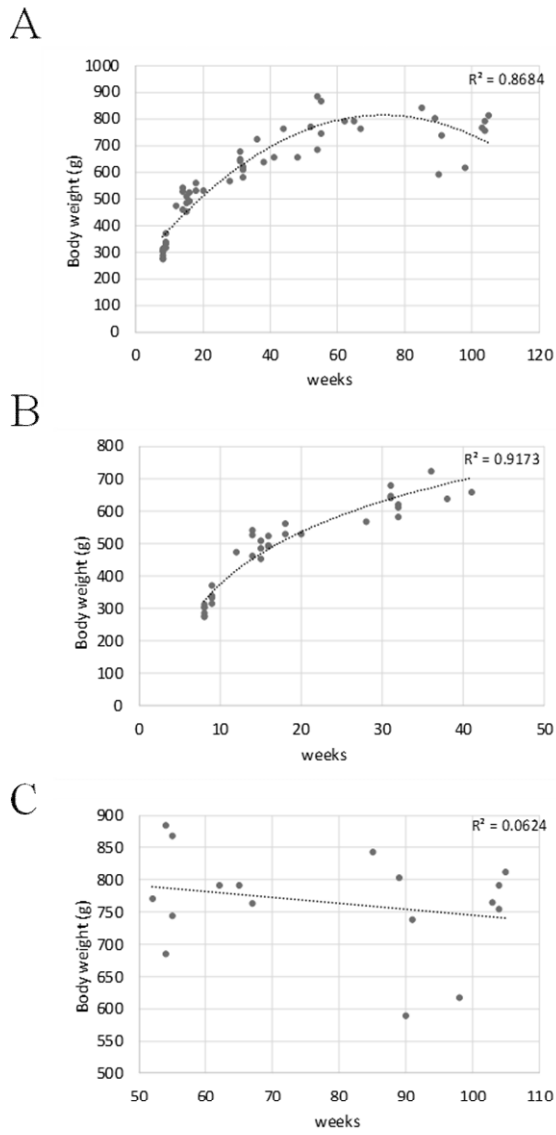
6. 研究組織

(1) 研究代表者  
山崎将生 (YAMASAKI Masao)  
藤田保健衛生大学・大学院保健学研究科・教授  
研究者番号 : 10192395

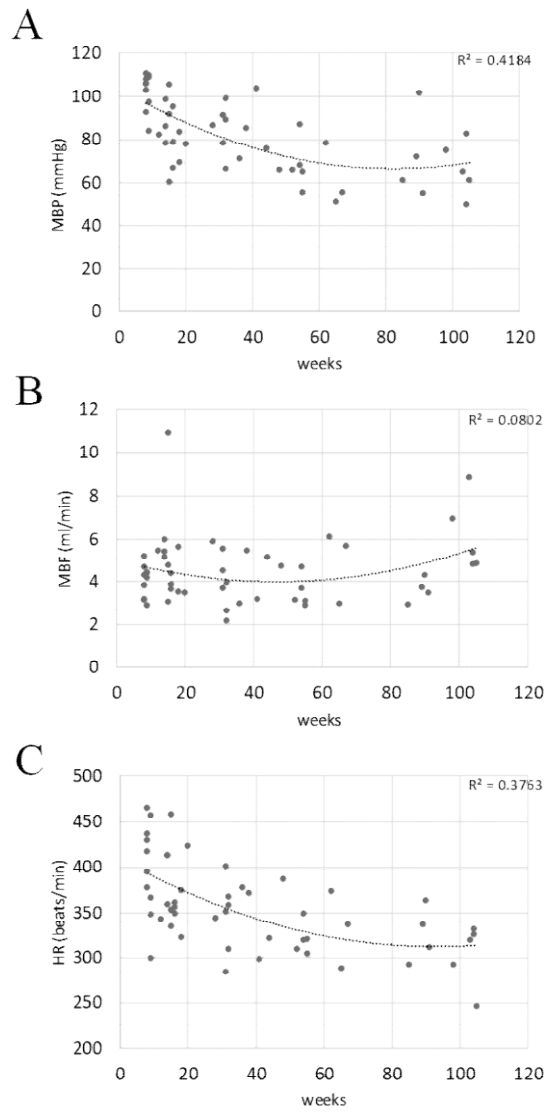
(4) 研究協力者  
西村宗修 (NISHIMURA Hironobu)  
平岩徹也 (HIRAIWA Tetsuya)

**Table 1** BP, BF and HR at maximal response just after onset of 90° HUT in each group

Group	maximal response				BF (ml/min)	HR (beats/min)
	BP (mmHg)					
	systolic	diastolic	pulse	mean		
young (8-9 w, n=10)	114.2±6.7 <sup>#</sup>	64.8±10.5 <sup>#</sup>	49.4±7.7	84.9±8.4 <sup>#</sup>	3.0±0.8 <sup>#</sup>	398.8±51.5
adult (12-18 w, n=12)	89.8±10.7 <sup>#</sup>	54.8±10.6 <sup>#</sup>	34.9±15.4	70.0±9.6 <sup>#</sup>	3.9±1.6 <sup>#</sup>	378.7±36.6
aging A (31-41 w, n=9)	95.0±15.9 <sup>#</sup>	48.3±8.7 <sup>#</sup>	46.7±11.7	68.9±11.0 <sup>#</sup>	2.4±1.1 <sup>#</sup>	345.7±40.0
aging B (52-67 w, n=8)	92.4±15.7 <sup>#</sup>	38.5±7.0 <sup>#</sup>	53.9±9.9 <sup>#</sup>	54.3±9.0 <sup>#</sup>	3.0±1.4 <sup>#</sup>	325.6±28.4
aging C (85-105 w, n=9)	94.2±12.0 <sup>#</sup>	38.2±6.6 <sup>#</sup>	56.0±9.0 <sup>#</sup>	59.0±13.6 <sup>#</sup>	4.0±1.4 <sup>#</sup>	312.4±32.8
SAD (adult) (14-18 w, n=7)	78.6±20.9 <sup>#</sup>	44.5±8.0 <sup>#</sup>	34.1±22.1 <sup>#</sup>	59.7±5.6 <sup>#</sup>	2.7±0.7 <sup>#</sup>	406.2±48.4



**Fig. 1** Developmental and age-related change of body weight in Male SD rats. A, Weight in all rats; B, Developmental change of weight between young and aging A; C, Age-related change of weight after age of 50 weeks. (西村、山崎未発表資料)



**Fig. 2** Age-related changes in basal MBP, MBF and HR in Male SD rats. A, Basal MBP; B, basal MBF; C, basal HR. MBP, mean blood pressure; MBF, mean blood flow towards the head; HR, heart rate. (西村、山崎未発表資料)

**Table 2** BP, BF and HR at plateau in each group

Group	BP (mmHg)				BF (ml/min)	HR (beats/min)
	systolic	diastolic	pulse	mean		
young (8-9 w, n=10)	128.8±9.2	80.8±13.8	48.0±12.8	98.1±10.9	3.3±0.9 <sup>#</sup>	405.7±51.8
adult (12-18 w, n=12)	102.9±9.2	67.4±14.7	35.5±18.0	80.5±12.4	4.2±1.8 <sup>#</sup>	383.3±39.2 <sup>#</sup>
aging A (n=9) (31-41 w, n=9)	115.2±21.2	62.9±14.4	52.4±12.9	81.1±15.3 <sup>#</sup>	3.1±1.0 <sup>#</sup>	353.3±40.5 <sup>#</sup>
aging B (n=8) (52-57 w, n=8)	104.0±13.9	46.0±8.1	58.0±8.2	61.4±9.4*	3.4±1.6	332.8±25.8*
aging C (n=9) (85-105 w, n=9)	102.8±9.7 <sup>†</sup>	42.8±8.3 <sup>†</sup>	59.9±7.5	63.8±14.3 <sup>#</sup>	4.3±1.3 <sup>†</sup>	315.7±35.1
SAD (n=7) (14-18 w, n=7)	90.9±24.2*	54.5±7.5*	36.4±23.6	67.7±8.8*	2.9±1.0 <sup>#</sup>	408.9±48.1

w, weeks. SAD, sinoaortic denervation (14-18 weeks, n=7). BP, systemic blood pressure; BF, blood flow towards the head; HR, heart rate; systolic, systolic blood pressure; diastolic, diastolic blood pressure; pulse, pulse pressure. The number of data in systolic, diastolic and pulse are n=9 in young, n=12 in adult, n=7 in aging A, n=8 in aging B, n=8 in aging C and n=7 in SAD. Time from onset: young, 34.9±19.4 sec; adult, 30.7±13.1 sec; aging A, 42.0±21.2 sec; aging B, 38.6±19.9 sec; aging C, 51.7±37.8 sec; SAD, 22.4±5.8 sec. Values indicate mean±SD. #P < 0.01, \*P < 0.05 compared with control values before 90° HUT (Student's paired t test). Partial results in adult and SAD were published in Exp. Physiol.

**Table 3** BP, BF and HR at 30 min after 90° HUT in each group

Group	BP				BF (ml/min)	HR (beats/min)
	(mmHg)					
	systolic	diastolic	pulse	mean		
young (n=10) (8-9 w, n=10)	127.8±14.8	80.4±17.7	47.4±12.5	98.7±16.0	2.8±0.9 <sup>#</sup>	404.8±50.9
adult (n=12) (12-18 w, n=12)	103.4±12.4	62.4±15.2	41.0±18.9	76.2±14.7	3.7±2.1*	378.3±39.6
aging A (n=9) (31-41 w, n=9)	119.7±19.6	63.9±11.3	55.7±15.0	81.0±13.0	3.1±1.2*	362.4±49.8*
aging B (n=8) (52-67 w, n=8)	96.8±18.3*	41.6±9.2*	55.2±11.5	56.5±11.5*	3.3±1.3*	322.6±31.3
aging C (n=9) (85-105 w, n=9)	100.8±2.7	41.3±6.2	59.6±5.2	61.3±10.6*	4.1±1.1	321.4±38.9
SAD (n=7) (14-18 w, n=7)	81.3±26.8*	49.7±17.8	31.7±20.2	61.1±18.5*	2.0±1.1 <sup>#</sup>	396.0±52.1

w, weeks. SAD, sinoaortic denervation (14-18 weeks, n=7). BP, systemic blood pressure; BF, blood flow towards the head; HR, heart rate; systolic, systolic blood pressure; diastolic, diastolic blood pressure; pulse, pulse pressure. The number of data in systolic, diastolic and pulse are n=9 in young, n=12 in adult, n=7 in aging A, n=8 in aging B, n=8 in aging C and n=7 in SAD. Values indicate mean±SD. #P < 0.01, \*P < 0.05 compared with control values before 90° HUT (Student's paired t test). Partial results in adult and SAD were published in Exp. Physiol.