

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32675

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500478

研究課題名(和文) ポジトロン断層法脳血流計測を用いた運動負荷時の脳循環調節機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of possible mechanism for regulation of cerebral blood flow during exercise

研究代表者

日浦 幹夫 (HIURA, Mikio)

法政大学・スポーツ健康学部・教授

研究者番号：10327918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：陽電子放出断層撮像法(positron emission tomography ; PET)を用いて健常若年男性を対象として低強度の自転車エルゴメーター運動負荷前後での局所脳血流量(regional cerebral blood flow ; rCBF)を解析した結果、1)運動開始時と継続時ではrCBF変化のパターンが異なり、下肢の筋群からの上行性神経伝達、central commandなどが運動中の脳循環調節に関与することを提示した。2)運動後は後部帯状回等において約16%のrCBF減少を認めた。3)同じ条件の運動における前頭葉皮質の局所脳酸素代謝の変化はrCBFとは異なることが確認された。

研究成果の概要(英文)：We investigated changes in regional cerebral blood flow (rCBF) during cycling ergometer which was continued at low intensity. Main findings of this research project are; 1) Distribution of increased rCBF during exercise was differed between the onset and a later phase of exercise. Afferent neural impulse from working muscles in lower limbs and central command would have a role in regulation of rCBF during exercise. 2) rCBF reduced after exercise secession by 16 %, approximately, in several regions such as posterior cingulate gyrus. 3) The similar type of exercise as evaluated in the PET study induced changes in regional oxygenation which were distinct from the tendency of those in rCBF.

研究分野：脳計測科学

キーワード：陽電子放出断層撮像法 脳血流 運動

1. 研究開始当初の背景

これまでの脳循環調節機構に関する研究では、脳血流自動調節能 (Lassen, 1959) や脳血管二酸化炭素反応性 (Kety and Schmidt, 1948) などの概念がされてきたが、これらの概念は安静時の負荷試験によって得られた知見である。運動負荷自体のダイナミックな生理学的影響を考慮した場合、運動負荷によって生じる呼吸および循環応答に伴う動脈血中二酸化炭素分圧 (PaCO₂) や血圧の変化 (呼吸および循環応答) と関連して、脳循環調節機構は変化することが指摘されている (Panerai, 1999)。研究代表者らはこれまでに経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler ultrasonography ; TCD) や近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy ; NIRS) を用いた計測を活用して運動負荷時の脳循環動態に関する研究成果を得てきたが、解剖学的な脳機能分担を解明する目的で、陽電子放出断層撮像法 (positron emission tomography ; PET) によって局所脳血流量 (regional cerebral blood flow ; rCBF) を解析する研究計画を立案した。

2. 研究の目的

(1) 運動負荷時 PET 計測による rCBF 変化

本研究は定常運動負荷時 PET によって rCBF を解析し、rCBF の所見に基づいて運動時に固有な脳循環調節機構を解明することを目的とする。運動負荷時の脳血流自動調節能および脳血管二酸化炭素反応性を rCBF 解析によって、各脳領域の機能分担を考慮して定量評価することを目的として立案、遂行された。TCD、NIRS を用いた運動負荷時の脳循環、酸素代謝を観察した方法では、機能解剖学に rCBF を定量評価することは不可能であるため、運動負荷時の脳循環動態を解明する目的で PET 計測と MRI 画像を融合した解析を行い、呼吸、循環応答、筋活動、運動遂行指令などの運動関連因子に関係する各脳領域の rCBF 変化を定量的に精査することを目的とした。

また、運動負荷中の局所脳酸素代謝をリアルタイム計測する目的で、汎用性の高い NIRS を用いて得られる指標と PET 計測で得られる rCBF を比較検討し、NIRS の指標の生理学的意義について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

健康な若年男性 (22.7 ± 1.9 才) 10 名を対象とし、仰臥位自転車エルゴメーターを低強度 (71 ± 11 watts) にて実施し、運動前後において PET 計測を行い各脳領域の rCBF の変化について検討した。運動負荷中の生理学的指標として心拍数、血圧、酸素摂取量、心拍出量などを、呼吸代謝測定装置 (CPET, Cosmed, Rome, Italy) インピータンス心拍出量計 (PhysioFlow, Manatec, Paris,

France) を用いて計測した。得られた画像は SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて解析した。解剖学的情報を精査する目的で、各被験者の MRI 平均画像上で PET 計測の解析を実施した。

Figure 1.



(2) 運動負荷前後の rCBF 変化

(1) と同じ対象者、プロトコールにより、運動前の安静時と運動後の安静時の各脳領域の rCBF 変化について SPM8 を用いて解析した。同時に血圧変動を計測した。

(3) 運動負荷中の前頭葉皮質 rCBF (PET 計測) と局所酸素代謝 (NIRS 計測) の比較

PET 計測を実施した健康な若年男性 10 名と年齢、運動習慣が同等な 10 名の別のグループを対象とし、(1) と同じプロトコールにて運動を実施し、安静時、運動負荷中、運動負荷後の前頭葉皮質を関心領域とした NIRS 計測を実施した。(1) において実施した計測結果を活用し、NIRS 計測の関心領域に一致する部位の rCBF と NIRS 計測結果を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 運動負荷時 PET 計測による rCBF 変化

運動開始前の安静時と仰臥位自転車エルゴメーターによる運動負荷中の生理学的指標を (Table 1) に示した。

Table 1. Physiological parameters measured at rest and during exercise.

	Rest	Ex1	Ex2
Heart rate (bpm)	60 ± 5	96 ± 2*	104 ± 9*
CO (L/min)	3.8 ± 0.7	7.3 ± 1.4*	8.3 ± 1.5*, †
VO ₂ (mL/min/kg)	5.4 ± 1.2	18.6 ± 4.4*	18.8 ± 4.2*
PaCO ₂ (mmHg)	36.9 ± 2.6	38.9 ± 2.9*	39.0 ± 3.2*

Values are shown as means ± SD (n = 10). CO, cardiac output; VO₂, pulmonary oxygen uptake; PaCO₂, arterial tension of carbon dioxide.

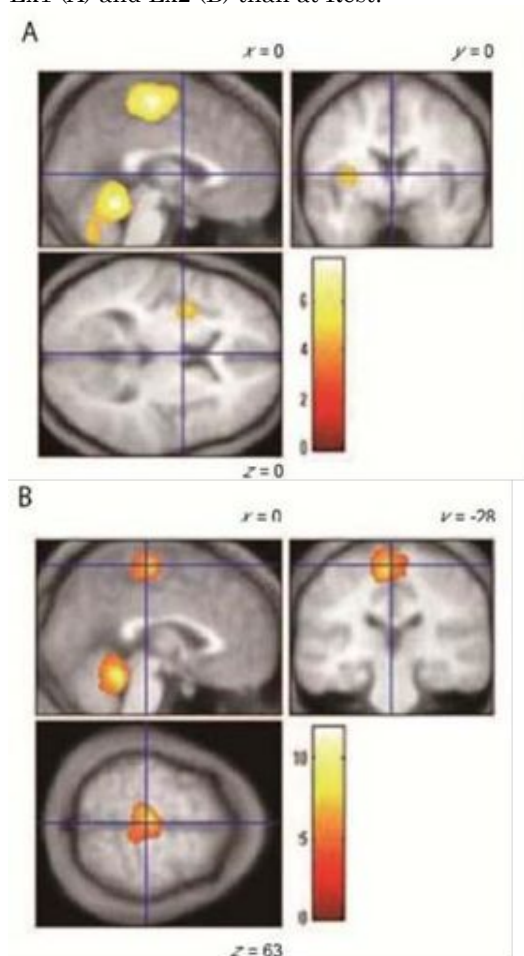
The data were averaged over the 2 min of the PET scan. Significance of difference from Rest: *P < 0.01. Significance of difference from Ex1: †P < 0.05.

本研究にて実施した運動負荷の条件として、中等度以下の強度での運動を継続し、血圧変化も伴わないことが挙げられる。

PET 計測の解析では、運動初期相 (開始から 3 分後; Ex1) では全脳血流量は安静時と比べて 27.9% 有意に増加した。Ex1 では両下肢に相当する一次運動感覚皮質と補足運動野、

小脳虫部、小脳半球および左島皮質において有意な血流増加を認め、安静時と比較し 37.6 ~ 70.5% 増加した。運動継続中(開始から 13 分後; Ex2) では全脳血流量は安静時と比べて有意な変化を認めなかった。Ex2 では両下肢に相当する一次運動感覚皮質と小脳虫部のみに有意な血流増加を認め、安静時と比較し 25.9 ~ 39.7% 増加した。Ex1 と Ex2 において rCBF 変化が異なる脳領域を **Figure 2** に示した。運動開始時に必要な neural control に応じた広範かつ急激な血流増加を認め、血流増加部位は、運動開始時の呼吸循環応答の中枢制御のメカニズムに参与する領域であることが示唆される。運動継続時には全脳血流は安静時と同等に安定し、限局した部位のみに血流増加を認めた。

Figure 2. Brain regions showing higher rCBF at Ex1 (A) and Ex2 (B) than at Rest.



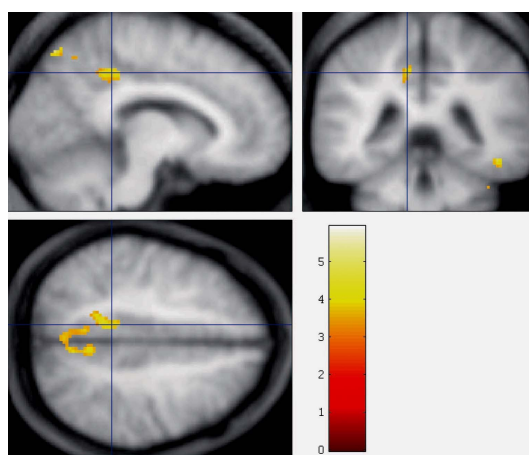
また、動脈血二酸化炭素分圧は毛細血管レベルでの血管拡張により rCBF の変化をもたらす主要な要因であることが知られている (Lassen, 1959)。運動負荷に伴い、動脈血二酸化炭素分圧は約 2mmHg 増加しているが、Ex1 および Ex2 における rCBF の増加(~ 70.5%、~ 40.1%) は二酸化炭素脳血管反応性による rCBF 増加のメカニズムを大きく上回る結果となっていた。今回得られた所見から、運動中の筋活動に着目した場合、機能解剖学および muscle pressor reflex (Dempsey, 2012)

に代表される生理学的メカニズムによって下肢の筋群からの上行性神経伝達が rCBF に関与していることが考えられる。さらに、central command(Williamson, 2006)が運動中の脳循環調節機構と関連することが考えられる。

(2) 運動負荷前後の rCBF 変化

運動前後で平均血圧は 95.0 から 89.5 mmHg に有意に低下した。rCBF は後部帯状回、右島皮質後方、両側楔前部、右側頭葉において有意に減少し $16.3 \pm 1.2\%$ の血流減少を認めた (Figure 3)。血流増加を示す部位は認めなかった。

Figure 3. Brain regions showing decreased rCBF after exercise. Crossed lines correspond to posterior cingulate gyrus.



有酸素運動後に生じる降圧効果は post exercise hypotension (PEH) と呼ばれ、中枢神経系が関与する機序として延髄孤束核を介した自律神経系のループが知られているが、高位脳の関与も報告されている。PEH における rCBF は島皮質、帯状回、視床などで低下することが SPECT を用いた研究で報告されているが、PET を用いた報告は無い。本研究結果では PEH に関連する脳機能局在を提示する所見が得られた。

(3) 運動負荷中の前頭葉皮質 rCBF(PET 計測) と同所酸素代謝(NIRS 計測) の比較

前頭葉皮質下において運動開始 3 分後(Ex1)は rCBF が安静時より約 20% 増加したが、酸化型ヘモグロビン (HbO) は安静時と比べて減少していた。一方、運動開始 13 分後(Ex2)は、rCBF が安静時と同等な値に戻り、HbO は安静時と比べて増加する傾向を認めた。

< 引用文献 >

Lassen et al. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183-238.

Kety and Schmidt, The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. *J Clin Invest* 1948; 27: 484-92.

Panerai et al. Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. Am J Physiol 1999; 277: H1089-99.

Dempsey, New perspectives concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. J Physiol. 2012; 590: 4129-44.

Williamson et al. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. Exp Physiol 2006; 91: 51-58.

Halliwill et al. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? Exp Physiol. 2013; 98: 7-18.

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)

Hiura M., Nariai T., Ishii K., Oda K., Sakata M., Toyohara J., Ishiwata K., Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET., Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 査読あり、2014:34, 389-396.

[学会発表](計9件)

Hiura Mikio, Decreased cerebral blood flow evoked by dynamic exercise; A positron emission study, BRAIN 2015 and BRAIN PET 2015, June 27-July 1, Vancouver (Canada)

Hiura Mikio, Comparison of cerebral blood flow and oxygenation in frontal cortex during exercise, Human Brain Mapping 2015, June 14-18, 2015, Honolulu (USA)

Hiura Mikio, Exercise-induced positive affect is dependent on work intensity and modulated by opioid receptor system distributed in the mesolimbic pathway. A positron emission study, Neuroscience 2014, November 15-19, Washington DC (USA)

日浦幹夫、運動に伴う気分変化の発現機構の検討 中脳辺縁系におけるオピオイド受容体系の関与について、第54回日本核医学会学術総会、2014年11月6~8日、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

日浦幹夫、定常運動負荷時の脳循環調節機構について: H2150 PET 脳血流計測を用いた考察、第25回日本脳循環代謝学会総会、2013年11月1~2日、京王プラザホテル(北海道・札幌市)

Hiura Mikio, Physiological correlates of cerebral blood flow at the onset of the steady-state exercise: a PET study, BRAIN 2013 and BRAIN PET 2013, May 20-23, 2013, Shanghai (China)

日浦幹夫、定常運動負荷中のPET計測による脳血流量の検討 運動開始時と継続中の相違点の考察、第24回日本脳循環代謝学会総会、2012年11月8~9日、リーガロイヤルホテル広島(広島県・広島市)

日浦幹夫、PET計測による自転車エルゴメーター運動負荷時の局所脳血流量変化の検討、第52回日本核医学会学術総会、2012年10月11~13日、ロイトン札幌(北海道・札幌市)

Hiura Mikio, Changes in regional cerebral blood flow during light intensity of cycle ergometry: PET study, 16th congress of the European Federation of Neurological Societies, September 8-11, 2012, Stockholm (Sweden)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日浦 幹夫 (HIURA Mikio)
法政大学・スポーツ健康学部・教授
研究者番号: 10327918

(2) 研究分担者

成相 直 (NARIAI Tadashi)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授
研究者番号: 00228090

石井 賢二 (ISHII Kenji)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長
研究者番号: 10231135

(3) 連携研究者

高橋 勝美 (TAKAHASHI Katsumi)
神奈川工科大学・創造工学部・教授
研究者番号: 30267637

(4) 研究協力者

牟田 光孝 (MUTA Akitaka)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・大学院生