

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32671

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282184

研究課題名(和文) 運動時の脳血流調節における性差の探究

研究課題名(英文) Sex differences in the control of cerebral blood flow during exercise

研究代表者

定本 朋子 (Sadamoto, Tomoko)

日本女子体育大学・体育学部・教授

研究者番号：30201528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：循環エストロゲンが脳血管を増大させるという報告は多いが、脳血流調節に及ぼす女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)の影響は明らかではない。本研究では、運動時の脳血流量を調節する有力因子である脳血管のCO₂反応性を、若年男女の内頸動脈(ICA)と椎骨動脈(VA)において計測し、比較した。また女性被験者では、卵胞早期、卵胞後期、黄体中期におけるCO₂反応性を計測し、月経周期の影響を検討した。その結果、ICAとVAのCO₂反応性に有意な性差および月経周期の影響はみられなかった。このことから、女性ホルモンは脳血管のCO₂反応性を決める因子ではないと推察した。

研究成果の概要(英文)： Circulating estrogen is believed to a dilator of cerebral vessels, but impact of female hormones on the cerebrovascular regulation is not fully understood. In young healthy females, the cerebrovascular CO₂ reactivity, a potent mediator of cerebral flow regulation during exercise, was measured in the internal carotid artery (ICA) and the vertebral artery (VA) during early follicular, late follicular, and mid luteal phases of menstrual cycle. The CO₂ reactivity in females was similar to that observed in males and unchanged across three phases of menstrual cycle in both ICA and VA, suggesting that female hormones are not determining factors for the cerebrovascular CO₂ reactivity.

研究分野：運動生理学

キーワード：月経周期 エストロゲン プロゲステロン 内頸動脈 椎骨動脈 二酸化炭素反応性 超音波法

1. 研究開始当初の背景

脳は性ホルモンの影響を受けやすい組織といわれるが、脳循環調節における性差および月経周期に関する研究は限定的である。運動時においても、脳循環の調節因子として、動脈血圧、心拍出量、動脈血中二酸化炭素分圧 (PaCO₂) などが挙げられてきたが、中でも PaCO₂ に対する自動調節が強力な作用をもつとされている。このため、PaCO₂ に対する脳動脈の感度 (CO₂ 反応性) が性ホルモンの影響を受けるのであれば、運動時の脳血流動態にも差異が生じると仮定される。この仮説を確認するために本研究を立案した。

仮説の検討にあたり、次のようなことを考慮した。第一に脳へ連絡する動脈には内頸動脈 (ICA) と椎骨動脈 (VA) の 2 経路がある。内頸動脈経路は主に大脳皮質等の高次脳へ、椎骨動脈経路は延髄・小脳等の下位脳へ血液を送るとされている。両経路の血流動態が一樣でないことが我々の研究で明らかのため、CO₂ 反応性に対する性ホルモンの影響は、両経路における検討が必要である。第二に、最近の研究において脳動脈の CO₂ 反応性は姿勢により変動する可能性が示唆されていることから、仰臥位と起立位の両姿勢における検討が必要と考えられる。起立位は仰臥位に比べて交感神経が賦活された状態であり、両姿勢の比較は交感神経作用の影響を考察する上でも重要と考えられる。第三に、脳動脈における性ホルモンの影響が脳固有の特異的反応か否かを確認するために、対照データとして末梢動脈における性ホルモンの影響についても検討する必要がある。

2. 研究の目的

課題 . 仰臥位姿勢における内頸動脈

(ICA) および椎骨動脈 (VA) の脳血流量と CO₂ 反応性の男女差を検討する。

課題 . ICA および VA の脳血流量と CO₂ 反応性に及ぼす月経周期の影響を、仰臥位と起立時 (頭部拳上 60 度) において検討する。

課題 . 末梢上腕動脈の血流依存性血管拡張 (FMD) に対する月経周期の影響を検討する。

3. 研究の方法

全ての研究は日本女子体育大学研究倫理委員会における承認を得た後に実施した。

(1) 主な測定項目 . 血清 17 エストラジオール (E₂) とプロゲステロン (PG) 濃度を全自動化学発光免疫測定法 (ARCHITECT アナライザー, アボットジャパン) により計測した。

ICA (外頸動脈との分岐点から 1.5cm 上流の位置) と VA (鎖骨下動脈と頸椎第 3 突起間) における動脈血管径と平均血流速度を超音波法 (Vivid-I, GE ヘルスケア) により計測し、脳血流量を算出した。呼気終末二酸化炭素濃度 (FeCO₂) を呼気ガス用質量分析計 (ARCO2000, アルコシステム) によりプレスバイプレスで計測した。動脈血圧および心拍数をフィノメータ (Finometer, Finapres Medical Systems BV) により計測し、モデルフロー法 (BeatScope 1.1) を用いて 1 回拍出量および心拍出量を算出した。女性被験者には、実験開始前の 2~3 回の月経周期間の基礎体温と排卵チェック尿検査を依頼した。これにより正常月経 (25~38 日) であることを確認した。

(2) 実験手続き .

課題 . 健康な若年成人男女各 10 名 (女性 2 名について CO₂ 反応性測定不能) が実験に参加した。女性は月経終了後 3-5 日後の卵

胞早期に実験を行った。12時間絶食後に採血し、ICAとVAの脳血流量、呼気ガス、動脈血圧を計測した。CO₂反応性は、通常大気、高炭酸、低炭酸の3条件時に計測したFECO₂に対する脳血流量との一次回帰式の傾きとした。

課題 正常月経の健康な若年女性22名において、週3回の頻度で4~5週間にわたり採血とICAおよびVA脳血流量を記録し、卵胞早期、卵胞後期、排卵直後、黄体前期、黄体後期の5期における脳血流量の変動を検討した。また10名の被験者について、卵胞早期、卵胞後期、黄体中期におけるICAとVAのCO₂反応性を仰臥位と起立位において計測し、姿勢間の比較をした。

実験 正常月経周期を有する21名の健康な若年女性において、卵胞早期、卵胞後期、黄体中期における上腕動脈の阻血後開放に伴う流量依存性血管拡張作用(FMD)を計測し、FMDに対する月経周期の影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 課題 卵胞早期に計測した女性のE2とPGは男性の値と差がなかった(表1)。同様に、ICA血流量も男女差はなく(男性;310.2±70.71,女性;312.6±56.94 ml/min),VA血流量にも性差はなかった(男性;88.0±40.57 ml/min,女性;89.3±38.72 ml/min)。しかし、ICAのCO₂反応性は男性が9.99±3.53であるのに対し女性は12.06±3.39であり、女性の方が高い傾向を示した。VAのCO₂反応性に性差はなかった(男性;2.72±1.11,女性;2.68±0.99)。

表1 若年男女におけるエストロゲン(E2)とプロゲステロン(PG)の濃度(pg/ml)

	男性	女性(卵胞早期)
E2	24.6±9.11	31.0±8.46
PG	0.24±0.08	0.31±0.08

(2) 課題 月経周期に伴ってE2は卵胞後期で顕著に高くなり、PGは黄体中期および黄体後期で高くなるという変動を示した(図1)。しかし、ICAとVAの脳血流量は、5つの月経周期間において変動せず、ほぼ一定値を示した。また心拍数、動脈血圧、FECO₂、心拍出量もほぼ一定値を示していた。

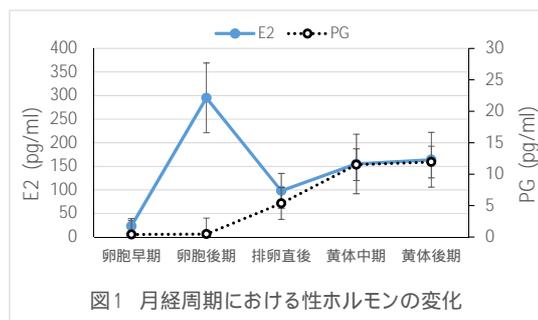


図1 月経周期における性ホルモンの変化

仰臥位におけるICAとVAのCO₂反応性は(図2)、卵胞早期、卵胞後期および黄体中期間において有意差はみられなかった。また男性の値とも差はなかった。なおVAのCO₂反応性は、ICAのそれよりも有意に低いことが示された。

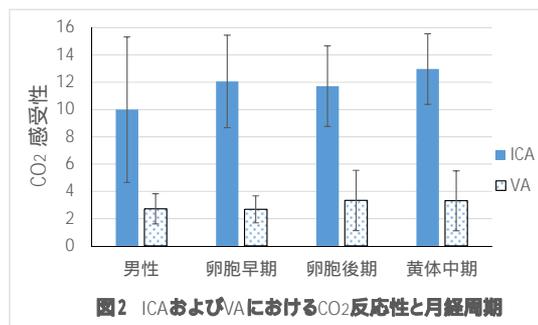


図2 ICAおよびVAにおけるCO₂反応性と月経周期

ICAにおける仰臥位と起立位のCO₂反応性を比較すると(図3)、起立位のCO₂反応性が仰臥位に比べて有意に低下していた。この低下に性差および月経周期の影響はみられなかった。一方、VAでは仰臥位と起立位間に有意差はなかった。

(3) 課題 上腕動脈のFMDは、シアーレートで標準化したFMD指標(阻血前基準値か

ら阻血後の血管径の最大増加率を阻血解除後の血流量積分値で除した値)は、卵胞後期が他期よりも有意に高いことが示された。したがって、末梢上腕動脈の血管内皮機能には月経周期に伴う性ホルモンの影響が示された。

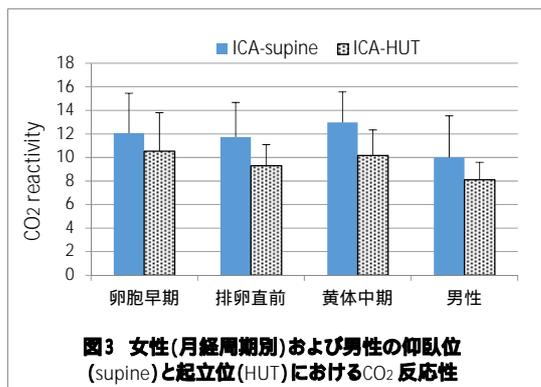


図3 女性(月経周期別)および男性の仰臥位(supine)と起立位(HUT)におけるCO₂反応性

(4) まとめ

末梢組織へ血液を送る上腕動脈では、E2が高くなる卵胞後期(排卵直前)に血管内皮機能も高くなるという性ホルモンの有意な影響がみられた。しかし、脳へ血液を送る2つの脳動脈(ICAとVA)を調節するCO₂反応性には、有意な性差および月経周期の影響がみられなかった。一方、仰臥位に比較して起立位では、ICAのCO₂反応性が有意に低下することが示された。この低下に男女差および月経周期の影響はみられなかった。今後、個人差が大きい男性被験者やCO₂反応性が欠如していた女性被験者の追加実験を行い、更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(下記含め計7件)

Que A, Sato K, Yoneya M, Sadamoto T: Decreased compliance in the deep and superficial conduit veins of the upper arm during prolonged cycling exercise. *Physiol Rep*, 査読有, 2017, 5, pii: e13253. doi: 10.14814/phy2.13253.

Hirasawa A, Sato K, Yoneya M, Sadamoto T, Bailey DM, Ogoh S: Heterogeneous Regulation of Brain Blood Flow during Low-Intensity Resistance Exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 査読有, 2016, 48, 1829-1834.

doi: 10.1249/MSS.0000000000000948.

Sato K, Oue A, Yoneya M, Sadamoto T, Ogoh S: Heat stress redistributes blood flow in arteries of the brain during dynamic exercise. *J Appl Physiol*, 査読有, 2016, 120, 766-773.

doi: 0.1152/jappphysiol.00353.2015.

Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T, Shibasaki M: Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded

lower body negative pressure in humans.

Exp Physiol, 査読有, 2015, 100, 259-266.

doi: 10.1113/expphysiol.2014.083964.

米谷茉里奈, 夏井裕明, 大槻曜生, 佐藤耕平, 定本朋子: 月経周期が若年女性の脳血流量に及ぼす影響. *J Exerc Sci*, 査読有, 2014, 24, 9-18.

〔学会発表〕(下記含め計10件)

大槻曜生, 佐藤耕平, 定本朋子: LHサージを基準にした月経周期における血流依存性血管拡張の変動. 日本体育学会第66回大会, 東京, 2015, 8月26日.

大槻曜生, 夏井裕明, 佐藤耕平, 定本朋子: 月経周期が若年女性の脳血流量に及ぼす影響. 第23回日本運動生理学会, 東京, 2015, 7月26日.

小河繁彦, 平澤愛, 岡崎和伸, 宮本忠吉, 佐藤耕平, 定本朋子, 芝崎学: 起立ストレス時の脳循環応答. 第69回日本体力医学会大会, 長崎, 2014, 9月19日.

平澤愛, 佐々木寛幸, 小野慎之助, 小河繁彦: レジスタンス運動に伴う昇圧応答

に対する脳血管ストレス緩衝メカニズム。
第 22 回日本運動生理学会大会，岡山，
2014，7 月 20 日。

Yoneya A, Sato K, Ooue A, Hirasawa A,
Sadamoto T: Effects of endurance
training on the internal carotid and
vertebral artery blood flow responses
to graded dynamic exercise. The 18 th
Annual Congress of the European
College of Sport Science, Barcelona,
2013, 6 月 28 日。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

定本 朋子 (SADAMOTO TOMOKO)
日本女子体育大学・体育学部・教授
研究者番号：30201528

(2)研究分担者

小河 繁彦 (OGO SHIGEHICO)
東洋大学・理工学部・教授
研究者番号：80553841

(3)連携研究者

夏井 裕明 (NATSUI HIROAKI)
日本女子体育大学・体育学部・教授
研究者番号：80266858
佐藤 耕平 (SATO KOHEI)
日本女子体育大学・体育学部・准教授
研究者番号：00409278
大上 安奈 (OOUE ANNA)
東洋大学・食環境科学部・講師
研究者番号：00550104

(4)研究協力者

大槻 曜生 (Otsuki Aki)
日本女子体育大学附属基礎体力研究所・
助教
米谷 菜里奈 (YNEYA MARINA)
日本女子体育大学附属基礎体力研究所・
技術職員