

平成 29 年 9 月 13 日現在

機関番号：32671

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460324

研究課題名(和文) 椎骨動脈の動的血流調節：低形成の影響とトレーニングの効果を探る

研究課題名(英文) Blood flow regulation in vertebral artery.

研究代表者

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

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)：左右の椎骨動脈は合流し脳底動脈となり小脳・脳幹・脊髄に血液を供給する非常に重要な脳血管であるが、血流調節においては不明な点が多い。また、椎骨動脈は解剖学的に多様であり、～5-8%の確率で左右差を伴った狭小化すなわち「低形成」が認められる。近年、椎骨動脈の低形成は、脳幹・小脳領域における脳卒中や偏頭痛のリスク要因となる可能性が報告されているが、このメカニズムは不明である。本申請課題においては、1) 椎骨動脈の低形成が動的脳血流調節機能に及ぼす影響、2) 姿勢変化に対する椎骨動脈の血流変化、3) 長期ベッドレストに対する脳循環動態の適応、を明らかにし椎骨動脈の血流調節作用の特異性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have suggested that vertebral artery (VA) hypoplasia is a predisposing factor for posterior cerebral stroke. We examined whether anatomical vertebrobasilar ischemia, i.e., unilateral VA hypoplasia and insufficiency, impairs dynamic blood flow regulation. Twenty-eight female subjects were divided into three groups by defined criteria: 1) unilateral VA hypoplasia (N = 8), 2) VA insufficiency (N = 6), and 3) control (N = 14). We evaluated left, right, and net VA blood flows by ultrasonography during hypercapnia, normocapnia, and hypocapnia to evaluate VA CO₂ reactivity. In this study, VA hypoplasia reduced CO₂ reactivity, although non-hypoplastic VA may compensate this regulatory limitation. In subjects with VA insufficiency, lowered CO₂ reactivity at the both VA could not preserve normal net VA CO₂ reactivity. Our findings provide important information regarding anatomical risk for stroke and ischemia in posterior cerebral circulation.

研究分野：環境生理学

キーワード：椎骨動脈 低形成 不活動 脳血流調節 姿勢変化

1. 研究開始当初の背景

(1) 椎骨動脈は主に脳の後部領域(脳幹・小脳・脊椎)に血液を供給する重要な動脈である。椎骨動脈は解剖学的に多様であり、~5-8%の確率で左右差を伴った狭小化すなわち「低形成」が認められる(図1)。近年、椎骨動脈の低形成は、脳幹・小脳領域における脳卒中や偏頭痛のリスク要因となる可能性が報告されているが、このメカニズムは不明である。椎骨動脈の低形成は、血流低下のみならず、動的血流調節機能の低下を引き起こし、脳疾患のリスクを高める可能性が考えられる。本研究課題では、椎骨動脈の低形成が動的血流調節機能(CO₂ Reactivity)に与える影響、さらに、低形成に伴う動的血流調節作用の低下に対するカウンターメジャーとしての運動トレーニングの効果을明らかにしたいと考えた。

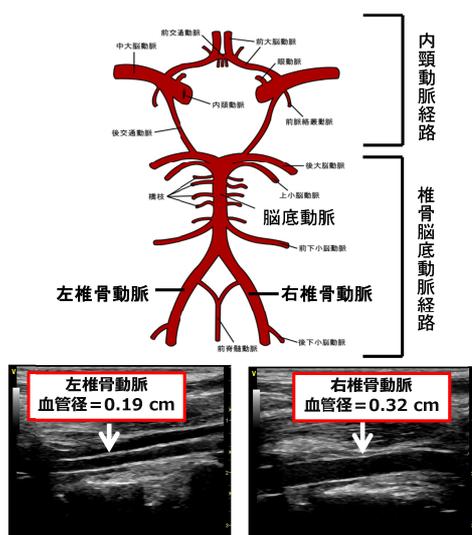


図1. 上)脳への血液供給経路、下)超音波診断装置による椎骨動脈の血管画像(26歳女性左側低形成:申請者撮影)

(2) 上記したように当初の研究計画では、椎骨動脈の血流調節に対する低形成の影響と、運動トレーニングの効果を3か年に渡り検証する予定であった。初年度は研究計画通り、低形成の影響を検証したものの、2年目から

は研究計画を一部変更し研究を実施した。我々の研究グループの先行研究から、椎骨動脈の血流調節が起立ストレス時における失神誘発のメカニズムとしての可能性が示唆された。故に、2年目においては姿勢変化に対する椎骨動脈の動的血流調節を検討した。さらに、申請者はヨーロッパ宇宙機構(ESA)との共同研究で、長期不活動(ベッドレスト)が脳循環に及ぼす影響を検証する機会を得た。宇宙飛行士の宇宙酔いや起立耐性の低下のメカニズムとして、椎骨動脈経路の動的血流調節の阻害が十分考えられる。また、長期の不活動(デイトレーニング)による認知機能の低下の一要因として、椎骨動脈の血流低下が関与する可能性がある。故に、研究2年目後半から3年目にかけて、60日間のヘッドダウンベッドレストによるデイトレーニングが椎骨動脈血流に及ぼす影響をESAとの共同実験を通して検証した。

2. 研究の目的

(1) 研究 : 椎骨動脈の低形成が動的血流調節機能(CO₂ Reactivity)に与える影響を明らかにした。

(2) 研究 : 姿勢変化に対する椎骨動脈の血流調節作用を検証した。

(3) 研究 : 60日間の6度ヘッドダウンベッドレストに対する椎骨動脈血流量の変化を明らかにした。

3. 研究の方法

(1) 研究 : 若年女性(20-30歳)200名を対象に超音波診断装置によるスクリーニングを行い、左右の椎骨動脈の低形成を診断した。

椎骨動脈の低形成の基準は、血管径が 0.22 cm 未満かつ血流量が 40 mL/min 未満を低形成とした。このスクリーニングをもとに、左右の片側一方が低形成を持つ片側低形成群 8 名、両側低形成群 6 名、低形成を有しないコントロール群 14 名を設定した。椎骨動脈血流の CO₂ Reactivity を測定するため、以下の 3 条件のプロトコールを設定した。すなわち 1) 通常 CO₂ 吸引条件 (通常大気吸引) 2) 高 CO₂ 吸引条件 (CO₂ 濃度 6%) 3) 自発的な過呼吸による低 CO₂ 条件であった。この 3 条件における左右の椎骨動脈血流量を超音波診断装置により計測し、呼気終末 CO₂ 分圧 (P_{ET}CO₂) の変化に対する椎骨動脈血流量の変化率 (%/mmHg) からそれぞれの血管における CO₂ Reactivity を算出した。

(2) 研究 : 若年男女 9 名を被験者(男 5 名)とした。臥位 (0 度) および座位 (90 度) の 2 条件において、内頸動脈、椎骨動脈、内頸静脈、椎骨静脈の血流量を超音波診断装置により定量化した。その後、各条件において 1) 通常大気吸引、2) 高 CO₂ 吸引、3) 過呼吸をランダムに実施し、脳血流を変動させた際の動的血流調節 (CO₂ Reactivity) を測定した。

(3) 研究 : 健康な 23 名の男性を被験者とした。被験者はドイツ航空宇宙局にて 60 日間の 6 度ヘッドダウンベッドレストを実施した。ベッドレスト期間内には、睡眠、排せつ、入浴、食事中においてもヘッドダウン姿勢を維持した。ベッドレスト開始 3 日前、開始後 60 日目に超音波診断装置を用いて、内頸動脈、外頸動脈、椎骨動脈、内頸静脈の血流量を測定した。

4. 研究成果

(1) 研究 : 椎骨動脈の低形成と動的血流調節機能

本研究の主な知見は以下の通りであった (図 1)。1) 片側低形成群では、ノーマルな椎骨動脈 (L) に比べ、低形成側 (S) で CO₂ Reactivity が有意に低かった (2.65 ± 0.58 vs. $3.00 \pm 0.48\%/mmHg$, $P = 0.027$)。しかしながら、左右を合算した CO₂ Reactivity (Net) コントロール群と有意な差は認められなかった (2.95 ± 0.48 vs. $2.93 \pm 0.42\%/mmHg$, $P = 0.992$)。2) 両側低形成群はコントロール群の比較し、有意に左右を合算した CO₂ Reactivity が有意に低かった (2.29 ± 0.55 vs. $2.93 \pm 0.42\%/mmHg$, $P = 0.032$)。この結果は、低形成側の椎骨動脈は、ノーマルな血管に比べて動的血流調節作用が低いことを示したものである。さらに重要な知見は、両側の低形成を持つ被験者は明らかにコントロール群に比べて血流調節機能が阻害されていることであった。

脳に血液を供給する動脈経路は内頸動脈経路 (内頸動脈からウイリスリングを介して中大脳動脈や前大脳動脈により大脳皮質に血液供給) と、椎骨動脈経路 (左右の椎骨動脈が脳底動脈となり小脳・脳幹・脊髄に血液を供給) に大別される。これまでの報告によると、椎骨動脈は解剖学的に非常に多様であり、個人差が認められるとされている。例えば、健康人の ~5-8% 程度の割合で、片側の椎骨動脈の極端な狭小化すなわち「低形成」が認められ、補償的に対側の椎骨動脈が太くなる現象が認められる。低形成の定義は現在のところ曖昧であるが、血管径が 0.22 cm 未満および血流量 40mL/min 未満を低形成とする場合が多い。最近の臨床的な知見では、椎骨動脈の

低形成を持つ者は、脳幹領域の脳卒中や吐き気を伴う重度の偏頭痛のリスクが高いことが報告されている。本研究での椎骨動脈の低形成が動的血流調節機能を低下させるという知見は、上記した臨床的なリスクを説明する有用な情報であると考えられた。

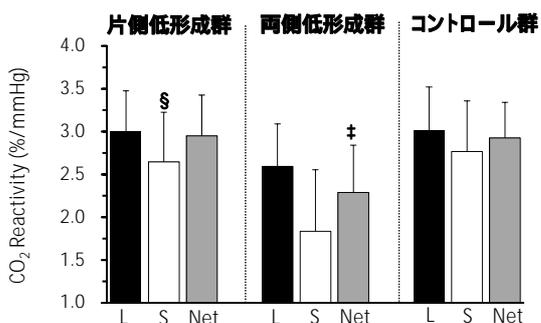


図2. 各群における椎骨動脈の動的血流調節.
L: 太い椎骨動脈, S: 低形成椎骨動脈
Net: 左右の椎骨動脈を合算したCO₂ Reactivityを示す

(2) 研究 : 姿勢変化に伴う椎骨動脈の血流調節作用

図3に本研究の主な知見を示した。1) 臥位から座位の変化時に内頸動脈血流量および内頸静脈血流量は有意に低下したものの ($P = 0.004$ と $P = 0.002$)、椎骨動脈では維持し ($P = 0.348$)、椎骨静脈は有意に増加した ($P = 0.024$)。2) 椎骨静脈の姿勢変化による増加は、椎骨動脈の変化と正の相関関係が認められた ($r = 0.649$, $P = 0.004$) さらに、両条件において CO₂ を変化させた際においても相関関係が認められた (臥位 $r = 0.551$, $P = 0.004$; 座位 $r = 0.612$, $P < 0.001$)。

これまでの先行研究から、立位および座位においては、脳血流は重力 (静水圧) の影響で低下することが明らかになっていた。また、内頸静脈においては圧が低下し閉塞 (コラプス) を起すことが明らかになっていた。本研究からの重要な知見としては、椎骨動脈は姿勢変化の影響を受けず維持しており、内頸静

脈閉塞を椎骨静脈の血流増加が補償していることが明白に示された。さらに、この椎骨動脈の血流調節には、内頸静脈の血流調節が影響していることが示唆された。これらの知見は、起立ストレス時に対する脳血流調節および失神の誘発メカニズムを知る上で、非常に重要な知見であると考えられた。

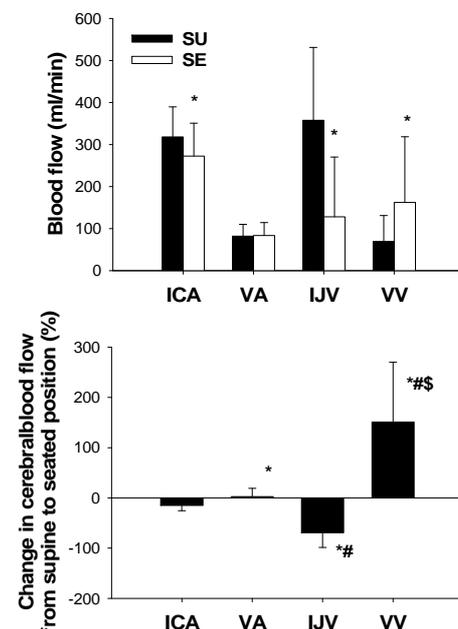


図3. 姿勢変化に対する脳動脈・静脈血流の変化
上) 各条件の絶対値、下) 臥位から座位に対する変化率
SU: 座位、SE: 座位、blood flow: 血流量、ICA: 内頸動脈
VA: 椎骨動脈、IJV: 内頸静脈、VV: 椎骨静脈

(3) 研究 : 長期ベッドレストに対する脳循環の適応

図4に60日間のベッドレストに対する脳循環の変化率を示した。主な弛緩は以下の通りである。1) 60日間のベッドレスト後の椎骨動脈の低下率は内頸動脈に比べて有意に少なかった ($P < 0.05$)。2) 一方、顔面および頭皮へと血液を供給する外頸動脈は約25%増加した。3) 内頸静脈は約55%も低下し、この低下は静脈のコラプスによるものであった。

本研究は、長期ベッドレストおよび微小環境重力環境シミュレーションに対する脳循環

を詳細に検討したものであり、臨床的に、かつ、宇宙医学の観点からも非常に重要な知見である。まず、内頸動脈に比べて椎骨動脈の低下が抑制されていることは、非常に生理的に合目性が高い。椎骨動脈は延髄の自律神経、循環、呼吸中枢領域へ血液を供給するため、生命維持のためには血液の供給維持は極めて重要である。また、顔面領域への血流増加は、宇宙で起こるムーンフェースを説明する重要なデータである。さらには、脳血流の低下に対して内頸静脈の血流低下が大きいということは非常に興味深い知見である。この現象は、頭蓋内に血液が貯留する方向に働くため、脳圧の上昇を招く。この結果は、宇宙飛行士の偏頭痛を説明する貴重なデータかもしれない。もしくは、内頸静脈の閉塞を伴っているため、長期ベッドレスト時に起こる適応である可能性もあるだろう。つまり、内頸静脈のコラプスを起すことで、地球上での立位時における脳循環動態と同様の生理的状况を作り出している可能性もあるだろう。

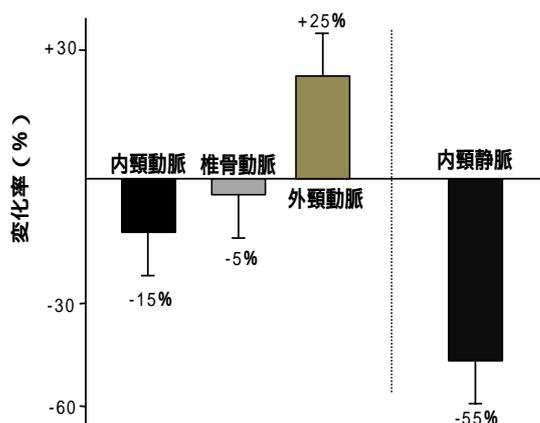


図4.60日間のベッドレストに対する脳循環の変化。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

Sato K, Yoneya M, Otsuki A, Sadamoto T, Ogoh S. Anatomical vertebral artery hypoplasia and insufficiency impairs dynamic blood flow regulation. ClinPhysiol Funct Imaging. 査読有,35(6):485-489, 2015. doi: 10.1111/cpf.12179.

Ogoh S, Washio T, Sasaki H, Petersen LG, Secher NH, Sato K. Coupling between arterial and venous cerebral blood flow during postural change. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 査読有, 311(6): R1255-R1261, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00325.2016

[学会発表] (計2件)

佐藤 耕平. 運動時の脳血流応答とその調節因子. 第19回日本体力医学会東海地方会学術集会, 愛知, 2015, 3月.

Sato K. Regulation of regional brain blood flow during exercise. In Cross talk of human brain research. 第93回日本生理学会大会, 北海道, 2016, 3月.

[その他]

ホームページ等

<http://www.jwcpe.ac.jp/research/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

小河 繁彦 (OGOH, Shigehiko)

東洋大学・理工学部・教授

研究者番号：80553841