

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：31101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01841

研究課題名(和文) 有酸素運動後の脳循環動態の解明：ポジトロン断層法による局所脳血流量解析の応用

研究課題名(英文) Investigation of cerebral hemodynamic alteration following dynamic aerobic exercise: an applied research project for analysis of regional cerebral blood flow using positron emission tomography

研究代表者

日浦 幹夫 (Hiura, Mikio)

青森大学・脳と健康科学研究センター・教授

研究者番号：10327918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：有酸素運動中と運動終了後の脳血流量変化を血圧変動と併せて陽電子放出断層撮影(positron emission tomography: PET)を用いて定量的に解析した。

運動中の血圧上昇、運動後の血圧降下と局所脳血流量の関係解析した結果、脳の多くの部位で血圧変動と脳血流量に相関を認め、特に運動開始時の血圧上昇に伴い多くの部位での血流は増加した。しかし、運動継続中は血圧上昇にかかわらずほとんどの脳領域で血流量は安静時レベルに戻ることが示された。血圧や心拍出量変化を観察することで、運動負荷中の脳循環調節機構を解明するための稀少な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題は脳に対する運動の影響を調べるために、実際の運動中の脳の局所血流量を陽電子放出断層撮影(positron emission tomography: PET)により解析した。一般的に脳血流量は血圧変動が生じた場合自動調節能により一定に保たれることが知られているが、実際には血圧変動を伴う有酸素運動中に血流量は脳の局所で20～50%程度増加し、終了後は10%程度減少することが明らかとなった。本研究により運動中の脳の血流量増加は神経可塑性などの有益な変化と関連し、運動後低血圧時の脳血流低下少なく脳虚血発作などのリスクとの関連は乏しいことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Alteration of regional cerebral blood flow during and following dynamic aerobic exercise has been investigated using positron emission tomography(PET).

We investigated the associations between regional cerebral blood flow (rCBF) and increased blood pressure (BP) during exercise and decreased BP following the cessation of exercise. Our results demonstrated that large areas were related with rCBF and this finding was particularly eminent at the onset of exercise when the extent of increase in BP was large. However, when exercise continued, rCBF changed to the baseline level of the resting status in almost all of brain regions. In the present study, rCBF was investigated in conjunction with these changes in BP and cardiac output to explore the mechanism of regulating CBF during exercise.

研究分野：運動負荷時の脳機能画像解析

キーワード：脳血流量 有酸素運動 血圧変動 陽電子放出断層撮影 脳機能画像

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有酸素運動は脳機能保持・改善および加齢変化の予防手段として有益であるが、そのメカニズムは解明されていない。われわれはこれまでに陽電子放出断層撮像法 (positron emission tomography; PET) を活用した研究により、低強度の自転車エルゴメーター運動負荷中に一過性の局所脳血流量 (regional cerebral blood flow; rCBF) の増加を認め、全脳血流量で約 27%、一次運動感覚野で約 70% の変化があることを報告した。脳循環調節機構として脳血管二酸化炭素反応性 (Lassen, 1959) が知られているが、低強度の有酸素運動に伴う換気応答を考慮した場合、脳血管二酸化炭素反応性のみでは脳血流の変化を説明できず、運動負荷時に固有の要因について検討することがその後の研究目的となった。

一般的に有酸素運動中に血圧は上昇し、運動強度、持続時間などの条件によっては運動後低血圧 (post exercise hypotension; PEH) をきたすことが知られ、運動療法としての降圧効果の有用性が知られている (Halliwill et al., 2013)。また、このような条件の運動終了後には立ちくらみや前失神発作などの起立性調節障害と関連する症状を呈することがあり、そのメカニズムとして運動後低血圧と同期する脳循環の変化が着目されてきた (Van Lieshout et al., 2003)。しかし、運動負荷後に生じる血圧変化と脳循環調節機構に関する生理学的検討は数少なく (Willie et al., 2013)、運動後低血圧と rCBF 変化の関連性は詳細に検証されていない。そこで、運動負荷後の脳循環動態を PET 計測の利点を活用し脳機能領域ごとに解明することに着目した。

これまでに運動負荷後の rCBF 変化を定量的に検証した報告はない。疾病予防および代謝疾患の運動処方として有酸素運動の効果は確立されているが、脳神経系への効果に関する検証は少ない。運動負荷後の rCBF 変化を機能解剖学的に定量評価し、有酸素運動が脳機能に及ぼす影響のメカニズムを解明する目的で PET 計測を用いた本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究課題では運動負荷中および終了後の呼吸・循環指標の計測と PET を用いた rCBF 解析を併せて行い、まだ解明されていない運動負荷後の脳循環調節機構を探索した。また、機能解剖学的に区分された脳領域毎に rCBF 解析を行い、脳機能改善および起立性調節障害の徴候などの運動耐容性と関連する脳機能分担を解明することを目的とした。具体的には以下の項目について検討した。

PET 検査を実施する参加ボランティア (被験者) に対して事前に運動負荷を実施し、被験者の運動負荷に対する呼吸・循環応答を確認する。運動負荷前安静時、運動負荷中および運動終了後の生理学的指標をモニタリングし、PEH や運動後の起立性調節障害の徴候の有無などを詳細に観察する。

運動負荷前安静時と負荷後の PET 検査を実施し、rCBF 機能画像を解析する。運動処方として有酸素運動を実践する場合を想定し、無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold; AT) を中心とした 2 種類の運動強度を継続した場合について、生理学的指標と同期した rCBF 機能画像を収集する。

本研究では各脳領域の rCBF の定量的変化が観察可能である。認知機能に關与する海馬、中脳辺縁系や PEH の中枢性メカニズムに關連する圧受容体反射 (baroreceptor reflex) に關与する脳幹 (延髄孤束核) などの関心領域について、運動負荷前後の rCBF 変化、運動後低血圧 (PEH) との関連性を解明する。

2. および 3. で得られる運動負荷前後の rCBF データについて、被験者を運動負荷に対する呼吸・循環応答や運動負荷後の起立性調節障害の徴候の有無などのパターンに着目してグループ分けし、グループ間での比較解析を行う。

### 3. 研究の方法

#### PET 検査を予定する被験者を対象とした事前の運動負荷テスト

運動負荷の前後で PET 検査を実施する。若年健常者を被験者とし、メディカルチェックを実施して運動耐容性を確認した。メディカルチェックの問診項目には起立性調節障害に關連する徴候の有無の項目を含めた。呼吸代謝を間接熱量測定装置 (現有機器、CPET, Cosmed, Italy) で計測して漸増運動負荷試験を実施して各非被験者の無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold; AT) を決定した後に、AT レベル強度の 50% の定常負荷を 20 分継続した。運動終了後に PEH と關連する呼吸・循環指標の応答を間接熱量測定装置、インピタンズ式心拍出量計 (Physioflow, Manatec, France)、非観血式血圧計を用いて計測する。失神発作などの有害事象を呈することを避けるために運動負荷後の徴候を十分に観察し、医学的対処を事前に準備した。

#### 運動負荷の前後に実施する PET 計測と機能画像の収集

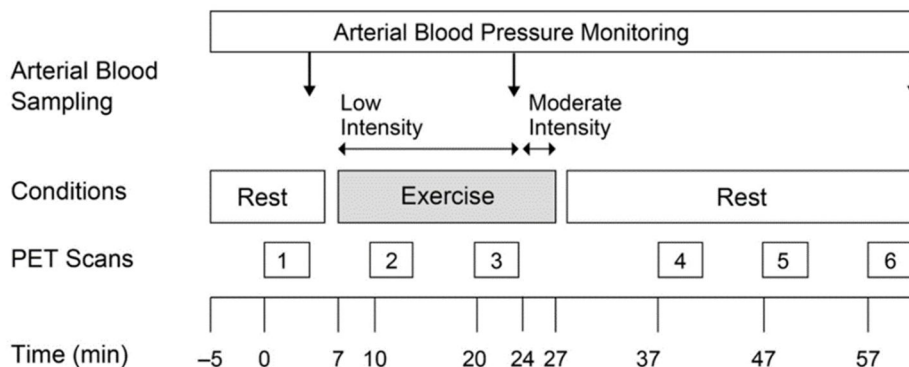
PET 計測では放射性薬剤である  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  静脈を静脈投与し、持続動脈採血法による血中放射性濃度の時間変化と組織放射性濃度よりオートラジオグラフィ法によって rCBF を計測した。放射性薬剤の動態解析に加え、画像統計解析用のソフトウェア (statistical parametric mapping; SPM) を用いて、PET 画像と MRI 画像の情報を融合することで、脳内の解剖学的領域に合致した rCBF 機能画像が得られる。

#### 研究対象および具体的な実験プロトコール

- ・ 健常若年成人男性 16 名を対象とし、メディカルチェックを実施した後に自転車エルゴメー

ターを用いて漸増運動負荷試験を実施し、PET 検査時に実施する運動強度の AT レベルを決定した。

- ・ PET 機能画像に必要な脳の解剖学的情報を得る目的で、対象者全員に脳 MRI 検査を実施した。
- ・ 【図 1.】に示すように、検査プロトコールは安静時と運動負荷後の計 4 回の PET 計測から構成される。運動は PET 検査台から移動し、検査室近くの快適な環境で行い、呼吸・循環指標計測と同期して rCBF 機能画像を収集する。



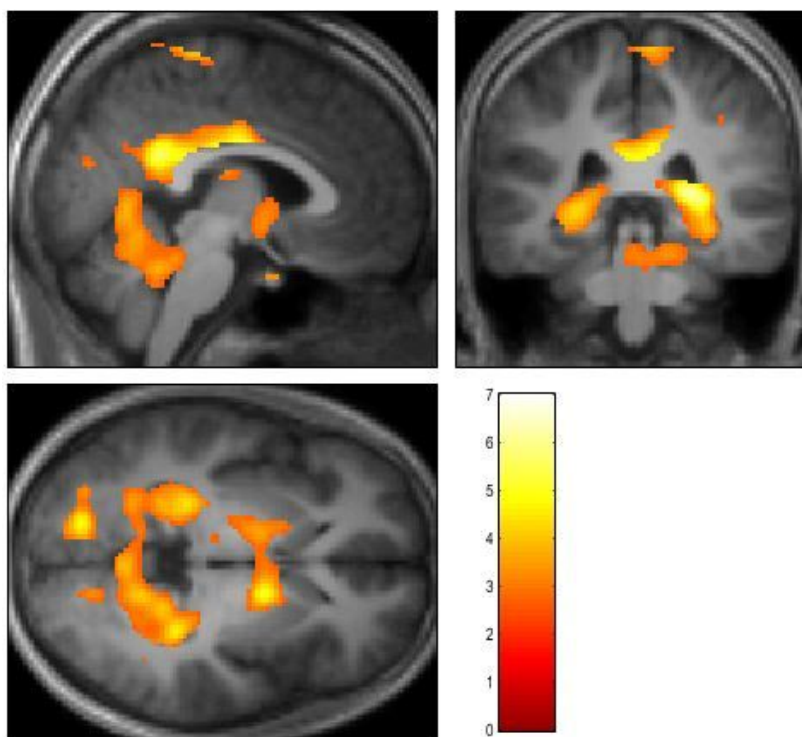
【図 1.】PET 計測プロトコール

- ・ PET 計測オートラジオグラフィ法では動脈血採血を要するため、観血アンプ (AP610-J、日本光電) を用いて動脈圧を計測した。
- ・ 運動負荷後の動脈圧計測と rCBF 機能画像を参照し、各脳領域について運動後低血圧と rCBF 変化の関連性を解析し、運動後低血圧の中樞性メカニズムを検討した。

#### 4. 研究成果

研究期間内に以下のような知見が得られた。

認知機能に關与する海馬、中脳、大脳辺縁系などの領域の rCBF と運動中の血圧上昇と運動後低血圧 (post exercise hypotension: PEH) による血圧変動との間に正の相関を認めた【図 2.】。



【図 2.】統計解析 (spm) の結果、安静時、運動中および終了後に、平均血圧と局所脳血流量の間に有意な正の相関を認めた領域;  $p < 0.005$  (uncorrected), extent threshold 20 voxels カラースケールは T-score の数値を示す。

研究期間内では起立性調節障害の徴候のある対象者の数が少なかったため、虚血性脳血管障害の既往のある患者群を対象とした別の研究課題の結果と、本研究課題で得られた健常被験者のデータと比較検討を実施した。その結果、運動負荷中と PEH のいずれの時相においても、健常者群と患者群において、rCBF 増加量 (20 ~ 50%) および減少量 (10%程度) は同等であった。

本研究課題では運動中の血圧変動と rCBF の関連性を検討したが、有酸素運動中の心拍出量の変化は rCBF の決定因子である。そこで、運動負荷時中の非侵襲的心拍出量計測を PET 計測中に実施するための研究環境を整備した。今後は呼吸、循環系の生理学的指標に加え、運動に伴う気分変化にも着目し、その中枢性メカニズムの探索を目的とした脳機能画像研究を予定している。

PET で計測した前頭葉皮質の rCBF と近赤外線分光法 (Near Infrared Spectroscopy; NIRS) で計測した酸素代謝変化量の比較検討を行い、血流と代謝カップリングに関する定量的観察を予定している。本研究課題で得られたデータはこの取り組みに有効的に活用可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 (12).Hiura, M., Nariai, T., Takahashi, K., Muta, A., Sakata, M., Ishibashi, K., Toyohara, J., Wagatsuma, K., Tago, T., Ishii, K., Maehara, T.	4. 巻 1072
2. 論文標題 Dynamic Exercise Elicits Dissociated Changes Between Tissue Oxygenation and Cerebral Blood Flow in the Prefrontal Cortex: A Study Using NIRS and PET.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol. 2018 Aug 30;1072:269-274.	6. 最初と最後の頁 269-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-91287-5_43.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiura, M., Nariai, T. Muta, A., Sakata, M., Ishibashi, K. Toyohara, J. Wagatsuma, K. Tago, T., Ishii, K. Maehara, T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Response of cerebral blood flow and blood pressure to dynamic exercise: A study using PET	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 181-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-00000028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 日浦幹夫、成相直、牟田光孝、稲次基希、豊原潤、坂田宗之、石井賢二、石橋賢士、我妻慧、織田圭一、石渡喜一、前原健寿	4. 巻 28
2. 論文標題 PETイメージングを活用した運動負荷時の脳機能解析：脳血流量と神経受容体計測の実際	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 脳循環代謝	6. 最初と最後の頁 297-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.16977/cbfm.28.2_297">https://doi.org/10.16977/cbfm.28.2_297</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikio Hiura, Muneyuki Sakata, Kenji Ishii, Jun Toyohara, Keiichi Oda, Tadashi Nariai, Kiichi Ishiwata	4. 巻 38
2. 論文標題 Central $\mu$ -Opioidergic System Activation Evoked by Heavy and Severe-Intensity Cycling Exercise in Humans: a Pilot Study Using Positron Emission Tomography with $^{11}\text{C}$ -Carfentanil	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0042-114779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Hiura, M., Nariai, T., Sakata, M., Muta, A., Ishibashi, K., Toyohara, J., Wagatsuma, K., Tago, T., Ishii, K., Maehara, T., Katayama, Y.
2. 発表標題 Redistribution of cerebral blood flow evoked by aerobic exercise is attributable to neuro-vascular coupling and cerebral autoregulation: A study using PET
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日浦幹夫
2. 発表標題 有酸素運動負荷時のPET計測による局所脳血流量とNIRS計測指標の差異の検討
3. 学会等名 脳循環代謝サマーキャンプ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 (59).(60).日浦幹夫、成相直、坂田宗之、牟田光孝、石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎、豊原潤、石井賢二、前原健寿、片山容一
2. 発表標題 有酸素運動に伴う脳血流量変化の背景としての脳血管自動調節能と neurovascular couplingの考察 ; PET研究
3. 学会等名 第61回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 (69).(71).Hiura, M., Nariai, T., Sakata, M., Muta, A., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Ishii, K., Maehara, T., Katayama, Y
2. 発表標題 Redistribution of cerebral blood flow evoked by exercise and cerebral autoregulation.
3. 学会等名 第58回日本核医学回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Hiura, M., Sakata, M., Ishii, K., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Muta, A., Nariai, T.
2. 発表標題	Regional cerebral blood flow correlated with changes in blood pressure evoked by dynamic exercise: A study using oxygen-15-labeled water with PET.
3. 学会等名	Brain 2017, Berlin (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	日浦幹夫、成相直、牟田光孝
2. 発表標題	脳血管障害後リハビリテーションにおける有酸素運動の神経生理学的背景について：15O-H <sub>2</sub> Oを用いたPET研究の知見から
3. 学会等名	第8回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会(シンポジウム)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Hiura, M., Muta, A., Sakata, M., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Ishibashi, K., Ishii, K., Nariai, T.
2. 発表標題	Cerebral blood flow during dynamic exercise correlates with blood pressure in autonomic brain regions
3. 学会等名	ACSM's 64th Annual Meeting, Denver (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Hiura, M., Nariai, T., Sakata, M., Muta, A., Maehara, T., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Ishii, K.
2. 発表標題	Correlation between cerebral blood flow and blood pressure during and post exercise is presented in central autonomic network; A positron emission tomography study using oxygen-15-labeled water.
3. 学会等名	22th Annual Congress of the ECSS, MetropolisRuhr (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 Hiura, M., Nariai, T. Takahashi, K. Muta, A., Sakata, M., T. Ishibashi, K. Toyohara, J. Wagatsuma, K. Tago, T., Ishii, K. Maehara, T.
2. 発表標題 Dynamic exercise elicits dissociated changes between tissue oxygenation and cerebral blood flow in the prefrontal cortex: a study using NIRS and PET.
3. 学会等名 ISOTT 2017, Halle (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiura, M., Nariai, T. Muta, A., Sakata, M., Ishibashi, K. Toyohara, J. Wagatsuma, K. Tago, T., Ishii, K. Maehara, T.
2. 発表標題 Alteration of regional cerebral blood flow evoked by dynamic exercise among patients with ischemic cerebrovascular diseases; A Study using oxygen-15-labeled water with PET
3. 学会等名 40th ESNR Annual Meeting, Malmo (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日浦幹夫、成相直、牟田光孝、坂田宗之、我妻慧、多胡哲郎、石橋賢士、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 虚血性脳血管障害の患者群における運動負荷に対する脳血流変化の特性：H2150を用いたPET研究
3. 学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日浦幹夫、成相直、坂田宗之、牟田光孝、豊原潤、石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎、石井賢二、前原健寿
2. 発表標題 虚血性脳血管障害症例における有酸素運動に伴う脳循環応答の検討：H2150を用いたPET研究の知見から
3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 日浦幹夫、牟田光孝、成相直
2. 発表標題 虚血性脳血管障害の症例における有酸素運動に伴う脳血流量変化について
3. 学会等名 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 牟田光孝、日浦幹夫、成相直
2. 発表標題 低強度定常負荷運動の初期および後期における中大脳動脈支配領域の局所脳血流及び中大脳動脈平均脳血流速度の比較検討
3. 学会等名 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日浦幹夫、成相直、牟田光孝、稲次基希、豊原潤、石井賢二、石橋賢士、我妻慧、坂田宗之、織田圭一、石渡喜一、前原健寿
2. 発表標題 PETイメージングを活用した運動負荷時の脳機能解析：脳血流と神経受容体計測の実際
3. 学会等名 第59回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日浦幹夫
2. 発表標題 スポーツと脳循環代謝
3. 学会等名 第59回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日浦幹夫、成相直、坂田宗之、牟田光孝、豊原潤、石橋賢士、我妻慧、石井賢二、前原健寿
2. 発表標題 虚血性脳血管障害の既往がある患者群における運動負荷時局所脳血流量の検討；PET計測を用いた研究
3. 学会等名 第42回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Thews, Oliver, LaManna, Joseph, Harrison, David K. (Eds.)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 484
3. 書名 Advances in Experimental Medicine and Biology;	

1. 著者名 Ronald Ross Watson editor, M Hiura, T Nariai	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 238 (77-84)
3. 書名 Physical Activity and the Aging Brain: Effects of Exercise on Neurological Function, Changes in Cerebral Blood Flow During Steady-State Exercise (Chapter 8)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	成相 直  (Nariai Tadashi)  (00228090)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授   (12602)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	石井 賢二  (Ishii Kenji)  (10231135)	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     (82674)	