

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590228

研究課題名（和文） 起立体性低下における前庭系の関与

研究課題名（英文） Role of the vestibular system in orthostatic intolerance

研究代表者

森田 啓之 (MORITA HIRONOBU)

岐阜大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80145044

研究成果の概要（和文）：

今回の研究により明らかになった起立時の血圧調節について以下にまとめる。

1. 起立により体軸に対する重力の方向が変化することにより、身体の長軸方向の静水圧差が増加する。
2. 下半身への血液シフトより、静脈還流量と心拍出量が減少し、血圧が低下する。
3. この血圧低下は、圧受容器で感知され、negative feedback 調節機構である圧受容器反射を介して血圧が維持されると考えられていた。
4. しかし、圧受容器反射だけでなく、前庭-血圧反射も重要な役割を担う。姿勢変化に伴う重力方向の変化が前庭系で感知され、前庭-血圧反射を介した血圧上昇が起こる。この反射は、血液シフトによる血圧低下とは無関係に、重力方向の変化のみにより誘起され、次に起こるであろう血圧低下を補正するように働く。すなわち、negative feedback 的調節機構である。
5. 以上、起立時の血圧は、血液シフトによる血圧低下と前庭-血圧反射および圧受容器反射による血圧上昇の総和として表すことができる。

正常な状態では、その総和として起立時でも血圧は低下することなしに、維持される。

ところが、前庭系は非常に可塑性が強く、日々の phasic な前庭系への入力が増加すると、可塑性が起こり前庭-血圧反射の可塑性が起こり、前庭-血圧反射の調節力が低下し、この反射を介する昇圧が起こらなくなり、起立性低血圧が発生する。このような状態は、日常の活動が低下した高齢者で見られる。また、宇宙の微小重力環境では前庭系への入力がほとんどなくなることから、同様の前庭-血圧反射の調節力低下が起きると考えられ、宇宙飛行後の起立性低血圧の原因のひとつと考えられる。このような状態を予防・治療する方法として微弱な電流による前庭系の電気刺激を提案した。

研究成果の概要（英文）：

The arterial pressure (AP) control during stand-up is described as follows

1. The direction of the gravitational vector changes at the onset of stand-up, and then hydrostatic pressure difference along with the longitudinal body axis increases.
2. Footward fluid shift occurs, and venous return and cardiac output decrease, and then AP decreases.
3. The decrease in AP is sensed by baroreceptor, and AP is thought to be corrected by negative feedback system, baroreflex.
4. Vestibulo-cardiovascular reflex also contribute to the AP maintenance at the onset of stand-up. Changes in gravitational vector are sensed by the vestibular organ, and the reflex is triggered to increase sympathetic nerve activity and AP. Thus, the vestibulo-cardiovascular reflex increases AP based on changes in gravity not based on AP changes.
5. Accordingly, AP response to stand-up is determined the sum of the fluid shift-induced AP decrease and the vestibulo cardiovascular reflex-mediated AP increase.

However, the vestibular system is known to be highly plastic, i.e., if the vestibular system

is exposed to a different gravitational environment, the sensitivity of the vestibular system is altered. Plastic alteration of the vestibulo-cardiovascular reflex was induced by hypergravity environment and restriction of the rear-up behavior in rats. Thus, reduced phasic input to the vestibular system is a key issue to induce the plastic alteration. In this context, it is interesting that the reduced sensitivity of vestibulo-cardiovascular reflex was observed in aged subjects, whose daily activity reduced, and then they suffer orthostatic hypotension. The same situation may occur in space, where the head movement-induced vestibular input is minimal. To prevent this situation, and a prophylaxis for the plastic alteration of the vestibular system, a weak galvanic vestibular stimulation has been proposed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：前庭－血圧反射，起立性低血圧，前庭系の可塑性，重力環境

1. 研究開始当初の背景

前庭系は頭部の直線加速度や重力方向に対する頭部の位置を感知する。したがって、重力の大きさが変化する場合だけでなく、重力の方向が変化する場合、例えば臥位から立位への姿勢変換時にも前庭系が刺激され、前庭－血圧反射が働く可能性がある。しかし、起立時の血圧調節について、前庭－血圧反射の役割を的確に示した研究はない。一般的には、臥位から立位への姿勢変換に伴い下半身への血液シフトが起こり、静脈還流量が減少して、血圧が低下する。この低下した血圧は圧受容器で感知され、圧受容器反射が作動して動脈血圧が回復すると考えられている。したがって、起立耐性低下は圧受容器反射の調節力が低下した状態であると説明されており、起立耐性低下と前庭系の関連についての報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、起立時の血圧調節における前庭系の関与をヒトにおいて調べることである。さらに、前庭－血圧反射の可塑性が、重力変化時の血圧調節に及ぼす影響を調べ、その可塑性を予防する方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

以下の5つの実験を行った

重力環境変化による前庭－血圧反射の可塑性：出生時から異なる重力環境（2G）で育ったラットを1G環境に戻した時、前庭－血圧反射の応答性がどのように変化するかを調べた。妊娠SDラットを2G環境下で飼育し、2G環境下で出生・発育した子ラットおよび1G環境下で出生・発育したラットを実験に用いた。これらのラットを以下の4群に分けた。2-G群：10週齢まで2G環境で飼育，Unload群：9週齢まで2G環境で飼育後1週間1G環境で飼育，1-G群：1G環境で出生・飼育；VL群：1G環境で出生・飼育した前庭破壊ラット。これら4群のラットに±1Gの直線加速負荷を与え、血圧応答および交感神経活動応答を比較した。また、ロータロッドに乗せその滞在時間を測定した。

体動制限による前庭－血圧反射の可塑性：過重力環境では、体重の増加に伴う体動現象が起こり、前庭系へのphasicな入力が減少して、use-dependent plasticityが起こることを確かめるため、屋根を低くして立ち上がり制限した環境で育ったラットの前庭－血圧反射を

評価した。

非侵襲的・可逆的に前庭-血圧反射を遮断する方法の開発：Galvanic vestibular stimulation (GVS)は、体表面から前庭系を電気刺激する方法であり、前庭機能検査などに応用されている。GVSにより、前庭系を刺激することにより、重力変化に伴う前庭系への入力マスクされ、前庭-血圧反射を遮断することができる可能性がある。このことを、ラットを用いた実験により検証した。内耳に埋め込んだ電極を介して、biphasic, bipolar 刺激 (0.5 mA amplitude, 0.5 s plus, 0.5 s minus) を連続的にを行いながら、自由落下による微小重力曝露に対する前庭-血圧反射の大きさを比較した。

ヒト起立時の血圧調節における前庭-血圧反射の役割：15名の成人（男性12名，女性3名， 22 ± 0.5 歳）を被験者とし、非侵襲的・連続的に血圧を測定しながら、 60° の起立（HUT: head-up tilt）を行った。この時の血圧応答とGVS (amplitude 2 mA; duration 500 ms)により前庭-血圧反射を遮断しながらHUTを行った時の血圧応答を比較し、前庭-血圧反射の関与を推測した。

前庭-血圧反射の可塑性を予防する方法の開発：これまでの研究から、活動が低下するような環境で、前庭系への phasic な入力低下すると、前庭系の可塑性が起こることが明らかとなってきた。もし、この仮説が正しいければ、このような環境下であっても、前庭系を電気刺激し続けることにより可塑性発現を予防でき、前庭-血圧反射を正常に保つことができるはずである。このことを確かめるために、ごく弱いGVS (10 μ A amplitude, 0.5 s plus, 0.5 s minus) を行いながら、3 G 環境下で6日間ラットを飼育し、直線加速に対する血圧応答を測定し、前庭-血圧反射の調節力を評価した。

4. 研究成果

重力環境変化による前庭-血圧反射の可塑性：

- 前庭器官の発達期（胎生期8日～生後15日）に1 Gとは異なる環境に曝されると前庭系の可塑性が起こる。
- 9週齢から1週間1 G環境に戻すと、前庭-血圧反射の可塑性は回復し1 Gへの適応が見られるが、前庭系を介する運動機能の可塑性は回復しない。
- 前庭器官の発達期以降、2週間2 G環境で飼育すると、前庭系を介する運動機能の可塑性が起こるが、この可塑性は1週間1 G環境に戻すことにより完全に回復する。

体動制限による前庭-血圧反射の可塑性：

- 過重力環境下では、日常の立ち上がり回数が抑制され、前庭への Phasic な入力が減少する。
- 過重力環境で2週間飼育することにより、前庭-血圧反射の調節力が低下する。
- 屋根を低くした環境で立ち上がりを抑制して2週間飼育すると、過重力環境でみられたと同様の前庭-血圧反射の調節力低下が引き起こされる。

非侵襲的・可逆的に前庭-血圧反射を遮断する方法の開発：

- 前庭-血圧反射はGVSにより抑制され、その効果は前庭破壊と同程度であった。
- 前庭-血圧反射を非侵襲的・可逆的に遮断するために、GVSが有効であることが分かった。

ヒト起立時の血圧調節における前庭-血圧反射の役割：

- GVSなしでHUTを行うと、下腿周囲径の増加（下肢への血液貯留）にもかかわらず、血圧はほぼ一定に保たれていた。
- GVSで前庭-血圧反射を遮断しながらHUTを行うと、姿勢変換直後に明らかな血圧低下が見られた。
- 一方、日常動作が低下している高齢者（ 83 ± 3 歳）では、GVSの有無にかかわらずHUTに対して血圧が低下した。すなわち、高齢者では、前庭系の機能が低下しており、前庭-血圧反射が働かないことが推測される。

前庭-血圧反射の可塑性を予防する方法の開発：

- 日常の活動低下に伴う前庭系への phasic な入力低下により、前庭系の可塑性が起こる。
- その可塑性は、ごく弱いGVSにより予防できる。

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20件）

1. Seo Y, Takamata A, Ogino T, Morita H, Murakami M: Lateral diffusion of manganese in the rat brain determined by T_1 relaxation time measured by ^1H MRI. Journal of Physiological Science, 61: 259-266, 2011. 査読有
2. Seo Y, Satoh K, Watanabe K, Morita H, Takamata A, Ogino T, Murakami M: Mn-bishine: a low affinity chelate for manganese ion enhanced MRI. Magnetic Resonance in Medicine, 65: 1005-1012,

2011. 査読有
3. Iwata C, Abe C, Tanaka K, Morita H: Role of the vestibular system in the arterial pressure response to parabolic-flight-induced gravitational changes in human subjects. *Neuroscience Letters*, 495: 121-125, 2011. 査読有
 4. Tanaka K, Abe C, Iwata C, Yamagata K, Murakami N, Tanaka M, Tanaka N, Morita H: Mobility of a gas-pressurized elastic gloves for extravehicular activity. *Acta Astronautica*, 66: 1039-1043, 2010. 査読有
 5. Abe C, Shibata A, Iwata C, Morita H: Restriction of rear-up behavior-induced attenuation of vestibulo-cardiovascular reflex in rats. *Neuroscience Letters*, 484: 1-5, 2010. 査読有
 6. Abe C, Tanaka K, Iwata C, Morita H: Vestibular-mediated increase in central serotonin plays an important role in hypergravity-induced hypophagia in rats. *Journal of Applied Physiology*, 109: 1635-1643, 2010. 査読有
 7. 森田啓之：宇宙医学と自律神経 Annual Review 神経 III. 各種疾患 10. 自律神経：251-258, 2010. 査読無
 8. Abe C, Tashiro T, Tanaka K, Ogihara R, Morita H: A novel type of implantable and programmable infusion pump for small laboratory animals. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 59: 7-12, 2009. 査読有
 9. Tanaka K, Abe C, Awazu C, Morita H: Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Autonomic Neuroscience*, 148: 90-96, 2009. 査読有
 10. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H: Galvanic vestibular stimulation counteracts hypergravity-induced plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex in rats. *Journal of Applied Physiology*, 107: 1089-1094, 2009. 査読有
 11. Bando N, Yamada H, Morita H, Tanaka K: Development of standing assist device based on the feature analysis of standing motion. *International Federation of Automatic Control*, 727-732, 2009. 査読有
 12. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H: Strong galvanic vestibular stimulation obscures arterial pressure response to gravitational change in conscious rats. *Journal of Applied Physiology*, 104: 34-40, 2008. 査読有
 13. 山田宏尚, 森田啓之, 田中邦彦, 坂東直行：起立動作特性の解析に基づく起立補助装置の開発。日本機械学会論文集 (C編), 74 巻 742 号：154-162 (1522-1530), 2008. 査読有
 14. 坂東直行, 村田明宏, 安藤敏弘, 山田宏尚, 森田啓之, 田中邦彦：起立補助椅子における座面上昇時の不安感に関する考察。日本機械学会論文集 (C編), 74 巻 748 号：202-209 (3028-3035), 2008. 査読有
 15. Shinozaki K, Shimizu Y, Shiina T, Morita H, Takewaki T: Relationship between taste-induced physiological reflexes and temperature of sweet taste. *Physiology & Behavior*, 93: 1000-1004, 2008. 査読有
 16. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Morita H: Impairment of vestibular-mediated cardiovascular response and motor coordination in rats born and reared under hypergravity. *American Journal of Physiology*, 295: R173-R180, 2008. 査読有
 17. Miyazawa S, Shimizu Y, Shiina T, Hirayama H, Morita H, Takewaki T: Central A1-receptor activation associated with onset of torpor protects the heart against low temperature in the Syrian hamster. *American Journal of Physiology*, 295: R991-R996, 2008. 査読有
 18. Abe C, Tanaka K, Morita H: The vestibular system is integral in regulating plastic alterations in the pressor response to free drop mediated by the nonvestibular system. *Neuroscience Letters*, 445: 149-152, 2008. 査読有
 19. 安部力, 田中邦彦, 森田啓之：下肢静脈血行動態の特性から見た深部静脈血栓症 血栓止血誌 19: 495-500, 2008. 査読無
 20. 森田啓之, 安部力, 田中邦彦：宇宙環境下での循環調節：重力応答に対する動脈血圧応答 麻酔 57: S66-S76, 2008. 査読無
- [学会発表] (計 10 件)
1. Morita H: Functional interaction between baroreflex and vestibulo-sympathetic reflex upon head-up tilt. *Experimental Biology*, Anaheim, 2010.
 2. 森田啓之：前庭-血圧反射の可塑性とその対策, 日本宇宙航空環境医学会, 所沢, 2010.
 3. Morita H: Role of the vestibular system in arterial pressure control during posture transition in humans. *International Gravitational Physiology*, Xi'an, 2009.
 4. Morita H: Arterial pressure response to

- short period of microgravity in rats. International Gravitational Physiology, Xi'an, 2009.
5. Morita H: Feasibility of employing GVS to block the vestibulo-cardiovascular reflex upon gravitational change in human study. International Union of Physiological Science, Kyoto, 2009.
 6. 森田啓之：宇宙医学：宇宙環境下での循環調節，日本航空医療学会，岐阜，2009.
 7. 森田啓之：宇宙環境下での循環調節：重力変化に対する動脈血圧応答，日本麻酔科学会，横浜，2008.
 8. Morita H: Feasibility of employing galvanic vestibular stimulation for examining vestibulo-cardiovascular reflex in human subjects. Experimental Biology, San Diego, 2008.
 9. Morita H: Autonomic control of arterial pressure during gravitational stress. 日本生理学会，東京，2008.
 10. 森田啓之：重力ストレスに対する循環調節：前庭系の役割とその可塑性，日本病態生理学会，神戸，2008.

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計3件）

名称：起立補助椅子
発明者：山田宏尚，森田啓之，田中邦彦
権利者：国立大学法人岐阜大学
種類：特許
番号：特開 2010-154929
出願年月日：平成 20 年 12 月 23 日
国内外の別：国内

名称：フットレスト装置
発明者：森田啓之，田中邦彦，小栗成人
権利者：国立大学法人岐阜大学，トヨタ自動車株式会社
種類：特許
番号：特開 2010-83300
出願年月日：平成 20 年 9 月 30 日
国内外の別：国内

名称：起立補助装置
発明者：山田宏尚，森田啓之，坂東直行，成瀬哲哉，藤巻吾朗，安藤敏弘，村上明宏，田中邦彦，東庄豪
権利者：国立大学法人岐阜大学
種類：特許
番号：特開 2010-22589
出願年月日：平成 20 年 7 月 18 日
国内外の別：国内

○取得状況（計1件）

名称：弾性着衣
発明者：森田啓之，田中邦彦，後藤太郎，佐藤允男，中村久子
権利者：国立大学法人岐阜大学，東光株式会社
種類：特許
番号：特許第 4609923 号
取得年月日：平成 22 年 10 月 22 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

森田 啓之（MORITA HIRONOBU）

岐阜大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80145044

(2)研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3)連携研究者

（ ）

研究者番号：