

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04042

研究課題名（和文）酸素ダイナミクスに基づく大脳皮質微小循環の評価法の開発と検証

研究課題名（英文）Development and validation of an evaluation method for cortical microcirculation based on oxygen dynamics

研究代表者

椿 淳裕（Tsubaki, Atsuhiko）

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：50410262

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：脳組織の毛細血管レベルの微小循環は重要であるが、非侵襲的かつ簡便に評価する方法はなかった。我々がヒトの骨格筋を対象として考案した酸素ダイナミクスに基づく毛細血管レベルの微小循環の評価方法を大脳皮質の評価へ応用した。駆血-開放によって平均動脈圧は低下し、大脳皮質の酸素化ヘモグロビンも一時的に低下の後30秒程度で回復すること、動物実験により大脳皮質レベルの赤血球移動速度は著しく低下する一方、毛細血管径の変化は移動速度の変化に比べ小さかったこと、内頸動脈血流変化と大脳皮質微小循環の反応とでは時間的な差異があること、運動により微小循環反応に遅れが生じることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、大脳皮質の微小血管機能の評価を近赤外線分光法により実施できることが確認できた。これは、これまで大脳皮質の導管動脈でのみ評価が行われていた状況に風穴を開けることができた。また、導管動脈と微小血管機能とでは、駆血-解放における反応の違いがあることがわかり、大脳皮質の各領域が担う機能と結びつけることで、機能と微小血管機能との関連を明確にすることに繋がる。さらに運動の前後で変化が異なることは、運動による脳血管保護の背景を示すことにも繋がり、運動がもたらす脳機能の改善効果の説明に活用できる可能性がある。今後、脳機能と微小血管機能との関連を検証する上で、重要な知見を得た。

研究成果の概要（英文）：Although capillary-level microcirculation in brain tissue is essential, no noninvasive and simple method has been developed to evaluate it. We applied an oxygen dynamics-based method to assess the cerebral cortex.

We found that oxygenated hemoglobin in the cerebral cortex recovers within about 30 seconds after a temporary drop, the migration rate of red blood cells at the level of the cerebral cortex was significantly reduced, while the change in capillary diameter was smaller than the change in migration rate, there was a temporal difference between changes in internal carotid artery blood flow and the response of cortical microcirculation, and that exercise caused a delay in the response of microcirculation, due to mean arterial pressure decreases with occlusion-deflation methods.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：酸素ダイナミクス 近赤外分光法 駆血-解放 酸素化ヘモグロビン 微小血管機能

1. 研究開始当初の背景

脳は血流不足で重篤なダメージを受ける臓器であるが、運動中の脳の循環動態やその調節には未解明な課題が多い。応募者らはこの課題の解決に向け、酸素化ヘモグロビンをバイオマーカーとして運動中の大脳皮質の血流変化を捉える研究を継続してきた。その結果、大脳皮質の血流の増加は運動強度や運動時間によって異なるなど、多くの有益な知見が得られた。また、運動を終了した後、大脳皮質の血流は一過性に低下するが、その後運動中と同程度まで上昇する現象を捉えた。しかし、この変化の原因として、神経活動による脳血流の増加やそれとは独立した毛細血管レベルの微小循環反応が考えられるが、それを判断するには至っていなかった。また脳には、自動調節能と呼ばれる血流を一定に保とうとする機能がある。しかし脳の毛細血管と、脳表を走行する中大脳動脈などの太い動脈とでは、その血流の調節機序が異なることや安静時と運動時とでは、脳の血流調節に違いがあることなども報告されている。つまり、循環変動に対する大脳皮質の動脈の反応を捉えるには、(1) 大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環反応を評価・検証し、(2) 毛細血管レベルの変化と太い動脈での反応の違いを明確にする必要がある。また運動時にも計測することで(3) 運動中の微小循環の評価への応用も必要である。我々はヒトを対象として、酸素ダイナミクスに基づく骨格筋の微小循環を評価する方法を考案し、良好な成績を得た。これを大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環の評価に応用することで、循環変動時の血流調節の解明の糸口を見つけ、「脳のリスク管理」へと繋げる。

2. 研究の目的

本研究は、運動時の大脳皮質の循環動態やその調節メカニズムを捉える糸口として、酸素ダイナミクスを基盤とした大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環を評価する方法の開発を目指し、以下の4つの目的を達成することを目的に実施した。

- 1) 健常成人を対象とした大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環を評価
- 2) 実験動物を用いた大脳皮質の微小循環の動態要因を解明
- 3) 毛細血管レベルの変化と太い動脈での違いを描出
- 4) 安静時と運動時の反応の差異およびその内容を検証

3. 研究の方法

1) 健常成人を対象とした大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環を評価

大腿動脈を200mmHgの圧で5分間駆血した後、一気に圧力を解放することで、薬剤を用いずに血圧低下を生じさせた。この時の大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環の変化を、近赤外分光法により酸素化ヘモグロビンをバイオマーカーとして捉え、経時的な変化を観察した。近赤外分光法は、酸素ダイナミクスに基づいて、神経活動に伴う大脳皮質の血流変化を計測する技術であり、今回の評価で用いる大腿動脈の駆血・開放では、大脳皮質の神経活動は起きないことから、近赤外分光法で捉えた酸素化ヘモグロビンの変化は、血圧変動に対する毛細血管レベルの微小循環を反映した反応と解釈することができる。



図1 測定の様子(左)とプローブの配置(右)

2) 実験動物を用いた大脳皮質の微小循環の動態要因を解明

12週齢のWister系ラットを対象に、イソフルラン吸入麻酔下のラットの腹部大動脈を5分間駆血し、一気に開放することで急激に血圧を低下させた。この時の大脳皮質の微小循環の変化を、麻酔下、開頭下で共焦点レーザー走査顕微鏡により蛍光試薬(Fluorescein isothiocyanate)により標識した赤血球をレーザー光により検出し、高速度撮影することで、毛細血管レベルで捉えた。

3) 毛細血管レベルの変化と太い動脈での違いを描出

大腿動脈の駆血・開放で急激な血圧低下を生じさせ、その際の大脳皮質の微小循環を近赤外分光法により評価すると同時に、超音波ドプラ法により内頸動脈の循環変動を計測した。

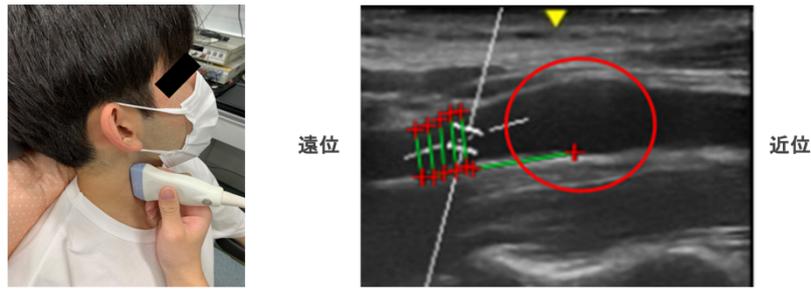


図2 内頸動脈での測定

4) 安静時と運動時の反応の差異およびその内容を検証

運動処方に多く用いられる中強度での自転車ペダリング運動を実施し、運動中に大腿動脈の駆血・解放を行い急激な血圧低下を生じさせ、この時の大脳皮質の微小循環を、酸素化ヘモグロビンをバイオマーカーとして近赤外分光法により捉えることを試みた。しかし予備実験において、運動中の大腿動脈の駆血・解放において、血流が制限されることで痛みが生ずること、運動が持続できなくなることが明らかとなったため、運動の前後で駆血・解放を実施し、運動介入の影響を検証することとした。

4. 研究成果

1) 健常成人を対象とした大脳皮質の毛細血管レベルの微小循環を評価

駆血後の解放により平均血圧は15秒間で20mmHg程度低下し、その後徐々に回復した(図3)。心拍数は20拍/分上昇し、頭皮血流は $2.0 \pm 2.5 \text{ mL/min/100g}$ の低下が生じた。大脳皮質の酸素化ヘモグロビンは、左前頭前野で $0.064 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ 、右前頭前野で $0.054 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ の一時的な低下が生じ、その後30秒程度で回復する傾向にあった(図4)。同様に、左運動前野では $0.067 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ 、右運動前野で $0.064 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ 、補足運動野で $0.080 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ 、左一次運動野で $0.072 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ 、右一次運動野で $0.077 \text{ mM}\cdot\text{cm}$ の一時的な低下が生じ、その後30秒程度で回復する傾向にあった。脱酸素化ヘモグロビンには、いずれの領域でも大きな変動はなかった。

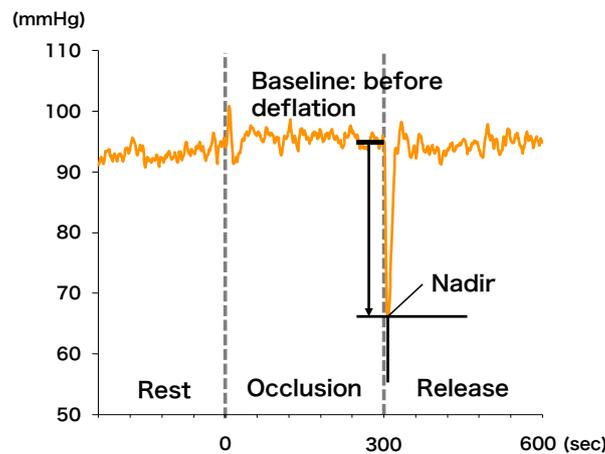


図3 代表的な平均動脈圧の変化

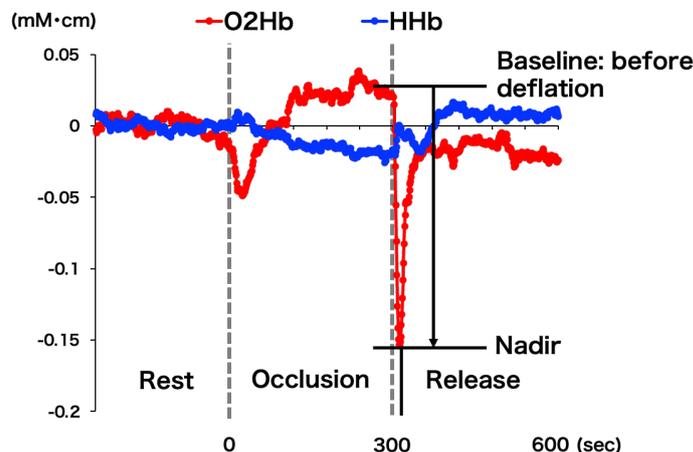


図4 代表的な酸素化ヘモグロビン (O₂Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (HHb) の変化

2) 実験動物を用いた大脳皮質の微小循環の動態要因を解明

血圧低下モデルの作成に時間がかかった。血圧の低下によって大脳皮質レベルの赤血球移動速度は著しく低下することがわかった。一方毛細血管径の変化は、移動速度の変化に比べ小さかった。

3) 毛細血管レベルの変化と太い動脈での違いを描出

MAP は開放後 15 秒まで有意な低下を認め($p<0.01$)、内頸動脈血流量は開放後 10 秒まで有意な低下を認めた($p<0.01$)。MAP 低下幅と内頸動脈血流量の減少幅には中等度の正の相関を認めた($r=0.57$, $p=0.03$)。前頭前野の O_2Hb は開放後 20 秒まで有意な低下を認めた($p<0.01$)。MAP 低下幅と O_2Hb の減少幅には弱い正の相関が認められた ($r=0.28$, $p=0.03$)。なお、実験 1 と実験 2 の血圧の減少幅に有意な差はなかった($p=0.85$)。

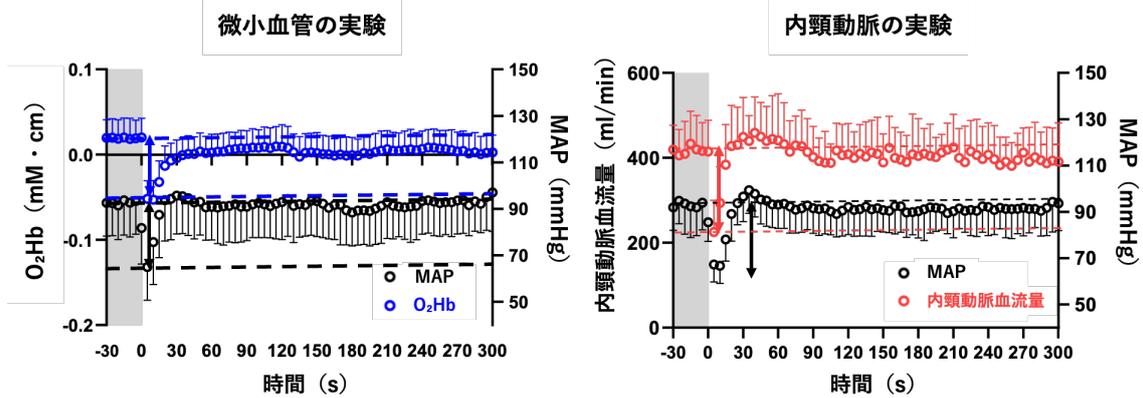


図4 微小血管での反応（左）と内頸動脈での反応

4) 安静時と運動時の反応の差異およびその内容を検証

中強度の自転車ペダリング運動を実施する前後で駆血解放を行い、前後で比較したところ、運動前に比べ運動後では平均動脈圧の低下幅が若干大きくなりその後の回復速度が上昇した。酸素化ヘモグロビンでは、もっとも低下するまでの時間が短縮した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kojima Sho, Morishita Shinichiro, Hotta Kazuki, Qin Weixiang, Usui Naoto, Tsubaki Atsuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Temporal changes in cortical oxygenation in the motor-related areas and bilateral prefrontal cortex based on exercise intensity and respiratory metabolism during incremental exercise in male subjects: A near-Infrared spectroscopy study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.794473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsubaki Atsuhiko, Qu Danni, Qin Weixiang, Tokunaga Yuta, Kojima Sho, Matsunashi Hiyori, Morishita Shinichiro, Hotta Kazuki, Tamiya Hajime, Inoue Tatsuro, Ikegami Ryo	4. 巻 12375
2. 論文標題 Acute hypotension induced by thigh cuff release and cerebral oxygenation alternations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of SPIE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2658803	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki Yuta, Sato Reo, Uchiyama Takashi, Kojima Sho, Morishita Shinichiro, Qin Weixiang, Tsubaki Atsuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Sex Differences in the Oxygenation of the Left and Right Prefrontal Cortex during Moderate-Intensity Exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 5212 ~ 5212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph18105212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Oyanagi Keiichi, Tsubaki Atsuhiko	4. 巻 291
2. 論文標題 Effects of increased respiratory rate on cortical oxygenated hemoglobin during low-intensity exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 103691 ~ 103691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resp.2021.103691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Qin Weixiang, Kojima Sho, Yamazaki Yudai, Morishita Shinichiro, Hotta Kazuki, Inoue Tatsuro, Tsubaki Atsuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between the Difference in Oxygenated Hemoglobin Concentration Changes in the Left and Right Prefrontal Cortex and Cognitive Function during Moderate-Intensity Aerobic Exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 1643 ~ 1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11041643	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 榎 淳裕
2. 発表標題 運動時の脳計測とリハビリテーション領域での利用の可能性
3. 学会等名 第28回医用近赤外線分光法研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榎 淳裕, クタンニ, 松橋日和, 秦偉翔, 徳永由太, 堀田一樹, 井上達朗, 田宮創, 池上諒, 高見澤怜, 一杉直樹
2. 発表標題 反復する急性の血圧低下がもたらす内頸動脈血流量の変化
3. 学会等名 第6回 日本循環器理学療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬場啓貴, 松橋日和, 宮嶋大貴, 中田舞絢, 渡邊博昭, 阿部拓也, 田宮創, 井上達朗, 池上諒, 堀田一樹, 榎淳裕
2. 発表標題 両大腿部の駆血 - 解放によって生じる血圧低下と脳酸素化ヘモグロビンの変化
3. 学会等名 第29回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Atsuhiko Tsubaki, Danni Qu, Weixiang Qin, Yuta Tokunaga, Sho Kojima, Hiyori Matsuhashi, Shinichiro Morishita, Kazuki Hotta, Hajime Tamiya, Tatsuro Inoue, Ryo Ikegami
2 . 発表標題 Acute Hypotension Induced by Thigh Cuff Release and Cerebral Oxygenation Changes
3 . 学会等名 SPIE West 2023 (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Atsuhiko Tsubaki, Shinichiro Morishita, Kazuki Hotta, Tatsuro Inoue, Yuta Tokunaga, Sho Kojima, Weixiang Qin, Hideaki Onishi
2 . 発表標題 Cerebral blood volume and oxygen exchange in the prefrontal cortex changes during and after 20-min moderate-intensity cycling exercise
3 . 学会等名 Asia Prevent (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Atsuhiko Tsubaki, Shinichiro Morishita, Kazuki Hotta, Sho Kojima, Weixiang Qin, Hideaki Onishi
2 . 発表標題 Cerebral blood volume and cerebral oxygen exchange in the motor-related area during and after a 20-min moderate-intensity cycling exercise: A near-infrared spectroscopy vector analyses
3 . 学会等名 48th Annual International Society on Oxygen Transport to Tissue meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yusuke Ishii, Takayuki Asami, Wataru Sakai, Kazuki Hotta, Shinichiro Morishita, Sho Kojima, Weixiang Qin, Atsuhiko Tsubaki
2 . 発表標題 Effect of moderate-intensity one-leg pedaling exercise on prefrontal cortex oxygenation and executive function
3 . 学会等名 3rd International Neuroergonomics Conference (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsuhiko Tsubaki, Danni Qu, Hajime Tamiya, Kazuki Hotta
2. 発表標題 Acute hypotension induced by thigh cuff release and cerebral oxygenation changes
3. 学会等名 第47回日本微小循環学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsuhiko Tsubaki, Shinichiro Morishita, Kazuki Hotta, Yuta Tokunaga, Sho Kojima, Weixiantg Qin, Hideaki Onishi
2. 発表標題 Cerebral blood volume and cerebral oxygen exchange in the motor-related area during and after a 20-min moderate-intensity cycling exercise
3. 学会等名 25th Virtual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所 http://www.ihms.jp/ 新潟医療福祉大学理学療法学科 運動生理Lab https://www.nuhw-pt.jp/exercisephysiology-lab/
--

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	渡邊 博昭 (Watanabe Hiroaki) (20796156)	新潟医療福祉大学・医療技術学部・准教授 (33111)	

6. 研究組織（つづき）

	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	堀田 一樹 (Hotta Kazuki) (30791248)	北里大学・医療衛生学部・准教授 (32607)	
研究分担者	森下 慎一郎 (Morishita Shinichiro) (60635077)	福島県立医科大学・保健科学部・教授 (21601)	
研究分担者	大西 秀明 (Onishi Hideaki) (90339953)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授 (33111)	
研究分担者	池上 諒 (Ikegami Ryo) (70881770)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・助教 (33111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関