

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 15 日現在

機関番号：32671

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22300205

研究課題名（和文）：二つの経路からみた運動時の脳血流調節の解明

研究課題名（英文）：CEREBRAL BLOOD FLOW REGULATION DURING EXERCISE IN TWO ROOTS OF BRAIN ARTERY

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

研究成果の概要（和文）：脳へ血液を運搬する経路には、内頸動脈から派生して主に大脳皮質へ連絡し前頭部脳循環を形成する内頸動脈経路と、椎骨動脈から派生して主に後頭葉、小脳、脳幹へ連絡し後頭部脳循環を形成する椎骨動脈の2経路がある。これまで2経路の脳血流反応は等しいと仮定されてきたが、本研究において2経路の運動時の脳血流反応は異なり、脳循環に地域差があることが示唆された。また血流調節因子である動脈 CO₂ への感受性の違いが、その脳循環の地域差に関与することが示された。

研究成果の概要（英文）：Blood supply to the brain originates from two roots, the internal carotid arteries (ICA) and the vertebral arteries (VA). ICA provides blood to cerebral cortex forming the anterior cerebral circulation, while VA supplies blood to occipital cortex, cerebellum, and brainstem forming the posterior cerebral circulation. Although previous studies assumed that the cerebral blood flow in two roots were similar during exercise, the present study demonstrated that there are different responses between two roots indicating regional differences in the brain circulation. Further, difference in arterial CO₂ reactivity found to be a mediator for the regional difference in the brain circulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2011年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2012年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：前頭部脳循環、後頭部脳循環、内頸動脈、椎骨動脈、中大脳動脈、超音波法、動脈 CO₂、自動調節

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳は、左右の内頸動脈経路と椎骨動脈経路の2経路により供給される。2つの経路から頭蓋内に流入する血液は Willis の動脈輪において合流し、一部の動脈に損傷があつて

も血液を他の部位から供給できる構造を形成している。しかし、内頸動脈経路により運搬される血液は、主に大脳皮質側頭葉、前頭葉、頭頂葉、島皮質といった高次脳へ灌流し、椎骨動脈経路により運搬される血液は、主に

延髄、小脳、後頭葉、脊髄といった下位脳へ灌流する。このように動脈経路と灌流部位との間には対応関係があることが示されている (Lassen, 1959; Heistad & Kontos, 1983; Betz, 1972)。この脳における灌流部位の違いを踏まえると、2つの経路の脳血流動態に相違や特徴があることが十分に予想される。しかし運動時における2経路の血流動態は未だ明らかではない。むしろ、先行研究では、脳血流量の部位差がなく内頸動脈経路における中大脳動脈(MCA)の平均血流速度が脳全体の血流動態を反映するという仮定のもとで、運動時の研究が進められてきた(cf. Querido & Sheel, 2007)。そのためMCA血流速度の変化が運動時の脳全体の血流応答として説明されてきた。しかし、我々の予備研究ではMCA血流速度の変化が椎骨動脈の血流応答と必ずしも一致しないことを示唆する結果を得ていた。これらを踏まえると、内頸動脈経路と椎骨動脈経路という2経路における運動時の脳血流動態を明らかにし、両経路の血流調節機構についても区別して検討する必要があると思われる<課題1>。

(2) 運動時の脳血流動態に関する課題として、実質脳血流量の解明が必要である。そのためには、脳への動脈流入量と脳からの静脈流出量を同時計測し、その差を明らかにする必要がある。先行研究ではMCAのみの計測であるため、「運動時の脳血流量が安静時よりも増加する」という見解が支持されてきた。しかし、もしも静脈側の正確な計測が実施され、運動時には動脈側と静脈側の血流が平行して変化するのであれば、実質脳血流量(脳動静脈血流較差)はKety & Schmidt(1945)が示した「脳血流は安静時と変わらない」という定説に従うことになる。この点の検討をする必要があると考えられた<課題2>。

(3) 先行研究では、脳血流調節因子として動

脈血圧に対する自動調節、活性部位の脳代謝、交感神経活動、心拍出量といった因子が挙げられている。本研究ではこれら因子の中で、系統的に検討されてこなかった動脈血中二酸化炭素分圧(PaCO_2)の因子に焦点をあてたいと考えた。これにより2経路における脳血流調節因子に関する知見を得たいと考えた<課題3>。

2. 研究の目的

(1)<課題1> 運動に対する内頸動脈経路と椎骨動脈経路の2つの経路における脳血流動態を明らかにする。

(2)<課題2> 脳から流出する静脈血流量を動脈血流と計測し、運動に対する実質脳血流量の動態を検討する。

(3)<課題3> 脳血流量の自動調節因子とされる動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)に対する2経路の血流応答特性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)<課題1> 健康な一般成人男女12名がリカベント式自転車エルゴメータを用いて、最高酸素量($\dot{V}O_{2\text{peak}}$)の30%、50%、70%の強度で各5分間(計15分間)の多段階連続負荷自転車運動を行った。この運動時における内頸動脈経路および椎骨動脈経路の血流量を計測した。ただし複数の脳動脈部位を測定するため、上記の運動を4回繰り返し、①内頸動脈と中大脳動脈、②椎骨動脈と脳底動脈、③内頸動脈と脳底動脈、④中大脳動脈と椎骨動脈の組み合わせで実験を行った。実験は環境温度 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の条件下で実施した。

内頸動脈と椎骨動脈の血流量は、超音波画像診断装置により血管内径と血流速度を計測し、その値から血流量を算出した。中大脳動脈と脳底動脈の血流速度は経頭蓋ドップラー計測装置(TCD法)を用いて計測した。心

拍数は心電図法により，動脈血圧はフイノメータ血圧計により計測した．また1回拍出量および心拍出量を，動脈血圧波形からModelflow法を用いて推定算出した．酸素摂取量，二酸化炭素排出量，毎分換気量，呼気終末二酸化炭素分圧をブレスバイブレス方式自動呼気ガス分析器で計測した．

(2) <課題 2> 10名の健康な成人女性被験者が30% $\dot{V}O_{2peak}$ の強度で5分間の自転車運動を半仰臥位姿勢で行った．その安静時および運動時において，内頸動脈，上大静脈，右鎖骨下静脈，左鎖骨下静脈における血管径と血流速度を超音波法により計測した(図1)．それらの計測値から，内頸動脈血流量，上大静脈血流量，右鎖骨下静脈血流量，左鎖骨下静脈血流量を各々算出した．脳へ流入する推定頭部動脈血流量は内頸動脈血流量とした．また脳から流出する推定頭部静脈血流量を上大静脈血流量から左右の鎖骨下静脈血流量の合計値とした．他の計測項目は<課題 1>と同様であった．

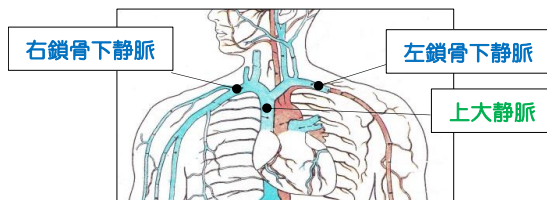


図1 頭部静脈還流量の測定部位

(3) <課題 3> 健康な成人男女10名を対象として，高炭酸ガス吸入時(CO_2 が3%および6%)，通常炭酸ガス(大気)吸入時，低炭酸ガス呼吸時(過換気により誘発する)という4条件における内頸動脈(ICA)と椎骨動脈(VA)における血流量，また中大脳動脈(MCA)および脳底動脈(BA)における平均血流速度を超音波ドップラー法により計測した．同時にブレスバイブレス法で計測した呼気終末二酸化

炭素分圧から，4条件における $PaCO_2$ を計測した．これらの結果から，各動脈部位における「脳血流量- $PaCO_2$ 」，「平均血流速度- $PaCO_2$ 」の関係式(指数回帰または直線回帰)を算出し，その回帰式の傾きを CO_2 感受性として算出した．その他の計測手法は<課題 1>と同様であった．

4. 研究成果

(1) <課題 1> 図2に示すように，ICA血流量は，50%強度($\dot{V}O_{2peak}$)で安静時から約20%の増加を示すが，70%強度では頭打ち(レベルオフ)を示した．一方，VAはレベルオフがなく70%負荷時にも直線的に増大した．このような相違は血管抵抗(CVR)にも見られ，ICAの

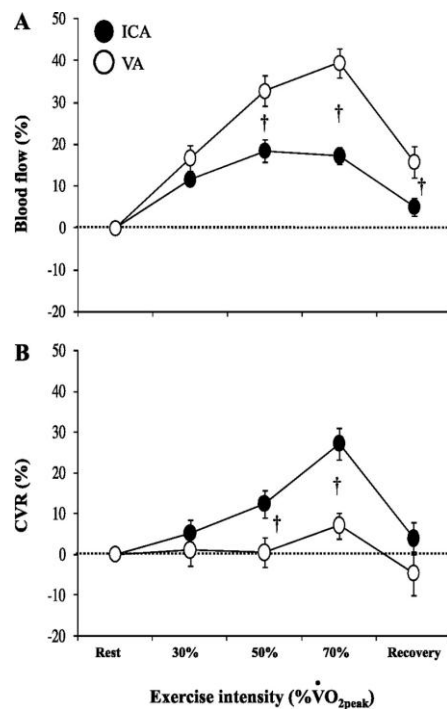


図2 運動時の脳血流量および血管抵抗の変化

抵抗が強度に依存して上昇するにもかかわらず，VAの抵抗は高強度運動時においても安静時とほぼ変わらないことが示された．つまり，ICA経路の高強度運動では動脈血流の制限(血管抵抗)が生じるが，VA経路ではそのよ

うな制限がない経路であることが示された。このように2経路間の運動に対する脳血流応答の違いには、血圧変動に対する自動調節、連絡する脳神経細胞の代謝水準、PaCO₂の変化に対する2つの経路間の違い等が考えられた。これにより脳血流調節に地域差があるという、当該分野における新知見が得られたといえる。

(2) <課題 2> 運動時において推定頭部動脈血流量は安静時よりも有意に増加した。一方、運動時の推定頭部静脈血流量は、安静時よりも有意に低下した(図 3)。したがって運動時には、脳へ流入する動脈血流量以上の血液が脳内を灌流していると考えられた。このことは、運動時脳血流量が安静時脳血流量に等しいと報告した Kety & Schmidt(1945)の見解とは異なっていた。また運動時には安静時より 20%増加すると報告した先行研究(cf. Querido & Sheel, 2007)よりも多量の灌流量の存在を示唆していた。この成果は学会発表段階にあり、論文公表には至っていない。計測した静脈が閉塞(collapse)し易いことや上大静脈の血管計測の精度などの限界点を踏まえつつ、論文作成をしている段階である。

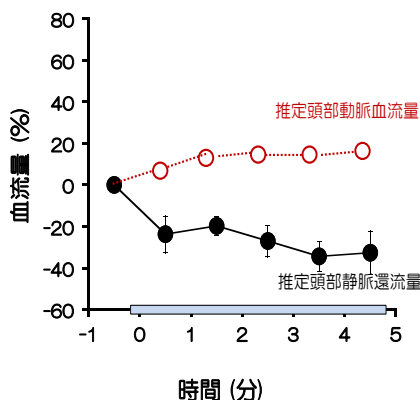


図3 運動時の推定頭部静脈還流量および推定内頸動脈血流量の変化

(3) <課題 3> PaCO₂の変動に対する内頸動

脈経路と椎骨動脈経路における CO₂感受性(直線回帰による推定値)は、ICA が 3.18 ± 1.09, MCA が 3.31 ± 0.87 であり、VA が 2.11 ± 0.84, BA が 2.29 ± 0.56 であった。したがって内頸動脈経路(ICA と MCA)は椎骨動脈経路(VA と BA)よりも CO₂感受性が有意に高いことが示された。このように2経路における CO₂感受性の相違が<課題 1>で報告した2経路間の脳血流反応の違いを説明すると考えられた。つまり、「運動時に生じる PaCO₂の変化に対して、高い CO₂感受性をもつ内頸動脈経路は椎骨動脈経路に比べて顕著な血流増大反応をもたらせた」ということである。

(4) 本研究により、脳が部位に応じた血流調節をすることが示された。またこの脳循環の地域差の調節因子として CO₂感受性の違いが働くことも示された。これらの成果は、従来行われてきたMCA計測のみでは脳循環を把握できないことを示すことになった。そのため、椎骨動脈経路の計測を加えた研究が国内外で散見されるようになってきた。このことは本研究の結果が当該分野において評価され、この分野の研究展開に寄与したことを示すものと考えられる。

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 8 件)

- ① Sato, K., Sadamoto, T., Hirasawa, A., Oue, A., Subudhi, A. W., Miyazawa, T. and Ogoh, S.: Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. J Physiol, 査読有, 590, 2012, 3277-3290. doi:10.1113/jphysiol. 2012. 230425. Epub 2012 Apr 23.
- ② Sato, K., Ogoh, S., Hirasawa, A., Oue, A., Sadamoto, T.: The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic

- exercise in humans. *J Physiol*, 査読有, 589, 2011, 2847-2856.
doi: 10.1113/jphysiol.2010.204461.
Epub 2011 Mar 28
- ③ Sato, K. and Sadamoto, T.: Different blood flow responses to dynamic exercise between internal carotid artery and vertebral artery in women. *J Appl Physiol*, 査読有, 109, 2010, 864-869.
doi: 10.1152/jappphysiol.01359.2009.
Epub 2010 Jul 1.
- ④ Sato, K., Hirasawa, A., Tsunoda, N., Taniguchi, Y. and Sadamoto, T.: Cerebrovascular response during heavy upper body exercise: effect of mode of ventilation on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Adv Exp Med Biol*, 査読有, 66, 2010, 347-352.
doi: 10.1007/978-1-4419-1241-1_50.
- ⑤ Ogoh, S., Sato, K., Akimoto, T., Oue, A., Hirasawa, A. and Sadamoto, T.: Dynamic cerebral autoregulation during and after handgrip exercise in humans. *J Appl Physiol*, 査読有, 108, 2010, 1701-1705.
doi: 10.1152/jappphysiol.01031.2009.
Epub 2010 Apr 8.

[学会発表] (計 12 件)

- ① 大上安奈, 平澤愛, 佐藤耕平, 米谷茉莉奈, 定本朋子: 動的運動時における頭部静脈血流応答特性. 第 20 回日本運動生理学大会, 7 月 29 日 2012 年, 茨城.
- ② Ogoh, S., Sato, K., Fisher, J.P., Seifert, T., Overgaard, M. and Secher, N.H.: Cerebral blood flow regulation in internal carotid and vertebral arteries during orthostatic stress. The 17th Annual Congress of the European College of Sport Science, July 6, 2012. Bruges, Belgium.
- ③ 米谷茉莉奈, 佐藤耕平, 大上安奈, 平澤愛, 定本朋子: 4 週間の持久性トレーニングが運動時の脳血流動態へ及ぼす影響. 第 66 回日本体力医学会大会, 9 月 17 日 2011 年, 山口.
- ④ 小河繁彦, 佐藤耕平, Fisher J.P., Secher, N.H.: アドレナリン作動薬が動脈静脈脳血流量に及ぼす影響. 第 66 回日本体力医学会大会, 9 月 16 日 2011 年, 山口.
- ⑤ 米谷茉莉奈, 佐藤耕平, 大上安奈, 平澤愛, 定本朋子: 運動時脳血流の CO₂ reactivity 指標に及ぼす持久性トレーニングの影響. 第 67 回日本体力医学会

- 大会, 9 月 15 日 2011 年 岐阜.
- ⑥ 小河繁彦, 岡崎和伸, 中原秀英, 宮本忠吉: 起立ストレスによる中枢性呼吸反射変化のメカニズム. 第 25 回呼吸研究会, 9 月 15 日 2011 年, 山口.
- ⑦ Hirasawa, A., Sato, K., Ooue, A., Nakamura, I., Sadamoto, T.: Elevation blood flow in common carotid artery with aerobic fitness in elderly women. The 16th Annual Congress of the European College of Sport Science, Liverpool, July 8, 2011, UK.
- ⑧ Sato, K., Hirasawa, A., Oue, A., Ogoh, S., Sadamoto, T.: Heterogeneous cerebrovascular responses to dynamic exercise in anatomically distinct cerebral arteries. The 57th American College of Sports Medicine, June 3, 2011, Denver, USA.
- ⑨ 米谷茉莉奈, 大上安奈, 平澤愛, 佐藤耕平, 定本朋子: 1 週間の高強度レジスタンストレーニングが静的運動時の中大脳動脈に及ぼす影響. 第 65 回日本体力医学会大会. 9 月 17 日 2010 年, 千葉.
- ⑩ Sato, K. and Sadamoto, T.: Central command and vertebral blood flow during static arm exercise in humans. The 57th American College of Sports Medicine, June 10 2010, Baltimore, USA.

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

佐藤 耕平 (SATO KOUHEI)
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 (OUE ANNA)
日本女子体育大学・附属基礎体力研究所・助教
研究者番号: 00550104