

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590298

研究課題名(和文)宇宙飛行に伴う前庭 - 血圧反射の可塑性とその対策

研究課題名(英文)Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex and its countermeasure

研究代表者

森田 啓之(Morita, Hironobu)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80145044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：前庭 - 血圧反射は起立時の血圧維持に重要な役割を果たしている。しかし、前庭系は可塑性が強い器官であることが知られており、長期の宇宙滞在により前庭 - 血圧反射の調節力が変化する可能性がある。このことが宇宙から帰還後の起立性低血圧に関与している可能性がある。このことを国際宇宙ステーションに4 - 6ヵ月滞在した宇宙飛行士において調べた。宇宙から帰還1日 - 2週間後には前庭 - 血圧反射が全く働かなくなり、起立直後に血圧が低下することが分かった。また、弱い電流で末梢前庭系を電気刺激することにより低下した前庭機能が改善する可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Vestibulo-cardiovascular reflex (V-C reflex) has a significant role in controlling arterial pressure upon standing. However, the vestibular system is known to be highly plastic, thus it is possible that sensitivity of V-C reflex is suppressed if subjects are under a different gravitational environment, microgravity. This might be a responsible mechanism for post-flight orthostatic hypotension. To examine this, sensitivity of V-C reflex was examined before and after 4 to 6 months stay in the International Space Station. V-C reflex was impaired 1 day to 2 weeks after landing, and arterial pressure dropped upon standing. The impaired vestibular function can be ameliorated by subsensory weak galvanic vestibular stimulation.

研究分野：環境生理学

キーワード：微小重力 過重力 前庭 - 血圧反射 起立性低血圧 宇宙飛行士

1. 研究開始当初の背景

前庭 - 血圧反射の役割

我々は、圧受容器反射と前庭系を介する血圧調節に関し、図1のようなモデルを提唱した (Am J Physiol, 286: R25-R30, 2004)。外乱である重力変化、例えば起立による重力方向の変化が生体に及ぼされると、重力方向に沿った静水圧差が増大し、血液が下方にシフトし、静脈還流量および心拍出量が減少し、血圧が低下する。同時に、この重力変化は前庭で感知され、血圧低下が起こる前に、交感神経活動を増加させて、negative feedforward的に血圧を上昇させる (前庭 - 血圧反射)。しかし、この調節は低下した血圧に基づいたものでないため、制御誤差が生じる。この誤差は圧受容器反射 (negative feedback) によって補正される。

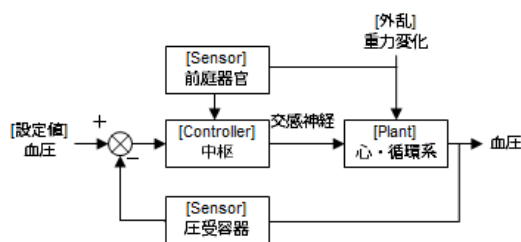


図1. 重力変化時の血圧調節に関するブロック線図。

ラットを用いた実験では起立時の血圧低下が、Sham < 前庭破壊 < 圧受容器破壊 < 前庭破壊 + 圧受容器破壊の順に大きい (J Appl Physiol, 111: 1614-1621, 2011)。また、圧受容器反射の open loop 解析により起立による抹梢弓 (交感神経 - 血圧関係) の下方シフトが、前庭破壊ラットではより大きくなり、sham ラットで見られる中枢弓 (頸動脈洞圧 - 交感神経関係) の右方シフトが起こらないため、動作点 (中枢弓と抹梢弓の交点) の血圧が低下する。以上の結果より、前庭系は圧受容器反射と協働して姿勢変換時の血圧を維持していることが分かる (図2)。

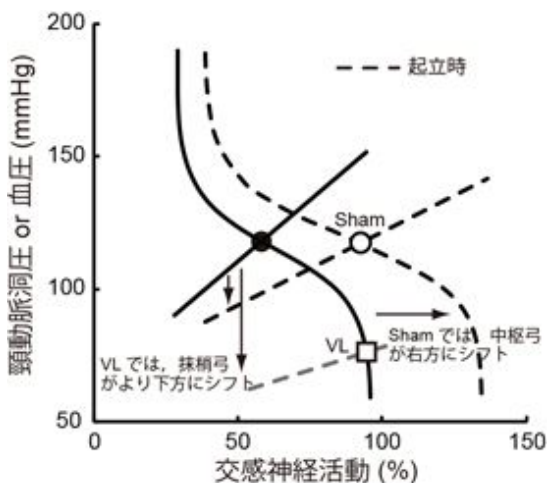


図2. 起立時の圧受容器反射の open loop 解析。Sham: 前庭系正常, VL: 前庭破壊。VL ラットでは、起立により動作点の血圧が低下する ()。

前庭系の可塑性

前庭系は可塑性が強いことが知られており、異なる重力環境に曝されると前庭 - 血圧反射の調節力が低下する可能性がある。我々は、過重力環境下で2週間飼育したラットおよび過重力環境下で出生・発育したラットを1g環境に戻すと、前庭 - 血圧反射を介する血圧応答が低下する事を報告した (Am J Physiol, 295: R173-R180, 2008, Neurosci Lett, 412: 201-205, 2007)。また、過重力環境下で飼育すると、重力刺激に対する前庭神経核および室傍核の応答が低下した (J Appl Physiol, 109: 1635-1643, 2010)。しかし、過重力環境下ではラットの活動は低下し、1g環境下では1日500回程度見られる立ち上がりはほとんど0となる。また、頭部の動きを加速度計で測定すると、1g環境下の13%に低下していた (Neurosci Lett, 484: 1-5, 2010)。従って、過重力環境そのものではなく、過重力環境に伴う活動低下による日々の前庭系への入力減少することにより、前庭 - 血圧反射の可塑性が引き起こされた可能性がある (use-dependent plasticity)。実際、屋根を低くした環境でラットの行動を抑制して飼育すると、前庭 - 血圧反射の調節力が低下した。これらの研究により、耳石系への入力がほぼ0になる宇宙の微小重力環境や日常の活動が低下する高齢者でも、同様の use-dependent な前庭系の可塑性が起こることが強く示唆された。

前庭系の遮断あるいは countermeasure としての GVS

前庭系を外部から電気刺激する galvanic vestibular stimulation (GVS) の刺激強度を変えることにより、前庭系入力の遮断と前庭系の賦活の2通りの作用を発揮する。

- 0.5-2 mA の強い刺激では、重力変化に起因する前庭反射を非侵襲的にブロックできることを示した (J Appl Physiol, 104: 34-40, 2008)。この方法を用い、ヒトの起立時の血圧維持における前庭 - 血圧反射の関与を明らかにした。高齢者では前庭 - 血圧反射の調節力が低下するため、起立性低血圧になることを示した (Auton Neurosci, 148: 90-96, 2009)。
- 弱い刺激 (10 μA, 500 ms, 1 Hz を1分間与え9分休止のサイクルを繰り返す) で2週間の過重力負荷期間中、前庭系を刺激し続けると、前庭系の可塑性を予防することができた (J Appl Physiol, 107: 1089-1094, 2009)。

Countermeasure としての GVS は、「入力に微細なノイズを加えることにより、閾値を超える回数が増加し、応答が増強する」という確率共振の考え方に基づいたものである。従って、適当な刺激パターンを選ぶことにより、低下した前庭 - 血圧反射の調節力を回復させる事ができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の3点を明らかにすることである。

- 宇宙飛行士を被験者として、微小重力環境下に長期滞在することにより、前庭-血圧反射の調節力が低下するかどうか。
- 過重力環境下あるいは行動制限下で飼育したラットを通常の1g環境に戻した時に見られる前庭-血圧反射の調節力機能低下を改善できるGVSの刺激パターンを決定する。
- 起立時の血圧低下が、GVSにより改善できるかどうか。

3. 研究の方法

宇宙飛行士を被験者とした研究

この研究は岐阜大学倫理委員会、JAXAおよびNASAの倫理委員会の承認に基づき、全ての被験者からインフォームドコンセントを得て行った。宇宙飛行に伴う微小重力曝露により前庭-血圧反射の調節力が低下するかどうか、宇宙飛行士を被験者にして調べる。この研究は、2010年に“Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex and its countermeasure”というテーマで、国際宇宙ステーション利用に関する国際公募に採択され、2011~2014年に実験実施する権利を得て、4名の宇宙飛行士について以下の実験を実施した。

- 各宇宙飛行士につき、飛行2カ月前、飛行後1~3日後、2週間後、2カ月後の4回、データを取得した。
- 血圧、心電図、血液シフトの指標としての下肢周囲径（ストレインゲージプレチスモグラフ）を連続的に測定しながら、60°起立試験を実施した。
- 起立による前庭系への入力を遮断するために、強いGVS（2~5mA、1Hzのサイン波）を行いながら同様の起立実験を繰り返した。
- GVS有、GVS無での起立時の血圧応答を比較することにより前庭-血圧反射の調節力を評価した。

過重力環境下飼育により引き起こされる前庭機能の改善

この研究は岐阜大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。前庭系のuse-dependent plasticityのモデルとして3g環境下で2週間飼育したラットを用いて、実験を行った。両側内耳に電極を埋め込み、背部に装着した微小刺激装置に接続した。この刺激装置はボタン電池をバッテリーとして、duration 1 ms, amplitude 10 μ A, frequency 1 Hzで2週間連続して末梢前庭器を電気刺激することが出来る（弱いGVS）。1分間1Hzで刺激し、9分間刺激休止の10分間のサイクルを3g環境下で飼育中ずっと繰り返した。対照群として電極を埋め込み、3g環境下で飼育中刺激しないラットを用いた。2週間3g

環境下での飼育終了後、前庭系を介する運動制御を調べるためロータッドテストを実施し、GVS群と対照群で比較した。

起立時血圧低下のGVSによる改善

この研究は岐阜大学倫理委員会の承認に基づき、全ての被験者からインフォームドコンセントを得て行った。岐阜大学附属病院耳鼻咽喉科外来受診者を含む成人25名（男性15名、女性10名、年齢 23 ± 3 才）を被験者として以下の実験を実施した。

- 半規管系機能を評価するためにair caloric test (CW)、耳石系機能を評価するためにsubjective visual vertical test (SVV)を行った。
- 60°起立試験に対する血圧応答を種々の強度のGVSを与えながら行った。

4. 研究成果

宇宙飛行士を被験者とした研究

起立直後の血圧応答を図3に示す。宇宙滞在前 (Pre)には起立直後に血圧は15 mmHg程度増加したが、地球に帰還1日後 (R+1d)、2週間後 (R+2W)には起立直後の血圧低下が認められた。しかし、帰還2カ月後 (R+2m)には宇宙滞在前の応答に戻った。

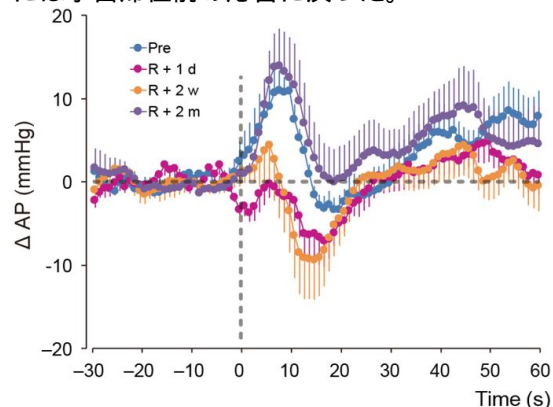


図3. 60°起立試験に対する血圧応答。

強いGVSにより重力変化に伴う前庭系への入力がマスクされ、前庭-血圧反射が起こらなくなる。従って、GVS無の起立時血圧応答とGVS有の血圧応答の差は前庭系を介する血圧応答の大きさを表す。起立直後の20秒間の血圧変化を積分し、前庭-血圧反射の大きさを宇宙滞在前後で比較した（図4）。宇宙滞在前にみられた前庭-血圧反射が、帰還1日後および2週間後には全く起こらなくなる。帰還2カ月後にはほぼ前値にまで回復した。

また、連続測定した血圧と心電図のR-R intervalからtime domain baroreflex sensitivityを求めて、圧受容器反射の感度が宇宙滞在前後で変化するかどうかを評価した。4名中3名で帰還直後に圧受容器反射の感度低下が観察されたが、個体差が大きく、有意な差とはならなかった。

以上の結果から、4-6カ月に及び宇宙滞在から帰還直後には、前庭-血圧反射が働か

くなり、起立時の血圧低下が起こることが分かった。

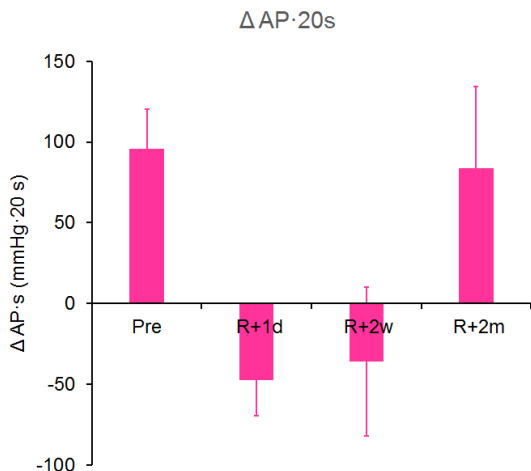


図 4. 宇宙滞在前後での前庭 - 血圧反射の大きさの比較。

過重力環境下飼育により引き起こされる前庭機能の改善

3 g 環境で 2 週間飼育すると前庭系を介する運動制御（ロータロッドスキル）が有意に障害されるが、3 g 飼育中に感知閾値以下の弱い GVS で、前庭系を刺激し続けると、ロータロッドスキルの低下は起こらなかった（図 5）。従って、弱い GVS により前庭系を介する運動機能低下が予防できることが分かった。

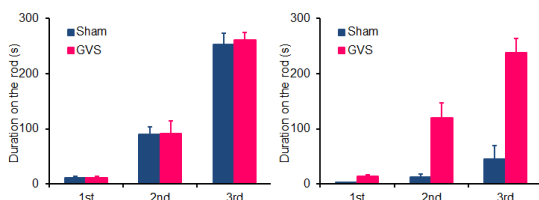


図 5. 3 g 環境で 2 週間飼育前(左)後(右)のロータロッド滞在時間。それぞれ、3 回の施行 (1st, 2nd, 3rd) を行った。Sham = GVS 無, GVS = 期間中感知閾値以下の弱い GVS を連続的に与えた。

起立時血圧低下の GVS による改善

耳鼻咽喉科外来受診者を含む 25 名の半規管機能、耳石機能と起立時血圧変化の関係を図 6 に示す。半規管機能と血圧応答間に有意な相関はみられなかったが、耳石機能との間には有意な相関がみられ、耳石機能が悪いほど起立時の血圧低下が大きいことが分かった。

起立時に血圧が低下 (-12 ± 2 mmHg) した 15 名について、種々の強度の GVS を行いながら、起立試験を再度行った。感知閾値より 0.1 mA だけ小さい GVS 刺激では、起立時の血圧低下が有意に抑制された (0.3 ± 0.7 mmHg)。以上の結果から、感知閾値以下の

弱い GVS により、起立時の前庭 - 血圧反射が増強されることが分かった。

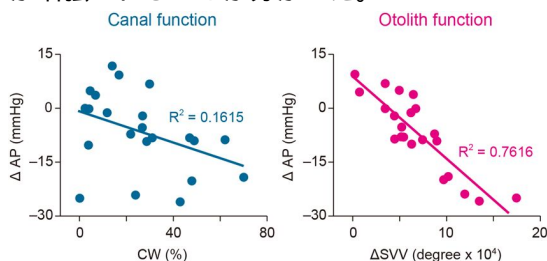


図 6. 起立直後の血圧変化と半規管機能 (CW, canal weakness), 耳石機能の左右差 (Δ SVV, Δ subjective visual vertical) との相関。

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 11 件)

1. Iwata C, Morita H: Letter to the editor. *Anesthesia & Analgesia*, 119: 1220-1221, 2014. 査読有
2. Iwata C, Abe C, Nakamura M, Morita H: Hypergravity exposure for 14 days increases the effects of propofol in rats. *Anesthesia & Analgesia*, 118: 125-131, 2014. 査読有
3. Abe C, Morita H: Drinking-induced bradyarrhythmias and cerebral injury in Dahl salt-sensitive rats with sinoaortic denervation. *J Appl Physiol*, 115: 1533-1539, 2013. 査読有
4. Abe C, Ueta Y, Morita H: Exposure to hypergravity during the preweaning but not postweaning period reduces vestibular-related stress responses in rats. *J Appl Physiol*, 115: 1082-1087, 2013. 査読有
5. Tanaka K, Nishimura N, Sato M, Kanikowska D, Shimizu Y, Inukai Y, Abe C, Morita H, Iwase S, Sugeno Y J: Arterial pressure oscillation and muscle sympathetic nerve activity after 20 days of head-down bed rest. *Auton Neurosci Basic & Clinical*, 177: 266-270, 2013. 査読有
6. Seo Y, Satoh K, Morita H, Takamata A, Watanabe K, Ogino T, Hasebe T, Murakami M: Mn-citrate and Mn-HIDA: intermediate-affinity chelates for manganese-enhanced MRI. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 8: 140-146, 2013. 査読有
7. Cuong NT, Abe C, Binh NH, Hara A, Morita H, Ogura S: Sivelestat improves outcome of crush injury by inhibiting high-mobility group box 1 in rats. *Shock* 39: 89-95, 2013. 査読有

8. Abe C, Iwata C, Morita H: Water drinking-related muscle contraction induces the pressor response via mechanoreceptors in conscious rats. J Appl Physiol, 114: 28-36, 2013. 査読有
9. Abe C, Iwata C, Ogihara R, Morita H: Intravenous infusion of hyperosmotic NaCl solution induces acute cor pulmonale in anesthetized rats. J Physiol Sci, 63: 55-62, 2013. 査読有
10. Morita H, Abe C: Reply to Sauder and Ray. J Appl Physiol, 112: 1088, 2012. 査読有
11. Tanaka K, Abe C, Sakaida Y, Aoki C, Morita H: Subsensory galvanic vestibular stimulation augments arterial pressure control upon head-up tilt in human subjects. Auton Neurosci Basic & Clinical, 166: 66-71, 2012. 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Morita H: Long term stay in microgravity-induced suppression of vestibular function and its countermeasure. 第 92 回日本生理学会, 神戸国際会議場, 神戸市, 兵庫県, 2015 年 3 月 21 日.
2. 森田啓之, 小畑孝二, 芝大, 白川正輝: 短半径遠心機による過重力負荷の影響。第 60 回日本宇宙航空環境医学会, 御茶ノ水ソラシティ, 東京都千代田区, 2014 年 11 月 28 日.
3. Morita H, Abe C, Obata K, Tanaka K: Hypergravity- and microgravity-induced plastic alteration of the vestibular system and its countermeasure. 第 91 回日本生理学会, 鹿児島大学群元キャンパス, 鹿児島市, 鹿児島県, 2014 年 3 月 17 日.
4. 森田啓之, 安部力, 田中邦彦: 長期宇宙滞在に伴う循環調節の変化: 前庭 - 血圧反射。第 66 回自律神経学会, 愛知県産業労働センターウインクあいち, 名古屋市, 愛知県, 2013 年 10 月 24 日.
5. Morita H, Abe C, Tanaka K: Does spaceflight attenuate sensitivity of vestibulo-cardiovascular? 第 90 回日本生理学会, タワーホール船堀, 東京都江戸川区, 2013 年 3 月 28 日.
6. 森田啓之, 安部力, 田中邦彦: 国際公募研究「前庭 - 血圧反射の可塑性とその対策」-第 1 報。第 59 回日本宇宙航空環境医学会, 川崎医療福祉大学, 倉敷市, 岡山県, 2013 年 11 月 23 日.
7. Morita H, Abe C, Tanaka K: Vestibulo-cardiovascular reflex was suppressed by 4 months stay in International Space Station. ISGP34th, Honokuni Toyohashi Art

Center, Toyohashi, Aichi, 2013 年 11 月 26 日.

8. 森田啓之: 宇宙飛行後の起立耐性低下とその対策。第 67 回日本体力医学会, 長良川国際会議場, 岐阜市, 岐阜県, 2012 年 9 月 14 日.
9. Morita H: Cardiovascular adaptation/deconditioning in gravitational change. ISAM10th, Bucharest, Romania, 2012 年 6 月 9 日.
10. Morita H, Abe C, Kawada T, Sugimachi M: Influence of hypergravity environment on interaction between baroreflex and vestibulo-sympathetic reflex during head-up tilt. Experimental Biology, San Diego, USA, 2012 年 4 月 22 日.

〔図書〕(計 3 件)

1. 森田啓之, 安部力, 田中邦彦: 前庭 - 血圧反射。Clinical Neuroscience, 2013.
2. 森田啓之, 安部力, 田中邦彦: 起立時の血圧調節における前庭 - 交感神経反射と圧受容器反射の役割。自律神経ミニレビュー, 2012.
3. 森田啓之, 安部力: 宇宙から帰還後の起立性低血圧: 前庭系の関与? 医学の歩み, 2012.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔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)
岐阜大学大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80145044

(2)連携研究者

安部 力 (ABE, Chikara)

岐阜大学大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10585235

田中 邦彦 (TANAKA, Kunihiko)

岐阜医療科学大学・教授

研究者番号：60313871