

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592549

研究課題名(和文) 視覚と頸反射が前庭自律神経反射の可塑性に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of vision and cervical proprioceptors on plastic alteration of vestibuloautonomic reflexes.

研究代表者

松尾 聡 (Matsuo, Satoshi)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：40219390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：姿勢変化時の血圧調節機構を解明するため、1)頭部を下方(head-down tilt, HDT)或いは上方(head-up tilt, HUT)に体位変換し、次に2)頸部後屈と頸部前屈を行い、麻酔下での循環応答を調べた。その結果HDTと頸部前屈で交感神経活動の抑制を生じ、血圧が低下した。一方HUTと頸部前屈で血圧が上昇した。この反応は圧受容器反射より早く生じた。両側内耳前庭障害例ではこれらの血圧変化は小さくなった。覚醒状態では、いずれの姿勢変化でも血圧が上昇した、前庭障害後1週以降で血圧上昇反応は小さくなった。以上より前庭と頸部固有受容器は姿勢変化時の神経性血圧調節に関与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We have reported that head-down tilts (HDT) induced a transient decrease of arterial blood pressure (ABP) in rabbits. We hypothesized that vestibular apparatus and cervical proprioceptor played a role in the decrease of ABP through the suppression of renal sympathetic nerve activity (RSNA). To test this hypothesis, we examined responses of ABP and RNSA to neck flexion (NF), neck extension (NE), HDT and head-up tilts (HUT) with and without bilateral vestibular lesions (VL). In anesthetized rabbits, NF and HDT induced a transient drop of ABP which was followed by a suppression of RSNA. These responses were quicker than baroreceptor reflexes. ABP increased during NE and HUT. ABP decreased during NF and HDT. VL reduced the increase of ABP during NE and HUT. In alert animals, NF, NE, HDT and HUT induced an increase of ABP. The increase of ABP became smaller a week after VL. The results suggest that vestibular organs and neck afferents affect changes in ABP during postural alterations.

研究分野：神経生理学、耳鼻咽喉科学

キーワード：前庭 血圧 頸部固有受容器 head-down tilt

### 1. 研究開始当初の背景

耳石あるいは半規管障害のある患者が体位を変換したときにめまい発作を生じ、血圧変動、悪心、嘔吐、冷汗など種々の自律神経症状を呈することは多い<sup>1)</sup>。一方宇宙の微小重力環境下では、宇宙酔い、顔面浮腫、筋萎縮などの症状がおこる。これらの症状は耳石入力の低下、体液の頭方移動、筋への機械的刺激の低下などが原因と考えられているが、そのメカニズムは不明である。この2つの例の病態を考えると、前庭入力の変化と体液の移動が循環動態の変動を惹起し、症状の要因となっていることは容易に想像できる<sup>2)</sup>。前庭入力の変化と体液の移動の一見異なる2つの現象はどのように関連しているのだろうか。

起立負荷試験では、頭部を上方に移動させる体位変換 (Head-Up Tilt, HUT) を行い、自律神経応答を観察する。Yatesらの報告では、HUT時に前庭は交感神経活動を興奮させることが知られ、前庭の役割として下肢への血液貯留を防ぎ、脳血流を保つことが示唆されている<sup>3),4),5)</sup>。一方頭部を下方に移動させる体位変換 (Head-Down Tilt, HDT) を行うと静水圧の影響でHUTとは逆に下肢から上肢に向かって体液が移動するため、HDTは微小重力環境のシミュレーションでよく用いられる<sup>6)</sup>。我々がHDT負荷時の血圧、脈拍、交感神経活動の変化を観察したところ、HDT負荷を行うと交感神経活動の抑制反応が起こった。次に両側前庭を障害した動物でHDTを行う (HDT+前庭障害) と交感神経の抑制反応がなくなり、一過性に血圧が上昇し大きく血圧が変動した。この昇圧反応は圧受容器反射より早い反応であった<sup>6)</sup>。さらに前庭障害後1週間以内にこの反応は回復することがわかった<sup>7)</sup>。

HDT+前庭障害における昇圧反応と回復の機序を考えるうえで、2つの問題点がある。1) 前庭障害後、前庭交感神経反射のようないわゆる「反射」が欠如し

たために昇圧応答が惹起されたのか、あるいは障害後の感覚入力の変調 (感覚混乱) で情緒変化を生じ2次的に血圧が変化したのかという点と、2) 前庭代償では視覚や頸部受容器など体性感覚入力は相補的に働くことは知られているが、圧受容器などの循環調節機構が前庭血圧応答における代償にどのように関与するかという点である。

### 2. 研究の目的

本研究では前庭障害モデルを用い、視覚、頸部受容器などの体性感覚入力体性感覚入力遮断を組み合わせ、自律神経応答を解析し、上記1) と2) の問題点を明らかにすることが目的である。これらのデータは前庭障害患者における体位変換時の自律神経症状発現と適応のメカニズムを検討するためには不可欠である。さらに宇宙酔いや地球帰還時の起立不耐性の病態の解明など宇宙医学に重要な情報を提供すると考える。

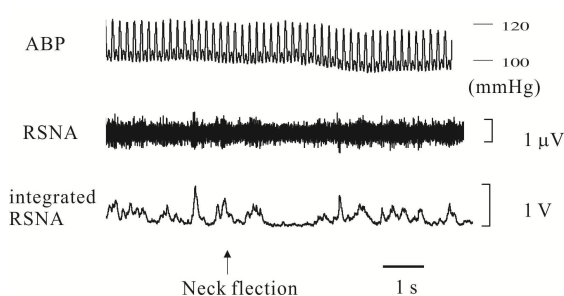
### 3. 研究の方法

前庭健常群と前庭障害群にわけ5秒かけて体位変換 (HDT と HUT)、頸部前屈 (Neck flexion, NF)、頸部後屈 (Neck extension, NE) をおこない、自律神経系の応答を観察した。特に前庭障害群の早期に生ずる一過性の交感神経と血圧変動に焦点を絞り解析を行った。この応答に対する感覚入力の影響をみるため、体位変換時の感覚入力の条件を変え自律神経系の応答を観察した。次にこの応答の代償過程をみるために、前庭障害から2週間自律神経系の応答を観察した。覚醒状態では自律神経応答は種々の刺激により変化するため、意識レベルを低下させ、麻酔の深度を一定にしたとき (急性実験) の自律神経応答も記録した。

我々はHDT負荷試験の実験を行う際、静水圧の影響が大きい動物としてウサギを用いてきた。従って比較検討のために今回も

ウサギを用いる。実験はセボフルラン吸入麻酔で導入し、ウレタン麻酔下で記録した。

動脈圧、交感神経活動、脈拍を記録した。一部の動物では呼吸運動、胃体部・幽門部平滑筋電図を記録した。神経活動記録にはステンレス電極を用い、呼吸運動記録には呼吸バンドを用いた。神経活動記録波形をアナログ積分器で積分し、その面積とバースト活動数を記録した(図1)。



**図1. 頸部前屈(NF)時の血圧と交感神経活動の変化.** 45度頸部前屈を行うと交感神経活動が抑制され、そのあと血圧が低下した。ABP: 動脈圧(圧トランスデューサはウサギの心臓レベルに固定してある)。RSA: 腎交感神経活動。Integrated RSA: 腎交感神経活動のアナログ積分波形。上向き矢印が頸部前屈の開始時点、5秒かけて頸部前屈し、1分間その姿勢で記録した。

アナログデータはアナログデジタル変換し、コンピュータに保存した。データの解析にはMATLAB(Mathworks)を用いた。

前庭障害はNakamuraら<sup>6)</sup>の方法で行った。耳毒性のある薬物(SODIUM ARSANILATE)を鼓室内に注入し両側内耳を障害した。

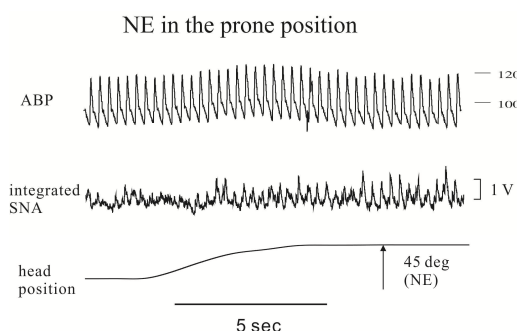
覚醒状態での前庭障害後のHDT・HUT負荷については、視覚と頸部固定状況を変更して行った。視覚については暗所、明所の2通りの条件で体位変換を行った。そして、それぞれの条件で早期に生ずる一過性の交感神経と血圧変動を観察した。頸部受容器については頸部カラーを装着し回転台に固定する場合と固定しない場合

の2通りで実験を行った。

本研究は鳥取大学動物実験委員会の承認を受けている。

#### 4. 研究成果

前庭器が血圧調節に及ぼす役割を明らかにするため、頸部前屈(NF)・頸部を固定した状態で頭部下方への体位変換(HDT)を行い、血圧と交感神経の変動を観察した。ウレタン麻酔下のウサギを用い、腹臥位でNFとHDT負荷を行うと、血圧が低下した。血圧低下に先立って腎交感神経の活動が減少した(図1はNF負荷)。前庭を両側破壊すると、前庭が正常であるウサギと比べ、NFとHDT負荷による血圧低下は少なかった。従って、NFとHDT負荷時の血圧低下は交感神経活動の抑制によって起こり、前庭器が交感神経活動を抑制していると考えられた<sup>6),8)</sup>。HDT負荷を行うと、圧受容器求心路である減圧神経の活動が上昇したが、NF負荷では減圧神経の活動は上昇しなかった。またNFとHDT負荷によって生じる、それぞれの血圧低下の時間経過はほぼ同じであった。側臥位ではNFとHDT負荷による血圧低下は見られなかった。



**図2 頸部後屈(NE)時の血圧と交感神経活動の変化.** 45度頸部後屈を行うと交感神経活動と血圧が上昇した。ABP: 動脈圧。Integrated RSA: 腎交感神経活動のアナログ積分波形。Head position: pitch面から見た頭部の位置のト

レース、上向き矢印が頸部後屈方向を示す。5秒かけて頸部前屈し、1分間その姿勢で記録した。

次に腹臥位でNEとHUT負荷を行うと、血圧は上昇した(図2はNE負荷)。血圧上昇に先立って腎交感神経の活動が増加した(図2)。前庭を両側破壊したウサギでは、前庭が正常であるウサギと比べ、NEとHUT負荷による血圧上昇は少なかった。前庭が正常であるウサギと比べると血圧の上昇率は約20%であった。

慢性実験でNFとHDT負荷によっておこる血圧変動を調べた。覚醒動物では、NFとHDT負荷で血圧の上昇がみられた。

HDTを行うと全例(n=6)で動脈圧が上昇した。VL後2日目で比較すると、VL群では正常群と比べ、血圧上昇反応が急峻であった。VL後7日目では両群に差はなかった。VL後14日目ではVL群の血圧上昇反応が低下した。HDT時の血圧上昇反応は前庭障害後の時間によって異なる反応を示した。VL後2日目の反応は麻酔下の結果と一致していたが、VL後7日目以降のHDT時の反応は前庭を介する交感神経活動の抑制反応を示唆しておらず、VLに対する代償が起こっていると考えた。

上記の代償反応を明所と暗所で調べたが、代償の起こる時間に有意差は認められなかった。頸部カラーを装着の有無で血圧応答に差はなかった。

前庭を破壊すると、麻酔下のHDT、NF、HUT、NE時の血圧変動は小さくなる(前庭正常例の3~25%)。交感神経活動の変化と血圧変動の時間的な関係を調べるために、血圧低下あるいは血圧上昇のピーク値までの時間についてHDTとNF、或いはHUTとNEを測定し平均値を比較したが、明らかな差は見られなかった。これらの結果は前庭器と頸部受容器はほぼ同じ時間で姿勢

変化時の血圧調節に関与していることを示唆している。

NFとNEさらにHDTとHUT負荷時の呼吸、内臓運動の影響を検討するため、呼吸筋電図と胃平滑筋電図の記録を行った。前庭器が呼吸運動に影響を及ぼす結果であったが、その機能的意義については分析中である。

ヒトでも同様にNFとNE負荷時さらにHDTとHUT負荷時の血圧を測定した。Rayら<sup>9)</sup>はhead-down rotationを行い、安定して血圧並びに筋交感神経活動を記録しているが、今回ヒトではHDT時の血圧変動が連続、安定して記録することが困難であった。血圧変動が大きい理由は不明であるが、覚醒状態と麻酔下の比較が必要である印象であった。ヒト用回転台の修正と携帯型血圧用プレチスモグラフィの作製を行う予定であるが、安定した記録条件の検討が必要である。

#### < 引用文献 >

- 1) **Doba N, Reis DJ** (1974) Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat *Circ Res* 40:9-18
- 2) **Morita H, Tsuchiya Y, Miyahara T, Tanaka K, Fujiki N** (2001) Acute response of aortic nerve activity to free drop-induced microgravity in anesthetized rats *Neurosci Lett* 304:33-6
- 3) **Yates BJ** (1992) Vestibular influences on the sympathetic nervous system *Brain Res Brain Res Rev* 17:51-9
- 4) **Yates BJ, Miller AD** (1994) Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control *J Neurophysiol* 71:2087-92
- 5) **Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, Cass SP, Yates BJ** (1999) Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats *J Appl Physiol* 86:1552-1560
- 6) **Nakamura Y, Matsuo S, Hosogai M, Kawai Y** (2009) Vestibular control of arterial blood pressure during head-down postural change in anesthetized rabbits *Exp Brain Res* 194(4):563-70

- 7) **松尾 聡、中村陽祐、体位変換における  
血圧調節機構 -前庭の役割について-**、適  
応医学、14 巻(2 号)、2011、pp40-44
- 8) **Uchino Y, Kudo N, Tsuda K, Iwamura Y**  
(1970) Vestibular inhibition of sympathetic  
nerve activities Brain Res 22:195-206
- 9) **Ray CA, Monahan KD** (2002) Aging  
attenuates the vestibul sympathetic reflex in  
humans. Circulation 105:956-61

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 1 件)

Matsuo S, Nakamura Y, Hosogai H (2013)

Effect of vestibular lesion on responses of arterial  
blood pressure to neck flexion in rabbits. J  
Physiol Sci 63 (Suppl.1) S235-S235

[学会発表](計 6 件)

Matsuo S, Ezomo OF, Nakamura Y,

Kawai Y Effect of neck flexion and neck  
extension on arterial blood pressure in rabbits.,  
The 11<sup>th</sup> world congress of the international  
society for Adaptive Medicine, 2015 年 5 月 27  
日~5 月 30 日、YONAGO, 米子コンベンシ  
ョンセンター

**中村陽祐、松尾聡、北野博也、**前庭障害  
が頸部屈曲に対する血圧応答に及ぼす影響、  
第 72 回日本めまい平衡医学会総会ならびに  
学術講演会 2014 年 11 月 05 日~11 月 07  
日、横浜、パシフィコ横浜

**中村陽祐、松尾聡、北野博也、**前庭が頸  
部姿勢変化における血圧応答に及ぼす影響  
第 115 回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会  
2014 年 5 月 14 日~5 月 17 日、福岡、ヒルト  
ン福岡シーホーク

**松尾聡、中村陽祐、細貝正江** 姿勢変化  
と前庭障害が頸部屈曲に対する血圧応答に  
及ぼす影響、第 91 回日本生理学会 2014  
年 3 月 16 日~3 月 18 日、鹿児島、鹿児島大学  
群元キャンパス

**中村陽祐、松尾聡、北野博也、**前庭障害  
が頸部屈曲に対する血圧応答に及ぼす影響、  
第 72 回日本めまい平衡医学会総会ならびに  
学術講演会 2013 年 11 月 13 日~11 月 15  
日、大阪、大阪国際交流センター

**松尾聡、中村陽祐、細貝正江** 前庭障害  
が頸部屈曲に対する血圧応答に及ぼす影響、  
第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27 日~3  
月 29 日、東京、タワーホール船堀

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

松尾 聡 (Matsuo Satoshi)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：40219390

(2)研究分担者

長谷川 賢作 (Hasegawa Kensaku)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：60252847

(3)研究協力者

中村 陽祐 (Nakamura Yosuke)

河合 康明 (Kawai Yasuaki)

エゾモ オジェイル フェリックス

(Ezomo Ojeiru Felix)

北野 博也 (Kitano Hiroya)

細貝 正江 (Hosogai Masae)