

氏 名 (本籍地)	鷺尾 拓郎 (神奈川県)		
学 位 の 種 類	博士 (理工学)		
報告・学位記番号	甲第 485 号 (甲 (理工) 第四号)		
学位記授与の日付	2021 年 3 月 25 日		
学位記授与の要件	本学学位規程第 3 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	運動時における後方循環系の脳循環動態およびその調節機能		
論 文 審 査 委 員	主査	教授	博士(人間・環境学) 小河 繁彦
	副査	教授	博士 (医学) 堀内 城司
	副査	教授	薬学博士 加藤 和則
	副査	早稲田大学 教授	博士 (医学) 永島 計
	副査	東京工業大 学 教授	博士 (医学) 林 直亨

学位論文審査結果報告書〔甲〕

【論文審査】

健康科学の研究分野において、運動時の脳循環動態やその調節機能を明らかにすることは、運動が脳の健康に対する有益な効果を得ること、さらに認知症を含んだ様々な脳疾患予防における運動の危険因子を理解することを目的としており、関連する研究の生理学的及臨床学的意義は大きい。1982年以降、経頭蓋超音波ドップラー(TCD)の開発により、簡易的であり非侵襲的に測定できることから脳循環に関する研究においてTCDが脳血流測定的主流となった。最近の研究において、運動や起立ストレス時等の生理刺激時に脳の後方に血液を供給している血管(脳後方循環)の応答が脳前方循環と異なり、さらに脳前方循環の血流が全脳血流応答を反映しない生理学的条件があることが明らかとなった。これらの知見は、脳循環動態やその機能を理解するために各脳血管における血流を評価することの必要性を示唆している。特に、脳後方循環における血流量は、脳前方循環と比較して低値である一方、自律神経機能などの中枢機能に参与する可能性が高いことが先行研究において報告されており、その生理学的重要性が示唆される。これらの研究背景にもかかわらず、脳後方循環を調査した研究、特に運動に関連する先行研究は多いとは言えず、脳後方循環の循環応答の生理学的意義についても未だ明らかでない。

本博士申請論文では、特に運動に関連する脳後方循環動態およびその調節機能を測定、脳前方循環と比較することにより脳循環の部位差を検証する実験を行った。これら一連の研究は、運動時の脳後方循環応答の生理学的意義を見出すことを大きな目的としている。脳後方循環における運動に対する応答と運動に対する自律神経活動に関連する生理学的応答との関連性、脳後方循環における部位による応答の差異、また運動中の脳後方循環の脳循環調節機能を同定し、前方循環との比較から部位の応答差異のメカニズムの解明を試みた。さらに本博士論文において、先行研究での学術的疑問点を解明することにより関連研究分野における新しい知見を提供した。本研究で得られた知見は、現在までに報告されている先行研究との比較において、新規性・有用性の高い情報を提供し、関連研究分野の学術的発展に寄与するものであることを確認した。

(本研究課題の学術的意義)

運動による脳循環動態やその調節機能を明らかにする生理学的および臨床医学的意義があることを考慮すると、脳前方循環だけではなく脳後方循環における血流応答を理解する必要がある。しかしながら、運動に関連するものだけでなく、脳後方循環を調査した先行研究は少なく、その血流応答の生理学的および臨床医学的意義について、未だ明らかでない。以上の研究背景から、本博士申請論文では、特に運動に関連する脳後方循環動態およびその調節機能を測定し、脳前方循環と比較することにより脳循環の部位差を検証する実験を、運動による脳後方循環応答の生理学的意義を見出すことを大きな目的として行っている。先行研究において、起立性失神が脳後方循環動態に関連することが示唆されている(Ogoh *et al.*, 2015; Kay & Rickards, 2016)ことを考慮すると、運動における危険因子である運動後失神においても、脳前方循環ではなく、脳後方循環動態に関連する可能性がある。したがって、運動直後の脳後方循環動態を調査することの生理学的な重要性は高い。本論文研究課題1では、運動後の動脈血圧応答が脳前方および後方循環の血流応答に及ぼす影響の差異を検証し、運動後の急激な血圧変動に対する脳前方および後方循環の血流応答における差異を観察している。脳後方循環動態が自律神経活動に関連することから(Hart, 2016)、この脳後方循環における血流応答の脆弱性から、運動後失神などの生理メカニズムに関連する可能性が推察される。本研究課題により、運動に関する脳後方循環動態を測定する生理学的意義が示されたと考えられる。

運動時の脳後方循環の血流応答は、椎骨動脈(VA)平均血流量および後大脳動脈平均血流速度(mean posterior cerebral artery blood velocity: PCAv)を超音波ドップラー法およびTCDにより測定することで評価できる。運動時に脳後方循環であるVA平均血流量は運動強度に依存して増加するのに対し(Sato *et al.*, 2011)、VAから分岐する頭蓋内血管であるPCAvは高強度運動時において低下することが報告され(Yamaguchi *et al.*, 2015)、同じ脳後方循環においても血流応答の結果に違いがある可能性が示唆されている。この運動に対する脳後方循環の異なった血流応答を明らかにすることは、運動時の脳後方循環動態を測定し、評価するうえで必要不可欠である。本論文の研究課題2では、これらの脳後方循環に関する先行研究の結果の相違点を明らかにするため、脳後方循環であるVAおよびPCAvにおける運動に対する血流応答を検証している。運動時に同じ脳後方循環であるにもかかわらず、頭蓋内外において異なった応答が観察された。この運動時の血流応答の差異は、測定法の違いによる可能性も考えられるが生理メカニズムが異なる可能性もある

が、この知見から運動時における脳後方循環の血流応答を検証する場合、測定部位を考慮する必要があることが示唆している。

脳前方循環の調節機能は運動により変化することが報告されており(Ogoh *et al.*, 2005b; Rasmussen *et al.*, 2006), これが運動中の脳前方循環動態に影響を及ぼすことが推察されていたが、運動中の脳後方循環の調節機能を調査した研究は見当たらない。運動に関連した脳血流応答を理解するためには、その調節機能について理解することが不可欠である。本博士論文において、運動時の脳前方および後方循環の血流応答の差異は、運動時の各血管における調節機能の違いが関連しているとの仮説を立てた。研究課題 3 では、この仮説を検証するため、運動時における脳循環調節機能である脳血流自己調節機能および CO₂ に対する脳血管反応性を評価、各血管の運動時の血流応答が運動に対する脳循環調節機能の変容によるのかを明らかにする為に実験を行った。把握運動により MCA_v は変化しなかったが、把握運動による VA 平均血流量の増加は、PCAV_v の変化と比較して高値を示したが、運動時の動的な脳血流自己調節機能は、MCA および PCA、VA の血管間において差異は観察されなかった。この結果から、把握運動時の各血管の脳血流応答の部位差に動的な脳血流自己調節機能は関与していないことが示唆された。一方、運動時の CO₂ に対する脳血管反応性は増加したが、両血管でその差異は観察されず、把握運動に対する MCA(変化なし)と PCA 血流応答(増加)の差異に関与していないことが示唆された。一方、VA の CO₂ に対する脳血管反応性は、PCA と異なり増加は観察されなかった。運動による過換気により血中の低炭酸による影響を考慮すると、VA で PCA との血流増加が大きいことが、CO₂ に対する脳血管反応性が VA で小さいことが、関与している可能性が考えられる。つまり、脳後方循環の血流応答の部位差については、CO₂ に対する脳血管反応性の差異が関連することが示唆された。

(論文内容構成)

本博士申請論文では、特に運動に関連する脳後方循環動態およびその調節機能を測定、脳前方循環と比較することにより脳循環の部位差を検証する実験を行い、運動時の脳後方循環応答の生理学的意義を見出すことを大きな目的としている。本研究はこの目的を達成するため、3つの研究課題に取り組んでいる。これらの内容を本学位論文では、以下のように全 7 章の構成でまとめている。

第1章 緒言

本章では、本研究着想のきっかけ、研究内容の学術的意義などの研究背景及び目的について、さらに論文の概要について詳細に記述されている。

第 2 章【研究課題 1: 運動直後の動脈血圧の低下が脳後方循環動態に及ぼす影響】

本章では、研究課題1についての研究背景、目的、研究方法、結果、論議について述べている。具体的な内容を以下にまとめる。本研究課題では、レジスタンス運動直後に生じる動脈血圧の低下の脳前方および後方循環動態に及ぼす影響を検証した。その結果、脳前方循環応答では観察されなかったが、運動直後、脳後方循環の血流量の低下が大きく、これは運動直後の動脈血圧の低下に依存することが示された。また、脳後方循環動態が自律神経活動に関連することから(Hart, 2016)、この脳後方循環における血流応答の脆弱性から、運動後失神などの生理メカニズムに関連する可能性が推察される。本研究課題により、運動に関する脳後方循環動態を測定する生理学的意義が示された。(この研究課題の結果は、以下の原著論文で発表している: **Takuro Washio**, Jennifer Vranish, Lasdeep Kaur, Benjamin Young, Keisho Katayama, Paul Fadel, Shigehiko Ogoh. Acute reduction in posterior cerebral blood flow following isometric handgrip exercise is augmented by lower body negative pressure. *Physiological Reports* 2018 Oct;6(20):e13886)

第 3 章【研究課題 2: 運動に対する脳後方循環血流応答における部位差の検証】

本章では、研究課題 2 についての研究背景、目的、研究方法、結果、論議について述べている。具体的な内容を以下にまとめる。本研究課題は、運動時の PCA_v と VA 平均血流量の応答、つまり運動に対する PCA と VA の血管反応の差異を検証することであった。高強度動的運動時(推定最大心拍数 80 %)に VA の平均血流量は中強度動的運動時(推定最大心拍数 65 %)からさらなる増加が観察されたが、高強度動的運動時に PCA_v は減少した。加えて、動的運動時において VA の血管コンダクタンスは変化しなかった一方、高強度動的運動時に PCA の血管コンダクタンスは低下し、PCA においてのみ血管抵抗が増加することが示唆された。これらのことから、脳後方循環の血管間で、動的運動時に対する血流応答が異なることが明らかとなった。この応答の差異は、PCA の末梢血管応答が VA と異なり、部位特異的であることを示しており、運動に対する脳後方循環の血流応答を評価するときは、測定部位を考慮する必要がある。(この研究課題の結果は、以下の原著論文で発

表している: Washio Takuro, Hiroyuki Sasaki, Shigehiko Ogoh. Transcranial Doppler-determined change in posterior cerebral artery blood flow velocity does not reflect vertebral artery blood flow during exercise. American Journal of Physiology-Heart Circ Physiol. 2017 Apr 1;312(4):H827-H831)

第4章【課題研究3:運動時の脳後方循環における循環調節機能の検証】

本章では、研究課題3についての研究背景、目的、研究方法、結果、論議について述べている。具体的な内容を以下にまとめる。本研究課題では、MCA および PCA, VA における把握運動に対する血流応答の差異に運動時の動的な脳血流自己調節機能および CO₂ に対する脳血管反応性がそれぞれ関連しているか検証した。把握運動時に PCAv および VA 平均血流量は増加し、その変化量は PCA と比較して VA においてより高値を示したが、MCAv は把握運動により変化しなかった。把握運動時の MCA および PCA, VA の動的な脳血流自己調節機能は、安静時と比較して変化は見られず、各血管間における統計的な差異は観察されなかった。これに対して、CO₂ に対する脳血管反応性は、MCA および PCA で把握運動により増加したが、VA ではその変化は見られなかった。これらの結果から、把握運動時の各脳血管における血流応答の部位差に運動時の動的な脳血流自己調節機能は関与していないことが明らかとなった。一方、運動時の PCAv の変化量が VA 平均血流量の変化量と比較して低値であることから、運動による CO₂ に対する脳血管反応性の増加が関与している可能性が示唆された。(この研究課題の関連論文は、以下の原著論文で発表している: Takuro Washio, Hironori Watanabe, Shigehiko Ogoh. Dynamic cerebral autoregulation in anterior and posterior cerebral circulation during cold pressor test. Journal of Physiological Sciences 2020 Jan 29;70(1):1. またこの研究課題の結果は、以下の原著論文として投稿準備中である: Takuro Washio, Hironori Watanabe, Kazuya Suzuki, Shotaro Saito, Shigehiko Ogoh. Dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular response to carbon dioxide in posterior cerebral circulation during isometric exercise. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical).

第5章 総括

本章では、本論文で述べた事項の結論まとめと今後の課題について述べられている。

第6章 参考文献

第7章 研究業績一覧

【審査結果】

東洋大学理工学研究科(生体医工学専攻)の博士学位審査基準に照らし合わせ、公聴会での口頭発表内容、論文内容審査の結果、妥当な研究内容であり、学位授与の資格ありと認められる。

本審査委員会は、鷺尾拓郎氏の博士学位請求論文について、所定の試験結果と論文審査結果に基づき、全員一致をもって本学博士学位を授与するにふさわしいものと判断した。