

2020 年度

東洋大学審査学位論文

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

理工学研究科 生体医工学専攻博士後期課程

46B0180001 鷺尾拓郎

略語一覧

CO	cardiac output	心拍出量
CO ₂	carbon dioxide	二酸化炭素
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
HR	heart rate	心拍数
LBNP	lower negative body pressure	下半身陰圧負荷
MAP	mean arterial blood pressure	平均血圧
MCA	middle cerebral artery	中大脳動脈
MCA CVCi	cerebrovascular conductance index of the middle cerebral artery	中大脳動脈血管コンダクタンス
MCAv	mean middle cerebral artery blood velocity	中大脳動脈平均血流速度
N ₂ O	nitrous oxide	亜酸化窒素ガス
PaCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PCA	posterior cerebral artery	後大脳動脈
PCA CVCi	cerebrovascular conductance index of the posterior cerebral artery	後大脳動脈血管コンダクタンス
PCAv	mean posterior cerebral artery blood velocity	後大脳動脈平均血流速度
P _{ET} CO ₂	end-tidal partial pressure of carbon dioxide	呼気終末二酸化炭素分圧
RR	respiratory rate	呼吸数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SV	stroke volume	一回拍出量
TCD	transcranial doppler	経頭蓋超音波ドップラー法
VA	vertebral artery	椎骨動脈
VA CVC	cerebrovascular conductance of the vertebral artery	椎骨動脈血管コンダクタンス
V _E	minute ventilation	換気量
VO ₂	Oxygen uptake	酸素摂取量

目次

第1章	はじめに	1
	1.1 脳循環動態およびその調節機能	1
	1.2 運動時の脳循環動態	5
	1.3 脳循環動態の評価方法	5
	1.4 脳後方循環動態の測定意義	7
	1.5 本博士論文の目的	9
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	
	2.1 緒言	11
	2.2 実験方法	13
	2.3 結果	18
	2.4 考察	23
	2.5 小括	25
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	
	3.1 緒言	26
	3.2 実験方法	28
	3.3 結果	31
	3.4 考察	35
	3.5 小括	39
第4章	研究課題3 運動時の脳後方循環における循環調節機能の検証	
	4.1 緒言	40
	4.2 実験方法	42
	4.3 結果	48
	4.4 考察	55
	4.5 小括	59
第5章	総括	
	5.1 研究課題の総括	60
	5.2 結語	64
第6章	参考文献	65
第7章	研究業績一覧	76
	謝辞	81

第1章 はじめに

1.1 脳循環動態およびその調節機能

脳重量は、体重の約2%に過ぎないが、脳のエネルギー消費量は全身のエネルギー消費量の約20%にも及ぶ。脳ではエネルギー基質の貯蔵が少ないことを考慮すると、脳機能の維持には、適切な脳への血流供給が必要不可欠である。実際、脳への血流供給が途絶えると数秒で失神、数分で脳に不可逆的な障害を引き起こす。したがって、脳への安定した血液の供給のために、脳血流は相互関連したいくつもの生理メカニズムにより調節されている。

脳循環には特異的な調節機能が備わっており、その1つに脳血流自己調節機能がある。狭義の意味で自己調節機能は、動脈圧の変化にかかわらず、臓器内の血流を一定に維持する機能のことを指し、腎臓の循環調節においても重要な機能である。一方、脳における自己調節機能は、動脈血圧の変化に対して脳抵抗血管の径を変化させ、適切な脳血流および脳機能維持に寄与する重要な生理メカニズムとして定義されている。この概念は、Lassenにより提唱され、既存データにより算出された脳血流自己調節機能曲線に基づき（図1）、動脈血圧の60-150 mmHg 範囲内において脳血流は一定であることが示されている(Lassen, 1959)。この

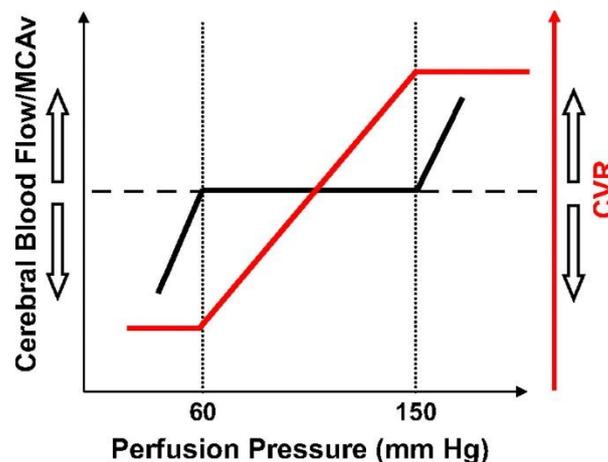


図1. 脳血流自己調節機能曲線

動脈血圧 60-150 mmHg の範囲内において、脳血管抵抗（cerebral vascular resistance: CVR）の変化を介して脳血流は一定に維持されると考えられている（Lucas et al., 2010 を一部改訂）

Lassen の報告以降、脳血流自己調節機能は、脳循環における動脈血圧変動の影響を緩衝するための重要な役割を担っていると考えられ、脳循環に関する様々な研究において測定、検証されている。例えば、脳血流自己調節機能を介した動脈血圧変動の影響を緩衝することは、脳虚血や頭蓋内出血を防ぐために重要であることが報告されている(Diedler *et al.*, 2009; Castro *et al.*, 2018)。

この Lassen により推定された脳血流自己調節機能曲線は、先行研究で報告された様々な循環系疾患患者や妊婦を対象にしたデータから算出したために問題視されている(Drummond, 1997; Ogoh & Ainslie, 2009; Tzeng & Ainslie, 2014)。さらに、脳血管に直接作用することで知られる降圧剤(ヒドララジン)を使用して測定されたデータもこの機能曲線に含まれているために、Lassen により推定された脳血流自己調節機能曲線は妥当性が高いとは言いきれない。そこで先行研究では(Lucas *et al.*, 2010)、脳血管に直接作用しない血管作動薬を用いて、健常者を対象に動脈血圧と脳血流の関係性が再検証された。その結果、脳血流の指標として測定された中大脳動脈平均血流速度(mean middle cerebral artery blood velocity: MCAv)は、Lassen が提唱している動脈血圧の変化に対する脳血流応答の定常部分(60-150 mmHg)は狭く、血管作動薬による動脈血圧の変化にある程度依存することが観察された。一方、同じ血管作動薬の投与により中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA)に血液を供給している動脈である内頸動脈平均血流量が変化しないことが報告されている(Ogoh *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2016)。これらの知見は、この血管作動薬は直接脳血管に影響を及ぼさないが(血液脳関門を通過しない)、MCAの血管径の変化を伴う可能性を示唆している。したがって、脳血流速度により評価される脳血流自己調節機能曲線は、血流量の変化を正確に反映していないかもしれない。つまり、血管作動薬による脳血管応答および動脈血圧の関係(脳血流自己調節機能曲線)を明らかにする試みは、測定法上の問題を含むため複雑である。血管作動薬を使用せず脳血流自己調節機能曲線の定量化を試みた最近の研究では、射影追跡回帰を用いて Lassen により提唱された脳血流自己調節機能曲線に類似した新たな曲線が定量化されたが(Tan, 2012)、同様に新たな手法を用いて定量化した他の先行研究で示された結果

と脳血流自己調節機能曲線の定常部分の範囲が異なっているために(Brady *et al.*, 2012), この脳血流自己調節機能曲線を正しく定量化しているか疑問点は残る(Tzeng & Ainslie, 2014). 上述のように脳血流自己調節機能は臨床医学的および生理学的に重要な脳循環調節機能であるために, 脳血流自己調節機能曲線を明らかにするためにさらなる検証が必要である.

脳血管は動脈二酸化炭素分圧 (arterial partial pressure of carbon dioxide: PaCO₂) の変化に対して感受性が高く, この脳血流応答は, 脳循環調節機能の1つとして二酸化炭素 (carbon dioxide: CO₂) に対する脳血管反応性と定義されている. 具体的には, PaCO₂ の増加および低下による脳血管拡張および収縮の結果, 脳血流の増加および減少が生じる (図 2). この応答の生理学的意義として, 脳組織の CO₂ の増加または減少を抑制し, 水素イオン指数を一定に維持する働きがある. PaCO₂ は呼吸により変化することから, 呼吸が脳循環動態に影響していることが示唆され, 実際, 先行研究により呼吸特性の変化が CO₂ に対する脳血管反応性に影響を及ぼすことが明らかにされている(Ogoh, 2019; Ogoh *et al.*, 2019b). 一方, PaCO₂ の変化は, 前述の脳血流自己調節機能を変化させる(Meng & Gelb, 2015). 例えば, 高炭酸ガス暴露 (PaCO₂ の増加) により脳血流自己調節機能は低下することが示されている(Aaslid *et al.*, 1989). この生理特性に関連して, 呼吸器疾患患者の脳循環調節機能が低下して

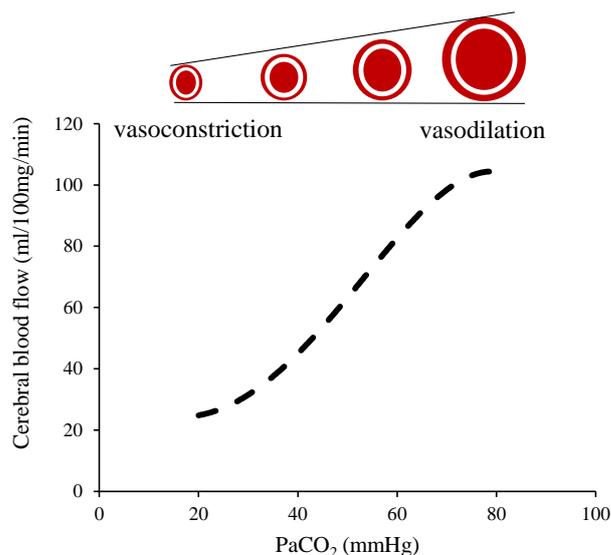


図 2. 脳血流量 (Cerebral blood flow) と動脈二酸化炭素分圧 (PaCO₂) の関係

(Godoy *et al.*, 2017 参考に作成)

いることが報告されている(Urbano *et al.*, 2008; Nasr *et al.*, 2009).

脳循環調節において、他にも様々な因子が関与している(図3)。脳灌流圧は、動脈血圧と頭蓋内圧(頭蓋内圧が中心静脈圧よりも高い場合)との差で決まるため、頭蓋内圧の変化も脳血流の決定要因である。特に姿勢の変化に伴う静水圧の変化の影響を最小限にするため、頭蓋内圧は重要な役割を果たしていることが報告されている(Petersen *et al.*, 2016; Ogoh *et al.*, 2020)。動脈血圧は、体循環調節機能、特に圧受容器反射により、その変動が緩衝されており、この体循環調節機能が脳循環に影響することも報告されている(Ogoh & Tarumi, 2019)。また、心拍反射(Ogoh *et al.*, 2010b)のみならず、心拍出量の変化もまた脳循環動態に影響を及ぼすことが明らかになっている(Ogoh *et al.*, 2005a; Meng *et al.*, 2015)。心不全患者において、心機能の低下により健常者と比較して脳血流量が約30%の減少することや脳循環調節機能が低下することが報告されており(Gruhn *et al.*, 2001; Caldas *et al.*, 2017)、これらの生理学的知見を支持する。したがって、脳に適切に血液を供給するために、脳循環調節機能だけでなく、体循環調節機能も極めて重要な役割を担っていることが示唆される。

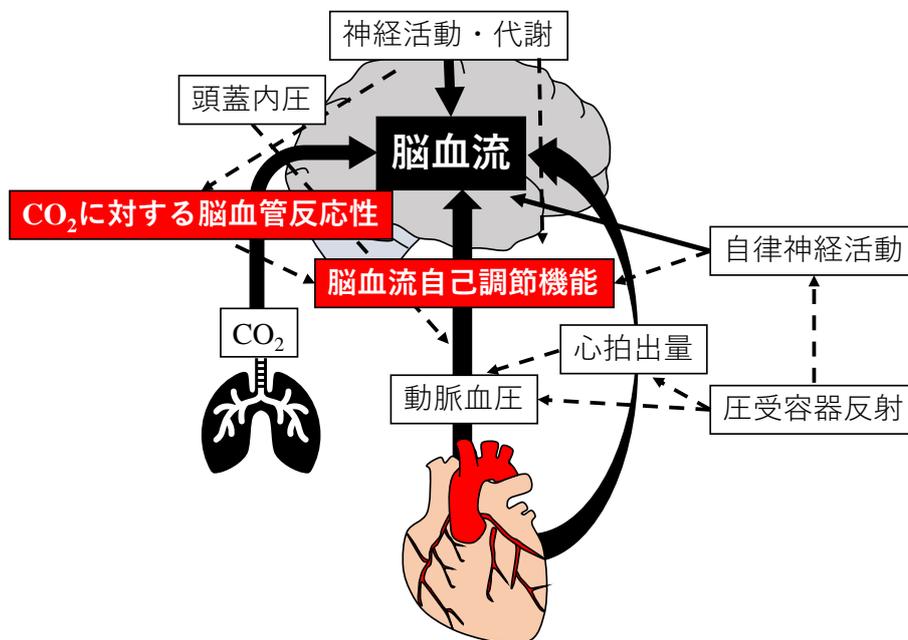


図3. 脳循環調節因子

適切な脳への血液を維持するために様々な調節因子が相互関連しながら調節している。これらの調節因子間には脳循環調節の相互作用がある(破線)。

(Ogoh & Ainslie, 2009 ; Ogoh & Tarumi, 2019 参考に作成)

1.2 運動時の脳循環動態

運動は、循環器疾患発症リスクを低下させるだけではなく (Fiuza-Luces *et al.*, 2018; Nystoriak & Bhatnagar, 2018), 脳機能維持または改善させることが報告されている (Hillman *et al.*, 2008; Lucas *et al.*, 2015). これらの健康への有益な効果は、運動様式や運動時間、運動強度、頻度などにより異なる。したがって、運動がもたらす脳健康に対する有益な効果や危険因子を理解するために、運動による脳循環動態の変化やその調節機能を明らかにすることは生理学および臨床的意義が大きい。先行研究において、様々な生理学的刺激や環境下における脳血流応答から、脳循環調節の生理メカニズムまたその生理学意義を解明する試みがなされてきた。特に、運動による刺激は、動脈血圧、心拍出量や PaCO₂ の増加など脳循環動態に影響を及ぼす生理学要因を大きく変容させることから、脳循環の生理メカニズムの理解を深めるための有効な生理刺激の1つとして広く用いられている。例えば、最近の研究では、脳循環動態の指標として測定された内頸動脈の血流に伴うずり応力はサイクリング運動により増加し、その変化は内頸動脈血管径の増加に関与していることが示された (Smith *et al.*, 2019)。この知見から、運動の動脈硬化改善の生理メカニズムの一つとして、運動に伴う脳血管内皮機能の亢進が示唆される。また、最近の報告によると、運動時における脳血流応答は、若年者と比較して高齢者において低下し (Braz & Fisher, 2016)、さらにその低下は高齢女性に大きく (Ward *et al.*, 2018)、性差 (Barnes & Charkoudian, 2020) の影響も観察されている。運動により動脈硬化は明らかに改善するが、特に脳血管においてその効果は様々な生理要因 (加齢、疾患、性差等) により影響を受ける。したがって、運動が脳循環に及ぼす影響を解明することの研究意義は高いと考えられる。

1.3 運動時の脳循環動態の評価方法

運動時のヒトを対象にした脳血流量の測定は、1945年に Kety-Schmidt 法の確立により実現した (Kety & Schmidt, 1945)。この方法は、Fick の原理を基にした方法で、低濃度の亜酸化

窒素ガス (nitrous oxide: N_2O) を吸入させ、動脈および頸静脈の血中に含まれる N_2O 濃度差から脳血流量を推定する方法である。実際に、いくつかの先行研究でこの方法を用いて、運動が脳循環動態に及ぼす影響について検証しているが、脳血流量の増加(J Kleinerman, 1953) または減少(J Kleinerman, 1955), 変化しない(Scheinberg *et al.*, 1954)と一定の見解が得られていない。Kety-Schmidt 法による脳血流量の測定は動脈および頸静脈の血液サンプルが必要であるために、脳血流量だけではなく脳代謝も同時に測定できることから多くの研究で用いられたが、侵襲的方法であることに加え、局所的な脳血流量が測定できないことや時間分解能が低いこと (10 分間以上の測定時間) などが問題視された。その後、1963 年に Lassen らによって(Lassen *et al.*, 1963), トレーサーとして放射性同位体 (^{85}Kr など) を内頸動脈に注入し、 γ 線検出器にて体外からトレーサーの体内動態を解析することで、局所的な脳循環動態を評価する方法が開発された。さらにこの測定法は改良され、放射性同位体を吸入にすることにより、低侵襲的に局所的な脳血流量の測定が可能となった(Obrist *et al.*, 1967)。これらの方法を用いて運動時の脳循環動態が観察されるようになったが(Thomas *et al.*, 1989), γ 線検出時には体動が少ない状態での測定が不可欠であり、さらに放射性同位体を用いるため、被験者への負担少なくない。一方、1960 年代には、非侵襲的な方法である超音波ドップラー法による頭蓋外動脈である内頸動脈の循環動態の測定が行われていたが(Miyazaki & Kato, 1965), 超音波は頭蓋骨を通しにくいことから、頭蓋骨に囲まれた頭蓋内血管の測定において超音波ドップラー法による測定は不向きであると考えられてきた。しかし、1982 年に Aaslid らは(Aaslid *et al.*, 1982), 頭蓋骨の比較的薄い側頭部位から頭蓋内循環を測定できる経頭蓋超音波ドップラー法 (transcranial doppler: TCD) による測定方法を開発し、非侵襲的に脳血流速度の連続測定が可能となった。非侵襲的に拍動毎の脳血流速度の測定を可能にした TCD は、従来の測定方法と比較して時間分解能が高く、例えば、運動開始時の急激な脳血流動態の測定などを可能にし、脳循環に関する研究分野を飛躍的に発展させた。それ以降、脳循環に関する様々な生理学および臨床研究において使用されている (表 1)。特に、運動生理学の分野において、測定法上の問題点がある Kety-Schmidt 法により得られた結果から

(Rowell, 1974), 運動時に脳血流量は一定であると考えられてきたが, TCD により再検証された結果, 現在では脳血流応答は運動時に増加することが明らかになっている (Smith & Ainslie, 2017). これにより, 今までの見解が TCD を用いた研究により覆っている.

表 1. 脳循環動態の評価方法の比較

測定方法	信頼性	時間分解能	利点	欠点
Kety-Schmidt法	高い	低い	堅牢な測定技術	全脳血流の測定のみおよび高度な技術が必要
経頭蓋超音波ドップラー法	低い (血管径が変化した場合)	非常に高い	簡単に使用することができ、測定プローブを固定することができる	血管径が一定であることが前提 (血管径の測定ができないため)
二重ドプラ超音波検査	低い (測定者の練習が少ないの場合)	非常に高い	血流速度と血管径を両方同時に測定することができる	信頼性は測定者の技量に依存する
核磁気共鳴画像法 陽電子放出断層撮影法	非常に高い	低い	高画質な画像	体動があるため運動時に測定することができない

Tymko et al., 2018 を参考に作成

一般的に, TCD により測定された脳血流速度は, 脳血流量の指標として評価されている. しかしながら, 照射した血管径が測定できないことから, 方法論的に TCD により測定した脳血流速度のデータを脳血流量として取り扱う場合, この血管径が変化していないことが前提となる. 先行研究において, 開頭手術時や核磁気共鳴画像法を用いて測定された MCA の血管径は, 生理的刺激 (動脈血圧および PaCO₂ の変化時) をした際にも変化しないことが報告されている (Giller et al., 1993; Valdueza et al., 1997a; Serrador et al., 2000). さらに運動時においても, TCD により測定された MCAv の変化は, その上流の動脈である内頸動脈の平均血流量の変化と同程度である (Sato et al., 2011) ことなどから, TCD により測定された脳血流速度は, その脳血流量の変化を反映していると一般的に考えられている. しかしながら, 特殊な条件において, MCA の血管径が変化することも確認されており注意が必要である (Coverdale et al., 2014; Verbree et al., 2014; Coverdale et al., 2015; Verbree et al., 2017; Al-Khazraji et al., 2019).

1.4 脳後方循環動態の測定意義

脳へ血流を供給している動脈血管は、脳前方および後方循環に大別され（図 4）、脳前方循環の血流量は全脳血流量の約 75 %を占める。したがって、全脳血流量の多くは脳前方循環により血液が供給されていることから、脳前方循環動態は全脳血流量の変化を指標として多くの先行研究において測定されており、脳後方循環も脳前方循環と同様の血流応答を示すと考えられてきた。しかしながら、最近の研究において、脳前方循環と脳後方循環において生理刺激に対する血流応答が異なることが報告されている (Haubrich *et al.*, 2004; Nakagawa *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2012a; Sato *et al.*, 2012b; Ogoh *et al.*, 2015)。これは、脳前方循環および後方循環によって灌流される領域の生理的な役割の違いを考慮すると合理的である (Sato *et al.*, 2011; Ogoh *et al.*, 2015)。具体的には、脳前方循環に分類される内頸動脈および MCA, 前大脳動脈は、前頭葉や頭頂葉、側頭葉などの記憶や想像力、感情を司っている部位に血液を供給する。一方、脳の後方部へ血液を供給する椎骨動脈 (vertebral artery: VA) および脳底動脈、後大脳動脈 (posterior cerebral artery: PCA) は、心臓や呼吸などの中枢機能を担う脳幹部に血液を供給している (Tatu *et al.*, 1996)。

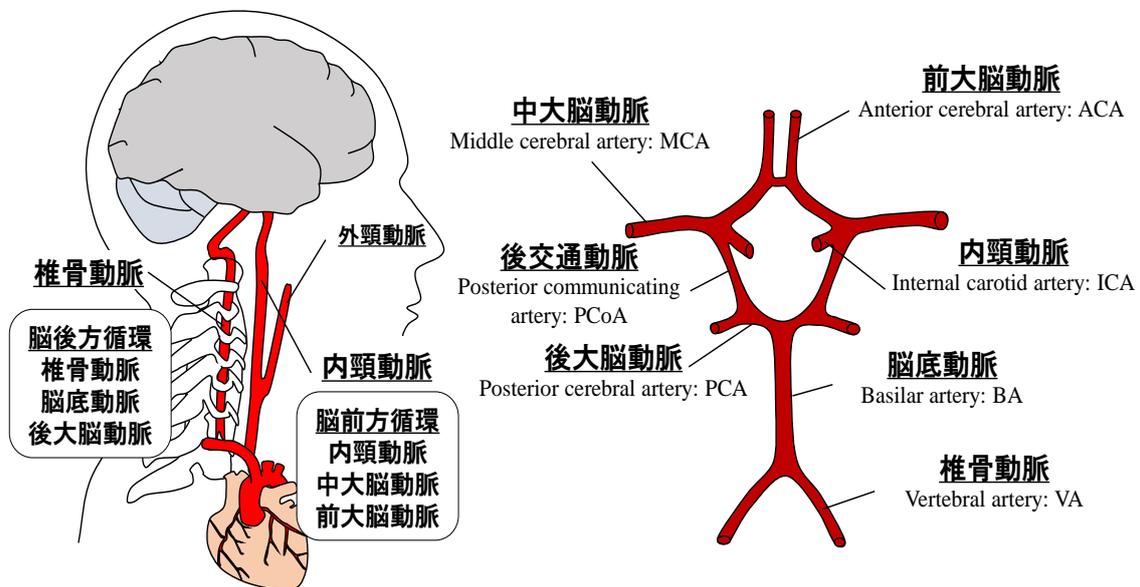


図 4. 脳前方循環および脳後方循環に分類される脳動脈血管

脳後方循環における血流量は、脳前方循環と比較して少ないが、適切な自律神経機能を保つためにその血流調節の重要性が示唆されている (Hart, 2016)。興味深いことに、高血圧患者

の動脈血圧が脳血流速度，特に脳後方循環における血流速度との間に強い負の相関関係を示すことが観察されており，脳後方循環における血流量低下が高血圧発症に寄与する可能性が示唆された(Dickinson & Thomason, 1959; Cates *et al.*, 2011; Hart, 2016; Warnert *et al.*, 2016). また，疫学研究において，頭痛やめまい，視野狭窄の症状が脳後方循環における低灌流に起因することが報告された(Shin *et al.*, 1999). さらに最近の研究では，起立ストレスに対する脳後方循環の血流応答が起立性失神に関与している可能性が報告された(Ogoh *et al.*, 2015; Kay & Rickards, 2016). これらの研究では，起立ストレスを模擬する下半身陰圧負荷 (Lower body negative pressure : LBNP) による負荷強度増加により，脳前方循環の血流量が低下する一方，脳後方循環の血流量は低下しないこと(Ogoh *et al.*, 2015)，さらに LBNP に伴う起立性失神の兆候や症状が，脳後方循環の血流量の低下に関連することを観察している(Kay & Rickards, 2016). したがって，脳後方循環における血流量は，自律神経機能などの中樞機能に関与するため，脳後方循環動態を調査することの生理学および臨床医学的意義は大きい。

1.5 本博士論文の目的

前述のように，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，生理刺激に対する脳後方循環の血流応答やその調節機能に関して十分に明らかになっているとは言い難い。以上の研究背景から，本博士論文では，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，ならびにこれらの応答に脳循環の部位差があるか検証するために，以下の研究課題を行った。

既述のように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。しかしながら，運動直後の脳後方循環血流応答に焦点を当てた調査は少なく，その関連性は明らかでない。そ

ここで、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た。その結果、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が観察され、血圧変動に対する脳後方循環の血流応答の脆弱性が示唆された。一方、運動時の脳後方循環の血流応答は、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ある。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。そこで、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PCAにおける運動に対する血流応答を検証した。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否定できない。さらに、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示唆されるが、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。例えば、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に関連しているかもしれない。最後に、研究課題3では、この生理学的疑問点を解決するため、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し、各血管の運動時の血流応答はこの脳循環調節機能に関連しているか明らかにすることを目的として実験を行った。

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

2.1 緒言

ウェイトリフティングのような最大運動強度に近い強度のレジスタンス運動（筋肉に負荷をかけながら行う運動）後にグレイアウトやブラックアウト*が起こることが報告されている (Compton *et al.*, 1973). この現象は運動後失神と定義され、生理学的メカニズムは明らかではないが、運動後の急激な動脈血圧の低下に伴う脳への酸素供給不足が起因となっていることが指摘されている (Van Lieshout *et al.*, 2003; Franco Folino, 2007). 実際、レジスタンス運動直後に、脳前方循環である MCAv が低下することが報告されている。ただし、脳前方循環動態の変化と運動後失神との関連性は示されていない (Edwards *et al.*, 2002; Moralez *et al.*, 2012).

脳に血液を供給している動脈血管は、既述のように脳前方および脳後方循環に大別され (図4)、脳循環動態およびその調節機能が脳前方および後方循環で異なることが報告されている (Haubrich *et al.*, 2004; Nakagawa *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2012a; Sato *et al.*, 2012b; Ogoh *et al.*, 2015). 脳後方循環では、心臓循環および呼吸調節を担う重要な自律神経活動の中枢である延髄に血液を供給している (Tatu *et al.*, 1996). 実際には、脳後方循環の血流量の低下は、頭痛やめまい、視野狭窄の症状に関連することに加え (Shin *et al.*, 1999)、起立性失神に関与していることが示唆されている (Ogoh *et al.*, 2015; Kay & Rickards, 2016). これらの先行研究から、レジスタンス運動後の脳後方循環の血流量の減少が運動後失神に関連する可能性が示唆されるが、レジスタンス運動中や直後の脳後方循環血流応答に焦点を当てた調査は少なく、その関連性は明らかでない。

立位姿勢での運動は、仰臥位と比較して運動後失神発症リスクが高いことが示唆されている (Eichna *et al.*, 1947; Krediet *et al.*, 2004; Laceywell *et al.*, 2014). 一方、脳血流自己調節機能

*グレイアウトは、視野狭窄や色調を失うことを、ブラックアウトは、一時的に意識が失うことを意味する。

は立位時において低下するが、その変化は脳前方循環と比較して脳後方循環において大きいことが報告されている(Sato *et al.*, 2012a)。つまり、多くの運動は立位姿勢で行うことが多いことを考慮すると、運動後の脳血流応答は、脳前方循環と比較して脳後方循環でより血圧応答の影響を強く受ける可能性が示唆される。以上の研究背景から、脳後方循環動態は、レジスタンス運動直後の動脈血圧低下の影響を受けやすいかもしれない。

本研究課題では、脳前方循環と比較して脳後方循環の血流応答が運動直後の動脈血圧の低下の影響を強く受けるとの仮説を立てた。この仮説を検証することを目的として、立位姿勢と仰臥位姿勢時の運動後の脳前方および後方循環の血流応答の違いを比較検討した。起立ストレスを模擬する LBNP を使用して、片側等尺性把握運動中および運動後の脳後方循環の指標である VA 平均血流量および脳前方循環の指標である MCAv を超音波ドップラー法および TCD により測定を行った。

2.2 実験方法

対象

本研究課題は、健常男性9名（年齢 25.0 ± 4.0 ，身長 177.5 ± 7.2 cm，体重 83.8 ± 5.3 kg）を対象に実験を行った。被験者には、あらかじめ実験内容および実験より起こり得る危険性について十分に説明したうえで参加の同意を得た。また、本研究課題はヘルシンキ宣言に基づき、テキサス大学アーリントン校の倫理審査の承認を得て実施した（2016-0783）。

なお本研究課題では、心血管系および呼吸器系に疾患がなく、薬剤を常用していない非喫煙者を対象とした。さらに、被験者には、前日の激しい運動および実験開始3時間前より水以外の全ての飲食物を制限した。実験室の室温は、23-24 °Cに設定した。

実験方法

実験室に到着後、被験者は仰臥位の姿勢にて、運動強度を決定するために右手の把握運動による最大随意収縮を3-5回行った。また、被験者には短時間（30-60秒）のLBNPに暴露させ、この方法に伴って生じるモーター音や下半身の感覚に慣れさせた。その後、被験者には安静時のデータ測定前に少なくとも10分間、仰臥位の姿勢で休憩させた。実験機器装着後、3分間の安静時データを測定し、被験者に最大随意収縮から得られた最大筋力値の30%の強度による3分間の片側等尺性把握運動を実施させた（CONTROL条件）。その際に、被験者には発揮した力強度をスクリーンに視覚フィードバックし、目標握力を維持するように指示した。さらに、運動時に息止めや息こらえの影響を最小限に抑えるために、運動中、通常呼吸を意識して行うように指示した(Ogoh *et al.*, 2010a)。CONTROL条件終了後、心拍数や動脈血圧が安静時レベルまで回復するまで最低15分間の休息期間を設けた。その後、LBNPを付与し、同様の運動を繰り返し行った（LBNP条件）。LBNP条件時において、負荷は運動開始前1分前から運動終了1分後まで付与した。

LBNPは、下半身のみ陰圧負荷を付与することにより上半身の血流が下半身にシフトし、その結果中心血液量を減少させることができる(図5)。この方法は、生理学分野で、仰臥位姿勢において起立ストレス時の循環動態を模擬することが可能な手法として使用されている。本研究課題では、立位姿勢と同様の循環動態を示すことが報告されている陰圧負荷強度である-40 mmHgを使用した(Musgrave *et al.*, 1969)。

体動の大きい運動や姿勢変化時に超音波ドップラー法により正確にかつ連続的に脳血流動態を測定することは困難であるために、本研究課題では片側等尺性把握運動およびLBNPを選択した。実際に、予備実験にてLBNPを伴う運動時に被験者の体の位置をほぼ変えることなく、各指標の測定が可能であることを確認した。

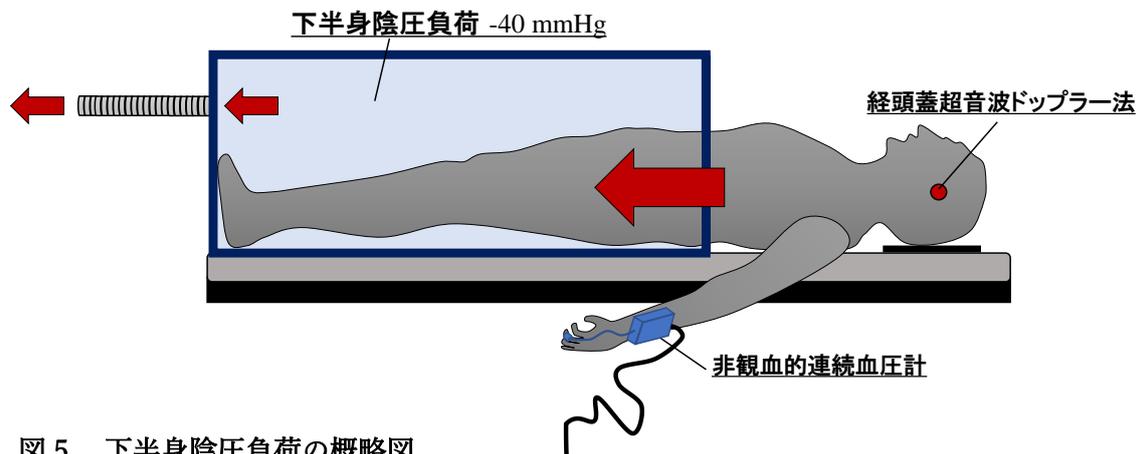


図5. 下半身陰圧負荷の概略図

測定項目

心拍数は、胸部にディスポーザブル電極を3か所貼付し、胸部双極誘導法(Quinton Q710, Bothell, WA)からの心電図のR-R間隔計測により算出した。動脈血圧は、被験者の中指に圧脈波センサーを装着し、非観血的連続血圧計(Finometer, Finapres Medical Systems)により一拍毎の連続血圧を測定し、その波形より収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧を算出した。正確な動脈血圧の測定を行うために、自動血圧計(Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY)を用いて安静時血圧を定期的に測定し、非観血的連続血圧計により得られた動脈血圧

を校正した。一回拍出量および心拍出量は、モデルフロー法（BeatScope1.1; Finapres Medical systems BV）により連続血圧波形から推定した大動脈インピーダンスから算出した。呼気終末二酸化炭素分圧（end-tidal partial pressure of carbon dioxide: $P_{ET}CO_2$ ）は、カブノメーター（Capnograph Plus, Smith Medica, Dublin, OH）により測定した。脳前方循環の指標となる MCAv（左側）は、TCDにより測定した（Multigon Industries, Inc., Yonkers, NY）。2MHz の超音波ドップラープローブを被験者の左のこめかみに装着し、ヘッドバンドを用いて装着位置および角度がずれないように固定した。

脳後方循環の指標として、右側の VA 平均血流速度および平均血管径の測定を行った。10-13MHz のリニアプローブを備えた超音波画像診断装置（Vivid i, GE Medical Systems）を用いて、鎖骨下動脈から VA の第3頸椎の横突孔間で測定した。B（Brightness）モードを使用して血管断面の平均血管径を、同時にパルスドップラーモードにて時間平均血流速度（TA MEAN：青色）を測定した（図6）。測定者は、時間平均血流速度を計測する際に、プローブのポジションは一定に保ち、照射角度の大きな変化はせず（ ≤ 60 度）、血流速度の関心領域を調節することができるサンプルボリュームの位置は照射血管の中心にして、血管径の幅に合うように設定した(Thomas *et al.*, 2015)。

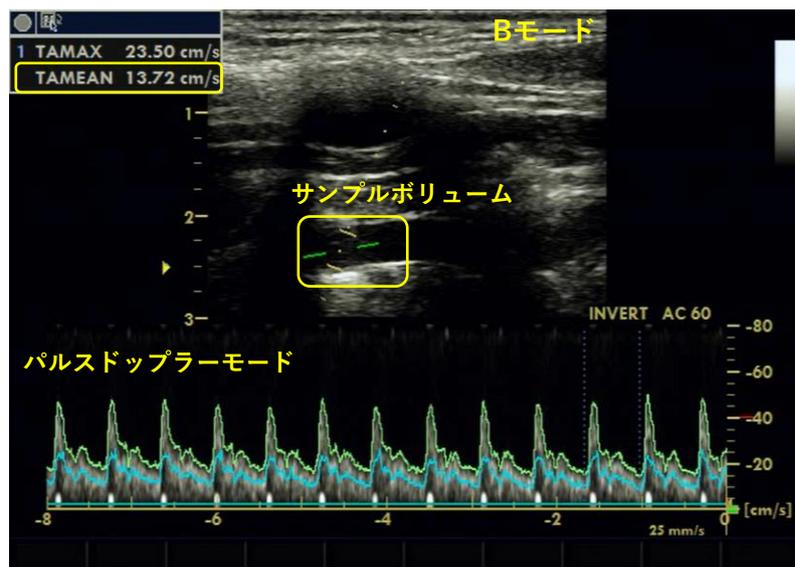


図6. 超音波ドップラー法による椎骨動脈の血管径および時間平均血流速度の測定

データ分析

Bモードで測定された収縮期および拡張期のVAの平均血管径は、以下の式を使用して算出した。

$$\text{平均血管径 (cm)} = (\text{収縮期血管径} \times 1/3) + (\text{拡張期血管径} \times 2/3) \dots (式1)$$

パルスドプラーモードで測定された時間平均血流速度を平均血流速度として定義し、この平均血流速度は、呼吸サイクルにより引き起こされる影響を除くために、10-20心周期を平均して算出した。平均血流量は、平均血管径および平均血流速度を用いて以下の式を使用して算出した。

$$\text{平均血流量 (ml/min)} = \text{円周率} \times (\text{平均血管径}/2)^2 \times \text{平均血流速度} \times 60 \dots (式2)$$

加えて、MCAおよびVAの血管コンダクタンス (cerebrovascular conductance index of the middle cerebral artery: MCA CVCi および cerebrovascular conductance of the vertebral artery: VA CVC) は、平均血流速度および平均血流量を平均血圧で除することで算出した。

各パラメータの平均値は、安静 (baseline) および把握運動時 (HG) の最後の30秒間のデータを使用した。運動後の回復期においては、これらのパラメータの変化を詳細に特徴づけるために、回復期の最初の1分を15秒毎に平均した (Re1, 運動後0-15秒; Re2, 運動後15-30秒; Re3, 運動後30-45秒; Re4, 運動後45-60秒)。1名の被験者のTCDの測定によるMCAvの波形が運動時にノイズが多くなり解析することができなかったために、TCDで取得したMCAvのデータは、8名の被験者の値を提示している。

統計処理

結果は、すべて平均値±標準偏差にて表記した。統計ソフト (IBM SPSS Statistics Ver. 24, International Business Machines Co, Chicago IL, U.S.A.) により、得られたデータの正規性はShapiro-Wilkの正規性の検定を用いて確認した。繰り返しのある二元配置分散分析を行い (実験条件 × 時間)、2要因間に交互作用が認められた場合には、Bonferroni法により事

後検定を行った。さらに、対応のある t 検定を用いて、片側等尺性把握運動時からの運動直後の回復期 (Re1, 運動後 0-15 秒) における相対変化を両条件間で比較した。また、片側等尺性把握運動直後の急激な平均血圧の低下とそれぞれの脳血流応答の関係性を示すためにピアソンの相関係数を用いて検討した。なお、有意水準は 5%未満とした。

2.3 結果

二元配置分散分析の結果、心拍数、収縮期血圧、平均血圧、一回拍出量、心拍出量および $P_{ET}CO_2$ に実験条件の有意な主効果が認められた ($P < 0.05$)。加えて、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍出量および $P_{ET}CO_2$ に時間の有意な主効果が認められたが ($P < 0.05$)、統計的に有意な交互作用は認められなかった (表 2)。

表2. 安静時および片側等尺性把握運動時、ならびに回復期における循環動態

	baseline				HG				Re1				Re2				Re3				Re4				P value	
	CONTROL		LBNP		CONTROL		LBNP		CONTROL		LBNP		CONTROL		LBNP		CONTROL		LBNP		CONTROL		LBNP		実験条件	時間
HR (beats/min)	60.6 ± 12.2	71.5 ± 14.2	83.7 ± 13.0	95.4 ± 19.2	72.3 ± 13.8	85.2 ± 21.4	66.3 ± 12.4	76.2 ± 19.9	61.0 ± 11.9	73.8 ± 16.2	60.5 ± 11.4	74.0 ± 16.4	0.004	<0.001	0.823											
SBP (mmHg)	133.8 ± 14.1	130.2 ± 21.9	166.0 ± 16.6	163.2 ± 23.5	148.1 ± 17.0	142.6 ± 21.2	139.3 ± 16.4	127.9 ± 17.4	140.4 ± 14.8	126.9 ± 15.4	138.8 ± 13.8	125.9 ± 9.7	0.023	<0.001	0.160											
DBP (mmHg)	71.1 ± 8.1	71.6 ± 10.6	91.9 ± 8.0	93.8 ± 11.5	74.9 ± 8.7	74.5 ± 10.6	72.8 ± 7.5	71.6 ± 8.7	74.8 ± 7.1	74.5 ± 7.0	75.4 ± 6.2	73.6 ± 4.8	0.828	<0.001	0.552											
MAP (mmHg)	91.8 ± 10.7	88.3 ± 12.8	120.2 ± 10.5	115.6 ± 10.7	101.8 ± 11.6	95.8 ± 10.8	95.9 ± 10.0	89.3 ± 9.4	97.7 ± 9.0	91.6 ± 7.6	97.4 ± 8.1	90.6 ± 4.0	0.003	<0.001	0.747											
SV (ml)	116.6 ± 13.3	90.8 ± 14.0	122.6 ± 12.3	92.3 ± 18.6	126.5 ± 11.3	97.7 ± 13.3	125.8 ± 11.4	94.4 ± 10.7	125.4 ± 9.2	88.3 ± 13.2	121.8 ± 8.5	88.5 ± 12.9	<0.001	0.157	0.211											
CO (L/min)	7.1 ± 1.9	6.5 ± 1.6	9.6 ± 1.9	8.4 ± 1.5	9.2 ± 2.3	8.2 ± 1.8	8.4 ± 2.0	7.1 ± 1.5	7.7 ± 1.6	6.4 ± 1.2	7.4 ± 1.5	6.5 ± 1.4	0.003	0.002	0.639											
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	42.6 ± 2.8	40.2 ± 3.1	41.4 ± 3.3	39.3 ± 3.4	41.0 ± 2.2	38.0 ± 2.2	42.5 ± 2.0	39.5 ± 1.7	42.1 ± 2.2	39.8 ± 2.4	40.4 ± 3.2	39.3 ± 2.4	<0.001	0.012	0.505											
VA blood flow (ml/min)	118.4 ± 24.0	115.1 ± 24.9	153.7 ± 25.7 [†]	153.3 ± 26.2 [†]	133.7 ± 27.2 ^{†§}	117.5 ± 30.5 ^{*§}	122.3 ± 24.1 [§]	119.2 ± 24.8 [§]	122.1 ± 21.2 [§]	116.0 ± 24.2 [§]	115.2 ± 23.2 [§]	116.8 ± 23.2 [§]	0.355	<0.001	0.014											
VA CVC (ml/min/mmHg)	1.31 ± 0.34	1.33 ± 0.37	1.28 ± 0.23	1.33 ± 0.23	1.32 ± 0.28	1.22 ± 0.25	1.30 ± 0.35	1.35 ± 0.33	1.26 ± 0.27	1.27 ± 0.28	1.19 ± 0.28	1.29 ± 0.29	0.622	0.354	0.040											
MCAv (cm/s)	58.1 ± 10.8	59.1 ± 11.8	67.0 ± 12.2	68.1 ± 11.8	64.1 ± 9.7	62.6 ± 9.1	60.7 ± 10.0	58.1 ± 8.8	59.6 ± 9.6	59.0 ± 9.9	59.3 ± 11.9	56.4 ± 9.9	0.421	<0.001	0.247											
MCA CVCI (cm/s/mmHg)	1.64 ± 0.41	1.54 ± 0.38	1.84 ± 0.37	1.73 ± 0.38	1.61 ± 0.33	1.53 ± 0.25	1.62 ± 0.32	1.55 ± 0.22	1.68 ± 0.31	1.57 ± 0.23	1.72 ± 0.36	1.64 ± 0.27	0.016	0.001	0.837											

値は、平均値±標準偏差。HR, 心拍数; SBP, 収縮期血圧; DBP, 拡張期血圧; MAP, 平均血圧; SV, 一回拍出量; CO, 心拍出量; P_{ET}CO₂, 呼気終末二酸化炭素分圧; VA blood flow, 椎骨動脈平均血流量; VA CVC, 椎骨動脈血管コンダクタンス; MCAv, 中大脳動脈平均血流速度; MCA CVCI, 中大脳動脈血管コンダクタンス。*P < 0.05; CONTROL と比較して統計的に有意な差有り。†P < 0.05; baseline と比較して統計的に有意な差有り。§P < 0.05; HG と比較して統計的に有意な差有り。

VA 平均血流量は、両条件ともに運動時に増加し、運動後には安静時レベルまで低下した ($P < 0.001$)。LBNP は、運動時における VA 平均血流量に影響を与えなかったが ($P = 0.355$)、運動直後の回復期 (Re1, 運動後 0-15 秒) において CONTROL 条件と比較して、有意に LBNP 条件で低値を示した ($-24.2 \pm 9.5\%$ vs. $-13.4 \pm 6.6\%$, $P = 0.005$, 図 8)。一方、平均血圧および MCAv の応答は、運動時、回復時ともに条件間で統計的に有意な差は観察されなかった ($P > 0.05$)。運動時からの回復期における MCA CVCi の相対変化は、条件間で差異は認められなかったが ($P = 0.390$)、VA CVC の相対変化は条件間で統計的に有意な差を示した ($-8.7 \pm 8.5\%$ vs. $2.5 \pm 8.0\%$, $P = 0.022$, 図 8)。

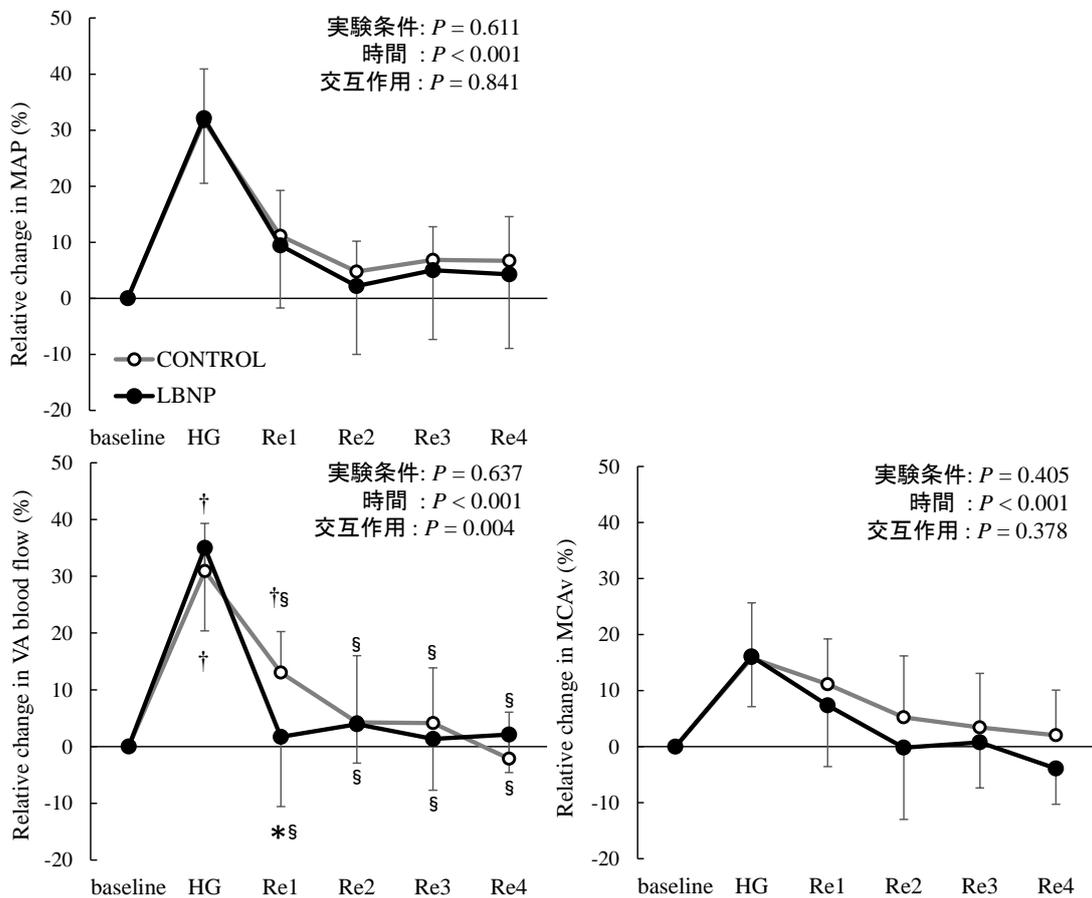


図 7. 各条件における安静時からの平均血圧 (MAP) および椎骨動脈平均血流量 (VA blood flow), ならびに中大脳動脈平均血流速度 (MCAv) の相対変化。

値は、平均値±標準偏差。

* $P < 0.05$; CONTROL と比較して統計的な有意な差有り。† $P < 0.05$; baseline と比較して統計的な有意な差有り。§ $P < 0.05$; HG と比較して統計的な有意な差有り。

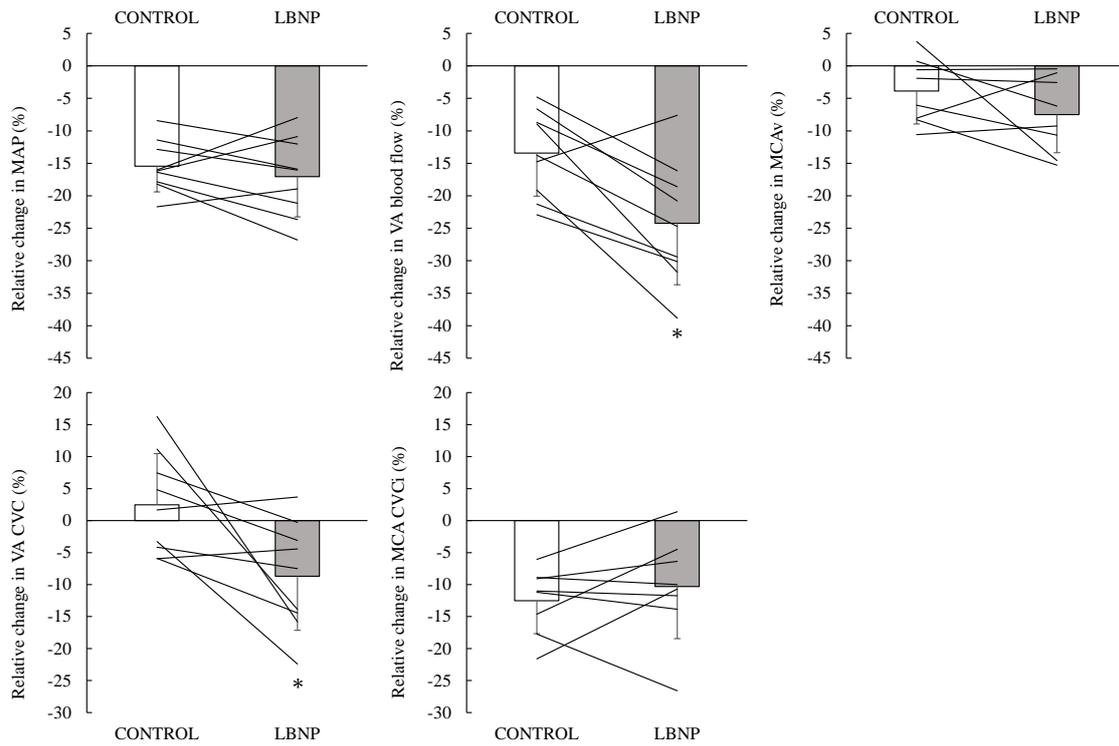


図8. 各運動時から回復期の平均血圧(MAP)および椎骨動脈平均血流量(VA blood flow), ならびに中大脳動脈平均血流速度(MCAv)とその血管コンダクタンスの相対変化. 値は, 平均値±標準偏差.

* $P < 0.05$; CONTROL と比較して統計的な有意な差有り.

さらに、LBNP条件下において、運動時から運動直後の回復期（Re1, 運動後0-15秒）における相対的なVA平均血流量および平均血圧の変化に正の相関関係が観察されたが（ $r = 0.66$, $P = 0.05$ ）、CONTROL条件下においては観察されなかった（ $r = 0.31$, $P = 0.42$ ）。対照的に、MCAvの変化は、条件関係なく相関関係が観察されなかった（図9）。

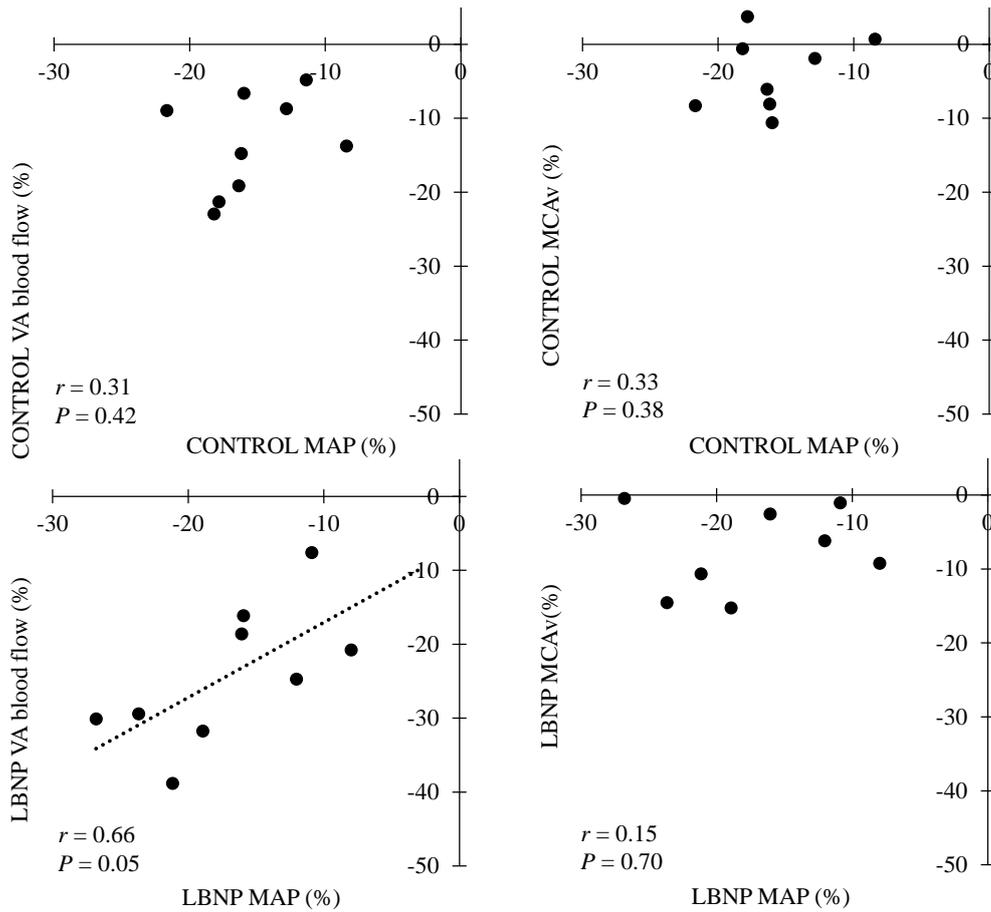


図9. 運動時から運動直後の回復期における相対的な椎骨動脈平均血流量(VA blood flow)または中大脳動脈平均血流速度(MCAv)の変化と平均血圧(MAP)の変化の関係。

2.4 考察

本研究課題では、運動直後の急激な動脈血圧の低下に対する脳後方循環の血流応答を検討した。運動時および運動直後の動脈血圧および脳前方循環の血流応答は、条件間で差異は観察されなかった。それにもかかわらず、LBNPによる運動直後の脳後方循環動態は、動脈血圧の変化の影響を強く受け、運動時からのその血流量の減少がCONTROL条件と比較して増大することが明らかとなった。

レジスタンス運動後失神は、運動時または、運動後数秒以内に発生することが知られている(Compton *et al.*, 1973)。動脈血圧はレジスタンス運動時に急激に増加するが、運動終了後に直ちに安静時レベル、またはそれ以下まで急激に低下する(MacDougall *et al.*, 1985; Edwards *et al.*, 2002; Pott *et al.*, 2003; Romero & Cooke, 2007)。運動時からの運動直後の動脈血圧の急激な低下は、結果的に脳灌流の急激な低下を誘発し、運動後失神を引き起こす要因となっていることが推察される。つまり、運動時からの運動直後に生じる動脈血圧の低下が脳循環動態に及ぼす影響を明らかにすることは、運動後失神の生理メカニズムを理解することにつながる可能性があり、研究意義が大きい。本研究課題では、運動直後に平均血圧が運動時から約15%低下し、条件間にその応答の差異は観察されなかった ($P = 0.416$)。それにもかかわらず、脳後方循環であるVA平均血流量の運動時からの低下は、LBNPによりその応答は増大した (-13.4% vs. -24.2%, $P = 0.005$, 図8) 一方、脳前方循環であるMCAvにおいて条件間に差異は観察されなかった ($P = 0.217$)。また、CONTROL条件における運動直後の平均血圧およびVA平均血流量の変化に相関関係が観察されなかったが、LBNP条件において正の相関関係が観察された(図5)。これらの結果から、運動直後の脳血流応答は脳前方および後方循環において異なること、さらに脳前方循環と比較して、起立ストレスによる脳後方循環の血流応答は、運動直後の動脈血圧の変化の影響が大きいことが示唆される。また、脳後方循環動態が自律神経活動に関連すること(Hart,

2016)に加えて、立位姿勢で運動後失神が起こりやすいことを考慮すると(Eichna *et al.*, 1947; Krediet *et al.*, 2004; Lacewell *et al.*, 2014), 本研究課題の結果は、運動直後の脳後方循環の血流応答の脆弱性から、運動後失神の生理メカニズムに関連する可能性が推察される。しかしながら、本研究では、運動後失神の症状や兆候を起こすほどの運動刺激でなかったため明らかにすることはできない。したがって、運動後失神と運動後の脳後方循環動態との関係性を明らかにするため、運動強度や運動様式等を考慮したさらなる調査が必要である。

運動直後における脳前方および後方循環との間の血流応答の異なった生理メカニズムは、本研究の結果から明らかではない。先行研究において、脳後方循環の脳血流自己調節機能が脳前方循環と比較して低いことが報告されており(Sato *et al.*, 2012a), 脳後方循環動態は動脈血圧の変化の影響を強く受けることが示唆されている。したがって、運動直後の血圧低下時、脳後方循環の血流量の低下が脳前方循環と比較して大きいのは、これら血管間の脳血流自己調節機能の差異に関連しているかもしれない。しかしながら、運動後は、脳循環動態に影響を及ぼす生理的要因を大きく変容させることから、運動後の血圧変化だけで、脳血流応答を説明することはできない。例えば、安静時および運動時において心拍出量の変化が脳血流量に影響することが報告されており(Ogoh *et al.*, 2005a), 運動後の急激な心拍出量の低下は、脳血流量の減少を引き起こす。一方、この先行研究の報告は、脳前方循環に関する結果であり、脳後方循環への心拍出量の変化の影響については調査されていない。したがって、運動後の心拍出量の低下が脳前方および後方循環の血流応答の差異にどの様に影響しているか明らかでない。さらに、自律神経活動も末梢循環のように直接的なものとは異なるが脳血管応答に影響することから(Zhang *et al.*, 2002; Ogoh *et al.*, 2008a), 運動後の急激な自律神経活動の変化は脳血流応答にも影響を及ぼすことが推察される。また、脳前方循環と脳後方循環における自律神経の支配が異なることから(Edvinsson *et al.*, 1976; Hamel *et al.*, 1988), 運動後の急激な自律神経活動の変化は、運動後の脳前方循環および後方循環の血流応答の差異に影響しているかもしれない。

2.5 小括

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。

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

3.1 緒言

TCD は、様々な環境下において（運動時や睡眠時など）脳血流の変化を連続的に（beat-to-beat 等）測定することが可能な測定方法である(Willie *et al.*, 2011). 脳循環に関連する先行研究では、脳全体の血流量の指標として、TCD により MCAv を測定したものが多く見られる。しかしながら、第2章における実験で示した様に、脳循環動態は脳前方および後方循環で異なり、脳前方循環である MCAv が、脳循環動態全体の血流を反映していないことが明らかとなった。つまり、MCAv の値が脳全体の血流量の指標にはならず、全脳血流量、さらに各部位の脳血流量をそれぞれを評価する必要がある、MCAv を脳循環動態の代表値とする先行研究は、再考の余地がある。さらに、TCD の測定で得られるデータは血流速度であるために、照射した血管の径が一定であることを前提として、血流量の指標として扱われている。一般的に、主幹動脈である前大脳動脈、MCA、PCA、脳底動脈等の血管径は一定であることが知られる。実際に、MCA の血管径に関しては、核磁気共鳴画像法の測定により生理刺激（動脈血圧および $P_{ET}CO_2$ の変化時など）をした際に変化しないことが確認されている(Giller *et al.*, 1993; Valdueza *et al.*, 1997b; Serrador *et al.*, 2000). しかしながら、最近の研究では、高強度動的把握運動時(Verbree *et al.*, 2016)や高炭酸 ($P_{ET}CO_2$ が増加) および低炭酸 ($P_{ET}CO_2$ が低下) (Coverdale *et al.*, 2014; Verbree *et al.*, 2014; Coverdale *et al.*, 2015; Al-Khazraji *et al.*, 2019)などの特殊な条件下において MCA の血管径が変化することが報告されており、TCD で測定された脳血流速度が脳血流量の指標として妥当であるか議論となっている (Brothers & Zhang, 2016; Hoiland & Ainslie, 2016).

TCD の測定では、脳前方循環である MCAv だけではなく、脳後方循環である PCAv の測定も可能であり(Aaslid *et al.*, 1982), 脳後方循環の血流量の指標として多くの先行研究で測

定されている(Nelson *et al.*, 2011; Willie *et al.*, 2011; Willie *et al.*, 2012; Skow *et al.*, 2013) .

しかしながら、MCAv と同様に血流速度の測定であるにもかかわらず、PCA 血管径の測定やその血流量の指標としての妥当性に関する議論は見られない。おそらく、関連先行研究において PCAv が脳の局所的な血流量の指標として測定されており、MCAv のように脳血流の代表値として用いられていないことが起因しているのかもしれない。実際、TCD を用いて PCAv の値を報告した研究は、MCAv と比較して多くない。

Sato ら(Sato *et al.*, 2011)は、高強度動的運動において、VA 平均血流量が強度に伴い増加することを明らかにした。一方、PCA は、その上流に位置する VA から血流供給されているために(Zarrinkoob *et al.*, 2015)、VA の血流応答と同様の応答を示すことが推察されるが、Yamaguchi らは(Yamaguchi *et al.*, 2015)、高強度動的運動時に脳後方循環である PCAv が低下することを報告しており、VA 平均血流量の結果と異なることが示唆される。この一致していない血流応答のメカニズムは明らかではないが、これら先行研究の結果は、同様の実験系で比較検討を行っていないため、脳後方循環である VA および PCA の血流応答に関して、その差異の有無、程度についても再度検証が必要であろう。

本研究課題では、動的および静的運動に対する PCAv と VA 平均血流量の応答の差異を検証した。特に、Yamaguchi らの報告によると(Yamaguchi *et al.*, 2015)、高強度動的運動時における PCAv の減少は、運動誘発性の過換気による P_{ETCO_2} の低下が起因となり引き起こされることを示唆しているが、静的運動では有酸素運動と比較して換気応答の変化は少なく、低炭酸状態を引き起こさないため、これらの実験条件を比較することで、高強度動的運動時の PCAv の減少の原因とされている P_{ETCO_2} の影響を検証できると考えた。

3.2 実験方法

対象

本研究課題では、男子大学生 21 名（年齢 21.3 ± 0.8 身長 170.3 ± 7.4 cm 体重 60.4 ± 6.2 kg）を対象に実験を行った。静的運動および動的運動に対する PCAv および VA 平均血流量に及ぼす影響を検証するために 2 つのグループに分け実験を行った：静的運動（ $n = 11$ ）および動的運動（ $n = 10$ ）。

本研究課題はすべての被験者に対し、あらかじめ実験内容および実験より起こり得る危険性について十分に説明したうえで参加の同意を得た。また、本研究はヘルシンキ宣言に基づき、東洋大学における「人を対象とする医学系研究倫理審査」を得て実施した（2015-R-02）。なお本研究では健康診断において特別な異常が認められない非喫煙者を対象とした。さらに、被験者には、前日の激しい運動および実験開始 3 時間前より水以外の全ての飲食物を禁止とした。実験室の室温は、 24°C に設定した。

実験方法

静的運動

被験者は実験室に到着後、運動強度を決定するために右手の把握運動による最大随意収縮を行い、実験開始まで少なくとも半仰臥位にて 30 分間の休息を行った(Ogoh *et al.*, 2010a)。そして、2 分間の安静時データ測定後に、最大随意収縮の 30 % の強度にて疲労困憊に至るまで把握運動を行った。その際、被験者には発揮した力強度をスクリーンに視覚フィードバックし、目標握力を維持するように指示した。疲労困憊の定義として、目標力強度の 90% を維持できなくなった場合とした。

動的運動

被験者は実験室に到着後、半仰臥位にて少なくとも30分間の休息をとった。動的運動は半仰臥位の姿勢での自転車サイクリング運動とし、2分間の安静時のデータ測定後に2種類の最大下運動強度にて運動を行わせた。具体的には、安静時データ測定後、サイクリングエルゴメーターを用いて、回転数（70回転/分）を維持しながら50Wの負荷で5分間のウォームアップを実施した後、推定最大心拍数（ $220 - \text{年齢}$ ）の65%に負荷に合わせるために徐々に負荷を増加させた。定常状態に到達した後に、超音波ドップラー法によりVA平均血流量の測定を行った。超音波ドップラー法による測定後、運動負荷レベルは推定最大心拍数の80%になるように負荷を増加させた。定常状態到達3分後に、再度超音波ドップラー法によりVA平均血流量の測定を行った。一方、循環動態のパラメータおよびTCDによるPCAvの測定に関しては、実験終了時まで連続的に測定した。

測定項目

心拍数は、胸部にディスポーザブル電極を3か所貼付し、胸部双極誘導法（Bedside monitor BMS-2401, Nihon Kohden）からの心電図のR-R間隔計測により算出した。動脈血圧は、被験者の中指に圧脈波センサーを装着し、非観血的連続血圧計（Finometer, Finapres Medical Systems）により連続血圧を測定し、その波形より一拍毎の収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧を算出した。一回拍出量および心拍出量は、モデルフロー法（BeatScope1.1; Finapres Medical systems BV）により連続血圧波形から推定した大動脈インピーダンスから算出した。換気量および酸素摂取量、 $P_{ET}CO_2$ は呼吸代謝装置（AE-310S, Minato Medical Science）により測定した。

PCAvは、右側側頭部ウィンドウからTCDにより測定した（Multidop T; DWL, Sipplingen, Germany）。2MHzの超音波ドップラープローブを被験者の右のこめかみに装着し、ヘッドバンドを用いて装着位置および角度がずれないように固定した。PCAvの測定されたシグナルの確認は、頸動脈圧迫および神経血管カップリング反応により行った（Aaslid, 1987; Willie *et al.*, 2011）。

一方、左（静的運動）もしくは右側（動的運動）のVA平均血流量は、研究課題1と同様に超音波画像診断装置（Vivid i, GE Medical Systems）を用いて、平均血流速度および平均血管径を測定し、これら測定値から平均血流量を算出した（式2，図6）。平均血流速度を計測する際に、プローブのポジションは一定に保ち、照射角度は変化させず（ ≤ 60 度）、サンプルボリュームの位置は血管の中心に合わせて、血管径の幅に合うよう設定した（Thomas *et al.*, 2015）。

データ分析

研究課題1と同様の方法を用いてVA平均血流量は算出した（式2参照）。PCA血管コンダクタンス（cerebrovascular conductance index of the posterior cerebral artery: PCA CVCi）およびVA CVCは、平均血流速度または平均血流量を平均血圧で除することで算出した。各パラメータの平均値は、それぞれの条件の最後の30秒間のデータを使用した。

統計処理

結果は、すべて平均値±標準偏差にて表記した。統計ソフト（IBM SPSS Statistics Ver.25, International Business Machines Co, Chicago IL, U.S.A.）により、得られたデータの正規性はShapiro-Wilkの正規性の検定を用いて確認した。静的運動時の結果においては、対応のあるt検定を用いて比較した。さらに、動的運動では、対応のある一元配置分散分析（運動強度）または二元配置分散分析を行い（動脈血管 × 運動強度）、主効果または2要因間に交互作用が認められた場合には、Bonferroni法により事後検定を行った。なお、有意水準は5%未満とした。

3.3 結果

静的運動

疲労困憊までの継続把握運動時間は、 176 ± 76 秒であった。安静時と比較して、一回拍出量を除いて、静的運動時に心拍数および平均血圧、心拍出量、 $P_{ET}CO_2$ 、酸素摂取量、換気量の増加が観察された（表3）。

表3. 安静時 (baseline) および片側等尺性把握運動時 (HG exercise) の循環動態

	baseline	HG exercise
Cardiorespiratory responses		
HR (bpm)	61.6 ± 10.2	$86.3 \pm 13.0^*$
MAP (mmHg)	87.6 ± 7.5	$112.8 \pm 15.5^*$
SV (ml)	97.5 ± 14.9	96.5 ± 27.5
CO (l/min)	6.1 ± 1.5	$8.4 \pm 3.0^*$
$P_{ET}CO_2$ (mmHg)	38.3 ± 2.7	$39.3 \pm 2.3^\dagger$
VO_2 (ml/kg/min)	3.7 ± 0.6	$4.8 \pm 1.2^*$
V_E (l/min)	7.6 ± 1.2	$10.0 \pm 2.8^*$
Cerebrovascular responses		
VA diameter (mm)	3.79 ± 0.42	$3.90 \pm 0.40^*$
VA blood velocity (cm/s)	16.4 ± 2.5	$20.6 \pm 4.2^*$
VA blood flow (ml/min)	111.5 ± 28.6	$149.6 \pm 49.0^*$
VA CVC (ml/min/mmHg)	1.29 ± 0.39	1.37 ± 0.55
PCA blood velocity (cm/s)	29.3 ± 7.4	$32.6 \pm 6.8^*$
PCA CVCi (cm/s/mmHg)	0.34 ± 0.09	$0.30 \pm 0.08^\dagger$

値は、平均値±標準偏差。HR, 心拍数; MAP, 平均血圧; SV, 一回拍出量; CO, 心拍出量; $P_{ET}CO_2$, 呼気終末二酸化炭素分圧; VA, 椎骨動脈; VACVC, 椎骨動脈血管コンダクタンス; PCA, 後大脳動脈; PCA CVCi, 後大脳動脈血管コンダクタンス。
* $P < 0.01$; baseline と比較して統計的な有意な差有り。† $P < 0.05$; baseline と比較して統計的な有意な差有り。

PCAv および VA 平均血流量は、片側等尺性把握運動時に統計的に有意に増加したにもかかわらず（表 3）、PCAv の安静時からの変化量は、VA 平均血流量と比較して低値を示した（PCAv vs. VA 平均血流量, $+13 \pm 13\%$ vs. $+33 \pm 17\%$, 図 10 A). さらに、片側等尺性把握運動中において、PCA CVCi は、安静時と比較して減少したにもかかわらず ($-11.5 \pm 12.2\%$, $P = 0.01$), VA CVC は変化しなかった ($+4.7 \pm 19.8\%$, $P = 0.44$, 図 10 B).

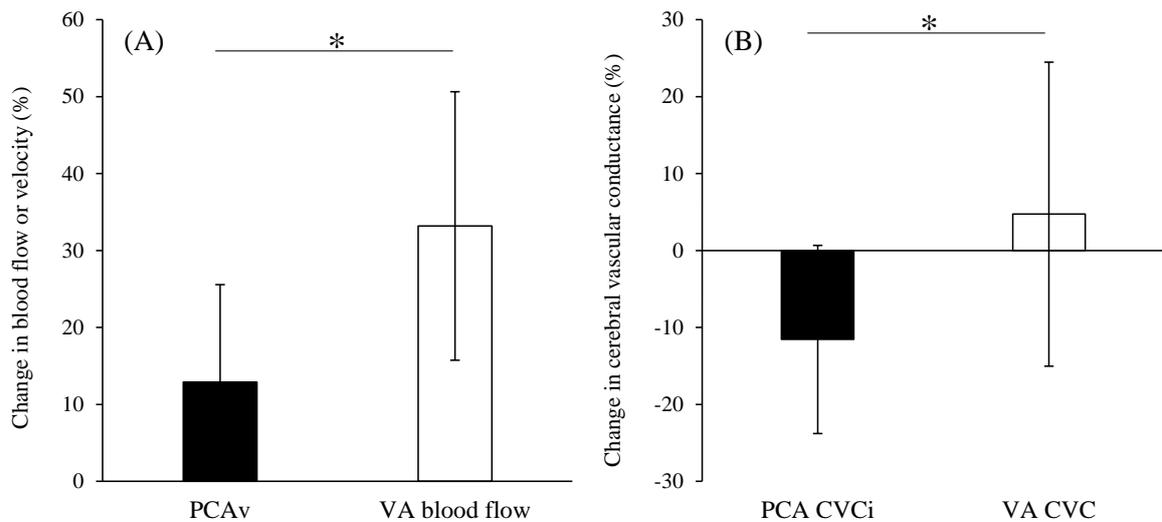


図. 10 (A) 安静時から片側等尺性把握運動時における椎骨動脈平均血流量 (VA blood flow) または後大脳動脈平均血流速度 (PCAv) の相対変化 (B) 安静時から片側等尺性把握運動時における椎骨動脈血管コンダクタンス (VA CVC) または後大脳動脈血管コンダクタンス (PCA CVCi) の相対変化.

値は、平均値±標準偏差. * $P < 0.05$; 各血管間における血流応答に統計的な有意な差有り.

動的運動

動的運動時の負荷強度は、推定された最大心拍数 65%の強度 (Exercise 1) および 80%の強度 (Exercise 2) でそれぞれ 93 ± 20 W および 126 ± 17 W であった。心拍数, 平均血圧, 心拍出量, $P_{ET}CO_2$, 酸素摂取量, 換気量がどちらの運動強度においても安静時と比較して統計的に有意に増加していた ($P < 0.05$, 表 4)。しかしながら, $P_{ET}CO_2$ は, Exercise 1 と比較して Exercise 2 において統計的に有意に減少した ($P < 0.05$)。

表 4. 安静時 (baseline) および中強度 (Exercise 1), 高強度動的運動時 (Exercise 2)の循環動態

	baseline	Exercise 1	Exercise 2
Cardiorespiratory responses			
HR (bpm)	66.3 ± 7.0	129.8 ± 7.4*	160.1 ± 8.2*†
MAP (mmHg)	83.6 ± 9.3	105.8 ± 13.0*	111.3 ± 12.0*
SV (ml)	79.9 ± 14.8	102.0 ± 20.3*	95.2 ± 23.2
CO (l/min)	5.2 ± 0.6	12.9 ± 2.4*	15.1 ± 3.8*†
$P_{ET}CO_2$ (mmHg)	37.6 ± 1.9	43.2 ± 2.2*	40.5 ± 2.4*†
VO_2 (ml/kg/min)	3.5 ± 0.7	21.7 ± 3.4*	29.6 ± 2.6*†
V_E (l/min)	7.3 ± 1.1	36.9 ± 7.2*	55.3 ± 9.5*†
Cerebrovascular responses			
VA diameter (mm)	3.56 ± 0.46	3.66 ± 0.55	3.74 ± 0.60*
VA blood velocity (cm/s)	16.3 ± 3.9	19.1 ± 3.3*	20.3 ± 3.2*
VA blood flow (ml/min)	101.3 ± 45.1	126.5 ± 54.2*	138.3 ± 52.7*†
VA CVC (ml/min/mmHg)	1.22 ± 0.17	1.24 ± 0.20	1.27 ± 0.17
PCA blood velocity (cm/s)	26.9 ± 4.2	32.2 ± 4.2*	28.7 ± 4.0
PCA CVCi (cm/s/mmHg)	0.33 ± 0.08	0.31 ± 0.06	0.26 ± 0.04†

値は、平均値±標準偏差。HR, 心拍数; MAP, 平均血圧; SV, 一回拍出量; CO, 心拍出量; $P_{ET}CO_2$, 呼気終末二酸化炭素分圧; VA, 椎骨動脈; VA CVC, 椎骨動脈血管コンダクタンス; PCA, 後大脳動脈; PCA CVCi, 後大脳動脈血管コンダクタンス。

* $P < 0.01$; baseline と比較して統計的な有意な差有り。† $P < 0.05$; Exercise1 と比較して統計的な有意な差有り。

VA 平均血流量は, 安静時から Exercise1 ($+25.8 \pm 12.0 \%$, $P < 0.01$), Exercise2 ($+39.2 \pm 10.1 \%$, $P < 0.01$, 図 11A) と運動強度の増加に伴い増加した. 対照的に, PCAv は安静時から Exercise 1 において増加したが ($+20.2 \pm 6.1 \%$, $P < 0.01$), Exercise 1 から Exercise 2 にかけて統計的に有意に減少した ($-10.5 \pm 8.7 \%$ vs. Exercise 1, $P = 0.01$). したがって, Exercise 2 の PCAv は安静時と比較して統計的に有意な増加が観察されなかった ($P = 0.32$). さらに, VACVC は動的運動により変化しなかったが ($+5.4 \pm 16.3 \%$, $P = 0.98$), PCA CVCi は, Exercise 2 において安静時から低下し ($-18.0 \pm 16.8 \%$, $P < 0.05$), また VACVC と比較しても低値であった ($P < 0.05$, 図 11B).

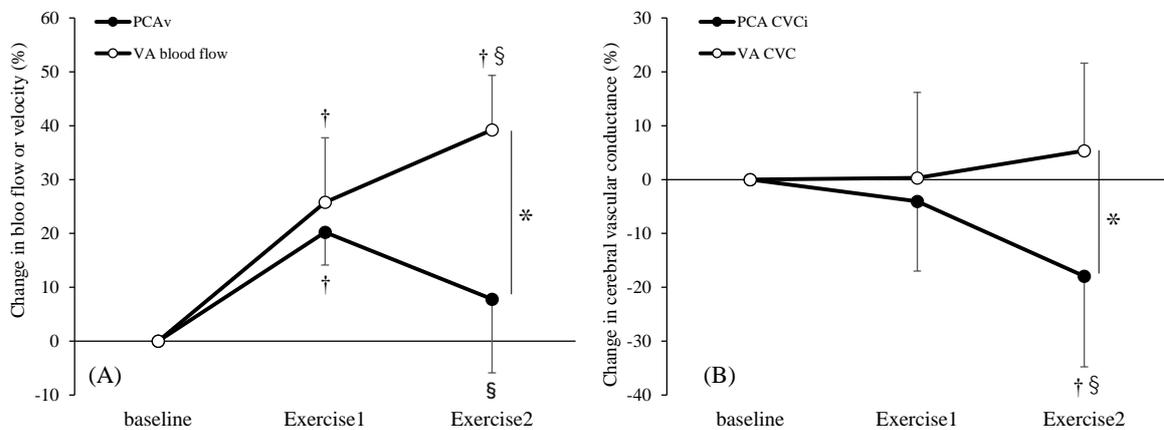


図 11. (A) 安静時から各動的運動時における椎骨動脈血流量 (VA blood flow) または後大脳動脈血流速度 (PCAv) の相対変化 (B) 安静時から各動的運動時における椎骨動脈血管コンダクタンス (VACVC) または後大脳動脈血管コンダクタンス (PCA CVCi) の相対変化.

値は, 平均値±標準偏差. * $P < 0.05$; baseline と比較して統計的な有意な差有り. † $P < 0.05$; Exercise1 と比較して統計的な有意な差有り. § $P < 0.05$; 後大脳動脈 (PCA) および椎骨動脈 (VA) における血流応答に統計的な有意な差有り.

3.4 考察

本研究課題は、運動時の PCAv 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 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 PCAv は減少した（図 11 A）。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（図 11 B）、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。

静的運動である片側等尺性把握運動に対する脳後方循環の血流応答は、PCA および VA において増加したが、PCAv の応答は、VA 平均血流量の応答と比較して有意に低かった（PCAv vs. VA 平均血流量, +13 % vs. +33 %）。さらに、この脳後方循環における血管間の応答の差異は、中強度動的運動時と比較して（PCAv vs. VA 平均血流量, +20 % vs. +26 %）高強度動的運動時に増大した（PCAv vs. VA 平均血流量, +8 % vs. +39 %）。さらに、静的および動的運動時に VA の血管コンダクタンスは変化しなかったが、PCA の血管コンダクタンスが低下し、血管抵抗の増加が示された。この結果は、運動様式関係なく、脳後方循環の血管間で運動に対する異なった血流応答を示すことを示唆している。

脳後方循環である PCA と VA との間の運動に対する異なった血流応答のメカニズムは、異なった解剖学的特性が関連しているかもしれない。解剖学的に VA は、鎖骨下動脈から分岐し、そこから血流の供給を受けるのに対して、VA の下流の位置する PCA は、VA から血流の供給を受けるだけでなく、後交通動脈を介して血流の供給が受ける可能性がある

(図4)．実際に、PCAの血流応答はウィリス動脈輪を介して、内頸動脈との血流動態と関連する(Stolz *et al.*, 1999; Stolz *et al.*, 2002)．しかしながら、安静時において、一部の被験者を除いて多くの被験者がPCAからウィリス動脈輪の一部である後交通動脈を介して内頸動脈に血流が供給され(Klotzsch *et al.*, 1996; Stolz *et al.*, 1999; Stolz *et al.*, 2002), またVA平均血流量のほぼ半分がPCAに血液が供給されることが報告されている(Zarrinkoob *et al.*, 2015)．したがって、安静時においてはPCAの血管床の反応は、VAと同様の傾向を示すかもしれないが、運動中の後交通動脈の役割は明らかでなく、運動時におけるPCAの血流は、VAと内頸動脈の血流のバランスによって決定づけられている可能性も否定できない．運動に対するPCAvとVA平均血流量の異なった応答は、運動強度の増加により大きくなるが(図7)、高強度運動時の内頸動脈の血流変化がVAのそれと異なり(Sato *et al.*, 2011), PCAvの変化と同様に低下することから、内頸動脈の血流低下の影響を受けた結果、PCAの末梢血管応答がVAと異なった応答を示したのかもしれない．この脳後方循環の部位差の生理メカニズムは明らかでなく、さらなる検討が必要であるが、重要なことは、運動時の脳後方循環応答がVA平均血流量およびPCAvの測定だけで評価できないことである．

一方、生理学的な差異に加え、測定法上の問題点を反映している可能性は否定できない．つまり、PCAvは血流速度であり、血流量の指標として用いるためには、PCAの血管径が一定であることが前提である．VAはPCAの上流に位置する血管であり、VA平均血流量の約50%がPCAに供給され(Zarrinkoob *et al.*, 2015), 同様の血流応答を有することを前提で考えると、高強度運動中のPCAの血管径が拡張し、結果としてPCAvの増加が減弱したとも考えられる．実際、VAの血管径は運動強度の増加に伴って増加しており($P = 0.004$, 表4), PCAにおいても同様の反応が起こっている可能性は否定できない．もしそうなら、脳前方循環と比較して、脳後方循環の血管径は、より血圧の変化に依存して変化することを示している．脳後方循環の交感神経分布が少なく(Edvinsson *et al.*, 1976), さらに脳血流自己調節機能が低いなど(Sato *et al.*, 2012a)の先行研究の知見により支持される

が、あくまで予測である。しかしながら、血管径を含めた血管特性の脳前方循環との差異が明らかとなれば、脳後方循環の血流調節機能の差異のメカニズムを解明する手がかりとなり得ることが期待できる。

前述のように、脳血管は、 $P_{ET}CO_2$ の変化に対する感受性が高いことが知られている(Ainslie & Duffin, 2009)。高強度動的運動では、換気応答の増加により $P_{ET}CO_2$ の減少が引き起こされる(Smith & Ainslie, 2017)。高強度動的運動時に PCAv は減少し、VA 平均血流量は運動強度増加に伴い増加するため、VA よりも PCA は $P_{ET}CO_2$ の変化に対してより感受性が高く、PCA と VA の血流応答の差異のメカニズムの1つとして考えられる。しかしながら、換気応答の変化が少ない静的運動においても、運動に対する VA と PCA の血管間で異なった応答は観察された(図6)。したがって、運動時の $P_{ET}CO_2$ の変化の VA 平均血流量と PCAv 応答の差異に及ぼす影響は小さいことが考えられる。

いくつかの先行研究において、脳後方循環の血流量の指標として、一拍毎の脳後方循環の血流を測定するために TCD を用いて PCAv の変化を評価しているが、MCA と比較して PCA の血管径を測定した報告は少ない。本研究課題では、運動様式に関係なく、運動に対する PCAv と VA 平均血流量の応答に差異が観察された。これらの知見から、運動に対する脳後方循環の応答として、PCAv または VA 平均血流量のみの測定で評価ができない可能性があり、PCA および VA の部位ごとの測定が必要であることを示唆する。しかしながら、この差異が方法の問題点を反映している可能性は否定できない。近年、MCA と同様に、 $P_{ET}CO_2$ の変化に対して脳後方循環である脳底動脈および PCA の血管断面積が変化することが報告された(Al-Khazraji *et al.*, 2019)。さらに、視覚刺激により PCA の血管径の増加が観察された(Bizeau *et al.*, 2018)。したがって、運動中においても PCAv の変化は、PCA の血管径の変化に伴うもので、脳後方循環の血流量の変化を反映していないかもしれない。PCA の血管径の応答については、さらに検討が必要であるが、もし脳後方循環において PCA の血管径が血圧に依存して変化する場合、その生理学的意義についても同様に考察していく必要がある。

本研究課題の限界点をあげる。本研究課題では片側等尺性把握運動時のVA平均血流量およびPCAvの測定は同側で行ってないために、片側等尺性把握運動に対する脳後方循環応答に左右差が生じ、その影響で運動時の血流応答の部位差が観察されたかもしれない。そこで、片側等尺性把握運動に対する脳後方循環の血流応答に左右差が生じるかどうか検証するために、別日に追加実験を行った。具体的には、最大随意収縮の30%の運動強度による2分間の片側等尺性把握運動を右手、左手のそれぞれで行い、その時の右側の頸部からVA平均血流量および右側の側頭部ウィンドウからPCAvを超音波ドップラー法およびTCDによりそれぞれ測定した。その結果、片側等尺性把握運動時において、活動肢に関係なく、VA平均血流量およびPCAvは増加し ($P = 0.019$ および $P = 0.006$)、その応答に差異は観察されなかった ($P = 0.772$ および $P = 0.209$)。しかしながら、安静時に対する片側把握運動時のPCAvおよびVA平均血流量の変化量が活動肢および非活動肢側で同等であるかピアソンの相関係数を用いて検討した結果、統計的に有意な正の相関が観察されなかった ($r = 0.640, P = 0.171$ および $r = 0.657, P = 0.156$)。したがって、片側把握運動時における活動肢および非活動肢側の脳後方循環の血流応答は同等であるとは言い切れないが、本実験での結果を覆す可能性は低い。

3.5 小括

本研究課題は、運動時の PCAv および VA 平均血流量を TCD および超音波ドップラー法によりそれぞれ測定し、静的および動的運動時における血流応答が異なるか検証した。その結果、高強度動的運動時において PCAv は、中強度動的運動と比較して減少したにもかかわらず、VA 平均血流量は運動強度に伴い増加した。この運動時に引き起こされる脳後方循環における血流応答の差異の生理学的メカニズムは明らかではないが、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された。

研究課題1および2の結果から、運動により脳前方および後方循環で異なった血流応答を示し、脳後方循環の血管間においてさえも異なった応答を示した。この根底にある生理学的メカニズムとして、運動時に引き起こされる脳循環調節機能の変化が関与しているかもしれない。そこで次章では、運動時の脳循環調節機能、特に PCA および VA の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し、運動時に引き起こされる血流応答の差異とこれら脳循環調節機能の関連性を明らかにすることを目的として実験を行った。

第4章

研究課題3：運動時の脳後方循環における循環調節機能の検証

4.1 緒言

前述のように、脳血流は体循環動態や自律神経活動を含む体循環調節機能、さらに動脈血圧の変動に対して脳血流を一定に維持する機能である脳血流自己調節機能、動脈血二酸化炭素分圧に対する脳血流応答であるCO₂に対する脳血管反応性、脳神経活動やそれに伴う脳代謝などの脳血管の調節機能といったこれらの様々な生理メカニズムにより影響を受ける(Ogoh & Ainslie, 2009; Smith & Ainslie, 2017).

運動時において、運動強度の増加に伴い増加する心拍数や動脈血圧の変化だけでなく、P_{ET}CO₂もまた変化することが知られている。これらの動脈血圧やP_{ET}CO₂の変化は、脳循環調節機能である脳血流自己調節機能やCO₂に対する脳血管反応性を介して運動時の脳循環動態に影響することが示唆される(Ogoh & Tarumi, 2019)。さらに、これらの脳循環調節機能は、運動により変化することが報告されている(Ogoh *et al.*, 2005b; Rasmussen *et al.*, 2006; Ogoh *et al.*, 2008b; Murrell *et al.*, 2013)。先行研究では、脳前方循環であるMCAにおいて、低強度から高強度のサイクリング運動時に脳血流自己調節機能が維持される(Brys *et al.*, 2003; Ogoh *et al.*, 2005a; Tsukamoto *et al.*, 2019)一方、疲労困憊に至る高強度運動では、MCAの脳血流自己調節機能が低下する(Ogoh *et al.*, 2005b)。逆に、CO₂に対する脳血管反応性は、MCAにおいて運動により増加することが報告されている(Rasmussen *et al.*, 2006; Ogoh *et al.*, 2008b; Murrell *et al.*, 2013)。これらの報告により運動に対する脳前方循環の血流応答がこれら調節機能の変化により影響を受けることが示唆されるが、運動時の脳循環応答の生理メカニズムについて十分に理解されているとは言えない。

運動直後の回復時と同様に（研究課題1）、運動時においても、脳前方および後方循環で血流応答が異なる(Sato *et al.*, 2011; Ogoh *et al.*, 2019a)。一方、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については、安静時については脳前方および後方循環で異なることが確かめられている(Haubrich *et al.*, 2004; Sorond *et al.*, 2005; Nakagawa *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2012a; Sato *et al.*, 2012b; Horsfield *et al.*, 2013). しかしながら、脳前方循環との比較において、運動時の脳後方循環の脳循環調節機能について調査した報告は見られないため、運動時の脳前方および後方循環の血流応答の差異に脳循環調節機能がどのように関与しているかは明らかでない。また、先行研究により視覚刺激によって生じる神経血管カップリング反応により脳血流自己調節機能は、脳後方循環であるPCAで低下するがMCAにおいては変化しないことが確かめられている(Nakagawa *et al.*, 2009). 視覚刺激同様、運動などの生理刺激においても脳前方循環(Brys *et al.*, 2003; Ogoh *et al.*, 2005a; Tsukamoto *et al.*, 2019)と異なり、脳後方循環の自己調節機能が影響を受ける可能性が考えられる。

さらに、研究課題2では、静的運動および動的運動時に同じ脳後方循環であるPCAおよびVAの血管間において異なった応答を示した。既述のように、この部位差に関して運動時のPCAの血管径の変化が関与している可能性は否定できないが、この根底にある生理学的メカニズムとして、運動時に引き起こされる脳循環調節機能の変化が関与しているかもしれない。

本研究課題では、運動時の脳前方循環であるMCAおよび脳後方循環であるPCAとVAの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し、運動時の各血管の血流応答がこれら脳循環調節機能と関連しているか明らかにすることを目的として実験を行った。これらの関連性について検証するために、運動時の脳前方および後方循環の血流応答が異なることに加えて、PCAおよびVAの血流応答に差異が引き起こされることが知られる静的運動を用いてそれらの応答を比較した。

4.2 実験方法

対象

本研究課題は、健康な若年男性 13 名（年齢 22.2 ± 1.4 身長 173.0 ± 2.8 cm 体重 61.5 ± 6.3 kg）を対象に実験を行った。本研究課題はすべての対象者に対し、あらかじめ実験内容および実験より起こり得る危険性について十分に説明したうえで参加の同意を得た。また、本研究はヘルシンキ宣言に基づき、東洋大学における「人を対象とする医学系研究倫理審査」を得て実施した（TU2019-013）。なお本研究では健康診断において特別な異常が認められない非喫煙者を対象とした。さらに、被験者には、前日の激しい運動及び実験開始 3 時間前より水以外の全ての飲食物を禁止とした。実験室の室温は、 24°C に設定した。

実験方法

実験を通し、測定肢位は半仰臥位とした。被験者は、運動強度を決定するために右手の把握運動による最大随意収縮を 2-3 回行い、得られた最大筋力値を代表値として採用した。その後、脳循環調節機能として重要な役割を担う動的な脳血流自己調節機能および CO_2 に対する脳血管反応性を安静時および片側等尺性把握運動時にそれぞれ測定した。なお、実験中、各条件間における視覚刺激による脳循環調節機能への影響を同等にするために、被験者には閉眼せず、モニターの中心部を目視してもらった。プロトコルは以下に示す。

動的な脳血流自己調節機能

脳血流自己調節機能には、既述のように動脈圧の定常状態の変化に対する脳循環応答を示す静的な脳血流自己調節機能に加えて、急激な動脈血圧変化に対する脳循環調節機能である動的な脳血流自己調節機能の 2 つの概念が先行研究において示されている(Tiecks *et al.*, 1995)。動的な脳血流自己調節機能は、大腿部をカフにより駆血・解放することによる急激

な血圧低下に対する脳循環動態から評価することができる(Aaslid et al., 1989). 先行研究(Ogoh et al., 2010a)と同様のこの方法を用いて、運動時の動的な脳血流自己調節機能の測定を行った(図12). 具体的には、1分間の安静状態によるベースライン値の測定後、両大腿部付け根に巻いたカフに圧を加えて3分間駆血(180 mmHg以上)した後、両大腿部のカフ圧を解放して動脈血圧の急激な低下を引き起こした。駆血解放後に設けた1分間の回復期における平均血圧および脳血流の回復から動的な脳血流自己調節機能を算出した(Aaslid et al., 1989). なお、被験者は、対照(Control)条件では、実験中安静にし、運動(Exercise)条件では、両大腿部駆血開始1.5分後より、2分間の片側等尺性把握運動(最大随意収縮30%の強度)を両大腿部のカフ圧の解放後30秒まで運動を行った(図12). また、各条件をランダムに動的な脳血流の自己調節機能の測定を各2回行った(ControlおよびExercise, 2×2, 合計4回の試行).

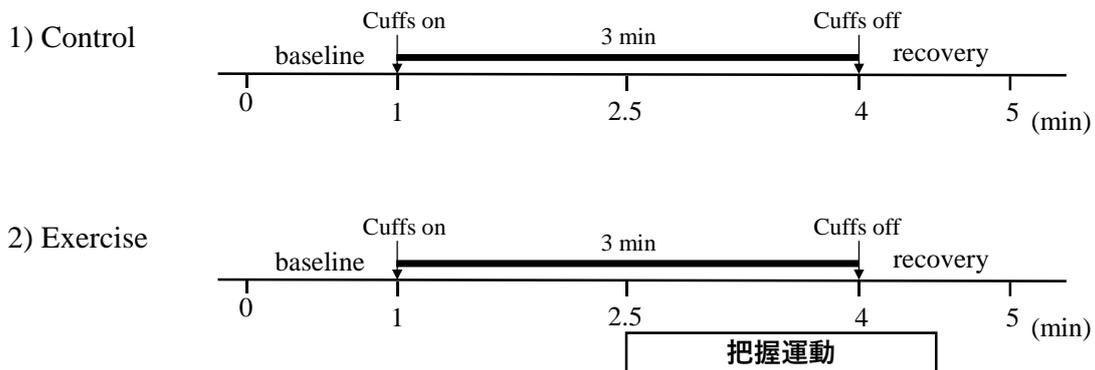


図12. 動的な脳血流自己調節機能の評価する実験プロトコル

CO₂に対する脳血管反応性

先行研究(Ainslie et al., 2005)と同様の方法を用いて、二酸化炭素負荷に対する脳血流応答よりCO₂に対する脳血管反応性の評価を行った(図13). 被験者に測定機器を装着し、10分間安静にさせた後実験を開始した。その後、各被験者の安静時のP_{ET}CO₂および呼吸回数データの取得のために5分間呼吸パラメータを測定した。次に、高濃度二酸化炭素ガス(100%)と空気の混合ガスによる異なる二酸化炭素濃度の混合ガス(P_{ET}CO₂; 0, +5,

+10 mmHg) を順に各 6 分間被験者に吸入させた。各混合ガスは、各被験者の安静時の $P_{ET}CO_2$ の値から 0 mmHg, +5 mmHg および +10 mmHg となるようにミキシングチャンバー (250 ml gas blender; Arco system) により調節された高濃度二酸化炭素ガスを低抵抗の二方弁に取り付けられたガスマスクを介して吸入させた(Iwamoto *et al.*, 2018b, a; Suzuki *et al.*, 2020)。混合ガス吸引中、被験者はメトロノーム音 (各被験者の安静時の呼吸回数) に従って呼吸数を調整するように指示した。各二酸化炭素負荷 4 分間の安静時測定後 (baseline), 2 分間の片側等尺性把握運動 (最大随意収縮 30% の強度) を実施させた (HG)。

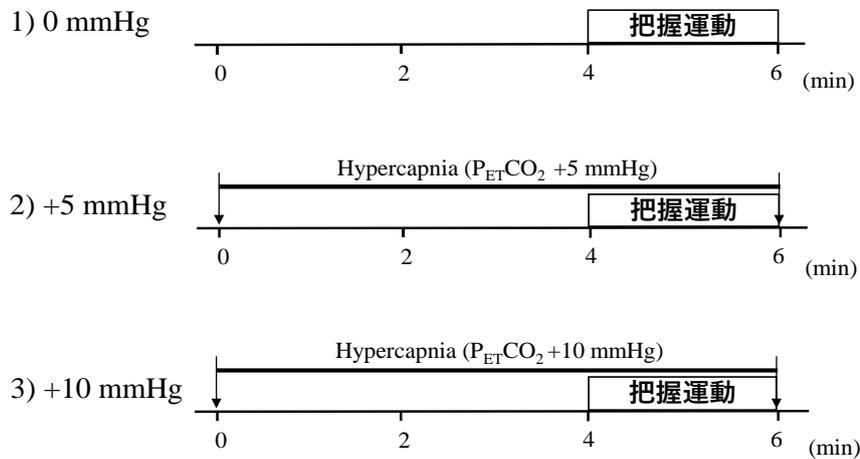


図 13. CO₂ に対する脳血管反応性を評価する実験プロトコルおよび実験風景

測定項目

心拍数は、胸部にディスポーザブル電極を3か所貼付し、胸部双極誘導法 (bedside monitor, BMS-2401; Nihon Kohden, Japan) からの心電図の R-R 間隔計測により算出した。動脈血圧は、被験者の中指に圧脈波センサーを装着し、非観血的連続血圧計 (Finometer, Finapres Medical Systems) により一拍毎の連続血圧を測定し、その波形より収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧を算出した。一回拍出量は、モデルフロー法 (Beat Scope1.1; Finapres Medical Systems BV) により連続血圧波形から推定した大動脈インピーダンスから算出した。換気量および $P_{ET}CO_2$ 、呼吸数は呼吸代謝装置 (AE-310S; Minato Medical Science Co.) により測定した。脳前方循環の指標として MCAv および脳後方循環の指標として PCAv は、TCD により測定した (Multidop T; DWL, Sippligen, Germany)。2MHz の超音波ドップラープローブを被験者のこめかみに装着し (右側 : MCA, 左側 : PCA) , ヘッドバンドを用いて装着位置および角度がずれないように固定した。MCAv および PCAv の測定されたシグナルの確認は、頸動脈圧迫および神経血管カップリング反応により確認した (Aaslid *et al.*, 1982; Aaslid, 1987; Willie *et al.*, 2011) 。

加えて、脳後方循環の指標として左側の VA 平均血流量は、超音波画像診断装置 (Vivid i, GE Medical Systems) を用いて平均血流速度および血管径を測定し、算出した。平均血流速度を計測する際に、研究課題1および2と同様にプローブのポジションは一定に保ち、照射角度は変化させず (60度)、サンプルボリュームの位置は血管の中心にして、血管径の幅に合うよう設定した (Thomas *et al.*, 2015)。本研究課題では、脳後方循環の動的な脳血流自己調節機能を評価するため、連続的な VA 平均血流量のデータが必要である。そこで、超音波ドップラー法により測定した動画をキャプチャボックス (The Epiphan Capture Tool, Epiphan Systems Inc.) を介して 30 Hz でコンピューターに転送し、オフラインにより超音波画像解析プログラム (version 2.0.1, S-13037, Takei Kiki Kogyo) を用いて、VA の血管径、平均血流速度および平均血流量を算出した。

データ分析

研究課題1と同様の方法を用いて、VA平均血流量は算出した。MCA CVCiおよびPCA CVCi、VA CVCは、平均血流速度または平均血流量を平均血圧で除することで算出した。

動的な脳血流自己調節機能を評価するプロトコルにおいて、連続測定された循環動態は、各条件の安静時1分間の最後の30秒間および各条件のカフ圧の解放前の30秒間の平均値を算出した。一方、カフ圧の解放後の平均血圧および各血管コンダクタンスの応答から脳血流自己調節機能を評価した。まず、各値（平均血流速度または血流量、各血管コンダクタンス）のカフ圧の解放前4秒間の平均値を算出し、その数値を1として前後の値の変化の相対値を算出した（図14）。その相対値を用いて、カフ圧の解放後の1-3.5秒間の血管コンダクタンスの相対値の変化率を動脈血圧の変化（1-3.5秒間の平均血圧変化の相対値の変化率）で標準化することによりRate of Regulation（RoR）を算出した。RoRは、動的な脳血流自己調節機能の指標として算出されている(Aaslid *et al.*, 1989)。脳血流自己調節機能を評価するプロトコルにおいて、1名の被験者の超音波ドップラー法により測定されたVA平均血流量のデータは、運動時に体動が大きく連続測定できなかったために、12名の被験者の平均値を提示している。

CO₂に対する脳血管反応性を評価するプロトコルにおいて、連続測定された循環動態は、各二酸化炭素負荷における運動開始前の30秒間の平均値をbaselineとして、運動終了前の30秒間の平均値をHGとした。各二酸化炭素負荷時における脳血流速度および血流量とP_{ET}CO₂の平均値を用いてCO₂に対する脳血管反応性を算出した。先行研究と同様に(Sato *et al.*, 2012b)、CO₂に対する脳血管反応性の算出時に用いる脳血流速度および血流量の変化は、被験者間変動を小さくするために、二酸化炭素負荷がない0 mmHgにおけるbaselineからの変化率で表わし、各被験者のP_{ET}CO₂の変化あたりの各脳血流の変化を3点(0, +5, +10 mmHg)プロットし、その値を基に回帰直線より得られた傾きを（図16）二酸化炭素負荷に対する脳血流応答であるCO₂に対する脳血管反応性として評価した(Sato *et al.*, 2012b)。CO₂に対する脳血管反応性を評価するプロトコルにおいて、2名の被験者の超

音波ドップラー法により測定された VA 平均血流量のデータは、二酸化炭素負荷および運動時に体動が大きく、ノイズが多くなり解析することができなくなったため、11名の被験者の平均値を提示している。

統計処理

結果は、すべて平均値±標準偏差にて表記した。統計ソフト（IBM SPSS Statistics Ver.25, International Business Machines Co, Chicago IL, U.S.A.）により、得られたデータの正規性は Shapiro-Wilk の正規性の検定を用いて確認した。繰り返しのある二元配置分散分析を行い（動脈血管または時間 × 実験条件）、2 要因間に交互作用が認められた場合には、Bonferroni 法により事後検定を行った。さらに、対応のある t 検定を用いて片側等尺性把握運動時の PCA_v および VA 平均血流量の安静時からの変化量を比較した。なお、有意水準は 5%未満とした。

4.3 結果

動的な脳血流自己調節機能

Control 条件と比較して, Exercise 条件における心拍数および収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧は高値を示したが ($P < 0.001$, 表 5), 一回拍出量に条件間に差異は観察されなかった ($P = 0.339$). 呼吸回数および $P_{ET}CO_2$ は, 条件間に差異は観察されなかったが ($P = 0.306$), 換気量は片側等尺性把握運動により増加し ($P = 0.001$), 条件間に差異が観察された ($P < 0.001$). Exercise 条件において, 安静時と比較して片側等尺性把握運動により PCAv および VA 平均血流量は統計的に有意に増加した ($P = 0.016$ および $P = 0.014$). Control 条件におけるカフ駆血時の MCAv は, Exercise 条件の片側等尺性把握運動時と比較して差異が観察された ($P = 0.015$). しかしながら, Exercise 条件において, 安静時と比較して片側等尺性把握運動時に MCAv の増加は観察されなかった ($P = 0.081$).

表 5. 対照条件 (Control) および運動条件 (Exercise) における大腿部カフ駆血前後の循環動態

	Control		Exercise		P-value		
	baseline	before cuffs off	baseline	before cuffs off	時間	実験条件	交互作用
HR (bpm)	62.9 ± 10.2	62.9 ± 9.5	63.8 ± 9.7	76.5 ± 9.4 ^{*†}	<0.001	<0.001	<0.001
SV (ml)	100.2 ± 17.5	99.1 ± 16.7	102.2 ± 14.2	93.2 ± 14.4 [*]	0.008	0.339	0.032
SBP (mmHg)	128.4 ± 10.9	128.0 ± 7.2	128.1 ± 12.5	145.6 ± 12.5 ^{*†}	0.001	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)	69.8 ± 7.5	73.6 ± 7.9 [*]	69.8 ± 7.2	87.7 ± 6.3 ^{*†}	<0.001	<0.001	<0.001
MAP (mmHg)	90.5 ± 5.5	94.5 ± 6.6 [*]	90.8 ± 5.4	111.8 ± 7.9 ^{*†}	<0.001	<0.001	<0.001
MCAv (cm/s)	65.8 ± 13.2	62.5 ± 13.1	64.6 ± 12.0	69.5 ± 18.8 [†]	0.635	0.058	0.007
MCA CVCi (cm/s/mmHg)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.002	0.096	0.099
PCAv (cm/s)	42.0 ± 10.8	41.4 ± 12.2	40.9 ± 11.1	44.3 ± 13.8 ^{*†}	0.145	0.262	0.001
PCA CVCi (cm/s/mmHg)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.002	0.010	0.063
VA blood velocity (cm/s)	24.5 ± 4.8	24.3 ± 4.8	24.4 ± 4.8	26.8 ± 6.1 ^{*†}	0.148	0.087	0.035
VA diameter (mm)	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.408	0.011	0.070
VA blood flow (ml/min)	136.8 ± 45.5	136.3 ± 47.6	129.7 ± 43.3	145.5 ± 41.4 [*]	0.079	0.814	0.006
VA CVC (ml/min/mmHg)	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	0.061	0.060	0.344
RR (bpm)	16.9 ± 2.6	16.7 ± 2.8	17.3 ± 2.1	18.7 ± 4.6	0.353	0.091	0.078
V _E (l/min)	7.4 ± 1.2	7.6 ± 1.8	7.8 ± 1.9	10.4 ± 1.8 ^{*†}	0.006	<0.001	0.002
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	38.3 ± 2.0	37.5 ± 2.4	38.4 ± 1.8	37.3 ± 2.5	0.080	0.890	0.262

値は、平均値±標準偏差。HR, 心拍数; SV, 一回拍出量; SBP, 収縮期血圧; DBP, 拡張期血圧; MAP, 平均血圧; MCAv, 中大脳動脈平均血流速度; MCA CVCi, 中大脳動脈血管コンダクタンス; PCAv, 後大脳動脈平均血流速度; PCA CVCi, 後大脳動脈血管コンダクタンス; VA, 椎骨動脈; VA CVC, 椎骨動脈血管コンダクタンス; RR, 呼吸回数; V_E, 換気量; PETCO₂, 呼気終末二酸化炭素分圧. *P < 0.05, baseline と比較して統計的に有意な差有り. †P < 0.05, Control と比較して統計的に有意な差有り.

両大腿部のカフ圧の解放直後に引き起こされる急激な動脈血圧低下は、条件間に差異は観察されなかった ($P=0.589$, 図14)。二元配置分散分析の結果、動的な脳血流自己調節機能の指標である Rate of Regulation (RoR) は、MCA および PCA, VA において実験条件および各血管間の主効果とその交互作用のすべてに統計的な有意な差は観察されなかった (図15)。

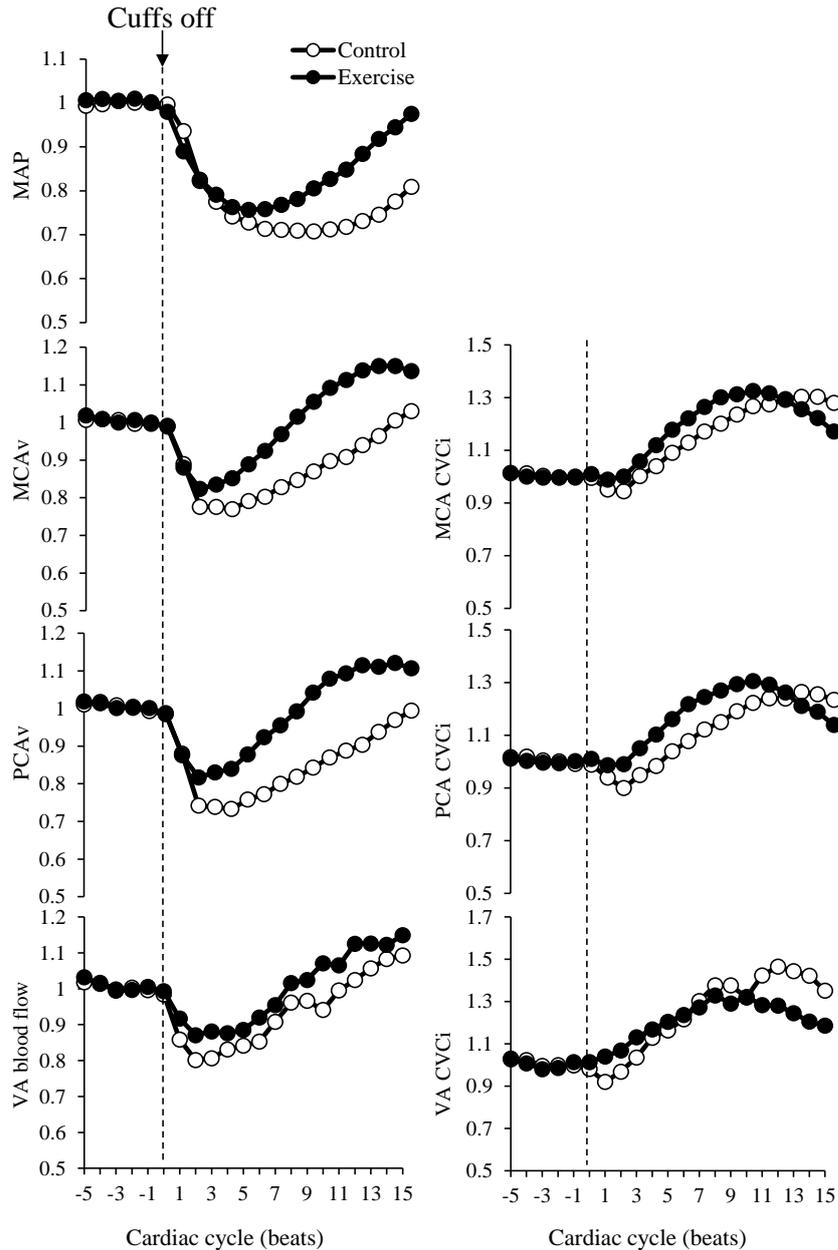


図14. 大腿部カフ解放後の安静時 (Control) および運動 (Exercise) 時における平均血圧および中大脳動脈平均血流速度 (MCAv), 後大脳動脈平均血流速度 (PCAv), 椎骨動脈平均血流量 (VA blood flow) とその血管コンダクタンスの変化

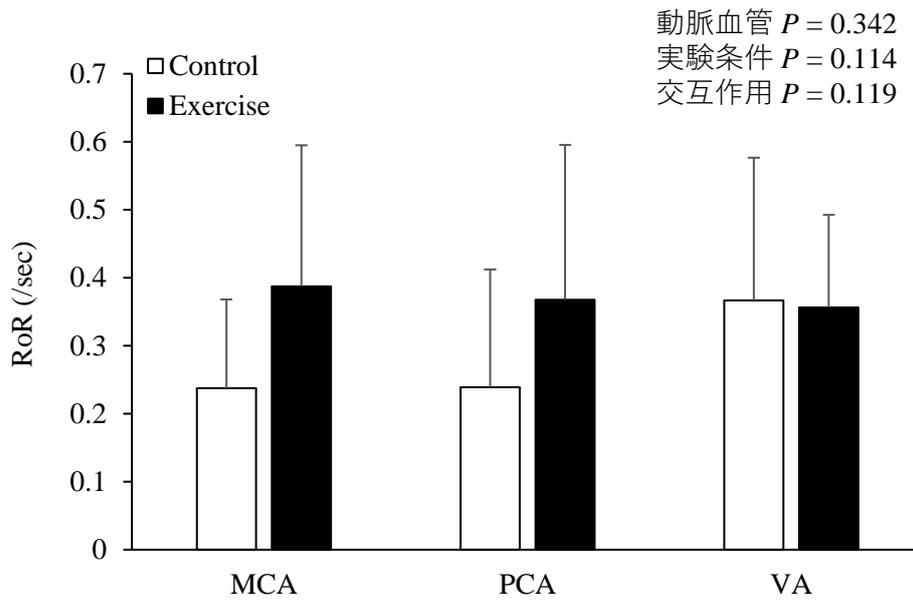


図 15. 中大脳動脈 (MCA) および後大脳動脈 (PCA), 椎骨動脈 (VA) の Rate of Regulation (RoR)

CO₂ に対する脳血管反応性

各二酸化炭素負荷条件下において、baseline と比較して、HG における心拍数および収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は増加したが ($P < 0.05$, 表 6), 一回拍出量は変化しなかった ($P = 0.474$). 呼吸回数は、実験を通して一定に維持された結果 ($P = 0.306$), P_{ETCO_2} は二酸化炭素負荷の増加に伴い上昇し ($P < 0.001$), この変化は運動による影響が観察されなかった ($P = 0.195$). 一方、換気量は二酸化炭素負荷により増加し ($P < 0.001$), baseline および HG 時との間に差異が観察された ($P < 0.001$).

表6. 各二酸化炭素負荷条件における安静 (baseline) および等尺性把握運動時 (HG) の循環動態

		0 mmHg	5 mmHg	10 mmHg	P-value		
					時間	実験条件	交互作用
HR (bpm)	baseline	67.9±11.9	72.3±11.3 [†]	73.9±11.0 [†]	0.004	<0.001	0.025
	HG	71.2±9.5	76.9±10.4 [†]	82.9±11.1 ^{†*}			
SV(ml)	baseline	98.4±23.1	105.7±22.6	108.2±22.7	0.474	0.016	0.897
	HG	97.0±27.9	103.4±26.5	106.9±26.0			
SBP (mmHg)	baseline	129.6±8.1	133.7±10.4	140.4±10.7 ^{‡‡}	<0.001	<0.001	0.016
	HG	143.0±12.0 [*]	152.6±10.9 ^{†*}	161.3±10.0 ^{†‡*}			
DBP (mmHg)	baseline	68.5±11.8	70.4±11.5	73.8±11.5	<0.001	<0.001	0.14
	HG	81.0±13.3	85.9±10.9	89.7±11.1			
MAP (mmHg)	baseline	89.6±10.7	93.0±10.5	98.0±11.4 ^{‡‡}	<0.001	<0.001	0.044
	HG	104.7±13.3 [*]	112.0±10.3 ^{†*}	118.3±11.2 ^{†‡*}			
MCAv (cm/s)	baseline	66.5±13.5	77.3±16.4 [†]	95.7±18.9 ^{†‡}	0.006	<0.001	0.018
	HG	70.6±14.6	81.8±17.9 [†]	107.8±24.7 ^{†‡*}			
MCA CVCi (cm/s/mmHg)	baseline	0.8±0.2	0.8±0.2	1.0±0.2	0.001	<0.001	0.449
	HG	0.7±0.2	0.7±0.2	0.9±0.3			
PCAv (cm/s)	baseline	38.3±9.5	45.7±12.3 [†]	54.1±14.6 ^{†‡}	0.001	<0.001	0.001
	HG	41.4±11.1 [*]	47.4±13.2 [†]	61.3±16.7 ^{†‡*}			
PCA CVCi (cm/s/mmHg)	baseline	0.4±0.1	0.5±0.1 [†]	0.6±0.1 ^{†‡}	<0.001	<0.001	0.028
	HG	0.4±0.1 [*]	0.4±0.1 [*]	0.5±0.1 ^{†‡*}			
VA blood velocity (cm/s)	baseline	25.8±5.4	29.0±6.3	36.0±8.7	0.276	<0.001	0.389
	HG	27.8±6.0	28.8±6.9	37.0±9.8			
VA diameter (mm)	baseline	3.3±0.5	3.4±0.5	3.5±0.5	0.005	0.004	0.086
	HG	3.4±0.5	3.5±0.6	3.5±0.5			
VA blood flow (ml/min)	baseline	138.2±46.6	167.7±62.2	214.5±85.4	0.076	<0.001	0.211
	HG	157.8±54.6	172.4±71.1	218.4±86.7			
VA CVC (ml/min/mmHg)	baseline	1.6±0.7	1.9±0.8 [†]	2.3±1.1 ^{†‡}	0.005	<0.001	0.03
	HG	1.5±0.6	1.6±0.7 [*]	1.9±0.8 ^{†‡*}			
RR (bpm)	baseline	17.0±3.3	17.0±3.0	16.2±2.8	0.248	0.867	0.306
	HG	17.0±3.5	17.3±2.9	17.1±4.4			
V _E (l/min)	baseline	8.8±2.6	13.2±3.9 [†]	18.4±5.3 ^{†‡}	<0.001	<0.001	0.004
	HG	9.5±1.8	15.4±4.2 ^{†*}	21.9±5.6 ^{†‡*}			
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	baseline	40.0±1.9	44.6±2.0	49.6±2.8	0.195	<0.001	0.483
	HG	39.8±2.3	43.8±3.0	48.9±3.5			

値は、平均値±標準偏差。HR, 心拍数；SV, 一回拍出量；SBP, 収縮期血圧；DBP, 拡張期血圧；MAP, 平均血圧；MCAv, 中大脳動脈平均血流速度；MCA CVCi, 中大脳動脈血管コンダクタンス；PCAv, 後大脳動脈平均血流速度；PCA CVCi, 後大脳動脈血管コンダクタンス；VA, 椎骨動脈；VA CVC, 椎骨動脈血管コンダクタンス；RR, 呼吸回数；V_E, 換気量；P_{ET}CO₂, 呼気終末二酸化炭素分圧。*P<0.05, baseline と比較して統計的な差有り, †P<0.05, 0 mmHg と比較して統計的な差有り, ‡P<0.05, 5 mmHg と比較して統計的な差有り。

二酸化炭素負荷ない0 mmHgの条件下において、HG時によりPCAvは増加したが ($P=0.008$)、MCAvは変化しなかった ($P=0.059$)。一方、VA平均血流量は、二元配置分散分析の結果、交互作用は観察されなかったが ($P=0.211$, 表6)、二酸化炭素負荷がない0 mmHgにおけるHG時のVAの血流量の変化は、PCAvの変化と比較して高値を示した (VA平均血流量 vs. PCAv, +15.1% vs. +7.7%, $P<0.05$)。二酸化炭素負荷+10 mmHg条件では、baselineと比較してHG時においてMCAvおよびPCAvどちらも増加したが、VA平均血流量では条件間に差異は観察されなかった (表6)。その結果、CO₂に対する脳血管反応性は、baselineと比較してHG時にMCAvおよびPCAvで高値を示したが ($P=0.003$ および $P<0.001$)、VA平均血流量では変化しなかった ($P=0.294$, 図16, 17)。

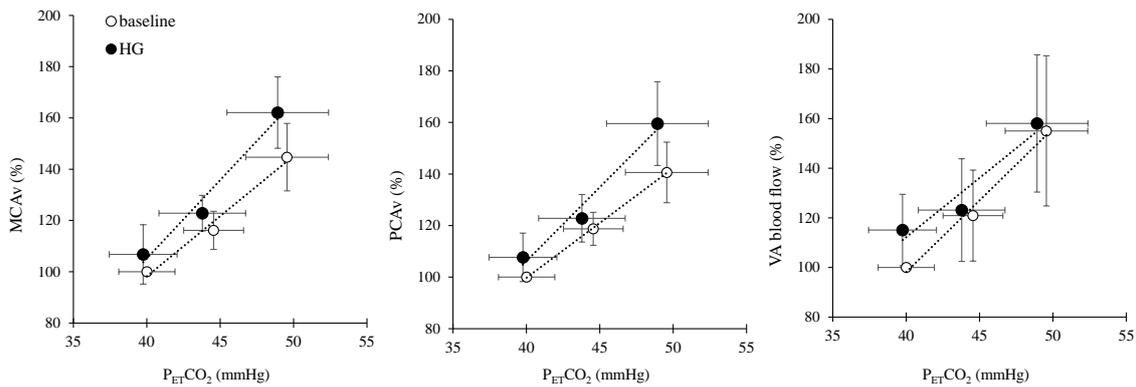


図16. 安静時 (baseline) および把握運動時 (HG) の呼気終末二酸化炭素分圧 (P_{ET}CO₂) の変化に対する各脳血流応答の関係

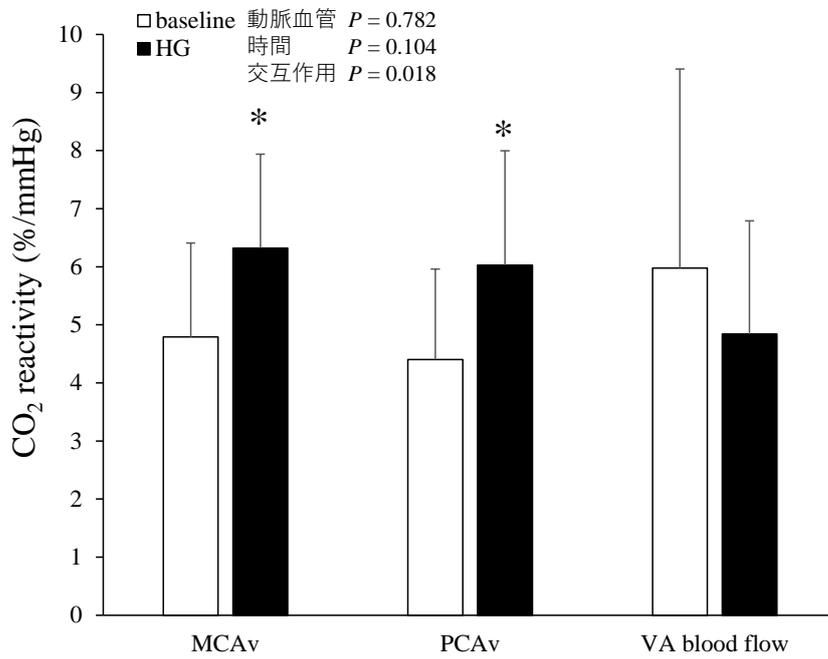


図 17. 安静時 (baseline) および把握運動時 (HG) における中大脳動脈平均血流速度および後大脳動脈平均血流速度 (PCAv), 椎骨動脈平均血流量 (VA blood flow) の CO₂ に対する脳血管反応性 (CO₂ reactivity)

* $P < 0.05$, baseline と比較して統計的な差有り.

4.4 考察

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になった。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は、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。

把握運動時の動的な脳血流自己調節機能

先行研究において運動時の動的な脳血流自己調節機能が測定されているが、脳前方循環のなかでも MCA での測定が多く(Brys *et al.*, 2003; Ogoh *et al.*, 2010a; Tsukamoto *et al.*, 2019)、脳後方循環の運動時の脳血流自己調節機能は調査されていない。本研究課題は、脳後方循環である PCA および VA に関して初めて運動中の脳血流自己調節機能を評価した。その結果、把握運動時の脳血流自己調節機能は、MCA および PCA, VA の血管間において統計的な有意な差は観察されなかった ($P=0.119$, 図 15)。これらの結果から、静的運動である把握運動時の脳後方循環である PCA および VA の脳血流自己調節機能は、脳前方循環と同様に変化しないことが明らかになった。

交感神経節遮断後に脳血流自己調節機能が低下することから(Zhang *et al.*, 2002; Ogoh *et al.*, 2008a)、交感神経活動の変化が脳血流自己調節機能に関与していることが示唆されている。

一方、動的運動と比較して静的運動は、交感神経活動の増加が大きいことが知られている (Katayama & Saito, 2019). また、頭蓋内外 (Brassard *et al.*, 2017) および脳前方循環と脳後方循環の血管における交感神経の支配が異なることから (Edvinsson *et al.*, 1976; Hamel *et al.*, 1988), 静的運動である把握運動時の急激な交感神経活動の増加は、運動時の MCA および PCA, VA の血管間における脳血流自己調節機能の部位差に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、本研究課題において、把握運動により各血管間の脳血流自己調節機能に差異は観察されなかった (図 15)。

把握運動時の CO₂ に対する脳血管反応性

安静時と比較して、把握運動時に MCA および PCA の CO₂ に対する脳血管反応性は増加した (図 17)。本研究課題の結果は、有酸素運動時の MCA の CO₂ に対する脳血管反応性を調査した結果と一致する (Rasmussen *et al.*, 2006; Ogoh *et al.*, 2008b; Murrell *et al.*, 2013)。この CO₂ に対する脳血管反応性の増加した生理メカニズムは明らかでないが、運動時および高炭酸時に伴う動脈血圧の増加が関連していることが示唆される (Rasmussen *et al.*, 2006)。高炭酸負荷時における MCA の脳血流自己調節機能は低下 (Aaslid *et al.*, 1989) および動脈血圧増加時における高炭酸負荷に対する脳血流応答は安静時より大きいことが報告されている (McCulloch *et al.*, 2000; Ainslie *et al.*, 2005)。実際に、高濃度二酸化炭素負荷時 (P_{ET}CO₂ +10 mmHg) における MCA_v および PCA_v は、安静時と比較して把握運動時にどちらも増加した。一方、高炭酸負荷時における VA 血流応答は把握運動により変化しなかった (表 6)。その結果、VA の CO₂ に対する脳血管反応性は、条件間で差異は観察されなかった (図 17)。したがって、把握運動時の CO₂ に対する脳血管反応性は、MCA と PCA の両血管間で差異がないこと、脳後方循環である PCA および VA のこの反応性に部位差が認められた。

各血管における把握運動時の血流応答およびその脳循環調節機能との関連

安静時と比較して把握運動時に 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（表 5, 表 6）。MCA および PCA, VA の血管間に脳血流自己調節機能は運動により差異が観察されないことから、把握運動時の各血管の脳血流応答の差異に動的な脳血流自己調節機能は関与していないこと示唆される。

CO₂ に対する脳血管反応性は、運動時に MCA および PCA では増加する一方、VA では安静時と比較して差異は観察されなかった。これらの結果から、把握運動時の MCA および PCA の血流応答の差異に CO₂ に対する脳血管反応性は関与していない可能性が示された。運動による PCAv の増加が VA の血流応答と比較して低値であるが、運動時の CO₂ に対する脳血管反応性が VA で変化がなく、PCA で増加することに関連するかもしれないが明らかでない。

最後に、本研究課題の限界点をあげる。TCD による MCAv および PCAv の値は、血管径が一定であることを前提として、脳前方循環の血流量の指標として測定されている。実際、先行研究において、MCA の血管径は、起立ストレスなどの生理刺激に対して変化しないことが報告されている(Giller *et al.*, 1993; Valdueza *et al.*, 1997a; Serrador *et al.*, 2000)。しかしながら、最近の報告では、高炭酸ガス吸入により、MCA または PCA の血管径が変化することが確認されている(Coverdale *et al.*, 2014; Verbree *et al.*, 2014; Coverdale *et al.*, 2015; Verbree *et al.*, 2017; Al-Khazraji *et al.*, 2019)。したがって、本研究課題で観察された二酸化炭素負荷によって引き起こされた MCAv および PCAv の血流応答は、両脳血管において拡張していた場合、過小評価される可能性がある。しかしながら、この高炭酸ガス吸入（二酸化炭素濃度 5%）によって引き起こされる MCA および PCA の横断面積の増加は、どちらも約 13%増加することが報告されている(Al-Khazraji *et al.*, 2019)。このことから、二酸化炭素負荷時における MCAv および PCAv の増加が過小評価されていたとしても、同時に TCD を用いて測定し、

両血管間の変化を比較しているので、これが両血管の CO_2 に対する脳血管反応性が同様の
変化を示した結果に影響を及ぼす可能性は低い。しかしながら、運動時における頭蓋内血管、
特に PCA の血管径が運動により変化するかどうか明らかでない。研究課題2で述べたよう
に、運動時に PCA の血管が拡張していた場合、脳後方循環動態を反映していない可能性が
ある。

4.5 小括

運動時の MCA および PCA, VA 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を評価し, 運動時の各血管の血流応答の差異とこれら脳循環調節機能との関連性を検証した. 把握運動により MCAv 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 の変化と比較して高値を示した. 運動時の動的な脳血流自己調節機能は, MCA および PCA, VA の血管間に差異は観察されなかったことから, 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. 運動時の CO₂ に対する脳血管反応性は, 安静時と比較して MCA および PCA で増加したが, 両血管で差異がないことから, 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された. 一方, VA の CO₂ に対する脳血管反応性は, 運動時に変化しなかった. 運動時の PCAv の増加が VA の血流応答と比較して低値である理由として, PCA での CO₂ に対する脳血管反応性が運動により増加する一方, VA で変化しないことが考えられる. つまり, 脳後方循環の血流応答の部位差に, CO₂ に対する脳血管反応性の差異が関連する可能性が示唆された.

第5章 総括

5.1 研究課題の総括

運動がもたらす循環器系に対する有益な効果は、多くの研究で実証されている。例えば、習慣的な運動介入により循環器疾患発症リスクを低下させることが報告されている(Fiuza-Luces *et al.*, 2018; Nystoriak & Bhatnagar, 2018)。また、その有益な効果は、循環機能だけではなく、脳機能の維持、さらに改善させることも確認されている(Hillman *et al.*, 2008; Lucas *et al.*, 2015)。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、運動がもたらす脳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および臨床医学的意義は大きい。1982年以降、TCDの開発(Aaslid *et al.*, 1982)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殆どの研究でTCDが脳血流測定の主流となった。特に運動中において、連続測定が可能などの方法論的な理由によりTCDによる様々な測定が行われるようになった。これらの初期の研究では、測定方法の特性から、脳前方に血液を供給している血管(脳前方循環)の血流を全脳血流量の指標として、運動時の脳循環動態やその調節機能が測定されてきた(Edwards *et al.*, 2002; Ainslie *et al.*, 2005; Rasmussen *et al.*, 2006)。しかしながら、最近の研究において、生理的刺激時に脳前方循環および脳の後方部に血液を供給している血管(脳後方循環)の応答に差異があることが確かめられ(Sato *et al.*, 2011; Sato *et al.*, 2012a; Ogoh *et al.*, 2015; Ogoh *et al.*, 2019a)、脳前方循環の血流が全脳血流応答を反映しない場合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少ない一方、自律神経機能などの中枢機能に関与する可能性が高いことが先行研究において指摘されて

いる(Hart, 2016). したがって, 脳後方循環の血流応答は, 脳前方循環の生理的役割とは異なり, 特に自律神経システムとの関連性を考慮すると, 脳後方循環動態を調査することの生理学的な重要性が高い. 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, 生理刺激に対する脳後方循環動態やその調節機能に関して十分に明らかになっているとは言い難い. 本博士論文では, 特に運動に関連する脳後方循環動態さらにその調節機能を脳前方循環と比較し, それらの差異を明らかにするための実験を行った.

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に及ぼす影響を検証した. その結果, 特に運動後の急激な動脈血圧低下に対する脳血流量の減少が, 脳後方循環で大きいことが明らかになった. これらの知見は, 脳前方循環応答と異なり, 運動直後の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.

経時的な脳後方循環動態の変化は, 脳前方循環と同様, TCD を用いて PCAv を測定することにより評価されている. 近年では, VA 平均血流量を超音波ドップラー法により経時的測定する研究(Sato *et al.*, 2012a; Ogoh *et al.*, 2019a)が増えてきており, 運動中の測定も例外ではない. しかしながら, 自転車運動による動的な運動において VA 平均血流量は運動強度に比例して増加する(Sato *et al.*, 2011)一方, 同様の運動において, TCD の測定による PCAv は, 中強度でレベリングオフすることが報告されており(Yamaguchi *et al.*, 2015), 同じ脳後方循環の血流応答の指標で異なる結果が示されている.

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 PCA における運動に対する血流応答の部位差を検証した. その結果, 運動様式に関係なく, 運動に対する脳血流応答は, VA および PCA において差異が観察された. 特に, 高強度有酸素運動時においてその血流応答の差異は顕著であった. これら血流応答の差異は, PCA によって灌流される領域の末梢血管の応答が VA と異なることを示唆しており, 運動に対する脳後方循環の血流応答を測定する際に, 測定部位を考慮

する必要性が示された。しかしながら、PCAの血流応答の指標は、TCDを用いて測定した血流速度であり、運動により血管径の変化がないことが前提となる。したがって、これらの部位差は、血流量と血流速度の比較という方法論の違いにより生じているのかもしれない。脳後方循環動態の部位差については、核磁気共鳴画像法などを用いてPCAの血管径の運動に対する応答を測定し、さらに詳しく検証していく必要がある。

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; Ogoh *et al.*, 2008b; Murrell *et al.*, 2013), 運動中の脳前方循環動態に影響することが示唆される。しかしながら、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。例えば、運動時の脳前方および後方循環における血流応答の差異は、運動時の各部位における調節機能の違いに関連しているかもしれない。

研究課題3では、この生理学的疑問点を解決するため、運動時の脳前方循環であるMCAおよび脳後方循環であるPCAとVAの循環調節機能である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を評価し、運動時の各血管の血流応答がこれら脳循環調節機能と関連するか明らかにすることを目的として実験を行った。その結果、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す一方、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、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する一方、VAではその変化は観察されなかった。これらの結果から、把握運動時の各血管の脳血流応答の差異に動的な脳血流自己調節機能は関与していないこと、また運動に対する脳後方循環の血流応答の部位差がCO₂に対する脳血管反応性の運動に対する応答の差異が関与している可能性が示唆された。

以上の結果から、運動時および運動後で、脳前方および後方循環における血流応答の差異

が明らかとなった。この生理メカニズムは明らかでないが、この部位で異なる脳血流応答は、支配される脳の領域における生理的な役割の違いに起因することが推察される。加えて、運動に対する脳後方循環の血流応答に部位差が観察された。したがって、運動に対する脳循環動態の生理学的意義を理解するためには、本研究の結果から、脳前方循環のみならず脳後方循環動態やその調節機能の測定を、測定部位を考慮しながら行うことが重要であることが示唆される。前述したように、脳後方循環動態の変化は、めまいや頭痛(Shin *et al.*, 1999)、起立性失神の兆候(Kay & Rickards, 2016)などに関連していることから、運動時においても脳後方循環動態を適切にコントロールすることが運動時に起こり得る危険因子（運動後失神など）を避けるために重要な意味を持つかもしれない。一方、運動時の脳後方循環動態は、運動に対する心血管応答の調節に関連していることが報告されている(Hiura *et al.*, 2018)。脳後方循環が自律神経調節に関与することを考慮すると(Hart, 2016)、この先行研究における知見は(Hiura *et al.*, 2018)心機能や末梢の自律神経調節と脳循環調節メカニズムとの関連性を示しているかもしれない。つまり、安静時のみならず運動時の脳後方循環動態を測定することで、生理学的および臨床医学的に重要な情報を提供する可能性が示唆された。

5.2 結語

本博士論文では、運動に関連する脳後方循環動態およびその調節機能、ならびにこれらの応答に脳循環の部位差があるか検証し、以下の知見が得られた。

研究課題 1：運動後の急激な動脈血圧変動に対する脳血流応答は、脳前方および後方循環において異なった。

研究課題 2：脳後方循環の異なる動脈において、運動に対する血流応答の差異が観察され、脳後方循環の血流応答を測定する際には、測定部位を考慮する必要があることが示唆された。

研究課題 3：脳前方循環と同様に、運動時の脳後方循環において脳血流自己調節機能は影響しない一方、CO₂に対する脳血管反応性の運動に対する応答の部位差が運動時の脳後方循環の血流応答の差異に関与する可能性が示唆された。

これらの結果より、運動時および運動後における脳後方循環における血流応答は、脳前方循環と異なることが明らかとなった。脳の部位による血流応答の差異は、各血管に支配される脳の生理的役割の違いに依存することが推察される。加えて、運動に対する脳後方循環の血流応答に部位差が観察された。したがって、運動に対する脳血流応答の生理学的意義を理解するためには、本研究の結果から、脳前方循環に加え、脳後方循環における血流応答やその調節機能の測定を、測定部位を考慮しながら行うことが重要であることが示唆された。

第6章 参考文献

- Aaslid R (1987). Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* **18**, 771-775.
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W & Nornes H (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* **20**, 45-52.
- Aaslid R, Markwalder TM & Nornes H (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **57**, 769-774.
- Ainslie PN, Ashmead JC, Ide K, Morgan BJ & Poulin MJ (2005). Differential responses to CO₂ and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans. *J Physiol* **566**, 613-624.
- Ainslie PN & Duffin J (2009). Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **296**, R1473-1495.
- Al-Khazraji BK, Shoemaker LN, Gati JS, Szekeres T & Shoemaker JK (2019). Reactivity of larger intracranial arteries using 7 T MRI in young adults. *J Cereb Blood Flow Metab* **39**, 1204-1214.
- Barnes JN & Charkoudian N (2020). Integrative cardiovascular control in women: Regulation of blood pressure, body temperature, and cerebrovascular responsiveness. *FASEB J*.
- Bizeau A, Gilbert G, Bernier M, Huynh MT, Bocti C, Descoteaux M & Whittingstall K (2018). Stimulus-evoked changes in cerebral vessel diameter: A study in healthy humans. *J Cereb Blood Flow Metab* **38**, 528-539.
- Brady KM, Easley RB, Kibler K, Kaczka DW, Andropoulos D, Fraser CD, 3rd, Smielewski P, Czosnyka M, Adams GJ, Rhee CJ & Rusin CG (2012). Positive end-expiratory pressure oscillation facilitates brain vascular reactivity monitoring. *J Appl Physiol (1985)* **113**, 1362-1368.
- Brassard P, Tymko MM & Ainslie PN (2017). Sympathetic control of the brain circulation: Appreciating the complexities to better understand the controversy. *Auton Neurosci* **207**, 37-47.

- Braz ID & Fisher JP (2016). The impact of age on cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in humans. *J Physiol* **594**, 4471-4483.
- Brothers RM & Zhang R (2016). CrossTalk opposing view: The middle cerebral artery diameter does not change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol* **594**, 4077-4079.
- Brys M, Brown CM, Marthol H, Franta R & Hilz MJ (2003). Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **285**, H1048-1054.
- Caldas JR, Panerai RB, Haunton VJ, Almeida JP, Ferreira GS, Camara L, Nogueira RC, Bor-Seng-Shu E, Oliveira ML, Groehs RR, Ferreira-Santos L, Teixeira MJ, Galas FR, Robinson TG, Jatene FB & Hajjar LA (2017). Cerebral blood flow autoregulation in ischemic heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **312**, R108-R113.
- Castro P, Azevedo E & Sorond F (2018). Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep* **20**, 37.
- Cates MJ, Steed PW, Abdala AP, Langton PD & Paton JF (2011). Elevated vertebrobasilar artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol (1985)* **111**, 149-156.
- Compton D, Hill PM & Sinclair JD (1973). Weight-lifters' blackout. *Lancet* **2**, 1234-1237.
- Coverdale NS, Gati JS, Opalevych O, Perrotta A & Shoemaker JK (2014). Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. *J Appl Physiol (1985)* **117**, 1090-1096.
- Coverdale NS, Lalande S, Perrotta A & Shoemaker JK (2015). Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **308**, H1030-1038.
- Dickinson CJ & Thomason AD (1959). Vertebral and internal carotid arteries in relation to hypertension and cerebrovascular disease. *Lancet* **2**, 46-48.
- Diedler J, Sykora M, Rupp A, Poli S, Karpel-Massler G, Sakowitz O & Steiner T (2009). Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* **40**, 815-819.

- Drummond JC (1997). The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology* **86**, 1431-1433.
- Edvinsson L, Owman C & Sjöberg NO (1976). Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res* **115**, 377-393.
- Edwards MR, Martin DH & Hughson RL (2002). Cerebral hemodynamics and resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 1207-1211.
- Eichna LW, Horvath SM & Bean WB (1947). Cardiac asystole in a normal young man following physical effort. *Am Heart J* **33**, 254-262.
- Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, Izquierdo M, Ruilope LM & Lucia A (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* **15**, 731-743.
- Franco Folino A (2007). Cerebral autoregulation and syncope. *Prog Cardiovasc Dis* **50**, 49-80.
- Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L & Krippner W (1993). Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* **32**, 737-741; discussion 741-732.
- Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G & Aldershvile J (2001). Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* **32**, 2530-2533.
- Hamel E, Edvinsson L & MacKenzie ET (1988). Heterogeneous vasomotor responses of anatomically distinct feline cerebral arteries. *Br J Pharmacol* **94**, 423-436.
- Hart EC (2016). Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol* **101**, 1451-1462.
- Haubrich C, Wendt A, Diehl RR & Klotzsch C (2004). Dynamic autoregulation testing in the posterior cerebral artery. *Stroke* **35**, 848-852.
- Hillman CH, Erickson KI & Kramer AF (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* **9**, 58-65.

- Hiura M, Nariai T, Sakata M, Muta A, Ishibashi K, Wagatsuma K, Tago T, Toyohara J, Ishii K & Maehara T (2018). Response of Cerebral Blood Flow and Blood Pressure to Dynamic Exercise: A Study Using PET. *Int J Sports Med* **39**, 181-188.
- Hoiland RL & Ainslie PN (2016). CrossTalk proposal: The middle cerebral artery diameter does change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol* **594**, 4073-4075.
- Horsfield MA, Jara JL, Saeed NP, Panerai RB & Robinson TG (2013). Regional differences in dynamic cerebral autoregulation in the healthy brain assessed by magnetic resonance imaging. *PLoS One* **8**, e62588.
- Iwamoto E, Bock JM & Casey DP (2018a). Blunted shear-mediated dilation of the internal but not common carotid artery in response to lower body negative pressure. *J Appl Physiol (1985)* **124**, 1326-1332.
- Iwamoto E, Bock JM & Casey DP (2018b). Hypercapnia-induced shear-mediated dilation in the internal carotid artery is blunted in healthy older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **315**, H1279-H1286.
- J Kleinerman LS (1953). Effects of exercise on cerebral blood flow and metabolism in man. *Federation Proceedings*.
- J Kleinerman SS (1955). Effect of mild steady state exercise on cerebral and general hemodynamics of normal untrained subjects. *Journal of Clinical Investigation* **34**, 945-946.
- Katayama K & Saito M (2019). Muscle sympathetic nerve activity during exercise. *J Physiol Sci* **69**, 589-598.
- Kay VL & Rickards CA (2016). The role of cerebral oxygenation and regional cerebral blood flow on tolerance to central hypovolemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **310**, R375-383.
- Kety SS & Schmidt CF (1945). The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *American Journal of Physiology* **143**, 53-66.
- Klotzsch C, Popescu O & Berlit P (1996). Assessment of the posterior communicating artery by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* **27**, 486-489.

- Krediet CT, Wilde AA, Wieling W & Halliwill JR (2004). Exercise related syncope, when it's not the heart. *Clin Auton Res* **14 Suppl 1**, 25-36.
- Lacewell AN, Buck TM, Romero SA & Halliwill JR (2014). Postexercise syncope: Wingate syncope test and effective countermeasure. *Exp Physiol* **99**, 172-186.
- Lassen NA (1959). Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* **39**, 183-238.
- Lassen NA, Hoedt-Rasmussen K, Sorensen SC, Skinhoj E, Cronquist S, Bodforss B & Ingvar DH (1963). Regional Cerebral Blood Flow in Man Determined by Krypton. *Neurology* **13**, 719-727.
- Lewis NC, Smith KJ, Bain AR, Wildfong KW, Numan T & Ainslie PN (2015). Impact of transient hypotension on regional cerebral blood flow in humans. *Clin Sci (Lond)* **129**, 169-178.
- Liu J, Tseng BY, Khan MA, Tarumi T, Hill C, Mirshams N, Hodics TM, Hynan LS & Zhang R (2016). Individual variability of cerebral autoregulation, posterior cerebral circulation and white matter hyperintensity. *J Physiol* **594**, 3141-3155.
- Lucas SJ, Cotter JD, Brassard P & Bailey DM (2015). High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. *J Cereb Blood Flow Metab* **35**, 902-911.
- Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S & Ainslie PN (2010). Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension* **55**, 698-705.
- MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR & Sutton JR (1985). Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol (1985)* **58**, 785-790.
- McCulloch TJ, Visco E & Lam AM (2000). Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology* **93**, 1205-1209.
- Meng L & Gelb AW (2015). Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology* **122**, 196-205.
- Meng L, Hou W, Chui J, Han R & Gelb AW (2015). Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology* **123**, 1198-1208.

- Miyazaki M & Kato K (1965). Measurement of Cerebral Blood Flow by Ultrasonic Doppler Technique; Hemodynamic Comparison of Right and Left Carotid Artery in Patients with Hemiplegia. *Jpn Circ J* **29**, 383-386.
- Moralez G, Romero SA, Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA & Cooke WH (2012). Effects of dehydration on cerebrovascular control during standing after heavy resistance exercise. *J Appl Physiol (1985)* **112**, 1875-1883.
- Murrell CJ, Cotter JD, Thomas KN, Lucas SJ, Williams MJ & Ainslie PN (2013). Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: effect of age and 12-week exercise training. *Age (Dordr)* **35**, 905-920.
- Musgrave FS, Zechman FW & Mains RC (1969). Changes in total leg volume during lower body negative pressure. *Aerosp Med* **40**, 602-606.
- Nakagawa K, Serrador JM, Larose SL, Moslehi F, Lipsitz LA & Sorond FA (2009). Autoregulation in the posterior circulation is altered by the metabolic state of the visual cortex. *Stroke* **40**, 2062-2067.
- Nasr N, Traon AP, Czosnyka M, Tiberge M, Schmidt E & Larrue V (2009). Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. *Eur J Neurol* **16**, 386-391.
- Nelson MD, Haykowsky MJ, Stickland MK, Altamirano-Diaz LA, Willie CK, Smith KJ, Petersen SR & Ainslie PN (2011). Reductions in cerebral blood flow during passive heat stress in humans: partitioning the mechanisms. *J Physiol* **589**, 4053-4064.
- Nystoriak MA & Bhatnagar A (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* **5**, 135.
- Obrist WD, Thompson HK, Jr., King CH & Wang HS (1967). Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133-Xenon. *Circ Res* **20**, 124-135.
- Ogoh S (2019). Interaction between the respiratory system and cerebral blood flow regulation. *J Appl Physiol (1985)* **127**, 1197-1205.
- Ogoh S & Ainslie PN (2009). Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol (1985)* **107**, 1370-1380.

- Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, A OY & Raven PB (2005a). The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol* **569**, 697-704.
- Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL & Raven PB (2008a). Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke* **39**, 1979-1987.
- Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, Dawson EA, Keller DM, Raven PB & Secher NH (2005b). Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **288**, H1461-1467.
- Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN & Miyamoto T (2008b). Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol* **586**, 4327-4338.
- Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN & Miyamoto T (2010a). The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *J Appl Physiol (1985)* **108**, 538-543.
- Ogoh S, Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M & Secher NH (2011). The effect of phenylephrine on arterial and venous cerebral blood flow in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* **31**, 445-451.
- Ogoh S, Sato K, Hirasawa A & Sadamoto T (2019a). The effect of muscle metaboreflex on the distribution of blood flow in cerebral arteries during isometric exercise. *J Physiol Sci* **69**, 375-385.
- Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T & Shibasaki M (2015). Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded lower body negative pressure in humans. *Exp Physiol* **100**, 259-266.
- Ogoh S, Suzuki K, Washio T, Tamiya K, Saito S, Bailey TG, Shibata S, Ito G & Miyamoto T (2019b). Does respiratory drive modify the cerebral vascular response to changes in end-tidal carbon dioxide? *Exp Physiol* **104**, 1363-1370.
- Ogoh S & Tarumi T (2019). Cerebral blood flow regulation and cognitive function: a role of arterial baroreflex function. *J Physiol Sci* **69**, 813-823.
- Ogoh S, Tzeng YC, Lucas SJ, Galvin SD & Ainslie PN (2010b). Influence of baroreflex-mediated tachycardia on the regulation of dynamic cerebral perfusion during acute hypotension in

- humans. *J Physiol* **588**, 365-371.
- Ogoh S, Washio T, Paton JFR, Fisher JP & Petersen LG (2020). Gravitational effects on intracranial pressure and blood flow regulation in young men: a potential shunting role for the external carotid artery. *J Appl Physiol (1985)* **129**, 901-908.
- Petersen LG, Petersen JC, Andresen M, Secher NH & Juhler M (2016). Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **310**, R100-104.
- Pott F, Van Lieshout JJ, Ide K, Madsen P & Secher NH (2003). Middle cerebral artery blood velocity during intense static exercise is dominated by a Valsalva maneuver. *J Appl Physiol (1985)* **94**, 1335-1344.
- Rasmussen P, Stie H, Nielsen B & Nybo L (2006). Enhanced cerebral CO₂ reactivity during strenuous exercise in man. *Eur J Appl Physiol* **96**, 299-304.
- Romero SA & Cooke WH (2007). Hyperventilation before resistance exercise: cerebral hemodynamics and orthostasis. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 1302-1307.
- Rowell LB (1974). Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* **54**, 75-159.
- Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M, Secher NH & Ogoh S (2012a). Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during orthostatic stress. *Exp Physiol* **97**, 1272-1280.
- Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, Oue A & Sadamoto T (2011). The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J Physiol* **589**, 2847-2856.
- Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T & Ogoh S (2012b). Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol* **590**, 3277-3290.
- Scheinberg P, Blackburn LI, Rich M & Saslaw M (1954). Effects of vigorous physical exercise on cerebral circulation and metabolism. *Am J Med* **16**, 549-554.
- Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK & Bondar RL (2000). MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* **31**,

1672-1678.

Shin HK, Yoo KM, Chang HM & Caplan LR (1999). Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center, Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* **56**, 1353-1358.

Skow RJ, MacKay CM, Tymko MM, Willie CK, Smith KJ, Ainslie PN & Day TA (2013). Differential cerebrovascular CO₂ reactivity in anterior and posterior cerebral circulations. *Respir Physiol Neurobiol* **189**, 76-86.

Smith KJ & Ainslie PN (2017). Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol* **102**, 1356-1371.

Smith KJ, Hoiland RL, Grove R, McKirdy H, Naylor L, Ainslie PN & Green DJ (2019). Matched increases in cerebral artery shear stress, irrespective of stimulus, induce similar changes in extra-cranial arterial diameter in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* **39**, 849-858.

Sorond FA, Khavari R, Serrador JM & Lipsitz LA (2005). Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **60**, 1484-1487.

Stolz E, Kaps M, Kern A & Dorndorf W (1999). Frontal bone windows for transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* **30**, 814-820.

Stolz E, Mendes I, Gerriets T & Kaps M (2002). Assessment of intracranial collateral flow by transcranial color-coded duplex sonography using a temporal and frontal axial insonation plane. *J Neuroimaging* **12**, 136-143.

Suzuki K, Washio T, Tsukamoto S, Kato K, Iwamoto E & Ogoh S (2020). Habitual cigarette smoking attenuates shear-mediated dilation in the brachial artery but not in the carotid artery in young adults. *Physiol Rep* **8**, e14369.

Tan CO (2012). Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol (1985)* **113**, 1194-1200.

Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J & Duvernoy H (1996). Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* **47**, 1125-1135.

Thomas KN, Lewis NC, Hill BG & Ainslie PN (2015). Technical recommendations for the use of carotid duplex ultrasound for the assessment of extracranial blood flow. *Am J Physiol*

- Regul Integr Comp Physiol* **309**, R707-720.
- Thomas SN, Schroeder T, Secher NH & Mitchell JH (1989). Cerebral blood flow during submaximal and maximal dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol (1985)* **67**, 744-748.
- Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R & Newell DW (1995). Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* **26**, 1014-1019.
- Tsukamoto H, Hashimoto T, Olesen ND, Petersen LG, Sorensen H, Nielsen HB, Secher NH & Ogoh S (2019). Dynamic Cerebral Autoregulation Is Maintained during High-Intensity Interval Exercise. *Med Sci Sports Exerc* **51**, 372-378.
- Tzeng YC & Ainslie PN (2014). Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol* **114**, 545-559.
- Urbano F, Roux F, Schindler J & Mohsenin V (2008). Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)* **105**, 1852-1857.
- Valdúeza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R & Einhäupl KM (1997a). Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**, 1929-1934.
- Valdúeza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R & Einhäupl KM (1997b). Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**, 1929-1934.
- Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM & Secher NH (2003). Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol (1985)* **94**, 833-848.
- Verbree J, Bronzwaer A, van Buchem MA, Daemen M, van Lieshout JJ & van Osch M (2016). Middle cerebral artery diameter changes during rhythmic handgrip exercise in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*.
- Verbree J, Bronzwaer A, van Buchem MA, Daemen M, van Lieshout JJ & van Osch M (2017). Middle cerebral artery diameter changes during rhythmic handgrip exercise in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* **37**, 2921-2927.

- Verbree J, Bronzwaer AS, Ghariq E, Versluis MJ, Daemen MJ, van Buchem MA, Dahan A, van Lieshout JJ & van Osch MJ (2014). Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *J Appl Physiol (1985)* **117**, 1084-1089.
- Ward JL, Craig JC, Liu Y, Vidoni ED, Maletsky R, Poole DC & Billinger SA (2018). Effect of healthy aging and sex on middle cerebral artery blood velocity dynamics during moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **315**, H492-H501.
- Warnert EA, Rodrigues JC, Burchell AE, Neumann S, Ratcliffe LE, Manghat NE, Harris AD, Adams Z, Nightingale AK, Wise RG, Paton JF & Hart EC (2016). Is High Blood Pressure Self-Protection for the Brain? *Circ Res* **119**, e140-e151.
- Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, Haykowsky MJ, Bellapart J, Ogoh S, Smith KJ, Smirl JD, Day TA, Lucas SJ, Eller LK & Ainslie PN (2011). Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods* **196**, 221-237.
- Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA & Ainslie PN (2012). Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* **590**, 3261-3275.
- Yamaguchi Y, Ikemura T & Hayashi N (2015). Exhaustive exercise attenuates the neurovascular coupling by blunting the pressor response to visual stimulation. *Biomed Res Int* **2015**, 671063.
- Zarrinkoob L, Ambarki K, Wåhlin A, Birgander R, Eklund A & Malm J (2015). Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* **35**, 648-654.
- Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG & Levine BD (2002). Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* **106**, 1814-1820.

第7章 研究業績一覽

PUBLICATIONS

<Peer-Reviewed Manuscripts>

2021:

1. Effects of acute interval handgrip exercise on cognitive performance.
Washio T, Suzuki K, Saito S, Watanabe H, Ando S, Brothers RM, Ogoh S. *Physiol Behav.* 2021 Jan 22;113327. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113327. Online ahead of print.
2. Greater increase in internal carotid artery shear rate during aerobic interval compared to continuous exercise in healthy adult men.
Ogoh S, **Washio T**, Suzuki K, Iemitsu M, Hashimoto T, Iwamoto E, Bailey DM. *Physiol Rep.* 2021 Jan;9(2):e14705. doi: 10.14814/phy2.14705.

2020:

3. Gravitational effects on intracranial pressure and blood flow regulation in young men: a potential shunting role for the external carotid artery.
Ogoh S, **Washio T**, Paton JFR, Fisher JP, Petersen LG. *J Appl Physiol (1985)*. doi: 10.1152/jappphysiol.00369.2020. Epub 2020 Aug 20.
4. Gravitational Transitions Increase Posterior Cerebral Perfusion and Systemic Oxidative-nitrosative Stress: Implications for Neurovascular Unit Integrity.
Bailey DM, Lanéelle D, Trihan JE, Marchi N, Stacey BS, Tamiya K, **Washio T**, Tuailon E, Hirtz C, Lehmann S, Ogoh S, Normand H. *Neuroscience*. 2020 Jun 2.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.05.048.
5. Habitual cigarette smoking attenuates shear-mediated dilation in the brachial artery but not in the carotid artery in young adults.
Suzuki K, **Washio T**, Tsukamoto S, Kato K, Iwamoto E, Ogoh S. *Physiol Rep.* 2020 Feb 8.
doi: 10.14814/phy2.14369.
6. Dynamic cerebral autoregulation in anterior and posterior cerebral circulation during cold pressor test.
Washio T, Watanabe H, Ogoh S. *J Physiol Sci.* 2020 Jan 29.
doi: 10.1186/s12576-020-00732-7.

2019:

7. Does respiratory drive modify the cerebral vascular response to changes in end-tidal carbon dioxide?
Ogoh S, Suzuki K, **Washio T**, Tamiya K, Saito S, Bailey TG, Shibata S, Ito G, Miyamoto T. *Exp Physiol.* 2019 Jul 19
doi: 10.1113/EP087744.

2018:

8. Acute reduction in posterior cerebral blood flow following isometric handgrip exercise is augmented by lower body negative pressure.
Washio T, Vranish JR, Kaur J, Young BE, Katayama K, Fadel PJ, Ogoh S. *Physiol Rep.* 2018 Oct 6.
doi: 10.14814/phy2.13886.
9. Effect of leg immersion in mild warm carbonated water on skin and muscle blood flow.
Ogoh S, **Washio T**, Suzuki K, Ikeda K, Hori T, Olesen ND, Muraoka Y. *Physiol Rep.* 2018 Sep 6.
doi: 10.14814/phy2.13859.
10. Regulation of Regional Cerebral Blood Flow During Graded Reflex-Mediated Sympathetic Activation via Lower Body Negative Pressure.
Kaur J, Vranish JR, Barbosa TC, **Washio T**, Young BE, Stephens BY, Brothers RM, Ogoh S, Fadel PJ. *J Appl Physiol (1985)*. 2018 Sep 6.

doi: 10.1152/jappphysiol.00623.2018.

2017:

11. Effect of increases in cardiac contractility on cerebral blood flow in humans.
Ogoh S, Moralez G, **Washio T**, Sarma S, Hieda M, Romero SA, Cramer MN, Shibasaki M, Crandall CG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Dec 1.
doi: 10.1152/ajpheart.00287.2017.
12. Relationship between cerebral arterial inflow and venous outflow during dynamic supine exercise.
Sato K, Oba N, **Washio T**, Sasaki H, Oue A, Otsuki A, Sadamoto T, Ogoh S. *Physiol Rep*. 2017 Jun.
doi: 10.14814/phy2.13292.
13. Acute impact of drinking coffee on the cerebral and systemic vasculature.
Washio T, Sasaki H, Ogoh S. *Physiol Rep*. 2017 May 5.
doi: 10.14814/phy2.13288.
14. Transcranial Doppler-determined change in posterior cerebral artery blood flow velocity does not reflect vertebral artery blood flow during exercise.
Washio T, Sasaki H, Ogoh S. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Apr 1.
doi: 10.1152/ajpheart.00676.2016.

2016:

15. Coupling between arterial and venous cerebral blood flow during postural change.
Ogoh S, **Washio T**, Sasaki H, Petersen LG, Secher NH, Sato K.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016 Dec 1.
doi: 10.1152/ajpregu.00325.2016.
16. Dynamic cerebral autoregulation is unrelated to decrease in external carotid artery blood flow during acute hypotension in healthy young men.
Ogoh S, Sørensen H, Hirasawa A, Sasaki H, **Washio T**, Hashimoto T, Bailey DM, Secher NH.
Exp Physiol. 2016 Aug 1.
doi: 10.1113/EP085772.
17. Acute effect of coffee drinking on dynamic cerebral autoregulation.
Sasaki H, Hirasawa A, **Washio T**, Ogoh S.
Eur J Appl Physiol. 2016 Feb 26.
doi: 10.1007/s00421-016-3345-7.

PRESENTATIONS (~2015)

<Presentation>

2020:

1. **Takuro Washio**, Hironori Watanabe, Kazuya Suzuki, Kazuki Tamiya, Shotaro Saito, Shigehiko Ogoh,
Handgrip exercise modulates the cerebrovascular response to hypercapnia in the anterior and posterior circulation.
American college of sports medicine's 67th annual meeting. San Francisco, May 2020.
2. Hironori Watanabe, **Takuro Washio**, Koki Kimura, Shigehiko Ogoh
Effect of Breath holding on cerebral blood flow response to isometric exercise
American college of sports medicine's 67th annual meeting. San Francisco, May 2020.
3. Shotaro Saito, Kazuki Tamiya, **Takuro Washio**, Hironori Watanabe, Soichi Ando, Shigehiko Ogoh
Effect of intermittent isometric handgrip exercise on cognitive function
American college of sports medicine's 67th annual meeting. San Francisco, May 2020.
4. Kazuki Tamiya, **Takuro Washio**, Tadayoshi Miyamoto, Damian Bailey, Shigehiko Ogoh
Interpretive complications underlying cerebrovascular response to hypercapnia; significant of the central respiratory chemoreflex transient
American college of sports medicine's 67th annual meeting. San Francisco, May 2020.

5. Shigehiko Ogoh, **Takuro Washio**, Kazuya Suzuki, Motoyuki Iemitsu, Takeshi Hashimoto, Erika Iwamoto, Damian Bailey
Effect of different exercise modes on cerebrovascular shear in humans
American college of sports medicine's 67th annual meeting. San Francisco, May 2020.
6. **Takuro Washio**, Kazuya Suzuki, Shotaro Saito, Kazuki Tamiya, Hironori Watanabe, Soichi Ando, Shigehiko Ogoh
The effects of acute isometric handgrip exercise on cognitive function
The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Oita (Japan), March 2020.

2019:

7. **Takuro Washio**, Hayato Tsukamoto, Damian Bailey, Shigehiko Ogoh
The effect of hypoxia on shear-mediated dilation of the internal carotid artery
The 74th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ibaraki (Japan), September 2019
8. Hironori Watanabe, **Takuro Washio**, Ai Hirasawa, Shigeki Shibata, Shigehiko Ogoh
Basic research for identifying the cerebral autoregulation.
The 74th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ibaraki (Japan), September 2019
9. Shigehiko Ogoh, Kazuya Suzuki, **Takuro Washio**, Kazuki Tamiya, Shotaro Saito, Tom Bailey, Shigeki Shibata, Go Ito, Tadayoshi Miyamoto
Does respiratory drive modify the cerebral vascular response to changes in end-tidal carbon dioxide?
The 74th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ibaraki (Japan), September 2019
10. Shotaro Saito, **Takuro Washio**, Hayato Tsukamoto, Damian Bailey, Shigehiko Ogoh
Effect of Long-term hypoxia on peripheral and central chemoreflex
The 74th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ibaraki (Japan), September 2019
11. Kazuya Suzuki, **Takuro Washio**, Shingo Tsukamoto, Kazunori Kato, Erika Iwamoto, Shigehiko Ogoh
Effect of cigarette smoking on hypercapnia induced shear-mediated dilation in the internal carotid artery.
The 74th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ibaraki (Japan), September 2019
12. Ai Hirasawa, **Takuro Washio**, Kazukuni Hirabuki, Tomoya Suda, Marina Fukuie, Shotaro Saito, Kazuki Tamiya, Kazuya Suzuki, Noritaka Hata, Yuki Sano, Takeaki Matsuda, Jun Sugawara, Shigehiko Ogoh, Shigeki Shibata
Effect of high intensity lower body negative pressure on anterior and posterior cerebral circulation
The 67th Annual Scientific session of the Japanese college of cardiology, Nagoya (Japan), September 2019
13. **Takuro Washio**, Kazuya Suzuki, Takashi Yamagata, Soichi Ando, Shigehiko Ogoh.
Effect of acute isometric handgrip exercise on shear-mediated dilation of the internal carotid artery.
American college of sports medicine's 66th annual meeting. Orland, May 2019.
14. Damian Bailey, **Takuro Washio**, Kazuya Suzuki, Shigehiko Ogoh
HIITing The Brain Enhances Cerebrovascular Shear Stress; The Link To Neuroprotection?
American college of sports medicine's 66th annual meeting. Orland, May 2019
15. Kazuya Suzuki, **Takuro Washio**, Shingo Tsukamoto, Kazunori Kato, Erika Iwamoto, Shigehiko Ogoh.
Effect of cigarette smoking on hypercapnia induced shear-mediated dilation in the internal carotid artery.
Experimental Biology. Orland, April 2019.

2018:

16. **Takuro Washio**, Kazuya Suzuki, Shigehiko Ogoh
Effect of cold pressor test on cerebral vascular tone
The 73th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Fukui (Japan), September 2018
17. Kazuki Suzuki, **Takuro Washio**, Erika Iwamoto, Shigehiko Ogoh Effect of cigarette smoking on shear-mediated dilation of the internal carotid artery
The 73th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Fukui (Japan), September 2018
18. **Takuro Washio**, Masato Hatanaka, Kazuya Suzuki, Hayate Kuronuma, Shigehiko Ogoh.
Effect of sympathetic activation on dynamic cerebral autoregulation in posterior cerebral circulation.
American college of sports medicine's 65th annual meeting. Minneapolis, May 2018.
19. Kazuya Suzuki, **Takuro Washio**, Masato Hatanaka, Hiroki Sakurai, Shigehiko Ogoh
Ipsilateral and contralateral posterior cerebral artery blood velocities during handgrip exercise
American college of sports medicine's 65th annual meeting. Minneapolis, May 2018.
20. **Masato Hatanaka**, Takuro Washio, Hiroki Sakurai, Shigehiko Ogoh,
Effect of acute sleep deprivation on dynamic cerebral autoregulation
American college of sports medicine's 65th annual meeting. Minneapolis, May 2018.

2017 :

21. **Takuro Washio**, Seiji Hatanaka, Hayate Kuronuma, Shigehiko Ogoh
Effect of sympathetic nerve activity on cerebral autoregulation in posterior cerebral Circulation
The 72th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Ehime (Japan), September 2017
22. **Takuro Washio**, Manabu Shibasaki, Satyam Sarma, Michinari Hieda, Steven A. Romero, Matthew N. Cramer, Gilbert Moralez, Craig G. Crandall and Shigehiko Ogoh
Cerebral blood flow during of dobutamine.
International Society for Autonomic Neuroscience 2017, Nagoya (Japan), August 2017.
23. **Takuro Washio**, Jennifer R Vranish, Jasdeep Kaur, Benjamin E Young, Paul J Fadel, Shigehiko Ogoh
Reductions in posterior cerebral blood flow are susceptible to orthostatic stress during post-exercise acute hypotension
American college of sports medicine's 64th annual meeting. Denver, May 2017
24. Jasdeep Kaur, **Takuro Washio**, Jennifer Vranish, Benjamin E Young, R. Matthew Brothers, Shigehiko Ogoh, Paul J Fadel
Regional Cerebral Blood Flow Responses to Graded Sympathetic Activation in Young Healthy Subjects
American college of sports medicine's 64th annual meeting. Denver, May 2017
25. **Takuro Washio**, Lonnie G Peterson, Shigehiko Ogoh
Impact of intracranial pressure on regional cerebral blood flow during postural changes
The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Shizuoka (Japan), March 2017

2016:

26. **Takuro Washio**, Hiroyuki Sasaki, Lonnie G Petersen, Niels H Secher, Kohei Sato, Shieghiko Ogoh
Coupling between internal carotid artery and vertebral venous flow during orthostatic stress.
The 6th International Sports Science Network Forum. Nagano (Japan), November 2016
27. **Takuro Washio**, Hiroyuki Sasaki, Shigehiko Ogoh
Changes in posterior cerebral artery blood flow velocity and vertebral artery blood flow during cycling exercise
The 71th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Iwate (Japan), September 2016
28. **Takuro Washio**, Hiruyuki Sasaki, Shieghiko Ogoh

Acute impact of coffee intake on cerebral blood flow and arterial stiffness in the systemic circulation.

21st Annual congress of the European College of Sport Science. Vienna, July 2016

29. **Takuro Washio**, Hiruyuki Sasaki, Shieghiko Ogoh

Changes in posterior cerebral artery blood flow velocity and vertebral artery blood flow during static exercise

The 93th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Hokkaido (Japan), March 2016

2015:

30. **Takuro Washio**, Hiruyuki Sasaki, Shieghiko Ogoh

Changes in posterior cerebral artery blood flow velocity and vertebral artery blood flow during handgrip exercise

The 70th Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine. Wakayama (Japan), September 2015

謝辞

本博士論文を作成するにあたり、東洋大学理工学部生体医工学科教授小河繁彦先生には、多大なるご指導、ご鞭撻をいただきましたこと、ここに厚く御礼申し上げます。小河先生には、学部生のころから何もわからない私に研究とは何かを丁寧に指導して頂きました。また、世界トップクラスの研究者達との交流や共同研究に参加させていただき、とても刺激になり、高い志を持ち、修士課程および博士課程での日々を送ることができました。心から感謝申し上げます。ご多用中にもかかわらず、副査を引き受けていただいた東洋大学理工学部教授堀内城司先生、同学部教授加藤和則先生、また外部審査員として引き受けていただいた早稲田大学人間科学学術院教授永島計先生、東京工業大学リベラルアーツ研究教育院教授林直亨先生に深く感謝を申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、テキサス大学アーリントン校 Prof. Paul J. Fadel, Dr. Jennifer R. Vranish, Dr. Jasdeep Kaur, Dr. Benjamin E. Young, 名古屋大学総合保健体育科学センター体育科学部教授片山敬章先生には、データ収集に係る機会を与えていただき、さらにご助言、ご協力していただいたことに心より感謝を申し上げます。また、実験サポートやご指導をして頂いた小河研究室を卒業された杏林大学保健学部助教平澤愛先生、立命館大学スポーツ健康科学部助教塚本敏人先生、佐々木寛幸氏、鈴木一也氏、小河研究室の渡邊裕宣先生、齋藤祥太郎氏ならびに学部生の皆様に感謝申し上げます。本研究にご協力していただきました被験者の皆様に感謝いたします。

最後に、大学院進学を応援や支援し続けてくれた家族に心から感謝いたします。これからも自らの道を切り拓いて、日々精進していきたいと思えます。これから少しずつではありますが恩返しさせていただきます。

なお、本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金（特別研究員奨励費 18J20884）の助成のもと実施いたしました。ここに感謝の意を示します。