

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 鷲尾拓郎

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はよく知られている(2)。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(4)。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的および臨床医学的意義は大きい。1982 年以降、経頭蓋超音波ドプラー法 (TCD) の開発(1)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 による脳血流の測定が主流となった。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、脳の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。しかしながら、最近の研究において、運動や起立ストレス等の生理刺激時に脳の後方部に血液を供給している血管（脳後方循環）の応答が脳前方循環と異なることが確かめられ(8, 9)、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(3). 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な役割とは異なり、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は高いと考えられる. 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 を用いて後大脳動脈平均血流速度を測定することにより評価されている. 近年では、椎骨動脈平均血流量を超音波ドップラー法で経時的に測定する研究(8,9,11)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椎骨動脈平均血流量は運動強度に比例して増加する(11)一方、同様の運動において、TCD の測定による後大脳動脈平均血流速度は、中強度でレベリングオフすることが報告されており(13)、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、脳後方循環である椎骨動脈および後大脳動脈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、椎骨動脈および後大脳動脈において差異が観察された. 特に、高強度動的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、後大脳動脈の末梢血管応答が椎骨動脈と異

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明らかにするためには、測定部位を考慮する必要性が示された。しかしながら、後大脳動脈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後大脳動脈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(7, 10)、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、運動時における脳後方循環の調節機能である動的な脳血流自己調節機能および二酸化炭素(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、把握運動時に後大脳動脈平均血流速度および椎骨動脈平均血流量は増加し、その変化量は後大脳動脈と比較して椎骨動脈においてより高値を示す一方、中大脳動脈平均血流速度は把握運動により変化しなかった。把握運動時の中大脳動脈および後大脳動脈、椎骨動脈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、中大脳動脈および後大脳動脈で把握運動により増加する一方、椎骨動脈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、起立ストレスに関連するめまいや頭痛(12)、起立性失神の兆候(6)などに関連していることから、脳後方循環動態を適切にコントロールすることが臨床的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(5)。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(3)、この先行研究における知見は(5)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。

【参考文献】

1. **Aaslid R, Markwalder TM, and Nornes H.** Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774, 1982.
2. **Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, Izquierdo M, Ruilope LM, and Lucia A.** Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* 15: 731-743, 2018.
3. **Hart EC.** Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol* 101: 1451-1462, 2016.
4. **Hillman CH, Erickson KI, and Kramer AF.** Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9: 58-65, 2008.
5. **Hiura M, Nariai T, Sakata M, Muta A, Ishibashi K, Wagatsuma K, Tago T, Toyohara J, Ishii K, and Maehara T.** Response of Cerebral Blood Flow and Blood Pressure to Dynamic Exercise: A Study Using PET. *Int J Sports Med* 39: 181-188, 2018.
6. **Kay VL and Rickards CA.** 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, 2016.
7. **Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, Dawson EA, Keller DM, Raven PB, and Secher NH.** Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1461-1467, 2005.
8. **Ogoh S, Sato K, Hirasawa A, and Sadamoto T.** The effect of muscle metaboreflex on the distribution of blood flow in cerebral arteries during isometric exercise. *J Physiol Sci* 69: 375-385, 2019.
9. **Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T, and Shibasaki M.** Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded lower body negative pressure in humans. *Exp Physiol* 100: 259-266, 2015.
10. **Rasmussen P, Stie H, Nielsen B, and Nybo L.** Enhanced cerebral CO₂ reactivity during strenuous exercise in man. *Eur J Appl Physiol* 96: 299-304, 2006.
11. **Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, Oue A, and Sadamoto T.** The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J Physiol* 589: 2847-2856, 2011.
12. **Shin HK, Yoo KM, Chang HM, and Caplan LR.** Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center, Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 56: 1353-1358, 1999.
13. **Yamaguchi Y, Ikemura T, and Hayashi N.** Exhaustive exercise attenuates the neurovascular coupling by blunting the pressor response to visual stimulation. *Exhaustive exercise attenuates the neurovascular coupling by blunting the pressor response to visual stimulation* 2015: 671063, 2015.