

姿勢変換時の血圧維持における圧受容器と前庭系の関与

森田啓之¹, 安部力¹, 川田徹², 田中邦彦¹, 杉町勝²: 宇宙環境下における神経調節研究班

¹岐阜大学大学院医学系研究科・生理学分野, 国立循環器病センター研究所・循環動態機能部

Role of baroreflex and vestibular system in controlling arterial pressure upon posture transition

Hironobu Morita¹, Chikara Abe¹, Toru Kawada², Kunihiro Tanaka¹, Masaru Sugimachi²

¹Department of Physiology, Gifu University Graduate School of Medicine

²Department of Cardiovascular Dynamics, National Cardiovascular Center Research Institute

E-mail: zunzunmorita@gmail.com

Abstract: Head-up tilt (HUT) elicits gravitational fluid shift and a decrease in arterial pressure (AP), which is thought to be buffered by baroreflex and vestibulo-sympathetic reflex. However, functional interaction between these reflexes has not been clear. To examine this, renal sympathetic nerve activity (SNA) and AP were measured in anesthetized, vagotomized, and aortic denervated rats with or without vestibular lesion (VL). Isolated carotid sinus pressure (CSP) was increased stepwise from 60 to 180 mmHg with increments of 20 mmHg (30-60 s for each CSP level) while the rat was placed prone flat position and at 60° HUT. HUT shifted the CSP-SNA relationship (the baroreflex central arc) to a higher SNA, shifted the SNA-AP relationship (the baroreflex peripheral arc) to a lower AP, and consequently moved the operating point to high SNA while maintaining AP. In VL rats, the HUT-induced central arc shift was completely abolished, while the peripheral arc shifted to a lower AP; the operating point moved to a lower AP (-25 mmHg). These results indicate that the vestibular system elicits sympathoexcitation upon HUT and shifts the baroreflex central arc to a higher SNA and then maintain baroreflex operating AP.

【はじめに】

重力は、循環系にとって最も日常的で、最も重要な外乱である。重力の大きさ・方向が変化すると、静水圧が変化して血液がシフトし、静脈還流量と心拍出量に変化し、血圧が変化する。たとえば、地上の1 G環境下で臥位から立位に姿勢変化すると、重力の方向が変化して頭→下肢方向の静水圧差が増加して、血液が下方にシフトし、静脈還流量・心拍出量が低下して血圧が低下する。この血圧低下は圧受容器により感知され、圧受容器反射により補正されると考えられてきた。また、圧受容器反射の調節力が低下すると起立性低血圧を起こすと考えられ、起立時の圧受容器反射の重要性が強調されてきた。しかし、最近我々は、重力変化時の血圧調節において前庭-血圧反射が重要な役割を果たしていることを報告した(3-6)。従って、姿勢変換時には、圧受容器反射と前庭-血圧反射が協調して血圧維持に働いていると思われる。本研究は、姿勢変換時の両反射の相互作用を調べることを目的に行った。

【方法】

全ての実験は岐阜大学の動物倫理委員会の承認を得て、麻酔下の Sprague-Dawley ラットを用いて行った。ペントバルビタール麻酔(50 mg/kg, ip)の後、前庭破壊(VL, n=6)あるいは sham (n=6)手術を行った。1週

間の回復期間をおき、ウレタン(500 mg/kg, ip)+αクロラロース(50 mg/kg, ip)麻酔の後、血圧(AP)測定用カテーテル、交感神経活動(SNA)測定用電極を埋め込んだ。両側の迷走神経と大動脈神経は頸部で切断した。Negative feedback ループを形成する頸動脈洞圧受容器反射のループを開くために、頸動脈洞にカテーテルを挿入して、頸動脈洞を体循環から分離した。

手術終了後、ラットを tilt table に固定し、AP, SNA, 頸動脈洞内圧(CSP)を連続的に測定した。また、頸動脈洞カテーテルをサーボポンプに接続して、CSP を任意にコントロールできるようにした。CSP を 60 mmHg から 180 mmHg まで、20 mmHg ステップ(各ステップの持続時間 30-60 s)で上昇させて、AP と SNA の応答から頸動脈洞圧受容器反射の調節力を評価した。水平位での実検後、60° 頭部挙上(HUT)を行い、同様に頸動脈洞圧受容器反射の調節力を評価した。

【結果】

Fig 1 に実際の記録例を示す。CSP を 60 mmHg から 180 mmHg まで、20 mmHg ステップで増加させると、頸動脈洞圧受容器反射により AP と SNA は徐々に低下した。CSP-SNA 関係は頸動脈洞圧受容器反射の中樞弓の機能を、SNA-AP は抹梢弓の機能を表す。またこの両者を横軸=SNA, 縦軸=圧(CSP or AP)とした同一グラフ上に描くと、その交点は動作点の

AP と SNA を示す。

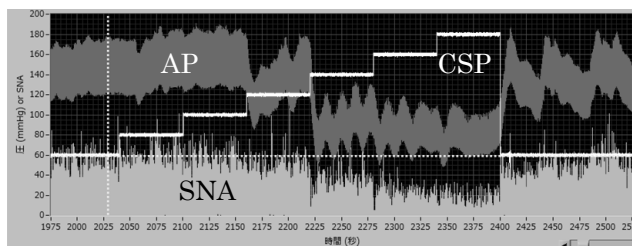


Fig 1. Representative responses of AP (arterial pressure) and SNA (sympathetic nerve activity) to stepwise increase in CSP (carotid sinus pressure) from 60 to 180 mmHg with increments of 20 mmHg.

Sham ラットでは、HUT により SNA-AP 関係が下方にシフトする(Fig 2 左)。これは、HUT により血液が下半身にシフト・貯留して有効循環血液量が減少するため、同じ SNA であれば AP が低下するためであると考えられる。この時、もし CSP-SNA 関係がもとのままであれば、動作点の AP は低下する。しかし同時に、CSP-SNA 関係が右方すなわちより SNA が高い方にシフトするため、動作点の AP は保たれる。このような調節により、HUT によっても AP は低下しなかった(水平位: 112 ± 5 mmHg から HUT: 114 ± 4 mmHg)。

一方、VL ラットでは、SNA-AP 関係は sham ラット同様下方にシフトするが、CSP-SNA 関係の右方シフトが起こらないため、動作点の AP は有意に低下した(水平位: 112 ± 3 mmHg から HUT: 87 ± 7 mmHg) (Fig 2 右)。

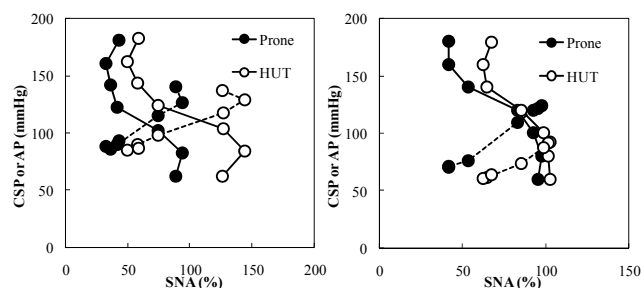


Fig 2. Effects of HUT on CSP-SNA (central arc of the carotid sinus baroreflex, solid line) and SNA-AP (peripheral arc of the carotid sinus baroreflex, broken line) relationships in sham (left) and VL (right) rats.

【考察】

本研究により以下の 3 点が明らかになった: 1) Sham ラットでは起立により圧受容器反射の抹梢弓がより血圧の低い方にシフトする。2) しかし、中枢弓はより交感神経活動が増加する方にシフトするため、血圧は一定に保たれる。3) VL ラットでは中枢弓のシフトが起こらないため、動作点の血圧は低下する。以上の結果より、起立動作にあたり、前庭系は交感神経活動を増加させて、圧受容器反射の中枢弓を右方シフトさせて、血圧を維持することが明らかになった。

かになった。

前庭系は可塑性の強い器官であることが知られており、異なる重力環境に暴露されると前庭-血圧反射の調節力が低下する(1, 2)。もし、宇宙の微小重力環境で前庭系の機能が低下すると、1 G 環境へ帰還後の起立時に前庭-血圧反射が働かず、起立時の低血圧を引き起こす可能性がある。実際、宇宙から帰還後、前庭-眼反射や前庭-脊髄反射の可塑性が起こることが確かめられており、今後、前庭-血圧反射の可塑性についても検討する必要がある。帰還後の起立性低血圧は宇宙飛行に伴う重要な合併症のひとつであり、そのメカニズムを知るためにも、また予防・治療のためにも、この仮説を検討することは有用であると考えられる。

【参考文献】

1. Abe C, Tanaka K, Awazu C, Chen H, and Morita H. Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex induced by 2 weeks of 3-G load in conscious rats. *Exp Brain Res* 181: 639-646, 2007.
2. Abe C, Tanaka K, Awazu C, and Morita H. Impairment of vestibular-mediated cardiovascular response and motor coordination in rats born and reared under hypergravity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008.
3. Gotoh TM, Fujiki N, Matsuda T, Gao S, and Morita H. Roles of baroreflex and vestibulosympathetic reflex in controlling arterial blood pressure during gravitational stress in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R25-30, 2004.
4. Matsuda T, Gotoh TM, Tanaka K, Gao S, and Morita H. Vestibulosympathetic reflex mediates the pressor response to hypergravity in conscious rats: contribution of the diencephalon. *Brain Res* 1028: 140-147, 2004.
5. Tanaka K, Abe C, Awazu C, and Morita H. Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Auton Neurosci* 148: 90-96, 2009.
6. Tanaka K, Gotoh TM, Awazu C, and Morita H. Roles of the vestibular system in controlling arterial pressure in conscious rats during a short period of microgravity. *Neurosci Lett* 397: 40-43, 2006.

【謝辞】

一連の研究は、宇宙航空研究開発機構平成 21 年度宇宙環境利用科学委員会研究チーム“宇宙環境下における神経調節研究”および科学研究費補助金 20590228 の支援を受けて行った。