

微小重力下での自律神経による心機能制御の検討

横浜市立大学大学院医学研究科 石川義弘、南沢享、佐藤元彦、奥村敏

Autonomic regulation of the heart under microgravity

Yoshihiro Ishikawa, Susumu Minamisawa, Motohiko Sato, Satoshi Okumura

Yokohama City University School of Medicine

Abstract: We used transgenic mouse models with either disrupted (AC5KO) or overexpressed AC5 in the heart (AC5TG), and analyzed heart rate variability (HRV) in pre-microgravity level flight, under microgravity, and in post-microgravity level flight during parabolic flight. Heart rate under microgravity became lower than that in pre-microgravity level flight in wild type (WT) and AC5TG while it was unchanged in AC5KO. The ratio between low frequency (LF) and high frequency (HF) in HRV analysis became significantly lower under microgravity in WT and AC5TG while there was no such a decrease in AC5KO. Normalized HF became significantly greater in WT under microgravity, and became even greater in AC5TG. In contrast, there was no such increase in AC5KO under microgravity. Accordingly, changes in autonomic indexes in response to microgravity were augmented in AC5TG while attenuated in AC5KO, suggesting that the amount of AC5 plays a major role in determining the magnitude of cardiac responses, at least, to microgravity.

Key words: autonomic regulation, heart rate variability, adenylyl cyclase, transgenic mouse, parabolic flight

宇宙旅行と自律神経異常

長時間の無重力状態によって引き起こされる血圧および血流調節障害は宇宙飛行の合併症としてもっとも深刻なものである。先年の人類初めての一般人としての宇宙観光旅行者も、宇宙飛行後には重度の起立性血圧調節障害に悩んだという。したがって、微小重力が心血管系制御に与える影響は、今後の宇宙旅行者の健康と安全を考える上で重要な事項であると考えられ、とりわけ非健常者や老人など自律神経調節障害のある場合には深刻な問題となる。しかしながら多数の研究者の努力にも拘らず、その発生メカニズムに関しては、十分な解明がなされておらず、有効な治療法もないのが現状である。

宇宙飛行によって引き起こされる起立性血圧調節障害をはじめとする自律神経系の異常は、1962年のわずか9時間の宇宙飛行時においても観察されており、近年のスペースシャトルミッションにおいても、帰還直後の宇宙飛行士の半数が10分間の立位テストに耐えられなかったという報告がある。この自律神経調節障害の原因として種々の変化が挙げられている。末梢血管抵抗の変化、循環血液量の低下、中心静脈への血液のうっ滞などが、宇宙飛行士を用いた人体実験により報告されており、さらに心拍数変動分析によれば副交感成分の異常がみられるという。しかし、いずれの研究によっても起立性血圧障害を単独で十分に説明できるものではない。さらに以上の報告は、宇宙飛行士というきわめて個体数の限られた実験によるものであり、またいずれの宇宙飛行士も十分な訓練を積んだ健常人であるために、老人ないし非健常人における微小重力下での変化の検討は、極めて乏しい。

これらの解明には実験モデル（ヒトおよび実験動物）を宇宙環境下において検討することがもっとも適切と思われるが、ヒトの利用に於いては現段階では宇宙飛行士のみが可能であり、また個体数においても制限を受ける。また、老人ないし非健常人において検討することは倫理面においても困難である。実験動物が、もっとも簡便であるが、自律神経調節異常を標的にした適切な疾患モデル動物が乏しいという欠点があった。

自律神経異常をどうやって調べるのか

従来のヒト実験は、擬無重力下での検討が大半をしめ、頭位変換（いわゆるヘッドダウンベッドレスト）、水中埋没テストやテイルトテストなどによって、健常人における擬微小重力状態負荷後の心血管機能変化検討であった。これらの結果から、微小重力状態下では副交感神経を中心とした自律神経活動およびバリフレックスの異常が引き起こされると推測されていた。しかるに被検者は健常人が大半であり、老人や非健常人に対する検討はほとんどされていない。また実験動物を用いた検討では、正常動物モデルあるいは薬剤投与モデルを用いたものが大半であり、微小重力によって影響を受けるとされる自律神経活動に標的をもつ実験動物が用いられることは極めて少なかった。そこで、我々は以下の3点を考慮した。1) 老人ないし非健常人モデルとして利用可能な実験動物モデルを使用する（実験モデル想定簡便性）、2) 使用するモデルは遺伝子操作動物であり、薬物等によって作成されたものでない（実験モデルの均一性）、3) 自律神経（交感神経反応性）を遺伝子操作により心臓選択的に亢進ないし

低下させたモデルである（自律神経に標的を設定したモデル）。とりわけ、自律神経反応性を亢進および低下させた二つのモデルを同時に比較検討できれば最大のメリットとなりうる。

そこで我々は、遺伝子操作を用いて心臓における自律神経反応を増強ないし減弱させた動物を利用することにより、微小重力下における自律神経障害を検討した。具体的には、自律神経シグナルの中心蛋白であるアデニル酸シクラーゼ（AC）を心臓特異的に過大発現させた動物（AC マウス）および心臓におけるアデニル酸シクラーゼ発現を欠損させた動物（AC 欠損マウス）を利用した。これらの動物では副交感神経活動も亢進（AC マウス）ないし低下（AC 欠損マウス）している。これは、AC マウスにおいては交感神経刺激に対する心臓の反応性が亢進しているため、代償性に副交感神経活動が亢進しており、逆に AC 欠損マウスにおいては交感神経刺激に対する心臓の反応性が低下しているために副交感神経活動が減弱しているものである。

自律神経異常は末梢性である

我々の立てた仮説は、微小重力下における自律神経の機能障害は神経中枢の異常ではなく、心臓における自律神経の反応変化であるというものであり、心臓における自律神経反応性が変化した動物モデル（心臓型アデニル酸シクラーゼ欠損ないし過大発現モデル）を用いて無重力下における心拍変動解析実験を行った。

実証のための実験方法

具体的には、パラボリックフライト実験における微小重力負荷状態において、テレメトリーを用いてマウス心電図を記録し、HRN 解析ソフトを使用して時間領域計測〔平均 RR 間隔、心拍数、SDNN〕および頻度領域計測（パワースペクトラム分析）を行って、交感神経および副交感神経活動の指標である（LF, HF）を調べた。

得られた結果および考察

微小重力に対する HF/LF 変化は、野生種と過大発現マウスが同様の低下を示し、特に後者において増強しており、逆にノックアウトにおいて有意に減弱していた。さらに副交感神経指標である nHF においては、野生種と過大発現マウスにおいて著名な亢進を示す一方、ノックアウトにおいては亢進が極めて少ないなどの所見が得られた。つまり、微小重力下において交感神経機能は低下し副交感神経機能は亢進したが、この変化は心臓型アデニル酸シクラーゼをなくすことによって消失し、過大発現によって増強されたことになる。この結果は我々の仮説を裏付けるとともに、微小重力下における自律神経機能に心臓型アデニル酸シクラーゼが重要な働きをなし、その活性調節によって自律神経機能異常が改善できる可能性を意味する。同酵素を選択的に刺激ないし

抑制する薬剤化合物の開発も我々によって報告されており、さらにこの薬剤の一部は既に市販され、臨床の現場で使用されていることから、宇宙実験においてヒトへの応用も可能であると考えられた。

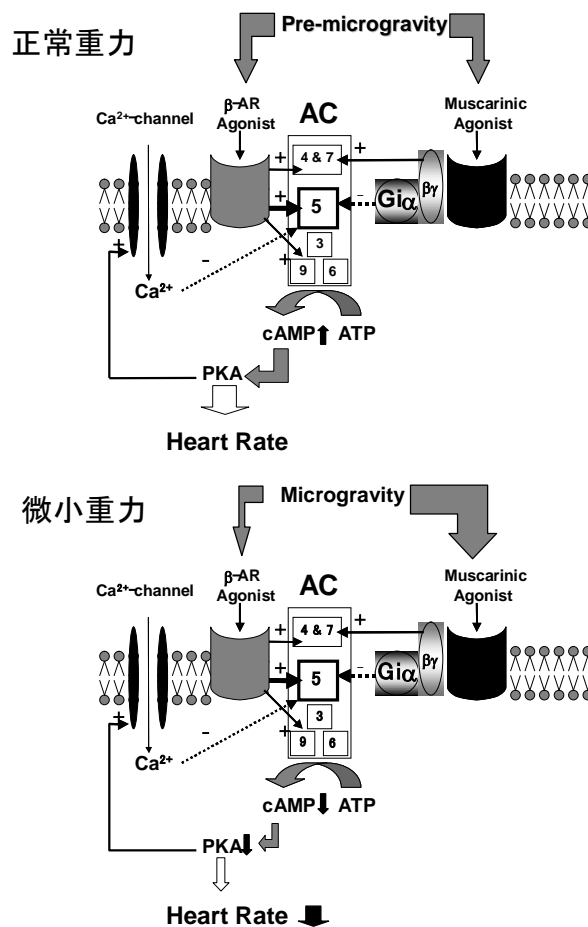


Figure. Schematic model for the role of AC5. **Upper;** control of heart rate in pre-microgravity. AC5 responds to sympathetic stimulation via beta-adrenergic receptor (beta-AR)/Gs as well as to parasympathetic stimulation via mAChR (muscarinic receptor type 2) /Gi *in vivo*. HR in pre-microgravity level flight in *AC5KO* and *AC5TG* were significantly higher than that in WT probably through the attenuation of parasympathetic response in *AC5KO* and the increase of sympathetic response in *AC5TG* (left). **Lower;** heart rate in microgravity level flight. Sympathetic response was decreased and parasympathetic response was increased in WT, leading to lower heart rate. These responses were exaggerated in *AC5TG*, i.e., sympathetic response was decreased and parasympathetic response was increased to greater degrees in *AC5TG* while these changes were absent in *AC5KO*.