

## SHR/Izmに対する低酸素ストレス負荷時の自律神経機能解析

大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座 杉村光隆

低酸素症は強力なストレスラーの一つである。吸入酸素濃度(以下、 $FiO_2$ )の減少は、末梢化学受容器ならびに呼吸中枢の賦活による換気量の増大のみならず、自律神経系にも影響を及ぼす。低酸素症に対する心臓血管系の自律神経反応に関する研究は、これまでも多くなされてきたが、実験動物の種差や低酸素症モデルの作製法、全身麻酔の有無、また、全身麻酔の場合にはその方法や麻酔深度など、研究方法の違いによって、その結果も様々である<sup>1-3)</sup>。これまでのところ比較的慢性期での低酸素症における自律神経反応に関する報告は多いが<sup>2,4)</sup>、進行性の低酸素症に対する急性期の経時的な反応についての研究は、十分になされていないとは言えない。

そこで我々の先行研究として、ウィスター京都ラット(以下、WKY)に進行性の低酸素負荷を与えた場合の自律神経系活性の評価を、血圧および心拍ゆらぎ解析によって行った。低酸素負荷はアクリルチャンバー内で実施し、まず5分間で $FiO_2$ を0.2(20%)から0.1(10%)へ減少させ(下降期)、0.1で10分間維持し(維持期)、その後5分間で再び0.2へ復する(回復期)プロトコールとした。その結果、低酸素負荷により交感神経系活性の一過性の亢進を示すこと、また、それに伴う血圧の上昇に追従した副交感神経系活性の亢進は認められず、急性の低酸素症による圧受容体反射の減弱の可能性を報告した<sup>5)</sup>。

以上の結果は、正常血圧のWKYに急性の低酸素負荷を与えた場合であったが、循環器系疾患の中で最も代表的な高血圧症を合併している場合に関する報告はない。加えて、線条体ドーパミン(以下、DA)動態は低酸素ストレス下における中枢神経機能の指標と考えられているが<sup>6)</sup>、急性期の反応および自律神経系活性との関連についての研究も、十分にはなされていない。そこで我々は、急性の進行性低酸素症が高血圧自然発症ラット(以下、SHR)の自律神経系活性に及ぼす影響ならびに線条体DA動態に対する影響を覚醒・無拘束下で観察した。自律神経系活性の評価には、血圧および心拍ゆらぎを用いた。血圧および心拍ゆらぎの周波数解析には、高時間分解能を有するウェーブレット法(以下、WT)を採用した<sup>7)</sup>。すなわち、収縮期血圧(SBP)のゆらぎの低周波成分(以下、SBP-Low Frequency; SBP-LF、ラットの周波数帯0.27~0.74 Hz)の振幅を交感神経系活性、心拍(HR)のゆらぎの高周波成分(以下、HR-High Frequency; HR-HF、ラットの周波数帯0.74~2.0 Hz)の振幅を副交感神経系活性の指標とした<sup>8-10)</sup>。また、線条体DAの収集には、in vivoマイクロダイアリシス法を用い、定量は高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器(以下、HPLC-ECD)で行った<sup>6)</sup>。

結果はグラフに示す通りである。急性の低酸素負荷の初期(下降期)では、両群ともに頻脈(図1)および血圧上昇(図2)を認めた。これは、末梢化学受容器を介する交感神経系活性の上昇によるものと

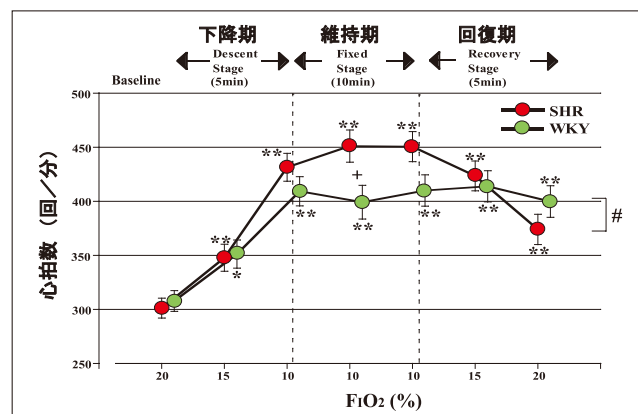


図1 吸入酸素濃度( $FiO_2$ )の変化に伴う心拍数の変化  
mean  $\pm$  SE, n=12 in each group, \*: p<0.05 vs baseline (20%),  
\*\*: p<0.01 vs baseline (20%), +: p<0.05 vs WKY, #: p<0.05  
(SHRとWKYの反応差)

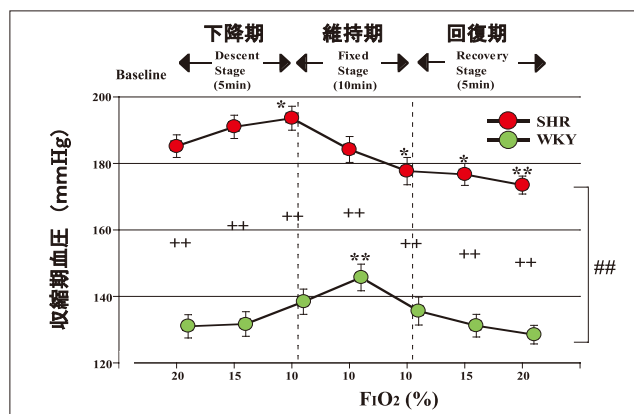


図2 吸入酸素濃度( $FiO_2$ )の変化に伴う収縮期血圧の変化  
mean  $\pm$  SE, n=12 in each group, \*: p<0.05 vs baseline  
(20%), \*\*: p<0.01 vs baseline (20%), ++: p<0.01 vs WKY,  
##: p<0.01 (SHRとWKYの反応差)

考えられる(図3)。さらに、WKYとは異なり、SHRでは心臓迷走神経系活性の著明な低下が特徴的であった(図4)。また、SHRでは血圧上昇時にも副交感性の迷走神経系活性の低下が持続することから、低酸素症の進行に伴い圧受容体反射の感受性の低下が示唆され、交感神経系の亢進に対するブレーキ役を担う副交感神経系が生理的に作動していないことが伺われた。

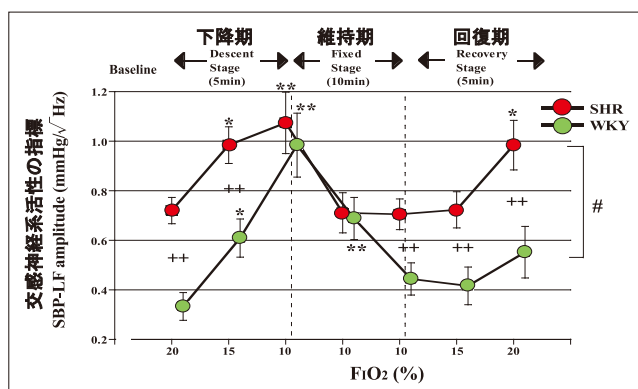


図3 吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)の変化に伴う収縮期血圧(SBP)のゆらぎの低周波成分の振幅(交感神経系活性)の変化  
mean ± SE, n=12 in each group, \*: p<0.05 vs baseline (20%), \*\*: p<0.01 vs baseline (20%), ++: p<0.01 vs WKY, #: p<0.05 (SHRとWKYの反応差)

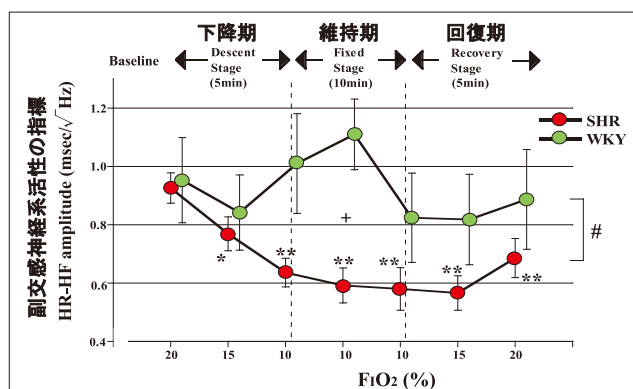


図4 吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)の変化に伴う心拍(HR)のゆらぎの高周波成分の振幅(副交感神経系活性)の変化  
mean ± SE, n=12 in each group, \*: p<0.05 vs baseline (20%), \*\*: p<0.01 vs baseline (20%), +: p<0.05 vs WKY, #: p<0.05 (SHRとWKYの反応差)

急性の低酸素負荷の終末期から回復期では、SHRで血圧低下を認めた。これは、低酸素負荷の初期に生じた交感神経系活性の上昇が消失したことに加えて、回復期末期では交感神経系活性はベースラインより上昇しているが血圧はそれより低いので心臓血管系に対する低酸素症の直接作用が大きく関与していることが推察された。両群とも低酸素負荷中は頻脈が持続したが、心臓迷走神経系活性の著明な低下が持続するSHRでより著明であった。両群の線条体DAの変動は類似しており、低酸素負荷による交感神経系活性の上昇に追隨して増加し、可逆的であった(図5)。これより、本研究の低酸素負荷条件でのDA動態は、その神経細胞の傷害

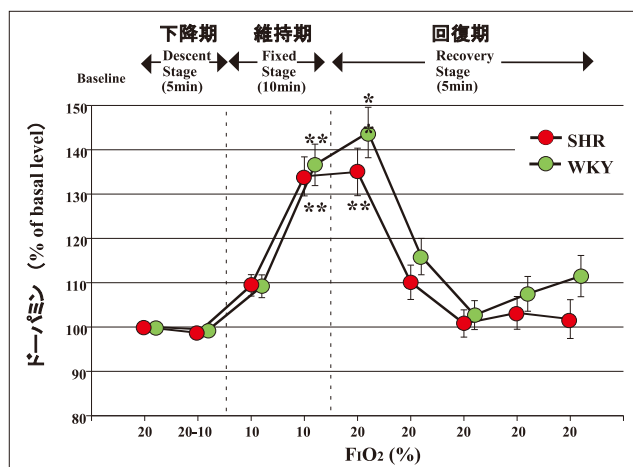


図5 吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)の変化に伴う線条体ドーパミンの変化  
mean ± SE, n=12 in each group, \*\*: p<0.01 vs baseline (20%)

によるDAの流出によるものではなく、その代謝機構の変化に由来するものと考えられる。交感神経系活性(末梢性変化)とDA量(中枢性変化)の変動パターンは、10~15分のタイムラグで類似していた。これは、急性低酸素症発症時の自律神経系機能評価が、線条体DAが関与する中枢神経系機能評価の一助となり得ることを示唆している。

SHRはヒトの本態性高血圧症に最も近似しているとも言われているが、血圧の高いヒトが何らかの緊急時に低酸素症に陥った場合の自律神経活動をこのモデル動物を用いて解析することができ、得られた知見がその対処に役立つ可能性がある。

#### 参考文献

- 1) Yasuma F, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000, 279: H2344.
- 2) Hirakawa H, et al. Am J Physiol. 1997, 273: R747.
- 3) Fukuda Y, et al. J Auton Nerv Syst 1989, 28: 61.
- 4) Murasato Y, et al. Am J Physiol 1998, 275: H797.
- 5) Sugimura M, et al. J Jpn Dent Soc Anesthesiol 2006, 34: 15.
- 6) Globus MY, et al. J Neurochem 1988, 51: 1455.
- 7) Kochs E, et al. Anesthesiology, 2001, 95: 1141.
- 8) Nagai R, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003, 30: 419..
- 9) Cerutti C, et al. Am J Physiol. 1991, 261: H1292.
- 10) Hayano J, et al. Am J Physiol. 1994, 267: H33.