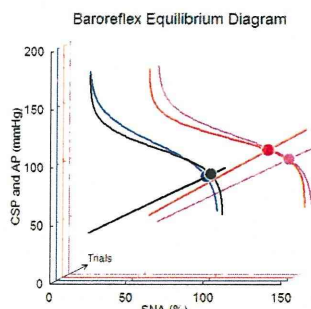


図C-2-5. 右迷走神経求心路刺激の実験例(正常ラット). A-VNS: 迷走神経求心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 内臓交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. この例では迷走神経求心路の電気刺激により交感神経活動の亢進と体血圧の上昇が観察された.

図C-2-4は動脈圧反射の中樞弓と末梢弓をロジスティック曲線と直線に近似したときのパラメータを用いて描いた動脈圧反射の平衡線図である。この図から分かるように、迷走神経求心路の電気刺激によって、動作点における体血圧は123 mmHgから87 mmHgへと低下した。また、動作点における交感神経活動は80%から51%へと減少した。

以上のように、迷走神経求心路の電気刺激で交感神経活動の抑制と体血圧の低下がみられる場合がある一方で、同じ実験設定



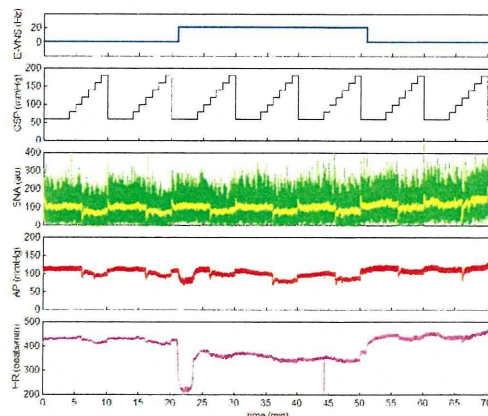
図C-2-6. 動脈圧反射の平衡線図. 迷走神経求心路刺激無し(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧. 各入力試行において中樞弓と末梢弓の交点(丸印)は動脈圧反射が開ループ動作したときのSNAとAP(動作点)を示す. この例では迷走神経求心路の電気刺激により動作点は右上方に移動した.

で同じように迷走神経求心路を電気刺激しても交感神経活動の抑制と体血圧の低下が起こらず、むしろ交感神経活動の亢進と体血圧の上昇がみられる個体があった(C-2-5)。

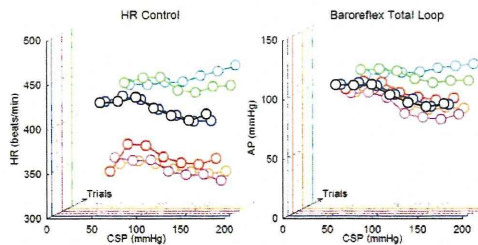
図C-2-6は体血圧上昇例における動脈圧反射の平衡線図を示したものである。迷走神経求心路の電気刺激によって、交感神経活動の最大値は150%以上に増大し、動作点における体血圧は92 mmHgから105 mmHgに上昇した。

### C-3. 右迷走神経遠心路の電気刺激が心不全ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

心筋梗塞作成後8週間経過した心不全ラットにおいて、頸動脈洞圧受容器を体循環系より分離し、内臓交感神経活動、体血圧、心拍数を測定しながら階段状の圧入力を加えた実験記録を図C-3-1に示す。頸動脈洞内圧を上昇させると、交感神経活動、体血圧、心拍数は低下したが、その変化は正常ラット(図C-1-1)に比べて小さかった。このラットの体重当たりの両心室



図C-3-1. 右迷走神経遠心路刺激の実験例(心不全ラット). E-VNS: 迷走神経遠心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 内臓交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. SNA中の黄線は2秒の移動平均をかけたSNAを示す.

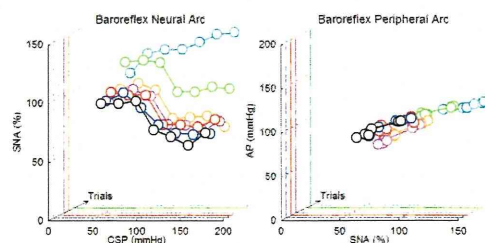


図C-3-2. 頸動脈洞圧入力に対する心拍数(左)および体血圧(右)の応答(心不全ラット). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, HR: 心拍数, AP: 体血圧.

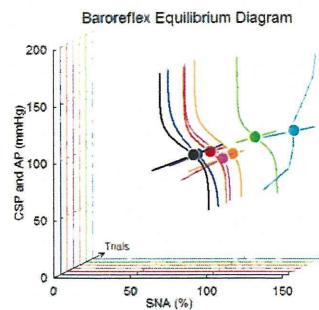
重量は実験時に 2.74 g/kg であり、心臓リモデリングの結果、正常ラット (2.05±0.17 g/kg; 10 匹の平均±SD) に比べて、心臓重量が増加していたことを示す。

この例では迷走神経刺激直後に心拍数が 200 beats/min 程度まで減少し、その後は 50~100 beats/min の低下を維持した。迷走神経刺激後は、刺激前に比べて心拍数が上昇する傾向がみられた。ただし、この例ではプロトコルの終盤になって気管チューブ内に分泌物が付着していたので、十分な換気が保てずに交感神経活動の上昇や心拍数の上昇が生じた可能性がある。

図C-3-2は心不全ラットにおける頸動脈洞圧入力に対する心拍数応答と体血圧応答を経時的に示したものである。迷走神経刺激前と刺激中は頸動脈洞内圧の上昇に対して、心拍数と体血圧は低下したが、迷走神経刺激後は、頸動脈洞内圧の上昇に対



図C-3-3. 頸動脈洞圧入力に対する交感神経活動の応答(左)および交感神経活動に対する体血圧の応答(右)(心不全ラット). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧.



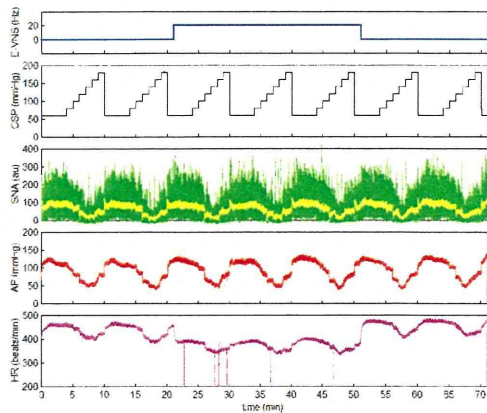
図C-3-4. 動脈圧反射の平衡線図(心不全ラット). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧. 中枢弓と末梢弓の交点(丸印)は動脈圧反射の動作点を示す.

して心拍数と体血圧は応答しないかむしろ上昇している。この変化は、先に述べたように、プロトコル終盤における換気不全の影響が考えられる。

図C-3-3は心不全ラットにおける動脈圧反射の中樞弓と末梢弓の入出力関係を示したものである。迷走神経刺激後は交感神経活動の上昇が生じたが、迷走神経刺激中までのデータを見ると、迷走神経遠心路を刺激しても、動脈圧反射の中樞弓の静特性に大きな変化はない。また、末梢弓の特性は、迷走神経刺激前と刺激中であまり変化せず、迷走神経刺激後は交感神経活動が上昇したものの、SNA-AP 関係は全体として同一直線上に分布する傾向がみられた。

図C-3-4は心不全ラットにおける動脈圧反射の平衡線図を示したものである。正常ラットに比べて、中樞弓における交感神経活動の変化の割合(グラフの横軸方向の変化)が小さく、末梢弓の傾きが小さい。迷走神経刺激後のデータを除くと、迷走神経刺激前と刺激中で中樞弓と末梢弓に大きな変化はみられなかった。

上述のように、心不全ラットでは動脈圧受容器を体循環系から分離した上で、長時間安定した血行動態を維持することが難し

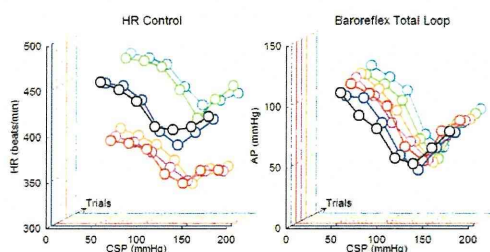


図C-3-5. 右迷走神経遠心路刺激の実験例(軽症心不全ラット). E-VNS: 迷走神経遠心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 内臓交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. SNA中の黄線は2秒の移動平均をかけた信号を示す.

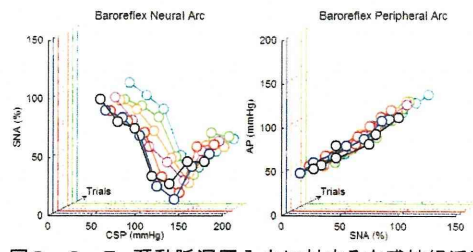
く、迷走神経遠心路の刺激実験を複数の例で成功させることはできなかった。また、心筋梗塞を作成したラットの中には、心不全が軽症であった例もあった。

図C-3-5は心筋梗塞を作成したにも関わらず、実験時の両心室重量が2.08 g/kgとほぼ正常であったラットの実験記録である。この例では頸動脈洞への圧入力に対する交感神経活動、体血圧、心拍数の応答幅が比較的大きく、正常ラット(図C-1-1)に近い応答を示した。しかしながら、頸動脈洞内圧が160 mmHg以上における交感神経活動の抑制が持続せず、正常ラットとの差を認めた。

図C-3-6は軽症心不全ラットにおけ



図C-3-6. 頸動脈洞圧入力に対する心拍数(左)および体血圧(右)の応答(軽症心不全ラット). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, HR: 心拍数, AP: 体血圧.



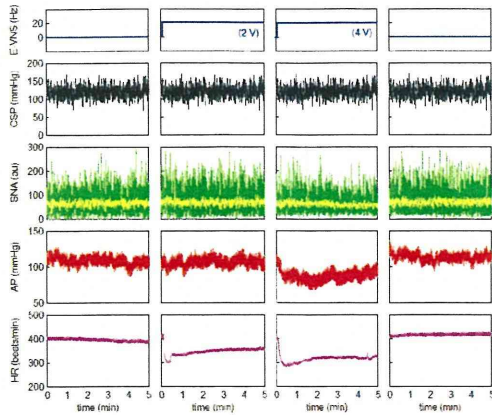
図C-3-7. 頸動脈洞圧入力に対する交感神経活動の応答(左)および交感神経活動に対する体血圧の応答(右)(軽症心不全ラット). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧.

る頸動脈洞圧入力に対する心拍数応答と体血圧の応答を経時的に示したものである。心拍数および体血圧の応答は、ロジスティック曲線状というよりも、V字曲線状であった。迷走神経遠心路の電気刺激によって、心拍数応答を示す曲線は全体的に下方に移動したが、体血圧応答を示す曲線に大きな変化はみられなかった。

図C-3-7は軽症心不全ラットにおける動脈圧反射の中樞弓と末梢弓の静特性を経時的に示したものである。頸動脈洞内圧に対する交感神経活動の応答はV字曲線状であった。これに対して、交感神経活動に対する体血圧の応答は、正常ラットと同じくほぼ直線状であった。迷走神経遠心路の電気刺激によって、中樞弓および末梢弓の特性が大きく変化することはなかった。

#### C-4. 右迷走神経遠心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

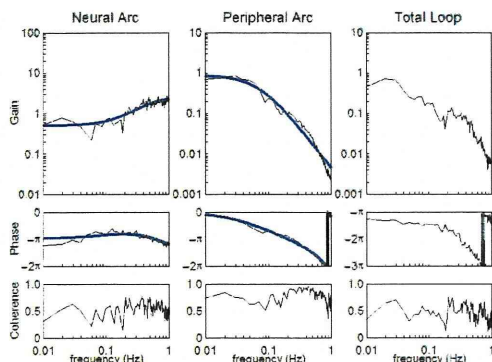
正常ラットにおいて、頸動脈洞圧受容器を体循環系より分離し、内臓交感神経活動、体血圧、心拍数を測定しながらガウス白色雑音様の圧入力を加えた実験記録を図C-4-1に示す。頸動脈洞内圧の変化に応じて、交感神経活動と体血圧が変動するが、



図C-4-1. 右迷走神経遠心路刺激の実験例(正常ラット). E-VNS: 迷走神経遠心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. CSP にガウス白色雑音様の圧入力を加えている. SNA 中の黄線は 2 秒の移動平均をかけた信号を示す.

時系列データだけからその入出力関係を把握することは難しい。迷走神経遠心路を 2V、20 Hz で電気刺激したとき、平均心拍数は低下するが、体血圧はあまり低下しなかった。迷走神経遠心路を 4V、20 Hz で電気刺激したとき、平均心拍数の低下は大きくなり、刺激直後から体血圧の低下を認めた。しかしながら、迷走神経刺激を 15 分間続けたところ、5 分目以降における体血圧はほぼ刺激前のレベルに回復し、平均心拍数の低下だけが持続した。

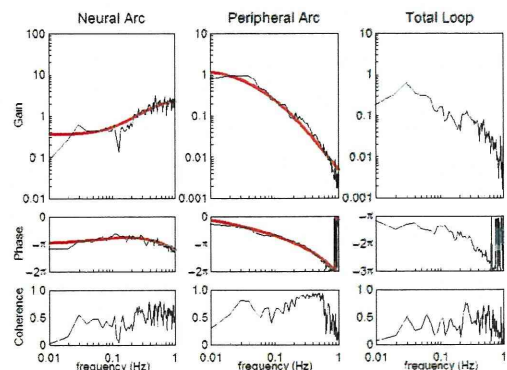
図C-4-2は迷走神経刺激前のデータから得られた頸動脈洞圧反射の動特性である。上段はゲイン線図、中段は位相線図、



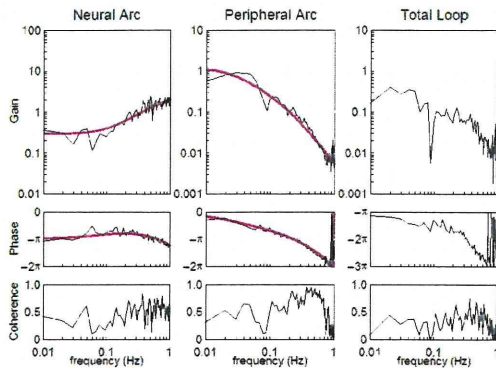
図C-4-2. 動脈圧反射中枢弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(正常ラット). 黒線は推定された伝達関数. 青線は中枢弓と末梢弓の伝達関数を数学モデルに近似したもの.

下段はコヒーレンスを示す。動脈圧反射の中枢弓は、入力変動の周波数が高くなるほどゲインが大きくなる微分特性を示した(図左、上段、黒線)。位相線図は最低周波数において $-\pi$ ラジアン(逆相)に漸近した。青線は中枢弓の動特性を数学モデルに近似したものである。これに対して、動脈圧反射の末梢弓は、入力変動の周波数が高くなるにつれてゲインが低下する低域通過(ローパス)特性を示した(図中央、上段、黒線)。位相線図は最低周波数において 0 ラジアン(同相)に漸近した。青線は末梢弓の動特性を数学モデルに近似したものである。動脈圧反射ループ全体の伝達関数は、入力変動の周波数が高くなるほどゲインが低下する低域通過特性を示したが、ゲインの低下する程度は、末梢弓のゲインの低下に比べて緩やかであった。また、動脈圧反射のネガティブフィードバックの性質を反映して、位相線図は最低周波数において $-\pi$ ラジアン(逆相)に漸近した。

図C-4-3は迷走神経を 2 V、20 Hz で刺激している最中のデータから得られた頸動脈洞圧反射の動特性である。中枢弓のゲインが迷走神経刺激前に比べて少し低下



図C-4-3. 動脈圧反射中枢弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(正常ラット). 迷走神経遠心路を 2 V で刺激した場合. 黒線は推定された伝達関数. 赤線は中枢弓と末梢弓の伝達関数をモデル化したもの.

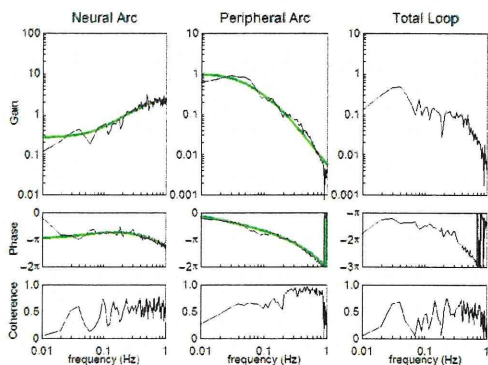


図C-4-4. 動脈圧反射中枢弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(正常ラット). 迷走神経遠心路を4 Vで刺激した場合. 黒線は推定された伝達関数. 桃色の線は中枢弓と末梢弓の伝達関数をモデル化したもの.

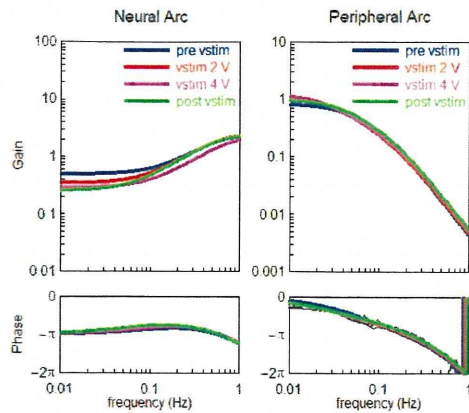
したが、末梢弓の動特性が大きく変化することはなかった。図中の赤線は中枢弓および末梢弓の動特性を数学モデルで近似した結果である。

図C-4-4は迷走神経を4 V、20 Hzで刺激している最中のデータから得られた頸動脈洞圧反射の動特性である。平均心拍数は2 V刺激に比べてさらに低下したが、中枢弓と末梢弓の伝達関数に大きな変化はみられなかった。図中の桃色の線は、中枢弓および末梢弓の動特性を数学モデルで近似したものである。

図C-4-5は迷走神経遠心路を刺激した後のデータから得られた頸動脈洞圧反射



図C-4-5. 動脈圧反射中枢弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(正常ラット). 迷走神経遠心路を刺激した後のデータ. 黒線は推定された伝達関数. 緑線は中枢弓と末梢弓の伝達関数をモデル化したもの.



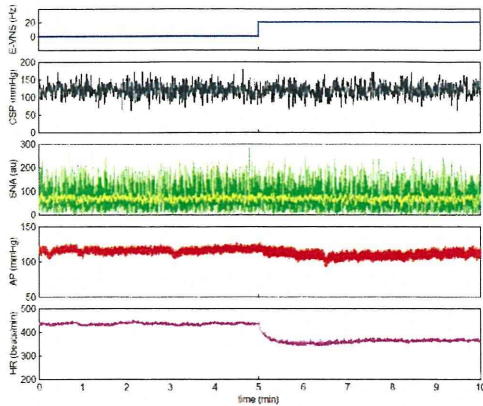
図C-4-6. 動脈圧反射中枢弓(左)および末梢弓(右)の経時変化(正常ラット). 青色: 迷走神経刺激前, 赤色: 迷走神経遠心路2 V刺激中, 桃色: 迷走神経遠心路4 V刺激中, 緑色: 迷走神経刺激後.

の動特性である。中枢弓のゲインが迷走神経刺激前に比べて小さい傾向があったが、末梢弓の動特性は迷走神経刺激前と比べて大きな変化はなかった。

図C-4-6は迷走神経遠心路を刺激したときの頸動脈洞圧反射の動特性の変化を一つの図にまとめたものである。動脈圧反射中枢弓のゲインは迷走神経刺激時に少し低下したが、刺激後の緑線が刺激前の青線と同じレベルに戻っていないことから、経時変化の影響も考えられる(図左)。動脈圧反射の末梢弓は迷走神経遠心路の刺激の有無ではほとんどしなかった(図右)。

### C-5. 右迷走神経遠心路の電気刺激が心不全ラットの動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

心不全ラットにおいて、頸動脈洞圧受容器を体循環系より分離し、内臓交感神経活動、体血圧、心拍数を測定しながらガウス白色雑音様の圧入力を加えた実験記録を図C-5-1に示す。ガウス白色雑音入力を加えたまま、右迷走神経遠心路を電気刺激すると、心拍数が大きく低下したが、交感神経活動および体血圧の変化は明らかでは

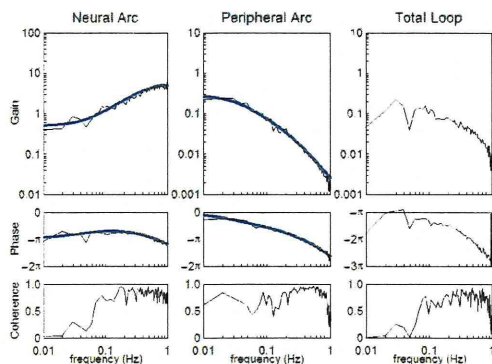


図C-5-1. 右迷走神経遠心路刺激の実験例(心不全ラット). E-VNS: 迷走神経遠心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. CSP にガウス白色雑音様の圧入力を加えている. SNA 中の黄線は2秒の移動平均をかけた信号.

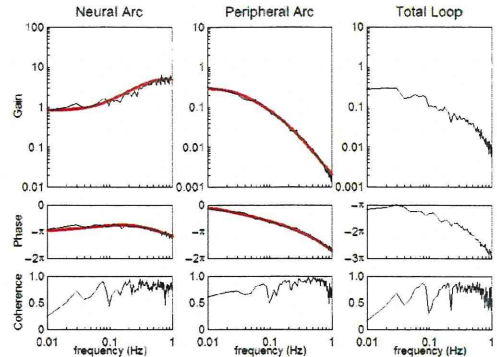
なかった。

図C-5-2は迷走神経刺激前のデータから計算した動脈圧反射の動特性である。上段はゲイン線図、中段は位相線図、下段はコヒーレンスを示す。動脈圧反射の中樞弓は心不全ラットにおいても、入力変動の周波数が高くなるほどゲインが大きくなる微分特性を示した(図左)。これに対して、末梢弓は入力変動の周波数が高くなるほどゲインが小さくなる低域通過特性を示した(図中央)。図中の青線は中樞弓および末梢弓の動特性を数学モデルで近似した結果を示す。

図C-5-3は迷走神経遠心路を刺激し



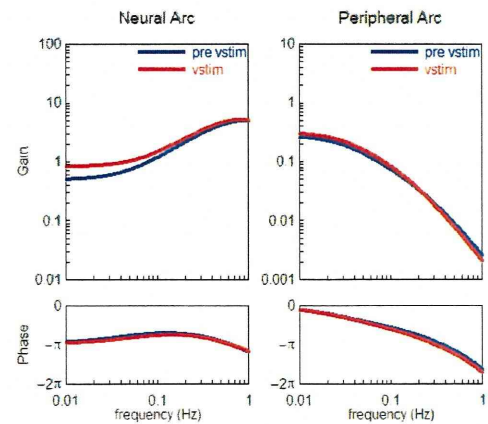
図C-5-2. 動脈圧反射中樞弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(心不全ラット). 黒線は推定された伝達関数. 青線は中樞弓と末梢弓の伝達関数を数学モデルに近似したもの.



図C-5-3. 動脈圧反射中樞弓(左)、末梢弓(中央)、圧反射ループ全体(右)の動特性(心不全ラット). 迷走神経遠心路を刺激した最中のデータ. 黒線は推定された伝達関数. 赤線は中樞弓と末梢弓の伝達関数をモデル化したもの.

ている最中のデータから計算した動脈圧反射の動特性である。赤線は中樞弓および末梢弓の動特性を数学モデルで近似した結果を示す。迷走神経遠心路の電気刺激によって中樞弓のゲインが僅かに増加した。

図C-5-4は迷走神経刺激前と刺激中の頸動脈洞圧反射の動特性を一つの図にまとめたものである。迷走神経刺激によって中樞弓のゲインが僅かに増大したが、迷走神経刺激前の伝達関数の最低周波数付近でのコヒーレンスが低いために、伝達関数の推定精度が悪く、迷走神経刺激中との差は確定的ではない。一方、末梢弓の伝達関数は迷走神経刺激前と刺激中とでほとんど変

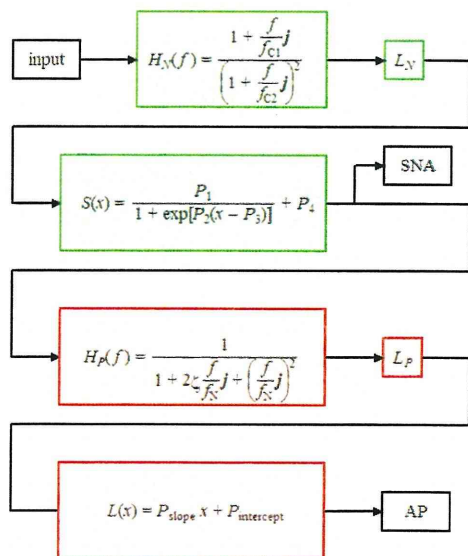


図C-5-4. 動脈圧反射中樞弓(左)および末梢弓(右)の変化(心不全ラット). 青色: 迷走神経刺激前, 赤色: 迷走神経遠心路刺激中.

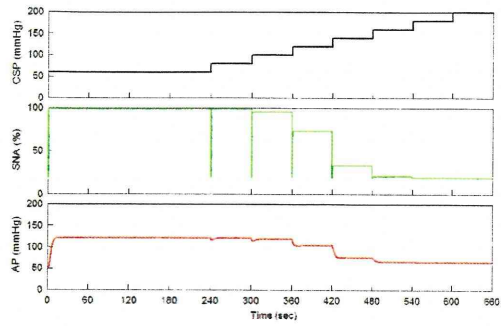
化しなかった。

### C-6. 頸動脈洞圧反射の静特性推定に必要な入力時間に関する検討

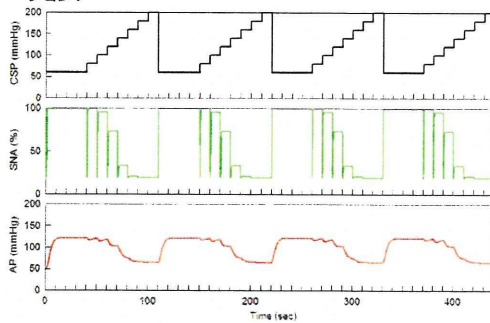
これまで過去のイヌを用いた研究や、ラットにおける頸動脈洞圧反射の動特性の解析結果から、ラットにおける頸動脈洞圧反射の静特性の推定には1ステップの時間を1分間とする階段状入力を用いてきた。このとき、頸動脈洞圧反射の静特性を1回推定するのに必要な階段状入力の時間は10分間程度になる。正常ラットを用いた研究においては、血行動態が比較的安定しているので、1回の静特性の推定に10分程度かかっても特に問題なく実験プロトコルを完遂できた。しかしながら、今年度の心不全ラットを用いた研究では、長時間安定した血行動態を保つことができず、静特性の推定を繰り返す行うプロトコルを完遂できない個体があった。そこで、今後の研究のために頸動脈洞圧反射の静特性推定に必



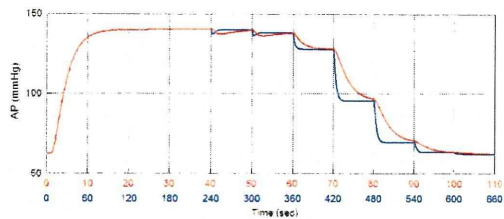
図C-6-1. 動脈圧反射全体の数学モデル。H<sub>N</sub>(f): 中枢弓の伝達関数、L<sub>N</sub>: 中枢弓の無駄時間、S(x): 中枢弓の非線形特性(ロジスティック曲線)、H<sub>P</sub>(f): 末梢弓の伝達関数、L<sub>P</sub>: 末梢弓の無駄時間、L(x): 末梢弓の線形特性、SNA: 交感神経活動、AP: 体血圧。



図C-6-2A. 1ステップの持続時間を1分間とした階段状入力に対する交感神経活動と体血圧の応答のシミュレーション。



図C-6-2B. 1ステップの持続時間を10秒間とした階段状入力に対する交感神経活動と体血圧の応答のシミュレーション。CSP: 頸動脈洞内圧、SNA: 交感神経活動、AP: 体血圧。



図C-6-2C. 時間軸を変えて、各入力圧における体血圧の応答を比較したもの。

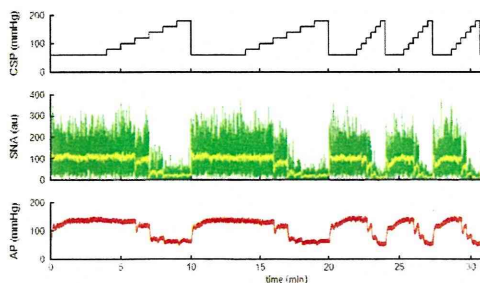
要な最短の入力時間について、正常ラットを用いて検討した。

図C-6-1はこれまでの研究で明らかにした頸動脈洞圧反射の中枢弓の動特性 H<sub>N</sub>(f)、中枢弓の静特性 S(x)、末梢弓の動特性 H<sub>P</sub>(f)、末梢弓の静特性 L(x)を1つにまとめた数学モデルである。このモデルを使って、1ステップの時間を1分間とした階段状入力と、1ステップの時間を10秒間とした階段状入力に対する応答をシミュレーションした。図C-6-2Aおよび2Bが

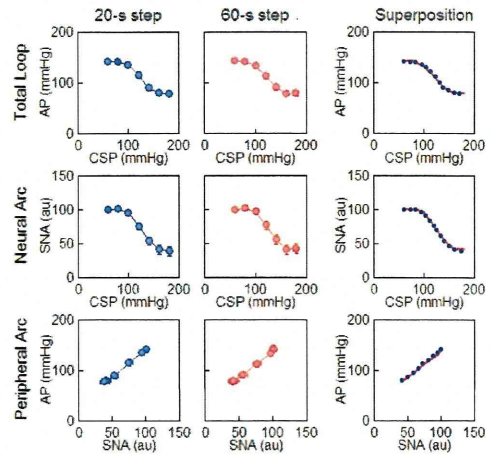
その結果である。これらの結果を階段状入力  
の各ステップが同じ長さになるように時  
間軸を変えて、体血圧の応答を重ね描きし  
たものが図C-6-2Cである。この図を  
みると、ステップ入力の最終時点における  
体血圧の応答は、持続時間が1分間のステ  
ップでも10秒間のステップでもほとんど  
同じであった。

ただし、実際の実験においては、交感神  
経活動や体血圧に呼吸性変動や他の外乱な  
ど、血圧入力に関係のない変動が生じるこ  
とがあるので、5~10秒間程度の平均値を  
データ点としている。そこで、この平均化  
のための時間を考慮して、1ステップの持  
続時間を1分間としたとき（データは55~  
60秒の平均）と、1ステップの持続時間を  
20秒間としたとき（データは15~20秒の  
平均）の動物実験を行い、推定される静特  
性を比較した。

図C-6-3は正常ラットで得られた実  
験記録の一例である。記録の前半では1ス  
テップの持続時間を1分間とした階段状入  
力を行い、記録の後半では1ステップの持  
続時間を20秒間とした階段状入力を行っ  
た。1ステップの持続時間を20秒に短縮し  
ても、交感神経活動や体血圧の応答幅はあ  
まり変化しなかった。このような実験を10



図C-6-3. 1ステップの持続時間を1分間にした階段  
状入力と、1ステップの持続時間を20秒間にした階段状  
入力を続けて行った実験例。CSP: 頸動脈洞内圧。SNA:  
交感神経活動。AP: 体血圧。



図C-6-4. 1ステップの持続時間を1分間にした階段  
状入力と、1ステップの持続時間を20秒間にした階段状  
入力から求めた頸動脈洞圧反射の静特性。右端の列  
は両者の重ね合わせ。CSP: 頸動脈洞内圧。SNA: 交感  
神経活動。AP: 体血圧。平均値とSE(n=10)。

匹のラットを用いて行い、そのうちの5匹  
は1ステップの持続時間が60秒間の階段状  
入力を先に行い、残りの5匹は1ステップ  
の持続時間が20秒間の階段状入力を先  
に行うことで、経時変化の影響を相殺した。

図C-6-4は1ステップの持続時間を  
1分間にした階段状入力と、1ステップの持  
続時間を20秒間にした階段状入力から得  
られた頸動脈洞圧反射の静特性を比較した  
ものである。上段は圧反射ループ全体の静  
特性、中段は動脈圧反射の中樞弓の静特性、  
下段は動脈圧反射の末梢弓の静特性である。  
すでに述べたように、圧反射ループ全体の  
静特性および動脈圧反射の中樞弓の動特性  
はロジスティック曲線状の非線形特性を示  
した。これに対して、動脈圧反射の末梢弓  
の静特性はほぼ直線で近似できる線形的な  
性質を示した。図C-6-4の右端は、2  
つの階段状入力から得られた静特性を重ね  
描きしたものである。この図から分かるよ  
うに、1ステップの持続時間を1分間から  
20秒間に短縮しても、推定される静特性は  
ほとんど同じであった。



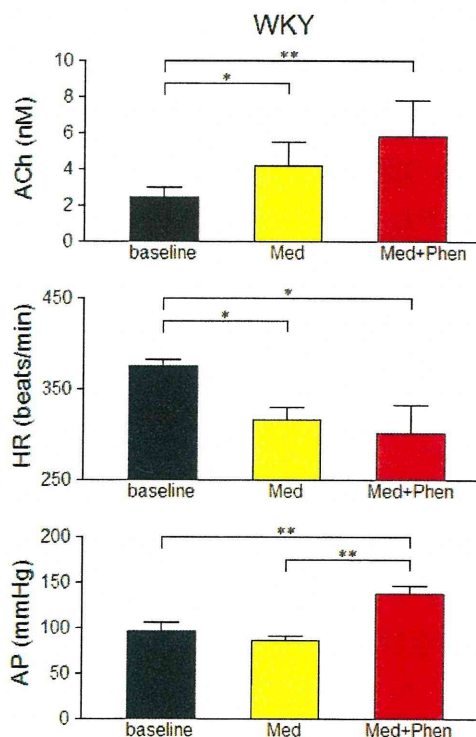
### C-7. 中枢性の迷走神経活性化と動脈圧反射との相互作用に関する研究

図C-7-1は正常血圧対照ラット(WKY)において、メドトミジンの静脈内投与が左心室心筋間質アセチルコリン濃度、心拍数、体血圧に及ぼす影響をまとめたものである。メドトミジン投与によって、アセチルコリン濃度は有意に上昇し、心拍数は有意に低下した。体血圧の変化は有意ではなかった。次に、動脈圧反射を介する迷走神経活性化の有無を調べるために、フェニレフリンを投与して体血圧を上昇させた状態でメドトミジンの影響を調べた。フェニレフリン投与によって体血圧は有意に上昇した。このとき、メドトミジン投与によるアセチルコリンの増加と心拍数の低下は

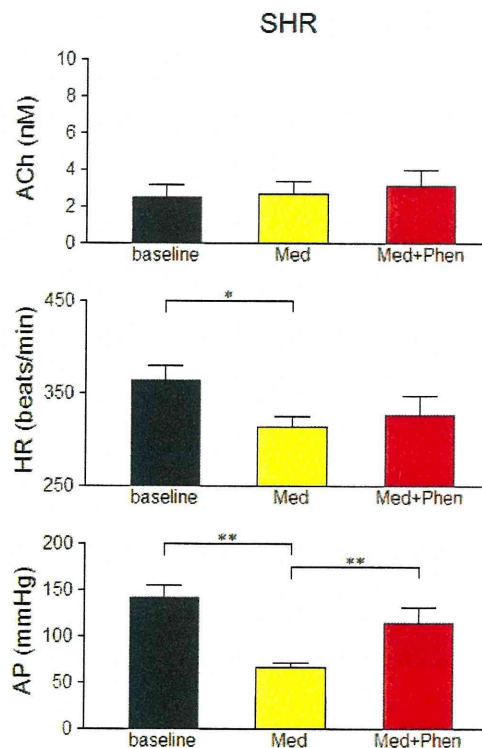
フェニレフリン非投与時に比べて増強傾向を認めたが、統計的には有意差はなかった。

図C-7-2は自然発症高血圧ラット(SHR)において、同様の実験を行ったものである。SHRではベースラインの体血圧がWKYに比べて高かったが、心拍数はあまり差がなかった。ベースラインのアセチルコリン濃度もWKYと比べて大きな差はなかったが、メドトミジンを投与しても左心室心筋間質アセチルコリン濃度が増えることはなかった。これに対して、心拍数と体血圧は有意な低下を示した。フェニレフリンを投与して体血圧を上昇させても、メドトミジン投与によるアセチルコリン濃度の増加はみられなかった。

次に、SHRにおけるメドトミジン投与時のアセチルコリン増加反応の欠如が、迷走



図C-7-1. メドトミジン(Med)投与による心筋間質アセチルコリン(ACh)濃度の変化と、フェニレフリン(Phen)投与による昇圧がACh放出に及ぼす影響(WKYラット). HR: 心拍数, AP: 体血圧. 平均値とSE. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.



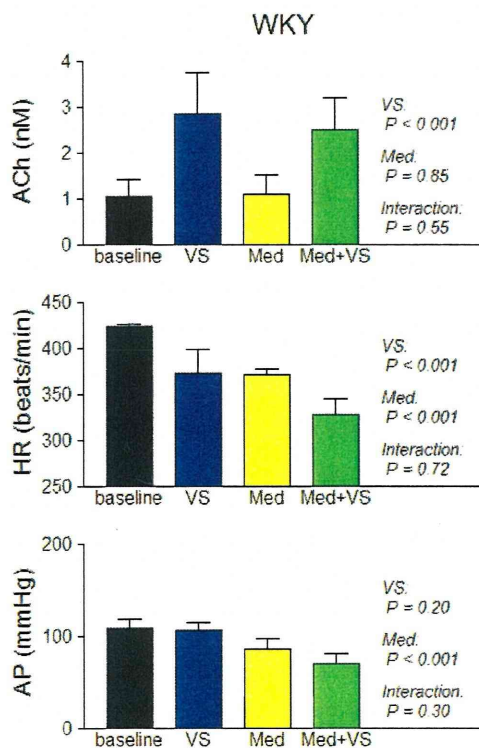
図C-7-2. メドトミジン(Med)投与による心筋間質アセチルコリン(ACh)濃度の変化と、フェニレフリン(Phen)投与による昇圧がACh放出に及ぼす影響(SHRラット). HR: 心拍数, AP: 体血圧. 平均値とSE. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

神経終末からのアセチルコリンの分泌不全によるものかどうかを調べるために、迷走神経遠心路の電気刺激実験を行った。

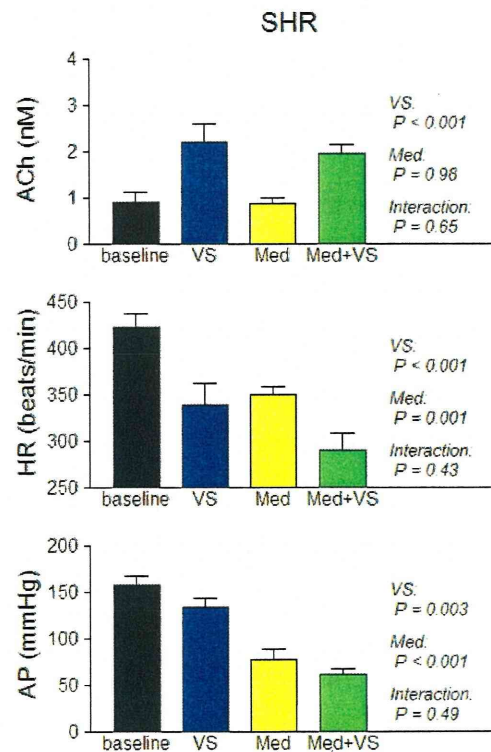
図C-7-3はWKYにおいて、両側迷走神経を切断した状態で、その遠心路の電気刺激が左心室心筋間質アセチルコリン濃度、心拍数、体血圧に及ぼす影響を調べたものである。迷走神経の電気刺激でアセチルコリン濃度は有意に上昇し、心拍数は有意に低下した。迷走神経刺激が体血圧に及ぼす影響は有意ではなかった。両側迷走神経を切断した状態でメドトミジンを静脈内投与しても、図C-7-1の場合と異なり、心筋間質アセチルコリン濃度が上昇することはなかった。一方、メドトミジン投与により心拍数と体血圧は有意に低下した。メドトミジンを前投与した状態でも、迷走神

経遠心路を電気刺激すると、心筋間質アセチルコリン濃度が上昇し、心拍数が低下した。二元配置分散分析の結果、迷走神経刺激とメドトミジン静脈内投与との間には、アセチルコリン濃度、心拍数、体血圧のいずれの作用においても交互作用は認められなかった。

図C-7-4はSHRにおいて、両側迷走神経を切断した状態で、その遠心路を電気刺激した実験結果である。迷走神経の電気刺激で左心室心筋間質アセチルコリン濃度は上昇し、心拍数は低下した。SHRにおいては迷走神経刺激による体血圧の低下も有意であった。メドトミジンの静脈内投与はアセチルコリン濃度に影響を与えなかったが、心拍数と体血圧を有意に低下させた。メドトミジンを前投与した状態で迷走神経



図C-7-3. 迷走神経遠心路の電気刺激(VS)が心筋間質アセチルコリン(ACh)濃度に及ぼす影響およびメドトミジン(Med)前投与の影響(WKY ラット). HR: 心拍数, AP: 体血圧. 平均値とSE. 余白内のP値は二元配置分散分析の結果.



図C-7-4. 迷走神経遠心路の電気刺激(VS)が心筋間質アセチルコリン(ACh)濃度に及ぼす影響およびメドトミジン(Med)前投与の影響(SHR ラット). HR: 心拍数, AP: 体血圧. 平均値とSE. 余白内のP値は二元配置分散分析の結果.

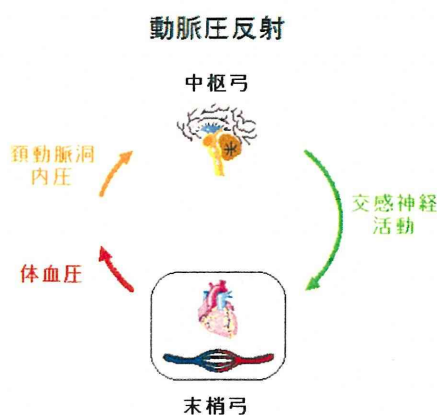
遠心路を電気刺激すると、心筋間質アセチルコリン濃度が上昇し、体血圧が低下した。二元配置分散分析の結果、迷走神経刺激とメドトミジン静脈内投与との間には、アセチルコリン濃度、心拍数、体血圧のいずれの作用においても交互作用は認められなかった。

#### D. 考察

##### D-1. 右迷走神経遠心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

###### D-1-1. 開ループ実験について

頸動脈洞圧反射は生理的状态では、「血圧が上昇すれば交感神経活動が低下し、その結果として血圧が低下する」、「血圧が低下すれば交感神経活動が上昇し、その結果として血圧が上昇する」といった閉ループ状態で動作している。閉ループ状態では交感神経活動と血圧のいずれが入力でいずれが出力かを分離して測定できないので、単に交感神経活動や血圧を測定する観察的実験ではシステムの入出力関係を明らかにする



図D-1-1. 頸動脈洞圧反射による血圧調節の概念図。頸動脈洞圧反射は大きく中枢弓と末梢弓のサブシステムに分けて解析できる。

ことができない。

そこで、本研究では頸動脈洞圧受容器の領域を体循環から分離する開ループ実験法を用いた。頸動脈洞圧受容器を体循環から分離することによって、体血圧が変化しても入力圧が影響を受けることがなくなり、動脈圧反射の中樞弓（入力圧→交感神経活動）および末梢弓（交感神経活動→体血圧）の静特性を広い圧入力の範囲にわたって正確に定量化することができる（図D-1-1）。

##### D-1-2. 右迷走神経遠心路の電気刺激が動脈圧反射全体の静特性に及ぼす影響

正常ラットでは右迷走神経の遠心路の電気刺激によって心拍数を50 beats/min程度低下させた状態でも、頸動脈洞への圧入力に対する体血圧の応答は刺激前と比べてほとんど変化しなかった（図C-1-2、右図）。このことから、少なくとも正常ラットにおいて、右迷走神経の電気刺激とそれに伴う徐脈は、動脈圧反射による体血圧の調節にそれほど大きな影響を与えないことが分かる。

##### D-1-3. 右迷走神経遠心路の電気刺激が動脈圧反射の中樞弓および末梢弓の静特性に及ぼす影響

今回の実験では迷走神経を頸部で切断した状態で、その遠心路を電気刺激したので、迷走神経刺激が中枢における神経伝達に影響して、中枢からの交感神経出力を修飾する可能性は小さい。しかし、今回の実験では、実験終了時にヘキサメソニウムを投与して神経活動が消失することから、内臓交感神経を交感神経節後線維から記録してい

ることが確認されている。したがって、迷走神経遠心路が交感神経節における神経伝達に影響を及ぼして、節後線維の電気活動を修飾する可能性は残る。実際、交感神経節への迷走神経の神経支配が報告されている (Berthoud & Powley. *J Auton Nerv Syst* 42: 153-169, 1993)。しかし、図 C-1-3 の左図をみると、迷走神経遠心路を電気刺激しても、動脈圧反射の中樞弓にはほとんど変化がなかった。したがって、交感神経節への迷走神経遠心路の支配があるとしても、動脈圧反射による交感神経調節には関与していないと考えられる。

一方、交感神経の節後線維から記録した電気活動が同じであっても、迷走神経による節前相互作用 (presynaptic interaction) によって交感神経終末からのカテコラミンの放出が抑制され、効果器に対する作用が変化する可能性がある。また、効果器がムスカリン受容体を有するときは、効果器の細胞内において、たとえば cyclic AMP の産生に関して、カテコラミンによる促進性 G 蛋白とアセチルコリンによる抑制性 G 蛋白の作用を介して、交感神経と迷走神経の間に相互作用を生じる可能性がある。実際、心拍数調節については、私たちも交感神経と迷走神経の間に相互作用が生じることを報告している (Kawada et al. *Am J Physiol* 271: H288-H295, 1996; Nakahara et al. *Am J Physiol* 275: H562-H567, 1998)。

迷走神経遠心路を刺激して徐脈を引き起こすと、刺激直後に一過性に体血圧は低下した。しかし、血行動態が安定した状態で静特性を調べた図 C-1-3 の右図をみる限り、交感神経活動と体血圧との関係は、迷走神経遠心路を電気刺激しても大きく変

化することはなかった。したがって、体血圧の調節については、上述の迷走神経による節前相互作用や効果器での細胞内相互作用による交感神経作用の修飾はほとんどないと考えられる。

## D-2. 右迷走神経求心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

### D-2-1. 迷走神経求心路の電気刺激が動脈圧反射全体の静特性に及ぼす影響

迷走神経求心路を電気刺激すると、直ちに交感神経活動が抑制され、体血圧が低下する個体がみられた (図 C-2-1)。このとき、頰動脈洞への圧入力と体血圧との関係をみると、特に圧入力 が 100 mmHg 以下の範囲において体血圧が著明に低下していることが分かる (図 C-2-2 右)。これに対して、圧入力に対する心拍数の応答は、迷走神経求心路を電気刺激してもほとんど変化しなかった (図 C-2-2 左)。今回の実験では迷走神経を切断しているため、体血圧の応答と心拍数の応答との解離は、心臓に対する迷走神経支配の有無で説明することはできない。おそらく迷走神経求心路の電気刺激によって、心臓を支配する交感神経活動と今回記録した内臓交感神経活動の間に解離が生じ、心拍数はあまり変化しないにも関わらず体血圧が大きく低下するような現象が生じたものと推察される。このような考察を確認するためには、今後、心臓交感神経活動を直接的に記録しながら、迷走神経求心路を刺激するような実験が必要である。

### D-2-2. 右迷走神経求心路の電気刺激

### が動脈圧反射の中樞弓および末梢弓の静特性に及ぼす影響

迷走神経求心路を電気刺激すると、内臓交感神経活動が著しく抑制された（図C-2-3左）。心肺圧受容器からの入力に迷走神経を経由することが知られており、心肺圧反射によって交感神経活動が抑制されることから、迷走神経求心路を電気刺激した際に、心肺圧反射に関する求心性線維が刺激されて、交感神経活動が抑制された可能性がある。その一方で、この交感神経活動の低下が心拍数の応答に反映されなかったことから、迷走神経求心路による交感神経活動の調節は一様ではなく、交感神経の支配領域によって異なる可能性がある。

迷走神経の求心路を電気刺激すると交感神経活動が抑制されるので、末梢弓を示す直線は左下方に移動する（図C-2-3右）。しかし、このような移動があっても、迷走神経刺激前と刺激中の末梢弓はほぼ同一の直線上に位置した。つまり、交感神経活動と体血圧の関係は、迷走神経求心路の電気刺激の有無に関わらず、ほぼ同じ入出力関係を示したことになる。したがって、迷走神経求心路刺激は、交感神経性の体血圧調節にほとんど影響しなかったと考えられる。

### D-2-3. 右迷走神経の求心路の電気刺激が動脈圧反射に及ぼす影響の個体差

同じ麻酔条件で同じ手術を行い、迷走神経求心路を電気刺激した場合でも、交感神経活動の抑制がみられない個体もあった（図C-2-5）。このとき、迷走神経求心路の電気刺激の刺激周波数を変えたり、刺激電圧を変えたりしても交感神経活動は抑制されず、むしろ交感神経活動の増大と体

血圧の上昇が生じた。

頸部の迷走神経は全身からの迷走神経が集中する神経線維の束であるので、その構成成分は単一ではない。したがって、刺激される神経線維によって、交感神経活動や体血圧の応答が異なることが予測される。このような雑多な神経線維の中から、刺激周波数や刺激電圧の調節によって、交感神経活動を抑制する線維だけを選択的に刺激できることが理想であるが、実際には刺激周波数や刺激電圧の条件ではなく、電極と神経線維束の接触の仕方によって、より選択的に刺激される線維が決まってしまう可能性がある。

迷走神経求心路の中の特定の線維だけを刺激して、交感神経活動の抑制やその他の心保護的な作用を得るためには、神経線維を個別に刺激できるような神経電極の開発が鍵になると考えられる。

### D-3. 右迷走神経遠心路の電気刺激が心不全ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

#### D-3-1. 迷走神経遠心路の電気刺激が動脈圧反射全体の静特性に及ぼす影響

心不全ラットは全身状態が悪く、交感神経活動の記録と、両側の頸動脈洞圧受容器の体循環系からの分離といった手術をおこなった後に、長時間にわたって安定した実験を行うことは困難であった。

図C-3-1は心不全ラットにおいて、階段状入力を迷走神経刺激前2回、刺激中3回、刺激後2回行った実験例であるが、最後の20分間程度、交感神経活動が次第に増大していることが分かる。この実験では

プロトコルの終盤になって、気管チューブ内に分泌物がたまり、気道が閉塞気味になったことが、交感神経活動亢進の一因であった。おそらく、肺鬱血に加えて、迷走神経刺激による気道分泌の亢進が換気障害を引き起こしたものと考えられる。

以上のようなことから、迷走神経刺激後の2回の階段状入力データの信頼性が乏しいと考え、迷走神経刺激前と刺激中だけと比較してみると、迷走神経遠心路の刺激によって心拍数は大きく低下するものの、体血圧の低下は僅かであった(図C-3-2)。これまでの研究から、右頸部迷走神経の断続的な慢性刺激が心筋梗塞後ラット心不全の予後を改善することが分かっている(Li et al. *Circulation* 109: 120-124, 2004)。しかしながら、迷走神経の電気刺激の最中に動脈圧反射による体血圧の調節が影響を受けるかどうかは知られていなかった。今回の実験結果は、少なくとも迷走神経遠心路の電気刺激によって、動脈圧反射による体血圧の応答が大きく障害されることはないことを示唆する。その一方で、今回の実験結果は、迷走神経遠心路を電気刺激しても、動脈圧反射による体血圧の調節が直ちに正常化することはないことを示しているとも解釈できる。

#### D-3-2. 右迷走神経遠心路の電気刺激が動脈圧反射の中樞弓および末梢弓の静特性に及ぼす影響

迷走神経刺激後の2回の階段状入力データを除いて考えると、迷走神経遠心路の電気刺激は動脈圧反射の中樞弓や末梢弓の静特性に大きな影響を及ぼすことはなかった。この結果は、複数の正常ラットで得た

結果(図C-1-3)と概ね一致している。心不全においては全身の交感神経活動が亢進していることから、迷走神経との相互作用がより現れやすい状態にあると考えられる(*accentuated antagonism*; Levy. *Circ Res* 29: 437-445, 1971)。しかしながら、心拍数調節においてそのような相互作用が生じているとしても、内臓交感神経活動と体血圧の関係はほとんど不変であったことから(図C-3-3)、迷走神経遠心路を電気刺激しても直ちに交感神経による体血圧の調節に影響を与えることはないと考えられる。

#### D-3-3. 右迷走神経遠心路の電気刺激が軽症心不全ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

D-3-1およびD-3-2で述べた実験例では、迷走神経切断後のデータが気道閉塞の影響を受けている可能性があるので、一連のプロトコルを完遂できた軽症心不全の例についても検討した。軽症心不全では、頸動脈洞への圧入力に対する体血圧や心拍数の応答が比較的大きく、正常ラットと同程度の応答幅を示した。しかしながら、体血圧、心拍数、交感神経活動の応答を示す曲線はシグモイド状ではなくV字曲線上を示し、動脈圧反射の異常を示唆した(図C-3-6、図C-3-7)。

この軽症心不全例においても、迷走神経遠心路の電気刺激によって、動脈圧反射の中樞弓および末梢弓の静特性が変化することはない。軽症心不全例においても迷走神経遠心路の電気刺激は動脈圧反射を介する交感神経性の体血圧の調節にはあまり影響を与えないことが確認された。

#### D-4. 右迷走神経遠心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

##### D-4-1. ガウス白色雑音入力について

本研究では前年度と同じく、体循環から分離した頸動脈洞にガウス白色雑音を入力することで頸動脈洞圧反射の動特性を同定した。これまでの研究から、動脈圧反射の中枢弓は微分特性+ロジスティック曲線状の非線形特性で近似できることが分かっている (Kawada et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2272-H2279, 2004)。中枢弓に存在する非線形特性は、動特性の推定に影響を与えうるが、入力にガウス白色雑音を用いたときは、システムの微分特性あるいは低域通過 (ローパス) 特性などの周波数依存的な変化は、非線形特性の存在に関わらず正しく推定できることが期待される。

##### D-4-2. 右迷走神経遠心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

正常ラットにおける動脈圧反射の中枢弓の動特性の特徴は、入力変動の周波数が高くなるほど動的ゲインが高くなる微分特性を持つことである。この微分特性の存在によって、末梢弓の低域通過 (ローパス) の性質 (入力変動の周波数が高くなるほど動的ゲインが小さくなる性質) が補償され、動脈圧反射全体で捉えたときは、高周波数領域における動的ゲインの低下が緩和される (Ikeda et al. *Am J Physiol* 271: H882-H890, 1996)。

迷走神経の遠心路を電気刺激したところ、動脈圧反射の中枢弓のゲインが、刺激前に比べてわずかに低下した (図C-4-3左、図C-4-4左)。しかしながら、刺激後もこの変化が持続したことから (図C-4-5左)、この変化は交感神経活動記録の経時変化の範囲内と考えられる (図C-4-6左)。一方、動脈圧反射の末梢弓の動特性は、迷走神経の遠心路の電気刺激によってほとんど変化することはなかった (図C-4-6右)。

動脈圧反射の中枢弓および末梢弓の動特性は、頸動脈洞への圧入力に対する交感神経活動の動的応答および交感神経活動に対する体血圧の動的応答を定量化したものであり、図C-1-3の静特性に対応する。これらの結果をまとめると、迷走神経遠心路の電気刺激は、平均心拍数を低下させるものの、動脈圧反射の静特性や動特性にはあまり影響しないと考えられる。

#### D-5. 右迷走神経遠心路の電気刺激が心不全ラットの動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

すでに初年度の研究成果で報告済みであるが、心不全ラットにおいても動脈圧反射の中枢弓の持つ微分特性は維持されており、末梢弓の低域通過特性を補償して、動脈圧反射ループ全体としての応答速度を改善するすはたらきがある (図C-5-2)。迷走神経遠心路を電気刺激すると、中枢弓のゲインが低周波数領域において僅かに増加したが (図C-5-4左)、高周波数領域でのゲインはほぼ変化しておらず、刺激前の伝達関数で低周波数領域のコヒーレンスがかなり低かった (図C-5-2左) ことを

合わせて考えると、この中枢弓のゲインの変化は推定誤差の範囲内と考えられる。また、末梢弓の伝達関数は、迷走神経遠心路を電気刺激してもほとんど変化しなかった。

心不全ラットにおいては安定した実験データを得ることが難しく、結論は確定的ではないが、軽症心不全ラットの結果と合わせて考えると、心不全ラットにおいても迷走神経遠心路の電気刺激は、平均心拍数を低下させるものの、動脈圧反射の静特性や動特性にはあまり大きな影響を与えないものと考えられる。

交感神経活動の抑制を伴わない選択的な徐脈薬の投与は、血行動態を維持したまま心筋酸素消費量を減少させ、心筋保護的に作用する (Uemura et al. *Ann Biomed Eng* 37: 82-93, 2009)。迷走神経遠心路の電気刺激は、急性的に血行動態を改善することはなさそうであるが、徐脈に伴う心筋酸素消費量の減少を介して、長期的には心筋保護的に作用する可能性がある。迷走神経遠心路の電気刺激は、心房細動を引き起こす可能性があるが (Oliveira et al. *Rev Port Cardiol* 29: 375-389, 2010)、本実験では迷走神経遠心路の電気刺激によって、心房細動が生じることはなかった。おそらくラットのような小動物では、心房細動が起こりにくいものと考えられる。

#### D-6. 頸動脈洞圧反射の静特性推定に必要な入力時間に関する検討

頸動脈洞圧反射の静特性の推定には階段状入力がよく使われるが、階段状入力の1ステップの持続時間は過去のイヌを用いた研究や、ラットにおける頸動脈洞圧反射の動特性の解析結果から十分な余裕をみて1

分間として実験を実施してきた。しかしながら、シミュレーションの結果、1ステップの持続時間が1分間よりも短く、システムの応答が完全に定常に達さない条件でも、階段状入力のデータ全体を使って静特性を推定した場合は、ほぼ同じ静特性が推定できる可能性が示された。そこで、実際に動物実験を行い、1ステップが1分間の階段状入力と1ステップが20秒間の階段状入力とで、静特性の推定結果を比較したところ、ほとんど同じ結果が得られた (図C-6-4)。したがって、頸動脈洞圧反射の静特性を1回推定するのに必要な時間を10分間の1/3の200秒程度に短縮できる可能性が示された。

このような実験時間の短縮は、特に心不全ラットのように長時間にわたって安定した血行動態を保つことが難しい場合に役立つと思われる。また、薬物投与による静特性の経時変化を追跡するようなときも、追跡の時間分解能を上げることができると考えられる。

#### D-7. 中枢性の迷走神経活性化と動脈圧反射との相互作用に関する研究

##### D-7-1. メドトミジンの静脈内投与がラット左心室心筋間質アセチルコリン濃度に及ぼす影響

私たちは麻酔下のウサギにおいて、 $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬であるメドトミジンの静脈内投与が、動脈圧反射依存性に迷走神経を賦活化し、洞房結節近傍の右心房壁において、心筋間質アセチルコリン濃度を上昇させることを明らかにした (Shimizu et al. *Circ J* 76: 152-159, 2012)。



今回の実験では、ラットの左心室自由壁に透析用ファイバーを刺入して、ラット左心室の心筋間質におけるアセチルコリンの測定を試みた。本研究はラット生体内 (in vivo) 左心室心筋間質アセチルコリン濃度の測定を世界で初めて実現したものである。

WKY においてメデトミジンを経脈内投与したところ、心筋間質アセチルコリン濃度が上昇したことから、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体刺激はラットにおいてもウサギと同様に、中枢性に迷走神経を賦活化する可能性が示唆された (図 C-7-1)。

ウサギの実験ではメデトミジン投与により中枢からの交感神経活動が抑制され、体血圧が低下した。体血圧の低下は動脈圧受容器からの求心性信号を減少させ、交感神経活動の増加と迷走神経活動の減少を引き起こす方向に作用する。この動脈圧反射を介する迷走神経活動の抑制を防ぐために、フェニレフリンを持続投与した状態で、動脈圧受容器への入力圧の上昇が心筋間質アセチルコリン濃度に及ぼす影響を調べた。その結果、統計的には有意でないもののフェニレフリン投与前に比べて、メデトミジン投与に対するアセチルコリンの放出応答が増大する傾向がみられた。

次に、SHR を用いて同様の実験を行ったところ、メデトミジンを経脈内投与しても心筋間質アセチルコリン濃度の上昇は認められなかった (図 C-7-2)。SHR においてはメデトミジンの投与は著明な低血圧を引き起こした。フェニレフリンの持続投与で低血圧を防いだ状態でも、メデトミジンの経脈内投与に対してアセチルコリン濃度が上昇することはなかった。このことから SHR においては中枢からの交感神経出

力の亢進だけでなく、迷走神経の賦活化不全が存在することが示唆された。

心筋間質アセチルコリン濃度が上昇しない SHR においても、メデトミジン投与により心拍数は有意に低下した。これは $\alpha_2$  アドレナリン受容体刺激により交感神経活動が抑制された結果と考えられる。WKY においてはメデトミジン投与による降圧が有意でなかったことと考え合わせると、ベースラインにおける SHR の体血圧は WKY に比べてより交感神経活動に依存しているものと推察される。

#### D-7-2. 迷走神経遠心路の電気刺激がラット左心室心筋間質アセチルコリン濃度に及ぼす影響

SHR におけるメデトミジンに対する心筋間質アセチルコリン濃度の上昇の欠如が中枢性の障害によるものか、迷走神経終末の機能不全によるものかを明らかにするために、両側の迷走神経を電気刺激する実験を行った。WKY においては迷走神経遠心路の電気刺激で心筋間質アセチルコリン濃度が上昇した。迷走神経を切断した状態ではメデトミジン投与してもアセチルコリン濃度は上昇せず、メデトミジンの作用が中枢性の迷走神経賦活化によるものであることが裏付けされた (図 C-7-3)。

メデトミジンの作用下でも、迷走神経の電気刺激に対するアセチルコリンの放出は影響を受けなかったことから、迷走神経終末におけるアセチルコリン放出のシナプス前抑制には $\alpha_2$  アドレナリン受容体は関与していないことが示唆された。この結果は、ラット心房を用いた実験において、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体ではなく $\alpha_1$  アドレナリン受

容体の刺激がアセチルコリンの放出を抑制するという報告 (McDonough et al. *J Pharmacol Exp Ther* 238: 612-617, 1986) と合致する。

SHR においても迷走神経遠心路を電気刺激すると、心筋間質アセチルコリン濃度は上昇し、その程度は WKY と同等であった (図 C-7-4)。したがって、SHR においては迷走神経終末の機能不全というよりも、中枢性の障害によって、メドトミジン投与に対して迷走神経の賦活化が起こらないものと推察された。SHR においてもメドトミジンの前投与は迷走神経の電気刺激に対するアセチルコリンの放出を抑制することはなかった。

#### D-8. 実験に関する制限事項など

##### D-8-1. 迷走神経について

前年度は迷走神経の切断が頸動脈洞圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響を調べた。今年度は迷走神経の作用を明らかにするために、迷走神経を切断した後、その遠心路および求心路を電気刺激する実験を行った。迷走神経遠心路の電気刺激はほとんどの動物で徐脈を引き起こし、頸部で刺激しても迷走神経心臓枝が刺激されていることを示唆した。一方、迷走神経求心路の電気刺激は、交感神経活動の抑制と体血圧の低下を引き起こすことが多かったが、中には逆の反応を示す個体もあり、刺激周波数や刺激電圧の調節で反応の向きを変えることはできなかった。頸部迷走神経は全身の臓器に至る遠心路と求心路を含んでいることから、臓器選択的な作用を引き起こすためには、迷走神経の中の個別の神経線維

に電極を装着して刺激したり (神経再生を利用した篩電極など)、より臓器に近い位置で臓器特異性に迷走神経の枝を刺激したりする必要がある。

##### D-8-2. 交感神経活動の定量化について

今回の研究では腹腔神経節の枝に記録電極を装着し、交感神経活動を記録した。実験終了時に神経節遮断薬ヘキサメソニウムを静脈内投与すると活動が消失することから、これが交感神経節後線維であることは確認している。以前の研究で、動脈圧受容器への入力に対する心臓交感神経活動と腎臓交感神経活動はほぼ同じ変化を示し、いずれの神経活動を用いて動脈圧反射の中枢弓の静特性を推定しても、神経活動をパーセント表示する限りほぼ同じ推定結果が得られることを報告した (Kawada et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1581-H1590, 2001)。その一方で、下肢の電気鍼刺激に対する心臓交感神経活動と腎臓交感神経活動の応答には解離が認められた (Yamamoto et al. *Auton Neurosci* 144: 43-49, 2008)。今回の研究では、迷走神経の求心路を電気刺激した際に、体血圧が大きく低下するのに対して、心拍数はほとんど低下しない例があった (図 C-2-2)。このとき、内臓交感神経活動が抑制されたにも関わらず、心臓交感神経活動が抑制されなかった可能性がある。このことを確認するには、内臓交感神経以外の部位での交感神経活動を記録していく必要がある。

##### D-8-3. 心不全ラットにおける実験

本年度は心筋梗塞作成後 8 週目の心不全

ラットを用いて、迷走神経を電気刺激する実験を行った。前年度の迷走神経切断実験に比べて、今年度の実験では心不全における実験の成功率が低かった。その一つの原因として、迷走神経刺激による気道分泌が考えられる。本実験で用いたラットは、麻酔下に気管挿管し、人工呼吸を行った状態であったが、気管チューブが細いために、気道分泌物が気管チューブを半閉塞させることがあった。今回は迷走神経を連続刺激したが、心不全ラットにおいて同様の実験を安定して行うには、間欠的刺激を行うなど、刺激方法にも何らかの工夫が必要と考えられる。また、D-6で述べたように実験プロトコルを改良して、全体の実験時間を短くすることも必要と考えられる。

#### E. 結論

本年度は正常ラットおよび心筋梗塞後心不全ラットにおいて、迷走神経を切断し、その遠心路および求心路を電気刺激しながら、頸動脈洞圧反射の静特性および動特性を定量化した。迷走神経の電気刺激は交感神経作用に拮抗する可能性があるため、動脈圧反射が障害されている心不全群においては、迷走神経の電気刺激によって動脈圧反射性の血圧調節の障害が助長されることも考えたが、今回の実験結果では正常群においても心不全群においても、迷走神経の電気刺激が急性的に動脈圧反射による血圧調節を修飾することはなかった。したがって、心不全治療における迷走神経の再賦活化は、少なくとも急性的に動脈圧反射による血圧調節の障害を悪化することはないと考えられる。

また、本年度は自然発症高血圧ラットを

用いて、中枢性の迷走神経賦活化と動脈圧反射との相互作用を検討した。正常ラットにおいては、 $\alpha_2$  アドレナリ受容体作動薬メデトミジンの静脈内投与によって、頸動脈洞圧受容器への入力圧依存性に左心室心筋間質アセチルコリン濃度が上昇したが、自然発症高血圧ラットではそのような応答はみられなかった。迷走神経遠心路を電気刺激した場合は、自然発症高血圧ラットにおいても心筋間質アセチルコリン濃度が上昇したことから、自然発症高血圧ラットでは中枢からの交感神経出力の亢進に加えて、迷走神経賦活化の障害が存在することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. *Circ J* 76: 152-159, 2011.
2. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H. *J Appl Physiol* 111: 1614-1621, 2011.
3. Contrasting effects of moderate

- arc: predictability analysis. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. *J Physiol* **589**: 1769-1790.
4. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* **61**: 457-465, 2011.
  5. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. *Auton Neurosci* **162**: 60-65, 2011.
  6. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. Miyamoto T, Inagaki T, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. *Eur J Appl Physiol* **112**: 237-251, 2011.
  7. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral
  8. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling – theoretical and experimental analyses. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. *J Am Soc Echocardiogr* **24**: 582-591, 2011.
  9. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **300**: R969-R977, 2011.
  10. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of neural and electrical acupuncture. Yamamoto T, Kawada T, Kaimya A, Miyazaki S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* **160**: 27-31, 2011.
  11. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi N. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **300**: R155-R165, 2011.
- G - 2. 学会発表
1. Effects of intravenous angiotensin II on dynamic characteristics of the