神経活動にともなう脳血流増加のメカニズム

松浦 哲也*・菅野 巖**

脳の活動領域では、血流量が局所的かつ選択的に増加する。動物脳の高次機能研究ではこの現象を利用し機能マッピングを行っている。しかし、脳のニューロン活動とそれにとまう脳血流増加の関連性については十分な解明が進んでいない。活動部位への局所的な血流供給は代謝で消費された酸素やグルコースなどの補充が目的である。しかし、脳活動時の組織での酸素消費率は血流増加率よりも低く、脳血流と酸素代謝のアンカッピングとして知られている。脳活動にとまう局所脳血流増加量(賦活脳血流量)はニューロン活動に連動した血管反応を反映するが、脳組織における酸素消費量や代謝物質の要求量とは独立に決定される可能性がある。また、賦活脳血流量の調節血管としての細動脈や毛細血管の関与、高酸素分圧時における賦活脳血流量の過剰供給の成因についても明らかにされつつある。

1. はじめに

脳の重量は体重の約2%に過ぎない。しかし、心排出量の約15%の血液が脳に運ばれ、全身の酸素消費量の約20%が脳で消費される。脳は安静状態でも膨大なエネルギーを消費していることになる。ところが、脳における酸素の需要と供給は必ずしも一致しない。安静時の脳には常に必要量の約2.5～3倍の酸素が供給されている。酸素の供給という観点から脳はとても贅沢な臓器といえる。一方、感覚信号などによって脳が局所的に活動(賦活)すると、活動部位における血流量が局所的かつ選択的に増加する。この現象は、脳の機能局在を研究する手段の一つである機能マッピングには都合がよい。神経科学や神経心理学などの分野では、Positron Emission Tomography(PET)や機能的Magnetic Resonance Imaging(MRI)、内因性光計測を用いて血流などの量的変化を検出し脳の高次機能研究を行っている。

脳活動にとまう局所的な脳血流の増加現象は1890年代にRoyとSherringtonによって報告された³⁸⁾。脳細胞の興奮時には、ニューロンの電位変化や神経伝達物質の合成などによって、活動部位の細胞群は安静時よりも多くのエネルギーを必要とする。ニューロンが蓄えることのできるエネルギー量は極めて僅かである。そのため、局所的な機能変化に追従できる血流調節機構は脳の恒常性を維持する上で重要である。脳活動にとまう脳血流増加の目的は、脳の代謝レベルを維持するためのエネルギーの供給、つまり酸素やグルコースなどの補充であると考えられる。しかし、脳活動時の組織での酸素消費率は血流増加率の10～30%であり、脳血流と酸素代謝のアンカッピングとして知

られている¹²⁾。1986年のFoxとRaichleによるアンカッピングの報告以来、脳への過剰な酸素供給を生理学的な観点から説明するために多くの研究が行われてきた。しかしながら十分な知見は得られていない。

本稿では、「脳活動はなぜ血流増加をもたらすのか?」という課題に対し行われたいくつかの研究成果について概説する。ラット脳体性感覚野におけるニューロン活動と局所血流動態の関係を電氣的計測とレーザードップラ血流計(LDF)を用いて調査した結果が主なものとなる。LDFは赤血球によるレーザ光のドップラー偏位から計測部位の赤血球の速度や容積を求め血流量変化を計測する。赤血球速度や容積の変化から、細動脈や毛細血管の変化を間接的に知ることできる。なお、必要に応じてPETや機能的MRI、内因性光計測で得られている結果についても述べる。

2. 脳活動と脳血流増加量

1) 局所脳血流増加量はニューロン活動の程度を反映する

感覚刺激に対する脳のニューロン活動の大きさとそれにとまう脳血流増加量(賦活脳血流量)の量的関係を調査した研究は少ない。これまでにラットやネコ、ヒトの体性感覚刺激において、誘発電位の大きさと賦活脳血流量の関係が調べられている^{16, 22, 26)}。しかし、対象とする動物や計測方法の違いにより、必ずしも統一した見解は得られていなかった。最近の研究では、脳賦活時のニューロン活動の大きさと賦活脳血流量には相関があるという結論に収束しつつある^{30, 35)}。

Ngaiらはラットの座骨神経を様々な頻度で電気刺激し、体性感覚野における脳表誘発電位と賦活脳血流量を計測している³⁵⁾。彼らは、脳表誘発電位の大きさ(amplitude)と賦活脳血流量の間に相関は認められないが、誘発電位の大きさと刺激頻度(周波数)の積は賦活脳血流量と有意な相関があることを明らかにした。これは、賦活脳血流量が刺激中の血流変化量の時間積分値となるのに対し、脳表誘発電位は刺激継続中のニューロン活動の時間的な積分量を表現しないことに起因する。誘発電位の大きさに刺激頻度を掛け合わせることは、刺激中のニューロン活動の時間積分量を近似することになる。その結果として賦活脳血流量が刺激中のニューロン活動の大きさに比例するという結論が導かれた。

しかし、体性感覚野でのニューロン活動は一定頻度を超えた抹消刺激によって抑制を受けることや¹⁵⁾、高頻度パルスに対する慣れが知られている。つまり、誘発電位の大き

*Tetsuya MATSUURA, 愛媛大学理学部生物地球圏科学科(〒790-8577 松山市文京町3)

**Iwao KANNO, 秋田県立脳血管研究センター(〒010-0874 秋田市千秋久保田町6-10)

図1 ラット後肢への電気刺激に対する体性感覚野のニューロン応答と賦活脳血流量 A, 様々な刺激頻度(5秒)に対する誘発電位。刺激頻度の増加にともないスパイク数は増加するが平均電位は減少する。黒点は刺激パルスのタイミングを示す。B, 様々な刺激頻度に対する局所脳血流量変化。賦活脳血流量は5Hzで最大となる。横棒は刺激時間(5秒)を、縦棒は5%の血流増加をそれぞれ示す。

さと刺激頻度の単順な掛け合わせは、ニューロン活動の時間積分量を正確に反映しない。我々は、ラット後肢への様々な頻度の電気刺激に対する賦活脳血流量をLDFで計測するとともに、体性感覚野のニューロン活動を皮質に挿入した金属電極で記録した(図1)。皮質への電極挿入は脳表電極に比べて狭い範囲のニューロン活動が検出できる。個々の刺激パルスに対するニューロン応答も記録できる。刺激中に得られるスパイク電位の時間積分量を賦活部位におけるニューロン活動の時間積分量と仮定し、賦活脳血流量との関係を検定した。その結果、賦活脳血流量はスパイク電位の時間積分量に有意に相関するが(図2)、誘発電位のスパイク数や平均電位には相関しないことを明らかにした³⁰⁾。現在のところ、脳活動と賦活血流量の間に比例関係があるという概念は多くの研究者によって支持されている。しかし、賦活血流量がニューロン活動によって消費された代謝物質の要求量に依存しているかどうかは不明である(後述)。

2) 賦活脳血流量の時間的遅延

抹消刺激に対する体性感覚野のニューロン活動の潜時は約10ミリ秒である²⁶⁾。賦活脳血流は刺激開始から約0.5秒で増加を始め、終了後4～5秒かけてゆるやかに刺激前のレベルに低下する^{26, 30)}。賦活脳血流量の時間変化はニューロン活動のそれを表現しているのだろうか？

体性感覚野の活動は5Hz前後の刺激に対して最大とな

図2 ニューロン活動と賦活脳血流量の関係 様々な刺激頻度に対する賦活脳血流量とニューロン活動の時間積分量は相関する。エラーバーは標準偏差(n=12)。

る^{16, 22, 35, 46)}。刺激頻度を5Hzに固定し、刺激の持続時間を変化させた場合の体性感覚野のニューロン活動と対応部位における賦活脳血流量の時間変化を図3に示す。体性感覚野に挿入した記録電極から得られる誘発電位の大きさは刺激直後の数スパイクで最大となる。その後段階的に減少し、約3秒でその反応は一定レベルに落ち着く。賦活脳血流量は刺激後3～4秒で最大となる。15秒刺激に対する賦活脳血流は刺激開始から7～8秒で一定のレベルまで減少し、

刺激中このレベルを保持する。つまり、刺激時間が長くなると賦活脳血流は二相性の変化(initial peakとplateau phase)を示す。一方、1Hz刺激に対する誘発電位の大きさは刺激中一定のレベルを保つ。1Hz刺激の賦活脳血流は約4秒で最大となり刺激中そのレベルを保持する。その反応に二相性の変化は認められない。15秒刺激に対する誘発電位と賦活脳血流量の変化から、賦活脳血流はニューロン活動の時間的変化をゆるやかに反映しているといえる。し

図3 5Hzおよび1Hz刺激に対するニューロン活動と賦活脳血流量の時間変化 A, ラット後肢への電気刺激に対するニューロン応答の時間変化。5Hz刺激に対する誘発電位の大きさは刺激直後の数スパイクで最大となり、その後段階的に減少する。刺激後約3秒で一定レベルに落ち着く。1Hz刺激に対する誘発電位の大きさは刺激中一定のレベルを保つ。縦棒は2mVの電位変化を示す。B, ラット後肢への刺激に対する賦活脳血流量の時間変化。賦活脳血流は刺激後約0.5秒で増加を開始し、3～4秒で最大となる(initial peak)。5Hz, 15秒刺激に対する賦活脳血流は刺激開始から7～8秒で一定のレベルまで減少し、刺激中このレベルを保持する(plateau phase)。1Hz刺激の賦活脳血流に二相性の変化は認められない。縦棒は5%の血流増加を示している。

かし、刺激時間が短い場合(2秒や5秒)、ニューロン活動の時間変化はゆるやかな血管反応にマスクされる。

ニューロン活動に対する賦活脳血流の時間的な遅延は、血管自体の反応が鈍いのか、あるいは血管反応を引き起こす血管調節物質の関与がゆるやかなのか、現在のところ明らかにされていない。血管平滑筋のゆるやかな反応がモルモットの腸血管で報告されているが、脳血管では不明である。脳血管や賦活時の血管調節物質の時間的な動態を詳細に検討する必要がある。

3) 代謝と賦活脳血流量

脳活動のエネルギー源はその90%がグルコースである。酸素存在下でグルコースの分解によって得られるエネルギーがニューロン活動に利用される。グルコースの利用量は、オートラジオグラフィ法やPETによる代謝測定で知ることができる。オートラジオグラフィ法は脳切片をX線フィルムに感光させ、感光強度の違いから蓄積したトレーサー量を計測し画像化する。また、PETは陽電子放射線トレーサーの動態や集積を画像化することで、酸素やグルコースの代謝測定、脳血流量の定量計測などが可能である。オートラジオグラフィ法では大脳皮質の様々な部位における安静時の脳血流量とグルコース代謝の相関が²⁰⁾、PETによる賦活計測では賦活脳血流量とグルコース利用率の一致が明らかにされている¹³⁾。

賦活によって組織中の酸素濃度が低下すると血液から酸素の供給が行われる。これは賦活部位における酸化ヘモグロビンの減少や還元ヘモグロビンの増加から確認できる。内因性光計測は酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの吸光度の違いから、ヘモグロビン酸化レベルの増減を知ることができる。また、機能的MRIは常磁性体である還元ヘモグロビン濃度の変化から血液酸素レベルのコントラストを画像化できる。内因性光計測を用いた実験では脳賦活にともなう還元ヘモグロビンの増加が²⁴⁾、機能的MRIによる計測では酸化ヘモグロビンの減少(イニシャル・ディップ)が確認されている^{10, 33)}。酸素電極を用いた計測でも、賦活部位での組織酸素分圧の増加が報告されている⁴¹⁾。しかし、ニューロン活動にともなう脳組織の酸素消費率と賦活脳血流の増加率は一致しない。脳賦活時における組織での酸素消費量は脳血流増加率の1/10~1/3であることや、賦活部位でのグルコース利用量と酸素消費量が一致しないことがPETを用いた計測で明らかにされている^{12, 13)}。後で述べるように脳組織の高酸素分圧化は、賦活脳血流の過剰供給を誘導する。賦活脳血流量は組織における酸素要求量によって決定されるわけではない。

3. 賦活脳血流量の安静時脳血流量に対する比例説と平行説

二酸化炭素は脳血流に大きく作用する。血中二酸化炭素分圧の低下は脳血流量を減少させる。逆に、二酸化炭素分圧の上昇は脳血流量を増加させる。実際は二酸化炭素分圧の変化によってもたらされるpHの変化が血管平滑筋に作用し血流量変化を引き起こす²¹⁾。一酸化窒素やアデノシンなどの血管調節物質もこの系に関与している^{11, 45)}。二酸化炭素の血管に対する性質を利用すると、様々な安静時脳血流量(ベースライン血流量)に対する賦活時の脳血流量変化

を知ることができる。

Shimosegawaらは血中二酸化炭素分圧の揺動下でヒトの光刺激に対する賦活脳血流量をPETを用いて計測し、賦活脳血流量が安静時脳血流量に比例することを明らかにした³⁹⁾。同様の結果はラットを用いた実験でも報告されている²⁸⁾。血中二酸化炭素分圧の低下による安静時脳血流量の減少は体性感覚刺激に対する賦活脳血流量を低下させ、二酸化炭素分圧上昇による安静時脳血流量の増加は賦活脳血流量を増大させる(図4)。それぞれの状態で賦活にともなうニューロン活動に顕著な違いは認められないことから³⁾、同程度のニューロン活動のもとで安静時脳血流量に比例した賦活脳血流量の増加が確認されている。

以上の結果は、ニューロン活動の大きさが同じであれば賦活脳血流の増加率(ベースライン血流量からの増加率)が安静時脳血流量の増減に関係なく一定であることを示唆する。Bakalovaらは高二酸化炭素分圧下でラット後肢への様々な刺激頻度に対する体性感覚野のニューロン活動とそれにとりなう賦活脳血流量を計測し、正常時のそれと比較した³⁾。その結果、同程度のニューロン活動に対する賦活脳血流量の差は、脳賦活(刺激頻度)の増加にともない増大すること(図5A)や、ニューロン活動の大きさが同じであれば、安静時脳血流量で基準化した賦活脳血流の増加率(基準化賦活脳血流量)が一定であること(図5B)を明らかにした。賦活脳血流量が安静時脳血流量に比例することや、一定のニューロン活動に対する基準化賦活脳血流量が同じであることは、脳循環の古典的な考え方に基づく比例説を強く支持する。

脳賦活時は安静時脳血流量に関係なく一定量の血液が供給されるという平行説を支持する報告もある。Ancesらは、高二酸化炭素分圧下でラット前肢を電気刺激し、体性感覚野での賦活脳血流量を計測した²⁾。彼らは、賦活脳血流量

図4 安静時脳血流量と賦活脳血流量の関係 正常二酸化炭素分圧時の安静時および賦活脳血流量を100%とした場合の低二酸化炭素分圧時、高二酸化炭素分圧時の安静時脳血流量(横軸)および賦活脳血流量(縦軸)の変化率。賦活脳血流量は安静時脳血流量に比例する。エラーバーは標準偏差(それぞれn=10)。

図5 安静時脳血流量の増加と様々な刺激頻度に対する賦活脳血流量 A, 正常二酸化炭素分圧時のラット後肢への0.2Hz 刺激に対する賦活脳血流量を1とした場合の賦活脳血流量変化(相対値)。同じ刺激頻度に対する賦活脳血流量の差は刺激頻度の増加にともない増大する。B, 安静時脳血流量で基準化した賦活脳血流の増加率(基準化賦活脳血流量)。刺激頻度(ニューロン活動の程度)が同じであれば, 基準化賦活脳血流量は安静時脳血流量に関係なく一定である。エラーバーは標準偏差(n=12)。

が二酸化炭素分圧の増加にともなう安静時脳血流量の増加に関係なく一定であると述べている。PET による血中二酸化炭素分圧揺動下での視覚刺激に対する脳血流量測定³⁷⁾, 機能的 MRI による運動刺激や視覚刺激に対する賦活実験でも同様の報告がある^{5, 23)}。

比例説と平行説では, 脳賦活に対する微小循環の作用機序が異なる。比例説は供給される脳血流量が灌流圧と血管抵抗の比で決定されるという古典的な物理関係で説明が成り立つ。つまり, 脳血流量(CBF)=灌流圧(P)/血管抵抗(R)から, $\Delta CBF = -\Delta R/R \cdot CBF$ の関係が導かれる。この関係は, 賦活によって増加した脳血流量が安静時の脳血流量に比例することを示している。賦活脳血流量はニューロン活動にともなう血管反応に依存するが, 賦活時の代謝物質の要求量とは独立に決定されるという我々の仮説を説明する上で都合がよい。一方, 平行説では賦活脳血流量の調節にその絶対量を調節するための機序—例えばフィードバック機構—が必要となる。平行説を支持する賦活脳血流量の変化は, 賦活の大きさに相当した代謝物質の供給が行われることを示しており, 賦活脳血流量が代謝物質の要求量によって決定されることを意味する。しかし, このことを証明するデータは現在のところ得られていない。

4. 組織への酸素の過剰供給と賦活脳血流量

1) 血液の高酸素分圧化は賦活脳血流を過剰に供給する

高酸素分圧下における賦活脳血流量の変化は Kanno らによって最初に報告された¹⁷⁾。彼らは PET を用いて光刺激に対する賦活脳血流の変化を高酸素分圧状態におかれたヒトで計測した。血液の高酸素化は, 脳組織の酸素濃度や酸素分圧を上昇させる。賦活脳血流量が代謝によって消費された酸素量によって決定される場合, 高酸素分圧下の賦

活脳血流の供給は正常酸素分圧時に比べ減少すると考えられる。しかし, 高酸素分圧時の賦活脳血流量は正常時のそれよりも大きくなる。脳組織における酸素要求量と賦活脳血流量によってもたらされる酸素供給量は必ずしも一致しない。この現象は, 機能的 MRI や LDF を用いた計測でも確認されている^{18, 27, 29)}。

我々は100%酸素吸引状態のラット後肢への電気刺激(5 Hzと10Hz)に対する賦活脳血流量を正常酸素分圧時のそれと比較した(図6)。高酸素分圧時の安静時脳血流量は正常時に比べ約5%減少する。これは, 活性酸素の増加によって血管拡張作用のある一酸化窒素が減少し, その結果として血管収縮が引き起こされ血流量が低下したものと考えられる¹⁴⁾。一方, 高酸素分圧時の賦活脳血流量は正常時と比較し5Hz 刺激で約60%, 10Hz 刺激で約40%の増大を示す(図6B)。さらに, 高酸素分圧下では賦活血流の増加のタイミングが正常時と比較し約150ミリ秒早くなる(図6A)。ニューロン活動の大きさは変化しない²⁷⁾。高酸素分圧時の動脈血酸素分圧は正常時の約5倍であり, これは脳組織の酸素分圧が正常時と比較し約20%増加していることになる⁴⁰⁾。高酸素分圧状態では脳組織に非常に多くの酸素が存在するにも関わらず, 賦活脳血流が敏速かつ過剰に供給される。

血液の高酸素分圧化による安静時脳血流量の低下が賦活脳血流量の増大をもたらす原因ではない。前述のように低二酸化炭素分圧下では正常時と比較し安静時脳血流量が低下するが, 賦活脳血流量の増大は起こらない²⁸⁾。脳組織の過剰な酸素供給あるいは高酸素分圧化が賦活脳血流量の調節機構に何らかの影響を与えると考えられる。

2) 高酸素分圧時の賦活脳血流の過剰供給と一酸化窒素

一酸化窒素は脳賦活時の血管調節物質であるアデノシン

図6 高酸素分圧時の賦活脳血流量 A, 高酸素分圧時の5Hz, 5秒刺激に対する血流変化。高酸素分圧下(実線)では, 正常酸素分圧時(破線)と比較し, 賦活脳血流が敏速かつ過剰に供給される。刺激時の血圧に変化は見られない。反応曲線は安静時脳血流量で基準化したものを示す。縦棒は10%の血流増加, ハッチラインは刺激時間をそれぞれ示す。B, 正常および高酸素分圧時の5Hz および10Hz 刺激(5秒)に対する賦活脳血流量の比較。刺激頻度が変化しても高酸素分圧時の賦活脳血流量の増大は起こる(* $p < 0.05$)。酸素が脳賦活に伴う血流増加の調節機構に何らかの影響を与えていることを示唆する。エラーバーは標準偏差(5Hz ; $n = 13$, 10Hz ; $n = 9$)。

図7 一酸化窒素合成抑制と賦活脳血流量 A, B, 一酸化窒素合成酵素活性阻害剤(LNA)の静脈投与後の賦活脳血流量変化。正常酸素分圧時はLNA 投与前後の賦活脳血流の増加率に有意な変化は認められない(A)。高酸素分圧下でのLNA 投与は正常時と比べ賦活脳血流量を減少させる($p < 0.01$)(B)。反応曲線は安静時脳血流量で基準化したものを示す。縦棒は10%の血流増加, 横軸は刺激時間(5Hz, 5秒)。C, LNA 静脈投与後のニューロン活動(時間積分量)の変化。高酸素分圧下のLNA 投与は抹消刺激に対するニューロン活動を低下させるが(* $p < 0.05$), 正常酸素分圧下では影響しない。エラーバーは標準偏差(それぞれ $n = 17$)。

やカルシウムなどの産出に参与している^{7,8)}。また、一酸化窒素自体にも強い血管拡張作用があり脳血流量の調節に重要な役割を担っている^{1,6)}。高酸素分圧状態では活性酸素の増加によって一酸化窒素が減少する。一酸化窒素の合成阻害は賦活脳血流量を低下させることから⁹⁾、高酸素分圧化によってもたらされる一酸化窒素の低下が賦活脳血流の過剰供給の成因であるとは考えにくい。ラット胎児では、高酸素分圧下における一酸化窒素合成酵素の活性上昇が報告されている³⁶⁾。このような高酸素分圧状態での一酸化窒素合成系の変化によって賦活脳血流の過剰供給がもたらされる可能性がある。

N^{ω} -nitro-L-arginin(LNA)は一酸化窒素合成酵素の活性抑制剤であり、神経性および内皮性の一酸化窒素合成酵素の酵素活性を抑制する。LNA の静脈注入は安静時脳血流量を低下させる。これは、LNA の静脈注入により脳血管における一酸化窒素の合成が阻害されたことを意味する。しかし、正常酸素分圧時において LNA 投与後の賦活脳血流の増加率は、投与前と比較し有意に変化しない(図7A)。LNA の静脈投与は全身への拡散によってその濃度は著しく低下する。正常酸素分圧時の LNA 投与は、抵抗血管など比較的太い血管での一酸化窒素合成を抑制することで安静時脳血流量を減少させるが、その濃度が不十分であるために賦活脳血流量の調節に参与する局所機構やニューロン活動には影響しないと考えられる。

一方、LNA 投与状態では高酸素分圧下での賦活脳血流の過剰供給は起こらない。逆に賦活脳血流量を正常時と比べ約37%減少させる(図7B)。正常酸素分圧時には影響が認められなかった LNA の静脈投与が、高酸素分圧下では作用する。また、高酸素分圧下の LNA 投与はニューロン活動にも影響をおよぼしその活動を正常時に比べ約11%低下させる(図7C)。ニューロン活動と賦活脳血流量には比例関係があることから、高酸素分圧下における LNA 投与後の賦活脳血流量はニューロン活動の低下に比べ過度に減少したことになる。このことは、高酸素分圧時の賦活脳血流の過剰供給の一端に一酸化窒素合成系の変化が参与していることを示唆している³¹⁾。しかし、高酸素分圧状態ではなぜLNAが強く作用するのか、そのメカニズムに関する解釈は想像の域を出ない。

5. 脳血流量の調節メカニズム

1) 安静時脳血流量の調節血管

脳血流の調節は細動脈レベルの比較的太い血管(抵抗血管)で行われ、毛細血管は血流調節に積極的に参与しないと考えられてきた。毛細血管は内皮細胞に囲まれた硬質なチューブであるのに対し、抵抗血管にはその収縮や拡張に必要な血管平滑筋と神経終末が存在するという理由からである。しかし最近では、生理条件の変化にともなう毛細血管径の変化が確認されている。Duelli と Kuschinsky は低二酸化炭素分圧時と高二酸化炭素分圧時のそれぞれに固定した脳切片の毛細血管径を測定し、高二酸化炭素分圧時における毛細血管の拡張を示した⁹⁾。Villringer らは生体脳での毛細血管動態を共焦点レーザー顕微鏡観察で観察し、高二酸化炭素分圧下での毛細血管の拡張を明らかにした⁴⁴⁾。高酸素分圧状態での毛細血管の収縮も報告されている⁴²⁾。

LDF は毛細血管網における赤血球速度と容積の変化を

図8 脳血流量の低下と赤血球動態 正常ガス分圧時を100%とした場合の低二酸化炭素分圧時と高酸素分圧時の脳血流量、赤血球容積および赤血球速度の変化率を示している。低二酸化炭素分圧時や高酸素分圧時は正常時と比較し安静時の脳血流量が低下する。低二酸化炭素分圧下における血流量低下の主な原因は赤血球速度の低下にある(* $p < 0.01$)。高酸素分圧下では赤血球容積が低下し(* $p < 0.01$)、赤血球速度はわずかに上昇する。エラーバーは標準偏差(低二酸化炭素分圧; $n = 10$, 高酸素分圧; $n = 22$)。

計測できる。毛細血管における赤血球速度の変化は、その上流に存在する抵抗血管の変化を反映する。また、赤血球容積の変化は毛細血管の拡張や収縮による毛細血管ボリュームの変化を反映する。赤血球速度と容積といった LDF シグナルの変化から、抵抗血管や毛細血管の変化を推測できる。

前述のように血中二酸化炭素分圧の低下や酸素分圧の上昇は、安静時の脳血流量を低下させる(図8)。脳血流量の低下という同一の現象をみても、いくつかのメカニズムが存在する。低二酸化炭素分圧下における脳血流量低下の主な原因は赤血球速度の低下である。二酸化炭素の減少にともなう抵抗血管の収縮により毛細血管への灌流圧が低下したことによる。この時、赤血球容積はほとんど変化しない。これは、古典的リクルートメントモデルを否定する。リクルートメントモデルとは脳血流の増加時に血液導通のなかった毛細血管へ新たな血流が流入するという仮説である¹⁹⁾。これが正しい場合、血流減少時には血液導通のない毛細血管がさらに増加することになり、赤血球容積の減少が起こるはずである。一方、高酸素分圧時には赤血球容積が低下する。赤血球速度はわずかに上昇する。血液中の酸素濃度の増加は抵抗血管や毛細血管の収縮を引き起こす。高酸素分圧時の安静時脳血流量の減少には、抵抗血管の収縮とそれよりも大きな毛細血管ボリュームの減少が関与すると考えられる²⁹⁾。

二酸化炭素分圧の上昇にともなう血流量の増加は赤血球速度と容積をともに増加させる。その割合は赤血球速度の方が大きい^{28,32)}。二酸化炭素の増加は抵抗血管の血管平滑筋を拡張させる。その結果、毛細血管網での赤血球速度が増加し、灌流圧の増加にともなう毛細血管の受動的な拡張により赤血球容積が増加する。より高濃度の二酸化炭素の吸引は、より大きな血流量の上昇と赤血球速度の増加をも

たらず。しかし、赤血球容積は一定以上の増加率を示さない。脳血流量の増加が約75%に達すると、毛細血管ボリュームは物理的限界をむかえることになる³²⁾。

2) 賦活脳血流量の調節血管

賦活時の血流調節血管については未だ決着を得ていない。賦活脳血流量は抵抗血管径の拡張とそれともなう毛細血管の受動的な変化によって調節されるというのが現在の主流な概念である^{19, 34)}。しかし、毛細血管の積極的な関与を示唆する報告も存在する^{24, 26)}。また、細動脈と毛細血管の電気的な情報交換の存在も報告されている⁴⁾。我々は、抵抗血管と毛細血管の二重調節を主張してきた^{25, 26)}。LDF による脳賦活実験から抵抗血管のみによる調節では説明できない現象が確認されている。

賦活脳血流の増加時には赤血球速度や容積が同時に増加を始める²⁶⁾。モデル計算によると、抵抗血管の拡張とそれともなう毛細血管の受動的変化には0.5～1秒の時間的なずれが存在する。赤血球速度と容積が同時に変化するには、毛細血管ボリュームの能動的な変化が必要となる。また、賦活脳血流量の大きさによって赤血球速度や容積の関与が変化する(図9)。脳でのニューロン活動が小さく賦活脳血流量が小さな場合は、赤血球容積の反応量が赤血球速度よりも大きい。ニューロン活動の増加にともない賦活脳血流量が大きくなるにつれて、両者の反応量は等しくなる。この変化は二酸化炭素分圧の上昇にともなう脳血流の増加反応と異なる。脳賦活にともなう脳血流の増加は二酸化炭素による血流増加とは異なるメカニズムによって支配されていることになる³²⁾。我々は、賦活脳血流量は抵抗血管と毛細血管の両者により調節されており、賦活の程度が小さな場合は毛細血管の関与が大きく、賦活の程度が大きくなるにしたがって抵抗血管の関与が徐々に大きくなると考え

図9 賦活脳血流量と赤血球動態 様々な刺激頻度に対する賦活脳血流量、赤血球容積と赤血球速度の反応量を示す。ニューロン活動が小さく賦活脳血流量が小さな場合は、赤血球容積の反応量が赤血球速度の変化に比べ大きい(* $p < 0.05$)。賦活脳血流量の増加にともない両者の反応量は等しくなる。これらは、脳賦活時における抵抗血管と毛細血管の二重調節の可能性を示唆している。エラーバーは標準偏差($n=14$)。

ている。細静脈が賦活脳血流量の調節に関与しているという報告もあるが、それを直接支持するデータは得られていない。

3) 賦活脳血流量の調節因子

賦活脳血流は神経性調節と化学的調節の二大調節系に支配される^{25, 43)}。神経性調節ではアドレナリン神経系の血管収縮作用、コリン神経系や一酸化窒素神経系の血管拡張作用などが知られている。これらは脳動脈などの比較的太い血管に作用すると考えられ、その神経分布が組織学的に証明されている。また脳幹部から皮質に向かう神経繊維の毛細血管など細い血管系への作用も存在する。青斑核からのアドレナリン性繊維が毛細血管の透過性に関与していることや、マイネルト核から発するコリン性繊維の代謝を介した間接的な関与が報告されている。脳内の局所神経による微小循環調節も議論されている。

血管調節物質としては、プロトン、アデノシン、カリウムイオンなどを挙げることができる。また、メッセンジャーとしての二酸化炭素、酸素、一酸化窒素や一酸化炭素などガス体による血管調節も知られている。これら物質の単独での作用は考えにくい。脳賦活時にはこれらの協調や拮抗による抵抗血管や毛細血管への複雑な作用が考えられる²⁵⁾。

6. おわりに

脳におけるニューロン活動は賦活部位での血流量を増加させる。その目的は、代謝によって消費されたエネルギーを補充するための様々な物質の供給である。しかし、賦活脳血流量はそれら物質の絶対的な消費量を反映しない。高酸素分圧や高二酸化炭素分圧状態では、脳への酸素や血流の供給が安静時に比べ増加する。逆に低二酸化炭素分圧状態では安静時脳血流量は減少する。それに関わらず、高酸素分圧時には賦活脳血流が過剰に供給され、二酸化炭素分圧の変化によってもたらされる賦活脳血流量は安静時の脳血流量に比例する。これらの現象から、ニューロン活動に比例する賦活脳血流の変化は、ニューロン活動にともなう血管調節因子の血管への作用を反映するが、賦活脳血流量は脳組織における酸素消費量や代謝物質の要求量とは独立に決定されると考えられる。

脳賦活時の血流調節機序が少しずつ明らかにされているが不明な点も多く残されている。代謝物質の要求量に独立した賦活脳血流量は、生物進化の過程で得た生存に必要な補償機構の一つである。進化のどの段階でこのような特殊性を獲得したのかを調査することで、その必要性が明らかになるであろう。また、新たな光学機器や観察手法の開発により、血管二重調節の仮説の信憑性も明らかにされなければならない。これら基礎的な研究が、脳における微小循環調節を理解する上で重要な基盤の一つとなることを期待したい。

ここで紹介した一連の研究は、科学技術振興事業団共同研究推進事業「脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する研究」の一部として行われたものである。本稿の作成にご協力いただいた秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部の嬉正勝さんに感謝いたします。

文 献

- 1) Akgören, N., Fabricius, M. & Lauritzen, M.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 5903-5907 (1994)
- 2) Ances, B.M., Greenberg, J.H. & Detre, J.A.: Brain Res., 911, 82-88 (2001)
- 3) Bakalova, R., Matsuura, T. & Kanno, I.: Jpn. J. Physiol., 51, 201-208 (2001)
- 4) Beach, J.M., McGahren, E.D. & Duling, B.R.: Am. J. Physiol., 275, H1489-H1496 (1998)
- 5) Corfield, D.R., Murphy, K., Josephs, O., Adams, L. & Turner, R.: Neuroimage, 13, 1207-1211 (2001)
- 6) Dirnagl, U., Lindauer, U. & Villringer, A.: 1993 Neurosci. Lett., 149, 43-46 (1993)
- 7) Dirnagl, U., Niwa, K., Lindauer, U. & Villringer, A.: Am. J. Physiol., 267, H296-H301 (1994)
- 8) Dreier, J.P., Körner, K., Görner, A., Lindauer, U., Weih, M., Villringer, A. & Dirnagl, U.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 15, 914-919 (1995)
- 9) Duelli, R. & Kuschinsky, W.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 13, 1025-1028 (1993)
- 10) Ernst, T. & Hennig, J.: Magn. Reson. Med., 32, 146-149 (1994)
- 11) Estevez, A.Y. & Phillis, J.W.: Brain Res., 758, 1-8 (1997)
- 12) Fox, P.T. & Raichle, M.E.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 1140-1144 (1986)
- 13) Fox, P.T., Raichle, M.E. & Mintun, M.A.: Science, 241, 462-464 (1988)
- 14) Hashida, K., Sasaki, K. & Makino, N.: Free Radic. Res. 33, 147-156 (2000)
- 15) Hellweg, F.C., Schultz, W. & Creutzfeldt, O.D.: J. Neurophysiol., 40, 463-479 (1977)
- 16) Ibáñez, V., Deiber, M.P., Sadato, N., Toro, C., Grissom, J., Woods, R.P., Mazziotta, J.C. & Hallett, M.: Brain, 118, 1339-1351 (1995)
- 17) Kanno, I., Fujita, H. & Hatazawa, J.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 17, S3 (1996)
- 18) Kashikura, K., Kashikura, A., Zhang, X., Kershaw, J., Matsuura, T. & Kanno, I.: Neurosci. Lett., 299, 53-56 (2001)
- 19) Kuschinsky, W. & Paulson, O.B.: Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 4, 261-286 (1992)
- 20) Kuschinsky, W., Suda, S. & Sokoloff, L.: Am. J. Physiol., 241, H772-H777 (1981)
- 21) Lassen, N.A.: Peripheral circulation, 337-358, John Wiley & Sons Inc. (1978)
- 22) Leniger-Follert, E. & Hossmann, K.A.: Pflüegers Arch., 380, 85-89 (1979)
- 23) Li, T.Q., Kastrup, A., Moseley, M.E. & Glover, G.H.: J. Magn. Reson. Imaging, 12, 757-762 (2000)
- 24) Malonek, D. & Grinvald, A.: Science, 272, 551-554 (1996)
- 25) 松浦哲也, 藤田英明, 柏倉健一, 菅野 巖: 比較生理生化学, 16, 180-190 (1999)
- 26) Matsuura, T., Fujita, H., Seki, C., Kashikura, K., Yamada, K. & Kanno, I.: Jpn. J. Physiol., 49, 289-296 (1999)
- 27) Matsuura, T., Fujita, H., Kashikura, K. & Kanno, I.: Jpn. J. Physiol., 50, 115-123 (2000)
- 28) Matsuura, T., Fujita, H., Kashikura, K. & Kanno, I.: Neurosci. Res., 38, 341-348 (2000)
- 29) Matsuura, T., Kashikura, K. & Kanno, I.: Comp. Biochem. Physiol. A, 129, 363-372 (2001)
- 30) Matsuura, T. & Kanno, I.: Neurosci. Res., 40, 281-190 (2001)
- 31) Matsuura, T. & Kanno, I.: Comp. Biochem. Physiol. A, 131, 267-274 (2002)
- 32) Matsuura, T. & Kanno, I.: Jpn. J. Physiol., 51, 703-708 (2001)
- 33) Menon, R.S., Ogaw, S., Stripp, J.P., Anderson, P. & Ugurbil, K.: Magn. Reson. Med., 33, 453-459 (1995)
- 34) Ngai, A.C., Meno, J.R., & Winn, H.R.: J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 124-127 (1995)
- 35) Ngai, A.C., Jolley, M.A., D'Ambrosio, R., Meno, J.R. & Winn, H.R.: Brain Res., 837, 221-228 (1999)
- 36) Potter, C.F., Kuo, N., Farver, C.F., McMahon, J.T., Chang, C., Agani, F.H., Haxhiu, M.A. & Martin, R.J.: Pediatr. Res. 45, 8-13 (1999)
- 37) Ramsay, S.C., Murphy, K., Shea, S.A., Friston, K.J., Lammertsma, A.A., Clark, J.C., Adams, L., Guz, A. & Frackowiak, R.S.: J. Physiol., 471, 521-534 (1993)
- 38) Roy, C.S. & Sherrington, C.S.: J. Physiol., 11, 85-121 (1890)
- 39) Shimosegawa, E., Kanno, I., Hatazawa, J., Fujita, H., Iida, H., Miura, S., Murakami, M., Inugami, A., Ogawa, T., Itoh, H., Okudera, T. & Uemura, K.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 15, 111-114 (1995)
- 40) Shinozuka, T., Nemoto, E.M. & Winter, P.M.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 9, 187-195 (1989)
- 41) Silver, I.A.: Cerebral vascular smooth muscle and its control, 49-61, Elsevier (1978)
- 42) Tomita, M., Fukuuchi, Y., Tanahashi, N., Kobari, M., Takeda, H., Yokoyama, M., Ito, D. & Terakawa, S.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 15, S271 (1995)
- 43) Villringer, A. & Dirnagl, U.: Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 7, 240-276 (1995)
- 44) Villringer, A., Them, A., Lindauer, U., Einhäupl, K. & Dirnagl, U.: Circ. Res., 75, 55-62 (1994)
- 45) Wang, Q., Paulson, O.B. & Lassen, N.A.: J. Cereb. Blood Flow Metab., 12, 947-953 (1992)
- 46) Woolsey, T.A., Rovainen, C.M., Cox, S.B., Henegar, M.H., Liang, G.E., Liu, D., Moskalenko, Y.E., Sui, J. & Wei, L.: Cereb. Cortex, 6, 647-660 (1996)