



Title	生体におけるリズム現象の制御とゆらぎに関する研究
Author(s)	河原, 剛一
Citation	電子科学研究, 4, 33-39
Issue Date	1997-02
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/24371">https://hdl.handle.net/2115/24371</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P33-39.pdf



# 生体におけるリズム現象の 制御とゆらぎに関する研究

適応制御研究分野 河原 剛 一

生体には多種・多様なリズム現象が存在しており、それぞれのリズムは個体の生命の維持と密接に関連している。生体に対する外環境からの周期性外力、もしくは生体のリズム活動の結果として生ずる様々な周期性外力を除去しても基本的なリズムは存続することから、ほとんどの生体リズムは生体内部で内因性に形成されていると考えられている。そしてそれらの基本的リズムは、神経系や内分泌系の複雑な制御を受けており、それが生体システムの持つ柔らかな性質、例えば外環境および内環境の変化へ対するシステムの適応性発現の基盤となっている。またそのことは、通常我々が観察している複雑な生体リズムゆらぎの起源ともなっている。電子科学研究所へ赴任してから間もないこともあり、ここでは生体リズムの制御とゆらぎに関する私のこれまでの研究を紹介すると共に、本研究分野の今後の研究展開について述べる。

## 1. はじめに

生体には比較的短周期の呼吸や心拍のリズムから、ほぼ1日を周期とする体温や睡眠・覚醒リズム、さらには一月、一年を単位とする長周期のリズムまで多くのリズム現象が存在しており、それらは生体機能の発現と密接に関連している。例えば、ほぼ1日を周期とするサーカディアンリズムは、地球の自転に基づいた生体外環境の変化に対して、生体が悠久なる進化の過程で適応的に獲得し、そして遺伝子記憶として蓄えられてきたものと考えることが出来る。また、呼吸や循環などの比較的短周期のリズムは、生体やそれを構成している器官の物理的な大きさ・容量の制限条件下において、生体がある機能の発現に定型的な繰り返し動作を生存戦略として採用したことの必然であると考えられる。

ほとんどの生体リズムは、生体に対する外界からの周期的な感覚入力、もしくは周期的運動の結果として生じる、中枢への周期性を持った感覚入力を排除しても存続することから、少なくとも基本的なリズムは生体内部の中枢神経系内で形成されていると推定される。そしてそれらの基本的なリズムが、神経性および体液性の制御を受けて修飾され、ゆらぎを持った生体

リズムとして観察されることになる。古来、生理科学の基本原則は「ホメオスタシス（生体恒常性）」の概念であり、生体内環境は外環境の変動に対して一定に保たれるように生体制御系が機能しており、もしある生理パラメータがゆらいでいけばそれは単なる雑音に過ぎない無意味な変動と考えられてきた。しかし、最近ではそのような常識的な概念が覆されつつあり、「ゆらぎ」とくに生体リズムのゆらぎ現象に関し、非線形力学などその解析手法の発展と相まって、ゆらぎことの生理学的・病理学的意味が着目されるようになってきた。

以上のように、生体における種々のリズム現象は個体の生命の維持にとって基本的でかつ重要な機能発現であり、これまで私は学生をはじめとする多くの方々の協力のもとに、生体リズムの制御とゆらぎについて研究を行ってきた。本稿では多種・多彩な生体リズムのなかから呼吸・心拍そして歩行のリズムを取り上げ、これまで私が行ってきた研究の概要を解説する。

## 2. 呼吸運動と姿勢の神経制御機構

呼吸は血液・ガスホメオスタシス達成のための、ガス交換を目的とする周期的な運動である。生命の維持にとって極めて重要なガス交換のための呼吸は、それ

故に強い自律性を有する運動であり、意識の低下した状態、例えば睡眠時においても持続するのは必然である。それにもかかわらず、呼吸運動は随意意志によっても制御が可能であるという特徴を有している。循環系とは異なる呼吸運動のこのような性質は、生物が進化のある段階で呼吸に使用するのと同じの器官を他の機能、すなわち高い随意性が要求される生物間コミュニケーションの手段としての発声・言語機能発現に共用した生物の戦略に基づいているのではないかと推測している。実際、哺乳動物の主要な呼吸筋である横隔膜は、随意意志によって制御可能な骨格筋である。私は、生物が採用したこの戦略が睡眠時における呼吸障害と密接に関連していると考え、その神経機構の解明を試みた。

## 2.1 呼吸運動と抗重力筋活動の同時抑制

哺乳動物の脳幹内呼吸リズム形成機構をマクロ的・非線形自励振動子として捉え、無麻酔・除脳ネコを実験動物として用いて、呼吸リズムの外力に対する引き込み現象の解析を行ってきた<sup>[1]</sup>。呼吸振動子に対する外力として歩行振動子からの周期性外力を想定し、歩行運動時における呼吸リズムのゆらぎに着目して、歩行リズムに対する呼吸リズムの引き込み現象の存在とそのパラメータ条件とを明らかにした<sup>[2]</sup>。この実験過程において、動物が除脳固縮に依って歩行が不可能であった場合、脳幹の橋中心被蓋野 (Dorsal Tegmental Field, DTF) に微小電気刺激を加えることによって固縮の除去を試みた。DTF 部位は森、河原らの研究によって、抗重力筋活動の強力な抑制効果を持つことが分かっていた<sup>[3]</sup>。ところが DTF 刺激は抗重力筋活動ばかりではなく、呼吸運動も強く抑制することを見つけた<sup>[4]</sup>。図 1 に、DTF 刺激によって誘発された後肢抗重力筋活動と呼吸運動の同時抑制現象の例を示した。DTF 刺激効果は次の 3 点に纏められる。(i) 刺激により後肢・抗重力筋であるヒラメ筋活動は著しく減弱し、そして消失した筋活動は刺激停止後においても長時間回復しない。刺激強度を上げることによって、ほぼ全身の筋緊張が失われ、*atonia* となる。(ii) 横隔膜筋活動も刺激により強く抑制されるが、刺激中にもその活動は徐々に回復する。(iii) 刺激停止後においては rebound 的な横隔膜筋活動の増強が生ずるが、ヒラメ筋活動は抑制されたままである。

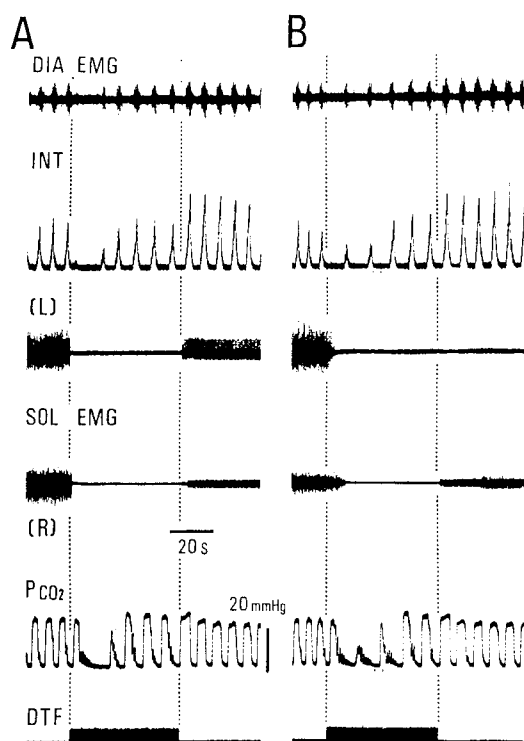


図 1 除脳ネコの脳幹刺激による呼吸と筋緊張の同時抑制。A, B は同一ネコにおける同一部位の刺激効果であるが、刺激強度がそれぞれで異なり、A では  $50 \mu\text{A}$ 、B では  $40 \mu\text{A}$  である。DIA. EMG, 横隔膜筋電図；INT, 積分筋電図；SOL. EMG, ヒラメ筋筋電図； $\text{PCO}_2$ , 呼気ガス中の  $\text{CO}_2$  分圧；DTF, 橋中心被蓋野

以上の刺激効果をもたらす脳幹内部位は、背腹側方向には極めて限局しており、しかも筋緊張の抑制と呼吸運動の抑制とは常に link していた。従来この同時抑制現象が見過ごされてきたのは、DTF 刺激による筋緊張の抑制効果は刺激中のみならず刺激停止後も長時間持続するのに対し、呼吸運動は刺激によりいったんは強く抑制されるが刺激中にも回復し、見かけ上は呼吸抑制効果が存在していないように見えるためと思える。

DTF 刺激は上述したように横隔膜筋活動を強く抑制するが、横隔膜と同様に哺乳動物における吸息筋である外肋間筋活動も抑制し、とくに刺激によって消失した外肋間筋の tonic な成分は刺激の停止後も回復しない<sup>[5]</sup>。また DTF 刺激は、舌の patency を保持するためのおとがい舌筋を支配している舌下神経活動も強く抑制する<sup>[6]</sup>。舌下神経には通常、その tonic な活動に呼吸リズムと同期したりズム性の活動が重畳してい

る。DTF 刺激は舌下神経活動の中でもとくにその tonic な活動を抑制し、その抑制効果は刺激停止後も長時間持続した。このことはヒラメ筋や外肋間筋の tonic な活動に対する効果と極似していた。このように DTF 刺激は、呼吸運動に関連した多くの骨格筋活動を抑制する。

DTF 刺激は全身の筋緊張の喪失現象、すなわち atonia を誘発するが、そのような骨格筋の強力な抑制下にあっても呼吸リズムは刺激中にも回復してくる。図 2 は DTF 刺激による呼吸運動の変化を示している。DTF 刺激で横隔膜筋活動は強く抑制され、30 秒以上におよぶ apnea となっていることが  $PCO_2$  の記録から推定できる。しかし、刺激中にも呼吸運動は徐々に回復し、刺激の後半部においては安定した呼吸となっている。ここで注目すべきことは、この期間での呼気終末  $CO_2$  分圧が刺激開始以前とほぼ同一のレベルに維持されていたことである。すなわち、刺激前と刺激中のこの期間内では、呼吸周波数などの呼吸パターンはそれぞれで大きく異なっているが、分時換気量はほぼ一定に維持されていたことになり、chemical regulation mechanism は刺激中にも正常に動作をしていたと考えられることである。

DTF 刺激の停止後には、呼吸活動の一過性の rebound 的な増強が見られ、hyperventilation となってその結果 hypocapnia となった。この rebound 現象は、一般的には強い抑制からの解放現象として知られてお

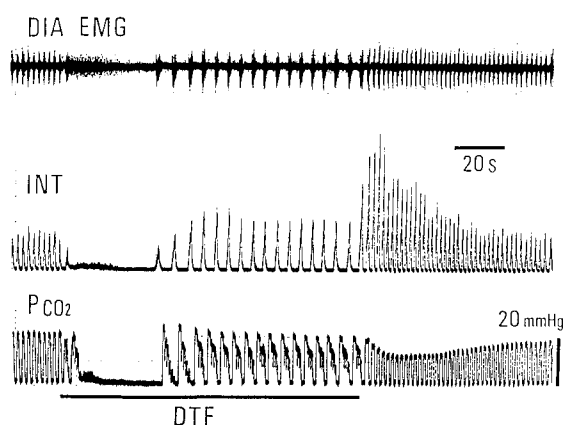


図 2 脳幹の微小電気刺激による呼吸運動の抑制とその回復過程。刺激によって呼吸は強く抑制され、無呼吸 (apnea) となるが、刺激中にも呼吸は回復する。刺激停止後には呼吸の rebound 的増強が起こる。

り、このことは呼吸は回復してはいるが、DTF 刺激による抑制が刺激中 adapt することなく持続していたことを示唆している。すなわち、刺激中における呼吸の回復は、DTF 刺激による抑制効果に拮抗した、強い respiratory drive が生じたためと考えられる。そして、この respiratory drive は呼吸抑制の結果としての動脈血  $CO_2$ ,  $O_2$  分圧の変化、とくに  $CO_2$  分圧の上昇が起源であると推定される。

## 2.2 呼吸・筋緊張同時抑制の神経機構と睡眠時における呼吸制御

呼吸運動や筋緊張の抑制に関与する DTF 部位には、ほとんど細胞体が存在していない。よって、DTF の刺激効果はその部位を通過している神経線維を活性化したことに基づくと推定できる。そこで、DTF の神経起源を、電気生理学および解剖学的に同定した。その結果、DTF の電気刺激によって逆行性応答をするニューロンがほぼ吻側橋網様核 (nucleus reticularis pontis oralis, PoO) に限局して認められ、しかも記録部位の連続微小電気刺激によって DTF 刺激効果を再現できることが分かった<sup>[7]</sup>。PoO ニューロンはコリン受容性ニューロンといわれていることから、次にこの部位に choline agonist である carbachol の微量注入を行った。DTF 刺激とは時間経過は異なるものの、呼吸運動と抗重力筋活動が同時に抑制された<sup>[8]</sup>。

次に、DTF 部位からの下行性投射を解析した。DTF 刺激によって単シナプス性に応答するニューロンは、尾側橋および延髄の巨大細胞性網様核 (nucleus reticularis gigantocellularis, NRGc) のやや背側部にほぼ限局して認められた。そして、それら NRGc ニューロンのほとんど全てが、脊髄 L1 の刺激によって逆行性応答を示した<sup>[9]</sup>。以上の結果に基づき、DTF 部位を中心とする呼吸運動および筋緊張の同時抑制に関与している橋より尾側の中樞神経機構をほぼ明らかに出来た<sup>[9]</sup>。

これまで述べてきた PoO に起源を持つ下行抑制系の activation は、atonia など REM 睡眠時に生ずる生理現象と類似の効果を誘発する。また、除脳されていない動物においては、REM 睡眠時に PoO ニューロンの活動が昂進すること、および PoO への carbachol の微量注入によって REM 睡眠を誘発できることが報告されている。以上のことは、REM 睡眠時に PoO を

起源とし、DTFを介する下行抑制系が activation されている可能性を示唆している。以上の実験事実およびDTF刺激によって誘発される apnea と atonia 現象に基づき、睡眠時無呼吸に関する以下のような仮説を提唱した<sup>[10]</sup>。

呼吸運動は極めて強い自律性を有すると共に、随意制御も可能であるという特徴を有する。生物が、生命の維持に直結したガス交換機能の達成を骨格筋で行うという戦略を採用したことが睡眠時無呼吸の神経基盤であると考えた。REM 睡眠時においては、ほとんど全ての骨格筋活動が抑制されて atonia となる。当然骨格筋である外肋間筋や横隔膜などの呼吸関連筋活動も抑制される。しかし、睡眠時において呼吸が停止すれば直ちに生命の危険に直面することになる。それ故、哺乳動物における主要な呼吸筋である横隔膜は、他の骨格筋が抑制されたままであるにもかかわらずその活動を回復しなければならない。よって、見かけ上はREM睡眠時に横隔膜筋活動は抑制されていないように見えることになる。そしてこの呼吸回復は、呼吸抑制の結果動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧が上昇し、それが中枢化学受容器で検出されることによる respiratory drive に基づくと推定される。このことは、もし中枢化学受容メカニズムに機能不全があれば、睡眠時において呼吸が抑制されたときにそれに拮抗する respiratory drive が生じないことになり、睡眠時における重篤な呼吸不全に陥る。中枢性の睡眠時無呼吸は、小児突然死症候群(sudden infant death syndrome, SIDS)の主因と考えられており、最近SIDSにおいて延髄腹外側部の cholinergic なニューロン群に障害が認められること、およびそれらのニューロン群は中枢性の CO<sub>2</sub> 受容器である可能性が高いことが報告された<sup>[11]</sup>。これらの事実は、上述した仮説の妥当性を支持しているものと考えられる。

### 3. 生体リズムのゆらぎとその機能的意義

規則的に見えるほとんど全ての生体リズムにもゆらぎが存在している。我々はこれまで、生体に普遍的に認められるこのリズムゆらぎの機能的意義を明らかにするために、呼吸・心拍および歩行リズムを対象とした実験的、数理科学的解析を行ってきた。ここではこれまで我々が行ってきたリズムゆらぎに関する2つの研究について述べる。

#### 3.1 無麻酔・除脳動物における呼吸・心拍・歩行リズムゆらぎ

実験には中脳ネコを用い、トレッドミル上での歩行運動時における呼吸リズムゆらぎの解析を行った。その結果、呼吸リズムは歩行リズムによって変調されていること、および呼吸・歩行リズム間の結合強度が動物の歩容に依存して変化し、gallop時に著しく強化されることなどを明らかに出来た<sup>[2]</sup>。しかしこの動物標本においては、リズムゆらぎの起源が中枢性か末梢の feedback afferents に基づいているのかを決めることが出来ない。そこで、両側の迷走神経を切断し、気胸を行い、不動化した除脳ネコを実験動物として用いたリズムゆらぎの解析を行った。この標本では脳幹の呼吸中枢に対する mechanical & chemical feedback loop がほぼ開放されており、さらに歩行に伴ったリズム性の feedback afferents も存在していないため、生体リズムゆらぎの中枢機構を解析することが可能である。図3にはこのような動物標本における、心拍および横隔神経の遠心性発射活動で評価した呼吸リズム、人工呼吸器による換気リズムの例を示した。この標本では、心拍は極めて安定なリズムを刻んでおり、さらに呼吸中枢に対する feedback loop が開放されているために、中枢性の呼吸リズムと換気のリズムとは独立に振動しているように見える。しかし、我々の行ったリズムゆらぎのスペクトル解析によって、心拍は人工呼吸の換気リズムばかりではなく、中枢性呼吸リズムによっても迷走神経を介さない変調を受けていることが分かった<sup>[12]</sup>。また、横隔神経の発射活動で評価した呼吸リズムのゆらぎ解析によって、normocapnia ではゆらぎスペクトル密度が周波数に逆比例する 1/f 特性を示すが、hypercapnia ではスペクトルが低周波帯域

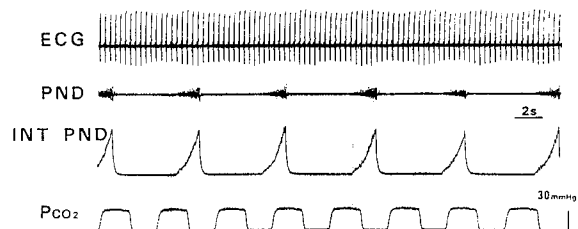


図3 不動化した除脳ネコの心拍および呼吸リズム。 ECG, 心電図; PND, 横隔神経の発射活動; INT PND, 横隔神経発射の積分; Pco<sub>2</sub>, 呼気ガス中の CO<sub>2</sub> 分圧

で平坦化し、白色様の特性に変化することが分かった<sup>[13]</sup>。これらの実験結果は、呼吸リズムゆらぎが動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧のような動物の内部状態を反映しているパラメータに依存して変化していることを示し、リズムゆらぎが動物の状態を推定するための無侵襲的なパラメータとなり得ることを示唆している。

次に、このような動物標本の中脳歩行誘発野 (mesencephalic locomotor region, MLR) へ連続微小電気刺激を加えることで歩行リズムを誘発した。動物は不動化されているため、運動神経から遠心性の歩行リズムに対応した発射活動は記録されるが、実際の歩行運動は誘発されない。このような状態は fictive locomotion と呼ばれている。図 4 には fictive locomotion 時における心拍および呼吸リズムゆらぎのスペクトル解析結果を示した。A は心拍と中枢性呼吸リズムとの、B は心拍と Lateral Gastrocnemius Nerve (LGN) の発射活動で評価した歩行リズムとの、C は呼吸リズムと歩行リズム間のコヒーレンスを示している。この時の人工呼吸器の換気周波数は 0.25 Hz、中枢性の平均呼吸周波数は約 0.5 Hz、中枢性の平均歩行周波数は約 1.5 Hz であった。この結果は心拍が換気リズムばかりではなく、中枢性の呼吸リズムおよび歩行リズムによっても変調され、ゆらいでいることを示している。そして、それらの生体リズム間の結合は動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧のような内部パラメータに依存して変化し、複数の生体内振動子が可変結合型の階層構造を持っている可能性を明らかに出来た<sup>[14-16]</sup>。

### 3.2 鶏胚における心拍リズムゆらぎの個体発生

生物の個体発生過程においては、中枢性リズム発生器 (振動子) の形成、それら振動子への神経支配の形成、そして振動子間結合神経回路の形成と生体リズムゆらぎとの関連を解析できる。我々は鶏胚を実験対象として、以上の観点から生体リズムゆらぎの個体発生過程での変化を解析した。

鶏胚の心電図が計測可能となった孵卵 10 日頃から孵化するまでの心拍周期を計測し、周期ゆらぎのスペクトル解析を行った。孵卵 12 日頃までの心拍は極めて規則正しく、顕著なゆらぎは認められなかったが、その後孵卵日数の増加と共にゆらぎが増大し、孵卵 17 日頃からはゆらぎスペクトル密度が周波数に逆比例する 1/f ゆらぎを示した<sup>[17]</sup>。心拍時系列ゆらぎの 0.1 Hz 以

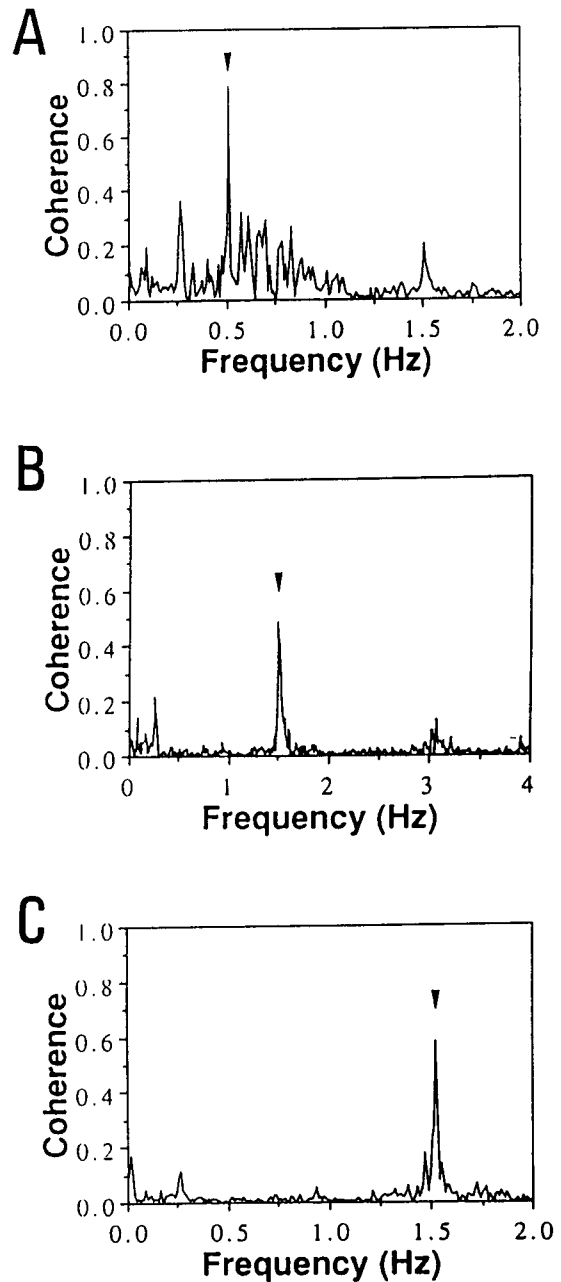


図 4 不動化した除脳ネコの中脳歩行誘発野連続微小電気刺激により誘発した fictive locomotion 時における心拍、呼吸および歩行リズム間のコヒーレンス

下の周波数帯域のスペクトル密度に対して最小 2 乗法によって両対数軸上での回帰直線を求め、その傾きの発生過程における変化を解析した結果を図 5 に示す。図は異なる 3 つの鶏胚での結果をまとめたものである。3 卵共に、孵卵日数の浅い時期には傾きがゼロ近傍に分布しており、ほぼ白色様のゆらぎを示していた。

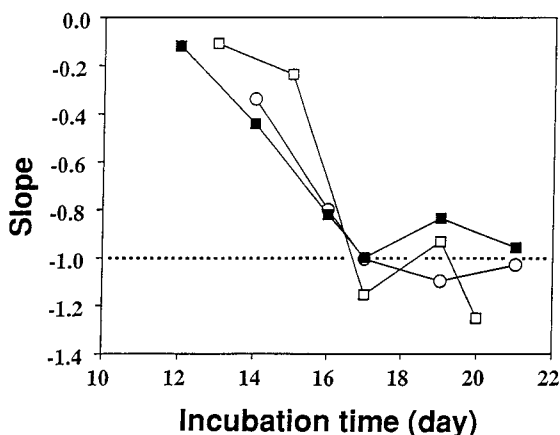


図5 鶏胚における心拍ゆらぎスペクトル周波数特性の個体発生過程における変化

孵卵日数の増加と共に傾き（絶対値）が増加し、孵卵17日頃になるとそれが（-1）、すなわち1/f様のスペクトル特性に変化した。

これらの実験結果は、鶏胚の心拍リズムゆらぎスペクトル特性が個体発生過程で大きく変化することを初めて示したものであり、この変化には胚における神経回路の発達過程が密接に関連していると考えられる。とくに心拍ゆらぎの場合には、心臓の自律神経支配（交感および副交感神経系）の発生過程での変化が心拍ゆらぎ特性の変化の起源である可能性が高い。

以上、除脳ネコの呼吸・心拍・歩行リズムや鶏胚の心拍リズムを対象とし、それら生体リズムのゆらぎに関する解析を行い、少なくともゆらぎのいくつかの成分の起源、生理学的機構については明らかとなった。しかしそのことは、生体リズムがゆらぐことの意味を必ずしも理解したことには繋がらない。すなわち、例えば心拍が中枢性に呼吸や歩行リズムによってゆらが

されていること、あるいは心拍ゆらぎスペクトルが1/f特性を持つことが、生物の生存にとってどのような意義があるのかということである。この疑問に対して答えることが出来ない限りにおいては、これまで述べてきた生体リズムのゆらぎが単なる雑音に過ぎないということを否定したことにはならない。ゆらぎは個体の生存戦略においてどのような役割を果たしているのだろうか？

#### 4. おわりに

本稿では、生体におけるリズム現象の制御とゆらぎについて、私がこれまで行ってきた研究の概要について述べた。生命現象に対する基本的な研究姿勢は、まず現象を把握・理解し、そしてそれが合目的的生体システムという枠組みの中でどのような機能的意味を持っているのかを解明するというものであった。神経科学も含む最近の生命科学においては、分子生物学的手法による遺伝子レベル・分子レベルでのミクロ的研究が隆盛を極めている。しかし、そのようなミクロ的アプローチは本質的に要素還元的であり、「樹を見て森を見ず」との諺があるように、全体としての生体機能とはかけ離れた場での議論に陥りやすい。一方システムのアプローチは、生体全体を見通せる利点があるものの本質的に演繹的手法であり、論理展開の基となる「仮説」の信憑性が問題となって、論理的正しさ故に誤謬を冒す危険を常に伴っている。

いうまでもなく神経系の単位機能素子は神経細胞・ニューロンである。今後は神経細胞の機能発現と、神経細胞から構成されるマクロ的神経システムの機能発現との橋渡しとなり得る研究を展開し、生命現象の本質に少しでも近づくことが出来ればと考えている。

#### 【参考文献】

- [1] Kawahara, K. et al., *Biol. Cybern.*, 58, 235 (1988)
- [2] Kawahara, K. et al., *J. Appl. Physiol.*, 67, 110 (1989)
- [3] Mori, S. et al., *J. Neurophysiol.*, 48, 737 (1982)
- [4] Kawahara, K. et al., *Brain Res.*, 473, 81 (1988)
- [5] Kawahara, K. et al., *Brain Res.*, 481, 180 (1989)
- [6] Kawahara, K. et al., *Brain Res.*, 479, 185 (1989)
- [7] Kawahara, K. et al., *Brain Res.*, 474, 403 (1988)
- [8] Kawahara, K. et al., *Control of Breathing & Its Modeling Perspective*, Plenum, 315 (1992)
- [9] Kawahara, K. et al., *Brain Res.*, 538, 303 (1991)
- [10] Kawahara, K. et al., *Cardioresp. Motor Coordination*, Springer, 200 (1991)
- [11] Hannah, C. et al., *Science*, 269, 1446 (1995)
- [12] Kawahara, K. et al., *Biol. Cybern.*, 63, 251 (1990)

[13] Kawahara, K. et al., *Biol. Cybern.*, 61, 265 (1989)  
[14] Kawahara, K. et al., *Neurosci. Lett.*, 103, 326 (1989)  
[15] Kawahara, K. et al., *Neurosci. Lett.*, 150, 200 (1993)

[16] Kawahara, K. et al., *Meth. Inform. Med.*, 33, 129 (1994)  
[17] 河原剛一, *BME*, 8, 22 (1994)