

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12672

研究課題名(和文) 運動時における動脈血圧調節 大動脈弓圧受容器反射の働き

研究課題名(英文) Regulation of arterial blood pressure during exercise -contribution of aortic arch baroreflex-

研究代表者

一之瀬 真志 (Ichinose, Masashi)

明治大学・経営学部・専任教授

研究者番号：10551476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ヒトの運動時の循環調節における大動脈弓圧受容器反射の働きを調べることである。本研究では、1)ヒトの大動脈弓圧受容器反射の働きを非侵襲的に評価する実験モデルを開発した。また、2)この実験モデルを用いて、安静時および運動時における急性の動脈血圧低下に対する心拍数増加反応には大動脈弓圧受容器反射が主要な役割を果たすことを明らかにした。本研究の成果は、運動時の動脈血圧調節メカニズムの解明に貢献し、運動の安全性やトレーニングによる健康増進、運動パフォーマンス向上などを考えるうえで重要な科学的知見となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the function of aortic arch baroreflex in cardiovascular regulation during exercise in humans. In the present study, 1) we developed an experimental model that noninvasively assesses the function of aortic arc baroreflex in humans. 2) Using this experimental model, we revealed that the aortic arch baroreflex plays a major role in tachycardiac response to acute reduction in arterial blood pressure both at rest and during exercise. The results of this study contribute to elucidate the mechanisms of arterial blood pressure regulation during exercise and will be an important scientific knowledge for considering safety of exercise and effectiveness of exercise training for promoting health and/or improving exercise performance.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：循環調節 動脈血圧 圧受容器反射 心拍数 運動

1. 研究開始当初の背景

運動中には、運動強度の高まりに伴い動脈血圧が上昇することで活動筋への血流量を大きく増加させながらも脳や心臓など生体機能維持に不可欠な臓器への血流を維持・増加することが可能となる。しかし、過度の血圧上昇は、脳血管障害や心臓突然死の原因ともなる。したがって、運動中に血圧が適正な水準に保たれることは、運動の安全性と高い運動パフォーマンス発揮の両方に大変重要である。

頸動脈洞と大動脈弓には動脈血圧の変化（動脈の伸展）に対応して求心性に神経情報を送り出すいわゆる圧受容器が存在する（図1）。圧受容器からの求心性入力は、中枢を介して交感神経活動および副交感神経活動を変化させて、効果器である心臓および末梢血管の活動に影響を及ぼす。血圧が上昇すると反射性に心拍数を低下するとともに、血管抵抗を下げることで上昇した血圧を低下させるように作用する。一方、血圧が低下した場合には、逆の反応を起こす。ヒトの動脈圧受容器反射の機能については、動脈血圧を薬理的手法で変化させた際の反応や、頸動脈洞圧受容器をネックチャンパー（頸部に装着する圧負荷装置；図2中の写真参照）により刺激した場合の反応などから検討されているが、大動脈弓圧受容器反射単独の機能を調べる方法は確立されておらず、ほとんど明らかにされていない。

運動時には、動脈血圧、心拍数、交感神経活動はいずれも安静時から増加する。動脈圧受容器反射は血圧上昇に対して、心拍数や交感神経活動を低下させるように働くので、運動時の循環反応は安静時の圧受容器反射の働きからは説明できない。これまでの研究により、運動時には動脈圧受容器反射は安静時よりも高い血圧値で作用するようにその機能が変化することが明らかにされている。すなわち、運動強度に応じて動脈圧受容器反射の作用点が高い血圧値へと移ることで、その血圧値になるように自律神経活動が調節されて、結果として血圧や心拍数が上昇すると考えられている(Rowell et al. 1996; Raven et al. 1997; Ichinose et al. 2014)。また、反射の反応性も変化することが報告されている。しかし、ヒトの運動時の動脈圧受容器反射機能の変化に関しては、頸動脈洞圧受容器反射についての研究がほとんどであり、大動脈弓圧受容器反射の機能は明らかにされていない。他方、動物実験では、大動脈弓圧受容器反射は運動時の血圧調節に重要な役割を持つことが報告されている(Murata et al. 2004; Matsukawa et al. 2012)。したがって、ヒトの運動時の循環調節メカニズムを解明するには、大動脈弓圧受容器反射の働きを明らかにすることが不可欠である。

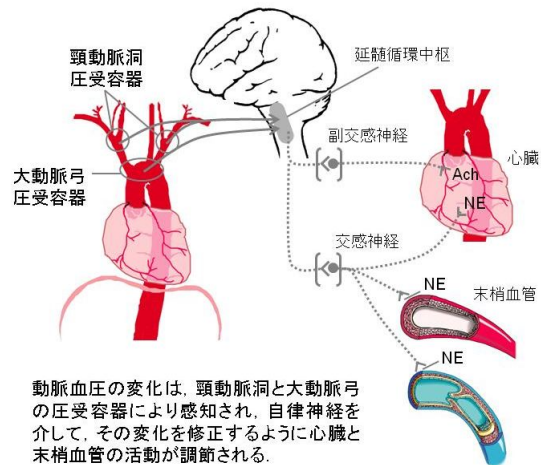


図1. 動脈圧受容器反射の概要

2. 研究の目的

本研究では、ヒトの運動時の循環調節における大動脈弓圧受容器反射の働きを調べることを目的として以下の具体的な研究課題を設定した。

- (1) ヒトの大動脈弓圧受容器反射の機能を評価する実験モデルの開発・確立。
- (2) 安静時および運動時の大動脈弓圧受容器反射の機能の検討。

3. 研究の方法

(1) ヒトの大動脈弓圧受容器反射の機能を評価する実験モデルの開発・確立。

大動脈弓圧受容器を直接かつ選択的に刺激するためには、その解剖学的位置から、極めて侵襲性の高い方法が必要である。そのため、実験動物を用いた研究は行われてきたが、ヒトにおいてはその機能が十分に解明されていない。特にヒトの運動時における大動脈弓圧受容器反射の働きは不明である。本研究では、無麻酔意識下のヒトにおいて大動脈弓圧受容器反射についての研究を進めるために、非侵襲的な実験モデルを開発した。

実験モデルの詳細は次の通りである（図2参照）。被験者の両大腿部を4分間完全阻血した後、阻血を解除すると、代謝性血管拡張により下肢へ血液が急激に流入することで、急性に動脈血圧が低下した。この動脈血圧低下は、頸動脈洞と大動脈弓の両方の圧受容器により感知され、反射性に心拍数や交感神経活動の増加、末梢血管収縮が起こり血圧は次第に回復していく。この急性の動脈血圧低下と同時に、ネックチャンパーを用いて頸部に-30mmHgの陰圧を1分間負荷して頸動脈洞部位の血管経壁圧（血管内圧と血管外圧の差）の低下を防いだ。圧受容器は経壁圧の変化に伴う血管壁の変形を感知しているので、経壁圧が低下しなければ頸動脈洞圧受容器は動脈血圧の低下を感知出来ない。すなわち、動脈血圧が低下しても頸動脈洞圧受容器反射は減負荷されず、大動脈弓圧受容器反射のみが減負荷される状態を作り出すことが出来ると考えられる。

(2) 安静時および運動時の大動脈弓圧受容器反射の機能の検討。

7名の健康な男性を被験者として、前述した実験モデルを用いて、安静時および運動時における大動脈弓圧受容器反射の働きを調べた。実験は室温25度の測定室で実施し、被験者は仰臥位を保持した。2分間の安静状態での測定の後、4分間の大腿阻血を開始した。安静条件においては、安静を維持したまま大腿阻血を解除した。運動条件においては、阻血解除の1分前から最大握力の30%での動的ハンドグリップ運動(1秒収縮1秒弛緩)を2分間行った。大腿阻血開始直前の30秒間のデータをベースラインとして、大腿阻血解除後に起こる心拍数および動脈血圧の最大変化量を計測した。また、大腿阻血解除から最大変化が出現するまでの時間を測定した。頸部陰圧負荷を行わないコントロール条件と頸部陰圧負荷条件の比較から大動脈弓圧受容器反射の働きを検討した。

4. 研究成果

図2は、本研究において開発した実験モデルを用いて安静時において得られたデータの一部である。大腿阻血解除により動脈血圧は急激に低下し、圧反射性の心拍数の増加が起こった。その後、血圧と心拍数は徐々にベースラインへと回復した。大腿阻血解除と同時に頸部陰圧負荷を実施し、頸動脈洞圧受容器が減負荷されることを防いだ。

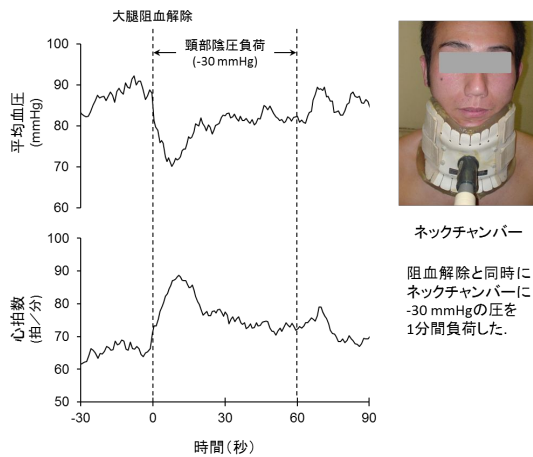


図2. 安静時において測定したデータの一部。

安静条件および運動条件におけるベースラインの心拍数および動脈血圧を表1に示す。動的ハンドグリップ運動により心拍数、平均血圧、収縮期血圧および拡張期血圧が安静時の水準から有意に増加した。安静時および運動時の両方においてコントロールと頸部陰圧負荷条件のベースライン値には有意な差はみられなかった。

図3は、大腿阻血解除後の心拍数および動脈血圧のベースラインからの最大変化量を示したものである。安静時において、コントロール条件と頸部陰圧負荷条件では、圧反射性の心拍数増加反応および動脈血圧の低下

	心拍数 (拍/分)	平均血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
R-Con	64 ± 6.0	68 ± 9.4	107 ± 14.4	53 ± 9.1
R-NP	64 ± 6.8	70 ± 8.6	110 ± 11.7	56 ± 8.3
Ex-Con	69 ± 6.0 *	81 ± 5.4 *	123 ± 10.8 *	64 ± 4.4 *
Ex-NP	69 ± 4.1 *	82 ± 7.9 *	126 ± 11.9 *	65 ± 7.7 *

表1. ベースラインにおける心拍数と動脈血圧の平均値。R-Con, 安静時コントロール条件; R-NP, 安静時頸部陰圧負荷条件; Ex-Con, 運動時コントロール条件; Ex-NP, 運動時頸部陰圧負荷条件。*は安静時と運動時の同一条件間(すなわち, R-Con vs. Ex-Con, R-NP vs. Ex-NP)の有意差を意味する。

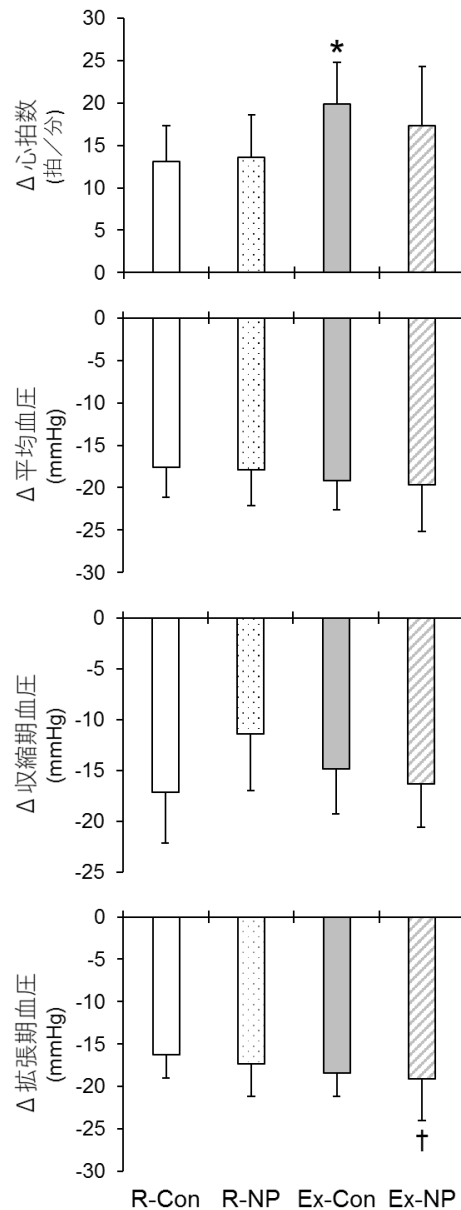


図3. 大腿阻血解除による心拍数および動脈血圧のベースラインからの最大変化量。各条件の略式表記は表1と同様。*は安静時と運動時のコントロール条件間の有意差を意味する。†は安静時コントロールと運動時陰圧負荷条件間の有意差を示す。

に有意差はみられなかった。運動時には、安静時と比べて、コントロール条件において心拍数増加反応が有意に増加した。また、頸部陰圧負荷条件においても、安静時と比較して心拍数増加反応が高い傾向がみられた ($p = 0.10$)。運動時頸部陰圧負荷条件では、安静時コントロール条件と比べて拡張期血圧の低下が有意に大きかった。運動時のコントロール条件と頸部陰圧負荷条件では、心拍数増加反応および動脈血圧の低下に有意差はみられなかった。

大腿阻血解除から心拍数および動脈血圧の最大変化が出現するまでの時間を表 2 に示す。心拍数増加の最大反応はいずれの条件においても約 10 秒で出現し、有意差はみられなかった。動脈血圧の最低値は 3 ~ 4 秒程度で出現し、心拍数増加の最大反応に先行していた。動脈血圧の最大変化が生じるまでの時間にも条件間の差はみられなかった。

	心拍数 (秒)	平均血圧 (秒)	収縮期血圧 (秒)	拡張期血圧 (秒)
R-Con	9.6 ± 1.9	3.4 ± 1.6	3.0 ± 1.6	3.1 ± 1.9
R-NP	11.1 ± 2.3	3.6 ± 2.1	3.1 ± 1.5	3.4 ± 2.3
Ex-Con	9.8 ± 1.3	4.1 ± 1.3	4.2 ± 1.6	3.3 ± 1.1
Ex-NP	10.7 ± 3.1	3.0 ± 0.5	2.7 ± 1.2	3.5 ± 1.8

表 2. 大腿阻血解除から心拍数および動脈血圧の最大変化が出現するまでの時間。

各条件の略式表記は表 1 と同様。

以上の結果から、安静時および動的ハンドグリップ運動時における急性の動脈血圧低下時には、頸動脈洞圧受容器が減負荷されなくても、通常と同程度の心拍数増加反応が起こることが明らかになった。このことから、安静時と運動時の両方において、大動脈弓圧受容器反射が血圧低下に対する心拍数増加反応に主要な役割を果たすことが示唆された。本研究の成果は、安静時および運動時の動脈血圧調節メカニズムの解明に貢献し、運動の安全性やトレーニングによる健康増進、運動パフォーマンス向上などを考えるうえで重要な科学的知見となると考えられる。

最後に、本研究の限界と今後の課題について述べる。本研究の実験モデルでは大腿阻血解除により惹起した動脈血圧低下に対して -30 mmHg の定圧を頸部に負荷した。この陰圧は、実際に生じた平均血圧低下 (約 20 mmHg) よりも大きく、頸動脈洞圧受容器の減負荷を防ぐには十分であったと考えられる。しかし、これにより頸動脈洞圧受容器が負荷され (コントロール条件よりも血管経壁圧が上昇した)、心拍数および動脈血圧の反応に影響を及ぼした可能性がある。また、圧受容器の負荷状態は血管経壁圧の平均値のみでなく、その変動 (すなわち脈圧や圧変化速度など) にも影響を受けると考えられる (Eckberg and Sleight. 1992)。これらの問題を解決するには、実際に生じている動脈血圧低下分に対応す

る陰圧を時間遅れなく頸部に負荷するシステムを構築する必要がある。本研究の実験モデルでは、動脈血圧低下に対する圧反射性心拍数増加反応を調べることはできるか、動脈血圧上昇に対する調節 (すなわち徐脈応答) を調べることはできない。また、本研究では圧反射性の心拍数調節のみを評価しており、末梢血管調節については未検討である。末梢血管調節を調べるには、動脈血圧に加えて、心拍出量や末梢血流量を測定し末梢血管抵抗の変化を定量化することや、筋交感神経活動の応答を調べるなどの方法が考えられる。ヒトの大動脈弓圧受容器反射の働きの全容を解明するにはこれらの課題について、今後研究を進める必要がある。

引用文献

- Eckberg DL, and Sleight P. Human Baroreflexes in Health and Disease. Oxford: Clarendon, 1992.
- Ichinose M, Maeda S, Kondo N, and Nishiyasu T. Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters--oxygen delivery and pressure regulation? *Euro J Appl physiol* 114: 451-465, 2014.
- Matsukawa K, Ishii K, Kadowaki A, Liang N, Ishida T. Differential effect of central command on aortic and carotid sinus baroreceptor-heart rate reflexes at the onset of spontaneous, fictive motor activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303:H464-74, 2012.
- Murata J, Matsukawa K, Komine H, Tsuchimochi H, Nakamoto T. Central inhibition of the aortic baroreceptors-heart rate reflex at the onset of spontaneous muscle contraction. *J Appl Physiol* 97: 1371-8, 2004.
- Raven PB, Potts JT, and Shi X. Baroreflex regulation of blood pressure during dynamic exercise. *Exercise and sport sciences reviews* 25: 365-389, 1997.
- Rowell LB, O'Leary DS, and Kellogg DL. Integration of Cardiovascular Control Systems in Dynamic Exercise. In: *Handbook of Physiology, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, edited by Rowell LB, and Shepherd JT. Bethesda, MD.: Am. Physiol. Soc., 1996, p. 770-838.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

- Ichinose M, Nakabayashi M, Ono Y. Sympathoexcitation constrains vasodilation in the human skeletal muscle microvasculature during post-occlusive

reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 [Epub ahead of print]. 査読有 . doi: 10.1152/ajpheart.00010.2018.

一之瀬真志 . トレーニング適応と血圧調節 圧受容器反射と筋代謝受容器反射 - 体育の科学 68: 279-285, 2018. 査読無 . doi: なし .

Ichinose M, Matsumoto M, Fujii N, Yoshitake N, Nishiyasu T. Voluntary apnea during dynamic exercise activates the muscle metaboreflex in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H434-H442, 2018. 査読有 .

doi: 10.1152/ajpheart.00367.2017.

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Watanabe K, Kondo N, Nishiyasu T. The carotid baroreflex modifies the pressor threshold of the muscle metaboreflex in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 313: H650-H657, 2017. 査読有 .

doi: 10.1152/ajpheart.00816.2016.

Amano T, Ichinose M, Inoue Y, Nishiyasu T, Koga S, Kenny GP, Kondo N. Influence of forearm muscle metaboreceptor activation on sweating and cutaneous vascular responses during dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R1332-9 2016. 査読有 .

doi: 10.1152/ajpregu.00545.2015.

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Kondo N, Nishiyasu T. Increasing blood flow to exercising muscle attenuates systemic cardiovascular responses during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309, R1234-42, 2015. doi: 10.1152/ajpregu.00063.2015. 査読有 .

Delliaux S, Ichinose M, Watanabe K, Fujii N, Nishiyasu T. Cardiovascular responses to forearm muscle metaboreflex activation during hypercapnia in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309, R43-50, 2015. 査読有 .

doi: 10.1152/ajpregu.00402.2014.

Amano T, Ichinose M, Inoue Y, Nishiyasu T, Koga S, Kondo N. Modulation of muscle metaboreceptor activation upon sweating and cutaneous vascular responses to rising core temperature in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308, R990-7, 2015. 査読有 .

doi: 10.1152/ajpregu.00005.2015.

[学会発表](計12件)

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Nishiyasu T. Reduction of venous return abolishes muscle metaboreflex-mediated rise in cardiac output in exercising humans. The 17th International Conference on Environmental Ergonomics. November 17, 2017, Kobe, Hyogo, Japan.

一之瀬真志, 一之瀬智子, 西保 岳 . 筋代謝受容器反射による心拍出量増加反応における静脈還流量の重要性 . 第 72 回日本体力医学会大会 . 2017年9月17日, 愛媛県松山市 .

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Nishiyasu T. Importance of Venous Return for Muscle Metaboreflex-mediated Stroke Volume and Cardiac Output Responses. American College of Sports Medicine 64th Annual Meeting. May 31, 2017, Denver, Colorado, USA.

一之瀬 真志, 一之瀬 智子, 西保 岳 . 非定常負荷運動に対する動脈圧受容器反射感受性の応答 . 2016年9月23日, 岩手県盛岡市 .

一之瀬真志 . 運動時の反射性循環調節 圧受容器反射を中心に 第 24 回日本運動生理学会大会 . 2016年7月23日, 熊本県熊本市 .

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Nishiyasu T. Dynamic Modulation of Spontaneous Cardiac Baroreflex Sensitivity to Changes in Workloads in Humans. American College of Sports Medicine 63rd Annual Meeting. June 2, 2016, Boston, Massachusetts USA.

一之瀬真志, 一之瀬智子, 渡邊和仁, 西保 岳 頸動脈圧受容器反射が筋代謝受容器反射の昇圧閾値に及ぼす影響 . 第 70 回日本体力医学会大会 2015年9月20日, 和歌山県和歌山市.

渡邊和仁, 一之瀬真志, 辻 文, 前田清司, 西保 岳 ハンドグリップ運動時における血圧上昇要因の個人差: 運動様式の違いに着目して . 第 70 回日本体力医学会大会 2015年9月20日, 和歌山県和歌山市.

天野達郎, 一之瀬真志, 井上芳光, 西保 岳, 近藤徳彦 前腕部における筋代謝受容器活動が自転車運動時の熱放散反応に及ぼす影響 . 第 70 回日本体力医学会大会 2015年9月18日, 和歌山県和歌山市.

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Watanabe K, Nishiyasu T. Pressor threshold of muscle metaboreflex is modulated during unloading of carotid baroreceptors in humans. 16th International Conference on Environmental Ergonomics. June 30, 2015, Portsmouth, UK.

Watanabe K, Ichinose M, Tsuji B, Nishiyasu T. Time-Dependent Changes in Individual Differences in Components of the Pressor Responses to Isometric Handgrip Exercise. American College of Sports Medicine 62nd annual meeting May 29, 2015, San Diego, California, USA.

Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Watanabe K, Nishiyasu T. Carotid Baroreflex Modifies Pressor Threshold of Muscle Metaboreflex

in Humans. American College of Sports
Medicine 62nd annual meeting May 28,
2015, San Diego, California, USA.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

一之瀬 真志 (ICHINOSE MASASHI)

明治大学・経営学部・専任教授

研究者番号：10551476