

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2019

課題番号：16KK0201

研究課題名（和文）運動時の循環調節に対する呼吸筋活動の影響と心肺圧受容器反射の役割（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Effects of respiratory muscle activation and cardiopulmonary baroreflex on cardiovascular regulation during exercise (Fostering Joint International Research)

研究代表者

片山 敬章 (Katayama, Keisho)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号：40343214

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,300,000円

渡航期間：7ヶ月

研究成果の概要（和文）：呼吸筋活動による運動時の循環調節。自転車エルゴメータを用いて、40%、60%、80%の強度で運動を実施した。呼吸筋活動を軽減させるproportional assist ventilator (PAV)を用い、血圧調節に係る血管運動神経活動を記録した。60%および80%強度では、PAVによる血管運動神経活動の低下が認められた。

心肺圧受容器反射による運動時の循環調節。ハンドグリップ運動後の阻血により筋代謝受容器反射を賦活させ、自転車運動を実施し血管運動神経活動への影響を観察した。心肺圧受容器反射を介した血管運動神経活動調節は、高強度の筋代謝受容器反射により減弱することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸筋活動による運動時の循環調節。運動時の血圧調節に係る血管運動神経活動に呼吸筋活動が影響していることが示された。この新しい知見は呼吸機能が低下している高齢者や呼吸循環器疾患患者において認められる動的運動時の過度の血圧上昇に、呼吸筋由来の代謝受容器反射が関係していることが推測される。

心肺圧受容器反射による運動時の循環調節。これまで解明されていなかった、運動時の筋ポンプ作用による心肺圧受容器反射を介した血管神経活動調節および筋代謝受容器反射との相互関係が明らかとなった。この結果は、運動時の循環調節メカニズムに新しい知見をもたらすものである。

研究成果の概要（英文）：Work of breathing influences sympathetic vasomotor outflow during exercise. The subjects performed leg cycling at 40%, 60%, and 80% peak workload. At 60% and 80% cycling, proportional assist ventilator reduced work of breathing and muscle sympathetic nerve activity (MSNA). Lowering the normally occurring work of breathing during exercise results in commensurate reductions in MSNA. These results provide evidence of a sympathetically mediated vasoconstrictor effect emanating from respiratory muscles during whole body exercise.

Cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic vasomotor outflow during exercise. MSNA was recorded during postexercise ischemia (PEI) after low- (PEI-L) and high- (PEI-H) intensity isometric exercise. PEI-L with leg cycling induced a significant decrease in MSNA, while PET-H with leg cycling did not decrease MSNA. These results suggest that cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic vasomotor outflow is attenuated by high metaboreflex activation.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動 血管運動神経活動 筋交感神経活動 呼吸筋 心肺圧受容器反射

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

(1) 呼吸筋活動が運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

横隔膜や肋間筋などの呼吸筋の役割は、酸素の取り込みと二酸化炭素の排出（ガス交換）である。しかしながら、近年では呼吸筋は単なるガス交換のための器官ではなく、その活動の程度が心拍数や血圧など循環調節にも影響することが次第に明らかにされている。呼吸筋の活動が大きくなると、交感神経活動の増加や血圧の上昇が認められる。この影響は、運動時に高い換気量を必要とする持久性アスリートのみならず、呼吸機能が低下し運動時の呼吸筋活動が過剰となる高齢者や呼吸循環器疾患患者で大きいと考えられる。これまで我々の研究グループでは、この呼吸筋活動の変化による循環調節メカニズムの解明について研究を進めてきたが、不明な点が多く残されていた。

(2) 心肺圧受容器反射による運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

運動時の動脈血圧上昇は、活動筋への血流量と、脳や心臓など生命維持に不可欠な臓器への血流を維持することに貢献する。運動時の血圧調節の主要なメカニズムとして、セントラルコマンド、運動昇圧反射があり、多くの研究者によってその調節機構が広く明らかにされている。近年、我々は運動時の血圧調節メカニズムのうち、心肺圧受容器反射に着目し研究を進めている。心肺圧受容器反射は、大静脈、心房、肺血管壁に存在する受容器の総称で、わずかな中心血流量の変化に応じ作動する伸展受容器である。心肺圧受容器反射による運動時の血圧調節への寄与に関する知見についてもいくつか報告されているが、いまだ不明が多かった。

2. 研究の目的

(1) 呼吸筋活動が運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

Sheel 教授（ブリテッシュコロンビア大学）の研究グループは、運動時の呼吸動態（1回換気量、呼吸数）の変化に応じて吸息圧を調節できる **proportional assist ventilator (PAV)** 装置を用いて研究を実施している世界で唯一の研究グループである。本研究では、動的運動時の呼吸筋活動の軽減が、血圧調節に係る血管運動神経活動（筋交感神経活動：**muscle sympathetic nerve activity: MSNA**）に及ぼす影響を明らかにすることを試みた。

(2) 心肺圧受容器反射による運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

Fadel 教授（テキサス大学アーリントン校）の研究グループは運動時の循環調節メカニズム解明に長年取り組んでおり、下半身陰圧装置内に自転車エルゴメータを搭載している装置を世界で唯一所有している。本研究では、心肺圧受容器反射による血管運動神経活動の調節および筋代謝受容器反射による血管運動神経活動調節の相互関係を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

(1) 呼吸筋活動が運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

倫理審査の承認。本研究は、ブリテッシュコロンビア大学・研究倫理委員会の承認を得て実施した（H16-03181）。

対象者。平均年齢 29 歳の健康な男女 18 名（男性：13 名、女性：5 名）が本研究に参加した。

実験進行。実験は 2 日に分けて実施した。

1 日目：セミリカンベント式の自転車エルゴメータを使用し、最大運動テストを実施した。運動負荷は男性では 60W、女性では 20W から開始し、1 分間に 20W ずつ増加させ、疲労困憊まで至る漸増負荷法を用いた。呼吸循環パラメータ（1 回換気量、呼吸数、換気量、酸素摂取量、二酸化炭素排出量、心拍数）を連続的に測定した。

2 日目：同様の自転車エルゴメータを用いて、最大の 40%、60%、80% の運動強度でそれぞれ 7 分間ずつ運動を実施した。最初の 3 分は自然呼吸、続いて 2 分間は **proportional assist ventilator (PAV)** を用いて呼吸仕事量を低下させ、その後は 2 分間自然呼吸に戻した。呼吸循環パラメータに加えて、微小神経電図法（マイクロニューログラフィ法）を用いて **MSNA** を測定した。**MSNA** は右肘の正中神経からの記録を試みた。

(2) 心肺圧受容器反射による運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

倫理審査の承認。本研究は、テキサス大学アーリントン校・研究倫理委員会の承認を得て実施した（2016-0783）。

対象者。平均年齢 23 歳の健康な男性 18 名が本研究に参加した。

実験進行。リカンベント式の自転車エルゴメータを用い、3 試行を実施した：A. 自転車運動のみ、B. 低強度の筋代謝受容器反射+自転車運動、C. 高強度の筋代謝受容器反射+自転車運動。自転車運動の負荷は 15~20W とした。筋代謝受容器反射は、2 分間のハンドグリップ運動により引き起こし、運動後虚血（**postexercise ischemia: PEI**、4.5 分間により維持した。ハンドグリップ運動は最大の 20%（**PEI-L**）および 40%（**PEI-H**）とした。**PEI** 中に自転車エルゴメータ運動を実施し、筋代謝受容器反射と、筋ポンプ作用による心肺圧受容器反射による相互作用を確認した。実験中は、循環パラメータ（心拍数、血圧）および **MSNA** を連続測定した。**MSNA** は左上腕の橈骨神経からの記録を試みた。

4. 研究成果

(1) 呼吸筋活動が運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

18名の対象者のうち、6名はMSNAを取得することができなかった。自転車エルゴメータ運動では、40%運動強度では12名、60%強度では11名、80%強度では8名においてMSNAデータを取得することができた。

40%運動強度時にPAVを用いても、呼吸仕事量およびMSNAに変化は認められなかった。60%および80%強度においてPAVを用いた場合には、換気量に有意な変化は認められず、呼吸仕事量には低下が認められた(図1)。また、呼吸の仕事量低下と共に、MSNAにも有意な減少が認められた(図1)。また、PAV使用後には、呼吸仕事量およびMSNAの増加が見られた。

PAVを用いて呼吸の仕事量を低下させた場合には、呼吸筋活動の減少により、呼吸筋由来の代謝受容器を介して筋交感神経活動が低下したと考えられる。

これらの結果から、大筋群を用いた運動の場合、中強度以上では末梢循環調節に呼吸筋由来の受容器反射が関与することが示唆される。

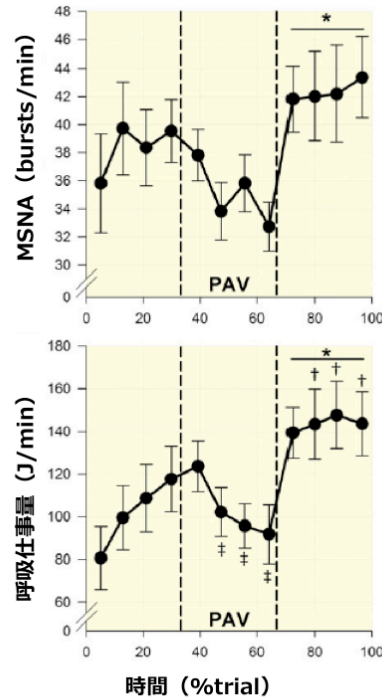


図1. 60%運動強度でのMSNA及び呼吸仕事量

(2) 心肺圧受容器反射による運動時の血管運動神経活動に及ぼす影響

18名の対象者のうち、10名にてMSNAを取得することができた。

MSNA波形の典型例を図2に示す。自転車運動のみでは、有意なMSNAの低下が認められた(図2A, 図3)($24.2 \pm 0.7 \rightarrow 14.6 \pm 1.0$ bursts/min)。この低下は自転車運動による筋ポンプ作用がもたらした静脈還流(中心血流量)増加による心肺圧受容器反射により引き起こされたものと考えられる。20%強度のハンドグリップ運動により、MSNAの増加が認められ、運動後阻血においても増加が維持された($23.6 \pm 1.1 \rightarrow 30.7 \pm 1.6$ bursts/min)。阻血中での自転車運動により、MSNAの有意な低下が認められた($30.7 \pm 1.6 \rightarrow 24.9 \pm 1.5$ bursts/min, 図3 PEI-L+自転車運動)。40%強度のハンドグリップ運動および運動後阻血には、大きなMSNAの増加が見られた($23.9 \pm 0.9 \rightarrow 44.5 \pm 1.7$ bursts/min)。阻血中での自転車運動により、MSNAに変化は認められなかった($44.5 \pm 1.7 \rightarrow 43.9 \pm 2.1$ bursts/min, 図3 PEI-H+自転車運動)。

これらの結果から、筋ポンプ作用により引き起こされる心肺圧受容器反射を介した血管運動神経活動の抑制は、筋代謝受容器反射が大きい場合には減弱されることが示唆される。

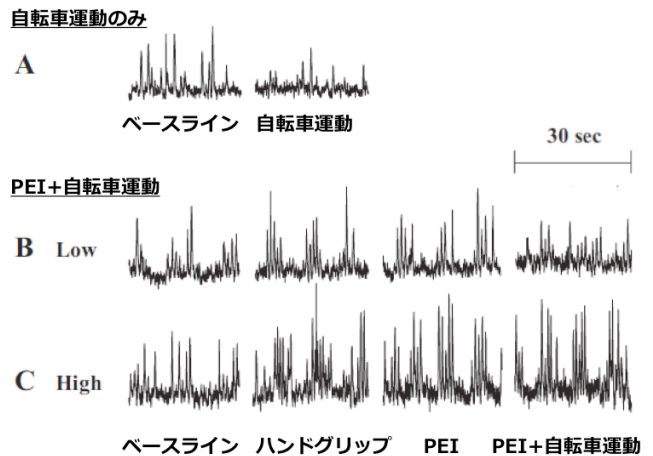


図2. 各試行でのMSNAの変化(典型例)

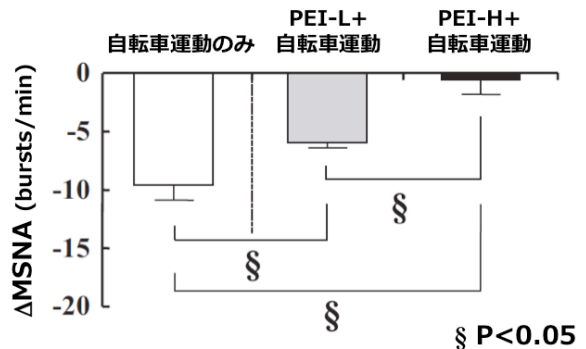


図3. 各試行での自転車運動によるMSNAの変化.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Dominelli PB, Katayama K, Vermeulen TD, Stuckless TJR, Brown CV, Foster GE, Sheel AW.	4. 巻 225
2. 論文標題 Work of breathing influences muscle sympathetic nerve activity during semi-recumbent cycle exercise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Physiol	6. 最初と最後の頁 e13212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apha.13212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katayama K, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Zhang L, Shiozawa K, Sheel AW.	4. 巻 104
2. 論文標題 Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Physiol	6. 最初と最後の頁 180-188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP087380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katayama K, Kaur J, Young BE, Barbosa TC, Ogoh S, Fadel PJ	4. 巻 125
2. 論文標題 High intensity muscle metaboreflex activation attenuates cardiopulmonary baroreflex-mediated inhibition of muscle sympathetic nerve activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Appl Physiol	6. 最初と最後の頁 812-819
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jappphysiol.00161.2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sheel A. William, Taylor Joshua Landen, Katayama Keisho	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 The hyperpnoea of exercise in health: Respiratory influences on neurovascular control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP088103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katayama Keisho, Saito Mitsuru	4. 巻 69
2. 論文標題 Muscle sympathetic nerve activity during exercise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 589 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00669-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Dominelli PB, Katayama K, Vermeulen TD, Stuckless TJR, Brown CV, Foster GE, Sheel AW.
2. 発表標題 Work of breathing influences muscle sympathetic nerve activity during whole-body exercise
3. 学会等名 65th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katayama K, Barbosa TC, Kaur J, Young BE, Ogoh S, and Fadel PJ
2. 発表標題 Muscle pump-induced inhibition of sympathetic vasomotor outflow during leg cycling is blunted by high-intensity muscle metaboreflex activation
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山敬章, Dominelli PB, Foster GE, and Sheel AW.
2. 発表標題 動的運動時の呼吸筋仕事量の低下が筋交感神経活動に及ぼす影響
3. 学会等名 第32回マイクロニューログラフィ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiozawa K, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Zhang L, Sheel AW, and Katayama K.
2. 発表標題 Effect of increased respiratory muscle activation on blood flow to inactive and active limb muscles
3. 学会等名 66th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>名古屋大学・総合保健体育科学センター・片山研究室ホームページ http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~katayama/ (英語) http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~katayama/index_jp.html (日本語)</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	シール ウィリアム (Sheel William)	ブリテッシュコロンビア大学・体育学部・教授	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ファーデル ポール (Fadel Paul)	テキサス大学アーリントン校・体育学部・教授	
その他の研究協力者	小河 繁彦 (Ogoh Shigehiko) (80553841)	東洋大学・理工学部・教授 (32663)	