

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350694

研究課題名(和文) 高強度運動時の呼吸亢進が下肢筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of hyperventilation on corticospinal excitability of lower limb muscle during high-intensity exercise

研究代表者

柚木 孝敬 (Yunoki, Takahiro)

北海道大学・教育学研究院・准教授

研究者番号：00352500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高強度運動時の呼吸亢進と下肢筋皮質脊髄路興奮性の関係を検討した。皮質脊髄路興奮性は経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位(MEP)によって評価した。低強度(30%VO₂max)運動では随意呼吸(VB)によってMEPが増加した。しかし高強度(70-80%VO₂max)運動では自然呼吸(NB)時とVB時のMEPに有意差はなかった。持久性鍛錬者において、NBでは運動前半から後半にかけてMEPが有意に低下したが、VBでは前後半のMEPに有意差はなかった。これらの結果は、高強度運動時の呼吸には皮質呼吸筋領域の活性を伴う随意性の高い呼吸が含まれており、それが下肢筋皮質脊髄路興奮性を高めている可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine the relationship between hyperventilation and corticospinal excitability of lower limb muscle during high-intensity exercise. Motor-evoked potentials (MEPs) induced by transcranial magnetic stimulation were recorded in the vastus lateralis during cycling exercise to assess the corticospinal excitability of lower limb. MEPs were increased by voluntary breathing condition (VB) during low-intensity exercise (30%VO₂max). On the other hand, there was no significant difference in MEPs between normal breathing condition (NB) and VB during high-intensity exercise (70-80%VO₂max). In endurance trained subjects, MEPs decreased significantly during high-intensity exercise in NB. However, such a decrease in MEPs were not shown in VB. These results suggest that some parts of breathing during high-intensity exercise are caused by activation of the breathing-associated cortical areas, increasing corticospinal excitability of lower limb muscle.

研究分野：運動生理学

キーワード：呼吸 皮質脊髄路興奮性 高強度運動 随意呼吸

1. 研究開始当初の背景

重い物を持ち上げる直前、私たちは息を大きく吸込む。そして、持ち上げる瞬間に、息を吐く、あるいは息を強く吐く。スポーツ、例えば熟練者のテニスにおいても、打球の直前（テイクバック）から瞬間（インパクト）にかけて、そのような「息づかい」が技として表れ、プレイヤーによっては意識的な呼吸が発声を伴うこともある。私たちは、このような「息づかい」を、日常生活動作やスポーツ動作の中に自然に、時には意識的あるいは戦略的に取り入れている。「息づかい」と身体運動制御の関係を説明する神経機構は、限定的ではあるが以下のように解明されつつある。

意識的な呼吸（随意呼吸）においては、一次運動野、前運動野、補足運動野を含む皮質内にニューロン賦活領域が存在することが1990年代に確認されている¹⁾²⁾。すなわち、肺胞でのガス交換を主たる目的とした不随意呼吸は脳幹呼吸中枢に制御されるが、随意呼吸には一次運動野（呼吸筋領域）を中枢とする制御が関与するということである。最近になり、随意呼吸に伴う一次運動野（呼吸筋領域）の賦活によって上肢筋や下肢筋を支配する皮質脊髄路の興奮性が増大すると報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。

我々は経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）法を用いて、随意呼吸が下肢筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を検討した⁵⁾。この研究では、最大随意筋収縮（maximal voluntary contraction, MVC）の10%に相当する強度の等尺性膝伸展（5秒）中に一次運動野（下肢筋領域）へのTMSによって外側広筋に出現する運動誘発電位（motor evoked potential, MEP）を皮質脊髄路興奮性の指標として測定した。その結果、MEPは随意的な吸気および呼気によって増大することが確認された。随意呼吸に伴う同様の現象は、10%MVC時および弛緩時の上肢筋においても確認されている³⁾⁴⁾。このように静的筋収縮に限定されるけれども、随意呼吸時には一次運動野（呼吸筋領域）の賦活が一次運動野（四肢筋領域）の興奮性を高め、四肢筋の運動出力を高めることが示されている。しかしながら、このような神経機構が脳幹を中枢とする不随意呼吸が活発となる動的筋収縮にも貢献するのか否かは不明である。

2. 研究の目的

身体運動中の呼吸は、基本的に、脳幹呼吸中枢に制御される不随意呼吸である。しかしながら、動的な膝屈伸運動中に一次運動野の呼吸筋領域が活性化することが脳機能画像分析により明らかにされている⁶⁾。この事実は、動的筋収縮運動中の呼吸には随意性の高い呼吸も含まれており、それが下肢筋の皮質脊髄路興奮性を高めている可能性を示唆していると考えられる。また我々は、高強度運

動（下肢ペダリング）に伴う呼吸亢進が、液性・神経性因子によって反射的に誘発されるのではなく、努力感と並行的に増強することを見出している⁷⁾。言い換えると、被験者が努力感を高めながら下肢でペダルを漕ぐ際には、O₂供給やCO₂排出に必要な換気水準を上回る呼吸を行うのである。これは、冒頭に述べた、重い物を持ち上げる際の「息づかい」そのものである。すなわち、高強度運動時の呼吸亢進は、活動肢の皮質脊髄路興奮性を高める機能を有している可能性が示唆される。そこで本研究では、高強度運動時の呼吸亢進と下肢筋の皮質脊髄路興奮性の関係を明らかにすることを目的に、以下の課題について検討した。

(1) 静的筋収縮³⁾⁴⁾⁵⁾と同様に動的筋収縮においても随意呼吸が下肢筋の皮質脊髄路興奮性(MEP)を高めるのか否かを検討した(実験1-1)。ただし、高強度の動的筋収縮運動においては、呼吸筋疲労が活動肢に中枢性疲労を誘発する可能性が指摘されているので⁸⁾、呼吸筋疲労が下肢筋MEPに及ぼす影響を確認する実験を追加した(実験1-2)。さらに、下肢筋の収縮強度の影響を検討する実験も追加して実施した(実験1-3)。

(2) 動的筋収縮運動では一次運動野（呼吸筋領域）が賦活する⁶⁾。この賦活に一次運動野（下肢筋領域）の興奮が同期することで皮質脊髄路興奮性（下肢筋）が増大するかもしれない。よって、呼吸と下肢筋収縮の「同期」時と「非同期」時における下肢筋MEPを比較検討した(実験1-1、実験2-1)。

(3) 日頃から呼吸筋と下肢筋を同時結合的にトレーニングしていると考えられる持久性鍛錬者は、上述した同期呼吸の出現率および下肢筋MEPの増大が非鍛錬者に比べて高いかもしれない。それを調べるために、自転車競技選手を対象に実験1-1と同様の実験を実施した(実験2-1)。同時に、呼吸筋の活動増を伴う持続的トレーニングが運動時呼吸亢進に及ぼす影響を確認した(実験2-2)。

(4) 上肢筋による動的筋収縮運動においても、随意呼吸によって活動肢の皮質脊髄路興奮性が高まるのか否かを検討した(実験3)。

3. 研究の方法

実験1-1 (図1参照)

被験者は健康な成人男性6名であった。各被験者は、自転車エルゴメーターによる下肢ペダリング運動を最大酸素摂取量(VO₂max)の30%および80%に相当する強度(60rpm、24分)で行った(それぞれ、Ex30とEx80)。二つの運動の間には30分の休息を挟み、Ex30を先に行った。各被験者には2、4、6、・・・22、24分付近で強い呼気(随意呼吸)を1回だけ行わせた(計12回)。それ以外は自然呼吸が行われた。運動中は1分毎(随意呼吸時または自然呼吸時)に一次運動野の下肢領域に対して経頭蓋磁気刺激(TMS)を行い(計

24 回)、右外側広筋から表面筋電図 (EMG) によって運動誘発電位 (MEP) を評価した。TMS は同一のクランク角度 (= 膝関節角度) で自動的に与えられた。各呼吸条件内 (12 データ) で 2SD 内に収まらない MEP は分析対象外とした。各運動の前後に、呼吸筋力の指標として最大吸気口腔内圧 (P_Imax) と最大呼気口腔内圧 (P_Emax) を測定した。その他に、呼吸変量、血液ガス (加温により動脈血化した指尖毛細血)、脚および呼吸の努力感 (ボルグスケール: 0-10) を測定した。

実験 1-2

健康な成人男性 8 名が、呼吸筋疲労タスクとして、吸気抵抗呼吸 (40 cmH₂O、6 分) を 7.5 分間隔で 3 回実施した。疲労タスクを開始する前と各回のタスク実施後に、吸気筋力の指標である P_Imax を、皮質脊髄路興奮性の指標として TMS による MEP を測定した。MEP は等尺性膝伸展 (15% MVC、5 秒 × 7 回) 中の右外側広筋の EMG から評価した。

実験 1-3

健康な成人男性 10 名による等尺性膝伸展 (10、25、50、75、100% MVC、各 5 秒 × 8 回 × 2 呼吸条件) 中の自然呼吸時および随意呼吸時に、皮質脊髄路興奮性の指標として TMS による MEP を記録した。MEP は右外側広筋の EMG から評価した。

実験 2-1 (図 2 参照)

被験者は自転車競技選手 6 名 (男性) であった。各被験者は VO₂max の 70% に相当する強度 (60 rpm、30 分) で下肢ペダリング運動 (Ex70) を行った。実験 1-1 と同じように、1 分毎 (随意呼吸時または自然呼吸時) に一次運動野の下肢領域に対して TMS を与えた (計 30 回)。随意呼吸 (計 15 回) と自然呼吸 (計 15 回) の順序は不同とした。また、末梢の疲労状態を評価するために、3 分毎に鼠径部の大腿神経に対して最大上刺激の電気刺激を与え、最大 M 波 (M_{max}) を記録した (計 10 回)。MEP および M_{max} は右外側広筋の EMG から評価した。TMS および MEP 分析の方法は実験 1-1 と同様であった。また、実験 1-1 と同様に、呼吸変量、脚および呼吸の努力感 (ボルグスケール: 0-10) を測定した。

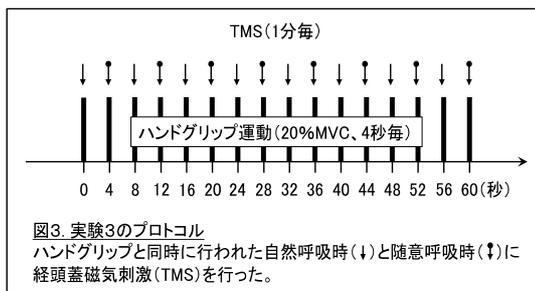
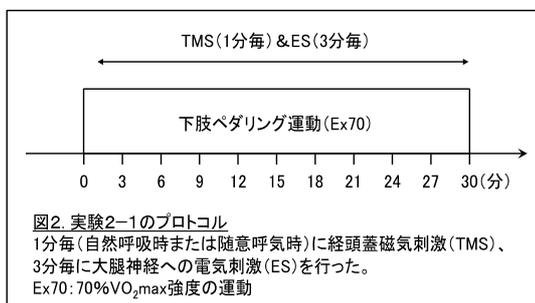
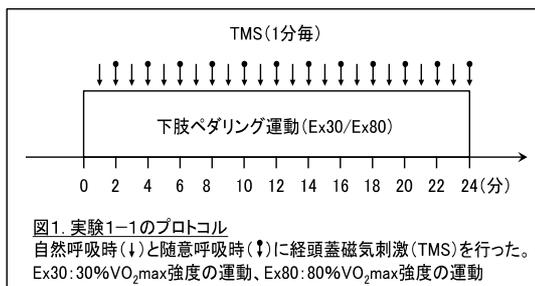
実験 2-2

健康な成人男性 16 名 (実験群 8 名、対照群 8 名) が自転車エルゴメーターによる 30 分の中強度一定負荷運動を 1 日おきに 2 週間継続するトレーニング (計 8 回) に参加した。実験群は、肺活量の 30% に相当する外部死腔を付加された条件 (= CO₂ 再呼吸条件) でトレーニングを実施した。各被験者は 2 週間のトレーニングの前後に、6 分の一定負荷運動テスト (強度はトレーニング強度と同一) を実施した。テスト中に測定された呼吸変量を

トレーニング前後で比較した。

実験 3 (図 3 参照)

被験者は健康な成人 6 名 (男性 5 名、女性 1 名) であった。各被験者は 4 秒に 1 回の頻度でハンドグリップ運動 (計 16 回、20% MVC) を行った。4 秒毎 (随意呼吸時または自然呼吸時) に一次運動野の四肢領域に対して TMS を行ない (計 16 回)、右尺側手根屈筋 EMG から MEP を評価した。随意呼吸 (計 8 回) と自然呼吸 (計 8 回) の順序は不同とした。MEP の分析方法は実験 1-1 と同様であった。



4. 研究成果

実験 1 (図 1 参照)

Ex30 では、自然呼吸条件よりも随意呼吸条件において有意に高い MEP が認められた ($p < 0.05$)。しかしながら、Ex80 においては、両呼吸条件の MEP に有意差は認められなかった。随意呼吸による四肢筋 MEP の増加には、皮質運動野呼吸筋領域の活性化が関与していると考えられている³⁾⁴⁾⁵⁾。したがって、本実験の結果は、Ex30 のような低強度運動では基本的に不随意呼吸が主であるため、随意呼吸によって MEP の増加が認められたが、Ex80 のような高強度運動の呼吸には皮質呼吸筋領域の活性化を伴う随意性の高い呼吸がも

とも多く含まれていることを意味しているかもしれない。そのため、Ex80では両呼吸条件の MEP に有意差が認められなかったと考えられる。

高強度の持続的運動においては呼吸筋の疲労が下肢筋の中枢性疲労を促進する可能性が指摘されている⁸⁾。これが、Ex80において両呼吸条件の MEP に差がなかったことに関係している可能性もある。本実験では呼吸筋力の指標として測定した PEmax が Ex30 の開始前 (101.9 ± 22.1 cmH₂O) と終了時 (101.3 ± 25.2 cmH₂O) で有意差はなかったが、Ex80では有意な低下 (開始前 99.0 ± 24.3 → 終了時 87.3 ± 23.6 cmH₂O) を示した ($p < 0.05$)。また、呼吸の努力感 (ボルグスケール) も Ex30 終了時 (2.3 ± 1.3) に比べて Ex80 終了時 (8.2 ± 1.5) において有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。よって、Ex80では随意呼吸による MEP の増加が呼吸筋疲労によって打ち消されていたかもしれない。しかしながら、Ex80では、運動を 24 分間持続できたのは 3 名であり (残り 3 名は 18 分、15 分、20 分で終了) 運動終了時の脚の努力感 (ボルグスケール) は Ex30 (2.7 ± 1.0) に比較して Ex80 (9.7 ± 0.8) は有意 ($p < 0.01$) に高い値を示した。よって、Ex80において随意呼吸による MEP の増加が認められなかった原因が、呼吸筋疲労ではなく脚筋疲労にある可能性も排除できない。それを確認するために、呼吸筋疲労が下肢筋 MEP に及ぼす影響を疲労のない下肢筋において調べた (実験 1-2)。その結果、呼吸筋疲労タスクの回復に伴って呼吸筋力の指標である PImax は低下したが、下肢筋の MEP は有意な変化を示さなかった (学会発表)。また、呼吸筋疲労時に増大すると考えられる呼吸努力度を操作する検討を加えても、呼吸努力の増加により下肢筋神経活動が抑制されることはなかった (学会発表)。つまり、下肢筋 MEP は呼吸筋疲労によって低下することはないと考えられる。したがって、Ex80において随意呼吸によって MEP が増加しなかった原因として、呼吸筋疲労ではなく、下肢筋の疲労あるいは運動強度が関係していると考えられた。実験 1-2 ではその点を検討するために、疲労のない下肢筋の収縮強度によって、随意呼吸が下肢筋 MEP に及ぼす影響が異なるのかを調べた。その結果、10-25% MVC までは随意呼吸によって MEP が増加するが、それを超える強度 (50、75、100% MVC) では随意呼吸による MEP の増加は認められなかった (学会発表)。すなわち、随意呼吸による下肢 MEP の増加は、下肢筋の運動強度自体に依存している、つまり、比較的強度の低い運動に限定される可能性も考えられる。さらに、その他の可能性として、血液 CO₂ 分圧が Ex30 終了時 (42.0 ± 1.17 mmHg) に比べて Ex80 終了時 (31.4 ± 3.12 mmHg) で有意 ($p < 0.01$) に低い値であったことが関与しているかもしれない。低炭酸血症は MEP を高める可能性が指摘されている

⁴⁾。つまり、Ex80では自然呼吸条件においても MEP が上限に近づいていたのかもしれない。

実験 2 (図 2 参照)

自転車競技選手を対象にしても、実験 1 (Ex30 と Ex80) 同様、Ex70 (30 分) における随意呼吸条件と自然呼吸条件の MEP に有意差は認められなかった。この結果も、高強度運動時の呼吸には皮質呼吸筋領域の活性化を伴う随意性の高い呼吸が含まれる割合が高いことを示唆していると考えられる。

両呼吸条件を合わせて検討すると、先行研究⁹⁾¹⁰⁾で報告されているように、運動前半 (10 分) に比べて運動後半 (10 分) の MEP は低下する傾向を示した。呼吸条件別に検討すると、その低下は自然呼吸条件においては統計学的に有意であったが、随意呼吸条件においては前半と後半の MEP に有意差は認められなかった。高強度運動時に観察される MEP の低下は中枢性疲労との関係が指摘されているが⁹⁾¹⁰⁾、本研究結果は、随意呼吸がそれを抑制する可能性があることを示唆する。Mmax は運動前半よりも運動後半で有意に低い値であった。これは、筋細胞膜の興奮性が前半から後半にかけて低下していたこと意味する。したがって、運動後半では末梢性疲労に伴い皮質脊髄路興奮性が低下する⁹⁾と考えられるが、持久的鍛錬者の場合は、それが随意呼吸によって減弱させることが可能なかもしれない。本実験では、運動終了時においても呼吸筋の努力感が 6.2 ± 2.3 であった。それが運動後半における MEP の低下が随意呼吸によって抑制された原因の一つかもしれない。

動的筋収縮運動においては、一次運動野 (呼吸筋領域) が賦活することが確認されている⁶⁾。この賦活に一次運動野 (下肢筋領域) の興奮が同期することで皮質脊髄路興奮性 (下肢筋) が増大するかもしれないと予想した。しかし同期時と非同期時の MEP に有意差はなかった (実験 1-1 および実験 2-1)。実験 2-2 では、6 分の一定負荷運動テストにおける CO₂ 排出量の定常値 (3-6 分の平均値) は、両トレーニング群ともトレーニング後に有意に低下した。対照群はそれにリンクする形で換気量の定常値が低下したが、実験群はそのような低下を示さなかった。実験群は対照群に比べて高い血液 CO₂ 分圧 (約 55mmHg) 下でのトレーニングを課されたため高い換気量が要求されていた。したがって、実験群で観察された運動時換気応答の増強は、トレーニング時における下肢運動と呼吸筋活動の組み合わせが学習された結果と考えられる (学会発表)。このような学習を経ている持久的鍛錬者は、運動時の呼吸と下肢筋活動の同期率が非鍛錬者より高くなると予想したが、同期率は実験 1-1 (非鍛錬者) の自然条件と実験 2-1 (自転車競技選手) の自然条件でそれぞれ、 $37.4 \pm 9.5\%$ および 46.9

± 19.3%で統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、Ex70の運動後半におけるMEPの低下が随意呼吸によって抑制された原因として、呼吸と下肢運動の同期は無関係であると考えられる。

実験3 (図3参照)

自然呼吸条件と随意呼吸条件のMEPに有意差は認められなかった。しかしながら、発揮筋力は自然呼吸条件に比べて随意呼吸条件において有意に高い値が認められた。手指筋では等尺性収縮においても、随意呼吸によりMEPだけでなくTMSにより誘発される単収縮も増加することが報告されており³⁾、上肢は下肢に比較して、随意呼吸による力発揮への影響が大きいと考えられる。本実験ではMEPを尺側手根屈筋で評価したが、握力発揮には数多くの筋が関与しているため、随意呼吸によってMEPが増加する筋が個人によって異なるのかもしれない。ゆえに本実験では、随意呼吸によってMEPは有意な増加を示さなかったが、握力自体は増加したため、随意呼吸条件では皮質脊髄路興奮性は増加していたと考えられる。これは、動的筋収縮運動時の随意呼吸に伴う非呼吸筋の皮質脊髄路興奮性の増加は少なくとも低強度収縮条件においては下肢(実験1-1)だけでなく上肢においても同様のメカニズムで生じることを示唆していると考えられる。

以上の結果から、高強度運動は低強度運動に比べて随意性の高い呼吸が多く含まれており、それが下肢筋の皮質脊髄路興奮性を高めている可能性が示唆された。また、持久的鍛錬者においては、末梢性疲労に伴う皮質脊髄路興奮性の低下を随意呼吸によって抑制し得る可能性があることが示唆された。

<文献>

- 1) Colebatch et al., J Physiol 443: 91-103, 1991.
- 2) Ramsay et al., J Physiol 461: 85-101, 1993.
- 3) Li and Rymer, J Neurophysiol 105: 512-521, 2011.
- 4) Ozaki and Kurata, Clin Neurophysiol 126: 2162-2169, 2015.
- 5) Shirakawa et al., Respir Physiol Neurobiol 217: 40-45, 2015.
- 6) Fink et al., J Physiol 489: 663-675, 1995.
- 7) Yamanaka et al., Eur J Appl Physiol 112: 2149-2162, 2012.
- 8) Dempsey et al., Respir Physiol Neurobiol 151: 242-250, 2006.
- 9) Sidhu et al. J Appl Physiol 113: 401-409, 2012
- 10) Yunoki et al. Eur J Appl Physiol, 2016.

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)

[学会発表](計4件)

川島将人, 徐成竹, 柚木孝敬. 外部死腔付加と組み合わせられた運動トレーニングが運動時の換気応答に及ぼす影響. 第72回日本体力医学会大会, 2017年9月

白川和希, 波多野慶, 柚木孝敬. 下肢における筋収縮強度と皮質脊髄路興奮性の関係に随意呼吸が及ぼす影響. 第25回日本運動生理学会大会, 2017年7月

波多野慶, 白川和希, 柚木孝敬. 吸気筋疲労が活動肢の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響. 第25回日本運動生理学会大会, 2017年7月

白川和希, 柚木孝敬, 肖铮, 連長順, 大塚吉則, 矢野徳郎. 呼吸努力の随意的操作が下肢筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響. 第70回日本体力医学会大会, 2015年9月

6. 研究組織

(1)研究代表者

柚木 孝敬 (YUNOKI TAKAHIRO)
北海道大学・大学院教育学研究院・准教授
研究者番号: 00352500

(2)研究分担者

大塚 吉則 (OHTSUKA YOSHINORI)
北海道大学・大学院教育学研究院・教授
研究者番号: 70233187

松浦 亮太 (MATSUURA RYOUTA)

研究者番号: 10551278
上越教育大学・大学院学校教育研究科・准教授