

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 年 月 日現在

機関番号：34448

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010年度～2012年度

課題番号：22500617

研究課題名(和文) 運動と中心循環の相互因子が呼吸化学調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of Changes in Central Hemodynamics on the Respiratory Chemoreflex Feedback System Controlling Ventilation in Humans.

研究代表者 宮本忠吉 (MIYAMOTO TADAYOSHI)

森ノ宮医療大学・大学院保健医療学研究科・教授

研究者番号：40294136

研究成果の概要(和文)：

本研究では、システム工学を理論的背景とする解析手法を導入することによって呼吸調節系と循環システムとの間にある相互関連機構の解明を目指し、以下に示す3つの研究①②③を段階的に遂行した。研究①水浸(陽圧負荷)及び下半身陰圧負荷を用いて中心循環血液量を増減させ、中心循環システムの変化が呼吸調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす影響を定量化する。研究②LBNP条件下にて運動を負荷し、運動と中心循環の相互因子が呼吸調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす影響を定量化する。研究③呼吸調節系のシステム解析データと中心循環(心拍出量)及び脳循環機能の各指標を用いて、呼吸調節と循環調節に関わる指標間にある定量的な関係を数値モデル化し、思考実験(シミュレーション)を行う。その結果、中心循環血液量の変化は呼吸調節系の制御部及び制御対象部の静的及び動的制御機能を劇的に変化させ、負帰還系全体の動的フィードバック制御機能の不安定性決定因子として動作している可能性が示された。本知見は今後、呼吸異常を呈する循環器疾患患者の病態メカニズムの解明に役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：

Although previous findings indicate that central blood volume (CBV) shift influences the respiratory regulation, the major regulatory mechanisms in the respiratory chemoreflex system which determine the operating arterial partial pressure of CO₂ and minute ventilation responses to changes in CBV remain unclear. Using respiratory equilibrium diagram analysis, we evaluated the effect of CBV shift on the respiratory chemoreflex system divided into two subsystems: a controller (controlling system) and a plant (controlled system). Our findings first provide that CBV shift are related to the alteration in the properties of both controller and plant subsystems, and thus alter the operation mechanism of respiratory regulation under CBV shift. The equilibrium diagram analysis clearly indicates that resetting of the controller, rather than the plant, contributes predominantly to shift in the operating point under CBV shift.

The respiratory controller resetting and/or plant dysfunction induced by CBV shift may be contributing to ventilatory abnormalities in CHF.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,700,000	510,000	2,210,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
24年度	600,000	180,000	780,000
総計			

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：スポーツ科学

キーワード：システム生理学、運動、呼吸調節、負帰還系、換気量、化学受容器反射、呼吸

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

運動時における呼吸調節と循環調節の連携メカニズムは、1世紀の研究を経た今、尚、未解明のテーマである。呼吸や循環システムは、外界からの酸素を取り入れ末梢臓器にこれを送る役割を担う。安静および運動時を通じて呼吸数と心拍数はおよそ1:4の関係にあり (Yasuma & Hayano, 2004)、両者は、運動開始時には代謝量に応じて正確かつ迅速に反応する。これらはいずれも呼吸調節と循環調節の密接な連携を示唆すると同時に、一方の異常が他方の異常を引き起こす背景にもなっている。

例えば、優れた循環システムを持つアスリートは一般人よりも運動時の換気反応が抑制されているが、心不全患者では運動時の過剰換気亢進や周期性呼吸などの呼吸異常が観察される (Ponikowski et al., 2001)。また呼吸異常の病状は心不全の重症化に伴いより顕性化してくることも知られている (Arzt et al., 2003)。

したがって、高等動物において作動している呼吸循環システムの恒常性維持機構の本質を理解するには、負帰還システムを形成している両調節系の相互機能連関の仕組みを明らかにすると同時に、安静状態だけの機能評価では不十分であり、短時間に代謝が高まる運動時における制御系の作動原理の解明が重要になると考えられる。

従来のヒトを対象にした呼吸調節研究の枠組みでは、その方法論の不在ゆえ、閉じたループから成るフィードバック制御系を実質的に開かず動作用点（通常観察される換気反応）だけを見て、種々の検討が進められることが多く、呼吸調節系が負帰還系で動的な性質を有するとの立場から、その系の換気コントロールの機構や、循環システムとの間にある相互連関の機構を定量的かつ統合的に解析評価するような検討は皆無であった。

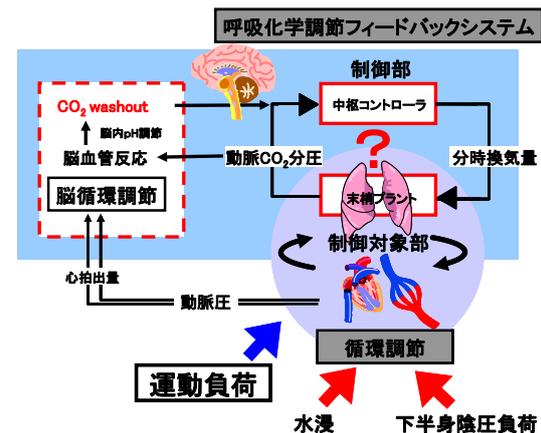
そこで近年、私たちはシステム工学を理論的背景とする解析手法を導入することによって、ヒト呼吸調節系の換気決定機構の定量評価法を開発し (Miyamoto et al., 2004)、その後、健康人の運動時換気亢進のメカニズム (Ogoh, Miyamoto et al., 2008, 2009) やアスリートの運動時換気抑制のメカニズムを明らかにした (Miyamoto et al., 2012)。

すなわち、持久性種目アスリートの運動時換気抑制は呼吸調節系の制御部（脳）のトレーニング適応変化が主たるメカニズムであること、アスリートの呼吸調節系は一般人よりも、外乱刺激（血液ガスやpHを変動させ

る要因）に動じない強固な制御システム（安定性の指標：高いループゲイン値）を有していることなどをそれぞれ明らかにした

(Miyamoto et al. 2012)。さらに、慢性心不全ラットを用いた同様の検討では、制御部と制御対象部の両サブシステム特性の病態変化が過剰換気亢進発生のメカニズムであることを解明した (Miyamoto et al., 2006)。また、慢性心不全病態では安静時からすでに制御システムの不安定性が顕在化していること、さらに得られた実験データを用いてシミュレーションを行うと、運動負荷や循環時間の遅れ（心不全病態で臨床上観察される異常所見の一つ）が動的フィードバック制御機能の不安定性を増幅し周期性呼吸を発現させるメカニズムである可能性を示した。

以上、呼吸と循環の密接な連携を示唆する一連の知見に加え、我々の先行研究にてヒトと動物を対象に双方で検証可能な実験モデルから得られた成績及び経験が、本研究テーマ着想のきっかけとなった。



2. 研究の目的

本研究では、運動時の換気を決定する呼吸調節系と循環システムとの間にある相互連関機構の解明を目指し、中心循環血行動態を増減させる方法論として、水浸（陽圧負荷）と下半身陰圧負荷法を用い、以下に示す3つの研究①②③を段階的に遂行した。

研究①（平成22年度）：水浸（陽圧負荷）及び下半身陰圧負荷を用いて中心循環血液量を増減させ、中心循環システムの変化が呼吸調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす影響を定量化する。

研究②（平成23年度）：研究①の実験条件下にて運動を負荷し、運動と中心循環の相互因子が呼吸調節系の動的フィードバック制

御機能に及ぼす影響を定量化する。

研究③（平成24年度）：研究①②で得られた呼吸調節系のシステム解析データと中心循環（心拍出量）及び脳循環機能の各指標を用いて、呼吸調節と循環調節に関わる指標間にある定量的な関係を数値モデル化し、思考実験（シミュレーション）を行う。

3. 研究の方法

(1) 被験者

対象者は、健常男性 17 名とし、中心循環血流量を増減させる方法として、水浸（WI：陽圧負荷）及び下半身陰圧負荷（LBNP）を用いた。研究①では対象者を、陸上での立位時（コントロール条件）と水温 34°C、剣上突起レベルでの水浸条件の 2 条件間比較を行う群、及び下半身陰圧負荷あり、なしの 2 条件間比較を行う群にそれぞれグループ分けし、各条件における試行をランダム化して順序を振り分けた。研究②では 1 名の対象者に対して、LBNP 条件下で上肢エルゴメータ運動を実施した。尚、定常負荷運動時のワット数は被験者の換気性作業閾値以下の強度となるような負荷レベルとした。

(2) 実験手順

対象者にはあらかじめ実験内容の説明を行い、実験参加の意志を確認し同意書に署名を求めた。また、テストの実施前 24 時間は激しい運動を避けること、日常の食事を続け高塩分食はさけること、各テスト実施の 4 時間前は食事、カフェイン、アルコールなどの摂取を行わないことなどを指示した。実験の初日は練習日に当てた。

実験 2 日目は呼吸化学調節系を Controller（制御部）と Plant（制御対象部）の二つのサブシステムに分離するための下記実験プロトコルを WI 条件及び LBNP 条件において実施した。

① Controller 静特性（動脈血 CO₂ 分圧 [Pa_{CO2}]→V_E 関係）の定量化

安静時と運動時において、それぞれ 12 分間一定濃度の CO₂ を吸入させ（4 条件：0、3.5、5.0、6.0%CO₂、すべて 80%O₂、N₂ バランス）、定常状態における V_E 及び、Pa_{CO2} を反映する呼気終末 CO₂ 分圧（P_{ETCO2}）を測定した。P_{ETCO2}→V_E 関係を V_E = S・(P_{ETCO2}-B) の式を用いて直線近似し、Controller の定量特性を求めた。

② Controller 動特性（動脈血 CO₂ 分圧

[Pa_{CO2}]→V_E 関係）の定量化

安静時において 5 分間の安静状態（0%CO₂ 濃度、40%O₂、N₂ バランスガスを吸入）から 8 分間 CO₂ 吸気ガス（5% CO₂ 濃度ガスの吸入、40%O₂、N₂ バランス）をステップ状に変化させ、呼気ガス分析装置を用いて V_E 及び P_{ETCO2} を連続測定した。動脈採血は CO₂ 吸入を行う 1 分前及び吸入後 7 分目において行った。Controller システムの過渡応答特性（動特性）はむだ時間 L を含んだ 1 次遅れ系の応答として、以下の近似式 (1) を用いて定量化した。

$$V_E(t) = V_E(0) + G_u \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-L_u}{\tau_u}\right) \right] \cdot \dots (1)$$

③ Plant 静特性（V_E→Pa_{CO2} 関係）の定量化

安静時と運動時において、それぞれ 12 分間の一定の分時換気（4 条件：低換気 1 条件、過換気 3 条件）を visual feedback 法（Miyamoto 2004）を用いて意識的に行わせた（吸気ガスはすべて 0%CO₂、80%O₂、N₂ バランスを使用）。定常状態における V_E 及び、P_{ETCO2} を測定した。V_E→P_{ETCO2} 関係を P_{ETCO2}=A/V_E+C の式を用いて双曲線近似し、Plant の定量特性を求めた。

④ Plant 動特性（V_E→Pa_{CO2} 関係）の定量化

安静時において 5 分間の自発安静呼吸状態から意識的に 12 分間、分時換気量（過換気）をステップ状に変化させた。その際の呼吸様式は 5% CO₂ を吸入した際に観察された自発呼吸パターン（一回換気量と呼吸数）を模擬した（0%CO₂ 濃度、40%O₂、N₂ バランスガスを吸入）。動脈採血は、過換気開始 1 分前及び開始後 7 分目において行った。Plant システムの過渡応答特性（動特性）は 2 次遅れ系の応答として近似し、以下の近似式 (2) を用いて定量化した。

$$P_{ETCO2}(t) = P_{ETCO2}(0) + G_{v1} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-L_{v1}}{\tau_{v1}}\right) \right] + G_{v2} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-L_{v2}}{\tau_{v2}}\right) \right] \cdot \dots (2)$$

⑤ 平衡線図解析法を用いた動作点決定機構の定量評価

Controller と Plant の両特性を同軸グラフ上に表した図（平衡線図）から解析的に両サブシステムの平衡点（交点）を求めた。この

点は呼吸化学調節系の動作点と呼ばれ、通常我々が定常状態において計測している V_E や P_{ETCO_2} 値と一致する。本研究では、WI 及び LBNP 条件とコントロール条件の両条件間において呼吸化学調節系の動作点決定機構の比較検討を行った。

(3) 実験装置

- ① 水浸実験装置⇒中心循環血液量増加条件
⇒心拍出量増加効果

ステンレス製の水槽（高さ 1.6 m, 長径=0.7 m, 短径=0.4 m）を用いた。水槽内の水はモータを用いて実験中、常に循環させ、水温はガス温水器を用いて 33.0-34.0°C の範囲内に維持されるよう随時調節した。水槽の底には自由に高さの調整が可能な手製の亚克力板台を敷き、対象者の身長に応じて高さ水位レベルの調整を行った。



- ② 下半身陰圧負荷装置⇒中心循環血液量減少条件
⇒心拍出量減少効果

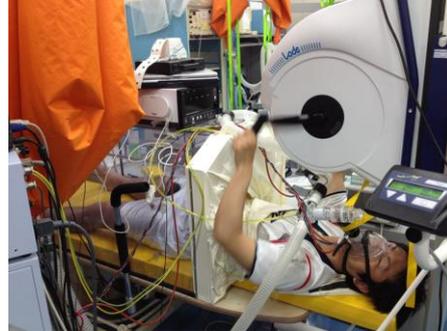
対象は陰圧負荷装置内に取り付けられたサドル（対象者の身長に応じて高さを決定する）にまたがり、仰臥位姿勢にてボックス開口部を閉じ、足底部の吸気口からボックス内の空気を連続吸引することで下半身陰圧負荷を継続的にかける。ボックス内の陰圧レベルは 45mmHg の圧となるよう外部制御による電磁弁及び手動弁を用いてボックス内圧を調整する。



研究②：健康男性を対象に、上肢エルゴメータ運動実施下において、研究①と同様の実験プロトコル及び解析を行った。これにより、運動と中心循環の相互因子が呼

吸調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす影響の検討を行った。

尚、運動負荷は無酸素性作業閾値以下の強度とし、方法論は同一実験システムを用いた先行研究（Miyamoto et al., 2005）に準じた。



(4) 測定項目

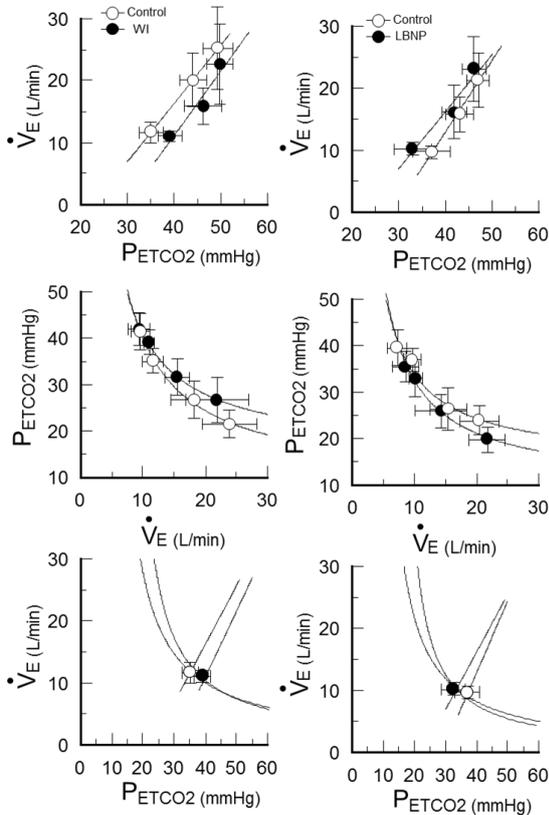
呼気ガス分析諸量の測定には、差圧式流量計および質量分析装置（Arco2000, アルコ社, 千葉）を用い breath-by-breath 法にて、酸素摂取量 (V_{O_2})、二酸化炭素排泄量 (V_{CO_2})、分時換気量 (V_E)、呼吸数 (f)、一回換気量 (T_{VE})、ガス交換比、呼気終末 O_2 分圧 (P_{ETO_2}) および呼気終末 CO_2 分圧 (P_{ETCO_2}) を breath-by-breath 法にて算出した。心拍数はテレメータ心電図計を用いて 1 拍毎に連続モニターし、心拍数、心電図波計、呼気流量および呼気ガス濃度 (O_2 , CO_2) のアナログ信号は、サンプリング周波数 200Hz でデジタル記録した。動脈血酸素分圧 (Pa_{O_2})、及び動脈血二酸化炭素分圧 (Pa_{CO_2}) は、橈骨動脈から血液を採取し、血液ガス電解質分析装置（Synthesis20, IL 社, USA）を用いて測定した。すべての条件において、脳血流の指標である中大脳動脈の血流速度を超音波ドップラー装置（WAKI, Atys Medical, St. Genislaval, France）を用いて呼気ガス分析データと同期させ、連続記録した。心拍出量 (Q) は質量分析装置（ARCO-2000, ARCO 社, 千葉）で CO_2 rebreathing 法を用いて計測した。

4. 研究成果

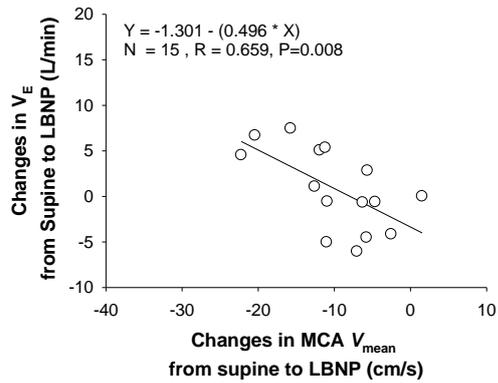
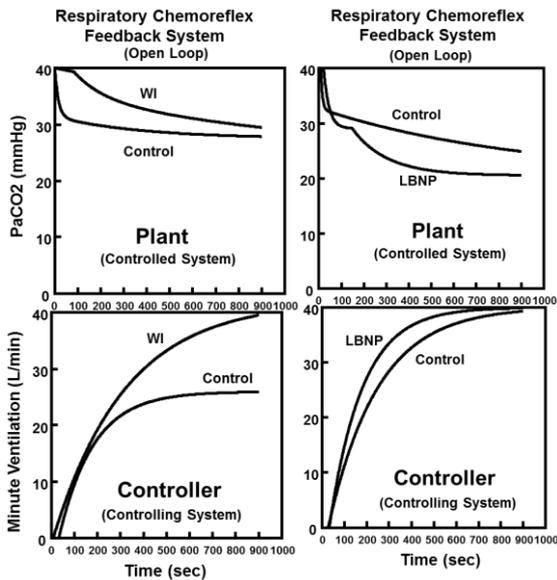
研究①；中心循環血行動態の変化が呼吸調節系の制御機能、すなわち Controller（制御部）と Plant（制御対象部）の静的及び動的機能特性に及ぼす影響を定量化した。

安静時の Q は、WI によって約 33% 有意に増加し、逆に LBNP では約 32% 減少した。PETCO₂ は WI で有意に増加、LBNP では逆に減少した。Controller 定常ゲインと動作点における Plant 定常ゲインは WI や LBNP によって変化しなかったが、Controller の特性曲線における X 軸切片 B 値は WI で有意に増加し、LBNP では逆に減少した。一方、Plant の特性曲線

におけるA値はWIで有意に減少し、逆にLBNPでは増加した。またX軸漸近線C値はWIによって有意に増加し、逆にLBNPでは減少した ($p < 0.05$)。すなわち中心循環血液量の変化はController静特性のリセットを惹き起こすことが判明した。一方、Plant静特性の機能的変化動作点付近では観察されなかった。

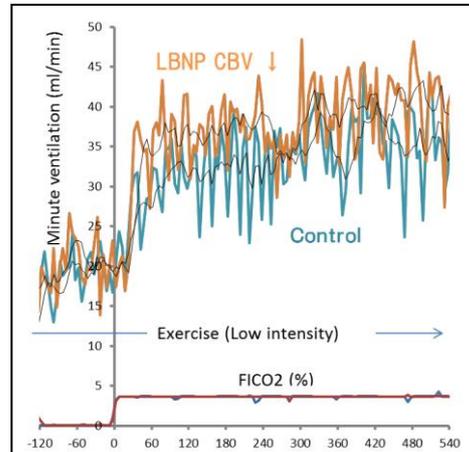


中心循環血液量の変化は両サブシステムの動的制御機能もまた大きく変化させることが判明した。すなわち、WIによりController及びPlantの両時定数は延長し、逆にLBNPは短縮することが明らかとなった。



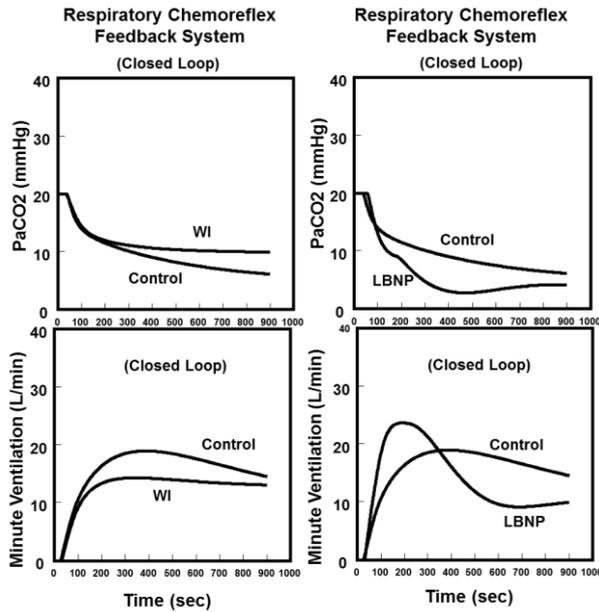
LBNPによるController静特性の変化と中大脳動脈血流速度の変化には有意な相関関係が認められ、脳内のCO₂washout作用がController機能特性の特性変化をもたらしている可能性が示唆された。

研究②；LBNP条件下にて運動負荷（上肢エルゴメータ）を実施し、呼吸調節系の動的フィードバック制御機能に及ぼす、運動と中心循環動態の相互作用に関する検討を進めた。その結果、運動時にはCO₂に対する換気反応は、1次の指数関数曲線にて近似でき、安静時と比較して運動時のCO₂に対する換気応答の時定数は短縮した。さらにLBNP条件下での運動負荷時では、LBNPなし条件と比較して無駄時間の延長と顕著な時定数の短縮が認められた。静特性の評価と同様、動特性評価においても、両条件間でControllerゲインの差は認められなかった。また、LBNP条件下における運動時には浅速パターン様の換気亢進が認められた。

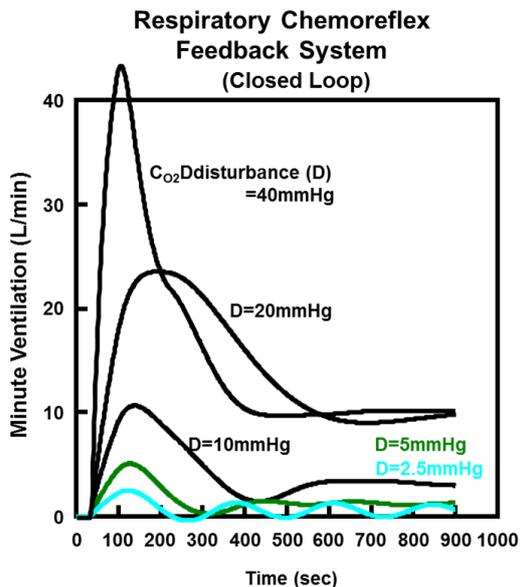


研究③；中心循環動態を変化させた際の呼吸調節系の動的制御機能を定量化し、システム解析によって得たデータを基に呼吸化学調節系全体の動的制御機能の不安定性や速応性を決定する生理学的因子について探索する思考実験を行った。さらに、呼吸と循環調節に関わる指標間の定量的な関係を数値モデル化し、心不全の換気異常を再現できる条件を探索する思考実験（シミュレーション）

を繰り返し行った。

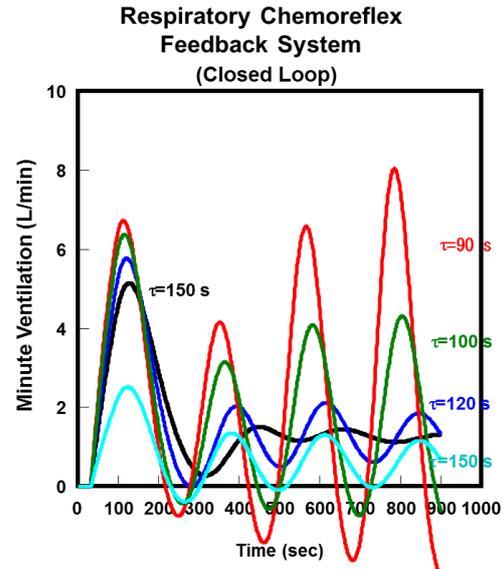


結果、中心循環血液量の増減は、制御部の動的な応答特性の変化をもたらし、周期性呼吸における周期時間を決定している可能性が示された。また、フィードバックシステム全体の時間的な遅れも周期性呼吸発生のメカニズムとして働いていることが判明した。



特に中心循環血液量の減少 (LBNP 条件) は両サブシステムの時定数を短縮し、これによって、負帰還システム全体の制御機能が不安定化することが、システム解析の結果明らかとなった。また、シミュレーションを用いてシステムに加わる外乱の大きさ 2.5~40mmHg まで変化させたところ、僅かな大きさの外乱ほど、動作点付近での呼吸変動が大きくなり、これが、心不全患者における睡眠時や運動時の周期性呼吸発生機序の一部を説明している可能性が示された。

このように、中心循環の因子は、呼吸調節系の動的制御機能を不安定化に寄与し、睡眠時や運動時などにおいて、わずかに加わる生体への外乱が呼吸異常発生の主要なメカニズムとして働いている可能性が示された。



以上、中心循環血液量の増減は、呼吸化学調節系の制御部及び制御対象部の動的応答特性の高速化及び遅延化を惹き起こし、システム全体の不安定性決定因子として働いていること、さらに、運動負荷は生理的範囲内で上記反応を助長する方向に働き、心不全患者における運動時の周期性呼吸発生のトリガーとなっている可能性などが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

・Ogoh S, Nakahara H, Okazaki K, Bailey DM, Miyamoto T. Cerebral hypoperfusion modifies the respiratory chemoreflex during orthostatic stress. Clin Sci. 査読あり, 125:37-44, 2013

・Ogoh S, Sato K, Nakahara H, Okazaki K, Subudhi AW, Miyamoto T. Effect of acute hypoxia on blood flow in vertebral and internal carotid arteries. Exp Physiol, 査読あり, 98:692-698, 2013.

・Miyamoto T, Bailey DM, Nakahara H, Ogoh S. Manipulation of central blood volume and implications for respiratory chemoreflex function. Exp Physiol, 査読あり, Revised submitted, 2013.

・Miyamoto T, Inagak M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. Eur J Appl Physiol. 査読あり, 112:237-51, 2012.

・宮本忠吉. 呼吸化学調節系の運動適応機構-運動時換気亢進メカニズムのシステムの理解. 森ノ宮医療大学紀要, 査読あり, 3・4, 9-38, 2012.

・Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 査読あり, 300: R969-R977, 2011.

・宮本忠吉, 中原英博, 宍戸稔聡, 川田徹. 呼吸循環制御の動作原理から見た慢性心不全病態の定量的理解. 『第25回生体・生理工学シンポジウム論文集』, pp, 229-232, 2010
・Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, Miyamoto T. The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation; critical role of hypocapnia. 査読あり, J Appl Physiol. 108: 538 - 543, 2010.

[学会発表] (計6件)

・The effect of cerebral blood flow on central chemoreflex during orthostatic stress. Ogoh S, Nakahara H, Okazaki K, Miyamoto T. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE ANNUAL MEETING, San Francisco, California-USA, May 29-June 2, 2012.

・Saku K, Hosokawa K, Sakamoto T Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Kakino T, Ikeda M, Miyamoto T, Ide T, Sunagawa K. The central chemoreflex activation induces sympathoexcitation and resets the arterial baroreflex without compromising its pressure stabilizing function. AMERICAN HEART ASSOCIATION CONFERENCE, Washington, D. C-USA, Sept. 19-22, 2012
・Saku K, Hosokawa K, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Ide T, Miyamoto T, Sunagawa K. Central chemoreflex activation resets the setpoint pressure of baroreflex without compromising its function. Experimental Biology, San Diego-USA, April 8-25, 2012

・宮本忠吉, 中原英博, 上田真也, 小河繁彦. 中心循環血液量の変化が呼吸調節機序に及ぼす影響. 第67回日本体力医学会(岐阜), 2012年9月

・Miyamoto. T, Nakahara H. Effect of changes in central hemodynamics on the Respiratory chemoreflex system controlling ventilation in humans. 第74回日本循環器学会(福岡), 2012年3月

・Miyamoto. T, Nakahara H. Feed-forward mechanism by central command during pre-exercise preparatory Period Plays a significant role in enhancing

cardio-respiratory performance to dynamic exercise. 第73回日本循環器学会(横浜), 2011年3月

[図書] (計3件)

・フローチャートで学ぶ運動生理学実習. 一建帛社, 2012, 共著

・身体運動と呼吸・循環機能-呼吸調節のシステム-, 真興交易(株)医書出版部, 2012年
・特集 呼吸器の救急救命治療, 呼吸循環系の動作原理: The Lung perspectives. MEDICAL REVIEW 社, 冬号 2012年, Vol.20 No.1, pp62-68

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
WWW.rspiratorycontrol.com

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 忠吉 (MIYAMOTO TADAYOSHI)

森ノ宮医療大学・大学院保健医療学研究科・教授

研究者番号: 40294136

(2) 研究分担者

小河 繁彦 (OGO SHIGEHICO)

東洋大学・理工学部・教授

研究者番号: 80553841

中原 英博 (NAKAHARA HIDEHIRO)

森ノ宮医療大学・大学院保健医療学研究科・講師

研究者番号: 90514000

(3) 連携研究者