

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25年 6月 18日現在

機関番号：32682

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22680049

研究課題名（和文） 運動時における反射性循環調節の相互作用

研究課題名（英文） Interaction of peripheral reflexes in cardiovascular regulation during exercise

研究代表者

一之瀬 真志（Ichinose Masashi）

明治大学・経営学部・准教授

研究者番号：10551476

研究成果の概要（和文）：本研究では、1）ヒトの動的運動時における筋代謝受容器反射の特性を定量化する実験手法を確立した。また、2）筋代謝受容器刺激時には、動脈圧受容器反射による血管収縮反応が顕著に高まることを明らかにし、このような末梢反射の相互作用が運動時の循環調節に大きく貢献する可能性をみいだした。これらの研究成果は、運動時の循環調節メカニズムの解明を進め、運動の安全性や健康増進の効果を考える上で有意義な学問的基盤となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, 1) we established experimental technique to quantify the characteristics of the muscle metaboreflex during dynamic exercise in humans. In addition, 2) we found that during activation of the muscle metaboreflex, the arterial baroreflex-mediated peripheral vasoconstriction is enhanced. Such interaction of the peripheral reflexes could contribute to the cardiovascular regulation during exercise. These findings advance elucidation of mechanisms of cardiovascular regulation during exercise, and will be a significant academic base in considering the safety of exercise and the efficacy of the exercise training in promotion of health.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2011年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2012年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	19,700,000	5,910,000	25,610,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：スポーツ生理学・循環調節・血圧・自律神経活動・運動

1. 研究開始当初の背景

運動中には、運動の強度に対応して心拍数

や血圧、活動筋血流量が調節される。これらの調節は、生体機能を維持しながら運動を遂行するために不可欠である。循環の調節がうまくいかないと運動パフォーマンスは低下してしまうし、運動により過度の血圧上昇などが起これば脳血管障害や心臓突然死の原因ともなる。運動中の循環調節メカニズムを調べることは、運動の安全性や運動による健康の維持・増進への効果を考慮する上で極めて重要である。運動時の循環調節には、活動筋や血管、心臓からの反射による循環調節（反射性循環調節）が深く関与していると考えられる。しかし、運動時の反射性循環調節に関しては、いまだ不明な点が多く残されている。

1) ヒトの動的運動時における筋代謝受容器反射の特性の解明。

筋代謝受容器反射は、活動筋内に代謝産物が蓄積することで活性化されるという特性上、静的運動時や高強度の動的運動時の顕著な交感神経活動の増加やストレスホルモンの分泌、血圧上昇に関与すると考えられる。申請者は、これまでに、イヌの実験モデルを用いて動的運動時における筋代謝受容器反射の特性を明らかにしてきた。しかし、ヒトの研究においては、筋代謝受容器反射の特性を調べる手法が限られており、そのため、ヒトの動的運動時にどの運動強度から筋代謝受容器反射が賦活されるのか（筋代謝受容器反射の閾値）、また、交感神経活動や血圧にどの程度影響するのか（反射の反応性）など、その特性はほとんど分かっていない。この点について検討するには、動物実験モデルを応用し、ヒトの動的運動時に筋代謝受容器反射の特性を調べることが出来る実験モデルを開発・確立する必要がある。

2) 動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用の検討。

これまでに、動脈圧受容器反射、心肺圧受容器反射、筋代謝受容器反射など、運動時に働く反射調節の単独影響に関しては多くの研究が行われている。しかし、実際の運動時には複数の末梢反射が複合的に作用していることから、反射調節の単独影響のみの検討からでは運動時の循環調節メカニズムを根本的に解明することはできない。したがって、複数の末梢反射が働いた際の循環調節、すなわち、反射性循環調節の相互作用に焦点を当てた研究が必要である。高強度運動時の循環および自律神経活動の調節には、動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射が大きく関与していると考えられる。しかし、これら二つの末梢反射が同時に働いた際の循環調節、すなわち動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用については十分に解明されているとは言い難い。

2. 研究の目的

本研究では、運動時の反射性循環調節に関して、以下の具体的な研究課題を設定した。

1) 上肢および下肢の動的運動時における筋代謝受容器反射の特性の解明。

2) 動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用の検討。

3. 研究の方法

研究課題1)と2)のそれぞれについて研究の方法を詳述する。

1) 上肢および下肢の動的運動時における筋代謝受容器反射の特性の解明

①上肢の動的運動時における筋代謝受容器反射機能の検討

11名の健康男女を被験者とした。超音波診断装置を用いて、動的ハンドグリップ運動中の上腕動脈血流量（活動部位血流量；FBF）をモニターしながら、活動肢の上腕部に取り付けた阻血用カフの内圧を適宜調節することで活動部位血流量を5段階に漸減した。こ

の活動部位血流量漸減に対する動脈血圧（非観血連続血圧測定装置）、心拍数、心拍出量（胸部インピーダンス測定システム）、1回拍出量、総末梢血管コンダクタンスを測定した。活動筋血流量と循環反応の関係性から筋代謝受容器反射の特性を検討した。運動強度を最大随意筋力の5%および15%の2段階に設定し、筋代謝受容器反射の閾値や反応性が運動強度によって変化するかについても検討した。

②下肢の動的運動時における筋代謝受容器反射機能の検討

10名の健康男女を被験者とした。被験者は、18分間の動的足底屈運動（足間接角度を90度から120度まで底屈させる。頻度は30回毎分）を、運動する側の下腿を陽圧負荷装置に挿入した状態で行った。運動強度は、漸増負荷試験により求めた最大負荷の20%、40%、60%とした。各強度での運動をコントロール（陽圧負荷なし）と陽圧負荷条件の2条件で実施した。陽圧負荷条件では、活動筋血管の還流圧を低下させて血流量を減少させることを目的として、運動開始の3分後から段階的に10、20、30、40、50 mmHgを3分ずつ負荷した。陽圧負荷に対する循環反応を測定し、その関係から筋代謝受容器反射の特性を検討した。

2) 動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用の検討.

12名の被験者において、両大腿部を9分間阻血し、この阻血を解除することで一過性の動脈血圧低下を引き起こして動脈圧受容器を減負荷した。この動脈圧受容器減負荷を安静時（コントロール条件）および筋代謝受容器刺激時（静的ハンドグリップ運動後の前腕阻血時）に行い、その際の循環反応を測定した。さらに、大腿阻血解除後2分間の血圧の回復過程における循環反応を解析して、動脈

圧受容器反射の機能を検討した。コントロールと筋代謝受容器刺激時の反応を比較することで、動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用を検討した。

4. 研究成果

1) 上肢および下肢の動的運動時における筋代謝受容器反射の特性の解明

①上肢の動的運動時における筋代謝受容器反射機能の検討

図1にFBFの漸減に対する動脈血圧の反応の一例を示す。初期の数段階のFBF減少では循環反応はみられなかったが、FBFがある値よりも低くなると、血流量の低下にしたがって動脈血圧と心拍数(HR)は増加し、総末梢血管コンダクタンス(TVC)は低下した。昇圧反応のみられない部分の血流量と血圧の直線関係を初期応答直線、昇圧反応がみられる部分の直線関係を昇圧応答直線としてそれぞれ求め、2直線の交点を筋代謝受容器反射の閾値とした。また、昇圧応答直線の傾を反射の反応性とした。

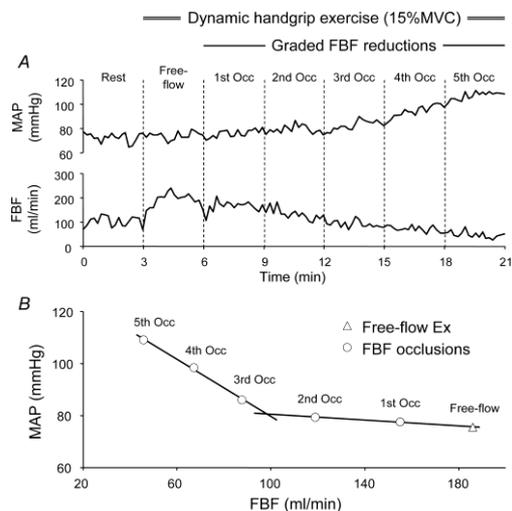


図1. A:15%MVCのハンドグリップ運動中におけるFBFの漸減に対する動脈血圧反応の一例。B:平均血圧(MAP)とFBFの非直線関係。Aに示したデータから得られた関係である。

図2は、FBFの漸減に対する各循環パラメーターの反応の全被験者における平均値を示している。5% MVCと15% MVCの結果の比較から、運動強度が高まることで、筋代謝受容器反射の閾値が高い血流量へとシフトすること、また、血圧上昇と末梢血管収縮の反応性は変わらないが、心拍数上昇の反応性は高まることになった。

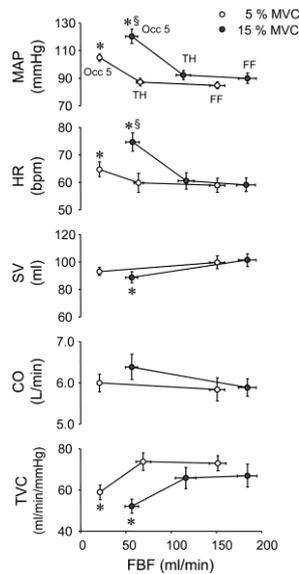


図2. FBFの漸減に対するMAP, 心拍数(HR), 1回拍出量(SV), 心拍出量(CO), および総末梢血管コンダクタンス(TVC)の反応の平均値.

FF: 通常血流量, TH: 反射閾値, Occ 5: 血流量の最低値(5段階目の漸減の値).

② 下肢の動的運動時における筋代謝受容器反射機能の検討

動的足低屈運動時に下腿へ段階的に陽圧を负荷した際の循環反応は、運動強度により大きく異なっていた。20%強度では、10~40mmHgの陽圧负荷では有意な循環反応は見られず、50mmHgの陽圧负荷においてのみコントロールと比較して血圧と心拍数が上昇した。40%強度では、30mmHg以上の陽圧负荷で血圧と心拍数の増加がみられた。さらに60%強度においては、10mmHg以上の陽圧负荷によって血圧と心拍数が増加した。これらの結果から、下腿筋群における筋代謝受容器反射は、運動強度が高まるほど還流圧減少が少なくても活性化されることが示唆される。また、少なくとも40%強度までの足低屈運動時には筋代謝受容器反射は持続的には作用していないと考えられる。さらに、60%強度ではわずかな還流圧減少によって昇圧反応がみら

れたことから、筋代謝受容器反射が持続的に作用している可能性が示唆された。

2) 動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用の検討.

図3は、コントロールと筋代謝受容器刺激時(PEMI)における大腿阻血解除に対する循環反応の一例を示している。大腿阻血の解除後には、両条件において一過性のMAP低下とHR, COおよびTVCの増加がみられた。筋代謝受容器刺激時において、血圧の低下は5mmHg程度大きく、一方、総末梢血管コンダクタンスの増加は小さかった。また、HRとCOの増加には差は見られなかった。さらに筋代謝受容器刺激時には、急性の動脈血圧低下に対する動脈圧受容器反射による末梢血管収縮と血圧上昇の反応が著しく高まり(図4)、血圧の回復にかかる時間が半分以下に短縮された。このような動脈圧受容器反射と筋代謝受容器反射の相互作用は、運動時において血圧を安静時よりも高い値で安定して維持することに大きく貢献すると考えられる。

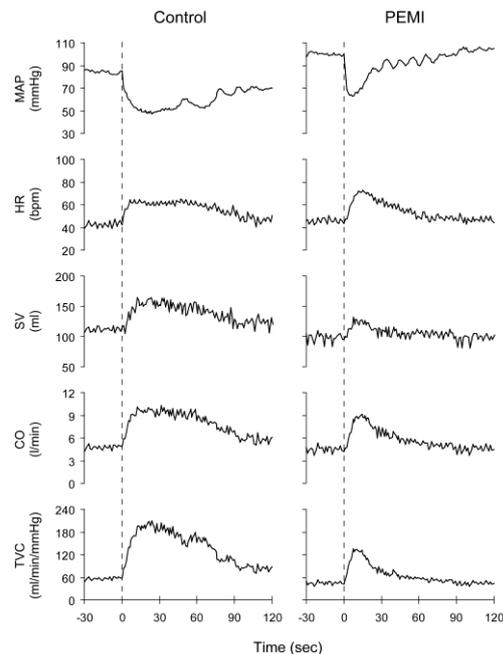


図3. コントロールと筋代謝受容器刺激時(PEMI)における、9分間の大腿阻血解除に対する循環反応の一例.

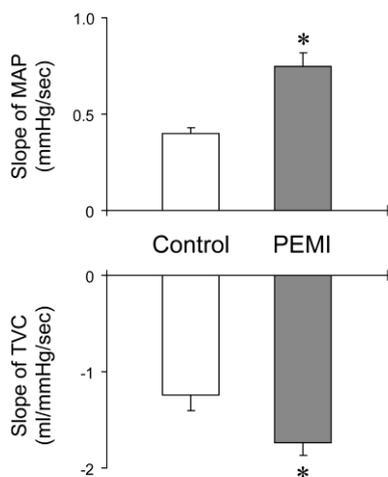


図4. MAP と TVC の回復反応。

大腿阻血解除後の MAP の最低値、および TVC の最高値から 30 秒間の経時的反応のデータを用いて回帰直線を求め、その傾きとして回復反応を定量化した。

本研究により得られた研究成果は、運動時の循環調節メカニズムの解明を進め、運動の安全性や健康増進の効果を考える上で有意義な学問的基盤となると考えられる。

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 13 件)

① Ichinose M, Watanabe K, Fujii N, Kondo N, Nishiyasu T. Muscle metaboreflex activation speeds the recovery of arterial blood pressure following acute hypotension in humans. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 304(11), 1568-1575, 2013. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00833.2012.

② Coutsos M, Sala-Mercado JA, Ichinose M, Li Z, Dawe EJ, O'Leary DS. Muscle metaboreflex-induced coronary vasoconstriction limits ventricular contractility during dynamic exercise in heart failure. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 304(7), 1029-1037, 2013. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00879.2012.

③ Fujii N, Ichinose M, Honda Y, Tsuji B, Watanabe K, Kondo N, Nishiyasu T. Changes in arterial blood pressure elicited by severe passive heating at rest is associated with hyperthermia-induced hyperventilation in humans. *European Journal of Applied Physiology* 113(1), 51-62, 2013. 査読有

DOI: 10.1007/s00421-012-2413-x.

④ Ichinose M, Sala-Mercado JA, Coutos M, Li Z, Ichinose TK, Dawe E, Fano D, O'Leary DS. Dynamic cardiac output regulation at rest, during exercise, and muscle metaboreflex activation: impact of congestive heart failure. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 303(7), 757-768, 2012. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpregu.00119.2012.

⑤ Ichinose M, Nishiyasu T. Arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity under orthostatic stress in humans. *Frontiers of Physiology* 314, 1-10, 2012. 査読有。

DOI: 10.3389/fphys.2012.00314.

⑥ Ichinose M, Watanabe K, Fujii N, and Nishiyasu T. Cardiovascular regulation during exercise - Contribution of peripheral reflexes. *Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 1(3), 437-445, 2012. 査読なし。

<http://dx.doi.org/10.7600/jpfs.1.437>

⑦ Nishiyasu T, Tsukamoto R, Kawai K, Hayashi K, Koga S, Ichinose M. Relationships between the extent of apnea-induced bradycardia and the vascular response in the arm and leg during dynamic two-legged knee extension exercise. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 302(3), 864-871, 2012. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00413.2011.

⑧ Amano T, Ichinose M, Koga S, Inoue Y, Nishiyasu T, Kondo N. Sweating responses and the muscle metaboreflex under mildly hyperthermic conditions in sprinters and distance runners. *Journal of Applied Physiology* 111(2), 524-529, 2012. 査読有。DOI: 10.1152/jappphysiol.00212.2011.

⑨ Ichinose M, Delliaux S, Watanabe K, Fujii N, Nishiyasu T. Evaluation of muscle metaboreflex function through graded reduction in forearm blood flow during rhythmic handgrip exercise in humans. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 301(2), 609-616, 2011. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00076.2011

⑩ Hayashi K, Honda Y, Miyakawa N, Fujii N, Ichinose M, Koga S, Kondo N, Nishiyasu T. The effect of CO₂ on the ventilatory sensitivity to rising body temperature during exercise. *Journal of Applied Physiology* 110(5), 1334-1341, 2011. 査読

有。

DOI: 10.1152/jappphysiol.00010.2010.

⑪ Watanabe K, Ichinose M, Fujii N, Matsumoto M, and Nishiyasu T. Individual differences in the heart rate response to activation of the muscle metaboreflex in humans. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 299(5), 1708-1714, 2010. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00255.2010.

⑫ Coutsos M, Sala-Mercado JA, Ichinose M, Li Z, Dawe EJ and O'Leary DS. Muscle Metaboreflex-Induced Coronary Vasoconstriction Functionally Limits Increases in Ventricular Contractility. *Journal of Applied Physiology* 109(2), 271-278, 2010. 査読有。

DOI: 10.1152/jappphysiol.01243.2009.

⑬ Chen X, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Ichinose M, Soltani S, Mukkamala R, O'Leary DS. Dynamic control of maximal ventricular elastance via the baroreflex and force-frequency relation in awake dogs before and after pacing-induced heart failure. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 299(1), 62-69, 2010. 査読有。

DOI: 10.1152/ajpheart.00922.2009.

[学会発表] (計 19 件)

① Ichinose M. Reflex cardiovascular control during exercise: contribution of muscle metaboreflex in humans. *Integrated physiology to exercise, exercise training, environment and health (シンポジウム)*. 2012年12月17日. 兵庫県.

② 一之瀬 真志, 一之瀬 智子, 西保 岳. 動的足底屈運動時における下腿陰圧負荷が活動肢血流量および中心循環反応に及ぼす影響. 第 67 回日本体力医学会大会. 2012年9月15日. 岐阜県.

③ Ichinose M, Watanabe K, Tsuji B and Nishiyasu T. Muscle metaboreflex modulates dynamic cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypotension in humans. *The Systems Biology of Exercise: Cardio-Respiratory and Metabolic Integration*. 2012年8月16日. Leeds, United Kingdom.

④ Ichinose M, Watanabe K, Tsuji B and Nishiyasu T. Muscle Metaboreflex Modulates Dynamic Cardiovascular and Cerebrovascular Responses to Acute Hypotension in Humans. *American College of Sports Medicine 59th annual meeting*. 2012年6月2日. San Francisco, CA, USA.

⑤ 一之瀬 真志, 渡邊 和仁, 藤井 直人, 西保 岳. 筋代謝受容器刺激時における急性の

動脈血圧低下に対する循環応答. 第 19 回日本運動生理学会大会. 2011年8月26日. 徳島県.

⑥ Ichinose M, Watanabe K, Fujii N and Nishiyasu T. Muscle metaboreflex modulates dynamic cardiovascular responses to acute hypotension in humans. *American College of Sports Medicine 58th annual meeting*. 2011年6月3日. Denver, CO, USA.

⑦ Ichinose M. Muscle Metaboreflex Functions during Dynamic Exercise in Humans. *University of Tsukuba, Body and Mind Integrative Sciences (BAMIS) project 6th Seminar*. 2010年9月27日. 茨城県.

⑧ 一之瀬 真志, 渡邊 和仁, 藤井 直人, 西保 岳. ヒトの動的運動時における筋代謝受容器反射の特性. 第 6 5 回日本体力医学会大会. 2010年9月16日. 千葉県.

⑨ 一之瀬 真志. 運動時における反射性循環調節の相互作用. *運動と循環研究会*. 2010年9月15日. 千葉県.

⑩ Ichinose M, Watanabe K, Delliaux S, Fujii N, Nishiyasu T. Muscle Metaboreflex Functions During Dynamic Exercise in Humans. *American College of Sports Medicine 57th annual meeting*. 2010年6月20日. Baltimore, Maryland, USA.

⑪ Ichinose M. Integrative cardiovascular regulation during exercise: interactions between arterial baroreflex and muscle metaboreflex. *The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan*. 2010年5月20日. 岩手県.

⑫ 一之瀬 真志. ヒトの運動時における循環調節の特性 - ヒトとイヌの筋代謝受容器反射の機能の比較 -. *日本生理人類学会第62回大会*. 2010年5月16日. 大阪府.

[図書] (計 2 件)

① 一之瀬 真志 (編集 宮村美晴). 真興交易(株) 医書出版部. 身体運動と呼吸・循環機能 II 部 循環機能, 14. 代謝および圧受容器反射の相互作用. 301-309, 2012.

② 一之瀬 真志 (編集 宮村実晴). 真興交易(株) 医書出版部. 運動生理学のニューエビデンス 担当: 末梢反射と循環調節. 292-297, 2010.

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・准教授

研究者番号: 10551476

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: