

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007 年度 ～ 2008 年度
 課題番号：19500574
 研究課題名(和文) システム生理学的アプローチを用いた生体呼吸調節系の運動トレーニング適応機構の解明
 研究課題名(英文) An integrative approach to exercise physiology using systems analysis and mathematical simulation
 研究代表者
 宮本 忠吉
 森ノ宮医療大学保健医療学部・理学療法学科・教授
 40294136

研究成果の概要：

本研究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、アスリートの換気抑制をもたらす呼吸調節系のメカニズムの解明や、その系全体の動的制御機能（安定性、迅速性）を定量解析・評価するための新しい方法論の開発に取り組んだ。その結果、アスリートの運動時における換気抑制は呼吸調節系の制御部である中枢コントローラ（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が判明した。また、アスリートの呼吸調節系は運動時の血液ガスや pH を安定化する上で優れた機能を有していることも明らかとなった。負帰還システムである呼吸調節系の動特性の定量評価においては線形近似が可能であり、ゲイン、時定数、遅れ時間の各指標を用いて系全体の動的制御機能を定量記述することに成功した。今後、それらの指標を用いて、アスリートの呼吸調節系の動特性（迅速性や安定性）に関する系統立てた研究を行うことで、より実践に即した運動能力の評価、検証が可能になると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,400,000

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、トレーニング、呼吸調節、負帰還系、換気量、化学受容器反射、呼吸

1. 研究開始当初の背景

以下、本研究を計画するに至った背景を述べる。

(1) 運動トレーニングの主たる効果に、運動時換気亢進反応の抑制や運動に対する呼吸・循環・代謝反応の高速化が知られている。

これには、換気量を決定している生体呼吸化学調節系の運動適応変化が関係していると考えられている。しかし、従来の研究では、閉じたループから成るその系を実質的に開かず、通常観察される換気反応の変化のみに注目した内容が多く、呼吸化学調節系が負帰還システムであるとの立場から、その系全体

の換気決定機構やトレーニング効果のメカニズムを評価するような検討は皆無であった。

(2)我々は、すでに先行研究にて、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、呼吸化学調節系を動脈血中の O_2 、 CO_2 、pH を感知して換気を増減させる中枢コントローラ(制御部)と、換気により O_2 および CO_2 を変化させる末梢プラント(制御対象部)の二つのサブシステムに分離することに成功し、その調節系全体の機能や定常状態における換気決定機構を定量評価するための新たな方法論(平衡線図解析法)を開発したが、その方法論がアスリートの運動時換気抑制のメカニズム解明に役立つか否かを検証できなかった。

(3)様々なスポーツ活動時においては、生体に負荷される運動ストレスは一定ではなく、時々刻々と変化する。生体呼吸化学調節系は、そのようなストレス環境下にあっても、随時、その動的な調節機能を働かせ、生体内のホメオスタシスの維持に役立っている。アスリートの実践に即した運動能力の評価や、その運動の生理機能を知るには、負帰還システムの動的な制御機能(安定性や迅速性)を正確に評価するための新しい解析手法の確立が必要不可欠である。しかし、現状ではその機能を正確に精度よく評価するための方法論の基礎が確立していなかった。

2. 研究の目的

(1)我々がすでに開発済みの新しい方法論である、平衡線図解析法をアスリートに適用し、その方法論が、持久性トレーニングによる運動時換気亢進抑制のメカニズム解明に役立つか否かを検証することを第一の目的とした。

(2)呼吸化学調節系の動的な制御機能を定量解析・評価するための新しい方法論の基礎を確立することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

実験①: 大学サイクリング部に所属し、持久性運動トレーニングを日々実施している男性アスリート6名(Tr群)と、コントロール群(UT群)として非喫煙、非肥満の健常男性6名を対象とした。

実験②: 非喫煙、非肥満の健常男性6名を対象とした。

(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中枢コントローラと末梢プラント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安静時及び運動時において実施した。

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($P_{ET_{O_2}}$)および呼気終末 CO_2 分圧($P_{ET_{CO_2}}$)を算出した。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。

(3) 測定方法

①中枢コントローラ静特性(動脈血 CO_2 分圧 [Pa_{CO_2}]→ 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 CO_2 を吸入させ(4条件:0, 3.5, 5.0, 6.0% CO_2 、すべて80% O_2 、 N_2 バランス)、定常状態における V_E 及び、 Pa_{CO_2} を反映する呼気終末 CO_2 分圧($P_{ET_{CO_2}}$)を測定した。 $P_{ET_{CO_2}}$ → V_E 関係を $V_E = S \cdot (P_{ET_{CO_2}} - B)$ の式を用いて直線近似し、中枢コントローラの定量特性を求めた。

②中枢コントローラ動特性(動脈血 CO_2 分圧 [Pa_{CO_2}]→ V_E 関係)の定量化

安静時において5分間の安静状態(0% CO_2 濃度、40% O_2 、 N_2 バランスガスを吸入)から12分間 CO_2 吸気ガス(5% CO_2 濃度ガスの吸入、40% O_2 、 N_2 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 $P_{ET_{CO_2}}$ を連続測定した。 CO_2 吸入を行う1分前及び吸入後11分目において動脈採血を行った。 CO_2 吸入開始1分前及び開始後11分目において動脈採血を行い、測定された Pa_{CO_2} から各個人における $P_{ET_{CO_2}}$ の連続データを補正した(est Pa_{CO_2})。中枢コントローラ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。

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

③ 末梢プラント静特性 ($V_E \rightarrow Pa_{CO_2}$ 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_{ETCO_2} を測定した。 $V_E \rightarrow P_{ETCO_2}$ 関係を $P_{ETCO_2} = A / V_E + C$ の式を用いて双曲線近似し、末梢プラントの定量特性を求めた。

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であることを確認した後、動作点における V_{O_2} が約 0.8L/分となるような負荷レベルを設定した。実施された各々の実験条件の順番は各被験者ですべてランダム順にした。

④ 末梢プラント動特性 ($V_E \rightarrow Pa_{CO_2}$ 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)。過換気開始 1 分前及び開始後 11 分目において動脈採血を行い測定された Pa_{CO_2} から各個人における P_{ETCO_2} の連続データを補正した (est Pa_{CO_2})。末梢プラント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。

$$P_{ETCO_2}(t) = P_{ETCO_2}(0) + G_{v_1} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t - L_{v_1}}{\tau_{v_1}}\right) \right] + G_{v_2} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t - L_{v_2}}{\tau_{v_2}}\right) \right] \dots (2)$$

⑤ 平衡線図解析法を用いた動作点決定機構の定量評価

中枢コントローラと末梢プラントの両特

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、Tr 群と UT 群の両群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 (図 1 動作点参照)。

⑥ 統計処理

各パラメーターの個人の平均値に基づき、目的に応じて 1 要因または 2 要因の分散分析 (ANOVA) を実施した。有意差は危険率 5% 以下とした。

4. 研究成果

(1) 運動時の換気亢進をもたらす呼吸化学調節のメカニズム

トレーニング経験の有無に関わらず、運動それ自体は両サブシステム特性を有意に変化させた (図 1)。すなわち、安静から運動時にかけて中枢コントローラのゲイン (傾き) は増加すると同時に、末梢プラントの右上方シフトも認められた。平衡線図解析の結果、両群ともにシステムの平衡点 (動作点) は運動によって上方へシフトした。この動作点のシフト、すなわち運動時の Pa_{CO_2} の偏差を伴わない換気亢進反応は、Exercise hyperpnea として古くから観察されている事象であり、現在も尚、その機構解明に向けた精力的な研究がなされている。本研究では、システム解析を用いて Exercise hyperpnea の発生機構が中枢コントローラ特性と末梢プラント特性との相互関係によって決定されることを、はじめて定量記述することに成功した。

今後、本研究の定量解析を用いた検討により、Exercise hyperpnea 発生機構に関する理解が格段に高まると予想される。運動による両サブシステム特性の傾きの変化やシフトを引き起こす主要な機構及び内部構造の解明が今後の検討課題といえる。

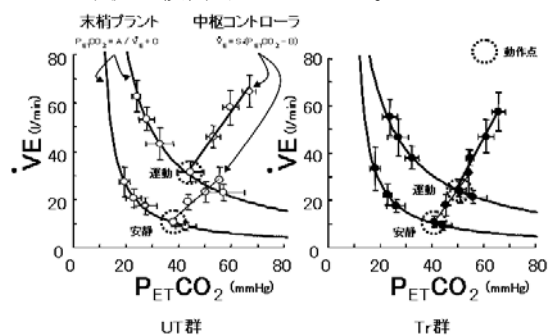


図 1. 平衡線図解析法を用いた安静及び運動時の呼吸化学調節系の動作点決定機構の定量評価

(2) 長期運動トレーニングによる中枢コントローラシステムの適応変化

運動時の中枢コントローラ特性のスロープS値は両群間で差を認めなかったが、X軸切片B値はTr群がUT群よりも高値を示した(図1)。

これは運動時の中枢コントローラの上方シフトの程度がTr群では僅かなことを示している。動作点付近での末梢プラント特性には両群間に違いは認められなかったため、このことは、少なくとも低強度運動において見られるアスリートの換気抑制は中枢コントローラ特性(脳)の運動適応変化が主たるメカニズムであると結論付けられる。今後、スポーツ科学の分野において、新たなトレーニング指標を考える場合、中枢制御システムに対するトレーニング効果を精度よく検出できる指標が必要であると考えられた。

(3) 長期運動トレーニングによる呼吸化学調節系の運動適応変化

UT群の呼吸化学調節系の安定性の指標であるトータルループゲイン(TG)の値は安静時2.8から運動時1.9とやや低下するものの有意な変化は認められなかった。これは、安静から運動を実施することで、末梢プラントのゲインが低下するものの、生体には制御システムの変性させることでそれを代償する中枢性の機構(中枢コントローラゲインの増加)が存在していることを示している。フィードバック制御理論に基づくならば、システムに加わる外乱は $1/(TG+1)$ に圧縮されることが知られている。今回、我々の定量解析の結果から得られた1.9~3.9というTGの値は、外乱が $1/3\sim 1/5$ に圧縮されることを示しており、生体に備わっている呼吸化学調節系が、 P_{aCO_2} の安定化にとって非常に有効なメカニズムを有する負帰還システムであることを示している。すなわち、運動時に代謝が変化し P_{aCO_2} が短時間に大きく変化するような外乱が加わっても、 P_{aCO_2} を安定化できる巧妙な機構を備えているといえる。Tr群の運動時のTG値がUT群よりも高かったという事実は、アスリートは運動中に大きな外乱が加わっても P_{aCO_2} を安定化させる能力が高まっていることを意味している。

(4) 呼吸化学調節系の動特性の定量評価

吸気 CO_2 ガス(F_{ICO_2})をステップ状に変化させることで、 P_{ETCO_2} 、 T_{VE} および f の測定を行った。 CO_2 ガス吸入によって、 P_{ETCO_2} もまたステップ状に変化した(図2)。それにより、 T_{VE} および f はともに増加した(図2-D, E)、結

果 V_E は指数関数的に増加した(図2-C)。

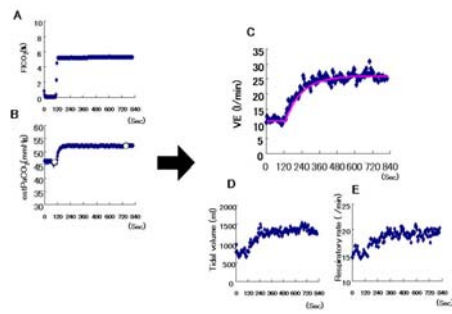


図2. 呼吸化学調節系中枢コントローラ(制御部)の動的応答特性

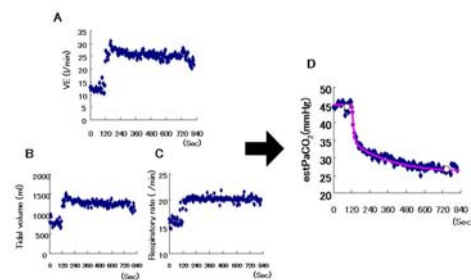


図3. 呼吸化学調節系末梢プラント(制御対象部)の動的応答特性

意識的に呼吸数と一回換気量を変化させることで分時換気量(過換気)をステップ状に変化させ(図3-A, B, C)、 P_{ETCO_2} を測定した(図3-D)。末梢プラントの動特性($V_E \rightarrow P_{aCO_2}$ 関係)は、2次の低域通過フィルタ(low-pass filter)で近似でき、ステップ負荷初期の急峻な低下とその後のゆっくりした低下を示す2相性の応答が認められた(図3-D)。定量解析の結果、制御部である中枢コントローラ($P_{aCO_2} \rightarrow V_E$ 関係)は、むだ時間を含んだ1次遅れ系の応答として、制御対象部である末梢プラント($V_E \rightarrow P_{aCO_2}$ 関係)は2次遅れ系の応答として、それぞれ近似でき、各サブシステムの動的性質をゲイン、時定数、むだ時間の各指標を用いて定量記述することに成功した。上記のフィッティング係数を用いて、中枢コントローラ、末梢プラントおよび呼吸化学調節負帰還システム全体の動特性を増幅度(ゲイン)と位相差を周波数ごとに示した伝達関数で表した(図4-A, B, C)。

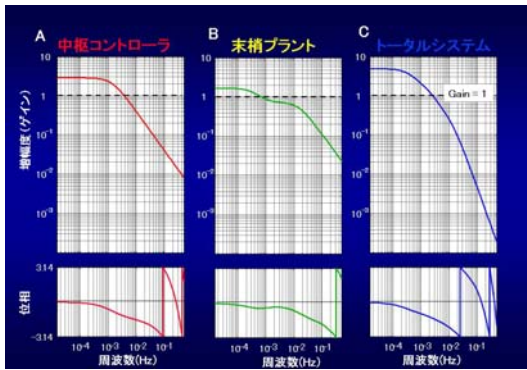


図 4. ヒト呼吸化学調節系の周波数特性 (伝達関数)

(4) シミュレーションを用いた負帰還システムの安定性および迅速性の評価

今回ヒトで求めた呼吸化学調節系の開ループ特性から一巡伝達関数(図 4-C)を求め、その解析結果に基づき、閉ループ動的特性を理論的にシミュレーション解析した。

図 5 は、生体内のフィードバックループが閉じた系(閉ループ)においてステップ状の外乱($P_{aCO_2}=20\text{mmHg}$ のステップ負荷)が加わった場合の動脈 P_{CO_2} の時間経過を示した。図 5-A はヒトで求めた呼吸化学調節系の開ループ特性(実測値)からシミュレーション解析した結果である。このシステムの動的な性質を基本として、動特性がそれぞれ異なるシステムすなわち、TG は同じであるが、短い時定数を持つシステム(図 5-B)や長い時定数を持つシステム(図 5-C)、一方、時定数は同じであるが、TG がすべての周波数帯域で高いシステム(図 5-D)、逆に低い TG を持つシステム(図 5-E)をそれぞれ想定して同一外乱刺激に対する生体内 P_{aCO_2} 反応のシミュレーションを実施した。その結果、TG が減弱しているシステムや、長い時定数をもつシステムでは、外乱(P_{aCO_2} 変化)が加わった後の P_{aCO_2} の戻りに長い時間を要すること、逆に TG が高いシステムや、短い時定数を持つシステムでは P_{aCO_2} の回復時間は減少するものの P_{aCO_2} の変動(不安定性の増大)が顕著になることが明らかとなった。

以上、本研究の実測データに基づくシミュレーション解析の結果から、負帰還系の開ループ特性の動的性質が、負帰還系全体の反応の迅速性や安定性を決定する要因となっていること、また、同システムは生理学的範囲内において、 P_{aCO_2} 安定化の迅速性と安定性をほぼ満足できる機構を有していることが判明した。

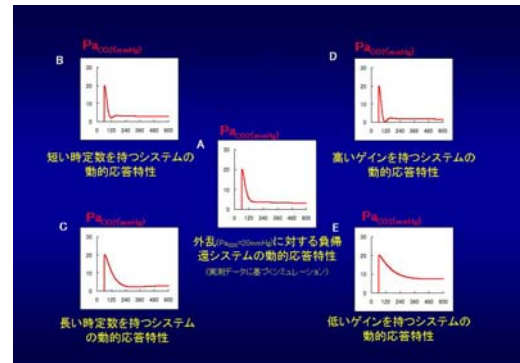


図 5 生体内のフィードバックループが閉じた系(閉ループ)においてステップ状の外乱($P_{aCO_2}=20\text{mmHg}$ のステップ負荷)が加わった場合の動脈 P_{aCO_2} の時間経過

(5) システム制御理論のスポーツ科学への応用～生体呼吸調節システムの安定性と迅速性機能の定量解析を用いた新しいトレーニング評価システムの開発～

上述のシミュレーションの内容を、スポーツ活動の場面に当てはめて考察すると、外乱はすなわち、運動負荷時の代謝(CO_2 産生量)の増加やその変動要因を示す。

運動時の CO_2 産生量の動態は、運動強度や時間とともに時々刻々と変化するものであり、運動様式の影響を強く受けると考えられる。したがって、激しい運動を実施する際には呼吸と循環調節系の制御機能の優劣が運動パフォーマンスを決定する要因となり得る可能性が考えられる。

すでに我々は、日々トレーニングを積んでいるアスリートの呼吸化学調節系は一般人よりも、外乱刺激に動じない強固な制御システム(安定性の指標: 高いTG値)を有していることを明らかにした(図1)。さらに、実際の運動の場面において、より高いパフォーマンスを発揮するには、動的にも迅速性と安定性の両者を兼ね備えた調節系の機能を有していることが重要であると考えられる。

今後、本法を用いたトレーニング効果の指標に関する有用性の検討や、種目特性の異なるアスリートを対象として、調節系の動的制御機能の定量解析を系統立てて行うことで、より実践に即した運動能力の評価が可能になると考えられる。

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3件)

(1) Onset responses of ventilation and cerebral blood flow to hypercapnia in humans: rest and exercise. Ogoh S, Ainslie PN, Miyamoto T. J Appl Physiol. 2009 Mar;106(3):880-6. 2009.

(2) Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN, Miyamoto T. J Physiol. 2008 Sep 1;586(Pt 17):4327-38.

(3)呼吸化学調節系の動特性の定量評価. 宮本忠吉, 稲垣正司, 高木洋, 川田徹, 宍戸稔聡, 神谷厚範, 杉町勝. 『生体医工学』第45巻, pp, 145, 2007

〔学会発表〕(計7件)

(1)Central blood volume shift induces the functional change in chemoreflex feedback system controlling ventilation. Ryosuke MIKIYA, Tadayoshi MIYAMOTO. 第73回日本循環器学会(大阪), 2009年3月

(2)呼吸循環調節系のシステム同定と応用—呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ. 宮本忠吉. 近畿支部鍼灸学会 大阪, 2008年9月

(3)運動時の呼吸調節と脳血流調節の相互作用. 宮本忠吉, 外林大輔, 中原英博. 第19回日本臨床スポーツ医学会(千葉幕張) 2008年11月

(4)運動時の呼吸化学調節と脳血流反応の相互関連機構の解明. 宮本忠吉, 林直亨, 中原英博, 小河繁彦 第63回日本体力医学会 大分, 2008年9月

(5)Neurocardiology研究を支える研究方法とその成果: 呼吸と循環調節に関する研究—呼吸化学調節系のシステム同定と心不全病態評価への応用—. 宮本忠吉, 川田徹. 第9回Neurocardiology Workshop 東京, 2008年7月

(6)Cerebral blood flow reactivity to CO₂ during exercise. Hayashi N, Ogoh S, Ainslie P and Miyamoto T. FASEB, San Diego, CALIFORNIA-USA, 2008

(7)Strenuous regular exercise training almost abolishes the exercise-induced

shift of central ventilation controller, thus attenuating exercise hyperpnea. Miyamoto T, Inagaki M, Kawada T, Takaki H, Sugimachi M. FASEB, Washington DC, USA, 2007

〔図書〕(計1件)

睡眠時無呼吸症候群-循環器医必須知識. 運動時の呼吸調節, 共著 宮本忠吉 MEDICAL VIEW 社, 2008年, pp30-38.

6. 研究組織

(1)研究代表者
40294136 宮本 忠吉
森ノ宮医療大学保健医療学部・理学療法学科・教授

(2)研究分担者

60216629 高木 洋
国立循環器病センター研究所先進医工学センター・循環動態機能部・室長

80359273 稲垣 正司
国立循環器病センター研究所先進医工学センター・循環動態機能部・室長

90514000 中原 英博
森ノ宮医療大学保健医療学部・助手

(3)連携研究者