

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17582

研究課題名（和文）暑熱下運動時における循環動態制御メカニズムの解明とその応用基盤の構築

研究課題名（英文）Uncovering mechanisms of human circulatory control during exercise in the heat and building a basis for its applications

研究代表者

渡邊 和仁（Watanabe, Kazuhito）

秋田大学・教育文化学部・准教授

研究者番号：70733145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：高体温によって起こる循環応答や心機能変化に着目し、局所・深部の体温変化による影響や他の生理応答との関連を検討した。その結果、局所温度上昇は心機能に対して強い影響を持たない一方、深部体温上昇は左室収縮・拡張機能の亢進を引き起こし、この心機能亢進反応には換気量、有酸素性代謝、血液量等の変化やそれらの関連因子が関与する可能性が示された。また、これらの応答はいずれも高体温時の心拍出量の応答パターンとは異なることが明らかとなった。さらに、血液の流体力学的特性を踏まえた検討を行った結果、高体温時の心拍出量増加反応には局所温度上昇に伴う末梢血の流速や運動エネルギーの増加が関与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、運動や暑熱に関わる種々の生理応答に関して、高体温時の循環応答や心機能を中心とした統合的な検討を行い、呼吸、代謝、体液等の変化が心機能変化の誘因となり得ること、また、心拍出量応答は必ずしもそれらの要因と関連せず、末梢血の流速や運動エネルギーに強く影響を受ける可能性があることが示唆された。本研究の成果はヒトの高体温時の循環動態制御メカニズムの解明に寄与し、今後のさらなる知見の集積により運動や暑熱負荷の効果や安全性の向上に資する方法開発へ繋がると思われる。

研究成果の概要（英文）：This study comprehensively investigated human circulatory responses and cardiac function and its relation to the other physiological responses during hyperthermia. Findings of this study suggest that local hyperthermia does not have profound effects on left ventricular function, whereas core hyperthermia enhances left ventricular systolic and diastolic functions. Alterations in pulmonary ventilation, systemic aerobic metabolism and blood volume may be involved in the enhanced LV functions during hyperthermia, but these responses are not obligatory for increasing cardiac output during hyperthermia. Furthermore, observations based on hydrodynamic approach suggest that local hyperthermia-induced selective augmentations in the velocity and kinetic energy of flowing blood appear to play an important role in the elevated cardiac output during hyperthermia.

研究分野：運動生理学

キーワード：暑熱ストレス 心機能 循環反応 呼吸代謝応答 血液の運動エネルギー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動は全身の血液循環を促進させ、心血管機能の向上や循環器疾患の予防に有効であるとして習慣的な実施が広く推奨されている。また温熱刺激も運動と同様に循環機能の改善効果があることが知られている (Miyata & Tei, 2010)。一方、現代における人々の運動不足傾向や夏季の熱中症事故増加傾向を踏まえると、運動や温熱刺激に際しての安全管理は極めて重要である。運動や温熱刺激のリスクを最小限に抑えつつ、その中で効果の最大化を図るためには、運動や温熱刺激が生体に及ぼす影響を解明し応用基盤を構築することが必要不可欠である。

運動と温熱刺激が引き起こす共通の反応の一つとして体温上昇が挙げられる。体温が上昇すると心臓から拍出される血液量 (心拍出量) や末梢部位 (皮膚や筋) の血流量が増加し、体外への熱放散が促進される (Rowell, 1974; Pearson et al. 2011)。また心拍出量の増加や末梢血流量の増加は心血管系への機械的刺激にもなり、循環器系に有益な慢性適応を誘導する因子になるとも考えられている (Green et al. 2017)。しかし、深部体温上昇や末梢組織温度上昇に対してそれらの循環応答がどのようにして起こり、どのように制御されているかについては十分に解明されていない。

運動を暑熱環境下で長時間行うと、顕著な体温上昇や脱水が起こり、運動時の心拍出量は徐々に減少する (González-Alonso et al. 1998)。この心拍出量減少は心臓の収縮機能や拡張機能の低下を伴わず、むしろこの状況において心機能は高まる傾向があることを近年我々は明らかにしている (Watanabe et al. 2020)。しかし、暑熱ストレス下で起こる心機能変化のメカニズムは不明であり、運動や暑熱負荷によって影響を受ける他の生理応答 (呼吸、代謝、体液等) との関連を統合的に検討することで、そのメカニズムへの理解を進めることができると考えられる。また、暑熱下運動時にみられる心拍出量減少は末梢部位の血流量減少と連動するが (Watanabe et al. 2020) このような心臓と末梢の関係性をより明らかにするためには、血液の流体としての物理的性質をもとに、末梢を起点として起こる変化とそれが心臓へ及ぼす影響を検討する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、暑熱下運動時の循環動態制御メカニズムに関する理解を深めるために、高体温によって起こる循環応答や心機能変化について、深部体温上昇と末梢組織温度上昇のそれぞれの影響を明らかにするとともに、他の生理応答 (呼吸代謝応答や体液変化等) とどのような関係があるか検討することを目的とした。また、心臓の応答と末梢の応答との関係性をより明らかにするために、血液の流体力学的特性に着目し、末梢側の要因がどのように心臓の応答に影響を及ぼすのかについての検討も加えることとした。

3. 研究の方法

(1) 高体温時の循環応答及び心機能変化

深部体温や末梢組織温度の上昇が循環動態及び心機能にどのような影響を及ぼすのかを検討した。健常男性 8 名を被験者とし、温水を内部に循環させたスーツ (水循環スーツ) を用い、安静状態で片脚、両脚または全身の温熱負荷を 2.5~3 時間行う条件と温熱負荷を行わない条件 (コントロール) を設定した。この時の心拍出量 (心エコー法)、末梢血流動態 (超音波ドップラー法)、直腸温 (深部体温の指標)、筋温 (大腿部)、皮膚温等を測定した。また、心エコー画像を用いて

心臓の壁運動 (Speckle tracking) 及び心室内の圧較差 (IVPD) の解析を行い、左心室の捻転運動 (Twist: 左室収縮性と関連)、左心室の捻転からの戻り運動 (Untwisting rate: 左室拡張性と関連)、左心室内圧較差 [左心室拡張早期における左心房から左心室への血液引き込み (サクシオン) 作用を反映する指標] を評価した。これらのパラメーターを条件間で比較するとともにパラメーター間の関係性を調べた。

(2) 循環応答及び心機能変化と呼吸・代謝・体液変化との関連

高体温時の循環応答及び心機能変化が呼吸代謝応答や体液変化とどのような関係があるか検討した。

呼吸代謝応答との関連

上記(1)同様の下肢加温及び全身加温時における呼気ガス濃度及び流量を分析し、呼吸代謝パラメーター (酸素摂取量、毎分換気量等) の経時変化を調べるとともに、循環動態及び心機能指標との対応関係を検討した。

体液変化との関連

同実験において 30 分毎に血液サンプルを採取し、血中ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットを測定した。得られた血中ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットから血液量及び血漿量を算出し、その経時変化と循環動態及び心機能指標との対応関係を検討した。

(3) 血液の運動エネルギーが心拍出量応答に及ぼす影響

暑熱ストレスに対する心拍出量応答に血液の流体力学的特性がどのように関与するかを検討した。上記と同実験において末梢 (四肢及び頭部) を流れる血液の流速及び体積から (密度はほぼ一定であると仮定) 血液の運動エネルギーを算出し、条件間で比較するとともに心拍出量応答との関係性を分析した。

4. 研究成果

(1) 高体温時の循環応答及び心機能変化

直腸温は片脚加温時及び両脚加温時において軽度 (<1) の上昇にとどまった一方、全身加温時には時間依存的かつ顕著な ($+2.3 \pm 0.4$) 上昇を示した。下肢、前腕及び頭部血流量は加温による各部位の局所温度 (筋温や皮膚温) 上昇に伴う増加を示し、これら末梢部位の血流量の総和は加温時にみられた心拍出量増加反応と強い正の相関関係を示した。これらの結果から、温熱負荷時には局所温度の上昇に伴った末梢血流量の増加が起こり、この反応は心拍出量増加反応と強い連動性を有することが示された。

左室 Twist は片脚加温及び両脚加温時には加温なしの条件 (コントロール) との差はみられなかったが、全身加温時には加温 1 時間以降において他の条件より高い値を示した (図 1)。また、左室 Untwisting rate も左室 Twist と同様の変化を示した (図 1)。左心室内圧較差はいずれの加温条件においても有意な変化はみられなかった。これらの結果から、深部体温や局所温度の上昇は左室サクシオンに大きな影響を及ぼ

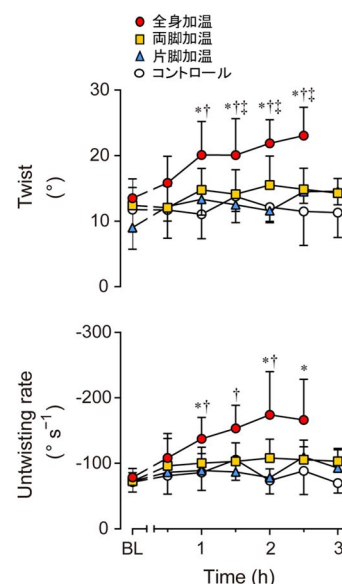


図 1. 下肢加温及び全身加温時の左室捻転運動 (Twist) 及び捻転からの戻り運動 (Untwisting rate)

BL: ベースライン。* $P < 0.05$ vs. コントロール; † $P < 0.05$ vs. 片脚加温; ‡ $P < 0.05$ vs. 両脚加温。

さないが、全身加温に伴う深部体温上昇は心臓の壁運動に影響を及ぼし、左心室の収縮性及び拡張性の亢進を引き起こすことが示された。

(2) 循環応答及び心機能変化と呼吸・代謝・体液変化との関連
呼吸代謝応答との関連

酸素摂取量は片脚加温時及び両脚加温時においてコントロールとの差はみられなかったが、全身加温時には加温終了まで時間依存的に徐々に増加した(図2)。毎分換気量も同様に全身加温でのみ段階的な増加を示した(図2)。これらの呼吸代謝応答パターンは左室収縮性と関連する心機能指標(左室Twist等)の変化との類似性が認められたことから、深部体温上昇時に起こる換気亢進や酸素性代謝亢進の関連因子が、この時の心機能亢進反応を引き起こすメカニズムの一端となっている可能性が示唆された。一方、局所加温においても増加を示す心拍出量とは応答パターンが異なることから、呼吸代謝関連のメカニズムはこの時の心拍出量応答の主な規定要因ではないと考えられる。

体液変化との関連

血液量は片脚加温及び両脚加温時においてコントロールとの差はみられなかったが、全身加温時には加温1時間以降において他の条件より低い値を示した(図3)。また、血漿量も血液量と同様の変化を示した。これらの結果から、深部体温上昇時に起こる体液変化やその関連メカニズムが、この時の心機能亢進を引き起こす要因となり得ることが示唆された。また、呼吸代謝応答と同様、加温時の血液量や血漿量は心拍出量と異なる応答パターンを示すことから、体液変化やその関連メカニズムは高体温時の心拍出量応答に強い影響を及ぼさないと考えられる。

(3) 血液の運動エネルギーが心拍出量応答に及ぼす影響

末梢(四肢及び頭部)を流れる血液の運動エネルギーは下肢加温時と全身加温時とともにコントロールより高い値を示し、この運動エネルギーの増加は主として血流速度の増加によるものであった。また、この運動エネルギーの変化は心拍出量応答との間に正の相関関係を示した(図4)。これらの結果及び上記一連の結果から、高体温時には末梢血の流速や運動エネルギーが局所温度上昇に伴って増加し、これが末梢血流量や静脈還流等の循環動態を連鎖的に変化させることで心拍出量増加反応に参与する可能性が示唆された。

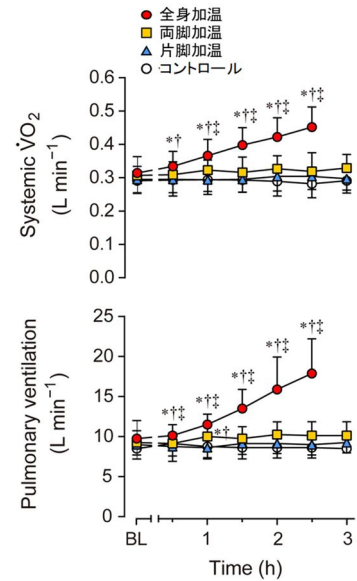


図2. 下肢加温及び全身加温時の酸素摂取量(Systemic $\dot{V}O_2$)及び毎分換気量(Pulmonary ventilation)

BL: ベースライン; * $P < 0.05$ vs. コントロール; † $P < 0.05$ vs. 片脚加温; ‡ $P < 0.05$ vs. 両脚加温.

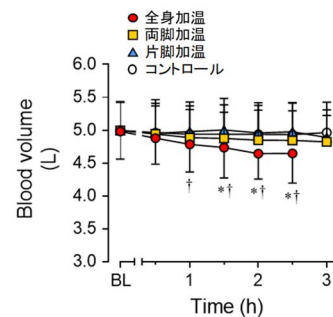


図3. 下肢加温及び全身加温時の血液量(Blood volume)

BL: ベースライン; * $P < 0.05$ vs. コントロール; † $P < 0.05$ vs. 片脚加温.

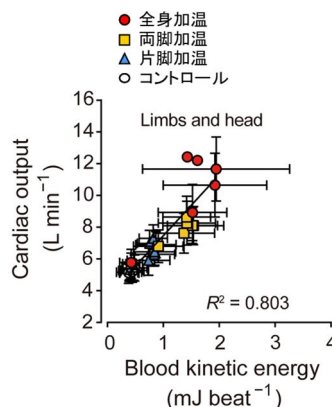


図4. 下肢加温及び全身加温時の心拍出量(Cardiac output)と四肢及び頭部における血液の運動エネルギー(Blood kinetic energy)との関係

<引用文献>

González-Alonso J, Calbet JA, Nielsen B. Muscle blood flow is reduced with dehydration during prolonged exercise in humans. *J Physiol* 513: 895-905, 1998.

Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiol Rev* 97: 495-528, 2017.

Miyata M, Tei C. Waon therapy for cardiovascular disease: Innovative therapy for the 21st century. *Circ J* 74: 617-621, 2010.

Pearson J, Low DA, Stöhr EJ, Kalsi K, Ali L, Barker H, González-Alonso J. Hemodynamic responses to heat stress in the resting and exercising human leg: insight into the effect of temperature on skeletal muscle blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R663-R673, 2011.

Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 54: 75-159, 1974.

Watanabe K, Stöhr EJ, Akiyama K, Watanabe S, González-Alonso J. Dehydration reduces stroke volume and cardiac output during exercise because of impaired cardiac filling and venous return, not left ventricular function. *Physiol Rep* 8: e14433, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kazuhito Watanabe, Nuno Koch Esteves, Oliver R. Gibson, Koichi Akiyama, Sumie Watanabe, Jose Gonzalez-Alonso	4. 巻 602
2. 論文標題 Heat related changes in the velocity and kinetic energy of flowing blood influence the human heart's output during hyperthermia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 2227-2251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP285760	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Stephane Delliaux, Masashi Ichinose, Kazuhito Watanabe, Naoto Fujii, Takeshi Nishiyasu	4. 巻 475
2. 論文標題 Muscle metaboreflex activation during hypercapnia modifies nonlinear heart rhythm dynamics, increasing the complexity of the sinus node autonomic regulation in humans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 527-539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00424-022-02780-x	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 渡邊 和仁, 一之瀬 真志, 藤井 直人, 西保 岳	4. 巻 72
2. 論文標題 運動時循環反応の個人差	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 176-182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazuhito Watanabe, Nuno Koch Esteves, Eric J. Stohr, Oliver Gibson, Koichi Akiyama, Sumie Watanabe, Jose Gonzalez-Alonso
2. 発表標題 Vascular and cardiac interactions during leg and whole-body hyperthermia: Insight into the peripheral and central mechanisms controlling the human circulation
3. 学会等名 27th Annual Congress of the European College of Sport Science（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 和仁, Nuno Koch Esteves, Eric J. Stohr, Oliver Gibson, 秋山 浩一, 渡邊 寿美江, Jose Gonzalez-Alonso
2. 発表標題 温熱負荷に対する心拍出量及び末梢血流量の応答と体温変化との関係
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡邊 和仁	4. 発行年 2023年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 9
3. 書名 『温度ストレスによる生体応答ダイナミクス』 第6章第2節「暑熱下運動時における循環動態制御メカニズム」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	ブルネル大学			
ドイツ	ハノーファー大学			