

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32682

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25702042

研究課題名(和文) 反射性循環調節が活動筋血流量と運動パフォーマンスに及ぼす影響

研究課題名(英文) Contribution of reflex cardiovascular control to exercising muscle blood flow and exercise performance

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,200,000円

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いて活動筋血流量を非侵襲的に増加する実験モデルを開発・確立した。また、2)この実験モデルを用いて、活動筋血流量を増加することで中強度以上の動的運動時における循環反応が減弱すること、および持久性運動パフォーマンスが向上することを明らかにした。さらに、3)活動筋血流量増加による循環反応の減弱には、筋代謝受容器反射の活性水準の低下が関与することを示唆した。本研究の成果は、運動時の循環調節メカニズムの解明に資するとともに、運動の安全性やトレーニングによるパフォーマンス向上を考慮する際に重要な科学的知見となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, 1) we developed experimental model that noninvasively increases exercising muscle blood flow during dynamic exercise in humans. In addition, 2) with this model we found that increase in muscle blood flow attenuates cardiovascular responses during dynamic exercise at higher than moderate intensity and improves endurance performance. Moreover, 3) our results indicate that inhibition of the muscle metaboreflex would be involved in the attenuation of the cardiovascular responses elicited by increases in exercising muscle blood flow. The results of this study contribute to elucidate the mechanisms of cardiovascular regulations during exercise, and will be an important scientific knowledge when considering safety of exercise and effectiveness of exercise training to improve exercise performance.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：循環調節 末梢反射 活動筋血流量 動脈血圧 運動パフォーマンス

1. 研究開始当初の背景

運動時には活動筋での代謝亢進に応えるように心臓と末梢血管の働きが調節され、活動筋への血流量が大きく増加する。活動筋血流量の増加は、活動筋への酸素供給量を増やすとともに代謝産物の除去や発生した熱を移動して体外へ放散することなどに欠かせない。しかし、活動筋への血流量が過剰に増加すると、動脈血圧を保つことが困難になり、脳や心臓など生体機能維持に不可欠な臓器への血流量が不足してしまう。他方、心拍出量の増加に対して末梢血管が適切に拡張しないと血圧が急上昇して、脳血管障害や心臓突然死を誘発しかねない。したがって、運動時の循環調節は、運動パフォーマンスに影響するのみでなく、運動の安全性にも大きく関与する。

運動時には、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）が巧みに働き、循環系を最適な状態に保つことに貢献すると考えられている。しかし、運動時の反射性循環調節に関しては不明な点が多く残されている。特に、活動筋からの反射性循環調節と活動筋血流量および持久性運動パフォーマンスの関係性については、十分に理解されているとは言いがたい。

(1) 活動筋血流量の増加が持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響

活動筋への酸素供給量の不足や筋内での代謝産物の蓄積は、持久性運動パフォーマンスを低下する要因と考えられている(Rowell 1993)。例えば、活動筋への血流を阻害すると運動の持続可能時間は顕著に短縮する。しかし、この運動パフォーマンス低下は活動筋血流量が減少した結果であり、通常の運動中において活動筋血流量が運動パフォーマンスの制限因子であるかは分かっていない。運動前にウォームアップをしたり、持久性運動トレーニングにより筋毛細血管密度が高まった状態などにおいては持久性運動パフォーマンスが向上するが、その要因の一つとして活動筋血流量の増加が考えられる。しかし、このような場合には、筋の代謝状態や代謝機能、体温や筋温、心肺機能なども変化するため、活動筋血流量の増加が運動パフォーマンスの向上に関与しているのかは明らかではない。この点を解明するためには活動筋血流量を選択的に増加した際に運動パフォーマンスが向上するのかを調べる実験モデルを開発・確立する必要がある。

(2) 動的運動中における筋代謝受容器反射の機能と運動パフォーマンスへの影響

筋代謝受容器反射は、運動により筋内に代謝産物が蓄積することで賦活され、交感神経活動を増加して心拍出量の増加や末梢血管収縮を起こして血圧を上昇させる。この反射反応は、活動筋への血流量を増やして代謝産物の蓄積を抑制するように作用すると考えられている。したがって、筋代謝受容器反射は活動筋での代謝と血流量を対応させる重

要な調節メカニズムであると推察される。申請者は、これまでに、動物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(O'Leary et al. 2007; Ichinose et al. 2008, 2010, 2012)。また、平成22～24年度の若手研究A（研究代表者：一之瀬真志）において、ヒトの動的運動時における筋代謝受容器反射の特性を調べるための実験モデルを世界に先駆けて確立した(Ichinose et al. 2011)。申請者の研究を含め、これまでの研究では、活動筋血流量を実験的に低下させることで活動筋内に代謝産物の蓄積を引き起こして筋代謝受容器反射を賦活する方法が用いられている。しかし、この実験モデルでは、活動筋血流量が阻害されていない運動中にこの反射が働いているのかを調べることは出来ない。そのため、動的運動中の循環反応に筋代謝受容器反射が関与しているのか、関与するとすればどの運動強度からなのか、さらに交感神経活動や血圧、活動筋血流量などにどの程度影響しているのかは、ヒトおよび実験動物を問わず明らかではない。また、筋代謝受容器反射が活動筋血流量を増加させるとする報告は動物実験に基づいており、ヒトにおいて筋代謝受容器反射が活動筋血流量に及ぼす影響は解明されていない。申請者は、これまでの研究から、実験動物（イヌ）と比較して、ヒトでは筋代謝受容器刺激時に顕著な末梢血管収縮が起こることを明らかにしてきた(Ichinose et al. 2008, 2010, 2011, 2012)。活動筋血管でも強い収縮反応が起これば、血流量増加の効果は相対的に小さくなると考えられる。また、筋代謝受容器反射が動的運動中に活動筋血流量を増加するように働いているのであれば、持久性運動パフォーマンスに好適な影響を及ぼしている可能性が考えられるが、この点を検討した例は、国内外で見当たらない。

2. 研究の目的

本研究では、反射性循環調節が活動筋血流量と運動パフォーマンスに及ぼす影響を明らかにするために、以下の具体的な課題を設定した。

(1) 動的運動時における活動筋血流量の増加が循環反応に及ぼす影響の解明。

(2) 動的運動時における活動筋血流量の増加が持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響の解明。

(3) 動的運動時の循環反応に対する筋代謝受容器反射の関与の検討。

3. 研究の方法

研究課題(1)、(2)、(3)のそれぞれについて研究の方法を詳述する。

(1) 動的運動時における活動筋血流量の増加が循環反応に及ぼす影響の解明。

13名の健康男女を被験者とした。運動様式は、超音波法により活動肢血流量を非侵襲的

に安定して測定することが可能な動的足低屈運動とした。被験者は、図1のように運動肢側（右足）の下腿を圧負荷装置に挿入した状態で動的足低屈運動（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12分間行った。運動負荷は漸増負荷試験で求めた最大負荷の20%、40%、60%の3段階に設定した。各強度での運動をコントロール（陰圧負荷なし）と陰圧負荷条件の2条件で実施した。陰圧負荷条件では、運動開始3分後から段階的に圧負荷装置内に-20、-45、-70 mmHgの陰圧を3分間ずつ負荷した。この陰圧負荷は、筋ポンプ作用による還流圧上昇の効果を促進して活動筋血流量を増加することを目的としている。各条件において心拍数、動脈血圧、活動肢血流量（超音波法により大腿動脈にて測定）、心拍出量（胸部インピーダンス法）、換気量、酸素摂取量および二酸化炭素排出量（呼気ガス分析法）、主観的運動強度(RPE)を測定した。実験は4日間に分けて行い、初日に漸増負荷試験を実施し、残りの3日間において各強度および各条件の実験を順不同で実施した。



図1. 右足の下腿を陰圧負荷装置に挿入した状態で動的足低屈運動を行う。運動中に陰圧を負荷することで筋ポンプ作用による還流圧上昇の効果を促進して活動肢血流量を増加することが出来ると考えられる。

(2) 動的運動時における活動筋血流量の増加が持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響の解明。

8名の健康な男性を被験者とした。運動様式は上記(1)と同様に動的足低屈運動とした。被験者は、活動肢側の下腿を陰圧負荷装置に挿入した状態で、最大負荷の80%での動的足低屈運動を行った。運動は、圧負荷装置に-70 mmHgの陰圧を負荷する条件と陰圧負荷を行わない条件（コントロール）で実施した。また、運動は、疲労困憊に至るか、運動継続時間が30分になるまで実施した。測定項目は(1)と同様であった。実験は3日間に分けて行い、初日に漸増負荷試験を実施し、残りの2日間において各条件の実験を順不同で実施した。

(3) 動的運動時の循環反応に対する筋代謝受容器反射の関与の検討。

10名の健康な男性を被験者とした。被験者は、運動肢側の前腕を圧負荷装置に挿入した状態で最大握力の50%での動的ハンドグリップ運動を3分間行った。運動は圧負荷装置に-50 mmHgの陰圧を負荷する条件と陰圧負荷を行わない条件（コントロール）で実施し

た。運動終了直前に上腕部において阻血を行い、3分間維持した。運動後の阻血時には運動中に産生された代謝産物が前腕の筋内に留まるため、運動終了後においても筋代謝受容器反射が持続的に惹起される。運動後阻血時の循環反応を条件間で比較することで、活動筋血流量の増加が筋代謝受容器反射による昇圧反応に及ぼす影響を検討する。各条件において心拍数、動脈血圧、活動肢血流量（超音波法により上腕動脈にて測定）を測定した。

4. 研究成果

(1) 動的運動時における活動筋血流量の増加が循環反応に及ぼす影響の解明。

図2に60%強度での足底屈運動時におけるコントロール条件と陰圧負荷条件での活動肢血流量の反応の一例を示す。図3は、各運動強度での活動肢血流量の反応の全被験者における平均値である。20%強度では陰圧負荷を行っても活動肢血流量に変化は見られなかった。20%強度のように発揮筋力が低いと筋ポンプ作用が弱いため、陰圧負荷によって血液が静脈に貯留して静脈圧が高まり、還流圧が十分に増加しなかったと考えられる。他方、40%と60%強度では、陰圧負荷により活動肢血流量がコントロールと比較して有意に増加した。このように、動的足底屈運動時における下腿陰圧負荷は、ヒトの動的運動時において活動筋血流量を非侵襲的に増加する実験モデルとして有用である。

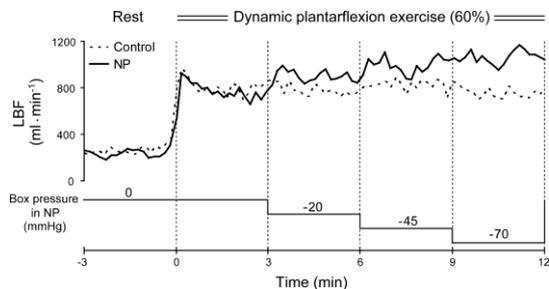


図2. 60%強度の動的足底屈運動時において下腿へ陰圧を負荷した際にみられる活動肢血流量反応の一例。NP, 陰圧負荷条件; LBF, 活動肢血流量（大腿動脈血流量）。

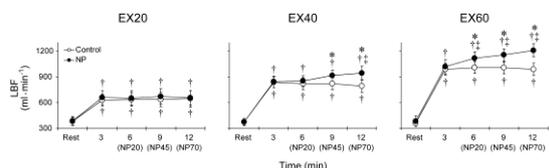


図3. 活動肢血流量の反応の平均値。EX20, EX40, EX60 はそれぞれ 20%, 40%, 60%強度を意味する。* P < 0.05 vs. コントロール, † P < 0.05 vs. 安静(Rest), ‡ P < 0.05 vs 3分目。

図4に各循環パラメーターおよびRPEの平均値を示す。20%強度では陰圧負荷による循環反応の変化は見られなかった。また、40%強度では、前述の通り、陰圧負荷により活動肢血流量は増加したが、他の循環反応には変化がなかった。しかし、60%強度では、陰圧

負荷条件において、平均血圧、心拍数、および心拍出量が低下した。RPE は、40%強度では、-70 mmHg の陰圧を負荷した際に低下がみられた。60%強度では、全ての陰圧負荷により RPE が低下した。

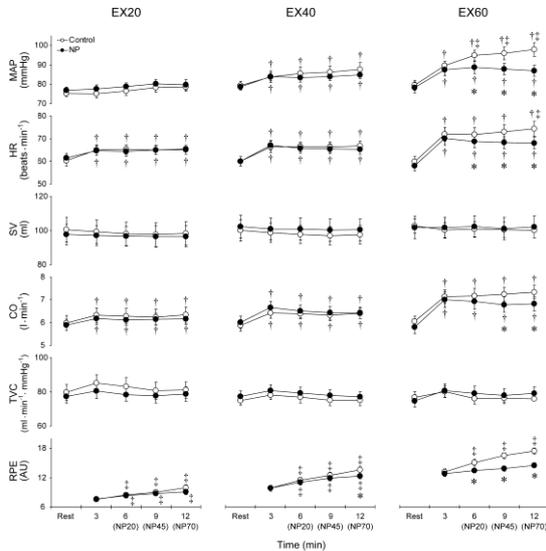


図4. 平均血圧(MAP), 心拍数(HR), 一回拍出量(SV), 心拍出量(CO), 総末梢血管コンダクタンス(TVC)および主観的運動強度(RPE)の反応の平均値。

* P < 0.05 vs. コントロール, † P < 0.05 vs. 安静(Rest), ‡ P < 0.05 vs 3分目。

図5は、換気量、酸素摂取量および二酸化炭素排出量の平均値を示している。これらの反応には、いずれの運動強度においても条件間での差はみられなかった。

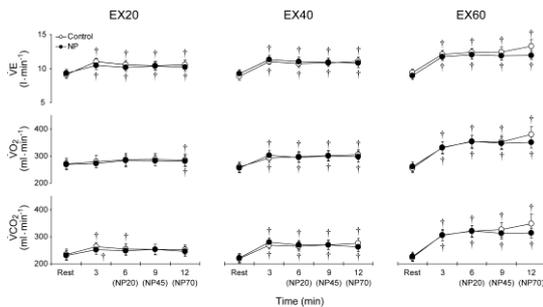


図5. 換気量(VE), 酸素摂取量(VO₂), 二酸化炭素排出量(VCO₂)の反応の平均値。

† P < 0.05 vs. 安静(Rest).

(2) 動的運動時における活動筋血流量の増加が持久性運動パフォーマンスに及ぼす影響の解明。

図6にコントロール条件と陰圧負荷条件での活動肢血流量の反応の平均値を示す。陰圧負荷により、コントロールと比較して活動肢血流量が増加した。

図7は、各条件における運動持続可能時間の平均値と被験者毎の値を示している。コントロールでは、全ての被験者が運動開始後15分以内で疲労困憊時に至り、運動持続可能時間の平均値は599±78秒であったが、陰圧負

荷条件では、全被験者においてコントロールよりも運動持続可能時間が延長し、また、5名の被験者は運動を30分間継続することが出来た(平均値:1478±165秒)。

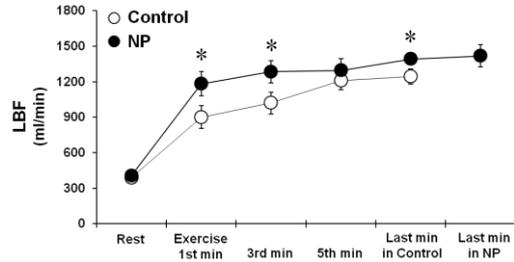


図6. 活動肢血流量(LBF)の反応の平均値。安静時、運動開始後1分目、3分目、5分目および各条件での最後の1分間の値を示す。* P < 0.05 vs. コントロール。

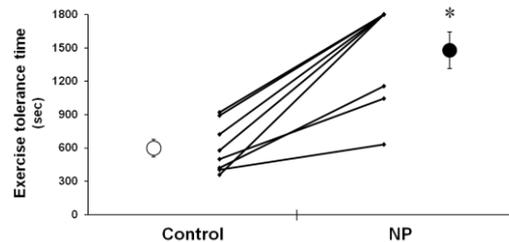


図7. 運動持続可能時間の平均値と被験者毎の値。* P < 0.05 vs. コントロール。

図8は各条件における循環および呼吸反応の平均値である。陰圧負荷条件では、コントロールと比較して運動中の循環および呼吸反応が有意に減弱した。

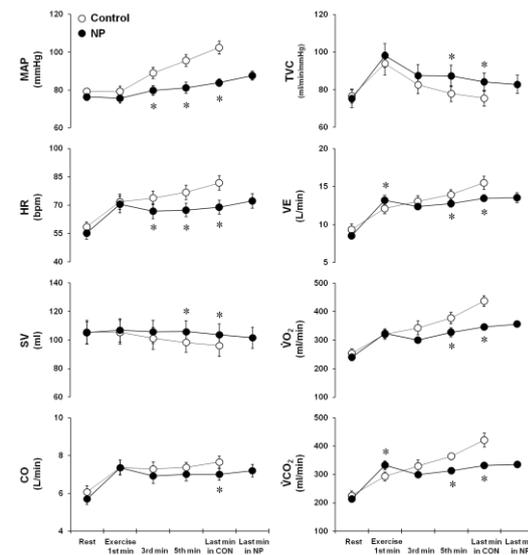


図8. 平均血圧(MAP), 心拍数(HR), 一回拍出量(SV), 心拍出量(CO), 総末梢血管コンダクタンス(TVC), 換気量(VE), 酸素摂取量(VO₂), 二酸化炭素排出量(VCO₂)の反応の平均値。

* P < 0.05 vs. コントロール。

(3) 動的運動時の循環反応に対する筋代謝

受容器反射の関与の検討。

陰圧負荷条件では、コントロールと比較して動的ハンドグリップ運動時における活動筋血流量が増加した。運動後阻血時には、両条件において動脈血圧は安静状態よりも高い値に維持されていた。しかし、この間の動脈血圧は陰圧負荷条件において低い値であった。これらの結果から、活動筋血流量を増加させると筋内での代謝産物の蓄積が減少することで筋代謝受容器反射の活性が低下し、これが昇圧反応の減弱に関与することが示唆された。

まとめ

本研究では、ヒトの動的運動時において活動筋血流量を非侵襲的に増加する実験モデルを開発・確立した。この実験モデルを用いて、活動筋血流量を増加することで中強度以上の動的運動時における循環反応が減弱すること、および持久性運動パフォーマンスが向上することを明らかにした。中強度以上の動的運動中に活動筋血流量を増加すると、筋内での代謝産物の蓄積が低下し、筋代謝受容器反射の賦活が抑制されることで循環反応が減弱するとともに、疲労を低減するものと考えられる。これらの結果から、通常運動時において、活動筋血流量は循環反応の重要な決定要因であり、また、持久性運動能力の制限因子の一つであることが示唆される。

本研究の成果は、運動時の循環調節メカニズムの解明に貢献し、運動の安全性やトレーニングによるパフォーマンス向上を考慮するうえで重要な科学的知見となると考えられる。

<引用文献>

- ① 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301, H609-16, 2011.
- ② Ichinose M, Sala-Mercado JA, Coutsos M, Li Z, Ichinose TK, Dawe E, O'Leary DS. Modulation of cardiac output alters the mechanisms of the muscle metaboreflex pressor response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H245-50, 2010.
- ③ Ichinose M, Sala-Mercado JA, Coutsos 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. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303, R757-68, 2012.
- ④ Ichinose M, Sala-Mercado JA, O'Leary DS, Hammond RL, Coutsos M, Ichinose T, Pallante M, Iellamo F. Spontaneous baroreflex control of cardiac output during dynamic exercise, muscle metaboreflex activation, and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294, H1310-6, 2008.

- ⑤ O'Leary DS, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Ansorge EJ, Kim JK, Rodriguez J, Fano D, Ichinose M. Muscle metaboreflex-induced increases in cardiac sympathetic activity vasoconstrict the coronary vasculature. *J Appl Physiol* 103, 190-4, 2007.

- ⑥ Rowell LB. *Human Cardiovascular Control*. Oxford University Press, 1993.

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8件)

- ① Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Kondo N, Nishiyasu T. Increasing blood flow to exercising muscle attenuates systemic cardiovascular responses during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309, R1234-42, 2015.

doi: 10.1152/ajpregu.00063.2015. .

- ② Delliaux S, Ichinose M, Watanabe K, Fujii N, Nishiyasu T. Cardiovascular responses to forearm muscle metaboreflex activation during hypercapnia in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309, R43-50, 2015.

doi: 10.1152/ajpregu.00402.2014.

- ③ Amano T, Ichinose M, Inoue Y, Nishiyasu T, Koga S, Kondo N. Modulation of muscle metaboreceptor activation upon sweating and cutaneous vascular responses to rising core temperature in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308, R990-7, 2015.

doi: 10.1152/ajpregu.00005.2015.

- ④ Sala-Mercado JA, Moslehpour M, Hammond RL, Ichinose M, Chen X, Evan S, O'Leary DS, Mukkamala R. Stimulation of the cardiopulmonary baroreflex enhances ventricular contractility in awake dogs: a mathematical analysis study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307, R455-64, 2014.

doi: 10.1152/ajpregu.00510.2013.

- ⑤ Amano T, Ichinose M, Nishiyasu T, Inoue Y, Koga S, Miwa M, Kondo N. Sweating response to passive stretch of the calf muscle during activation of forearm muscle metaboreceptors in heated humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306, R728-34, 2014.

doi: 10.1152/ajpregu.00515.2013.

- ⑥ Watanabe K, Ichinose M, Tahara R, Nishiyasu T. Individual differences in cardiac and vascular components of the pressor response to isometric handgrip exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306, H251-60, 2014.

doi: 10.1152/ajpheart.00699.2013.

- ⑦ Ichinose M, Maeda S, Kondo N, Nishiyasu T. Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters--oxygen delivery and pressure regulation? *Eur J Appl Physiol* 114, 451-65, 2014.

doi: 10.1007/s00421-013-2691-y.

⑧ 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304, H1568-75, 2013. doi: 10.1152/ajpheart.00833.2012.

[学会発表] (計 15 件)

① Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Watanabe K, Nishiyasu T. Carotid Baroreflex Modifies Pressor Threshold of Muscle Metaboreflex in Humans. 62nd American College of Sports Medicine annual meeting May 28, 2015, San Diego, California, USA.

② Watanabe K, Ichinose M, Tsuji B, Nishiyasu T. Time-Dependent Changes in Individual Differences in Components of the Pressor Responses to Isometric Handgrip Exercise. 62nd American College of Sports Medicine annual meeting May 29, 2015, San Diego, California, USA.

③ Ichinose M, Ichinose-Kuwahara T, Watanabe K, Nishiyasu T. Pressor threshold of muscle metaboreflex is modulated during unloading of carotid baroreceptors in humans. 16th International Conference on Environmental Ergonomics. June 30, 2015, Portsmouth, UK.

④ 天野達郎, 一之瀬真志, 井上芳光, 西保 岳, 近藤徳彦前腕部における筋代謝受容器活動が自転車運動時の熱放散反応に及ぼす影響. 第70回日本体力医学会大会 2015年9月18日, 和歌山県和歌山市.

⑤ 一之瀬真志, 一之瀬智子, 渡邊和仁, 西保 岳頸動脈圧受容器反射が筋代謝受容器反射の昇圧閾値に及ぼす影響. 第70回日本体力医学会大会 2015年9月20日, 和歌山県和歌山市.

⑥ 渡邊和仁, 一之瀬真志, 辻 文, 前田清司, 西保 岳 ハンドグリップ運動時における血圧上昇要因の個人差: 運動様式の違いに着目して. 第70回日本体力医学会大会 2015年9月20日, 和歌山県和歌山市.

⑦ Ichinose M. Neural Cardiovascular Control during Exercise: Contribution of Exercising Muscle Blood Flow to Systemic Blood Pressure Regulations. International Symposium on Human Adaptation to Environment and Whole-body Coordination (招待講演) 2015年3月16日, 兵庫県神戸市.

⑧ Ichinose M, Ichinose T, Nishiyasu T. Increase in Exercising Leg Blood Flow Improves Endurance Performance during Dynamic Planter Flexion Exercise. 61st American College of Sports Medicine annual meeting May 29, 2014, Orlando, Florida, USA.

⑨ Suzui M, Ichinose M, Takeda K, Yagita H, Shek PN, Shephard RJ. Natural Killer Cells Response To The Muscular Metaboreflex. 61st American College of Sports Medicine annual

meeting May 31, 2014, Orlando, Florida, USA.

⑩ 一之瀬真志. 活動筋血流量と血圧調節の関係性 - 神経性循環調節の役割 -. 第22回日本運動生理学会大会 (招待講演) 2014年7月20日, 岡山県倉敷市.

⑪ 渡邊和仁, 一之瀬真志, 西保 岳. 静的ハンドグリップ運動時における血圧上昇要因の個人差: 運動中の経時的变化に着目して. 2014年7月20日, 岡山県倉敷市.

⑫ 一之瀬真志 一之瀬智子 西保 岳. 動的運動時における活動肢血流量の増加が持久性運動能力と循環および呼吸反応に及ぼす影響. 第69回日本体力医学会大会 2014年9月20日, 長崎県長崎市.

⑬ Ichinose M, Ichinose T, Nishiyasu T. Increase in Exercising Leg Blood Flow Attenuates Systemic Cardiovascular Responses During Dynamic Planter Flexion Exercise. 60th ACSM annual meeting. May 31, 2013, Indianapolis, Indiana, USA.

⑭ 一之瀬真志, 鈴木正敏, 竹田和由. 筋代謝受容器反射が血中免疫細胞動態に及ぼす影響. 第68回日本体力医学会大会. 2013年9月21日, 東京都千代田区.

⑮ 渡邊和仁, 一之瀬真志, 田原麗衣, 西保 岳. 静的ハンドグリップ運動時における心拍出量および末梢血管抵抗の反応の個人差. 第68回日本体力医学会大会. 2013年9月21日, 東京都千代田区.

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