

博士論文

運動に対する循環反応の個人差に関する研究
—筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与—

平成 25 年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科
体育科学専攻

渡邊 和仁

目次

略号と記号

I 緒言	1
II 文献研究	5
1. 運動に対する循環反応	5
1) 中心循環反応	5
(1) 心拍出量	5
(2) 心拍数	5
(3) 1回拍出量	8
2) 末梢循環反応	10
3) 中心循環と末梢循環の関係	12
4) 血圧反応	13
2. 血圧制御の個人差	17
3. 運動時の循環調節メカニズム	19
1) 局所性循環調節	19
2) 神経性循環調節	20
3) 筋代謝受容器反射	23
(1) 筋代謝受容器反射の概念	23
(2) 筋代謝受容器反射の特性評価方法	24
(3) 運動時の筋代謝受容器反射の働き	27
(4) 筋代謝受容器反射と運動時間の関係	30
(5) 静的運動時および動的運動時の筋代謝受容器反射	33
4) 動脈圧受容器反射	36

(1) 動脈圧受容器反射の概念	36
(2) 動脈圧受容器反射の特性評価方法	37
(3) 運動時の動脈圧受容器反射の働き	39
(4) 筋代謝受容器反射との関係	41
(5) 動脈圧受容器反射と運動時間の関係	45
III 本研究の目的および研究課題	47
IV 研究課題 1	49
1. 目的	49
2. 方法	50
3. 結果	55
4. 考察	60
5. まとめ	66
V 研究課題 2-1	67
1. 目的	67
2. 方法	68
3. 結果	74
4. 考察	76
5. まとめ	78
VI 研究課題 2-2	79
1. 目的	79
2. 方法	80

3. 結果	83
4. 考察	91
5. まとめ	95
VII 研究課題3	97
1. 目的	97
2. 方法	97
3. 結果	101
4. 考察	109
5. まとめ	116
VIII 研究課題4	118
1. 目的	118
2. 方法	119
3. 結果	122
4. 考察	133
5. まとめ	138
IX 総合討論	140
X 総括	149

謝辞

参考文献

この論文は次の原著論文に、未発表の実験結果を加えてまとめられている。

1. **Watanabe K, Ichinose M, Fujii N, Matsumoto M, Nishiyasu T** (2010). Individual differences in the heart rate response to activation of the muscle metaboreflex in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, H1708-H1714. (研究課題 1)
2. **Watanabe K, Ichinose M, Tahara R, Nishiyasu T** (2014). 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-H260. (研究課題 2 - 1 , 2 - 2)

略号と記号

本論文で取り扱う主な略号と記号は以下の通りである.

BRS	: baroreflex sensitivity 動脈圧受容器反射の感受性
CO	: cardiac output (L min^{-1}) 心拍出量
CV	: coefficient of variation (%) 変動係数
DAP	: diastolic arterial pressure (mmHg) 拡張期動脈血圧
HF	: high-frequency 高周波数
HR	: heart rate (beats min^{-1}) 心拍数
ICC	: intra-class correlation coefficient 級内相関係数
LBF	: leg blood flow (ml min^{-1}) 下肢血流量
LF	: low-frequency 低周波数

LVR	: leg vascular resistance (mmHg ml ⁻¹ min ⁻¹) 下肢血管抵抗
MAP	: mean arterial pressure (mmHg) 平均動脈血圧
MSNA	: muscle sympathetic nerve activity (arbitrary unit) 筋交感神経活動
MVC	: maximum voluntary contraction 最大発揮張力
PEMI	: post-exercise muscle ischemia 運動後活動肢（活動筋）阻血
RRI	: R-R interval (ms) R-R 間隔
SAP	: systolic arterial pressure (mmHg) 収縮期動脈血圧
SV	: stroke volume (ml) 1 回拍出量
TPR	: total peripheral vascular resistance (mmHg L ⁻¹ min ⁻¹) 総末梢血管抵抗

I 緒言

ランニング等の全身性の動的運動を高い強度で行うと、その運動強度に比例して心拍数の増加、心拍出量の増加、動脈血圧の上昇等が起こる。このような循環反応は活動筋への血液供給を増加させ、活動筋へ大量の酸素を運搬するとともに、筋活動により産生される代謝産物や熱を除去することにも貢献する (Rowell, 1986)。すなわち、これらの循環反応は、運動中の生体機能を最適に保ち、高い運動パフォーマンスを発揮するために重要な役割を果たす。また、このような循環反応が長期に渡り反復して起こると、左室容積の増加、最大 1 回拍出量の増加、最大心拍出量の増加、安静時心拍数の減少等といった、持久的運動パフォーマンスの向上と関連した循環系の適応が生じると考えられている (トレーニング効果) (Adams *et al.* 1981; Blomqvist & Saltin, 1983)。実際、Adams *et al.* (1981) は約 3 か月間の走運動トレーニング (最大心拍数の 85% 強度で 50 分間の走運動、5 日/週) によって左室容積の指標である左室拡張末期径が増加したことを報告しているが、その個人データに注目してみると、左室拡張末期径がトレーニング後に顕著に増加する者がいる一方、トレーニング前後でほとんど変化しない者もみられる。なぜ、このような心臓の適応効果に大きな個人差が生じるのかは明らかではないが、運動中の心拍出量増加に伴って生じるような心臓への機械的刺激 (心筋細胞の伸長) が大きいほど、心肥大形成過程の一つとされる心筋の蛋白質合成がより高まるとの報告から (Kent *et al.* 1989; Kent & McDermott, 1996)、一過性運動時の心拍出量増加反応が大きい者は、継続的な運動トレーニングによる左室容積増加の効果が大きい傾向にあるのかもしれない。このように、一過性運動に対する心拍出量等の循環反応の個人差は運動トレーニングによる循環系の適応効果に個人差を生じさせる可能性が考えられるが、これまで一過性運動に対する循環反応の個人差に関する基礎的知見はほとんど得られていない。

高強度の動的運動時には、心拍出量が増加するとともに、動脈血圧の上昇により灌流圧が増加し、さらに総末梢血管抵抗の低下（特に活動筋における血管拡張）に伴って活動筋への血液の流れやすさが増加することで、活動筋へ大量の血液が供給される (Rowell, 1986; Rowell, 1993). また、動脈血圧は心拍出量と末梢血管抵抗により規定されることから (平均動脈圧 = 心拍出量 × 総末梢血管抵抗)、この時の血圧上昇は心拍出量の増加によって起こることがわかる。このような高強度動的運動時にみられる顕著な血圧上昇は、静的運動の場合には小筋群の運動でも生じることから、高強度動的運動時の循環調節を想定した簡便な運動モデルとして静的ハンドグリップ運動がよく用いられる。この静的ハンドグリップ運動時の血圧上昇の要因に関する先行研究を概観してみると、健常者における研究の間でも、血圧上昇が心拍出量の増加によって起こるか、末梢血管抵抗の増加によって起こるか、またはそれら両方の増加によって起こるかは一致していない (Lind *et al.* 1964; MacDonald *et al.* 1966; Martin *et al.* 1974; Stefadourous *et al.* 1974; Bergenwald *et al.* 1981; Lewis *et al.* 1985; Taylor *et al.* 1991; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007a; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010; Toska, 2010; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Krzemiński *et al.* 2012; Mendonca *et al.* 2012). さらに、このような不一致は静的運動に限らず、リズムカルな筋収縮を行う動的ハンドグリップ運動を用いた先行研究においても、その血圧上昇の要因について一致した見解は得られていないようである (Lewis *et al.* 1985; Ide *et al.* 1998; Stebbins *et al.* 2002; Crisafulli *et al.* 2003; Kim *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2007; Casey & Joyner, 2009a; Casey & Joyner, 2009b; Crisafulli *et al.* 2011; Ichinose *et al.* 2011). このような研究間の不一致が生じる原因として、運動強度、運動時間、心拍出量および末梢血管抵抗の測定方法等の違いが挙げられるが、これらが同一の研究間でも必ずしも結果は一致していないことから、運動条件や測定法の違いによって一定の傾向が生じるわけではないと考えられる。その他、このような血圧上昇の要因に関する結果の不一致が生じる原因として、健常者の集団内においても、静的および動的ハンドグリップ運動時の心拍出量や末梢血管抵抗の反

応には大きな個人差が存在する可能性が考えられるが、これまでにこのような循環反応の個人差を定量的に評価した研究はない。さらに、静的および動的ハンドグリップ運動時に生じる各個人の循環反応は、それらの運動様式でそれぞれ固有の特徴を持つのか、あるいはどちらの運動様式においても共通した傾向を持つのかは明らかではない。

運動に対する循環反応の個人差がどのような要因によって生じるのかは不明であるが、運動時の主要な循環調節メカニズムの一つである、神経性循環調節が関与する可能性が考えられる。神経性循環調節は脳からの運動指令とともに働くセントラルコマンドと末梢受容器からの反射に大別されるが、末梢反射の一つである筋代謝受容器反射は、筋内の解糖系代謝産物の蓄積を感知し、交感神経活動を亢進させて血圧を上昇させる作用を持つ (Coote *et al.* 1971; McCloskey & Mitchell, 1972; Kaufman *et al.* 1983; Mitchell, 1990)。ヒトにおいて筋代謝受容器反射が賦活した時の血圧上昇は、前述のような静的および動的ハンドグリップ運動時の血圧上昇と同様、心拍出量の増加によって起こるか、末梢血管抵抗の増加によって起こるか、またはそれらの両方によって起こるか見解が分かれている (Bonde-Petersen *et al.* 1978; Nishiyasu *et al.* 1994a; Crisafulli *et al.* 2003; Eisenach *et al.* 2005; Crisafulli *et al.* 2006; Shoemaker *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Ichinose *et al.* 2013)。さらに、ヒトにおいて筋代謝受容器反射を賦活させた時の心拍数は、集団の平均値では安静レベルから変化しないことが知られているが (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007)、我々の研究室のこれまでの実験データを個人別にみても、顕著に増加または減少する例がみられる。これらのことから、筋代謝受容器反射に対する心拍数、心拍出量および末梢血管抵抗等の循環反応は個人によって大きく異なる可能性が考えられる。このように、筋代謝受容器反射に対する循環反応が個人によって大きく異なるならば、その違いが運動時の循環反応に個人差を生じさせる一因であるかもしれない。また、筋代謝受容器反射は筋内の

代謝産物の蓄積によって賦活するという特性上、運動開始直後にはその反射反応は起こらないことを考慮すると、運動時の循環反応の個人差に対してこの反射が関与するかどうかは、運動継続時間によって異なる可能性が考えられる。すなわち、筋代謝受容器反射は運動初期に起こる循環反応の個人差には関係せず、運動時間がある程度経過し代謝産物が多く蓄積するような場合での循環反応の個人差に関与するのではないかと考えられる。

筋代謝受容器反射が賦活し血圧が上昇すると、動脈血圧の変化を修正する作用を持つ動脈圧受容器反射が拮抗的に働き、血圧上昇を抑制するように作用すると考えられている (Scherrer *et al.* 1990; Sheriff *et al.* 1990; Kim *et al.* 2005)。Nishiyasu *et al.* (1994a) は、ヒトの筋代謝受容器刺激時には心臓副交感神経活動が亢進することを示し、これは筋代謝受容器反射による血圧上昇が動脈圧受容器を負荷した結果であるとして、動脈圧受容器反射が筋代謝受容器反射による心拍数増加作用に対して拮抗的に働くことを示唆している。また、近年 Ichinose *et al.* (2007) は、ヒトの筋代謝受容器刺激時には動脈圧受容器反射による心拍数調節の感受性 (BRS) が高まることを報告した。この BRS の増加は、筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用に貢献している可能性が考えられる。これら心臓副交感神経活動や BRS といった動脈圧受容器反射に関連する指標が筋代謝受容器反射の賦活に対して大きく増加する者ほど、運動時の心拍数の増加や心拍出量の増加が強く抑制されるという関係性があるのかもしれない。したがって、運動に対する循環反応の個人差には動脈圧受容器反射も関与する可能性が考えられる。

以上のことから、本研究では、静的および動的運動に対する循環反応の個人差の程度を明らかにし、その個人差の成因に関して、特に筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射に焦点を当てて検討することを目的とした。

II 文献研究

1. 運動に対する循環反応

1) 中心循環反応

(1) 心拍出量

心拍出量 (cardiac output: CO) は1分間に左心室から駆出される血液量である。安静時のCOは約 5 L min^{-1} であるが、ランニングや自転車運動等の全身性の律動的な筋活動、すなわち動的運動時には酸素摂取量に比例して増加し、活動的な若年成人の場合、最大運動時には $20 \sim 30 \text{ L min}^{-1}$ 程度にまで増加する (Åstrand *et al.* 1964; Rowell, 1986; Rowell, 1993) (Figure 1)。一方、重量挙げ等に代表されるような持続的な筋活動、すなわち静的運動でもCOは増加するとされているが、その程度は動的運動よりも小さく、また、静的運動時にCOが増加しないとの報告もある (Rowell, 1993; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010)。COは心拍数 (heart rate: HR) と1回拍出量 (stroke volume: SV) の積で表され、HRとSVの両方あるいは一方の増加によってCOの増加が起こる。

(2) 心拍数

HRは1分間当たりの心臓の拍動数であり、一般成人における安静時のHRは60～80

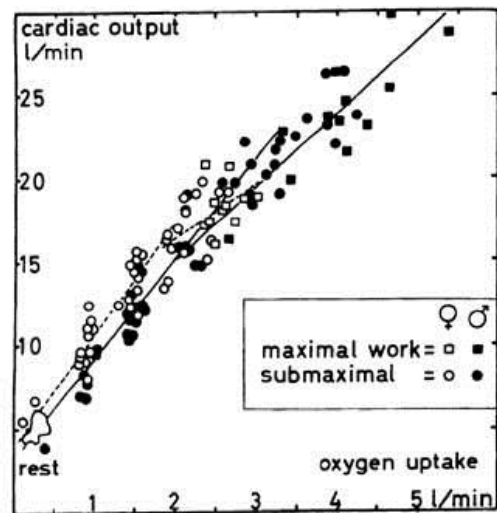


Figure 1. The relationship between cardiac output and oxygen uptake at rest, during submaximal and maximal cycling exercise in active men (♂) and women (♀). (Åstrand *et al.* 1964.)

beats min⁻¹ 程度である。HR も CO と同様、動的運動時には酸素摂取量の増加に対しほぼ直線的に増加し (Åstrand *et al.* 1964; Rowell, 1986; Rowell, 1993) (Figure 2), 静的運動時にも HR は増加するが、その程度は動的運動よりも小さい (Rowell, 1993; Opie, 2008)。最大運動時の HR (HR_{max}) は、HR_{max} = 220 - 年齢 という式から推定される。

HR は洞房結節に至る交感神経と副交感神経のバランスで決定する。交感神経と副交感神経は HR に対し拮抗的に作用しており、交感神経活動の亢進は洞房結節における β_1 -アドレナリン受容体に作用して HR を増加させ、一方、副交感神経活動の亢進は洞房結節におけるムスカリン受容体に作用して HR を減少させる (Rowell, 1986; Rowell, 1993; Opie, 2008)。交感神経遮断薬 (プロプラノロール) および副交感神経遮断薬 (アトロピン) を用いた実験から、HR が 100 beats min⁻¹ 程度までの低強度運動時には主に心臓副交感神経活動が抑制されることで HR が増加し、HR が 100 beats min⁻¹ を超えるような高強度運動時には心臓交感神経活動の亢進が HR 増加の主要因であると考えられている (Robinson *et al.* 1966; Rowell & O'Leary, 1990; Rowell *et al.* 1996) (Figure 3)。

心臓への自律神経活動を、HR の変動を分析することによって推定しようという試みがなされている。HR は、安静状態または定常運動時のようにある一定水準から大きく変化しない状況であったとしても、常に変動していること (心拍変動) が知られており、この心

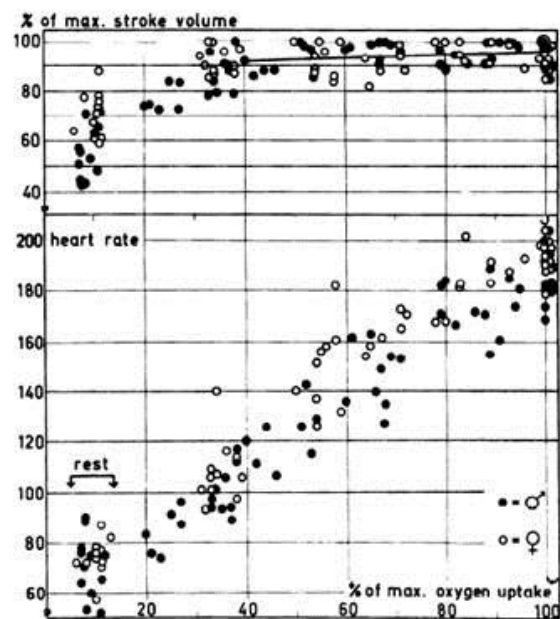


Figure 2. The relationships between oxygen uptake (in percent of the maximum) and heart rate (*bottom*) or stroke volume (in percent of the maximum) (*top*) at rest, during submaximal and maximal cycling exercise in active men (♂) and women (♀). (Åstrand *et al.* 1964.)

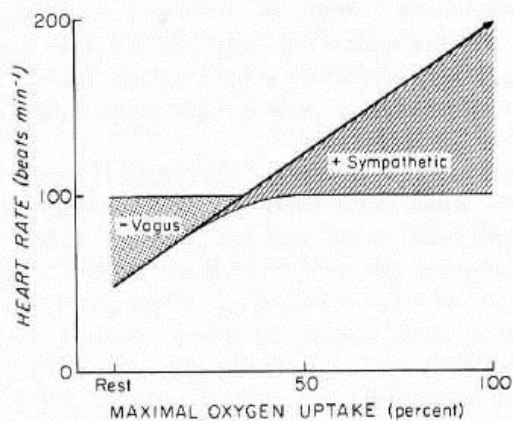


Figure 3. Relative contribution of sympathetic and parasympathetic nervous systems to the rise in heart rate during exercise. Stippled region (Vagus) shows most of heart rate increase up to 100 beats min^{-1} is caused by vagal withdrawal. Above heart rate of 100 beats min^{-1} , heart rate is increased by sympathetic activation. (Robinson *et al.* 1966; reproduced from Rowell, 1993.)

拍変動が主に自律神経活動の変動に由来すると仮定し (Peñáz, 1978; Berntson *et al.* 1993), 変動の大きさを定量することで心臓交感・副交感神経活動を非侵襲的に評価することができると考えられている (Katona & Jih, 1975; Akselrod *et al.* 1981; Hirsch *et al.* 1983; Pomeranz *et al.* 1985; Hayano *et al.* 1991; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). 心拍変動の定量法の一つとして, 時系列の連続データを周波数軸上に展開することによりもとの変動の周期を分析するスペクトル解析 (spectral analysis) が, 1980年代から医学・生理学分野に導入され, 応用されている (Akselrod *et al.* 1981; Hirsch *et al.* 1983; Pomeranz *et al.* 1985; Hayano *et al.* 1991; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). スペクトル解析の手法として代表的なものには, もとの時系列データを正弦波の重ね合わせとして展開するFFT法 (Fast-Fourier transform) がある (Cooley & Turkey, 1965; Akselrod *et al.* 1981; Pomeranz *et al.* 1985). FFT法により, スペクトルは変動の周波数を横軸, 振幅を縦軸とする2次元のグラフとして表され, 低周波 (low frequency: LF) 領域および高周波 (high frequency: HF) 領域における (一般的には, それぞれ 0.03 ~ 0.15 Hz, 0.15 ~ 0.35 Hz に区切られる) スペクトルを積分することで算出されたパワーが変動の程度の指標となる. HF領域における心拍変動は主に心臓副交感神経のみに媒介されるものとされており, 一方, LF領域における心拍変動は心臓交感・副交感神経の両方が関与している

と考えられている (Akselrod *et al.* 1981; Pomeranz *et al.* 1985; Berger *et al.* 1989; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). 心拍変動から自律神経活動を評価することの欠点は、心拍変動が呼吸頻度や1回換気量 (Tidal Volume: V_T) によって大きく影響を受けることである (Hirsh *et al.* 1981; Eckberg, 1983; Saul *et al.* 1991). そのため、心拍変動の測定時には意識的な呼吸制御 (一般的には 0.25 Hz にコントロール) を行う必要があるが、この点を考慮しても、HR の自発性変動から非侵襲的に、かつ簡便に自律神経活動を推定できるスペクトル解析を用いる利点は大きく、特にヒトを対象とした研究において、このような非侵襲的な自律神経活動の定量法は大変有用である.

(3) 1回拍出量

SV は1回の心収縮で拍出される血液量であり、一般成人の安静時で 70 ml 程度、最大運動時で 100 ~ 120 ml 程度であると言われている. 動的運動時の SV は最大酸素摂取量の 40 ~ 60%程度までは運動強度の増大とともに増加するが、それ以上の運動強度になると SV はプラトーになるか、あるいはごく僅かな増加しかみられない (Åstrand *et al.* 1964) (Figure 2). 一方、静的運動時にはSVは変化しない、または低下するとされているが (Rowell, 1993; Opie, 2008), 静的運動時に SV が増加するとの報告もあり (Shoemaker *et al.* 2007), 一定の結論は出していない.

SV は左心室に充満する血液量を示す左室拡張末期容積 (Left ventricular end diastolic volume: LVEDV) と、心収縮後に左心室に残る血液量である左室収縮末期容積 (Left ventricular end systolic volume: LVESV) との差で表される. 低強度の運動時には左室拡張末期容積の増加により SV が増加するが (Poliner *et al.* 1980) (Figure 4), これは静脈還流量 (前負荷: preload) の増加によって起こる. 静脈還流量の増加は左室に充満する血液量を増加させ、左室拡張末期容積を増加させる. 運動時には、交感神経活動の亢進による非活動部位

や静脈での血管収縮作用と (Saito *et al.* 1993; Rowell, 1997), 筋収縮に伴う静脈への機械的圧迫により静脈血が心臓方向に押し返される作用である筋ポンプ作用 (Stegall, 1966; Sheriff & Van Bibber, 1998) が静脈還流量の増加に大きく貢献する. Figure 5 に示すように, 末梢血管は血液容量が大きいコンプライアント型 (C_1) と血液容量が少ないノンコンプライアント型 (C_2) に分けられる. 皮膚や腹部内臓組織における血管床は C_1 に属し, 動脈血流に比例して静脈側に血液を貯留させる特性を持つ. このため, 安静時には C_1 に多くの血液が貯留するが, 運動時には交感神経活動の亢進により血管収縮が起こり, C_1 への動脈血の流入が減少するとともに, C_1 からの静脈還流量が増加する. 一方, 骨格筋における血管床は, 血液を組織に留めない特性を持つ C_2 型に属し, 運動時には筋ポンプ作用により効率的に静脈還流量を増加させる. また, 静脈還流量に加え, HR も左室拡張末期容積に

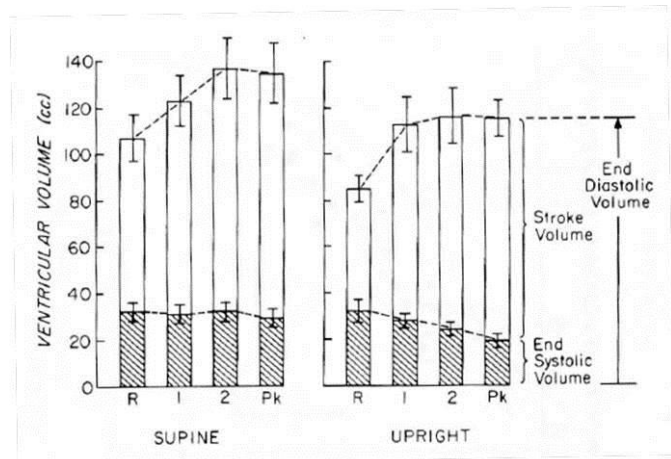


Figure 4. Left ventricular volumes (means with standard errors) at rest (R) and at three levels of supine (*left*) and upright (*right*) exercise in normal young subjects. Exercise was mild (1), moderate (2) and at peak levels (Pk). (Poliner *et al.* 1980; reproduced from Rowell, 1986.)

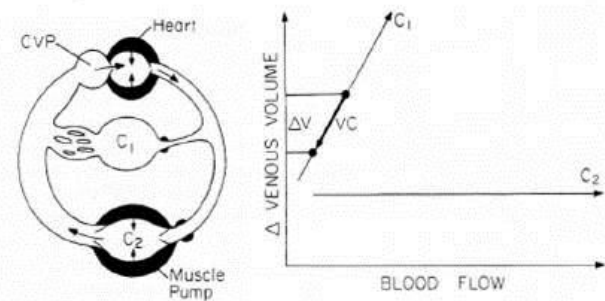


Figure 5. The volume of blood available to fill the heart depends on the distribution of blood flow between compliant (C_1) and noncompliant (C_2) circuits. Vasoconstriction (VC) of C_1 reduces their flows and passively displaces their volumes to partially restore central reservoir volume. In exercise active muscle (C_2) becomes another pump activity returning blood to the heart. Cardiac filling pressures (central venous pressure: CVP) are determined by effectiveness of muscle pumping and sympathetic control of other circuits (e.g., C_1). (Rowell, 1993.)

影響を及ぼす (Fritzsche *et al.* 1999). HR の増加は左室充満時間を短縮させ、例えば、安静時のように HR が $70 \text{ beats min}^{-1}$ の場合の左室充満時間は 0.55 秒程度であるが、最大運動時のように HR が $195 \text{ beats min}^{-1}$ まで増加すると左室充満時間は 0.12 秒程度となる (Rowell, 1986; Rowell, 1993). したがって、Figure 4 に示すように、運動強度が高強度に至ると左室拡張末期容積の増加がプラトーとなるが (Poliner *et al.* 1980), この現象は、HR の増加に伴う左室充満時間の短縮により左室拡張末期容積の増加が制限されることによるものと考えられる.

一方、左室収縮末期容積は高強度の運動時に減少するが (Poliner *et al.* 1980) (Figure 4), これは心筋収縮性の増大によって起こる. 心筋収縮性は、心臓交感神経活動の亢進 (神経性因子) や副腎髄質由来の血中カテコールアミンの上昇 (液性因子) が心筋に分布する β_1 -アドレナリン受容体に作用することで増大する (Rowell, 1986; Rowell, 1993; Opie, 2008). その結果、左室収縮末期容積が減少し、SV が増加する. また、心筋は伸展の程度に比例して収縮力が増大するという性質があるため (スターリングの法則: Starling's law of the heart), 静脈還流量の増加に伴う左室拡張末期容積の増加により心筋が伸長し、心筋収縮性が増大する (Patterson & Starling, 1914). 一方、動脈血圧は心室から血液を駆出する際の負荷 (後負荷: afterload) となるため、動脈血圧の上昇は左室収縮末期容積を増加 (SV を減少) させるように働く (Rowell, 1986; Rowell, 1993).

2) 末梢循環反応

身体各器官に必要な血液を適切に供給するためには、CO とその配分の仕方を調節する必要がある. 動的運動時には CO が増加するだけでなく、その増加した CO の多くが活動筋へ配分されるが、このように多くの酸素を必要とする器官へ重点的に血液を供給することを血流再配分という. 安静時には肝臓や腎臓等の腹部内臓器官への血流配分が最も大きく、骨格筋への血流配分は少ないが、動的運動時には運動強度に応じて骨格筋、特に活

動筋への血流配分が著しく増大し、最大運動時には安静時の 20 ~ 30 倍に達する (Rowell, 1986; Rowell, 1993) (Figure 6). 一方、運動時に代謝が亢進しない器官 (非活動筋、消化器官、腎臓等) では、その血流配分が運動強度の増大とともに減少する (Rowell, 1986; Rowell, 1993; Osada *et al.* 1999). このような動的運動時における活動筋への重点的な血流再配分は、活動筋へ大量の酸素を供給するとともに、活動筋から代謝産物を除去すること、また、筋活動により産生される熱を体外に放出することにも貢献する (Rowell, 1986). このような動的運動時みられる血流反応とは異なり、静的運動時には持続的な筋収縮に伴う筋内圧の上昇により活動部位の血管が機械的に圧迫されるため、活動筋血流量はほとんど増加しないか僅かに増加する程度であり、筋収縮を非常に強く行った場合には活動筋への血流は遮断される (Rowell, 1993; Rowell *et al.* 1996).

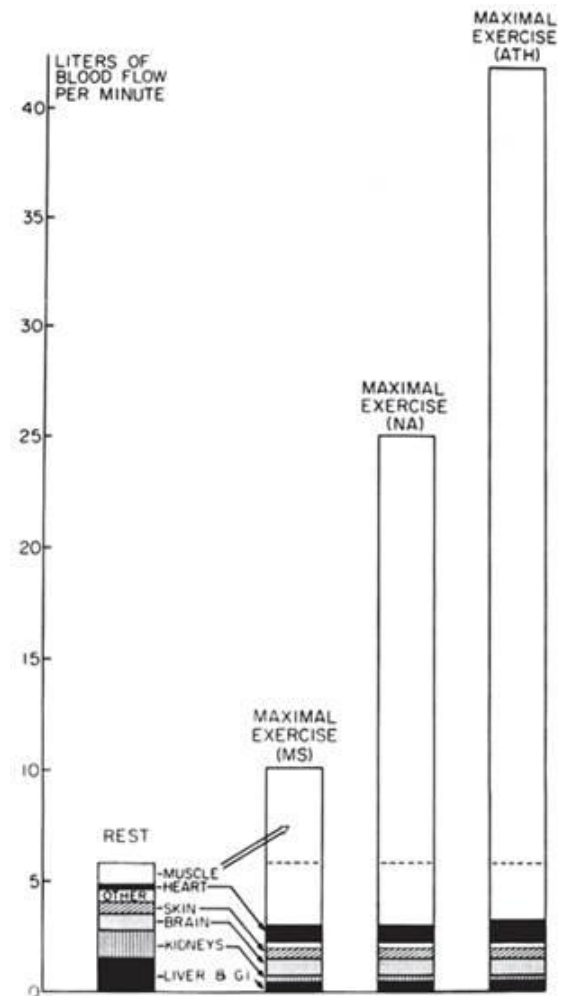


Figure 6. Total blood flow and its distribution at rest and during maximal exercise in the individuals whose levels of maximal oxygen uptake are very low [patients with pure mitral stenosis (MS)], normal [normally active subjects (NA)] and very high [elite endurance athletes (ATH)]. (Rowell, 1986.)

それぞれの組織への血流量は、Poiseuille の法則により、以下の式で求められる。

$$Q = (\pi r^4 / 8L\eta) \times \Delta P$$

Q: 血流量, r: 血管半径, L: 血管長, η : 血液粘性, ΔP : 灌流圧 (流入側と流出側の圧力差)

上記の式により、血流量は血管半径 (r) の 4 乗に比例するため、血流調節における血管径

の影響は極めて大きいと言える。血管は常に緊張性を保っているが、動的運動時には活動部位において血管が拡張（血管抵抗が低下）し、非活動部位においては血管が収縮（血管抵抗が増加）することで血流の再配分がなされる。

3) 中心循環と末梢循環の関係

動的膝伸展運動を行った際の大腿四頭筋における筋血流量を測定した先行研究によると、筋血流量は筋組織 1 kg 当り 2.5 L min^{-1} にまで達することが報告されている (Andersen & Saltin, 1985; Rådegran *et al.* 1999)。骨格筋は身体的全組織の 40 ~ 50% を占めており、もし 20 kg の骨格筋が活動して血管拡張が生じるとすると、活動筋が要求する血流量は最大で 50 L min^{-1} にも及ぶことになる。しかしながら、CO の最大値は限られており、一般に $20 \sim 30 \text{ L min}^{-1}$ 程度が限界であるため、CO の増加によって活動筋が要求する血流量をまかなうことはできない。動脈血圧は CO と末梢血管抵抗の積で表されることから [平均動脈圧 (mean arterial pressure: MAP) = $\text{CO} \times \text{総末梢血管抵抗 (total peripheral vascular resistance: TPR)}$]、このような骨格筋での著しい血管拡張により末梢血管抵抗が大きく低下すると、動脈血圧が低下することになり、その結果、脳等の重要な臓器への血流を維持できなくなってしまう。しかしながら、通常、運動時の動脈血圧は高く維持される。これは、血圧維持のために活動筋においても血管収縮作用が働き、著しい血管拡張が抑制されるためである。例えば、高強度の下肢自転車運動をしている時に、さらに上肢の運動を加えると、下肢における血流量の増加が抑制されることが示されており (Secher *et al.* 1977) (Figure 7)、これは下肢と上肢で要求する血流量に見合うだけ CO が増加しないため、活動筋の血管拡張が抑制されることを示唆する。また、クロスカントリースキー選手において、全身でのスキーをした際の上肢への筋血流量は上肢のみで行った場合より少ないことが報告されており、もし全身でのスキーをした際にこのような筋血流量の制限が起こらなかったと仮定すると、計算上、動脈血圧は約 95 mmHg から約 75 mmHg にまで低下すると推定されている (Calbet *et al.*

2004). これらのことから、全身運動時には活動筋血流量が著しく増加するが、COの増加には上限があるため、動脈血圧が低下しないように非活動部位および活動筋において血管収縮作用が働くことが示唆される。このように、運動時の中心循環と末梢循環は、単に活動筋血流量を増加させて活動筋へ大量の酸素を供給するように調節されるだけでなく、動脈血圧の維持も同時に達成できるよう、極めて精妙に調節がなされていると考えられる。

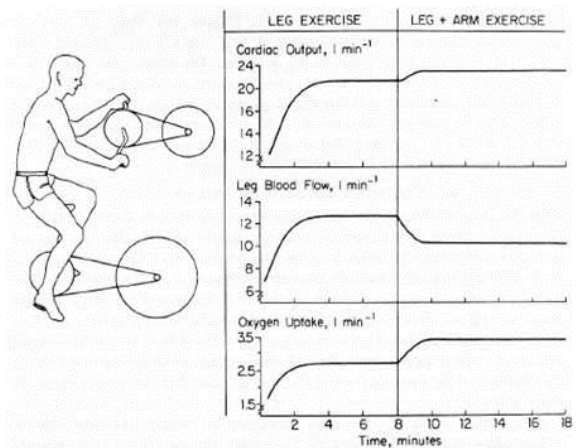


Figure 7. When a large mass of muscle is heavily engaged (leg exercise), additional engagement of another muscle group (leg plus arm exercise) leads to a fall in the active muscle (leg) blood flow. That is, the heart could not supply both the legs and the arms with blood because the combined demands exceeded the pumping capacity of the heart. Blood pressure had to be maintained by vasoconstriction in active muscle (Secher *et al.* 1977; reproduced from Rowell, 1986.)

4) 血圧反応

動的小および静的運動時には動脈血圧が上昇するが、この反応は脳等の重要な臓器への血流量維持や活動筋血流量の増加に貢献するとされていることから (Rowell, 1986; Rowell, 1993), 運動継続のために不可欠な反応であると考えられる。動的運動を行った場合、拡張期血圧 (diastolic arterial pressure: DAP) はわずかに低下するか大きく変化しないが、収縮期血圧 (systolic arterial pressure: SAP) は運動強度の増加とともにほぼ直線的に上昇し、この結果、MAP もほぼ運動強度に比例して高まる (Rowell, 1986; Rowell, 1993)。一方、静的運動では、運動強度の増大や運動時間の経過に伴い SAP, DAP とともに直線的に上昇し、結果として MAP は動的運動と比較して顕著に上昇する (Rowell, 1986; Rowell, 1993)。このような顕著な昇圧反応は小筋群の静的運動でもみられることから、静的ハンドグリップ運動等が、顕著な昇圧反応を伴うような高強度運動時の循環調節を想定した簡便な実験モデルとして多くの研究に用いられている。

前述のように動脈血圧は CO と末梢血管抵抗により規定されるため ($MAP = CO \times TPR$), 血圧上昇は CO と TPR の両方あるいは一方が増加した場合に起こるが, 静的運動時の血圧上昇が CO の増加によって起こるか, TPR の増加によって起こるか, またはそれら両方の増加によって起こるかは, 同様の運動を用いた研究間においても見解が一致していない (Table 1). 例えば, 健常者において静的ハンドグリップ運動を行った時の CO と TPR を測定した先行研究によると, Shoemaker *et al.* (2007) は, 最大発揮張力の 40% (40% MVC) での 2 分間の静的ハンドグリップ運動時には, CO は増加するが TPR は増加しないことを示し, この時の血圧上昇の要因は CO の増加であることを示唆した. また, Elstad *et al.* (2009) は, 25% MVC での 2 分間の静的ハンドグリップ運動時には, CO は増加せず, TPR の増加によって血圧上昇が起こることを報告した. さらに, Toska (2010) は, 40% MVC での 2 分間の静的ハンドグリップ運動時には, CO と TPR がともに増加することから, これら両方の増加がこの時の血圧上昇に貢献することを示した. このような研究間の不一致は, 静的ハンドグリップ運動に限らず, 動的ハンドグリップ運動を用いた研究でもみられる (Table 2). 例えば Lewis *et al.* (1985) は, 約 40 W での動的ハンドグリップ運動を 6 分程度行った際の CO をアセチレン再呼吸法により測定し, 動的ハンドグリップ運動時に CO は増加するが, TPR は変化しないことを示した. また, Stebbins *et al.* (2002) は, 胸部インピーダンス法により CO の測定を行い, 30% MVC での 3 分間の動的ハンドグリップ運動時に CO は増加し, TPR は増加する傾向があることを報告した. さらに, モデルフロー法により CO の測定を行った Kim *et al.* (2007) は, 60% MVC での 10 分間の動的ハンドグリップ運動時に CO は増加する一方, TPR は低下することを示し, また, 同様の方法により CO の測定を行った Casey & Joyner (2009a) は, TPR のデータは示していないが, 10%および 20% MVC での動的ハンドグリップ運動時に CO は変化しないことを報告した. このような研究間の不一致が生じる原因として, CO の測定方法や運動条件の違い等が関係している可能性が考えられるが, Table 1 および Table 2 に示す先行研究の結果をみても, 測定方法や運動条件の違いによって CO

Table 1. Summary of studies assessing the cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance (TPR) responses to isometric handgrip exercise

Study	Subject	CO measurement	Exercise		Responses to exercise	
			Intensity	Duration	CO	TPR
Lind <i>et al.</i> (1964)	Healthy young males	Indicator dilution	10-50% MVC	1-5 min	↑	↓
MacDonald <i>et al.</i> (1966)	Healthy young & middle-aged males	Indicator dilution	30% MVC	5 min	↑	↑
Martin <i>et al.</i> (1974)	Healthy young males	Indicator dilution	30% MVC	3 min	↑	→
Stefadourous <i>et al.</i> (1974)	Healthy young & middle-aged males & females	Echocardiogram	50% MVC	3 min	↑	→
Bergenwald <i>et al.</i> (1981)	Healthy young males	Thermodilution	33% MVC	2 min	↑	↑
Lewis <i>et al.</i> (1985)	Healthy young males	Acetylene rebreathing	~25% MVC	~6 min	↑	→
Taylor <i>et al.</i> (1991)	Healthy young males	Thoracic impedance	30% MVC	as long as possible	↑	↑
Eisenach <i>et al.</i> (2005)	Healthy young & middle-aged males & females	Echocardiogram	40% MVC	as long as possible	↑	↓
Shoemaker <i>et al.</i> (2007)	Healthy young & middle-aged females	Ultrasound Doppler	40% MVC	2 min	↑	→
Stewart <i>et al.</i> (2007)	Healthy young males & females	Thoracic impedance	35% MVC	2 min	↑	↑
Elstad <i>et al.</i> (2009)	Healthy young males & females	Ultrasound Doppler	25% MVC	2 min	→	↑
Chirinos <i>et al.</i> (2010)	Healthy young & middle-aged females	Echocardiogram	40% MVC	as long as possible	→	↑
Toska (2010)	Healthy young males & females	Ultrasound Doppler	40% MVC	2 min	↑	↑
Kiviniemi <i>et al.</i> (2011)	Healthy young males & females	Modelflow	20% MVC	5 min	↑	→
Krzeminski <i>et al.</i> (2012)	Healthy young males	Thoracic impedance	30% MVC	3 min	↑	→
Mendonca <i>et al.</i> (2012)	Healthy young males & females	Modelflow	30% MVC	3 min	↑	→

Table 2. Summary of studies assessing the cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance (TPR) responses to dynamic handgrip exercise

Study	Subject	CO measurement	Exercise		Responses to exercise	
			Intensity	Duration	CO	TPR
Lewis <i>et al.</i> (1985)	Healthy young males	Acetylene rebreathing	~40 W	~6 min	↑	→
Ide <i>et al.</i> (1998)	Healthy young humans	Modelflow	20% MVC	5 min	↑	No data
Stebbins <i>et al.</i> (2002)	Healthy young & middle-aged males & females	Thoracic impedance	30% MVC	3 min	↑	↑ (tendency)
			60% MVC	1.5 min	↑	→
Crisafulli <i>et al.</i> (2003)	Healthy young & middle-aged males	Thoracic impedance	30% MVC	5 min	↑	→
Kim <i>et al.</i> (2007)	Healthy young males	Modelflow	65% MVC	10 min	↑	↓
Crisafulli <i>et al.</i> (2007)	Healthy middle-aged males	Thoracic impedance	30% MVC	3 min	↑	→
Casey & Joyner, (2009a)	Healthy young males	Modelflow	10% MVC	3 min	→	No data
			20% MVC	3 min	→	No data
Casey & Joyner, (2009b)	Healthy young males & females	Modelflow	10% MVC	3 min	→	No data
			20% MVC	3 min	→	No data
Crisafulli <i>et al.</i> (2011)	Healthy young & middle-aged males	Thoracic impedance	30% MVC	3 min	↑	→
Ichinose <i>et al.</i> (2011)	Healthy young males & females	Thoracic impedance	5% MVC	3 min	↑	↓
			15% MVC	3 min	↑	↓

や TPR の反応に一定の傾向が生じることはなさそうである。例えば, Eisenach *et al.* (2005) と Chirinos *et al.* (2010) の報告では, いずれも CO の測定は心エコー法, 運動条件は 40% MVC で疲労困憊に至るまでの静的ハンドグリップ運動としているが, 血圧上昇の要因はこれらの研究間で全く異なる結果となっている (Table 1)。その他, 静的および動的ハンドグリップ運動時の血圧上昇の要因に関する結果の不一致が生じる背景として, CO や TPR の反応に

大きな個人差が存在する可能性が考えられる。Table 1 および Table 2 に示す先行研究の結果は、いずれも健康な若年から中年の者における結果であるが、このような被験者集団のなかにも、静的および動的ハンドグリップ運動時に CO の増加によって血圧が上昇する者や、TPR の増加によって血圧が上昇する者が混在している可能性が考えられ、その割合によって平均値の結果が異なるのかもしれない。しかしながら、静的および動的ハンドグリップ運動時の CO や TPR の反応が個人によって大きく異なるかどうかは明らかではない。さらに、静的および動的ハンドグリップ運動に対するそれらの反応の各個人の特徴が、それぞれの運動様式に固有のものであるか、あるいは異なる運動様式においても共通した傾向を持つかは明らかではない。

2. 血圧制御の個人差

安静時の循環動態に関して、健康な若年者のみの集団においても CO と TPR には顕著な個人差が存在すること、また、それらとは対照的に MAP の分布は比較的狭い範囲にとどまることが明らかにされている (Charkoudian *et al.* 2010) (Figure 8)。さらに、安静時の CO

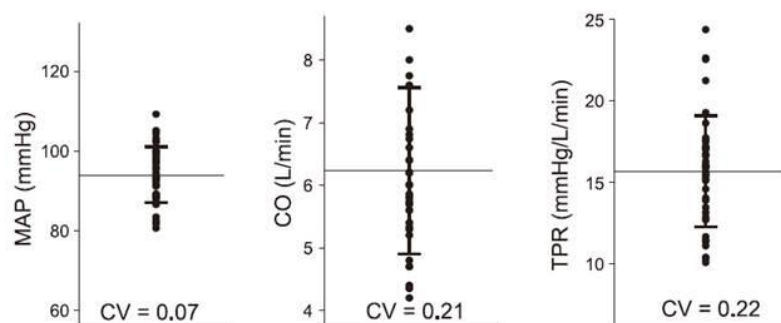


Figure 8. Interindividual variability in mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance (TPR) at rest in humans. Note that coefficient of variation (CV) shows 2- to 3-fold greater variability in CO and TPR than in MAP. (Charkoudian *et al.* 2010.)

と筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity: MSNA) との間には負の比例関係があることから、CO が高い者ほど末梢血管の緊張が強い、すなわち TPR が低い状態にあることが示唆されている (Charkoudian *et al.* 2005) (Figure 9). このよ

うな、一方が高ければもう一方は低い状態にあるという CO と TPR の関係性によって、MAP の個人差は比較的小さくなるのであ

ろう。このように、安静時の CO と TPR に

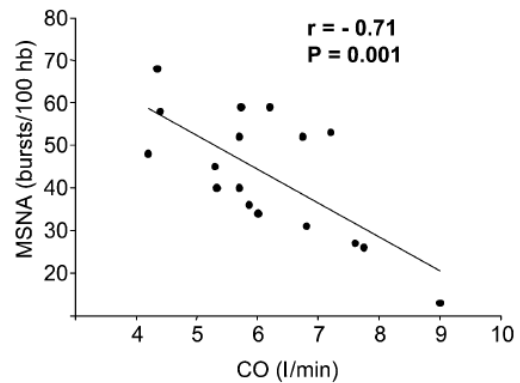


Figure 9. The relationship between muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and CO at rest. Note that individual with high levels of MSNA tends to have lower levels of CO. (Charkoudian *et al.* 2005.)

みられる顕著な個人差には動脈血圧が正常な範囲内に維持されるように平衡を保つような関係性があることから、CO と TPR の個人差は血圧のホメオスタシスを維持するうえで重要な意味を持つものであると考えられている (Joyner *et al.* 2008; Joyner *et al.* 2010).

一方、運動に対する循環反応の個人差に関してはよく分かっていないが、前述のように、運動時の血圧上昇は頑健な反応であるのに対し、その血圧上昇が CO の増加によって起こるか、TPR の増加によって起こるか、またはそれら両方の増加によって起こるかは研究間で一致していないことから (Tables 1 および 2), 運動に対する血圧反応は比較的個人差が小さく、CO や TPR の反応には顕著な個人差が存在する可能性が考えられる。もし、このように運動時の CO と TPR の反応に大きな個人差が存在するのであれば、それらの個人差には、安静時の CO と TPR にみられるような負の比例関係、すなわち、血圧上昇の程度が適度な範囲内となるよう、一方が大きく増加する者は、もう一方の増加は小さい (あるいは低下する) という関係性があるのかもしれない。しかしながら、運動に対する循環反応の個人差を定量的に評価した研究はなく、運動によって生じる循環反応にどの程度の個人差が存在するかは明らかではない。

3. 運動時の循環調節メカニズム

運動時の循環反応は、心臓に対して自律神経を介した神経性調節および血中ホルモンによる体液性調節が働き、末梢血管に対してはこれらの調節に加えて血管局所性の調節が働いた結果として生じる (Rowell, 1986; Rowell, 1993; Opie, 2008). 特に高強度の動的運動を行うと、血管内皮由来の血管拡張反応や筋活動により産生される代謝産物由来の血管拡張といった局所性の血管調節により活動筋において著しい血管拡張作用が働く。しかしながら、このような著しい血管拡張に抗して血圧を維持するためには血管収縮作用が働く必要があり、このような血管収縮は神経性調節による交感神経活動の亢進によってなされる。したがって、高強度の運動時に活動筋への血流量を増加させ、なおかつ血圧を高く保つために、局所性調節と神経性調節がともに重要な役割を果たすと考えられている (Calbet & Joyner, 2010; Ichinose *et al.* 2014).

1) 局所性循環調節

局所性調節には、1) 血管内皮細胞が産生するエンドセリン (血管収縮物質) や一酸化窒素 (nitric oxide: NO, 血管拡張物質) 等が血管平滑筋に作用する血管内皮由来の調節, 2) 筋収縮により産生される代謝産物 [水素イオン, カリウムイオン, アデノシン三リン酸 (ATP), アデノシン二リン酸 (ADP), アデノシン, 乳酸等] によって血管が拡張する代謝性調節, 3) 赤血球から遊離する ATP により血管拡張を引き起こす赤血球由来の調節, 4) 筋収縮に伴う血管への機械的圧迫により、弛緩期に灌流圧を増加させることで活動筋血流量を増加させる筋ポンプ作用, 5) 血管経壁圧の増大に伴う血管平滑筋の伸展に対して血管平滑筋自身が収縮し、経壁圧の減少に対し血管平滑筋が弛緩して血管壁の張力を一定に保つ筋原性調節, 6) 静脈での血液貯留により軸索性の血管収縮を引き起こす静-動脈反射, 等がある。

ると考えられている (Laughlin *et al.* 1996; González-Alonso, 2012; Ichinose *et al.* 2014). その中でも、特に血管内皮由来の調節、代謝性調節、赤血球由来の調節等は運動時の活動筋血流量の増加に大きく貢献すると考えられる. 血管内皮細胞から産生される NO は強力な血管拡張物質であり (Palmer *et al.* 1987), この NO が運動時の活動筋での血管拡張反応に大きく貢献すると考えられている (Gilligan *et al.* 1994; Hirai *et al.* 1994; Dyke *et al.* 1995; Hickner *et al.* 1997; Miyauchi *et al.* 2003). しかしながら、近年では、この NO の作用は運動時に活動筋での血管拡張反応を引き起こすために不可欠なものではない可能性も示唆されている (Joyner & Wilkins, 2007). また、代謝性の調節として、筋活動により産生される ATP, ADP, アデノシン等の代謝産物が運動時の活動筋での血管拡張反応を引き起こす主な要因であると考えられてきたが、これらがどの程度活動筋血流量の増加に貢献するかは明らかではない (Joyner & Wilkins, 2007). 一方、循環赤血球から遊離する ATP による血管拡張作用は、近年、運動時の活動筋血流量の増加に大きく貢献している可能性があることが分かってきた (Ellsworth *et al.* 1995; González-Alonso *et al.* 2002; Ellsworth & Sprague, 2012; González-Alonso, 2012). 様々な代謝性および機械的刺激により赤血球から遊離した ATP は、血管内皮細胞のプリン P2Y 受容体を介して NO, プロスタグランジン, 内皮依存性過分極因子等の血管拡張性の物質を産生するとされており、このような機序によって活動筋における血管拡張を引き起こすと考えられている (Ellsworth *et al.* 2009; Mortensen *et al.* 2009; González-Alonso, 2012).

2) 神経性循環調節

神経性循環調節は中枢性調節と末梢受容器による反射調節に分けられ、運動時には、これらによる神経入力延髄循環中枢で統合され、その結果として自律神経活動、さらに循環反応が決定される (Rowell, 1986) (Figure 10). 随意的な運動時には、大脳等の高位中枢からの運動指令とともに、循環中枢へも遠心性の神経活動がもたらされ、これにより自律

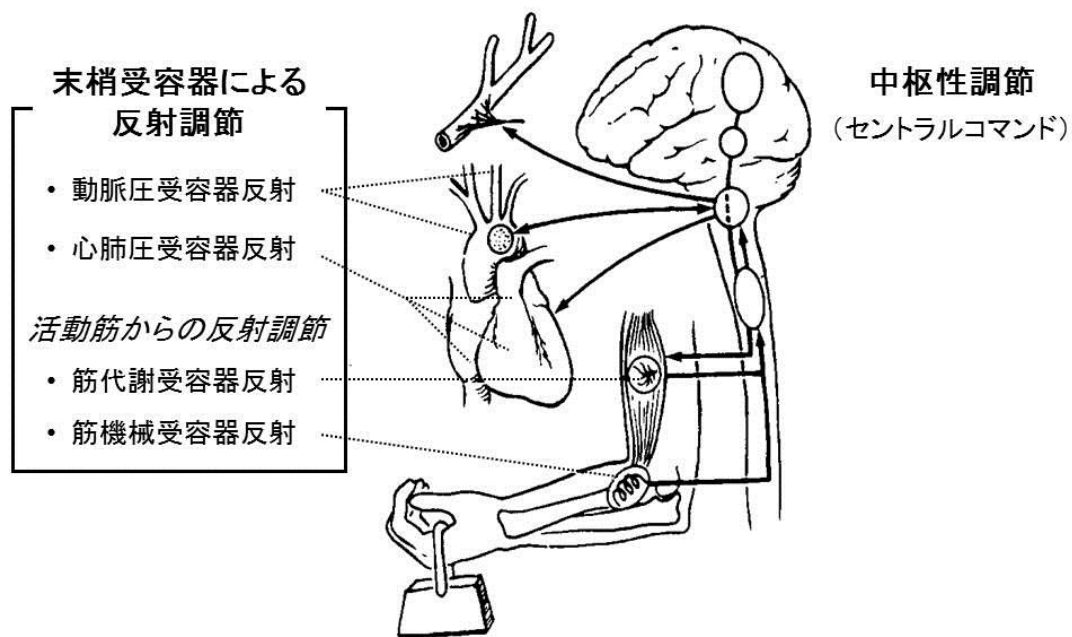


Figure 10. The scheme of the central command and reflex mediated by peripheral receptors that closely relate to the cardiovascular responses during exercise. (Rowell, 1986.)

神経を介しての循環調節がなされ则认为されている。このような、高位中枢から遠心性に自律神経を介して循環調節を行う調節系は、セントラルコマンドと呼ばれる。セントラルコマンドは、運動開始時または運動開始直前に心臓副交感神経活動が減弱し、HR が素早く増加する反応等に関与すると考えられている (Mitchell *et al.* 1989b; Victor *et al.* 1989)。また、末梢血管の調節に関しては、セントラルコマンドは低~中強度の運動時には MSNA に影響を及ぼさないが、セントラルコマンドが強く働くような非常に高強度の運動時には MSNA を増加させる作用を持つと考えられている (Victor *et al.* 1989)。しかし、セントラルコマンドによる循環調節の詳細なメカニズムについては、未だ不明な点が多い (Williamson, 2010)。

末梢受容器による反射調節では、末梢受容器からの求心性神経入力に依存して自律神経活動が変化し、心臓や末梢血管の活動が調節される (Mitchell & Schmidt, 1983; Rowell *et al.*

1996). 運動時の循環調節に関係する末梢受容器には、動脈圧受容器 (arterial baroreceptor), 心肺圧受容器 (cardiopulmonary baroreceptor), 筋代謝受容器 (muscle metaboreceptor), 筋機械受容器 (muscle mechanoreceptor) 等があり, それぞれの受容器を介した末梢反射は, 動脈圧受容器反射 (arterial baroreflex), 心肺圧受容器反射 (cardiopulmonary baroreflex), 筋代謝受容器反射 (muscle metaboreflex), 筋機械受容器反射 (muscle mechanoreflex) と呼ばれる (Figure 10). 動脈圧受容器反射は, 頸動脈洞および大動脈弓にある受容器により血圧変化 (血管壁の収縮および伸展) を感知し, 自律神経を介して CO と末梢血管抵抗を調節することで, 血圧を調節すると考えられている (Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983). 心肺圧受容器反射は, 心臓や肺の静脈側にある受容器 (心肺圧受容器) により中心静脈圧や中心血液量を感知し, 交感神経を介して末梢血管抵抗を変化させ血圧を調節するとともに, 抗利尿ホルモンの分泌にも関与して中心血液量の調節を行うと考えられている (Mark & Manica, 1983). 運動時にも, 体液量の減少や血液の末梢血管へのプーリング等により中心血液量が減少すると, 心肺圧受容器反射による交感神経活動の亢進が起こると考えられている (Mack *et al.* 1988). 筋代謝受容器反射と筋機械受容器反射は, 活動筋からの神経性反射調節を担うと考えられている. 筋代謝受容器反射は代謝産物の蓄積等により起こる筋内の化学性変化により, また, 筋機械受容器反射は筋の長さや筋内圧が変化することにより, 求心性に神経活動を増加させ反射的に交感神経活動を増加させると考えられている (Mitchell & Schmidt, 1983; Rowell & O'Leary, 1990).

上述の筋代謝受容器反射は, 代謝産物の蓄積により反射反応が活性化するという特性から, 高強度の運動時に見られる顕著な交感神経活動の亢進や血圧上昇に関与すると考えられる. また, 動脈圧受容器反射は, 運動強度に適した血圧値となるように自律神経活動を調節することから, 運動強度の増加に伴う交感神経活動の亢進や血圧上昇に関与すると考えられている (Ebert, 1986; Potts *et al.* 1993; Papelier *et al.* 1994; Norton *et al.* 1999; Fadel *et al.* 2001; Kamiya *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2008a). このように, 高強度の運動

時には、筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射がともに循環調節に大きく関与するものと推察される。したがって、筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射による循環調節は、運動、特に高強度の運動に対する循環反応の個人差の成因を考えるうえで重要な視点であると考えられる。本研究では、運動に対する循環反応の個人差に関与すると考えられる循環調節メカニズムとして、これら二つの末梢反射に特に着目する。

3) 筋代謝受容器反射

(1) 筋代謝受容器反射の概念

Alam & Smirk (1937) は、前腕を阻血した状態でハンドグリップ運動を行い、運動終了後も阻血を継続すると、阻血期間中には運動を終了しているにもかかわらず、動脈血圧が安静時よりも高い値を維持することを確認した (Figure 11)。この実験以降、活動筋内には筋収縮によって生ずる代謝性変化を感知する受容器があり、この受容器が刺激されると中枢を經由して交感神経活動が増加し血圧が上昇すると考えられている (Alam & Smirk, 1937; Mitchell & Schmidt, 1983; Rowell, 1986; Victor *et al.* 1988; Mitchell, 1990; Rowell & O'Leary, 1990; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; O'Hagan *et al.* 1997; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007; Ichinose *et al.* 2013)。このような反射調節を筋代謝受容器反射という。筋内にある細い求心性神経線維であるグループ III や IV の末端は、代謝産物等の化学物質により活性化する。また、筋の長さや筋内圧の変化

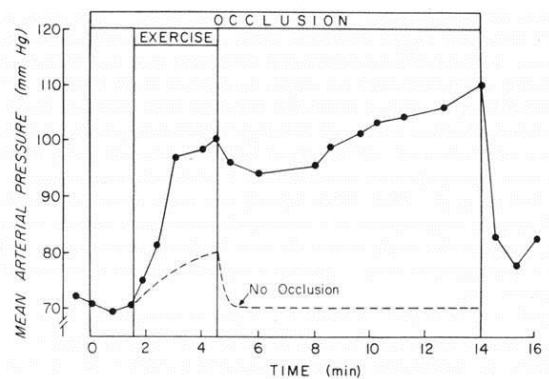


Figure 11. Mean arterial pressure during and after rhythmical handgrip exercise with its circulation arrested. Dashed line (no occlusion) shows the estimated response with normal circulation. (Alam & Smirk, 1937; reproduced from Rowell, 1986.)

等によっても活性化し、求心性に神経情報を伝達する。これらの神経をブロックすると昇圧反応が消失することから、グループⅢおよびⅣ求心性神経線維の末端が受容器として働くと考えられる (Coote *et al.* 1971; McCloskey & Mitchell, 1972; Kaufman *et al.* 1983; Mitchell & Schmidt, 1983; Mitchell, 1990). 代謝受容器を興奮させる化学物質としては、乳酸、水素イオン、ブラジキニン、プロスタグランジン、カリウムイオン、リン酸等が挙げられる (Mitchell & Schmidt, 1983; Stebbins & Longhurst, 1986; Rotto *et al.* 1989; Pryor *et al.* 1990; Ettinger *et al.* 1991; MacLean *et al.* 2000; Kaufman & Hayes, 2002). このうち、運動と関係して乳酸濃度の変化が注目される。Pryor *et al.* (1990) は、乳酸が産生されない筋ホスホリラーゼ欠乏症 (McArdle 病) 患者の静的ハンドグリップ運動時には MSNA が増加しないことを報告しており、運動に伴う筋代謝受容器反射の活性には、解糖系および乳酸の産出過程が関与することが示唆される。Victor *et al.* (1988) は、ハンドグリップ運動時の筋内 pH の低下に比例して非活動筋の MSNA が増加することを報告している。また、Nishiyasu *et al.* (1994b) は、静的ハンドグリップ運動終了直前から継続して前腕部を阻血すると (これにより運動時に生成された代謝産物が筋内にとどまると考えられる)、阻血時の筋内 pH が 6.9 U 以下からは筋内 pH の低下に対応して血圧の直線的な上昇がみられることを報告している。また、近年では ATP 等が筋代謝受容器を刺激する物質として注目されているが (Hanna *et al.* 2002; Kindig *et al.* 2007; Kaufman, 2012), 現時点では、運動により産生される代謝産物のうち、どれが (複数の物質が関与すると考えられる) 筋代謝受容器を刺激するのは明らかではない。いずれにしても、筋代謝受容器反射は、運動により生じる代謝産物によって引き起こされるといふ特性上、その反射反応が生じるには代謝産物が蓄積するためのある程度の運動時間および運動強度が必要であると考えられる。

(2) 筋代謝受容器反射の特性評価方法

筋代謝受容器反射は、筋内に蓄積した代謝産物を感知しフィードバック調節を行うこ

とから、活動筋への酸素供給を制限し筋の代謝をより解糖系に移行させた時の血圧、HR、MSNA等を測定することにより、筋代謝受容器反射の特性を調べることができる。動物実験では、特にイヌを用い、活動筋へ血液を供給する大動脈の分岐部に血管オクルーダー（狭窄装置）を留置し、動的運動時に活動筋への血流を阻害する手法が用いられる (Wyss *et al.* 1983; Huszczuk *et al.* 1993; O'Leary, 1993; Iellamo *et al.* 2007; Sala-Mercado *et al.* 2007; Ichinose *et al.* 2008b; Sala-Mercado *et al.* 2008; Ichinose *et al.* 2010; Ichinose *et al.* 2012)。この場合、筋内に代謝産物が蓄積しないと考えられる低強度の動的運動時においても、活動筋への血流を阻害することで筋代謝受容器反射を賦活させることが可能である。このような手法により、イヌの動的運動中に活動筋への血流量を漸減させると、初期の数段階の血流量減少ではほとんど血圧は変化しないが、血流量がある値よりも低くなると血流量の減少に比例して血圧が上昇するという反応がみられ、この時の活動筋血流量と血圧の関係から筋代謝受容器反射の閾値や反応性が明らかにされている (Wyss *et al.* 1983; Sheriff *et al.* 1990) (Figure 12)。この方法では、昇圧反応のみられない段階での血流量と血圧の直線関係を初期応答直線 (initial response line), 昇圧反応がみられてから

の直線関係を昇圧応答直線 (pressor response line) としてそれぞれ求め、これら二直線の交点を筋代謝受容器反射の閾値、昇圧応答直線の傾きを反射の反応性として定量化する。

一方、ヒトを対象として筋代謝受容器反射の特性を評価する方法では、ジクロロアセテート（解糖系代謝に作用して乳酸生成を阻害する物質）を投与し、活動筋の代謝を薬理的に制御する手法や、フェンタニル（ μ -オピオイド受容体に作用し、神経伝達を阻害する

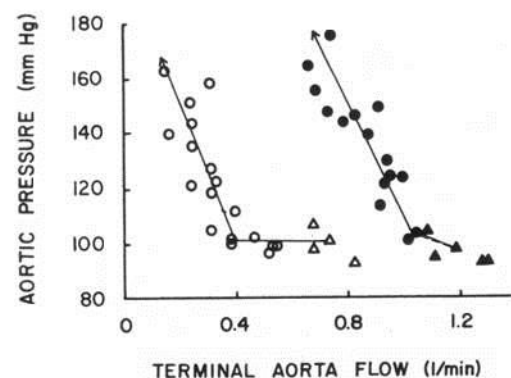


Figure 12. Example of rise of aortic blood pressure in response to graded reductions in terminal aortic flow induced by graded partial occlusions of terminal aorta during exercise at 2 miles/h (open symbols) and 4 miles/h (filled symbols) from one dog. (Wyss *et al.* 1983.)

物質)の脊髄内投与により、循環中枢へ至る活動筋からの求心性神経入力を抑制する手法、遺伝的に筋ホスホリラーゼ (myophosphorylase) が欠乏している McArdle 病患者 (解糖系代謝が進まず、乳酸が産生されない) を用いた研究等がみられる (Pryor *et al.* 1990; Ettinger *et al.* 1991; Amann *et al.* 2010; Amann *et al.* 2011a; Amann *et al.* 2011b). しかし、このような手法を用いることは容易ではなく、前述のイヌの実験モデルのような、ヒトの動的運動中に活動筋へ陽圧を負荷したり活動筋の近位部に巻いたカフを膨張させることにより活動筋血流量を減少させる方法等が用いられる (Eiken & Bjurstedt, 1987; Victor & Seals, 1989; Joyner, 1991; Rowell *et al.* 1991; Nishiyasu *et al.* 1998; Nishiyasu *et al.* 2000; Daley *et al.* 2003; Hartwich *et al.* 2011; Ichinose *et al.* 2011), この方法では、従来、活動筋血流量を漸減させても各段階での血流量 (血流量減少の程度が、筋代謝受容器への刺激強度を反映すると考えられる) は一定レベルに維持されていない可能性があることから、前述のイヌの実験モデルのように活動筋血流量と血圧の関係から筋代謝受容器反射の閾値や反応性を検討するには限界があった。しかし、近年 Ichinose *et al.* (2011) は、動的ハンドグリップ運動時の前腕血流量をリアルタイムでモニターしながら、上腕部のカフの圧力を調節して前腕血流量を段階的に減少させることにより、ヒトにおいても筋代謝受容器反射の閾値と反応性を検討できる実験モデルを確立した。このような動的運動時に活動筋血流量を減少させる方法の他に、静的ハンドグリップ運動等の終了直前から活動筋側の上腕部に巻いたカフを動脈血圧以上の高い圧力をかけて圧迫し、動静脈血流を継続的に遮断する、運動後阻血 (post-exercise muscle ischemia: PEMI) という手法も筋代謝受容器を刺激する実験モデルとして古くから利用されている (Alam & Smirk, 1937; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007; Ichinose *et al.* 2013) (Figure 13). この PEMI 時には、運動により生成された代謝産物が運動後も筋内に留まるため、筋代謝受容器は継続して刺激され、運動を終了しているにもかかわらず動脈血圧が安静時よりも上昇したままである。この手法では、運

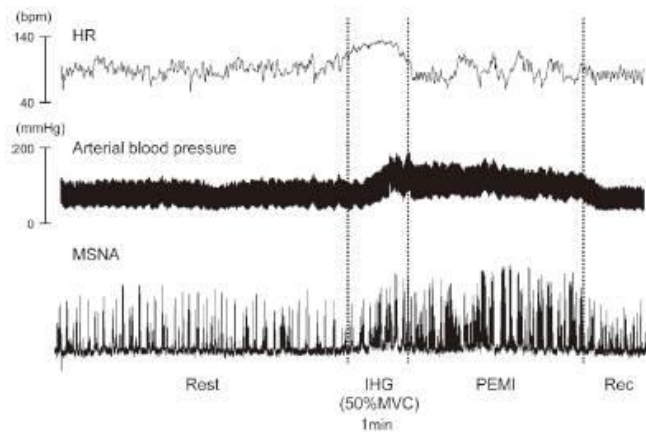


Figure 13. Representative raw data for heart rate (HR), arterial blood pressure and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) at rest and during isometric handgrip exercise (IHG), post-exercise muscle ischemia (PEMI) and recovery (Rec). (Ichinose *et al.* 2012.)

動を終了しているためセントラルコマンドや筋機械受容器反射による影響を受けないこと、また、筋代謝受容器への刺激が簡便であること等の利点がある。

(3) 運動時の筋代謝受容器反射の働き

筋代謝受容器反射は、筋内の代謝産物の蓄積を感知し、自律神経を介して CO の増加や末梢血管収縮を引き起こすことによって血圧を上昇させ、活動筋への血流配分を増加させると考えられている (Rowell, 1997; Amann *et al.* 2011b). Victor *et al.* (1988) は、ヒトにおいて、非活動筋の MSNA を直接測定し、静的ハンドグリップ運動時に増加した MSNA が、PEMI 時においても安静状態より高いレベルに維持されることを報告した。また、筋代謝受容器刺激時の交感神経活動の増加は、末梢血管だけでなく、心臓に対しても働くと考えられている。Nishiyasu *et al.* (1994a) は、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時に、また、Sala-Mercado *et al.* (2006) は、イヌの動的運動中の筋代謝受容器刺激時に、心筋の収縮性 (inotropic activity) の指標が増大することを報告した。これらを含めたいくつかの報告から、運動時の筋代謝受容器反射の働きとして以下のことが考えられる。1) 末梢への交感神経活動を亢進させて末梢血管を収縮させる (Victor *et al.* 1987; Victor *et al.* 1988)。2) 心臓への

交感神経活動を亢進させて HR を増加させるとともに、心筋の収縮性を向上させて CO を増加させる (O'Leary & Augustyniak, 1998; Sala-Mercado *et al.* 2006). 3) 腎への交感神経活動亢進や内臓部位の血管収縮を引き起こす (O'Hagan *et al.* 1997). 4) 副腎への交感神経活動を亢進させ、アドレナリンの放出を引き起こす (Nishiyasu *et al.* 1998; Nishiyasu *et al.* 2000). 5) 下垂体から抗利尿ホルモンであるアルギニンバソプレッシンやストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモン等を分泌させる (O'Leary *et al.* 1993; Nishiyasu *et al.* 1998; Nishiyasu *et al.* 2000). 6) 静脈系の血管収縮に関与する (Sheriff *et al.* 1998). さらに近年, 7) 動脈圧受容器反射等の他の末梢反射との相互作用を通して, 筋代謝受容器反射が運動時の循環調節に貢献する, という知見が得られている (詳細は後述する).

筋代謝受容器反射は, 心臓および末梢の交感神経両方に対して作用すると考えられているが, ヒトにおいて, 静的ハンドグリップ運動後の PEMI により筋代謝受容器を刺激している状態においては, HR が安静レベルと変わらないこと (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007) (Figure 13), また, CO も安静時と比較して変化しないこと (Nishiyasu *et al.* 1994a; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Kiviniemi *et al.* 2012; Ichinose *et al.* 2013) が報告されている. このことは, ヒトの筋代謝受容器反射による血圧上昇が, 主に末梢血管の収縮による TPR の増加によるものであることを示唆する. しかしながら, ヒトの筋代謝受容器刺激時に CO が増加するとの報告も, 自転車運動 (Bonde-Petersen *et al.* 1978), 動的膝伸展運動 (Crisafulli *et al.* 2006) および動的ハンドグリップ運動 (Crisafulli *et al.* 2003; Crisafulli *et al.* 2011) 後に PEMI を行った研究においていくつかなされている. このような結果の不一致をもたらす要因として, 運動様式や活動筋量等の違いが挙げられるが, 筋代謝受容器反射に対する CO の反応が個人によって大きく異なり, 平均値としてみた場合に研究間での違いが生じるという可能性も考えられる. ヒトにおける研究とは対照的に, イヌの最大下での動的運動中に活動筋血流量を減少させ

て筋代謝受容器を刺激した場合、COの増加によって血圧上昇が起こるとの見解で一致している (Wyss *et al.* 1983; Kim *et al.* 2005; Ichinose *et al.* 2010; Ichinose *et al.* 2012). しかし、実験的に心機能を低下させたイヌ (Hammond *et al.* 2000) や健康なイヌの最大運動時 (COが上限となる) (Augustyniak *et al.* 2001) 等の、COの増加が制限されている状況においては、筋代謝受容器反射による血圧上昇は末梢血管収縮のみによって起こるようになることが示されている。さらに、筋代謝受容器刺激時に増加したCOを筋代謝受容器刺激前の水準まで低下させると、この時の血圧上昇が末梢血管収縮によるものへと即座に移行することが明らかにされている (Ichinose *et al.* 2010) (Figure 14). これらのイヌにおける報告を踏まえると、もしヒトにおいて筋代謝受容器反射に対するCOの反応に顕著な個人差が存在するとすれば、筋代謝受容器反射によりCOが増加しない者は末梢血管収縮が強く起こる一方、COが増加する者は末梢血管収縮が弱いという関係性があると推察される。さらに、前述のように、ヒトにおいて静的ハンドグリップ運動後のPEMIにより筋代謝受容器反射を賦活させた時のHRは、平均値では安静レベルから変化しないことが知られているが (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007), 我々の研究室のこれまでの実験データを個人別にみても、HRが安静レベルから顕著に増加または減少する例もみられることから、筋代謝受容器刺激時のHRの反応も個人によって大きく異なる可能性が考えられる。このように、筋代謝受容器反射に対する循環反応が個人によって大きく異なるならば、その違いが、運動時の循環反応の個人差を生む要因の一つである可能性が考えられる。しかしながら、筋代謝受容器反射に対する循環反応の個人差についてはよく分かっておらず、顕著な個人差が存在するかどうか、また、その差が運動時の循環反応の個人差に関与するかどうかは不明である。

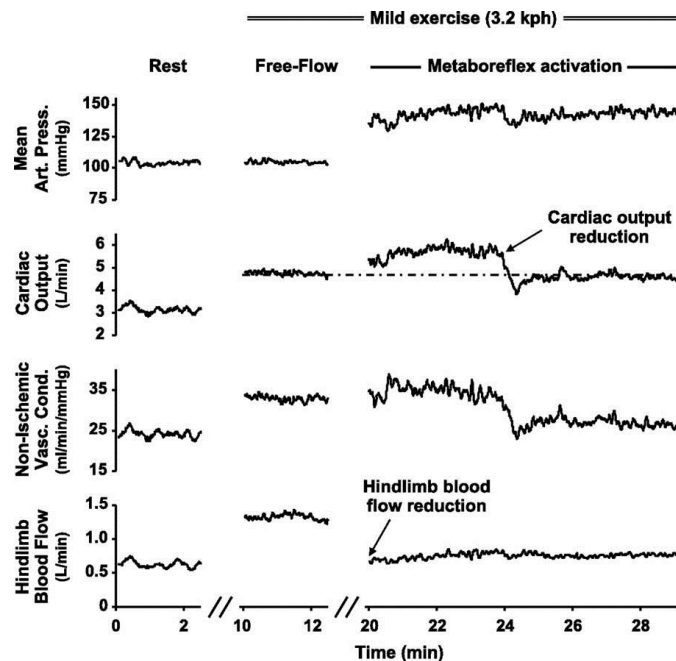


Figure 14. Representative raw data showing changes in mean arterial pressure, cardiac output, vascular conductance of all non-ischemic areas and hindlimb blood flow in one animal. The muscle metaboreflex was activated by reducing hindlimb blood flow in dogs during mild dynamic exercise (3.2 km/h). Activation of the muscle metaboreflex increased cardiac output and mean arterial pressure, whereas vascular conductance of all non-ischemic areas was unchanged. Cardiac output then declined to the same level observed during exercise prior to muscle metaboreflex activation via partial occlusion of the inferior and superior vena cavae. Mean arterial pressure dropped rapidly with the reduction in cardiac output, but then nearly completely recovered. With removal of the muscle metaboreflex-induced rise in cardiac output, there was a substantial increase in peripheral vasoconstriction, which maintained arterial pressure at the level seen prior to the cardiac output reduction; that is, muscle metaboreflex function is nearly instantaneously shifted from increased cardiac output to increased peripheral vascular resistance when the rise in cardiac output is removed. (Ichinose *et al.* 2010.)

(4) 筋代謝受容器反射と運動時間の関係

HR や血圧は運動開始後すぐに増加し、その後、運動強度の増加や運動時間の経過とともに漸増するが、これらの反応とは異なり、MSNA は運動を開始してもすぐには増加せず、ある程度運動時間が経過してから徐々に高まる。漸増負荷の動的運動時には、HR が 100 beats min⁻¹ あたりまでは MSNA の増加は起こらず、それ以上に HR が増加するような運動

強度に至ると MSNA の増加が起こり、それに伴い非活動筋や内臓部位において血管収縮が起こる。そして、HR が 130 ~ 140 beats min⁻¹ あたりになると血中乳酸濃度も増加し始め、さらに顕著に MSNA の増加が起こる (Rowell & O'Leary, 1990; Rowell *et al.* 1996) (Figure 15). また、継続的な静的運動を行うと、運動開始から数十秒遅れて MSNA が増加し、その後運動時間の経過とともに MSNA 亢進の程度が大きくなることが知られている (Victor *et al.* 1988; Victor *et al.* 1989; Ichinose *et al.* 2006) (Figure 16). 筋代謝受容器反射は、このような MSNA の亢進、特に血中乳酸濃度の上昇を伴うような運動強度や運動時間に達してからの顕著な MSNA の亢進に大

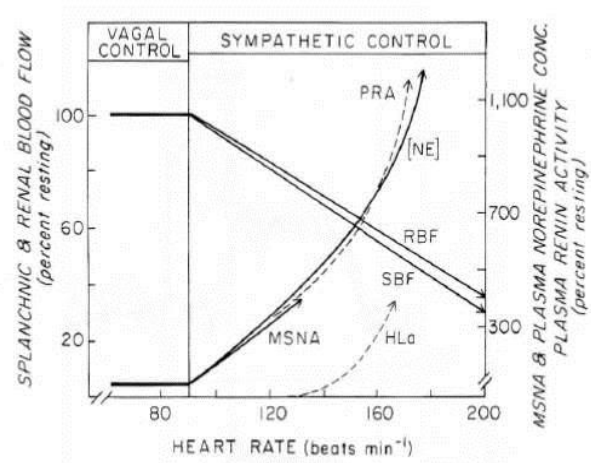


Figure 15. Summary of human sympathetic responses to mild to maximal dynamic exercise. Sympathetic nervous activity begins to rise when vagal withdrawal is nearly complete and heart rate approaches 100 beats min⁻¹. The indices of increased sympathetic control are splanchnic and renal vasoconstriction [decline in splanchnic and renal blood flow (SBF and RBF, respectively)], increased plasma norepinephrine (NE) concentration, and plasma renin activity (PRA). Lactic acid (HLa) does not rise until heart rate reaches 130 to 140 beats min⁻¹. (Rowell & O'Leary, 1990; reproduced from Rowell, 1993.)

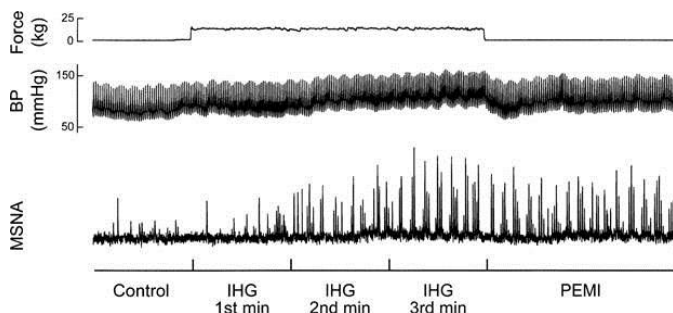


Figure 16. Raw recordings of handgrip force, blood pressure (BP) and MSNA at rest and during isometric handgrip exercise (IHG) and PEMI in a representative subject. (Ichinose *et al.* 2006.)

大きく関与すると考えられている (Rowell & O'Leary, 1990; Rowell *et al.* 1996). また、これらのことは、筋代謝受容器反射による循環調節は運動強度や運動時間によって大きく影響を受けることを示唆し、漸増負荷の動的運動や継続的な静的運動を行った場合、運動開始直後には筋代謝受容器反射は賦活せず、ある程度運動時間が経過した場合にその反射反応が起こるものと考えられる。前述のように、イヌの動的運動中に活動筋への血流量を漸減した場合、血流量がある値よりも低くなると筋代謝受容器反射による血圧上昇がみられるが、このような筋代謝受容器反射による循環反応が起こる閾値は運動強度の増加に伴ってより高い血流量側にシフトし (血流量減少の程度がより小さい段階で筋代謝受容器反射が賦活する)、中強度 (6.4 km/時, 10%傾斜でのトレッドミル走運動) 以上の運動中には、活動部位の血流量を僅かに減少させるだけで血圧が上昇することから、イヌの中強度以上のトレッドミル運動時には筋代謝受容器反射が常に賦活されていると考えられている (Wyss *et al.* 1983; Augustyniak *et al.* 2001) (Figure 12). また, Nishiyasu *et al.* (1994b) は、ヒトにおいて 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を 15 秒, 30 秒, 45 秒および 60 秒間それぞれ行った場合、その後の PEMI 時の活動筋内 pH (運動中に生じた pH 変化が維持されていると考えられる) は運動継続時間に依存して直線的に低下したのに対し、PEMI 時の血圧は運動時間が 15 秒および 30 秒間の場合には安静時から変化せず、運動時間が 45 秒以上の場合には活動筋 pH の低下に対応して直線的に上昇することを報告した (Figure 17). このことから、ヒトにおける筋代謝受容器反射にも閾値が存在することが示唆され、静的ハンドグリ

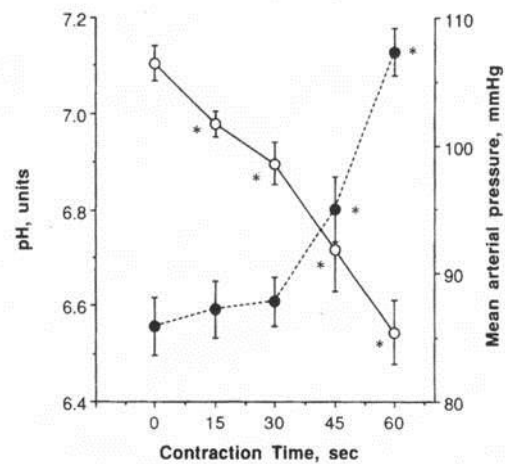


Figure 17. Muscle cellular pH (*open circles*) and mean arterial pressure (*filled circles*) at rest (0s) and during ischemia after isometric handgrip exercise (15, 30, 45 and 60s) at 50% MVC. * $P < 0.05$, vs. rest. (Nishiyasu *et al.* 1994b.)

ップ運動時には、ある程度運動時間が経過しないと筋代謝受容器反射による循環反応は起こらないと考えられる。したがって、もし運動時の循環反応の個人差に筋代謝受容器反射が関与するとしても、それは特に筋内に代謝産物が蓄積し、筋代謝受容器反射が十分に賦活されている場合であると考えられる。すなわち、筋代謝受容器反射が運動時の循環反応の個人差に関与するかどうかは、運動継続時間によって異なる可能性が考えられる。

(5) 静的運動時および動的運動時の筋代謝受容器反射

静的運動では筋収縮が持続的に行われるため、筋内圧の上昇により活動部位の血管が機械的に圧迫され、活動筋血流量の増加は大きく制限される。このような静的運動時には、活動筋において解糖系代謝が亢進し、代謝産物の蓄積が促進される。このため、筋代謝受容器が強く刺激され、結果として顕著な交感神経活動亢進や血圧上昇が起これると考えられている (Victor *et al.* 1988; Rowell, 1993; Rowell, 1996)。一方、動的運動では筋が弛緩する時相があるため、活動筋血流量は大きく増加する。そのため、動的運動時には静的運動と比較して解糖系の代謝産物は蓄積し難く、筋代謝受容器反射による昇圧反応は比較的起こりにくいと考えられる。Victor *et al.* (1988) は、30% MVC での静的ハンドグリップ運動を2分間行くと MSNA の増加が起これり、MAP は安静時から約 20 mmHg 上昇するが、同じ負荷 (30% MVC) での動的ハンドグリップ運動を2分間行くと MSNA の増加はみられず、MAP は約 9 mmHg しか上昇しないことを報告した。また、Victor *et al.* (1987) は、上腕部をカフで強く圧迫して前腕への血流を遮断した状態で30% MVCでの2分間の動的ハンドグリップ運動を行うと、血流を遮断しない場合とは異なり MSNA の増加が起これり、MAP は約 20 mmHg 上昇することを示した (Figure 18)。これらの報告から、動的運動時には、静的運動と同一の負荷および運動時間で行った場合、静的運動よりも昇圧反応の程度が小さく、その差には活動筋血流量の違いに由来する筋代謝受容器反射の賦活レベルの違いが関与することが示唆される。

このような静的運動と動的運動の特徴の違いから、筋代謝受容器反射は動的運動時の循環調節に重要な役割を果たしているのか、それとも、筋代謝受容器反射による循環調節がなされるのは静的運動時や活動筋血流量の制限を伴う動的運動時に限られるのかという問題が大きな議論の的となっている (Rowell & O'Leary, 1990; Rowell, 1996). これに関して、近年 Amann *et al.* (2010) は、活動筋から循環中枢へ至る求心性神経入力を抑制するとされる μ -オピ

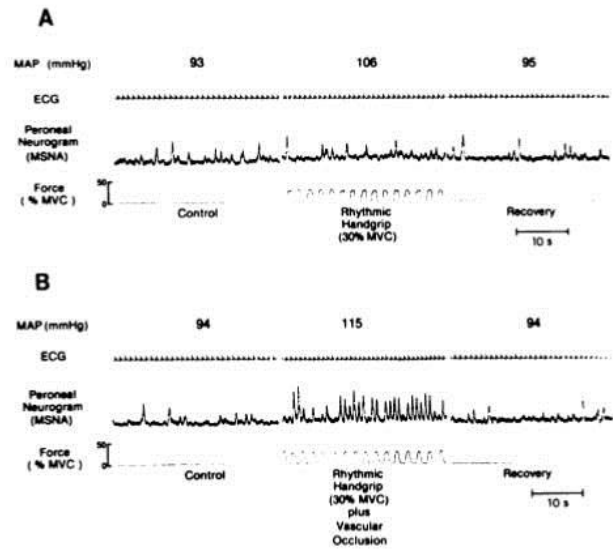


Figure 18. Recordings of MAP and MSNA from one subject at rest (Control) and during rhythmic handgrip exercise at 30% MVC and recovery periods. (A) The exercise alone did not increase MSNA. (B) The exercise during forearm vascular occlusion produced a striking increase in MSNA. (Victor *et al.* 1987.)

オイド受容体作動薬の脊髄内投与を行うと、下肢自転車運動時の HR 増加および血圧上昇が抑制されることを明らかにした (Figure 19). さらに Amann *et al.* (2011b) は、動的膝伸展運動時の CO および大腿動脈血流量 (活動筋血流量) を測定し、上記と同様の手法による活動筋からの求心性神経入力阻害により、運動時の CO および大腿動脈血流量の増加も抑制されることを示し、動的運動時に生じる正常な循環反応には、活動筋からの反射調節が大きく貢献していることを示唆した. 従来、硬膜外麻酔により活動筋から中枢への求心性神経入力をブロックした状態における運動時の循環反応を調べることで等によって、運動時の循環反応に対する活動筋からの反射調節の寄与が検討されてきたが (Mitchell *et al.* 1989a; Fernandes *et al.* 1990), この手法では活動筋への遠心性神経も同時に抑制されてしまうため、同じ強度の運動を維持するためにセントラルコマンドが強まるという問題点があった. しかし、上記の Amann *et al.* (2010) および Amann *et al.* (2011b) による μ -オピオイド受容体作

動薬 (フェンタニル) の脊髄内投与は、遠心性神経は阻害せずを選択的に活動筋から中枢へ至る求心性神経入力を阻害するとされているため、セントラルコマンドの変化による影響を除外することができ、動的運動時に正常な循環反応を起こすうえでの、活動筋からの反射調節の重要性が浮き彫りとなった。また、直接的な根拠とはならないが、30% MVC 以上の発揮張力での動的ハンドグリップ運動後に PEMI を行ったいくつかの先行研究において、PEMI 時の血圧が安静時より高い状態に維持されることが示されていることから (Victor *et al.* 1988; Crisafulli *et al.* 2003; Crisafulli *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011;

Hartwich *et al.* 2011), 少なくともその運動終了直前の時点には、活動筋において筋代謝受容器反射が賦活されるほどの代謝産物の蓄積が生じていることが推測される。これらの報告から、通常の (活動筋血流量の制限等を行わない) 動的運動時においても、筋代謝受容器反射による循環調節が正常な循環反応を生じさせるために重要な役割を果たしていると考えられる。

このように、静的運動と動的運動では、ともに筋代謝受容器反射による循環反応が生じていると考えられることから、もし筋代謝受容器反射に対する循環反応の違いによって運動時の循環反応の個人差がある程度決定されるのであれば、各個人における運動時の循

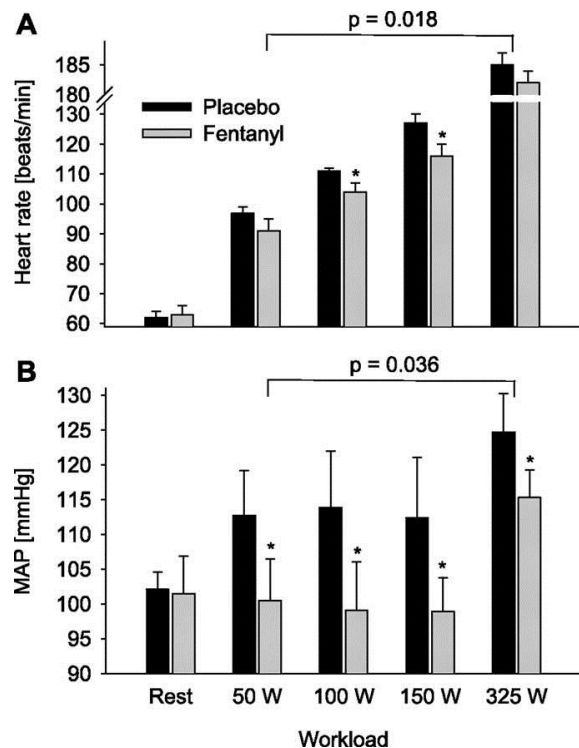


Figure 19. Heart rate (A) and MAP (B) responses during the final minute of leg cycling exercise at 4 different workloads without (Placebo) and with (Fentanyl) partially blocked somatosensory neural feedback from locomotor muscles. The P value indicates the overall main effect of fentanyl. $*P < 0.05$, vs. Placebo. (Amann *et al.* 2010.)

環反応は、静的運動や動的運動といった運動様式にかかわらず同様の傾向を持つ可能性が考えられる。すなわち、筋代謝受容器反射によってある循環パラメーターが大きく増加する者は、静的運動時と動的運動時で共通してそのパラメーターの増加が大きい傾向にあるのではないかと考えられる。

4) 動脈圧受容器反射

(1) 動脈圧受容器反射の概念

動脈圧受容器とは、頸動脈洞および大動脈起始部に分布する機械受容器（伸展受容器）を指し、それぞれ、頸動脈洞圧受容器および大動脈弓圧受容器と呼ばれる。圧受容器は、その圧受容器のある血管壁の変型を感受し、その情報を中枢へ伝える。通常、血圧の上昇は圧受容器部分の血管壁を伸展させ、血圧の低下は血管壁を収縮させるため、圧受容器は血管壁の変型から、間接的に血圧変化を感知することができる（Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983）。血圧上昇時（血管壁伸展時）には、圧受容器から中枢への求心性入力が増加し、血圧低下時（血管壁収縮時）には求心性入力が増加する。頸動脈洞圧受容器および大動脈弓圧受容器の求心性神経は、それぞれ舌咽神経（頸動脈洞枝）および迷走神経であり、それぞれ延髄孤束核（nucleus tractus solitarii: NTS）へ投射している（Hering, 1927; Koch & Mies, 1929; Spyer, 1990）。圧受容器からの求心性入力は、中枢を介して交感神経遠心性活動および副交感神経遠心性活動を変化させて、効果器である心臓および末梢血管の活動に影響を及ぼす。すなわち、血圧が上昇して血管壁が伸展すると、圧受容器からの求心性入力が増加し、中枢を介して反射的に心臓への副交感（迷走）神経活動を高めてHRを低下させるとともに、末梢血管への交感神経活動を減弱させて末梢血管抵抗を低下させる。血圧が上昇したときには、このような機序により血圧の上昇を抑制すると考えられる。一方、血圧が低下した場合には逆の反応を起こすものと考えられる。動脈圧受容器反射による自律神経活動の調節は非常に素早く、心臓の1拍毎の血圧変化に対応していると考えら

れている (Delius *et al.* 1972; Wallin *et al.* 1975; Eckberg, 1980; Wallin & Eckberg, 1982; Bertinieri *et al.* 1985). このように、動脈圧受容器反射は血圧変化に対してその変化を修正し、血圧をもとのレベルに維持するように働く、いわゆるフィードバック調節を行う (Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983).

(2) 動脈圧受容器反射の特性評価方法

動脈圧受容器反射は、上記の通り動脈血圧のフィードバック調節を行うことから、圧受容器部分の血圧の変化 (入力) が HR や末梢血管抵抗等 (出力) をどの程度変化させるかを測定することにより、動脈圧受容器反射の特性を調べることができる。動脈圧受容器反射の入力変数 [動脈血圧、圧受容器部分の血圧 (頸動脈洞部圧、大動脈弓部圧)] を横軸にとり、それに対応する出力変数 (調節後の動脈血圧、HR、MSNA 等) を縦軸にとってプロットするとシグモイド状の曲線関係となる (Figure 20). 基本的には、入力側が変化するとそれに応じて出力側が調整されてもとの入力値に戻そうとする、いわゆるフィードバック調節がこの曲線関係のなかで行われる。動物実験においては、頸動脈洞 (頸動脈洞圧受容器) および大動脈弓 (大動脈弓圧受容器) を体循環からアイソレートし、その部分に環流ポンプをつないで人為的に圧受容器部分の血圧

を変化させ、それに対する HR、体循環血圧および遠心性神経活動等の変化を測定するという手法が確立されている (Sagawa, 1983; Walgenbach & Donald, 1983; McWilliam & Yang, 1991; McWilliam *et al.* 1991). この手法は、本来、閉回路系 (closed-loop : フィードバック調節構造において、入力変数と、調節目標である出

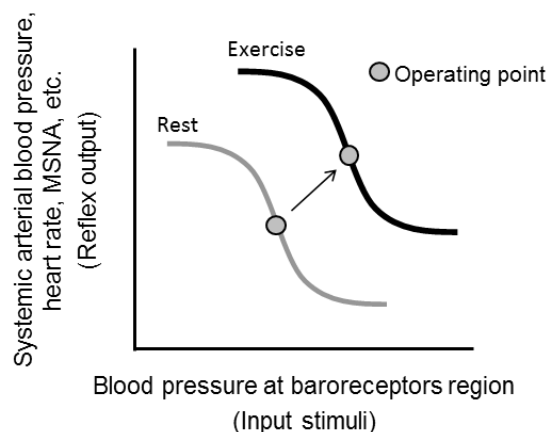


Figure 20. Schematic diagram of the arterial baroreflex function curve at rest and during dynamic exercise.

力変数が同じ場合を言う。動脈圧受容器反射の入力は動脈血圧であり、調節対象も同様に動脈血圧である。)である動脈圧受容器反射を、開回路系 (open-loop) として測定することを可能にしている (Howard & Milhorn, 1969; Sagawa, 1983)。また、頸部閉塞や求心性神経への電気刺激および神経除去等を使った手法も用いられる (Sagawa, 1983)。

一方、ヒトの動脈圧受容器反射に関する研究に用いることができる手法は、倫理的および技術的問題から非常に限られている。頸動脈洞神経への電気刺激や動脈圧受容器のアソレートを行う研究もみられるが (Wallin *et al.* 1975; Manica & Mark, 1983), ヒトでの実験においては、このような侵襲的手法を用いることには限界があるため、血管作動薬を用いて動脈血圧を変化させ、それに対応する HR や交感神経活動を測定する方法や、頸部に密閉型のカフ (ネックチャンバー) を取り付け、カフ内の圧力を変化させることにより頸動脈洞圧受容器を刺激し、そのときの HR や末梢血管抵抗の反応を調べる方法が多くの研究で用いられている (Manica & Mark, 1983; Potts *et al.* 1993; Cui *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose & Nishiyasu, 2005)。

1980年代からは、動脈血圧と R-R 間隔 (R-R interval: RRI) または HR の自発性変動から、動脈圧受容器反射による RRI または HR 調節を評価する方法 [シークエンス法 (sequence analysis technique), 周波数伝達関数解析 (transfer function analysis)] が用いられている (Bertinieri *et al.* 1988; Parati *et al.* 1988; Iellamo *et al.* 1994; Iellamo *et al.* 1997; Iellamo *et al.* 1999a; Iellamo *et al.* 1999b; Iellamo *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007; Iellamo *et al.* 2007; Sala-Mercado *et al.* 2007; Ichinose *et al.* 2008b; Sala-Mercado *et al.* 2008; Ichinose *et al.* 2012)。シークエンス法は、SAP とそれに対応する RRI (あるいは HR) が、ともに 3 拍以上連続的に増加または減少 (HR の場合は SAP の増減に対して逆に反応) する場合を、動脈圧受容器反射を介した反応と捉え、一定期間内に起こった全ての連続変化から SAP と RRI (HR) の直線関係を求めるという手法である。この直線の傾き、位置および連続変化が起こった回数等から動脈圧受容器反射の特性を評価する。動脈圧受容器反射の求心性神経除去により、

このような血圧と RRI の対応のある連続変化が消失することが報告されている (Bertinieri *et al.* 1988). このシーケンス法は、ネックチャンバー法と同様、動脈血圧に対する HR の素早い反応を評価していることから、動脈圧受容器反射による心臓副交感神経活動への影響のみを反映すると考えられている (Eckberg, 1980; Bertinieri *et al.* 1988; Parati *et al.* 1988; Iida *et al.* 1999).

また、HR と動脈血圧の自発性変動のスペクトル解析に加え、周波数伝達関数解析を用い、動脈血圧の自発性変動における特定の周波数成分が、RRI (HR) の自発性変動にどの程度伝達されるかを解析することにより、動脈圧受容器反射による心臓交感・副交感神経活動調節の動的な特性を評価することができると考えられている (Robbe *et al.* 1987; Pagani *et al.* 1988; Saul *et al.* 1991; Crandall *et al.* 2000; Iwasaki *et al.* 2000; Ogoh *et al.* 2005; Ichinose *et al.* 2007; Ichinose *et al.* 2012). 周波数伝達関数解析では、一方の変動に対するもう一方の変動応答における振幅の倍率をゲイン (gain), 変動応答の時間の差を位相 (phase), 両変動の同一性をコヒーレンス関数 (coherence) で表す. SAP 変動と RRI 変動 (SAP-RRI) について周波数伝達関数解析を行った場合、LF 領域のゲインは動脈圧受容器反射による HR 調節の感受性 (baroreflex sensitivity: BRS) の指標になると考えられている (Robbe *et al.* 1987; Pagani *et al.* 1988). また、SAP-RRI の LF 領域における位相は負の値になる (SAP 変動が RRI 変動に先行する) という報告があり (Pagani *et al.* 1988; Taylor & Eckberg, 1996; Ichinose *et al.* 2007), このことは SAP-RRI の LF 領域におけるゲインが HR 調節の BRS を反映することを支持する. このような周波数伝達関数解析における SAP-RRI の LF 領域の相互関係には、心臓交感・副交感神経活動の両方による調節が反映されると考えられている (Pagani *et al.* 1988; Saul *et al.* 1991; Iwasaki *et al.* 2000).

(3) 運動時の動脈圧受容器反射の働き

運動時の動脈圧受容器反射の働きに関する研究は、1950年代以降盛んに行われてきた

(Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983; Rowell, 1986). 当初は、運動開始時の活動筋での血管拡張によって生ずる全身における急速なコンダクタンスの増加に CO の増加が追いつかず、結果として血圧が低下し、これによって動脈圧受容器反射が喚起されて HR の増加や血圧の上昇が起こると考えられていた。しかし、運動開始に伴う血圧低下が起こるか起こらないかにかかわらず、運動時には血圧と HR の両方がともに増加するため、安静時に得られた動脈圧受容器反射の入出力の曲線関係からは、運動時の血圧および HR の変化は説明できない。このことから、運動時には動脈圧受容器反射による調節の基準となる血圧値 [オペレーティングポイント、またはセットポイントと呼ばれる。動脈圧受容器反射は、この基準値から血圧が変化した場合に、その変化を修正するように働くと考えられる.] がより高い値に設定され、動脈圧受容器反射の曲線が右上方にシフトする (動脈圧受容器反射の入出力関係がリセットされる) という仮説が導入された (Figure 20)。このため、動脈血圧が新たに設定された基準となる血圧値に至るまで、動脈圧受容器反射は HR や交感神経活動を増加させると考えられている (Manica & Mark, 1983; Walgenbach & Donald 1983; Rowell, 1986; Rowell & O'Leary, 1990; Potts *et al.* 1993; Rowell, 1993; Papelier *et al.* 1994; Rowell *et al.* 1996; Norton *et al.* 1999; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2008a)。

動脈圧受容器反射のリセットを起こす要因として、セントラルコマンドおよび活動筋からの求心性神経入力 (筋代謝受容器反射および筋機械受容器反射) の可能性が示唆されている (Rowell & O'Leary, 1990; Rowell, 1993; Potts, 2006; Raven, 2006)。Rowell & O'Leary (1990) は、動脈圧受容器反射による交感神経活動調節の仮説モデルを提唱している。彼らの仮説モデルでは、まず、運動開始時にセントラルコマンドにより、動脈圧受容器からの入力を受ける脳幹の神経細胞の働きが変化することで動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントがより高い血圧値へとリセットされる (右方シフト)。続いて、活動筋からの求心性神経入力が動脈圧受容器反射の機能を決定する中枢神経系の神経細胞群の機能には影響せず、交感神経活動を増加させることで刺激 - 反応曲線が上方へシフトする。この結

果，運動時には動脈圧受容器反射の刺激 - 反応曲線が右上方へシフトする。McIlveen *et al.* (2001) は，麻酔下のネコにおいて，中脳運動野への電気刺激 [中脳運動野への電気刺激は筋収縮を起こす。この時，麻酔薬吸入により神経筋接合部における伝達を阻害し，筋電図は増加するが筋収縮は起こらない状態，すなわち運動指令 (セントラルコマンド) のみが増加する状態を作ることができる] を行うと，動脈圧受容器反射のリセットが起こることを報告している。Iellamo *et al.* (1997) は，随意的な膝伸展運動時，電気刺激による膝伸展運動時および下肢を阻血した状態での電気刺激による膝伸展運動時における動脈圧受容器反射による HR 調節を評価し，いずれの条件においても動脈圧受容器反射のリセットが起こることから，セントラルコマンドおよび活動筋からの求心性神経入力のどちらによっても動脈圧受容器反射のリセットが起こることを示唆している。このように，セントラルコマンドおよび筋からの求心性神経入力に注目した，動脈圧受容器反射のリセットの要因を探る研究が行われているが，未だ不明な点は多い。

(4) 筋代謝受容器反射との関係

動脈圧受容器反射は，血圧変化に対してその変化を修正する，いわゆるフィードバック調節を行うため (Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983)，オペレーティングポイントから血圧が上昇した場合には，血圧を低下させるように作用する。筋代謝受容器反射が賦活し血圧上昇が起こった場合にも，その血圧上昇に対して動脈圧受容器反射は抑制作用を持つと考えられている (Scherrer *et al.* 1990; Sheriff *et al.* 1990; Kim *et al.* 2005) (Figure 21)。Sheriff *et al.* (1990) は，イヌの動的運動中に活動筋への血流を阻害して筋代謝受容器反射を賦活させた場合の昇圧反応が，動脈圧受容器の求心性神経切除を行った場合におよそ 2 倍にまで著しく高まることを示し，筋代謝受容器反射による昇圧反応に対して動脈圧受容器反射が拮抗的に働くことを示唆している。Scherrer *et al.* (1990) は，ヒトの静的ハンドグリップ運動時に血管収縮薬を用いて血圧を上昇させた場合には，運動時の HR および MSNA の増加が

抑制され、逆に血管弛緩薬を用いて血圧を低下させた場合には、HR および MSNA が著しく増加することを示した。Scherrer *et al.* (1990) の用いた 33% MVC での静的ハンドグリップ運動時には、筋代謝受容器が刺激され、HR および MSNA が増加すると考えられることから、動脈圧受容器の負荷状態が筋代謝受容器反射による HR および MSNA の調節に大きく関与することが示唆される。また、PEMI による筋代謝受容器刺激時には、血圧や MSNA は安静時よりも高い値で維持される一方、Figure 13 に示すように、HR はほぼ安静時の水準まで低下することが知られているが、これに関して O'Leary (1993) は、イヌのトレッドミル運動後の PEMI 時においても、ヒトと同様に HR は安静レベルになることを報告し、さらに、イヌにアトロピンを投与 (副

交感神経ブロック) すると PEMI 時にも HR が高い値に維持されることから、PEMI 時の HR の反応には心臓副交感神経活動の亢進が関与することを示した。Nishiyasu *et al.* (1994a) は、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時に心臓交感神経活動と心臓副交感神経活動がともに亢進することを示し、PEMI 時の HR の変化は、筋代謝受容器反射による心臓交感神経活動の亢進に伴う HR 増加の効果と、血圧上昇による動脈圧受容器反射からの心臓副交感神経活動の亢進に伴う HR 減少の効果との複合的な作用の結果であるという考えを提唱してい

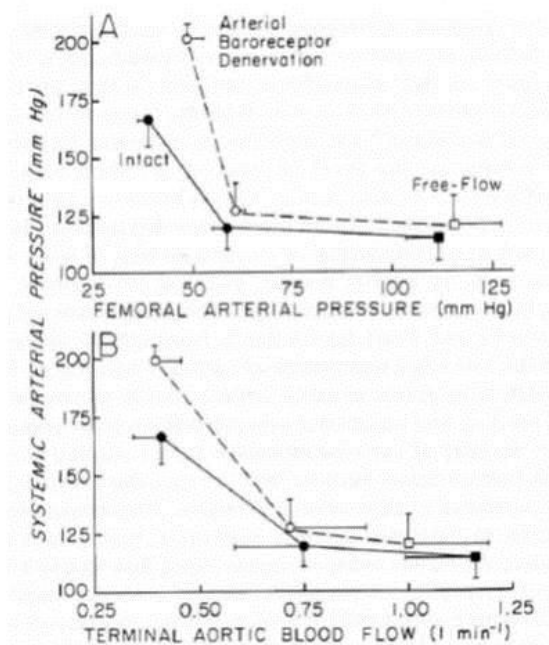


Figure 21. Effect of arterial baroreceptor denervation on the pressor response to the muscle metaboreflex activation caused by graded reduction in femoral arterial pressure (A) and terminal aortic blood flow (B) during mild dynamic exercise in dogs. Note that systemic arterial pressure rises much higher after baroreceptor denervation than before for a given reduction in either femoral arterial pressure or terminal aortic blood flow beyond the same apparent thresholds. (Sheriff *et al.*, 1990; reproduced from Rowell, 1993.)

る。これらの報告から、筋代謝受容器反射に対する血圧上昇や交感神経活動亢進に対して、動脈圧受容器反射が拮抗的に働くことが示唆される。このような筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用は、筋代謝受容器刺激時の循環反応の個人差、さらには運動時の循環反応の個人差に関与するかもしれない。例えば、前述のように筋代謝受容器刺激時の HR や CO の反応には大きな個人差が存在する可能性が考えられるが、この時、動脈圧受容器反射を介した心臓副交感神経活動の亢進の程度が大きい者ほど、HR や CO は大きく低下し、さらにこのような者においては運動時の HR や CO の増加の程度も小さいという関係性があるのかもしれない。

上記の先行研究では、主に動脈圧受容器反射の負荷状態が筋代謝受容器刺激時の循環反応を変化させる可能性を示唆している。また、筋代謝受容器を刺激した状態での動脈圧受容器反射による循環調節機能に関しても研究がなされている。例えば、Cui *et al.* (2001) は、血管作動薬を用いて動脈血圧を変化させ、この血圧変化に対応する MSNA を測定することで動脈圧受容器反射による MSNA 調節機能を評価し、PEMI 時には動脈圧受容器反射による MSNA 調節の反応性が高まることを報告した。Ichinose *et al.* (2002; 2005) は、ネックチャンパー法を用いて、頸動脈圧受容器への負荷を変化させたときの循環応答を測定することで動脈圧受容器反射による循環調節の動的特性を評価し、PEMI 時には頸動脈圧受容器負荷 (血圧上昇を模した刺激) に対する MSNA、末梢血管抵抗および血圧調節の反応性が減弱し、逆に、頸動脈圧受容器減負荷 (血圧低下を模した刺激) に対する MSNA、末梢血管抵抗および血圧調節の反応性が高まることを示した。また、Ichinose *et al.* (2004) は、PEMI 時には、動脈圧受容器反射による beat-to-beat の MSNA (バースト発生率、バースト強度および全活性度) 調節が安静状態よりも高い血圧値および高い MSNA レベルで行われること、また、DAP と MSNA の全活性度との直線関係の傾きが大きくなる (反応性が高まる) ことを報告した。さらに、最近 Ichinose *et al.* (2013) は、両大腿部に取り付けたカフを SAP 以上の圧力で9分間膨張させ、その後阻血を解除して一過性の血圧低下を引き起こした際の動脈圧受容器反

射による循環調節機能を評価し、PEMI時には急性の血圧低下に対する動脈圧受容器反射性の末梢血管収縮反応が高まることを報告した。これらのことから、筋代謝受容器反射は、動脈圧受容器反射によるMSNA、動脈血圧および末梢血管抵抗の調節に影響を及ぼすことが示唆されている (Papelier *et al.* 1997; Cui *et al.* 2001; Kamiya *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2008a; Ichinose *et al.* 2013)。また、動脈圧受容器反射によるHR調節機能に関する研究では、PEMIによる筋代謝受容器刺激時にBRSが高まることが示されている (Carrington & White, 2001; Carrington *et al.* 2003; Ichinose *et al.* 2007)。Ichinose *et al.* (2007) は、PEMI時には周波数伝達関数解析により求めたSAP-RRIのLF領域のゲインが増加することを報告し、筋代謝受容器反射活性時にはBRSが増加することを示唆している。これらの報告から、筋代謝受容器刺激時には動脈圧受容器反射による循環調節機能が変化すると考えられる。このような動脈圧受容器反射機能の変化も、上述の動脈圧受容器反射による拮抗作用と同様、筋代謝受容器刺激時の循環反応の個人差、また、運動時の循環反応の個人差に関与するかもしれない。例えば、Ichinose *et al.* (2007) が示したPEMI時のBRSの増加は、筋代謝受容器反射に対する、心臓副交感神経を介した動脈圧受容器反射による拮抗作用に貢献している可能性が考えられる。したがって、筋代謝受容器を刺激した際にBRSの増加の程度が大きい者ほど、前述の心臓副交感神経活動の亢進の程度が大きい者と同様、この時のHRやCOは大きく低下し、さらにこのような者においては運動時のHRやCOの増加の程度も小さいのではないかと考えられる。このように、筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射による拮抗的な作用の強さも、運動時のHRやCOの反応の個人差を決定するメカニズムの一つである可能性が考えられるが、運動に対する循環反応の個人差の成因は不明であり、筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用の強さがその個人差に関与するかどうかは明らかではない。

(5) 動脈圧受容器反射と運動時間の関係

運動を開始すると、運動時間の経過とともに動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントがより高い血圧値へとリセットされることが示されている (Papelier *et al.* 1994; Norton *et al.* 1999; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2008a). また, Ichinose *et al.* (2006) は, 30% MVC での静的ハンドグリップ運動を3分間行った際の動脈圧受容器反射によるMSNA調節を1分毎に評価し, 動脈圧受容器反射によ

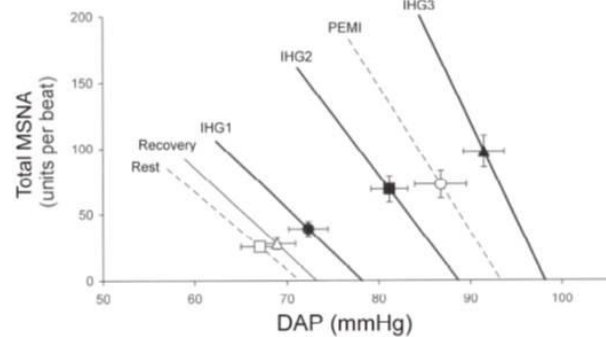


Figure 22. Group average prevailing points (symbols) with the corresponding mean regression lines relating total MSNA and diastolic arterial pressure (DAP) at rest and during first, second and third minute of isometric handgrip exercise (IHG1, IHG2 and IHG3, respectively), PEMI and recovery periods. (Ichinose *et al.* 2006.)

るMSNA調節の反応性は1分目では安静時と変わらないが, 運動2分目以降, 時間経過に伴って高まることを示した (Figure 22). この動脈圧受容器反射によるMSNA調節の反応性はPEMI時においても安静時より高かったことから, Ichinose *et al.* (2006) は, 運動2分目以降では筋代謝受容器反射が賦活され, 動脈圧受容器反射によるMSNA調節機能を変化させた可能性を示唆した. したがって, このような継続的な静的運動時には, ある程度運動時間が経過すると筋代謝受容器反射が賦活し, それに伴い動脈圧受容器反射による循環調節機能に変化すると考えられる. 一方, 筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用に関しては, 運動時間の経過によって変化するかどうかは不明であるが, PEMI時にみられる心臓副交感神経活動の亢進は, 筋代謝受容器反射による血圧上昇が動脈圧受容器を负荷した結果であると考えられていることから (Nishiyasu *et al.* 1994a), 筋代謝受容器反射による血圧上昇が起こるような運動時間に達した場合に, その血圧上昇に対して動脈圧受容器反射は拮抗的に作用するのではないかと考えられる. このように, 動脈圧受容器反射

による循環調節機能は運動時間の経過に伴い変化する可能性が考えられることから、運動時の循環反応の個人差に対する動脈圧受容器反射の関与は運動継続時間によって異なるかもしれない。

Ⅲ 本研究の目的および研究課題

本研究の目的は、運動に対する循環反応の個人差の程度を明らかにし、その個人差の成因に関して、筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射に着目し検討することである。このために、上記の文献研究に基づいて以下の研究課題を設定した。研究課題の概念図を Figure 23 に示す。

【研究課題 1】

静的ハンドグリップ運動に対する動脈血圧および HR の反応の個人差の程度と、その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与を検討する。

【研究課題 2】

1. 静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差に再現性があるかを検証する。
2. 静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差の程度と、その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与を検討する。

【研究課題 3】

静的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度と、その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与が、運動中に経時的に変化するかを検討する。

【研究課題 4】

動的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度および運動様式間での循環反応の個人差の関連を検討する。

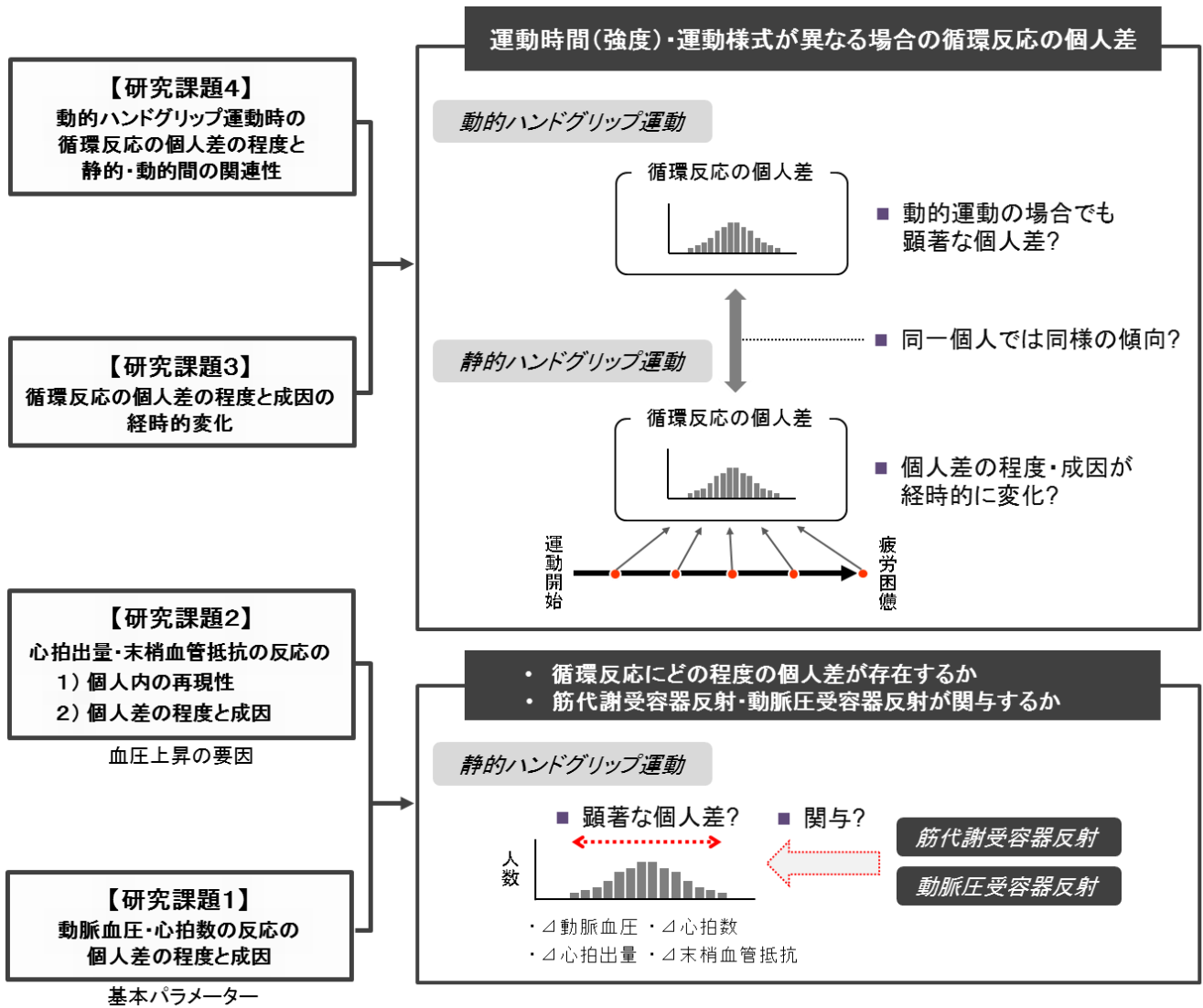


Figure 23. Schematic diagram of the research projects.

IV 研究課題 1

静的ハンドグリップ運動に対する動脈血圧および HR の反応の個人差の程度と、
その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与

1. 目的

静的ハンドグリップ運動後の PEMI により筋代謝受容器反射を賦活させた時の HR は、
平均値では安静レベルから変化しないことが知られているが (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007), 我々の研究室のこれまでの実験データを個人別にみても、安静レベルから顕著に増加または減少する例もみられることから、筋代謝受容器刺激時の HR の反応は個人によって大きく異なると予想される。さらに、筋代謝受容器が強く賦活すると考えられる静的ハンドグリップ運動時の HR の反応にも大きな個人差が存在するかもしれない。しかしながら、筋代謝受容器刺激時や静的ハンドグリップ運動時の HR の反応に顕著な個人差が存在するかどうかは不明であり、また、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に筋代謝受容器反射に対する HR の反応の違いが関与するかどうかは明らかではない。さらに、PEMI による筋代謝受容器刺激時には、動脈圧受容器反射を介する反応と考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.* 1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) が起こることが報告されており、これらの反応は筋代謝受容器反射による HR 増加作用に対して拮抗的に働くと考えられることから、このような動脈圧受容器反射による拮抗作用の程度も、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に関与する可能性が考えられる。そこで、研究課題 1 では、筋代謝受容器刺激時および静的ハンドグリップ運動時の HR の反応には、血圧反応を基準とした場合にどの程度の個

人差が存在するか、また、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に、筋代謝受容器反射による HR の反応の違いや動脈圧受容器反射による拮抗作用の違いが関与するか検討することを目的とし、実験を行った。

2. 方法

被験者

健康な男女 51 名 (男性 36 名, 女性 15 名) を被験者とした。被験者の平均年齢は 21.6 ± 0.2 歳, 平均体重は 62.0 ± 1.1 kg, 平均身長は 168.8 ± 1.2 cm であった (平均値 \pm SE)。被験者には事前に実験の目的, 方法および実験実施上の危険性を十分に説明し, 実験参加の同意を得た。

実験手順

被験者は, 実験前日までに一度測定室を訪れて, 静的ハンドグリップ運動および PEMI を経験し, 実験に十分に慣れた状態で当日の本実験に臨んだ。被験者には, 実験前日からアルコール類の摂取を, 実験当日はカフェイン類の摂取を避けるように指示した。また, 実験開始 2 時間前からは飲食を控えさせた。被験者は室温が 25°C に設定された測定室へ入室後, 測定用ベッドで仰臥位姿勢を保持した。まず, 各被験者の静的ハンドグリップ運動における MVC を, ハンドグリップダイナモメーター (T.K.K.5101; TAKEI, Japan) により測定した。測定は 2 回行い, 最も高い値を MVC として, その測定値から 50% MVC を算出した。その後, 心電図測定用の電極, 動脈阻血用のカフ, 血圧測定用の指先カフ, 血圧測定キャリブレーション用のカフ, および呼吸流量測定用のマスクを被験者に取り付け, データ採取開始まで最低 15 分間の安静を挟んだ。動脈阻血用カフ (20-94-711; VBM, Germany) は, コンプレッサー (AC0502-A1017-A2-0001; Teraoka, Japan) により SAP 以上の圧力 (>240

mmHg) で素早く膨張できるものを用い、被験者の上腕部に取り付けた。

実験プロトコールを Figure 24A に示す。被験者は仰臥位で 5 分間安静を保持し、その後 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を 1 分間行った。目標とする張力 (50% MVC) および発揮張力がオシロスコープ (CS-4026; KENWOOD, Japan) に表示されるようにし、被験者はこれを見ながら静的ハンドグリップ運動を行った (Figure 24B)。静的ハンドグリップ運動終了 5 秒前から阻血用カフを SAP 以上の圧力で膨張させ、PEMI は 3 分 30 秒間継続した。その後阻血を解除し、5 分間の回復期 (リカバリー) の測定を行った。

被験者には、測定期間を通して 15 回/分 (0.25 Hz) の呼吸頻度および一定の V_T [実験開始前に 15 回/分の呼吸頻度で、呼吸停止等を起こさない、適切な V_T を被験者毎に調べた (0.4-0.7 L)] を保つように指示した。実際には、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO,

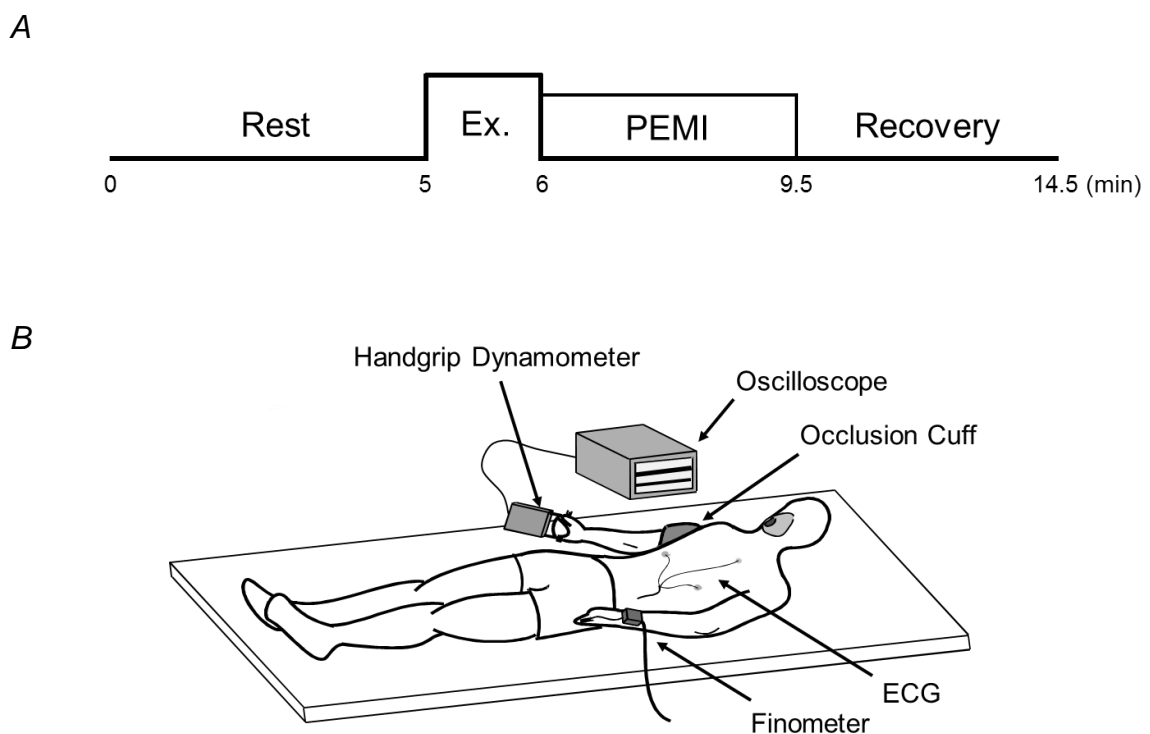


Figure 24. General experimental protocol (A) and schematic illustration of experimental setup (B). Ex., isometric handgrip exercise; PEMI, post-exercise muscle ischemia.

Japan) で呼吸のタイミングを指示するとともに、オシロスコープ (TDS2002; Tektronix, USA) に呼吸量を表示して被験者が V_T を調節できるようにした。呼吸制御は、呼吸による自律神経活動への影響を測定期間中一定にする目的で行った。

生理的パラメーターの測定

心電図 (ECG) を胸部双極誘導 (CM5) で記録し、ECG の RRI から 1 心周期毎の HR を計測した。1 心周期毎の SAP および DAP は、非観血的連続血圧測定装置 (Finometer; Finapres Medical Systems, Netherlands) により測定した。血圧モニター用カフを非運動肢第 3 指に装着し、カフの位置が心臓の高さとなるように前腕および手部を支持した。MAP は以下に示す式により算出した。

$$\text{MAP} = \text{DAP} + (\text{SAP} - \text{DAP}) / 3$$

被験者にはマスクを装着し、呼吸流量計 (RF-H; Minato Medical Science, Japan) により呼吸流量を測定した。

なお、ECG、血圧波形および呼吸流量のアナログデータは、サンプリング周波数 100 Hz で AD 変換機 (DAQ Card-6026E; National Instruments, USA) を通してデジタル化し、本研究室において作成した波形計測プログラム (LabVIEW6; National Instruments, USA) を搭載したパーソナルコンピューター (ThinkPad T30; IBM, USA) に記録した。HR, SAP, DAP, MAP および呼吸流量はオフラインのデータ解析プログラム (LabVIEW6; National Instruments, USA) を用いて算出した。

解析方法

解析に用いた測定データは、安静では各測定項目の定常状態が確認された 3 分間、静的ハンドグリップ運動では運動終了までの 10 秒間、PEMI では運動終了時から 30 秒後以降の 3 分間、リカバリーでは阻血解除後 30 秒以降に定常状態と確認された 3 分間とし、それ

それぞれの平均値を算出した。異所性収縮が頻繁に出現した被験者（全ての測定データの 1%以上; $n = 5$ ）、安静時または PEMI 時において、各測定項目が明らかに定常でなかった者（直線的な変化や一過性の顕著な変化; $n = 2$ ）、過度な呼吸性洞性不整脈がみられた者（1 呼吸毎の RRI の変動が 400 ms 以上; $n = 4$ ）のデータは全ての解析から除外した。

安静時および PEMI 時の各 3 分間の RRI および SAP の時系列データを用いてパワースペクトル解析を行った。解析方法は、まず各パラメーターの 1 心周期毎のデータを補間し再サンプリングすることにより、512 点の等間隔データとした。この 512 点のデータを、データの先頭から 64 点ずつ進めた 256 点のデータセグメント 5 つに分割し（したがって、192 点のデータは前のデータセグメントとオーバーラップする）、それぞれのデータセグメントについてリニアトレンドを除去し、窓関数にはハニングウインドウを用いて処理した。これらのデータセグメントを FFT 処理し、平均することによりパワースペクトルを求めた。この方法だと 1 データセグメントが 90 秒であるため、FFT の周波数分解能は約 0.0111 Hz である。このパワースペクトルを積分し、LF (0.03 ~ 0.15 Hz) および HF (0.15 ~ 0.35 Hz) 領域のパワーを算出した。RRI 変動の HF 領域のパワーは心臓副交感神経活動の強さを反映するとされており、一方、RRI 変動の LF 領域のパワーは心臓交感神経活動と心臓副交感神経活動の両方が関与していると考えられている (Akselrod *et al.* 1981; Pomeranz *et al.* 1985; Berger *et al.* 1989; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)。

SAP と RRI (SAP-RRI) の自発性変動の関係性について、周波数伝達関数解析を用いて調べた。2 つの変数間の伝達関数 $[H(f)]$ は、以下の式で計算される。

$$H(f) = S_{xy}(f) / S_{xx}(f)$$

$[S_{xx}(f)$: SAP のパワースペクトル, $S_{xy}(f)$: SAP と RRI 間のクロススペクトル]

伝達関数のゲイン $[|H(f)|]$ 、位相スペクトル $[\Phi(f)]$ は、以下の式に示す複素関数の実部 $[H_R(f)]$ と虚部 $[H_I(f)]$ から得られる。

$$|H(f)| = [H_R(f)^2 + H_I(f)^2]^{1/2}$$

$$\Phi(f) = \tan^{-1}[H_I(f)/H_R(f)]$$

コヒーレンス関数 [Coh(f)] は以下の式より得られる.

$$\text{Coh}(f) = |S_{xy}(f)|^2 / [S_{xx}(f)S_{yy}(f)]$$

[$S_{yy}(f)$: RRI のパワースペクトル]

コヒーレンス関数は、各周波数ポイントにおける入力変数と出力変数の変動における関連の高さを表し、相関係数と同様、0~1の範囲で伝達関数の妥当性を示す。LF領域における伝達関数ゲイン、位相およびコヒーレンス関数は、周波数が0.05~0.15 Hzのデータの平均値とした。位相の値の解釈については、負の値を示した場合には出力変数に対して入力変数が先行していることを示し、正の値を示した場合には入力変数に対して出力変数が先行していることを示す。先行研究において、SAP-RRIのLF領域の伝達関数ゲインはBRSを反映することが示されている (Robbe *et al.* 1987; Pagani *et al.* 1988)。

統計処理

データは平均値と標準誤差で示した。MAPおよびHRの各期間(安静時、運動時、PEMI時およびリカバリー時)の差の検定には繰り返しのある一元配置分散分析を用い、事後検定にはTukeyのHSD法を使用した。パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析により得られたデータの、安静時とPEMI時の比較には対応のあるt検定を用いた。MAPとHRの、安静時から運動時へ、また、安静時からPEMI時への変化の絶対値の変動係数(Coefficient of variation: CV; %)を算出し、運動時およびPEMI時のMAPとHRの反応の個人差の程度を評価した。相関分析の回帰直線は最小二乗法により求め、ピアソンの積率相関係数を算出した。危険率5%未満を有意と判定した。

3. 結果

基本パラメーター

安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時の MAP および HR の平均値を Figure 25 に示した. 運動により MAP および HR は安静時から増加した. PEMI 時には, MAP は安静時より高い値に維持されたが, HR は安静時レベルにまで低下した. リカバリー時の MAP はほぼ安静時レベルとなったが, 安静時より高い値を示した.

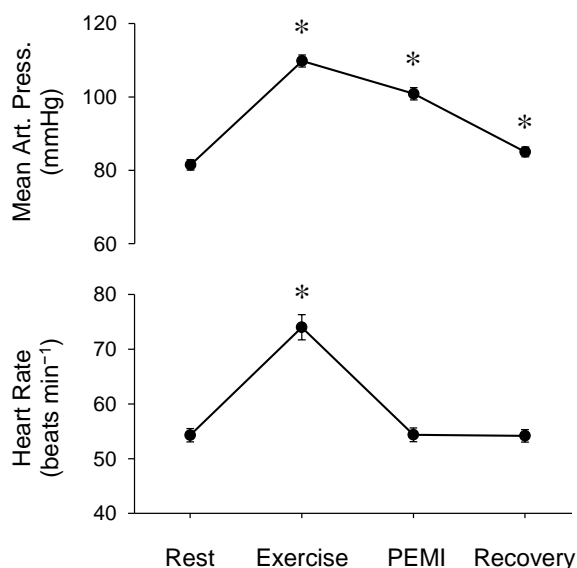


Figure 25. Average values for mean arterial pressure (Mean Art. Press.) and heart rate during the rest, isometric handgrip exercise, post-exercise muscle ischemia (PEMI) and recovery periods. * $P < 0.05$ vs. rest.

パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析

安静時およびPEMI時のRRI変動およびSAP変動のパワーとSAP-RRIのLF領域における伝達関数ゲイン, 位相およびコヒーレンスを Table 3 に示した. PEMI 時には, RRI 変動のLFおよびHFパワーと, SAP-RRIのLF領域での伝達関数ゲイン (BRS) は安静時より高い値を示した. また, PEMI 時には, SAP 変動のHFパワーは安静時より低い値を示し, SAP 変動のLFパワーは安静時との差はみられなかった. SAP-RRIのLF領域での位相は負

の値を示し、安静時と PEMI 時で差はみられなかった。SAP-RRI の LF 領域でのコヒーレンスは、安静時と PEMI 時で差はみられず、どちらも 0.5 以上の値を示した。

Table 3. Mean values of the spectral power for RRI and SAP variability and transfer function gain, phase, and coherence for the SAP-RRI relationship during the rest and PEMI periods

	Rest	PEMI
<i>Autospectral data</i>		
RRI power, ms ²		
LF	681 ± 73	1016 ± 169*
HF	2,507 ± 361	3,158 ± 447*
SAP power, mmHg ²		
LF	10.2 ± 1.3	8.5 ± 1.0
HF	3.6 ± 0.4	2.5 ± 0.3*
<i>Cross-spectral data</i>		
LF gain, ms mmHg ⁻¹	10.5 ± 0.9	12.5 ± 1.1*
LF phase, degrees	-44.7 ± 4.1	-36.8 ± 4.8
LF coherence	0.55 ± 0.02	0.56 ± 0.02

Values are means ± SE; *n* = 40 subjects. LF, low-frequency range; HF, high-frequency range; PEMI, post-exercise muscle ischemia. **P* < 0.05 vs. rest.

MAP および HR の反応の個人差

安静時から運動時へ、また、安静時から PEMI 時への各個人の MAP および HR の変化を Figure 25 に示し、それらの変化の被験者間 CV を Table 4 に示した。MAP は、全被験者において運動時および PEMI 時に安静時から増加した。HR は、全被験者において運動時に安静時から増加した一方、PEMI 時には 20 名の被験者では安静時から増加し、20 名の被験者では安静時から減少した。安静時から運動時への HR の変化の CV は、MAP の変化の CV の 1.5 倍程度であった。また、安静時から PEMI 時への HR の変化の CV は、MAP の変化の

CV の 1.9 倍程度であった。これらの結果は、運動時および PEMI 時の HR の反応は MAP の反応と比較して被験者間での違いが大きい傾向にあることを意味する。

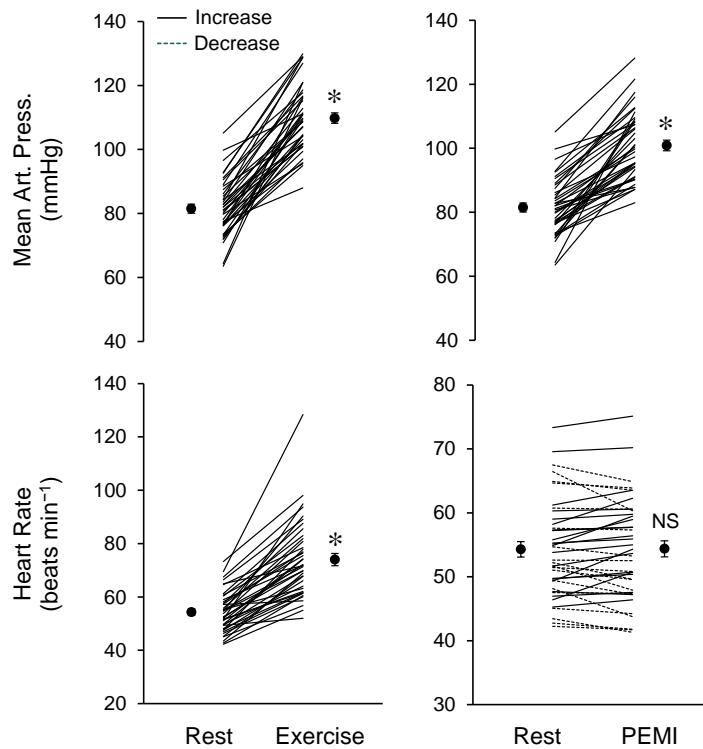


Figure 25. Changes in Mean Art. Press. and heart rate for each subject from the rest period to the exercise and PEMI periods, as well as those mean values (●) during the rest, isometric handgrip exercise and PEMI periods. NS, not significant. * $P < 0.05$, vs. rest.

Table 4. Interindividual coefficient of variations for the absolute values of changes in mean arterial pressure and heart rate from the rest period to the exercise and PEMI periods

	Exercise	PEMI
Δ Mean Art. Press. CV, %	35.9	48.5
Δ Heart Rate CV, %	53.3	89.9

Values are coefficients of variation of the absolute values of the exercise- and PEMI-induced changes in mean arterial pressure (Δ Mean Art. Press. CV) and heart rate (Δ Heart Rate CV); $n = 40$ subjects.

MAP の反応と HR の反応との関連

運動時およびPEMI時のMAPの変化量とHRの変化量との関係を Figure 26 に示した。

運動時には、MAP の変化量と HR の変化量との間に正の相関関係がみられた。なお、この相関関係は、集団から大きく逸れているとみられる 1 名の被験者 (ΔMAP : +37.9 mmHg; ΔHR : +58.8 beats min^{-1}) を除外した場合にも同様にみられた ($r = 0.402$, $P < 0.05$)。一方、PEMI 時には、MAP の変化量と HR の変化量との間に相関関係はみられなかった。

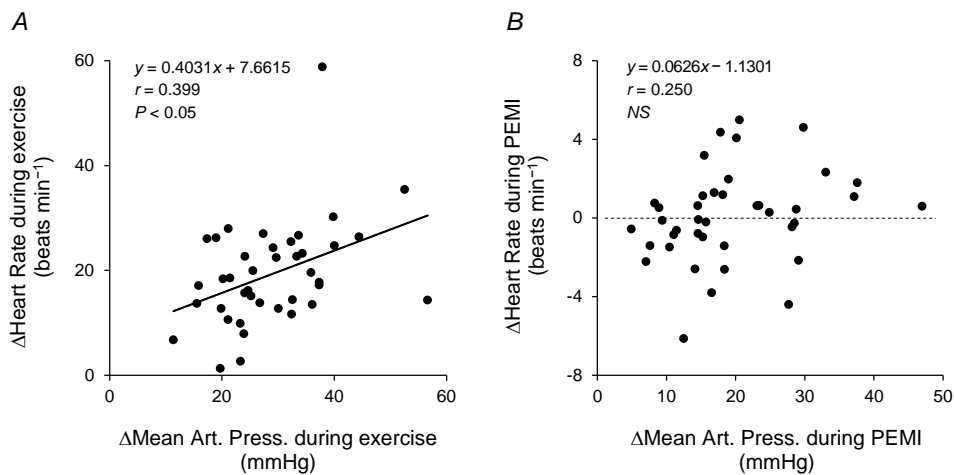


Figure 26. Relationships between the Mean Art. Press. and heart rate responses during the exercise (A) and PEMI periods (B). Symbols denote data from individual subjects; a line is the regression line.

運動時の MAP および HR の反応と PEMI 時のそれらの反応との関連

運動時の MAP および HR の変化量と、PEMI 時のそれらの変化量との関係を Figure 27 に示した。運動時の MAP の変化量は、PEMI 時の MAP の変化量との間に正の相関関係を示した。一方、運動時の HR の変化量は、PEMI 時の HR の変化量との間に相関関係はみられなかった。

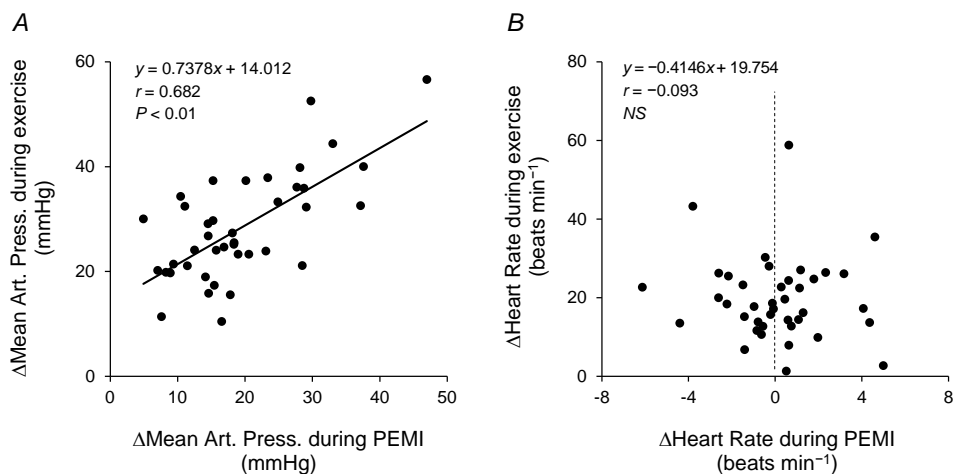


Figure 27. Relationships between the exercise-induced changes in Mean Art. Press. (A) or heart rate (B) and PEMI-induced changes in those variables. Symbols denote data from individual subjects; a line is the regression line.

HR の反応と心臓自律神経応答および動脈圧受容器反射機能との関係

運動時およびPEMI時のHRの変化量と、PEMI時のRRI変動のパワーおよびSAP-RRIのLF領域での伝達関数ゲイン(BRS)の変化量との関係をFigure 28に示した。PEMI時のHRの変化量は、RRI変動のHFパワー(心臓副交感神経活動の指標)およびBRSの変化量との間に負の相関関係を示したが、RRI変動のLFパワーの変化量との間には相関関係はみられなかった。運動時のHRの変化量は、RRI変動のパワー(LFおよびHF)およびBRSの変化量との間に相関関係はみられなかった。

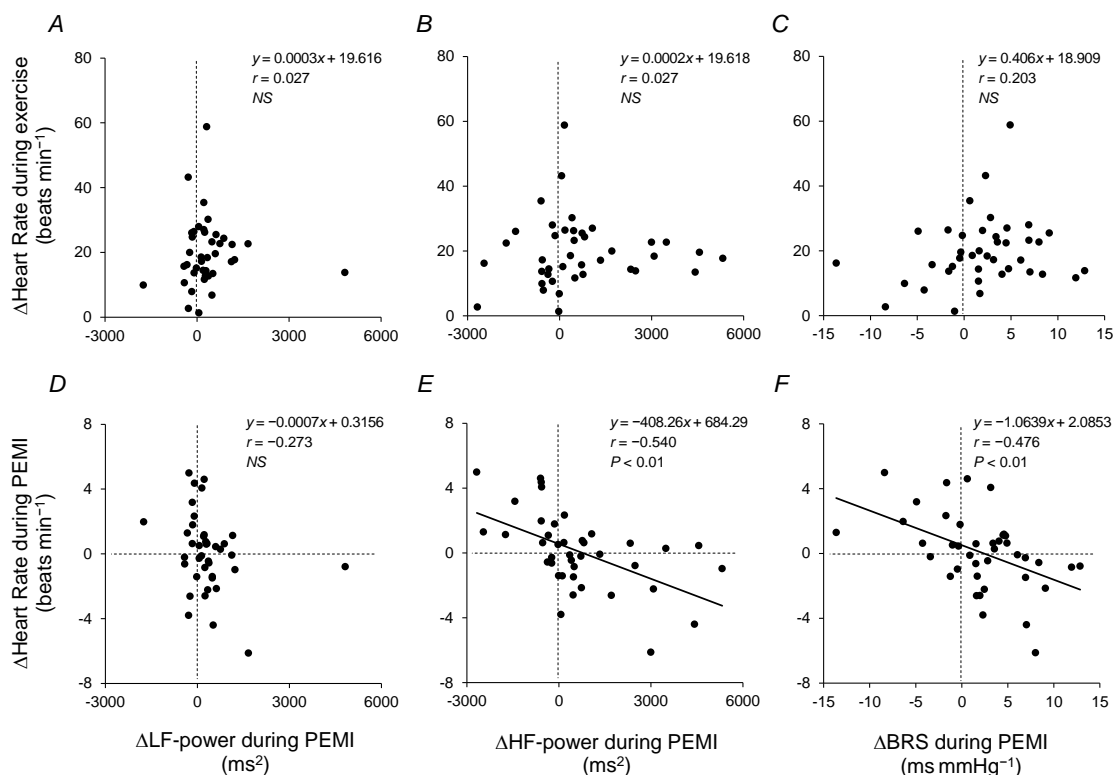


Figure 28. Relationships between the exercise- or PEMI-induced changes in heart rate and PEMI-induced changes in spectral power for R-R interval variability in the low-frequency (LF) (A-D) and high-frequency range (HF) (B-E) or cardiac baroreflex sensitivity (BRS) (C-F). Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

4. 考察

本実験の結果より、静的ハンドグリップ運動時のHRの反応にはMAPの反応の1.5倍程度、また、PEMIによる筋代謝受容器刺激時のHRの反応にはMAPの反応の1.9倍程度の個人差が存在することが明らかになった。また、静的ハンドグリップ運動時のHRの反応は、PEMI時のHRの反応との間に相関関係がないことが示された。さらに、PEMIによる筋代謝受容器刺激時のHRの反応は、心臓副交感神経活動の反応およびBRSの反応との間に負の相関関係がある一方、静的ハンドグリップ運動時のHRの反応は、心臓副交感神経活動の

反応および BRS の反応との間に相関関係がないことが示された。これらの結果から、1) 静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器反射に対する HR の反応には顕著な個人差が存在することが示唆され、また、2) 静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差には、筋代謝受容器反射に対する HR の反応や動脈圧受容器反射による拮抗作用ではない、他の要因が関与する可能性が考えられる。

本実験で用いた運動 (50% MVC での 1 分間の静的ハンドグリップ運動) は、活動筋内 pH を 7.1 U から 6.5 U にまで低下させることが報告されており (Nishiyasu *et al.* 1994b)、このような筋の代謝性変化は筋代謝受容器 (グループ III, IV 求心性神経の末端部) を刺激し、反射性に交感神経活動を亢進させて血圧を上昇させると考えられている (Coote *et al.* 1971; McCloskey & Mitchell, 1972; Kaufman *et al.* 1983; Mitchell & Schmidt, 1983; Mitchell, 1990)。また、PEMI によって運動中に生成された代謝産物を筋内に留めると、筋代謝受容器反射が継続的に賦活されるため血圧が安静より高い状態に維持されるが、その一方、PEMI 時の HR は安静時の水準と変わらないことが知られており (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007)、本実験の結果 (平均値) はこれと一致するものであった。しかしながら、我々の研究室のこれまでの実験データを個人別にみると、安静レベルから顕著に増加または減少する例もみられることから、筋代謝受容器刺激時や、筋代謝受容器反射が強く賦活されると考えられる静的ハンドグリップ運動時の HR の反応は個人によって大きく異なるのではないかと推測した。この考えを支持し、本実験において、静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差の程度は MAP の反応の個人差の約 1.5 倍ほどであり、また、PEMI による筋代謝受容器刺激に対する HR の反応の個人差の程度は MAP の反応の個人差の約 1.9 倍ほどであった。先行研究において、精神的ストレス負荷時には HR の反応に顕著な個人差が存在することが明らかにされており、さらに、HR が大きく増加する者ほど末梢血管抵抗が大きく低下するという関係性が示されて

いる (Pike *et al.* 2009). すなわち, もし精神的ストレス負荷時に HR の大きな増加に伴って CO が大きく増加したとしても, そのような者においては末梢血管抵抗の低下によって CO 増加による血圧上昇の効果は抑制され, 顕著な血圧上昇は起こらないと考えられる. このような精神的ストレス負荷時の中心循環応答と末梢血管応答との関係性が他のストレス負荷時にも同様にみられるかどうかは分からないが, もし静的ハンドグリップ運動時にも当てはまるならば, 静的ハンドグリップ運動時に HR が大きく増加し, それに伴い CO が大きく増加したとしても, そのような者においては末梢血管収縮反応が弱いため際立った血圧上昇は起こらないと考えられる. その結果, 静的ハンドグリップ運動時の HR の反応と比較し, MAP の反応は個人間の違いが小さくなるのかもしれない. しかしながら, 実際にこのような機序によって静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差と MAP の反応の個人差に違いが生じているかどうかは本実験からは不明であり, 静的ハンドグリップ運動時の中心循環応答と末梢血管応答との関係性についてさらに検討する必要があると考えられる.

動脈圧受容器反射は血圧変化を修正する作用を持ち, 血圧が上昇した場合には, 通常, 動脈圧受容器反射は HR を減少させ, 血圧を低下させるように作用する. このことから, 静的ハンドグリップ運動時に血圧が大きく上昇する者ほど, 動脈圧受容器反射による HR 減少の効果が強く働くことで, この時の HR 増加の程度は小さくなる可能性が考えられた. しかしながら, このような予想とは対照的に, 静的ハンドグリップ運動時に MAP が大きく増加する者ほど, HR も大きく増加するという関係性が本実験において明らかになった. 先行研究において, 静的ハンドグリップ運動時には動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントが高い血圧値にリセットされ, それに伴い, 新しいオペレーティングポイントまで血圧が上昇するように自律神経活動が調節されると考えられている (Ebert, 1986; Kamiya *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2006). 静的ハンドグリップ運動時に血圧と HR がともに増加するという反応は, この動脈圧受容器反射のリセットによって説明できると考えられることから, 本

実験でみられた MAP の反応と HR の反応との間の比例関係には、この動脈圧受容器反射のリセットが関与する可能性が考えられる。すなわち、静的ハンドグリップ運動時に新たに設定されるオペレーティングポイントが高い者ほど、血圧がそのオペレーティングポイントに達するように HR が大きく増加するのではないかと考えられる。その結果、静的ハンドグリップ運動時の血圧上昇の程度と HR 増加の程度が比例関係を示すのかもしれない。

本実験では、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に関連する循環調節メカニズムを検討するため、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応と筋代謝受容器刺激時の HR の反応との関係性を調べた。しかしながら、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応と PEMI による筋代謝受容器刺激時の HR の反応との間に関連はみられなかった。したがって、静的ハンドグリップ運動時に HR がどの程度増加するかは、筋代謝受容器反射に対する HR 増加反応の強さとはあまり関係がないようである。また、このような HR の反応の個人差とは異なり、PEMI 時に MAP が大きく増加する者ほど、静的ハンドグリップ運動時に MAP が大きく増加するという関係性がみられたことから、HR と MAP では、静的ハンドグリップ運動に対する反応の個人差を決定する主なメカニズムが異なる可能性が考えられる。先行研究において、静的ハンドグリップ運動時の HR 増加反応には、セントラルコマンドによる心臓副交感神経活動の抑制作用が大きく貢献することが示唆されている (Mitchell *et al.* 1989b; Victor *et al.* 1989)。このことから、静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差には、セントラルコマンドによる心臓副交感神経活動の抑制作用の違いが大きく関与するのではないかと考えられる。本実験からは、セントラルコマンドによる HR 増加反応における顕著な個人差の存在や、その個人差が生じるメカニズムは不明であるが、運動努力感や高位中枢における神経機能の違い等によってセントラルコマンドによる HR 増加反応に個人差が生じるのかもしれない。

筋代謝受容器反射による血圧上昇反応に対して、動脈圧受容器反射が拮抗的に作用すると考えられている (Scherrer *et al.* 1990; Sheriff *et al.* 1990; Kim *et al.* 2005)。このことから、

筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用の程度も、静的ハンドグリップ運動時にみられる HR の反応の個人差に関与するのではないかと推測した。先行研究において、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時には、この時の血圧上昇が動脈圧受容器を負荷した結果として起こると考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.* 1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) がみられることが報告されている。これら心臓副交感神経活動の亢進や BRS の増加は、筋代謝受容器反射による HR 増加作用を抑制するように働くと考えられる。この考えと一致し、本実験において、PEMI 時に心臓副交感神経活動の亢進や BRS の増加の程度が大きい者ほど、PEMI 時に HR が大きく低下するという関係性が明らかになった。一方、静的ハンドグリップ運動時の HR の反応に関しては、PEMI 時の心臓副交感神経活動の反応や BRS の反応との間に関係性はみられなかったが、この原因として次のような要因が考えられる。まず、先行研究 (Ichinose *et al.* 2007) および本実験においてみられるような、PEMI 時に BRS が増加する反応とは対照的に、静的ハンドグリップ運動時には BRS が低下することが先行研究において示されている (Stewart *et al.* 2007a; Stewart *et al.* 2007b; Kiviniemi *et al.* 2011)。また、運動時の BRS の低下は心臓副交感神経活動の低下と関連すると考えられていることから (Ogoh *et al.* 2005)、このような静的ハンドグリップ運動時と PEMI 時での BRS の反応の違いは、心臓副交感神経活動の状態の違いに起因するものと考えられる。したがって、PEMI 時とは異なり、静的ハンドグリップ運動時には心臓副交感神経活動の低下とともに筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用も減弱する可能性が考えられ、その結果、その減弱した動脈圧受容器反射による拮抗作用は静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差とは強い関係を持たないのかもしれない。しかしながら、本実験においては、PEMI により選択的に筋代謝受容器を刺激した状況での動脈圧受容器反射による拮抗作用にのみ焦点を当てているため、静的ハンドグリップ運動時に各個人の動脈圧受容器反射機能がどのように変化したかは不明である。静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に対する動脈圧受容器反射の関与を明らかにするためには、今後、

さらなる検討が必要であろう。

研究の限界

本実験では、PEMI 時の心臓自律神経活動の変化を評価するため、RRI 変動のパワースペクトル解析を行った。この解析は間接的な手法であり、得られるデータの解釈には慎重を要する (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Eckberg, 1997)。実際、近年の報告では、RRI 変動の LF パワーは心臓自律神経活動の強さを反映しない可能性が示唆されている (Moak *et al.* 2007; Goldstein *et al.* 2011; Rahman *et al.* 2011)。しかしながら、十分に統制された実験条件下においては、特に RRI 変動の HF パワーの変化は本実験において注目した心臓副交感神経活動の応答を高精度に反映すると考えられている (Akselrod *et al.* 1981; Pomeranz *et al.* 1985; Rajendra Acharya *et al.* 2006)。

本実験で用いた BRS の評価法、すなわち SAP と RRI の自発性変動の周波数伝達関数解析では、動脈圧受容器反射の刺激反応曲線におけるオペレーティングポイント付近の BRS の情報しか得られない。したがって、PEMI 時に見られた各個人の BRS の変化は、動脈圧受容器反射の刺激反応曲線の中で、傾きが異なる位置にオペレーティングポイントがシフトしたことを反映している可能性を除外することはできない (Eiken *et al.* 1992; Raven *et al.* 2006)。また、周波数伝達関数解析においては、コヒーレンスの値が 0.5 以上である場合のみ、両変動の相互関係に信頼性があると考えられている (Robbe *et al.* 1987; Saul *et al.* 1991; O'Leary *et al.* 2004; Ogoh *et al.* 2005)。本実験における SAP-RRI の LF 領域のコヒーレンスの値は 0.5 以上であり、この手法によるゲインの評価には十分な妥当性があるものと考えられる。

本実験における被験者 51 名のうち 15 名は女性被験者であったが、女性被験者に対して同一の月経周期内で実験を実施することはできなかった。女性ホルモンであるエストロ

ゲンは運動時の循環反応やその調節機能を変化させる可能性が示唆されていることから (Ettinger *et al.* 1998; Green *et al.* 2002; Hayes *et al.* 2002; Schmitt & Kaufman, 2003; Limberg *et al.* 2010), 本実験での運動時および PEMI 時に生じた循環反応の個人差は, 月経周期による女性ホルモンの変動によって影響を受けている可能性が考えられる. 本実験では, 男性被験者のみのデータをみても全ての被験者におけるデータと同様の結果が得られていることから, 運動時および PEMI 時に生じる循環反応の個人差が月経周期に大きく依存するものとは考えにくい, 今後, その個人差が生じる詳細なメカニズムを明らかにするためには, 月経周期の影響を考慮して実験を行う必要があると考えられる.

5. まとめ

本実験では, 静的ハンドグリップ運動時および筋代謝受容器刺激時の HR の反応には, 血圧反応を基準とした場合にどの程度の個人差が存在するか, また, 静的ハンドグリップ運動時の HR の反応の個人差に, 筋代謝受容器反射による HR の反応の違いや動脈圧受容器反射による拮抗作用の程度が関与するか検討した. 本実験における主な結果は以下の通りである. 1) 静的ハンドグリップ運動時の HR の反応には MAP の反応の 1.5 倍程度, また, PEMI による筋代謝受容器刺激時の HR の反応には MAP の反応の 1.9 倍程度の個人差が存在した. また, 2) 静的ハンドグリップ運動時の HR の反応は, PEMI 時の HR の反応, 心臓副交感神経活動の反応および BRS の反応との間に相関関係はみられなかった.

以上の結果から, 静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器反射に対する HR の反応には顕著な個人差が存在することが示唆され, また, 静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差には, 筋代謝受容器反射に対する HR の反応や動脈圧受容器反射による拮抗作用ではない, 他の要因が関与する可能性が考えられた.

V 研究課題 2 - 1

静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人内再現性

1. 目的

研究課題 1 より、静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器反射に対する HR の反応には顕著な個人差が存在することが明らかになった。また、先行研究において、静的ハンドグリップ運動時の血圧上昇が CO の増加によって起こるか、TPR の増加によって起こるか、またはそれら両方の増加によって起こるかは見解が一致しておらず (Lind *et al.* 1964; MacDonald *et al.* 1966; Martin *et al.* 1974; Stefadouros *et al.* 1974; Bergenwald *et al.* 1981; Lewis *et al.* 1985; Taylor *et al.* 1991; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007a; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010; Toska, 2010; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Krzemiński *et al.* 2012; Mendonca *et al.* 2012), その背景として、静的ハンドグリップ運動時の CO や TPR の反応も個人によって大きく異なる可能性が考えられる。CO は、超音波診断装置を用いた超音波ドップラー法によって非侵襲的かつ連続的に高精度で測定することが可能であり (Gisvold & Brubakk 1982; Shaw *et al.* 1985), さらにその CO で MAP を除することにより TPR も算出されるが、この手法による血流測定の結果は超音波プローブを置く位置、血流方向に対する超音波ビームの入射角、被験者の体動等によって影響を受ける。そのため、静的ハンドグリップ運動を行った際に生じる CO や TPR の反応の個人差が、測定誤差等の偶然生じた差を反映している可能性を除外できない。そこで、研究課題 2-1 では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差が、各個人の生理的反応の結果として生じる、再現性を有する差であるか検討することを目的とし、実験を行った。

2. 方法

被験者

健康な男女 12 名 (男性 11 名, 女性 1 名) を被験者とした。被験者の平均年齢は 22.2 ± 0.3 歳, 平均体重は 67.2 ± 2.3 kg, 平均身長は 172.4 ± 1.6 cm であった (平均値 \pm SE)。被験者には事前に実験の目的, 方法および実験実施上の危険性を十分に説明し, 実験参加の同意を得た。

実験手順

被験者は, 実験前日までに一度測定室を訪れて, 静的ハンドグリップ運動および PEMI を経験し, 実験に十分に慣れた状態で当日の本実験に臨んだ。被験者には, 実験前日からアルコール類の摂取を, 実験当日はカフェイン類の摂取を避けるように指示した。また, 実験開始 2 時間前からは飲食を控えさせた。被験者は室温が 25°C に設定された測定室へ入室後, 測定用ベッドで仰臥位姿勢を保持した。まず, 各被験者の静的ハンドグリップ運動における MVC を, ハンドグリップダイナモメーター (T.K.K.5101; TAKEI, Japan) により測定した。測定は 2 回行い, 最も高い値を MVC として, その測定値から 50% MVC を算出した。その後, 心電図測定用の電極, 動脈阻血用のカフ, 血圧測定用の指先カフ, 血圧測定キャリブレーション用のカフ, および呼吸流量測定用のマスクを被験者に取り付け, データ採取開始まで最低 15 分間の安静を挟んだ。動脈阻血用カフ (20-94-711; VBM, Germany) は, コンプレッサー (AC0502-A1017-A2-0001; Teraoka, Japan) により SAP 以上の圧力 (>240 mmHg) で素早く膨張できるものを用い, 被験者の上腕部および下肢血流量 (leg blood flow: LBF) の測定を行う側の足首に取り付けた。

実験プロトコールを Figure 29A に示す。被験者は仰臥位で 4 分間安静を保持し, その後 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を 1 分間行った。目標とする張力 (50% MVC) お

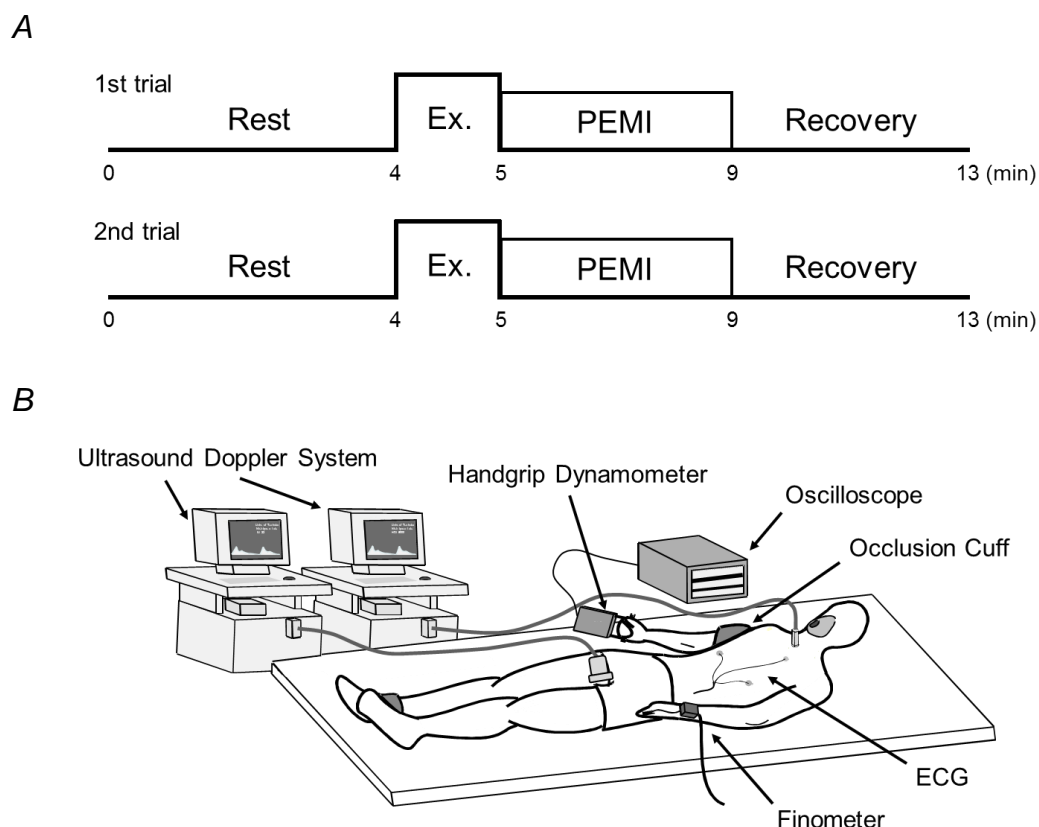


Figure 29. General experimental protocol (A) and schematic illustration of experimental setup (B). Ex., isometric handgrip exercise; PEMI, post-exercise muscle ischemia.

よび発揮張力がオシロスコープ (CS-4026; KENWOOD, Japan) に表示されるようにし、被験者はこれを見ながら静的ハンドグリップ運動を行った (Figure 29B)。静的ハンドグリップ運動終了 5 秒前から阻血用カフを SAP 以上の圧力で膨張させ、PEMI は 4 分間継続した。その後阻血を解除し、4 分間の回復期 (リカバリー) の測定を行った。以上の一連の測定を、後日 ($n = 8$) あるいは同日に十分時間を空けてから ($n = 4$) 再度行うこととした。

被験者には、測定期間を通して 15 回/分 (0.25 Hz) の呼吸頻度および一定の V_T [実験開始前に 15 回/分の呼吸頻度で、呼吸停止等を起こさない、適切な V_T を被験者毎に調べた (0.4-0.7 L)] を保つように指示した。実際には、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO, Japan) で呼吸のタイミングを指示するとともに、オシロスコープ (TDS2002; Tektronix,

USA) に呼吸量を表示して被験者が V_T を調節できるようにした。呼吸制御は、呼吸による自律神経活動への影響を測定期間中一定にする目的で行った。また、測定期間中は足首に取り付けた阻血用のカフを SAP 以上の圧力で膨張させて足部の循環を阻害した。足部の血管系には精神性の刺激に影響を受けやすい動静脈吻合を含む皮膚の血管が多く存在するため、足部の阻血を行うことにより、精神性刺激によって起こり得る LBF および下肢血管抵抗 (leg vascular resistance: LVR) の変化を除外することができると考えられる。

生理的パラメーターの測定

1 心周期毎の動脈血圧, HR および呼吸流量を, 研究課題 1 と同様の方法により測定した (研究課題 1, 2. 方法を参照).

CO の測定には超音波診断装置 (HDI 3500; ATL Ultrasound, USA) を用い, 上行大動脈において行った。超音波ドップラー法による上行大動脈血流速度の測定を, 2 MHz のペンシルプローブ (model D2 CW) を用い, 胸骨上窩からアプローチして血流速度が高くかつ波形が明瞭となる位置で行った。上行大動脈径の計測のため, 各データの測定期間ではない安静時において, 5 MHz のセクタプローブ (model S5-1) を用いて B モードにより左胸骨左縁第 3, 4 肋間からアプローチし, 上行大動脈の断面像を描出した。また, 同様の超音波診断装置 (iU22; Philips, USA) を用い, LBF の測定を総大腿動脈において行った。6 MHz のリニアプローブ (model L12-5) を用い, 鼠径靭帯から 2 ~ 3 cm 遠位部からアプローチして超音波ドップラー法により総大腿動脈血流速度を計測すると同時に総大腿動脈の断面像を描出した (simultaneous mode)。上行大動脈および総大腿動脈の断面像は S-VHS ビデオテープ (ST-120XP; Maxell, Japan) またはハードディスクレコーダー (DMR-BR670V; Panasonic, Japan) に録画した。後にこれを再生し, デジタルビデオボード (PCI-1411; National Instruments, USA) を通してパーソナルコンピューター (ThinkPad T30; IBM, USA) に記録した。このようにして記録した血管画像データから, 本研究室において作成した血管径計測

プログラム (LabVIEW6; National Instruments, USA) を用いて血管径を測定した。このシステムでは 0.1 mm の精度で測定が可能である。血管径計測は、1 心周期内で血管径が最大になった時点を収縮期血管径 (D_s ; mm), 血管径が最小になった時点を拡張期血管径 (D_d ; mm) として測定した。 D_s および D_d から、以下に示す式により平均血管径を算出した (D_m ; mm)。

$$D_m = D_s/3 + 2 \cdot D_d/3$$

上行大動脈および総大腿動脈の D_m から、以下に示す式によりそれぞれの血管断面積 (CSA; cm^2) を算出した。

$$\text{CSA} = (D_m/10/2)^2 \cdot \pi$$

血流速度は、本研究室において作成した血流速度計測プログラム (LabVIEW6; National Instruments, USA) を用いて測定した。血流速度計測プログラムの概要を以下に簡潔に記す。本実験に用いた超音波診断装置のアナログ音声出力信号の周波数スペクトルは、超音波診断装置により測定されるドプラシフト周波数スペクトル (可聴周波数範囲内であり、本研究では < 7.5 kHz) を強く反映している。まず、アナログ音声出力信号をサンプリング周波数 20 kHz で AD 変換機 (DAQ Card-6026E; National Instruments, USA) を通してデジタル化し、血流速度計測プログラムを搭載したパーソナルコンピューター (ThinkPad T30; IBM, USA) に取り込む。デジタル化した音声信号のパワースペクトルを FFT 処理 (Fast-Fourier transform; データポイント数は 512 とし、窓関数にはハニングウインドウを用いた) により求め、算出したパワースペクトルから以下に示す式により平均周波数を求める。

$$f_{me} = \frac{\sum_{i=0}^{N/2} (f_i \cdot P_i)}{\sum_{i=0}^{N/2} f_i}$$

(f_{me} : 平均周波数, f_i : 周波数 i , P_i : 周波数 i のパワー, N : データポイント数)

次に、上記の処理を行った 512 点のデータセグメントの先頭から 200 点進めた位置から新

たな 512 点のデータセグメントを設け [したがって 312 点 (15.6 ms) のデータは以前のデータセグメントとオーバーラップする], 平均周波数の算出処理を開始する. 以上の処理をリアルタイムで繰り返し行い, 1 秒間に 100 点の平均周波数を算出する. 電氣的に発生させた超音波を超音波診断装置により測定した場合の平均ドプラシフト周波数と, 同時に上記の方法により求めた平均周波数は非常に高い相関関係を示す [$y = 0.99x - 3.21$ ($r^2 = 0.99$)] (Ichinose & Nishiyasu, 2005). そこで本研究では, 算出した平均周波数を平均ドプラシフト周波数とみなし, 瞬時平均血流速度 (MBV) を算出した (算出方法の詳細は後述する). ECG および血圧波形のアナログデータはサンプリング周波数 100 Hz でデジタル化し, MBV とともに連続的に記録した. HR, SAP, DAP, MAP, 呼吸流量および MBV はオフラインのデータ解析プログラム (LabVIEW6; National Instruments, USA) を用いて算出した. MBV は記録した平均周波数をもとに以下の式により求めた.

$$\text{MBV} = \frac{f_{\text{me}} \cdot C}{2 \cdot f_e \cdot \cos\theta} \cdot 100$$

[f_e : プローブから発射された周波数 (総大腿動脈血流速度, 6 MHz; 上行大動脈血流速度, 2 MHz), C : 生体中の音速 (本研究では 1530 ms^{-1}), θ : 血流と超音波ビームのなす角度 (総大腿動脈血流速度, $\leq 60^\circ$; 上行大動脈血流速度, 20°)]

測定期間中に 100 Hz で算出した全ての平均周波数から, 上記の計算式を用い, 測定期間を通しての MBV を 100 Hz で求めることができる. 上行大動脈および総大腿動脈の 1 心周期毎の MBV (MBV_{bb}) と CSA (上行大動脈, CSA_{AA} ; 総大腿動脈, CSA_{FA}) から, 以下の式により SV (ml) および LBF (ml min^{-1}) をそれぞれ算出した.

$$\text{SV (ml)} = \text{CSA}_{\text{AA}} (\text{cm}^2) \cdot \text{MBV}_{\text{bb}} (\text{cm s}^{-1})$$

$$\text{LBF (ml min}^{-1}\text{)} = \text{CSA}_{\text{FA}} (\text{cm}^2) \cdot \text{MBV}_{\text{bb}} (\text{cm s}^{-1}) \cdot 60$$

CO は以下の式を用いて求めた.

$$\text{CO} = \text{SV} \cdot \text{HR}$$

TPR および LVR は以下の式により算出した。

$$\text{TPR} = \text{MAP} / \text{CO}$$

$$\text{LVR} = \text{MAP} / \text{LBF}$$

解析方法

解析に用いた測定データは、安静では各測定項目の定常状態が確認された 3 分 30 秒間、静的ハンドグリップ運動では運動終了までの 10 秒間、PEMI では運動終了時から 30 秒後以降の 3 分 30 秒間、リカバリーでは阻血解除後 30 秒以降の 3 分 30 秒間とし、それぞれの平均値を算出した。

被験者 12 名のうち、2 試行とも運動時の総大腿動脈 MBV の測定に成功した被験者は 9 名であった。本実験の LBF および LVR の経時データと、安静時から運動時への LBF および LVR の変化量のデータは、これら 9 名から得られたものである。

統計処理

データは平均値と標準誤差で示した。MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の試行間および各期間 (安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時) の差の検定には繰り返しのある二元配置分散分析を用い、事後検定には Tukey の HSD 法 (各期間の差の検定) および t -検定 (試行間の差の検定) を使用した。危険率 5%未満を有意と判定した。MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の安静時, 運動時および PEMI 時での値と、運動時および PEMI 時のそれらのパラメーターの反応について、同一被験者における 2 試行間の再現性を級内相関係数 (intra-class correlation coefficient: ICC) により評価した (本研究では $\text{ICC}_{(1,1)}$ のモデルを用いた)。ICC は相関係数と同様に 0 ~ 1 の範囲の値を示し、試行間の値

の一致度を示す。再現性の判定には Yang *et al.* (1999), Harris *et al.* (2006) と同様の基準 (ICC > 0.75, 再現性が非常に高い ; ICC = 0.4 ~ 0.75, 再現性が普通~良好である ; ICC < 0.4, 再現性に乏しい) を用いた。

3. 結果

平均値の再現性

1 試行目および2 試行目における安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時の MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の平均値を Figure 30 に示した。1 試行目および2 試行目ともに, 運動時には SV が安静時から減少したが, HR が増加することで CO が増加し, これにより MAP の上昇が起こった。また, 運動時の TPR, LBF および LVR は, 両試行ともに安静時との差はみられなかった。PEMI 時には, 両試行とも MAP は安静時より高い値に維持されたが, HR, SV および CO は安静時レベルにまで戻った。また, PEMI 時の TPR と LBF は, 両試行とも安静時より高い値を示した。リカバリー時には, 両試行においていずれのパラメーターも安静時との差はみられなかった。また, 安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時全ての期間において, いずれのパラメーターも 1 試行目と 2 試行目の間に差はみられなかった。

個人データの再現性

安静時, 運動時および PEMI 時での MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の値と, 運動時および PEMI 時のそれらの変化量の試行間における ICC を Table 5 に示した。安静時, 運動時および PEMI 時での各パラメーターの試行間における ICC の値は全て 0.4 以上であった。また, PEMI 時の SV の変化量を除き, 運動時および PEMI 時の各パラメーターの変化量の試行間における ICC の値も全て 0.4 以上であった。

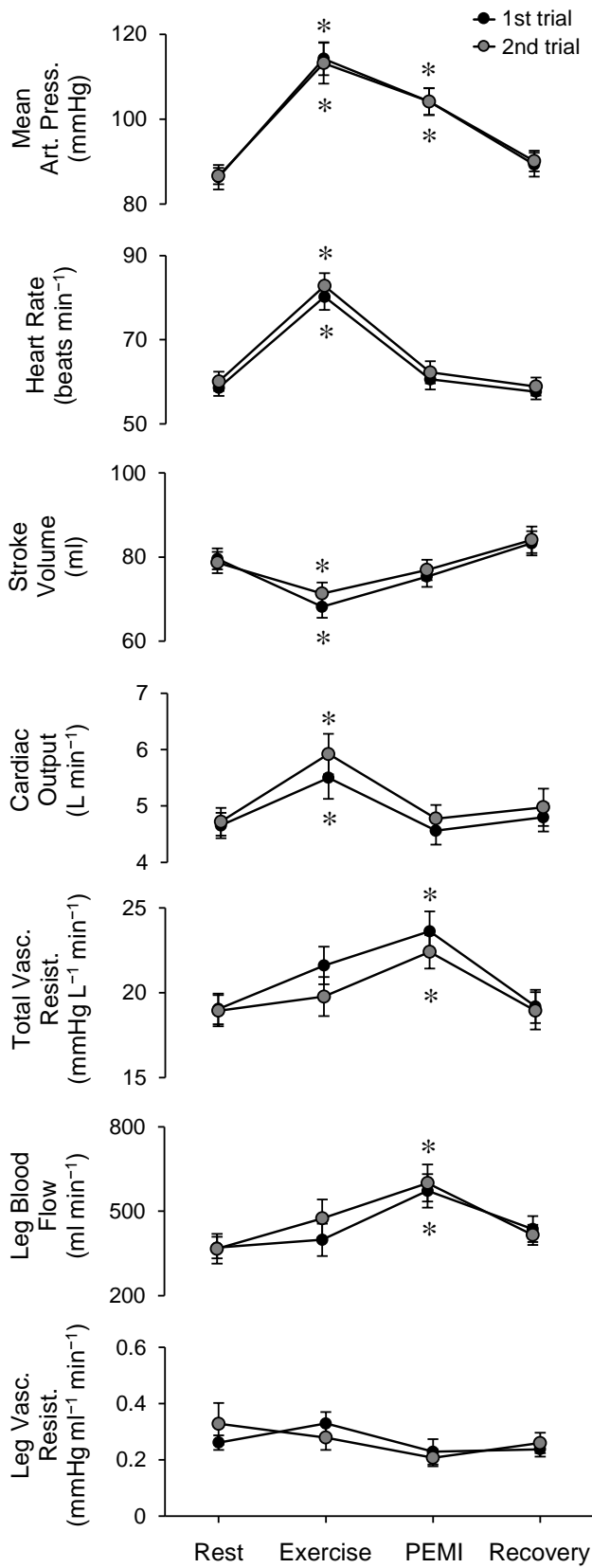


Figure 30. Average values for mean arterial pressure (Mean Art. Press.), heart rate, stroke volume, cardiac output, total peripheral vascular resistance (Total Vasc. Resist.), leg blood flow and leg vascular resistance (Leg Vasc. Resist.) during the rest, isometric handgrip exercise, PEMI and recovery periods in 1st and 2nd trials. * $P < 0.05$ vs. rest.

Table 5. Test-retest intraclass correlation coefficients (ICC) for the cardiovascular variables during the rest, exercise and PEMI periods, and for the cardiovascular responses during the exercise and PEMI periods

	Rest	Exercise	PEMI	Changes from rest	
				Exercise	PEMI
Mean Art. Press.	0.552	0.712	0.795	0.852	0.704
Heart Rate	0.860	0.724	0.855	0.768	0.804
Stroke Volume	0.606	0.614	0.692	0.676	0.110
Cardiac Output	0.772	0.716	0.647	0.766	0.619
Total Vasc. Resist.	0.575	0.567	0.571	0.732	0.591
Leg Blood Flow	0.424	0.664	0.513	0.596	0.698
Leg Vasc. Resist.	0.430	0.403	0.558	0.468	0.556

Values are ICCs for the changes in the mean arterial pressure (Mean Art. Press.), heart rate, stroke volume, cardiac output, total peripheral vascular resistance (Total Vasc. Resist.), leg blood flow and leg vascular resistance (Leg Vasc. Resist.) during the rest, exercise and PEMI periods, and those for the changes from the rest period to the exercise and PEMI periods; $n = 12$ subjects.

4. 考察

本実験において、同一被験者が静的ハンドグリップ運動を2試行行った際の、CO および TPR の反応の試行間における ICC はそれぞれ 0.766 および 0.732 であり、これは十分な再現性を有することを示す基準 (0.4) 以上の値であった。この結果から、静的ハンドグリップ運動に対する各個人の CO および TPR の反応に再現性があることが確認された。

超音波ドップラー法による CO の測定結果は、超音波プローブを置く位置、血流方向に対する超音波ビームの入射角、被験者の体動等によって影響を受けるため、静的ハンドグリップ運動に対する CO や TPR (MAP / CO) の反応の個人差に関する検討を行ううえで、それらの反応の個人差が測定誤差等により偶然生じるものではなく再現性を有するもので

あることを確認する必要があった。超音波ドップラー法による CO の測定を行った先行研究において、安静時や自転車運動時の CO の測定値に再現性があることが確認されている (Gisvold & Brubakk 1982; Shaw *et al.* 1985)。本実験でも同様に、安静時、静的ハンドグリップ運動時および PEMI 時の CO と TPR の測定値は、2 試行間の ICC がいずれも 0.5 を上回る値であり、十分な再現性があることが示された。さらに、本実験において、安静時から静的ハンドグリップ運動時への CO と TPR の変化量は、2 試行間の ICC がそれぞれ 0.766 および 0.732 と非常に高く、安静時から PEMI 時への CO と TPR の変化量も、2 試行間の ICC がどちらも 0.5 以上の値であった。このことから、静的ハンドグリップ運動や筋代謝受容器反射に対する各個人の CO および TPR の反応は再現性を有することが示唆される。

本実験では、CO と TPR のみならず、MAP, HR, SV, LBF および LVR の値と、それらのパラメーターの静的ハンドグリップ運動および PEMI に対する反応についても再現性の検討を行った。その結果、MAP, HR, SV, LBF および LVR の値の 2 試行間における ICC は、安静時、静的ハンドグリップ運動時および PEMI 時のいずれにおいても 0.4 を上回り、再現性のある値を示すことが確認された。また、静的ハンドグリップ運動時および PEMI 時のそれらの反応についても、PEMI 時の SV の反応を除き、2 試行間の ICC は全て 0.4 以上であり、再現性を有する反応であることが示された。PEMI 時の SV の反応のみ、2 試行間の ICC が低い値であった原因は不明であるが、安静時および PEMI 時の SV の値自体は高い再現性が得られていることから、SV の測定は高い精度で行われていたと考えられる。本実験においては、各被験者で安静時から PEMI 時への SV の変化がほとんどみられなかったため (約 4 ml の増加または減少)、その極めて狭い範囲内での無作為な変化が試行間で生じることにより、ICC の値は低くなるのかもしれない (ただし、安静時と PEMI 時でほぼ同じ値になるという意味では再現性がある)。以上のことから、本実験において取り扱った循環パラメーターの測定値、また、静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器反射に対するそれらのパラメーターの顕著な変化は、各個人内で再現性を有すると考えられる。

5. まとめ

本実験では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差が、各個人の生理的反応の結果として生じる、再現性を有する差であるか検討した。本実験における主な結果は、同一被験者が静的ハンドグリップ運動を 2 試行行った際の、CO および TPR の反応の試行間における ICC はそれぞれ 0.766 および 0.732 と、十分な再現性を有することを示す値であったことである。

この結果から、静的ハンドグリップ運動に対する各個人の CO および TPR の反応に再現性があることが確認された。

VI 研究課題 2 - 2

静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差の程度と、
その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与

1. 目的

静的ハンドグリップ運動時には動脈血圧が上昇するが、この時の血圧上昇が CO の増加によって起こるか、TPR の増加によって起こるか、またはそれら両方の増加によって起こるかは研究間において見解が一致していない (Lind *et al.* 1964; MacDonald *et al.* 1966; Martin *et al.* 1974; Stefadouros *et al.* 1974; Bergenwald *et al.* 1981; Lewis *et al.* 1985; Taylor *et al.* 1991; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007a; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010; Toska, 2010; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Krzemiński *et al.* 2012; Mendonca *et al.* 2012). このような研究間の不一致が生じる背景として、静的ハンドグリップ運動時の CO や TPR の反応は個人によって大きく異なる可能性が考えられるが、静的ハンドグリップ運動時の CO や TPR の反応に顕著な個人差が存在するかどうかは不明である。また、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時の血圧上昇に関しても、それが CO の増加によるか、TPR の増加によるか、またはそれらの両方によるかは見解が分かれていることから (Bonde-Petersen *et al.* 1978; Nishiyasu *et al.* 1994a; Crisafulli *et al.* 2003; Eisenach *et al.* 2005; Crisafulli *et al.* 2006; Shoemaker *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Ichinose *et al.* 2013), 筋代謝受容器反射に対する CO や TPR の反応にも大きな個人差が存在する可能性があり、その差が静的ハンドグリップ運動時の CO と TPR の反応の個人差に関与しているかもしれない。さらに、PEMI による筋代謝受容器刺激時には、動脈圧受容器反射を介する反応と考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.*

1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) が起こることが報告されており、これらの反応は筋代謝受容器反射による CO 増加作用に対して拮抗的に働くと考えられることから、このような動脈圧受容器反射による拮抗作用の程度も、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応の個人差に關与する可能性が考えられる。そこで、研究課題 2-2 では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にどの程度の個人差が存在するか、また、それらの反応の個人差に筋代謝受容器反射による CO および TPR の反応の違いが關与するか、さらに、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応の個人差に動脈圧受容器反射による拮抗作用の程度が關与するか検討することを目的とし、実験を行った。

2. 方法

被験者

健康な男女 39 名 (男性 32 名, 女性 7 名) を被験者とした。被験者の平均年齢は 23.1 ± 0.4 歳, 平均体重は 63.6 ± 1.7 kg, 平均身長は 169.7 ± 1.3 cm であった (平均値 \pm SE)。被験者には事前に実験の目的, 方法および実験実施上の危険性を十分に説明し, 実験参加の同意を得た。

実験手順

被験者は, 実験前日までに一度測定室を訪れて, 静的ハンドグリップ運動および PEMI を経験し, 実験に十分に慣れた状態で当日の本実験に臨んだ。被験者には, 実験前日からアルコール類の摂取を, 実験当日はカフェイン類の摂取を避けるように指示した。また, 実験開始 2 時間前からは飲食を控えさせた。被験者は室温が 25°C に設定された測定室へ入室後, 測定用ベッドで仰臥位姿勢を保持した。まず, 各被験者の静的ハンドグリップ運動における MVC を, ハンドグリップダイナモメーター (T.K.K.5101; TAKEI, Japan) により測

定した。測定は2回行い、最も高い値を MVC として、その測定値から 50% MVC を算出した。その後、心電図測定用の電極、動脈阻血用のカフ、血圧測定用の指先カフ、血圧測定キャリブレーション用のカフ、および呼吸流量測定用のマスクを被験者に取り付け、データ採取開始まで最低 15 分間の安静を挟んだ。動脈阻血用カフ (20-94-711; VBM, Germany) は、コンプレッサー (AC0502-A1017-A2-0001; Teraoka, Japan) により SAP 以上の圧力 (>240 mmHg) で素早く膨張できるものを用い、被験者の上腕部および LBF の測定を行う側の足首に取り付けた。

実験プロトコールは研究課題 2-1 の各試行と同様であった (Figure 29A)。被験者は仰臥位で4分間安静を保持し、その後 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を1分間行った。目標とする張力 (50% MVC) および発揮張力がオシロスコープ (CS-4026; KENWOOD, Japan) に表示されるようにし、被験者はこれを見ながら静的ハンドグリップ運動を行った (Figure 29B)。静的ハンドグリップ運動終了5秒前から阻血用カフを SAP 以上の圧力で膨張させ、PEMI は4分間継続した。その後阻血を解除し、4分間の回復期 (リカバリー) の測定を行った。

被験者には、測定期間を通して 15 回/分 (0.25 Hz) の呼吸頻度および一定の V_T [実験開始前に 15 回/分の呼吸頻度で、呼吸停止等を起こさない、適切な V_T を被験者毎に調べた (0.4-0.7 L)] を保つように指示した。実際には、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO, Japan) で呼吸のタイミングを指示するとともに、オシロスコープ (TDS2002; Tektronix, USA) に呼吸量を表示して被験者が V_T を調節できるようにした。呼吸制御は、呼吸による自律神経活動への影響を測定期間中一定にする目的で行った。また、測定期間中は足首に取り付けた阻血用のカフを SAP 以上の圧力で膨張させて足部の循環を阻害した。足部の血管系には精神性の刺激に影響を受けやすい動静脈吻合を含む皮膚の血管が多く存在するため、足部の阻血を行うことにより、精神性刺激によって起こり得る LBF および LVR の変化を除外することができると考えられる。

生理的パラメーターの測定

1 心周期毎の動脈血圧, HR, SV, CO, TPR, LBF, LVR および呼吸流量を, 研究課題 2-1 と同様の方法により測定した (研究課題 2-1, 2. 方法を参照).

解析方法

解析に用いた測定データは, 安静では各測定項目の定常状態が確認された 3 分 30 秒間, 静的ハンドグリップ運動では運動終了までの 10 秒間, PEMI では運動終了時から 30 秒後以降の 3 分 30 秒間, リカバリーでは阻血解除後 30 秒以降の 3 分 30 秒間とし, それぞれの平均値を算出した. 異所性収縮が頻繁に出現した被験者 (全ての測定データの 1%以上; $n = 2$) および過度な呼吸性洞性不整脈がみられた被験者 (1 呼吸毎の RRI の変動が 400 ms 以上; $n = 2$) のデータは全ての解析から除外した. 残りの 35 名のうち, 運動時の総大腿動脈 MBV の測定に成功した被験者は 31 名であった. 本実験の LBF および LVR の経時データと, 安静時から運動時への LBF および LVR の変化量のデータは, これら 31 名から得られたものである.

安静時および PEMI 時の各 3 分 30 秒間の RRI および SAP の時系列データを用いて, 研究課題 1 と同様の方法によりパワースペクトル解析および周波数伝達関数解析を行い, RRI 変動および SAP 変動の LF および HF パワーと SAP-RRI の LF 領域における伝達関数ゲイン, 位相およびコヒーレンスを算出した (研究課題 1, 2. 方法を参照). 本実験では 1 データセグメントが 105 秒であるため, FFT の周波数分解能は約 0.0095 Hz であった. 尚, より妥当性の高い伝達関数ゲインおよび位相の測定を行うため, 本実験ではコヒーレンスの値が 0.5 以上であった周波数ポイントのデータのみ採用した.

統計処理

データは平均値と標準誤差で示した。MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の各期間 (安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時) の差の検定には繰り返しのある一元配置分散分析を用い, 事後検定には Tukey の HSD 法を使用した。パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析により得られたデータの, 安静時と PEMI 時の比較には対応のある t 検定を用いた。MAP, CO および TPR の, 安静時から運動時へ, また, 安静時から PEMI 時への変化の絶対値の CV を算出し, 運動時および PEMI 時の MAP, CO および TPR の反応の個人差の程度を評価した。相関分析の回帰直線は最小二乗法により求め, ピアソンの積率相関係数を算出した。危険率 5% 未満を有意と判定した。

3. 結果

基本パラメーター

安静時, 運動時, PEMI 時およびリカバリー時の MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の平均値を Figure 31 に示した。運動時には, SV が安静時から減少したが, HR が増加することで CO が増加し, これにより MAP の上昇が起こった。また, 運動時には LVR が安静時から増加したが, TPR は安静時から変化がみられなかった。LBF は, 安静時と運動時で差はみられなかった。PEMI 時には, MAP は安静時より高い値に維持されたが, HR, SV, CO および LVR は安静時レベルにまで戻った。また, PEMI 時の TPR と LBF は安静時より高い値を示した。リカバリー時には, SV は安静時より高い値を示し, その他の循環パラメーターは安静時との差はみられなかった。

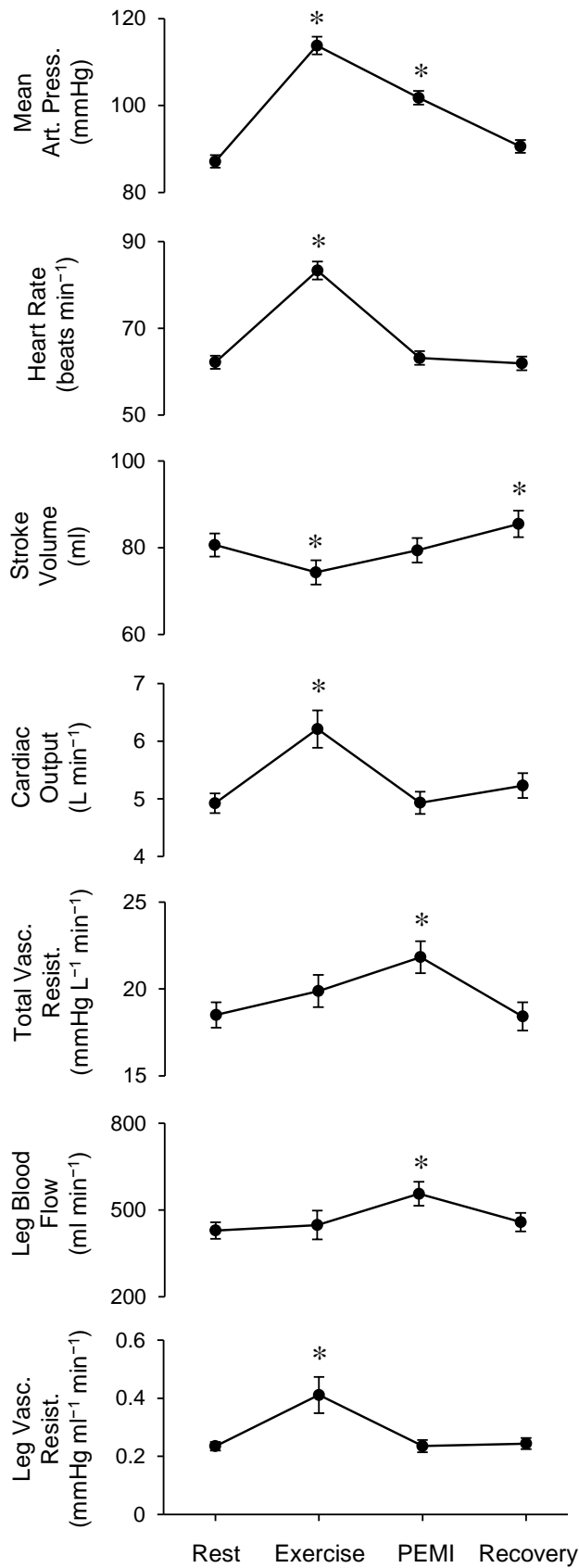


Figure 31. Average values for mean arterial pressure (Mean Art. Press.), heart rate, stroke volume, cardiac output, total peripheral vascular resistance (Total Vasc. Resist.), leg blood flow and leg vascular resistance (Leg Vasc. Resist.) during the rest, isometric handgrip exercise, PEMI and recovery periods. * $P < 0.05$ vs. rest.

パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析

安静時およびPEMI時のRRI変動およびSAP変動のパワーとSAP-RRIのLF領域における伝達関数ゲイン、位相およびコヒーレンスをTable 6に示した。PEMI時には、RRI変動のHFパワーおよびSAP-RRIのLF領域での伝達関数ゲイン(BRS)は安静時より高い値を示した。また、PEMI時には、SAP変動のLFおよびHFパワーは安静時より低い値を示し、RRI変動のLFパワーは安静時との差はみられなかった。SAP-RRIのLF領域での位相は負の値を示し、安静時とPEMI時で差はみられなかった。PEMI時のSAP-RRIのLF領域でのコヒーレンスは安静時より低い値を示したが、安静時とPEMI時どちらも0.5以上の値を示した。

Table 6. Mean values of the spectral power for RRI and SAP variability and transfer function gain, phase, and coherence for the SAP-RRI relationship during the rest and PEMI periods

	Rest	PEMI
<i>Autospectral data</i>		
RRI power, ms ²		
LF	691 ± 102	805 ± 156
HF	1,679 ± 344	2,225 ± 447*
SAP power, mmHg ²		
LF	10.2 ± 1.2	7.6 ± 1.0*
HF	5.1 ± 0.8	4.3 ± 0.6*
<i>Cross-spectral data</i>		
LF gain, ms mmHg ⁻¹	10.5 ± 1.0	12.3 ± 1.3*
LF phase, degrees	-52.8 ± 4.1	-48.1 ± 3.6
LF coherence	0.66 ± 0.02	0.61 ± 0.02*

Values are means ± SE; n = 35 subjects. LF, low-frequency range; HF, high-frequency range; PEMI, post-exercise muscle ischemia. *P < 0.05 vs. rest.

MAP, CO および TPR の反応の個人差

2名の代表的な被験者における, MAP, CO および TPR の経時変化を Figure 32 に示した. どちらの被験者も運動時および PEMI 時には MAP の上昇がみられたが, CO および TPR の反応は大きく異なるものであった. 安静時から運動時へ, また, 安静時から PEMI 時への MAP, CO および TPR の変化の分布およびそれらの変化量の被験者間 CV を Figure 33 に示した. 運動時および PEMI 時の MAP は全ての被験者において安静時から上昇し, その変化の分布は狭い範囲に集中した一方, CO および TPR の反応は安静時から増加した者と低下した者の両方を含む比較的広い分布となった. 具体的には, 運動時に, 11 名の被験者において CO は増加した一方 TPR は低下し, 19 名の被験者において CO と TPR の両方が増加し,

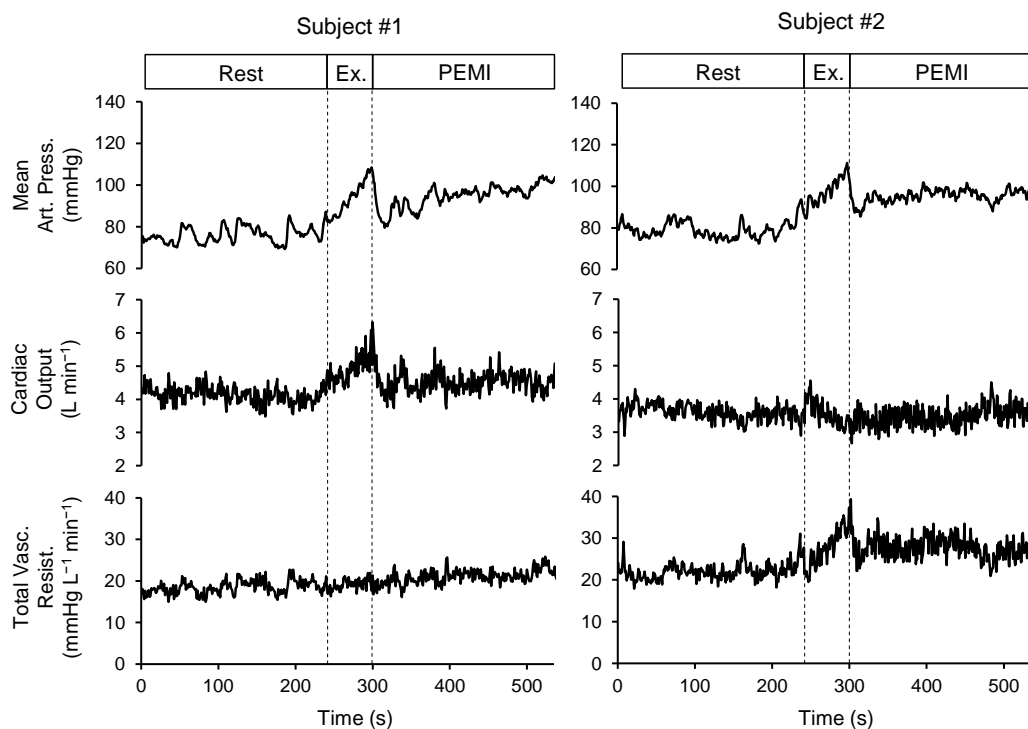


Figure 32. Example of beat-to-beat changes in Mean Art. Press., cardiac output and Total Vasc. Resist. during the rest, isometric handgrip exercise and PEMI periods in two representative subjects. The vertical dashed lines indicate the start and end of the exercise. Although similar pressor responses to the exercise and PEMI occurred in these subjects, the responses were driven solely by increased cardiac output in subject #1 and by increased Total Vasc. Resist. in subject #2.

5名の被験者においてTPRは増加した一方COは低下した。また、PEMI時に、5名の被験者においてCOは増加した一方TPRは低下し、11名の被験者においてCOとTPRの両方が増加し、19名の被験者においてTPRは増加した一方COは低下した。安静時から運動時またはPEMI時へのCOおよびTPRの変化のCVは、MAPの変化のCVの1.7~2.4倍程度であった。これらの結果は、運動時およびPEMI時のCOとTPRの反応はMAPの反応と比較して被験者間で大きな違いが存在することを意味する。

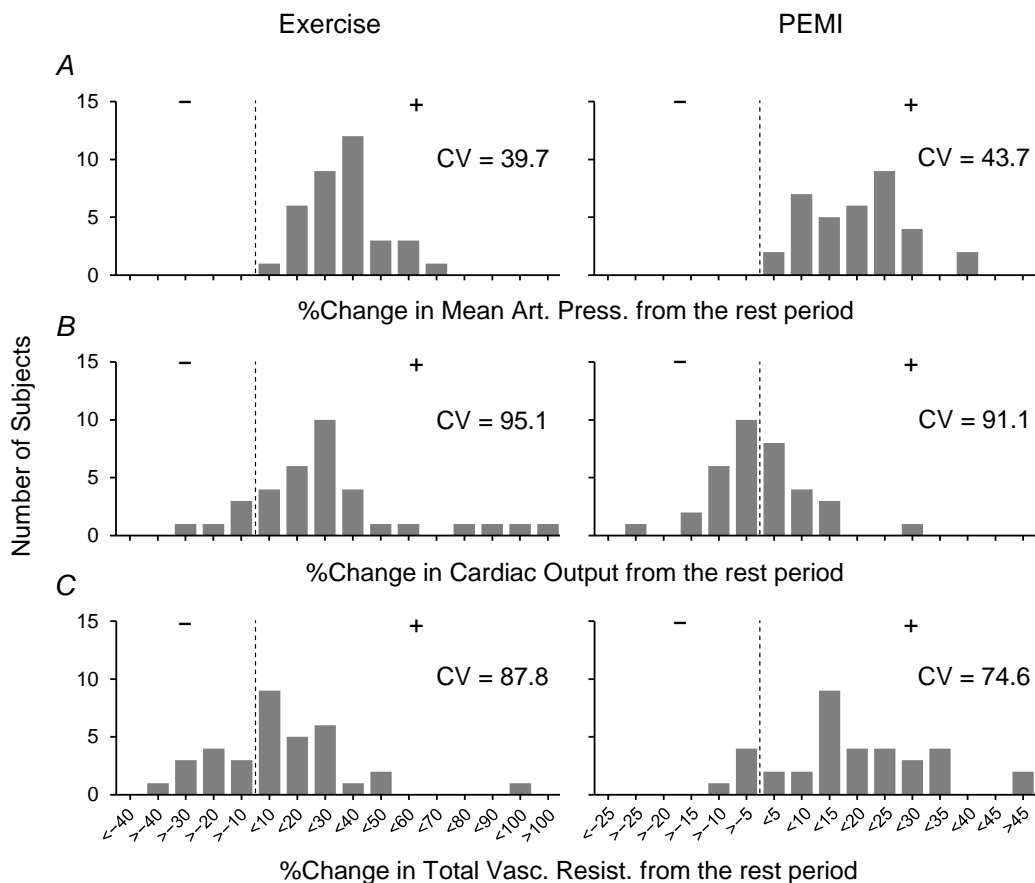


Figure 33. Distributions of %changes in Mean Art. Press. (A), cardiac output (B) and Total Vasc. Resist. (C) from the rest period to the isometric handgrip exercise (*left*) and PEMI periods (*right*), and interindividual coefficients of variation (CV) for the absolute values of those changes. Note that all subjects showed increases in Mean Art. Press. during the exercise and PEMI periods. By contrast, some subjects showed increases in cardiac output or Total Vasc. Resist. during those periods, while others showed decreases. The CVs for the changes in cardiac output and Total Vasc. Resist. are 1.7- to 2.4-fold greater than the CV for the changes in Mean Art. Press..

MAP, CO および末梢血管抵抗の各反応間の関連

運動時および PEMI 時の, MAP, CO, TPR および LVR の変化量の間を Table 7 に示した. 運動時の MAP の変化量は, 運動時の CO の変化量との間に正の相関関係を示したが, 運動時の TPR および LVR の変化量との間には相関関係はみられなかった. 一方, PEMI 時の MAP の変化量は, PEMI 時の TPR の変化量との間に正の相関関係を示したが, PEMI 時の CO および LVR の変化量との間には相関関係はみられなかった. 運動時の CO の変化量は, 運動時の TPR の変化量との間に負の相関関係を示したが, 運動時の LVR の変化量との間には相関関係はみられなかった. 一方, PEMI 時の CO の変化量は, PEMI 時の TPR および LVR の変化量, 両方との間に負の相関関係を示した. PEMI 時の TPR の変化量は, PEMI 時の LVR の変化量との間に正の相関関係を示したが, 運動時の TPR の変化量と LVR の変化量との間には相関関係はみられなかった.

Table 7 Correlations between the mean arterial pressure, cardiac output, total peripheral vascular resistance and leg vascular resistance responses during exercise and PEMI periods

	Exercise			PEMI		
	Δ Cardiac Output	Δ Total Vasc. Resist.	Δ Leg Vasc. Resist.	Δ Cardiac Output	Δ Total Vasc. Resist.	Δ Leg Vasc. Resist.
Δ Mean Art. Press.	0.375*	0.196	0.329	- 0.274	0.704**	0.294
Δ Cardiac Output	-	- 0.751**	0.014	-	- 0.809**	- 0.508**
Δ Total Vasc. Resist.	-	-	0.308	-	-	0.549**

Values are Pearson's correlation coefficients between changes in mean arterial pressure (Δ Mean Art. Press.), cardiac output (Δ Cardiac Output), total peripheral vascular resistance (Δ Total Vasc. Resist.) and leg vascular resistance (Leg Vasc. Resist.) from the rest period to the exercise and PEMI periods. For correlations between Δ Leg Vasc. Resist. and Δ Mean Art. Press., Δ Cardiac Output or Δ Total Vasc. Resist. from the rest period to the exercise period, $n = 31$ subjects; for all other correlations, $n = 35$ subjects. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$.

運動時の各循環反応と PEMI 時のそれらの反応との関連

運動時の MAP, HR, SV, CO, TPR, LBF および LVR の変化量と, PEMI 時のそれらの変化量との関係を Figure 34 に示した. 運動時の MAP, SV, CO および TPR の変化量は, PEMI 時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示した. 運動時の LVR の変化量は, PEMI 時の LVR の変化量との間に正の相関関係を示す傾向がみられたが, 統計的に有意な相関関係ではなかった ($P = 0.072$). 運動時の HR および LBF の変化量は, PEMI 時のそれらの変化量との間に相関関係はみられなかった.

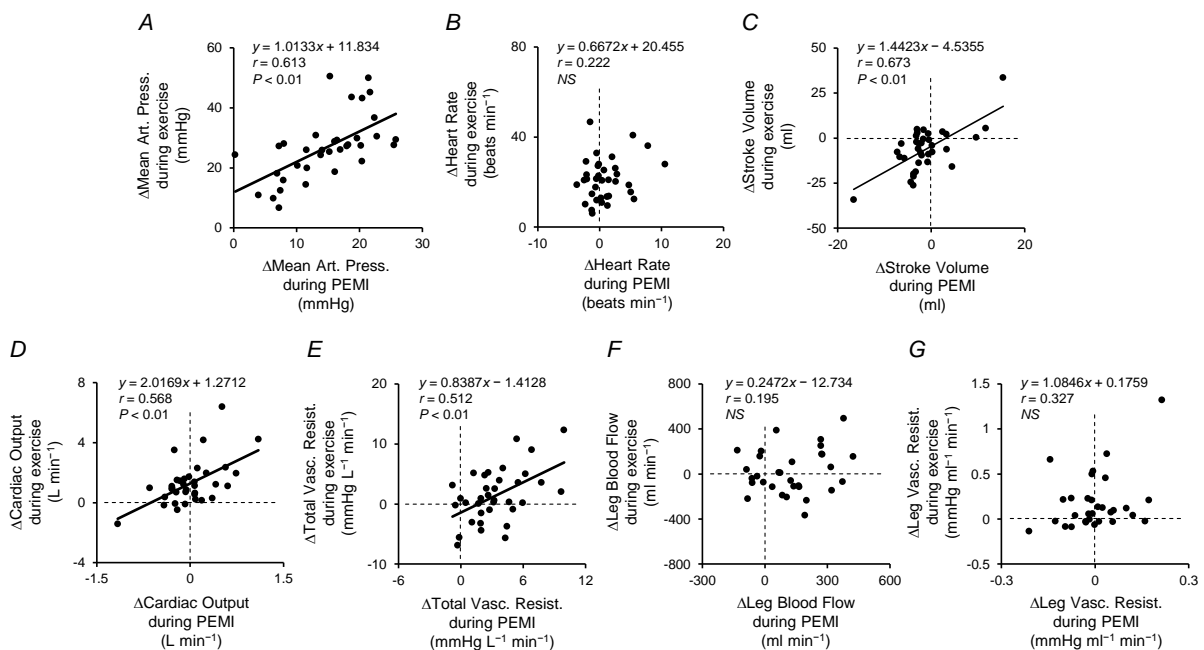


Figure 34. Relationships between isometric handgrip exercise-induced changes in Mean Art. Press. (A), heart rate (B), stroke volume (C), cardiac output (D), Total Vasc. Resist. (E), leg blood flow (F) and Leg Vasc. Resist. (G) and PEMI-induced changes in those variables. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

CO の反応と心臓自律神経応答および動脈圧受容器反射機能との関係

運動時および PEMI 時の CO の変化量と, PEMI 時の RRI 変動のパワーおよび SAP-RRI の LF 領域での伝達関数ゲイン (BRS) の変化量との関係を Figure 35 に示した. PEMI 時の CO の変化量は, RRI 変動の HF パワー (心臓副交感神経活動の指標) および BRS の変化量との間に負の相関関係を示したが, RRI 変動の LF パワーの変化量との間には相関関係はみられなかった. 運動時の CO の変化量は, RRI 変動のパワー (LF および HF) および BRS の変化量との間に相関関係はみられなかった.

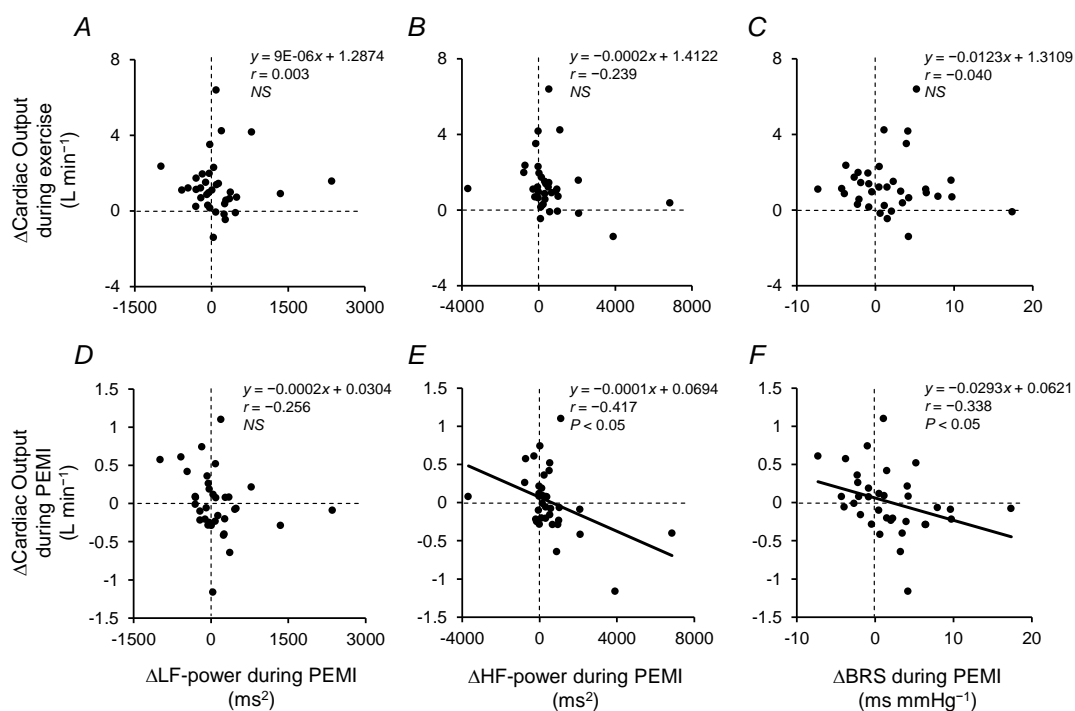


Figure 35. Relationships between the exercise- or PEMI-induced changes in cardiac output and PEMI-induced changes in spectral power for R-R interval variability in the low-frequency (LF) (A-D) and high-frequency range (HF) (B-E) or cardiac baroreflex sensitivity (BRS) (C-F). Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

4. 考察

本実験の結果より、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応には、MAP の反応の 2 倍以上の個人差が存在することが明らかになった。また、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応と TPR の反応との間には負の相関関係があることが示された。さらに、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応は、PEMI による筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。これらの結果から、1) 静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応の程度は負の比例関係にあること、また、2) それらの反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが示唆される。

静的ハンドグリップ運動時にみられる血圧上昇が、CO の増加によって起こるか、TPR の増加によって起こるか、またはそれら両方の増加によって起こるかは研究間において見解が一致しておらず (Lind *et al.* 1964; MacDonald *et al.* 1966; Martin *et al.* 1974; Stefadouros *et al.* 1974; Bergenwald *et al.* 1981; Lewis *et al.* 1985; Taylor *et al.* 1991; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007a; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010; Toska, 2010; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Krzemiński *et al.* 2012; Mendonca *et al.* 2012), この背景には、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応における大きな個人差の存在があると予想した。本実験において、静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差は、MAP の反応の個人差の約 2 倍ほどであったという結果は、この考えを強く支持するものである。また、本実験において、静的ハンドグリップ運動時に CO が大きく増加する者ほど、TPR の増加は小さいという関係性が明らかとなった。このような、一方が大きく増加する者は、もう一方の増加は小さいという CO と TPR の関係性により、結果として MAP の反応の個人差の程度が比較的小さくなるのであろう。また、本実験において得られたこれらの結果は、運動時に血圧は制御対象となる一方、CO および TPR は血圧が目

標となる値になるために変化するパラメーターであることを示唆する。静的ハンドグリップ運動時には、動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントが高い血圧値にリセットされ、それに伴い、新しいオペレーティングポイントまで血圧が上昇するように自律神経活動が調節されると考えられており (Ebert, 1986; Kamiya *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2006), 本実験の結果は、その新たに設定されたオペレーティングポイントまで血圧を上昇させる生理的な方略が、個人によって一様ではないことを示唆する。さらに、この時に動脈圧受容器反射は、血圧を目標水準に維持するために、CO または TPR の増加を抑制するように作用していると推察される。例えば、CO が大きく増加する者は、動脈圧受容器反射が末梢血管収縮反応を抑制して TPR の増加を低減させ、オペレーティングポイントを超えるような過剰な血圧上昇を防止するように働いているのかもしれない。しかしながら、本実験でみられたような静的ハンドグリップ運動時の血圧反応の個人差と、CO および TPR の反応の個人差との違いが、実際にこのような機序によって生じているかどうかは不明であり、今後の研究による解明が必要である。

静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の顕著な個人差の成因を探るため、本実験において筋代謝受容器反射による CO 増加反応および末梢血管収縮反応を検討した。先行研究において、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時の血圧上昇が、CO の増加によるか、TPR の増加によるか、またはそれらの両方によるかは見解が分かれていることから (Bonde-Petersen *et al.* 1978; Nishiyasu *et al.* 1994a; Crisafulli *et al.* 2003; Eisenach *et al.* 2005; Crisafulli *et al.* 2006; Shoemaker *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Ichinose *et al.* 2013), 筋代謝受容器反射に対する CO や TPR の反応にも、静的ハンドグリップ運動に対するそれらの反応と同様、大きな個人差が存在すると推測した。本実験の結果はその考えを支持するものであり、さらに、PEMI による筋代謝受容器刺激時に CO または TPR が大きく増加する者ほど、静的ハンドグリップ運動時にそれらのパラメーターが大きく増加するという関係性を示唆するものであった。したがって、静的ハ

ハンドグリップ運動時に CO と TPR がどの程度増加するかは、筋代謝受容器反射に対する CO 増加反応と末梢血管収縮反応の強さが関係していると考えられる。本実験からは筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応に個人差が生じるメカニズムは不明であるが、これらの個人差は様々な要因が複合的に作用した結果であると推測される。例えば、先行研究において、筋代謝受容器刺激時の循環反応は活動筋の筋線維組成や被験者の体力水準の違いによって影響を受ける可能性が示唆されている (Fisher & White, 2004)。さらに、筋代謝受容器 (グループ III, IV 求心性神経の末端部) の数や反応性、求心性神経入力との統合、中枢神経系における自律神経活動の調節、 α -および β -アドレナリン受容体機能を含む末端器官の反応性等の違いも (Eisenach *et al.* 2005; Masuki *et al.* 2006; Kiviniemi *et al.* 2012)、筋代謝受容器反射に対する循環反応に個人差が生じる要因であるかもしれない。

本実験において、静的ハンドグリップ運動時の LBF および LVR の反応は、PEMI 時のそれらの反応との間に有意な相関関係はみられなかったが、LVR に関しては、静的ハンドグリップ運動時の反応と PEMI 時の反応との間に正の相関関係を示す傾向がみられた ($P = 0.072$)。このことから、静的ハンドグリップ運動時の下肢、すなわち非活動肢における血管応答の個人差には、筋代謝受容器反射に対する末梢血管収縮反応がある程度関与するのではないかと考えられる。しかしながら、静的ハンドグリップ運動時の LBF および LVR の反応と PEMI 時のそれらの反応との間の関係は、静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応と PEMI 時のその反応との間の関係よりも明らかに弱いものであった。したがって、静的ハンドグリップ運動時の下肢の血管応答の個人差は、必ずしも他の部位の血管応答の個人差と同様の傾向を示すわけではないようである。静的ハンドグリップ運動時の CO の反応は TPR の反応との間に強い関連がみられたにもかかわらず、LVR の反応との間には関連がみられなかったという本実験の結果は、このような下肢の血管応答の個人差と他の部位での血管応答の個人差の相違によって説明されるのかもしれない。このような下肢における部位特異的な血管応答が生じる原因は明らかではないが、非神経性の血管調節メカニズムが関与

しているかもしれない。先行研究において、静的ハンドグリップ運動時の下肢における血管収縮反応には、血管局所における筋原性応答が大きく貢献する可能性が考えられている (Shoemaker *et al.* 2000)。さらに、静的ハンドグリップ運動時の非活動肢における血管応答は、 β_2 -アドレナリン受容体の活性化や血管内皮由来の一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の放出等の血管拡張性の要因によって影響を受ける可能性も示唆されている (Reed *et al.* 2000)。これらのことから、静的ハンドグリップ運動に対する末梢血管応答の個人差を決定する主なメカニズムは、下肢における血管と他の部位における血管では異なる可能性が考えられる。

筋代謝受容器反射による血圧上昇反応に対して、動脈圧受容器反射が拮抗的に作用すると考えられている (Scherrer *et al.* 1990; Sheriff *et al.* 1990; Kim *et al.* 2005)。このことから、筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用の程度も、静的ハンドグリップ運動時にみられる CO の反応の顕著な個人差に関与することが予想された。先行研究において、ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時には、この時の血圧上昇が動脈圧受容器を負荷した結果として起こると考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.* 1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) がみられることが報告されている。これら心臓副交感神経活動の亢進や BRS の増加は、筋代謝受容器反射による HR 増加作用を抑制するように働くと考えられる。この考えと一致し、研究課題 1 において、PEMI 時に心臓副交感神経活動の亢進や BRS の増加の程度が大きい者ほど、PEMI 時に HR が大きく低下するという関係性が明らかになったが、さらに、そのような者においては PEMI 時の CO も大きく低下するという関係性が本実験において示された。一方、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応に関しては、研究課題 1 における静的ハンドグリップ運動時の HR の反応と同様、PEMI 時の心臓副交感神経活動の反応や BRS の反応との間に関係性はみられなかった。この原因としては、研究課題 1 の場合と同様に、静的ハンドグリップ運動時には心臓副交感神経活動の低下とともに筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用も減弱する可能性が考えられ、その結果、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応の個人差には、その減弱した動脈圧受容

器反射による拮抗作用よりも筋代謝受容器反射による CO 増加反応の方が強く関係するのかもしれない。しかしながら、本実験においては、PEMIにより選択的に筋代謝受容器を刺激した状況での動脈圧受容器反射による拮抗作用に焦点を当て、また、動脈圧受容器反射による心臓に対する調節のみの検討を行った。したがって、今後、静的ハンドグリップ運動時に、末梢血管に対する調節を含む動脈圧受容器反射機能がどのように変化するかを評価することにより、静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差の背景にあるメカニズムをさらに明らかにできると考えられる。

研究の限界

本実験において、静的ハンドグリップ運動時の CO と TPR の反応に顕著な個人差がみられ、それらの反応の程度には負の相関関係がみられた。しかしながら、相関分析の結果は因果関係を表すものではなく、あくまで要因間の関係性を示唆するものである。したがって、CO の反応の個人差と TPR の反応の個人差のどちらが原因でどちらが結果であるかは不明である。また、本実験では、静的ハンドグリップ運動に対する CO と TPR の反応の個人差に関連する循環調節メカニズムとして、筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射のみに焦点を当てた。しかしながら、それらの反応の個人差には神経性および非神経性のメカニズムを含むその他の様々な要因が複合的に関与すると考えられる。したがって、それらの反応の個人差の背景にあるメカニズムを深く理解するためには、今後のさらなる研究が必要であろう。

5. まとめ

本実験では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にどの程度の個人差が存在するか、また、それらの反応の個人差に筋代謝受容器反射による CO および TPR の

反応の違いが関与するか、さらに、静的ハンドグリップ運動時の CO の反応の個人差に動脈圧受容器反射による拮抗作用の程度が関与するか検討した。本実験における主な結果は以下の通りである。1) 静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応には、MAP の反応の 2 倍以上の個人差が存在し、その CO の反応と TPR の反応との間には負の相関関係がみられた。また、2) 静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応は、PEMI による筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。一方、3) 静的ハンドグリップ運動時の CO の反応は、PEMI 時の心臓副交感神経活動の反応および BRS の反応との間に相関関係はみられなかった。

以上の結果から、静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応の程度は負の比例関係にあること、また、それらの反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが示唆された。

VII 研究課題 3

静的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度

および成因の経時的変化

1. 目的

研究課題 2-2 より、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応の程度は負の比例関係にあること、また、それらの反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが明らかになった。しかしながら、研究課題 2-2 では 1 分間の静的ハンドグリップ運動終了直前における CO および TPR の反応の個人差に焦点を当てていたため、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差の程度や成因が運動中に経時的に変化するかどうかは明らかではない。筋代謝受容器反射には閾値が存在することや (Nishiyasu *et al.* 1994b)、動脈圧受容器反射による循環調節機能は運動時間の経過に伴い変化すること (Ichinose *et al.* 2006) が示唆されており、静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差に関連する循環調節メカニズムは、運動時間の経過に伴い変化する可能性が考えられる。そこで、研究課題 3 では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差の程度と、それらの反応の個人差に対する筋代謝受容器反射および動脈圧受容器反射の関与が、運動中に経時的に変化するか検討することを目的とし、実験を行った。

2. 方法

被験者

健康な男女 28 名 (男性 26 名, 女性 2 名) を被験者とした。被験者の平均年齢は 23.1 ± 0.4 歳, 平均体重は 66.2 ± 2.1 kg, 平均身長は 171.9 ± 1.4 cm であった (平均値 \pm SE)。被験者には事前に実験の目的, 方法および実験実施上の危険性を十分に説明し, 実験参加の同意を得た。

実験手順

被験者は, 実験前日までに一度測定室を訪れて, 静的ハンドグリップ運動および PEMI を経験し, 実験に十分に慣れた状態で当日の本実験に臨んだ。被験者には, 実験前日からアルコール類の摂取を, 実験当日はカフェイン類の摂取を避けるように指示した。また, 実験開始 2 時間前からは飲食を控えさせた。被験者は室温が 25°C に設定された測定室へ入室後, 測定用ベッドで仰臥位姿勢を保持した。まず, 各被験者の静的ハンドグリップ運動における MVC を, ハンドグリップダイナモメーター (T.K.K.5101; TAKEI, Japan) により測定した。測定は 2 回行い, 最も高い値を MVC として, その測定値から 50% MVC を算出した。その後, 心電図測定用の電極, 動脈阻血用のカフ, 血圧測定用の指先カフ, 血圧測定キャリブレーション用のカフ, および呼吸流量測定用のマスクを被験者に取り付け, データ採取開始まで最低 15 分間の安静を挟んだ。動脈阻血用カフ (20-94-711; VBM, Germany) は, コンプレッサー (AC0502-A1017-A2-0001; Teraoka, Japan) により SAP 以上の圧力 (>240 mmHg) で素早く膨張できるものを用い, 被験者の上腕部および LBF の測定を行う側の足首に取り付けた。

実験プロトコールを Figure 36 に示す。被験者は仰臥位で 4 分間安静を保持し, その後 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を開始した。運動継続時間は 15 秒, 30 秒, 45 秒, 60 秒および疲労困憊までの 5 条件で行った。目標とする張力 (50% MVC) および発揮張力がオシロスコープ (CS-4026; KENWOOD, Japan) に表示されるようにし, 被験者はこれを見ながら静的ハンドグリップ運動を行った (Figure 29B)。疲労困憊まで運動を継続させる条件

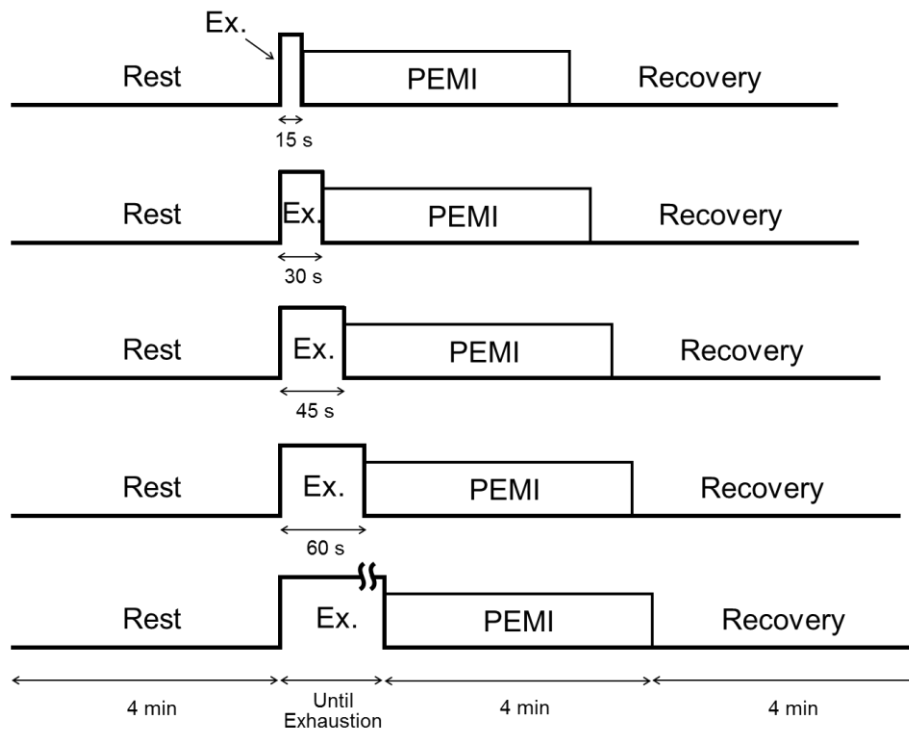


Figure 36. General experimental protocol. Ex., isometric handgrip exercise; PEMI, post-exercise muscle ischemia.

においては運動開始時から、またその他の条件においては運動終了 5 秒前から阻血用カフを SAP 以上の圧力で膨張させ、PEMI は 4 分間継続した。その後阻血を解除し、4 分間の回復期 (リカバリー) の測定を行った。各条件の測定を行う順序は無作為とし、一つの測定終了後、20 分以上の間隔をあけてから次の測定を行った。

被験者には、測定期間を通して 15 回/分 (0.25 Hz) の呼吸頻度および一定の V_T [実験開始前に 15 回/分の呼吸頻度で、呼吸停止等を起こさない、適切な V_T を被験者毎に調べた (0.4-0.7 L)] を保つように指示した。実際には、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO, Japan) で呼吸のタイミングを指示するとともに、オシロスコープ (TDS2002; Tektronix, USA) に呼吸量を表示して被験者が V_T を調節できるようにした。呼吸制御は、呼吸による

自律神経活動への影響を測定期間中一定にする目的で行った。また、測定期間中は足首に取り付けた阻血用のカフを SAP 以上の圧力で膨張させて足部の循環を阻害した。足部の血管系には精神性の刺激に影響を受けやすい動静脈吻合を含む皮膚の血管が多く存在するため、足部の阻血を行うことにより、精神性刺激によって起こり得る LBF および LVR の変化を除外することができると考えられる。

生理的パラメーターの測定

1 心周期毎の動脈血圧, HR, SV, CO, TPR および呼吸流量を, 研究課題 2-1 と同様の方法により測定した (研究課題 2-1, 2. 方法を参照)。

解析方法

解析に用いた測定データは, 安静では各測定項目の定常状態が確認された 3 分 30 秒間, 静的ハンドグリップ運動では各条件の運動終了までの 10 秒間, PEMI では運動終了時から 30 秒後以降の 3 分 30 秒間とし, それぞれの平均値を算出した。

安静時および PEMI 時の各 3 分 30 秒間の RRI および SAP の時系列データを用いて, 研究課題 1 と同様の方法によりパワースペクトル解析および周波数伝達関数解析を行い, RRI 変動および SAP 変動の LF および HF パワーと SAP-RRI の LF 領域における伝達関数ゲイン, 位相およびコヒーレンスを算出した (研究課題 1, 2. 方法を参照)。本実験では 1 データセグメントが 105 秒であるため, FFT の周波数分解能は約 0.0095 Hz であった。尚, より妥当性の高い伝達関数ゲインおよび位相の測定を行うため, 本実験ではコヒーレンスの値が 0.5 以上であった周波数ポイントのデータのみ採用した。異所性収縮が頻繁に出現した被験者 (全ての測定データの 1% 以上; $n = 1$) および過度な呼吸性洞性不整脈がみられた被験者 (1 呼吸毎の RRI の変動が 400 ms 以上; $n = 2$) のデータはパワースペクトル解析および周波数伝達関数解析から除外した。

統計処理

データは平均値と標準誤差で示した。MAP, HR, SV, CO および TPR の条件間および各期間 (安静時, 運動時および PEMI 時) の差の検定には繰り返しのある二元配置分散分析を用い, 事後検定には Tukey の HSD 法を使用した。パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析により得られたデータの, 安静時と PEMI 時の比較には対応のある t -検定を用いた。MAP, CO および TPR の, 安静時から運動時への変化の絶対値の CV を算出し, 運動時の MAP, CO および TPR の反応の個人差の程度を評価した。相関分析の回帰直線は最小二乗法により求め, ピアソンの積率相関係数を算出した。危険率 5%未満を有意と判定した。

3. 結果

基本パラメーター

各条件における安静時, 運動時および PEMI 時の MAP, HR, SV, CO および TPR の平均値を Figure 37 に示した。運動時には, MAP, HR および CO がいずれの条件においても安静時から増加し, その増加の程度は運動継続時間が長いほど大きかった。また, 15 秒, 45 秒および 60 秒間の運動時には SV が安静時から減少した。運動時の TPR は, いずれの条件においても安静時との差はみられなかった。PEMI 時には, 運動継続時間が 30 秒以上の条件において MAP が安静時より高い状態に維持され, それらの条件での MAP の値は運動継続時間の延長に伴い漸増した。また, PEMI 時には, 運動継続時間が 45 秒以上の条件において TPR が安静時から増加した。PEMI 時の HR, SV および CO は, いずれの条件においても安静時との差はみられなかった。

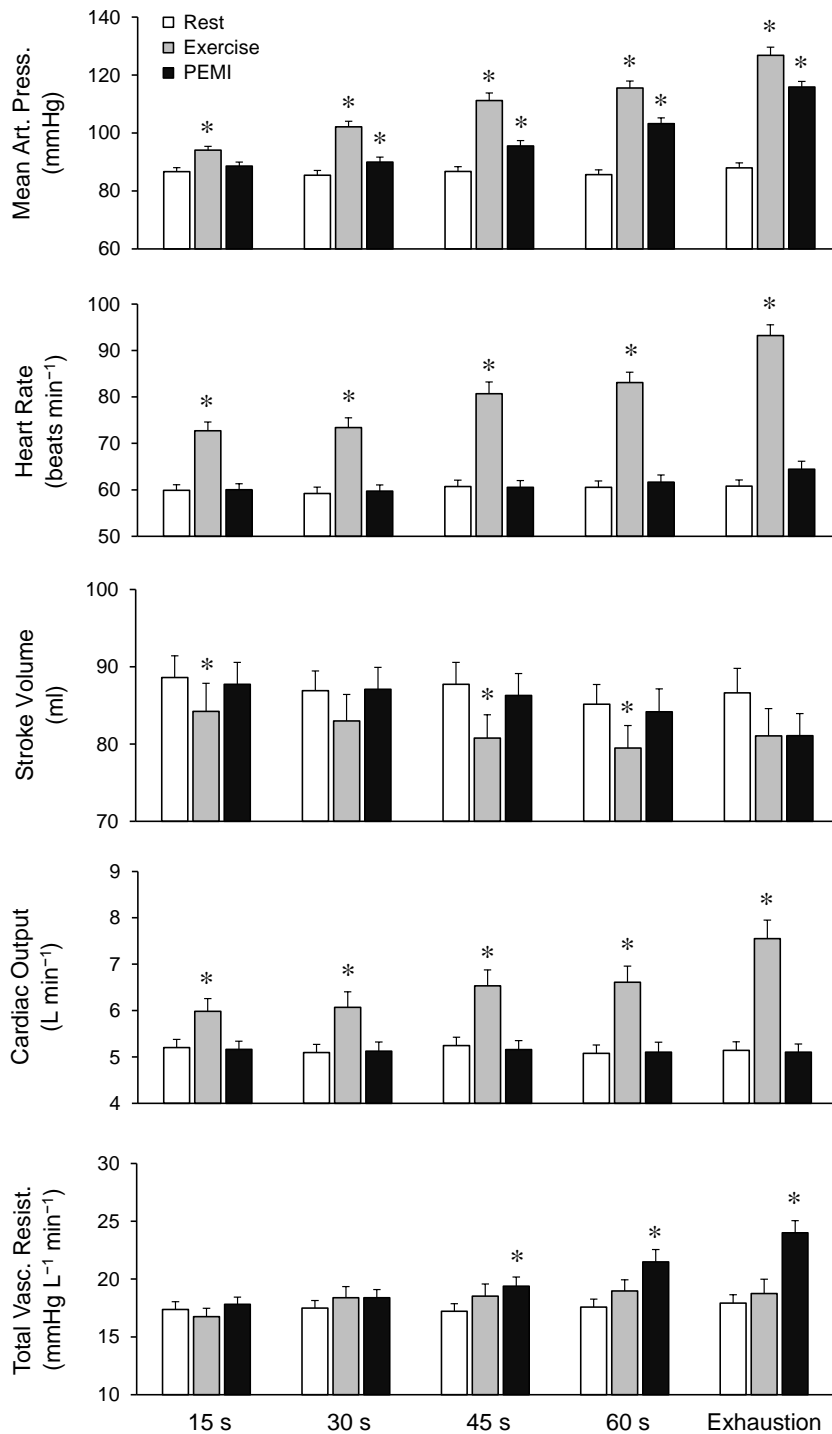


Figure 37. Average values for mean arterial pressure (Mean Art. Press.), heart rate, stroke volume, cardiac output and total peripheral vascular resistance (Total Vasc. Resist.) during the rest, isometric handgrip exercise and PEMI periods in each trial. * $P < 0.05$ vs. rest.

パワースペクトル解析および周波数伝達関数解析

各条件における安静時およびPEMI時のRRI変動およびSAP変動のパワーとSAP-RRIのLF領域における伝達関数ゲイン、位相およびコヒーレンスをTable 8に示した。RRI変動のLFパワーは、運動継続時間が60秒の条件でのPEMI時に安静時より高い値を示した。RRI変動のHFパワーは、運動継続時間が45秒以上の条件でのPEMI時に安静時より高い値を示した。SAP変動のLFパワーは、運動継続時間が30秒および45秒の条件でのPEMI時に安静時より低い値を示し、SAP変動のHFパワーは、いずれの条件においても安静時とPEMI時で差はみられなかった。SAP-RRIのLF領域での伝達関数ゲイン(BRS)は、運動継続時間が60秒以上の条件でのPEMI時に安静時より高い値を示し、運動継続時間が45秒の条件でのPEMI時に安静時より高くなる傾向を示した($P = 0.066$)。SAP-RRIのLF領域での位相は、運動継続時間が45秒の条件でのPEMI時に安静時より高い値を示し、また、全ての条件における安静時とPEMI時で負の値を示した。SAP-RRIのLF領域でのコヒーレンスは、運動継続時間が30秒の条件でのPEMI時に安静時より低い値を示し、また、全ての条件における安静時とPEMI時で0.5以上の値を示した。

Table 8. Mean values of the spectral power for RRI and SAP variability and transfer function gain, phase, and coherence for the SAP-RRI relationship during the rest and PEMI periods in each trial

	15 s		30 s		45 s		60 s		Exhaustion	
	Rest	PEMI	Rest	PEMI	Rest	PEMI	Rest	PEMI	Rest	PEMI
<i>Autospectral data</i>										
RRI power, ms ²										
LF	781 ± 134	633 ± 85	759 ± 118	604 ± 125	780 ± 143	681 ± 135	589 ± 87	876 ± 200*	782 ± 145	1105 ± 280
HF	1,273 ± 236	1,208 ± 229	1,155 ± 227	1,249 ± 233	922 ± 148	1,565 ± 310*	1,246 ± 275	1,761 ± 337*	1,125 ± 201	1,718 ± 346*
SAP power, mmHg ²										
LF	10.8 ± 1.2	11.6 ± 1.5	12.4 ± 1.8	9.7 ± 1.3*	14.3 ± 2.8	9.9 ± 1.6*	9.5 ± 1.4	8.0 ± 1.0	10.6 ± 1.4	8.0 ± 0.9
HF	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.7 ± 0.5	4.0 ± 0.5	3.5 ± 0.4	3.4 ± 0.6	3.7 ± 0.4	3.6 ± 0.5	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4
<i>Cross-spectral data</i>										
LF gain, ms mmHg ⁻¹	10.3 ± 0.9	9.5 ± 1.0	10.0 ± 1.1	9.8 ± 1.1	9.0 ± 0.8	10.2 ± 1.0	9.8 ± 1.0	11.7 ± 1.4*	9.7 ± 1.1	12.2 ± 1.5*
LF phase, degrees	-50 ± 5.4	-49.8 ± 2.8	-52.7 ± 4.8	-45.9 ± 4.5	-54.8 ± 3.7	-43.9 ± 4.6*	-58 ± 4.9	-51.6 ± 4.1	-54.4 ± 4.3	-60.8 ± 3.6
LF coherence	0.62 ± 0.02	0.61 ± 0.03	0.67 ± 0.02	0.59 ± 0.03*	0.63 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.64 ± 0.02	0.63 ± 0.03	0.65 ± 0.03	0.66 ± 0.03

Values are means ± SE; n = 25 subjects. LF, low-frequency range; HF, high-frequency range; PEMI, post-exercise muscle ischemia. * $P < 0.05$ vs. rest.

MAP, CO およびTPR の反応の個人差

各条件における安静時から運動時への MAP, CO および TPR の変化の被験者間 CV を Table 9 に示した. 安静時から運動時への CO および TPR の変化の CV は, 運動継続時間が 15 秒の条件においては MAP の変化の CV と顕著な違いはみられなかったが (0.8 ~ 1.1 倍), 運動継続時間が 30 秒以上の条件においては MAP の変化の CV の 1.8 ~ 2.8 倍と顕著に大きな値を示した. これらの結果は, 30 秒以上の運動時の CO と TPR の反応は MAP の反応と比較して被験者間で大きな違いが存在することを意味する.

Table 9. *Interindividual coefficients of variation for the absolute values of changes in mean arterial pressure, cardiac output and total peripheral vascular resistance from the rest period to the exercise period in each trial*

	15 s	30 s	45 s	60 s	Exhaustion
Δ Mean Art. Press. CV, %	73.9	39.1	46.3	38.4	30.1
Δ Cardiac Output CV, %	82.6	109.5	92.1	91.3	74.7
Δ Total Vasc. Resist. CV, %	57.4	75.4	86.5	67.6	81.5

Values are coefficients of variation of the absolute values of the isometric handgrip exercise-induced changes in mean arterial pressure (Δ Mean Art. Press. CV), cardiac output (Δ Cardiac Output CV) and total peripheral vascular resistance (Δ Total Vasc. Resist. CV); $n = 28$ subjects.

MAP, CO および末梢血管抵抗の各反応間の関連

各条件における運動時の MAP, CO および TPR の変化量との関係を Figure 38 に示した. 15 秒間の運動時には MAP の変化量と TPR の変化量との間に正の相関関係がみられ, 45 秒間の運動時には MAP の変化量と CO の変化量との間に正の相関関係がみられた. また, 全ての条件において運動時の CO の変化量と TPR の変化量との間に負の相関関係がみられた.

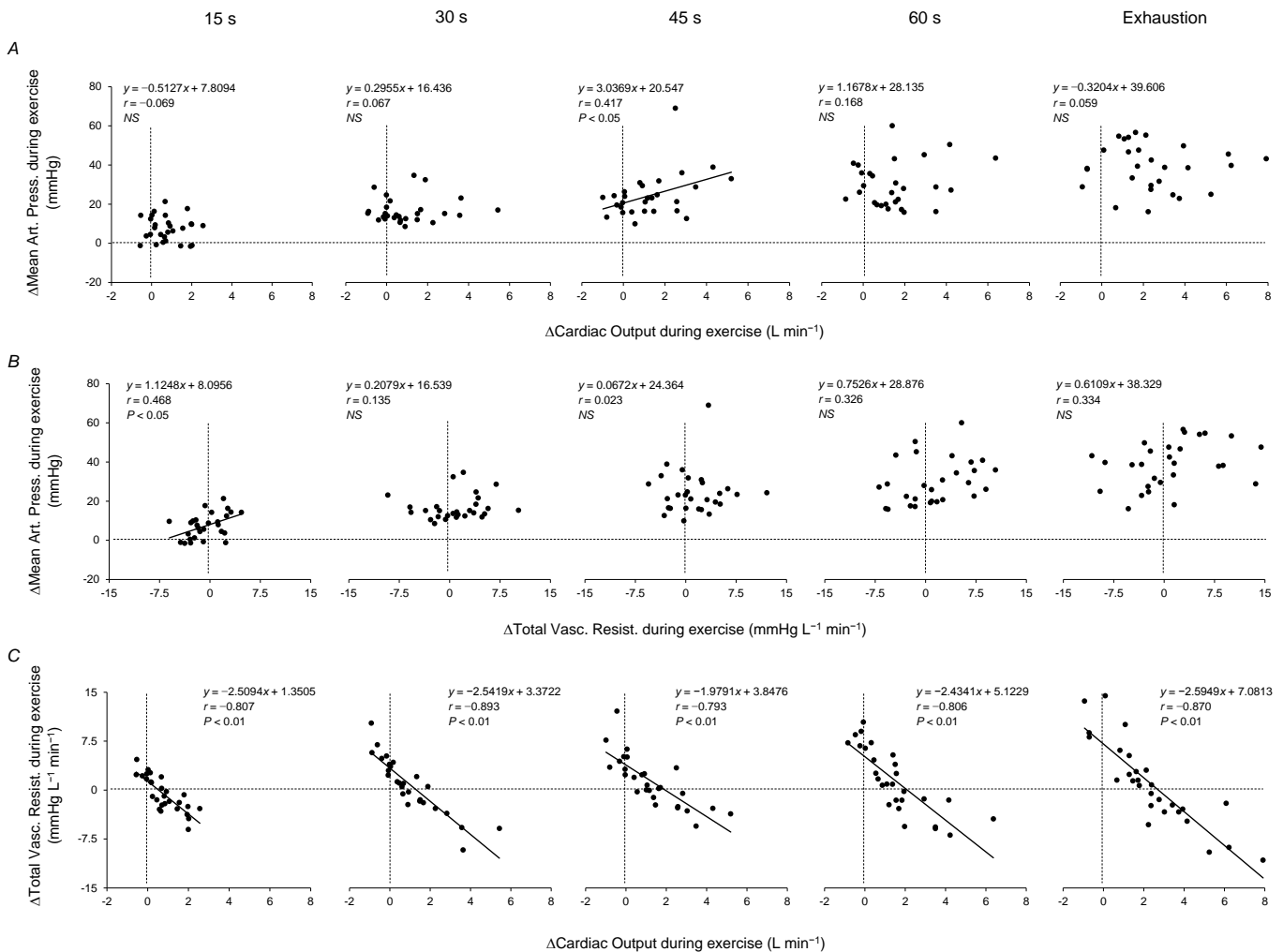


Figure 38. Relationships between the Mean Art. Press., cardiac output and Total Vasc. Resist. responses (A: Mean Art. Press. and cardiac output; B: Mean Art. Press. and Total Vasc. Resist.; C: cardiac output and Total Vasc. Resist.) during isometric handgrip exercise in each trial. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

条件間における運動時の各循環反応の関連

条件間における運動時の MAP, HR, SV, CO および TPR の変化量の関係を Table 10 に示した. 15 秒間の運動時の MAP および HR の変化量は, 30 秒以上の運動時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示した. 15 秒間の運動時の CO の変化量は, 30 秒, 45 秒および 60 秒間の運動時の CO の変化量との間に正の相関関係を示したが, 疲労困憊までの運

動時の CO の変化量との間には相関関係はみられなかった。15 秒間の運動時の SV および TPR の変化量は、30 秒以上の運動時のそれらの変化量との間に相関関係はみられなかった。いずれの循環パラメーターにおいても、30 秒間の運動時の変化量は 45 秒以上の運動時の変化量との間に、45 秒間の運動時の変化量は 60 秒以上の運動時の変化量との間に、60 秒間の運動時の変化量は疲労困憊までの運動時の変化量との間に正の相関関係を示した。

Table 10. *Correlations between the cardiovascular responses during isometric handgrip exercise sustained for 15s, 30s, 45s, 60s and until exhaustion*

	30 s	45 s	60 s	Exhaustion
ΔMean Art. Press.				
15 s	0.447*	0.524**	0.433*	0.467*
30 s	—	0.654**	0.731**	0.437*
45 s	—	—	0.801**	0.469*
60 s	—	—	—	0.489**
ΔHeart Rate				
15 s	0.765**	0.604**	0.689**	0.434*
30 s	—	0.781**	0.884**	0.752**
45 s	—	—	0.854**	0.757**
60 s	—	—	—	0.817**
ΔStroke Volume				
15 s	0.186	-0.234	-0.076	-0.268
30 s	—	0.507**	0.617**	0.412*
45 s	—	—	0.554**	0.627**
60 s	—	—	—	0.656**
ΔCardiac Output				
15 s	0.530**	0.376*	0.401*	0.052
30 s	—	0.737**	0.829**	0.662**
45 s	—	—	0.763**	0.588**
60 s	—	—	—	0.704**
ΔTotal Vasc. Resist.				
15 s	0.325	0.313	0.316	0.120
30 s	—	0.670**	0.790**	0.660**
45 s	—	—	0.711**	0.618**
60 s	—	—	—	0.753**

Values are Pearson's correlation coefficients between changes in Mean Art. Press., heart rate, stroke volume, cardiac output or Total Vasc. Resist. from the rest period to the exercise period in each trial; $n = 28$ subjects. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$.

運動時の各循環反応と PEMI 時のそれらの反応との関連

各条件における運動時の MAP, HR, SV, CO および TPR の変化量と, PEMI 時のそれらの変化量との関係を Figure 39 に示した. 運動時の MAP の変化量は, 運動継続時間が 30 秒以上の条件において, PEMI 時の MAP の変化量との間に正の相関関係を示した. 運動時の SV および CO の変化量は, 運動継続時間が 60 秒以上の条件において, PEMI 時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示した. 運動時の TPR の変化量は, 運動継続時間が 15 秒, 60 秒および疲労困憊までの条件において, PEMI 時の TPR の変化量との間に正の相関関係を示した. 運動時の HR の変化量は, いずれの条件においても PEMI 時の HR の変化量との間に相関関係はみられなかった.

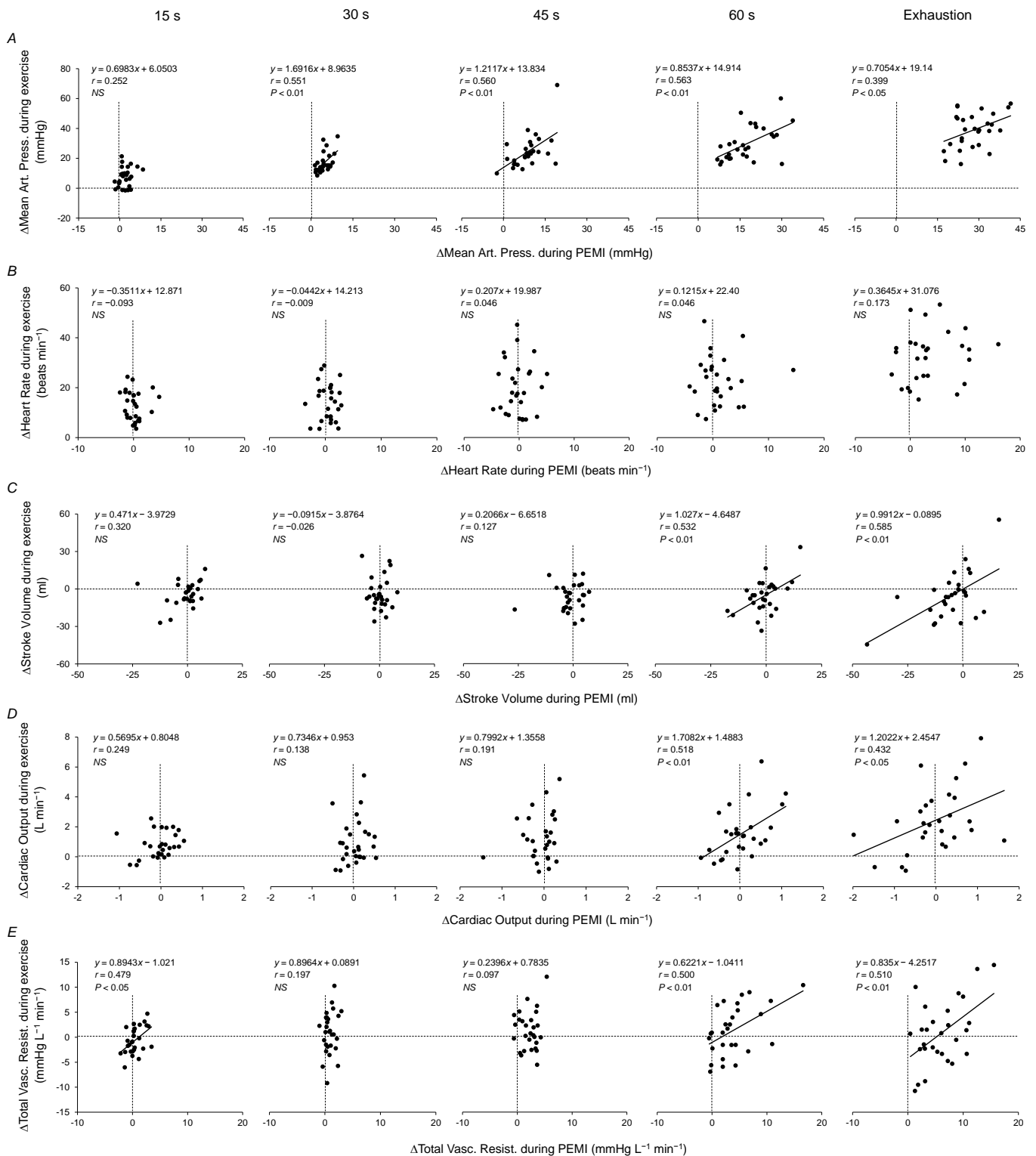


Figure 39. Relationships between isometric handgrip exercise-induced changes in Mean Art. Press. (A), heart rate (B), stroke volume (C), cardiac output (D) and Total Vasc. Resist. (E) and PEMI-induced changes in those variables in each trial. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

CO の反応と心臓自律神経応答および動脈圧受容器反射機能との関係

各条件における運動時および PEMI 時の CO の変化量と、PEMI 時の RRI 変動のパワーおよび SAP-RRI の LF 領域での伝達関数ゲイン (BRS) の変化量との関係を Table 11 に示した。運動時および PEMI 時の CO の変化量は、いずれの条件においても、RRI 変動の LF パワー、HF パワー (心臓副交感神経活動の指標) および BRS の変化量との間に相関関係はみられなかった。

Table 11. Correlations between isometric handgrip exercise- or PEMI-induced changes in cardiac output and PEMI-induced changes in spectral power for R-R interval variability in the low-frequency and high-frequency range or cardiac baroreflex sensitivity

	Δ Cardiac Output during exercise					Δ Cardiac Output during PEMI				
	15 s	30 s	45 s	60 s	Exhaustion	15 s	30 s	45 s	60 s	Exhaustion
Δ LF-power during PEMI	-0.316	-0.042	0.196	0.093	-0.053	-0.378	-0.250	-0.097	-0.221	-0.036
Δ HF-power during PEMI	0.000	-0.073	-0.007	-0.120	-0.258	-0.105	-0.160	-0.162	-0.199	-0.170
Δ BRS during PEMI	-0.003	0.364	0.241	0.197	0.000	-0.375	-0.179	-0.084	-0.272	0.111

Values are Pearson's correlation coefficients between changes in cardiac output from the rest period to the exercise or PEMI periods and changes in the low-frequency (LF) and high-frequency (HF) power or cardiac baroreflex sensitivity (BRS) from the rest period to the PEMI period; $n = 25$ subjects. No significant correlations were detected ($P > 0.05$).

4. 考察

本実験の結果より、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差の程度や、その CO および TPR の反応の個人差に対する筋代謝受容器反射の関与は、運動継続時間の違いによって影響を受けることが明らかになった。本実験において、50% MVC での静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応は、運動継続時間が 15 秒間の場合には

MAP の反応と比較して個人差の程度に明白な違いはみられず、運動継続時間が 30 秒以上になると MAP の反応よりも顕著な個人差がみられた。また、静的ハンドグリップ運動時に、CO および TPR の反応に顕著な個人差がみられるほど運動時間が経過しても、運動継続時間が 30 秒間および 45 秒間の場合の CO および TPR の反応は PEMI による筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に相関関係はみられないが、60 秒間および疲労困憊まで運動を継続させた時の CO および TPR の反応は、ともに筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。これらの結果から、1) 静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、運動時間が 30 秒以上の場合に血圧反応よりも個人差が顕著となること、また、2) 運動時間が 60 秒以上の場合には、CO および TPR の反応の顕著な個人差に筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが示唆される。

研究課題 2-2 の結果と同様に、本実験での 60 秒間の静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差は、MAP の反応の個人差よりも顕著であった。さらに、本実験において、その CO および TPR の反応における顕著な個人差は、運動継続時間が 30 秒以上であれば、疲労困憊に至るまで同様にみられた。このことから、静的ハンドグリップ運動時には、運動開始後ある程度時間が経過すると、疲労困憊に至るまで CO と TPR の反応の個人差が血圧反応の個人差よりも顕著となることが示唆される。また、研究課題 2-2 において、60 秒間の静的ハンドグリップ運動時に CO が大きく増加する者ほど、TPR の増加は小さいという関係性が明らかとなったが、本実験の結果はこれと一致し、さらに、この CO の反応と TPR の反応との関係性が、運動初期の段階から疲労困憊に至るまでみられることを示した。静的ハンドグリップ運動時には、運動時間の経過とともに動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントが徐々に高い血圧値にリセットされ、それに伴い、運動継続時間に応じた新たなオペレーティングポイントまで血圧が上昇するように自律神経活動が調節されると考えられている (Ichinose *et al.* 2006)。本実験の結果は、運動継続時間にかかわ

らず、新たなオペレーティングポイントまで血圧を上昇させる生理的な方略が個人によって大きく異なること、すなわち、静的ハンドグリップ運動時に CO の増加によって血圧を上昇させる者や TPR の増加によって血圧を上昇させる者が存在することを示唆する。また、動脈圧受容器反射は、血圧を運動継続時間に応じた目標水準に合わせるために働くと考えられ、例えば、CO が大きく増加する者は、動脈圧受容器反射が末梢血管収縮反応を抑制して TPR の増加を低減させている可能性があり、その結果、CO の反応と TPR の反応は負の比例関係となるのかもしれない。このような、一方が大きく増加する者は、もう一方の増加は小さいという CO と TPR の関係性によって MAP の反応の個人差の程度が比較的小さくなると考えられるが、運動開始後から一貫してこの CO の反応と TPR の反応との関係性がみられたにもかかわらず、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の MAP の反応の個人差の程度は CO と TPR の反応の個人差と大きな違いはみられなかった。この結果は、CO の反応と TPR の反応との負の比例関係によって MAP の反応の個人差の程度が小さくなるという考えと一致しないように思われる。このような不一致が生じた原因は不明であるが、動脈圧受容器反射による循環調節機能は運動開始直後に低下し、その後回復する可能性が示唆されていることから (McWilliam *et al.* 1991; Komine *et al.* 2003; Murata *et al.* 2004; Matsukawa *et al.* 2006; Fisher *et al.* 2007)、例えば CO が大きく増加する者について考えてみると、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時には動脈圧受容器反射によって末梢血管収縮を抑制する効果が弱く (抑制する傾向にあったとしても) 比較的血圧が大きく上昇する可能性があり、結果として血圧反応の個人差の程度が小さくならないのかもしれない。しかしながら、運動開始直後には動脈圧受容器反射による HR 調節機能は低下するが、末梢血管調節機能は低下しないという可能性も示唆されており (McWilliam *et al.* 1991; Komine *et al.* 2003; Murata *et al.* 2004; Matsukawa *et al.* 2006; Fisher *et al.* 2007)、運動初期の MAP の反応の個人差について理解するにはさらなる検討が必要である。

本実験において、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の CO の反応と、30 秒から 60

秒間の静的ハンドグリップ運動時の CO の反応との間に正の相関関係がみられた。このことから、静的ハンドグリップ運動開始後に素早く CO の大きな増加が起こる者は、その後運動時間が経過しても暫くは CO が大きく増加する傾向にあることが示唆される。運動開始直後の HR 増加反応にはセントラルコマンドによる心臓副交感神経活動の抑制作用が深く関与すると考えられていることから (Mitchell *et al.* 1989b; Victor *et al.* 1989), 運動開始直後の CO 増加反応には、このセントラルコマンドによる HR 増加作用が貢献していると考えられる。したがって、静的ハンドグリップ運動初期の CO の反応の個人差には、セントラルコマンドによってどの程度 CO が増加するかが関係するのかもしれない。もしそうならば、本実験において、静的ハンドグリップ運動開始後、即座にセントラルコマンドの作用によって CO が大きく増加した者は、運動継続時間が 60 秒に至るまでは一貫してそのセントラルコマンドによる CO 増加作用が強く働くことで CO が大きく増加したのではないかと考えられる。一方、心臓に対する調節とは異なり、セントラルコマンドは末梢血管の調節に関しては強い影響を持たないことから (Victor *et al.* 1989), 静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応の個人差には、セントラルコマンド以外のメカニズムが関与するのではないかと推察される。また、本実験において、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応と、その後の TPR の反応の間には関連がみられなかったことから、静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応の個人差に関連する主なメカニズムは、運動開始初期とそれ以降では異なる可能性が考えられる。運動開始直後からは筋機械受容器反射も循環調節に関与すると考えられるが、この筋機械受容器反射は、静的ハンドグリップ運動時にみられる腎血管収縮反応に大きく貢献する可能性が示唆されている (Momen *et al.* 2003)。したがって、静的ハンドグリップ運動初期の末梢血管応答の個人差には、筋機械受容器反射による内臓部位での血管応答の違いが関与する可能性が考えられるが、ある程度運動時間が経過すると、その他のメカニズムが末梢血管応答の個人差に深く関与するのかもしれない。

本実験において、30 秒から 60 秒間の静的ハンドグリップ運動時とは対照的に、疲労

困憊までの静的ハンドグリップ運動時の CO の反応は、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の CO の反応と関連はみられなかった。したがって、疲労困憊に至るような段階における CO の反応の個人差には、TPR の反応の個人差と同様に、運動初期に働くメカニズムではない他の要因が主に関与すると考えられる。Nishiyasu *et al.* (1994b) は、ヒトにおいて 50% MVC での静的ハンドグリップ運動を 15 秒、30 秒、45 秒および 60 秒間それぞれ行った場合、その後の PEMI 時の活動筋内 pH は運動継続時間に依存して直線的に低下したのに対し、PEMI 時の血圧は運動時間が 15 秒および 30 秒間の場合には安静時から変化せず、運動時間が 45 秒以上の場合には活動筋 pH の低下に対応して直線的に上昇することから、筋代謝受容器反射には閾値が存在することを示唆している。本実験においては静的ハンドグリップ運動を 30 秒間行った場合にも、その後の PEMI 時の血圧は安静時より高い値であったが、その血圧上昇の程度は僅かであったこと (4.6 ± 0.4 mmHg)、また、15 秒間の運動後の PEMI 時には血圧上昇はみられなかったことから、Nishiyasu *et al.* (1994b) の結果と同様、ある程度運動時間が経過しないと筋代謝受容器反射による循環反応は起こらないことが示唆され、本実験では少なくとも運動継続時間が 30 秒から 45 秒程度に至るまでは筋代謝受容器反射は賦活していないと考えられる。本実験における運動継続時間が 60 秒間の条件では、研究課題 2-2 と同様、PEMI による筋代謝受容器刺激時に CO または TPR が大きく増加する者ほど、静的ハンドグリップ運動時にそれらのパラメーターが大きく増加するという関係性がみられ、さらに、そのような関係性は疲労困憊まで運動を行った条件での CO および TPR の反応でも同様にみられた。これらのことから、静的ハンドグリップ運動を継続し、筋代謝受容器反射が強く賦活するような運動時間を超えると、CO および TPR の反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する CO 増加反応および末梢血管収縮反応の強さが関係すると考えられる。しかしながら、本実験では 30 秒および 45 秒間の静的ハンドグリップ運動の後の PEMI 時にも血圧が安静時より高かったことから、それらの運動時にも筋代謝受容器反射が賦活していた可能性が考えられるが、30 秒および 45 秒間の静的ハンドグリップ運動時の

CO および TPR の反応は、PEMI 時のそれらの反応との間に関連がみられなかった。したがって、静的ハンドグリップ運動時に筋代謝受容器反射が賦活したとしても、その賦活の程度が弱い段階においては、CO および TPR の反応の個人差には筋代謝受容器反射以外のメカニズムが主に関与するのではないかと考えられる。また、本実験において、15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応と、PEMI 時の TPR の反応との間に関連がみられた。このように、筋代謝受容器反射が賦活していないと考えられる 15 秒間の静的ハンドグリップ運動時の TPR の反応の個人差に、PEMI 時の TPR の反応の違いが関係した原因は不明であるが、静的ハンドグリップ運動を行うと、筋収縮に伴う筋内圧の上昇により活動部位での血管が圧迫され、PEMI のように機械的に活動部位の血管コンダクタンスが低下すると考えられるため、一つの可能性として、このような活動部位における機械的な血管コンダクタンスの低下の影響が考えられる (Rowell, 1993)。すなわち、15 秒間の静的ハンドグリップ運動を行った条件のように運動時や PEMI 時に TPR の顕著な変化が起こらない場合、静的ハンドグリップ運動に伴い活動部位において機械的に血管コンダクタンスが低下することによって TPR が低下した者は (非常に僅かな程度であると考えられるが)、PEMI のようなカフを用いた活動部位の阻血によっても同様の機序で TPR の僅かな低下が起こっていたのかもしれない。

筋代謝受容器反射による血圧上昇反応に対して、動脈圧受容器反射が拮抗的に作用すると考えられている (Scherrer *et al.* 1990; Sheriff *et al.* 1990; Kim *et al.* 2005)。ヒトの PEMI による筋代謝受容器刺激時には、この時の血圧上昇が動脈圧受容器を負荷した結果として起こると考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.* 1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) がみられることが報告されており、これら PEMI 時の心臓副交感神経活動の亢進や BRS の増加は筋代謝受容器反射による CO 増加作用に拮抗的に働くと考えられる。しかしながら、研究課題 2-2 において、筋代謝受容器反射が強く賦活されると考えられる 60 秒間の静的ハンドグリップ運動時の CO の反応と、PEMI 時の心臓副交感神経活動

の反応や **BRS** の反応との間に関係性はみられなかった。本実験の結果もこれと一致しており、静的ハンドグリップ運動時には心臓副交感神経活動の低下とともに筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用も減弱する可能性が考えられ、その結果、静的ハンドグリップ運動時の **CO** の反応の個人差には、その減弱した動脈圧受容器反射による拮抗作用はあまり関係しないのではないかと考えられる。さらに、本実験により、**PEMI** 時の心臓副交感神経活動の反応や **BRS** の反応は、運動継続時間にかかわらず、静的ハンドグリップ運動時の **CO** の反応に関係しないことが示された。また、本実験では、30 秒以下の静的ハンドグリップ運動後の **PEMI** 時には心臓副交感神経活動の亢進や **BRS** の増加がみられなかったことから、30 秒以下の静的ハンドグリップ運動時には、筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用は働いていなかったと考えられる。したがって、静的ハンドグリップ運動開始後、ある程度の時間が経過するまでは筋代謝受容器反射に対する動脈圧受容器反射の拮抗作用は働かず、また、その拮抗作用が生じるほど運動時間が経過したとしても、その拮抗作用は静的ハンドグリップ運動時の **CO** の反応の個人差に関与する要因とはならないようである。また、本実験では、研究課題 2-2 とは異なり、60 秒間の静的ハンドグリップ運動を行った条件において、**PEMI** 時に心臓副交感神経活動の亢進や **BRS** の増加の程度が大きい者ほど、**PEMI** 時に **CO** が大きく低下するという関係性はみられなかった。このような研究課題 2-2 と本実験における結果の不一致の原因は分からないが、研究課題 2-2 においても、**PEMI** 時の **CO** の反応と心臓副交感神経活動や **BRS** の反応との間に有意な相関関係はみられたものの、それらの相関係数は非常に高い値ではなく (**CO** の反応と心臓副交感神経活動の反応: $r = -0.417$; **CO** の反応と **BRS** の反応: $r = -0.338$)、本実験での心臓副交感神経活動および **BRS** の評価に用いることができた被験者数 ($n = 25$) では、それらの反応に有意な関係性が認められない場合があるのかもしれない。しかしながら、相関分析による **PEMI** 時の **CO** の反応と心臓副交感神経活動や **BRS** の反応との間の関係の評価が、被験者数によってどの程度影響を受けるかは不明であり、今後さらに検討する必要がある。

研究の限界

本実験においては、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差に対する筋代謝受容器反射の関与が、運動継続時間の違いによって変化するか検討するために、静的ハンドグリップ運動の継続時間が異なる 5 条件を設定し、それぞれの条件において PEMI による筋代謝受容器刺激を行った。疲労困憊まで運動を継続させる条件では、運動時の MAP は安静時から約 40 mmHg 上昇したことから、この条件での運動強度は極めて強かったと考えられる。このような高強度の静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器刺激を行った後に、どの程度の期間、活動筋に代謝産物が残存するのか、また、一度活性化された求心性神経末端がどの程度の期間その影響を受けるのかは不明である。本実験では、繰り返し静的ハンドグリップ運動を行うことの影響を最小限にするために、各測定間に十分な休息を挟み、測定前の安静状態において全ての測定パラメーターがもとの水準まで回復することを確認し、また、測定を行う順序は無作為とした。したがって、運動強度が非常に高い条件を含むことや、静的ハンドグリップ運動を繰り返し行ったことが、本実験での全体的なデータの傾向に大きな影響を及ぼしたとは考えにくい。

5. まとめ

本実験では、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差の程度と、それらの反応の個人差に対する筋代謝受容器反射および動脈圧受容器反射の関与が、運動中に経時的に変化するか検討した。本実験における主な結果は以下の通りである。1) 静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、運動継続時間が 15 秒間の場合には MAP の反応と比較して個人差の程度に明白な違いはみられず、運動継続時間が 30 秒以上になると MAP の反応よりも顕著な個人差がみられた。また、2) 静的ハンドグリ

ップ運動時に、CO および TPR の反応に顕著な個人差がみられるほど運動時間が経過しても、運動継続時間が 30 秒間および 45 秒間の場合の CO および TPR の反応は PEMI による筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に相関関係はみられないが、60 秒間および疲労困憊まで運動を継続させた時の CO および TPR の反応は、ともに筋代謝受容器刺激時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。さらに、3) 静的ハンドグリップ運動時の CO の反応は、運動継続時間にかかわらず PEMI 時の心臓副交感神経活動の反応および BRS の反応との間に相関関係はみられなかった。

以上の結果から、静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、運動時間が 30 秒以上の場合に血圧反応よりも個人差が顕著となること、また、運動時間が 60 秒以上の場合には、CO および TPR の反応の顕著な個人差に筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが示唆された。

VIII 研究課題 4

動的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度および 運動様式間での循環反応の個人差の関連

1. 目的

研究課題 2-2 および研究課題 3 より、静的ハンドグリップ運動をある程度継続すると、CO および TPR の反応に血圧反応よりも顕著な個人差がみられ、その CO と TPR の反応の程度は負の比例関係にあること、また、筋代謝受容器反射が強く賦活するほど運動を継続させると、CO および TPR の反応の顕著な個人差に筋代謝受容器反射に対する CO および TPR の反応の違いが関与することが明らかになった。静的運動とは対照的に、全身性の動的運動時には、一般的に CO が大きく増加し、この CO の増加により血圧上昇が起こると考えられているが (Rowell, 1986; Rowell, 1993)、動的ハンドグリップ運動等の小筋群での動的運動時には、血圧上昇が CO の増加によって起こるか、CO と TPR の両方の増加によって起こるかは見解が分かれていることから (Lewis *et al.* 1985; Stebbins *et al.* 2002; Crisafulli *et al.* 2003; Crisafulli *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011; Ichinose *et al.* 2011)、動的運動時の CO および TPR の反応にも顕著な個人差が存在する可能性が考えられる。また、静的運動と同様に、動的運動時にも筋代謝受容器反射が循環調節に重要な役割を果たしていると考えられていることから (Amann *et al.* 2010; Amann *et al.* 2011b)、もし筋代謝受容器反射に対する循環反応の違いによって静的および動的運動時の循環反応の個人差がある程度決定されるのであれば、筋代謝受容器反射が賦活することで CO および TPR が大きく増加する者は、静的および動的運動時で共通して CO および TPR が大きく増加する傾向にあるのではないかと考えられる。しかしながら、各個人における運動時の循環反応が、運動様式にかかわらず同様

の傾向を持つかどうかは明らかではない。そこで、研究課題 4 では、動的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にどの程度の個人差が存在するか、また、それらの個人差と静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差との間に関連があるか検討することを目的とし、実験を行った。

2. 方法

被験者

健康な男女 30 名 (男性 22 名, 女性 8 名) を被験者とした。被験者の平均年齢は 24.6 ± 0.5 歳, 平均体重は 63.9 ± 2.4 kg, 平均身長は 168.8 ± 1.5 cm であった (平均値 \pm SE)。被験者には事前に実験の目的, 方法および実験実施上の危険性を十分に説明し, 実験参加の同意を得た。

実験手順

被験者は, 実験前日までに一度測定室を訪れて, 静的ハンドグリップ運動および PEMI を経験し, 実験に十分に慣れた状態で当日の本実験に臨んだ。被験者には, 実験前日からアルコール類の摂取を, 実験当日はカフェイン類の摂取を避けるように指示した。また, 実験開始 2 時間前からは飲食を控えさせた。被験者は室温が 25°C に設定された測定室へ入室後, 測定用ベッドで仰臥位姿勢を保持した。まず, 各被験者の静的ハンドグリップ運動における MVC を, ハンドグリップダイナモメーター (T.K.K.5101; TAKEI, Japan) により測定した。測定は 2 回行い, 最も高い値を MVC として, その測定値から 50% MVC を算出した。その後, 心電図測定用の電極, 動脈阻血用のカフ, 血圧測定用の指先カフ, 血圧測定キャリブレーション用のカフ, および呼吸流量測定用のマスクを被験者に取り付け, データ採取開始まで最低 15 分間の安静を挟んだ。動脈阻血用カフ (20-94-711; VBM, Germany)

は、コンプレッサー (AC0502-A1017-A2-0001; Teraoka, Japan) により SAP 以上の圧力 (>240 mmHg) で素早く膨張できるものを用い、被験者の上腕部および LBF の測定を行う側の足首に取り付けた。

実験プロトコールを Figure 40 に示す。本実験では 2 条件を設定し、被験者は仰臥位で 4 分間安静を保持した後、50% MVC での静的ハンドグリップ運動または動的ハンドグリップ運動を疲労困憊まで行った。動的ハンドグリップ運動では、1 秒間の筋収縮と 1 秒間の休息を繰り返すこととし (30 回/分)、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO, Japan) で筋収縮のタイミングを指示した。目標とする張力 (50% MVC) および発揮張力がオシロスコープ (CS-4026; KENWOOD, Japan) に表示されるようにし、被験者はこれを見ながら静的および動的ハンドグリップ運動を行った (Figure 29B)。運動を継続し、50% MVC の発揮張力を維持できなくなった時点で、即座に阻血用カフを SAP 以上の圧力で膨張させ、その 3 秒後に被験者は運動を終了することとし、その後 PEMI を 3 分 30 秒間継続した。その後阻血を解除し、4 分間の回復期 (リカバリー) の測定を行った。各条件の測定を行う順序は無作為とし、一つの測定終了後、20 分以上の間隔をあけてから次の測定を行った。

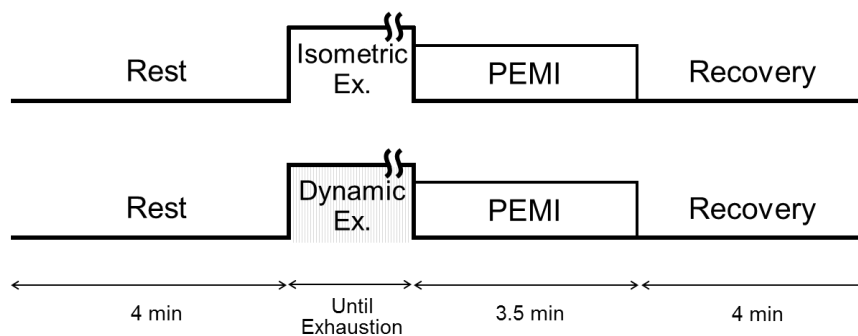


Figure 40. General experimental protocol. Isometric and Dynamic Ex., isometric and dynamic handgrip exercise, respectively; PEMI, post-exercise muscle ischemia.

被験者には、測定期間を通して 15 回／分 (0.25 Hz) の呼吸頻度および一定の V_T [実験開始前に 15 回／分の呼吸頻度で、呼吸停止等を起こさない、適切な V_T を被験者毎に調べた (0.4-0.7 L)] を保つように指示した。実際には、オーディオシグナル (DM-20; SEIKO, Japan) で呼吸のタイミングを指示するとともに、オシロスコープ (TDS2002; Tektronix, USA) に呼吸量を表示して被験者が V_T を調節できるようにした。呼吸制御は、呼吸による自律神経活動への影響を測定期間中一定にする目的で行った。また、測定期間中は足首に取り付けた阻血用のカフを SAP 以上の圧力で膨張させて足部の循環を阻害した。足部の血管系には精神性の刺激に影響を受けやすい動静脈吻合を含む皮膚の血管が多く存在するため、足部の阻血を行うことにより、精神性刺激によって起こり得る LBF および LVR の変化を除外することができると考えられる。

生理的パラメーターの測定

1 心周期毎の動脈血圧, HR, SV, CO, TPR および呼吸流量を、研究課題 2-1 と同様の方法により測定した (研究課題 2-1, 2. 方法を参照)。

解析方法

解析に用いた測定データは、安静では各測定項目の定常状態が確認された 3 分間、静的および動的ハンドグリップ運動では各運動継続時間の 20%, 40%, 60%, 80% および 100% の時点の直前 10 秒間、PEMI では運動終了時から 30 秒後以降の 3 分間とし、それぞれの平均値を算出した。

統計処理

データは平均値と標準誤差で示した。条件間の運動継続時間の比較には対応のある t -検定を用いた。MAP, HR, SV, CO および TPR の条件間および各期間 [安静時, 運動時 (運

動継続時間の 20%, 40%, 60%, 80%および 100%) および PEMI 時] の差の検定には繰り返しのある二元配置分散分析を用い, 事後検定には Tukey の HSD 法 (各期間の差の検定) および t 検定 (条件間の差の検定) を使用した. MAP, CO および TPR の, 安静時から運動時への変化の絶対値の CV を算出し, 運動時の MAP, CO および TPR の反応の個人差の程度を評価した. 相関分析の回帰直線は最小二乗法により求め, ピアソンの積率相関係数を算出した. 危険率 5%未満を有意と判定した.

3. 結果

運動継続時間

各条件における運動継続時間は, 静的ハンドグリップ運動では 83.5 ± 3.3 秒 (平均値 \pm SE), 動的ハンドグリップ運動では 177.7 ± 14 秒であり, 動的ハンドグリップ運動のほうが静的ハンドグリップ運動より運動継続時間が長かった ($P < 0.05$).

基本パラメーター

各条件における安静時, 運動時および PEMI 時の MAP, HR, SV, CO および TPR の平均値を Figure 41 に示した. MAP は, どちらの条件においても運動期間を通して安静時から増加したが, 運動継続時間の 20%の時点においては動的ハンドグリップ運動の方が静的ハンドグリップ運動よりも高い値を示し, 疲労困憊 (運動継続時間の 100%) の時点においては動的ハンドグリップ運動の方が静的ハンドグリップ運動よりも低い値を示した. HR は, どちらの条件においても運動期間を通して安静時から増加し, 条件間に差はみられなかった. SV は, 安静時には動的ハンドグリップ運動の条件の方が静的ハンドグリップ運動の条件よりも僅かではあったが (約 2 ml) 低い値を示し, 静的ハンドグリップ運動時にはいずれの時点においても安静時から減少したが, 動的ハンドグリップ運動時には運動期間を通し

て安静時との差はみられなかった。また、運動時の SV は、運動継続時間の 40%から疲労困憊の時点において、動的ハンドグリップ運動の方が静的ハンドグリップ運動よりも高い値を示した。CO は、どちらの条件においても運動期間を通して安静時から増加したが、疲労困憊の時点において動的ハンドグリップ運動の方が静的ハンドグリップ運動よりも高い値を示した。TPR は、どちらの条件においても運動期間を通して安静時との差はみられなかったが、運動継続時間の 80%および疲労困憊の時点において、動的ハンドグリップ運動の方が静的ハンドグリップ運動よりも低い値を示した。PEMI 時には、MAP および TPR はどちらの条件においても安静時より高い値を示し、SV は静的ハンドグリップ運動の条件でのみ安静時より低い値を示した。また、PEMI 時の HR および CO はどちらの条件においても安静時との差はみられなかった。これら PEMI 時の各循環パラメーターは、いずれも静的ハンドグリップ運動と動的ハンドグリップ運動の間には差はみられなかった。

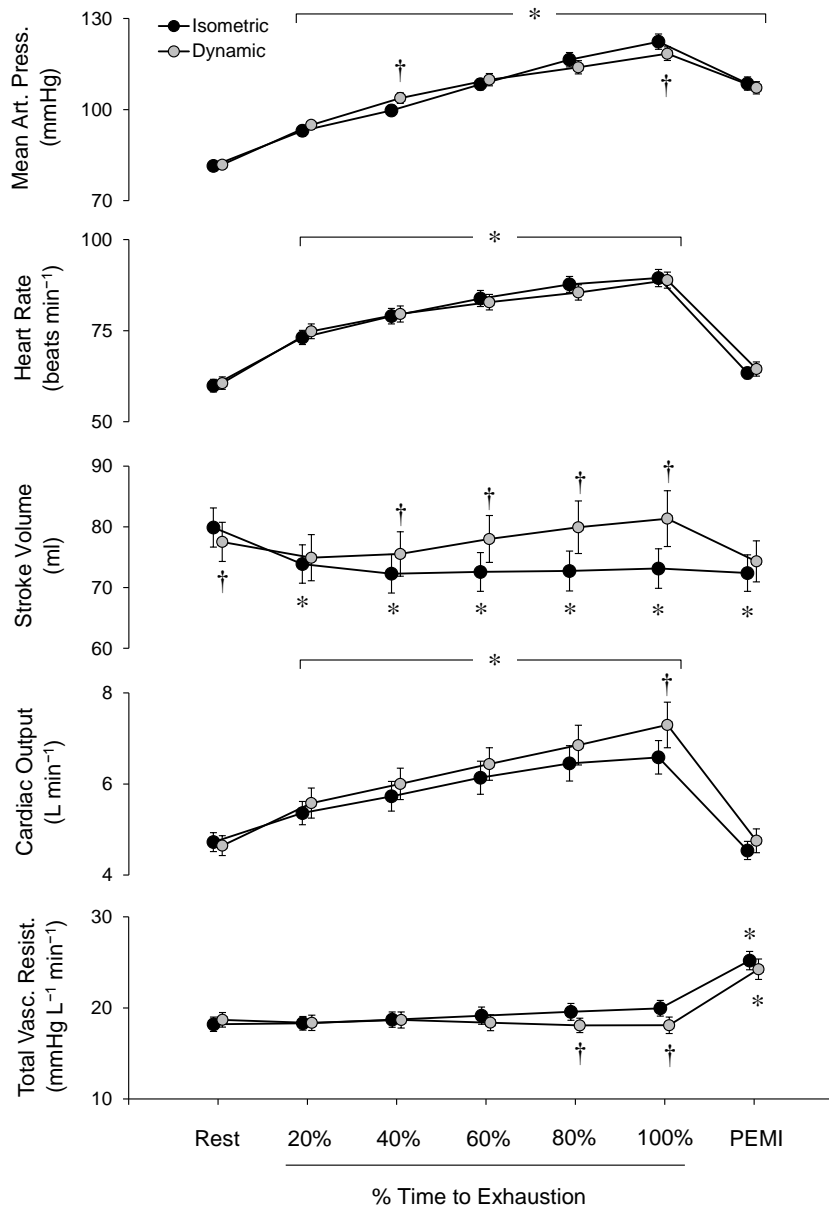


Figure 41. Average values for mean arterial pressure (Mean Art. Press.), heart rate, stroke volume, cardiac output and total peripheral vascular resistance (Total Vasc. Resist.) during the rest, isometric and dynamic handgrip exercise and PEMI periods in each trial. * $P < 0.05$ vs. rest; † $P < 0.05$ vs. isometric.

MAP, CO およびTPR の反応の個人差

各条件における安静時から運動時への MAP, CO および TPR の変化の被験者間 CV を Table 12 に示した. 安静時から静的ハンドグリップ運動時への CO および TPR の変化の CV は, 運動継続時間の 20%の時点においては MAP の変化の CV よりも大きい傾向にはあったものの顕著な違いはなく (約 1.6 倍), 特に運動継続時間の 40%から疲労困憊の時点において, MAP の変化の CV より顕著に大きな値を示した (約 2.8 倍). 同様に, 安静時から動的ハンドグリップ運動時への CO および TPR の変化の CV も, 運動継続時間の 20%の時点においては MAP の変化の CV の約 1.8 倍と大きい傾向にはあったものの, 特に運動継続時間の 40%から疲労困憊の時点において, MAP の変化の CV の約 2.6 倍と顕著に大きな値を示した. これらの結果は, 静的および動的ハンドグリップ運動を疲労困憊に至る時間の 40%以上継続させた際の CO と TPR の反応は, MAP の反応と比較して被験者間で大きな違いが存在することを意味する.

Table 12. Interindividual coefficients of variation for the absolute values of changes in mean arterial pressure, cardiac output and total peripheral vascular resistance from the rest period to the isometric or dynamic handgrip exercise at 20%, 40%, 60%, 80% and 100% time to exhaustion

	Isometric					Dynamic				
	20%	40%	60%	80%	100%	20%	40%	60%	80%	100%
Δ Mean Art. Press. CV, %	53.5	31.4	29.5	29.6	26.8	47.0	37.7	33.0	31.5	28.3
Δ Cardiac Output CV, %	90.4	105.8	94.6	87.2	79.5	93.7	78.4	68.7	73.7	72.7
Δ Total Vasc. Resist. CV, %	79.6	55.2	75.4	76.2	86.7	79.6	87.2	98.5	92.3	92.2

Values are coefficients of variation of the absolute values of the isometric or dynamic handgrip exercise-induced changes in mean arterial pressure (Δ Mean Art. Press. CV), cardiac output (Δ Cardiac Output CV) and total peripheral vascular resistance (Δ Total Vasc. Resist. CV); $n = 30$ subjects.

MAP, CO および末梢血管抵抗の各反応間の関連

静的および動的ハンドグリップ運動時の MAP, CO および TPR の変化量の間関係をそれぞれ Figure 42 および Figure 43 に示した。静的ハンドグリップ運動時には、運動継続時間の 60% から疲労困憊の時点において MAP の変化量と CO の変化量との間に正の相関関係がみられ、また、運動継続時間の 20% から疲労困憊までの全ての時点において、CO の変化量と TPR の変化量との間に負の相関関係がみられた。動的ハンドグリップ運動時には、運動継続時間の 40% から疲労困憊までの時点において MAP の変化量と CO の変化量との間に正の相関関係がみられ、また、運動継続時間の 80% の時点において MAP の変化量と TPR の変化量との間に負の相関関係がみられ、さらに、運動継続時間の 20% から疲労困憊までの全ての時点において、CO の変化量と TPR の変化量との間に負の相関関係がみられた。

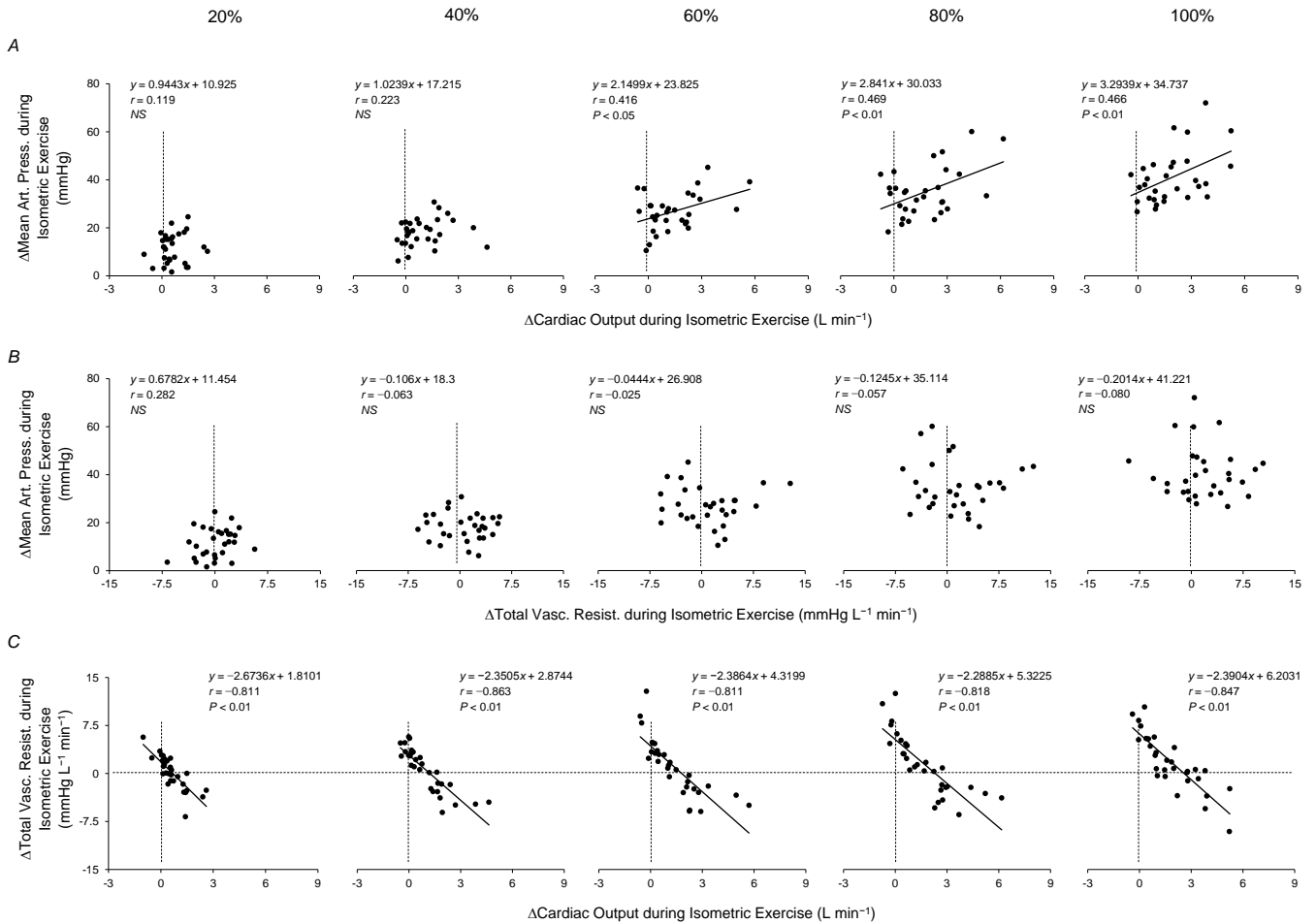


Figure 42. Relationships between the Mean Art. Press., cardiac output and Total Vasc. Resist. responses (A: Mean Art. Press. and cardiac output; B: Mean Art. Press. and Total Vasc. Resist.; C: cardiac output and Total Vasc. Resist.) during isometric handgrip exercise at 20%, 40%, 60%, 80% and 100% time to exhaustion. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

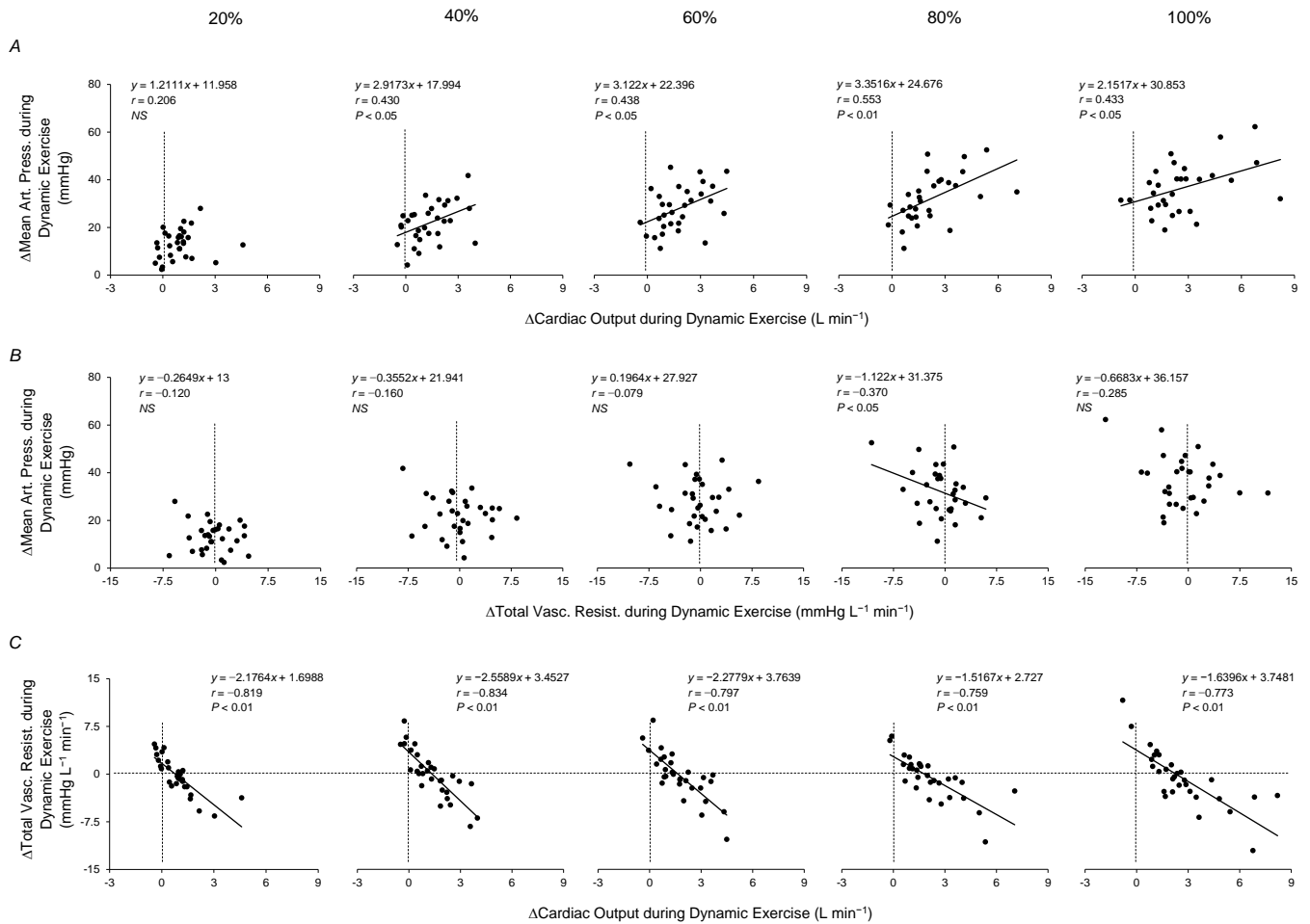


Figure 43. Relationships between the Mean Art. Press., cardiac output and Total Vasc. Resist. responses (A: Mean Art. Press. and cardiac output; B: Mean Art. Press. and Total Vasc. Resist.; C: cardiac output and Total Vasc. Resist.) during dynamic handgrip exercise at 20%, 40%, 60%, 80% and 100% time to exhaustion. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

静的運動時の各循環反応と動的運動時のそれらの反応との関連

静的ハンドグリップ運動時の MAP, HR, SV, CO および TPR の変化量と, 動的ハンドグリップ運動時のそれらの反応との関係を Figure 44 に示した. 動的ハンドグリップ運動時の MAP, HR, CO および TPR の変化量は, 運動継続時間の 20% から疲労困憊までの全ての時点において, 静的ハンドグリップ運動時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示した. また, 動的ハンドグリップ運動時の SV の変化量は, 運動継続時間の 20% の時点においては静的ハンドグリップ運動時の SV の変化量との間に正の相関関係を示す傾向がみられ ($P = 0.056$), その他の時点においては両運動での SV の変化量の間には正の相関関係がみられなかった.

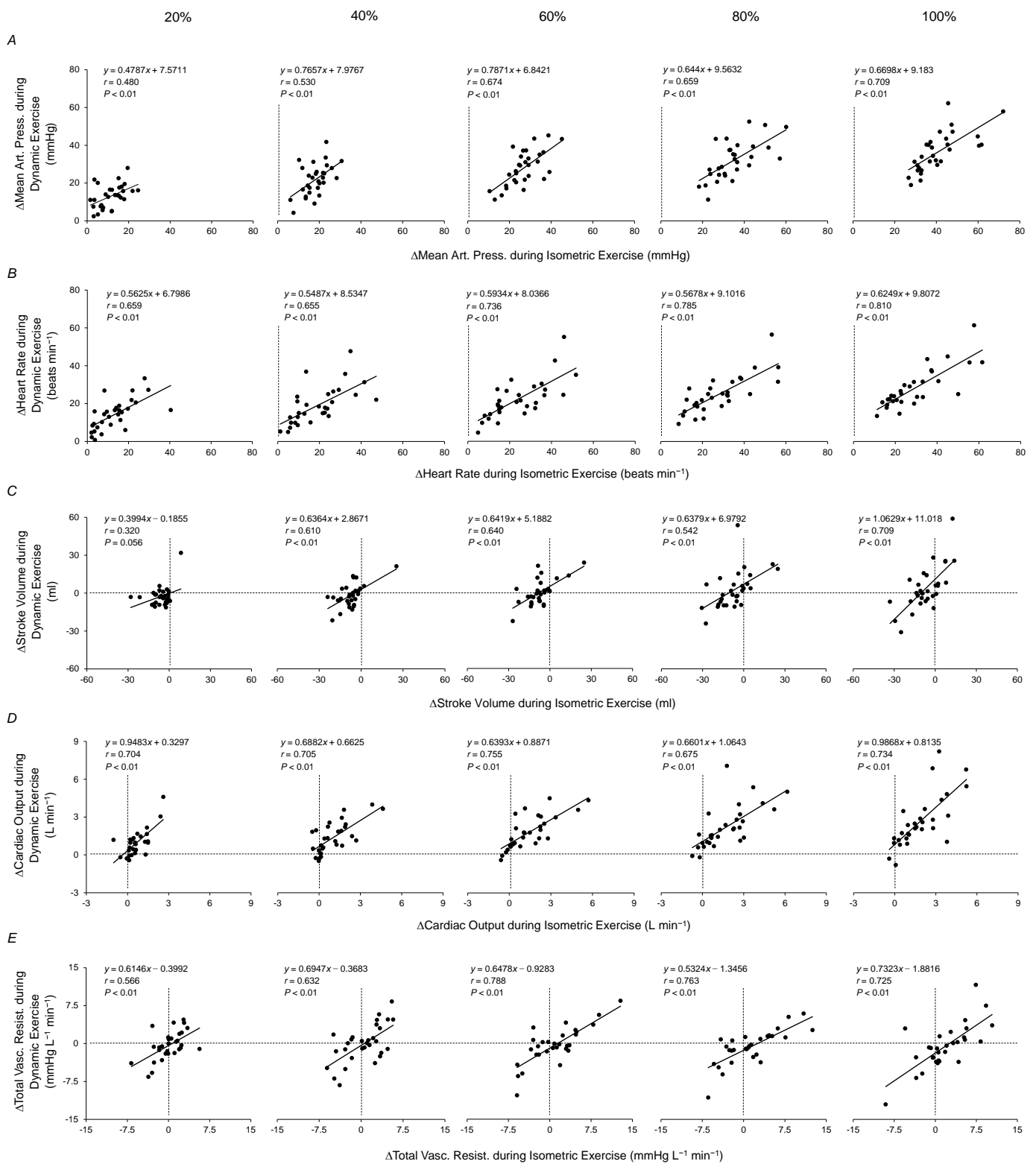


Figure 44. Relationships between isometric handgrip exercise-induced changes in Mean Art. Press. (A), heart rate (B), stroke volume (C), cardiac output (D) and Total Vasc. Resist. (E) and dynamic handgrip exercise-induced changes in those variables at 20%, 40%, 60%, 80% and 100% time to exhaustion. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

運動時の各循環反応と PEMI 時のそれらの反応との関連

各条件における運動時の疲労困憊の時点での MAP, HR, SV, CO および TPR の変化量と, PEMI 時のそれらの変化量との関係を Figure 45 に示した. 静的ハンドグリップ運動の疲労困憊の時点での MAP, HR および CO の変化量は, PEMI 時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示し, また, その時点での SV および TPR の変化量は, PEMI 時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示す傾向がみられた ($P = 0.055; 0.065$). 動的ハンドグリップ運動の疲労困憊の時点での各循環パラメーターの変化量は, いずれも PEMI 時のそれらの変化量との間に正の相関関係を示した.

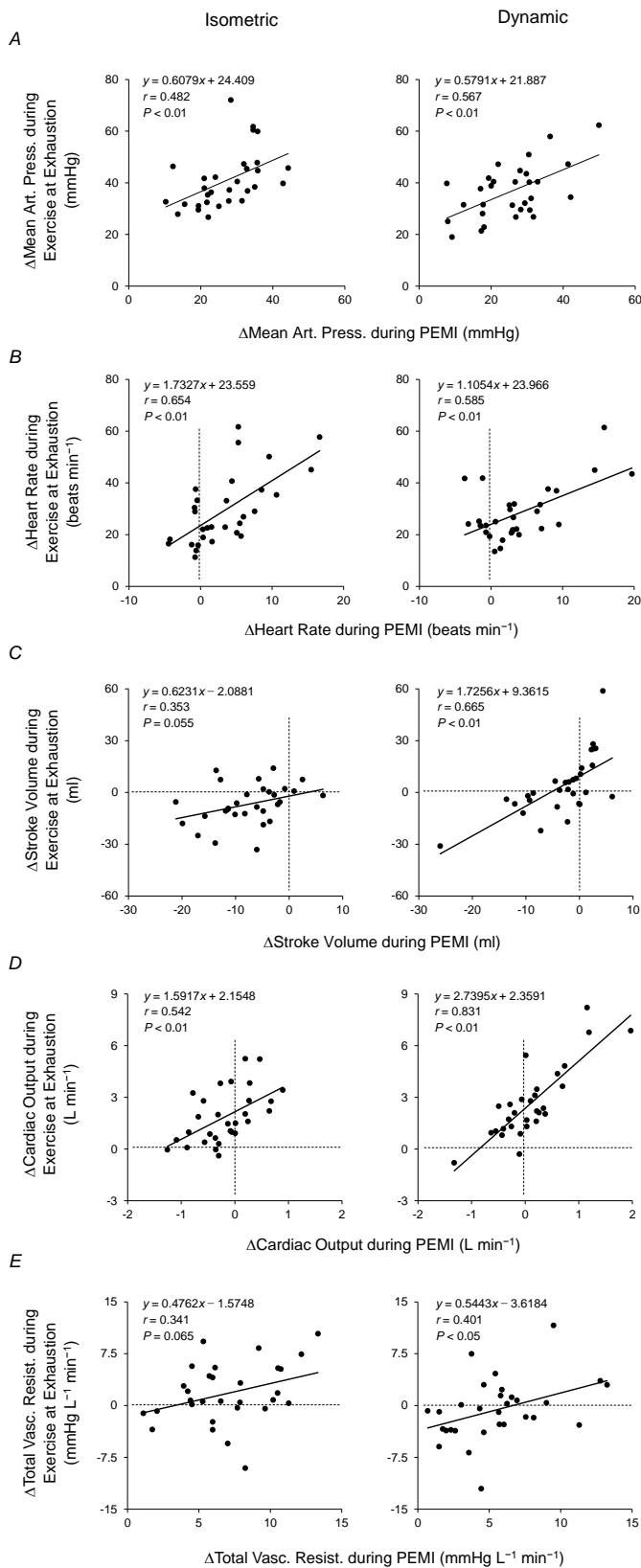


Figure 45. Relationships between changes in Mean Art. Press. (A), heart rate (B), stroke volume (C), cardiac output (D) and Total Vasc. Resist. (E) during isometric or dynamic handgrip exercise at exhaustion and PEMI-induced changes in those variables. Symbols denote data from individual subjects; lines are the regression lines.

4. 考察

本実験の結果より、動的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応には、静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時のそれらの反応と同様、特に疲労困憊に至る時間の40%の時点以降において MAP の反応よりも顕著な個人差が存在することが明らかになった。また、その CO の反応と TPR の反応との間には、どちらの運動様式においても負の相関関係があることが示された。さらに、動的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応は、静的ハンドグリップ運動時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。これらの結果から、1) 静的および動的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、特に疲労困憊に至る時間の 40%以上の時間が経過すると血圧反応よりも個人差が顕著となり、その CO と TPR の反応の程度は負の比例関係にあること、また、2) それら CO および TPR の反応の顕著な個人差は、両運動様式間で一致した傾向を示すことが示唆される。

一般に、全身性の動的運動時には、静的運動よりも CO が大きく増加すること、また、著しい血管拡張反応が生じ、血圧上昇の程度は比較的小さいこと等が知られている (Rowell, 1986; Rowell, 1993)。また、30% MVC での静的および動的ハンドグリップ運動時の循環反応を比較した先行研究において (Stebbins *et al.* 2002)、静的ハンドグリップ運動時には CO が安静時から増加しなかったが、動的ハンドグリップ運動時には CO が安静時から増加したとの結果が報告されている。このような結果と同様に、本実験で用いた 50% MVC の動的ハンドグリップ運動でも、疲労困憊の時点において静的ハンドグリップ運動よりも CO が大きく増加した。一方、運動時の HR は条件間で差はみられなかったことから、この静的ハンドグリップ運動時と動的ハンドグリップ運動時の CO の反応の違いは、SV の反応の違いによるものであることが示唆される。実際、本実験において、静的ハンドグリップ運動時には SV が安静時から減少したが、動的ハンドグリップ運動時には SV の減少は起こらず、疲労困憊

に至る時間の40%の時点以降でのSVは、動的ハンドグリップ運動時の方が静的ハンドグリップ運動時より高い値を示した。静的ハンドグリップ運動時に生じたSVの減少は、後負荷の増加やHRの増加に伴う左室充満時間の短縮によって起こったと考えられるが、動的ハンドグリップ運動時には筋ポンプ作用が働くことで(全身性の動的運動よりは効果が小さいと考えられるが)静脈還流量が多少静的ハンドグリップ運動よりも高くなったと考えられ、その結果SVの減少が防がれることでCOが比較的大きく増加したのではないかと考えられる。このように動的ハンドグリップ運動の疲労困憊の時点ではCOが大きく増加する一方、TPRは静的ハンドグリップ運動より低い値を示し、結果的に動的ハンドグリップ運動の方がMAPの上昇の程度は小さくなった。静的および動的ハンドグリップ運動時には、どちらも活動筋において血管拡張性の代謝産物が産生されると考えられるが、静的ハンドグリップ運動時には、筋収縮に伴う筋内圧の上昇が持続するため、活動部位の血管が圧迫されて活動部位の血管コンダクタンスの増加は大きく制限される一方、動的ハンドグリップ運動では筋が弛緩する時相があるため、活動部位局所において代謝性の血管拡張により血管コンダクタンスが増加し、TPRが静的ハンドグリップ運動時よりも低くなったと推察される。これらのことから、本実験で用いた動的ハンドグリップ運動は、静的ハンドグリップ運動よりCOの増加が大きく、また、TPRや血圧は比較的低くなる等、傾向としては全身性の動的運動と似たような循環反応が起こる運動であったと考えられる。

動的ハンドグリップ運動時の血圧上昇が、COの増加によって起こるか、COとTPRの両方の増加によって起こるかは先行研究において見解が一致しておらず(Lewis *et al.* 1985; Stebbins *et al.* 2002; Crisafulli *et al.* 2003; Crisafulli *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2011; Ichinose *et al.* 2011)、この背景として、静的ハンドグリップ運動時のCOおよびTPRの反応に顕著な個人差がみられた研究課題2-2および研究課題3と同様に、動的ハンドグリップ運動時のCOおよびTPRの反応にも大きな個人差が存在すると予想した。本実験の結果はこの考えを支持するものであり、特に疲労困憊に至る時間の40%の時点以降においてCOお

よび TPR の反応には MAP の反応の 2.1 ~ 3.3 倍もの個人差がみられた。これらの結果から、静的および動的ハンドグリップ運動をある程度継続して行った際の CO および TPR の反応には、どちらの運動様式でも共通して血圧反応より顕著な個人差が存在することが示唆される。また、研究課題 2-2 および研究課題 3 において、静的ハンドグリップ運動時に CO が大きく増加する者ほど、TPR の増加は小さいという関係性があり、この関係性は運動初期の段階から疲労困憊に至るまでみられることが示されたが、さらに、この CO の反応と TPR の反応の関係性が、動的ハンドグリップ運動時にも運動継続時間にかかわらずみられることが本実験において明らかとなった。静的および動的運動時には、動脈圧受容器反射のオペレーティングポイントが高い血圧値にリセットされ、それに伴い、新しいオペレーティングポイントまで血圧が上昇するように自律神経活動が調節されると考えられている (Ebert, 1986; Papelier *et al.* 1994; Norton *et al.* 1999; Kamiya *et al.* 2001; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2008a)。研究課題 2-2、研究課題 3 および本実験の結果から、静的および動的ハンドグリップ運動時に新たに設定されるオペレーティングポイントまで血圧を上昇させる生理的な方略は、個人によって一様ではないと考えられる。また、この時に動脈圧受容器反射は、血圧を目標水準に維持するために、例えば、CO が大きく増加する者においては末梢血管収縮反応を抑制して TPR の増加を低減させ、オペレーティングポイントを超えるような過剰な血圧上昇を防止するように働いている可能性が考えられ、その結果、CO の反応と TPR の反応が負の比例関係になるのかもしれない。

本実験において、静的ハンドグリップ運動時に CO または TPR が大きく増加する者ほど、動的ハンドグリップ運動時にもそれらのパラメーターが大きく増加するという関係性が示された。したがって、前述のように静的ハンドグリップ運動と動的ハンドグリップ運動では、CO および TPR の平均値は両運動様式間で異なる反応を示すものの、各個人の CO および TPR の反応は、どちらの運動様式においても共通した傾向を示すと考えられる。筋代謝受容器反射は、静的運動と動的運動のどちらにおいても循環調節に重要な役割を果た

していると考えられていることから (Victor *et al.* 1988; Rowell, 1993; Rowell, 1996; Amann *et al.* 2010; Amann *et al.* 2011b), 筋代謝受容器反射による CO 増加反応および末梢血管収縮反応が, 静的および動的ハンドグリップ運動のどちらにおいても CO および TPR の反応の個人差に関与することによって, それらの反応の個人差に運動様式間での関連がみられるのではないかと考えられる. この考えを支持し, 本実験において, 静的および動的ハンドグリップ運動のどちらにおいても, 疲労困憊の時点での CO および TPR の反応は, PEMI 時のそれらの反応との間に関連がみられた. しかしながら, 本実験での静的および動的ハンドグリップ運動時に, どの程度の運動時間から筋代謝受容器反射が賦活していたかは不明であり, また, 研究課題 3 の結果より, 筋代謝受容器反射が賦活したとしても, その賦活の程度が弱い段階においては, 運動時の CO および TPR の反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する反応の違いはあまり関与しないと考えられる. したがって, 運動継続時間にかかわらず CO および TPR の反応の個人差が運動様式間で一致した傾向を示した本実験の結果は, 筋代謝受容器反射ではない他のメカニズムが, 特に運動初期において, どちらの運動様式にも共通して CO および TPR の反応の個人差の成因となる可能性を示唆する. 運動開始直後からセントラルコマンドによる心臓副交感神経活動の抑制作用が強く働くと考えられていること (Mitchell *et al.* 1989b; Victor *et al.* 1989), また, 筋機械受容器反射が静的ハンドグリップ運動時の腎血管収縮反応に大きく貢献する可能性が考えられていることから (Momen *et al.* 2003), これらのメカニズムが静的および動的ハンドグリップ運動のどちらにおいても CO および TPR の反応の個人差に関与する可能性があり, その結果, 運動開始初期から各個人の CO および TPR の反応に両運動様式間での関連がみられるのかもしれない. しかしながら, セントラルコマンドや筋機械受容器反射によって生じる循環反応が, 静的および動的運動時の CO および TPR の反応の個人差に関与するかどうかは不明であり, 静的および動的運動時のそれらの反応の個人差の成因を理解するには今後のさらなる検討が必要である.

本実験において、PEMIによる筋代謝受容器刺激時にHRが大きく増加する者ほど、静的および動的ハンドグリップ運動を疲労困憊まで継続した際にHRが大きく増加するという関係性がみられた。この結果は、静的ハンドグリップ運動時のHRの反応とPEMI時のHRの反応との間に関連はみられなかった研究課題1, 研究課題2-2および研究課題3の結果と一致しない。このような不一致が生じた原因は不明であるが、研究課題3において、静的ハンドグリップ運動を疲労困憊まで継続した時のHRの反応は、PEMI時のHRの反応との間に有意な相関関係はみられなかったものの、運動継続時間が60秒以下の場合のHRの反応とPEMI時のHRの反応との間の関係よりは相関係数が高いようであった。したがって、本実験および研究課題3で行ったような疲労困憊まで運動を継続させた時にみられるHRの反応の個人差には、疲労困憊に至る前の段階とは異なり、筋代謝受容器反射に対するHR増加反応の違いが関係する可能性があるのかもしれない。多くの先行研究において、PEMI時のHRの平均値は安静時と変わらないことが報告されているが (Victor *et al.* 1988; Nishiyasu *et al.* 1994a; Nishiyasu *et al.* 1994b; Nishiyasu *et al.* 1998; Ichinose *et al.* 2002; Ichinose *et al.* 2004; Ichinose & Nishiyasu, 2005; Ichinose *et al.* 2006; Ichinose *et al.* 2007), Fisher *et al.* (2010) は、筋代謝受容器への刺激が非常に強い場合には、心臓交感神経活動が顕著に高まることによってPEMI時にHRの増加が起こることを示唆している。このことから、疲労困憊まで運動を継続させた時には、筋代謝受容器反射が非常に強く賦活されることで顕著な心臓交感神経活動の亢進が起こると考えられ、この筋代謝受容器反射による強力なHR増加作用が運動時のHRの反応に関与するのかもしれない。しかしながら、運動時のHRの反応の個人差に対する筋代謝受容器反射の関与の程度が、筋代謝受容器への刺激強度によって変化するかどうかは定かではなく、今後さらに検討する必要がある。

研究の限界

本実験においては、静的ハンドグリップ運動時にみられるCOおよびTPRの反応が、

異なる運動様式でも同一個人では同様の傾向を示すかどうかを明らかにするために、動的ハンドグリップ運動を行った際の CO および TPR の反応の個人差を調べ、静的ハンドグリップ運動時のそれらの反応との関連を検討した。したがって、本実験において得られた知見が、実際のスポーツ活動においてよくみられるようなランニングや自転車運動等の動的運動にも当てはまるかどうか、すなわち、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にみられる各個人の傾向が、大筋群での動的運動時に起こる CO および TPR の反応の個人差と一致しているかどうかは分からない。しかしながら、動的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にも、静的ハンドグリップ運動時のそれらの反応と同様に、血圧反応と比較して明らかに大きな個人差が存在すること、また、それら CO および TPR の反応の個人差が両運動様式間で関連するという本実験の結果は、今後、大筋群での動的運動時に生じる循環反応の個人差を考えていくための貴重な資料になると思われる。

5. まとめ

本実験では、動的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応にどの程度の個人差が存在するか、また、それらの個人差と静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差との間に関連があるか検討した。本実験における主な結果は以下の通りである。

1) 静的および動的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応には、特に疲労困憊に至る時間の 40% の時点以降において MAP の反応よりも顕著な個人差がみられた。また、2) 静的および動的ハンドグリップ運動時の CO の反応と TPR の反応との間には負の相関関係がみられた。さらに、3) 動的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応は、静的ハンドグリップ運動時のそれらの反応との間に正の相関関係を示した。

以上の結果から、静的および動的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、特に疲労困憊に至る時間の 40% 以上の時間が経過すると血圧反応よりも個

人差が顕著となり，その CO と TPR の反応の程度は負の比例関係にあること，また，それら CO および TPR の反応の顕著な個人差は，両運動様式間で一致した傾向を示すことが示唆された．

IX 総合討論

ランニング等の全身性の動的運動を高い強度で行うと、COが増加するとともに、動脈血圧の上昇により灌流圧が増加し、さらにTPRの低下(特に活動筋における血管拡張)に伴って活動筋への血液の流れやすさが増加することで、活動筋へ大量の血液が供給される(Rowell, 1986; Rowell, 1993). また、動脈血圧はCOとTPRにより規定されることから($MAP = CO \times TPR$), このような運動で生じる血圧上昇はCOの増加によるものであることがわかる. 一方、高強度動的運動時の循環調節を想定した簡便な運動モデルとしてよく用いられる静的ハンドグリップ運動を行った時の血圧上昇の要因に関する先行研究を概観してみると、血圧上昇がCOの増加によるか、またはTPRの増加によるかは研究間で一致していない(Lind *et al.* 1964; MacDonald *et al.* 1966; Martin *et al.* 1974; Stefadouros *et al.* 1974; Bergenwald *et al.* 1981; Lewis *et al.* 1985; Taylor *et al.* 1991; Eisenach *et al.* 2005; Shoemaker *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007a; Elstad *et al.* 2009; Chirinos *et al.* 2010; Toska, 2010; Kiviniemi *et al.* 2011; Kiviniemi *et al.* 2012; Krzemiński *et al.* 2012; Mendonca *et al.* 2012). また、このような血圧上昇の要因に関する研究間の不一致は、静的ハンドグリップ運動のような持続的な筋収縮を行う運動とは対照的にリズムカルな筋収縮を行う動的ハンドグリップ運動を用いた研究においても同様にみられる(Lewis *et al.* 1985; Ide *et al.* 1998; Stebbins *et al.* 2002; Crisafulli *et al.* 2003; Kim *et al.* 2007; Crisafulli *et al.* 2007; Casey & Joyner, 2009a; Casey & Joyner, 2009b; Crisafulli *et al.* 2011; Ichinose *et al.* 2011). このような研究間の不一致が生じる原因の一つとして、静的および動的ハンドグリップ運動時のCOやTPRの反応には、血圧応答と比較して大きな個人差が存在する可能性が考えられたが、これらの反応の個人差を定量的に評価した研究はなく、また、その個人差にどのような要因が関与するかも不明であった.

そこで本研究では、まず静的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度と成因を、同一の測定法および同一の運動条件(50% MVC, 1分間)で、多人数の被験者にお

いて (健常若年者のみ) 検討した。具体的には、研究課題 1 で基本的な循環パラメーターである動脈血圧と HR に着目し、静的ハンドグリップ運動に対するそれらの反応の個人差の程度を、安静時から運動時への変化量の被験者間 CV を算出することにより評価したところ、HR の反応の CV は血圧の反応の CV の 1.5 倍程度の値を示した。さらに、研究課題 2 において CO および TPR の反応の個人差の程度について同様の方法により定量的に評価したところ、CO および TPR の反応の CV は血圧の反応の CV の 2 倍程度の値となることが示された。これらの結果より、静的ハンドグリップ運動時の血圧の反応は比較的個人差が小さい一方、血圧の規定因子である CO および TPR の反応、また、その CO の決定因子である HR の反応には顕著な個人差が存在することが示唆される (Figure 46)。また、これらの顕著な個人差がどのような要因によって生じるのかについて、特に高強度運動時の主要な循環調節メカニズムであると考えられている筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射に着目し検討したところ、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応の個人差には、筋代謝受

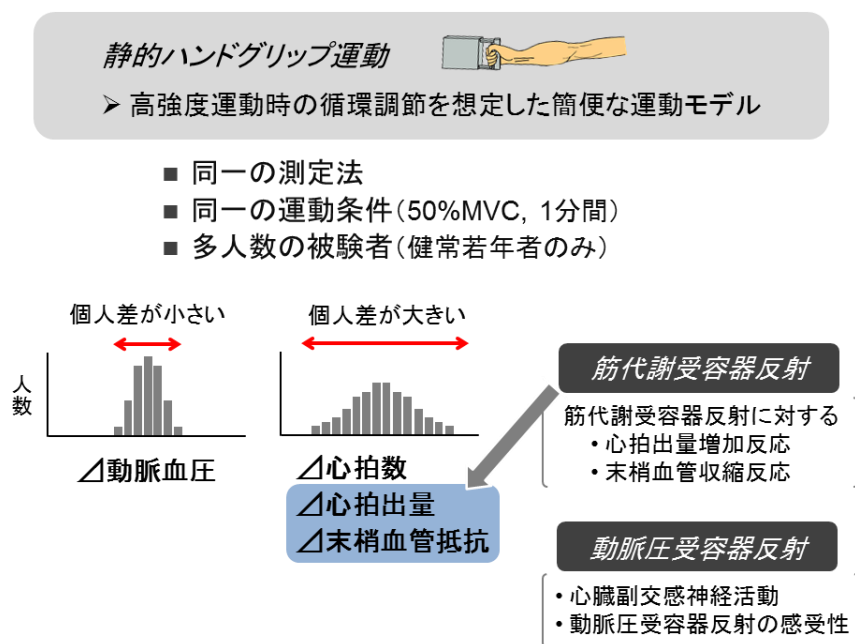


Figure 46. Main findings of this study (1).

容器反射に対するそれらの反応の違いが関与すること示された (研究課題 2)。また、ヒトにおいて筋代謝受容器反射が賦活すると、動脈圧受容器反射を介する反応と考えられる心臓副交感神経活動の亢進や (Nishiyasu *et al.* 1994a) BRS の増加 (Ichinose *et al.* 2007) が起こることが報告されており、これらの反応は筋代謝受容器反射による HR および CO 増加作用に対して拮抗的に働くと考えられるが、静的ハンドグリップ運動時の HR および CO の反応の個人差とこれら動脈圧受容器反射の関連指標 (心臓副交感神経活動および BRS) との間には関係はみられなかった (研究課題 1, 2)。これらの結果から、特に筋代謝受容器反射に対する CO 増加反応および末梢血管収縮反応の違いは、静的ハンドグリップ運動時の CO および TPR の反応に顕著な個人差が生じる要因の一つであると考えられる (Figure 46)。

さらに本研究では、血圧上昇の要因となる CO および TPR の反応の個人差について、運動中の経時的変化 (静的ハンドグリップ運動時には運動時間の経過とともに相対的な運動強度が増加し、疲労困憊に至る) に着目し検討したところ、静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) の継続時間が 30 秒以上の場合、CO および TPR の反応に顕著な個人差がみられること、また、運動継続時間が 60 秒以上の場合、CO および TPR の反応の個人差には筋代謝受容器反射に対するそれらの反応の違いが関与することが示された (研究課題 3) (Figure 47)。したがって、静的ハンドグリップ運動を開始しある一定時間あるいは運動強度に達すると、それ以降は疲労困憊に至るまで CO および TPR の反応に顕著な個人差が生じることが示唆され、また、特に疲労困憊に近い状況においては、筋代謝受容器反射に対する CO 増加反応および末梢血管収縮反応の違いが、CO および TPR の反応に顕著な個人差を生む一因である可能性が考えられる。また、本研究ではこれら CO および TPR の反応の個人差について、運動様式の違いにも着目し検討したところ、動的ハンドグリップ運動を行った場合でも静的ハンドグリップ運動を行った場合と同様に CO および TPR の反応に顕著な個人差がみられ、さらに、各個人の CO および TPR の反応はこれらの運動様式間で同様の傾向がみられた (研究課題 4) (Figure 47)。このことから、動的ハンドグリップ運動を行っ

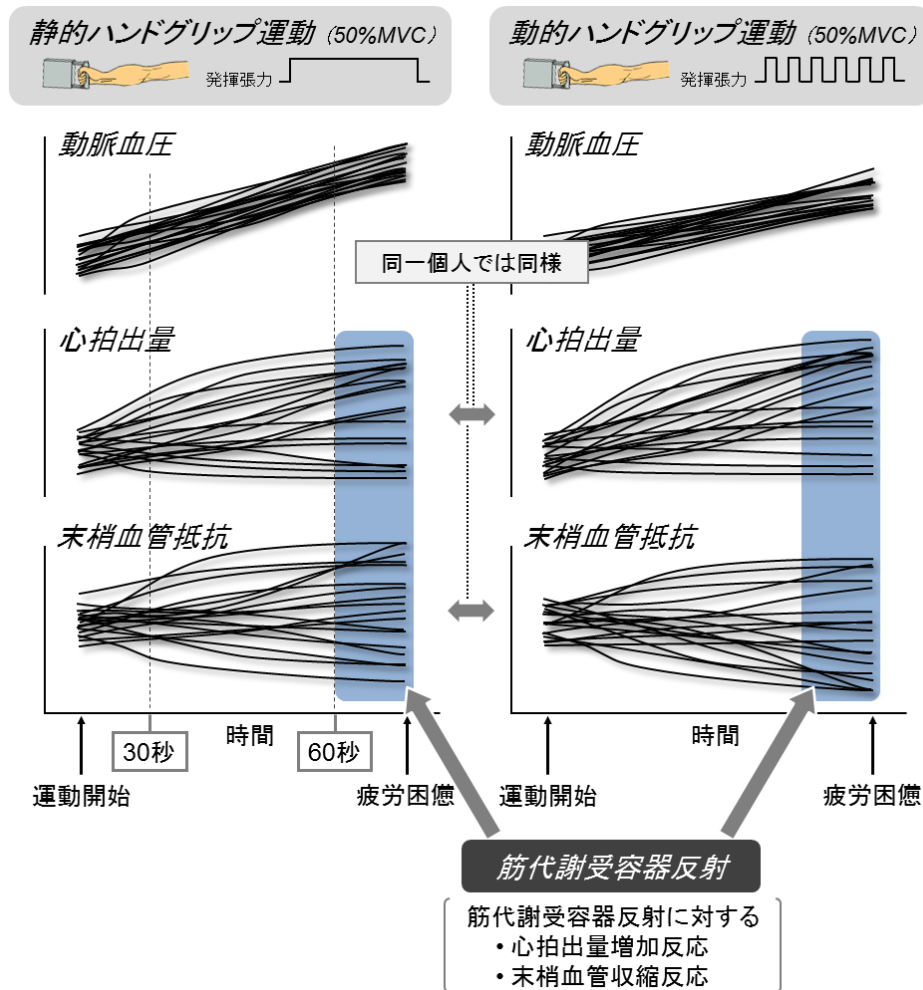


Figure 47. Main findings of this study (2).

た場合でも、静的ハンドグリップ運動と同様のメカニズムにより CO および TPR の反応に顕著な個人差が生じるのではないかと推察される。実際、本研究において動的ハンドグリップ運動を疲労困憊まで行った時の CO および TPR の反応の個人差と筋代謝受容器反射に対する反応との間に関連がみられたことから、静的および動的ハンドグリップ運動のどちらの場合でも、疲労困憊に近い状態での CO および TPR の反応の個人差には、筋代謝受容器反射に対する CO 増加反応および末梢血管収縮反応の違いが関与すると考えられる (Figure 47).

しかしながら、静的ハンドグリップ運動の継続時間が45秒以下の場合には、COおよびTPRの反応の個人差は筋代謝受容器反射との関連がみられなかったことから（研究課題3）、疲労困憊に近い状況に至る前の段階では、主に筋代謝受容器反射以外の要因（例えばセントラルコマンド、筋機械受容器反射、局所性調節等）によってCOおよびTPRの反応に顕著な個人差が生じるのではないかと考えられる。また、疲労困憊に近い状況であったとしても（静的ハンドグリップ運動では60秒以上）、運動時のCOおよびTPRの反応と筋代謝受容器反射に対する反応との間の相関係数は約0.35～0.85であったことから（研究課題2, 3, 4）、仮に筋代謝受容器反射に対する反応が運動時のCOおよびTPRの反応に影響を及ぼすものとする（相関分析の結果から因果関係は特定できないが）、その寄与率（ r^2 ）は多くても約70%に過ぎない。すなわち、疲労困憊に近い状況におけるCOおよびTPRの反応の個人差に関しても、筋代謝受容器反射に対する反応の違いのみで全て説明できるわけではない。これら本研究の結果から、静的および動的ハンドグリップ運動時にみられるCOおよびTPRの反応の顕著な個人差の成因は運動継続時間によって一様ではないこと、また、それらの顕著な個人差には筋代謝受容器反射を含む様々な調節機構が複合的に関与する可能性があることが示唆される。

このようにCOおよびTPRの反応には顕著な個人差が生じる一方で、なぜ血圧の反応の個人差は比較的小さいのであろうか？先行研究において、安静時のMAPの値はCOおよびTPRの値よりも比較的個人差が小さいことが明らかにされており、これは安静時にCOが高い水準にある者ほど末梢血管抵抗は低い傾向にあるためであると示唆されている（Charkoudian *et al.* 2005; Charkoudian *et al.* 2010）。このことから、安静時のCOとTPRにみられる負の比例関係は血圧のホメオスタシスを維持するうえで重要な意味を有すると考えられている（Joyner *et al.* 2008; Joyner *et al.* 2010）。このような安静時のCOとTPRの関係と同様に、静的および動的ハンドグリップ運動に対するCOの反応とTPRの反応との間にも負の比例関係があることが本研究により示された（研究課題2, 3, 4）(Figure 48)。このよう

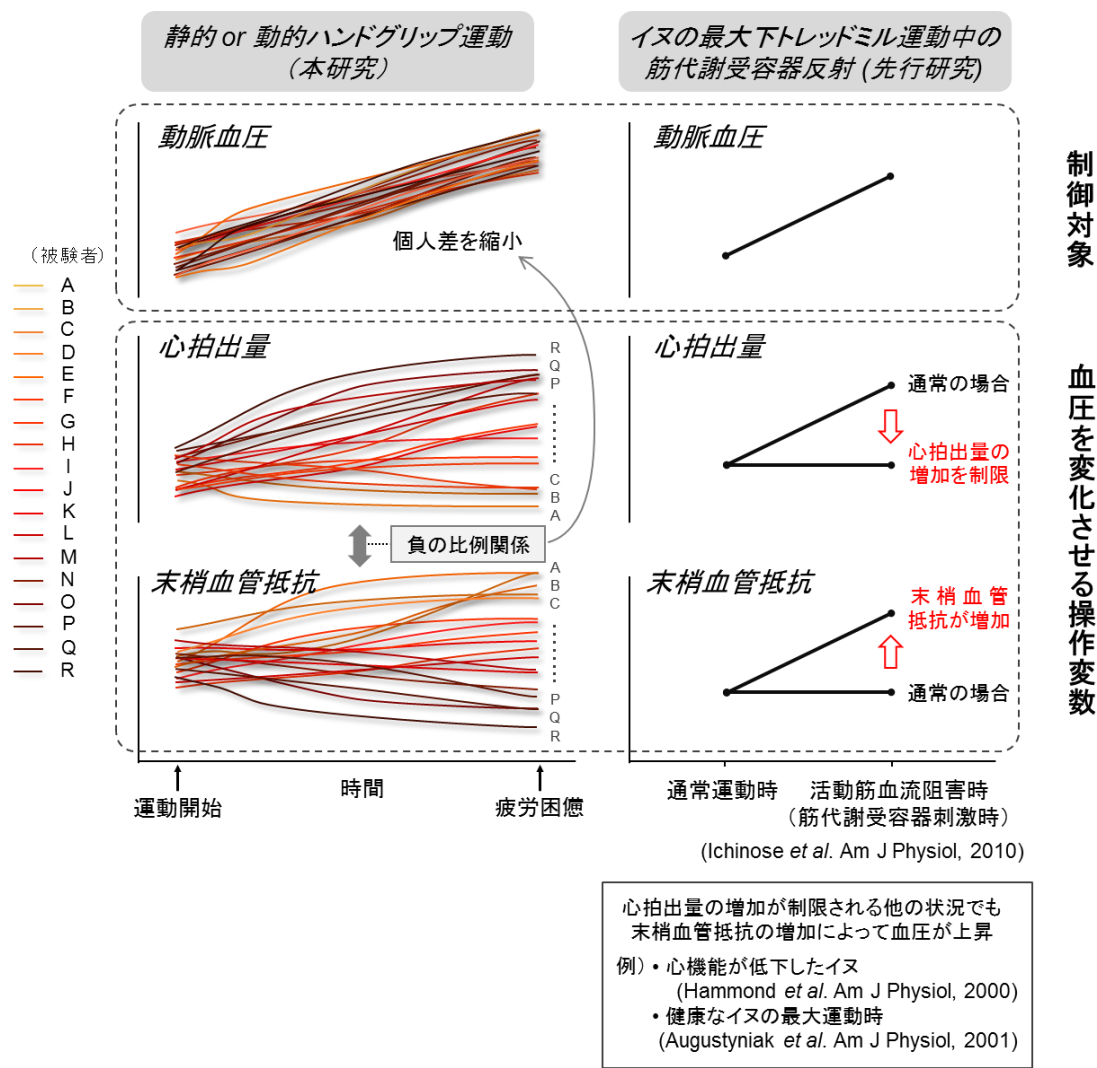


Figure 48. Main findings of this study (3) and an idea about the relationships among arterial pressure, cardiac output and peripheral vascular resistance during exercise.

に CO と TPR は、一方が大きく増加する者はもう一方は増加しない、あるいは低下するという関係にあることにより、結果として血圧の反応の個人差を比較的小さくするのであろう。もし、運動中に十分な血圧上昇が生じないとすると脳や活動筋へ適切に血流を配分することができないと考えられ、逆に血圧が過剰に上昇してしまうと脳血管障害や心臓突然死等の急性の心血管イベントを誘発する恐れがあると考えられる。しかし、実際には運動

時の CO の反応と TPR の反応が負の比例関係にあることによって、血圧が十分に上昇し、なおかつ過度な上昇とならないような、運動時間（あるいは運動強度）に応じた適度な血圧反応が生じると考えられる。

先行研究において、イヌの最大下での動的運動中に活動筋血流量を減少させることで筋代謝受容器反射を賦活させた場合に生じる血圧上昇は、CO の増加によるものであることが知られている (Wyss *et al.* 1983; Kim *et al.* 2005; Ichinose *et al.* 2010; Ichinose *et al.* 2012)。しかしながら、このようなイヌの筋代謝受容器刺激時に増加した CO を筋代謝受容器刺激前の水準まで低下させると、この時の血圧上昇が末梢血管収縮によるものへと即座に移行することが報告されている (Ichinose *et al.* 2010)。また、実験的に心機能を低下させたイヌや健康なイヌの最大運動時 (CO が上限となる) 等の CO の増加が制限されている状況においても同様に、筋代謝受容器反射による血圧上昇は末梢血管収縮のみによって起こることが示されている (Hammond *et al.* 2000; Augustyniak *et al.* 2001)。これらの先行研究の結果、また、運動時には CO の反応と TPR の反応が負の比例関係にあることにより適度な血圧上昇が起こるといふ本研究の結果から (研究課題 2, 3, 4)、運動時や筋代謝受容器反射賦活時には血圧が制御対象となり、CO や TPR は血圧を目標値へと変化させる操作変数であることが示唆される (Figure 48)。本研究においてみられたような CO の反応と TPR の反応との間の負の比例関係が成り立つメカニズムは不明であるが、動脈圧受容器反射は自律神経を介して CO と TPR を調節することで血圧を目標水準に調節すると考えられていることから (Manica & Mark, 1983; Sagawa, 1983)、この反射を介する血圧調節作用が関与しているのではないかと推測される。例えば、CO が大きく増加する者は、動脈圧受容器反射が末梢血管収縮反応を抑制して TPR の増加を低減させ、目標水準を超えるような過剰な血圧上昇を防止するように働いているのかもしれない。しかしながら、実際にこのような機序によって CO の反応と TPR の反応との間に負の比例関係が成り立っているかどうかは不明であり、今後の研究による解明が必要である。

本研究は、運動に対する循環反応の個人差の程度を明らかにし、その個人差の成因に関して、特に筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射に着目し検討することを目的として 4 つの研究課題を設定した。本研究の一連の結果から、静的および動的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応はどちらの運動様式でも個人内で共通した傾向を持つこと、また、疲労困憊に近い状況においては、それらの個人差に筋代謝受容器反射に対する反応の違いが関与することが示唆された。

今後の課題

本研究において、静的ハンドグリップ運動に限らず、リズムカルな筋収縮を行う動的ハンドグリップ運動を行った場合でも、CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、さらに各個人の CO および TPR の反応はこれらの運動様式間で同様の傾向を持つことが示されたが (研究課題 4)、ランニングや自転車運動のような大筋群を用いた動的運動を行った時にも、本研究と同様に CO および TPR の反応に顕著な個人差が生じるかどうかは明らかではない。もし、そのような全身性の動的運動時にも CO および TPR の反応に顕著な個人差が生じるならば、その差によって継続的な運動トレーニングを行った際の循環系の適応効果に個人差が生じるかもしれない。例えば、運動中の CO 増加に伴って生じるような心臓への機械的刺激 (心筋細胞の伸長) が大きいほど、心肥大形成過程の一つとされる心筋の蛋白質合成がより高まることが報告されていることから (Kent *et al.* 1989; Kent & McDermott, 1996)、全身性動的運動時の CO 増加反応が大きい者は、長期的な運動トレーニングによる左室容積増加の効果が大きい傾向にあるのかもしれない。将来的に、このような個人の特徴を考慮した最適なトレーニング法の開発等への応用を考えるうえで、実際の運動場面において生じる循環反応の個人差を深く理解することが極めて重要であり、そのためには、全身性の動的運動に対する循環反応の個人差に関して今後さらに研究を進める必要があると考えられる。

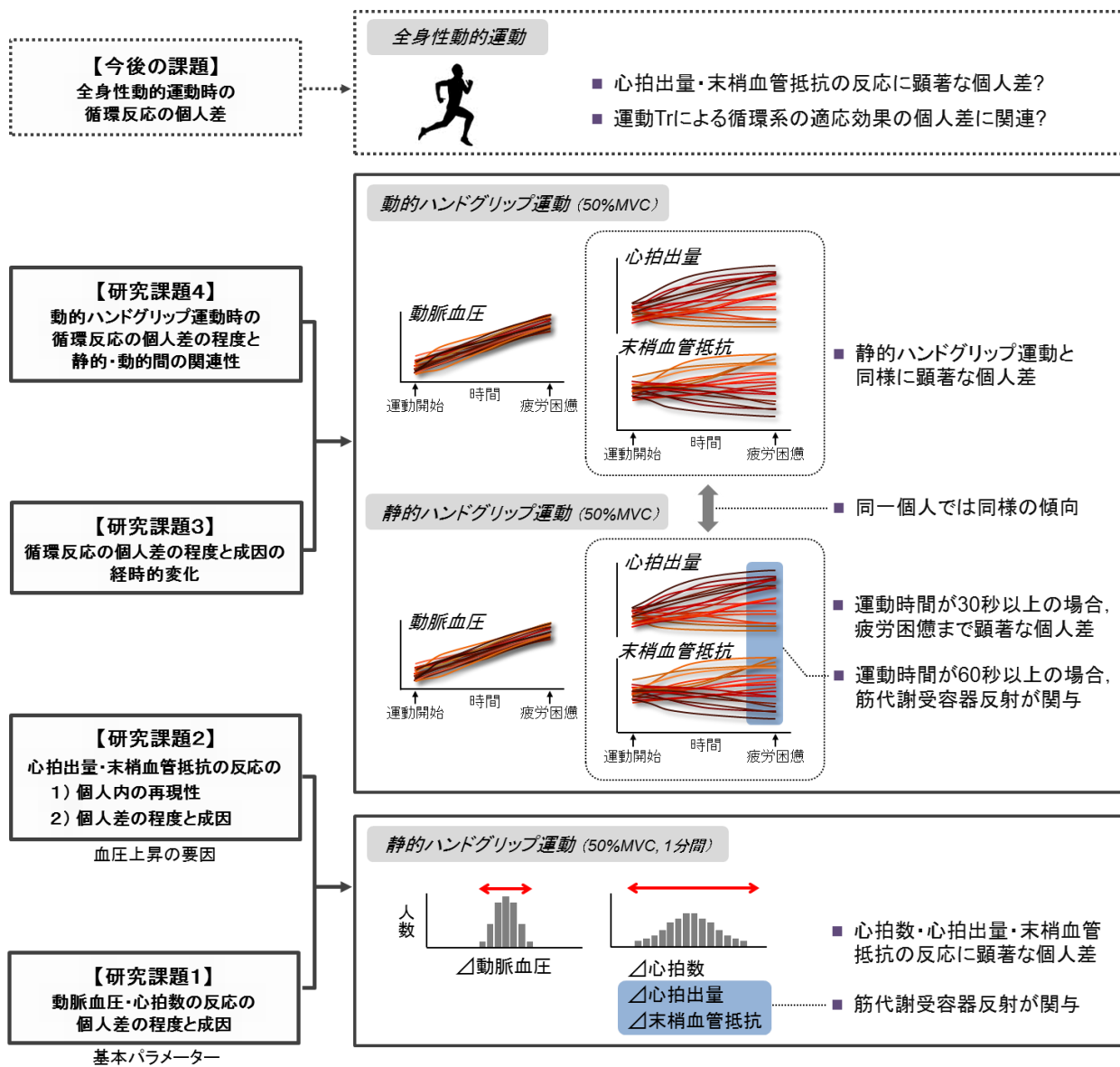


Figure 49. Summary of the findings of this study and future directions.

X 総括

本研究により得られた主な知見を以下に示す。

【研究課題 1】 静的ハンドグリップ運動に対する動脈血圧およびHR の反応の個人差の程度と、その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与

静的ハンドグリップ運動および筋代謝受容器反射に対する血圧の反応は比較的個人差が小さい一方、HR の反応には顕著な個人差が存在することが示唆され、また、静的ハンドグリップ運動に対する HR の反応の個人差には、筋代謝受容器反射や動脈圧受容器反射ではない、他の要因が関与する可能性が考えられた。

【研究課題 2】

1. 静的ハンドグリップ運動に対する各個人の CO および TPR の反応の再現性

静的ハンドグリップ運動に対する各個人の CO および TPR の反応には再現性があることが示唆された。

2. 静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応の個人差の程度と、その個人差への筋代謝受容器反射と動脈圧受容器反射の関与

静的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応の程度は負の比例関係にあること、また、それらの反応の個人差には筋代謝受容器反射に対する反応の違いが関与することが示唆された。

【研究課題 3】 静的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度とその成因の経時的変化

静的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、運動時間が 30

秒以上経過すると血圧反応よりも個人差が顕著となること、また、運動時間が 60 秒以上の場合には、CO および TPR の反応の顕著な個人差に筋代謝受容器反射に対する反応の違いが関与することが示唆された。

【研究課題 4】 動的ハンドグリップ運動に対する循環反応の個人差の程度および運動様式間での循環反応の個人差の関連

静的および動的ハンドグリップ運動 (50% MVC) 時の CO および TPR の反応は、特に疲労困憊に至る時間の 40%以上の時間が経過すると血圧反応よりも個人差が顕著となり、その CO と TPR の反応の程度は負の比例関係にあること、また、それら CO および TPR の反応の顕著な個人差は、両運動様式間で一致した傾向を示すことが示唆された。

本研究のこれらの結果から、静的および動的ハンドグリップ運動に対する CO および TPR の反応には顕著な個人差が存在し、それらの反応はどちらの運動様式でも個人内で共通した傾向を持つこと、また、疲労困憊に近い状況においては、それらの個人差に筋代謝受容器反射に対する反応の違いが関与することが示唆された。また、これら本研究により得られた知見は、運動トレーニングによる循環系の適応効果に関連すると考えられる運動時の循環反応の個人差への理解を深めることに寄与し、今後、各個人の特徴に応じた最適なトレーニング法の開発へと貢献できる可能性が考えられる。

謝辞

本論文を作成するにあたり，終始御懇篤なる御指導，御校閲を賜りました指導教員の西保 岳 教授に心から感謝いたします。

筑波大学体育系の征矢 英昭 教授，大森 肇 教授ならびに前田 清司 教授からも多くの貴重な御助言，御助力を賜りました。ここに感謝の意を表します。

また，明治大学経営学部の一之瀬 真志 准教授，ならびに筑波大学体育系研究員の辻 文 博士には並々ならぬ御配慮，御協力を賜りました。ここに深く感謝いたします。

最後に，実験の験者および被験者として御協力頂いた西保研究室の大学院生ならびに大学生の方々に改めて感謝いたします。

参考文献

- Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, Ridges JD, Lovell K & Pryor TA** (1981). Noninvasive evaluation of exercise training in college-age men. *Circulation* 64, 958-965.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC & Cohen RJ** (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213, 220-222.
- Alam M & Smirk FH** (1937). Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol* 89, 372-383.
- Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF & Dempsey JA** (2010). Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* 109, 966-976.
- Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF & Dempsey JA** (2011a). Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans. *J Physiol* 589, 5299-5309.
- Amann M, Runnels S, Morgan DE, Trinity JD, Fjeldstad AS, Wray DW, Reese VR & Richardson RS** (2011b). On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans. *J Physiol* 589, 3855-3866.
- Andersen P & Saltin B** (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol* 366, 233-249.
- Åstrand PO, Cuddy TE, Saltin B & Stenberg J** (1964). Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 19, 268-274.
- Augustyniak RA, Collins HL, Ansoorge EJ, Rossi NF & O'Leary DS** (2001). Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280, H1645-H1652.
- Bergenwald L, Eklund B & Freyschuss U** (1981). Circulatory effects in healthy young men of

atrial pacing at rest and during isometric handgrip. *J Physiol* 318, 445-453.

Berger RD, Saul JP & Cohen RJ (1989). Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 256, H142-H152.

Berntson GG, Cacioppo JT & Quigley KS (1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30, 183-196.

Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A & Mancia G (1988). Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 254, H377-H383.

Blomqvist CG & Saltin B (1983). Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 45, 169-189.

Bonde-Petersen F, Rowell LB, Murray RG, Blomqvist GG, White R, Karlsson E, Campbell W & Mitchell JH (1978). Role of cardiac output in the pressor responses to graded muscle ischemia in man. *J Appl Physiol* 45, 574-580.

Calbet JA, Jensen-Urstad M, van Hall G, Holmberg HC, Rosdahl H & Saltin B (2004). Maximal muscular vascular conductances during whole body upright exercise in humans. *J Physiol* 558, 319-331.

Calbet JA & Joyner MJ (2010). Disparity in regional and systemic circulatory capacities: do they affect the regulation of the circulation? *Acta Physiol (Oxf)* 199, 393-406.

Carrington CA & White MJ (2001). Exercise-induced muscle chemoreflex modulation of spontaneous baroreflex sensitivity in man. *J Physiol* 536, 957-962.

Carrington CA, Ubolsakka C & White MJ (2003). Interaction between muscle metaboreflex and mechanoreflex modulation of arterial baroreflex sensitivity in exercise. *J Appl Physiol* 95, 43-48.

Casey DP & Joyner MJ (2009a). Skeletal muscle blood flow responses to hypoperfusion at rest and during rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* 107, 429-437.

- Casey DP & Joyner MJ (2009b).** NOS inhibition blunts and delays the compensatory dilation in hypoperfused contracting human muscles. *J Appl Physiol* 107, 1685-1692.
- Charkoudian N, Gusman E, Joyner MJ, Wallin BG & Osborn J (2010).** Integrative mechanisms of blood pressure regulation in humans and rats: cross-species similarities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298, R755-R759.
- Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM & Wallin BG (2005).** Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J Physiol* 568, 315-321.
- Chirinos JA, Segers P, Raina A, Saif H, Swillens A, Gupta AK, Townsend R, Emmi AG, Jr., Kirkpatrick JN, Keane MG, Ferrari VA, Wiegers SE & St John Sutton MG (2010).** Arterial pulsatile hemodynamic load induced by isometric exercise strongly predicts left ventricular mass in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H320-H330.
- Cooley JW & Turkey JW (1965).** An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comp* 19, 297-301.
- Coote JH, Hilton SM & Perez-Gonzalez JF (1971).** The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 215, 789-804.
- Crandall CG, Zhang R & Levine BD (2000).** Effects of whole body heating on dynamic baroreflex regulation of heart rate in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279, H2486-H2492.
- Crisafulli A, Piras F, Filippi M, Piredda C, Chiappori P, Melis F, Milia R, Tocco F & Concu A (2011).** Role of heart rate and stroke volume during muscle metaboreflex-induced cardiac output increase: differences between activation during and after exercise. *J Physiol Sci* 61, 385-394.
- Crisafulli A, Salis E, Pittau G, Lorrain L, Tocco F, Melis F, Pagliaro P & Concu A (2006).** Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291, H3035-H3042.
- Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G, Caria MA, Solinas R, Meloni L, Pagliaro P & Concu A (2007).** Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol*

Heart Circ Physiol 292, H2988-H2996.

Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, Davos CH, Francis DP, Pagliaro P, Coats AJ, Concu A & Piepoli MF (2003). Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. *Med Sci Sports Exerc* 35, 221-228.

Cui J, Wilson TE, Shibasaki M, Hodges NA & Crandall CG (2001). Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during posthandgrip muscle ischemia in humans. *J Appl Physiol* 91, 1679-1686.

Daley JC, 3rd, Khan MH, Hogeman CS & Sinoway LI (2003). Autonomic and vascular responses to reduced limb perfusion. *J Appl Physiol* 95, 1493-1498.

Delius W, Hagbarth KE, Hongell A & Wallin BG (1972). General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84, 65-81.

Dyke CK, Proctor DN, Dietz NM & Joyner MJ (1995). Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *J Physiol* 488, 259-265.

Ebert TJ (1986). Baroreflex responsiveness is maintained during isometric exercise in humans. *J Appl Physiol* 61, 797-803.

Eckberg DL (1980). Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex. *Circ Res* 47, 208-216.

Eckberg DL (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 54, 961-966.

Eckberg DL (1997). Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96, 3224-3232.

Eiken O & Bjurstedt H (1987). Dynamic exercise in man as influenced by experimental restriction of blood flow in the working muscles. *Acta Physiol Scand* 131, 339-345.

Eiken O, Convertino VA, Doerr DE, Dudley GA, Morariu G & Mekjavic IB (1992). Characteristics of the carotid baroreflex in man during normal and flow-restricted exercise. *Acta Physiol Scand* 144, 325-331.

- Eisenach JH, Barnes SA, Pike TL, Sokolnicki LA, Masuki S, Dietz NM, Rehfeldt KH, Turner ST & Joyner MJ** (2005). Arg16/Gly β_2 -adrenergic receptor polymorphism alters the cardiac output response to isometric exercise. *J Appl Physiol* 99, 1776-1781.
- Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH & Sprague RS** (2009). Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology* 24, 107-116.
- Ellsworth ML, Forrester T, Ellis CG & Dietrich HH** (1995). The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 269, H2155-H2161.
- Ellsworth ML & Sprague RS** (2012). Regulation of blood flow distribution in skeletal muscle: role of erythrocyte-released ATP. *J Physiol* 590, 4985-4991.
- Elstad M, Nadland IH, Toska K & Walloe L** (2009). Stroke volume decreases during mild dynamic and static exercise in supine humans. *Acta Physiol (Oxf)* 195, 289-300.
- Ettinger S, Gray K, Whisler S & Sinoway L** (1991). Dichloroacetate reduces sympathetic nerve responses to static exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261, H1653-H1658.
- Ettinger SM, Silber DH, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Kunselman AR & Sinoway LI** (1998). Effects of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. *J Appl Physiol* 85, 2075-2081.
- Fadel PJ, Ogoh S, Watenpaugh DE, Wasmund W, Olivencia-Yurvati A, Smith ML & Raven PB** (2001). Carotid baroreflex regulation of sympathetic nerve activity during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280, H1383-H1390.
- Fernandes A, Galbo H, Kjaer M, Mitchell JH, Secher NH & Thomas SN** (1990). Cardiovascular and ventilatory responses to dynamic exercise during epidural anaesthesia in man. *J Physiol* 420, 281-293.
- Fisher JP, Ogoh S, Young CN, Keller DM & Fadel PJ** (2007). Exercise intensity influences cardiac baroreflex function at the onset of isometric exercise in humans. *J Appl Physiol* 103, 941-947.

Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH & Fadel PJ (2010). Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol* 588, 1117-1127.

Fisher JP & White MJ (2004). Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise. *Exp Physiol* 89, 639-646.

Fritzsche RG, Switzer TW, Hodgkinson BJ & Coyle EF (1999). Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate. *J Appl Physiol* 86, 799-805.

Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR & Quyyumi AA (1994). Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 90, 2853-2858.

Gisvold SE & Brubakk AO (1982). Measurement of instantaneous blood-flow velocity in the human aorta using pulsed Doppler ultrasound. *Cardiovasc Res* 16, 26-33.

Goldstein DS, Benth O, Park MY & Sharabi Y (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol* 96, 1255-1261.

González-Alonso J (2012). ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J Physiol* 590, 5001-5013.

González-Alonso J, Olsen DB & Saltin B (2002). Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP. *Circ Res* 91, 1046-1055.

Green JS, Stanforth PR, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Rankinen T & Wilmore JH (2002). Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics: the HERITAGE study. *Med Sci Sports Exerc* 34, 74-82.

Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Churchill PC, Lapanowski K & O'Leary DS (2000). Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278, H818-H828.

Hanna RL, Hayes SG & Kaufman MP (2002). alpha,beta-Methylene ATP elicits a reflex pressor

response arising from muscle in decerebrate cats. *J Appl Physiol* 93, 834-841.

Harris RA, Padilla J, Rink LD & Wallace JP (2006). Variability of flow-mediated dilation measurements with repetitive reactive hyperemia. *Vasc Med* 11, 1-6.

Hartwich D, Dear WE, Waterfall JL & Fisher JP (2011). Effect of muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity during exercise in humans. *J Physiol* 589, 6157-6171.

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y & Takata K (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67, 199-204.

Hayes SG, Moya Del Pino NB & Kaufman MP (2002). Estrogen attenuates the cardiovascular and ventilatory responses to central command in cats. *J Appl Physiol* 92, 1635-1641.

Hering HE (1927). *Die Karotissinus reflex auf herz und gefasse*. Leipzig: Steinkopff, 150.

Hickner RC, Fisher JS, Ehsani AA & Kohrt WM (1997). Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest and during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273, H405-H410.

Hirai T, Visneski MD, Kearns KJ, Zelis R & Musch TI (1994). Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats. *J Appl Physiol* 77, 1288-1293.

Hirsch JA, Pomeranz B, Macaulay R & Adam D (1983). Frequency response of sinus arrhythmia (RSA) and respiratory component of heart rate spectra in seated and supine humans (Abstract). *Federation proceedings* 42, 482.

Howard T & Milhorn Jr (須田 勇 監訳) (1969). *生体制御理論テキスト*, 医学書院, 第1版, pp. 92-371.

Huszczuk A, Yeh E, Innes JA, Solarte I, Wasserman K & Whipp BJ (1993). Role of muscle perfusion and baroreception in the hyperpnea following muscle contraction in dog. *Respir Physiol* 91, 207-226.

Ichinose M, Delliaux S, Watanabe K, Fujii N & Nishiyasu T (2011). 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-H616.

Ichinose M, Koga S, Fujii N, Kondo N & Nishiyasu T (2007). Modulation of the spontaneous beat-to-beat fluctuations in peripheral vascular resistance during activation of muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H416-H424.

Ichinose M, Maeda S, Kondo N & Nishiyasu T (2014). Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters-oxygen delivery and pressure regulation? *Eur J Appl Physiol* 114, 451-465.

Ichinose M & Nishiyasu T (2005). Muscle metaboreflex modulates the arterial baroreflex dynamic effects on peripheral vascular conductance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288, H1532-H1538.

Ichinose M, Saito M, Fujii N, Ogawa T, Hayashi K, Kondo N & Nishiyasu T (2008a). Modulation of the control of muscle sympathetic nerve activity during incremental leg cycling. *J Physiol* 586, 2753-2766.

Ichinose M, Saito M, Kondo N & Nishiyasu T (2006). Time-dependent modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H1419-H1426.

Ichinose M, Saito M, Wada H, Kitano A, Kondo N & Nishiyasu T (2002). Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. *J Physiol* 544, 939-948.

Ichinose M, Saito M, Wada H, Kitano A, Kondo N & Nishiyasu T (2004). Modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity by muscle metaboreflex in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286, H701-H707.

Ichinose M, Sala-Mercado JA, Coutsos M, Li Z, Ichinose TK, Dawe E, Fano D & O'Leary DS (2012). 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-R768.

- Ichinose M, Sala-Mercado JA, Coutsos M, Li Z, Ichinose TK, Dawe E & O'Leary DS** (2010). Modulation of cardiac output alters the mechanisms of the muscle metaboreflex pressor response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H245-H250.
- Ichinose M, Sala-Mercado JA, O'Leary DS, Hammond RL, Coutsos M, Ichinose T, Pallante M & Iellamo F** (2008b). Spontaneous baroreflex control of cardiac output during dynamic exercise, muscle metaboreflex activation, and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294, H1310-H1316.
- Ichinose M, Watanabe K, Fujii N, Kondo N & Nishiyasu T** (2013). Muscle metaboreflex activation speeds the recovery of arterial blood pressure following acute hypotension in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304, H1568-H1575.
- Ide K, Pott F, Van Lieshout JJ & Secher NH** (1998). Middle cerebral artery blood velocity depends on cardiac output during exercise with a large muscle mass. *Acta Physiol Scand* 162, 13-20.
- Iellamo F, Di Rienzo M, Lucini D, Legramante JM, Pizzinelli P, Castiglioni P, Pigozzi F, Pagani M & Parati G** (2006). Muscle metaboreflex contribution to cardiovascular regulation during dynamic exercise in microgravity: insights from mission STS-107 of the space shuttle Columbia. *J Physiol* 572, 829-838.
- Iellamo F, Hughson RL, Castrucci F, Legramante JM, Raimondi G, Peruzzi G & Tallarida G** (1994). Evaluation of spontaneous baroreflex modulation of sinus node during isometric exercise in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267, H994-H1001.
- Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G & Peruzzi G** (1997). Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272, H1157-H1164.
- Iellamo F, Massaro M, Raimondi G, Peruzzi G & Legramante JM** (1999a). Role of muscular factors in cardiorespiratory responses to static exercise: contribution of reflex mechanisms. *J Appl Physiol* 86, 174-180.
- Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, Raimondi G, Peruzzi G & Legramante JM** (1999b). Muscle

metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation* 100, 27-32.

Iellamo F, Sala-Mercado JA, Ichinose M, Hammond RL, Pallante M, Ichinose T, Stephenson LW & O'Leary DS (2007). Spontaneous baroreflex control of heart rate during exercise and muscle metaboreflex activation in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H1929-H1936.

Iida R, Hirayanagi K, Iwasaki K, Ogawa S, Suzuki H & Yajima K (1999). Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. *J Auton Nerv Syst* 75, 164-170.

Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk JA & Levine BD (2000). Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279, R2189-R2199.

Joyner MJ (1991). Does the pressor response to ischemic exercise improve blood flow to contracting muscles in humans? *J Appl Physiol* 71, 1496-1501.

Joyner MJ, Charkoudian N & Wallin BG (2008). A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. *Exp Physiol* 93, 715-724.

Joyner MJ, Charkoudian N & Wallin BG (2010). Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension* 56, 10-16.

Joyner MJ & Wilkins BW (2007). Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia? *J Physiol* 583, 855-860.

Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Niimi Y, Iwase S, Mano T & Suzumura A (2001). Static handgrip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281, R1134-R1139.

Kaufman MP & Hayes SG (2002). The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res* 12, 429-439.

Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH & Mitchell JH (1983). Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol* 55, 105-112.

- Kaufman MP** (2012). The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol* 97, 51-58.
- Kent RL, Hooper JK & Cooper Gt** (1989). Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 64, 74-85.
- Kent RL & McDermott PJ** (1996). Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardiac myocytes. *Circ Res* 78, 829-838.
- Kim JK, Sala-Mercado JA, Rodriguez J, Scislo TJ & O'Leary DS** (2005). Arterial baroreflex alters strength and mechanisms of muscle metaboreflex during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288, H1374-H1380.
- Kim YS, Krogh-Madsen R, Rasmussen P, Plomgaard P, Ogoh S, Secher NH & van Lieshout JJ** (2007). Effects of hyperglycemia on the cerebrovascular response to rhythmic handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H467-H473.
- Kindig AE, Hayes SG & Kaufman MP** (2007). Purinergic 2 receptor blockade prevents the responses of group IV afferents to post-contraction circulatory occlusion. *J Physiol* 578, 301-308.
- Kiviniemi AM, Frances MF, Rachinsky M, Craen R, Petrella RJ, Huikuri HV, Tulppo MP & Shoemaker JK** (2012). Non-alpha-adrenergic effects on systemic vascular conductance during lower-body negative pressure, static exercise and muscle metaboreflex activation. *Acta Physiol (Oxf)* 206, 51-61.
- Kiviniemi AM, Frances MF, Tiinanen S, Craen R, Rachinsky M, Petrella RJ, Seppanen T, Huikuri HV, Tulppo MP & Shoemaker JK** (2011). alpha-Adrenergic effects on low-frequency oscillations in blood pressure and R-R intervals during sympathetic activation. *Exp Physiol* 96, 718-735.
- Katona PG & Jih F** (1975). Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 39, 801-805.
- Koch E & Mies H** (1929). Chronischer arterieller hochdruck durch experimentelle dauerausschaltung der blutdruckzugler. *Krankheitsforschung* 7, 241-256.

- Komine H, Matsukawa K, Tsuchimochi H & Murata J** (2003). Central command blunts the baroreflex bradycardia to aortic nerve stimulation at the onset of voluntary static exercise in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285, H516-H526.
- Krzemiński K, Cybulski G, Ziemia A & Nazar K** (2012). Cardiovascular and hormonal responses to static handgrip in young and older healthy men. *Eur J Appl Physiol* 112, 1315-1325.
- Laughlin MH, Korthuis RJ, Duncker DJ & Brade RJ** (1996). Control of blood flow to cardiac and skeletal muscle during exercise. In *Handbook of Physiology*, section 12, *Exercise: Regulation & Integration of Multiple Systems*, ed. Rowell LB, pp. 705-769. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.
- Lewis SF, Snell PG, Taylor WF, Hamra M, Graham RM, Pettinger WA & Blomqvist CG** (1985). Role of muscle mass and mode of contraction in circulatory responses to exercise. *J Appl Physiol* 58, 146-151.
- Limberg JK, Eldridge MW, Proctor LT, Sebranek JJ & Schrage WG** (2010). Alpha-adrenergic control of blood flow during exercise: effect of sex and menstrual phase. *J Appl Physiol* 109, 1360-1368.
- Lind AR, Taylor SH, Humphreys PW, Kennelly BM & Donald KW** (1964). The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin Sci* 27, 229-244.
- MacDonald HR, Sapru RP, Taylor SH & Donald KW** (1966). Effect of intravenous propranolol on the systemic circulatory response to sustained handgrip. *Am J Cardiol* 18, 333-344.
- Mack G, Nose H & Nadel ER** (1988). Role of cardiopulmonary baroreflexes during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 65, 1827-1832.
- MacLean DA, Imadojemu VA & Sinoway LI** (2000). Interstitial pH, K⁺, lactate, and phosphate determined with MSNA during exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278, R563-R571.
- Manica G & Mark AL** (1983). Arterial baroreflexes in humans. In *Handbook of Physiology*, section 2, *The Cardiovascular System*, vol. III, *Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*, part 2, ed.

Shepherd JT & Abboud FM, pp. 755-793. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Mark AL & Manica G (1983). Cardiopulmonary baroreflexes in humans. In *Handbook of Physiology*, section 2, *The Cardiovascular System*, vol. III, *Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*, part 2, ed. Shepherd JT & Abboud FM, pp. 795-813. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Martin CE, Shaver JA, Leon DF, Thompson ME, Reddy PS & Leonard JJ (1974). Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest* 54, 104-115.

Masuki S, Eisenach JH, Dinunno FA & Joyner MJ (2006). Reduced forearm alpha1-adrenergic vasoconstriction is associated with enhanced heart rate fluctuations in humans. *J Appl Physiol* 100, 792-799.

Matsukawa K, Komine H, Nakamoto T & Murata J (2006). Central command blunts sensitivity of arterial baroreceptor-heart rate reflex at onset of voluntary static exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H200-H208.

McCloskey DI & Mitchell JH (1972). Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol* 224, 173-186.

McIlveen SA, Hayes SG & Kaufman MP (2001). Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280, H1454-H1463.

McWilliam PN & Yang T (1991). Inhibition of cardiac vagal component of baroreflex by group III and IV afferents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260, H730-H734.

McWilliam PN, Yang T & Chen LX (1991). Changes in the baroreceptor reflex at the start of muscle contraction in the decerebrate cat. *J Physiol* 436, 549-558.

Mendonca GV, Teixeira MS & Pereira FD (2012). Cardiovascular responses to water ingestion at rest and during isometric handgrip exercise. *Eur J Appl Physiol* 112, 2495-2501.

Mitchell JH, Reeves DR, Jr., Rogers HB & Secher NH (1989a). Epidural anaesthesia and cardiovascular responses to static exercise in man. *J Physiol* 417, 13-24.

- Mitchell JH, Reeves DR, Jr., Rogers HB, Secher NH & Victor RG** (1989b). Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *J Physiol* 413, 433-445.
- Mitchell JH & Schmidt RF** (1983). Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In *Handbook of Physiology*, section 2, *The Cardiovascular System*, vol. III, *Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*, part 2, ed. Shepherd JT & Abboud FM, pp. 623-658. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.
- Mitchell JH** (1990). Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 22, 141-154.
- Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I & Matsuda M** (2003). Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *J Appl Physiol* 94, 60-68.
- Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S & Sharabi Y** (2007). Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm* 4, 1523-1529.
- Momen A, Leuenberger UA, Ray CA, Cha S, Handly B & Sinoway LI** (2003). Renal vascular responses to static handgrip: role of muscle mechanoreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285, H1247-H1253.
- Mortensen SP, Gonzalez-Alonso J, Bune LT, Saltin B, Pilegaard H & Hellsten Y** (2009). ATP-induced vasodilation and purinergic receptors in the human leg: roles of nitric oxide, prostaglandins, and adenosine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296, R1140-R1148.
- Murata J, Matsukawa K, Komine H, Tsuchimochi H & Nakamoto T** (2004). Central inhibition of the aortic baroreceptors-heart rate reflex at the onset of spontaneous muscle contraction. *J Appl Physiol* 97, 1371-1378.
- Nishiyasu T, Nagashima K, Nadel ER & Mack GW** (2000). Human cardiovascular and humoral responses to moderate muscle activation during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 88, 300-307.
- Nishiyasu T, Tan N, Morimoto K, Nishiyasu M, Yamaguchi Y & Murakami N** (1994a). Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in

humans. *J Appl Physiol* 77, 2778-2783.

Nishiyasu T, Tan N, Morimoto K, Sone R & Murakami N (1998). Cardiovascular and humoral responses to sustained muscle metaboreflex activation in humans. *J Appl Physiol* 84, 116-122.

Nishiyasu T, Ueno H, Nishiyasu M, Tan N, Morimoto K, Morimoto A, Deguchi T & Murakami N (1994b). Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip. *Acta Physiol Scand* 151, 143-148.

Norton KH, Boushel R, Strange S, Saltin B & Raven PB (1999). Resetting of the carotid arterial baroreflex during dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol* 87, 332-338.

Ogoh S, Fisher JP, Dawson EA, White MJ, Secher NH & Raven PB (2005). Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol* 566, 599-611.

O'Hagan KP, Casey SM & Clifford PS (1997). Muscle chemoreflex increases renal sympathetic nerve activity during exercise. *J Appl Physiol* 82, 1818-1825.

O'Leary DD, Shoemaker JK, Edwards MR & Hughson RL (2004). Spontaneous beat-by-beat fluctuations of total peripheral and cerebrovascular resistance in response to tilt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287, R670-R679.

O'Leary DS (1993). Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol* 74, 1748-1754.

O'Leary DS & Augustyniak RA (1998). Muscle metaboreflex increases ventricular performance in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275, H220-H224.

O'Leary DS, Rossi NF & Churchill PC (1993). Muscle metaboreflex control of vasopressin and renin release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 264, H1422-H1427.

Opie LH (岩瀬 三紀, 横田 充弘 監訳) (2008). *オピオイドの心臓生理学 - 細胞から循環まで* - 西村書店.

Osada T, Katsumura T, Hamaoka T, Inoue S, Esaki K, Sakamoto A, Murase N, Kajiyama J,

- Shimomitsu T & Iwane H** (1999). Reduced blood flow in abdominal viscera measured by Doppler ultrasound during one-legged knee extension. *J Appl Physiol* 86, 709-719.
- Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P & Malliani A** (1988). Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 12, 600-610.
- Palmer RM, Ferrige AG & Moncada S** (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524-526.
- Papelier Y, Escourrou P, Gauthier JP & Rowell LB** (1994). Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise. *J Appl Physiol* 77, 502-506.
- Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A & Mancia G** (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 12, 214-222.
- Patterson SW & Starling EH** (1914). On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 48, 357-379.
- Peñáz J** (1978). Mayer waves: history and methodology. *Automedica* 2, 135-141.
- Pike TL, Elvebak RL, Jegede M, Gleich SJ & Eisenach JH** (2009). Forearm vascular conductance during mental stress is related to the heart rate response. *Clin Auton Res* 19, 183-187.
- Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG & Willerson JT** (1980). Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 62, 528-534.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ & Benson H** (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 248, H151-H153.
- Potts JT** (2006). Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. *Exp Physiol* 91, 59-72.

- Potts JT, Shi XR & Raven PB** (1993). Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265, H1928-H1938.
- Pryor SL, Lewis SF, Haller RG, Bertocci LA & Victor RG** (1990). Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest* 85, 1444-1449.
- Rådegran G, Blomstrand E & Saltin B** (1999). Peak muscle perfusion and oxygen uptake in humans: importance of precise estimates of muscle mass. *J Appl Physiol* 87, 2375-2380.
- Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L & Goldstein DS** (2011). Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res* 21, 133-141.
- Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM & Suri JS** (2006). Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 44, 1031-1051.
- Raven PB, Fadel PJ & Ogoh S** (2006). Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Exp Physiol* 91, 37-49.
- Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA & Joyner MJ** (2000). Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *J Physiol* 525, 253-262.
- Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB & Mulder G** (1987). Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 10, 538-543.
- Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD & Braunwald E** (1966). Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 19, 400-411.
- Rotto DM, Stebbins CL & Kaufman MP** (1989). Reflex cardiovascular and ventilatory responses to increasing H^+ activity in cat hindlimb muscle. *J Appl Physiol* 67, 256-263.

Rowell LB & O'Leary DS (1990). Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 69, 407-418.

Rowell LB, O'Leary DS & Kellog DL (1996). Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In *Handbook of Physiology*, section 12, *Exercise: Regulation & Integration of Multiple Systems*, ed. Rowell LB, pp. 770-840. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Rowell LB, Savage MV, Chambers J & Blackmon JR (1991). Cardiovascular responses to graded reductions in leg perfusion in exercising humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261, H1545-H1553.

Rowell LB (1986). *Human Circulation*. Oxford University Press, New York.

Rowell LB (1993). *Human cardiovascular control*. Oxford University Press, New York.

Rowell LB (1997). Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24, 117-125.

Sagawa K (1983). Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular beds. In *Handbook of Physiology*, section 2, *The Cardiovascular System*, vol. III, *Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*, part 2, ed. Shepherd JT & Abboud FM, pp. 453-496. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Saito M, Tsukanaka A, Yanagihara D & Mano T (1993). Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *J Appl Physiol* 75, 663-667.

Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, Rossi NF, Stephenson LW & O'Leary DS (2006). Muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H751-H757.

Sala-Mercado JA, Ichinose M, Hammond RL, Coutsos M, Ichinose T, Pallante M, Iellamo F & O'Leary DS (2008). Spontaneous baroreflex control of heart rate versus cardiac output: altered coupling in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294, H1304-H1309.

Sala-Mercado JA, Ichinose M, Hammond RL, Ichinose T, Pallante M, Stephenson LW,

- O'Leary DS & Iellamo F** (2007). Muscle metaboreflex attenuates spontaneous heart rate baroreflex sensitivity during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, H2867-H2873.
- Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH & Cohen RJ** (1991). Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261, H1231-H1245.
- Scherrer U, Pryor SL, Bertocci LA & Victor RG** (1990). Arterial baroreflex buffering of sympathetic activation during exercise-induced elevations in arterial pressure. *J Clin Invest* 86, 1855-1861.
- Schmitt PM & Kaufman MP** (2003). Estrogen attenuates the exercise pressor reflex in female cats. *J Appl Physiol* 95, 1418-1424.
- Secher NH, Clausen JP, Klausen K, Noer I & Trap-Jensen J** (1977). Central and regional circulatory effects of adding arm exercise to leg exercise. *Acta Physiol Scand* 100, 288-297.
- Shaw JG, Johnson EC, Voyles WF & Greene ER** (1985). Noninvasive Doppler determination of cardiac output during submaximal and peak exercise. *J Appl Physiol* 59, 722-731.
- Sheriff DD, Augustyniak RA & O'Leary DS** (1998). Muscle chemoreflex-induced increases in right atrial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275, H767-H775.
- Sheriff DD, O'Leary DS, Scher AM & Rowell LB** (1990). Baroreflex attenuates pressor response to graded muscle ischemia in exercising dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 258, H305-H310.
- Sheriff DD & Van Bibber R** (1998). Flow-generating capability of the isolated skeletal muscle pump. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274, H1502-H1508.
- Shoemaker JK, Herr MD & Sinoway LI** (2000). Dissociation of muscle sympathetic nerve activity and leg vascular resistance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279, H1215-H1219.
- Shoemaker JK, Mattar L, Kerbeci P, Trotter S, Arbeille P & Hughson RL** (2007). WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. *J Appl Physiol* 103, 228-233.

- Spyer KM** (1990). The central nervous organization of reflex circulatory control. In *Central Regulation of Autonomic Functions*. ed. Loewy AD & Spyer KM, pp. 168-188. Oxford University Press, New York.
- Stebbins CL & Longhurst JC** (1986). Bradykinin in reflex cardiovascular responses to static muscular contraction. *J Appl Physiol* 61, 271-279.
- Stebbins CL, Walser B & Jafarzadeh M** (2002). Cardiovascular responses to static and dynamic contraction during comparable workloads in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283, R568-R575.
- Stefadourous MA, Grossman W, el-Shahawy M & Witham C** (1974). The effect of isometric exercise on the left ventricular volume in normal man. *Circulation* 49, 1185-1189.
- Stegall HF** (1966). Muscle pumping in the dependent leg. *Circ Res* 19, 180–190.
- Stewart JM, Montgomery LD, Glover JL & Medow MS** (2007a). Changes in regional blood volume and blood flow during static handgrip. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, H215-H223.
- Stewart JM, Taneja I & Medow MS** (2007b). Reduced central blood volume and cardiac output and increased vascular resistance during static handgrip exercise in postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H1908-H1917.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology** (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065.
- Taylor JA & Eckberg DL** (1996). Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 93, 1527-1532.
- Taylor JA, Hand GA, Johnson DG & Seals DR** (1991). Sympathoadrenal-circulatory regulation during sustained isometric exercise in young and older men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 261, R1061-R1069.

- Toska K** (2010). Handgrip contraction induces a linear increase in arterial pressure by peripheral vasoconstriction, increased heart rate and a decrease in stroke volume. *Acta Physiol (Oxf)* 200, 211-221.
- Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL & Nunnally RL** (1988). Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest* 82, 1301-1305.
- Victor RG, Pryor SL, Secher NH & Mitchell JH** (1989). Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res* 65, 468-476.
- Victor RG & Seals DR** (1989). Reflex stimulation of sympathetic outflow during rhythmic exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 257, H2017-H2024.
- Victor RG, Seals DR & Mark AL** (1987). Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise. Insight from intraneural recordings in humans. *J Clin Invest* 79, 508-516.
- Walgenbach SC & Donald DE** (1983). Inhibition by carotid baroreflex of exercise-induced increases in arterial pressure. *Circ Res* 52, 253-262.
- Wallin BG & Eckberg DL** (1982). Sympathetic transients caused by abrupt alterations of carotid baroreceptor activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 242, H185-H190.
- Wallin BG, Sundlof G & Delius W** (1975). The effect of carotid sinus nerve stimulation on muscle and skin nerve sympathetic activity in man. *Pflugers Arch* 358, 101-110.
- Williamson JW** (2010). The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Exp Physiol* 95, 1043-1048.
- Wyss CR, Ardell JL, Scher AM & Rowell LB** (1983). Cardiovascular responses to graded reductions in hindlimb perfusion in exercising dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 245, H481-H486.
- Yang XP, Liu YH, Rhaleb NE, Kurihara N, Kim HE & Carretero OA** (1999). Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 277, H1967-H1974.