

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 清水 香

論 文 題 目

性差と加齢が呼吸筋活動の増加に伴う循環応答に及ぼす影響

論文審査担当者

主 査

名古屋大学総合保健体育科学センター教授 秋間 広

名古屋大学総合保健体育科学センター教授 蛭田秀一

名古屋大学総合保健体育科学センター准教授 田中憲子

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

第1章では、先行研究で明らかにされた呼吸筋の活動増加による循環調節への影響のメカニズムを概説し、本博士論文における目的を設定した。

運動時には、活動筋での代謝が増加するため、それに応じて酸素を体内に取り込み、二酸化炭素を排出するガス交換が行われる。ガス交換は肺で行われる。肺はそれ自体で伸縮することはできないため、胸郭を拡大・縮小することで受動的に肺を伸縮させており、これは呼吸運動と呼ばれている。ガス交換に必要な呼吸運動は、横隔膜を代表とする呼吸筋の収縮・弛緩によって行われる。安静時の呼吸運動は、主に横隔膜と外肋間筋によって行われるが、運動時には、換気量の増加に伴い、横隔膜や外肋間筋に加えて、吸息筋と呼息筋の多くの呼吸補助筋が動員される。一般健常者の呼吸系には運動時の換気量増加や、ガス交換に必要な呼吸筋の収縮・弛緩に関する能力を十分に備えており、呼吸系が有酸素性運動能力の制限要因となることはない。しかし、持続的アスリートや、呼吸運動が亢進している高齢者や呼吸器系疾患患者では、安静時ですでに呼吸運動の亢進が生じており、運動時にはさらなる換気不足やガス交換能力の不全が起こるため、呼吸系が運動の制限要因となる (Dempsey & Wagner, 1999; Johnson *et al.*, 2000; Dempsey, 2006; Amann *et al.*, 2010)。疲労困憊に至る運動では、呼吸筋の筋力も低下する (Johnson *et al.*, 1993; Romer & Polkey, 2008)。すなわち、呼吸筋にも疲労が認められる。この呼吸筋の活動増加や、それに伴う疲労は、運動時の呼吸困難感を増大させるが、酸素運搬を担う循環調節にも影響を及ぼしていることが明らかにされている (Dempsey *et al.*, 2008)。

運動時の循環調節の1つに代謝受容器反射がある。これは、運動によって生じた活動筋内の代謝産物を受容器が感知し、その信号が延髄の循環中枢に送られ、血管運動神経活動を介して末梢血管を収縮し、血圧を上昇させる(昇圧)反応のことである。この代謝受容器反射が、呼吸筋の活動増加によっても引き起こされることが明らかにされている (St Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001; Katayama *et al.*, 2012)。呼吸筋活動の増加に伴う代謝受容器反射を介した末梢血管収縮は、高強度運動時に活動筋への血流を制限し、結果的に活動筋への酸素運搬が不十分となり、疲労の亢進やパフォーマンス低下につながると推測されている。

運動時には呼吸数および毎分換気量が増加し、それに伴い心拍数や血圧が増大する。運動時の昇圧応答は、収縮期血圧と脈圧の増大によるものであり、運動強度とともに増大することが明らかにされている (Reeves *et al.*, 1961)。この運動時の血圧は心拍出量と末梢血管抵抗に依存する (Norris *et al.*, 1953)。このことから、運動時の血圧の変化は、生体反応を反映する重要な指標であると考えられる。しかしながら、この血圧の変化が、運動強度の増加に対する反応か、あるいは呼吸筋活動の増加に対する反応であるかは不明である。したがって、呼吸筋活動の増加に対する循環応答を確認するためには、安静状態で呼吸筋の活動のみを増加させた際の循環応答を確認する必要がある。これまでの研究では、吸息筋の活動を増加させると、末梢血管収縮に関与する血管運動神経活動と血圧が増加することが明らかにされている (St Croix *et al.*, 2000; Katayama *et al.*, 2012; Katayama *et al.*, 2013; Katayama *et al.*, 2015)。さらに呼吸筋の活

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

動を増加させると、非活動肢の血流量と、血流の流れやすさの指標である血管コンダクタンスが減少することも報告されている (Sheel *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2019b). さらに、その循環応答には性別および加齢の影響があることが知られている. 若年者を対象に吸気抵抗を加えて呼吸筋の活動を増加させると、男性より女性で昇圧応答と血管運動神経活動の増加が小さいことが明らかにされている (Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2018). また、高齢者を対象にした研究では、吸気抵抗負荷に対する昇圧応答は、男性では高齢者と若年者で差はないが、女性では若年者より高齢者で血圧がより増加することが明らかにされている (Smith *et al.*, 2017). しかしながら、これらの先行研究は、比較的少ない呼吸数の条件において、吸気側に抵抗を加えることで吸気筋の活動を増加させて検討を行っており、実際の運動時の呼吸動態 (抵抗が少なく、速い呼吸) とは異なる. したがって、運動時の呼吸筋活動に対する循環応答を明らかにするためには、実際の運動時の呼吸動態により近い状況で循環応答を検討する必要がある.

以上の背景から、本博士論文の目的は、呼吸筋活動の増加に対する循環応答への性差および加齢の影響を明らかにすることである.

第 2 章では、(1) 呼吸筋疲労の性差、(2) 呼吸筋活動の増加が循環応答に及ぼす影響、(3) 性差が呼吸筋活動の増加に対する循環調節に及ぼす影響、(4) 月経周期が循環応答に及ぼす影響、(5) 加齢に伴う循環応答の変化、について、先行研究の結果を概説し、文献研究を行った.

第 3 章では、第 2 章の文献研究から明らかになった検討すべき問題点について記述した. それらの問題点は、(1) 実際の運動時の呼吸に近い状態における循環応答の性差は明らかにされていない、(2) 若年女性の月経周期が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響については明らかにされていない、(3) 運動時の呼吸動態に近い状況における呼吸筋活動の増加に対する循環応答の年齢および性別の比較検討を行っていない、という点であった. 以上の問題点を解決するため、本博士論文では、4つの実験を行い、第 4 章から第 7 章に研究成果を述べた.

第 4 章では、呼吸筋活動の増加に対する血圧応答の性差について検討した. 若年の男女、各 9 名を対象とし、抵抗が少なく、速い呼吸をした際の血圧応答を比較した. その結果、呼吸筋活動増加時の血圧応答は、若年男性と比較して若年女性で低いことが明らかとなった. このことから、若年男性と比較して若年女性では、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いことが示唆された.

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

第5章では、月経周期におけるフェーズの違いが呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響について検討した。正常月経を有する若年女性15名を対象とし、基礎体温の記録と排卵日予測検査薬から月経周期を正確に把握し、卵胞期と黄体期に測定を実施した。その結果、呼吸筋活動の増加に対する昇圧応答および非活動肢の血流変化は、卵胞期と黄体期で差はなかった。このことから、月経周期におけるフェーズの違いは、呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に影響しないことが示唆された。

第6章では、性差が呼吸筋活動の増加に対する循環応答に与える影響について検討した。若年男性14名、若年女性13名、高齢男性13名、高齢女性14名の呼吸筋活動増加時の循環応答を測定し、若年者における循環応答の性差と高齢者における循環応答の性差を明らかにした。その結果、若年者では、若年男性と比較して若年女性で昇圧応答が小さく、非活動肢である上腕動脈血流量は、若年女性でその低下が少ないことが明らかとなった。一方、高齢者では、昇圧応答および上腕動脈血流量に男女で差はなかった。このことから、若年者では、男性と比較して女性で、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱く、高齢者では呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に性差はないことが示唆される。

第7章では、加齢が呼吸筋活動の増加に対する循環応答に与える影響について検討した。呼吸筋の活動を増加させた際の循環応答の男性および女性における年齢による影響について明らかにした。その結果、男性においては、昇圧応答および非活動肢の血流動態に年齢による影響は見られず、女性においては、若年者と比較して高齢者で昇圧応答が高く、非活動肢の血流動態に年齢による有意な差はなかった。このことから、男性における呼吸筋由来の代謝受容器反射に加齢の影響はないが、女性は、加齢により呼吸筋由来の代謝受容器反射が強まることが示唆された。

第8章では、第1章で取り上げられた呼吸筋活動の増加に対する循環応答について、本博士論文の実験で得られた結果から総合的に討論した。第4章と第7章の結果から吸気抵抗を負荷する方法と比較して、抵抗が少なく速い呼吸をさせる方法で、呼吸筋由来の代謝受容器反射がより強まると示唆された。この知見から、運動による循環応答への影響ではなく、呼吸筋活動の増加による循環応答への影響を解明することで、運動時の呼吸が循環応答に大きく影響を与えていることが考えられた。第6章と第7章の結果から、女性は加齢に伴い呼吸筋活動増加時の循環応答に変化が見られることが明らかとなり、その原因としては、エストロゲン分泌の低下が大きく関与すると推測された。また、第5章では、若年女性における血中エストロゲン濃度の異なる卵胞期と黄体期で、呼吸筋活動増加時の循環応答に差はないことから、月経周期の異

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

なるフェーズにおいて、呼吸筋活動増加時の末梢循環調節に影響を及ぼさないことを示した。また、若年女性において月経周期で性ホルモンの分泌は変動するものの、エストロゲンによる血管拡張作用は大きく変動しないと推測された。この推測は、第4章の若年者における呼吸筋活動増加時の循環応答の性差において、女性の月経周期を考慮せず、ランダムに実施した結果からも支持された。

第9章では、本博士論文で実施した4つの実験結果より総括議論を行った。本研究の特徴として抵抗が少なく、自発的な換気漸増によって呼吸筋の活動を増加させることが挙げられる。この方法は、吸気抵抗負荷による循環応答の結果と血圧の増加の程度は異なるものの、結果は類似していることが明らかとなった。また、女性においては、加齢による循環応答の変化が大きいことから、性ホルモンであるエストロゲンが末梢循環調節に大きく関与している可能性が示された。

以上のことから、呼吸筋由来の代謝受容器反射は、男女で加齢の影響が異なると結論づけた。

本研究の特徴は以下の3点と言える、1) 運動時の呼吸を模した呼吸運動を独自で考案し、呼吸活動が循環応答に及ぼす影響を検討した点、2) 循環応答を若齢の男女間および高齢の男女間で詳細に検討した点、3) 循環応答を男性の若齢者と高齢者間および女性の若齢者と高齢者間で詳細に検討した点である。

呼吸運動は我々が生きる上で必要不可欠な生命活動の一つであり、特に本研究では呼吸筋活動増加に伴う血圧・心拍数増加などの循環応答を性差と加齢の観点から検討している。論文では運動を模した研究手法を用いて、呼吸筋活動が血圧、心拍数、呼吸パラメータ（換気量、呼吸数）等に及ぼす影響について検討した。活動量の増加や適切な運動により高血圧症の予防や改善に効果があることはよく知られており、本博士論文ではその中でも“呼吸”の役割を焦点にしており、この知見は関連分野の発展に大きく貢献する可能性がある。

口述審査においては、本論文に対して審査委員からは以下のような疑問点、問題点や助言が出された。1) 閉経や月経不順の女性を用いた場合でも同様な結果が得られるのか？、2) 代謝受容器反射はどのような機序で血圧上昇を導くのか？、3) 実験結果の再現性はどの程度なのか？、4) 運動負荷の違いにより結果は異なる可能性はあるのか？、5) 今後の研究の発展性についてのアイデアは？

これらの指摘について博士学位請求者は十分に認識しており、その対応も適切なものであった。また、指摘された課題についても今後の研鑽、研究によって補うことが十分に可能であると判断した。

以上のような審査結果を経て、審査員は全員一致して、本論文を博士（教育学）の学位に値するものと判断し、論文審査の結果を「可」と判断した。