HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	呼吸制御と運動制御の連関に関する研究 ： 呼吸介入が下腿三頭筋収縮に及ぼす影響［全文の要約］
Author(s)	波多野, 慶
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(教育学)
Dissertation Number	甲第15801号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92368
Type	doctoral thesis
File Information	HATANO_Kei_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文の要約

博士の専攻分野の名称：博士（教育学）　　氏名：波多野　慶

学位論文題名

呼吸制御と運動制御の連関に関する研究
～呼吸介入が下腿三頭筋収縮に及ぼす影響～

研究背景

呼吸の主な役割は，換気とガス交換を通じて動脈血中の酸素分圧（PaO_2），二酸化炭素分圧（$PaCO_2$），および pH を正常範囲内に保つことである．運動時においては換気量の増加（換気亢進）が生じることで，運動肢筋における O_2 消費量と CO_2 産生量の増加に対応している．この換気の調節は，基本的に脳幹の延髄に存在する呼吸中枢を中心としたメカニズムにより不随意的に制御されている．このように，呼吸は主として PaO_2 や $PaCO_2$ の恒常性維持に寄与している．その一方で，呼吸が四肢の運動制御に影響を与えることも知られつつある．筆者らはこれまでの研究において，外部死腔換気（external dead space ventilation: EDSV）が下腿三頭筋の自己持続筋活動（self-sustained muscle activity: SSMA）を増強させることを示している（Hatano et al., 2018）．EDSV は，外部死腔に滞留した自らの呼気を再び吸入することによって低 O_2 曝露と高 CO_2 曝露をもたらし，換気亢進を引き起こす呼吸介入である．SSMA は，求心性神経への連続電気刺激によって生じる不随意的な筋活動であり，脊髄運動ニューロン（motoneurons: MNs）の持続性内向き電流（persistent inward currents: PICs）を反映している．PICs は，MNs の興奮性調節を行う神経メカニズムの一つであり，筋収縮力の調節に寄与している．したがって，Hatano et al.（2018）の報告は，換気亢進あるいは換気亢進を引き起こす低 O_2 曝露や高 CO_2 曝露が，筋力やそれを制御する神経活動を変調し得ることを示唆している．しかしながら，その詳しいメカニズムは明らかではない．EDSV による呼吸介入が SSMA を増強するメカニズムを明らかにすることで，身体運動における換気亢進の新たな側面が見出される可能性がある．また，本研究で得られる成果は，将来的にリハビリテーションや運動トレーニングにおける呼吸介入を用いた方法論の提案に繋がることが期待される．

目的・課題設定

本研究は EDSV が SSMA を増強させるメカニズムを明らかにし，呼吸介入が運動時の筋出力調節に及ぼす影響について検討することを目的とした．この目的を達成するために，本研究では以下のことを実施した．1）本研究に関わる先行研究の概観を通じて，検討課題の抽出を行う．2）検討課題を実験的に検証する．3）検討結果を総括し，本研究における結論を提示する．

まず PICs についてその詳細を示す．PICs は脊髄 MNs の細胞体と樹状突起に存在する持続性ナトリウムイオンチャネルと L 型カルシウムイオンチャネルに由来する内向き電流である．PICs は，シナプス入力後の MNs 膜電位にプラトー電位と呼ばれる持続的な脱分極を発生させ，MNs の興奮性を増大させる．PICs は，シナプス入力の増幅と延長をもたらし，MNs の発火閾値を低下させ，発火頻度を増加させることにより，筋活動に直接的な影響を与えるとされる．また，脳幹から放出される神経伝達物質のセロトニンやノルアドレナリンは，PICs を活性化させ，MNs の興奮性をさらに増大させることが知られている．PICs によって生じるプラトー電位の特徴として，プラトー電位はシナプス入力無しに MNs の自己持続的な発火をもたらす場合がある．この自己持続的な発火は，姿勢保持のための筋収縮を支えていると考えられている．さらに，PICs は大脳皮質一次運動野から脊髄へ送られる運動指令に応答して活性化し，筋収縮強度が高まるにつれて活性化することが示されている．このように，PICs は随意運動時における筋活動に重要な役割を果たす可能性もある．

ヒトを対象とした研究では，ワイヤー電極の筋内刺入を用いた運動単位の発火記録や，筋腹上に貼付された表面電極から導出される表面筋電図（sEMG）活動，および筋収縮の結果として生じる力から PICs とプラトー電位が間接的に推定されている．Hatano et al.（2018）では，SSMA を連続電気刺激によって誘発し，その sEMG 活動が評価されている．SSMA はプラトー電位によって脊髄 MNs が自己持続的に発火するメカニズムに基づいている．本研究では，Hatano et al.（2018）と同様に SSMA を PICs の指標とした．また本研究では，随意的な筋収縮時における PICs の指標として，SSMA の誘発方法を応用するかたちで随意収縮中に連続電気刺激を行い，その後に生じる不随意的な筋力の増大を随意収縮時における PICs の指標として評価した．

次に，換気亢進や低 O_2 曝露および高 CO_2 曝露が脊髄 MNs に及ぼす影響について先行研究の整理を行い，本研究における具体的な課題の抽出を行う．換気は体幹部の呼吸筋が収縮することによって行われ，換気亢進は呼吸筋の収縮活動が増大することによって生じる．先行研究では，呼吸筋活動の増大を招く吸気抵抗の増加によって，手指や下肢の緊張性振動腱反射が増大することが示されている．この知見は，呼吸筋からの求心性神経線維の活性化が脊髄 MNs に対して興奮性の影響を及ぼしていることを示唆している．また，随意的な呼息や吸息による体肢筋を支配する皮質脊髄路興奮性の増大には，Jendrassik 効果の関与が考えられている．この Jendrassik 効果は，歯の噛み締めによる手足の伸張反射の亢進など，遠隔筋の活動を脊髄レベルで変化させる現象である．EDSV による SSMA の増強メカニズムの

解明においては，換気亢進が脊髄 MNs の興奮性にどのように影響を及ぼすかを検討することが重要である．したがって，本研究では SSMA に対する換気亢進の影響の検討を行うこととした（課題Ⅰ）．

EDSV 時に生じる換気亢進は主に低 O_2 曝露と高 CO_2 曝露によるものである．両者は末梢化学受容器と中枢化学受容器の反応を介して呼吸中枢を活性化させる．低 O_2 曝露による PaO_2 の低下には主に頸動脈小体（末梢化学受容器）が反応し，孤束核を介して呼吸中枢に信号伝達されることで換気亢進が生じる．一方，高 CO_2 曝露による $PaCO_2$ の上昇は，主として脳幹延髄に存在する中枢化学受容器の反応を介して換気亢進を引き起こす. EDSV による SSMA の増強の要因がこれらの生理的変化である場合，そのメカニズムにはセロトニンが深く関わる可能性がある．PICs の活性化を促進するセロトニンは，脳幹延髄縫線核に存在するセロトニン作動性ニューロンから脊髄へ放出されている．そして，このセロトニン作動性ニューロンは中枢化学受容器の一部を構成しており，$PaCO_2$ の低下に反応する．また，PaO_2 の低下に対しては孤束核からの信号伝達を受けて活性化する．したがって，低 O_2 曝露と高 CO_2 曝露はセロトニンを介して PICs を活性化させることが考えられる．先行研究において，低 O_2 曝露は，脊髄損傷後のヒトにおける運動機能の改善をもたらすことが示されている．健常者においても，低 O_2 曝露によって随意運動の主要な神経路である皮質脊髄路の興奮性を増大させることが知られている．これらの知見では PICs の活性化を促進した証拠は示されていないが，セロトニンの関与が推測されている．高 CO_2 曝露の影響として，除脳された麻酔下のネコにおいて後肢筋を支配する MNs に PICs が活性化することが報告されている．一方で，ヒトを対象とした研究では，吸入する CO_2 濃度が一定以上に上昇した場合，MNs の興奮性に関わる H 反射が減弱されることが示されている．そのため，吸入する CO_2 濃度の違いが SSMA に及ぼす影響を変化させる可能性がある．以上のことから，本研究では SSMA に対する低 O_2 曝露の影響（課題Ⅱ）と高 CO_2 曝露の影響（課題Ⅲ）の影響を検討し，EDSV による SSMA 増強の要因を明らかすることとした．

これまでに随意収縮時の PICs と呼吸介入との関係についての知見は得られていない．しかし先行研究では，セロトニンの効果を増大させるセロトニン再取り込み阻害薬の投与が力の安定性に影響を与えることが報告されている．そのメカニズムは明らかではないが，セロトニンによる PICs 活性化の促進が関与している可能性がある．このことから，低 O_2 曝露や高 CO_2 曝露の呼吸介入もセロトニンの影響を介して随意収縮時の PICs 活性化を促進し，力の安定性に影響を与える可能性がある．呼吸介入による運動制御への影響を理解することは，将来的なリハビリテーションや運動トレーニングの場における応用の観点から重要である．また近年では，加齢に伴う筋力低下に PICs の不活性化が関与することが議論されており，筋力低下の改善において呼吸介入による PICs 促進の有効性が推測されている．以上のことから，本研究では課題Ⅰ－Ⅲの検討結果を踏まえて，呼吸介入による随意収縮時の PICs と筋出力調節への影響を検討することとした（課題Ⅳ）．

実験的検証

本研究では，課題Ⅰ－Ⅳを達成するために実験Ⅰ－Ⅲが実施された．課題Ⅰおよび課題Ⅱは実験Ⅰにおいて，また課題Ⅲは実験Ⅱにおいて検討された．さらに課題Ⅳは実験Ⅲにおいて検討された．本研究における実験は全て，北海道大学大学院教育学研究院における研究倫理委員会の承認（承認番号：19-27 番）を得て行われた．

実験Ⅰ

実験Ⅰの目的は，SSMA に対する換気亢進の影響（課題Ⅰ）と低 O_2 曝露の影響（課題Ⅱ）を検討することであった．先行研究では，抵抗負荷呼吸や随意呼吸が脊髄 MNs に対して興奮性の影響を与えることが示唆されている．また，低 O_2 曝露が脊髄不全損傷者の運動機能の改善や健常者の皮質脊髄路興奮性の増大が報告されている．これらのことから換気亢進と低 O_2 曝露は EDSV による SSMA 増強の要因となった可能性があり，実験Ⅰではこれを検証した．

被験者は，11 名の男性（年齢 22 ± 2 歳，身長 173.1 ± 5.3 cm，体重 68.6 ± 8.4 kg：平均 ± 標準偏差）であった．呼吸条件は，通常呼吸（normal breathing: NB），EDSV，随意過換気（voluntary hyperventilation: VH），低 O_2 ガス吸入（hypoxic gas inhalation: HX）の 4 条件であった．EDSV は外部死腔による再呼吸，HX は EDSV と同程度の低 O_2 曝露となる低 O_2 ガス吸入（15.8%O_2），VH では視覚的フィードバックを用いて換気量を随意的に調整することで行われた．NB 条件は安静呼吸であった．実験中，被験者は施術台上において伏臥位姿勢であった．全ての呼吸条件において，SSMA の誘発試行が 3 回ずつ行われた（全 12 試行）．試行は 2 分間であった．各試行後には 1～10 分間の休息インターバルが設けられた．被験者は呼吸マスクを着用した．熱線流量計と呼吸代謝測定装置を用いて分時換気量（$\dot{V}E$），一回換気量（TVe），呼気終末 CO_2 分圧（$PETCO_2$）の呼吸データを breath-by-breath 法で測定した．動脈血 O_2 飽和度（SpO_2）はパルスオキシメーターを用いて手指から測定した．定電流刺激装置を用いて，右脚膝窩の脛骨神経に連続電気刺激（刺激頻度：100 Hz，刺激時間：2 秒間，刺激回数：3 回）を与えることで安静状態の右脚のヒラメ筋（Sol）に SSMA を誘発した．SSMA は sEMG 活動として 30 秒間測定され，正規化した実効値（RMS）を評価した．

実験の結果，EDSV と VH の $\dot{V}E$ と TVe の値は NB と HX のそれらよりも有意に高く（$p < 0.05$），EDSV と VH の条件間には有意差が無かった．EDSV の $PETCO_2$ は，他の 3 条件よりも有意に高い値であった（$p < 0.05$）．SpO_2 は NB と VH における値に比べて EDSV と HX において有意に低い値であり（$p < 0.05$），EDSV と HX の間には有意差が無かった．これらの結果は，VH において EDSV に近い換気亢進を再現し，HX において EDSV に近い低 O_2 曝露を再現していることを示唆する．SSMA は，NB と HX に比べて EDSV において有意に高い値であった（$p < 0.05$）．一方で，NB，HX，VH の間には SSMA に有意差が無かった．したがって実験Ⅰの結果は，換気亢進と低 O_2 曝露は，EDSV による SSMA 増強の主な要因ではないことを示唆する．

実験Ⅱ

先行研究では，ネコの後肢筋を支配する脊髄 MNs に PICs が高 CO_2 曝露によって活性化することが報告されており，高 CO_2 曝露が EDSV による SSMA 増強の要因である可能性がある．また，高 CO_2 曝露は吸気 CO_2 濃度が一定以上に高まるとヒトにおいて H 反射を抑制させることが報告されている．このことは CO_2 濃度の違いによって MNs に対する影響が興奮性から抑制性に変化する可能性を示している．以上のことから，実験Ⅱの目的は，SSMA に対する高 CO_2 曝露の影響（課題Ⅲ）を検討することとした．

被験者は，10 名の男性（年齢 22 ± 2 歳，身長 173.9 ± 3.8 cm，体重 66.7 ± 7.3 kg：平均 ± 標準偏差）であった．呼吸条件は，NB 条件，4%CO_2 ガス吸入条件，7%CO_2 ガス吸入条件が設定された．実験中の被験者の姿勢，SSMA の誘発試行の回数，試行後のインターバル時間が実験Ⅰと同様に設定された．各項目の測定と SSMA の誘発も実験Ⅰと同じ方法で実施された．また実験Ⅱでは，膝窩の脛骨神経に対する単一の電気刺激によって Sol に H 反射を 5 回誘発した．H 反射は MNs を含む反射弓の興奮性を示す指標としてその振幅が測定された．また，同じく膝窩に対する最大上の電気刺激によって Sol に F 波と M-max を 20 回誘発した．F 波は MNs 細胞体の興奮性を表す指標として，M-max は Sol の細胞膜電位の指標として測定された．H 反射，F 波，M-max はその振幅が評価された．

実験Ⅱの結果，$\dot{V}E$ と TVe，$PETCO_2$ の値は，NB に比べて 4%CO_2 および 7%CO_2 ガス吸入において有意に高かった（$p<0.05$）．また，7%CO_2 ガス吸入では 4%CO_2 ガス吸入よりも $\dot{V}E$，TVe，$PETCO_2$ の値が高かった（$p<0.05$）．一方，SpO_2 は全ての条件間に有意差が無かった．これらの結果は，4%CO_2 および 7%CO_2 ガス吸入が低 O_2 曝露無しに $PaCO_2$ の近似値である $PETCO_2$ が上昇したことを示す．SSMA は，NB に比べて 4%CO_2 および 7%CO_2 ガス吸入において有意に高い値であった（$p<0.05$）．一方，4%CO_2 と 7%CO_2 の条件間に SSMA の有意差は無かった．これらの SSMA の結果は，高 CO_2 曝露が EDSV による SSMA 増強の要因であることを示唆するが，4-7%CO_2 の範囲では SSMA に対して抑制性の影響が生じないことを示唆する．H 反射の振幅は NB と 4%CO_2 の間に有意差が無かったが，7%CO_2 では NB と比べて有意に低い値であった（$p<0.05$）．また，F 波と M-max の振幅は全ての条件間に有意差が無かった．高 CO_2 に対する SSMA，H 反射，F 波，M-max の反応が異なったことの明確な理由は不明であるが，それぞれの指標の誘発経路に関連する可能性がある．

実験Ⅲ

実験Ⅱの検討結果において，4-7%の高 CO_2 により PICs が活性化することが示唆された．しかしながら，PICs の指標である SSMA は安静筋で測定されたものであり，随意的な収縮力やその安定性など行動的側面が変化するのかどうかは不明である．したがって，実験Ⅲの目的は，等尺性収縮時の PICs とそのときの筋出力調節に対して 4-7%CO_2 ガス吸入が及ぼす影響を検討することとした．

被験者は 17 名の男性（年齢 20 ± 2 歳，身長 170.2 ± 6.4 cm，体重 66.1 ± 10.1 kg：平均 ± 標準偏差）であった．呼吸条件は実験Ⅱと同様に，NB 条件，4%CO_2 ガス吸入条件，7%CO_2 ガス吸入条件が設定された．各条件は別日に実施された．実験を通して，被験者は施術台上で仰臥位姿勢であった．足関節底屈力を測定するために，被験者の右足首は足関節底屈力測定器に固定された．全ての条件において，測定試行を 5 回（baseline, 1st, 2nd, 3rd, post）実施した．最初（baseline）と最後（post）の試行は，全ての条件において室内空気呼吸で行われた．4%CO_2 と 7%CO_2 ガス吸入条件では，1st，2nd，3rd において CO_2 ガス吸入が行われた．Baseline から 3rd までは 1 分間のインターバルを挟んで実施された．Post は 3rd の終了から 5 分後に実施された．実験Ⅲでは，最大筋力の 5%による右脚の足関節底屈時に，脛骨神経への連続電気刺激（刺激頻度 : 50 Hz，刺激時間 : 2 秒間，刺激回数 : 5 回）を行い，力の増大（30 秒間）を随意収縮時における PICs の指標とした．その後，リラックスした状態で Sol の H 反射を 5 回，M-max を 3 回測定した．呼吸データ（$\dot{V}E$，TVe，$PETCO_2$）と SpO_2 は実験Ⅰ・Ⅱと同様に測定した．sEMG 活動は Sol に加えて内側腓腹筋（MG）と外側腓腹筋（LG）のものも測定した．足関節底屈力はロードセルが内蔵された測定器を用いて測定された．連続電気刺激後の力の平均値と sEMG の RMS を評価した．力の安定性を評価するために力の変動係数（CV）を評価した．

実験の結果，連続電気刺激によって PICs の活性化により足関節底屈力と筋活動の増大が確認されたが，それらに対する 4%および 7%の高 CO_2 曝露の影響は確認されなかった．また，足関節底屈力の CV に対しても高 CO_2 曝露の影響は確認されなかった．Sol の H 反射の振幅は 7%CO_2 ガス吸入によって低下し，M-max は変化しなかった．これらの結果から，随意筋収縮時に活性化された PICs と力の安定性には，安静時に誘発された SSMA とは異なり，高 CO_2 曝露の影響が反映されないことが示唆された．

総括

本研究では，換気亢進や低 O_2 曝露での SSMA への影響を評価したが，これらの呼吸介入による SSMA の増強は見られなかった．一方，高 CO_2 ガス吸入では SSMA の明確な増強が観察され，$PaCO_2$ の上昇が PICs 活性化を促進する重要な因子であることを示唆する．すなわち，EDSV による SSMA の増強の要因が高 CO_2 曝露であることを指示している．本研究では，高 CO_2 曝露がどのような神経メカニズムによって PICs の活性化と SSMA の増強をもたらしているのかについての直接的な証拠は提示していない．しかしながら，PICs は脳幹からセロトニンに依存して活性化することや，脳幹延髄縫線核におけるセロトニン作動性ニューロンは中枢化学受容器の一部を構成していること，さらに $PaCO_2$ の上昇によって脳幹から脊髄へのセロトニンの放出が促進されるといった知見から，高 CO_2 曝露が SSMA を増強する要因として中枢化学受容器（セロトニン作動性ニューロン）の活性化を介した神経修飾の影響が推測される．つまり，化学受容器は呼吸制御において重要な役割を果たすが，本研究の結果と先行研究の知見から，実際には呼吸だけでなく，セロトニン性の神経修飾を促進するかたちで体肢の運動制御にも関与することが考えられる．本研究では運動制御に対する呼吸介入の影響をより明らかとするために，等尺性足関節底屈中に PICs の指標となる力の増大を評価した．しかしながら，高 CO_2 ガス吸入は随意収縮時に誘発した PICs の指標を変化させなかった．今後，呼吸制御系への刺激すなわち呼吸介入が運動制御系に及ぼす影響を解明するためには，呼吸介入の方法や運動機能の評価方法の改善，さらには背景メカニズムとして関与していると考えられるセロトニン作動性ニューロンの活性化の推定といった課題があり，それらを解決することが必要であると考えられる．

結論

本研究では，EDSV による SSMA の増強の要因が高 CO_2 曝露であることを支持する結果が得られた．これは，脊髄 MNs の PICs およびプラトー電位の活性化が高 CO_2 曝露によって促進されることを示唆している．高 CO_2 曝露が PICs の活性化を促進することは，セロトニン作動性ニューロンを含む中枢化学受容器が，$PaCO_2$ の上昇に対して呼吸制御（恒常性維持）だけでなく，体肢筋の運動制御にも関与している可能性を示す．しかしながら，随意的な足関節底屈時に誘発した PICs の活性化による力の増大とそのときの力の安定性に対する高 CO_2 曝露の影響は確認されず，高 CO_2 曝露が随意収縮時の筋出力調節を変化させる示唆は得られなかった．