

局所とシステムの競合：運動時筋血流調節の特殊性

信州大学大学院医学研究科 スポーツ医科学分野
増木 静江，能勢 博

要 旨

運動時の筋血流は、安静時の最大20～30倍に上昇する。この筋血流の増加は、心拍出量の増加と、筋血管の拡張によって達成される。しかし、全身運動をした際の筋血流量の最大値は、理論値を下まわる。なぜなら、血圧維持のため、筋血管の拡張は圧反射性に常に抑制されているからである。一方、筋血管拡張は、収縮筋、血管内皮から分泌される代謝物質など、局所性血管拡張物質が交感神経性血管収縮を減弱させることに起因する。このメカニズムによって運動時の活動筋への血流の再分布が起きるとされてきた。ところが、最近、我々は安静時であっても α -アドレナリン性血管収縮反応の感受性は一定ではなく、末梢性に常に変化していることを示唆する結果を得た。また遺伝的に α -アドレナリン性血管収縮が半減、または、ほぼ消滅しているマウスについても研究を進め、これらのマウスでは α -アドレナリン性血管収縮の抑制の程度に比例して圧反射ゲインが上昇し、一定の血圧変化に対する心拍数の応答が著しく増加していた。これらの結果は、「まず、何らかの原因で α -アドレナリン性血管収縮反応に変化が起きると、それを補償するために圧反射ゲインが変化する」という新しいフィードバック機構の存在を強く示唆する。

キーワード：筋血流、交感神経活動、動脈圧反射

I. はじめに

わが国は人類が未だ経験したことのない超高齢化に直面し、次の10年で全国平均の高齢化率は30%を突破する。その際、現在の医療体制では、ほとんどの地方都市の経営は破綻し、高齢者医療費は国家経営を脅かすことが危惧されている。したがって、筋力を含めた体力の向上は寝たきりを予防し長寿健康社会を構築するために不可欠である。この社会的背景をもとに、近年、運動時の筋血流調節に関する研究が目覚ましい発展を遂げてきた。さらに、ポストゲノム時代を迎え遺伝的屬性に基づく運動処方への体系化が脚光を浴びつつある。そこで、本講座では前半に、一般的な運動時

の筋血流調節について説明し、後半では著者らが直接関わっている遺伝的要因が筋血流調節をいかに変化させるかについて述べたい。

II. 運動と筋血流上昇

筋肉が収縮する際、筋肉は著しい増加速度でエネルギーを消費する。例えば、歩行、ランニング、自転車、水泳、肉体労働といったような日常運動時には、筋収縮が持続的、かつ周期的に起こる。この際、筋肉に十分な酸素と他の栄養分を供給し、二酸化炭素を除去するために、活動筋血流は上昇しなくてはならない。したがって、運動時の筋収縮は顕著な筋血流の上昇を伴い、その量は、驚く

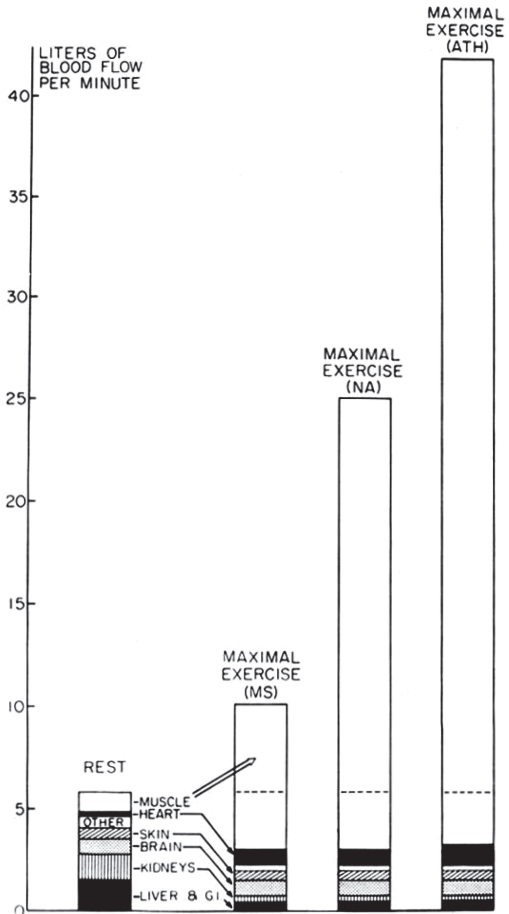


図1. 最大心拍出量が低い僧帽弁狭窄患者 (MS), 通常の非運動鍛練者 (NA), 極めて高い運動鍛練者 (ATH) の3群における, 安静時と運動時の心拍出量とその血流量の分布. すべての群で運動時に筋血流量が著しく上昇するが, その上昇度は最大心拍出量の程度に依存する. 一方, 運動時の筋肉以外の血流量は心臓を除き, 3群でほぼ等しい. (文献 [1] より)

べきことに, 最大, 安静時の20~30倍に達する. これは心拍出量の増加と, 筋血管の拡張によって達成される. 図1は最大心拍出量が低い僧帽弁狭窄患者, 通常, 非運動鍛練者, 極めて高い運動鍛練者の3群における, 安静時と運動時の心拍出量とその血流量の分布を示す. この図からわかるように筋肉以外へ分配される血流量は3群でほぼ同じであるのに対して, 心拍出量で筋血流の占める割合は最大心拍出量の程度に比例して増加する.

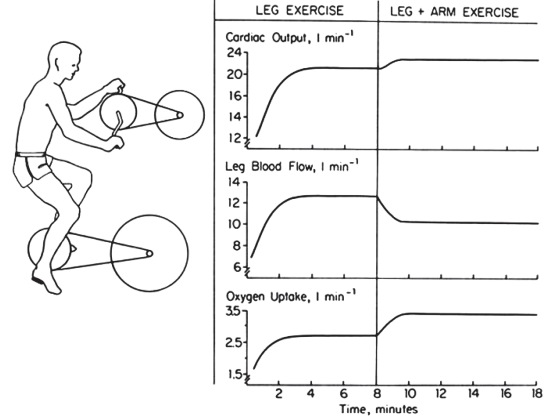


図2. 活動筋へ血流を供給できる心臓の最大能力の限界例. 広範囲の筋を動員し高強度運動をしている時に (leg exercise), さらに別の筋群が動員されると (leg + arm exercise) 活動筋当たりの血流量が低下する. これは, 腕と足の複合運動の血流需要が最大心拍出量を超えるので, 心臓は需要に見合う血流量を供給することができないためである. 一方, 血圧は活動筋の血管収縮によって維持される. (文献 [1] より)

すなわち, 僧帽弁狭窄患者ではその割合が60-70%であるのに対して, 持久性アスリートでは90%にも達する [1].

ところで, 大腿四頭筋の筋血流は最大運動時に1kg当たり2.5l/minにまで上昇することが報告されている. また, 骨格筋の全身臓器に占める割合は非常に高く, 体全体で骨格筋での血管拡張がおれば, 心拍出量の増加によってそれに見合う血流量を補償できず, 体血圧は低下する. 図2は, 高強度の脚運動をしている被験者にさらに腕運動をさせた際の血流量変化を示す. 腕運動を加えると, 脚の血管拡張が抑制されることに注目して欲しい. これは, 脚と腕の複合運動の血流需要に見合うだけ心拍出量が増加できないため, 活動筋血流量は抑制されることを意味する [1]. また, クロスカントリースキー選手においても, 全身でスキーをした際の腕または脚への筋血流量は, それぞれ別々に運動した時より20-40%低いことが報告されている [2]. このように, 運動時の筋血流量は著しく増加するが, 血圧維持のため, その

増加には常にブレーキがかけられていることがわかる。では、それはどのようにして行われるのだろうか？

III. 圧反射系は活動筋の過度の血管拡張を抑制する

運動時の過度の血管拡張をフィードバック的に抑制し、血圧を維持するために最も重要な役割を担っているものとして血圧反射がある。図3に示すように、血圧は刻一刻、変化しており、これは圧受容器で常にモニターされ、その情報は延髄の循環中枢に伝えられる。そして、循環中枢では、この情報に基づいて、交感神経、副交感神経を介して心臓に働き、また交感神経を介して、末梢血管に働き（特に運動時には筋血管の過度の拡張を抑制し）、血圧を維持している [3]。事実、マウスにおいて、圧受容器を外科的に除神経して圧受容器からの求心路を切断したり、交感神経遮断薬を投与して遠心路を遮断すると、運動時の筋血管

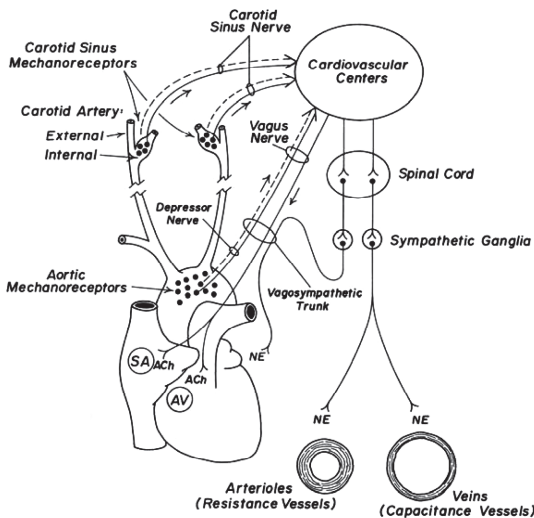


図3. 圧反射性血圧調節系。NE, ノルエピネフリン; Ach, アセチルコリン; SA, 洞房結節; AV, 房室結節。血圧の変化は頸動脈洞および大動脈弓の圧受容器で常にモニターされ、その情報は延髄の循環中枢に伝えられる。そして、循環中枢では、この情報に基づいて、交感神経、副交感神経を介して心臓に働き、また交感神経を介して、末梢血管に働き、血圧を維持している。(文献 [3] より)

拡張が亢進する一方、図4に示すように、自発運動を開始した直後、筋電図 (EMG) のバーストに動機して血圧が20-40mmHg低下する。これによって運動の継続が破綻し、マウスは短時間の運動を数多くするようになる [4]。このように、血圧反射は運動時の過度の血管拡張を抑制し血圧を維持し、運動を継続させるために不可欠である。

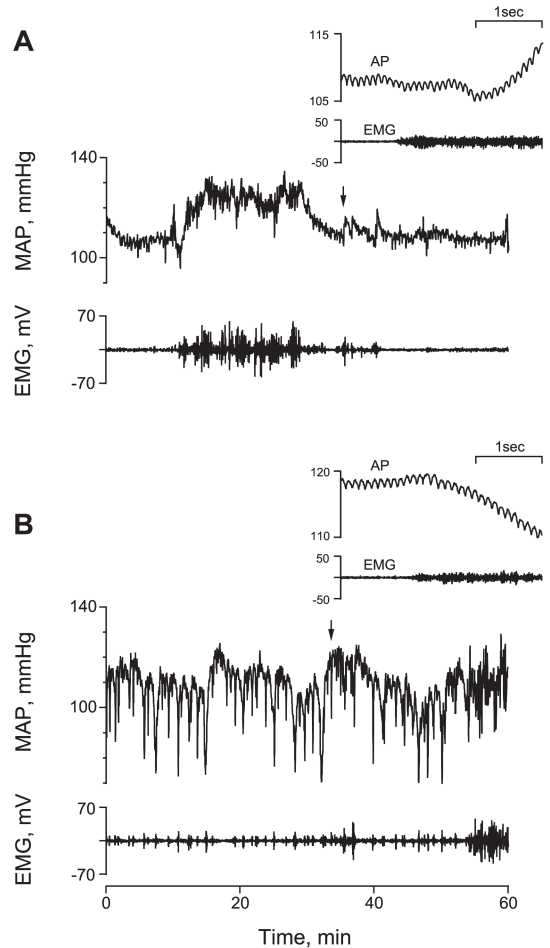


図4. 自由行動下60分間の対照マウス (A) と圧受容器除神経マウス (B) における、平均動脈圧 (MAP) と筋電図 (EMG) の典型例。それぞれの図の右肩に、下部の図にある矢印部分の動脈圧 (AP) と筋電図の拡大図を示す。除神経マウスでは、自発運動を開始した直後、筋電図のバーストに動機して血圧が20-40mmHg低下する。これによって運動の継続が破綻し、マウスは短時間の運動を数多くしていることに注目。(文献 [4] より)

IV. 筋血流が上昇する要因

運動時には筋血流量の増加が著しいことは、これまで述べてきたが、どのような要因で筋血管拡張が起こるのかは、実のところよくわかっていない。100年以上にわたり、この現象を説明するために、様々な要因、物質、メカニズムが挙げられてきたが、その中でも活動筋血流増加に寄与するものとして局所性血管拡張物質がある。今まで述べてきたように、交感神経による血管収縮作用は、運動時の血圧維持のために重要であるが、この収縮作用は、活動筋において一部抑制される。これは、収縮筋、血管内皮から分泌される局所性血管拡張物質が交感神経終末からノルアドレナリンの分泌を抑制することや、 α -アドレナリン受容体の感受性を減弱させることに起因するとされる。この現象は“functional sympatholysis”として知られている [5]。この交感神経性血管収縮の減弱は、酸素需要と供給の不釣り合いを相殺し、血流分布と酸素輸送を最適化すると考えられている [6, 7]。このように、運動時の筋血流は骨格筋の局所性血管拡張と圧反射性血管収縮のバランスの上に成立し、これらのメカニズムによって運動時の活動筋への血流の再分布が起きるとされている。

V. 遺伝的に α -アドレナリン性血管収縮不全のマウスにおける圧反射ゲイン

ところが、最近、我々は「安静時」であっても交感神経性血管収縮の感受性は一定ではなく、 α -アドレナリン性血管収縮反応を介して末梢性に常に変化しており、それを補償するために圧反射性血圧調節の感度も絶えず変化していることを示唆する結果を得た。そこで、まずこのメカニズムについて遺伝的に α -アドレナリン性血管収縮不全のマウスを例にあげ、それから正常マウス、ヒトへの展開について述べたい。

α -アドレナリン性血管収縮不全マウスとして、calponin 遺伝子欠損マウス (calponin^{-/-}マウス) が挙げられる。calponin はアクチン結合タンパクで、血管平滑筋の α -アドレナリン性収縮調節に関与する細胞内情報伝達物質であることが *in vitro* レベルで報告されていた [8-12]。そこで、

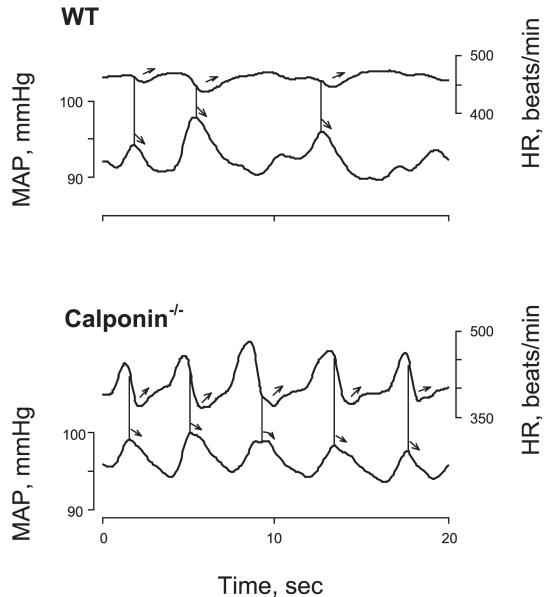


図5. 正常マウス (WT) と calponin 遺伝子欠損マウス (calponin^{-/-}) における、安静時の平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (HR) の典型例。両群において、血圧の上昇は心拍数を低下させ、また血圧の低下は心拍数を上昇させ、その心拍応答には0.6秒の遅れがある。calponin 遺伝子欠損マウスでは正常マウスと比較して、血圧変動に対する心拍応答の振幅が大きいことに注目。(文献 [13] より)

calponin^{-/-}マウスを用いて個体レベルで、血圧と心拍数を連続測定し正常マウスと比較した。その結果、calponin^{-/-}マウスでは、 α -アドレナリン性血管収縮が正常マウスの半分に減弱していた。さらに、「安静時」には血圧の変化に対する心拍応答が亢進し (図5)、血圧反射ゲインは、正常マウスの2倍に上昇していた [13] (図6)。以上の結果は、calponin^{-/-}マウスでは、末梢血管の α -アドレナリン性収縮反応が減弱するが、代償性に圧反射ゲインが亢進し、血圧は正常範囲に維持されることを示唆する。

α -アドレナリン性血管収縮が減弱している calponin^{-/-}マウスの血圧は「安静時」には、血圧反射ゲインの上昇によって補償されていた。しかし、「運動時」には動脈圧が大きく変動し (図7)、この血圧変動の亢進が運動能力を低下させることを示唆する結果を得た。また運動時には、

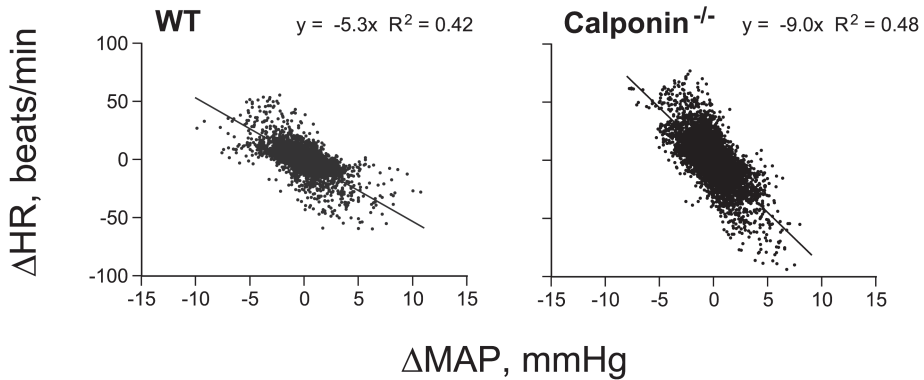


図6. 正常マウス (WT) と calponin 遺伝子欠損マウス (calponin^{-/-}) における, 安静時の平均動脈圧の変化 (Δ MAP) に対する心拍数の変化 (Δ HR) の関係. Δ HR/Δ MAP が calponin 遺伝子欠損マウスでは亢進していることに注目. (文献 [13] より)

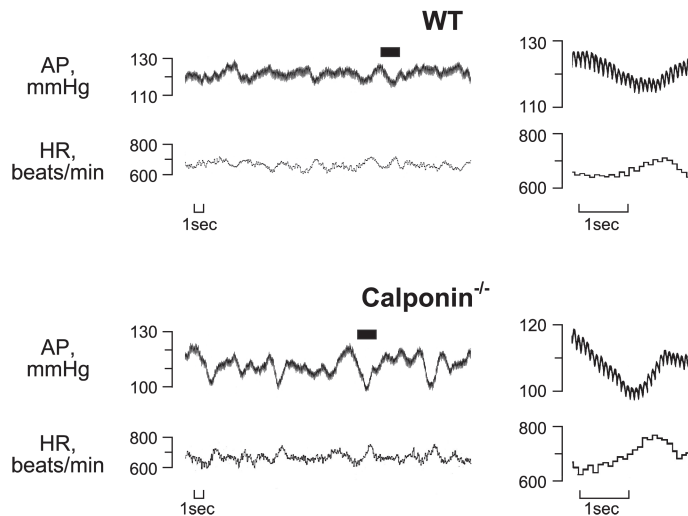


図7. テッドミルススピード10m/minで走行中の正常マウス (WT) と calponin 遺伝子欠損マウス (calponin^{-/-}) における, 動脈圧 (AP) と心拍数 (HR) 30秒間の原波形. calponin 遺伝子欠損マウスでは動脈圧が大きく変動していることに注目. (文献 [14] より)

calponin^{-/-}マウスの血圧反射のゲインは安静時の半分に低下し, さらに筋血管コンダクタンスの上昇速度が正常マウスの2倍に亢進していた. α -アドレナリン遮断薬を投与すると, 正常マウスでは, この上昇速度が calponin^{-/-}マウスのレベルまで, 短縮されるのに対して, calponin^{-/-}マウスでは, 変化がなかった. このように,

calponin^{-/-}マウスでは, α -アドレナリン性筋血管収縮が減弱し筋血管の増加速度が亢進すること, そして血圧反射ゲインの低下により, 運動時に著しい血圧動揺を引き起こすことが示唆された [14]. 以上の結果は, もし圧反射ゲインが末梢 α -アドレナリン性血管収縮不全を補償するために十分に上昇できないと, 血圧調節が破綻するこ

とを強く示唆する。

VI. α -アドレナリン性血管収縮の日内リズムと圧反射ゲイン

A. Calponin^{-/-}マウス

これまでの話で、calponin^{-/-}マウスのように、運動時に血圧反射が末梢血管収縮不全を補償できない場合 (図7), また圧受容器の除神経マウスのように、筋血管の過度の拡張を抑制できない場合 (図4), 運動の継続は不可能になることを述べた。そこで、マウスが最も活動する、夜間活動期に注目したところ、正常マウスでは、血圧と心拍数が昼間と比較して夜間活動期に高値であるのに対して、これらの昼夜差は calponin^{-/-}マウスで消滅していた。さらに、calponin^{-/-}マウスでは夜間活動期の血圧調節が破綻し、活動量が抑制されていた [15]。これらの結果は、末梢血管において α -アドレナリン性収縮反応が正常に機能することは、夜間の血圧維持に必須であることを示

唆する。

B. *Cry* 遺伝子欠損マウス (*Cry1*^{-/-} *Cry2*^{-/-}マウス)

Cry はサーカディアンリズムに不可欠な遺伝子であることが広く知られており [16, 17], *Cry1*^{-/-} *Cry2*^{-/-}マウスでは、活動量のサーカディアンリズムが消滅している。このマウスと正常マウスの血圧と圧反射ゲインを24時間連続測定したところ、正常マウスでは、昼間に比べ夜間に血圧が高く、圧反射ゲインも夜間に上昇していた。一方 *Cry1*^{-/-} *Cry2*^{-/-}マウスでは、これらの血圧のサーカディアンリズムが消滅し、圧反射ゲインが著しく亢進していた (図8)。さらに、正常マウスでは α -アドレナリン性血管収縮反応が昼間に高く、夜には低下したのに対して、*Cry1*^{-/-} *Cry2*^{-/-}マウスでは、 α -アドレナリン性収縮反応が昼夜を通してほぼ消滅していた [18]。このように、時計遺伝子によって作り出されるサーカディアン信号は、まず、末梢性に α -アドレナリンに

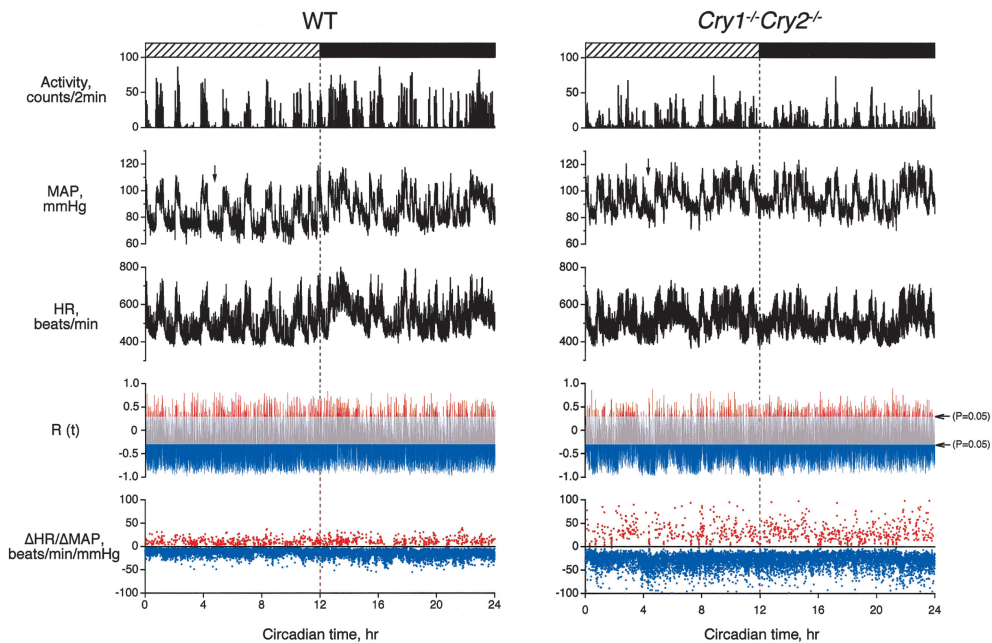


図8. 正常マウス (WT) と *Cry* 遺伝子欠損マウス (*Cry1*^{-/-} *Cry2*^{-/-}マウス) における、24時間の活動量 (Activity), 平均動脈圧 (MAP), 心拍数 (HR), Δ MAPと Δ HR間の相関関数 $R(t)$, その回帰係数 (Δ HR/ Δ MAP) の典型例. 赤色部分は、有意な正の相関、青色部分は有意な負の相関を示す。有意な相関のみ、 Δ HR/ Δ MAPの算出に用いた。(文献 [18] より)

対する血管収縮の感受性を調節し、それに続いて中枢性に圧反射ゲインを変化させることで血圧のサーカディアンリズムを形成していることが示唆された。さらに、我々は α -アドレナリン性血管収縮反応の消滅は、圧反射ゲインを著しく亢進させることを *Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* マウスでも確認した。

これまでの結果をまとめて、 α -アドレナリン性血管収縮反応と血圧反射ゲインの関係を理解するために、正常マウス、*Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* マウス、*calponin^{-/-}* マウスの昼と夜について、データをプロットした。その結果やはり、これらのマウスにおいて圧反射ゲインの亢進は、 α -アドレナリン性血管収縮反応の減弱と強く相関していた (図9)。このように、圧反射ゲインの亢進は、末梢血管の α -アドレナリン性収縮反応の減弱に対する補償適応であり、その結果、血圧が維持されることが示唆された [18]。

VII. ヒトにおける、 α -アドレナリン性血管収縮と圧反射ゲインの関係

我々は、若年被験者において、圧反射ゲインに、

著しい個体差があることを示唆する結果を得た。そこで、 α -アドレナリン性血管収縮反応との関係について調べたところ、 α -アドレナリン性血管収縮反応は若年被験者で著しく異なり、その個体差は圧反射ゲインの個体差と有意な負の相関を示した (図10)。すなわち、phenylephrine (α -アドレナリン作動薬) に対する血管収縮反応が大きい被験者は、圧反射ゲインが小さく、また血管収縮反応が小さい被験者は圧反射ゲインが亢進していた。一方、血圧の変動はすべての被験者で一定レベルに維持されていた。この所見はマウスで得られた結果と一致し、ヒトにおいても α -アドレナリン性血管収縮反応の低下が代償性に圧反射ゲインを上昇させることが示唆された [19]。

VIII. 将来への展望

我々は、マウス、ヒトにおいて、 α -アドレナリン性血管収縮反応の感受性は一定ではなく、遺伝的、後天的に変化し、その血管収縮の抑制の程度に比例して圧反射ゲインが上昇することを示唆する結果を得た。また、序文でも述べたように、運

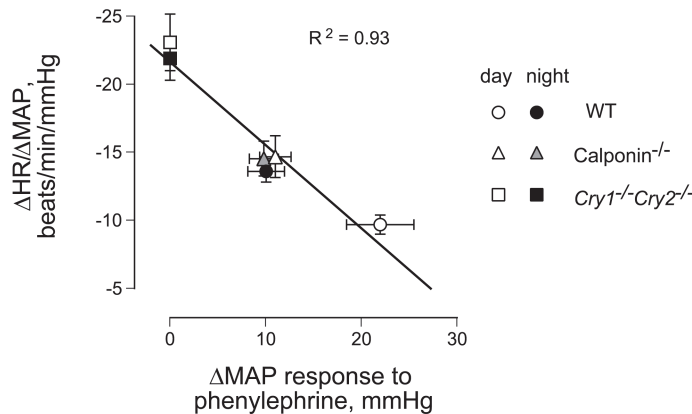


図9. 正常マウス (WT), *calponin^{-/-}*, *Cry* 遺伝子欠損マウス (*Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}*) における, phenylephrine 10 μ g/kg 投与時の昇圧応答と自発性血圧反射ゲイン (Δ HR/ Δ MAP) の関係. 両者の間に高い相関関係を認めた ($P < 0.01$). すなわち, α -アドレナリン性収縮が減弱すると, 血圧反射ゲインが亢進することを示唆する. このように, 圧反射ゲインの亢進は α -アドレナリン性血管収縮反応の減弱に対する補償適応であり, その結果, 血圧が維持される. (文献 [18] より)

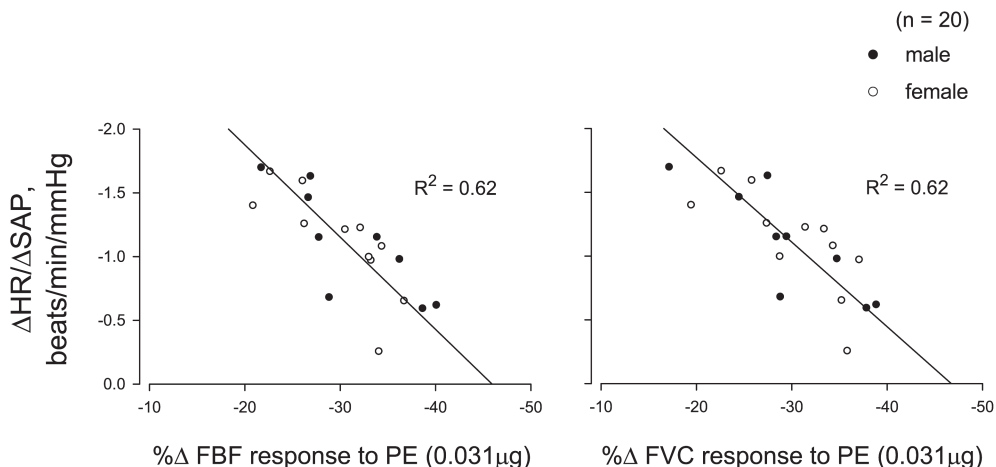


図10. 0.031 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ forearm volume/minの phenylephrineを投与した際の前腕血流 (FBF), 前腕コンダクタンス (FVC) の個体差と圧反射ゲイン ($\Delta\text{HR}/\Delta\text{SAP}$) の関係. 20人に被験者 (男性9名, 女性11名) についてプロットした. Phenylephrineに対する血管収縮反応は, 圧反射ゲインと有意な負の相関を示した ($P < 0.0001$). (文献 [19] より)

動時には, 活動筋において, α -アドレナリン性血管収縮反応が減弱し, その結果, 活動筋血流が運動強度に応じて上昇し, 筋収縮で消費される酸素が過不足なく供給される. ところが, 最近, 高齢者では運動時に, 活動筋における α -アドレナリン性血管収縮反応の減弱がほとんどおこらないこと, そのために筋血管拡張が抑制されることが報告された [20]. すなわち, 若年者では, 末梢活動筋が必要とする血流量に応じて, α -アドレナリン性血管収縮反応の感受性が変化するが, それができない高齢者では, 活動筋に十分な血流量が供給されずに, 運動能力が低下する可能性がある. さらに, この α -アドレナリン性血管収縮反応の感受性が変化しないことが, 圧反射性血管調節能を退化させ高血圧症などを引き起こす可能性もある. したがって, 中高年において, まず運動トレーニングなどによって骨格筋肥大に伴う α -アドレナリン性血管収縮反応の機能を改善させ, それによって圧反射性血圧調節能を改善させる, という概念は, 今後, 健康寿命延長のための運動処方を実施する上で, 新しい指針になるかもしれない.

文 献

1. Rowell LB : Circulatory adjustments to dynamic exercise. In : Human Circulation : Regulation During Physical Stress. Oxford University Press, New York, NY, pp 213–256, 1986
2. Calbet JA, Jensen-Urstad M, van Hall G, Holmberg HC, Rosdahl H & Saltin B : Maximal muscular vascular conductances during whole body upright exercise in humans. *J Physiol* **558** : 319–331, 2004
3. Shepherd JT & Vanhoutte PM : Neurohumoral regulation. In : The Human Cardiovascular System : Facts and Concepts. Raven Press, New York, NY, pp 107–155, 1979
4. Masuki S & Nose H : Arterial baroreflex control of muscle blood flow at the onset of voluntary locomotion in mice. *J Physiol* **553** : 191–201, 2003
5. Laughlin MH, Korhuis RJ, Duncker DJ & Bache RJ : Control of blood flow to cardiac and skeletal muscle during exercise. In Handbook of Physiology, section 12, Exercise : Regulation and Integration of Multiple Systems, Ed. Rowell LB & Shepherd JT, American Physiological Society, Bethesda, MD, pp 705–769, 1996
6. Strandell T & Shepherd JT : The effect in humans of increased sympathetic activity on the blood flow to active muscles. *Acta Med Scand Suppl* **472** : 146–167, 1967
7. VanTeeffelen JW & Segal SS : Interaction between sympathetic nerve activation and muscle fibre con-

- traction in resistance vessels of hamster retractor muscle. *J Physiol* **550** : 563–574, 2003
8. Je HD, Gangopadhyay SS, Ashworth TD & Morgan KG : Calponin is required for agonist-induced signal transduction—evidence from an antisense approach in ferret smooth muscle. *J Physiol* **537** : 567–577, 2001
 9. Menice CB, Hulvershorn J, Adam LP, Wang CA & Morgan KG : Calponin and mitogen-activated protein kinase signaling in differentiated vascular smooth muscle. *J Biol Chem* **272** : 25157–25161, 1997
 10. Nigam R, Triggle CR & Jin JP : h1- and h2-calponins are not essential for norepinephrine- or sodium fluoride-induced contraction of rat aortic smooth muscle. *J Muscle Res Cell Motil* **19** : 695–703, 1998
 11. Parker CA, Takahashi K, Tao T & Morgan KG : Agonist-induced redistribution of calponin in contractile vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* **267** : C1262–C1270, 1994
 12. Winder SJ & Walsh MP : Smooth muscle calponin. Inhibition of actomyosin MgATPase and regulation by phosphorylation. *J Biol Chem* **265** : 10148–10155, 1990
 13. Masuki S, Takeoka M, Taniguchi S & Nose H : Enhanced baroreflex sensitivity in free-moving calponin knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **284** : H939–H946, 2003
 14. Masuki S, Takeoka M, Taniguchi S, Yokoyama M & Nose H : Impaired arterial pressure regulation during exercise due to enhanced muscular vasodilatation in calponin knockout mice. *J Physiol* **553** : 203–212, 2003
 15. Masuki S, Takeoka M, Taniguchi S & Nose H : Disappearance of diurnal activity rhythm in calponin knockout mice due to impaired arterial pressure regulation in the night. *Jpn J Physiol* **53** : S179, 2003
 16. Okamura H, Miyake S, Sumi Y, Yamaguchi S, Yasui A, Muijtjens M, Hoeijmakers, JH & van der Horst GT : Photic induction of mPer1 and mPer2 in cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science* **286** : 2531–2534, 1999
 17. Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT & Okamura H : Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science* **292** : 278–281, 2001
 18. Masuki S, Todo T, Nakano Y, Okamura H & Nose H : Reduced alpha-adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking a biological clock. *J Physiol* **566** : 213–224, 2005
 19. Masuki S, Eisenach JH, Dinunno FA & Joyner MJ : Reduced forearm alpha1-adrenergic vasoconstriction is associated with enhanced heart rate fluctuations in humans. *J Appl Physiol* **100** : 792–799, 2006
 20. Dinunno FA, Masuki S & Joyner MJ : Impaired modulation of sympathetic alpha-adrenergic vasoconstriction in contracting forearm muscle of ageing men. *J Physiol* **567** : 311–321, 2005