

早稲田大学審査学位論文

博士（スポーツ科学）

レジスタンストレーニングに伴う  
動脈機能の適応が脳血流動態に及ぼす影響

The effects of adaptation of arterial function with  
resistance training on cerebrohemodynamics

2019年1月

早稲田大学大学院 スポーツ科学研究科

中村 宣博

NAKAMURA, Nobuhiro

研究指導教員：村岡 功 教授

本博士論文は以下の掲載論文および現在査読中の論文をまとめたものである。

1. Nakamura N, Ikemura T, Muraoka I. Acute effect of increased arterial stiffness by high-intensity resistance exercise on cerebral blood flow. *Gazz Med Ital.* 2018. (実験 1, 印刷中)
2. Nakamura N, Kubo T, Muraoka I. The effects of large and small arterial buffer functions with resistance training on cerebral blood flow pulsatility in young healthy males. 査読中 (実験 2)
3. Nakamura N, Muraoka I. Resistance training augments cerebral blood flow pulsatility: cross-sectional study. *Am J Hypertens.* 31(7): 811-817. 2018. (実験 3)

## 目次

第1章	序論	1
1-1	研究の背景と目的	1
第2章	文献考証	4
2-1	中心動脈機能とその評価方法	4
2-2	脳血流動態の評価方法	6
2-2-1	脳血流量	6
2-2-2	脳血流拍動性	7
2-3	中心動脈機能と脳血流動態との関連性	8
2-4	レジスタンストレーニングに伴う中心動脈機能の適応	8
2-4-1	一過性レジスタンス運動に伴う動脈機能の適応	8
2-4-2	習慣的なレジスタンストレーニングに伴う中心動脈機能の適応	10
2-5	一過性レジスタンス運動に伴う脳血流動態の適応	12
2-6	習慣的なRTに伴う脳血流動態の適応	13
第3章	一過性の高強度レジスタンス運動に伴う中心動脈機能の低下が脳血流量に及ぼす影響（実験1）	14
3-1	緒言	14
3-2	方法	15
3-3	結果	18
3-4	考察	27
3-5	結論	32
第4章	レジスタンストレーニングに伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響～縦断研究～（実験2）	34
4-1	緒言	34
4-2	方法	35
4-3	結果	39
4-4	考察	49

4-5 結論 .....	51
第5章 レジスタンストレーニングに伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響～横断研究～（実験3） .....	53
5-1 緒言 .....	53
5-2 方法 .....	55
5-3 結果 .....	59
5-4 考察 .....	66
5-5 結論 .....	70
第6章 総合討論 .....	71
6-1 本研究の成果.....	71
6-2 今後の課題.....	72
謝辞 .....	75
参考文献.....	76

## 略字一覧

- AE: Aerobic Exercise (有酸素性運動)
- ADMA: Asymmetric dimethylarginine (非対称性ジメチルアルギニン)
- baPWV: brachial-ankle Pulse Wave Velocity (上腕-足首間脈波伝播速度)
- BMI: Body Mass Index (体格指数)
- cfPWV: carotid-femoral Pulse Wave Velocity (頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度)
- CO: Cardiac Output (心拍出量)
- DBP: Diastolic Blood Pressure (拡張期血圧)
- FMD: Flow-Mediated Dilation (血流依存性血管拡張反応)
- gCBF: global Cerebral Blood Flow (総脳血流量)
- HR: Heart Rate (心拍数)
- HRE: High-intensity Resistance Exercise (高強度レジスタンス運動)
- HRR: Heart Rate Reserve (心拍予備能)
- ICA: Internal Carotid Artery (内頸動脈)
- IMT: Intima-Media Thickness (内膜中膜複合体厚)
- LRE: Low-intensity Resistance Exercise (低強度レジスタンス運動)
- MAP: Mean Arterial Pressure (平均血圧)
- MCA: Middle Cerebral Artery (中大脳動脈)
- MCA  $V_{\text{mean}}$ : MCA mean blood flow velocity (平均 MCA 血流速度)
- MVC: Maximal Voluntary Contraction (最大随意筋力)
- NO: Nitric Oxide (一酸化窒素)
- $P_{\text{aCO}_2}$ : Arterial Partial Pressure of carbon dioxide (動脈血二酸化炭素分圧)
- $P_{\text{ETCO}_2}$ : Endtidal Partial Pressure of carbon dioxide (呼気終末二酸化炭素分圧)
- PI: Pulsatility Index (拍動性指数)
- PP: Pulse Pressure (脈圧)
- RM: Repetition Maximum (最大反復回数)
- RT: Resistance Training (レジスタンストレーニング)
- SBP: Systolic Blood Pressure (収縮期血圧)
- SV: Stroke Volume (一回拍出量)
- VA: Vertebral Artery (椎骨動脈)
- $\dot{V}O_{2\text{max}}$ : maximal oxygen uptake (最大酸素摂取量)
- $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ : peak oxygen uptake (最高酸素摂取量)

## 第1章 序論

### 1-1 研究の背景と目的

脳の機能停止，すなわち脳死が人間の死と判定されるように，脳は我々が生きながらえるのに最も重要な臓器と言える．脳は低酸素に最も敏感な臓器であるため，脳が正常に機能するには絶え間なく酸素を供給し続ける必要がある．酸素は血流によって運搬されており，脳へは心拍出量の15～20%程度に相当する約800mLもの血液が毎分送り込まれている．脳血管はこの大量の血液運搬を可能にするために血管抵抗を低くしている．しかし，その結果，脳血管は物理的負荷への耐性が低い状態となり，拍動性の高い血流によってダメージを受けやすい (Mitchell et al. 2008)．先行研究では，脳血流量の低下および脳血流拍動性の増大が脳血管障害を惹起することが報告されており (Rowe 1987)，脳へは拍動性の低い状態で大量の血液が運搬されることが望ましい．

血液が心臓から脳へ運搬されるまでには大動脈および頸動脈を通過しており，これらは中心動脈として分類される．中心動脈は弾性成分に富んでいるため，心臓の収縮とともに血液が流れ込むと動脈壁を拡張し，拍動性成分を緩衝し，さらに，拡張した動脈壁を収縮することで大量の血液を末梢へ送り込むことができる．つまり，中心動脈は血液を運搬する「導管としての機能」および血流の拍動性成分を減弱させる「拍動緩衝としての機能」を有している．これらの中心動脈機能は，硬化度 (スティフネス) および伸展性 (コンプライアンス) によって評価され，先行研究では加齢や疾患によって低下することが報告されている (Safar et al. 2003, Tomiyama et al. 2003, Roman et al. 2007, Ninomiya et al. 2013)．また，加齢や疾患に伴う中心動脈機能の低下は脳血流量の低下および脳血流拍動性の増大を引き起こす (Tarumi et al. 2014)．先述したように，このような脳血流動態の変化は脳血管障害を惹起するため，脳を保護するためには中心動脈機能を高い状態で保持することが必要である．

これまでに、中心動脈機能を高い状態で保持するためには、習慣的な運動が有効であることが報告されている (Tanaka et al. 1998 & 2000, Vaitkevicius et al. 1993) . 特に、有酸素性運動トレーニングは中心動脈スティフネスの低下およびコンプライアンスの向上、ひいては脳血流量の増加および脳血流拍動性の低下を引き起こすことが報告されている. 一方で、無酸素性運動として分類されるレジスタンストレーニング (RT) が中心動脈機能に及ぼす影響についても検討されている. 驚くべきことは、一過性および習慣的な RT が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こすことであり (Miyachi et al. 2004; DeVan et al. 2005, Kawano et al. 2006; Lefferts et al. 2014) , メタ解析においても同様の結果が得られている (Miyachi 2013) . つまり、RT は脳血流動態に負の影響を及ぼしている可能性がある. さらに、疫学研究では、RT が脳血管障害を含む循環器疾患による死亡率を上げることが報告され、RT による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が関与していることを示唆している (Kamada et al. 2017) . 以上のことから、RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある.

Lefferts ら (2014) は、一過性の RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は脳血流量を変化させないことを示唆している. しかし、この研究では脳血流量の指標として、平均中大脳動脈血流速度 (Middle Cerebral Artery mean blood flow velocity : MCA  $V_{\text{mean}}$ ) が用いられている. 中大脳動脈 (Middle Cerebral Artery : MCA) は様々な生理刺激に対して血管径を変化させないことから、血流速度は血流量を反映すると考えられている. しかし、近年の研究では運動によって MCA の血管径が変化することが報告されており、運動に対する脳血流量の応答を検討する際には MCA の血流速度だけでは不十分であると思われる. すなわち、Lefferts ら (2014) の研究では、脳血流量を正確に反映できていない可能性がある. 脳血流量は内頸動脈および椎骨動脈の総和であるため、先行研究ではそれらの動脈の血流量から総脳血流量を算出する方法が用いられている. そこで、この方法を用いて、一過性の RT が脳血流量に及ぼす影響を検討する必要がある.

習慣的な RT が脳血流動態に及ぼす影響を検討した文献は 1 編のみしか存在しない (Jung et al. 2012) . この研究では, 8 週間の RT 実施後に脳血流拍動性が変化しないことを報告している. しかし, この研究では, RT に伴う中心動脈の適応を評価していないため脳血流拍動性が変化しなかった理由を説明することはできない.

これまでの横断研究において, RT を実施している鍛錬者 (RT 鍛錬者) は同年代の非鍛錬者と比較して, 高い中心動脈スティフネスおよび低いコンプライアンスを有していることが報告されている (Miyachi et al. 2003) . また, トレーニング介入研究において, 非鍛錬者が RT を実施すると中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が引き起こされることが報告されている. そこで, トレーニング介入研究および横断研究において, 習慣的な RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響を検討する必要がある.

そこで, 本研究では, 一過性の RT による中心動脈スティフネスの増加が脳血流量に及ぼす影響 (実験 1) , 習慣的な RT に伴う中心動脈の適応が脳血流動態に及ぼす影響 (実験 2) , RT 鍛錬者と非鍛錬者における中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの違いが脳血流動態に及ぼす影響 (実験 3) を検討し, RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流動態に及ぼす影響を検討することを目的とした.



## 第2章 文献考証

### 2-1 中心動脈機能とその評価方法

動脈は心臓から拍出された血液を様々な器官に運ぶ導管としての役割が主であると考えられてきた。しかしながら近年、特に伸展性の富んだ総頸動脈や大動脈といった中心動脈は、心臓より血液が駆出される際に生じる拍動性成分を緩衝し急激な血圧上昇を抑制する役割や心収縮期に血管を拡張し心拡張期に収縮することで、末梢へ血液を送る補助ポンプ作用も有していることが明らかになっている (Mitchell 2008, Safar et al. 2007)。心臓から駆出された血液は心収縮期に中心動脈に蓄えられ、心拡張期に末梢へ送られる。この機能はウィンドケッセル機能や弾性機能と呼ばれ、導管としての働きと並んで重要な役割を担っている。この機能の評価法としては動脈のスティフネスおよびコンプライアンスなどがある (Tarumi et al. 2014, Tomoto et al. 2015)。

本研究ではこの両者を用いて評価しているが、以下では動脈スティフネスを例に記述する。動脈スティフネスが低い場合 (動脈が柔らかい)、血管が広がりやすく拍動緩衝能が高い。一方で、動脈スティフネスが高い場合 (動脈が硬い)、血管が拡張しづらく、拍動緩衝能が低下している。動脈スティフネスの増加によって、収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、脈圧の増大が起こる (Safar et al. 2007)。また、先述したように加齢に伴い動脈スティフネスは増加する。先行研究において、動脈スティフネスの評価が心血管疾患リスクと関連することが報告されており (Safar et al. 2003, Roman et al. 2007)、臨床的な意義が非常に高いことが示されている。そして、現在では多くの評価方法が確立されているが、それらの測定方法にはそれぞれ長所と短所があるため、組み合わせて用いるべきである。本研究では、中心動脈機能として  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンス (実験 1~3) を評価した。

多くの研究では脈波伝播速度 (PWV) が中心動脈機能の指標として評価されてきた。PWV とは脈波が伝わる速度のことであり、2 か所で検出した脈波の伝播速度と測定部位間距離か

ら算出される中心動脈機能の指標である。この PWV は 1922 年に考案された評価法であり、欧米でゴールドスタンダードとされている頸部から大腿部の間で測定する頸部-大腿部 PWV (carotid-femoral PWV : cfPWV) と、日本の主流である上腕から足首の間で測定する baPWV がある。この 2 つの PWV 測定は加齢や循環器系疾患の状態を反映することが明らかになっている (Safar et al. 2003, Tomiyama et al. 2003, Roman et al. 2007, Ninomiya et al. 2013) 。 cfPWV は頸部と大腿部が、 baPWV では上腕と足首が心臓を介さずに一本に繋がっているものとして算出している。しかしながら、解剖学的には頸部と大腿部、上腕と足首の間に心臓があるため、この算出方法には矛盾が生じる。さらに、先行研究において PWV は血圧に依存することが報告されており (Tan et al. 2012) 、血圧が高い場合必然的に PWV が上昇する。RT 鍛錬者は非鍛錬者よりも血圧が高いことが報告されており (Kawano et al. 2008, Miyachi et al. 2003) 、 PWV では動脈の機能を正確に反映できない可能性がある。

そこで、先述したように本研究では中心動脈機能の指標として、 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスに着目した。 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは 1974 年 Hayashi らによって提唱された動脈機能の指標である。この指標も PWV と同様に加齢や循環器系疾患との関連が報告されている (Hirai et al. 1989, Makita et al. 2010, Shoji et al. 2010) 。この手法の特徴として、PWV とは異なり血圧の影響を受けずに動脈壁の材質を反映することが挙げられる (Wada et al. 1997, Tanaka et al. 2000) 。必ずではないが一過性および慢性的な RT 後には血圧が変化することが報告されているため、その影響を排除した指標として、 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは本研究において最適な指標である。また、この手法は、血圧波形および血管径を測定できるすべての動脈において測定可能である (例；大腿動脈や橈骨動脈など) 。しかしながら、中心動脈の中で唯一測定可能なのは総頸動脈のみであり、総頸動脈には圧受容器があることから多くの研究で測定対象とされてきた。以上のことから、本研究においても総頸動脈にて血圧の影響を受けない中心動脈機能指標の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを評価している。

## 2-2 脳血流動態の評価方法

### 2-2-1 脳血流量

脳への血流は左右の内頸動脈および椎骨動脈より供給される。左右の椎骨動脈は 1 本の脳底動脈となり、左右の内頸動脈とともに、ウィリスの動脈輪を形成する。大脳動脈は、すべてこのウィリスの動脈輪より分岐している。前方からは右と左の前大脳動脈が、半ばからは左右の中大脳動脈、そして後方からは左右の後大脳動脈へ分岐し、さらにその後方からは左右の小脳動脈が出ている。CBF は心拍出量の約 15%を占めており、内頸動脈から約 75%が、残りの約 25%が椎骨動脈から供給されている (Scheel et al. 2000, Schoning et al. 1994) .

1947年に Kety と Schmidt は運動を行った際に CBF は変化しないと報告した。その後 1990年代中頃まで運動によって CBF は変化しないと考えられてきた。しかしながら、それまでの研究で用いられた測定方法には測定に時間がかかるという問題点があり、リアルタイムで生じる CBF の変化を観察できなかったことがそのような結果を示した要因であり、現在では測定技術の進歩によりリアルタイムでの CBF の変動を観察できるようになった。その結果、近年では運動によって CBF が著しく変化することが明らかになっている (Sato et al. 2011, Trangmar et al. 2014) . また、現在では様々な CBF の測定法が確立されており、MRI, SPECT・PET, 超音波エコーを用いた方法がある。MRI, SPECT・PET は空間分解能が高く脳内の局所的な CBF の変化を正確にとらえることができるため、脳血管の変性部位の特定に適している。一方、時間分解能が低いためリアルタイムでの CBF の変化を観察するには適さない。さらに、SPECT・PET においてはほとんど人体に影響がないといわれているものの、被爆の可能性が指摘されている。そして、超音波エコーでの測定は空間分解能が低いものの、時間分解能が高い。本研究のような、一過性の運動直後の CBF 応答を検討する際には運動後即座に測定を行うことが求められるため、時間分解能に長けている超音波エコーによる測定が適していると考えられる。

したがって、本研究では超音波エコーを用いて CBF を測定した。超音波エコーを用いて

CBF を測定する際には、平均中大脳動脈血流速度（Middle Cerebral Artery mean blood flow velocity : MCA  $V_{\text{mean}}$ ）を経頭蓋ドップラー法にて測定する方法と、内頸動脈および椎骨動脈の血流速度と血管径を用いて血流量を算出する方法がある。先行研究において、MCA は様々な刺激に対して血管径がほとんど変化しないことが報告されており（Serrador et al, 2000）, MCA  $V_{\text{mean}}$  は CBF の変化を反映する有用な指標であることが示唆されてきた。しかしながら、2012 年に Willie らは MCA の血管径が変化することを示唆し、2016 年には Verbree らによって、ハンドグリップ運動により MCA の血管径が縮小することが報告された。それゆえ、運動による脳血流応答を検討する際には、MCA  $V$  のような血流速度のみを評価するだけでは不十分である可能性がある。したがって、血流速度だけでなく血管径を考慮した血流量を測定すべきであると考えられる。以上のことから、本研究においては内頸動脈および椎骨動脈の血流速度と血管径を用いて脳血流量を算出し、CBF を評価した。

### 2-2-2 脳血流拍動性

前述したように、脳血管は大量の血液運搬を可能にするために血管抵抗が低くなっており、物理的負荷への耐性が低く、拍動性の高い血流によってダメージを受けやすい（Mitchell et al. 2008）。先行研究では、脳血流拍動性の増大が、脳の微小血管へのダメージを増大させることが明らかになっている（Henskens et al. 2008, Tarumi et al. 2011）。また、脳血流拍動性の増大は脳血管疾患の独立した危険因子であり（Rowe 1987）、認知機能の低下をはじめとした脳機能低下を惹起する（Scuteri & Wang 2014）ことも明らかになっている。

脳血流拍動性の測定には Pulsatility Index (PI) が用いられている。PI は脳動脈として分類される動脈（例；前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈）より血流速度の波形を取得し、収縮期血流速度および拡張期血流速度を用いて算出する。先行研究では、MCA の PI が脳血管障害と関連することが数多く報告されている（Wohlfahrt et al. 2014, Scuteri & Wang 2014）。本研究においても、PI を MCA より評価している。

血流速度の波形は超音波エコーにより非侵襲的かつ連続的に取得することができる。詳

細な測定方法としては、まず、側頭部よりエコープローブをあてパルスモードにより測定対象となる脳動脈の走行および深度を確認する。次に、ドプラモードを用いてパルスモードで確認した位置にフォーカスし、赤血球の移動速度の波形つまり血流速度の波形を取得する。

### 2-3 中心動脈機能と脳血流動態との関連性

これまでに中心動脈の拍動緩衝能と脳血流拍動性との関連性が数多く検討されてきた (Tarumi et al. 2014, Tomoto et al. 2015) 。心臓から臓器へ血液を送る際には、中心動脈は心臓収縮期に拡張して血液を貯留し、心臓拡張期に大量の血液を臓器に送り出す。中心動脈がこのような役割を担うことで、血流の拍動性が抑えられ、末梢に大量の血液を供給することができる。先述したように、脳は拍動性が低く、大量の血液を必要としていることから、中心動脈の恩恵を最も受けている臓器と言っても過言ではない。

これまでに、加齢や疾患により中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が生じることが数多く報告されている (Bruno et al. 2012, Sugawara et al. 2010, Tarumi et al. 2011 & 2014) 。これらの中心動脈機能の低下は、中心動脈の拡張機能を低下させ (Tomoto et al. 2015) 、心臓拡張期に十分な血液を臓器に送り出すことを困難にする。その結果、収縮期血流の増加および拡張期血流の低下が引き起こされ (Tarumi et al. 2014, Washio et al. 2017) 、脳血流拍動性の増加および脳血流量の低下が生じる (Tarumi et al. 2014) 。また、加齢や疾患に伴う脳血流拍動性の増加 (Hirata et al. 2006, Wohlfahrt et al. 2014) は、脳微小血管におけるダメージの増大 (Henskens et al. 2008, Tarumi et al. 2011) 、ひいては脳血管疾患リスクを促進させることや認知機能の低下を引き起こすことが示唆されている (Scuteri & Wang 2014) 。

### 2-4 レジスタンストレーニングに伴う中心動脈機能の適応

#### 2-4-1 一過性レジスタンス運動に伴う動脈機能の適応

一過性のレジスタンス運動が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き越すことをはじめて報告したのは、2005年のDeVanらの報告である。この研究では、そのメカニズムは明らかにされていないが、現在までに中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は、血管内皮機能の低下や中膜の肥厚などの構造的な変化によって引き起こされることが知られている (Gomez-Marcos et al. 2011, Maeda et al. 2001, Choi et al. 2016)。これまでにレジスタンス運動によって構造的な変化が生じるという報告は見当たらない。一方、Choiら(2016)はレジスタンス運動は血管内皮機能を低下させ、その結果、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を生じることを報告している。血管内皮機能が障害された場合、NO産生および利用能が低下し、結果として中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下が引き起こされる (Bruno et al. 2012)。一過性のレジスタンス運動では中膜の肥厚は生じないことが報告されている (Liu et al. 2015)。また、DeVanら(2005)は、高強度レジスタンス運動後に動脈スティフネスが増加する要因として、交感神経活動の増加を挙げている。これまでに、交感神経活動の増加は血管収縮を生じさせ、中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下を引き起こすことが報告されている (Smith et al. 2015)。高強度レジスタンス運動が交感神経活動を増大させたとの報告がみられる (Herffernan et al. 2008, Kingsley et al. 2009 & 2014)。これらのことから、一過性レジスタンス運動による交感神経活動の増加が、中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下に関与するものと推察される。

近年では、レジスタンス運動による筋量および筋力の増加が有酸素性運動では見られないことなどから、レジスタンス運動による動脈スティフネスの増加を抑制し、筋量および筋力を向上させる方策が検討されている (Okamoto et al. 2009a)。先行研究では運動強度に着目し、低強度 (40-50%1RM) レジスタンス運動は動脈スティフネスを低下させるまたは変化させないことが報告されている。また、これらの低強度レジスタンス運動が動脈スティフネスに与える影響を検討した研究では、高強度レジスタンス運動に比べて交感神経活

動が亢進しないことや、有酸素性運動の要素が強いことが動脈スティフネスを低下または変化させない要因であることとされている。実際に、低強度レジスタンス運動は高強度レジスタンス運動よりも交感神経活動が亢進しないことが報告されている。

#### 2-4-2 習慣的なレジスタンストレーニングに伴う中心動脈機能の適応

1999年に Bertovic らが、RT 鍛錬者は非鍛錬者と比較して中心動脈スティフネスが高いことを報告し、習慣的な RT は中心動脈スティフネスを増加させることを示唆した。この研究では RT 鍛錬者の方で血圧が高いことが確認されたにも拘らず、中心動脈の指標として cfPWV が用いられていた。先述したように、PWV は血圧の影響を受けることが報告されていることから (Tan et al. 2012) , RT 鍛錬者は血圧が高かったために必然的に中心動脈スティフネスが高いと判定されたとも考えられる。しかし、2003年 Miyachi らは血圧の影響を排除した中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの指標である  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを用いて、Bertovic らと同様の結果を報告した。また、Miyachi らは翌年 (2004) に非鍛錬者に習慣的に RT を行わせ、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が生じることを報告した。これらの研究を皮切りに現在に至るまでに RT が中心動脈に及ぼす影響が検討されてきた。2013年にはメタ解析にて、RT が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こすことが報告されるまでになっている (Miyachi 2013) 。

また、RT が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こすメカニズムについてもいくつか報告されている。先述したように、中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの変化は、主に血管機能および血管構造の変化によって生じることが示唆されている (Bruno et al. 2012, Gaballa et al. 1998, Taddi et al. 1995, Lind et al. 1999) が、先行研究では、RT 鍛錬者における血管機能の指標である血管内皮機能は非鍛錬者と差がないことが報告されている (Bertovic et al. 1999, Kawano et al. 2008) 。また、その他の研究において、非鍛錬者に長期間の中～高強度の RT を行わせても血管内皮機能は変化しないまた

は向上させることが明らかになっている (Rakobowchuk et al. 2005, Spence et al. 2013) . 血管構造の指標である IMT も RT 鍛錬者と非鍛錬者で差がないことが報告されており (Bertovic et al. 1999) , RT 介入実験モデルにおいても同様の結果が得られている (Miyachi et al. 2004) . 以上のことから, 中～高強度の RT は血管機能や血管構造を変化させないと考えられる.

一方, 筋交感神経活動の増加は血管収縮を引き起こして (Rowell 1993) , 中心動脈ステイフネスを増加させることが確認されている (Pratley et al. 1994) . 近年では, この交感神経活動の変化が中～高強度 RT による中心動脈ステイフネスの増加およびコンプライアンスの低下に関与している可能性が示唆されている (Okamoto et al. 2009b, Smith et al. 2015) . Smith ら (2015) は RT 鍛錬者と持久系鍛錬者の筋交感神経活動および中心動脈ステイフネスを比較し, RT 鍛錬者ではともに持久系鍛錬者よりも増大していることを明らかにした. また, この研究では筋交感神経活動と中心動脈ステイフネスに有意な正の相関関係を認めている.

さらに, Okamoto ら (2009b) は上肢のみの RT 介入実験を行い, 介入後に血中ノルエピネフリン (NE) 濃度および中心動脈ステイフネスが増加したが, 下肢のみの RT では血中 NE 濃度および中心動脈ステイフネスが変化しなかったことを報告している. この結果には同一強度で上肢と下肢で筋力を発揮させた際に, 動員される筋量が異なっていたことが影響したと考えられる. そして, この研究では血中 NE 濃度と中心動脈ステイフネスとの間に有意な正の相関関係を認めている. 血中 NE 濃度は交感神経活動を反映していることから (Seals & Victor 1991) , RT が交感神経活動を増加させ, その増加が中心動脈ステイフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こしたと考えられる.

その他の要因として, 中～高強度のレジスタンス運動時の血圧上昇が関与しているとの考えもある (Miyachi et al. 2004 & 2013) . 中～高強度のレジスタンス運動中には血圧が 320/250 mmHg 程度まで上昇することが報告されており (MacDougall et al. 1985) , 中～高強度の RT ではこの急激な昇圧が慢性的に引き起こされるため, この刺激に対する負荷耐性



を備えなければならない。その結果、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下がもたらされると考えられている (Miyachi et al. 2004, 2013)。実際に、先行研究において、一過性 RT 時の昇圧が大きい者ほど、介入後の中心動脈コンプライアンスの低下が大きいことが報告されている (Ozaki et al. 2013)。以上のことから、筋交感神経活動および一過性 RT 時の過度な血圧上昇が、RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下に関与するものと考えられる。

以上のように、RT が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こすことがはじめて報告されてから約 20 年になり、その間に多くの研究グループがそのメカニズムや予防改善策を明らかにしてきた (Kawano et al. 2006 & 2008, Okamoto et al. 2009a & 2009b, Ozaki et al. 2013, Smith et al. 2015)。しかし、この RT に伴う中心動脈の適応が加齢や疾患に伴う中心動脈の適応と同様にその機能を減弱させ、様々な負の影響を及ぼすのか否かという本質的な検討はほとんどなされていない。先に述べたように、中心動脈には血液を運搬する「導管としての機能」および血流の拍動性成分を減弱させる「拍動緩衝としての機能」を有している。脳はこれらの中心動脈機能の恩恵を大きく受けている臓器の 1 つであり、我々が日々の生活を正常に送るために最も重要な臓器である。そこで、本研究では脳血流動態に着目し、RT に伴う中心動脈の適応がどのような影響を及ぼしているのかという点を検討した。

## 2-5 一過性レジスタンス運動に伴う脳血流動態の適応

レジスタンス運動を行った際の脳血流量の検討は数少ないのが現状である。レジスタンス運動による脳血流動態の応答を最初に検討したのは、2000 年の Dickerman らの研究である。この研究はウェイトリフティング中にブラックアウトする原因として、脳血流量の減少が関与しているという仮説のもと検討が行われた。その結果、挙上時に著しく脳血流量が低下していることが明らかになった。これは、バルサルバ効果による静脈還流量の低下が心拍出量を低下させたことにより生じたとの考察がなされている。また、Sato ら (2010)

は静的な肘屈曲運動を 80%MVC で 15 秒間、通常呼吸、無呼吸、運動前過換気の 3 条件にて検討した。その結果、通常呼吸条件においても脳血流量が低下していることを明らかにした。この研究では  $P_{ET}CO_2$  の測定も行っており、通常呼吸条件において  $P_{ET}CO_2$  が低下していることも明らかになっている。これらの研究結果から、静的な高強度レジスタンス運動では  $CO_2$  の変動も MCA  $V$  の低下に関与していることを明らかにした。しかしながら、動的なレジスタンス運動では、座位での膝屈曲運動を 80-90%1RM の負荷で 8 回挙上したところ MCA  $V$  が増加することや、立位でのスクワット運動を 90%1RM で 6 回反復した際には MCA  $V$  が低下あるいは、変化しないという報告がなされている。これらのことから、高強度レジスタンス運動では、収縮様式、運動種目、姿勢等の違いによって脳血流量の応答が異なり、一致した見解が得られていないのが現状である。

また、これまでの一過性の高強度レジスタンス運動が脳血流量の応答に及ぼす影響を検討した研究では、局所的なレジスタンス運動による検討しかなされていない。さらに、これまでレジスタンス運動による脳血流量の応答は MCA  $V_{mean}$  でしか検討がなされておらず、全身性の高強度レジスタンス運動を行った際の脳血流量の応答を血流速度だけではなく血流量で検討する必要がある。

## 2-6 習慣的な RT に伴う脳血流動態の適応

習慣的な RT に対する脳血流動態の変化を報告したエビデンスは 1 編のみである (Jung et al. 2012)。この研究では、週 3 回の頻度で 8 週間の RT を行わせたが脳血流拍動性は変化しないことを報告している。しかしながら、その研究では RT に伴う中心動脈の適応については検討しておらず、脳血流拍動性が変化しなかった要因について言及することは不可能である。そこで、本研究では、横断および縦断研究モデルを用いて、RT に伴う中心動脈の適応が脳血流動態に及ぼす影響を検討することとした。

### 第 3 章 一過性の高強度レジスタンス運動に伴う中心動脈機能の低下が脳血流量に及ぼす影響（実験 1）

#### 3-1 緒言

中心動脈の硬化度（動脈スティフネス）の増加および伸展性（コンプライアンス）の低下は心血管疾患リスクの増大と密接に関連している（Arnet et al. 1994, Blacher et al. 1999, Sutton-tyrrell et al. 2005）。また、疾患との関連だけではなく、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は臓器への血液灌流を低下させることが明らかになっている（Cusma-Piccione et al. 2014, Tarumi et al. 2014）。心臓から臓器へ血液を送る際に、動脈は心臓収縮期に拡張して血液を貯留し、心臓拡張期に大量の血液を臓器に送り出す。しかし、動脈スティフネスが増加することによって、動脈が拡張しにくくなり、心臓拡張期に十分な血液を臓器に送り出すことができなくなるため、結果として、臓器への血流量が低下する。

実際に、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量を低下させることも報告されている（Kielstein et al. 2006, Tarumi et al. 2014）。脳血流量は生命の維持に必要不可欠であることは周知の事実であるが、近年では認知機能の変化にも大きな役割を担っていることが Marshall ら（2001）や Lucas ら（2012）の研究から明らかになっており、脳血流量を維持することの重要性が示されている。

中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスは運動によっても変化することが知られている。全身性の有酸素性運動は中心動脈スティフネスを低下させ、コンプライアンスを向上させる（Seo et al. 2013）とともに、脳血流量を増加させることが確認されている（Smith et al. 2010）。一方、全身性の高強度レジスタンス運動は有酸素性運動とは異なり、中心動脈スティフネスを増加させ、コンプライアンスを低下させることが報告されている（DeVan et al. 2005）。この中心動脈機能の低下はレジスタンス運動時に生じる急激な血圧上昇に耐えるための応答であるという見方がある（Miyachi et al. 2004）。しかし、中心動脈スティフ

ネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量を低下させる要因となるのであれば、高強度レジスタンス運動は脳血流量を低下させると考えられる。しかし、高強度レジスタンス運動による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量に及ぼす影響は明らかになっていない。

脳血流量へ及ぼす様々な運動の影響を検討したこれまでの多くの研究では、MCA  $V$ が脳血流量の評価法として用いられている (Edwards et al. 2002, Koch et al. 2005)。MCA  $V$ は脳血流量を反映する有用な指標ではあるものの、その前提にはMCAの血管径が様々な生理刺激によって変化しないことが挙げられている (Serrador et al, 2000)。しかし、最近の研究では、ハンドグリップ運動によりMCAの血管径が縮小することが報告されている (Verbree et al. 2016)。それゆえ、運動による脳血流応答を検討する際には、MCA  $V$ のような血流速度のみを評価するだけでは不十分である可能性がある。

そこで、本研究では内頸動脈 (Internal Carotid Artery : ICA) および椎骨動脈 (Vertebral Artery : VA) に着目した。ICA および VA は脳へ血液を供給する動脈であり、超音波画像診断装置のBモードおよびDoppler法を用いることで、この2本の動脈における血流速度だけでなく、血管径を考慮した血流量を算出するとともに、総脳血流量 (global CBF: gCBF) を評価することができる (Schoning et al. 1994, Scheel et al. 2000, Sato et al. 2011)。

以上のことから、本研究の目的は上記の評価方法を用いて、全身性の高強度レジスタンス運動による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量へ及ぼす影響を明らかにすることと、運動による動脈スティフネスの変動と脳血流量の応答との関連性について検討することである。

本研究では、全身性の高強度レジスタンス運動による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は脳血流量を低下させると仮説を立てた。

### 3-2 方法

被験者

被験者は健康な成人男性 8 名（年齢  $22.3 \pm 0.9$  歳，身長  $171.8 \pm 3.5$ cm，体重  $64.4 \pm 6.7$ kg，体脂肪率  $13.2 \pm 2.7\%$ ，BMI  $21.8 \pm 1.8$ ）であった。被験者は，実験の前に実験の目的，意義，方法および予想される危険性について十分に説明を受けた後，同意書に署名したうえで実験に参加した。本実験の実施前には，スクリーニングテスト（身長，体重，体脂肪率，血圧および質問票による既往歴と症状の調査）を行い，健康面に問題がないことを確認したうえで，本実験における運動強度を決定するための最大挙上重量（1RM）の測定を行った。なお，本研究は，早稲田大学の「人を対象とする研究に関する倫理委員会」の承認を得て実施された（承認番号：2015-173）。

#### 最大挙上重量（One Repetition maximum：1RM）の測定

本実験での運動負荷強度を決定するために，実験室において 1RM の測定を行った。運動種目は，ベンチプレス，アームカール，ショルダープレス，バーベルロウ，スクワットであった。1RM は，被験者が 2 回以上行えるうちは漸増的に負荷を上げ，1 回限りを完全に挙上できた重量とした。測定時のセット間および種目間の休息は 1 分間とした。

#### 本実験プロトコール

本実験は，1RM 測定から 1 週間以上の間隔を空けて行った。本実験では，高強度レジスタンス運動（HRE 試行），低強度レジスタンス運動（LRE 試行），有酸素性運動（AE 試行）の 3 試行をクロスオーバー法にて行い，試行間には 1 週間のインターバルを設けた。HRE 試行では 75%1RM の強度で 1 セットにつき 10 回反復し，ベンチプレス，バーベルロウ，スクワットについては 4 セットを，アームカール，ショルダープレスについては 3 セットを行わせた。LRE 試行では，50%1RM の強度で HRE 試行と同じ反復回数およびセット数を行った。HRE 試行および LRE 試行におけるセット間と種目間の休息は 1 分間とした。一方，AE 試行ではカルボーネン法にて求めた心拍予備能（Heart Rate Reserve：HRR）の 60% の強度でのペダリングを 60rpm の頻度で 30 分間行わせた。

被験者は実験室において、仰臥位安静にて 20 分間経過後に、脳血流量と動脈スティフネスの測定を行った。安静時測定後、3 試行のいずれかの運動を約 30 分間行った。回復期測定では、運動終了直後および 10 分後に、脳血流量と動脈スティフネスの測定を行った。

## HR および上腕血圧測定

心拍数 (HR) は双極誘導法により、上腕の動脈血圧はトノメトリー法を用いて血圧脈波測定装置 (オムロンコーリン社製) にてそれぞれ測定を行った。

## 脳血流量測定

ICA および VA の血管径と血流速度を、12MHz の超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した。B モードにて、ICA は分岐部から末梢側へ 1.0~1.5cm の位置を、VA は椎骨 C3 と鎖骨下動脈の間を縦断画像にて描写した。約 10 拍分の連続画像を取り込み、その後、画像解析ソフト (NIH image1.63) を用いて、1 拍ごとの収縮期血管径および拡張期血管径を測定した。また、血流速度は右側の ICA および VA を超音波診断装置にて描写し、パルスウェーブドップラーモードにて約 10 拍分の血流波形の平均値として求めた。その後、得られた ICA および VA の収縮期血管径、拡張期血管径、平均血流速度を以下の式に代入して血流量を算出した (Sato et al. 2011, Scheel et al. 2000, Schoning et al. 1994) 。

$$\text{平均血管径} = (\text{収縮期血管径} \times 1/3) + (\text{拡張期血管径} \times 2/3)$$

$$\text{血流量} = \text{平均血流速度} \times (\pi \times (\text{平均血管径}/2)^2) \times 60$$

$$\text{総脳血流量} = (\text{ICA 血流量} + \text{VA 血流量}) \times 2$$

$$\text{脳血管コンダクタンス} = (\text{ICA 血流量} / \text{MAP})$$

## 動脈スティフネス、動脈コンプライアンスおよび頸動脈血圧の測定

動脈のスティフネスおよびコンプライアンスの指標として、 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを算出した。 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは総頸動脈の血管

径および血圧より求めた。総頸動脈の血管径は、12MHzの超音波画像診断装置（LOGIQ-e, GE Healthcare 社製）を用いて測定した。右総頸動脈の分岐から中枢へ 1.0~2.0cm の位置での縦断画像を描写した。10 拍以上の連続画像を取り込み、取り込んだ画像の 1 拍毎の最小血管内径および最大血管内径を算出し、それぞれ平均値を求め、総頸動脈の収縮期（sD）および拡張期内径（dD）とした。

総頸動脈の血圧は平圧脈圧法を用いて、右総頸動脈の圧波形より算出した。圧波形は総頸動脈から取得し、A/D 変換器（PowerLab、AD Instruments）を介してデータを取り込み、上腕の平均血圧（MAP）および拡張期血圧（DBP）を用いて補正した。そして、sD および dD、収縮期および拡張期血圧（Carotid SBP, DBP）から、先行研究と同様に以下の式によって総頸動脈の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを算出した (Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2008) .

$$\beta - \text{stiffness index} = \frac{\ln(\text{Carotid SBP/DBP})}{(sD-dD)/dD}$$

$$\text{Arterial compliance} = \frac{(sD-dD)/dD}{2(\text{Carotid SBP-DBP})} \pi dD^2$$

## 統計処理

値は全て平均±標準偏差で示した。繰り返しのある二元配置分散分析にて時間および試行の主効果を評価した。有意な主効果が得られた場合には、Bonferroni の事後検定により、各測定時点（安静時、運動直後、運動終了 10 分後）の比較を行った。また、総脳血流量と  $\beta$ -stiffness index との関連性はピアソンの相関係数を用いて検討した。有意水準は危険率 5% 未満とした。これらの統計解析は、SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows, IBM, Tokyo, Japan) を用いて行った。

### 3-3 結果

#### ICA, VA および総脳血流量と血管コンダクタンス

ICA, VA および総脳血流量は Figure 3-1 に示されている。ICA および総脳血流量は同様の応答を示し、総脳血流量を例にとると、AE 試行では運動直後および 10 分後に安静時と比べて有意に高い値を示した (Figure 3-1C)。対照的に、HRE 試行では運動直後および 10 分後に有意に低値であった。一方、LRE 試行では変化は認められなかった。また、AE 試行および LRE 試行では、運動直後と 10 分後において HRE 試行と比べて有意に高い値を示し、運動直後では AE 試行と LRE 試行の間にも有意差が認められた。血管コンダクタンスもこれらと同様の応答を示した。

VA 血流量については HRE 試行において運動直後および運動終了 10 分後に有意な低下が認められ、AE 試行では運動終了 10 分後に有意な増加が認められた。しかし、LRE 試行では有意な変化は認められなかった。また、運動直後および運動終了後に AE 試行と他の 2 試行に有意な差が認められた。

#### 上腕および総頸動脈血圧, HR, 動脈スティフネスおよび動脈コンプライアンス

上腕動脈血圧を Table 3-1 に示した。また、HR, 総頸動脈および脳血管コンダクタンスを Table 3-2 に記載した。HRE 試行における運動直後の Brachial PP は安静時に比べて有意に高値であった。Carotid SBP は HRE 試行において運動直後および 10 分後に有意に増加し、LRE 試行では運動直後に有意な増加が認められた。Carotid PP は HRE 試行において運動直後および 10 分後に安静時よりも有意に高い値を示した。Brachial SBP, DBP, MAP には運動前後および試行間で差は認められなかった。

全ての試行において、運動直後の HR は安静時よりも有意に増加した。また、運動終了 10 分後には HRE 試行でのみ安静時よりも有意に高い値を示した。さらに、運動終了 10 分後時点において、HRE 試行では AE 試行および LRE 試行よりも有意に高値であった。

$\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを Figure 3-2 (A) および (B) に示した。 $\beta$ -stiffness index は HRE 試行において運動直後および 10 分後に有意に増加した。一方で、AE 試行と LRE 試行では運動前後で変化は認められなかった。また、HRE 試行では運動直



後において AE 試行と比較して有意に高値を示し、運動終了 10 分後においては AE 試行および LRE 試行よりも有意に高値であった。動脈コンプライアンスは AE 試行および LRE 試行において運動前後で有意な変化が認められなかった。一方、HRE 試行においては、運動直後および運動終了 10 分後に安静時と比較して有意に低下した。そして、運動直後においては HRE 試行で AE 試行よりも有意に高値を示し、運動終了 10 分後では他の 2 試行よりも有意に高値を示した。

#### 脳血流量と $\beta$ -stiffness index との関連性

運動直後および 10 分後において総脳血流量と  $\beta$ -stiffness index との間には有意な負の相関関係が認められた（運動直後： $R = -0.61$ ,  $P < 0.05$ . 運動終了 10 分後： $R = -0.75$ ,  $P < 0.05$ )（Figure 3-3）。また、Figure 3-4 に示したように、総脳血流量と動脈コンプライアンスの間には有意な正の相関関係が認められた（運動直後： $R = 0.54$ ,  $P < 0.05$ . 運動終了 10 分後： $R = 0.67$ ,  $P < 0.05$ )。

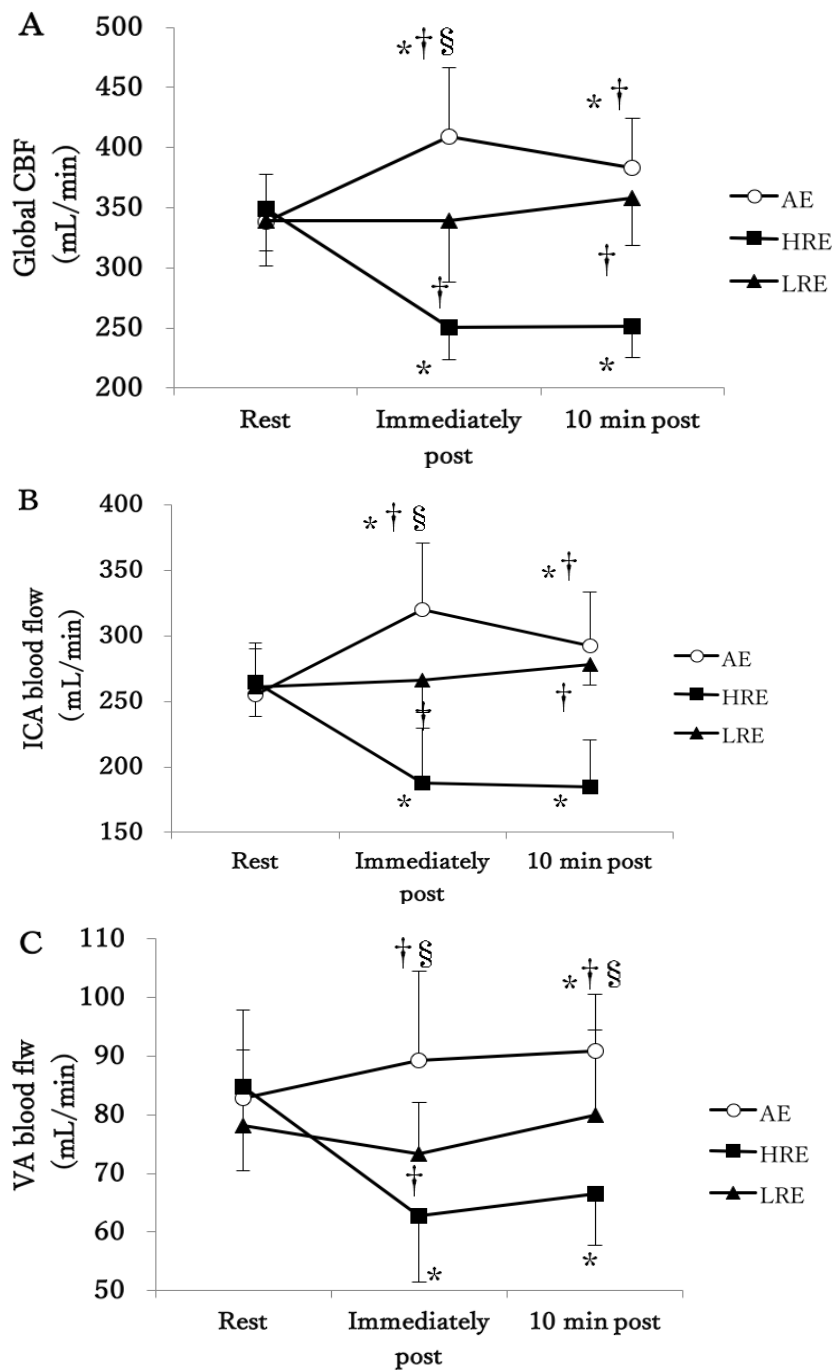


Figure 3-1. Changing Global CBF (A), ICA blood flow (B), VA blood flow (C) at rest, immediately and 10 min post in AE, HRE, LRE.

Data are mean±SD: \*<0.05 vs rest, †<0.05 vs HRE, §<0.05 vs LRE

AE; Aerobic Exercise, HRE; High-intensity Resistance Exercise, LRE; Low-intensity Resistance Exercise, ICA; Internal Carotid Artery, VA; Vertebral Artery.

Table 3-1. Brachial BP response at rest and Immediately post and 10 min post.

	<b>AE</b>	<b>HRE</b>	<b>LRE</b>
<b>Brachial SBP (mmHg)</b>			
<b>Rest</b>	109±9	107±8	108±10
<b>immediately post</b>	109±12	112±10	111±10
<b>10 min post</b>	107±10	108±8	109±11
<b>Brachial DBP (mmHg)</b>			
<b>Rest</b>	57±7	57±7	57±7
<b>immediately post</b>	58±8	55±4	59±8
<b>10 min post</b>	57±6	54±5	56±6
<b>Brachial MAP (mmHg)</b>			
<b>Rest</b>	79±7	77±7	78±8
<b>immediately post</b>	80±11	81±7	82±10
<b>10 min post</b>	78±8	78±6	79±8
<b>Brachial PP (mmHg)</b>			
<b>rest</b>	52±11	50±5	51±8
<b>immediately post</b>	51±7	57±8*	52±6
<b>10 min post</b>	50±6	55±6	54±9

Data are mean±SD: \*<0.05 vs rest.

AE; Aerobic exercise, HRE; High-intensity resistance exercise, LRE; Low-intensity resistance exercise, SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure, MAP; Mean arterial pressure, PP; Pulse pressure.

Table 3-2. HR, Carotid BP, cerebrovascular conductance index response at rest, Immediately and 10min post.

	<b>AE</b>	<b>HRE</b>	<b>LRE</b>
<b>HR (bpm)</b>			
rest	59±11	59±14	58±9
immediately post	72±11*	88±17*	78±12*
10 min post	64±9†	80±17*§	69±16
<b>Carotid SBP (mmHg)</b>			
rest	103±8	104±10	106±8
immediately post	107±21	118±11*	114±10*
10 min post	109±16	116±10*	114±7
<b>Carotid PP (mmHg)</b>			
Rest	47±10	47±10	49±10
immediately post	48±16	62±10*	55±10
10 min post	52±13	62±8*	58±9
<b>Cerebrovascular conductance index (mL/min/min)</b>			
rest	3.2±0.2	3.5±0.2	3.4±0.3
immediately post	4.1±0.3*†§	2.3±0.1*	3.3±0.3†
10 min post	3.8±0.1*†	2.4±0.1*	3.5±0.2†

Data are mean±SD: \*<0.05 vs rest, †<0.05 vs HRE, §<0.05 vs LRE.

AE; Aerobic exercise, HRE; High-intensity resistance exercise, LRE; Low-intensity resistance exercise, HR; Heart rate, SBP; Systolic blood pressure, PP; Pulse pressure.

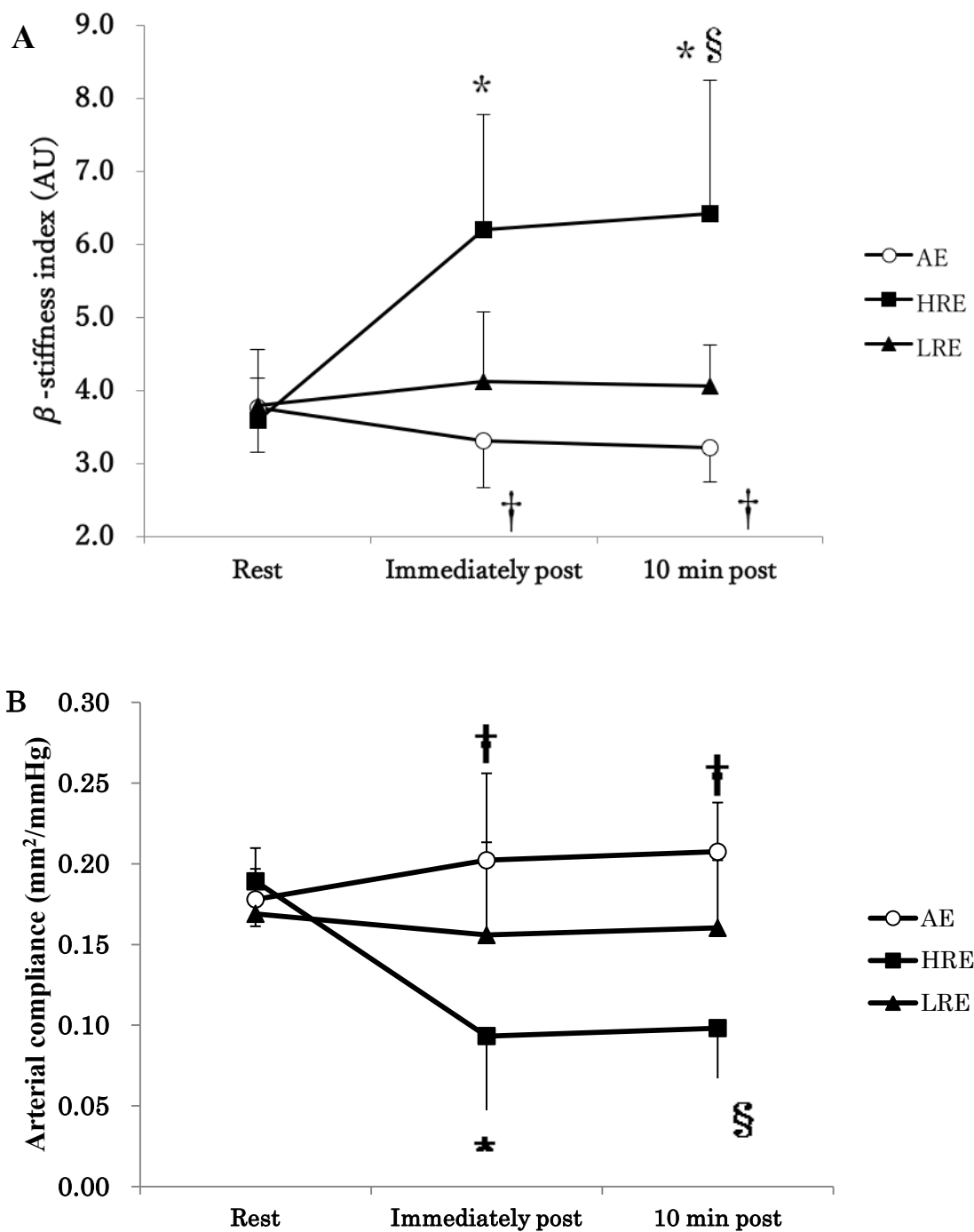


Figure 3-2. Changing  $\beta$ -stiffness index (A), arterial compliance (B) at rest, immediately and 10 min post in AE, HRE and LRE.

Data are mean $\pm$ SD: \* $<0.05$  vs rest, † $<0.05$  vs HRE, § $<0.05$  vs LRE

AE; Aerobic exercise, HRE; High-intensity resistance exercise, LRE; Low-intensity resistance exercise.

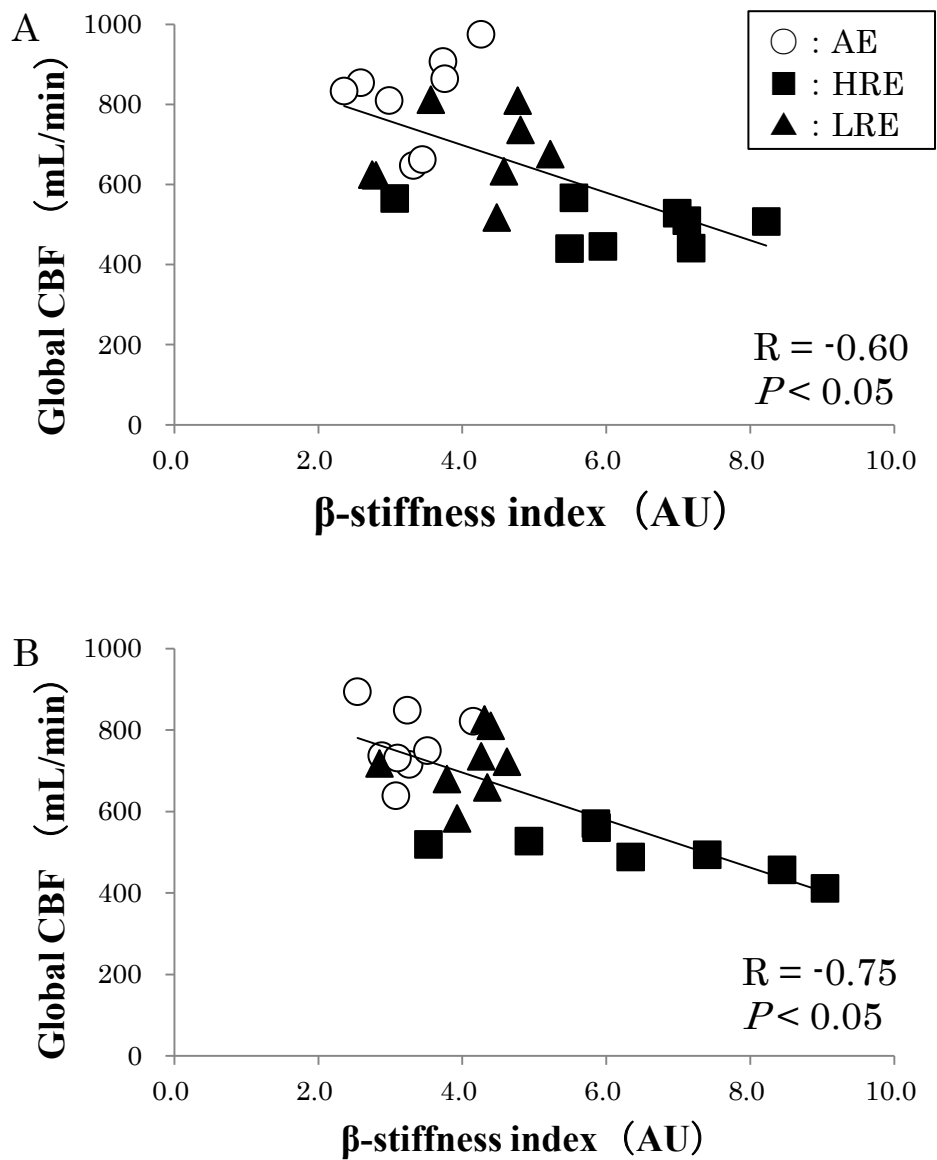


Figure 3-3. Association between Global CBF and  $\beta$ -stiffness index at immediately (A) and 10 min post (B).

Circles (○); Aerobic exercise, quadrangle (■); High-intensity resistance exercise, triangle (▲); Low-intensity resistance exercise.

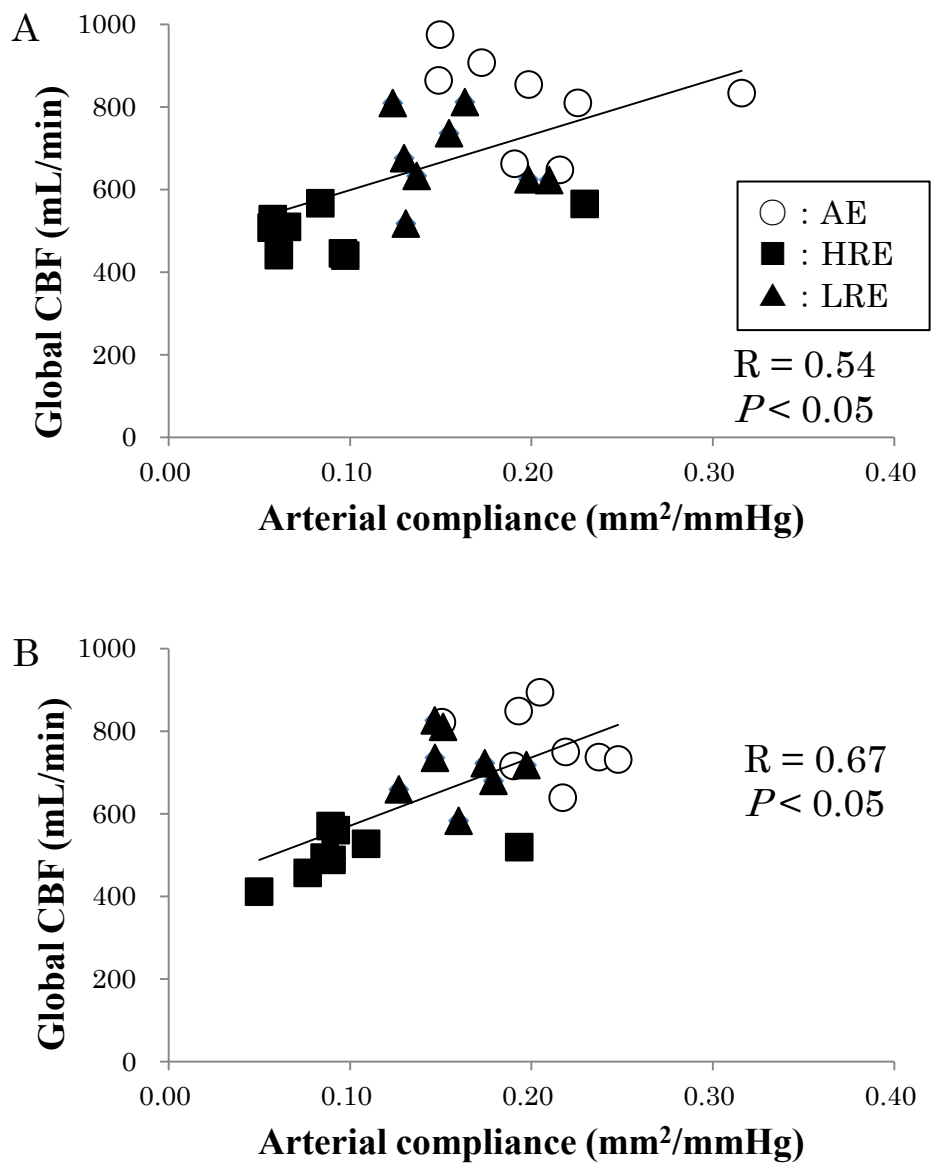


Figure 3-4. Association between Global CBF and Arterial compliance at immediately (A) and 10 min post (B).

Circles (○); Aerobic exercise, quadrangle (■); High-intensity resistance exercise, triangle (▲); Low-intensity resistance exercise.

### 3-4 考察

本研究では、全身性の高強度レジスタンス運動による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量へ及ぼす影響、および運動による中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの変動と脳血流量の応答との関連性について検討した。その結果、高強度レジスタンス運動は中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こし、脳血流量を低下させること、および、運動直後後と運動終了 10 分後において中心動脈機能と脳血流量との間には相関関係があることが明らかになった。本研究は、全身性の高強度レジスタンス運動による中心動脈機能の低下が脳血流量を低下させることを明らかにした最初の論文である。

#### 脳血流量と動脈スティフネス

HRE 試行では安静時と比較して運動直後および 10 分後の総脳血流量は有意に低下し、AE 試行では安静時と比較して有意に増加した。一方、LRE 試行では運動後に変化がみられなかった。本結果は運動様式および運動強度の違いが脳血流量に異なる応答を生じさせることを示している。

HRE 試行における総脳血流量の低下には中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が関与していると考えられる。動脈は心臓収縮期に拡張することで、血液を貯留し、拡張期に大量の血液を臓器に送り出す。しかし、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が生じることによって、動脈の拡張が不十分となり、拡張期に血液を十分に送り出すことができなくなるため、臓器への血流量は低下することが示唆されている (Cusma-Piccione et al. 2014, Tarumi et al. 2014)。実際に、先行研究では、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流量を低下させることが報告されている (Kielstein et al. 2006, Tarumi et al. 2014)。

Kielstein ら (2006) は NO 産生を低下させる非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の静注によって動脈スティフネスを増加させた際に、同時に脳血流量が低下することを観察し



た。この結果から、著者らは血管内皮機能の低下に伴う動脈スティフネスの増加が脳血流量の低下を引き起こすと考察している。本研究においても高強度レジスタンス運動による血管内皮機能の低下が動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こし、その結果、脳血流量を低下させたものと考えられる。しかし、本研究では血管内皮機能の評価していないため、このことは本研究の限界点である。

中心動脈機能の指標である  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは、AE 試行および LRE 試行では変化がみられなかった。一方、HRE 試行の  $\beta$ -stiffness index は安静時と比較して運動直後および 10 分後に有意な増加を示していた。対照的に、HRE 試行での動脈コンプライアンスは運動直後および 10 分後に安静時よりも有意に低下した。中心動脈機能の変化は血管構造 (Gomez-Marcos et al. 2011) および血管機能の変化により生じる (Maeda et al. 2001, Choi et al. 2016)。先行研究において、習慣的な運動では血管構造および血管機能の両方に影響して、中心動脈機能を変化させることが報告されている (Spence et al. 2013)。

一方、一過性の運動では、血管構造の変化は認められないが (Liu et al. 2015)、血流依存性血管拡張 (Flow Mediated Diameter : FMD) の増減といった血管内皮機能の変化によって、中心動脈機能が変わることが報告されている (Choi et al. 2016, Zhu et al. 2010)。このように、一過性の運動における中心動脈機能の変化は血管機能の変化によるものであり、本研究における HRE 試行での中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下にも血管内皮機能の変化が関与していると考えられる。DeVan ら (2005) は高強度レジスタンス運動直後に、Lefferts ら (2014) は終了 10 分後に中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を確認しており、本研究はこれらの先行研究を支持する結果であった。

これらの中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下には血管内皮機能の低下とともに交感神経活動の増加が関連していると考えられる。血管内皮は必ずり応力の増加に応じて一酸化窒素合成酵素を活性化し、一酸化窒素 (NO) を産生する。そして、産生された NO はサイクリック GMP を介して血管平滑筋を弛緩させ、結果的に動脈を拡張させる。先行研究では、血管内皮機能の低下が中心動脈スティフネスの増加およびコンプラ

イオンスの低下を引き起こすことが報告されている (Soltesz et al. 2009) . 正常に血管内皮機能が保たれている場合には, NO の産生および利用能が高く, 血管内皮機能が低下している場合には, NO の産生および利用能が低下する (Casey et al. 2007) .

Choi ら (2016) は若年成人男性を対象に, 高強度レジスタンス運動を行わせ, 血管内皮機能の低下に伴って動脈スティフネスが増加することを明らかにした. また, 高強度レジスタンス運動を行った際には NO の産生に変化はみられなかったとの報告もなされている (Alvasres et al. 2012) . したがって, 中心動脈機能の低下の主な要因として, NO の利用能の低下が影響していたと考えられる. 先行研究では高強度レジスタンス運動により血中の酸化ストレスが増加することが報告されている (Goldfarb et al. 2005) . 酸化ストレスは NO の利用能を大幅に低下させる (Rubanyi et al. 1985) . 以上のことから, 高強度レジスタンス運動による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下には, NO の利用能の低下がより大きく影響している可能性が高いと考えられる.

DeVan ら (2005) は, 高強度レジスタンス運動後が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスを低下させる要因として, 交感神経活動の増加を挙げている. これまでに, 交感神経活動の増加は血管収縮を引き起こし, 中心動脈スティフネスを増加させ, コンプライアンスを低下させることが報告されている (Smith et al. 2015) . 一方, 交感神経活動が高強度レジスタンス運動後に増大したとの報告がみられる (Herffernan et al. 2008, Kingsley et al. 2009 & 2014) . これらのことから, 高強度レジスタンス運動による交感神経活動の増加が, 中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下に関与していたものと推察される.

本研究において, LRE 試行および AE 試行では中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を生じさせず, HRE 試行との間に有意な差が生じた. その要因として血管内皮機能および交感神経活動の変化の程度が関与していたと考えられる. 先述したように, 高強度レジスタンス運動は血管内皮機能を低下させるが, 低強度レジスタンス運動および有酸素性運動は血管内皮機能を向上あるいは低下させないことが報告されている

(Okamoto et al. 2009a, Kingwell et al. 1997) . 交感神経活動は運動強度の上昇に伴い増大すること (Saito et al. 1993) や、低強度レジスタンス運動では高強度レジスタンス運動ほど上昇しないことが知られている (Okamoto et al. 2009a) . さらに、有酸素性運動においても交感神経活動は増加するものの、運動終了後には短時間で安静時と同程度までに減少することが報告されている (Ray et al. 2010) . このように、各運動時における中心動脈機能の応答の違いは、血管内皮機能と交感神経活動の亢進の程度によると考えられる.

### 中心動脈機能と脳血流量との関連性

本研究では運動による中心動脈機能の変化に着目し、その応答に伴って脳血流量も変化するか否かを検討した. そして、安静時の中心動脈機能と脳血流量との関係 (Tarumi et al. 2014) と同様に、運動後にも相関関係があることを明らかにした. このことは、運動による中心動脈機能の変化が脳血流量を増減させる一因となることを示唆する. 一方で、脳血流量と中心動脈機能との相関関係において、HRE 試行では中心動脈機能が大きく変動しているのに対して、脳血流量はほぼ一定であったことや、AE 試行では中心動脈機能に変化が認められなかったにも拘わらず、脳血流量は増加したことが観察された. これらのことから、脳血流量の増減には中心動脈機能が関連しているものの、他の要因も関与している可能性が考えられる.

その要因として  $PaCO_2$  の低下に伴う血管コンダクタンスの低下が考えられる.  $CO_2$  は強力な脳血管拡張物質であり、 $PaCO_2$  の増加によって血管コンダクタンスが上昇し、脳血流量を増加させる (Kety & Schmidt 1948) ことや、 $PaCO_2$  の低下は脳血管収縮を引き起こし、血管コンダクタンスを低下させ、結果として脳血流量を低下させることが報告されている (Sato et al. 2012) . 本研究では  $PaCO_2$  の測定を行っていないが、高強度レジスタンス運動直後では過換気が生じ、 $P_{ET}CO_2$  が低下することが知られている (Hackett et al. 2012) . HRE 試行では運動直後に  $PaCO_2$  の低下が生じ、脳血流量を低下させた可能性が考えられる.

一方、高強度レジスタンス運動終了 10 分後の  $PaCO_2$  については検討がなされていない

め、運動終了 10 分後の脳血流量の低下にも  $PaCO_2$  が関与していたか否かは明らかではない。しかし、高強度レジスタンス運動では血中乳酸濃度が 10mmol を上回ることが報告されており (Gonzalez et al. 2015) , その際には重炭酸緩衝系の働きにより呼気から  $CO_2$  が過剰に排出される。このことにより  $PaCO_2$  が低下し、結果として脳血流量の低下に寄与していた可能性も考えられる。しかし、本研究では  $PaCO_2$  を測定していないため、今後、高強度レジスタンス運動終了 10 分後の  $PaCO_2$  がどのような応答を示しているのかを確認する必要がある。

高強度レジスタンス運動が脳血流量を低下させる他の要因として、骨格筋内への水分の移行に伴う血漿量の減少が考えられる。先行研究では、レジスタンス運動を行った後には骨格筋内に水分が移行し、血漿量が 22%低下したことが報告されている (Ploutz-Snyder LL et al. 1995) 。しかし、本研究ではレジスタンス運動後に骨格筋へ水分が移行したことや血漿量が低下したことを確認していないため、このことが影響したか否かについても明らかではない。

AE 試行では運動直後および 10 分後の総脳血流量が、安静時に比べて有意に増加した。先行研究において、中等度での有酸素性運動終了から 20 分後の時点まで、脳血流量が安静時と比較して有意に増加していたことが確認されている (Smith et al. 2010) 。本研究では運動終了 10 分後までの測定であったが、先行研究と同様の結果であったと言える。有酸素性運動後の脳血流量の増加には NO の産生および利用能の増大が影響していることが示唆されている (Faraci and Brian. 1994) 。また、動物実験では、有酸素性運動により脳内の NO 合成が増加し、それに伴い脳血流量が増加することが報告されている (Gertz et al. 2006) 。しかし、本研究において、AE 試行では中心動脈機能に変化していなかったことから、NO の産生および利用能は変化していなかったものと推察される。

したがって、AE 試行における脳血流量の増加にはこれ以外の要因を考慮することが必要である。AE 試行における血管コンダクタンスは、運動直後および 10 分後に増加しており、このことが脳血流量の増加に寄与した可能性がある。先行研究では、 $P_{Et}CO_2$  が運動直後も

安静時よりも高い状態であることが報告されている (Kampus et al. 2013) . 本研究においても運動直後に  $P_{ET}CO_2$  が高かった可能性があり, そのことが血管コンダクタンスを増加させ, 脳血流量の増加に寄与したものと思われる. 一方, 運動 10 分後では  $P_{ET}CO_2$  が安静時と同程度になっているとの報告もあることから (Yano et al. 2014) , 10 分後においても脳血流量が増加していた要因を本研究では明らかにすることはできない. また, 血管コンダクタンスは中心動脈機能の影響を受けることが報告されており (Robertson et al. 2010, Jaruchart et al. 2016) , 中心動脈機能に変化せずに血管コンダクタンスが変化した機序を説明することも困難である.

### 本研究の限界

本研究では運動前後の中心動脈機能および脳血流量の変化を検討したが, いかなる機序によりそれらが変化したのかを明らかにすることはできなかった. 特に高強度レジスタンス運動において, 中心動脈機能には血管内皮機能および交感神経活動が関与し, 脳血流量には中心動脈機能が影響していたと思われるが, その他の要因として,  $PaCO_2$ , 骨格筋内への水分の移行が関与していた可能性も考えられる. 今後はこれらの関与についての検討が必要であろう.

また, 本研究では, 一過性のレジスタンス運動による影響を検討したが, それを長期的に行った際に, 安静時の脳血流量がどのような影響を受けるかは明らかではない. 動脈ステイフネスが増加しているレジスタンス運動鍛練者と非鍛練者の安静時における脳血流量を比較検討することや, レジスタンストレーニング介入にて中心動脈機能が低下した際の, 安静時の脳血流量がどのような応答を示すかを検討することが必要である.

### 3-5 結論

本研究により, 一過性の全身性高強度レジスタンス運動が脳血流量を低下させることを明らかにした. また, 運動後の脳血流量と中心動脈機能との間には有意な相関関係が認め

られた。これらの結果は、一過性の全身性高強度レジスタンス運動により脳血流量は低下し、その要因には中心動脈機能の低下が関与していることを示唆している。

## 第 4 章 レジスタンストレーニングに伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響～縦断研究～（実験 2）

### 4-1 緒言

脳血流拍動性の増大は脳血管疾患の独立した危険因子であり（Rowe 1987），認知機能の低下をはじめとした脳機能低下を惹起する（Scuteri & Wang 2014）．血流の拍動性成分は中心動脈にて緩衝されることが報告されており（O'Rourke & Safar 2005），これまでに中心動脈の拍動緩衝能と脳血流拍動性との関連性が検討されてきた（Tarumi et al. 2014）．しかし近年，中心動脈だけではなく末梢動脈でも血流の拍動性成分を緩衝しており，脳血流拍動性の低下に貢献することが明らかになりつつある（Zarrinkoob et al. 2016）．先行研究では，加齢や疾病により脳血流拍動性が増大することが報告されており（Tarumi et al. 2014, Webb et al. 2012, Zarrinkoob et al. 2016），その要因として中心動脈および末梢動脈の拍動緩衝能の低下が挙げられている（Hirata et al. 2006, Wohlfahrt et al. 2014, Zarrinkoob et al. 2016）．したがって，血流の拍動緩衝能を検討する際には中心動脈だけではなく，末梢動脈にも着目する必要がある．

レジスタンストレーニング（RT）は筋量および筋力の増大をはじめとした様々な有効性を有し，広く推奨されている（American college of sports medicine 2009）．一方，長期間 RT を実施している鍛錬者（RT 鍛錬者）では同年代の非鍛錬者と比較して中心動脈の拍動緩衝能が低く，末梢動脈の拍動緩衝能は同程度であることが報告されている（Miyachi et al. 2003）．このことから，RT 鍛錬者では非鍛錬者よりも脳血流拍動性が高くなっていると予想される．

また，いくつかの研究では非鍛錬者が短期間の RT を実施すると，中心動脈の拍動緩衝能を低下させることが報告されている（Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2006, Collier et al. 2008）．したがって，短期間の RT 介入は脳血流拍動性の増大を引き起こす可能性がある

考えられる。しかし、Jung ら (2012) は、短期間の RT 介入では脳血流拍動性は増大しなかったことを報告している。この研究では、RT 前後での脳血流拍動性は測定されているものの、脳血流拍動性が変化しなかったメカニズムについては明らかとしていない。考えられるメカニズムとしては、短期間の RT に伴う末梢動脈での拍動緩衝能の適応が挙げられる。実際に、短期間の RT は末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが示唆されている (Beck et al. 2013, Spence et al. 2013) 。つまり、短期間の RT では中心動脈の拍動緩衝能の低下に対して末梢動脈が代償的に機能適応し、微小血管への物理的な負荷を軽減していることが考えられる。しかし、我々の知る限り、短期間の RT に伴う中心動脈の拍動緩衝能の低下を末梢動脈が補っていることを明らかにした研究は存在しない。

そこで、本研究の目的は、短期間の RT による中心動脈および末梢動脈の適応が脳血流拍動性に及ぼす影響を検討することとした。

## 4-2 方法

### 被験者

被験者は健常な成人男性 20 名 (RT 群 10 名,  $21 \pm 1$  years; and CON 群 10 名,  $23 \pm 1$  years) であった。全ての被験者は正常血圧を有し、喫煙習慣がなく、習慣的に RT を実施していない者であった。被験者は実験の前に実験の目的、意義、方法および予想される危険性について十分に説明を受けた後、同意書に署名したうえで実験に参加した。本実験の実施前には、スクリーニングテスト (身長、体重、体脂肪率および質問票による既往歴と症状の調査) を行い、健康面に問題がないことを確認した。なお、本研究は、早稲田大学の「人を対象とする研究に関する倫理委員会」の承認を得て実施された (承認番号: 2016-170) 。

### 測定プロトコール

測定は介入前および介入 8 週間後に行われた。全ての被験者は 3 時間以内の食事および 12 時間以内のカフェイン摂取を控えた状態で来室した。また、一過性運動の影響を避ける



ために、測定前には最低でも 48 時間以上は運動しないように指示した。

全ての被験者は温度および湿度を統制した実験室 (23°C, 50%) にて 15 分間の仰臥位安静を保った後に、上腕および総頸動脈血圧、総頸動脈径、脳血流動態、呼気ガスの測定を受けた。

## RT 介入方法

RT 群の被験者は監視下にて週 3 回の頻度で 8 週間の RT を行った。トレーニング内容は 75%1RM の強度で 1 セットにつき 10 回反復することとし、レッグプレス、ベンチプレスおよびベントオーバーローについては 4 セットを、ショルダープレスおよびアームカールについては 3 セットを行わせた。また、セット間および種目間の休息は 1 分間とした。

## 体組成

体組成は、InBody (InBody 720, InBody Japan 社製) を用いてインピーダンス法にて評価した。

## 筋力測定

1 回最大挙上重量 (1RM) の測定は低～中等度強度での 10 回程度のウォーミングアップの後に行った。介入群の 1RM については、レッグプレス、ベンチプレス、ベントオーバーロー、レッグエクステンション、ショルダープレスおよびアームカールの計 6 種目について RT 介入前後で測定された。また、CON 群では大筋群を用いるレッグプレス、ベンチプレス、ベントオーバーローの計 3 種目の 1RM を介入前後で測定した。

## HR および上腕血圧

心拍数 (HR) は双極誘導法により、上腕の動脈血圧はトノメトリー法を用いて血圧脈波測定装置 (オムロンコーリン社製) にてそれぞれ測定を行った。

## 中心動脈の拍動緩衝能および総頸動脈血圧

中心動脈の拍動緩衝能の指標として、総頸動脈の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスをそれぞれ算出した。 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは総頸動脈の血管径および血圧より求めた。総頸動脈の血管径は、10MHz の超音波画像診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した。右総頸動脈の分岐から中枢へ 1.0~2.0cm の位置での縦断画像を描写した。10 拍以上の連続画像を取り込み、取り込んだ画像の 1 拍毎の最小血管内径および最大血管内径を算出し、それぞれ平均値を求め、総頸動脈の収縮期 (sD) および拡張期内径 (dD) とした。

総頸動脈の血圧は平圧脈圧法を用いて、右総頸動脈の圧波形より算出した。圧波形は総頸動脈から取得し、A/D 変換器 (PowerLab、AD Instruments) を介してデータを取り込み、上腕の平均血圧 (MAP) および拡張期血圧 (DBP) を用いて補正した。そして、sD および dD、収縮期および拡張期血圧 (Carotid SBP, DBP) から、先行研究と同様に以下の式によって総頸動脈の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを算出した (Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2008) .

$$\beta - \text{stiffness index} = \frac{\ln (\text{Carotid SBP/DBP})}{(sD-dD)/dD}$$

$$\text{Arterial compliance} = \frac{(sD-dD)/dD}{2(\text{Carotid SBP-DBP})} \pi dD^2$$

## 総頸動脈内膜中膜複合体厚 (Carotid IMT)

Carotid IMT の測定は、10MHz のリニアトランスデューサーを備えた超音波画像診断装置 (LOGIQ-e、GE Healthcare 社製) によって得られた画像を用いて行われた。右総頸動脈の 10 拍以上の連続画像を取り込み、拡張期にて一時停止し、総頸動脈の分岐から中枢へ 1.0~2.0cm の位置で 10 カ所以上計測し、その平均値を算出した (Kawano et al. 2006, 2008) .

## 内頸動脈 (ICA) および椎骨動脈 (VA) の血流量

ICA および VA の血管径と血流速度を、10MHz のリニアトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した。B モードにて、ICA は分岐部から末梢側へ 1.0~1.5cm の位置で、VA は椎骨 C3 と鎖骨下動脈の間での縦断画像を B モードにて描写した。約 10 拍分の連続画像を取り込み、その後、画像解析ソフト (NIH image1.63) を用いて、1 拍ごとの収縮期血管径および拡張期血管径を測定した。また、血流速度は右側の ICA および VA を超音波診断装置にて描写し、パルスウェーブドップラーモードにて約 10 拍分の血流波形の平均値として求めた。その後、得られた ICA および VA の収縮期血管径、拡張期血管径および平均血流速度を以下の式に代入して血流量を算出した (Sato et al. 2011, Nakamura et al. 2018) 。

$$\text{平均血管径} = (\text{収縮期血管径} \times 1/3) + (\text{拡張期血管径} \times 2/3)$$

$$\text{血流量} = \text{平均血流速度} \times (\pi \times (\text{平均血管径}/2)^2) \times 60$$

$$\text{総脳血流量} = (\text{ICA 血流量} + \text{VA 血流量}) \times 2$$

## 中大脳動脈血流速度 (MCA $V$ ) と ICA および MCA の拍動性、末梢動脈の拍動緩衝能

MCA の平均血流速度および脳血流拍動性は、2.5MHz のセクタトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した (Sato et al. 2009) 。血流波形はプローブを右側頭部にあてカラードップラーモードにて MCA の位置を特定した後、パルスウェーブモードにて取得した。取得した血流波形から自動解析装置を用いて、MCA の平均血流速度 (MCA  $V_{\text{mean}}$ ) および脳血流拍動性の指標である拍動性指数 (PI) を算出した。また、ICA の PI は上述した方法にて血流波形を取得し、MCA の PI と同様に算出した (Zarrinkoob et al. 2016) 。さらに、末梢動脈の拍動緩衝能は ICA および MCA の PI を用いて以下の式より算出した (Zarrinkoob et al. 2016) 。

$$\text{Dampening factor} = \frac{\text{PI in ICA}}{\text{PI in MCA}}$$

### 一回拍出量 (SV)

SV は 2.5MHz のセクタトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した。また、測定様式はガイドラインに従って M モード心エコー法にて左心室の内腔径 (D) を計測するものであり (Cheitlin et al. 1997) , 左心室の収縮期および拡張期内腔径を用いて、以下の Teichholz 法にて左心室拡張末期容積 (LVEDV) および左心室収縮末期容積 (LVESV) を算出した (Teichholz et al. 1976) .

$$\text{Volume} = \frac{7D^3}{2.4+D}$$

$$\text{SV} = \text{LVEDV} - \text{LVESV}$$

### 動脈血中 CO<sub>2</sub> 分圧 (PaCO<sub>2</sub>)

被験者はエネルギー代謝分析器 (エアロモニタ AE-310s, ミナト医科学社製, 日本) を用いて呼気ガス測定を受けた。呼気ガス分析により、一回換気量、呼吸数および呼気終末二酸化炭素分圧 (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) を算出した。PaCO<sub>2</sub> は一回換気量、呼吸数および P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> より算出した (Jones et al. 1979) .

### 統計処理

値は全て平均±標準誤差で示した。繰り返しのある二元配置分散分析にて時間および試行の主効果を評価した。有意な主効果が得られた場合には、Bonferroni の事後検定により、各測定時点 (pre および post) の比較を行った。また、pre から post の変化率を  $\Delta$  とし、 $\Delta$ DF in cerebral artery と  $\Delta$ β-stiffness index および  $\Delta$ arterial compliance との関連性はピアソンの相関係数を用いて検討した。有意水準は危険率 5%未満とした。これらの統計解析は、SPSS (IBM SPSS Statistics 24.0 for Windows, IBM, Tokyo, Japan) を用いて行った。

### 4-3 結果

RT 群の 1 名および CON 群の 1 名は日程調整が困難となり、途中で脱落したために、介

入後の測定には両群ともに9名が参加した。

### 被験者の身体的特徴

被験者の身体的特徴は Table 4-1 に示されている。

体重、体脂肪率は両群ともに介入前後で有意な差は認められなかった。一方、RT 群では、介入後にレッグプレス、ベンチプレスおよびベントオーバーローの 1RM が介入前と比較して有意に増加した ( $P < 0.05$ )。

### 呼吸循環器パラメーターおよび脳血流パラメーター

呼吸循環器パラメーターは Table 4-2 に、また、脳血流パラメーターは Table 4-3 に示されている。

RT 群および CON 群の両群において、介入前後で全ての呼吸循環器パラメーターには有意な変化は認められなかった。また、ICA および VA の血流速度、血管径、血流量および総脳血流量、MCA  $V_{\text{mean}}$  も同様に両群ともに介入前後で有意な変化は観察されなかった。

### 中心動脈スティフネスおよびコンプライアンス

$\beta$ -stiffness index (A) および動脈コンプライアンス (B) は Figure 4-1 に示されている。

RT 群において、 $\beta$ -stiffness index はトレーニング前と比較して、トレーニング後に有意に増加していた ( $P < 0.05$ )。対照的に、動脈コンプライアンスは介入後にトレーニング前よりも有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。しかし、CON 群では  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスに介入前後で変化は認められなかった。

### ICA および MCA の血流拍動性、末梢動脈緩衝能

ICA (A) および MCA (B) の PI を Figure 4-2 に、末梢動脈緩衝能を Figure 4-3 に示した。

RT 群において、ICA の血流拍動性はトレーニング前と比較してトレーニング後に有意な

増加を示した ( $P < 0.05$ ) . しかし, RT 群における MCA の血流拍動性にはトレーニング前後で有意な差は認められなかった. また, CON 群では ICA および MCA の血流拍動性には介入前後で有意な変化はみられなかった.

RT 群の末梢動脈緩衝能では介入前と比較して介入後に有意な増加が認められた ( $P < 0.05$ ) . しかし, CON 群においては, 介入前後で有意な差は認められなかった.

#### 中心動脈と末梢動脈の拍動緩衝能における関連性

中心動脈の拍動緩衝能と末梢動脈のそれとの関連性を Figure 4-4 の (A) および (B) に示した. (A) は介入前から介入後の  $\beta$ -stiffness index の変化分 ( $\Delta$ ) と DF in cerebral artery の変化分 ( $\Delta$ ) との関連性を示しており, (B) では介入前から介入後の動脈コンプライアンスの変化分 ( $\Delta$ ) と  $\Delta$ DF in cerebral artery との関連性を表している.

$\Delta\beta$ -stiffness index と  $\Delta$ DF in cerebral artery との間には有意な正の相関関係が認められ ( $r = 0.59, P < 0.05$ ) , 一方,  $\Delta$ 動脈コンプライアンスと  $\Delta$ DF in cerebral artery との間には有意な負の相関関係が認められた ( $r = -0.56, P < 0.05$ ) .

**Table 4-1.** Subject characteristics in CON group and RT group.

	<b>Pre</b>	<b>Post</b>
<b>Age (y)</b>		
CON	23±1	-
RT	21±1	-
<b>Height (cm)</b>		
CON	172±2	-
RT	171±1	-
<b>Weight (kg)</b>		
CON	67±4	69±4
RT	63±3	64±3
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
CON	22±1	23±1
RT	22±1	22±1
<b>Body fat (%)</b>		
CON	18±2	18±2
RT	16±2	15±2
<b>Leg press (kg)</b>		
CON	150±10	163±8
RT	151±11	182±9*
<b>Bench press (kg)</b>		
CON	55±4	55±3
RT	57±4	64±3*
<b>Bent over rowing (kg)</b>		
CON	40±3	39±2
RT	36±3	49±1*

Values are mean ± SEM. \* $P < 0.05$  vs. Pre.

**Table 4-2.** Cardiorespiratory variables in CON group and RT group.

	<b>Pre</b>	<b>Post</b>
<b>Brachil SBP (mmHg)</b>		
CON	112±3	110±3
RT	111±2	112±3
<b>Brachial DBP (mmHg)</b>		
CON	64±2	62±2
RT	61±2	61±3
<b>Brachial MAP (mmHg)</b>		
CON	84±2	81±2
RT	82±2	81±3
<b>Brachial PP (mmHg)</b>		
CON	48±2	49±2
RT	50±1	46±5
<b>Carotid SBP (mmHg)</b>		
CON	103±2	105±3
RT	105±2	106±3
<b>Carotid PP (mmHg)</b>		
CON	41±2	44±3
RT	45±3	45±3
<b>Carotid diameter (mm)</b>		
CON	5.8±0.1	6.0±0.2
RT	5.7±0.1	5.7±0.1
<b>Carotid IMT (mm)</b>		
CON	0.48±0.01	0.46±0.01
RT	0.47±0.02	0.46±0.02
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>		
CON	42.2±0.3	43.2±0.4
RT	41.1±0.4	40.8±0.4
<b>HR (bpm)</b>		
CON	63±2	64±2
RT	61±2	61±4
<b>SV (mL/min)</b>		
CON	62±4	64±3
RT	66±4	69±5

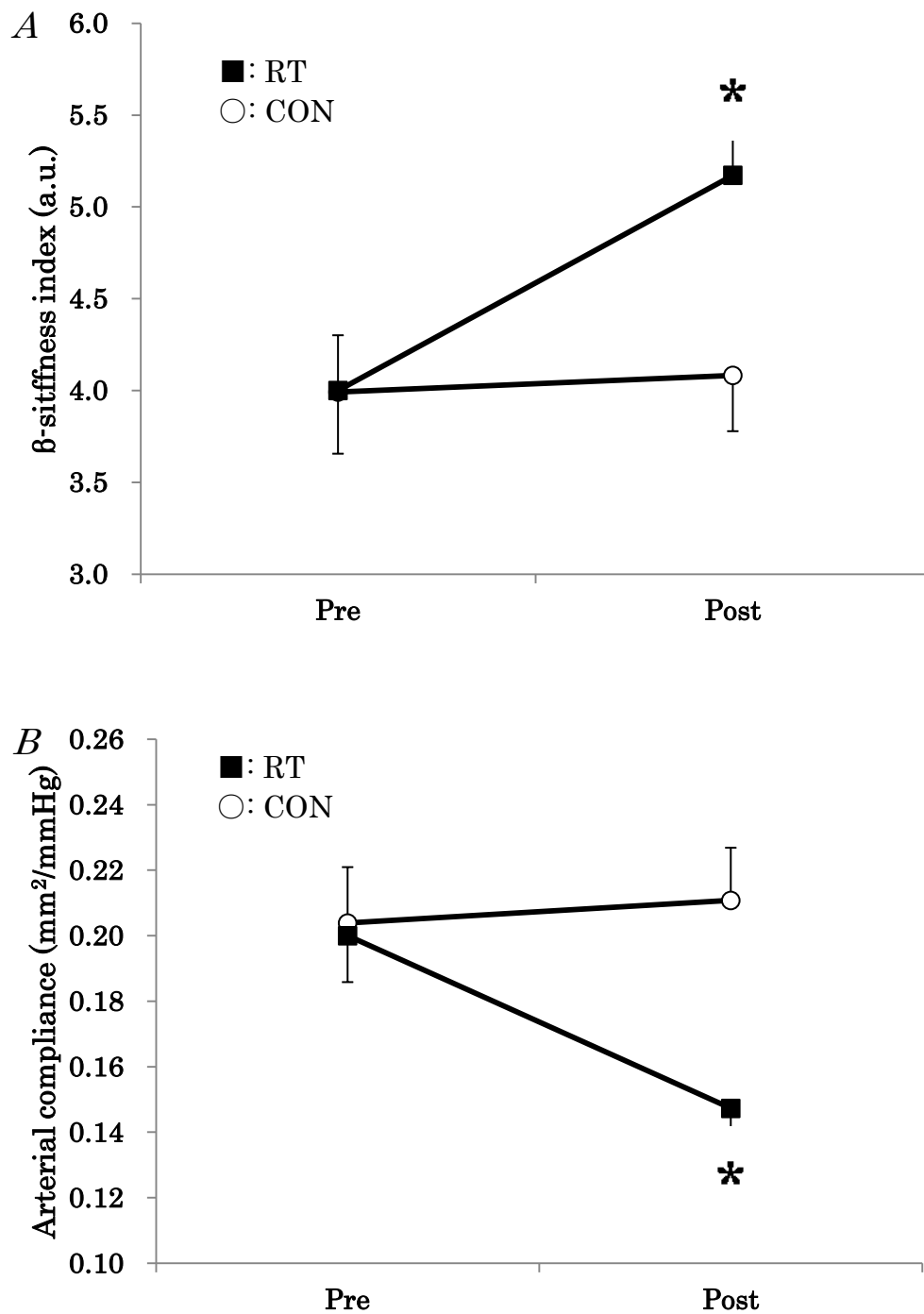
Values are mean ± SEM. Abbreviation: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; MAP, Mean arterial pressure; PP, Pulse pressure; IMT, Intima-media thickness; PaCO<sub>2</sub>, Arterial partial pressure of carbon dioxide; HR, Heart rate; SV, Stroke volume.



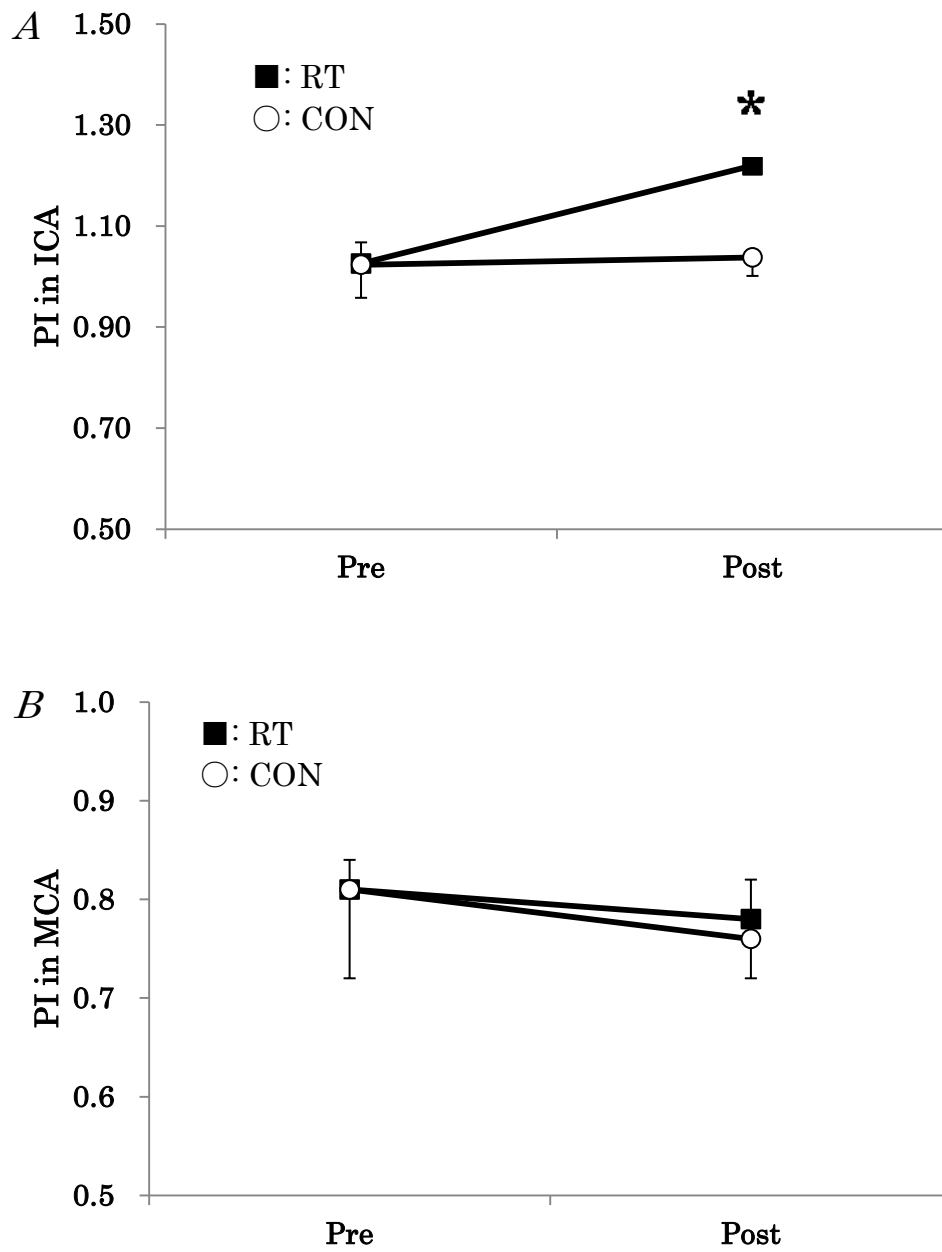
**Table 4-3.** Cerebrovascular variables in CON group and RT group.

	<b>Pre</b>	<b>Post</b>
<b>ICA</b>		
<b>Blood flow (mL/min)</b>		
CON	300±11	311±16
RT	329±21	312±26
<b>Diameter (mm)</b>		
CON	4.9±0.1	5.1±0.1
RT	5.1±0.2	5.0±0.1
<b>Velocity (cm/s)</b>		
CON	26±1	26±1
RT	27±1	26±1
<b>VA</b>		
<b>Blood flow (mL/min)</b>		
CON	97±6	101±7
RT	97±11	90±7
<b>Diameter (mm)</b>		
CON	3.3±0.1	3.4±0.1
RT	3.3±0.1	3.3±0.1
<b>Velocity (cm/s)</b>		
CON	18±1	18±1
RT	18±1	17±1
<b>gCBF (mL/min)</b>		
CON	792±20	824±38
RT	852±59	804±57
<b>MCA <math>V_{\text{mean}}</math> (cm/s)</b>		
CON	45±5	43±2
RT	45±3	46±4

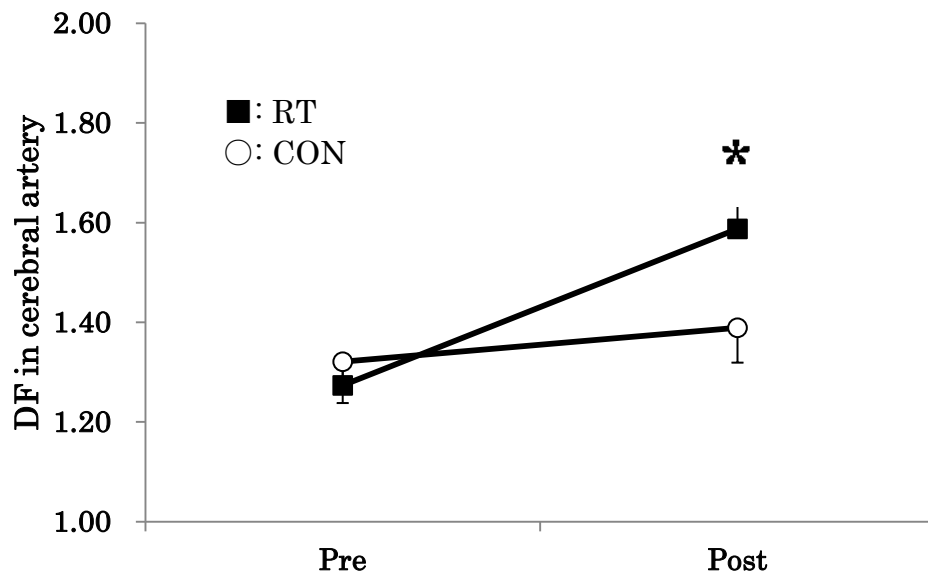
Values are mean ± SEM. Abbreviation: ICA, Internal carotid artery; VA, Vertebral artery; gCBF, Global cerebral blood flow; MCA  $V_{\text{mean}}$ , Middle cerebral artery mean blood flow velocity.



**Figure 4-1.**  $\beta$ -stiffness index (A) and arterial compliance (B) in control group (CON) and resistance training group (RT) throughout the intervention. Open circle (○): CON group, Close square (■): RT group. Values are mean  $\pm$  SEM. \* $P < 0.05$  vs. Pre.



**Figure 4-2.** Pulsatility index in internal carotid artery (A) and middle cerebral artery (B) in control group and resistance training group throughout the intervention. Open circle (○): CON group, Close square (■): RT group. Abbreviation: PI, Pulsatility index. Values are mean ± SEM. \* $P < 0.05$  vs. Pre.



**Figure 4-3.** Damping factor in cerebral artery in the CON group and RT group throughout the intervention. Open circle (○): CON group, Close square (■): RT group. Abbreviation: DF, Damping factor. Values are mean  $\pm$  SEM. \* $P < 0.05$  vs. Pre.

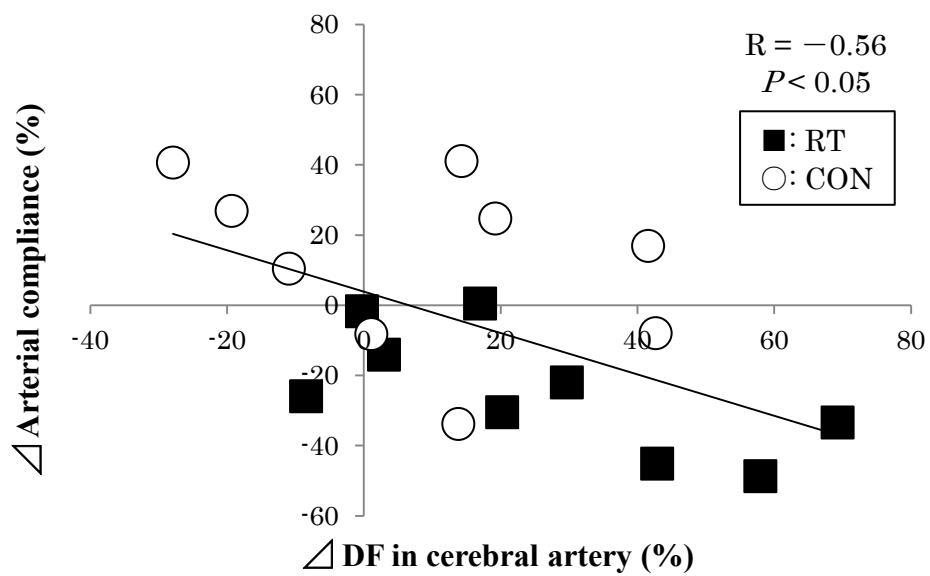
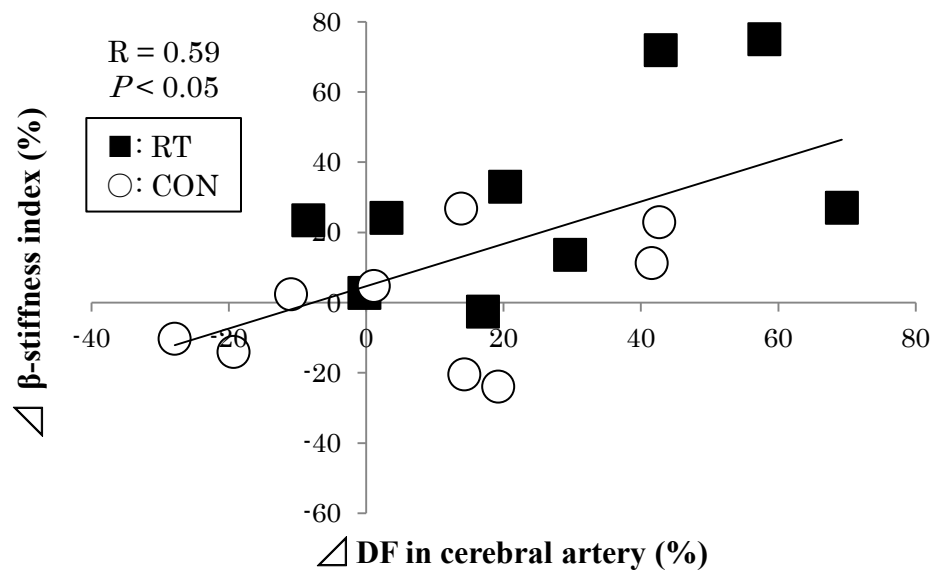


Figure 4-4. Association between  $\Delta\beta$ -stiffness index and  $\Delta$ DF (A), between arterial compliance and damping factor in cerebral artery (B) (CON: n = 9, RT: n = 9). Open circle (○): subjects in CON group, Close square (■): subjects in RT group. Abbreviation: DF, Damping factor.

#### 4-4 考察

本研究の目的は (1) RT による中心動脈の拍動緩衝能の低下が脳血流拍動性に及ぼす影響, (2) RT に伴う末梢動脈における拍動緩衝能が (1) に対していかなる影響を及ぼすのかを検討することであった。結果として, RT は  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスといった中心動脈の拍動緩衝能を低下させ, ICA における PI を増大させた。一方, RT により末梢動脈の拍動緩衝能を示す DF in cerebral artery は向上しており, MCA の PI に変化はみられなかった。また,  $\Delta\beta$ -stiffness index と  $\Delta$ DF in cerebral artery の間には正の相関関係が認められ,  $\Delta$ 動脈コンプライアンスと  $\Delta$ DF in cerebral artery との間には負の相関関係が認められた。これらの結果は (1) RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させるが脳血流拍動性を増大させないこと, (2) RT に伴う末梢動脈の拍動緩衝能の向上が中心動脈の拍動緩衝能の低下を補っていることを示している。

#### 中心動脈および末梢動脈の拍動緩衝能

本研究では中心動脈の拍動緩衝能として  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを, 末梢動脈の拍動緩衝能として DF in cerebral artery をそれぞれ測定した。その結果, RT 群では介入後に  $\beta$ -stiffness index および DF in cerebral artery の増加と, 動脈コンプライアンスの低下が観察された。このことは, RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させるが, 末梢動脈の拍動緩衝能を向上させたことを示している。また, 興味深いことに,  $\Delta\beta$ -stiffness index と  $\Delta$ DF in cerebral artery との間には正の相関関係が認められ,  $\Delta$ 動脈コンプライアンスと  $\Delta$ DF in cerebral artery には負の相関関係が認められた。これらの相関関係は RT に伴う中心動脈の拍動緩衝能の低下を末梢動脈の拍動緩衝能の向上によって補うという機能適応があることを示唆している。

これまでに, RT は中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下を引き起こすことが数多く報告されており (Miyachi et al. 2003, 2004, Kawano et al. 2006, Collier et

al. 2008) , メタ解析においても同様の結果が確認されている (Miyachi et al. 2013) . 先行研究において, 筋交感神経活動の増大が血管収縮を引き起こし (Rowell 1993) , 中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下を引き起こすことが報告されている (Pratley et al. 1994) . 同様に, Smith ら (2015) は, 交感神経活動の増大が RT による中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下に関与している可能性を示唆している.

また, Okamoto ら (2009b) は上肢のみの RT および下肢のみの RT 介入実験を行い, 上肢のみの群では介入後に血中ノルエピネフリン (NE) 濃度と中心動脈スティフネスが増加したが, 下肢のみの RT では血中 NE 濃度および中心動脈スティフネスが変化しなかったことを報告し, さらに, 血中 NE 濃度と中心動脈スティフネスとの間には有意な正の相関関係を認めている. 血中 NE 濃度は交感神経活動を反映していることから (Seals & Victor 1991) , RT が交感神経活動を増大させ, その増大が中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こしていると考えられる.

このように, RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させる一方で, 末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが示唆されている (Heffernan et al. 2006, Beck et al. 2013) . そして, この向上には末梢動脈の拡張能が影響していると考えられている. 実際に, Spence ら (2013) は, 末梢動脈である上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (FMD) が RT によって向上することを報告している. 一方, この RT による中心動脈と末梢動脈の適応の違いがどのようなメカニズムによっているかは明らかになっておらず, 今後の課題として挙げられる. しかし, 本研究は RT に伴う末梢動脈の拍動緩衝能の向上が中心動脈の拍動緩衝能の低下を補う機能適応であることを明らかにしたはじめての研究であると言える.

## 脳血流拍動性

RT は ICA の PI を増大させるが MCA の PI は変化させないという本結果は, 中心動脈の

拍動緩衝能の低下により ICA の PI は増大するが、末梢動脈での拍動緩衝能が向上したために MCA での拍動性成分を緩衝したことを示している。

脳血流拍動性の増大は、脳微小血管にダメージをあたえ (Henskens et al. 2008, Tarumi et al. 2011) , 脳血管疾患リスクを促進させることや認知機能の低下を引き起こすことが示唆されている (Scuteri & Wang 2014) . 脳血流拍動性は加齢や疾患によって増大することが報告されており (Tarumi et al. 2014) , この増大には中心動脈のスティフネスの増加やコンプライアンスの低下といった拍動緩衝能の低下が主に関与している (Tarumi et al. 2014, Webb et al. 2012) . 大動脈や頸動脈といった中心動脈は弾性に富んでおり、心臓から血液が拍出された際に生じる血流の拍動性成分を緩衝する役割を担っている (O'Rourke & Safar 2005) .

先述したように、RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させることが数多く報告されており (Miyachi et al. 2003, 2004, Kawano et al. 2006) , このことが脳血流拍動性を増大させることは十分に考えられる。このような RT に伴う中心動脈機能への適応が報告されている一方、先行研究では短期間の RT は末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが報告されている (Beck et al. 2013, Spence et al. 2013) . 実際に、本実験においても RT が末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが観察された。これらの結果は RT に伴う中心動脈の拍動緩衝能の低下を末梢動脈の拍動緩衝能の向上によって補い、その結果として、脳血流拍動性が変化しなかったものと思われる。

#### 4-5 結論

本研究において、8 週間の RT は中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下を引き起こすが、末梢での血流拍動緩衝能を向上させることにより脳血流拍動性を増大させないことを明らかにした。また、 $\Delta\beta$ -stiffness index と  $\Delta$ DF in cerebral artery との間には正の相関関係が認められ、 $\Delta$ 動脈コンプライアンスと  $\Delta$ DF in cerebral artery には負の相関関係が認められた。このことから、RT に伴う中心動脈機能の低下に対して末梢動脈が



代償的に機能適応していることが示唆された。本研究は末梢動脈における拍動緩衝能の向上が生理学的に果たす役割を明らかにしたはじめての研究であると言えよう。

## 第 5 章 レジスタンストレーニングに伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響～横断研究～（実験 3）

### 5-1 緒言

大動脈や頸動脈といった中心動脈は弾性に富んでおり、心臓から血液が拍出された際に生じる血流の拍動性成分を緩衝する役割を担っている (O'Rourke & Safar 2005)。この中心動脈における緩衝機能は物理的な負荷に弱い脳血管などを保護するために必要である (O'Rourke & Hashimoto 2007, Mitchell et al. 2008)。一般的に、この緩衝機能には中心動脈の硬化度 (スティフネス) および伸展性 (コンプライアンス) といった要因が大きく影響することが知られている (Tomoto et al. 2015)。先行研究では、加齢や疾患により中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が生じることが報告されており (Tarumi et al. 2014, Webb et al. 2012)、それに伴って、脳血流拍動性が増加し (Hirata et al. 2006, Wohlfahrt et al. 2014)、脳微小血管へのダメージを増大させることが明らかになっている (Henskens et al. 2008, Tarumi et al. 2011)。また、高い拍動性ストレスが動脈にかかった際に動脈壁の肥厚および動脈径の減少が生じ (Scuteri and Wang 2014)、このような動脈構造の変化は血管内皮機能を低下させる要因となることが報告されている (Iwamoto et al. 2012)。このことから、中心動脈の弾性を保つことは脳血管を保護するために非常に重要であると言える。

アメリカスポーツ医学会は筋肥大や筋力増強をもたらす運動様式として、中～高強度のレジスタンストレーニング (RT) を推奨している (American College of Sports Medicine)。筋肥大および筋力増強はサルコペニア予防やその先にある寝たきりを防ぐのに重要であることから、中～高強度の RT は非常に有効性が高い運動様式であると考えられている。このような有効性が示されているのに対して、中～高強度の RT は中心動脈スティフネスの増加

およびコンプライアンスの低下を引き起こすことが報告されている (Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2006) . また, 習慣的に中～高強度の RT を実施している者 (RT 鍛錬者) は同年代の非鍛錬者よりも中心動脈スティフネスが高く, コンプライアンスが低いことも知られている (Bertovic et al. 1999, Smith et al. 2015) . これらを踏まえると, 中～高強度の RT は脳血流拍動性を増加させる可能性が考えられる.

一方, 中～高強度の RT は末梢動脈の緩衝機能を向上させることも示唆されている (Miyachi et al. 2005, Beck et al. 2013, Spence et al. 2013) . この動脈の適応は中～高強度の RT に特有のものであり, 加齢や疾患ではみられない (Nishiyama et al. 2008, Sugawara et al. 2010, Lim et al. 2015) . そして, 血流の拍動性成分は中心動脈で全て緩衝されるのではなく, 末梢動脈においても緩衝されていることが明らかになっている (Boardman et al. 2017) . このことから, 中～高強度の RT では, 中心動脈の緩衝機能の低下を末梢動脈で補っている可能性がある. 実際に, 実験 2 では RT は中心動脈の緩衝機能を低下させる一方で, 末梢動脈の緩衝機能を向上させることにより脳血流拍動性を変化させないことを明らかにした.

対照的に, RT を過度に実施している鍛錬者では末梢動脈の拍動緩衝能の向上は認められていない. このことは, RT 鍛錬者では末梢動脈における benefit が減弱しており, 中心動脈の拍動緩衝能の低下に伴って脳血流拍動性が増大している可能性を示唆するものである. しかし, 我々の知る限り, RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響に関する研究は不十分であり, 未だ検討の余地があると思われる.

そこで, 本研究では RT 鍛錬者と同年代の非鍛錬者を比較し, RT 鍛錬者における中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性に及ぼす影響を検討することとした. 近年では, RT に伴う中心動脈の適応により, 高齢女性の心血管疾患による死亡リスクを増大させることが示唆されている (Kamada et al. 2017) . それゆえ, この点を明らかにすることは健康の保持増進を目的とした RT の実施を推奨していく上で, 非常に

重要なエビデンスになると考えられる。

## 5-2 方法

### 被験者

被験者は健康な成人男性 31 名 (RT 鍛錬者 15 名,  $21 \pm 1$  years; and RT 非鍛錬者 16 名,  $23 \pm 1$  years) であった。RT 鍛錬者は RT を 2 年以上継続しており、週 5 回以上の頻度で実施している者とした。また、全ての被験者は正常血圧であり、実験の前に実験の目的、意義、方法および予想される危険性について十分に説明を受けた後、同意書に署名したうえで実験に参加した。本実験の実施前には、スクリーニングテスト (身長、体重、体脂肪率および質問票による既往歴と症状の調査) を行い、健康面に問題がないことを確認した。なお、本研究は、早稲田大学の「人を対象とする研究に関する倫理委員会」の承認を得て実施された (承認番号 : 2016-170) 。

### 本実験プロトコール

全ての被験者は 3 時間以内の食事および 12 時間以内のカフェイン摂取を控えた状態で来室した。さらに、被験者には一過性運動の影響を避けるために前日の運動は控えさせた。

全ての被験者は温度および湿度を統制した実験室 ( $23.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ,  $50.0 \pm 0.1\%$ ) にて 15 分間の仰臥位安静を保った後に、上腕および総頸動脈血圧、総頸動脈径、脳血流動態ならびに呼吸ガスの測定を受けた。

### 体組成

体組成は、InBody (InBody 720, InBody Japan 社製) を用いてインピーダンス法によって評価した。

## 筋力測定

筋力には握力を用いた。握力は立位で肘を伸ばし、握力計（Dynamometer hand grip, 竹井機器工業社製）を用いて測定された。被験者には握力計または手を体側に押し付けたり、肘を曲げたりせずに、3秒間全力で握るように指示し、2回最大努力にて掌握運動を行った。握力値はその2回の平均として。

## HR および上腕血圧

心拍数（HR）は双極誘導法により、上腕の動脈血圧はトノメトリー法を用いて血圧脈波測定装置（オムロンコーリン社製）にてそれぞれ測定を行った。

## 中心動脈スティフネス、コンプライアンスおよび頸動脈血圧

中心動脈スティフネスおよびコンプライアンス指標として、総頸動脈の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスをそれぞれ算出した。 $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスは総頸動脈の血管径および血圧より求めた。総頸動脈の血管径は、10MHz の超音波画像診断装置（LOGIQ-e, GE Healthcare 社製）を用いて測定した。右総頸動脈の分岐から中樞へ 1.0~2.0cm の位置での縦断画像を描写した。10拍以上の連続画像を取り込み、取り込んだ画像の1拍毎の最小血管内径および最大血管内径を算出し、それぞれ平均値を求め、総頸動脈の収縮期（sD）および拡張期内径（dD）とした。

総頸動脈の血圧は平圧脈圧法を用いて、右総頸動脈の圧波形より算出した。圧波形は総頸動脈から取得し、A/D変換器（PowerLab、AD Instruments）を介してデータを取り込み、上腕の平均血圧（MAP）および拡張期血圧（DBP）を用いて補正した。そして、sD および dD、収縮期および拡張期血圧（Carotid SBP, DBP）から、先行研究と同様に以下の式によって総頸動脈の  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスを算出した（Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2008）。

$$\beta - \text{stiffness index} = \frac{\ln(\text{Carotid SBP/DBP})}{(sD-dD)/dD}$$

$$\text{Arterial compliance} = \frac{(sD-dD)/dD}{2(\text{Carotid SBP-DBP})} \pi dD^2$$

### 総頸動脈内膜中膜複合体厚 (carotid IMT)

Carotid IMT の測定は、10MHz のリニアトランスデューサーを備えた超音波画像診断装置 (LOGIQ-e、GE Healthcare 社製) によって得られた画像を用いて行われた。右総頸動脈の 10 拍以上の連続画像を取り込み、拡張期にて一時停止し、総頸動脈の分岐から中枢へ 1.0 ~ 2.0cm の位置で 10 カ所以上計測し、その平均値を算出した (Kawano et al. 2006, 2008)。

### 内頸動脈 (ICA) および椎骨動脈 (VA) の血流量

ICA および VA の血管径と血流速度を、10MHz リニアトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e、GE Healthcare 社製) を用いて測定した。B モードにて、ICA は分岐部から末梢側へ 1.0~1.5cm の位置を、VA は椎骨 C3 と鎖骨下動脈の間を縦断画像にて描写した。約 10 拍分の連続画像を取り込み、その後、画像解析ソフト (NIH image1.63) を用いて、1 拍ごとの収縮期血管径および拡張期血管径を測定した。また、血流速度は右側の ICA および VA を超音波診断装置にて描写し、パルスウェーブドップラーモードにて約 10 拍分の血流波形の平均値として求めた。その後、得られた ICA および VA の収縮期血管径、拡張期血管径、平均血流速度を以下の式に代入して血流量を算出した (Sato et al. 2011, Scheel et al. 2000, Schoning et al. 1994)。

$$\text{平均血管径} = (\text{収縮期血管径} \times 1/3) + (\text{拡張期血管径} \times 2/3)$$

$$\text{血流量} = \text{平均血流速度} \times (\pi \times (\text{平均血管径}/2)^2) \times 60$$

$$\text{ICA コンダクタンス} = (\text{ICA 血流量}/\text{MAP})$$

$$\text{VA コンダクタンス} = (\text{VA 血流量}/\text{MAP})$$

$$\text{総脳血流量} = (\text{ICA 血流量} + \text{VA 血流量}) \times 2$$

### 中大脳動脈血流速度 (MCA $V$ ) と脳血流拍動性

MCA  $V$  および脳血流拍動性は 2.5MHz セクタトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した (Sato et al. 2009) . 血流波形はプローブを右側頭部にあてカラードップラーモードにて MCA の位置を特定した後, パルスウェーブモードにて取得した. 取得した血流波形から自動分析装置を用いて, MCA の平均血流速度 (MCA  $V_{\text{mean}}$ ) および脳血流拍動性の指標である拍動性指数 (PI) を算出した.

### 一回拍出量 (SV)

SV は 2.5MHz のセクタトランスデューサーを備えた超音波診断装置 (LOGIQ-e, GE Healthcare 社製) を用いて測定した. また, 測定様式はガイドラインに従って M モード心エコー法にて左心室の内腔径 (D) を計測するものであり (Cheitlin et al. 1997) , 左心室の収縮期および拡張期内腔径を用いて, 以下の Teichholz 法にて左心室拡張末期容積 (LVEDV) および左心室収縮期容積 (LVESV) を算出した (Teichholz et al. 1976) .

$$\text{Volume} = \frac{7D^3}{2.4+D}$$

$$\text{SV} = \text{LVEDV} - \text{LVESV}$$

### 動脈血中 $\text{CO}_2$ 分圧 ( $P_a\text{CO}_2$ )

被験者はエネルギー代謝分析器 (エアロモニタ AE-310s, ミナト医科学社製, 日本) を用いて呼気ガス測定を受けた. 呼気ガスより, 一回換気量, 呼吸数および呼気終末二酸化炭素分圧 ( $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ ) のデータを得た.  $P_a\text{CO}_2$  は一回換気量, 呼吸数および  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  より算出した (Jones et al. 1979) .

## 統計処理

値は全て平均±標準誤差で示した。RT 鍛錬者と非鍛錬者の差異は、対応のない t 検定を用いて検討した。また、脳血流拍動性の指標である PI と  $\beta$ -stiffness index および動脈コンプライアンスとの関連性はピアソンの相関係数を用いて検討した。有意水準は危険率 5%未満とした。これらの統計解析は、SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows, IBM, Tokyo, Japan) を用いて行った。

### 5-3 結果

MCA の安定したデータ取得が困難であった RT 鍛錬者 2 名、非鍛錬者 3 名については、データから除外した。したがって、MCA 血流の解析は両グループともに 13 名分のデータに基づいて行った。また、PI と  $\beta$ -stiffness index およびコンプライアンスの相関係数は MCA の解析が可能であった 26 名のデータにて算出した。

## 被験者特性

被験者特性は Table 5-1 に示した。体重、BMI、除脂肪体重および握力はコントロールと比較して RT 鍛錬者で有意に高値 ( $P < 0.05$ ) であった。一方、身長および体脂肪率には差は認められなかった。

## 中心動脈スティフネスおよびコンプライアンス

$\beta$ -stiffness index (A) およびコンプライアンス (B) を Figure 5-1 に示した。 $\beta$ -stiffness index は RT 鍛錬者で有意に高い値であった ( $P < 0.05$ )。対照的に、コンプライアンスは RT 鍛錬者の方で有意に低値を示した ( $P < 0.05$ )。

## 呼吸循環系パラメーター



呼吸循環系パラメーターを Table 5-2 に示した。上腕の PP, 総頸動脈の SBP および PP は RT 鍛錬者の方で有意に高い値を示し, 上腕の DBP は RT 鍛錬者で有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。しかし, 上腕の SBP および MAP, 総頸動脈の血管径および carotid IMT, HR ならびに  $PaCO_2$  においては群間に有意な差は認められなかった。

### ICA および VA 血流量, 総脳血流量

ICA および VA の血流量と総脳血流量も Table 5-2 に示されている。ICA および VA の血管径, 血流速度, 血流量およびコンダクタンスに群間で有意な差は認められなかった。また, 総脳血流量にも有意な差はなかった。

### MCA 血流

MCA  $V_{mean}$  (A) および PI (B) を Figure 5-2 に示した。MCA  $V_{mean}$  は群間で有意な差は認められなかった。一方, PI では RT 鍛錬者の方が非鍛錬者よりも有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

### 中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスと脳血流拍動性との関連性

$\beta$ -stiffness index およびコンプライアンスと脳血流拍動性との関連性を Figure 5-3 (A) および (B) にそれぞれ示した。 $\beta$ -stiffness index と PI との間には有意な正の相関関係 ( $r = 0.39$ ,  $P < 0.05$ ) が認められた。一方, コンプライアンスと PI の間には有意な負の相関関係 ( $r = -0.59$ ,  $P < 0.05$ ) が示された。

Table 5-1. Subject characteristics of control and resistance-trained groups

	<b>Control</b>	<b>Resistance-Trained</b>
<b>Number of subjects</b>	16	15
<b>Age (y)</b>	23 ± 1	21 ± 1
<b>Height (cm)</b>	172.2 ± 1.4	171.0 ± 2.0
<b>Body weight (kg)</b>	69.1 ± 2.6	82.8 ± 3.6*
<b>Body fat (%)</b>	18.9 ± 1.3	18.8 ± 1.6
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.2 ± 0.7	28.6 ± 0.8*
<b>Lean body mass (kg)</b>	55.8 ± 1.8	68.5 ± 2.6*
<b>Handgrip (kg)</b>	40 ± 2	51 ± 2*

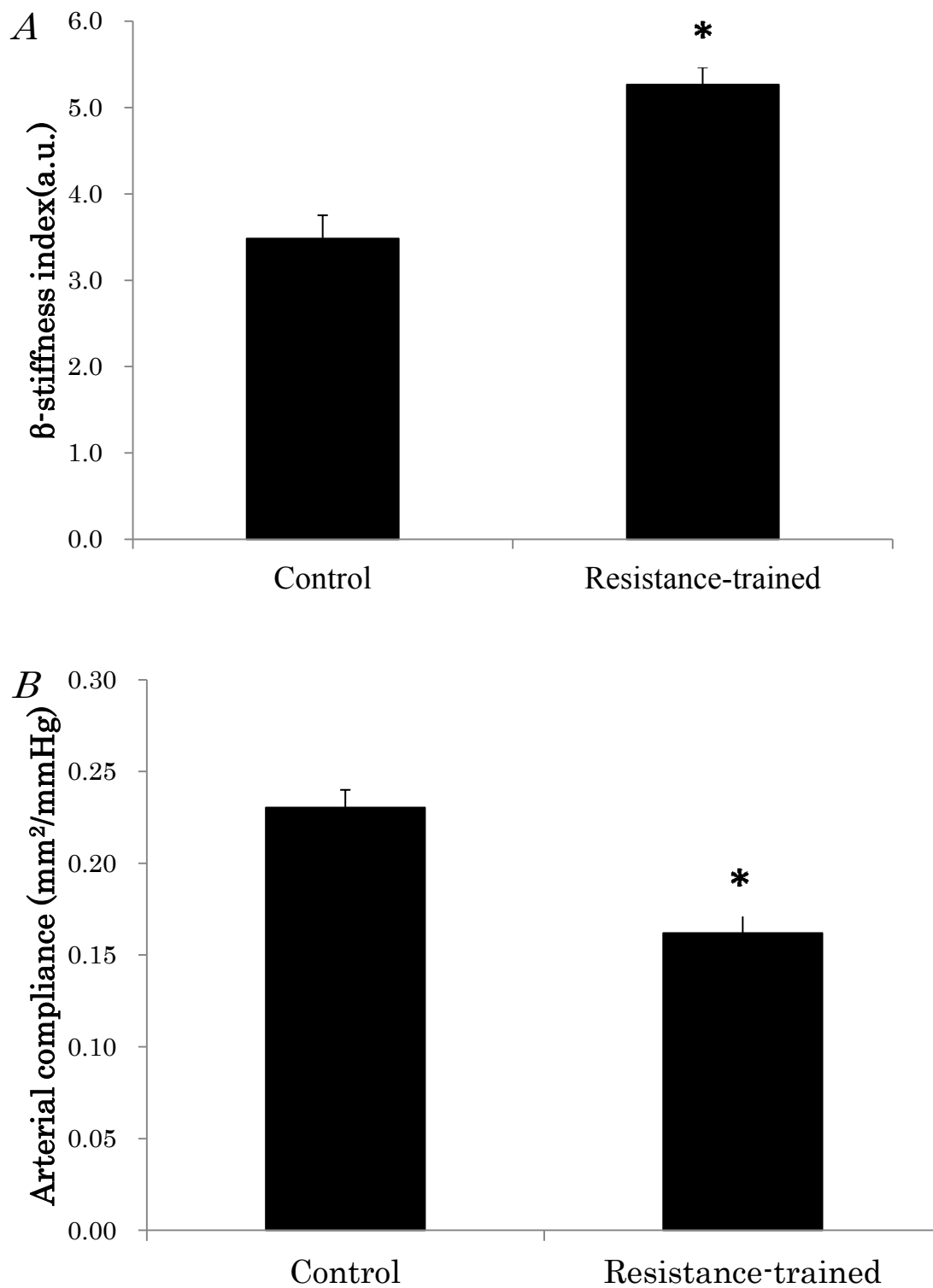
Data are mean ± SEM. \* $P < 0.05$  vs. control subjects.

**Table 5-2.** Cardiorespiratory and cerebrovascular variables in control and resistance-trained groups (control subjects; n=16, resistance-trained subjects; n=15) .

	<b>Control</b>	<b>Resistance-trained</b>
<b>Brachial SBP (mmHg)</b>	113 ± 2	116 ± 2
<b>Brachial DBP (mmHg)</b>	65 ± 2	59 ± 1*
<b>Brachial MAP (mmHg)</b>	84 ± 1	83 ± 1
<b>Brachial PP (mmHg)</b>	48 ± 1	57 ± 1*
<b>Carotid SBP (mmHg)</b>	103 ± 1	112 ± 2*
<b>Carotid PP (mmHg)</b>	38 ± 2	53 ± 1*
<b>CA diameter (cm)</b>	0.58 ± 0.01	0.60 ± 0.01
<b>CarotidIMT (mm)</b>	0.49 ± 0.01	0.48 ± 0.01
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	41.4 ± 0.4	42.3 ± 0.4
<b>HR (bpm)</b>	62 ± 1	61 ± 3
<b>SV(mL/min)</b>	65 ± 2	66 ± 1
<b>CO(L/min)</b>	4.0 ± 0.9	4.1 ± 2.1
<b>ICA</b>		
<b>Blood flow (mL/min)</b>	300 ± 16	325 ± 22
<b>Diameter (cm)</b>	0.48 ± 0.01	0.50 ± 0.02
<b>Velocity (cm/s)</b>	28 ± 1	27 ± 1
<b>Conductance (mL/min/mmHg)</b>	3.60 ± 0.22	3.95 ± 0.28
<b>VA</b>		
<b>Blood flow (mL/min)</b>	94 ± 8	89 ± 11
<b>Diameter (cm)</b>	0.33 ± 0.01	0.34 ± 0.01
<b>Velocity (cm/s)</b>	17 ± 1	15 ± 1
<b>Conductance (mL/min/mmHg)</b>	1.12 ± 0.10	1.08 ± 0.13
<b>gCBF(mL/min)</b>	789 ± 42	828 ± 46

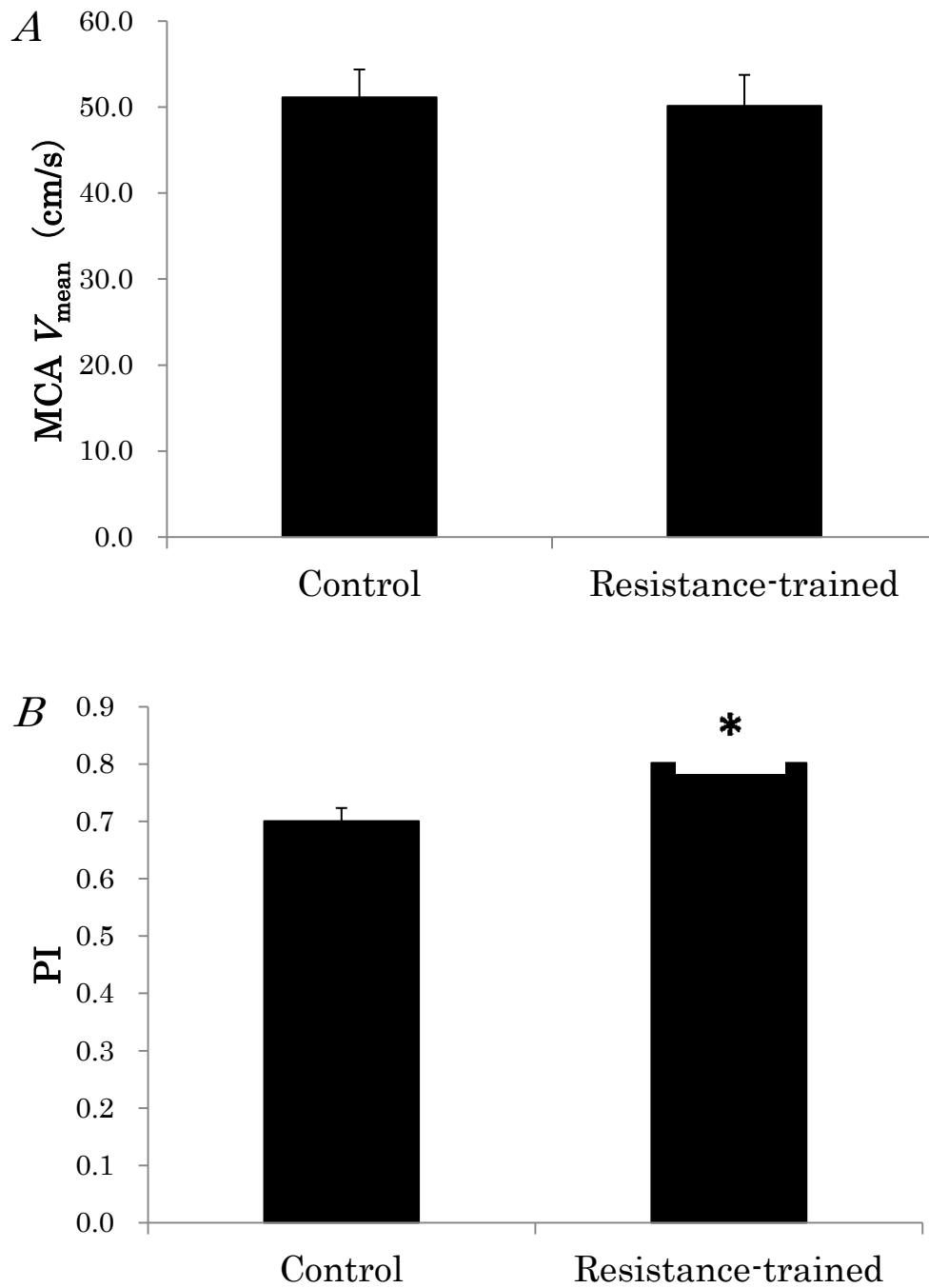
Data are mean ± SEM. SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; MAP, Mean arterial pressure; PP, Pulse pressure; IMT, Intima-media thickness; PaCO<sub>2</sub>, Arterial partial pressure of carbon dioxide; HR, Heart rate; SV, Stroke volume; CO, Cardiac output; ICA, Internal carotid artery; VA, Vertebral artery; gCBF, Global cerebral blood flow.

\**P* < 0.05 vs. control subjects.



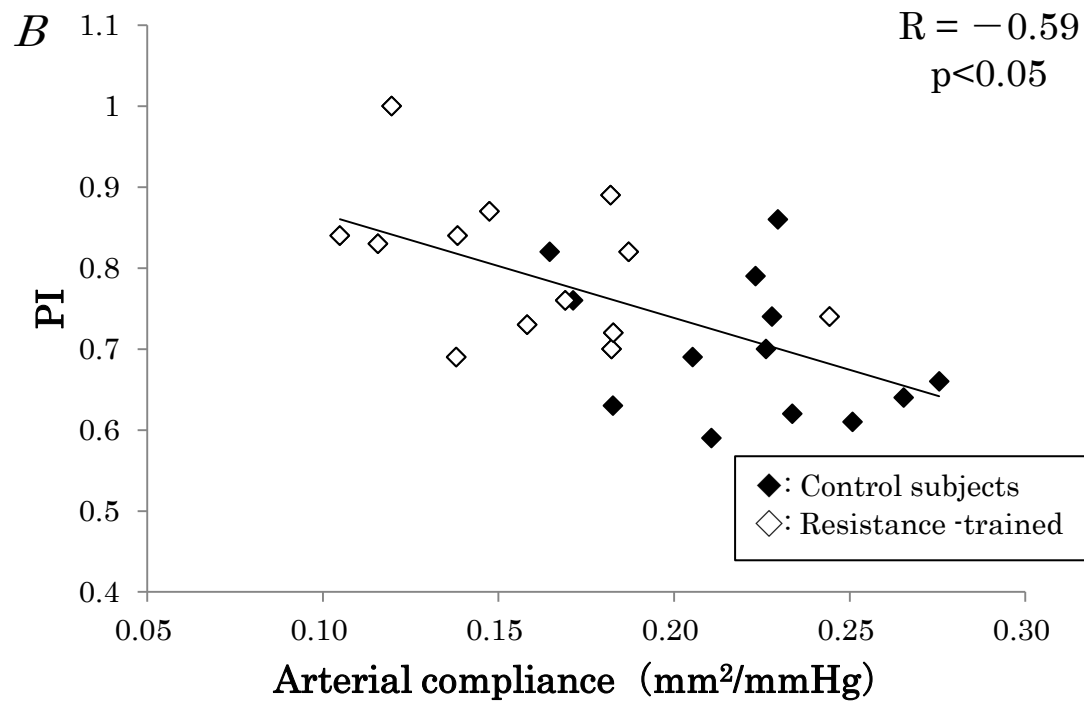
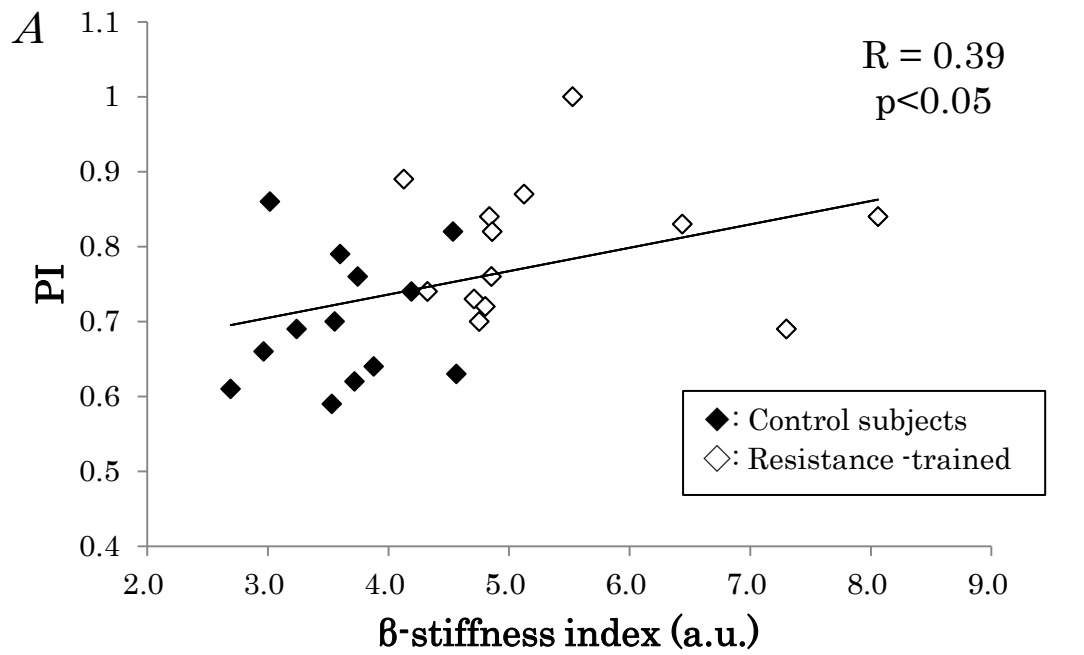
**Figure 5-1.**  $\beta$ -stiffness index (*A*) and arterial compliance (*B*) in control and resistance-trained groups (control subjects; n = 16 resistance-trained subjects; n = 15).

Data are mean  $\pm$  SEM. \* $P < 0.05$  vs. control subjects.



**Figure 5-2.** MCA  $V_{\text{mean}}$  (A) and PI (B) in control and resistance-trained groups (control subjects; n = 13, resistance-trained subjects; n = 13).

Data are mean  $\pm$  SEM. MCA  $V_{\text{mean}}$ , Middle cerebral artery mean blood flow velocity; PI, Pulsatility index. \* $P < 0.05$  vs. control subjects.



**Figure 5-3.** Association between  $\beta$ -stiffness index and PI (A), arterial compliance and PI (B) (control subjects;  $n = 13$ , resistance-trained subjects;  $n = 13$ ), close rhombus (◆): control subjects, open rhombus (◇): resistance-trained subjects.

PI, Pulsatility index.

#### 5-4 考察

本研究の目的は RT 鍛錬者と非鍛錬者の中心動脈スティフネスと脳血流拍動性を比較し、RT による中心動脈スティフネスの増加が脳血流拍動性に及ぼす影響を検討することであった。結果として、RT 鍛錬者は非鍛錬者と比較して  $\beta$ -stiffness index および PI が有意に高値を示し、両者の間には有意な正の相関関係が認められた。これらの結果は RT に伴う動脈スティフネスの増加は脳血流拍動性を増加させることを示唆している。

#### 中心動脈スティフネスおよびコンプライアンス

RT 鍛錬者の  $\beta$ -stiffness index はコントロールに比べて有意な高値を示した。対照的に、コンプライアンスは RT 鍛錬者の方で有意に低値であった。

先行研究では、慢性的な炎症や脂肪過多が中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスを傷害することが報告されている (Scuteri et al. 2010 & 2011)。一方、身体活動が炎症や脂肪過多を改善し、中心動脈スティフネスの低下および動脈コンプライアンスの増加が生じることが明らかになっている (Scuteri et al. 2010 & 2011)。このような身体活動の炎症や脂肪過多に対する benefit は RT でも得られることが示唆されている (Tomeleri et al. 2016)。しかし、これまでに RT 鍛錬者は同年代の非鍛錬者よりも高い中心動脈スティフネスおよび低いコンプライアンスを有していることが明らかになっている (Bertovic et al. 1999, Smith et al. 2015)。さらに、中～高強度の RT 介入実験モデルにおいて、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が認められている (Miyachi et al. 2004, Kawano et al. 2006)。したがって、RT に伴う中心動脈の応答は炎症や脂肪過多の改善などの効果を相殺していると考えられる。

加齢や疾病に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は、血管機能および血管構造の変化によって生じる (Bruno et al. 2012, Gaballa et al. 1998, Taddi et al. 1995, Lind et al. 1999)。血管内皮機能が障害された場合、NO 産生および利用能が低下し、

結果として中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンの低下が引き起こされる (Bruno et al. 2012) . 先行研究では, RT 鍛錬者における血管機能の指標である血管内皮機能は非鍛錬者と差がないことが報告されている (Bertovic et al. 1999, Kawano et al. 2008) . また, その他の研究において, 非鍛錬者に長期間の中～高強度の RT を行わせても血管内皮機能は変化しないまたは向上させることが明らかになっている (Rakobowchuk et al. 2005, Spence et al. 2013) . 血管構造の指標である IMT も RT 鍛錬者と非鍛錬者で差がないことが報告されており (Bertovic et al. 1999) , RT 介入実験モデルにおいても同様の結果が得られている (Miyachi et al. 2004) . 以上のことから, 中～高強度の RT は血管機能や血管構造を変化させないと考えられる.

一方, 筋交感神経活動の増加は血管収縮を引き起こして (Rowell 1993) , 中心動脈スティフネスを増加させることが確認されている (Pratley et al. 1994) . 近年では, この交感神経活動の変化が中～高強度 RT による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下に関与している可能性が示唆されている (Okamoto et al. 2009, Smith et al. 2015) . Smith ら (2015) は RT 鍛錬者と持久系鍛錬者の筋交感神経活動および中心動脈スティフネスを比較し, RT 鍛錬者ではともに持久系鍛錬者よりも増大していることを明らかにした. また, この研究では筋交感神経活動と中心動脈スティフネスに有意な正の相関関係を認めている.

さらに, Okamoto ら (2009b) は上肢のみの RT 介入実験を行い, 介入後に血中ノルエピネフリン (NE) 濃度および中心動脈スティフネスが増加したが, 下肢のみの RT では血中 NE 濃度および中心動脈スティフネスが変化しなかったことを報告している. この結果には同一強度で上肢と下肢で筋力を発揮させた際に, 動員される筋量が異なっていたことが影響したと考えられる. そして, この研究では血中 NE 濃度と中心動脈スティフネスとの間に有意な正の相関関係を認めている. 血中 NE 濃度は交感神経活動を反映していることから (Seals & Victor 1991) , RT が交感神経活動を増加させ, その増加が中心動脈スティフネス



の増加およびコンプライアンスの低下を引き起こしたと考えられる。

その他の要因として、中～高強度のレジスタンス運動時の血圧上昇が関与しているとの考えもある (Miyachi et al. 2004 & 2013) 。中～高強度のレジスタンス運動中には血圧が 320/250 mmHg 程度まで上昇することが報告されており (MacDougall et al. 1985) ，中～高強度の RT ではこの急激な昇圧が慢性的に引き起こされるため、この刺激に対する負荷耐性を備えなければならない。その結果、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下がもたらされると考えられている (Miyachi et al. 2004 & 2013) 。しかし、中～高強度の RT が中心動脈スティフネスを増加させる正確なメカニズムについては未だ明らかになっていない。したがって、今後は RT に伴って中心動脈スティフネスが増加するメカニズムについての検討が必要であると言える。

### 脳血流拍動性

RT 鍛錬者の PI は非鍛錬者と比較して有意に高値を示した。β-stiffness index は PI と有意な正の相関関係を示し、一方、コンプライアンスは PI と有意な負の相関関係を示した。これらの結果は RT による中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性を増加させることを示唆している。

先行研究では、加齢や疾患によって脳血流拍動性が増加することが報告されている (Tarumi et al. 2014) 。そして、この増加には中心動脈スティフネスの増加やコンプライアンスの低下が主な要因として挙げられている (Tarumi et al. 2014, Webb et al. 2012) 。大動脈や頸動脈といった中心動脈は弾性に富んでおり、心臓から血液が拍出された際に生じる血流の拍動性成分を緩衝する (O'Rourke & Safar 2005) 。一方、中～高強度の RT は末梢動脈での緩衝機能を向上させることも報告されている (Miyachi et al. 2005, Beck et al. 2013, Spence et al. 2013) 。先行研究では、血流の拍動性成分は中心動脈で全て緩衝されるのではなく、末梢動脈においても緩衝されていることが示唆されている (Boardman et al. 2017) 。

この応答は中心動脈における緩衝機能の低下を補うものと思われる。

本研究では、末梢動脈の緩衝機能は検討していないため、その可能性については言及できない。しかしながら、RT 鍛錬者では中心動脈スティフネスおよび脳血流拍動性の増加とコンプライアンスの低下が確認され、さらに、脳血流拍動性と中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの間には、それぞれ有意な正および負の相関関係が認められた。先述したように、RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させることが数多く報告されており、このことが脳血流拍動性を増大させることは十分に考えられる。実際に、我々は RT 鍛錬者では非鍛錬者と比較して中心動脈の拍動緩衝能が低く、脳血流拍動性が増大していることを明らかにした。この結果は実験 2 で得られた結果とは異なるものであった。

先行研究では、短期間の RT 介入は末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが報告されているが (Beck et al. 2013, Spence et al. 2013) , 高強度 RT を高頻度でかつ長期間実施している鍛錬者では、同様の結果は報告されていない (Miyachi et al. 2003) 。これらの結果は、RT の強度、頻度および期間によっては、末梢動脈における拍動緩衝能の向上を消失させ、中心動脈における拍動緩衝能の低下を補うことができなくなることを示唆している。つまり、過度な RT の実施は末梢動脈の拍動緩衝能の向上という benefit を損なわせ、その結果、脳血流動態に負の影響を与える可能性がある。しかし、RT の強度、頻度および期間が末梢動脈の拍動緩衝能に及ぼす影響は明らかになっていない。今後はこのことに関する詳細な検討を行うことが必要であると思われる。

心臓から臓器へ血液を送る際には、中心動脈は心臓収縮期に拡張して血液を貯留し、心臓拡張期に大量の血液を臓器に送り出す。しかし、中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下は、中心動脈の拡張機能を低下させるため (Tomoto et al. 2015) , 心臓拡張期に十分な血液を臓器に送り出すことができなくなる。その結果、収縮期血流の増加と拡張期血流の低下を引き起こし (Washio et al. 2017) , 血流の拍動性を増加させる (Tarumi et al. 2014) 。そして、年齢や疾患に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライア

ンスの低下は脳血流拍動性を増加させ (Hirata et al. 2006, Wohlfahrt et al. 2014) , 脳微小血管におけるダメージの増大を引き起こし (Henskens et al. 2008, Tarumi et al. 2011) , 脳血管疾患リスクを促進させることや認知機能の低下を引き起こすことが示唆されている (Scuteri & Wang 2014) . しかし, RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下に伴う脳血流拍動性の増加が, 脳の微小血管にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない.

### 本研究の限界点

我々は横断研究にて RT に伴う中心動脈スティフネスの増加が脳血流拍動性に及ぼす影響を検討した. その結果, RT に伴う中心動脈スティフネスの増加が脳血流拍動性を増加させることを示唆した. 本研究におけるこの増加は加齢や疾患に伴う増加と同様であり, 一般的に, 加齢や疾患に伴う応答は脳の微小血管へのダメージを増大させることが報告されている. しかし, 本研究における RT による脳血流拍動性の増加が, 脳の微小血管にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない. したがって, RT による脳血流拍動性の増加が脳の微小血管に及ぼす影響を検討する必要がある.

### 5-5 結論

本研究により, RT 鍛錬者は非鍛錬者よりも中心動脈スティフネスおよび脳血流拍動性が増加しており, 対照的に, 動脈コンプライアンスは RT 鍛錬者で非鍛錬者よりも低下していた. また, 中心動脈スティフネスと脳血流拍動性の間には正の, 動脈コンプライアンスと脳血流拍動性の間には負の相関関係がそれぞれ認められた. 本結果は, RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流拍動性を増加させていることを示唆するものである.

## 第 6 章 総合討論

### 6-1 本研究の成果

実験 1 において一過性の全身性高強度レジスタンス運動による中心動脈機能の低下が脳血流量に及ぼす影響を検討した。その結果、一過性の RT が脳血流量を低下させることを明らかにした。また、運動後の脳血流量と中心動脈機能との間には有意な負の相関関係が認められた。これらの結果は、一過性の全身性高強度レジスタンス運動により脳血流量は低下し、中心動脈機能の低下が要因となることを示唆した。

実験 2 では RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が脳血流動態に及ぼす影響を検討することを目的とした。8 週間の RT は中心動脈スティフネスの増加および動脈コンプライアンスの低下を引き起こすが、末梢での血流拍動緩衝能を向上させることにより脳血流拍動性を増大させないことを明らかにした。また、 $\Delta \beta$ -stiffness index と  $\Delta DF$  in cerebral artery との間には正の相関関係が認められ、 $\Delta$  動脈コンプライアンスと  $\Delta DF$  in cerebral artery の間には負の相関関係が認められた。このことから、RT に伴う中心動脈機能の低下に対して末梢動脈が代償的に機能適応していることが示唆された。本研究は末梢動脈における拍動緩衝能の向上による生理学的役割を明らかにしたはじめての研究であると言える。

実験 3 では RT 鍛錬者と非鍛錬者の中心動脈スティフネスおよびコンプライアンスの違いが脳血流動態に及ぼす影響を検討し、RT 鍛錬者では非鍛錬者よりも中心動脈スティフネスおよび脳血流拍動性が増加しており、対照的に、動脈コンプライアンスは RT 鍛錬者で非鍛錬者よりも低下していた。また、中心動脈スティフネスと脳血流拍動性の間には正の、動脈コンプライアンスと脳血流拍動性の間には負の相関関係がそれぞれ認められた。本結果は、RT に伴う中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下が、脳血流拍動性を増加させていることを示唆するものである。

## 6-2 今後の課題

実験 1 では、運動前後の中心動脈機能および脳血流量の変化を検討したが、いかなる機序によりそれらが変化したのかを明らかにすることはできなかった。特に高強度レジスタンス運動において、中心動脈機能には血管内皮機能および交感神経活動が関与し、脳血流量には主に中心動脈機能が影響していたと思われるが、その他の要因として、 $PaCO_2$ 、骨格筋内への水分の移行が関与していた可能性も考えられる。今後はこれらの関与についての検討が必要であろう。

実験 2 では、RT は中心動脈の拍動緩衝能を低下させる一方で、末梢動脈の拍動緩衝能を向上させること明らかにした。しかし、この RT に伴う末梢動脈と中心動脈の応答が異なる要因は不明であり、本実験においても明らかにすることができていない。したがって、今後は RT に対する中心動脈と末梢動脈の適応が異なるメカニズムを明らかにする必要があると思われる。

実験 3 では、実験 2 と異なる結果となった。実験 2 では、週 3 回の頻度で 8 週間の RT 介入を行った。しかし、実験 3 では高強度の RT を週 5 回以上の頻度で 2 年間以上に亘って実施してきた鍛錬者と非鍛錬者を比較しており、実験 2 よりも圧倒的に高い強度および頻度、さらには長期間に亘って RT を実施した者であった。トレーニングの強度、頻度および期間の違いが影響した結果、実験 2 と 3 では異なる結果となった可能性が考えられる。RT 鍛錬者は非鍛錬者と比較して脳血流拍動性が高値を示すことを明らかにした、一般的に、加齢や疾患に伴う応答は脳の微小血管へのダメージを増大させることが報告されている。しかし、本研究における RT による脳血流拍動性の増加が、脳の微小血管にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない。したがって、RT による脳血流拍動性の増加が脳の微小血管に及ぼす影響を検討する必要がある。

短期間の RT 介入は末梢動脈の拍動緩衝能を向上させることが報告されているが (Beck et

al. 2013, Spence et al. 2013) , 高強度 RT を高頻度でかつ長期間実施している鍛錬者では、同様の結果は報告されていない (Miyachi et al. 2003) . これらの結果は、RT の強度、頻度および期間によっては、末梢動脈における拍動緩衝能の向上が消失し、中心動脈における拍動緩衝能の低下を補うことができなくなることを示唆している。つまり、過度な RT の実施は末梢動脈の拍動緩衝能の向上という benefit を損なわせ、その結果、脳血流動態に負の影響を与える可能性がある。興味深いことに、Kamada ら (2017) は、1 週間の間に 142 分以上 RT をしている者は心血管疾患による死亡率が高いことを報告している。実験 3 では 142 分/週を遥かに上回る時間を RT に費やしている者を対象とし、実験 2 では 90~120 分/週 (1 回 30~40 分の RT を週 3 回) のトレーニングを行わせた。これらのことは RT の実施時間および頻度によっては負の影響が生じることを示唆しているかもしれない。しかし、RT の頻度および期間が動脈の拍動緩衝能に及ぼす影響はほとんど明らかになっておらず、今後はこのことに関する詳細な検討を行い、実験 2 と 3 が異なる結果となったメカニズムを解明することが必要である。

本研究の対象者は男性であった、先行研究では、女性の RT 鍛錬者も男性と同様に同年代の非鍛錬者と比較して、中心動脈スティフネスは高値を示し、コンプライアンスは低値を示すことが報告されている (Cortez-Cooper et al. 2005) . また、トレーニング介入において、RT が女性の中心動脈スティフネスの増加およびコンプライアンスの低下を引き起こすことが報告されている (Okamoto et al. 2006) . これらの結果は女性においても RT が中心動脈機能を変化させることを示唆しているが、今後は女性を対象として RT に伴う中心動脈機能の低下が脳血流動態にいかなる影響を及ぼすかについて検討する必要がある。

また、本研究では若齢成人を対象としたが、中高齢者では RT に対する中心動脈機能の応答が若齢者とは異なることが報告されている。Cortez-Cooper ら (2008) は中高齢者および高齢者を対象として、RT 介入実験を実施し、両年代ともに中心動脈機能は変化しないことを観察した (Cortez-Cooper et al. 2008) . 一方、Collier ら (2008) の研究では、RT が中高齢

者の中心動脈機能を低下させることを報告しているが、Rossow ら（2014）の研究では、高齢者が RT を行っても中心動脈機能は変化しないこと示している。以上のことから、中高齢者は RT により中心動脈機能が低下する場合と変化しない場合があり、高齢者では変化しないようにも思われる。これらのことから、中高齢者および高齢者では RT に伴う脳血流動態の応答が本研究の結果とは異なる可能性がある。したがって、今後は中高齢者および高齢者を対象として、本研究と同様の検討を行う必要がある。

## 謝辞

本博士論文は、筆者が早稲田大学大学院スポーツ科学研究科修士課程および博士後期課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。

本学位論文執筆にあたり、本研究科の村岡功教授には修士課程から5年間終始懇切なるご指導を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

本研究科の樋口満教授、坂本静男教授には、博士論文の副査を快諾していただき、心より御礼申し上げます。

国土舘大学の河野寛准教授には、本研究の実施にあたり、動脈機能の基礎や測定方法、測定時の重要なポイントなど数多くの御助言をいただきました。ここに心から感謝の意を表します。

横浜商科大学の池村司講師には、勉強会や研究室内で有意義なアドバイスを賜りましたことを深く御礼申し上げます。

早稲田大学スポーツ科学学術院の河村拓史助教ならびに村岡研究室のメンバーには、勉強会などを通じて貴重な御意見を賜りましたことを感謝致します。

早稲田大学大学院スポーツ科学研究科の久保孝史氏には、トレーニング実験の実施に際して御協力を賜りました。ここに感謝の意を表します。

駿河台大学大森一伸教授には、物分かりのよくない私に運動生理学の基礎から辛抱強く御指導ならびに御助言を賜りました。ここに改めて感謝の意を表します。

最後に、常に私を支えてくれた家族にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。



## 参考文献

- Alvares TS, Conte CA, Paschoalin VM, Silva JT, Meirelles Cde M, Bhambhani YN, Gomes PS (2012).** Acute l-arginine supplementation increases muscle blood volume but not strength performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 37(1): 115-126.
- American College of Sports Medicine (2009);** American College of Sports Medicine position stand Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 41: 687-708.
- Arnett DK, Evans GW, Riley WA (1994).** Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 15; 140(8): 669-682.
- Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW (2013).** Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects. *Am J Hypertens* 26(9): 1093-1102.
- Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM & Kingwell BA (1999).** Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 33: 1385-1391.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM (1999).** Impact of aortic stiffness on survival in endstage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439.
- Boardman H, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kenworthy Y, Whitworth P, Zwager CL, Francis JM, Aye CY, Williamson W, Neubauer S, Lesson P (2017).** Aortic stiffness and blood pressure variability in young people: a multimodality investigation of central and peripheral vasculature. *J Hypertens* 35(3): 513-522.
- Bramwell J & Hill A (1922).** The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings Royal Soc London* 93: 298-306. 1922.
- Bruno RM, Prenno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, Landini L, Cartoni G, Taddei S, Ghiadoni L, Del Prato S (2012).** Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia* 55(6): 1847-1855.

- Casey DP, Beck DT, Braith RW (2007).** Systemic plasma levels of nitrite/nitrate (NOx) reflect brachial flow-mediated dilation responses in young men and women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 1291-1293.
- Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD (1977).** ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 95: 1686-1744.
- Choi Y, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Ra SG, Shiraki H, Ajisaka R, Maeda S (2016).** Acute Effect of High-Intensity Eccentric Exercise on Vascular Endothelial Function in Young Men. *J Strength Cond Res* 30(8): 2279-2285.
- Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Hall Ak, Luckenbaugh AN, Fernhall B (2008).** Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens* 22: 678-686.
- Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, Farrar RP, Beckwith KA, Todd JS, Tanaka H (2005).** Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens* 18(7): 930-934.
- Cortez-Cooper MY, Anton MM, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H (2008).** The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 15: 149-155.
- Cusmà-Piccione M, Zito C, Khandheria BK, Pizzino F, Di Bella G, Antonini-Canterin F, Vriz O, Bello VA, Zimbalatti C, La Carrubba S, Oreto G, Carerj S (2014).** How arterial stiffness may affect coronary blood flow: a challenging pathophysiological link. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 15(11): 797-802.
- DeVan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H (2005).** Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* 98(6): 2287-2291.
- Devereux RB, Reichek N (1977).** Echocardiographic determination of left ventricular mass in man:

anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613-618.

**Dickerman RD, McConathy WJ, Smith GH, East JW, Rudder L (2000).** Middle cerebral artery blood flow velocity in elite power athletes during maximal weight-lifting. *Neurol Res* 22(4): 337-340.

**Edwards MR, D H Martin, and R L Hughson (2002).** Cerebral hemodynamic and resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc* 34: 1207-1211.

**Faraci FM, Brian JE Jr (1994).** Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 25(3): 692-703.

**Gaballa MA, Jacob CT, Raya TE, Liu J, Simon B, Goldman S (1998).** Large artery remodeling during aging: biaxial passive and active stiffness. *Hypertension* 32(3): 437-443.

**Gerz K, Priller J, Kronenberg G, Fink KB, Winter B, Schrock H, Ji S, Milosevic M Harms C, Bohm M, Dirnagl U, Laufs U, Endres M (2006).** Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circ Res* 99(10): 1132-1140.

**Goldfarb AH, Bloomer RJ, McKenzie MJ (2005).** Combined antioxidant treatment effects on blood oxidative stress after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 37: 234-239.

**Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez MC, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, Martin-Cantera C, Garcia-Ortiz L (2011).** Relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report. *Cardiovasc Diabetol* 10: 3.

**Gonzalez AM, Hoffman JR, Jajtner AR, Townsend JR, Boone CH, Beyer KS, Baker KM, Wells AJ, Church DD, Mangine GT, Oliveira LP, Moon JR, Fukuda DH, Stout JR (2015).** Protein supplementation does not alter intramuscular anabolic signaling or endocrine response after resistance exercise in trained men. *Nutr Res* 35(11): 990-1000.

**Hayashi K, Sato M, Handa H, Moritake K (1974).** Biomechanical study of the constitutive laws of vascular walls. *Exp Mech* 14: 440-444.

- Hackett DA, Johnson NA, Chow CM (2012).** High-volume resistance training session acutely diminishes respiratory muscle strength. *J Sports Sci Med* 1; 11(1): 26-30.
- Heffernan KS, Sosnoff JJ, Jae SY, Gates GJ, Fernhall B (2008).** Acute resistance exercise reduces heart rate complexity and increases QTc interval. *Int J Sports Med* 29: 289-293.
- Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Fuss-Lejeune MM, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW (2008).** Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated with Silent Cerebral Small-vessel Disease in Hypertensive Patients. *Hypertension* 52: 1120-1126.
- Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF & Kawakami M (2006).** Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulse: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke* 37: 2552-2556.
- Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Highashi Y (2012).** Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(9): 2295-2303.
- Jaruchart T, Suwanwela NC, Tanaka H, Suksom D (2016).** Arterial stiffness is associated with age-related differences in cerebrovascular conductance. *Exp Gerontol* 73: 59-64.
- Jones NL, Robertson DG, Kane JW (1979).** Difference between end-tidal and arterial  $p\text{CO}_2$  in exercise. *J Appl Physiol* 47(5): 954-960.
- Jung J, Kang H, Shim S, Cho K, Yu J (2012).** Effects of resistive exercise on cerebral blood flow velocity and pulsatility index of healthy people. *J Phys Ther Sci* 24: 915-917.
- Kamada M, Shiroma EJ, Buring JE, Miyachi M, Lee IM (2017).** Strength training and all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality in older women: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 6(11).
- Kawano H, Tanaka H, Miyachi M (2006).** Resistance training and arterial compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens* 24: 1753-1759.

- Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M (2008).** Resistance training in men is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol* 93(2): 296-302.
- Kety SS & Schmidt CF (1948).** The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 27: 484-492.
- Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, Scalera F, Cooke JP, Fliser D, Bode-Boger Sm (2006).** ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in human. *Stroke* 37(8): 2024-2029.
- Kingsley JD, Hochgesang S, Brewer A, Buxton E, Martinson M, Heidner G (2014).** Autonomic modulation in resistance-trained individuals after acute resistance exercise. *Int J Sports Med* 35: 851-856.
- Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A (2009).** Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 90: 1628-1634.
- Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM (1997).** Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 273 (5 Pt 2): H2186-2191.
- Koch A, Ivers M, Gehrt A, Schnoor P, Rump A, Rieckert H (2005).** Cerebral autoregulation is temporarily disturbed in the early recovery phase after dynamic resistance exercise. *Clin Auton Res* 15(2): 83-91.
- Lefferts WK, Augustine JA, Heffernan KS (2014).** Effect of acute resistance exercise on carotid artery stiffness and cerebral blood flow pulsatility. *Front Physiol* 19(5).
- Lim LS, Ling LH, Cheung CM, Ong PG, Gong L, Tai ES, Mathur R, Wong D, Foulds W, Wong TY (2015).** Relationship of systemic endothelial function and peripheral arterial stiffness with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 99(6): 837-841.
- Lind L, Sarabi M, Millgard J, Kahan T, Edner M (1999).** Endothelium-dependent vasodilation

and structural and functional changes in the cardiovascular system are dependent on age in healthy subjects. *Clin Physiol* 19(5): 400-409.

**Liu HB, Yuan WX, Qin KR, Hou J (2015).** Acute effect of cycling intervention on carotid arterial hemodynamics: basketball athletes versus sedentary controls. *Biomed Eng Online* 1: S17.

**Lucas SJ, Ainslie PN, Murrell CJ, Thomas KN, Franz EA, Cotter JD (2012).** Effect of age on exercise-induced alternations in cognitive executive function: relationship to cerebral perfusion. *Exp Gerontol* 47: 541-551.

**MacDougall J (1986).** Morphological changes in human skeletal muscle following strength training and immobilization. In: Jones NLMN, McComas AJ, ed. *Human Muscle Power*. Champaign, III: Human kinetics 269-285.

**Maeda S, Miyachi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M (2001).** Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 6(9): 1005-1016.

**Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M (2010).** Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis* 213(1): 306-310.

**Marshall RS, Lazar RM, Pile-Spellman J, Young WL, Duong DH, Joshi S, Ostapkovich N (2001).** *Brain* 124 (Pt 6): 1208-1217.

**Meyer JS, Yoshida K, Sakamoto K (1967).** Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flow meters. *Neurology* 17: 638-648.

**Mitchell GF (2008).** Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985) 105: 1652-1660.

**Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Gates PE, Moreau KL, Tanaka H (2003).** Greater age-related reduction in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension* 41(1): 130-135.

- Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, Tabata I, Tanaka H (2004).** Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 110: 2858-2863.
- Miyachi M (2013).** Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med* 47(6): 393-396.
- Ninomiya T, Koji, a I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, Kitazono T, Kiyohara Y (2013).** Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 31(3): 477-483; discussion 483.
- Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS (2008).** Aging affects vascular structure and function in a limb-specific manner. *J Appl Physiol* (1985) 105(5): 1661-1670.
- O'Rourke MF & Hashimoto J (2007).** Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50: 1-13.
- O'Rourke MF & Safar ME (2005).** Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 46: 200-204.
- Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K (2006).** Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 20(5): 348-354.
- Okamoto T, Masuhara M and Ikuta K (2009a).** Low-intensity resistance exercise with slow lifting and lowering does not increase noradrenalin and cardiovascular responses. *Clin Physiol Funct Imaging* 29: 32-37.
- Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K (2009b).** Upper but not lower limb resistance training increases arterial stiffness in human. *Eur J Appl Physiol* 107: 127-134.
- Ozaki H, Yasuda T, Ogasawara R, Sakamaki-Sunaga M, Naito H, Abe T (2013).** Effects of high-intensity and blood flow-restricted low-intensity resistance training on carotid arterial compliance: role of blood pressure during training sessions. *Eur J Appl Physiol* 113(1): 167-174.

- Ploutz-Snyder LL, Convertino VA, Dudley GA (1995).** Resistance exercise-induced fluid shifts: change in active muscle size and plasma volume. *Am J Physiol* 269(3 Pt 2): R536-543.
- Pratley R, Nicklas B, Rubin M, Miller J, Smith M, Hurley B, Goldberg A (1994).** Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65-yr-old men. *J Appl Physiol* 76: 133-137.
- Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman JW, Phillips SM, MacDonald MJ (2005)** . Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J Appl Physiol* (1985) 98(6): 2185-2190.
- Robertson AD, Tessmer CF, Hughson RL (2010).** Association between arterial stiffness and cerebrovascular resistance in the elderly. *J Hum Hypertens* 24(3): 190-196.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV (2007).** Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 50(1): 197-203.
- Rossow LM, Fahs CA, Thiebaud RS, Loenneke JP, Kim D, Mouser JG, Shore EA, Beck TW, Bemben DA, Bemben MG (2014).** Arterial stiffness and blood flow adaptation following eight weeks of resistance training in young and older women. *Exp Gerontol* 53: 48-56.
- Rowe JW (1987).** Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol* 60: 68G-71G.
- Rowell LB (1993).** Human Cardiovascular Control. New York: Oxford University Press.
- Rubanyi GM & Vanhoutte PM (1986).** Superoxide anions and hyperoxia inactive endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 250: H822-827.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H (2003).** Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107(22): 2864-2869.
- Saito M, Tsukanaka A, Yanagihara D and Mano T (1993).** Muscle sympathetic nerve responses



to graded leg cycling. *J Appl Physiol* 75: 663-667.

**Sato K, Hirasawa A, Tsunoda N, Taguchi Y, Sadamoto T (2010).** Cerebrovascular response during heavy upper body exercise: effect of mode of ventilation on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Adv Exp Med Biol* 662: 347-352.

**Sato K, Moriyama M, Sadamoto T (2009).** Influence of central command on cerebral blood flow at the onset of exercise in women. *Exp Physiol* 94(11): 1139-1146.

**Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, Oue A, Sadamoto T (2011).** The Distribution of Blood Flow in the Carotid and Vertebral Arteries During Dynamic Exercise in Humans. *J Physiol* 589(11): 2847-2856.

**Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, Ogoh S (2012).** Different blood flow responses to CO<sub>2</sub> in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol* 590(14): 3277-3290.

**Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schonig M (2000).** Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke* 31:147-150.

**Schonig M, Walter J & Scheel P (1994).** Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25: 17-22.

**Scuteri A & Wang H (2014).** Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly. *J Alzheimers Dis* 42 Suppl 4: S401-410.

**Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG (2010).** The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J* 31(5): 602-613.

**Scuteri A, Orru M, Morrell C, Piras MG, Taub D, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG (2011).** Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardiNIA Study. *Atherosclerosis* 215(2): 459-464.

**Seals DR, Victor RG (1991).** Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in human. *Exerc Sport Sci Rev* 19: 313-349.

- Seifert T Secher NH (2011).** Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in human. *Prog Neurobiol* 95(3): 406-426.
- Seo JB, Chung WY, Kim SH, Kim MA, Zo JH (2013).** Immediate impact of exercise on arterial stiffness in humans. *WJCD* 3: 40-45.
- Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL (2000).** MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 31(7): 1672-1678.
- Shoji T, Maekawa K, Emoto M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Inaba M, Nishizawa Y (2010).** Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 210(1): 145-149.
- Smith JC, Paulson ES, Cook DB, Verber MD, Tian Q (2010).** Detecting changes in human cerebral blood flow after acute exercise using arterial spin labeling: implications for fMRI. *J Neurosci Methods* 191(2): 258-262.
- Smith MM, Buffington CA, Hamlin RL, Devor ST (2015).** Relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection characteristics in aerobic- and resistance- trained subjects. *Eur J Appl Physiol* 115(12): 2609-2619.
- Soltész P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, Shoenfeld Y, Szegedi G, Szekanecz Z (2009).** A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 28(6): 655-662.
- Spence AL, Carter HH, Naylor LH, Green DJ (2013).** A prospective randomized longitudinal study involving 6 months of endurance or resistance exercise. Conduit artery adaptation in humans. *J Physiol* 591(5): 1265-1275.
- Sugawara J, Hayashi K, Tanaka H (2010).** Distal shift of arterial pressure wave reflection sites with aging. *Hypertension* 56(5): 920-925.
- Sutton-tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM,**

- Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A, Health ABC Study (2005).** Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111: 3384-3390.
- Taddi S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano L, Salvetti A (1995).** Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 91(7): 1981-1987.
- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR (2000).** Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102(11): 1270-1275.
- Tanka H, DeSouza CA, Seals DR (1998).** Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(1): 127-132.
- Tan I, Butlin M, Liu YY, Ng K, Avolio AP (2012).** Heart rate dependence of aortic pulse wave velocity at different arterial pressures in rats. *Hypertension* 60(2): 528-533.
- Tarumi T, Khan MA, Liu J, Tseng BM, Parker R, Riley J, Tinajero C and Zhang R (2014).** Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *J Cereb Blood Flow Metab* 34(6): 971-978.
- Tarumi T, Shah F, Tanaka H & Haley AP (2011).** Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *Am J Hypertens* 24: 1108-1113.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R (1976).** Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlation in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37(1): 7-11.
- Tomeleri CM, Ribeiro AS, Souza MF, Schiavoni D, Schoenfeld BJ, Venturini D, Barbosa DS, Landucci K, Sardinha LB, Cyrino ES (2016).** Resistance training improves inflammatory level, lipid and glycemic profiles in obese older women: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol* 84: 80-87.
- Tomiyaama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y,**

- Doba N, Hinohara S (2003).** Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 166(2): 303-309.
- Tomoto T, Sugawara J, Nogami Y, Aonuma K, Maeda S (2015).** The influence of central arterial compliance on cerebrovascular hemodynamics: insights from endurance training intervention. *J Appl Physiol* (1985) 119(5): 445-451.
- Trangmar SJ, Chiesa ST, Stock CG, Kalsi KK, Secher NH, Gonzalez-Alonso J (2014).** Dehydration affects cerebral blood flow but not its metabolic rate for oxygen during maximal exercise in trained humans. *J Physiol* 592(14): 3143-3160.
- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG (1993).** *Circulation* 88(4 Pt 1): 1456-1462.
- Verbree J, Bronzwaer A, van Buchem MA, Daemen M, van Lieshout JJ, van Osch M (2016).** Middle cerebral artery diameter changes during rhythmic handgrip exercise in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 37(8): 2921-2927.
- Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Yamazaki S (1997).** Relationship between ultrasound assesment of arterial wakk properties and blood pressure. *Angiology* 48(10): 893-900.
- Washio T, Sasaki H Ogoh S (2017).** Acute impact of drinking coffee on the cerebral and systemic vasculature. *Physiol Rep* 5(10).
- Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM (2012).** Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* 43(3): 2631-2636.
- Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Laurent S, Cifkova R (2014).** Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. *J Hypertens* 32: 1097-1103.
- Zarrinkoob L, Ambarki K, Wahlin A, Birgander R, Carlberg B, Eklund A, Malm J (2016).** Aging alters the dampening of pulsatile blood flow in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: 1519-1527.

**Zhu W, Zeng J, Yin J, Wu H, Yan S, Wang S (2010).** Both flow-mediated vasodilation procedures and acute exercise improve endothelial function in obese young men. *Eur J Appl Physiol* 108: 727-732.