

学位論文題名

Ventilation control during recovery from impulse-like exercise: The role of arterial carbon dioxide partial pressure

(インパルス様運動からの回復時の肺換気調節:動脈血二酸化炭素分圧の役割)

学位論文内容の要旨

Humoral mechanisms are known to be important mechanism that mediate VE during exercise and as well as during recovery from exercise. A humoral mechanism involves stimulation of peripheral chemoreceptors by an increase in $[H^+]$, $[K^+]$ or $PaCO_2$. Nevertheless, some studies have ruled out a significant role for intramuscular chemoreception by using arterial occlusion after exercise. On the other hand, among humoral factors, the role of $PaCO_2$ in VE regulation during exercise is not well known. $PaCO_2$ remains at a constant level during moderate exercise and is reduced during strenuous exercise due to hyperventilation. Likewise $PaCO_2$ is known to mediate $[H^+]$, and H^+ is the main stimulus that mediates VE. Thus, it is thought that $PaCO_2$ has no effect on VE in an exercise condition or that it has an indirect effect via changes in $[H^+]$. Therefore, the aim of this study was to investigate whether humoral factors, especially $PaCO_2$, have an effect on VE control during recovery from impulse-like exercise.

Chapter 1 provides an introduction about ventilation control during exercise and recovery, mechanisms controlling ventilation during exercise and recovery, and the objectives of this study.

In chapter 2, the ventilatory response to humoral factors during recovery from one impulse-like exercise and five repeated impulse-like exercises are described. High correlation coefficients obtained for pH – VE relationships during recovery from both tests suggest that pH has an effect on VE during recovery from impulse-like exercise. However the relationships between pH and VE were curvilinear. In addition, although pH levels were different during recovery from the two tests, VE was not different. This indicates that pH is partly attributed to VE and that other factors also mediate VE during recovery from impulse-like exercise. The similarity of VE response despite different pH levels could be explained by the kinetics of $PaCO_2$. In conclusion, during recovery from impulse-like exercise with a high work load that induces metabolic acidosis, both pH and $PaCO_2$ participate in the mediation of ventilatory response. Unlike the set point theory, $PaCO_2$ does not remain at constant level and VE is increased by an increase in $PaCO_2$ level.

In chapter 3, I explain VE control and the relationship between VE and $PaCO_2$ during recovery from light impulse-like exercise (100 watts) in which metabolic acidosis did not occur. Despite no change in La and pH levels, VE was elevated during recovery until 155

sec. In the first 70 sec of recovery, a significant relationship between $\dot{V}E$ and $PaCO_2$ pre was found for each subject. These results indicate that $PaCO_2$ drives $\dot{V}E$ during this period and that the effect of $PaCO_2$ on $\dot{V}E$ is independent of the effect of pH on $\dot{V}E$. Another important finding in this study was that in the time interval from 70 sec to 155 sec, $\dot{V}E$ was still significantly higher than the rest, of which time $PaCO_2$ pre had already recovered to the resting value. This finding suggests that neural factors mediate $\dot{V}E$ during this period. In conclusion, $PaCO_2$ and some neural factors drive $\dot{V}E$ during recovery from impulse-like exercise with a light work load that does not induce metabolic acidosis. $PaCO_2$ mediates $\dot{V}E$ independently of, not via mediation of, pH.

$\dot{V}E$ control and the relationship between humoral factors during recovery from impulse-like exercises of various intensities (100, 200, 300 and 400 watts) are described in chapter 4. Being consistent with the results of the first study, high correlation coefficients were obtained for the pH – $\dot{V}E$ relationships during recovery from 300 and 400 watts tests, suggesting that pH has an effect on $\dot{V}E$ during recovery from impulse-like exercise. The kinetics of $PaCO_2$ showed fluctuation, being increased at 1 min and decreased at 5 min during recovery, and this fluctuation was more enhanced with increase in exercise intensity. This fluctuation indicates that $PaCO_2$ acts as a feedback loop in the process of $\dot{V}E$ control so that when the control of $\dot{V}E$ by other factors is inadequate, it is compensated by the feedback role of $PaCO_2$.

In chapter 5, a general overview of chapters 2-4 and a conclusion that demonstrates the important points found in this study, is presented. The following results were obtained from the studies conducted for this thesis. 1) During recovery from impulse-like exercise with a high work load that induces metabolic acidosis, both pH and $PaCO_2$ participate in the mediation of ventilatory response. Unlike the set point theory, $PaCO_2$ does not remain constant and $\dot{V}E$ is increased by an increase in $PaCO_2$ level. 2) During recovery from impulse-like exercise with a light work load that does not induce metabolic acidosis, $PaCO_2$ and some neural factors, which need to be identified experimentally, drive $\dot{V}E$. $PaCO_2$ mediates $\dot{V}E$ independently, not via mediation of pH 3) $PaCO_2$ acts as a feedback loop in the process of $\dot{V}E$ control so that when the control of $\dot{V}E$ by other factors is inadequate, it is compensated by the feedback role of $PaCO_2$.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 矢 野 徳 郎
副 査 教 授 水 野 眞 佐 夫
副 査 准 教 授 柚 木 孝 敬
副 査 教 授 平 木 場 浩 二 (九州工業大学情報工学研究院)

学位論文題名

Ventilation control during recovery from impulse-like exercise: The role of arterial carbon dioxide partial pressure

(インパルス様運動からの回復時の肺換気調節:動脈血二酸化炭素分圧の役割)

肺換気量は動脈血 CO_2 分圧の上昇に対して増加することは、古くから知られていたが、定常負荷による運動時では肺換気量は増加するが、動脈血 CO_2 分圧は運動強度が低いと安静時とほぼ同じであること、および運動強度が高いと低下することが知られている。このことから、運動強度別に動脈血 CO_2 分圧のセットポイントがあり、そのポイントを維持する方向に肺換気量が増加するという仮説がたてられた。さらに、最近では、運動時の肺換気量の増加には、動脈血 CO_2 分圧は関係ないと示唆されている。このように運動時の肺換気に関する動脈血 CO_2 分圧の役割は否定的になってきている。しかし、このような状況下で、本研究では、インパルス様運動時の回復時に動脈血 CO_2 分圧が一時的に増加することを利用して、運動回復時の肺換気量への動脈血 CO_2 分圧の役割を再検討している。

実験 1 (Acta Physiol Hung, 2012) では、インパルス様運動を 1 回行った時と 5 回のインパルス様運動を 6 分間の休息をいれて実施した場合の回復時の肺換気応答を検討している。1 回のインパルス様応答では、血中乳酸がわずかしか増加しないが、5 回のインパルス様応答では、1 回時より血中乳酸が高くなる。このために 1 回のインパルス様応答より 5 回のインパルス様応答で動脈血 pH が低くなる。動脈血 pH の低下は肺換気量を増加することが知られているので、5 回のインパルス様応答時では回復時の肺換気量が高くなることが期待される。しかし、結果は肺換気動態は両負荷後の回復時では同じであった。この時の動脈血 CO_2 分圧をみると 1 回のインパルス様応答より 5 回のインパルス様応答の方が低くなっていた。したがって、肺換気動態が両運動後で同じであったのは、

動脈血 pH と動脈血 CO₂ 分圧の肺換気量への影響が互いに相殺したために生じたと推測した。

実験 2 (Physiol Res, 2013) では低負荷時のインパルス様運動時および運動後の肺換気応答を検討した。実験 1 では、動脈血 pH と動脈血 CO₂ 分圧が同時に変化しているため、動脈血 CO₂ 分圧単独の肺換気量への影響は抽出したとは言えなかった。それで、動脈血 pH が変化しない低強度のインパルス様運動を用いた。その結果、呼気ガス交換比が運動終了直前から低下し始めて、運動後の約 1 分後に安静時へ戻った。このことは、肺で CO₂ が完全には取り除かれなくて、動脈血 CO₂ 分圧の上昇をもたらすと考えられた。また、この動脈血 CO₂ 分圧の上昇は頸動脈体を通じて、肺換気量の増加をもたらすと考えられた。そして、増加した肺換気量は CO₂ を過剰に取り除き、その結果、動脈血 CO₂ 分圧が安静時へと戻ると考えられた (フィードバックループ)。しかし、肺換気量は動脈血 CO₂ 分圧が安静時に戻った時点でも安静時より高かった。これは、液性以外の要因によって肺換気量が増加しているためであると推察した。

実験 3 (Acta Physiol Hung, 2012) では、動脈血 pH を低下させるためにインパルス様運動の強度を増加した時の、肺換気量への影響を検討した。実験 2 では、動脈血 CO₂ 分圧単独の肺換気量への影響を検討したが、実験 3 では、これに動脈血 pH の影響を加えた。その結果、運動強度が増加すると運動後の肺換気量も増加し、また、動脈血 pH は低下した。しかし、動脈血 CO₂ 分圧は減衰振動を起こした。また、この振幅は運動強度が高いと大きくなった。インパルス様運動後には動脈血 pH の低下や神経性因子による肺換気量の増加を起こすが、その増加の反応性が悪いので、動脈血 CO₂ 分圧の減衰振動によって適正な肺換気量をもたらしていると考察している。

本学位論文では、実験 1 で抽出された肺換気調節の要因を実験 2 と実験 3 で分離加算して、検討するといった、緻密な研究計画をたてた。その研究の実施結果、以下のような点を明らかにした。1) 従来は運動時や運動後の肺換気調節は、動脈血 CO₂ 分圧を一定に保つように調節されている (セットポイント理論) と考えていたが、本研究では動脈血 CO₂ 分圧が直接、肺換気量をフィードバックループを通じて、調節していること、2) 動脈血 CO₂ 分圧の減衰振動から動脈血 CO₂ 分圧が肺換気調節の他の因子の不十分さを補っていること、3) 三つの実験の組立から、動脈血 pH と動脈血 CO₂ 分圧が相互依存的ではなく、独立して肺換気量に影響しているということを明らかにした。これらの点は本領域において新たな貢献をしたと評価できる。

以上のことから、著者は、北海道大学博士 (教育学) の学位を授与される資格があるものと認める。