

博士論文

**低酸素環境下における
スプリントインターバル運動トレーニングの
生理応答および適応**

**Physiological responses and adaptations
induced by sprint interval exercise/training under hypoxia**

竹井 尚也

略語一覧.....	1
序論	4
本論文の目的	8
本論文の構成	8
本論文の構成論文	9
第1章：先行研究のまとめ.....	10
低酸素環境下での運動トレーニング研究の流れ	10
LIVE-HIGH TRAIN-HIGH 法 (LHTH 法)	11
LIVE-HIGH TRAIN-LOW 法 (LHTL 法)	13
LIVE-LOW TRAIN-HIGH 法 (LLTH 法).....	16
通常酸素および低酸素環境下での運動時の乳酸代謝	22
低酸素曝露による生化学的・生理学的適応	23
低酸素曝露によるエネルギー代謝の応答および適応.....	24
第2章：低酸素環境下でのスプリントインターバル運動に対する運動パフォーマンスおよび急性の生理応答.....	28
第1節.....	28
緒言	28
実験方法.....	32
実験結果.....	35
考察.....	37
結論.....	43
図表.....	44
第2節.....	50
緒言	50
実験方法.....	54
実験結果.....	60
考察.....	63
結論.....	71
図表.....	72
第3章：低酸素環境下でのスプリントインターバルトレーニングが運動パフォーマンスおよび血中乳酸濃度の適応に与える影響.....	83
緒言	83
実験方法.....	86

結果.....	90
考察.....	91
結論.....	97
図表.....	98
第4章：総合論議.....	103
本研究で得られた知見のまとめ	103
本研究の位置付けと学術的意義	105
新たな低酸素トレーニング様式として.....	106
高所での競技会に向けた順化トレーニングとしての応用性	108
本研究のスポーツ現場や臨床への応用性	110
解決されるべき今後の課題および将来の研究の方向性	112
結語.....	116
謝辞	118
文献目録.....	119

略語一覽

ADP: Adenosine diphosphate

ATP: Adenosine triphosphate

ATP-CP: Adenosine triphosphate-creatine phosphate

β -HAD: Beta-hydroxyaryl-CoA dehydrogenase

CHT: Continuous hypoxic training

CNS: Central nerve system

CR10 scale: Category-ratio 10 scale

EMG: Electromyogram

EPO: Erythropoietin

HHb: Deoxy-hemoglobin

HIF: Hypoxia inducible factor

IHT: Interval hypoxic training

LHTH: Live high train high

LHTL: Live high train low

LLTH: Live low train high

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

MCT1 : Monocarboxylate transporter 1

MCT4 : Monocarboxylate transporter 4

MVC: Maximal voluntary contraction

NIRS: Near-infrared spectroscopy

OBLA: Onset of blood lactate accumulation

ODD: Oxygen-dependent degradation

PFK: Phosphofructokinase

PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PHD: Prolyl hydroxylase

O₂Hb: Oxy-hemoglobin

Pi: Inorganic phosphate

RMS: Root mean square

ROS: Reactive oxygen species

RPE: Rating of perceived exertion

RSA: Repeated sprint ability

RSH: Repeated sprint training in hypoxia

SIE: Sprint interval exercise

SIH: Sprint interval training in hypoxia

SIT: Sprint interval training

SpO₂: Saturation of percutaneous oxygen

TSI: Tissue saturation index

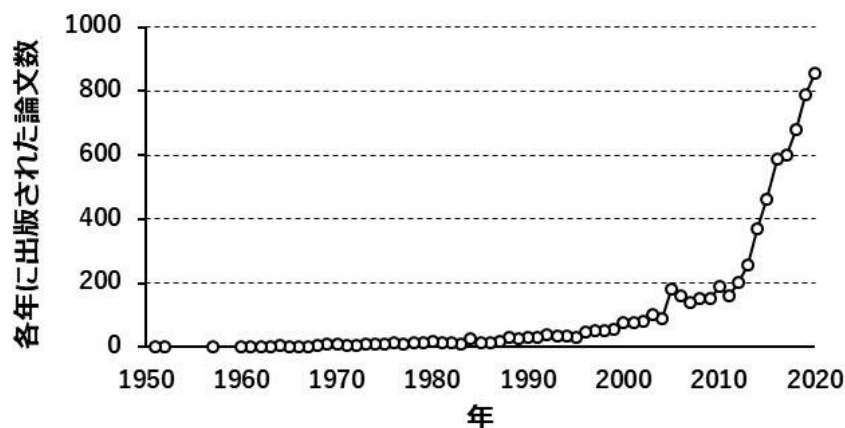
VA: Voluntary activation

VEGF: Vascular endothelial growth factor

序論

アスリートに対する運動処方では、競技における優位性を確保するため、トレーニング効果をより高めようと様々な工夫がなされる。その中でも、低酸素環境下で運動トレーニングを行うことは、通常酸素条件と異なるトレーニング刺激を与える方法の一つである (Brocherie et al., 2018; Faiss et al., 2013b; Lundby et al., 2009; Vogt et al., 2001)。低酸素環境下での運動トレーニングの研究については、1968年のメキシコオリンピック開催決定時から盛んに行われてきた (Girard et al., 2020a; Wilber, 2007)。そして近年では、山岳などの高所環境に代わって、気圧制御室や低酸素空気発生機などを用いた人工的な低酸素環境が普及している。そこで、人工的低酸素環境を利用して都市部で生活をしながら、低酸素環境下での運動トレーニングを行う方法 (Intermittent hypoxic training) が注目を集めている (Girard et al., 2020a)。このような人工的な低酸素環境の確立・普及に伴い、低酸素環境下での運動トレーニング研究の関心はここ10年ほどで飛躍的に高まっている (図1)。

図1 データベースに登録されている論文数の年次推移



低酸素トレーニング(hypoxic training)をデータベース(PubMed)で検索した際の該当論文数の年次推移を示す。2020年12月1日現在

古典的な低酸素環境下でのトレーニング方法として、高所環境に滞在して生活や運動トレーニングを行う Live-high train-high 法 (LHTH 法) もしくは Live-high train-low 法 (LHTL 法) があり、赤血球数の増加など血液性状の適応を起こし、酸素運搬能力を高めることが知られている。こうした適応が起こることから、LHTH 法や LHTL 法は、持久性アスリートの運動能力を高めるトレーニング方策としてよく用いられている(Saunders et al., 2013; Wilber, 2007)。

他方、高所環境への滞在を伴わずに、トレーニングのみを低酸素環境下で行う方法は Live-low train-high 法 (LLTH 法) と呼ばれる。近年の人工的な低酸素環境の確立・普及に伴い、都市部で生活しながら、容易に低酸素環境下での運動トレーニングを行えるようになり、LLTH 法はアスリートの運動トレーニングとして広く用いられるようになってきている。ちなみに、低酸素環境下での運動トレーニング方法のうち、高所環境に滞在し行う方法を高所トレーニング (Altitude training) と呼び、他方で LLTH 法のように一時的な低酸素環境下で行う方法を低酸素トレーニング (Hypoxic training) と呼び分けることがある。

従来の高所/低酸素トレーニング研究は、持久性運動パフォーマンスの向上を報告したものが大多数であったが (Saunders et al., 2013; Wilber, 2007)、近年では人工的低酸素環境(LLTH 法)を用いて、繰り返しスプリント運動のパフォーマンス (Repeated sprint ability, RSA) が高まるとの報告が多数なされている (Brocherie et al., 2017)。このことから、人工的低酸素環境を用いた運動トレーニングは、自転車競技選手や球技選手といった繰り返しのスプリント運動を必要とするアスリートに対する新たなトレーニング方法としても注目されている (Faiss et al.,

2013a; Faiss and Rapillard, 2020)。したがって、近年の低酸素トレーニング処方においては、その対象が持久性アスリートからスプリント能力を求められるアスリートへとさらなる広がりを見せている。しかしながら、最大下強度での持久性運動を用いた低酸素トレーニング研究が多数あるのに対して、低酸素環境下での全力スプリント運動の生理応答やトレーニング効果を検討した研究は限られている (McLean et al., 2014)。そこで、より幅広い競技のアスリートに対して、適切に低酸素トレーニングを処方するためには、低酸素環境下での全力スプリント運動時の生理応答やトレーニング効果を検討するさらなる研究が求められる。

低酸素環境を用いて RSA を高める方法として、5-10 秒ほどの全力スプリント運動を短い休息時間 (運動休息比 1:2~4) で反復する“低酸素環境下での繰り返しスプリントトレーニング”(Repeated sprint training in hypoxia; RSH)が効果的とされており、近年(2013 年頃～)では盛んに RSH 研究が行われている (Brocherie et al., 2017; Faiss et al., 2013a, 2013b)。RSH と同様に、繰り返しの全力スプリント運動を用いるトレーニング方策として、スプリントインターバルトレーニング (Sprint interval training; SIT)があり、研究やスポーツ現場で広く用いられている (Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017; Sloth et al., 2013)。SIT は、30 秒程度の全力スプリント運動を 4~5 分程度の休止を挟み、複数回繰り返すトレーニング方法である (Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。通常酸素環境下での SIT は、スプリント運動 (>30 秒) から長時間の持久性運動 (<1 時間) のパフォーマンスを効率的に高めることが知られており、スプリント能力を求められるアスリートから持久性アスリートまで幅広い競技のアスリート

に有効なトレーニング方策である (Gibala and McGee et al., 2008; Gibala et al., 2006; MacDougall et al., 1998)。さらに、先行研究では低酸素環境下で SIT を行うことにより、通常酸素条件と比べて、より顕著な生理学的適応 (解糖系酵素活性の向上) が惹起される可能性が示唆されている (Puype et al., 2013)。しかしながら、SIT を用いた低酸素環境下での運動トレーニングの研究例は少なく、その生理応答やトレーニング効果は十分に明らかとなっていない。

運動トレーニングが、アスリートの競技力向上のためだけでなく、一般人の健康の保持・増進や傷病者の運動療法としても役立つことは広く認知されている (Pedersen and Saltin , 2015; Penedo and Dahn, 2005)。さらに近年では、低酸素環境下での運動トレーニングが、一般人の健康の保持・増進や傷病者の運動療法のために用いられるようになってきている (Burtcher et al., 2004; Haider et al., 2009; Hobbins et al., 2017; Park et al., 2018; Serebrovskaya et al, 2008)。運動トレーニングと低酸素曝露を組み合わせることが、一般人や傷病者の運動処方として注目されている理由の一つとして、低酸素環境下で運動を行うことにより、通常酸素条件と比較して、より低い絶対運動強度 (より少ない力学的ストレス) で、通常酸素条件の運動と同等かそれ以上の生理学的なストレス (心循環系や酸素飽和度の応答) を与えることができるという利点が挙げられる (Fernández Menéndez et al., 2018; Pramsohler et al., 2017)。したがって、低酸素環境下での運動トレーニングの生理応答や、そのトレーニング効果を検討することは、アスリートのみならず一般人や傷病者などより幅広い人口に対して有益な知見になりえる。

本論文の目的

本博士論文では、低酸素環境下でのスプリントインターバル運動 (Sprint interval exercise, SIE) およびトレーニング (SIT) 時の生理応答や適応およびトレーニング効果について検討し、低酸素環境下での SIT の有効性について明らかにすることを目的とした。

本論文の構成

第1章

低酸素環境下での運動トレーニングの生理応答や適応およびトレーニング効果について、これまでに得られている研究知見を整理し概説した。

第2章

第1節

急性の低酸素環境下での SIE の生理応答や運動パフォーマンスの変化について検討し、低酸素環境下での SIT の応用可能性について議論した。

第2節

急性の低酸素環境下での SIE による神経筋機能および骨格筋の酸素化動態の応答について検討し、低酸素環境下での SIT の応用可能性について議論した。

第3章

低酸素環境下での SIT のトレーニング効果について検討し、現時点での低酸素環境下での

SIT の応用可能性や今後の研究課題について議論した。

第4章

本研究で得られた知見について統括し、総合的に議論し、本研究の意義や位置づけおよび将来の展望について議論した。

本論文の構成論文

本博士論文は、下記の原著論文を基に構成されている。

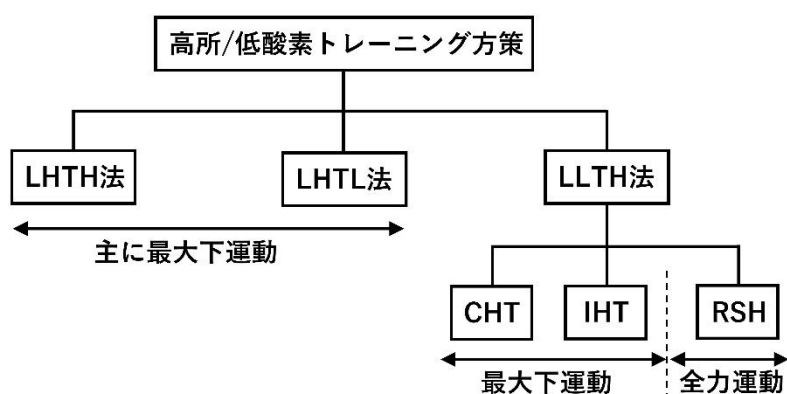
1. **Naoya Takei**, Katsuyuki Kakinoki, Olivier Girard, Hideo Hatta. (2021) **No Influence of Acute Moderate Normobaric Hypoxia on Performance and Blood Lactate Concentration Responses to Repeated Wingates.** *International Journal of Sports Physiology and Performance.* 16:154-157.
2. **Naoya Takei**, Jacky Soo, Hideo Hatta, Olivier Girard. (2020) **Performance, Metabolic, and Neuromuscular Consequences of Repeated Wingates in Hypoxia and Normoxia: A Pilot Study.** *International Journal of Sports Physiology and Performance.* Ahead of Print.
3. **Naoya Takei**, Katsuyuki Kakinoki, Olivier Girard, Hideo Hatta. (2020) **Short-Term Repeated Wingate Training in Hypoxia and Normoxia in Sprinters.** *Frontiers in Sports and Active Living.* 2:43.

第1章：先行研究のまとめ

低酸素環境下での運動トレーニング研究の流れ

低酸素環境下での運動による急性の生理応答やトレーニングによる適応は、1968年のメキシコオリンピックが高所環境(メキシコシティ:標高 2340m)での初のオリンピックとして開催が決定(1963年)されて以来、盛んに研究されてきた(Millet et al., 2019)。低酸素環境下での運動トレーニングは、①Live-high train-high 法(LHTH 法)、②Live-high train-low 法(LHTL 法)および③Live-low train-high 法(LLTH 法)の3つに大別される(Girard et al., 2020a; Wilber, 2007; 図1-1)。さらに、LLTH 法はトレーニングで用いる運動の種類や強度によって、長時間の低強度運動を用いる Continuous hypoxic training(CHT)、主に最大下強度でのインターバル運動を用いる Interval hypoxic training(IHT)および全力の繰り返しスプリント運動を用いる Repeated sprint training in hypoxia (RSH)に分けられる(Girard et al., 2020a; Millet et al., 2013; 図1-1)。

図1-1 高所/低酸素トレーニング方策の分類



低酸素トレーニング方策は、LHTH法、LHTL法およびLLTH法に大別される。LLTH法はさらに、用いる運動の種類・強度からCHT、IHTおよびRSHに分けられる。
LHTH, Live-high Train-high; LHTL, Live-high Train low; LLTH, Live-low Train-high; CHT, Continuous hypoxic training; IHT, Interval hypoxic training; RSH, Repeated sprint training in hypoxia

低酸素環境下での運動トレーニングは、これまでに持久性アスリートや短～中距離アスリートおよび球技アスリートに対するトレーニング方策として広く取り入れられ、平地での付加的な運動パフォーマンス向上効果が多数報告されている(Faiss et al., 2013a ; Wilber, 2007)。さらに近年は、天然の低酸素環境 (i.e., 高所環境)のみならず、人工的な低酸素環境(気圧制御室や低酸素空気発生機)が広く普及し、アスリートに対して低酸素環境下での運動トレーニングを処方することが従来よりも容易になってきている。そこで、低酸素環境を用いたより効果的な運動トレーニング方法の検討は、アスリートや指導者からのさらなる注目を集めている。

Live-high train-high 法 (LHTH 法)

LHTH 法は、最も古典的な低酸素環境下での運動トレーニング方策として、1970 年代初頭から盛んに研究されている(Millet et al., 2019)。LHTH 法では、アスリートは一般に高所(標高: 1800-2500m)に移動・滞在し、生活およびトレーニングを実施する(Girard et al., 2020a)。LHTH 法では、高所滞在に伴う長時間の低酸素曝露によって血漿エリスロポエチン濃度が増加し(Ge et al., 2002; Jelkmann, 2011; Wenger and Hoogewijs, 2010)、造血が活発に起こり総ヘモグロビン量が増加する (Garvican-Lewis et al., 2016; Gore et al., 2013)。こうした血液性状の適応により酸素運搬能力が向上し、結果として平地環境での最大酸素摂取量および運動パフォーマンスが向上する (Fulco et al., 2000; Saunders et al., 2013; Wilber, 2007)。

こうした血液性状や運動パフォーマンスに対するポジティブな適応(Adaptation)を引き起こ

すには、一般に標高 2000～2500m の高所環境で、2-4 週間程度滞在することが推奨されている(Levine, 2002; Levine and Stray-Gundersen, 2006; Millet et al., 2010)。一方で、高所環境に滞在することによるネガティブな適応(Maladaptation)も同時に存在する。高所環境に滞在すると、高山病や睡眠障害、筋タンパク合成の低下、エネルギー摂取量の低下などの負の影響が起これることが報告されている(Khodaei et al., 2016; Pasiakos et al., 2017; Sampson et al., 1983)。また、高所(低酸素環境)で運動をする際には、酸素摂取量の低下に伴う持久性運動(>2 分)のパフォーマンスの低下が起こることが知られている(Calbet et al., 2003; Fulco et al., 1998; Weyand et al., 1999)。実際に、先行研究では高所環境(1800-2500m)において、長時間の持久性運動や高強度インターバル運動(1000m インターバル走; 約 3 分間運動)を行うと、平地環境に比べてトレーニングの絶対運動強度が有意に低下することが報告されている(Levine and Stray-Gundersen, 1997; Niess et al., 2003)。このような絶対運動強度の減少は、主に心循環系へのトレーニング刺激や骨格筋への力学的ストレスを減少させ、結果として LHTH 法によるトレーニング効果を減弱化させる可能性がある(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。したがって、LHTH 法では、血液性状の適応など正の適応が起こるものの、慢性的な低酸素曝露による負の影響や運動トレーニング時の酸素供給量低下に伴う絶対運動強度の低下など、トレーニング効果を減弱させうる要因も同時に存在し、トレーニングの条件設定によっては必ずしも平地での運動パフォーマンスの向上を引き起こさないことがありえる(Bonetti and Hopkins, 2009; Fulco et al., 2000; Levine and Stray-Gundersen, 1997)。

Live-high train-low 法 (LHTL 法)

LHTH 法では、低酸素環境で生活することにより血液性状の適応をもたらしながらも、トレーニング時の絶対運動強度が低下しトレーニング効果が減弱化するという課題がある。

こうした運動トレーニング時の絶対運動強度の低下による負の影響を打破するために、高所で滞在・生活しながらも、運動トレーニングはより低所の環境(標高<1500m)で行う Live-high train-low 法(LHTL 法)が、1990 年初頭に米国の研究者らにより考案された(Levine and Stray-Gundersen, 1992; Levine and Stray-Gundersen, 1997)。実際にトレーニングを低所環境(標高<1500m)で行ったとしても、高所環境で生活し低酸素への曝露時間を維持する(>22 時間/日)ことにより、LHTH 法と同様に血液性状の適応(総ヘモグロビン量の増加)が起こることが報告されている(Levine and Stray-Gundersen, 1992)。Levine and Stray-Gundersen. (1992)の報告の後、いくつかの研究において、LHTL 法において LHTH 法と同様の血液性状の適応を惹起するために必要な低酸素曝露の容量が検討され、その結果、一日に 12 時間以上かつ 2 週間以上の低酸素曝露が最低限の容量として必要であるとされている(Wilber et al., 2007; Gore et al., 2013)。したがって、LHTL 法は、血液性状の変化をもたらすに十分な時間および期間(>12 時間/日、>2 週間)を低酸素環境で過ごしつつ、血液性状の適応を促しながらも、トレーニングを通常酸素環境下で行うことにより絶対運動強度の低下を抑制し、心循環系へのトレーニング刺激や骨格筋への力学的ストレスを維持することを目指すトレーニング方策である(Levine and Stray-Gundersen, 1992; Levine and Stray-Gundersen, 1997; Stray-Gundersen and Levine, 2008; Millet et al., 2010)。Levine and Stray-Gundersen. (1997)の研究では、被験者を標高 2500m で生活・トレーニ

ングを行う LHTH 群、標高 2500m で生活(22 時間/日)をし、トレーニングを 1250m で行う LHTL 群および平地(標高 150m)で生活・トレーニングを行う LLTL 群(統制群)に振り分けて、28 日間のトレーニング実験を行った。その結果、LHTH 群および LHTL 群において同様の血液性状の適応(赤血球数・ヘモグロビン濃度)が惹起された一方で、LHTL 群ではトレーニングの絶対運動強度が平地環境と同様の値に維持されたことを報告している(Levine and Stray-Gundersen, 1997)。さらに、実際の競技パフォーマンス(5000m タイムトライアル)は LHTL 群でのみ向上していたことが確認されている(Levine and Stray-Gundersen, 1997)。Levine and Stray-Gundersen. (1997)の報告と同様に LHTL 法の有効性を示す研究結果は、後に行われた複数のグループの実験でも報告されている (Garvican et al., 2011; Stray-Gundersen et al., 2001; Wehrlin et al., 2006)。低酸素環境下での運動トレーニングの効果を検討したメタ解析では、LHTL 法は、LHTH 法に比べてより顕著に持久性パフォーマンスの向上をもたらすと報告されており (Bonetti and Hopkins, 2009)、現在では LHTL 法は高所トレーニングのゴールドスタンダードであるとされている。

LHTL 法では、LHTH 法での課題であったトレーニングの絶対強度の低下を防ぐことができる。一方で、LHTL 法でも低酸素環境で生活をするため長時間かつ長期間の低酸素曝露(>12 時間/日、>2 週間)による負の適応(高山病や睡眠障害、筋タンパク合成、エネルギー摂取量低下など)が起こりえることは依然として問題点として挙げられる。また、LHTL 法では高所(標高 1800-2500m)に滞在しながら、容易に移動できる低所(標高 1500m 以下)のトレーニング環境

が必要である。しかしながら、そのような地理的環境を有する合宿地は稀である。また、仮にそのような合宿地が利用できたとしても高所と低所を練習の度に行き来することは、選手やコーチなどに対する身体的および経済的な大きな負担となりえる。したがって、LHTL 法は高所トレーニングの効果を最大化するためのゴールドスタンダードとされているが、実際に導入するのは容易ではない。

LHTL 法を実現するような地理的条件を満たす合宿地は稀であるため、人工的低酸素環境 (e.g., 低酸素宿泊施設) を用いて LHTL 法に取り組む例もある。具体的に生活環境を人工的低酸素環境にする方法として、建物、部屋やテントなどの内部に低酸素空気を充満させる方法が一般的である。その際に、人工的低酸素環境を構築するために用いる低酸素空気は、室内の空気に窒素を注入する方法 (Nitrogen dilution 法) や高分子膜フィルターを介して酸素を一部分離する方法 (Oxygen filtration 法) で作成されることが一般的である (Wilber, 2007)。したがって、こうした人工的低酸素環境は常気圧での低酸素環境 (常圧低酸素環境) であり、厳密には高所における低酸素環境 (低圧低酸素環境) とは異なる。同一酸素条件での常圧低酸素環境と低圧低酸素環境において、生理応答やトレーニング効果が異なるかどうかについては議論が分かれるが (Faiss et al., 2013; Millet et al., 2012; Richard and Koehle, 2012)、いくつかの研究において人工的低酸素環境を用いた LHTL 法において、高所環境での LHTH 法と同様に生理学的適応 (造血作用) や平地での運動パフォーマンス向上効果が得られたとの報告がある (Brugniaux et al., 2006; Czuba et al., 2018; Robach et al., 2006; Rusko et al., 1995)。一方で、人工的低酸素環境を

用いた LHTL 法で必ずしも造血作用やパフォーマンス向上効果が得られないという報告もなされており、統一した見解は得られていない(Bonetti and Hopkins, 2009; Wilber, 2001; Wilber, 2007)。

Live-low train-high 法 (LLTH 法)

人工的低酸素環境を用いた研究は 1990 年のはじめ頃から行われてきたが、当時は人工的低酸素環境を導入できるのは大規模なスポーツ研究所など限られた施設のみであった(Wilber, 2007)。しかし、近年では人工的低酸素環境を作るための機器が比較的安価(100~200 万円, 例: Alticube, ハイポテック社; エベレストサミット, Hypoxico 社)に流通するようになった。そのため、人工的低酸素環境が個人やチーム単位でも導入可能となり、アスリートのトレーニングに広く用いられるようになってきている(Faiss et al., 2013a; Girard et al., 2020a; Wilber, 2007)。

このように人工的低酸素環境を用いることで、都市部での生活を維持しながら、低酸素環境下で運動トレーニングを実施することが、近年では容易になってきた。こうしたトレーニング法は Live-low train-high 法(LLTH 法)と呼ばれる。LLTH 法は、人工的低酸素環境を用いることで、高所への移動・滞在を必要とせず、利便性や経済性に優れた新しい低酸素トレーニング方策として、広く用いられるようになってきた(Faiss et al., 2013a ; Hoppeler et al., 2008; McLean et al., 2014; Millet et al., 2010)。ちなみに LLTH 法では、都市部で間欠的に低酸素環境での運動トレーニング(5-180 分/日)を行うため、Intermittent hypoxic training と呼ばれることもある。

都市部において間欠的な低酸素環境下でトレーニングを行うメリットとして、アスリートは普段の生活を維持でき、都市部の充実したトレーニング環境を活用し続けられるという点がある。また、LLTH法では、アスリートは通常酸素環境下で生活をしながら、トレーニング時のみに低酸素環境に曝露されるため(<3時間/日)、LHTH法やLHTL法で見られるような長時間の低酸素曝露(>12時間/日)による生体への負の影響(e.g., 睡眠障害や筋タンパク合成阻害)を回避できるといった利点もある(Millet et al., 2010)。また、急性の低酸素曝露は一過性の体調不良(頭痛、吐き気、めまい、疲労感など)を引き起こしうるが、一般に用いられる中程度の低酸素環境(標高2000-3000m程度)では、こうした体調不良は起こりにくい(Rupp et al., 2013)。

しかしながら、低酸素曝露に対する急性の生理応答には大きな個人差が存在するため、運動中の血中酸素飽和度をモニタリングし、過度な低酸素状態(SpO_2 : <85-90%)に至らぬように酸素濃度や運動強度を調整することが推奨されている(Soo et al., 2020)。上記のような利便性、経済性および安全性の観点からLLTH法は、研究者およびアスリートやコーチの注目を集めている。一方で、LLTH法では、血液性状に関してLHTH法やLHTL法と異なる適応が起こる可能性がある。LLTH法を用いたごく一部の研究では、ヘモグロビン濃度の増加を報告しているものの(Bonetti et al., 2006; Hamlin and Hellemans, 2004)、その不十分な低酸素への曝露時間(<3時間/日)により多くの研究では有意な血液性状の適応を認めておらず、造血作用は無いとの見方が一般的である(Abellán et al., 2005; Gore et al., 2006; Julian et al., 2004; Sanchez and Borrani, 2018; Wilber, 2007)。そこで、LLTH法によるトレーニング効果は、主に作業筋での適応など非

血液学的な適応によるものであると考えられている(Hoppeler, 2003; Vogt and Hoppeler, 2001)。

LLTH 法の中でも、低~中強度の長時間運動(>20 分)を用いたものは Continuous hypoxic training (CHT)、中~高強度のインターバル運動を用いたものは Interval hypoxic training (IHT) と呼ばれる(Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014)。先行研究では CHT や IHT において、より高い運動強度を用いることで、通常酸素条件と比べて顕著なパフォーマンスの向上効果が得られる傾向を報告している。(Billaut et al., 2012; Lundby et al., 2012; McLean et al., 2014; Wilber, 2007)。比較的強度の低い CHT や IHT によって必ずしも付加的なパフォーマンス向上効果が認められない原因として、筋の動員パターンによる影響があげられる。LLTH 法では末梢(骨格筋)での適応が主として起こるが、そのメカニズムとして運動時の骨格筋での酸素分圧の顕著な低下によりシグナル経路(HIF-1 や p38 MAPK 経路)を活性化させることが、その適応の一端を担っていると考えられる(Hoppeler, 2003)。ラットを用いた先行研究では、運動による骨格筋の酸素分圧の低下の度合いは筋線維タイプによって異なることが示されている(McDonough et al., 2005)。すなわち、運動時に、毛細血管密度の高い遅筋線維では骨格筋の酸素分圧の低下は小さいが、他方で毛細血管密度の低い速筋線維では酸素分圧がより顕著に減少することが示されている(McDonough et al., 2005)。したがって、CHT や IHT などにおいて運動強度の低い運動を用いた場合では、運動による組織酸素分圧の低下応答の小さい遅筋線維が動員される割合が多く、他方で応答性の高い速筋線維の動員は限定的であると考えられる。そこで、低酸素環境下での最大下運動においてトレーニング効果や生理学適応が必ずし

も起こらないことには、こうした動員される筋線維タイプによる生理応答の違いが影響している可能性が考えられる。

前述のとおり、運動トレーニングに対する組織酸素飽和度の低下は速筋線維でより顕著に起こることが知られている (McDonough et al., 2005)。そして、近年では LLTH 法において、酸素分圧の低下が起きやすい速筋線維が、多く動員される全力運動を用いた方法がより効果的である可能性が示されている (Brocherie et al., 2017; Faiss et al., 2013a, 2013b; McDonough et al., 2005)。その中でも 5-10 秒程度の全カスプリント運動を短い休息(10-20 秒)を挟み反復する繰り返す Repeated sprint training in hypoxia (RSH)が注目を集めている。Faiss et al. (2013b) が初めて RSH による繰り返しスプリント運動時の疲労遅延効果を報告して以来、RSH 研究は盛んに行われており、多くの研究において通常酸素条件に比べ顕著なトレーニング効果を報告している (Brocherie et al., 2017)。RSH のトレーニング効果について分析したメタ解析研究では、通常酸素条件での同様のトレーニングに比べて、RSH は顕著な付加的なパフォーマンス向上効果(RSA の 1-5%の向上)をもたらすことが確認されている (Brocherie et al., 2017)。RSH では、低酸素環境下での短時間(5-10 秒程度)の全カスプリント運動を用いることで、低酸素曝露に対する応答性の高い速筋線維を積極的に動員することで、生理学的ストレス(組織酸素分圧の低下や ROS 産生増)を高め、顕著な生理学的適応やトレーニング効果が得られている可能性が考えられている (Faiss et al., 2013a, 2013b)。このように、RSH を用いて顕著なトレーニング効果が認められた報告が多数なされたため、近年の低酸素トレーニング研究において、全力

運動を用いた低酸素トレーニング方策への関心が高まっている。

RSHと同様に全力スプリント運動を用いたトレーニング方策として、スプリントインターバルトレーニング(SIT)がある。SITは、30秒間の全力スプリント運動を4~5分程度の休止(運動休息比 1: 8-10)を挟み繰り返すトレーニング方法である(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。SITは、最大努力の超最大運動($\dot{V}O_{2max}$)を用いるため速筋線維の動員が多い運動様式であり、低酸素曝露を組み合わせることでRSHと同様に付加的なトレーニング効果が得られる可能性がある(Gibala et al., 2012; Puype et al., 2013; MacInnis and Gibala, 2017)。

SITに対して一般的なインターバルトレーニングは、運動休息比が1: 1~2程度であり、SIT(運動休息比 1: 8-10)よりも短い休息で最大下~最大強度($85-100\% \dot{V}O_{2max}$)の運動を繰り返す(Laursen and Jenkins, 2002)。そのため、低酸素環境下で一般的なインターバルトレーニングを行った際には、その不十分な休息时间によって、低酸素曝露による絶対運動強度の低下が顕著に起こり(Deb et al., 2018; Levine and Stray-Gundersen, 1997; Niess et al., 2003)、トレーニング刺激が減弱する可能性が示されている(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。一方でSITは、一般的なインターバルトレーニングに比べ休息時間が大幅に長いため、低酸素曝露によるトレーニング時の絶対運動強度の低下を抑制し、心循環系へのトレーニング刺激や骨格筋への力学的ストレスを減弱化させない可能性が考えられる(Ogura et al., 2016)。

通常酸素環境下においてSITは、解糖系・酸化系酵素活性やミトコンドリア量・機能、最大酸素摂取量および運動パフォーマンスなどを効率的に高めるトレーニング方策として確立

されている(Gibala and McGee et al., 2008; Gibala et al., 2012; Gibala et al., 2006; MacDougall et al., 1998; MacInnis and Gibala, 2017)。さらに先行研究において低酸素環境下での SIT は、通常酸素条件に比べて顕著な解糖系酵素活性(PFK)の向上をもたらすことが示されている(Puype et al., 2013)。したがって、SIT に低酸素曝露を組み合わせること(Sprint interval training in hypoxia, SIH)は、さらなる生理学的適応や付加的な運動パフォーマンス向上効果をもたらす可能性がある。そのために、SIH は全力運動を用いる新たな低酸素トレーニング方策としての応用可能性を秘めているが、現状では SIH 研究は不足している(Girard et al., 2020a)。したがって、低酸素環境下での SIE の生理応答や SIH のトレーニング効果についての詳細は明らかでなく、今後のさらなる研究が待たれる。

表 1-1 高所/低酸素トレーニングの一覧

高所/低酸素トレーニング	生活環境	トレーニング環境	運動種類
LHTH 法	低酸素環境	低酸素環境	主に持久性運動
LHTL 法	低酸素環境	通常酸素環境	主に持久性運動
LLTH 法	通常酸素環境	低酸素環境	最大下～全力運動
↳CHT	〃	〃	持久性運動
↳IHT	〃	〃	インターバル運動
↳RSH	〃	〃	間欠的全力運動(5-10 秒)
↳SIH	〃	〃	間欠的全力運動(30 秒)

LHTH, Live-high train-high; LHTL, Live high train-low; LLTH, Live-low train-high; CHT, Continuous hypoxic training; IHT, Interval hypoxic training; RSH, Repeated sprint training in hypoxia; SIH, Sprint interval training in hypoxia

通常酸素および低酸素環境下での運動時の乳酸代謝

通常酸素環境下の運動時において、糖分解(乳酸産生)は細胞内の酸素分圧の低下ではなく、運動強度の増加によって活発化する(Katz and Sahlin, 1988)。こうした運動強度依存的な乳酸産生の増加には、運動強度が高まるにつれて、ATP がより多く分解され、解糖系酵素の活性化因子である ADP や Pi の細胞内濃度が上昇することなどが関係している(Chasiotis et al., 1982; Katz and Sahlin, 1988)。産生された乳酸は、エネルギー基質としての役割も持ち、ミトコンドリアにおいて酸化され、ATP 再合成エネルギーを供給する。運動中に乳酸は、主に解糖系酵素活性の高い速筋線維で産生され、乳酸輸送担体を介して乳酸輸送担体 MCT4 を介して血中に放出される(Brooks, 2018)。血中に放出された乳酸は全身を循環し、乳酸輸送担体 MCT1 を介して、主に心筋や遅筋繊維などミトコンドリアが豊富な組織に取り込まれ、ミトコンドリアで酸化利用される(Brooks, 2018)。したがって、糖分解が活発におこると産生された乳酸は血中に多く放出されるため、血中乳酸濃度は間接的に骨格筋内の糖分解量を推測する指標として用いられている(Lacour et al., 1990)。

一方で、低酸素環境下での運動においては、運動強度非依存的に酸素濃度によって、通常酸素条件と比べて乳酸産生が亢進することがある。例えば、極端な低酸素環境下(10.8%O₂)で30秒全力スプリント運動を行った研究では、運動後の筋中乳酸濃度が通常酸素条件の同等の運動に比べて2.5倍になっていたことが報告されている(McLellan et al., 1990)。こうした低酸素曝露による運動時の乳酸産生の亢進には、骨格筋内での酸素分圧の過度な低下によるミト

ミトコンドリアでのエネルギー供給量の減少や、低酸素曝露による交感神経活動の亢進が関与している可能性が考えられる(Calbet et al., 2003a; Calbet et al., 2015)。一方で、中程度の低酸素環境下では、ミトコンドリアの呼吸が抑制されるほどの骨格筋の酸素分圧の低下は起こらず、乳酸代謝に必ずしも影響しないことが示唆されている(Hoppeler et al., 2003)。例えば、中程度の低酸素環境下(16.4%O₂)での単回の 30 秒全カスプリント運動後の血中乳酸濃度は通常酸素条件と同様であるという報告がある(Oguri et al., 2008)。他方で、同じく中程度の低酸素環境下(14-15%O₂)において、休息時間の短い反復スプリント運動(6×10 秒全カスプリント運動; 30 秒休止)を行った研究では、通常酸素条件と比べて有意に血中乳酸濃度が増加したことを報告している(Bowtell et al., 2014)。このように、中程度の低酸素環境においても、運動条件により乳酸代謝に及ぼす影響が異なる可能性が考えられる。

低酸素曝露による生化学的・生理学的適応

ヒトを始めとする哺乳類が低酸素環境に曝露されたとき、低酸素誘導因子 1(Hypoxia inducible factor-1: HIF-1)が転写因子として、様々な生理学的適応を惹起する(Fuhrmann and Brüne, 2017; Majmundar et al., 2010)。HIF-1 には2つのサブユニットが存在し、低酸素刺激に応答して増える HIF-1 α と恒常的に存在する HIF-1 β がある(Fuhrmann and Brüne, 2017; Majmundar et al., 2010; Schönenberger and Kovacs, 2015)。HIF-1 α には酸素濃度に応答してタンパク質の安定性を制御する領域(ODD ドメイン)が存在する(Huang et al., 1998)。通常酸素環境下において HIF-1 α は、ODD ドメインのプロリン残基が Prolyl hydroxylase (PHD)により水酸化

されることでユビキチン・プロテアソーム系の標的となり、速やかに分解される(Huang et al., 1998)。したがって、通常酸素環境下において HIF-1 α は安定化せず、細胞内存在量は少ない(Majmundar et al., 2010; Schönerberger and Kovacs, 2015)。一方で、低酸素環境下では、PHD の活性が低下することにより HIF-1 α の分解が抑制され、細胞内で安定化し蓄積する(Huang et al., 1998; Lee et al., 2004)。そして、安定化された HIF-1 α は核内に移行し、HIF-1 β とヘテロダイマーを形成し、標的遺伝子の上流に存在する Hypoxia-response element に結合することにより、標的遺伝子の転写翻訳を促し、低酸素曝露に対する生理学的適応を起こす(Majmundar et al., 2010; Schönerberger and Kovacs, 2015)。HIF-1 の標的遺伝子はこれまでに少なくとも 100 種類以上が確認されている(Ke and Costa, 2006)。その中でも高所への滞在や低酸素環境下での運動トレーニングの適応に深く関わる標的遺伝子として、EPO、VEGF および PFK などが挙げられる(Hoppeler et al., 2003; Lundby et al., 2009)。つまり、ヒトを始めとする哺乳類が低酸素環境に曝露された際には、HIF-1 シグナル経路が活性化し、造血(EPO)や血管新生(VEGF)が起こり組織への酸素運搬を効率化し、さらに細胞のエネルギー代謝を脂質代謝から糖代謝(PFK)優位にシフトすることで、生体を低酸素環境に適応させると考えられる。

低酸素曝露によるエネルギー代謝の応答および適応

低酸素曝露によるエネルギー代謝への適応は、低酸素曝露の時間や期間の長さによって異なる可能性がある(Hoppeler et al., 2003; Lundby et al., 2009)。一般に慢性的な低酸素曝露(数週間～数か月)は、酸化エネルギー供給系を抑制するように働く(Hoppeler et al., 2003; Lundby

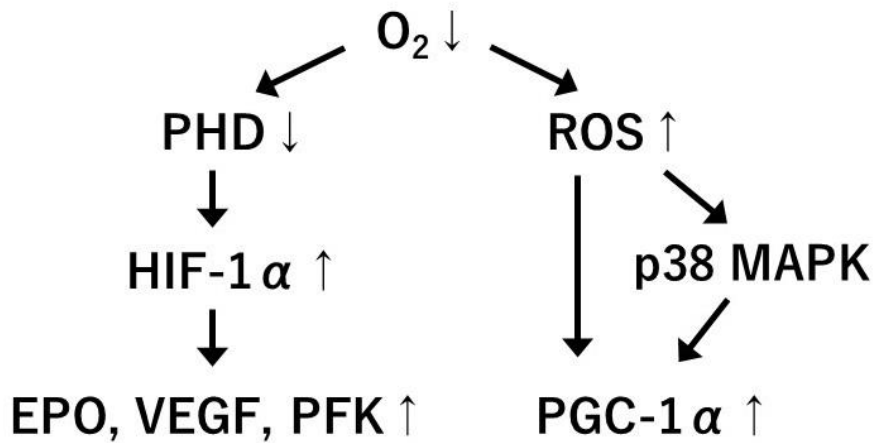
et al., 2009)。例えば、14名の登山家がヒマラヤ登頂(>標高 5000m; 8週間)をする前後での骨格筋ミトコンドリア量を調べた研究では、下山後に有意な骨格筋ミトコンドリア量の減少(-25%)を報告している(Hoppeler et al., 1990)。また、慢性的な低酸素曝露(標高 4300m; 5週間)は、ヒトの骨格筋の β -HAD 酵素活性を低下させ、脂質酸化能を抑制するという報告もある(Kennedy et al., 2001)。また、こうした慢性的な低酸素曝露によるミトコンドリア量の低下は、ヒマラヤ登頂のような極端な条件のみでなく、2週間の高所トレーニング(LHTH 法; 標高 2100~2700m)でも起こりえることが示されている(Mizuno et al., 1990)。このように慢性的な低酸素曝露は、酸化系酵素活性やミトコンドリア量を減少させ、細胞の酸素利用量を低下させるような適応を起こす可能性がある。

一方で、LLTH 法のような間欠的な低酸素曝露(2~3時間/日)では、むしろ酸化的エネルギー供給系を向上させる適応が起こる可能性がある。いくつかの先行研究によると低酸素環境下での運動トレーニングは、通常酸素条件の同様のトレーニングと比べて、より顕著な酸化系酵素活性の上昇(Terrados et al., 1990; Melissa et al., 1997; Green et al., 1999)やミトコンドリア合成の促進(Geiser et al., 2001; Vogt et al., 2001; Desplanches et al., 2014)を惹起することが報告されている。低酸素曝露の長さ(慢性的 vs. 間欠的)の違いによって、異なる適応が起こるメカニズムは明らかではないが、一つの可能性として慢性的な低酸素環境において骨格筋のタンパク質合成の低下が影響していると考えられる(Hoppeler et al., 2003)。また、実験動物を用いた先行研究では、骨格筋特異的に HIF-1 α をノックアウトしたマウスは、野生型のマウスに比べ

酸化系酵素活性や長時間の持久性運動パフォーマンスが高いことが示されている(Mason et al., 2004)。そのため、慢性的な低酸素曝露により定常化する HIF-1 α 自体が骨格筋の酸化系エネルギー代謝に抑制的に働いている可能性も考えられる。

HIF-1 シグナル経路の他に低酸素曝露によって活性化するシグナル経路として細胞内ストレスの上昇に関連したシグナル経路が挙げられる。細胞が急性の低酸素環境に曝されると、ミトコンドリアでの活性酸素種(ROS)産生が亢進し、p38 MAPK の活性化を高めることが報告されている(Kulisz et al., 2002; Emerling et al., 2005)。p38 MAPK は、ミトコンドリア生合成のマスターレギュレーターである PGC-1 α の活性化を高め、ミトコンドリア生合成を促す(Akimoto et al., 2005; Zhao et al., 1999; Scarpulla, 2002)。また、ROS がその他の経路を介して PGC-1 α の活性化を高める可能性もある(Gureev et al., 2019; Irrcher et al., 2009)。急性の低酸素曝露による ROS 産生は、低酸素状態に陥った細胞が再び酸素化する際に活発に起こることが知られている(Fuhrmann and Brüne, 2017; Korge et al., 2008; Li and Jackson, 2002)。したがって、特に間欠的な低酸素曝露時には、この顕著な ROS 産生がシグナル因子となり、p38 MAPK 経路や PGC-1 α の活性化を起こし、酸化系エネルギー代謝の向上が起こっている可能性がある(Hoppeler, 2003)。

図1-2 低酸素曝露によるシグナル経路



O₂, Oxygen; PHD, Prolyl hydroxylase; HIF-1 α , Hypoxia inducible factor 1 alpha; EPO, Erythropoietin; VEGF, Vascular endothelial growth factor; PFK, Phosphofructokinase; ROS, Reactive oxygen species; p38 MAPK, p38 Mitogen-activated protein kinase; PGC-1 α , Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha

第2章：低酸素環境下でのスプリントインターバル運動に対する運動パフォーマンスおよび急性の生理応答

第1節

緒言

Live-low train-high 法(LLTH 法)は、一般に都市部での生活を維持しながら、低酸素環境下で運動トレーニングを行う方法である(Girard et al., 2020a; Wilber, 2007)。LLTH 法は、その利便性や経済性からアスリートの新たな低酸素トレーニング方策として注目を集めている(Faiss et al., 2013; Girard et al., 2020a; Wilber, 2007)。先行研究によると間欠的な低酸素環境下での運動トレーニング(>2~3 時間/日)は、通常酸素条件での同等の運動トレーニングに比べ、より顕著な生理学的・生化学的適応(ミトコンドリア量・機能の向上、酸化系酵素活性および解糖系酵素活性の増加 etc.)をもたらさう(Desplanches et al., 2014; Geiser et al., 2001; Green et al., 1999; Melissa et al., 1997; Terrados et al., 1990; Vogt et al., 2001)。しかしながら、LLTH 法において通常酸素条件での同様のトレーニングと比べて、一貫して付加的なパフォーマンス向上効果があるかについては議論の余地がある(Vogt et al., 2010)。LLTH 法が必ずしも良好なトレーニング効果をもたらさない原因の一つとして、低酸素曝露によるトレーニング時の絶対運動強度が低下し、結果として心循環系へのトレーニング刺激や骨格筋への力学的ストレスが減弱化しうることが挙げられる(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。低酸素曝露によりトレーニング時の絶対運動強度が低下する背景として、運動中の酸素摂取量

や血中・組織酸素飽和度の低下に伴い、酸化的エネルギー供給需要の高い 2 分以上の運動では、運動パフォーマンスが顕著に低下することが知られている(Fulco et al., 1996, 1998; Calbet et al., 2003a; Amann et al., 2006; Romer et al., 2007; Jeffries et al., 2019)。したがって、低酸素環境で 2 分以上の運動トレーニングを行う際には、絶対運動強度の低下が起こり(Levine and Stray-Gundersen, 1997; Niess et al., 2003)、心循環系へのトレーニング刺激や骨格筋への力学的ストレスが減弱化し、結果として良好なトレーニング効果が得られない可能性が考えられる(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。したがって、低酸素環境下での運動トレーニングは、生体内の酸素飽和度の低下による生理学的応答・ストレス(e.g. HIF-1 α シグナル活性化、ROS 産生増)を惹起する一方で、処方するトレーニング内容によっては絶対運動強度(心循環系への刺激や骨格筋への力学的ストレス)の低下が起こりえる。こうしたトレードオフ関係により、低酸素環境下での運動トレーニングにおいて、必ずしも良好なトレーニング効果がもたらされない可能性が考えられる。

一方で、運動時間が 1~2 分未満の単回の短時間・高強度運動では、低酸素曝露による運動パフォーマンスの低下は起こらない(McLellan et al., 1990; Weyand et al., 1999; Ogura et al., 2006)もしくは軽度である(Calbet et al., 2003b; Weyand et al., 1999)ことが知られている。このことは、短時間・高強度運動では、酸素を必要としないエネルギー供給系(ATP-CP 系および解糖系)の貢献が大きいことに起因している可能性が考えられる。一方で、低酸素環境下で短時間・高強度運動(30 秒全力スプリント運動)を反復する際に、単回の 30 秒全力スプリント運動時と同

様に運動パフォーマンスが低下しないか否かについては十分に明らかではない(Ogura et al., 2006)。Parolin et al. (1999) によると、通常酸素環境下において 30 秒全力スプリント運動を 4 分の休息を挟み 3 回繰り返す際に、1 回目のスプリントでは糖分解(解糖系エネルギー産生)が活発に起こっていたものの、3 回目のスプリントでは糖分解はほとんど起こらないことが示されている。したがって、30 秒全力スプリント運動を 4 分程度の休止を挟み繰り返す際に、3 回目のスプリントでは酸化的エネルギー供給が運動のエネルギー需要を満たすのに中心的な役割を果たしていることが示唆されている。このことから、酸素摂取量が制限される低酸素環境下では、例えば短時間(<1~2 分)のスプリント運動であっても、スプリント運動を繰り返した際に、後半のスプリントにおいて酸素需要量が増大し、酸素供給量低下による運動パフォーマンスの低下が起こる可能性は否定できない。

スプリントインターバルトレーニング(Sprint interval training, SIT)は、最大酸素摂取量や解糖系・酸化系酵素活性および運動パフォーマンスを向上させるトレーニング方策として広くその効果が実証されている(Gibala and McGee et al., 2008; Gibala et al., 2006; MacDougall et al., 1998)。SIT は、30 秒程度の全力スプリント運動を 4~5 分程度の休息を挟み反復する方法である(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。SIT では、低酸素曝露によりパフォーマンス低下の影響を受けないごく短時間の運動(30 秒)を用いているが、この 30 秒全力スプリント運動を複数回反復した際に、低酸素曝露による運動パフォーマンスへの影響が起こるかどうかは明らかではない。SIT に対して、一般的なインターバルトレーニングでは運動時間を 1 とす

るのに対して、休息時間が1~2程度である(運動休息比 1:1~2; Laursen and Jenkins, 2002)。そして、運動に対して休息が短いこともあり、低酸素環境下において一般的なインターバルトレーニングの絶対運動強度は顕著に低下することが知られている(Deb et al., 2018; Levine and Stray-Gundersen, 1997; Niess et al., 2003)。一方で、SITは運動時間が1に対して、休息が8~10であり、一般的なインターバルトレーニングよりも休息が大幅に長い(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。このような特徴から、低酸素環境下でのSITでは、低酸素曝露による、より大きな生理学的ストレスを惹起しながら、十分な休息時間により絶対的運動強度(心循環系へのトレーニング刺激および骨格筋への力学的ストレス)が維持できる可能性が考えられる。

そこで、本実験は、以下の目的のため実施した。

1. 通常酸素環境下に比べて急性の低酸素環境下(14.5%O₂)で、30秒間全力自転車漕ぎ運動を4分30秒の休止を挟み繰り返す際に、運動パフォーマンスは維持されるか検証する。
2. 通常酸素環境下に比べて急性の低酸素環境下(14.5%O₂)で、30秒間全力自転車漕ぎ運動を4分30秒の休止を挟み繰り返す際に、生理学的指標(血中酸素飽和度、血中乳酸濃度)に影響があるか検証する。
3. 通常酸素環境下に比べて急性の低酸素環境下(14.5%O₂)で、30秒間全力自転車漕ぎ運動を4分30秒の休止を挟み繰り返す際に、主観的運動強度に影響があるか検証する。

実験方法

被験者

本研究は、7名の大学陸上競技部の短距離選手(年齢：19.6±0.8歳；体重：67.0±7.0kg；身長：173.5±6.7cm；100-m走の自己ベスト：11.42±0.34秒)を対象として実施した。被験者は、実験参加前に実験内容やリスクについて十分な説明を受けた後に、同意書に署名をしたうえで実験に参加した。全ての被験者は、少なくとも事前の6か月間は低酸素環境下での生活およびトレーニングを行っていなかった。本研究は、東京大学内の研究倫理審査会にて審査・承認(No. 430-2)を受け、ヘルシンキ宣言に基づき実施された。

実験デザイン

本実験は、単純盲検・カウンターバランス・クロスオーバー形式で実施した。異なる測定日に、ランダムな順序で低酸素環境下(14.5%O₂: 標高 3000m 相当)もしくは通常酸素環境下(20.9%O₂)において、3×30秒全力自転車スプリントを4分30秒の休息を挟み実施した。各測定は、中2-5日の間隔をあげ、被験者内で同様の時刻に実施した。また、各測定の24時間前から、激しい身体活動を控えるよう指示した。被験者には、測定当日に空腹は避け、なるべく同様の食事を3-4時間前に摂るように指示した。さらに、各運動の24時間前からカフェインやその他サプリメントの摂取を控えるように指示した。

低酸素環境

低酸素環境は常圧低酸素条件として、低酸素空気発生機(YHS-B05; YKS, Japan)を用いて構築した。この発生器は、圧縮した空気を高分子膜フィルターに通すことにより、窒素富化ガス(低酸素空気)と酸素ガスに分離する(Oxygen filtration 法)。低酸素空気もしくは通常酸素空気はプラスチックチューブとフェイスマスクを介して供給した。被験者は各酸素条件の空気を、ウォーミングアップの開始から最終の 30 秒全力スプリント運動の終了時までフェイスマスクを介して吸気した。

予備運動試験

本運動試験での運動に被験者を慣らすために、事前に予備運動試験を実施した。予備運動試験(および本運動試験)は、競技用のロードバイクと自転車負荷装置(T2800 Neo Smart Trainer; Tacx, Netherland)を用いて実施した。本負荷装置は、負荷機構と自転車のチェーンを直接接続するダイレクトドライブ方式を採用しており、空漕ぎを起こさず、正確に発揮パワーを測定することが可能である(誤差:<1%; 計測頻度:1Hz ;メーカー発表による)。ハンドル及びサドルのポジションは、被験者が主観的に最も漕ぎやすいと感じる位置に設定し、本試験でも同じポジションを再設定した。ウォーミングアップとして、10 分間の低強度自転車漕ぎ運動(100 W, 90 rpm)を行い、その後 6 秒間の全力自転車スプリント運動を 2~3 回繰り返した。6 秒間全力自転車スプリント運動中の最大回転数をその都度フィードバックし、回転数が 150~180 回/分程度となるようなギア比を選択し、本試験でも同じギア比を再現した。ウォーミングアッ

プ後に 5 分間の休息を経て、30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み 2 回繰り返した。30 秒全力自転車スプリント運動は、ペース配分をせずに常に最大努力で行うように指示した。また、自転車漕ぎ運動では立ち漕ぎをせず、座位で行うように指示した。

本運動試験

予備運動試験から中 2~3 日の間隔をあげ、本運動試験を行った。予備運動試験と同様のウォーミングアップを実施し、その後 5 分間の休息を経て、30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み、3 回繰り返す運動を実施した。各スプリントの最大パワー、平均パワー、3 回のスプリントの総仕事量および Percent decrement score を測定した (Girard et al., 2017)。初回スプリントの 1 分前に血中酸素飽和度(SpO₂; BO-750BT; NISSEI, Japan)および血中乳酸濃度(Lactate Pro 2; Arkray, Japan)を指先から測定した。各スプリントの 1 分後に主観的運動強度(RPE; 6-20 Borg Scale)を訊ね、3 分後に血中乳酸濃度を測定した。

統計処理

各測定値は平均値±標準偏差で表した。血中酸素飽和度、総仕事量および Percent decrement score には、対応のある *t* 検定を行った。最大パワー、平均パワー、血中乳酸濃度および主観的運動強度には、二元配置分散分析(酸素条件×反復)を行い、post-hoc test として Bonferroni 法を用いた。各変数の変化の大きさの指標として、標準化した効果量(Cohen's *d*)もしくは相関比(η^2)を示した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

実験結果

血中酸素飽和度の応答

初回スプリント直前の血中酸素飽和度は、通常酸素条件(98.1±0.4%)に比べて、低酸素条件(92.0±2.8%)で有意に低下した($p<0.01$, $d=3.10$; 図 2-1)。

運動パフォーマンスの変化

最大パワーは、スプリント回数を重ねる毎に低下したが(反復の主効果: $p<0.001$, $\eta^2=0.46$; 1-2 本目: -4.5±6.5%; 2-3 本目: -14.2±8.5%)、酸素条件による差は認められなかった ($p=0.63$, $\eta^2=0.00$; 図 2-2)。同様に、平均パワーもスプリント回数を重ねる毎に低下したが(反復の主効果: $p<0.001$, $\eta^2=0.48$; 1-2 本目: -10.7±5.3%; 2-3 本目: -9.3±5.2%)、酸素条件による差は認められなかった($p=0.92$, $\eta^2=0.00$; 図 2-2)。3 本のスプリントの総仕事量は、酸素条件間で同等であった($p=0.98$, $d=0.01$; 通常酸素条件: 670.9±46.7 kJ/kg; 低酸素条件: 670.5±68.1 kJ/kg; 図 2-3)。また、Percent decrement score は、酸素条件間で同等であった($p=0.25$, $d=0.35$; 通常酸素条件: -10.8±3.2%; 低酸素条件: -9.6±3.8%; 図 2-4)。

血中乳酸濃度の応答

血中乳酸濃度はスプリントを繰り返すに従って有意に増加したが(反復の主効果: $p<0.001$, $\eta^2=0.78$; 直前-1 本目: +280.7±137.7%; 1-2 本目: +60.3±21.4%; 2-3 本目: +19.0±21.0%)、酸素条件による差は認められなかった($p=0.78$, $\eta^2=0.00$; 図 2-5)。

主観的運動強度の変化

主観的運動強度はスプリントを繰り返すごとに有意に増加したが(反復の主効果: $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.78$; 1-2 本目: $+16.4 \pm 6.6\%$; 2-3 本目: $+10.4 \pm 3.0\%$)、酸素条件による差は認められなかった ($p = 0.51$, $\eta^2 = 0.00$; 図 2-6)。

考察

酸素化動態の応答

本研究では、急性の低酸素環境下において、通常酸素条件に比べ、有意な血中酸素飽和度の低下が起こることが確認された($98.1 \pm 0.4\%$ vs $92.0 \pm 2.8\%$, $p < 0.01$, $d = 3.10$; 図 2-1)。このことから、本実験の低酸素条件により血中レベルでの低酸素状態(hypoxemia)が惹起されたことが示されている。なお、本研究の酸素条件は、低酸素環境下でのスプリントインターバルトレーニングを行った先行研究($14.4\%O_2$)に倣って設定した(Puype et al., 2013)。この先行研究においても同程度の血中酸素飽和度の低下($SpO_2: \sim 92\%$)を報告している(Puype et al., 2013)。また、Oguri et al. (2008) は、急性の低酸素環境下($16.4\%O_2$)で単回の 30 秒全力自転車スプリント運動を行った際に、通常酸素条件と比較して有意な組織酸素飽和度(外側広筋)の低下を報告している。本研究では、骨格筋の組織酸素飽和度は測定していないが、同様の運動(30 秒全カスプリント運動)および酸素条件(中程度の低酸素条件; 標高 2500~3000m 相当)を用いているため、Oguri et al. (2008) と同様に組織レベルでの低酸素状態が起こっていた可能性が考えられる。そこで、低酸素環境下での反復 30 秒全カスプリント運動時の骨格筋の組織酸素飽和度の応答については、今後の検討課題としてあげられる。

運動パフォーマンスの変化

本研究では、急性の低酸素条件($14.5\%O_2$)において 3×30 秒全カスプリント運動(4 分 30 秒休止)の運動パフォーマンス(平均・最大パワー、総仕事量および Percent decrement score)は、通

常酸素条件と同様に維持されることが示された(図 2-2, 2-3, 2-4)。この結果は、急性の低酸素条件(16.4%O₂および 13.6%O₂)での 4×30 秒全力スプリント運動(4 分休止)を用いた先行研究と同様に、急性の低酸素曝露が繰り返しの 30 秒全力スプリント運動のパフォーマンスに負の影響を与えないという仮説を支持するものである(Kon et al., 2015)。本研究および Kon et al. (2015)の研究の結果から、急性の中～高程度の低酸素環境(16.4, 14.5 および 13.6%O₂)での 30 秒全力スプリント運動を 4-4 分 30 秒の休息を挟み繰り返す際に運動パフォーマンスの低下が起こらないことが示された。しかしながら、同じ 30 秒の繰り返し運動であったとしても、酸素条件や運動休息条件を変更した際には異なる結果が得られる可能性が考えられる。Calbet et al. (2003b)は、自転車短距離選手を対象として、極端に酸素濃度の少ない低酸素条件(標高 5300m 相当; 10.4%O₂)において、単回の 30 秒全力スプリント運動のパフォーマンスが低下することを報告している。Calbet et al (2003b)の研究は、あくまで単回のスプリント運動の検討であり繰り返しのスプリント運動試験を実施していないが、一般的に低酸素環境下での単回のスプリントに比べ、繰り返しスプリントにおいて低酸素曝露によるパフォーマンス低下がより進行することが知られている(Girard et al., 2017)。さらに Flinn et al. (2014)の研究によると、運動愛好者(Recreationally trained participants)を対象とした時、30 秒間の高強度運動(120% $\dot{V}O_2\text{max}$)と 30 秒間の緩運動(30% $\dot{V}O_2\text{max}$)を繰り返すインターバル運動(運動休息比 1:1)において、急性の中程度の低酸素曝露(14.7%O₂)による有意な運動パフォーマンスの低下が起こることが示されている。これらのことから、本研究の低酸素条件(14.5%O₂)や運動休息比(1:9)よりもさ

らに過酷な低酸素・運動休息条件になると、低酸素曝露による運動パフォーマンスに対する負の影響が起こる可能性は否定できない。しかしながら、少なくとも一般に低酸素トレーニング(LLTH 法)で用いられるような中程度の低酸素条件(16.4~13.6%O₂; 標高 2500-3500m 相当)において、SIE(繰り返しの 30 秒全カスプリント運動; 4~5 分休止)を行う際に、運動パフォーマンスへの負の影響は確認されないことが示された。このことは、通常酸素条件で広く効果が確認されている SIT を中程度の低酸素環境下で行う際に、トレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)が維持されることを示している。そこで、本研究で得られた結果は低酸素環境下で SIT を処方する際に重要な知見となりえる。

血中乳酸濃度の応答

本研究の条件において、血中乳酸濃度はスプリント運動を反復する毎に有意に上昇したが、酸素条件による差は認められなかった(図 2-5)。このことから、急性の低酸素環境下で SIE(3×30 秒全カスプリント運動; 4 分 30 秒休止)を行う際に、骨格筋での乳酸産生(糖分解)は通常酸素条件と同様であったことを示唆している。また、先行研究においても低酸素環境下(16.4%O₂ および 13.6%O₂)での 4×30 秒全カスプリント運動(4 分休止)後の血中乳酸濃度に対して、酸素条件による有意な差がなかったことが確認されている(Kon et al., 2015)。一方で、酸素濃度が極端に小さい低酸素条件(10.8%O₂)を用いた別の先行研究では、単回の 30 秒全カスプリント運動後に外側広筋の筋中乳酸濃度は、通常酸素条件の約 2.5 倍の値になっていたことを報告している(McLellan et al., 1990)。また、異なる酸素環境下(12%O₂、13% O₂、14%O₂、15%O₂ お

よび 21%O₂)での 10×6 秒全力スプリント運動(30 秒休止; 運動休息比 1:5)後の血中乳酸濃度の応答を調べた研究では、酸素濃度が低下するにしたがって運動後の血中乳酸濃度が有意に増加することを報告している(Bowtell et al., 2014)。これらのことから、あくまで本研究条件では血中乳酸濃度の応答に酸素条件による影響はなかったが、用いる低酸素環境や運動の内容により、骨格筋での乳酸産生や血中乳酸濃度の応答が変化する可能性が考えられる。

本研究では、スプリント運動を繰り返すごとに、酸素条件に関わらず血中乳酸濃度が増加した(図 2-5)。一方で、各スプリント運動後の血中乳酸濃度の増加の割合は、スプリント運動を重ねる毎に低下している(pre-1 本目間: +280.7±137.7%; 1 本目-2 本目間: +60.3±21.4%; 2 本目-3 本目間: +19.0±21.0%; 図 2-5)。したがって、スプリント運動を繰り返す毎に、運動時の骨格筋での乳酸産生(糖分解)が少なくなっていることを示唆している。こうした考えは、繰り返しの 30 秒全力スプリント運動時の骨格筋内の代謝産物を調べた先行研究によって支持されるものである(Parolin et al., 1999)。Parolin et al. (1999) は、3×30 秒全力スプリント運動(4 分休息) の 1 本目と 3 本目のスプリント運動時に筋生検を行っている。その結果、1 本目のスプリント運動では運動時の糖分解が大きい、一方で 3 本目のスプリント運動では糖分解がほとんど起こらないことを報告している。したがって、3×30 秒全力スプリント運動(4~5 分休止) の 3 本目は解糖系によるエネルギー産生量が大きく低下し、その分のエネルギー需要を満たすため、酸化的エネルギー産生が高まっていると予想される。本研究では、低酸素吸気により、血中レベルでの低酸素状態をもたらしており、運動中の作業筋への酸素供給量が低

下している可能性が考えられる。しかしながら、本研究では3本目のスプリント運動のみを取り上げても、平均・最大パワーに影響は認められなかった(図 2-2)。したがって、少なくとも本研究の急性の低酸素条件(14.5%O₂)での 3×30 秒全力スプリント運動；4 分 30 秒休止)では、酸化系エネルギー需要が高まっていると考えられる状態(3本目のスプリント運動時)においても低酸素曝露による運動パフォーマンスに対する負の影響はないことが確認された。このことは、本実験での低酸素曝露によって運動中の酸素摂取量や血中酸素飽和度が低下したとしても、酸化系エネルギー産生は抑制されることなく、骨格筋が運動を遂行するのに十分な酸素供給は保たれていることを示唆している。一方で、本研究では運動時の骨格筋の酸素化動態については検討していない。そこで、急性の低酸素環境下での SIE 時に骨格筋の酸素化動態がどのように変化するかは、今後の検討課題として挙げられる。

主観的運動強度の変化

本研究では、主観的運動強度がスプリント運動を重ねる毎に有意に上昇したが、酸素条件による差は認められなかった(図 2-6)。一般に、低酸素環境下において低強度長時間運動やインターバル運動(最大下～最大運動；運動休息比 1:1~2)および繰り返しスプリント運動(5~10 秒全力スプリント；運動休息比 1:2~4)を行う際には、通常酸素条件と比較して主観的運動強度が高くなることが知られている(Girard et al., 2017)。アスリートに運動トレーニングを処方する際に、仮に処方する運動トレーニングのプログラムが大きなトレーニング効果を望めるものであったとしても、主観的運動強度が過剰に高まるようなトレーニング方法であるとアス

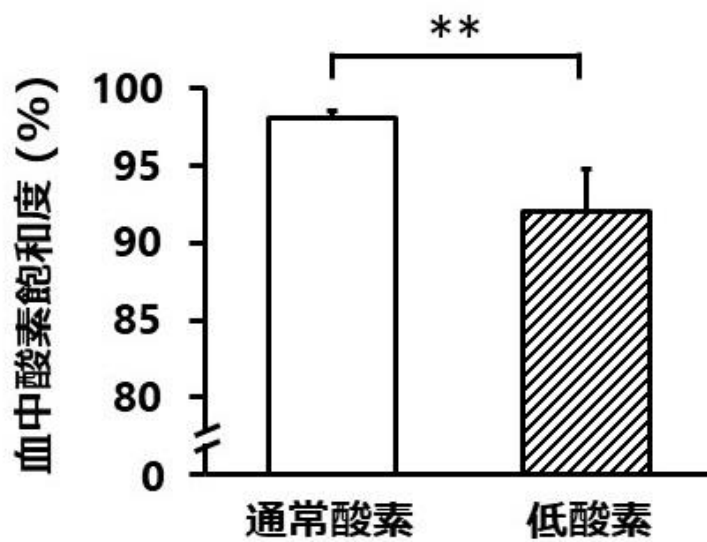
リートにとっては心理的に取り組みにくい方法となりえる。一方で、本研究で用いた低酸素トレーニング方法(SIH)では、生体内での有意な低酸素状態(生理学的ストレス)が惹起されつつも、絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)が維持され、さらに主観的運動強度の付加的な増大がもたらされないことが示されている。このことから、中程度の低酸素環境下での SIT を、実際にアスリートのトレーニングプログラムとして応用する際には、アスリートの心理的障壁を生みにくい可能性が考えられる。また、本研究ではあくまでアスリートのみを対象としているが、通常酸素環境での SIT は一般人の健康の保持・増進や傷病者への運動療法としても用いられている(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。また、運動トレーニングに低酸素曝露を組み合わせることは、心循環系疾患をはじめとする様々な疾患に対する非薬理的療法として注目されている(Serebrovskaya and Xi, 2016; Verges et al., 2015)。SIT に低酸素曝露を組み合わせることによる付加的な主観的運動強度の増加がアスリート以外に対しても起こらないとすれば、低酸素環境での SIT の臨床への応用可能性が高まる。低酸素環境下での SIE の生理応答や SIT のトレーニング効果について、今後はアスリートだけでなく、一般人や傷病者も対象とした検討が必要である。

結論

急性の低酸素環境下(14.5%O₂) での SIE(3×30 秒全カスプリント運動；4 分 30 秒休止) を行う際に、通常酸素環境下(20.9%O₂) と比較して、血中レベルの有意な低酸素状態が惹起される一方で、運動パフォーマンスは維持され、血中乳酸濃度や主観的運動強度の応答に影響がないことが示された。これらのことから、低酸素環境下での SIT は、低酸素曝露による生理学的刺激(血中酸素飽和度の低下)を付加しながら、トレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)を保つ新たな低酸素トレーニング方策(Sprint interval training in hypoxia, SIH)として応用できる可能性が示された。

図表

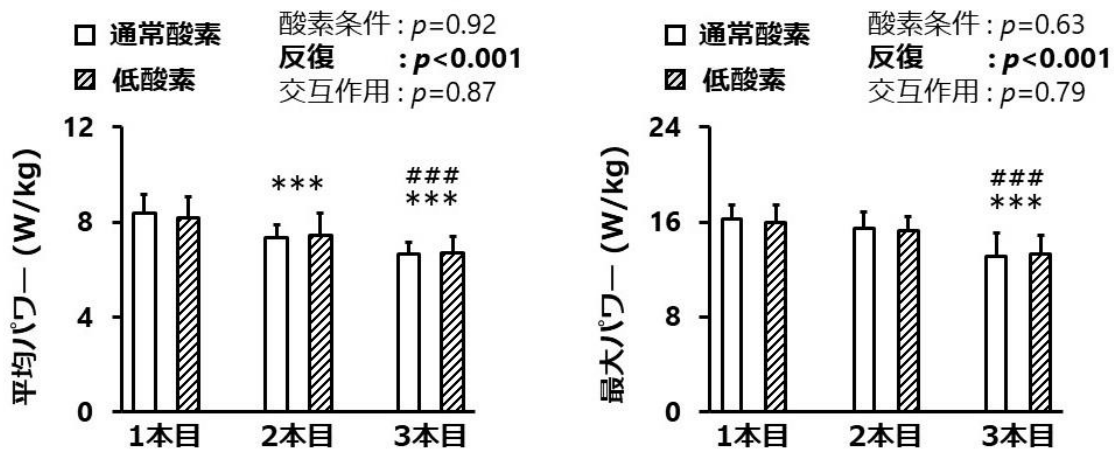
図 2-1 30 秒全カスプリント運動直前の血中酸素飽和度の応答



白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示

す。 ** $p < 0.01$

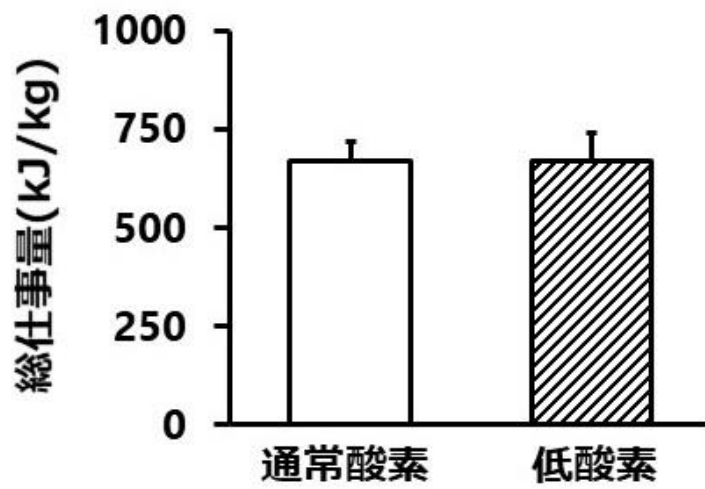
図 2-2 各スプリント運動の平均パワー(左)および最大パワー(右)の推移



白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示

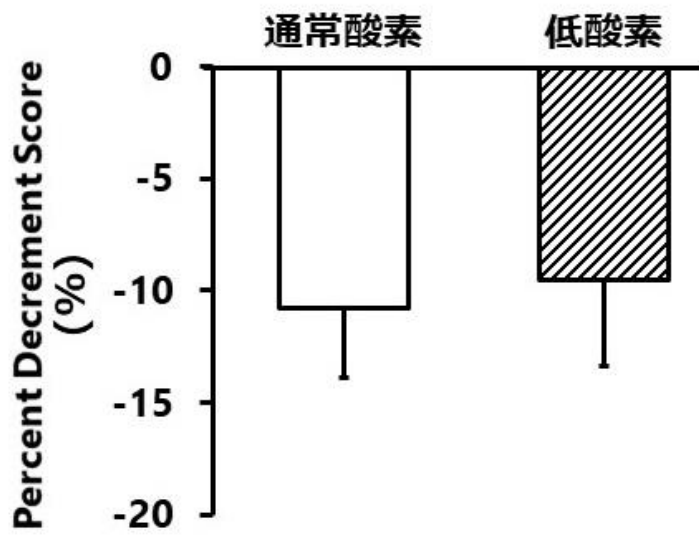
す。*** $p<0.001$ vs. 1本目, ### $p<0.001$ vs. 2本目。

図 2-3 3 回の 30 秒全カスプリント運動の総仕事の応答



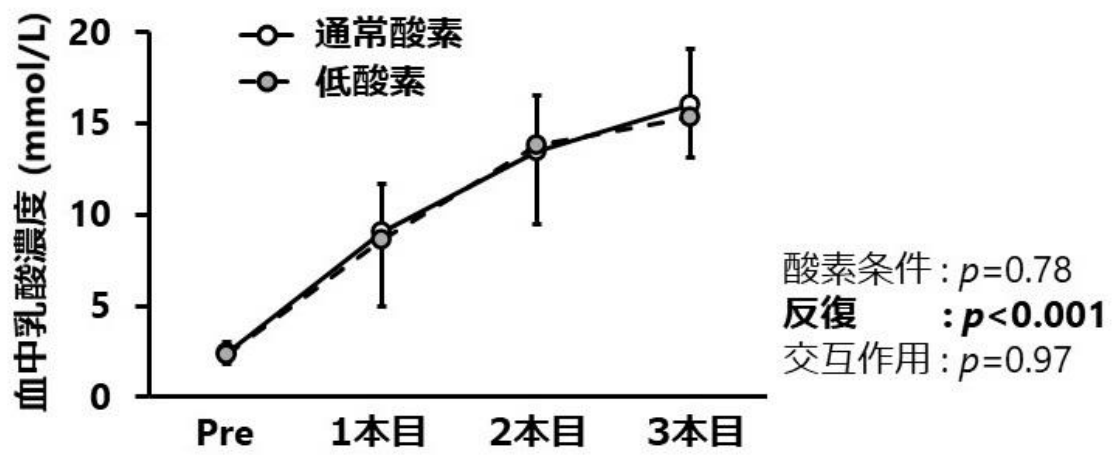
白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 2-4 Percent decrement score の応答



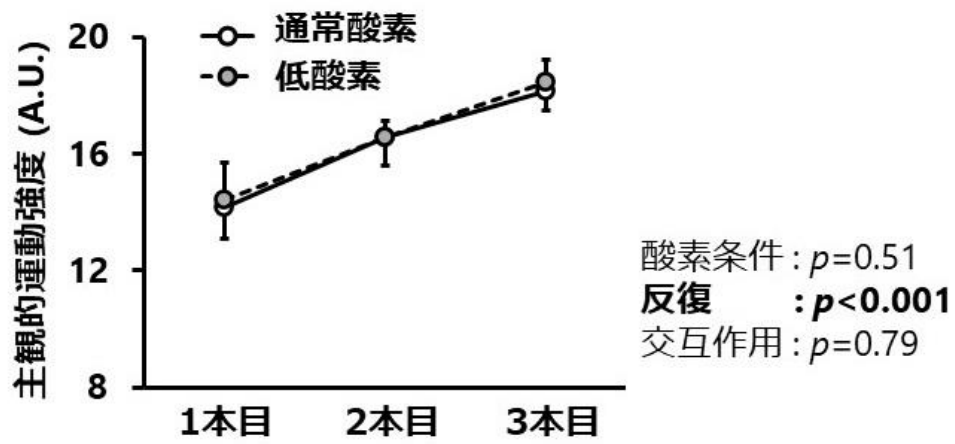
白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 2-5 スプリント運動前後の血中乳酸濃度の推移



白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 2-6 スプリント運動毎の主観的運動強度の推移



白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

第2節

緒言

前節において、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)において 30 秒全カスプリント運動を 3 回反復する運動を行う際に、血中レベルの低酸素状態が惹起されながらも、運動パフォーマンスが維持されることが示された。一方で、前節の実験では、以下の 2 点の限界点が挙げられる。その 2 点は、1) 血中酸素飽和度測定のタイムポイントが初回スプリント直前のみであり、運動を反復した際の血中の酸素化動態の応答が不明である点や、2) 低酸素曝露により血中レベルでの低酸素状態が認められたが、骨格筋での酸素化動態が不明である点である。Kon et al. (2015) は、低酸素環境下(16.4%O₂ および 13.6%O₂) での 4 回の反復 30 秒全カスプリント運動(4 分休止) の終了時に、運動前や通常酸素条件と比較して、有意な血中酸素飽和度の低下が起こることを報告しているが、4 回の各スプリント運動毎の血中酸素飽和度の応答については検討していない。先行研究によると、組織酸素飽和度は、1) 血中酸素飽和度や 2) 組織への血流量、3) 組織での酸素の抜き取り量に依存するとされている(Subudhi et al., 2007)。そのため、本研究の条件における血中レベルでの低酸素状態は、結果として運動時の骨格筋の組織酸素飽和度に影響している可能性が考えられる。しかしながら、急性の低酸素環境下での SIE 時の骨格筋の酸素化動態については明らかとなっていない。LLTH 法でのトレーニング効果は、血液レベルではなく、末梢の骨格筋レベルで顕著に表れることから、特に骨格筋での低酸素状態が適応を起こす鍵となっている可能性が考えられる(Hoppeler, 2003)。したがっ

て、低酸素環境下での SIE 時の血中レベルや組織レベルでの酸素化動態を検討することは、適切なトレーニング処方をする際に重要な知見となりえる。

一定の強度・量以上の運動を行うと、作業筋内の代謝的要因による疲労だけでなく、神経筋疲労(Neuromuscular fatigue)が起こり、骨格筋の力発揮能力が一時的に減少する(Vøllestad, 1997)。つまり、運動時の疲労は、中枢性および末梢性の要因の複合によって起こるとされている(Vøllestad, 1997; Weavil and Amann, 2019)。したがって、仮に条件の異なる運動時に同様の運動パフォーマンスの低下が見られたとしても、その際の主要な疲労の要因は異なる可能性がある。こうした疲労要因の違いを検討するために、いくつかの神経筋機能テストを行うことで、運動によって誘発された疲労がどのような要因(中枢性および末梢性)によるものかを推定することができる(Shield and Zhou, 2004; Vøllestad, 1997; Weavil and Amann, 2019)。

中枢性疲労は、主に中枢神経系(Central nerve system, CNS)から骨格筋への神経入力が増加することにより、随意的な筋の動員度(Voluntary activation, VA)が抑制され、結果として骨格筋の力発揮能力が低下することにより起こると考えられる(Gandevia, 2001; Taylor et al., 2016)。そして、中枢性疲労を評価する方法の一つとして、Twitch interpolation 法がある(Merton, 1954; Shield and Zhou, 2004)。Twitch interpolation 法では、最大随意収縮(Maximal voluntary contraction, MVC)中に運動神経を電氣的に超最大刺激することにより、VA を評価する(Merton, 1954; Shield and Zhou, 2004)。仮に、中枢性疲労が大きく起こっている時には、CNS から骨格筋への神経入力が増加し、MVC 中の VA が低下する。そのような時に、運動神経を外部から電気

刺激すると、不随意性の力発揮(Superimposed twitch)が起こり、この不随意性の力発揮の大小により中枢性疲労の度合いが推定される (Merton, 1954; Shield and Zhou, 2004)。その他にも、骨格筋の表面筋電位(Electromyogram, EMG)も運動神経からの神経入力や骨格筋の興奮性を反映し、中枢性疲労を評価する際に用いられる(Bigland-Ritchie, 1981; Weavil and Amann, 2019)。

一方で、末梢性疲労は、神経筋接合部から骨格筋に同一の神経入力された際に、骨格筋が発揮する力の大きさによって評価される(Bellemare and Garzaniti, 1988; Allen et al., 1992)。つまり、末梢性疲労が起こっていると、一次運動野や運動神経を磁気・電気刺激し、骨格筋へ同一の神経入力をした時に、最終的に骨格筋が発揮する張力は減少する。先行研究によるとこうした末梢性疲労による発揮張力の低下には、骨格筋内での代謝環境の変化(K^+ の漏出、Pi や Ca^{2+} および ROS の蓄積など)が深く関係していると考えられている(Allen et al., 2008; Debold et al., 2016)。したがって、一次運動野や運動神経を磁気・電気刺激した際の骨格筋の発揮張力を測定することで、間接的に骨格筋内の代謝環境の状態を評価することができる。

先行研究によると低酸素曝露による付加的な神経筋疲労の現出はトレーニング強度や量に抑制的に働き、トレーニング負荷を減弱化させる要因となりえる(Billaut et al., 2013; Bowtell et al., 2014; Girard et al., 2016)。例えば、低酸素環境下での比較的短いスプリント運動(5-10 秒)を短い休止を挟み繰り返す運動(≤ 30 秒)を用いたいくつかの研究では、通常酸素条件に比べ、低酸素曝露により中枢性(神経関連)および末梢性(代謝関連)の疲労が顕著に起こることが報告されている(Billaut et al., 2013; Bowtell et al., 2014; Girard et al., 2016)。一方で、急性の低酸素環

境下での SIE により、神経筋疲労がどのように起こるかについては明らかでない。特に、顕著な中枢性疲労は、骨格筋への神経入力を抑制することで、骨格筋の活動を阻害し、結果としてトレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)を減弱化させうる。そこで、本研究では急性の低酸素環境下(14.5%O₂)での SIE(4×30 秒全力スプリント運動; 4分30秒休止)における、中枢疲労や末梢疲労の現出について検討する。運動トレーニングによる疲労の要因について詳細に理解することは、正しいトレーニング処方に貢献し得る。

そこで、本節では以下の目的により実験を実施した。

1. 通常酸素環境下に比べて急性の低酸素環境下(14.5%O₂)で、30 秒間全力自転車漕ぎ運動を 4 分 30 秒の休止を挟み繰り返す際に、血中および骨格筋レベルでの酸素動態を検証する。
2. 通常酸素環境下に比べて急性の低酸素環境下(14.5%O₂)で、30 秒間全力自転車漕ぎ運動を 4 分 30 秒の休止を挟み繰り返す際に、神経筋機能の応答について検討する。

実験方法

被験者

本研究では、6名の鍛錬された男性(年齢: 23.7 ± 3.5 歳; 体重: 78.8 ± 7.6 kg)を対象とした。被験者の構成は、オーストラリア国内のクラブチームに所属するバスケットボール選手(n=1)、オーストラリアンフットボール選手(n=1)、陸上短距離選手(n=1)および運動愛好者(n=3; 運動習慣: >3 回/週, >180 分/週)である。被験者は、実験参加前に実験内容や安全性について十分な説明を受けた後に、同意書に署名をした上で実験に参加した。全ての被験者は、少なくとも事前の6カ月間は、低酸素環境下での生活およびトレーニングを行っていなかった。本研究は、オーストラリア・マードック大学内の研究倫理審査会にて審査・承認(No. 2019/150)を受けた後に、ヘルシンキ宣言に基づき実施された。

実験デザイン

本実験は、単純盲検・カウンターバランス・クロスオーバー形式で実施した。異なる測定日に、ランダムな順序で低酸素環境下($14.5\%O_2$: 標高 3000m 相当)もしくは通常酸素環境下($20.9\%O_2$)において、 4×30 秒全力自転車スプリントを4分30秒の休息を挟み実施した。また、安静時および各スプリント運動後に神経筋機能テスト(Twitch interpolation 法)を行った。各測定は、中2-6日の間隔をあげ、被験者内で同様の時刻に実施した。各測定の24時間前から、激しい身体活動を控えるよう指示した。被験者には、測定当日に空腹は避け、なるべく同様の食事を3~4時間前に摂るように指示した。さらに、各運動の24時間前からカフェインやそ

の他サプリメントの摂取を控えるように指示した。

低酸素環境

低酸素環境は低酸素空気発生機(AltiTrainer, SMTEC, Switzerland)を用いて構築した。この発生機は、通常空気に窒素ガスを混合することにより、窒素富化ガス(低酸素空気)を作成する。低酸素空気もしくは通常酸素空気はプラスチックチューブとフェイスマスクを介して吸気した。各酸素条件の空気は、ウォーミングアップの終了から最終の神経筋機能テストの終了時までマスクを介して吸気した。

予備運動試験

本運動試験での運動試験に被験者を慣らすため、事前に予備運動試験を実施した。予備運動試験(および本運動試験)の運動は、自転車エルゴメーター(Wattbike Pro, Wattbike, UK)を用いて実施した。本自転車エルゴメーターは、負荷機構として空気抵抗および磁石抵抗を採用しており、さらに正確な発揮パワーの測定が可能である(誤差:<2%; 計測頻度:1Hz; メーカー発表による)。ハンドル及びサドルのポジションは、被験者が主観的に最も漕ぎやすいと感じる位置に設定し、本試験でも同じ位置とした。ウォーミングアップとして、10分間の低強度自転車漕ぎ運動(100 W, 90 rpm)を行い、その後 5×6 秒全力自転車スプリント運動を主観的な努力度を高めながら(60, 70, 80, 90, 100%最大努力)繰り返した。6 秒間全力自転車スプリント運動中の最大回転数をその都度フィードバックし、回転数が 150~180 回/分程度となるような

ギア比を選択し、本試験でも同じギア比とした。ウォーミングアップ後に 5 分間の休息を経て、30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み 2 回繰り返した。30 秒全力自転車スプリント運動は、ペース配分をせずに最大努力で行うように指示した。また、自転車漕ぎ運動は立ち漕ぎをせず、座位で行うように指示した。また、初回スプリント運動の前と各スプリントの 1 分後、1 分 45 秒後および 2 分 30 秒後に神経筋機能テストを実施した。

本運動試験

予備運動試験から中 2~3 日の間隔をあけ、本運動試験を行った。予備運動試験と同様のウォーミングアップを実施し、その後 5 分間の休息を経て、4×30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み実施した。各スプリント運動の平均・最大パワー、3 回のスプリント運動の総仕事量および Percent decrement score を測定した (Girard et al., 2017)。初回スプリント運動の 1 分前に血中酸素飽和度(Wrist Ox2 3150, Nonin, USA)および血中乳酸濃度(Lactate plus, Nova, USA)を指先から、心拍数(Suunto smart sensor, Suunto, Finland)を胸部から測定した。各スプリントの 30 秒後に血中酸素飽和度および心拍数、45 秒後に主観的運動強度(CR10 scale; 全体の疲労感, 呼吸のしづらさおよび脚部の疲労感)を、4 分後に血中乳酸濃度を測定した。各スプリントの 30 秒前からスプリント終了まで近赤外線スペクトロスコピー(NIRS; PortaLite, Artinis, Netherlands)を用いて外側広筋の組織酸素飽和度を測定した。安静時(baseline)および各スプリント運動の 1 分後、1 分 45 秒後、2 分 30 秒後に神経筋機能テストを行った。

組織酸素飽和度測定

運動中の骨格筋の酸素飽和度は近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いることで、非侵襲的かつ継続的に測定できる方法が確立されている(Hamaoka et al., 2007; Quaresima et al., 2003)。本測定法では、ヘモグロビンの近赤外線(763 および 865 nm)に対する吸光度の変化をもちいて、酸素化ヘモグロビン(O₂Hb)および脱酸素化ヘモグロビン(HHb)を計測する。また、O₂Hb および HHb を用いて、総ヘモグロビン(O₂Hb+HHb)および組織酸素化指標(Tissue saturation index, TSI; $[O_2Hb]/[O_2Hb+HHb]$)を求めた(Wolf et al., 2007)。各スプリントの 30 秒前からスプリント終了まで、NIRS (PortaLite, Artinis, Netherlands)を用いて外側広筋の組織酸素飽和度を 10 Hz の頻度で測定した。被験者には各スプリント前の 1 分前から、測定を行う脚を脱力したままに保持してもらい、スプリントの 30 秒前からスプリント直前までの平均値を求め、スプリント直前の値として評価した。また、各スプリント中の最終の 5 秒間の平均値を、スプリント終了時の値として評価した。NIRS のセンサー部を左脚の大腿骨の外側上顆から 10~15 cm の外側広筋の筋腹上に貼付し、遮光のため黒色のテーピングで覆った。NIRS センサーの添付位置は事前にシェーバーを用いて除毛し、アルコール綿を用いて汚れを拭き取った後に、筋電位センサーを貼付した。さらに、センサーの貼付位置には油性マーカーで印をつけ、各測定日に被験者内で同一の貼付位置に再現した。

神経筋機能テスト

神経筋機能テストでは、膝関節の等尺性伸展運動を用いて 4 秒間の最大随意収縮(MVC)を

行った。MVC 中および収縮後の安静時に鼠径部から大腿神経を超最大強度で電気刺激し、電気刺激に対する発揮トルク(Superimposed twitch や安静時の Twitch)や表面筋電位(EMG)を測定した。神経筋機能テストのプロトコルは Soo et al. (2020)に倣って決定しており、その詳細は以下のとおりである。4 秒間の MVC 中に力発揮がプラトーになったところで 80 Hz の二連発刺激を与えた。そして、MVC 後の安静時に 80 Hz および 20 Hz の二連発刺激を与え、さらにその後、3 回の単収縮刺激(安静時の Twitch)を与えた(各刺激は 3 秒間隔)。MVC～安静時の最終の単収縮刺激までを 1 サイクルの測定とし、3 サイクル(サイクル間 45 秒)の測定を行い、それぞれの値の平均値を用いて神経筋機能を評価した。大腿神経への電気刺激は高電圧・定電流の刺激装置(Digitimer DS7AH, Digitimer, United Kingdom)を用いて、験者が電極をスカルパ三角(鼠径靭帯の 3-5cm 下部)に押し当てて与えた。電気刺激の強度は、予備運動試験時において、10mA ずつ強度を高めて単刺激を行い、単収縮の発揮トルクおよび M 波がプラトーとなった時の電気刺激の強度を求め、その値の 1.3 倍とした。膝関節伸展トルクおよび筋電位(外側広筋)は、2000 Hz のサンプリングレートで記録した(Biopac MP36, systems Inc., USA)。膝関節伸展トルクは、座位姿勢において膝関節を 100 度に固定し、足首にひずみゲージ(Captels, St Mathieu de Treviers, France)と接続したストラップを巻き付け、足首がひずみゲージを引張する力を測定することで求めた。筋電位センサー(EL503, biopac systems inc., USA.)は、右脚の大腿骨の外側上顆から 10-15 cmの外側広筋の筋腹上に 20mm の間隔で 2 つ貼付した。筋電位センサーの添付位置は事前にシェーバーを用いて除毛し、アルコール綿を用いて汚れを拭き取っ

た後に、筋電位センサーを貼付した。さらに、センサーの位置には油性マーカーで印をつけ、被験者内で各測定日に同一の添付位置を再現した。MVC および単収縮時の発揮トルク、VA、MVC 中の表面筋電図の平方根(EMC_{RMS})および単収縮中の M 波の振幅を測定項目とした。なお、VA は以下の式により求めた。

$$VA = (1 - [\text{Superimposed twitch の発揮トルク} / \text{安静時の 80Hz 二連発刺激の発揮トルク}]) \times 100$$

統計処理

各測定値は平均値 \pm 標準偏差で表した。総仕事量および Percent decrement score には、対応のある t 検定を行った。平均・最大パワー、血中酸素飽和度、血中乳酸濃度、心拍数および主観的運動強度には、二元配置分散分析(酸素条件 \times 反復)を行い、post-hoc test として Tukey-Kramer 法を用いた。各変数の変化の大きさの指標として、標準化した効果量(Cohen's d)もしくは相関比(η^2)を示した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

実験結果

血中酸素飽和度および組織酸素飽和度の応答

血中酸素飽和度はすべてのタイムポイントにおいて、通常酸素条件と比較して低酸素条件で有意に低く推移した($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.10$; 図 3-1)。また、低酸素条件でのみ各スプリント運動の前 (pre) に比べて、スプリント運動後 (post) に血中酸素飽和度が有意に低下した($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.63$; 図 3-1)。組織酸素化指標(TSI)はスプリント運動を行うことにより有意に低下した($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.91$)が、酸素条件による有意な差は認められなかった($p = 0.08$, $\eta^2 = 0.01$; 図 3-2)。

運動パフォーマンスの応答

平均パワーおよび最大パワーは、スプリント運動を繰り返すごとに有意に低下した(平均パワー: $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.29$; 最大パワー: $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.22$)が、酸素条件による差は認められなかった(平均パワー: $p = 0.80$, $\eta^2 = 0.01$; 最大パワー: $p = 0.92$, $\eta^2 = 0.00$; 図 3-3)。4本のスプリントの総仕事量には、酸素条件間で同等であった($p = 0.07$, $d = 0.17$; 通常酸素条件: 860.1 ± 131.4 kJ/kg; 低酸素条件: 837.2 ± 143.1 kJ/kg; 図 3-4)。Percent decrement score は、酸素条件間で同等であった($p = 0.37$, $d = 0.21$; 通常酸素条件: -12.9 ± 4.0 %; 低酸素条件: -13.8 ± 3.8 %; 図 3-5)。

神経筋機能の変化

MVC および単収縮による発揮トルクは、スプリント運動を重ねる毎に低下した(MVC:

$p<0.001$, $\eta^2=0.14$; 単収縮: $p<0.001$, $\eta^2=0.62$)が、酸素条件による差は認められなかった (MVC: $p=0.86$, $\eta^2=0.00$; 単収縮: $p=0.95$, $\eta^2=0.00$; 図 3-6)。VA は、スプリント運動を重ねるごとに有意に増加した($p<0.01$, $\eta^2=0.06$)が、酸素条件による差は認められなかった($p=0.35$, $\eta^2=0.00$; 図 3-7)。MVC 中の筋電位の平方根(EMG_{GRMS})および単収縮時の M 波の振幅には、回復の影響(EMG_{GRMS}: $p=0.99$, $\eta^2=0.00$; M 波: $p=0.35$, $\eta^2=0.01$)も酸素条件による影響(EMG_{GRMS}: $p=0.68$, $\eta^2=0.00$; M 波: $p=0.59$, $\eta^2=0.02$)も認められなかった(図 3-8)。

心拍数および血中乳酸濃度の応答

心拍数は、酸素条件によらず運動後に有意に増加($p<0.001$)し、休息中にベースラインよりは高いものの運動直後より有意に低下する($p<0.001$)動態が示された(図 3-9)。さらに、心拍数は低酸素条件で有意に高く推移した(酸素条件の主効果: $p<0.01$, $\eta^2=0.01$; 図 3-9)。血中乳酸濃度はスプリント運動を重ねる毎に増加した($p<0.001$, $\eta^2=0.92$)が、酸素条件による差はなかった($p=0.72$, $\eta^2=0.00$; 図 3-10)。

主観的運動強度

主観的運動強度(全体の疲労感、呼吸のしづらさ、および脚部の疲労感)は、スプリント運動を重ねる毎に有意に増加した (全体の疲労感: $p<0.001$, $\eta^2=0.33$; 呼吸のしづらさ: $p<0.001$, $\eta^2=0.26$; 脚部の疲労感: $p<0.001$, $\eta^2=0.34$)が、酸素条件による差は認められなかった(全体の疲労感: $p=0.68$, $\eta^2=0.00$; 呼吸のしづらさ: $p=0.43$, $\eta^2=0.02$; 脚部の疲労感: $p=0.76$, $\eta^2=0.00$;

图 3-11)。

考察

運動パフォーマンス

本研究では、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)でのスプリントインターバル運動(4×30 秒全力スプリント運動; 4分30秒休止)を行った際に、運動パフォーマンス(平均・最大パワー、総仕事量、Percent decrement score)は通常酸素条件と比較して、同様であることが確認された(図 3-3, 3-4, 3-5)。このことは、前節や先行研究の結果を支持するものである(Kon et al., 2015)。本研究では、前節に比べてスプリント回数をさらに 1 本増やしたが、運動パフォーマンスは酸素条件間で変わらず維持された。低酸素環境下での運動条件(酸素濃度、スプリント本数や時間、休息)を変えることで、低酸素曝露による運動パフォーマンスへの影響は変わりうるが、少なくとも 4 回までの繰り返し 30 秒全力スプリント運動(4分30秒休止)では、中程度の低酸素曝露(14.5%O₂)によるパフォーマンスへの負の影響が起これないことが示された。

一方で、4 回のスプリントの総仕事量には、有意でないものの低酸素条件において減少する傾向($p=0.07$)がみられた(図 3-4)。しかしながら、本研究では各スプリントの平均パワーおよび最大パワーにおいては酸素条件間での有意な差が認められない点(図 3-3)や総仕事量の傾向差があったとしてもその差は軽微(2.7%; 860.1 ± 131.4 vs. 837.2 ± 143.1 kJ/kg; 図 3-4)である点から、低酸素曝露による運動パフォーマンスに対する負の影響はない、もしくは軽度であると結論付けられる。

血中酸素飽和度と心拍応答

本研究では、低酸素運動条件でのみ血中酸素飽和度の有意な低下が確認された(図 3-1)。さらに、低酸素条件での血中酸素飽和度は各スプリント運動前に比べ、運動後でさらに低下することが確認された(図 3-1)。前節では、スプリント運動前の血中酸素飽和度の低下を確認していたが、本研究の結果から血中レベルでの低酸素状態は、運動を行うことによりさらに進行していることが示された(図 3-1)。本研究では、運動による心拍数の応答に酸素条件の主効果($p<0.01$)が確認され、低酸素運動条件で心拍数は有意に高く推移することが示された(図 3-8)。これらのことから、急性の低酸素環境下での SIE 時には、血中レベルでの低酸素状態が惹起される一方で、心拍数を代償的に増大させ、骨格筋への酸素供給量を維持しようとしている可能性が考えられる。また、本研究で見られた急性の低酸素環境下での SIE 時に心拍数の増大は、本研究での運動をトレーニングに応用した際に、より大きな心循環系へのトレーニング刺激(心筋の仕事量増、血管のシェアストレス増)となる可能性が考えられる。

組織酸素飽和度

本研究では、運動を行うことにより組織酸素飽和度が顕著に減少する($p<0.001$)ことが示された。さらに、統計的有意差には至らなかったものの、組織酸素飽和度は、通常酸素条件に比べ、低酸素条件でさらに減少する傾向がみられた ($p=0.08$; 図 3-2)。しかしながら、本研究の SIE において各スプリント運動後の組織酸素飽和度の平均については酸素条件間での大きな差は認められない(通常酸素条件: $56.3\pm 4.6\%$; 低酸素条件: $53.3\pm 4.0\%$)。そのため、組織酸素

飽和度の低下に傾向差があったとしても、急性の低酸素曝露(14.5%O₂)が SIE 時の骨格筋の組織酸素飽和度に与える影響は限定的であると考えられる。先行研究によると骨格筋の組織酸素飽和度は、血中酸素飽和度や骨格筋への血流量および骨格筋での酸素の抜き取り量に依存することが知られている(Subudhi et al., 2007)。本実験の結果を踏まえると、急性の低酸素環境下での SIE では、通常酸素条件と比べて顕著な血中レベルの低酸素状態が起こるものの、心拍数が増大していることや運動直後に顕著に血中酸素飽和度が低下していることから、骨格筋への血流量や骨格筋での酸素の抜き取り量が増大し、結果として骨格筋の組織酸素飽和度が維持された可能性が考えられる。

本研究での通常酸素運動条件において、運動直後の平均心拍数は 153.2±8.6 回/分(レンジ:147.5-153.8)である(図 3-9)。被験者の年齢(23.7±3.5 歳)による最大心拍数の推定(220-年齢)によると(Fox et al., 1971)、被験者の最大心拍数は 200 回/分程度と予想され、SIE 時の心拍数は最大心拍数よりかなり低い(≒75%最大心拍数)。したがって、本研究の運動条件は、最大心拍数よりもかなり低い心拍数が惹起される運動であり、低酸素運動条件において代償的に心拍数を増大させる余裕があったため、組織レベルでの顕著な低酸素状態に至らなかった可能性が考えられる。今後の研究の方向性として、より心拍数が最大に近づくような運動条件(より長い運動時間、より短い休息时间、より多いスプリント回数)を用いた際の組織酸素飽和度の応答を調べる研究が必要である。また、同時にその際にどの程度まで運動条件を過酷にしたときに運動パフォーマンスの低下が起こるかを調べ、トレーニングの絶対運動強度(力学的

ストレスや心循環系へのストレス)を維持しながらも、より大きな生理学的ストレス(血中・組織酸素分圧の低下など)を負荷することが両立できる最適な条件設定を探索する必要性がある。

神経筋機能

本研究での神経筋機能テストは、運動による疲労が末梢(骨格筋)由来のものか、中枢(脊髄～骨格筋に至るまで)由来のものかを評価するものである(Weavil and Amann, 2019)。本研究の運動(4×30 秒全カスプリント運動; 4 分 30 秒休止)において、スプリントの反復に従い、末梢性疲労が起こり、筋の力発揮能力(MVC や単収縮)や運動パフォーマンス(平均・最大パワー)が低下することが示された(図 3-6, 3-8)。一方で、こうした疲労の現出に酸素条件による差はないことが示された(図 3-6, 3-7, 3-8)。先行研究によると末梢性疲労の現出には、骨格筋内の代謝環境の変化(K^+ の漏出、 P_i や Ca^{2+} および ROS の蓄積など)が深く関係していることが示されている(Allen et al., 2008; Debold et al., 2016)。本研究では、骨格筋内での代謝産物のデータを取得していないが、少なくとも血中レベルでの乳酸濃度については酸素条件による差はないことが示されている。運動後の血中乳酸濃度は、運動中の骨格筋内での糖分解量の指標となるため、骨格筋内での糖代謝を中心としたエネルギー供給経路には、本研究での低酸素曝露による影響がない可能性が示唆される。今後の研究の方向性として、低酸素環境下での SIE が骨格筋内での代謝環境の変化にどのような影響を及ぼすか検討する必要がある。

本研究では、低酸素環境下で SIE を行う際に、酸素条件によらず中枢性疲労(神経入力の低

下)が起こらないことが示された。むしろ、SIE 時のスプリント反復による VA の上昇は、骨格筋への神経入力が増加を示唆している(図 3-7)。したがって、SIE 時には中枢神経系から骨格筋への神経入力が増強されるが、一方で顕著な末梢性疲労により、結果として骨格筋の発揮能力や運動パフォーマンスが低下していると考えられる。低酸素環境下での SIE 時に、低酸素曝露による中枢性疲労が起こらないことは、低酸素トレーニングを実施する際に有利に働きうる。特に LLTH 法では、末梢(骨格筋)での生理学的適応がトレーニング効果の主要因と考えられているため、中枢性疲労の現出により骨格筋の活動が過度に阻害されると、トレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)が低下し、結果として低酸素トレーニングの効果そのものが減弱化する恐れがある。このような観点から、低酸素曝露による付加的な中枢性疲労が起こらない点は、運動トレーニング時の骨格筋への力学的ストレスを維持するうえで有利に働きうる。他方、短い休息時間での繰り返しスプリント運動(5-10 秒全力スプリント運動; 20-25 秒休止; 運動休息比 1:2~1:5)を用いた先行研究では、通常酸素条件に比べ、低酸素条件で脳の酸素飽和度が有意に低下し、より大きな中枢性疲労が惹起されることが報告されている(Billaut et al., 2013; Peyrard et al., 2019)。本研究では、より長い休息時間(運動休息比 1:9)を用いることで、このような付加的な中枢性疲労の発生を回避している可能性が考えられる。この点を検証するには、今後の研究において、異なる休息時間の急性の低酸素環境下での SIE が、末梢及び中枢での疲労の現出に与える影響について調べる必要がある。

血中乳酸濃度の応答

本研究の運動条件では、スプリント運動を反復する毎に血中乳酸濃度が有意に増加することが確認された($p < 0.001$)が、一方で酸素条件による差は認められなかった($p = 0.72$; 図 3-10)。この結果は、前節で得られた結果を再現するものであり、急性の低酸素環境下での SIE は乳酸代謝に影響しないことを示唆している。乳酸産生は糖分解が亢進することにより高まることが知られているが、糖分解の鍵酵素であるグリコーゲンホスホリラーゼやホスホフルクトキナーゼは、ADP や Pi が上昇することにより活性化する(Chasiotis et al., 1982)。そのため、低酸素曝露により酸化的エネルギー産生が抑制され、ATP 再合成速度が低下し、細胞内の ADP や Pi 濃度が上昇すると解糖系が亢進する可能性が考えられる。先行研究では、一般的に低酸素トレーニングに用いられる酸素濃度(15%O₂ 前後)よりもかなり過酷な低酸素条件(10.8%O₂)において、通常酸素条件と比べ、単回の 30 秒全力スプリント運動時の骨格筋での糖分解量が大きく上昇(約 2.5 倍増)したことが報告されている(McLellan et al., 1990)。このような極端な低酸素環境では、酸化的エネルギー産生が抑制され、細胞内の ADP や Pi 濃度が上昇し、代償的に解糖系エネルギー産生が増大する可能性が考えられる。しかしながら、少なくとも本研究での低酸素条件(14.5%O₂)では、McLellan et al. (1990)の研究で見られたような解糖系の亢進は示唆されなかった。本研究では、組織酸素飽和度の酸素条件間での差が認められないことから、低酸素環境下での SIE 時に骨格筋への酸素供給が維持されていることが示唆される。したがって、骨格筋への十分な酸素供給により、骨格筋内での酸化的エネルギー代謝に

影響せず、血中乳酸濃度の応答の変化がなかった可能性が考えられる。

主観的運動強度の応答

本研究では、主観的運動強度の応答に酸素条件による差は認められなかった(図 3-11)。急性の低酸素環境下では、一過性の換気量の増大(Hypoxic ventilatory response)が起こることが知られている(Powell et al., 1998)。また、急性の低酸素環境下での単回の 30 秒全力スプリント運動時の換気応答について調べた研究では、運動時の最大換気量が低酸素曝露により 6.6%増加(116.7±10.0 vs. 124.4±9.6 L/min)したことを報告している(Oguri et al., 2008)。これらのことから、本研究の急性の低酸素環境下での SIE 時においても呼吸器系により強いストレスがかかっていた可能性も考えられる。そこで本研究では、前節よりも主観的運動強度をより詳細に検討するために、①全体の疲労感、②呼吸のしづらさおよび③脚部の疲労感の 3 項目の疲労感について調べた。その結果、どの項目においても酸素条件による差は認められなかった(図 3-11)。一方で、本研究ではあくまで主観的な呼吸のきつさを測定しているため、低酸素曝露による SIE 時の換気量の変化については今後の研究で検討すべきである。しかし、少なくとも主観的運動強度の応答に酸素条件間での差がないことから、本研究での運動条件は付加的な主観的疲労度をもたらさずに、低酸素曝露によるより大きな生理学的ストレス(血中酸素飽和度の低下、心拍数増)を負荷するトレーニング方策として応用できる可能性がある。つまり、本研究の低酸素トレーニング方法(SIH)は、実施者にとって通常酸素環境下と同様の心理的負担で取り組むことができる可能性が示されている。仮に付加的なトレーニング効果をもたらすトレ

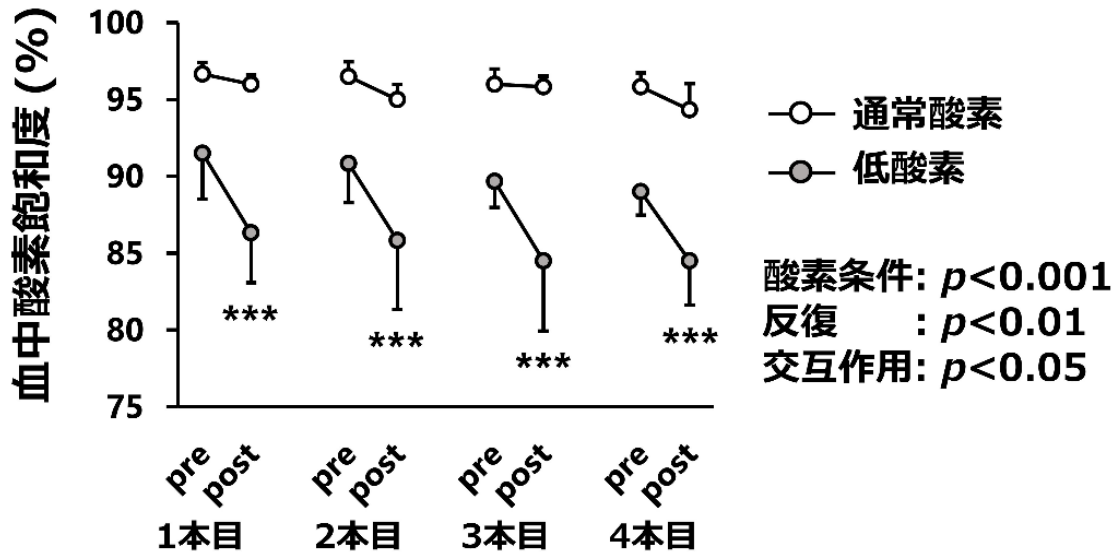
ーニング方法があったとしても、その方法がより大きな主観的な疲労度をもたらすものであれば、必ずしも容易に取り入れられるものとは言えない。そうした観点から本研究の運動方法は、低酸素曝露による生理学的ストレス増をもたらし、かつ力学的ストレスを維持しながらも付加的な主観的なきつさの増大をもたらさないトレーニング方策として応用可能性があるといえる。

結論

急性の低酸素環境下(14.5%O₂)において SIE(4×30 秒全カスプリント運動；4 分 30 秒休止)を行うと、通常酸素条件と比べて、血中レベルでの顕著な低酸素状態を惹起し、さらに代償的な心拍数の増大がもたらされる。一方で、低酸素条件でも通常酸素条件と同等に骨格筋への酸素供給量は維持されるとともに、運動パフォーマンスの付加的な低下はなく、さらに乳酸代謝や主観的運動強度にも影響しないことが示された。また、低酸素条件において中枢性疲労が起こらないことや、通常酸素条件と比べて付加的な末梢性疲労(代謝的要因による疲労)が起こらないことが示された。これらのことから、本研究で用いた急性の低酸素環境での SIE は、付加的なきつさをもたらさずに、より大きな生理学的ストレス(血中酸素分圧の低下、心拍数の増大)を惹起し、さらにトレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)を維持することが示され、新規の低酸素トレーニング方策(SIH)としての応用可能性があることが示された。

図表

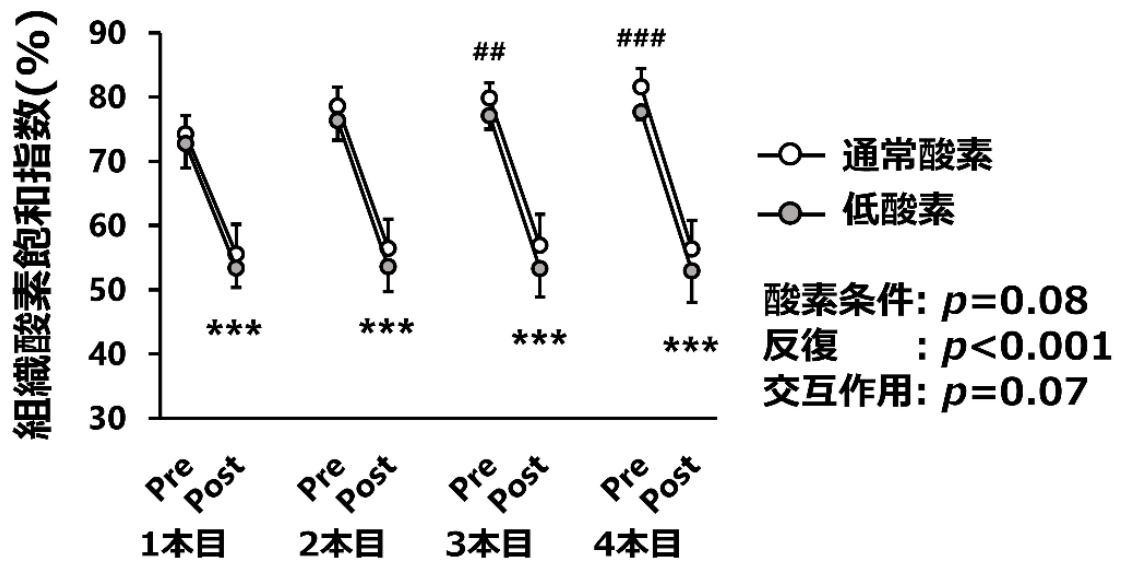
図 3-1 スプリント運動前後の血中酸素飽和度の推移



白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条

件を示す。平均値±標準偏差で示す。*** $p < 0.001$ vs. 各スプリント運動時の pre

図 3-2 外側広筋の組織酸素飽和度の推移

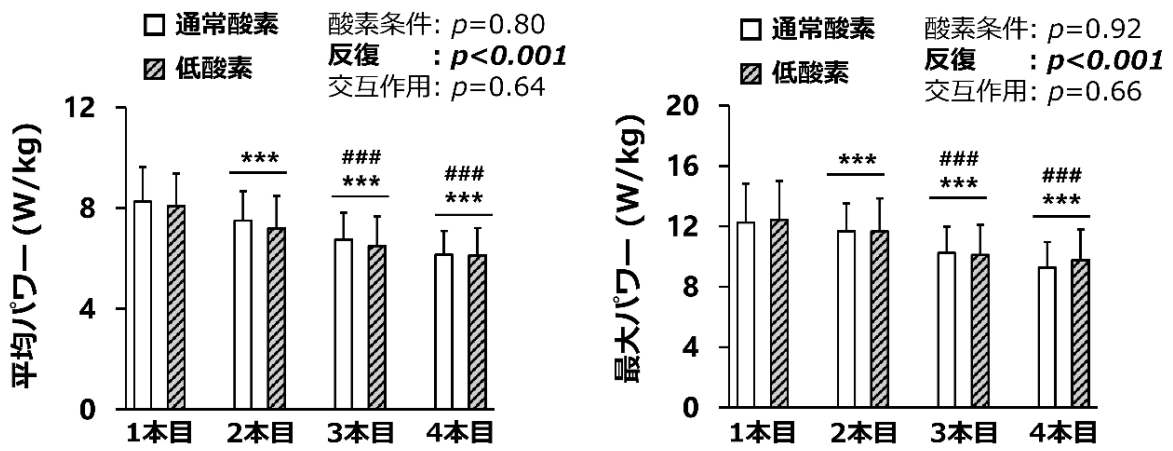


白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条

件を示す。平均値±標準偏差で示す。*** $p<0.001$ vs. 各スプリント運動時の Pre; ## $p<0.01$,

$p<0.001$ vs. 1本目の Pre

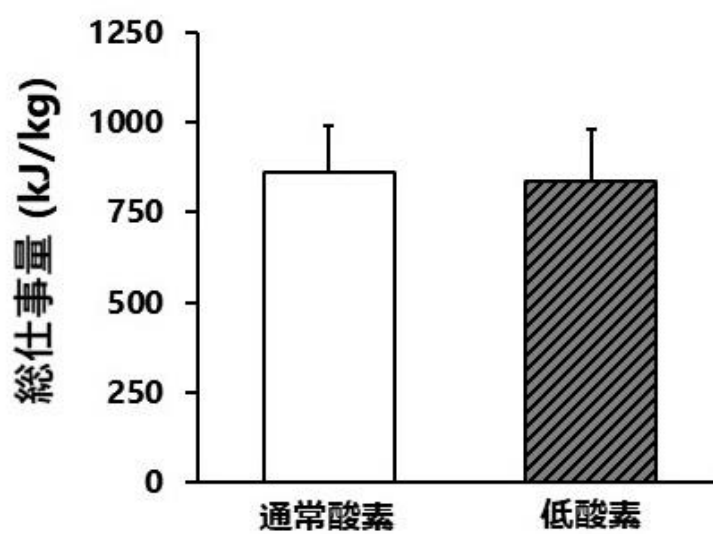
図 3-3 各スプリントの平均パワー(左)および最大パワー(右)の推移



白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で

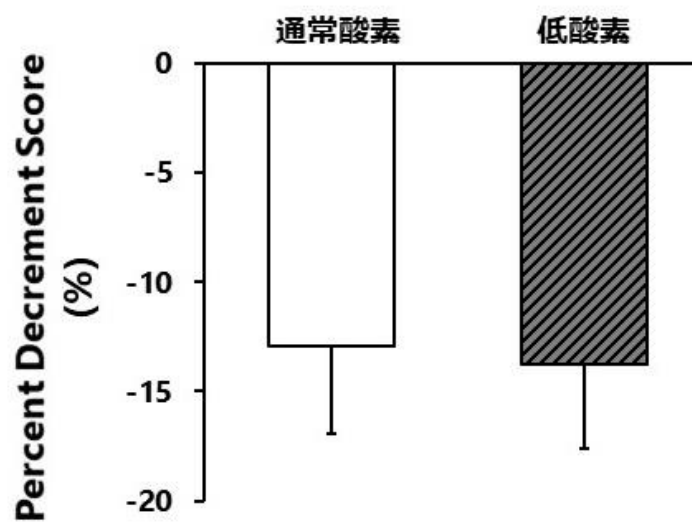
示す。*** $p<0.001$ vs. 1本目; ### $p<0.001$ vs. 2本目

図 3-4 4本のスプリント運動時の総仕事量の応答



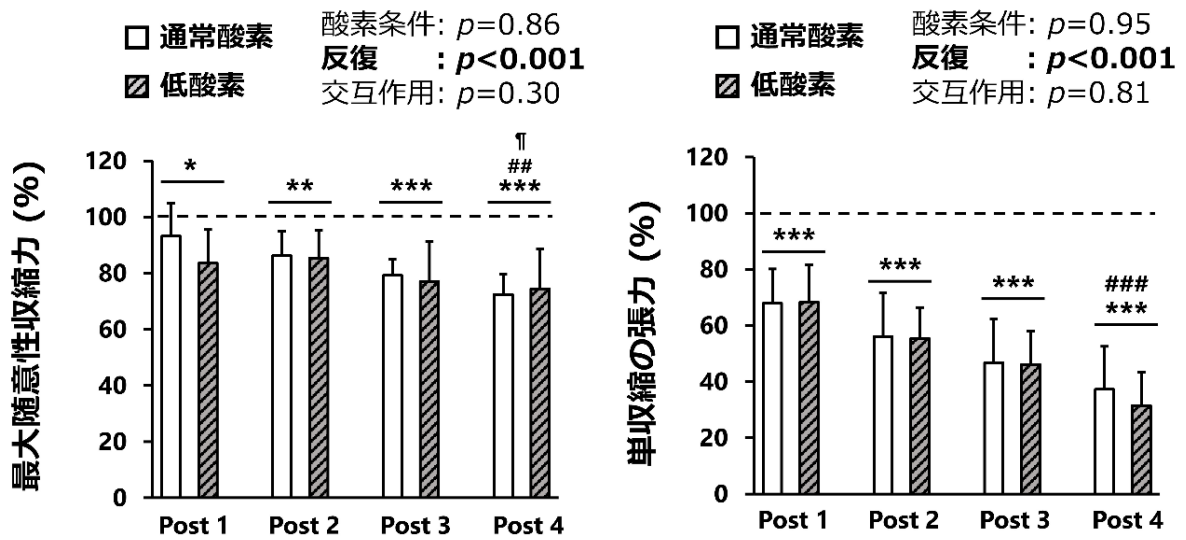
白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 3-5 Percent decrement score の応答



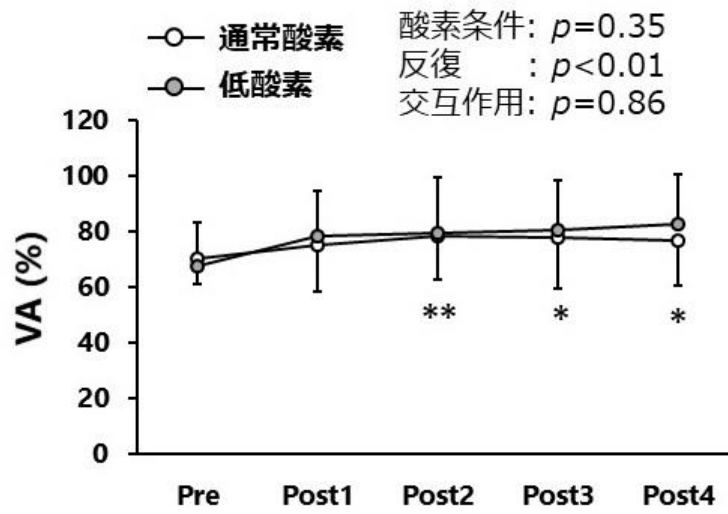
白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 3-6 スプリント運動前後の最大随意収縮および単収縮の発揮トルクの推移



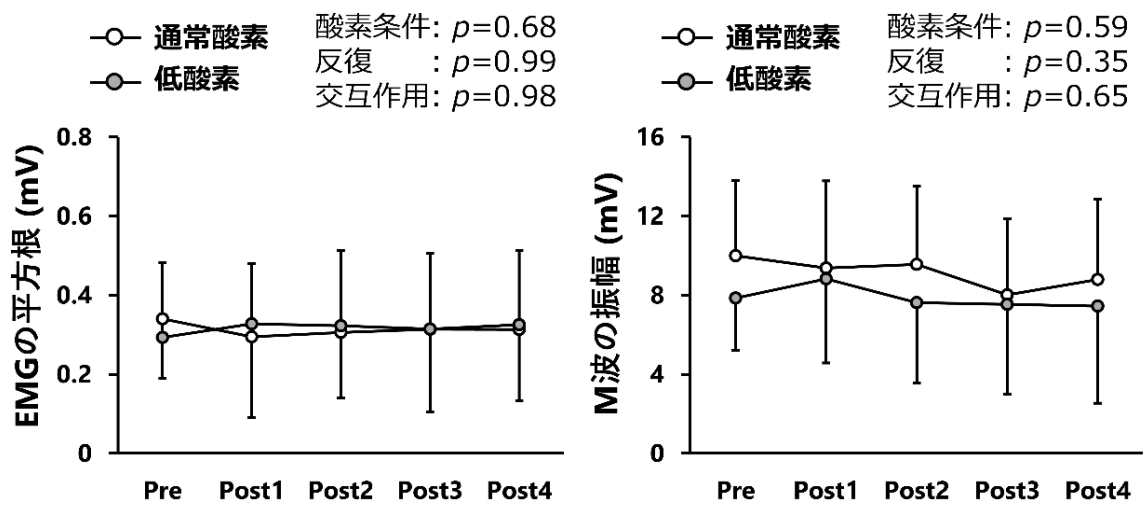
白い棒グラフは通常酸素条件、斜線の棒グラフは低酸素条件を示す。点線はスプリント運動前(pre)の水準を示し、各スプリント後の値は pre からのパーセンテージで示す。平均値±標準偏差で示す。* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs. pre; ## $p<0.01$, ### $p<0.001$ vs. Post 1; ¶ $p<0.05$ vs. Post 2

図 3-7 スプリント運動前後の VA の推移



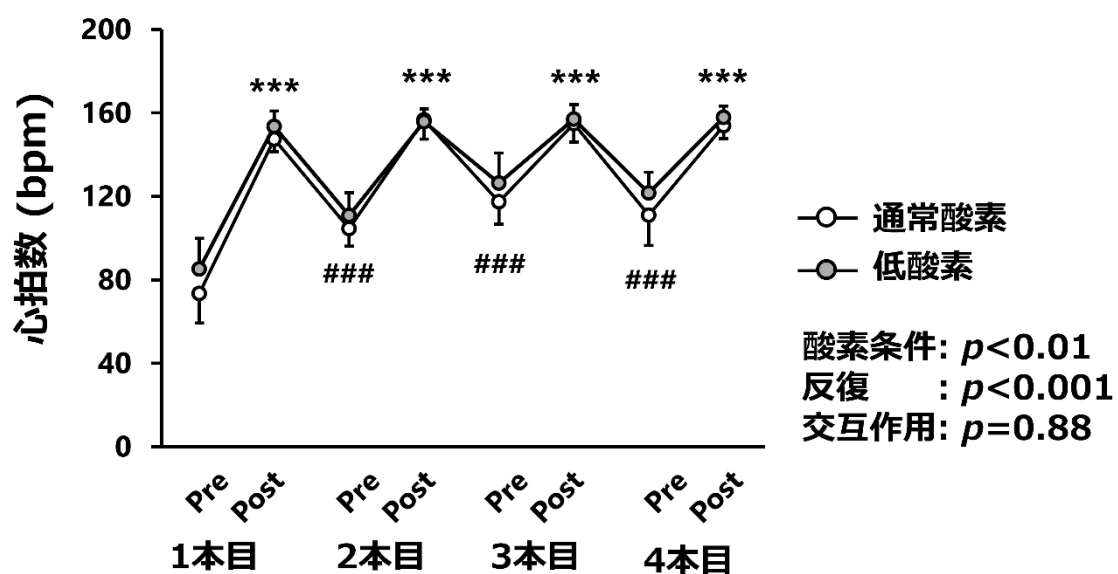
白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。* $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs Pre

図 3-8 スプリント運動前後の EMG の平方根および M 波の振幅の推移



白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 3-9 スプリント運動前後の心拍数の推移

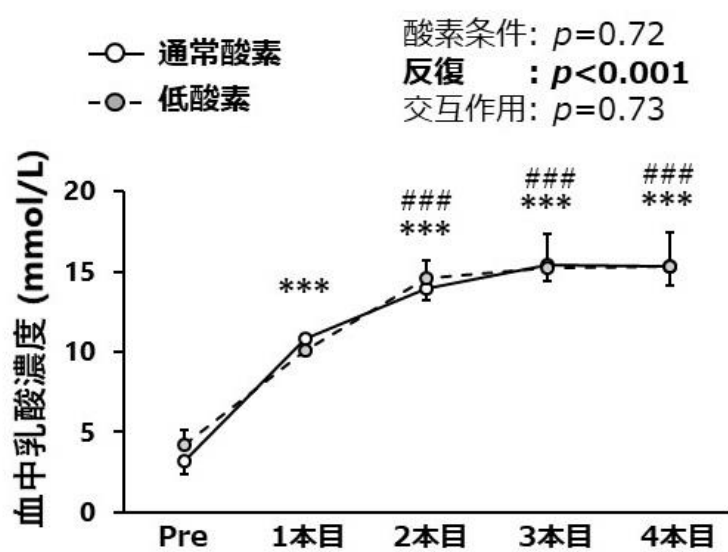


白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条

件を示す。平均値±標準偏差で示す。*** $p < 0.001$ vs. 1本目の Pre; ### $p < 0.001$ vs. 1本目の

Post

図 3-10 スプリント運動前後の血中乳酸濃度の応答

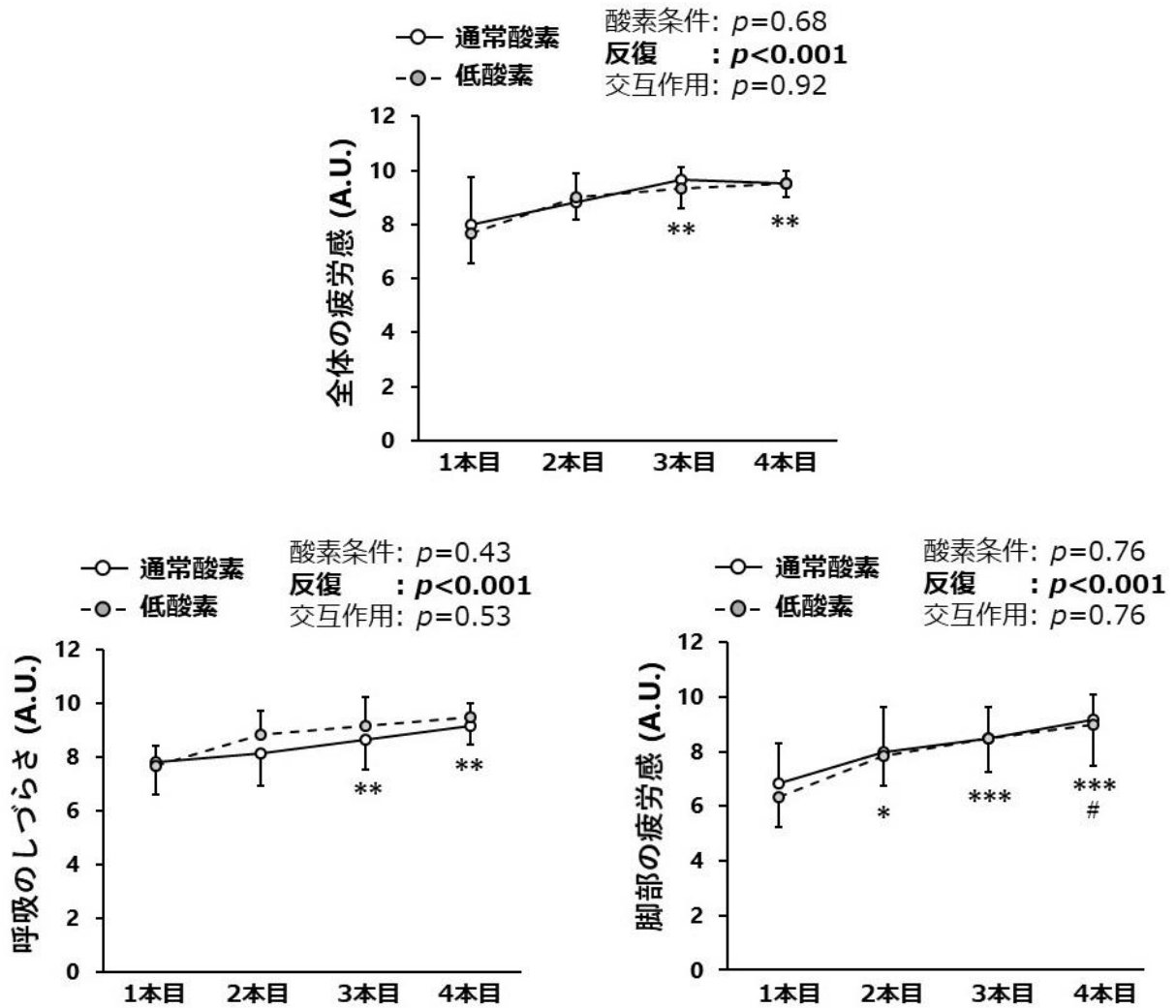


白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条

件を示す。平均値±標準偏差で示す。*** $p<0.001$ vs. Pre; ### $p<0.001$ vs. 1本目

図 3-11 各スプリント運動毎の主観的運動強度の応答: 全体の疲労感(上)、呼吸のしづらさ

(左)および脚部の疲労感(右)



白いマーカーの折れ線グラフは通常酸素条件、灰色のマーカーの折れ線グラフは低酸素条件を示す。平均値±標準偏差で示す。 ** $p<0.001$, *** $p<0.001$ vs. 1本目; # $p<0.05$ vs. 2本目

第3章：低酸素環境下でのスプリントインターバルトレーニングが運動パフォーマンスおよび血中乳酸濃度の適応に与える影響

緒言

通常酸素環境下で生活をし、トレーニングのみを低酸素環境下で行う LLTH 法は、運動パフォーマンスを効果的に高めうるトレーニング方策として、近年アスリートやコーチの注目を集めるようになってきている(Faiss et al., 2013; Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014; Wilber, 2007)。近年の LLTH 法の普及の背景には、低酸素空気発生機が比較的安価に導入できるようになってきたという経緯がある。低酸素空気発生機を用いて人工的低酸素環境を構築することで、アスリートは都市部にいながら簡便に LLTH 法を実施することができる。したがって、LLTH 法は、必ずしも高所への移動・滞在を必要とせず、利便性・経済性に優れた新しい低酸素トレーニング方策としても注目されている(Girard et al., 2020a; Wilber, 2007)。高所での長期間の滞在(>2~4 週間)を行う高所トレーニング(LHTH 法や LHTL 法)は、ヘモグロビン濃度の増大など血液性状の適応をもたらすものの(Garvican et al., 2016; Gore et al., 2013)、一方で慢性的な低酸素曝露により骨格筋のタンパク合成が低下したり、睡眠障害をもたらしたりといったデメリットも挙げられる(Khodaee et al., 2016; Pasiakos et al., 2017; Sampson et al., 1983)。他方、LLTH 法では一日の内の限られた時間(<2~3 時間/日)にのみ低酸素環境に曝露されるため、こうした慢性的な低酸素曝露による負の影響を排除することができる(Millet et al., 2010)。しかしながら、このような少ない低酸素曝露の容量(<2~3 時間/日)では、ヘモグロビン濃度の増

加といった血液性状の変化をもたらさないとの報告が多数なされている(Abellán et al., 2005; Gore et al., 2006; Julian et al., 2004; Sanchez and Borrani, 2018; Wilber, 2007)。LLTH 法により血液性状の変化を伴わずに、運動パフォーマンスが高まる要因として、末梢(骨格筋)での非血液学的な適応が貢献していると考えられている(Gore et al., 2007)。先行研究によると、低酸素環境下での運動トレーニングは、骨格筋でのミトコンドリア生合成の向上(Vogt et al., 2001; Schmutz et al., 2010)や酸化系・解糖系酵素活性の向上(Vogt et al., 2001; Zoll et al., 2006; Puype et al., 2013)といった末梢での生理学的・生化学的適応を起こすことが示されている。

低酸素環境下での運動トレーニングは、生体内の酸素分圧の低下や ROS 産生量の増加といったより大きな生理学的ストレスを惹起する(Hoppeler, 2003)。一方で、急性の低酸素環境は運動パフォーマンスの低下をもたらす(Calbet et al., 2003a; Weyand et al., 1999)、トレーニングの絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)を減弱させうる。したがって、低酸素環境下での運動トレーニングでは、より大きな生理学的ストレスを惹起したとしても、力学的ストレスの低下により、良好なトレーニング効果が得られない可能性もある(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。そこで、低酸素トレーニングにおいて良好なトレーニング効果を得るためには、生理学的ストレスと力学的ストレスの両立が重要であると考えられている。

急性の低酸素曝露が運動パフォーマンスに与える影響は、運動トレーニングの運動条件によって異なる(Calbet et al., 2003a; Weyand et al., 1999)。例えば、2分以上の運動や休息時間の短

い繰り返しスプリント運動(>30 秒運動;運動休息比 1:2~4 程度)において、低酸素曝露による運動パフォーマンスの付加的な低下が起こることが示されている(Calbet et al., 2003a; Weyand et al., 1999; Girard et al., 2017)。SIE(30 秒全カスプリント運動; 4~5 分休止)は、長い休息時間を取りながら全力運動を繰り返す運動トレーニング方法である(運動休息比 1:8~10)。また、通常酸素環境下において、そのトレーニング効果(運動パフォーマンスやミトコンドリア生合成の向上)が十分に確認されている (MacInnis et al., 2017; Gibala et al., 2012)。第 2 章の第 1 節および第 2 節では、低酸素環境下(14.5%O₂)での SIE(3~4×30 秒全カスプリント運動; 4 分 30 秒休止)において、運動パフォーマンスや神経筋機能への付加的な負の影響はないことが示されている。

そこで、本章では以下の目的により実験を実施した。

1. 通常酸素条件と比較して、低酸素環境下(14.5%O₂)での 3×30 秒間全力自転車漕ぎトレーニング(4 分 30 秒休止)を、2 週間(計 6 回)行った際のトレーニング効果について検証する。
2. 通常酸素条件と比較して、低酸素環境下(14.5%O₂)での 3×30 秒間全力自転車漕ぎ運動トレーニング(4 分 30 秒休止)を、2 週間(計 6 回)行った際の乳酸代謝の適応について検証する。

実験方法

被験者

本研究は、12名の陸上短距離選手(年齢：20.4±1.2歳；体重：63.8±4.9kg；172.4±6.2cm；100m最高記録：11.49±0.47秒)を対象とした。被験者は、低酸素トレーニング群(n=6)もしくは通常酸素トレーニング群(n=6)に分類された。被験者は、実験参加前に実験内容や安全性について十分な説明を受けた後に、同意書に署名をした上で実験に参加した。全ての被験者は、少なくとも事前の6か月間は低酸素環境下での生活およびトレーニングを行っていなかった。本研究は、東京大学内の研究倫理審査会にて審査・承認(No. 430-2)を受けた後に、ヘルシンキ宣言に基づき実施された。

実験デザイン

本実験は、単純盲検・ランダム化比較試験として実施した。トレーニング介入前後(Pre・Post)に効果測定として3×30秒全力自転車スプリントを4分30秒の休息を挟み実施した。そして、Preテストの結果(総仕事量)を基に、パフォーマンスを揃えた低酸素トレーニング群(n=6；14.5%O₂；標高3000m相当)と通常酸素トレーニング群(n=6)の2群に被験者を分けた。トレーニング内容は、3×30秒全力自転車スプリントを4分30秒の休息を挟み実施するものとし、週に3回の頻度で2週間実施した。2週間(計6回)のトレーニングは、通常酸素環境下でのSITや低酸素環境下での繰り返しスプリントトレーニングにおいて、効果を得るための最低限の容量として設定した(Brocherie et al., 2017; Gibala et al., 2012)。Preテストは初回トレーニ

ングの 1~2 日前に、Post テストは最終トレーニングの 7~9 日後に実施した。なお、Post テストの実施日(7~9 日後)は、低酸素トレーニング介入(10 日間)による単回の 30 秒全カスプリント運動パフォーマンスの向上が、介入 2 日後には起こらず、介入 9 日後に見られた先行研究を参考に決定した(Hendriksen and Meeuwssen, 2003)。両テストの実施時間は被験者内で同様となるように行った。各測定の前 24 時間前から、激しい身体活動を控えるよう指示した。被験者には、測定当日に空腹は避け、なるべく同様の食事を 3~4 時間前に摂るように指示した。さらに、各運動の前 24 時間前からカフェインやサプリメントの摂取を控えるように指示した。

低酸素環境

低酸素環境は常圧低酸素条件として、低酸素空気発生器(YHS-B05; YKS, Japan)を用いて構築した。この発生器は、圧縮した空気を高分子膜フィルターに通すことにより、窒素富化ガス(低酸素空気)と酸素ガスに分離する。低酸素空気もしくは通常酸素空気はプラスチックチューブとフェイスマスクを介して吸気した。各酸素条件の空気は、ウォーミングアップの開始から最終の 30 秒全カスプリント運動の終了時までマスクを介して吸気した。

予備運動試験

Pre・Post テストおよびトレーニングでの運動に被験者を慣らすため、事前に予備運動試験を実施した。予備運動試験(および Pre・Post テスト、トレーニング)は、競技用のロードバイクと自転車負荷装置(T2800 Neo Smart Trainer; Tacx, Netherland)を用いて実施した。本負荷装置

は、負荷機構を自転車のチェーンに直接接続するダイレクトドライブ方式を採用しており、空漕ぎを起こさず、正確な発揮パワーの測定(誤差: <1%, 計測頻度: 1Hz; メーカー発表による)が可能である。ハンドル及びサドルのポジションは、被験者が主観的に最も漕ぎやすいと感じる位置に設定し、Pre・Post テストおよびトレーニング時にも同じ位置を再現した。ウォーミングアップとして、10 分間の低強度自転車漕ぎ運動(100 W, 90 rpm)を行い、その後 6 秒全力自転車スプリント運動を 2~3 回繰り返した。6 秒間全力自転車スプリント運動中の最大回転数をその都度フィードバックし、回転数が 150~180 回/分程度となるようなギア比を選択し、本試験でも同じギア比を用いた。ウォーミングアップ後に 5 分間の休息を経て、30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み 2 回繰り返した。30 秒全力自転車スプリント運動は、ペース配分をせずに最大努力で行うように指示した。また、自転車漕ぎ運動は立ち漕ぎをせず、座位で行うように指示した。

Pre・Post テスト

予備運動試験から中 2~3 日の間隔をあげ、Pre テストを行った。Post テストは、最終のトレーニングから 7~9 日後に実施した。Pre・Post テストでは、予備運動試験と同様のウォーミングアップを実施し、その後 5 分間の休息を経て、3×30 秒全力自転車スプリント運動を 4 分 30 秒の休息を挟み繰り返す運動を実施した。各スプリント運動の平均・最大パワー、3 回のスプリント運動の総仕事量および Percent decrement score を測定した (Girard et al., 2017)。初回スプリント運動の直前および各スプリント運動の 3 分後に血中乳酸濃度を指先から測定した

(Lactate Pro 2; Arkray, Japan)。各スプリント運動の 1 分後に主観的運動強度(RPE; 6-20 Borg Scale)を測定した。

トレーニング

トレーニングは、Pre・Post テストと同様のウォーミングアップと 3×30 秒全力スプリント運動(4 分 30 秒休止)とした。ウォーミングアップの終了後から最終のスプリント運動終了時まで、フェイスマスクを介して低酸素もしくは通常酸素空気を吸気した。また、被験者は、すべて同じ大学の陸上競技部に所属しており、トレーニング期間中に同様の陸上競技のトレーニング(週 4 回)を実施している。本実験のトレーニングは、陸上競技トレーニングを行わない日もしくは、陸上競技トレーニングの前に行った。

統計処理

各測定値は平均値±標準偏差で表した。総仕事量および Percent decrement score には、二元配置分散分析(トレーニング×酸素条件)を行った。最大パワー、平均パワー、血中乳酸濃度および主観的運動強度には、三元配置分散分析(トレーニング×酸素条件×反復)を行い、post-hoc test として Bonferroni 法を用いた。各変数の変化の大きさの指標として、標準化した効果量 (Cohen's d) もしくは相関比(η^2)を示した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

運動パフォーマンス

平均および最大パワーは、トレーニング介入により有意に向上した(平均パワー: $p=0.001$, $\eta^2=0.67$; 最大パワー: $p=0.001$, $\eta^2=0.69$)が、トレーニングの酸素条件による差は認められなかった(平均パワー: $p=0.66$, $\eta^2=0.02$; 最大パワー: $p=0.89$, $\eta^2=0.00$; 図 4-1)。3回の全力スプリント運動の総仕事量は、トレーニング介入により有意に増加した($p<0.05$, $\eta^2=0.25$)が、トレーニングの酸素条件による差はなかった($p=0.56$, $\eta^2=0.01$; 図 4-2)。Percent decrement score は、トレーニング介入前後で、両トレーニング群において変化しなかった(トレーニングの主効果: $p=0.12$, $\eta^2=0.11$; 酸素条件の主効果: $p=0.24$, $\eta^2=0.06$; 図 4-3)。

血中乳酸濃度

血中乳酸濃度は、酸素条件によらず($p=0.34$, $\eta^2=0.09$)、スプリントを重ねる毎に有意に増加した($p<0.001$, $\eta^2=0.98$; 図 4-4)。一方で、トレーニングによる主効果は認められなかった($p=0.94$, $\eta^2=0.00$; 図 4-4)。

主観的運動強度

主観的運動強度は、酸素条件によらず($p=0.94$, $\eta^2=0.00$)スプリントを繰り返すごとに有意に増加した($p<0.001$, $\eta^2=0.96$; 図 4-5)。一方で、トレーニングによる主効果は認められなかった($p=0.68$, $\eta^2=0.02$; 図 4-5)。

考察

運動パフォーマンス

第2章の研究で明らかのように、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)でのSIE(3-4×30秒全力スプリント運動; 4分30秒休止)において、発揮パワーや総仕事量(運動強度や量)が保たれながらも、血中酸素飽和度の減少や心拍数の増大など、より大きな生理学的ストレスがもたらされる。これらのことから、低酸素環境下(14.5%O₂)でのSIT(3×30秒全力スプリント運動; 4分30秒休止)では、トレーニング強度や量を損なわずに、より強い生理学的ストレスを惹起し、付加的なトレーニング効果が得られるとの仮説を立てた。しかしながら本研究の仮説に反して、低酸素環境下でのSITは、通常酸素条件に比べて付加的なパフォーマンス向上効果をもたらさなかった(図4-1, 4-2, 4-3)。前章では、低酸素環境下でのSIE時に、通常酸素条件と比べて、骨格筋の組織酸素飽和度が低下する傾向($p=0.08$)がみられたが、統計的に有意な差は認められなかった。こうしたことから、本研究において付加的なパフォーマンス向上効果が得られなかった原因の一つとして、低酸素環境下でのSIT時に骨格筋での酸素飽和度の低下が不十分であり、末梢へ負荷される生理学的ストレスが通常酸素条件に比べて大きな差がなかった可能性が考えられる。末梢に十分な酸素供給が維持されていることは、結果として酸化的リン酸化によるATP再合成が通常酸素条件と同等に維持され、AMPKなどのシグナル経路の活性化を高めるような応答をもたらさない可能性がある。特に、LLTH法における生理学的な適応やトレーニング効果は、末梢(骨格筋)において顕著に起こるため、骨格筋に対する生理学的ス

トレス(AMP/ATP 比の上昇、組織酸素飽和度の低下、ROS 産生増など)が低酸素トレーニングの効果をもたらすのに重要である可能性が考えられている(Hoppeler, 2003)。上記のことを踏まえると、低酸素トレーニング介入により骨格筋での適応を惹起しようとするとき、本研究のように絶対運動強度を維持することよりも、ある程度の絶対運動強度の低下が見られるような運動・酸素条件を用いることで、骨格筋内の代謝環境を悪化させ、付加的なパフォーマンス向上効果が得られる可能性が示唆される。例えば、本研究終了後に発表された最新の研究では、本研究と同様に標高 3000m の低酸素条件では SIT の付加的な効果が起こらないが、より酸素濃度の低い標高 4000m 相当の低酸素条件を用いることで付加的なパフォーマンス向上効果をもたらされたとの報告がある(Warnier et al., 2020)。なお、この先行研究において、酸素条件の違いによるトレーニング中の発揮パワーの変化や骨格筋の組織酸素飽和度や代謝環境の変化などは検討されておらず、今後詳細な検討が待たれる。このように、低酸素環境下での SIT の運動や酸素条件を変更することで、付加的なパフォーマンス向上効果がもたらされうるかについて今後さらなる検討が必要である。

一方で、前章において低酸素環境下での SIE 時に代償的な心拍数の増大が確認されている。したがって、この代償的な心拍数の増大により、低酸素環境下での SIT 時に心循環器系へより強いトレーニング刺激がもたらされ、心拍出量や最大酸素摂取量へのトレーニング効果が得られる可能性が考えられる。心拍出量や最大酸素摂取量の増大は、通常酸素環境下での SIT においても代表的なトレーニング効果として挙げられる(Gibala et al., 2012; MacInnis and

Gibala, 2017)。本研究では、心拍出量や最大酸素摂取量の測定は行っていないものの、低酸素曝露により SIT の心拍出量や最大酸素摂取量に対する付加的なトレーニング効果が得られるかについては、今後の有力な研究の方向性となりえる。

血中乳酸濃度の適応

本研究では、統計的に有意な差ではないものの、トレーニングにより運動後の血中乳酸濃度の応答が変化する傾向($p < 0.10$)が示された(図 4-4)。本研究では、トレーニング介入によって運動後の血中乳酸濃度に対して、酸素条件間で相反する応答が得られる可能性が考えられる。(図 4-4)。通常酸素トレーニング群において、トレーニング介入後に運動後の血中乳酸濃度が増加する傾向が見られた(図 4-4)。こうした通常酸素環境下での SIT 介入において、トレーニング介入による運動後の血中乳酸濃度の増加は一般的にみられる応答である (Bayati et al., 2011; Creer et al., 2004; Rodas et al., 2000; Sharp et al., 1986)。このような血中乳酸濃度の増加には、トレーニングによる解糖系酵素活性の向上が貢献している可能性が挙げられる (MacDougall et al., 1998; Rodas et al., 2000)。一方で本研究では、低酸素トレーニング群において、トレーニング介入により運動後の血中乳酸濃度が低下する傾向が見られた(図 4-4)。運動後の血中乳酸濃度の応答には、乳酸の産生量と酸化量のバランスが大きく影響する。したがって、仮に乳酸産生量が増えたとしても、その際の乳酸酸化量が乳酸産生量を上回れば、結果として運動後の血中乳酸濃度の低下をもたらす。例えば、先行研究では、低酸素環境下での運動トレーニングが、通常酸素条件の同等のトレーニングと比べて、ミトコンドリア生合

成(Geiser et al., 2001; Vogt et al., 2001; Desplanches et al., 2014)や酸化系酵素活性(Terrados et al., 1990; Melissa et al., 1997; Green et al., 1999)を顕著に高めるとの報告がある。そこで、本研究では、低酸素環境下での運動トレーニングによる解糖系酵素活性だけでなく酸化系酵素活性・ミトコンドリア量が向上し、結果として乳酸酸化量が乳酸産生量を上回るような適応が起きる可能性がある。さらに、本研究を支持するように Gatterer et al. (2018)は、低酸素環境下での SIT 介入後に、単回の 30 秒全スプリント運動後の血中乳酸濃度が介入前と比べて、17%低下したことを報告している。しかしながら、この研究はあくまでパイロット研究であり、被験者が小さく有意な差に至っていない点に留意したい(Gatterer et al., 2018)。

トレーニング現場への応用性

本研究では、低酸素曝露による付加的なパフォーマンス向上効果はなかったものの、少なくとも低酸素環境が SIT の効果を損ねることはないことが示された。低酸素環境下で運動トレーニングを行う際には、酸素摂取量の減少に伴う運動パフォーマンスの低下によって、トレーニング強度や量が減少することがある(Levine and Stray-Gundersen, 1997; Niess et al., 2003)。このような低酸素曝露によるトレーニング強度や量の減少により、通常酸素環境下での同様のトレーニングよりも低酸素トレーニングでむしろトレーニング効果が減弱することがある(Hickson et al., 1985; McConell et al., 1993; Wadley et al., 2006)。そこで、こうしたトレーニング強度や量の過度な減少によるトレーニング効果に対する負の影響を避けるため、高所トレーニング(LHTH 法や LHTL 法)などの低酸素環境での運動トレーニング処方では、最大下の低

強度運動を用いることが一般である。一方で、アスリートに対する運動トレーニング処方において、低強度の運動トレーニングのみではなく、高強度の運動トレーニングも組み合わせて実施することが重要であると考えられている。短～中距離アスリートが高強度の運動トレーニングを行うのは当然のことであるが、持久性アスリートにおいても一定量以上の高強度運動トレーニングを行うことが、運動パフォーマンスを向上させるうえで重要である可能性がある。例えば、エリート持久性運動アスリートの普段のトレーニングを調べた横断的研究では、低強度運動でのトレーニングを主体としながらも、全体のトレーニングセッション数の 20%程度を高強度の運動トレーニングとしている(Seiler and Kjerland, 2006; Stöggl and Sperlich, 2015)。また、このような低強度運動と高強度運動をバランスよく組み合わせたトレーニング(低強度:高強度が 8:2 程度)は、低強度～中強度を主体としたトレーニングよりも効果的であるというメタ解析報告もある(Rosenblat et al., 2019)。したがって、アスリートが良好なトレーニング効果を得るためには、運動トレーニングプログラムに一定量以上の高強度運動を組み入れることが重要であると考えられる。第 2 章および本章での結果から本研究で用いた運動トレーニング方法(3~4×30 秒全カスプリント運動；4 分 30 秒休止)では、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)でも通常酸素環境下と同等のトレーニング強度・量が保持され、同様のパフォーマンス向上効果を得ることが可能であると示された。このことは、高地トレーニングのように長期間、低酸素環境に滞在する際に、アスリートが平地と同様にバランスよく高強度運動をトレーニングに組み入れる際に役立つ。すなわち、高所環境で高強度運動を行う際

には一般的なインターバルトレーニング(運動休息比 1:1~2)ではなく、SIT のような運動トレーニング(運動休息比 1:8~10)を採用することで、高強度運動トレーニングの効果を損ねることなく実施することができる可能性が示された。しかしながら、あくまで本研究は人工的低酸素環境を用いた LLTH 法の研究であるので、高所環境において SIE や SIT を行った際に、本研究と同様の生理応答やトレーニング適応が起こるかについては追加で検証する必要がある。

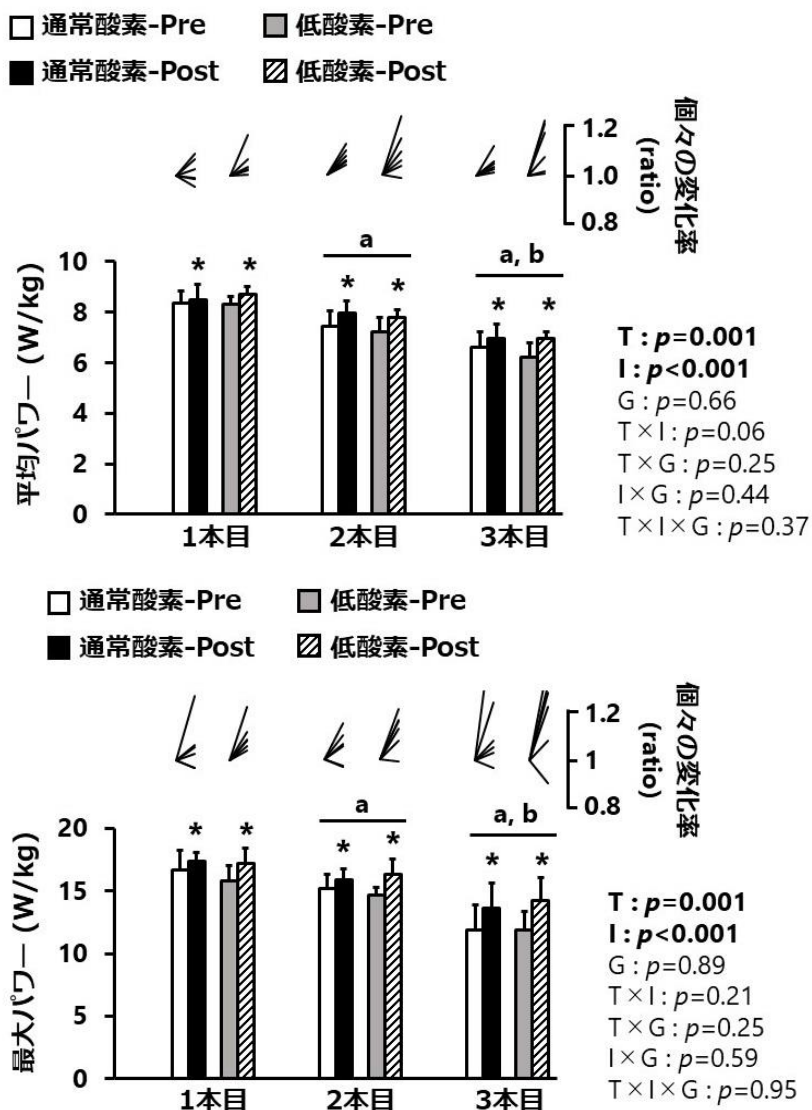
結論

低酸素環境下(14.5%O₂)での2週間(計6回)のSIT(3×30秒全カスプリント運動; 4分30秒休止)は、運動パフォーマンスの付加的な向上効果をもたらさないことが示された。今後、トレーニングの酸素条件、期間・回数およびスプリントの反復回数などを変更することで、低酸素環境下でのSITによる付加的なパフォーマンス向上効果が得られるか検討する必要がある。

一方で、トレーニング介入による運動後の血中乳酸濃度の応答は、酸素条件により異なる傾向($p<0.10$)が見られた。このことから、SITを行う酸素環境によって乳酸代謝への適応が異なる可能性が示された。

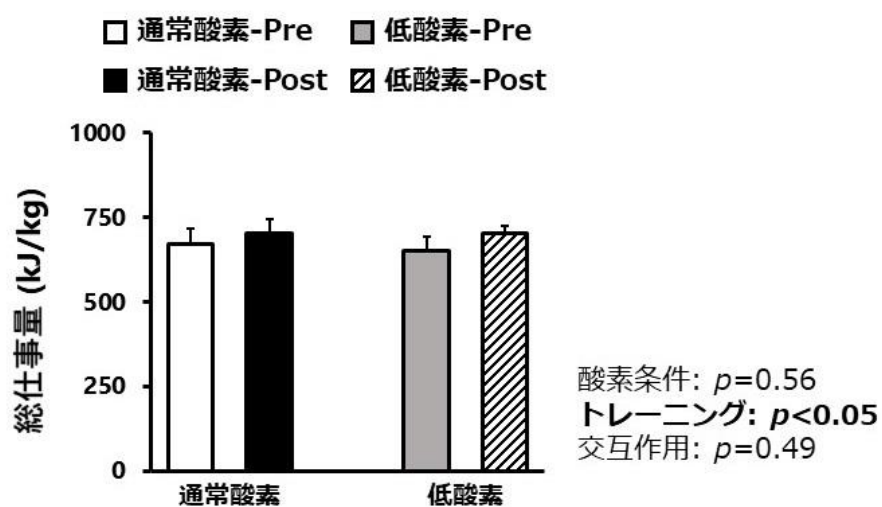
図表

図 4-1 トレーニング介入による平均パワー(上)および最大パワー(下)の変化



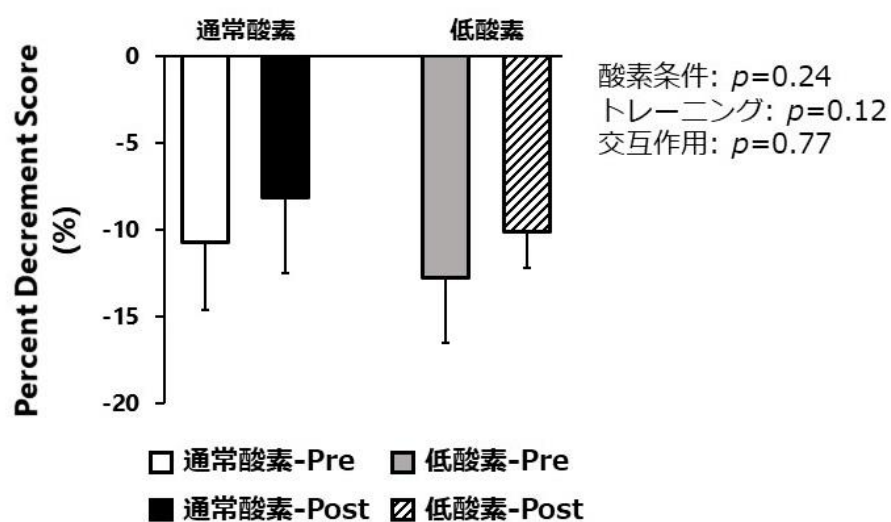
白い棒グラフは通常酸素-トレーニング前、黒い棒グラフは通常酸素-トレーニング後を示す。灰色の棒グラフは低酸素-トレーニング前、斜線の棒グラフは低酸素トレーニング後を示す。平均値±標準偏差で示す。* $p<0.001$ vs. Pre; ^a $p<0.01$ vs. 1本目; ^b $p<0.01$ vs. 2本目. T, トレーニング; I, スプリント反復; G, トレーニング群(酸素条件).

図 4-2 トレーニング介入による総仕事量の変化



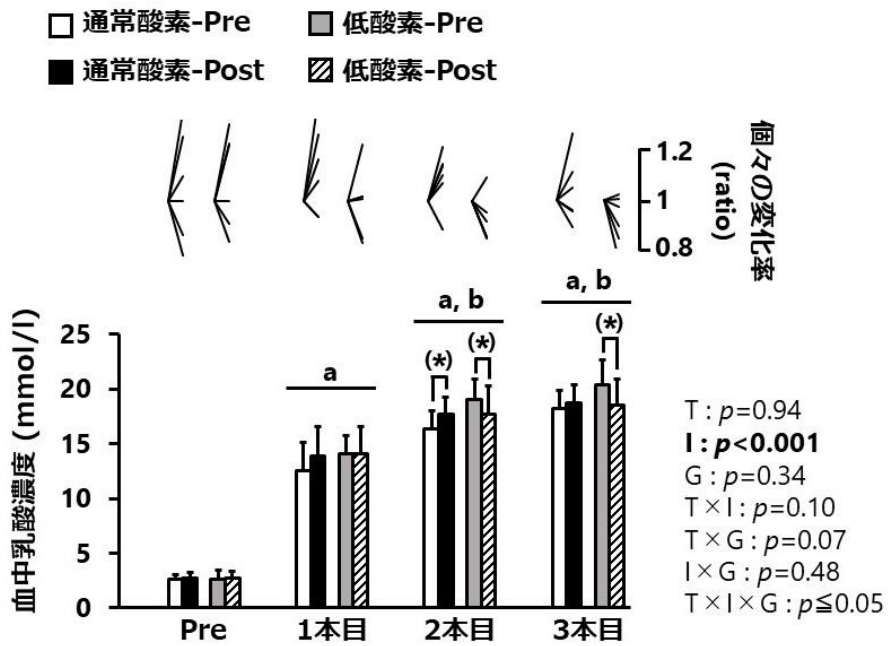
白い棒グラフは通常酸素-トレーニング前、黒い棒グラフは通常酸素-トレーニング後を示す。灰色の棒グラフは低酸素-トレーニング前、斜線の棒グラフは低酸素トレーニング後を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 4-3 トレーニング介入による Percent decrement score の変化



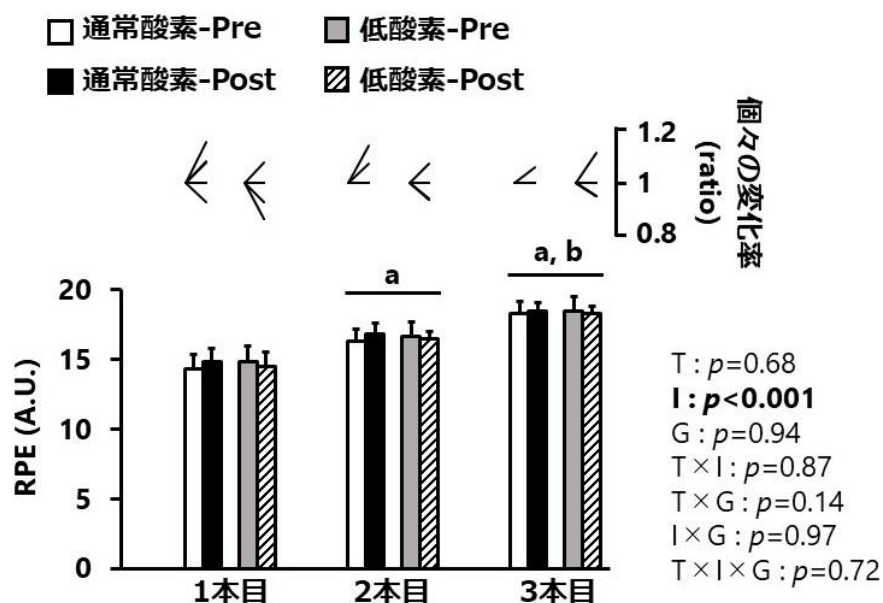
白い棒グラフは通常酸素-トレーニング前、黒い棒グラフは通常酸素-トレーニング後を示す。灰色の棒グラフは低酸素-トレーニング前、斜線の棒グラフは低酸素トレーニング後を示す。平均値±標準偏差で示す。

図 4-4 トレーニング介入による血中乳酸濃度の変化



白い棒グラフは通常酸素-トレーニング前、黒い棒グラフは通常酸素-トレーニング後を示す。灰色の棒グラフは低酸素-トレーニング前、斜線の棒グラフは低酸素トレーニング後を示す。平均値±標準偏差で示す。(*) $p<0.10$ vs. Pre; ^a $p<0.01$ vs. Pre; ^b $p<0.01$ vs. 1本目. T, トレーニング; I, スプリント反復; G, トレーニング群(酸素条件).

図 4-5 トレーニング介入による主観的運動強度の変化



白い棒グラフは通常酸素-トレーニング前、黒い棒グラフは通常酸素-トレーニング後を示す。灰色の棒グラフは低酸素-トレーニング前、斜線の棒グラフは低酸素トレーニング後を示す。平均値±標準偏差で示す。^a $p<0.01$ vs. 1本目; ^b $p<0.01$ vs. 2本目. T, トレーニング; I, スプリント反復; G, トレーニング群(酸素条件).

第4章：総合論議

本研究で得られた知見のまとめ

本研究では、急性の低酸素環境下での SIE 時の生理応答について検討すると同時に、間欠的な低酸素環境下(3 回/週)での SIT のトレーニング効果についても検証した。以下に本研究で得られた知見をまとめる。

第1章

第1章では、低酸素環境下での運動トレーニングに関するこれまでの研究の流れを概説し、これまでに明らかとなっている知見についてまとめ、さらに現状の課題について議論した。

第2章

第1節

第2章第1節では、通常酸素条件と比較して、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)での SIE(3×30 秒全カスプリント運動;4分30秒休止)が運動パフォーマンスや生理応答に与える影響について検討した。その結果、低酸素運動条件で有意な血中酸素飽和度の低下が惹起された一方で、運動パフォーマンス(平均・最大パワー、総仕事量、Percent decrement score)や血中乳酸濃度および主観的運動強度の応答に低酸素曝露による影響はみられなかった。

第2節

第2章第2節では、通常酸素条件と比較して、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)での SIE(4×30

秒全カスプリント運動;4分30秒休止)が骨格筋の組織酸素飽和度や神経筋機能の応答に与える影響について検討した。その結果、第1節と同様に低酸素運動条件で血中レベルでの低酸素状態が起こることや運動パフォーマンス、血中乳酸濃度および主観的運動強度の応答に酸素条件間での差がないことが再確認された。本実験条件の運動(自転車運動)の主働筋である外側広筋の組織酸素飽和度は、低酸素曝露により通常酸素条件に比べ低下する傾向($p=0.08$)がみられたが、統計的には有意な差がなかった。低酸素曝露による組織酸素飽和度の有意な低下が見られなかった原因の一つとして、低酸素特異的な心拍数の応答があげられる。本研究では、通常酸素条件と比べて低酸素運動条件で有意な心拍数の増大が確認され、血中レベルでの低酸素状態が惹起された一方で骨格筋への酸素供給量は維持された可能性が示唆される。神経筋機能には酸素条件間で有意な差が確認されず、本実験条件において低酸素曝露による付加的な中枢性疲労の現出が起らず、低酸素環境下においてSIEの遂行に神経的要因からの影響がないことが示された。

第3章

第3章では、通常酸素条件と比べて低酸素環境下(14.5% O_2)での2週間(計6回)のSIT(3×30秒全カスプリント運動;4分30秒休止)介入が、アスリートの運動パフォーマンスを向上させるか、また運動時の乳酸代謝に与える影響について検討した。その結果、仮説に反して本研究での低酸素条件でのSITは、通常酸素条件と比較して付加的なパフォーマンス向上効果をもたらさないことが示された。一方で、運動後の血中乳酸濃度は通常酸素トレーニング条件

で上昇する傾向($p<0.10$)が見られ、低酸素トレーニング条件ではむしろ減少する傾向($p<0.10$)が見られた。このことから低酸素環境下での SIT により乳酸代謝に関する特異的な適応(乳酸酸化量の増大)が起こる可能性が示唆された。

本研究の位置付けと学術的意義

本研究は低酸素環境下での SIE の生理応答および SIT のトレーニング効果について検討した数少ない研究である。通常酸素環境下において SIT は、すでにその有効性が広く確認されており、スポーツ現場や臨床で広く用いられているトレーニング方法である(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。先行研究によると SIT に低酸素曝露を組み合わせること(SIH)は、通常酸素条件に比べて顕著な生理学的適応を惹起しうる(Puype et al., 2013)。しかしながら、SIH のトレーニング効果を調べた研究はまだその数が少なく、低酸素トレーニング方策としては十分に確立されていない(Girard et al., 2020a)。本研究においては、通常酸素条件と比較して SIH による付加的な運動パフォーマンス向上効果は確認されなかったが、今後 SIH や同種の運動を低酸素トレーニングとして用いる際により適切な条件設定の参考となりえる。低酸素環境下での運動トレーニングにおいては、トレーニング強度・量や期間・頻度だけでなく、用いる酸素条件や対象者によってもその効果が異なる(Billaut et al., 2012; Lundby et al., 2012; McLean et al., 2014; Wilber, 2007)。本研究は、あくまですでにトレーニングを積んだアスリートに対して、比較的短期間(2 週間; 計 6 回)に中程度の低酸素環境下(14.5%O₂)において比較的少ないスプリント回数の SIT(3×30 秒全力スプリント運動)を行った際に、通常酸素条件

と比べて付加的な運動パフォーマンス向上効果がないことを示したものである。このように運動トレーニングに低酸素環境下で行うことは、必ずしもポジティブな影響をもたらすものではなく、トレーニングや酸素条件などによっては適切な効果が得られない。そこで、SIHによって、通常酸素条件と比べて付加的な運動パフォーマンス向上効果を生むためのトレーニング・酸素条件の工夫について、本研究で得られた知見を踏まえながら後述の「今後の課題および将来の研究の方向性」の中で詳しく議論する。

また、本研究では、急性の低酸素環境下でのSIE時の心拍数の応答、血中・骨格筋レベルでの酸素化動態、神経筋機能の応答および主観的運動強度の変化について検討した。そして、本研究によって得られた結果は、高所や人工的低酸素環境での運動処方の際に役立つ重要な知見となりえる。特に人工的低酸素環境に関しては、近年では民間のトレーニングジムにも広く普及している。すなわち、低酸素環境下での運動トレーニングはアスリートのみならず一般人や傷病者にとっても身近なものとなってきている。そこで、低酸素環境での運動トレーニングに対する生理応答やトレーニング効果に関する適切な知識は、トレーニング効果を正しく得るためだけでなく、低酸素環境を用いた安全な運動処方のためにも必須である。

新たな低酸素トレーニング様式として

低酸素環境下での運動トレーニング研究は、1968年のメキシコオリンピック開催が決定されて以来盛んに研究されてきた。当初の研究の多くは高所での最大下運動の生理応答やトレーニング効果(i.e., LHTH法)を検討したものである(Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014;

Wilber, 2007)。その後、低酸素環境を用いた運動トレーニング(LHTH 法、LHTL 法および LLTH 法)の効果が多数報告され、アスリートのトレーニング方法として広く浸透してきた 2000 年代においても、そのトレーニング方法のほとんどは低強度～最大運動(i.e., CHT および IHT)で行われるものであった(McLean et al., 2014; Wilber, 2007; Wilber, 2001)。低酸素環境への滞在を必要とする LHTH 法や LHTL 法においては、トレーニング後の休息は低酸素環境で行われるため、疲労の過度な蓄積を憂慮して最大下強度での運動トレーニングを行うのが一般的である(Wilber, 2007)。一方で、通常酸素環境下で生活(休息)を行う LLTH 法では、低酸素曝露はトレーニング時にのみ限定されるため、超最大運動が用いられることも増えてきた(Brocherie et al., 2017; Faiss et al., 2013a, 2013b; Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014)。そのため、近年では LLTH 法のトレーニング様式を、運動強度毎にさらに細分化(i.e., CHT、IHT および RSH)して検討するようになってきている(Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014)。特に McLean et al. (2014)のシステマティックレビューでは LLTH に用いる運動強度が高いほどより顕著なトレーニング効果をもたらすと結論付けている。こうした観点とも一致して、近年では、LLTH 法において全力運動を用いることで、顕著な生理学的適応やパフォーマンス向上効果をもたらされるとの報告が多数なされている(Brocherie et al., 2017 ;Faiss et al., 2013a, 2013b)。低酸素トレーニングにおいて全力運動を用いることで、速筋線維での大幅な組織酸素飽和度の低下をもたらす、顕著な生理学的適応が起こることがトレーニング効果をもたらす主要因として考えられている。全力運動を用いた低酸素トレーニングとしては、これまでに 5~10 秒程度の短

いスプリントを 10~20 秒程度の短い休息を挟み反復する RSH が広く用いられてきた (Brocherie et al., 2017 ;Faiss et al., 2013a, 2013b)。本研究は、RSH と同様に全スプリント運動を用いる SIT と低酸素曝露を組み合わせた際の生理応答やトレーニング効果(SIH)について検討してきた。本研究では付加的な運動パフォーマンス向上効果は認められなかったが、本研究で得られた結果は、全力運動を用いた新たな低酸素トレーニング方策(SIH)を確立する上で重要な知見となりえる。

高所での競技会に向けた順化トレーニングとしての応用性

本研究は、SIT 時に低酸素曝露を行ったとしても、通常酸素条件と同様のトレーニング強度(平均・最大パワー)および量(総仕事量)の運動トレーニングが遂行可能であることを示している。低酸素環境下での運動トレーニングにおいては、トレーニング・酸素条件によっては、トレーニング強度や量が低下することでトレーニング刺激が減弱し、トレーニング介入することによりむしろ運動パフォーマンスが低下することがある。一方で、本研究では、急性の低酸素環境において SIT のトレーニング強度・量が維持されることだけでなく、通常酸素条件と同等のトレーニング効果が得られ、少なくとも通常酸素環境下での運動パフォーマンスを損ねることはないことが示された。さらに、本研究では検討していないものの低酸素環境下での SIT が、高所(低酸素)環境での運動パフォーマンスを高める可能性が考えられる。例えば、Terrados et al. (1988)は、自転車競技選手を低酸素トレーニング群(標高 2300m 相当)と平地トレーニング群に分け、3~4 週間の持久性運動トレーニング介入を行った。その結果、両群に

において平地環境でのパフォーマンステストでは同様の値を示したが、低酸素環境下(標高 2300m 相当)でのパフォーマンステストにおいては、低酸素トレーニング群において平地トレーニング群と比べ顕著なパフォーマンス向上効果を報告している(Terrados et al., 1988)。したがって、低酸素環境下での運動トレーニングは、高所での競技会に向けた順化トレーニングとして応用できる可能性がある。さらに、本研究と同様に低酸素環境下(14.4%O₂)もしくは通常酸素環境下において SIT を行った研究では、低酸素トレーニング群でのみ低酸素環境下でのパフォーマンステストにおいて、OBLA 強度(血中乳酸濃度=4 mmol/L の強度)の向上が見られたことを報告している(Puype et al., 2013)。これらのことから、低酸素環境下での SIT が通常酸素条件と比べて、顕著に低酸素環境での運動パフォーマンスを高めるトレーニング方策となる可能性が考えられる。

ラグビーやサッカーなどの一部の球技種目においては、決して少なくない頻度で高所環境(標高 1600~3600m)において競技会が開催される (Billaut et al., 2012)。このような競技のアスリートにとって、高所での競技会に向けた順化トレーニングは競技パフォーマンスを左右する重要なトレーニング戦略である(Billaut et al., 2012; Gore et al., 2008)。多くの球技スポーツでは、持続的なランニング運動能力だけでなく、繰り返しのスプリント運動や方向転換、ジャンプなど間欠的に高強度運動を遂行する能力も求められる(Iaia et al., 2009; Mohr et al., 2005)。そこで、球技スポーツにおける持久力を高めるには、低強度の長時間運動よりも SIT を始めとした高強度インターバルトレーニングの方が有効である可能性も示されている(Iaia et al.,

2009)。こうしたことから本研究で用いたような低酸素環境下での SIT は、高所環境での競技会に参加するアスリートの事前の順化トレーニングとして応用できる可能性がある。本研究の条件を用いることで、トレーニングの運動強度や量を損ねることなく、さらに付加的な心理ストレスを生むことなく順化トレーニングを行うことができる。また、高所環境での競技会の前には、高所への適応を促すために、事前に高所環境への滞在を行うことがある。一方で、事前の高所への滞在は、筋タンパク合成の阻害や睡眠障害、高山病などを引き起こすことがあり、かえってコンディションを損ねる可能性が考えられる。したがって、事前に高所へ移動・滞在することは、必ずしも有効な高所への順化戦略とならないことがある。そのため、本研究のように都市部で滞在しながら、低酸素トレーニングを行い、高所へ順化する戦略の重要性は高いと考えられる。そこで、本研究で用いたような SIH によって、低酸素環境下での運動パフォーマンスの適応が起き、高所への順化トレーニングとして応用可能かについて、今後さらなる検討をする必要がある。

本研究のスポーツ現場や臨床への応用性

低酸素環境下での運動トレーニング研究は、これまでに主に最大下～最大運動がその中心として行われてきた(Girard et al., 2020a; McLean et al., 2014; Wilber, 2007)。そのため、低酸素環境下での運動トレーニングは持久性アスリートに対するトレーニング方策であるとの見方が強かった。一方で、近年では RSH など全力運動を用いる低酸素トレーニング研究が盛んに行われるようになり、持久性アスリートのみならず球技選手などスプリント運動を求められる

アスリートの短時間・高強度運動パフォーマンスを改善する目的で用いられるようになってきた(Brocherie et al., 2017 ;Faiss et al., 2013a, 2013b)。現状では、低酸素環境下での全力運動を用いる確立されたトレーニング方策は RSH のみであるが、SIH は新規の全力運動を用いる低酸素トレーニング方策となりえる。通常酸素環境下での SIT は、スプリントパフォーマンス(>30 秒)だけでなく、持久性運動パフォーマンス(<1 時間)を高めるトレーニング方策であることが知られている(MacDougall et al., 1998; Gibala and McGee et al., 2008; Gibala et al., 2006)。そこで、SIH が新規の低酸素トレーニング方策として確立された時には、スプリント運動能力を求められるアスリートから持久性アスリートまで、より幅広い競技種目のアスリートに有効なトレーニング方策として応用できる可能性がある。

また、通常酸素環境下での SIT は、一般的な持久性運動に比べて時間的効率に優れたトレーニング方策であることが知られている(Gibala et al., 2012; MacInnis and Gibala, 2017)。現代人は多忙な社会生活により十分な運動時間を確保できないとの指摘もあることから(Trost et al., 2002)、SIT は一般人の健康の保持増進のための運動トレーニング方策としても注目されている。さらに近年では、運動トレーニングに低酸素曝露を組み合わせることが、一般人の健康・保持増進や心疾患を始めとする様々な疾患の非薬理的療法として効果的であるとの見方がある(Serebrovskaya et al, 2008; Haider et al., 2009; Park et al., 2018; Burtscher et al., 2004; Hobbins et al., 2017)。運動トレーニングに低酸素曝露を組み合わせることは、通常酸素条件と比べて、より低い運動強度で同等かそれ以上の心循環系のトレーニング刺激をもたらすこと

ができると考えられている(Fernández Menéndez et al., 2018; Girard et al., 2020b; Pramsöhler et al., 2017)。本研究の結果から、低酸素環境下での SIE において、通常酸素条件と同様の力学的な仕事(平均・最大パワーおよび総仕事量)で、より大きな心循環系のトレーニング刺激(心拍数の増加)をもたらしている可能性が示唆される。本研究では、アスリートの運動パフォーマンスを向上させる方法として全力運動を用いているため、単純に一般人や傷病者の運動処方として応用可能ではないが、本研究の知見を基として将来的に、一般人や傷病者への運動処方に SIH を応用する際に参考となりえる。

解決されるべき今後の課題および将来の研究の方向性

本研究では、低酸素環境(14.5%O₂)においてスプリントインターバル運動 (3~4×全力 30 秒 スプリント ; 4 分 30 秒休止)を行う際に、通常酸素条件と比べて、血中酸素飽和度の顕著な低下や心拍数の代償的な増大がもたらされる一方で、運動パフォーマンスや神経筋機能、血中乳酸濃度および主観的運動強度の応答は酸素条件間で維持されることが確認された。したがって、より大きな生理学的ストレス(血中酸素飽和度の低下や心拍数増)をもたらしつつも、絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)を維持することで付加的なトレーニング効果が得られるとの仮説を立てた。しかしながら、本トレーニング研究では、付加的なトレーニング効果をもたらすに至らなかった。付加的なトレーニング効果が得られなかった原因として、本研究の実験条件では骨格筋レベルでの有意な低酸素状態が得られなかった点があげられる。LLTH 法での適応は、主に骨格筋での非血液学的な適応であるため、骨格筋にお

いて顕著な低酸素状態を引き起こせなかった点は、本研究でのトレーニング効果の現出に影響している可能性が十分に考えられる(Gore et al., 2007)。一方で、本研究の運動トレーニングおよび酸素条件において骨格筋の酸素化動態に影響がなく SIH の効果が確認されなかったが、SIH の応用可能性が完全に否定されたわけではない。例えば、骨格筋の酸素化動態は用いる運動トレーニング条件(運動強度、量、休息时间など)や酸素条件によって変化する(Calbet et al., 2015; Willis et al., 2017)。そのため、SIH の顕著なトレーニング効果をもたらすための条件変更点として可能性が考えられる点について議論し、今後の研究の方向性を検討する。例えば、直近に発表された研究では、通常酸素条件や本研究と同等の低酸素条件(14.5%O₂; 標高 3000m)と比べて、標高 4000m 相当の低酸素環境を用いることで、顕著な付加的なパフォーマンス向上効果があることを報告している(Warnier et al., 2020)。そのため、本研究よりも過酷な酸素条件を用いることで骨格筋レベルでの低酸素状態を惹起し、SIH の付加的なトレーニング効果をもたらすことができる可能性がある。ただし、Warnier et al. (2020)では、骨格筋の組織酸素飽和度の応答について測定していないため、トレーニング効果が骨格筋の低酸素状態によるものであるかは不明であり、今後の研究で検討する必要がある。一方で、運動トレーニングおよび酸素条件を単純に過酷にすることは、絶対運動強度の低下を招き、結果としてトレーニング刺激が減弱する恐れがある。例えば、Calbet et al. (2003b)は、標高 5300m 相当の極端な低酸素環境において、単回の 30 秒全力スプリント運動のパフォーマンスがわずかに低下することを報告している。こうした極端な低酸素環境は 30 秒全力スプリント運動時の組織

酸素飽和度をより顕著に低下させ、強い生理学的ストレスを惹起しうるが、スプリントを複数本繰り返すトレーニングの絶対運動強度が大幅に低下し、結果としてトレーニング刺激を減弱化させうる。そこで、極端な低酸素環境を用いる際のユニークな工夫として、Sanchez and Borrani (2018)は、6×5分インターバル走(5分休止; 運動休息比1:1)において、運動時のみに極端な低酸素環境(標高 5000-5500m)に曝露し、休息を通常酸素環境で行うトレーニング方法について検討している。このような極端な低酸素環境においては、休息時間の短い通常のインターバル運動(運動休息比 1:1~2)を遂行すること自体が困難であると考えられる(Fulco et al., 1998; Weyand et al., 1999)。しかしながら、Sanchez and Borrani (2018)の研究では、極端な低酸素環境を用いながらも通常酸素環境下での休息を挟むことによりトレーニングの遂行が可能であり、さらに通常酸素トレーニング群に比べて付加的なパフォーマンス向上効果が得られたことを報告している(Sanchez and Borrani, 2018)。そのため、SIEの運動時にのみ極端な低酸素環境(標高 5000-5500m)に曝露し休息を通常酸素環境で行うトレーニング方法によって、骨格筋レベルでの低酸素状態を惹起されつつも、トレーニングの絶対運動強度や量の過度な低下を抑えられ、付加的なパフォーマンス向上がもたらされる可能性がある。極端な低酸素環境を用いたSIEの生理応答やSIHのトレーニング効果について今後の研究で検討する必要がある。

また、本研究では、アスリートや十分に鍛錬された被験者を対象としたため、大きな被験者数を確保することが難しく、限られた被験者数(n=4~7)における結果である。今後、本研究

での結果について、被験者数を増やして再検討する余地がある。

結語

本研究では、急性の低酸素環境下での SIE の生理応答について検討し、さらに低酸素環境下での SIT の応用可能性について検討した。その結果、急性の低酸素環境下(14.5%O₂)での SIE(3-4×30 秒全カスプリント運動; 4 分 30 秒休止)において、通常酸素条件と比較して、顕著な血中酸素飽和度の低下と心拍数の増大が起こり、一方で運動パフォーマンス(平均・最大パワー、総仕事量および Percent decrement score)が同等に保たれることが示された。一方で、血中レベルでの低酸素状態が惹起されたが、心拍数が代償的に増大したこともあり、外側広筋の組織酸素飽和度の有意な低下は確認されなかった。また、SIE 時には末梢性の代謝要因での疲労が主として起こる一方で、低酸素曝露により付加的な中枢性疲労の現出は認められなかった。これらのことから、低酸素環境下での SIE は、顕著な生理学的ストレス(血中酸素飽和度の低下、心拍数の増大)を惹起しながらも、運動パフォーマンスや神経筋機能は保たれ、トレーニングとして応用した際に絶対運動強度(力学的ストレスや心循環系へのストレス)が維持される可能性が示された。これらのことから、低酸素環境下での SIT が、より大きな生理学的ストレスを惹起しながら、力学的ストレスを維持する方法として顕著なトレーニング効果を生む可能性についても検討した。その結果、本研究での SIT(14.5%O₂; 3×30 秒全カスプリント運動, 4 分 30 秒休止; 2 週間, 計 6 回)において、通常酸素条件と比べて付加的なパフォーマンス向上がない可能性が示された。このことから、低酸素環境下での SIT において絶対運動強度を保つことが、パフォーマンス向上効果に対して、必ずしもポジティブな影響をもた

らさないことが示された。運動トレーニングに低酸素曝露を組み合わせる際には、トレーニングや酸素条件などを適切に設定しなければならないことが示唆された。

本研究では、付加的なパフォーマンス向上効果を確認できなかったが、運動や酸素条件を変更した際には、付加的なパフォーマンス向上効果が得られる可能性がある。そこで、今後の研究において、低酸素環境下での SIT においてさらなるトレーニング効果を生むための工夫や、本研究で見られた血中乳酸濃度の特異的な応答の傾向についてさらなる検証を重ねる必要がある。

謝辞

博士課程での学生生活や本研究の遂行および本論文の執筆にあたり東京大学身体運動科学研究室の八田秀雄教授には、いつも的確かつ温かいご指導を賜り、心より感謝申し上げます。

The University of Western Australia の Olivier Girard 准教授には、本研究の遂行ならびに留学中の受入研究者として様々なサポートを賜り、大変感謝しております。Blue Wych 合同会社の柿木克之博士には、本研究で用いたプロトコルや解析方法などに関して多くのご助力・ご助言を頂き、心より御礼申し上げます。東京大学身体運動科学研究室の寺田新准教授には、本研究のデータの解釈についてご進言頂くだけでなく、合同の勉強会などにおいて様々なご指導を下さりまして、本当にありがとうございました。また、いつも有意義なご指導を下さりました八田研究室の高橋祐美子助教および松永裕助教にも感謝申し上げます。

その他、八田研究室および寺田研究室の関係者の方々には、公私ともにお世話になりました。ありがとうございました。

最後に、博士課程への進学を理解し、多大なサポートをしてくれた両親、家族に深く感謝申し上げます。

令和2年12月6日

文獻目錄

1. **Abellán R, Remacha AF, Ventura R, Sardà MP, Segura J, Rodríguez FA.** (2005). Hematologic response to four weeks of intermittent hypobaric hypoxia in highly trained athletes. *Haematologica*. 90:126-7.
2. **Akimoto T, Pohnert SC, Li P, Zhang M, Gumbs C, Rosenberg PB, Williams RS, Yan Z.** (2005). Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J Biol Chem*. 280:19587-93.
3. **Allen DG, Lamb GD, Westerblad H.** (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 88:287-332.
4. **Allen DG, Westerblad H, Lee JA, Lännergren J.** (1992). Role of excitation-contraction coupling in muscle fatigue. *Sports Med*. 13:116-26.
5. **Amann M, Romer LM, Pegelow DF, Jacques AJ, Hess CJ, Dempsey JA.** (2006). Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol*. 101:119-27.
6. **Bayati M, Farzad B, Gharakhanlou R, Agha-Alinejad H.** (2011). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces performance and metabolic adaptations that resemble 'all-out' sprint interval training. *J Sports Sci Med*. 10:571-6.
7. **Bellemare F, Garzaniti N.** (1988). Failure of neuromuscular propagation during human maximal voluntary contraction. *J Appl Physiol*. 64:1084-93.
8. **Bigland-Ritchie B.** (1981). EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Ciba Found Symp*. 82:130-56.
9. **Billaut F, Gore CJ, Aughey RJ.** (2012). Enhancing team-sport athlete performance: is altitude training relevant? *Sports Med*. 42:751-67.
10. **Billaut F, Kerris JP, Rodriguez RF, Martin DT, Gore CJ, Bishop DJ.** (2013). Interaction of central and peripheral factors during repeated sprints at different levels of arterial O₂ saturation. *PLoS One*. 8:e77297.

11. **Bonetti DL, Hopkins WG.** (2009). Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med.* 39:107-27.
12. **Bonetti DL, Hopkins WG, Kilding AE.** (2006). High-intensity kayak performance after adaptation to intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform.* 1:246-60.
13. **Bowtell JL, Cooke K, Turner R, Mileva KN, Sumners DP.** (2014). Acute physiological and performance responses to repeated sprints in varying degrees of hypoxia. *J Sci Med Sport.* 17:399-403.
14. **Brocherie F, Girard O, Faiss R, Millet GP.** (2017). Effects of repeated-sprint training in hypoxia on sea-level performance: A meta-analysis. *Sports Med.* 47:1651-60.
15. **Brocherie F, Millet GP, D'Hulst G, Van Thienen R, Deldicque L, Girard O.** (2018). Repeated maximal-intensity hypoxic exercise superimposed to hypoxic residence boosts skeletal muscle transcriptional responses in elite team-sport athletes. *Acta Physiol.* 222: e12851.
16. **Brooks GA.** (2018). The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab.* 27:757-85.
17. **Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Nicolet G, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Saas P, Chorvot MC, Cornolo J, Olsen NV, Richalet JP.** (2006). Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol.* 100:203-11.
18. **Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, Tkatchouk E.** (2004). Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 96:247-54.
19. **Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Søndergaard H, Wagner PD, Saltin B.** (2003a). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284:R291-303.
20. **Calbet JA, De Paz JA, Garatachea N, Cabeza de Vaca S, Chavarren J.** (2003b). Anaerobic energy provision does not limit Wingate exercise performance in endurance-trained cyclists. *J Appl Physiol.* 94:668-76.

21. **Calbet JA, Losa-Reyna J, Torres-Peralta R, Rasmussen P, Ponce-González JG, Sheel AW, de la Calle-Herrero J, Guadalupe-Grau A, Morales-Alamo D, Fuentes T, Rodríguez-García L, Siebenmann C, Boushel R, Lundby C.** (2015). Limitations to oxygen transport and utilization during sprint exercise in humans: evidence for a functional reserve in muscle O₂ diffusing capacity. *J Physiol.* 593:4649-64.
22. **Chasiotis D, Sahlin K, Hultman E.** (1982). Regulation of glycogenolysis in human muscle at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 53:708-15.
23. **Creer AR, Ricard MD, Conlee RK, Hoyt GL, Parcell AC.** (2004). Neural, metabolic, and performance adaptations to four weeks of high intensity sprint-interval training in trained cyclists. *Int J Sports Med.* 25:92-8.
24. **Czuba M, Fidos-Czuba O, Ploszczyca K, Zajac A, Langfort J.** (2018). Comparison of the effect of intermittent hypoxic training vs. the live high, train low strategy on aerobic capacity and sports performance in cyclists in normoxia. *Biol Sport.* 35:39-48.
25. **Deb SK, Brown DR, Gough LA, Mclellan CP, Swinton PA, Andy Sparks S, Mcnaughton LR.** (2018). Quantifying the effects of acute hypoxic exposure on exercise performance and capacity: A systematic review and meta-regression. *Eur J Sport Sci.* 18:243-56.
26. **Debold EP, Fitts RH, Sundberg CW, Nosek TM.** (2016). Muscle fatigue from the perspective of a single crossbridge. *Med Sci Sports Exerc.* 48:2270-80.
27. **Desplanches D, Amami M, Dupré-Aucouturier S, Valdivieso P, Schmutz S, Mueller M, Hoppeler H, Kreis R, Flück M.** (2014). Hypoxia refines plasticity of mitochondrial respiration to repeated muscle work. *Eur J Appl Physiol.* 114:405-17.
28. **Emerling BM, Platanius LC, Black E, Nebreda AR, Davis RJ, Chandel NS.** (2005). Mitochondrial reactive oxygen species activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for hypoxia signaling. *Mol Cell Biol.* 25:4853-62.
29. **Faiss R, Rapillard A.** (2020). Repeated sprint training in hypoxia: Case report of performance benefits in a professional cyclist. *Front Sports Act Living.* 2:35.

30. **Faiss R, Girard O, Millet GP.** (2013a). Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med.* 47:i45-50.
31. **Faiss R, Léger B, Vesin JM, Fournier PE, Eggel Y, Dériaz O, Millet GP.** (2013b). Significant molecular and systemic adaptations after repeated sprint training in hypoxia. *PLoS One.* 8:e56522.
32. **Faiss R, Pialoux V, Sartori C, Faes C, Dériaz O, Millet GP.** (2013c). Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* 45:253-60.
33. **Fernández Menéndez A, Saudan G, Sperisen L, Hans D, Saubade M, Millet GP, Malatesta D.** (2018). Effects of short-term normobaric hypoxic walking training on energetics and mechanics of gait in adults with obesity. *Obesity.* 26:819-27.
34. **Flinn S, Herbert K, Graham K, Siegler JC.** (2014). Differential effect of metabolic alkalosis and hypoxia on high-intensity cycling performance. *J Strength Cond Res.* 28:2852-8.
35. **Fox SM 3rd, Naughton JP, Haskell WL.** (1971). Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res.* 3:404-32.
36. **Fuhrmann DC, Brüne B.** (2017). Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. *Redox Biol.* 12:208-15.
37. **Fulco CS, Lewis SF, Frykman PN, Boushel R, Smith S, Harman EA, Cymerman A, Pandolf KB.** (1996). Muscle fatigue and exhaustion during dynamic leg exercise in normoxia and hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol.* 81:1891-1900.
38. **Fulco CS, Rock PB, Cymerman A.** (1998). Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat Space Environ Med.* 69:793-801.
39. **Fulco CS, Rock PB, Cymerman A.** (2000). Improving athletic performance: is altitude residence or altitude training helpful? *Aviat Space Environ Med.* 71:162-71.

40. **Gandevia SC.** (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 81:1725-89.
41. **Garvican LA, Pottgiesser T, Martin DT, Schumacher YO, Barras M, Gore CJ.** (2011). The contribution of haemoglobin mass to increases in cycling performance induced by simulated LHTL. *Eur J Appl Physiol.* 111:1089-101.
42. **Garvican LA, Sharpe K, Gore CJ.** (2016). Time for a new metric for hypoxic dose? *J Appl Physiol.* 121:352-5.
43. **Gatterer H, Menz V, Salazar-Martinez E, Sumbalova Z, Garcia-Souza LF, Velika B, Gnaiger E, Burtscher M.** (2018). Exercise performance, muscle oxygen extraction and blood cell mitochondrial respiration after repeated-sprint and sprint interval training in hypoxia: A pilot study. *J Sports Sci Med.* 17:339-47.
44. **Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, Resaland GK, Harber M, Stray-Gundersen J, Levine BD.** (2002). Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *Appl Physiol.* 92:2361-67.
45. **Geiser J, Vogt M, Billeter R, Zuleger C, Belforti F, Hoppeler H.** (2001). Training high-living low: changes of aerobic performance and muscle structure with training at simulated altitude. *Int J Sports Med.* 22:579-85.
46. **Gibala MJ, McGee SL.** (2008). Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev.* 36:58-63.
47. **Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA.** (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 590:1077-84.
48. **Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA.** (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol.* 575:901-11.
49. **Girard O, Brocherie F, Goods PSR, Millet GP.** (2020a). An updated panorama of “living low-training high” altitude/hypoxic methods. *Front. Sports Act. Living.* 2:26.

50. **Girard O, Brocherie F, Millet GP.** (2016). High altitude increases alteration in maximal torque but not in rapid torque development in knee extensors after repeated treadmill sprinting. *Front Physiol.* 7:97.
51. **Girard O, Brocherie F, Millet GP.** (2017). Effects of altitude/hypoxia on single- and multiple-sprint performance: a comprehensive review. *Sports Med.* 47:1931-49.
52. **Girard O, Matic Girard I, Peeling P.** (2020b). Hypoxic conditioning: a novel therapeutic solution for load-compromised individuals to achieve similar exercise benefits by doing less mechanical work! *Br J Sports Med.* bjsports-2020-103186. Epub ahead of print.
53. **Gore CJ, Clark SA, Saunders PU.** (2007). Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. *Med Sci Sports Exerc.* 39:1600-9.
54. **Gore CJ, McSharry PE, Hewitt AJ, Saunders PU.** (2008). Preparation for football competition at moderate to high altitude. *Scand J Med Sci Sports.* 18:85-95.
55. **Gore CJ, Rodríguez FA, Truijens MJ, Townsend NE, Stray-Gundersen J, Levine BD.** (2006). Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4,000-5,500 m). *J Appl Physiol.* 101:1386-93.
56. **Gore CJ, Sharpe K, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Humberstone CE, Robertson EY, Wachsmuth NB, Clark SA, McLean BD, Friedmann-Bette B, Neya M, Pottgiesser T, Schumacher YO, Schmidt WT.** (2013). Altitude training and haemoglobin mass from the optimised carbon monoxide rebreathing method determined by a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 47, i31-9.
57. **Green H, MacDougall J, Tarnopolsky M, Melissa NL.** (1999). Downregulation of Na⁺-K⁺-ATPase pumps in skeletal muscle with training in normobaric hypoxia. *J Appl Physiol.* 86:1745-8.
58. **Gureev AP, Shaforostova EA, Popov VN.** (2019). Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Front Genet.* 10:435.

59. **Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G, Linser A, Ehrenbourg I, Tkatchouk E, Burtscher M, Bernardi L.** (2009). Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens.* 27:1648-54.
60. **Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B.** (2007). Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt.* 12:062105.
61. **Hamlin MJ, Hellemans J.** (2004). Effects of intermittent normobaric hypoxia on blood parameters in multi-sport endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 36:S337-8.
62. **Hendriksen IJ, Meeuwse T.** (2003). The effect of intermittent training in hypobaric hypoxia on sea-level exercise: a cross-over study in humans. *Eur J Appl Physiol.* 88:396-403.
63. **Hickson RC, Foster C, Pollock ML, Galassi TM, Rich S.** (1985). Reduced training intensities and loss of aerobic power, endurance, and cardiac growth. *J Appl Physiol.* 58:492-9.
64. **Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, Girard O.** (2017). Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 313:R251-64.
65. **Hochachka PW, Beatty CL, Burelle Y, Trump ME, McKenzie DC, Matheson GO.** (2002). The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol Sci.* 17:122-6.
66. **Hoppeler H, Kleinert E, Schlegel C, Claassen H, Howald H, Kayar SR, Cerretelli P.** (1990). Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *Int J Sports Med.* 11:S3-9.
67. **Hoppeler H, Klossner S, Vogt M.** (2008). Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports.* 18:38-49.
68. **Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Flück M.** (2003). Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Exp Physiol.* 88:109-19.

69. **Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF.** (1998). Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 95:7987-92.
70. **Iaia FM, Rampinini E, Bangsbo J.** (2009). High-intensity training in football. *Int J Sports Physiol Perform.* 4:291-306.
71. **Irrcher I, Ljubicic V, Hood DA.** (2009). Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1alpha transcription in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 296:C116-23.
72. **Jeffries O, Patterson SD, Waldron M.** (2019). The effect of severe and moderate hypoxia on exercise at a fixed level of perceived exertion. *Eur J Appl Physiol.* 119:1213-24.
73. **Jelkmann W.** (2011). Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 589:1251-8.
74. **Julian CG, Gore CJ, Wilber RL, Daniels JT, Fredericson M, Stray-Gundersen J, Hahn AG, Parisotto R, Levine BD.** (2004). Intermittent normobaric hypoxia does not alter performance or erythropoietic markers in highly trained distance runners. *J Appl Physiol.* 96:1800-7.
75. **Katz A, Sahlin K.** (1988). Regulation of lactic acid production during exercise. *J Appl Physiol.* 65:509-18.
76. **Ke Q, Costa M.** (2006). Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 70:1469-80.
77. **Kennedy SL, Stanley WC, Panchal AR, Mazzeo RS.** (2001). Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure. *J Appl Physiol.* 90:17-22.
78. **Khodae M, Grothe HL, Seyfert JH, VanBaak K.** (2016). Athletes at high altitude. *Sports Health.* 8:126-32.

79. **Kon M, Nakagaki K, Ebi Y, Nishiyama T, Russell AP.** (2015). Hormonal and metabolic responses to repeated cycling sprints under different hypoxic conditions. *Growth Horm IGF Res.* 25:121-6.
80. **Korge P, Ping P, Weiss JN.** (2008). Reactive oxygen species production in energized cardiac mitochondria during hypoxia/reoxygenation: modulation by nitric oxide. *Circ Res.* 103:873-80.
81. **Kulisz A, Chen N, Chandel NS, Shao Z, Schumacker PT.** (2002). Mitochondrial ROS initiate phosphorylation of p38 MAP kinase during hypoxia in cardiomyocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 282:L1324-9.
82. **Lacour JR, Bouvat E, Barthélémy JC.** (1990). Post-competition blood lactate concentrations as indicators of anaerobic energy expenditure during 400-m and 800-m races. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 61:172-6.
83. **Laursen PB, Jenkins DG.** (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med.* 32:53-73.
84. **Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW.** (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med.* 36:1-12.
85. **Levine BD.** (2002). Intermittent hypoxic training: fact and fancy. *High Alt Med Biol.* 3:177-93.
86. **Levine BD, Stray-Gundersen J.** (1992). A practical approach to altitude training: where to live and train for optimal performance enhancement. *Int J Sports Med.* 13:S209-12.
87. **Levine BD, Stray-Gundersen J.** (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol.* 83:102-12.
88. **Levine BD, Stray-Gundersen J.** (2006). Dose-response of altitude training: how much altitude is enough? *Adv Exp Med Biol.* 588:233-47.

89. **Li C, Jackson RM.** (2002). Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* 282:C227-41.
90. **Lundby C, Calbet JA, Robach P.** (2009). The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci.* 66:3615-23.
91. **Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bärtsch P, Subudhi AW.** (2012). Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Br J Sports Med.* 46:792-5.
92. **MacDougall JD, Hicks AL, MacDonald JR, McKelvie RS, Green HJ, Smith KM.** (1998). Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. *J Appl Physiol.* 84:2138-42.
93. **MacInnis MJ, Gibala MJ.** (2017). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol.* 595:2915-30.
94. **Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC.** (2010). Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 40:294-309.
95. **Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, Olfert IM, Hogan MC, McNulty W, Hickey RP, Wagner PD, Kahn CR, Giordano FJ, Johnson RS.** (2004). Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. *PLoS Biol.* 2:e288.
96. **Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ.** (1999). The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 399:271-5.
97. **McConell GK, Costill DL, Widrick JJ, Hickey MS, Tanaka H, Gastin PB.** (1993). Reduced training volume and intensity maintain aerobic capacity but not performance in distance runners. *Int J Sports Med.* 14:33-7.
98. **McDonough P, Behnke BJ, Padilla DJ, Musch TI, Poole DC.** (2005). Control of microvascular oxygen pressures in rat muscles comprised of different fibre types. *J Physiol.* 563:903-13.

99. **McLean BD, Gore CJ, Kemp J.** (2014). Application of 'live low-train high' for enhancing normoxic exercise performance in team sport athletes. *Sports Med.* 44:1275-87.
100. **McLellan TM, Kavanagh MF, Jacobs I.** (1990). The effect of hypoxia on performance during 30 s or 45 s of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 60:155-61.
101. **Melissa L, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Cipriano N, Green HJ.** (1997). Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions. *Med Sci Sports Exerc.* 29:238-43.
102. **Merton PA.** (1954). Voluntary strength and fatigue. *J Physiol.* 123:553-64.
103. **Millet GP, Faiss R, Pialoux V.** (2012). Point: Hypobaric hypoxia induces different physiological responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol.* 112:1783-4.
104. **Millet GP, Faiss R, Brocherie F, Girard O.** (2013). Hypoxic training and team sports: a challenge to traditional methods? *Br J Sports Med.* 47:i6-7.
105. **Millet GP, Girard O, Beard A, Brocherie F.** (2019). Repeated sprint training in hypoxia – An innovative method. *Dtsch Z Sportmed.* 70:115-22.
106. **Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP.** (2010). Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med.* 40:1-25.
107. **Mizuno M, Juel C, Bro-Rasmussen T, Mygind E, Schibye B, Rasmussen B, Saltin B.** (1990). Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol.* 68:496-502.
108. **Mohr M, Krustrup P, Bangsbo J.** (2005). Fatigue in soccer: a brief review. *J Sports Sci.* 23:593-9.
109. **Niess AM, Fehrenbach E, Strobel G, Roecker K, Schneider EM, Buergler J, Fuss S, Lehmann R, Northoff H, Dickhuth HH.** (2003). Evaluation of stress responses to interval training at low and moderate altitudes. *Med Sci Sports Exerc.* 35:263-9.

110. **Ogura Y, Katamoto S, Uchimaru J, Takahashi K, Naito H.** (2006). Effects of low and high levels of moderate hypoxia on anaerobic energy release during supramaximal cycle exercise. *Eur J Appl Physiol.* 98:41-7.
111. **Oguri K, Fujimoto H, Sugimori H, Miyamoto K, Tachi T, Nagasaki S, Kato Y, Matsuoka T.** (2008). Pronounced muscle deoxygenation during supramaximal exercise under simulated hypoxia in sprint athletes. *J Sports Sci Med.* 7:512-9.
112. **Park HY, Kim J, Park MY, Chung N, Hwang H, Nam SS, Lim K.** (2018). Exposure and exercise training in hypoxic conditions as a new obesity therapeutic modality: A mini review. *J Obes Metab Syndr.* 27:93-101.
113. **Parolin ML, Chesley A, Matsos MP, Spriet LL, Jones NL, Heigenhauser GJ.** (1999). Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol.* 277:E890-900.
114. **Pasiakos SM, Berryman CE, Carrigan CT, Young AJ, Carbone JW.** (2017). Muscle protein turnover and the molecular regulation of muscle mass during hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* 49:1340-50.
115. **Pedersen BK, Saltin B.** (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 25:1-72.
116. **Penedo FJ, Dahn JR.** (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry.* 18:189-93.
117. **Peyrard A, Willis SJ, Place N, Millet GP, Borrani F, Rupp T.** (2019). Neuromuscular evaluation of arm-cycling repeated sprints under hypoxia and/or blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* 119:1533-45.
118. **Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS.** (1998). Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol.* 112:123-34.
119. **Pramsohler S, Burtscher M, Faulhaber M, Gatterer H, Rausch L, Eliasson A, Netzer NC.** (2017). Endurance training in normobaric hypoxia imposes less physical stress for geriatric rehabilitation. *Front Physiol.* 8:514.

120. **Puype J, Van Proeyen K, Raymackers JM, Deldicque L, Hespel P.** (2013). Sprint interval training in hypoxia stimulates glycolytic enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc.* 45:2166-74.
121. **Quaresima V, Lepanto R, Ferrari M.** (2003). The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness.* 43:1-13.
122. **Richard NA, Koehle MS.** (2012). Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: a review. *Aviat Space Environ Med.* 83:677-84.
123. **Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Roels B, Millet G, Hellard P, Nicolet G, Duvallat A, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Olsen NV, Richalet JP.** (2006). Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *Eur J Appl Physiol.* 96:423-33.
124. **Rodas G, Ventura JL, Cadefau JA, Cussó R, Parra J.** (2000). A short training programme for the rapid improvement of both aerobic and anaerobic metabolism. *Eur J Appl Physiol.* 82:480-6.
125. **Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA.** (2007). Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292:R598-606.
126. **Rosenblat MA, Perrotta AS, Vicenzino B.** (2019). Polarized vs. threshold training intensity distribution on endurance sport performance: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Strength Cond Res.* 33:3491-500.
127. **Rusko HK, Leppavuori A, Makela P, Leppaluoto J.** (1995). Living high, training low: a new approach to altitude training at sea level in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 31:S86.
128. **Rupp T, Jubeau M, Millet GY, Perrey S, Esteve F, Wuyam B, Levy P, Verges S.** (2013) The effect of hypoxemia and exercise on acute mountain sickness symptoms. *J Appl Physiol.* 114:180-5.
129. **Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, Maher JT, Rock PB.** (1983). Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med.* 54:1063-73.

130. **Sanchez AMJ, Borrani F.** (2018). Effects of intermittent hypoxic training performed at high hypoxia level on exercise performance in highly trained runners. *J Sports Sci.* 36:2045-52.
131. **Saunders PU, Garvican-Lewis LA, Schmidt WF, Gore CJ.** (2013). Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after hypoxic exposure. *Br J Sports Med.* 47:i26-30.
132. **Scarpulla RC.** (2002). Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells. *Gene.* 286:81-9.
133. **Schmutz S, Däpp C, Wittwer M, Durieux AC, Mueller M, Weinstein F, Vogt M, Hoppeler H, Flück M.** (2010). A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise. *Exp Physiol.* 95:723-35.
134. **Schönenberger MJ, Kovacs WJ.** (2015). Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles. *Front Cell Dev Biol.* 3:42.
135. **Seiler KS, Kjerland GØ.** (2006). Quantifying training intensity distribution in elite endurance athletes: is there evidence for an "optimal" distribution? *Scand J Med Sci Sports.* 16:49-56.
136. **Serebrovskaya TV, Xi L.** (2016). Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med.* 241:1708-23.
137. **Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT.** (2008). Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med.* 233:627-50.
138. **Sharp RL, Costill DL, Fink WJ, King DS.** (1986). Effects of eight weeks of bicycle ergometer sprint training on human muscle buffer capacity. *Int J Sports Med.* 7:13-7.
139. **Shield A, Zhou S.** (2004). Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med.* 34:253-67.

140. **Sloth M, Sloth D, Overgaard K, Dalgas U.** (2013). Effects of sprint interval training on VO₂max and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 23:e341-52.
141. **Soo J, Girard O, Ihsan M, Fairchild T.** (2020) The use of the spo₂ to fio₂ ratio to individualize the hypoxic dose in sport science, exercise, and health settings. *Front Physiol*. 11:570472.
142. **Stöggl TL, Sperlich B.** (2015). The training intensity distribution among well-trained and elite endurance athletes. *Front Physiol*. 6:295.
143. **Stray-Gundersen J, Levine BD.** (2008). Live high, train low at natural altitude. *Scand J Med Sci Sports*. 18:21-8.
144. **Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD.** (2001). "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol*. 91:1113-20.
145. **Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC.** (2007). Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol*. 103:177-83.
146. **Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R, Rice CL.** (2016). Neural contributions to muscle fatigue: From the brain to the muscle and back again. *Med Sci Sports Exerc*. 48:2294-306.
147. **Terrados N, Jansson E, Sylvén C, Kaijser L.** (1990). Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin?. *J Appl Physiol*. 68:2369-72.
148. **Terrados N, Melichna J, Sylvén C, Jansson E, Kaijser L.** (1988). Effects of training at simulated altitude on performance and muscle metabolic capacity in competitive road cyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 57:203-9.
149. **Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W.** (2002). Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc*. 34:1996-2001.

150. **Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S.** (2015). Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr.* 3:58.
151. **Vogt M, Hoppeler H.** (2010). Is hypoxia training good for muscles and exercise performance? *Prog Cardiovasc Dis.* 52:525-33.
152. **Vogt M, Puntchart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H.** (2001). Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *J Appl Physiol.* 91:173-82.
153. **Vøllestad NK.** (1997). Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods.* 74:219-27.
154. **Wadley GD, Lee-Young RS, Canny BJ, Wasuntarawat C, Chen ZP, Hargreaves M, Kemp BE, McConell GK.** (2006). Effect of exercise intensity and hypoxia on skeletal muscle AMPK signaling and substrate metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290:E694-702.
155. **Warnier G, Benoit N, Naslain D, Lambrecht S, Francaux M, Deldicque L.** (2020). Effects of sprint interval training at different altitudes on cycling performance at sea-level. *Sports.* 8:148.
156. **Weavil JC, Amann M.** (2019). Neuromuscular fatigue during whole body exercise. *Curr Opin Physiol.* 10:128-36.
157. **Wehrlin JP, Zuest P, Hallén J, Marti B.** (2006). Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *J Appl Physiol.* 100:1938-45.
158. **Wenger RH, Hoogewijs D.** (2010). Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 298:F1287-96.
159. **Weyand PG, Lee CS, Martinez-Ruiz R, Bundle MW, Bellizzi MJ, Wright S.** (1999). High-speed running performance is largely unaffected by hypoxic reductions in aerobic power. *J Appl Physiol.* 86:2059-64.

160. **Wilber RL.** (2001). Current trends in altitude training. *Sports Med.* 31:249-65.
161. **Wilber RL.** (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 39:1610-24.
162. **Wilber RL, Stray-Gundersen J, Levine BD.** (2007). Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance. *Med Sci Sports Exerc.* 39:1590-9.
163. **Willis SJ, Alvarez L, Millet GP, Borrani F.** (2017). Changes in muscle and cerebral deoxygenation and perfusion during repeated sprints in hypoxia to exhaustion. *Front Physiol.* 8:846.
164. **Wolf M, Ferrari M, Quaresima V.** (2007). Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt.* 12:062104.
165. **Zhao M, New L, Kravchenko VV, Kato Y, Gram H, di Padova F, Olson EN, Ulevitch RJ, Han J.** (1999). Regulation of the MEF2 family of transcription factors by p38. *Mol Cell Biol.* 19:21-30.
166. **Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M, Hoppeler H, Richard R, Flück M.** (2006). Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol.* 100:1258-66.