

東京大学大学院新領域創成科学研究科
人間環境学専攻

修士論文

血流制限下の歩行トレーニングが中高齢女性の
筋肥大と有酸素能に与える影響

2010年2月10日提出

指導教員 安部 孝 特任教授 印

学生証番号 47-086693

尾崎 隼朗

目次

第 1 章. はじめに

1-1. 研究背景

- 1) 加齢に伴う筋サイズ及び筋力の低下とその改善方法 1
 - [1] 加齢に伴う筋サイズ及び筋力の低下
 - [2] サルコペニアの改善のための一般的なトレーニング方法
- 2) 加齢に伴う有酸素能の低下とその改善方法 3
 - [1] 加齢に伴う有酸素能の低下
 - [2] 有酸素能改善のための一般的なトレーニング方法
- 3) 現在行われているトレーニング方法の問題点 4
- 4) 運動中の血流制限が骨格筋及び呼吸循環器系に与える影響 5
 - [1] 血流制限下のトレーニングが骨格筋に与える影響
 - [2] 血流制限が循環反応及び代謝需要に与える影響
- 5) 血流制限下の歩行トレーニングの可能性 6

1-2. 本研究の目的と内容 8

第 2 章. 実験 I: 安全性の確認

- 2-1. 目的 9
- 2-2. 方法
- 2-3. 結果 11
- 2-4. 考察 12
- 2-5. まとめ 13

第 3 章. 実験Ⅱ: 筋肥大と有酸素能に与える影響

3-1. 目的	14
3-2. 方法	
3-3. 結果	18
3-4. 考察	23
3-5. まとめ	27

第 4 章. 実験Ⅲ: 頸動脈コンプライアンスへの影響

4-1. 目的	28
4-2. 方法	
4-3. 結果	30
4-4. 考察	31
4-5. まとめ	33

第 5 章. 本研究の総括と今後の展望

参考文献

謝辞

本文中で使用する省略記号

- ADP: adenosine diphosphate 『アデノシン二リン酸』
- Akt: AKT8 virus oncogene cellular homolog
(= PKB: protein kinase b 『プロテインキナーゼ B』)
- AMPK: adenosine monophosphate-activated protein kinase
『アデノシン一リン酸依存性プロテインキナーゼ』
- ASCM: American college of sports medicine 『アメリカスポーツ医学会』
- ATP: adenosine triphosphate 『アデノシン三リン酸』
- a-v O₂ diff: arterial-mixed venous oxygen difference 『動静脈酸素較差』
- BMI: Body mass index 『体格指数』
- CSA: cross-sectional area 『横断面積』
- CS-Test: Chair stand Test 『チェアースタンドテスト』
- CV: coefficient of variation 『変動係数』
- DBP: diastolic blood pressure 『拡張期血圧』
bDBP: brachial diastolic blood pressure 『拡張期血圧(上腕部)』
- D-dimer: 『D-ダイマー』
- FDP: fibrin degradation product 『フィブリン分解産物』
- GH: growth hormone 『成長ホルモン』
- HR: heart rate 『心拍数』
HR_{max}: heart rate maximum 『最大心拍数』
HRR: heart rate reserve 『最大予備心拍数』
- IGF-1: insulin-like growth factor-1 『インスリン様成長因子-1』
- IL: Interleukin 『インターロイキン』
- MAP: mean arterial pressure 『平均血圧』
bMAP: brachial mean arterial pressure 『平均血圧(上腕部)』
- MAPK: mitogen-activated protein kinase
『分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ』
- MRI: magnetic resonance imaging 『核磁気共鳴画像法』
- mTOR: mammalian target of rapamycin 『ラパマイシンの哺乳類標的』
- 1RM: one repetition maximum 『最大挙上重量』
- O₂pulse: oxygen pulse 『酸素脈』
- PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1
『プラスミノゲン活性化抑制因子-1』
- PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase
『ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ』
- Q̇: cardiac output 『心拍出量』
- QOL: quality of life 『生活の質』
- RPP: rate pressure product 『二重積』
- SBP: systolic blood pressure 『収縮期血圧』
bSBP: brachial systolic blood pressure 『収縮期血圧(上腕部)』
cSBP: carotid systolic blood pressure 『収縮期血圧(頸動脈部位)』

SV: stroke volume 『1回拍出量』

tPA: tissue-type plasminogen activator

『組織型プラスミノゲン活性化因子』

UG-Test: Up&Go Test 『アップ&ゴーテスト』

$\dot{V}O_2$: oxygen uptake 『酸素摂取量』

$\dot{V}O_{2max}$ [$\dot{V}O_{2peak}$]: maximum [peak] oxygen uptake 『最大酸素摂取量』

※ 正確には、筋サイズは形態的指標であり、また有酸素能も心臓血管系及び骨格筋等の各機能が統合された能力であるが、本文では以下、便宜上、筋サイズ及び筋力と有酸素能の3つを指して、『両身体機能』と表記する。

第1章. はじめに

1-1. 研究背景

一般に、高齢者と若年者の各種身体機能を比較すると、明らかに高齢者ではそれらの身体機能に著しい低下が認められる。また、加齢による体重の増加や腹囲の上昇、大腿部周囲径の減少など、形態や身体組成にも変化が起こる。例えば、加齢による骨格筋量の低下は『サルコペニア』と呼ばれ、骨粗鬆症やインスリン抵抗性、糖尿病、関節炎や肥満などの発症リスクを高めることが指摘されている (Deschenes et al. 2004)。また、加齢に伴い有酸素能の指標である最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) の低下も観察される。この有酸素能の低下は心臓血管系の疾病リスクを著しく高めることが報告されている (Blair et al. 1999)。この筋量 (筋機能) と有酸素能は最も重要な身体機能と考えられ、中高齢者の疾病予防あるいは疾病改善、さらには中高齢者の QOL 維持・向上のために大変重要な要因と考えられている。

以下にはまず、加齢による両身体機能の低下とそれらの問題点や疾病リスクに及ぼす影響について示した。さらに現在、一般に実施されている中高齢者の両身体機能を改善するための対策およびそれら改善策の問題点にふれ、今後新たな改善策が必要な理由およびその可能性についてまとめた。

1) 加齢に伴う筋サイズ及び筋力の低下とその改善方法

[1] 加齢に伴う筋サイズ及び筋力の低下

加齢に伴う骨格筋量の低下は、『サルコペニア (sarcopenia)』と呼ばれ、これはギリシャ語で「肉」を意味するサルコ (sarco) と「減少」を意味するペニア (penia) から成る造語である。寿命 50 年の時代にはほとんど問題視されなかったサルコペニアも、平均寿命が 80 歳代に達した現在では、こうした骨格筋の量的・機能的な低下が主因となって起こる様々な問題がクローズアップされるようになった。加齢に伴う骨格筋量の低下は 20 代後半から 50 歳では全体の約 10% 程度と緩やかであるが、この低下は 50 歳頃を境にさらに加速し、50 歳から 80 歳までにさらに 30% 以上が低下する (Lexell. 1995)。サルコペニアが引き起こされるその詳細なメカニズムは未だに定かではないが、加齢に伴う運動単位の変化や内分泌機能の変化、栄養障害などの要因が提唱されている (Doherty. 2003, 尾崎ら. 2008)。骨格筋量の低下は、骨粗鬆症やインスリン抵抗性、関節炎や肥満などの疾病リスクを上昇させることが指摘されている

(Deschenes et al. 2004)。また大腿部中央の筋 CSA が 70cm² 未満の者は、それ以上の者よりも死亡率が 4 倍程度高いことも報告されている (Marquis et al. 2002)。同様に筋力も、ピーク値を示す 20 歳代に比べ、70~80 歳代では男女ともに ~40% 程度低下することが示されている (Doherty. 2003)。さらには、こうした筋サイズや機能の低下は、特に下肢において著しく、上肢の筋力よりも下肢の筋力の低下率は、約 10-15% 高い (Kuno et al. 2003)。このような低下が歩行能力やバランス能力の低下の主な原因となり、結果的に転倒のリスク高めるものと考えられている (Wolfson et al. 1995)。加えて、サルコペニアは高齢者における日常生活の生活機能を低下させることも明らかになってきており (Nourhashemi et al. 2001, Samson et al. 2000)、こうした骨格筋量や筋力の低下によって引き起こされる疾病や障害、日常生活機能の低下がサルコペニアの最大の問題点となっている。

[2] サルコペニアの改善のための一般的なトレーニング方法

サルコペニアに対する基本的な予防・改善策としては、定期的実施する高強度のレジスタンストレーニングが推奨されている (Johnston et al. 2008、尾崎ら. 2008)。一般に、高強度レジスタンストレーニングによって筋肥大を引き起こすためには、運動強度として 70%1RM 以上の負荷が必要であると考えられている (ACSM. 1998)。実際に、高齢者を対象にした高強度レジスタンストレーニングの介入研究でも、その多くが 80%1RM 以上での漸増負荷を用い、頻度は週 3 日程度、期間は 12 週間 (約 3 ヶ月) 程度という条件でのトレーニング効果を観察している (Frontera et al. 1988, 2003, Hunter et al. 1999, Kryger et al. 2007)。これらの先行研究では、いずれも定期的なレジスタンストレーニングによって、高齢者においても筋肥大・筋力増加が確実に引き起こされることを確認している。また、高強度レジスタンストレーニングの効果を長期間 (3 ヶ月以上) にわたって観察した研究は非常に少ないが、McCartney et al. (1996) は約 2 年間にわたってレジスタンストレーニングを継続した結果、筋力は期間を通じて増加し続けたことを報告している。加えて、筋 CSA もトレーニング期間を通して増加し続けたことを認めている。さらに前述のように、骨格筋量の低下は 50 歳を過ぎる頃から急に激しくなることが知られている (Lexell. 1995)。Tseng et al. (1995) はサルコペニアの予防策として、骨格筋量の低下が加速し、下肢の α 運動ニューロンの損失が始まる 50 歳頃までにはレジスタンストレーニングを開始すべきであると指摘している。一方で、Fiatarone et al. (1990) は、平均年齢 90 歳の高齢者を対象に、8 週間の高強度レジスタンストレーニングを実施した結果、下肢筋群の筋肥大及び筋力増加を認めており、トレーニングを 80~90 歳から開始したとしてもその効果は十分に期待できることを報告している。このように、高強度レジスタンストレーニングは、高齢者においても、筋肥大や筋力の増加をもたらすことが示されており、その有用性が確認されている。

2) 加齢に伴う有酸素能の低下とその改善方法

[1] 加齢に伴う有酸素能の低下

有酸素能もまた、加齢に伴い低下する身体機能の1つである。最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) は、男女ともに加齢により年間 0.3-0.4ml/kg/min 程度の低下が認められる (Wong et al. 2008)。また 30 歳代では、10 年間の $\dot{V}O_{2max}$ の低下率が 6%程度であったのに対し、70 歳代以上では 20%以上と、加齢によりその影響が大きくなることを示す研究も存在する (Fleg et al. 2005)。一般に $\dot{V}O_{2max}$ は、Fick の式 (Fick, 1870) より、心拍出量と動静脈酸素較差のそれぞれの最大値の積で表わされる。運動時の心拍出量を決定する一回拍出量 (SV) と心拍数 (HR) (Gerstenblith et al. 1987)、また動静脈酸素較差に関連する骨格筋の酸化能力 (Conley et al. 2000a,b) は加齢に伴い低下することが示されている。これらの要因が総合的に作用して、加齢による $\dot{V}O_{2max}$ の低下が引き起こされているものと考えられる。さらに、20-80 歳の男女を対象とした研究では、骨格筋量と $\dot{V}O_{2peak}$ との間に強い相関関係を認めており (Sanada et al. 2007)、加齢に伴う骨格筋量の減少もまた、 $\dot{V}O_{2max}$ の低下に関与している。そして、こうした有酸素能の低下は、心臓血管疾患や糖尿病などの疾病発症リスクを高めることが数多くの研究によって報告されている (Gulati et al. 2003, Myers et al. 2002)。さらには、42-60 歳の中年男性を対象とした研究では、 $\dot{V}O_{2max}$ が 37.1ml/kg/min 以上の高い有酸素能を有する者に比べ、27.6ml/kg/min 未満の低い有酸素能を有する者では、相対的な死亡リスクが 4 倍程度高いことが明らかになっている (Laukkanen et al. 2001)。

[2] 有酸素能改善のための一般的なトレーニング方法

骨格筋量と同様、加齢に伴い低下する有酸素能の維持・向上のためには、一般的にジョギングやランニング、またはサイクリングといった持久性トレーニングが用いられる。例えば、ACSM の運動ガイドラインでは、有酸素能の改善のために、50~85%HRR の運動強度で、1 回 20~60 分間の運動を週に 3~5 日の頻度で実施することを推奨している (ACSM, 1998)。また通常、その他の条件が同じであれば、運動強度が高い方が有酸素能の改善効果はより上昇し、90-100% $\dot{V}O_{2max}$ でのトレーニングが最も効果的であるとされている。一方、100% $\dot{V}O_{2max}$ 以上の激運動では、運動を継続できる時間が減少するために、一般にその効果は低下することも知られている (Wenger et al. 1986)。スポーツ選手のように最大限の効果を得るための条件を考慮する場合とは異なり、健康や体力づくりのための運動、特に高齢者のように体力レベルが低い者では、無理の無い最低限の努力で一定の効果が得られる条件を検討することが、ドロップアウトすることなく継続できるという観点からも、非常に有意義であると考えられる。前述した ACSM では、高齢者をはじめとする低体力の者では、40~50%HRR 程度の運動強度でも有酸素能に改善効果が期待できるとしている。

また、同様に Yamaji et al. (1987) も、有酸素能の改善が期待できる最低限のトレーニング条件として、『運動強度: 40~50% $\dot{V}O_{2max}$ (\approx %HRR)、時間: 20~30 分、頻度: 2~3 回/週、期間: 数週間』を提示している。実際に、60 歳以上の男女を対象に、約 40%HRR の運動強度で 20~30 分間の持久性トレーニングを実施した結果、 $\dot{V}O_{2max}$ が 12%増加したことも示されている (Seals et al. 1984)。このように、高齢者に代表されるような体力レベルが低い者を対象とした持久性トレーニングでは、40~50%HRR で 20 分程度の運動でも、定期的な実施により、有酸素能の改善が十分に期待できると考えられる。

3) 現在行われているトレーニング方法の問題点

これまでの研究結果から、サルコペニア対策として高強度レジスタンストレーニングが効果的であることは疑いもない事実である。しかし中高齢者の場合、(1)高強度の辛いトレーニングに耐えうる強いモチベーションが欠如している、あるいは、(2)関節や循環器系の問題を抱えているために高強度負荷の運動ができない、など、若年者と同じように中高齢者の誰もが高強度レジスタンストレーニングを実施できるわけではない (Tseng et al. 1995)。さらに近年、数ヶ月間に及ぶ高強度レジスタンストレーニングが中枢動脈 (頸動脈) のコンプライアンスを低下させることが報告 (Miyachi et al. 2004) され、その低下が心臓血管系の機能や病的なリスクに悪影響を与える可能性も示唆されている。つまり、筋量・筋機能を高めるためのトレーニングが、別の危険因子を発生させる可能性が指摘されているのである。従って、高強度レジスタンストレーニングの実施が困難な場合には、それに換るトレーニング方法の開発が必要になってくる。

また前述のように、主要な体力要素である筋サイズ及び筋力と有酸素能を改善するためには、「レジスタンストレーニング」と「持久性トレーニング」といった異なる 2 つのトレーニングが必要であり、こうしたトレーニングの実施には、必然的に多くのトレーニング時間を要することとなる。さらに、そもそもこの両身体機能の改善に必要なトレーニングに対する適応は、一般にエネルギー利用・供給の面から相反していると考えられている。実際に、Hickson (1980) はレジスタンストレーニングと持久性トレーニングを同時に実施した結果、有酸素能の改善には影響がなかったものの、それぞれ単独でトレーニングを実施した場合に比べ、筋力の改善が抑制されたことを報告している。そのため、この研究以降、一般に両身体機能の同時改善を試みる場合、筋肥大や筋力増加の抑制が懸念されるようになった (Leveritt et al. 1999, Nader. 2006)。

筋力の改善は通常、筋サイズの増加に大きく依存するが、このサイズの増加はタンパク合成が亢進された結果である。しかし、Nader.(2006) は、持久性ト

レーニングでは、筋細胞内のエネルギー充足の低下、つまりは ATP・ADP 比の低下による AMPK の活性化などにより、タンパク合成が抑制され、筋サイズの増加、その結果として筋力の向上が阻害されることを指摘している。このように、筋サイズや有酸素能のそれぞれ単独での改善を目的とする場合とは異なり、両身体機能の改善を目的に 2 つのトレーニングを組み合わせる場合には、必ずしも期待する効果が得られないことも指摘されている。

4) 運動中の血流制限が骨格筋及び呼吸循環器系に与える影響

[1] 血流制限下のトレーニングが骨格筋に与える影響

通常、筋サイズの増加のためにはおよそ 70%1RM 以上の高強度レジスタンストレーニングが必要であるとされている (ACSM, 1998)。実際に Campos et al. (2002) は、90%1RM 及び 75%1RM 程度の負荷でのトレーニングでは筋線維 CSA が増加することを確認しているものの、およそ 50%1RM 以下の負荷を用いたトレーニングでは有意な筋肥大が起こらなかったことを報告している。これに対して、低強度(20%1RM 程度)のレジスタンストレーニングでも、活動筋への血流を制限することで、筋肥大及び筋力増加が引き起こされることが報告されている (Takarada et al. 2004)。このトレーニングでは、上腕部あるいは大腿部の基部に専用のベルトを装着し、血流を制限した状態でトレーニングを実施する。例えば、Abe et al. (2005) は 20%1RM で 1 日 2 回、週 6 日、2 週間の血流制限下の下肢トレーニングにより、大腿部筋 CSA が 8.5%増加し、また 1RM 筋力が 17%~23%増加したことを示している。このように、高強度レジスタンストレーニングと比べ、短期間でその効果が表れることもこのトレーニングの特徴の 1 つである。また、Takarada et al. (2000b) は中高齢の女性(47-67 歳)を対象としたトレーニングにおいて 20%程度の筋肥大を確認しており、血流制限下の低強度レジスタンストレーニングが中高齢者に対しても有効であることを確認している。さらに、Abe et al. (2006) は、若年男性を対象に、通常は筋肥大を引き起こすことのない歩行トレーニングにおいても、活動筋への血流制限を加えることで大腿部の筋肥大及び筋力の増加を確認している。

[2] 血流制限が循環反応及び代謝需要に与える影響

外部圧迫による血流制限の状態では運動を実施すると、骨格筋への影響だけでなく、呼吸循環系にも特異的な反応がみられる。外部圧迫用のベルトを装着した部位よりも末梢において、動脈血の流入が制限され、その一方で静脈血が滞留することがこのトレーニングの特徴である。結果として末梢組織への血流制限によって心臓への静脈環流が減少し、そのため一回拍出量 (SV) は減少する

一方、心拍出量 (\dot{Q}) を維持するために心拍数 (HR) の増加が観察されている (Iida et al. 2007)。Takano et al. (2005) は、血流制限下での低強度レジスタンス運動 (膝伸展運動) 中、SV は安静時よりも低い値を示し、大腿動脈の血流量も安静時の半分近くにまで低下していることを認めている。また同様の運動を血流制限なしで実施した場合に比べ、SV は低下し、HR は増加することを報告している。血流制限による下肢への静脈血の滞留や心臓への静脈環流の低下に対し、運動中に増加する代謝需要を満たすために、HR の増加、つまり \dot{Q} の増加が必要であると推測される。

我々は、こうした短時間の運動だけでなく、歩行運動や自転車駆動のような継続的な運動中の血流制限が呼吸循環機能に与える影響を検討している。まずトレッドミル上での血流制限下の歩行運動中においても、膝伸展運動と同様に、血流制限なしでの歩行運動に比べ、SV が低下し、HR が増加することを確認している (Ozaki et al. 2009)。しかし、膝伸展運動とは異なり、SV は運動中には安静値よりも上昇がみられる。また、HR と SBP の積 (RPP) は心臓への機械的なストレスの指標として知られているが、血流制限下の歩行運動中には、HR の増加と同時に SBP の上昇もみられ、心臓への後負荷 (圧負荷) が増加する。

こうした循環反応に加えて、血流制限下での運動中には、通常と同負荷運動に比べ、筋の活動量が有意に増加することも確認されている (Yasuda et al. 2008, 2009)。その結果として、血流制限下で歩行運動を行うと、運動中の酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) が増加する (Abe et al. 2006)。 $\dot{V}O_2$ は、心拍出量 (\dot{Q}) と動静脈酸素格差 (a-v O_2 diff) の積で表わされるが (Fick の式)、歩行中の \dot{Q} は血流制限なしの通常歩行に比べ、ほぼ同程度のレベルを維持する (Ozaki et al. 2009)。したがって、運動中の $\dot{V}O_2$ の増加は a-v O_2 diff の増加が強く関与しているものと考えられる。

5) 血流制限下の歩行トレーニングの可能性

このように、歩行運動のような日常的な身体動作であっても、運動中に活動筋への血流量を低下させると、骨格筋に対するアナボリック作用 (筋肥大効果) が促進されるだけでなく、心臓や活動筋の有酸素代謝も同時に促進 (改善) される可能性が期待できる。しかし、このような方法を利用したトレーニング効果の研究は国際的にも始まったばかりであり、筋肥大効果と同時に有酸素能 ($\dot{V}O_{2max}$) の改善も引き起こされるか否かは解明されていない。

歩行トレーニングのメリットは、正常な日常生活を営む者であれば誰でも可能な運動であること、そして、歩行時に外部圧迫で脚部に血流制限を加えても運動中の主観的な運動強度 (感覚的な運動のつらさ) は低く、期待される運動

効果のわりには辛さを感じず、より多くの者が無理なく実施可能な点である。また、もし高強度レジスタンストレーニングで生じる頸動脈コンプライアンスの低下（心臓血管疾患のリスク向上）が起きなければ、非常に興味深いトレーニング方法となり得る可能性がある。

予想される問題は、運動強度の微妙な差によって筋細胞内の代謝が変化し、運動による筋タンパク合成の促進を抑制する筋内 AMPK 活性の上昇が起こり、筋肥大効果が阻害される可能性である（Nader, 2006）。すなわち、運動強度をある一定以上に高めると心臓・循環器系には十分な刺激となるが筋肥大は抑制され、逆に運動強度が弱すぎると心臓・循環器系への十分な刺激とならないことが推測される。先にも述べたように、有酸素能の改善には最大酸素摂取量の50%以上の運動強度が必要であるが、可能性として40-50%強度がトレーニング刺激としての下限であると考えられている（Yamaji et al. 1987）。興味深いことに、Chen et al. (2003)は最大酸素摂取量の40%程度の強度の運動であればAMPK活性の上昇を低く抑えることが可能であることを報告している。従って、血流制限下の歩行トレーニングでの運動強度を最大酸素摂取量の40%から50%程度に設定すれば、単一の運動トレーニングであっても、活動筋の筋肥大と有酸素能の改善を同時に達成できる可能性が期待された。

1-2. 本研究の目的と内容

そこで本研究では、両身体機能の改善が期待できる適切な運動強度（最大酸素摂取量の約45%強度）に設定された血流制限下での歩行トレーニングが中高齢者の筋サイズ及び筋力と有酸素能力に及ぼす効果について検討することを目的に以下に示す3つの実験を行った。本研究では、中高齢者を対象に実験を行ったため外部圧迫による血流制限の影響が危惧された。そこで、実験Ⅰではトレーニングの安全性について、最も危惧されている血栓形成と心臓へのストレスの変化の両面から確認した。そして、本研究の主目的である筋肥大と有酸素能への改善効果について実験Ⅱで検討した。さらに実験Ⅲでは、動脈コンプライアンスに対する影響について検討した。

第 2 章. 実験 I : 安全性の確認

2-1. 目的

一過性の血流制限下の歩行運動が中高齢女性の血液凝固作用と心臓へのストレスの変化に与える影響を検討した。

2-2. 方法

本実験は近隣地域（柏市、流山市、野田市）にお住まいの中高齢女性を対象に実施した。心臓血管疾患や糖尿病、癌などの慢性的な疾患を有する者や喫煙習慣を有する者、また医薬品や栄養補助食品などを摂取している者は本実験の対象者から除外した。また本実験の開始の少なくとも 3 年以内にレジスタンストレーニングを実施していた者も除外した。本研究はヘルシンキ宣言の精神に則って実施され、すべての対象者に研究目的、内容、リスクなどを十分に説明した後、口頭及び書面にて実験参加に対する同意を得た。その後、医師による問診を通過された 57-70 歳の中高齢女性 7 名(年齢: 64 ± 2 歳, 身長: 154 ± 2 cm, 体重: 51.8 ± 1.2 kg)を対象に本実験を実施した。また本研究は東京大学新領域創成科学研究科のヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会の承認を得て実施された。

被験者は、トレッドミル上での歩行運動を 20 分間実施した。運動強度は最大予備心拍数 (HRR : 運動強度を設定するための指標) を用い、45%HRR に設定した。各被験者の運動強度を 45%HRR に設定するため、事前にトレッドミルの速度及び傾斜を変化させて心拍数を観察するテストを実施した。被験者は、血流制限下の歩行運動(BFR-Ex)と通常の歩行運動(Con-Ex)を少なくとも 2 日以上間隔をあけて、それぞれ 1 度ずつ実施した。被験者は少なくとも運動開始 30 分前から安静状態を保持した。BFR-Ex では歩行運動中に大腿基部に専用のベルトを装着し、活動筋への血流を制限した。はじめに 30 秒間、大腿基部に空気圧をかけ、続く 10 秒間は解放した。まず 100mmHg の圧から開始し、同様にして 200mmHg まで段階的に圧を上昇させ、その後運動を開始した。トレーニング中に顕著な筋疲労感を有したために、7 名の被験者のうち、2 名は 180mmHg、1 名は 160mmHg の圧で運動を実施した。これら圧の設定は先行研究を参考に決定した(Abe et al. 2010)。空気圧は運動終了後、速やかに解放した。静脈血のサンプルは肘正中静脈から運動開始前(PRE)、運動終了直後

(POST1)、運動終了 15 分後(POST2)の計 3 回採取し、血漿 D-ダイマー及びフィブリン分解産物(FDP)とノルアドレナリン及びアドレナリンの分析を行った。検体の分析は SRL 社に外部委託した。結果はすべて、平均値(mean)±標準誤差(SE)で示した。統計処理は 2 元配置分散分析を実施し、主効果もしくは交互作用のみられたものに対して、Tukey(パラメトリック)、もしくは Steel-Dwass(ノンパラメトリック)を用い、多重比較法を適用した。また BFR-Ex と CON-Ex の間での運動前の基礎値の差異、及び変化率については対応のない t 検定を実施した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

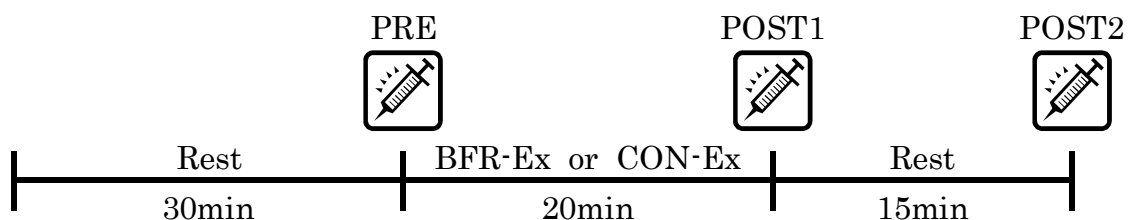


図 2-1. 採血のタイムコース

2-3. 結果

血漿 D-ダイマー濃度は、両群ともに POST1、POST2 のどちらにおいても PRE に対して有意な変化はみられなかった。同様に、血漿 FDP 濃度も両群において変化は認められなかった。また血漿アドレナリン濃度は BFR-Ex においてのみ POST1 で有意に増加した。さらに血漿ノルアドレナリン濃度は、両群ともに POST1 で有意に上昇した。一方、その変化率は CON-Ex に比べ、BFR-Ex では、POST1、POST2 ともに有意に高かった。

表 2-1. 血漿 D-ダイマー及びカテコールアミン濃度の変化

	BFR-Ex			Con-Ex		
	PRE	POST1	POST2	PRE	POST1	POST2
D-dimer [μg/ml]	0.17 (0.02)	0.55 (0.44)	0.20 (0.05)	0.20 (0.04)	0.18 (0.03)	0.19 (0.04)
Adrenaline [pg/ml]	31 (9)	61 [*] (11)	27 (5)	25 (5)	33 (4)	24 (4)
Noradrenalin [pg/ml]	371 (46)	1339 ^{*#} (338)	503 [#] (78)	441 (49)	662 [*] (71)	432 (63)

* p<0.05, PRE vs. POST1 or POST2 # p<0.05, BFR-Ex vs. CON-Ex

2-4. 考察

本実験では、血漿 D-ダイマー濃度は両群ともに運動 15 分後までの範囲では変化しなかった。また血漿 FDP 濃度も同様の結果を示した。D-ダイマーは、フィブリン(血栓)がプラスミンに溶解される際の生成物であり、その増減は血栓形成の増減を反映する。血流制限下のトレーニングでは、ベルトを装着した部分よりも末端において、活動筋への動脈血の流入が制限され、静脈血が鬱血した状態となる。この静脈血の鬱血による副作用として、血栓形成を危惧する意見も存在する。しかし、若年者を対象にした Fujita et al. (2008)の研究によると、D-ダイマーやその関連因子の変化から検討された血液凝固作用に血流制限下の膝伸展運動の影響はみられないことが報告されている。また、血流制限下での下肢運動を実施した研究においては、その運動によって、血栓形成を促進する PAI-1 の活性には変化は認められず、むしろ血栓形成を抑制する tPA の活性が促進したことが報告されている(Nakajima et al. 2007)。さらに本実験でも、中高齢者を対象にした血流制限下の歩行運動では、通常の歩行運動と同様に、運動後に D-ダイマー及び FDP の変化は認められなかった。

一方、血漿カテコールアミン濃度は、BFR-Ex で、運動後に有意に上昇した。同様に、Takarada et al. (2000a)も血流制限下の膝伸展運動後に、血漿カテコールアミン濃度の有意な上昇を認めている。血漿カテコールアミンの上昇は、心筋の収縮力や心拍数(HR)の増加、血圧の上昇などを引き起こす。これは血流制限下の歩行運動中に観察される HR の増加、しいては心臓への機械的な負荷の上昇の一因であると考えられ、歩行のように主観的な運動強度の低い運動でも、運動中の血流制限によって身体への運動ストレスを高めることが可能であると推察される。しかし、こうした心臓の仕事量の増加は心筋の酸素需要量を増加させることから、仮に心疾患を有する者などへの処方を考える場合には十分に考慮する必要があるものと考えられる。

一方で、血流制限下のトレーニングの安全性に関して、このトレーニングを実施する約 3 万名を対象に実施された疫学的な調査では、一時的な皮下出血や脳貧血などといった症状の報告はあるものの、致命的な合併症はこれまでに起きていないことが報告されている(Nakajima et al. 2006)。また我々の研究室では、過去に高齢者を対象にした約 1 年間にわたる血流制限下の歩行トレーニングを実施したが、身体機能の改善は認められたものの、整形外科的あるいは内科的な疾患を引き起こす者は全くみられていない(Abe et al. 2009, 2010)。以上の結果より、健常な中高齢者を対象にした場合でも、適切な管理下で実施すれば、トレーニングの安全性は十分に確保できるものと考えられる。

2-5. まとめ

20 分間の低強度（約 45%HRR 強度）歩行運動中に脚部の血流制限を行っても、中高齢者の血液凝固作用に影響することはなかった。一方、血漿カテコールアミンは低強度運動であっても上昇した。従って、仮に心血管疾患を有する者へこのトレーニングを処方する場合には考慮すべきであると考えられた。

また本研究では実験実施に先立ち、循環器や血管疾患に精通した医師による問診および運動負荷テストを通過した者のみを対象に実験を実施しており、安全性は十分に確保されているものと考えられる。

第3章. 実験Ⅱ：筋肥大と有酸素能に与える影響

3-1. 目的

適切な運動強度で実施する 10 週間の血流制限下の歩行トレーニングが中高齢女性の筋サイズ及び筋力と有酸素能に与える影響を検討した。

3-2. 方法

はじめに、実験の手順を図 3-1 に示す。



図 3-1. 実験Ⅱの手順

1) 被験者

本実験は近隣地域（柏市、流山市、野田市）にお住まいの中高齢女性を対象に実施した。心臓血管疾患や糖尿病、癌などの慢性的な疾患を有する者や喫煙習慣を有する者、また医薬品や栄養補助食品などを摂取している者は本実験の対象者から除外した。また、実験開始の少なくとも3年以内にレジスタンストレーニングを実施していた者も除外した。すべての対象者に研究目的、内容、

リスクなどを十分に説明した。口頭および文書にて同意を得た者に対して、医師による問診を行い、問題なしと判断された 57-73 歳の中高齢女性 18 名を対象に本実験を実施した。被験者は血流制限歩行群 (BFR-walk; n=10)、通常歩行群 (CON-walk; n=8) にそれぞれランダムに二分した。

2) トレーニング内容

トレーニングは 1 日 1 回、週 4 日、10 週間行われた。被験者は、毎回トレーニング前に体重と血圧を測定した後、トレッドミル上での歩行運動を 20 分間実施した。運動強度は HRR を用い、45%HRR に設定した。この運動強度に設定するために各々、トレッドミルの速度及び傾斜を調節し、これらはトレーニング期間中一定とした。BFR-walk 群は歩行運動中に大腿基部に専用のベルトを装着され、活動筋への血流が制限された。実験 I (第 2 章, 2-2 参照)と同様の方法で、ベルトの圧を段階的に上昇させ、その後トレーニングを開始した。空気圧はトレーニング毎に徐々に増加させ、最終的に 200mmHg まで到達した。BFR-walk 群の 10 名の被験者のうち、2 名は 180mmHg、3 名は 160mmHg の圧でトレーニングを実施した。空気圧はトレーニング終了後、速やかに解放した。

3) 測定内容

・筋 CSA 及び筋体積

大腿部筋 CSA は MRI 法 [0.2-T scanner; General Electric Yokokawa Signa, Milwaukee, WI]を用い、T1 強調画像 (spin echo, repetition time: 520-ms, echo time: 20-ms, slice thickness: 1.0cm, interslice gap: 0cm)にて撮像した。被験者は磁気装置内において、両肢を伸ばし、仰臥位で安静状態を保持した。すべての MRI データは画像分析ソフト (Tomo Vision Inc., Montreal, Canada)に取り込み、大腿部筋 CSA を算出した。筋体積は筋 CSA と slice thickness (1cm) の積により算出した。結果はすべて右大腿部の平均値を用いた。我々の研究室におけるこの測定の CV は 2.1%であった (Abe et al.2006)。測定はトレーニング前及びトレーニング終了 3 日後に実施した。

・最大筋力

筋機能測定装置 Biodex System-3 を用いて、等速性及び等尺性最大筋力を測

定した。被験者は最大筋力の発揮に慣れるため、大腿部において最大下及び最大での力発揮の練習を、本試験の約 1 週間前に実施した。右大腿部を対象に、 $0^{\circ} \sim 90^{\circ}$ の膝関節の動作範囲内で、 $30^{\circ} / \text{sec}$ と $180^{\circ} / \text{sec}$ の異なる 2 つの速度で膝関節の伸展及び屈曲動作時の最大発揮トルクを測定した。数回のウォームアップ試行後、 $30^{\circ} / \text{sec}$ 条件では 2 回、 $180^{\circ} / \text{sec}$ 条件では 3 回ずつテストを実施し、それぞれ最も高い値を採用した。続いて、膝伸展時の等尺性最大筋力を測定した。膝関節の角度を 75° に固定し、約 1 分間の休息を挟んで 2 度実施し、高い方の値を採用した。2 回、もしくは 3 回の測定値の差異が 5% 以上の場合、また力-速度関係からトルクが $\text{isometric} > 30^{\circ} / \text{sec} > 180^{\circ} / \text{sec}$ でない場合は再テストを実施した。

・推定 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$

$\dot{V}O_{2\text{peak}}$ の推定のため、自転車駆動中の $\dot{V}O_2$ を breath-by-breath 法により、ガス分析装置 Aeromonitor AE-300S (Minato Medical Science, Tokyo) を用いて測定した。テストは自転車エルゴメータ上での 3 分間の安静の後、40W の負荷から開始した。続いて、毎分 5W ずつ漸増するランプ負荷運動を年齢から推定される HR_{max} のおよそ 80% に達するまで継続した。ペダルスピードは、毎分 60 回転とし、常に一定とした。HR は心電図法により常にモニターされ、1 分ごとにその値を測定した。自転車駆動中に得られた $\dot{V}O_2$ と HR の関係を利用し、 HR_{max} における $\dot{V}O_2$ を $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ とした。

・循環パラメータ

$\dot{V}O_2$ の測定と同時に、インピーダンス法 (Task Force Monitor, CNSystem, Medizintechnik, Graz, Austria) を用いて、自転車駆動時の SV を測定した。インピーダンス信号は 1000Hz でサンプリングした。各々の被験者のトレーニング後の SV は、両群ともにトレーニング前の値に比べて、 $\sim 40\%$ 程度高かった。しかし、トレーニング後の安静時 HR の値に変化がなかったことから、トレーニング後の SV の安静値もトレーニング前の値と同等であると推測された。そこで、トレーニング後の SV は、トレーニング前の値を基準とし、トレーニング前の安静値とトレーニング後における安静値からの増加率の積により算出した。また $O_2\text{pulse}$ は $\dot{V}O_2$ を HR で除することにより算出した。SV と $O_2\text{pulse}$ は、自転車駆動時の 75%HRR の運動強度での値を評価した。BFR-walk 群の被験者のうちの 1 名は機械の不具合により、トレーニング後の自転車駆動時の SV を測定することができなかった。

・生活機能テスト

より生活の場面に即した身体機能の評価を行うため、UG-Test 及び CS-Test を実施した。UG-Test とは椅子から立ち上がり前方 2.4m の位置にあるコーンを折り返し、再び椅子に座るまでの時間を測定するテストであり、

CS-Test とは、30 秒間で椅子から立ち上がることのできる回数を評価するテストである。BFR-walk 群の被験者のうちの 1 名は日常生活で生じた膝の痛みにより、トレーニング後の本テスト及び最大筋力テストを実施することができなかった。

4) 統計処理

結果はすべて、平均値(mean)±標準誤差(SE)で示した。統計処理は、2 元配置分散分析により、主効果もしくは交互作用のみられたものに関して、対応のある t 検定を実施した。また BFR-walk 群と CON-walk 群の間でのトレーニング前の基礎値、及び変化率の差については対応のない t 検定を実施した。有意水準は $p<0.05$ とした。

3-3. 結果

年齢、体重、身長、BMI、大腿部及び下腿部の周囲径において、トレーニング前の基礎値に2群間で違いはなかった。しかし、トレーニング後に、下腿部の周囲径はBFR-walk群で有意に増加し、一方で、体重及びBMIはCon-walk群で有意に減少した(表3-1)。

大腿部筋CSAはBFR-walk群において、3.1%有意に(P<0.01)増加した。一方で、CON-walk群では変化は認められなかった。大腿四頭筋の筋CSAもまたBFR-walk群においてのみ、3.0%の有意な(P<0.01)増加を示し、CON-walk群に変化はみられなかった。同様に、大腿部(3.7%)及び大腿四頭筋(2.7%)の筋体積もBFR-walk群においてのみ、有意な(P<0.01)改善が確認され、CON-walk群では変化は認められなかった(表3-1)。

表 3-1. 身体特性と筋サイズの変化

	BFR-walk			CON-walk		
	PRE	POST	%Δ	PRE	POST	%Δ
身体特性						
年齢 (yr)	64 (1)		0	68 (1)		0
身長 (m)	1.54 (0.02)		0	1.52 (0.02)		0
体重 (kg)	53.5 (1.4)	53.1 (1.3)	-0.8	53.4 (2.1)	52.8 (2.1) *	-1.2
BMI (kg/m ²)	22.5 (0.9)	22.4 (0.8)	-0.8	23.2 (1.0)	22.9 (1.0) *	-1.2
大腿部周囲径 (cm)	47.1 (0.8)	47.5 (0.8)	0.8	48.3 (1.3)	48.2 (1.3)	-0.3
下腿部周囲径 (cm)	33.8 (0.3)	34.3 (0.4) **	1.4 #	33.7 (0.9)	33.8 (0.9)	0.2
筋CSA (cm²)						
大腿部	96.4 (3.5)	99.3 (2.9) ** ##	3.1 ##	93.9 (4.8)	93.9 (4.5)	0.1
大腿四頭筋	43.2 (1.7)	44.5 (1.5) ** ##	3.0 ##	43.6 (1.8)	42.9 (1.9)	-1.6
筋体積 (cm³)						
大腿部	1335 (44)	1384 (40) **	3.7 ##	1329 (63)	1327 (64)	-0.1
大腿四頭筋	612 (23)	628 (22) **	2.7 ##	620 (28)	616 (28)	-0.6

* p<0.05, ** p<0.01, PRE vs. POST # p<0.05, ## p<0.01, BFR-walk vs. CON-walk

最大等尺性膝伸展筋力は、BFR-walk 群(5.9%)においてのみ有意な(P<0.05)増加が確認され、一方、CON-walk 群(1.6%)では変化は認められなかった。膝伸展時及び屈曲時の最大等速性筋力も同様に、それぞれのテスト速度において、BFR-walk 群においてのみ有意な(P<0.05 or P<0.01)改善がみられた。改善率はそれぞれ、膝伸展では 8.4%(30 deg/sec)、2.9%(180 deg/sec)、膝屈曲では 16.1%(30 deg/sec)、22.3%(180 deg/sec)であった。CON-walk 群では、いずれのテスト速度においても変化はみられなかった。(表 3-2)

表 3-2. 膝伸展、及び屈曲時の等尺性、及び等速性最大筋力の変化

	BFR-walk			CON-walk		
	PRE	POST	%Δ	PRE	POST	%Δ
膝伸展筋力 (Nm)						
等尺性最大筋力	120 (5)	127 (6) *	5.9	120 (8)	122 (10)	1.6
30 deg/sec	103 (5)	112 (5) **	8.4*	98 (6)	98 (7)	0
180 deg/sec	66 (3)	68 (3)	2.9*	65 (3)	64 (4)	-1.9
膝屈曲筋力 (Nm)						
30 deg/sec	48 (2)	56 (2) ** ##	16.1**	44 (4)	42 (4)	-3.2
180 deg/sec	31 (2)	38 (2) ** ##	22.3**	30 (2)	29 (2)	-4.2

* p<0.05, ** p<0.01, PRE vs. POST ## p<0.01, BFR-walk vs. CON-walk

推定 $\dot{V}O_{2peak}$ は、BFR-walk 群においてのみ、9.0%の有意な(P<0.05)改善が示された。一方、CON-walk 群は、改善傾向(10.2%)にあったものの、有意な差には至らなかった。同様に、体重当たりの $\dot{V}O_{2peak}$ の相対値も、BFR-walk 群においてのみ 9.7%の有意な(P<0.05)改善が確認された。

自転車駆動時の 75% HR_{max} の運動強度において、SV と O₂pulse は有意な差には至らなかったものの、両群においてともに増加傾向にあった。

表 3-3. VO_{2peak} と循環パラメータの変化

	BFR-walk			CON-walk		
	PRE	POST	%Δ	PRE	POST	%Δ
推定VO_{2peak}						
L/min	1.34 (0.08)	1.46 (0.10)*	9.0	1.40 (0.10)	1.55 (0.11)	10.2
ml/kg/min	25.0 (1.3)	27.5 (1.6) *	9.7	26.3 (1.1)	29.1 (1.4)	10.9
SV (at 75%HR_{max})						
	69 (3)	72 (5)	5.0	74 (3)	82 (3)	10.8
O₂pulse (at 75%HR_{max})						
	6.7 (0.5)	7.5 (0.7)	11.7	7.1 (0.4)	8.0 (0.5)	12.4

* p<0.05, PRE vs. POST

また、CON-walk 群では、 $\dot{V}O_{2peak}$ の増加率と SV 及び O_2pulse の増加率に有意な ($P<0.05$) 相関関係が認められた。一方、BFR-walk 群では、 $\dot{V}O_{2peak}$ の増加率と O_2pulse の増加率にのみ有意な ($P<0.05$) 相関関係が確認された。

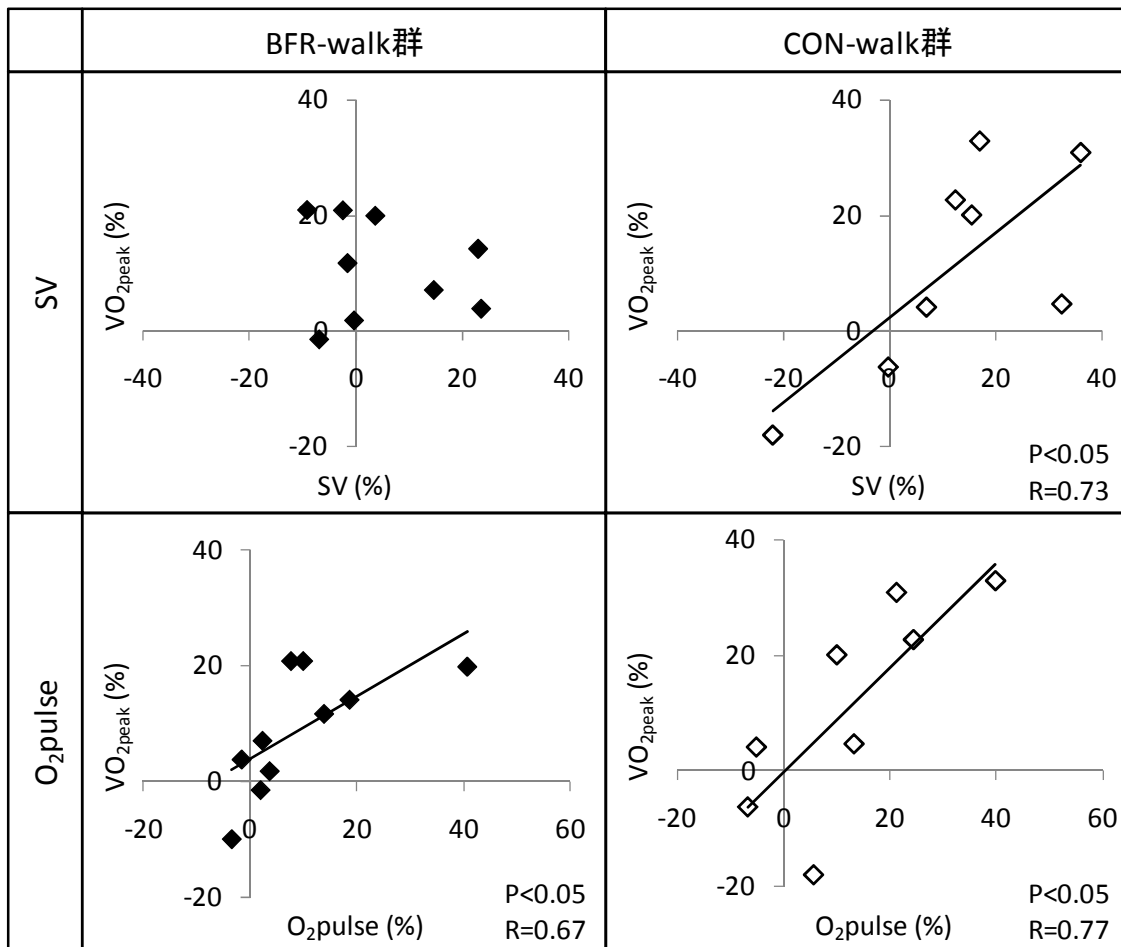


図 3-2. $\dot{V}O_{2peak}$ の改善率(%)と SV 及び O_2pulse の改善率(%)との関係

いずれの生活機能テストにおいても、BFR-walk 群においてのみ有意な ($P<0.01$)改善が認められた。改善率はそれぞれ、UG-Test では 10.7%、CS-Test では 20.5%であった。

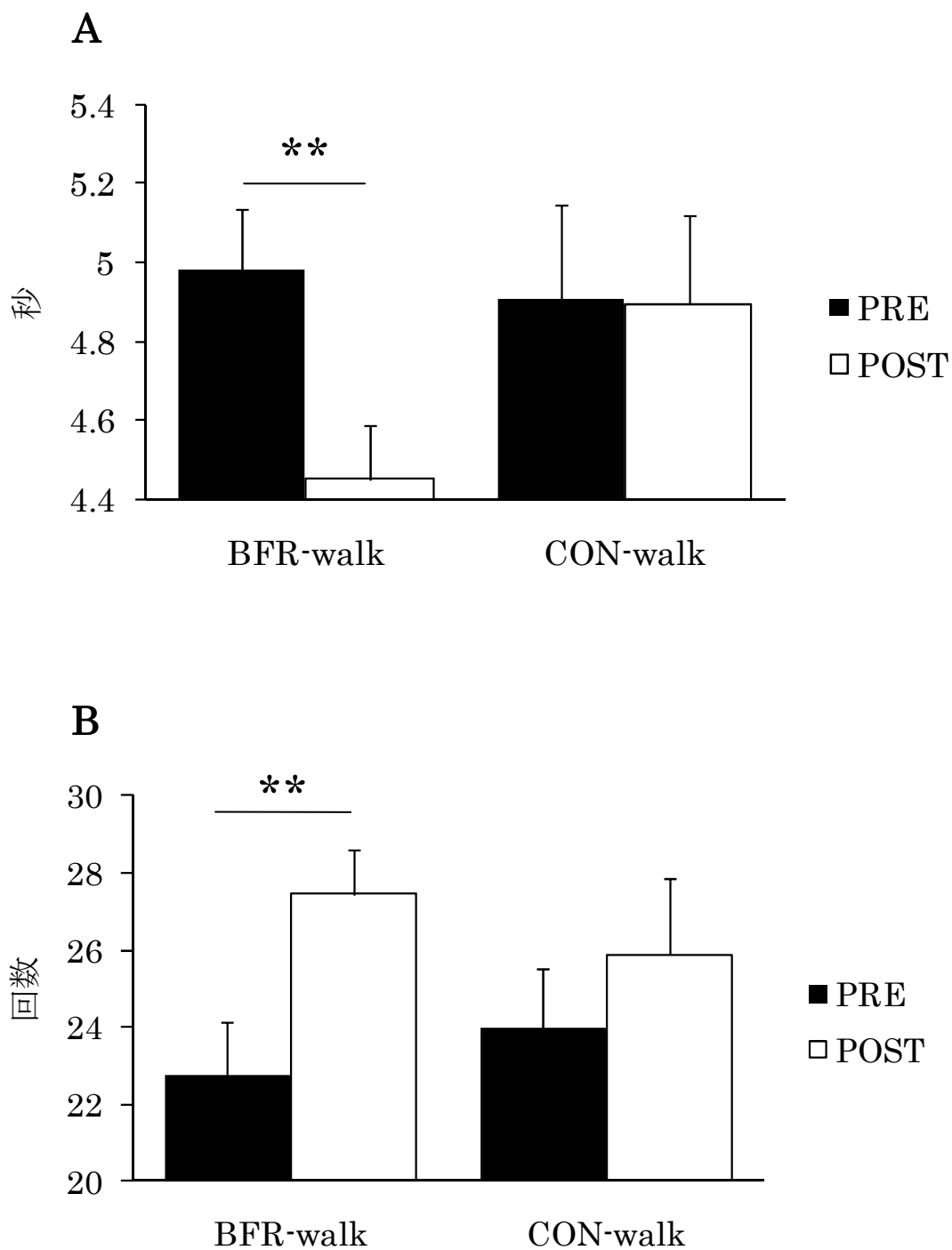


図 3-3. UG-Test(A) と CS-Test(B)の結果の変化 ** $p<0.01$, PRE vs. POST

3-4. 考察

本実験では、57-73歳の中高齢女性を対象として、10週間の血流制限下の歩行トレーニングにより、1)等尺性及び等速性最大筋力と筋サイズの増加に加えて、2)推定 $\dot{V}O_{2peak}$ の改善が示された。これは中高齢者を対象として、単一運動のトレーニングにより筋サイズ及び筋力と有酸素能の同時改善を示した初めての研究である。

・単一運動を用いたトレーニングの効果

本実験では10週間の血流制限下の歩行トレーニングにより、筋サイズ及び筋力と同時に、有酸素能も改善された。ACSMの運動ガイドラインによると、筋サイズ及び筋力と有酸素能の改善のためには、それぞれ週に2-3日のレジスタンストレーニングと週に3-5日の持久性トレーニングが必要であるとされている(ACSM, 1998)。1回のトレーニングに要する典型的な時間を60分間程度であるとする、この推奨プログラムを実施するには、週におよそ300分以上もの時間を要することとなる。一方、先行研究では、高強度の長時間トレーニングを実施すると、筋肥大は起こらないものの、有酸素能の改善と同時に神経系の適応による筋力増加は起こることが報告されている。例えば、高強度の間欠的な自転車トレーニング(90% $\dot{V}O_{2max}$, 約2500kcal/週)では、若年者の $\dot{V}O_{2max}$ と等速性最大筋力の有意な増加が確認されている(Tabata et al. 1990)。また、座位によるステップトレーニング(75%HRR, ウォーミングアップやクールダウンを含めて150-180分/週)においても同様に、 $\dot{V}O_{2max}$ と最大筋力の増加が示されている(Hass et al. 2001)。以上のように、単一運動のトレーニングでは、十分な強度で有酸素トレーニングを実施しても筋肥大は起こらないことが常識となっている。一方、Frontera et al. (1990)は、高齢男性を対象に複数種目で構成される高強度レジスタンストレーニングを実施したところ(期間は12週間)、筋機能の向上と同時に、わずかではあるが $\dot{V}O_{2max}$ の増加を観察している。しかし、若年男性を対象にしたスクワット動作による単一種目の高強度レジスタンストレーニングでは、やはり $\dot{V}O_{2max}$ の改善は認められていない(Minahan et al. 2008)。これら先行研究に比べ、本研究で用いた血流制限下の歩行トレーニングは、低強度(45%HRR)で、しかも短時間(1回20分、週4回で計80分)に大腿部の筋肥大(及び筋力増加)と有酸素能を同時に改善できる、これまでに類のないトレーニング法である。安全性が十分に確保され、さらに使用器具が簡易で使いやすくなれば、中高齢者のトレーニング法として非常に有意義であると考えられる。

・高強度レジスタンストレーニングの筋肥大効果との比較

高齢者を対象とした9-12週間の高強度レジスタンストレーニングの先行研

究では、6-11%の等速性最大筋力の増加が報告されている (Frontera et al. 2003, Tracy et al. 1999)。また、Frontera et al. (2003)は高齢女性を対象に、12週間の高強度レジスタンストレーニング (80%1RM, 3日/週) を行ったところ、膝伸展筋群の筋 CSA が 6%増加したことを報告している。本研究では、10週間の血流制限下の歩行トレーニング (4日/週) を実施したが、大腿部の筋 CSA および筋体積の増加はそれぞれ 3%と 4%であり、等尺性及び等速性最大筋力もそれぞれ 6%と 3-22%増加した。高齢者を対象に 6週間の血流制限下の歩行トレーニング (5日/週) を行った先行研究でも、大腿部の筋サイズは 6%程度増加し、等尺性及び等速性最大筋力も 7-17%増加したことを報告している (Abe et al. 2010)。このように、血流制限下の歩行トレーニングでは、中高齢者においても、典型的な高強度レジスタンストレーニングに対する反応と同様に、筋サイズ及び筋力の増加を引き起こすことが可能であると考えられる。

一般に、骨格筋の肥大反応は、筋タンパクの合成と分解のバランスが合成優位に傾き、筋収縮タンパクの蓄積が促進された結果として引き起こされる (Sandri.2008)。実際に Fujita et al. (2007)は、一過性の血流制限下の膝伸展運動 (強度は 20%1RM) 後に、筋タンパク合成の主要なシグナル伝達経路である Akt-mTOR 系のリン酸化反応や外側広筋での筋タンパク合成が増加することを若年者で報告した。さらに最新の研究では、70歳代の高齢者を対象にした実験においても、血流制限下での低強度 (20%1RM) 運動が筋タンパク合成の上昇を引き起こすことが認められている (Fry et al. 2009)。こうした筋タンパク合成の増加は通常、同化ホルモン (GH やインスリン等) やインスリン様成長因子 (IGF-1 等)、アミノ酸 (必須アミノ酸、特にロイシン) 摂取、あるいは運動負荷による機械的刺激によって、PI3K、MAPK 等の情報伝達経路を介して引き起こされる。また、代謝産物 (乳酸や H⁺等) の蓄積やサイトカイン (IL、LIF 等)、カテコールアミン、神経系因子 (収縮シグナル伝達物質であるアセチルコリン等) なども骨格筋肥大に関与することが指摘されている (後藤.2004, Komazawa and Yamada.2006, Miyazaki et al.2009, Sandri.2008)。

歩行中の筋活動レベルを筋電図を用いて観察した研究では、活動筋の運動強度は最大発揮張力の~30%程度であると報告されている (Sawai et al. 2004, 湯浅ら. 1999)。したがって、歩行運動でも血流制限を伴うことで筋のタンパク合成は十分に促進されるものと考えられる。若年男性を対象にした先行研究では、血流制限下の歩行運動によって血清 GH 濃度の上昇が認められているが (Abe et al. 2006)、本研究の中高齢者においても血中 GH 濃度やインスリン (未発表)、カテコールアミンが血流制限下の歩行運動によって上昇することを確認している。しかし、すでに記載したような様々な因子が筋タンパク代謝の促進、さらには筋肥大作用に関与しており、その詳細については今後の課題である。

一般に行われている筋肥大と有酸素能の改善のための2つのトレーニングは、筋におけるエネルギーの利用と供給の側面から相反する反応を有する。従って、両者のトレーニング (レジスタンストレーニングと持久性トレーニング) を組み合わせて実施した場合、筋力増加や筋肥大が阻害されることが知られている。実際に、Hickson(1980)は、レジスタンストレーニングと持久性トレーニング

を同時に行った結果、有酸素能の改善には影響はなかったものの、同様のレジスタンストレーニングのみを単独で行った場合に比べ、最大筋力の改善が抑制されたことを報告している。両者のトレーニングを組み合わせることによって、筋線維の肥大率がレジスタンストレーニング単独の場合に比べ、半分の効果しかみられなかったという報告もある(Bell et al. 2000)。さらに、Nader. (2006)は、持久性運動による AMPK の活性化が mTOR の抑制を介して、筋タンパク合成を減少させるために、レジスタンストレーニングと持久性トレーニングのコンバインドトレーニングが筋力の改善を抑制するとしている。一方で、Chen et al. (2003)は、40% $\dot{V}O_{2max}$ (\approx HRR) 程度の比較的強度の運動では AMPK の活性化はみられず、その活性化は強度依存的であることを示している。本実験では、トレーニング強度を 45%HRR、つまり $\dot{V}O_{2peak}$ の改善が見込める最低限の運動強度に設定したが、この運動強度の設定が筋タンパク合成を阻害する AMPK の活性化を最小限に抑え、期待される筋肥大を導いたものと推察される。

・有酸素能と循環応答

推定 $\dot{V}O_{2peak}$ は、10 週間のトレーニング後に、BFR-walk 群で有意に改善し、CON-walk 群でも増加傾向を示した。これは 45%HRR、つまり $\dot{V}O_{2peak}$ の改善が期待できる最低限度の運動条件に設定したためと考えられる。ACSM の運動ガイドラインでは、有酸素能の改善のためには、少なくとも 40-50%HRR の運動強度で持久性トレーニングを実施すべきであるとしている。実際に、Asikainen et al. (2002) は中年男性において、45-55% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度での歩行トレーニングにより、有酸素能が有意に改善したことを報告している。また、Seals et al.(1984)も 60 歳以上の被験者を対象に、約 40%HRR の運動強度での持久性トレーニングを実施した結果、 $\dot{V}O_{2max}$ が 12%増加したことを報告している。これらの結果は、本実験における $\dot{V}O_{2peak}$ の改善率と同程度であった。先にも述べたように、血流制限下の歩行運動中には、代謝需要や心臓への機械的なストレス(RPP: $HR \times SBP$)の上昇が生じるものと考えられる(Ozaki et al. 2009)。実際に、本実験におけるトレーニング中の HR も、CON-walk 群で 103.5 ± 5.4 beats/min、BFR-walk 群で 121.7 ± 8.4 beats/min と先行研究(Abe et al. 2006)と同様、BFR-walk 群の方が明らかに高かった。それ故に、我々は BFR-walk 群で CON-walk 群よりも有酸素能の改善率が大きいのではないかと推測していたが、両群の改善率に有意な差は認められなかった。

本実験の結果では、自転車駆動時の 75% HR_{max} 負荷において、CON-walk 群では、トレーニングによる有酸素能 ($\dot{V}O_{2peak}$) の増加率と一回拍出量 (SV) の変化率、あるいは $\dot{V}O_{2peak}$ の増加率と酸素脈 (O_2pulse) の変化率との間に有意な相関関係が認められた。一方、BFR-walk 群では、 $\dot{V}O_{2peak}$ の増加率と O_2pulse の変化率にのみ有意な相関関係が確認された。酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) は心拍出量 (HR と SV の積) と動静脈酸素格差 (a-v O_2 diff) の積で表わされる。従って、 $\dot{V}O_{2peak}$ はそれぞれの最大値の積であり、活動筋に酸素を供給する心臓血管系の能力と ATP 産生のために血液から酸素を抜き取る骨格筋の能力に

より決定される。一般に最大心拍数はトレーニングによって変化しないため、トレーニングによる最大酸素摂取量の増加には、SV と a-v O₂ diff の増大が関与することになる。O₂pulse は SV と a-v O₂ diff の積を表わすが、BFR-walk 群では $\dot{V}O_{2peak}$ の増加率と O₂pulse の変化率とのみ有意な相関関係を示し、SV の変化率とは相関関係を認めなかった。これは BFR-walk 群の $\dot{V}O_{2peak}$ の改善には、a-v O₂ diff の増大がより大きく貢献していたことを示唆する結果であると考えられる。a-v O₂ diff の増加には、主に毛細血管密度の増大やミトコンドリアの量的・質的变化、ミオグロビン濃度の増加が関与している。毛細血管密度の増大は筋血流量や血管と骨格筋が接する表面面積を増加させ、また血液から筋への拡散距離を短縮する。またミオグロビンの増加によってミトコンドリアへの酸素運搬が増大し、さらにミトコンドリア酵素活性の上昇は酸化的リン酸化反応を介して ATP の産生を増大させる (Holloszy et al. 1984)。そしてこれらは、持久性のトレーニングによって、高齢者でも改善することが認められており (Coggan et al. 1992)、むしろ、加齢に伴い酸化能力は低下するために、そのトレーニングによる改善は若年者よりも高齢者で生じやすいことを示唆する研究も存在する (Meredith et al. 1989)。また、特に高齢女性では、 $\dot{V}O_{2peak}$ の改善は主に a-v O₂ diff の増大によってもたらされる、とする報告すらみられる (Spina et al. 1993)。BFR-walk 群では $\dot{V}O_{2peak}$ の改善に a-v O₂ diff の変化がより強く貢献していたことが推察されるが、中高齢者の持久性トレーニングに対する適応の特性を考慮すると、血流制限下の歩行トレーニングはその特性に合った方法であったと言えるかもしれない。一方、SV の増加には、カテコールアミンに対する感受性や血液量の増加なども関与するが、左心室の形態的变化が大きく影響する。この形態的適応をもたらす主な刺激は、前負荷(容量負荷)、後負荷(圧負荷)の増大によって生じる機械的な刺激である (荻田, 2009)。特に、容量負荷に対する左心室の遠心性肥大が SV の増加の主な要因であるというのが一般的な見解である (Spina, 1999)。血流制限下の歩行運動では、大腿基部への外部圧迫により下肢に静脈血が滞留し、心臓への静脈還流(前負荷)が低下するため、SV が減少する。運動中の血流制限はカテコールアミンの上昇や心臓への後負荷の増大をもたらすものの、本研究の BFR-walk 群では $\dot{V}O_{2peak}$ の改善率に SV の貢献が認められなかったことから、心臓に対する十分な前負荷を与えられなかったことが、その原因ではないかと推察される。以上のように、血流制限下の歩行トレーニングで起こる有酸素能の改善効果は、主に末梢組織での a-v O₂ diff の増加によってもたらされ、SV に代表される心機能の改善は少ないものと推察される。

・生活機能テスト

本実験では、BFR-walk 群のみにおいて生活機能テスト (CS-Test と UG-Test) に改善が認められた。先行研究においても、高齢者を対象とした持久性トレーニングやレジスタンストレーニングなどによって、生活機能テストが有意に改善されると報告されている (Takeshima et al. 2007)。そして Nakatani et

al.(2002) や Samson et al.(2000)は、CS-Test や UG-Test の結果が膝伸展筋力の低下に関連し、加齢に伴い低下することを報告している。本実験では、CS-Test は膝伸展筋力の改善と、また UG-Test は膝屈曲筋力の改善と相関傾向 ($P<0.10$)が認められた。従って、生活機能テストの改善は少なくとも部分的には、トレーニングによる最大筋力の増加が強く関与しているものと考えられる。

3-5. まとめ

血流制限下の歩行トレーニングは、先行研究に比べ、より低強度で短時間の運動で、中高齢女性の筋サイズ及び筋力とともに、有酸素能も同時に改善した。これは中高齢者を対象として、単一運動のトレーニングにより両身体機能の同時改善を示した初めての研究である。加えて、生活機能の改善も確認され、これは主に筋力の改善によるものと推測された。

第 4 章. 実験Ⅲ：頸動脈コンプライアンスへの影響

4-1. 目的

10 週間の血流制限下の歩行トレーニングが中高齢女性の頸動脈コンプライアンスに与える影響を検討した。

4-2. 方法

実験 II と同じ中高齢女性 18 名を対象に本実験を実施した。被験者は全員、正常血圧 ($\leq 140/90\text{mmHg}$) を示す者であった。被験者は血流制限歩行群 (BFR-walk; $n=10$) と通常歩行群 (CON-walk; $n=8$) の 2 群にそれぞれ分けられ、10 週間の血流制限下の歩行トレーニングの前後に頸動脈コンプライアンスの測定を実施した。その他、トレーニング方法及び、統計処理等は実験 II [第 3 章参照] と同様である。以下に、頸動脈コンプライアンスの測定方法を示す。

・頸動脈コンプライアンス

被験者は、15 分間の仰臥位での安静の後、bSBP、bDBP、bMBP を同時に測定された。測定は上腕部において、オシロメトリック法 (DINAMAP Procare Monitor, GE Medical System, Milwaukee, WI, USA) により実施した。オシロメトリック法は、Ling et al. (1995) により、信頼性の高い測定方法であることが確認されている。

安静時血圧の測定後、中枢動脈コンプライアンスは、Miyachi et al. (2004) と同様に、頸動脈により評価した。頸動脈コンプライアンスは頸動脈の縦断超音波動画とアプラネーショントノメトリーの組み合わせにより、非侵襲的に評価した。まず、頸動脈の縦断動画は、超音波 B モード法 (SSD-3000, Aloka Co. Ltd, Tokyo) により、頸動脈球から遠位方向に 1-2cm の部位で測定し、頸動脈の直径 (最大径、及び最小径) を計測した。その後、ストレインゲージ・トランスデューサーを搭載したペンシル型プローブ (SPT-301, Millar Instruments Inc., Houston, TX, USA) を用いて、同部位で圧力波形を計測した。一般に、仰臥位における頸動脈部位、及び上腕部位での DBP、MAP は等しく、この圧力波形と bDBP、bMBP から、頸動脈における収縮期血圧 (cSBP) を算出した。頸動脈コンプライアンスは以下の式により算出した。

$$[(D_1 - D_0) / D_0] / [2(P_1 - P_0)] \times \pi \times (D_0)^2$$

D_1 : 最大径、 D_0 : 最小径、 P_1 : SBP、 P_0 : DBP

我々の研究室におけるこの測定の CV は 1.5%であった。

4-3. 結果

頸動脈コンプライアンスは両群において有意に ($P < 0.05$) 改善した (BFR-walk: Pre, 0.087 ± 0.015 and Post, 0.117 ± 0.021 mm²/mmHg; CON-walk: Pre, 0.077 ± 0.010 and Post, 0.114 ± 0.011 mm²/mmHg)。

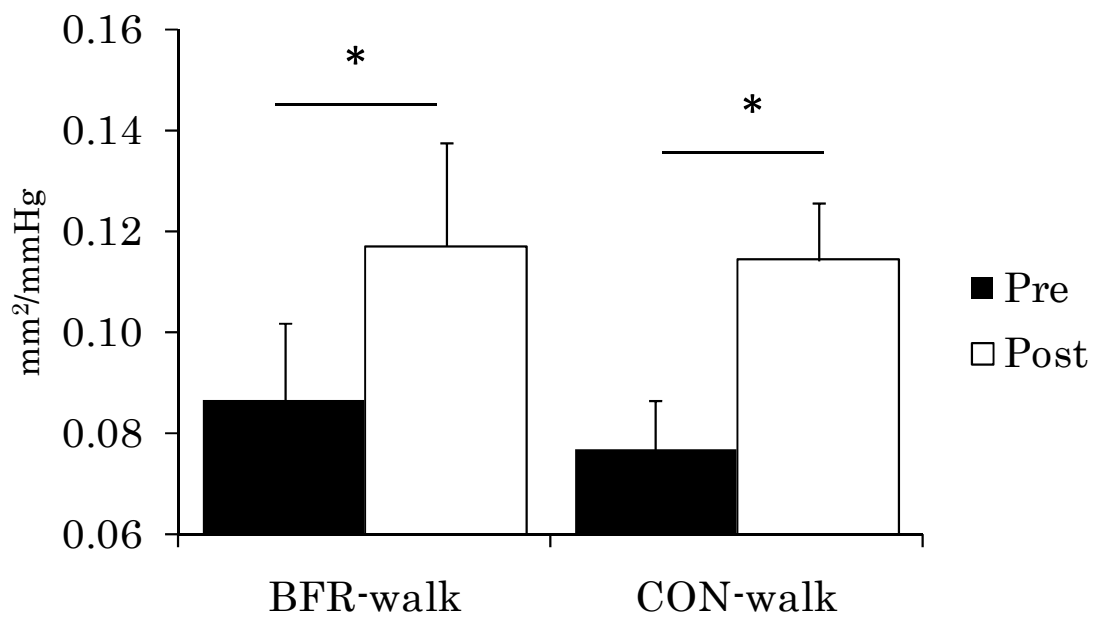


図 4-1. 頸動脈コンプライアンスの変化 * $p < 0.05$, Pre vs. Post

一方、両群において、cSBP、bSBP、bDBP、bMAP にはいずれも変化は認められなかった。

表 4-1. 安静時血圧の変化

	BFR-W		CON-W	
	PRE	POST	PRE	POST
安静時血圧				
cSBP (mmHg)	105 (7)	109 (9)	111 (6)	105 (8)
bSBP (mmHg)	113 (5)	116 (6)	116 (6)	113 (5)
bDBP (mmHg)	65 (3)	64 (4)	63 (3)	61 (3)
bMAP (mmHg)	83 (4)	84 (6)	84 (4)	80 (4)

* p<0.05, PRE vs. POST

cSBP, carotid systolic blood pressure; bSBP, brachial systolic blood pressure;

bDBP, brachial diastolic pressure; bMAP, brachial mean arterial pressure.

4-4. 考察

本研究では、10 週間の血流制限下の歩行トレーニングによって頸動脈コンプライアンスの改善を確認した。安静時血圧には変化がみられなかったことから、本研究の動脈コンプライアンスの改善は、主に頸動脈の弾性特性の変化によるものであると推察される。

先行研究によると、定期的な有酸素トレーニングの実施は中高齢者の動脈コンプライアンスの改善に有効であることが報告されている (Tanaka et al. 2000, Seals 2003)。一方、習慣的に高強度レジスタンストレーニングを実施している者は運動習慣のない者と比較して頸動脈コンプライアンスが低い状態にあることも確認されている (Bertovic et al. 1999, Miyachi et al. 2003)。Miyachi et al. (2004) は 4 カ月間の高強度レジスタンストレーニングにより、頸動脈コンプライアンスが～20%程度低下し、続く 4 カ月間の脱トレーニング期間にコンプライアンスがトレーニング前の基礎値にまで回復したことを示し、高強度レジスタンストレーニングが頸動脈コンプライアンスに与える影響を示している。このように、従来から行われてきた高強度レジスタンストレーニングは、筋サ

イズや筋力の改善には有効であるものの、中枢動脈のコンプライアンスの観点からはその機能を低下させることが懸念されている。一方、本研究において、血流制限下の歩行トレーニングでは筋肥大と同時に、頸動脈コンプライアンスも改善の方向に進むことが示された。

本研究で示された頸動脈コンプライアンスの改善率は、BFR-walk 群、CON-walk 群それぞれで 49%と 35%であった。先行研究では、定期的に持続的なトレーニングを実施している中高齢の男性は、同年代の運動習慣のない男性よりも、頸動脈コンプライアンスが 20%~35%高い状態にあることが報告されている (Tanaka et al.2000)。また運動習慣のない者が 3 カ月間の持続性トレーニングを実施すると、頸動脈コンプライアンスが持続的なトレーニングを実践している者と同レベルまで改善することも示されている。さらに、Sugawara et al. (2006) は 40%HRR および 70%HRR の強度での歩行トレーニングを 12 週間行ったところ、頸動脈コンプライアンスはそれぞれ 51%と 39%改善したことを報告している。このように、本研究で得られた結果はこれまでの持続性トレーニングの効果に匹敵するものであり、血流制限下の歩行トレーニングでは頸動脈コンプライアンスが十分に改善することを示している。また我々は、高強度レジスタンストレーニングと血流制限下の低強度レジスタンストレーニングの効果を比較・検討した結果、両群ともに筋サイズと筋力を有意に増加させたが、高強度レジスタンストレーニング群では頸動脈コンプライアンスが低下し、一方で、血流制限下の低強度レジスタンストレーニングは頸動脈コンプライアンスに影響を与えなかったことも確認している。これは本実験の結果と同様に、トレーニング中の血流制限は頸動脈コンプライアンスに大きな影響を与えないことを示しているものと推察される。

血流制限下の歩行トレーニングによって頸動脈コンプライアンスが改善されるメカニズムの詳細は不明である。Miyachi et al.(2004)は、高強度レジスタンストレーニング中には非常に大きな血圧の上昇(~320/250mmHg)がみられる (MacDougall et al.1985)ことが、頸動脈コンプライアンス低下の主な要因であるとしている。こうしたレジスタンストレーニング中の急性的で間欠的な血圧の上昇は動脈の構造やその主成分であるコラーゲンやエラスチンの耐性特性を変化させ (Dobrin. 1995)、動脈の硬化を引き起こすことが考えられる。一方で、中強度の持続性トレーニングや血流制限下の歩行トレーニングでは、高強度レジスタンストレーニングのような血圧の上昇はみられず (Sakamaki et al. 2008)、また実験動物を用いて持続性トレーニングを実施した研究では、動脈のエラスチン含有量の増加やエラスチンのカルシウム含有量の低下が確認されている (Matsuda et al. 1993)。このように、一般的な持続性トレーニングと同様、動脈壁におけるエラスチンやコラーゲンの含有量や構造的な変化が、血流制限下の歩行トレーニングにおける頸動脈コンプライアンスの改善の一因である可能性が考えられる。

4-5. まとめ

血流制限下の歩行トレーニングでは筋肥大と筋力の増加が確認された一方で、高強度レジスタンストレーニングとは異なり、頸動脈コンプライアンスも同時に改善することが確認された。

第 5 章. 本研究の総括と今後の展望

本研究では、10 週間の血流制限下の歩行トレーニングにより、中高齢女性の筋サイズ及び筋力の増加と同時に、有酸素能も改善されることを明らかにした。現在、筋肥大や筋力の増加のためには高強度レジスタンストレーニングが、また有酸素能の改善のためには持久性トレーニングが一般に実施されている。ACSM の運動ガイドライン(ACSM, 1998)によれば、1 回のトレーニングに要する典型的な時間を 60 分間程度であるとすると、この両身体機能の改善には、週に 300~480 分もの運動時間を要することとなる。一方で、本研究に用いた運動は歩行であり、比較的強度で、しかも短時間(80 分/週)にもかかわらず良好な結果を得ることができた。本研究の結果は、中高齢者を対象に、単一運動のトレーニングで、筋肥大と筋力増加、さらに有酸素能の向上を同時に引き起こすことに成功した初めての研究結果である。

そして本研究では、若年者を対象にした先行研究の結果と同様に、中高齢者でも歩行中の血流制限が血液凝固作用に影響を与えないことを確認した。また頸動脈コンプライアンスは改善することも確認した。従って、これらは中高齢者でも血流制限下の歩行トレーニングを適切な管理下で実施すれば、十分に安全性を確保できることを示す結果であった。一方で、歩行運動であっても、カテコールアミンは血流制限によって上昇した。これは心臓の仕事量を増加させることから、心血管疾患を有する者などへ処方する場合には、今回の結果を十分に考慮すべきであると考えられる。

加えて、本研究の有酸素能の改善には、動静脈酸素格差の増加が関与しているものと推察された。また同時に引き起こされた筋肥大は、筋タンパク出納バランスにおいて、タンパク合成が促進された結果によるものであると考えられる。ただし、この相反する 2 つの機能が同時に改善する詳細なメカニズムについてはほとんど解明されていない。本研究では、血流制限下の歩行トレーニングによって、動静脈酸素較差の増加が示唆されたが、その背景としてミトコンドリア新生や毛細血管密度の上昇などが引き起こされているのか、また SV の上昇傾向も確認されているが、そもそも本研究で採用したような低強度の運動によって心機能に変化が引き起こされるのか否かは定かではない。また骨格筋の適応に関しても、血流制限下の歩行トレーニングでは、運動後の同化ホルモンの上昇は確認されているものの、筋タンパク合成の増加は直接的には確認されていない。また筋タンパク合成を刺激するその他の要因については十分に明らかではないなど、その適応に関する疑問は尽きることではない。しかし、本研究で単一運動により、筋サイズ及び筋力に加えて、有酸素能が同時に改善されたことは事実であり、今後、これらのメカニズムが解明されることによって、筋肥大や筋機能の改善、さらには有酸素能の向上を、低強度で短時間のうちに引き出すための、より効果的で効率的なトレーニング条件の設定が可能になるものと期待される。

参考文献

- Abe T, Yasuda T, Midorikawa T, et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily “KAATSU” resistance training. *Int J Kaatsu Training Res.* 2005;1:6-12.
- Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol.* 2006;100:1460- 1466.
- Abe T, Ozaki H, Sugaya M, Fujita S, Sakamaki M, Sato Y, Bemben MG, Nakajima T. Effects of 42 weeks walk training with blood flow reduction on muscle size and strength in the elderly. *Proceedings of the ICSES 2009, Bangkok, Thailand, pp. 336-341, 2009*
- Abe T, Sakamaki M, Fujita S, Ozaki H, Sugaya M, Sato Y, Nakajima T. Effect of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in elderly subjects. *J Geriatr Phys Ther.*2010;33:
- American College of Sports Medicine. Position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiovascular and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:975-991.
- Asikainen TM, Miilunpalo S, Oja P, Rinne M, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Vuori I. Randomised, controlled walking trials in postmenopausal women: the minimum does to improve aerobic fitness? *Br J Sports Med.* 2002; 36: 189-194.
- Bell GJ, Syrotuik D, Martin TP, Burnham R, Quinney HA. Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentrations in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000. 81. 418-427.
- Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension.* 1999; 33: 1385-1391.
- Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS, Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1999;262:2395-2401.
- Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, Ragg KE, Ratamess NA, Kraemer WJ, Staron RS. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 88: 50-60.
- Chen ZP, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, Kemp BE, Mc Connell GK. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes.* 2003; 52: 2205-2212.
- Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, Holloszy

- JO. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol.* 1992; 72: 1780-1786.
- Conley KE, Jubrias SA, Esselman PC. Oxidative capacity and ageing in human muscle. *J Physiol.* 2000a; 526: 203-210.
- Conley KE, Esselman PC, Jubrias SA, Cress ME, Inglin B, Mogadam C, Schoene RB. Ageing, muscle properties and maximal O₂ uptake rate in humans. *J Physiol.* 2000b; 526: 211-217.
- Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med.* 2004; 34: 809-824.
- Dobrin PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickness in vein grafts subjected to arterial pressure: a model of arterial exposed to hypertension. *Hypertension* 1995; 26:38-43.
- Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 1717-1727.
- Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA.* 1990; 263: 3029-3034.
- Fick A. Uber die messung des blutquantums in den hertzventrikeln. *Verh. Phys. -med. Ges. Wurzb.* 1870; 2: 16.
- Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation.* 2005; 112: 674-682.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol.* 1988; 1038-1044.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Evans WJ. Strength training and determinants of VO_{2max} in older men. *J Appl Physiol.* 1990;68:329-333.
- Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS, Kim SK, Foldvari M, Roubenoff R. Strength training in older women: early and late changes in whole muscle and single cells. *Muscle Nerve.* 2003; 28(5): 601-608.
- Fry CS, Glynn EL, Drummond MJ, Timmerman KL, Fujita S, Abe T, Sato Y, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Effect of Resistance Exercise with Blood Flow Restriction on Muscle Protein Synthesis and mTOR Signaling in Older Men. *FASEB Journal.* 2009; 23:954.12
- Fujita S, Abe T, Drummond MJ, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol.* 2007;103:903-910.
- Fujita T, Brechue WF, Kurita K, Sato Y, Abe T. Increased muscle volume and strength following six days of low-intensity resistance training with restricted muscle blood flow. *Int. J. KAATSU Training Res.* 2008;4: 1-8.

- Gerstenblith G, Renlund DG, Lakatta EG. Cardiovascular response to exercise in younger and older men. *Fed Proc.* 1987; 46: 1834-1839.
- Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Med.* 2003; 33: 599-613.
- 後藤勝正. 筋肥大(筋の分化)をタンパク質・遺伝子レベルで探る. 柳原 大, 内藤久士 編. 運動とタンパク質・遺伝子. NAP, 東京. 2004. 101-115.
- Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2003; 30: 1554-1559.
- Hass C, Garzarella L, de Hoyos DV, Connaughton DP, and Pollock ML. Concurrent improvements in cardiorespiratory and muscle fitness in response to total body recumbent stepping in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 85: 157-163.
- Hickson RC. Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. *Eur J Appl Physiol.* 1980; 45: 255-263.
- Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol.* 1984; 56: 831-838.
- Hunter SK, Thompson MW, Ruell PA, Harmer AR, Thom JM, Gwinn TH, Adams RD. Human skeletal sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake and muscle function with aging and strength training. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1858-1865.
- Iida H, Kurano M, Takano H, et al. Hemodynamic and neurohumoral responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100: 275-85.
- Johnston AP, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33: 191-199.
- Komazawa J, Yamada S. -Novel possibilities of skeletal muscle hypertrophy mechanism- Contribution of stem cells and relationship of other signaling pathways. *Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med.* 2006; 55: 367-384.
- Kryger AL, Andersen JL. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength fiber types, fiber size, and MHC isoforms. *Scand J Med Sci Sports.* 2007; 17: 422-430.
- Kuno S, Murakami H, Baba S, Kim J, Kamioka M. Effect of strength training on aging muscles of elderly people. *Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med.* 2003; 52: 17-30.
- Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venalainen JM, Salonen R, Salonen JT. Cardiovascular fitness as a predictor of

- mortality in men. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 825-831.
- Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995; 50: 11-16.
- Leveritt M, Abernethy PJ, Barry BK, Logan PA. Concurrent strength and endurance training. A review. *Sports Med.* 1999; 28: 413-427.
- Ling J, Ohara Y, Orime Y, Noon GP, Takatani S. Clinical evaluation of the oscillometric blood pressure monitor in adults and children based on the 1992 AAMI SP-10 standards. *J Clin Monit* 1995; 11: 123-130.
- MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58:785-90.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 809-813.
- Matsuda M, Nosaka M, Sato M, Ohshima N. Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 66:122-126.
- McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE. A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996; 51: B425-B433.
- Meredith CN, Frontera WR, Fisher EC, Hughes VA, Herland JC, Edwards J, Evans WJ. Peripheral effects of endurance training in young and old subjects. *J Appl Physiol.* 1989; 66: 2844-2849.
- Minahan C and Wood C. Strength training improves supramaximal cycling but not anaerobic capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 102: 659-666.
- Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension* 2003; 41:130-135.
- Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: A randomized intervention study. *Circulation* 2004; 110:2858-2863.
- Miyazaki M, Esser KA. Cellular mechanisms regulating protein synthesis and skeletal muscle hypertrophy in animals. *J Appl Physiol.* 2009; 106: 1367-1373.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002; 14: 793-801.
- Nader GA. Concurrent strength and endurance training: from molecules to man. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 1965-1970.

- Nakajiima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T, KAATSU Training Group. Use and safety of KAATSU training: Results of national survey. *Int. J. KAATSU Training Res.* 2006; 2: 5-13.
- Nakajima T, Takano H, Kurano M, Iida H, Kubota N, Yasuda T, Kato M, Meguro K, Sato Y, Yamazaki Y, Kawashima H, Ohshima H, Tachibana S, Nagata T, Abe T, Ishii N, Morita T. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. *Int. J. KAATSU Training Res.* 2007; 3: 11-20.
- Nakatani T, Nadamoto M, Mimura K, Ito M. Validation of a 30-sec chair-stand test for evaluating lower extremity muscle strength in Japanese adults. *Japan J. Phys. Educ. Hlth. Sport Sci.* 2002; 47: 451-461.
- Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, Albarede JL, Grandjean H. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 448-53.
- 荻田 太. エンデュランストレーニング研究のこれまでとこれから - 最大酸素摂取量. *トレーニング科学.* 2009; 21: 109-123.
- 尾崎隼朗, 藤田聡, 真田樹義, 安部孝 : 2008. サルコペニア - その原因・疾病発症との関係・改善策 -. *Strength & Conditioning Journal*, Vol. 15, No. 9, 2-9.
- Ozaki H, Kusuhara K, Sato Y, Brechue WF, Ogita F, Nakajima T, Abe T. Cardiovascular and metabolic responses to walking with and without leg blood flow reduction. *Proceedings of the ICSES 2009, Bangkok, Thailand*, pp. 342-347, 2009.
- Sakamaki M, Fujita S, Sato Y, Bembem MG, Abe T. Blood pressure response to slow walking combined with KAATSU in the elderly. *Int J Kaatsu Training Res* 2008; 4:17-20.
- Samsom MM, Meeuwssen IB, Crowe A, Dessens JA, Duursma SA, Verhaar HJ. Relationships between physical performance measures, age, height and weight in healthy adults. *Age Ageing.* 2000; 29: 235-242.
- Sanada K, Kuchiki T, Miyachi M, McGrath K, Higuchi M, Ebashi H. Effects of age on ventilatory threshold and peak oxygen uptake normalised for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 years. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 99:475-83.
- Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology.* 2008. 23: 160-170.
- Sawai S, Sanematsu H, Kanehisa H, Tsunoda N, Fukunaga T. Evaluation of muscular activity level in daily actions. *Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med.* 2004, 53: 93-106.
- Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Endurance

- training in older men and women I . Cardiovascular responses to exercise. *J Appl Physiol*. 1984; 57: 1024-1029.
- Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exerc Sports Sci Rev* 2003; 31:68-72.
- Spina RJ, Ogawa T, Kohrt WM, Martin WH 3rd, Holloszy JO, Ehsani AA. Differences in cardiovascular adaptations to endurance exercise training between older men and women. *J Appl Physiol*. 1993; 75: 849-855.
- Spina RJ. Cardiovascular adaptations to endurance exercise training in older men and women. *Exerc Sport Sci Rev*. 1999; 27: 317-332.
- Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, et al. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006; 19:1032-1036.
- Tabata I, Atomi Y, Kanehisa H, and Miyashita M. Effect of high-intensity endurance training on isokinetic muscle power. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990; 60: 254-258.
- Takano H, Morita T, Iida H, et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol*. 2005 ;95 :65-73.
- Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol*. 2000a: 88: 61-65.
- Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol*. 2000b: 88: 2097-2106.
- Takarada Y, Tsuruta T, Ishii N. Cooperative effects of exercise and occlusive stimuli on muscular function in low-intensity resistance exercise with moderate vascular occlusion. *Jpn J Physiol*. 2004. 54: 585-592.
- Takeshima N, Rogers NL, Rogers ME, Islam MM, Koizumi D, Lee S. Functional fitness gain varies in older adults depending on exercise mode. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:2036-2043.
- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, et al. Ageing, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102:1270-1275.
- Tracy BL, Ivey FM, Hurlbut D, Martel GF, Lemmer JT, Siegel EL, Metter EJ, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF. Muscle quality. II . Effects of strength training in 65- to 75-yr-old men and women. *J Appl Physiol*. 1999; 86(1): 195-201.
- Tseng BS, Marsh DR, Hamilton MT, Booth FW. Strength and aerobic training attenuate muscle wasting and improve resistance to the development of disability with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.

1995; 50: 113-119.

Wenger HA, Bell GJ. The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med.* 1986; 3: 346-356.

Wolfson L, Judge J, Whipple R, King M. Strength is a major factor in balance, gait, and the occurrence of falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995; 50: 64-67.

Wong SY, Chan FW, Lee CK, Li M, Yeung F, Lum CC, Choy DT, Woo J. Maximum oxygen uptake and body composition of healthy Hong Kong Chinese adult men and women aged 20-64 years. 2008; 26: 295-302.

Yamaji K, Yokoyama Y. Effects of training regimen (intensity, duration, frequency and period) on aerobic capacity in adult men and women. *Jap. J. Phys. Educ.* 1987; 32: 167-179.

Yasuda T, Brechue WF, Fujita T, Sato Y, Abe T. Muscle activation during low-intensity muscle contractions with varying levels of external limb compression. *J Sports Sci Med.* 2008; 7: 467-474.

Yasuda T, Brechue WF, Fujita T, Shirakawa J, Sato Y, Abe T. Muscle activation during low-intensity muscle contractions with restricted blood flow. *J Sports Sci.* 2009; 27: 479-489.

湯浅景元, 島野敬四郎, 藤松 博. 日常生活動作およびスポーツ基本動作の骨格筋活動レベル. *中京大学体育学論叢.* 1999. 40. 1-8.

謝辞

本研究は多くの方々の支えによって行うことのできたものであり、ここに感謝の意を表します。

指導教官であります安部孝特任教授には、多数のご指導とご助言を賜りました。まだまだ未熟者の私を根気強く、また常に気にかけてくださり、本研究のために多大な時間を割いてくださいました。ここに深く感謝いたします。

福崎千穂特任准教授には、幅広い視点から、研究を進める上で多くのご意見を賜りました。心から感謝いたします。

本研究の副査をしていただきました杉浦清了教授には、論文の構成など、多大なご意見を賜りました。御礼申し上げます。

須永美歌子特任研究員、安田智洋特任研究員には、本研究を行うにあたり、様々な相談を受けていただき、多数の有益なご助言を賜りました。感謝申し上げます。

研究室の小笠原理紀さん、菅谷正人さん、久保田善彦さん、中村綱樹さんには、実験のために多くの時間を割いていただきました。またお陰さまで、有意義な大学院生活を送ることができました。本当にありがとうございました。

そして、本研究にご参加いただきました被験者の皆様、また本研究の実施にあたりご協力いただきました近隣地域の皆様には、大変お世話になりました。皆様のご協力なくしては、本研究は成り立ちませんでした。心から御礼申し上げます。

最後に常に応援してくれる家族をはじめ、いつも私を支えてくださる皆様に感謝申し上げます。