

運動時の呼吸循環応答に及ぼす 低酸素暴露後の影響について

名古屋大学 片山 敬章
(共同研究者) 同 石田 浩司
豊田工業大学 斉藤 満

Respiratory and Cardiovascular Responses to Exercise after Hypoxic Exposure

by

Keisho Katayama, Koji Ishida
Nagoya University
Mitsuru Saito
Toyota Technological Institute

ABSTRACT

The aim of this study was to clarify the sympathetic nerve activity and cardiovascular response to dynamic exercise following hypoxic exposure. We determined muscle sympathetic nerve activity (MSNA), heart rate (HR), and arterial blood pressure (BP) during leg cycle exercise after hypoxic exposure, and compared these variables during exercise without hypoxic exposure. MSNA was measured from the right median nerve using the microneurographic technique. The experiments were performed on 2 separate days as the following, 1) baseline at rest for 5 min in normoxia, 2) breathing hypoxic or normoxic gas mixture at rest for 20 min (arterial O₂ saturation, 77.5 ± 1.4% in hypoxia and 96.5 ± 1.6% in normoxia, mean ± SE), 3) breathing normoxic gas at rest for 10 min, 4) two consecutive 10-min exercises using the bicycle ergometer at 40% and 70% of peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) in normoxia. Hypoxic exposure led to significant (P<0.05) increases in minute ventilation (\dot{V}_E), HR, MSNA burst frequency (MSNA BF). \dot{V}_E

and HR returned to baseline levels after the cessation of hypoxia, whereas hypoxia-induced increased MSNA BF persisted after the return to normoxia. During leg cycle exercise, MSNA BF increased significantly ($P<0.05$), but the magnitude of the increased MSNA BF following hypoxic exposure did not differ from that without hypoxic exposure. There were no significant differences in HR and BP responses to cycle exercise with or without prior hypoxic exposure. These results suggest that prior short-term hypoxic exposure does not affect to the sympathetic nerve activity and cardiovascular response to exercise.

要 旨

本研究の目的は、低酸素暴露後の運動時における呼吸循環応答を明らかにすることである。健康男性8名を被験者とした。5分間の通常酸素ガス吸入による安静後、低酸素ガスあるいは常酸素ガスのいずれかを20分間吸入した。低酸素試行では吸気ガスを低酸素ガス発生装置より供給し、動脈血酸素飽和度 (SaO_2) が75-80%になるように吸気酸素濃度 (FIO_2) を調節した ($FIO_2=0.10-0.12$)。低酸素ガス吸入後、吸気ガスを常酸素に戻し、10分間維持した。その後、常酸素下において、40%および70%最高酸素摂取量強度の運動を自転車エルゴメータを用いてそれぞれ10分間実施した。測定項目は、換気量 (\dot{V}_E)、 SaO_2 、心拍数 (HR)、血圧 (BP)、筋交感神経活動 (MSNA) などとした。MSNAは微小神経電図法を用いて肘窩部正中神経より記録した。低酸素ガス吸入中は、換気量 (\dot{V}_E)、心拍数 (HR)、MSNA活動の有意な上昇が認められた。 \dot{V}_E およびHRは常酸素に戻した後に低酸素暴露前の値へ戻ったが、低酸素暴露による増加したMSNA活動は常酸素環境でも持続した。運動によりMSNA活動は増加したが、事前の低酸素ガス吸入による影響は認められなかった。これらの結果から、短時間の低酸素暴露が引き起す筋交感神経活動の過剰な亢進は、その後の運動時の交感神経活動および循環応答に

影響しないことが示唆された。

緒 言

高所・低酸素環境は、平地での持久的パフォーマンスを向上させるために、数多くのアスリートにより使用されてきた。以前は高所滞在や低圧室が用いられてきたが、多くの費用が必要とされ、また低圧室利用も少数の施設に限られていた。しかしながら、近年、簡易型の低酸素ガス発生装置が開発されたことにより、常圧 (平地) 環境における低酸素室や低酸素テントが普及し、アスリートのみならず、一般健康人においても低酸素トレーニングや高所登山前の馴化獲得ための利用が多くなっている。

低酸素刺激は、換気の増加を引き起すと同時に、心拍数や血圧の増加など循環系にも影響を及ぼす。これらの循環系の調節には自律神経系が関係している。実際に、ヒトで微小神経電図法を用いた研究において、急性および慢性的な低酸素環境への暴露が、筋交感神経活動を増加させることが明らかにされている¹⁻⁵⁾。興味深いことに、低酸素刺激を除去すると、換気量、心拍数、動脈血酸素飽和度 (SaO_2) は暴露前のレベルへ戻るが、筋交感神経活動の増加は低酸素刺激を取り除いた後も持続することが報告されている^{3,6,7)}。

動的な運動が交感神経活動を増加させ、運動時の循環調節に重要な役割をはたしていることは良

く知られている⁸⁻¹¹⁾。前述したように、常圧低酸素環境への暴露は手軽に行えることから、暴露後直ちに通常酸素環境に戻り、運動や激しいトレーニングを実施することが可能である¹²⁾。この場合には、運動トレーニングが交感神経活動の亢進した状況下で実施されることが推測される。さらに、低酸素刺激は末梢化学受容器を介した交感神経の活動感度を増加させること^{3, 5, 13)}、運動中には末梢化学受容器の感受性が増加することも報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。したがって、低酸素暴露後に運動を実施すると、交感神経活動が過剰に亢進することが推測される。交感神経活動の過度の亢進は、通常酸素環境下の運動では必ずしも有利とはいえ、過剰な昇圧応答などの循環系リスクをもたらす可能性も考えられる。

そこで、本研究では低酸素暴露後の運動時における呼吸循環応答を明らかにすることを目的とした。

1. 方法

1.1 被験者

8名の健康な男性が本研究に参加した。年齢、身長、および体重は 24.4 ± 1.2 歳、 172.6 ± 2.2 cm、 66.9 ± 2.0 kg (平均値±標準誤差)であった。すべての被験者には本研究の目的、方法などを十分に説明し、実験参加の同意を得た。本研究は、名古屋大学総合保健体育科学センター倫理委員会の承認を受けて実施した。

1.2 測定項目

呼吸循環系パラメータ

安静時および運動中の呼吸循環系パラメータは、breath-by-breath法を用いて測定した。測定システムは我々の先行研究と同様のものを使用した^{17, 18)}。被験者には呼吸マスク (ハンズドルフ, 5719) を装着し、呼気ガス量 (\dot{V}_E) をニューモタコメータ (アルコシステム, WLCU-5201) に

測定した。ニューモタコメータには、ガス分析器 (アルコシステム, ARCO-1000) のサンプリングチューブを挿入し、酸素および炭酸ガス濃度を測定した。Breath-by-breathのデータは、コンピュータ (NEC, PC-9821Ra40) に取り込み、酸素摂取量 (\dot{V}_{O_2})、炭酸ガス排出量 (\dot{V}_{CO_2})、呼吸数 (f)、一回換気量 (V_T)、呼吸交換比 (RER) を30秒毎に平均した。マスク内にもガス分析器 (ミナト医科学, MG-360) のサンプリングチューブを挿入し、終末呼気酸素濃度 (F_{ETO_2})、終末呼気炭酸ガス濃度 (F_{ETCO_2}) を測定し、終末呼気酸素分圧 (P_{ETO_2}) および終末呼気炭酸ガス分圧 (P_{ETCO_2}) を算出した。動脈血酸素飽和度 (SaO_2) はパルスオキシメータ (オメガ, Biox 3740) のプローブを左手指先に装着して測定した。 SaO_2 を正確に測定するために、心電計による心拍数とパルスオキシメータによる脈拍数が一致していることを確認した。心電図および心拍数 (HR) の測定には双極誘導心電計 (日本光電, OEC-6401) を用いた。ガス分析器、パルスオキシメータ、心電計からの信号はA/D変換器 (カノーパス, ADX-98H) を介して200Hzでサンプリングを行い、コンピュータ (エプソン, MT7000) にて連続的に記録した。HRはECGのR-R間隔より1拍ごとに算出した。動脈血圧測定には自動血圧計 (コーリン, STBP-780) を使用した。測定前に自動血圧計と水銀血圧計を接続し、自動血圧計の圧校正を行なった¹⁹⁾。自動血圧計にはコロトコフ音を聴くためのジャックがあり、検者は実験中、ヘッドフォンを介して自動血圧計による値をコロトコフ音により確認した²⁰⁾。血圧値は1分毎に測定した。平均血圧は以下の式により算出した: 平均血圧 (MBP), 収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), $MBP = (SBP - DBP/3 + DBP)$ 。

筋交感神経活動 (MSNA)

MSNAは微小神経電図法により肘窩部正中神

経より記録した。軸直径0.1mmのタングステン針電極を無麻酔経皮的に正中神経の筋神経束に刺入し、筋交感神経活動を導出した。筋交感神経の同定は、心拍に動機した自発性のバースト活動であること、呼吸停止やバスサルバ手技で活動が亢進すること、音による覚醒刺激に対しバースト発射リズムが乱れないことを基準にした^{8-10, 21-23}。とり出した神経活動は差動型増幅器で1000倍に増幅し、バンドパスフィルターを通じてさらに50-100倍増幅した。神経活動はアナログ積分器を通し、積分（時定数0.1あるいは0.05）した。積分値をA/D変換器（カノープス，ADX-98H）を介して200Hzでサンプリングを行い、コンピュータに取り込んだ⁸⁻¹⁰。筋交感神経活動は、ECGのR波から積分波形のバーストピークまでの時間を基準とし、バースト発射数を数え定量化した⁸。

1. 3 実験手順

被験者にはまず測定装置に慣れさせ、最大運動テストを実施した。最大運動テストはセミリカンベント姿勢で自転車エルゴメータ（コンビ，エアロバイク800）⁸⁻¹⁰をこぎ、初期負荷60Wより疲労困憊にいたるまで2分毎に30Wずつ増加させる連続的多段階漸増負荷法を用いた。ペダリング回転数は60回転/分とした。運動時の $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、 $\dot{V}E$ 、RER、HRは30秒毎に平均し、 $\dot{V}O_2$ の最高値を最高酸素摂取量（ $\dot{V}O_{2peak}$ ）とした。

最大運動テスト後、交感神経活動実験（常酸素および低酸素試行）を1ヶ月間隔で実施した。それぞれの実験1週間前に予備練習を行なった。測定の手順を図1に示した。通常酸素ガス吸入によ

る安静（Baseline）を5分間行なった後、低酸素ガスあるいは常酸素ガスのいずれかを20分間吸入させた（Hypoxic trial, Normoxic trial）。低酸素および常酸素ガス吸入はランダムとし、被験者にはブラインドとした。低酸素試行では吸気ガスを低酸素ガス発生装置（ワイ・ケー・エス，YHS-210）より供給し、吸気酸素濃度（ FI_{O_2} ）を SA_{O_2} が75-80%になるように調節した（ $FI_{O_2}=0.10-0.12$ ）。 $PETCO_2$ を常酸素環境と同じにするため、吸気炭酸ガス濃度を調節した^{3, 6}。低酸素ガス吸入後、吸気ガスを常酸素に戻し、10分間維持した（Recovery）。その後、常酸素下において、40%および70% $\dot{V}O_{2peak}$ 強度の運動を各10分間実施した（40%、70% $\dot{V}O_{2peak}$ exercise）。

1. 4 統計処理

各変数の測定結果を平均値±標準誤差で示した。安静（Baseline）に対する各変数の差の検定には、一元配置分散分析-反復測定およびDunnnett法を用いた。低酸素試行と常酸素試行の差の検定には、Wilcoxonテストを用いた。危険率5%未満を有意水準とした。

2. 結果

低酸素、常酸素試行実験の両方のデータが記録できたのは、8名の内5名であった。残りの3名については、体動により電極が抜けたため、交感神経活動の記録ができなかった。

2. 1 低酸素ガス吸入による影響

低酸素吸入による測定パラメータの変化を表1



図1 実験手順

表1 呼吸循環系測定値および交感神経活動の変化

	Baseline 安静	Trials 安静	Recovery 安静	40% $\dot{V}O_{2peak}$ 運動	70% $\dot{V}O_{2peak}$ 運動
Hypoxia					
$\dot{V}_E, l \cdot min^{-1}$	7.5 ± 0.7	9.0 ± 0.6 * †	7.8 ± 0.7	30.3 ± 1.5 †	62.3 ± 2.7 †
PETCO ₂ , Torr	36.2 ± 0.6	36.4 ± 0.3	36.1 ± 0.4	46.1 ± 0.9 †	44.7 ± 1.1 †
PETO ₂ , Torr	114.1 ± 1.3	44.5 ± 1.9 * †	110.3 ± 1.0	104.4 ± 1.5 †	108.7 ± 1.1 †
SaO ₂ , %	97.8 ± 0.9	77.5 ± 1.4 * †	97.4 ± 0.9	97.4 ± 0.9	96.4 ± 0.9
HR, beats · min ⁻¹	68.9 ± 3.5	79.1 ± 2.8 * †	68.7 ± 3.2	109.7 ± 3.6 †	159.3 ± 1.8 †
SBP, mmHg	123.2 ± 3.4	127.2 ± 3.9	121.9 ± 4.3	159.8 ± 7.7 †	201.2 ± 9.9 †
DBP, mmHg	80.8 ± 2.4	79.8 ± 2.6	78.1 ± 2.6	75.9 ± 0.9 †	74.6 ± 3.0 †
MBP, mmHg	95.0 ± 2.6	95.6 ± 2.8	92.0 ± 3.0	103.8 ± 2.8 †	116.8 ± 4.8 †
MSNA, bursts · min ⁻¹	19.2 ± 2.9	32.3 ± 4.0 * †	32.2 ± 5.1 * †	35.9 ± 4.0 †	57.2 ± 3.3 †
Normoxia					
$\dot{V}_E, l \cdot min^{-1}$	8.2 ± 0.6	7.7 ± 0.5	8.5 ± 0.7	31.7 ± 1.5 †	62.1 ± 2.6 †
PETCO ₂ , Torr	36.1 ± 0.6	36.2 ± 0.5	35.7 ± 0.5	45.5 ± 0.8 †	44.6 ± 1.3 †
PETO ₂ , Torr	114.5 ± 0.9	115.5 ± 0.5	113.2 ± 0.7	105.4 ± 1.0 †	109.3 ± 1.2 †
SaO ₂ , %	98.4 ± 0.2	96.5 ± 1.6	98.3 ± 0.1	98.2 ± 0.2	97.4 ± 0.2
HR, beats · min ⁻¹	69.0 ± 3.5	67.8 ± 2.7	71.7 ± 3.6	111.7 ± 4.3 †	159.6 ± 2.2 †
SBP, mmHg	125.5 ± 3.5	122.5 ± 3.0	123.9 ± 2.9	162.0 ± 7.3 †	204.1 ± 8.7 †
DBP, mmHg	77.6 ± 3.6	78.1 ± 2.8	78.0 ± 1.5	72.9 ± 1.5 †	74.3 ± 1.4 †
MBP, mmHg	93.5 ± 3.0	92.9 ± 2.7	93.3 ± 1.8	102.6 ± 3.1 †	117.6 ± 3.5 †
MSNA, bursts · min ⁻¹	19.2 ± 6.1	19.1 ± 4.4	18.6 ± 6.6	36.8 ± 4.5 †	56.9 ± 2.9 †

平均値±標準誤差；値はそれぞれのセッションの最後3分間の平均である。 \dot{V}_E 、毎分換気量；PETCO₂、終末呼気炭酸ガス分圧；PETO₂、終末呼気酸素分圧；SaO₂、動脈血酸素飽和度；HR、心拍数；SBP、収縮期血圧；DBP、拡張期血圧；MBP、平均血圧；MSNA、筋交感神経活動（バースト発射数）。* Normoxic trialと差が認められたもの（P<0.05）。† Baselineと差が認められたもの（P<0.05）。

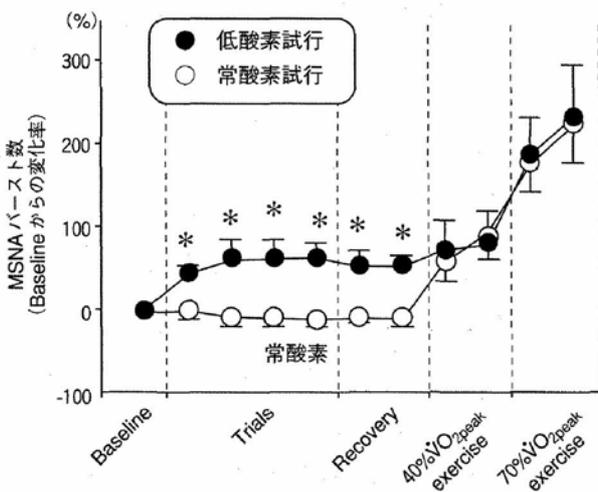


図2 筋交感神経活動の変化。

* 常酸素試行と比較して有意な差がみられたもの（P<0.05）。

に示す。低酸素ガス吸入により、SaO₂およびPETO₂は有意に低下したが、PETCO₂の変化は認められなかった。 \dot{V}_E およびHRは有意に上昇した。SBP、DBP、MBPの有意な変化は認められなかった。低酸素ガス吸入により変化したパラメータは、常酸素に戻した後、暴露前値に回復した。MSNA活動の変化を表1および図2に示す。低酸

素ガス吸入により、MSNA活動は有意に増加し、常酸素に戻した後（Recovery）も、高いMSNA活動が持続した。常酸素試行では、すべてのパラメータが有意な変化を示さなかった。

2. 2 運動による影響

低酸素および常酸素試行後の運動時の酸素摂取量に差は認められなかった〔低酸素試行：1.20 ± 0.06 l/min (40% $\dot{V}O_{2peak}$)、2.24 ± 0.08 l/min (70% $\dot{V}O_{2peak}$)、常酸素試行：1.20 ± 0.05 l/min (40% $\dot{V}O_{2peak}$)、2.21 ± 0.08 l/min (70% $\dot{V}O_{2peak}$)〕。運動時の呼吸循環測定パラメータを表1に示す。SaO₂を除くすべての測定値が増加した。しかしながら、低酸素試行と常酸素試行との間には差は見られなかった。MSNA活動も同様に運動により有意に増加した（表1および図2）が、低酸素ガス試行と常酸素試行後の運動時の反応に差はなかった。

3. 考 察

本研究で明らかになったことは、1) 低酸素暴露は、MSNA活動を高めるだけでなく、高いMSNA活動は低酸素刺激停止後も持続した、2) 低酸素暴露後の運動時HR, BP, MSNA応答は、低酸素暴露の影響を受けなかった、であった。

日を変え低酸素または常酸素試行を行なうと、MSNA活動反応に日差変動の影響が入る可能性があるため、それぞれの試行順序をランダムに設定した。また、先行研究においては、MSNAバースト数の日差変動は15%未満であると報告されている^{6, 23)}。本研究では、安静状態(Baseline)における日差間のMSNAバースト数の変動係数は5.6%(2.2~10.6%)であった。さらに、MSNAバースト数をBaselineからの変化率で表した場合にも、絶対値を用いた結果と同様であった(図2)。したがって、本研究で得られたMSNA活動は、日差変動の影響によるものではないと考えられる。

急性の低酸素暴露が筋交感神経活動を増加させることは良く知られている^{1-6, 24)}。これまでの研究において、 SaO_2 が80%以下になると筋交感神経活動は顕著に増加することが報告されている²⁴⁾。そこで、本研究では、 SaO_2 が75~80%になるように吸気酸素濃度を調節し、 SaO_2 値は $77.5 \pm 1.4\%$ であった。その結果、有意なMSNA活動の増加が得られた。したがって、本研究で用いた低酸素刺激は筋交感神経活動を増加させるのに十分であったといえる。

低酸素ガス吸入により増加した \dot{V}_E およびHRは、常酸素に戻す(Recovery)と、低酸素吸入前値に回復した(表1)。一方、低酸素暴露により高まったMSNA活動は低酸素刺激解除後の常酸

素時においても持続した(図2, 表1)。これらの結果は、先行研究のものと一致する^{3, 6)}。Morganら³⁾は、低酸素刺激除去後のMSNA活動の増加は、頸動脈小体からの反射入力が増加あるいは中枢における感受性の変化によるものと推測している。安静時においてMSNA活動が亢進すると、心血管系に悪影響を及ぼすことが考えられる^{4, 25-27)}。本研究ではMSNA活動が常酸素環境に戻した後も持続したにも関わらず、有意な血圧上昇は認められなかった。このメカニズムについては不明であるが、低酸素暴露に伴う血管内皮細胞からの血管拡張物質の増加がMSNA活動増加による血管収縮を抑制(Sympatholysis)した可能性が考えられる²⁸⁻³⁰⁾。一方、長期間の慢性的な低酸素暴露後は、平地環境に戻るとBP上昇を伴う筋交感神経活動の亢進が観察されている^{31, 32)}。これらの結果から、低酸素暴露後の交感神経活動亢進は、昇圧反応を引き起すとは限らないこと、また低酸素暴露時間によって両者の関係が変化する可能性が示唆される。

前述したように、低酸素暴露はその後の常酸素下における交感神経活動を亢進させることが報告されている。さらに、低酸素刺激は末梢化学受容器を介した交感神経の活動感度を増加させること^{3, 5, 13)}、運動時には末梢化学受容器の感受性が増加することも報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。これらのことから、本研究では、低酸素暴露後に運動を実施すると、交感神経活動が過剰に亢進すると仮説し実験を進めた。しかしながら、本研究の結果から、一過性の低酸素暴露はその後の常酸素環境での運動時の交感神経活動に影響しないことが明らかとなった。運動時のMSNA活動の増加は、上位中枢からのセントラルコマンドなどのフィードフォワードメカニズムと、筋代謝受容器、筋機械受容器、動脈化学受容器、圧受容器などのフィードバックメカニズムにより調節されている^{33, 34)}。本

研究では、低酸素刺激による動脈（末梢）化学受容器からの刺激を付加的に加えたが、常酸素環境下での運動時の筋交感神経活動応答への影響は認められなかった。低酸素暴露の効果が中枢神経系レベルで起こる可能性も考えられるが、今回の結果はこの効果も否定するものである。ダイナミック運動による循環系の促進が、一過性の低酸素暴露で生じた生理学的変化を隠蔽した可能性が推測される。この点についてはさらに検討が必要である。

低酸素暴露はその後に実施した運動時のBP応答に影響しなかった。この結果は、慢性的な低酸素暴露において検討したいくつかの先行研究の結果と一致した^{35, 36)}。しかし、低酸素暴露後に運動時の血圧が増加したというBenderら³²⁾の報告とは異なるものであった。このように結果に違いが見られた要因として、第一に低酸素条件の違いが挙げられる。低酸素暴露に対する交感神経活動は、低酸素のレベル、暴露時間、暴露様式（連続的、間欠的負荷など）によって異なり、これらのことは交感神経活動を介した血管収縮やレニン-アンジオテンシン系活性の差を生じ、血圧反応に差異をもたらした可能性が考えられる⁴²⁾。第二に、動脈圧受容器反射器機能に対する低酸素効果の差である。低酸素暴露は動脈圧反射感受性に影響することが報告されており⁴³⁾、この効果も低酸素刺激の程度や暴露時間で異なることが推測される。

4. まとめ

低酸素ガス吸入により増加したMSNA活動は、低酸素暴露後も持続した。しかしながら、この活動増加は、動的運動時の心拍数および動脈血圧反応には影響を及ぼさなかった。これらの結果は、短時間の低酸素暴露が引き起す筋交感神経の過剰亢進は、その後の運動時の交感神経活動応答および循環応答に影響しないことを示唆する。低酸素

暴露に対する生理的適応反応は、低酸素暴露の濃度（高度）、時間、期間（回数）に影響されることから、低酸素環境を低酸素トレーニングや健康増進法として安全且つ効果的な利用を進めるためには、さらなる研究の蓄積が必要である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、小池晃彦先生（名古屋大学）に多大なご協力を得た。記して謝意を表す。最後に、本研究に助成いただいた、財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心からのお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Saito M., Mano T., Iwase S., Koga K., Abe H., and Yamazaki Y.; Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.*, 65, 1548-1552 (1988)
- 2) Rowell L. B., Johnson D. G., Chase P. B., Comess K. A., and Seals D. R.; Hypoxia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *J. Appl. Physiol.*, 66, 1736-1743 (1989)
- 3) Morgan B., Crabtree D. C., Palta M., and Skatrud J. B.; Combined hypoxia and hypercapnia evoked long-lasting sympathetic activation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 79, 205-213 (1995)
- 4) Leuenberger U. A., Brubaker D., Quraishi S., Hogeman C. S., Imadojemu V. A., and Gray K. S.; Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton. Neurosci.*, 121, 87-93 (2005)
- 5) Lusina S. C., Kennedy P. M., Inglis J. T., McKenzie D. C., Ayas N. T., and Sheel A. W.; Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J. Physiol.*, 575, 961-970 (2006)
- 6) Xie A., Skatrud J. B., Puleo D. S., and Morgan B. J.; Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 91, 1555-1562 (2001)
- 7) Dempsey J. A., Sheel A. W., St Croix C. M., and

- Morgan B. J.; Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 130, 3-20 (2002)
- 8) Saito M., Tsukanaka A., Yanagihara D., and Mano T.; Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *J. Appl. Physiol.*, 75, 663-667 (1993)
- 9) Saito M., Sone R., Ikeda M., and Mano T.; Sympathetic outflow to the skeletal muscle in humans increases during prolonged light exercise. *J. Appl. Physiol.*, 82, 1237-1243 (1997)
- 10) Ichinose M., Saito M., Fujii N., Ogawa T., Hayashi K., Kondo N., and Nishiyasu T.; Modulation of the control of muscle sympathetic nerve activity during incremental led cycling. *J. Physiol.*, 586, 2753-2766 (2008)
- 11) Seals D. R., Victor R. G., and Mark A. L.; Plasma norepinephrine and muscle sympathetic discharge during rhythmic exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 65, 940-944 (1988)
- 12) Wilber R. L.; Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 39, 1610-1624 (2007)
- 13) Leuenberger U. A., Hogeman C. S., Quraishi S., Linton-Frazier L., and Gray K. S.; Short-term intermittent hypoxia enhances sympathetic responses to continuous hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.*, 103, 835-842 (2007)
- 14) Weil J. V., Byrne-quinn E., Sodal I. E., Kline J. S., McCullough R. E., and Filley G. F.; Augmentation of chemosensitivity during mild exercise in normal man. *J. Appl. Physiol.*, 33, 813-819 (1972)
- 15) Martin B. J., Weil J. V., Sparks K. E., McCullough R. E., and Grover R. F.; Exercise ventilation correlates positively with ventilatory chemoresponsiveness. *J. Appl. Physiol.*, 45, 557-564 (1978)
- 16) Chua T. P., Clark A. L., Amadi A. A., and Coats A. J. S.; Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 27, 650-657 (1996)
- 17) Katayama K., Sato K., Akima H., Ishida K., Takada H., Watanabe Y., Iwase M., Miyamura M., and Iwase S.; Acceleration with exercise during head-down bed rest preserves upright exercise responses. *Aviation, space, and environmental medicine*, 75, 1029-1035 (2004)
- 18) Katayama K., Sato K., Hotta N., Ishida K., Iwasaki K., and Miyamura M.; Intermittent hypoxia does not increase exercise ventilation at simulated moderate altitude. *International journal of sports medicine*, 28, 480-487 (2007)
- 19) Tanaka H., Bassett D. R., Jr., and Turner M. J.; Exaggerated blood pressure response to maximal exercise in endurance-trained individuals. *Am. J. Hypertens.*, 9, 1099-1103 (1996)
- 20) Wilmore J. H., Stanforth P. R., Gagnon J., Rice T., Mandel S., Leon A. S., Rao D. C., Skinner J. S., and Bouchard C.; Heart rate and blood pressure changes with endurance training: The heritage family study. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 33, 107-116 (2001)
- 21) Ichinose M., Saito M., Kitano A., Hayashi K., Kondo N., and Nishiyasu T.; Modulation of arterial baroreflex dynamic response during mild orthostatic stress in humans. *J. Physiol.*, 557, 321-330 (2004)
- 22) Delius W., Hagbarth K. E., Hongell A., and Wallin B. G.; General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta physiologica Scandinavica*, 84, 65-81 (1972)
- 23) Vallbo A. B., Hagbarth K. E., Torebjork H. E., and Wallin B. G.; Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiological reviews*, 59, 919-957 (1979)
- 24) Smith M. L., and Muentner N. K.; Effects of hypoxia on sympathetic neural control in humans. *Respir. Physiol.*, 121, 163-171 (2000)
- 25) Carlson J. T., Hedner J., Elam M., Ejnell H., Sellgren J., and Wallin B. G.; Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 103, 1763-1768 (1993)
- 26) Dempsey J. A.; Challenges for future research in exercise physiology as applied to the respiratory system. *Exercise and sport sciences reviews*, 34, 92-98 (2006)
- 27) Fletcher E. C.; Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 26, 15-19 (2003)
- 28) Marshall J. M.; Adenosine and muscle vasodilatation in acute systemic hypoxia. *Acta physiologica Scandinavica*, 168, 561-573 (2000)
- 29) Marshall J. M.; Roles of adenosine and nitric oxide in skeletal muscle in acute and chronic hypoxia. *Advances in experimental medicine and biology*, 502, 349-363 (2001)

- 30) Halliwill J. R., and Minson C. T.; Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J. Appl. Physiol.*, 93, 857-864 (2002)
- 31) Hansen J., and Sander M.; Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J. Physiol.*, 546, 921-929 (2003)
- 32) Bender P. R., Groves B. M., McCullough R. E., McCullough R. G., Huang S. Y., Hamilton A. J., Wagner P. D., Cymerman A., and Reeves J. T.; Oxygen transport to exercise leg in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 65, 2592-2597 (1988)
- 33) Rowell L. B., and O'Leary D. S.; Reflex control of the circulation during exercise: Chemoreflexes and mechanoreflexes. *J. Appl. Physiol.*, 69, 407-418 (1990)
- 34) Raven P. B., Fadel P. J., and Ogoh S.; Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Experimental physiology*, 91, 37-49 (2006)
- 35) Vogel J. A., Hartley L. H., Cruz J. C., and Hogan R. P.; Cardiac output during exercise in sea-level residents at sea level and high altitude. *J. Appl. Physiol.*, 36, 169-172 (1974)
- 36) Bebout D. E., Story D., Roca J., Hogan M. C., Poole D. C., Gonzalez-Camarena R., Ueno O., Haab P., and Wagner P. D.; Effects of altitude acclimatization on pulmonary gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 67, 2286-2295 (1989)
- 37) Fitzgerald R. S., and Lahili S. Reflex responses to chemoreceptor stimulation. Handbook of physiology. Bethesda: *American Physiological Society*; 1986. p. 313-362.
- 38) Somers V. K., Mark a.L., and Abboud F. M. Circulatory regulation during hypoxia and hypercapnia. In: Arieff A.I., editor. Hypoxia, metabolic acidosis, and the circulation. New York: Oxford University Press: *Am. Physiol. Soc.*; 1992. p. 3-20.
- 39) White D. P., Gleeson K., Pickett C. K., Rannels A. M., Cymerman A., and Weil J. V.; Altitude acclimatization: Influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 63, 401-412 (1987)
- 40) Sato M., Severinghaus W., and Bickler P.; Time course of augmentation and depression of hypoxic ventilatory responses at altitude. *J. Appl. Physiol.*, 77, 313-316 (1994)
- 41) Katayama K., Fujita H., Sato K., Ishida K., Iwasaki K., and Miyamura M.; Effect of a repeated series of intermittent hypoxic exposures on ventilatory response in humans. *High Alt. Med. Biol.*, 6, 50-59 (2005)
- 42) Fletcher E. C., Bao G., and Li R.; Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension*, 34, 309-314 (1999)
- 43) Lai C. J., Yang C. C. H., Hsu Y. Y., Lin Y. N., and Kuo T. B. J.; Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J. Appl. Physiol.*, 100, 1974-1982 (2006)