短長期間の高強度インターバルトレーニングによる呼吸循環制御系の運動適応 - 発現機構の解明 －縦断的研究によるトレーニング効果の検証－

大阪産業大学　宮本忠吉
（共同研究者）同　仲田秀臣
同　大槻伸吾
大阪産業大学大学院　伊藤剛
森ノ宮医療大学　中原英博

Exercise Adaptation of the Respiratory Control System by Low-Frequency Severe-Intensity Interval Training: a Longitudinal study

by

Tadayoshi Miyamoto, Hideomi Nakata, Shingo Otsuki
Faculty of Sports and Health Sciences,
Osaka Sangyo University
Go Ito
Graduate School of Human Environment,
Osaka Sangyo University
Hidehiro Nakahara
Morinomiya University of Medical Sciences

ABSTRACT

The purpose of this study was to clarify the effects of weekly high-intensity interval training on the feedback control function of the respiratory chemoreflex feedback system and cardiac morphology. Seven healthy subjects were characterized separately for respiratory controller and plant（subsystems）by changing inspiratory CO_2 fraction

and by changing minute ventilation (V_E) at rest and during low and high-intensity exercise, respectively. HIIT affected V_{O2max} (+ 9.5 ± 7.5%, p = 0.008) and left ventricular posterior wall thickness (+ 17.9 ± 8.6%, p = 0.002), and affected both subsystems during high-intensity exercise, but not at rest and during low-intensity exercise. During high-intensity exercise, downward shift of respiratory controller characteristics mainly attributed to lower V_E after HIIT. In conclusion, weekly high-intensity interval training attenuates respiratory drive during high-intensity exercise via desensitization of the respiratory controller, including left ventricular hypertrophy and maximal cardiorespiratory function.

要　旨

本研究は，システム生理学的研究手法を用いて週一回の高強度インターバルトレーニングが呼吸化学調節系のフィードバック制御機能や心形態・心機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした．対象は健常男性7名．トレーニング前後で最大酸素摂取量（V_{O2max}）及び心形態の測定評価を行った．また安静時，低強度，高強度運動時の各々の条件下にて，呼吸化学調節フィードバック系をコントローラ（制御部）とプラント（制御対象部）の2つのサブシステムに分離した後，定量化し，それぞれの機能特性をトレーニング前後で比較検討した．高強度インターバルトレーニング後のV_{O2max}（+9.5 ± 7.5%）及び左室後壁厚（+17.9 ± 8.6%）はトレーニング前と比較して有意に増加した（$p < 0.01$）．また，トレーニングによって高強度運動時のコントローラ特性曲線のリセッティングが生じ，プラント特性（双曲線）の比例定数の増加及びx軸漸近線の値の減少が認められた（$p < 0.05$）．本研究から，週一回の高強度インターバルトレーニングは最大呼吸循環機能を向上させるだけでなく，高強度運動時における呼吸化学調節系の機能特性を特異的に変化させること，制御部特性の機能的変化が，高強度運動時の換気抑制の主たるメカニズムとして動作していることが判明した．

緒　言

高度高齢化社会を迎える本邦では，種々の生活習慣病や寝たきりの予防，QOL（Quality of Life）の改善を目的とした方策の立案と普及は，早急に取り組むべき課題とされている．その対策として運動トレーニングは，cost-benefitに優れた生活習慣病の予防策であるとともに，QOLを改善させる方法としてこれに比肩するものはない．過去の研究では運動トレーニングを継続して行うことによって，運動に直接関わる個々の臓器・器官に種々の形態的・機能的変化（運動適応現象）が生じることが数多く報告されている．しかし，それらの諸器官を統合的に制御し，生体の恒常性維持に極めて重要な働きをしている呼吸化学調節系のフィードバック制御機能に及ぼす効果については，従来の評価法の限界のために極めて限られた情報しか得られていない[2,5,8]．

今後，スポーツ種目特性に応じた運動能力向上を目的とする効率的なトレーニング法の開発や，一般人の健康増進，呼吸循環器疾患患者に対する安全かつ効果的な運動療法の最適条件「強度・時間・頻度」を探索するためには，種々の体力指標や個々の臓器・器官の形態・機能的変化を現象として評価するだけでは不十分であり，長期トレー

ニングの過程で調節系の統合的な機能がどのように最適化され，いかなる原理に基づいて生体の恒常性維持に必要な適応現象が現れるのかをシステムレベルで明らかにする必要がある[14,15,18]．

本研究は，システム生理学的研究手法を駆使して，高強度インターバルトレーニングが呼吸化学調節系のフィードバック制御機能や心形態・心機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした．

1．方　法

1．1　被験者

非肥満，非喫煙の健常男子学生を7名（年齢19.7 ± 1.0歳，身長172 ± 4.1 cm，体重 73.1 ± 16.3 kg）を対象とした．なお，本研究は，森ノ宮医療大学及び大阪産業大学における「人を対象とする研究倫理審査委員会」に申請し，承認を得た後に行った（2018-056, 2020- 人倫 -21）

1．2　高強度インターバルトレーニングの内容

高強度インターバルトレーニング（HIIT）は，週に1回の頻度で12週間実施した．方法は先行研究[19]に準じて，HIITのトレーニング強度は，以下のランプ負荷テストにより求めた個人の最大到達負荷量（100%WR_{max}）の80%の運動負荷量（80%WR_{max}）とし，全セット80WR_{max}の運動負荷量を疲労困憊まで持続させ，運動後3分の休息を挟んで合計3セット繰り返す方法を用いた（図1）．トレーニング中の心拍数のモニタリングはPolar社製の心拍モニターを用いた．運動中，被験者はメトロノーム音に合わせて60回転/分のペダル回転数を維持し，50回転/分を維持できなくなった時点で運動終了とした．

1．3　実験手順

対象者にはあらかじめ実験内容の説明を行い，実験参加の意志を確認し同意書に署名を求めた．

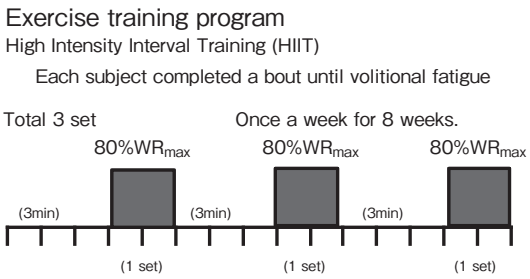

図1　高強度インターバルトレーニングプログラム

また，測定の実施前24時間は激しい運動を避けること，日常の食事を続け高塩分食は避けること，各テスト実施の4時間前は食事，カフェイン，アルコールなどの摂取を行わないことなどを指示した．実験の初日は心臓の形態・機能の測定評価とその他諸機能の測定に関わる練習を行った後，同日内に最大運動負荷テストを実施した．実験の初日と2日目は，安静時と運動時において，CO_2負荷と換気コントロール実験を下記実験プロトコールに基づき行い，呼吸化学調節フィードバック制御システムのコントローラとプラントの2つのサブシステムの制御機能の定量評価を行った（図2）．

1．4　測定項目

1．4．1　最大運動負荷テスト（ランプ負荷）を用いた呼吸循環機能の評価

最大酸素摂取量（V_{O2max}）の評価は，自転車エルゴメータ（232CXL, Combi, Tokyo, Japan）を用いた漸増運動負荷テストを疲労困憊に至るまで実施し，breath-by-breath法を用いて，呼吸循環代謝諸量の連続測定を行った．運動中，被験者はメトロノーム音に合わせて，60回転/分のペダル回転数を維持し続け，50回転/分を維持できなくなった時点で運動終了とした．呼気ガス分析は質量分析装置（ARCO2000-MET, Arco System, Chiba, Japan）を用い，酸素摂取量（V_{O2}），二酸化炭素排泄量（V_{CO2}），分時換気量（V_E），呼吸数（RR），一回換気量（T_V），ガス交換比，呼気終末

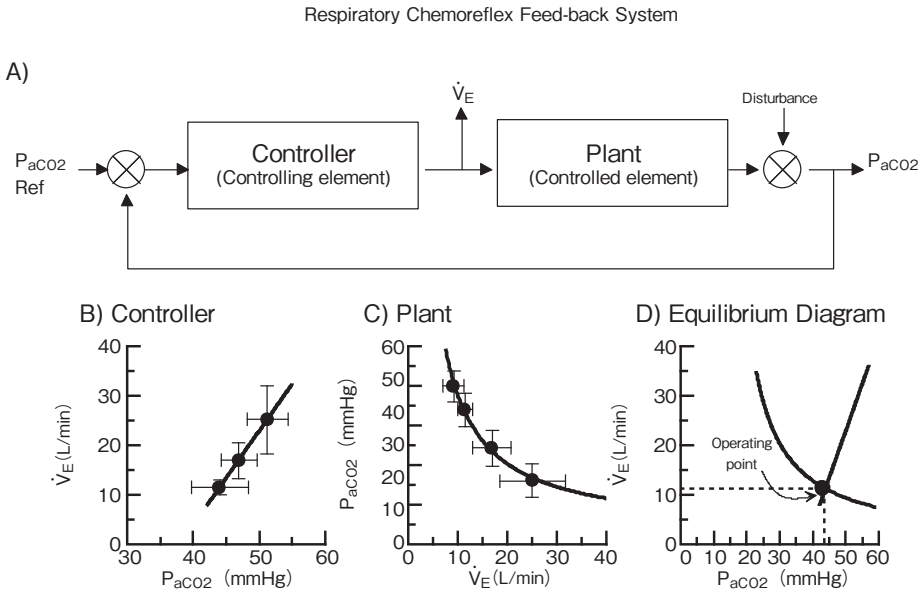

図２　呼吸化学調節フィードバック系のブロック線図と平衡線図解析モデル

O_2分圧（P_{ETO2}）及び呼気終末CO_2分圧（P_{ETCO2}）を求めた．無酸素性作業閾値（VT）はV-slope法を用いて算出した[1]．心拍数はテレメータ心電図計（AT601G, Nihon Kohden, Tokyo, Japan）を用いて1拍毎に連続モニターし，血圧は自動血圧計（EBP-300 Minato Med. Sci, Osaka, Japan）を用いて30秒毎に測定した．

１．４．２　心臓の形態・機能の評価

全被験者は12週間のトレーニング実施前後で超音波心エコー装置（SSD 6500; Aloka, Tokyo, Japan）を用いて，安静時左心室の形態機能測定を行った．探触子を第３～４肋間胸骨左縁にあて，左室拡張末期径，左室収縮末期径，心室中隔厚, 左室後壁厚の計測を行った．左室心筋重量は，Teichholz法及びDevereux et. al.[6] によって提案されている公式を用いて算出した．

１．４．３　呼吸調節系のフィードバック制御機能の評価

呼吸化学調節系のフィードバック制御機能（コントローラ［制御部］とプラント［制御対象部］）の定量評価は以下のプロトコールを用いて安静時と低強度（80%VT強度）及び高強度（VT＋Δ50%・（V_{O2max}-VT））の両運動条件下にて実施した（図３）．

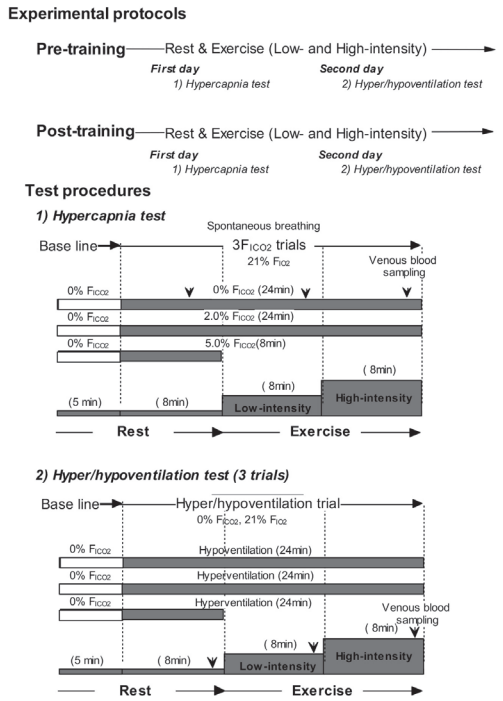

図３　実験プロトコール

1．4．3．1　コントローラ（制御部）特性の定量評価（P_{ETCO2} → V_E関係）

3種類のCO_2負荷実験条件（0%，2%，5%）を用いて，座位安静（13分間）＋低強度運動（8分間）＋高強度運動（8分間）を実施，計29分間の測定を行った（図3）．安静測定開始5分後から各濃度条件のCO_2吸気ガスをステップ状に変化させた．ガス吸入はすべてダグラスバッグ（200 L）から一方向弁を通じて行った．呼気ガス分析データから，生体への入力信号となるP_{ETCO2}と，その出力信号となるV_Eを求め，制御部の静特性は定常状態におけるP_{ETCO2} → V_E関係から，V_E =S・（P_{ETCO2}-B）の一次関数を用いて定量化し（図2B），トレーニング前後で比較検討した．なお，各被験者の呼吸動作点は，0%のCO_2吸気ガス吸入時における自発呼吸中の試行で得られたV_EとP_{ETCO2}の定常状態値として定義した．また各ステージの6分目から前腕静脈から血液を採取し，乳酸分析装置（YSI-2300 Yellow Springs, OH）を用いて安静時及び運動時の血中乳酸（LA）濃度を測定した．

1．4．3．2　プラント（制御対象部）特性の定量評価（V_E → P_{ETCO2}関係）

2種類の換気コントロール実験条件（低換気，過換気）を用いて，座位安静（13分間）＋低強度運動（8分間）＋高強度運動（8分間）を実施，計29分間の測定を行った（図3）．安静測定開始5分後から随意的に低換気及び過換気を行い，V_Eをステップ状に変化させた．呼吸様式は各人の自発呼吸パターンが再現できるよう画面上に一回換気量のレベルを示し，同時にモニターに映し出された自らの呼吸曲線の振幅をメトロノームの周期にあわせて視覚的にフィードバックする方法を用いた．制御対象部の静特性は定常状態におけるV_E → P_{ETCO2}関係を$P_{ETCO2} = A/V_E + C$の双曲線関数を用いて定量化し（図2C），トレーニング前後で比較検討した．

1．5　統計処理

すべてのデータは平均±標準偏差で示した．各パラメターの個人の平均値に基づき，そのの正規性の有無をShapiro-Wilk testを用いて確認した後，目的に応じて1要因または2要因の分散分析（ANOVA）を実施した．目的に応じて1要因または2要因の分散分析（ANOVA）を実施した．有意水準は5%とした．

2．結　果

2．1　HIITによる最大下及び最大運動時の呼吸循環系機能の適応変化

HIITによって，V_{O2max}は3073 ± 489 ml/minから3350 ± 464 ml/minへと有意に増加し（+9.5 ± 7.5%），WR_{max}は282 ± 17 wattから302 ± 28 watt（+6.9 ± 3.9%），VTもまた2003 ± 234 ml/minから2190 ± 296 ml/min（+9.3 ± 8.1%）へとそれぞれ有意に増加した．

2．2　HIITによる左心室形態・機能の適応変化

HIITによって，左室後壁厚は1.0 ± 0.1mmから1.2 ± 0.2mmと有意に増加し（+17.9 ± 8.6%），左室心筋重量もまた184 ± 94gから218 ± 74g（+25.4 ± 23.2%）へと有意に増加した．

2．3　呼吸調節系のフィードバック制御機能の適応変化

表1は，安静時と運動時の0% CO_2負荷条件下（図2D平衡線図の動作点）における呼吸循環諸量及び血中乳酸濃度値をHIIT前後でそれぞれ比較した結果である．HIIT後における安静及び低・高強度運動時の呼吸調節の動作点V_E及び血中乳酸濃度は，HIIT前と比較して低値を示し，HIITによる有意な主効果が認められた．またV_E反応はHIITと運動強度条件間で有意な交互作用が認められた．すなわちHIITが運動時の生体反応に及ぼす効果は運動強度に依存して認められること

表１　高強度インターバルトレーニング前後における安静及び運動時の呼吸循環代謝諸量の比較

		Pre-training (n=7)			Post-training (n=7)			ANOVA(P-value) Main effect		Interaction effect
		Rest(R)	Exercise Low(L)	Exercise High(H)	Rest(R)	Exercise Low(L)	Exercise High(H)	Pre vs. Post	R vs. L vs. H	Pre vs. Post x R vs. L vs. H
V_E	(L/min)	12.6±3.0	46.2±11.1	70.2±10.4	12.6±1.6	43.2±10.5	63.6±9.6	0.03	<0.001	0.01
P_{ETCC}	(mmHg)	37.2±3.3	45.0±5.7	44.2±5.2	37.9±1.8	45.9±5.7	46.2±5.5	ns	<0.001	ns
V_T	(mL)	796±125	1714±208	2302±285	788±119	1750±165	2213±214	ns	<0.001	ns
RR	(breaths/min)	17.2±2.5	27.1±5.4	30.8±2.4	16.6±2.0	24.9±5.2	28.9±3.6	ns	<0.001	ns
V_{O2}	(mL/min)	382±78	1618±289	2343±218	390±66	1557±261	2297±206	ns	<0.001	ns
V_{CO2}	(mL/min)	346±81	1571±283	2355±223	360±66	1506±274	2274±197	ns	<0.001	0.05
HR	(beats/min)	75.0±8.7	124.0±14.1	166.1±11.4	74.6±9.8	127.1±16.5	161.4±8.5	ns	<0.001	ns
LA^-	(mmol/L)	0.8±0.1	1.8±0.5	3.3±0.6	0.6±0.1	1.3±0.3	2.6±0.8	<0.001	<0.001	ns

Values are means ±SD. **, P<0.01 vs. UT
V_E,minute ventilation; P_{ETCO2}, end-tidal pressures for CO_2;V_T,tidal volume; RR, respiratory rate;
V_{O2},oxygen uptake; V_{CO2}, carbon dioxide output; LA^-, blood lactic acid concentration.

が明らかとなった．

図４は安静時（A），低強度運動時（B）及び高強度運動時（C）において３種類のCO_2（$FICO_2$ = 0%，2%，5%）を吸入した際の呼吸循環諸量のタイムコースデータと，各条件下で求めたコントローラ（制御部）特性曲線（P_{ETCO2} → V_E関係）をそれぞれHIIT前後で比較した結果である．HIITによって，コントローラ特性の傾きはすべての条件下で有意に変化しなかったが（表２），高強度運動時においてのみ，HIIT後のコントローラ特性曲線の下方シフト（リセッティング）が認められた（図4C）．

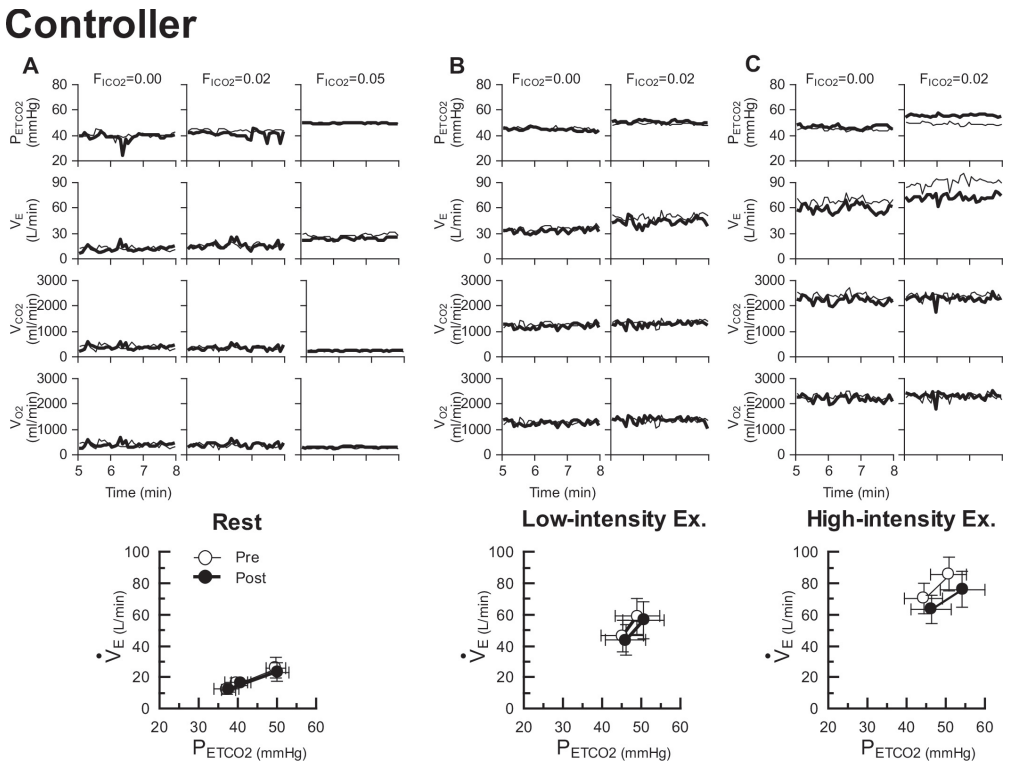

図　４　高強度インターバルトレーニング前後での，安静時（A），低強度運動時（B）及び高強度運動時（C）におけるCO_2（F_{ICO2} = 0%，2%，5%）吸入時の換気諸量時系列データ及びコントローラ（制御部）特性（P_{ETCO2} → V_E関係）の比較

表２　高強度インターバルトレーニング前後における安静及び運動時の呼吸化学調節フィードバックシステムの制御機能及びコントローラー（制御部）及びプラント（制御対象部）特性の比較

	Pre-training (n=7)			Post-training (n=7)		
	Rest	Exercise		Rest	Exercise	
		Low	High		Low	High
Controller						
S ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$)	1.7 ± 1.0	3.6 ± 1.5	2.6 ± 1.6	1.6 ± 1.0	2.7 ± 0.9	1.4 ± 0.5
B (mmHg)	26.5 ± 9.5	30.2 ± 7.9	6.5 ± 23.1	26.5 ± 9.7	29.0 ± 8.3	-1.6 ± 11 *
Plant						
A ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg$)	238 ± 85	1522 ± 385	2548 ± 418	308 ± 35	1923 ± 761	2922 ± 555 *
C (mmHg)	15.6 ± 8.5	9.8 ± 5.6	7.2 ± 4.1	12.6 ± 2.5	2.7 ± 10.1	0.7 ± 5.9 *
G_P ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg$)	1.7 ± 1.2	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.2	2.0 ± 0.5	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.2
Total loop Gain	3.3 ± 3.4	2.8 ± 1.1	1.4 ± 1.0	3.4 ± 2.1	2.8 ± 1.1	1.0 ± 0.3

Values are means ± SD *P<0.05 Pre-training vs. Post training
Central controller, $V_E = S \cdot (P_{ETCO2} - B)$; Peripheral Plant, $P_{ETCO2} = A / V_E + C$; G_P, Peripheral plant gain at operating point

図５は安静時（A），低強度運動時（B）及び高強度運動時（C）において２種類の換気コントロール（低換気，過換気）を行った際の呼吸循環諸量のタイムコースデータと各条件下で求めたプラント（制御対象部）特性曲線（$P_{ETCO2} \rightarrow V_E$関係）を，それぞれHIIT前後で比較した結果である．HIITによってプラント特性のA値はトレーニング前と比較して高強度運動時においてのみ有意に

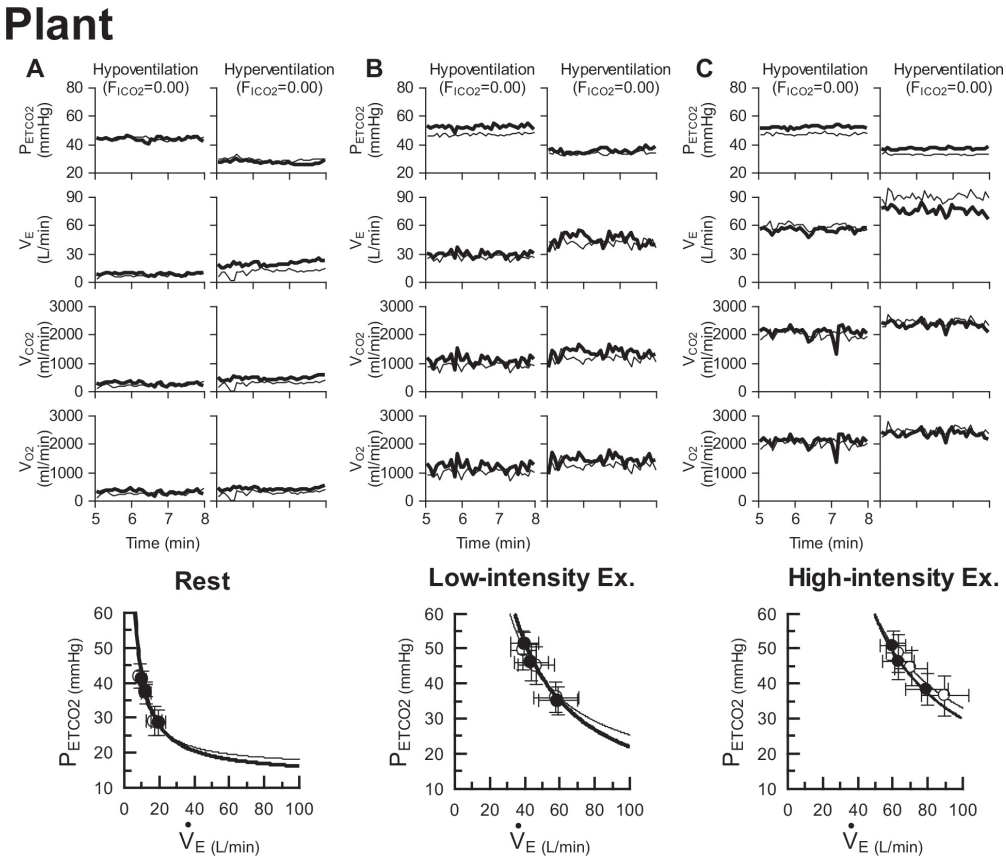

図５　高強度インターバルトレーニング前後での，安静時（A），低強度運動時（B）及び高強度運動時（C）における低換気及び過換気時の換気諸量時系列データ及びプラント（制御対象部）特性（$P_{ETCO2} \rightarrow V_E$関係）の比較

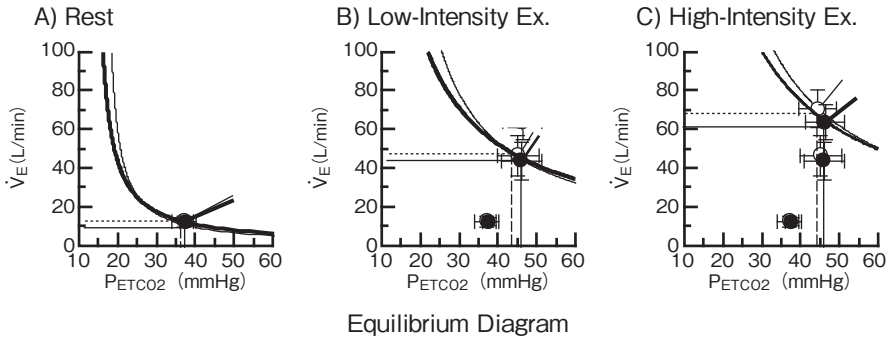

図6　高強度インターバルトレーニング前後での，
平衡線図解析法を用いた呼吸化学調節フィードバック系の換気決定機構の定量評価

増加し，呼吸平衡線図上のx軸（$PaCO_2$）漸近線として表されるC値もまた有意に減少した（**表2**，**図5C**）．

図6は，安静時（A），低強度運動時（B）及び高強度運動時（C）における両システムの定量特性を平衡線図上に記述し，その交点である呼吸動作点を解析的に評価した結果を示した．HIIT前と比較して，HIIT後の両サブシステムの交点（動作点）の下方へのシフト（換気抑制反応）が高強度運動時においてのみ認められ，この動作点の下方シフトが生じる主たるメカニズムは中枢コントローラ（制御部）特性の適応変化によるものであることが判明した（**図6C**）．

3. 考　察

我々は，若年健常者を対象に，これまでの先行研究のトレーニング頻度よりも極端に少ない，週に1回の高強度インターバルトレーニング（疲労困憊に至る全力運動を3回繰り返し行う）を実施した結果，トレーニング後の最大酸素摂取量の向上や高強度運動時の換気抑制効果及び，左心室心筋重量及び左室後壁厚の増加が認められた．これは，同トレーニングプロトコールを用いた我々の先行研究とほぼ一致する結果であった[9,10,19]．

さらに本研究はシステム生理学的研究手法を駆使して，呼吸化学調節系のフィードバック制御機能すなわち，安静時と運動時の開ループ状態におけるコントローラ（制御部）とプラント（制御対象部）の両サブシステム特性を定量化し，呼吸平衡図を構築することで，呼吸化学調節系の長期トレーニングによる適応メカニズムの解明にも取り組んだ．その結果，高強度インターバルトレーニングは，両サブシステム機能特性を高強度運動時においてのみ特異的に変化させること，トレーニング後の運動時換気亢進反応の抑制は中枢コントローラシステムのリセッティング機構の適応変化が，その主たるメカニズムであることが明らかとなった．

我々はすでに，同法を用いた横断的研究において同様の知見を得ており，アスリート（サイクリスト）に見られる運動時の換気抑制反応は，長期トレーニングに伴う中枢コントローラシステム（制御部）の適応変化が主たるメカニズムであることを報告している[16,17]．今回，初めて得られた縦断的研究の知見は，アスリートにおけるコントローラシステムの適応変化が，遺伝的な背景によるものではなく，運動トレーニングによってもたらされる短長期的な生理学的適応変化であるという仮説を支持する結果であった．

運動時の換気亢進反応（呼吸動作点の変化）には神経性及び代謝性，体液性因子がいずれも関わっていることが報告されている[11]．長期運動トレーニングは代謝産物である運動時の乳酸やノルエピネフリン濃度を減少させることは広く知ら

れている事実である[3, 4, 20]．本研究のHIIT後においても，先行研究と同様，最大酸素摂取量は増加し，高強度運動中の血中乳酸値は有意に低下したことから先行研究と同様のトレーニング効果が得られたものと考えられる．一方，本研究において新たに観察された中枢コントローラのトレーニング適応機構を説明する神経性因子としては，筋機械受容器や代謝受容器などの末梢効果器系からの神経性入力のトレーニングによる変化[13]やセントラルコマンドなどの中枢ドライブの適応変化[7, 12, 21]が考えられ，今後さらにHIITによって短長期運動適応変化が生じるメカニズムの探求が必要と考えられる．

一方，Wasserman et. al.[20]やCasaburi et. al.[3, 4]らをはじめ過去の多くの研究者が，持久性運動トレーニング後に観察される運動中の換気応答（呼吸動作点）の低下は，有酸素性代謝の機能亢進に伴って血中乳酸濃度が低下する要因や脂質代謝が亢進する要因などによってCO_2排出量が減少する代謝の変化に起因するという説を提唱し，広く支持されている．事実，本研究において観察されたプラント（制御対象部）の機能特性の変化（y軸漸近線のシフト（C値の減少））は，それを一部反映していると考えられるが，それ以外にも，運動による有効肺胞換気の増加（VD /VTの減少）や，気道抵抗減少に伴う呼吸筋自体の仕事量減少などもトレーニング後のプラント特性の機能的変化に関係していると考えられる．本研究では短時間，低頻度の高強度インターバルトレーニングを用いた検討であったため，今後，トレーニングの頻度や運動時間を延長した持久性トレーニングとの比較を行うことで，両サブシステム特性の適応変化の違いを検証できるかもしれない．今後，スポーツ種目特性に応じた運動能力向上を目的とする効率的なトレーニング法の開発や，一般人の健康増進，呼吸循環器疾患患者に対する安全かつ効果的な運動療法の最適条件「強度・時間・頻度」を探索する上でも，さらなる検討が必要と考えられる．

4. 結　論

週一回の高強度インターバルトレーニングは最大酸素摂取量の向上や左心室心筋重量及び左室後壁厚の増加をもたらすだけでなく，高強度運動時における呼吸化学調節系の機能特性を特異的に変化させる．また中枢コントローラ（制御部）特性の機能的変化が，高強度運動時の換気抑制の主たるメカニズムとして動作していることが判明した．

謝　辞

本研究に対し，助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます．また，新たに本研究の共同研究者として参画していただいた大阪産業大学スポーツ健康学部の澤井亨氏，及び本実験に参加頂きました被験者の方々に心より御礼申し上げます．

文　献

1）Beaver W.L., Wasserman K., Whipp B.J., A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange., *J. Appl. Physiol.*, 60:2020-7（1986）
2）Berger A.J., Mitchell R.A., Severinghaus J.W., Regulation of respiration（third of three parts）. *N. Engl. J. Med.*, 297:194-201（1977）
3）Casaburi R., Storer T.W., Ben-Dov I., Wasserman K., Effect of endurance training on possible determinants of V_{O2} during heavy exercise., *J. Appl. Physiol.*, 62:199-207（1987）
4）Casaburi R., Storer T.W., Wasserman K., Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training., *J. Appl. Physiol.*, 63 1533-8（1987）
5）Cunningham D.J.C., Robbins P.A., Wolff C.B.: In: Handbook of Physiology, Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO_2 and O_2 and in arterial pH. Bethesda, MD; *Am. Physiol. Soc.*, pp 476-528（1986）
6）Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M.,

Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings., *Am. J. Cardiol.,* 57:450–458（1986）

7）Eldridge F.L., Millhorn D.E., Waldrop T.G.: Exercise hypepnea and locomotion : activation from the hypothalamus, *Science.,* 211; 844-846（1981）

8）Folgering H., Studying the control of breathing in man. Eur Respir J 1:651-660（1988）

9）Ito G., Nakahara H., Miyamoto T., Cardiorespiratory adaptation induced by low-frequency sever-intensity interval training. *Life Engineering,* 18:135-140（2018）

10）Ito G., Nakahara H., Miyamoto T., Effects of weekly interval training at different intensity on dynamic cardiorespiratory responses., *JSMBE Proc.,* 58, 570-571（2020）

11）Kao F.F., An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques. In : Regulation of Human Respiration, Ed by Cunningham DJC Lyoyd BB, Blackwell, *Oxford*, pp. 461-502（1963）

12）Krogh A., Lindhard J., The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work., *J. Physiol.*（*London*）, 47; 112-11136（1913）

13）McCloskey D.I., Mitchell J.H., Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle., *J. Physiol.,* 224, 173-186（1972）

14）Milhorn H.T., Jr. In.,: The application of control theory to physiological systems. Saunders, Philadelphia, pp 148-157（1966）

15）Miyamoto T., Inagaki M., Takaki H., Kawada T., Yanagiya Y., Sugimachi M., Sunagawa K., Integrated characterization of chemoreflex system controlling ventilation in human using an equilibrium diagram.Eur J Appl Physiol 93:340-346（2004）

16）宮本忠吉，山元健太，神谷厚範，高木洋，杉町勝．持久性トレーニングによる運動時換気応答の抑制には中枢性（脳）の適応メカニズムがどの程度関与するのか？．『デサントスポーツ科学』，28，pp127-135（2007）

17）Miyamoto T., Inagaki M., Takaki H., Kawada T., Shishido T., Kamiya A., Sugimachi M., Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes., *Eur. J. Appl. Physiol.,* 112:237-251（2012）

18）Miyamoto T., System physiology of respiratory control in man., *J. Phys. Fitness Sports Med.,* 5:329-337（2016）

19）Nakahara H., Ueda S., Miyamoto T., Low-Frequency severe-intensity interval training improves cardiorespiratory functions., *Med. Sci. Sports Exerc.,* 47:789-798（2014）

20）Wasserman K., Whipp B.J., Casaburi R. : In: Handbook of Physiology, The Respiratory System. Control of Breathing. Bethesda, MD; *Am. Physiol. Soc.*, pp 595-620（1986）

21）Wood H.E., Fatemian M., Robbins P.A., A Learned component of the ventilatory response to exercise in man., *J. Physiol.*, 555:967-974（2003）