

# インターバル運動が脳内皮機能に及ぼす影響： 一定強度の運動との比較

東 洋 大 学      小 河 繁 彦  
(共同研究者) オークランド大学      James Fisher

## Effect of Muscle-Pump Activation on CBF Regulation during Exercise : Comparison with Continuous Exercise

by

Shigehiko Ogoh  
*Toyo University*  
James Fisher  
*University of Auckland*

### ABSTRACT

Interval exercise has been evaluated as more effective than continuous exercise in improving cardiovascular function in individuals with cardiovascular disease. Previous research has confirmed that interval exercise leads to increased vascular shear stress related to endothelial function compared to continuous exercise. However, it is unclear whether interval exercise truly improves cerebral endothelial function and reduces the risk of cerebrovascular disease. This study aimed to investigate whether interval exercise do not only increase cerebral vascular shear rate (SR) but also improves cerebral endothelial function compared to continuous exercise. Seven healthy men (mean age  $21 \pm 0.6$  years) participated in the experiment, performing 32 minutes of interval cycling exercise and an equal amount of continuous exercise using a semi-recumbent exercise bike. Cerebral endothelial function (cFMD) was measured and

evaluated before exercise (pre), 15 minutes after exercise, and 40 minutes after exercise. cFMD was assessed by ultrasound, calculating the maximum dilation rate ( $\Delta\%$ ) of the internal carotid artery diameter in response to a 30-second hypercapnic exposure with a partial pressure of carbon dioxide increase of approximately 9 mmHg from baseline. The results showed that cFMD did not change from baseline after both interval and continuous exercise trials, with no significant differences observed between conditions (15 minutes post-exercise,  $7.47 \pm 4.92\%$  vs.  $5.66 \pm 4.21\%$ ; 40 minutes post-exercise,  $5.91 \pm 4.01\%$  vs.  $6.16 \pm 2.26\%$ ;  $p = 0.442$ ). This study did not find evidence for the beneficial effects of interval exercise on cerebral endothelial function.

#### キーワード

インターバルトレーニング, シェアストレス, 内皮機能, 頸動脈血管

#### Keyword

Interval Training, Shear Stress, Endothelial Function, Carotid Artery

## 要 旨

インターバル運動は、心血管疾患に罹患した個人の心血管機能の改善を達成するために継続運動よりも有効性が高いことが評価されている。先行研究では、インターバル運動による内皮機能に関連する血管シェアストレスが継続運動よりも増加することが確認された。しかし、継続運動と比較して、インターバル運動が脳内皮機能を改善し、脳血管疾患のリスクを低下させるかどうかは明らかでない。そこで、本研究ではインターバル運動が脳血管シェアレイト (SR) の増加だけでなく、脳血管内皮機能が継続運動と比較してより改善するかどうかを確認することを目的として実験を行った。7名の健康な男性 (平均年齢  $21 \pm 0.6$  歳) が実験に参加し、セミリカンビントエクササイズバイクで32分間のインターバル運動及び同じ作業量の継続運動を行った。脳内皮機能 (cFMD) は、運動前 (事前)、運動後15分および運動後40分に測定・評価した。cFMDは、二酸化炭素分圧が約9mmHg上昇した30秒間の高炭酸性暴露に対

する内頸動脈血管径の最大拡張率 (基準値からの  $\Delta\%$ ) を超音波法により算出して評価した。結果として、インターバル運動および継続運動の試行後にcFMDは基準値から変化せず、条件間に有意な差異は観察されなかった (運動後15分,  $7.47 \pm 4.92\%$  vs  $5.66 \pm 4.21\%$ ; 運動後40分,  $5.91 \pm 4.01\%$  vs  $6.16 \pm 2.26\%$ ;  $p=0.442$ )。これらの結果から、インターバル運動の脳内皮機能に対する有用性は認められなかった。

## 緒 言

身体活動の増加により、心血管疾患<sup>1)</sup> および脳血管疾患<sup>2)</sup> リスクを低減させることは明らかである。近年、特に運動のなかでも高強度インターバル運動が、死亡率の強力な予測因子である心肺機能<sup>3, 4)</sup> や循環器疾患者の心臓循環機能を改善するのに持続的な一定負荷運動よりも効果的であることが報告されている<sup>4-7)</sup>。そのため、有酸素運動に加えて、高強度インターバル運動も循環器疾患発症リスクを低減させる運動として推奨されている<sup>8, 9)</sup>。実際、脳損傷などの脳関連疾患を持つ患

者においては、既に有酸素インターバル運動プロトコルをリハビリテーションに使用している<sup>10)</sup>。しかしながら、この推奨の生理学的根拠は、特に脳に関してはまだ十分に確立されていない。運動による循環器疾患発症リスクの減少は、主に改善された全身の血管内皮機能に関連していることが示唆されている<sup>11)</sup>。実際、先行研究では、有酸素インターバルトレーニングは、メタボリックシンドロームの人において全身血管内皮機能を向上させるため、継続的な中等度の運動よりも優れているとされている<sup>4)</sup>。血管内皮機能は、血流によるずり応力（シアレイト，SR）により調節される<sup>12,13)</sup>。血流パターンに関連する血液速度SRは、血管内皮機能に寄与するため、運動様式の関数として独立して変更できる<sup>14)</sup>。最近の研究において、有酸素インターバル運動は等価の仕事量の有酸素性の継続運動と比較して、全身血管<sup>15)</sup>や脳血管<sup>14)</sup>のSRのパターンを変化させることが報告されている。

全身血管系では、運動負荷に関係なく、急性の脚運動により前腕動脈の逆行性SRが増加し、逆行性SRの増加が全SRを増加させる。一方、脳血管系では逆行性血流は観察されないため、運動によるSRの変化は脳では特異的である可能性がある。全身血管系では、継続運動中の順行性SRの増加は、インターバル運動中よりも大きい。逆行性SRの全SR比率（すなわち、振動性シアレイト指数）はインターバル運動中の方が高い<sup>15)</sup>。これは、逆行性SRの影響が平均SRに対してインターバル運動中の方がより高いことを示している。逆行性SRは血管内皮機能に有害であり、実際インターバル運動においては、全SRの増加にもかかわらず全身の血管内皮機能は継続運動よりも改善しなかった<sup>15)</sup>。一方、脳血管系では逆行性血流は観察されないため、運動によるSRの変化は脳では他の血管と比較して異なる可能性がある。実際、脳血管系では、特にインターバル運動

中に継続運動と比較して大きなSRの増加が観察され、インターバル運動の平均SRへの影響が継続運動よりも大きいと報告されている<sup>14)</sup>。これらの結果から、全身の血管と異なりインターバル運動が脳血管疾患のリスクを減少させる可能性があることが示唆される。脳血管の改善は、全身血管の改善と比較して主に脳循環によって引き起こされるが、インターバル運動の脳血管内皮機能に及ぼす影響を調査した研究は見られない。

インターバル低酸素刺激において、脳血管でのSR増加が大きいと脳血管内皮機能が改善することが報告されている<sup>16)</sup>。またインターバル運動で同様にSR増加が大きくなることから<sup>14)</sup>、脳血管内皮機能は、末梢の血管内皮機能と異なりインターバル運動で改善する可能性が高い。Carterら<sup>17)</sup>は、内頸動脈（ICA）の高炭酸血誘発性血管拡張が、脳血流速度の増加に伴って起こることを示し、脳血管内皮機能の指標となることを報告している。そこで、本研究では、この方法を用いてインターバル運動後の脳血管内皮機能を同定する。等価の仕事量の継続運動後の値を比較検討して、インターバル運動の脳血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにした。

## 1. 研究方法

### 1. 1 倫理

本研究の手順はヘルシンキ宣言の基準に準拠しており、東洋大学の人間審査委員会（TU2023-040）によって承認された。実験前、各被検者は十分な説明の後、同意書に署名した。また被検者は、研究に関わる技術と手順に慣れるために研究室を訪れ、すべての測定を経験した。

### 1. 2 被検者

本研究には7名の健康な成人男性が参加した（年齢： $21.4 \pm 0.5$  歳，身長： $171 \pm 3$  cm，体重： $62.1 \pm 7.6$  kg，平均 $\pm$ 標準偏差[SD]）。被検者は

心血管疾患や肺疾患がなく、処方箋または市販薬、抗酸化ビタミンを含む食品サプリメントを使用していないことを確認している。また、被検者は定期的に持久力トレーニングを行っていないものとした（週に5時間以下）。研究室を訪れる際には、被検者には実験当日の12時間前までカフェイン飲料の摂取を控え、24時間前まで激しい運動とアルコールの摂取を抑えるように依頼した。さらに、実験は低脂肪/高タンパク質の食事を摂った後、少なくとも3時間経過後に行った。

### 1. 3 実験手順

各被検者は、次の2つの運動様式（継続運動、Cont-Ex; インターバル運動、Interval-Ex）のいずれかを無作為に行った。2つの異なる運動様式は、同等の仕事量（1セッションあたり153.6 kJ）とした。被験者は、エアロバイク（Aerobike 75XL III, Combi）を使用して、半リカンベント姿勢でペダルを漕ぎ、一方両腕は横に伸ばして検査テーブル上に置いた。サイクリングの回転数は運動中に常にチェックされた。両サイクリング運動は15分

の休息と40ワット（W）の標準化されたウォームアップ後に行われた。各試行間には、完全な血液動態の回復のために30分の間隔を設けた。Cont-Exにおいて被検者は80 Wで32分間連続してサイクリング運動を行った（ $80 \text{ W} \times 32 \text{ min} \times 60 \text{ s} = 153.6 \text{ kJ}$ ）。Interval-Exでは、被検者は8つのインターバルサイクリング運動を行った（各サイクルは60 Wで2分間、100 Wで2分間を8セットおこなった〔 $(60 \text{ W} \times 2 \text{ min} + 100 \text{ W} \times 2 \text{ min}) \times 8 \text{ セット} \times 60 \text{ s} = 153.6 \text{ kJ}$ 〕）。Interval-ExはCont-Exと同等の仕事量であった（図1）。

### 1. 4 測定項目

すべての研究は一定の温度（23℃～24℃）の静かな環境で行われた。被検者は、心拍数（HR）を測定するためにリードII心電図（ベッドサイドモニター、BMS-3400; 日本光電）で計器を装着した。動脈血圧（BP）は、左手の中指から指の光電プレソリスモグラフィ（Finapres Medical Systems）を介して連続的にモニタリングし、平均動脈圧（MAP）を決定した。呼気末二酸化炭素

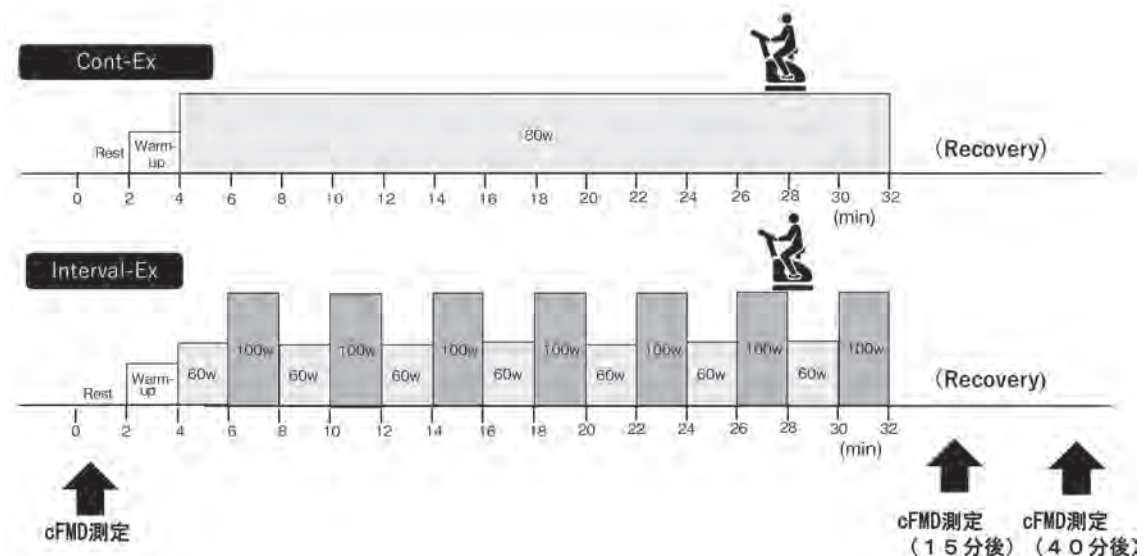


図1 実験プロトコル  
(Cont-ExとInterval-Ex)

分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) は、空気漏れのないマスクから採取され、ガス分析器 (AE-310S; Minato Medical Science Co.) を使用して測定した。

### 1. 5 脳血管内皮機能の測定 (c FMD)

内頸動脈 (ICA) の血管径と平均血流速度 ( $V_{mean}$ ) は、13-MHz線型トランスデューサーを備えたデュプレックス超音波検査機 (Vivid-i; GE Healthcare) を使用して測定した (図2)。測定プローブの配置は、測定前後で同じ場所が使用されていることを確認するために、マーカーを使用して首の皮膚にマークした。ICAは頸動脈分岐部の1.0 cm以上で画像化した。縦断画像 (B モード) と速度信号 (PW モード、インソネーション角度  $<60^\circ$ ) を連続的かつ同時に測定し、キャプチャボックスを使用してサンプリング数30Hzでコンピュータに保存した。高 $CO_2$ 刺激中のピーク ICA 直径の変化率によって、ICAでのSRによる拡張率を算出した<sup>17)</sup>。2分間のベースライン期間に続いて3分間の高 $CO_2$ 刺激で構成されるトライアルを実施した。高 $CO_2$ 刺激は、低抵抗の2方向

バルブ付きのガスマスクに取り付けられた高濃度  $CO_2$  ガス (目標終末二酸化炭素分圧  $<P_{ET}CO_2>$ ; 個々のベースライン値から+10 mmHg) を吸入することで行った (流量計付きのAE-310S; Minato Medical Science Co.)。アタッチメント (250 ml のガスブレンダー; Arco system) を使用して純粋な  $CO_2$  を注入することで、すべての被験者が室内空気と  $CO_2$  の混合気体を呼吸することを確認した。測定中、被験者には安静時の呼吸数をメトロノームでコントロールするよう指示した。脳血管内皮機能 (cFMD) は、運動前 (Pre)、運動後15分 (Post-15)、および運動後40分 (Post-40) に測定した (図2)。

### 1. 6 データ解析

シェアレイト (SR) による拡張は、以前の研究<sup>17-19)</sup> に従って解析した。ICAの直径と血流速度 ( $V_{mean}$ ) は、カスタム設計のエッジ検出および追跡ソフトウェア (バージョン2.0.1, 番号 S-13037; 竹井機器工業) を使用してサンプル数 30 Hzで解析した。生データ、欠損データ、異常データ (例: 飲み込みなど) は、線形補間を使用

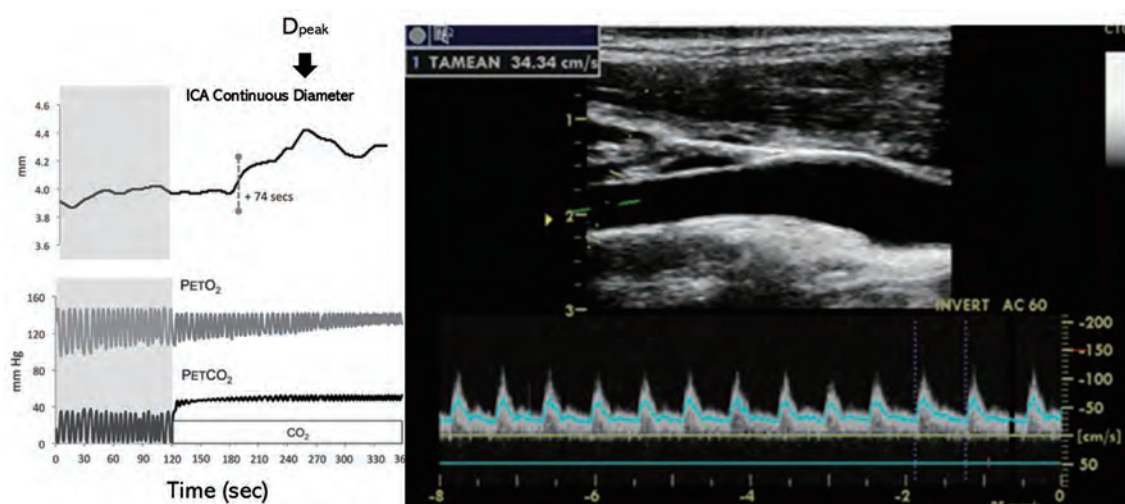


図2 ドップラー法による頸動脈血管径及び血流速度の測定

して調整した。その後、すべてのデータを1Hzに補間し、カスタムソフトウェア (Pythonバージョン3.6.1; Pythonソフトウェア財団, ウィルミントン, DE) を使用して2段階のフィルタリングプロセス (中央値フィルタとSavitzky-Golay有限インパルス応答平滑化フィルタ) を使用してフィルタリングした。D<sub>base</sub> (血管径ベース), D<sub>peak</sub> (血管径ピーク), SR<sub>base</sub> (シェアレートベース), およびSR<sub>peak</sub> (シェアレートピーク) は、カスタムソフトウェア (Python) によって自動的に検出または計算を行った。SRによる拡張比率は、ピークとベースラインの直径 (それぞれD<sub>peak</sub>およびD<sub>base</sub>) を使用して以下の式で算出した:  $[(D_{peak} - D_{base}) / D_{base} \times 100]$ 。SRは、 $4 \times V_{mean} / \text{直径}$  で算出した。SRの相対変化 (%) は、ピークとベースラインのSR (それぞれSR<sub>peak</sub>およびSR<sub>base</sub>) を使用して以下の式から算出した:  $[(SR_{peak} - SR_{base}) / SR_{base} \times 100]$ 。D<sub>base</sub>とSR<sub>base</sub>は、ベースライン中に測定された中央値として定義され、D<sub>peak</sub>とSR<sub>peak</sub>は、高CO<sub>2</sub>負荷開始からD<sub>peak</sub>までのピーク値を示す。SR曲線下面積 (SRAUC) は、高CO<sub>2</sub>負荷開始からD<sub>peak</sub>までの面積であり、個々のSR<sub>base</sub>を減算したもので、台形法を使用して次のように計算される:  $\sum [1/2 (x_{i+1} - x_i) (y_{i+1} - y_i) + (x_{i+1} - x_i) (y_i - z)]$ , ここでxは時間, yはSR, zはSR<sub>base</sub>。正規化されたSRによる拡張は、SRによる拡張をSRAUCで除したもので、SRによる拡張の変化 ( $\Delta$ ) は、事後値と事前値の差として計算した。

## 1. 7 統計解析

すべての統計処理は、統計解析ソフトSPSS

(SPSS Statistics 25; IBM社製, 東京, 日本) を用い、データは平均値±標準偏差として表した。各条件間の比較は、反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA, コンディション×運動モード) により解析を行った。ANOVAにより主効果が認められた場合は、Bonferroni検定により多重比較検定を行った。有意水準は、5%未満とした。

## 2. 研究結果

各条件における心拍数 (HR), 平均血圧 (MAP) 及び呼気終末二酸化炭素 (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) を表1に示す。各運動により、HR, MAP及びP<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>は増加するが運動様式の違いによる差異は認められなかった (HR, P = 0.762; MAP, P = 0.203; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, P = 0.814)。一方、運動前後のSRは、運動後に有意に低下しており (P < 0.001), さらにその低下は運動45分後でさらに低下した。また連続運動と比較して、インターバル運動でその低下が高値を示した (P = 0.013)。脳血管内皮機能であるcFMDの値は、運動による影響を受けなかった (P = 0.549)。さらに、運動の様式の違いによりその差異はみとめられなかった (P = 0.391)。

## 3. 考 察

先行研究において、インターバル運動では、継続運動と比較して運動中のSRが高いことが報告された。しかしながら、本研究では、仮説と異なり脳血管内皮機能を示す脳FMDの値は運動により変化しなかった。さらに運動の様式の違いによる差異も観察されなかった。重要な結果として、運動後のSRが低下しておりまたインターバル運動後でよりその変化は顕著であった。インターバ

表1 安静時と各運動 (継続運動, Cont-Ex, とインターバル運動, Interval-Ex) 時の心拍数, 平均血圧及び呼気終末二酸化炭素分圧

|                                 |         | Cont-Ex    |             | Interval-Ex |             | Condition | Ex mode | interaction |
|---------------------------------|---------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|---------|-------------|
|                                 |         | baseline   | Ex          | baseline    | Ex          |           |         |             |
| HR                              | (bpm)   | 74 ± 15    | 138 ± 16    | 80 ± 8      | 137 ± 21    | <0.001    | 0.762   | 0.347       |
| MAP                             | (mmHg)  | 915. ± 7.4 | 101.2 ± 9.9 | 86.0 ± 10.3 | 95.1 ± 12.6 | 0.015     | 0.203   | 0.961       |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> | (mmlfg) | 41.5 ± 3.1 | 46.5 ± 4.1  | 41.4 ± 2.7  | 47.2 ± 3.8  | <0.001    | 0.814   | 0.523       |

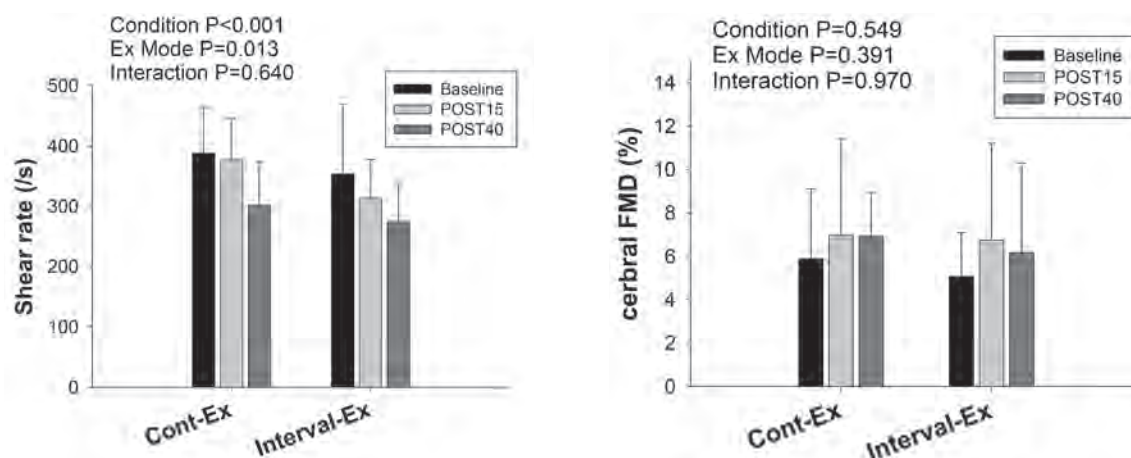


図3 運動前, 運動後10分, 40分のシェアレート(SR)及び脳FMD(cFMD)

ル運動によりSRは高まるが運動後の低下が大きいことが脳FMDに影響しなかった可能性が考えられ, 一方, 運動が脳血管に与える影響を完全に明らかにするには, さらなる調査が必要である。

我々の先行研究<sup>14)</sup>では, 運動強度の微細な変化が脳のSR (ICA SR)を増加させることを示し, さらにこれらの脳血管の応答は全身の血管とは異なった。実際, Lyallら<sup>15)</sup>は異なる運動プロトコル中に上腕動脈で血管SRを測定し, 脳血管とは対照的に継続運動とインターバル運動の間で順行性SRの増加が同等である一方, 平均SRは異なることを報告した。急性および慢性的なSRの増加は, 内皮性一酸化窒素 (NO) の合成と放出の増加と関連しており<sup>20, 21)</sup>, NOは脳血管における神経保護作用を果たす<sup>8)</sup>。我々の先行研究<sup>14)</sup>の結果から, インターバル運動が全身の血管よりも脳血管でより神経保護的である可能性が示唆された。一方, 全身の血管での運動誘発性血流調節 (FMD)の増加は, 運動プロトコル間で差異はみられなかった<sup>15)</sup>。全身の血管では, インターバル運動が逆行性SRを増加させたことが注目される。全身血管では, 有酸素運動とレジスタンス運動の両方が一般的にNO経路の活性化<sup>22)</sup>および血管内皮機能の障害<sup>22, 23)</sup>に寄与する逆行性血流を増加

させることが示されている。

しかし, 脳血管では逆行性SRが起こらないと考えられている<sup>24)</sup>。実際, この研究では, インターバル運動中の高い作業量でもICA血流の逆流は見られず, さらに, 脳の血流が回復期や低い作業量に移行してもICA SRが急激に低下しなかった。さらに, 脳血管には脳自己調節や脳二酸化炭素反応など, 特有の血流調節メカニズムがあることがよく知られている<sup>25-27)</sup>。脳血管と全身血管は解剖学的には異なるが, 機能的に統合された血管床がさまざまな流れのプロファイルにさらされることを強調するこの異なる血液動態特性は, 脳血管と全身血管の間の異なるSRの決定にも寄与する可能性がある。

我々の先行研究<sup>14)</sup>において, インターバル運動でより運動中のSRが継続運動と比較して高まること, さらに末梢動脈での所見を考慮すると, インターバル運動によるSRの増加は, 健康な成人男性の脳循環で全身循環よりも顕著であり, インターバル運動は, 継続運動と比較して脳動脈を刺激するためにより効果的な運動であることが考えられる。しかしながら, 本研究の結果は, 仮説と異なりインターバル運動の脳血管内皮機能におぼす影響についての有意性は観察されなかった。

この原因については明らかでないが、インターバル運動でより顕著にSRの低下が見られ、このことから、運動後のSRの低下が脳血管内皮機能に影響している可能性が考えられる。また逆にSRの低下が大きいかかわらず、脳血管内皮機能が継続運動と差異が無かったことから、運動中のSRの増加が影響しているかもしれない。インターバル運動の生理学的な有用性について明らかにする為にはさらなる研究が必要である。これらの研究は運動によりその優れた神経保護効果の基本的な統合刺激を証明する可能性がある。したがって、今後のさらなる関連所見は、脳循環の動脈硬化を改善する運動療法プログラムの構築に重要な情報を提供すると考える。

#### 4. まとめ

インターバル運動による脳血管内皮機能に及ぼす有意な影響は観察されなかった。しかしながら、運動様式や強度等がSRの差異に影響を及ぼす。運動の適切な有用性を明らかにするためにこれらの生理的影響を理解することが重要でありさらなる研究が必要である。

#### 謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究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。

#### 文 献

- 1) Booth F.W., Lees S.J., Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases., *Physiol. Genomics.*, **28** (2) : 146-57 (2007)
- 2) Fletcher G.F., Exercise in the prevention of stroke., *Health Rep.*, **6** (1) : 106-10 (1994)
- 3) Jung W.S., Hwang H., Kim J., Park H.Y., Lim K., Effect of interval exercise versus continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption during energy-homogenized exercise on a cycle ergometer., *J. Exerc. Nutrition. Biochem.*, **23** (2) : 45-50 (2019)
- 4) Tjonna A.E., Lee S.J., Rognmo O., Stolen T.O., Bye A., Haram P.M. et al., Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study., *Circulation*, **118** (4) : 346-54 (2008)
- 5) Francois M.E., Durrer C., Pistawka K.J., Halperin F.A., Little J.P., Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **311** (5) : H1258-H1267 (2016)
- 6) Karstoft K., Christensen C.S., Pedersen B.K., Solomon T.P., The acute effects of interval- Vs continuous-walking exercise on glycemic control in subjects with type 2 diabetes: a crossover, controlled study., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **99** (9) : 3334-42 (2014)
- 7) Mitranun W., Deerochanawong C., Tanaka H., Suksom D., Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients., *Scand. J. Med. Sci. Sports*, **24** (2) : e69-76 (2014)
- 8) Calverley T.A., Ogoh S., Marley C.J., Steggall M., Marchi N., Brassard P. et al., HIITing the brain with exercise: mechanisms, consequences and practical recommendations., *J. Physiol.*, **598** (13) : 2513-2530 (2020)
- 9) Lucas S.J., Cotter J.D., Brassard P., Bailey D.M., High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **35** (6) : 902-11 (2015)
- 10) Boyne P., Dunning K., Carl D., Gerson M., Khoury J., Kissela B., High-intensity interval training in stroke rehabilitation., *Top Stroke Rehabil.*, **20** (4) : 317-30 (2013)
- 11) Joyner M.J., Green D.J., Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J. Physiol.*, **587** (Pt 23) : 5551-8 (2009)
- 12) Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H., Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **49** (25) : 2379-93 (2007)
- 13) Davies P.F., Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology., *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **6** (1) : 16-26 (2009)

- 14) Ogoh S., Washio T., Suzuki K., Iemitsu M., Hashimoto T., Iwamoto E. et al., Greater increase in internal carotid artery shear rate during aerobic interval compared to continuous exercise in healthy adult men., *Physiol. Rep.*, **9** (2) : e14705 (2021)
- 15) Lyall G.K., Davies M.J., Ferguson C., Porter K.E., Birch K.M., In-exercise vascular shear rate during acute continuous and interval exercise: impact on endothelial function and miR-21., *J. Appl. Physiol.* (1985), **127** (6) : 1754-1762 (2019)
- 16) Iwamoto E., Hanson B.E., Bock J.M., Casey D.P., Intermittent hypoxia enhances shear-mediated dilation of the internal carotid artery in young adults., *J. Appl. Physiol.* (1985), (2020)
- 17) Carter H.H., Atkinson C.L., Heinonen I.H., Haynes A., Robey E., Smith K.J. et al., Evidence for Shear Stress-Mediated Dilation of the Internal Carotid Artery in Humans., *Hypertension*, **68** (5) : 1217-1224 (2016)
- 18) Hoiland R.L., Smith K.J., Carter H.H., Lewis N.C.S., Tymko M.M., Wildfong K.W. et al., Shear-mediated dilation of the internal carotid artery occurs independent of hypercapnia., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **313** (1) : H24-H31 (2017)
- 19) Smith K.J., Hoiland R.L., Grove R., McKirdy H., Naylor L., Ainslie P.N. et al., Matched increases in cerebral artery shear stress, irrespective of stimulus, induce similar changes in extra-cranial arterial diameter in humans., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **39** (5) : 849-858 (2019)
- 20) Casey D.P., Ueda K., Wegman-Points L., Pierce G.L., Muscle contraction induced arterial shear stress increases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in humans., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **313** (4) : H854-H859 (2017)
- 21) Yan C., Huang A., Kaley G., Sun D., Chronic high blood flow potentiates shear stress-induced release of NO in arteries of aged rats., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **293** (5) : H3105-10 (2007)
- 22) Tinken T.M., Thijssen D.H., Hopkins N., Black M.A., Dawson E.A., Minson C.T. et al., Impact of shear rate modulation on vascular function in humans., *Hypertension*, **54** (2) : 278-85 (2009)
- 23) Thijssen D.H., Dawson E.A., Tinken T.M., Cable N.T., Green D.J., Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans., *Hypertension*, **53** (6) : 986-92 (2009)
- 24) Rodrigues J.C.L., Strelko G., Warnert E.A.H., Burchell A.E., Neumann S., Ratcliffe L.E.K. et al., Retrograde blood flow in the internal jugular veins of humans with hypertension may have implications for cerebral arterial blood flow., *Eur. Radiol.*, (2020)
- 25) Ogoh S., Autonomic control of cerebral circulation: exercise., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **40** (12) : 2046-54 (2008)
- 26) Ogoh S., Ainslie P.N., Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation., *J. Appl. Physiol.* (1985), **107** (5) : 1370-80 (2009)
- 27) Ogoh S., Ainslie P.N., Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts., *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **37** (3) : 123-9 (2009)