高地トレーニング合宿におけるトレーニング効果と 圧受容器反射機能の関係

柳田 亮^{*1}, 小川洋二郎^{*1}, 水落 文夫^{*2}, 鈴木 典^{*3},
高橋 正則^{*2}, 岩崎 賢一^{*1}

^{*1} 日本大学医学部社会医学系衛生学分野

^{*2} 日本大学文理学部

^{*3} 日本大学松戸歯学部

Relationship between Baroreflex Function and Training Effects on Altitude Training

Ryo YANAGIDA^{*1}, Yojiro OGAWA^{*1}, Fumio MIZUOCHI^{*2}, Tsukasa SUZUKI^{*3},
Masanori TAKAHASHI^{*2} and Kenichi IWASAKI^{*1}

^{*1}Division of Hygiene, Department of Social Medicine, Nihon University School of Medicine

^{*2}Nihon University College of Humanities and Sciences

^{*3}Nihon University School of Dentistry at Matsudo

Abstract Objective: Altitude training is frequently used for athletes requiring competitive endurance in an attempt to improve their sea-level performance. However, there has been no study in which the mechanisms by which spontaneous arterial-cardiac baroreflex function changes was examined in responders or nonresponders of altitude training. The purpose of this study was to clarify the different effects of altitude training on baroreflex function between responders and nonresponders.

Methods: Twelve university student cross-country skiers (6 men, 6 women; age, 19 ± 1 years) participated in the altitude training in a camp for 3 weeks, which was carried out in accordance with the method of Living High-Training Low. Baroreflex function was estimated by transfer function analysis before and after the training.

Results: The responders of the training were 3 men and 2 women, and the nonresponders were 3 men and 4 women. In the responders, the transfer function gain in the high-frequency range significantly increased after the training ($28.9 \rightarrow 46.5$ ms/mmHg $p=0.021$). On the other hand, no significant change in this index was observed in the nonresponders ($25.9 \rightarrow 21.2$ ms/mmHg $p=0.405$).

Conclusion: As indicated by the results of transfer function gain in the high-frequency range, the baroreflex function in the responders increased significantly after the altitude training, whereas no significant change was observed in the nonresponders.

Key words: altitude training (高地トレーニング),
spontaneous arterial-cardiac baroreflex function (動脈圧受容器心臓反射機能),
responder (反応例), nonresponder (非反応例), transfer function (伝達関数)

緒 言

受付 2012 年 1 月 17 日, 受理 2012 年 3 月 5 日
Reprint requests to: Kenichi IWASAKI
Division of Hygiene, Department of Social Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan
TEL: +81(3)3972-8111 ext2265, FAX: +81(3)3974-9131
E-mail: iwasaki.kenichi@nihon-u.ac.jp

「高地」とは、標高が高く気圧の低い低圧環境を意味している。低圧は大気圧の低下を伴う酸素分圧の減少を生じて、低酸素血症をもたらすことになる。例えば、標高 2,000 ~ 2,500 m では、約 0.7 ~ 0.8 気圧であり、平地で約 15 ~ 16% の低濃度酸素を吸入している状態に相当する。高地に滞在して行うトレーニング、いわゆる高地トレ

ニングの効果として、血液の酸素運搬能の向上があげられる。これは高地滞在による低酸素刺激により腎臓から分泌されるエリスロポエチン (erythropoietin) が、高地滞在の 2～3 日目に急増し、骨髓細胞を刺激して赤血球新生することで、ヘモグロビン (血色素 Hb) および赤血球量が増加することにより得られる効果と言われている (1)。実際に過去の高地トレーニングに関する研究において、Daniels ら (2) は高地トレーニング後に最大酸素摂取量が増加することを報告した。さらに Levine ら (3) は高地トレーニングにて血液量が増加することも報告している。

このような高地トレーニングの効果は持久系競技種目選手にとって重要であり、トレーニングの一環として定着している。また高地トレーニングは様々なプロトコルが開発されている (1)。そのプロトコルは主に、高地に滞在し一定の期間トレーニングを継続する Living High-Training High (高地滞在+高地トレーニング)、高地では滞在のみとしトレーニングは低地で行う Living High-Training Low (高地滞在+低地トレーニング)、滞在は低地でトレーニングは高地で行う Living Low-Training High (低地滞在+高地トレーニング) の 3 つに分類され、各々の利点や問題点が指摘されている (1)。

Levine ら (3) は 2,500 m で 4 週間滞在してトレーニングする Living High-Training High 群、2,500 m で 4 週間滞在し 1,200～1,400 m でトレーニングする Living High-Training Low 群、さらに低地に滞在しトレーニングする Living Low-Training Low 群の 3 群について比較検証した。この結果、トレーニング後の平地での最大酸素摂取量は Living High-Training High 群と Living High-Training Low 群で有意に増加した。しかし、一般的に Living High-Training High の方法では、平地と同様な強度のトレーニングが行えず、また身体のコンドিশョンが良好に保持できないケースもある (1)。一方で Living High-Training Low 群はトレーニング標高を 1,250 m 程度または競技が開催される標高に設定することで、トレーニング量の減少や運動強度の低下を解消し、低地に近似したコンディションでトレーニングを実践することができる。ただし、実際の競技やトレーニングキャンプでは競技会場の使用状況や宿泊先から競技会場・トレーニング場所への移動手段の制限等により、Living High-Training Low 条件が設定し難い環境もある。

また高地トレーニングを実施した場合でも、その効果には個人差がでる。Chapman ら (4) は Living High-Training Low 群を行った選手の中で走行記録の向上した例 (17 名) と向上しなかった例 (15 名) に分かれることを明らかにした。このような個人差が現れる原因として、Hofer ら (5) は HIF (Hypoxia Inducible Factor: 低酸素誘発性因子) によるエリスロポエチンの遺伝子発現の違いを指摘し、Semenza (6) は、HIF-1 α が低酸素に応答する重要な蛋白であることを明らかにしている。

さらに、個人差が現れる原因として、高地滞在による生理的適応における自律神経活動や循環系調節機能の変

化も関係していることが考えられる。近年、自律神経活動や循環系調節機能に関する研究においては、非侵襲的に得られる心拍変動や血圧変動に周波数解析を施し自律神経活動を反映する指標を得たり、両変動間の伝達関数解析から動脈圧受容器心臓反射を反映する指標を得る方法が多く用いられている (7-11)。過去の Iwasaki ら (8) の研究では、この方法を用いて持久性運動が動脈圧受容器心臓反射に与える影響を評価している。Iwasaki ら (8) は 11 名の成人男性と女性に 12 ヶ月の持久性運動を施行させたところ、動脈圧受容器心臓反射機能の指標はトレーニング強度の変化に伴って有意に変化すると報告している。そしてまた、この動脈圧受容器心臓反射機能は、循環血液量の増減に伴って変化することも報告されている (9-11)。これらのことから、持久性運動能力や血液量などが高地トレーニングにより良好に増加した反応例では、動脈圧受容器心臓反射機能も増加していることが推察される。しかしながら、これまで高地トレーニングの反応例と非反応例で動脈圧受容器心臓反射機能がどのように変化するか検討した報告はみられない。そこで今回我々は、反応例では高地トレーニング後に循環調節機能が高まり、非反応例では循環調節機能の変化はみられないという仮説を立て、それを検証するために大学生クロスカントリースキー選手における高地トレーニング前後での循環調節機能の変化の違いを反応例と非反応例で比較した。

方 法

本研究はヘルシンキ宣言の方針に沿い、かつ日本大学医学部倫理委員会の承諾を得て行われた。実験に際し、被験者には事前に本研究の内容を説明し、文書にて同意を得た。

1. 対象

全日本学生スキー選手権大会に 1 部校として参加する大学スキー部 (クロスカントリースキー部門) の部員のうち、先に「高地トレーニングの心理的コンディション」についてまとめた報告 (12) と同一の対象群において、循環調節機能に関し測定を完了できた被験者を集めたサブグループについて解析を行った。いずれも全国大会や国際大会に出場した経験をもつ競技レベルの選手 12 名 (男子 6 名: 平均年齢 19 ± 0 歳, 身長 169.9 ± 2.1 cm, 体重 60.0 ± 3.1 kg 女子 6 名: 平均年齢 20 ± 1 歳, 身長 161.3 ± 4.8 cm, 体重 56.5 ± 7.7 kg: 平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。

2. 高地トレーニングのプロトコル

3 週間の高地トレーニングを志賀高原渋峠で行った。高地トレーニングは Living High-Training Low の方法に基づき、滞在標高を 2,149 m, トレーニング標高を 1,300～1,800 m とした。トレーニングは午前、午後に行った。なお、7 日目と 14 日目の午前と午後、3 日目、10 日目、

17 日目の午後は休養に当てられていた。詳しい説明は水落らによる報告 (12) に記述してある。合宿中の日々のトレーニング内容は男女ともに運動強度のコントロールを重視して計画し、日々のトレーニングによる心・循環系への生理的負担度を評価してトレーニング強度と量をコーチの指導下に自己管理させた。ハートレートモニター (S610, Polar, Kempele, Finland) によりトレーニング中の心拍数を記録させ、トレーニング時間、最大心拍数、安静時心拍数、トレーニング中の平均心拍数から TRIMP (Training Impulse) を算出した (13)。この際、心循環系に運動が与える負荷強度には男女差があると考えられていることから、TRIMP は性差を考慮し算出した。全体としては、平均心拍数 130 回/分 (120~140) × 90~150 分/回で週 18~20 hr を基準とし、TRIMP にして 1000/週を目標としながら個人の能力に合わせてアレンジを加えた (3)。

3. 測定プロトコール

最大酸素摂取量 (VO_2max : Volume per time oxygen maximum) を、日本体育協会スポーツ科学研究所に委託して、トレッドミルによる漸増運動負荷テストにて測定した。測定の日程は、男子選手は高地トレーニング開始 10 日前と高地トレーニング終了後 6 日目、女子選手は高地トレーニング開始 5 日前と高地トレーニング終了後 2 日目であった。

自律神経性循環調節機能の測定を日本大学医学部の衛生学分野実験室 (標高 34 m) にて、男子選手は高地トレーニング開始 2 日前と高地トレーニング終了後 2 日目、女子選手は高地トレーニング開始前日と高地トレーニング終了後 1 日目に行った。また、高地トレーニング前後の測定は個人で時間帯を同一にした。仰臥位の選手に心電図および非観血的連続血圧計 (JENTOW7700, 日本コーリン, 愛知, 日本) を装着した。心電図および動脈圧波形を市販のソフトウェア (Notocord-hem 3.3, Notocord, Paris, France) を使用して 1kHz のサンプリング周波数でコンピューター上に記録した。安静にて 15 分間経過した後の 5 分間のデータを解析に用いた。

エリスロポエチンの測定を、男子選手は高地トレーニング開始 2 日前と高地トレーニング 3 日目 (高地到着後 48 時間)、女子選手は高地トレーニング開始前日と高地トレーニング 3 日目 (高地到着後 48 時間) に施行した。高地トレーニング前の採血は男女ともに日本大学医学部の衛生学分野実験室にて行い、高地トレーニング 3 日目の採血は宿泊場所 (標高 2,149 m) で行った。採血後は直ぐに全血を EDTA-2Na 入り容器を用いて 3000 回転/分で 10 分間遠心し、血漿を分離、 -10 度で凍結保存を行った。エリスロポエチンの測定は検査業者 (株式会社エスアルエル, 東京, 日本) に委託し、RIA 法 (Radioimmunoassay) により定量した。

4. 高地トレーニング前後の反応例と非反応例

高地トレーニングの反応例に関しては、高地トレーニング

後の最大酸素摂取量 (VO_2max) と高地トレーニング 3 日目のエリスロポエチンが共に 2% 以上増加した選手とした。また非反応例に関しては、その条件を満たさなかった選手とした。過去の Living High-Training Low (高地滞在+低地トレーニング) の研究の多くが平均約 2~4% の持久性能力向上の結果を得ていることより (14)、今回の実験では、いずれの測定項目も最低 2% 以上増加した場合に意味があると判断し、この定義を決定した。

5. 自律神経性循環調節機能の解析

動脈圧及び心電図の 5 分間連続記録波形より求めた 1 心拍毎の収縮期血圧と R-R 間隔から、線形補間を用い 2 Hz で再サンプリングし時系列データを得た。そして、時系列データから三次近似曲線の値を引き、血圧変動量と心拍 (R-R 間隔) 変動量を求めた。次に、血圧変動と心拍変動の各周波数成分のシグナルの強さを表すスペクトルを高速フーリエ変換により得た (15)。その際、低周波数帯 (low frequency LF: 0.05~0.15 Hz) と高周波数帯 (high frequency HF: 0.15~0.50 Hz) を定義して、それぞれの周波数帯におけるパワーを積分にて求めた。血圧変動においては、低周波数帯パワーは主に交感神経性の血管運動により形成され、高周波数帯パワーは主に呼吸の機械的影響により形成されると考えられている (16)。一方、心拍変動における低周波数帯パワーは、心臓交感神経と心臓副交感神経の活動が合わさって形成され、高周波数帯パワーは主に心臓副交感神経活動により形成されるとみなされている (15)。

次に動脈圧受容器心臓反射機能の評価のため、血圧変動と心拍変動の両スペクトル間における各周波数成分ごとの関連を示すクロススペクトルを、伝達関数解析により求めた (7)。動脈圧受容器心臓反射機能は、入力として血圧変動を、出力として心拍変動を捉えており、血圧から心拍への「伝達の程度: Gain」を数値化すると、動脈圧受容器心臓反射を評価することが可能である。Gain は血圧の変動量に対し心拍がどの程度変動したかを、血圧の変動量 1 (mmHg) に対する心拍 (R-R 間隔) の変動量 (ms) として表している。その際これまでの伝達関数解析を用いた研究に従い (7, 9, 16)、低周波数帯 (low frequency LF: 0.05~0.15 Hz) と高周波数帯 (high frequency HF: 0.15~0.3 Hz) を定義して、Gain (ms/mmHg) を求めた。低周波数帯の Gain (GainLF) は交感神経性と副交感神経性の合わさった動脈圧受容器心臓反射機能を、高周波数帯の Gain (GainHF) は主に副交感神経性の動脈圧受容器心臓反射機能を示すとされている (7, 9)。Coherence は血圧と心拍の相関性の評価に用いられ、0~1 の値で示される。その値が 0.5 以上の場合、Gain の評価に信頼性が高いことを示している (7)。以上のように、心拍と血圧の自発変動から、自律神経活動を評価し、さらに伝達関数解析により、動脈圧受容器心臓反射機能を求め、自律神経性の循環調節機能を評価した。

6. 統計学的解析

全ての結果を平均値±標準誤差で表した。統計学的検討は繰り返しのある二元配置分散分析（因子：反応例，非反応例，因子：高地トレーニング前，高地トレーニング後）を用い，統計学的に有意差があった場合は，post-hoc test (Student-Newman-Keuls-Method) を適用した。 $p < 0.05$ を有意とした。

いずれの検定も統計処理ソフト (Sigmastat, Systat, San Jose, USA) にて行った。

結 果

高地トレーニングの反応例 ($VO_2\max$, エリスロポエチンが共に 2% 以上増加) は，男子 3 名，女子 2 名であった。非反応例は，男子 3 名，女子 4 名であった。

最大酸素摂取量，エリスロポエチン，心拍数，血圧および心拍・血圧変動の周波数解析の結果を表 1 に示した。

合宿前後での最大酸素摂取量の変化については，2way-ANOVA で交互作用が認められた ($p = 0.018$)。反応例では合宿後で有意に増加 ($62.6 \rightarrow 65.2$ ml/kg/min $p = 0.014$, 変化率: $4.2 \pm 0.6\%$) しているのに対し，非反応例では有意な変化は認められなかった ($61.3 \rightarrow 60.7$ ml/kg/min, $-0.8 \pm 1.5\%$)。

合宿前と合宿 3 日目のエリスロポエチンの変化については，2way-ANOVA で主因子 (高地トレーニング前後) が有意であった ($p = 0.004$)。高地トレーニング 3 日目で反応例 ($24.4 \rightarrow 33.7$ mU/ml $p = 0.029$) と非反応例 ($16.7 \rightarrow 24.9$ mU/ml $p = 0.024$) とともに有意に増加していた。

動脈圧受容器心臓反射機能の指標である GainHF は，2way-ANOVA で交互作用が認められた ($p = 0.024$)。反応

例は合宿後で有意に増加 ($p = 0.021$) しているのに対し，非反応例では有意な変化は認めなかった。また，反応例と非反応例の合宿後の平均値の間に有意差が認められた ($p = 0.022$)。Gain の信頼性を示す Coherence は 0.5 以上で変化しなかった。

その他の心拍・血圧変動の周波数解析の指標においては，有意な変化は認めなかった。心拍数に関しては，2way-ANOVA で主因子 (高地トレーニング前後) が有意であった ($p = 0.009$)。反応例では高地トレーニング後で有意に低下していた ($56.7 \rightarrow 50.1$ beats/min $p = 0.019$)。

1 日の平均 TRIMP に関しては，反応例においては高地トレーニング 1 週目は 173 ± 11.7 , 2 週目は 186 ± 8.7 , 3 週目は 180 ± 9.9 であった。非反応例の 1 週目は 188 ± 18.9 , 2 週目は 200 ± 18.6 , 3 週目は 181 ± 29.3 であった。いずれの週の間にも有意な差はなく，反応例と非反応例の間にも有意な差は認めなかった。

考 察

1. 方法論

動脈圧受容器心臓反射は，入力を血圧変動，出力を心拍変動と捉えることができ，今回血圧から心拍への「伝達の程度: Gain」を数値化することで評価した。例えば，心拍変動が低下した場合，「心臓自律神経系が直接抑制され，心臓での出力が低下した」と考えられる一方で，「血圧変動の低下により圧受容器反射への入力に抑制された結果，出力 (心拍変動) が低下した」可能性も否定できない。このように，血圧変動が変化する場合や呼吸状態が一定でない場合など，心拍変動による自律神経系の評価は適切でない可能性がある。そのために，自律神経性

表 1 最大酸素摂取量，エリスロポエチン，心拍数，血圧および心拍・血圧変動の周波数解析

	反応例 (n=5)		非反応例 (n=7)	
	pre	post	pre	post
HR (beats/min)	56.7 ± 3.7	$50.1 \pm 2.7^*$	56.3 ± 3.3	52.9 ± 2.7
SBP (mmHg)	112.5 ± 5.9	112.4 ± 3.7	114.6 ± 4.9	113.1 ± 3.5
LFsbp (mmHg ²)	3.9 ± 1.5	5.0 ± 1.4	3.6 ± 1.2	7.8 ± 3.8
HFsbp (mmHg ²)	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.88 ± 0.1	1.6 ± 0.4
LFrr (ms ²)	849.6 ± 240.1	1703.5 ± 540.9	693.4 ± 109.9	1367.6 ± 694.9
HFrr (ms ²)	1508.6 ± 751.2	3308.7 ± 1076.1	609.3 ± 104.5	1162.8 ± 580.1
LF/HF ratio	1.6 ± 0.9	1.3 ± 0.9	1.2 ± 0.2	1.5 ± 0.4
GainLF (ms/mmHg)	14.3 ± 1.6	16.4 ± 1.3	12.9 ± 2.0	12.7 ± 2.9
GainHF (ms/mmHg)	28.9 ± 8.4	$46.5 \pm 12.2^{*#}$	25.9 ± 4.1	21.2 ± 3.6
CoherenceLF (unit)	0.6 ± 0.06	0.5 ± 0.04	0.5 ± 0.05	0.6 ± 0.05
CoherenceHF (unit)	0.7 ± 0.04	0.7 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.7 ± 0.04
$VO_2\max$ (ml/kg/min)	62.6 ± 2.0	$65.2 \pm 2.3^*$	61.3 ± 2.8	60.7 ± 2.4
EPO (mU/ml)	24.4 ± 7.9	$33.7 \pm 8.9^*$	16.7 ± 2.1	$24.9 \pm 3.8^*$

* $p < 0.05$ vs Pre, # $p < 0.05$ vs 非反応例 post

HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; LFsbp and HFsbp, power in low- and high-frequency ranges of SBP variability respectively; LFrr and HFrr, power in low- and high-frequency ranges of R-R interval variability respectively; LF/HF ratio, the ratio of low- and high-frequency power of RR variability; GainLF, transfer function gain in low-frequency range; GainHF, transfer function gain in high-frequency range; CoherenceLF, coherence in low-frequency range; CoherenceHF, coherence in high-frequency range; $VO_2\max$, volume per time oxygen maximum; EPO, erythropoietin.

の循環調節の変化をより詳細に測定するには、心拍変動だけではなく、血圧変動とこれら両変動の関係による動脈圧受容器心臓反射機能の評価を加えることで信頼性を高めることができると考えられる。

2. 動脈圧受容器心臓反射機能と循環血液量

先行研究において動脈圧受容器心臓反射機能は、循環血液量の増減に伴って変化すると報告されている (9-11)。このことから、反応例において高地トレーニング後に動脈圧受容器心臓反射機能の指標 GainHF が有意に増加していたのは、循環血液量の増加によるものと推察される。反応例で心拍数が有意に低下した結果も、この推察を裏付けるものと考えられる。ただし今回の研究では、実際に循環血液量の測定を実施できたのは数例にとどまったため、反応例で循環血液量が増加したかどうかは判断できず今後の課題といえる。

3. エリスロポエチンと循環血液量

エリスロポエチンは反応例と非反応例のいずれにおいても平均値については高地トレーニング 3 日目に有意に増加していた。ただし、非反応例の中には、高地トレーニング 3 日目でエリスロポエチンが増加しなかった例が 2 例あった。この 2 例は低酸素刺激によっても HIF (5)、ひいてはエリスロポエチンが反応しなかったものと思われる。さらに、非反応例においてはエリスロポエチンが増加したにもかかわらず、循環血液量は増加していなかった例も存在したと推測される。ただし、エリスロポエチンの測定は高地トレーニング 3 日目 (高地到着後 48 時間) のみでしか実施していないため、反応例と非反応例でエリスロポエチンの値が時系列でどのように変化していたのかはわからない。特に、エリスロポエチンの上昇ともなる赤血球数やヘモグロビン濃度の上昇の効果においては、エリスロポエチンの最高濃度よりも持続性が影響すると考えられる (17)。この点を明らかにするためには今後高地トレーニング時に頻回にエリスロポエチンを測定する実験を実施する必要があると考えられた。

4. 反応例と非反応例の TRIMP

高地トレーニングの効果を左右する因子として、トレーニング強度も考えられる (1)。そこで今回トレーニング強度を上げすぎて血液が酸性に傾き高地適応が遅くならないために、合宿前半の TRIMP はやや低く抑えて後半に高めていく方法を選手にコーチから指示を出した。そして、トレーニング量と強度を個人にあわせて適宜調節した。高地トレーニングの 1 週目の 1 日の平均 TRIMP は 2 週目に比べて低値であった。また、非反応例の中には高地トレーニング後半で体調を崩し、十分なトレーニングが行えない選手が 2 名いたため、非反応例においては 3 週目の TRIMP は 1 週目よりも統計的に有意ではないが低い値となった。

5. 高地トレーニング効果への精神面と習熟度の影響

高地トレーニングの効果を左右する因子として、心理的要素も考えられる (12)。非反応例の選手の中には、長期の高地トレーニング合宿の経験が豊富ではない 1 年生がおり、今回の高地トレーニング合宿においてはトレーニング以外での精神的な負担などが考えられる。また、トレーニングの質や強度に関しても上級生と比べると、強度の調節やペース配分に関し不慣れな部分があることを考慮に入れる必要がある。

結 論

大学生クロスカントリースキー選手における高地トレーニング前後での循環系調節機能の変化の違いを比較した結果、事前の予測の通りに $VO_2\max$ 、エリスロポエチンが共に増加した反応例では高地トレーニング後で循環系調節機能の指標の一つである動脈圧受容器心臓反射機能 (GainHF) が有意に増加していたのに対し、非反応例では有意な変化はみられなかった。よって、高地トレーニングを実施するにあたり動脈圧受容器心臓反射機能 (GainHF) を測定することは、その効果を測るうえで重要と考えられる。また、高地トレーニングにおける選手個別のトレーニング期間やトレーニングメニューを考えるうえでも参考になると思われる。

謝 辞

本研究は平成 16 年度日本大学学術助成金 (研究代表者: 岩崎賢一, 「大学生競技者の高地トレーニング効果率と個人差誘発因子の多角的アプローチ」) の交付を受けて行われており、本論文はその成果の一部である。

文 献

- (1) Chapman RF, Levin BD. The effects of hypo- and hyperbaria on performance. In: Garreit Jr. WE, Kirkendall DT eds. Exercise and Sport Science. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:447-458.
- (2) Daniels J, Oldridge N. The effects of alternate exposure to altitude and sea level on world class middle-distance runners. Med Sci Sports. 1970;2:107-112.
- (3) Levine BD, Stray-Gundersen J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. J Appl Physiol. 1997;83:102-112.
- (4) Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. J Appl Physiol. 1998;85:1448-1456.
- (5) Hofer T, Wenger RH, Gassmann M. Oxygen sensing, HIF-1 α stabilization and potential therapeutic strategies. Pflugers Arch Eur J Appl Physiol. 2002;443:503-507.
- (6) Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O_2 homeostasis. Curr Opin Genet Dev. 1998;8:588-594.

- (7) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* 1991; 261:H1231–H1245.
- (8) Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? *J Appl Physiol.* 2003;95:1575–1583.
- (9) Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, Levine BD. Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279:R2189–R2199.
- (10) Iwasaki K, Zhang R, Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287:R1256–R1262.
- (11) Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, Shibata S, Otsubo A, Kato J, Iwasaki K. Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci.* 2008;143:46–52.
- (12) 水落文夫, 岩崎賢一, 鈴木 典, 小川洋二郎, 高橋正則, 宮本 晃, 沢田海彦, 伊坂裕子, 塩澤友規, 菅生 貴之, 田中ウルヴェ京, 吉本俊明. 高地トレーニング合宿におけるクロスカンリースキー選手の心理的コンディションとトレーニング効果の関係. *日本スキー学会 スキー研究* 2008;5:1–12.
- (13) Banister EW, Morton RH, Fitz-Clarke J. Dose/response effects of exercise modeled from training: physical and biochemical measures. *Ann Physiol Anthropol.* 1992;11: 345–356.
- (14) Bonetti DL, Hopkins WG. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med.* 2009;39:107–127.
- (15) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93: 1043–1065.
- (16) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995;25:1276–1286.
- (17) Masunaga H, Ueda M, Sawai T, Kawanishi G. Effective administration of erythropoietin for renal anemia. *Nihon Juigaku Zasshi.* 1989;51:783–788.