

論文の内容の要旨

獣医学 専攻

平成 16 年度博士課程 入学

氏 名 川口 友浩

指導教員名 局 博一

論文題目 低酸素環境適応における神経性調節の役割に関する研究

酸素はいうまでもなく好氣的呼吸を行う生体においては生命維持のために必要不可欠な環境因子である。酸素の不足は死につながるため、生体は低酸素になると神経系・呼吸循環系・代謝系などの全身機能に変化を起こすことで生命維持を試みる。とくに自律神経系調節の変化は低酸素曝露下における生体反応として重要なものであり、低酸素適応の中心的役割を担うものと考えられている。

従来より、低酸素に対する自律神経系調節は主に化学受容器を介した交感神経活動の亢進によるとされ、短時間の急性低酸素曝露や 1 週間以上の長期低酸素曝露における呼吸循環器機能調節において重要な役割を担っていると言われている。しかしながら急性期から慢性期への移行期も含めて、循環機能調節における自律神経系機能の役割については不明な部分が多く残されている。そこで、本研究では、無麻酔無拘束のラットに対して長時間の低酸素曝露を行い、曝露期間中の自律神経系機能の時間的推移を明らかにすることで低酸素環境に対する自律神経系を中心にした適応機序の解明を試みた。

第 2 章 長時間の低酸素曝露における心拍数、血圧ならびに自律神経系の変化

10%の常圧低酸素曝露による循環系と自律神経系機能の経時的変化を明らかにするために、血圧記録用テレメーター送信機を体内に埋め込んだラットを用いて 3 週間の低

酸素連続曝露を行った。低酸素曝露の開始後約 2 時間目より約 24 時間目までの間、心拍数と血圧の急激で顕著な低下が認められた。これらの反応には心拍変動 HF 成分の増加を伴っていたことから、副交感神経系活動の亢進が重要な役割を果たしていることが示唆された。曝露 2~4 日目にかけては心拍数および血圧はほぼ曝露前の状態に戻った。この回復には血圧変動 LF 成分 (BP-LF) および心拍変動 LF 成分と HF 成分の比 (LF/HF) の増加を伴っていたことから、交感神経系活動の亢進が関与していることが示唆された。また、曝露 7~21 日といった慢性期の状態では、暗期の副交感神経機能の亢進により暗期における心拍数が減少することで心拍数の日内変動の振幅が小さくなることが明らかになった。なお、右心肥大や赤血球数の増加などの慢性低酸素曝露による変化が 4 日間の低酸素曝露よりみられた。

第 3 章 低酸素環境適応における自律神経系調節の役割

第 2 章において曝露 1 日目には副交感神経系活動の亢進が、曝露 2~4 日目にかけては交感神経活動の亢進が観察されたことから、第 3 章においては生体の低酸素に対する急性反応から適応反応がみられる曝露 7 日間における自律神経調節の役割について詳細な検討を加えた。本研究では、低酸素適応機構における迷走神経および交感神経の影響を β -アドレナリン受容体 (β -AR) および ムスカリン受容体 (MR) 影響に対する作動薬および遮断薬の影響を意識下および麻酔下において検討を加えた。プロプラノロール投与によって低酸素曝露開始後 15 分の急性の心拍数増加と曝露後 30 時間以降の心拍数の回復及び維持が抑制されたことから、この時期における心拍調節は交感神経活動の亢進によって起きていることが示唆された。また、麻酔下において心拍数の低下はアトロピン投与および迷走神経切断によって抑制されたことから、この心拍数の低下には MR を介した副交感神経活動の亢進が関与していることが示唆された。体温および活動量にプロプラノロールおよびアトロピン投与の影響がみられなかったことから体温調節および行動の変化における β -AR や MR の関与は小さいことが示唆された。意識下の実験において、アトロピン投与によって曝露 42 時間以降の血圧が上昇したことから、低酸素曝露による血圧調節には MR を介する血管弛緩作用が働いていることが考えられた。7 日間の低酸素曝露によって、2 日間暴露に比べて心臓におけるイソプロテレノール投与による β -AR 刺激に対する反応性の低下とアセチルコリン投与による MR 刺激に対する反応性の増加がみられたことから心筋において受容体レベルでの自律神経系調節に変化が起きていることが示唆された。これらのことから、低酸素適応における自律神経系による生体反応の調節は一律なものではなく、その曝露時間の経過に伴って交感神経活動と副交感神経活動のバランスが逐次変化しながら進行することが

明らかとなった。

第4章 低酸素環境適応における末梢化学受容器の役割

第3章において低酸素曝露2時間目以降にみられる心拍数の減少は副交感神経活動の亢進によって、また急性期・慢性期における心拍数の増加や維持には交感神経活動の亢進が関与していることが示唆された。これらの自律神経調節の一部には末梢化学受容器からの入力に密接に関係していることが推測される。そこで、第4章では、低酸素適応機構における末梢化学受容器の影響を頸動脈洞・大動脈神経切除術(SAD)を施した動物を用いて検討を行った。その結果、SADによって曝露後より12時間までの心拍数の減少および体温の低下の反応は深く長いものとなった。この反応にSADによる血圧の変化に影響はみられなかったが、活動量・HF成分のpeak frequency(HFF)の低下と心拍変動LF成分(LF)・HF・LF/HFの増加の増大がともに起こっていた。これらのことから、この反応には呼吸数の減少と副交感神経機能の亢進の増大が関与していることが示唆された。また、麻酔下の実験では、低酸素曝露においてSADによって呼吸数の増加が抑制された。これらのことから、低酸素環境における末梢化学受容器からの刺激は、心拍数・体温の低下の際に、それに対抗して心拍数・体温を維持しようという働きをしていることが示唆された。またSADによる曝露初期における呼吸数の減少が低酸素曝露における低代謝を増加させ生体機能の抑制に関与している可能性も考えられる。SADによって、曝露24時間以降において交感神経系機能の亢進を伴わない心拍数の増大および維持がみられた。このことから末梢化学受容器からの低酸素刺激は低酸素適応における心拍調節の基準値を決定することに関与しているのかもしれない。これらのことから、低酸素適応機構における末梢化学受容器を介した神経調節は曝露初期の反応だけでなく、適応期においても影響を及ぼすことが明らかになった。

第5章 キナクリンが低酸素環境適応へ及ぼす影響

キナクリンは様々な薬理活性を有するが、還流心における虚血再還流障害においてそのホスホリパーゼA2の抑制やカルシウムチャンネル遮断による心機能抑制作用が心臓に対して保護的に作用することが知られている。そこで、全身低酸素における呼吸循環機能調節にキナクリンが及ぼす影響を検討した。キナクリン(5mg/kg/day)を慢性的に投与し、テレメトリー法を用いて意識下における循環機能・自律神経系機能の変化を観察した。仮説とは異なり、心拍数の低下が増強された。このとき血圧の変化に影響はみられなかったが、活動量・BP-LF・HFFの低下とLF・HF・LF/HFの増大がともに起こっていた。この際に心拍数とHFFの変化率に正の相関がみられた。これらの反応は第4章

で観察された SAD を施したラットにおける反応と類似しているために、キナクリンが末梢化学受容器の働きを抑制していることが原因ではないかと疑われた。そこで、麻酔下において低酸素曝露による呼吸数・心拍数の変化を測定したところ、キナクリンの投与によって低酸素曝露による呼吸数の増加は抑制されることがわかった。この際の呼吸数・心拍数の変化は第4章における SAD を施した動物の反応に酷似していた。過去の文献においてキナクリンの hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)の活性に対して抑制作用を有すること、末梢化学受容器の酸素感受性には(HIF-1)の活性が関与していることが報告されているため、この作用はキナクリンの HIF-1 抑制作用によって、末梢化学受容器の活性を抑制しているためではないかと推測された。今回の結果から全体的低酸素において、キナクリンは心臓に対する直接作用を上回って、末梢化学受容器を介した神経調節による心機能調節が行われていることが明らかになった。

以上のことから、低酸素曝露における急性期から適応までの間には、以下に述べる神経系調節が働いていることが明らかになった。

- 1) 10%低酸素長期曝露では交感神経活動が亢進し、呼吸循環機能が活性化した状態が続くことによって適応に至るわけではなく、交感神経活動が減退し、循環機能が抑制された状態を経過した後に交感神経活動が再び活性化し、それに伴い循環機能が回復した後に適応に至る。
- 2) 低酸素曝露直後の心拍数の減少に副交感神経活動の亢進が関与しており、同時に交感神経活動が減退している。
- 3) 低酸素曝露における末梢化学受容器からの中枢への入力、交感神経の亢進を促すことで交感神経活動の抑制を最小限に抑えることや呼吸機能の低下による酸素消費量の減少あるいは代謝量の減少を抑制することで、低酸素曝露による心拍数の減少、体温および活動量の低下に対して抑制的に働いている。
- 4) SAD 処置下では、低酸素曝露による心拍数減少からの回復後の交感神経機能亢進が認められなかったにもかかわらず、心拍数が高い状態が続いた。このことは曝露開始直後の抑制期における末梢化学受容器からの情報の入力と情報処理がその後の適応に至る過程での調節機構の働きを決定しているものと考えられた。したがって、低酸素曝露開始後の抑制期が低酸素適応へのターニングポイントとして重要であると考えられた。