

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 川口 友浩

生体は一定の低酸素環境下におかれても生存することが可能な適応能力を有している。低酸素下で一体どのような生理的調節がなされているかについては、古くから関心もたれ多くの研究がなされてきた。しかしながら、それらの研究の多くは短時間の低酸素曝露実験であり、低酸素曝露初期の生体反応しか明らかにされていず、適応に至る全過程を無麻酔下で長期間の観察を行った実験はきわめて乏しく、適応過程で重要な役割を演じると考えられる自律神経機能の変化については詳細な点が明らかにされていない。本研究では、酸素濃度が 10% (1 気圧下で $PbO_2=76\text{mmHg}$) の低酸素環境にラットを自由行動下で長期間にわたって曝露し、心拍、血圧、体温、行動量の持続的観察にもとづいて低酸素適応における自律神経性調節の全体像を明らかにするために行われた。

第 1 章では既存の研究から明らかになっている生体の低酸素受容とそれに対する神経性調節機構について概説している。

第 2 章では、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。その結果、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る抑制期の存在が明らかになった。これらの反応には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。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などが明らかになった。以上の成績から曝露開始後 7 日間、特に最初の 4 日間に循環系および自律神経系において低酸素適応に向けたダイナミックな変化が生じることが明らかになっている。

第 3 章では、低酸素環境適応における自律神経系による遠心性神経調節の役割を明ら

かにするために、 β アドレナリン受容体 (β -AR) およびムスカリン受容体 (MR) に対する作動薬および遮断薬の影響を、低酸素曝露直後の短時間 (30 分) およびより長時間の 7 日間曝露において、意識下および麻酔下において検討した。さらに、麻酔下における急性低酸素曝露に対する頸部迷走神経および交感神経の遠心性活動の変化についても電気生理学的方法により検討した。その結果、低酸素曝露直後の 15 分までの期間では、propranolol 投与によって急性低酸素曝露による心拍数の増加が抑制された。また曝露後 30 時間以降の心拍数の回復及び維持が抑制された。以上の結果から、急性期、亢進期および適応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。

第 4 章では、低酸素適応機構における末梢化学受容器からの求心性入力の影響を明らかにするために、頸動脈洞・大動脈神経切除術 (SAD) を施した動物に意識下 7 日間もしくは麻酔下 40 分間の低酸素曝露を行い心拍数、体温および呼吸数の変化を観察した。その結果、SAD によって、曝露後開始後 12 時間までの心拍数および体温の低下反応はより深く持続が長いものとなり、呼吸数の増加の低下と副交感神経機能の亢進の増大が同時にみられた。以上の成績から、低酸素曝露における循環系を中心にした適応には、末梢化学受容器からの求心性入力が必要な役割を担っており、この働きは曝露初期のみならず、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 章では、低酸素曝露下のラットに Quinacrine を慢性的に投与した際の循環系への影響を観察した。Quinacrine は虚血性低酸素状態に置かれた心臓の心筋組織に対して保護作用を有することが知られている。本研究結果では、Quinacrine は低酸素による心拍抑制作用に対して、保護的ではなく、むしろ抑制作用を増強する働きがみられた。また Quinacrine の慢性投与における低酸素曝露に対するこれらの反応は、意識下の実験および麻酔下の実験のいずれにおいても第 4 章で得られた SAD ラットにおける反応と類似していた。この働きは Quinacrine の還流心で報告されている PLA_2 抑制やカルシウムチャンネル遮断の効果による作用よりも、PLC 抑制や HIF-1 抑制といった末梢化学受容器の活性化を抑制することによる神経性調節に対する作用が大きいものと考えられた。

第 6 章では、これまでの実験結果をふまえ、低酸素環境への慢性的曝露に対する生体の適応反応を主に自律神経系調節の観点から明らかにし、その生理学的意義について考察している。

以上を要するに、本研究はこれまで知られていなかった急性期から慢性期への移行過程をも含む低酸素適応過程の生体調節機能の主要な部分を明らかにしたものであり、本成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査員一同は本論文が博士 (獣医学) の学位論文として価値あるものと認めた。