

氏名(本籍)	齋藤英毅(東京都)
学位の種類	博士(獣医)
学位記番号	獣医博甲第115号
学位授与年月日	平成14年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	Studies on peripheral circulation control of the golden hamster during hibernation (冬眠下ハムスターの末梢循環調節に関する研究)
審査委員	主査 岐阜大学 教授 武脇 義 副査 帯広畜産大学 教授 西村 昌 数 副査 岩手大学 教授 小林 晴 男 副査 東京農工大学 教授 小久江 栄 一 副査 岐阜大学 教授 小森 成 一

### 論文の内容の要旨

恒温動物は、一般に平均37℃の体温を維持しているが、ハムスターやリスなどの冬眠動物では体温を30℃以上も下げることが知られている。冬眠という現象は餌や水などの不足と寒さによる劣悪な環境を克服するために外界の活動を停止して隠棲する状態と一般的に理解されている。しかし、冬眠下で生命を維持する機構については不明な点が多い。生命の維持に重要な末梢循環の調節機構については、特に冬眠中の体温(10℃前後)を考慮した報告がない。末梢循環の調節は血管の収縮と弛緩による相互作用が基本的なしくみである。

本研究では、冬眠下の末梢循環の調節がどのように行われているのかを明らかにする目的で、冬眠下ハムスターの血管周囲神経-効果器伝達機構と内皮細胞による弛緩機能を薬理学的および電気生理学的手法により調べた。実験は、冬眠下体温と動物が活動している時の体温を考慮して、10℃と34℃の温度条件下で行った。対照群は室温下(20-24℃)で飼育した個体と低温下(5℃)で飼育した個体の二群とし、冬眠群と対比した。

(第一章) 室温下の対照群と比較すると、冬眠下ハムスターの心拍数は $438 \pm 48$ 回/分から $8.4 \pm 1.2$ 回/分、呼吸数は $88 \pm 14$ 回/分から $1.8 \pm 0.5$ 回/分、後肢末端血流量は $25.9 \pm 0.5$  LDFunitから $3.3 \pm 0.8$  LDFunit、直腸体温は $34.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ から $9.8 \pm 0.6^\circ\text{C}$ に著しく減弱した。

(第二章) 弾性型血管 (腹部大動脈:  $\phi 600-700 \mu\text{m}$ )、筋型血管 (腸間膜動脈:  $\phi 100-120 \mu\text{m}$ ) および移行部の混成型血管 (頸動脈:  $\phi 350-400 \mu\text{m}$ ) を用いた実験では、一定の負荷を加えた各血管の張力に及ぼす冬眠下の体温の影響を調べた。その結果、温度を $34^\circ\text{C}$ から $10^\circ\text{C}$ に下げると弾性型血管では張力の明瞭な減少、混成型血管では僅かな減少、筋型血管では増加した。これらの張力変化は温度を $34^\circ\text{C}$ に戻すと消退し、張力はそれぞれ元のレベルに戻った。これらの結果は、冬眠下では弾性型血管は拡張、筋型血管は収縮していることを示唆している。

(第三章) 後肢血管標本を用いて交感神経刺激に応じて誘発される収縮反応を記録し、交感神経の血管収縮機能を検討した。 $34^\circ\text{C}$ においては、すべての群で低頻度刺激により、ATPを伝達物質とするプリン作動性の速い収縮が生じ、高頻度刺激では、速い収縮に続いてノルアドレナリンを伝達物質とするアドレナリン作動性の持続性収縮も発生した。誘発された速い収縮と持続性収縮はどちらも冬眠群で有意に大きかった。 $10^\circ\text{C}$ では、プリン作動性の収縮のみが誘発され、この収縮は冬眠群において増大した。外因性に適用したATPによる収縮は対照群と冬眠群の間に有意な差はなかった。これらの結果は冬眠下の血管収縮を調節する交感神経ではプリン作動性の収縮が主体であり、かつ、増強していることを示唆している。この増強効果は平滑筋側のATPに対する感受性変化でもないことから、神経側にどのような変化が起きているかを明らかにするため次の実験を行った。プリン作動性神経では興奮性接合部電位 (EJP) の大きさはATPの放出量を反映しているので、微小ガラス電極法を用いてEJPを導出し比較した。その結果、EJPの振幅は冬眠群において有意に増大した。これらのことは、冬眠群におけるプリン作動性収縮の増強は神経終末からのATPの放出増加によることを示唆している。

(第四章) 頸動脈標本を用いてAcetylcholine (ACh)による内皮細胞刺激に応じて誘発される弛緩反応を記録し内皮細胞の血管拡張機能を検討した。 $34^\circ\text{C}$ では、弛緩反応の大きさに対照群と冬眠群間で有意差はなかった。一方、 $10^\circ\text{C}$ では弛緩反応は減衰し、 $34^\circ\text{C}$ の場合より小さくなり、冬眠群では反応は全く生じなかった。Sodium nitroprussideによる平滑筋直接作用による弛緩反応は群間でも温度間 ( $34^\circ\text{C}$ と $10^\circ\text{C}$ ) でも差はなかった。以上の結果は冬眠下の血管では内皮依存性の血管弛緩機能が著し

く減弱していることを示唆している。また、頸動脈を含め比較的太い血管におけるAChによる弛緩は、ハムスターでは、ラット、モルモット、ウサギのように一酸化窒素 (NO) 依存性でなくNO非依存性であることも示された。

本研究の結果より、冬眠下では、1) 末梢血管の緊張亢進、2) 神経伝達物質であるATPの放出増加による交感神経の血管収縮機能の亢進、3) 内皮細胞の機能減弱による血管弛緩機能の減弱が起きていることが示された。これらの現象は、冬眠動物の循環血液量の著しい減少に対し末梢血管抵抗を維持するための代償作用であると思われる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

冬眠下で生命を維持する機構については不明な点が多い。本研究は、生命維持に重要な末梢循環調節が冬眠体温時にどのように営まれているかについて、ハムスターの血管周囲神経-効果器伝達機構と内皮細胞による弛緩機能を薬理学的および電気生理学的手法により検索したものである。

まず、冬眠下では、心拍数、呼吸数および末端血流量は正常時の1/50-1/8に著しく減弱することを確認すると共に、弾性型の太い血管は拡張、筋型の末梢血管は収縮状態にあることを見出した。

次いで、後肢血管標本を用いて交感神経刺激に応じて誘発される収縮反応を記録し、交感神経の血管収縮機能を検討したところ、冬眠下の血管収縮を調節する交感神経はプリン作動性の収縮が主体であり、かつ、増強していることを明らかにした。更に、冬眠群におけるプリン作動性収縮の増強は神経終末からのATPの放出増加によることを電気生理学的解析から示した。最終章では、血管内皮細胞刺激に応じて誘発される弛緩反応を記録し内皮細胞の血管拡張機能を検索し、冬眠下の血管では内皮依存性の血管弛緩機能が著しく減弱することを明らかにした。

以上の結果に基づいて、冬眠下では、1) 末梢血管の緊張亢進、2) 神経伝達物質であるATPの放出増加による交感神経の血管収縮機能の亢進、3) 内皮細胞の機能減弱による血管弛緩機能の減弱が起きていることを示した。これらの研究成果は、冬眠下の末梢循環調節機構を明らかにする研究の発展に寄与するものと思われる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

題 目 Enhancement of ATP release in hindlimb sympathetic  
perivascular nerve of the golden hamster during hibernation  
著 者 名 Saito Hideki, Thapaliya Sharada, Matsuyama Hayato, Nishimura  
Masakazu and Takewaki Tadashi

学術雑誌名 The Journal of Physiology

巻・号・頁・発行年 : 531(2) : 495 ~ 507, 2001

題 目 Reversible impairment of endothelium-dependent relaxation  
in golden hamster carotid arteries during hibernation

著 者 名 Saito Hideki, Thapaliya Sharada, Matsuyama Hayato, Nishimura  
Masakazu, Unno Toshirou, Komori Seiichi and Takewaki Tadashi

学術雑誌名 The Journal of Physiology

巻・号・頁・発行年 : 2002 (in press)