

氏 名 (本籍)	宮 澤 誠 司 (長野県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第271号
学 位 授 与 年 月 日	平成21年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3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 the Factors for Avoidance of Hypothermia-induced Cardiac Damages Exploiting Mammalian Hibernation (哺乳類の冬眠を実験モデルとした低体温時における心機能 障害の回避に関する研究)
審 査 委 員	主査 岐 阜 大 学 教 授 志 水 泰 武 副査 帯広畜産大学 教 授 石 井 利 明 副査 岩 手 大 学 教 授 橋 爪 一 善 副査 東京農工大学 教 授 田 谷 一 善 副査 岐 阜 大 学 教 授 海 野 年 弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

冬眠は、環境条件が厳しくなる冬季を生き残るための現象である。なかでも小型げっ歯類における冬眠は、体温や心拍数などが劇的に低下する。しかし冬眠中は、極度の低体温状態でも、冬眠しない哺乳類の低体温症で観察されるような異常が生じない。つまり冬眠中は、低温や虚血に抵抗する仕組みが備わっていると考えることができる。このような低温耐性の獲得に関わるメカニズムは、広く医学領域への応用が期待されている。本研究では、哺乳類の冬眠を実験モデルとして、低体温による心機能の障害を回避する要因を明らかにすることを目的とした。

冬眠の研究を行う上で、冬眠動物を短期間に安定して獲得することは重要である。しかし、現時点でその方法が確立されているとは言い難い。これは、冬眠の誘発に気温や日照時間、食物などの外的要因とともに、動物の内的要因が複雑に関わっていることに起因すると考えられる。従来、実験室内で冬眠を誘発するために、自然環境下で冬眠の起こる条件を模倣し、気温と日照時間を徐々に低下させる方法が用いられてきた。しかし、この方法では冬眠の誘発に3ヶ月以上必要である上、最終的に冬眠が誘発される確率が30%程度と低いことが欠点であった。そこで本研究では、従来検討されてこなかった食物に焦点を当て、効率の良い冬眠誘発方法の確立を目指した。まず、摂取する食物の組成を変化させ、シリアンハムスターの冬眠誘発率が改善されるか否か検討した。市販の実験室用ペレット、ヒマワリの種、あるいは高脂肪食を与えて、寒冷・

短日環境で飼育したが、冬眠誘発率は向上しなかった。次に、徐々に給餌量を制限する実験を行ったところ、1ヶ月以内に40%以上の動物が冬眠した。冬眠個体は、顕著な体重減少を伴っていた。これらの結果から、給餌制限とその後の体重減少が、冬眠誘発を促進することが示唆され、実験室における効率の良い冬眠誘発方法を確立することができた。

次に、冬眠動物の心臓が極度の低体温下でも正常な拍動を維持できるメカニズムについて検討した。これまでの研究は、冬眠期と活動期の動物を比較し、両者の違いを明らかにすることに主眼が置かれていた。しかし、冬眠中と活動期の動物は、どちらも心機能に異常を示さないため、このような比較では低温による心機能障害を回避するために、何が最も重要な要因であるのかを評価することは困難である。そこで本研究では、ハムスターに低温に基づく心臓障害を発生させることができれば、心臓の低温耐性に関わる決定的な因子が捕らえられると考え、冬眠に匹敵する低体温状態を人工的に誘発することを試みた。低体温の誘導には、麻酔薬が熱産生を抑制することを利用した。ハムスターの腹腔内にペントバルビタールを投与した後、2℃に放置すると、体温が冬眠時と同等のレベルにまで低下した。このような麻酔と冷却によって誘導した低体温時に心電図を記録したところ、典型的な房室ブロックが存在することが明らかとなった。また、ヒトの低体温症で出現する典型的な異常心電図（J波）が確認された。J波は、低温下で起こる心筋の障害を反映されていることから、麻酔薬で強制的に誘発した低体温時にはハムスターの心臓は障害を受けると考えられる。J波や房室ブロックの出現は、ハムスターを十分に寒冷・短日環境に適応させた場合でも発生した。従来、冬眠に入る前の寒冷・短日環境で起こる適応変化が冬眠時の心機能維持に考えられてきたが、これらの結果は、冬眠中の心臓の低温耐性において、このような適応性の変化が決定的な要因ではないことを示唆している。次に、冬眠開始時の体温低下に関与することが報告されている中枢のアデノシン系に注目した。アデノシン A1 受容体の作動薬である N6-cyclohexyladenosine (CHA) を投与し冷却すると、冬眠と同等の低体温を誘導することができた。CHA で低体温を誘発した場合は、予め寒冷・短日環境に適応させていないハムスターにおいても、異常心電図が観察されなかった。この結果は、従来考えられてきた適応変化よりも、冬眠開始時のシグナルである中枢のアデノシン系が、心臓の低温耐性の獲得に対して、大きな役割を担っていることを示唆する。また、この状態での血圧は、麻酔薬を用いて誘導した低体温状態の血圧と比較して、有意に高く維持されていた。中枢のアデノシンが交感神経を介して昇圧作用を有することが報告されていることを考慮すると、血圧が適切に維持されていることが、心臓の低温耐性に貢献するメカニズムのひとつである可能性が示唆された。

本研究において、従来注目されてこなかった食物に焦点を当て、効率の良い冬眠誘発方法を確立することができた。また、人工的に誘発した冬眠に匹敵する低体温状態の動物を比較することによって、冬眠中の心臓の低温耐性に関わる決定的な要因を検討した。本研究の結果から、従来考えられてきた寒冷環境への適応変化よりも、中枢における冬眠開始時のシグナルであるアデノシンが、心臓の低温耐性獲得に重要な役割を果たしていることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

小型げっ歯類における冬眠中は、極度の低体温状態でも、冬眠しない哺乳類の低体温症で観察されるような異常が生じない。本研究は、哺乳類の冬眠を実験モデルとして低体温による心機能の障害を回避する要因に焦点を当て研究を行った。

本研究では、まず実験室レベルで冬眠動物を短期間に安定して獲得できる飼育条件の確立を行った。従来の冬眠誘発方法は、温度や日照時間といった環境要因を徐々に変化させるものが主体であったが、本研究ではこれまで検討されてこなかった食物に焦点を当てた。シリアンハムスターを寒冷・短日環境で飼育し、摂取する食物の組成と量を変化させる実験により、徐々に給餌量を制限する飼育条件が冬眠誘発を促進することが明らかとなった。

次に、この方法で誘発した冬眠動物を用いて、冬眠中の心臓における低温耐性の獲得に関わる因子について検討した。本研究では、人工的に誘発した極度の低体温状態の実験モデルを作出し、冬眠動物の比較対照とした。冬眠中のハムスターの心電図には異常波形は検出されなかったが、麻酔と冷却によって誘導した低体温モデルの心電図には刺激伝導系の異常を示す波形、および心筋の障害を反映する波形（J波）が認められた。このような異常波形は、十分に寒冷環境に適応した動物であっても観察された。これらの結果から、冬眠前に起こる様々な適応性の変化は、冬眠時の正常な心拍動維持に必須ではないことが示唆された。一方、冬眠開始時の体温低下に関与することが報告されているアデノシン A1 受容体の作動薬（N6-cyclohexyladenosine ; CHA）を投与し低体温を誘導すると、寒冷環境に適応させなくても、異常心電図が観察されなかった。この結果は、冬眠開始時に中枢のアデノシン系が活性化することによって、低温下で健全な心拍動を維持するための機序が駆動することを示唆する。また、CHA で誘発した低体温では、麻酔薬を用いて誘導した低体温と比較して、血圧の低下が軽微であった。中枢のアデノシンが交感神経を介して昇圧作用を有することが報告されていることを考慮すると、血圧が適切に維持されていることが、心臓の低温耐性に貢献するメカニズムのひとつである可能性が示唆された。これらの成果により、冬眠時に心拍動が正常に維持されるためには、冬眠前の寒冷・短日環境への馴化過程で誘導される変化より、中枢のアデノシン系を介して活性化される機序が重要であることが明らかにされた。

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があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Central A1-receptor activation associated with onset of torpor protects the heart against low temperature in the Syrian hamster
著 者 名 : Miyazawa, S., Shimizu, Y., Shiina, T., Hirayama, H., Morita, H. and Takewaki, T.
学術雑誌名 : American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology
巻・号・頁・発行年 : 295 (3):991-996, 2008
- 2) 題 目 : Extension of time until cardiac arrest after injection of a lethal dose of pentobarbital in the hibernating Syrian hamster
著 者 名 : Miyazawa, S., Shiina, T., Takewaki, T. and Shimizu, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 2009に発表予定

既発表学術論文

- 1) 題 目 : 哺乳動物の冬眠行動に影響する環境条件
著 者 名 : 椎名貴彦, 宮澤誠司, Marwan Draid, 志水泰武, 武脇義

学術雑誌名：野生動物医学会誌
巻・号・頁・発行年：12 (1):35-39, 2007

- 2) 題 目：冬眠時の心拍動を維持するメカニズム
著 者 名：宮澤誠司，椎名貴彦，志水泰武
学術雑誌名：獣医生化学
巻・号・頁・発行年：2009に発表予定