

チベットヒツジの高地順応特性

酒井秋男¹⁾、松本孝朗²⁾、斉藤宗雄³⁾、松崎哲也³⁾、小泉知展⁴⁾、石崎武志⁵⁾、

阮 宗海⁴⁾、王 占剛¹⁾、陳 秋紅⁶⁾、王 曉勤⁶⁾

¹⁾信州大学・医学部・スポーツ医学教室、²⁾愛知医科大学・第二生理学教室、³⁾実験動物中央研究所、

⁴⁾信州大学・医学部・第一内科学教室、⁵⁾福井医科大学・看護学科、⁶⁾中国青海省高原医学研究所

Physiological Characteristics of Blue-sheep, *Pseudois nayaur*, as High-altitude Adapted Mammals

Akio SAKAI¹⁾, Takaaki MATSUMOTO²⁾, Muneo SAITHO³⁾, Tetsuya MATSUZAKI³⁾, Tomonobu KOIZUMI⁴⁾,

Takeshi ISHIZAKI⁵⁾, Zong Hai RUAN⁴⁾, Zhan Gang WANG¹⁾, Qiu Hong CHEN⁶⁾ and Xiao Gin WANG⁶⁾

¹⁾Department of Sports Medicine, Shinshu University School of Medicine. ²⁾Department of Physiology, Aichi Medical University.

³⁾Central Institute for Experimental Animals. ⁴⁾Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine.

⁵⁾Department of Fundamental Nursing, Fukui Medical University. ⁶⁾High Altitude Medical Institute of Qinghai, China.

要旨:チベットヒツジはヒマラヤ高地の海拔 6,100m まで分布・生息しており、ナキウサギやヤク（毛牛）とともに、完全高地適応動物と考えられる。そこで、チベットヒツジの高地順応特性を明らかにする目的で、中国青海省（海拔 2,300m）で人工気象室を用いて、海拔 0m, 2,300m および 4,500m の陽圧および低圧暴露負荷を行った時の肺循環動態の変化を検討した。チベットヒツジは中国青海省の高原に生息する 7 頭を用い、対象動物として、同地に飼育しているブタ（5 頭）を用いた。主な測定項目は体重(BW)、体血圧(Psa)、肺動脈圧(Ppa)、ヘマトクリット(Ht)、左心室重量(LVW)、右心室重量(RVW)および血液のガス分析である。その結果、以下のことが明らかとなった。1) チベットヒツジはブタと比較して、Ht、右心室肥大 (RVW/ LVW) が有意に低く、酸素消費量(VO₂)も有意な低値を示した。2) 動物を海拔 0m、2300m、および 4500m 相当の環境に暴露すると、Ppa は両種とも海拔の上昇にともなって有意に上昇するが、その上昇の度合いはチベットヒツジのほうが有意に小さい。3) 右心室負荷の度合いを示す Ppa/ Psa も両種とも海拔の上昇にともなって上昇するが、その上昇の程度はチベットヒツジのほうが小さい。

以上の結果から、チベットヒツジはブタより Ht、RVW/ LVW が小さく、また低酸素性肺血管収縮現象 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV) も有意に減弱していると云える。これらの結果はナキウサギと同様に完全高地適応動物の特長と考えられる。

Key Words: Blue sheep, High altitude, Pulmonary hypertension, Right ventricular hypertrophy

チベットヒツジ、高地、肺高血圧、右心室肥大

はじめに

チベットヒツジ、ナキウサギ、ヤクなどはチベット高地の海拔 6,100m まで分布・生息しており、世界の哺乳動物のなかでも典型的な高地生息動物である [1]。これらの動物は高地での生存の歴史が長く、遺伝学的にも高地環境によく適応した生理・形態学的形質をもっており、「完全高地適応動物」と考えられる。

長期間にわたって動物が高地環境に暴露されると、赤血球数の増加にともなうヘマトクリットの上昇や低酸素性肺血管収縮現象によって、肺動脈圧は上昇し肺高血圧や右心室肥大が惹起される。この反応は個体差や種間差が著しい [2]。なかでも完全高地適応動物の一種と考えられるナキウサギは他の一般動物と比較して、ヘマトクリットも低く、低酸素性肺血管収縮現象も微弱なために、肺高血圧や右心室肥大が極めて小さいことが特長である [3]。そこで、今回はナキウサギと同様な高地適応動物であるチベットヒツジについて、その高地順応特性についてブタと比較検討した。

材料および方法

実験動物のチベットヒツジは中国青海省（海拔 2,300m）の高原の放牧している雄 7 頭を用いた。また、対象動物として同地に飼育しているブタ雄 5 頭を用いた。動物を中国青海省の高原医学研究所の所有する大型人工気象室（長さ 9.3m、容積 68m³）に入れて、海拔 0m、2、300m および 4、500m の各海拔高度に暴露した時の肺循環動態の変化を比較検討した。

動物を人工気象室に入れ、海拔 2,300m で安静時の測定をした後、0m、2,300m および 4,500m の各海拔に 10 分間滞在した後測定を行った。各海拔への移行速度は 150m/分で行った。実験中の室温

は 20±1℃、相対湿度は 50±3% に維持した。

動物は体重 (BW) を測定後、キシラジン（商品名：セラクター）0.3mg/kg で麻酔し、右頸動脈に動脈圧測定用カテーテルを挿入し固定した。一方、右頸静脈からは肺動脈圧および心拍出量測定用のスワン・ガンツ・カテーテル (7F) を挿入し、血圧波形をモニターしながらカテーテルの先端が肺動脈に到達した位置で固定した。動脈圧および肺動脈圧は血圧用トランスジューサ (P10Ez-1; Nihon Kohoden Co, Japan) を介して圧アンブ (UNIPULSE, Japan) に接続し、記録および圧波形のモニターは携帯用データレコーダー (Keyence NR-2000, Keyence Co Japan) で行った。心拍出量は Cordiac Output Computer (9520A, American Edwards Laboratorier USA) を用いて、熱希釈法 (0℃ に冷却した生理食塩水 5ml を注入) によって測定した。動脈血および静脈血ガス分析は i-STAT 携帯用ガス分析器 (i-STAT Co, Princeton, NJ, USA) を用いて、カートリッジ EG7 で測定した。また、人工気象室内の各海拔での酸素濃度は酸素モニター (JKO-25ML, JKO Co Tokyo) で行った。

手術の終了後、鎮静・鎮痛剤の拮抗薬である塩酸アチパメゾール（商品名：アンチセダン）0.5mg/kg を筋肉内注射し、動物が完全に覚醒してから立位で測定を行った。生理学的測定の後、心臓を摘出し、フルトン方式 [4] に従って心室を左心室（中隔を含む）と右心室に分離して各重量を測定した。

主な測定項目は体重 (BW)、左心室重量 (LVW)、右心室重量 (RVW)、全心室重量 (TVW)、左心室重量に対する右心室重量の比 (RVW/LVW)、酸素消費量 ($\dot{V}O_2$)、肺動脈圧 (Ppa)、体血圧 (Psa)、体血圧に対する肺動脈圧の比 (Ppa/Psa)、心拍出量 (CO)、心拍数 (HR)、一回拍出量 (SV)、肺動脈楔入圧 (Wedge P)、肺循環抵抗 (PVR)、体循環抵抗 (SVR) および動脈血

および静脈血のガス分析である。なお、PVR および SVR はそれぞれ次式によって求めた。

$$PVR=(Ppa-Wedge P)/CO \dots \dots \dots (1)$$

$$SVR=Psa/CO \dots \dots \dots (2)$$

また、 $\dot{V}O_2$ は血液のガス分析の結果から Fick の式にしたがって、次式から求めた。

$$\dot{V}O_2=CO(CaO_2-CvO_2) \dots \dots \dots (3)$$

$$CO_2(ml/dl)=1.34 \times Hb(g/dl) \times SO_2(\%)/100 + 0.0031 \times PO_2(mmHg) \dots \dots \dots (4)$$

但し、CaO₂ は動脈血酸素含有量、CvO₂ は静脈血酸素含有量、Hb はヘモグロビン濃度、SO₂ は酸素飽和度、PO₂ は酸素分圧を示す。

また、Ppa/Psa は次式から明らかなように、左心室仕事率に対する右心室仕事率の割合を示すものである。

$$RV\dot{W}/LV\dot{W} = Ppa \times CO / Psa \times CO = Ppa / Psa \dots (5)$$

統計処理において、得られた数値は平均(mean) ± 標準誤差(SE)で示し、各データ間の比較は t 検定および分散分析法によって、危険率 5%未満を有意水準とした。

結果

1. 心室重量、ヘマトクリットおよび酸素消費量の比較

2,300m 地点のチベットヒツジとブタの各心室重量、ヘマトクリット、および酸素消費量の結果を表 1 に示した。体重(BW)はチベットヒツジが 33.29 ± 1.26kg に対して、ブタでは 50.20 ± 1.82kg でブタの方が有意に大きかった。左心室重量(LVW)、右心室重量(RVW)、および全心室重量(TVW)の比較は、心室重量が体重と相関関係にあることから、ブタの方が体重が大きいため絶対値の比較は意味をなさない。そこで、右心室の重量比(RVW/LVW)を比較すると、チベットヒツジの 0.23 ± 0.003 に対して、ブタでは 0.37 ± 0.02 で、チベットヒツジの方が有意に右心室肥大の程度が小さいと云える。また、ヘマトクリット(Ht)もチベットヒツジの 36.14 ± 0.35% に対してブタでは 38.26 ± 0.95% でチベットヒツジの方が有意な低値を示した。酸素消費量($\dot{V}O_2$)はチベットヒツジの 172.27ml/min に対して、ブタでは 335.24ml/min で、チベットヒツジ

表 1. 体重(BW)、左心室重量(LVW)、右心室重量(RVW)、心室重量比(RVW/LVW)、ヘマトクリット(Ht)の比較

	BW (kg)	LVW (g)	RVW (g)	RVW/LVW	Ht (%)
Sheep (n=7)	33.29 ± 1.26	112.51 ± 4.61	33.59 ± 1.25	0.299 ± 0.007	36.14 ± 0.35
Pig (n=5)	50.20 ± 1.82 *	99.74 ± 5.73	36.60 ± 1.84	0.370 ± 0.022 *	38.26 ± 0.82 *

Values are means ± SE. BW, body weight; LVW, left ventricular weight; RVW, right ventricular weight;

RVW/LVW, ratio of RVW to LVW; Ht, hematocrit.; * : P < 0.05 vs sheep

表 2. 高地暴露による肺循環動態の比較

Species	Sheep (n=7)			Pig (n=5)		
	0	2,300	4,500	0	2,300	4,500
Simulated altitude (m)						
Ppa (mmHg)	15.89 ±0.91	17.52 ±1.18	25.26 ±2.58 #	23.80 ±2.71 *	29.95 ±3.77 *	41.40 ±5.12 * #
Psa (mmHg)	97.72 ±2.25	96.22 ±3.49	101.15 ±3.94	138.20 ±5.67 *	143.17 ±7.54 *	132.82 ±10.65 *
Ppa/Psa	0.163 ±0.01	0.184 ±0.014	0.253 ±0.029 #	0.171 ±0.014	0.208 ±0.019	0.313 ±0.033 #
CO (l/min)	4.74 ±0.4	4.72 ±0.39	5.17 ±0.61	5.59 ±0.39	5.7 ±0.44	5.67 ±0.69
HR (beats/min)	65 ±5.3	70 ±4.9	79 ±5.3	129 ±13.3 *	132 ±4.9 *	141 ±7.9 *
SV (ml/beat)	74.4 ±6.2	68.6 ±6.2	66.2 ±6.9	44.0 ±2.7 *	43.2 ±3.1 *	42.3 ±5.1 *
Wedge P (mmHg)	8.08 ±0.88	7.27 ±0.66	8.30 ±1.24	3.75 ±0.71	4.25 ±0.97	4.39 ±1.60
PVR (mmHg/l/min)	1.66 ±0.18	2.24 ±0.27	3.54 ±0.55 #	3.79 ±0.31 *	4.74 ±0.32 *	6.52 ±0.45 * #
SVR (mmHg/l/min)	21.53 ±1.82	20.93 ±1.18	20.80 ±1.79	25.78 ±2.96	26.35 ±3.57	23.93 ±3.45

Values are means ± SE. Ppa, pulmonary arterial mean pressure; Psa, systemic arterial mean pressure; Ppa/Psa, ratio of Ppa to Psa; CO, cardiac output; HR, heart rate; SV, stroke volume; Wedge P, mean pulmonary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SVR, systemic vascular resistance; * : P < 0.05 vs sheep; # : P < 0.05 vs altitude at 0m.

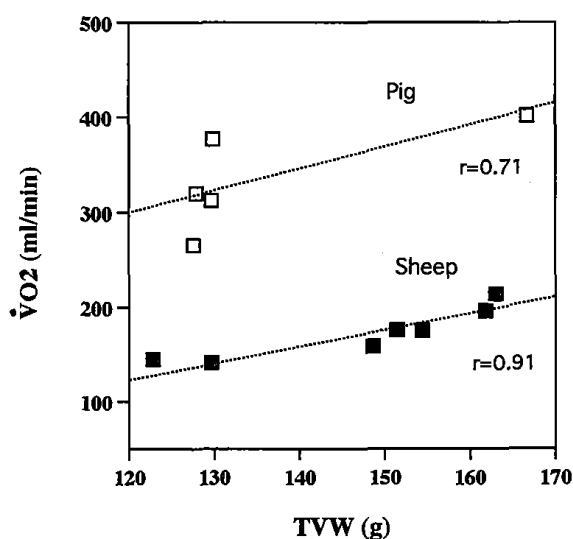
表 3. 高地暴露による血液ガス分析の比較

Species	Sheep (n=7)			Pig (n=5)		
	0	2,300	4,500	0	2,300	4,500
Simulated altitude (m)						
Hba (g/dl)	10.57 ±0.48	10.71 ±0.36	11.57 ±0.20	13.00 ±0.41 *	12.50 ±0.50	13.25 ±0.48 *
Hbv (g/dl)	10.71 ±0.42	11.14 ±0.26	10.86 ±0.46	14.00 ±0.41 *	12.50 ±0.29 *	14.00 ±0.00 *
PaO ₂ (mmHg)	90.00 ±3.62	56.86 ±1.12 #	36.43 ±1.59 #	73.00 ±2.48 *	47.25 ±1.49 * #	30.00 ±1.29 * #
PvO ₂ (mmHg)	36.43 ±2.09	31.00 ±1.00	24.86 ±1.32 #	31.75 ±1.44	27.00 ±1.78	19.25 ±1.55 #
SaO ₂ (%)	97.86 ±0.26	92.86 ±0.46 #	79.86 ±1.97 #	96.25 ±0.48	88.25 ±1.25 * #	71.50 ±2.90 * #
SvO ₂ (%)	71.29 ±2.34	67.00 ±2.19	54.00 ±2.89 #	66.25 ±2.78	52.5 ±3.23 * #	39.50 ±5.48 * #
PaCO ₂ (mmHg)	29.91 ±1.39	27.70 ±1.07	24.64 ±0.90 #	32.45 ±0.48	30.30 ±0.57 #	24.93 ±1.58 #
PvCO ₂ (mmHg)	33.91 ±1.75	33.44 ±1.33	28.10 ±1.68 #	38.98 ±1.19	36.83 ±0.97	31.50 ±1.17 #
pHa	7.53 ±0.02	7.55 ±0.02	7.58 ±0.02	7.54 ±0.01	7.56 ±0.01	7.61 ±0.02 #
pHv	7.48 ±0.02	7.51 ±0.01	7.53 ±0.02	7.49 ±0.01	7.51 ±0.01	7.56 ±0.02
$\dot{V}O_2$ (ml/min)	183.73 ±33.70	158.02 ±13.83	226.62 ±22.53	242.24 ±25.52 *	339.23 ±31.09 *	305.11 ±47.09 *

Values are means ± SE. Hba, arterial Hb; Hbv, mixed venous Hb; PaO₂, arterial PO₂; PvO₂, mixed venous PO₂; SaO₂, arterial SO₂; SvO₂, mixed venous SO₂; PaCO₂, arterial PCO₂; PvCO₂, mixed venous PCO₂; pHa, arterial pH; pHv, mixed venous pH; $\dot{V}O_2$, O₂ uptake; * : P < 0.05 vs sheep; # : P < 0.05 vs alt. at 0m.

の方が有意に小さい値であった。しかし、 $\dot{V}O_2$ も体重や体表面積と関数関係にあり、ブタの方が体重が大きいために絶対値の比較は意味をなさない。さらに、ブタは他の一般動物より皮下脂肪が多いため、体重当たりの比較も不適當である。そこで、ここでは心室重量当たりの酸素消費量を検討した。図1はチベットヒツジとブタについて、横軸に全心室重量、縦軸に酸素消費量をプロットしたものである。

図1. 全心室重量 (TVW) と酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) の関係



この図からも明らかなように、チベットヒツジもブタも両者の間に強い相関($r=0.91, r=0.71$)が認められた。これは、心臓の大きい個体ほど酸素消費量は大きいことを意味する。そして、ここで注目されることは、チベットヒツジの回帰直線はブタより下方にシフトしていることである。即ち、心室重量当たりの酸素消費量はチベットヒツジの方が明らかに小さいことである。表1からも明らかなように、 $\dot{V}O_2/TVW$ はチベットヒツジの $1.18 \pm 0.03 \text{ ml/min/g}$ に対して、ブタは $2.46 \pm 0.13 \text{ ml/min/g}$ でチベットヒツジはブタの約 1/2 の酸素消費量であった。

以上の結果を要約すると、海拔 2,300m に生息するチベットヒツジは同地に生息するブタと比較して、

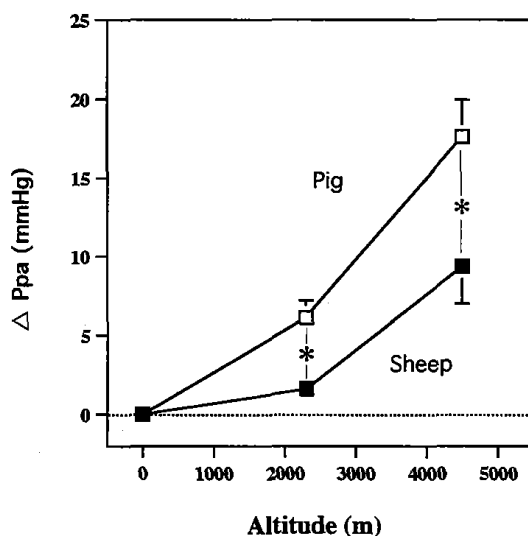
RVW/LVW 、 TVW/BW および $\dot{V}O_2/TVW$ が有意に小さい。

2. 高地環境暴露による肺循環動態の比較

動物を人工気象室に入れて、海拔 0m, 2,300m, 4,500m の各環境に暴露した時の肺循環動態の結果を表2に示した。

Ppa は海拔高度が 0m から 2,300m, 4,500m へと上昇するに従って、チベットヒツジは 15.89, 17.52, 25.26mmHg へと段階的に上昇した。ブタも同様にそれぞれ 23.8, 29.95, 41.4mmHg へと上昇し、0m と 4,500m の間には有意差($p < 0.05$)が認められた。また 2 種間では全ての海拔高度において、チベットヒツジの方が有意な低値($p < 0.05$)を示した(表1)。図2は海拔高度の上昇にともなう Ppa の変化(ΔPpa)を海拔 0m を基準に、2,300m および 4,500m について示したものである。この図からも明らかなように、 ΔPpa は両種とも海拔高度の上昇にともなって上昇したが、その上昇の度合い(傾斜)はチベットヒツジの方が低いために、両種の間には有意差($p < 0.05$)が認められ、その差も高海拔ほど顕著であった。

図2. 海拔高度の上昇に伴う肺動脈圧の変化(ΔPpa)



mean \pm SE, * : $p < 0.05$

Psa は両種とも海拔高度の上昇に伴う変化は認められなかった。しかし、2 種の間では全ての海拔高度においてチベットヒツジの方が有意な低値($p < 0.05$)を示した。海拔高度の上昇にともなう Psa の変化(ΔPsa)を海拔 0m を基準に比較すると、 ΔPsa は海拔高度にともなう変化も、2 種間の差も認められなかった (図 3)。

図3.海拔高度の上昇に伴う体血圧の変化(ΔPsa)

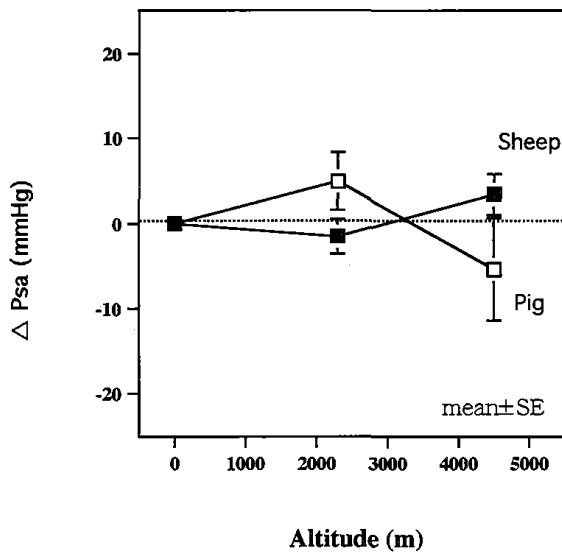


図 4 は海拔 2,300m におけるチベットヒツジとブタについて、RVW/LVW と Ppa/Psa の相関を示したものである。Ppa/Psa は先の方法の項の (5) 式で述べたように、左心室仕事率に対する右心室仕事率の割合を示すもので、右心室負荷の指標である。結果は図 4 から明らかなように、両項目の間に高い正の相関($r=0.80, p < 0.01$)が認められた。Ppa/Psa は右心室負荷の生理学的指標であり、RVW/LVW は解剖学的指標であるため、両者の間に相関が見られて当然であるが、チベットヒツジはこの回帰線上の下方に分布しており、Ppa/Psa と RVW/LVW とともにブタより小さいことが注目される。Ppa/Psa の人工気象室での結果を図 5 に示した。それによると、Ppa/Psa は両種とも海拔高度の上昇に伴って増加したが、いずれの高度において

図4.右心室の重量比(RVW/LVW)に対する血圧比(Ppa/Psa)の関係

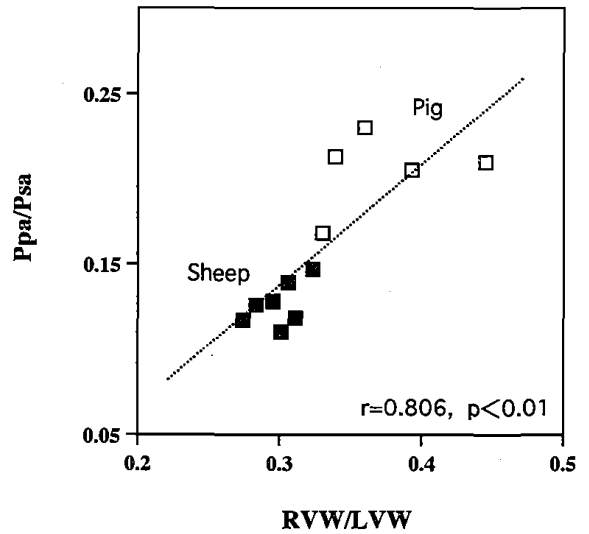
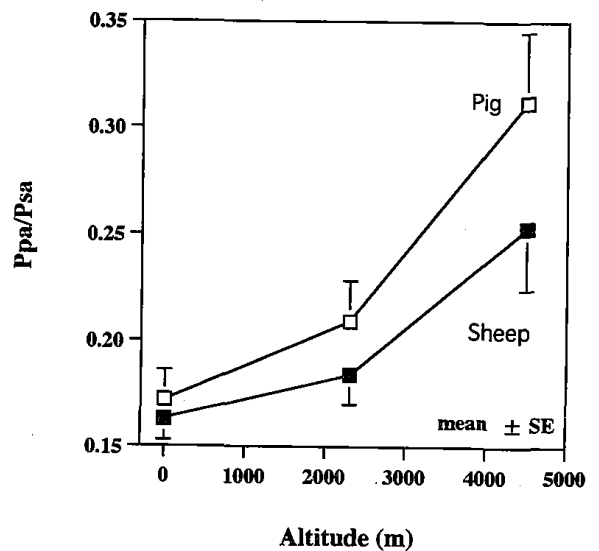


図5.血圧比(Ppa/Psa)の海拔高度に伴う変化



もチベットヒツジの方が低値であった。また、その増加の度合い(傾斜)はチベットヒツジの方が小さかった。CO は両種とも海拔高度にともなうやや増加したが、その変化は小さかった。また、CO の絶対値はいずれの海拔高度においてもチベットヒツジの方が小さかった。HR は両種とも海拔高度の上昇にともなう増加したが、その差は有意ではなかった。しかし、絶対値はいずれの海拔高度においてもチベットヒツジの方が有意に($p < 0.05$)小さかつ

た。SV は先の CO や HR の結果を反映して、両種とも海拔高度の上昇にともなって減少したが、有意差は認められなかった。しかし、絶対値はいずれの海拔高度においてもチベットヒツジの方が有意な高値 ($p < 0.05$) を示した。PVR は海拔高度が 0m から 2,300m, 4,500m へと上昇するに従って、チベットヒツジは 1.66 ± 0.18 、 2.24 ± 0.27 、 3.54 ± 0.55 mmHg/l/min へと増加し、0m と 4,500m の間には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。ブタも海拔高度の上昇にともなって、それぞれ 3.79 ± 0.31 、 4.74 ± 0.32 、 6.52 ± 0.45 へと増加し、0m と 4,500m の間には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。また、チベットヒツジはいずれの海拔高度でもブタより有意な低値 ($p < 0.05$) を示し、海拔高度の上昇に伴う増加の度合い (傾斜) も小さかった。一方、SVR は両種とも海拔高度にともなう変化も、種間差も認められなかった。

以上、肺循環動態の結果を要約すると、1) Ppa、Ppa/Psa および PVR は両種とも海拔高度の上昇にともなって上昇するが、その上昇の度合いはチベットヒツジの方が小さかった。また、それぞれの絶対値もチベットヒツジの方が小さかった。2) Psa、CO および SVR は両種とも海拔高度にともなう変化が認められなかったが、それぞれの絶対値はチベットヒツジの方が有意に小さかった。

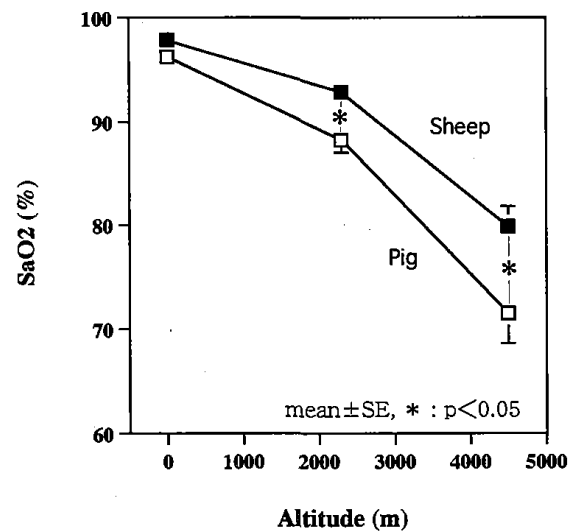
3. 血液ガス分析の結果

海拔 0m, 2,300m, 4,500m の各環境に暴露した時の血液ガス分析の結果を表 3 に示した。

Hb はチベットヒツジ、ブタともに海拔高度の変化が認められなかった。しかし、絶対値についてはヘマトクリットがチベットヒツジで有意に低かったことを反映して、Hb もチベットヒツジが有意な低値を示した。PaO₂ は両種とも海拔高度の上昇にともなって著しく低下した。即ち、海拔が 0m から 2,300m, 4,500m へと上昇するのに対してチベッ

トヒツジでは 90.00 が 56.86、36.43mmHg へと低下し、またブタでも 73.00 が 47.25、30.00mmHg へと有意 ($p < 0.05$) に低下した。また、両種の間では各海拔でチベットヒツジの方が有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。SaO₂ も同様に、海拔高度の上昇にともなって著しく低下し、チベットヒツジでは 97.86 が 92.86、79.86% へ、ブタでは 96.25 が 88.25、71.50% へと両種とも有意な ($p < 0.05$) 低下を示した。また、両種間の比較では海拔 0m ではほぼ両種とも同じ値であったのが、海拔高度の上昇とともに差が大きくなり、2,300m では 4.6%、4,500m では 8.4% の有意差 ($p < 0.05$) があり、常にチベットヒツジが高値を維持した (図 6)。

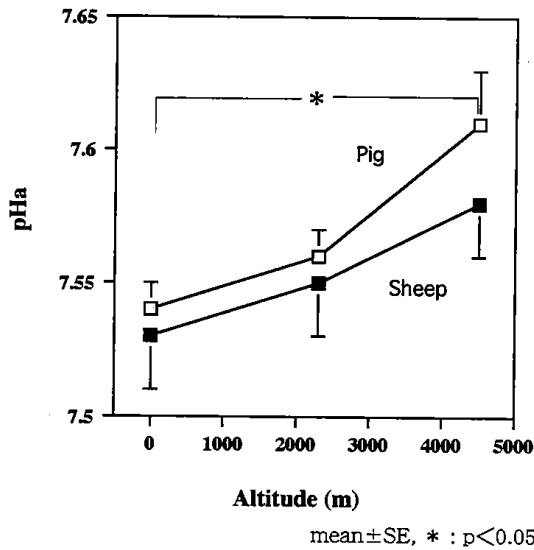
図6. 海拔高度の上昇に伴う動脈血酸素飽和度 (SaO₂) の変化



pHa は海拔 0m でチベットヒツジが 7.53、ブタが 7.54 とほぼ中性で等しかったが、海拔の上昇にともなって上昇し 4,500m ではそれぞれ 7.58、7.61 のアルカリ性となった。この pHa の上昇度はチベットヒツジの 0.05 に対してブタでは 0.07 で、ブタは有意 ($p < 0.05$) な上昇を示した (図 7)。

以上、血液のガス分析の結果を要約すると、1) PaO₂ は両種とも海拔高度にともなって低下するが、絶対値は常にチベットヒツジの方が高かった。2)

図7. 海拔高度の上昇に伴う動脈血pH (pHa)の変化



SaO₂ は両種とも海拔高度にともなって低下するが、その低下度はブタの方が顕著であった。3) 血液 pH は両種とも海拔高度にともなって増加するが、その増加度はブタの方が顕著であった。

考察

チベットヒツジは海拔 6,100m の高地まで分布・生息しており [1]、またその生存の歴史が長いことから世界の中でも代表的な完全高地適応動物の一種と考えられる。そこで、このチベットヒツジの高地順応特性を明らかにする目的で、中国青海省高原医学研究所(2,300m)の人工気象室を用いて海拔 0m, 2,300m, 4,500m の高地環境暴露を行い、肺循環動態の面からブタと比較検討した。その主な結果は次のようなことであった。1) 2,300m 地点に生息するチベットヒツジとブタとの比較において、ヘマトクリット、心臓の大きさ、右心室肥大の程度、酸素消費量はチベットヒツジで有意に小さかった。2) 海拔 0m, 2,300m, 4,500m の環境暴露実験の結果、心拍出量、体血圧、体循環抵抗などいわゆる体循環系では両種とも海拔高度に伴う変化が認められなかった。しかし、肺動脈圧、肺循環抵抗、肺動脈圧に対する体血圧の割合など肺循環系に顕著な違いが認

められた。即ち、これらの肺循環系の各項目は常にチベットヒツジの方が小さく、また海拔高度に伴う上昇の度合いも小さかった。この肺循環系の結果は低酸素性肺血管収縮現象(HPV)の違いを反映したもので、チベットヒツジはブタと比較して HPV 反応が極めて微弱であると云える。3) 血液ガス分析の結果から、動脈血酸素分圧および動脈血酸素飽和度は両種とも海拔高度の上昇にともなって低下するが、絶対値は何れの海拔高度においてもチベットヒツジが常に高値を維持した。pH は両種とも海拔高度の上昇にともなって上昇したが、その上昇の度合いはチベットヒツジの方が微弱で、低酸素環境下での過換気による呼吸性アルカローシスの影響がブタより少なかったことを示している。

一般に動物が高地環境に暴露されると、肺高血圧や右心室肥大が引き起こされる。この現象の原因として、次の 2 つの要因が考えられる。即ち、1) 低酸素による肺毛細血管の収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)、2) 赤血球の増加によるヘマトクリットの増加、である。1) の HPV は肺を低酸素で換気すると、肺動脈は収縮し、著しい肺高血圧を示す現象で、1946 年に Von Euler の猫の実験によって確かめられた [5]。それ以来、多くの報告があるが、この HPV は動物の種差にかかわらず惹起されること、低圧暴露だけでなく動物の高地移住によっても認められること、片肺または肺局所を低酸素で換気するとその部位にのみに HPV が見られることなどが明らかになってきた。しかし、吸入気の酸素濃度が充分であれば、たとえ高地環境下であっても HPV は生じない。また、この現象は摘出環流肺標本でも起きることから、中枢からの神経的調節は考えられず、肺胞と肺毛細血管の間の局所反応と考えられている。この HPV は低酸素時の肺循環の調節に重要な役割を担っているものの、その発生機序は不明である。最近では、血管内皮細胞由

来の一酸化窒素 (NO) や肺動脈平滑筋細胞の K⁺ channel の関与が示唆されている [6-11]。2) の赤血球の増加によるヘマトクリットの増加は結果的に血液の粘稠度を増加させ、その粘稠度の増加が肺循環に影響して肺高血圧を引き起こすとするものである。この見解を支持するものとして、生息地の海拔高度が同じにもかかわらず環境の気温の違いによって右心室肥大の程度も変化し同時にヘマトクリットの変化と相関していること [12]、赤血球の輸血によって人為的にヘマトクリットを上昇させると体血圧の上昇より肺動脈の上昇の方が顕著であること [13]、塩化コバルト投与による多血症は右心室肥大を誘発すること [14] などがある。

以上のように、高地にみられる肺高血圧や右心室肥大は HPV とヘマトクリットの上昇による血液粘稠度の増加の 2 要因が相互に関係していることは確かである。従って、高地にみられる肺高血圧や右心室肥大の解明にはこの 2 要因について双方から解析する必要がある。

同じ高地環境に暴露されても、肺動脈圧の上昇の程度や右心室肥大の程度が動物の種類によって著しく異なり、また、同一種内でも個体差が著しいことが指摘されている [2,15-21]。Reeves ら(1979)は慢性的高地暴露による肺動脈圧上昇の種間差を報告している [2]。それによると、ウシ、ウマ、ブタなどは高地暴露によって著しい肺高血圧を示すのに対して、ラマ、イヌ、ヒツジ、ウサギなどはその反応が極めて微弱であることを報告している。また、ウシには高地暴露に対して肺動脈圧の上昇が著しい感受性型 (susceptive type) と反応の鈍い不感受性型 (resistant type) の 2 型があることが明らかになった [2]。この感受性型は遺伝的素因の大きいことが示唆されており、この型のウシは brisket disease と呼ばれ、極度の肺高血圧によって右心不全を誘発し、死亡する。同様な低酸素に対する反応性の違

いは人間にも見られ、同じ高地に滞在しても著しい肺高血圧を示す者もいる [22]。また、このような人は急性高山病の重症例である高地肺水腫に罹りやすい [23]。以上のことを考え合わせると、高地環境下で見られる肺高血圧や右心室肥大の程度は小さいほど高地環境に対して適応的と云える。事実、完全高地適応動物のナキウサギはラットと比較して、ヘマトクリットが有意に低く、肺動脈圧も右心室肥大の程度も極めて小さく、酸素消費量も少ないことが特長である [3]。また、ナキウサギの低酸素性肺血管収縮現象 (HPV) もラットと比較して有意に小さい [24]。今回のチベットヒツジでもブタと比較して、ヘマトクリットおよび肺動脈圧は有意に低く、右心室肥大の程度、HPV 反応および酸素消費量も有意に小さかった。これらの結果は先のナキウサギの結果と全く一致する。

中でも、チベットヒツジの酸素消費量はブタと比較して有意に小さかった (図 1)。この結果はナキウサギの傾向と全く同じで、酸素の希薄な高地環境で生活するためにはより少ない酸素摂取で生理的恒常性を維持することが必要で、そのような機構を備えていることが高地順応の大きな特長の一つと考えられる。チベットヒツジの高地環境下で動脈血酸素飽和度や動脈血酸素分圧を高く維持出来ることも完全高地適応動物の特長と考えられる。

以上のように、哺乳動物の中で、世界の最高地点まで分布するチベットヒツジはナキウサギと同様に高地での長い生存の間に、適応できなかった個体は淘汰され、現存のものは高地への完全適応の形態を備えているものと思われる。ヒマラヤ高地に生息するヤクもおそらく同様な生理特性を備えているものと思われる。

本研究は文部科学省の科学研究費 (基盤 B 海外 (12576001)、代表; 酒井秋男) の補助による。

文献

1. Heath D: Physical and geography: High altitude fauna and flora. In: Man at high altitude, ed. Heath D and Williams DR, Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, pp13-23, 1981.
2. Reeves JT, Wagner WW, McMurtry IF, and Grover RF: Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. In: International Review of Physiology: Environmental Physiology III, Vol.20, ed. Robertshaw D, University Press, Baltimore, pp289-310, 1979.
3. Sakai A, Ueda G, Yanagidaira Y, Takeoka M, Tang G, and Zang Y: Physiological characteristics of Pika, Ochotona, high-altitude adapted animals. In: High-altitude Medical Science, ed. Ueda G and Voelkel NF, Shinshu University Press, Matsumoto, pp99-107, 1988.
4. Fulton RN, Hutchinson EC, and Jones AM: Ventricular weight in cardiac hypertrophy. Br Heart J14: 413-420, 1952.
5. Von Euler US, Lijstrand G: Observation on pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand 12:301-320,1946.
6. Bardou M, Goirand F, Marchand S, Rouget C, Devillier P, Dumas JP, Morcillo EJ, Roghette L, and Dumas M: Hypoxic vasoconstriction of rat pulmonary artery: role of endogenous nitric oxide, potassium channel, and phosphodiesterase inhibition. 38(2): 325-334,2001.
7. Chabot F, Schrijen F, and Saunier C: Role of NO pathway, calcium and potassium channels in the peripheral pulmonary vascular tone in dogs. Eur Respir J 17(1): 20-26, 2001.
8. Goirand F, Bardou M, Dumas J, Rochette L, and Dumas M: Effects of phosphodiesterase inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction. Influence of $K^{(+)}$ channels and nitric oxide. Eur J Pharmacol 417(1-2): 141-148,2001.
9. Mori Y and McMurtry IF : Ca^{2+} release from ryanodine-sensitive store contributes to mechanism of hypoxic vasoconstriction in rat lung. J Appl Physiol 92: 527-534, 2002.
10. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, Yaagoubi AE, Nguyen-Huu L, Reev HL, and Hampel V: Molecular identification of the role of voltage-gated K^{+} channels Kv1.5 and Kv2.1, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes, J Clin Invest101: 2319-2330, 1998.
11. Reeve HL, Michelakis E, Nelson DP, Weir EK, and Archer SL: Alterations in a redox oxygen sensing mechanism in chronic hypoxia. J Appl Physiol 90:2249-2256, 2001.
12. Sakai A: Hematocrit and right ventricular weight. Seasonal and latitudinal changes in hematocrit and right ventricular weights of wood mice, *Apodemus argenteus*. Jap J Physiol 36(1): 8-16, 1974. (Japanese)
13. Sakai A, Ueda G, Kobayashi T, Kubo K, Fukusima M, Yoshimura K, Shibamoto T, and Kusama S: Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. Jpn J Physiol 34: 871-882, 1984.
14. Swigart RH : Polycythemia and right ventricular hypertrophy. Circ Res 17: 30-38, 1965.
15. Salameh G, Karamesetty MR, Warburton RR, Klinger JR, Ou LC and Hill NS: Differences in acute hypoxic pulmonary vasoresponsiveness between rat strains: role of endothelium. J Appl Physiol 87(1): 356-362,1999.
16. Walker BR, Voelkel NF, McMurtry IF, and Adams EM: Evidences for diminished sensitivity of the hamster

- pulmonary vasculature to hypoxia. *J Appl Physiol* 52(6): 1571-1574,1982.
17. He L, Chang SW, and Voelkel NF : Pulmonary vascular reactivity in Fischer rats. *J Appl Physiol* 70(4): 1861-1866, 1991.
 18. Walker BR, Berend N, and Voelkel NF : Comparison of muscular pulmonary arteries in low and high altitude hamsters and rats. *Resp Physiol* 56: 45-50, 1984.
 19. Ou LC, and Smith RP : Probable strain differences of rats in susceptibilities and cardiopulmonary responses to chronic hypoxia. *Resp Physiol* 53: 367-377,1983.
 20. Colice GL, Hill N, Lee YJ, Du H, Klinger J, Leiter JC, and Ou LC: Exaggerated pulmonacrotaline in rats susceptible to chronic mountain sickness. *J Appl Physiol* 83(1): 25-31, 1997.
 21. He L, Chang SW, and Voelkel NF: Pulmonary vascular reactivity in Fischer rats. *J Appl Physiol* 70(4): 1861-1866,1991.
 22. Grover RF: Pulmonary circulation in animals and man at high altitude. *Ann N Y Acad Sci* 127: 632-639, 1965
 23. Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T, and Sekiguchi M: Homodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appi Physiol* 67(5): 1982-1989,1989.
 24. Ge RI, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M, and Honda T: Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona cuzoniae* (pika) at high altitude. *Am J Physiol* 274: H1729-H1799, 1998.