

極限高地生息動物の高地順応特性

酒井秋男

信州大学・医学部・スポーツ医学教室

Physiological characteristic of high-altitude adapted animals

Akio SAKAI

Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key Words: Blue sheep, Pika, Yak, High altitude

チベットヒツジ、ナキウサギ、ヤク、高地

はじめに

ナキウサギ、チベットヒツジ、ヤク（毛牛）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代表的な高地生息動物である。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「完全高地適応動物」と考えられる。

今回、これらの動物の高地順応特性の生理を明らかにする目的で、平成 12 年度文部省科学研究費（基盤研究 B(1)、海外学術調査）の助成を受けた。これは平成 12 年から 3 年間に亘るものであるが、初年度の 2000 年は 8 月 7 日から 8 月 24 日の 18 日間に亘って中国青海省に出張し、チベットヒツジについて研究を行った。ここではそのチベットヒツジの高地順応特性について述べる。

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の高原に放牧しているものを購入した。標高別に海拔 3,000m の大通で雄 7 頭、3,750m の大武で雄 7 頭の合計 14 頭を用い、海拔高度の比較を行った。

動物は体重測定の後、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の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・カテーテルを挿入し、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達した位置で固定した。動脈圧および肺動脈圧は血圧用圧トランスデューサー（P10EZ-1; Nihon Kohden Co, Japan）を介して圧アンブ（UNIPULSE, Japan）に接続し、記録は携帯用データレコーダー（TEAC HR-30; TEAC Co, Japan）で行った。また、圧波形のモニターは携帯用オシロスコープ（LEADER, DMM/SCOPE;

Leader Electronic Co, Japan)で行った。心拍量は熱希釈法による Cordiac Output Computer COM-1 (American Edwards Laboratories, USA)で測定した。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した。

生理学的測定の終了後、心臓を摘出しフルトン方式に従って心室を左心室（中隔を含む）と右心室に分離し、それぞれの重量を測定した。主な測定項目は体重（BW）、左心室重量（LVW）、右心室重量（RVW）、右心室の相対重量（RVW/LVW）、ヘマトクリット（Ht）、動脈圧（Psa）、肺動脈圧（Ppa）、動脈圧に対する肺動脈圧の割合（Ppa/Psa）および心拍出量（CO）である。

結果

3,000m と 3,750m の 2 地点での測定結果を表 1 に示した。3,000m 地点のチベットヒツジと 3750m 地点のチベットヒツジを比較して、体重（BW）は 32.1kg に対して 35.8kg で 3,750m 地点のヒツジはやや大型であったが、両群の間に有意差はみられない。左心室重量（LVW）と右

±0.017 で 3750m 地点のヒツジがやや高値を示すが、その差は僅かで有意差がみられない。同様に 3,000m と 37,50m 地点のヒツジについて、ヘマトクリット（Ht）、動脈圧（Psa）、肺動脈圧（Ppa）、動脈圧に対する肺動脈圧の割合（Ppa/Psa）および心拍出量（CO）を比較してみると、Ht は $37.1 \pm 3.62\%$ に対して $39.0 \pm 3.82\%$ 、Psa は $108.4 \pm 25.9\text{mmHg}$ に対して $99.6 \pm 16.4\text{mmHg}$ 、Ppa は $28.3 \pm 10.0\text{mmHg}$ に対して $29.8 \pm 4.3\text{mmHg}$ 、Ppa/Psa は 0.26 ± 0.05 に対して 0.31 ± 0.07 、CO は $7.16 \pm 1.12\text{l/min}$ に対して $7.13 \pm 1.09\text{l/min}$ となっており、Psa 以外のいずれの項目も 3750m 地点のヒツジがやや高値を示すが、両群の間に有意さが認められない。

高地環境下では右心室肥大を中心とした肺循環系に適応的変化がみられる。その点からみると、右心室の重量比（RVW/LVW）、ヘマトクリット（Ht）、肺動脈圧（Ppa）、動脈圧に対する肺動脈圧の割合（Ppa/Psa）などは高地に生活しているものほど高い値を示すのが一般であるが、結果はすでに述べたように、その差は僅かで有意差がみられないのがチベットヒツジの特徴と言える。

	BW(kg)	LVW(g)	RVW(g)	RVW/LVW	Ht(%)	Psa(mmHg)	Ppa(mmHg)	Ppa/Psa	CO(l/min)
3,000m n=7	32.1 ±4.58	111.7 ±11.67	36.4 ±3.19	0.32 ±0.017	37.1 ±3.62	108.4 ±25.9	28.3 ±10.0	0.26 ±0.05	7.16 ±1.12
3,750m n=7	35.8 ±5.64	119.5 ±14.47	39.8 ±4.80	0.33 ±0.017	39.0 ±3.82	99.6 ±16.4	29.8 ±4.3	0.31 ±0.07	7.13 ±1.09

mean ± SD

心室重量（RVW）の比較では、心室重量が体重と相関関係にあることから絶対量の比較は意味をなさない。そこで右心室の重量比（RVW/LVW）を比較してみると、それぞれ 0.32 ± 0.017 , 0.33

考察

完全高地適応動物の一種と考えられるチベットヒツジについて、海拔 3,000m と 3,750m の 2 地

点において右心室肥大を中心とした肺循環系を中心に比較検討した。その結果、2地点の間では750mの標高差があるにもかかわらず、高地環境で一般にられる右心室肥大、肺動脈圧の上昇、ヘマトクリットの上昇などが極めて微弱なことが明らかとなった。この結果は同じ完全高地適応動物と考えられるナキウサギの生理特性とも一致する⁵⁾。

高地環境が生体に与える主な外的要因は、気圧の低下（酸素分圧の低下）と気温の低下である。大気の組成は酸素20.95%、二酸化炭素0.03%、窒素79.02%で海拔高度に関係なくほぼ一定であるが、気圧は海拔の上昇に伴って低下するので、生体にとって重要な酸素分圧も海拔の上昇に伴って低下する。たとえば、海拔5,500mでは気圧および酸素分圧は海面位の約1/2となり、地球上の最高地点であるエベレストの頂上(8,848m)では約1/3となる。ヒトは外界から栄養物と酸素を摂取して、その酸化反応のエネルギーを利用して生命活動を行っている以上、高地での酸素分圧の低下はきわめて重要な問題である。また、海拔の上昇は気温、湿度、風速などにも影響する。特に気温は、気温減率として知られているように、海拔の上昇とともに減少し、通常は海拔100m上がるごとに-0.65℃の温度勾配を示す。たとえば、海面位の温度が15℃の場合、海拔8,000mの高地では-37℃になる。このような高地の低酸素と低温を主とする環境圧に対し、生体は換気量の増加、心拍出量の増加、赤血球および細胞内ミトコンドリアの増加、右心室肥大など、呼吸・循環系を中心に順応現象がみられる。しかし、この順応現象にも限界があり、海拔6,000m以上の高度に対しては順応とは逆に高所衰退が現われるのが一般である。

地球上で永住可能な最高高度はどの位であろうか？。ヒトの場合、海拔3,600m以上の高地に

永住する高地人口(high altitude population)は1,000万人と推定されている。そのほとんどは南米のアンデスと中国のチベットに生活している。チベット高地では夏の気温が10℃、冬は-33℃にもなるので、牧畜業のみが可能で最高居住地は5,200mである。またアンデスでは農耕民族や遊牧民族が3,600~4,400mの高地に住み、最高居住地は5,300mの鉱夫の集落である。したがって、地球上でヒトの永住可能な最高居住地は5,200~5,300mということになる。また、世界でもっとも高いところに生息する哺乳動物ではナキウサギ、ヤク、チベットヒツジをあげることができる。ナキウサギはPikaとも呼ばれ、*Ochotona* 属の総称で、旧ソ連、モンゴル、チベット、ネパール、アラスカ、北アメリカのロッキー山脈および日本などに広く分布し、標高的にも低地から高地まで生息し、チベットやヒマラヤ高地にはオオミミナキウサギ(*Ochotona macrotis*)が海拔6,100mにまで分布生息している。ヤクはウシ科の草食動物であるが、チベットやヒマラヤの4000m以上の高地に生息し、分布の上限は海拔6,100mである。また、チベットヒツジはチベットやヒマラヤの海拔6,100mまで分布している。これら3種の哺乳動物は世界で最も高いところに生息しており、いずれも高地や寒冷環境によく適応した動物である。これら高地住民や高地生息動物は長い生存の歴史の間に適応できなかったものは淘汰され、現存のものは高地環境にほぼ完全に適応した形態と機能を備えている。

高地環境で最も重要な問題は低酸素で、空気の希薄な高地で如何に効率よく酸素を摂取し、組織に供給するかが問題となる。そのために、主として呼吸・循環器系を中心に適応変化がみられる。高地住民と低地住民の肺換気量を比較すると、高地住民の方が明らかに換気量が増大している。こ

の換気量の増大を反映して、高地住民の胸囲は大きく胸郭が著しく発達している。このように、高地において換気量が増大することは大きな特徴の一つである。

その他に肺循環系を中心とした高地適応機序がある。慢性的に高地に生活する高地住民や高地生息動物の心臓は低地のものと比較して明らかに大きく、この心肥大は右心室の肥大によっている。したがって、高地における右室肥大の発現機序を探ることは高地適応解明の大きな手がかりとなる。1944年に Kerwin²⁾が南米の高地民族について、レントゲン法によって心臓の大きさを調べ、高地民族の方が低地人より明らかに心臓が大きいことをみいだした。それ以来、多くの報告があるが、高地住民および高地生息動物の心臓は低地のものと比較して有意に大きく、しかも、この心肥大は右心室の肥大によっていることが明らかとなった。

高地における右心室肥大が明らかになって以来、この原因解明のために、肺循環動態の研究に目が向けられた。右心室肥大の直接の原因としては肺動脈圧の上昇が考えられる。事実、高地住民および高地生息動物の肺動脈圧は低地のものと比較して有意な高値を示す。Cruz-Jibaja ら³⁾ (1964)は南米の各海拔高度に生活する住民の肺動脈圧を測定し、居住地の海拔と肺動脈圧の間に高い相関 ($r=0.86$) のあることを報告している。さらに、この右心室肥大や肺高血圧と関連して、肺動脈壁の形態、肺循環抵抗、肺血液量などについても検討されている。それによると、高地住民の肺動脈壁は低地住民より厚く、平滑筋層のよく発達した、いわゆる小肺動脈の中膜の肥厚像を呈している。同様の变化はウシの低圧暴露実験によっても明らかにされている。また、肺循環抵抗や肺血液量についても検討され、いずれも高地住民で高値を示している。このように、慢性的高地環境下では、

右心室肥大、肺高血圧、肺動脈壁の平滑筋層の肥厚、肺循環抵抗の増大、肺血液量の増加など一連の肺循環系を中心に变化が認められ、これらの各項目は密接に関連し、相互に影響し合っている。

ここで重要なことは、これら一連の生理、形態的变化を誘発する主要因は何かである。これについては次の2つの要因が考えられている。その一は低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV) 現象である。この 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 Euler⁴⁾の猫の実験によって確かめられた。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誘発され、低圧暴露によつては勿論のこと、高地移住によつてもみられる。しかし、吸入気の酸素濃度が十分であれば、たとえ高地環境であっても生じない。また、片肺または肺局所のみを低酸素で換気すると、その部位のみに HPV がみられる。したがって、肺の低酸素刺激が HPV を誘発する必須の条件となる。また、この現象は摘出した灌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、肺泡と微小肺血管の間の局所反応と考えられる。HPV は低酸素換気時の肺循環調節に重要な役割を占めているものの、その発生機構についてはまだ明らかでない。その二は血液の性状の変化である。高地環境への適応による赤血球数の増加は血液中の赤血球容積比 (ヘマトクリット) の増大をもたらし、同時に血液粘度を上昇させる。この粘度の上昇が一連の肺循環系を中心とした変化を誘発する。事実、ヒツジに赤血球を輸血して、人為的にヘマトクリットを上昇させると、ヘマトクリットの上昇にともなう体血圧も肺動脈圧も上昇するが、その上昇の割合は肺動脈圧の方が顕著である⁴⁾。このことは、高ヘマトクリットほど肺高血圧を増大させ、

やがては右心室肥大を誘発することになる。以上のように、高地にみられる右心室肥大を中心とした一連の肺循環系の変化は HPV と赤血球数の増加にともなう血液粘度の増加が相加的に影響した結果と考えられる⁶⁻⁸⁾。

次に高地適応の種間差と個体差について述べる。同じ条件の高地環境に暴露されても、すでに述べた種々の反応は種や個体の違いによって著しい差がみられる。Reeves ら(1979)は慢性的高地暴露による肺動脈上昇の種間差を検討している。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鈍いことを報告している。なかでも世界一高所まで分布しているナキウサギは海拔高度に伴う右心室肥大、肺高血圧、ヘマトクリットの上昇など肺循環を中心とする一連の変化が他の一般動物と比較して極めて緩慢なことが特徴であり、今回のチベットヒツジと同様なけっかであった。このような現

象は同一種内でもみられ、反応に個体差があることが最近わかってきた。特に、ウシでは高所環境に対して反応しやすい感受性型 (susceptive type) と反応の鈍い不感受性型 (resistant type) の 2 型あることが明らかとなり、その原因として遺伝的素因の大きいことが示唆されている。このような違いはヒトにもみられ、同じ高地に滞在しても著しい肺高血圧を示すヒトがみられる。この極度の肺高血圧は右心不全を誘発し、やがて死に至る。ウシにみられる brisket disease やヒトの高所肺水腫などはこの典型である。このように、高地に対する適応能には種間差および個体差が著しく、完全高地適応動物であるチベットヒツジやナキウサギは長い高地での生存の間に適応できなかったものは淘汰され、現存のものは高地への完全適応の形態をとって生活しているものと思われる。ヒマラヤの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。

文献

- 1)Cruz-Jibaja,J et al (1964): Correlation between pulmonary artery pressure and level of altitude. *Disease of the chest*, 46:446-451
- 2)Kerwin, A.J.,(1944): Observation on the heart size of native living at high altitude. *Am. Heart J.*, 28:69-80
- 3)Reeves, J.T. et al (1979): Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. *Int. Rev. Physiol.* 20:289-310
- 4) Sakai A.Ueda G. Kobayashi T. Kubo K. Fukushima M.Yoshimura K.Shibamoto T. and Kusama S. (1984): Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep *Jpn. J. Physiol.*34:871-882
- 5) Sakai A. Ueda G. Yanagidaira Y. Takeoka M. Tang G. and Zhang Y. (1988): Physiological characteristic of pika, *Ochotona*, as high-altitude adapted animals. In high-altitude medical science.Edited by G Ueda S. Kusama and N.F. Voelkel, Shinshu Univ., Matsumoto pp99-107
- 6) 酒井秋男、上田五雨、小林俊夫 (1988): 動物の高地への順応 *日本胸部臨床* 47: 647-654
- 7) 酒井秋男 (2000): VII循環機能 (1) 高所への適応, 宮村実晴 (編著)「高所」
- 8) 柴田 治 (編)、藤山静雄、大沢雅彦、酒井秋男、柴田 治、曾田貞治、柳平坦徳 (著)、

「高地生物学」 内田老鶴圃 東京 1996

- 9) Von Euler, U. S., Lijstrand, G. (1946): Observation on pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand*, 12:301-320