

野生ヒメネズミにおける高地性右心室肥大の低地順応

酒井秋男*・上田五雨*・吉田安雄**・小林俊夫***・久保恵嗣***

Low-altitude Adaptation of High-altitude Induced Right
Ventricular Hypertrophy in Wood Mice, *Apodemus argenteus*

Akio SAKAI*, Gou*UEDA*, Yasuo YOSHIDA**
Toshio KOBAYASHI,*** and Keishi KUBO***

ABSTRACT: Chronic exposure to high-altitude causes right ventricular hypertrophy in variety of animal species. We thus investigated the changes of heart weight and cardiac muscle fibers of high-altitude (alt. 2400m) native mice especially when transferred to low-altitude (alt. 650m).

In this experiment, the comparative study of the heart was done among the four groups. The first group was high-altitude native mice (H group, n=5), the second group (high-altitude native mice) was transferred to low-altitude and reared there for 18 months (HL group, n=4), the third group was born from high-altitude native parents at low-altitude and grown up there (HL-F₁ group, n=6), the fourth group was low-altitude native mice (L group, n=8). In all cases, the hearts were removed and separated into two parts of the right (RVW) and the left (LVW) ventricular walls. Then, the cross sectional area of the ventricular muscle fibers were examined.

The results were as follows: (1) The cardiac or right ventricular hypertrophy and the hypertrophy of right ventricular muscle fibers were found in high-altitude native mice. (2) By transferring the high-altitude native mice to the low-altitude, the hypertrophied heart, right ventricle and right ventricular muscle fibers reached to the low-altitude levels. (3) The low-altitude mice that were born from high-altitude native parents did not show differences on the heart and right ventricular weight and the cross sectional areas of right ventricular muscle fibers in comparison with those of low-altitude native mice.

はじめに

長野県には7種のネズミ類が生息しているが、特に本県には高山性の野ネズミが多く、高地適応解明のために好適な実験動物と言える。なかでもヒメネズミは分布域が広く、標高的には低地から高山帯に至るまで分布しており、この種の研究に対しては極めて貴重なデータを提供してくれる。

慢性的な高地生息動物においては、一般に右心室肥大が認められている。これは高地環境、即ち低酸素(hypoxia)および低温環境に対する心臓の適応的形態変化の一つと解釈される。ここで注目されることは、右心室肥大の発現からも明らかなように、高地環境は主として肺循環系にその影響が顕著であることである。

ここでは、高地に慢性的に生息しているヒメネズミの妊娠個体を捕獲し、低地に移して繁殖飼育し、その影響を心臓の変化について比較検討した。高地生息動物や低

地から高地に移した際の心臓の変化についての報告は比較的多くあるが、逆に高地生息動物の低地順応について検討した報告はない。

材料および方法

高地でのヒメネズミの繁殖期に当たる6月(1981)に、八ヶ岳黒百合平(海拔2400m)に生息している妊娠個体を特注生捕りワナで捕獲し、直ちに低地の実験室(海拔650m)に移し、繁殖飼育を行った(HL群, n=4)。この妊娠個体は6月22日および7月28日に合計6匹を出産した(HL-F₁群, n=6)。同時に低地の対照動物として、海拔1000mに生息するヒメネズミを捕獲し、同実験室で同期間飼育を行った(L群, n=8)。飼育期間は1982年12月17日までの18ヶ月間である。また高地の対照動物として、八ヶ岳黒百合平に生息している個体を捕獲し、現地で同期間飼育を行った(H群, n=5)。従って今回実験に用いたヒメネズミはTable 1の如く、合計23個体についてである。

動物は1982年12月17日に屠殺し、以下の項目について

*信州大・医・環境生理 Environ. Physiol., Shinshu Univ.

**信州大・医療短大 Colleg Med. Tech., Shinshu Univ.

***信州大・医・第一内科 Inter. Med., Shinshu Univ.

Table. 1 Experimental Animals (wild wood mice, *Apodemus argenteus*)

- (1) H group (n=5): mice native to high altitude (alt. 2400 m)
- (2) HL group (n=4): high-altitude native mice transferred to low-altitude (alt. 650 m) and reared for 18 months
- (3) HL-F₁ group (n=6): born from high-altitude native parents at low-altitude and grown up there
- (4) L group (n=8): mice native to low-altitude

計測し比較検討した。測定は体重、心室重量、心筋の組織学的計測について行った。動物はエーテル麻酔下で体重を測定した後、心臓を摘出し、心室を右心室遊離壁と中隔を含む左心室壁とに分離し、それぞれの重量を直示天秤で測定した。また心筋の組織学的検索については、心筋標本を10%フォルマリン液に固定した後、脱水、包埋、染色(PAS染色)など、顕微鏡標本作成までの過程は各実験群とも同一条件下で行った。また心筋線維の横断面積の計測は各個体の右心室壁および左心室壁の標本を500倍に拡大投影し、横断面の鮮明な筋線維を1標本につき、アトランダムに15個を計測し、平均値をその個体の心筋線維の太さの代表値として集計した。

結 果

1. 心室重量

慢性的高地生息ヒメネズミ(H群)、低地移住ヒメネズミ(HL群)、低地移住の親から出生した低地ヒメネズミ(HL-F₁群)、および慢性的低地生息ヒメネズミ(L群)の4群について、心室重量および右心室肥大の指標としての右心室の相対的大きさ(右心室重量/左心室重

量)について比較した(Table 2)。

H群は慢性的高地生息動物であり、一方L群は慢性的低地生息動物である。従ってH群とL群間の差は純粋に高地と低地環境の影響を反映しているものと考えられる。結果はTable 2からも明らかな如く、全心室重量(WVW)はH群の114.5±15.0 mgに対して、L群は101.0±14.0 mgで、明らかにH群の方が心肥大である。またこの結果は体重に対する相対重量(WVW/BW)でみるとより明らかで、H群、L群の値はそれぞれ6.4±0.56, 5.4±0.80 mg/gで、推計学的にも有意である。同様の傾向は左心室重量(LVW)および右心室重量(RVW)にもみられるが、その程度はRVWの方が顕著である。即ち、LVWはH群、L群でそれぞれ83.2±11.0, 76.9±12.9 mg(92%)あるのに対して、RVWではそれぞれ31.6±4.2, 24.1±2.9 mg(76%)となっている。従って右心室肥大の指標であるRVW/LVWはH群の0.38±0.01に対して、L群は0.31±0.03となり、推計学的にも有意で、H群の方が明らかな右心室肥大であることを示している。

HL群は慢性的に高地に生息していた個体を低地に移して18ヶ月間飼育を行ったものであり、またHL-F₁群

Table. 2 Ventricular Weights

group	n	BW (g)	WVW (mg)	LVW (mg)	RVW (mg)	WVW/BW (mg/g)	RVW/LVW
H	5	18.2 ±1.9	114.5* ±15.0	83.2 ±11.0	31.6* ±4.2	6.4* ±0.56	0.38* ±0.01
HL	4	21.4 ±3.4	103.1 ±14.4	78.4 ±12.6	23.5 ±5.3	4.8 ±0.49	0.30 ±0.03
HL-F ₁	6	17.8 ±4.4	92.7 ±10.4	71.7 ±7.9	21.0 ±2.8	5.3 ±0.64	0.29 ±0.02
L	8	19.1 ±4.1	101.0 ±14.0	76.9 ±12.9	24.1 ±2.9	5.4 ±0.80	0.31 ±0.03

BW: body weight, WVW: whole ventricular weight, LVW: left ventricular weight, RVW: right ventricular weight, n: no. of individuals, *: significantly different from L group ($P<0.05$), Values are means±standard deviations.

はHL群から出生した個体である。従ってHL群は高地から低地への移住の影響を、またHL-F₁群は、親は慢性的高地生息動物であるが、低地で生れ育った影響を受けている。結果はTable 2からも明らかな如く、全心室重量(WVW, WVW/BW), 左心室重量(LVW), 右心室重量(RVW), および右心室の相対的大きさ(RVW/LVW)のいずれの項目も、HL群, HL-F₁群の両群とも慢性的低地生息動物であるL群との間に差がない。このことは、高地環境下にみられた心肥大および右心室肥大の現象は、18ヶ月間の低地移住によって低地生息動物の値に変動したことを示しており、まして低地で生れ育ったHL-F₁群では、L群との間に差がみられない。

2. 心筋線維

4群の各個体の心室筋について、左心室および右心室筋の顕微鏡標本を作成し、心筋線維の太さについて比較検討した。慢性的高地生息ヒメネズミ(H群)と低地生息ヒメネズミ(L群)の心筋線維の太さについて観察してみると、左心室筋については両群の間に差がみられな

いが、右心室筋ではH群の方がL群に比して太い筋線維が多い。Fig. 1 はH群およびL群の左・右心室筋線維の太さについて、筋線維横断面積のヒストグラムを比較したものである。Fig. 1からも明らかなように、L群の心筋線維横断面積は、左・右両心室筋ともほぼ同様なヒストグラムを示している。しかし、H群の心筋においては左心室筋がL群のそれとほぼ同様なヒストグラムを示しているのに対して、右心室筋線維のみ分布の範囲も広く、しかも全体的に太い方に移動している。このことは、高地ヒメネズミの心筋は主として右心室心筋線維の肥大によっていることを示唆している。Table 3 は各4群の心筋線維横断面積を集計し、左心室心筋線維(LVMF), 右心室心筋線維(RVMF)およびRVMF/LVMFについて比較したものである。この表からも明らかな様に、心筋線維横断面積は左心室(LVMF), 右心室(RVMF)ともHL群, HL-F₁群, L群の3群間に差がみられない。H群の右心室筋においてのみ、他の群に比して著しく大きな値を示している。従ってRVMF/LVMFの値もH群においてのみ 1.52 ± 0.14 と著しく高い値を示し、HL

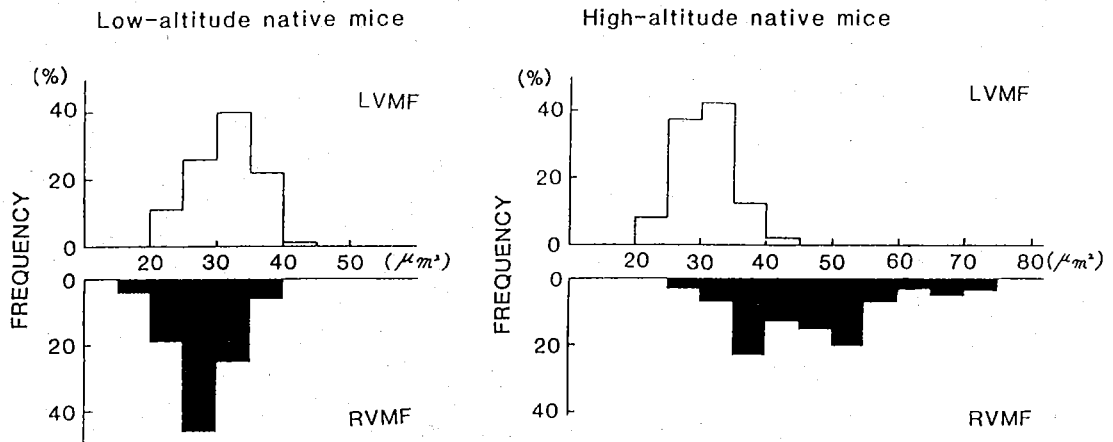


Fig. 1 Histograms of the cross-sectional area of cardiac muscle fibers in low and high-altitude native wild wood mice, *Apodemus argenteus*. LVMF: left ventricular muscle fiber. RVMF: right ventricular muscle fiber.

Table. 3 Cross-sectional of Cardiac Muscle Fibers

group	n	LVMF (μm^2)	RVMF (μm^2)	RVMF/ LVMF
H	5	30.7 ± 0.8	$46.8 \pm 4.9^*$	$1.52 \pm 0.14^*$
HL	4	31.1 ± 3.3	27.3 ± 2.0	0.88 ± 0.09
HL-F ₁	6	31.1 ± 1.1	27.6 ± 1.3	0.89 ± 0.06
L	8	31.8 ± 2.5	30.9 ± 1.4	0.97 ± 0.06

LVMF: left ventricular muscle fiber, RVMF: right ventricular muscle fiber, n: no. of individuals, *: significantly different from L group ($P < 0.05$), Values are means \pm standard deviations.

群, HL-F₁群, L群はそれぞれ 0.88 ± 0.09 , 0.89 ± 0.06 , 0.97 ± 0.06 と3群の間に差がみられない。この結果は、高地生息動物にみられた右心室心筋線維の肥大(H群)が、低地への18ヶ月間の移住(HL群)および低地での出生・発育(HL-F₁群)によって、肥大も消失し、低地生息動物(L群)との間の差がなくなったことを意味し、先の心室重量の変動とみごとに対応している。

考 察

慢性の高地生息動物の心臓の大きさについては幾つかの報告があるが、いずれも低地のものと比較して心肥大であり、しかもその肥大は右心室壁の肥厚によっている^{1), 13), 16), 21)}。また、この右心室肥大に関連する現象として、肺高血圧^{6), 14), 16)}、肺循環血液量の増大^{10), 13)}、肺循環抵抗の増大^{9), 12)}、肺動脈の中膜の肥厚^{3), 11)}などを上げることができる。これらの各項目は相互に関連し、互の現象を助長させていることは確かであるが、いずれも肺循環系を中心とした生理・形態学的変化である。高地環境は言うまでもなく、酸素分圧の低下(hypoxia)と気温の低下が主な外的要因であるが、この種の変化は両要因に対する呼吸・循環器系を中心とした、生体側の積極的な適応変化であると理解される¹⁹⁾。今回のH群とL群の比較においても、慢性の高地生息ヒメネズミは低地に生息しているものに比して、明らかな心肥大および右心室肥大を示した。また、この心室の形態変化は、特に右心室心筋線維の肥大によっていることが明らかとなった(Table 3)。

高地環境下においては低酸素による肺血管の収縮(hypoxic pulmonary vasoconstriction)^{2), 8), 15), 25)}や赤血球数増多に伴う血液粘度の上昇²⁰⁾などの影響によって右心室は著しい過負荷の状態となる。この状況下において、肺循環の動力源である右心室筋が肥厚することは合理的な現象であり、また、この肥厚は心室壁を構成し

ている各心筋線維の太さの増大によっていることが注目される。

次に興味あることは、HL群, HL-F₁群の結果からも明らかな様に、慢性的に高地に生息していた個体を低地に移して一定期間飼育を継続したり(HL群)、低地に移して出生した個体(HL-F₁群)の心臓はほぼ完全に低地生息動物の値になっていることである。これは心肥大の可逆性の問題である。一たん肥大を示した心臓の回復についてはVan Liere & Sizemore²⁴⁾、Sizemore et al²²⁾、Hall et al⁷⁾、Arutyunov⁴⁾、Bloor & Papadopoulos⁵⁾、Timiras²³⁾および著者ら¹⁸⁾の報告があるが、低圧暴露、運動負荷、甲状腺ホルモンの投与、高地移住、動脈の結紮、低温飼育など種々の方法によって心臓に負荷をかけると心臓は肥大し、その負荷を解除すると肥大した心臓も再びもとの値に戻ることで一致している。この様に心筋も一般の骨格筋と同様に仕事量の増減に伴って変動するものと考えられる。また、この心筋の変化もTable 3からも明らかな様に、それを構成している心筋線維の太さの変化によっていると言うことができる。一般に出生後の骨格筋の増大は、筋線維の数ではなく、個々の線維の太さの増大によると言われているが、同様なことが心筋においてもあてはまると考えられる。動物の心臓の大きさは一般に体の大きさ(Allometry)や行動様式(運動)によって決定されると言われているが、生体をとまなく外的環境要因(酸素分圧、気温など)の影響も、心臓の大きさを決定する因子として注目しなければならない。実際、野生ヒメネズミを季節別に捕獲して心臓の大きさを検討したところ、夏の個体は心臓の大きさおよび右心室肥大の程度が小さく、冬季は逆に大きくなる現象がみられ、季節変化に伴う外気温との間に高い負の相関が認められた¹⁷⁾。この現象も心肥大の可逆性の問題として興味深い。

文 献

- 1) ALEXANDER, A. F., WILL, D. H., GROVER, R., and REEVES, J. (1960) Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am. J. Vet. Res.*, 21: 199-204.
- 2) AHMED, T., OLIVER, W., Jr., FRANK, B. L., ROBINSON, M. J., and WANNER, A. (1982) Hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 192-297.
- 3) ARIAS-STELLA, J. and SALDANA, M. I. (1963) The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation*, 28: 913-925.
- 4) ARUTYUNOV, V. D. (1966) Histochemistry of nucleic acids in experimental myocardial hypertrophy and its regression. *Federation Proc.* 25, Translation Suppl. II: T353-358.
- 5) BLOOR, C. M. and PAPADOPULOS, M. N. (1969) Plasma lactic dehydrogenase activity and myocardial cellular changes after cessation of training. *J. Appl. Physiol.* 26: 371-374.
- 6) GROVER, R. F. (1965) Pulmonary circulation in animals and man at high altitude. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 127: 632-639.

- 7) HALL, O., HALL, C. E. and OGDEN, E. (1953) Cardiac hypertrophy in experimental hypertension and its regression following re-establishment of blood pressure. *Am. J. Physiol.* 174 : 175-178.
- 8) HULTGREN, H. N., KELLY, J., and MILLER, H. (1965a) Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. *J. Appl. Physiol.*, 20 : 233-238.
- 9) HULTGREN, H. N., KELLY, J., and MILLER, H. (1965b) Effect of oxygen upon pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude, *J. Appl. Physiol.*, 20 : 239-243.
- 10) MONGE, C. C., CAZORLA, A. T., WHITTEMBURY, G. M., SAKATA, Y., and RIZO-PATRON, C. (1955) A description of the circulatory dynamics in the heart and lungs of people at sea level and at high altitude by means of the dye dilution technique. *Acta Physiol. Lat. Am.*, 5 : 198-210.
- 11) NAEYE, R. L. (1965a) Pulmonary vascular changes with chronic unilateral pulmonary hypoxia. *Circ. Res.*, 17 : 160-167.
 NAEYE, R. L. (1965b) Children at high altitude: Pulmonary and renal abnormalities. *Circ. Res.*, 16 : 33-38.
- 12) PENALOZA, D., SIME, F., BANCHERO, N., GAMBOA, R., CRUZ, J., and MARTICORENA, E. (1963) Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitude. *Am. J. Cardiol.*, 11 : 150-157.
- 13) RABINOVITCH, M., KONSTAM, M. A., GAMBLE, W. J., PAPANICOLAOU, N., ARONOVITZ, M. J., TREVES, S., and REID, L. (1983) Changes in pulmonary blood flow affect vascular response to chronic hypoxia in rats. *Circ. Res.*, 52 : 432-441.
- 14) REEVES, J. T. and LEATHERS, J. E. (1967) Postnatal development of pulmonary and bronchial arterial circulation in the calf and the effects of chronic hypoxia. *Anat. Rec.*, 157 : 641-655.
- 15) REEVES, J. T., WAGNER, W. W., McMURTRY, I. F., and GROVER, R. F. (1979) Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. In: *International Review of Physiology: Environmental Physiology III*, Vol. 20, ed. by ROBERTSHAW, D. University Park Press, Baltimore, pp. 289-310.
- 16) ROTTA, A., CANEPA, A., HURTADO, A., VELASQUEZ, T., and CHAVEZ, R. (1956) Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J. Appl. Physiol.*, 9 : 328-336.
- 17) 酒井秋男 (1976) ヒメネズミ (*Apodemus argenteus*) の心室重量の季節に伴う変化. 哺乳動物誌 6 : 224-230.
- 18) 酒井秋男・本山十三生・柳平坦徳・米川正利・上田五雨・田口八郎 (1981) マウスの高地飼育による右心室肥大とその回復. 成長 20 : 146-155.
- 19) SAKAI, A., UEDA, G., KOBAYASHI, T., SHIBAMOTO, T., YOSHIMURA, K., FUKUSHIMA, M., and KUBO, K. (1983) Potentiated effects of cold and low-pressure in sheep pulmonary hemodynamics. *Bull. Environ. Conserv. Shinshu Univ.* 5 : 88-93.
- 20) 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. *Japa. J. Physiol.* 34 : 871-882.
- 21) SIME, F., BANCHERO, N., PENALOZA, D., GAMBOA, R., CRUZ, J., and MARTICORENA, E. (1963) Pulmonary hypertension in children born and living at high altitude. *Am. J. Cardiol.*, 11 : 143-149.
- 22) SIZEMORE, D. A., McINTYER, T. W., VAN LIERE, E. J. and WILSON, M. F. (1973) Regression of altitude-produced cardiac hypertrophy. *J. Appl. Physiol.* 35 : 518-521.
- 23) TIMIRAS, P. S. (1964) Comparison of growth and development of the rat at high altitude and at sea level. p.p. 21-31, In the physiological effects of high altitude, Pergamon Press, Oxford.
- 24) VAN LIERE, E. J. and SIZEMORE, D. A. (1971) Regression of cardiac hypertrophy following experimental hyperthyroidism in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136 : 645-648.
- 25) VOGEL, J. H. K., CAMERON, D., and JAMIESON, G. (1966) Chronic pharmacologic treatment of experimental hypoxic pulmonary hypertension. *Am. Heart J.*, 72 : 50-59.