

## 綜 説

## 高地適応時の肺循環における一酸化窒素の関与

小 泉 知 展

信州大学医学部内科学第1講座

## Contribution of Nitric Oxide in Pulmonary Circulation to Adaptation to High Altitude

Tomonobu KOIZUMI

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words** : hypoxia, high-altitude pulmonary edema, hypoxic pulmonary vasoconstriction, NOS inhibitor, eNOS gene polymorphisms  
 低酸素, 高地肺水腫, 低酸素性肺血管収縮, NOS 阻害剤, eNOS 遺伝子多型

## I はじめに

血管内皮細胞由来拡張性因子が一酸化窒素 (Nitric Oxide; NO) であることが明らかにされて以来, NO が肺血管の収縮・弛緩の重要な調節因子としてさまざまな生理機能を営んでいることが明らかになっている<sup>1)2)</sup>。NO は L-アルギニンを基質として NO 合成酵素 (NO synthase; NOS) を触媒にして L-シトルリンへ変換される際に産生される。NO は非常に不安定で半減期は数秒と極めて短い。産生された NO は, 特定の受容体を介さず拡散によって細胞膜を通過する。細胞内では可溶性グアニル酸サイクレーズ (guanylate cyclase) を活性化し cGMP を生成, これが G-キナーゼ (cGMP 依存性蛋白質リン酸酵素) を活性化し, 平滑筋の弛緩を生じる。NOS には現在までに, 神経型 (nNOS), 内皮型 (eNOS) および誘導型 (iNOS) の 3 種類の isoform が知られている。この中で, eNOS により合成された NO は主に血管平滑筋の弛緩作用を有し, 体および肺循環において血管緊張度の調節機能に関与する。

高地に暴露された際, われわれ生体はその低酸素環境にさまざまな生体反応をしながら適応する。その生体反応のひとつに, 肺循環系における低酸素性肺血管収縮反応 (hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV) がある。HPV は肺血管のみに認められる生理

的反応で, NO の関与が示唆されている<sup>2)3)</sup>。高地暴露に対して, 肺循環系の関与により適応可能または適応不全として病的発症することが推定され, その反応に NO が関与しているとも推定される。

本稿では, 比較的急性の低酸素暴露で病的破綻する疾患として高地肺水腫 (high-altitude pulmonary edema; HAPE) および慢性低酸素環境の適応における肺循環動態における NO の役割について概説する。

## II HPV と NO

体循環では低酸素に対して血管拡張をきたすこととは対照的に, HPV は肺血管に特異的である。本来この現象は, 換気の良い領域に血流を増加させ, 換気の悪い領域には血流を減少させる, すなわち, 換気血流不均等分布を改善させることによって, 少ない酸素をより有効に取り込ませる合目的な生理反応である。HPV は, すべての哺乳類に認められ, 肺血管の主として内径 100-200 $\mu$ m の肺小細動脈に収縮が生じることが確認されている。約 100 年以上前からその存在が確認され研究されてきたが, いまだに HPV の詳細な機序は解明されていない。

健常者でも肺動脈血管内皮に eNOS 活性が証明されている<sup>4)5)</sup>。また, 種々の動物および人で NOS 阻害剤にて有意に肺血管収縮をきたす報告が認められる<sup>4)~7)</sup>ことから, 常時 NO が産生され, 本来の肺循環系の大きな特徴である低圧保持に NO は関与していると考えられる。また, 肺動脈および肺静脈ともにこの

別刷請求先: 小泉 知展 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部内科学第1

NOS 活性が認められ、肺静脈は肺動脈に比し弱いものの、NOS 阻害剤の投与によって肺血管収縮反応が認められる<sup>8)9)</sup>。

急性の低酸素刺激により肺血管内皮細胞に NOS 活性上昇や蛋白発現が確認され、NOS 阻害剤を前投与しておく *in vivo* で HPV が増強されること、血管内皮剝離状態や eNOS 欠損マウスの肺動脈では HPV の過剰反応が生じることから、NO は HPV に対して過剰反応を生じないよう抑制的に作用していることが示唆される<sup>5)-7)10)</sup>。

### III HAPE と NO

高地暴露した際には、われわれは低酸素、低圧、寒冷といった複雑な環境に呼吸循環系の生理学的な順応をしなければならない。その順応不全が高山病である。その中でも最重症型と言われる HAPE は、いままでの基礎的および臨床的検討から、HPV の過剰反応がその発症に大きく関与していると考えられている。つまり発症時に著明な肺高血圧を認めること<sup>11)12)</sup>、その HAPE 発症例の肺動脈圧は、非発症例に比し有意に高いこと<sup>11)12)</sup>、また、HAPE 既往者は、低酸素・低圧および運動等に対して非既往者に比しより強い肺血

管収縮反応を示すこと<sup>13)-15)</sup>が報告されている。さらに、家族内発症例や再発例も認められることも合わせて、HAPE 発症例の肺循環動態には個体側の何らかの体質的素因の存在が推定されてきた。一方、NO ガスを吸入で投与すると HAPE 患者の肺高血圧を有意に抑制すること<sup>16)</sup>、HAPE 発症患者の呼気中 NO 値が有意に低値でかつ肺動脈圧との間に負の相関を示すこと<sup>17)</sup>などから、HAPE 患者におけるより高い肺動脈圧上昇の機序に NO が関与していることが推察される。呼気中の NO は主に eNOS 由来と考えられている<sup>18)</sup>ことから、HAPE 発症時の肺循環動態に eNOS を介した NO 産生障害の関与が推察される。われわれは、これらの体質性素因の解明のために HAPE 患者の遺伝学的な背景を検討した。eNOS の遺伝子多型のひとつである Glu298Asp 変異 (298番目のグルタミン酸がアスパラギン酸に置換) に注目し、3,000m 以上の高山の登山歴を有しかつ高山病非罹患者をコントロールとして比較検討した。われわれが検討した結果<sup>19)</sup>と、最近報告されたインドや欧州で検討された結果<sup>20)</sup>を合わせて表 1 にまとめた。本邦での HAPE 既往者 (標高 2,758m から 3,190m で発症) およびインドの HAPE 既往者 (標高 3,400m で発症) では、Glu298Asp 変異

表 1 高地肺水腫患者における一酸化窒素合成酵素の遺伝子多型

	control (n = 51) (%)	HAPE-Ss (n = 41) (%)	X2	P	
Genotypic Frequency					
Glu298Glu	43 (84.3)	20 (48.8)	17.85	0.00013	1—本邦での症例 (文献19より引用)
Glu298Asp	6 (11.8)	21 (51.2)			
Asp298Asp	2 (3.9)	0 (0)			
Allelic frequency					
Glu	92 (90.2)	61 (74.4)			
Asp	10 (9.8)	21 (25.6)	8.11	0.0044	
	control (n = 64) (%)	HAPE-Ss (n = 59) (%)	X2	P	
Genotypic Frequency					
Glu298Glu	39 (61)	22 (37)	7.03	0.03	2—インドでの症例 (文献20より引用)
Glu298Asp	23 (36)	35 (59)			
Asp298Asp	2 (3)	2 (4)			
Allelic frequency					
Glu	101 (79)	79 (68)			
Asp	21 (21)	39 (32)	4.47	0.03	
	control (n = 50) (%)	HAPE-S (n = 51) (%)	X2	P	
Genotypic Frequency					
Glu298Glu	24 (48)	20 (39.2)	(-)*	0.54	3—スイスでの症例 (文献21より引用)
Glu298Asp	22 (44)	24 (47.1)			
Asp298Asp	4 (8)	7 (13.7)			
Allelic frequency					
Glu	70 (70)	64 (62.7)			
Asp	30 (30)	38 (37.3)	(-)*	0.3	

本邦、インドおよび欧州で検討された高地肺水腫患者における血管内皮型一酸化窒素合成酵素の遺伝子多型である Glu298Asp 変異の頻度を示す。(文献19—21より引用抜粋)

が有意に高頻度に認められ、本症の発症にこの遺伝子多型の存在が推察された(表1-1, 2)。さらにインドの対象者で、標高3,400m以上に住居している高地住民と比較すると、非常に高率な頻度( $P < 0.000001$ )でHAPE既往者にGlu298Asp変異が存在している。つまりこの遺伝子多型の存在が、高地適応可能か否かの規定因子となり得る可能性を示している。また表には示さないが、eNOSの別の遺伝子多型であるイントロン4b/a(第4イントロン中の27塩基対の繰り返し構造)多型の検討でも、対立遺伝子eNOS 4aの頻度がHAPE既往者に有意に高頻度であることが本邦およびインドの対象患者では報告されている<sup>19)20)</sup>。このように比較的症例数が少ないにも関わらず、このような有意な遺伝子多型の存在は、HAPE発症がeNOSの遺伝子異常に起因する可能性を示唆している。

一方、スイスアルプス(標高4,559m)の登山者を対象にHAPE発症の有無に基いてeNOS遺伝子解析を行ったWeissら<sup>21)</sup>の検討結果を表1-3に示す。彼らは山頂で、肺動脈圧を心臓超音波カラードプラー法で測定し、HAPE発症者は非発症者に比し有意に高い肺動脈圧を示したが、このGlu298Asp変異頻度は非発症群との間に有意な頻度差を認めていない。彼らはさらに、他のNOS遺伝子多型やNOの代謝に関与する活性酸素群の遺伝子多型の頻度も検討しているが、いずれもHAPE非発症者との間に有意な差を認めていない。これらの結果の相違が、単純に人種差だけの問題なのか否かは今後の課題であるが、遺伝子多型の結果の解釈にはコントロール群の設定に注意しなければならない<sup>22)</sup>。表1に示すように、コントロール群でもその遺伝子発現頻度に明らかに欧州人と東洋人の間に人種差が認められ、コントロールの設定にも人種間の差異を考慮すべきである。しかしながら、日本人は遺伝学的に比較的単一民族であったことおよび本邦のHAPEは欧米に比し低地で発症することを考慮すると、本邦におけるHAPE発症にはこのような遺伝学的・体質的な素因を背景としていたと考えたい。今後さらなる研究が期待される。

#### IV 慢性低酸素における肺循環とNO

低酸素刺激が慢性化すると、持続するHPVにより右室負荷・右室肥大および酸素運搬機能の上昇を目的に赤血球の増加(多血症)をきたす。このヘマトクリットの増加は、結果的に血液粘稠度を上昇させ、肺動

脈圧上昇および右心負荷への進展の増悪因子となる。当然、これらの生理学的指標値がより高値であるほど、病的状態ないしは高地適応不全に寄与する。

前述したHAPEの発症には、個体差に注目し解説したが、慢性低酸素に対する肺高血圧の進展には種間差が大きいことが言われている。Reevesら<sup>23)</sup>は、慢性高地暴露後の動物種の肺動脈圧を比較検討し、ウシ、ウマ、ブタは高地暴露により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有意に軽度であったと報告している。その後種々の生態的および疫学的調査から、ヒツジ、ヤク、ナキウサギが完全な高地適応動物と考えられている。当大学スポーツ医学教室の酒井秋男助教授は中国青海省との長年の学術交流を行い、高地生息の動物の生理学的諸量を比較検討した。より高地に生息している動物ほど肺動脈圧、右室肥大およびヘマトクリット値が上昇すること、また高地適応動物と言われるヒツジ、ナキウサギでは、ブタおよび1カ月間高地で飼育したラットと比較すると、それらの生理学的パラメーター値は有意に低値であることを示した<sup>24)25)</sup>(図1)。

今まで慢性低酸素暴露時の肺循環におけるNOの役割については、4-6週間の低酸素暴露を行った小動物等について検討されてきたが、一定の見解が得られていなかった。つまり、慢性低酸素暴露後の肺動脈血管内皮細胞からのNO産生が減弱する結果として肺高血圧をきたすという考え方<sup>26)27)</sup>と、逆にNO産生が亢進しHPVに対して抑制的に作用している<sup>28)29)</sup>という報告がある。これらの結果では、NOSの遺伝子や蛋白レベルの発現とNOS活性が必ずしも一致していないこと、またその実験および評価方法が異なることなどに起因している。しかし、最近eNOS欠損マウスを用いた実験によってその役割が整理されつつある。つまり、4週間の慢性低酸素暴露後、eNOS欠損マウスでは有意に高い肺高血圧・右室肥大・ヘマトクリット値を示し、肺血管平滑筋の肥厚像も増強されている<sup>30)31)</sup>ことが示された。一方、eNOSを過剰発現しているトランスジェニックマウスでは、慢性低酸素暴露後の肺動脈の圧および内膜肥厚が抑制されることから、eNOS由来のNOはHPVの圧調節および肺高血圧の進展に抑制的に作用していることが示された<sup>32)</sup>。また、これらの結果は低酸素暴露時の肺血管構築(リモデリング)にもeNOSが関与していることを支持している。NOのdonorであるL-arginineを連日補給<sup>33)</sup>または吸入NOガス<sup>34)</sup>を持続的に投与した実験で、

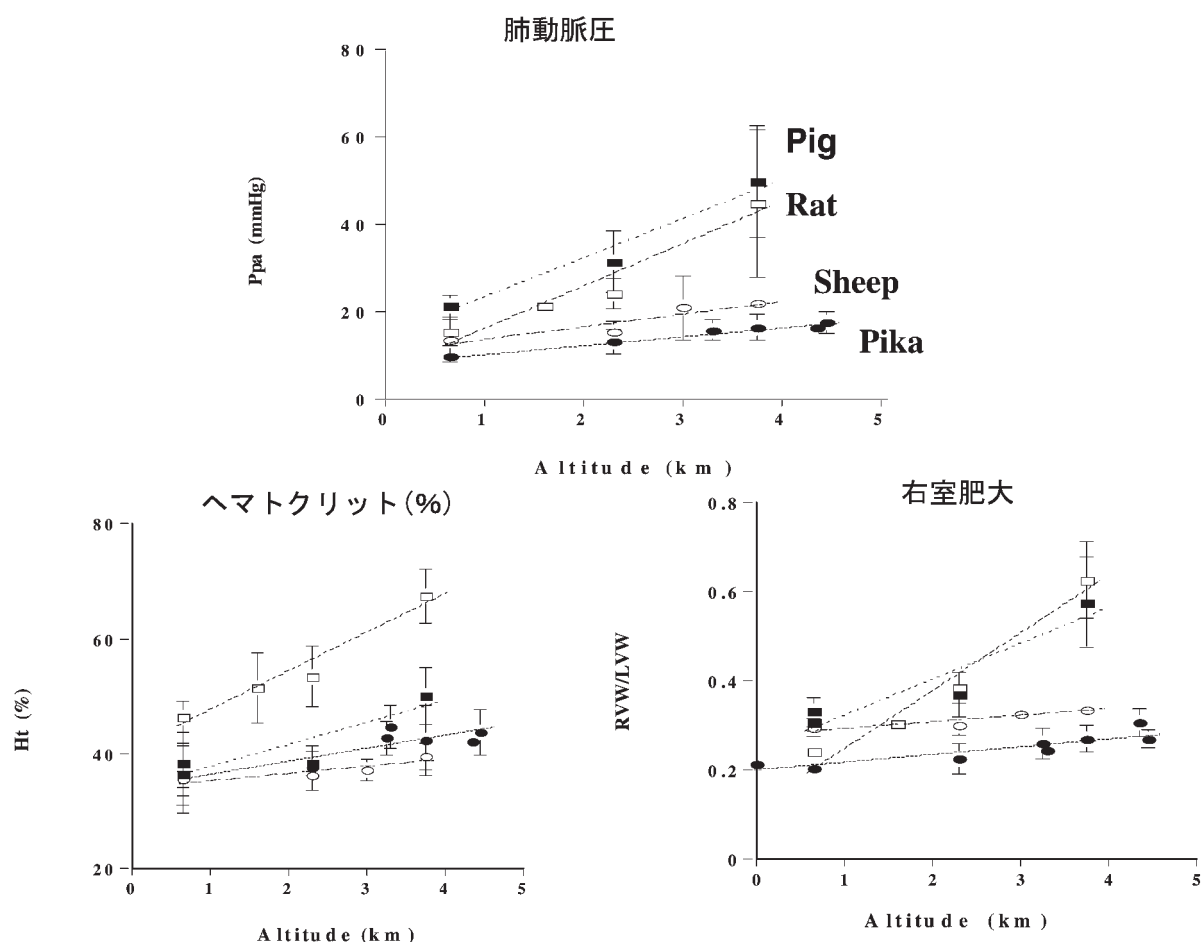


図1 各標高に生息する動物の肺動脈圧・ヘマトクリット・右室肥大の比較

各標高に生息するブタ (pig; ■)・ラット (rat; □)・ヒツジ (sheep; ○)・ナキウサギ (Pika; ●) の肺動脈圧 (Ppa)・ヘマトクリット (Ht)・右室肥大 (RVW/LVW (右室/左室重量比)) を示す。ラットはその標高に4週間暴露した後に測定した結果を示す。(文献24, 25, 35-37より抜粋引用)

非投与群に比し慢性低酸素による肺高血圧がそれぞれ有意に抑制されたことから、NOは慢性のHPVおよびその結果招来する肺高血圧の成因に重要な調節因子であると考えられてきている。

著者は高地生息の動物を用いて実験を行う機会を得、それらの動物の肺循環の特性とNOの役割を検討した。日本(標高680m, 松本)、中国青海省の標高2,300mおよび3,700mに生息するヒツジとブタをそれぞれ安静・覚醒時に比較し、非選択的NOS阻害剤を用いてNOS活性阻害による肺循環動態の生理学的反応からNOの役割を検討した。前述したように、より高地に生息する種程、肺動脈圧および肺血管抵抗は有意に上昇するが、ヒツジにおけるこれらの指標はブタに比し有意に低く、やはり高地に適応しやすい利点を有していることを確認した<sup>24)35)</sup>。さらに、各3地点の標高に生息しているブタはともにNOS阻害による肺血管収縮反応が同等であったのに対して<sup>36)</sup>、3,700mに生息

しているヒツジのNOS阻害による肺血管収縮反応は、低地生息の2群のヒツジより有意に大であった<sup>37)</sup>(図2)。また、人工気象室を用いて約20分間で2,300mから4,500m環境に急性暴露させ急性のHPV反応を比較したところ、NOS非投与時にはヒツジおよびブタはほぼ同様なHPVを示したが、NOS阻害によりヒツジの急性HPVは非投与時に比し増強された<sup>38)</sup>(図3)。これらの結果は、ブタでは急性または慢性の低酸素負荷に対してNO産生の亢進が減弱ないしは消失しているのに対して、高地適応動物であるヒツジでは低酸素負荷に対してNO産生が亢進する可能性を示唆し、この違いがヒツジの肺循環における高地適応のメカニズムのひとつになっている可能性が示唆された。

しかしながら、NOS阻害による肺循環動態の変化は標高2,300mで生息するヒツジおよびブタで有意な変化を認めていない。すなわち、肺循環におけるNO

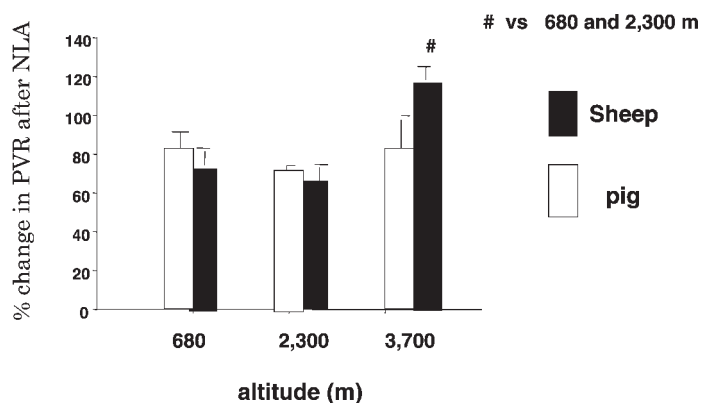


図2 各標高に生息するヒツジとブタの肺循環における NO 阻害剤の効果  
各標高に生息するヒツジ (sheep) およびブタ (pig) の肺循環における NO 阻害剤の効果を生血管抵抗の上昇を%変化で示す。  
# P<0.05 vs 680m and 2,300m. PVR; 肺血管抵抗, NLA; 非選択的 NOS 阻害剤 (文献36, 37より抜粋引用)

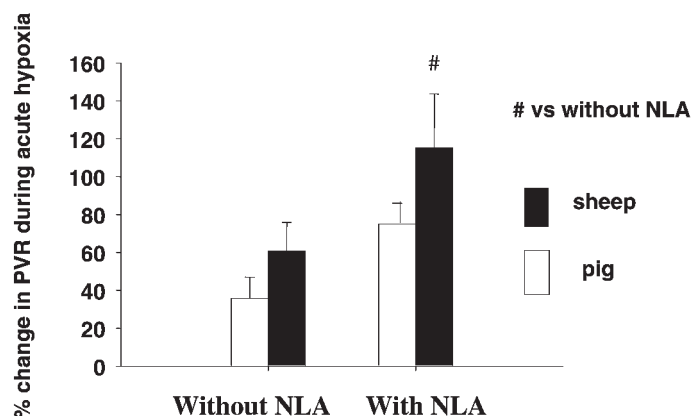


図3 ヒツジおよびブタの急性の低酸素性肺血管収縮反応における NOS 阻害剤の効果  
ヒツジ (sheep) およびブタ (pig) を2,300m から4,500m に急速に暴露させた際の、急性低酸素性肺血管収縮反応を NOS 阻害剤の有無で比較し、その肺血管抵抗の上昇を%変化で示す。  
PVR; 肺血管抵抗, NLA; 非選択的 NOS 阻害剤 (文献35, 38より抜粋引用)



図4 ヤク (yac) の写真

中国青海省チベット高原に生息しているヤク (yac)。(推定体重500kg)



図5 ナキウサギ (pika) の写真

中国青海省チベット高原に生息しているナキウサギ (pika)。(推定体重200g)

および NOS 活性は、両動物種で同等と推察された。ブタは同じ標高地区に生息するヒツジに比し、有意に強い右室肥大とより高いヘマトクリット値・肺動脈圧および肺血管抵抗を有していることはすでに述べた<sup>24)</sup>。よって、ヒツジおよびブタにおけるこれらの生理学的諸量の違いに、少なくとも標高2,300m までの高地適応においては、NO は関与していないことを示唆している<sup>35)</sup>。

ヤク (図4) も同様で、安静時および急性低酸素負荷における肺循環動態、さらに NOS 阻害後のそれぞれの反応もヒツジと同様な結果を示した。従って、ヤ

クにおいても NO は高地適応時の肺循環動態では重要な血管作動物質であることが示唆される<sup>39)</sup>。ヒツジおよびヤクは、ヒマラヤやチベットの標高6,100m 程度まで生息可能と言われていることから、これらの動物の肺循環動態から見れば NO は高地適応のための重要な調節因子のひとつであると考えられる。

一方、ナキウサギ (図5) も同様に完全高地適応動物と言われる。氷河期の後退とともに高山や寒冷地に孤立した遺残種と考えられている。ナキウサギでは、急性の HPV 反応が他の動物種に比し明らかに減弱し、肺動脈圧壁の肥厚が有意に薄い等の解剖学的所見も示

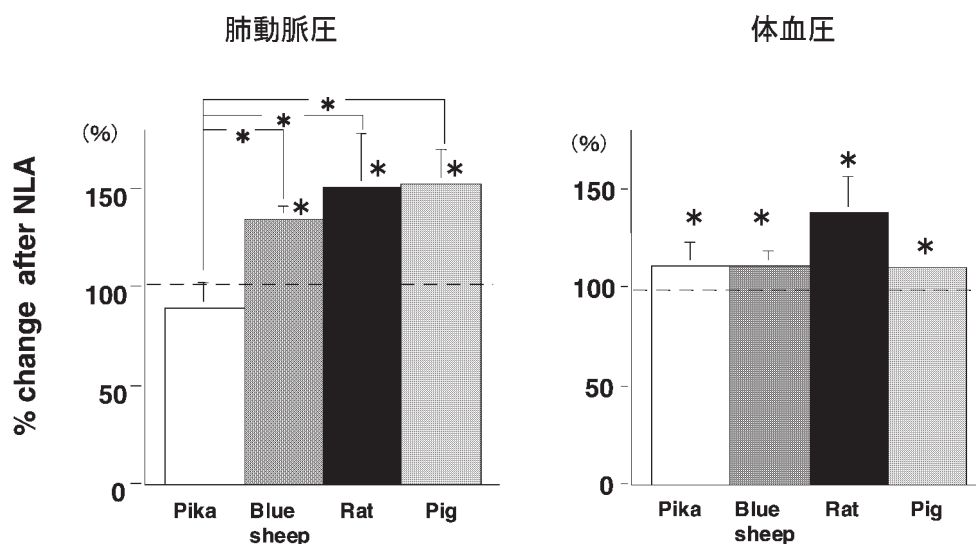


図6 高地暴露動物における非選択的 NOS 阻害剤投与後の肺動脈圧および体血圧の変化  
標高3,700m に生息しているナキウサギ (pika)・ヒツジ (blue sheep)・ラット (rat)・ブタ (pig) における非選択的 NOS 阻害剤の肺動脈圧および体血圧の変化率を示す。ラットは同じ標高に 4 週間飼育後に測定した結果を示す。NLA；非選択的 NOS 阻害剤 (酒井秋男他 未発表結果)

されている<sup>40)</sup>。これらの所見は、ナキウサギのみならず高地適応動物の肺循環における生理学的特性と考えられてきた<sup>41)42)</sup>が、そのメカニズムはまったく解明されていない。ナキウサギに NOS 阻害剤を投与したところ、他の動物と同様に体血圧は有意に上昇するが、肺循環動態はまったく不変であった (図 6)。この結果はヒツジやヤクとはまったく異なる結果で、ナキウサギにおける高地適応における肺循環動態には NO の関与は低いのかまたは、NO 非依存性の全く異なるメカニズムが関与していると推定される。ナキウサギは、約3,700万年前のものと推定される化石が存在していること、また、低地への転地飼育が不可能であると言われていたこと等から、遺伝学的に規定される他の何らかの因子の関与を検討すべきなのかも知れない。このように肺循環と NO の役割ひとつとっても高地適応のメカニズムは複雑でかつ難解な機序が示唆される。

## V おわりに

HPV は本来低酸素環境への適応現象であるが、健

常範囲を逸脱して病気としての発症機転にもなり得る。一方、HPV は高地に長期にわたる適応またはその場で生存の可能性の可否を決める大事な現象でもある。NO は HPV の重要な調節因子であり、その作用によって生理的範囲内ないしは病的反応の変換点を左右する因子であると考えられる。NO の関与または役割の解明には、遺伝学的な背景の側面を考慮した研究の必要性を概説した。NO の肺循環における病態への関与は依然と不明な点が多く、その病態は非常に複雑でまだまだ課題が多い。

本研究には、信州大学医学部内科学第 1 講座久保恵嗣教授を代表とする科学研究費 (基盤研究 B) およびスポーツ医学教室酒井秋男助教授 (基盤研究 B 海外学術研究費) の補助により行われた。また、遺伝子解析にご協力いただいた法医学教室の太田正穂講師、当教室員の花岡正幸講師、大学院生雲登卓瑪、阮 宗海先生さらに中国青海省の高地医学研究所の王 占剛教授をはじめ多くのスタッフの人にご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

## 文 献

- 1) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109-142, 1991
- 2) Hampl V, Herget J: Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Physiol Rev* 80: 1337-1372, 2000
- 3) Aaronson PI, Robertson TP, Ward JP: Endothelium-derived mediators and hypoxic pulmonary vasoconstriction.

- Respir Physiol Neurobiol 132 : 107-120, 2002
- 4) Crawley DE, Liu SF, Evans TW, Barnes PJ : Inhibitory role of endothelium-derived relaxing factor in rat and human pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 101 : 166-170, 1990
  - 5) Cremona G, Higenbottam TW, Bower EA, Wood AM, Stewart S : Hemodynamic effects of basal and stimulated release of endogenous nitric oxide in isolated human lungs. *Circulation* 100 : 1316-1321, 1999
  - 6) Cremona G, Wood AM, Hall LW, Bower EA, Higenbottam T : Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol* 481 : 185-195, 1994
  - 7) Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA : Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol* 28 : 591-596, 1996
  - 8) Shirai M, Shimouchi A, Kawaguchi AT, Ikeda S, Sunagawa K, Ninomiya I : Endogenous nitric oxide attenuates hypoxic vasoconstriction of small pulmonary arteries and veins in anaesthetized cats. *Acta Physiol Scand* 159 : 263-264, 1997
  - 9) Koizumi T, Gupta R, Banerjee M, Newman JH : Changes in pulmonary vascular tone during exercise : effects of nitric oxide (NO) synthase inhibition, L-arginine infusion and NO inhalation. *J Clin Invest* 94 : 2275-2282, 1994
  - 10) Fagan KA, Tyler RC, Sato K, Fouty BW, Morris KG Jr, Huang PL, McMurtry IF, Rodman DM : Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *Am J Physiol* 277 : L472-L478, 1999
  - 11) Schoene RB : Unraveling the mechanism of high altitude pulmonary edema. *High Alt Med Biol* 5 : 125-135, 2004
  - 12) Hultgren HN : High-altitude pulmonary edema : current concepts. *Annu Rev Med* 47 : 267-284, 1996
  - 13) Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M : Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 67 : 1982-1989, 1989
  - 14) Yagi H, Yamada H, Kobayashi T, Sekiguchi M : Doppler assessment of pulmonary hypertension induced by hypoxic breathing in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 142 : 796-801, 1990
  - 15) Eldridge MW, Podolsky A, Richardson RS, Johnson DH, Knight DR, Johnson EC, Hopkins SR, Michimata H, Grassi B, Feiner J, Kurdak SS, Bickler PE, Wagner PD, Severinghaus JW : Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 81 : 911-921, 1996
  - 16) Busch T, Bartsch P, Pappert D, Grunig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke KJ, Swenson ER : Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 368-373, 2001
  - 17) Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U : Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema : role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 221-224, 2000
  - 18) Vaughan DJ, Brogan TV, Kerr ME, Deem S, Luchtel DL, Swenson ER : Contributions of nitric oxide synthase isozymes to exhaled nitric oxide and hypoxic pulmonary vasoconstriction in rabbit lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284 : L834-L843, 2003
  - 19) Droma Y, Hanaoka M, Ota M, Katsuyama Y, Koizumi T, Fujimoto K, Kobayashi T, Kubo K : Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 106 : 826-830, 2002
  - 20) Ahsan A, Charu R, Pasha MA, Norboo T, Charu R, Afrin F, Ahsan A, Baig MA : eNOS allelic variants at the same locus associate with HAPE and adaptation. *Thorax* 59 : 1000-1002, 2004
  - 21) Weiss J, Haefeli WE, Gasse C, Hoffmann MM, Weyman J, Gibbs S, Mansmann U, Bartsch P : Lack of evidence for association of high altitude pulmonary edema and polymorphisms of the NO pathway. *High Alt Med Biol* 4 : 355-366, 2003
  - 22) Mortimer H, Patel S, Peacock AJ : The genetic basis of high-altitude pulmonary oedema. *Pharmacol Ther* 101 : 183-192, 2004
  - 23) Reeves JT, Wagner WW, McMurtry IF, Grover RF : Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. In : Robertshaw D, (ed) *International Review of Physiology : Environmental Physiology III*, vol 20, pp 289-310, University Press, Baltimore, 1979
  - 24) Sakai A, Matsumoto T, Saitou M, Matsuzaki T, Koizumi T, Ishizaki T, Ruan Z, Wang Z, Chen Q, Wang X :

- Cardiopulmonary hemodynamics of blue-sheep, *Pseudois nayaur*, as high-altitude adapted mammals. *Jpn J Physiol* 53 : 377-384, 2003
- 25) Sakai A, Ueda G, Yanagidaira Y, Takeoka M, Tang G, Zang Y : Physiological characteristics of Pika, *Ochotona*, high-altitude adapted animals. In : Ueda G, Voeikel NF (eds), *High-altitude Medical Science*, pp 99-107, Shinshu University Press, Matsumoto, 1988
  - 26) Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S, Braquest P, Chabrier PE : Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest* 87 : 155-162, 1991
  - 27) Fike CD, Kaplowitz MR, Thomas CJ, Nelin LD : Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs. *Am J Physiol* 274 : L517-L526, 1998
  - 28) Le Cras TD, Xue C, Rengasamy A, Johns RA : Chronic hypoxia upregulates endothelial and inducible nitric oxide synthase gene and protein expression in rat lung. *Am J Physiol* 270 : L164-L170, 1996
  - 29) Xue C, Rengasamy A, Le Cras TD, Koberna PA, Dailey GC, Johns RA : Distribution of NOS in normoxic vs hypoxic rat lung : upregulation of NOS by chronic hypoxia. *Am J Physiol* 267 : L667-L678, 1994
  - 30) Steudel W, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Weimann J, Huang PL, Jones RC, Picard MH, Zapol WM : Sustained pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy after chronic hypoxia in mice with congenital deficiency of nitric oxide synthase 3. *J Clin Invest* 101 : 2468-2477, 1998
  - 31) Quinlan TR, Li D, Laubach VE, Shesely EG, Zhou N, Johns RA : eNOS-deficient mice show reduced pulmonary vascular proliferation and remodeling to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279 : L641-L650, 2000
  - 32) Ozaki M, Kawashima S, Yamashita T, Ohashi Y, Rikitake Y, Inoue N, Hirata KI, Hayashi Y, Itoh H, Yokoyama M : Reduced hypoxic pulmonary vascular remodeling by nitric oxide from the endothelium. *Hypertension* 37 : 322-327, 2001
  - 33) Mitani Y, Maruyama K, Sakurai M : Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Circulation* 96 : 689-697, 1997
  - 34) Kouyoumdjian C, Adnot S, Levame M, Eddahibi S, Bousbaa H, Raffestin B : Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest* 94 : 578-584, 1994
  - 35) Ruan Z, Koizumi T, Sakai A, Ishizaki T, Wang Z, Chen Q, Wang X : Comparison of pulmonary vascular response to endogenous nitric oxide inhibition in sheep and pigs living at 2300m. *J Comp Physiol [B]* 174 : 549-554, 2004
  - 36) Ruan Z, Koizumi T, Sakai A, Ishizaki T, Kubo K, Shibamoto T, Wang Z : Comparison of cardiopulmonary response to endogenous nitric oxide inhibition in pigs inhabited at three levels of altitude. *Eur J Appl Physiol* 94 : 93-96, 2005
  - 37) Koizumi T, Ruan Z, Sakai A, Ishizaki T, Matsumoto T, Saitou M, Matsuzaki T, Kubo K, Wang Z, Chen Q, Wang X : Contribution of nitric oxide to adaptation of tibetan sheep to high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 140 : 189-196, 2004
  - 38) Ruan Z, Koizumi T, Sakai A, Ishizaki T, Wang Z-G : Endogenous nitric oxide and pulmonary circulation response to hypoxia in high-altitude adapted Tibetan sheep. *Eur J Appl Physiol* 93 : 190-195, 2004
  - 39) Ishizaki T, Koizumi T, Ruan Z, Wang Z, Chen Q, Sakai A : Nitric oxide inhibitor altitude-dependently elevates pulmonary arterial pressure in high-altitude adapted yaks. *Respir Physiol Neurobiol* 146 : 225-230, 2005
  - 40) Ge RiLi, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M, Honda T : Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona cuzoniae* (pika) at high altitude. *Am J Physiol* 274 : H1729-H1799, 1998
  - 41) Heath D, Williams D, Harris P, Smith P, Kruger H, Ramirez A : The pulmonary vasculature of the mountain-viscacha (*Lagidium peruanum*). The concept of adapted and acclimatized vascular smooth muscle. *J Comp Pathol* 91 : 293-301, 1981
  - 42) Anand I, Heath D, Williams D, Deen M, Ferrari R, Bergel D, Harris P : The pulmonary circulation of some domestic animals at high altitude. *Int J Biometeorol* 32 : 56-64, 1988

(H 17. 1. 27 受稿)