

低酸素環境下と高血圧状況下における動脈系化学受容器の形態比較

Comparison of the arterial chemoreceptors of chronically hypoxic rats and spontaneously hypertensive rats

磯中理沙*, 川上倫*, 山本欣郎**
松田秀樹***, 林田嘉朗****, 日下部辰三*****

Risa ISONAKA*, Tadashi KAWAKAMI*, Yoshio YAMAMOTO**
Hideki MATSUDA***, Yoshiaki HAYASHIDA**** and Tatsumi KUSAKABE*****

動脈血の酸素および炭酸ガス分圧ならびに水素イオン濃度を感じる動脈系化学受容器(頸動脈小体)は、慢性低酸素暴露により肥大拡張する。ラット頸動脈小体は主に血管の拡張を伴い肥大し、化学受容細胞は過形成を示すが、その肥大のメカニズムは明らかではない。一方、高血圧ラットの頸動脈小体も肥大拡張した状態を呈する。本研究では、これらの外因性および内因性環境変化に対する動脈系化学受容器の適応変化を形態学的に比較検討することで、慢性低酸素暴露したラット頸動脈小体と高血圧自然発症ラット(SHR)の頸動脈小体の肥大機序についての解明を試み、高地トレーニング時の呼吸・循環系調節のメカニズム解明のための基礎データを提供することを目的とする。

実験等物には、低酸素暴露ラット(HYP:10% O₂に3カ月暴露)、高血圧自然発症ラット(SHR: Spontaneously Hypertensive Rat)および対照ラット(NWR: Normotensive Wistar rat, WKY: Wistar-Kyoto strain)を用いた。ネンブータル麻酔下で4%パラホルムアルデヒドおよび2%ピ

クリン酸を含む0.1Mリン酸緩衝液で灌流固定し、頸動脈小体を採取し、常法に従い10 μmの凍結連続切片を作成し、Hematoxylin Eosin (HE)染色を施した。500倍に拡大したモニター上で頸動脈小体の長径と短径、および小体内血管の短径を組織計測し(ARGUS 100)、上記3群で比較検討した。さらに、化学受容細胞のマーカー蛋白に対する抗体で免疫染色後に三次元構築プログラムを用いてコンピューター上で立体再構築し、頸動脈小体の総容積を計測した。

先に概要を報告したように、低酸素暴露(10% O₂, 8週間)ラットの頸動脈小体は、著しい血管拡張を伴い長径で約1.8倍に肥大した(図1)。高血圧自然発症ラット(SHR)の頸動脈小体は頸動脈小体をHE染色像で比較すると、内頸動脈に沿って伸張・扁平化する傾向を示し、NWRおよびWKYに比べ長径で約1.5倍(P<0.05)大きかったが(図1)、小体内には拡張した血管の割合は低く、その割合はNWRとWKYに比べて大きな差は認められなかった。頸動脈小体内の血管径は、HYPでは、径が10 μm以下の小血管は約20%以

* 北里大学医学部生理学 (Department of Physiology, Kitazato University School of Medicine)

** 岩手大学農学部獣医細胞システム学 (Laboratory of Veterinary Biochemistry and Cell Biology, Faculty of Agriculture, Iwate University)

*** 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科 (Department of Otolaryngology, Yokohama City University School of Medicine)

**** 四天王寺大学教育学部教育学科 (Faculty of Education, Shitennoji University)

***** 国士舘大学体育学部スポーツ医科学科 (Department of Sport and Medical Science, Kokushikan University)

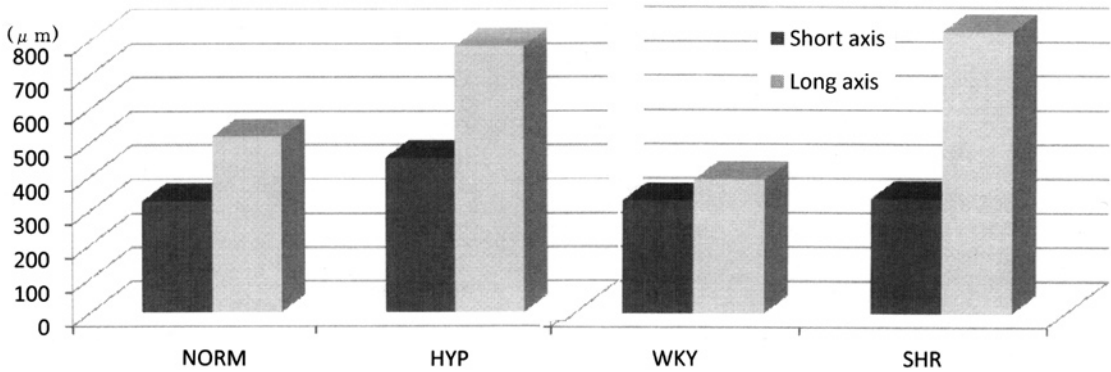


図1 低酸素暴露ラット (HYPO) と高血圧ラット (SHR) の頸動脈小体肥大の比較

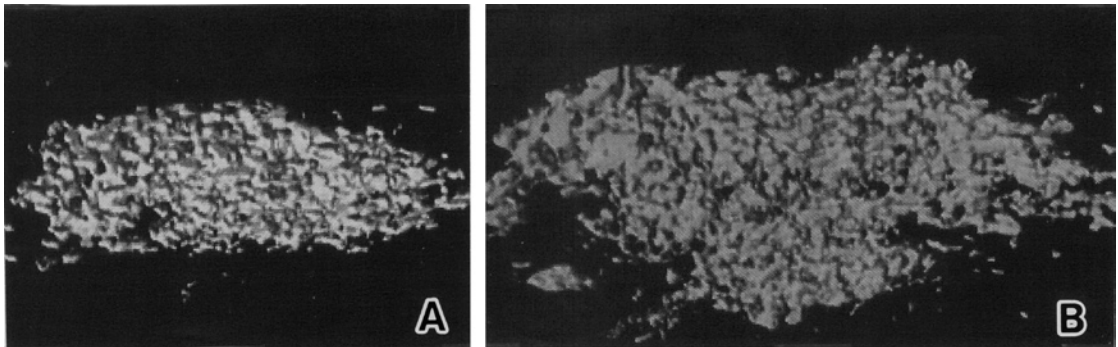


図2 WKY (A) およびSHR (B) の頸動脈小体の立体再構築像による比較

下に減少し、径が15 μm以上の比較的大きい血管は約40%に増加した。すなわち、頸動脈小体内の血管は拡張傾向を示した。NWRでは小血管が約90%を占め、比較的大きな血管は約10%であった。

高血圧ラット (SHR) の頸動脈小体では、小体内血管の顕著な変化は認められなかった。今回新たに行なった三次元構築像で比較すると、扁平化する様子をより明確に確認することが出来た (図2)。立体構築像より頸動脈小体の容積を算出すると、SHRの頸動脈小体の総容積 (0.048 ± 0.003 mm³) は WHYの頸動脈小体の総容積 (0.032 ± 0.006mm³) に比較して有意に増加した (P<0.05) (図3)。一方、化学受容細胞周囲には、結合組織を中心とする細胞外基質の増加する傾向が認められた。

これらの結果をもとに頸動脈小体の肥大機序を考察すると、低酸素暴露ラットの頸動脈小体肥大は主として血管拡張がその一因と推察されるが、高血圧ラットの頸動脈小体の肥大には血管拡張は無関係であり、細胞外基質の増加に起因することが推測された。高血圧ラットの化学受容器からの神経活動を記録した報告によると、低酸素刺激で頸動脈洞神経からの神経活動は有意に増強される。すなわち、高血圧動物の頸動脈小体における低酸素に対する感受性はより高まっていることが示唆される。今回の形態学的変化との関連性を考察するためには、さらに神経支配との関係性を追求する必要がある。

高血圧は致命的疾患の最も重要視すべきリスクファクターであり、その治療には薬物療法と非薬物療法がある。非薬物療法の中で、スポーツは大

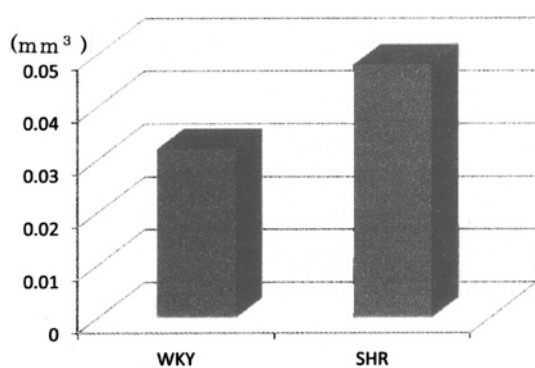


図3 WKY (左) およびSHR (右) の頸動脈小体の総容量

きな意味を持ち、高血圧の運動療法を考える際に、スポーツと降圧効果の関連について考慮しなければならないが、本研究課題の成果は、高地トレーニングとの関わりのみならず、広くスポーツとの関わりにおいて、基礎医学的データを提供し得たものと考えられる。高血圧動物を低酸素暴露した際の頸動脈小体の動態についてはさらなる課題として残るが、高地トレーニングと高血圧の問題を考える上で大切な問題となり、今後さらなる検討を要する。

本研究は国士舘大学体育学部体育研究所・平成24年度研究助成により行なわれた。