THE ANNUAL REPORTS OF
HEALTH, PHYSICAL EDUCATION
AND SPORT SCIENCE
VOL.22,137-139,2003

報告書（体育研究所プロジェクト研究）

低酸素環境下の動脈系化学受容器：NOS陽性神経線維の動態

Arterial chemorecptors in hypoxia : Changes in the distribution of NOS immunoreactive fibers

日下部　辰　三*，林　田　嘉　朗**，竹　中　敏　文*

Tatsumi KUSAKABE *, Yoshiaki HAYASHIDA ** and Toshifumi TAKENAKA *

は じ め に

哺乳動物を長期間低酸素状態に暴露すると、動脈血中の酸素、炭酸ガスおよび水素イオン濃度等の変化を感受し呼吸調節を司る器官である頚動脈小体（Carotid body）の容積は数倍に増大し、化学受容細胞（Type I cell, Glomus cell）は過形成を示す。化学受容細胞内の有芯小胞の大型化、細胞質突起の洞様毛細血管壁への接近、求心性および遠心性シナプスの変化等が認められ、酸素要求量の低い下等脊椎動物の化学受容細胞と極めて類似した形態学的特徴を示す。生理学的には、化学受容細胞における酸素および炭酸ガスの知覚機構を増強させ、その結果、呼吸反射の活性化が促進すると推測されている。我々がこれまでに得たこれらの所見は、慢性低酸素状況下の頚動脈小体が動脈血中の酸素および炭酸ガスの化学受容に関する『構造-機能連関』を究明する上で極めて適した実験モデルであることを示している。今回は、一酸化窒素（NO）の合成酵素であるnitric oxide synthase（NOS）含有神経線維の分布について免疫組織化学的に調べ、正常環境下のラット頚動脈小体から得られた結果と比較検討することにより、低酸素環境下における形態学的順応の一端を解明することを目的とした。

Wister系ラット（７週令）を低酸素下（10% O_2 in N2, 3-4% CO_2）にて12週間飼育した。これを慢性低酸素暴露群とし、正常（大気圧）環境下にて同期間飼育ラットをコントロール群とした。４%パラホルムアルデヒドを含む0.1Mリン酸緩衝液で灌流固定し、頚動脈小体を採取し、常法に従い16 μmの凍結切片を作成した。Hematoxylin Eosin（HE）染色像を500倍に拡大したモニター上で頚

Arterial blood PO2, PCO2, and pH during control and hypoxia

	PO2 (mmHg)	PCO2 (mmHg)	pH
Contror	94.2±2.3	34.3±0.8	7.43±0.01
Hypoxia(Isocapnic)	50.5±1.6*	35.4±0.8	7.43±0.01

Values are Mean±SD of 6 rats. * Significantly different from Conrol at p<0.05

図１．低酸素暴露ラットの血液ガス組成.

＊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）
＊＊産業医科大学応用生理学（Department of Systems Physiology, University of Occupational and Environmental Health）

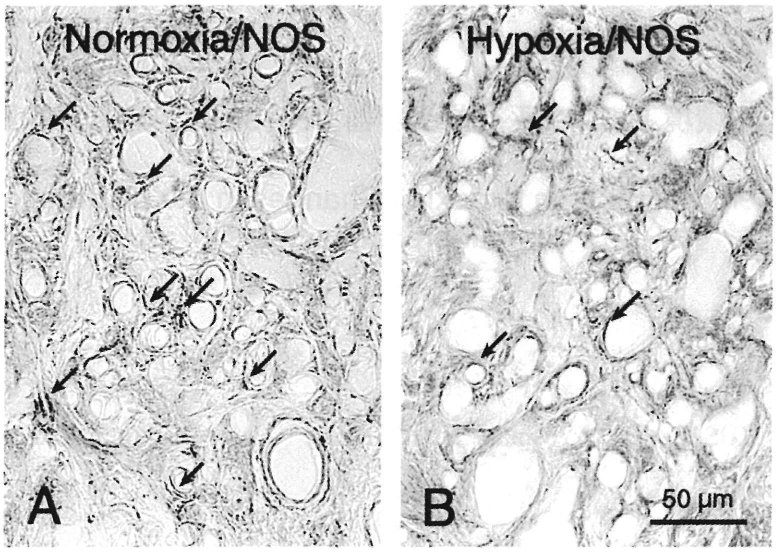

図２．コントロール（Norm）ラットおよび低酸素暴露ラット頚動脈小体におけるNOS免疫染色像.

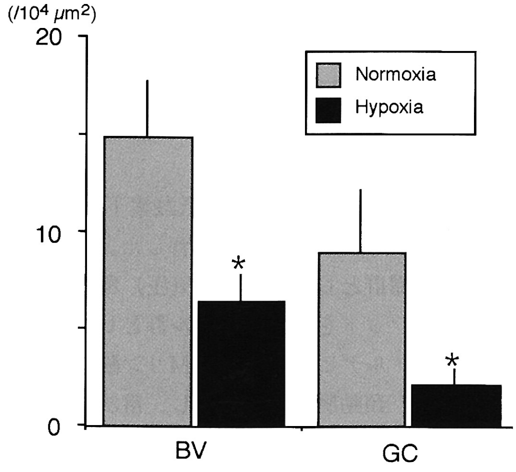

図３．コントロール（Normoxia）および慢性低酸素環境下（Hypoxia）の頚動脈小体における血管および化学受容細胞周囲のNOS陽性線維のvaricosity数の比較.

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、低酸素暴露の効果を確認した。低酸素暴露したラットから血液を採取し血液ガス（PaO_2, $PaCO_2$）およびpHを測定した（図１）。一次抗体としてnNOS抗体を使用し、PAP法により免疫染色した。単位面積（$10^4 \mu m^2$）当たりのvaricosity数を測定し（ARGUS 100）、低酸素暴露解除群とコントロール群で比較した。

NOS免疫活性は頚動脈小体内の血管および化学受容細胞周囲に分布するvaricosityを持つ神経線維と頚動脈小体辺縁部に存在する神経細胞に認められた（図２）。血管周囲および化学受容細胞周囲におけるNOS陽性神経線維の単位面積（$10^4 \mu m^2$）当たりの分布密度は、血管周囲に多く認められた（図３）。長期間（12週）低酸素暴露後の肥大した頚動脈小体では、NOS陽性神経線維はコントロール群と同様、血管系および化学受容細胞の周囲に認められたが、その分布密度は有意に（$p<0.01$）減少した（図３）。

Nitric oxide （NO）は頚動脈小体の化学受容器

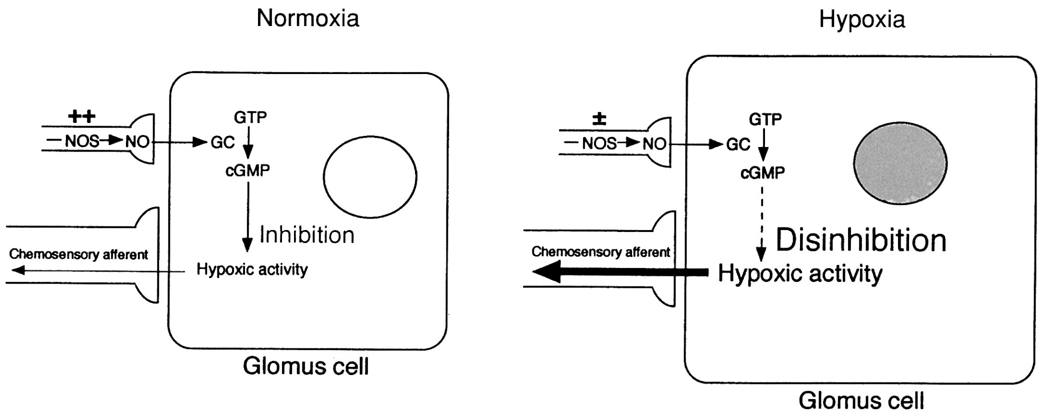

図4．低酸素状況下の頚動脈小体における推測されるNOの作用機序.

機構に抑制的に働いていることから、NOSの減少に基づくNOレベルの低下により「抑制の抑制/Disinhibition」が起こっていることが推測され、低酸素環境下の頚動脈小体における化学受容機構はこの抑制の抑制により亢進するものと思われる。今回得られた所見をもとに、低酸素環境下の頚動脈小体におけるNOの作用機序をまとめると図4のようになる。

本研究は国士舘大学体育学部体育研究所の平成15年度研究助成により行なわれた。