

Systemic hypoxiaにおける動脈系化学受容器の形態変化

Morphological changes in the arterial chemoreceptors in systemic hypoxia

日下部 辰 三*, 林 田 嘉 朗**, 竹 中 敏 文*

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

動脈系化学受容器(頸動脈小体)の低酸素暴露実験のほとんど全てが、炭酸ガス濃度を考慮して行なわれていない。炭酸ガス濃度上昇に伴う地球温暖化現象が世界規模で叫ばれている現在、炭酸ガス濃度を考慮した低酸素環境下において、呼吸の末梢性調節を司る化学受容器(頸動脈小体)の形態変化を検討する意義は大きい。低酸素暴露実験の多くは、高地環境に相応する炭酸ガス濃度の低いHypocapnic Hypoxia状況下で行なわれているが、近年、我々は低酸素環境における炭酸ガス濃度の違いにより、血管の拡張ならびにそれに伴う頸動脈小体の肥大の程度に差があることに気がついた。この点を形態学的に明らかにする為に、炭酸ガス濃度の異なる3種類の低酸素環境(Systemic hypoxia: Hypocapnic-, Isocapnic-, & Hypercapnic Hypoxia)に長期間暴露したラット頸動脈小体の大きさならびに小体内の血管径を組織計測し比較検討した。一方、低酸素暴露により肥大した頸動脈小体を対象に、SP、CGRP、VIP、およびNPY含有神経線維を免疫組織化学的に検出し、その分布を正常環境下のものと比較するとともに、3種類の低酸素環境の間でも比較検討した。

Wistar系ラット(7週令)を炭酸ガス濃度の異なる3種類の低酸素下(Hypocapnic Hypoxia: 10% O₂ in N₂; Isocapnic Hypoxia: 10% O₂ in N₂, 3-4% CO₂; Hypercapnic Hypoxia: 10% O₂ in N₂, 6-7% CO₂)にて3ヶ月飼育した。これをそれぞれの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、頸動脈小体を採取した。常法に従い16μmの凍結切片を作成し、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た。Hypocapnic-, Isocapnic-&Hypercapnic Hypoxiaに暴露したラットから血液を採取し血液ガス(PaO₂, PaCO₂)およびpHを測定した。一次抗体としてSP、CGRP、VIP、およびNPYに対するウサギ抗血清を使用し、PAP法に従い免疫染色した。単位面積(10⁴μm²)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。

Hypocapnic-, Isocapnic & Hypercapnic Hypoxia暴露後の動脈血の性状は表1のごとくであった。頸動脈小体は低酸素暴露により血管拡張を伴い肥大するが、その肥大率はHypocapnic- および

* 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)

表1 Systemic hypoxiaにおける血液ガス組成の比較
(Y. Hayashida et al., Adv. Exp. Med. Biol., 1996)

| | PO ₂ (mmHg) | PCO ₂ (mmHg) | pH |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|------------|
| Control (n=7) | 94.0±2.3 | 36.1±1.1 | 7.43±0.01 |
| Hypocapnic Hypoxia (n=7) | 36.2±0.6* | 22.0±1.2* | 7.58±0.02* |
| Isocapnic Hypoxia (n=7) | 50.5±1.6* | 35.4±0.8 | 7.43±0.01 |
| Hypercapnic Hypoxia (n=7) | 53.1±0.8* | 53.7±1.3* | 7.30±0.01* |

* p<0.05

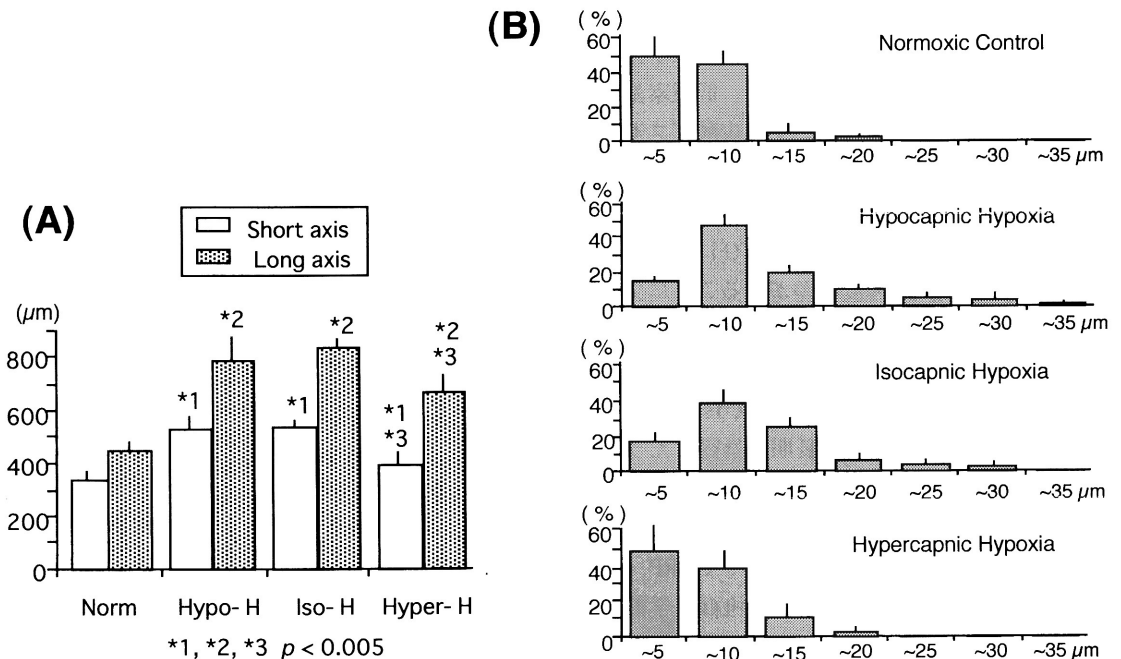


図1 コントロール群 (Norm) およびSystemic hypoxia暴露群 (Hypo-H、Iso-H、Hypo-H) における頸動脈小体の大きさ (A) および小体内の血管径 (B) の比較 (T. Kusakabe et al., Adv. Exp. Med. Biol., 2003)

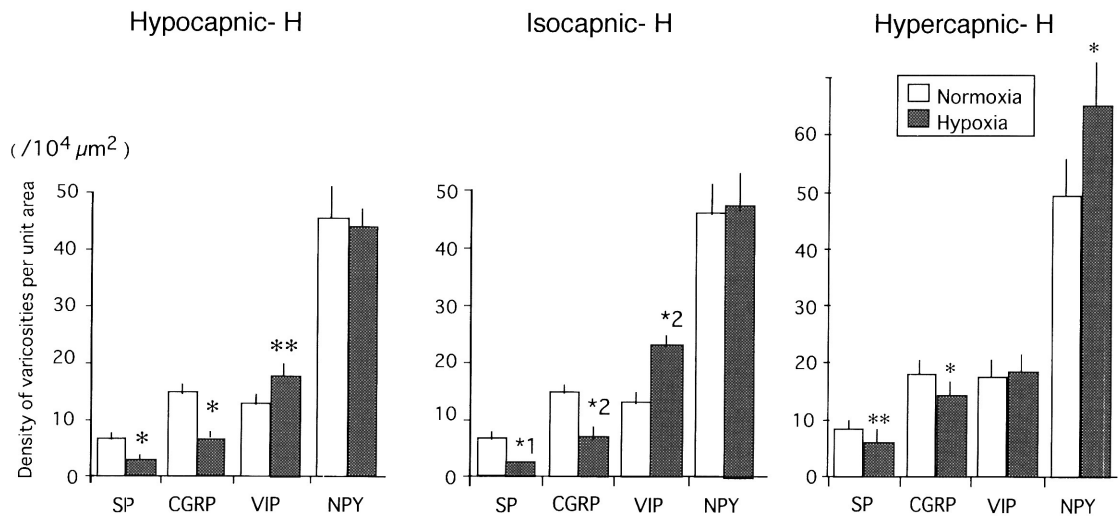


図2 Systemic Hypoxiaにおけるペプチド性神経線維の分布密度の比較 (T. Kusakabe et al., Adv. Exp. Med. Biol., 2003)

Isocapnic Hypoxia暴露時に比べ、Hypercapnic Hypoxia暴露時には低かった (図1)。

Hypocapnic-およびIsocapnic Hypoxia環境下の頸動脈小体では、VIP免疫陽性神経線維の単位面積当たりの密度は有為 ($p < 0.005$) に増加したが、SPおよびCGRP免疫陽性神経線維は50%以下に減少 ($p < 0.005$, $p < 0.01$) した。NPY免疫陽性神経線維の密度には変化が見られなかった。一方、Hypercapnic Hypoxia環境下の頸動脈小体では、NPY陽性線維の単位面積当たりの密度は有為 ($p < 0.01$) に増加したが、SPおよびCGRP陽性線維は50%以下に減少 ($p < 0.005$, $p < 0.01$) した。VIP線維の密度には変化が見られなかった (図2)。

炭酸ガスは一般に血管拡張作用があるとされているが、低酸素環境下の頸動脈小体内の血管は収縮傾向を示したことは興味深い。ペプチド性神経

支配の変化は低酸素環境への形態学的順応を示すと共に、これらの神経ペプチドは血管作動性であることから、頸動脈小体内の血流を変えることにより間接的に低酸素環境下における化学受容機構の調節に関与している可能性を示していると考えられる。Hypocapnic-およびIsocapnic Hypoxia暴露時の頸動脈小体の血管拡張は、一部には血管拡張性のVIPが関与していることが推測される。Hypocapnic-およびIsocapnic Hypoxia暴露時に比べ、Hypercapnic Hypoxia暴露では頸動脈小体内の血管の拡張の度合は弱かったが、血管収縮性のNPY線維の密度が上昇していることとの関連が推測される。

本研究は国士舘大学体育学部体育研究所の平成14年度研究助成により行なわれた。