

チベット高地に生息するPika (ナキウサギ) の 高地順応特性について

酒井秋男*・上田五雨*・柳平坦徳*・竹岡みち子*・野村達次**・勝 国奇***
・張彦博***

Physiological Characteristics of Pika, *Ochotona*, as High-altitude Adapted
Animales

Akio SAKAI*, Gou UEDA*, Yasunori YANAGIDAIRA*, Michiko TAKEOKA*,
Tatsuji NOMURA**, Guoqi TANG*** and Yanbo ZHANG***

ABSTRACT: Pika (the genus *Ochotona*), paleontologically proved to be extremely primitive, is one of native high altitude species and the distribution ranged widely from low to high altitudes (about 10~6,100m above sea level). In August 1986, we captured the Pikas at Qinghai areas in China, 2,300m (n=13), 3,300m (n=15), and 4,460m (n=14) above sea level and measured some hemodynamic parameters in captured places. In August 1987, we used the low-altitude Pikas (alt 650m, n=10) which had been imported from France to Japan in 1974 and were bred by a Japanese animal company. We measured the pulmonary artery pressure (P_{PA}), right ventricular weight ratio (RVW/LVW) as an index of the right ventricular hypertrophy, number of red blood cell (RBC), mean cell volume (MCV), hamatocrit (Ht), blood viscosity, red cell deformability and the oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) in the low altitude Pikas. The values were compared with those of rats. The results were as follows:

- 1) The P_{PA} , RVW/LVW and Ht in Pika showed significantly low values compared with those of rats in all altitude ranges.
- 2) The P_{PA} , RVW/LVW and Ht values increased with altitudes in both Pika and rat, but the extents of increase with altitude in Pikas was respectively less than that of rats.
- 3) By comparing the low-altitude Pikas with rats, the values of P_{PA} , RVW/LVW, Ht, MCV, blood viscosity, and $\dot{V}O_2$ in Pika were shown to be lower than those of rats. The differences were statistically significant, although no difference was found in RBC and red cell deformability.

Conclusion: The low-altitude pikes also indicated some signs of high-altitude adaptation.

はじめに

地球上にはさまざまな生物が分布・生存しているが、これらの生物はすべて地球の歴史にともなう環境の変化とともに適応・進化し、現在に見られるような多様性を示している。この多様性は現環境に対する順応の過程ま

たは適応の結果である。特に生物は外界から栄養物と酸素を摂取し、その酸化反応のエネルギーを利用して生命維持を行っている以上、基本的には食物摂取と酸素摂取の両面から、より合理的な方向へと順応し、進化してきたと言える。なかでも高地環境への順応については、気圧の低下（酸素分圧の低下）と気温の低下が主な外的要因として作用し、生物の生存にとっては極めて重要かつ興味ある問題を包含している。

* 信州大学医学部環境生理学教室
** 財団法人実験動物中央研究所
*** 中国青海省高原医学研究所

大気の組成は酸素20.95%, 二酸化炭素0.03%, 窒素79.02%とほぼ一定であるが、海拔の上昇にともなって気圧および酸素分圧は低下し、海拔5,500m地点では海面下の約1/2となり、ましてや地球上の最高地点であるEverest頂上(海拔8,848m)では1/3となる。一方、気温も海拔の上昇にともなって低下し、通常は100m上るごとに -0.65°C の温度勾配を示すとされている。生体の酸素摂取は肺での拡散によって行われるため、高所での酸素分圧の低い、しかも低温環境下では生存にとって極めて不利な条件となる。しかしこの様な異常環境に対して生物は積極的に適応し、その生存を可能にしている。

高地生息動物の代表としては、ウシの一種であるヤク(*Bos grunniens*)、ヒツジの一種であるBharal(*Pseudois nayaur*)、およびPika(*Ochotona roylei*)などが報告されている¹⁾が、これらの動物は海拔6,100mもの高地に幾世代にもわたって慢性的に生息している。また高地住民についても、南米のアンデス地方には海拔3,600m以上の高地に永住する高地人口(high altitude population)は1,000万人と推定されており、またチベット高地(4,900m以上)にも多くの遊牧民族が生活しており最高居住地は海拔5,200mとされている。また登山界においては、1978年・R. Messnerらによって、近年まで生理学的に不可能とされていた無酸素エベレスト登頂に成功し、人間が酸素を使用せずに地球上の最高峰8,848mに到達できることを実証した。このような高地環境下においては酸素の希薄な空中から、いかに効率よく酸素を摂取し、有効に利用するかが問題となる。

高地住民や慢性的高地生息動物は幾世代にもわたる長い歴史の間に、順応できなかった個体は淘汰され、高所という異常環境にほぼ完全に順応した機能を備えているものと考えられる。特にチベット高地に生息するPikaは海拔6,100mにまで生息しており、また37,000,000年前のもの²⁾と推定される化石も同地域から発見されている²⁾。これらのことから現存のPikaは高地環境に対して高次の適応能を備えた動物と推定される。

ここでは高地順応の特性を明らかにする目的で、中国チベット高地に生息するPikaを標高別に捕獲し、血液・循環の面から検討した。

材料および方法

本研究には合計52匹のPika(76g~284g)および28匹のWistar系雄ラット(150g~353g)を用いた。Pikaの測定は標高別に、650m(n=10)、2,300m(n=13)、3,300m(n=15)、および4,460m(n=14)の4地点で行った。この内4,460mおよび3,300m地点のPikaは測定の前日に各地点で捕獲したものをを用い、2,300m地点の標

本は3,300m地点で捕獲した個体を2,300m地点で2ヶ月間飼育したものをを用いた。また650m地点でのPikaは1974年にフランスから日本に輸入され繁殖した個体(実験動物中央研究所、神奈川県)を入手し、650m地点で1ヶ月間飼育したものである。

また比較実験としてWistar系ラットを、海拔650m(n=10)、1,600m(n=8)、および2,300m(n=10)の3地点において測定し、比較検討した。

測定項目は、1)体重(BW)、2)肺動脈圧(P_{PA})、3)右心室重量(RVW)、4)左心室重量(LVW)、5)右心室の重量比(RVW/LVW)、6)赤血球数(RBC)、7)平均赤血球容積(MCV)、8)ヘマトクリット(Ht)、9)血液粘度、10)赤血球変形態、11)酸素消費量($\dot{V}O_2$)の11項目についてである。

体重の測定後、ウレタン(2g/kg)で麻酔し、頭部を切開して頸動脈および頸静脈を露出した。頸静脈へは肺動脈圧測定用微小カテーテル(PV_1 , 内径0.28mm)を挿入し、ブラウン管で圧波形を監視しながら肺動脈まで導入して肺動脈圧(P_{PA})を測定した。一方頸動脈へは体血圧測定用微小カテーテル(PE-50, 内径0.58mm)を挿入し、体血圧を測定した。各血圧の測定後、体血圧測定用カテーテルより血液関係測定用サンプルを採血した。その後心臓を摘出し、Fulton³⁾方式に従って心臓を左心室+中隔(LVW)と右心室遊離壁(RVW)とに分離し、それぞれの重量を測定し、右心室肥大の指標としてRVW/LVWを算出した。

赤血球数(RBC)はmicrocell counter(Coulter, model 3)によって測定し、ヘマトクリット(Ht)は毛細管法によって測定した。またこのRBCおよびHtの値から平均赤血球容積(MCV)を算出した。血液粘度はCone-plate型粘度計(東京計器社、Visconic-EL)を用いて、各Shear rate($9.6\sim192\text{sec}^{-1}$)について測定した。また赤血球変形態については菊池らの開発した、Nuclepore Membrane Filter Method⁴⁾を用いて一定量(0.5ml)の血液が直径5 μm のフィルターを通過する時間を測定し、その通過時間を赤血球変形態の指標とした。また酸素消費量の測定は血液・循環動態測定の2・3日前に、 10°C の環境下で測定した。

結 果

1 循環動態

Fig.1はPikaおよびラットについて、標高に伴う肺動脈圧(P_{PA})の変化を示したものである。この図からも明らかなように、ラットは生息地の海拔が650m、1,600m、2,300mと上昇するのに伴って P_{PA} はそれぞれ、 15.2 ± 0.95 (SE), 21.1 ± 0.34 , 24.1 ± 1.07 mmHgと著し

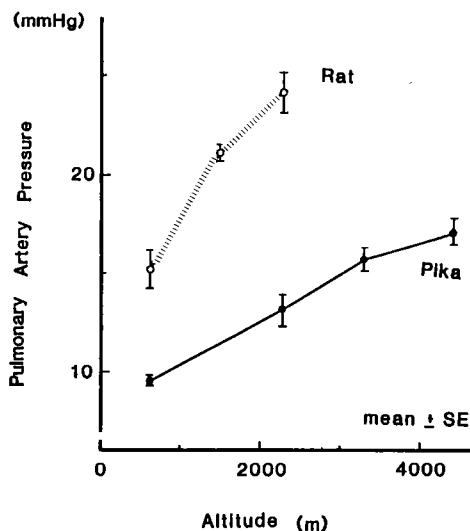


Fig.1 Pulmonary artery pressure of native pika and rat in relation to altitude.

い上昇を示している。それに対してPikaは海拔650m, 2,300m, 3,300m, 4,460mに対してそれぞれ 9.56 ± 0.16 , 13.1 ± 0.77 , 15.7 ± 0.56 , 17.2 ± 0.61 mmHgであり、海拔の上昇に伴う P_{PA} 上昇の度合はラットに対して著しく緩慢である。最小自乗法によって海拔(x)に対する P_{PA} (y)の直線式を求めると、ラットの $y = 0.0054x + 11.9$ ($r = 0.99$) に対してPikaは $y = 0.0021x + 8.4$ ($r = 0.99$) となり、直線の勾配に著しい違いがみられる。これは仮りに生息地の海拔が1,000 m上昇したとすると、ラットの

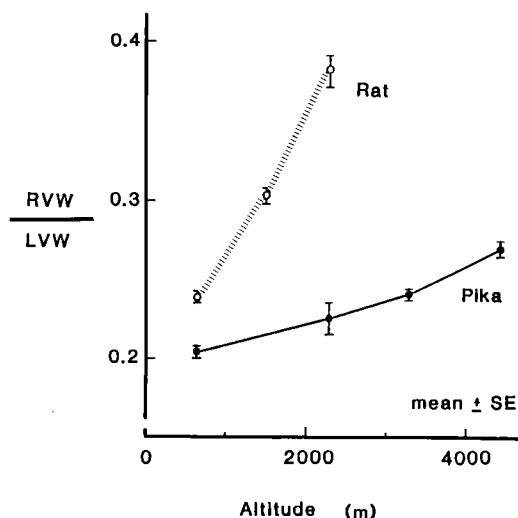


Fig.2 Ventricular ratio (right/left ventricular weight, RVW/LVW) of native pika and rat in relation to altitude.

P_{PA} は5.4 mmHg上昇するのにに対してPikaは僅か 2.1 mmHgの上昇であることを意味する。次の特徴は、低地である650m地点ですでにPikaの方が有意な低値を示していることである。このように、Pikaの P_{PA} はラットと比較して、同海拔地点に於ては著しい低値であり、また海拔高度に伴う上昇の度合も著しく緩慢であると言える。

Fig.2は右心室肥大の指導としてRVW/LVWを比較したものである。この右心室の相対的大きさ(RVW/LVW)もFig.1の P_{PA} の傾向と全く同じである。即ち、ラットは海拔650m, 1,600m, 2,300mに対してそれぞれ 0.24 ± 0.0027 , 0.30 ± 0.0053 , 0.38 ± 0.01 と海拔の上昇とともに著しい高値を示している。それに対してPikaは海拔650m, 2,300m, 3,300m, 4,460m, に対してそれぞれ 0.20 ± 0.0034 , 0.23 ± 0.01 , 0.24 ± 0.04 , 0.27 ± 0.005 で高度の上昇に伴う増加の度合は著しく緩慢である。 P_{PA} の場合と同様に、海拔(x)に対するRVW/LVW(y)の直線式を求めると、ラットでは $y = 0.00008x + 0.18$ ($r = 0.99$), Pikaでは $y = 0.00002x + 0.19$ ($r = 0.99$) となり、直線の勾配に著しい差がみられる。また低地の650m地点ですでにPikaの方が有意に低値を示している。

ここで扱ったRVW/LVWは心臓を形態学的な面から右心室肥大の程度を示したものであり、結果は当然肺高血圧の程度を反映している。実際、Fig.1およびFig.2の比較からも明らかな様に、RVW/LVWの海拔に伴う変化は P_{PA} の傾向と全く一致している。

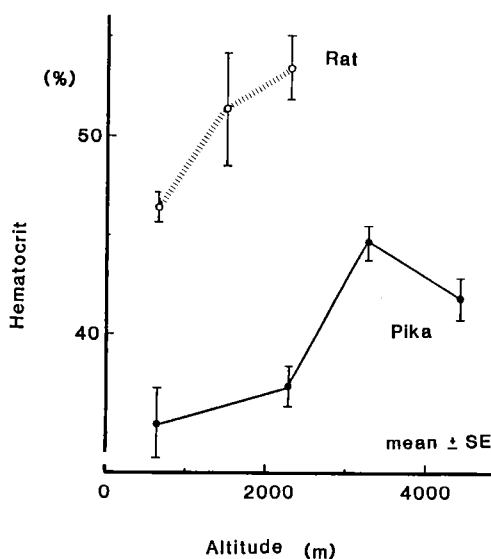


Fig.3 Hematocrit of native pika and rat in relation to altitude.

Table.1 Hematocrit (Ht), Red blood cell count (RBC), Mean cell volume (MCV) and Blood viscosity at low-altitude (650m).

		Ht (%)	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	MCV (μ^3)	Blood viscosity at various shear rates (cP)				
					2.5rpm (9.6sec $^{-1}$)	5.0rpm (19.2sec $^{-1}$)	10.0rpm (38.4sec $^{-1}$)	20rpm (76.8sec $^{-1}$)	50rpm (192.0sec $^{-1}$)
Pika	$\bar{x}$	35.5	491	72.3	3.8	6.1	10.3	17.8	37.4
(n=10)	SE	± 1.9	± 13.2	± 2.1	± 0.3	± 0.4	± 0.6	± 1.0	± 1.6
Rat	$\bar{x}$	46.4	475	97.9	6.5	11.2	16.4	26.9	52.6
(n=10)	SE	± 0.8	± 6.5	± 2.6	± 0.3	± 0.6	± 0.5	± 0.8	± 1.4

mean $\pm$ SE

2 血液の性状

Fig.3 はラットとPikaについて海拔高度に伴うヘマトクリット (Ht) の変化を示したものである。ラットは生息地の海拔が650m, 1,600m, 2,300mに対しそれぞれ 46.4 ± 0.81 , 51.4 ± 2.18 , $53.4 \pm 1.64\%$ であるのに対して、Pikaでは海拔650m, 2,300m, 3,300m, 4,460mに対しそれぞれ 35.5 ± 1.87 , 37.4 ± 1.05 , 44.6 ± 0.92 , 41.7 ± 1.07 となっており、Pikaの方が海拔の上昇に伴う増加の度合は緩慢であり、しかも全海拔範囲においてラットより低値を示している。この傾向は先のP_{PA}の結果(Fig.1)およびRVW/LVWの結果(Fig.2)と同一であり、高地環境にみられるPikaのP_{PA}およびRVW/LVWの特徴がHtと密接に関連していることを示唆するものである。

そこで海拔650m地点において、Pikaおよびラットについて、ヘマトクリット (Ht)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV) および血液粘度について比較した。

結果はTable.1の如くである。この表からも明らかな様に、同海拔(650m)におけるPikaとラットの比較において、HtはPikaの 35.5 ± 1.87 に対してラットでは 46.4 ± 0.81 であり、Pikaの方が有意な低値であるにもかかわらず、RBCはそれぞれ 491 ± 13.8 , 475 ± 6.54 とほぼ同じである。このことはPikaの赤血球が著しく小型であることを意味する。実際PikaおよびラットのMCVを算出すると、それぞれ 72.3 ± 2.08 , 97.9 ± 2.62 となり、Pikaの方が著しい低値である。またHtと血液粘度は密接な関係にあるために血液粘度もすべてのShear ratesの範囲においてPikaの方が低い値を示している(Table.1)。一方、フィルター法による赤血球変形能について検討した結果ではラットとの間に差は認められなかった(同じHtの血液について比較した場合)。

3 酸素消費量

Fig.4 は環境温度10°C下におけるPikaとラットの各個体の酸素消費量 $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min) を体重に対してプロットしたものである。この図からも明らかな様に、両群とも体重の大きな個体程 $\dot{V}O_2$ は減少する傾向がみられるが、同体重の間ではPikaの方が明らかに少ない。このことは同じ10°Cの環境温度に対して、Pikaの方がより少ない酸素消費で生理的状态が維持できることを示すものである。

考 察

Pikaは日本、チベット、ネパール、アラスカおよび北アメリカのロッキー山脈などに広く分布しており⁵⁾、また標高的にはヒマラヤの6,100mの高地に至るまで生息している¹⁾。また古生物学的には約37,000,000年前のものとは推定される化石がチベット高地から発見されている²⁾。これらのことからPikaは高地環境に対して極めて高次の適応能を持った動物と推定される。さらに、生存の歴史が長いことから、現在に至るまでの間に順応できなかった個体は淘汰され、現存のものはその環境に完全に適応した形態や機能を備えているものと考えられる。

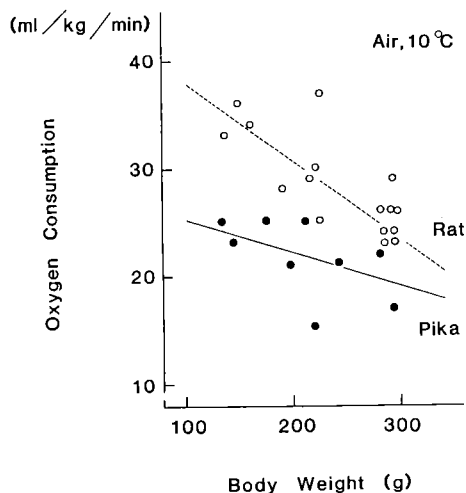


Fig.4 Relation between oxygen consumption and body weight of pika and rat living at low altitude (650m).

本研究は高地順応のメカニズムを解明する一環として、完全高地適応動物と考えられるPikaについて、血液・循環の面から検討した。

結果はFig. 1 およびFig. 2 から明らかなように、Pikaはラットと比較して肺動脈圧および右心室肥大の程度は有意に低く、また海拔高度に伴う増加の度合も極めて小さいことが明らかとなった。またこの肺動脈圧および右心室肥大の現象と関連してヘマトクリット(Ht)も全く同様な傾向を示している(Fig. 3)。Htは血液粘度と密接な関係にあり、高Ht程血液粘度は高い⁶⁾。従ってここでみられたPikaの低Htおよび低血液粘度は血液の流動性の面から肺高血圧および右心室肥大の現象を抑制しているものと考えられる。一方、赤血球数(RBC)はラットとの間に差がみられず、平均赤血球容積(MCV)はPikaで有意に小さい。従って、Pikaにおいては赤血球を小型化することによって極度のHtの上昇を防止し、一方、赤血球の表面積を増加することによって高所環境下での生存を可能なものにしていえる。

一般に、高地住民および慢性的高地生息動物においては、肺高血圧および右心室肥大が認められる⁷⁾。この成因としては次の2つが考えられる。①低酸素性肺血管収縮(Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, HPVC)現象。このHPVCは肺を低酸素で換気すると肺動脈は収縮し、著しい肺高血圧を示す現象である⁸⁾。②血液の性状の変化、特にHtの上昇に伴う血液粘度の増加。生体が高地環境下に曝露されると造血機能の高進によって赤血球数は増加し、高Htとなる。この高Htは同時に血液粘度の増加を伴い、著しい肺高血圧へと発展する⁶⁾。この①と②の相乗作用によって肺高血圧が誘発され、この状態が長期にわたって持続した場合、心臓は器質的変化の右心室肥大へと発展する。

この様に、高地環境下にみられる肺高血圧および右心室肥大は一般にみられる反応であるが、反応の度合においては著しい種間差および個体差がある。これは生体の反応性に関する変異(Variation)の問題で、高地順応のメカニズムを考える上で非常に重要となる。Reeves et al⁹⁾は慢性的高地曝露に対する右心室肥大および肺高血圧について種間の違いを検討している。それによると、同じ高地環境曝露によっても顕著な肺高血圧を示す動物と反応性の鈍い動物があり、なかでもウシやブタは著しい肺高血圧を示すのに対してヒツジやラマは極めて僅かな変化である。同様な現象は同一種内においても認められ、いわゆる個体差が著しい。Alexander et al¹⁰⁾はウシを3,000mの高地で6ヶ月間飼育したところ、肺動脈圧が著しく上昇する群と中等度の群の2群のあることを見出した。その後、ウシには高地環境に対して反

応の敏感なsusceptibleタイプと、鈍感なresistantタイプの2型があることが明らかとなり、原因として遺伝的素因の強いことが述べられている⁷⁾。このsusceptibleタイプのウシは極度の肺高血圧が原因で右心不全を誘発し、やがて死に至る。これが有名なBrisket diseaseである。同様な現象は人間にもみられ、同じ高地に滞在しても、著しい肺高血圧を示す者(hyper-reactor)と反応性の弱い者(hypo-reactor)が観察され¹¹⁾、このhyper-reactorの方が急性高山病の一種である高地肺水腫にかかりやすいという。

この様に高地環境においては、肺高血圧および右心室肥大は一般的な現象であるが、その反応が鈍い種または個体程高地環境に強いと言うことができる。換言すれば、高地環境に対して、より少ない肺高血圧および右心室肥大で生理的状態が維持できる機構を備えたもの程高地環境に対して適応的であると言える。今回扱ったPikaはまさにこの典型例として挙げるができる。さらに特徴的なことは、低海拔(650m)のものについてもラットと比較して肺動脈圧および右心室肥大の程度が低いことである。これは外界から必要な酸素をとり込むのに、低海拔においてすでに、それ程右心室の力を必要とせず、しかも十分な酸素を摂取する能力を備えていることを示すものである。

このPikaの低い肺血圧および右心室肥大をもたらししている原因としては、前にも述べた、赤血球の小型化→Htの低下→血液粘度の低下→右心室負荷の軽減の現象が関与していることは確かである。その他の可能性としては、肺血管の低酸素に対する反応、即ち、HPVCの反応性の違いも考えられる。HPVCの大きさは肺動脈平滑筋の筋層の厚さと相関のあることが報告されている¹²⁾。Pikaの肺動脈平滑筋層はラットと比較して極めて薄い¹³⁾。従って、おそらくPikaのHPVCは他の動物と比較して反応が弱いと考えられる。しかしこの点に関しては今回測定してなく、今後の問題である。

本研究は文部省科学研究費(一般B)「高地適応動物としてのPikaの特性解明」の助成を受けた。また本論文の要旨はMatsumoto International Symposium on High-altitude Medical Science(1987. 11月, 松本)で発表した。

文 献

- 1) D. Heath and D. R. Williams(1981): Man at High Altitude. Churchill Livingstone. pp13-pp 23.
- 2) T. Guoqi et al (1988): pulmonary circulati-

- on of the native species plateau pika at high altitude. In: High-altitude Medical Science, ed. by G. Ueda, S. Kusama and N. F. Voelkel. Shinshu Univ. press, (in press)
- 3) R. M. Fulton, E. C. Hutchinson and A. M. Jones (1952): Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Brit. Heart J.* 14, 413-420.
 - 4) Y. Kikuchi, M. Horimoto and T. Koyama (1979): Reduced deformability of erythrocytes exposed to hypercapnia. *Experientia*, 35, 343-344.
 - 5) T. Kawamichi (1985): Behavior and social organization of five species of pikas and their evolution. In: Contemporary Mammalogy in China and Japan, ed. by T. Kawamichi, Mammalogical Society of Japan pp 43-pp 50.
 - 6) A. Sakai et al (1984): Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. *Jap. J. Physiol.*, 34, 871-882.
 - 7) R. F. Grover, W. W. Wagner, I. F. McMurtry and J. T. Reeves (1983): The pulmonary circulation. In: Handbook of Physiology, The Cardiovascular System III, U. S. A. pp 103-pp 136.
 - 8) 酒井秋男・小林俊夫 (1987): 高地順応の生理的メカニズム. *J. J. Sports Sci.* 6 (2), 94-105.
 - 9) J. T. Reeves, W. W. Wagner, I. F. McMurtry and R. F. Grover (1979): Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. In: International Review of Physiology, Environmental Physiology, ed. by D. Robertshaw, University Park Press Baltimore, pp 289-pp 310.
 - 10) A. F. Alexander et al (1960): Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am. J. Vet. Res.*, 21, 199-204.
 - 11) R. F. Grover (1965): Pulmonary circulation in animals and man at high altitude. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 127, 632-639.
 - 12) A. Tucker et al (1975): Lung vascular smooth muscle as a determinant of pulmonary hypertension at high altitude. *Am. J. Physiol.* 228 (3), 762-767.
 - 13) K. Xingchan et al (1988): The comparative study of the pulmonary blood vessel of pika. In: High-altitude Medical Science, ed. by G. Ueda, S. Kusama and N. F. Voelkel. Shinshu Univ. Press. (in press).