

寒冷暴露による低酸素性肺血管収縮 (HPV) 抑制現象の回復過程

阮 宗海・酒井 秋男・柳平 坦徳・浅野 功治
信州大学医学部環境生理

Lungs from Cold-exposed Rats Have a Decreased Pressor Response to Acute Hypoxia

Z. Ruan, A. Sakai, Y. Yanagidaira and K. Asano

Dept. of Environ. Physiol., Sch. of Med., Shinshu Univ., Matsumoto 390, Japan

Abstract : It is well known that the pulmonary pressor response to hypoxia is largely intrinsic to the lungs. However, the condition of the animal prior to the hypoxic challenge can alter the responsiveness of the pulmonary vasculature to hypoxia. To investigate the effects of cold-exposure on pulmonary pressor response to hypoxia, we conducted a study of changes in pressor responses in perfused lungs from rats that had been exposed to cold environment ($0 \pm 1^\circ\text{C}$, 6 days, $n=33$). Comparisons were made with the lungs of rats kept at a normal temperature ($24 \pm 1^\circ\text{C}$, $n=8$). We studied cold-exposed rats from the time just after removal from the cold to 3 days after the exposure. The pressor responses of rat lungs to hypoxia (3% O_2 , 5 min) at just after removal from the cold were diminished significantly compared with a control value (mean $\pm$ SD ; 5.7 ± 1.2 vs. 9.7 ± 2.2 mmHg, $p < 0.01$), but their responses began to increase within 12 hrs, and reached a maximum 3 days after exposure having been ended (14.3 ± 3.4 vs. 9.7 ± 2.2 mmHg, $p < 0.01$). The increase was time-dependent. We conclude that pulmonary vasopressor response to hypoxia is diminished at just after cold-exposure in rat and then it is enhanced time-dependently after the exposure.

Key words : Hypoxia, Cold-exposure, Hypoxic pulmonary vasoconstriction

低酸素、寒冷暴露、低酸素性肺血管収縮

はじめに

肺を低酸素下で換気させると肺動脈は収縮し、著しい肺高血圧を示す。これを低酸素性肺血管収縮 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, HPV) と呼んでいる。この現象は動物の種差に関わりなく惹起され、反応の大きさは種間差および個体差が著しい²⁾。本現象は低酸素換気時の肺循環調節に重要な役割を果たしているものの、その発生メカニズムはまだ解明されていない。

近年、Asanoら³⁾はHPVが高地環境暴露によって抑制され、この抑制は暴露解除後比較的初期(約3日後)に回復することを見出した。さらに運動トレニ

ングや (Kashimura、未発表)、寒冷暴露によっても (Sakai、未発表)ともにHPVは抑制されることが明らかとなった。

そこで、今回はラットの寒冷暴露によるHPVの抑制現象の回復過程を摘出灌流肺標本を用いて検討した。

材料および方法

S D雄ラット (9-10週齢、体重300-320g) 合計41匹を 24°C の動物室で6日間飼育後、次の2群にわけた。

A) 対照群 ($n=8$) : 24°C の環境下で飼育を継続した。B) 寒冷暴露群 ($n=33$) : 低温室 ($1 \pm 1^\circ\text{C}$) で6日間飼育、このB群はさらに次の6群に分けて実験に供した。即ち、6日間の低温暴露終了後、1) : 直後

(JA, n=5)、2) : 6時間目(6h, n=5)、3) : 12時間目(12h, n=5)、4) : 1日目(1d, n=5)、5) : 2日目(2d, n=7)、6) : 3日目(3d, n=5)の6群である。

動物をペントバルビタール(80mg/kg)の腹腔内注射による麻酔後、従来の方法⁴⁾によって心臓と肺を摘出し、灌流肺標本を作成した。摘出した肺は図1に示すように、人工呼吸器(シナノ製作所、Model SN-480-7)に接続し、1回換気量: 1ml、呼吸数: 60/分、呼気終末圧: 3 cmH₂Oの条件で換気した。また、灌流はPeristaltic perfusion pump (アトー社製、SJ-1211H)を用いて一定流量(0.03ml/min/g body weight)で行った。灌流液の組成は119mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.17mM MgSO₄, 22.6mM NaHCO₃, 1.18mM KH₂PO₄, 5.5mM glucose, 3.2mM CaCl₂ · 2 H₂Oおよび4% bovine albuminの溶液にMeclophenamate (5μg/ml)を添加したものである。1回の実験につき50ccの灌流液を準備し、肺動脈へのカニューレーション終了後、約20ccの灌流液で肺を洗浄し、残りの30ccを閉鎖循環にした。観察は肺動脈に接続した圧トランスジューサーによって肺動脈圧(灌流圧)を連続記録した。実験プロトコールは20分間Normoxia(O₂: 20.3%, CO₂: 5%, N₂: バランス)で換気し、標本が安定してからAngiotensin II (AII) 0.2μgのbolus注入による昇圧反

応を観察(5分間)し、その後、低酸素吸入(O₂: 3%, CO₂: 5%, N₂: バランス、5分間)による肺血管の収縮反応(HPV)を1標本につき繰り返して3回観察した。

結 果

図2はAngiotensin IIおよび低酸素換気による反応について、対照群、暴露直後群及び3日目群の典型例を示したものである。縦軸は灌流圧、即ち、肺動脈圧を、横軸には時間経過を示している。図からも明かなように、Normoxia(20%O₂)で換気している時の灌流圧はほぼ6 mmHgで安定している。Angiotensin IIの投与によって一過性の収縮反応を示し、その後5分間に亘る低酸素換気に切り替えると灌流圧は上昇し、いわゆるHPV反応を示す。一般に、HPV反応の大きさは1回目で小さく、2回目、3回目ではほぼ飽和状態になる。そこで、2回目及び3回目の反応の大きさについて比較すると、図からも明かなように、対照群と比較して、暴露直後の反応は著しく小さく、抑制されているのに対して、3日目では逆に対照群より大きな反応を示している。図3は第2回目の反応について、全例を集計して比較したものである。縦軸はHPV反応の大きさ、横軸は暴露後の時間経過を示している。この図からも明かなように、対照群の 9.7 ± 2.2 mmHg

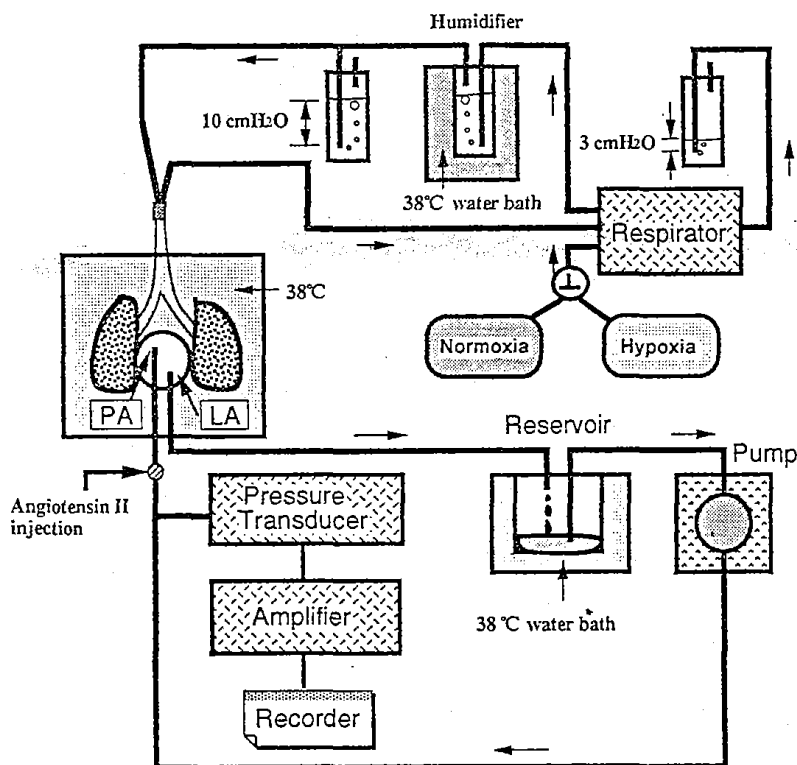


図1. 摘出灌流肺装置

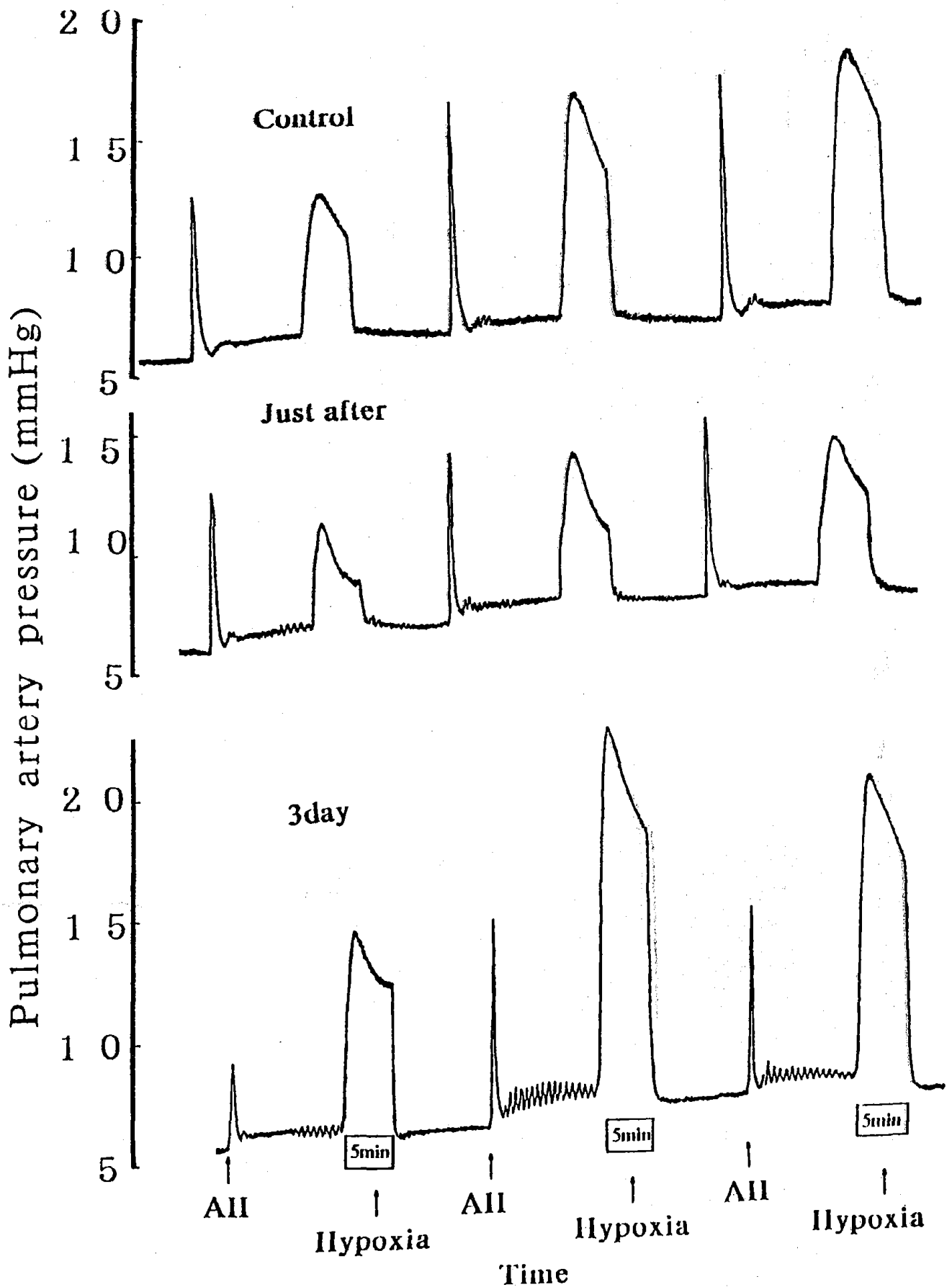


図2. Angiotensin II および低酸素換気による昇圧反応の典型例

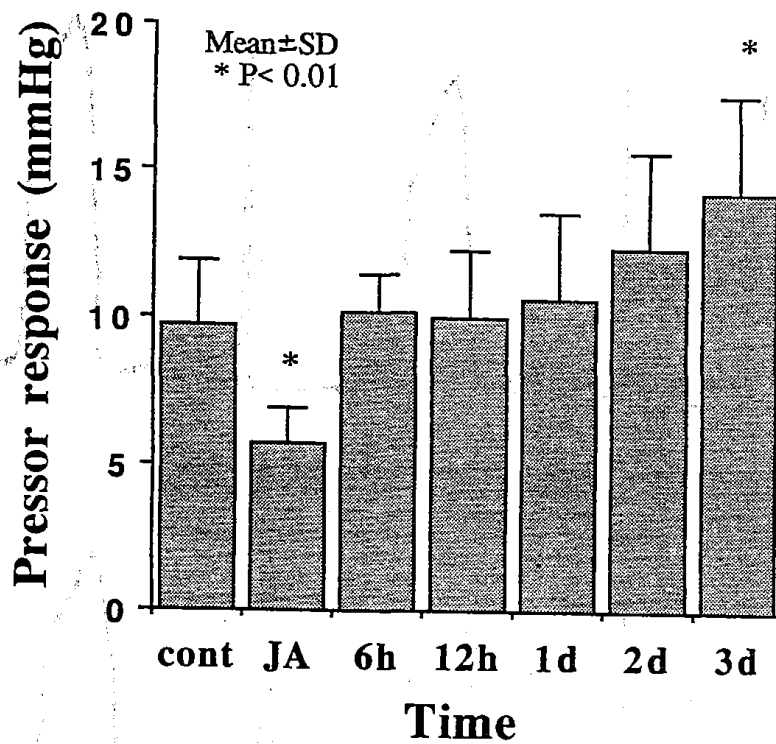


図3. 寒冷暴露による低酸素性肺血管収縮(HPV)反応の経時的変化

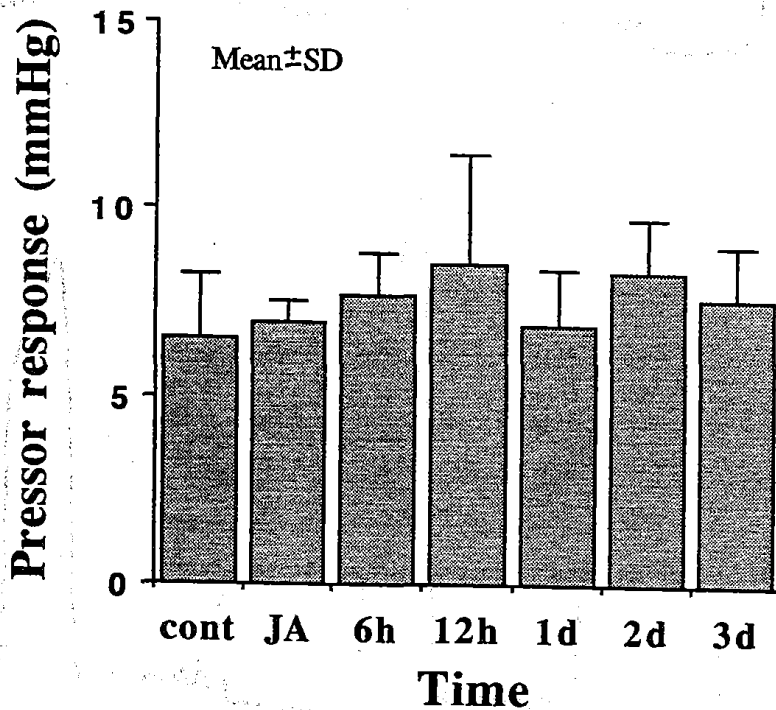


図4. 寒冷暴露によるAngiotensin昇圧反応の経時的変化

に対して暴露直後(JA)は 5.7 ± 1.2 mmHgと有意な低値を示している。しかし、6時間目(6h)では対照群との間に有意差が見られなが、3日目(3d)では逆に、 14.3 ± 3.35 mmHgと、有意な増強反応を示している。即ち、HPVは寒冷暴露によって明かに減弱されるが、3日目では逆に増強することが明らかとなった。一方Angiotensin IIの反応は図4のごとく、12時間目

(12h) および2日目(2d)において対照群よりやや高い値を示すが有意差は無く、一定の傾向が見られない。図5は第2回目の反応について、Angiotensin IIとHPVの反応の大きさの相関を見たものである。両者の間には正の相関が見られるのが一般であるが、今回のように各種条件の含まれた状態では有意な相関が見られなかった($r^2=0.126$, ns)。このことは先に述べ

た、HPV反応が寒冷暴露直後に減弱し、以後漸増し、3日目では増強反応を示すこととAngiotensin IIの反応とは無関係であることを示唆している。

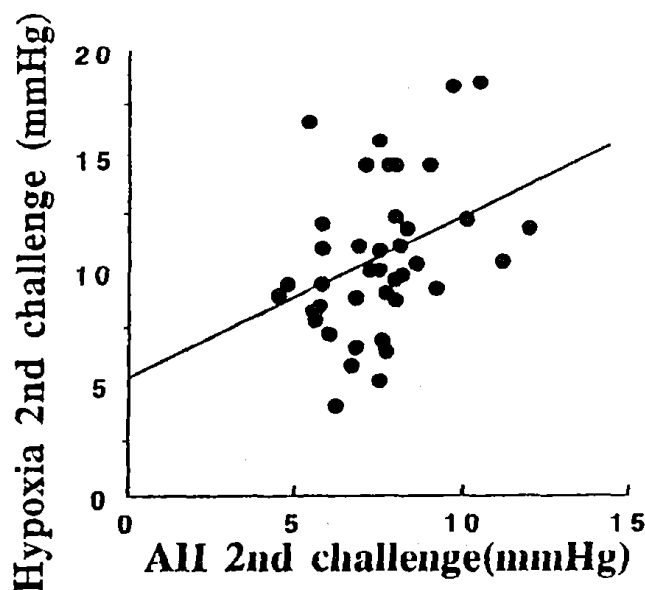


図5. Angiotensin昇圧反応と低酸素性肺血管収縮(HPV)反応の相関図

考 察

HPVは1946年にVon Eulerら⁵⁾の猫を使った実験によって明かにされて以来、多くの報告があるが、その本態についてはまだ明らかにされていない。しかし、HPVは動物の種差に関わりなく惹起され、片肺や肺局所みの低酸素換気でも起きる。また、この現象は生体と分離した摘出肺においても見られることから、その発現には中枢からの神経調節は考えられず、肺胞と微小肺動脈の間の生理、生化学的反応であると言える。また、このHPVは生体にとって、はたして有利な反応であるか否かについていろいろ議論されているが、今でははっきりした結論に至っていない³⁾。しかし、高地環境暴露によって一般にみられる肺高血圧や右心室肥大の現象と、このHPVが深く関与していることは確かである。

最近、浅野らは¹⁾、高地環境暴露によるHPVの変動様式に着目し、HPVは高地暴露によって減弱され、暴露解除後比較的初期(約3日間)にこの減弱も回復することを見出した。また、同様なHPVの減弱現象は運動トレーニング(檜村ら、未発表)によっても、寒冷暴露(酒井ら、未発表)によっても認められるこ

とが明らかになった。

今回は寒冷暴露によるHPVの抑制現象に着目し、その回復過程を検討した。結果は図2～図5から明かなように、HPVは寒冷暴露によって有意に抑制され、その抑制は暴露解除後比較的初期に回復し、3日目には逆に増強されることが明らかになった。

HPVの生理学的意義がまだ解明されていない現在、その減弱現象の意味付けをすることは困難である。しかし、HPVは生体の低酸素換気時における肺循環調節に重要な役割を演じていることは確かで、その反応の変動様式の検討は高地および寒冷順応のメカニズム解明に大きく役立つものと思われる。

結 論

SDラットの寒冷暴露($1 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、6日間)によって、HPVは有意に抑制された。また、このHPVの抑制は暴露解除直後で最も強く、3日目では逆に有意に増強した。以上の結果から、寒冷暴露によるHPVの抑制現象は暴露解除後比較的初期に回復し、その後は逆に増強されることが明かとなった。

本研究の要旨は第40回中部生理学会大会(名古屋、1993)に於て発表した。また、本研究の一部は文部省科学研究費(一般研究B 04454577)の助成を受けておこなわれた。

文 献

- 1) Asano, K. and Sakai, A.: Time-dependently enhanced pressor responses in rat lung after chronic exposure to high altitude. *Acta. Physiol. Scand.* 149: 323-329, 1993.
- 2) Reeves, J.T.: Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. *Int. Rev. Physiol.* 20: 289-310, 1979.
- 3) 酒井秋男、上田五雨、小林俊夫: 動物の高地への順応。 *日本胸部臨床*. 47(8): 647-654, 1988.
- 4) Sakai, A., Chang, S-W. and Voelkel, N.F.: Importance of vasoconstriction in lipid mediator-induced pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 66(6): 2667-2674, 1989.
- 5) Von Euler, U.S. and Lijstrand, G.: Observation on pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta. Physiol. Scand.* 12: 301-320, 1946.

(受理 1994年1月7日)