

氏名	とよ だ ふとし 豊 田 太
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	農 博 第 1140 号
学位授与の日付	平 成 12 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 応 用 生 物 学 専 攻
学位論文題目	Electrophysiological studies on the long-term regulation of cardiac functions in cold acclimated animals (寒冷馴化動物における心機能の長期的調節に関する電気生理学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 宮 崎 昭 教 授 矢 野 秀 雄 教 授 宮 本 元

### 論 文 内 容 の 要 旨

厳しい寒冷下では家畜生産は大きく停滞し、ときには家畜の生命すら脅かされる。このような気候環境下においても家畜生産性を拡大するためには、動物の寒冷に対する適応性を客観的に評価できる生理学的パラメーターの確立が要求される。従来、動物の寒冷適応の研究は、もっぱら体温調節機構を中心に議論されてきたため、直接産熱に関わらない組織や臓器の機能調節に関する知見は少ない。最近の研究で、長期間寒冷暴露したモルモットの心筋細胞において電気的活動が修飾されることが示唆された。本研究は、動物の寒冷馴化における心機能の長期的調節について電気生理学的手法により検討し、心臓の電気的活動から新しいパラメーターの確立を試みたものである。

本研究では、まず(1)寒冷馴化モルモットの心筋細胞で観察される電気的活動の変化について、その生理学的意味を検討するために、寒冷(5°C)下で3週間飼育したモルモットを用いて単離心室乳頭筋の収縮機能を測定した。その結果、寒冷馴化したモルモットの心室乳頭筋の収縮力は温暖(25°C)下で飼育されたモルモットのものに比べ有意に低下した。また、刺激頻度を上げたとき観察される収縮力の正の階段現象(positive staircase)は、寒冷馴化したモルモットの乳頭筋においてのみリアノジン(筋小胞体のカルシウム放出の阻害剤)により有意に抑制された。このように、寒冷馴化によりモルモットの心臓の収縮力が低下することが示され、さらに筋小胞体におけるカルシウム放出の減少が関与して収縮パターンが変化することが示唆された。

心臓にこのような変化が起こる過程を調べるには、個体レベルでの様々な生理学的パラメーターの定量的なモニタリングが要求される。心電図は個体レベルで容易に記録でき、有効な生理学的情報を含んでいる可能性がある。そこで本研究では、(2)自律神経と心電図波形との関係を検討するために、心電図の測定が容易なニワトリヒナを用いて、異なる自律神経活動状態における心電図を記録した。その結果、心電図P-Q間隔がR-R間隔が延びるのにもない有意に延長した。また、T波の向きが副交感神経遮断剤であるアトロピンの投与により通常の陽性から陰性に逆転した。このように、副交感神経活動が心電図P-Q間隔およびT波に影響することが示され、自律神経調節が心ペースメーカー細胞のみならず刺激伝導系および心筋細胞にも及んでいることが考えられた。

一方、(3)心電図R-R間隔の変動を周波数解析し、自律神経活動の定量化を試みた。高速フーリエ変換によりえられたパワースペクトラムには0.6~1.5Hzの高周波数成分(HF)と0.3Hz以下の低周波数成分(LF)が観察された。ヒナに交感神経遮断剤であるプロプラノロールを持続的に投与すると、HFとLFの両方がR-R間隔の延長にもない増加したが、アトロピン存在下では、HFが常に消失し、LFとR-R間隔は直線的な関係ではなかった。このことは、LFのみから交感神経活動を直接評価することはできず、自律神経活動の評価にはR-R間隔との関係を考慮しなければならないことを示唆している。

ニワトリヒナ的心電図のベースラインに特徴的な遅い周期的変動が観察された。そこで、(4)心電図ベースラインの変動の成因を明らかにするために、心電図と鳥類に特異的な消化管である筋胃の筋電図を同時記録した。その結果、筋胃の筋電図

の変化が心電図のベースラインの変動および心電図 R-R 間隔の変動に同期していた。よって、筋胃の電氣的活動が心電図ベースラインの変動の成因のひとつであることが分かった。また筋胃の活動と心拍とが同時に調節されることが示唆された。

以上のように、本研究は、動物が寒冷適応するには心機能の長期的調節が重要であるという新しい概念を示唆し、寒冷適応の研究に新たな展開を提示した。また、心電図記録から個体レベルで自律神経活動や消化管運動のような生理学的パラメーターを簡便にまた定量的にモニタリングできる新しい方法を提示した。

### 論文審査の結果の要旨

家畜が環境の変化に対して敏感に反応することで、生産性にも影響がみられることから、家畜の環境に対する生理学的適応性を客観的に評価できるパラメーターの確立は重要である。本論文は、動物の寒冷馴化における心機能の長期的調節について電気生理学的手法を用いて検討し、心臓の電氣的活動から新しいパラメーターの確立を試みた一連の成果をまとめたものである。評価できる主な点は次のとおりである。

1. 寒冷馴化動物において心機能が調べられた例は少ない。本論文では、長期間寒冷に暴露したモルモットの心室乳頭筋を用いて、寒冷馴化した動物では心臓の収縮機能が低下することを明らかにするとともに、収縮パターンの変化に筋小胞体におけるカルシウム放出の減少が関与していることを明確にした。これらの知見は、動物が寒冷適応するには心機能の長期的調節が重要であるという新しい概念を示唆するものであり、寒冷適応の研究に新たな展開の可能性を提示するものとして評価できる。

2. 本論文では、非拘束ニワトリヒナの心電図記録の解析によって生理学的に重要な情報を得ることに成功している。心電図波形と自律神経活動との関係を解析することにより、自律神経調節が心ペースメーカー細胞のみならず刺激伝導系および心筋細胞にも及んでいることを明らかにしており、心臓生理学にも重要な知見を提供している。

3. 心電図 R-R 間隔変動の周波数解析により、自律神経活動を定量的に評価しようとする試みが世界的に行われているが、本論文は、ニワトリヒナを用いて、周波数成分を独自の方法で解析することにより、交感神経活動と低周波数成分との関係について新知見を提示している。この点は、従来の周波数成分の解釈に新しい視点を与えるものとして重要である。

4. ニワトリヒナの心電図ベースラインに、鳥類に特異的な消化管である筋胃の電気活動を示す成分が含まれることを見出したことにより、心電図を利用して筋胃の運動が評価できることが示唆された。さらに、筋胃の筋電図活動は心電図 R-R 間隔の変動と同期していることを見出し、筋胃の運動と心拍とが同時に調節されている可能性を明らかにした。

以上のように、本論文は、寒冷適応動物における心機能の長期的調節を究明するとともに、心電図記録から、自律神経活動や消化管運動のような生理学的情報を簡便かつ定量的にモニタリングできる新しい方法を確立しており、環境生理学および畜産資源学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成12年3月16日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。