

ヒマラヤ高地におけるニホンザルの生理事象

松林清明

京都大学霊長類研究所

シシャパンマ医学学術登山隊の一部として、初めてサルを現地に帯同して基礎的なデータをとる機会を与えられた。2頭のニホンザルは高度5600mのABCにまで達して、ヒマラヤの高地に小さな足跡を残した。未経験のことばかりのうえ、サル担当スタッフが1名しかなく、行動上の制約から、調査内容・サル頭数ともに最低限度での予備的な仕事となったが、得られたデータは超高所生理に関する今後の実験動物学的研究の先駆となるものである。

1. はじめに

低酸素条件を主因とするヒトの高度障害については、これまでに多くの報告が出され、その生理的機序も明らかにされつつある。ところが、ヒトに近縁であり、さまざまな医学・生理学分野でヒトと対比されるサル類では、高度障害に関する知見はほとんど調べられていない。わずかに、筆者も参加した乗鞍山での予備的実験が1例報告されているのみである(竹中、1975)。低酸素に起因する多様な病的状態の発生のメカニズムやそれへの順応など、動物モデルを用いた実験研究は今後必要性が増大するであろうし、サルそのものを対象とした生物学的研究の立場からも、高所適応能への知見を積み上げていくことは不可欠である。今回のシシャパンマ調査には上記のような意図でサルを参加させることになったが、たくさんの種類のサル類の中からニホンザル (*Macaca fuscata*) を選択したのは、主として移動やサンプリングなどの取り扱いを考慮した場合に、ヒトへの順致がよくなされた人工哺育の個体が望ましかったことによる。最初の試みとなるヒマラヤ行の前に、人工気象室での予備実験を行ったが、1年前からの名大環研での実験(これに関する報告は稿

を改めて発表の予定)の時から、2頭の人工哺育個体が選別済みであった。現地での設備や、BCからABCへの人力による運搬を考えると、なるべく体格の小さなサルが好適であった。たとえ人工哺育されたサルでも、4~5才以上の年齢になるとヒトへの従順さが大巾に減少するので、この意味からも必然的に若令の個体を連れて行くことにしたものである。著者自身は高山の登山歴がなく、6000m高度付近でサルのケアや測定をどの程度行えるか推測できなかったので、伴って行くサルの頭数は、最低限度の2頭とした。

若令のサルを対象としたため、採血量が限られることになったので、血液成分の動態と造血系・ストレス系ホルモンの測定に重点を置いて、採血量をなるべく少なくし、またサンプリングポイントも、1) 出国前 2) BC地点、3) ABC地点、4) 帰国後、の4点とした。

2 材料と方法

1) 被検個体

個体名	性	登録番号	出生(年齢)	体重(出国時)
ムギ	♂	長濤1196	1988,6(2才)	3,2kg
キュータ	♂	若桜1099	1987,5(3才)	4,8kg

2) 血液に関する測定

- (1) RBC (赤血球数) 赤血球系
- (2) Ht (ヘマトクリット値) ♪
- (3) エリスロポイエチン 造血系
- (4) T3 (トリヨードサイロニン) ・ストレス指標系
- (5) T4 (血清総サイロキシン) ♪
- (6) コルチゾール ♪

3) その他の生理的項目

- (1) 心拍数
- (2) 呼吸数
- (3) 呼気中CO₂分圧
- (4) ♪ O₂ ♪
- (5) 大脳聴覚誘発電位

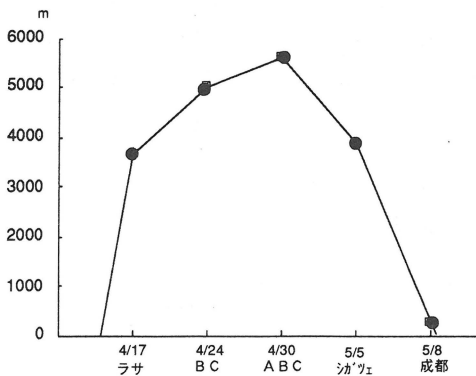
4) サルの行程とサンプリングポイント

日本からサルを中国へ持ち込む場合には、1カ月間の入国検疫が義務づけられるため、サル2頭は3月に上海へ送られた。サルの受け取りと検疫を実施したカウンターパートは、上海生理学研究所である。なお、再輸出手続きの関係で、帰路も上海経由とした。

1990

- 3/13 大阪空港発送、上海着 (出発前に霊長研でサンプリング3/12)
- 4/13 松林(清) 上海着、サルと合流
- 4/14 成都へ移動
- 4/17 ラサ発、シガツェ泊
- 4/22 シガツェ発、シガール泊

図1 Altitude/Date



ムギとキュータ



- 4/24 シガール発、シシヤパンマBC着 (BC到着後4/27にサンプリング)
- 4/30 BC発、ABC着 (ABC到着後5/2にサンプリング)
- 5/3 ABC発、BC着
- 5/5 BC発、シガツェ着
- 5/6 シガツェ発、ラサ着
- 5/8 ラサ発、成都着
- 5/10 成都発、上海着
- 5/12 上海発、大阪着 犬山へ (犬山到着後6/5、7/3にサンプリング)

旅程に伴う高度変化を示すと図1のようになる。4/17のラサ入り以降は、酸素分圧の低下とともに気温の低下が加わった。

サル達は、約3週間かけて、図1のような形の山にかつぎ上げられて登ってきたことになる。なお、彼らの到達最高地点は、ABCの5640mであり、ここの大気中酸素分圧は平地のおよそ2分の1である。

5) 採血検査方法と検体の保存、運搬および測定

出国前と帰国後の採血は無麻酔下に橈側皮静脈より行ったが、行動中は、脳波・心電図の記録と同時にケタミンによる全身麻酔下に行った。すべてヘパリン加シリンジで採血し、目的に応じて分離した血漿は液体窒素中に凍結保存し、日本へ持ち帰った。RBCカウントには、簡易ポータブル光電比色計（コンプルーM1000、ames）を用いた。呼気中O₂およびCO₂分圧の測定は三栄IH26型ガスモニターによって行った。大脳視覚誘発電位（AEP）の記録はTeacHR-30型カセットデータレコーダーで行い、音刺激はイヤホンを用いて両耳に与えた。各ホルモンは、ヒトのモノクローナル抗体を用いたRIA固相法で測定したので、絶対値については、サルとの交叉性の問題もあって、テンポラルなものであるが、測定系には乗せられたものとみられる。心拍、呼吸数は、いずれも朝の給餌後の安静時に触診および視診により数回カウントして、平均値をとった。

3、結果および考察

1)、血液学的項目

RBCとHtの変化を図2に示す。出国前は400万台であったRBCは、BCでは600万前後に増加し、ABCではさらに増えた。赤血球の増加は、帰国後まで続き、5/15では、ラサより平地に下りてから1週間経過しているのにまだ上昇してキュータの値は800万に近づいている。6/5になってようやく減少に転じたがそれでもABCでの値に近い。

HtもRBCとほぼ平行した成績を示し、5/15のピーク値は70%に近づいている。瀬戸ら（ヒマラヤ学誌1:31-40, 1990）は4350m高度のムスターグアABCでのヒト（男子）のHt値が約60%にまで上昇したことを報告しているが、今回のシシャバンマABCはこれよりさらに標高が高かったこともあり、このサルでの成績は注目される結果である。乗鞍山（2870m）でのニホンザルの実験（竹中、1975）では、RBC、Htともほとんど動いていない。ヘマトクリット値70%というのは、血液が平地

図2 RBC,Ht

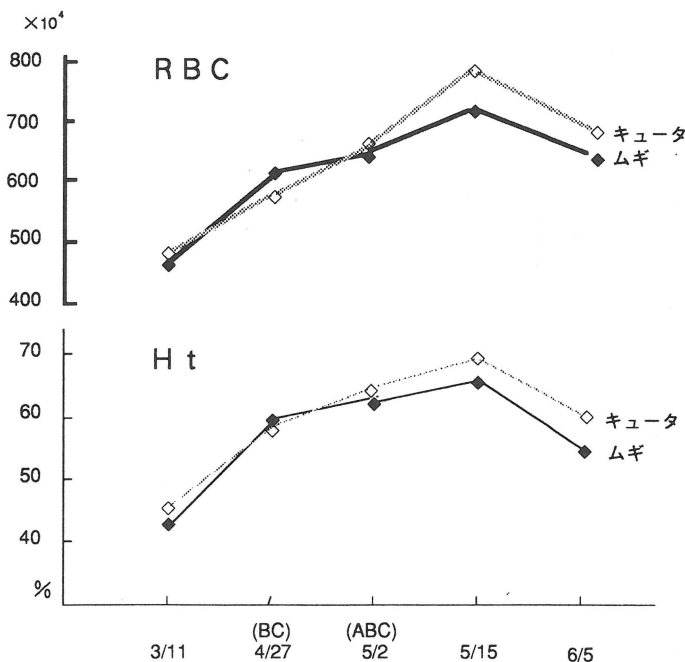
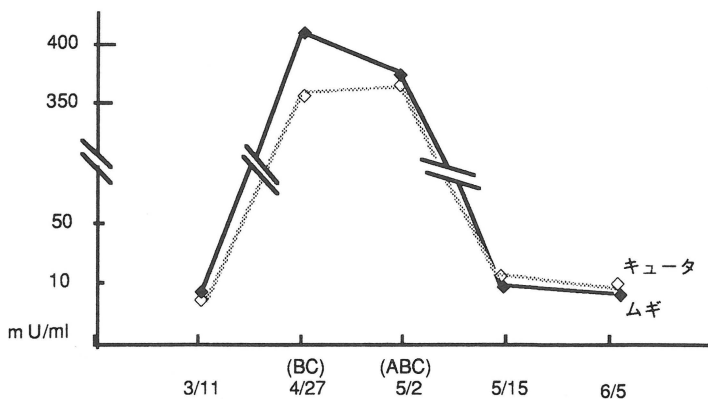


図3 Erythropoietine



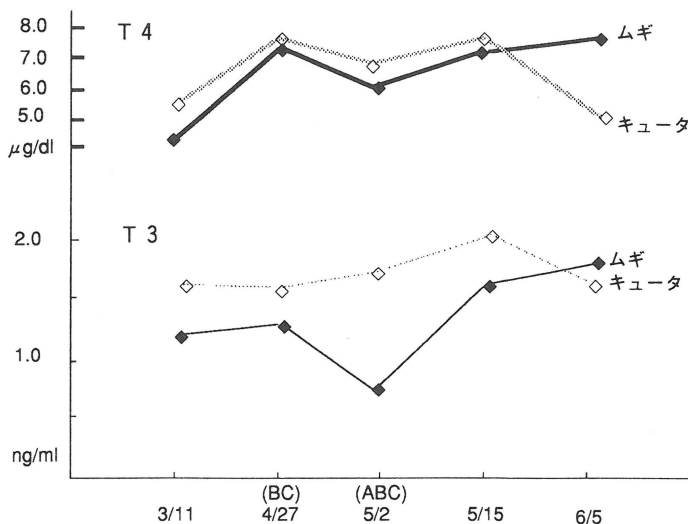
の2倍近くに濃縮されていることを示し、血液の流動性に問題が生じないか懸念されるところであるが、被検体がまだ幼若齢の(2才と3才)個体であったためか、特に症状はみられなかった。いずれにせよ、サル類で報告された最高レベルで、これがサルでの限界値なのか、さらに高度を増せばどうなるのか、興味を持たれる。

エリスロポイエチンの変動とあわせて考えると、RBC、Htのこれらの急増は、血管内から血管外への水分の移動による血漿量の減少に起因する相対的変化というより、むしろ適応の一機序としての血球の産生増加に基づくものと思われる。

2) 造血因子

赤血球産生ホルモンであるエリスロポイエチンの変化は、さらに顕著であった(図3)。BC入りした時には平地の35~40倍のレベルに達し、ABCでもほぼ同値であった。RBCと異なるのは、下山後の減少が速やかだったことで、5/15には平地のレベルに戻っている。高所適応生理としてのエリスロポイエチン濃度の速やかなしかも顕著な上昇は、ヒトでも前記の瀬戸らの報告で示されている。サルでは、前記の竹中らの実験が唯一の報告であるが、乗鞍でも4倍程度の増加をみせている。本調査ではEPO値のピークが過ぎてしばらく後までRBCの増加は継続したが、赤

図4



血球という細胞の生産に関わる時間および赤血球の寿命を考えると常識的な動きである。これら赤血球系の高所反応は、被検体がわずか2頭であること、年齢が低いことなどのために、ただちにニホンザル全体の特性として位置づけることは困難であるが、得られた知見のかぎりでは、低酸素条件下での生理機序の実験研究において、本種は好適なモデルになり得る。さらに、エサや気温などの諸条件を別にして高度だけを考えれば、ニホンザルは相当な適応能を有することがわかる。同じカカ属でもたとえば河辺林など低湿地を好んで生息するカクイザル (*Macaca fascicularis*) ではどうか、逆に、高地に住むヒヒの仲間やヒマラヤランゲールでの様態はどうかなど、興味の湧くところである。

3) 水・蛋白・電解質代謝あるいはストレス指標子

図4にT3、T4の動きを示した。これらはもちろん甲状腺機能の反映であるが、循環の亢進や水・蛋白代謝を通じて高所ストレスの指標として捉えることはできないかとの期待をしたものである。しかしながら結果的には高度と関連したような変化は認められなかった。コルチゾールは、最後の6/5の値を除くと、ほぼ予想されたような動きをみせた(図5)。BC, ABCでは出発前の1.5倍程度の上昇があったが、帰国後2回目のサンプル(6/5)は、再び急上昇している。T3, T4の動きは一見バラバラで解釈が困難である。強いて言う、これらホルモン濃度というのは、サンプリング時点での個体全体の生理状況の総合的な表出であって、個々のストレスへの選択的な応答を測定してはいない。高地でのサルには、低酸素という条件の他に、寒冷や初めて見る風景への畏怖、飼い主以外の人間たちの接近など、多くの複合した不快刺激がランダムに加わ

図5 Cortisol

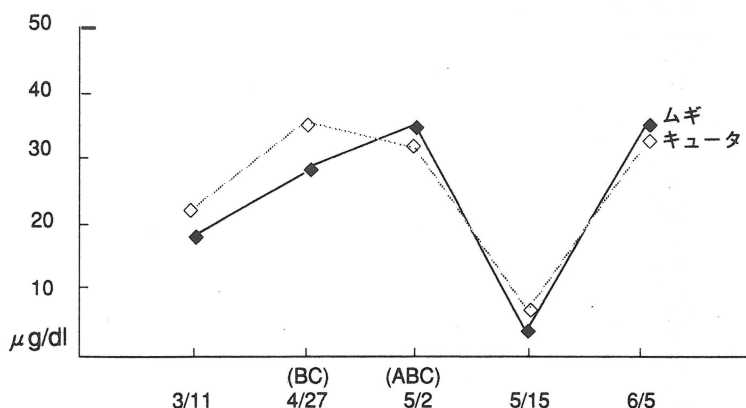
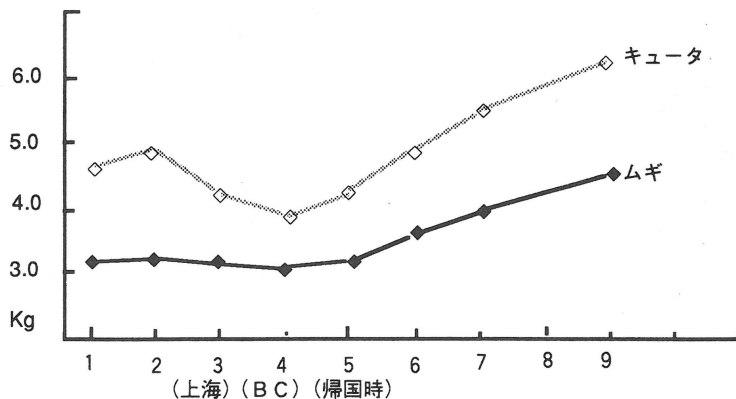


図6 Body Weight



った。いくつかの刺激が同時にかかって増強されたり、快刺激(飼い主に抱かれる、好物をもらうなど)と打ち消し合って軽減されたことも当然考えられる。知能が高く、心理的な背景が生理条件に及ぼす影響の強いサル類を実験対象とする時には、常に附随してくる点である。コルチゾールは、ほぼ旅程の高度に沿う変化をみせたが、5/15の低値は、2カ月ぶりに霊長研の見慣れたケージに戻った安堵感の反映を思わせる。規則によって帰国後2カ月間は検疫舎に収容されたため、ヒトとの接触が急減して6/5の高値につながったかとも推測されるが、所詮これらはデータに合わせた解釈にすぎず、サンプル数の少ないこともあって確実なことは言えない。

4) その他の生理的な指標

(イ) 体重

3-5月の中国滞在期間をはさむ90年1月から9月の毎月の体重を図6に示した。3月は、前月に比べて低下しているが、これは上海に送られて異環境で孤独に過ごしていた頃の体重である。4月はBCでの値で、食欲の低下や高所障害の症状としての下痢を反映し、最も体重減少の大きい(2月に比べてキュータ20%、ムギ7%の減)

月であった。平地に下りてからは食欲も回復し、帰国後は順調な増加をみせた。ニホンザルでは元来この年齢は成長途上であり、特に3才のキュータは、4才前後のいわゆるアドレッセント・スポーツの先駆けとして、急な体格拡大を示す頃である。それがヒマラヤ行と一致して途中で大きな落ちこみをみせたのは、やはり大きな負担があったことを物語っている。チョモランマ・サガルマタ三国友好登山隊員の体重変化について平田らは(ヒマラヤ学誌1:119-126,1990)、平均5%、最大20%の減少を報告している。2頭のサルは成長途上での減少であり、アダルトのサルではどの程度のロスを見せるかわからない。ヒトが短期に海外出張しても普通は体重が減るし、特にこの指標が高所ストレスに関連したものとは言い難いが、サルの場合は予断が働かないため、より素直に体調を反映する。いずれにせよ、体重はエサの摂取量、消化率、エネルギー消費量、体水分蒸散、尿量などが関与するので、本成績もそれらの総合的な収支の表れである。

(ロ) 呼吸数、心拍数

これらは、測定時の条件が結果に大きく影響するので、主に給餌後の安静時に4-5回測定して、平均値をその日の数値として表わした(図7)。

図7 呼吸数、心拍数の変化

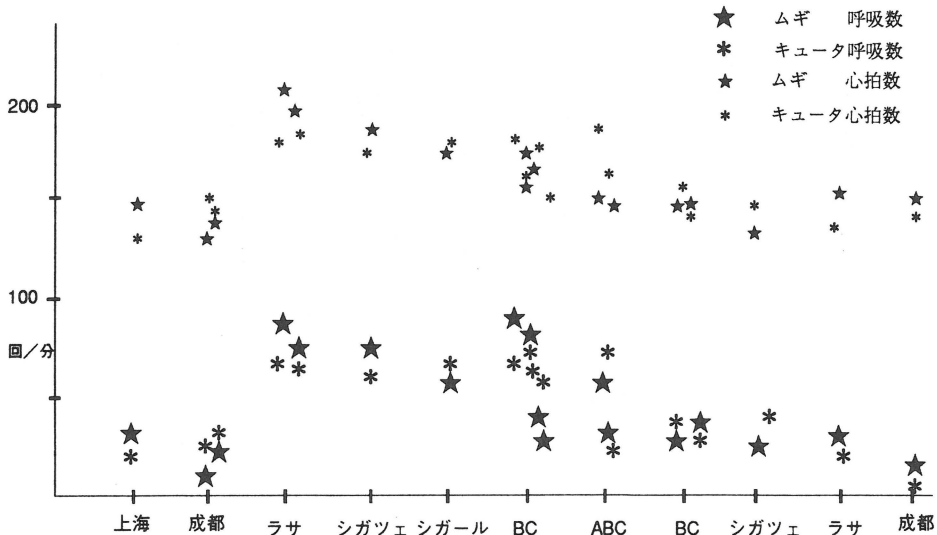


表1 呼気中酸素および炭酸ガス分圧 (mmHg)

高度	ムギ		キュータ	
	O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂
0 m (犬山)	106	56	101	48
4900 m (BC)	66	31	65	28
5500 m (ABC)	61	22	60	18

上海・成都における140/程度の心拍数が、ラサで約36%増加した。同様に呼吸数はラサに入ると約2.5倍(20/分→70/分)に急上昇している。乗鞍山での竹中の実験でも、脈拍は13-89%増加しているが、呼吸数は大きく変化していない。肺の換気量は呼吸数のみでは計れないので厳密な指標ではないが、一つの手がかりとしてみることはできよう。本調査では以後、シガツエ、シガールと、徐々に落ちつく傾向をみせた。ムギの呼吸数がBCで一過性に増えたが、これは寒さでカゼをひいて39.4℃の熱を出した事によるものと思われる。心拍数と呼吸数はほぼ平行に推移したが、同じ高地でも時間の経過と共に漸減し、帰路のBC、シガツエ、ラサでは、往路に比べて呼吸数は約2分の1に、心拍数は83%に減少した。図7では詳細が分明でないが、同一

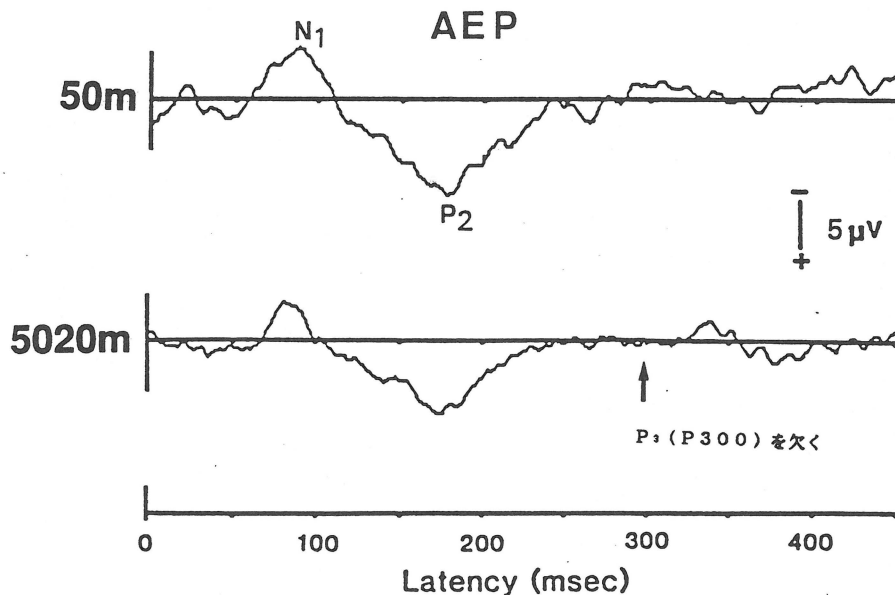
地点での測定でも日を追うごとに両値は低下している。適応の結果と思われる。

無麻酔で安静時の呼吸・心拍が適宜計測できたのは、ヒトによく慣れて直接の接触を忌避しない人工哺育サルを用いたメリットの一つである。

(ハ) 呼気中CO₂、O₂分圧 (遠藤克昭隊員による)

犬山(平地)、BC(4900m)、ABC(5500m)3地点での呼気ガス分圧は、表1に示すような成績であった。ほぼ高度に対応した低下が認められる。本データに示した呼気ガス分圧は、肺胞気ガス分圧に等しいと推定される。サルの呼気O₂分圧は、すべての高度でヒトの値にほぼ等しい。高度0mにおけるサルの呼気CO₂分圧はヒト(40mmHg)のそれよりも高い。高度5500mにおけるサルの呼気CO₂分圧はヒト(22mmHg)のそれに

図8 大脳聴覚誘発電位



ほぼ等しい。

(二) 大脳聴覚誘発電位 (AEP) (遠藤克昭隊員による)

図8に、0mと4900m地点での比較例を示す。N1-P2成分が平地(0m)のコントロールに比べてBC(4900m)では減少した。ヒトでみられるP3(P300, 潜時300msec前後で現われる)は発生していない。これは麻酔下で記録したためと思われる。

4 まとめ

既述のように、ニホンザルを高所に連れて行って実験を行ったのは、乗鞍山(2870m)での竹中の例が唯一のものであり、5000mを越すヒマラヤでの試みは初めてである。飼育下で生まれ育った2頭の子ザルにとって、箱に入ってから輸送やヒマラヤ高地での生活は過酷な体験であったと思われるが、全般的にはおおむね良好な状態で経過したように見受けられる。その中で、特に年令の低いムギが明かに意気消沈した時が2度あった。取り扱いの便宜を考慮して、幼若な人工哺育個体を選別したのであったが、彼らの特定のヒト(飼い主)への強い心理的依存性は、長時間の孤独においては大きいストレスを惹起したようで、中国国内の規則にしたがって2頭だけを先に上海に送り、上海生理研で1カ月間の検疫期間を過ごした後に対面したときは、筆者の顔も見忘れていたほどで憔悴してみえた。その後は毎日行動をともにして元気を取り戻したのだが、BCへ入った翌日にムギは高熱を発してダウンした。BCのテントでの最初の夜は、暖房手段を講じる余裕もなかったが、飲水瓶の中身も凍る寒さで、風邪をひいたものと思われる。キュータの方は、くしゃみをしてしたが、発熱は見られなかった。ムギの症状は抗生物質、鎮痛解熱剤の投与と保温で、2日間で消失した。

ABCではキュータが軽い下痢と嘔吐を示したが、半日ほどで回復した。このように、高所障害とみられる症状が軽微であったことは幸いであった。筆者の感じでは、保温にさえ配慮すれば、ニホンザルでは6000m程度の高度には順化できるのではないと思われる。ただし、ヘマトクリット

の上昇がきわめて大きいため、アダルトの動物では、血球除去などの処置が必要となる可能性はある。今回、きわめて限定されたものとはいえ、5000mクラスの高地のサルの適応の様態に関して、いくつかのまったく新しいデータを得られたことは、記念碑的な意義を持つものと言えよう。さらに綿密な実験動物学的考究のためには、今後、サルの性や年齢・頭数等の点で統計学的な検討に耐えるようなデザインでの本格調査が必要となろうが、それがいつ実行されるか、そもそもそのような意欲を持つ人が現われるかどうか、まったくわからない。とは言え、”初めてヒマラヤへ登ったサル”の記録として、今回の調査の成績を以下のようにまとめて、新しいチャレンジへの道標としたい。

(1) 標高4000mを越える地点からは、エリスロポイエチンの急上昇と呼応してRBC、Htの大巾な増加がみられ、ヒトと同様の適応が行われる。

RBC、Htの増加は、EPO減少後もしばらく持続する。

(2) ストレス指標系のホルモンは、複合するいくつかの要因によって複雑な変化を示し、低酸素ストレスのダイレクトな反映としてはつかみにくい。

(3) 長期の心身のコンディションを総合的に把握するには、むしろ体重の方が適している。

(4) 呼吸数、心拍数は、発熱などの発症時を除けば、高所への適応過程をよく示し、高所での日数の経過にしたがって大巾に低減する。

(5) 呼気中CO₂、O₂分圧は、高度に対応した減少を示し、ヒトの成績とほぼ等しい。

5. 反省

(1) 人工哺育された子ザルを連れて行ったのは、一長一短があったが、サルが気持の上でくじけ易いために、いろいろな場面で彼ら自身のストレスを高めた。どのようなサルを