

学 位 論 文 要 旨

氏名 大田和 朋紀

題 目：生活環境の違いに着目したヘビ類胸大動脈の薬理学的特徴に関する研究

論文要旨：

ヘビ類は生活環境への適応能力が高く、生活環境ごとに頭部への血流維持のために内臓（心臓など）の配置が異なる。その環境適応能に加えて外部形態は基本的に同一（四肢を欠き、体躯が細長い等）のため、系統群内の種間変異を研究するのに適した分類群である。

これまで、ヘビ類の環境適応に関する研究は主に臓器形態など肉眼的所見に着目したものであったが、血流維持のため臓器配置が異なるのであれば血管反応性にも違いが生じている可能性がある。そこで生活環境が異なる種における血管反応性の実態把握および比較を試みた。これまでのヘビ類の血管反応性に関する研究例は少なく、対象種の系統（科）はすべて異なり、系統的要因を考慮できない状態であった。しかし、ヘビ類胸大動脈の血管反応性として複数例の報告がある反応をまとめると、Noradrenaline (NA)、Angiotensin (Ang) IIが収縮、Acetylcholine (ACh)が弛緩を誘発し、系統に関わらずヘビ類の血管反応性が一様である可能性も浮上した。その他、一例報告としてはHistamine (His)、Isoproterenol (Isop)による収縮反応が報告されている。そこで本研究では系統的に最も近縁かつ生活環境が異なる、地上性のハブ、半樹上性のトカラハブにおける血管反応性を比較した。使用する血管は先行研究でも共通して使用された胸大動脈を用いた。さらに、ハブでは同種であるが奄美大島と徳之島で生活環境や気性が異なるとする通説があり、気性と血管反応性の関係を示唆する研究もあることから、ハブにおいては奄美大島と徳之島間での血管反応の種内比較も同時に行った。

血管反応性の評価は、鹿児島県や十島村が有害動物として駆除・買取を行い、二酸化炭素ガスにより安楽死したハブ計22個体（奄美大島10個体、徳之島12個体）、トカラハブ22個体（小宝島）から胸大動脈を摘出し、摘出した胸大動脈からリング標本を作製し、クレブスリンゲル液で満たされたオルガンバスに懸垂し血管作動物質に対する血管反応を張力として測定した。

ハブの血管反応性は両島のハブとも静止張力下においてAng II, ACh, NA, 5-hydroxytryptamine (5-HT)において濃度依存性に収縮反応を示した。島間で比較すると徳之島のハブの方がAngII, ACh, NAにおける血管収縮強度とAngII, AChの薬物感受性（pEC₅₀値）が有意に高いことを示した。すなわち、同種のハブであるにもかかわらず島間で血管反応強度と感受性に違いが生じていた。AChによる胸大動脈の収縮反応はヘビ類で初の報告でありM₁とM₃受容体に関与することが示唆された。

トカラハブの血管反応性は静止張力下においてNA, Ang IIでは収縮反応、His,

rattlesnake Bradykinin (BK)は反応を示さず ACh, 5-HT, Isoproterenol (Isop)は弛緩反応とそれに続発する収縮反応を示した。このような二相性の反応を示すこと、Isopと5-HTによる弛緩反応はヘビ類で初の事例である。それぞれの反応に関与する受容体はAChではM₁とM₃受容体、Isopはβ₁とβ₂受容体、5-HTは5-HT₁と5-HT₂、5-HT₇受容体の関与が示唆された。同じ弛緩反応であっても、AChは一酸化窒素 (NO) 介在性、5-HTとIsopはNO非介在性の反応であった。さらにAChによる弛緩反応は地上性の種よりも反応強度が大きかった。

本研究から、ヘビ類の血管反応性は系統に関わらず同一である可能性は否定された。ハブとトカラハブも含めて先行研究と比較した結果、半樹上性のヘビ類では血管を弛緩させる機構が複数あり、その弛緩強度が強く、さらにNO介在性、非介在性など多様な機構で調整していることが判明した。これは木登り運動に伴う上下運動により生じる血圧の変化に適応するためと推察される。また、特にAChに着目するとAChの弛緩反応は血管内皮細胞が関与し、血管内皮細胞は魚類から存在しているが、AChの胸大動脈に対する影響は魚類と両生類では収縮反応、爬虫類のカメ類とトカゲ類では収縮反応、ヘビ類とワニ類では弛緩反応（本研究によりヘビ類では収縮反応も確認）、鳥類と哺乳類では弛緩反応を示すことからAChの弛緩反応すなわち血管内皮細胞の機能の発達は爬虫類で生じたと可能性がある。とくにトカラハブでは弛緩とそれに続発する弛緩を示したことから血管内皮細胞の機能発達の分岐が生じた分類群である可能性があり、学術的な貴重な種であると思われる。

本研究ではヘビ類の血管反応性は系統的な近縁もしくは同種であっても生活環境・島が異なれば血管反応性が異なるほど、環境要因に敏感であることが示された。

(和文2,000字又は英文800語程度)