

16 夏眠メカニズムの解明とその制御	西山 成
--------------------	------

【目的】 生物が水中から陸上へ移動した進化の際、水の少ない乾燥環境に適応するために「夏眠」して体液を保持する防御能力を獲得したとされている。例えば、肺魚は乾季に土中に潜り、数ヶ月から数年もの間、「夏眠」して水を全く飲まずに雨を待つ。この乾燥に対する「夏眠」と呼ばれる生体の反応は、尿素などの浸透圧物質を産生し、その浸透圧の力によって水分を保持するための「適応現象」として知られているが、これまで研究はほとんど行われていない。これに対して我々は、「夏眠」に類似した生体反応が、陸上高等動物であるマウスやヒトでも脱水に対する適応能力として保存されていることを世界で初めて発見し、これを「夏眠様反応 (aestivation-like response)」と名付けた。これらの発見に基づき、我々は生体の環境適応能力「夏眠様反応」の全容の解明を最終目的としたプロジェクトを開始しているが、本研究はその基盤となるものとして、以下の具体的な研究のテーマに対して様々な研究アプローチを用いて検証することを目的として実施された。

【方法】 1. 「夏眠様反応」の制御メカニズムの探究：ラット・マウスに高食塩投与による脱水ストレスを与え、テレメトリー法で交感神経活性を測定し、肝臓の尿素産生量とアルギナーゼの活性を指標として「夏眠様反応」をモニタリングした。別のマウスでは、両腎の交感神経の外科的切除術による影響を検討した。2. 病態における「夏眠様反応」の役割の検証：ダール食塩感受性高血圧ラットと 5/6 腎臓摘出 (Nx) による腎不全ラットと diethylnitrosamine 投与による肝不全ラットにおける「夏眠様反応」の役割を検証した。さらに、宇宙空間で飼育したマウスでの体液変化も検証した。3. 「夏眠様反応」制御法の探求：体液ロスを生じる SGLT2 阻害薬とバズプレッシン V2 受容体拮抗薬の「夏眠様反応」への影響を検証した。

【結果】 ラット・マウスに対する高食塩負荷による脱水ストレスは夏眠様反応を誘導し、交感神経活性と心拍数を有意に減少させることが実証された。また、腎神経の切除がこの反応の一部を抑制した。一方、ダール食塩感受性高血圧ラットでは夏眠様反応が誘発されず、血圧の上昇と死亡率の増加が認められた。さらに、5/6Nx 腎不全ラットや肝不全ラットでは、夏眠様反応によって体液の喪失が一部抑制されていること、宇宙空間で飼育したマウスでは体液分布が著しく変化していることが明らかとなった。一方、SGLT2 阻害薬は夏眠様反応に似た生体反応を誘導したが、バズプレッシン V2 受容体拮抗薬は影響を与えなかった。以上、本研究期間 (2020~2021 年度の約 2 年間) での研究により、夏眠様反応における交感神経活動の役割が明らかとなり、各種病態においての関与も実証された。さらに、SGLT2 阻害薬で夏眠様反応に似た生体反応が誘導されたことから、これが臨床報告されている SGLT2 阻害薬の心血管腎臓保護作用につながっている可能性も示唆された。

「夏眠様反応」について、これまでの研究で明らかになったこと

