

論文の内容の要旨

氏名：木下梨恵

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：バンドウイルカの循環器生理学に関する研究

日本の水族館には約 500 頭のイルカが飼育されており、その内訳はバンドウイルカ (*Tursiops truncatus*) が 56%、次いでカマイルカ (*Lagenorhynchus obliquidens*) が 22% を占めている。これまで野生のイルカを追い込み漁などで捕獲して水族館で飼育するのが主流であった。しかし世界動物園水族館協会よりの非難決議を受けて、日本でも野生イルカの入手が困難となりつつある。このように新規個体の導入が難しくなることから、今後は良好な状態での長期飼育、そして世代継承がこれまで以上に重要な課題となった。したがって飼育個体の健康管理の重要性が高まっている。水族館で飼育されているイルカは定期的に体重測定、検温、血液検査、尿検査等が実施されている。これらのことから血液検査で早期に異常を把握することが可能となっている。その一方で、循環器検査はほとんど実施されていない。最も簡便な循環器検査として聴診が挙げられるが、それすらもほとんど実施されていないのが現状である。これまでにストレス研究として心電図測定の報告はあるが、臨床診断目的では実施されておらず、病態把握ができない状態である。

以上のことから、本研究では水族館におけるバンドウイルカに対して、日常的に循環器検査を実施するために健康なバンドウイルカの心電図測定と心臓ホルモン測定を実施した。また、基礎生理学的研究として心電図波形の成因に関わる刺激伝導系のプルキンエ線維の走行部位について組織学的に検討を行った。

1. バンドウイルカの心電図平均値および QT 間隔補正の検討

心電図検査は獣医小動物臨床において日常的に行われている非侵襲的検査であるが、バンドウイルカに対して実施している水族館はほとんどない。心電図検査を実施することで、不整脈等の診断が可能となる。これまでの心電図測定の目的は、調査捕獲時のストレス評価が主であったため、電極装着位置の決定には根拠がなかった。そこで、我々はバンドウイルカの CT 画像を元に、心臓の軸と心電図電気軸が一致するように噴気孔から右後方背側 10 cm と左胸鰭基部付近に電極を装着させ (A-B 誘導)、心電図測定を行った。その結果、バンドウイルカの心電図波形は、既報のとおり増大した陰性 S 波主体と r 波が特徴的なウシやウマと近似した波形を示した。心臓電気軸は -127° で、平均心拍数は 65 ± 17 回/分であった。ヒトでは突然死の原因となる多形性心室頻脈を起こす場合があり、これを遺伝性 QT 延長症候群という。この有無の鑑別に QT 間隔は重要な項目となっている。そのためにヒトでは QT 間隔補正を実施するのが一般的である。我々はバンドウイルカに対して QT 間隔補正を行ったところ、補正を必要としないことが判明した。これによってイルカの QT 間隔は生理的な心拍数の変動に左右されにくい可能性が明らかとなった。

2. バンドウイルカの心臓プルキンエ線維の走行に関する研究

プルキンエ線維の走行と心電図波形の関係について、プルキンエ線維が心内膜直下に存在する場合、刺激インパルスのベクトルは心底部から心尖部へと向かう。その心電図波形は、ヒト、イヌ、ネコにみられる陽性 R 波主体である。その一方で、プルキンエ線維が心内膜側から心筋内に存在する場合、刺激インパルスのベクトルは心尖部から心底部へと向かう。心電図波形は、ウシ、ウマ、ブタにみられる陰性 S 波が主体である。前章より、バンドウイルカの心電図は、陰性 S 波を主体とすることが確かめられた。これまでの心電図波形とプルキンエ線維走行部位の報告によると、バンドウイルカのプルキンエ線維は、その波形から心筋内を走行すること予測されたが、立証はされていなかった。今回、我々は

組織学的にバンドウイルカの心室を観察し、プルキンエ線維の走行部位を確認した。その結果、バンドウイルカのプルキンエ線維は、ウシ、ウマ、ブタとは異なり増大した陽性 R 波を主体とするヒト、イヌ、ネコと同様の心内膜直下を走行することが明らかとなった。プルキンエ線維は伝導刺激を心室全体へ伝え、心収縮を同期化している。ウシ、ウマ、ブタなどの大型動物は心筋内にプルキンエ線維が走行している。その理由として大型の心臓は心臓全体に刺激伝導するのに時間を要するため、予めプルキンエ線維を心筋内に分布させているという仮説が存在している。バンドウイルカも大型動物であり大型の心臓を有するが、心筋内にはプルキンエ線維の走行が認められなかった。

3. バンドウイルカの心電図波形の成因に関する研究

心電図波形は大別すると、陽性 R 波主体の「ヒト・イヌ・ネコ型」と陰性 S 波主体の「ウシ・ウマ・ブタ型」に分けることができる。バンドウイルカの心電図波形は、陰性 S 波主体であり、そのことからプルキンエ線維の走行部位は心内膜下および心筋内であると仮説が立てられていた。しかし、我々の研究により、イルカのプルキンエ線維は心内膜直下を走行することが明らかとなった。イルカは、前述の 2 つのタイプとは異なっているため、心電図波形の成因は、プルキンエ線維の走行部位以外であることが示唆された。本章では、バンドウイルカのプルキンエ線維の走行部位と心電図波形が一致していないことに注目した。そこで、バンドウイルカと心電図波形が同じ陰性 S 波主体であるブタに着目し心臓形態の外観比較を行った。その結果、バンドウイルカはブタに比べて拡大した右心室を有することが明らかとなった。各心臓の横断面により、両心室壁の厚さと両心室腔の径を比較したところ、バンドウイルカの右心室内腔が顕著に拡張していることが判明した。この形態の変化は水棲生活の水圧により右心系への容量負荷が増大したことにより、右心室内腔の拡張を引き起こしたものと考えられた。また右心室拡張により、同時に左心室からの一回拍出量が増加し、全身の体循環を維持していると推察した。また我々は、イルカ以外の哺乳類が水棲環境から受ける影響について、ダイバーに着目した。これまでの報告からダイバーの右心室腔は有意に拡張しており、且つ、心電図が陰性 S 波主体であることが明らかとなっている。イルカやダイバーといった哺乳類が潜水により受ける影響は、右心系への容量負荷であり、その結果、右心室腔が拡張し、心臓電気軸の右軸偏位にいたるものと考察した。

4. バンドウイルカの心房性 Na 利尿ペプチドの平均値に関する研究

前章により、水圧が心臓の形態に変化をおよぼすことが明らかとなった。それが生理学的に内分泌機能に影響を及ぼすかを確認するために心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP: Atrium Natrium Peptide) の測定を行った。ANP は心房内の血液量が過剰に増加した際に心房筋の伸展刺激によって筋細胞から血中に放出される。ANP は尿細管上皮細胞に対して Na 利尿を促し、末梢血管の血管拡張作用があるため、総じて循環血液量を低下させることで心房の容量負荷を減少させる作用をもつ。また、ANP は種特異性が低いことも特徴的で、イヌとヒトの成熟 ANP のアミノ酸配列は等しい。したがってヒト ANP 測定キットのイヌへの臨床応用が確立されている。既に ANP はヒト、イヌやネコの心疾患の診断および重症度評価や治療に利用されている。またヒトとバンドウイルカ ANP との相同性も報告されている。しかし、バンドウイルカに対してはこれまでに臨床応用に向けての検証は行われていない。我々は、全血球計算、血液生化学検査、腹部エコー図検査にて正常である 7 頭のメスのバンドウイルカに対して ANP 測定を行った。血液サンプルの採取は約 3 週間おきに述べ 3~5 回実施し、合計 25 検体にて平均値を算出した。その結果、平均 ANP 値は 43.4 ± 3.9 pg/ml であった。また、ANP と年齢の間には相関は認められたが体重との相関は認められなかった。バンドウイルカの ANP 平均値はイヌやネコといった陸棲哺乳類と比較して若干の高値を示した。これは、水棲環境の水圧による右室系容量負荷が関与していることが考えられ、右心房の拡張が右心房筋を伸展させ、ANP が陸棲哺乳類よりも若干の高値になるものと推察した。

以上のことから、バンドウイルカにおける臨床応用が可能な心電図平均値を得ることができた。また QT 間隔に関しては心拍数により影響を受けないことが推察された。そしてバンドウイルカの心臓プルキンエ線維の走行を組織学的に示し、プルキンエ線維の走行と心電図波形は一致しないことが明らかとなった。そして、心電図波形は水棲生活環境による右心系容量負荷、右心室拡張による右軸偏位で

あることを明らかにした。さらに、心房性ナトリウム利尿ペプチドの平均値を得ることができた。

本研究において、水棲生活環境は心臓の形態を変化させることが推察された。そしてバンドウイルカはこのような水圧環境に適応していることが明らかとなった。