Diurnal Fluctuations of Heart Rate and Locomotive Activity in the Vole (*Microtus arvalis*)

Keiji ISHII, Masayoshi KUWAHARA, Hirokazu TSUBONE,
and Shigeru SUGANO

Department of Comparative Pathophysiology, Faculty of Agriculture, The
University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received 22 May 1992/Accepted 4 August 1992)

Diurnal fluctuations of heart rate and locomotive activity were observed in the unanesthetized and unrestrained voles (*Microtus arvalis*) and mice, and the differences in these biological characters between voles and mice were also investigated. The mean heart rate of vole in whole day was lower than that of mice. In voles, there were no significant differences in the mean heart rate between in light period and in dark period. It was observed that most of voles were active in not only dark period but light period. On the other hand, in mice, the mean heart rate in dark period was significantly higher than that in light period, and the nocturnal habit was shown obviously in the locomotive activity. In voles, the ultradian rhythmicities of 95-210 min in the heart rate and those of 160-210 min in the locomotive activity were recognized, and the fluctuations of heart rate due to ultradian rhythmicity in voles exceeded the difference between the heart rate in light period and that in dark period. In mice, one of three animals showed the ultradian rhythmicity of 85 min in the fluctuation of heart rate. Diurnal fluctuation of the heart rate in voles consisted of the two patterns which the peaks of heart rate were coincident with the active period or the resting period. However, all the peaks of heart rate in mice were coincident with the active period. These results suggested that the fluctuations of heart rate in voles were dependent on ultradian rhythmicities in addition to the circadian rhythmicities. —KEY WORDS: biological rhythm, heart rate, locomotive activity, telemetry, vole

ハタネズミ (*Microtus arvalis*) の心拍数 および自発運動の日内変動

石井圭司・桑原正貴・局 博一・菅野 茂

東京大学農学部比較病態生理学教室

ハタネズミは草食性に適した消化管の形態を有している点に注目され、現在実験動物化が進められている小型齧歯類である。以前よりハタネズミの生態学的な研究が各方面でなされているが、生理学的な特性についても多くの関心がもたれている[3, 6, 13, 14]。

その主な研究成果として、古くから数多くの研究者により、野生状態および実験室環境下におけるハ

タネズミの自発運動リズムには数時間周期のウルトラディアンリズムが存在することが報告されている[8]。しかし心機能の日内変動リズムに関する詳細な報告は未だなされていない。

今回著者らはハタネズミの心拍数のリズム性を明らかにする目的で、無拘束下のハタネズミおよびマウスの心電図と自発運動をテレメータースystemを用いて連続記録し、日内変動の詳細な解析を行った。

材料および方法

被験動物：実験にはハンガリー原産のハタネズミ (*Microtus arvalis*) 5 匹 (体重 42.0~52.2 g, 8~14 ヲ月齡, #V 1~#V 5) およびマウス (ICR・Jcl) 3 匹 (体重 46.2~47.8 g, 4 ヲ月齡, #M 1~#M 3) でいずれも成熟雄個体を用いた。ハタネズミは日本獣医畜産大学獣医生理化学教室のクローズドコロニー由来のものを自家繁殖して使用した。

心電図および自発運動の記録：記録に先立ってペントバルビタール (50 mg/kg i.p.) による麻酔下で、動物の頸背部の皮膚を切開し、当該皮下に小動物用テレメーター送信器 (プライムテック社製, TA 10 EA-F 2 または TA 10 ETA-F 2) を埋め込んだ。記録電極は胸部の皮下を這わせ、電極先端を胸骨柄付近および剣状軟骨付近にそれぞれ位置させ、胸部双極誘導心電図を記録できるようにした。手術の終了後は動物が麻酔状態から完全に覚醒するまで保温管理した。なお抗生物質等の術後投与は行わなかった。

心電図記録は手術からの回復の目的で術後 3 日間にわたり通常飼育した後に行った。テレメーター送信器から発信される AM 電波を受信器 (プライムテック社製, RA 1610) で受信し、受信器内で増幅されたアナログ心電図波形を ECG プロセッサー (株) ソフトロン製) に入力した。入力された心電図は 10:00 から 5 分ごとに 4 秒間の波形をフロッピーディスク上に自動記録した。心拍数の計測にあたっては、ECG プロセッサーの解析編集機能を用いてノイズ、アーティファクトの影響を除いた後に心拍数を算出した。記録は 3 日 (#V 1) ないし 4 日間 (#V 2~#V 5, #M 1~#M 3) 継続して行った。

心電図記録と同時に自発運動の記録を振動感知法によって行った。すなわち、4 個のゴムボール上にアクリル板を設置し、その上にケージを置いた。アクリル板上にはスプリングによる振動スイッチを取り付け、動物の自発運動による振動をスイッチ信号に変換し、自家製のインターフェイスを介してパーソナルコンピュータ (NEC 製, PC-9801 VM) にとりこみ、10 分間当たりのカウント数を計測した。以上述べた実験装置全体の構成図を Fig. 1 に示した。

記録中の動物は通常飼育に用いている ケー

(175×245×140 mm) 内で餌と水を不断給与し、14 L:10 D (6:00~20:00 明期) の明暗環境下で個別飼育した。

心拍数リズムおよび自発運動リズムの周期性解析はカイ自乗ピリオドグラム法 [12] に基づいて行った。

測定値は平均値±標準偏差で示し、有意差検定は t-test, 周期性の検定はカイ自乗検定法により行った。

成 績

1) 平均心拍数：テレメトリー計測による 24 時間、明期および暗期の平均心拍数のそれぞれの値を個体ごとに Table 1 に示した。

24 時間の平均心拍数はハタネズミが 441 ± 31 回/分、マウスは 615 ± 34 回/分であった。一方、明期の平均心拍数はハタネズミが 436 ± 33 回/分、マウスは 591 ± 35 回/分であり、暗期の平均心拍数はハタネズミが 448 ± 29 回/分、マウスは 648 ± 32 回/分であった。明期および暗期の平均心拍数を比較すると、ハタネズミの場合 5 例中 3 例で暗期の方が有意に多かったが、マウスは全例において暗期の方が有意に多かった。

ハタネズミとマウスを比較すると、24 時間、明期および暗期平均心拍数のいずれにおいてもハタネズミはマウスに比べて少ない傾向にあった。

2) 心拍数と自発運動量の 24 時間にわたる変動：24 時間にわたるハタネズミおよびマウスの心拍数と自発運動量の変動のパターンをそれぞれ Fig. 2 および Fig. 3 に示した。

ハタネズミでは全例において心拍数および自発運動量とともに短時間周期の日内変動を示した。その周期における心拍数の増減の振幅は、明期と暗期における平均心拍数の差よりも大きい傾向が認められた (Fig. 2)。

マウスでは全例において暗期に心拍数、自発運動量ともに増加し、総じて明期には低下するという夜行性のパターンを示したが、明期に自発運動量および心拍数が一過性に増加する個体もみられた (Fig. 3)。

3) 心拍数と自発運動量との相関：心拍数と自発運動量との相関を Table 2 に示した。ハタネズミでは 5 例中 3 例が心拍数と自発運動量の間に関連を示した。

Fig. 1. Scheme of the recording system for measuring heart rate and locomotive activity by telemetry

Table 1. Heart rate (HR) of voles and mice in whole day, light period and dark period

Voles	HR in whole day	HR in light p.	HR in dark p.
# V1	445 ± 53	439 ± 51	453 ± 54*
# V2	493 ± 41	492 ± 38	494 ± 44
# V3	408 ± 51	395 ± 42	427 ± 56*
# V4	448 ± 47	441 ± 43	457 ± 50*
# V5	412 ± 36	414 ± 35	410 ± 37
Mean	441 ± 31	436 ± 33	448 ± 29
N	860 ~ 1147	503 ~ 671	357 ~ 476
Mice			
# M1	651 ± 68	631 ± 64	679 ± 64*
# M2	624 ± 64	597 ± 53	662 ± 58*
# M3	570 ± 72	546 ± 67	604 ± 65*
Mean	615 ± 34	591 ± 35	648 ± 32
N	1143 ~ 1146	668 ~ 670	475 ~ 476

Each value represents a mean ± S.D. obtained from measurement for 3 (# V1) or 4 days (# V2~# V5, # M1~# M3). * : Significantly different from HR in light period ($P < 0.01$) N : numbers of sampling every 5 min for 3-4 days

相関 ($P < 0.01$) を, 残る 2 例は有意な負の相関 ($P < 0.01$) を示した。

一方, マウスでは全例において心拍数と自発運動量の間には有意な正の相関 ($P < 0.01$) がみられた。

4) 心拍数リズムと自発運動リズムの周期性分析: 心拍数と自発運動量のそれぞれのリズムの周期性分析の結果を Table 2 に示す。

ハタネズミでは心拍数に 95 ~ 210 分の, 自発運動

Fig. 2. Daily patterns of heart rate and locomotive activity in 5 voles from continuous measurements by telemetry for 3 (#V 1) or 4 (#V 2 ~#V 5) days. Ten min averages are employed as units. The black portion in the horizontal bar indicates the dark period.

量に 160~210 分の周期性変動が認められた。各個体ごとに両指標の周期を比較すると、#V 1、#V 2、#V 3、#V 5 の個体では心拍数と自発運動量のリズムの周期がほとんど同じであった。#V 4 の個体では心拍数リズムには 95 分の周期がみられ、一方自発運動量にはその約 2 倍に当たる 210 分の周期が観察された。

一方、マウスでは #M 1 において心拍数変動に 85 分周期のリズムがみられたのみで、その他の例では心拍数および自発運動量ともにウルトラディアンリズムに相当する短時間の周期性変動は認められなかった。

考 察

1) 心拍数および自発運動量のリズムと両者の関連性：ハタネズミの心拍数には数時間周期の変動、すなわちウルトラディアンリズム (ultradian rhythm) が存在することが確認された。ハタネズミのウルトラディアンリズムは基本的に摂食リズムを反映していると考えられている [7]。この際、休息期には睡眠をとりながら胃内発酵によって食物中のセルロースを分解し生体活動に必要なエネルギーを摂取していると考えられる。

Table 2 に示したように、ハタネズミではほとんどの個体で心拍数と自発運動量のリズムがほぼ同じ

Fig. 3. Daily patterns of heart rate and locomotive activity in 3 mice from continuous measurements by telemetry for 4 days. Ten min averages are employed as units. The black portion in the horizontal bar indicates the dark period.

周期を有しており、両者の高い相関性が確認された。5例のうち1例は心拍数変動の周期が95分であるのに対し、自発運動量の周期は約2倍の210分を示しており、活動・休息リズムの1周期の間に、心拍数変動は2回の周期を持っていたと考えられた。総じて、自発運動量と心拍数の相関は全個体において有意に高く ($P < 0.01$)、自発運動のリズムと心拍数

Table 2. Relations between heart rate (HR) and locomotive activity (LA) in voles and mice

Voles	HR & LA correlation coefficients	Rhythm (min)	
		HR	LA
# V1	0.539 *	185 +	190 +
# V2	-0.257 *	180 +	180 +
# V3	0.632 *	210 +	210 +
# V4	0.439 *	95 +	210 +
# V5	-0.370 *	160 +	160 +
Mice			
# M1	0.556 *	85 +	—
# M2	0.385 *	—	—
# M3	0.731 *	—	—

* : Significantly higher in correlation coefficients ($P < 0.01$)

+ : Significantly higher in the rhythmicity of heart rate and locomotive activity ($P < 0.01$)

のリズムとがほぼ同一であることを意味している。

心拍数変動を自発運動と関連づけてみると、活動期に心拍数が増加する個体が3例 (#V 1, #V 3, #V 4) みられたのに対して、逆に活動期に心拍数が減少する個体も2例 (#V 2, #V 5) 認められた。

一般に、活動時には動物の酸素要求量が増大するため、心拍数は増加する。ラットでもそれを裏付ける報告がある[2, 9, 11]。また今回のマウスの成績でも、心拍数と自発運動量の間には全例が有意な正の相関 ($P < 0.01$) を示していた。しかしながら、本研究では2例のハタネズミにおいて、心拍数の増減と活動相との間に逆転した関係が認められたことはきわめて興味深い。

この2例とも暗期心拍数と明期心拍数の間に有意な差が認められず、自発運動量にも昼夜を通じてあまり大きな変動が認められなかった。また今回の実験ではケージの振動を計測して自発運動の指標としていたために、個体間での自発運動量の正確な比較は困難であったが、この2例では一日の総自発運動量が少なく、そのため心拍数を変動させる要因のうち、自発運動による心拍数増加の度合いが小さく抑えられ、自律神経系の緊張度変化による心拍数の修飾の方が大きく関与していたのではないかと考えられた。このような心拍数変動の背景要因としては、単に全身の酸素要求が関与するのみならず、自律神経中枢自体の周期的な活動変化の可能性も否定できないと思われる。

さらに、覚醒期の自発運動の中には、走行、跳躍行動等のエネルギー消費量が比較的多い活動や、探索行動、グルーミング等のエネルギー消費量が比較的小さい活動がある。心拍数に対する影響には活動の質的な相違により大きな差異が生じるであろう。今回の実験では自発運動の種類の弁別を行っていないので、心拍数変動に対する自発運動の質的な関連性については不明である。

2)ハタネズミとマウスの相違点：哺乳類においては、一般に成熟動物の体重ないし心臓重量と心拍数との間には負の相関が成り立つことが知られている[10]。しかし、今回の研究結果ではハタネズミとマウスはほぼ同程度の体重を有しているにもかかわらず、ハタネズミの心拍数はマウスのそれよりもかなり少ないことが明らかとなった。今回我々の研究ではハタネズミの心臓重量と体重との相関を明らかにしていないが、Bradleyら[1]は、右室がマウスに比べてやや小さいことを除けば、他の部位の体重に対する比率はハタネズミ、マウス間ではほとんど差がないことを明らかにしている。

またBradleyらは*M. ochrogaster*（プレーリーハタネズミ）とマウスを用いた実験で*M. ochrogaster*の心拍数と呼吸数が、同程度の体重および代謝率を有するマウスよりも少ないことを報告している[1]。彼らによれば*M. ochrogaster*の心拍数は499回/分、マウスの心拍数は676回/分と本実験における結果と類似していた。

このようにハタネズミの平均心拍数は、明期、暗期を通じて常にマウスのそれよりも少ないことが明らかとなったが、同時にハタネズミはマウスに比して明期と暗期の平均心拍数の差が小さいことも分かった。これはすなわち、ハタネズミの自発運動リズムがマウスの様なノクターナルリズムよりもウルトラディアンリズムによる支配を大きく受けていることを反映しているものと思われる。

以上のようにハタネズミとマウスとでは、ほぼ同体重の小型齧歯類であるにもかかわらず、心拍数や自発運動における特性が大きく異なることが明らかとなった。この特性にはハタネズミが草食性であることが深く関わっているものと思われる。この推論は、Hansson[4]によれば、ハタネズミとはほぼ同体重であっても種子食性である*Peromyscus*属は、ハタネズミほどの明確なウルトラディアンリズムを示さない事実や、またHoogenboom[5]らが、ハタネ

ズミにラット用の餌を給与したところ明期のウルトラディアンリズム様の摂食行動が消失したと報告していることから裏付けられる。

以上述べたように、ハタネズミの心拍数にもウルトラディアンリズムが存在することが確認されたが、その基本的要因としてハタネズミの食性が関与していることが示唆された。

要 約

ハタネズミの心拍数および自発運動の日内変動を無麻酔、無拘束下で記録し、マウスのそれらと比較した。ハタネズミの24時間の平均心拍数はマウスよりも少ない傾向にあった。ハタネズミの平均心拍数は明期および暗期の間で顕著な差異が認められなかった。また大部分の個体で自発運動は暗期のみならず明期にも活発であることが観察された。それに対して、マウスでは全例で暗期の平均心拍数が明期よりも有意に多く、自発運動も明瞭な夜行性を示した。ハタネズミの心拍数および自発運動量の変動を詳細に検討すると、心拍数では95～210分周期、自発運動では160～210分周期のウルトラディアンリズムが認められた。ウルトラディアンリズムによる心拍数変動の大きさは明期と暗期の間の差よりも顕著であった。一方、マウスでは85分周期の心拍数リズムが3例中1例に認められたのみであった。またハタネズミでは心拍数変動の増減のピークが活動期に一致する個体と休息期に一致する個体の2種類のパターンが区別された。それに対してマウスでは全例で心拍数の増加は活動期に一致した。以上の成績から、ハタネズミの心拍数変動は自発運動同様にウルトラディアンリズムを有することが確認された。

ハタネズミを提供していただきました日本獣医畜産大学獣医畜産学部獣医生理化学教室の大木与志雄教授および菅原盛幸博士に深く感謝申し上げます。

文 献

- [1] Bradley, S.R. and Jorgensen, D.D. (1978). Of mice and voles: comparative cardio-respiratory variables. *Physiologist*, 21, 12.
- [2] Büttner, D. and Wollnik, F. (1982). Spontaneous short-term fluctuations in the daily pattern of heart rate, body temperature and locomotor activity in the laboratory rat. *Lab. Anim.*, 16, 319-326.
- [3] 後藤信男(1989). ハタネズミ、実験動物の生物学的特性

- データ, 田嶋嘉雄 (監修), pp.520-525. ソフトサイエンス社, 東京.
- [4] Hansson, L. (1971). Small rodent food, feeding and population dynamics. *Oikos*, **22**, 183-198.
 - [5] Hoogenboom, I., Daan, S., Dallinga, J. H., and Schoenmakers, M. (1984) Seasonal change in the daily timing of behaviour of the common vole, *Microtus arvalis*. *Oecologia*, **61**, 18-31.
 - [6] 工藤 博・大木与志雄(1982). 草食性実験動物としての本邦産ハタネズミ (*Microtus montebelli* Milne-Edwards) とハンガリー産ハタネズミ (*Microtus arvalis* Pallas) の育成および繁殖について, 実験動物, **31**, 175-183.
 - [7] Lehmann, U. and Sommersberg, C.W. (1980). Activity patterns of the common vole, *Microtus arvalis* -autonomic recording of behaviour in an enclosure. *Oecologia*, **47**, 61-75.
 - [8] Madison, D.M. (1985). Activity rhythms and spacing. In *Biology of New World Microtus*, pp 373-419, Tamarin, R. H. (ed.), Amer. Soc. Mammalogist, Pennsylvania.
 - [9] Meinrath, M. and D'Amato, M. R. (1979). Interrelationships among heart rate, activity, and body temperature in the rat. *Physiol. Behav.*, **22**, 491-498.
 - [10] 澤崎 坦 (1980). 比較心臓学, pp 1-14, 朝倉書店, 東京.
 - [11] Schlatter, J. and Zbinden, G. (1982). Heart rate- and ECG-recording in the rat by biotelemetry. *Arch Toxicol.*, suppl. **5**, 179-183.
 - [12] Sokolove, P.G. and Bushell, W.N. (1978). The chi square periodogram : its utility for analysis of circadian rhythms. *J. theor. Biol.*, **72**, 131-160.
 - [13] 菅原盛幸・桐谷礼子・大木与志雄 (1978). 草食性ハタネズミ (*Microtus arvalis* Pallas) の生物学的並びに血液生化学的特性. 実験動物, **36**, 1-9.
 - [14] Tamarin, R. H. (ed.) (1985). *Biology of New World Microtus*. Amer. Soc. Mammalogist, pp 1-893, Pennsylvania.