

体温調節の神経メカニズムとその生理学的意義

永島 計 (早稲田大学人間科学学術院)

Neural mechanisms involved in thermoregulation regulation and their importance in physiology and human health

Kei Nagashima (Faculty of Human Sciences, Waseda University)

【緒言】 恒温動物には体温を一定に保つための優れたシステムが存在するが、体温はいつも一定のレベルに保たれている訳ではない。例えば体温には概日変動があり、性周期に伴う変動が見られる。特に、体温の概日リズムは非常に明確であり、これは身体活動や代謝の活動により二次的に生じたものではなく積極的に調節されるものであることが申請者らの研究により明らかになってきている。また性周期の体温変動も何らかの生理学的意義があると間接的実験事実により類推している。しかし、これらの神経学的なメカニズムは未だ明らかではなく、これらを解析していくことが本プロジェクトの大きな目標である。

【目的 1】 研究では生物時計の最上位中枢と考えられている脳視床下部の視交叉上核が体温調節反応を変化させ体温のリズムを形成しているかを明らかにしていくことを目的とした。次に生物時計を司る時計遺伝子の一つである *Cry* のノックアウトマウスを用いて同様の検証を行うことを目的とした。**実験 1** ラットの視交叉上核を電氣的に破壊し、十分な回復の後、高温 (33 度)、低温 (18 度) に暴露させこの際の体温調節を調べた。次に体内の熱産生を低下させる強い刺激である絶食をおこなった上で同様に体温の変動を測定した。

【結果と考察】 視交叉上核の破壊により体温のリズムは消失するが、いずれの環境温、摂食状態においても体温は一定に保たれた。しかし非破壊ラットにおいては絶食時に体温の低下が非活動期において認められた。さらに非破壊ラットにおいては環境温度の変動に対し熱産生量を変動させ体温を調節させるのに対し、視交叉上核破壊ラットではそのような反応が減弱していた。また摂食情報の伝達には迷走神経が重要な役割を果たしていることが付随する研究で明らかになった。

実験 2 時計遺伝子 *Cry* の欠損マウスを用いてその体温の変動と熱産生の変動の関係を調べた。

【結果と考察】 *Cry* の欠損マウスでは体温の変動は熱産生の変動に依存している。一方正常マウスでは熱産生の変動に対しても体温を一定に保つメカニ

ズムが存在した。

【結論】 視交叉上核またその活動に反映する時計遺伝子は体温調節反応の制御に関わっていると考えられた。また摂食あるいは代謝の情報を視交叉上核はうけ何らかの形で体温調節に影響をあたえていると推測される。

【目的 2】 性ホルモン特にエストロゲンの体温調節反応に対する役割を調べ、性ホルモンの体温調節における生理学的意義を検索する。

実験 性腺摘出した雄、雌ラットを用い、耐暑、耐寒反応を調べ、つぎにエストロゲン補充による効果を調べた。ラットを性腺除去するとともに体温測定用のテレメトリーを腹腔内にうめこむ。十分な回復後、33 度もしくは 4 度の環境におき、この間の体温・体表温・代謝の測定をおこなった。いずれもテレメトリーシステム、サーモグラフィ、間接カロリーメトリーによる方法論を確立した。またエストロゲン補充をおこない同様の実験をおこなった。

【結果と考察】 まずエストロゲンはメスラットにおいて体温のリズムの形成、暑熱下、寒冷下での体温調節に大きく関与していることがわかった。すなわち卵巣除去により体温のリズム変調 (2-4 時間周期の不整リズムの発現)、暑熱、寒冷下での体温調節異常が認められた (環境温度の変化にリンクした体温の上昇あるいは低下)。また cFOS の免疫組織科学による発現の評価に基づいた脳視床下部での温度反応性が卵巣除去により大きく低下することが確認された。また、これらの体温調節異常はエストロゲンの補充により大きく改善することがわかった。現在はさらに末梢での効果を確認するため、寒冷時の UCP1 の褐色脂肪組織の発現を調べている。また中枢での温度感受性の原因をさらに詳しく知るため 64ch 細胞外記録システムを用いてエストロゲンが視床下部での神経活動にいかに関与するかを調べる系を確立中である。メス、あるいはオスの視床下部スライス標本を採取し、メディアウムにエストロゲンを加え、温度を変化させた際、発火頻度に影響が認められるかを検証中である。