

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

Q 平成 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390066

研究課題名（和文） 脱水時に見られる体温調節変化のメカニズムの全容解析

研究課題名（英文） Comprehensive Analysis of the mechanism involved in changes of thermoregulatory responses during dehydration

## 研究代表者

永島 計（NAGASHIMA KEI）

早稲田大学・人間科学学術院・教授

研究者番号：40275194

研究成果の概要（和文）：脱水は自律性体温調節反応をつよく抑制することが知られており、熱中症の一つの誘因であると考えられている。しかし、この中枢メカニズムは明らかになっていない。また、温熱的不快感や暑熱逃避行動で評価される行動性体温調節に対する影響も明らかではなかった。本研究は、脳の浸透圧感受部位として視床下部正中視索前野が重要であり、さらに同部から内側視索前野(中枢の感度感受性部位)への抑制情報が脱水時の自律性皮膚血管抑制反応に強く関与していることを明らかにした。また、マウスの行動性体温調節は、脱水時に見られる血漿高浸透圧の影響により抑制され、人においても温熱感覚を減弱させることを明らかにした。以上の成果は、熱中症の発生メカニズムの一部を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Dehydration is a factor deteriorating autonomic thermoregulatory responses, which could induce heat stroke. However, the central mechanism remains unclear yet. Moreover, we do not know about the influence of dehydration on behavioral thermoregulation. In the present study, we clarified that the median preoptic nucleus in the hypothalamus is important as the receptor site of plasma osmolality, and it suppresses thermal reception of the median preoptic nucleus (thermal reception site in the central). The heat escape/cold seeking behavior in mice is suppressed in the condition of dehydration, and thermal sensation to heat was also decreased in dehydrated humans. These results indicate a possible mechanism involved in heat stroke.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
23 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
22 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
21 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
20 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：基礎医学

科研費の分科・細目：基礎生物学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：体温調節、行動性体温調節、暑熱逃避行動、温熱的快不快感、温熱感覚、オペラント行動、血漿浸透圧、視床下部

## 1. 研究開始当初の背景

(1)脱水時には体温調節が大きく影響をうけることが知られている。暑熱下での運動時は

発汗量の上昇とともに脱水が生じ、脱水は熱産生に対する熱放散の低下が生じさせる。また熱疲労、熱中症への移行のきっかけとなり

うる。永島ら(Industrial Health 44:359-367, 2006)は暑熱脱水下に発汗、皮膚血管拡張などの自律性体温調節が低下することを報告している。この要因として、中心血液量の低下、血漿浸透圧の増加がある。これら2つの要因は体温調節中枢に作用して設定体温を上昇させる、あるいは体温調節の効果器に対する抑制であるという2つの考え方があり、暑熱時には逃避行動をはじめとする行動性体温調節が生じる。しかし、脱水時に行動性体温調節が変化するかは明らかになっていない。ヒトの行動性体温調節は温熱的快不快感が動機づけになっていると考えられている(Kanosue et al., Neurosci Lett 331:17-20, 2002)。実験動物では、報酬(オペラント)行動システムを用いて評価が行われているが、行動性体温調節の知識は未だ不十分である。

(2)Takamataら(Am J Physiol 268:R414-R422, 1995)は、高浸透圧時の体温調節反応の抑制は、神経性(中枢性)の制御によることを示唆している。しかし、神経領域を特定した実験は過去に2つしかない。Nakashimaら(Pflüger Archiv 405:112-117, 1985)は、ラットの脳スライスを保存しているメディアムの浸透圧を5mosmol/kgH<sub>2</sub>O上昇させると、視床下部視索前野の温ニューロンの電気活動が低下することを示している。一方、Patronasら(Brain Res 798:127-139, 1998)はFosタンパクの発現を指標とし、暑熱/浸透圧負荷時の神経の活動領域を探索している。暑熱/浸透圧負荷両方に正中視索前野にFos発現が強く見られ、前者の実験結果とは相反している。

(3)ヒトにおいての行動性体温調節に関わる温熱的快・不快感が脱水時に亢進するか否かは不明である。脱水時のホ乳類(実験動物)の行動性体温調節については、申請者が研究を行っているのみである。報酬行動システムを用いたラットの実験では、高浸透圧・暑熱負荷時には暑熱逃避行動が亢進することを示した。イホテン酸による正中視索前野破壊を行ったラットでは高浸透圧負荷による暑熱逃避行動の亢進が見られなくなった(Konishi et al. Am J Physiol 292: R150-R159, 2007)。この結果は、正中視索前野が浸透圧情報を行動性体温調節にかかわる中枢に伝達していることをしめしている。しかし、行動性体温調節に直接かかわる機能中枢は未だ明らかでない。

## 2. 研究の目的

(1)脱水時、特に血液浸透圧上昇時の体温調節反応の変化に寄与する神経メカニズムを明らかにする。

(2)脱水は体温調節の設定温度を変化させるか否かを自律性/行動性体温調節に分類し、かつ実験動物、ヒトで比較し明らかにしていく。  
(3)脱水時の自律性体温調節の修飾機序の解明

①視索前野とラットの熱放散部位として重要な尾部皮膚血管との機能的連絡を明らかにした上で、浸透圧の影響を明らかにする。すなわち視索前野の局所温度上昇に対して尾部皮膚血管は一樣に拡張するのか、また血液浸透圧の上昇は、視索前野の局所温度上昇に対する尾部皮膚血管の拡張を抑制するのかを明らかにする。

②正中視索前野に着目し、同部位から自律性体温調節反応の一つである皮膚血管拡張反応を浸透圧情報に応じて修飾する部位であるのかを検証する。

(4)行動性体温調節が浸透圧負荷により修飾をうけるのかを検証する。

①ヒトにおける温熱的快不快感を指標に行動性体温調節が浸透圧負荷により修飾をうけるのかを検証する。

②マウス用の行動性体温調節の評価システムの開発と、脱水の行動性体温調節に与える影響とメカニズムの探索。

## 3. 研究の方法

(1)実験動物(マウス)の行動性体温調節を測定するための報酬行動システムを開発し、マウスを用いて実際に報酬行動が生じるか、容易に学習できるか、再現性、定量性に優れるかを検証する。装置のデザインは、Chenらが発表したラット用のもの(Physiol Behav 64:419-424)をもとにマウス用に開発する。温度制御が可能なペルチエ板を底面においたボックスを開発、作成する。ボックス内にはマウスをいれ、赤外線にてマウスの位置をモニターできるようにする。またマウスの腹腔内には体温測定用のロガーをおき、モニターする。チャンバー内は39度に保たれているが、マウスがボックス内の特定の領域に入ったとき特定のペルチエの温度が低下するようプログラムする。マウスにおいても寒冷報酬を得るような行動が生じるか、さらにその定量性について検討する。

(2)ヒトの行動性体温調節を決定すると考えられている温熱的感不快感が(Kanosue et al., Neurosci Lett 331:17-20, 2002)、ラットの寒冷報酬行動実験で得られた結果(Nagashima et al., Am J Physiol, 280, R1031-R1036, 2001)と同様に亢進するか否かを評価する。健康成人男子を36°Cの環境下、40%最大酸素摂取量のエルゴメーター運動を体重の1%の脱水が得られるまで行う。コントロールとして20°Cの環境下、0.5Wの運動を行わせる。十分な回復の後18-38°Cの環境(体表をおおう水還流チューブスーツ)に

段階的に 15 分ずつおき温熱的な不快感を評価してもらう。深部体温、表面皮膚温を連続測定し、発汗/皮膚血流により自律性の反応も評価する。血液を採取し、血液量の変化、血漿浸透圧の変化を評価する。

#### 4. 研究成果

(1) マウス用の行動性体温調節装置の開発  
マウスの行動性調節および環境温度嗜好を評価できる図 1 のような実験装置を開発した。

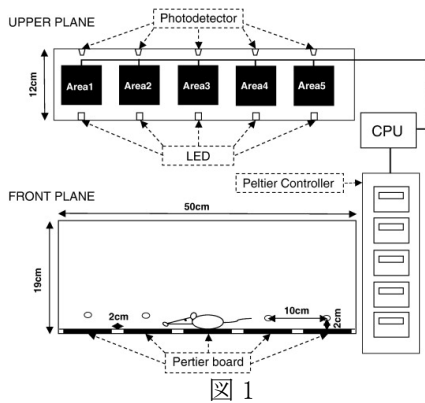


図 1

① この装置によりマウスは暑熱逃避のためのオペラント行動を示すこと、またペルチエの温度を継続的に変化させるとある一定の温度域を選択することが明らかになり、マウスの環境温度の嗜好性が評価できることが確認できた (論文⑧)。

② 高張食塩水を皮下注射するとオペラント暑熱逃避/寒冷探索行動は現弱し、体温が上昇していた。このことは、脱水により行動性体温調節が抑制される可能性が示唆された (論文⑧)。

③ 一方、環境温度の嗜好性は高張食塩水を皮下注射により体温が上昇するにも関わらず、コントロールである生理食塩水と同様な温度嗜好性をしめした。このことは体の温熱感覚が脱水により鈍麻していることを間接的に示していた。

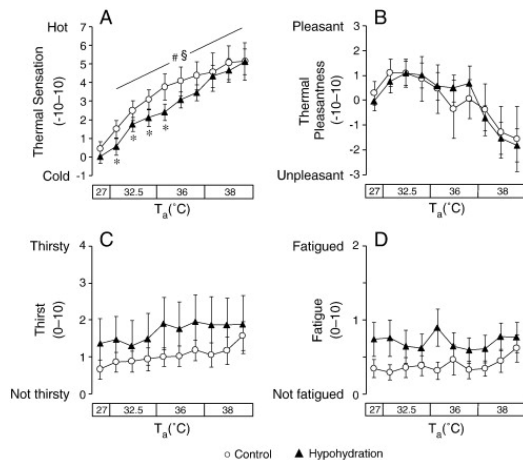


図 2

(2) 人の運動後脱水時の温熱感覚について

① 図 2 は暑熱下運動後の温熱感(thermal sensation, A)、温熱的快適性(thermal pleasantness, B)、口渇(C)、疲労感(D)を順に示している。温熱感覚は▲で示した脱水試行で温熱負荷時に減弱していることが明らかになった。このことは脱水が暑さ感覚を減弱させることを示唆している。論文⑩

② さらに脱水時の高浸透圧の体温調節に対する影響を調べるために、高張食塩水投与に伴う温熱負荷時の温度感覚についても検証している (未発表データ)。この結果によると血漿高浸透圧は温熱感覚を減弱させるとともに、自律神経性体温調節反応(発汗、皮膚血管拡張)をも減弱させ、高体温に至ることが明らかになった。

③ 以上の結果より、人においても脱水は暑熱下での温度感覚を減弱させ、高体温をきたす強い要因であることが明らかになった。

(3) 脱水、高血漿浸透圧時のラット視床下部の温度感受性の変化

① 視床下部内側視索前野を温度刺激すると、ラットの皮膚血管拡張反応が生じることが明らかになっており、実験においてもこの現象が追試された。ついで高張食塩水を投与しながら同部の温度刺激を行うと、皮膚血管拡張反応は減弱していた。すなわち、高張食塩水は、視床下部視索前野の温度感受性を減弱させることを明らかにした。

② さらに温度刺激部位を変えながら、皮膚血管拡張反応を評価すると、高張食塩水負荷による皮膚血管拡張抑制の効果は腹側部で著明であり、同部が浸透圧感受性をもつものと考えられた。

③ さらに正中視索前野を温度刺激しながら皮膚血管拡張反応を評価すると、同部の刺激で皮膚血管は拡張するが、浸透圧負荷による抑制効果は全く得られなかった。以上より正中視索前野は温度感受性を持ち、かつ(以前の研究より)浸透圧感受性を持つが、これら2つは全く独立した機能であると予想することができた。

④ さらに正中視索前野を破壊した上で、温熱刺激を内側視索前野で行うと高浸透圧による抑制効果は全く見られなくなった。これより正中視索前野から内側視索前野に抑制性のシグナルが送られ、内側視索前野の温度感受性が低下すると考えられた。以上の結果は現在の時点で論文作成中である。

(4) 現在、行動性体温調節の中核機序については実験の進行中である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Tokizawa K, Lin CH, Nagashima K, Mechanisms of heat acclimation and tolerance induced by exercise training and heat exposure, *J Phys Fitness Sports Med* (in press) 査読あり
- ② Ghrelin induces time-dependent modulation of thermoregulation in the cold. Tokizawa K, Onoue Y, Uchida Y, Nagashima K, *Chronobiol Internat* (in press) 査読あり
- ③ 永島 計, 松田 (中村) 真由美、ヒトにおける体温の意味と意義、*人間科学研究*, 25, 21-34, 2012 査読なし
- ④ 永島 計, 時澤 健, 内田有希, 呼吸・循環への低体温の影響、*周術期の低体温*, LISA, 2012 19, 14-17 査読あり
- ⑤ Exercise and thermoregulation. Nagashima K, Tokizawa K, Uchida Y, Mastuda-Nakamura M, Lin CH, *J Phys Fitness Sports Med*, 2012 1: 73-82 査読あり
- ⑥ Relative importance of different surface regions for thermal comfort in humans. Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, Kasuga M, Uchida Y, Tokizawa K, Nagashima K, Kanosue K. *Eur J Appl Physiol*. 2012 May 9. [Epub ahead of print]. 査読あり
- ⑦ Tail position affects the body temperature of rats during cold exposure in a low-energy state. Uchida Y, Tokizawa K, Nakamura M, Lin CH, Nagashima K. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2012 Feb;198(2):89-95. 査読あり
- ⑧ Hyperosmolality in the plasma modulates behavioral thermoregulation in mice: the quantitative and multilateral assessment using a new experimental system. Lin CH, Tokizawa K, Nakamura M, Uchida Y, Mori H, Nagashima K. *Physiol Behav*. 2012 Jan 18;105(2):536-43. 査読あり
- ⑨ Estrogen in the medial preoptic nucleus of the hypothalamus modulates cold responses in female rats. Uchida Y, Tokizawa K, Nakamura M, Mori H, Nagashima K. *Brain Res*. 2010 Jun 21;1339:49-59. Epub 2010 Apr 21. 査読あり
- ⑩ Mild hypohydration induced by exercise in the heat attenuates autonomic thermoregulatory responses to the heat, but not thermal pleasantness in humans. Tokizawa K, Yasuhara S, Nakamura M, Uchida Y, Crawshaw LI, Nagashima K.

*Physiol Behav*. 2010 Jun 16;100(4):340-5. 査読あり

- ⑪ Estrogen modulates central and peripheral responses to cold in female rats. Uchida Y, Kano M, Yasuhara S, Kobayashi A, Tokizawa K, Nagashima K. *J Physiol Sci*. 2010 Mar;60(2):151-60. 査読あり
- ⑫ Concepts to utilize in describing thermoregulation and neurophysiological evidence for how the system works. Kanosue K, Crawshaw LI, Nagashima K, Yoda T. *Eur J Appl Physiol*. 2010 May;109(1):5-11. 査読あり
- ⑬ Thermoregulation in the cold changes depending on the time of day and feeding condition: physiological and anatomical analyses of involved circadian mechanisms. Tokizawa K, Uchida Y, Nagashima K. *Neuroscience*. 2009 Dec 15;164(3):1377-86. 査読あり
- ⑭ Regional differences in temperature sensation and thermal comfort in humans. Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, Yasuhara S, Saito Y, Kasuga M, Nagashima K, Kanosue K. *J Appl Physiol*. 2008 Dec;105(6):1897-906. 査読あり

[学会発表] (計 4 件)

- ① Tokizawa K, Uchida Y, Nagashima K. Thermal perception during heat is modulated by plasma hyperosmolality and its comparison between trained and non-trained young men. 4th International Symposium on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation 2012, Rio de Janeiro, Brazil, 2012, 3月27日.
- ② Nagashima K. Behavioral thermoregulation is modulated by plasma hyperosmolality—the influence of daily activity—4th International Symposium on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation 2012, Rio de Janeiro, Brazil, 2012, 3月27日.
- ③ Lin C-H, Tokizawa K, Nakamura M, Uchida Y, Mori H, Nagashima K. Hyperosmolality in the plasma modulates behavioral thermoregulation in mice. IBRO 2011, Florence, Italy, 2011, 7月27日.
- ④ Uchida Y, Tokizawa K, Nakamura M, Lin C-H, Nagashima K. Neurons in the suprachiasmatic nucleus involved in time-dependent difference of thermoregulation have the neurochemical property that produces AVP. 2011 Annual

Meeting of the Society for Neuroscience,  
Washington D.C., USA, 2011, 11月12日.

- ⑤ Tokizawa K, Uchida Y, Nagashima K.  
Effects of voluntary wheel running in  
mild heat on heat tolerance and  
neurogenesis in the hypothalamus of  
adult mice. 2011 Annual Meeting of the  
Society for Neuroscience, Washinton  
D.C., USA, 2011, Nov.

[図書] (計 2 件)

- ① Nagashima K. et al., Thermoregulation,  
Widerness Medicine 6 ed. (ed. Auerbach  
PS), Elsevier, New York, 104-116, 2011.  
② 永島 計, 運動と健康の心理学、竹中晃二  
(編)、140, 2012.

[その他]

ホームページ

[www.f.waseda.jp/k-nagashima/](http://www.f.waseda.jp/k-nagashima/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永島 計 (NAGASHIMA KEI)  
早稲田大学・人間科学学術院・教授  
研究者番号: 40275194

### (2) 研究分担者

彼末 一之 (KANOSUE KAZUYUKI)  
早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授  
研究者番号: 50127213

時澤 健 (TOKIZAWA KEN)  
早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授  
研究者番号: 50127213

### (3) 研究協力者

内田 有希 (UCHIDA YUKI)  
早稲田大学・人間科学学術院・大学院生  
林 政賢 (LIN CHEN\_HSIEN)  
早稲田大学・スポーツ科学学術院・大学院  
生  
松田 (中村) 真由美  
(MATSUDA (NAKAMURA) MAYUMI)  
早稲田大学・人間科学総合研究センター・  
客員研究員