

特集Ⅱ

「寒さとクオリティ・オブ・ライフ」

(臨床環境 5 : 55~60, 1996)

寒さへの調和

黒島 農 汎¹⁾

1) 旭川医科大学生理学第一講座

Harmonious acclimation to cold

Akihiro Kuroshima¹⁾

1) Department of Physiology 1, Asahikawa Medical College

I. はじめに

恒温生体であるヒトの寒さへの調和の仕組みを考えるとときの基本的なキーワードは体温である。ヒトは食物の化学的なエネルギーを利用して恒温性を維持することができる化学的機関であるといえる。環境温度がかなり大きくまたかなり長時間にわたって変化しても、ヒトは生体の働きにとって適切なほぼ37℃の体温を保って活動し続けることが可能である。このような特性はヒトの進化にとって重要な意味を持っていたと考えられる。つまり地域的にも、時間的にも気温が変化して止まらない地球上で、特に幾度も訪れた氷河期の寒さの中でヒトは冬眠することなく大いに活動することによって、進化の道を辿り生活圏を拡大して最も成功した生物に到達した。勿論ヒトは知恵を獲得することにより種々の技術的方法を駆使できたことも、その成功に大いに与っていることは明らかであるが、基本的にはヒトが恒温動物であったことが重要であり、体温調節能力は進化の過程で一層精緻なものになり、現在のヒトの生存に必須の、すなわちヒトをヒトたらしめている遺伝形質の一部になったと推測される。そして恐らくヒトの進化において体温調節以外のヒトとしての生存に関わる遺伝形質の獲得も促したであろう。何故なら寒さに対する体温調節には生体の殆どの機能が関わるか

らである。従って遺伝的に可能な範囲でこのような能力を調和的に発揮すること、それは環境温度への適応によるのであり、この適応能力を発現させないような、あるいは損なうような環境は自然のものであれ、人工のものであれ、私達のヒトとしての生存を危うくすると考えられる。ここでは以上の立場から寒さへの適応の問題を考察する。

II. 体温の起源

先ずヒトの体温が約37℃の水準を獲得した理由を考えてみる。恒温動物の哺乳類が地球上に現れたのは新生代第3紀の始め、約6600万年前であり、地球上の気温は高く熱帯または亜熱帯気候であり、平均気温は約25℃であった。このような環境条件下で特別な体温調節機構を持たない原始的な生体が恒常性を維持するのに都合の良いX℃がその後恒温動物として進化する生体の体温を決定したと推定される。この問題に対する答えは生体の熱産生に寄与する代謝速度と温度の関係から得られる。体温は生体における熱産生と熱放散のバランスによって決まる。温度1℃の上昇は代謝速度(熱産生)を約8.6%増加させることが知られている。一方熱放散は身体と気温の温度差に比例するから、いま気温が25℃で体温が1℃上昇したとすると、熱放散は $[(X+1)-25]/(X-25)$ の割合

別刷請求宛先: 黒島 農 汎

〒078 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学生理学第一講座

Reprint Requests to Akihiro Kuroshima, Department of Physiology 1, Asahikawa Medical College, 4-5-3-11, Nishikagura, Asahikawa, Hokkaido 078 Japan

で増加する。このとき熱放散と熱産生の増加率が等しければ、一定の温度が維持され恒温動物としての条件が成立することになる。すなわち $[(X+1)-25] / (X-25) = 1.086$ で $X = 37^{\circ}\text{C}$ になる。このようにして決定された恒温動物の体温水準の維持は、その後の進化の過程で種々の調節および適応機能を付与されることにより強固なものになったと考えられる。特にヒトの進化と重なる新生代第4紀の250万年の間に経験した寒冷と温暖の繰り返しの気候によって体温調節能は著しく高められたに違いない。要するに進化の頂点に達したといえる現在のヒトの優れた体温調節能は悠久の地球の歴史の遺産に他ならず、それはまたヒトそのものであり、それを調和的に発揮させる、すなわち適応の機会を発現させることを怠るならばヒトの存在の否定に繋がるといって過言ではない。

Ⅲ. 体温調節の仕組み

体温維持の仕組みは生体の熱産生と熱放散のバランスの調節に集約される。このバランスの調節は図1に示す負のフィードバック調節環を持つ自動制御系による。体温に影響する環境温度は粘膜、皮膚にある外部温度受容器により、また体温そのものは主に視床下部にある内部温度受容器により感受させる。これらの情報は視床下部にある体温

調節中枢で統合処理され、遺伝的に設定されている体温水準に体温を調節するように効果器を機能させて体温の恒常性が維持される。効果器で汗腺は熱放散のためのみの器官であるが、体温調節性熱産生専属の器官は存在しない。内臓諸器官、骨格筋、褐色脂肪組織が体温維持のための熱産生に關与している。確かに脂肪組織の一つである褐色脂肪組織は生体で唯一の熱産生専門器官であるが、その熱産生は過剰摂取カロリーの熱としての散逸によるエネルギー平衡に、またストレスへの適応に必要なエネルギー獲得のための代謝促進に寄与している。この体温調節の機序は温度環境の変化に対する適応により初めて全面的に作動させることが出来るのであり、それがヒトのヒトとしての存在を保証するものと考えられる。

Ⅳ. 寒冷適応の生理と生態

それでは温度環境の変化への適応によって明らかになる体温調節の機序はどのようなものであろうか。ここでは特に生体の多くの機能を要求する寒冷適応についてみることにする。

寒冷適応は寒冷に長期に、あるいは反復して暴露されることによって発現する。寒冷適応の生理的な意義は、より効果的な体温調節機能の発現と正常体温を維持できる寒さが、より低温側に移行

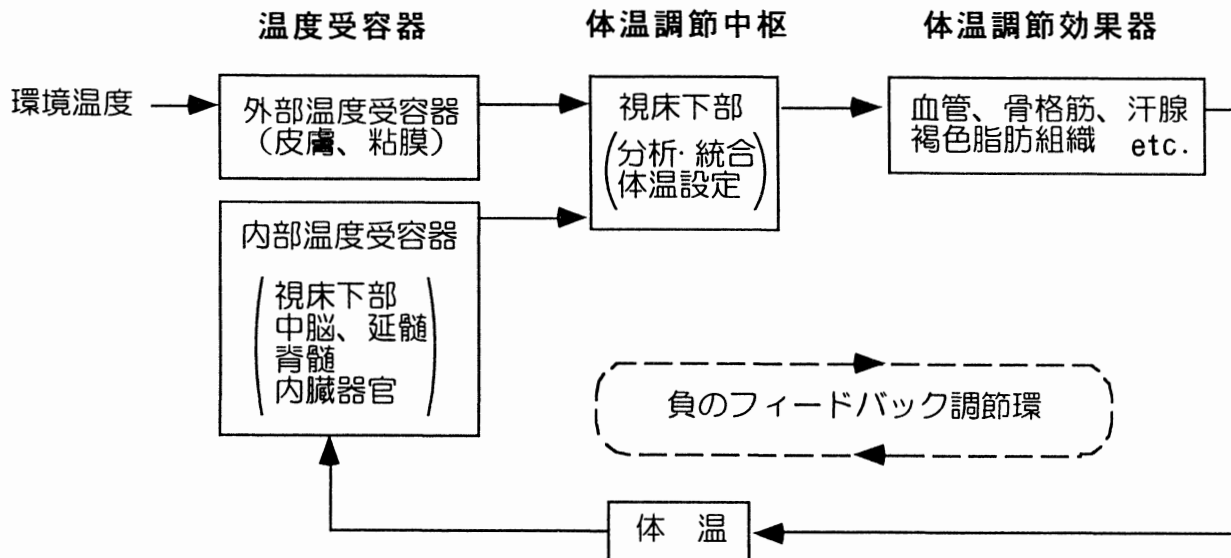


図1 体温調節の自動制御系 (黒島農汎 1996)

する、すなわち耐寒性の改善がもたらされることにある。その機序はまず体温を正常レベルに維持するための熱放散の抑制の増強による断熱型寒冷馴化と熱産生を促進する代謝型寒冷馴化の2つに集約される。繰り返し刺激が加わると反応が弱くなる現象には中枢神経系が関与しており、慣れと呼ばれる。もう一つの重要な寒冷適応の型はこの慣れによる慣れ型(低体温型)であり、寒冷に暴露されても積極的な体温調節反応を發揮せず体温の水準を低下(約1-2℃)させることで寒冷に適応するものである。これらの型の発現は寒冷暴露の条件、例えば寒冷の程度、暴露期間、持続的か間欠的かといった暴露様式などによって、つまり生活習慣によって左右される。そして単独とは限らず複合して関与することもある。以下これらの適応について、特に代謝型寒冷馴化の機序に重点をおいて考察することにした。図2は温度環境への適応の発現機構を示す。斜線を施した部分に適応性の変化が発現して適応が形成されることが明らかにされている。また時間的には図3のような経過を辿ることが示されている。

断熱型寒冷馴化：皮膚血管の収縮による皮膚温度(外殻温度)の低下の促進が起り、熱放散の抑制が促進することによって、体熱保持能力を高

める。オーストラリアの先住民アボリジン、韓国のアマで報告されている。この型では低体温型の併存も認められている。また皮下脂肪の沈着増加による断熱型寒冷馴化がイギリスの海峡遊泳選手、東北地方の農民で見られる。脂肪組織は血流が少なく、熱伝導度も筋肉に比べると約1/2であり断熱性に優れている。野性のウサギでは冬期に毛の増加による断熱型馴化が見られる。

低体温型寒冷馴化：慣れによって体温の設定水準が低下して、1-2℃の体温低下に対して特に体温調節反応を起こすことなく正常の生体機能が維持されるようになる。北欧の先住民サーミ、アフリカのブッシュマン、京都の住民で報告されている。

代謝型寒冷馴化：寒冷暴露による熱産生の促進は骨格筋の不随意的収縮であるふるえであるが、この型における熱産生促進の特徴はふるえの抑制とふるえによらない非ふるえ熱産生の促進である。ふるえによる熱産生は熱産生部位が体表面に近い骨格筋であること、またふるえによる振動が強制対流を生じることにより熱放散が促進されるため、体温調節への熱利用効率は50%程度である。一方非ふるえ熱産生はふるえのように振動がないことから効率の良い、体温調節に適した熱産生と

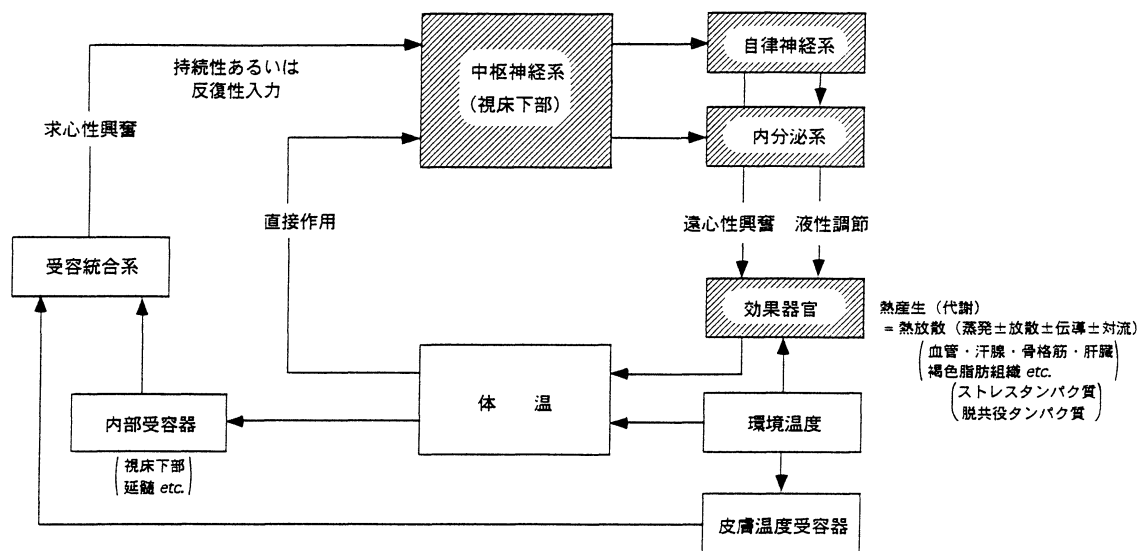


図2 生理的適応、特に環境温度への適応の発現機構 (黒島晨汎 1996)

斜線部分に適応反応が生じることで適応が成立する。
適応により生体の持続する恒常性(独自性)が獲得される。

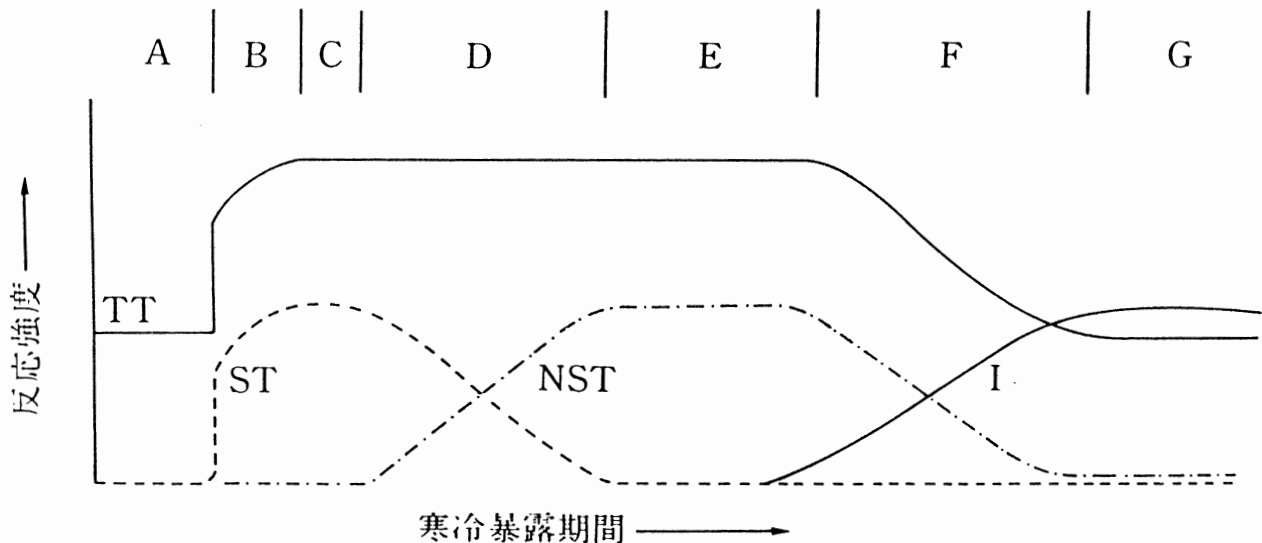


図3 寒冷馴化反応の時間的推移

TT; 全熱産生 ST; ふるえ熱産生 NST; 非ふるえ熱産生 I; 断熱

A-Gは寒冷反応の馴化による推移を示す。例えばBは馴化前で、寒冷に対する熱産生はすべてふるえによるが、代謝性寒冷馴化が成立するとEの状態になり、ふるえが非ふるえ熱産生によって置換される。動物の種、寒冷暴露の条件により到達する相は異なる。Gは断熱による熱放散の抑制によってのみ体温が維持できる状態で、熱産生の促進はみられず、TTは寒冷暴露前のレベルにある。生体にとってエネルギー消費の少ない経済的な馴化様式である。小型哺乳動物のラットなどでは、寒冷馴化によってふるえが非ふるえ熱産生によって完全に置換されるEに到達するが、ヒトでは非ふるえ熱産生の促進の程度は小さく、D相の初期に留まる。

(Bligh, J. Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates, North-Holland Pub. Comp. Amsterdam)

いえる。ふるえも非ふるえ熱産生も最大限に発現すると安静時の2-3倍の熱産生をもたらす。特に単位体重当たりの熱産生速度がヒトに比べて高いラットのような小型の哺乳動物では寒冷馴化によってふるえ熱産生が非ふるえ熱産生によって完全に置換されるが、ヒトではその程度が弱く、安静時代謝の20-30%程度である。しかしヒトで実験的な寒冷暴露、さらに寒冷気候による非ふるえ熱産生発現の促進が示されている。

非ふるえ熱産生の調節機序：熱産生の盛んなラットのような小型哺乳動物で多くの研究がなされ、ヒトでも非ふるえ熱産生がラットなどと同様の機序で発現することが確認されている。非ふるえ熱産生の促進は主に交感神経作用物質のノルアドレナリンによって調節されており、主要エネルギー源は貯蔵脂肪がノルアドレナリンなどによって分解されて動員される遊離脂肪酸である。非ふるえ熱産生発現の主要部位は熱産生組織である褐色脂肪組織である。寒冷馴化は交感神経活動を盛んにしてノルアドレナリンの放出を増加させ、褐

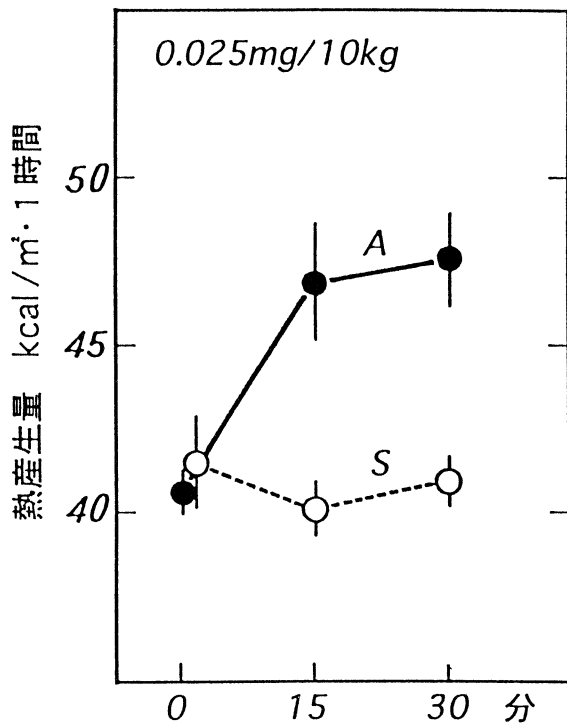
色脂肪組織の増殖と代謝活動、熱産生を増大し、僅か体重の1-2%程度を占めるに過ぎないこの組織が非ふるえ熱産生の60%も賭うようになる。さらに神経性因子であるノルアドレナリン以外に膵臓ホルモンのグルカゴン、副腎髄質ホルモンのアドレナリンなどのホルモン性因子が非ふるえ熱産生の調節に働いている。

今一つ非ふるえ熱産生の調節で注目されるのは寒冷馴化によって、上述の神経内分泌性因子の産生放出が増大すると同時に、これら因子の熱産生作用に対する反応性が促進するという現象がみられることである。この現象は生体活性物質に対する経済体制の樹立が適応の一般的な特性であることを推測させる興味ある知見であり、今後さらに検討の必要な問題であると考えている。この現象を利用して非ふるえ熱産生の能力を知ることができる。

図4、5は私達が北海道の先住民アイヌでこの点を調べた結果である。図4は交感神経系活動の指標となる尿中へのノルアドレナリン代謝産物の

	人数	バニルマンデル酸 (mg/日)				
		2	4	6	8	10
北海道先住民	8	[Bar chart showing high excretion, around 8-9 mg/day]				
風連農業従事者	11	[Bar chart showing moderate excretion, around 4-5 mg/day]				
札幌市民	6	[Bar chart showing moderate excretion, around 4-5 mg/day]				

図4 ヒト冬期尿中バニルマンデル酸排泄量
(伊藤眞次、土居勝彦 北海道医学雑誌 45 : 93, 1977)



A: 北海道先住民
S: 一般住民

図5 ノルアドレナリン注射 (皮下) の熱産生効果 (非ふるえ熱産生能)
(Itoh, S., Doi, K. & Kuroshima, A. Int. J. Biometeorol. 14 : 195, 1970)

バニルマンデル酸の一日排泄量を測定した結果である。冬期に北海道一般住民に比べてアイヌでは高い値を示している。図5はノルアドレナリンの皮下注射による熱産生量をみた結果である。一般住民で熱産生を増加させないノルアドレナリン量がアイヌで熱産生を増加させ、明らかにアイヌの

ノルアドレナリンによる熱産生反応、すなわち非ふるえ熱産生能の高いことが分かる。これらの結果は北海道先住民アイヌが寒冷馴化ラットと同様の代謝特性を持つこと、すなわち寒冷に代謝型馴化していることを示唆する。この推測はさらに血中の脂肪成分の変化からも支持される。

すでに述べたように非ふるえ熱産生の主要エネルギー源は脂肪の分解によって血中に動員される遊離脂肪酸である。温暖飼育ラットにノルアドレナリンを投与すると血中(血漿)遊離脂肪酸レベルと熱産生が上昇し、両者の間に正の相関がみられる。一方寒冷馴化ラットではより大きい熱産生が見られるにも拘わらず、血漿脂肪酸レベルは上昇するが、両者の間の相関は負であることが示されている。つまり熱産生が高いラットでは、むしろエネルギー源である血漿遊離脂肪酸レベルがむしろ低いという、一見矛盾しているようなこの結果は、寒冷馴化ラットでは遊離脂肪酸の利用がより促進していることによる見かけ上のものであると推測された。その後この推測の正しいことが寒冷馴化ラットで直接遊離脂肪酸の代謝速度を測定することによって確かめられた。

図6は基礎状態、ニコチン酸の経口投与によって脂肪の動員を抑制したとき、ノルアドレナリンの皮下注射をしたときのデータを一纏めたものである。一般住民ではいずれの場合も正の相関がみられるが、先住民アイヌでは寒冷馴化ラットと同様にいずれの場合も負の相関を示している。従ってアイヌでは寒冷馴化ラットと同様に遊離脂肪酸の利用速度が促進していることが推測される。またアイヌでは熱産生の増加が起こっていると考えられる冬期の血漿遊離脂肪酸レベルが一般住民に比較して低いことが報告されている。

褐色脂肪組織：この組織は熱産生を専門に営む生体で唯一のユニークな組織である。ラットのような小型の哺乳動物では一生を通じてよく発達しており、寒冷馴化、さらに過食、ストレスにより増殖、機能亢進をみせ、エネルギー代謝の適応に広く関与する適応器官とも言うべきものであり、現在その機能は遺伝子レベルまで解明されている。褐色脂肪組織の高い熱産生能は褐色脂肪細胞

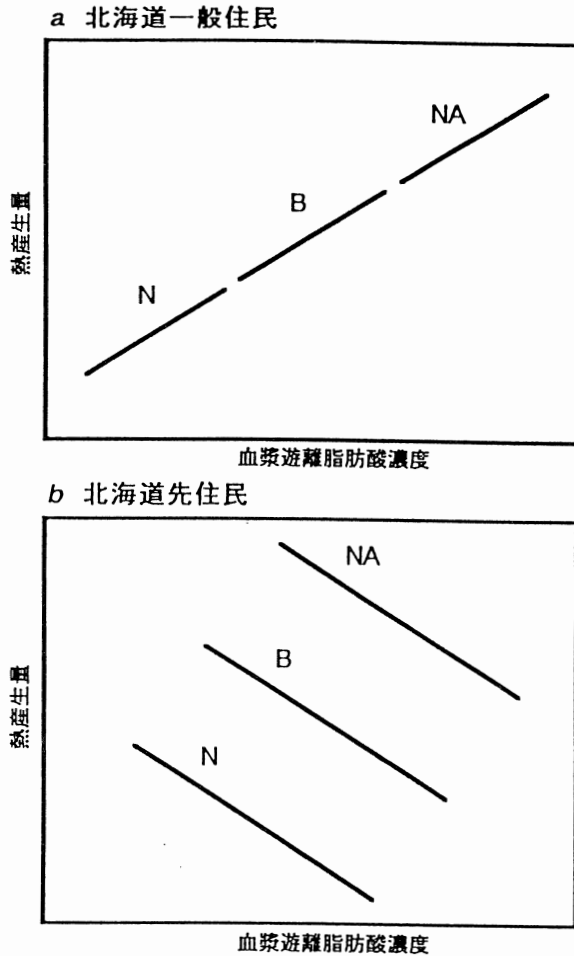


図6 ヒトにおける血漿遊離脂肪酸濃度と熱産生量の相関関係

B：基礎条件下、NA：ノルアドレナリン皮下注射、N：ニコチン酸経口投与
 (Itoh, S. & Kuroshima, A. In "Advances in Climatic Physiology" S. Itoh, K. Ogata & H. Yoshimura (eds.) Igaku-Shoin, Tokyo, P.260, 1972)

のミトコンドリア内膜に存在する分子量32,000の酸化的リン酸化脱共役タンパク質（サーモジェニン）による。このタンパク質は褐色脂肪細胞にのみ特異的に存在することが知られている。また細胞機能の調節、防御に関係することが最近明らかにされている熱ショックタンパク質（ストレスタンパク質）が褐色脂肪組織の機能調節に重要であることも示されている（図2）。ヒトを始めとする大型の哺乳動物では、新生期によく発達しているが成熟個体では退縮してしまう。成人で非ふるえ熱産生の程度がラットに比べて弱いのは褐色脂

肪組織の量が少ないことに一部起因していると考えられる。しかしヒトでも長期間寒冷に暴露されている北欧の戸外労働者でこの組織の増殖が認められている。寒冷適応だけでなく、一般的なストレスへの適応、さらに過食などによる肥満の予防治療において、この組織の機能調節の究明は一層重要になるものと考えられる。

V. おわりに

ヒトは他の哺乳動物と異なり体毛が乏しく、また暑熱下での熱放散のための発汗機能がよく発達していることから、熱帯動物に属するものであり、寒冷環境には適応していないようにみえる。しかしダーウィンの南米先住民の観察以来、多くの観察と生理学的な研究によって、ヒトは予想以上に強い寒冷適応能を有することが明らかにされている。恐らく進化の過程に遭遇した氷河期の寒さへの暴露がその強い寒冷適応能を獲得させ、それはヒトを形成する遺伝形質とし固定されたのであろう。そうだとするとこの適応能を発揮させることはヒトの生存への必須の要請でもあろう。その意味でヒトの寒さへの調和の仕組みを究明することはヒトの生存に関わる重要な問題であることを強調したい。

文献

- 1) 黒島晨汎：非ふるえ熱産生。中山昭雄（編）：温熱生理学。理工学社、1981, pp 23-39
- 2) 黒島晨汎：寒冷適応。中山昭雄（編）：温熱生理学。理工学社、1981, pp500-514
- 3) 黒島晨汎：非ふるえ熱産生。中山昭雄、入来正躬（編）：新生理科学大系22、エネルギー代謝・体温調節の生理学。医学書院、1981, pp130-144
- 4) 黒島晨汎：環境生理学。第2版、理工学社、1993
- 5) Kuroshima A. : Brown adipose tissue thermogenesis as physiological strategy for adaptation. Jpn. J. Physiol 43 : 117-139, 1993