

平成 29 年 7 月 11 日

体温調節の行動には温度を「感じる」必要がない ことを発見 ～熱中症の発症メカニズムの理解に大きな一歩～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）統合生理学の八尋 貴樹（やひろ たかき）医学部学生と中村 和弘（なかむら かずひろ）教授の研究グループは、快適な温度環境を探す体温調節行動を生み出す上で必要な温度感覚伝達の仕組みを解明しました。

多くの動物には、体温を調節するために適切な温度環境を探す本能行動（体温調節行動）が備わっています。しかし、体温調節行動を生み出す脳の神経回路の仕組みは長年の謎でした。

研究グループは、ラットを使った実験によって、体温調節行動の発現に必要な環境温度の情報がどのようにして脳の中を伝達されるのかを調べました。まず、教科書にも載っている皮膚で感知した温度を意識の上で「感じる」ために感覚情報を脳へ伝達する経路（脊髄視床皮質路）を破壊して観察したところ、驚いたことに、ラットは正常に快適な温度環境を選ぶことができました。一方、外側腕傍核と呼ばれる脳領域を通じた温度感覚の神経伝達を遮断すると、快適な温度環境を選ぶことができなくなり、体温を正常の範囲内に維持することもできなくなりました。

この実験結果は、「感じる」ための温度感覚と体温調節のための温度感覚が異なる仕組みで伝達されることを示しています。

本研究成果は、体温調節行動の基盤となる温度による快・不快情動を生み出す脳の仕組みの解明に重要な手掛かりになると考えられます。また、熱中症に陥るメカニズムの理解に向けた大きな一歩となるものです。

本研究成果は、国際科学誌「Scientific Reports」（2017年7月10日付けの電子版）に掲載されました。

本研究は、科研費（新学術領域「温度生物学」、「共感性」、若手研究（A、B）、基盤研究（B））、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さがけ）、内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、ブレインサイエンス振興財団、堀科学芸術振興財団の支援を受けて実施されました。

体温調節の行動には温度を「感じる」必要がないことを発見 ～熱中症の発症メカニズムの理解に大きな一歩～

ポイント

- 環境温度を意識の上で「感じる」ことができないラットが正常に体温調節行動を示すことを発見しました。
- 体温調節行動の発現に必要な温度感覚情報は外側腕傍核(注1)を通じた神経路によって伝達されることが分かりました。
- 温度を「感じる」仕組みとは別に、体温調節行動に必要な温度感覚情報を伝達する神経路が存在することが明らかとなりました。
- 意識の上で暑さを感じていても、その暑さに応じた体温調節が行われなかったために熱中症に陥る可能性があることを示唆しています。

1. 研究の背景と目的

体温の調節は動物の生命維持にとって最も重要な調節機能の一つです。例えば、人間の体温調節では、暑いと汗をかいて熱を逃がし、寒いと筋肉を震わせて熱を作ります。こうした反応は自らの意志とは関係なく自律的に起こるので、「自律性体温調節(注2)」と呼ばれます。それに対し、快適な温度環境を探して移動する、環境温度に合わせて衣服を着脱する、エアコンを使って室温を調節するなど、意志に基づく行動を通じた体温調節は「行動性体温調節(注3)」と呼ばれ、こうした行動は効率良く体温を調節するための本能的なものです。どちらの体温調節も脳の指令によって行われ、自律性体温調節の神経回路はこれまでの研究から明らかになってきました。しかし、体温調節行動を生み出す神経回路はほとんど分かっていませんでした。

脳がこうした体温調節を行うためには、環境温度の情報を脳が受け取る必要があります。環境温度は皮膚の温度受容器で感知され、その情報は感覚神経を伝わって脊髄へと入力されます。教科書を見ると、その温度感覚情報が脊髄から脳の視床を経て大脳皮質へ伝達されると(脊髄視床皮質路(注4))、意識の上での温度の知覚(つまり温度を「感じる」こと)につながると書かれています(図1)。快適な環境温度を探すなどの体温調節行動は、温度感覚によって生じる心地良さ、あるいは不快感(快・不快情動)によって駆動されると考えられているため、脊髄視床皮質路を介して生じる温度感覚の知覚が体温調節行動を駆動するという仮説が考えられました(図1)。そこで、中村教授の研究グループは、体温調節行動に必要な環境温度の情報がどのようにして脳へ伝達されるのかを明らかにすることを目的とし、まず、視床を破壊して脊髄視床皮質路を切断

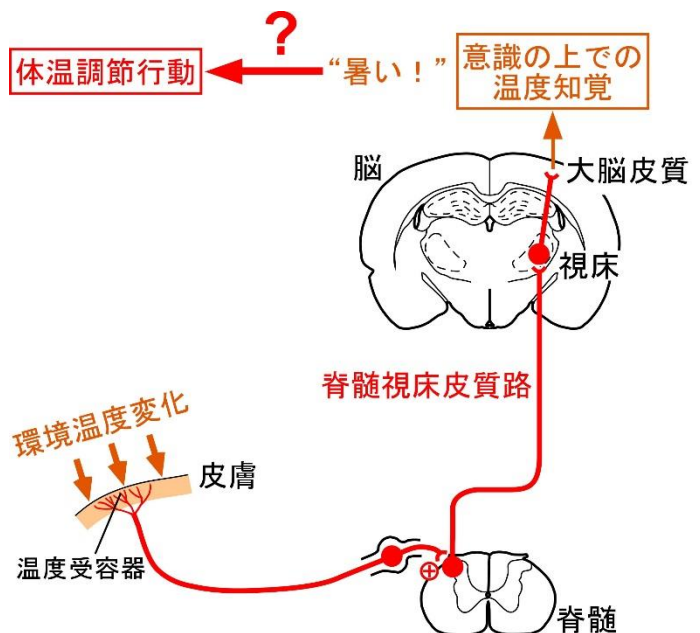


図1：本研究で最初に検証した作業仮説
皮膚の温度受容器で感知した環境温度の感覚情報が脊髄視床皮質路を通じて大脳皮質へ伝達され、その情報をもとに体温調節行動が発現するという神経回路モデル。

したラットを作製し、体温調節行動が損なわれるかを調べました。

2. 研究成果

温度を自在に変えることができる金属プレートを2つ並べ、片方のプレートを 28°C(中性温)、もう片方を 38°C(暑熱)あるいは 15°C(寒冷)に設定しました(室温 25°C、図2A)。そのプレートの上を正常なラットに 20 分間自由に行き来させると、暑熱や寒冷よりも中性温のプレート上に長く滞在しました(図2B、C の対照群)。これは、暑熱や寒冷を避け、快適な中性温の温度環境を選ぶ体温調節行動です。そこで、温度感覚の伝達に関わる視床の領域を破壊(図2D、E)したラットにプレート上を行き来させると、驚いたことに、正常ラットと同様に、中性温のプレート上に好んで滞在しました(図2B、C の視床破壊群)。この実験に用いたラットの大脳皮質から脳波を測定すると、正常ラットでは皮膚温度の変化に応じた脳波の変化が見られ、温度を「感じる」ことができましたが、視床を破壊したラットでは、皮膚温度が変化しても脳波に変動が見られませんでした(図2F)。したがってこの視床破壊ラットは、脊髓視床皮質路が遮断され、温度を「感じる」ことができないにもかかわらず、快適な温度環境を選ぶ体温調節行動ができたということになります。この実験結果は、体温調節行動を行う上で、脊髓視床皮質路を介して環境温度を知覚する必要がないことを示しています。

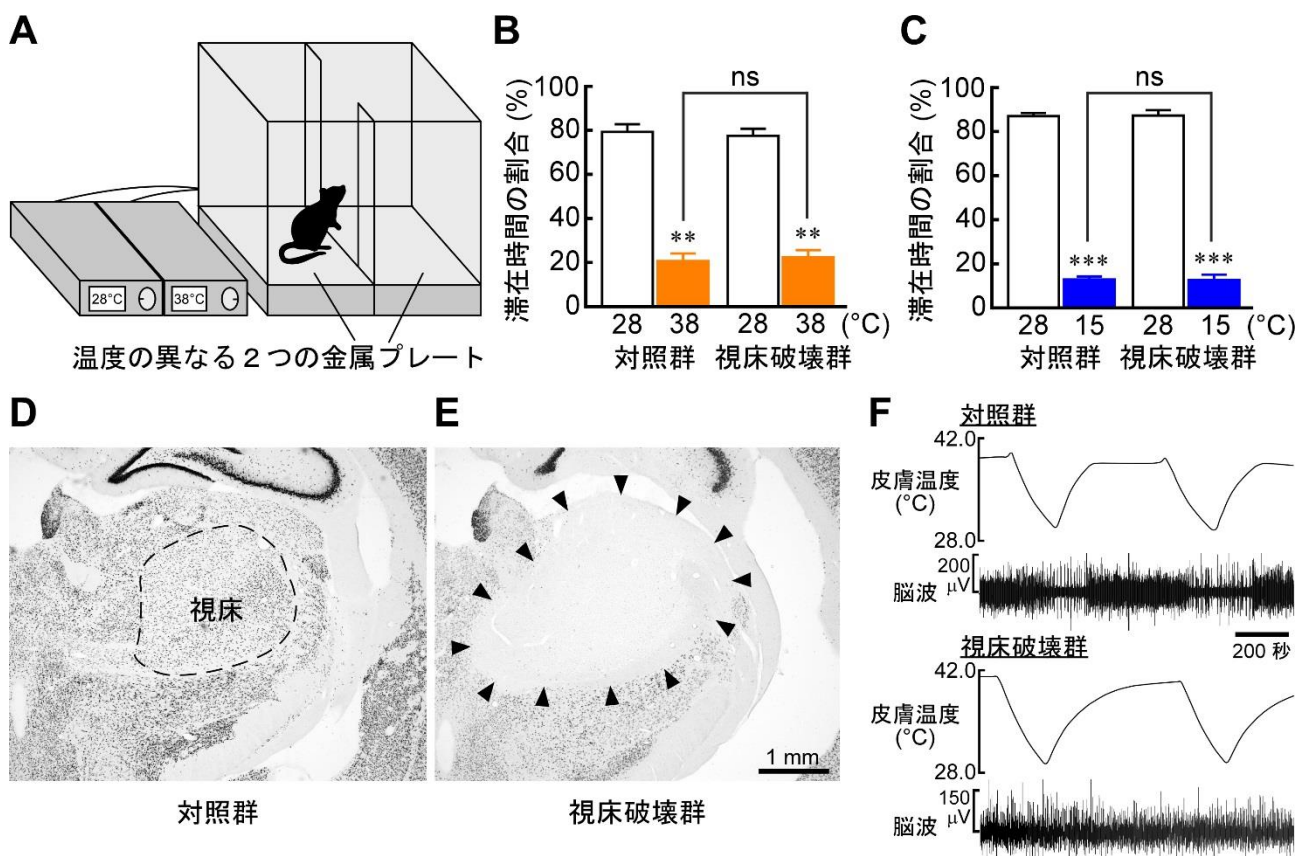


図 2 : 脊髓視床皮質路を遮断されたラットでも快適な温度環境を選択できる

(A) 温度選択行動テスト。(B、C) プレート滞在時間の割合。対照群、視床破壊群のラットともに暑熱(38°C、B)あるいは寒冷(15°C、C)を避け、中性温(28°C)のプレートに長く滞在した。 $**P < 0.01$; $***P < 0.001$; ns, 有意差無し。(D、E) 行動テストに用いたラットの視床における神経細胞の分布。対照群で見られる視床の神経細胞(D)がイボテン酸(注5)注入によって消失した(E、矢頭で囲まれた領域)。(F) 行動テストに用いたラットの大脳皮質から脳波を測定した。対照群では皮膚温度変化に応じた脳波の変動が見られたが、視床破壊群では脳波が変動しなかった。

研究グループは以前に、橋(きょう)と呼ばれる脳領域にある外側腕傍核という神経核が、自律性の熱産生や熱放散反応に必要な温度情報伝達の中継に関わることを見出していました。そこで次に、ラットの外側腕傍核に神経活動を抑制する薬物(ムシモール(注6))を注入し、神経伝達を遮断しました(図3C)。すると、2つの温度プレートに滞在する時間がほとんど同じになり、ラットは快適な中性温の温度環境を選ぶ体温調節行動ができなくなりました(図3A、B)。また、外側腕傍核の神経伝達遮断されたラットを暑熱プレートの上に滞在させると、対照ラットよりも著しく高体温になりました(図3D)。

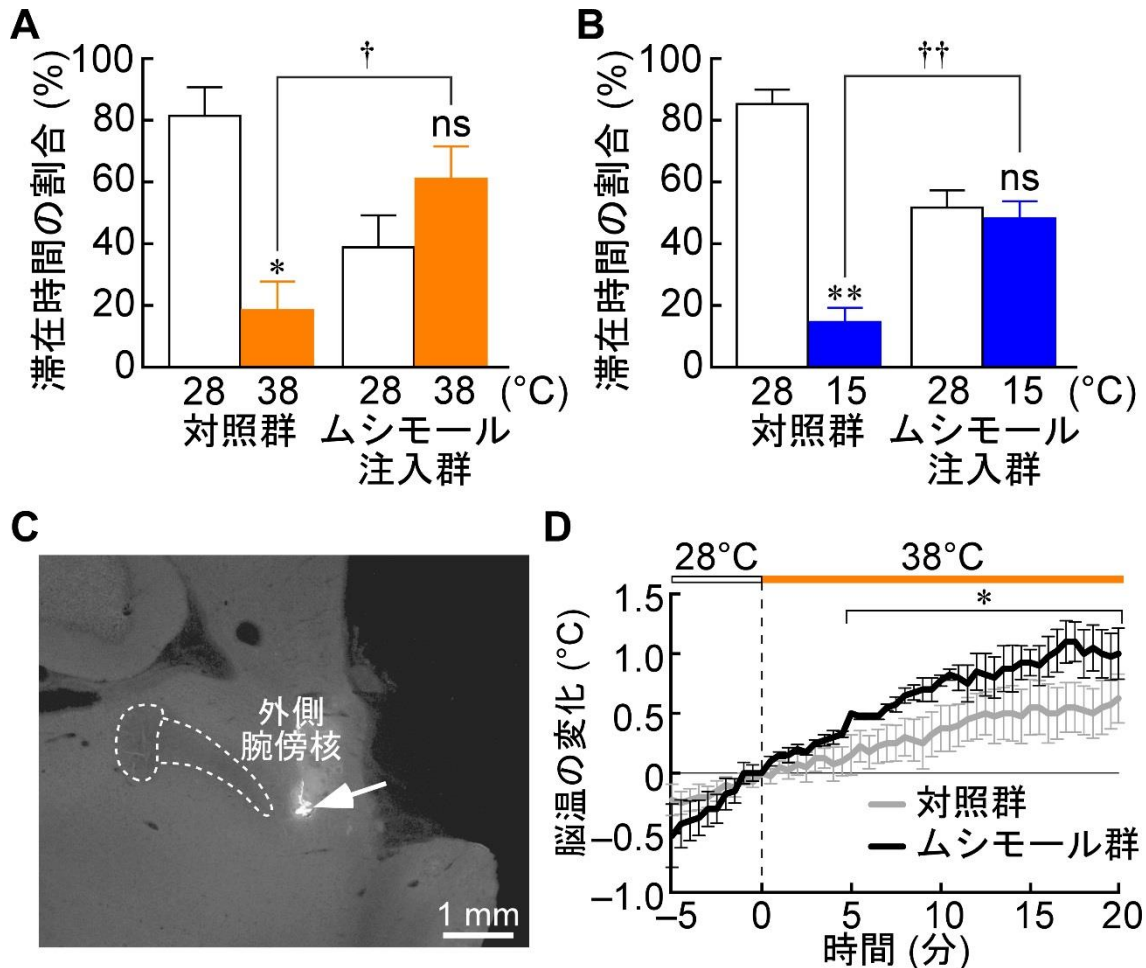


図3：外側腕傍核の神経伝達を遮断されたラットは快適な温度環境を選択できない

(A、B)プレート滞在時間の割合。外側腕傍核に生理食塩水を微量注入したラット(対照群)では、暑熱(38°C、A)あるいは寒冷(15°C、B)を避けて中性温(28°C)のプレートに長く滞在し、快適な温度環境を選ぶことができたが、外側腕傍核に神経抑制剤(ムシモール)を微量注入したラットでは、2つの温度プレート上の滞在時間に有意な差がなかった。 $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $†P < 0.05$; $††P < 0.01$; ns, 有意差無し。(C)外側腕傍核への神経抑制剤の微量注入部位(矢印)。(D)中性温(28°C)プレートから暑熱(38°C)プレートへ移動したラットの深部体温(脳温)の変化。対照群に比べ、外側腕傍核に神経抑制剤を微量注入したラットの体温は有意に上昇した。 $*P < 0.05$ 。

こうした実験結果から、体温調節には、脊髄から外側腕傍核を経た経路を通じて伝達される環境温度の情報が必要である一方、脊髄視床皮質路を通じた温度の知覚は必要ないということが明らかとなりました(図4)。つまりこれは、私達が暑熱あるいは寒冷の環境にいるとき、その温度を意識の上で「感じる」と

同時に、別の感覚経路を使って体温調節を行っているということを示しています。

本研究の成果は、快適な環境温度を選択するという基本的な本能行動を司る脳の神経回路の興味深い一端を明らかにしたものです。

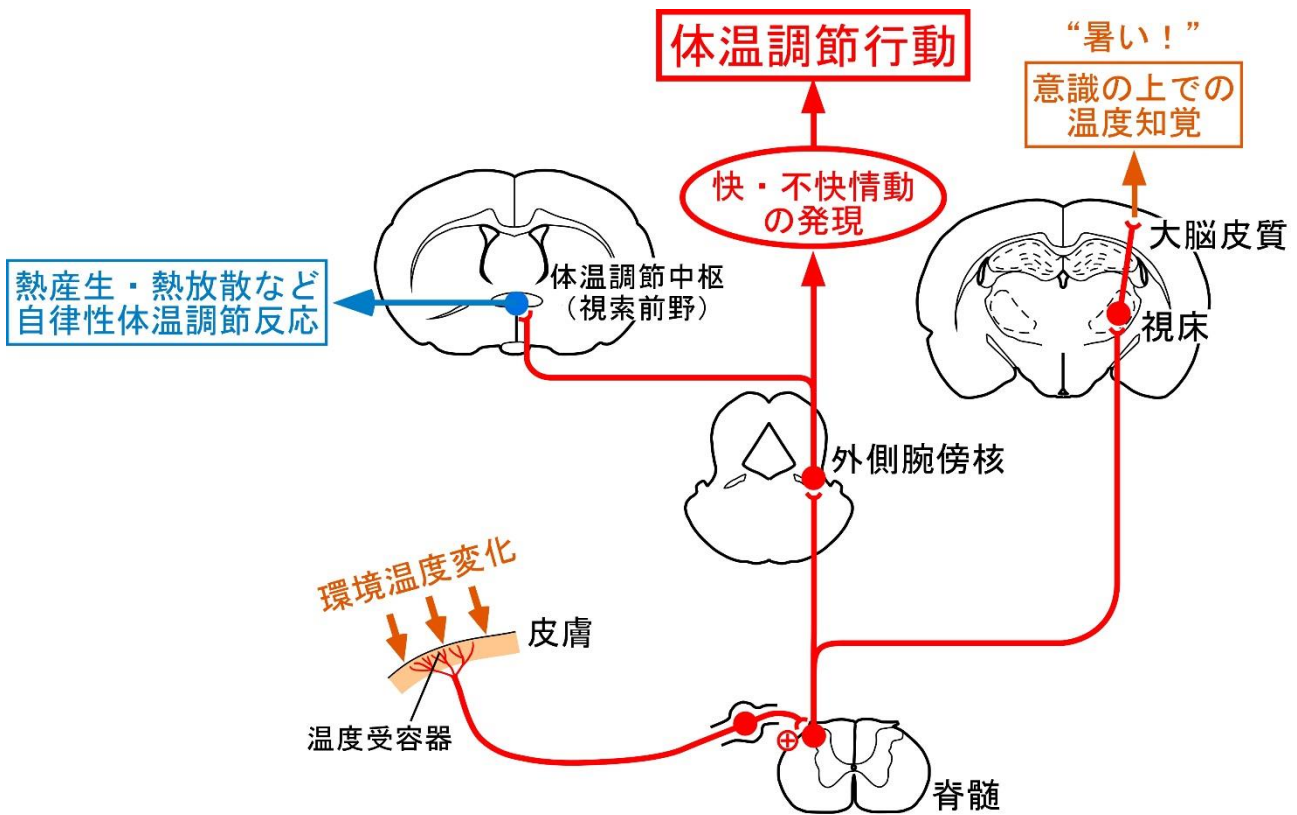


図4：本研究から明らかになった体温調節行動に必要な環境温度情報の伝達神経路

皮膚の温度受容器で感知した環境温度情報は、脊髓へ入力されるが、この情報が外側腕傍核を経た経路を通じて温度情動の生成に関わる脳領域に伝達され、不快情動が生まれると、快適な温度環境を求める体温調節行動が起こると考えられる。それと同時に、脊髓視床皮質路を介した温度感覚情報の伝達によって温度感覚が意識にのぼり、また、外側腕傍核から体温調節中枢への温度感覚情報の伝達は熱産生や熱放散などの自律性体温調節反応を生じさせる。

3. 今後の展開

本研究により、体温調節行動に必要な環境温度情報を伝達する神経回路の重要な部分が明らかになりました。脊髓から外側腕傍核を経て伝達される環境温度情報は、温度の快・不快情動を生成させ、それによって体温調節行動を駆動する可能性が考えられます(図4)。つまり、この情報伝達経路を追跡することによって、温度による心地よさや不快感を脳内で生み出す神経回路メカニズムの解明につながると考えられます。さらに、この研究が進むことによって、快・不快情動に関わる脳領域の活動を測定することができるようになれば、生理学的視点に基づいた温度快適性の客観的評価ができるようになり、身体に対して体温調節負荷の少ない衣服や居住空間の開発に貢献できると考えられます。

また、温度を「感じる」仕組みと体温調節の温度感覚の仕組みが異なるという事実は、例えば、暑熱環境で「暑い」と意識の上で感じていても、その感覚に見合った体温調節反応が生じない可能性を意味して

おり、そのような場合には熱中症につながる考えられます。今後、本研究成果をさらに発展させ、行動性体温調節やそれを駆動する情動を生み出す脳の仕組みの全貌解明を進めるとともに、それに関連して、熱中症に陥るメカニズムの解明に貢献します。

4. 用語説明

(注1) 外側腕傍核

脳の橋(きょう)と呼ばれる領域に存在する神経核。後脳と前脳との情報伝達の中継点として知られ、脊髄からは温度や痛みなどの感覚情報を受け取る。最近では血圧、呼吸、睡眠、摂食など様々な生体機能の調節に機能することで注目されている。本研究グループのこれまでの研究から、自律性体温調節の熱産生や熱放散の調節に必要な環境温度情報が、脊髄-外側腕傍核-視索前野の神経路を通じて伝達されることが明らかとなったが(図4参照)、体温調節行動に関わることは知られていなかった。

(注2) 自律性体温調節

体温調節の様式の一つで、自らの意志とは関係なく自律的な仕組みによって行われる体温の調節様式。哺乳類を含めた恒温動物では特に重要な体温調節様式である。人間の場合、発汗(熱放散)、皮膚血管の拡張・収縮(熱放散の調節)、骨格筋の震え(熱の産生)、褐色脂肪組織での代謝熱産生などの調節反応が挙げられる。多くの自律性体温調節反応は脳の視索前野にある体温調節中枢からの神経の指令によって起こる。

(注3) 行動性体温調節

自律性体温調節に対するもう一つの体温調節の様式。多くの場合、随意的な(自らの意志に基づいた)行動による体温調節を指す。昆虫や魚類のような変温動物から人間を含めた恒温動物に至るまでほとんどの動物種で観察される本能行動であり、人間を例に挙げると、暑いので木陰で涼む、寒いので上着を羽織る、エアコンを使って部屋の温度を調節するなどの多様な行動が含まれる。行動性体温調節が起こる脳の仕組みの基盤には、環境温度を感じることで生じる心地良さ、あるいは、不快感(快・不快情動)があると考えられているが、その神経回路メカニズムはほとんど分かっていない。

(注4) 脊髄視床皮質路

皮膚の温度受容器で感知した温度情報を脳へ伝達する神経路の一つ(図1)。痛みなどの感覚も同様の経路を通じて伝達される。皮膚の温度情報は感覚神経を通じて脊髄の後角と呼ばれる場所の神経細胞へ伝達され、その神経細胞は次に視床へ温度情報を伝達する。それを受けた視床の神経細胞は情報を大脳皮質の一次体性感覚野と呼ばれる領域に伝達する。その後、温度情報は大脳皮質で処理され、意識の上で温度を「感じる」ことにつながると考えられている。

(注5) イボテン酸

毒キノコであるテングタケが持つ毒素の一種。脳内に注入すると、神経細胞が持つグルタミン酸受容体に結合して神経細胞に強い興奮状態を引き起こすことにより神経細胞死を起こす。脳内の特定の領域の神経細胞を選択的に破壊する目的で実験に使用される。

(注6)ムシモール

毒キノコであるテングタケが持つ毒素の一種であるが、上記のイボテン酸とは異なり、抑制性神経伝達物質である GABA (ガンマアミノ酪酸、gamma-aminobutyric acid) と同様の神経活動抑制作用を有する。脳内に注入すると、注入局所の神経細胞が持つ GABA 受容体に結合して神経細胞を強い抑制状態にする。

5. 発表雑誌:

Takaki Yahiro, Naoya Kataoka, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura.

The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation. *Scientific Reports* (2017年7月10日付けの電子版) .

DOI: 10.1038/s41598-017-05327-8

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Scientific_Reports_20170711en.pdf