

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム（2001）2巻2号:3.

【寒圏医学・寒圏看護学の現状と課題】体温調節適応性熱産生・非ふるえ熱産生の調節機構

黒島晨汎

## 特集:寒圏医学・寒圏看護学の現状と課題 (総説)

## 体温調節適応性熱産生・非ふるえ熱産生の調節機構

黒 島 晨 汎\*

## 【要 旨】

体温調節適応性熱産生である非ふるえ熱産生の調節機構について、その主な発現部位である褐色脂肪組織を中心に、カテコラミン、グルカゴンなどの神経内分泌性調節因子、さらに脱共役タンパク質、多不飽和脂肪酸・ドコサヘキサエン酸、一酸化窒素などの調節要素に関する知見について展望した。また過食、非温熱性ストレス・拘束負荷の寒冷に対する交叉適応発現機序について考察した。

**キーワード** 非ふるえ熱産生、褐色脂肪組織、グルカゴン、ドコサヘキサエン酸、一酸化窒素

## はじめに

環境温度、特に寒さに対する体温調節は生体の多くの機能が関与することから、機能の多様化をもたらした進化の重要な要素の一つになったと考えられている。このようにして獲得された能力は遺伝形質としてヒトの生存の要件を形成している。従って体温調節に関する遺伝形質を発揮させることは、ヒトの健康にとって運動が必須であるように、またヒトがその進化に沿って、生存を享受する上で重要であるといえる。生体機能を攪乱するような内部あるいは外部の環境からの刺激（寒冷、暑熱、低酸素など）が、長期間、すなわち持続的に、あるいは反復して作用するとき、その恒常性が重要である生体機能の変動を生理的な範囲内に維持するように生体の体制が変化する。この現象を適応という。適応により環境の変化に対する生体の恒常性維持が効率的に営まれ、さらにより大きな環境の変化に対する耐性が高まり、生存が改善される。適応の意義はヒトが長い進化の過程で獲得した遺伝形質を十分に活用させることにより、ヒトの存在を確実なものにすることにあるといえる。

## I 体温調節適応の発現機構

図1はこれまでの多くの研究成果に基づいて温度環境への体温調節適応の発現機構をまとめたものであ

る。斜線を施した部分における適応性変化が適応形成にとって重要であることが明らかにされている。体温調節のための効果器反応出力は熱産生と熱放散であり、そのバランスによって体温の恒常性が維持される。ここではそのなかで特に適応性熱産生として捉えられている非ふるえ熱産生を中心に寒冷適応能の発現機構についてみてみたい。

II 体温調節性熱産生：  
ふるえと非ふるえ熱産生

1) ふるえshiveringは骨格筋の不随意的かつ律動的な収縮であり、寒冷下での熱産生反応として最初に現れる緊急避難的な反応である。ふるえによる熱産生は基礎代謝によるものの3-5倍になる。しかしふるえは体温調節性の熱産生としては効率が悪く、熱獲得効率は50%程度に止まる。それは体表面に近い筋肉への血流量が増加すること、熱産生の増加により皮膚血管が拡張して皮膚を加温すること、ふるえの振動により対流の促進によって末梢の断熱性が低下して熱放散が促進増加するからである。

2) 非ふるえ熱産生nonshivering thermogenesis (NST)：ヒトを含む大型のほ乳類では寒冷下での体温調節性熱産生は主としてふるえによっている。大型のほ乳類に比較して代謝速度の高い小型のほ乳類であるラット、マウスなどもふるえを利用するが、持続的な

\* 旭川医科大学名誉教授 生理学

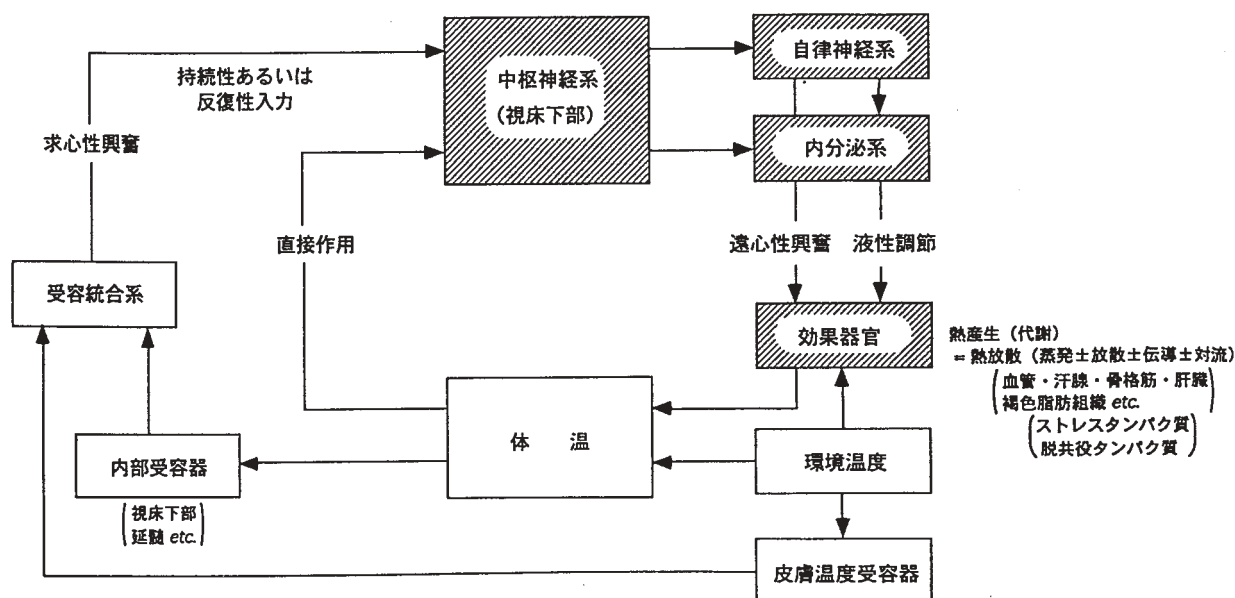


図1 体温維持の適応性機構

斜線を施した部分に適応性の変化が起こることによって体温調節がより効率的に行われ、環境温の変化に対する耐性が改善されるようになる。適応は新しい機能の発現によるものではなく、遺伝的に可能な範囲内で、つまり進化の過程で獲得された形質を発現させることによって環境の変化に応ずるものである。

寒冷暴露により寒冷に適応するとNSTが促進して主要な熱産生となり、ふるえを完全に置換する。NSTは身体内部における熱産生なので、その熱獲得効率はふるえに比べて高い。しかも適応温度より低い寒冷下ではさらにふるえによって熱産生を起こすので、全体の熱産生量が増加して寒冷に適應していない個体に比較して著しく耐寒性が高まる。ヒトでも寒冷適應によるNSTの促進が耐寒性の改善に寄与しているが、その程度は基礎代謝による熱産生の精々30%ほどであり、ふるえが完全に置換されることはない。しかしNSTは寒冷暴露時の体温調節に重要な要素になっている。図2はヒトでニコチン酸投与によって脂肪分解を抑制してNSTの主なエネルギー基質である遊離脂肪酸の動員を阻止して寒冷暴露したときの結果である<sup>1)</sup>。対照実験ではふるえがほとんどみられないが、熱産生、すなわちNSTが発現して体温が維持されている。一方ニコチン酸投与群では非ふるえ熱産生が抑制されて、ふるえが発現することによって体温が維持されている。

### 3) NSTと熱産生組織・褐色脂肪組織<sup>2)</sup>

ヒトのような大型のほ乳類でNSTの程度が低いのは熱産生組織である褐色脂肪組織の量が少ないことによると考えられる。褐色脂肪組織brown adipose tissue

(BAT)は生体で熱産生を専門に営む唯一の組織である。BATは小型のほ乳類であるラット、マウス、特に冬眠動物のハムスター、コウモリなどで生涯を通して、よく発達しているが、ヒト、ウサギなどの大型のほ乳類では新生期には小型ほ乳類に匹敵するほど発達しているが成熟すると退縮する。寒冷馴化によりBAT細胞は増殖すると同時に、熱産生機能が著明に亢進する。その分子機構としてミトコンドリアにおける脱共役タンパク質による酸化的リン酸化の脱共役が明らかにされている。ヒトでも長期の寒冷暴露が褐色脂肪組織の増殖と活性化をもたらすことが示されているが<sup>2)</sup>、その程度の弱いことが寒冷適應による非ふるえ熱産生の促進の小さいことの原因である。しかし最近BAT熱産生の生化学的マーカーである脱共役タンパク質 uncoupling protein 1 (UCP1)の存在が確認されており、その活性化が体温調節を中心としたヒトのエネルギー代謝適應に関わっていると推測され、検討が進められている。

### III NSTの液性調節機構

NSTの主な調節因子は交感神経終末から放出されるノルアドレナリンであるが、さらに副腎髄質ホルモ

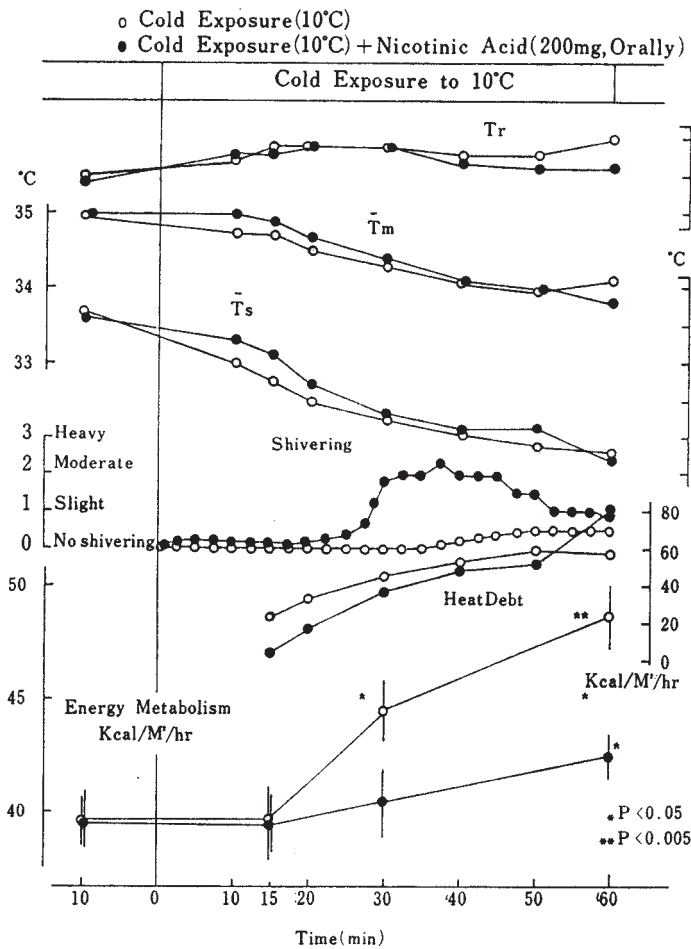


図2 寒冷下における熱産生のパターン<sup>1)</sup>  
ニコチン酸投与によって非ふるえ熱産生の主なエネルギー基質である遊離脂肪酸の動員を阻止すると、ふるえが発現して体温維持に働くようになる。被験者は健康男子。

ン・アドレナリン、膵ホルモン・グルカゴン、甲状腺ホルモン、糖質グルココルチコイドなどによって多因子的に調節されている。寒冷適応によってこれらの神経内分泌因子によってNSTが促進されるとともに、これらの因子の熱産生作用に対する反応性の促進が起こる。この現象は適応の経済体制として注目される<sup>3, 4)</sup>。

グルカゴンはノルアドレナリンとともにエネルギー・熱産生因子として働いている。ラットで血漿のグルカゴンレベルは寒冷適応の初期に上昇し、血漿グルカゴンレベルとNSTのエネルギー基質である漿遊離脂肪酸レベルの間には正の相関がみられる(図3)<sup>5)</sup>。また急性寒冷暴露もヒトおよびラットで血漿グルカゴンレベルを上昇させ<sup>6)</sup>、ヒトで血漿グルカゴンレベルは季節変動を示し、冬高く夏低く、血漿遊離脂肪酸レ

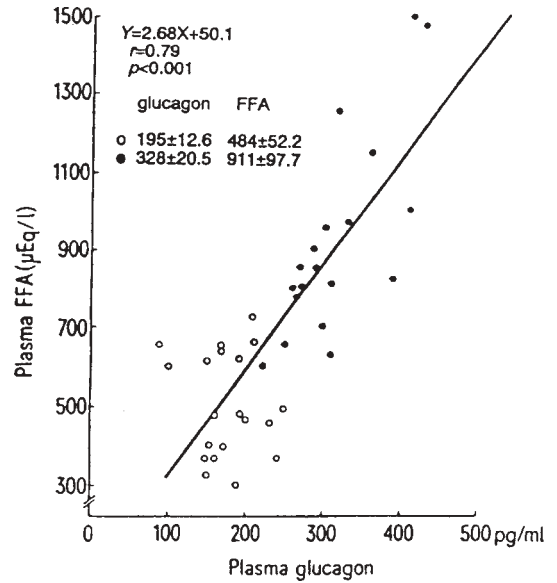


図3 寒冷適応ラットにおける血漿グルカゴンと遊離脂肪酸の相関<sup>5)</sup>  
(a) 温暖飼育対照ラット、● 寒冷適応ラット、FFA 遊離脂肪酸

ベルとの間に正の相関を示す<sup>7)</sup>。これらの知見はグルカゴンによる熱産生が生理的な刺激によって起こされ、NSTの促進に関与することを示す。さらに寒冷馴化はノルアドレナリンの場合と同様にグルカゴンのNST作用とBAT熱産生作用を増強するし<sup>8)</sup>、グルカゴン投与は寒冷馴化をシミュレートしてBATを増殖させ、耐寒性を改善し、NSTを促進する<sup>9)</sup>。グルカゴンはBATのUCP1のmRNA<sup>10)</sup>およびUCP1<sup>11)</sup>レベルを上昇させることも示されている。

グルカゴンもノルアドレナリンとともにBATの血流量を増加させてNSTの促進に寄与している<sup>12)</sup>。またグルカゴンの遊離脂肪酸、グルコース上昇作用、さらに熱産生作用は甲状腺摘出、副腎摘出によって消失あるいは減退することから、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンがグルカゴンの作用に許容的に、すなわち増強的に働いていることが分かる<sup>12a)</sup>。

ノルアドレナリンはまたグルカゴンの分泌を刺激することが示されているから、これらの熱産生因子がNSTの促進に相加的あるいは相乗的に働いていることが考えられる<sup>13)</sup>。しかし寒冷暴露がBATのグルカゴン受容体mRNAを減少させ、BATへ分布する交感神経を切除するとこの反応が阻止される<sup>14)</sup>から、ノルアドレナリンがグルカゴン受容体遺伝子発現、あるいはグ

ルカゴン受容体 mRNA の安定性を抑制的に制御して、グルカゴンとノルアドレナリンが BAT 機能の調節に相補的に働いている可能性がある。

#### IV 非ふるえ熱産生の調節要素

これまで述べたように体温調節性熱産生は交感神経系、種々の内分泌因子によって多因子的に調節されているが、さらに熱産生部位において幾つかの局所的調節要素によって制御されていることが示されている。

##### 1) 脱共役タンパク質と熱産生<sup>15, 16, 17)</sup>

NST の発現は単に通常のエネルギー代謝の亢進によるのみではなく、さらに熱産生の要求に応じてミトコンドリアにおける酸化リン酸化の抑制、すなわち呼吸の脱共役による熱産生の著しい亢進による。この現象はミトコンドリア内膜に存在する脱共役タンパク質 1 uncoupling protein 1 (UCP 1) による。UCP 1 が発現することによって、BAT は熱産生を専門に営む生体で唯一の組織となっている。ここで特に UCP 1 とされているのは最近同族体である UCP 2, UCP 3 がクローニングされたことによる。UCP 1 は生理的には BAT にのみ特異的に発現しており、その脱共役機能が明かにされている。他の UCP は BAT にも発現するが UCP 2 は白色脂肪組織をはじめとして広範囲に、UCP 3 は骨格筋にとくに強く発現している。UCP 1 以外の同族体についてはそれらの機能調節については確かなことは明らかにされていない。BAT における熱産生は他の組織におけるものと異なり、代謝の副産物ではなく、その主要機能である。UCP 1 は呼吸鎖による H<sup>+</sup> 産生を短絡して酸化リン酸化を回避させ酸化エネルギーを熱として散逸させる (図 4)。従って UCP 1 はまた熱産生タンパク質 thermogenin と呼ばれる。BAT における UCP 1 による熱産生の増大は生体が寒冷に暴露されたとき、新生期、冬眠からの覚醒時など体温維持にみられるだけでなく、後述するように過食時、ストレス負荷時にも発現して、それぞれ過剰エネルギーの散逸、代謝亢進によるストレス適応に働くことが示されている。UCP 1 の遺伝学的生化学的特性の詳細については他の文献<sup>16, 17)</sup>に譲り、表 1 にその生物学的意義との関係で検討された UCP 1 の発現 (UCP 1 mRNA) と UCP レベルについてのこれまでの結果をまとめて示す<sup>17, 18, 19, 20)</sup>。

寒冷暴露が UCP 1 を増大するが、UCP 1 の寒冷下

表 1 UCP 1 遺伝子発現に影響する状況と因子<sup>17)</sup>

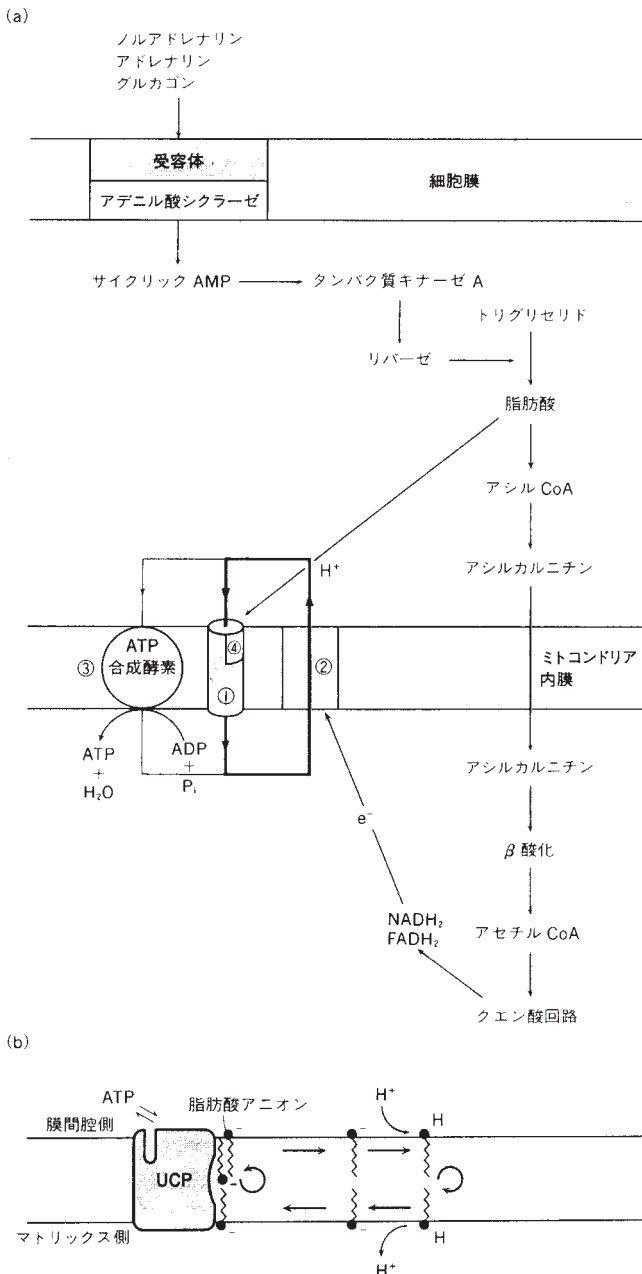
	UCP1	UCP1mRNA
寒冷暴露、寒冷馴化	+	+
拘束ストレス	+ <sup>18)</sup>	+ <sup>19)</sup>
過食	+ <sup>20)</sup>	+ <sup>20)</sup>
高脂肪食	+	+
絶食	-	-
肥満		
遺伝的肥満マウス、ラット	-	-
視床下部 (VMH) 損傷ラット	-	-
糖尿病ラット	-	-
副腎皮質ホルモン	-	-
インスリン	+	+
カテコールアミン	+	+
グルカゴン	+ <sup>11)</sup>	+ <sup>11)</sup>
甲状腺ホルモン	+	+
レプチン	+	+
TNF $\alpha$	+	+

UCP1 : 脱共役タンパク質 1 ; 文献番号)

での適応性熱産生における役割についての直接的証拠は形質転換 UCP 1 欠如マウスで得られた<sup>21)</sup>。UCP 1 欠如マウスは対照マウスに比べて安静時熱産生は差がないが、カテコールアミンの代謝受容体  $\beta_3$  の作動物質による熱産生反応は減少して、寒冷暴露に対して感受性の亢進、すなわち体温維持能の低下がみられる。

##### 2) 組織脂肪酸組成と熱産生

脂肪酸は BAT においてエネルギー基質として利用されると同時に、UCP 1 による H<sup>+</sup> の輸送に働いている (図 4)<sup>15)</sup>。さらに脂肪酸は細胞の膜構造の組成要素であるリン脂質成分として、細胞機能の調節に重要である。すなわち膜リン脂質脂肪酸の不飽和度の増大は膜流動性の促進を介してイオン輸送、物質の透過性、膜酵素活性、機械的抵抗性を改善して細胞活性を高めることが多くの組織細胞において示唆されている。ラット BAT においても寒冷適応や反復性間欠的拘束ストレスによって、その熱産生反応が促進しているときリン脂質脂肪酸の不飽和度の増大がみられる。ノルアドレナリンによる BAT、褐色脂肪細胞の熱産生反応の促進は in vivo では寒冷適応と拘束ストレスでともにみられるが、直接 in vitro の組織レベルでの熱産生反応は拘束ストレスでは in vivo と同様にみられるが、寒冷適応では逆に抑制されている。この in vivo と in vivo の食い違いの原因は明らかにされていないが、寒冷適応では拘束ストレスに比べて交感神経活動、組織増殖がより著しいので、ノルアドレナリンに対する過剰反応、さらにはそれによる組織損傷を防御する適応性の抑制機構が発現したのではないかと推測される。また



この抑制現象はノルアドレナリンやグルカゴンのセカンド・メッセンジャーであるcAMPに対してもみられることから形質膜以降の機序によると考えられる<sup>21a)</sup>。このことに関連して最近BAT膜リン脂質不飽和脂肪酸の全体の量よりむしろある種の脂肪酸が関係している可能性が示唆されている。寒冷適応と拘束ストレスではともにBAT膜リン脂質脂肪酸の不飽和度が高まっているが、それに貢献している不飽和脂肪酸のうちn-3多不飽和脂肪酸・ドコサヘキサンエン酸レベル(DHA)が拘束ストレスでは上昇するが、寒冷適応では逆に低下する<sup>21b)</sup>。n-3多不飽和脂肪酸は種々の重要な生理機能を持つことが知られているが、特にDHAは脳と網膜の生後発達にとって必須であると同時に、DHAは恒温生体の代謝の維持、心筋の代謝活性に関わることが指摘されている。このDHAのみがBATのin vivo熱産生反応と相関して変化することが寒冷適応、拘束ストレス以外の種々の実験条件下で示されている<sup>22)</sup>。例えばBAT熱産生抑制する絶食、暑熱適応はBAT膜リン脂質DHAレベルを低下させる。これらの結果はBAT膜リン脂質のDHAがその熱産生調節要素として働いていることを示唆する。現在のところDHAの作用部位および作用機構については不明であるが、褐色脂肪細胞の熱産生調節部位が形質膜以降にあること、またDHAが特にミトコンドリアに豊富であることなどからDHAがミトコンドリア内膜のUCP1活性の調節に関係しているのではないかと考えられる。さらにDHAの作用発現にはアラキドン酸、リノール酸など他の生物活性多不飽和脂肪酸レベルの同時上昇も必要である可能性がある<sup>23)</sup>。

3) 一酸化窒素 (NO) と熱産生

NOは生体内で産生される情報伝達分子であり、血管拡張や免疫など多くの細胞活動の制御に働いている。NOはNO合成酵素 (NO synthase, NOS) によって産生されるが、NOSにはアイソザイムとして血管内皮に発現する構成型e-NOS, 末梢および中枢神経系の細胞要素に発現する構成型n-あるいはb-NOS, サイトカインや外因性パイロジェンに反応してマクロファージュなどの細胞に発現する誘導型i-NOSがある。いずれにしてもNOはL-アルギニンを基質として産生される拡散の容易なガス体である。従ってNOは従来から知られているアミノ酸、アミン類、ペプチドなどの情報伝達分子とは異なり、必要に応じて産生されるが貯蔵されない、また拡散によって広範囲に作用する、

図4 褐色脂肪組織における非ふるえ熱産生の発現機構<sup>15)</sup>

- (a) 酸化的リン酸化脱共役モデル ①ミトコンドリア内膜の脱共役タンパク質1 (UCP1)。②H<sup>+</sup>輸送呼吸鎖③H<sup>+</sup>(プロトン)の電気化学的勾配の駆動力によって作動するATP合成酵素④UCP1と結合してH<sup>+</sup>輸送を抑制的に調節するプリンヌクレオチド(ATP, GDPなど)。太い線の経路により脱共性に著しい熱産生が発現する。
- (b) UCPによるH<sup>+</sup>泳動機序 ミトコンドリア内膜のUCPによってH<sup>+</sup>を捕捉した脂肪酸アニオンがH<sup>+</sup>をマトリックス側へ運ぶフリッパーフロップ機構によると考えられている。

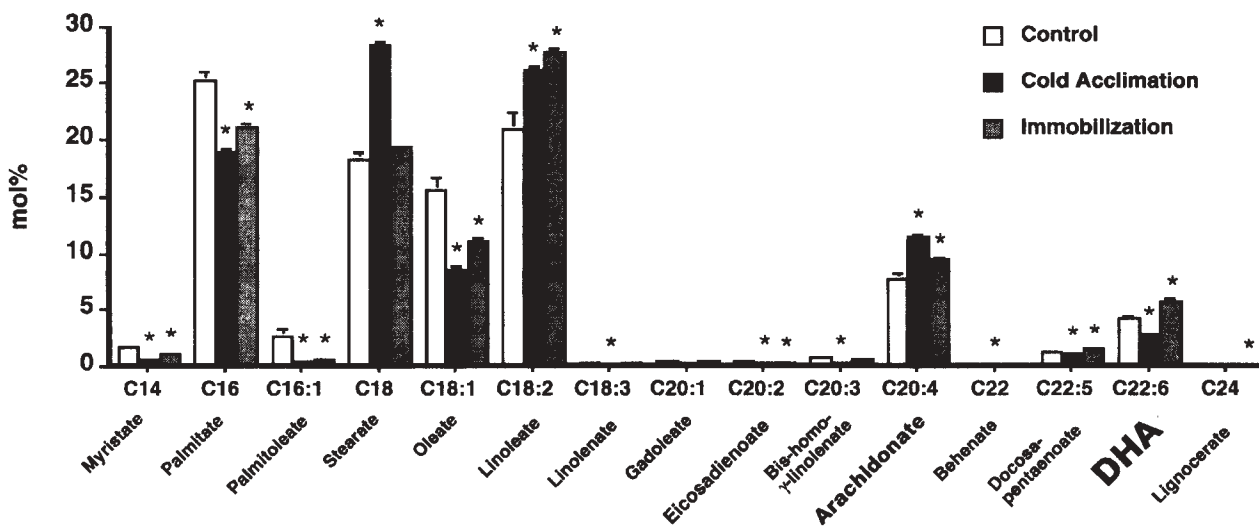


図 4 a 寒冷適応ラットおよび拘束負荷ラット褐色脂肪組織のリン脂質脂肪酸組成  
Control 25°C、Cold acclimation 5°C、4 週間、Immobilization  
1 日 3 時間板上にネットで固定、4 週間；DHA ドコサヘキサンエン酸  
(文献21bのデータから作図)

さらにその主な作用標的は可溶性グアニル酸シクラーゼであり、その結果産生される cGMP がセカンドメッセンジャーとして働く。しかし NOS-NO-cGMP 情報伝達系と別に他の酵素やスーパーオキシドアニオンに作用して生体機能を調節していることも知られている。

BAT 血流量と NO：熱産生組織である BAT の機能亢

進はその豊富な血流量が支えている。寒冷暴露や熱産生調節因子であるノルアドレナリンやグルカゴンによって BAT 熱産生が刺激されているとき、同時にその血流量が著しく増加する。ノルアドレナリン注入<sup>24)</sup>や寒冷暴露<sup>25)</sup>によって BAT の血流量は 1 分以内に 3-5 倍に増加するが、NOS 阻害物質の N<sup>ω</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) を投与するとノルア

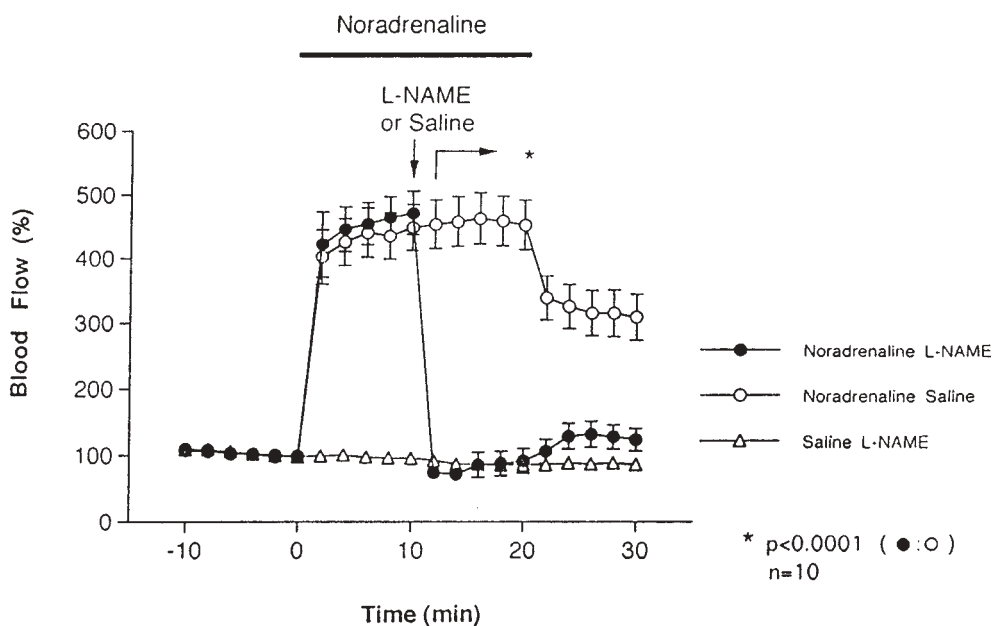


図 5 ノルアドレナリンによるラット肩胛骨間褐色脂肪組織血流量増加に対する一酸化窒素合成酵素阻害剤 L-NAME の効果<sup>24)</sup>  
血流量はレーザー ドップラー流量計で測定した。

ドレナリンによる反応は消失、寒冷暴露による反応は著しく抑制される(図5, 6)。従って寒冷暴露によるBAT血流量の増加がまた主にノルアドレナリンによるものであり、NOがその血情報伝達分子である。またノルアドレナリンによる血流量の増加反応が迅速であ

ることからNO産生はBATに存在する構成型NOSによると考えられる。BATにはb-NOSは存在しないから、ノルアドレナリンがcAMPを介してe-NOS-NO系を活性化していると考えられる。e-NOSは勿論BATの血管系に存在しているが、褐色脂肪細胞にも発現してお

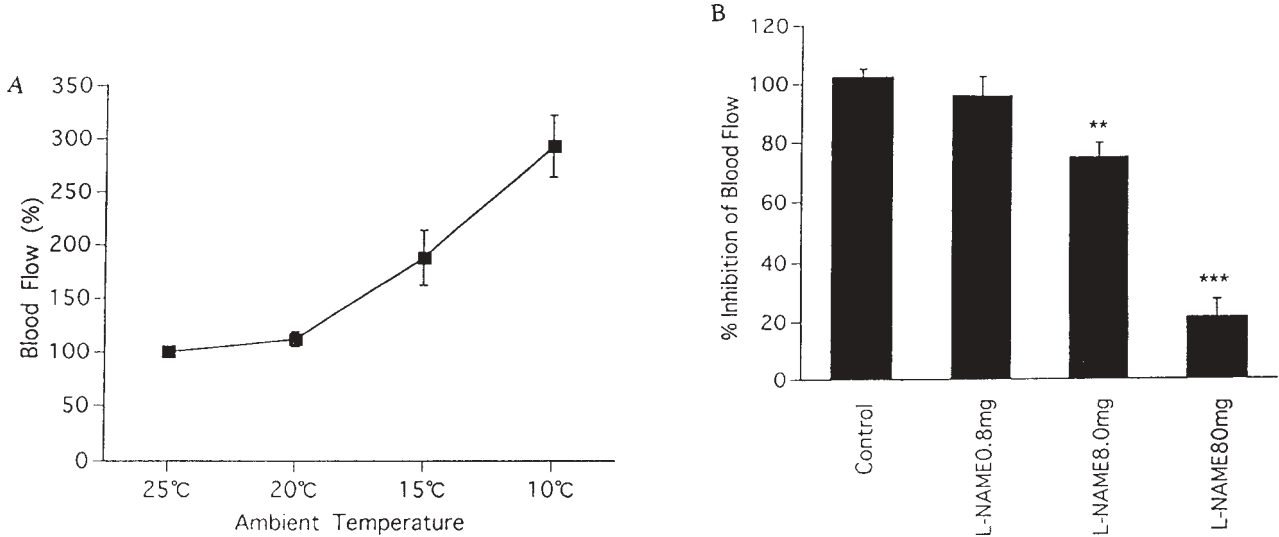


図6 寒冷暴露によるラット肩胛骨間褐色脂肪組織血流量増加(A)に対する一酸化窒素合成酵素阻害剤L-NAMEの効果(B)<sup>25)</sup>

(B)は(A)の10°C(10°C、30分)の時点でL-NAMEを投与したときの結果である。

り、寒冷暴露によりBATのe-NOS mRNAレベルが上昇するから、交感神経系の活性化によって褐色脂肪細胞およびBAT血管内皮細胞のe-NOSによって産生されたNOが血流量を調節していると推測される<sup>25, 26)</sup>。

NOがBAT血流量の生理的調節因子であることはまた視床下部刺激実験からも示される。視床下部腹内側核(VMH)はBAT熱産生および血流量の調節に関わる中枢である。VMHの電気刺激はBATへの交感神経活動を促進して、その血管抵抗を減少して、血流量を増加させる。L-NAMEの静脈投与はこのVMH刺激によるBAT血流量の増加を完全に抑制する<sup>25)</sup>(図7)ことから、VMH刺激を介するBAT交感神経終末から放出されたノルアドレナリンによって産生されたNOがBAT血流量の促進的調節因子であるといえる。

NOとBAT熱産生: NOはBATの血流量を増加させるだけでなく、また熱産生の促進的調節にも関わっている可能性がある。ラットでL-NAMEを慢性投与してNOの産生を阻止すると、急性寒冷暴露により非ふるえ熱産生能の低下をもたらし低体温を生じ、同時にBATの萎縮、寒冷暴露によるBAT増殖の抑制と、in

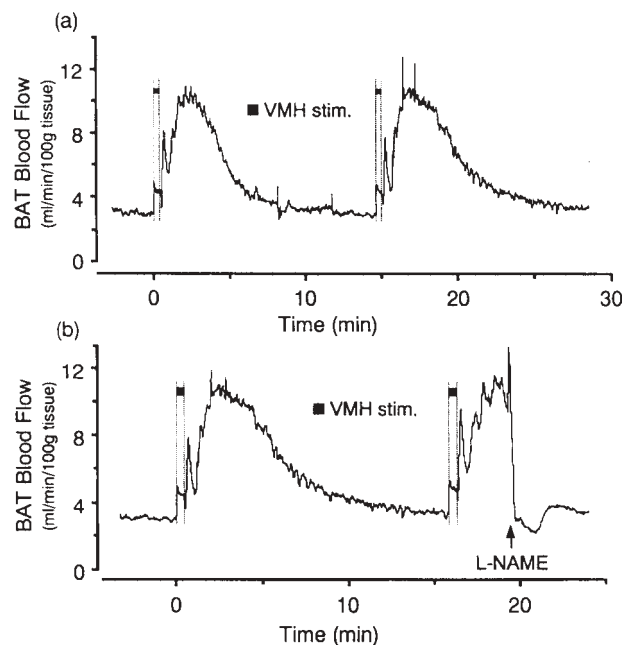


図7 視床下部腹内側核(VMH)電気刺激によるラット肩胛骨間褐色脂肪組織血流量増加(a)に対する一酸化窒素合成酵素阻害剤L-NAMEの効果(b)<sup>22)</sup>



in vitroの熱産生反応の抑制がみられる<sup>27)</sup>。さらにin vitroでノルアドレナリンによってBAT熱産生が刺激されているとき、NOの産生が増加することが示されている(図8)<sup>28)</sup>。これらの知見はNOがBAT熱産生に直接関与することを示唆し、またグアニレートシクラーゼ阻害剤のメチレンブルーの添加がin vitroでノルアドレナリン刺激によるBAT熱産生を抑制するから<sup>27)</sup>、その機構としてNO-cGMP系の関与が考えられる。

### V 交叉適応現象にみられる熱産生

特定の環境因子に対する適応を獲得した生体が、その環境因子のみでなく、これまで遭遇したことのない他の環境因子に対しても適応性を発揮するとき、この現象を交叉適応という。適応能が促進するときは正の交叉適応といい、逆に適応能が低下するときは負の交叉適応という<sup>29)</sup>。体温調節反応にも交叉適応がみられる。すなわち環境温度以外の適応因子(過食、非温熱性ストレス)にたいする適応が体温調節適応反応、特に熱産生促進を介して寒冷に対する適応を発揮させることが示されている。

#### 1) 過食による摂食性熱産生と寒冷適応

生体のエネルギー平衡の調節には食物によるエネルギー摂取のみではなく、エネルギーの熱による放散も重要である。すなわち摂取カロリーが増大すると過剰分は熱として散逸してエネルギー平衡、すなわち体重の恒常性を維持するのに役立つと考えられる。この現象は摂食性熱産生と呼ばれ、食事直後にみられる栄養素の吸収代謝過程に関連する熱産生の特異力学的作用とは区別されるNSTである。NSTを促進する過食は寒冷適応と同様に寒冷下での体温調節機能と耐寒性の改善を示し、この摂食性熱産生の主要部位がBATであることが示されている。摂食性熱産生の現象はラット、マウスなどに好みの食品で構成された、いわゆるカフェテリア食<sup>30)</sup>や、蔗糖添加飲料水<sup>31)</sup>を与えて過食させることによって発現させることができる。このような動物は摂取カロリーの増加にもかかわらず、体重の増加はみられないか、僅かであり、非ふるえ熱産生の促進とBATミトコンドリアのUCP1活性、UCP1の増大<sup>20)</sup>(表1)と、耐寒性の改善を示す。

寒冷適応もまた摂食量を増加させることが知られて

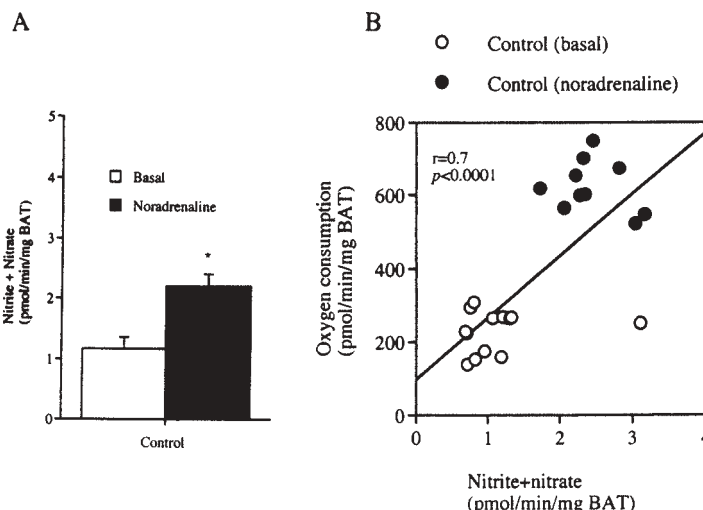


図8 褐色脂肪組織のin vitroにおける一酸化窒素産生と熱産生<sup>28)</sup>

- (a) ノルアドレナリンの褐色脂肪組織in vitro一酸化窒素産生への効果
- (b) 褐色脂肪組織のin vitro熱産生と一酸化窒素産生の相関  
一酸化窒素産生はmedium中のnitrite+nitrate量から推定した。

いるので、寒冷適応による非ふるえ熱産生の増加は摂食性熱産生、あるいは少なくともその一部は摂食性熱産生の増加による可能性がある。しかし寒冷下で温暖下と同量の食事しか与えられなかったラットも寒冷暴露により、自由に摂食させた場合と同様の非ふるえ熱産生の促進と褐色脂肪組織の増殖を示すことから寒冷適応にみられる非ふるえ熱産生の促進は寒冷刺激に特異的であると考えられる<sup>32)</sup>。

#### 2) 非温熱性ストレスと寒冷適応

BATのNST部位としての意義が明らかにされる以前は、BATは種々のストレスに対する異化反応に関係する組織であると報告されていた。このことはまたBATが寒冷以外の非温熱性ストレスによっても活性化されること、そしてストレスと寒冷適応との間に正の交叉適応が発現することを推測させる。事実ラットに一日3時間の拘束ストレスを負荷すると一週目から寒冷下での体温低下が抑制され、NSTが促進し<sup>33)</sup>、BATのin vivoおよびin vitro熱産生反応が促進する<sup>34)</sup>(図9)。またすでにみたように(表1)、BATのUCP1mRNA<sup>19)</sup>とUCP1<sup>18)</sup>のレベルが上昇する。恐らく寒冷刺激とストレスに共通する幾つかの因子によって交叉適応が成立したのと考えられる。ストレスによるNSTの促進は体温上昇による代謝促進をもたらし、

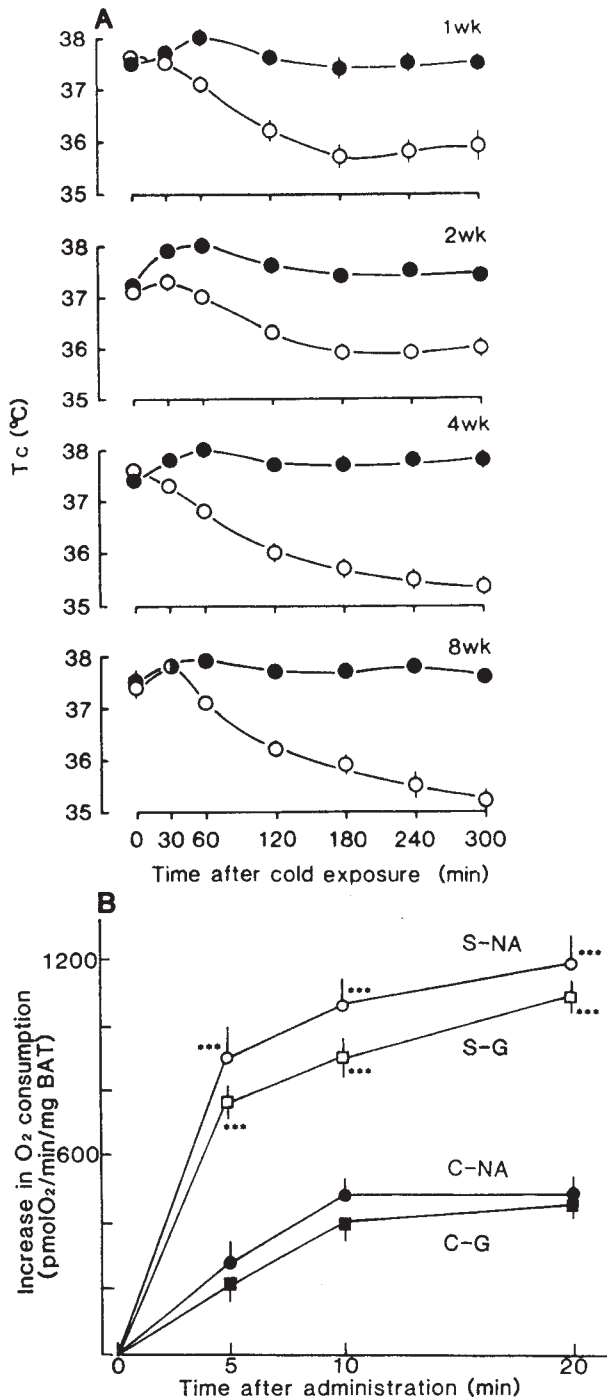


図9 拘束ストレスの耐寒性と褐色脂肪組織 *in vitro* 熱産生への効果

A<sup>33</sup> 拘束負荷ラット(1日3時間板上にネットで拘束、1-4週間の寒冷暴露(-5°C)による結腸温(Tc)の変化。○ 対照群 ● 拘束群

B<sup>34</sup> 褐色脂肪組織 *in vitro* 熱産生へのノルアドレナリン(NA)とグルカゴンの効果。C 対照群 S 拘束群(拘束負荷4週間)

ストレス適応に必要なエネルギーを供給するのに役立つと考えられる。

## おわりに

体温調節性熱産生、特にその促進機構を中心に現在までに明らかにされている知見を展望した。通常環境における体温維持にとって熱産生の促進は生存の必須条件といえる。寒冷適応における効率的な非ふるえ熱産生の促進は生体の適応戦略として注目されるものであり、NSTの主要部位としてのBATの特性を解明することは体温調節のみならず、広く生体のエネルギー適応、例えば肥満の制御、ストレス耐性の改善においても寄与するところが大きいといえる。BATは生体で熱産生を唯一の機能としている組織であり、その著しい熱産生がこの組織に特異的に存在するミトコンドリア内膜のUCP1によることが明らかにされたことにより、NSTの調節機構の解明は飛躍的に発展した。さらにこの分野の個体レベルから組織、細胞、分子レベルまでの統合的な解明が進展することによって生命徴候の基盤である体温の意義の理解が深められることはヒトと自然環境との共生、ヒトの種々の病態の改善を検討する上で極めて重要かつ有益であると考えられる。

## 文 献

- 1) Doi, K., Ohno, T., Kurahashi, M., Kuroshima, A.: Thermoregulatory nonshivering thermogenesis in men, with special reference to lipid metabolism, *Jpn. J. Physiol.*, 29, 359-372, 1979.
- 2) Astrup, A.: Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation, *Acta Endoc.*, 112(Suppl.278), 1986.
- 3) Kuroshima, A., Yahata, T., Habara, Y., Ohno, T.: Hormonal regulation of brown adipose tissue - with special reference to the participation of endocrine pancreas, *J. Therm. Biol.*, 9, 81-85, 1984.
- 4) Doi, K., Kuroshima, A.: Economy of hormonal requirement for metabolic temperature acclimation, *ibid.*, 9: 87-91, 1984.
- 5) Kuroshima, A., Doi, K.: Is glucagon involved in cold acclimatization? *Experientia*, 32, 473-474, 1976.
- 6) Kuroshima, A., Yahata, T., Ohno, T.: Changes in plasma glucagon levels to stressful environmental temperatures, *Jpn. J. Physiol.*, 31, 43-52, 1981.
- 7) Kuroshima, A., Yahata, T., Ohno, T.: Changes in plasma glucagon levels to stressful environmental tempera-

- tures, *ibid.*, 31,43-52,1981.
- 8) Doi,K., Kuroshima,A. : Modified metabolic responsiveness to glucagon in cold-acclimated and heat-acclimated rats, *Life Sci.*, 30,785-791, 1982.
  - 9) Yahata,T.,Ohno,T., Kuroshima,A. : Improved cold tolerance in glucagon-treated rats, *ibid.*,28, 2603-2610, 1981.
  - 10) Billington,C.J., Briggs,J.E., Links,J.G., Levine,A.S. : Glucagon in physiological concentrations stimulates brown fat thermogenesis in vivo, *Am.J.Physiol.*, 261, R501-R507, 1991.
  - 11) Billington, C.J., Ricquier,D., Bouillaud,F., Levine,A.S. : Glucagon stimulation of uncoupling protein mRNA in rat brown fat, *FASEB Lett.*, 3(3) PT1, A345, 1989.
  - 12) Yahata,T.,Habara,Y., Kuroshima,A. : Effects of glucagon and noradrenaline on the blood flow through brown adipose tissue in temperature-acclimated rats, *Jpn.J.Physiol.*, 33,367-376, 1983.
  - 12a) Kuroshima,A., Doi,K., Ohno,T. : Effects of adrenalectomy and thyroidectomy on in vivo action of glucagon in brown adipose tissue, *日本生理学雑誌*, 39, 405-408, 1977.
  - 13) Kuroshima,A., Habara,Y.,Ohno,T. : Noradrenaline-induced secretions of pancreatic hormones in cold- and heat-acclimated rats, *ibid.*, 33,827-836, 1983.
  - 14) Morales,A., Lachuer,J., Geloan,A., Georges,B., Duchamp,C., Barre,H. : Sympathetic control of glucagon receptor mRNA levels in brown adipose tissue of cold-exposed rats, *Mol.Cell Biochem.*, 208,139-142, 2000.
  - 15) Billington,C.J., Briggs,J.E., Links,J.G., Levine,A.S. : Glucagon in physiological concentrations stimulates brown fat thermogenesis in vivo, *Am.J.Physiol.*, 261, R501-R507, 1991.
  - 16) Billington, C.J., Ricquier,D., Bouillaud,F., Levine,A.S. : Glucagon stimulation of uncoupling protein mRNA in rat brown fat, *FASEB Lett.*, 3(3) PT1, A345, 1989.
  - 17) 黒島晨汎 : 体温の調節, 岩波講座 現代医学の基礎 4 巻 生体の調節システム (荻原俊男・垂井清一郎編), 33-60頁, 岩波書店、東京、1999.
  - 18) Klingenberg,M. : Uncoupling protein-a useful energy dissipator, *J.Bioenerg. Biomembr.*, 31,419-430.
  - 19) Ricquier,D., Bouillaud,F. : The uncoupling protein homologues : UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP, *Biochem.J.*, 345, 161-179.
  - 20) 高 弼虎, 内海 計, 黒島晨汎 : 拘束ストレスによる褐色脂肪組織熱産生機能の調節, *日本生理学雑誌*, 63,41, 2001.
  - 21) Gao,B., Kikuchi-Utsumi,K., Kuroshima,A. : Effects of immobilization stress on the function of uncoupling protein 1, *Jpn.J.Physiol.*, 50(Suppl.),S219, 2000.
  - 22) Trayhurn,P. : Brown adipose tissue and nutritional energetics - Where are we now?, *Proc.Nutr.Soc.*, 48, 165-175, 1898.
  - 23) Enerback,S., Jacobsson,A.,Simpson,E.M., Guerra,C., Yamashita,H., Harper,M.-E., Kozak,L.P. : Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese, *Nature*,387,90-94,1997.
  - 23a) Kikuchi,K., Okano,S., Kuroshima,A. : Effects of chronic administration of noradrenaline and glucagon on in vitro brown adipose tissue thermogenesis, *Jpn.J.Physiol.*, 42, 165-179, 1992.
  - 23b) Ohno,T., Ohinata,H., Ogawa,K., Kuroshima,A. : Fatty acid profiles of phospholipids in brown adipose tissue from rats during cold acclimation and repetitive intermittent immobilization : with special reference to docosahexaenoic acid, *ibid.*,46, 265-270, 1996.
  - 24) Kuorshima,A., Ohinata,H., Kikuchi-Utsumi,K., Saha,S.K., Gao,B., Hashimoto,M., Ohno,T. : Brown adipose tissue and nonshivering thermogenesis in stressful states, In " *Thermotherapy for neoplasia, inflammation, and pain*, Kosaka,M.,",Sugawata,T., Schmidt,K.L., Simon,E.(eds), Springer-Verlag Tokyo, pp.118-126, 2001.
  - 25) 大日向浩, 大野都美恵, Saha,S.K., 黒島晨汎 : 熱産生器官-褐色脂肪組織脂肪酸組成の適応変化, *臨床体温*, 16,22-29, 1998.
  - 26) Nagashima,T., Ohinata,H., Kuroshima,A. : Involvement of nitric oxide in noradrenaline-induced increase in blood flow through brown adipose tissue, *Life Sci.*, 54,17-25,1994.
  - 27) Kuroshima,A., Nagashima,T., Ohinata,H. : Involvement of nitric oxide in the regulation of brown adipose tissue: a thermogenic organ during cold acclimation, *Adaptation Biology and Medicine Vol. Subcellular Basis*, Sharma,B,K, Takeda, N., Gungaly,N.K., Singal, P.K. (eds), Narosa Pub. House, London, pp.219-230, 1997.
  - 28) Kikuchi-Utsumi,K., Gao.B., Ohinata, H., Hashimoto, M., Yamamoto, N., Kuroshima,A. Enhanced gene : expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in brown adipose tissue during cold exposure, *Am.J.Physiol.*, 282, R623-R626, 2002.
  - 29) Saha,S.H., Ohinata,H., Kuroshima,A. : Effects of acute and chronic inhibition of nitric oxide synthase on brown adipose tissue thermogenesis, *JPn.J.Physiol.*, 46, 375-382, 1996.
  - 30) Saha,S.K., Kuroshima,A. : Nitric oxide and thermogenic function of brown adipose tissue in rats, *Jpn.J.Physiol.*, 50,337-342, 2000.
  - 31) 黒島晨汎 : 環境生理学 第2版, 理工学社、東京、1993.
  - 32) Rothwell,N.J., Stock,M.J. : A role of brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis, *Nature*, 281, 31-35, 1979.
  - 33) 大野都美恵, 黒島晨汎 : 蔗糖添加過食による非ふるえ

- 熱産生促進に関する研究、日本生気象学雑誌、20, 55-60, 1983.
- 34) Kuroshima,A., Yahata,T. : Effect of food restriction on cold adaptability of rats, *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 63, 68-71, 1985.
- 35) Kuroshima,A., Habara,Y., Uehara,A., Murazumi,K., Yahata,T., Ohno,T. : Cross adaptaion between stress and cold in rats, *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.*, 402, 402-408, 1984.
- 36) Nozu,T., Okano,S., Kikuchi,K., Yahata,Y., Kuroshima,A. : Effect of immobilization stress on in vitro and in vivo thermogenesis of brown adipose tissue, *Jpn.J.Physiol.*, 42,299-308, 1992.

---

## Mechanisms of Thermoregulatory Adaptive Thermogenesis, Nonshivering Thermogenesis

KUROSHIMA Akihiro\*

---

### Summary

Mechanisms of thermoregulatory adaptive thermogenesis, nonshivering thermogenesis, especially in cold acclimation were reviewed mainly by the findings in the thermogenic organ, brown adipose tissue. Nonshivering thermogenesis is regulated by neurohormonal factors such as catecholamines and pancreatic hormone, glucagon. Furthermore, the elements such as uncoupling protein, membrane polyunsaturated fatty acids such as docosahexaenoic acid, nitric oxide are associated with thermogenic function of brown adipose tissue. Moreover, overfeeding and loading of immobilization as nonthermal stress exhibit cross adaptation to cold through developing an enhanced nonshivering thermogenesis in brown adipose tissue.

**key words**

nonshivering thermogenesis, brown adipose tissue, glucagon, docosahexaenoic acid, nitric oxide

---

\* Professor Emeritus (Physiology), Asahikawa Medical College