

44000 584

ストレス環境による温度適応能の
修飾とその代謝・内分泌性機序

(研究課題番号: 59480111)

昭和60年度科学研究補助金(一般研究B)

研究成果報告書

昭和61年3月

研究代表者 黒島 晨汎

(旭川医科大学 生理学第一講座)

は し が き

代謝性寒冷馴化の特性である非ふるえ熱産生の促進は寒冷によってだけでなく、また過食による摂食性熱産生として発現することが明らかにされている。一方ストレスが寒冷暴露と類似の神経・内分泌反応を引き起こすことが知られているので、過食と同様にストレスが寒冷との間に非ふるえ熱産生の促進という現象に関して交叉適応を発現させる可能性が考えられる。本研究ではこの点を確認するために計画されたものであり、その結果この推測が正しいことが幾つかの側面を示された。非ふるえ熱産生の調節機序を解明するうえでこの研究成果をさらに発展させることが役立つだろうと期待される。

昭和61年3月

研究代表者 黒島辰汎

研究組織

研究代表者 : 黒島晨汎 (旭川医科大学 教授)
研究協力者 : 八幡剛浩 (旭川医科大学 助手)
葉原芳昭 (旭川医科大学 助手)

研究経費

昭和59年度	6,500	千円
昭和60年度	500	千円
<hr/>		
計	7,000	千円

研究発表

1. 学会誌等

- 1) Kuroshima, A., Habara, Y., Uehara, A., Murazumi, K., Yahata, T. and Ohno, T.: Cross adaptation between stress and cold in rats. *Pflug. Arch.*, 402(12):402-408, 1984.
- 2) Kuroshima, A. and Yahata, T.: Changes in the colonic temperature and metabolism during immobilization stress in repetitively immobilized or cold-acclimatized rats. *Jpn. J. Physiol.*, 35(4):591-597, 1985.
- 3) Kuroshima, A., Yahata, T. and Murazumi, K.: Thermal and metabolic responses of repetitively immobilized rats to acute heat exposure. *Hokkaido J. Med. Sci.* in print.

2. 口頭発表

- 1) Kuroshima, A., Habara, Y., Uehara, A., Murazumi, K., Yahata, T. and Ohno, T.: Improved cold tolerance in the stressed rats-with special reference to participation of brown fat. Abstracts of 10th International Congress of Biometeorology, p.235, 1984.
- 2) idem.: Cross-adaptive effect of chronic stress on cold and its mechanism. *J. Physiol. Soc. Japan*, 46:568, 1984.
- 3) 八幡剛浩, 黒島晨汎: 反復固定ストレスによる体温の変化。日本生理誌、46(11): 659-660、1984。
- 4) Yahata, T. and Kuroshima, A.: Changes in the body temperature and oxygen consumption(V_{O_2}) during repetitive immobilization stress. *J. Physiol. Soc. Jap.*, 47(8,9):606, 1985.
- 5) Murazumi, K., Yahata, T. and Kuroshima, A.: Heat tolerance of repetitively stressed rats. *ibid.*:609, 1985.

- 6) Kuroshima, A., Habara, Y., Uehara, A., Murazumi, K., Yahata, T. and Ohno, T.: Improved cold tolerance in the rats under repeated immobilization. *Inter.J.Biometeorol.*, 29(4):368-369, 1985.
- 7) 八幡剛浩、黒島辰汎：反復固定ストレスによるラット副腎皮質ホルモン分泌動態。第56回北海道医学大会プログラム・抄録集，p. 218、1985。
- 8) 八幡剛浩，村住和彦，黒島辰汎：副腎皮質ホルモン分泌反応性の反復固定ストレスによる修飾。 *日本生気象学誌*、22(Suppl.):35, 1985。

研究 成 果

1. 緒言

ヒトを含めた哺乳動物、特に熱産生能力の高いラット、マウスのような小型の動物は、寒冷に暴露されると、ふるえによらない熱産生、非ふるえ熱産生(NST)の促進によって熱産生を増大して寒冷に適応することが出来る(Jansky,1973)。NSTは主として交感神経系のカテコールアミンによって調節、発現することが明らかにされているが、また甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモン、睨ホルモンなども多因子的に関係していることが示唆されている(Jansky,1978;Kuroshima et al.,1978)。一方種々の^スストレスによって惹起される神経・内分泌性反応も寒冷馴化による反応と共通していることが注目される(Felig et al., 1981)。

さらにNSTの代表的で主要な部位である褐色脂肪組織(BAT)の機能が確認されるまで、この組織はストレスに対する異化反応に関係するものと考えられていた(Selye & Timiras,1949;Lemomnde & Timiras,1951)。

これらの知見はストレス刺激が寒冷と同様に寒冷馴化の状態を、恐らくNSTを促進することによって発現させる、すなはちストレスと寒冷との間に交叉適応の存在することを推測させるものである。本研究の目的はこの可能性を確かめると共に、もしもストレスと寒冷との間に交叉適応があるとすれば、その発現のメカニズムを明らかにしようとして計画されたものである。

2. 実験方法

実験動物はWistar系のオスラットを用いた。^ス拘束ストレスは動物の前肢、後肢をそれぞれテープで固定してから、板上に柔らかい金網で横位で固定するという方法で一日3時間負荷した。実験は最後のストレス負荷から24時間後に行った。

3. 実験 A (内容の詳細は添付論文 1を参照)

(1) 反復してストレスを1-8週間負荷すると、すでに1週間後から-5℃の寒冷暴露による結腸温の変化が、対照群では5時間で1.1-2.3℃低下したが、0-0.4℃

で低下が認められず寒冷馴化に匹敵する耐寒性の改善が見られた。それ以降の実験ではストレス負荷4週間の動物を使用した。

(2) このようなストレス負荷動物では寒冷馴化と同様に体重増加の抑制、BAT 重量の増大、白色脂肪組織重量の減少、副腎重量の増大が認められたが、寒冷馴化と異なり摂食量は多くなっていなかった。

(3) ストレス負荷群ではBAT のミトコンドリアのクリステの発達がより顕著であった。しかしサイズは小さくその分裂、増殖の盛んなことが窺われた。

(4) ノルアドレナリン (NA) による熱産生から推定されたNST はストレス負荷群で寒冷馴化群と同様に増強していた。

(5) ストレス負荷群では血漿インシュリン濃度の低下、インシュリン/グルカゴンモル比の低下が認められ、膵ホルモン分泌が異化、すなはちエネルギー供給の方向へ向けられていることが示された。

(6) ストレス負荷群では甲状腺ホルモンのサイロキシン濃度の低下が見られたが、活性甲状腺ホルモンと考えられるトリヨードサイロニン濃度は対照群と差がなかった。

(7) 肩甲骨間BAT を除去したストレス負荷群は、頸部BAT の肥大が認められたが、NST の促進が抑制されて耐寒性の改善が認められなくなった。この結果はBAT 、特に肩甲骨間BAT がここで見られたストレスと寒冷の交叉適応にとって重要であることを示していると考えられる。

4. 実験 B (内容の詳細は添付論文 2を参照)

(1) この実験で採用されたストレス負荷そのものが寒冷暴露と同様の神経・内分泌反応を惹起することを確認するためにストレス負荷時の変化を検討した。

(2) ストレス負荷は酸素消費量の増大と共に結腸温の上昇をもたらし、熱産生の増大することが確かめられた。酸素消費量の程度は1-4週まで同じであったが、結腸温上昇度は一週目は促進を見せ、2-4週には抑制された。恐らく熱放散の促進も同時に発現したためではないかと考えられる。

(3) 寒冷馴化ラットでは同じストレス負荷がより高い結腸温上昇をもたらした。しか

し酸素消費量には対照群との間に差がなかった。

(4) 以上の結果は拘束ストレス負荷が熱産生と熱放散の機序を介して体温の変化を起こしていることを示している。

5. 実験 C

(1) ストレス負荷ラットの暑熱に対する反応を検討した。暑熱暴露は38℃で60分行った。酸素消費量の上昇が見られたが、対照群との間に差は認められなかった(Fig.1)

。

(2) 一方、結腸温の上昇度はストレス負荷群で小さかった (Fig.2)。

(3) この結果はストレス負荷が暑熱にたいしても交叉適応を発現することを示唆するものである。おそらくストレス負荷が熱放散のメカニズムを促進することによるものではないかと考えられる。

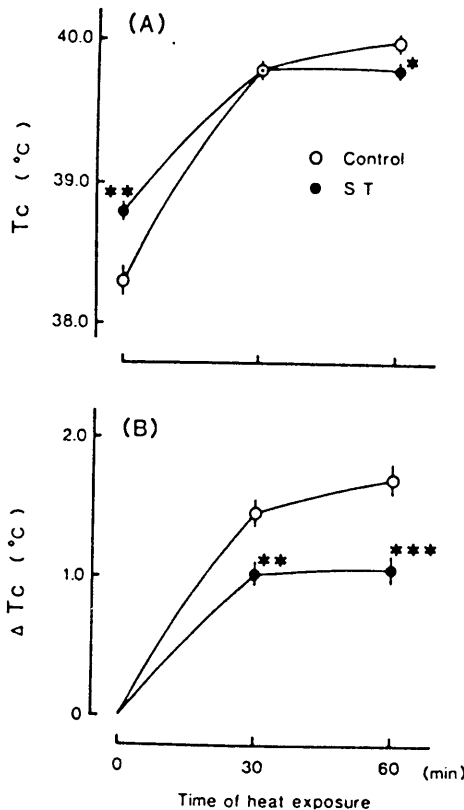


Fig.1 暑熱暴露によるストレス負荷ラット (ST)の体温の変化

(A) 結腸温(Tc) (B) Tcの変化

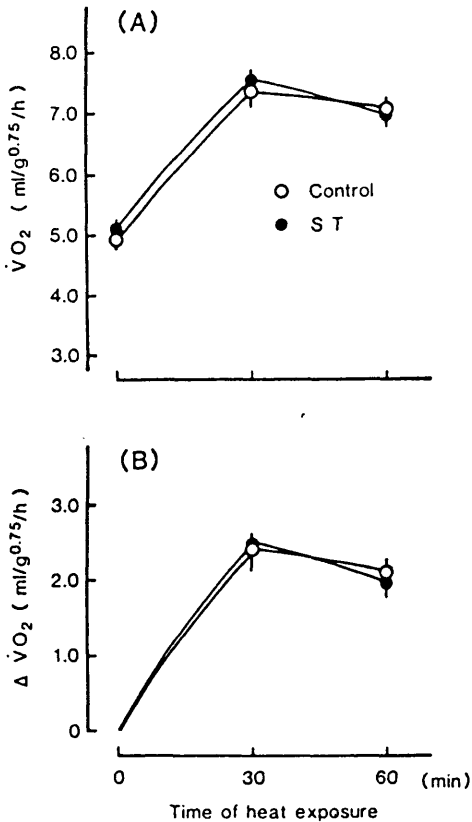
各点は8-10の平均±標準誤差

対照群との差: * <0.05, ** <0.01

*** <0.001

Fig.2 暑熱暴露によるストレス負荷ラットの
の酸素消費量(V_{O_2}) の変化

凡例はFig.1 に同じ



6. 実験 D

(1) ストレスによって分泌される副腎皮質ホルモン（糖代謝グルココルチコイド）は寒冷馴化におけるNSTの亢進においてカテコールアミンやグルカゴンのぶなエネルギー供給ホルモンの作用に対して許容的に働くことが明らかにされている (Deavers & Musacchia, 1979)。従ってNSTの亢進している寒冷馴化動物やストレス負荷動物で副腎皮質ホルモンの分泌反応が変化していることが考えられる。そこで寒冷馴化および反復ストレス負荷動物で急性の寒冷暴露あるいは拘束ストレス負荷時の副腎皮質ホルモン分泌反応を検討した。

(2) 寒冷馴化（5℃、4週）(CA)、反復性拘束ストレス負荷（1週、4週）(ST)ラットで実験を行った。血漿コルチコステロン (CS)、デオキシコルチコステロン(DOCS)は血漿からメチレンクロライドで抽出、濾過、乾固後、メタノールで溶解して、液体クロマト

ラフ（移動相：メタノール、クロロフォルム、メトキシエタノール、水、フォスフェイト）で分析した。

(3) 1週STの安静時（最後のストレスから24時間後、Resting）の血漿CS濃度は対照に比較して高かった。しかしDOCsは差がなかった。この結果はSTで副腎皮質ホルモンの分泌の亢進していることを示している。急性の拘束ストレス（30分）（Stress）あるいは寒冷暴露（ -5°C ）（Cold exposure）は血漿CS、DOCs濃度を共に上昇させたが、その程度にはSTと対照群との間に差のないことが差の95%信頼限界によって示された（Fig.3）。

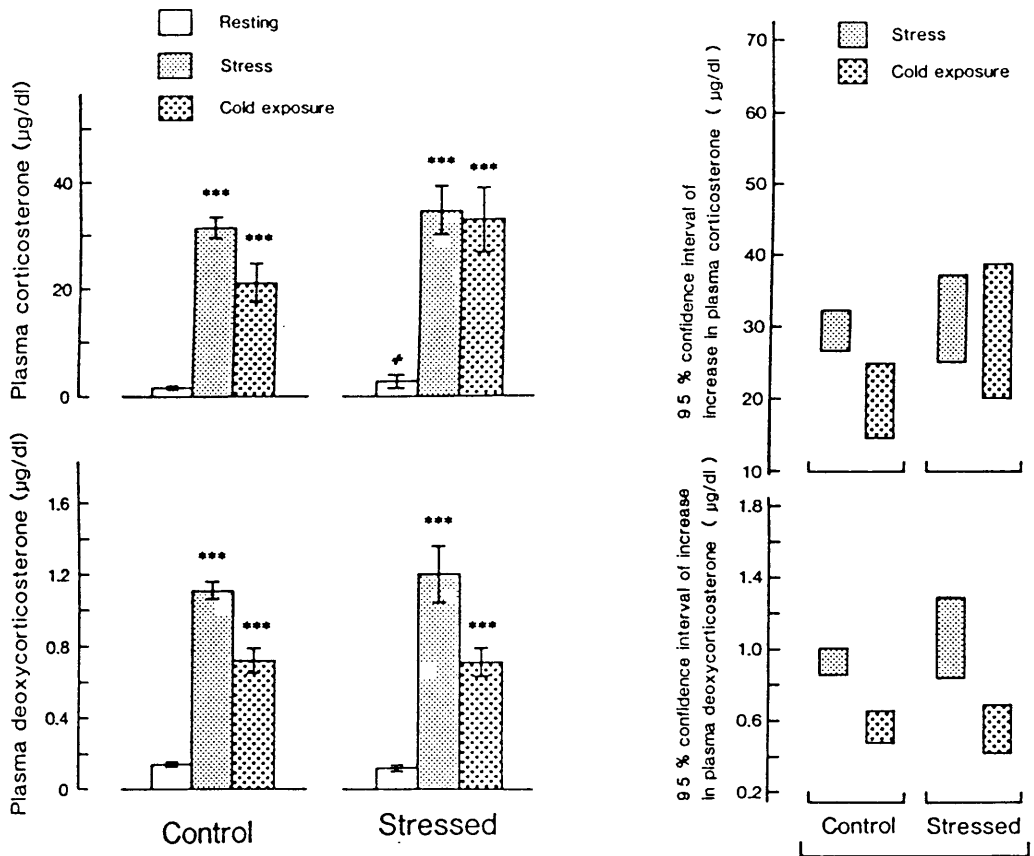


Fig.3 反復性ストレス負荷ラット（1週）の副腎皮質ホルモン分泌反応性

凡例は本文参照

(4) 4週のSTではFig.4に見られるように安静時のCSが高く、さらに急性のストレスあるいは寒冷暴露によるその上昇の程度は、対照に比較してSTで大きかった。DOCsは安静時に差は見られなかった。その上昇の程度は急性寒冷暴露では差はなかったが、急性のストレスに対する反応はSTで大きかった。またCSの上昇度は寒冷暴露よりストレスで大であった。DOCsの上昇度は対照群では差がなかったが、STではストレスによるものが大であった。

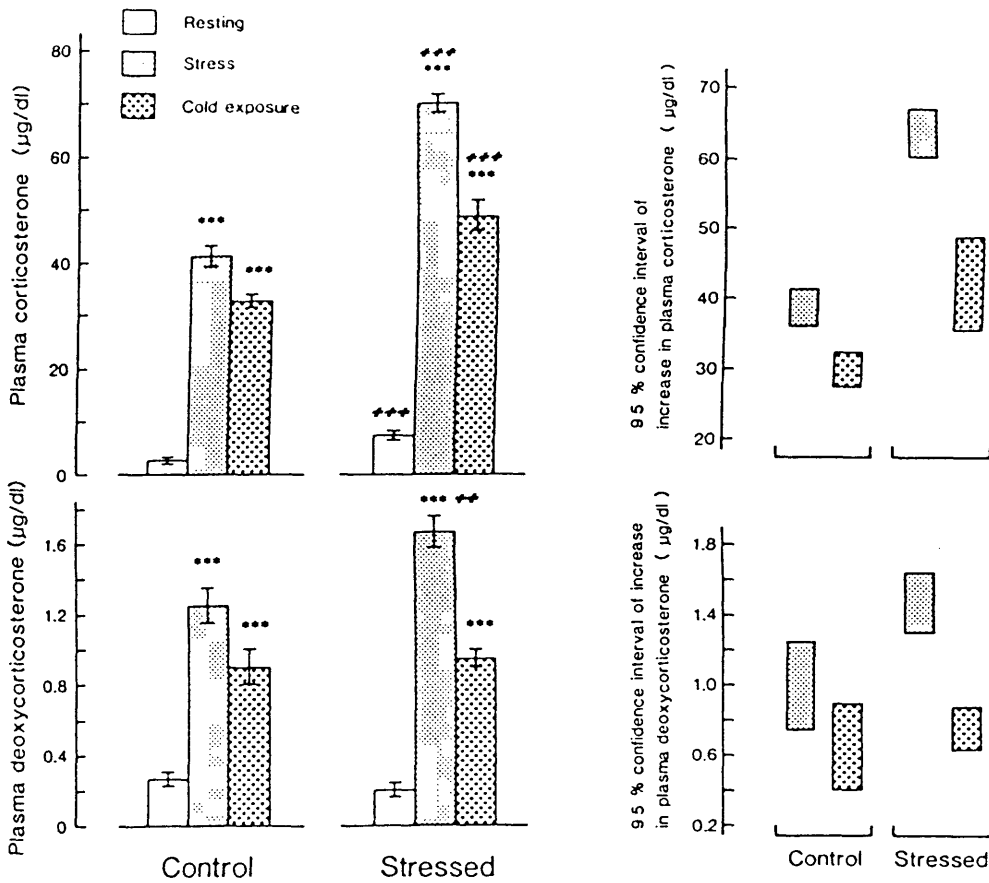


Fig.4 反復性ストレス負荷ラット（4週）の副腎皮質ホルモン分泌反応性
凡例は本文参照

(5) 寒冷馴化（5℃）ラットの寒冷暴露、ストレスによるCS、DOCsの上昇には対照群

との間に差が見られなかった。

(6) 以上の結果は反復性のストレスがNST の亢進を発現する時に、副腎皮質ホルモンの分泌を増強してその許容作用を介してNST の亢進に関与していることを示唆している。副腎皮質ホルモン分泌増強の機序は明らかでないが、CRH-ACTH- 副腎皮質系の感受性の変化が考えられ今後の検討課題である。

7. 結論

寒冷適応の代謝性機序である非ふるえ熱産生の促進がまたストレス負荷によっても惹起されること、すなわち寒冷とストレスの間には正の交叉適応の成立することが明らかにされた。そしてストレス負荷による非ふるえ熱産生も寒冷馴化によるものと同様に交感神経のノルアドレナリンによる褐色脂肪組織の活性化によって調節されていることが示された。またストレス負荷は耐暑熱性も改善することが示唆され、その機序についてはさらに検討が必要と考えられる。

ストレス負荷による非ふるえ熱産生には副腎皮質ホルモンによる他の熱産生ホルモンに対する許容作用が関係していることが示唆された。

ストレス負荷による非ふるえ熱産生促進の機序の検討は寒冷適応のメカニズムの解明にとっても重要であり、今後その意義および調節機構について究明を続けることが必要である。