

## 体温調節反応とそれに作用する食物について

治京 玉記

中村学園大学 薬膳科学研究所 生体応答部門

(2014年8月6日 受理)

キーワード

体温調節反応、熱産生、マカ (*Lepidium meyenii* WALP)

### 要 旨

ヒトをはじめ恒温動物では、外環境の温度が変化しても、生体の体温調節反応によりその核心温度は一定の範囲内に保持されるように働いている。また近年、生理機能を調節する薬用植物が注目されている。本稿では、体温上昇反応とそれに作用する幾つかの植物について報告する。

### 緒 論

恒温動物をとりまく地球環境のうち外気温度の条件が最も基本的な環境因子である。恒温動物では、生体恒常性の維持の1つとして生体内外の温度変化に応じて体温を一定に調節されており、約43℃以上と約15℃以下は体温感覚に加えて痛みをもたらすと考えられている。特に自然の気象条件がもたらす寒冷環境では、生体恒常性を維持することが難しく寒冷障害として、凍死、凍傷さらに寒冷ストレスにより引き起こされる腰痛、神経痛、高血圧、気管支炎、喘息など局所性・全身性健康障害が報告されている<sup>1-5</sup>。

体温を上昇させる食物として、ニンニク、ごぼう、カボチャ、春菊、クルミ、人参、蓮根、ネギ、山芋、ニラ、プルーン、羊肉、鶏肉、牡蠣、海鼠、鰻、胡麻、山椒、芥子、ロイヤルゼリーなどが知られているが<sup>6,7</sup>、科学的な根拠となるデータは殆ど得られていない。しかし、麻黄 (*Ephedra*)、生姜 (*Zingiber officinale*)、唐辛子 (*Capsicum*)、およびブシ末 (*Aconitum*) など一部の植物については、一過性での体温上昇効果が報告されている。また、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散、温経湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯など漢方薬も体温を上昇させることが知られているが、詳細なメカニズムは明らかにされていない。

ところで、世界には寒冷環境に適応している民族が幾つか存在している。高緯度地帯であるスカンジナビア半島からシベリアをへてグリーンランドに至るまでの極北地域には、カナダのイヌイット、北欧のサーミ、極東ロシアのネネツ、ハンティらの先住諸民族が分布している。極北地域の食物の特徴としては、トナカイ、アザラシ、ホッキョクイワナなどの動物資源に依存しておりタンパク質と脂肪の割合が非常に高く、レバーペーストなどの内臓料理やアザラシ脂液ミソガクなどの脂肪を大量に消費するため摂取カロリーが高く、森林限界以北であるため植物性の食物が相対的に少ないことがあげられる。これは、北方先住民が住む自然環境を反映しており、彼らが高タンパク質、高カロリーの食事を摂取することにより寒冷環境へ適応している<sup>8</sup>。さらに、極北地域以外で寒冷環境に適応している民族として、南米ペルーアンデス地方やヒマラヤの Tibetan plateau の高地に住む先住民インディオが知られている。南米ペルーアンデス地方で寒冷対策として用いた食物が、アブラナ科の多年生植物マカ *Lepidium meyenii* WALP である。マカは、標高4,000m以上の高原、日中の寒暖の差が厳しく、常時低気圧の環境で育つ植物であり、他の植物では生息できない環境下で栽培がなされている。過酷な環境ストレスに適応したマカの塊根は、伝統的に滋養強壮、活力増強、栄養補給などとして用いられてきた植物である。その1つに、マカは、農夫の早朝時の寒さ対策としても用いられてきたとの報告がある<sup>9-11</sup>。これはマカが、寒冷対策として用いられている食物と考えられ、ヒトの生体恒常性の維持を高める手段として体温の上昇を促す作用があると考えられる。

本稿では、体温調節反応の一般的所見からそれに作用する植物として麻黄、生姜、唐辛子、ブシ末およびマカの体温上昇作用について概説する。

## 体温とは<sup>12,13</sup>

生物の特性として、新陳代謝を営む作用と環境との間に動的な平衡を保つ作用がある。生命現象は、一種の化学反応とみなす事ができ、環境温が変化すると、体温をはじめとする生体機能は大なり小なり影響を受けるが、その場合の生体の反応様式には従合型適応動物と調節型適応動物の2つのタイプに分けることができる。前者は、体温が外界条件に同調して変化する爬虫類、両生類などの変温動物であり、後者は環境条件が変化しても、それが一定の範囲内であれば体温があまり変化しないように生理的に調節されるという恒常性の保持能力をもつ鳥類や哺乳類のような恒温動物である。この能力が最も発達しているのが人類である。

体温は、体内における化学反応、すなわち生命現象が進行する場の温度であり、新陳代謝の経路ならびに速度を決定する重要な因子である。したがって体温を生命維持が可能な範囲に持ち込む事が重要であり、さらに、これを可及的に狭い範囲で一定に保つことにより、種々の身体機能の恒常性を維持することが生体にとっては望ましく、ゆえにより体温調節機能が要求されている。

体温が調節されているといっても、全身が常に一定温度になっているわけではなく、部位によって大きな差異がある。寒冷環境ならびに暑熱環境下における体温分布を比較すると、身体は高温な中核部をそれよりも低温の末梢組織からなる外殻層で取り囲んだ二重構造であると模型的に考えることができる。これは、解剖学的な区分はなく、生理的・機能的な概念に基づくものである。

したがって、一概に体温といっても、どの部位の体温で代表されるべきかが問題となるが、少なくとも、1) 体内諸臓器の機能や代謝に直接関係するような意味のある部位の温度であり、2) 全身の温度の推移を示す部位、3) 個々の外的あるいは内的条件で無意味な変動をせず、4) 外部から比較的容易に測定できる部位ではない。これらの条件を満たす部位としては、直腸内あるいは腔内でも入口から8cm以上の深さの所になる。これに変わる部位として口腔や腋窩がよく用いられている。また、研究上の目的で脳温の指標として鼓膜温<sup>14</sup>、体温調節反応の時間的経過の指標として食道温<sup>15</sup>、また心臓カテーテル法により心房内の血液温が測定されることもある。

また、中核温 (core temperature) の部分でもかなりの部位差が存在している。心、肝、腎などの臓器は、安静時の骨格筋よりも高い代謝活動をおこなっており、熱産生は多く、しかもそれぞれ厚い体幹壁、脂肪囊、頭蓋骨が熱遮断の役割を果たしているため、高温になる条件がそろっている。しかし、臓器の温度には輸入動脈血温

および血流量も関係するため、直腸温よりも高温とは限らない。これに対して肺は呼気の加温ならびに加湿をおこなっているため低温である。したがって、大動脈血の温度も直腸温より低い。血流量が比較的一定している脳内でも、部位的ならびに時間的にかなりの温度差が生じていることが知られている。このうちの一部は体温調節機構への入力刺激として重要な役割を果たしている。

なお、検温に用いられる部位の体温の相互関係<sup>16</sup>をみると、その平均値は直腸温が最も高く、腔温、口腔温、腋窩温の順になる。またその標準偏差は直腸温と腔温とでは殆ど差はなく0.20~0.25、口腔温では0.25~0.30、腋窩温では0.30~0.35である。各部位相互差は、直腸温に対して腔温では0.1、口腔温では0.4~0.6、腋窩温では0.8~0.9低い。また、口腔温と腋窩温の差は臥床時には0.2~0.3であるが、椅坐時には0.3~0.5に増大する。

次に、外殻温 (shell temperature) では、皮膚にはその表面に平行して幾層かの微細血管網がある。表面から1mm以内の真皮中に細動脈網 (arteriolar network: AN) があり、これを上下に挟むように2層の微細静脈網 (venule network: VN1, VN2) が表面から0.5mmおよび1.4mmのところにある。このように組織学的関係から、皮膚の温度差はANにより、また皮膚の色調はVNの血流の多寡によって決定される。

皮膚表層の静脈血は外気温によって冷却されてVN2にはいる。したがって深部へ向かっての温度勾配はANの所で1つの峠を形成した後、いったん下降してVN2の層で反転して谷をつくり、それから順次上昇してゆくが、約2.0mmで真皮層が終わり皮下に達すると、ここには細動脈網があり、温度勾配はこのあたりで急上昇し、最後は約20mmあたりの所から中核温の高さに達して恒定する。また、温度勾配の経過は、環境気温や体内環境の条件次第で大幅に変化する。すなわち、温暖環境では皮膚血管が最大に拡張すると中核領域は拡大し、外殻は皮膚の厚みだけになる。これに対して寒冷環境中では中核の領域は縮小し、その境界は皮下4~5cmにも及ぶといわれている。このような状況下では四肢はすべて外殻に属することになる。もし、仮に外殻の厚さを1cmとすると全体の1/5が、また2cmでは2/5という大量の組織が外殻を構成することになり、新陳代謝活動をはじめ、組織における血液の酸素解離などの相当量がかかり低温で行われていることになる。外殻にきた動脈血がもつ熱エネルギーは、動静脈間の対向流熱交換によって静脈血に吸い取られ、比較的低温になって末梢に達するが、末梢血管の収縮によって血流量が減少し、表面部への熱を移送をはじめ、伝導は極めて制限された状態にある。その結果、皮膚温は低下し、熱放散も節減わ

れる。したがって、末梢組織が極端な低温のため凍傷などの障害を受ける可能性も出てくるが、これに対して、指先、耳翼、鼻尖などの突出部には動静脈吻合枝<sup>17</sup>があり、非常事態に際しては熱の節約よりも全体の保全を優先させる機能が備わっている。

皮膚温 (skin temperature) は、生体の外表面組織として体温調節の末梢性機序に関して、他の臓器には見られない特殊な役割を担っている。皮膚は、第一にそこに存在する皮膚血管、汗腺などの体温調節反射の末梢効果器の活動を介して熱放散調節にあずかるとも、第二には皮膚温度受容体の活動によって体温調節反応の動因となる皮膚温度感覚情報の発生する場でもある。この皮膚の一見異なる機能は、皮膚温を介して体温調節反応系の出力と入力との間のフィードバック機構に組み込まれている (図1)。

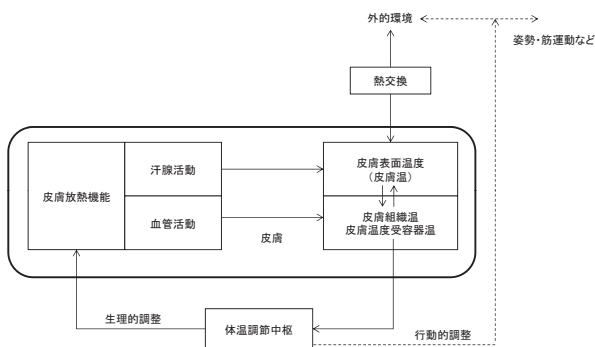


図1. 体温調節系における皮膚温の位置づけ

しかし、皮膚温度受容体の刺激から出発した体温調節反応の皮膚へのフィードバックの仕方は調節の方法が異なる。例えば、寒冷時における皮膚温の低下は皮膚寒冷感覚を誘起するが、生理的調節としては皮膚血管収縮反応が起り、その結果、皮膚温がさらに下降するように正のフィードバックの関係にあるのに対して、行動的体温調節としては低皮膚温による寒冷不快感が動因となって厚着、暖房使用など皮膚温を上昇させる行動を起こす負のフィードバックの関係になる<sup>18</sup>。

皮膚温とは、正しくは皮膚表面の温度 (surface temperature of the skin) のことで、皮膚組織の皮内温度あるいは皮下温度とは明確に区別されている。通常の生活環境下では外気温は体温よりも低いので体の深層部から皮膚組織を経て外気に向かって温度勾配が存在し、それに応じて体深層部 皮膚 外環境への熱放射がある。皮膚表面から外界への熱放散量は定常状態では皮膚深層部から皮膚表面への熱の移動量に等しく温度勾配が存在する。皮膚温とはこのような皮膚を通過して外界に向かう温度勾配曲線が皮膚表面を切る点の温度であり、い

わば一種の界面温度的性格をもつものと考えられる。このような特徴のため皮膚温は生体内および外的環境の両者の温度あるいは熱の運搬に関する因子の影響を鋭敏に反映して変化することが可能なのである。これが、皮膚温の体温調節的意義の根拠であるといえる。

皮膚温を規定する因子として、皮膚表面からの外界への熱放射、対流、伝導による dry heat loss と発汗など水分蒸発による wet heat loss の両者によって行われる。皮膚表面からの単位面積、単位時間当たりの熱放散量は定常状態では皮膚深層部から皮膚表面に向かって皮膚組織内を移動する熱量に等しい。

### 体温変動の要因<sup>12,13</sup>

体温を変動させる要因として、DuBoisらは<sup>19</sup>、熱性疾患、筋労作、日間変動、年齢、環境温度、食物摂取、個人差、睡眠、女性の性周期、感情興奮を挙げている。

ヒトの体温は恒常を維持するように調節されているとはいえ、完全に一定ではなく、体内および体外の環境や生活日課により修飾され、さらに体内リズムによって調節レベルも影響を受ける。数か月にわたる体温の記録から、一日の周期はもちろんのこと、6, 7, 9, 12.8, 20, 29, 45日など数多くの周期が報告されている<sup>20,21</sup>。しかしながら、単に現象的に見出されたこれらの周期のすべてに生体リズムとしての裏付けがあるわけではない。

生体リズムに乗った体温の周期的変動のうち、もっとも典型的なものが体温の概日リズムである。36.7 という体温に対して、われわれは経験的基準に照らして直感的に、「朝の割には」や「昼だから」と判断している。これは、正常範囲は固定したもので無く、時刻とも変動するという時間生物学の前提を無意識のうちに容認し活用している。通常の生活下での体温の経過は、早朝の睡眠中には最低体温が現れ、起床、朝食直後に急激に上昇する。その後、極めて緩やかな上昇を呈しつつ、夕刻前に最高となる。夕刻後は下降に転じ、夜が更けるとその下降速度はさらに早まり、睡眠への準備状態を形成する。なかなか寝つかれない夜や、睡眠がたびたび中断されるような場合には、体温の低下が不十分なことが多い。

概月リズムは、平均30日の月経サイクルの女性に対して、早朝覚醒時の基礎体温を口腔温測定した場合、排卵期に最低で、それに続く分泌期の前半に0.2~0.4 に及ぶ急上昇を呈し、以後その水準を維持し続けるが、月経開始とともに再び急激に下降し、増殖期を通じて低体温にとどまるという一般的経過をたどる。月経周期に対応した約30日のリズムは、視床下部・脳下垂体・卵巣系のホルモンの動向を反映して現れるプロゲステロンの体温上



昇作用によるものである。卵胞期にエストロゲンによって脳内に蓄えられたノルエプネフリンが、排卵後に黄体ホルモンによって放出され、これが体温調節中枢に作用する。また視束前野に直接注入されたプロゲステロンは脳の温ニューロンを抑制し、冷ニューロンを促進するという発熱物質と同様に作用があることも知られている。

概年リズムは、同一の環境温下でも熱産生、皮膚温、発汗性をはじめ温度感覚など体温調節に関係のある機能が季節により変動することが知られているが、それを証明する科学的データは見当たらない。

年齢による体温変動は、新生児の体温は生後3日間は比較的高温であり、これは臍帯脱落、消化管への細菌の侵入などが関係しているといわれている。4日以降7日目ごろまでは多少低下するが、2週目からは再び上昇して37 台を維持する。生後6カ月までの乳児では、体温調節機能が不完全で、環境気温の影響を受けやすいが、概して高温である。体温が比較的安定するのは満1歳をすぎた幼児期にはいつてからである。幼児期、少年期を通じて体温は成人に比べ高く、日本の夏季の午後には約半数が37.0 以上の腋窩温を示す。幼少期型から成人型への移行にはかなりの個人差があり、思春期を含む10～16歳の間に順次移行する。老年期にはいと体温は下降し、しかも個人によるバラツキが大きく、これは特に低温側に大きいことは温度調節機構の衰退、特に寒冷感覚の賦活機転の鈍化を示唆している。

また、性差、人種および個人差では、口腔温および腋窩温で差は認められていない。さらに、すぐれた耐寒性で注目されたアフリカ、南米、オーストラリアの原住民の体温も、無感温度環境ではとくに異なった点は認められていない。

皮膚温度は熱交換量を支配するだけでなく、人間の熱環境に対する快適さの感覚や、人の温・冷・痛の諸感覚を表わす指標にもなる。また、体温調節の機能が皮膚温度からなる信号によって引き起こされるとする体温調節モデルと対比して考えれば、体温制御の様式に関する重要な指数ともなる。表1に皮膚温度と感覚および生理的状态に関する一般的な関係を示す。

表1 . 皮膚温度と感覚の一般的関係

皮膚温度(°C)	状態
45以上	急激な皮膚組織の破壊
43～41	焼けるような痛さの閾値
39～35	暑さの感覚
37～35	暖かさの感覚
34～33	休息時に中立的温度感覚、快適温
33～32	軽作業時に中立的温度感覚
32～30	労働時に中立的温度感覚
31～29	休息時に寒さの不快感
25(局所)	皮膚感覚の麻痺
20(手)	寒さの不快感
15(手)	極端な寒さの不快感
5(手)	痛いような冷たさ

体温調節反応<sup>12,13,16,22-25</sup>

恒温動物をとりまく物理的環境のうち外気温度の条件は最も基本的な環境因子であり、温度の影響に関しては、体温調節や気候適応の面から生理学の分野での研究が行われている。恒温動物では、生体恒常性の維持として生体内外の温度変化に応じて働く体温調節反応が備わっており、外部環境温度の変動によっても温度が変化しない核心温度と外部環境温度が変動すると体表血流が変動し、これにより温度が変化する外殻温度とがある。寒冷刺激や暑熱刺激を受けると、核心温が一定の狭い範囲内に維持されるように体温調節反応が引き起こされる。核心温や環境温の低下などの寒冷刺激に対する反応は対寒反応といわれ、核心温の環境温の上昇などの暑熱刺激に対する応答は対暑反応と呼ばれている。環境温が急激に低下または上昇した場合の自律神経性体温調節反応を表2に示す。

表2 . 恒温動物の自律性および行動性体温調節

物理的要因	自律性調節	調節行動
環境温		移住 日陰、日向の選択 人工暖冷房
熱産生	ふるえ 非ふるえ	意識的運動 食物摂取 特異的力学的作用 冷たい、温かい食物
熱抵抗	皮膚血流 (放射、伝導、対流) 立毛	着衣 巣作り 熱伝導の異なる環境の選択 送風による風 空調
水分蒸発	発汗 呼吸性、蒸発性放出 鼻・口腔腺の分泌	体温の湿潤化 (水、唾液、鼻汁など) 着衣をぬらす
幾何学的要因		姿勢 数個体の集合

そのため外殻温度は、核心部の温度を一定に維持するために外殻温度は一定に調節されていない。体温調節反応は、環境温度の変化に対応して体内における熱生産量と体表からの熱放散量のバランスを調整し、体温を適度な範囲内に維持する機構である。体温調節反応には、熱産生、熱放射、液性調節反応がある(図2)。

体温調節反応	熱産生	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エネルギー代謝</li> <li>・非ふるえ熱産生</li> <li>・ふるえ</li> </ul>
	熱放散	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚血管反応</li> <li>・蒸発性熱放散</li> </ul>
	液性調節反応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内分泌反応</li> <li>・フィードバック機構</li> <li>・体液反応</li> </ul>

図2．体温調節反応の分類

### 1．熱産生

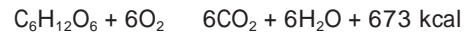
まず、熱産生とはエネルギー代謝であり、これは摂取された糖質、脂質、タンパク質といった熱源物質や、無機塩類、ビタミンなど栄養素は、体内で水および酵素の存在下、非常に複雑な中間代謝の過程を経て終末産物となり体外へ排出される。この一連の過程を代謝といい、特に物質の化学構造の変化には必ずエネルギーの出入りを伴う物質代謝をエネルギー代謝という。代謝は、生物に特有な過程であり、生命現象の根源であると同時に、熱力学の法則に支配を受けていることは無生物の場合と同じである。すなわち、生物を分子あるいは原子レベルで見ると、その原子配列は常に不平衡状態にあると考えられ、生体内に見られる電位や圧力は一種の位置エネルギーの発現と考えられる。

生物として利用可能なエネルギー源は、熱エネルギーを効率よく活用するために大きな温度差の存在が前提条件になるが、生体内での代謝過程は37℃の恒温環境で行われることから、熱エネルギーを体温の保持には利用できるが、ほかの形のエネルギーに転換しうる見込みはない。また、生体は光、電気、機械的エネルギーのような外部エネルギーを利用することは不可能である。したがって、生体が利用できる唯一のエネルギーは摂取した特定の物質の分子構造に固有なもので、言い換えれば食物の化学的自由エネルギーだけとなる。消化、呼吸、循環、排泄の諸系統は代謝活動の運行に直接関与しており、神経および内分泌系統はその調節を担っている。消化、吸収された熱源物質のエネルギーがすべて自由エネルギーとして利用されるのではなく、その一部はエントロピー増大のため熱に転換される。自由エネルギーはATP (adenosine triphosphate) などの高エネルギーリン酸化合物として蓄えられるが、この合成段階での効率が悪く、利用可能な自由エネルギーの半分以上が熱として浪費される。このようにして自由エネルギーは、骨格筋の収縮、体内機能の維持、生化学的および構造的安定状態の維持に用いられ、最終的には熱として体外に放散される。筋収縮の場合、外部仕事のために使われるエネルギーの割合は、約25%で、残りは熱として体熱保

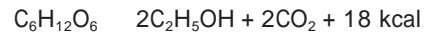
有量の増加に用いられている。

エネルギー代謝の測定法としては、直接的熱量測定法 (direct calorimetry) と間接的熱量測定法 (indirect calorimetry) とがある。直接的熱量測定法とは、エネルギーを熱の形で物理的に補足する方法で、その原理は食品の熱量を測定するために用いられる Berthot の bomb calorimeter が基本であるが、対象が生物である場合、換気、二酸化炭素および水の除去、酸素の補給、室温の制御に関する装置を付加する必要がある。直接法は高度な技術水準に支えられた大規模装置が必要であり多額の費用を要するのが難点である。一方、間接的熱量測定法は、求める産生熱は糖質、脂質、タンパク質の酸化によって発生した熱量の総和であるので、代謝された各栄養素の重量とその燃焼熱から求めることが可能である。

例えば、ブドウ糖を高温で酸化させると次の通りである。



また、ブドウ糖を発酵させてできたアルコールを燃焼させると次のように表わすことができる。



この様に、2段階の反応を通算した結果と直接燃焼させた場合と同じ結果になる。このような *in vitro* の酵素作用のみならず、*in vivo* での中間代謝の過程にも Hess の法則が適用することができ、エネルギー代謝を論ずるに当たっては、摂取する熱源物質と排泄される週末代謝産物ならびにその間の発生するエネルギーのみに着目すれば良いということになる。

身体の活動水準とエネルギー代謝の間には、食物の消化、吸収、肉体的ならびに精神的緊張、環境気温などの体内および体外の条件によって左右される。このような影響を可及的に取り除いた基礎条件における代謝を基礎代謝 (basal metabolism) という。これは、生物が正常な状態で生命を保持するために必要最低限の覚醒時代謝量である。

基礎代謝量は、年齢とともに推移することが知られている。乳児期に急増し、その後やや増加の速度が減少し、思春期に再び増加が著明になり、成人期にはいり、20～40歳の間は一定の水準を保ち、その後は徐々に低下するが、この低下には個人差が大きい。また、性差に関しては、体表面積当りの代謝量で同一年齢層の男女を比較すると、幼児期では男女差はないが、小児期では女性は男性より約5%低く、思春期以後はその差は約10%となり、70歳以降では再び5%になる。これは、女性では脂肪細胞が多い事が主因で、さらに性ホルモンの影響も加わっていると考えられている。妊娠の影響に関しては、妊娠の代謝量は妊娠6～7カ月までは殆ど影響が認

められていないが、それ以降の時期では総量として15~20%の増加を示す。これは比較的代謝活動の旺盛な胎児と、代謝活動の比較的低調な母体側の付属組織、体液の増量によるものであり、体重当りあるいは体表面積当りの値としては変化は認められない。したがって、正常な妊娠自体は母親のエネルギー代謝値に特殊な影響を及ぼしていないと考えられる。

温熱環境や気候適応として、低温環境では体温放散の増加に対処するために代謝は亢進する。この亢進はふるえ、すなわち骨格筋繊維のランダムな収縮による熱発生が主体をなしている。ふるえの発現は深部体温がある程度下がった状態で皮膚温が一定以下に低下するとき起る寒冷感覚によって反射的に引き起こされる。やがて深部体温の降下がさらに著しくなると、有効な刺激として作用する。それゆえ、寒冷による代謝亢進量は脳温および平均皮膚温によって決定される。季節の影響に関しては、欧米の成績ではこれを認めないとするものが比較的多いが、日本人の基礎代謝量に関しては、冬高く夏低い著明な季節変動を示し、年間変動の幅は約10%である<sup>26</sup>。このような冬季の上昇や夏季の下降は、たとえ測定の前夜から20~25の室に留まっても消失せず、このことは身体が季節に対して馴化していることを示している。したがって、ある時点での気温よりも、それまでの気温の経過あるいは気候的前歴のほうが意味があり、同じ気温であっても春と秋とではその生理的状態が異なるのである。

栄養について、絶食中の人に食事を与えると、たとえ身体を安静にしているも、食後数時間にわたって代謝は一過性に亢進するのであって、この現象を特異的動的作用 (specific dynamic action ; SDA) という。絶食時の代謝水準をこえる超過代謝量は摂取量に比例するとともに、栄養素の種類によって異なる。タンパク質が最も顕著で、100kcalのタンパク質摂取によって十数時間にわたり30kcalの過剰発熱がみられる。糖質や脂質でもSDAに基づく代謝亢進が認められるが、摂取熱量に対する割合はそれぞれ6%と4%に過ぎず、また亢進の持続時間も短い。日本人の通常の食事の場合にはSDAは摂取熱量の約10%とされている。

この現象は、Lusk (1928) によって広範囲な研究がなされたが、その原因の機序はまだ完全には解明されていない。消化管の運動、消化液の分泌、循環系、排泄系の負担などがまず考えられるが、これらの活動による代謝上昇はわずかで、それ以外の重要な過程、すなわち吸収された栄養素の中間代謝の過程に伴う産熱反応に焦点が向けられており、肝臓が反応の場であろうと考えられている。糖質や脂質のSDAによる過剰エネルギーは筋肉作業にも用いられるといわれる。一方、タンパク質の

SDAが高いのは吸収後のアミノ酸分解と尿素生成に伴うエネルギーの産生で説明されており、タンパク質に由来するエネルギーは機械的エネルギーとは成り得ず、熱エネルギーとして身体の熱保有量を増加させている。

急性飢餓状態、すなわち絶食の場合では、代謝は低下する。体重が10%減少した際に基礎代謝量が15%低下したとすると、単位体重当りの基礎代謝値の低下は5%となる。このように飢餓の持続によっても体重が減少するので、これらの関係も含めると、基準化した基礎代謝の15%減の水準が生命維持の最低限度であると考えられる。慢性飢餓状態、すなわち減食による栄養失調時の代謝の変化は断食の場合とほぼ同様であるが、基礎代謝量の減少がより大きく20%減にも達する反面、タンパク質の消耗は少ない。反対に過食により体重が増加する場合には、体重増を考慮されて代謝も亢進されている。

その他、代謝に影響を及ぼす因子として重要なものに精神的・肉体的労作がある。これは、重筋労働者やスポーツマンのように肉体的に鍛錬した人は、5~7%の高い基礎代謝を示すが、坐業者では低下しており、日常生活様式は代謝量に大きな影響を与えている。精神的作業時の代謝では、脳の重量は体重の2.5%にすぎないが、他の諸臓器の血流に対する需要のいかにかわからず常に750ml/min という安定した血液の供給を受けている。この量は安静時の心拍出量の13%に当り、脳の代謝基準が極めて高い事を物語っている。すなわち脳100g当りの酸素消費量は3.5ml/min. で、安静時の筋組織の20倍に近い高率である。脳のブドウ糖代謝量は、睡眠中でも活発な精神活動時でも殆ど変わらないことが確かめられている。また、精神薄弱者や精神分裂病患者でも健康人との差はない。したがって、精神作業による中枢神経系自体の代謝亢進は、ほとんど無視しうる程度のものである。むしろ精神作業の随伴する無意識のうち筋の緊張、内分泌の関与による亢進が現実的に現れる。かなり激しい精神労働によっても4~5%の増加をみるにすぎない。

また人種により、基礎代謝の高さがことなることが知られている。熱帯の土着民の代謝値は北米や欧州の白人に比べ約10%低いものに対して、エスキモーは15~20%高い事が明らかにされているが、熱帯に移住した白人の中にも同程度の低下を示す者もあるので、この様な差が本質的な人種差によるものなのか、気候によるものなのかは明らかにされていない。エスキモーの場合でも、常食としている特異な高タンパク質食の影響は考慮すべき事項であり、米食に頼る東洋人の代謝にやや低い傾向が認められていることもあわせると、摂取食糧中の栄養素の比率が大きく関与していると考えられる。このように人種による差は、その人種の体格、体質の差だけでな



く、固有の居住地域に結びついた気候風土をはじめ、衣食住にわたる生活環境が複雑に相互作用している。

非ふるえ熱産生 (nonshivering thermogenesis : NST) は、骨格筋の収縮の関与しない熱産生であり、生体の最小のエネルギー要求に関係している熱産生である基礎的あるいは不可避的 NST (basal or obligatory NST) つまり基礎的あるいは安静時基礎代謝量に相当するものと、環境温度が臨界温度より低くなったときに起る体温調節 NST (regulatory NST) とに分けられる。Claude Bernard (1876) は、脊髄切断とクラーレ処置でふるえを除去した動物で、寒冷下における熱産生にふるえによらない化学的過程によるもの、すなわち NST が存在することを示唆している。その後、多くの研究がなされ、その存在の確実な証拠が得られたのは1950年代に入ってからである。Janský ら<sup>27-30</sup>は、寒冷馴化ラットが寒冷下でふるえによらないで熱産生を増大して体温を維持すること、寒冷馴化ラットがクラーレによって骨格筋の収縮を除去したあとにおいても寒冷下で熱産生を起こすことが出来たことを明らかにした。

NST は、主に哺乳動物で寒冷馴化によって促進して耐寒能力を増強させる。NST はノルアドレナリン (noradrenaline : NA) の熱産生作用と密接に関係しており、寒冷馴化によりラット、モルモット、リス、ウサギ、ネコおよびヒトなどで NA による NST の発現が観測されている<sup>31</sup>。しかし、寒冷馴化したハト、ニワトリや小型ブタでは NA による熱産生が認められず、しかも寒冷馴化後もふるえが減少しないことから寒冷馴化に NST 以外の作用機序が関係していることが示唆されるが明らかにされていない。マウス、イヌ、ハリネズミでは、温暖および寒冷馴化群ともに NA により著しい熱産生を起こす。しかも寒冷馴化したこれらの動物の寒冷下における熱産生に対して NA はさらに追加的に熱産生を促進する。したがって、これらの動物では寒冷馴化しても寒冷暴露による熱産生がラットなどとは異なり NA による熱産生によって置き換えられていないことになる。これらの結果は、ある種の恒温動物では NST の促進因子としての NA の意義は明らかではなく、他の作用機序があることを示唆している。おそらく NA 以外のホルモン因子が関与していることが示唆されている<sup>32</sup>。このように、恒温動物は、寒冷馴化と NST の観点から3種類に分類することができる。第一のグループはラット、モルモットのように寒冷馴化により NA を主要因子とする NST が促進するもの、第二のグループはマウス、イヌ、ハリネズミのように寒冷馴化により NST が促進するが、NA の意義が明らかではなく NST の作用機序が不明なもの、第三のグループは小型ブタのように寒冷馴化によって NST が発現しないもので、その作用機序が明

らかにされていない。典型的な NA 性 NST ラットを用いた温暖および寒冷馴化実験では、温暖馴化ラットではふるえが唯一の熱産生方法であり、そのため耐寒能力が弱い結果となった。一方、寒冷馴化ラットでは他の熱産生機構である NST が温度中和帯より外気温が低くなると発現するため、ふるえは外気温より低くなってから起り、NST とふるえの両者は体温調節のために利用されるため耐寒能力が著しく促進する。また NA により NST の程度を測定すると NST は一定の範囲内で馴化温度が低ければ低いほど大きくなっている。また寒冷暴露期間が長ければ長いほど大きくなる。馴化完成までの期間は寒冷の程度のいかにかわらず約4週間であり、最大 NST に到達するまでの1/2期間は8~10日である<sup>33</sup>。再び温暖環境にもどした時の NST 能力の減退、すなわち脱馴化期間、1/2期間も、寒冷の程度、寒冷の暴露期間のいかにかわらず馴化完成期間をほぼ同じである。持続的な寒冷暴露のみでなく、間歇的な寒冷暴露によっても NST の促進による馴化が認められ、その程度は寒冷暴露の総期間によって決定される。この型の寒冷馴化が寒冷地におけるヒトの場合でも相当すると考えられている。しかし、-20 の厳しい寒冷の間歇的に暴露されたラットやマウスには耐寒能力の増強がみられるにもかかわらず NA による NST の促進が認められておらず<sup>28</sup>、NA 以外の因子による NST の促進、さらに慣れの関与が示唆されているが確かなことは明らかにされていない。このような場合、ヒトでは NA による NST の促進が認められている<sup>31</sup>。

NST の解剖学的発現部位とそれが NST の何%を受け持っているかという問題は最終的には解決されていない。組織の血流量、チトクロームオキシダーゼ活性、酸素消費などの指標によって、寒冷馴化ラットの NST の50~57%を骨格筋、23~24%を肝臓、10%を腸管、6~8%を褐色脂肪細胞、その他数%を心臓および脳がまかなっている。また、骨格筋の NST への寄与は50%以下であり、内臓諸期間が重要であるとも報告されている<sup>27</sup>。近年、Foster ら<sup>34</sup>は、放射性プラスチック微小球体 (radioactive minute ball) を用いた方法で組織血流量を再検討した。この結果によると、寒冷馴化ラットでは褐色脂肪細胞における熱産生が実に NST の60%を供給しており、心臓、横隔膜が15~20%、骨格筋はわずか12%程度、肝臓などの内臓が残りを引き受けていた。

ふるえ (shivering) は、筋収縮による熱産生機構は大脳皮質を介する随意運動と無意識的な不随意筋収縮の一種である。ふるえと呼ばれる筋の振戦様式は寒冷刺激によって誘発され、かつ筋活動のパターンが伸筋群と屈筋群の両者において、同期性収縮をする点に特徴がある。このように、身体の筋群が同時に等尺性収縮をする

と体の外部への仕事がなく、かつ対流性熱放散も小さいので恒温動物における体温調節の熱産生としては極めて有効な手段である。ふるえとNSTや代謝との関係は古くから検討がなされており、筋緊張の発現は代謝量の増加が伴うこと、ヒトの寒冷暴露実験では、熱産生の増加は即時的であるが、筋緊張は最初の1時間において観測されないことなど、NSTがふるえに先行してすることを示唆した報告もある<sup>35</sup>。ふるえは末梢性と中枢性温度受容器に興奮が入力となり視床下部体温調節中枢を介して発現する。ふるえの中枢に関しては、Perkins<sup>36</sup>は視床下部、赤核腹側部、延髄をあげ、Stuartら<sup>37</sup>はふるえの一次中枢を後部視床下部に求め、体温調節の熱産生機構の中か、またはその近傍と結論づけている。また、Hemingway<sup>38</sup>はふるえの中枢は他の幾つかの中枢から神経性情報を受けて作用し促進・抑制されると報告し、ふるえ中枢からの遠心性出力は後部視床下部から中脳の被蓋や橋を介して脊髄に下がり、視蓋脊髄路や赤核脊髄路に含まれると考えられている。しかし、後部視床下部から遠心性出力パターンや脊髄レベルでそれがふるえ発現に果たす作用機序は明らかにされていない。寒冷ふるえは体温調節の熱産生に主要な役割を果たしており、ふるえに関する研究・報告は代謝・体液・内分泌・循環系のみならず、筋・神経生理学分野など広きにわたっており、今後の研究が期待されている。

## 2. 熱放散

熱放射は中心部 (core) から殻 (shell) への熱の移動と循環である。ヒトでも動物でも、暑いと皮膚血管は拡張する。温かい血液が体表面を流れ、体の中心部と殻の熱伝導距離、すなわち組織の熱絶縁の減って熱放射が

増える。逆に寒いと血管は収縮し、中心部 - 殻の距離が増えて熱放射が減る。深部の臓器で産生された熱は、皮膚までの組織を純物理的に伝導によって運ばれるが、生理的にはこの熱は殆どは血液によって運搬される。さらに暑いときの皮膚血管の拡張は、汗腺に十分な水を供給して皮膚面から蒸発量を増すと同時に、皮膚温を高めて蒸発の効率を上げる。このように皮膚血管は体温調節でもとりわけ熱放射の面で重要な役割を担っている。皮膚循環は、全身の血流分配の調節という面で重要な役割をもち、中枢、末梢の温度受容器からの情報以外に圧受容器、容量受容器、化学受容器からの情報や運動によって引き起こされた血管運動反射の最終効果であり、運動時の血流減少は極めて合目的な変化である (図3)。しかし、神経系のどこがどのような機序でこの血流の再分配を統合するかは明らかにされていない。また、温度受容器または温度受容組織は生体の様々な部位に存在している。皮膚・粘膜にある末梢温度受容器、視床下部、中脳、延髄、脊髄にある中枢神経内温度受容器、腹壁内側、大血管、肝臓にある中枢神経外深部温度受容器が存在している。温度受容器で感受された温度情報は、脊髄神経由来の第1次ニューロンを介して脊髄後角で第2次ニューロンにつながり、第2次ニューロンは、直ちに交叉して外側脊髄視床路を直上して視床後腹側外側部に至り、随反射経路に伝達される。第3次ニューロンは、大脳皮質の中心前回、中心後回の体性感覚野に至り、温度感覚が認知される。温度感覚の第2次ニューロンは脳幹毛様体、視床非特異的核に入り意識水準に関与したり、内側前脳束を通して視床下部に至り、自律性体温調節に関与している (図3)。

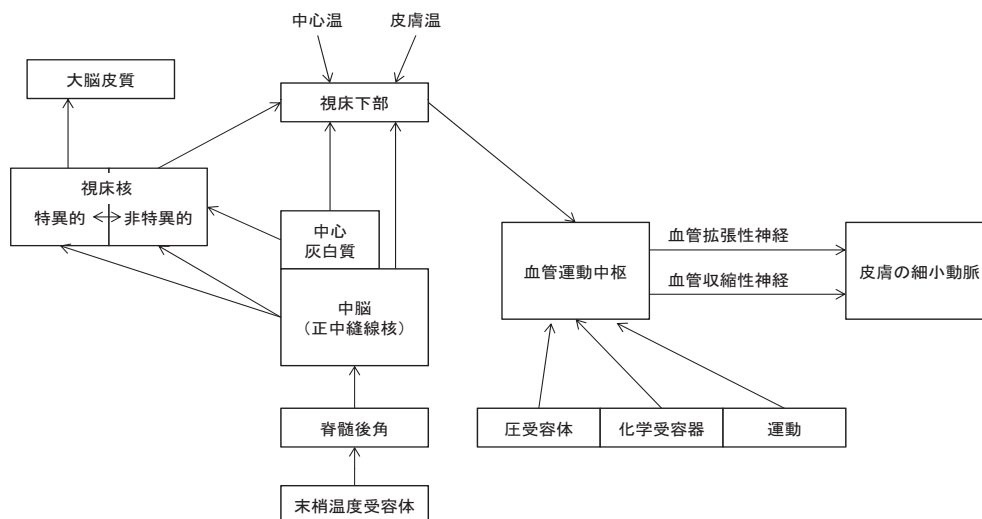


図3. 体温入力経路と皮膚の細小動脈径の調節因子



皮膚血管の循環には、皮膚自体への酸素供給と熱放射の2つ役割がある。しかし、皮膚への酸素需要は極めて少量であるため、皮膚血流量の調節は殆どが体温調節機序の一部と考えられる。とくに手の血管には豊富な交感神経支配にあるが、殆どが収縮性（ $\alpha$ -アドレナリン作動性）神経であり高温環境下での血管拡張はこの神経の緊張低下による。前腕の皮膚には、交感神経性の拡張神経（コリン作動性）があり、環境温度の変化に必ず皮膚血管の反応は、部位により量的にも質的にも差異があるのが特徴である。皮膚では、動静脈吻合（arteriovenous anastomosis : AVA）が熱放射を調節する重要な血管であることはよく知られているが、AVAと毛細血管の血流分配、その調節機序についてはあまり明らかにされない。

暑熱・寒冷にヒトや動物が暴露されると、皮膚血流以外の全身血行動態に変化が起きる。暑熱下では皮膚血管が拡張して血流量が増すが、腹部内臓とくに腎の動脈などでは逆に血管の収縮が起り血流量は減少する。筋血管もわずかながら低下し、皮膚血管の拡張による末梢血管抵抗の減弱を補償する。極度の暑熱下では、皮膚血管量は寒冷環境下でほぼ0に近い値と比較して50~100倍の高い値を示し、その血管抵抗は極めて低い。この血管抵抗の減弱に見合うだけ、他の臓器の血流量を抑制することはその機能を維持するうえで不可能であり、二次的に心拍出量、血圧とくに収縮期圧の上昇が起る。心拍出量は、心臓の1回拍出量と心拍数の積で表わされる。暑熱下では心拍数と1回拍出量の両者が増加するが、暴露当初は心拍数の増加が主であり、やがて1回拍出量が増える。視床下部の温熱刺激で同様に心拍数の増加が起る。暑熱暴露によって心拍出量は約15ml/min、通常の約3倍程度に上昇する。しかし、これが全部皮膚血管だけを流れるのではなく、皮膚以外の臓器を流れる血液の量は、心拍出量比では減少するが、その絶対値は常に大きい。これは、一部分体温上昇に伴う組織の代謝亢進がその部分の血流量の増加を必要とするからである。暑熱暴露下の体温上昇によって心拍出量は著しく変化する。体温0.5℃上昇で、心拍出量は30~70%増加する。これは心臓の洞房結節の細胞の興奮頻度が血液温度の上昇によって増加されるため、発熱時の心拍数の増加の機序とも類似している。環境温度が低くなるにつれて、心拍数、1回拍出量が減り、心拍出量が減少する。これは15℃付近で最低になり、それより環境温度が低下すると逆にわずかに心拍出量が増加する。これは、ふるえの開始時期とほぼ一致しており、骨格筋への血液供給量の増加にみあう心拍出量増加であるように見える。このような寒冷環境下では皮膚血流量は減少するが、骨格筋、内臓とくに腎臓、肝臓などの血流分配量が増える。ふる

え以外に NST に関与する臓器にも比較的大量の血液が送られている。冷水に手をつけると収縮期圧、拡張期圧ともに上昇し、心拍数が増える。寒冷刺激と共に皮膚血管の強い疼痛からくる交感神経の賦活によるもので、寒冷昇圧試験として臨床試験にも応用されている。寒冷に馴化したヒト、例えばエスキモーは冷水中に手をつけても血圧の上昇は少ない。

皮膚血管の収縮・拡張による皮膚表面からの熱放散量の調節は、最も重要な体温調節反応の1つである。しかし、皮膚血管活動に影響するのは温熱因子のみではない。いろいろな非温熱性因子にも影響され、皮膚血管の収縮・拡張は、局所性要因と全身性要因が関与している。局所性要因としては、局所の液性要因と局所温度がある。局所の血管拡張物質（vasodilator substance）は、皮膚血管に作用する局所の液性因子として二酸化炭素、乳酸、アデノシン、アデノシンリン酸、ヒスタミン、水素イオン、ブラジキニンなど、全身性のホルモンとしてNA、アドレナリン、レニン-アンジオテンシンなどが作用する。局所組織内の物質代謝率が増加すると、局所血流が増す。これは代謝率が大きくなるほど血管拡張物質の生成率が高くなるためである。血管収縮を起こすイオンとしてカルシウムイオンが知られている。カルシウムイオンは、平滑筋を収縮させる。血管拡張を起こすイオンとして、カリウムイオン、マグネシウムイオン、ナトリウムイオンが知られている。カリウムイオンとマグネシウムイオンは、平滑筋を弛緩させる。ナトリウムイオンの作用は、イオン自身の作用ではなく液体の重量モル浸透圧濃度亢進によるものである。局所加温による皮膚血流増加には、皮膚毛細血管拡張による毛細血管血流量増加が関与している。ヒトで局所皮膚温が42℃以上になると、血管平滑筋緊張が抑制されるので血液量は最大値に達する。局所皮膚温が42℃以上になると、温刺激に対する血管の神経と介する応答がみられなくなる。一方、環境温が15℃以下になると、よく知られている寒冷皮膚血管拡張反応（cold vasodilatation）が起り、皮膚血流量が周期的に増加する。全身性要因としては、神経要因と内分泌性要因とがある。生体に与えられた種々の刺激によって皮膚血管が拡張・収縮する。これらの刺激の情報は血管運動調節中枢に伝達されて処理され、その結果、神経およびホルモンを介して効果器である皮膚血管に伝えられる。皮膚血管は交感神経の支配を受けている。皮膚血管を支配する交感神経線維は2種類ある。皮膚血管収縮神経線維（cutaneous vasoconstrictor : CVC）と皮膚血管拡張神経線維（cutaneous vasodilator : CVD）である。CVCの活動性増加によって皮膚血管が収縮し、逆にCVCの活動性減少によって皮膚血管が拡張する。

CVC 節後繊維の伝達物質はアドレナリンである。CVD の活動性増加により皮膚血管が拡張する。CVD の活動は温刺激が強くなってはじめてみられており、温刺激以外に CVD の活動性に影響する刺激は現在のところ知られていない。中間環境条件では CVD は活動しない。この条件でみられる皮膚血管の拡張は、CVC の活動低下によって引き起こされる。CVD 節後繊維の伝達物質はまだ明らかにされていない。non-adrenergic、non-cholinergic 機構の存在が確認されており、伝達物質候補としてプリン、ATP、サブスタンス P、その他のペプチドなど多くの物質が検討されており、ドパミンの関与も報告されている。しかしながら、いずれにしても統一的な支持を得るには至っていない。内分泌性要因としては、カテコールアミン (NA、アドレナリン) による血管収縮がある。カテコールアミンは、特に皮膚の血管に対する作用が強く、作用も早い。種々の身体的、精神的刺激により副腎髄質よりカテコールアミンが分泌される。レニン - アンジオテンシンによる血管収縮の作用は、神経性反射や NA に比べて遅く、これに相応して持続時間が長いのが特徴である。また、視索前野 / 前視床下部温度ニューロン活動に対する液性因子の作用として、体温上昇効果のある物質は、インターロイキン 1 / 内因性発熱物質、エンドトキシン、NA、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyrotropin releasing hormone : TRH)、ソマトスタチン、血管作用性小腸ペプチド (vasoactive intestinal peptide : VIP)、ムラミル・ペプチドなどが知られている。一方、体温下降効果のある物質は、セロトニン、アンジオテンシン、バソプレシン、モルフィン、カプサイシン、コレシストキニンオクタペプチド (cholecystokinin octapeptide : CCK-8) などがある。その他、オピオイドは動物種、環境温、投与量などにより作用が異なり、アルギニンバソプレシン (arginine vasopressin : AIP)、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン (melanocyte stimulating hormone : MSH) は内因性発熱抑制物質であり、発熱物質投与による発熱を抑制する作用がある。

### 3. 体液調節反応

体温調節に及ぼすホルモンの影響は、種々の生理現象からその作用機序が推測されてきた。しかし、どのホルモンが生理的量の範囲内でいかなる作用機序を介して末梢性、中枢性の体温調節に関与しているかという点については、その実験報告はきわめて少ない。その中で、アドレナリンなど一部のアミン類やプロゲステロンおよびその誘導体の発熱性が報告されている。耐寒と性ホルモンとの関係において、寒冷環境に暴露された

動物は、生体からの熱喪失を可能なかぎり減少させ、同時に生体内での熱発生の増大に努めて体温の可及的恒常性をはかっている。後者は筋緊張の増加、収縮さらには振戦などによる熱産生と筋緊張を伴うことなく物質代謝を高めて産熱を増加させる。この二つの生体内の作用機序に基づいて体温の低下を防止している、ホルモンの一部はふるえの中枢機構に作用して神経系の刺激に対する興奮性を非特異的に高めることによって、ふるえ熱発生 (shivering thermogenesis) を誘起しやすい状態を導き、耐寒性に関与している。一方、NST の点からは末梢細胞組織の代謝促進、酸素摂取増大をうながしたり、中枢神経内の体温調節機構に直接働いて、体温調節に関与しているものと考えられている。これら種々の体温調節機序に関与するホルモンの働きについて多くの研究がなされているが<sup>39-42</sup>、大部分のものは寒冷馴化に関する研究であって、急性寒冷ストレスに対してのホルモンの役割についての研究は少ない。精巣摘出ラットを寒冷環境に急性暴露させるとテストステロンプロピオネート処置の有無にかかわらず体温の上昇が観測されている。この実験で投与したテストステロンプロピオネートが副腎から放出されるホルモンの一つであるグルココルチコイドと競合的に働き産熱に関与するのか、直接的副腎に働き、副腎から二次的に放出される物質が体温維持に重要な役割を果たしているのか、あるいは投与したテストステロンプロピオネートが筋組織をはじめ種々の産熱組織に作用して産熱量を高めるのか、その作用機序は明らかにされていないが、副腎摘出ラットではテストステロンプロピオネート投与による体温上昇効果は認められていない。グルココルチコイドは、筋レベルで酵素の合成を促進し、ultimate oxydative step に影響を及ぼし、また寒冷暴露中には肝の酵素の活動を増進する働きを持っている<sup>43-45</sup>。しかも、グルココルチコイドは、視床下部の体温調節中枢への作用も知られている<sup>46</sup>。副腎髄質から放出されるアドレナリンは、種々の生理機能を動員して寒冷に暴露された際に生体の体温維持に大きく貢献しているホルモンであり、甲状腺ホルモンとの競合的活動によって生体の酸素消費量を著しく高める働きをしている<sup>47-49</sup>。この様に生体の体温維持に重要な役割を担っている副腎を摘出することは、寒冷暴露された際に体温維持に大きな欠陥を生じることになる。

ヒトでは体重の2/3を水分で占められ、この水分は血管内、組織間隙および細胞内に分布している。この水分を総称して体液と呼び、この体液は細胞内液と細胞外液の二つに大別される。細胞内液とは細胞内にある水分で、細胞外液とは細胞外にある血漿、リンパ液、間質液などの総称である。この細胞外液は、ホルモンや栄養分および老廃物の運搬を行うとともに、体液の浸透圧、イ



オン組成、体液量などの内部環境を一定に保つことにより、生体細胞の物理化学的な反応、ひいては正常な生体機能を維持している。各種の内部環境のうちでも、体液量およびその調節に重要な役割を演じる電解質濃度は、最も厳密な調節を受けている。一般にフィードバック機構には一定のセットポイントがあり、このセットポイントからのずれを感知して調節機構が作動し、調節機構が作動しはじめるまでにセットポイントからの一定のずれ、すなわち調節幅がある。この調節幅は生体にとって重要な因子ほど小さく、重要度が減少するにしたがって大きくなる<sup>50</sup>。体液量および体液の電解質濃度に関しては、この調節幅が非常に小さく、その恒常性が生体の正常な機能にとって重要であることを示唆している。

穏和な環境条件下に安静な生活を営む成人の水分出納値は、約2,500 ml / 日である。主な水分排出経路としては、腎より尿として排泄されるものであって普通1,000 ~ 1,500 ml / 日である。次に不感蒸泄であり、普通の生活条件下では約900ml / 日であり、このうち1/3は呼吸による損失であり、2/3が皮膚からの水分蒸発であるが、いずれも代謝量や環境温ならびに外気の湿度により変動する。この様に生体からは絶えず一定量の水分が失われていく一方、生体は水分出納のバランスをとるために、体液の状態に応じて口渇によって水分の摂取量を大まかに定め、さらに腎臓において尿量および尿の組成を変化させることにより、体内の水分塩分の微細な調節を行っている。

しかし、環境条件の変化は、この体液量の水分・塩分のバランスに非常に大きな影響を与える。すなわち、環境温の上昇や代謝の亢進により体温が上昇すると、発汗による皮膚表面からの熱放散が始まる。このことは体温の恒常性が体液の恒常性以上に重要であり、体液の恒常性を一時的に犠牲にしても体温を一定範囲内に保つことを示している。

Barcroft ら<sup>51</sup>は、外気温と血液量との関係を最初に報告した。彼らは、英国からペルーは航海する間に、船が南下するに従って血液量が増加することを認め、血液量の増加は17%にも及び、気温と非常に良い相関を示すことを報告している。温熱負荷を加えられた際の人体の主要な反応は、末梢血管の拡張と発汗反応である。これらの防御反応は、水分代謝率を上昇させるとともに、循環系および各体液区分に変化を生じさせる。温熱負荷の初期に生じる体液の変化のうち最も知られているのは血液の希釈であり血漿タンパク濃度の減少が報告されている<sup>52</sup>。また、発熱時にも血液量および血漿量が25 ~ 30%増加する。発熱物質の投与により発熱させたウサギでは血液量が14 ~ 20%増加し、ヒトでも同様な増加が認められている<sup>52</sup>。この血液水分量の増加機転として

は、末梢血管拡張により毛細管前 - 毛細管後抵抗比が変化し、毛細管における有効濾過圧が低下することによって組織液の流入が引き起こされると考えられている。温熱負荷による体液の変化については文献上種々雑多な結果が報告されており、一定の反応としてまとめることが非常に困難である。これは温熱負荷による体液の変動が単に温熱の影響にとどまらず、多数の因子によって影響を受けるためである。体液バランスに影響を与えるものとして、水分摂取量、脱水の程度、運動量、塩分代謝を含めた栄養状態、さらに季節の影響および高温馴化などがあげられる。また温度に関するものとして、外気温、とくに寒波や暑熱波の影響、測定時の温度も体液変動の要因になるとともに体液区分測定法の精度が低いことなどに留意する必要がある。

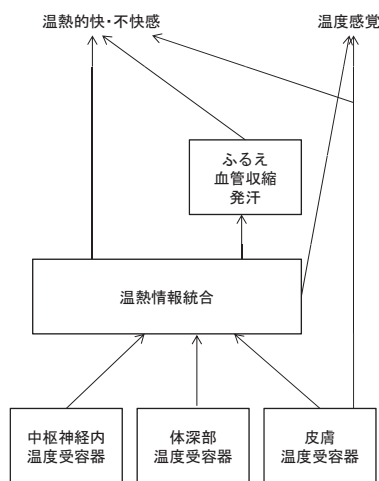
寒冷に対する生理的反応では、体液変化との関連が考えられるものとして、末梢血管の収縮とふるえによる熱産生および寒冷利尿がある。寒冷暴露時の血液の変化に関しては、Bass<sup>53</sup>は、7人の被験者を約15 の室温に2時間暴露した結果、血漿量は7%の減少を示しこの減少は有意であった。血液量は3%の減少で有意差はなく、循環血中の血漿タンパク質および血球量に変化は無かった。この寒冷暴露による血漿量の減少は、抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone : ADH) 投与による寒冷利尿を抑制しても同程度に生じ、この結果から寒冷暴露による血漿量の減少は、寒冷利尿による血漿が失われるのではなく、末梢血管の収縮が血圧上昇をきたし、脈管内から間質液への濾過が亢進したためとされている。また、Svanes ら<sup>54</sup>は、ウサギを用いて低体温時の毛細血管圧および毛細血管の浸透圧を測定した。その結果、腸管膜の毛細血管を用いて毛細管濾過圧および濾過係数を求め濾過圧は低体温により幾分上昇したが有意な増加ではなく、濾過係数にも差は得られていない。

次にふるえによる熱産生が起ってくると、細胞外液から細胞内へと水分の移動が生じる。直腸温20 および凍死の段階では、血漿水分量が対象のレベルに復している以外、水分の移動は28 の場合と比較して殆ど変化していない。また、直腸温が28 に下がるまでに激しいふるえを認めており、この水分の細胞内への動きは一般の筋運動時に認められる水分の動きと同じであって、筋運動による代謝産物が細胞内に蓄積し、水分の浸透流が生じるためと考えられている<sup>55-57</sup>。寒冷暴露時に認められる寒冷利尿はほぼ等張液であることが多く、したがって、ナトリウム、塩素、マグネシウムなどの排泄増加を伴う。この利尿は比較的容易に起こす事が可能であり、裸体のヒトでは20%の環境温で始まる。成長ホルモン放出因子 (growth hormone releasing factor : GRF) および腎血漿流量には変化はなく、また ADH の



投与により抑えることができる<sup>53,58</sup>。このことは寒冷刺激により末梢血管が収縮し、そのために胸腔内充満度が上昇しADHの分泌が低下されるためであると考えられている<sup>59</sup>。また、Itoh<sup>58</sup>はラットを用いた実験で、ADH作用が高温暴露により増加、寒冷暴露により低下することを報告し、さらに寒冷に暴露されたラットでは、腎のADHに対する感受性が副腎皮質ホルモンの分泌上昇により抑えられる可能性を示唆している。また寒冷利尿によりナトリウムが失われるが、寒冷暴露が長期にわたれば血液量に変動をきたす可能性がある。北満居住者の食塩摂取量が冬期に上昇し、寒冷利尿で失われたナトリウムが補給されてることで血液量の維持と関連して合目的な変化であり、また、アラスカにおいて行われた冬期屋外生活時の栄養バランスの研究において、普通食群に比較してナトリウム添加食群のほうが寒冷耐性ならびに活性が高かった結果からも血液量の変動との関連性についての検討が必要である。

温度により引き起こされる感覚には、温度感覚、温熱感覚の他に温熱快・不快感がある。温熱的快・不快感は、皮膚、中枢神経系、および中枢神経外体深部の温度受容器により情報が統合された体温調節反応を引き起こすのと同じ信号により左右される。さらに、引き起こされた体温調節反応（ふるえ、血管収縮など）によっても左右される。したがって、図4に示すように温度感覚は核心温度によって影響されないのに対して、温熱的快・不快感は強く影響を受けている。



#### 4. 寒冷適応と栄養<sup>12,13,60,61</sup>

哺乳類と鳥類とを除くすべての動物は、変温動物であって、周囲の温度につれて体温は変動する。この際、生体の温度が低下するにつれて、色々な生理的反応過程のスピードは変動する。すなわち、酸素消費量は低下

し、各種の運動は鈍化し、動物は嗜遅鈍の状態になる。一方、恒温動物では、毛皮層、皮膚および皮下脂肪層を厚くして、放熱量の節減をはかるとともに、場合によっては熱産生量を増加して、体温を正常値に保っている。身体幹部はその内部に生命保持の重要な臓器を収容しており、その温度変化をなるべく少なくしており、一方、四肢の皮膚温は外圍の温度に影響されて変動するがこれはその部の血流量の変化に依存している。生体が寒冷に暴露されると、熱放散の調節とともに、一方では熱産生の促進も起る。この場合、肝臓やその他の臓器における代謝の上昇も無視できないが、熱産生の主体をなすのはふるえである。生体が寒冷にさらされると、まず、副腎髄質からアドレナリンの分泌が増加し、これが皮膚血管の収縮を促進して熱放散の調整を行う。しかし、筋血管の収縮は行われ無いので、筋の血流は増加し、一方では血糖値を上昇させ、筋収縮やふるえによる熱産生を容易にする。また、寒冷暴露に伴う代謝亢進時には、糖の利用増加や尿中窒素排泄量の上昇、したがってタンパク質の利用も増加する。さらに貯蔵脂肪の動員が起り、呼吸商が低下することも知られている。

極地住民としてエスキモーが知られている。彼らの家屋は氷雪を半円形に積み上げて外気とまったく遮断し、出入口に当る地下道には鯨油灯をおいて、ここで空気を暖めて家屋内に送り込んでいる。そしてその家の頂点には小孔があり、ここから空気が外界へ流れる仕組みになっている。したがって、室内は暖かく、上半身は裸体で生活している。外界へ出るときは、二重の毛皮衣服と革靴を用いて十分な防寒を行っている。しかし、狩猟や手技のため手は寒気に露出することが多いが、この手が凍傷にかからないように、エスキモーの手の血流量は白人に比べ2倍に及ぶと報告されている。この事実は、多くの極地動物にみられるような、四肢の冷却によって体温の低下を防ぐという適応が、エスキモーにはできていないことを示している。その代わりに体内熱産生を増加させて体温を保っており、彼らの基礎代謝は、一般の基準値よりも20~30%高い。これはタンパク質と脂肪の多い食物を摂取していることが、大いに関係しているものと考えられている。このように極地土民は十分な防寒設備をもって身体を保護し、一方では体熱の産生を上昇させて体温を一定に保って生活している。人類はもともと熱帯性動物に属し、寒冷馴化能が弱いいため、極地気候に対処するにはこのような生活様式が常識的である。

寒冷適応とは、恒温動物が寒冷の長時間暴露されたとき生理的適応、すなわち寒冷馴化の調節機構であり、それは生体が寒冷下で体温を維持して、正常に生存できるような適応性の生理的調節機構の総和である。しかし、寒冷馴化は生体側の条件（種差、性差、年齢、活動

状態、栄養など)と寒冷の暴露条件(寒冷の程度、暴露期間、暴露様式など)によって種々の様相を呈する。寒冷馴化の型としては、絶縁によって体熱の放散を減少させる保熱機序による適応である断熱性寒冷馴化と熱産生の促進に基づく適応である代謝性寒冷馴化がある。寒冷馴化の発現機序としては、体温調節性末梢および中枢神経系、自律神経系、内分泌系、物質代謝、呼吸循環系がある。また、寒冷馴化時の熱産生の促進に栄養が量的にも質的にも重要であることは明らかである。寒冷馴化により動物の摂取カロリーは増大する。ヒトでも40 ~ 38 の種々の気候下での摂取カロリーと気温との間には負の相関関係が知られている。また、栄養の質の問題も重要である。-3 の寒冷下で赤外線ランプをレバーでの点燈して熱を獲得するように訓練したラットに高脂肪食を与えると、レバーを押す回数が普通の食に比べて少なくなる。高糖質の場合も少なくなるが高脂肪食よりは多い。高タンパク食では効果が認められなかった報告がある。また、寒冷下でラットは高脂肪食を選択的に摂取する。しかし、マウスの場合には高糖質を好むが、このような差の要因については明らかにされていない<sup>62-64</sup>。また、高脂肪食が耐寒性を増強させることが示されており、エスキモー、ラップのような極地住民が高脂肪食を摂取していることはよく知られている。高脂肪食はラットでは寒冷馴化能力を促進して、これがNSTの促進に基づくことが示されている<sup>65</sup>。高タンパク食は、耐寒能力には影響を与えない<sup>66</sup>。高脂肪食は、脂質酸化の促進、糖新生の促進によってNSTを増強させていると考えられている。高脂肪食が甲状腺機能を高めて耐寒能力に影響しているという報告がある一方、むしろ抑制的に働いているという報告もある<sup>66-68</sup>。また、寒冷暴露はビタミンCの代謝を促進して尿中へのビタミンC代謝物の排泄を増大させる<sup>69</sup>。ビタミンCはサル、ヒト、モルモットで耐寒能力を促進するが、この効果の作用機序は明らかにされていない<sup>70-72</sup>。ビタミンCが甲状腺ホルモ

ン、NAの前駆体アミノ酸であるチロシン、フェニアラニンの代謝を促進して、これらのホルモンの分泌を増加させるのに関係していることが考えられるが科学的な証拠は得られていない<sup>73-75</sup>。副腎皮質ホルモンの分泌過剰が寒冷による低体温を促進することから、ビタミンCによる副腎皮質ホルモン分泌抑制がその効果に関係している可能性も考えられる。

### 体温調節反応に作用する植物

以上のように、ヒトをはじめ恒温動物では、外環境の温度が変化しても、生体の体温調節反応によりその核心温度は一定の範囲内に保持されるように働いている。体温調節反応は、意識の上らない自律性体温調節と意識的に行う行動性体温調節とに大別することができる。自律性調整には、熱産生(ふるえ、非ふるえ)、熱放散(皮膚血流の変化、発汗)のバランスによって行われている。この自律性体温調節には限界があり、環境温度によって決定されている。一方、行動性体温調節とは、ヒトでは衣服の着脱や冷暖房装置の使用、動物では日陰に移動、体表面をぬらすなど多様な行動をとる。また、体温調節中枢によって、生体内外の温度情報を受け取り、情報処理を行い、神経系や内分泌系を介して体温を一定に調節する反応を引き起こし、体温が一定に調節されている。その最高司令中枢は視床下部に存在しており、延髄、脊髄レベルでの階層支配を制御している。視床下部の中でも、特に内側視索前野・視床下部前野複合体(medial preoptic- anterior hypothalamic continuum, medial: PO/AH)が体温調節に重要な役割を担っている。PO/AH領域を破壊すると熱放散機構が正常に働かず高温環境下では体温が上昇する。また、PO/AH領域を加温すると皮膚血管の拡張などの放熱反応が起り、逆に冷却すると皮膚血管の収縮やふるえや非ふるえの熱産生が起る。PO/AHニューロンは温度感受性があり、温

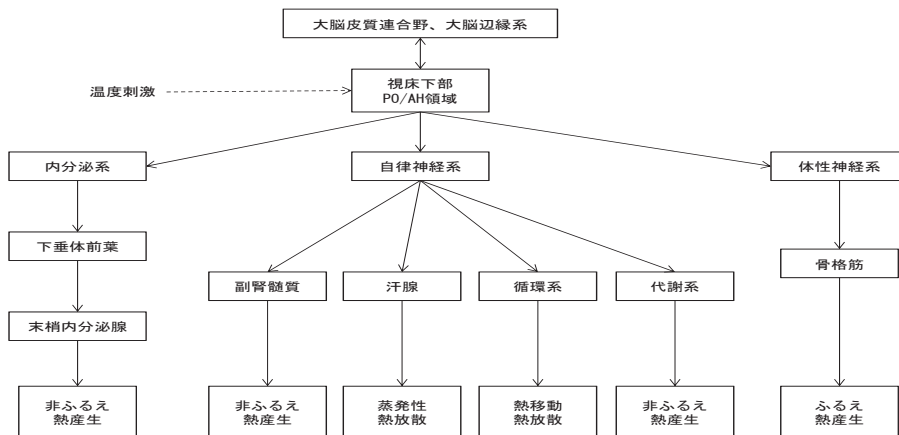


図5. 体温調節に関する調節系の分類

度上昇に反応して放電頻度を増す温ニューロンと温度低下に反応して放電頻度を増す冷ニューロンが存在している。PO/AHの温度感受性ニューロンに末梢温度受容体からの情報が入力し、他の視床下部の部位や大脳辺縁系および大脳皮質連合野との情報交換を行い、それらが統合されて、内分泌系、自律神経系ならびに体性神経系を介して自律性体温調節ならびに行動性体温調整を行うことで体温が一定に保たれている(図5)。

温度刺激により熱の出納に関する体温調節反応のうち、体温上昇に関する因子としては、交感神経系を亢進させて血流量を増加させて行う一過性のものとエネルギー消費を増大させて行う代謝性の継続的な体温上昇反応とがある<sup>76-81</sup>。

まず、体温を上昇させる食物、植物および漢方薬の一部を紹介する。中医学において熱性食品は、ニンニク、ごぼう、カボチャ、春菊、クルミ、人参、蓮根、ネギ、山芋、ニラ、プルーン、羊肉、鶏肉、牡蠣、海鼠、鰻、胡麻、山椒、芥子、ロイヤルゼリーなどが知られているが<sup>6,7</sup>、科学的な根拠となるデータは殆ど得られていない。しかしながら、麻黄(*Ephedra*)の(-)-エフェドリン<sup>82</sup>、生姜(*Zingiber o cinale*)のジンゲロン<sup>83-86</sup>、唐辛子(*Capsicum*)のカプサイシン<sup>87</sup>およびブシ末(*Aconitum*)のアコニチン系アルカロイド<sup>88-90</sup>による一過性での体温上昇効果についての報告があるので紹介する(図6)。

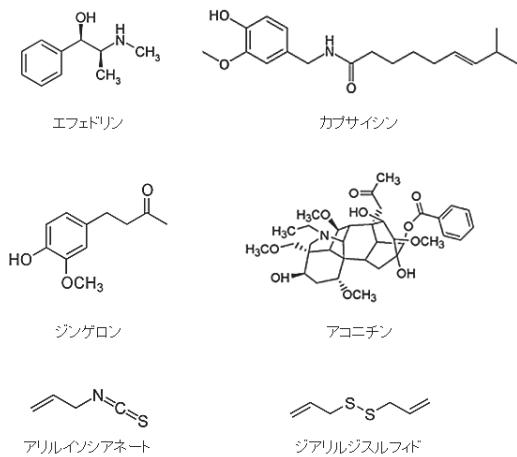


図6. 体温調節に関する植物成分

山原ら<sup>82</sup>によるラット及びマウスを用いた麻黄の体温上昇作用の研究では、エンドトキシン発熱に対して麻黄および麻黄配合漢方方剤には解熱作用が認められず、逆に発熱作用を有することが明らかにされている。この体温上昇作用は正常動物に投与した場合でも観測され、その作用成分が(-)-エフェドリンであることが明らかにされているが、発熱に関与している体温調節中枢への作用は

明らかにされていない。生姜のジンゲロンの体温上昇作用の研究では、食事誘発性体熱産生を増大させることが報告されているが、詳細な自律性体温調節への作用は明らかにされていない。また、生姜のジンゲロン、唐辛子のカプサイシン、胡麻のペパリンは、副腎髄質からのアドレナリンの分泌を亢進することにより交感神経活動が活性化されることにより体温が上昇することが報告されている<sup>91</sup>。また、唐辛子のカプサイシンの皮膚温熱刺激作用は、高めの温度閾値をもった一次感覚神経に対して作用しTRPV1(Transient Receptor Potential Vanilloid 1)受容体に作用することが知られている。末梢感覚神経が温度刺激を活動電位に変換してその情報が中枢へと伝達されると考えられているが、温度受容に関わる分子として哺乳類では6つのTRPチャンネル; TRPV1(VR1)、TRPV2(VRL-1)、TRPV3、TRPV4、TRPM8(CMR1)、TRPA1(ANKTM1)が知られており、それぞれに活性化温度閾値が存在する。TRPV1 > 43、TRPV2 > 52、TRPV3 > 32-39、TRPV4 > 27-35、TRPM8 < 25-28、TRPA1 < 17である。TRPV1、TRPV4とTRPM8は、その活性化温度閾値が一定ではなく変化する。TRPV1の活性化温度閾値は代謝型受容体との機能連関によって30近くまで低下し、体温が活性化刺激となって痛みを惹起している<sup>92,93</sup>。一方、からしのアリルイソシアネートやニンニクのジアリルジスルフィドには、このような作用は認められていない(図6)。中永<sup>94</sup>は、ヒトを用いたブシ末の皮膚温および組織血流量に及ぶ影響について、ブシ末のアコニチン系アルカロイドが血管が拡張されることによる血流増加作用と末梢性知覚神経を刺激による温熱作用を報告している。しかし、ブシには強い強心作用があり、その影響による血流増加作用や逆に末梢の熱産生により結果として血流が増加したのかは明らかにされていない。この解明には、NO、アドレノメジュリンをはじめとした様々なケミカルメディエーターとの関連性を詳細に検討する必要がある。

漢方薬としては、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散、温経湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯などが知られており、これらの作用は、自律神経系に作用することで末梢循環の改善によるものと考えられているが、詳細なメカニズムは明らかにされていない<sup>95</sup>。

他方、代謝性の継続的な体温上昇メカニズムは、寒冷環境での高タンパク質、高脂肪の摂取で各組織に十分なエネルギーを補給することにより体温を上昇させている。このメカニズムには寒冷ストレスでの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin-releasing hormone: TRH)から甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone: TSH)、さらに甲状腺ホルモンであるトリ



ヨードチロニン (Triiodothyronine : T3) とチロキシン (Thyroxin : T4) の分泌増大に起因する<sup>78,96,97</sup>。その結果、糖 - 脂肪代謝経路はグルコースの産生を促し、骨格筋では glycogenolysis によって glucose-6-phosphate (G6P) が生成され、解答系経路によってエネルギーを生じ、乳酸が放出され、肝臓でグルコースに変換され、グルコースが血中に放出されることにより血糖が上昇する。また、脂肪組織では、HSL (Hormone-sensitive lipase) が働き大量の脂肪酸を血中に放出される。これらを骨格筋や心筋が利用することにより、生体恒常性が維持されている。

ところで、植物には砂漠、塩性湿地、鉱山跡地、高地など過酷な条件下で様々な環境ストレスに適応した植物が存在する。砂漠でも生育するサボテンが最も有名であるが、それ以外にも塩性湿地に生息するシチメンソウ (*Suaeda japonica* M.)、マングローブ、アッケシソウ、ハマアカザなどの塩生植物、鉱山跡地でも生息することができ、重金属をため込んでしまうグンバイナズナ、ヘビノゴザ、ハクサンハタザオなどの重金属集積植物などがある。さらに、大気が薄く気候の変化が激しい環境ストレスに順応出来た植物として高地植物がある。マカ *Lepidium meyenii* WALP は、南米ペルーに植生するアブラナ科の多年生植物である。マカは、フニン県ワイレ区 / カルアマイ区 / ウコ区 / オンドレス区 / フニン区とパスト県ナニカカク区 / ピコ区に限られるが、マンタロ川流域の高地でも栽培されている。これらマカの栽培地域はバナと呼ばれる生態学環境区にあたる標高4000 ~ 4450m内にある。同地区は、平均気温4 ~ 7℃、強烈な日光の照射が注ぎ、頻繁に凍てつく寒波や強風にも晒される過酷な自然環境下であり、土壌は酸性 (pH<5) である。耐寒性のある多年草で、地上部は地面に這うようにして成長する。食用部分である塊茎はカブ似た形で10 ~ 30gほどになる。色は、赤、黄、紫、黒など品種により様々で、現在は殆どが人工栽培されたものである。このマカは、毎日の食生活において主食の1つであり保存食としても利用され、焼いたり蒸したり煮込んだり、乾燥させた粉末は水や牛乳などと煮ておかゆにしたり、その他、発酵飲料マカチャーチの原料にもなる。乳幼児にもミルクに混ぜて食べさせることもあり、アンデス地方の人々にとって日常生活には欠かせない食用植物である。

マカの塊根は、伝統的に滋養強壮、活力増強、栄養補給などの補助栄養剤として用いられてきた薬用植物である。さらに近年、新たに不妊症、更年期障害改善にも有効であることが知られている。さらに、マカは、農夫の早朝時の寒さ対策としても用いられてたとの報告がある<sup>9-11</sup>。そこで、我々は、ラットを用いてマカの体温上昇

効果について検討を行った。その結果、コントロール飼料摂取とマカ飼料摂取の直腸温および尾部表面温度ともに、マカ摂取後10日目で体温上昇作用が現れ、その作用はマカ摂取下で継続した。この様に、マカは外殻温である尾部表面温度のみならず中心温である直腸温にまで体温上昇効果が認められたことから、これまで知られていた植物の体温上昇効果とは異なり、循環系あるいは代謝系に作用している可能性がある。さらに、体温上昇効果が継続していることから交感神経系を亢進させて血流量を増加させて行う一過性での体温上昇効果とは異なる作用機序が推測される。

### 将来への展望

近年、世界的に伝統医療が再評価されており、それに伴って薬用植物の需要も年々増加傾向にある。薬用植物は、人類が長年にわたる使用経験によってその効能・効果が認められ評価されたものである。

マカは伝統的な食文化としてアンデスの山岳地域で農夫の早朝時寒冷対策に使用されたり、アメリカ西海岸のサーファーへの寒冷対策のサプリメントとして人気がある。今回紹介したマカの体温上昇効果は、中心部体温が上昇されており、他の植物とは異なる生理活性現象が認められた。今後、マカの体温に対する効果は、新たな寒冷対策に有用であると考えられる。

### 参考文献

- 1 Chen, F., Li, T., Huang, H. & Holmer, I. A field study of cold effects among cold store workers in China. *Arctic medical research* 50 Suppl 6, 99-103 (1991).
- 2 Cooke, R. A. Essential acquired cold urticaria: stimulated only by systemic as well as local cooling. *Occupational medicine (Oxford, England)* 46, 157-158 (1996).
- 3 Kaminski, M., Bourguine, M., Zins, M., Touranchet, A. & Verger, C. Risk factors for Raynaud's phenomenon among workers in poultry slaughterhouses and canning factories. *International journal of epidemiology* 26, 371-380 (1997).
- 4 Pope, D. P., Croft, P. R., Pritchard, C. M., Silman, A. J. & Macfarlane, G. J. Occupational factors related to shoulder pain and disability. *Occupational and environmental medicine* 54, 316-321 (1997).
- 5 Wieslander, G., Norback, D. & Edling, C. Local cold exposure of the hands from cryosectioning work in histopathological and toxicological laboratories: signs and symptoms of peripheral neuropathy

- and Raynaud's phenomenon. Occupational and environmental medicine 53, 276-280 (1996).
- 6 Ody, P. *メディカルハーブ*. (1995).
  - 7 ティエラオナ・ロウ・ドッグ, ス. フ., レベッカ・ジョンソン, デビッド・キーファー, アンドルー・ワイル. *メディカルハーブ事典*. (2014).
  - 8 Snodgrass, J. J., Leonard, W. R., Tarskaia, L. A., Alekseev, V. P. & Krivoschapkin, V. G. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council* 17, 155-172 (2005).
  - 9 NM, L. Screening of maca ecotypes, review of potential standardization procedures and testing of maca to be used as fertility enhancer in breeding bulls [Diploma thesis]. Institut für Nutztierwissenschaften, ETH zürich, Switzerland. (2006).
  - 10 León, J. Maca" (*Lepidium meyenii*), a little known food plant of Peru. *Econ. Botany* 18, 122-127 (1964).
  - 11 Heller, M. H. a. J. Andean Roots and Tubers: Ahipa, Arracacha, Maca and Yacon. *International Potato Center*, 174-197 (1997).
  - 12 入来正躬. *体温生理学テキスト わかりやすい体温のおはなし* (2003).
  - 13 中山昭雄. *温熱生理学*. (1990).
  - 14 Benzinger, T. a. T., GW. Cranial measurements of internal temperature in man. in: CM Herzfeld (Ed.) *Temperature: Its Measurement and Control in Science and Industry*. Reinhold, New York, 111 122 (1963).
  - 15 Minard, D., & Copman, L. . Elevation of body temperature in health. In C. M. Herzfeld, (Ed.) *Temperature: Its measurement and control in science and industry* (Vol. 3, Part 3). . 3, 527 544 (1963).
  - 16 総合研究季節生理班. *体温測定法に関する研究、特に口腔温測定法*. *日新医学* 44, 469-480 (1957).
  - 17 MP, W. Patterns of the arteriovenous pathways. In: Hamilton WF, Dow P, editors. *Handbook of Physiology*. Washington, DC: American Physiological Society. 891 933 (1963).
  - 18 Cabanac, M. Thermoregulatory behavior. In: *Essays on Temperature Regulation*, edited by J. Bligh and R. Moore. Amsterdam: North Holland. 19 36 (1972).
  - 19 Hardy, J. D. a. E. F. D. The Technique of Radiation and Convection. *J. Nutrition* 15, 461-475 (1938).
  - 20 DuBois D, D. E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine* 17, 863-871 (1916).
  - 21 Neumann, C., Cohn, A. E., and Burch, G. E. A Quantitative Method for the Measurement of the Rate of Water Loss from Small Areas *Am. J. Physiol* 132, 748-756 (1941).
  - 22 村上憲. *発熱と生体防御*. (1988).
  - 23 児島将康. *実験医学増刊* 29 5 摂食・エネルギー調節に関わる生理活性ペプチドの機能 代謝・内分泌ネットワークと医薬応用 (2011).
  - 24 近藤 保彦, 菊水健史, 山田 一夫, 小川 園子, 富原 一哉 *脳とホルモンの行動学 行動神経内分泌学への招待*. (2010).
  - 25 井上芳光. *体温 2 体温調節システムとその適応*. (2010).
  - 26 佐々木隆. *基礎代謝の面からみた日本人の特性*. *日本体質誌* 41, 17-23 (1977).
  - 27 Jansky, L. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society* 48, 85-132 (1973).
  - 28 Jansky, L. Thermoregulatory responses to cold stress of various intensity. *Archiv fur experimentelle Veterinarmedizin* 38, 353-358 (1984).
  - 29 Jansky, L., Bartunkova, R., Kockova, J., Mejsnar, J. & Zeisberger, E. Interspecies differences in cold adaptation and nonshivering thermogenesis. *Federation proceedings* 28, 1053-1058 (1969).
  - 30 Jansky, L., Bartunkova, R. & Zeisberger, E. Acclimation of the white rat to cold: noradrenaline thermogenesis. *Physiologia Bohemoslovaca* 16, 366-372 (1967).
  - 31 Itoh S, D. K. a. K. A. Enhanced sensitivity to noradrenaline of the Ainu. *Int J Biometeorol.* 14, 195-200 (1970).
  - 32 Nicholls, D. G. Cellular mechanisms in brown fat thermogenesis mitochondria. *Experientia* 33, 1130-1131 (1977).
  - 33 Kurahashi, M. & Kuroshima, A. Creatine metabolism in skeletal muscle of cold-acclimated rats. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 44, 12-16 (1978).
  - 34 Foster, D. O. & Frydman, M. L. Nonshivering thermogenesis in the rat. II. Measurements of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 56, 110-122 (1978).
  - 35 Horvath, S. M., Golden, H. & Wager, J. SOME OBSERVATIONS ON MEN SITTING QUIETLY IN

- EXTREME COLD. The Journal of clinical investigation 25, 709-716 (1946).
- 36 Perkins, J. F., Jr. The role of the proprioceptors in shivering. The American journal of physiology 145, 264-271 (1945).
- 37 Stuart, D. G., Kawamura, Y., Hemingway, A. & Price, W. M. Effects of septal and hypothalamic lesions on shivering. Experimental neurology 5, 335-347 (1962).
- 38 Hemingway, A. Shivering. Physiological reviews 43, 397-422 (1963).
- 39 Chaffee, R. R. & Roberts, J. C. Temperature acclimation in birds and mammals. Annual review of physiology 33, 155-202 (1971).
- 40 Denison, M. E., Hiestand, W. A., Jasper, R. L. & Zarrow, M. H. Effects of castration, testosterone propionate and exposure to cold on the oxygen uptake of rat tissues. The American journal of physiology 186, 471-474 (1956).
- 41 Himms-Hagen, J. Sympathetic regulation of metabolism. Pharmacological reviews 19, 367-461 (1967).
- 42 Gale, C. C. Neuroendocrine aspects of thermoregulation. Annual review of physiology 35, 391-430 (1973).
- 43 Francesconi, R. P., Boyd, A. E., 3rd & Mager, M. Human tryptophan and tyrosine metabolism: effects of acute exposure to cold stress. Journal of applied physiology 33, 165-169 (1972).
- 44 Nomura, J. EFFECTS OF STRESS AND PSYCHOTROPIC DRUGS ON RAT LIVER TRYPTOPHAN PYRROLASE. Endocrinology 76, 1190-1194 (1965).
- 45 Sitaramam, V. & Ramasarma, T. Nature of induction of tryptophan pyrrolase in cold exposure. Journal of applied physiology 38, 245-249 (1975).
- 46 Chowars, I., Conforti, N. & Feldman, S. Local effect of cortisol in the preoptic area on temperature regulation. The American journal of physiology 214, 538-542 (1968).
- 47 Tanche, M. & Therminarias, A. Thyroxine and catecholamines during cold exposure in dogs. Federation proceedings 28, 1257-1261 (1969).
- 48 Terasawa, E., Kawakami, M. & Sawyer, C. H. Induction of ovulation by electrochemical stimulation in androgenized and spontaneously constant-estrous rats. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 132, 497-501 (1969).
- 49 Therminarias, A., Chirpaz, M. F. & Tanche, M. Consequences of simultaneous ablation of the thyroid and adrenal medulla on the maximal heat production of dogs exposed to cold. Journal de physiologie 65, Suppl 1:169A (1972).
- 50 Tal, E. & Sulman, F. G. Dehydroepiandrosterone-induced thyrotrophin release during heat stress in rats. The Journal of endocrinology 67, 99-103 (1975).
- 51 Barcroft, J. Observations upon the effects of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. (B) 351-480 (1923).
- 52 Bass, D. E., Kleeman, C. R., Quinn, M., Henschel, A. & Hegnauer, A. H. Mechanisms of acclimatization to heat in man. Medicine 34, 323-380 (1955).
- 53 Bass, D. E. & Henschel, A. Responses of body fluid compartments to heat and cold. Physiological reviews 36, 128-144 (1956).
- 54 Svanes, K., Zweifach, B. W. & Intaglietta, M. Effect of hypothermia on transcapillary fluid exchange. The American journal of physiology 218, 981-989 (1970).
- 55 Morimoto, T., Shiraki, K., Inoue, T. & Yoshimura, H. Seasonal variation of water and electrolyte in serum with respect to homeostasis. The Japanese journal of physiology 19, 801-813 (1969).
- 56 Morimoto, T., Shiraki, K. & Asayama, M. Seasonal difference in responses of body fluids to heat stress. The Japanese journal of physiology 24, 249-262 (1974).
- 57 Morimoto, T., Horvath, S. M. & Borgia, J. F. Blood volume and plasma constituent changes in splenectomized dogs consequent to exercise. The Japanese journal of physiology 28, 323-332 (1978).
- 58 Itoh, S. The release of antidiuretic hormone from the posterior pituitary body on exposure to heat. The Japanese journal of physiology 4, 185-190 (1954).
- 59 Gauer, O. H., Henry, J. P. & Behn, C. The regulation of extracellular fluid volume. Annual review of physiology 32, 547-595 (1970).
- 60 石毛直道. 世界の食文化 (20) 極北. (2005).
- 61 岸上伸啓. イヌイット 「極北の狩獵民」のいま (2005).



- 62 Barnett, L. E. M. Resistance to cold in mammals. A.S. Rose (Ed.), *Thermobiology*, Academic Press, New York 412-471 (1967).
- 63 Baker, D. G. & Ashworth, M. A. Effect of exposure to cold on the islets of Langerhans in the rat. *The American journal of physiology* 192, 597-598 (1958).
- 64 Beck, L. V., Zaharko, D. S. & Kalsner, S. C. Variation in serum insulin and glucose of rats with chronic cold exposure. *Life sciences* 6, 1501-1506 (1967).
- 65 Kuroshima, A., Doi, K., Yahata, T. & Ohno, T. Improved cold tolerance and its mechanism in cold-acclimated rats by high fat diet feeding. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 55, 943-950 (1977).
- 66 Kuroshima, A., Doi, K., Kurahashi, M. & Ohno, T. Effects of diets on cold tolerance and metabolic responses to cold in fasted rats. *The Japanese journal of physiology* 26, 177-187 (1976).
- 67 Kuroshima, A., Yahata, T., Doi, K. & Ohno, T. Thermal and metabolic responses of temperature-acclimated rats during cold and heat exposures. *The Japanese journal of physiology* 32, 561-571 (1982).
- 68 Ohno, T., Yahata, T. & Kuroshima, A. Changes in fasting-induced adrenocortical secretion of cold-acclimated rats. *The Japanese journal of physiology* 40, 463-470 (1990).
- 69 Monier, M. M. & Weiss, R. J. Increased excretion of dehydroascorbic and diketogulonic acids by rats in the cold. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 80, 446-448 (1952).
- 70 LeBlanc, J. & Cote, J. Increased vagal activity in cold-adapted animals. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 45, 745-748 (1967).
- 71 LeBlanc, J., Dulac, S., Cote, J. & Girard, B. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man. *Journal of applied physiology* 39, 181-186 (1975).
- 72 Wilbur V.A., W. B. L. Dietary ascorbic acid and resistance of guinea pigs to cold stress. *Nutr. Rep. Int.* 17, 315 - 320 (1978).
- 73 van Hardeveld, C., Zuidwijk, M. J. & Kassenaar, A. A. Effect of iodine intake and food consumption. *Acta endocrinologica* 91, 473-483 (1979).
- 74 van Hardeveld, C., Zuidwijk, M. J. & Kassenaar, A. A. Studies on the origin of altered thyroid hormone levels in the blood of rats during cold exposure. II. Effect of propranolol and chemical sympathectomy. *Acta endocrinologica* 91, 484-492 (1979).
- 75 Storm, H., van Hardeveld, C. & Kassenaar, A. A. Thyroid hormone-catecholamine interrelationships during exposure to cold. *Acta endocrinologica* 97, 91-97 (1981).
- 76 Charkoudian, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 109, 1221-1228 (2010).
- 77 Tansey, E. A., Roe, S. M. & Johnson, C. J. The sympathetic release test: a test used to assess thermoregulation and autonomic control of blood flow. *Advances in physiology education* 38, 87-92 (2014).
- 78 Lin, M. T. Effects of angiotensin II on metabolic, respiratory and vasomotor activities as well as body temperatures in the rabbit. *Journal of neural transmission* 49, 197-204 (1980).
- 79 Badyshtov, B. A. et al. The mechanisms of the thermal protective action of atsefen. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija* 58, 68-71 (1995).
- 80 Fregly, M. J., Rowland, N. E. & Cade, J. R. Relationship between drinking and increase in tail skin temperature of rats treated with L-5-hydroxytryptophan. *Pharmacology* 52, 69-77 (1996).
- 81 Wijers, S. L., Saris, W. H. & van Marken Lichtenbelt, W. D. Individual thermogenic responses to mild cold and overfeeding are closely related. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92, 4299-4305 (2007).
- 82 山原条二、高木昭、木全基樹. 麻黄および麻黄配合漢方剤のラット体温上昇作用およびその作用成分. *和漢医薬学会誌* 2, 303-309 (1985).
- 83 Mansour, M. S. et al. Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: a pilot study. *Metabolism: clinical and experimental* 61, 1347-1352 (2012).
- 84 Iwami, M. et al. Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 161, 63-67 (2011).

体温調節反応とそれに作用する食物について

- 85 Westerterp-Plantenga, M., Diepvens, K., Joosen, A. M., Berube-Parent, S. & Tremblay, A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiology & behavior* 89, 85-91 (2006).
- 86 Eldershaw, T. P., Colquhoun, E. Q., Dora, K. A., Peng, Z. C. & Clark, M. G. Pungent principles of ginger (*Zingiber officinale*) are thermogenic in the perfused rat hindlimb. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 16, 755-763 (1992).
- 87 Kawabata, F. et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 73, 2690-2697 (2009).
- 88 Makino, T., Kato, K. & Mizukami, H. Processed aconite root prevents cold-stress-induced hypothermia and immuno-suppression in mice. *Biological & pharmaceutical bulletin* 32, 1741-1748 (2009).
- 89 de la Pena, S. S. et al. Circadian aspects of hyperthermia in mice induced by *Aconitum napellus*. *Pharmacognosy magazine* 7, 234-242 (2011).
- 90 Chen, T. T. et al. The effects of Fu Zi on changes in the body heat of dogs. *Journal of acupuncture and meridian studies* 2, 71-74 (2009).
- 91 Kawada, T., Sakabe, S., Watanabe, T., Yamamoto, M. & Iwai, K. Some pungent principles of spices cause the adrenal medulla to secrete catecholamine in anesthetized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 188, 229-233 (1988).
- 92 富永真琴 . TRP チャネルを介した温度受容の分子機構 . *アレルギーと神経ペプチド* 6, 39-46 (2010).
- 93 富永真琴 . 温度受容の分子機構 TRP チャネル温度センサー . *日本薬理学雑誌* 124, 219-227 (2004).
- 94 中永士師明 . プシ末単独服用による手指の皮膚温および組織血流量に及ぼす影響について . *日本東洋医学雑誌* 59, 809-812 (2008).
- 95 仙頭正四郎 . *標準東洋医学* . (2006).
- 96 Lin, M. T., Chu, P. C. & Leu, S. Y. Effects of TSH, TRH, LH and LHRH on thermoregulation and food and water intake in the rat. *Neuroendocrinology* 37, 206-211 (1983).
- 97 Reed, H. L. et al. Changes in serum triiodothyronine (T3) kinetics after prolonged Antarctic residence: the polar T3 syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 70, 965-974 (1990).