

温熱的不快感（暑さ・寒さ）の脳機構の研究

Analysis of Brain Mechanism for Thermal Discomfort

彼末一之、永島 計、細野剛良、丸山めぐみ、谷口あき、

定藤規弘*、岡田知久*、米倉義晴*

Kazuyuki KANOSUE, Kei NAGASHIMA, Takayoshi HOSONO, Megumi MARUYAMA,
Aki TANIGUCHI, Norihiro SADATO, Tomohisa OKADA, Yoshiharu YONEKURA
大阪大学医学部保健学科、*福井医科大学
Osaka University, *Fukui Medical University

Thermal discomfort is an important sensation for body temperature regulation because it drives an individual to move to a better place to maintain normal body temperature. Thermal discomfort depends not only on thermal conditions of the external environment but also on those of the body. However, how thermal signals from the skin and deep body are processed in the generation of thermal discomfort is not known. Eight male subjects were exposed to cool air of 8 °C for 22 min and scored for their thermal discomfort every min. The subjective thermal discomfort score was correlated with rCBF bilateral changes in the amygdala; i.e. the neural activity there increased as the subjects felt cold. It is suggested that the amygdala plays a role in the genesis of thermal discomfort.

1. 序論

都市部では最近ヒートアイランド現象が問題になっている。それにはエネルギーの需要増加が大きな要因であるが、エネルギー需要そのものも温度に影響を受ける。例えば大阪などでは電力需要は夏期に特に多くなるが、それは気温が20℃を越えると急激に増加する(1)。気温が30℃になると電力消費は最低の月に比べて50%以上も増加する。特に都市部においてはクーラーの廃熱でますます気温が上昇し、さらにクーラーの利用が増すという悪循環が生じている。ところで、クーラーをつけるのは「暑い」から、同様にヒーターを入れるのは「寒い」からである。何故われわれは「暑さ・寒さ」を感じるのだろうか? 「暑さ・寒さ」(温熱的不快感)は我々の体温を維持するのに重要な役割を果たしている。例えば人が高温に曝されたままでは体温は上昇する。これは「行動性体温調節」と呼ばれる。つまりわれわれは体温調節のために膨大なエネルギーを消費しているのである。

温度に関係した感覚には狭義の温度感覚 temperature sensation と温熱的不快感 thermal

discomfort の2種類あり、これらははっきりと区別する必要がある(2, 3)。前者は体に加わる温度刺激を「暑い」、あるいは「冷たい」と表現するもので、外界に向かう客観的な感覚である。一方、後者は「暑い」、「寒い」等の言葉で表わされる主観的なもので、単に皮膚温度刺激だけではなく、内部の温熱的条件に強く依存する感覚である。自律性体温調節に比べて行動性体温調節(温熱的不快感)の神経機構に関する知見は少ない。皮膚温の情報は温度感覚と温熱的不快感のどちらにも利用されるが、その求心路は共通であると考えられている(4)。すなわち、皮膚の温度受容器(温・冷受容器)の信号は脊髄後角の主として第I層(三叉神経領域からの信号は三叉神経脊髄路核)へ送られる。その二次ニューロンは前側索(脊髄視床路)を上行して視床に達する。視床で温度信号がどこへ投射しているかについての電気生理学的データは少ないが、腹側基底核、主知覚核などに皮膚温度刺激に反応するニューロンが見つかっている。温度感覚については視床から信号は大脳皮質体性感覚野性感覚野を経て、最終的には連合野へ到達するものと推測されているが、実験的なデ

ータはほとんどない。一方、事故などで脳に障害を受けた患者の観察などからは、温熱的不快感は痛覚と脳内処理機構を共通に持つことが示唆されている。つまり「痛覚失認」の患者は痛覚刺激の情動的な側面が理解できずにそれを回避する行動が失われてしまうが、同時に温熱的不快感も感じなくなってしまうようである。しかし温熱的不快感の脳機構についてはほとんど知られていない。本研究ではこの問題を解析する第一歩として、ヒトの全身冷却刺激をしたときの脳活性部位をfMRIで解析した。

2. 研究方法

実験は8人のヴォランティア成人男性（ 28 ± 8 才）を被験者として行った。実験は福井医科大学の倫理規定に基づいて行われた。被験者は短いパンツのみ着用して寝袋を改造した温度刺激装置内に入った（図1）。寝袋には2つの口があり胸部の口から空気が流入し、足の部分から流出する。循環する空気はMRIの室外に置かれた温冷風供給装置（3m³/min, CAU-210, TABAI ESPEC）から供給した。供給装置出口の温度は5～50℃の温度に設定可能である。室温は25℃に保った。被験者の前額と顎は頭部の動きを小さくするために固定し、被験者は実験中閉眼でいるように指示された。72分間の撮像中4つの温度条件を設定した。①温熱的中性域の28℃の風を15分間、②送風を停止、15分間、③5℃の冷風を22分間、④32℃の温風を20分間である。被験者は1分毎に9段階の全身の温熱的不快感（1, very cold; 2, cold; 3, cool; 4, slightly cool; 5, neutral; 6, slightly warm; 7, warm; 8 hot; and 9, very hot）を寝袋に開けた透明な窓を通して、あらかじめ設定した右手指のサインで申告した。寝袋内の温度はCu-Co熱電対で測定した。

fMRIの測定 撮像は1.5テスラのMR装置（Horizon, GE, WI, USA）で6秒ごとにT2*強調、gradient echo EPI法で行った。1 volumeは1mmのギャップで5mm厚の24断面からなり、各断面64 x 64 pixels（3.75 x 3.75 mm）である。データはSPM96（Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK）にて解析した。正規化した信号は被験者毎に各 voxel の信号と申告された感覚の関係の回帰直線を計算した。そしてその傾斜が $p < 0.05$ 有意水準で0と異なる voxel を求めた。被験

者8名すべてについて有意な voxel につきすべての被験者のデータをまとめてその回帰直線の傾斜がやはり有意に0と異なる場合を活性とみなした。

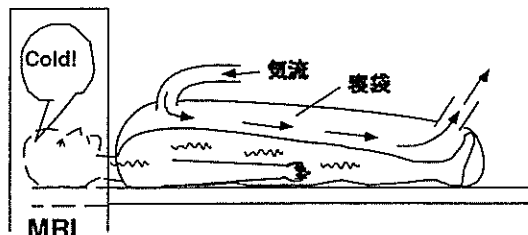


図1 実験装置

Fig. 1 Experimental setup

3. 結果と考察

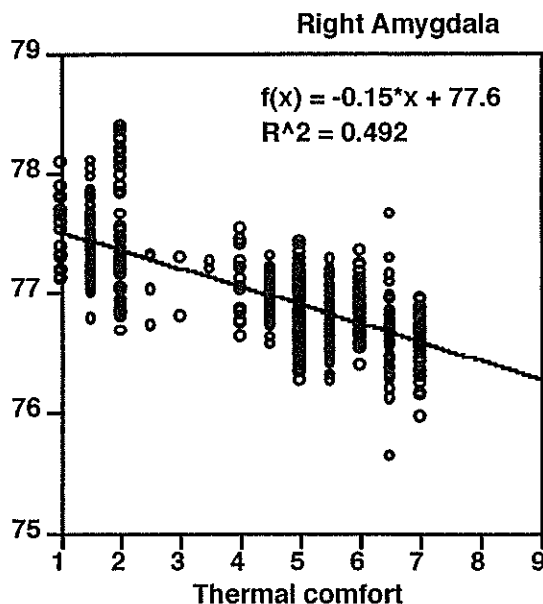


図2 温熱的不快感（横軸）と右扁桃体の局所脳血流（縦軸）の関係

Fig. 2 Correlation between thermal discomfort and rCBF of the right amygdala

本研究では出来るだけはっきりした「寒さ」の感覚を得られるように実験条件を設定した。実験中8名中7名がふるえたと実験後に申告した。また寝袋内の温度は28℃から8℃までステップ状に低下した。本実験では両側の扁桃体に温熱的快・不快感の申告と局所脳血流量（rCBF）が負の相関を持つ、つまり「寒さ」の感覚が強いほどrCBFの大きな部位が

得られた (図2, 3).

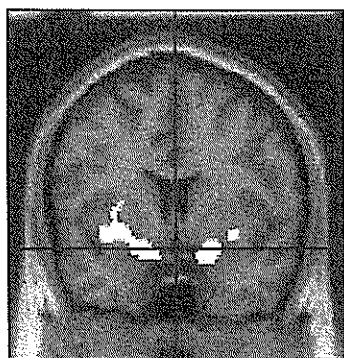


図3 両側扁桃体の温熱的不快感と相関した活性
Fig. 3 Activation of bilateral amygdala in relation to thermal discomfort

本研究の結果はこれまでに温度についての感覚を PET あるいは fMRI を用いてヒトで研究したもののそれとは異なっている (5-7)。これまでの研究はいずれも局所的な温度刺激を手に加えているが、それによると活性部位は島皮質、視床、そして一次あるいは二次体性感覚野等に見られた。これらの領域いずれについても本研究では活性は観察されなかった。一方、これまでの研究では温度刺激によって扁桃体が活性化されたとの報告はない。この違いについていくつかの原因が考えられる。まず、従来の研究ではいずれも狭義の温度感覚 (temperature sensation) を扱っているのに対して、本研究では温熱的不快感 (thermal discomfort) について解析した。そこで脳内の異なる部位が活性化されたとしても不思議はない。しかし本研究で用いた冷刺激は「寒い」という温熱的不快感ばかりではなく、「冷たい」という客観的な温度感覚も惹起するはずである。そこで温度感覚にも関係した部位も当然活性化されるであろうと実験前には予想したが、それは起こらなかった。その原因として考えられるのは今回の冷刺激が20分と長かったことである。温度刺激が連続的に加わると温度感覚に順化の起こることが知られている。その時定数は数十秒と短い (8)。これに対し温熱的不快感には順化は起こらず、むしろ時間とともに強くなる (9)。これは温熱的不快感の機能が体温調節にあることを考えるとうなずける。もし温熱的不快感に順化が起こったとすると長時間寒冷に曝された個体は生命が危うくなるまで体温が低下し

ても、そこから逃れることをしなくなってしまう。温度感覚の順応については Becerra et al. (1999) が30秒の冷刺激を手を繰り返して加えたとき、最初の2回までは脳の活性が fMRI で観察できるが、3回目以降は観察できなくなることを報告している。そこで本研究の長時間の刺激では温度感覚に関係した部位は活性が観察されなかったのであろう。

本研究と従来の研究結果を考え合わせると、扁桃体は温熱的不快感には重要だが、温度感覚には関係していない部位であろう。実際、扁桃体はさまざまな種類の情動に重要な役割をはたしていることが知られている (10)。扁桃体へは視覚、聴覚、味覚、痛覚、触覚などの感覚信号が入力されている。皮膚からの温度入力も当然受けているものと考えられるがこれまで扁桃体ニューロンの温度反応性を解析した研究はない。また扁桃体は深部温度受容に重要な視床下部からも信号を受けている (4, 10)。つまり扁桃体は温熱的不快感の発生に必要な信号処理に適当な位置にあるといえる。しかし上で述べたように扁桃体は局所的な温度刺激では活性は観察されていない。あるいは本研究で観察された扁桃体の活性は温度とは直接には関係のないものかもしれない。たとえば全身の温度刺激は温熱的不快感 (寒さ) ばかりではなく自律性の体温調節も引き起こしたはずである。実際、大部分の被験者は実験中ふるえたと申告している。そこで扁桃体の活性は温熱的不快感に直接関係するものではなく、自律性体温調節反応による二次的なものである可能性も残されている。しかしその実体が何であるにしろ、扁桃体が全身の冷刺激で影響されることは間違いない。温熱的不快感は行動性体温調節に不可欠である。体温調節中枢は一般に視床下部 (とくに視索前野) と考えられている。実際、視索前野の破壊で自律性体温調節は重篤な障害を受ける。しかし視索前野の破壊は行動性体温調節には影響しない (11)。扁桃体の破壊が行動性体温調節にどのように影響するかは大変興味深い問題である。

我々の知る限りホメオスタシス維持や内臓機能との関連で扁桃体の活性が報告されたことはない。例えば食道の伸展時にも扁桃体は活性化されない (12)。逆に最近高張食塩水の静脈投与時に扁桃体が抑制されるという報告がなされた (13)。また手に侵害域の熱刺激を与えたときに有意水準以下ではある

が扁桃体の抑制が報告されている(5)。このようなことを考えると本研究で得られた扁桃体の活性化は全身の冷刺激に特異的なものようである。

4. 今後の課題と展望

最近の研究では温度にかんする情報処理は一次体性感覚野よりも島皮質が重要であることが示唆されている(7)。つまり温熱的不快感は島皮質から扁桃核に信号が伝えられることで生まれると思われるが、本研究ではそこまで明らかに出来なかった。これは今後明らかにすべき課題である。また温熱的不快感には深部温の情報が同時に必要で、これには視床下部との連絡が不可欠であると思われる。ただfMRIでは視床下部を含む脳の深部の解析は難しい。これについてはむしろ動物実験での解析が適していると思われる。我々は最近ラットの行動性体温調節解析装置の開発に成功した(14)。これとFos蛋白発現解析などの機能解剖学的手法を組み合わせることでこの問題を明らかにできると期待している。

参考文献

1. 彼末一之他(1998)地球環境変化の健康への影響—生気象学の立場より— 地球環境 2, 193-198.
2. 中山昭雄, 彼末一之(1989) 温度覚。 ” 新生理科学体系 第9巻 感覚の生理学 ” (田崎京二・小川哲朗編), 医学書院, pp.332-343.
3. Hensel, H. 1981. Thermoreception and Temperature Regulation, Academic Press, London.
4. 彼末一之, 中島敏博(2000) 脳と体温(暑熱・寒冷環境との戦い)ブレインサイエンスシリーズ 23 (大村, 中川編), 共立出版.
5. Becerra, L. R. et al. 1999. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. Magnetic Resonance in Medicine 41, 1044-1057.
6. Craig, A. D., et al. 1996. Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384, 258-260.
7. Craig, A. D. et al. 2000. Thermosensory activation of insular cortex. Nature Neuroscience 3, 184-190.
8. Kenshalo, D. R. 1976. Correlations of temperature sensitivity in man and monkey, a first approximation. In Sensory Functions of the Skin (Y. Zotterman, Eds.), pp. 305-330, Pergamon Press, Oxford and New York.

9. Hardy, J. D. et al. 1971. Man. In Comparative Physiology of Thermoregulation (G. C. Whittow, Eds.), pp. 327-380, Academic Press, New York and London.

10. Rolls, E. T. 1999. The Brain and Emotion, Oxford University Press, Oxford.

11. Satinoff, E. 1970. Behavioral thermoregulation in rats with anterior hypothalamic lesions. Journal of Comparative and Physiological Psychology 71, 77-82.

12. Aziz, Q. et al. (2000) Cortical processing of human somatic and visceral sensation. The Journal of Neuroscience 20, 2657-2663.

13. Denton, D., et al. 1999. Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst. Proc Natl. Acad. Sci. USA 96, 2532-2537.

14. Chen, X.-M. et al. (1998) New apparatus for studying behavioral thermoregulation in rats. Physiol. & Behav. 64, 419-424.

発表文献リスト [上記4以外]

1. Hosono, T., K. Kanosue et al. (2001) Effects of estrogen on thermoregulatory tail vasomotion and heat escape behavior in freely moving female rats. Am. J. Physiol., in press.
2. Nagashima, K., et al. (2001) Increased heat-escape/cold-seeking behavior following hypertonic saline injection in rats. Am. J. Physiol., in press.
3. Kanosue, K. (2001) Brain activation by whole body cooling studied with functional magnetic resonance imaging. NeuroImage (投稿).
4. Yoda, T. et al. (2000) Effects of food deprivation on daily changes in body temperature and behavioral thermoregulation in rats. Am. J. Physiol. 278, R134-R139.
5. Kanosue, K. et al. (2000) The central organization of the thermoregulatory system. In Thermotherapy: Principles and Practice (Ed. M. Kosaka), Springer, Tokyo, pp. 2-11.
6. Nagashima, K. et al. (2000) Neuronal organizations for thermoregulation. Aut. Neurosci. 85, 18-25.