OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	寒冷と私たちの体
Author(s)	中川, 八郎
Citation	大阪大学低温センターだより. 1974, 7, p. 5-8
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/5567
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

寒冷と私達の体

蛋白質研究所　中川八郎

ここで取り上げます話は，物理学の専門分野で扱われている絶対零度に近い，私達にとって空おそろしい極低温の世界のものでなく，人間の生存し得る範囲の環境温度の変化が，人間を含めた哺乳動物の代謝にどのような変化を与えるか，また，その結果，環境の変化に対応して如何に動物達が生きのびてこられたかについてであります。

私達の体温は36～37°の間にほぼ一定値を維持していることはすでに御承知のことです。このような体温調節機構をもった動物は哺乳類と鳥類のみであり，恒温動物（Homeotherms）と呼ばれています。ところが，人間が進化した契機は後脚で立ち得たのと，体温の恒常性を獲得したのが大きい原因であるとされる程，体温の恒常性は重要な役割を果しているのです。体温が全く外温に依存している変温動物（Poikilotherms）と異って，低温環境下にあっても自由に動き回れる能力を身につけたことは，知的作業の能率を著しく高めたであろうことは容易に想像されるところです。南米のテイエラ・デル・フエゴに捷むヤガン族等は零下数度に達する環境下でも，裸同様の生活を送っているということですが，それではどう言う仕組で体温を調節しているのでしょうか。筆者らが動物を使用して実験をすすめていますのも，実はこうした機構を生化学的に解明したいからです。

実験の話に立ち入る前に，寒気にふれたときの一般的な体の応答の仕方について，もう少し解説しておきましょう。寒気に鳥肌の立つ思いをしたことは誰でも経験したことと思います。他の動物では，起毛筋の収縮により体毛を逆立て，熱伝導率の悪い空気層を厚くすることは，熱の放散防止の有効な方法ですが，人間では進化の名残りにしか過ぎません。その他，表在性の血管の収縮による血流量の減少とか，発汗の抑制によって放熱を防止します。これらの現象は，知らず知らずのうちに交感神経が興奮しておこる寒冷に対する応答策なのです。しかし，これらは体温維持機構から言えば，むしろ，消極的な側面にしか過ぎません。

熱エネルギーの産生と言う観点に立てば，寒冷にさらされている時間の函数によって，熱産生機構を大きく二通りに分類することができます。温い部屋からいきなり冷えきった戸外にとび出すと，思わず身震いするでしょう。これは骨格筋を震わすことによって熱を産生しているのです。この機構を震えによる熱発生（shivering thermogenesis）と呼んでいます。一方，寒さに次第に馴れると（cold acclimation，acclimatization），骨格筋を震えさせずとも，寒さに対抗して，体温を維持することができるようになります。これを前者と対照してnon－shivering thermogenesisと呼びます。耐寒訓練は震えずに寒中でも活動ができるこの効用をねらったものです。

動物は摂取した食物のエネルギーを有効にATPの結合エネルギー，即ち，化学エネルギーに変換します。これによって，一方では体温の異常増加を防ぎ，他方では36～37°（恒温動物の場合）の比較的低温でも効率よく仕事をしているのです。shivering thermogenesisにしろnon－shivering thermogenesisにしろ，ATPを分解して化学エネルギーを再び熱エネルギー

を再び熱エネルギーに変換する点では両者同じですけれども，全く異った熱産生の機構の交代があるのです。

筆者らの研究は寒冷にふれたときの極く初期の生化学的変化を解析していますので，shivering thermogenesisを扱っていることになります。

さて，筆者らはラットの肝臓のPhosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCKと略す)と呼ばれる酵素の活性に朝低く，夕方高い日周リズムのあることを見出しておりますが，動物を寒冷5℃，対照群は25℃で飼育している。)に暴露すると，2時間位から日周リズムによる酵素活性の変化を上回る増加がおこることを観察しました。この酵素は糖新生系の律速酵素として知られていますので，この速かな変化は糖新生の増大を意味します。そこで，しらみつぶしに調べてみると，アミノ酸からの糖新生の律速酵素であるSerine dehydratase を始めとして，ほとんどすべての糖新生律速酵素の活性が，応答時間に差はあるものの，著しく増加してくることが判りました。

血糖(グルコース)は摂食時，空腹時を通してほぼ100mg/dl の一定値を保っており，この恒常性はW.B.Cannonによって体温などのそれと共にHomeostasis と名付けられています。血糖について言えば，成人では脳の重量は体重のほぼ2%を占めるに過ぎないにもかかわらず，エネルギー代謝は大きく，この小さな臓器が体全体の20%にも達する程で，しかも，エネルギー源としてはグルコースしか利用し得ないのです。従って，中枢機能を常に正常に維持するためには，血糖値に変動がない様にしておかねばなりません。これが血糖値の恒常性の理由であると説明されています。血糖は勿論脳ばかりでなく，種々の組織で利用(解糖)されているわけで，恒常性を維持するためにはグルコースを補ってやらねばなりません。まず炭水化物の食事をしよう。脂肪はグルコースを作る材料としては利用効率が極めて悪いので，むしろ蛋白質の方が有効です。食物が手近にないときは肝臓に貯蔵されたグリコーゲンを分解してグルコースとしますが，貯蔵量には限度がありますので，体の蛋白質を分解して，その炭素骨格を利用してグルコースを作るのです。これがアミノ酸からの糖新生(gluconeogenesis)の実体です。また，糖新生をおこないうる臓器は肝臓と腎臓だけです。古くから「肝腎かなめ」と言われてきたのは理由のないことではないのです。因みに，糖尿病は膵臓のβ細胞で産生されるインシュリンの分泌障害により，解糖が抑制され，糖新生のみが著しく増加した状態で，血糖が異常に増加し，その結果尿中に出現する病気です。この病気は，食事をとっていても，酵素等の構成成分であり，生存に不可欠の体蛋白質を崩壊してまで糖を作るので，恐しいのです。

寒冷暴露も，糖尿病も糖新生が増加し，それを補う為，過食に陥る点は共通していますけれども，前者は血糖の恒常性が維持され，後者では破綻している点に大きな相違があります。

このように体の中には一方では糖新生系の律速酵素と，他方は解糖系の律速酵素が共存していると言えます。先述したPEPCKは糖新生系の酵素群の中でも，最も活性が低いので，この酵素活性の変動は，他のものにまして，糖新生に強い影響を与えると考えられます。

そこで話を元にもどして，寒冷暴露による肝臓のPEPCKの活性増加の生理的意義とその機構を考えてみましょう。

先述した点から考えると，解糖系の律速酵素は糖新生系とは相反的に動くので，寒冷暴露に応答して活性の低下することが予想されます。事実肝臓の中のPyruvate kinase のような解糖系の律速酵素は寒冷暴露によって，徐々に活性が低下し，2～3日後に最低値に達することを筆者らは証明しま

した。ところが，骨格筋ではPhosphofructokinase，Hexokinase は同様解糖系の律速酵素でありながら，それらの活性は逆に増加しました。このような寒冷暴露に対する応答のちがいは，恐らく，骨格筋の解糖の増加はshivering thermogenesis の必要性に起因したものであり，肝臓における糖新生の増加は，骨格筋のグルコースの消費の増加に応じた供給の必要性から生じたものと考えられるようです。この関係は図1にまとめてあります。

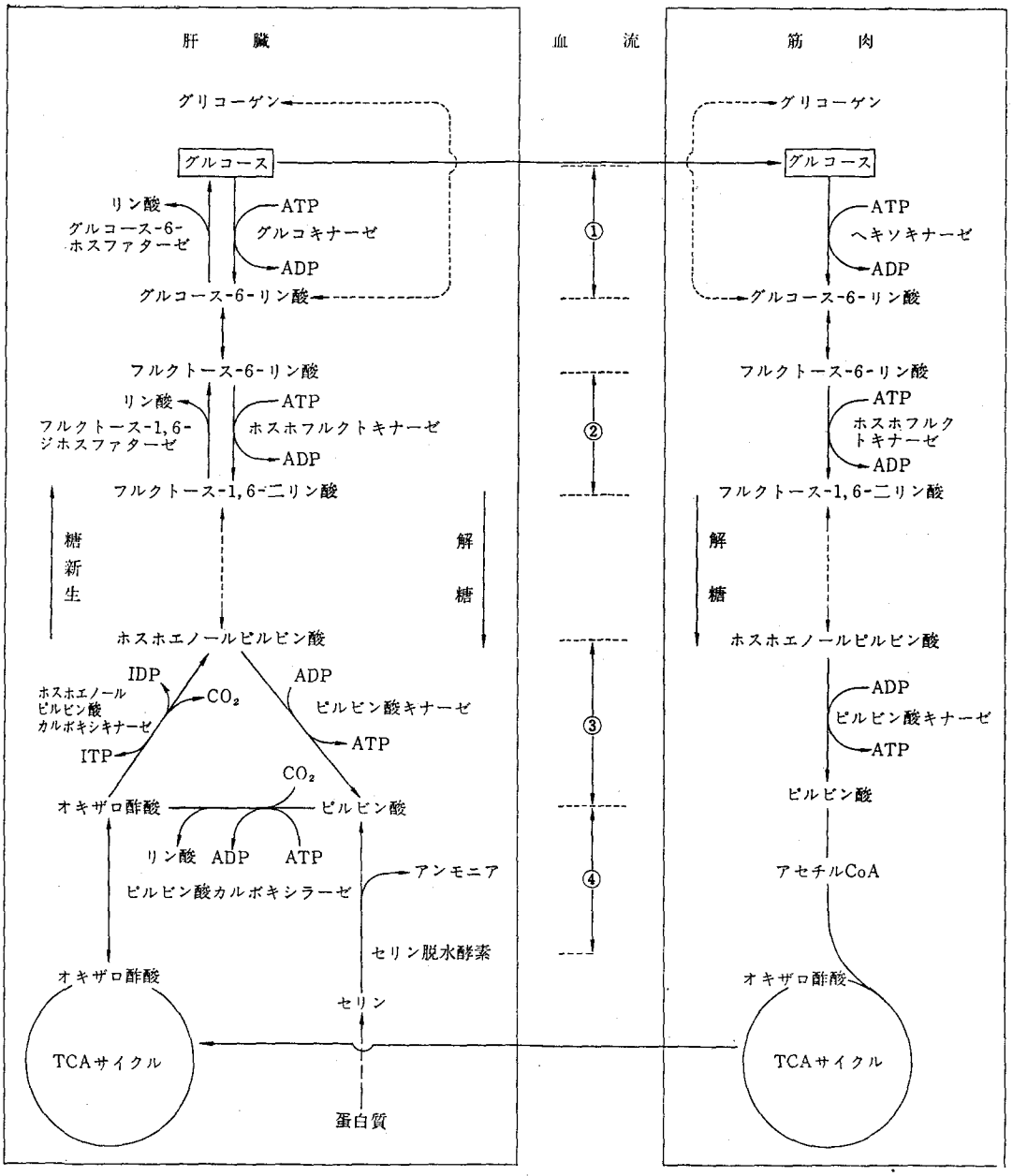

図 1. 肝と筋肉の糖代謝の関係

ところで，どのような機構が働いて，肝臓の糖新生系の律速酵素の活性を増加させ，骨格筋の解糖系の律速酵素の活性を増加させるかといった問題は更に複雑です。

糖新生そのものは糖尿病のところでのべましたように，インシュリンの欠乏に加えて，副腎皮質から分泌される糖質コルチコイド，あるいは膵臓のα細胞から分泌されるグルカゴンといったホルモンの相対濃度の増加が原因となります。甲状腺から分泌されるチロキシンも糖新生を増加させる作用をもつことを筆者らは見出しております。しかし，どのホルモンも単独では寒冷暴露に応答したPEPCKの活性の増加に関係しないことが明かになりました。

たまたま筆者らは低温麻酔に使用されるクロールプロマジンを投与すると，この応答が抑制されることを見出しました。上述の薬剤の主な作用は交感神経の遮断にあることが知られていましたので，早速，他の交感神経遮断剤を試みてみましたところ，意外にこれらは全く効果を発揮しませんでした。いろいろの実験から，現在では寒冷暴露による肝臓のPEPCKの活性増加は，甲状腺ホルモンの分泌増加と，交感神経の興奮の両方が関係していると結論できます。甲状腺はとも角，交感神経は初めにのべました鳥肌，表在性血管の収縮等の放熱防止のみならず，熱産生にまで深くかかわってきますので，感冷に対するその役割の重要性が改めて認識されます。

最後に，non-shivering thermogenesis の機構について現在知られているところを解説しておきますと，ラットのような動物では，肩甲骨の周囲に褐色脂肪組織という特殊な脂肪組織が存在します。これは体に広く分布する白色脂肪組織と異なり，脂肪分解系だけでなく，グルコースからの脂肪合成系も発達しております。寒冷に馴化すると，この組織は非常に大きくなりますので，グルコースが直接 TCA サイクルへ入って酸化されてより，一旦，脂肪まで合成され，再び分解されてからTCAサイクルに入るとATP形成量は前者より少く，それだけ発熱量が多くなるとされています。しかし，人間にはこの褐色脂肪組織は存在しませんので，耐寒訓練したとき，表在性の脂肪の沈着以外に，どのような機構で余分の熱を産生し寒さに対抗しているのが，現在の知識からは知る由もありません。

更に，寒冷暴露だけを問題にしましたけれども，私達の体温が何故36～37°に定着し，かつその温度範囲に調節されているか全く不明です。寒冷暴露で得られた知見を，今後，こうした研究に生かしたいと思いますが，私達の身体の問題は，病気にでもならない限り，余りにも慣れ親んでいるため，かえって見過され未解決のまま放置されていることが多いことをこの拙文から汲み取っていただければ幸いです。

参 考 文 献

1. 中 川 八 郎　寒冷暴露と糖代謝，代謝7，322(1970).

2. 中 川 八 郎　高等動物における代謝制御
—— 代謝律速酵素を中心として —— 化学工学，38，340(1974)