

THE 17TH SYMPOSIUM ON HUMAN-ENVIRONMENT SYSTEM (OSAKA 1993)

INVITED LECTURE 1

PHYSIOLOGICAL CONTROL OF THE INTERNAL ENVIRONMENT

Kazuyuki KANOSUE, Motoko YANASE-FUJIWARA, Takayoshi HOSONO,
Yi-Hong ZHANG, Kaoru YAMADA

Department of Physiology, Osaka University Medical School

Our body is composed of many cells and they are surrounded by a sea of extracellular fluid, an internal environment. Numerous physiological reactions maintain stability in this internal environment (homeostasis). By maintaining constancy in the internal environment, we free ourselves from constraints in the external environment. Body temperature regulation is a good example of this homeostatic control. Body temperature is detected by thermoreceptors distributed throughout the body core and when it is deviated from the normal level, the signals from the receptors drive reactions which counterbalance the deviation of body temperature. This is a feedback control. When an individual is exposed to heat or cold, thermoregulatory responses are also evoked even before any deviation of deep body temperature occurs. This is a feedforward control, and thermoreceptors in the skin detecting environmental temperature serve signals to provoke responses. Feedback and feedforward controls are also common in engineering systems. But thermoregulatory mechanism may have no reference signal in the engineering sense. The regulated level of body temperature is determined by a balance of two opposing systems of heat loss and heat production and can be changed by alterations of the characteristics of the two systems, which can occur by the demands from other homeostatic systems. For example, bacteria and viruses are less active at higher temperatures. During infections, therefore, substances produced by the immune system alter the characteristics of heat loss and heat production so that their balance shifts to a level higher than the normal. This is fever. These mechanisms of feedback, feedforward and active changes in control level are widely seen in the homeostatic control.

第17回 人間-生活環境系シンポジウム (大阪 平成5年12月)

招待講演 1

生体の内部環境維持機構の工学的検討

○彼末 一之, 藤原 素子, 細野 剛良, 張 宜紅, 山田 薫

大阪大学医学部第二生理

1. はじめに

海に浮かぶ単細胞生物にとって, それを取り囲む外部環境は無限に大きく, その生物が栄養素を取込み, 老廃物を捨てても海水の物理的・化学的性質はほとんど変化しない. 一方, 多細胞生物では, 個々の細胞は多くの場合外部環境とは接していない. 代わりに細胞外液が直接の環境である (内部環境). 細胞外液の量は海水のように無限ではない. 個々の細胞が必要なものを勝手に取り込み, 老廃物を捨てるなら細胞外液の組成はたちまち細胞が生存出来ないものになってしまうだろう. しかし実際に多細胞生物の細胞外液の組成は驚くほど一定に保たれている. Cannon はこのような内部環境の恒常性をホメオスタシス homeostasis と名付けた. 多細胞生物の生存はこのホメオスタシスの維持に係っている. いやむしろ個々の細胞が一致協力してホメオスタシスを維持しようとする過程こそが多細胞生物の生である.

恒常性が維持されている物理・化学量には温度, 体液量, 浸透圧, 物質濃度, pH 等多岐に渡る. ここでは日常的に我々の意識に昇る”温度”を例にとって, ホメオスタシスの維持機構の特徴を考えてみたい. 体温の維持機構も長い歴史の過程で進化してきた. そして我々人類を含むは哺乳類と鳥類が特に優れた能力を持ち, 恒温動物 homeothermic animal と呼ばれる. 以下では主として哺乳類の体温調節について述べる.

2. 調節系の基本原理

我々の体温は体内で産生される熱量 heat production と外界へ失われる熱量 heat loss のバランスで決る. これは工学系の恒温槽と基本的には同じである. 先ず Fig. 1A に示すような槽の中のヒータに一定の電流を流す, つまり一定の産熱がある系を考えてみよう. このときこの箱から失われる熱は槽の温度 T_b と外界温 T_a との差 ($T_b - T_a$) に依存する (Fig. 1B). 槽の温度は熱産生=熱損失の点で平衡に達し, それは各外界温での熱損失の特性線と熱産生の特性線の交点で表される. このようにして得られる外界温と槽内の温度

の関係を表したのが Fig. 1C である. 当然のことながら, このような系では外界温の変動がそのまま槽内の温度変化に反映する. 体温調節機構を持たぬ生物の体温もこのモデルと同じである. 体温は外界温の変動に伴って大きく変わってしまう.

さて, ここで槽内の温度を計測し, 温度が上がればヒータを流れる電流が小さくなるような negative feedback を付加してみる (Fig. 2). すると熱産生は温度が下がると増加する負の傾斜の特性線で表されるようになる (Fig. 2B). この熱産生の直線の傾きが feedback loop gain G を表す. 各外界温での槽内の温度は Fig. 1 と同様に熱産生・熱損失の交点 (Fig. 2B) から求められるので, Fig. 2C のようになる. つまり negative feedback を付加することで外界温変動 (外乱) による槽内温の変化は $1/G$ に小さくすることが出来る. それでは, このとき槽の温度は”調節 control”されているだろうか? ”調節”とはあくまでも環境の制約から離れて, 注目している量を (ある程度) 自由な値に維持出来る機能のことである. そのような意味で negative feedback を付加しても槽の温度は外界温で一義的に決ってしまうので, まだ調節されているとは言えない.

それでは調節系とはどのようなものだろうか? それを示したのが Fig. 3 である. ここでは温度は直接 feedback されるのではなく, 比較器で セットポイント set point と比較される. そしてその差 (誤差) の大きさにヒータの電流は決定される. セットポイントの変化はグラフ上では熱産生の特性線の平行移動として表される (Fig. 3B). すると外界温と槽内温の関係のグラフも Fig. 3C のように何本も描けるようになる. 今, ある外界温での応答を考えてみると, セットポイントが変わると平衡点は白丸のように移動する (Figs. 3B and 3C). つまり, セットポイントを変えることにより 外界温とは独立に槽内温を変え得る, つまり”調節”出来るようになる.

第 17 回 人間-生活環境系シンポジウム (大阪 平成 5 年 12 月)

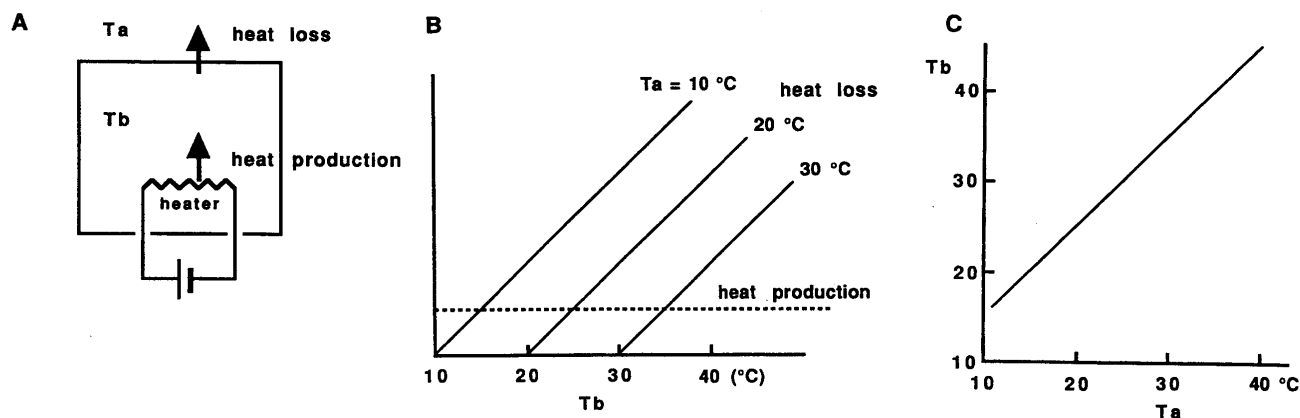


Fig. 1 Characteristics of a thermal bath with a heater of constant current. T_a : ambient temperature. T_b : bath temperature. In detail see the text.

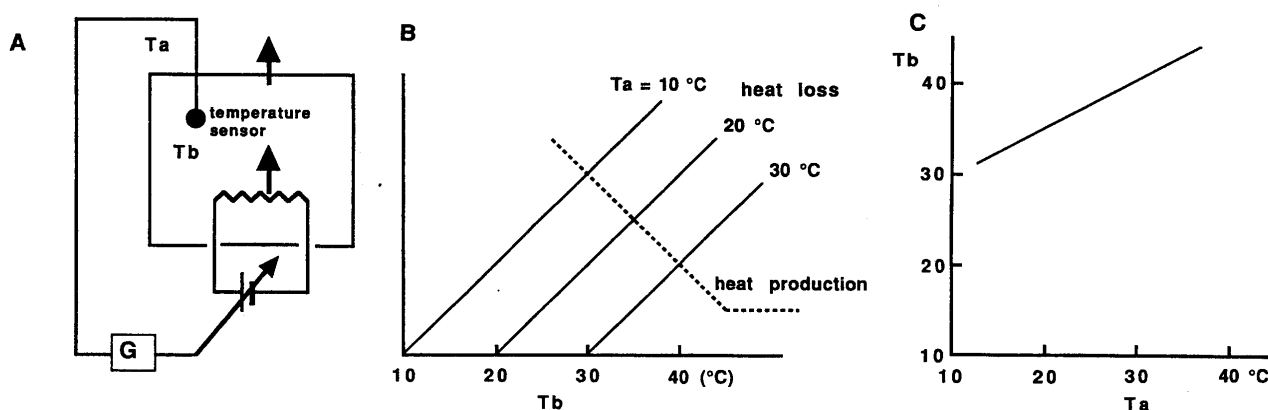


Fig. 2 Characteristics of a thermal bath in which heater current was negatively correlated with bath temperature. T_a : ambient temperature. T_b : bath temperature. In detail see the text.

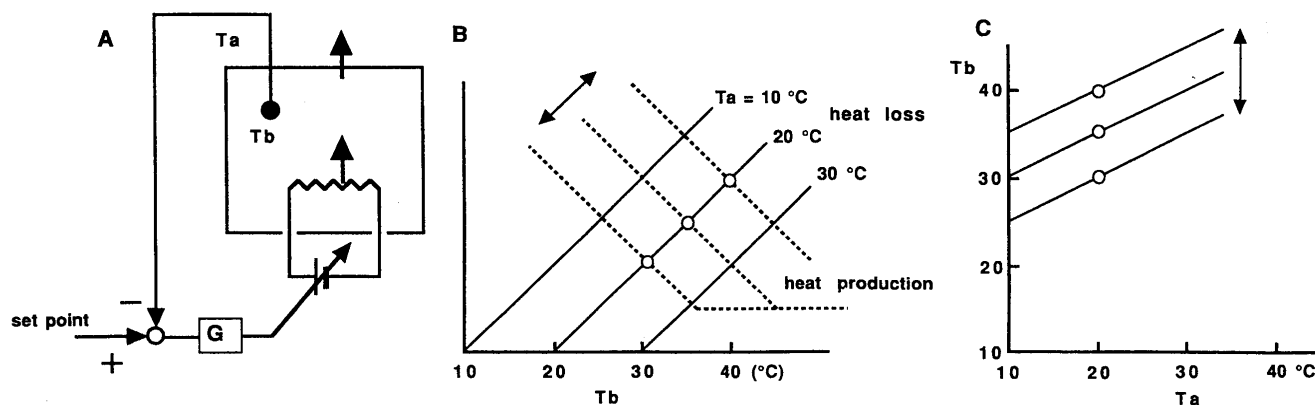


Fig. 3 Characteristics of a thermal bath in which heater current was controlled with the difference between a set point and bath temperature. T_a : ambient temperature. T_b : bath temperature. In detail see the text.

第17回 人間-生活環境系シンポジウム (大阪 平成5年12月)

3. 体温調節系

さて恒温動物の体温もFig.3のような形で調節されているだろうか？体温はたしかに体の深部（特に脳）に存在する温度受容器によって計測されている。温度受容器からの信号は自律神経系の中樞である視床下部で統合され、遠心性の信号が効果器へ送られる。例えば、体温が下がると骨格筋に不随意的な収縮（ふるえ）を起こして熱産生を増す。そして体温の低下が大きいほどふるえは強くなる。つまり negative feedback が構成されている。さらに体温調節系でもFig.3Bのような熱産生の特性曲線の変化が起こる。最も身近な例は発熱である。発熱の初期には正常体温でもふるえ（悪寒）が起こる。これはちょうど熱産生の特性曲線が高温側にシフトしたためである(Fig.4A)。これは恒温槽のセットポイントを変えた時の特性変化と類似している。

それでは体温調節系にもセットポイントが存在しているのだろうか？ここで注意すべきは、Fig.3Bの特性がFig.3Aのような実体と必ずしも一対一に対応するものではないということである。温度が下がると熱産生量が増すというFig.3Bの特性は温度センサーからヒータまでの総合的な特性である。同様に体温調節では温度受容器から効果器まで総合した特性である。つまり系のどこに変化があってもFig.3BやFig.4Aの特性変化は得ることが出来る。セットポイントの意味するところをもう一度考えてみよう。セットポイントとは基準となる値である。それは系の外部の“絶対者”（例えばそれを利用する人）によって与えられ、系の内部の諸量によっては影響を受けない。そこで、体温が変化しても活動の変化しない神経細胞からの信号がこのセットポイントを決めているのでは、と考えられたこと

もある。しかし細胞の活動はそもそも温度に影響を受け、それだからこそ体温の恒常性を維持するために調節系が存在するのである。それにも関わらず、体温に影響を受けない細胞を仮定するのは無理がある。我々の体内にはFig.3のブロック図にある比較器へ入力される形でセットポイントは多分存在しないであろう。ただし体温は状況に応じて（例えば発熱時）外界温とは独立に、異なるレベルにセットされる。つまり調節されているのである。それではどのようにしてFig.4のような特性の変化を実現しているのだろうか。現在最も有力視されているのは、視床下部にある温度感受性細胞の特性変化である。ふるえの調節系はFig.4Bの模式図で表せる。体温のセンサーとして働く脳（視床下部）の温度感受性細胞は温度に対して負の傾斜を持つ特性の出力を出し、この出力が単純なgain (K)で表される下位のシステムに入力される。そして細菌に感染し免疫担当細胞（白血球等）の産生する発熱物質 pyrogen がこの細胞に作用すると温度特性が高温側にシフトし、その結果系全体の特性もFig.4Aのように変化する。その結果体温は平常よりも高いレベルで安定（Fig.4A 黒丸）、つまり発熱するのだろうと考えられている。

ところで、熱産生の特性が大きく変化する要因がもう一つある。それは外界温である。例えば、ふるえは突然冷環境に曝されても起こる。このとき深部温はほとんど変化していないであろうからfeedbackされた信号がこの反応の原因ではない。外界温（皮膚温）が熱産生にどのように影響するかを調べたのがFig.5である。同じ深部温でも環境温が低いと熱産生は促進され、その特性曲線は発熱時と同様に変化する。これは体温

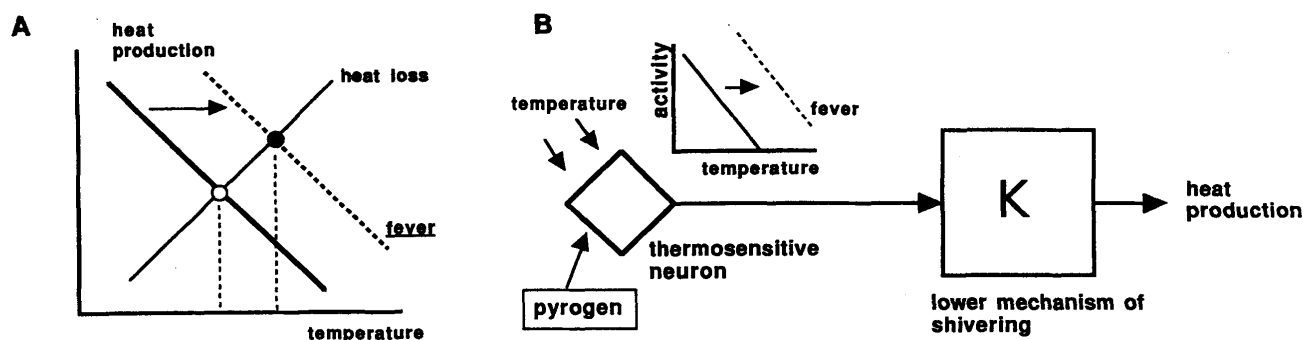


Fig. 4 Schema of the control of shivering. A. Change in the characteristic curve of heat production during fever. B: Thermosensitive neurons having negative thermal coefficient send efferent signals to the lower mechanism, which is represented as a gain K. During fever the characteristic curve of the neuron shifts to higher temperature.

第17回 人間-生活環境系シンポジウム (大阪 平成5年12月)

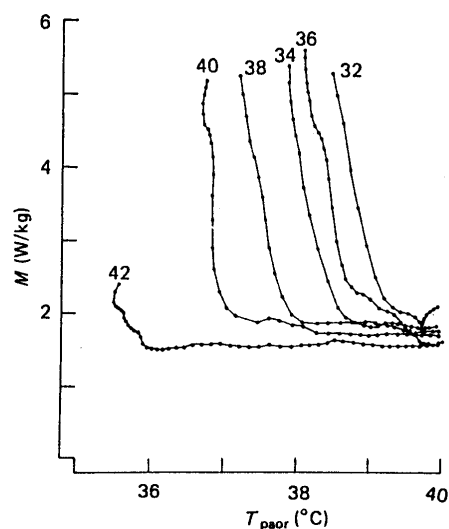


Fig. 5 Heat production as a function of deep body temperature (T_{paor}) at various skin temperature in a goat. The figures adjacent to the curves indicate skin temperature. (Jessen, 1981)

(制御量)に影響する前に外界温度変動(外乱)に対処するfeedforward機構と考えられる。feedforwardを加えることによりfeedbackのみの場合に比べて制御量の変動を小さく抑えることが出来る。つまり皮膚の温度受容器は外乱である外界温度の変動を常にモニターしているのである。この場合にもその情報は視床下部の温度感受性細胞に伝えられると考えられている。

さて以上では体温を調節する効果器反応としてふるえのみを考慮した。実際にはTable1のように多くの効果器を動員して体温は調節されている。ただしこれらの効果器は常に全てが働いているわけではなく、その動員には生存に有利と考えられるいくつかの戦略がある。1) エネルギー・資源節約: 耐寒反応では熱産生を増すにはエネルギーが必要である。そこでその反応を起こすより、先ず皮膚の血管が収縮して熱の損失を少なくする。これならほとんどエネルギーはいらない。対暑反応でも、水分損失を伴う発汗より皮膚血管拡張反応が先に起こる。同様にいつまでもふるえたり、汗をかき続けるより、“暖”や“涼”を求めたほうがエネルギーの節約になるだろう(行動性の体温調節)。2) 行動の制約を少なく: 我々動物は食物を求め、異性に出会うために動かねばならない。ふるえは骨格筋が効果器なので、寒冷下でふるえれば必然的に行動は制限されてしまう。そこで非ふるえ熱産生の機構を持つ種ではふるえが起こる以前に非ふるえ熱産生の上昇が起こって体温を維持する。

このように多くの効果器を生存に有利な形で動員す

Table 1. Thermoregulatory responses

Shivering
Nonshivering thermogenesis
Vasoconstriction and vasodilation
Panting
Sweating
Behavioral response

るのはどのような機構によるのだろうか? 先ず考えられるのは、脳のどこかに“中枢”が存在し、深部体温と外界温度の情報に基づいて動員すべき効果器に指令を与えるのではという可能性である。ところが我々の最近の解析によると、各効果器はそれぞれ独立に働いており、それらの活動を“統合”する機構は存在しないようである(文献2, 3, 4)。それにも関わらず合理的な効果器の動員様式がみられる。それはそれぞれの効果器の反応閾値が進化の過程で生存に都合良くセットされてきた結果であろう。長い生物の歴史の中には不合理な閾値を持つ種がいただろうがそれ等は生き残れなかったに違いない。

4. まとめ

我々の体は常に外界温度の変動に曝されている。しかし深部温度からの negative feedback と皮膚温度(外界温度)からの feedforward を持つ体温調節機構のお蔭で我々は外界温度変動の影響から自由でいることが出来る。この2つの機構は工学的な制御系にも存在するが、工学システムとの大きな違いは、制御量(体温)と比較されるセットポイントが実体としては存在しないことである。つまり体温は熱産生と熱放散のそれぞれの特性のバランスで決まる安定点である。体温調節系は体温を一定にすることがその機能であり、ある個体の置かれたある状況下でどのような体温レベルに調節するかは体温調節系とは別の機構が決定することである。例えば、細菌は高温ではその増殖が抑制される。そこで感染時には体温を通常よりも高いレベルに調節する(発熱)。つまり免疫系という別のシステムの目的に合わせて体温調節系が変化するのである。以上のようなメカニズムは体温調節に限らずホメオスタシスの維持機構に共通なものである。そしてそれぞれの調節系がそれぞれの調節量をどのようなレベルに維持するかは別の系からの要求により変化し、さらには個体の直面する状況で変化して行く。このダイナミックな営みこそが生命の本質である。

第 17 回 人間-生活環境系シンポジウム (大阪 平成 5 年 12 月)

参考文献

1. Jessen, C. (1981). Independent clamps of peripheral and central temperatures and their effects on heat production in the goat. *J. Physiol.* 311, 11-22.
2. Kanosue, K., Y.-H. Zhang, M. Yanase-Fujiwara, and T. Hosono (1993). Hypothalamic network for thermoregulatory shivering. *Am. J. Physiol. (Reg. Integ. Comp. Physiol.)*, in press.
3. Kanosue, K., M. Yanase-Fujiwara, and T. Hosono (1993). Hypothalamic network for thermoregulatory vasomotor control. *Am. J. Physiol. (Reg. Integ. Comp. Physiol.)*, in press.
4. Yanase, M., Kanosue, K., Yasuda, H. and Tanaka, H. (1991) Salivary secretion and groomin behavior during heat exposure in freely moving rats. *J. Physiol.*, 585-592.