

## The 13th Symposium on Man-Thermal Environment System (Sapporo 1989)

SPECIAL  
LECTURE 1

## ADAPTATION TO COLD ENVIRONMENT

Akihiro KUROSHIMA

Department of Physiology, Asahikawa Medical College

Three types of physiological adaptation to cold (cold acclimation) have been recognized in the homeotherms, including men; metabolic, insulative and hypothermic ones. The present review is mainly concerned with metabolic mechanism of cold acclimation. Metabolic cold acclimation is characterized by an enhanced nonshivering thermogenesis (NST). In small mammals such as rats, mice and guinea pigs cold acclimation can replace cold-induced shivering completely with NST, amounting to as much as 2 to 3 times the resting metabolic rate. However, the extent of NST in men is about 20% of resting metabolic rate at most. In any case, metabolic cold acclimation evokes an improved cold tolerance by extending the low temperature limit.

Major factor regulating NST is noradrenaline released from the sympathetic nerve terminals and the main locus for NST is brown adipose tissue (BAT). Cold acclimation stimulates the release of noradrenaline and also causes an increased responsiveness to thermogenic action of noradrenaline. BAT activity is also enhanced and BAT undergoes a marked hyperplasia during cold acclimation. We have indicated by a series of experiments that pancreatic hormone, glucagon, may be involved in an enhancement of NST through activation of BAT. Plasma glucagon level increases in the cold-acclimated rats. Calorigenic action of glucagon is potentiated in whole body as well as BAT of cold-acclimated rat. Chronic administration of glucagon to the rats simulates cold acclimation, resulting in an improved cold tolerance accompanied by enhanced activity of BAT and increased NST. Cold acclimation elevates the glucagon level of BAT. Furthermore, when NST is maximally developed by noradrenaline, glucagon levels in plasma as well as BAT and plasma glucocorticoid, corticosterone, level increase and the magnitude of increases in plasma hormone levels are greater in the cold-acclimated rats, suggesting that these hormones released by noradrenaline act in synergism on enhancing NST in BAT.

Not only cold, but also overfeeding and nonthermal stress such as immobilization can improve cold tolerance through enhancing NST in BAT. Since cold-exposed animals eat more food, it might be argued that cold-enhanced NST may result from the increased food intake, overfeeding. However, the cold-exposed rats pair fed with warm controls exhibit the same degree of cold tolerance and NST to those in the cold-exposed rats fed ad libitum. The finding indicates that an enhanced NST and cold tolerance during cold acclimation is specific to cold stimulus but not the increased food intake which occurs in the cold.

Intermittent cold exposure (6 hour/day, 4 weeks) can result in the same extent of cold tolerance and NST under less energy-consuming and less stressful conditions as those elicited by continuous cold exposure for 4 weeks. The result indicates that repetitive short-term cold exposure derive the same cold adaptability as that induced by continuous cold exposure, but requiring only one-fourth of the time of continuous exposure.

The discussion mentioned above discloses that development cold acclimation from the metabolic view point requires multiple neuroendocrine mechanisms and such mechanisms function as a fail-safe system ensuring homeothermic organization in the cold.

## 第13回 人間-熱環境系シンポジウム報告集 (札幌 平成元年11月)

## 特別講演 1 寒冷環境と適応

旭川医科大学・第一生理学教室

黒島農汎

## 1. はじめに

環境温度が変化すると生体は熱産生と熱放散の2つのカテゴリーに集約される体温調節反応を発現することにより体温の恒常性を獲得する。もし環境温度の変化が長期にわたるか、あるいは反復するときは、すでに存在している体温調節系が修飾されて環境温度の変化にたいする生体の抵抗性の改善が生じる。この現象が温度適応と呼ばれるものであり、生体の適応能力のなかでも特に優れているものの一つである。

適応は生体に環境からの刺激が持続して、あるいは反復して作用するとき、生体機能の本質的な変数を生理的限界内に保つための、他の変数の変化の総和であるといえる。従って温度適応は長期の環境温度の変化にたいして体温を生理的範囲内に保つための生体の他の機能変数の変化として捉えることができる。その内容は分子レベルから生体全体としてのレベルにまで及び、複雑であるが全く新しい反応が引き起こされるのではなく、通常の体温調節反応の変容がその本態であることが明らかにされている。また適応には生体に一過性に現れる可逆性の生理的適応の他に、遺伝形質として備わっている生物的適応が区別される。ここでは主に寒冷にたいする生理的適応(寒冷馴化)を取り上げて考察することにする。

## 2. 温度適応の発現機構

長期の温度変化は1)皮膚の温度受容器に直接、2)中枢神経系に体温の変化を通して直接、あるいは温度受容神経を介して間接的に、3)効果器に直接あるいは自律神経や内分泌系を介して間接的に作用する。その結果体温調節系に次のような適応性変化が生じる。

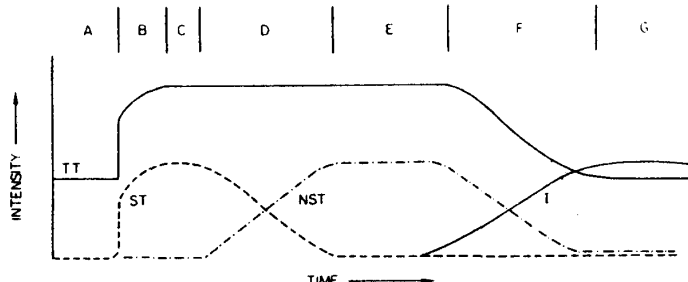


Fig.1 A diagrammatic expression of the sequence of the responses of a small mammal such as the laboratory rat to a sustained low ambient temperature. TT = total thermogenesis; ST = shivering thermogenesis; NST = nonshivering thermogenesis; I = insulation (pelage and/or subcutaneous fat). Period A = period at thermoneutrality; A/B interface = point at which ambient temperature is lowered; period B = period of acclimatory improvement in ST; period C = period of maximum ST; period D = period of increase in NST and decrease in ST; period E = period of maximum and sustained NST; period F = period of increase in I and decrease in NST; period G = period of adequate I and near-basal TT.

- 1) 形態的な変化: 皮下脂肪, 体型, 褐色脂肪組織など
- 2) 機能的変化: 熱産生, 発汗, 末梢血流量, 神経・内分泌系など。

## 3. 寒冷馴化のパターン

寒冷馴化の機構には熱放散の抑制(断熱型)と熱産生の促進(代謝型), さらに体温調節水準の低下による慣れ(低体温型, 冬眠型)の3つのカテゴリーのあることが明らかにされている。寒冷暴露の条件(強度, 期間, 様式など)によって, これらの型が単独で, あるいは複合して様々に発現する。

寒冷馴化の一般的な時間経過をFig.1に示す。

代謝型寒冷馴化: ふるえ (shivering) によらない非ふるえ熱産生 (nonshivering thermogenesis, NST) の促進を特徴とする。特に細胞当たりの熱産生速度の高い小型の哺乳動物(ラット, マウス, モルモット, 冬眠動物)では, 寒冷馴化によって NST がふるえを完全に置換するようになる(安静時代謝の約2倍)。しかしヒトではその程度は弱く, 安静時代謝の20%程度である。一般に NST の程度は体重の増大にともなって減少する。ヒトの実験的な寒冷馴化, 寒冷地で一般的な生活を送っているヒトで観察される。

断熱型寒冷馴化: 皮膚血管の収縮による皮膚温の低下, 皮下脂肪の増加, 動物では毛の増生による熱放散の抑制促進によって体温維持能力を高めるものである。オーストラリアのアボリジン, アマなどでみられる。

低体温型寒冷馴化: 体温水準が低下して, 1-2℃の体温低下にたいして体温調節反応をおこすことがない。

断熱型と複合してみられる。狩猟ラップ, 京都住民などで報告されている。

Fig.2 は以上に述べた寒冷馴化により, いかにして耐寒性の改善がもたらされるかを図示したものである。断熱型馴化, 代謝型馴化がそれぞれ耐寒限界温を低下させ, 2つの型が重複するとさらに耐寒限界温が低下することが分かる。

## 4. 寒冷馴化の熱産生・非ふるえ熱産生(NST)

以下寒冷馴化の機構で生体機能の動員を最大に必要なとする代謝型馴化の特性である NST について, その発現と調節機序を考察する。

寒冷暴露にさいして最初にみられる代謝性体温調節反応は骨格筋の不随意的収縮, すなわちふる

## 第13回 人間-熱環境系シンポジウム報告集 (札幌 平成元年11月)

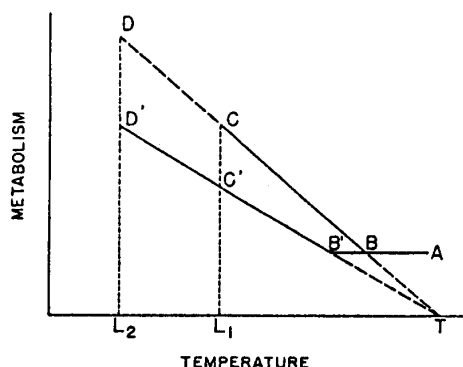


Fig. 2 Metabolism vs. insulative acclimatization.  $L_1$  and  $L_2$  represent low temperature limits of animals acclimatized to warm and cold climates. Extension of limits from  $L_1$  to  $L_2$  may be carried out through insulative or metabolic adjustment. In insulative acclimatization there is lowering of the critical temperature from  $B$  to  $B'$  and change in slope from  $BC$  to  $BC'D'$ , so that the energy expenditure is not greater at  $L_1(D')$  than at  $L_1(C)$ . In metabolic acclimatization there is extension of the curve  $BC$  to  $BCD$  with greater energy expenditure at  $L_1(D)$  than at  $L_1(C)$ .

えであるが、寒冷馴化により一層効率の良いNST が促進してくる。ヒトでNST の促進の程度が弱いのはNST の主要発現部位である熱産生器官・褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) の少ないことによる。しかしいずれにしても寒冷馴化生体では寒冷に暴露されると、先ずNST が生じ、環境温度がさらに低下するとふるえによる熱産生が加わるため全体としての熱産生能力が高まることになり、Fig. 2に示されるように耐寒性が増強する。

NST の発現部位：主要部位は生体で熱産生を専門に営むことが知られている唯一の組織、褐色脂肪組織である。BAT は小型の哺乳動物、冬眠動物では生涯を通じてよく発達している。しかしヒトで新生児期には相当量が存在しており、寒冷暴露時の熱産生のほとんどはこの組織によるNST によってまかなわれていることが明らかにされているが、成人になるとBAT は退縮して少なくなる。これがヒトで寒冷によるNST 促進の程度が弱い理由である。

寒冷馴化はBAT を著しく増殖させ、さらにBAT 細胞の代謝活性を亢進する。BAT における熱産生の機構はミトコンドリア内膜に存在する分子量32,000のBAT に特異的なタンパク質 (プロトン伝導路) による酸化的リン酸化の脱共役によることが明らかにされている。このタンパク質は脱共役タンパク質 (uncoupling protein, UP)あるいは熱産生タンパク質 (thermogenin)とよばれ、そのアミノ酸配列、mRNAも決定されている。

NST の主要エネルギー源は脂肪から動員される脂肪酸であり、この脂肪酸がまたBAT におけるNST、すなわち酸化的リン酸化の調節にあずかっていることが示されている。

BAT は背頸部、肩甲骨間、腋窩、大動脈周囲、腎周囲などに塊状に分布している。最も発達している小型の哺乳動物でも体重の僅か2%程度の重量しか占めていないこの組織が寒冷馴化ラットでNST の60% 以上を賄っている

ことが示されている。

冬眠動物では覚醒時の体温上昇に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

BAT 以外にふるえ熱産生の場合である骨格筋もまたNST に貢献していることが示唆されている。寒冷馴化ラットの骨格筋のミトコンドリアの発達、酸化酵素活性の上昇、ミオグロビンの増加、カルジオリピンの不飽和化などが報告されている。

NST の調節因子：1)交感神経：交感神経終末から放出されるノルアドレナリン (noradrenaline, NA) はNST 促進と維持に働く主要調節因子である。寒冷馴化は交感神経活動を高め、NAの放出を増加させる。その結果NST のエネルギー源である脂肪酸の動員と酸化が促進する。またBAT はこの交感神経の支配を豊富に受けており、寒冷馴化によりBAT のNA代謝回転の促進、UP の活性の増大が生じ、BATのNST 機能が著しく高まる。さらに注目されるのはNAのNST 作用にたいする反応性の促進がもたらされることである。すなわち同一量のNAによるNST が寒冷馴化により著明に高まる (Fig. 3)。

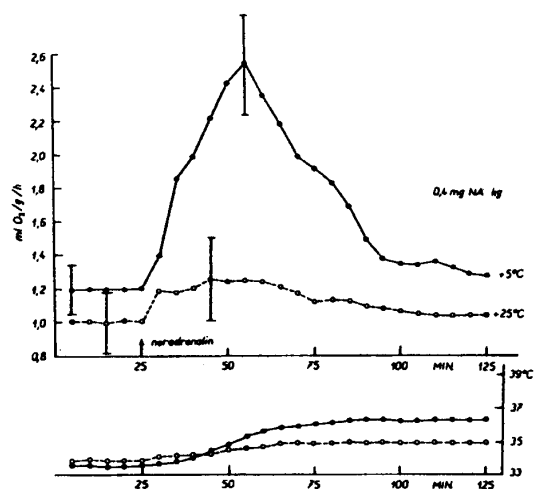


Fig. 3 Influence of intramuscular injections of norepinephrine on the magnitude of the calorific response in cold-adapted (5°C) and warm-adapted (25°C) rats. Lower panel shows changes in rectal temperatures. (From Janský, Bartůňková, and Zeisberger, 1967.)

調節因子にたいするこのような経済体制ともいえる現象は後述するように他の因子についても認められるものであり、適応の特性の一つと考えられる。このような現象の機序として調節因子にたいする受容体の変化、ミトコンドリアの熱産生機構の変化 (UP活性の上昇) などが考えられている。

2)ホルモン：NA と共に多くの内分泌性因子がNST の調節に多因子的に関わっていることが示されている。寒冷馴化はこれらの因子の分泌を促進するとともに、生体ではこれらの因子の熱産生作用にたいする反応性の増強が発現してくる (Fig. 4)。

ここでは運動時などのエネルギー供給ホルモンとして

## 第13回 人間-熱環境系シンポジウム報告集 (札幌 平成元年11月)

働いている甲状腺ホルモンのグルカゴンについての実験結果をみてみたい。

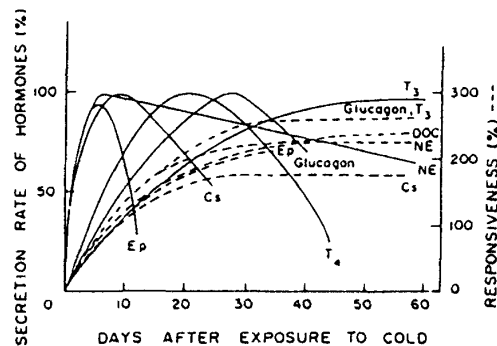


Fig. 4 Time-course of secretion of hormones and the changes in responsiveness to hormones during exposure to cold. Cs, corticosteroids; DOC, desoxycorticosterone; Ep, epinephrine; NE, norepinephrine; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine.

寒冷馴化はラットでグルカゴンの分泌、グルカゴンのNST作用にたいする反応性を促進する。血漿グルカゴンレベルとNSTのエネルギー源・血漿遊離脂肪酸レベルの間に正の相関関係が認められる。さらにグルカゴンの長期投与はBAT機能、NSTを促進し、耐寒性を改善する。また寒冷馴化はBATのグルカゴンレベルを上昇させる。これらの結果はグルカゴンがNAと協同的に代謝性寒冷馴化の成立に関与していることを示している。

NAとグルカゴンの関係に関する最近の報告はグルカゴンのNSTにおける意義を確認するものと考えられる。NAがグルカゴンの分泌を刺激することが知られている。事実NAを投与してNSTを発現させたとき、同時に血漿グルカゴンレベルが上昇する。このNAのグルカゴン分泌作用は寒冷馴化によって増強する (Fig. 5)。また寒冷馴化によってBATのグルカゴンレベルが上昇しているが、NAの投与はそのレベルをさらに増大する (Fig. 6)。これらの結果はNAそのものがNSTを促進するだけでなく、またグルカゴンの分泌も促進し、そのグルカゴンがさらにBATを標的組織としてNSTの促進に働くという多重機構の存在を示すものといえる。NAはまたNA、グルカゴンの熱産生作用にたいして許容的に働く副腎皮質糖代謝ホルモン・コルチコステロンの分泌も刺激し、このNAの作用も寒冷馴化によって促進する。

その他甲状腺ホルモン、インスリンなどがBAT機能、NSTの調節に関係していることが示されている。

このような多因子的調節機構は生体の恒温性を保証するためのフェール・セーフ系として機能しているものと考えられる。まだ完全に解明されていないこの機構をさらに検討することは寒冷馴化の究明にとって不可欠である。

##### 5. NST発現の動機

寒冷馴化によって促進するNSTは、また過食、非温度性ストレスによって促進し耐寒性が改善されるという交

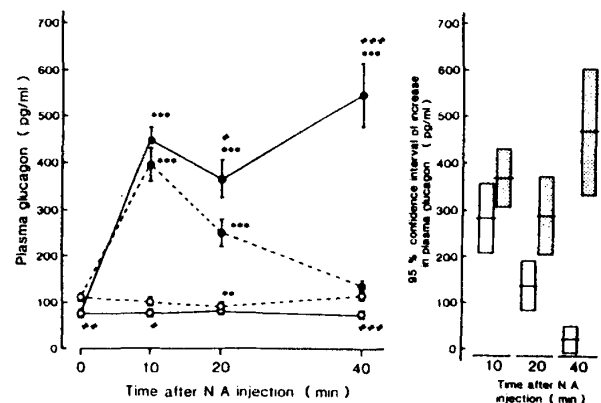


Fig. 5 Changes in the plasma glucagon levels after noradrenaline injection (the left figure) and the 95% confidence interval of increase with mean (the right figure). NA, noradrenaline; ○, warm controls; ●, cold-acclimated rats; □, saline-injected group; ●, NA (40 μg/100 g)-injected group. \*, \*\*, and \*\*\* Significantly different from the initial level,  $p < 0.05$ , 0.01, and 0.001, respectively. \* \*\*, and \*\*\* Significantly different from the respective warm control,  $p < 0.05$ , 0.01, and 0.001, respectively. Each point and column indicates the mean of 8-10 rats. Vertical bars indicate standard errors of the mean.

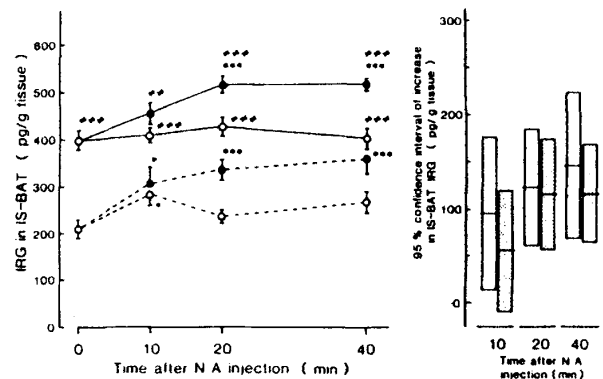


Fig. 6 Changes in the immunoreactive glucagon (IRG) levels in the interscapular brown adipose tissue (IS-BAT) after noradrenaline injection (the left figure) and the 95% confidence interval of increase with mean (the right figure). Symbol legends are the same as in Fig. 5.

又適応現象が観察される。この現象は寒冷と同様に交感神経活動の刺激によるBATにおけるNST亢進を介していることが明らかにされている。

過食によるNSTの促進はエネルギーの過剰摂取から体重の恒常性を維持するための仕組みであり、やはりBATがNSTの主要部位と考えられている。すなわちBATはエネルギー平衡のための緩衝器官であるともいえる。最近肥満の原因として、特に実験動物ではBATの機能不全が提唱されており、ヒトの単純性肥満の原因としても単にエネルギーの摂取過剰、運動不足といった外因だけでなく、生体の熱産生の側面からの検討が必要であると考えられる。

寒冷馴化は摂食量を増加させるから、この摂食量の増加がNSTの促進をもたらしている可能性がある。しかし寒冷暴露中摂食量を温暖対照群と同じに制限しても、自由に摂食させた場合と同様の耐寒性とNST促進が認められることが示されたから、寒冷馴化によるNST促進は寒冷に特異的なものであると考えられる。

##### 6. 寒冷馴化の成立条件

寒冷馴化を実験的に成立させるときは、実験動物を中

## 第13回 人間-熱環境系シンポジウム報告集 (札幌 平成元年11月)

等度の寒冷,例えば5℃に突然2-4週間暴露するという方法がとられる。しかし自然条件下における寒冷馴化の成立は段階的かつ間欠的な寒冷暴露のもとに実現されるものである。ラットにおける実験結果は持続的な寒冷暴露は寒冷馴化を発現させるが,同時に種々の病理的变化を惹起し寿命を短縮させることを示している。しかし間欠的寒冷暴露によって熱産生を亢進させることができ,この場合には寿命に影響しないと報告されている。従って寒冷暴露が間欠的であれば,すなわちより自然に近い状態であれば,ストレスの少ない条件で寒冷馴化を成立させることができることを推測させる。この点を確認する目的でラットを5℃の寒冷に種々の条件で暴露し,その耐寒性とNST能を検討した実験結果を示す。

Fig.7 にみられるように4時間/日の寒冷暴露を4週間行くと,4週間持続寒冷暴露と同程度の耐寒性,NST能を獲得させることができる。しかし1週間持続的寒冷暴露の場合は累積寒冷暴露時間が同じであるが,また2時間/日,4週間寒冷暴露の場合はその耐寒性,NST能は4週間持続寒冷暴露に比較して劣っている。すなわち間欠的寒冷暴露だと1/4の時間で寒冷馴化を成立させることができる。しかも摂食量,体重,副腎重量などの変化からより少ないエネルギー消費とストレス負荷の状態を寒冷

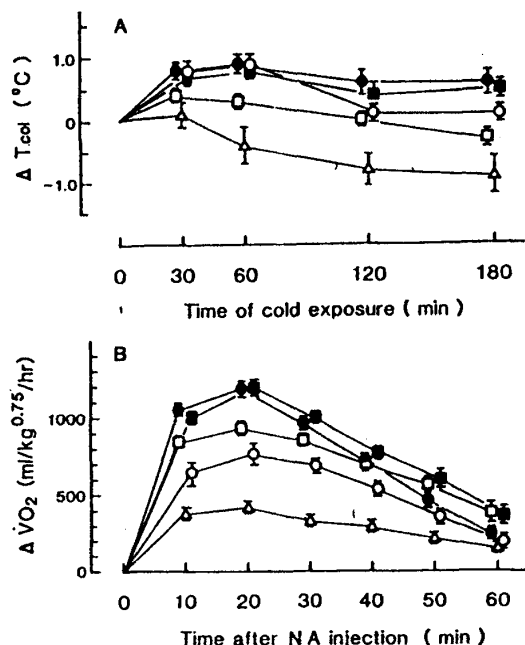


Fig.7 Effects of various conditions of cold exposure on cold tolerance and noradrenaline-induced non-shivering thermogenesis in rats.  
 Δ: warm controls, ●: cold-acclimated rats (5°C, 4 wk)  
 ○: cold-exposed rats (5°C, 1 wk), ■: intermittent cold-exposed rats (6 h/day, 4 wk), □: intermittent cold-exposed rats (2 h/day, 4 wk)  
 ΔT<sub>col</sub>: changes in colonic temperature at -5°C  
 ΔVO<sub>2</sub>: changes in oxygen consumption after noradrenaline (NA) injection (40 μg/100 g, i.p.)

適応能を十分に発現できることが示唆されている。

### 7. 寒冷にたいする遺伝的適応

適応は自然淘汰によって遺伝のなかに固定され,これが進化の基本的な条件の一つと考えられている。ヒトには3つの主要な遺伝的適応状態がある。すなわち直立姿勢にたいする適応,食物にたいする適応,そして気候にたいする適応であり,この最後の中心的要素が寒冷や暑熱にたいする温度適応であるといえる。

遺伝的溫度適応はシュレデルの法則として知られる適応状態をヒトや動物で発現させる:熱放散のメカニズムを強制するような気候(暑熱)のもとでは,体重と比較した体表面積の相対値が大きくなる。また極めて容易に熱放散ができる気候(寒冷)のもとでは逆の現象が現れる。

ラットを寒冷下で累代飼育すると通常の寒冷馴化ラットよりもNSTの程度が強くなり,尾の長さが短くなる。この状態は温暖下で3代にわたって飼育しても消失しないから寒冷にたいする遺伝的適応が成立していることを推測させる。

### 8. おわりに

以上寒冷にたいする生体の適応能の機構について,これまで得られた知見に基づいて考察を加えた。

恒温生体は食物の化学的エネルギーを利用して,体温を一定に保つことでその生存を可能にしている恒温性化学的エンジンとして捉えることができる。従って寒冷,暑熱という環境温度にたいする適応は生存の基本的条件であると考えられる。

温度適応は環境温度の変化による温度受容器の刺激と体温の変化が生体システムを組織し直して,体温調節機能に関してより効率的な再組織化を行うものである。特に寒冷にたいする適応は神経-内分泌系を動員して物理的-化学的機能を極めて広範囲に発動させるものである。そして代謝性寒冷馴化の特性である非ふるえ熱産生の促進には多くの液性因子が関与していることが明らかにされており,これらの全貌を解明することは温度適応のみならず,生体の適応能ひいては生存条件を知る上に重要である。

### 参考文献

#### 総説

黒島辰汎(1981)環境生理学 理工学社 東京

黒島辰汎(1981)非ふるえ熱産生 「温熱生理学」

(中山昭雄編集) pp.23-39 理工学社 東京

黒島辰汎(1981)寒冷適応 「温熱生理学」(中山昭雄編集) pp.500-514 理工学社 東京

黒島辰汎(1987)非ふるえ熱産生 「新生理科学大系 22 巻 エネルギー代謝・体温調節の生理学」(中山昭雄, 入来正躬編集) pp.130-134 医学書院

## 第13回 人間-熱環境系シンポジウム報告集 (札幌 平成元年11月)

## 東京

- Kuroshima, A., Yahata, T., Habara, Y. and Ohno, T. (1984) Hormonal regulation of brown adipose tissue -with special reference to the participation of endocrine pancreas. *J. Therm. Biol.* 9:81-85.
- Doi, K. and Kuroshima, A. (1984) Economy of hormonal requirement for metabolic temperature acclimation. *ibid.* 9:87-91.

## 原著

- Kuroshima, A. and Doi, K. (1976) Is glucagon involved in cold acclimatization? *Experientia* 32: 473-474.
- Kuroshima, A., Doi, K. and Ohno, T. (1978) Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat. *Life Sci.* 23:1405-1410.
- Kurahashi, M. and Kuroshima, A. (1978) Creatine metabolism in skeletal muscle of cold-induced rat. *J. Appl. Physiol.* 44:12-16.
- Doi, K., Ohno, T., Kurahashi, M. and Kuroshima, A. (1979) Thermoregulatory nonshivering thermogenesis in men, with special reference to lipid metabolism. *Jpn. J. Physiol.* 29:359-372.
- Kuroshima, A., Doi, K. and Ohno, T. (1979) Seasonal variation of plasma glucagon concentrations in men. *ibid.* 29:661-668.
- Kuroshima, A. and Yahata, T. (1979) Thermogenic responses of brown adipocytes to noradrenaline and glucagon in heat-acclimated and cold-acclimated rats. *ibid.* 29:683-690.
- Yahata, T., Ohno, T. and Kuroshima, A. (1981) Improved cold tolerance in glucagon-treated rats. *Life Sci.* 28:2603-2610.
- Kurahashi, M. and Kuroshima, A. (1981) Characteristics of  $\beta$ -adrenergic receptors in brown adipocytes of temperature-acclimated rats. *Biomed. Res.* 2:126-133.
- Doi, K. and Kuroshima, A. (1982) Modified metabolic responsiveness to glucagon in cold-acclimated and heat-acclimated rats. *Life Sci.* 30:785-791.
- Doi, K., Ohno, T. and Kuroshima, A. (1982) Role of endocrine pancreas in temperature acclimation. *ibid.* 30:2253-2259.
- Habara, Y., Ohno, T., Yahata, T. and Kuroshima, A. (1983) Effects of adrenal demedullation combined with chemical sympathectomy on cold-induced responses of endocrine pancreas in rats. *Experientia* 39:399-400.
- Kuroshima, A., Habara, Y., Uehara, A., Murazumi, K., Yahata, T. and Ohno, T. (1984) Cross adaptation between stress and cold in rats. *Pflug. Arch. Europ. J. Physiol.* 402:402-408.
- Kuroshima, A. and Yahata, T. (1985) Effect of food restriction on cold adaptability of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 63:68-71.
- Moriya, K., Yahata, T. and Kuroshima, A. (1985) Lasting consistency of cold adaptability in rats reared in cold for many generations. *Jpn. J. Physiol.* 35:423-442.
- Ohno, T. and Kuroshima, A. (1986) Muscle myoglobin as determined by electrophoresis in thermally acclimated rats. *ibid.* 36:733-744.
- Yahata, T., Murazumi, K. and Kuroshima, A. (1987) Stress- and cold-induced adrenocortical responses in repetitively immobilized rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65:1448-1451.
- Murazumi, K., Yahata, T. and Kuroshima, A. (1987) Effect of cold and immobilization stress on noradrenaline turnover in brown adipose tissue of rat. *Jpn. J. Physiol.* 27:601-607.
- Yahata, T. and Kuroshima, A. (1987) Cold-induced changes in glucagon of brown adipose tissue. *ibid.* 37:773-782.
- Ogawa, K., Ohno, T. and Kuroshima, A. (1987) Muscle and brown adipose tissue fatty acid profiles in cold-exposed rats. *ibid.* 37:783-796.
- Kuroshima, A., Yahata, T. and Ohno, T. (1988) Effect of noradrenaline on plasma hormones and metabolites in cold-acclimated rat. *ibid.* 38: 199-207.
- Kuroshima, A. and Ohno, T. (1988) Gangliosides and energy substrates in brown adipose tissue of cold-acclimated rat. *ibid.* 38:393-398.
- Yahata, T. and Kuroshima, A. (1989) Studies on regulation of the function of thermogenic tissue, brown adipose tissue (BAT), by means of tissue culture method. *Hokkaido J. Med. Sci.* 64:163-176.
- Yahata, T. and Kuroshima, A. (1989) Metabolic cold acclimation after repetitive cold exposure in rat. *Jpn. J. Physiol.* 39:215-228.
- Kuroshima, A. and Yahata, T. (1989) Noradrenaline-induced changes in rat brown adipose tissue glucagon. *ibid.* 39:311-315.

(文献は著者らの発表したものに限った。他のものについてはこれらの論文に引用されているので参照して頂きたい)