

自律神経系による体温調節と循環調節

神谷 厚範

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学

キーワード：自律神経，交感神経，血圧，循環

Autonomic nervous system controls of thermoregulation and circulation

Atsunori Kamiya

Department of Cellular Physiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

ヒトの身体は60兆個の細胞から成り，多数の臓器で構成されている。殆どの細胞の大きさは5から30 μ mであり，一部の遊走機能を持つ細胞を除いて，細胞は身体局所の各臓器内に留まる。また，各臓器は空間的に離れた身体部位に位置し，特殊に分化した細胞で構成され，異なる機能を持っている。一方，生命維持とは個体レベルの機能である。ヒトが生命を維持するには，体温や血圧，呼吸，エネルギー代謝など，個体レベルの生体内部環境を生存に適する範囲に維持（生体恒常性の維持）することが必要である。生体内部環境を一定（ないし適正範囲）に調節する際に，その構成要素や機能的な構造は，どのようなであろうか。本総説では，生体システムと機械システムの対比から，自律神経系¹⁾が柱となって60兆個の細胞，多数の臓器を互いに連携し協調させて個体機能を創発する仕組みについて，その一部を論ずる。

自律神経系による体温調節

まず，機械システムであるエアコンを考えてみよう（図1 A，B）。室温を設定値に調節するためには，まず，室温の測定が必須であり，測定器（半導体温度計等）がエアコン本体に内蔵されている。次に，制御器とプラント（制御対象）が必要である。制御器は，室温と設定温を比較して演算処理し，プラントに命令信号を送る。プラントとは，温風または冷風を送出する装置であり，制御器からの命令信号によってその風量や温度を変える。制御器は，室温と設定温との差分を演算し，制御則に基づいて命令信号（電圧）を算出して出力する。これには，どのくらいの大きさの命令信号（例えば，1 Volt）をプラントに送れば，プラントはどんな温風や冷風を送出するか（例えば，11m³/min）を，あらかじめ，定量的に把握した上での制御則や演算が必要となる。さらに制御器は，現在の室温だけでなく，室温の過去の履歴をも勘案する形で演算する。設定温が26℃で，現在の室温25℃であっても，10分前に20℃であって室温が上がってきた場合の現在25℃と，10分前に30℃であって室温が下がってきた場合の現在25℃では，送出すべき温冷風が異なる。エアコンからの温冷風によって室温が変化するが，その室温を再び測定器で測定して，制御器に送られて，プラント

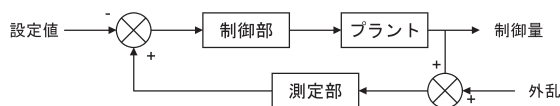
平成31年1月4日受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7104 FAX：086-235-7111
E-mail：kamiyaa@okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆

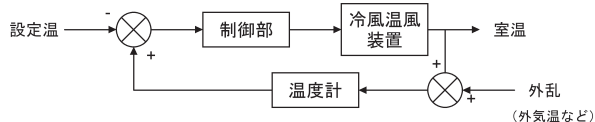


平成6年3月 浜松医科大学医学部卒業
平成12年1月 名古屋大学医学部博士課程修了
平成12年1月 名古屋大学 環境医学研究所 助教
平成14年5月 国立循環器病研究センター 研究所 室員，室長
平成30年6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学 教授

A 閉ループフィードバック制御系の機能構造



B エアコンの制御系モデル



C 生体体温調節システムの制御系モデル

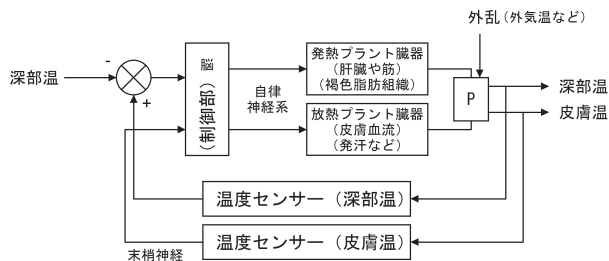


図1 生体システムと機械システムの比較による体温調節システムの理解

を調節して温冷風を調節する。このように、エアコンは、測定器、制御器、プラントの構成要素から成るフィードバック制御系である。

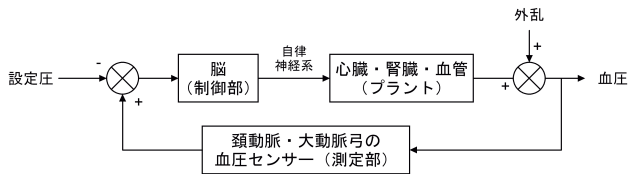
次に、生体における体温調節システム²⁾について、エアコンと対比させながら、考えてみよう(図1C)。まず生体は、温度センサーという測定器を、皮膚や脳などの身体各所に配置している。温度センサーの多くは、末梢神経細胞であり、細胞膜に配置されている温度感受性 transient receptor potential (TRP) チャネルなどで温度を測定していると考えられている^{3,4)}。ただし、2019年の現時点では、熱刺激が TRP チャネルを開口させる構造的・生物学的メカニズムは未だ解明されていない。末梢神経は、測定した温度情報を、符号化された電気信号に変換して、脳に送る(自律神経を含む、求心性神経)^{3,4)}。脳は、制御器である。エアコンでは、測定器と制御器がともに本体に内蔵されているが、身体では、測定器が全身皮膚に配置されて、制御器の脳は空間的に離れているため、神経という有線ケーブルを使った電気的情報伝達によって、測定器と制御器を接続している。脳(制御器)は、温度情報を演算処理して、命令信号を算出する。その命令信号を、別の有線ケーブル(遠心性の自律神経、主に交感神経)

が、符号化された電気信号として、体温調節を担う臓器(プラント)に伝達する⁵⁾。エアコンの温風と冷風に相当する、発熱と放熱は、それぞれ別の臓器で行われる。まず、発熱では、基礎代謝を担う肝臓や筋などの臓器によって発熱したり、また寒冷環境下においては褐色脂肪組織によって強く発熱したりする⁶⁾。この発熱する臓器を血液が通過する際に、血液が温められ、心臓に還流して身体各所に血液が再分配される際に、同時に熱も届けられる。つまり、循環系は熱輸送インフラである。一方、放熱では、体表皮膚の血流を増加させて体外に熱を放散したり、また発汗や不感蒸散などで熱を放散したりする⁶⁾。脳(制御器)から、これら発熱プラント臓器や放熱プラント臓器に対して送られた符号化電気信号は、臓器側で復号されて、臓器はその機能を変化させ⁵⁾、発熱および放熱の量が変化する。その結果、身体各所の物理的な温熱状況が変化して、身体各所の体温が変化する。その体温は、再び、身体各所の温度センサーで測定されて、脳(制御器)に送られ、プラント臓器の発熱と放熱が調節される。つまり、生体においても、エアコンと同じく、測定器、制御器、プラントの構成要素から成るフィードバック制御系が備わっており、この制御系が間断なく作動するために、ヒトは体温を適正範囲に保持できる。この体温調節システムは、生命維持に必須である(図1)。

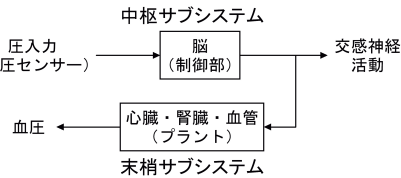
自律神経系による循環調節

次に、別の生体恒常性維持機構として、血圧調節(圧反射)システム⁷⁾について考えてみよう(図2A)。身体各所の臓器の内部には、多数の細胞が存在する。これら細胞が生きていくためには、酸素や糖やアミノ酸などの代謝原料が必要であり、これは血液の臓器灌流によって細胞に輸送される。身体各所の臓器において、その臓器灌流の維持を目的とするのであれば、臓器灌流量を制御量とするのが単純明快であるように思われる。もし人工機械であれば、各臓器の流入動脈で臓器灌流量を測定するかもしれない。ところが、流量の測定は、思いの外難しい。電磁流量計などの流量測定機器はどれも精度が悪く、安定した正確な測定は困難である。このため、と云っていいかは分からないが、進化の結果として、実際にヒト(や哺乳類など)に備わった仕組みは、各臓器の臓器灌流量を制御量とするのではなく、動脈圧を制御量とする仕組みである。その血圧測定器(血圧センサー)は、神経(圧反射求心性

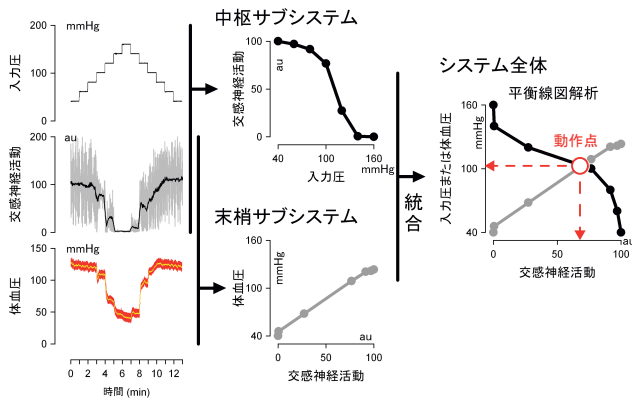
A 血圧調節（圧反射）の閉ループフィードバック制御系モデル



B 開ループ法と、2つのサブシステム



C 血圧調節（圧反射）システムの静特性と動作点



D 循環器疾患における血圧調節（圧反射）システム静特性の異常

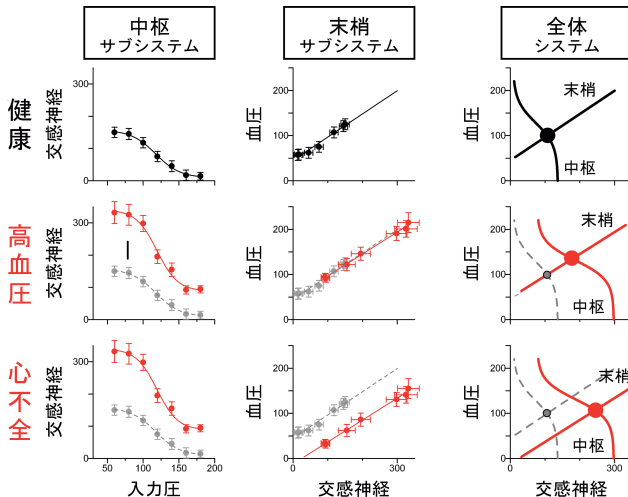


図2 制御工学による圧反射システム解析（静特性）

神経）であり，頸動脈洞および大動脈弓などの身体局所4か所の動脈組織にのみ分布している⁵⁾。血圧，つまり動脈内腔の圧が高まると，動脈組織が伸展変形する。その機械的な刺激が，神経終末に配置された acid-

sensing ion channel (ASIC) 2やENaCなどのメカノ刺激感受性チャネルを活性化させ，神経に活動電位を発生させる^{8,9)}。つまり，血圧情報が神経の電気信号に変換されて，脳（制御器）に伝達される。脳（制御器）では，血圧情報を演算処理して，命令信号を算出する。その命令信号を，別の有線ケーブル（遠心性の自律神経，主に交感神経）が，符号化された電気信号として，血圧調節を担う臓器（プラント）に伝達する。血圧調節プラント臓器は，心臓，腎臓，血管である。脳から出力される交感神経は，心臓，腎臓，血管という循環系臓器において相似である^{10,11)}。交感神経が増加すると，心臓は心拍数とポンプ機能を高め，腎臓は体液を貯留させ，血管は収縮して，総体として，血圧が増加する。その血圧は，再び，頸動脈洞等の身体局所4か所の動脈組織にのみ分布している血圧センサーで測定され，新しい血圧情報が神経によって脳（制御器）に伝達され，命令信号が更新されて，血圧調節プラント臓器の機能が変化し，新たな血圧値が決定される⁷⁾。このように血圧調節システムは，測定器，制御器，プラントという構成要素から成るフィードバック制御系である⁷⁾。この制御系が，誕生から死亡するまで絶え間なく作動するために，健康なヒトは血圧を適正範囲に保持できる。この血圧調節（圧反射）システムが障害された患者さん（例えば，脊髄損傷）では，臥位から立位への姿勢変化においてわずか15～20秒で40～50 mmHgにも及ぶ深刻な起立性低血圧が生じるため，身体を起こすことが（多くの場合，頭を起こすことすら）出来ず，寝たきりの生活を余儀なくされる¹²⁾。尚，生体の脳はさらによく出来ており，臥位から立位への姿勢変化の際に，圧入力－交感神経出力特性を，交感神経（心臓・腎臓・血管）が増加させる方向に変調させて（圧反射リセッティング），起立性低血圧を重厚に防止している¹²⁻¹⁴⁾。

さらに，血圧調節（圧反射）システムによって，血圧値がどの値に制御されるのかについて，考えてみよう（図2 B, C）。これには，システムの静的な特性を調べるための，制御工学的な解析方法（平衡線図法）が有効である^{12,14)}。まず，血圧調節（圧反射）システムの閉ループ構造を開き，システム全体を2つのサブシステムに分割する。この際，圧入力－血圧センサー－求心性神経活動－脳（制御器）－遠心性交感神経活動までを中枢サブシステム，遠心性交感神経活動－プラント臓器（心臓・腎臓・血管）－体血圧までを末梢

サブシステム、とする。動物実験では、頸動脈の血圧センサーが存在する部位（圧反射頸動脈洞領域）の上流および下流を結紮して閉鎖腔（袋状）にして、当該領域を体循環から分離して、コンピューター制御下に人工圧を負荷する。こうして頸動脈洞の血圧センサーに、体血圧とは独立な人工圧を自在に入力できる。同時に、遠心性交感神経活動を電氣的に記録する。階段状の人工圧を負荷していくと、圧入力に対する、脳（制御器）の情報処理を経た、遠心性交感神経活動の出力という、中枢サブシステムの入出力特性を同定できる。また同時に、体血圧を連続測定すると、遠心性交感神経活動を入力として、プラント臓器（心臓・腎臓・血管）の応答を経た、体血圧の出力という、末梢サブシステムの入出力特性を同定できる。最後に、2分割してそれぞれ同定した2つのサブシステムを統合する。中枢サブシステムへの入力圧（X座標）と、末梢サブシステムで決定される体血圧（Y座標）は、生体内の閉ループシステムにおいては同一である。そこで、中枢サブシステムのX-Y座標を入れ替えた上で、末梢サブシステムと重ね書きしてY座標に入力圧と体血圧をまとめ、X座標を交感神経活動とする。すると、中枢サブシステムのS字曲線と、末梢サブシステムの直線（あるいは直線に近いS字曲線）が、1点で交わる。この点が、システム動作点である。つまり、中枢サブシステムは、圧入力に対して交感神経活動が決まる特性であり、末梢サブシステムは、交感神経活動に対して体血圧が決まる特性であり、この2サブシステムが平衡となる交点こそが、2サブシステムが統合された実際の閉ループシステムが動作する点であり、この動作点の血圧値（Y座標値）と交感神経活動値（X座標値）が、生きた個体の血圧値と交感神経活動値に一致する。以上の平衡線図解析によって、血圧調節（圧反射）システムにおいて血圧値がいくつに制御されるのかを理解できた^{12,14)}。

平衡線図解析法は、健康人の血圧調節システム解析だけでなく、高血圧や心不全の循環器疾患の病態解析にも利用できる（図2D）^{15,16)}。動物実験において、高血圧モデル動物では、中枢サブシステムが上方にシフトし、圧入力に対して高い交感神経活動を出力するように脳（制御器）の特性が変化していた。一方、末梢サブシステムの変化はほとんど無かった。その結果として、システム動作点の血圧値は増加し、交感神経活動値も増加した¹⁵⁾。つまり、脳の異常が高血圧の原因

であると言えよう。一方、心不全モデル動物では、やはり、中枢サブシステムが上方にシフトし、圧入力に対して高い交感神経活動を出力するように脳（制御器）の特性が変化したが、同時に、心臓機能の低下のため末梢サブシステムが下方にシフトした。その結果、システム動作点の血圧値が正常値であり、交感神経活動値は増加した¹⁶⁾。つまり、心不全においても、脳の異常が交感神経緊張の原因であると言えよう。高血圧では3薬剤治療でも十分に降圧しない難治性高血圧が問題となっており、心不全では新規治療開発が遅滞し5年生存率は悪性がんに相当する状況が続いている。これら循環器疾患において、脳を対象とする治療の開発が必要であり、発展が期待される。

次に、血圧調節（圧反射）システムの、動的な特性についても考えてみよう（図3A, B）。ここでも、制御工学的な解析方法、とりわけ、白色雑音法や伝達関数が有効である^{11,17)}。開ループ法で体循環から分離した圧反射頸動脈洞領域に、体血圧とは独立な、白色雑音様の人工圧を入力する。白色雑音とは、全ての周波数帯域において均一なパワーを持つランダム系列である。同時に交感神経活動を記録する。すると、フーリエ変換を用いて、各周波数毎に、圧入力に対する交感神経活動出力の応答特性、つまりゲイン（入力振幅に対する出力振幅の大きさ）、位相（入出力間における1周期内の位置の差）、コヒーレンス（入力が出力を決定する割合）を計算でき、周波数帯域全体におけるシステム伝達関数を同定できた^{11,17)}。その結果、次のようなことが分かった。まず、従来、生体は複雑系と考えられて、生体の振る舞いは確率的で予測困難であると（特に工学系では）考えられてきた。しかしながら、上述のシステム解析の結果、血圧調節は、入力が出力をほぼ決定するような単純な線形システムとして動作していることが分かった。次に、中枢サブシステムは、速い入力に対して大きく出力するという動的特性（high-pass, 微分特性）を有しており、脳の動的情報処理の一端が明らかとなった^{11,17)}。この動的特性は、腎臓交感神経、心臓交感神経、筋交感神経（血管に分布）の間で地域差が認められたものの、基本的には同様であった（図3B）¹¹⁾。一方、末梢サブシステムは、一般的なlow-pass特性であった。血圧調節システムの全体としての動的特性は、中枢サブシステムの伝達関数と末梢サブシステムの伝達関数の掛算で求めることが出来る。つまり、脳は、遅い末梢プラント臓器の応

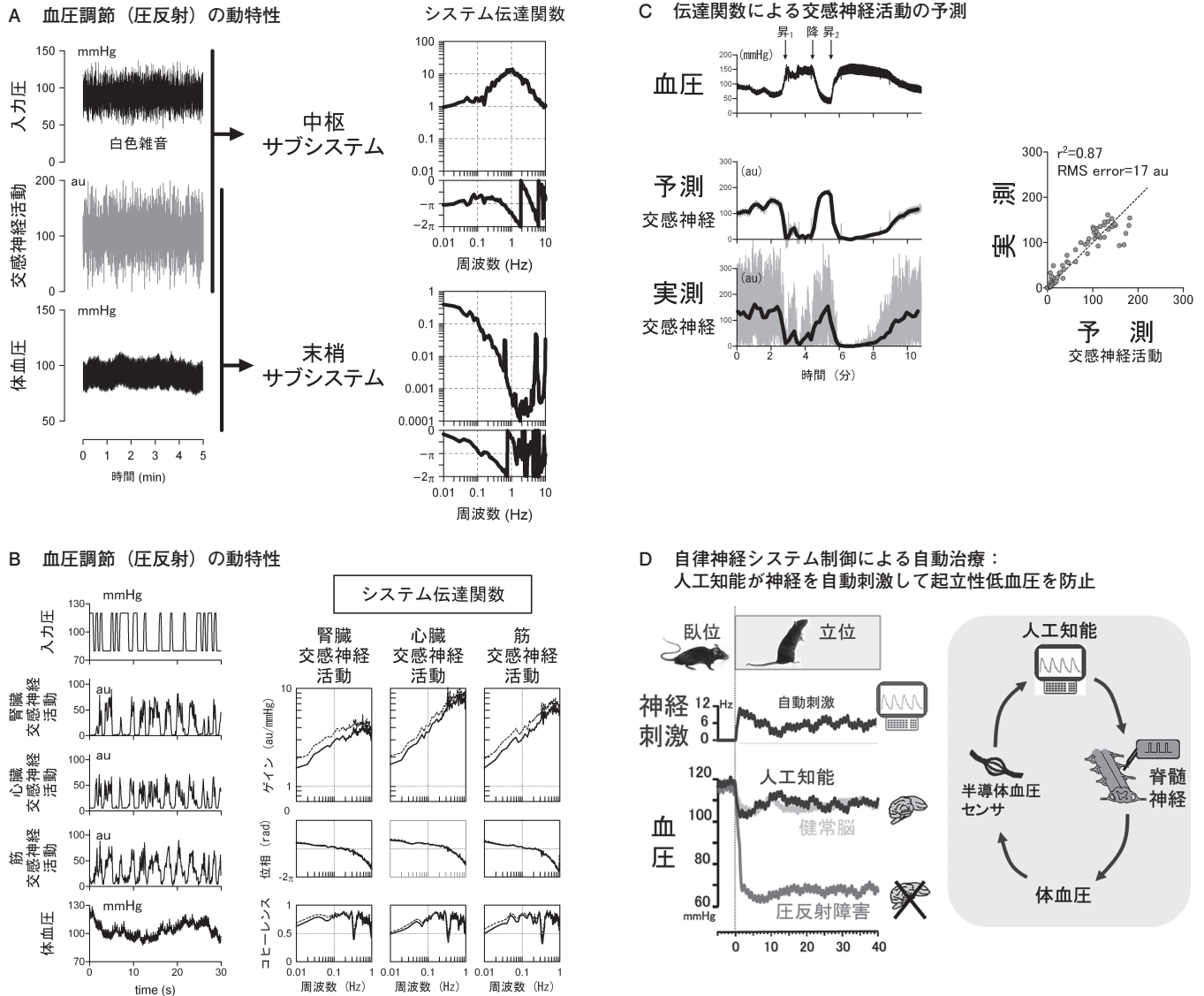


図3 制御工学による圧反射システム解析（動特性）と自動医療の開発

答を補い、血圧調節システムを高速化していると解釈できる^{11,17)}。また次に、システム伝達関数によって、任意の入力に対する生体応答の予測が可能となった（図3 C）⁷⁾。例えば、昇圧剤や降圧剤によって出鱈目の血圧変化を作り、それに対する交感神経活動の動的で経時的な応答を、高い精度（90%）で予測することが出来た⁷⁾。この高精度な生体予測が可能であった一因は、システム伝達関数のコヒーレンスが高いことである⁷⁾。また、最後に、血圧調節システムの再構成が可能となった（図3 D）¹⁸⁾。脊髄損傷などの圧反射障害では、血圧調節システムを人工的に再建再構成することにより克服できる可能性がある。そこで、まず、圧反射中枢サブシステムのシステム伝達関数を人工知能

に組み込み、次に、半導体血圧センサー—人工知能—脊髄植え込み神経電極で構成される、人工的圧反射システムを作成した。圧反射障害モデル動物を対象とした実験において、動物が起立した直後から、人工中枢が血圧低下を読み取り、脊髄植え込み神経電極を自動電気刺激し、健康な生体脳と比して遜色なく、血圧を適正に維持調節し、起立性低血圧を防止した¹⁸⁾。これは、生体システムの動的特性を同定することによって、喪失した生体機能の再建再構成が可能となった例である。動物で同定したシステム伝達関数とヒトで実測した交感神経活動動態をコンピューターシミュレーションで検討した結果、ヒトと動物はおおよそ同様の圧反射システムを持つことが推測されたため^{19,20)}、この人工

中枢による圧反射再建はヒトでも可能となる可能性が高い。将来は、分子的な生命科学の進展に伴って、血圧調節以外の多様な分野において、生体システムの同定や、生体システムの再構成による新規医療開発が、進んでいくかもしれない。

文 献

- 1) Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR : Primer on the Autonomic Nervous System, Elsevier (2012).
- 2) Michikami D, Iwase S, Kamiya A, Qi F, Mano T, et al. : Interrelations of vasoconstrictor sympathetic outflow to skin core temperature during unilateral sole heating in humans. *Auton Neurosci* (2001) 91, 55-61.
- 3) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, et al. : The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* (1997) 389, 816-824.
- 4) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, et al. : The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* (1998) 21, 531-543.
- 5) Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Mano T : Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest. *Neurosci Lett* (2008) 439, 13-17.
- 6) Angilletta MJ Jr, Youngblood JP, Neel LK, VandenBrooks JM : The neuroscience of adaptive thermoregulation. *Neurosci Lett* (2018) 692, 127-136.
- 7) Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M : Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc : predictability analysis. *J Physiol* (2011) 589, 1769-1790.
- 8) Lu Y, Ma X, Sabharwal R, Snitsarev V, Morgan D, et al. : The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation. *Neuron* (2009) 64, 885-897.
- 9) Drummond HA, Price MP, Welsh MJ, Abboud FM : A molecular component of the arterial baroreceptor mechanotransducer. *Neuron* (1998) 21, 1435-1441.
- 10) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, et al. : Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change. *Circulation* (2005) 112, 384-386.
- 11) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, et al. : Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2005) 289, H2641-2648.
- 12) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, et al. : Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. *J Physiol* (2005) 566, 237-246.
- 13) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, et al. : Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci* (2008) 58, 189-198.
- 14) Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M : Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2010) 298, H1966-1975.
- 15) Sata Y, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Akiyama T, et al. : Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats. *Circ J* (2015) 79, 592-599.
- 16) Kawada T, Li M, Kamiya A, Shimizu S, Uemura K, et al. : Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *J Physiol Sci* (2010) 60, 283-298.
- 17) Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, et al. : Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2011) 300, R155-165.
- 18) Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, et al. : Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol* (2004) 97, 984-990.
- 19) Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, et al. : Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity : loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2009) 297, H53-58.
- 20) Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M : Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress : from animals to humans. *Front Physiol* (2014) 5, 256-259.