

〔総説〕

温熱ストレスによる生体機能の修飾

小坂光男* 山根 基** 松本 実** 加藤貴英** 松井信夫***

Modification of Biological Functions Due to Thermal Stresses

Mitsuo KOSAKA, Motoi YAMANE, Minoru MATSUMOTO,
Takahide KATO and Nobuo MATSUI

はじめに

温度が生命活動に及ぼす影響が甚大である理由は、温度が化学反応速度やタンパク質の立体配座、さらには細胞の膜構造をつくる脂質の流動性に著しく作用する点に求められよう。また、これらタンパク質や脂肪の熱特性からヒトを含めた恒温哺乳類の体温は37℃ 付近に調節され、これは生体内の酵素活性が温度（37℃）に適応した姿と解することもできる。一方、変温動物やある種の細菌群のなかにはかなりの高温域から低温域まで生存しうるものがあるとの報告もある。以下、温熱の生体への直接・間接の生理作用や体温調節機序、耐熱・耐寒能、さらには温度順化の形成過程に関する最近の知見を紹介し、運動生理学や健康科学分野の教育・研究の参考資料に供したい。

I. 温熱の生体への作用

生体を取りまく環境因子のなかで、ストレスとしての引き金の役割を果たしているのは温度である。温熱刺激が加えられた生体局部での直接的生理作用や時間経過に伴う全身的生理変化（間接作用）及び、これらの生理学的反応が運動負荷によってどの様な修飾を受けるか、以下、温熱生理学分野の知見をふまえて解説する。^{1), 2), 3), 4), 5)}

1. 化学反応速度と温度係数

近年、多くの酵素が単離され、酵素反応の特性を追求する化学領域や生理学分野では、温度感受性ニューロンの活動を比較表示するためにも、従来の Arrhenius の実験式を利用し、これを一部書き変えて一般の生物現象や物質代謝の速度と温度の関係を温度係数 (Q_{10}) で表すようになっている。すなわち

$$Q_{10} = (k_1 / k_2)^{10 / t_1 - t_2}$$

と表すが、ここで、 k_1 , k_2 はそれぞれ温度、 t_1 , t_2 における化学反応量や代謝量を意味する。 Q_{10} の意味は温度が10℃上昇すると、代謝の生物現象の速度が何倍になるかを示すもので、化学反応では Q_{10} は常温で2～3倍になることが多い。⁴⁾

2. タンパク質の構造に及ぼす温度の影響

タンパク質が温度に敏感である理由は前にも述べた。タンパク質の第一次構造はアミノ酸配列順序を意味するが、第二構造は α ヘリックスの構造または β 型構造を示し、これらは主に水素結合によって安定化されている。しかし、第二次構造は熱に不安定で2～3 kcal のエネルギーで、水素結合は容易に切れて不規則なランダムコイル型になる。酵素は熱による第二次構造の変化に伴って活性を失うことになる。

タンパク質の第三次構造は第二次構造のポリ

*教授, **大学院生, ***非常勤講師

ペプチド鎖が各所で折れ曲がり、全体として球状構造をとったものだが、これは主に疎水的相互作用によって安定化されている。この作用は、ポリペプチド鎖を構成するアミノ酸の疎水性基とこれをかこむ水分子との間の相互作用で、疎水性基と水との接触がなるべく少なくなるように、疎水性基を内側にしてポリペプチド鎖が折れ曲がることである。疎水的相互作用は低温変化にも弱い。

以上のタンパク質の第二・第三次構造を総称して立体配座といい、酵素が温度による立体配座の変化で酵素の活性が失われることが変性である。⁴⁾

3. 生体膜の脂質に及ぼす温度の影響

細胞膜やミトコンドリアなどのオルガネラの膜は、脂質の2分子層に球状タンパク質が付着したり、はまり込んだりした構造である。酵素のうちには、このように脂質の膜と結合することで一定の立体配座が保たれ、酵素活性を示す例がある。膜を形成する脂質分子はある程度の流動性をもち、これが膜の生理作用と直接関係がある。高温曝露で脂質の流動性が高まりすぎて、細胞膜の透過性が失われたり、膜に結合している酵素の活性が失われる場合がある。逆に低温曝露で脂質の流動性は著しく低下し、細胞膜の透過性が失われ、酵素活性が低下したりする。このように脂質の温度による変化は、高温または低温が生物に与える障害の大きな原因の一つとなっている。⁴⁾

4. 温熱刺激による Heat shock protein (HSP) の形成

温熱耐性や暑熱順化の本体は何か？以下、細胞レベルに生じる熱耐性と HSP の関連について大塚らの研究成果を要約する。^{8), 10)}

大腸菌・酵母・ショウジョウバエから哺乳類の細胞の加温負荷時に耐熱性と関連の深い HSP (複数の場合は HSPs) が合成されると報告されている。電気泳動法により 20k ~ 120k ダルトンの分子量を示す HSPs が合成され、現在まで数十種類発現されている。43℃以下の温度

域の加温中に耐熱性誘導に伴って HSPs の合成がある。43℃以下の温度域では加温後 37℃に incubate すると耐熱性が誘導され、HSPs の合成過程は加温直後、ほとんどのタンパクの合成阻害がみられ、2 ~ 4 時間後に HSPs が検出できる。耐熱性誘導と HSPs の合成は時間的に相関しており、合成開始時期は1回目の加温の damage の大きさにより左右される。また、1回目の加温 45℃・40分である場合と、1回目 45℃・20分、2回目 45℃・25分とでは前者の方が細胞の耐熱性は早く出現し、70k、87k、97k ダルトンの HSPs の合成が早く開始されるとの報告もある。すなわち1回目の加温の damage が小さければ耐熱性誘導は早く、したがって HSPs の合成開始も早まり、また耐熱性は1回目加温後の時間経過に伴って減弱し、遂には消失する。この点は温度感受性の異なる細胞を用いた場合とは全く異なっている。耐熱性の減弱・消失は HSPs の減少・消失に伴って起こるといえる。HSPs の働きをするタンパクは加温処理のみならず、他の要因、たとえば亜硫酸ナトリウム、カドミウム、エタノール、D-リゼルギン酸ジエチルアミド (LSD) および無酵素化によっても合成され、それに伴って耐熱性が細胞に誘導されとの報告もある。温熱耐性をこの HSPs の存在に関連づけるとすれば、加納によると、次の推論が可能となる。すなわち、HSPs は生物の系統発生の途中で獲得された形質の一つであり、いわゆる生理的温熱環境ではこの遺伝子は休眠 (dormant) の状態にあり暑熱刺激を含む特定のいくつかの侵襲を受け、これが反復刺激される時、この遺伝子が読み取られ、HSPs の機能をもったタンパク質が生産される。^{8), 10)}

5. 時間経過にみる温熱作用

温度の適応反応が時間経過に伴って変化するようすを要約すると、おおよそ図1になる。環境刺激が生体に加わると短い潜時 (秒・分単位) で神経性調節が誘発される。急峻な反応であるから急性反応と呼ぶ。この反応は一過性のことが多く、比較的早期に慣れの現象を生じて反応は弱くなる。^{1), 5)} このことを体温調節の例

で説明すると、温度の変化は温度受容器での熱の受容に始まり、刺激温度が10~40℃の範囲では順化・順応によって温覚・冷覚といった温度感覚は消失する（無関または不感温度）。

しかし、順応により温度受容器からのインパルスが完全に消失することはなく、無関温度の範囲でも体温調節反応は常時作動しており、体温は主に行動性および末梢血管運動反射によって調節されている・神経調節に遅れて（分・時間単位）内分泌官の活動で、脳下垂体副腎皮質系を軸とした液性調節反応が生ずる。これは長時間続く慢性反応であり、刺激が年余にわたって持続すると、体内の器質的な変化が生じ、形成の変化として具現されることも多く、この状態では順化と表現してもよい。代謝性、酵素的および形態的变化などは代償性反応とも考えられ、また、周知の風土順化、季節順化、習熟現象などを包含する生理的適応である。^{1), 5), 9)}

この時間経過でとくに重要な役割を演じるのは内分泌腺の活動で、ホルモンの分泌が増加して適応性変化を促進し、新しい定常状態が成立するとホルモンの分泌は正常に復元する。甲状腺、副腎皮質の各種のホルモンが生体の各種器官系とからんで演ずる暑熱・寒冷適応の各種反応は後に述べる。^{1), 5)}

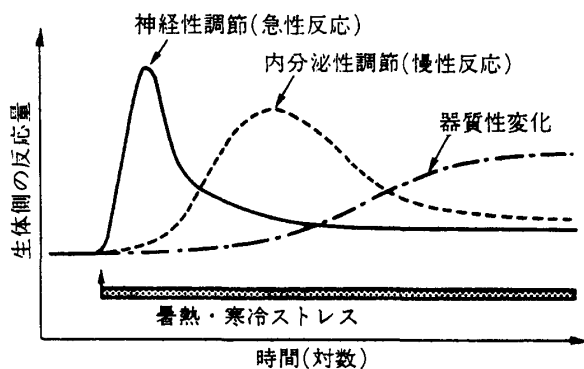


図1 温度ストレスによる生体反応（適応性変化）。（小坂：適応と順化、人間・気象・病気。加地正郎編著、69-86、日本放送出版協会、東京、1975。）

II. 体温調節中枢機序

体温というのはきわめて概念的な表現である。しからば、直腸温、腋窩温、脳温など、測定部位を明記した体温とは少しニュアンスの違いがある。最近、臨床医から、“深部温とは何か？”とよく質問されるが、実は、この深部温が体温の意味をよく捉えた言葉である。本稿では視床下部や脊髄に関する中枢温度感受性や体温の神経性機序を温熱生理学の立場から解説する。^{6), 10)}

1. 視床下部に関する体温調節研究

体温調節機序に関する温度受容細胞が皮膚のほかにも中枢神経系中にも存在することについて、すでに19世紀、Ottらは間脳の視床下部の温度感受性を報告しており、その後 Brobeck & Magounらは1938年頃、ネコの視床下部局所加温で熱放散反応の誘発に成功している。人の体深部とくに脳の温度受容器と皮膚の温度受容のいずれが体温調節反応の発現に優先するかについて、Benzingerは発汗と脳温（鼓膜温）に密接な相関があることを観察し（図2参照）、さらに彼は神経性産熱反応である寒冷ふるえ（cold shivering）が皮膚の冷却によって顕著に誘発される事実と照合した結果、熱放散反応の誘発には脳内とくに視床下部熱の上昇が主要な役割を果たし、一方、熱産生反応には皮膚温が主役を演ずると主張した。この仮説は1961年に中山らによって電気生理学的に見事に立証され（図3参照）、それ以来、体温の神経性調節機序の研究は視床下部を中心に展開しているといっても過言ではない。^{8), 9), 10)}

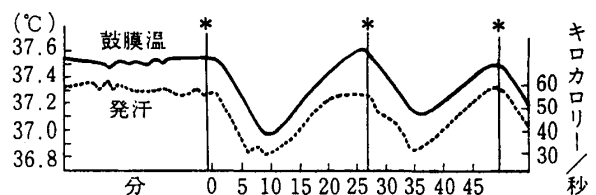


図2 ヒトの鼓膜温と発汗の相関（Benzinger）

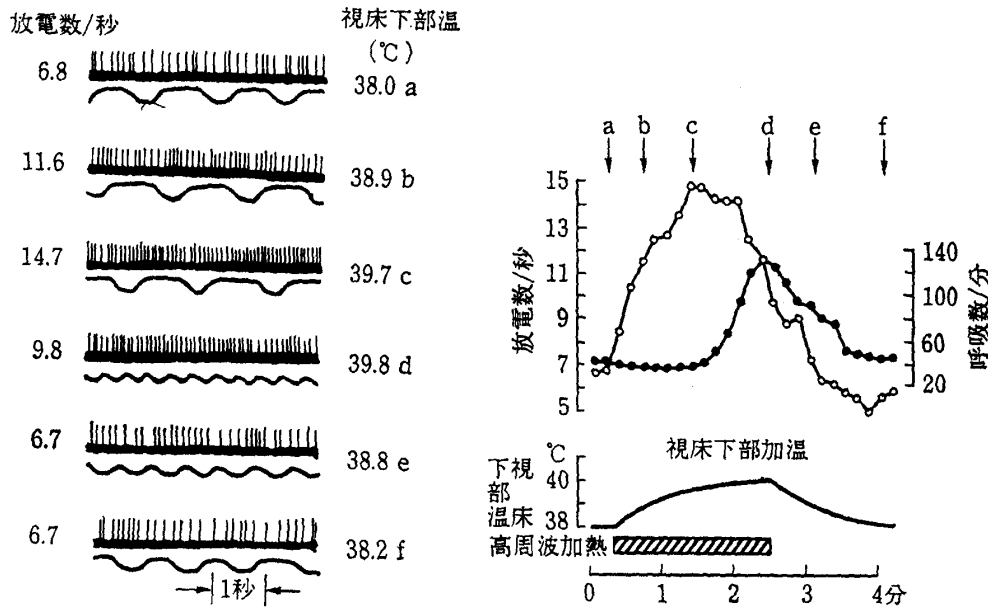


図3 視床前野加温とニューロンの反応 (中山) ○は放電頻度、●は呼吸数

2. 視床下部外中枢温度感受性に関する体温調節研究

ところで、脊髄、脳幹網様体など、視床下部以外の部分にも温度感受性ニューロンの存在することが、その後相次いで報告されている。すなわち、1935年 Thauer は頸髄を横断した慢性脊髄ウサギを用い、術後数日たつと環境温18~20°Cの条件下で体温に恒常性が見られることを報告した。さらに彼は、イヌの皮膚、体核心部、脳局所の各部の加温冷却を行った実験結果に基づいて、“中枢神経系の温度感受性は視床下部にのみ限局するものでなく、中枢神経軸の全域にわたって存在する特性である”との仮説を提唱した。この主張は1963年 Thauer 門下の Simon や入来らのイヌの脊髄局所冷却によるふるえの誘発実験で見事に立証された。それ以来、脊髄のみならず中脳、延髄などの中枢温度感受性はイヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの哺乳動物のほか、ハト、ペンギン、カエル、魚類などにも報告されている。図4にはネコの脊髄内温・冷ニューロンの放電頻度の推移を示す。今日では視床下部と脊髄の両者の同時刺激による体温調節反応の相加、相殺効果や温度感受性における両者の比較同定実験が展開されているのが実

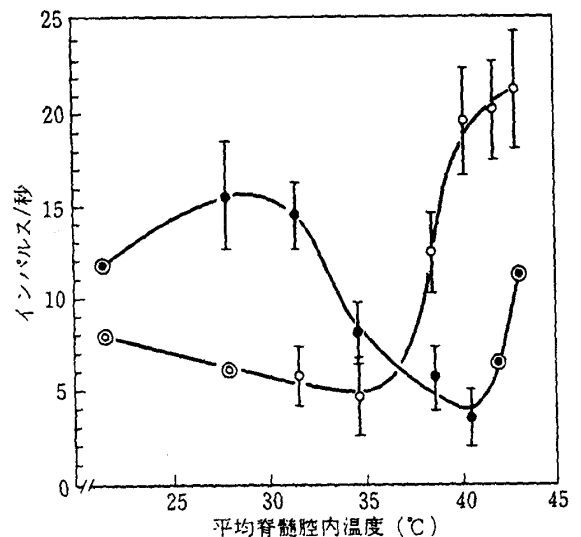


図4 ネコ脊髄の冷ニューロン (黒丸) と温ニューロン (白丸) のインパルス頻度 (縦軸) に及ぼす平均脊髄腔内温度 (横軸) の作用。(Simon & Iriki)

状である。^{5), 6)}

3. 体温のセットポイントについて

セットポイントの概念は、本来、制御工学の分野から生まれ、したがってこの概念を体温調節の分野に導入することは現段階では仮説の域を脱しえず、単なるシミュレーションとして扱

えば無理がない。体温調節機構にこの概念を取り入れる場合、図5に示すごとく、二つの信号として視床下部 (PO-AH) の温ニューロン(A)の活動性と温度不感性ニューロン(B)の活動性を組み合わせることが多い。しかし、現在では記述の通り視床前野、視床下部以外にある温度感受性ニューロン～たとえば脊髄・延髄・皮膚など～からの情報もセットポイントの決定に関与していると考えられている。⁹⁾

図6のごとく、視床下部領域や、それ以外の温度感受性組織からの温・冷刺激による入力情

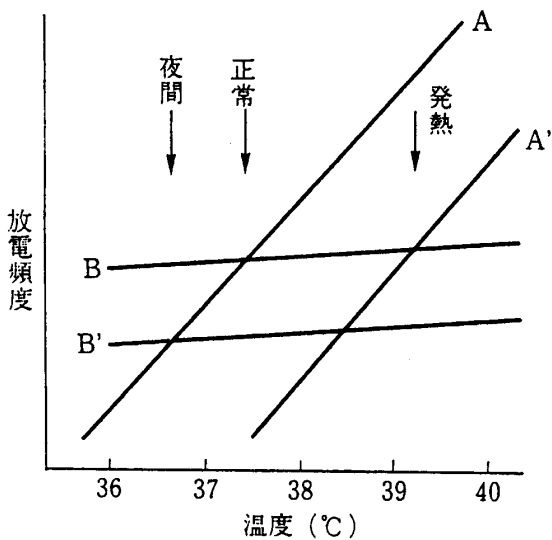


図5 セットポイント仮説による発熱の説明 (中山)

- A: 温ニューロン
- B: 温度不感ニューロン
- A': 発熱物質などで温ニューロン(A)の活動が抑制され、A'に平行移動しBとの交点が高温側に移る。
- B': 安静や睡眠によって網様体ニューロン (B線のニューロン) は活動が抑制され、B'に平行移動しAとの交点は低温側へ移る。

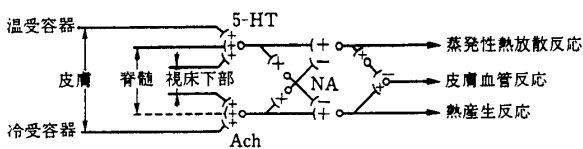


図6 体温調節の神経回路モデル (Bacon & Blight)

報を統合して体温の神経性調節機序に関する諸実験の中で筆者小坂らは1965年以降、主にウサギを用いて脊髄の温度感受性を確認する実験結果を得、報告してきたが、さらに皮質～中脳～脊髄レベルにおける体温の神経性調節機序を究明し、除脳ウサギによる中脳レベルの体温調節能について追求し、中枢神経系における体温の階層状調節機構を立証する知見を観察・報告した。^{5), 6), 10)}

Ⅲ. 温度適応と耐熱性・耐寒性の機序

生物が有機物より生まれ、生命現象の源がタンパク質の熱特性に依存していると仮定すると、タンパク質の耐熱・耐寒性は、一体どの程度の幅をもったものか、さらに生物はどのようにしてその幅を広くしていくか興味のあるところである。

1. 生物の致死体温

動物の耐える最高および最低体温は一定でなく、また高温や低温から正常体温に復元した後遺症を残さないことを条件とすると、その範囲は狭くなる。タンパク質は42℃付近で不可逆性変化を生じ、一過性の43℃以上の高温や31℃程度の低温の実験例は多いが、長期の持続はむずかしい。ヒトの体温の最高記録として45℃の報告はあるが、生体内の酵素活性やタンパク質熱特性からみて、これは短時間の記録であろう。

ヒトの体温は逆に、あまり下降しない。高齢者、日内リズムからみて早朝起床時、女性の排卵時、極度の飢餓、低栄養、粘液水腫、貧血症などで基礎代謝量が正常状態に比して20～40%も減少することはある。特殊な例として、外科の低温麻酔では、体温を28℃から20℃まで降下させて、脳血流の一時的遮断を可能としている。一般には、ヒトが寒冷曝露され、体温が30℃付近まで降下すると、体温調節機能が異常を生じ、正常体温への復帰がむずかしくなる。

したがって、ヒトの体温の上限・下限の温度幅は43.5℃～30℃と考えてよい。鳥類の体温は

比較的高く、アヒル (41.0~42.5℃)、ハト (41.3~42.2℃)、七面鳥 (41.0~41.2℃)、ダウ (40.6~41.3℃)、フクロウ (39.6~43.6℃) で平均は41℃以上である。致死上限体温に関してはニワトリのヒナを暑熱曝露すると、正常で41℃の直腸温は46~48℃まで上昇し、死に至る。^{1), 2), 8)}

2. 体温順化と耐熱・耐寒能

ニワトリのヒナの体温は41℃、致死上限体温は47℃だから、これをヒトの体温37℃、致死体温43℃と比較すると、4℃ニワトリが高温側に移行している。このことから、正常体温が高く、また高温に順化した動物では、致死体温も平行して高くなると推測できないだろうか？この推論は次の金魚の例で正しいことがわかる。⁷⁾

図7のグラフは、温熱ストレスに対する温度順化の過程を示している。図の中央で右上がりの直線は金魚の飼育水温である。今、0℃の水で飼育すると致死温度の上限は27℃であるが、この金魚を25℃の水に順化させると水温37℃まで棲息可能である。このときの致死下限温度は6℃である。さらに、36℃の水に順化した金魚は41℃の絶対的致死下限温度は17℃であることを図7は示している。

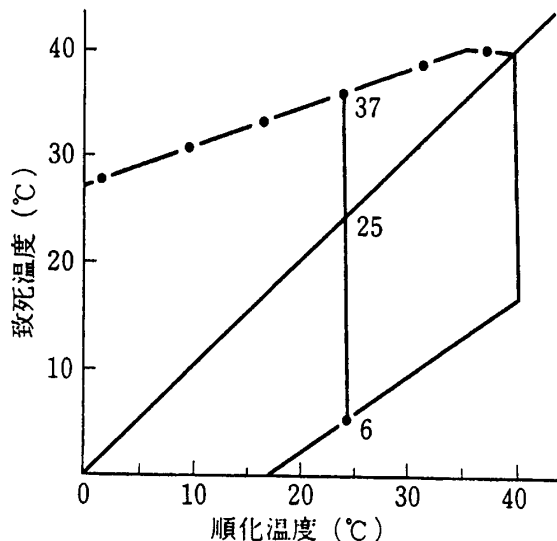


図7 魚(キンギョ)の耐性多角形魚は飼育水温に順化すると致死上限・下限温度に変化が生じる。(Brett, J. R. : J. Fish. Res. Bd. Canada, 9 : 265, 1952.)

順化温度3℃上昇すると、高温の致死温度が1℃の割合で高くなり、順化温度が3℃下がると低温の致死温度が2℃の割合で低くなる。高温と低温の致死温度の順化の温度に対比してプロットすると、実践に囲まれた耐性多角形 (tolerance polygon) が得られ、動物の種類によってこの多角形の広がり異なり、その動物の耐熱性の範囲を知ることが可能である。^{2), 5), 7)}

変温動物である魚の体温は水温にほぼ平行し、水温に近似であるとするれば、生体内の同一の酵素が0℃から40℃までの範囲で活性を持つことになる。金魚の例をそのまま恒温哺乳類やヒトにまで適応するには多少問題もあるが、次に、温熱生理学分野での類似の知見を紹介しよう。

3. 哺乳動物の耐熱・耐寒能の拡大

暑熱と寒冷適応の相互間関係については、季節順化したヒトの非ふるえ熱産生 (NST) の知見から、暑熱および寒冷適応は相互共存できるものとの報告もあり、また、暑熱と寒冷適応は同一個体で同時に進行・形成することが可能であるということを立証した報告もある。反復温度刺激による中枢神経系の機能抑制効果から習熟現象を研究すると、温度受容器の活動と体温調節反応効果の関係が、暑熱・寒冷適応による中枢神経系の機能変化によって閾値変化を受けることがわかる。

寒冷順化動物を用いて体温調節発現の閾値温度が低温側に移動していても、その動物を同時に寒冷⇔暑熱順化することにより、暑熱順化の効果として体温調節反応の発現閾値が恒温側にも移動するとの報告もある。これを要約して図示すると図8のごとくである。

暑熱と寒冷刺激を交互に加えた場合 (図8) には体温が変化するにもかかわらず、代謝性熱生産や蒸散性熱放散の積極的な温度調節反応の発現がみられない中枢温域 (代謝不関温域) が拡大している。ヒトの発汗機能についても、皮膚の局所的暑熱鍛錬により、同部位の発汗能力の増大や汗腺の肥大を立証する報告もある。最近の適応生理学研究では、温度順化と耐熱性・耐寒性の相関を求めたり、温度順化による耐熱

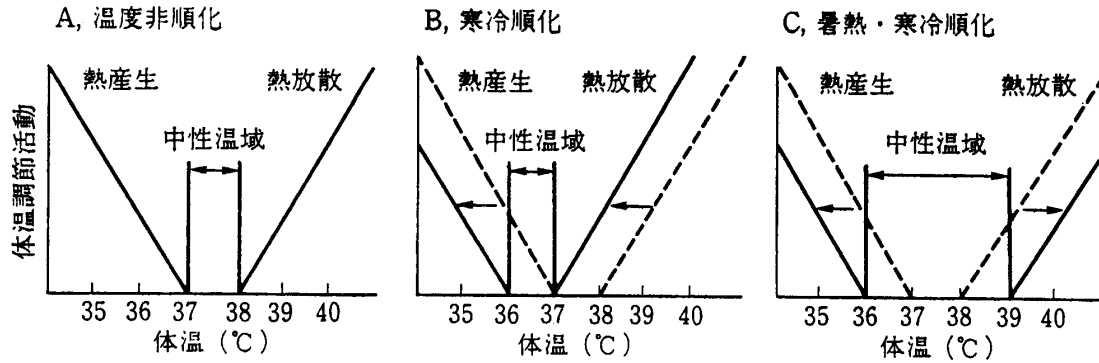


図8 温度順化による体温調節反応の発現閾値温度の移動
(Blight J. :Temperature regulation in mammals and other vertebrates, 285—287, North-Holland/American Elsevier, 1973.)

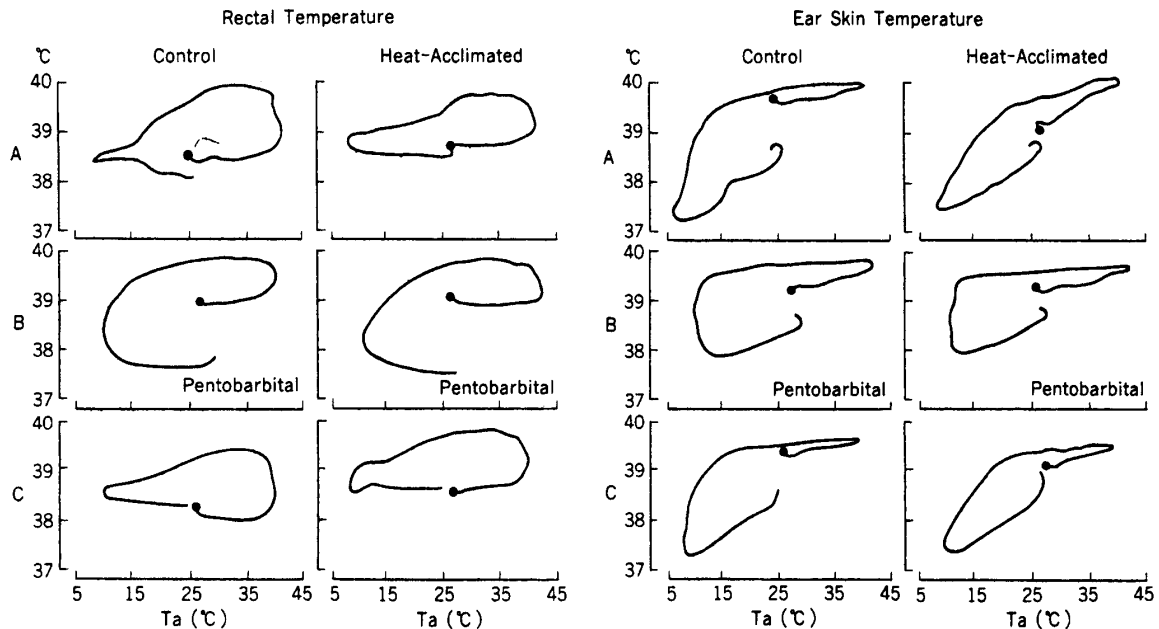


図9 暑熱(30°C)環境で6週間飼育した暑熱順化ウサギに25°C→40°C→10°C→25°Cの外気温負荷した時の直腸温(左)と耳介皮膚温(右)変化を対照ウサギと比較。

性・耐寒性の拡大をはかる試みも多く、とくに温度順化の形成過程にみられる体温調節の発現温度閾値や反応の量的変化、つまり反応レベルとゲイン(levelとgain)に関する報告が多いのは興味深い。ここでは長期間、くり返しの温冷環境曝露によって反応量が減少してゆく実例とそのメカニズムを以下に述べる。

4. 温度運動負荷による生体反応量(gain)減少の実例

30°Cの暑熱曝露による温度順化動物に25°C→

40°C→10°C→25°Cの外気温度負荷(0.5°C/min)を加えて体温や皮膚温度変化を記録したのが図9のヒステリシス曲線であり、温度順化によって反応の変化量(ヒステリシス曲線が囲む面積)が減少しているのがわかる。ヒトの例として日本・タイ・アフリカ住民の温度負荷時の体温変動量の比較結果を図10に示す。日本、タイ、アフリカの順に反応の変動幅が小さく、図11には25°C、10°C、30°C環境温で6週間飼育した3群の順化ウサギに25°C→40°C→15°C→25°Cの外気温負荷を加え脳血液(CBF)の増減

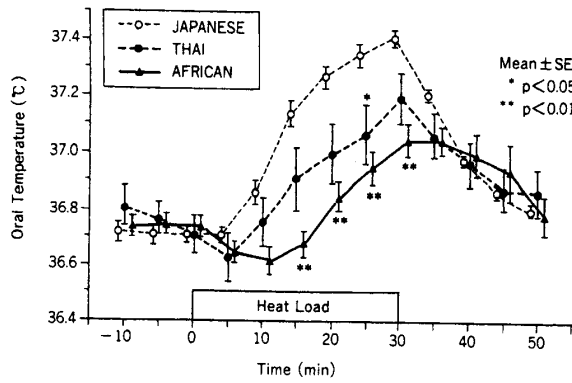


図10 日本、タイ、アフリカ住民それぞれ (n = 9) の下肢を43°Cに浸水した時の口腔温度変化の比較

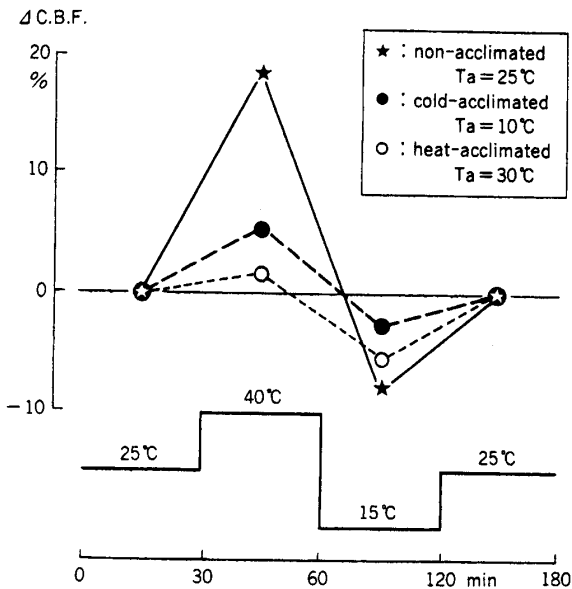


図11 25°C、10°C、30°Cの環境温でそれぞれ6週間飼育した3群の順化ウサギに25°C→40°C→15°C→25°Cの温度負荷を加えて脳血流量 (CBF) の増減を比較している。

を比較している。中性温25°Cのcontrol群に比して30°C、10°Cの暑熱・寒冷順化群のCBFの変化量は減少を示している。次に運動負荷による生体機能の修飾について述べる。環境条件室温25°C、相対湿度60%の中性温域で80ワット(W)、30分 (min) の中等度の運動負荷を、長期運動鍛錬者 (8年間運動継続者) と非運動鍛錬者 (最近の2年間運動鍛錬なし) に与えて発汗量

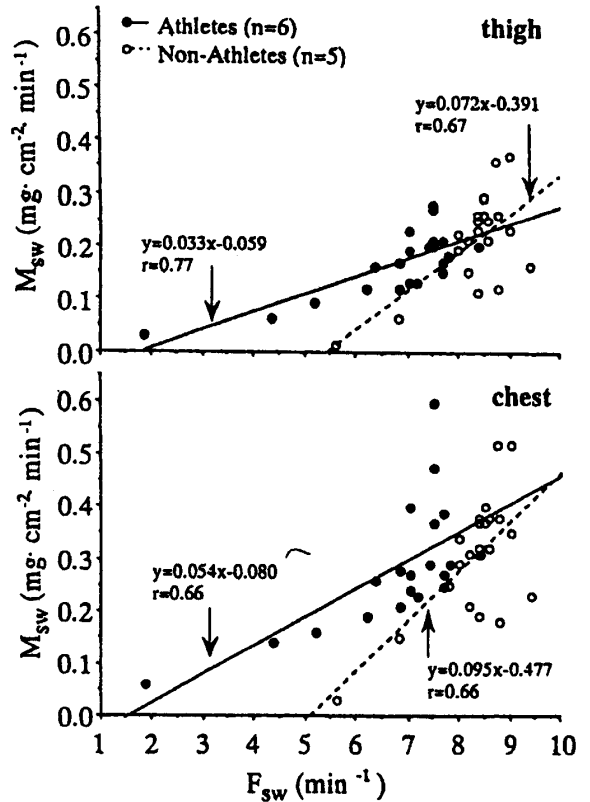


図12 長期運動鍛錬者と非運動鍛錬者における発汗量 (Msw) と汗腺発射 (Fsw) の比較

(sweat rate) や発汗発射頻度 (sweat expulsion) を比較すると、図12のごとく、長期運動鍛錬者はこれら二つの発汗指標において非運動鍛錬者のそれらに比較して減少している事が判る。これは長期運動鍛錬や、長期高温負荷が発汗反応を修飾し、発汗潜時の延長や発汗量の減少、皮膚局所温度の変化を誘発し、最終的にこれらの反応指標の変化は脳血流量の減少に起因すると考えられる。^{1), 8), 11)}

このように体温調節の熱生産、熱放散の反応量が長期暑熱・寒冷順化の結果、それぞれの反応量が減少する例は枚挙にいとまがないが、脳血流減少の生理学的意義は脳血流減少→脳温変化減少→脳内温度センサー入出力の減少で最終的には体温調節効果器の反応量が減少する結果となる。図13には温熱生理学分野での研究によって判明した生体内における温度感受性組織の分布やその感受性の強弱を示しているが、今後、生体内での各種臓器の温度特性がわかり、刺激温度と反応発現の閾値温度との相関が明確

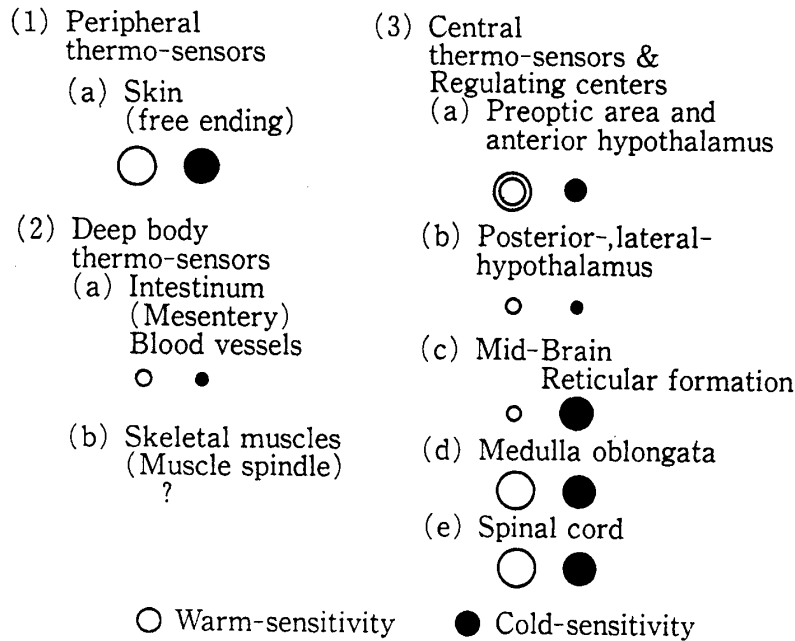


図13 温度感受性組織の体内分布 (小坂、1985) 丸の大きさは分布密度を示す。

になれば、高温・低温域における生存能力の開発や逆に、温度感受性閾値を利用して標的細胞の活動を賦活したり、機能抑制することも可能であると考えられる。

ちなみに、恒温哺乳動物であるモルモットやラットで得られた既述の実験成果をヒトの日常生活に適応したらどうか？ 日内リズムの基礎知識からは、早期の乾布摩擦や冷水浴、夜の温浴を毎日くり返すことによって、生体内の成長ホルモン (GH) や副腎皮質系 ACTH や乳汁分泌のプロラクチン (PRL)、甲状腺ホルモン (T3, T4)、アドレナリン (Ad)、ノルアドレナリン (NA)、セロトニン (5-HT)、インシュリン、メラトニン等の分泌を促進して、耐熱・耐寒性の両方の適応能力拡大をはかることを提唱したい。本論文の内容が運動・温熱・環境生理学の研究部分野の参考に資すれば望外の幸せである。

結語

生体内の各種臓器における温度特性 (温熱感受性や耐熱性) がわかり、刺激温度と生体反応の発現閾値温度との相関が明確になれば、高温・

低温域における生存能力の開発や、逆に温度感受性閾値を利用して標的器官の活動を賦活したり、機能抑制することも容易になると考えられる。

この点に留意して本論文では、単細胞のレベルから、変温生体・恒温哺乳類に至る各種の生物について体温調節や耐熱・耐寒性の仕組みを紹介しつつ、温熱ストレスによる生体機能の修飾について運動・温熱生理学の立場から解説した。

文献

- 1) 小坂光男、「温熱の生理作用」、日本歯科麻酔学会雑誌、第15巻4号1987. p.p.669-676
- 2) 小坂光男、「高体温と臓器障害」、総合臨牀、1980,29(3)、420-427.
- 3) 大島泰郎、「好熱性細菌」、東大出版会、1978.
- 4) 内田清一郎、菅原 浩、「適応の生理学」、講談社サイエンティフィック、東京、1977.
- 5) 小坂光男、「人間・気象・病気」、加地正郎編著、日本放送出版協会、東京、1975.

- 6) Blight J, Temperature regulation in mammals and other vertebrates, North-Holland/American Elsevier, 287–295, 1973.
- 7) Brett JR, Temperature tolerance in young Pacific salmon, genus *Oncorhynchus*, J Fish Res Bd Canada 9, 265, 1952.
- 8) 小坂光男、「温熱の生体への作用。癌・温熱療法（柄川 順編）」、篠原出版、東京、1982, 10–20.
- 9) 小坂光男、「気候と代謝。新・生理学読本（星 猛編）」、からだの科学。増刊2, 日本評論社、1984, 225–230.
- 10) Kosaka M, et al, The Role of Hypothalamic and Extrahypothalamic Deep Body Thermosensitivity in Thermoregulation. In : Hyperthermia in Cancer Therapy, (Ed, by Abe, Takahashi and Sugahara)。MAG. BROS. Inc., 283–292, 1985.
- 11) Yamauchi M, Matsumoto T, Ohwatari N, Kosaka M. Sweating economy by graded control in well-trained athletes. Pfluegers Arch-Eur. J physiol. 433 : 675–678, 1997.