

妊娠ラットのマイクロ波暴露に対する深部体温および中枢神経伝達物質の変化

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9149

妊娠ラットのマイクロ波暴露に対する深部体温および 中枢神経伝達物質の変化

金沢大学医学部生理学第一講座 (主任: 永坂鉄夫教授)

瀬戸俊夫

妊娠時には高温暴露などの温熱負荷に対し深部体温の上昇が抑えられることが知られる。本研究はその中枢機序を解明することを目的とした。環境温23℃下、妊娠ラット(妊娠9~11日)あるいは処女ラットに対し周波数2,450MHz、強度10mW/cm²で90分間マイクロ波を全身照射し、この時の結腸温(colonic temperature, T_{col})の変化を検討した。また、マイクロ波照射による前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部におけるドパミン(dopamine, DA)代謝率およびコレシストキニン(cholecystokinin, CCK)、ソマトスタチン(somatostatin, SS)、ニューロテンシン(neurotensin, NT)、コルチコトロピン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone, CRH)の濃度変化を検討した。90分間のマイクロ波照射により妊娠ラット、処女ラットともそのT_{col}が有意に上昇した。しかし、マイクロ波暴露中、妊娠ラットのT_{col}は処女ラットより常にかつ有意に低かった。マイクロ波暴露により妊娠ラット、処女ラットとも前頭葉皮質、側坐核、扁桃体でDA代謝率が有意に亢進した。前頭葉皮質では妊娠ラットのDA代謝率は処女ラットに比し有意に大きかった。妊娠ラット、処女ラットともマイクロ波暴露により側坐核のCCK濃度が有意に減少した。その程度は妊娠により有意に影響された。前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部のどの部においても妊娠によりSS, NT, CRH濃度は有意に変化しなかった。以上のごとく、マイクロ波による温熱負荷に対し、妊娠ラットでは深部体温の上昇が強く抑制されることが確認された。妊娠により温熱負荷時の高体温が抑制される中枢機序として中脳-前頭葉皮質DA神経系の活動亢進と側坐核におけるCCKレベルの低下が推察された。

Key words thermoregulation, heat, microwave, neuropeptide, pregnancy

妊娠に伴い生体の生理的機能は急激にかつ大きく変化する。体温調節機能もまたその例外ではない。妊娠動物の安静時の深部体温や基礎代謝量は非妊娠動物のそれと差はないが、温熱刺激などに対する体温調節反応は両条件下でかなり異なると言われる。Wilsonら¹⁾は36-44℃の高温暴露による深部体温の上昇程度は非妊娠ラットに比べ妊娠ラットで小さいことを示している。ヒトでも短時間の暑熱負荷に対する深部体温の上昇の程度は妊娠により減少する²⁾。齧歯類では妊娠末期には発熱(深部体温の上昇)が起きないとされ³⁻⁵⁾、また、食餌性熱産生の抑制により摂食に伴う深部体温上昇が起きない⁶⁾。このように、妊娠動物では種々の条件下において特徴的に深部体温の上昇が抑制される。妊娠中に深部体温が上昇すると催奇性が増加することが確認されており⁸⁾、したがって、これら体温調節機能の変化は胎児保護のための防御機転の一つと理解されている。

暑熱負荷時に妊娠動物の深部体温上昇が抑制される末梢機序につきいくつかの報告がある。妊娠は体液量を増加させ、皮膚血管の緊張を低下させる¹⁰⁾¹¹⁾。これら変化は暑熱暴露時に皮膚血流量を維持し、非蒸散性熱放散量を増加するのに役立つ。さらに、妊娠時の皮膚組織の熱コンダクタンスは高く、物理的に高い熱放散が維持される¹²⁾。また、ハムスターでは妊娠により

非ふるえ熱産生の効果器である褐色脂肪組織の活性が低下する¹³⁾。このように妊娠は動物の熱放散機能を亢進させ、熱産生機能を抑制して深部体温の上昇を抑制すると考えられる。しかし、暑熱負荷に対する深部体温上昇抑制の中枢機序は未だほとんど理解されていない。

マイクロ波は家庭用電子レンジ、通信機器、テレビ、コンピュータのディスプレイや住宅地域を通過する高圧線などから発生し¹⁴⁾、一般生活上、生体に頻りに負荷される物理的の刺激の一つとなっている。近年、マイクロ波を利用して動物の深部体温を上げ、その体温調節反応を検討する試みが始まっている¹⁵⁻¹⁹⁾。Mickleyら²⁰⁾はマイクロ波照射による深部体温上昇に伴いラットの視床下部、扁桃体、大脳皮質で神経活動レベルの指標となり得る*c-fos*蛋白が著明に発現すると報告している。したがって、これら部位がマイクロ波を用いた温熱刺激に対する体温調節反応に関与する可能性がある。事実、視床下部には体温調節中枢があり、扁桃体と大脳皮質が体温調節機能を修飾することを示唆する報告は多い²¹⁻²³⁾。また、ラットの側坐核には多くの温度感受性ニューロンが存在する²⁴⁾。そこで本研究では、ラットを用い、まずマイクロ波の照射による深部体温の上昇程度が妊娠によりいかに影響されるか観察した。ついでその

平成7年6月15日受付, 平成7年7月27日受理

Abbreviations: β EP, β -endorphin; CCK, cholecystokinin; CRH, corticotropin-releasing hormone; DA, dopamine; ECD, electric chemical detection; HPLC, high performance liquid chromatography; HVA, homovanillic acid; NT, neurotensin; RIA, radioimmunoassay; SS, somatostatin; T_{col}, colonic temperature

中枢機序を考察する目的で前述中枢各部位において体温調節機能に関与するとされるいくつかの神経伝達・調節物質の含有量変化を検討した。また、妊娠時には血中 β -エンドルフィン (β -endorphin, β EP) が増加し、妊娠に伴うストレスに対処するとする報告がある²⁷⁻²⁹⁾。そこで、マイクロ波照射時の血中 β EP 濃度の変化も測定した。

対象および方法

1. 実験対象

Wistar 系ラット (Std: Wistar/ST; SLC, 静岡) を用いた。ラットを環境温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 相対湿度約 50%, 明暗周期 12:12 時間, 自由摂食・摂水下で飼育した (試料, オリエンタル固形試料 MF; オリエンタル酵母工業, 東京)。3~4 匹を 1 群として雌雄ラットを混合飼育し, 毎朝陰垢内を調べ, 精子の確認された雌を妊娠ラットとみなした。この日を妊娠 1 日目とし妊娠 9~11 日の個体 12 匹を実験に用いた。また, 混合飼育しない同齢の処女ラット 12 匹を対照群とした。実験時, ラットを群間に体重差が生じないように妊娠, 処女ラットをそれぞれ 6 匹ずつの 2 群に分け, マイクロ波を照射するマイクロ波暴露群と, 照射しない非暴露群とした。

本実験に使用したラットはすべて金沢大学宝町地区動物実験指針に従い取り扱った。

II. 実験方法

1. マイクロ波暴露

マイクロ波の暴露にはマグネトロン ZM53 (東芝マグネトロン, 東京) により周波数 2,450MHz の連続波を発生する岡田ら³⁰⁾が開発した小動物実験用マイクロ波発生装置を使用した。マイクロ波暴露の対象となるラットはアクリル製の筒状のホルダーに入れ, ステンレス製のアプリケーションター内に置いた。マイクロ波は不要な反射波を抑制するアイソレーターとマイクロ波エネルギー量を測定するカップラーを経由してアプリケーションター内に送られ, さらにアプリケーションター内のマイクロ波電磁界が均一になるように金属製の回転翼反射板 (スタラー) で攪拌した。アプリケーションター内のマイクロ波に対する負荷が変化することによりエネルギー密度が大きく変動することを防止するためアプリケーションター内に約 300ml の水をいれたシリコンゴム製の水管を負荷として設置し, エネルギー密度変化が少なくなるように配慮した。マイクロ波の強度は $10\text{mW}/\text{cm}^2$ とし, これを室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 50-60% の実験環境において 90 分間暴露した。実験中すべてのラットに水, 飼料のいずれも摂取させなかった。

2. 結腸温 (colonic temperature, T_{col}) の測定

深部体温の指標としてラットの T_{col} を測定した。マイクロ波暴露直前および暴露中 15 分毎にサーミスタープローブ PT (東芝電子, 東京) をラットの肛門から 5cm 挿入し, その温度を測定した。 T_{col} 測定の間, マイクロ波のプローブへの影響を避けるため, マイクロ波照射を一時中断した。

3. 脳の摘出と分割ならびに脳内神経伝達物質の測定

1) 脳の摘出と分割

脳内物質の測定は前頭葉皮質, 側坐核, 扁桃核, 視床下部の各部で行い, 脳組織の摘出と分割は以下の方法で行った。すなわち, 実験終了後に直ちに断頭して全脳を取り出し, 氷上で厚さ 1mm の前額断切片を作成し, Marley ら³¹⁾の方法に準じて試料を作成した。前頭葉皮質は前頭葉先端から 2mm の切片で臭

索を除いた部位, 扁桃核は皮質核と前部扁桃核領域を除く部位, 視床下部は乳頭核を除く全ての視床下部の切片を作成した。側坐核は直視下で内径 2mm のパンチアウト用の針を用いてパンチアウトした。脳組織は氷冷した 0.1N 酢酸 1ml 中で超音波破碎し, 10 分間の煮沸後に 2 回, 遠心分離 (4°C , 3,000rpm, 20分) を行い, 上澄みを凍結乾燥した。遠心分離で得られた沈査は組織蛋白の測定に供した。

2) 脳組織中ドパミン (dopamine, DA), ホモバニリン酸 (homovanillic acid, HVA) の測定

DA および HVA の測定には高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) - 電気化学検出 (electric chemical detection, ECD) 法³²⁾ を用いた。すなわち, DA と HVA の内部標準としての 2 水酸化ベンジルアミン, p-水酸化フェニールアセトン酸を加えた脳組織を超音波破碎し, アンバーライト CG-50 (オルガノ, 東京) により DA を, ネオパック・エルート (西尾工業, 東京) により HVA を分離, 精製した。これらを内径 4mm, 長さ 25cm のカラム Yanapac ODS-T (Yanako, 東京) を装着した HPLC 器 L-2000 (柳本製作所, 京都) と ECD 器 VMD 101 型 (柳本製作所) を組み合わせて測定した。DA, HVA のそれぞれの回収率は約 95%, 約 75% であった。

3) ニューロテンシン (neurotensin, NT), ソマトスタチン (somatostatin, SS), コレシストキニン (cholecystokinin, CCK) の測定

NT, SS, CCK の測定には 2 抗体固相法による酵素免疫測定法を使った Arai ら³³⁾の方法に準じた方法を用いた。脳組織を超音波破碎後に乾燥凍結した試料を適当な倍率に希釈し, 各ペプチドに対する抗体 (第 1 抗体) と第 2 抗体を吸着させたマイクロプレートに入れ, 4°C で 1 夜反応させた。翌日に標識抗原を加えて 2 時間反応させた後, マイクロプレートを洗浄し, 第 2 抗体と結合した標識抗原の酵素活性を測定するために o-フェニルジアミンを含むリン酸緩衝液をマイクロプレート中で室温で 40 分間反応させて 492nm の吸光度を測定した。吸光度の測定にはマイクロプレート光度計 MTP22 (コロナ, 勝田) を使用した。

4) 脳組織中コルチコトロピン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone, CRH) の測定

脳組織を超音波破碎後に乾燥凍結した試料を適当な倍率に希釈し, Moldow らによる 2 抗体法による放射免疫測定 (radioimmunoassay, RIA) 法³⁴⁾ を用いた。なお, CRH 抗体については合成ヒツジ CRH (Bachem, Torrance, USA) と牛血清アルブミンをグルタルアルデヒドで結合させ, それをアジュバントとともに家ウサギ皮内に注射し, CRH 抗血清を作成した。この N-tyr-o CRH をクロラミン T 法でヨード化し, 内径 1cm, 長さ 50cm のカラム, セファデックス G-50 (Pharmacia LKB Biotechnology INC., Uppsala, Sweden) で精製した。

5) 脳組織中蛋白の測定

脳組織中の DA, HVA, NT, SS, CCK, CRH は組織中の蛋白 1mg あたりの含有量により評価した。タンパクの定量は, Lowry 法³⁵⁾の方法に従った。標準として 1N NaOH に溶解した牛血清アルブミンを用いた。

3. 脳幹血の採取と血中 β EP の測定

1) 脳幹血の採取

実験終了後直ちに断頭を行い, 脳幹血を EDTA 50mM 入り

の採血管に採取し、遠心分離(3,000rpm, 20分)して血漿を分離後、血中 β EP の測定まで -80°C で保存した。

2) β EP の測定

β EP は, Yoshimi らの RIA 法³⁶⁾にしたがって測定した。合成 β EP によりウサギを免疫して作成した抗 β EP 抗体を使用し、標識 β EP は合成ヒト β EP をクロラミンT法により標識し、カラムクロマトグラフィーで精製した。RIA 用の緩衝液には 0.5% ヒト血清アルブミン, 500KIU/ml トラジロール, 0.5% メルカプトエタノールを含んだ 0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を使用した。これを72時間インキュベーション後、50mg タルクを加えて分離して測定した。

Ⅲ. 統計処理

データはすべて平均 \pm あるいは \pm 標準誤差で示した。 T_{col} の変化は重複測定一分散分析法 (repeated measures of ANOVA) を用いて検定し、ポストホックテストとしてシェッフィの多重比較法を用いた。DA, HVA, NT, SS, CCK, CRH, β EP 濃度の妊娠およびマイクロ波暴露による変化は繰り返しのある二元配置分散分析法 (two factor factorial ANOVA) により検定し、有意である因子について、ポストホックテストとしてシェッフィの多重比較法を用いた。すべての統計処理で有意水準は危険率 5% で有意差ありとした。

成 績

1. マイクロ波暴露による T_{col} の変化

筒状のホルダーに軽度拘束した状態では妊娠ラットと処女ラットの T_{col} に差はなかった (図1, 2)。また、90分間の安静の間、両群の T_{col} は有意に変化しなかった (図1)。90分間のマイクロ波暴露によりラットの T_{col} は有意に変化した。妊娠ラット、処女ラットの T_{col} はマイクロ波暴露開始後、それぞれ45分目と30分目より暴露終了時まで非暴露ラットの T_{col} より有意に高かった。妊娠はマイクロ波暴露中の T_{col} 変化に有意な効果を示した (図2)。マイクロ波暴露開始後60分目から暴露終了時まで、妊娠ラットの T_{col} は処女ラットのそれに比し有意に低く、90分間のマイクロ波暴露終了時には両群の T_{col} の差は 2.6°C に達した。

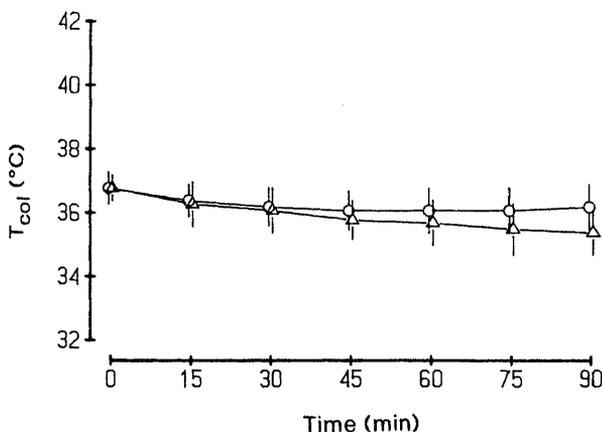


Fig. 1. Changes in colonic temperature (T_{col}) in the virgin and pregnant rats without microwave radiation. \circ , virgin rats; \triangle , pregnant rats. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ($n=6$).

Ⅱ. マイクロ波暴露による脳内神経伝達物質と血中 β EP の変化

1. 脳内 DA と HVA の変化

図3に妊娠ラットと処女ラットのマイクロ波暴露後および非暴露時の前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部の4部位における組織蛋白量 1mg あたりの DA と HVA 濃度を示す。DA レベルはどの部位においても妊娠およびマイクロ波暴露の有意な影響はなかった。HVA レベルにはいずれの部位においても妊娠の影響はなかった。しかし、前頭葉皮質、側坐核と扁桃体ではマイクロ波暴露により HVA 濃度が有意に変化した。前頭葉皮質と側坐核では妊娠ラット、処女ラットともマイクロ波暴露により HVA レベルが有意に増加したが、扁桃体では妊娠ラットの HVA レベルのみが有意に上昇した。

図4に組織蛋白 1mg あたりの DA と HVA の含有量の比 (HVA/DA 比) を示す。前頭葉皮質では妊娠およびマイクロ波暴露は HVA/DA 比に有意な効果を示した。マイクロ波暴露により妊娠、処女ラット両群とも HVA/DA 比が有意に上昇したが、妊娠ラットの HVA/DA 比はマイクロ波暴露後のみ処女ラットの HVA/DA 比より有意に高かった。側坐核の HVA/DA 比は妊娠ラット、処女ラットともマイクロ波暴露により有意に増加し、扁桃体では妊娠ラットのみ HVA/DA 比が有意に上昇した。側坐核および扁桃体では HVA/DA 比に対する妊娠の有意な影響はなかった。視床下部では妊娠、マイクロ波暴露とも HVA/DA 比に影響しなかった。

2. 脳内 NT, SS, CCK, CRH の変化

図5, 6, 7, 8は妊娠ラットと処女ラットのマイクロ波暴露後および非暴露時の前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部における組織蛋白 1mg あたりの NT, SS, CCK, CRH 濃度をそれぞれ示す。

前頭葉皮質の NT 濃度は妊娠およびマイクロ波暴露により影響されなかった (図5)。側坐核ではマイクロ波暴露により妊娠ラット、処女ラットとも NT 濃度が有意に減少したが、妊娠による NT レベルへの影響はなかった。扁桃体の NT 濃度は妊娠

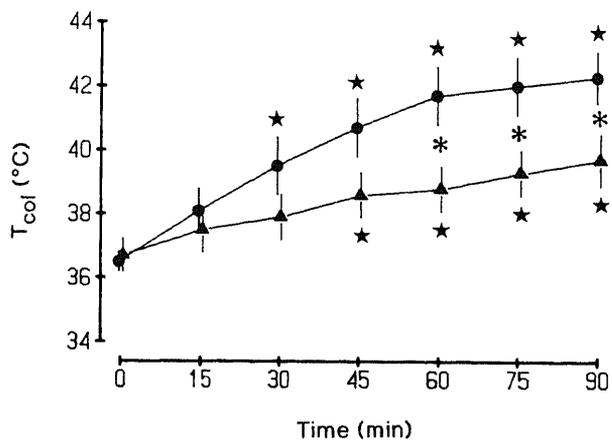


Fig. 2. Changes in colonic temperature (T_{col}) in the virgin and pregnant rats during the 90-min microwave radiation. \bullet , virgin rats; \blacktriangle , pregnant rats. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ($n=6$). * $p < 0.05$ between the virgin and pregnant rats, $\star p < 0.05$ vs. corresponding values without microwave radiation in each group.

およびマイクロ波暴露により影響されなかった。視床下部では妊娠ラットの NT レベルがマイクロ波暴露により上昇する傾向にあったが有意な変化ではなかった。

前頭葉皮質、側坐核、扁桃核、視床下部の SS 濃度は妊娠およびマイクロ波暴露により影響されなかった (図 6)。

前頭葉皮質と視床下部の CCK 濃度は妊娠によってもマイクロ波暴露によっても有意な変化はなかった (図 7)。側坐核の

CCK 濃度は妊娠ラット、処女ラットともマイクロ波暴露により有意に減少した。また、妊娠は側坐核の CCK 濃度に有意な効果を示した。マイクロ波暴露時、非暴露時とも妊娠ラットの CCK レベルは処女ラットに比し明らかに低かったが、ポストホックテストでは有意な差は検出できなかった (マイクロ波暴露時、非暴露時それぞれ $p > 0.10$, $p > 0.08$)。扁桃核の CCK 濃度は妊娠により影響されず、マイクロ波暴露により有意に変化

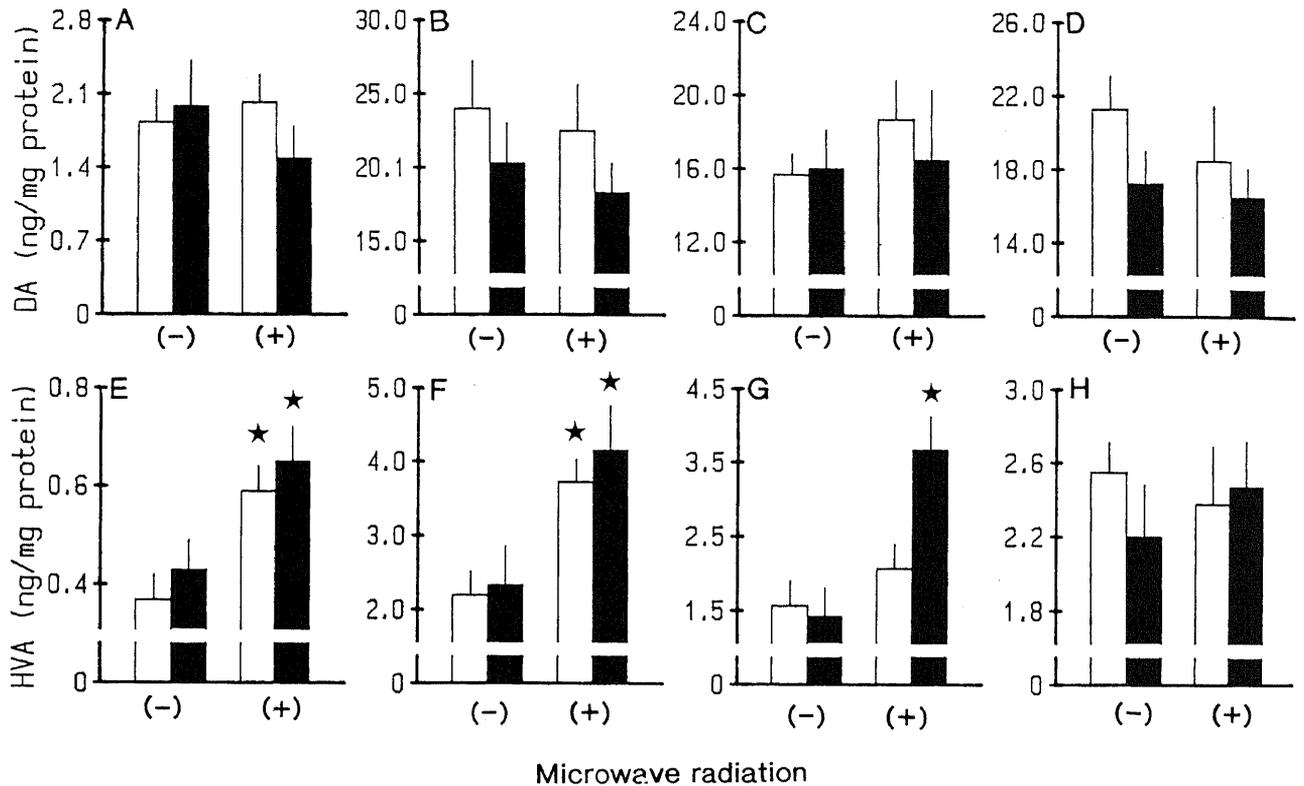


Fig. 3. Dopamine (DA) and homovanillic acid (HVA) concentrations in the frontal cortex (A, E), nucleus accumbens (B, F), amygdala (C, G) and hypothalamus (D, H) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} + \text{SEM}$ ($n=6$). ★ $p < 0.05$ vs. corresponding values without microwave radiation.

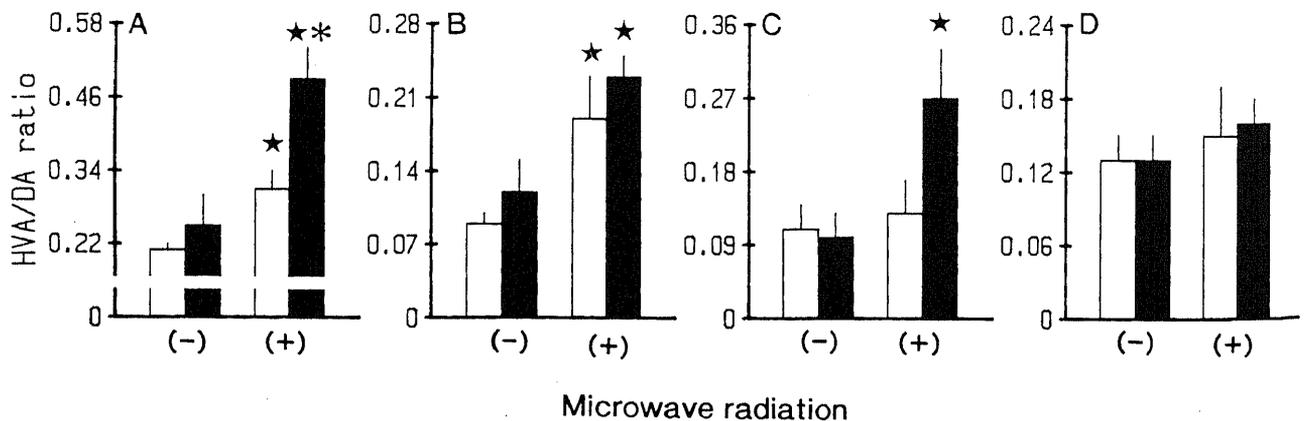


Fig. 4. Homovanillic acid (HVA): dopamine (DA) ratio (HVA/DA ratio) in the frontal cortex (A), nucleus accumbens (B), amygdala (C) and hypothalamus (D) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} + \text{SEM}$ ($n=6$). * $p < 0.05$ between the virgin and pregnant rats, ★ $p < 0.05$ vs. corresponding values without microwave radiation.

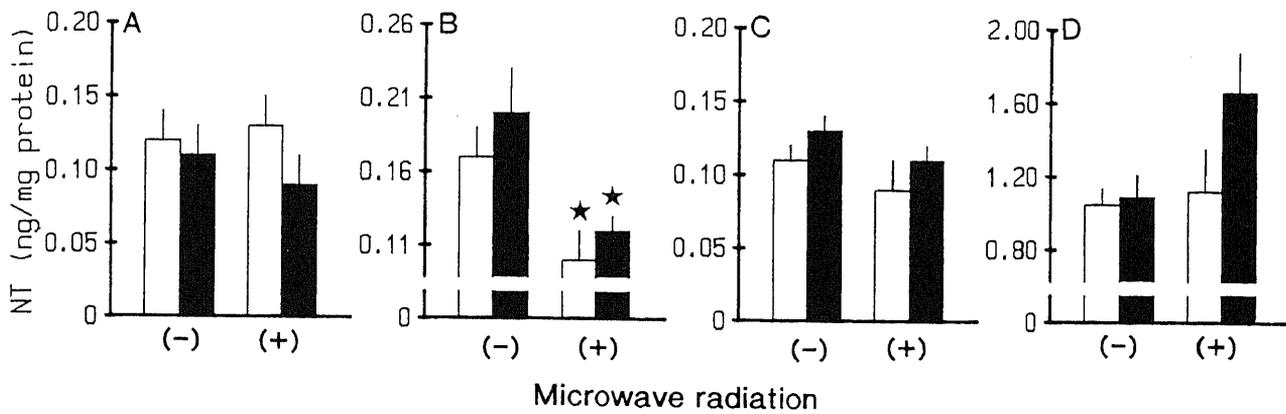


Fig. 5. Neurotensin (NT) concentrations in the frontal cortex (A), nucleus accumbens (B), amygdala (C) and hypothalamus (D) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (n=6). ★ p<0.05 vs. corresponding values without microwave radiation.

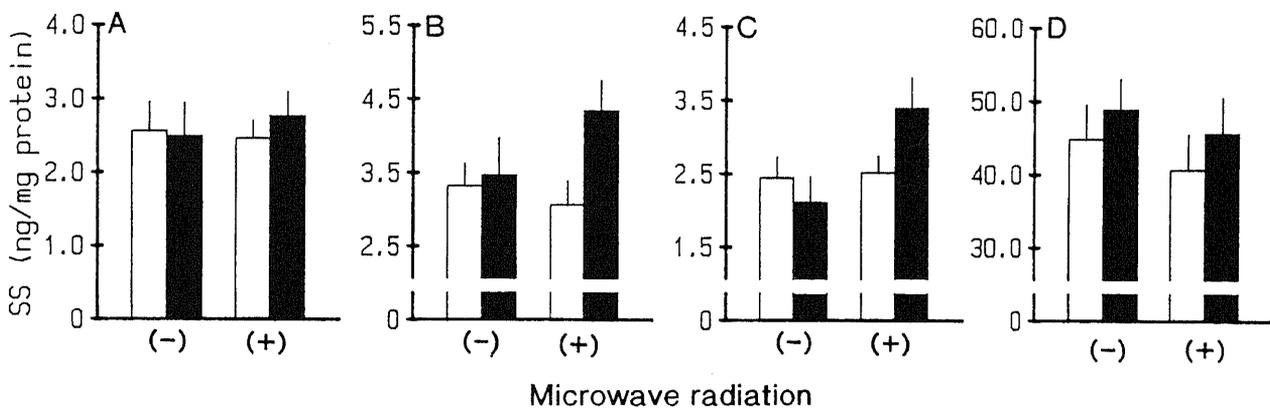


Fig. 6. Somatostatin (SS) concentrations in the frontal cortex (A), nucleus accumbens (B), amygdala (C) and hypothalamus (D) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (n=6).

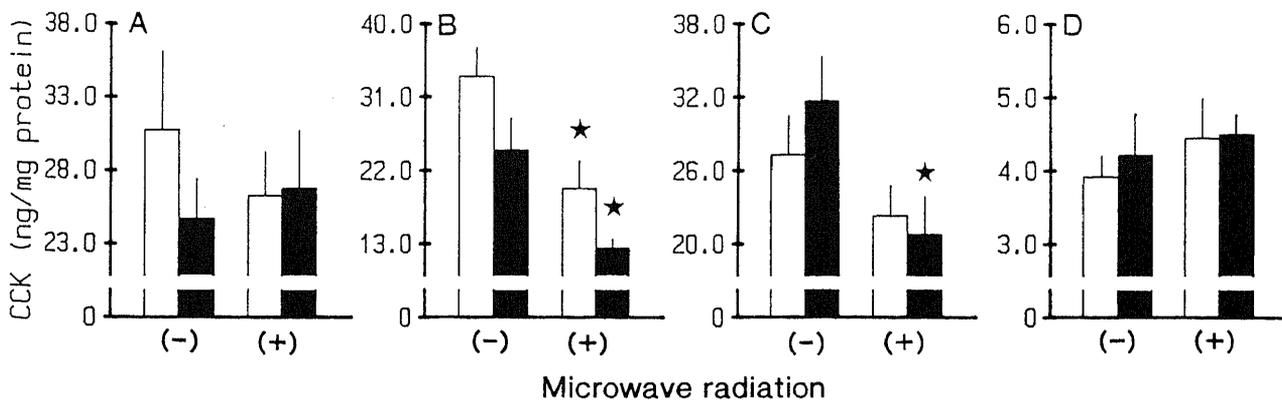


Fig. 7. Cholecystikinin (CCK) concentrations in the frontal cortex (A), nucleus accumbens (B), amygdala (C) and hypothalamus (D) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (n=6). ★ p<0.05 vs. corresponding values without microwave radiation.

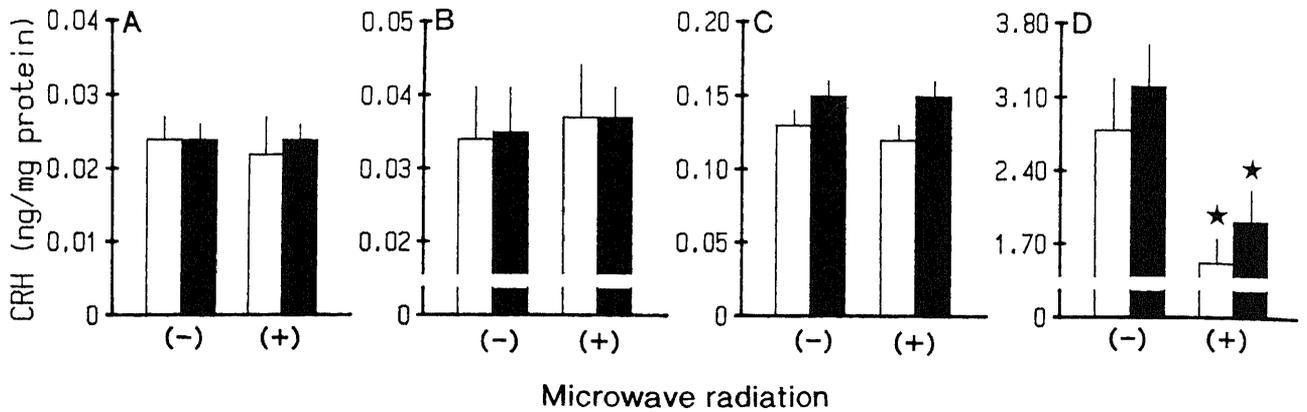


Fig. 8. Corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the frontal cortex (A), nucleus accumbens (B), amygdala (C) and hypothalamus (D) in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ($n=6$). ★ $p < 0.05$ vs. corresponding values without microwave radiation.

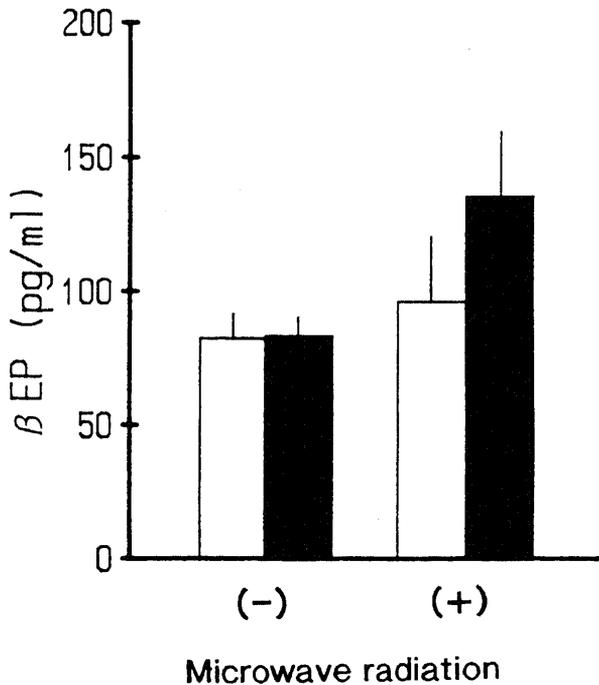


Fig. 9. Plasma beta-endorphin (βEP) concentrations in the virgin and pregnant rats without or with microwave radiation. □, virgin rats; ■, pregnant rats. (-), without microwave radiation; (+), with microwave radiation. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ($n=6$).

した。しかし、マイクロ波暴露による有意な減少は妊娠ラットでのみ観察された。

前頭葉皮質、側坐核、扁桃体の CRH 濃度は妊娠およびマイクロ波暴露により影響されなかった (図 8)。視床下部の CRH 濃度は妊娠により変化しなかったが、マイクロ波暴露により妊娠ラット、処女ラットとも有意に減少した。

3. 血中 βEP の変化

図 9 には妊娠ラットと処女ラットのマイクロ波暴露後および

非暴露時の脳幹血の βEP 濃度を示す。血中 βEP 濃度は妊娠により有意な影響を受けなかった。妊娠ラットの βEP 濃度はマイクロ波暴露により上昇する傾向にあったがばらつきが大きくその変化は有意ではなかった。

考 察

周波数 2,450MHz, 強度 10mW/cm², 90分間のマイクロ波照射によりラットの深部体温は有意に上昇した。しかし、妊娠ラットの深部体温はマイクロ波暴露中処女ラットより常に低く、マイクロ波暴露終了後の深部体温の差は 2℃以上になった。本研究では妊娠ラットと処女ラットの体重をほぼ一致させており、マイクロ波による温熱効果が両群間で異なるとは考えられない。したがって、これら結果は妊娠ラットではマイクロ波暴露による温熱負荷時に深部体温の上昇が強く抑制されることを示唆する。

同様の結果は暑熱暴露時にも観察される。Wilson ら³¹は妊娠ラットと非妊娠ラットを 36, 40, 44℃ の高温環境に暴露しその T_{col} の変化を観察している。いずれの環境温においてもラットは 2 時間以上一定の高体温レベル (hyperthermic plateau) をとったが、妊娠ラットの T_{col} レベルは非妊娠ラットに比べ 1~2℃ 低かった。暑熱暴露は熱放散量を減少させることによる体外からの間接的な加温、あるいは環境温が皮膚温より高い場合は体外からの直接的な加温となる。これに対し、マイクロ波による温熱効果は誘電体加熱による生体深部での直接的な温熱負荷である。通常、動物の体温調節反応は温熱負荷の経路により大きく異なる^{37,38)}。例えば、運動鍛練ラットでは体内からの直接的な温熱負荷に対して非蒸散性熱放散反応が強く促進され、深部体温の上昇が抑制されるが、環境温の上昇に対する体温調節反応は減弱し、深部体温がより上昇すると言われる³⁹⁾。しかし、妊娠動物では暑熱暴露時にもマイクロ波暴露などによる直接体加温時にも、またおそらく運動時にも¹²⁾ その深部体温上昇が抑制される。一方、妊娠ラットを低温環境に暴露すると、その深部体温が非妊娠ラットより大きく低下する報告がある⁴⁰⁾。妊娠動物は深部体温の上昇に対し極めて感度が高い体温調節機能を有すると推察される。

暑熱暴露時、ラットは多量の唾液を分泌し、それを体表面に塗布する。その結果、蒸散性熱放散量が増加し、深部体温の上昇が抑えられる。唾液腺を除去した妊娠ラットでは、暑熱暴露による深部体温の上昇程度は非妊娠ラットと差がなく、妊娠ラットで深部体温の上昇が抑制されるのは蒸散性熱放散反応の亢進に依存するとする報告がある¹¹。ラットでは環境温の上昇時には容易に唾液が分泌されるが、直接体加温時に分泌されにくいことが示されている⁴¹。事実、本研究でもマイクロ波暴露による深部体温上昇時に唾液分泌はほとんど起きなかった。さらに、ラットは軽度拘束されており唾液塗布行動が行えない。したがって、本研究で妊娠ラットの深部体温上昇が抑制されたのは McMurray ら¹²が示唆するように非蒸散性熱放散反応が亢進した結果と推察された。

妊娠時に温熱負荷による深部体温の上昇が抑制される中枢機序は未だ知られていない。マイクロ波暴露による深部体温上昇時には大脳皮質、扁桃体および体温調節中枢のある視床下部の神経活動が亢進することが示唆されている²⁰。中脳からの上行性 DA 神経系は温熱刺激を含む数々のストレスにより賦活化されるとされ⁴²⁻⁴⁴、またこの系は前頭葉皮質、側坐核、扁桃体に終末を有する。そこで本研究ではマイクロ波暴露による前頭葉皮質、側坐核、扁桃体および視床下部における DA 神経系の活動の変化を検討した。前頭葉皮質、側坐核、扁桃体ではマイクロ波暴露により DA 濃度は変化なかったが、代謝産物である HVA 量が増加し、HVA/DA 比が増加した。この結果は、これら部位における DA 代謝率が亢進したことを意味し、DA 神経系がマイクロ波暴露により賦活化されたことを示唆する。しかし、妊娠の有意な影響は前頭葉皮質でのみ観察された。すなわち、前頭葉皮質ではマイクロ波暴露後の妊娠ラットの HVA/DA 比は処女ラットのそれに比し有意に大きくなった。Shibata ら²³⁻²⁵によると大脳皮質伝播性抑制 (cortical spreading depression, CSD) によりラットの自律性・行動性熱産生反応は亢進し、行動性熱放散反応が抑制されると言う。これら結果は、大脳皮質が体温調節に重要な役割を有することを示唆する。したがって、妊娠ラットにおけるマイクロ波暴露時の高体温の抑制には中脳-前頭葉皮質 DA 神経系の賦活とそれに付随した前頭葉皮質の活動変化が関与する可能性が推察される。

扁桃体ではマイクロ波照射による HVA/DA 比の上昇は妊娠ラットでのみ観察された。扁桃体もまた体温の調節に関与することが示唆されている^{21,22}。例えば、妊娠ラットでは発熱が起きないことが知られるが、この時扁桃体において内因性解熱機構の一つであるバソプレッシンニューロンの活動が亢進している²²。中脳-扁桃体 DA 神経系の活動変化もまた妊娠時の高体温抑制に関与している可能性が推察される。一方、視床下部ではマイクロ波暴露に伴う深部体温の上昇によっても DA 代謝率は変化しなかった。視床下部の DA は熱放散を増加させ体温を下降させる役割を有するとする報告もあるが⁴⁵⁻⁴⁷、Gonzalez ら⁴⁸はラットでは視床下部の DA 神経系は体温調節反応に無関係であると報告している。少なくともマイクロ波暴露による高体温時には視床下部の DA 神経系の活動は変化しないと考えられる。

CCK の全身性投与はラットの深部体温を下降させるが⁴⁹⁻⁵¹、脳室内投与では体温を上昇させる⁵²。最近、CCK は脳内における発熱のメディエーターである可能性が報告され^{53,54}、CCK は体温調節上に重要な神経伝達・調節物質であると理解されるよう

になった。本研究では側坐核の CCK 濃度がマイクロ波暴露により有意に減少し、さらに、妊娠により有意に影響されることが確認された。また、扁桃体の CCK はマイクロ波暴露後、妊娠ラットのみに有意に減少した。これまで体温調節における側坐核と扁桃体での CCK の役割について十分な研究はない。しかし、前述のようにマイクロ波暴露時の両部位の CCK 変化は明らかに妊娠ラットと処女ラットで異なっていた。Fuxe ら⁵⁵と Derrien ら⁵⁶は脳内 CCK が DA 代謝回転を抑制することを示唆しており、事実、側坐核と扁桃体では CCK レベルが低下し、DA 代謝率が亢進していた。妊娠ラットではマイクロ波暴露時、側坐核と扁桃体で CCK レベルがより大きく低下し、その直接効果として、あるいは間接的に DA 代謝率を変化させることで深部体温の上昇を抑制する可能性が考えられる。今後、体温調節における CCK の役割につき詳細に検討を進める必要がある。

SS, NT は中枢において生理的に体温調節に関与する神経伝達物質の一つと考えられている。ラットでは SS は体温上昇作用があるとされる^{57,58}。しかし、本研究ではマイクロ波照射による高体温時、妊娠ラット、処女ラットとも検討したどの脳組織においても SS 量は全く変化なかった。NT の体温調節に対する作用は良く検討されており、ほとんどの嚙歯類で脳室内、側坐核、扁桃体、視床下部などへの投与により深部体温が強く下降する⁵⁹⁻⁶²。本研究では前頭葉皮質、扁桃体、視床下部の NT レベルはマイクロ波暴露によっても妊娠によっても有意な影響を受けなかった。側坐核ではマイクロ波の照射により NT 濃度が減少したが、この変化は妊娠による影響を受けなかった。検討した脳組織各部位について妊娠時のマイクロ波暴露による高体温の抑制に SS, NT の関与は少ないと考えられる。

CRH の受容器は大脳皮質、視床下部、視床、小脳、頸部脊髄など多くの中枢神経系に存在し、神経伝達物質として働いていると考えられる⁶³。CRH の体温調節機構への関与につき多くの検討がある。LeFeuvre ら⁶⁴や Rothwell ら⁶⁵はラットでは CRH を第三脳室あるいは視床下部へ投与すると著明に非ふるえ熱産生量が亢進すると報告している。また、CRH は精神性ストレス^{66,67}や運動時⁶⁸の体温上昇のみならず発熱時⁶⁹の中樞性メディエーターであることが示されている。これら結果は CRH は中枢性に深部体温を上昇させる強力な作用を有することを示唆している。今回、マイクロ波暴露は前頭葉皮質、側坐核、扁桃体の CRH レベルに影響を与えなかったが、視床下部の CRH レベルを有意に低下させた。視床下部には体温調節中枢がある。したがって、視床下部における CRH の減少はマイクロ波暴露に伴う深部体温上昇に対する調節反応の結果と推察される。しかし、視床下部の CRH レベルは妊娠により影響されなかった。前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部では妊娠時のマイクロ波暴露による高体温の抑制に CRH の関与は少ないと考えられる。

妊娠時には血中 β EP は高値を示すといわれ⁷⁰⁻⁷²、妊娠に伴う種々のストレスに対する生体維持に大きな役割を果たすと推測されている。オピオイド系は中枢ばかりでなく末梢でも体温調節に関与することが示唆されている。マウス⁷⁰やサル⁷¹では β EP の全身投与は深部体温の上昇を起こす。ラットでも β EP の腹腔内投与は深部体温を上昇させる可能性がある^{72,73}。しかし、本研究では血中 β EP レベルに対する妊娠およびマイクロ波暴露の明確な影響は確認されなかった。

結 論

妊娠時の温熱負荷に対する深部体温の変化が非妊娠時といか
に異なるか、さらに、その差異がいかなる中枢機序によるかを
検討する目的で、ラットにマイクロ波照射による温熱負荷を与
え、この時の深部体温の変化および前頭葉皮質、側坐核、扁桃
体、視床下部における脳内神経伝達物質の変化を測定し、以下
の結果を得た。

1. 妊娠ラットおよび処女ラットに周波数 2,450MHz, 強度
10mW/cm²のマイクロ波を90分間、全身暴露した。妊娠ラット
の T_{es} は暴露中常に処女ラットより低く、暴露終了時にその差
は2.6℃に達した。

2. マイクロ波暴露は妊娠および処女ラットの 前頭葉皮質、
側坐核、扁桃体の DA 代謝率を有意に亢進した。前頭葉皮質で
の DA 代謝率の増加程度は処女ラットに比し妊娠ラットで有意
に大きかった。視床下部の DA 代謝率は妊娠およびマイクロ波
暴露により変化なかった。

3. 妊娠・処女ラットともマイクロ波暴露により側坐核の
CCK 濃度が有意に減少した。また、CCK レベルは妊娠により
有意に影響された。前頭葉皮質、視床下部の CCK レベルは妊
娠およびマイクロ波暴露により変化しなかった。

4. 前頭葉皮質、側坐核、扁桃体、視床下部の SS レベルは
マイクロ波暴露および妊娠により影響されなかった。

5. 妊娠・処女ラットとも NT レベルはそれぞれ側坐核にお
いてマイクロ波暴露により有意に低下した。しかし、その変化
は妊娠に影響されなかった。前頭葉皮質、扁桃体、視床下部の
NT 濃度は妊娠およびマイクロ波暴露により変化しなかった。

6. 妊娠・処女ラットの視床下部 CRH レベルはマイクロ波
暴露により有意に低下した。しかし、その変化は妊娠に影響さ
れなかった。前頭葉皮質、側坐核、扁桃体の CRH 濃度は妊娠
およびマイクロ波暴露により変化しなかった。

以上の結果から、マイクロ波による温熱負荷に対し、妊娠
ラットでは深部体温の上昇が強く抑制されることが確認され
た。妊娠ラットで高体温が抑制される中枢機序の可能性の一つ
として中脳-前頭葉皮質 DA 神経系の活動亢進と側坐核におけ
る CCK レベルの低下が考えられた。前頭葉皮質、側坐核、扁
扁桃体、視床下部について SS, CRH の変動から妊娠による体温
調節機構の変化を説明できなかった。

謝 意

稿を終えるにあたり、終始懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師の
岡田 晃金沢大学長ならびに第一生理学講座の永坂鉄夫教授に深甚なる
謝意を表します。また御懇切なる御校閲を賜りました金沢大学医学部産
科婦人科学講座の井上正樹教授に深謝致します。また終始、直接の御指
導を頂きました金沢大学医学部公衆衛生学講座の中村裕之助教授をはじ
め同講座の諸先生方に深く感謝致します。なお本論文の要旨は、第36回
日本産業衛生学会北陸甲信越地方会(1993年, 甲府)および第64回日本衛
生学会(1994年, 金沢)において発表した。

文 献

- 1) Wilson, N. E. & Stricker, E. M.: Thermal homeostasis in pregnant rats during heat stress. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **93**, 585-594 (1979).
- 2) Veha, -E. K., Erkkola, R. & Seppanen, A.: Is the heat dissipating ability enhanced during pregnancy? *Eur. J.*

Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., **39**, 169-174 (1991).

- 3) Cooper, K. E., Bläshner, S., Malkinson, T. J., Merker, G., Roth, J. & Zeisberger, E.: Changes in body temperature and vasopressin content of brain neurons, in pregnant and non-pregnant guinea pigs, during fevers produced by Poly I: Poly C. *Pflügers Arch.*, **412**, 292-296 (1988).
- 4) Kasting, N. W., Veale, W. L. & Cooper, K. E.: Suppression of fever at term of pregnancy. *Nature (Lond)*, **271**, 245-246 (1978).
- 5) Zeisberger, E., Merker, G. & Bläshner, S.: Fever response in the guinea-pig before and after parturition. *Brain Res.*, **212**, 379-392 (1981).
- 6) Abelenda, M. & Puerta, M. L.: Inhibition of diet-induced thermogenesis during pregnancy in the rat. *Pflügers Arch.*, **409**, 314-317 (1987).
- 7) Contaldo, F., Scafì, L., Coltorti, A., Di Palo, M. R., Martinelli, P. & Guerritore, T.: Reduced regulatory thermogenesis in pregnant and ovariectomized women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **57**, 299-304 (1987).
- 8) McMurray, R. G. & Katz, V. L.: Thermoregulation in pregnancy. Implications for exercise. *Sports Med.*, **10**, 146-158 (1990).
- 9) Mottola, M. F., Fitzgerald, H. M., Wilson, N. C. & Taylor, A. W.: Effect of water temperature on exercise-induced maternal hyperthermia on fetal development in rats. *Int. J. Sports Med.*, **14**, 248-251 (1993).
- 10) McLaughlin, M. K. & Keve, T. M.: Pregnancy-induced changes in resistance blood vessels. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **155**, 1296-1299 (1986).
- 11) McMurray, R. G., Berry, M. J., Katz, V. L., Graetzer, D. G. & Cefalo, C.: The thermoregulation of pregnant women during aerobic exercise in the water: a longitudinal approach. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **61**, 119-123 (1990).
- 12) McMurray, R. G., Mottola, M. F., Wolfe, L. A., Artal, R., Millar, L. & Pivarnik, J. M.: Recent advances in understanding maternal and fetal responses to exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **25**, 1305-1321 (1993).
- 13) Wade, G. N., Jennings, G. & Trayhurn, P.: Energy balance and brown adipose tissue thermogenesis during pregnancy in Syrian hamsters. *Am. J. Physiol.*, **250**, R845-R850 (1986).
- 14) Albrecht, R. M.: Microwave radiation: an epidemiologic assessment. *Rev. Environ. Health*, **8**, 43-58 (1978).
- 15) Gordon, C. J.: Effect of heating rate on evaporative heat loss in the microwave-exposed mouse. *J. Appl. Physiol.*, **53**, 316-323 (1982).
- 16) Gordon, C. J.: Effect of ambient temperature and exposure to 2450-MHz microwave radiation on evaporative heat loss in the mouse. *J. Microw. Power*, **17**, 145-150 (1982).
- 17) Gordon, C. J.: Influence of heating rate on control of heat loss from the tail in mice. *Am. J. Physiol.*, **244**,

- R778-R784 (1983).
- 18) **Gordon, C. J.**: Behavioral and autonomic thermoregulation in mice exposed to microwave radiation. *J. Appl. Physiol.*, **55**, 1242-1248 (1983).
- 19) **Vitulli, W. F., Mott, J. M., Quinn, J. M., Los-Kamp, K. L. & Dodson, R. S.**: Behavioral thermoregulation with microwave radiation of albino rats. *Percept. Mot. Skills*, **62**, 831-840 (1986).
- 20) **Mickley, G. A., Cobb, B. L., Mason, P. A. & Farrell, S.**: Distribution of a putative working memory task and selective expression of brain c-fos following microwave-induced hyperthermia. *Physiol. Behav.*, **55**, 1029-1038 (1994).
- 21) **Breder, C. D., Tsujimoto, M., Terano, Y., Scott, D. W. & Saper, C. B.**: Distribution and characterization of tumor necrosis factor- α -like immunoreactivity in the murine central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, **337**, 543-567 (1993).
- 22) **Naylor, A. M., Cooper, K. E. & Veale, W. L.**: Vasopressin and fever: evidence supporting the existence of an endogenous antipyretic system in the brain. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **65**, 1333-1338 (1987).
- 23) **Shibata, M., Hori, T., Kiyohara, T. & Nakashima, T.**: Facilitation of thermoregulatory heating behavior by single cortical depression in the rat. *Physiol. Behav.*, **31**, 561-566 (1983).
- 24) **Shibata, M., Hori, T., Kiyohara, T., Nakashima, T. & Osaka, T.**: Impairment of thermoregulatory cooling behavior by single cortical depression in the rat. *Physiol. Behav.*, **30**, 599-605 (1983).
- 25) **Shibata, M., Hori, T. & Nagasaka, T.**: Effects of single cortical depression on metabolic heat production in the rat. *Physiol. Behav.*, **34**, 563-567 (1985).
- 26) **Dean, J. B. & Boulant, J. A.**: Effects synaptic blockade on thermosensitive neurons in rat diencephalon in vitro. *Am. J. Physiol.*, **257**, R65-R73 (1989).
- 27) **Browning, A. J. F., Butt, W. R., Lynch, S. S. & Shakespear, R. A.**: Maternal plasma concentrations of β -lipotrophin, β -endorphin and γ -lipotrophin throughout pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **90**, 1147-1151 (1983).
- 28) **Petraglia, F., Baraldi, M., Giarre, G., Facchinetti, F., Santi, M., Volpe, A. & Genazzani, A. R.**: Opioid peptides of the pituitary and hypothalamus: changes in pregnant and lactating rats. *J. Endocrinol.*, **105**, 239-245 (1985).
- 29) **Sanchez, M. D., Milanes, M. V., Fuente, T. & Laorden, M. L.**: The beta-endorphin response to prenatal stress during postnatal development in the rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, **74**, 142-145 (1993).
- 30) **岡田 晃, 小森谷豊, 安斉 勲, 入江 哲, 樋口亮一, 諸治隆嗣, 新井 栄, 小倉浩一**: 小動物実験用マイクロ波発生装置の開発. *医科器械学*, **47**, 238-241, (1977).
- 31) **Marley, P. D., Rehfeld, J. F. & Emson, P. C.**: Distribution and chromatographic characterization of gastrin and cholecystokinin in the rat central nervous system. *J. Neurochem.*, **42**, 1523-1536 (1984).
- 32) **Moroji, T., Hagino, K. & Yamaguchi, K.**: Simultaneous determination of homovanillic acid, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in brain tissue, using a double-column procedure. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **35**, 478-480 (1985).
- 33) **Arai, H., Moroji, T., Kosaka, K. & Iizuka, R.**: Extrahypophyseal distribution of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH)-like immunoreactivity in postmortem brains from normal subjects and alzheimer-type dementia patients. *Brain Res.*, **377**, 305-310 (1986).
- 34) **Moldow, R. L. & Fishman, A. J.**: Radioimmunoassay of CRF-like material in rat hypothalamus. *Peptides*, **3**, 37-39 (1982).
- 35) **Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.**: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951).
- 36) **Yoshimi, H., Matsukawa, S., Sueoka, S., Fukae, M., Yokota, M., Hirata, Y. & Imura, H.**: Radioimmunoassay for β -endorphin: presence of immunoreactive "big-big" β -endorphin ("big" β -lipotropin) in human and rat pituitaries. *Life Sci.*, **22**, 2189-2195 (1978).
- 37) **Shido, O. & Nagasaka, T.**: Thermoregulatory responses to acute body heating in rats acclimated to continuous heat exposure. *J. Appl. Physiol.*, **68**, 59-65 (1990).
- 38) **Shido, O. & Nagasaka, T.**: Heat loss responses in rats acclimated to heat loaded intermittently. *J. Appl. Physiol.*, **68**, 66-70 (1990).
- 39) **Sugimoto, N., Shido, O., Sakurada, S. & Nagasaka, T.**: Thermoregulatory Responses to Intraperitoneal Warming in Spontaneously Running Rats. In *Proceeding of the 2nd International Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan and U. K. and Eire*, p. 474, 1995.
- 40) **Imai-Matsumura, K., Matsumura, K., Morimoto, A. & Nakayama, T.**: Suppression of cold-induced thermogenesis in full-term pregnant rats. *J. Physiol. (Lond)*, **425**, 271-281 (1990).
- 41) **Sakurada, S., Shido, O., Fujikake, K. & Nagasaka, T.**: Relationship between body core and peripheral temperature at the onset of thermoregulatory responses in rats. *Jpn. J. Physiol.*, **43**, 659-667 (1993).
- 42) **Nakamura, H., Moroji, T., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada, A.**: Activation of cerebral dopaminergic system by noise and whole-body vibration. *Environ. Res.*, **57**, 10-18 (1992).
- 43) **Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G. & Glowinski, J.**: Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature*, **263**, 242-244 (1976).
- 44) **Deutch, A. Y., Tam, S. -Y. & Roth, R. H.**: Footshock and conditioned stress increase 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not substantia nigra. *Brain Res.*, **333**, 143-146 (1985).
- 45) **Colboc, O. & Costentin, J.**: Evidence for thermoregulatory dopaminergic receptors located in the preoptic

- medialis nucleus of the rat hypothalamus. *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 624-629 (1980).
- 46) Cox, B. & Lee, T. F.: Do central dopamine receptors have a physiological role in thermoregulation? *Br. J. Pharmacol.*, **61**, 83-86 (1977).
- 47) Lee, T. F., Mora, F. & Myers, R. D.: Dopamine and thermoregulation: an evaluation with special reference to dopaminergic pathways. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **9**, 589-598 (1985).
- 48) Gonzalez, M. C., Arevalo, R., Castro, R., Diaz Palarea, M. D. & Rodriguez, M.: Different roles of intrahypothalamic and nigrostriatal dopaminergic systems in thermoregulatory responses of the rat. *Life Sci.*, **39**, 707-715 (1986).
- 49) Kapas, L., Obal, F. Jr., Penke, B. & Obal, F.: Cholecystokinin-octapeptide-induced hypothermia in rats: dose-effect and structure-effect relationships, effect of ambient temperature, pharmacological interactions and tolerance. *Neuropharmacology*, **26**, 131-137 (1987).
- 50) Katsuura, G. & Itoh, S.: Effect of cholecystokinin octapeptide on body temperature in the rat. *Jpn. J. Physiol.*, **31**, 849-858 (1981).
- 51) South, E. H.: Cholecystokinin reduces body temperature in vehicle- but not capsaicin-pretreated rats. *Am. J. Physiol.*, **263**, R1215-R1221 (1992).
- 52) Shido, O., Yoneda, Y. & Nagasaka, T.: Changes in brown adipose tissue metabolism following intraventricular vasoactive intestinal peptide and other gastrointestinal peptides in rats. *Jpn. J. Physiol.*, **39**, 359-369 (1989).
- 53) Szelenyi, Z., Bartho, L., Szekely, M. & Romanovsky, A. A.: Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) injected into a cerebral ventricle induces a fever-like thermoregulatory response mediated by type-B CCK-receptors in the rat. *Brain Res.*, **638**, 69-77 (1994).
- 54) Szekely, M., Szelenyi, Z. & Balasko, M.: Cholecystokinin participates in the mediation of fever. *Pflügers Arch.*, **428**, 671-673 (1994).
- 55) Fuxe, K., Andersson, K., Locatelli, V., Agnati, L. F., Hkfelt, T., Skirboll, L. & Mutt, V.: Cholecystokinin peptides produce marked reduction of dopamine turnover in discrete area in the rat brain following intraventricular injection. *Eur. J. Pharmacol.*, **67**, 329-331 (1980).
- 56) Derrien, M., Durieux, C., Dauge, V. & Roques, B. P.: Involvement of D2 dopaminergic receptors in the emotional and motivational responses induced by injection of CCK-8 in the posterior part of the rat nucleus accumbens. *Brain Res.*, **617**, 181-188 (1993).
- 57) Brown, M., Lining, N. & River, J.: Somatostatin-28, somatostatin-14 and somatostatin analogs: effects on thermoregulation. *Brain Res.*, **214**, 127-135 (1981).
- 58) 中村裕之, 網島浩一, 野原聖一, 中村秀喜, 長瀬博文, 三浦克之, 岡田 晃: 寒冷, 騒音, 全身振動刺激に対するラット脳内神経伝達物質の応答. *宇宙航空環境医学*, **27**, 56-66 (1990).
- 59) Clineschmidt, B. V., Matrin, G. E. & Veber, D. F.: Antinociceptive effects of neurotensin and neurotensin-related peptides. *Ann. NY Acad. Sci.*, **400**, 283-306 (1982).
- 60) Erwin, V. G. & Su, N. C.: Neurotensin and ethanol interactions on hypothermia and locomotor activity in LS and SS mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **13**, 91-94 (1989).
- 61) Kalivas, P. W., Jannes, L., Nemeroff, C. B. & Prange, A. J.: Neurotensin: topographical distribution of brain sites involved in hypothermia and antinociception. *J. Comp. Neurol.*, **210**, 225-238 (1982).
- 62) Martin, G. E., Bacino, C. B. & Papp, N. L.: Hypothermia elicited by the intracerebral microinjection of neurotensin. *Peptides*, **1**, 333-339 (1980).
- 63) De Souza, E. B.: Corticotropin-releasing factor receptors in the rat central nervous system: characterization and regional distribution. *J. Neurosci.*, **7**, 88-100 (1987).
- 64) LeFeuvre, R. A., Rothwell, N. J. & Stock, M. J.: Activation of brown fat thermogenesis in response to central injection of corticotropin releasing hormone in the rat. *Neuropharmacology*, **26**, 1217-1221 (1987).
- 65) Rothwell, N. J., Hardwick, A., LeFeuvre, R. A., Crosby, S. R. & White, A.: Central actions of CRF on thermogenesis are mediated by proopiomelanocortin products. *Brain Res.*, **541**, 89-92 (1991).
- 66) Nakamori, T., Morimoto, A. & Murakami, N.: Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 beta. *Am. J. Physiol.*, **265**, R834-R839 (1993).
- 67) Morimoto, A., Nakamori, T., Morimoto, K., Tan, N. & Murakami, N.: The central role of corticotropin releasing factor (CRF-41) in psychological stress in rats. *J. Physiol. (Lond)*, **460**, 221-229 (1993).
- 68) Rowsey, P. J. & Kluger, M. J.: Corticotropin releasing hormone is involved in exercise-induced elevation in core temperature. *Psychoneuroendocrinology*, **19**, 179-187 (1994).
- 69) Rothwell, N. J.: CRF is involved in the pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat. *Am. J. Physiol.*, **256**, E111-E115 (1989).
- 70) Tseng, L., -F. & Li C. H.: β -Endorphin: hyperthermia in mice by intravenous injection. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **15**, 471-474 (1980).
- 71) Murphy, M. T. & Lipton, J. M.: β -Endorphin: effect on thermoregulation in aged monkeys. *Neurobiol. Aging*, **4**, 187-190 (1983).
- 72) Yasuda, S., Kastin, A. J. & Coy, D. H.: Antagonistic actions of MIF-I on the hypothermia and hypomotility induced by beta-endorphin or morphine. *Int. J. Neurosci.*, **11**, 317-320 (1980).
- 73) Yasuda, S., Zadina, J., Kastin, A. J. & Coy, D. H.: D- Amphetamine-induced hypothermia and hypomotility in rats: changes after systemic administration of beta endorphin. *Peptides*, **1**, 179-185 (1980).

Changes in Body Core Temperature and Central Neurotransmitters of Pregnant Rats by Microwave Radiation

Toshio Seto, Department of Physiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 104, 465—475 (1995)

Key words thermoregulation, heat, microwave, neuropeptide, pregnancy

Abstract

It has been shown that pregnant animals maintain a lower level of controlled hyperthermia during heat exposure than nonpregnant animals. The present study was performed to assess the central mechanism. Pregnant rats (9 to 11 days gestation) or virgin rats were exposed to microwave (2,450 MHz, 10 mW/cm²) for 90 min at an ambient temperature of 23°C. Their colonic temperature (T_{col}) was measured before and during microwave radiation. Dopamine (DA) turnover rate and concentrations of cholecystokinin (CCK), somatostatin (SS), neurotensin (NT) and corticotropin-releasing hormone (CRH) were measured in the frontal cortex, nucleus accumbens, amygdala and hypothalamus after microwave exposure. The 90-min microwave exposure significantly increased T_{col} of the pregnant and virgin rats. However, T_{col} of the pregnant rats was consistently and significantly lower than that of the virgin rats during microwave exposure. Microwave radiation significantly increased DA turnover rate in the frontal cortex, nucleus accumbens and amygdala in the pregnant and virgin rats. In the frontal cortex, DA turnover rate was significantly greater in the pregnant rats than in the virgin rats. CCK levels in the nucleus accumbens were significantly depressed by microwave radiation both in the pregnant and virgin rats. There was a significant influence of pregnancy on CCK concentration in the nucleus. Pregnancy had no significant effect on concentrations in SS, NT and CRH in the four regions of the brain. The present study confirms that the rise in body core temperature during microwave exposure is suppressed in the pregnant rats. It is presumed that an activation of the central dopaminergic system projecting to the frontal cortex and/or a reduction of CCK concentration in the nucleus accumbens may, at least in part, contribute to attenuating heat stress-induced hyperthermia during pregnancy.