

2026年2月6日

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)

発熱時の暑熱欲求行動の神経メカニズムを解明 ～情動回路を介する「悪寒」の仕組み～

【本研究のポイント】

- ・感染症によって起こる発熱時にみられる「暖かさを求める行動(暑熱欲求行動)」が、脳内の特定の神経回路によって引き起こされることを、ラットを用いた実験で明らかにしました。
- ・発熱物質であるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) が、脳の外側腕傍核(がいそくわんぼうかく)のEP3受容体を発現する神経細胞に作用すると、暑熱欲求行動が惹起(じゃっき)され、体温の上昇を促進することを発見しました。
- ・この作用は、褐色脂肪組織の熱産生などの自律神経性の発熱反応を起こさず、「行動」に特化した体温調節機構であることがわかりました。
- ・外側腕傍核のEP3受容体発現神経細胞は、情動中枢である扁桃体中心核(へんとうたいいちゅうしんかく)へ寒さや冷たさの感覚情報を伝達することが明らかになり、 PGE_2 はその伝達を増強することで「悪寒(不快感を伴う強い寒冷感覚)」を引き起こすものと考えられます。
- ・本成果は、情動を伴う感染症状の神経基盤の一端を明らかにしたものであり、生体防御を担う臓器間ネットワークの統合的制御メカニズムの理解につながるものです。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 統合生理学分野の八尋貴樹(やひろ たかき)大学院生(研究当時、現所属:オレゴン健康科学大学)、中村佳子(なかむら よしこ)講師、中村和弘(なかむら かずひろ)教授の研究グループは、感染時にみられる暖かさを求める行動(暑熱欲求行動)の中樞神経メカニズムをラットで解明しました。

感染時、体内で産生される発熱物質プロスタグランジンE₂(PGE₂)*¹は、脳の体温調節中枢である視索前野*²に作用して、褐色脂肪組織*³の熱産生やふるえといった自律的な(無意識な)発熱反応を引き起こします。一方で、発熱時に伴う「悪寒」や「暑熱欲求行動」が、どのような脳内機構で生じるのかは不明でした。

研究グループは、脳の外側腕傍核*⁴に着目し、PGE₂がこの領域のEP3受容体を発現する神経細胞に作用することで暑熱欲求行動を引き起こすことを発見しました。さらに、これらの神経細胞は体温調節中枢ではなく、情動中枢である扁桃体中心核*⁵へ皮膚からの寒冷感覚(冷覚)の情報を伝達することも見いだしました。PGE₂はその冷覚の伝達を増強することで、悪寒の感覚を生み出し、暑熱欲求行動を駆動する可能性を示しました。

本研究成果は、情動を伴う感染症状の新たな神経基盤を提示したものであり、生体防御を担う臓器間ネットワークの制御原理やその破綻がもたらす病態の理解につながることを期待されます。また、感染時に多くの人を経験する悪寒の仕組みを理解する上で重要な知見です。

本研究成果は、2026年2月10日付英国科学誌『The Journal of Physiology』に掲載されます。

1. 背景

哺乳類の体温調節は、無意識に働く自律性体温調節*⁶(ふるえ、褐色脂肪熱産生、皮膚血管調節、発汗など)と、自ら行動を選択する行動性体温調節*⁷(寒冷環境での暑熱欲求行動、衣服の脱着、エアコンの使用など)から成り立っています。感染時には、これらの仕組みが協調して体温上昇(発熱)を引き起こし、病原体の増殖抑制や免疫機能の活性化に寄与します。

感染が起こると、免疫系が活性化され、そのシグナルを受けた脳の血管の細胞において発熱メディエーターであるプロスタグランジンE₂(PGE₂)が産生されます。PGE₂が脳内の体温調節中枢である視索前野に作用すると、それが引き金となって自律性の発熱反応(ふるえ、褐色脂肪熱産生、皮膚血管収縮など)が惹起されます。

発熱の過程では、それに加えて、「悪寒」を感じるようになり、暖房をつける、衣服を重ねるなどの暑熱欲求行動が自然に誘発されます。これは体温の上昇を促す行動と位置づけられています。しかし、こうした悪寒の感覚や、発熱促進の行動が、脳内のどの神経回路によって引き起こされるのかは、これまでわかっていませんでした。

研究グループは2023年に、脳内の橋(きょう)と呼ばれる領域にある外側腕傍核という部位の神経細胞が、皮膚からの温度感覚の伝達を前脳の複数の領域に中継し、体温調節の行動を発現させることを報告していました。また、2000年には外側腕傍核にPGE₂

の受容体が存在することを報告していましたが、その機能は長らく不明のままでした。そこで研究グループは、PGE₂が外側腕傍核に作用することによって感染時の暑熱欲求行動が発現するのではないかと着想し、本研究を行いました。

2. 研究成果

本研究では、感染時に生じる暑熱欲求行動の中樞神経メカニズムを、ラットを用いた行動解析、神経回路トレーシング、ならびに生理学的記録を組み合わせることで詳細に解析しました。その結果、PGE₂が、プロスタグランジン EP3 受容体を発現する外側腕傍核の神経細胞に作用し、暑熱欲求行動を誘導することを発見しました。

まず研究グループは、ラットの体温調節行動を解析するため、2プレート温度選択試験を行いました。温度を自在に設定できる2枚の金属プレートを横並びに配置し、片方のプレートを28°C(中性温)、他方を39°C(高温)に設定した状態で、その上をラットに自由に行動させました(図1A)。通常のラットは高温のプレートよりも中性温のプレート上に長く滞在しました(図1C、生理食塩水)。これは、高温を避けて快適な中性温環境を選ぶ体温調節行動です。しかし、外側腕傍核にPGE₂を微量投与すると(図1B)、ラットは中性温よりも高温のプレートを好んで選択する暑熱欲求行動を示すようになり、その結果として深部体温が上昇しました(図1C)。一方で、褐色脂肪熱産生や心拍数の上昇などの自律性の発熱反応は誘発されず、PGE₂の外側腕傍核における作用が「行動」に特化した発熱促進反応であることが示されました。

次に、PGE₂の受容体として知られるEP1~EP4の4種類のうち、どの受容体が暑熱欲求行動の発現に関わるのかを探索しました。この4種類の受容体に選択的な作動薬(アゴニスト)などを外側腕傍核に微量投与して温度選択試験を行った結果、EP3受容体が暑熱欲求行動の発現に関与することが明らかになりました(図2)。

そこで、EP3受容体を発現する外側腕傍核の神経細胞の軸索の投射先(情報の送り先)を解析したところ、体温調節中枢として知られる視索前野にはほとんど投射せず、不快感や恐怖などの情動の発現に関わる扁桃体中心核へ多く投射していました(図3A)。また、外側腕傍核のEP3受容体発現神経細胞から扁桃体中心核へ至る神経路は寒冷環境下で活性化され、冷覚を伝達する神経路であることがわかりました(図3B)。

こうした実験結果から、感染時にPGE₂がEP3受容体を介して外側腕傍核から扁桃体中心核への冷覚の伝達を増強することで悪寒が生じ、暖かさを求める行動が引き起こされると考えられます(図4)。一方、同時に、PGE₂は視索前野にも作用して体温を上昇させる自律性の発熱反応を引き起こします。本研究成果は、PGE₂が脳の異なる2つの場所に作用することで行動性と自律性の異なる発熱反応を惹起することを明らかにしました(図4)。

3. 今後の展開

本研究の成果は、感染症状の新たな神経基盤メカニズムを明らかにしたものであり、発熱時に生じる悪寒や暑熱欲求行動の仕組みを、情動回路を介した神経機構によって説明する新しい枠組みを提示するものです。特に、悪寒が、単なる温度低下の感覚ではなく、

「脳の情動中枢を介する特定の神経回路によって能動的に生成される感覚」である可能性を、メカニズムとともに提示した点で重要です。これにより、発熱は自律神経系を介する体温上昇だけでなく、「寒さの不快感を増強し、暖かい環境を選択させる行動を引き出す」という脳の行動戦略を含むことが示されました。つまり、寒さや不快感といった主観的感覚が、病原体に対する生体防御に有利な行動を引き出すために中枢で積極的に作り出されていることを示しています。この知見は、発熱に伴う行動変化を単なる症状としてではなく、感染ストレスに対する有意義な生存戦略として再評価する視点を与えるものであり、進化生理学的にも意義深い成果です。

また、本研究で明らかにした神経機構は、単に体温を上昇させる仕組みではなく、末梢からの免疫シグナルを脳が受けとり、自律神経応答、情動変化、行動選択を巧みに組み合わせる全身の状態を最適化する「多階層的な生体防御システム」であることを具体的に示しています。すなわち、感染に伴って産生される PGE_2 という分子シグナルが、視索前野を介する自律性体温調節系だけでなく、外側腕傍核—扁桃体回路という情動・行動制御系にも並列に作用することで、統合的な生体防御システムを形成していることが明らかになりました。この成果は、免疫系、自律神経系、情動系、行動系が相互に関連する「多システム連関」の具体像を、神経回路レベルで提示するものです。この研究成果は、環境ストレスから生命を守る生体恒常性システムの基本原理の解明や、その破綻がもたらす病態の理解に重要な貢献を果たすと考えられます。

一般に、解熱鎮痛薬は PGE_2 の産生を抑制することで、体温上昇とともに悪寒や暑熱欲求行動を消失させます。本研究は、この薬理効果の神経科学的基盤として、 PGE_2 が視索前野の体温調節中枢に加えて、外側腕傍核—扁桃体回路という情動回路にも作用していることを示した点で重要です。ラットを用いた本研究では不快感を直接的に評価することは難しいですが、この成果をもとにした将来の研究で、ヒトが経験する「不快な悪寒」を解熱鎮痛薬が抑制できる理由を、情動の神経回路レベルで説明できる可能性があります。

さらに、体温調節と情動が密接に結びついていることを神経回路レベルで示した本研究は、精神ストレス、痛み、不安など、生体調節と密接に結びつく他の情動性身体感覚の理解にも波及効果をもたらすと考えられます。今後は、この回路がヒトにおいても保存されているかを検証するとともに、感染症のみならず、慢性炎症性疾患や体温調節異常を伴う病態において、この仕組みがどのように関与しているかを明らかにする研究への発展が期待されます。

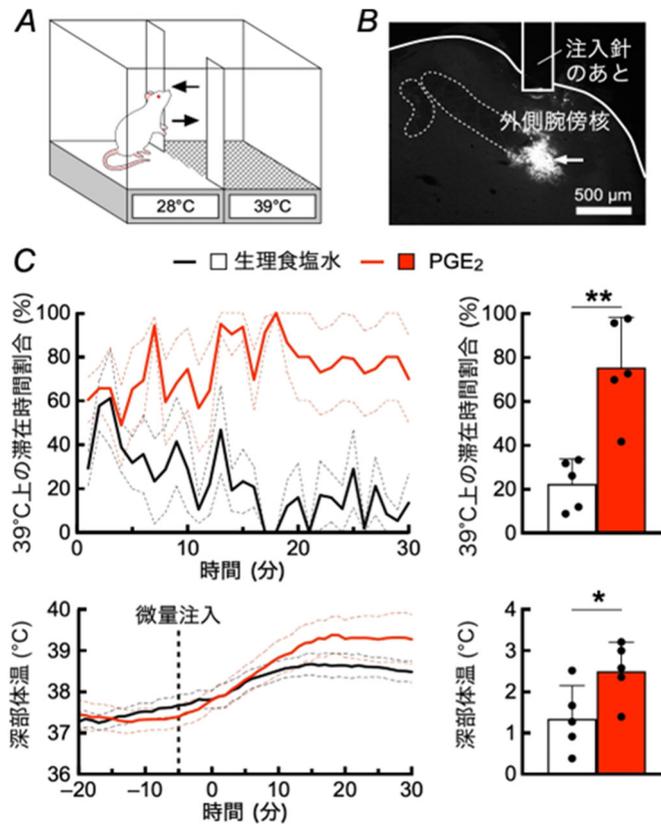


図1: 外側腕傍核への PGE₂投与が暑熱欲求行動を誘導する

(A) 2 プレート温度選択試験(28°C:中性温と 39°C:高温に設定)。

(B) 外側腕傍核への PGE₂の微量投与。外側腕傍核の組織断面を示す。実験後に蛍光ビーズを注入して薬物投与部位を標識した(矢印)。

(C) 生理食塩水あるいは PGE₂の微量投与から 5 分後に 2 プレート温度選択試験を行った(時間軸 0~30 分の間)。高温プレート上の滞在時間割合と深部体温の経時変化(左)とそれをまとめて比較したグラフ(右)を示す。外側腕傍核へ生理食塩水を注入した対照ラットは暑熱から逃避する行動を示し、高温のプレートよりも、中性温のプレート上の滞在時間が長くなった。一方、外側腕傍核へ PGE₂を微量投与したラットは、高温のプレート上の滞在時間が有意に増加し、暑熱欲求行動を示した。また同時に、深部体温(腹腔内の温度)も対照ラットより有意に上昇した。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 各群 5 匹。

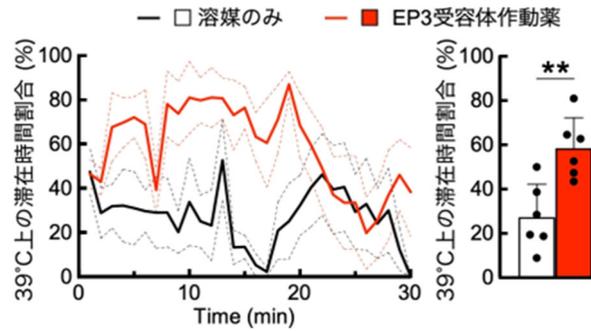


図2: PGE₂は外側腕傍核の EP3 受容体を介して暑熱欲求行動を誘導する
 PGE₂受容体作動薬(アゴニスト)を外側腕傍核へ微量投与すると、EP3 受容体作動薬が暑熱欲求行動を誘導した。****P < 0.01**, 各群 6 匹。

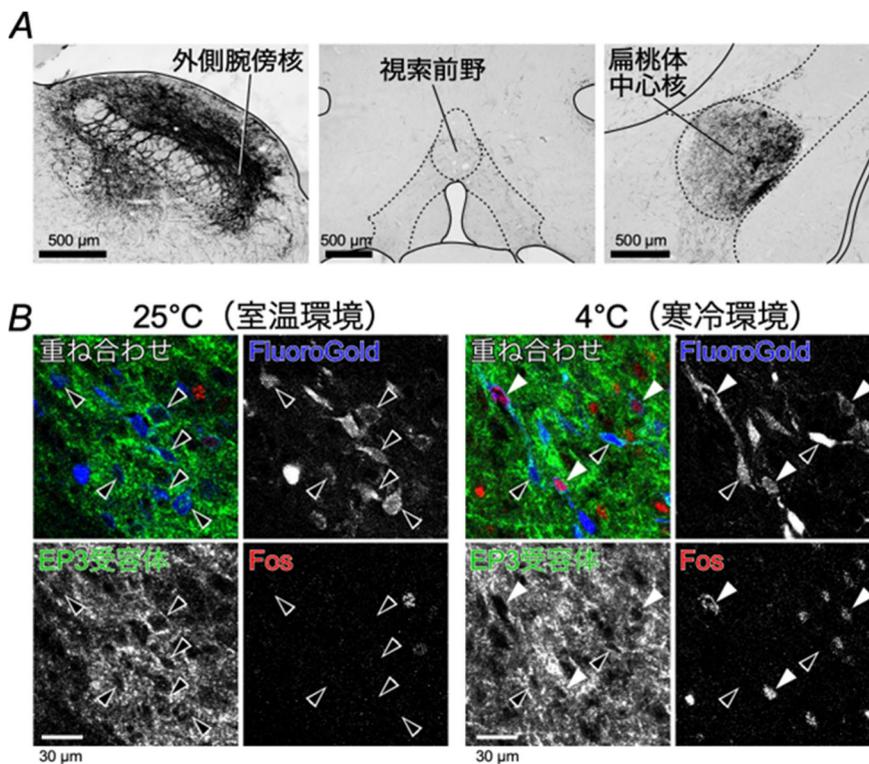


図3: 外側腕傍核の EP3 受容体発現神経細胞は扁桃体中心核へ冷覚を伝達する
 (A) 遺伝子改変ラットの側腕傍核にウイルスを注入することにより、側腕傍核の EP3 受容体発現神経細胞選択的に膜移行型緑色蛍光タンパク質を発現させ、軸索を可視化した(左)。その結果、側腕傍核の EP3 受容体発現神経細胞は、体温調節中枢である視索前野にはほとんど投射せず(中)、一方、扁桃体中心核へ密に投射していた(右)。
 (B) 25°C(室温)あるいは 4°C(寒冷)に 2 時間置いた野生型ラットの側腕傍核の蛍光観察写真を示す。あらかじめ扁桃体中心核に逆行性神経トレーサー FluoroGold を注入し、扁桃体中心核へ軸索を伸ばす側腕傍核の神経細胞を可視化した(青)。EP3 受容体(緑)と神経活性化マーカー Fos(赤)との共染色像を

重ね合わせた写真を左上に示す。扁桃体中心核へ投射する(FluoroGold で標識された)神経細胞の多くで EP3 受容体が発現していたが、室温に置いたラットでは Fos はほとんど発現していなかった(中が黒い矢尻)。一方、寒冷に置いたラットでは Fos を発現する三重陽性の神経細胞(白い矢尻)が増加していた。外側腕傍核の EP3 受容体発現神経細胞は皮膚に由来する冷覚の入力によって活性化され、扁桃体中心核へそれを伝達すると考えられる。

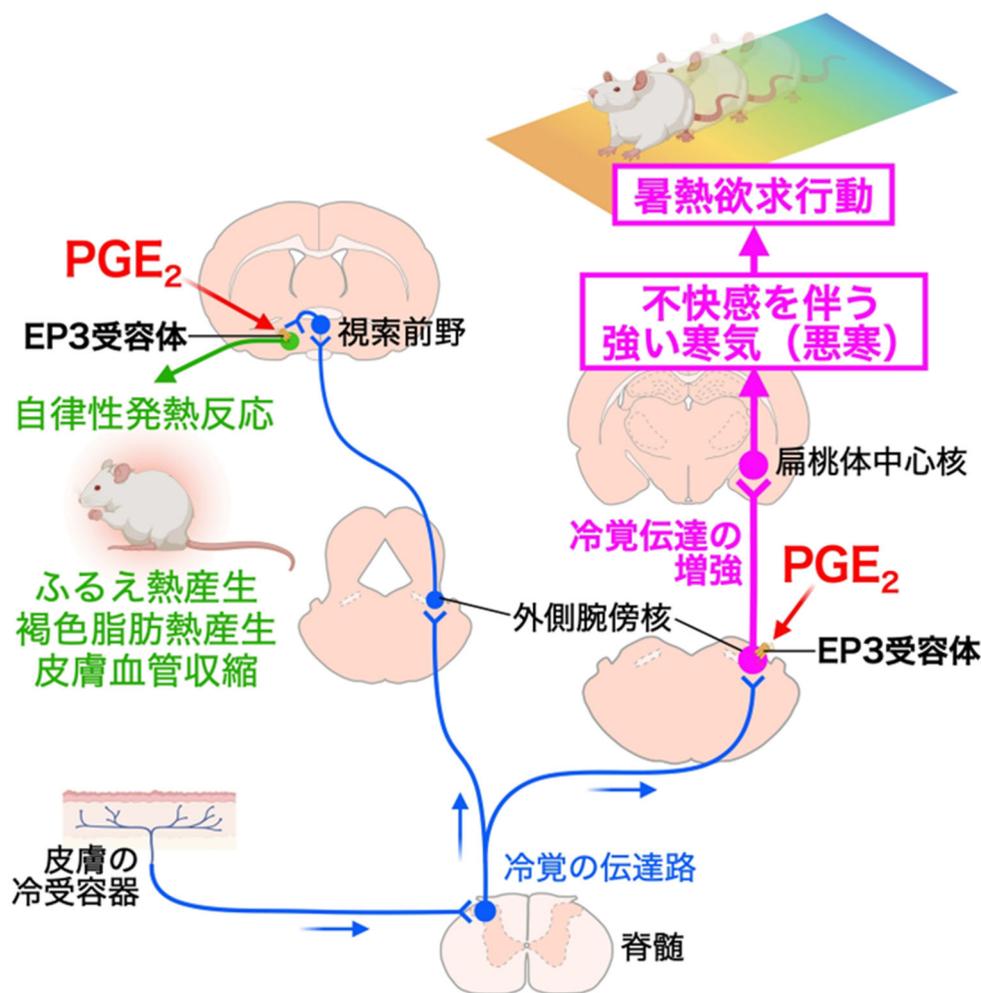


図4: 明らかになった感染時の発熱、悪寒、暑熱欲求行動のメカニズム

皮膚の冷受容器で感知した冷覚は脊髄を経て伝達され、外側腕傍核の2つの神経細胞群を活性化する。1つは EP3 受容体を発現する神経細胞群で、扁桃体中心核へ冷覚を中継する(マゼンタの神経路)。感染時に産生される PGE_2 が外側腕傍核の EP3 受容体に作用すると、この冷覚伝達が増強され、扁桃体中心核の情動神経回路において不快感を伴う強い寒冷感覚(悪寒)が惹起され、それが暑熱欲求行動につながる。これは体温の上昇を促進する行動である。

一方、EP3 受容体を発現しない外側腕傍核のもう1つの神経細胞群が中継する冷覚

は、視索前野の体温調節中枢に伝達され(左の神経路)、自律性の体温調節反応が惹起される。感染時には PGE₂が視索前野の EP3 受容体に作用し、ふるえ熱産生、褐色脂肪熱産生、皮膚血管収縮などの自律性の発熱反応が惹起される。

図は BioRender で作成。

4. 支援・謝辞

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)(ムーンショット型研究開発事業)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)(革新的先端研究開発支援事業(CREST)(研究課題名:精神ストレス反応制御技術を用いたストレス性循環器疾患発症メカニズムの解明))、日本学術振興会科学研究費助成事業(基盤研究(A、B、C))、名古屋大学動物実験支援センター、公益財団法人・武田科学振興財団(奨学助成)の支援を受けて行われました。また、プロスタグランジン受容体作動薬と拮抗薬は小野薬品工業株式会社からご恵与を受けたものです。この場をお借りして御礼申し上げます。

5. ムーンショット型研究開発事業について

研究開発プログラム:

ムーンショット目標 2「2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」

(プログラムディレクター: 祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長)

研究開発プロジェクト名:「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」
(課題番号:JPMJMS2023)

(プロジェクトマネージャー:片桐 秀樹 東北大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発課題名:「中枢における情動—自律神経連関の神経回路解明とその制御法の開発」

(課題推進者:中村 和弘 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発期間:令和2年12月~令和8年3月

研究開発プログラムでは、超早期疾患予測・予防を実現するため、観察・操作・計測・解析・データベース化など様々な研究開発を推進し、これらを統合して臓器間ネットワークの包括的な解明を進めていきます。

研究開発プロジェクトでは、AI・数理モデル解析などを活用して、代謝・循環の調節に重要である自律神経を介した臓器間ネットワークの機序を包括的に解明し、その制御手法を開発し、未病期段階の状態をより精密に検出します。それにより、2050年には、糖尿病および併発疾患の発症を未然に防ぐ社会の実現を目指します。

・プロジェクトマネージャーのコメント:

本ムーンショットプロジェクトでは、糖尿病の超早期段階を見いだし予防につなげることを目指しています。糖尿病の中でも体重増加は1つの重要な原因と考えられ、超早期段階を見いだし予防につなげるためには、体重制御つまりエネルギー代謝の恒常性維持の仕

組みの解明は必要です。本研究は、個体全身でのエネルギー代謝制御における中枢神経のメカニズムを解明したものであり、恒常性の基本原理の理解につながるものであり、ムーンショットプロジェクトの重要な成果の発表と考えます。

【用語説明】

*1 プロスタグランジン E₂(PGE₂)

感染や炎症が起こった際に体内で作られる生理活性物質の1つで、発熱を引き起こすメディエーターとして機能するだけでなく、痛みの増強など様々な生理活性を持つ。感染時に PGE₂は脳の血管の細胞で産生され、脳内の神経細胞に作用して体温を上昇(発熱)させる。さらに、他の様々な感染症状の引き金にもなると考えられる。解熱鎮痛薬は PGE₂の産生を抑えることで解熱や鎮痛の作用をもたらす。PGE₂の受容体としては EP1～EP4 の4種類が知られている。

*2 視索前野

脳の視床下部の最も前方に位置する領域。体温、睡眠、体液浸透圧、性行動などを調節する中枢があり、生命維持に重要な機能を担う。PGE₂の EP3 受容体を発現する神経細胞群が分布しており、感染時に産生される PGE₂が作用すると、ふるえ熱産生、褐色脂肪熱産生、皮膚血管収縮などの自律性の発熱反応が惹起される(図4参照)。

*3 褐色脂肪組織

脂肪細胞は褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞に大別される。白色脂肪細胞は脂肪を蓄える役割を持つのに対し、褐色脂肪細胞は脂肪を蓄えるだけでなく、分解して、そのエネルギーを熱に変える役割を持つ。寒冷環境で体温低下を防ぐだけでなく、体内の余剰の脂肪を燃焼させ、肥満を防ぐ機能がある。褐色脂肪組織の熱産生は交感神経による調節を受けており、交感神経から放出されたノルアドレナリンが褐色脂肪細胞に作用すると、褐色脂肪細胞内のミトコンドリアで熱が作られる。発熱時にも熱産生が起こり、体温の上昇に寄与する。

*4 外側腕傍核

脳の中脳と延髄の間に位置する、橋(きょう)と呼ばれる領域に存在する神経核。皮膚から脊髄を介して届く温度や痛みなどの感覚情報を前脳へと中継する神経核として知られる。皮膚からの情報以外に、心臓、肺、消化管などの内臓からの内受容感覚も外側腕傍核に入力され、血圧、呼吸、睡眠、摂食など様々な生体機能の調節に関わる。2023 年の本研究グループの研究で、外側腕傍核から複数の前脳領域へ温度感覚を伝達し、体温調節行動を駆動する神経路が明らかになった。

<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2023/07/post-528.html>

研究グループはまた、外側腕傍核に PGE₂の EP3 受容体を発現する神経細胞群が分布することを 2000 年に報告していたが、その機能は不明のままだった。

*5 扁桃体中心核

脳の深部にある扁桃体の一部で、恐怖や不安、不快感などの情動反応や、それに伴う身体反応や行動を調節する神経回路が存在する。外界や体内からの様々な情報を受け取り、それを「不快」「危険」といった情動として評価し、自律神経の働きや行動の変化につなげる。これまで、扁桃体中心核へは痛覚が入力され、不快感や恐怖の情動を発現させると考えられてきたが、本研究グループは、痛みを伴わない冷覚が扁桃体中心核へ入力されることを2023年に世界で初めて見だし、この仕組みが寒さによる不快情動の発現を担うと考えられる。

*6 自律性体温調節

個体の意志とは無関係(不随意)に動作する自律的な仕組みによって行われる体温調節の様式。変温動物は主に行動によって体温を調節するが、恒温動物の体温維持には行動性体温調節に加えて自律性体温調節が重要な役割を担う。自律性の体温調節反応には、骨格筋のふるえによる熱の産生、褐色脂肪組織における代謝熱産生、皮膚血管の拡張・収縮による熱放散の調節、発汗による熱の放散などがある。自律性体温調節反応の多くは、脳の視索前野にある体温調節中枢からの神経指令によって起こる。

*7 行動性体温調節

体温を一定域に保とうとする随意的な(自らの意志に基づく)行動、つまり体温調節行動による体温調節を指す。体温調節行動は、昆虫や魚類のような変温動物から人間を含めた恒温動物に至るまで、ほとんどの動物で観察される本能行動である。この行動は、暑いので水浴びをする、寒いので上着を羽織る、エアコンを使って部屋の温度を調節するなど多種多様な形で現れる。行動性体温調節の基盤には、環境温度を感じることで生じる心地良さや不快感(快・不快情動)を形成する脳の仕組みがあると考えられているが、その温度情動を生み出す神経回路メカニズムには不明な点が多い。

【論文情報】

雑誌名: The Journal of Physiology

論文タイトル: The pyrogenic mediator prostaglandin E₂ elicits warmth seeking via EP3 receptor-expressing parabrachial neurons: a potential mechanism of chills

著者名・所属名: Takaki Yahiro,^{1,2} Yoshiko Nakamura,¹ and Kazuhiro Nakamura¹

¹Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine(名古屋大学大学院医学系研究科・統合生理学分野)

²現所属: Vollum Institute, Oregon Health & Science University(オレゴン健康科学大学・ヴォラム研究所)

DOI: 10.1113/JP289466

【研究者連絡先】

名古屋大学大学院医学系研究科 統合生理学

教授 中村 和弘 (なかむら かずひろ)

TEL:052-744-2052 FAX:052-744-2056

E-mail: nakamura.kazuhiro.s8@f.mail.nagoya-u.ac.jp

【報道連絡先】

名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係

TEL:052-744-2228 FAX:052-744-2785

E-mail:iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL:03-5214-8404 FAX:03-5214-8432

E-mail:jstkoho@jst.go.jp

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業部

松尾 浩司(まつお こうじ)

TEL:03-5214-8419 FAX:03-5214-8427

E-mail:moonshot-info@jst.go.jp