

報道関係者各位

鳥取大学医学部
令和6年12月2日

母胎内の温度が出生後の体温に影響する可能性を明らかに
- 体温決定メカニズムに迫る -

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学医学部統合生理学分野の吉村祐貴助教、渡邊達生名誉教授、檜山武史教授らの研究グループは、マウス初期胚の環境温度が、出生後の個体の体温に影響すること明らかにしましたのでお知らせいたします。

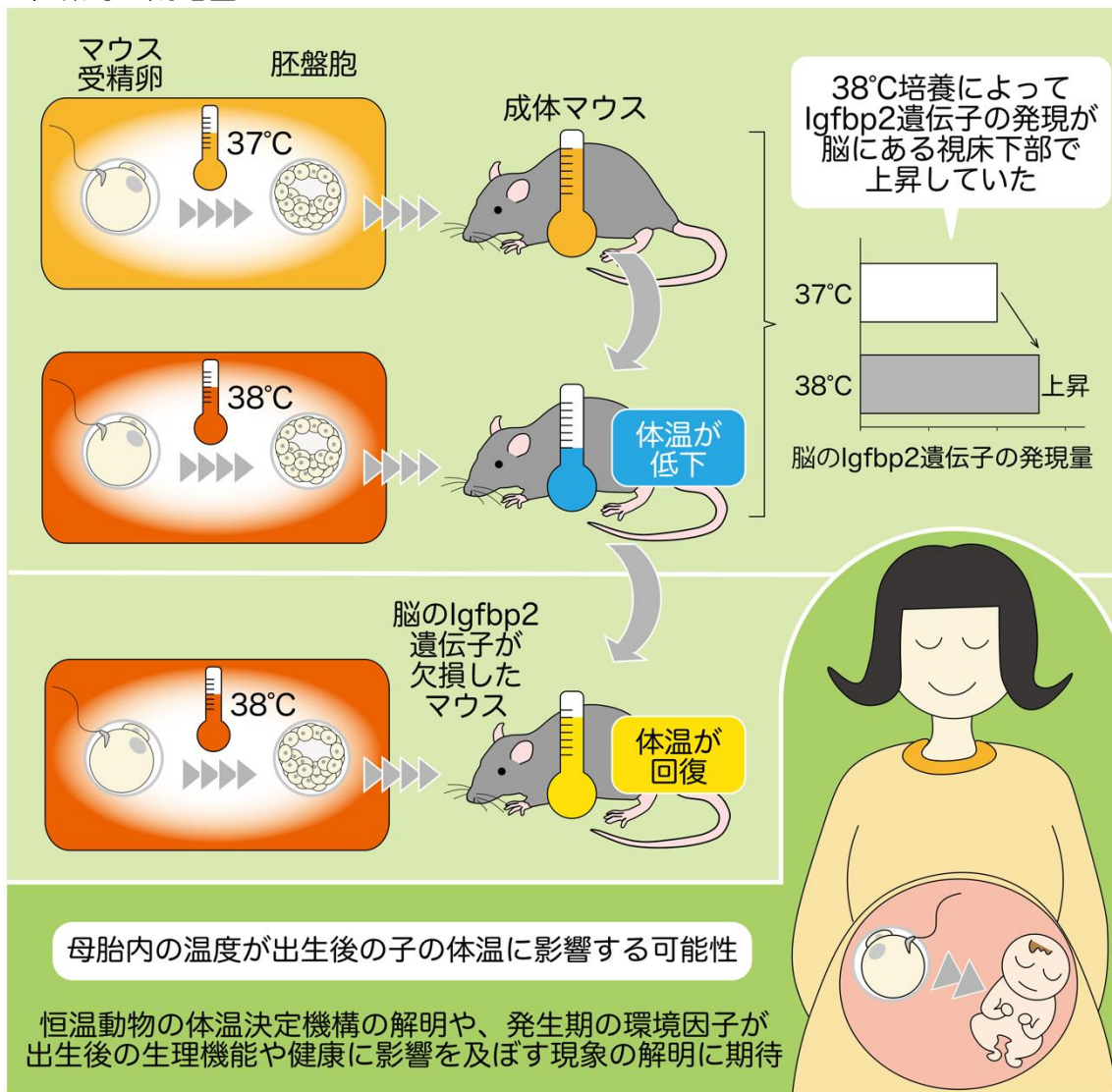
つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

【概要】

ヒトをはじめとする哺乳類は恒温動物であり、1日の体温を平均すると37°C付近です。体温には個人差があり、37°Cより高めの人であれば低めの人もあります。そもそも恒温動物の体温は、いつ、どのように決められているのか、そのメカニズムは未だ解明されていません。本研究では、マウス受精卵の環境温度の変化が、成体となった時の体温にどのような影響を及ぼすのか調べました。マウスの受精卵を通常の培養温度(37°C)、または、それより1度高い38°Cで培養し、それぞれを母体子宮内に戻しました。生まれたマウスの体温を調べると、38°Cで培養された個体の体温は低い傾向を示しました。その脳を調べたところ、体温調節の中核がある視床下部において、インスリン様成長因子1(Igf-1)に結合するIGF結合タンパク質2(Igfbp2)の発現が上昇していました。IGF-1は体温上昇に関わる因子であり、IGFBP-2はIGF-1に結合して、その機能を抑える働きがあります。そこで、脳のIgfbp2が欠損したマウスを作成し、38度培養された受精卵から生まれた個体の体温を調べたところ、体温低下が回復していました。以上の結果は、マウス初期胚の環境温度が出生後の体温調節機構に影響し、体温の設定値を決めることを示唆しています。

今後、より詳細なメカニズムが明らかになった際には、恒温動物の体温決定機構の解明や、発生期の環境因子が出生後の生理機能や健康に影響を及ぼす現象を明らかにする一端となることが期待されます。また、不妊治療における胚培養温度を厳密に管理することの重要性について一石を投じるものです。本研究成果は、2024年12月3日英国 Nature Publishing Group のオンライン科学誌「Scientific Reports」に公開されました。研究の詳細については別紙をご覧ください。

本研究の概略図



【お問い合わせ先】

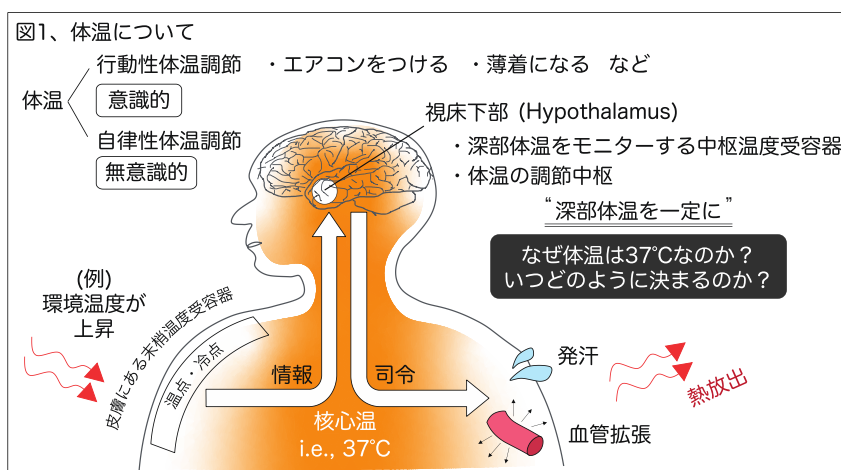
【研究について】	【取材について】
鳥取大学 医学部 統合生理学分野 助教 吉村 祐貴 (よしむら ゆき) TEL:0859-38-6033 FAX:0859-31-6030 E-mail: yoshimura@tottori-u.ac.jp 教授 檜山 武史(ひやま たけし) TEL:0859-38-6031 FAX:0859-31-6030 E-mail: hiyama@tottori-u.ac.jp	鳥取大学米子地区事務部総務課広報係 TEL:0859-38-7037 FAX:0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp

【本研究成果のポイント】

- ・ マウスを用いた哺乳類モデルにおいて、着床前のマウス胚の環境温度が、出生後、成体となったマウスの体温に影響することを明らかにした。
- ・ マウスの受精卵を通常の培養温度より高い 38°C で培養すると、生まれたマウスの体温が主に明期で低下することがわかった。
- ・ このマウスでは、体温調節中枢である視床下部において Igf1 と Igfbp2 の発現が上昇しており、体温の変化に寄与している可能性が示唆された。
- ・ この成果を足がかりとし、Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD) (※1) 説や体温の決定メカニズムの解明が期待される。

【背景】

私たちヒトを含めた恒温動物は、寒冷地においても、温暖地においても自身の体温を保つことが可能です。体温の調節中枢は、脳の視床下部が担っており、皮膚にある温度受容器からの温度情報と、体の中心部の温度情報を統合し、周囲の環境温度に対応した体温調節を行っています(図1)。



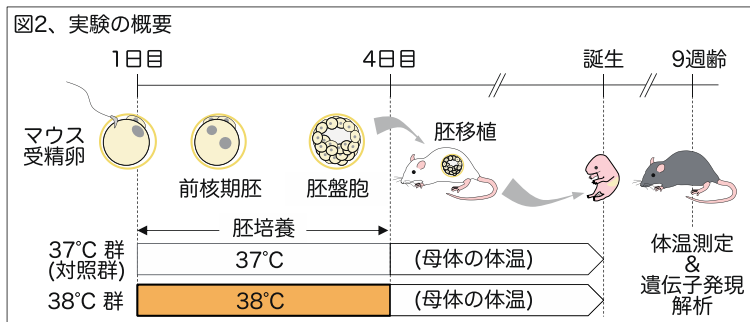
これまでの、私たちの体温はある一定の値が決められていて、その値から逸脱しないように調節されているとするセットポイント仮説(※2)が提唱されているものの、その詳細なメカニズムはよくわかりませんでした。

受精から誕生に至るまでの発生期の環境は、その時の発育だけでなく、出生後の成長、ひいては成長後の疾患リスクに影響を及ぼすことが知られています。この概念は DoHAD 仮説と呼ばれています。過去には、母体の低栄養状態が子の高血圧や糖尿病リスクを上昇させることが報告されています。しかしながら、発生期の環境と、成長後における体温の関連について着目した研究はこれまでにありませんでした。

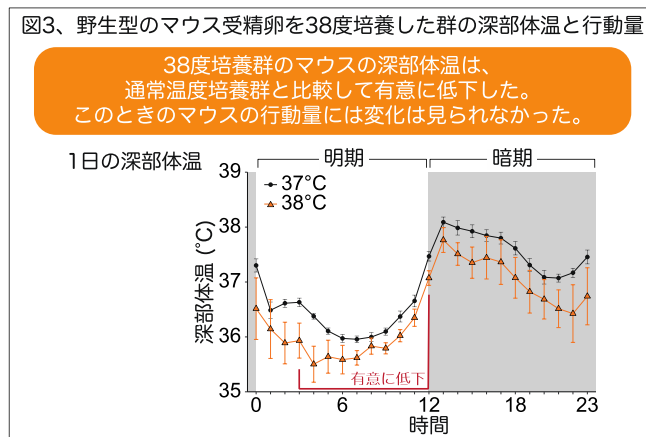
【研究成果の内容】

鳥取大学医学部 統合生理学分野では、体温の決定に環境要因が重要であるか解析するにあたり、恒温動物である鳥類を用いた実験を行いました。有精卵の孵卵温度、つまり、発生期の環境温度を変化させると、出生後の体温も

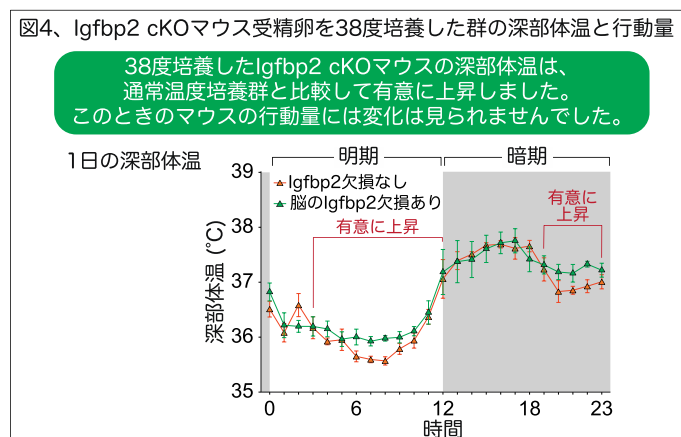
変化することを見出しました。この現象を哺乳類でも検証するべく、マウスの受精卵を培養する技術である胚培養（※3）技術を応用して、新たな実験モデルを構築しました(図2)。



マウスの受精卵を通常の培養温度(37°C)よりも1°C高い温度、38°Cで4日間の培養を行いました。その後、受精卵から発生した胚盤胞を子宮に移植し、出生後、成体となった9週齢の雄マウスの体温を測定したところ、通常温度で培養した群と比較して、38°C培養を行ったマウスでは体温が有意に低下しました(図3)。



さらにこのマウスの視床下部を解析したところ、インスリン様成長因子1(Igf1)と、Igf結合タンパク質2(Igfbp2)の発現が有意に上昇していました。またこれらの遺伝子発現は肝臓では変化は見られず、脳特異的であることが示唆されました。そこで、Igfbp2が脳特異的に欠損する遺伝子改変マウス(Igfbp2 cKO マウス)を新たに作成しました。Igfbp2 cKO マウスの受精卵を38°Cで培養したところ、Igfbp2が欠損していないマウスと比較して、生まれたマウスの体温が有意に上昇していることを確認しました(図4)。



【今後の展開】

今回の研究結果から、着床前のマウス受精卵の環境温度、つまりは親の体温が仔の体温に影響することが示唆されましたが、その詳細なメカニズムは未だわかっていません。今後は、38°C培養によって胚盤胞でどのような変化が起きているのか遺伝子発現やエピジェネティック（※4）因子に着目した解析を行う予定です。また、体温は摂食量や熱産生能などエネルギー代謝の影響を大きく受けます。38°C培養によって体温が低下したマウスのエネルギー代謝能についても解析する予定です。

【用語解説】

※1) DoHAD 説

発生過程や生後早期の環境が、成長した後の健康状態や疾患リスクに大きく影響する概念のことを指します。

※2) セットポイント仮説

それぞれの体温はある一定の値に設定されており、体温がその値から外れると、元の値に戻すような体温調節が行われるという概念を指します。

※3) 胚培養

哺乳類の多くは胎生動物であり、受精卵は母親の体内で発生・発育しますが、体外にある受精卵を培養液中で発生させる技術のことです。

※4) エピジェネティクス

DNA の塩基配列に変化は生じないが、DNA やヒストンの修飾によってその働きを制御する仕組みを指します。遺伝のように、細胞分裂してもその制御が維持されることが大きな特徴です。

【論文情報】

● 題目 : High-temperature exposure during the early embryonic stage lowers core body temperature after growth via a hypothalamic Igfbp2-dependent mechanism

● 著者 : 吉村祐貴^{1), *}、渡邊達生¹⁾、中村和臣²⁾、二木啓³⁾、御子柴克彦^{4), 6)}、檜山武史^{1), 5), *}

1) 鳥取大学医学部 統合生理学分野

2) 鳥取大学医学部附属病院 新規医療研究推進センター

3) 神戸市看護大学 専門基礎科学領域 医科学分野

4) 上海科技大学 免疫化学研究所

5) 鳥取大学 乾燥地研究教育機構

6) 東邦大学 理学部

*) 責任著者

● 掲載誌 : Scientific Reports

● DOI : 10.1038/s41598-024-80252-1

【研究支援】

本研究は MEXT/JSPS 科研費（15K08207, 22K06055, 21K18269, and 23H00422）
AMED 研究費（革新的先端研究開発支援事業：高齢者難治性骨髄疾患を担う神経
ネットワークの探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出）の
支援を受けて行われました。