

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08207

研究課題名(和文) 体温の正常値が決定される機序に関する研究

研究課題名(英文) A study examining the mechanism underlying the determination of the normal body temperature

研究代表者

渡邊 達生 (WATANABE, TATSUO)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：60182929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、発生時の環境温度がマウスの体温に及ぼす影響について検討した。その結果、受精卵を38℃で4日間培養して生まれた雄仔マウスの体温は、37℃で受精卵を培養して生まれたコントロール群と比較して有意に低い体温を呈した。38℃群と37℃群を比較すると、視床下部(体温調節中枢)で複数の遺伝子転写に変動が観察された。本研究の結果から、発生時環境温度は視床下部の分子発現に影響を及ぼし、その結果、体温に影響することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of changes in environmental temperature at the onset of life on the body temperature in mice. As a result, body temperature of mature male mice derived from fertilized ovum incubated at 38℃ for 4 days was significantly smaller than that from the ovum incubated at 37℃. Alterations in the transcriptions of multiple genes were observed in the hypothalamus (thermoregulatory center) of 38℃ group of mice. The present results suggest that the intrauterine environmental temperature exerts some effects on the expressions of multiple genes localized in the hypothalamus of mouse embryos, thereby affecting on the body temperature after they grow up.

研究分野：環境生理学

キーワード：体温 受精卵 視床下部 マウス

1. 研究開始当初の背景

恒温動物の深部体温は一定に保たれている。脳に存在する中枢温度受容組織と皮膚など末梢に存在する温度受容機構が、体内ならびに外界の温度変化を感知して深部体温の変化を打ち消す方向の体温調節反応が発現する。これまで、動物とヒトの体温調節機構の研究は精力的に行われてきた。しかし、何故、個々の恒温動物の体温が、ある値に調節されているかについては、申請者らを含めて検討がなされていない。例えば、何故ラットの深部体温が 37°C に調節されているかは分かっていない。2つの可能性が想定される。一つ目は、母親の体温(胎児の環境温度)が胎児に影響した結果、母親と同じ体温になる可能性、二つ目は、体温の設定値は遺伝的に決定されている可能性である。申請者らは以前、妊娠ラットにストレスを負荷すると、その仔が成長した後に、視床下部・下垂体・副腎系の活性上昇やうつ病様行動がみられることを確認した。この様に、胎生期の環境が出生後に影響する。申請者らは従来、体温関連の研究を行ってきており、発生時の環境温度の生後体温への影響を調べる本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、発生時の環境温度が生後体温に及ぼす効果とその機序の解明である。その為に、体外受精卵を 36°C、37°C あるいは 38°C で培養した。生まれた仔マウスが成人マウスになった時点での体温を測定した。

3. 研究の方法

(1) ラットの体温に及ぼす受精卵の培養温度の効果

① 受精卵の環境温度が生後マウスの体温に及ぼす影響を調べた。具体的には、マウスの精子と卵子を取得後、媒精させた。受精卵を3種類の温度(36°C、37°C、38°C)で4日間培養して偽妊娠マウスの子宮内に移植した。得られた仔マウスを 25°C の環境下で飼育した。8 週齢の仔マウスの腹腔内に体温測定用のテレメトリープローブを植え込んだ。手術より回復後(1 週間後)に安静時の体温を 5 日間測定した。体温測定後、断頭して脳を取り出した。36°C 群は出生しなかったため、データは 37°C 群と 38°C 群のみとなった。

② 発生時の環境温度がマウスの体温調節中枢(視床下部)の遺伝子発現に及ぼす影響を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析した。具体的には、上述の 37°C 群と 38°C 群のマウス(9 週齢)の視床下部から total

RNA を抽出し、次世代シーケンサーによる RNA-seq 解析を行った。

4. 研究成果

(1) ラットの体温に及ぼす受精卵の培養温度の効果

① マウスの体外受精を行い、受精卵の培養温度を変化させて得た雄マウス(9 週齢)の深部体温をテレメトリー法により測定した結果を図 1 に示す。38°C で培養した受精卵から生まれたマウスが、37°C 培養の受精卵から生まれたマウスより有意に低い体温を呈することが分かった。すなわち、発生時の環境温度は生後体温に影響を及ぼすことが推察される。

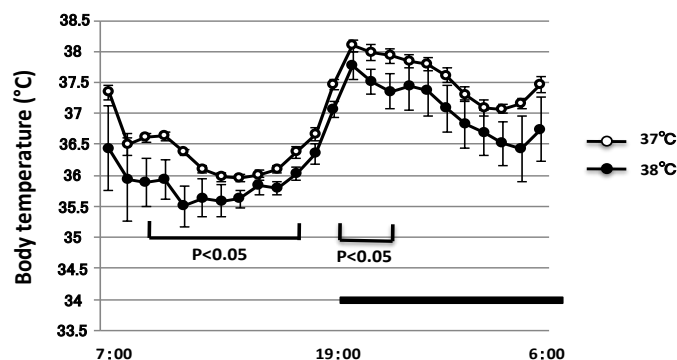


図 1 : 雄マウス(9 週齢)の体温の日内変動(7 日間)の平均値を示す(図下の黒いバーは暗期)。受精卵を高温培養して生まれたマウス(黒丸;n=5)の方が常温培養で生まれたマウス(白丸;n=7)より低い体温を示した。

② 37°C 培養群と 38°C 培養群のマウス視床下部の次世代シーケンサーによる検討を 1 例ずつについて行った。その結果、体温(解熱)に関連するものとして、アラキドン酸のエポキシゲナーゼである Cyp2e1 と Cyp2c29 の mRNA 発現が高温培養群で高かった。しかし、1 匹ずつの比較であるので定量性はない。そこで、これらの遺伝子について、real-time RT-PCR により定量化し、38°C 培養群と 37°C 培養群で比較した。その結果、視床下部 Cyp2e1 に差は認められなかったが、38°C 培養群の Cyp2c29 は 37°C 培養群のそれと比較して有意に高い発現を呈した(図 2)。

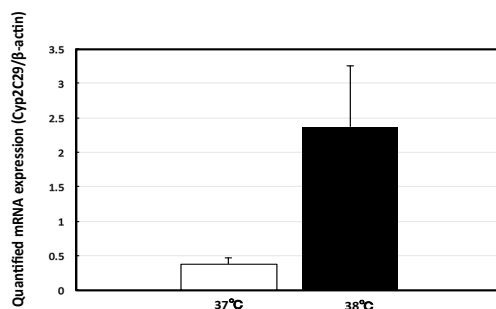


図 2 : 雄マウスの視床下部エポキシゲナーゼ(Cyp2c29) mRNA 発現量の平均値を示す。受精卵を高温培養して生まれたマウス(黒いバー;n=7)の方が常温培養で生まれたマウス(白丸;n=8)より高い発現を示した。

すなわち、発生時環境温度は視床下部の分子

発現に影響を及ぼし、その結果、体温に影響するものと推察される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- (1) Kumada, N., Koba, S., Hanai, E. and Watanabe, T. Distribution of Fos-immunoreactive cells in the ventral part of rat medulla following voluntary treadmill exercise. Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical 208:80-87, doi: 10.1016/j.autneu.2017.09.014, 2017. (査読有り)

- (2) Koba, S., Inoue, R. and Watanabe, T. Role played by periaqueductal gray neurons in parasympathetically mediated fear bradycardia in conscious rats. Physiological Reports 4 no. e12831, doi: 10.14814/phy2.12831, 2016. (査読有り)

- (3) Ogawa, N., Kanki, K., Honda, K., Tomooka, Y., Ryoike, K. and Watanabe, T. Involvement of glucocorticoid in induction of lingual T1R3 in rodents. European Journal of Pharmacology 761: 262-267, doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.052, 2015. (査読有り)

[学会発表] (計7件)

- (1) 熊田奈桜、木場智史、花井映里、片岡直也、中村和弘、渡邊達生
ラット中脳歩行誘発野から延髄吻側腹外側野への投射神経による血圧調節 第95回日本生理学会大会 2018
- (2) 花井映里、木場智史、熊田奈桜、渡邊達生
PVN-RVLM神経は心不全における交感神経機能不全に関わるか? 第95回日本生理学会大会 2018
- (3) 花井映里、木場智史、渡邊達生
視床下部後部から視床下部室傍核への中枢経路は運動によって活性化するか 第94回日本生理学会大会 2017
- (4) 熊田奈桜、木場智史、渡邊達生
運動によって活性化するカテコールアミン作動性

神経の延髄腹側野における分布 第94回日本生理学会大会 2017

- (5) Koba, S., Kato, K., Hanai, E. Watanabe, T. Central projections to medulla for autonomic adjustments to exercise in rats. Experimental Biology 2016 San Diego USA
- (6) 花井映里、木場智史、渡邊達生
ラット視床下部室傍核内において運動により活性化する細胞群に地域差は生じるか 第93回日本生理学会大会 2016
- (7) 加藤百音、木場智史、井上峻、渡邊達生
ラット中脳中心灰白質から延髄吻側腹外側野への遠心性投射の構造解析 第93回日本生理学会大会 2016

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
<http://www.med.tottori-u.ac.jp/intgphys/6005.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
渡邊 達生 (WATANABE, Tatsuo)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：60182929

(2) 研究分担者
木場 智史 (Koba, Satoshi)
鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：40565743

(3)研究分担者

三好 美智夫 (MIYOSHI, Michio)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：20093627

(4)研究分担者

久郷 裕之 (KUGO, Hiroyuki)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：40225131