

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：13701

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05940

研究課題名（和文）前庭系可塑性応答の統合的理解と適応障害対策

研究課題名（英文）Integrated understanding of plastic alteration of vestibular system and countermeasures for adaptive disorder

研究代表者

森田 啓之（Morita, Hironobu）

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80145044

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 73,100,000円

研究成果の概要（和文）：微小重力に伴う医学的諸問題の原因に、重力の感知器官である耳石前庭系の可塑的变化が関与しているとの仮説のもと、前庭系を介する種々の身体活動および過重力、微小重力環境により引き起こされる耳石感覚細胞と1次ニューロンである前庭神経核の変化を調べ、以下の成果を得た。前庭系は、これまで知られていた機能以外にも摂食、糖代謝、体温、血圧、筋量・骨量調節など多彩な身体機能調節に関与している。これらの機能は、可塑性が強く異なる重力環境に曝されるとその機能が変化する。この可塑的变化には、球形嚢および前庭神経核の遺伝子発現変化が関与する。可塑的变化の対策として前庭系を電気刺激する方法が有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「宇宙は老化のアクセラレータである」と言われるように、宇宙飛行に伴う医学的問題 平衡機能障害、起立性低血圧、筋量・骨量減少 は高齢者にもみられる症状であり、高齢者において活動量減少に伴う前庭への入力減少により、前庭機能が低下して、これらの症状を引き起こしている可能性がある。実際、高齢者では、前庭-血圧反射の調節力が大きく損なわれており、それが起立性低血圧の原因となっている。本研究成果は、重力変化に対する生体適応を理解し、それによって引き起こされる医学的問題の発症機序解明に貢献し、宇宙飛行士の健康増進法を提案したのみならず、この方法を高齢者に適応し、QOL改善につなげる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Under the hypothesis that plastic changes in the otolith vestibular system, which is a sensing organ of gravity, are involved in the causes of various medical problems associated with microgravity, we investigated the changes in otolith sensory cells and vestibular nuclei, which are primary neurons, caused by the microgravity environment, and obtained the following results.

In addition to previously known functions, the vestibular system is involved in various body function regulation such as feeding, glucose metabolism, body temperature, blood pressure, regulation of muscle mass/bone mass. These functions change when exposed to different gravitational environments with strong plasticity. This plastic change involves changes in gene expression in the saccule and vestibular nuclei. It was suggested that the method of electrically stimulating the vestibular system might be useful as a countermeasure against plastic changes.

研究分野：生理学，環境生理学，宇宙医学

キーワード：耳石前庭系 可塑的变化 筋-骨連関 球形嚢 前庭神経核 前庭電気刺激 平衡機能障害 起立性低血圧

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

1961年のユーリイ・ガガーリンによる世界初の有人宇宙飛行成功から60年が経過し、約570人の飛行士が宇宙の微小重力を経験した。その過程で、微小重力に対する多くの適応障害が報告された。重力酔い、抗重力筋萎縮、骨量減少、起立耐性低下は最も重要な適応障害であり、今後宇宙に「より長く」滞在し「より遠くへ」到達するためにも、その克服が喫緊の課題である。

## 2. 研究の目的

地球上の生物は1g環境に適応した生体システムが構築されているため、1gとは異なる宇宙の重力環境では種々の適応障害が起こる。これらの適応障害の多くが前庭系の可塑性に起因している可能性がある。従って、適応障害を克服するためには、前庭系の可塑性応答を統合的に理解する必要がある。本研究の目的は、重力変化に対する前庭系の可塑性を生理学的、分子遺伝学的手法により解明し、適応障害対策を提案することである。

## 3. 研究の方法

2gあるいは3g環境下で飼育した前庭系が正常あるいは前庭破壊したマウス、ラットを用いて以下の研究を行う。

- ✓ 前庭系を介する運動制御、自律神経・血圧調節、ストレス反応、重力酔い等を通して前庭系の調節機能を評価する。
- ✓ 末梢耳石器から視床下部に至るまでの経路で、遺伝子発現変化、エピジェネティックな変化、タンパク発現変化を調べ、神経経路の可塑性機序を解明する。
- ✓ RNAseqを用いた遺伝子発現解析では、重力環境にตอบสนองする細胞種ごとの遺伝子群を同定し、ゲノムワイドで同時に変化する遺伝子群などの特徴から制御に関与するシグナリング経路や細胞内プロセスを同定する。また、クロマチンのヒストン修飾状態をChIPseq解析で明らかにする。
- ✓ 「きぼう利用生命科学分野重点課題“マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価”」の結果と比較検討し、過重力と微小重力の相違点、相似点を解明する。
- ✓ ヒラメ筋、大腿骨のRNAを用いてDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析により過重力により影響を受ける遺伝子を抽出する。
- ✓ 以上の知見に基づいて可塑性に配慮したノイズGVSの最適刺激プロトコルを作成し、両側末梢前庭障害患者に対するバランス障害改善効果について検討する。

## 4. 研究成果

### ①前庭系を介するストレス反応（重力酔いの指標としての低体温、食欲低下）

過重力開始直後より活動量と深部体温が低下し、体温の日内変動がみられなくなった。体温低下と日内変動の回復には1週間を要した。また開始直後の3日間は摂食量が減少した。これらの変化は前庭破壊マウスでは有意に抑制されたことから前庭系を介したものである。

これらの応答の中樞経路を調べるため、前庭神経核と視床下部の解析を行い、視床下部ストレス・摂食関連ペプチドであるCRH、NPY、AgRPおよびOrexinが有意に上昇し、POMCおよびCARTは有意に減少していることを確認した。また、前庭神経核のグルタミン酸ニューロンを刺激すると深部体温が低下すること、不活化すると過重力負荷により誘導される体温低下が抑制されることから、重力負荷に対する体温低下に前庭神経核グルタミン酸ニューロンが関与していることが明らかになった。

### ②重力環境の変化が筋・骨連関に及ぼす影響

3g環境下で4週間飼育すると、抗重力筋であるヒラメ筋および筋分化因子の発現が増加した。交感神経β受容体拮抗薬投与あるいは前庭破壊マウスでは、これらの変化が見られなくなることで、重力変化は、前庭系⇒交感神経系を介して筋量を調節していることが示唆された。重力変化が前庭系を介して筋で誘導する因子を探索するために、抗重力筋のヒラメ筋サンプルを用いてDNAマイクロアレイにより網羅的遺伝子解析を行った。抽出された因子のうち、FKBP5とフォリスタチンの機能解析を行った。マウス筋芽細胞株を用いたin vitroの検討により、FKBP5は過重力により前庭系を介して発現が増加する因子で、FKBP5が筋量を増加させる機序として、筋蛋白合成の促進、筋蛋白分解の抑制、筋分化の後期過程の促進が関与することが示唆された。一方、フォリスタチンも重力増加によって筋で産生されることにより、蛋白合成と筋分化を促進することにより筋量増加に関わるのみならず、重力増加に反応する筋・骨連関因子として、マイオスタチンの破骨細胞形成抑制作用を阻害することにより骨にも正の作用を有するものと考えられた。

さらに、抗重力筋であるヒラメ筋の網羅的遺伝子発現解析により、過重力負荷によって発現が減少し、後肢懸垂によって発現が増加する因子としてDkk2が抽出された。血中DKK2濃度や筋DKK2発現は、脛骨海綿骨密度と有意な負相関を示した。In vitroの解析では、剪断ストレスはマウスC2C12筋管細胞のDkk2発現を減少させた。また、Dkk2はマウス骨芽細胞のWntシグナル低下と骨分化関連遺伝子発現を減少させたが、マウス単球系Raw264.7細胞からの破骨細胞形成に影響を及ぼさなかった。これらの結果より、メカニカルストレスの減少によって、抗重力筋のDkk2産生と血中への分泌が増加し、骨に作用することで骨芽細胞機能と骨量減少

を誘導することが示唆された。また、非荷重や重力変化による筋・骨連関への作用に Dkk2 が重要であることが考えられた。

### ③重力環境の変化が耳石感覚上皮-前庭神経節-前庭神経核の遺伝子発現に及ぼす影響

1 g 環境, 遠心機による 2 g 環境, 宇宙の  $\mu g$  環境で飼育したマウスの耳石感覚細胞, 前庭神経節, 前庭神経核を用いて, RNAseq およびヒストン修飾を標的とした ChIPseq を行った。2 g 環境により前庭神経節および卵形囊感覚上皮では変化した遺伝子がほとんど無かったが, 球形囊の感覚上皮では有意に発現が増加した 30 遺伝子見つかった。そのうち 12 遺伝子は, Wnt Notch シグナル関連遺伝子であり, 過重力負荷に対して幹細胞調節プロセスを活性化することにより, 感覚上皮が重力環境シグナルに応答する可能性を示唆している。また, これらの変化は卵形囊感覚上皮ではみられないことから, 垂直に配列されている球形囊の方が水平に配列されている卵形囊より, 重力適応に重要な役割を果たしていることが分かった。また,  $\mu g$  環境では, 1 g 環境で見られた球形囊と卵形囊の遺伝子発現差が減少した。すなわち,  $\mu g$  環境では, 卵形囊感覚上皮の遺伝子発現はほとんど変化しなかったが, 球形囊感覚上皮の遺伝子発現は変化し, より卵形囊の遺伝子発現に近いパターンをとるようになった。この結果は, 過重力実験の結果を支持するものであり, 重力適応における球形囊の重要性を示している。

2 g 環境では, 前庭神経核の GABA 受容体発現が減少し, グルタミン酸受容体発現が増加したが,  $\mu g$  環境では GABA 受容体, グルタミン酸受容体とも発現が減少した。これら受容体変化の生理学的意味を調べるため, 前庭神経核の促進系ニューロンおよび抑制系ニューロンを光刺激して誘発される交感神経活動と血圧の応答を, 1 g および 2 g 飼育動物で比較した。2 g 飼育により光刺激に対する交感神経活動増加と血圧上昇反応が有意に抑制された。

これらの結果は, 重力変化により引き起こされる前庭系の可塑的応答に末梢受容器と 1 次ニューロンである前庭神経核が関与している可能性を示すものである。

### ④宇宙滞在後の起立耐性低下とその対策

4-6 ヶ月間国際宇宙ステーションに滞在した 6 名の宇宙飛行士において起立時の血圧調節機能を検討した。宇宙滞在前 (Pre) は 60° head-up tilt (HUT) 時の血圧はよく保たれていたが, 帰還 1-4 日後 (P1) および 2 週間後 (P2) には低下し, 2 ヶ月後 (P3) には Pre と同様な応答を示した。前庭-血圧反射の大きさは, GVS (galvanic vestibular stimulation) 無, あるいは強い GVS を与えて HUT を行い, 起立直後 20 秒間の両者の血圧応答の差で評価した。Pre は  $150 \pm 19 \text{ mmHg} \cdot 20 \text{ s}$  であったが, P1 および P2 では  $-45 \pm 18$  および  $-46 \pm 41 \text{ mmHg} \cdot 20 \text{ s}$  と有意に低下し, P3 では  $118 \pm 40 \text{ mmHg} \cdot 20 \text{ s}$  とほぼ Pre の値に回復した。以上の結果, 宇宙滞在により前庭-血圧反射の機能が低下し, このことが帰還後の起立耐性低下に関与している可能性が示された。

また, 帰還後の起立性低血圧の予防としての GVS 適応の可能性を検討するため, 感知閾値以下の微小 GVS を行いながら HUT を行った。微小 GVS により帰還後の血圧低下は抑制され, 宇宙滞在前と同じような血圧反応を示した。

### ⑤経皮的 noisy-GVS による前庭系可塑性の誘導に基づくバランス障害改善効果の検討

健常成人 30 名を 2 群に分け, noisy-GVS を 30 分間あるいは 3 時間行い, 刺激中および刺激後の体平衡機能を重心動揺計上で閉眼起立させることにより, 経時的に評価した。健常者においては, 30 分刺激と 3 時間刺激のいずれにおいても, noisy-GVS 刺激後数時間にわたりバランスの改善が持続することが確認された。

両側前庭障害患者 (n=13) において, noisy-GVS によるバランス障害改善の持ち越し効果について検討する臨床試験を行った。30 分間の noisy-GVS を行い, 刺激後 6 時間にわたり, 重心動揺計上で閉眼起立させ, 継時的に体平衡機能機能の評価を行った。総軌跡長が刺激終了後 3 時間にわたって有意に改善した。一方, 外周面積, RMS 値については, 刺激終了後には有意な改善はみられなかった。このことは, 両側前庭障害患者における noisy-GVS のバランス改善効果は, 特に重心動揺の周波数に影響することを示唆する。

また, noisy-GVS の臨床応用を念頭に, 重度のふらつきを有する前庭障害患者において noisy-GVS の長期刺激のバランス改善効果について, 検証を行うプラセボ対照の二重盲検試験を計画し, 平成 31 年 1 月より患者の組み入れを開始した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Shimoide Takeshi, Kawao Naoyuki, Morita Hironobu, Ishida Masayoshi, Takafuji Yoshimasa, Kaji Hiroshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Roles of Olfactomedin 1 in Muscle and Bone Alterations Induced by Gravity Change in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-020-00710-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Abe Chikara, Yamaoka Yusuke, Maejima Yui, Mikami Tomoe, Yokota Shigefumi, Yamanaka Akihiro, Morita Hironobu	4. 巻 3
2. 論文標題 VGLUT2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex mediate gravitational stress-induced hypothermia in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0950-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawao Naoyuki, Morita Hironobu, Iemura Shunki, Ishida Masayoshi, Kaji Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Roles of Dkk2 in the Linkage from Muscle to Bone during Mechanical Unloading in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2547 ~ 2547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita Hironobu, Kaji Hiroshi, Ueta Yoichi, Abe Chikara	4. 巻 70
2. 論文標題 Understanding vestibular-related physiological functions could provide clues on adapting to a new gravitational environment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00744-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Takashi, Ino Yoko, Nakai Yusuke, Morita Hironobu, Kimura Ayuko, Kurata Yoichi, Kagawa Hiroyuki, Kimura Mitsuo, Egashira Kenji, Moriya Shunsuke, Hiramatsu Kyoko, Kawakita Masao, Kimura Yayoi, Hirano Hisashi	4. 巻 217
2. 論文標題 Proteomic analysis revealed different responses to hypergravity of soleus and extensor digitorum longus muscles in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Proteomics	6. 最初と最後の頁 103686 ~ 103686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jprot.2020.103686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki, Takafuji Yoshimasa, Ishida Masayoshi, Okumoto Katsumi, Morita Hironobu, Muratani Masafumi, Kaji Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Roles of the vestibular system in obesity and impaired glucose metabolism in high-fat diet-fed mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iemura Shunki, Kawao Naoyuki, Okumoto Katsumi, Akagi Masao, Kaji Hiroshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Role of irisin in androgen-deficient muscle wasting and osteopenia in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 161 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01043-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichijo Kentaro, Kinoshita Makoto, Fujimoto Chisato, Uranaka Tsukasa, Kikkawa Yayoi S., Sugasawa Keiko, Yamasoba Tatsuya, Iwasaki Shinichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Acute bilateral vestibulopathy with simultaneous involvement of both superior and inferior vestibular nerves	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Chisato, Kinoshita Makoto, Kamogashira Teru, Egami Naoya, Kawahara Takuya, Uemura Yukari, Yamamoto Yoshiharu, Yamasoba Tatsuya, Iwasaki Shinichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Noisy galvanic vestibular stimulation has a greater ameliorating effect on posture in unstable subjects: a feasibility study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53834-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie Kenta, Sasanuma Hiroki, Kudo Takashi, Fujita Shin-ichiro, Miyauchi Maki, Miyao Takahisa, Seki Takao, Akiyama Nobuko, Takakura Yuki, Shimbo Miki, Jeon Hyojung, Shirakawa Masaki, Shiba Dai, Yoshida Nobuaki, Muratani Masafumi, Takahashi Satoru, Akiyama Taishin	4. 巻 9
2. 論文標題 Down-regulation of GATA1-dependent erythrocyte-related genes in the spleens of mice exposed to a space travel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44067-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Chikara, Yamaoka Yusuke, Maejima Yui, Mikami Tomoe, Morita Hironobu	4. 巻 69
2. 論文標題 Hypergravity-induced plastic alteration of the vestibulo-sympathetic reflex involves decrease in responsiveness of CAMK2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 903 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00705-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Aki, Iwasaki Shinichi, Fujimoto Chisato, Kinoshita Makoto, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Progression of Peripheral Vestibular Dysfunctions in Patients With a Mitochondrial A3243G Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 359 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sonoda Satomi, Yoshimura Mitsuhiro, Ueno Hiromichi, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Tanaka Kentaro, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Maruyama Takashi, Hashimoto Hirofumi, Okada Yosuke, Tanaka Yoshiya, Ueta Yoichi	4. 巻 75
2. 論文標題 Expression of the genes encoding hypothalamic feeding-related neuropeptides in the streptozotocin-induced diabetic rats with variable hyperglycemia and hyperphagia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 34 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2019.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Chisato, Egami Naoya, Kawahara Takuya, Uemura Yukari, Yamamoto Yoshiharu, Yamasoba Tatsuya, Iwasaki Shinichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Noisy Galvanic Vestibular Stimulation Sustainably Improves Posture in Bilateral Vestibulopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takafuji Yoshimasa, Tatsumi Kohei, Ishida Masayoshi, Kawao Naoyuki, Okada Kiyotaka, Matsuo Osamu, Kaji Hiroshi	4. 巻 234
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor 1 deficiency suppresses osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 9687 ~ 9697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.27655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaoka Yusuke, Abe Chikara, Morita Hironobu	4. 巻 295
2. 論文標題 Comparison among ultrasonic, electrical apparatus, and toxic chemicals for vestibular lesion in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 58 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2017.11.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Mitsuhiro, Ueta Yoichi	4. 巻 375
2. 論文標題 Advanced genetic and viral methods for labelling and manipulation of oxytocin and vasopressin neurones in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 311 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-2932-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sonoda Satomi, Yoshimura Mitsuhiro, Abe Chikara, Morita Hironobu, Ueno Hiromichi, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Maruyama Takashi, Hashimoto Hirofumi, Tanaka Yoshiya, Ueta Yoichi	4. 巻 105
2. 論文標題 Effects of hypergravity on the gene expression of the hypothalamic feeding-related neuropeptides in mice via vestibular inputs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 14 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishida Masayoshi, Kawao Naoyuki, Okada Kiyotaka, Tatsumi Kohei, Sakai Kazuko, Nishio Kazuto, Kaji Hiroshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Serpina3n, dominantly expressed in female osteoblasts, suppresses the phenotypes of differentiated osteoblasts in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 3775-3790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moritake Akihiro, Kawao Naoyuki, Okada Kiyotaka, Ishida Masayoshi, Tatsumi Kohei, Matsuo Osamu, Akagi Masao, Kaji Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in interleukin-1 -induced matrix metalloproteinase expression in murine chondrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 959 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1525018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki, Morita Hironobu, Nishida Kazuaki, Obata Koji, Tatsumi Kohei, Kaji Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Effects of hypergravity on gene levels in anti-gravity muscle and bone through the vestibular system in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 609 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0566-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Shinichi, Fujimoto Chisato, Egami Naoya, Kinoshita Makoto, Togo Fumiharu, Yamamoto Yoshiharu, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Noisy vestibular stimulation increases gait speed in normals and in bilateral vestibulopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 709 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2018.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Chisato, Suzuki Sayaka, Kinoshita Makoto, Egami Naoya, Sugasawa Keiko, Iwasaki Shinichi	4. 巻 129
2. 論文標題 Clinical features of otolith organ-specific vestibular dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 238 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2017.11.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Chisato, Kawahara Takuya, Kinoshita Makoto, Kikkawa Yayoi S., Sugasawa Keiko, Yagi Masato, Yamasoba Tatsuya, Iwasaki Shinichi, Murofushi Toshihisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Aging Is a Risk Factor for Utricular Dysfunction in Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.01049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohno Shigeo, Hashimoto Hirofumi, Fujihara Hiroaki, Fujiki Nobuhiro, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Ueno Hiromichi, Sonoda Satomi, Ohno Motoko, Umezumi Yuichi, Hamamura Akinori, Saeki Satoru, Ueta Yoichi	4. 巻 128
2. 論文標題 Increased oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fluorescent intensity with urocortin-like immunoreactivity in the hypothalamo-neurohypophysial system of aged transgenic rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 40~49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Mitsuhiro, Nishimura Kazuaki, Nishimura Haruki, Sonoda Satomi, Ueno Hiromichi, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Maruyama Takashi, Nonaka Yuki, Ueta Yoichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Activation of endogenous arginine vasopressin neurons inhibit food intake: by using a novel transgenic rat line with DREADDs system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16049-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki S, Karino S, Kamogashira T, Togo F, Fujimoto C, Yamamoto Y, Yamasoba T	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of noisy galvanic vestibular stimulation on ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2017.00026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishi T, Kamogashira T, Fujimoto C, Kinoshita M, Egami N, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S	4. 巻 126
2. 論文標題 Effects of peripheral vestibular dysfunction on dynamic postural stability measured by the functional reach test and timed up and go test	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	6. 最初と最後の頁 438-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0003489417700439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki, Morita Hironobu, Obata Koji, Tatsumi Kohei, Kaji Hiroshi	4. 巻 233
2. 論文標題 Role of follistatin in muscle and bone alterations induced by gravity change in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 1191 ~ 1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.25986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki, Moritake Akihiro, Tatsumi Kohei, Kaji Hiroshi	4. 巻 103
2. 論文標題 Roles of Irisin in the Linkage from Muscle to Bone During Mechanical Unloading in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Calcified Tissue International	6. 最初と最後の頁 24 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00223-018-0387-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimoide Takeshi, Kawao Naoyuki, Tamura Yukinori, Okada Kiyotaka, Horiuchi Yoshitaka, Okumoto Katsumi, Kurashimo Shinji, Ishida Masayoshi, Tatsumi Kohei, Matsuo Osamu, Kaji Hiroshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Role of Macrophages and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Delayed Bone Repair in Diabetic Female Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1875 ~ 1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Hironobu, Yamaguchi Aoi, Shiba Dai, Shirakawa Masaki, Takahashi Satoru	4. 巻 67
2. 論文標題 Impact of a simulated gravity load for atmospheric reentry, 10?g for 2?min, on conscious mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 531 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0526-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimoide Takeshi, Kawao Naoyuki, Tamura Yukinori, Morita Hironobu, Kaji Hiroshi	4. 巻 479
2. 論文標題 Novel roles of FKBP5 in muscle alteration induced by gravity change in mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 602 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.09.126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki, Morita Hironobu, Obata Koji, Tamura Yukinori, Okumoto Katsumi, Kaji Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity in mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e12979 ~ e12979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.12979	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morita Hironobu, Abe Chikara, Tanaka Kunihiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep33405	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi Ryosuke, Akiyama Nobuko, Miyauchi Maki, Yoshinaga Riko, Sasanuma Hiroki, Kudo Takashi, Shimbo Miki, Shinohara Masahiro, Obata Koji, Inoue Jun-ichiro, Shirakawa Masaki, Shiba Dai, Asahara Hiroshi, Yoshida Nobuaki, Takahashi Satoru, Morita Hironobu, Akiyama Taishin	4. 巻 10
2. 論文標題 Hypergravity Provokes a Temporary Reduction in CD4+CD8+ Thymocyte Number and a Persistent Decrease in Medullary Thymic Epithelial Cell Frequency in Mice	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0141650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawao Naoyuki、Yano Masato、Tamura Yukinori、Okumoto Katsumi、Okada Kiyotaka、Kaji Hiroshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Role of osteoclasts in heterotopic ossification enhanced by fibrodysplasia ossificans progressiva-related activin-like kinase 2 mutation in mice	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 517 ~ 525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-015-0701-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Hironobu、Obata Koji、Abe Chikara、Shiba Dai、Shirakawa Masaki、Kudo Takashi、Takahashi Satoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Feasibility of a Short-Arm Centrifuge for Mouse Hypergravity Experiments	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0133981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 森田啓之
2. 発表標題 重力生理学：動物実験から被験者実験へ
3. 学会等名 第53回日本実験動物技術者協会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田啓之
2. 発表標題 宇宙で快適に生きるために：前庭系の可塑的变化
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawao N
2. 発表標題 Roles of macrophages and PAI-1 in diabetic delayed bone repair in female mice
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida M
2. 発表標題 Dominantly expressed Serpina3n suppresses the phenotypes of osteoblasts of female mice
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafuji Y
2. 発表標題 PAI-1 is crucial in osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sonoda S
2. 発表標題 The hypothalamic feeding-related neuropeptides in the streptozotocin-induced diabetic rat
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueta Y
2. 発表標題 Fos expression in the hypothalamic nuclei after changes from hypergravity to normal gravity in mice
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morita H
2. 発表標題 Impact of long-term stay in micro-gravity on vestibular function
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura M
2. 発表標題 Chemogenetic activation of endogenous vasopressin neurons inhibit food intake
3. 学会等名 9th International Congress of Neuroendocrinology ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sonoda S
2. 発表標題 The hypothalamic feeding-regulating neuropeptides in the streptozotocin-induced diabetic rat
3. 学会等名 9th International Congress of Neuroendocrinology ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueta Y
2. 発表標題 Effects of hypergravity on the gene expression of the hypothalamic feedingrelated neuropeptides in mice via vestibular inputs
3. 学会等名 9th International Congress of Neuroendocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki S
2. 発表標題 Frequency characteristics of somatoform vertigo and dizziness, bilateral vestibulopathy, and spinocerebellar degeneration
3. 学会等名 Annual CORLAS Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki S
2. 発表標題 Effects of long-term noisy vestibular stimulation on body balance in bilateral vestibulopathy
3. 学会等名 XXX Barany Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎真一
2. 発表標題 60周年記念シンポジウム「前庭刺激検査の過去と未来」Video head impulse testの原理と実際
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎真一
2. 発表標題 Video head impulse test (vHIT) のコツとピットフォール
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki S
2. 発表標題 Long term effects of noisy galvanic vestibular stimulation on postural stability in elderly adult
3. 学会等名 IFOS ENT World Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maruyama T
2. 発表標題 Fos expression in the hypothalamus and brainstem after tail suspension in rats
3. 学会等名 International Behavioral Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sonoda S
2. 発表標題 Effect of vestibular lesion on hypothalamic feeding-regulating neuropeptides after being exposed to hyper gravity in mice
3. 学会等名 International Behavioral Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshimura M
2. 発表標題 Transgenic approaches to regulate the neuronal activity in rat vasopressin neuron
3. 学会等名 International Behavioral Neuroscience Society ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshimura M
2. 発表標題 Transgenic approaches to regulate the neuronal activity in rat vasopressin neuron by using Optogenetics and DREADDs technology
3. 学会等名 12th World Congress on Neurohypophysial Hormones ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshimura M
2. 発表標題 Novel transgenic rat lines regulating the neuronal activity in rat vasopressin neuron by using Optogenetics and DREADDs technology
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Abe C
2. 発表標題 C1 neurons mediate a stress-induced protection of renal ischemia/reperfusion injury
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Morita H
2. 発表標題 Long-term exposure to microgravity impairs head-up tilt-induced vestibulo- cardiovascular reflex
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaji H
2. 発表標題 Muscle-derived factor affecting bone metabolism
3. 学会等名 The 4th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, Okumoto K, Kaji H
2. 発表標題 Vestibular system is involved in changes of muscle and bone induced by hypergravity in mice.
3. 学会等名 37th Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research ( 国際学会 )
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kawao N, Morita H, Obata K, Tamura Y, Okumoto K, Kaji H
2. 発表標題 Hypergravity affects muscle and bone through the vestibular system in mice.
3. 学会等名 第93回日本生理学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Morita H, Abe C, Tanaka K
2. 発表標題 Impact of long term spaceflight on arterial pressure regulation upon head-up tilt.
3. 学会等名 第93回日本生理学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森田啓之
2. 発表標題 重力変化に対する前庭系の可塑性
3. 学会等名 第74回めまい平衡学会総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 森田啓之, 芝大, 白川正輝, 工藤崇, 高橋智
2. 発表標題 きぼうマウス実験：短腕遠心機内でのマウス飼育
3. 学会等名 第29回宇宙生物学会大会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://living-in-space.jp/">http://living-in-space.jp/</a> 宇宙に生きる：宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解 <a href="http://living-in-space.jp/A02-2">http://living-in-space.jp/A02-2</a> A02-2 前庭系可塑性応答の統合的理解と適応障害対策 <a href="http://living-in-space.jp/planning-study/A02-2/">http://living-in-space.jp/planning-study/A02-2/</a>
--

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	梶 博史  (Kaji Hiroshi)  (90346255)	近畿大学・医学部・教授    (34419)	
研究分担者	上田 陽一  (Ueta Yoichi)  (10232745)	産業医科大学・医学部・教授    (37116)	
研究分担者	岩崎 真一  (Iwasaki Shinichi)  (10359606)	東京大学・医学部附属病院・准教授    (12601)	
研究分担者	村谷 匡史  (Muratani Masafumi)  (50730199)	筑波大学・医学医療系・准教授    (12102)	