

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07879

研究課題名（和文）腸内細菌叢と脳との双方向情報伝達機構の解明 - ストレスによる肥満易発症の分子基盤

研究課題名（英文）Bidirectional signaling mechanism between the intestinal microbiota and brain: Molecular basis of obesity induced by stress.

研究代表者

三木 崇範 (Takanori, Miki)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：30274294

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：生後早期のストレスが子供の脳や身体の発育に与える影響について研究を行ってきた。中枢と末梢臓器を連関させる因子として、腸内細菌叢組成の動態変化に着目し、臓器連関（脳-腸相関）の観点から、脳発達期（生後早期）のストレス曝露の影響を探索した。本研究で幼少期ストレスとして離乳前に母仔分離したモデル動物の腸内細菌叢を解析した結果、生活習慣病及び炎症に関連した組成に変化が認められた。一方、同モデルでは、発達期の脳でミクログリアが産生する炎症性サイトカイン発現量が増加していた。これらの結果は、幼少期ストレスが炎症を惹起し易い腸内細菌環境を作り出し、その影響が脳内の炎症へと波及する可能性を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、幼少期ストレスが腸内細菌叢組成を変化させる事で生活習慣病及び脳内炎症を引き起こしやすい体内環境を生後早期の時点で作り上げてしまう事を示している。腸内細菌叢という観点から幼少期ストレスの影響を捉えようとする研究はまだ少ないが、この理解が進むことで育児放棄・虐待といった幼少期の不遇な養育環境にあった児のその後の発達を改善する手段として療育のみならず腸内細菌叢の改善という観点が生まれる。本研究結果を基盤に、更なる幼少期ストレスによる脳腸相関を原因とした影響が解明する事でそれを回復する機能性食品などの開発にも繋がる期待がある。

研究成果の概要（英文）：Numerous studies reported on the effects of early life stress on brain and body development. However, little is known about how it alters the intestinal bacterial flora. The new vistas for understanding the brain-gut interactions related to the gut microbiota provide further insights to understanding the developmental mechanism of brain-gut interactions. In this study, we examined the gut microbiota of a maternal separation model in rats and found changes in composition particularly related to lifestyle-related diseases and inflammation. Furthermore, this animal model showed an increased expression of inflammatory cytokines released by microglia in the brain during early life. These results suggest that early life stress alters an inflammation-prone gut microbiota, which may cause inflammation in the brain.

研究分野：発達神経科学

キーワード：母子分離 幼少期ストレス 腸内細菌叢 炎症性サイトカイン ミクログリア

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生後早期は中枢・末梢組織を問わずに環境の影響を受けやすい時期である。これまで我々は脳発達期のストレス曝露モデルとして、生後早期の母子分離モデルを確立し、中枢神経系への様々な影響とそれによる記憶学習能力・社会性等の異常を見出してきた。一方で、このモデルにおいて、脂肪蓄積や肥満の原因となるエネルギー代謝調節機構が破綻している可能性についても報告はしているものの、その知見は乏しく詳細は明らかとなっていない。

近年では腸内細菌叢組成の変化が宿主のエネルギー調整機構に影響すること、そして肥満や2型糖尿病等の代謝疾患と密接な関係がある事が明らかになりつつある。更に、腸内細菌叢は神経発達障害や精神神経疾患への関与も多く報告されている。しかしながら、虐待・育児放棄のような幼少期のストレス環境が児の腸内細菌叢組成をどのように変化させるのかはほとんど検討されていない。このような点から本研究は生後早期のストレスが様々な発達への影響を及ぼす原因の一つとして脳-腸相互臓器連関に着目し、腸内細菌叢組成がどのように変化しうるのかを明らかにすることが中枢及び末梢組織におけるエネルギー代謝調節機構の異常や神経発達への影響を解明する手掛かりになると考え研究を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究では幼少期ストレスとして母子分離動物モデルを用いて、まだ知見の少ない腸内細菌叢組成にどう変化させるのかに焦点を当て、それがエネルギー代謝機構や脳発達にどのような影響を与えるのかを明らかにする事を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (3-1) 母子分離動物の作製

動物はSDラットを用いて、出生後の生後2-20日齢まで仔を母獣から個別に分離した(3時間×2回/日、母子分離群)。肥満傾向と腸内細菌叢の関係をより詳細に調べるために、母子分離による体重減少が軽度な群として分離中に保温した群も作製した(母子分離-保温群)。対照群は母獣と共に養育を行った仔を用いた(通常養育群)。各母獣には母子分離群と通常養育群の仔をそれぞれ3匹つけて、母獣による養育の影響が出ないように配慮した。仔は21日に離乳し、2匹/ケージで飼育した。肥満傾向を調べるために母子分離-保温群の体重を生後21日から105日まで1週間ごとに測定した。

#### (3-2) 腸内細菌叢の解析

生後21日の離乳前にセボフルラン深麻酔下で各群の腸管内の糞便を採取し、液体窒素で凍結した後に-80℃で保存した。糞便からのDNA抽出・精製はFavorPrep Stool DNA Extraction Mini Kit (FAVORGEN社)とNucleoSpin gDNA Clean-up (Macherey-Nagel社)を用いて行った。腸内細菌叢の解析はアプロサイエンス社に外注しメタゲノム解析(16S rRNA シークエンス)を行った。

#### (3-3) 発達期における脳内サイトカイン発現とミクログリア解析

生後7, 14, 21, 28, 35日齢で各群の脳採取を行い、実体顕微鏡下で内側前頭前皮質を採取した。RNeasy kit(QIAGEN)とQuantiTect Rreverse Transcription kit (QIAGEN)を用いてRNA抽出及び逆転写を行った後にミクログリアに関連した炎症性サイトカインの遺伝子発現量を解析した。

更に、サイトカインに大きな変化が認められた生後14日齢で4%パラホルムアルデヒド固定した脳を採取し、40µmの切片を作製した後にfree-floating法でミクログリアのマーカーであるIba-1に対する抗体(Wako)を用いて免疫組織染色を行った。

#### (3-4) 発達期の内側前頭前皮質の解析

上記(3-3)で採取した脳サンプルを用いて、生後7-35日齢における興奮性・抑制性ニューロンに関連した因子の広範な遺伝子発現解析を行った。また更に、そこから得られた知見から生後35日齢のparvalbumin陽性抑制性ニューロンに着目し4%パラホルムアルデヒド固定した脳を採取し、40µmの切片を作製した後にfree-floating法でparvalbuminに対する抗体(Synaptic systems)を用いて免疫組織染色を行い、陽性細胞数を測定した。

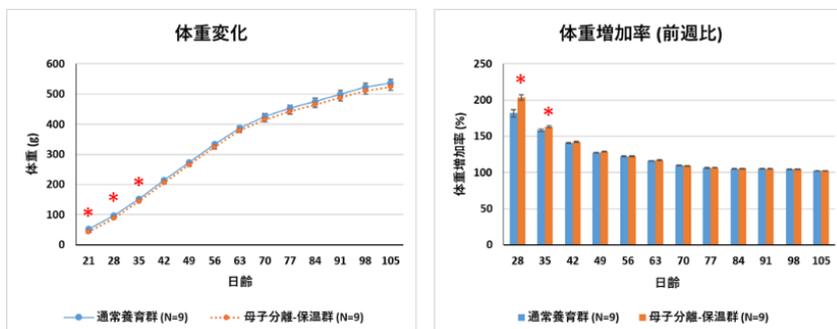
#### 4. 研究成果

##### (4-1) 母子分離による離乳後の体重変化 (図1)

分離による体重減少が軽度な母子分離-保温群は生後 21 日時点では、通常養育群に比べて体重が有意に低下していたものの、生後 42 日にその差はなくなった。しかしながら生後 105 日まで体重を測定しても通常養育群を超える体重の増加は認められず肥満傾向は認められなかった。但し、母子分離が終了してすぐの生後 28 日及び 35 日で一過性に体重の増加率が有意に高い状態にあるなど通常養育群と異なる体重変化が認められた。

図 1 : 母子分離-保温群の体重変化と増加率

Mean±SEM、\* : p < 0.05



##### (4-2) 腸内細菌叢の変化

生後 21 日時点での腸内細菌叢を比較すると、母子分離-保温群では *Firmicutes* 門の比率が減少し *Bacteroidetes* 門の比率が増加しており共に有意であった (図 2)。肥満傾向のあるヒトでは *Firmicutes* 門が多く、*Bacteroidetes* 門が減少している傾向があることが報告されていることを鑑みると、本結果は逆であり少なくとも腸内細菌叢の組成は肥満を引き起こすような状態ではないのかもしれない。しかしながら *Bacteroidetes* 門の増加は 2 型糖尿病患者や慢性腎不全モデルに認められるものであることを考慮すると、生活習慣病に関連した腸内細菌叢の変化を母子分離が引き起こしている可能性はある。また 9 週齢時点では有意差は認められなかったものの *Firmicutes* 門の減少と *Bacteroidetes* 門が増加する傾向は続いていた (図 2)。それ故に少なくとも一定環境下での飼育の場合、幼少期のストレスによる腸内細菌叢組成の変化は一過性のものではなく成熟後まである程度持続的なものであると考えられる。

更により強いストレスのかかる保温無しの母子分離では生後 21 日齢で *Proteobacteria* 門の比率が有意に増加しており、ストレスの強度によっても腸内細菌叢は異なる変化がある事が示された (図 3)。 *Bacteroidetes* 門や *Proteobacteria* 門の増加及び *Firmicutes* 門の減少は自閉症児に見られる特徴であることが報告されている (Finegold et al. 2010, Coretti et al. 2018)。また *Bacteroidetes* 門や *Proteobacteria* 門はグラム陰性細菌で細胞外膜が存在し、その構成成分として Lipopolysaccharide (LPS) を含んでいる。これが Toll 様受容体 (TLR) を介した免疫反応を引き起こして炎症関連因子の発現を誘導することは良く知られている。それ故に、幼少期ストレスによる *Bacteroidetes* 門や *Proteobacteria* 門の増加は通常養育群と比べ炎症を引き起こしやすい腸内細菌の状態となっている事が示唆する結果といえる。

図 2 : 母子分離-保温群の腸内細菌叢組成の変化 (各群 6 匹)

\* : p < 0.05



図3：母子分離群の腸内細菌叢組成の変化（各群6匹）

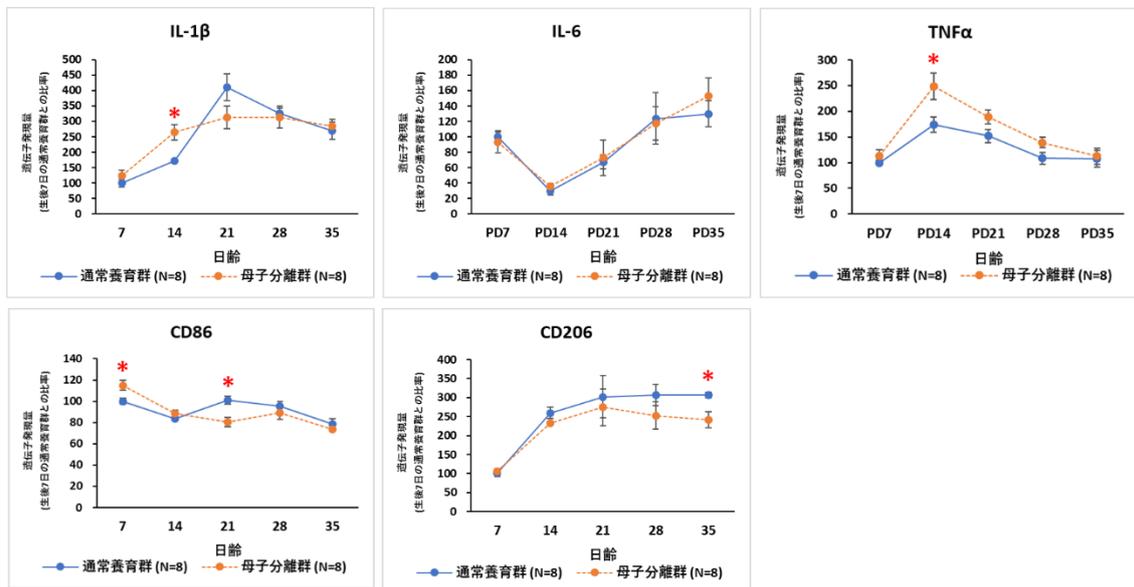
\*:  $p < 0.05$



(4-3) 発達期における一過性のサイトカイン発現の増加

腸内細菌叢組成の変化から炎症の起こりやすい状態になっているのではないかと考え、次に脳内においてミクログリアが産生する炎症性サイトカインの遺伝子発現量を比較した。社会行動の異常とそれに関連した内側前頭前皮質に異常がある事を我々は既に確認していることから (Ohta et al. 2020)、内側前頭前皮質に焦点をあてて解析したところ、生後14日齢において  $IL-1\beta$  と  $TNF\alpha$  の発現量が約1.5倍に増加していた (図4)。更に炎症性サイトカインの放出に関わるM1型(炎症性)ミクログリアのマーカーであるCD86の発現量が生後7日齢に有意に増加し、神経栄養因子の放出に関わるM2型(保護性)ミクログリアのマーカーであるCD206の発現は生後21日以降に徐々に低下し生後35日齢で有意に減少していた(図4)。これらの結果は、幼少期ストレスである母子分離が生後早期の時点で脳内炎症を引き起こしうる炎症性サイトカインの発現を誘導していることを示唆するものである。一方で  $IL-1\beta$  と  $TNF\alpha$  の発現量が有意に増加していた生後14日齢で免疫組織染色にてミクログリア数を測定したが有意な結果を得る事はできなかった。これに関しては今後更に形態解析を含んだより詳細な検討が必要である。

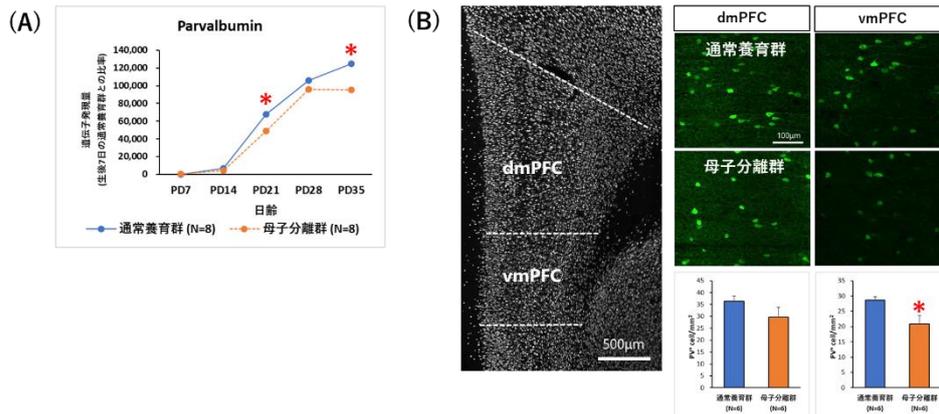
図4：母子分離による発達期の炎症性サイトカイン及びミクログリアマーカー発現の変化  
Mean±SEM、\*:  $p < 0.05$



(4-4) 内側前頭前皮質における Parvalbumin 陽性抑制性ニューロンの減少

母子分離が内側前頭前皮質の神経発達自体にはどのような影響を引き起こすのかを検討するために、興奮性・抑制性ニューロン関連因子の解析を行ったところ Parvalbumin の発現が生後21日以降に顕著に低下している事が見出された (図5A)。更に生後35日で免疫組織染色を行って陽性細胞数を測定したところ、内側前頭前皮質の中でも特に腹側にあたる部位で Parvalbumin 陽性抑制性ニューロン数が有意に減少していることが確認された (図5B)。

図5：母子分離による発達期の Parvalbumin 発現の変化  
Mean±SEM、\*： p < 0.05



#### (4-5) 総括

本研究において、我々は幼少期一過性のストレスが腸内細菌叢組成を変化させることを明らかにした。少なくともこの腸内細菌叢組成は肥満そのものに関わるものでは無かったが、糖尿病や慢性腎不全などの生活習慣病に関わる可能性が示唆されるものであった。また、*Bacteroidetes* 門や *Proteobacteria* 門の増加など炎症に関わる腸内細菌叢組成の変化も認められ、実際に内側前頭前皮質において炎症性サイトカイン増加やそれを放出する M1 型 (傷害性) ミクログリアの増加を示唆する結果も認められている。また興味深い事に、母子分離によるストレス曝露は既に終了しているにも関わらず、M2 型 (保護型) ミクログリアの減少を示唆するような結果が得られ、それと同期する形で Parvalbumin 陽性抑制性ニューロン数も減少していた。これらの関係性が本研究で完全に解明されたわけでは無いが、M2 型 (保護型) ミクログリアが脳由来神経栄養因子などの放出に関わる事を鑑みると Parvalbumin 陽性抑制性ニューロン数も減少に関わった可能性は十分に考えられる。Parvalbumin 陽性抑制性ニューロンは特に内側前頭前皮質において社会性の発現に重要な意義をもつ  $\gamma$  波の形成に関わる抑制性ニューロンであり、その減少が母子分離群における社会性の異常をもたらしていると考えられる。

幼少期ストレスが体内に及ぼす影響は非常に複雑であり、未だにその機序は掴めていない。脳内炎症は様々な神経発達障害の原因であることが指摘されていることから、本研究により得られた腸内細菌叢の変化と脳内炎症との関係をより詳細に解明することは、幼少期ストレスがもたらす脳-腸相互臓器連関として様々な発達への影響を長期的にもたらす機序の解明に繋がるかもしれない。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Jamal Mostofa, Ito Asuka, Tanaka Naoko, Miki Takanori, Ameno Kiyoshi, Kinoshita Hiroshi	4. 巻 37
2. 論文標題 High Ethanol and Acetaldehyde Inhibit Glutamatergic Transmission in the Hippocampus of Aldh2-Knockout and C57BL/6N Mice: an In Vivo and Ex Vivo Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotoxicity Research	6. 最初と最後の頁 702 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-020-00180-6	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 該当する
1. 著者名 Suzuki S, Ohta KI, Nakajima Y, Shigeto H, Abe H, Kawai A, Miura R, Kazuki Y, Oshimura M, Miki T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Meganuclease-Based Artificial Transcription Factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Synth Biol.	6. 最初と最後の頁 2679-2691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssynbio.0c00083.	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 HASEGAWA Chinatsu, YOKOYAMA Toshifumi, UMEMURA Yuria, KAWANISHI Kohei, MIURA Yuuka, TAKADA Nanako, OHNO Shuji, ONARU Kanoko, OMOTEHARA Takuya, HIRANO Tetsushi, MANTANI Yohei, Miki Takanori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Establishment of an organ culture system to induce Sertoli cell differentiation from undifferentiated mouse gonads	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci.	6. 最初と最後の頁 414 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0036	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 Hisatsugu Koshimizu, Shingo Suzuki, Anna Kawai, Ryuichiro Miura, Ken ichi Ohta, Takanori Miki, Naoki Adachi, Hidetada Matsuoka	4. 巻 40
2. 論文標題 Vexin is upregulated in cerebral cortical neurons by brain derived neurotrophic factor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 275-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12119	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 Chiaki Tenkumo, Ken-ichi Ohta, Shingo Suzuki, Katsuhiko Warita, Kanako Irie, Saki Teradaya, Takashi Kusaka, Kenji Kanenishi, Toshiyuki Hata, Takanori Miki	4. 巻 6
2. 論文標題 Repeated maternal separation causes transient reduction in BDNF expression in the medial prefrontal cortex during early brain development, affecting inhibitory neuron development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04781	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 Ohta KI, Suzuki S, Warita K, Sumitani K, Tenkumo C, Ozawa T, Ujihara H, Kusaka T, Miki T.	4. 巻 379
2. 論文標題 The effects of early life stress on the excitatory/inhibitory balance of the medial prefrontal cortex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behav Brain Res.	6. 最初と最後の頁 112306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.112306.	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 Jamal M, Ito A, Tanaka N, Miki T, Ameno K, Kinoshita H.	4. 巻 37
2. 論文標題 High Ethanol and Acetaldehyde Inhibit Glutamatergic Transmission in the Hippocampus of Aldh2-Knockout and C57BL/6N Mice: an In Vivo and Ex Vivo Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotox Res.	6. 最初と最後の頁 702-713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-020-00180-6.	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 該当する

1. 著者名 HASEGAWA Chinatsu, YOKOYAMA Toshifumi, UMEMURA Yuria, KAWANISHI Kohei, MIURA Yuuka, TAKADA Nanako, OHNO Shuji, ONARU Kanoko, OMOTEHARA Takuya, HIRANO Tetsushi, MANTANI Yohei, Miki Takanori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Establishment of an organ culture system to induce Sertoli cell differentiation from undifferentiated mouse gonads	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 414 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0036	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 Fujii Takayuki, Chiba Yoichi, Nakayama-Imaohji Haruyuki, Onishi Shun, Tanaka Aya, Katami Hiroto, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kuwahara Tomomi, Shimono Ryuichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Partially hydrolyzed guar gum alleviates small intestinal mucosal damage after massive small bowel resection along with changes in the intestinal microbiota	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2514~2519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.048	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 Htun Yinmon, Nakamura Shinji, Nakao Yasuhiro, Mitsuie Tsutomu, Nakamura Makoto, Yamato Satoshi, Jinnai Wataru, Koyano Kosuke, Ohta Kenichi, Morimoto Aya, Wakabayashi Takayuki, Sugino Masashiro, Fujioka Kazumichi, Kato Ikuko, Kondo Sonoko, Yasuda Saneyuki, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kusaka Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Hydrogen ventilation combined with mild hypothermia improves short-term neurological outcomes in a 5-day neonatal hypoxia-ischaemia piglet model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40674-8	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 該当する

1. 著者名 Htun Y, Nakamura S, Nakao Y, Mitsuie T, Nakamura M, Yamato S, Jinnai W, Koyano K, Ohta K, Morimoto A, Wakabayashi T, Sugino M, Fujioka K, Kato I, Kondo S, Yasuda S, Miki T, Ueno M, Kusaka T	4. 巻 11
2. 論文標題 Hydrogen ventilation combined with mild hypothermia improves short-term neurological outcomes in a 5-day neonatal hypoxia-ischaemia piglet model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40674-8	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 該当する

1. 著者名 Yokoyama T, Miura Y, Yamamoto A, Hasegawa C, Kawanishi K, Takada N, Omotehara T, Hirano T, Mantani Y, Miki T, Hoshi N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Genetic differences between C57BL/6 substrains affect the process of testis differentiation in Y(POS) mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 608-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0621	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 Jamal M, Tsukamoto I, Takata M, Ito A, Tanaka N, Miki T, Takakura A, Ameno K, Kubota Y, Konishi R, Kinoshita H.	4. 巻 1706
2. 論文標題 COA-CI induces dopamine release and tyrosine hydroxylase phosphorylation: In vivo reverse microdialysis and in vitro analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Res.	6. 最初と最後の頁 68-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2018.10.026.	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 Ito A, Jamal M, Ameno K, Tanaka N, Takakura A, Kawamoto T, Kitagawa K, Nakayama K, Matsumoto A, Miki T, Kinoshita H.	4. 巻 685
2. 論文標題 Acetaldehyde administration induces salsolinol formation in vivo in the dorsal striatum of Aldh2-knockout and C57BL/6N mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 50-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.07.032.	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 Jinnai W, Nakamura S, Koyano K, Yamato S, Wakabayashi T, Htun Y, Nakao Y, Iwase T, Nakamura M, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Kusaka T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 649-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.04.010.	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 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木辰吾 太田健一 三木崇範
2. 発表標題 脳由来神経栄養因子が発達期神経細胞の遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田健一 鈴木辰吾 三木崇範
2. 発表標題 脳発達期の母子分離が児の社会性に与える影響とその関連脳領域
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木崇範
2. 発表標題 養育環境は子供の脳を変える - 基礎医学研究からの知見 -
3. 学会等名 第7回 新胎児学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木辰吾 太田健一 三木崇範
2. 発表標題 4. 脳由来神経栄養因子が発達期神経細胞の遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田健一 鈴木辰吾 三木崇範
2. 発表標題 脳発達期の母子分離が児の社会性に与える影響とその関連脳領域
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村信嗣, Yinmon Htun, 中尾泰浩, 光家努, 太田健一, 小谷野耕佑, 森本絢, 安田真之, 小西行彦, 加藤育子, 近藤園子, 三木崇範, 上野正樹, 日下隆.
2. 発表標題 新生仔豚仮死モデルにおける水素ガス吸入療法による脳保護効果について.
3. 学会等名 平成30年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken-ichi Ohta, Singo Suzuki, Takanori Miki
2. 発表標題 How can maternal deprivation cause developmental disorders?
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 太田 健一、小澤 徹、鈴木 辰吾、三木 崇範
2. 発表標題 母子分離による社会的認知能力の低下とその原因
3. 学会等名 日本解剖学会第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	太田 健一  (Ohta Ken-ichi)  (50403720)	香川大学・医学部・助教    (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	鈴木 辰吾  (Suzuki Shingo)  (50451430)	香川大学・医学部・准教授    (16201)	
研究分担者	横山 俊史  (Yokoyama Toshifumi)  (10380156)	神戸大学・農学研究科・助教    (14501)	
研究分担者	割田 克彦  (Warita Katsuhiko)  (40452669)	鳥取大学・農学部・准教授    (15101)	
研究分担者	金西 賢治  (Kananenishi Kenji)  (10263906)	香川大学・医学部・教授    (16201)	
研究分担者	日下 隆  (Kusaka Takashi)  (50274288)	香川大学・医学部・教授    (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関