

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：92648

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00575

研究課題名(和文)腸内細菌叢 - ホルモン - 脳システムをもとにした食品による認知症予防戦略

研究課題名(英文)Strategy for dementia prevention based on the gut microbiota-brain axis on cognitive flexibility

研究代表者

松本 光晴 (Matsumoto, Mitsuharu)

協同乳業株式会社研究所・研究所・主幹研究員

研究者番号：50505972

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,900,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の発症直前に低下する「認知的柔軟性」を標的に、腸内細菌叢 - ホルモン - 脳システム存在確認と分子基盤の解明を行い、新しい認知症予防食候補の提言を目指した。タッチスクリーン装置を用いたマウス用の認知的柔軟性評価法を構築すると共に、それを用いて、認知的柔軟性がディスバイオーシスにより低下すること、腸内細菌叢のポリアミン産生を促すビフィズス菌とアルギニンの併用投与により向上することを見出した。腸脳軸の分子基盤探索において、腸内細菌叢由来ポリアミンが腸脳軸の関連因子とされているホルモン(GLP-1)およびサイトカイン分泌に深く関与すること、また、認知的柔軟性で遺伝子発現が変化する脳内領域を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまであまり研究対象とされて来なかった認知症発症前の可逆的ステージにおいて急激に低下する「認知的柔軟性」を標的とし、それをマウスで定量的に評価できる方法を構築した点は、この分野の今後の研究の発展に大きく貢献できるであろう。また、認知的柔軟性に腸内細菌叢が関与することを世界に先駆け確認し、その低下を抑制できる食品候補(ビフィズス菌とアルギニンの併用投与)の提示に至った点は、超高齢社会に突入した我が国における認知症予防戦略上、高い意義を有する。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify the relationship between intestinal microbiome and cognitive flexibility, which declines in the early stages of brain aging, through the intestinal microbiome-gut-brain axis. We developed a novel cognitive flexibility test protocol using touchscreen operant system. Using this protocol, we demonstrated that dysbiosis treated by streptomycin induces a decline in cognitive flexibility. We also found that treatment with a mixture of *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* and arginine, which promote the production of intestinal bacterial polyamine, improves cognitive flexibility in mice. Concerning the intestinal microbiome-derived polyamine-related gut-brain axis mechanisms, we found that gut microbiome-derived polyamines are involved in the secretion of GLP-1 and cytokines, which appear to be important factors in the gut-brain axis, and the brain regions where the acquisition of cognitive flexibility causes changes in gene expression.

研究分野：食品機能学

キーワード：認知的柔軟性 腸内細菌叢 腸脳相関 ホルモン ポリアミン

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌叢が多岐に渡る疾病に関与していることが疑いようのない事実となりつつあった本研究開始当初、腸内細菌叢が腸脳軸を介して認知機能にも関与することは想像に難くなかった。しかしながら、腸内細菌叢と脳機能の研究は、不安症、うつ病といった精神疾患患者の腸内細菌叢パターンが健常対照者のそれと差異があること、および一部のプロバイオティクス投与でそれらの症状が軽減される小規模試験の成果に留まっており、認知機能と腸内細菌叢の関係性を明示するものはなかった。そのような中、我々は長年の生理活性物質ポリアミン (PA) の研究から、腸内細菌叢由来PA産生促進食であるビフィズス菌とアルギニンの併用投与で、老齢マウスの空間認識記憶力が非投与群と比較して高まることを確認していた。すなわち、腸内細菌叢は代謝産物を介して脳に作用し、認知症を予防できると考えた。そこで、この現象を基軸として、新しい認知症予防戦略に繋がる生物学的基盤の解明を目指した。

この研究提案にあたり、重要な学術的問いが2つ存在した。1つ目は、腸内細菌叢を絡めた腸脳軸に関する知見である。当時、主に情動行動と腸内細菌叢を繋ぐ視床下部-下垂体-副腎軸が知られていたが、認知機能に絡むものは不明であった。我々は予備試験から、腸内細菌叢由来PAは消化管内分泌細胞を刺激してホルモン (特にglucagon-like peptide-1 (GLP-1)) 分泌を促し、そのGLP-1が神経細胞を刺激する経路を想定し、この情報経路を「腸内細菌叢-ホルモン-脳システム」と名付けその存在の検証を目指した。2つ目は、認知症予防食の標的とすべき病態ステージの問題である。認知症は脳の萎縮や損傷という変性を伴うため、進行後の治療あるいは軽減は困難である。そのため、発症前からの予防的介入が最善であると考えた。そこで、認知症の発症直前から急激に低下する認知的柔軟性に着目した。認知的柔軟性とは体系化された記憶構造に情報をアップデートし、それを利用する能力である。

2. 研究の目的

腸内細菌叢由来代謝産物 (特にPA) と腸管内分泌細胞由来ホルモンGLP-1に焦点をあて、腸内細菌叢-ホルモン-脳システムにおける役割と関係性を明らかにすること。また、このシステムを介することで、認知的柔軟性に対して予防あるいは改善効果を示す認知症予防食品の候補を提示すること。

3. 研究の方法

(a) マウスでの認知的柔軟性の評価法の確立

既存のマウスを用いた認知機能評価法は、単なる学習力・記憶力を評価するものが殆どであった。唯一、IntelliCageを用いた逆転課題タスク (Behav Brain Res 221:172-81, 2011) が存在するのみであった。しかしながら、IntelliCageはオペレーター・フリーで集団飼育下での全自動行動解析であるため、認知行動中のマウスへの介入 (例えば、継時的採血や微少カメラを脳にセットして行う実験など) には不向きであった。そこで我々は、タッチパネル・オペラント実験装置 (小原医科産業科学株) を用いて認知的柔軟性の評価タスクの開発を行った。具体的には、タッチパネル上に4つのスポットを配置し、①4スポットの中から正解スポットを選択 (鼻でタッチ) すると報酬飼料が得られることを理解させる工程 (行動形成)、②対角線上を交互に入れ替わる正解スポットを選択する行動系列の獲得のための原学習 (Behavioral sequencing task)、③その正解対角線と不正解対角線を入れ替える逆転課題を反復して行う学習 (Serial reversal learning=反復逆転学習) から成るタスクである (図1)。

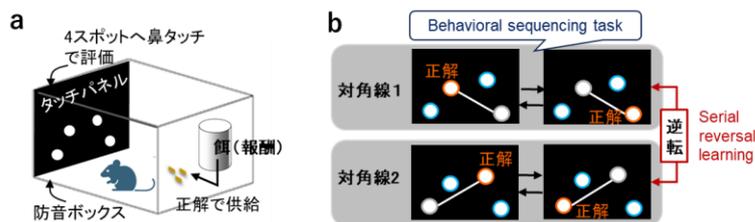


図1. 本研究で確立した認知的柔軟性の評価タスク
(a)タッチパネル・オペラント装置: パネル上の正解スポットへの鼻タッチで報酬 (餌) が1粒落下し、マウスは食すことができる。周囲の音などの環境要因を遮断する防音ボックス内に装置を入れ試験を実施する。
(b)評価タスク概要: 対角線上を交互に入れ替わる正解スポットを選択する行動系列の獲得のための原学習 (Behavioral sequencing task) とその正解対角線と不正解対角線を入れ替える逆転課題を反復して行う学習 (Serial reversal learning=反復逆転学習) から成る (例: 対角線1⇒対角線2⇒対角線1⇒対角線2と繰り返す)。

(b) 腸内細菌叢操作と認知的柔軟性

i) 抗生物質誘導性ディスバイオーシスが認知的柔軟性に与える影響

雄性 C57BL6/J マウス (12 週齢) にストレプトマイシンを試験終了時まで飲水投与した。飲水投与2週間後から、(a)で開発したタッチパネル装置による認知的柔軟性試験を実施した。ストレプトマイシンを含まない水道水投与マウスを対称として、成績および糞便菌叢を比

較した (n=5/group)。

ii) 腸内細菌叢のポリアミン産生誘導食 (ビフィズス菌とアルギニンのシンバイオティクス) が認知的柔軟性に与える影響

腸内細菌叢に PA (Putrescine) 産生を促すことを確認済みの *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 とアルギニン (Bif+Arg) の併用投与が認知的柔軟性に与える影響を調べた。雄性 C57BL/6/J マウスに Bif+Arg を生理的リン酸バッファー (PBS) に懸濁し、試験の 9 日前より胃ゾンデで経口投与した (3 回/week)。PBS 投与マウスを対照とした (n=7/group)。認知的柔軟性は、(a)で開発したタッチパネル装置による認知的柔軟性試験を実施した。

(c) 腸内菌叢由来ポリアミンと腸管上皮細胞

i) 腸内細菌叢由来代謝産物の GLP-1 産生誘導

マウス由来小腸内分泌 L 細胞株である GLUTag 細胞および GLP-1 産生内分泌細胞株である STC-1 細胞を用いて実施した。主要な PA である putrescine (PUT)、spermidine (SPD)、spermine (SPM) 溶液を細胞株培養液に添加し、GLP-1 産生能を確認した。

ii) ポリアミン (Putrescine) 産生菌および非産生菌単独定着ノトバイオートマウス実験

「腸内細菌叢—ホルモン—脳システム」を理解するため、腸内細菌叢由来 PA と腸管上皮細胞との関係性の解明を試みた。ヒトの大腸管腔内で最も濃度が高く、合成経路上、最初に生合成される PA である PUT に着目し、PUT を産生する野生型大腸菌 (PUT 産生菌) と PUT 合成酵素遺伝子を破壊した大腸菌 (非産生菌) をそれぞれ無菌マウスへ単独定着させたノトバイオートマウスを作製し、大腸管腔内の PUT 濃度のみが異なるモデルを作製した。このモデルを用いて、腸内細菌由来 PUT の腸管上皮細胞への吸収、さらに腸脳関連因子の一つと考えられるサイトカイン産生に直結する粘膜固有層の免疫細胞への影響を調べた。粘膜固有層の免疫細胞への影響はフローサイトメーターで実施した。

iii) 大腸上皮細胞のシングルセル RNA シーケンシング解析

上述の PUT 産生菌あるいは非産生菌のノトバイオートマウスの頸椎脱臼後、直ちに大腸を取り出し、EDTA およびコラゲナーゼ処理などによりシングルセル化を行い、フリーサイトメーター・セルソーターで生存上皮細胞を回収して試験に供した。scRNAseq は予備検討を十分に実施後、Illumina NovaSeq 6000 による受託解析で実施した。

(d) 認知的柔軟性と脳活動

タッチパネル装置による開発した認知的柔軟性タスクを完遂し、認知的柔軟性を獲得したマウスを用いて実施した。このマウスが逆転課題開始後 60 分後に頸椎脱臼し、直ちに全脳を取り出し凍結保存した。比較対照として、認知的柔軟性タスクは行わないものの、タッチパネル装置に同時に入れた、同量の報酬飼料を与えたマウスを用いた (タッチパネル装置に入れるストレスや報酬飼料の影響を抑えた)。クリオスタッドで Bregma を起点に 1.7 mm 付近 (前頭前野) および -2.1 mm 付近 (海馬が含まれる) の凍結切片を作製し、空間トランスクリプトーム解析に供した。空間トランスクリプトーム解析は Visium (10× Genomics) にて実施した。なお、この解析は第 1 期「先進ゲノム支援」(2021 年度第 2 回公募) のサポートを受けて実施した。

4. 研究成果

(a) マウスでの認知的柔軟性の評価法の確立

タッチパネル・オペラント装置で、方法に記述した認知的柔軟性評価タスクのための 3 ステップ、すなわち①行動形成、②原学習、③反復逆転学習をほぼ全てのマウスで達成できるよう、スポットの位置、1 日辺りの試行回数、継続日数などの条件を詳細に検討し、評価タスクを完成させた。完成した評価タスク詳細は、下の (b) 腸内細菌叢操作と認知的柔軟性の箇所を示す。

(b) 腸内細菌叢操作と認知的柔軟性

i) 抗生物質誘導性ディスバイオーシスが認知的柔軟性に与える影響

完成した認知的柔軟性評価タスクを用いて、ストレプトマイシン誘導性ディスバイオーシスの影響を調べた。原学習における、対角線上の交互選択という行動系列の獲得を調べるため、連続した対角移動 (diagonal move)、上下・左右移動 (adjacent move)、および同スポットの繰り返し選択 (re-entry) の継時変化を比較した (図 2a)。その結果、対照マウスでは上下・左右移動および繰り返し選択が試験を重ねることで減少し、セッション 4 から対角移動が 50% を超えたのに対し、ストレプトマイシン群は re-entry が低下せず (対照群と有意差あり)、セッション 7 まで対角移動が 50% を超えなかった。反復逆転学習への影響を調べた結果、第一選択における不正解対角スポット選択率が逆転直後には 60% を超える高値であ

るが、セッションを積み重ねることで低下し、逆転学習が成立していく様子が評価できることが確認できた (図 2b)。また、この値は逆転 2 (Rev-2) でのみストレプトマイシン群が低値を示した。詳細な解析の結果、逆転 2 は原学習で学んだ対角線に一致することから、ストレプトマイシン群は原学習で学んだ正解対角線への「固執性 (perseveration)」が強かったと推測された。また、ストレプトマイシン群は原学習と同様に反復逆転学習においても re-entry (直前の正解を繰り返し選択) 率が高かった。この結果は、認知症における「保続性 (persistence)」に該当するものと推測される。これは、ディスバイオーシスが認知症患者に現れる固執性や保続性という認知的柔軟性の低下に伴う現象に繋がることを示唆した最初のデータとなる。

認知的柔軟性は、環境変化に素早く対応する能力であることから、逆転 1 回目の直後の行動を詳細に解析した。逆転 1 の 1~3 日目の最初の 150 トライアルにおける正解対角線上 (新しいルールに則った正解対角線) もしくは不正解対角線上 (直前までのルールに則った正解対角線) にある 2 つのスポットを連続して選択した累積データを比較した結果、ストレプトマイシン群の正解対角への気付きは遅く、ディスバイオーシスにより認知的柔軟性が低下することが認められた (図 2c)。この研究成果は *Frontiers in Neuroscience* に掲載された。

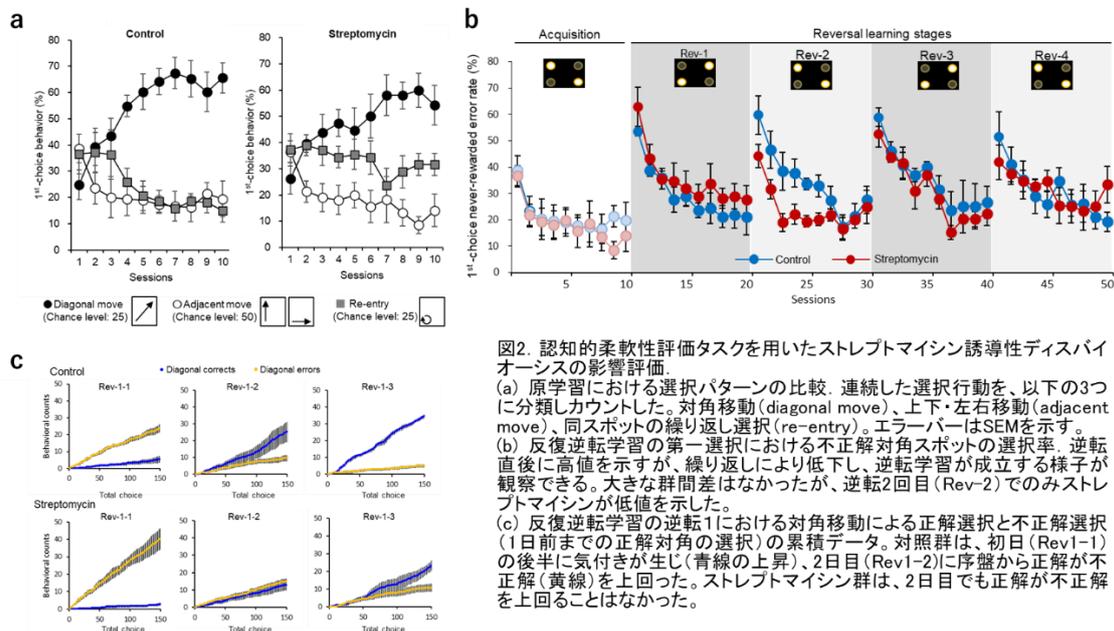


図2. 認知的柔軟性評価タスクを用いたストレプトマイシン誘導性ディスバイオーシスの影響評価。
(a) 原学習における選択パターンの比較。連続した選択行動を、以下の3つに分類しカウントした。対角移動 (diagonal move)、上下・左右移動 (adjacent move)、同スポットの繰り返し選択 (re-entry)。エラーバーはSEMを示す。
(b) 反復逆転学習の第一選択における不正解対角スポットの選択率。逆転直後に高値を示すが、繰り返しにより低下し、逆転学習が成立する様子が観察できる。大きな群間差はなかったが、逆転2回目 (Rev-2) でのみストレプトマイシンが低値を示した。
(c) 反復逆転学習の逆転1における対角移動による正解選択と不正解選択 (1日前までの正解対角の選択) の累積データ。対照群は、初日 (Rev1-1) の後半に気付きが生じ (青線の上昇)、2日目 (Rev1-2) に序盤から正解が不正解 (黄線) を上回った。ストレプトマイシン群は、2日目でも正解が不正解を上回ることにはなかった。

ii) 腸内細菌叢のポリアミン産生誘導食 (ビフィズス菌とアルギニンのシンバイオティクス) が認知的柔軟性に与える影響

上述の i) の実験と同様に、原学習における選択移動パターンと反復逆転学習における第一選択の不正解対角スポット選択率を比較した結果、Bif+Arg 投与群と対照群の間に統計学的な差は認められず、両群共に本タスクにて、認知的柔軟性を十分に獲得したことが確認できた。そこで、逆転直後の気付きのタイミングを比較するため、反復逆転課題における最初の 200 トライアルにおける正解対角線上 (新しいルールに則った正解対角線) あるいは不正解対角線上 (直前までのルールに則った正解対角線) にある 2 つのスポットを連続して選択した累積数を比較した (図 3a)。その結果、逆転 5 回目 (Rev. 5) において、対照群では 150 選択付近で正解対角の選択累積数が増加したのに対し、Bif+Arg 群では、100 選択付近で増加が生じた。さらに、Bif+Arg 群では 200 選択において正解対角選択の累積数が不正解対角選択の累積数を逆転したが、対照群では逆転は生じなかった。逆転 6 回目では、対照群は 100 選択付近で正解対角選択の累積数が増加したが、Bif+Arg 群では 50 選択付近で増加がみられた。すなわち、Bif+Arg 群は対照群と比較して、過去の経験を活かして早く逆転に気付き新たな正解対角を導き出している

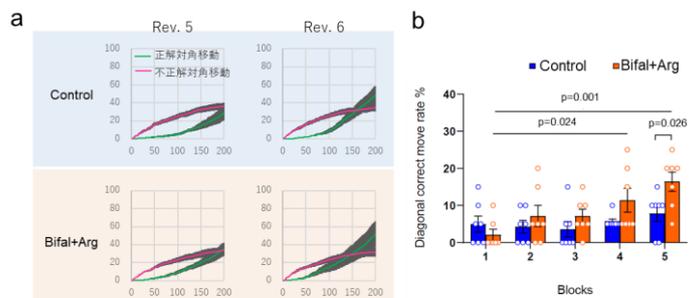


図3 *B. animalis* subsp. *lactis* とアルギニンの併用投与 (Bif+Arg) が認知的柔軟性に及ぼす影響。
(a) 最初の 200 トライアルにおける正解対角線上あるいは不正解対角線上にある 2 つのスポットを連続して選択した累積数。
(b) 逆転5における最初の 100 選択を 20 ずつのブロックに分けた時の正解対角の選択率

ることがわかる。

次に、逆転に気付いたタイミングをデータ化するために、差が観察された逆転5回目初日の最初の100選択について、20選択毎に1ブロックとして、正解対角の選択割合を解析した(図3b)。その結果 Bif+Arg 群の正解対角選択率は、ブロック5において対照群よりも有意に高かった ($p=0.026$)。また、Bif+Arg 群では正解対角選択割合が徐々に増加し、ブロック4(選択61~80)およびブロック5(選択81~100)では、ブロック1(選択肢1-20)よりも有意に高値を示した。一方、対照群では、有意な増加は確認されなかった。この結果から、Bif+Arg 群では、ブロック5、つまり逆転直後の最初の81-100選択内で、正解対角が変化していることに気づき、新しい対角へと行動変容させていることが示された。これらの結果は、対照群よりも Bif+Arg 群の方が逆転への適応が早い、すなわち、Bif+Arg は認知的柔軟性の向上を導く食品の候補となり得ることを示す。本研究成果は *Frontiers in Nutrition* に掲載された。

(c) 腸内菌叢由来ポリアミンと腸管上皮細胞

i) 腸内細菌叢由来代謝産物の GLP-1 産生誘導

株化消化管内分泌細胞を主要な PA で刺激した結果、SPD と SPM に Ca^{2+} 濃度変化が認められ、さらに培養液中に GLP-1 が分泌されていることが確認できた。すなわち、腸内細菌叢-ホルモン-脳システムにおける腸内細菌叢とホルモンの関係は、腸内細菌叢由来ポリアミンによる GLP-1 分泌誘導が有力な候補の一つであることが確認できた。

ii) ポリアミン (Putrescine) 産生菌および非産生菌単独定着ノトバイオートマウス実験

PUT を産生する野生型大腸菌 (PUT 産生菌) と PUT 合成酵素遺伝子を破壊した大腸菌 (非産生菌) をそれぞれ無菌マウスへ単独定着させて、大腸管腔内の PUT 濃度のみが異なるノトバイオートマウスの作出に成功した。これらマウスを用い、粘膜固有層の免疫細胞への影響を調べた結果、 $CX3CR1^{high}Ly6C^{-}$ の抗炎症性 (M2 様) マクロファージ数が PUT 産生菌定着マウスで有意に高く

なり、腸内細菌叢由来 PA が抗炎症性の反応を促進することが確認できた(図4a)。

PUT 産生菌定着マウスの大腸粘膜は、非産生菌定着マウスと比較し SPD 濃度が高く、腸内細菌叢が産生する PUT が大腸上皮細胞に吸収され、細胞内で生理活性が強い SPD

に変換されることも認められた(図4b)。さらに SPD の役割として、SPD が唯一の基質となる真核生物翻訳伸長因子 eIF5A のハイプシン化と称される翻訳後修飾が、抗炎症性マクロファージの分化には必須であることが確認された。以上の結果から、腸内細菌叢由来 PUT は、生体に吸収されて SPD に変換されることで、腸脳軸の有力因子であるサイトカイン産生にも多大な影響を与えていることが判明した。本研究成果は *Nature Communications* に掲載された。

iii) 大腸上皮細胞のシングルセル RNA シーケンシング解析

上述の PUT 産生菌あるいは非産生菌定着ノトバイオートマウスの大腸上皮細胞の scRNAseq データを遺伝子発現パターンから9つのクラスターに分類し、群間差を調べた結果、吸収上皮細胞と推定される複数のクラスターで相対細胞数に大きな差が検出された。一方、GLP-1 分泌に関わる内分泌細胞クラスターに相対細胞数では差が認められなかった。今後、分泌に関わる遺伝子群の比較を進める。この解析では、腸内細菌由来 PA が内分泌細胞への分化を誘導し内分泌細胞数が増えるという仮説を立てていたが、この仮説は誤りであることが判明した。得られたデータは、今後、別の腸脳軸因子の探索を行うための貴重な基盤データとなる。

(d) 認知的柔軟性と脳活動

認知的柔軟性獲得マウスと非獲得マウスの脳組織の空間トランスクリプトーム解析で得たデータを Loupe Browser (10x Genomics) で統合し、クラスター解析を行った。その結果、遺伝子発現パターンが類似した領域(クラスター)が両脳試料において対で得られた。この遺伝子発現パターンが類似した領域間の遺伝子発現を比較し、発現差を有する遺伝子およびそれらが多数存在する領域を特定した。すなわち、これらは認知的柔軟性に関連する脳領域および遺伝子である可能性が高い。この脳領域および遺伝子は、今後、腸内細菌叢-ホルモン-脳システムの終着点(作用部位)を特定していくための基盤データとなる。

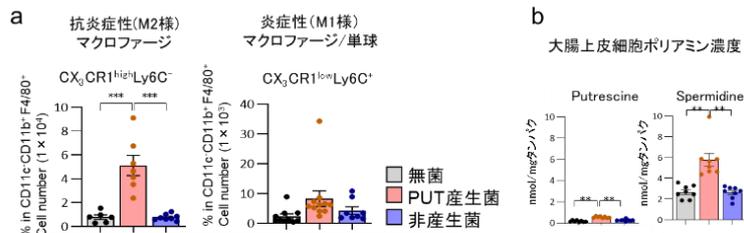


図4 Putrescine産生大腸菌と非産生菌の単独定着ノトバイオートマウス実験 (** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ikuta Kayo, Joho Daisuke, Kakeyama Masaki, Matsumoto Mitsuharu	4. 巻 10
2. 論文標題 Bifidobacterium animalis subsp. lactis and arginine mixture intake improves cognitive flexibility in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 1164809
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2023.1164809	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 松本光晴	4. 巻 2
2. 論文標題 腸内細菌叢由来ポリアミンが健康長寿の延伸に関与する	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Tamada Hazuki, Ikuta Kayo, Makino Yusuke, Joho Daisuke, Suzuki Takeru, Kakeyama Masaki, Matsumoto Mitsuharu	4. 巻 16
2. 論文標題 Impact of Intestinal Microbiota on Cognitive Flexibility by a Novel Touch Screen Operant System Task in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 882339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2022.882339	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 Osuga Yuri, Harada Kazuki, Tsuboi Takashi	4. 巻 588
2. 論文標題 Identification of a regulatory pathway of L-phenylalanine-induced GLP-1 secretion in the enteroendocrine L cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 118 ~ 124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.12.043	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 中村篤央, 松本光晴, 長谷耕二	4. 巻 5
2. 論文標題 腸内細菌叢と宿主の共益的なポリアミン代謝は大腸における上皮増殖とマクロファージ分化を調節する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器病サイエンス	6. 最初と最後の頁 233 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 1.Nakamura A, Kurihara S, Takahashi D, Ohashi W, Nakamura Y, Kimura S, Onuki M, Kume A, Sasazawa Y, Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Saiki S, Matsumoto M, Hase K	4. 巻 12
2. 論文標題 Symbiotic polyamine metabolism regulates epithelial proliferation and macrophage differentiation in the colon	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22212-1	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8件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村篤央, 生田かよ, 久米愛子, 栗原新, 長谷耕二, 松本光晴
2. 発表標題 腸内細菌由来 Putrescine が腸管透過性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ポリアミン学会第13回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 生田かよ, 松本光晴, 掛山正心
2. 発表標題 マウスの加齢に伴う認知的柔軟性の低下を捉えるタッチパネル装置定量評価系の確立
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 生田 かよ, 中村 篤央, 松本 光晴
2. 発表標題 腸内細菌叢は生理活性物質ポリアミンの主要な供給源
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本光晴
2. 発表標題 健康寿命延伸を目指した腸内細菌叢の代謝産物を標的とする機能性食品開発
3. 学会等名 Visionary 農芸化学100 シンポジウム 食・腸内細菌・健康研究領域 第3回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsuharu Matsumoto
2. 発表標題 Functions of polyamines produced by intestinal microbiome.
3. 学会等名 The 11th Asian Conference for Lactic Acid Bacteria. Symposium 5. Microbial Metabolite and Cross-talk of Gut microbiota (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪井貴司
2. 発表標題 腸内細菌叢と消化管内分泌細胞との機能連関
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生田かよ, 玉田葉月, 松本光晴, 掛山正心
2. 発表標題 腸内ポリアミン産生誘導が若齢マウスの学習記憶に与える影響
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食料学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村篤央, 栗原新, 松本光晴, 長谷耕二
2. 発表標題 腸内細菌叢と宿主の共役的なポリアミン代謝は大腸の上皮増殖とマクロファージ分化を調節する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 中高齢の対象の認知的柔軟性を高めるための組成物および組合せ	発明者 生田かよ, 松本光晴, 掛山正心	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-134149	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ディスプレイオーシスに伴う認知機能低下の症状を予防又は処置するための組成物および組合せ	発明者 生田かよ, 松本光晴, 掛山正心	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-61138	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	坪井 貴司 (Tsuboi Takashi) (80415231)	東京大学・大学院総合文化研究科・教授 (12601)	

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	掛山 正心 (Takeyama Masaki) (30353535)	早稲田大学・人間科学学術院・教授 (32689)	

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