

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：33909

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26560368

研究課題名(和文) 運動時の感覚神経求心路刺激に応答する臓器の探索

研究課題名(英文) Exploration of the visceral organs in response to the sensory afferent signals from skeletal muscles

研究代表者

十枝内 厚次 (Toshinai, Koji)

至学館大学・健康科学部・教授

研究者番号：80381101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：運動中の骨格筋は、収縮を維持するためエネルギーの継続的な供給が必要である。特別なエネルギー摂取がない限り、そのエネルギーは骨格筋内に貯蔵されているグリコーゲンと肝臓から血中を介して供給されるグルコースもしくは脂肪細胞からの遊離脂肪酸によって賄われる。骨格筋は、エネルギー需要の情報をどのように貯蔵組織に伝達しているか不明であった。本研究は、骨格筋の代謝情報の一部は、骨格筋収縮によって生じる感覚神経求心性活動が、中枢を介して肝臓の糖新生を変化させる可能性を提示した。

研究成果の概要(英文)：The skeletal muscle has to keep demanding energy to maintain muscle contraction during exercise. The increasing metabolic demands of the working muscle cannot maintain without glucose supply from the liver or free fatty acids from the adipose tissue. However, It is uncertain how the information of metabolic demands of working muscle was transferred to the other visceral organs. This study suggested that the information of metabolic demands of working muscle, at least in part, is transmitted to the brain through the sensory afferent nerve. In addition, The information may induce the increase of a part of glucogenesis pathway in the liver, as a result of conversion to the activation of vagal efferent system in the brain.

研究分野：神経内分泌

キーワード：感覚神経級進路 骨格筋 肝臓 脳 エネルギー代謝 ATP 糖新生

1. 研究開始当初の背景

末梢臓器の感覚情報は、神経を介して中枢に伝達します。特に消化管の感覚情報は分泌されたペプチド情報を迷走神経が受容して伝達します。運動中には、運動に最適化したエネルギーの供給と受容バランスが保たれますが、その調節がどのようになされているかは不明です。運動に必要なエネルギーは主に糖と脂肪の分解によって作られるが、運動中の血中グルコースも遊離脂肪酸も、骨格筋での利用が亢進しているにもかかわらず、血中濃度が低下せず、緩やかに上昇する程度の変化でとどまる。これは、筋と肝臓、または筋と脂肪組織が臓器連関を形成することを意味する。これまでインターロイキン 6 (IL-6) が循環を介して肝臓からの糖新生を促進するシステムが考えられてきたが、筋由来の生理活性物質の血中濃度はわずかで、かつ運動による変化では、肝臓の糖新生を亢進することはできない可能性が高い。肝臓内ではクッパー細胞が IL-6 を分泌し、肝細胞の再生や糖代謝に機能する。肝臓での IL-6 の上昇は、迷走神経の遠心性刺激が関与している。中枢が自律神経を介して肝臓での糖代謝、脂肪組織での脂質代謝、心・血管系の循環調節に機能していることを考えると、筋の情報が中枢を介して他の臓器に伝達されると考えた方が理解しやすい。申請者は、消化管での空腹・満腹情報が迷走神経求心路を介して、中枢に伝達され、その情報が遠心性に消化管の運動を調節していることを明らかにした。骨格筋は、消化管と同様に感覚神経への求心性情報伝達経路を有し、そのシステムを後根神経節が担っている。しかし、運動が筋感覚神経の活動をどのように変化させ、どの臓器にどのように遠心情報を伝達しているのかは不明である。

2. 研究の目的

運動は、骨格筋の収縮を伴う身体活動であり、運動中にはその運動に最適化した状態に生体を変化させる。特に、有酸素運動中は、エネルギー供給とエネルギー消費のバランスが保たれることで、長時間の運動が可能となる。しかし、骨格筋自身のエネルギー代謝情報を他の臓器に伝達しているかは、不明である。申請者はこれまで、末梢情報の伝達には感覚神経が重要であることを明らかにしてきた。骨格筋の末梢情報は、後根神経節にある感覚神経を介して中枢に伝達される可能性が考えられる。本研究では、まず運動刺激の前に循環や全身性の代謝の影響を排除するため、骨格筋の脱負荷による萎縮情報が感覚神経を介して、中枢に伝達されているのか、また骨格筋からの求心性情報が、どの臓器を遠心性に支配するかについて検証する。

3. 研究の方法

神経求心性情報伝達機構解析手法の確立
実験動物

実験動物には、生後 6 週齢の C57BL6 雄性マウス(日本チャールズリバー、横浜、日本)を高脂肪食 (60%kcal 脂肪含有、D12492; リサーチダイエツ社、ニューブランズウィック、ニュージャージー州) で 1 日もしくは 12 週間飼育した。

迷走神経電気活動の測定

銀双極電上に、迷走神経胃枝遠位部を切除した迷走神経を接続し、安静 10 分を記録した後、生理食塩水もしくはグレリン (60 nmol) を皮下投与し、投与後 15 分間電気活動を記録した。電気信号の増幅は、ER-1 (シグナステクノロジー社、デラウェア、ペンシルバニア州) を用いた。その信号は、PowerLab/8SP (AD インストラメンツ、メルボルン、オーストラリア) でデジタル変換し、Labchart 7 Software (AD インストラメンツ) で経時的に記録し、解析した。

迷走神経節の遺伝子抽出技術の確立

RNA の抽出は、RNAeasy Mini Kit (Qiagen、デュッセルドルフ、ドイツ) を用いた。サンプルに、RNAeasy Mini Kit 付帯の溶解液を加え、ハンディホモジナイザー (フナコシ株式会社、東京、日本) で 30 秒間ホモジナイズした。ホモジナイズされたライセートと同量の 70%エタノールを添加し、ピペットにより混和した後、RNeasy カラムに添加した。8000 x g 15 秒間遠心 (Kubota 3500、Kubota、大阪、日本) した後、2 度 Buffer で洗浄し、RNase フリー水 30 µl を用いて 8000 x g 1 分間の遠心で抽出した。

遺伝子発現は、以下のプライマーセットを用いて定量 PCR を行った。mouse Ghnr, 5'-ATCACCTCTGGGTCTTGTGCTG-3' and 5'-GCTGAATGGCTCATTGTAGTCCTG-3'; ionized calcium binding adapter molecule (Iba1), 5'-AGCTGCCTGTCTTAACCTGCATC-3' and 5'-TTCTGGGACCGTTCTCACACTTC-3'; Egf-like module-containing, mucin-like, hormone receptor-like 1 (Emr1), 5'-GAGATTGTGGAAGCATCCGAGAC-3' and 5'-GACTGTACCCACATGGCTGATGA-3'; Il6, 5'-CCACTTCACAAGTCGGAGGCTTA-3' and 5'-CCAGTTTGGTAGCATCCATCATTTC-3'; Il1b, 5'-TCCAGGATGAGGACATGAGCAC-3' and 5'-GAACGTCACACACCAGCAGGTTA-3'; Tnf α, 5'-TATGGCCCAGACCCTCACA-3' and 5'-GGAGTAGACAAGGTACAACCCATC-3'; Toll-like receptor 4 (Tlr4),

5'-GGAAGTTCACATAGCTGAATGAC-3'
and
5'-CAAGGCATGTCCAGAAATGAGA-3';
Tlr2, 5'-TGTCTCCACAAGCGGGACTTC-3'
and 5'-TTGCACCACTCGCTCCGTA-3';
Tbp,
5'-CATTCTCAAACCTCTGACCACTGCAC-3'
' and
5'-CAGCCAAGATTCACGGTAGATACAA-3'
'; and Gapdh,
5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAG-3' and
5'-TGGGAGTTGCTGTTGAAGTC-3'.

筋萎縮に伴う求心情報伝達機構の解析 実験動物

実験動物には、生後 9 週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラット (日本 SLC、浜松、日本) を 8 頭 (体重 284.1g) 用い、4 頭をギプス固定群、4 頭を固定を行わない対照群とした。飲水および摂食 (餌、CE-2: 日本 SLC) は自由摂取とした。7 週齢時に麻酔下にて、右後肢を弛緩させた状態で、膝関節および足関節を包帯式ギプス (スコッチキャスト、住友スリーエム社、東京、日本) で、7 日間固定した。固定 6 日目 (サンプリング 24 時間前) から 24 時間の絶食を行った。本実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」および「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を遵守し、至学館大学動物実験委員会および宮崎大学の承認を得て行った。

サンプリング

ラット後根神経節の採取は、イソフルラン気化麻酔下 (1.5%) で、腹部下大静脈より採血を行い、脱血死させた後、ギプス固定を解除して行った。左右の L3、L4、L5、L6 椎体高位の後根神経節を採取し、採取後直ちに RNAlater (Ambion、オースチン、アメリカ合衆国) に浸潤し、RNA の抽出まで、-30 °C で保存した。

脳の採取は、頭蓋骨から脳を切除し、4 °C に冷却したホルマリンに浸潤し、3 日間 4 °C で保管した。3 日後に 20% スクロース / 0.1 M リン酸バッファー (PBS、pH 7.4) 溶液に移し替え、脳切片の作製まで 4 °C で保管した。

ラット肝臓の採取は、中葉下部 3 分の 1 を切除し、採取後直ちに RNAlater (Ambion) に浸潤し、RNA の抽出まで、-30 °C で保存した。

後根神経節の遺伝子発現

RNA の抽出は、RNAeasy Mini Kit (Qiagen、デュッセルドルフ、ドイツ) を用いた。サンプルに、RNAeasy Mini Kit 付帯の溶解液を加え、ハンディホモジナイザー (フナコシ株式会社、東京、日本) で 30 秒間ホモジナイズした。ホモジナイズされたライセートと同量の 70% エタノールを添加し、ピペットにより混和した後、RNeasy カラムに添加した。8000

x g 15 秒間遠心 (Kubota 3500、Kubota、大阪、日本) した後、2 度 Buffer で洗浄し、RNase フリー水 30 μ l を用いて 8000 x g 1 分間の遠心で抽出した。抽出した total RNA は、アジレント社製ラットマイクロアレイ解析によって網羅的に解析した。またその結果を踏まえて、以下の項目について定量 PCR を行なった。抽出した total RNA は One Step SYBR[®] PrimeScript[™] RT-PCR Kit (Perfect Real Time) (Takara Bio Inc.、草津、日本) を用いて、10 ng の total RNA を元に測定を行なった。Rattus norvegicus purinergic receptor P2Y12 (p2ry12、Gene Accession No. NM_0228001.1)、Rattus norvegicus purinergic receptor P2X2 (p2rx2、Gene Accession No. NM_053656.2)、Rattus norvegicus purinergic receptor P2Y13 (p2ry13、Gene Accession No. NM_001002853.1)、Rattus norvegicus purinergic receptor P2X4 (p2rx4、Gene Accession No. NM_031594.1)、Rattus norvegicus pyrimidinergic receptor P2Y6 (p2ry6、Gene Accession No. NM_057124.2)、Rattus norvegicus interleukin 6 signal transducer (il6st、Gene Accession No. NM_001008725.3)、Rattus norvegicus toll-like receptor 4 (tlr4、NM_019178.1)、Rattus norvegicus glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gapdh、Gene Accession No. NM_017008.4) の測定を行った。測定値は、内因性コントロールである Gapdh に対する発現比を用いて、左右差を比較した。

ラット脳の免疫組織科学的解析

ラットの脳は、-17 °C で氷結させた後、小型滑走式マイクロトーム ESM-350 (Sansyo、東京、日本) を用いて 40 μ m の厚さに切り。切片は、0.1 M PBS を入れた 6 穴培養プレートに入れて保管した。

ラットの免疫染色

脳切片を、0.3% 過酸化水素溶液に 3 分間浸潤させ、内因性のペルオキシダーゼを失活させた。その後、0.1M PBS で 10 分 x 3 回で洗浄し、過酸化水素を完全に除去した。ブロッキングは、非特異的なブロッキング剤 (Protein Block Serum-Free、Dako、サンタクララ、アメリカ合衆国) を用いた。その後、抗 Fos 抗体 (1:1500、SC-52、Santa Cruz Biotechnology、ダラス、アメリカ合衆国) を加えて、4 °C で 18 時間反応させた。0.1M PBS で抗体を除去した後、ヤギ抗ウサギ抗体を用いた Vectastain ABC Kit (Vector Laboratories Inc.、バーリングゲーム、アメリカ合衆国) で処理し、3, 3'-diaminobenzidine、DAB 基質との反応で、Fos タンパク質を染色した。Fos の観察は、顕微鏡 (BX63、オリンパス、東京、日本) で行った。

ラット肝臓の遺伝子発現

肝臓の total RNA の抽出は、後根神経節と同様の方法で行なった。Rattus norvegicus glucose-6-phosphatase, catalytic subunit (g6pc, NM_013098.2)、Rattus norvegicus phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble) (pck1, NM_198780.3)、Rattus norvegicus interleukin 6 signal transducer (Il6st, NM_001008725.3)、Rattus norvegicus glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gapdh, NM_017008.4) の測定を行った。測定値は、内因性コントロールである gapdh に対する発現比をコントロールと比較した。

4. 研究成果

求心神経情報伝達解析技術の確立

迷走神経求心路を介した技術の確率を旨し、マウスおよびラットの迷走神経電気活動測定技術および感覚神経が集積した神経節の遺伝子発現レベル解析技術の確立を旨した。マウスのような小動物でも電気活動が測定できる技術を確認した。また迷走神経節は数 10^3 個の神経細胞しかない組織であり、mRNA 発現が解析可能とする遺伝子抽出と定量 PCR 技術を確認した。この技術は、肥満に伴う迷走神経の情報伝達不全メカニズムの解析やオレキシンの迷走神経遠心路を介した胃酸分泌亢進作用や肝臓における糖新生制御についての研究成果に貢献した。

萎縮骨格筋からの感覚情報伝達の変化

後根神経は骨格筋の筋紡錘からの物理的、化学的情報の伝達を担い、収縮状況や代謝状況を脳に伝えている。しかし、その制御機構は不明な点が多い。本研究では、ギプス固定によって骨格筋からの情報が低下することによって生じる遺伝子の変化の中で ATP 受容体の変化を解析した。その結果、ギプス固定側において ATP 受容体の中でも GPCR 型 ATP 受容体遺伝子群の発現が、増加した。骨格筋からの情報低下が ATP からの情報低下に伴い、代償性に受容体遺伝子発現が増大したことが考えられる。

ATP 受容体には、イオン透過型の X タイプ受容体 7 種と GPCR 型の Y タイプ受容体 8 種が同定されている。ギプス固定側は、ATP 受容体の中でも P2Y 系の GPCR 型受容体の発現が増加した。一方で、ギプス固定のされていない後根神経節でいずれの遺伝子も検出できなかった。P2Y 系受容体は、GPCR 型の受容体で、特に神経細胞体の膜上に発現し、イオン交換型受容体は神経線維上に発現することが知られている。骨格筋からの情報を受け取る場合、神経末端に受容体を発現させる必要がある。これまでイオン交換型受容体が、神経線維膜上に発現し、神経の電気活動制御に関与していると思われるが、GPCR 型が末梢に輸送されているかは不明である。

筋萎縮モデルを用いた本研究の結果から、

骨格筋からの求心情報の低下は、骨格筋収縮時に生じる ATP 放出の低下に伴い、代償性に上昇したことが考えられる。一方で、いずれの後根神経節においても IL-6 受容体や TLR4 の発現に変化が認められなかった。このことは、後根神経節に過剰な炎症が起きているとは考えにくい。したがって、ATP 受容体の発現亢進は、炎症反応に依存したものではないと思われる。本研究では、サンプリングを明期の覚醒レベルが低い時に行った。そのため本来見られる差が低く見積もられた可能性も考えられる。今後、活動期にサンプリングすることで、骨格筋からの神経性の求心情報について解析したいと思われる。

筋萎縮情報が脳の活性に与える影響

骨格筋の活動が、生体のホメオスタシス維持にどのように関与しているかは、現在において不明な点が多い。また脳が骨格筋の活動変化をどのように認識し、末梢をどのように制御しているかもまた不明である。本研究は、神経活性化の指標である初期応答遺伝子関連蛋白質 Fos の免疫組織学的解析を行い、骨格筋-脳の情報伝達経路について解析を試みた。しかし運動は、複合刺激であることから、脳の変化と骨格筋の活動変化を単純に結びつけることができない。そこで、ギプス固定による骨格筋萎縮モデルを用いて、骨格筋からの情報を少なくすることで生じる脳の変化を解析した。その結果、骨格筋は、脳に情報を伝達し、その情報の一部は肝臓や内臓臓器に興奮性の刺激となって伝達していることが明らかになった。

下肢のギプス固定は、脳幹にある感覚神経入力部位である楔状束核の Fos 発現を変化させなかった。ギプス固定群では、片側からの入力は減るが、自由足側からの入力はより多くなることから、活動と不活動との入力の相違が明確になることを予想した。しかしながら、Fos 蛋白質の発現は対照群と同程度で、左右差も認められなかった。消化管からの求心情報を伝達する迷走神経において、神経の電気的な興奮が神経終末の延髄孤束核の神経活性化を起こさず、むしろ抑制に機能することが関与しているかもしれない。

本研究では、特に視床下部のエネルギー代謝調節に関与する神経核において Fos の発現が認められた。興味深いことに、視床下部弓状核において外側と内側では、異なっていた。対照群では、内側は摂食亢進を担う内側部と摂食抑制に機能する視床下部外側部の両方に Fos の発現が認められたものの、ギプス固定群では、視床下部弓状核外側部にはほとんど Fos の発現は認められなかった。本来、外側と内側は相反性の支配を受けるはずであるが、両群共に 24 時間絶食をおこなったため、明期のリズムによるエネルギー消費抑制と空腹によるエネルギー需要の亢進が生じたものと思われる。一方、ギプス固定ラットでは、体重が対照群に比して少ないため、正

常な成長曲線に対して慢性的なエネルギー不足の状態あることが考えられる。

また視床下部室傍核小細胞領域の Fos が増加していることから、ギプス固定ラットは慢性的なストレス状態であることがうかがえる。この領域では、ストレス時に下垂体から放出される副腎皮質刺激ホルモン分泌を促すコルチコトロピン放出刺激ホルモン (CRF) 産生細胞が集積しており、交感神経系が有意な状態が続いていると考えられる。さらに視床下部外側野は、古典的に摂食中枢と呼ばれ、覚醒と摂食に機能するオレキシン産生神経が集積する部位である。オレキシン神経の活性化は、ストレスに伴い覚醒レベルが高い状態が慢性化し、明期で生じるエネルギー消費低下を妨げる可能性を示唆するものである。またオレキシンは、迷走神経遠心路の中核である迷走神経背側運動核の活性化を通じ、消化管運動の亢進に機能する。迷走神経遠心活性の亢進は、肝臓の糖代謝を調節することから、骨格筋からの求心情報の一部は、肝臓に伝達されグルコース代謝に寄与するものと思われる。

骨格筋の情報が、エネルギーホメオスタシスに深く関与することを見出した。特に、視床下部の Fos 発現の結果から、生体全体のホメオスタシスと末梢局所のホメオスタシスの二層性制御が観察される。ギプス固定は、ラットにとって強いストレスであることが明らかになり、副腎皮質刺激ホルモンの分泌亢進は、ラットで高コルチコステロン血症に陥る可能性があり、コルチコステロンの異化作用により、骨格筋の蛋白質分解が加速する可能性がある。

筋萎縮に伴う肝臓の遺伝子発現の変化

肝臓の糖新生は、運動中の骨格筋へのグルコース供給において、重要な機構である。運動中も糖新生機構は活性化することが知られており、持久性トレーニングは糖新生機構を高める。マイクロアレイの結果糖新生に関連した遺伝子の変化する可能性が提示された。そこで糖新生を担う 2 つの酵素、PCK と G6PC の遺伝子発現、およびこれら遺伝子発現の上流シグナルである IL-6 の受容体発現を解析した。下肢骨格筋のギプス固定による筋萎縮モデルラットにおいて、PCK の有意な増大と G6PC の有意な減少が認められた。この変化は、中枢のエネルギー代謝情報とストレスによる液性因子による複合的な反応の結果であることが予想された。

糖新生機構の調節は、複雑であり、複数の入力制御していると考えられる。特に本研究で解析した 2 つの酵素の発現は一致しなかった。この現象は、ラットにおいてアミノ酸が大量に肝臓に流入することで生じることが知られている。PCK と G6PC の遺伝子発現は異なる機構で制御されており、G6PC はインスリンシグナルを介して発現が調節され、PCK はインスリン非依存的である。豊富なアミノ

酸存在下で PCK 特異的に発現亢進が生じる。本研究の結果は、アミノ酸の大量流入をうかがわせる。本研究で用いたギプス固定ラットの視床下部では、ストレス状態を示す視床下部室傍核のコルチコトロピン放出刺激ホルモン集積部位の活性化を示した。このことは、二次的に副腎皮質刺激ホルモンの分泌亢進を予測させる。副腎皮質刺激ホルモンは、副腎皮質からコルチコステロンの分泌亢進を促す。このコルチコステロンは、骨格筋の蛋白分解を促進させることから、萎縮骨格筋の蛋白分解を促進することで、循環するアミノ酸を増加させ、その結果 PCK の増加のみを引き起こしたかもしれない。

まとめ

骨格筋の萎縮は、後根神経を介して求心性に情報が中枢に伝達される。またこの時の中枢では、エネルギーが負の状態であると認識していると考えられ、迷走神経遠心路の活性化を通じて糖新生が亢進するものと思われる。しかし一方で中枢のストレス反応は、コルチコステロンを介した蛋白異化作用が更新することで、必要以上の糖の放出を抑制することでホメオスタシスを保っているかもしれない。肝臓の糖代謝は、神経性および血行性因子の両方で調節されると考えられる。

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 6 件)

Namkoong C, Toshinai K, Waise TM, Sakoda H, Sasaki K, Ueta Y, Kim MS, Minamino N, Nakazato M. NERP-2 regulates gastric acid secretion and gastric emptying via the orexin pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 485 巻, 2017 (in press)

Kimura K, Tanida M, Nagata N, Inaba Y, Watanabe H, Nagashimada M, Ota T, Asahara S, Kido Y, Matsumoto M, Toshinai K, Nakazato M, Shibamoto T, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H. Central Insulin Action Activates Kupffer Cells by Suppressing Hepatic Vagal Activation via the Nicotinic Alpha 7 Acetylcholine Receptor. *Cell Rep*, 査読有, 14 巻, 2016, 2362-2374

Waise TM, Toshinai K, Naznin F, Namkoong C, Md Moin AS, Sakoda H, Nakazato M. One-day high-fat diet induces inflammation in the nodose ganglion and hypothalamus of mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 464 巻, 2015, 1157-1162

Naznin F, Toshinai K, Waise TM, Namkoong C, Md Moin AS, Sakoda H,

Nakazato M. Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation. J Endocrinol, 査読有, 226 巻, 2015, 81-92

Toshinai K, Saito T, Yamaguchi H, Sasaki K, Tsuchimochi W, Minamino N, Ueta Y, Nakazato M. Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 (NERPs) inhibit the excitability of magnocellular neurosecretory cells in the hypothalamus. Brain Res, 査読有, 1563 巻, 2014, 52-60

Yano Y, Nakazato M, Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, Kangawa K, Shimada K, Kario K. Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients. Am J Hypertens, 査読有, 27 巻, 2014, 727-733

〔学会発表〕(計 5 件)

Toshinai K, Waise TMZ, Naznin F, Nakazato M. Ghrelin improves age-related and lifestyle diseases. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Epigenetic and Metabolic Regulation of Aging and Aging-Related Diseases. 2016 年 5 月 4 日、サンタフェ(アメリカ)

十枝内厚次、エネルギー代謝における迷走神経の役割、第 93 回日本生理学会(招待講演)、2016 年 3 月 22 日、札幌コンベンションセンター(札幌)

Toshinai K. The role of the vagal afferent nerve in ghrelin-induced feeding. The Conference on Bioactive Peptides for Cell-Cell Communication 2014、2014 年 9 月 11 日(招待講演)、京都

十枝内厚次、中里雅光。グレリン/成長ホルモンによる治療の可能性。第 56 回日本老年医学会学術集会(招待講演)、2014 年 6 月 13 日、福岡国際会議場(福岡)

十枝内厚次、中里雅光。エネルギー代謝とサルコペニア。第 55 回日本神経学会学術大会(招待講演)、2014 年 5 月 24 日、福岡国際会議場(福岡)

〔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
研究成果を雑誌掲載後、公表を予定している。

6. 研究組織

(1) 研究代表者
十枝内 厚次 (TOSHINAI, Koji)
至学館大学・健康科学部・教授
研究者番号：80381101

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：

(4) 研究協力者
()