

令和 4 年 12 月 6 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04364

研究課題名(和文)敗血症性脳症の非侵襲計測と分子病態の統合解析による積極的治療介入の再考察

研究課題名(英文)Reconsideration of active therapeutics of septic encephalopathy by non-invasive methods focusing on molecular mechanism

研究代表者

今村 行雄 (Imamura, Yukio)

同志社大学・研究開発推進機構・学術研究員

研究者番号：90447954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症性脳症は重症敗血症の生存者に見られる症候で昏睡・せん妄・高次脳機能障害を呈し、極めて予後が悪い。本研究では敗血症性脳症の積極的治療介入方法について洞察を深めるため、脳神経細胞をターゲットに非侵襲・統合的な分子メカニズムをキーワードに研究を推進した。その結果、敗血症性脳症を誘導したモデルマウスにおいて迷走神経を超音波を用いた非侵襲的な方法で刺激を加えた結果、サイトカイン量、リンパ球の制御因子、生存率、体温・行動量、海馬の神経活動パターンが正常化することが見出された。さらにAcad9, TFという2つの因子が極めて重要であることがわかった。これらの結果は臨床に応用可能であることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症性脳症は、現時点では有用な積極的治療介入方法は確立していない。研究代表者らはこの点について、5年に及ぶ研究を遂行した。すなわち、敗血症性脳症ではその発症に関わる因子(DAMPs, PAMPsなど)が極めて多く、多因子疾患である。脳における症候もびまん性であり、部位特異的な治療介入から効果を得るのは難しい。神経可塑性の異常が起こることから自然治癒的な変化を期待することも難しい。本研究で用いた非侵襲的迷走神経刺激療法はまさにこれらの弱点をうまく克服した上で挑戦を試みた治療法であり、人への臨床応用は十分可能であると考えられるが、部検脳など患者さんやご家族の協力が今後の研究発展に必要である。

研究成果の概要(英文)：Septic encephalopathy is a brain symptom which is caused in severe sepsis survivors. The symptoms contain coma, delirium and cognitive dysfunctions. In this study, we explore the potential active therapeutic intervention. Using a mouse model of septic encephalopathy, we developed the novel method for non-invasive stimulation of vagus nerve and test the validity for the therapeutics. We found that our method was useful to recover the following results: cytokine level, regulatory factor of lymphocyte, survival rates, body temperature, locomotor activity, hippocampal brain activity patterns. Our novel findings suggest the novel therapeutic potential for the medical treatment of the septic encephalopathy patients.

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症性脳症

## 1. 研究開始当初の背景

敗血症は肺炎、腎盂腎炎など感染症の部位や血管内カテーテル留置部位などから血液中に病原体が侵入することによって引き起こされる全身性反応症候群である。敗血症は悪性腫瘍や血液疾患など基礎疾患や高齢者もしくは手術後などに起こりやすく、近年の医療技術の向上によりその生存率は高くなりつつあるが、依然、予後は悪い。特に、播種性血管内凝固症候群 (**Disseminated Intravascular Coagulation: DIC**) を伴う多臓器不全もしくは敗血症性ショックを引き起こした重傷敗血症の生存者はその **50-70%** 以上が敗血症性脳症を引き起こし、せん妄・意識障害などが持続するため、医療従事者のみならず、患者、およびその家族の身体的・心理的負担が極めて大きく、**日本を含めた世界的な社会問題** となっている。ところが、**敗血症性脳症の病態は依然不明な部分が多く**、特にせん妄や意識障害の治療介入に向けた完全解明にはいまだ様々な検討が必要である。近年、敗血症性脳症の病態解明のため世界の様々な研究機関で挑戦しているが、**有効な報告は非常に少ない**。

研究代表者が率いる共同研究グループ(京都大学・大阪大学・理研)は、2012年から5年以上にわたり本病態解明に挑戦し、積極的治療介入方法を見出すため、敗血症性脳症マウスモデルを用いて分子生物学的手法および電気生理学的手法を駆使して敗血症性脳症の病態生理・分子メカニズム、有効な治療介入の可能性を多数研究報告した(基盤研究C: FY2012-2016, 課題: 24592734)。その結果、神経障害性因子として働く生理活性物質インターロイキン $1\beta$ のアンタゴニストにより脳の神経可塑性の機能回復が認められること<sup>1</sup>、敗血症性脳症の前段階で全身性炎症により惹起されるマトリクスメタロプロテアーゼの抑制により神経細胞周辺の細胞環境が保護され脳機能回復が促進されること<sup>2</sup>、遺伝子発現の制御にかかわるヒストンアセチル化の制御により敗血症性脳症により起こるグルタミン酸作動性神経伝達の正常化による新しい治療介入の可能性を世界に先駆けて報告した<sup>3</sup>。これらの研究報告は高いサイテーションインデックスを示し、集中治療学会、救急医学会領域において高く注目されつつあった。

## 2. 研究の目的

以上の研究背景に基づき、本研究では、敗血症性脳症の新しい非侵襲的治療介入方法をコリン作動性抗炎症性経路に着目し、それに関連する炎症性分子群および脳機能分子群の時空間的变化から検討する。さらにそれらの分子群を制御する因子の統合的機能解析を行う。また、脳神経細胞に特に着目し、生理的機能から、敗血症に伴う全身性反応症候群の結果、多臓器不全による生存率に大きく関係する細胞・臓器に着目し、メッセンジャーの変化を総合的に検討する。これによりマウスからヒトへの臨床応用可能なバイオマーカーの探索を行う。以上をまとめると、本研究では、**マウス個体を用い、脳指向性の全身性炎症制御方法を非侵襲的研究手法で見出し、敗血症性脳症の新たなバイオマーカーおよび積極的治療介入を再考察し、臨床応用可能な新しい治療及び診断方法の創出を目的とする**。

## 3. 研究の方法

本研究は H29-R3 の 5 事業年度にわたり行われた。まず、研究方法の概要を述べる。所属研究機関の変更及び研究分担者の変更などが何度かあったため、当初の研究計画から順番などの変更を行ったが、主たる計画はほぼ完遂した。最終的には大きく分けて下記の 4 項目を主軸に研究計画を行った。

- ① 敗血症性脳症マウスを作製し、脳組織から発症および治療介入に資する新しいバイオマーカーの探索を行った。
- ② ①のバイオマーカーなどをターゲットとした近赤外ナノ量子ドットラベルによる非侵襲イメージング法の時系列解析を行い、新たな病態変化を探索した。
- ③ コリン作動性抗炎症性経路に関連する分子群をターゲットとした治療介入実験を行った
- ④ 実験結果から総括的に検討し、臨床的な有効な積極的治療介入方法を再考察した。

以下に具体的な実験方法を詳述する。

### 敗血症性脳症マウスの作成とプロテオミクス解析

敗血症性脳症を比較するにあたり、正常群、病態群、治療介入マウス群をそれぞれ作成した。病態群についてはこれまでの研究計画で確立した手法や結果報告<sup>1,2</sup>に基づき、敗血症性マウスモデルを作成した。さらに積極的治療介入群では病態刺激誘導後にコリン作動性抗炎症性経路を活性化したマウス群を治療介入群とした。敗血症性脳症ではせん妄や高次脳機能障害を呈するが、先行研究から脳の海馬領域が特に重要であるという報告が近年増してきている<sup>4</sup>。本研究では各マウス群から海馬を抽出し、SDT バッファー(4%SDS, 100mM Tris, 0.1M DTT, pH=7.6)にてホモジェナイズ後、BCA 法によりタンパク質濃度を決定した。それぞれのタンパク質は 2%アセトニトリル/0.1%トリシアセチル酸中で HPLC により分離後、プロテオミクス用質量分析計(Q Exactive Mass Spectrometer, サーマサイエンティフィック社)にて測定を行った。プロテオミクス測定及び解析は理化学研究所脳神経科学研究センター(埼玉県和光市)基盤研究開発部門(RRD)生体物質分析支援ユニット及び大阪大学医学系研究科救急医学講座松本寿健博士の協力を得ておこなった。

### 近赤外ナノ量子ドットラベルによる病態脳における非侵襲イメージング法の時系列解析

敗血症性脳症マウスのプロテオミクス解析では、複数の病態分子が明らかになった。これらの病態分子のうち神経難病である認知症・パーキンソン病の原因タンパク質とも知られるシヌクレインタンパク質は、シート構造をとり凝集体を形成すると脳内を移動し、脳の炎症症状を伴う様々な脳炎・脳症の症候を引き起こす。本研究ではこのタンパク質凝集体に着目し、近赤外ナノ量子ドットでラベルし、脳内における動態変化を計測した。実験方法は現在、国際誌の学術論文に投稿し、査読中である。本実験は同志社大学脳科学研究科認知記憶加齢部門の協力を得てお

こなった。

### コリン作動性抗炎症性経路の賦活化による治療介入実験

先行研究により、コリン作動性抗炎症性経路には脳神経のうち、迷走神経が大きく関わっており<sup>5</sup>、敗血症においては迷走神経の電気活動が减弱していることが報告されている。本研究では、迷走神経を非侵襲的に刺激し、電気活動を人工的に誘発することにより敗血症性脳症に対する積極的治療介入効果を検証した。まず、頸部迷走神経にタングステン電極を巻きつけ、その後、皮膚を縫合し、超音波用ゲルを塗布したのち超音波刺激を加え、誘発電位が起こるかどうかを確認した、さらに、海馬組織を lysis buffer でホモジェナイズし、神経細胞マーカー c-fos でその発現変動を検出し、迷走神経刺激が海馬神経活動を活性化しているかどうかを確認した。次に正常群、病態群、治療介入群をそれぞれ比較し、検証に用いた実験方法を以下に示す。(1)超音波刺激による迷走神経電気活動賦活化、(2)生存率及び迷走神経離断後の変化、(3)腹腔内マクロファージにおける 7 ニコチン性アセチルコリン受容体の発現量の変化、(4)血中の炎症性サイトカイン IL-1beta の変化、(5)体温・行動量の変化、(6)海馬神経活動の発火パターン変化、(7)心電図の変化、について検討した。以上の実験結果を総合的に検討し、敗血症性脳症の積極的治療介入やその効果の診断に役立つバイオマーカーの有用性について洞察を加えた。

## 4. 研究成果

実験方法に記載した各実験による研究成果を以下に項目ごとに示す。

### (1) 敗血症性脳症マウスの作成とプロテオミクス解析

#### 敗血症性脳症モデルマウス作成

敗血症性脳症モデルマウスの作成は大きく分けて 2 つの方法がある：リポポリサッカライド (LPS) 腹腔投与、盲腸穿孔穿刺 (CLP)。我々は敗血症性脳症モデルマウスを用いたこれまでの研究結果から、LPS もしくは CLP 処置 18 時間後には血中のサイトカインの一過性の上昇<sup>3</sup>、脳機能の異常 (神経可塑性<sup>1</sup>、体性感覚機能<sup>2,3</sup> など) を報告している。本研究では体温・行動測定用のチップや脳活動計測装置のチップなど埋め込み手術などの複数の外科的手術を行う可能性があるため、LPS 投与 18 時間後を病態群とした。

#### プロテオミクス解析

敗血症性脳症の病態発現及び治療介入後の回復に関する 4438 の候補タンパク質をまず GADPH の発現量との比率で並べ替えたのち、Proteome discoverer 及び MASCOT search エンジンにて解析を行なった。その結果、正常群と比べて病態群において 20%以上に有意に ( $p < 0.05$ ) 発現量変化を示した 12 のタンパク質群が見出された。さらにこれらのタンパク質群のうち、治療介入により発現量が正常群に回復したタンパク質を検索したところ、TF と Acad9 の 2 つのタンパク質が見出された。再現性を確認するため、海馬を再び抽出し、特異的抗体を用いて Western blotting を行なった。プロテオミクスの結果と同様の変化が見られたことから、これらの 2 つのタンパク質は敗血症性脳症の病態変化及び積極的治療介入効果を見る上で有効な新しいバイオマーカーであることがわかった。

### (2) 近赤外ナノ量子ドットラベルによる病態脳における非侵襲イメージング法の時系列解析

研究代表者らは近赤外量子ドットを用いてマウス脳における DIC 様血栓構造を可視化に成功している<sup>6</sup>。脳の実質に存在する細胞構造を可視化するのが非常に困難を伴うことがわかったため、急性スライス培養を用いた方法に変更した。病態タンパク質 (アミロイド凝集体) は敗血症性脳症の病態刺激ののちに発現量が増加していることがプロテオミクス解析 (前述) から見出されている。この病態タンパク質のアミノ基を EDC カップリング法にて量子ドットカルボキシル基末端 (CdSeTe-COOH) と共有結合したのち、未反応分を除去したのち、脳に直接打ち込んだ。1 時間後、急性スライスを作成し、タイムラプス顕微鏡にて病態タンパク質の動態を解析した。その結果、病態タンパク質は 0.2-0.3um/sec の速さで移動していることがわかった。さらに、神経細胞の軸索輸送に関するプロッターを用いて検討したところ、逆行性輸送のプロッターでは有意に抑えられることがわかった。以上の結果から病態タンパク質は量子ドットラベルして組織内の動態をリアルタイムに解析する可能性が示された。

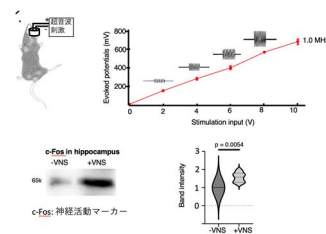


図 1

### (3) コリン作動性抗炎症性経路の賦活化による治療介入実験

#### 超音波刺激による迷走神経電気活動賦活化

マウス頸部の迷走神経を露出させ、タングステン金属電極により超音波刺激時の迷走神経活動を記録した。1MHz の超音波刺激を加えたところ刺激強度に比例して迷走神経活動の増強が起こった。また、海馬神経活動のマーカーである cFos の特異的抗体を用いて解析したところ cFos 発現量は迷走神経の超音波刺激後に有意に発現量が増加していることがわかった。以上の結果から超音波による非侵襲迷走神経刺激は迷走神経及び海馬神経活動を増加させることがわかった (図 1)。

#### 生存率及び迷走神経離断後の変化

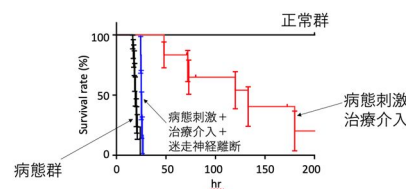


図 2

敗血症モデルマウスでは通常、実験的に病態刺激を誘導すると 18-20hr ほどでその多くが致死に至る<sup>2,3</sup>。積極的治療介入による生存率変化を調べた。病態群では全てのマウスが致死したが、治療介入群では過半数が 4 日以上、25%以上のマウスは 8 日以上生存し続けた。しかし、迷走神経を外科的に離断し、病態刺激及び治療加入を加えたマウス群では病態群と同様に全て 20hr 以内に致死した(図 2)。以上の結果から迷走神経をターゲットとした治療介入は生存率向上に効果があることがわかった。

### 腹腔内マクロファージにおける $\gamma$ ニコチン性アセチルコリン受容体の発現量の変化

免疫細胞における  $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体の発現量は敗血症などの病態における過剰な免疫応答の制御因子と考えられている<sup>7</sup>。腹腔内のマクロファージをそれぞれのマウス群から抽出後、 $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体の発現量変化を調べた。マクロファージは F4/80 特異的抗体で検出し、 $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体はその特異的抗体で検出した。二次抗体はそれぞれ、F4/80 では Alexa488、 $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体は Alexa555 を用いた。その結果、正常群と比べ、病態群では正常群と同様の蛍光励起強度で刺激したところ、F4/80 は変化しなかったが、 $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体の発光強度は顕著に減少した。一方、治療加入群では  $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体の発光強度は正常群と同程度まで回復した(図 3)。さらに western blotting による解析結果からも同様に  $\gamma$  ニコチン性アセチルコリン受容体の発現量は正常群と比べ、病態群で減少し、治療介入群で回復していることがわかった。

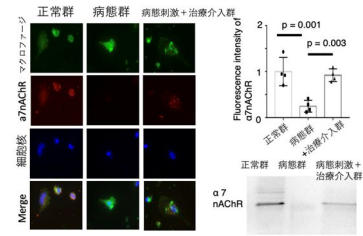


図 3

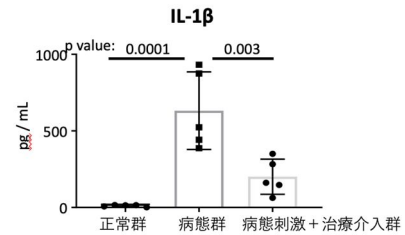


図 4

以上の結果から迷走神経刺激による敗血症性脳症における治療介入では免疫細胞の過剰な免疫応答を正常化することが示唆された。

### 血中の炎症性サイトカイン IL-1beta の変化

先行研究から敗血症性脳症の病態変化には IL-1beta の発現量が重要な生体指標であると報告されている<sup>1,3,8,9</sup>。それぞれのマウス群から血漿を抽出し、IL-1beta 値の変化を調べた。正常群と比べ、病態群では著しく IL-1beta 値は増加し、治療加入群では有意に減少した(図 4)。以上の結果から治療加入により敗血症性脳症の病態に伴う血中サイトカインは正常化に向かっていることが示唆される。

### 体温・行動量の変化

敗血症患者では体温の異常、または敗血症性脳症マウスでは行動の変化が起こることが報告されている<sup>3</sup>。マウス皮下に体温及び行動量をリアルタイムで計測できるチップを埋め込み、病態群、治療介入群における変化を調べた。その結果、正常群と比較して病態群では体温が著しく低下し、戻ることはなかった。しかし、治療介入群では一過性に低下したものの正常レベルまで回復した。一方、行動量についても同様に病態群で著しく低下し、治療介入群では回復した(図 5)。このように体温・行動量変化において治療介入効果が認められた。

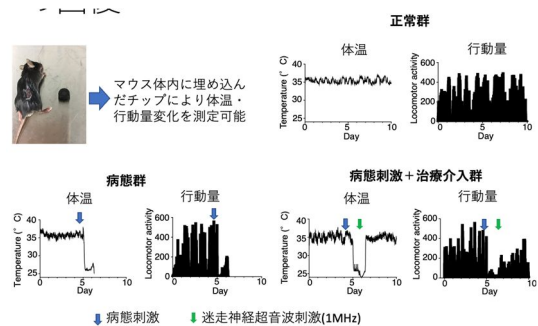


図 5

### 海馬神経活動の発火パターン変化

敗血症性脳症では海馬における神経可塑性の異常<sup>1,3,8,9</sup>、脳神経細胞のイオンチャネル発現変化や発火パターンの異常<sup>2,3</sup>などが報告されており、これらがせん妄や脳機能障害の病態解明につながる可能性が期待されている。海馬に in vivo で記録できる電極を装着し、局所誘発電位(LFP)を記録した。その結果、各マウス群において神経活動の発火について振幅の著しい変化は見られなかった。しかし、発火のタイミングが変化し、病態群では遅い成分が顕著に減少したが、治療介入群では正常群と同様のレベルまで回復した(図 6)。以上の結果から本治療介入は脳機能の回復に有用であると示唆される。

### 心電図の変化

迷走神経は副交感神経支配であり、過剰な興奮は迷走神経反射による不整脈などを起こす危険性がある。迷走神経超音波刺激の前後における心電図変化から迷走神経反射の可能性を調べた。その結果、心電図波形のパターンにおける変化は認められなかったが、心拍数のわずかな低下は認められた(図 7)。これらの結果から迷走神経刺激により副交感神経が活性化され、心拍の減少は起こるものの不整脈などの危険が起こる可能性は極めて

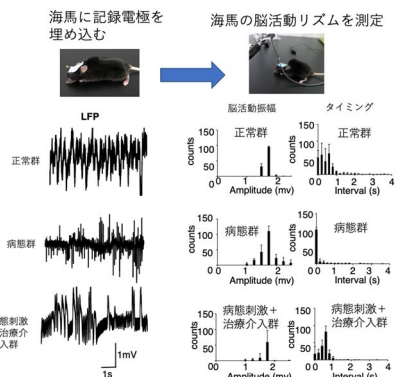


図 6

低いことが示唆される。

#### (4)臨床応用的に有用な積極的治療介入方法の再考察

敗血症性脳症は、この研究の開始時点と変わらず現時点では有用な積極的治療介入方法は確立していない。研究代表者らはこの点について、共同研究先である大阪大学、集中治療学会等で議論を重ねてきた。その結果、以下の考えにまとまりつつある。すなわち、敗血症性脳症ではその発症に関わる因子（DAMPs, PAMPs など）が極めて多く、その後の病態発生においてサイトカインストーム、ケモカイン、補体、神経細胞死、血液脳関門の崩壊など多因子疾患である。また、脳における症候もびまん性であり、部位特異的な治療介入から効果を得るのは難しい。さらに神経可塑性の異常が起こることから自然治癒的な変化を期待することも難しい。このため、他の疾患（例えばがんや神経変性疾患など）のように分子標的治療によって元の状態に戻すことは困難であると考えられる。本研究で用いた非侵襲的迷走神経刺激療法はまさにこれらの弱点をうまく克服した上で挑戦を試みた治療法であり、人への治験は十分可能であると考えられる。その際には以下の項目について検討を加える必要がある：安全性を担保しながらどれくらいの刺激強度を与えたいのか、人の非侵襲的脳機能測定（脳波・NIRS など）で同様の回復効果が見込まれるか、人の敗血症性脳症患者において同様のバイオマーカーの変化が見込まれるか。これらの点を検証するためには部検脳などを検証する必要があり、患者を対象としたさらなる研究が必要であると考えられる。それらのデータが全て有効であるとわかった時、本研究が実を結び、これまでに対処療法しかなかった敗血症性脳症に日本発の積極的治療介入方法が創出されることを真に期待して本研究の結語としたい。

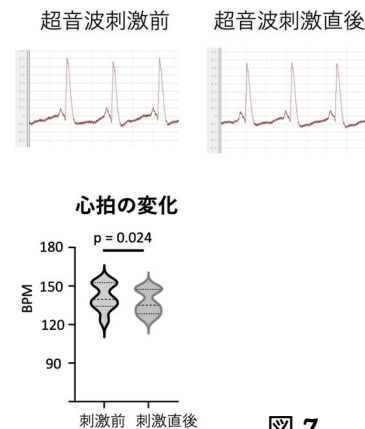


図 7

#### <参考文献>

- 1 Imamura, Y. *et al.* Interleukin-1 beta causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. *Neuroscience*. **187**, 63-69 (2011).
- 2 Wang, H. *et al.* Matrix Metalloproteinase-9 Triggers the Gap Junction Impairment and Somatosensory Neuronal Dysfunction in Septic Encephalopathy. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access* **02**, 7 (2013). <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000108>
- 3 Imamura, Y. *et al.* Effect of Histone Acetylation on N-Methyl-D-Aspartate 2B Receptor Subunits and Interleukin-1 Receptors in Association with Nociception-Related Somatosensory Cortex Dysfunction in a Mouse Model of Sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)* **45**, 660-667 (2016). <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000547>
- 4 Field, R. H., Gossen, A. & Cunningham, C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **32**, 6288-6294 (2012). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4673-11.2012>
- 5 Ulloa, L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 673-684 (2005). <https://doi.org/10.1038/nrd1797>
- 6 Imamura, Y. *et al.* Near-Infrared Emitting PbS Quantum Dots for in Vivo Fluorescence Imaging of the Thrombotic State in Septic Mouse Brain. *Molecules* **21**, 1080 (2016).
- 7 Lykhmus, O. *et al.* Molecular Mechanisms Regulating LPS-Induced Inflammation in the Brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience* **9** (2016). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00019>
- 8 Hoshino, K., Hayakawa, M. & Morimoto, Y. Minocycline Prevents the Impairment of Hippocampal Long-Term Potentiation in the Septic Mouse. *Shock (Augusta, Ga.)* **48**, 209-214 (2017). <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000847>
- 9 Hoshino, K., Uchinami, Y., Uchida, Y., Saito, H. & Morimoto, Y. Interleukin-1 $\beta$  Modulates Synaptic Transmission and Synaptic Plasticity During the Acute Phase of Sepsis in the Senescence-Accelerated Mouse Hippocampus. *Front Aging Neurosci* **13**, 637703 (2021). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.637703>

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ito Hiroshi, Hosomi Sanae, Koyama Yoshihisa, Matsumoto Hisatake, Imamura Yukio, Ogura Hiroshi, Oda Jun	4. 巻 14
2. 論文標題 Sepsis-Associated Encephalopathy: A Mini-Review of Inflammation in the Brain and Body	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2022.912866	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 Kasahara Junya, Imamura Yukio, Hiyama Akiko, Yamanaka Tomoyuki, Miyazaki Haruko, Nukina Nobuyuki	4. 巻 170
2. 論文標題 Proteomic analysis of subcellular compartments containing disseminated alpha-synuclein seeds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 341 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.11.009	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 村上 由希、今村 行雄、酒井 大輔、小西 行郎	4. 巻 32
2. 論文標題 妊娠期の母胎炎症によって引き起こされる神経発達障害様モデル	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 120 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.32.3_120	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 Murakami Yuki, Imamura Yukio, Kasahara Yoshiyuki, Yoshida Chihiro, Momono Yuta, Fang Ke, Nishiyama Toshimasa, Sakai Daisuke, Konishi Yukuo	4. 巻 14
2. 論文標題 The Effects of Maternal Interleukin-17A on Social Behavior, Cognitive Function, and Depression-Like Behavior in Mice with Altered Kynurenine Metabolites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Tryptophan Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/11786469211026639	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 Imamura Yukio, Hiyama Akiko, Miyazaki Haruko, Yamanaka Tomoyuki, Nukina Nobuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Amyloids facilitate DNA transfection in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	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.neures.2022.03.003	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 村上 由希、今村 行雄、斎藤 邦明、酒井 大輔、元山 順	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Altered kynurenine pathway metabolites in a mouse model of human attention-deficit hyperactivity/autism spectrum disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 scientific reports	6. 最初と最後の頁 4034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60585-3	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 馬淵, 竜樹, 宮崎, 崇文, 三浦, 研, 三谷, 智子, 村上, 由希, 今村, 行雄, 孔, 相権	4. 巻 43
2. 論文標題 生理指標を用いた空間評価手法に関する基礎的研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本建築学会中国支部研究報告	6. 最初と最後の頁 553-556
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 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 該当する

1. 著者名 Imamura Yukio, Murakami Yuki, Kimura Yoshihide, Maeda Osamu, Tsujii Masanori, Konishi Kei, Nakano Tomoko, Nagai Yoriko, Mitani Satoko	4. 巻 7
2. 論文標題 Information Delivery Methods and their Association with Older Adults Memory and Comprehension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Aging Science	6. 最初と最後の頁 1000207-1000214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2329-8847.19.07.207	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 F. Zamberlan, L. Turyanska, A. Patane Z. Liu, H. E. L. Williams, M. W. Fay, P. A. Clarke, Yukio Imamura, T. Jin, T. D. Bradshaw, N. R. Thomas and A. M. Grabowska.	4. 巻 6
2. 論文標題 Stable DHLA-PEG capped PbS quantum dots: from synthesis to near-infrared biomedical imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Material Chemistry B	6. 最初と最後の頁 550-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7TB02912H	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 該当する

1. 著者名 Tomoko Matsuzaki, Huan Wang, Yukio Imamura, Shunya Kondo, Shuichiro Ogawa, Makoto Noda	4. 巻 56(4)
2. 論文標題 Generation and Characterization of a Mouse Line Carrying Reck-CreERT2 Knock-In Allele.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genesis	6. 最初と最後の頁 e23099-23106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvg.23099	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 Yukio Imamura, Yuki Murakami, Ken Miura, Koji Miura, Takafumi Miyazaki, Keijiro Yamada, Satoko Mitani, Syohken Koh	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Profound haemodynamic response in the prefrontal cortex induced by musical stimuli.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience and brain imaging	6. 最初と最後の頁 1-13
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 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 Tomoyuki Tashiro, Yuki Murakami, Akihiro Mouri, Yukio Imamura, Toshitaka Nabeshima, Yasuko Yamamoto, Kuniaki Saito.	4. 巻 317
2. 論文標題 Kynurenine 3-monooxygenase is implicated in antidepressants-responsive depressive-like behaviors and monoaminergic dysfunctions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Behavioral Brain Research	6. 最初と最後の頁 279-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2016.09.050	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 今村行雄、神隆	4. 巻 1
2. 論文標題 第二光学窓近赤外蛍光プローブによるマウス脳の非侵襲イメージング	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 7-18
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 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 Hisatake Matsumoto, Naoya Matsumoto, Junya Shimazaki, Junichiro Nakagawa, Yukio Imamura, Kazuma Yamakawa, Tomoki Yamada, Hiroshi Ogura, Takeshi Shimazu	4. 巻 7
2. 論文標題 Therapeutic Effectiveness of Anti-RAGE Antibody Administration in a Rat Model of Crush Injury.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12065-4	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5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 今村 行雄, 松本 寿健, 松本 直也, 今村 純, 山川 一馬, 吉川 直, 精山 明敏, 村上 由希, 三谷 智子, 中川 淳一郎, 山田 智輝, 室谷 卓, 島崎 淳也, 小倉 裕司, 織田 順, 嶋津 岳士
2. 発表標題 敗血症性脳症の積極的治療介入方法の探索
3. 学会等名 第49回 日本集中治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 松本寿健、小倉裕司、清水健太郎、今村行雄、嶋津岳士
2. 発表標題 クラッシュ症候群におけるサイトカインネットワークと臓器障害の関連
3. 学会等名 外傷学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Murakami Y, Imamura Y, Kim HC, Nabeshima T, Saito K
2. 発表標題 A Critical Risk Factor for a Major Side Effect of Interferon-therapy: Stimulated Indoleamine 2,3-dioxygenase1 is Associated to Depressive States
3. 学会等名 ISTRY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木光秀、鈴木大士、宮崎崇文、三浦研、三谷智子、村上由希、今村行雄、孔相権.
2. 発表標題 要介護高齢者を対象とした異なる食事提供プロセスと脳血流変化の関係
3. 学会等名 日本建築学会中国支部研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木光秀、鈴木大士、宮崎崇文、三浦研、三谷智子、村上由希、今村行雄、孔相権.
2. 発表標題 要介護高齢者を対象とした異なる食事提供プロセスと表情変化の関係
3. 学会等名 日本建築学会中国支部研究発表会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Yukio Imamura, Risa Yamano, Yuki Murakami, Ayami Okuzumi, Hisatake Matsumoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Nova Science Publisher	5. 総ページ数 35
3. 書名 Advances in health and disease 30	

1. 著者名 Yukio Imamura, Risa Yamano, Yuki Murakami, Ayami Okuzumi, Hisatake Matsumoto	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nova Science Publisher	5. 総ページ数 35
3. 書名 From nerve injury to brain inflammatory symptoms: recent findings and imaging technology to evaluate the possible effect of pre-existing nerve injury and neurological symptoms	

1. 著者名 Yuki Murakami, Yukio Imamura	4. 発行年 2018年
2. 出版社 In tech	5. 総ページ数 18
3. 書名 A critical risk factor for a major side effect of interferon-alpha therapy: activated indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is related to depressive symptoms	

1. 著者名 Yukio Imamura, Yuki Murakami, Naoya Matsumoto, Hisatake Matsumoto, Satoko Mitani, Kentaro Shimizu, Hiroshi Ogura, Takeshi Shimazu	4. 発行年 2017年
2. 出版社 In tech	5. 総ページ数 19
3. 書名 In vivo imaging of septic encephalopathy.	

1. 著者名 Takashi Jin, Akira Sasaki, Yukio Imamura	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Pan Stanford Publishing	5. 総ページ数 27
3. 書名 Deep Tissue Imaging with Linear and Non-linear optics	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許権	発明者 貫名信行、今村行雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-115620	出願年 2021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	松浦 裕司 (Matsuura Hiroshi) (10791709)	大阪大学・医学部附属病院・医員  (14401)	
研究分担者	村上 由希 (Murakami Yuki) (50580106)	関西医科大学・医学部・助教  (34417)	
研究分担者	小倉 裕司 (Ogura Hiroshi) (70301265)	大阪大学・医学系研究科・准教授  (14401)	
研究分担者	神 隆 (Jin Takashi) (80206367)	国立研究開発法人理化学研究所・生命システム研究センター・チームリーダー  (82401)	削除：平成29年8月14日

	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
連携研究者	俣賀 宣子 (Mataga Noriko) (20209464)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学センター・ユニットリーダー  (82401)	
連携研究者	松本 寿健 (Matsumoto Hisatake) (70644003)	大阪大学・医学系研究科・特任助教  (14401)	
連携研究者	松本 直也 (Matsumoto Naoya) (50359808)	長崎大学・医学研究科・客員研究員  (17301)	

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
---------	---------