

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02546

研究課題名(和文) 先天的恐怖を誘発する嗅覚刺激による未知の生体保護作用の解明

研究課題名(英文) Elucidation of life-protective effects induced by innate fear odor

研究代表者

小早川 令子 (KOBAYAKAWA, Reiko)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：40372411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：先天的恐怖は、危機的状況下での生命維持に密接に関係しているが、その関係は完全には解明されていない。本研究では、先天的恐怖を誘発する人工匂い分子2MTを提示すると、全身の低体温・低代謝が誘導され、ピルビン酸デヒドロゲナーゼのリン酸化を介して好気性代謝が抑制されることで、致死的な低酸素環境下での長期生存が可能になることを明らかにした。これらの反応は、皮膚や脳の虚血・再灌流傷害モデルにおいて強力な治療効果を発揮した。冬眠とは対照的に、2MTの刺激は脳内のグルコース取り込みを促進し、血液中の酸素飽和度を抑制した。これらの生理反応は脳幹Sp5/NSTから中脳PBNへの経路によることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、先天的恐怖を誘発する超正常刺激である2MTは、マウスにおいて非常に強力な潜在的な生命保護効果を誘発し、複数の疾患モデルにおいて治療効果を持つことが明らかになった。このシステムがヒトにも保存されていれば、匂いによって潜在的な生命保護作用を引き起こす「感覚創薬」という全く新しい創薬が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Innate fear intimately connects to the life preservation in crises, although this relationships is not fully understood. Here, we elucidated that presentation of a supernormal innate fear inducer 2-methyl-2-thiazoline (2MT), but not learned fear stimuli, induced robust systemic hypothermia/hypometabolism and suppressed aerobic metabolism via phosphorylation of pyruvate dehydrogenase, thereby enabling long-term survival in a lethal hypoxic environment. These responses exerted potent therapeutic effects in cutaneous and cerebral ischemia/reperfusion injury models. In contrast to hibernation, 2MT stimulation accelerated glucose uptake in the brain and suppressed oxygen saturation in the blood. Whole-brain mapping and chemogenetic activation revealed that the sensory representation of 2MT orchestrates physiological responses via brain stem Sp5/NST to midbrain PBN pathway. 2MT, as a supernormal stimulus of innate fear, induced exaggerated, latent life-protective effects in mice.

研究分野：神経科学

キーワード：先天的恐怖 生命保護作用

## 1. 研究開始当初の背景

冬眠動物は、低体温・低代謝の状態でも生存できる能力を持ち、虚血・再灌流 (I/R) 傷害に対する抵抗力も持っている。そのため、人間のような非冬眠者に人工冬眠を起こさせることができれば、血流停止による不可逆的な脳障害を軽減できると期待されている。これに関連した治療法として、低体温療法が脳機能の保護効果を発揮することはよく知られている。しかし、物理的な冷却方法だけでは、外部の冷却システムによる体温の低下と、体温を維持するためのホメオスタシスによる発熱との間に生じる矛盾を解決することができないという問題がある。

一方で、マウスの脳には内在的な低体温誘導システムがあることが報告されている。標準的な環境温度で一晩の絶食又は数日間のカロリー制限を行うと、マウスの体温低下が誘導されることが知られている。また、内側視索前野 (MPA) の Pacap 陽性ニューロンは、トーパー状態で活性化され、これらの細胞を人為的に活性化することで低体温が誘導される。このような脳内低体温誘導システムは、救急医療にも応用できると指摘されている。しかしながら、ヒトにおいてこのような脳内低体温誘導システムにアクセスすることは技術的に困難であると考えられる。もし、感覚刺激により、内在する低体温誘導システムを迅速に駆動することができれば医療応用上、有用な効果が得られると考えられるがそのような方法は未開発であった。

## 2. 研究の目的

報告者らは、生物には低体温・低代謝を特徴とする、まだ知られていない潜在的な生命保護モードが進化上存在しており、生命の危機に瀕したときに脳によって誘導されるのではないかとこの仮説を立てた。恐怖は、脳が生命を脅かす危険を察知したときに生じるもので、個体の生存率を高める行動や生理的反応を引き起こすように進化してきたと考えられる。しかし、恐怖がもたらす保護作用については、まだ明らかになっていない。このような効果を明らかにすることは、恐怖の進化を理解するだけでなく、これらの潜在的な保護効果を医学的に利用するためにも重要であると考えられる。そこで、本研究では恐怖が誘発する潜在的な生命保護作用を明らかにする研究を行った。

## 3. 研究の方法

恐怖刺激は様々な生理的反応を引き起こす。マウスでは、後天的な恐怖刺激を提示すると、心拍数と体温が上昇する。一方、恐怖症の患者がその恐怖刺激にさらされると、心拍数は 50% 減少する。恐怖は、先天的および後天的なメカニズムによって誘発される。報告者らは以前、先天的な恐怖と後天的な恐怖の情報が脳の恐怖中枢で拮抗的に統合され、先天的な恐怖行動が後天的な恐怖行動よりも優先されるという階層的な関係を調節していることを明らかにした (Isosaka et al., Cell 2015)。先天的な恐怖と後天的な恐怖によって誘発される行動が拮抗的に制御されていると仮定すると、この 2 種類の恐怖情動によって誘発される生理応答も拮抗的であると考えられる。しかし、先天的な恐怖を誘発する有効な刺激が動物モデルに存在しないことが、先天的な恐怖によって誘発される生理応答を明らかにする試みの大きな障害となっていた。さらに、先天的恐怖刺激によって引き起こされる生理応答が生命保護効果の生成に寄与するメカニズムは、ほとんど明らかになっていない。

初期の動物行動学研究では、先天的な行動は、自然な刺激よりも人工的に誇張された刺激 (すなわち超正常刺激) によって、より強固に誘発されることを報告している。捕食者の匂い物質、例えば、キツネの分泌物である 2,4,5-トリメチル-3-チアゾリン (TMT) や猫の首輪などは、ネズミの先天的な恐怖反応を誘発する。しかし、これらの匂い物質によって誘発される恐怖行動は、あらかじめ電気ショック (FS) で恐怖学習を行った匂い物質によって誘発される後天的恐怖反応よりもはるかに弱い。そこで報告者らは、TMT の化学構造を最適化することで、恐怖関連行動であるすくみ行動を誘導する活性が 10 倍以上高い人工的なチアゾリン関連恐怖臭 (tFO) を開発していた (Isosaka et al., Cell 2015)。2-methyl-2-thiazoline (2MT) などの tFO は、他の既知の感覚刺激と比較して、マウスに最も強固な先天的恐怖反応 (すくみ行動など) を誘発するユニークな超正常刺激として働く。そこで報告者らは、tFO を用いることで、これまでの実験モデルでは明らかにできなかった先天的な恐怖が誘発する潜在的な生命保護作用を明らかにする研究を行った。

## 4. 研究成果

2MT による先天的恐怖と、あらかじめ FS で恐怖学習したアニソールの匂い (Anis) による後天

的恐怖は、既知の恐怖指標に基づいて同等の反応を誘発する。しかし、先天的恐怖刺激を受けたマウスは、後天的恐怖刺激を受けたマウスとは異なり、背骨に沿って皮膚体温が約3°C低下した。恐怖は様々な言語で「spine-chilling」と表現されるが、先天的恐怖はこの表現と一致することが明らかになった。次に、埋め込み型のテレメトリーシステムを用いて、深部体温と心拍数を分析したところ、先天的恐怖刺激により深部体温も約3°C低下していた。一方、後天的恐怖刺激にさらされると、体温は0.5°C上昇した。興味深いことに、2MTを長時間作用させると、5時間後には体温が環境温度近くまで低下し、2時間後には運動量がほぼ完全に減少し、一過性の冬眠状態であるトーパーの様な状態となった。その後、2MTを除去すると、体温は回復し、マウスは正常に行動するようになった。また、後天的恐怖刺激を与えると心拍数がわずかに上昇するだけだったが、先天的恐怖刺激を与えると数分以内にマウスの心拍数が約50%低下し、恐怖症患者で観察される生理的反応と同様の現象が見られた。したがって、恐怖は単一の情動状態ではなく、先天的な冷たい恐怖と後天的な温かい恐怖という、少なくとも2つの異なる恐怖状態が存在することが明らかになった。

次に報告者らは2MTによる体温低下のメカニズムを解析した。体温の低下は、体表面での熱交換の促進、または熱産生の抑制のいずれかによって達成される。熱交換は、末梢血流を増加させることで達成される。そこで、レーザードップラー血流計を用いて末梢血流を測定したところ、先天的恐怖刺激は後天的恐怖刺激よりも強く末梢血流を抑制することが確認された。この結果は、2MTによって引き起こされる低体温は熱交換の促進によるものではなく、熱産生そのものの抑制によって引き起こされることを示唆している。マウスでは、褐色脂肪組織 (BAT) が体温の恒常性維持に大きく寄与しており、BATの熱産生にはUncoupling protein 1 (UCP1) が重要な役割を果たしている。そのため、先天的恐怖刺激によって引き起こされる低体温の原因は、UCP1の阻害の可能性が考えられた。しかしながら、予想に反して、UCP1ノックアウト (KO) マウスでも、2MTによる体温低下が観察された。これらの結果は、2MTがUCP1を介した熱産生を抑制するのではなく、正常な状態では一定と考えられる基礎代謝を抑制していることを示唆している。この仮説と一致するように、2MTは呼吸数、血中酸素飽和度、酸素消費量を抑制していた。正常な状態であれば、酸素飽和度の低下は低酸素性換気反応 (HVR) を引き起こすはずである。しかし、2MTによる低体温状態では、酸素飽和度が低下したにもかかわらず、呼吸数は増加しなかった。これは、2MTの刺激がHVRを抑制することを示唆している。地リスでは、冬眠期には酸素飽和度が上昇するが、冬眠からの覚醒期には酸素飽和度が低下する。したがって、2MT刺激は低体温を誘導するが、冬眠の誘導期よりも冬眠からの覚醒期に近い生理状態を誘導する可能性が考えられた。

以上の結果により、2MT刺激により、心拍数や体温が低下し、全身の酸素消費量が抑制されることが明らかになった。自然界の危機的状況においても、同様の反応が観察される。捕食者に物理的に拘束されたときに獲物となる動物が起こす防衛反応である「仮死」は昆虫から哺乳類まで幅広い動物で観察される。オポッサムの仮死状態では、呼吸数と酸素消費量の減少が観察される。ラットでは、ヘビによる締め付けの際に、体温と心拍数が低下し、呼吸が抑制される。獲物となる動物が狭窄に対応して酸素消費量を減少させることができれば、狭窄とそれに伴う低酸素状態からの生還の可能性が高まると考えられる。報告者らは、低酸素症の実験モデルを用いて、この可能性を検討した。低酸素(4%酸素)環境下で、マウスは20分以内に死亡した。驚くべきことに、あらかじめ2MT刺激を与えた場合、ほとんど全てのマウスが低酸素環境下で30分以上生存した。一方で後天的恐怖刺激やコルチコステロン投与では低酸素抵抗性は発揮されなかった。このことから、低酸素抵抗性は先天的恐怖刺激に固有の生理応答であることが示唆された。

臓器の中で、脳は低酸素に最も感受性が高いことが知られている。したがって、2MTを投与することで脳の代謝が変化し、致死的な低酸素への耐性が高まる可能性がある。この可能性を検証するために、2MT投与マウスとコントロールマウスの脳内代謝物プロファイルを比較した。酸素は、ミトコンドリアの電子輸送鎖 (ETC) で利用される。ETCとトリカルボン酸 (TCA) サイクルは密接に連携しており、ATPを効率的に生産するために不可欠である。TCAサイクルは、解糖系で生成されるアセチル-CoAによって駆動される。2MT刺激を行うと、脳内の解糖系の出発物質であるグルコースの量が著しく増加し、解糖系の次の段階で生成されるグルコース-6-Pとフルクトース-6-Pの量も増加した。一方、2MT刺激は、解糖系の下流の中間体であるフルクトース-1,6-BPとジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) の濃度、およびTCAサイクルの中間体であるコハク酸とリンゴ酸の濃度を有意に低下させた。脳内のグルコースとフルクトース-6-Pの増加は、(1)グルコースの取り込みが亢進した、または(2)解糖系の阻害によりこれらの代謝物が蓄積した、という2つの可能性を示唆している。どちらの可能性が高いかを判断するために、代謝フラックス解析を行った。この解析では、2MT刺激5分後に<sup>13</sup>C標識グルコースを投与し、2MT刺激20分後に脳内の<sup>13</sup>C標識代謝物を解析した。その結果、解糖に関与する代謝物については、<sup>13</sup>C-グルコース-6-P、<sup>13</sup>C-フルクトース-6-P、<sup>13</sup>C-フルクトース-1,6-BP、<sup>13</sup>C-DHAP、<sup>13</sup>C-ピルビン酸は検出されなかったものの、<sup>13</sup>C-グルコースと<sup>13</sup>C-ラクテートは2MT刺激によって有意に上昇したことから、脳内で<sup>13</sup>C-グルコースの取り込みと解糖が促進されていることが示唆された。グルコース-6-Pやフルクトース-6-Pなどの解糖系代謝物は、冬眠

期には活動期に比べて顕著に減少しており、冬眠期にはグルコースの取り込みが抑制されていることが報告されており、2MT 誘導性低体温とは対照的である。冬眠時にはエネルギーを節約するために解糖が抑制されるのに対し、2MT による危機モードでは、脳を危機から守るためにグルコースの取り込みが促進されている可能性がある。一方、2MT 刺激を行うと、TCA サイクルの中間体である 13C-クエン酸、13C-コハク酸、13C-フマル酸、13C-リンゴ酸の量が減少する傾向が見られた。これらの結果から、脳内では 2MT 刺激により、グルコースの取り込みが亢進し、好氣的な TCA サイクルが低下するという代謝状態の変化が見られた。

ATP の合成をつかさどるミトコンドリアの ETC を阻害する化合物は、酸素消費を抑制する。しかしながら ETC が電子を酸素に移動させる過程を阻害するため、大量の活性酸素種 (ROS) が発生し、不可逆的な細胞損傷を引き起こし、細胞死に至る。そこで、2MT 刺激がミトコンドリアの ETC を阻害するかどうかを調べた。ETC を阻害すると、コハク酸/フマル酸比と NADH/NAD<sup>+</sup> 比がともに上昇する。しかし、これらの比は増加せず、細胞のエネルギー状態を示す ATP/ADP 比も 2MT 刺激によって減少しなかった。これらの結果から、2MT は ETC を異常に遮断することなく TCA サイクルを阻害することで低酸素代謝を誘導する可能性が示唆された。このような危機対応型の特殊な代謝を誘導するためには、TCA サイクルの上流の基質供給を抑制することが有効ではないかと考えた。

PDH は、ピルビン酸をアセチル-CoA に変換することで、解糖系と TCA サイクルをつなぐ役割を果たしている。冬眠中の動物では、呼吸数や酸素消費量が著しく抑制されており、これまでの研究で、冬眠中に PDH 活性が低下することが指摘されている。もし 2MT が PDH 活性を阻害するのであれば、冬眠中の動物で観察されるように TCA サイクル活性を抑制することが予想される。解析の結果、2MT 刺激は脳内の PDH タンパク質レベルを変化させなかったが、PDH 活性を抑制することが知られている 2 つのリン酸化部位でリン酸化を増加させ、その結果脳内の PDH 活性を抑制することが観察された。これらの結果から、2MT 刺激は、解糖系の促進と TCA サイクルの抑制を特徴とする危機対応モードに代謝を移行させることが示唆された。この抑制により、活性酸素の生成が抑制され、低酸素状態での脳の損傷を阻害している可能性が考えられる。冬眠状態と 2MT による危機対応モードには、TCA サイクルの抑制などの共通点がある。しかし、冬眠状態では脳内へのグルコースの取り込みが大きく抑制されるのに対し、危機対応モードでは加速されるという明確な違いもある。したがって、2MT による危機対応モードは、低体温や酸素欠乏による受動的な反応ではなく、危機的な状態にある脳に低酸素耐性を付与することを目的とした能動的な反応であると考えられる。

脳・心筋梗塞や外傷による I/R 損傷では、再灌流時の過剰な活性酸素の発生が細胞・組織の損傷を増大させる。先天的恐怖刺激による危機対応型代謝では、TCA サイクルの活性低下によりミトコンドリアの活性酸素発生が抑制される可能性が示唆された。低体温療法が I/R 傷害に対して保護効果を示すことはよく知られている。したがって、2MT 刺激は、低体温の誘導と活性酸素の発生を抑制することで、I/R 傷害に対する保護作用を発揮する可能性がある。報告者らは、この可能性を皮膚および脳の I/R モデルを用いて検討した。

皮膚虚血モデルでは、背中の皮膚を磁石で 12 時間挟んで虚血を誘導し、それを取り除くことで再灌流を起こした。その後、9 日間にわたり皮膚潰瘍の形成を観察した。2MT の匂い刺激は、皮膚を虚血する 30 分前から 30 分後まで行った。潰瘍形成は、コントロール条件でははっきりと観察されたが、2MT の匂い刺激によって大きく抑制された。また、皮膚虚血により、アポトーシスマーカーである cleaved caspase-3 の発現が誘導されたが、2MT 刺激群では、cleaved caspase-3 の発現は抑制された。また、酸化ストレスや脂質過酸化のマーカーである 4-ヒドロキシ-2-ノネナール (4-HNE) は、コントロール条件のみで発現が増加し、2MT 刺激動物の虚血領域では増加が検出されなかった。

次に報告者らは 2MT が再灌流前だけでなく再灌流中に投与された場合にも、I/R 傷害を軽減し、治療効果を発揮できるかどうかを調べるために、両側総頸動脈閉塞モデルマウスを作成した。脳虚血は、30 分間の両側総頸動脈閉塞により誘発し、その後、再灌流開始時に 2MT を腹腔内に注射した。再灌流の 2 日後に、脳の切片で皮質の梗塞サイズを調べた結果、梗塞サイズは 2MT 投与動物の方が生理食塩水投与動物よりも小さかった。これらの結果から、2MT 刺激は皮膚虚血障害や脳梗塞などの I/R 傷害を改善することが示唆された。

マウスでは、H<sub>2</sub>S や 2-デオキシグルコースによっても冬眠様の状態が誘導される。H<sub>2</sub>S は、ミトコンドリアの ETC の阻害剤として作用し、体細胞の好氣的呼吸を適度に阻害することで低体温・低代謝を誘導すると考えられている。2-デオキシグルコースは、解糖系を阻害することで低代謝を誘導すると考えられている。一方、tFO はグルコースの利用やミトコンドリア呼吸鎖の機能を直接阻害しない。さらに、2MT 刺激とは異なり、H<sub>2</sub>S を吸入しても血液中の酸素飽和度は抑制されない。このように、tFO は、感覚刺激が脳に内在する危機対応システムを活性化し、潜在的な生命維持能力を発揮させるという、全く異なるメカニズムで低体温・低代謝を誘導するので

はないかと推測された。そこで、2MT 刺激による生命保護作用の誘発にかかわる脳領域を明らかにするために、c-fos mapping と化学遺伝学を組み合わせた解析を行った。地リスの冬眠導入期には、c-fos mRNA の発現が、視床下部の内側視索前野 (MPA)、室傍核 (PVN)、視交叉上核、網状視床核、側心室の脈絡叢、第3脳室のタニサイトで有意に上昇することが報告されている。これらの部位のうち、2MT の提示によって c-fos mRNA の発現が上昇したのは、MPA と PVN のみであった。2MT 刺激と冬眠の両方が MPA と PVN で c-fos mRNA の発現を誘導することから、これらの脳領域での神経活動が低体温を誘導する可能性がある。しかしながら MPA および PVN における c-fos mRNA の発現は、低体温を誘発しない後天的恐怖条件においても上昇していた。また、2MT 刺激は扁桃体中心核で c-fos mRNA の発現を誘導するが、リスの冬眠状態では、扁桃体中心核の c-fos mRNA の発現は誘導されない。これらの結果から、脳内の c-fos mRNA 誘導部位については、2MT 刺激時と冬眠状態では、共通点はあるものの、明確な違いが存在することが明らかになった。このように、2MT 刺激によって引き起こされる低体温状態は、脳の活動という点で冬眠状態とは異なると考えられた。

tFO は、三叉神経や迷走神経の TRPA1 を介して、脊髄三叉神経核 (Sp5) や脳幹の NST を活性化する。そこで、NST/Sp5 から軸索投射を受け、tFO 刺激によって神経活動マーカーの発現が誘導される領域に、NST/Sp5 を起点とした危機反応の誘導に関わる神経経路が終結しているのではないかと仮説を立てた。候補となる経路は、マウス脳接続アトラスと報告者らの行った tFO による全脳活動マッピングのデータベースを組み合わせることで候補領域を選別した。危機反応の誘導に関わる脳領域は、危機反応活性を持つ匂いでは活性化されるが、危機反応活性を持たない匂いでは活性化されないと仮定した。NST/Sp5 の神経細胞は、脳幹、中脳、視床の複数の領域に軸索を投射している。この中で、生命保護作用のある tFO では PBN で c-fos の発現が上昇し、生生命保護作用のない匂いでは PBN における c-fos 発現は上昇しなかった。さらに、PBN では後天的恐怖刺激によっては c-fos の発現は誘導されなかった。これらの結果から、tFO によって引き起こされる生命保護作用には、Sp5/NST から PBN への神経経路が関与している可能性が考えられる。この可能性を検証するために、NST-PBN 経路の神経活動の人為的操作を行った。NST-PBN 経路に対して AAV を用いて経路特異的に Gq-DREADD を発現させた。CNO 投与により NST-PBN 経路を人為的に活性化させるとすみ行動、体表面温度の低下、酸素消費量の低下が観察された。これらの結果から、tFO の感覚表現が、脳幹の NST/Sp5 から中脳の PBN に至る中枢危機経路を活性化し、危機反応モードを指揮していることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wang Y et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Communications	6. 最初と最後の頁 2041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-018-04324-3.	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 該当する

1. 著者名 Matsuo Tomohiko, Isosaka Tomoko, Tang Lijun, Soga Tomoyoshi, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko	4. 巻 4
2. 論文標題 Artificial hibernation/life-protective state induced by thiazoline-related innate fear odors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01629-2	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 該当する

1. 著者名 Matsuo Tomohiko, Isosaka Tomoko, Hayashi Yuichiro, Tang Lijun, Doi Akihiro, Yasuda Aiko, Hayashi Mikio, Lee Chia-Ying, Cao Liqin, Kutsuna Natsumaro, Matsunaga Sachihito, Matsuda Takeshi, Yao Ikuko, Setou Mitsuyoshi, Kanagawa Dai, Higasa Koichiro, Ikawa Masahito, Liu Qinghua, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko	4. 巻 12
2. 論文標題 Thiazoline-related innate fear stimuli orchestrate hypothermia and anti-hypoxia via sensory TRPA1 activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2074
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22205-0	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 Matsuo Tomohiko, Isosaka Tomoko, Tang Lijun, Soga Tomoyoshi, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko	4. 巻 -
2. 論文標題 Thiazoline-related TRPA1 agonist odorants orchestrate survival fate in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	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） 10.1101/2020.05.17.100933	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Reiko Kobayakawa
2. 発表標題 Cerebral and systemic integration mechanisms to elicit the crisis-response state.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小早川 令子
2. 発表標題 先天的と後天的な恐怖の統合メカニズムとその生物学的意義
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reiko Kobayakawa
2. 発表標題 Sensory representations and integrational processing for innate versus learned olfactory behaviors and beyond.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小早川 令子
2. 発表標題 人工冬眠・生命保護作用を誘導する匂い分子の発見とその作動機序
3. 学会等名 第4回 感覚研究フロンティアシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
中国	NIBS			