

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06404

研究課題名（和文）消化管ペプチドから見た情動・社会行動の発露、こころのゆらぎと変容の神経内分泌機構

研究課題名（英文）The neuroendocrine system, as seen from gut peptides: The expression of emotional and social behaviors, and fluctuations and changes in mood

研究代表者

乾 明夫 (Inui, Akio)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：80168418

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 126,300,000円

研究成果の概要（和文）：こころの発達・意欲を阻む社会-脳内-体内環境関連の破綻のメカニズムを解明するため、腸・脳間情報伝達系の分子基盤に焦点を当て研究を実施した。神経性やせ症患者の腸内細菌叢を移植した人工菌叢マウスが体重増加不良をきたし、ストレス耐性に脆弱であること、血中アミノ酸の低下したマウスが過活動になること、消化管ペプチドがミクログリアの毒性転化を伴う脳内炎症を抑制し、脳神経新生を増強すること、fractalkine-CX3CR1シグナルや緑葉タンパク由来ペプチド、ピロリ菌が産生するvacuolating cytotoxin Aが情動に関与することなどを見出し、またゼブラフィッシュの行動モデル系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の心身に対する多様なストレスは増加し続け、バランスのとれた健全な日常生活の維持が困難な時代が到来している。特にストレス耐性の低い若年者層においては、不登校、休職、ひきこもり、ニートなどの社会問題が顕現化し、社会全体の生産性に影響するのみならず、次世代社会の発展を大きく阻害する要因になり、喫緊の極めて重要な研究課題になっている。本研究によって、次世代の再生・発展のために有望な基軸となる複数の新規治療・予防ターゲット因子が同定された。今後、ターゲット因子に対する研究が進み、革新的治療・全人的予防戦略が提唱されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to elucidate the mechanisms of the disturbed social-brain-body interactions that hinder psychological development and motivation, we focused on the elucidation of molecular and neural bases of the brain-gut interactions controlled by the digestive system. In an anorexia model mouse, artificial flora mice transplanted with the patient's intestinal flora had poor weight gain and were vulnerable to stress, mice with reduced amino acid levels in the blood became overactive, and some gastrointestinal peptides suppressed the brain inflammatory responses with toxic transformation of microglia and amplified adult cranial neurogenesis. It was also found that the fractalkine-CX3CR1 signaling, the green leaf protein-derived peptides, and the vacuolating cytotoxin A produced by helicobacter pylori were involved in emotion. Behavioral model systems for zebrafish were also established.

研究分野：心身内科学

キーワード：腸内細菌叢 ミクログリア 消化管ペプチド 脳内環境 食環境 社会環境 関連・バランス破綻

1. 研究開始当初の背景

文明、経済の発展は、現代社会に物質的な豊かさをもたらした一方、選択肢の多様化、社会・環境の複雑化により、我々の心身に対する多様なストレスは増加し続け、バランスのとれた健全な日常生活の維持が困難な時代が到来している。特にストレス耐性の低い若年者層においては、気分の落ち込み、不安の増強に伴い、不登校、休職、ひきこもり、ニートなどの社会問題が顕現化し、社会全体の生産性に影響するのみならず、次世代社会の発展を大きく阻害する要因になり、喫緊の極めて重要な研究課題になっている。現在、この問題に関する研究は他分野に比べ著しく遅れ、未だ有効な解決方法は提唱されていないが、社会-脳内-体内環境の相関のバランス破綻が問題の根幹に存在している。

古来より、「医食同源」、「食薬同源」と考えられ、食環境(量・種類)は、我々の身体のエネルギー蓄積状況のみならず、不安や気分など、心身の両面に極めて重要な影響を及ぼしている。また、食欲・食行動によるエネルギーの獲得は、個体の生命維持にとって必要不可欠な役割を担っている。進化の過程が示すように、エネルギーを獲得するための臓器として、より原始的な消化管の存在が先行した後に、エネルギーの獲得の効率化を図るため、脳が発生・発達している。そのため、食欲・食行動によるエネルギーの獲得は、覚醒・運動のみならず、多くの欲求、行動を駆動する上流に位置し、その異常は多くの疾患の発症・進展の原因となっているとともに、さらに高次的な意志、感情をも制御している。

食欲・食行動は、摂食促進系ホルモンであるグレリンや摂食抑制系ホルモンであるレプチンなどの末梢ペプチドと、視床下部におけるcorticotropin releasing hormone (CRH)などの神経ペプチドにより、液性・神経性情報を介してコントロールされ、本研究代表者らは、食欲・食行動調節機構の解明を心身相関から検討している。また、無菌・人工菌叢マウスを用いて、腸管内の細菌叢が視床下部-下垂体-副腎軸を介してストレス応答を制御していることや、ニューロン・ミクログリア相関が情動の発現に重要な役割を担っていることを報告している。臨床においては、食欲・食行動異常を呈する代表疾患である、神経性やせ症や肥満症に対する診療を心身のみならず、人間関係を含んだ環境にも介入しながら実施している。食欲調節ペプチド、腸内フローラと密接に相関する社会・環境は、経時的に多様に変化するため、母子関係も含めた生育環境が食欲、高次的な意志、やる気、感情に極めて重要な影響を与えていると考えられる。

これらのことから、本研究代表者らは、食を主軸にし、社会-脳内-体内環境の相関が我々の高次的な意志、やる気、感情を形成し、駆動しているとともに、社会-脳内-体内環境相関のバランス破綻に着目し、全人的・統合的に研究を実施することが、若年者層の心身の健康、家族・社会・環境の健全化、次世代の再生・発展に大きく貢献するとの考えに至った。

2. 研究の目的

こころの発達・意欲を阻む原因を解明するため、社会-脳内-体内環境相関の全人的ループのバランス破綻のメカニズムの検討を、食欲・食行動を主軸にし、内臓環境、特に消化器系を巡る環境が制御する腸・脳間情報伝達系の分子・神経基盤を探究することに焦点を当て、実施するとともに、次世代の再生・発展のために有望な基軸となる複数の新規治療・予防ターゲット因子の探索と同定を行い、ターゲット因子に対する革新的治療・全人的予防戦略を提唱することを研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 人参養栄湯による神経ペプチドY欠損ゼブラフィッシュの不安行動改善

うつ病は、脳の情動関連ホルモンなどの変化による神経伝達の異常が原因であり、主な症状として、強い不安が特徴である。本研究では、人参養栄湯の抗不安効果について検証した。不安モデルである、神経ペプチドY (Npy) が欠損したゼブラフィッシュ (Npy-KO) に人参養栄湯添加飼料を4日間投与し、不安行動や不安関連遺伝子発現を解析した。

(2) 人参養栄湯による意志力への効果

人参養栄湯による意志力への効果を神経ペプチドYなどに注目し検討したとともに神経活動のリアルタイム記録であるin vivo カルシウムイメージングならびに多点電気生理記録を自由行動下の動物にて行い、機序解明を行った。4-6週令のオスC57BL/6Jより採取した視床下部弓状核 (ARC)よりニューロンを単離し、人参養栄湯 (10 µg/ml) およびグレリン(10-8M)での処理を行

った。その後レシオメトリック型蛍光色素であるFura 2を用いて細胞内のカルシウム濃度を測定した。また抗-NPY抗体による免疫染色を実施した。

(3) Metabolic hunger、hedonic hungerと意欲

マウスを用いて、two-bottle sucrose preference testを施行し、sucrose濃度を増加させてから中断、再開し、摂取への影響、及び高脂肪食によって飼育し、絶食した後の絶食解除後の摂取への影響を解析した。

(4) 認知機能の低下におけるfractalkine-CX3CR1シグナルの役割

Streptozotocin (STZ)誘発糖尿病モデルマウスを用いて、学習記憶障害のメカニズムを、海馬のfractalkineおよびCX3CR1、血中corticosteroneおよびinsulin-like growth factor-1 (IGF-1)に焦点を当てて解析した。

(5) 神経性やせ症の病態における腸内細菌叢の役割

神経性やせ症罹患者と健常者における糞便中腸内細菌を、次世代シーケンサーによって比較するとともに、神経性やせ症罹患者の腸内細菌を無菌マウスへ移植することによって神経性やせ症罹患者の腸内細菌を有するモデルマウス (ANマウス)を作製し、解析した。

(6) 神経性やせ症の病態における血中アミノ酸の役割

神経性やせ症罹患者において認められる血中アミノ酸濃度の低下による行動への影響を、トリプトファン、チロシン、フェニールアラニンを欠損させた餌によって飼育されたマウスを用いて解析した。

(7) ニューロン・ミクログリア相関の破綻が発達障害の発症に与る分子基盤

早期母仔分離による自閉スペクトラム症モデルマウスにて、ミクログリアの活性化が発症初段階で生起する病理を、傍シナプスアストロサイトでのADAM10活性化とそれに続く軸索終末における可溶性fractalkineの産生に着目し探究した。ここでは、可溶性fractalkineの産生をin vivoで可視化するためのMRIプローブを創製し、モデルマウスにて、発達障害の発症にニューロン・ミクログリア相関のダイナミズムが与る分子基盤を、in vivoでリアルタイムに解析した。

(8) 腸管ホルモンによる神経免疫系活性調節の分子機構

老化促進マウスで、グレリンの産生動態が加齢に伴う脳内炎症と認知機能障害に及ぼす影響を、グレリンによるミクログリア活性化調節の分子基盤、並びに、ミクログリアの性状転化が海馬神経新生を制御する分子機序を解明することにより検討した。

(9) 脳内ミクログリア活性動態と意思力の連関

拘束によるマウスへのストレス負荷が、脳内ミクログリアの活性化とマウスの意志力発現(探索行動)に及ぼす影響を、ストレス負荷によるミクログリアのserum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1)の活性化の分子機序を解明することで解明した。

(10) Helicobacter pylori感染による情動への影響

マウスを用いて、helicobacter pyloriより分泌されるvacuolating cytotoxin A (VacA)を投与し、摂食への影響、及び高架式十字迷路にて不安様行動への影響を、視床下部に焦点を当てて解析した。

(11) 植物由来物質の抗炎症、糖代謝作用

MG6 cellを用い、lipopolysaccharide (LPS)によって上昇するtumor necrosis factor (TNF)-、interleukin (IL)-1 に対する、オオバナオケラの成分であるatractylenolide-3の作用を解析した。L6 cell及びC2C12 cellを用いて、緑葉たんぱくであるrubiscolin-6の糖の取り込みへの影響を解析した。

(12) 情動と脳血流

健常者において運動環境、抑うつ、不安などの心理を質問紙、前頭前野の脳血流を近赤外分光分析法によって評価し、相関解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 神経ペプチドY欠失ゼブラフィッシュの不安行動改善

人參養榮湯によって、Npy-KOゼブラフィッシュが示す不安により動きが止まるフリージング行動が改善されることが明らかとなった。さらに、その際の脳の不安関連遺伝子発現の解析を行ったところ、ノルアドレナリンニューロンを活性化するth1の発現が減少しており、人參養榮湯はNAニューロンに作用することで不安行動を改善している可能性が示唆された。Y受容体を介する可能性も考えられる。続いて、人參養榮湯を構成する12種の生薬の中で不安行動を改善する生薬を探索したところ、ゴミシが有効生薬であることが明らかとなった。

(2) 人參養榮湯による意志力への効果

グレリンの投与によってカルシウムイオンの濃度が上昇したグレリン応答性ニューロンにおいて、人參養榮湯の投与によりカルシウムイオンの上昇が見られた。また免疫染色により、そのニューロンがNPYを発現していることが確認された。人參養榮湯はグレリン非依存性のNPYニューロンをも活性化し、食・情動・行動の活性化に深く関わると考えられた。

(3) Metabolic hunger、hedonic hungerと意欲

マウスにおいて、two-bottle sucrose preference testを施行し、sucrose濃度を増加させてから中断し、再開するとsucroseに対する感受性が上昇した。また、高脂肪食による飼育は、絶食した後の絶食解除後の摂食量が普通食に比べ増加し、ニコチン受容体のsubtypeである 7のアゴニストによって抑制された。さらに、マウスにおいて、痛み刺激下のtwo-bottle sucrose preference testを施行し、側坐核のbrain-derived neurotrophic factor、視床下部のagouti-related proteinなどの発現が減少することが示された。

(4) 認知機能の低下におけるfractalkine-CX3CR1シグナルの役割

STZ誘発糖尿病モデルマウスにおいて、血中corticosteroneレベルの増加及びIGF-1の減少、さらに海馬のfractalkineおよびCX3CR1の発現の減少が認められた。また、正常マウスへのCX3CR1アンタゴニストの投与にて、学習記憶障害が誘発されるとともに、dexamethasoneの投与によって、血中IGF-1の減少、海馬のfractalkineおよびCX3CR1の発現の減少が認められた。

(5) 神経性やせ症の病態における腸内細菌叢の役割

神経性やせ症罹患者と健常者における糞便中腸内細菌を、次世代シーケンサーによって比較した結果、門レベルにおいて、神経性やせ症罹患患者群は健常群と比較し、バクテロイデスの比率が低値を示した。また、ANマウスではコントロールマウスと比較し、エサの摂取量に対する体重増加率(栄養効率)が不良であるとともに、不安関連行動に異常が認められた。また、ANマウス菌叢の遺伝子解析により、病態を呈する菌種を特定するとともに、メタボローム解析により、トリプトファン代謝物質が増加していること、無菌マウスで認められた高い攻撃性は通常マウスの全腸内細菌叢の移植により減弱することが示された。

(6) 神経性やせ症の病態における血中アミノ酸の役割

食物中のトリプトファン、チロシン、フェニールアラニンを欠損させたマウスにおいて、血中のアミノ酸濃度が低下するとともに、過活動が示された。

(7) ニューロン・ミクログリア関連の破綻が発達障害の発症に与る分子基盤

早期母仔分離による自閉スペクトラム症モデルマウスでは、社会性障害の発現が前頭前野ミクログリアの活性化を伴い、その活性化に先んじて軸索終末における膜結合型fractalkineのシェディングによる可溶性fractalkineの産生が生起することを、MRIによりin vivoで観察した。さらに、可溶性fractalkineの産生は、傍シナプスアストロサイトのADAM10の活性化、及び、その発現の亢進に依存することを見出した。

(8) 腸管ホルモンによる神経免疫系活性調節の分子機構

老化促進マウスへの六君子湯の投与が、腸管ホルモングレリンの産生の亢進を誘導すること、また、グレリンが脳内ミクログリアのグレリン受容体を賦活することにより、その毒性から保護性への性状転化を誘引することを見出した。また、グレリンによるミクログリアのIGF-1、BDNFなどの神経栄養因子の産生の誘導は、同マウスの海馬神経新生を亢進し、その認知機能障害を改善することが、行動学的解析により確認された。

(9) 脳内ミクログリア活性動態と意思力の連関

拘束によるマウスへのストレス負荷は、探索行動などの意思力の低下をもたらす。ストレス負荷は前頭前野をはじめとするミクログリアの毒性転化をきたし、意思力に与る神経回路の障害を誘引するが、ミクログリアの活性化を阻害による探索行動などの意思力の改善への影響を、その活性化に伴い、リン酸化、賦活するSGK-1の阻害剤を当該マウスに投与し検討した結果、前頭前野のミクログリア活性化の抑制、及び、同神経回路の活性化を確認した。さらに、探索行動、認知機能などの意思力の改善を観察した。

(10) Helicobacter pylori感染による情動への影響

VacAのマウスへの投与は、孤束核のc-Fosの発現は変化させず、視床下部のurocortin1の発現を上昇させ、摂食量を低下させ、不安様行動を上昇させた。摂食量の低下はCRH受容体2、不安様行動の上昇はCRH受容体1の拮抗剤にて抑制された。

(11) 植物由来物質の抗炎症、糖代謝作用

MG6 cellにおいて、atractylenolide-3は、MKP-1を介して、LPSによって上昇するTNF- α 、IL-1 β を低下させることが示された。L6 cell及びC2C12 cellにおいて、rubiscolin-6は、phosphorylated AMP-activated protein kinase及びglucose transporter type 4を上昇させ、糖の取り込みを上昇させた。

(12) 情動と脳血流

健常者において質問紙、近赤外分光分析法を施行し、社交性・抑うつ 前頭前野の脳血流、身体活動 情緒性において相関が認められた。

以上の知見は、次世代のバランスのとれた健全な日常生活の維持・再生・発展のために有望な基軸となる新規治療・予防ターゲット因子になるものと考えられる。今後、ターゲット因子に対する研究が進み、革新的治療・全人的予防戦略が提唱されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Momoko Kawabe, Akito Hayashi, Masaharu Komatsu, Akio Inui, Kazuhiro Shiozaki.	4. 巻 6;87
2. 論文標題 Ninjinyoeito improves anxiety behavior in neuro peptide Y deficient zebrafish.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 102136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2021.102136	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 Masahiro Ohsawa, Toshiaki Makino, Yoshiyuki Takimoto, Akio Inui.	4. 巻 90
2. 論文標題 Application of Kampo medicines for the palliation of cancer cachexia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 102188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2021.102188.	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 Yagi T, Ataka K, Cheng KC, Suzuki H, Ogata K, Yoshizaki Y, Takamine K, Kato I, Miyawaki S, Inui A, Asakawa A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Red rice koji extract alleviates hyperglycemia by increasing glucose uptake and glucose transporter type 4 levels in skeletal muscle in two diabetic mouse models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food Nutr Res	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.29219/fnr.v64.4226. eCollection 2020	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 Ogata K, Ataka K, Suzuki H, Yagi T, Okawa A, Fukumoto T, Zhang B, Nakata M, Yada T, Asakawa A.	4. 巻 14
2. 論文標題 Lavender Oil Reduces Depressive Mood in Healthy Individuals and Enhances the Activity of Single Oxytocin Neurons of the Hypothalamus Isolated from Mice: A Preliminary Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Evid Based Complement Alternat Med	6. 最初と最後の頁 5418586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/5418586.	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 Kawamura N, Katsuura G, Yamada-Goto N, Novianti E, Inui A, Asakawa A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Reduced brain fractalkine-CX3CR1 signaling is involved in the impaired cognition of streptozotocin-treated mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IBRO Rep	6. 最初と最後の頁 233-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibror.2020.09.002.	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 Kimura-Todani T, Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Zhang XT, Asano Y, Altaisaikhan A, Tsukahara T, Sudo N	4. 巻 1:223
2. 論文標題 Dietary delivery of acetate to the colon using acylated starches as a carrier exerts anxiolytic effects in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiol Behav	6. 最初と最後の頁 113004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.113004.	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 Inoue K, Xiong ZG, Ueki T	4. 巻 21(10)
2. 論文標題 The TRPM7 channel in the nervous and cardiovascular systems.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Protein Pept Sci	6. 最初と最後の頁 985-992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1389203721666200605170938.	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 Inoue K, Morimoto H, Ueki T.	4. 巻 31(7)
2. 論文標題 Modulation of microglial activity by salt load and SGK1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 571-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001449.	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 Kawamura N, Katsuura G, Yamada-Goto N, Novianti E, Inui A, Asakawa A.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Impaired brain fractalkine-CX3CR1 signaling is implicated in cognitive dysfunction in diet-induced obese mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e001492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001492.	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 Miyata N, Hata T, Takakura S, Yoshihara K, Morita C, Mikami K, Nomoto K, Miyazaki K, Tsuji H, Sudo N.	4. 巻 228
2. 論文標題 Metabolomics profile of Japanese female patients with restricting-type anorexia nervosa.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Behav	6. 最初と最後の頁 113204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.113204.	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 Watanabe N, Mikami K, Hata T, Kimoto K, Nishino R, Akama F, Yamamoto K, Sudo N, Koga Y, Matsumoto H.	4. 巻 168
2. 論文標題 Effect of gut microbiota early in life on aggressive behavior in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 95-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.01.005.	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 Monai H, Koketsu S, Shinohara Y, Ueki T, Kush P, Hauglund NL, Samson AJ, Nedergaard M, Hirase H.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Adrenergic inhibition facilitates normalization of extracellular potassium after cortical spreading depolarization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87609-w.	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 Zhang X, Yoshihara K, Miyata N, Hata T, Altaisaikhan A, Takakura S, Asano Y, Izuno S, Sudo N.	4. 巻 244
2. 論文標題 Dietary tryptophan, tyrosine, and phenylalanine depletion induce reduced food intake and behavioral alterations in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Behav	6. 最初と最後の頁 113653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2021.113653.	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 Sudo N	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Possible role of the gut microbiota in the pathogenesis of anorexia nervosa.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biopsychosoc Med.	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-021-00228-9.	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 Nobuyuki SUDO	4. 巻 38
2. 論文標題 Role of gut microbiota in brain function and stress-related pathology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.19-006	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 Nobuyuki SUDO	4. 巻 10
2. 論文標題 Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2019.00504	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 Shu Takakura, Chie Suzuyama Aso, Kenta Toda, Tomokazu Hata, Makoto Yamashita, Nobuyuki Sudo	4. 巻 13
2. 論文標題 Physical and psychological aspects of anorexia nervosa based on duration of illness: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-019-0173-0	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 Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, Yamashita M, Zhang XT, Watanabe N, Mikami K, Koga Y, Sudo N	4. 巻 160
2. 論文標題 The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2441-2452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00408	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 Tomoe Nishihara, Takehiro Nozaki, Ryoko Sawamoto, Gen Komaki, Noriyuki Miyata, Masako Hosoi, Nobuyuki Sudo	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of weight loss on sweet taste preference and palatability following cognitive behavioral therapy for women with obesity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obesity Facts, the European Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 529-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502236	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 Kojiro Endo, Hiroyuki Morimoto, Hayato Asai, Million Hong, Haruka Amitani, Akihiro Asakawa, Sumiko Mikawa, Kohji Sato, Yoshino Ueki, Koichi Inoue, Takatoshi Ueki, Hideki Okamoto, Takanobu Otsuka, Hideki Murakami	4. 巻 50
2. 論文標題 Ghrelin signaling attenuates the inflammatory activation of neuroimmune system in senescence (in press)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Brain Sci	6. 最初と最後の頁 1-5
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 Asai H, Inoue K, Sakuma E, Shinohara Y, Ueki T	4. 巻 10
2. 論文標題 Potential implication of SGK1-dependent activity change in BV-2 microglial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
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 Kairupan Timothy Sean, Cheng Kai-Chun, Asakawa Akihiro, Amitani Haruka, Yagi Takakazu, Ataka Koji, Rokot Natasya Trivena, Kapantow Nova Hellen, Kato Ikuo, Inui Akio	4. 巻 27
2. 論文標題 Rubiscolin-6 activates opioid receptors to enhance glucose uptake in skeletal muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Food and Drug Analysis	6. 最初と最後の頁 266 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jfda.2018.06.012	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 須藤信行	4. 巻 95
2. 論文標題 プロバイオティクス・プレバイオティクス臨床応用の現状：うつ病・うつ状態、自閉症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨牀と研究	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1008
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 須藤信行	4. 巻 81
2. 論文標題 DOHaDの基礎：周産期ストレスと脳腸相関	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1285 ~ 1290
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 須藤信行	4. 巻 89
2. 論文標題 腸内細菌と神経疾患: 腸内細菌とうつ病・うつ状態	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 208 ~ 213
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 須藤信行	4. 巻 34
2. 論文標題 腸内細菌とモノアミン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 80 ~ 85
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 Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N.	4. 巻 6:12(7)
2. 論文標題 Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0180745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.	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 Asai H, Inoue K, Sakuma E, Shinohara Y, Ueki T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Potential implication of SGK1-dependent activity change in BV-2 microglial cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol	6. 最初と最後の頁 in press
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 -

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 王磊, 須山成朝, 矢田俊彦
2. 発表標題 NPYによる室傍核オキトシン神経シナプス制御の機序と絶食後過食の仲介.
3. 学会等名 第41回日本肥満学会 / 第38回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河辺ももこ, 今川幹也, 小松正治, 塩崎一弘, 乾明夫.
2. 発表標題 神経ペプチドYノックアウトゼブラフィッシュを用いた人參養栄湯の抗不安作用評価
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 Gut microbes influence the brain: how it was discovered and where it 's going (Plenary lecture).
3. 学会等名 The 26th Annual Meeting of Chinese Society of Psychosomatic Medicine & International Psychosomatic Medicine Forum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子絹恵, 和田郁男, 高瀬弘嗣, 佐久間英輔, 大曾根史織, 扇谷昌宏, 井上浩一, 植木孝俊
2. 発表標題 2歳齡のZucker fatty (fa/fa), Zucker lean (+/+), Wistar Imamichiの下垂体前葉濾胞星細胞間のギャップジャンクションの透過電顕を用いた検討.
3. 学会等名 第80回日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内フローラと脳のつながり
3. 学会等名 生理学研究所, 市民公開講座
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌と脳腸相関
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 Possible contribution of gut dysbiosis to the pathology of anorexia nervosa (Sympsium).
3. 学会等名 The 8th Beneficial Microbes conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌と脳腸相関
3. 学会等名 第2回秋田腸内細菌学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌と脳腸相関
3. 学会等名 2021年度生理学研究所研究会・第11回社会神経科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 Gut microbes influence the brain and psychosomatic disorder.
3. 学会等名 The Jakarta Psychosomatic and Palliative Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村菜実子、勝浦五郎、乾明夫、浅川明弘
2. 発表標題 ニューロンとマイクログリアの相互作用、fractalkine-CX3CR1 signalからみた食事性肥満モデルマウスの学習記憶障害の解析
3. 学会等名 第15回GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河村菜実子、勝浦五郎、浅川明弘
2. 発表標題 新たな摂食抑制調節系-脳内fractalkine-CX3CR1シグナル-
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内野美菜子、河村菜実子、勝浦五郎、杉村光隆、浅川明弘
2. 発表標題 炎症性疼痛モデルマウスでのhedonicおよびmotivational response障害のメカニズムの解析
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 Gut microbiota alters stress response and behavior in living mammals
3. 学会等名 25th International college of Psychosomatic Medicine (ICPM) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌 - 腸 - 脳相関 ” に関する最近のトピックス (教育講演)
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌と脳腸相関 (特別講演)
3. 学会等名 日本乳酸菌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌とストレス関連疾患
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌とストレス（会長講演）
3. 学会等名 第35回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌 腸 脳相関（教育講演）
3. 学会等名 第2回日本心身医学会関連学会合同集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤圭，篠原良章，植木孝俊，大野伸彦
2. 発表標題 深層学習を用いた電子顕微鏡画像からのオルガネラ抽出
3. 学会等名 本顕微鏡学会第62回シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 扇谷昌宏、井上浩一、佐久間英輔、植木孝俊
2. 発表標題 急性ストレスによって海馬ミクログリアから産生されるTNF- α はワーキングメモリを障害する -形態変化を伴わないミクログリアの活性化-
3. 学会等名 第125回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河村菜実子、勝浦五郎、浅川明弘、乾明夫
2. 発表標題 マウスの摂食調節に対する脳内fractalkine-CX3CR1シグナルの作用
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会・第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河村菜実子、勝浦五郎、乾明夫、浅川明弘
2. 発表標題 食事性肥満モデルマウスの学習記憶障害における脳内fractalkine-CX3CR1シグナルの作用
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上浩一、森本浩之、佐久間英輔、和田郁雄、植木孝俊
2. 発表標題 ミクログリアの活性に与えるフラクタルカインシグナルの影響
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 The gut microbiota influences stress response and behavior of the host
3. 学会等名 Summer School on Stress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sudo N
2. 発表標題 Gut microbes influence the brain: how it was discovered and where it's going
3. 学会等名 18th ACPM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 脳腸相関
3. 学会等名 プロバイオティクスシンポジウム'18 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内フローラと脳・神経機能との関連
3. 学会等名 第69回長野県医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 脳腸相関の新しい展開：脳 - 腸 - 腸内細菌相関
3. 学会等名 第14回日本食品免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤信行
2. 発表標題 腸内細菌と脳腸相関
3. 学会等名 第23回日本心療内科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河村菜実子、勝浦五郎、森永明倫、浅川明弘、乾 明夫
2. 発表標題 脳内fractalkine-CX3CR1シグナル：1型糖尿病モデルマウスの学習記憶障害における病態生理的意義
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>文科省科研費 新学術領域研究 意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進 http://willdynamics.com/ 本領域の領域代表と全計画研究代表者が講師を務めるオープンカレッジ開催(対象：市民200名。全8回) http://www.nagoya-cu.ac.jp/science/contribution/report/007791.html</p>

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	浅川 明弘 (Asakawa Akihiro) (10452947)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	須藤 信行 (Sudo Nobuyuki) (60304812)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	佐久間 英輔 (Sakuma Eisuke) (90295585)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	井上 浩一 (Inoue Koichi) (80345818)	名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授 (23903)	

	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
研究協力者	上園 保仁 (Uezono Yasuhito)		
研究協力者	矢田 俊彦 (Yada Toshihiko)		
研究協力者	塩崎 一弘 (Shiozaki Kazuhiro)		

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
研究協力者	勝浦 五郎 (Katsuura Goro)		
連携研究者	植木 孝俊 (Ueki Takatoshi) (60317328)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院・教授 (23903)	
連携研究者	古賀 泰裕 (Koga Yasuhiro) (60170221)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
連携研究者	中山 二郎 (Nakayama Jiro) (40217930)	九州大学・農学研究院・教授 (17102)	
連携研究者	吉原 一文 (Yoshihara Kazufumi) (20444854)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
連携研究者	森永 明倫 (Morinaga Akinori) (00632316)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	

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

デンマーク	University of Copenhagen			
米国	University of Rochester Medical Center	Morehouse School of Medicine		
中国	天津医科大学医学部内科学			