

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00856

研究課題名(和文)多価不飽和脂肪酸調整食による肥満の制御および炎症性腸疾患治療の促進

研究課題名(英文)Control of obesity and inflammatory bowel disease by polyunsaturated fatty acid adjusted diet

研究代表者

徳田 信子(Nobuko, Tokuda)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：70227578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：n-3系脂肪酸欠損食の摂取や、n-3系脂肪酸に親和性が高いFABP7(脳型脂肪酸結合タンパク質)の欠損は、体重増加や末梢の免疫細胞の数および機能分化に影響を与えられた。FABP7の欠損は、高脂肪食の摂取の際、食餌摂取量を抑制し、肥満を抑制していた。FABP7は炎症の制御を行い、細胞死を保護する役割があることも明らかになった。他の多価不飽和脂肪酸制御因子についても、炎症性腸疾患の増悪を制御する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多価不飽和脂肪酸が肥満や炎症に与える影響について、これまで栄養学的な知見によって確認されてきた事項を、動物モデルや細胞学的なデータから解析し、その機序の一旦を示すことができた。定常状態の解析結果については疾患の予防、炎症時の解析結果については疾患の機序の解明や新しい治療の開発に繋げることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Intake of n-3 fatty acid deficient diet and deficiency of FABP7 (brain-type fatty acid binding protein), which has high affinity for n-3 fatty acids, may affect weight gain, peripheral immune cell number and differentiation. FABP7 deficiency suppressed food intake and obesity when a high-fat diet was consumed. FABP7 has also been shown to play a role in regulating inflammation and protecting cell death. Another polyunsaturated fatty acid regulator has also been shown to control the exacerbation of inflammatory bowel disease.

研究分野：解剖学・免疫学

キーワード：脂肪酸 炎症 肥満 FABP

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満は老若男女を問わず全世界的な関心事であると同時に大きな社会問題になっている。日本では男性の3割、女性の2割が肥満およびその予備軍とされ、国を挙げて対策を講じているが根本的な解決には至っていない。かつては、肥満が一過性の問題であるかのように扱われていたが、徐々に、炎症性疾患や種々の生活習慣病を惹起する可能性が示唆されるようになってきた。近年では肥満そのものが「炎症」であるという考え方も広がりつつある(Tencerova, et. al, FASEB J, 2015)。摂取する栄養の種類やバランス、体重の増減が糞便の細菌叢を変化させ、その変化が直接的・間接的に炎症の惹起や悪化につながるという考え方も広がってきた(Ray et al, Nature, 2006)。食の摂取についても、従来は「過剰な量の摂取」「脂質や糖質の摂取過多」で引き起こされる肥満や疾患が問題視されていたが、近年はその詳細な摂取内容が注目され、特定の多価不飽和脂肪酸の摂取と肥満および炎症との関与が指摘される様になった。しかし、未だそのメカニズムには不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1) 特定の多価不飽和脂肪酸を欠損した食餌を摂取させた動物モデルや、多価不飽和脂肪酸への親和性を持つ因子を欠損した動物について、全身の免疫系に与える影響を明らかにする。また、多価不飽和脂肪酸への親和性を持つ因子を欠損した動物に肥満の状態を誘導し、その欠損の影響を明らかにする。

(2) 多価不飽和脂肪酸への親和性を持つ因子を欠損した動物に炎症を惹起させ、その欠損の影響を明らかにする。また、多価不飽和脂肪酸への親和性を持つ因子を欠損した動物の支持細胞を培養し、多価不飽和脂肪酸が細胞の生存に与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 離乳直後の4週齢のC57BL/6マウス(野生型マウス)と、脳型脂肪酸結合タンパク質(Fatty Acid Binding Protein 7, FABP7)の遺伝子を欠損したマウス(FABP7ノックアウトマウス、以下FABP7KOマウス)を用いた。FABP7はn-3系多価不飽和脂肪酸(以下、n-3系脂肪酸)に親和性が高いことが知られている(Owada et al., Tohoku J Exp Med, 2008)。それぞれにコントロール食とn-3系脂肪酸欠損食(n-3系脂肪酸以外の成分はコントロール食と同じ)を摂取させ、通常飼育を行い、体重変化を計測した。6週間の摂取後、脾臓を採取し、重量、白脾髄(免疫系の細胞が存在する部位)の面積、白脾髄に占めるB細胞とT細胞の割合の差異を検討した。白脾髄については1つの脾臓について3枚の標本を準備し、2名ずつの研究者が計測した(BZ-X700、BZ-Analyzer、キーエンス社)。統計処理は2標本t検定と重回帰分析を用いた(StatFlex、ユーミット社)。

(2) マウスの脳の切片を作成し、視床下部でのFABP7の発現を免疫染色により明らかにした。(視床下部は、内分泌系や自律神経系を制御する部位として知られ、食欲の促進・抑制も行っている。)また、野生型マウスおよびFABP7KOマウスに高脂肪食を摂取させ、摂食の状態および体重増加やホルモンに対する応答性を比較した。

(3) FABP7は脳に存在する支持細胞であるアストロサイトに発現している。培養したアストロサイトを用いて、ストレスに曝露させ、細胞死に対するFABP7による細胞の保護作用の有無を検討した。

(4) 長鎖脂肪酸に独特の選択的親和性を持つタンパク質を欠損したマウス(以下、KOマウス)について、離乳後からの体重増加について野生型マウスとの差異を比較した。成獣の消化器系については、常法通り固定した標本をHE染色し、差異がある可能性のある部位についてはVectra Polaris(パーキンエルマー社)を用いて解析した。また、糞便中の腸内細菌叢を、次世代シーケンサーを用いて解析した(コスモバイオ社)。さらに、野生型マウスとKOマウスの飲水量の差異の有無を確認したのち、デキストラン硫酸ナトリウム含有水の自由飲水により、常法通り腸炎の誘発を行い、炎症の状態を比較した。

4. 研究成果

(1) 週齢の増加とともに、全ての群で体重の増加(成長)が見られた。野生型のマウスについては、コントロール食摂取群とn-3系脂肪酸欠損食摂取群の間で体重の差は見られなかった。野生型マウスとFABP7KOマウスとの比較では、コントロール食摂取群およびn-3系脂肪酸欠損食摂取群の双方で、FABP7KOマウスの方が、有意に体重が少なかった。

脾臓の重量については、n-3系脂肪酸欠損食摂取群およびFABP7KOマウスで増加している傾向があったが、有意の差は見られなかった。白脾髄が脾臓に占める割合については、n-3系脂肪酸欠損食摂取群で有意に増加し、FABP7KOマウスで有意に減少していた(図1)。白脾髄の中でB細胞とT細胞が占める割合についてはFABP7KOマウスで有意に増加していた。ただし、B細胞が占める割合については、重回帰分析を行ったところ、体重・n-3系脂肪酸欠損食摂取・

FABP7 遺伝子の有無の中では体重の影響が最も大きいと考えられた。尚、白脾髄の解析について、検鏡した研究者間で有意の差が無いことを確認した上で統計処理を行っている。

体重以外の成長の指標についての検討として、下肢の骨端の状態の解析も進めているが、現在のところ、大きな影響は示されていない。今後、離乳以前の栄養摂取の影響についても検討が必要だと考えている。

今回の結果から、離乳後の n-3 系脂肪酸摂取の有無が、リンパ球数もしくはリンパ球の循環への関与を介して、定常状態においてマウスの末梢のリンパ組織に影響を与えることが示された(徳田ら、第 123 回日本解剖学会総会、2018)。FABP7 はマクロファージの抗炎症性機能分化において細胞内代謝に影響を与えていることや(宮崎ら、第 46 回日本免疫学会学術集会、2017)、動物モデルで FABP7 の炎症制御への作用が示されたことなどから(引用文献①②)、炎症を惹起した状態ではさらに免疫細胞への影響が大きくなると考えられる。

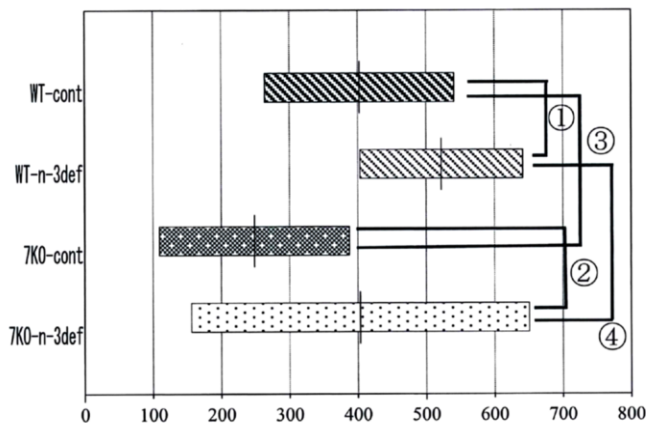


図1 コントロール食および n-3 系多価不飽和脂肪酸を欠損した食餌を摂取したマウスの白脾髄の面積比

面積は一定の基準に従って計測した相対量。①から④の比較の全てで有意差が見られた。WT: 野生型マウス、7KO: FABP7KO マウス、cont: コントロール食摂取群、3def: n-3 系多価不飽和脂肪酸欠損食摂取群、を示す。(第 123 回解剖学会総会にて発表。)

引用文献①②、炎症を惹起した状態ではさらに免疫細胞への影響が大きくなると考えられる。

(2) FABP7 は、視床下部の中でも特に弓状核の支持細胞に発現していた。弓状核は摂食行動を促進・抑制するペプチドやホルモンを産生し、レプチン(食欲抑制とエネルギー代謝を行うホルモン)受容体を強く発現している場所であり、摂食制御の中心に位置すると考えられている。野生型マウスおよび FABP7KO マウスに高脂肪食を摂取させ、肥満マウスモデルを作成したところ、双方で体重増加が見られたものの、FABP7KO マウスの方は食餌摂取と体重増加が抑制されていた。また、レプチンを投与したところ、FABP7KO マウスでは、レプチンに対する応答性が、野生型マウスより FABP7KO マウスの方が有意に高かった(引用文献③)。これらの結果から、FABP7 が視床下部で支持細胞の働きを介して、エネルギーの恒常性を制御していることが示された。

(3) FABP7KO マウスのアストロサイトでは、低酸素のストレス下での脂肪滴形成が低下しており、FABP7 が細胞死に対して保護的な役割を担っていることを明らかにした(引用文献④)。我々は FABP7 が悪性のグリオーマ(脳の支持細胞の腫瘍)で非常に高い発現を示すことをすでに報告している(Morihiro et al., Pathol Int, 2013)。悪性のグリオーマに奏功する治療薬は無く、5 年生存割合は 10%程度であるが、その増殖スピードの速さの機序はまだ明らかになっていない。今回の研究で、脂肪酸や脂肪酸に関連する分子が、細胞の生存に大きな影響を与えている可能性が示された。

(4) 長鎖脂肪酸に独特の選択的親和性を持つタンパク質を欠損したマウス(KO マウス)について、野生型マウスとの差異を検討した。10 週齢までの体重増加を観察したところ、KO マウスの方が、体重増加のスピードが早い傾向が見られた。消化器系の組織像に有意の差は見られなかった。KO マウスと野生型マウスの糞便中の腸内細菌叢について、門のレベルでは大きな差異は見られなかった。野生型マウスと KO マウスの飲水量に差異がないことを確認した上で、デキストラン硫酸ナトリウム含有水の自由飲水により、常法通り腸炎の誘発を行った。KO マウスの方が腸炎の増悪のスピードが早い傾向が見られた(投稿準備中)。

我々はすでに、腸の線維芽細胞や炎症時に新たに生じるリンパ濾胞の線維芽細胞に、FABP7 が発現することや、免疫組織の樹状細胞に表皮型脂肪酸結合蛋白質(FABP5)が発現することを明らかにしている。これらの結果から、腸疾患の際の炎症細胞の集積には、炎症細胞の微小環境を構成する細胞において、脂肪酸シャペロンを介した脂質の関与があることが示唆された。尚、腸管の免疫細胞の移動に関して、腸組織を経て再循環するリンパ球の遊走経路については別途解析を行い報告した(上田ら、第 124 回日本解剖学会総会、2019)。腸内細菌叢の解析の応用については、腸内細菌が産生に関わるフェニル硫酸が疾患の原因物質の 1 つであることを明らかにし、腸内細菌が持つ酵素が新たな治療法開発のターゲットとなり得ることを示した(引用文献⑤)。

<引用文献>

- ① Kamizato K, et. al. The role of fatty acid binding protein 7 in spinal cord astrocytes in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci* 409, 120-129, 2019
- ② Senbokuya N, et. al. The effect of FABP7 on functional recovery after spinal cord injury in adult mice. *J Neurosurg: Spine* 31, 291-297, 2019
- ③ Yasumoto Y, et. al. Glial fatty acid binding protein (FABP7) regulates neuronal leptin sensitivity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Mol Neurobiol* 55, 9016-9028, 2018
- ④ Islam A, et. al. FABP7 protects astrocytes against ROS toxicity via lipid droplet formation. *Mol Neurobiol* 56, 5763-5779, 2019
- ⑤ Kikuchi K. et. al. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney diseases. *Nat Commun* 10, 1835, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tokuda Kazuhiro, Baron Byron, Kuramitsu Yasuhiro, Kitagawa Takao, Tokuda Nobuko, Morishige Naoyuki, Kobayashi Masaaki, Kimura Kazuhiro, Nakamura Kazuyuki, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 62
2. 論文標題 Optimization of fixative solution for retinal morphology: a comparison with Davidson's fixative and other fixation solutions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 481 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0592-7	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 Senbokuya Nobuo, Yoshioka Hideyuki, Yagi Takashi, Owada Yuji, Kinouchi Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of FABP7 on functional recovery after spinal cord injury in adult mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	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) 10.3171/2019.2.SPINE18844	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 Kamizato Kenyu, Sato Sho, Shil Subrata Kumar, Umaru Banlanjo A., Kagawa Yoshiteru, Yamamoto Yui, Ogata Masaki, Yasumoto Yuki, Okuyama Yuko, Ishii Naoto, Owada Yuji, Miyazaki Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 The Role of Fatty Acid Binding Protein 7 in Spinal Cord Astrocytes in a Mouse Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	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.neuroscience.2019.03.050	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 Kikuchi Koichi, Owada Yuji (44人目)、他	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-09735-4	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 -

1. 著者名 Shimamoto-Mitsuyama Chie, Ohnishi Tetsuo, Balan Shabeesh, Ohba Hisako, Watanabe Akiko, Maekawa Motoko, Hisano Yasuko, Iwayama Yoshimi, Owada Yuji, Yoshikawa Takeo	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of the role of fatty acid-binding protein 7 in controlling schizophrenia-relevant phenotypes using newly established knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia 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.schres.2019.02.002	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 Islam Ariful, Kagawa Yoshiteru, Miyazaki Hirofumi, Shil Subrata Kumar, Umaru Banlanjo A., Yasumoto Yuki, Yamamoto Yui, Owada Yuji	4. 巻 56
2. 論文標題 FABP7 Protects Astrocytes Against ROS Toxicity via Lipid Droplet Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 5763 ~ 5779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-1489-2	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 Nagao Kazuhiro, Shinohara Nachi, Smit Frank, de Weijert Mirjam, Jannink Sander, Owada Yuji, Mulders Peter, Oosterwijk Egbert, Matsuyama Hideyasu	4. 巻 18
2. 論文標題 Fatty acid binding protein 7 may be a marker and therapeutic targets in clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-018-5060-8	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 Yamamoto Yui, Kida Hiroyuki, Kagawa Yoshiteru, Yasumoto Yuki, Miyazaki Hirofumi, Islam Ariful, Ogata Masaki, Yanagawa Yuchio, Mitsushima Dai, Fukunaga Kohji, Owada Yuji	4. 巻 38
2. 論文標題 FABP3 in the Anterior Cingulate Cortex Modulates the Methylation Status of the Glutamic Acid Decarboxylase67 Promoter Region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 10411 ~ 10423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1285-18.2018	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 Kagawa Yoshiteru, Umaru Banlanjo A., Ariful Islam, Shil Subrata Kumar, Miyazaki Hirofumi, Yamamoto Yui, Ogata Masaki, Owada Yuji	4. 巻 71
2. 論文標題 Role of FABP7 in tumor cell signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Biological Regulation	6. 最初と最後の頁 206 ~ 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbior.2018.09.006	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 Driessen Terri M., Zhao Changjiu, Saenz Marissa, Stevenson Sharon A., Owada Yuji, Gammie Stephen C.	4. 巻 92
2. 論文標題 Down-regulation of fatty acid binding protein 7 (Fabp7) is a hallmark of the postpartum brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 92 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchemneu.2018.07.003	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 該当する

1. 著者名 Yasumoto Yuki, Miyazaki Hirofumi, Ogata Masaki, Kagawa Yoshiteru, Yamamoto Yui, Islam Ariful, Yamada Tetsuya, Katagiri Hideki, Owada Yuji	4. 巻 55
2. 論文標題 Glial Fatty Acid-Binding Protein 7 (FABP7) Regulates Neuronal Leptin Sensitivity in the Hypothalamic Arcuate Nucleus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 9016 ~ 9028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1033-9	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 Otsuyama Ken-ichiro, Tsuneoka Hidehiro, Yoshidomi Hiroka, Haraguchi Mio, Yanagihara Masashi, Tokuda Nobuko, Nojima Junzo, Ichihara Kiyoshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Utility of Bartonella henselae IgM Western Blot Bands for Serodiagnosis of Cat Scratch Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Microbiology	6. 最初と最後の頁 e01322 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JCM.01322-17	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 Pakkarato Sawetree, Thongseabyoun Wipawee, Tachow Apussara, Rawangwong Atsara, Kagawa Yoshiteru, Owada Yuji, Kondo Hisatake, Hipkao Wiphawi	4. 巻 93
2. 論文標題 Ultrastructural histometric evidence for expansion of the sustentacular cell envelope in response to hypersecretion of adrenal chromaffin cells in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 75 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-016-0370-x	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 Blume Marissa, Inoguchi Fuduki, Sugiyama Taku, Owada Yuji, Osumi Noriko, Aimi Yoshinari, Taki Kosuke, Katsuyama Yu	4. 巻 59
2. 論文標題 Dab1 contributes differently to the morphogenesis of the hippocampal subdivisions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 657 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12393	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 Tetsuro Matsuhashi, Takeya Sato, (間30名), Yuji Owada, 他9名	4. 巻 20
2. 論文標題 Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 27 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.05.016	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 Bando Yasuhiko, Yamamoto Miyuki, Sakiyama Koji, Sakashita Hide, Taira Fuyoko, Miyake Genki, Iseki Shoichi, Owada Yuji, Amano Osamu	4. 巻 148
2. 論文標題 Retinoic acid regulates cell-shape and -death of E-FABP (FABP5)-immunoreactive septoclasts in the growth plate cartilage of mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-017-1578-0	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 Gerstner Jason R., Perron Isaac J., Riedy Samantha M., Yoshikawa Takeo, Kadotani Hiroshi, Owada Yuji, Van Dongen Hans P. A., Galante Raymond J., Dickinson Kaitlin, Yin Jerry C. P., Pack Allan I., Frank Marcos G.	4. 巻 3
2. 論文標題 Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 e1602663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1602663	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 Inoue Takao, Fujii Masami, Kida Hiroyuki, Yamakawa Toshitaka, Maruta Yuichi, Tokiwa Tatsuji, He Yeting, Nomura Sadahiro, Owada Yuji, Yamakawa Takeshi, Suzuki Michiyasu	4. 巻 122
2. 論文標題 Epidural focal brain cooling abolishes neocortical seizures in cats and non-human primates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.04.007	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 Imai Hideaki, Shoji Hirotaka, Ogata Masaki, Kagawa Yoshiteru, Owada Yuji, Miyakawa Tsuyoshi, Sakimura Kenji, Terashima Toshio, Katsuyama Yu	4. 巻 27
2. 論文標題 Dorsal Forebrain-Specific Deficiency of Reelin-Dab1 Signal Causes Behavioral Abnormalities Related to Psychiatric Disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3485 ~ 3501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhv334	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 Kitazawa Yusuke, Ueta Hisashi, Sawanobori Yasushi, Katakai Tomoya, Yoneyama Hiroyuki, Ueha Satoshi, Matsushima Kouji, Tokuda Nobuko, Matsuno Kenjiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel Targeting to XCR1+ Dendritic Cells Using Allogeneic T Cells for Polytopical Antibody Responses in the Lymph Nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01195	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37件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 上田祐司、内田知見、沢登祥史、北沢祐介、松野健二郎、徳田信子
2. 発表標題 再循環Tリンパ球による小腸の迅速な免疫監視：パイエル板の特殊性とその意義
3. 学会等名 第43回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田祐司、北沢祐介、沢登祥史、松野健二郎、徳田信子
2. 発表標題 免疫系微小環境解析によるドナー特異的輸血DSTの移植免疫寛容の機序解明とその臨床応用
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北沢祐介、上田祐司、沢登祥史、松野健二郎、徳田信子
2. 発表標題 ドナーT細胞のXCR+樹状細胞による抗体産生応答
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 調美奈、上田祐司、北沢祐介、沢登祥史、徳田信子
2. 発表標題 うつ病モデルラットにおける免疫系微小構造の組織学的解析
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢登祥史、上田祐司、北沢祐介、松野健二郎、徳田信子
2. 発表標題 Attenuation and alteration of thymic epithelial cells and enhanced autoreactivity in cyclosporine A-treated rats.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 板東康彦、坂下英、崎山浩司、徳田信子、天野修
2. 発表標題 骨吸収細胞septclastにおける脂肪酸結合タンパクの発現と役割
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本由似, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質を介した細胞内脂質環境の変化がエピゲノムに及ぼす影響
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川慶輝, Umaru Banlanjo Abdulaziz, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質FABP7とATP-citrate lyase (ACLY) の相互作用による核内Acetyl-CoAの量的調節機構
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾形雅君, 山本由似, 上条桂樹, 伊藤恒敏, 大和田祐二
2. 発表標題 ラット小腸における腸上皮細胞間リンパ節 (IEL) の役割: 粘膜固有層マクロファージとの相互作用
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎啓史, 神里賢勇, 佐藤匠, 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 脱髄疾患におけるアストロサイトの脂肪酸結合タンパク質FABP7の機能的役割の検討
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shil Subrata, Fumika Nanto, Hirofumi Miyazaki, Yoshiteru Kagawa, Yui Yamamoto, Yuji Owada
2. 発表標題 Role of mitochondrial complex I and its subunit Ndufs4 in the regulation of glial and neuronal mitochondrial morphology and function
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umaru Banlanjo Abdulaziz, Yoshiteru Kagawa, Yuji Owada
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 7 (FABP7) promotes glioma cell proliferation through modulation of Wnt/b-catenin signaling.
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木良地, 大和田祐二, 板東良雄
2. 発表標題 パイエル板胚中心マクロファージにおける表皮型脂肪酸結合タンパク質の機能
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本由似, 大和田祐二, 福永浩司
2. 発表標題 FABP3 in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic acid decarboxylase 67 promoter region
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 細胞核内FABP7とATP citrate lyase (ACLY) の相互作用によるエピゲノム制御機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Owada
2. 発表標題 Role of FABP7 in astrocytes and its possible association with psychiatric diseases.
3. 学会等名 59th International Symposium on "Biological Regulation and Enzyme Activity in Normal and Neoplastic Tissues" Symposium "Signaling and Disease" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質の細胞核局在がエピゲノム変化におよぼす影響
3. 学会等名 第59回日本組織細胞化学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質によるエピゲノム制御
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質 (FABP) を通して精神疾患を理解する
3. 学会等名 第14回REDEEMシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎啓史, 神里賢勇, 佐藤匠, 大和田祐二
2. 発表標題 脱髄疾患におけるFABP7の発現変化と病態生理への関与
3. 学会等名 日本解剖学会 第64回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木良地, 大和田祐二, 板東良雄
2. 発表標題 パイエル板胚中心における表皮型脂肪酸結合タンパク質の機能
3. 学会等名 日本解剖学会 第64回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yui Yamamoto, Hiroyuki Kida, Dai Mitsushma, Keiju Kamijo, Yuji Owada, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 FABP3 in the anterior cingulate cortex mediates methylation status of glutamic acid decarboxylase 67 promoter region.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳田信子, 山本由似, 児玉孝憲, 徳田和央, 木村和博, 坂東康彦, 天野修, 宮崎啓史, 大和田祐二
2. 発表標題 Fibroblastic reticular cells (FRC)におけるFABP7の局在と機能
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 アストロサイトにおける脂肪酸結合蛋白質FABP7の機能解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本由似, 木田裕之, 美津島大, 福永浩司, 尾形雅君, 上条桂樹, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合蛋白質FABP3による介在ニューロンのエピゲノム調節機構
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ariful Islam, Yoshiteru Kagawa, Hirofumi Miyazaki, Subrata Kumar Shil, Yuji Owada
2. 発表標題 FABP7 protects astrocyte against ROS toxicity under ROS stress
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾形雅君, 上条桂樹, 伊藤恒敏, 大和田祐二
2. 発表標題 腸上皮細胞間リンパ球の活性化に伴う小腸絨毛上皮細胞の剥離機構
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木良地, 大和田祐二, 阿部寛
2. 発表標題 パリエル板表皮型脂肪酸結合タンパク質発現によるB細胞アポトーシス誘導
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂東康彦, 坂下英, 崎山浩司, 徳田信子, 大和田祐二, 天野修
2. 発表標題 FABP5-KO マウスにおけるseptoclastの形態変化とPPARサブタイプの局在
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiji Shioda, Takahiro Hirabayashi, Fumiko Takenoya, Nobuhiro Wada, Nobuko Tokuda, Tomoya Nakamachi
2. 発表標題 PACAP plays an essential role for neurogenesis and nerve regeneration after brain ischemia and spinal cord injury
3. 学会等名 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirofumi Miyazaki, Ai Shishido, Yoshiteru Kagawa, Yuki Yasumoto, Fumika Nannto, Yuji Owada
2. 発表標題 FABP7 is involved in M2 polarization of macrophages via mitochondrial fatty-acid oxidation
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 FABP7は核内Acetyl-CoAレベル調節を介してエピジェネティックに遺伝子発現を制御する
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮崎啓史, 宍戸愛, 香川慶輝, 安本有希, 南都文香, 大和田祐二
2. 発表標題 マクロファージの抗炎症性機能分化における細胞内代謝の変化とFABP7の関与
3. 学会等名 日本解剖学会 第63回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Owada
2. 発表標題 Role of FABP7 in astrocytes and its possible association with human psychiatric diseases
3. 学会等名 Protein Misfolding Diseases and Therapy 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Owada, Yui Yamamoto, Hiroyuki Kida, Yuchio Yanagawa, Dai Mitsushima, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 FABP3 in the anterior cingulate cortex mediates methylation status of GAD67 promotor region
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Yabuki, Ibuki Takahata, Yuji Owada, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Abnormal neuronal activity in the basolateral amygdala mediates PTSD-like behaviors in FABP3 null mice
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 香川慶輝, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合蛋白質FABP7によるヒストンアセチル化を介したcaveolin-1転写調節機構
3. 学会等名 第11回エビジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://macro.dokkyomed.ac.jp/index.html 解剖学（マクロ）講座のホームページ
--

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	大和田 祐二 (Owada Yuji) (20292211)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	山本 由似 (Yamamoto Yui) (80635087)	東北医科薬科大学・医学部・助教 (31305)	