

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11123

研究課題名(和文) 脳腸関連システム障害が小腸絨毛形態と小腸上皮細胞特異的機能に与える影響

研究課題名(英文) The influence of brain-gut correlation system disturbance on the small intestinal villus morphology and the specific function of small intestinal epithelial cells.

研究代表者

鈴木 拓史 (Suzuki, Takuji)

同志社女子大学・生活科学部・准教授

研究者番号：50587110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3種類の自律神経遮断モデル動物を作出し、異なる自律神経経路を遮断した際の小腸絨毛形態ならびに小腸上皮細胞特異的機能への影響について解析した。小腸上皮細胞の特異的機能を維持するためには、副交感神経経路が優位に働く必要があるが、アドレナリン受容体を介した交感神経を介した刺激も重要であることが分かった。一方、求心性の迷走神経経路が遮断されたとしても、個体にとって必要な栄養素量が十分に満たされていれば、小腸絨毛の形態や機能は維持されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに小腸組織の運動性や消化液の分泌に対する脳腸関連システムの関与については知られているが、この支配が絨毛形態や上皮細胞特異的機能の調節にまで及んでいるかどうかは不明であった。そこで本研究では、脳腸関連システムを構成する「消化管から脳へと繋がる求心性自律神経経路」と「脳から末梢組織へと繋がる遠心性自律神経経路」が小腸機能の調節にも影響を与えることを明らかにした。これにより、健全な小腸機能を維持するためには、「必要量を満たした栄養素の摂取」と「脳腸関連システムの正常化」が必要不可欠であり、それが最終的に健康寿命の延伸に繋がることを部分的に証明することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we generated three animal models of autonomic blockade and analyzed the effects of blocking different autonomic pathways on small intestinal villous morphology and specific functions of small intestinal epithelial cells. We found that the parasympathetic pathway must predominate to maintain specific functions of small intestinal epithelial cells, but that sympathetic stimulation via adrenergic alpha-receptors is also important. On the other hand, we found that even if the afferent vagal pathway is blocked, the morphology and functions of the small intestinal villi are maintained if the amount of nutrients necessary for the individual is enough met.

研究分野：栄養生理学

キーワード：脳腸関連 小腸 絨毛形態 栄養素の消化・吸収 腸管バリア機能 交感神経 副交感神経 迷走神経

1. 研究開始当初の背景

「老化現象」は、我々にとって必然的なものであるが、老化メカニズムを明らかにすることで、我々はここまで寿命を延伸させることができた。今後は、「健康寿命の延伸」を掲げ、老化現象に対抗しつつ健康な状態を如何にして維持するかが課題となる。近年、低栄養状態に陥る高齢者数が年々増加している。その原因の一つとして、「小腸老化」が考えられる。栄養素の効率的な消化・吸収という形で我々の生命の根底を支えている小腸機能の老化現象については、これまでに動物実験・臨床研究を問わず数多く報告されている。しかし、その詳細なメカニズムについては不明な点が多い。近年、我々は、「小腸老化」の原因の一つとして、脳機能障害の有無が重要となる可能性を示した [1]。この研究は、寿命が通常の半分となる老化促進マウス (Senescence-Accelerated Mouse: SAM) を用いた研究である。10 週齢時と 52 週齢時の小腸絨毛形態を比較してみたところ、脳萎縮を伴う著しい脳機能障害を老化表現型として持つ SAMP10 系統では、顕著な絨毛萎縮が観察され、栄養素の消化・吸収機能も顕著に低下した。このことから、健全な脳機能の維持が、摂取栄養素量には依存しない小腸絨毛形態ならびに小腸上皮細胞特異的機能の維持に重要であることを示唆した。しかし、自律神経性支配を司る脳機能と末梢組織である小腸絨毛上皮細胞の特異的機能を維持するメカニズムの詳細な関連性に焦点を当てた報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、「遠心性交感神経経路遮断モデル」、「遠心性副交感神経経路遮断モデル」、「求心性自律神経経路遮断モデル」の 3 種類の自律神経障害モデル動物を作出し、異なる自律神経経路を遮断した際の小腸絨毛形態ならびに小腸上皮細胞特異的機能への影響について解析することを目的とした。その中でも特に注目するメカニズムが、「Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) シグナル伝達経路」である。GLP-2 を受容した筋線維芽細胞からは、インスリン様成長因子 (IGF) を代表とする成長ホルモンが分泌され、これらが小腸上皮細胞の増殖を促進することで絨毛形態や機能が維持されている [2]。しかし、内分泌 L 細胞の GLP-2 分泌レベルと、小腸絨毛内の GLP-2R 発現細胞の GLP-2R 発現レベルのバランスに自律神経系が関与していることは証明されていない。最終的には、健全な小腸機能の維持のためには、健全な脳腸関連システムの働きが必要不可欠であり、それが健康寿命の延伸に繋がることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究①「交感神経刺激あるいは副交感神経刺激を遮断した場合の小腸絨毛形態および小腸上皮細胞特異的機能に与える影響」

研究①では、自律神経経路の要所を遮断する 3 種の神経遮断薬を持続的に皮下投与した際の影響を検討した (図 1)。本研究は、山形大学動物実験倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 28161)。9 週齢の ICR 系雄性マウスに対して、皮下に留置した浸透圧ポンプ (Alzet MINI-OSMOTIC PUMP) から各種神経遮断薬を継続投与した。臭化ヘキサメトニウム (50mg/kg/day)、アトロピン硫酸塩 (30mg/kg/day)、グアナチジン硫酸塩 (120mg/kg/day) となるように 10 日間継続投与した。投与開始 10 日後に解剖し、小腸組織 (空腸、回腸)、血液を採取した。なお、投与 4 日目からは、摂餌量が低下したアトロピン群に合わせてペアフィーディングを実施した。評価項目および解析方法は、体重・摂餌量、食べこぼし量、糞量の測定、遺伝子発現解析、二糖類分解酵素活性を測定した。

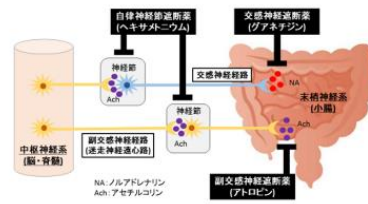


図 1 研究①で用いた薬剤の神経性刺激遮断箇所

(2) 研究②「自律神経遠心路の交感神経系に存在する異なる興奮経路の違いが小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響 その 1」

研究②では、交感神経節後繊維に存在し、ノルアドレナリンを受容する α 受容体と β 受容体を介した経路を選択的に遮断する薬剤を用いた試験を実施した (図 2)。本研究は、山形大学動物実験倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 30157)。10 週齢の ICR 系統雄性マウス (n=5) に対して、浸透圧ポンプを用いて、副交感神経遮断薬であるアトロピン硫酸塩 (10mg/kg/day)、交感神経刺激遮断薬であるプロプラノロール塩酸塩 (10mg/kg/day)、カルベジロール (10mg/kg/day) となるように 10 日間継続投与した。なお、研究②では各薬剤投与群の対照群には、DMSO のみを皮下投与した。なお、投与 2 日目からは、摂餌量が低下したアトロピン群に合わせてペアフィーディングを実施した。解析試料および評価項目ならびに解析方法は、研究①と同様。

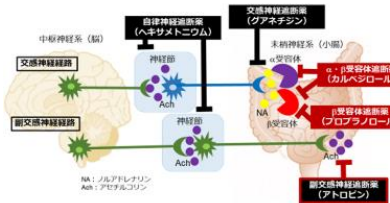


図 2 研究②で用いた薬剤の神経性刺激遮断箇所

(3) 研究③「自律神経遠心路の交感神経系に存在する異なる興奮経路の違いが小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響 その 2」

研究③では、自律神経遠心路のうち、交感神経系に存在する異なる興奮経路の違いが小腸の絨毛形態や上皮特異的機能に及ぼす影響について解析するために、交感神経節後繊維に存在し、アドレナリンおよびノルアドレナリンを受容する α 受容体あるいは β 受容体を介したいずれかの経路を選択的に遮断する薬剤を用いた試験を実施した(図3)。本研究は、山形大学動物実験倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:31003)。10週齢のICR系統雄性マウス(n=5)に対して、カルベジロール(30mg/kg/day)フェントラミンメシル酸塩(15mg/kg/day)、プロプラノロール塩酸塩(30mg/kg/day)となるように浸透圧ポンプを用いて皮下から10日間継続投与した。対照群は、生理的食塩水を皮下投与した動物とした。解析試料および評価項目ならびに解析方法は、研究①と同様。

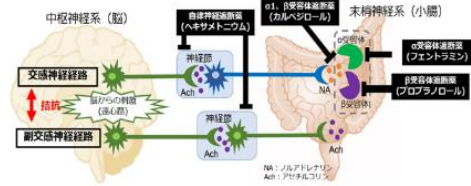


図3 研究③で用いた薬剤の神経性刺激遮断箇所

(4) 研究④「自律神経求心路の遮断が小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響」

研究④は、山形大学動物実験倫理委員会(承認番号:31004)および同志社女子大学動物実験委員会(承認番号:S21-005)の承認を得て実施した。10週齢ICR系統雄性マウスに対して、全身カプサイシン処置により求心路を遮断したモデルを作製した。対照動物は生理食塩水で同様の処置を施した動物とした(Veh群)。求心路遮断動物は、カプサイシン全身処置8日目に、Eye-wiping testを実施して、求心路の遮断が確認された動物をさらに自由摂餌群(F群)とVeh群の摂餌量と同量になるように制限給餌した群(R群)の2群に分け、全3群を21日間飼育した。解剖後に、小腸(空腸ならびに回腸)の絨毛形態と栄養素の消化・吸収能および腸管バリア機能に対する影響を解析した。解析試料および評価項目ならびに解析方法は、研究①と同様。

4. 研究成果

(1) 研究①「交感神経刺激あるいは副交感神経刺激を遮断した場合の小腸絨毛形態および小腸上皮細胞特異的機能に与える影響」

副交感神経遮断薬であるアトロピン投与群の体重は、他の群と比較して顕著に減少し、食べこぼし量は顕著に増大したが糞量は減少した。絨毛形態は、アトロピン投与群の回腸絨毛の顕著な萎縮が観察されたが、グアネチジン投与群およびヘキサメトニウム投与群の絨毛に顕著な変化は観察されなかった(図4)。副交感神経遮断薬であるアトロピン処理群では、絨毛形態維持に関与するインスリン様成長因子(IGF)やタイトジャンクション形成たんぱく質(TJP)などの遺伝子発現が減少したのに対し、交感神経遮断薬であるグアネチジン処理群および交感神経および副交感神経遮断薬であるヘキサメトニウム処理群では、糖質の消化・吸収に関連する代表的な分子の遺伝子発現が有意に増大した(図6)。以上の結果から、副交感神経系を遮断した場合は、絨毛形態の維持や栄養素の消化吸収能を維持または低下させることが示唆された。一方、交感神経系を遮断した場合は、絨毛形態の維持や栄養素の消化吸収能を維持または賦活化させることが示唆された。これまでに副交感神経による腸機能への作用は、消化液の分泌促進や腸管の運動性に影響を与えることが報告されているが、副交感神経の活動が優位となった状態が小腸絨毛形態ならびに消化・吸収能の維持または賦活化に重要であることが示唆された。

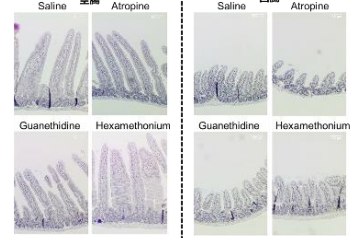


図4 各種薬剤処理10日後の空回腸の絨毛形態観察

対照群との比較		アトロピン群 (副交感神経遮断)		グアネチジン群 (交感神経遮断)		ヘキサメトニウム群 (副交感神経遮断)	
		空腸	回腸	空腸	回腸	空腸	回腸
絨毛形態維持	Igf1	↓	↓	—	—	↑	↑
	Igf2	↓	↓	—	—	↑	↑
	Pcna	↓	↓	—	—	↑	↑
	Alpi	↓	↓	—	—	↑	↑
	Tjp1	↓	↓	—	—	↑	↑
遺伝子発現解析	Gata6	↓	↓	—	—	↑	↑
	Si	—	—	↓	↓	—	—
	Mgam	—	—	↑	↑	—	—
	Hnf1a	—	—	↑	↑	—	—
	Calz	—	—	↑	↑	—	—
脂質	Sglt1	↓	↓	—	—	↑	↑
	Fabp2	—	—	↑	↑	—	—
酵素活性	ApoA1	—	—	↓	↓	—	—
	二糖類分解酵素 スクラーゼ活性 マルチ糖分解酵素	—	—	↑	↑	—	—

図5 各種薬剤処理に伴う遺伝子発現解析および二糖類分解酵素活性の変化のまとめ

(2) 研究②「自律神経遠心路の交感神経系に存在する異なる興奮経路の違いが小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響 その1」

研究①では、各種薬剤を生理食塩水に溶解させたが、研究②ではDMSOに溶解させた。そのため、研究①の対照群の影響とは異なる影響が観察された。とくにアトロピン投与量は、10mg/kg体重と同一であるにもかかわらず、解析した代表的な遺伝子の発現に与える影響が異なっていた。栄養素の消化・吸収に関連する遺伝子発現解析の結果から、回腸におけるスクラーゼ・イソマルターゼ複合体遺伝子(Si)、マルターゼ・グルコアミラーゼ複合体遺伝子(Mgam)ならびにナトリウム・グルコース共輸送担体(Sglt1)の発現レベルが、アドレナリン α 受容体 \cdot β 受容体遮断薬であるカルベジロール群と比較して、 β 受容体を遮断するプロプラノロール群で増大した(図6)。小腸に発現する α 受容体の作用として、腸上皮細胞における水や電解質の分泌抑制が知られており[3]、 β 受容体の作用としては

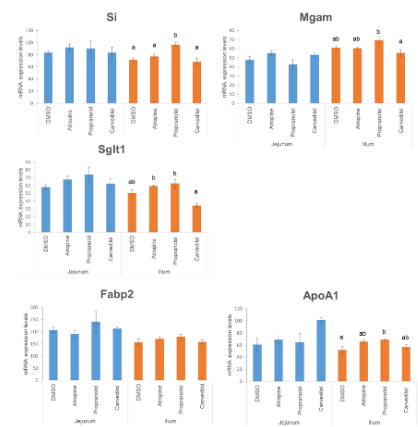


図6 糖質および脂質の消化・吸収に関連する遺伝子の発現解析結果は、平均値±標準偏差を示した(n=4-5)。有意差検定には、ANOVA-Tukey法を用いた(*p<0.01, **p<0.05)。

アミノ酸の腸管内能動輸送の調節が知られている [4]。糖質の消化・吸収に対しては、 α 受容体を介した刺激が機能を高めると示唆されている[5]。本研究の結果からも、 α 受容体と β 受容体の両方の経路を遮断した場合よりも β 受容体経路のみを遮断した場合のほうが、栄養素の消化・吸収に関連する遺伝子群の発現レベルを高める方向に働くことが示された。したがって、交感神経経路のうち α 受容体を介した神経性刺激は、小腸（とくに回腸）における栄養素の消化・吸収機能を維持または促進するために重要であることが示唆された。

(3) 研究③「自律神経遠心路の交感神経系に存在する異なる興奮経路の違いが小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響 その2」

研究③では、自律神経遠心路の交感神経に存在するアドレナリン受容体である $\alpha 1$ 受容体ならびに β 受容体の両者を遮断するカルベジロール (C)、 $\alpha 1 \cdot \alpha 2$ 受容体遮断薬であるフェントラミン (Phe) ならびに β 受容体遮断薬であるプロプラノロール (Pro) をそれぞれ 10 日間皮下から継続投与した際の小腸上皮細胞特異的機能への影響について解析した。カルベジロール投与群では、GLP-2 シグナル伝達経路に関連する Glp-2R、Igf-1 とその受容体遺伝子の発現レベルが減少したが、IGFBP-4 遺伝子の発現レベルは増大した (図 7)。これらの変化は、空腸と回腸の両方で観察された。加えて、腸管バリア機能に関する Tjpl 遺伝子や DAO 活性に関してもカルベジロール投与によって減少し、糖質の消化に関連するスクラーゼの活性や二糖類分解酵素の遺伝子発現レベルも減少した (図 8)。アドレナリン $\alpha 1 \cdot \alpha 2$ 受容体を阻害するフェントラミン投与群では、空腸および回腸の Glp-2R 遺伝子の発現レベルが減少したが、その他の GLP-2 シグナル伝達経路に関連する分子の遺伝子発現レベルは変化しなかった (図 7)。一方、アドレナリン β 受容体を阻害するプロプラノロール投与群では、Glp-2R および Igf-2、Igf-1R 遺伝子発現が顕著に増大した (図 7)。さらに、二糖類分解酵素遺伝子ならびにそれらの転写を調節する Cdx-2 や HNF-1 の遺伝子発現も増大した (図 8)。小腸の正常な上皮細胞の増殖は交感神経によって制御され、ノルアドレナリンによる $\alpha 2$ 受容体の刺激が、空腸の陰窩細胞増殖を促進することが示唆されている。対照的に、アドレナリン $\alpha 1$ および β 受容体の刺激は、これらの組織の細胞増殖を抑制することが示唆されている[6]。陰窩細胞増殖が促進されると、上皮細胞内に未成熟の細胞が増加し、小腸の栄養素の消化・吸収能が低下する可能性がある。以上のことから、アドレナリン α 受容体を介した刺激のうち、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体を介した刺激が、小腸上皮細胞の成熟化にとって重要であり、そのメカニズムには粘膜固有層に存在する線維芽細胞の GLP-2 受容体を起点としたシグナル伝達経路が関与していると考えられた。また、 β 受容体を介した刺激は、小腸絨毛形態ならびに機能維持とは無関係であり、 β 受容体の作用を阻害することで α 受容体を介した経路がむしろ活性化したことに伴って、とくに糖質の消化・吸収能が向上したと考えられる。交感神経経路のうち、 α 受容体を介した経路が小腸の絨毛形態や栄養素の消化・吸収能に影響を与え、特に $\alpha 1$ 受容体を介した刺激は糖質の消化・吸収能を維持するために重要であると共に、上皮細胞の分化・成熟化機構にも影響を与えていると推察される。一方、 β 受容体を介した経路に関しては、その影響は少ないと考えられる。

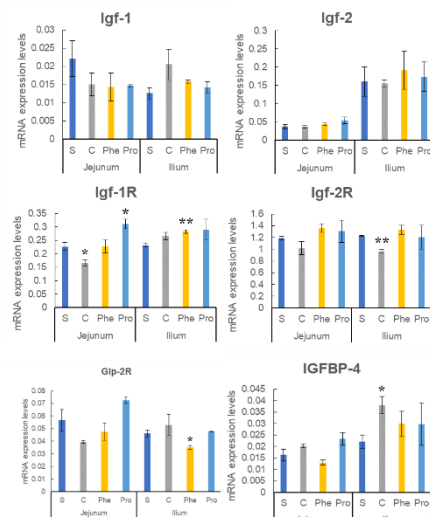


図7 絨毛形態の維持に関連する遺伝子の発現解析
値は、平均値±標準誤差で示した (n=4-5)。有意差検定には、ANOVA-Tukey法を用いた (*p<0.01, **p<0.05)。

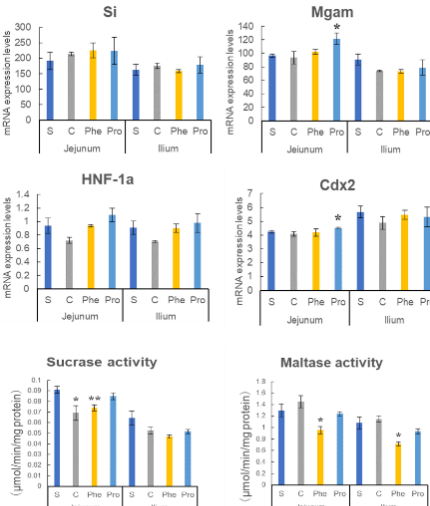


図8 糖質の消化・吸収に関連する分子およびその転写因子の遺伝子発現解析と二糖類分解酵素活性
値は、平均値±標準誤差で示した (n=4-5)。有意差検定には、ANOVA-Tukey法を用いた (*p<0.01, **p<0.05)。

(4) 自律神経求心路の遮断が小腸の絨毛形態や小腸特異的機能に及ぼす影響

カプサイシン全身処理により、求心性経路を人為的に遮断したモデルマウスを用いて、求心性の神経性刺激が途絶えた際に、小腸の絨毛形態や小腸特異的機能がどのように変化するかを解析した。3回に渡る全身カプサイシン処理により、処理後3週間が経過したとしても遮断効果は持続していた。絨毛形態や小腸機能の恒常性に関与する生体内ホルモン経路に関連する代表的な分子の遺伝子発現レベルを解析したところ、求心性の遮断により GLP-2 受容体の発現が有意に増大した。また、GLP-2 経路に依存して分泌が制御される IGF-1 および IGF-2 とそれらの受容体の遺伝子発現に関しては、R 群において Igf-1 遺伝子の発現が Veh 群と比較して増加傾向がみられた。Igf-2 遺伝子発現レベルは、Veh 群と比較して F 群で増加傾向を示し、R 群では F 群と比較して顕著に減少した。加えて、IGF の働きを補助する IGF 結合タンパク質-3 (Igfbp-3) の発現レベルは R 群において他の群と比較して有意に増大した (図 9)。次に、求心性の遮断およ

び制限給餌が糖質の消化に関連する分子の遺伝子発現にどのような影響を与えるのかについて解析したところ、スクラーゼ・イソマルターゼ (SI) および α グリコシダーゼ (Mgam) の遺伝子発現レベルが R 群において有意に増大した。これら遺伝子を転写するとされる転写因子のうち、パラレルな変化を示したのは HNF-1 α および Gata-4 であった (図 10)。スクラーゼ・イソマルターゼ複合体のたんぱく質発現レベルには各群間に有意な差は見られなかったが、空回腸における SI たんぱく質発現レベルは、R 群で増大する傾向がみられた。二糖類分解酵素活性には各群間に差は見られなかった。求心路の遮断によりタイトジャンクション形成に関与する分子の遺伝子発現レベルがどのように変化するかを解析したところ、R 群の空腸における Tjp-1 および Tjp-3 遺伝子の発現が有意に増大した。一方、腸上皮組織に発現する代表的な Claudine 遺伝子の発現解析の結果、R 群の空腸における Cldn-3、Cldn-4、Cldn-7 および Cldn-15 の遺伝子発現レベルが Veh 群と比較して減少した。その中でも Cldn-4 遺伝子の発現は有意に減少した。回腸における Claudine 遺伝子の発現レベルは、各群間に顕著な差は見られなかった (図 11)。以上の結果をまとめると、自律神経求心路を遮断した場合は、基礎代謝亢進に伴う摂餌量の増加およびそれに伴う体重の増加が観察されたが、小腸絨毛形態に顕著な変化は観察されなかった。加えて、栄養素の消化・吸収能および腸管バリア機能に関連する代表的な分子の遺伝子発現レベルに影響は見られないことが分かった。一方、自律神経求心路を遮断した上に制限給餌した場合は、絨毛機能の恒常性に関わる消化管ホルモン GLP-2 の受容体およびインスリン様成長因子結合タンパク質-3 の遺伝子発現レベルが顕著に増大した。さらに、二糖類分解酵素やタイトジャンクションタンパク質の遺伝子発現レベルが顕著に増大することがわかった。その理由として、R 群では制限給餌による影響に対して絨毛機能の基底レベルを高める代償作用が働いたと考えられる。本研究の結果から、小腸絨毛機能の恒常性は、自律神経求心路を介した刺激によって調節されているわけではなく、小腸上皮細胞に対する「食餌に由来する栄養成分の直接的な作用」とそれら栄養成分が血液中に移行した際に分泌される「内在性ホルモン等による作用」によって維持されていることが示唆された。

5. 引用文献

- [1] T Suzuki, K Aoki, K Shimokobe, S Omiya, C Funayama, T Takahashi, M Kato, Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse, *Exp. Gerontol.*, 2022 Jun 15;163:111795.
- Takuji Suzuki 1, Kai Aoki 2, Kotomi Shimokobe 2, Shoko Omiya 2, Chiharu Funayama 2, Takumi Takahashi 2, Minori Kato 2
- [2] Q Xiao, R.P. Boushey, D.J. Drucker, P.L. Brubaker, Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans. *Gastroenterology* 1999, 117, 99-105.
- [3] H Paris, T Voisin, A Remaury, C Rouyer-Fessard, D Daviaud, D Langin, M Laborthe, Alpha-2 adrenoceptor in rat jejunum epithelial cells: characterization with [3H]RX821002 and distribution along the villus-crypt axis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990 Sep;254(3):888-93.
- [4] A Diez-Sampedro 1, M Pérez, M T Cobo, J A Martínez, A Barber, Effect of different beta-adrenergic agonists on the intestinal absorption of galactose and phenylalanine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1998 Aug;50(8):907-11.
- [5] Fadi H Mourad 1, Nayef E Saadé, Neural regulation of intestinal nutrient absorption, *Review Prog. Neurobiol.*, 2011 Oct;95(2):149-62.
- [6] P Valet, J M Senard, J C Devedjian, V Planat, R Salomon, T Voisin, G Drean, A Couvineau, D Daviaud, C Denis, et al., Characterization and distribution of alpha 2-adrenergic receptors in the human intestinal mucosa, *J. Clin. Invest.*, 1993 May;91(5):2049-57.

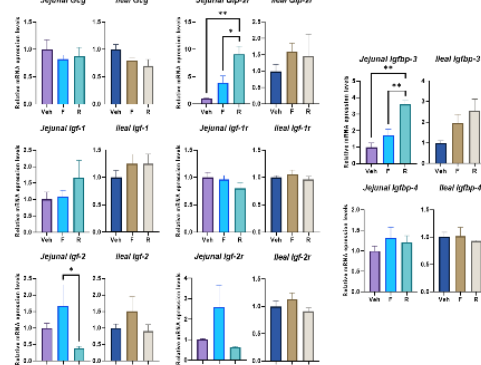
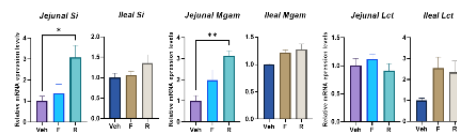


図9 空回腸における絨毛形態の維持に関与する分子の遺伝子発現解析結果。値は、平均値±標準誤差で示した (n=4)。値は、平均値±標準誤差で示した (n=4)。有意差検定には、ANOVA-Dunnnett's multiple comparisons test (vs. Veh group) を用いた。

二糖類分解酵素



二糖類分解酵素遺伝子の転写因子

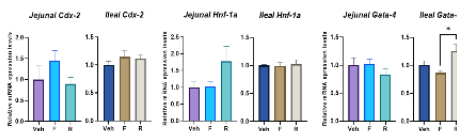


図10 空回腸における糖質の消化に関与する分子の遺伝子発現解析結果。値は、平均値±標準誤差で示した (n=4)。値は、平均値±標準誤差で示した (n=4)。有意差検定には、ANOVA-Dunnnett's multiple comparisons test (vs. Veh group) を用いた。

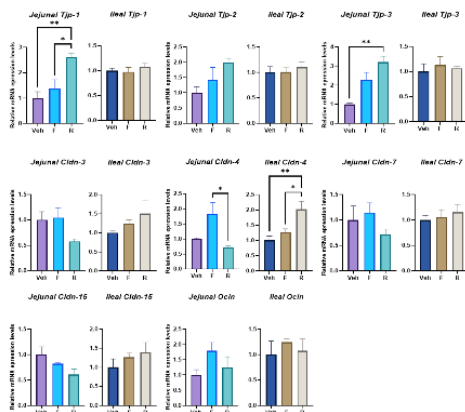


図11 空回腸におけるタイトジャンクション形成に関与する分子の遺伝子発現解析結果。値は、平均値±標準誤差で示した (n=4)。有意差検定には、ANOVA-Dunnnett's multiple comparisons test (vs. Veh group) を用いた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Uchikawa Misaki, Kato Mai, Nagata Akika, Sanada Shunsuke, Yoshikawa Yuto, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Suzuki Takuji, Hashidume Tsutomu, Watanabe Kenji, Yoshikawa Yuko, Miyoshi Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Elevated levels of proinflammatory volatile metabolites in feces of high fat diet fed KK-Ay mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62541-7	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 -
1. 著者名 Sanada Shunsuke, Suzuki Takuji, Nagata Akika, Hashidume Tsutomu, Yoshikawa Yuko, Miyoshi Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Intestinal microbial metabolite stercobilin involvement in the chronic inflammation of ob/ob mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63627-y	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 Takahashi Takumi, Kamiyoshihara Reina, Otoki Yurika, Ito Junya, Kato Shunji, Suzuki Takuji, Yamashita Shinji, Eitsuka Takahiro, Ikeda Ikuo, Nakagawa Kiyotaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural changes of ethanolamine plasmalogen during intestinal absorption	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 8068~8076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0fo01666g	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 Aoki Kai, Yanazawa Koki, Tokinoya Katsuyuki, Sugawara Takehito, Suzuki Takuji, Yoshida Yasuko, Nakano Takuro, Omi Naomi, Kawakami Yasushi, Takekoshi Kazuhiro	4. 巻 267
2. 論文標題 Renalase is localized to the small intestine crypt and expressed upon the activation of NF- κ B p65 in mice model of fasting-induced oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118904~118904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118904	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 Suzuki Takuji, Mayanagi Yuki, Keta Ayumi, Kasahara Ayako, Sato Ayaka, Takahashi Takumi	4. 巻 4
2. 論文標題 Oral administration of fructose improves jejunal villous morphology and nutrient digestion and absorption capabilities in a rat model of total parenteral nutrition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/BRCP.1000179	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 Suzuki Takuji, Aoki Kai, Shimokobe Kotomi, Omiya Shoko, Funayama Chiharu, Takahashi Takumi, Kato Minoru	4. 巻 163
2. 論文標題 Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111795 ~ 111795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2022.111795	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 Aoki Kai, Suzuki Takuji, Hui Fang, Nakano Takuro, Yanazawa Koki, Yonamine Masato, Fujita Shinichiro, Sugasawa Takehito, Yoshida Yasuko, Omi Naomi, Kawakami Yasushi, Takekoshi Kazuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Acute Low-Intensity Treadmill Running Upregulates the Expression of Intestinal Glucose Transporters via GLP-2 in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1735 ~ 1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13051735	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鈴木拓史、及川優花、外山歩実、小林繁奈
2. 発表標題 求心性神経経路の遮断に伴う小腸絨毛機能の変化
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ○鈴木拓史、増田夏海、日下碧、加藤稔理、舟山愛理
2. 発表標題 小腸絨毛形態ならびに小腸上皮細胞機能維持メカニズムに対する自律神経系の関与
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○青木海、時野谷勝幸、菅澤威仁、鈴木拓史、吉田保子、中野巧朗、竹越一博
2. 発表標題 小腸におけるレナラーゼの局在及び酸化ストレスに対する発現変化
3. 学会等名 第75回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ○鈴木拓史、及川優花、外山歩実、小林繁奈、橋本彩花、田中貴和
2. 発表標題 自律神経求心路の遮断に伴う小腸絨毛形態および機能の変化
3. 学会等名 第76回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022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
---------	---------