

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03418

研究課題名(和文) 心理ストレスを処理する皮質辺縁系神経回路の解明

研究課題名(英文) Corticolimbic circuits that processing psychological stress signals

研究代表者

中村 和弘 (Nakamura, Kazuhiro)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00548521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、研究代表者らが発見した「心」と「体」をつなぐ脳の「心身相関神経路」の上位に位置する皮質辺縁系神経回路とその動作メカニズムを解明することを目指し、心身相関神経路へストレス信号を入力する皮質辺縁系領域を解析した。複数の特定の脳領域間の神経伝達活動を光で同時多点計測するマルチファイバーフォトメトリー技術を確立し、光遺伝学の技術などとも組み合わせることにより、心理ストレス信号を心身相関神経路へ入力する複数の皮質辺縁系領域を特定することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私達が「ストレス」と呼ぶものの神経科学的実体は未だ不明である。本研究で特定した、脳の「心身相関神経路」へ心理ストレス信号を入力する上位の皮質辺縁系領域は、脳の中で心理ストレスを生み出す仕組みに関わると考えられ、この研究をさらに発展させることにより、「ストレス」の神経科学的実体の解明につながるという学術的成果が期待できる。そして、その成果は様々なストレス関連疾患の発症機序の解明やその発症の予防・治療につながるという社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The principal investigator has discovered the psychosomatic neural pathway in the brain that connects "mind" and "body". In this study, they analyzed the upper corticolimbic regions that input psychological stress signals to this psychosomatic neural pathway, with the aim of elucidating the corticolimbic neural circuits underlying the central stress mechanism. By establishing a multi-fiber photometry technique to simultaneously measure the activities of multiple neural pathways connecting specific brain regions and by combining it with optogenetic techniques, etc., they succeeded in identifying multiple corticolimbic regions that input psychological stress signals to the psychosomatic neural pathway.

研究分野：生理学、神経科学

キーワード：心理ストレス 交感神経 大脳皮質 視床下部 皮質辺縁系 ファイバーフォトメトリー in vivoカルシウムイメージング 情動

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

心理ストレスによって生じる、心拍数、血圧、体温などの上昇は、精神的な刺激によって脳内の交感神経調節系が活性化されることによって生じる自律生理反応である。こうした自律性のストレス反応は、ヒトを含めた哺乳類に共通して備わる基本的な生理反応であり、多様な環境を生き抜くために必須の生体防御反応である。しかし、心理ストレス反応を生み出す脳内の神経回路メカニズムは未解明である。近年、研究代表者らは、ラットの社会心理ストレスモデルである社会的敗北ストレスを用いて、心理ストレス信号を交感神経系へ伝達する視床下部背内側部 (dorsomedial hypothalamus: DMH) から吻側延髄への神経路を特定し、さらに近年、心理ストレス信号を皮質辺縁系から視床下部へ伝達する新規の神経細胞群を大脳皮質の腹内側前頭前野 (dorsal peduncular cortex/dorsal tenia tecta: DP/DTT) に発見した (図1)。驚いたことに、この DP/DTT DMH のストレス信号伝達は、心理ストレスによる交感神経反応だけでなく、ストレスによる社会行動忌避 (social avoidance) をも惹起することが分かった。このように、研究代表者らは、心理ストレス信号を視床下部へ伝達し、自律性・行動性の多様なストレス反応を惹起する中枢神経回路メカニズムの解明に成功し、脳の中で「心」と「体」をつなぐ心身相関メカニズムの実体を明らかにした (図1)。しかしながら、心理ストレスや情動を処理する、さらに上位の皮質辺縁系の神経回路はほぼ未解明の状態である。

これまでの研究から、研究代表者らは、社会的敗北ストレスによって生じる交感神経反応を計測するテレメトリー技術確立し、動物のストレスレベルを高感度かつ簡便に捉えることができるようになった。そしてさらに、特定の神経伝達を選択的に活動操作する光遺伝学技術や、特定の神経路の活動を光学的に計測するファイバーフォトメトリー技術によって、情動やストレスの信号伝達に関わる特定の皮質辺縁系神経伝達の活動を計測・操作することが可能となった。

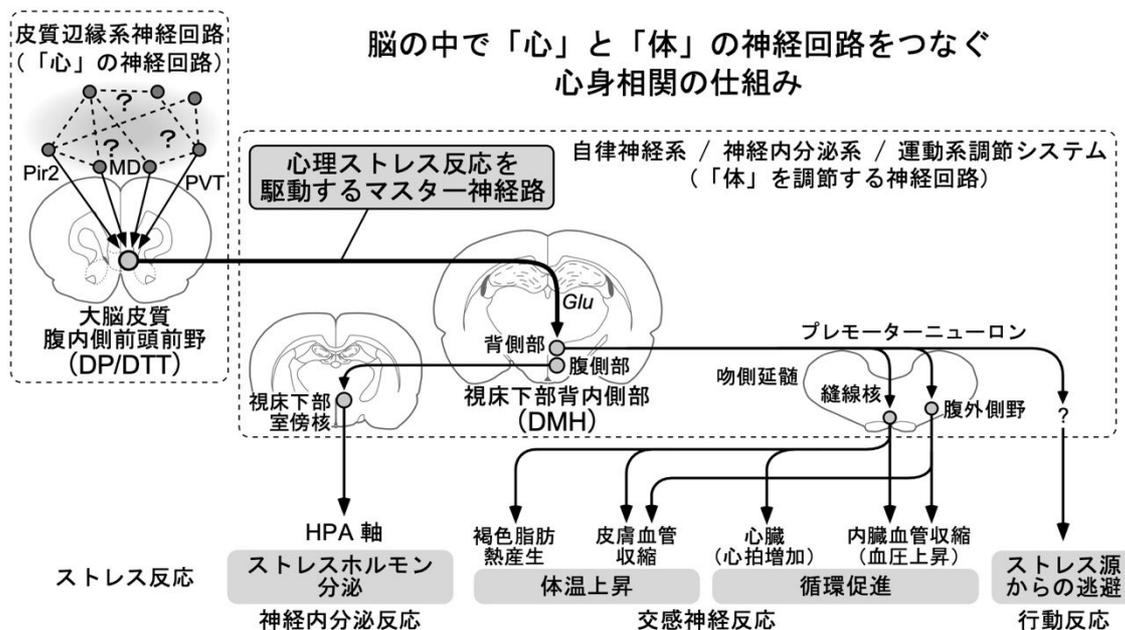


図1：自律性・行動性の多様なストレス反応を惹起する中枢神経回路メカニズム (文献、より改変)

### 2. 研究の目的

本研究は、DP/DTT の上位において心理ストレスや情動を処理する皮質辺縁系の神経回路メカニズムを解明することを目的とし、次の3つの研究項目を実施した。

- (1) DP/DTT へストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の機能解析
- (2) DP/DTT へストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の神経活動解析
- (3) ストレスに関連した皮質辺縁系領域間の結合解析

### 3. 研究の方法

- (1) DP/DTT へストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の機能解析

研究代表者らの既報の方法に沿って行った。オスの Wistar ST ラット (170–200 g) に深麻酔をかけ、脳定位装置に装着した状態で頭頂部の皮膚を切開し、逆行性感染して DNA 組換え酵素 Cre を発現させるアデノ随伴ウイルス (AAV) を DP/DTT に注入し、順行性感染して Cre 依存的に光抑制オプシン (iChloC) を発現させる AAV を特定の皮質辺縁系領域に注入した。また、光ファイバーを装着してこの皮質辺縁系領域に光照射するためのファイバーカニューレを刺入し、

歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。さらに、血圧、脈拍、体温等を計測するためのテレメトリー発信器を腹部大動脈に装着し、腹腔内に留置した。すべての注入および装着作業の後、皮膚切開部を縫合・消毒し、感染予防のために抗生物質を投与した後、麻酔から回復させた。それから3週間以上経過後、既報の方法に沿って、このラットの血圧、脈拍、体温、行動を同時計測した状態で社会的敗北ストレスを与え、その直後に素早く光ファイバーをファイバーカニューレに装着して、AAVを注入した皮質辺縁系領域に445 nmのパルス光を照射した。そして、社会的敗北ストレスならびに光照射(神経活動の抑制)によって生じた生理学的パラメーターの変化を計測した。

別の一群のラットに対して、iChloCに替えて、光感受性カチオンチャンネル(ChIEF)を発現させるAAVを注入し、同様の手法によってニューロンを光刺激しながら、交感神経反応やラットの行動にどのような影響が生じるかを調べる実験も行った。

#### (2) DP/DTTへストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の神経活動解析

オスのWistar STラット(170–200 g)に深麻酔をかけ、脳定位装置に装着した状態で頭頂部の皮膚を切開し、逆行性感染してCreを発現させるAAVをDP/DTTに注入し、順行性感染してCre依存的に緑色Ca<sup>2+</sup>プローブであるGCaMP6を発現させるAAVを特定の皮質辺縁系領域に注入した。また、ファイバーフォトメトリー用の光ファイバーを装着してこの皮質辺縁系領域の神経活動を計測するためのファイバーカニューレを刺し、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。さらに、血圧、脈拍、体温等を計測するためのテレメトリー発信器を腹部大動脈に装着し、腹腔内に留置した。すべての注入・装着作業の後、皮膚切開部を縫合・消毒し、感染予防のために抗生物質を投与した後、麻酔から回復させた。それから3週間以上経過後、このラットの血圧、脈拍、体温、行動を同時計測した状態でファイバーカニューレに光ファイバーを装着し、ファイバーフォトメトリー計測を行った。その際に社会的敗北ストレスやケージ交換ストレスなどの心理ストレス刺激を与えることにより、DP/DTTへ投射する当該皮質辺縁系ニューロン群の細胞内カルシウムイオン濃度の変化を計測した。

#### (3) ストレスに関連した皮質辺縁系領域間の結合解析

オスのWistar STラット(170–200 g)に深麻酔をかけ、脳定位装置に装着した状態で頭頂部の皮膚を切開し、逆行性感染してCreを発現させるAAVをDP/DTTに注入し、順行性感染してCre依存的にGCaMP6を発現させるAAVを5箇所(計6本)の皮質辺縁系領域に注入した。また、ファイバーフォトメトリー用のファイバーカニューレをDP/DTTと5箇所すべての皮質辺縁系領域に刺し、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。さらに、血圧、脈拍、体温等を計測するためのテレメトリー発信器を腹部大動脈に装着し、腹腔内に留置した。すべての注入・装着作業後、皮膚切開部を縫合・消毒し、感染予防のために抗生物質を投与した後、麻酔から回復させた。それから3週間以上経過後、このラットの血圧、脈拍、体温、行動を同時計測した状態ですべてのファイバーカニューレ(計6本)に光ファイバーを装着し、ファイバーフォトメトリー計測を行った。その際に社会的敗北ストレスやケージ交換ストレスなどの心理ストレス刺激を与えることにより、DP/DTTへ投射する当該皮質辺縁系ニューロン群の細胞内カルシウムイオン濃度の変化を同時計測した。こうして得た脳領域間の活動変化の違いや血圧、脈拍、体温等の生理反応変化の時系列データから、神経細胞群間の結合関係を算出する数理解析を実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) DP/DTTへストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の機能解析

研究代表者らはこれまでに、DP/DTTへストレス信号を入力する上位の脳領域を探索するために逆行性神経トレーサーをラットのDP/DTTへ注入し、そのラットに社会的敗北ストレスを与えると、トレーサーで逆行性標識され、活性化マーカーであるFosを発現する神経細胞群が、梨状皮質第2層(Pir2)、視床背内側核(MD)、視床室傍核(PVT)などの皮質辺縁系領域において観察された。つまり、これらはストレス信号をDP/DTTへ直接入力する皮質辺縁系神経細胞群の候補と考えられる(図1)。そこで本研究では、これらの候補領域を含む上位の皮質辺縁系領域のそれぞれからDP/DTTへ投射するニューロン群を選択的に光抑制あるいは光刺激する実験を行い、血圧、脈拍、体温の基礎的变化を観察するとともに、社会的敗北ストレスによる血圧、脈拍、体温の上昇反応に対する影響を調べた。その結果、複数の皮質辺縁系領域からDP/DTTへの入力(神経活動)が心理ストレスに対する生体パラメーターの上昇反応に寄与することが示唆された。

#### (2) DP/DTTへストレス信号を入力する皮質辺縁系領域の神経活動解析

順行性・逆行性AAVを組み合わせることで、DP/DTTへ入力するそれぞれの皮質辺縁系領域の神経細胞群に、GCaMP6を発現させ、ファイバーフォトメトリー法を用いた*in vivo*カルシウムイメージングを行うことによって、社会的敗北ストレスやケージ交換ストレスなどの心理ストレス曝露時の各神経細胞群の活動変化を調べた。その結果、心理ストレスによって活動が高まる神経細胞群を見出すことに成功し、ファイバーフォトメトリー技術を十分に確立できていることが確認できた。また、心理ストレス刺激に応じて活性化し、DP/DTTへ入力する皮質辺縁系神経細胞群を複数特定した。

### (3) ストレスに関連した皮質辺縁系領域間の結合解析

順行性・逆行性 AAV を組み合わせることによって、DP/DTT へ入力する 5 つの皮質辺縁系領域の神経細胞群に、GCaMP6 を発現させ、マルチファイバーフォトメトリー法を用いた多点 *in vivo* カルシウムイメージング法によって、社会的敗北ストレスやケージ交換ストレスなどの心理ストレス曝露時の各神経細胞群の活動変化を同時計測した。その結果、複数の神経細胞群から活動を同時計測することに成功し、マルチファイバーフォトメトリー技術を確立することができた。また、心理ストレス刺激に応じて活性化し、DP/DTT へ入力する複数の皮質辺縁系神経細胞群を特定することができた。現在、本研究は科研費・基盤研究(A)などの支援を受けて発展させており、マルチファイバーフォトメトリー実験の例数を増やすとともに、こうして得た脳領域間の神経活動変化のデータをもとに、神経細胞群間の結合関係の算出を行っている。また、テレメトリーシステムを用いて同時計測した生理反応変化の時系列データも加味することで、皮質辺縁系領域間の結合関係や DP/DTT へ入力する各神経路の心身相関反応への寄与を検討している。

### (4) 本研究から派生したその他の研究成果

その他、本研究から派生した代表的な論文成果として、本研究の目的で開発した AAV を使用した研究から、愛情ホルモンとして知られるオキシトシンが褐色脂肪熱産生を惹起する中枢神経路を発見し、正の情動に伴う交感神経反応の発現に関わることが示唆されるメカニズムとして報告した。また、同様に本研究で開発した AAV を使用した研究から、「中年太り」の原因となる視床下部ニューロンの加齢性変容を発見した。さらに、研究代表者のこれまでの研究成果をまとめ、心理ストレスを含めた多様な環境ストレスに応じて生体が調節や応答を行う制御基盤となる中枢神経ネットワークのモデルを発表した。

### <引用文献>

- Kataoka N, Hioki H, Kaneko T, Nakamura K. Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus–medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. *Cell Metabolism* 20:346–358, 2014.
- Kataoka, N., Shima, Y., Nakajima, K. Nakamura, K. A central master driver of psychosocial stress responses in the rat. *Science* 367:1105–1112, 2020.
- Wietek, J., Beltramo, R., Scanziani, M., Hegemann, P., Oertner, T.G., Wiegert, J.S. An improved chloride-conducting channelrhodopsin for light-induced inhibition of neuronal activity *in vivo*. *Scientific Reports* 5:14807, 2015.
- Lin JY, Lin MZ, Steinbach P, Tsien RY. Characterization of engineered channelrhodopsin variants with improved properties and kinetics. *Biophysical Journal* 96:1803–1814, 2009.
- Fukushima, A., Kataoka, N., Nakamura, K. An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow. *Cell Reports* 40:111380, 2022.
- Oya, M., Miyasaka, Y., Nakamura, Y., Tanaka, M., Suganami, T., Mashimo, T., Nakamura, K. Age-related ciliopathy: Obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia. *Cell Metabolism* 36:1044-1058, 2024.
- Nakamura, K., Nakamura, Y., Kataoka, N. A hypothalamomedullary network for physiological responses to environmental stresses. *Nature Reviews Neuroscience* 23:35–52, 2022.
- 中村和弘. 心理ストレスによる交感神経反応を生み出す脳の神経回路. *循環器内科* 92:656–661, 2022.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakamura Kazuhiro, Nakamura Yoshiko, Kataoka Naoya	4. 巻 23
2. 論文標題 A hypothalamomedullary network for physiological responses to environmental stresses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Reviews Neuroscience	6. 最初と最後の頁 35 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41583-021-00532-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 -
1. 著者名 Fukushima Akihiro, Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 40
2. 論文標題 An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111380 ~ 111380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111380	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 Oya Manami, Miyasaka Yoshiki, Nakamura Yoshiko, Tanaka Miyako, Suganami Takayoshi, Mashimo Tomoji, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Age-related ciliopathy: Obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1058.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2024.02.010	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 Nakamura Yoshiko, Yahiro Takaki, Fukushima Akihiro, Kataoka Naoya, Hioki Hiroyuki, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadd5463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.add5463	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 Yahiro Takaki, Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Two Ascending Thermosensory Pathways from the Lateral Parabrachial Nucleus That Mediate Behavioral and Autonomous Thermoregulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5221 ~ 5240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0643-23.2023	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 Yahiro Takaki, Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Two Ascending Thermosensory Pathways from the Lateral Parabrachial Nucleus That Mediate Behavioral and Autonomous Thermoregulation	5. 発行年 2023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) 10.1101/2023.04.10.536301	査読の有無 無
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 Koba Satoshi, Kumada Nao, Narai Emi, Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro, Watanabe Tatsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 A brainstem monosynaptic excitatory pathway that drives locomotor activities and sympathetic cardiovascular responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32823-x	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 片岡直也、中村和弘	4. 巻 40
2. 論文標題 体温調節とストレス性交感神経反応の脳内メカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3078 ~ 3084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18958/7175-00001-0000314-00	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 中村和弘	4. 巻 92
2. 論文標題 心理ストレスによる交感神経反応を生み出す脳の神経回路	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 656 ~ 661
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 中村佳子、中村和弘	4. 巻 285
2. 論文標題 体温調節と発熱の中枢司令の基本原理	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 534 ~ 539
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 中村和弘	4. 巻 74
2. 論文標題 体温と代謝の中枢調節メカニズム: 肥満発症機序の理解に向けて	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 428 ~ 429
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 中村和弘	4. 巻 41
2. 論文標題 中枢神経系を介した褐色脂肪熱産生調節	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 22 ~ 28
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 福島章紘、中村和弘	4. 巻 50
2. 論文標題 体温調節の中樞神経回路とその多様な生理的役割	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 14～17
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 中村 和弘	4. 巻 96
2. 論文標題 体温調節の中樞機構	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 12～27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2024.960012	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 Yoneshiro Takeshi, Kataoka Naoya, Walejko Jacquelyn M, Ikeda Kenji, Brown Zachary, Yoneshiro Momoko, Crown Scott B, Osawa Tsuyoshi, Sakai Juro, McGarrah Robert W, White Phillip J, Nakamura Kazuhiro, Kajimura Shingo	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic flexibility via mitochondrial BCAA carrier SLC25A44 is required for optimal fever	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66865	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 Nakamura Kazuhiro, Morrison Shaun F.	4. 巻 237
2. 論文標題 Central sympathetic network for thermoregulatory responses to psychological stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autonomic Neuroscience	6. 最初と最後の頁 102918～102918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autneu.2021.102918	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 Morrison Shaun F., Nakamura Kazuhiro, Tupone Domenico	4. 巻 9
2. 論文標題 Thermoregulation in mice: The road to understanding torpor hypothermia and the shortcomings of a circuit for generating fever	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Temperature	6. 最初と最後の頁 8 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23328940.2021.2021059	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 Takahashi Megumu, Ishida Yoko, Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro, Hioki Hiroyuki	4. 巻 169
2. 論文標題 Efficient Labeling of Neurons and Identification of Postsynaptic Sites Using Adeno-Associated Virus Vector	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuromethods	6. 最初と最後の頁 323 ~ 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1522-5_22	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 片岡 直也、中村 和弘	4. 巻 58
2. 論文標題 心理ストレスに対する交感神経反応と行動反応の中枢神経メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 133 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32272/ans.58.1_133	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 中村 和弘	4. 巻 39
2. 論文標題 心理ストレスによる体温上昇の中枢神経回路メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 724 ~ 726
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 中村 和弘	4. 巻 74
2. 論文標題 環境ストレスに応じた体温調節の中枢神経ネットワーク	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 143 ~ 150
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 中村 和弘	4. 巻 280
2. 論文標題 心理ストレスによる褐色脂肪熱産生と体温上昇の中枢神経回路	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1139 ~ 1143
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 Kataoka Naoya, Nakamura Kazuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Where mind meets body: a master brain circuit for stress responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 TheScienceBreaker	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) 10.25250/thescbr.brk404	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 Yoshimi Kazuto, Oka Yuichiro, Miyasaka Yoshiki, Kotani Yuko, Yasumura Misato, Uno Yoshihiro, Hattori Kosuke, Tanigawa Arisa, Sato Makoto, Oya Manami, Nakamura Kazuhiro, Matsushita Natsuki, Kobayashi Kazuto, Mashimo Tomoji	4. 巻 140
2. 論文標題 Combi-CRISPR: combination of NHEJ and HDR provides efficient and precise plasmid-based knock-ins in mice and rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 277 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-020-02198-4	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 Horie T et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 microRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21107-5	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 中村 和弘	4. 巻 60
2. 論文標題 ストレス性体温上昇の神経機序	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 203 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15064/jjpm.60.3_203	査読の有無 無
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 片岡 直也、中村 和弘	4. 巻 38
2. 論文標題 心理ストレス反応を駆動する大脳皮質から視床下部への心身関連メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2367 ~ 2370
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 中村 和弘	4. 巻 53
2. 論文標題 環境ストレスを生き抜くための体温の動的制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 201 ~ 204
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 -

〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 30件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 Central neural mechanisms of multi-organ responses to psychological stress: a mind-body connection
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 哺乳類の体温調節機構
3. 学会等名 第58回日本伝熱シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡直也、嶋 佑太、中村和弘
2. 発表標題 心理的ストレス性交感神経反応および行動の中樞神経メカニズム
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 交感神経を制御する脳の神経回路：多様な環境ストレスから生命を守るために
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡 直也、伊藤 綾香、中島 啓輔、菅波 孝祥、中村 和弘
2. 発表標題 心と身体をつなぐ脳の神経路メカニズム
3. 学会等名 温熱生理研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 多様な環境ストレスから生命を守る脳の交感神経制御メカニズム
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Central psychosomatic neural pathway driving stress responses
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大屋愛実、中村和弘
2. 発表標題 加齢によるメラノコルチン感受性低下と肥満発症の連関メカニズム
3. 学会等名 第16回環境生理学プレコングレス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 名古屋大学における温熱生理学研究
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoya Kataoka, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 心身相関研究の展望
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 心理ストレス反応の神経回路 - 「心」と「体」をつなぐ仕組み -
3. 学会等名 令和2年度生理学研究所研究会「生体システム統合機構としての情動」（情動研究会）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福島章紘、中村和弘
2. 発表標題 視床下部-延髄縫線核オキトシン神経系による熱産生交感神経反応の促進
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 A central psychosomatic neural pathway that drives sympathetic and behavioral stress responses
3. 学会等名 virtual 8th International Conference on the Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation (vPPTR) 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 心理ストレスによる交感神経反応の中樞神経メカニズム ~ 心身相関の解明に向けて ~
3. 学会等名 第20回自律神経懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Mind-body connection: a master brain pathway for psychological stress responses
3. 学会等名 The 7th Neuroscience Network (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村佳子、中村和弘
2. 発表標題 飢餓反応の中樞神経回路メカニズム
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「食行動の脳内基盤と分子機構」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 脳による褐色脂肪熱産生制御：心と脂肪をつなぐ神経回路
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学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura, Naoya Kataoka, Akihiro Fukushima
2. 発表標題 情動はどのようにして熱産生や循環機能に影響を与えるのか？（How do emotions impact thermogenic and cardiovascular functions?）
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会 全国学術集会・第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kataoka Naoya, Shima Yuta, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 前頭前皮質から視床下部への心身相関経路は心理ストレス性生理反応を駆動する（A psychosomatic pathway from the prefrontal cortex to the hypothalamus that drives physiological responses to psychological stress）
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会 全国学術集会・第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Fukushima, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 視床下部オキシトシンニューロンによる褐色脂肪熱産生の調節メカニズム（Oxytocinergic pathway stimulating brown adipose tissue thermogenesis）
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会 全国学術集会・第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村和弘, 片岡直也
2. 発表標題 心理ストレスによる循環・熱産生反応の中樞神経回路メカニズム
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Oya, M., Nakamura, K.
2. 発表標題 Hypothalamic melanocortin mechanism of age-related reduction in metabolic thermogenesis
3. 学会等名 Congress of the International Society of Autonomic Neuroscience (ISAN) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村佳子, 中村和弘
2. 発表標題 体温調節と発熱惹起を担う視索前野ニューロン
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大屋愛実, 中村和弘
2. 発表標題 メラノコルチン受容体発現神経細胞の形態変容と肥満発症の関連機構
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八尋貴樹, 中村和弘
2. 発表標題 体温調節行動に関する温度感覚神経路の探索
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村佳子, 八尋貴樹, 福島章紘, 片岡直也, 日置寛之, 中村和弘
2. 発表標題 体温の中枢制御システムの基本原理
3. 学会等名 第17回環境生理学プレングレス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura, Yoshiko Nakamura, Takaki Yahiro, Akihiro Fukushima
2. 発表標題 A central integrated controller of multi-organ responses for body temperature regulation
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoya Kataoka, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Psychosomatic correlation mechanism driving psychological stress responses
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takaki Yahiro, Naoya Kataoka, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Exploration of thermosensory neural pathways that drive thermoregulatory behavior
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Oya, M., Nakamura, K.
2. 発表標題 Hypothalamic melanocortin mechanism of age-related decline in brown adipose tissue thermogenesis
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura, Yoshiko Nakamura
2. 発表標題 A central pivotal controller for thermal homeostasis and fever
3. 学会等名 15th meeting of the German Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura, Yoshiko Nakamura, Takaki Yahiro, Akihiro Fukushima, Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki
2. 発表標題 Tonic GABAergic signaling from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally controls body temperature
3. 学会等名 APS Summit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takaki Yahiro, Naoya Kataoka, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Exploration of thermosensory central neural pathways that drive thermoregulatory behavior
3. 学会等名 APS Summit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 心身相関を担う脳の神経回路メカニズム
3. 学会等名 第64回日本心身医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Central neural network to defend life from environmental stresses
3. 学会等名 The 26th Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 体温調節の中樞基本原理
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第40回大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北川悠梨、中村和弘
2. 発表標題 DOHaD仮説のメカニズム解明に向けた試み ~より良い体質の獲得を目指して~
3. 学会等名 第70回中部日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 体温調節の中樞神経回路の基本動作原理
3. 学会等名 第76回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村和弘、大屋愛実
2. 発表標題 視床下部MC4R発現ニューロンの加齢変容と中年太り
3. 学会等名 第50回自律神経生理研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村和弘
2. 発表標題 ワンヘルスの実現に必要な生命の基本原理の理解 ~生理学会員の立場から~
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Age-related ciliopathy: a mechanism of middle-aged obesity
3. 学会等名 The Cologne Aging Conference 2024 - From Molecules to Complex Organisms (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大屋愛実、中村和弘
2. 発表標題 視床下部メラノコルチン4型受容体発現ニューロンの加齢による形態変容と肥満発症の関連機構
3. 学会等名 第18回環境生理学プレコンgres
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Manami Oya, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Age-related alternation in the intracellular localization of MC4R proteins: a novel mechanism of age-related obesity
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Akihiro Fukushima, Kazuhiro Nakamura
2. 発表標題 Sympathetic thermogenesis facilitated by descending oxytocinergic system
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 中村和弘 (多様な心理ストレス反応を制御する脳神経回路：心身相関メカニズムの理解へ)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 368
3. 書名 Annual Review 神経 2021 (鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原 聡、塩川芳昭 編集)	

1. 著者名 中村和弘 (11章 - 6. 体温の調節機構)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 444
3. 書名 自律神経 初めて学ぶ方のためのマニュアル (榊原隆次 編著 / 内田さえ 編著)	

1. 著者名 中村和弘 (多様な環境ストレスから生命を守る脳の交感神経制御メカニズム)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 340
3. 書名 Annual Review 神経 2023 (鈴木則宏 編 / 荒木信夫 編 / 宇川義一 編 / 桑原 聡 編 / 塩川芳昭 編)	

1. 著者名 中村和弘 (体温調節行動を生み出す脳の感覚メカニズム)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 数研出版	5. 総ページ数 320
3. 書名 改訂版 フォトサイエンス生物図録	

1. 著者名 中村佳子、中村和弘（体温調節と発熱の中樞司令の基本原理）	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 136
3. 書名 別冊「医学のあゆみ」 自律神経のサイエンス（荒木信夫 編）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<ul style="list-style-type: none"> <li>・名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学ウェブサイト（日本語版） <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/physiol2/">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/physiol2/</a></li> <li>・名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学ウェブサイト（英語版） <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/physiol2/english.html">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/physiol2/english.html</a></li> <li>・令和3年度科学技術分野の文部科学大臣表彰受賞者が決まる（プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/award/3.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/award/3.html</a></li> <li>・“愛情ホルモン”オキシトシンが脂肪を燃やすための脳の神経路を発見（プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/09/--.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/09/--.html</a></li> <li>・Found: Neural circuit that drives physical responses to emotional stress（国際プレスリリース） <a href="https://en.nagoya-u.ac.jp/research/activities/news/2020/04/found-neural-circuit-that-drives-physical-responses-to-emotional-stress.html">https://en.nagoya-u.ac.jp/research/activities/news/2020/04/found-neural-circuit-that-drives-physical-responses-to-emotional-stress.html</a></li> <li>・体温を調節するマスター神経細胞を同定（プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/12/post-421.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/12/post-421.html</a></li> <li>・Study identifies key neurons that maintain body temperature at 37 °C in mammals（国際プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2022/12/20221226-01.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2022/12/20221226-01.html</a></li> <li>・中年太りの仕組みを解明 ～肥満による生活習慣病の画期的な予防・治療法へ大きな1歩～（プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2024/03/-1-5.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2024/03/-1-5.html</a></li> <li>・Middle-age obesity is caused by changes in the shape of neurons in the brain（国際プレスリリース） <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2024/03/20240314-01.html">https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2024/03/20240314-01.html</a></li> </ul>
--

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
研究協力者	中村 佳子  (Nakamura Yoshiko)  (60548543)	名古屋大学・大学院医学系研究科・講師    (13901)	
研究協力者	片岡 直也  (Kataoka Naoya)  (20572423)	名古屋大学・大学院医学系研究科・特任講師    (13901)	
研究協力者	福島 章紘  (Fukushima Akihiro)  (60799782)	名古屋大学・大学院医学系研究科・特任講師    (13901)	

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	大屋 愛実  (Oya Manami)  (90777997)	名古屋大学・大学院医学系研究科・助教    (13901)	

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			
米国	University of California, San Francisco			
米国	Oregon Health & Science University			