

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11548

研究課題名(和文) 脂肪炎症とディスバイオシスの相互修飾による認知症発症機構解明と治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation and application to treatment of the mechanism of cognitive impairment caused by adipose tissue inflammation and dysbiosis

研究代表者

石塚 俊晶 (Ishizuka, Toshiaki)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・教授)

研究者番号：30399117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：メタボリック・シンドロームや腸内細菌叢の乱れ(ディスバイオシス)がアルツハイマー型認知症(AD)の発症に関連し、高脂肪食はディスバイオシスによるLPS産生と脂肪炎症によるTNF産生を誘導している。これより、脂肪炎症とディスバイオシスは相互修飾して脳内炎症を惹起しAD発症に関与していると考えられた。今回の結果より、高脂肪食摂取は炎症を惹起する腸内細菌の比率を上昇させて脳内炎症を亢進し認知機能低下や抑うつ様行動異常に至ること、分子状水素の投与が炎症を惹起する腸内細菌の比率を低下させるとともに脳内の炎症、酸化ストレス、アポトーシスを抑制し認知機能低下や抑うつ様行動を改善させている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、高脂肪食摂取は老化促進マウスで炎症を惹起する腸内細菌の比率を上昇させ脳内炎症を亢進して認知機能低下や抑うつ様行動に至る機序が明らかになった。アルツハイマー型認知症での高脂肪食制限やプロバイオティクスの重要性への科学的理解につながる。また、分子状水素の投与が炎症を惹起する腸内細菌の比率を低下させて脳内の炎症や酸化ストレスを抑制し、認知機能低下や抑うつ様行動を改善させている可能性が示唆された。分子状水素は軽度認知症の患者に対して改善効果が報告されているが、ミクログリアの活性化、酸化ストレスの亢進および脳内炎症を抑制して認知機能低下を改善している機序が新たに明らかになった。

研究成果の概要(英文)：It is known that both metabolic syndrome and dysbiosis are associated with the onset of Alzheimer's disease (AD). High fat diet loading induces dysbiosis and adipose tissue inflammation. Thus, both dysbiosis and adipose tissue inflammation may enhance neuroinflammation and AD. In the present study, it has been revealed that high fat diet loading induces dysbiosis and enhances neuroinflammation, depression-like behavior, and cognitive impairment in senescence-accelerated mice prone 8 (SAMP8). Treatment with molecular hydrogen, a potent antioxidant, improved dysbiosis, neuroinflammation, depression-like behavior, and cognitive impairment in SAMP8 mice.

研究分野：薬理学

キーワード：高脂肪食 ディスバイオシス 脳内炎症 抑うつ様行動 認知機能低下

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症(AD)における脳内炎症と神経新生障害

AD患者の剖検脳でTNFやIL-1陽性のミクログリアが観察されることから、脳内炎症の病態への関与が示唆されている。特に、炎症応答に重要な細胞内蛋白質複合体であるインフラマソームの過剰な活性化は、ADでのミクログリアによる脳内炎症の増大をもたらす可能性が報告されている。また、ADの動物モデルで神経障害の程度に比し神経新生による代償性変化が低いことが指摘されている。これまで、我々は、TNFとリポポリサッカライド(LPS)の刺激がミクログリアと神経前駆細胞のインフラマソーム活性化を促進し、神経前駆細胞での神経細胞への分化を抑制させることを見出している。

脂肪炎症による神経新生障害と認知症

近年の疫学研究により、メタボリック・シンドロームがADの危険因子であることが報告されている。メタボリック・シンドロームのモデル動物では、脂肪組織に浸潤したマクロファージやリンパ球からTNF、IL-1、IL-6が過剰産生される一方、これらの炎症性サイトカインが神経新生を障害するとの報告もありADとの関連性が注目されている。

ADの病態形成へのディスバイオシスの関与

AD患者では対照者に比し便中のバクテロイデス(腸内常在菌)が少なく、腸内細菌叢の乱れ(ディスバイオシス)が指摘されている。ディスバイオシスによる腸内細菌由来のLPSやアミロイドの産生増加が脳内炎症やアミロイド沈着を惹起する可能性も報告され、ADの病態形成への関与が示唆されている。

ディスバイオシスと脂肪炎症の相互修飾

高脂肪食は腸内バクテロイデスを減少させ腸管バリア機能を低下させると同時に、嫌気性グラム桿菌を増加させLPS産生を亢進させる。このため、腸管粘膜から循環血中へ移行したLPSが脂肪組織の炎症細胞浸潤を増大させている可能性が示唆される。一方、脂肪炎症により産生されるTNFやIL-6が腸内のグラム陰性桿菌増加や酪酸産生菌の減少をもたらす、ディスバイオシスを誘導する可能性が報告されている。以上のことから、脂肪炎症およびディスバイオシスは相互修飾しながら脳内炎症や神経新生障害を惹起している可能性が考えられる。しかし、これまで、脂肪炎症とディスバイオシスの相互修飾がミクログリアの活性化や神経前駆細胞の機能および認知機能にどのような影響を与えるのか明らかになっていない。

2. 研究の目的

そこで、今回我々は、健常マウスおよびADモデルマウスを用いて、高脂肪食摂取が脂肪炎症や腸内細菌叢の変化に加えミクログリアの活性化や神経新生および認知機能に与える影響を、その分子機序とともに明らかにする。また、分子状水素は生体内において抗酸化作用や抗炎症作用を発揮することが知られており、軽度認知症の患者に対して改善効果が得られることが報告されている。しかし、ミクログリアの活性化を含めた脳内炎症の制御に関しての分子状水素の効果はこれまで報告されていない。そこで、分子状水素を、高脂肪食を摂取させたADモデルマウスに投与し、脂肪炎症、ディスバイオシス、ミクログリアの活性化および行動異常に与える影響を検討し、脂肪炎症とディスバイオシスの相互修飾による認知症発症機構の解明と治療への応用を目指した。

3. 研究の方法

(1) 高脂肪食が健常マウスあるいはADモデルマウスの腸内細菌叢や血中や脳中の炎症性サイトカイン濃度に与える影響

今回の研究では、ADモデルマウスとして老化促進マウス(SAMP8)および対照マウスとしてSAMR1マウスを用いた。SAMP8あるいはSAMR1マウスに通常飼料(脂質の総カロリー比11%)あるいは高脂肪飼料(脂質の総カロリー比50%)を14~16週間与えて飼育した後、摘出した盲腸便よりDNAを抽出し16S V4領域をPCRで増幅した後、次世代シーケンサーにて腸内細菌叢を解析した。認知機能の評価としてY-maze試験と新奇物体認識試験を実施し、抑うつ様行動の評価として強制水泳試験と尾懸垂試験を実施した。また、行動実験後に、灌流固定して単離した脳組織を用い、前頭前野および海馬歯状回に対し、8-OHdG、Iba1、CD68、cleaved caspase 3に対する抗体を用いた蛍光免疫染色を行い、酸化ストレス、ミクログリアの活性化およびアポトーシスの評価を行った。また、血中および単離した脳組織中の炎症性サイトカイン(TNF、IL-6、IL-1)の濃度はELISA法で測定した。

(2) 分子状水素の投与が高脂肪食で飼育したADモデルマウスの腸内細菌叢変化、肥満形成、脳内炎症、認知機能および抑うつ様行動へ与える影響

SAMP8あるいはSAMR1マウスに、通常飼料(脂質の総カロリー比11%)あるいは高脂肪飼料(脂質の総カロリー比50%)を14~24週間与えて飼育するとともに、高濃度水素ゼリー(HRJ; 40 mg/Lの分子状水素を含有)あるいはプラセボゼリー(PJ; 空気を含有)を4~24週間投与した。摘出した盲腸便より(1)で示した方法で腸内細菌叢を解析した。また、認知機能の評価と抑うつ様行動の評価も、(1)で示した行動実験で実施した。また、行動実験後に、灌流固定して単離した脳組織を用い、前頭前野および海馬歯状回に対して、(1)で示した方法で、酸化ストレス、ミクログリアの活性化およびアポトーシスの評価を行った。また、血中および単離した脳組織中の炎症性サイトカイン(TNF、IL-6、IL-1)の濃度はELISA法で測定した。

4. 研究成果

(1) まず、健常マウスを通常飼料あるいは高脂肪飼料で16週間飼育後、LPSを5日間連日腹腔内投与した。マウス血漿中のTNF値は、高脂肪飼料群で平均約5倍高くなる傾向がみられたが、LPSの投与による影響はみられなかった。海馬歯状回における神経新生は、高脂肪飼料にLPSを投与した群で通常飼料群や高脂肪飼料のみの群より少ない傾向がみられた。また、海馬歯状回や前頭前野におけるIba-1, IL-1 double positive細胞数は、高脂肪飼料にLPSを投与した群で他の群より多い傾向がみられた。さらに、認知機能試験を実施したが、各群での差はみられなかった。これより、健常マウスへの高脂肪飼料およびLPSの投与は、脳内炎症や神経新生障害を誘導するものの、その程度は軽いため、直接、認知機能低下につながらないことが明らかになった。

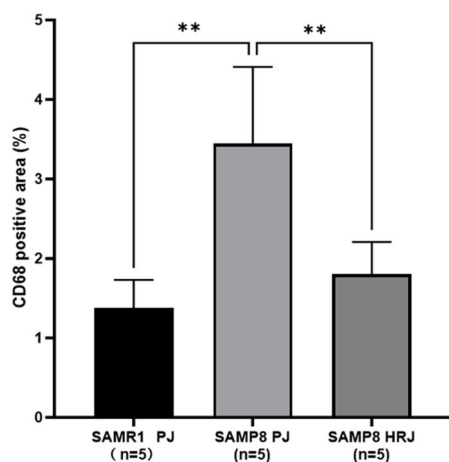
(2) 次に、老化促進マウスであるSAMP8マウスおよび対照のSAMR1マウスに通常飼料あるいは高脂肪飼料で14週間飼育後、新奇物質探索試験等の認知機能試験や強制水泳試験等の抑うつ様行動試験を実施した。また、摘出した盲腸便を用いて腸内細菌叢のアンプリコンシーケンス解析を実施した。SAMP8マウスでは、SAMR1マウスに比しLPSの産生源となるProteobacteria門の腸内細菌叢での比率が上昇し、高脂肪飼料で飼育したSAMP8マウスではその比率がさらに高くなることが明らかになった。認知機能はSAMP8マウスでSAMR1マウスに比し有意な低下がみられたが、高脂肪飼料の摂取による有意な影響はみられなかった。一方、抑うつ様行動は高脂肪飼料で飼育したSAMP8マウスが通常飼料で飼育したSAMR1およびSAMP8マウスより亢進していた。これより、SAMP8マウスでは、SAMR1マウスに比し認知機能の有意な低下がみられるとともに、高脂肪食摂取によりLPSの産生源となるProteobacteria門が増加して抑うつ様行動が増悪することが明らかになった。

(3) 抗炎症作用や抗酸化作用を持つ分子状水素の投与が高脂肪飼料で飼育したSAMP8マウスに与える影響を検討するため、高脂肪飼料で飼育したSAMP8マウスに高濃度水素ゼリー (HRJ) あるいはプラセボゼリー (PJ) を4週間投与し、抑うつ様行動異常や腸内細菌叢の変化に与える影響を検討した。その結果、HRJ投与群でPJ投与群に比し、抑うつ様行動異常の有意な改善がみられた。また、HRJ投与は高脂肪飼料で飼育したSAMP8マウスのProteobacteria門の比率に影響を与えなかったが、不安行動や精神的ストレスに伴い増加し脳内炎症への関与が示唆されるGracilibacterやMarvinbryantiaの比率を低下させた。HRJの投与は炎症を惹起する腸内細菌の比率を低下させ抑うつ様行動異常を改善させる可能性が示唆された。

(4) さらに、SAMP8マウスにHRJあるいはPJを24週間投与し、ミクログリアの活性化、脳内炎症、脳内酸化ストレス、脳内アポトーシス及び行動異常に与える影響を検討した。その結果、HRJの24週間投与でPJ投与群に比し、海馬歯状回や前頭前野におけるIba-1, CD68の低下 (図A)、8-OHdGの低下、脳内IL-6の低下、脳内アポトーシスの抑制がみられ、抑うつ様行動異常や認知機能低下の有意な改善 (図B) がみられた。

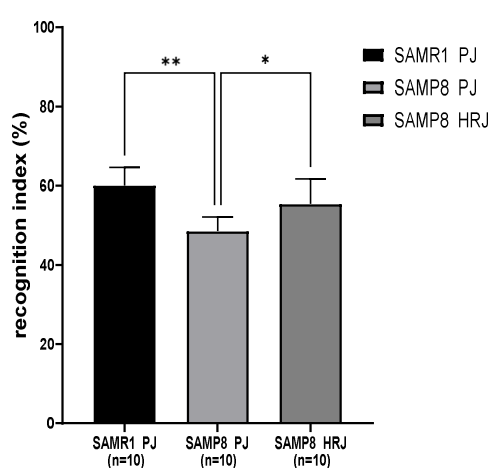
以上の結果より、高脂肪食摂取は炎症を惹起する腸内細菌の比率を上昇させて脳内炎症を亢進して認知機能低下や抑うつ様行動異常に至ること、分子状水素の投与が炎症を惹起する腸内細菌の比率を低下させて脳内炎症、脳内酸化ストレス、脳内アポトーシスを抑制し、認知機能低下や抑うつ様行動異常を改善させている可能性が示唆された。

(A) 海馬歯状回の CD68 染色結果



*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$

(B) 新奇物体探索試験 (空間認識記憶) の評価



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 0件）

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名 Nagata Wataru, Koizumi Akiho, Nakagawa Keiichi, Takahashi Sayaka, Gotoh Mari, Satoh Yasushi, Ishizuka Toshiaki | 4. 巻 212 |
| 2. 論文標題 Treatment with lysophosphatidic acid prevents microglial activation and depression-like behaviours in a murine model of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Immunology | 6. 最初と最後の頁 81 ~ 92 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cei/uxad010 | 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 Iwanaga Koji, Satoh Yasushi, Akai Ryosuke, Ishizuka Toshiaki, Kazama Tomiei, Ikeda Takehiko | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Neonatal administration of a subanaesthetic dose of JM-1232(-) in mice results in no behavioural deficits in adulthood | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 12874 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92344-3 | 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 Matsuura Fumihiro, Satoh Yasushi, Itakura Sayako, Morohashi Toru, Kawaguchi Masanori, Takahashi Tetsuya, Iwanaga Koji, Terashima Hayato, Kobayashi Yasushi, Wang Xin, Ishizuka Toshiaki, Endo Shogo, Ikeda Takehiko | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Extracellular signal regulated kinases 2 (Erk2) and Erk5 in the central nervous system differentially contribute to central sensitization in male mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research | 6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1688 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24827 | 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 Ishizuka Toshiaki, Nagata Wataru, Nomura-Takahashi Sayaka, Satoh Yasushi | 4. 巻 888 |
| 2. 論文標題 Effects of oxidized low-density lipoprotein on differentiation of mouse neural progenitor cells into neural cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 173456 ~ 173456 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173456 | 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 Nagata Wataru, Gotoh Mari, Koizumi Akiho, Fukasawa Keiko, Nakagawa Keiichi, Satoh Yasushi, Ishizuka Toshiaki | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Two-carba cyclic phosphatidic acid treatment promotes phenotypic switch from M1 to M2 microglia and prevents behavioral abnormalities in a mouse model of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Human Cell | 6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2015 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-023-00964-w | 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 Nagata Wataru, Takayama Eiji, Nakagawa Keiichi, Koizumi Akiho, Ohsawa Yukiko, Goto Hiroyasu, Yamashiro Aoi, Ishinoda Yuki, Tanoue Keiko, Kumagai Hiroo, Oshima Naoki, Ishizuka Toshiaki | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Treatment with lysophosphatidic acid improves glomerulonephritis through the suppression of macrophage activation in a murine model of systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology | 6. 最初と最後の頁 658-665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexprheumatol/ov6027 | 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 Sayaka, Nakagawa Keiichi, Nagata Wataru, Koizumi Akiho, Ishizuka Toshiaki | 4. 巻 122 |
| 2. 論文標題 A preliminary therapeutic study of the effects of molecular hydrogen on intestinal dysbiosis and small intestinal injury in high-fat diet-loaded senescence-accelerated mice | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Nutrition | 6. 最初と最後の頁 112372 ~ 112372 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2024.112372 | 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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

| |
|------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 さやか、中川 慶一、永田 亘、小泉 明穂、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 高脂肪食負荷老化促進マウスのディスバイオシスおよび腸管炎症に対する分子状水素の効果 |
| 3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、小泉 明穂、中川 慶一、高橋 さやか、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 リゾホスファチジン酸がSLEモデルマウスの糸球体腎炎を改善させる |
| 3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中川 慶一、高山 英次、小泉 明穂、永田 亘、高橋 さやか、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 老化促進モデルマウスにおけるT細胞分画およびサイトカイン産生能と加齢に伴う変化の検討 |
| 3. 学会等名 第40回日本ヒト細胞学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 リゾホスファチジン酸(LPA)の投与はSLEモデルマウスの抑うつ様行動異常を改善する |
| 3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 さやか、中川 慶一、永田 亘、小泉 明穂、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 高濃度水素ゼリーは高脂肪食負荷老化促進マウスの腸管障害を改善する |
| 3. 学会等名 第10回日本分子状水素医学生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、小泉 明穂、中川 慶一、高橋 さやか、深澤 桂子、後藤 真里、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 環状ホスファチジン酸が精神神経ループスモデルマウスの抑うつを改善する |
| 3. 学会等名 第39回日本ヒト細胞学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 さやか、中川 慶一、永田 亘、小泉 明穂、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 高脂肪食負荷老化促進マウスの腸管障害に対する分子状水素の改善作用 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、小泉 明穂、中川 慶一、高橋 さやか、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 リゾホスファチジン酸(LPA)がLPA受容体を介して精神神経ループスモデルマウスの抑うつを改善する |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 太田 宏之、古賀 農人、中川 隆一、戸田 裕之、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 CSF1受容体阻害薬PLX3397の強化学習能力への影響 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石塚 俊晶、永田 亘、高橋 さやか、太田 宏之、佐藤 泰司 |
| 2. 発表標題 高脂肪食およびLPS投与が脳内炎症、神経新生および認知機能に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 さやか、梅田 香織、槇島 誠、橋本 祐一、石塚 俊晶、石川 稔 |
| 2. 発表標題 Transrepression作用選択的なLiver X 受容体リガンドの創製とインフラマソーム活性化に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 太田 宏之、荒毛 将史、佐鳥 玖仁朗、宝田 悠、高橋 達二、佐藤 泰司、守本 祐司、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 行動柔軟性を評価するための5本腕バンディットタスク |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 石塚 俊晶、高橋 さやか、合田 和香美、槇島 誠、石川 稔 |
| 2. 発表標題 Transrepression作用選択的LXRリガンドはミクログリアや神経前駆細胞のインフラマソーム活性化を抑制する |
| 3. 学会等名 第38回日本ヒト細胞学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 リゾホスファチジン酸の投与はSLEモデルマウスの糸球体腎炎を改善する |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Nakagawa K, Takayama E, Koizumi A, Nagata W, Takahashi S, Ishizuka T. |
| 2. 発表標題 Effects of molecular hydrogen to age-related changes in T cell subsets and cytokine-producing capabilities on senescence-accelerated mouse fed with high fat and high sucrose diet |
| 3. 学会等名 19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Nagata W, Gotoh M, Koizumi A, Nakagawa K, Fukasawa K, Satoh Y, Ishizuka T. |
| 2. 発表標題 Treatment with cyclic phosphatidic acid suppresses depression-like behavior and M1 type microglia activation in a mouse model of neuropsychiatric lupus |
| 3. 学会等名 19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 永田 亘、小泉 明穂、中川 慶一、大澤 有紀子、高山 英次、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 リゾホスファチジン酸の投与はSLEモデルマウスの単球系細胞に対して抑制的に作用する |
| 3. 学会等名 第41回日本ヒト細胞学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中川 慶一、高橋 さやか、永田 亘、石塚 俊晶 |
| 2. 発表標題 腸内細菌叢および腸管組織に与える老化や高脂肪食摂取の影響とその制御 |
| 3. 学会等名 第41回日本ヒト細胞学会学術集会シンポジウム |
| 4. 発表年 2023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 |
|-------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 佐藤 泰司 (Sato Yasushi) (10505267) | 防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生化学・教授 (82406) | |
| 研究分担者 | 高橋 さやか (Takahashi Sayaka) (20791651) | 防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・助教 (82406) | |

| | 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 | 永田 亘 (Nagata Wataru) (82406) | 防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・通修生 (82406) | |
| 研究協力者 | 中川 慶一 (Nakagawa Keiichi) (82406) | 防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・研究科生 (82406) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|