

講座名（専門科目名）	解剖学講座（神経細胞生物学）	教授氏名	島田 昌一
学生への指導方針	よく話し合い互いの興味的一致する研究テーマを決定し、なるべく早く研究者として一人前（独力で、研究・学会発表・論文発表）になれるように指導します。		
学生に対する要望	不思議だと思う心を大切に、研究の結果や成果を求めることにこだわりすぎず、研究を進めていくプロセス自体に研究の面白さや重要性を見いだしてほしい。楽観的で実験を行うことに対するフットワークの軽い人ならなおさら良いです。		
問合せ先	(Tel) 06-6879-3124 (Email) shimada@anat1.med.osaka-u.ac.jp	担当者	島田 昌一
その他出願にあたっての注意事項等	2年後に定年なので原則として新しい大学院生を受け入れません。		

1. 神経発達症の研究

妊娠中の母体の感染や、乳幼児期のストレスが脳の発達に影響し、自閉スペクトラム症などの小児発達症の発症の一因となることが知られている。しかし、その詳細なメカニズムは、よく分かっていない。そこで、我々は幼児期から小児期のマウスを孤立飼育し社会的ストレスを与えるモデルを作製した。このマウスでは行動の社会性が低下し、脳の前頭前野では神経細胞数の減少やミクログリアの増加などの神経発達症と類似した行動変化や組織学的変化が現れた。さらに RNA-Seq によりこのマウスの前頭前野の遺伝子発現を調べると転写因子 *Zbtb16* の発現低下などいくつかの遺伝子の発現が大きく変化していることを見出した。次に *Zbtb16* のノックアウトマウスを用いて逆方向からの解析を行ってみると、行動実験では社会性の低下や繰り返し行動を示し、前頭前野の組織学的解析では神経細胞の棘突起の増加、ミクログリアの増加を認め、自閉スペクトラム症に類似した特徴を示した (Usui et al. *Translational Psychiatry*, 11: 242, 2021, Usui et al. *Brain Sciences* 11(7):913, 2021, Usui et al. *Frontiers in Genetics* 12:754198, 2021, Usui et al. *Neurochem Int* 153:105273, 2022.)。最近、自閉スペクトラム症で *Zbtb16* の遺伝子変異を有する症例が報告された。これらの結果を照らし合わせると、*Zbtb16* の発現低下や遺伝子異常が自閉スペクトラム症の発症メカニズムの一つに関与している可能性が考えられる。

2. 酸化ストレス炎症が関与する疾患の新しい治療法の開発

ミトコンドリアでのエネルギー産生、白血球の生体防御機構、情報伝達系など、生体における様々な生理機能に酸化・還元は関与している。その際に発生する活性酸素種の一部は、DNA、タンパク質、脂質などの生体構成分子を攻撃し、酸化ストレスをもたらす。神経変性疾患、虚血性疾患、代謝性疾患、炎症性疾患など様々な疾患や老化にこの酸化ストレスが増悪因子として大きく関与していることが知られている。我々は産業科学研究所半導体材料プロセス研究分野の小林光教授の開発したシリコン製剤を用いて、酸化ストレスが関与する疾患や炎症性疾患に効果を示す新しい治療法の開発に取り組み、この治療法が炎症性腸疾患、パーキンソン病、自閉スペクトラム症、うつ病、糖尿病、関節炎などの様々な疾患モデル動物で有効であることを示した (Kobayashi et al. *Sci Rep*, 10: 5859, 2020, Usui et al. *Frontiers in Medical Technology* 3:665506, 2021, Usui et al. *Frontiers in Psychiatry* 13:872302, 2022, Yanagawa et al. *Biochem Biophys Rep*, 32:101388, 2022, Koyama et al. *Sci Rep*, 12:9634, 2022, Koyama et al. *Biochem Biophys Rep*, 32:101388, 2022)。さらに、この治療法により予防や治療効果が生じるメカニズムの解明や創薬に向けて研究を進めている。

3. 運動や経験に依存して情動や記憶が変化する分子メカニズム

運動を行うことが、循環器疾患、糖尿病、骨粗鬆症などの予防や改善に効くことは広く知られているが、運動はまた脳の情動や認知などの神経系の機能にも様々な影響を与える。活発に運動を行っているマウスでは、海馬において新しいニューロンの産生が増加し、抗うつ効果や記憶学習能力が向上する。我々は遺伝子改変マウスを用いた実験で、運動によって脳内で遊離が増加するセロトニンが、海馬歯状回の GABA ニューロンの 5-HT₃ 受容体を介して IGF-1 を放出し、神経幹細胞を刺激し、神経新生を増やし、抗うつ効果を増加させることを示した (Kondo et al, *Mol Psychiatry*, 20:1428-37, 2015, Koyama et al. *Sci Rep*, 7:42884, 2017, Kondo et al, *Mol Psychiatry*, 234:833-842, 2018, 2018, Nakamura et al, *Biochem Biophys Res Commun.* 508:590-596, 2019, Deyama et al, *Transl Psychiatry*, 12:178, 2022)。この抗うつ作用機序は、抗うつ薬の SSRI による抗うつ作用機序とは、異なるメカニズムで、両方の系路を同時に刺激するとより強い抗うつ効果が得られることが分かった。この研究は、うつ病などの精神神経疾患の病態を理解していく上でも重要な手がかりとなり、また、新しい抗うつ薬の開発にも繋がる。