

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11440

研究課題名(和文) 運動による抗うつ効果の分子メカニズム解明とうつ病治療薬開発への応用

研究課題名(英文) Study for the mechanism of exercise-induced antidepressant effects and the development of novel therapeutic drug for depression

研究代表者

近藤 誠 (KONDO, Makoto)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50633012

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)：既存の抗うつ薬治療に抵抗性を示すうつ病患者は多く、うつ病に対する新たな治療薬の開発が望まれている。我々は、マウスを用いて、運動による抗うつ効果の分子メカニズムについて検討を行い、5-HT<sub>3</sub>受容体を介する抗うつ作用を新たに見出した。さらに、5-HT<sub>3</sub>受容体を介する抗うつ作用メカニズムの詳細な解析と、うつ病モデルマウスを用いた検討により、うつ病の新たな治療ターゲットを明らかにした。将来、うつ病の新規治療薬の開発への展開が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病の患者数は世界で約3億人といわれ、深刻な社会経済的損失をもたらす。しかし、既存の抗うつ薬が効かない患者が多いことが問題となっており、新たな治療薬が望まれている。本研究では、運動がもたらす抗うつ効果の分子メカニズムに着目し、うつ病に対する新たな治療ターゲット候補となる分子を見出した。将来、うつ病の新たな治療薬の開発につながる研究成果であり、学術的意義や社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Current antidepressants have a limited efficacy: more than one-third of depressed patients fail to respond to multiple antidepressant treatments and are considered to experience treatment-resistant depression. Therefore, development of novel therapeutic drug for depression is highly desirable. We showed that the serotonin type 3 (5-hydroxytryptamine type 3: 5-HT<sub>3</sub>) receptor is essential for exercise-induced antidepressant effects. Furthermore, using depression model mice, we studied a novel 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated antidepressant mechanism in detail, and revealed a new therapeutic target for depression. Our findings could provide significant benefits for treatment-resistant depressed patients.

研究分野：神経科学、解剖学

キーワード：運動 抗うつ効果 うつ病治療薬

### 1. 研究開始当初の背景

WHO によれば、うつ病患者は世界で約 3 億人と報告されており、うつ病は我々にとって大変身近な精神疾患の 1 つである。うつ病治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を主とする抗うつ薬が用いられているが、既存の抗うつ薬に抵抗性を示す患者が多く存在しており、大きな問題となっている。したがって、うつ病に対する新たな治療薬の開発が望まれている。

運動には抗うつ効果があることが知られているが、近年我々は、運動がもたらす抗うつ効果の分子メカニズムについてマウスを用いて検討を行い、運動により海馬で増加するセロトニンが、セロトニン 3 型 (5-hydroxytryptamine type 3: 5-HT<sub>3</sub>) 受容体を介して海馬神経新生を増やし、抗うつ効果をもたらすことを見出した。さらに、詳細な解析を行い、海馬の 5-HT<sub>3</sub> 受容体発現細胞は、神経栄養因子 IGF-1 を産生しており、5-HT<sub>3</sub> 受容体を刺激すると、海馬において IGF-1 の放出が促進されて海馬神経新生が増加し、既存の抗うつ薬 SSRI と異なるメカニズムで抗うつ効果が得られることを明らかにした。これらの結果から、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介する抗うつ作用は、うつ病の新たな治療メカニズムであることが示唆された。したがって、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介する抗うつ作用メカニズムのさらなる検討は、うつ病の新たな治療薬の開発につながると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、うつ病モデルマウスを用いて 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストの効果を詳細に解析し、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介する抗うつ作用メカニズムの検討を行った。

### 3. 研究の方法

野生型マウスに Lipopolysaccharide (LPS) を投与し、うつ病モデルマウスを作製した。LPS を投与したマウスについては、うつ行動、自発活動量および海馬神経新生を解析し、うつ病モデルとしての評価を行った。次に、うつ病モデルマウスに対して 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストを投与し、うつ行動および海馬神経新生に与える影響を検討した。うつ行動の解析では、うつ行動テスト (尾懸垂テスト) により評価を行った。また、海馬神経新生の解析では BrdU 標識法を用いて、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞および BrdU/DCX 陽性細胞の数を組織形態学的に検討した。

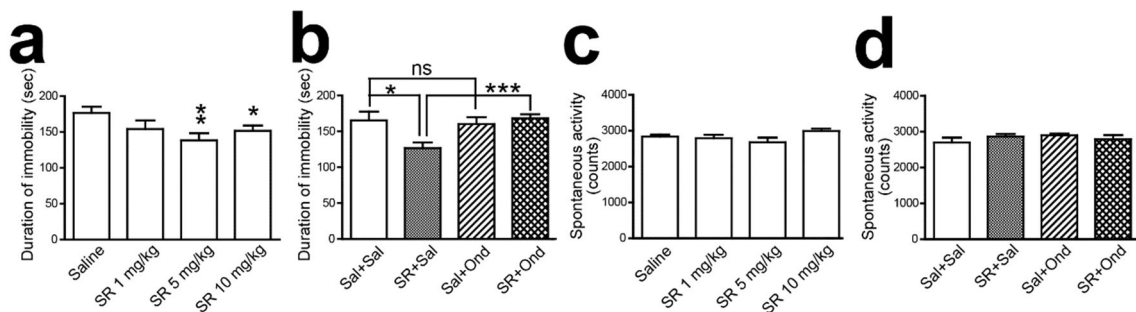
### 4. 研究成果

#### (1) うつ病モデルマウスを用いた 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストの抗うつ効果の検討

マウスに LPS を投与してうつ病モデルマウスを作製し、5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストがうつ行動に与える影響について解析した。

まず、野生型マウスに 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニスト (SR57227A) を投与すると、尾懸垂テストにおいて、無動時間の減少が見られ、抗うつ効果が見られることを確認した (図 1a)。SR57227A による抗うつ効果は、5-HT<sub>3</sub> 受容体アンタゴニスト (Ondansetron) の投与により阻害された (図 1b)。また、これらのマウスでは、自発活動量に有意な差は見られなかった (図 1c,d)。次に、LPS を投与した野生型マウスでは、尾懸垂テストにおいて無動時間が増加し、うつ状態にあることが確認できた (図 2a)。一方、SR57227A を投与すると、LPS による無動時間の増加は見られなくなり、うつ状態の改善が認められた (図 2a)。また、うつ状態の改善効果は、Ondansetron の投与により阻害された (図 2a)。Ondansetron 単独の投与では、無動時間に影響は与えなかった (図 2b)。また、これらのマウスでは、自発活動量に有意な差は見られなかった (図 2c,d)。

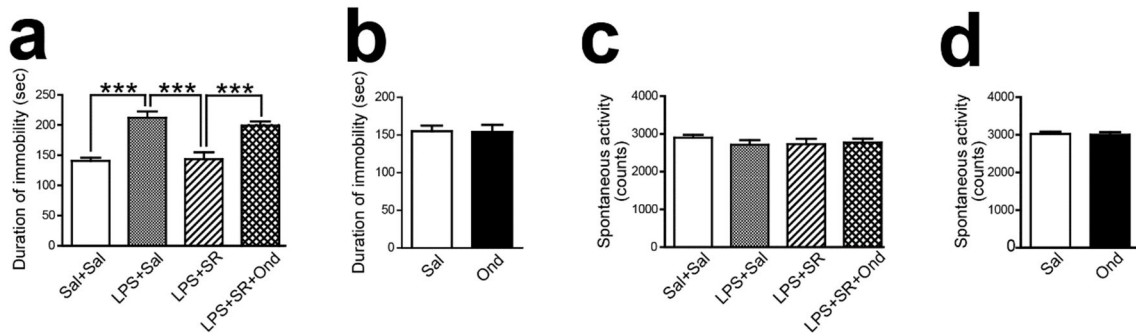
以上の結果から、5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは、LPS によるうつ病モデルマウスのうつ状態を改善することが明らかとなった。



【図 1】 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは抗うつ効果をもたらす

a) 野生型マウスに 5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニスト (SR57227A) を投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間の減少が見られ、抗うつ効果を認めた。b) SR57227A による抗うつ効果は、5-HT<sub>3</sub> 受容体アンタゴニスト (Ondansetron) の投与により阻害された。c, d) 自発活動量に有意な差は見られなかった。\*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001; ns, not significant

( two-tailed t-test )



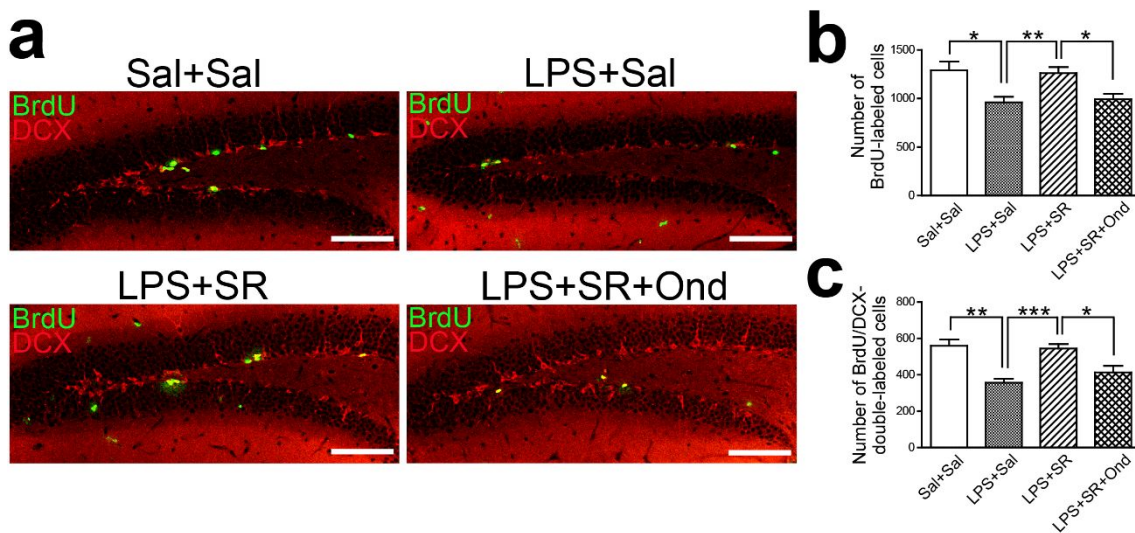
【図2】5-HT3 受容体アゴニストはLPSによるうつ病モデルマウスのうつ状態を改善する  
 a) 野生型マウスにLPSを投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間が増加し、うつ状態を示した。SR57227Aを投与すると、無動時間は減少し、うつ状態の改善が見られた。SR57227Aによる抗うつ効果は、Ondansetronの投与により阻害された。b) Ondansetron 単独投与では、無動時間に影響は与えなかった。c, d) 自発活動量に有意な差は見られなかった。\*\*\* $p < 0.001$  ( two-tailed t-test )

( 2 ) うつ病モデルマウスを用いた 5-HT3 受容体アゴニストの海馬神経新生に与える影響の解析

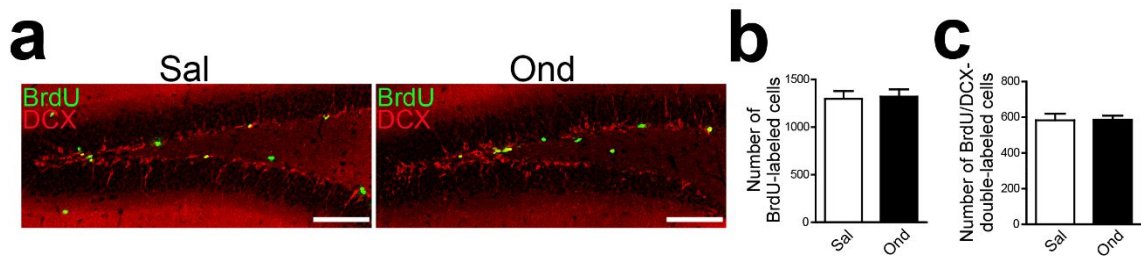
うつ病モデルマウスでは、海馬の神経新生が減少しており、抗うつ薬投与によって海馬神経新生が増加することが報告されている。さらに、抗うつ効果の発現には、海馬神経新生が重要であると考えられている。そこで次に、LPSによるうつ病モデルマウスを用いて、5-HT3 受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響について、BrdU 標識法により組織形態学的に解析した。

野生型マウスにLPSを投与すると、海馬歯状回における分裂細胞 (BrdU 陽性細胞) や神経前駆細胞 (BrdU/DCX 陽性細胞) の数が減少し、海馬神経新生は低下した ( 図 3a-c )。一方、LPSによるうつ病モデルマウスに、SR57227Aを投与すると、海馬歯状回の BrdU 陽性細胞や BrdU/DCX 陽性細胞の数は有意に増加し、海馬神経新生が促進され、LPSによる海馬神経新生の減少は見られなくなった ( 図 3b, c )。また、SR57227Aによる海馬神経新生の促進効果は、Ondansetronの投与により阻害された ( 図 3b, c )。Ondansetron 単独の投与では、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞や BrdU/DCX 陽性細胞の数に影響は見られなかった ( 図 4a-c )。

以上の結果から、5-HT3 受容体アゴニストは、LPSによるうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進することが明らかとなった。



【図3】5-HT3 受容体アゴニストはLPSによるうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進する  
 a) BrdU 標識法を用いた海馬神経新生の組織形態学的解析 (スケールバー: 100  $\mu\text{m}$ ) b, c) 野生型マウスにLPSを投与すると、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU/DCX 陽性細胞 (c) の数が減少し、海馬神経新生は低下した。SR57227Aを投与すると、BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU/DCX 陽性細胞 (c) の数が増加し、海馬神経新生が促進された。SR57227Aによる海馬神経新生促進効果は、Ondansetronの投与により阻害された。\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ; ns, not significant ( two-tailed t-test )



【図4】Ondansetron 単独投与では、海馬神経新生に影響は見られない

a) BrdU 標識法を用いた海馬神経新生の組織形態学的解析 (スケールバー: 100  $\mu\text{m}$ )、b, c) Ondansetron 単独投与では、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU/DCX 陽性細胞 (c) の数に影響は見られなかった。

### (3) まとめ・今後の展望

うつ病モデルマウスを用いた行動解析および海馬の組織学的解析により、5-HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは、LPS 誘発うつ病モデルマウスにおいて海馬神経新生の促進作用を示し、抗うつ効果をもたらすことが明らかとなった。5-HT<sub>3</sub> 受容体を介する抗うつ作用メカニズムは、既存の抗うつ薬 SSRI のメカニズムと異なることから、本研究結果は、5-HT<sub>3</sub> 受容体をターゲットとする新たなうつ病治療薬の開発につながる可能性が期待できる。今後は、既存の抗うつ薬に抵抗性を示すうつ病患者をはじめ、多くのうつ病患者の治療への貢献を目指し、研究を展開していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ohata K, Kondo M, Ozono Y, Hanada Y, Sato T, Inohara H, Shimada S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Cochlear protection against noise exposure requires serotonin type 3A receptor via the medial olivocochlear system.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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） 10.1096/fj.202002383R	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 Usui N, Berto S, Konishi A, Kondo M, Konopka G, Matsuzaki H, Shimada S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Zbtb16 regulates social cognitive behaviors and neocortical development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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/s41398-021-01358-y	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 Usui N, Togawa S, Sumi T, Kobayashi Y, Koyama Y, Nakamura Y, Kondo M, Shinoda K, Kobayashi H, Shimada S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Si-Based Hydrogen-Producing Nanoagent Protects Fetuses From Miscarriage Caused by Mother-to-Child Transmission.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medical Technology	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） 10.3389/fmedt.2021.665506	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 Aikiyo S, Kishi K, Kaji N, Mikawa S, Kondo M, Shimada S, Hori M.	4. 巻 102
2. 論文標題 Contribution of Serotonin 3A Receptor to Motor Function and Its Expression in the Gastrointestinal Tract.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 516-526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000509209	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 Harada S, Imai T, Takimoto Y, Ohta Y, Sato T, Kamakura T, Takeda N, Kitahara T, Kondo M, Ueno Y, Shimada S, Inohara H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-96596-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 Kobayashi Y, Imamura R, Koyama Y, Kondo M, Kobayashi H, Nonomura N, Shimada S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Renoprotective and neuroprotective effects of enteric hydrogen generation from Si-based agent.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-020-62755-9	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 Ueda N, Kondo M, Takezawa K, Kiuchi H, Sekii Y, Inagaki Y, Soda T, Fukuhara S, Fujita K, Uemura M, Imamura R, Miyagawa Y, Nonomura N, Shimada S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Bladder urothelium converts bacterial lipopolysaccharide information into neural signaling via an ATP-mediated pathway to enhance the micturition reflex for rapid defense.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-020-78398-9	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 Y, Okano Y, Sato M, Kobayashi M, Yamaguchi T, Sumi T, Koyama Y, Kondo M, Usui N, Shimada S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Pain-like behavior in mice can be induced by the environmental context in which the pain stimulus was previously given.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 386-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001607	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 原田祥太郎、今井貴夫、近藤誠、島田昌一、猪原秀典	4. 巻 34
2. 論文標題 前庭刺激によるマウスの眼球運動解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 34-35
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 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 Mikawa S, Kondo M, Kaji N, Mihara T, Yoshitake R, Nakagawa T, Takamoto M, Nishimura R, Shimada S, Ozaki H, Hori M.	4. 巻 33
2. 論文標題 Serotonin 3 receptor signaling regulates 5 fluorouracil mediated apoptosis indirectly via TNF production by enhancing serotonin release from enterochromaffin cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1669-1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201701200RR	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 Y, Kondo M, Koyama Y, Shimada S.	4. 巻 508
2. 論文標題 SR 57227A is a partial agonist/partial antagonist of 5-HT3 receptor and inhibits subsequent 5-HT- or SR 57227A-induced 5-HT3 receptor current.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 590-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.174	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 Y, Kondo M, Koyama Y, Shimada S.	4. 巻 59
2. 論文標題 Yokukansan-induced reduction of ethanol preference is associated with antagonism of 5-HT3 receptors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phytomedicine	6. 最初と最後の頁 152897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phymed.2019.152897	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 Kamakura T, Kitahara T, Kondo M, Horii A, Hanada Y, Takimoto Y, Ishida Y, Nakamura Y, Imai T, Inohara H, Shimada S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Rat model of Meniere's attack: intratympanic injection of potassium chloride produces direction-changing spontaneous nystagmus and hearing fluctuations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Audiology and Neurotology	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502275	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34件(うち招待講演 6件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臼井紀好、Stefano Berto、小西彩海、近藤誠、Genevieve Konopka、松崎秀夫、島田昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症関連遺伝子ZBTB16の機能解析
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Kondo M, Ueda N, Nonomura N, Shimada S.
2. 発表標題 Bladder urothelium converts bacterial lipopolysaccharide information into neural signaling via an ATP-mediated pathway to enhance the micturition reflex for rapid defense
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会・第1回CJK国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 誠、上田 倫央、野々村 祝夫、島田 昌一
2. 発表標題 Bladder urothelium converts bacterial lipopolysaccharide information into neural signaling via an ATP-mediated pathway to enhance the micturition reflex for rapid defense
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 環境や経験依存的な脳可塑性の分子メカニズムから治療薬開発を目指して
3. 学会等名 第17回NCU Life Science Seminar（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好、Berto Stefano、小西彩海、入江浩一郎、小山佳久、中村雪子、近藤誠、松崎秀夫、Konopka Genevieve、島田昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症モデルマウスにおける大脳皮質の形態学的特徴
3. 学会等名 第97回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好、大野雄太、荒巻良子、Berto Stefano、入江浩一郎、小山佳久、中村雪子、近藤誠、Konopka Genevieve、松崎秀夫、島田昌一
2. 発表標題 幼少期ストレスが脳と行動に与える影響
3. 学会等名 第48回日本脳科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真田祥彌、藤本達也、梅原佳史、甲斐理武、近藤誠
2. 発表標題 筋皮神経に関する破格の新たな体系的分類法について
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤誠、上田倫央、野々村祝夫、島田昌一
2. 発表標題 Bladder urothelium converts bacterial LPS into neural signaling via an ATP-mediated pathway to enhance the micturition reflex
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好、吉村武、Tian Xiaoye、張替若菜、Berto Stefano、小西彩海、戸川省吾、入江浩一郎、小山佳久、中村雪子、近藤誠、篠田晃、松崎秀夫、Konopka Genevieve、片山泰一、島田昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症モデルマウスにおける大脳皮質の形態学的特徴
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kondo M, Ueda N, Nonomura N, Shimada S.
2. 発表標題 Intravesical ATP instillation induces urinary frequency because of activation of bladder afferent nerves without inflammatory changes in mice: a promising model for overactive bladder.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤誠、上田倫央、野々村祝夫、島田昌一
2. 発表標題 膀胱内腔ATPIは炎症性変化を起こすことなく求心性神経を活性化し頻尿をもたらす
3. 学会等名 第63回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山佳久、小林悠輝、大津巖生、河野祐介、鈴木健吾、臼井紀好、近藤誠、小林光、島田昌一
2. 発表標題 脳や腸管を介した潰瘍性大腸炎の新たな治療戦略
3. 学会等名 第63回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臼井紀好、Stefano Berto、小西彩海、近藤誠、Genevieve Konopka、松崎秀夫、島田昌一
2. 発表標題 Zbtb16は社会性認知行動と神経発達を制御する
3. 学会等名 第96回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤誠、小山佳久、中村雪子、白井紀好、島田昌一
2. 発表標題 5-HT3受容体を介する新たな抗うつメカニズム
3. 学会等名 第1回医学系研究科-産業科学研究所懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 第1回日本医学会連合Rising Starリトリート
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takezawa K, Ueda N, Sekii Y, Inagaki Y, Fukuhara S, Kiuchi H, Kondo M, Shimada S, Nonomura N.
2. 発表標題 Bladder afferent pathways to the spinal cord in mice.
3. 学会等名 The Annual European Association of Urology (EAU) Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田倫央、近藤誠、竹澤健太郎、木内寛、関井洋輔、稲垣裕介、福原慎一郎、島田昌一、野々村祝夫
2. 発表標題 ATP膀胱還流マウスは膀胱に炎症性変化をきたさず求心性神経を活性化させて頻尿を生じさせる
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹澤健太郎、関井洋輔、稲垣裕介、上田倫央、福原慎一郎、木内寛、近藤誠、島田昌一、野々村祝夫
2. 発表標題 マウスにおける膀胱一次求心性神経の脊髄入力部位の検討
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤誠
2. 発表標題 運動による抗うつ効果の機序解明とうつ病治療薬開発への応用
3. 学会等名 第30回日本医学会総会2019中部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤誠、小山佳久、中村雪子、臼井紀好、島田昌一
2. 発表標題 運動効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 Neuro2019 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山佳久、小林悠輝、近藤誠、白井紀好、小林光、島田昌一
2. 発表標題 酸化ストレスが関与する神経疾患の新規治療薬の開発
3. 学会等名 Neuro2019 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白井紀好、松崎秀夫、小山佳久、中村雪子、近藤誠、島田昌一
2. 発表標題 社会性の形成に関わる神経基盤の探索
3. 学会等名 Neuro2019 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田倫央、近藤誠、関井洋輔、稲垣裕介、竹澤健太郎、福原慎一郎、木内寛、島田昌一、野々村祝夫
2. 発表標題 大腸菌暴露によって誘導される膀胱の早期生体防御反応：膀胱尿路上皮におけるToll-like receptor 4-ATP pathwayで細菌を排除する
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M, Shimada S.
2. 発表標題 Novel mode of antidepressant action based on exercise-induced beneficial effects.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohata K, Kondo M, Hanada Y, Ozono Y, Sato T, Inohara H, Shimada S.
2. 発表標題 Cochlear protection after noise exposure requires 5-HT3A receptor via efferent feedback system.
3. 学会等名 Association for Research in Otolaryngology (ARO) 2020, 43rd Annual MidWinter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kamakura T, Kitahara T, Kondo M, Horii A, Hanada Y, Takimoto Y, Ishida Y, Nakamura Y, Imai t, Inohara H, Shimada S.
2. 発表標題 Rat model of acute attack of Meniere's disease: direction-changing spontaneous nystagmus and hearing fluctuations induced by intratympanic injection of potassium chloride.
3. 学会等名 Association for Research in Otolaryngology (ARO) 2020, 43rd Annual MidWinter Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤誠、島田昌一
2. 発表標題 運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤誠、上田倫央、野々村祝夫、島田昌一
2. 発表標題 膀胱内腔ATPIは炎症性変化を起こすことなく求心性神経を活性化し頻尿をもたらす
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井紀好、Berto Stefano、小山佳久、中村雪子、近藤誠、Konopka Genevieve、松崎秀夫、島田昌一
2. 発表標題 幼少期社会環境による発達障害の発症メカニズム
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸川省吾、白井紀好、小山佳久、小林悠輝、中村雪子、近藤誠、小林光、篠田晃、島田昌一
2. 発表標題 母子感染症における免疫活性化の影響
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上村直也、小山佳久、小林悠輝、白井紀好、近藤誠、小林光、篠田晃、島田昌一
2. 発表標題 酸化ストレスに着目した新たな治療法の開発
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 島田昌一、近藤誠	4. 発行年 2019年
2. 出版社 大阪大学出版会	5. 総ページ数 243
3. 書名 ほんとうのトコロ、認知症ってなに？	

〔出願〕 計18件

産業財産権の名称 シリコン微粒子を含有する疾患の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、白井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-097781	出願年 2021年	国内・外国の別 国内



産業財産権の名称 注意欠陥多動性障害の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、白井紀好、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-068534	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 発達障害、依存症、及び精神疾患を検査する方法	発明者 島田昌一、白井紀好、山本雪子、近藤誠、小山佳久	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-070882	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 子宮内感染症の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、白井紀好、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-076561	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 フレイルの予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、白井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-077075	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 酸化ストレスに起因する疾患の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠輝	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-106147	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 酸化ストレスに起因する疾患の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、白井紀好、大島和也、猪原	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/022558	出願年 2019年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 うつ病又はうつ状態の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、近藤誠、小山佳久、小林光、小林悠輝	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-116294	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 二日酔いの予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠輝	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-147016	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 パーキンソン病の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠輝	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-204864	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 記憶障害の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、近藤誠、小山佳久、白井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-210724	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 自閉スペクトラム症の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、臼井紀好、小山佳久、近藤誠、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-212971	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 関節炎の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、臼井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-212972	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 内臓不快感の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、臼井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-212973	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脊髄損傷後の障害もしくは症状の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、臼井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-212974	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 糖尿病の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、臼井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-213065	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 難聴の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、大畠和也、猪原秀典、小林	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-213067	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 虚血性脳血管障害に伴う障害の予防又は治療剤	発明者 島田昌一、小山佳久、近藤誠、臼井紀好、小林光、小林悠	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-213066	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	島田 昌一  (SHIMADA Shoichi)  (20216063)	大阪大学・医学系研究科・教授    (14401)	

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
研究分担者	中村 雪子  (NAKAMURA Yukiko)  (90548083)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	小山 佳久  (KOYAMA Yoshihisa)  (40397667)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	臼井 紀好  (USUI Noriyoshi)  (00784076)	大阪大学・医学系研究科・特任助教    (14401)	

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