

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06872

研究課題名(和文) 社会性行動を制御する分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms controlling social behaviors

研究代表者

臼井 紀好 (Usui, Noriyoshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00784076

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)：本研究では社会性行動を制御する分子機構を解明するため、脳におけるZbtb16の機能を解析した。Zbtb16ノックアウトマウスは社会性行動の低下、反復行動の増加、衝動性リスク行動の増加、認知機能の低下という自閉スペクトラム症と統合失調症様の行動を示した。このマウスでは大脳皮質が薄層化しており、オリゴデンドロサイトの発生異常が観察された。前頭皮質における遺伝子発現解析では脳の発生・発達に関わる533個の遺伝子を同定した。以上から、Zbtb16が社会性行動の制御に関わり、適切な脳の発達や神経回路形成を通して社会性行動を制御することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではこれまで脳におけるその機能が未解明であったZbtb16が社会性行動に関わることを見出した。社会性行動の障害に繋がる神経回路の同定とZbtb16によって制御される遺伝子群を網羅的に同定しており、自閉スペクトラム症や統合失調症など社会性が障害される疾患の病態メカニズムの理解や新たな治療標的に繋がることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, to understand the molecular mechanisms controlling social behaviors, we investigated the functions of Zbtb16 in the brain. Zbtb16 knockout (KO) mice exhibited autism spectrum disorder-like and schizophrenia-like behaviors such as social impairment, repetitive behaviors, risk-taking behaviors, and cognitive impairment. We also found that the developmental abnormalities in the neocortex and oligodendrocytes were observed in Zbtb16 KO mice. Transcriptome analysis in the prefrontal cortex identified 533 genes involved in brain development and myelination. These genes were associated with transcriptomes in the postmortem brains from individuals with autism spectrum disorder or schizophrenia. Together, we demonstrate that Zbtb16 is involved in the regulation of social behaviors through appropriate brain development and neural circuit formation.

研究分野：分子神経発達学

キーワード：社会性 社会性行動 ZBTB16 自閉スペクトラム症 統合失調症 大脳皮質 白質 トランスクリプトーム

1. 研究開始当初の背景

社会性は「集団をつくり他者と関わって生活しようとする人間の本能的性質や傾向」を意味し、脳の複雑な高次機能によって実行されている。社会性の研究は医学、生物学、人文社会学など学問領域を問わず広く研究されているが、完全な理解には至っていない。霊長類の研究では、ウィスコンシン大学・Harlow らが新生仔サルを出生後から半年隔離飼育すると自閉スペクトラム症様行動を示すことを報告した(Harlow et al., 1965, *PNAS*)。このように幼少期社会環境が脳とこころの発達、特に社会性の発達に強く影響を及ぼすことが明らかになったが、そのメカニズムについては不明である。

我々はこれまでにマウスの社会性行動に関わる新規遺伝子として *Zbtb16* を同定した。*ZBTB16* は精神遅滞と骨格形成異常を引き起こす疾患の原因遺伝子であるが、近年、社会性コミュニケーションが障害される自閉スペクトラム症においても *ZBTB16* の一塩基多型と死後脳で *ZBTB16* の発現量が有意に低下することが報告された。これらの知見は社会性行動をはじめとする脳の高次機能を理解する上で *Zbtb16* が重要な役割を担うことを示唆しているが、脳における *Zbtb16* の機能は未解明である。

2. 研究の目的

本研究目的は社会性行動を制御する分子機構を解明するため、脳における *Zbtb16* の機能を明らかにすることである。*Zbtb16* は幼少期社会環境を操作することにより社会性行動が低下したモデルマウスにおいて最も有意に発現量が低下した遺伝子である(Usui et al., 2021, *Front Genet*)。本研究では脳における *Zbtb16* の機能を理解するため *Zbtb16* ノックアウトマウスを用い、社会性行動と脳の発生・発達に与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) *Zbtb16* ノックアウトマウスの社会性行動解析

7週齢のマウスを用いてホームケージ活動試験、オープンフィールド試験、3チャンバー社会性試験、ビー玉覆い隠し試験を行う。行動解析から *Zbtb16* ノックアウトマウスの社会性を中心とした行動異常を明らかにする。さらに常同・反復行動と不安様行動についても試験することで、*Zbtb16* ノックアウトマウスが自閉スペクトラム症様の行動異常を示すかについても明らかにする。

(2) *Zbtb16* ノックアウトマウスの脳組織解析

7週齢の *Zbtb16* ノックアウトマウスの脳から凍結切片を作製し、ニッスル染色により大脳皮質、海馬、線条体の各形態や面積、細胞数を定量する。同様に、ゴルジ染色による神経細胞の形態、シナプス数についても定量を行う。また、神経細胞、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアの各種マーカーを用いた免疫染色を行い、神経細胞とグリア細胞の定量、大脳皮質の層構造についての解析を行い、*Zbtb16* ノックアウトマウスの脳の表現型を明らかにする。

(3) 前頭皮質における *Zbtb16* の標的遺伝子の探索と同定

7週齢のマウス前頭皮質から RNA を抽出し、*Zbtb16* ノックアウトマウスにおける遺伝子発現(トランスクリプトーム)を明らかにするため mRNA シークエンスを行う。トータル RNA から polyA ピーズにより mRNA を精製したのちライブラリー作製とシークエンスを行い、得られたシークエンス結果をマッピング、遺伝子発現変動解析、ネットワーク解析、ジーンオンロジー解析を行う。*Zbtb16* の機能と標的遺伝子、遺伝子発現ネットワークをバイオインフォマティクス解析により網羅的に同定する。

(4) 電子顕微鏡を用いた *Zbtb16* ノックアウトマウスの髄鞘解析

7週齢の *Zbtb16* ノックアウトマウスの脳組織を用い、電子顕微鏡による髄鞘の解析を行う。*Zbtb16* ノックアウトマウスの脳組織解析で形態異常が観察された脳部位における有髄線維、無髄線維、有髄と無髄の割合、髄鞘の厚さを定量し、髄鞘形成と神経軸索の成熟について解析する。

(5) *Zbtb16* ノックアウトマウスのレスキュー実験

胎生 13 日齢の *Zbtb16* ノックアウトマウス胎仔の脳室に GFP の発現と同定した標的遺伝子の発現もしくはノックダウンプラスミドを注入し、エレクトロポレーション法にて遺伝子導入を行う。胎生 17 日齢で胎仔を回収し、凍結切片作製後に免疫染色を行い、大脳皮質の表現型のレスキュー実験を試みる。標的遺伝子は遺伝子発現解析において最も有意に変動した上位 5 つの遺伝子とする。大脳皮質の表現型がレスキューできた場合は同様に 8 週齢で社会性行動のレスキュー実験を試みる。

以上の実験から、脳における *Zbtb16* の機能を理解し、*Zbtb16* ノックアウトマウスを用いた行

動解析、脳組織解析、遺伝子発現解析を行い、社会性行動を制御する分子機構の解明を目指す。

4. 研究成果

(1) *Zbtb16* ノックアウトマウスの行動表現型

行動解析の結果、*Zbtb16* ノックアウトマウスは社会性行動の低下、反復行動の増加、衝動性リスク行動の増加、認知機能の低下を示すことを見出した。これらの結果から、*Zbtb16* ノックアウトマウスが自閉スペクトラム症様行動と統合失調症様行動を示すことが明らかになった。*Zbtb16* ノックアウトマウスでは不安様行動は示さなかった。さらに、*Zbtb16* ノックアウトマウスの行動表現型として眼球運動異常を見出しており、現在は組織学的解析を含め、詳細な眼球運動の解析を行っている段階である。

コントロールマウスには同腹の野生型マウスを用いた。

また、本研究の開始後に自閉スペクトラム症者から *ZBTB16* の変異が報告された (Bacchelli et al., 2019, *J Clin Med*)。この患者ではヘテロで変異を有していることから *Zbtb16* ヘテロマウスの行動解析も行い、社会性認知の低下、反復行動の増加を見出したが、*Zbtb16* ノックアウトマウスとは異なり、動性リスク行動は示さなかった。これらの結果から、*Zbtb16* ヘテロマウスはより自閉スペクトラム症の病態を反映したモデルマウスであることが示唆された。

以上の結果から、*Zbtb16* が社会性行動を制御する遺伝子であることが明らかとなった。

(2) *Zbtb16* ノックアウトマウスの脳の表現型

脳組織の表現型解析の結果、*Zbtb16* ノックアウトマウスのコントロールマウスと比較して脳が小さく、大脳皮質のボリューム低下が示唆された。大脳皮質の層特異的な抗体を用いて定量を行った結果、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは大脳皮質 6 層が薄層化していることを見出した。

また、大脳皮質の上層で Iba1 陽性ミクログリアの数が増加しており、大脳皮質全体では PDGFR 陽性のオリゴデンドロサイト前駆細胞、APC 陽性のオリゴデンドロサイトの数が低下することも見出した。オリゴデンドロサイトの発生・発達異常から、大脳皮質の髄鞘形成領域の減少も観察され、髄鞘の構造についても薄層化が観察され、現在詳細な解析を行っている段階である。

さらに、大脳皮質 2/3 層における錐体細胞の軸索起始部の解析を行ったところ、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは体性感覚野の錐体細胞における軸索起始部の長さが減少していることを見出し、神経細胞の活動異常が社会性行動の障害に関与している可能性が示唆された。

また、*Zbtb16* ノックアウトマウスの線条体の解析を行った結果、線条体のボリュームも減少していることが明らかとなり、線条体の機能異常が衝動性リスク行動に関係している可能性が示唆された。また、線条体も社会性行動に関連することが知られている。

以上の結果から、社会性の神経基盤として大脳皮質深層、神経細胞の軸索起始部、線条体、白質が社会性行動に関わる神経回路であることが組織学的解析と行動解析から明らかとなった。

(3) *Zbtb16* ノックアウトマウスの前頭皮質におけるトランスクリプトーム

遺伝子発現解析では *Zbtb16* ノックアウトマウスの前頭皮質を用いた mRNA-seq を行い、コントロールマウスの前頭皮質と比較して、有意に発現が変動した遺伝子を 533 個同定した。ジーンオンロジー解析の結果、これらの遺伝子は神経発生・発達とミエリン形成に関わっていることが示唆された。また、自閉スペクトラム症者、及び統合失調症者の死後脳において発現が変動した遺伝子群とも有意にオーバーラップすることが明らかになった。さらに、ネットワーク解析から自閉スペクトラム症様の遺伝子発現制御ネットワーク、統合失調症様の遺伝子発現ネットワークを同定し、関連遺伝子群を網羅的に同定した。以上の結果から、社会性行動に関連する遺伝子群、遺伝子発現ネットワークを明らかにした。

以上から、大脳皮質深層と線条体を中心とする神経回路やオリゴデンドロサイトによる白質化など適切な脳の発達や神経回路形成を通して社会性行動が制御されていることが明らかとなった。また、社会性行動に関わる遺伝子発現ネットワークが同定でき、社会性行動を制御する分子機構の一端が明らかとなった。*Zbtb16* は自閉スペクトラム症だけでなく統合失調症にも関わっていることから両疾患における病態の理解にも繋がる知見が得られたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Usui Noriyoshi et al	4. 巻 58
2. 論文標題 VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102917 ~ 102917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102917	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 Hirayama Aki, Wakusawa Keisuke, Fujioka Toru, Iwata Keiko, Usui Noriyoshi, Kurita Daisuke, Kamenno Yosuke, Wakuda Tomoyasu, Takagai Shu, Hirai Takaharu, Nara Takahiro, Ito Hiromu, Nagano Yumiko, Oowada Shigeru, Tsujii Masatsugu, Tsuchiya Kenji J., Matsuzaki Hideo	4. 巻 10
2. 論文標題 Simultaneous evaluation of antioxidative serum profiles facilitates the diagnostic screening of autism spectrum disorder in under-6-year-old children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77328-z	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 Higashi Mikito, Yoshimura Takeshi, Usui Noriyoshi, Kano Yuichiro, Deguchi Akihiro, Tanabe Kazuhiro, Uchimura Youichi, Kuriyama Shigeki, Suzuki Yasuyuki, Masaki Tsutomu, Ikenaka Kazuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 A Potential Serum N-glycan Biomarker for Hepatitis C Virus-Related Early-Stage Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8913 ~ 8913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21238913	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 Yukiko, Okano Yukiko, Sato Mizuka, Kobayashi Midori, Yamaguchi Takumi, Sumi Takuya, Koyama Yoshihisa, Kondo Makoto, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	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 Toriumi Kazuya, Berto Stefano, Koike Shin, Usui Noriyoshi, Dan Takashi, Suzuki Kazuhiro, Miyashita Mitsuhiro, Horiuchi Yasue, Yoshikawa Akane, Asakura Mai, Nagahama Kenichiro, Lin Hsiao-Chun, Sugaya Yuki, Watanabe Takaki, Kano Masanobu, Ogasawara Yuki, Miyata Toshio, Itokawa Masanari, Konopka Genevieve, Arai Makoto	4. 巻 45
2. 論文標題 Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102057 ~ 102057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.102057	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 Nakamura Yukiko, Sumi Takuya, Mitani Osamu, Okamoto Takashi, Kubo Erika, Masui Kuniharu, Kondo Makoto, Koyama Yoshihisa, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 622
2. 論文標題 SR 57227A, a serotonin type-3 receptor agonist, as a candidate analgesic agent targeting nociceptive pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 143 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.027	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 Li Mengwei, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Prenatal Sex Hormone Exposure Is Associated with the Development of Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2203 ~ 2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032203	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 Noriyoshi, Kobayashi Hikaru, Shimada Shoichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5487 ~ 5487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24065487	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 Nakama Nanako, Usui Noriyoshi, Doi Miyuki, Shimada Shoichi	4. 巻 126
2. 論文標題 Early life stress impairs brain and mental development during childhood increasing the risk of developing psychiatric disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 110783 ~ 110783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2023.110783	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 Irie Koichiro, Doi Miyuki, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Evolution of the Human Brain Can Help Determine Pathophysiology of Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 871979 ~ 871979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.871979	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 Toriumi Kazuya, Wang Guang-Zhong, Berto Stefano, Usui Noriyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Editorial: Decoding Brain Function Through Genetics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 874350 ~ 874350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2022.874350	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 Usui Noriyoshi, Matsumoto-Miyai Kazumasa, Koyama Yoshihisa, Kobayashi Yuki, Nakamura Yukiko, Kobayashi Hikaru, Shimada Shoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Social Communication of Maternal Immune Activation-Affected Offspring Is Improved by Si-Based Hydrogen-Producing Agent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 872302 ~ 872302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.872302	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 Doi Miyuki, Li Mengwei, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Genomic Strategies for Understanding the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 930941 ~ 930941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.930941	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 Doi Miyuki, Nakama Nanako, Sumi Takuya, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Prenatal methamphetamine exposure causes dysfunction in glucose metabolism and low birthweight	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 13 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.1023984	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 Jeong Hyeonsoo, Mendizabal Isabel, Berto Stefano, Chatterjee Paramita, Layman Thomas, Usui Noriyoshi, Toriumi Kazuya, Douglas Connor, Singh Devika, Huh Iksoo, Preuss Todd M., Konopka Genevieve, Yi Soojin V.	4. 巻 12
2. 論文標題 Evolution of DNA methylation in the human brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21917-7	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 Usui Noriyoshi, Berto Stefano, Konishi Ami, Kondo Makoto, Konopka Genevieve, Matsuzaki Hideo, Shimada Shoichi	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 242
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 該当する

1. 著者名 Toriumi Kazuya, Miyashita Mitsuhiro, Suzuki Kazuhiro, Yamasaki Nao, Yasumura Misako, Horiuchi Yasue, Yoshikawa Akane, Asakura Mai, Usui Noriyoshi, Itokawa Masanari, Arai Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Vitamin B6 deficiency hyperactivates the noradrenergic system, leading to social deficits and cognitive impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 102057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01381-z	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 Noriyoshi, Togawa Shogo, Sumi Takuya, Kobayashi Yuki, Koyama Yoshihisa, Nakamura Yukiko, Kondo Makoto, Shinoda Koh, Kobayashi Hikaru, Shimada Shoichi	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 665506
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 Usui Noriyoshi, Matsuzaki Hideo, Shimada Shoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of Early Life Stress-Affected Gut Microbiota	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 913 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci11070913	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 Noriyoshi, Ono Yuta, Aramaki Ryoko, Berto Stefano, Konopka Genevieve, Matsuzaki Hideo, Shimada Shoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Early Life Stress Alters Gene Expression and Cytoarchitecture in the Prefrontal Cortex Leading to Social Impairment and Increased Anxiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 754198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.754198	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 Usui Noriyoshi, Tian Xiaoye, Harigai Wakana, Togawa Shogo, Utsunomiya Ryo, Doi Tomomi, Miyoshi Ko, Shinoda Koh, Tanaka Junya, Shimada Shoichi, Katayama Taiichi, Yoshimura Takeshi	4. 巻 153
2. 論文標題 Length impairments of the axon initial segment in rodent models of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105273 ~ 105273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105273	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 Doi Miyuki, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 860110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.860110	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 Hirai Takaharu, Usui Noriyoshi, Iwata Keiko, Miyachi Taishi, Tsuchiya Kenji J., Xie Min-Jue, Nakamura Kazuhiko, Tsujii Masatsugu, Sugiyama Toshiro, Matsuzaki Hideo	4. 巻 77
2. 論文標題 Increased plasma lipoprotein lipase activity in males with autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Research in Autism Spectrum Disorders	6. 最初と最後の頁 101630 ~ 101630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rasd.2020.101630	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43件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mendizabal I, Berto S, 白井紀好, 鳥海和也, Chatterjee P, Douglas C, Huh I, Jeong H, Layman T, Tamminga C, Preuss T, Konopka G, Yi SV
2. 発表標題 Cell-type specific epigenetic links to schizophrenia risk in control and patients
3. 学会等名 SOBP 75th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臼井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症における社会性障害の神経基盤
3. 学会等名 第63回日本神経化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松崎秀夫, 岩田圭子, 臼井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者における末梢血中脂肪酸のVLDL特異的な増大は社会的相互作用と相関する
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 島田昌一, 中村雪子, 臼井紀好, 小山佳久, 近藤誠
2. 発表標題 依存症による脳の可塑製の解析と依存症の新規診断法・治療法の開発
3. 学会等名 大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター設立記念オープニングセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井紀好, Berto Stefano, 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 白井紀好, Berto Stefano, 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47回日本脳科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の新規診断法の開発
3. 学会等名 第4回先進医薬研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井紀好, 仲間菜々子, 宮内波奈, 土井美幸, 入江浩一郎, 小山佳久, 中村雪子, 松崎秀夫, 島田昌一
2. 発表標題 大脳皮質発達における自閉スペクトラム症関連遺伝子の役割
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲間菜々子, 宮内波奈, 臼井紀好, 島田昌一
2. 発表標題 仔マウスにおける愛着形成メカニズムの解析
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 入江浩一郎, 臼井紀好, 原田祥太郎, 今井貴夫, 島田昌一
2. 発表標題 神経発達症モデルマウスにおける眼球運動異常のメカニズムの解明
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田小叶, 臼井紀好, 張替若菜, 三好耕, 篠田晃, 田中潤也, 島田昌一, 片山泰一, 吉村武
2. 発表標題 神経発達症様の行動を示す齧歯類において軸索起始部の長さが変化する
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土井 美幸, 仲間 菜々子, 天野 元揮, 吉村 武, 片山 泰一, 臼井 紀好, 島田 昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症患者におけるZBTB16変異の機能解析
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井 紀好
2. 発表標題 胎盤機能の変化が引き起こす新生児期の神経炎症と神経発達症
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井 紀好
2. 発表標題 分子から自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムを読み解く
3. 学会等名 令和4年度JSBP若手研究者育成プログラム交流会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井 紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムの解明
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田 小叶, 臼井 紀好, 張替 若菜, 三好 耕, 篠田 晃, 田中 潤也, 島田 昌, 片山 泰一, 吉村 武
2. 発表標題 Length impairments of the axon initial segments in rodent models of attention deficit hyperactivity disorder
3. 学会等名 第32回神経行動薬理若手研究者の集い
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井 紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の治療標的の探索と新規治療薬の開発
3. 学会等名 第49回日本脳科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲間 菜々子, 臼井 紀好, 宮内 波奈, 土井 美幸, 島田 昌一
2. 発表標題 仔マウスにおける愛着形成メカニズムの解析
3. 学会等名 西日本医学生学術フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井 紀好
2. 発表標題 ヒトの脳の進化と高次機能の獲得
3. 学会等名 日本解剖学会若手研究者の会春の学校2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 臼井 紀好, 仲間 菜々子, 李 夢巍, 伊藤 あかね, 入江 浩一郎, 土井 美幸, 島田 昌一
2. 発表標題 大脳皮質発達における自閉スペクトラム症関連遺伝子の役割
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土井 美幸, 白井 紀好, 仲間 菜々子, 藤原 悠紀, 吉村 武, 片山 泰一, 島田 昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者におけるZBTB16遺伝子変異の機能解析
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 入江 浩一郎, 白井 紀好, 原田 祥太郎, 今井 貴夫, 島田 昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症における眼球運動異常メカニズムの解明
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲間 菜々子, 白井 紀好, 宮内 波奈, 土井 美幸, 島田 昌一
2. 発表標題 愛着障害モデルマウスにおける脳の形態学的解析
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻木 高子, 白井 紀好, 李 夢巍, 土井 美幸, 篠田 晁, 島田 昌一
2. 発表標題 胎児期の覚せい剤暴露が脳の発達と行動に与える影響
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白井紀好
2. 発表標題 疾患モデル動物を用いたメタローム研究
3. 学会等名 第68回日本実験動物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好, Berto S, 小西彩海, 近藤誠, Konopka G, 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 白井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムの解明と早期診断法の開発
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 白井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムの解明を目指して
3. 学会等名 大阪大学子どものこころの分子統御機構研究センター令和3年度連続セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好, 松崎秀夫, Konopka G, 島田昌一
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の病態形成におけるFOXP1の役割
3. 学会等名 第45回日本女性栄養・代謝学会学術集会・第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤誠, 上田倫央, 竹澤健太郎, 木寛, 白井 紀好, 小山佳久, 中村雪子, 野々村祝夫, 島田昌一
2. 発表標題 膀胱尿路上皮は大腸菌由来LPSを介してATPを神経シグナルに変換し排尿反射亢進をもたらす
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井紀好
2. 発表標題 自閉スペクトラム症と脂質代謝
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井 紀好, Berto S, 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 G, 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 入江浩一郎, 臼井紀好, 島田昌一
2. 発表標題 神経発達障がいモデルマウスにおける眼球運動異常のメカニズムの解明
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 臼井紀好, 大野雄太, 荒巻良子, Berto S, 入江浩一郎, 小山佳久, 中村雪子, 近藤誠, Konopka G, 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回日本脳科学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tian X, 臼井紀好, 張若菜, 三好 耕, 吉村武, 片山泰一
2. 発表標題 Length impairments of the axon initial segments in rodent models of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder
3. 学会等名 第48回日本脳科学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臼井紀好
2. 発表標題 社会性行動を制御する分子機構
3. 学会等名 第6回包括的神経グリア研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井紀好
2. 発表標題 社会性行動を制御する分子機構
3. 学会等名 日本解剖学会若手研究者の会春の学校2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井紀好, 吉村武, Tian X, 張替若菜, Berto S, 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 G, 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 2022年

1. 発表者名 Tian X, 臼井紀好, 張替若菜, 三好耕, 田中潤也, 篠田晃, 島田昌一, 片山泰一, 吉村武
2. 発表標題 Length impairments of the axon initial segments in rodent models of attention deficit hyperactivity disorder
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 2022年

1. 発表者名 入江浩一郎, 臼井紀好, 島田昌一
2. 発表標題 神経発達障がいモデルマウスにおける眼球運動異常メカニズムの解明
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 2022年

1. 発表者名 仲間 菜々子, 宮内 波奈, 臼井 紀好, 島田 昌一
2. 発表標題 仔マウスにおける愛着形成メカニズムの解析
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 2022年

1. 発表者名 臼井紀好
2. 発表標題 低体重と発達障害・精神疾患
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会全国学術集（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 臼井紀好	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本DOHaD学会	5. 総ページ数 1
3. 書名 DOHaD研究	

1. 著者名 臼井紀好	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 1
3. 書名 Clinical Neuroscience	

1. 著者名 臼井紀好	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本生物学的精神医学会	5. 総ページ数 1
3. 書名 日本生物学的精神医学会誌	

1. 著者名 臼井紀好	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 8
3. 書名 発達障がい	

1. 著者名 臼井紀好	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 1
3. 書名 Clinical Neuroscience	

〔出願〕 計13件

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, 臼井紀好, 小山佳久, 近藤誠, 小林光, 小林悠輝	権利者 同左
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, 臼井紀好, 山本雪子, 近藤誠, 小山佳久	権利者 同左
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, 臼井紀好, 小山佳久, 近藤誠, 小林光, 小林悠輝	権利者 同左
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, 小林悠輝	権利者 同左
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または治療剤	発明者 島田昌一, 小山佳久, 近藤誠, 白井紀好ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、米国17/113886	出願年 2020年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 酸化ストレスに起因する疾患の予防または治療剤	発明者 島田昌一, 小山佳久, 近藤誠, 白井紀好ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、欧州19815281.1	出願年 2020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, 小林悠輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/14332	出願年 2021年	国内・外国の別 外国
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 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/15020	出願年 2021年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 子宮内感染の予防又は治療剤	発明者 島田昌一, 白井紀好, 小山佳久, 近藤誠, 小林光, 小林悠輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/15738	出願年 2021年	国内・外国の別 外国
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, 小林悠輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/16176	出願年 2021年	国内・外国の別 外国
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, 小林悠輝	権利者 同左
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 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, 小林悠輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/22056	出願年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 認知症リスク評価方法及び認知症リスク評価システム	発明者 稲垣精一ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-025639	出願年 2023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・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	近藤 誠 (Kondo Makoto) (50633012)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	

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
---------	---------