

研究室紹介

神戸大学大学院医学研究科 薬理学分野

教授 古屋敷 智之

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野は前身校の兵庫県立医科大学時代から数えて約70年の歴史があります。教授は、中沢与四郎先生（昭和21年～22年）、松本博先生（昭和22年～51年）、田中千賀子先生（昭和51年～平成6年）、久野高義先生（平成6年～25年）と続き、私は5代目の教授となります。松本博先生は用量作用曲線による薬物作用機序の解析を、田中千賀子先生は中枢神経系における生理活性アミンや細胞内シグナル伝達経路の研究を、久野高義先生は分裂酵母をモデル生物とした細胞内シグナル伝達経路の研究を行ってきました。このように当研究室は、教授が変わる毎に研究課題を刷新し、それぞれの時代における本質的な問題に挑んできました。

私は、平成26年5月に京都大学大学院医学研究科の成宮周研究室から当研究室に着任し、従前からのストレスに関する研究を継続しています。一般に、社会挫折や孤独などのストレスはうつや不安などの情動変化や認知機能障害を促し、うつ病など精神疾患のリスク因子となると言われます。一方、ストレスには適応的な側面もあり、短期間で克服可能なストレスはストレスへの馴化や回復力を高めると考えられています。従って、精神疾患創薬には、ストレスの悪い作用を抑え、ストレスの良い作用を促す戦略が必要です。しかし元来ストレスとは、多様な侵害刺激が共通の生体応答を惹起する心身の歪を表現した概念であり、そのメカニズムには不明な点が多く、ストレスを標的とした精神疾患創薬も確立していません。

当研究室では、反復社会挫折ストレスなどマウスの各種ストレスモデルを用いて、ストレスによる情動変化における分子・神経回路基盤を明らか

にしてきました。その結果、短期的なストレスは前頭前皮質に投射するドーパミン系を活性化しストレス抵抗性を増強すること、長期的なストレスはこのドーパミン系を抑制してうつ状態が誘導することを示しました。ストレス反復によるドーパミン系の抑制には、炎症関連分子プロスタグランジンE₂とその受容体EP1が関与することを示しました。これらの結果から、ストレスには良い作用と悪い作用があり、それぞれ分子機序も異なることを示しました。またストレスによるプロスタグランジンE₂の産生が脳内の炎症免疫細胞であるミクログリアに由来することを示唆し、ストレスによるうつ状態の誘導における脳内炎症の重要性を提唱しました。これらの結果は、脳内炎症を標的とすることで、ストレスによる悪い作用を選択的に遮断できる可能性を示しています。

しかし依然として、ストレスが脳内でいかに生み出され、ストレスの良い作用と悪い作用がいかに発揮され、ストレスの悪い作用がなぜ維持されるのか、といった重要な問題が残されています。そこで現在当研究室では、以下の研究を推進しています。第一に、ストレスによる脳内炎症の誘導のメカニズムを調べており、組織恒常性破綻の検出を担う自然免疫分子の重要性を見出しています。この研究から、ストレスによる脳内炎症の誘因となる脳内恒常性破綻の実態に迫りたいと考えています。第二に、ストレスの良い作用と悪い作用を担う神経回路の特定を進めています。具体的には、炎症・自然免疫分子を脳領域かつ細胞種特異的に操作する技術を独自に開発し、ストレスによる脳内炎症が情動変化を促す作用点を特定しつつあります。他方、ストレス抵抗性を増強する前

頭前皮質でのドパミン受容体の作用点や長期的な作用を解析し、ストレス抵抗性増強を担う神経回路の特定を進めています。第三に、ストレスによる悪い作用の不可逆的な性質を理解するため、ストレスにおいて炎症・自然免疫分子が惹起する遺伝子発現を脳領域・細胞種特異的な手法により調べています。以上の研究を通じて、ストレスの良い作用と悪い作用を担うメカニズムを分子・神経回路レベルで解明し、ストレスのそれぞれの作用を選択的に制御する手法を開発することを目指しています。

当研究科や前教授のご配慮、科研費や財団助成金のご支援をいただき、この2年間で神経科学をできる研究環境を整えることができました。ご支援下さった皆様方に心より厚く御礼申し上げます。神経科学に限れば、当研究室では、私を含め教員4名、博士課程大学院生6名、修士課程大学院生2名が日々精力的に研究に取り組んでいます。研究の原動力は、目の前の謎を解き明かしたい、できないことをできるようにしたいと願う、



神戸大学大学院医学研究科薬理学分野・神経グループの集合写真（前列中央が筆者）

好奇心や知的渴望です。博士課程・修士課程大学院生は随時募集していますので、ストレスの謎を解明する情熱に溢れた方からのご連絡を心よりお待ちしております。皆様方には今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。