

マルチスケール脳主催ワークショップ「トランスオミクスによる精神疾患の分子基盤解明に向けて」参加記

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 永井裕崇

2018年12月12-14日に開催された次世代脳プロジェクト冬のシンポジウムにおいて、新学術領域マルチスケール脳主催のワークショップ「トランスオミクスによる精神疾患の分子基盤解明に向けて」に参加させて頂きました。本会では精神疾患病態を解き明かすための戦略的枠組みの議論を皮切りに、高精細オミクスデータを取得するための様々な新規技術基盤の紹介とその実用例、そしてオミクス階層間の因果性を明らかにするトランスオミクスが紹介されました。最後のパネルディスカッションにおいてはオミクス解析の最先端と現在の技術的限界、そして技術基盤を共同研究として提供する際の注意点までが広く議論されました。一つの目標に向かって有機的かつ協調的な連携を取りながら効率的に叡智を結集するために忌憚のない議論が展開されていく様子は、まさに新たな学術領域を創成するというエネルギーに満ちており会は大盛況でした。本稿におきましてはワークショップの流れを振り返りつつ、私が特に感銘を受けました点についてもう少し詳細に述べたいと思います。

本会の初めには、まず領域代表である群馬大学の林（高木）朗子先生が精神疾患研究の抱える4つの困難性を総括されました。それらは、ヒト脳サンプルの採取が困難であるという「倫理的限界」、神経細胞やグリア、血管内皮細胞などの多種多様な細胞が階層的に相互作用することにより病態生理を織りなす「複雑性」、疾患リスク因子が遺伝・環境要因の複数にわたるという「多因性」、そして同じ病名に分類される疾患でも異なる病態が多く含まれるという「異質性」のことを指します。「複雑性」を「分子⇔細胞⇔回路⇔個体の多階層において階層縦断的かつ横断的に生じる因果律」と捉え直しますと各階層のデータ間に潜む因果性を解き明かす必要があることが明確化されますが、その突破口となるのが本ワークショップの主題であるトランスオミクスであるという序説で会がスタートしました。このように精神疾患の病態生理という大きな問題を解くために問題を分解・階層化し、解きうるギリギリのレベルにまで落とし込んでそこに最先端の力を結集させるというのは、ともすれば特定の技術や価値観に特化しがちになってしまう個々の研究室では成し遂げることが非常に難しいことであり、そこに新学術領域としての特長があるのだと大変感銘を受けました。

トランスオミクスの実現には質の高いオミクスデータが必要です。そのため、独自に開発された技術を用いて最先端のオミクス解析を展開されている先生方がご登壇になりました。名古屋大学の澤田誠先生は脳組織から一細胞毎に高速かつ自動に分取できるホットメルト-レーザーマイクロディセクション法を用いた一細胞レベルでの代謝産物解析を、熊本大学の岩本和也先生は核タンパクに対する抗体を用いた核ソーティング技術を用いて

ヒト死後脳やげっ歯類からの細胞種特異的ゲノム・エピゲノム解析を、京都大学の石濱泰先生は独自開発されたリン酸化ペプチド濃縮法を用いることにより既存データベースを凌駕するリン酸化プロテオーム解析を、そして慶應義塾大学の曾我朋義先生は、メタボローム解析と遺伝子発現解析を組み合わせることにより大腸がんや線腫における代謝変化がmycの発現亢進に由来することをご報告されました。どの先生方も独自の技術開発により独創性の高い発見を見出されており、やはり技術革新と科学の新発見が表裏一体であるという思いを新たにしました。一方で、その先生方が一堂に介し共通の目標を持つということはまさにドリームチームが結成されたということで、今後精神疾患病態にこのような解析が施行されることでまだ見ぬメカニズムが明らかになるのではないかと期待に胸を膨らませています。

最後のご登壇者である理化学研究所の柚木克之先生はトランスオミクス解析の提唱者で、メタボロームとリン酸化プロテオームの時系列データを駆使し、「ある代謝産物の濃度変化をもたらす上流の責任代謝酵素は何か」という問いに答える形でインスリンによる代謝産物変化、そして代謝産物変化をもたらす責任代謝酵素のリン酸化修飾、そしてそのリン酸化修飾をもたらす責任キナーゼを含むインスリン代謝制御ネットワークの全貌を明らかにされ、それにより新規のインスリン代謝調節分子とその機序を発見されました。代謝産物の濃度変化を端緒に、その上流の、さらにそのまた上流の分子機序まで明らかにしていく様子は、まさに推理ドラマを見ているようでした。現在はトランスクリプトームも併せて解析できることも示されており、今後さらに技術開発が進むことで同一細胞内のシステム制御だけでなく、複数の細胞間におけるシグナル伝達の在り方や、細胞変化がもたらす神経回路変化についても理解が進むことが期待されます。ある一つの精神疾患病態モデルを因果関係の集合システムとして記述することが出来れば、そこを起点に多因性や異質性などについても研究が進むと考えられ、また症状の在り方とシステムの乱れがリンクすれば、症候群としての精神疾患の適正な細分化や対処法、並びに脳の作動原理についても様々なことが分かるようになります。トランスオミクスの精神疾患モデルへの適用はこれからですが、今後どのような事が分かってくるのか楽しみでなりません。