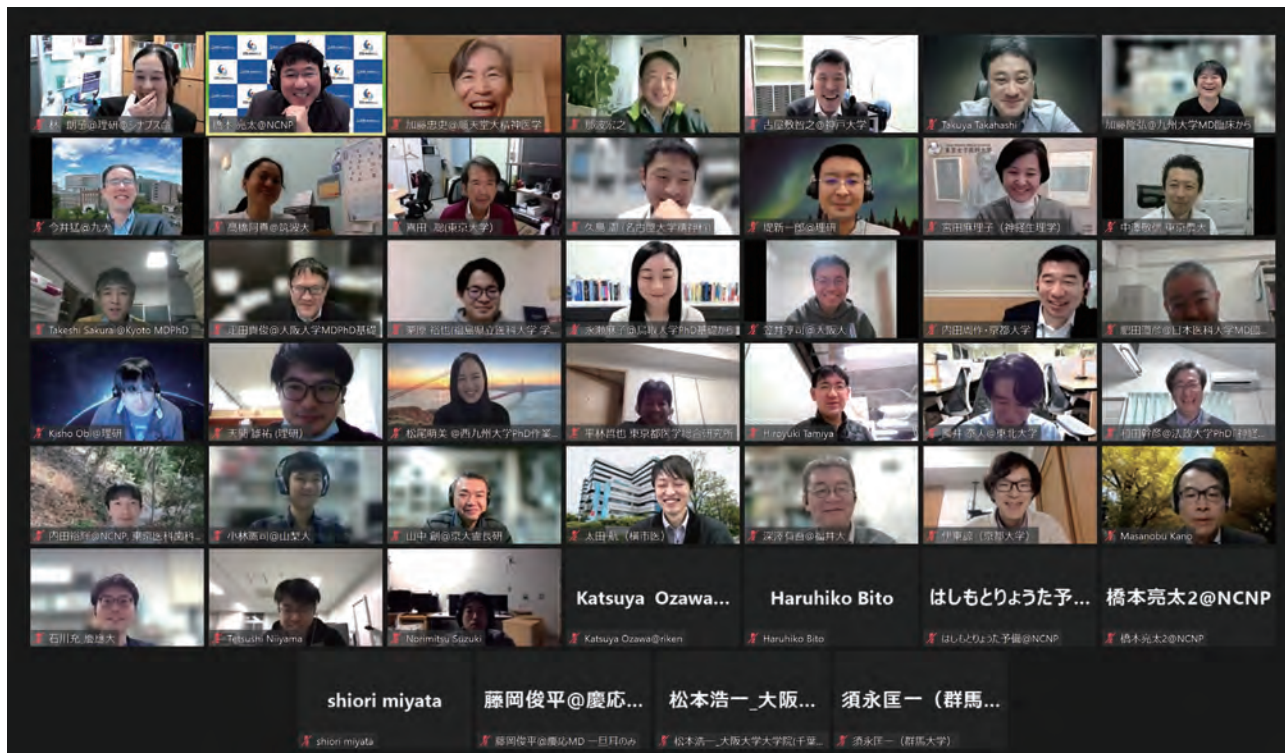


# 基礎神経科学と臨床精神医学が融合したブレークスルー研究の育て方

—— 新学術領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」 ——



## 抄 録

精神疾患の解明・克服のためには、日々患者と接している臨床精神科医と、脳機能を分子・シナプス・細胞・回路レベルで全容解明を目指す基礎神経科学者との融合が必須である。一方で、両者のギャップは想像以上に大きく、これらのギャップを繋ぐ一助として、2021年12月18日「次世代脳プロジェクト<sup>(1)</sup>」の場において、基礎研究者と臨床研究者が一堂に会し、この融合によってブレークスルー研究を生み出す戦略について議論した。4グループにおいて各グループが自由にディスカッションを行い、その後全体でのディス

カッションを行ったところ、各グループは独自の視点を持ちつつ、その根底の問題意識は驚くほど共通したものだ。本稿は、4グループの議論を融合し再構成した座談会である。再構成したとは言っても、各グループの議論のエッセンスは完全に保持することを目指し、各発言の意味するところに関しては、実名の登場人物に確認と承諾を得ている。3時間にわたる熱い議論や、出版物としてギリギリの発言を含めた仮想空間が、次の研究へ繋がるとしたら幸いである。

### 4グループの構成：総合オーガナイザー・橋本 亮太

#### 基礎から臨床へ

「臨床研究者とは接点がない」「自分の研究が世の中の役に立つイメージすら湧かない」という基礎研究者向けに、基礎-臨床融合の始め方、連携の維持、どのように論文発表からさらなる発展を模索するか。

**グループ1** 講師：今井 猛、久島 周、喜田 聡、那波 宏之 **グループ2** 講師：内田 周作、中澤 敬信、加藤 忠史

#### 臨床から基礎へ

日々患者の診療に従事している臨床研究者や精神科臨床が見出した所見より、病態解明あるいは治療法開発に迫りたい。基礎研究者との共同研究を開始・発展させるためには？

**グループ3** 講師：加藤 隆弘、疋田 貴俊、林 朗子 **グループ4** 國井 泰人、高橋 阿貴、古屋敷 智之

#### 1. 次世代脳プロジェクト

<https://www.nips.ac.jp/brain-commu/index.html>

「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」から、新学術領域「学術研究支援基盤形成」を経て、特に脳に特化した支援プロジェクトとして2016年よりスタートした。脳科学に関連した新学術領域および学術変革(A)領域に経済的支援を得て、生理学研究所学術研究支援室に事務局を担当いただき、我が国の脳科学研究の更なる発展と次世代を担う中堅・若手研究者の育成を目指す。

医学の進歩した現代において謎のまま残されている疾患はもはや多くはなく、未解明の疾患の代表が精神疾患である。抑うつ症状・不安・妄想・幻聴などの精神症状を呈する精神疾患は、診察室での病歴聴取により主観的に診断されている。さらに治療に関して言えば、ほとんどの精神疾患に対して偶然に有効性が発見された向精神薬による治療が行われているに過ぎず、病態機序に立脚して設計された薬物療法とは言い難いのが現状である。精神疾患の原因説明がこれほどまでに困難な理由は幾つかあり、なかでも倫理的な制約から患者脳組織を生検などで直接検証することが非常に難しいことが最大の障壁だろう。したがって病態生理や治療標的の中核と思われる分子・シナプス・細胞・回路レベルの病態説明は基礎神経科学者に委ねられる一方で、臨床精神科医は臨床業務の激務の合間に患者脳画像解析やゲノム研究を遂行するのが精一杯という教室が多い。両者のギャップは想像以上に大きく、2012年刊行の日本生物学的精神医学誌<sup>(2)</sup>の巻頭言の白川治先生のお言葉はその事実を生々しく映し出した(白川先生の御承諾を得て掲載)。“最先端の技術を駆使した専門性の極めて高い生物学的研究の成果は、(基礎)研究者同士だけが共有でき、日々診療に携わる精神科医にとっては縁遠い世界の出来事のように思っていないか(中略)生物学的精神医学と精神症候学は対立しつつも、車の両輪に例えられ、精神

医学を正しい方向へ導くことを期待されていたが、現状は、その両輪のバランスを失い、さながら一輪走行で安定を欠いているように見える。(中略)診療にどう還元されるか、その成果が見えなければ、若手精神科医の研究離れを加速させかねない”。精神科教室の教授であった白川先生のお言葉を拝読した際、後頭部を鈍器で打ちのめされたような衝撃が走ったことは今でも覚えているし、このような危機感も多くの人が抱いていたことと思われる。

昨今の神経科学の進歩は目覚ましく、難解な統計を駆使した遺伝学、遺伝子改変技術、iPS細胞や脳オルガノイドなどの細胞工学、様々なイメージング法、光操作法などにより大量のデータが日々創出され、ビッグデータを読み解く高度な情報系の技術や知見も必須の知識になりつつある。最先端研究を行っているつもりでも、実は取り残されただけで精一杯である。このような日進月歩の基礎神経科学から、臨床家が縁遠くなるのも当然である。しかし、上述したように基礎と臨床の融合は必然である。これまでの常識に囚われない独創的な融合に基づいた研究が、脳機能の理解及びその精神・神経疾患の予防・診断・治療への応用を可能にするだろう。分野を超えて情熱を共有することは楽しいはずである。なぜなら、自らの夢を邁進するなかで、自分では決して思いつかないアイデアや手法によって、誰も成し遂げられなかったことが達成できるからである。

## 2. 日本生物学的精神医学誌

日本生物学的精神医学会(生物精神)の学会誌。生物精神は、精神医学全般を扱い専門医研修を担う日本精神神経学会と、基礎神経科学を推進する日本神経科学学会との間において、精神疾患の原因を解明し診断法・治療法開発につなげるという、共通の目的を持った研究者が結集する貴重な場となっている。その機関紙の巻頭言に記載された言葉の重みを感じて頂ければ幸いです。

# 再構成座談会

## 基礎—臨床融合への第一歩

今井 猛：わたしは理学部出身の基礎側の人間で、我々の脳がどのように構築されるのかを知りたいという純粋な知的好奇心が研究の主な原動力です。組織透明化技術など、新しい技術の開発に取り組みつつ、神経回路発達を機能面と回路構造の両面から理解しようと、一貫して基礎研究に取り組んできました。生命の根本原理や本質を解明することこそが全ての基盤になる、というのが理学部での教えです。しかし、近年は「ヒトの生物学」が重要な課題になってきていますし、また自分が取り組んできた思春期の神経回路発達の基礎研究の結果が、ひょっとしたらヒトの精神疾患とも関連しているのではないかとすることもよくあります。一方で、マウスとヒトではかなりギャップがありますし、そもそも取得可能なデータがかなり異なります。臨床経験がないのでどのような展開をしたらヒトの精神疾患に近づけるのかと悩むこともあります。

高橋 琢哉：僕も基礎研究から出発し、主にAMPA受容体シナプス移行の研究から始まり、リハビリテーション効果促進薬の開発としてAMPA受容体作動薬やAMPA受容体標識PETプローブの開発をやっています。精神疾患はシナプスの病気であるとよく言われますが、シナプス関連遺伝子と精神疾患との関連は強いエビデンスがあり重要なのですが、遺伝子レベルと精神疾患には大きなギャップがありますよね。その間をどのように詰めるか難しいと常々感じます。シナプスレベルで、この病気は〇〇受容体がどうなっている!と因果関係を詰めて、そこを治療ターゲットにしたいと思えます。そうは言っても、精神疾患というのは非常に多様で患者の数だけ病因がある。そして、それは遺伝子多型だったり環境因子だったりする。それぞれの精神疾患の要素を抽出するために動物モデルは強力ですね。もう少し丁寧に表現するならば、モデル動物からのアプローチは精神疾患の「全容」をモデルすることは不可能



今井 猛

九州大学大学院 医学研究院  
疾患情報研究分野(生理学教室)  
教授

<https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/dn/>

東京大学大学院理学系研究科修了。さきかけ、理研チームリーダーを経て2017年より現職。現在は、透明化(SeeDB)などの技術開発に加え、感覚情報処理(嗅覚、内臓感覚)や生後の神経回路発達(嗅球、大脳皮質)の研究に取り組んでいます。大学院生のときに取り組んだ嗅覚系軸索ガイダンスの仕事はカンデルの教科書に載りましたが、残り半分の研究者人生でも何とかして更にページを追加したいです。大学院生・研究員は随時募集中です。

だろうけど、精神疾患の「要素」を炙りだすことは出来ると思う。しかし、やはり動物モデルの限界も明らかなので、ヒト臨床研究の知見も集めていき、動物データと突き合わせていくしかないのかな？

**那波 宏之**：精神疾患解明！というスローガンには実は2つの戦略的な意味があるように思えます。第1には、自身の研究でデータを出して、精神疾患研究として論文を書いて、外部資金を取り展開させる戦略と、第2には、時間がかかっても良いので精神疾患の本質を解明しようと狙っていく正面突破の戦略で、両者は似て異なるものだと思います。前者でも既存の仮説に整合する尤もらしいデータは出るもので、その中から稀にブレークスルーも出てくる場合があります。前者も無駄だとも思わないけれど、偶然任せで精神疾患の本質に迫れるのでしょうか。後者にしても、ヒト認知脳科学の大部分はまだまだ未解明なのに正面突破できるのだろうかという疑問に思います。いづれにしても本腰を入れて精神疾患に取り組むとしたら、長期戦覚悟の戦略が必要です。その鍵となるのは、双方向性のトランスレーション研究だと思います。つまりヒトと齧歯類モデルでどちらにも適用できるアッセイを行い、種間比較するということです。具体例を挙げれば、脳波、TMS（経頭蓋磁気刺激）、MRI、高橋先生のAMPA-PETなどがそれにあたり、齧歯類とヒト間で翻訳できる部分も多いと思います。ここで相同なモデルや脳神経病態が同定できたとしたら、そのモデルを使って様々な介入実験が可能となり、ヒト研究では決して判らなかつた新発見を獲得できるかもしれません。

**加藤 忠史**：ヒトと齧歯類で同じ組上で比べられるものは確かに存在して、それは例えば記憶研究だったり、プレパルス抑制や作業記憶などのエンドフェノタイプの類だったり。成功例を一つあげると、BDNF val66met多型という有名な多型に関して、ヒト研究および齧歯類研究を組み合わせた研究がCell誌<sup>(3)</sup>に掲載されました。これはそれぞれ別の場で行われていた基礎研究と臨床研究から共同研究に発展した結果のようです。産総研の小島正巳先生は元々BDNFに関して細胞生物学的な解析をしていた。米国の精神科の大御所であるWeinbergerと議論になり、共同研究がはじまった。ヒト研究で、metアリルを持っている人はエピソード記憶が低く、fMRIやMRSで見ると海馬の活動パターンも差異があったと。そこで小島先生がmet-BDNF-GFPの機能をげっ歯類の初代神経細胞で解析したら、metアリルだと、活動依存性のBDNF分泌が障害され、シナプスへの局在が悪かった。遺伝子の機能が齧歯類と

ヒトである程度共通していて、人類遺伝学、ヒト脳画像、げっ歯類細胞生物学を見事に組み合わせ、BDNF val66met多型の生理学的意義に関してClinical relevanceとなる一石を投じたわけですよ。

**久島 周**：このような戦略は本当に強力ですね。私は精神科医ですが、患者のゲノム解析から発症に関わる遺伝子バリエーション（変異）を見出すことが非常に重要だと考えています。実際に大規模ゲノム解析で見出している22q11.2欠失や3q29欠失は統合失調症の発症リスクを50倍程度に上げることが報告されていますし、それ以外にも10倍程度のリスクバリエーションが複数見つかっています。基礎研究者と連携して、患者で見つかったバリエーションをマウスへ導入し、遺伝学的エビデンスに基づいた構造的妥当性の高いモデルマウスを作成し、解析しています。しかし、ヒトとマウスは種としての違いが大きいので、このような差異を埋めるために、リスクバリエーションを有する患者iPS細胞を樹立したうえで、患者神経細胞の解析も進めています。リスクバリエーションから分子病態を明らかにすることで、創薬のターゲットになる分子が見つければよいと思います。

**中澤 敬信**：患者由来のiPS細胞を分化させた神経細胞を使用することの利点の1つに、患者に存在する遺伝子変異の生理学的・病理学的意義についての分子病態研究が可能になるということがあげられます。iPS細胞では遺伝子操作やレスキュー実験も可能ですので、遺伝子変異と表現型の因果関係も明らかにできる点も重要かと思えます。また、iPS細胞は種々の神経細胞種に分化可能であり、疾患との関連性が示唆されているドーパミン神経細胞やセロトニン神経細胞などの細胞種特異的な解析ができる点も重要かと思えます。さらに、より脳組織に近いという意味では、患者iPS細胞を用いて作製した脳スフェロイドを用いて、イメージング解析、電気生理学的解析、薬理的解析、及び単一細胞レベルの解析などで、分子病態を明らかにしようという戦略もありますよね。

**橋本 謙二**：精神疾患の病態研究や新規治療法の開発に実験動物は不可欠であり、多くの基礎研究者が精神疾患の動物モデルを使用していますが、一方で、精神疾患の動物モデルを用いて開発した化合物が、ほとんど臨床試験で失敗しているのも事実であり、精神科領域での新規治療薬の成功率は極めて低いわけですね。このような状況から、欧米の製薬企業が精神疾患治療薬開発から撤退しています。わたしは、トランスレショナル研究に興味を持っており、特に臨床エビデンスを最も大切にしてい

3. Cell 2003;112(2):257-69.

The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR.



**高橋 琢哉**

横浜市立大学大学院  
医学系研究科 生理学教室  
教授

<https://neurosci.med.yokohama-cu.ac.jp/>

シナプス可塑性研究からトランスレショナルリサーチまで手掛け、「基礎研究と臨床の死の谷を埋める」ということを目指して研究に没頭。精神疾患や神経疾患に苦しむ患者さんは多く、その患者さんたちの苦しみを軽減させるためには科学的な診断・治療法の開発が必要です。これからも精神神経疾患に苦しむ患者さんに福音をもたらすために研究を推進してまいります。受賞歴：文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）、塚原伸晃記念賞、北里賞など。



**那波 宏之**

和歌山県立医科大学 薬学部  
生体機能解析学 教授

[https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/kyoikujyoho/teacher/yakugakubu/02\\_nawa-h.html](https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/kyoikujyoho/teacher/yakugakubu/02_nawa-h.html)

第2の戦略に従い、新潟大学脳研で統合失調症の炎症性サイトカイン仮説を提唱するも、はや20年以上が過ぎる。そのため新生児や妊婦へのCOVID19のインパクトを心配している(Taquet M, et al; Lancet Psychiatry. 8(5): 416-427, 2021)。昨年と和歌山県立医大に移籍し、ヒト脳病態をげっ歯類に逆翻訳することに努力中。そのためラットも幻聴を聞いていると「妄想中」でもある。



**久島 周**

名古屋大学医学部附属病院  
精神科 / ゲノム医療センター

<https://researchmap.jp/7000016499>

ゲノム医療と精神科臨床の業務を細々とやりながら、統合失調症・自閉スペクトラム症などを中心としたゲノム解析を行っています。主な研究テーマは発症に強い影響を及ぼすゲノムバリエーションの同定ですが、基礎研究者と連携して、患者iPS細胞の解析にも関わるなど、疾患メカニズム研究にも携わっています。ゲノム研究は技術の進歩が早く、追いつくだけで精一杯ですが、現在行っている研究がいつか患者の診療に還元できることを願っています。

ます。例えば、米国では麻酔薬ケタミンの抗うつ効果は、精神医学分野ではクロロプロマジン以来の発見と言われており、ケタミンの優れた抗うつ効果を知らない精神科医はいない。これまでのケタミンや他のNMDA受容体関連薬剤の臨床効果（臨床エビデンス）から、新規抗うつ薬アルケタミン（まだ臨床治験途中である）を発見するに至りました。

## Clinical relevance ?

内田 周作：しかしこれまで例に上がったようなTranslatableなアッセイをモデル動物とヒトの両方で推進するのは大きな研究室でない限り難しいですよ。例えば、マウスモデルだけで勝負をする場合、どのような戦略が良いと思いますか？例えば、疾患関連遺伝子から始まり、モデルマウスを作出し、疾患と関連しそうな行動パターンが出たので、論文投稿したら、Clinical relevanceが不足していると指摘されたことがあります。Clinical relevanceという言葉に、基礎研究者と言いますか、少なくとも僕は悩むことがあります。

尾藤 晴彦：Clinical relevanceという言葉はどなたが指摘するのかにより意味合いは変わります。雑誌編集者が指摘するレベルだと、Discussionレベルで十分なことが多くて、たとえばD2拮抗薬をモデル投与し、精神疾患様症状が改善するという薬理的所見があり、それをしっかり考察に記載すれば大丈夫なのでは？予測的妥当性<sup>(4)</sup>ですよ。

内田：なるほど。もっと責めた実験を求められる場合、例えば、臨床サンプルを用いるなどはありますか？

加藤（忠）：利根川先生がカルシニューリンKOマウスを作り、統合失調症様の行動変化が出た時に利根川先生がなされたことは、人類遺伝学の研究者と組んで、カルシニューリンの遺伝子多型が疾患群で有意に多いというデータを出して、最初は一つの論文としてCellに投稿されたそうです。ただ、KOと多型という差を査読者に突かれて、結局は2本のPNAS論文<sup>(5)</sup>になったのですよね。自分も、スケールが全然違いますが（苦笑）、似たような経験があって、動物モデルの研究とヒト死後脳の研究を一緒に出したら、ハーモニーというより不協和音だ、と査読者に指摘され、リジェクトされたことがあります。

一同：（笑）

尾藤：海外だと患者家族会の活動が活発で、この経路から臨床サンプルを得ることができま

すよね。日本はこのような家族会と研究者の連携が弱いという印象があります。例えば、自閉症だったら米国のSimons Foundationの死後脳サンプルや遺伝子発現データベースが整備されています。

加藤（忠）：統合失調症ですとSCHEMA browserというエクソーム解析結果に基づく遺伝子データベースがあります。

中澤：このようなデータベースの整備は最近進んでいるので<sup>(6)</sup>、これらを有効活用し、遺伝学的エビデンスから徹底的に攻めるといったのは良い方法だと思います。シングルセル解析などの技術開発も目覚ましいですから、死後脳解析も以前よりは細かくできるようになってきていると思います。

尾藤：一つ注意しなければいけないことは、例えばA遺伝子をげっ歯類でノックアウトするというのはloss-of-function (LoF) が疾患に関連していることを期待しているわけですよ。これと比較する場合、ヒト遺伝子データベースで得られたA遺伝子の多型がLoFである必要があり、しかしGWASのような一塩基多型による知見だと、因果性をもった論理を組み立てにくいというのはありますね。

## 臨床サンプルへのアクセス

深澤 有吾：先生方がおっしゃる通り、モデル動物は強力なツールですね。わたしも電子顕微鏡（電顕）を使用して精神疾患モデルマウスのシナプス微細構造を解析している立場で、モデルマウスで得られた形態変化がヒト患者でも本当に生じているのか？ということに進みたいと考えています。既存の脳バンクですと、電顕に耐えるような標本採取や最適化された固定法を踏んでいない。そうすると、どうしても、臨床側より脳標本を頂きたいと思うのですが、少なくとも自分がコンタクトしている範囲だと、脳を扱えるのは脳外科の先生で、脳外の先生は血管系とか腫瘍系の専門科が多く、興味のすり合わせが難しい。なんとか精神疾患研究のためのヒト脳標本の採取という始めの1歩から自分に関わりたい。そのようなフレームワークを作ることを皆さんと考えたいですね。

國井 泰人：私たちが運営している福島精神疾患ブレインバンク<sup>(7)</sup>もそのような方向に進みたいと思っています。たとえば、深澤先生がおっしゃる通り、死後脳での電顕解析は大変難しいです。しかし最近になり、走査型電顕であるFIB-SEMによりシナプスやスパインの立体構造取得が話題になっています（Cano-Astorga et al, Cereb Cortex, 2021; Montero-Crespo et al, eLife, 2020）。剖検時に電

### 4. 精神疾患モデルが満たすべき3つの妥当性

1. 表面妥当性 (face validity) : 動物の示す行動変化がヒトの症状に類似
  2. 構成妥当性 (construct validity) : モデル動物の背景がヒトの発症機序に類似
  3. 予測妥当性 (predictive validity) : 疾患患者に奏功する薬剤がモデル動物にも奏功する
- 内田先生の例だと、精神疾患関連遺伝子より出発したモデル動物であり（構成妥当性）、精神疾患と矛盾しない行動変容が観察され（表面妥当性）、それが抗精神病薬であるD2R拮抗薬で改善できているので（予測妥当性）、モデル動物が満たすべき要件を満たしていると言える。

### 5. PNAS論文2報

Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit.

Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, Tonegawa S.  
PNAS. 2003;100(15):8993-8

Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia.

Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S.  
PNAS. 2003 Jul 22;100(15):8987-92.

### 6. 代表的なデータベース

- ◆SFARI (<https://gene.sfari.org/>) : 自閉症スペクトラム症の遺伝子データベース疾患との関連エビデンスが、Category S、1、2、3にランク付けられている。各遺伝子を選び、遺伝子機能、患者で同定された遺伝子多型の情報、論文リストが掲載されている。
- ◆Developmental Brain Disorder Gene Database (<https://dbd.geisingeradmini.org/>) : 自閉スペクトラム症、統合失調症、注意欠如・多動症、双極性障害のデータベース。de novo変異検索に有用。
- ◆SCHEMA browser (<https://schema.broadinstitute.org/>) 統合失調症のエクソーム解析結果に基づく遺伝子データベース
- ◆GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 精神疾患のGWASに限定すると世界最大のコンソーシアム (Psychiatric Genomics Consortium (PGC))。主要精神疾患のGWASデータが蓄積されており、PGCのメンバーになると最新のGWAS結果にアクセスが可能である。
- ◆PsychEncode (<http://resource.psychencode.org/>) 精神疾患患者脳のスクリプトーム。ただしデータ解析にはかなりのバイオインフォマティクスのスキルが必要であり、情報系専門家との共同作業が有用。
- ◆Human brain transcriptome (<https://hbatlas.org/>) 遺伝子名を入力すると、その遺伝子の発現レベルを脳領域・発達段階ごとに図示した結果をかえす。

### 7. 精神疾患ブレインバンク

診断に不可欠である神経変性疾患に関しては、東京都健康長寿医療センターなど多施設で1000例を超える脳組織を補完する大規模ブレインバンクやデータベースが運営されている。一方で、精神疾患に関して系統的に脳を集積している組織として、福島精神疾患ブレインバンクや名古屋大学精神科コンソーシアムなどの生前登録制度に基づくブレインバンクが運営を開始しているが、全国規模で見れば、バンクの整備は今尚十分とは言えない。そのような背景の中で、AMEDの助成をうけ、2016年に日本ブレインバンクネットワーク (JBBN, <https://www.jpbrain.net/>) が組織されることになった。現在は2期となり、拠点を拡大して活動を継続している。とりわけ福島精神疾患バンクは、臨床情報、オミクス情報を具備した国内唯一のリソースであり、国内で実施される精神疾患死後脳研究の大部分は当バンクを介している。JBBNデータベースでは、統合失調症193例、双極性障害26例、うつ病18例、健常対照104例とあり、これらが日本全体で使用可能。



中澤 敬信

東京農業大学 生命科学部  
バイオサイエンス学科 教授

<https://researchmap.jp/nakazawa1972>

私達のラボでは、分子細胞生物学、行動薬理学、およびオプトジェネティクスなどの手法を用いた「脳・神経系の発達や記憶、社会性などの脳高次機能制御の分子メカニズム解析」、およびiPS細胞技術を用いた「精神疾患の分子病態解析」を実施しています。現在、一緒に研究をおこなっていただける研究員や技術員を募集しています。興味のある方はお気軽に中澤 (tn207427@nodai.ac.jp) までご連絡ください。

顕解析を希望する基礎研究者に待機してもらい、脳を御遺体から摘出後、速やかに電顕用に該当部位を切り出し、その後の解析のための処置を行ったというケースもありました。倫理面も含め様々な手続きもあるので大変な部分はありますが、まずはお気軽にコンタクトいただければと思います。

深澤：國井先生のアドバイスに従って、当たって砕けるの精神で日本ブレインバンクネットに問合せしたところ、試料作製からのご協力をご快諾頂きました。アドバイスありがとうございました。

## 臨床家のインセンティブ？

櫻井 武：臨床の先生たちのおかげで貴重な臨床標本を用いることができるわけなのですが、臨床家のインセンティブというのはどのようなものなのでしょう？過酷な臨床業務の合間に、患者リクルートを行い、膨大なデータベースなりバンクなりを整備するのは相当大変な作業の連続ですよね。

加藤 (忠)：人によって違うでしょうが、臨床家は、Natureとかに掲載されるとかでなく、患者さんの役に立ちますよと言われると納得する人が多いのでは？

橋本 亮太：手前味噌の話になりますが、自分は、COCORO (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization=認知ゲノム共同研究機構)というプロジェクトの運営を拝命しています。COCOROは、脳の幅広い表現型である中間表現型を用いて、精神疾患の遺伝的関連を多施設大規模サンプルで明確にして、精神疾患の成因・病態生理等における遺伝的要因の解明、および新たな診断と治療法の開発を目指すだけでなく、脳機能の分子メカニズムを明らかにすることを目的としています。国内の生物学的研究を行う精神科の多くが参画くださり(39研究機関)、臨床の先生方は激務の中、患者リクルートメントから画像撮像から生体試料の採取、度重なる議論を続けており、精神医学領域のトップジャーナルにその成果を出すことに成功しています(Koshiyama D *et al*, 2020, *Mol Psychi*)。やはり、精神疾患を解明したいという気持ちなんだと思います。また、基礎と臨床の連携を重視しており、解析手法の開発やメカニズム研究の部分については基礎研究者の先生方が担っており、一つの研究として形にしていこうと実現しています。

尾藤：患者由来の生体サンプルと患者臨床情報を紐づけたフレームワークを設立する必要が

ありますよね。脳科連<sup>(6)</sup>の将来構想委員会として、その必要性を説くために、広島大の山脇先生、名大の尾崎先生や阪大の望月先生と一緒に厚労省や文科省などに陳情に行ったこともあります。役所の方々は、かなり理解を示してくれました。おそらくですが、癌分野で既にそのような戦略が成功しているからなのです。例えば、がんゲノム研究の場合は国立がんセンターにがんゲノム情報管理センター(C-CAT)という司令塔があり、全国に多数のがんゲノム医療中核拠点病院があり、患者ゲノム情報、癌組織を一元化して扱う、そして地方病院や事務組織と連携・バックアップというフレームワークが整備されている。そして先端ゲノム医療がいずれ保健適用に展開すべきという目標が共有されています。癌と精神疾患では全く同じ運用はできないだろうけど、しかしこのような流れはいつか動きだすと思います。これを実現するためには、ボトムアップで我々研究者の声を上げて行くことが重要で、この次世代脳のようなプラットフォームを通じてキャンペーンを続けていく意義は大きいと思っています。

## 臨床サンプルから基礎研究へ

國井：臨床研究からスタートし、基礎研究へマージしたい場合、どのような戦略がありますか？例えば、血液サンプルを患者群と健常対照群でメタボローム解析を行い、有意に低下している物質Xを見出し、物質Xの発現量と関連する一塩基多型も同定したとします。さらに物質Xと疾患との因果を解明するために基礎研究者と組みたいのですが、中々興味を持ってもらえないのが現状です。

山中 創：自分の場合、やはり、論文を読んだり、人脈などを頼ったり色々ですが、いきなり大御所にアタックしてしまいます(笑)。

國井：例えば、研究の成果が創薬へ展開するという方向性が見えると魅力的でしょうか？

山中：今は製薬関係も自前で基礎研究を行うおとしないで、すべてベンチャーに投げて、そこから生き残ってきたものを拾うという戦略に変わっているように思います。そんなことをしていたら、基礎と製薬との間が空洞化して何も新しいものが生まれてこないの、大学とか研究所が柔軟に補っていかないと、今後の日本の科学はどうなってしまうのか心配です。

高橋 阿貴：自分は社会行動、とくに攻撃行動に着目して研究を行っている基礎研究者なのですが、自分の研究が創薬などに展開するかなどは全く分からないので、システムティックに仲介するファシリテーターが大学に居たり、そ

## 8. 脳科連 (日本脳科学連合学会)

脳科連 (日本脳科学連合学会)：日本脳科学連合学会連合は、我が国の脳科学の基礎・臨床研究者を代表し、脳科学の発展ならびに普及を通して社会に貢献することを目的として設立されました。国内の基礎・臨床脳科学関連学会である31学会(延べ11.1万人(重複あり)の会員)が参画しており、学協会活動に関する情報連絡の便宜を図るとともに、必要に応じて脳科学コミュニティの意見を集約し、政府や国民、学協会等に対して積極的に意見を表明することがミッションである。

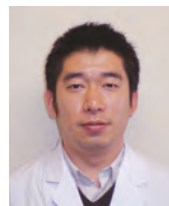


橋本 謙二

千葉大学  
社会精神保健教育研究センター  
教授

[https://www.chiba-u.ac.jp/research/coe\\_gp/result/cfmh/\\_index.html](https://www.chiba-u.ac.jp/research/coe_gp/result/cfmh/_index.html)

2001年に千葉大学に赴任してから、精神疾患のバイオマーカー研究、トランスレーショナル研究を進めている。例えば、うつ病のバイオマーカーとしてのBDNF、統合失調症のバイオマーカーとしてのD型セリンなど、引用度の高い論文を発表した。その後、米国におけるケタミンの臨床エビデンス(抗うつ効果)に刺激され、海外の著名な研究者の仮説と異なる仮説を提唱し、新規抗うつ薬アルケタミンを発見した。現在は、脳-身体連関に基づき、精神疾患の病因解明とアルケタミンの作用機序解明を進めている。



内田 周作

京都大学 メディカルイノベーション  
センター SK プロジェクト  
特定准教授

[http://www.sk.med.kyoto-u.ac.jp/research\\_group/group2/](http://www.sk.med.kyoto-u.ac.jp/research_group/group2/)  
ストレス関連精神疾患の病態解明と治療技術開発を目指した非臨床研究を行っている。心理・社会的ストレスを曝露された動物の行動変容の個体差を精神疾患における症状発現の多様性と捉えて、様々な精神疾患様症状の表出に関わる分子・細胞・神経メカニズムの解明に挑んでいる。「まずはやってみる」をモットーに因果性を明確にする研究にこだわりたい。



尾藤 晴彦

東京大学大学院 医学系研究科  
神経生化学 教授

<http://neurosci.umin.jp/j/neurochemistry.html>

Ca<sup>2+</sup>が好き！この単純な気持ちで大事に、研究を続けてきました。Ca<sup>2+</sup>の未知機能を解明するため脳とシナプスに注目し、シナプスと核の二方向性シグナリング解明に踏み込んだところ、CaMK、CREBやArcといった魅力的な分子に巡り会い、記憶長期化の回路メカニズム解明などにも挑戦中です。分子秩序と複雑系創発現象の関係が多くの脳階層で明らかになり、脳とこころの理解が深まることを期待しています。

のような知識がある人が周りにいると良いなと思ったことはあります。

**古屋敷 智之**：この企画を主催した新学術領域「マルチスケール脳」には、精神疾患の病態を色々な方法で研究している研究者が集まっています。基礎研究者も臨床研究者もいますし、実験をやっているウェット系の研究者だけでなく、データ解析を専門とするドライ系の研究者もいます。精神疾患を理解したい何とかしたい、思いは皆同じでも、そのためのアプローチが十人十色でとても面白い。領域会議では泊まり込みで領域の全研究の発表を聞けますし、たった2日くらいで誰がどんな研究をしているのが大体分かるようになります。論文で勉強しようしたら、数か月はかかりそうです。新型コロナ前には情報交換会（飲み会）もありました。お互いの研究が完全には分からない異分野の研究者同士でも一体感が生まれます。いわば精神疾患研究のサロンです。物知りの友達を持つのは重要ですよ。早く飲み会したいなあ。

一同：爆笑

**國井**：このようなギャップ、基礎—臨床、基礎—創薬など、共同研究には様々な障壁がありますね。知識の違いもあり全然理解できないこともありますし、また相手分野への無理解や不寛容から来る厳しすぎる質問、例えば、「そんなのやって意味あるんですか？」というのを言われてしまうと、気持ちも萎えちゃうといえますか、怯んでしまいますね。

**山中**：共同研究には忍耐が必要ですが、結局は、Win-winになることが重要ですよ。達成感を得るためには、やはり論文なり、最終的には社会実装ですよ。

## 当たって砕ける

**足田 貴俊**：皆様の話を聞いていると異分野融合は本当に大切だと感じますね。しかし、実際問題、具体的にどのようにコンタクトを開始しますか？先生方の戦略があったら是非共有してください。

**加藤 隆弘**：大学院時代マウスのミクログリア細胞に向精神薬をふりかける実験をやっている、精神科臨床が大好きだった（いまでも）自分としてはどうしても「人間のミクログリアがみたい！」って思ったわけです。当時PETが生きたヒトミクログリアを観察する唯一の方法でした。でもうちの大学にはそんなのない。それでなんとかPETがある研究機関にコンタクトをとっても全くうまくいかない。メールしても無視されて、また失恋か・・・と思いました。しかしいま思うのは、めげずに、諦めずに夢を抱き続けることが重要です。失恋の末に、私は、「ヒト

の血液からミクログリアを作ろう！」という道を開拓し、今では様々な患者さんの血液を頂いてミクログリア様細胞を作るようになり、その結果、重要な共同研究をすすめることができています。この座談会の先生方にも日々共同研究でお世話になっています。PETができなかったという失恋があつてこそ、辿り着いた道でした。

**櫻井**：自分は、もともとは基礎研究者ですが、今は、ヒトを対象にした認知ビデオゲームを元任天堂のゲームデザイナーらと共同で作製しています。様々なパラメーターを大量に計測でき、認知訓練までできるようになるはず。このプロジェクトですが、学会で昼飯を食べている最中の会話ではじまったんです。多くの方が、物理的に同じスペースに濃縮していることが重要で、そのような場所をもっともつて作ることが必要だと思っています。

**林（高木） 朗子**：わたしは突撃派です。今まで、統合失調症のモデルマウスだけで研究を進めてきました。モデルマウスで、これまで知られていなかったシナプス作動原理が因果関係をもって見出せたのに、一流誌にすべてリジェクトです。先にでてきたClinical relevanceが乏しいと書かれました。そこで、統合失調症の死後脳の大家として知られているピッツバーグ大学精神科の大御所に勇気を出してメールしました。面識もないし、無視されるだろうと思っていました。しかし返事が直ぐに返ってきて、その後のZoomでの長い議論の末に、統合失調症20例、条件を合わせた対照群20例の大量のRawデータの全てを開放してくれました。お陰で面白いことが分かり、チームで盛り上がっているところです。他にも似たような例があり、突撃戦法は意外とうまく行きますよ。また、ある神経法学者の先生から伺った話ですが、似たような成り行きでHarvard大の著名な先生にメールしたら、親切に受け入れてくれて、HarvardのOfficeを7か月も共有させてくださり、実りのある共創ができたこと聞かれています。

**那波**：反精神医学的な思想と結びついた学生紛争の時代にヒト死後脳研究は不可能だったけど、今は、臨床の先生も脳病態解明に対して積極的にかかわりたいという方は増えていると思います。自分の話で恐縮ですが、30年前に厚労省関係の精神疾患の班会議などに駆け付け、自分の研究の方向性と熱意を話したにもかかわらず、「お前は来るな」と言われたこともあるけど（笑）、繰り返し伝えることで、臨床家にも徐々に理念、熱意は伝わって最終的に共同研究につながりました。だから本当に共同研究をしたいのであれば、たとえ面識がないとしても突撃したら良いと思います。



深澤 有吾

福井大学 医学系部門 医学領域  
形態機能医学講座  
脳形態機能学 教授

<https://www.med.u-fukui.ac.jp/laboratory/brain/>

神経シナプスの分子配置—機能連関の観点から記憶や情動の神経メカニズムに迫りたいと考え、電子顕微鏡レベルの定量的分子局在解析と構造解析を行っています。最近ではADやASDのモデルマウスの解析も始め、得られた知見をヒト脳で確認し、治療法の開発に繋げたいと奮闘中。



國井 泰人

東北大学 災害科学国際研究所  
災害医学研究部門  
災害精神医学分野 准教授

<https://researchmap.jp/read0143653>

2011年米国国立衛生研究所(NIH)研究員、2013年福島県立医科大学神経精神医学講座講師、福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座准教授を経て、2020年より現職の東北大学災害科学国際研究所災害精神医学分野准教授。日本学術会議特別連携会員、日本精神神経学会災害支援委員会委員、日本生物学的精神医学会ブレインバンク委員会副委員長、日本生物学的精神医学会若手研究者育成プログラム奨励賞、日本統合失調症学会学術賞を受賞。



櫻井 武

京都大学大学院 医学研究科  
創薬医学講座 客員研究員

<http://www.mic.med.kyoto-u.ac.jp/dddm/members/sakurai.html>

2020年3月まで創薬医学講座特定教授、その後病院の嘱託医の傍、京都のスタートアップカンパニーでビデオゲームを用いた脳機能の測定とトレーニングの精神疾患の診断治療予防への応用のプロジェクトを立ち上げ、現在試験のデータをまとめながらそれをもとに次の展開を模索中。コロナ肺炎医学部、名古屋大学医学部、順天堂大学医学部非常勤、著書「脳神経科学がわかる、好きになる」(羊土社)



山中 創

京都大学 神経科学研究部門  
統合脳システム分野 特定研究員

<https://researchmap.jp/read0124788>

精神疾患の克服を目指して、2大研究（ヒトとマウス）が進められてきましたが現状はまだ道半ばにあります。ここで状況を一变させるようなトランスレーショナル研究をこの間に据え起爆剤とするべきではないかと考えるようになりました。それが「サル研究です。サルのうつ病用テストバッテリーを研究開発する過程にこの思いを強くしました。サル研究を進展させて精神疾患克服になんとか貢献できないかと考えを巡らせる毎日です。

## 結局は相互理解

**喜田 聡**：しかし、1回目のミーティングに漕ぎつけたとして、それを有意義な共同研究を軌道に乗せるまでは本当に大変ですよ。私はマウスモデルを用いて心的外傷後ストレス障害(PTSD)の基礎研究をしており、精神科の先生と話した時の第一印象は、「全く話が噛み合わない!」という事でした(笑)。これは当然の話で、基礎研究者と臨床研究者の間では普段使っている言葉も異なるので、当然わかってくれるだろうと思って話をすると、こんなはずでは、といった感じになります。前提としている知識をどの程度共有出来ているかと言う点が重要ですよ。学会などを通じて、話が通じそうな人を常にサーチするのは重要ですね。お互いに興味があれば、ディスカッションを続けることで接点は見えてくると思いますし、会話を通じて臨床の先生方がどのような基礎研究であれば有難いと思ってもらえるかを理解することも大切だと思います。

**加藤(隆)**：面識のない先生に近づくためには、相手のことを良く知ることです。近づきたい先生がどんな研究をしているのか、どんな論文を出しているのか、事前に探りを入れておくべきです。恋愛と同じですよ。相手の好みでないレストランいきなり連れて行ってもデートは上手くいかないでしょ。

一同：(笑)

**櫻井**：異分野の研究者は、言葉がそもそも通じないので、言葉の探りあいを継続していく。若い人は比較的分かるようになってくれる。従って、若いうちにそのような機会を作っていく。

**國井**：異文化コミュニケーションなので、相手

の文化を尊重する。基礎と臨床だと様々な点で違う部分がありますね。論文にする速度や論文一つ一つに対する評価の仕方もちがいますしね。基礎研究者は、新規の方法論の開発とかコンセプトの独創性を重視する傾向にあるが、臨床系は臨床的意義(診断や治療に実装できるか)を重視する傾向があると思います。また基礎研究者から、現実的ではないような提案をされることもあり、たとえば、ドラッグナীব患者の死後脳を多数用意してほしいなど、不可能な依頼を受けたこともあり、特段の倫理的配慮が必要なヒト検体を扱う煩雑さに理解が不足していると思うこともあります。

**高橋(琢)**：本当にそうで、相手領域の得意分野とか文化を尊重するのは重要だと思います。例えば、脳を分子から徹底解明したいという先生は脳外科に多いような気がします。てんかんなどの病気を扱っているからか、それとも普段から開頭して脳と言うものに直に触っているからでしょうか?神経内科の先生は細胞生物学に強いので、その点で共同研究すると非常に素晴らしいです。あと、基礎教室と臨床教室の雰囲気の違いというのは重要で、基礎研究者はどんなに激しくなるかが議論を戦わせるというのが矜持ですよ。それを臨床に先生向けると失礼と捉えられるかもしれませんね。この傾向は海外でもあると感じます。さらに付け加えると、臨床教室はその地域医療を支えるという激務に置かれているので、研究の-effortを回すことは至難の業です。それでも、自分の研究を例にすれば、AMPA-PETの患者リクルートメントは着実に進んでいて、主治医の先生も自分の患者さんがどうなっているのか?という科学的興味は大いにあるみたいです。



**高橋 阿貴**

筑波大学 人間系 准教授

<https://sites.google.com/view/akitakahashi-tsukuba/home>  
社会行動の研究を行動遺伝学、神経回路、免疫系、内分泌系など様々なアプローチから行っている基礎研究者です。今は「なんでイライラするのだろうか」という問いを明らかにしたいと、攻撃行動の生物学的基盤の研究をマウスを用いて行っています。創発研究者。研究を楽しく意欲的に進めてくれる仲間(大学院生)を大募集しています。



**疋田 貴俊**

大阪大学 蛋白質研究所  
高次脳機能学研究室 教授

<https://sites.google.com/site/takatoshihikidalaboratory/home>  
週末精神科臨床をしながら、基礎神経科学の研究室を主宰しています。心理学、生物学、化学、工学など様々な背景の研究室メンバー・学生と脳神経回路機構と精神疾患病態の研究を進めています。九州大学の加藤隆弘先生と「ひきこもりのトランスレーショナルリサーチ」を展開中。



**加藤 隆弘**

九州大学 大学院医学研究院  
精神病態医学 准教授

<https://kyushu-u.pure.elsevier.com/ja/persons/takahiro-kato>  
精神科医・精神分析家として現代うつやひきこもりの臨床をしながら、医・理工農・心理・社会学といった様々な背景のラボメンバーとともに脳内免疫細胞ミクログリアが無意識を介して精神疾患やひきこもりに関与する可能性を探り、その治療法開発を目指しています。あなたの血液からミクログリアを作って性格占いでできるかも。こうした面白い研究をしてみたい臨床・基礎の大学院生を大募集!



**喜田 聡**

東京大学大学院  
農学生命科学科 教授

<https://www.kida-lab.org/en/>  
マウスを使った恐怖記憶の機構解明の基礎研究を実施し、その応用としてPTSDの治療方法を開発しようとしています。現在、基礎研究(eLife, 2016)に基づいた臨床試験が行われており、PTSDの症状改善が観察されています(Eur J Psychotraumatol, 2021)。研究に挑戦したい大学院(博士も)、ポストドク希望はakida@g.ecc.u-tokyo.ac.jpにコンタクトお願いします(出身学部は問いません)。

【Table：臨床と基礎の差(あくまでも著者らの見解に過ぎず、一般化できるものではありません)】

|    |     | 臨床                    | 基礎                        |
|----|-----|-----------------------|---------------------------|
| 目的 | 動機  | 患者を助けたい               | 好奇心、独創性                   |
|    | 対象  | 患者、患者由来試料             | 実験動物、細胞、理論                |
|    | 統計  | 複雑な統計で差を検出            | 一目で分かる差                   |
|    | エラー | 標準偏差(SD)              | 標準誤差(SE)                  |
|    | 実験  | 多検体、スピード、自動化          | 正確さ、再現性                   |
| 解釈 | 背景  | 患者群に異種性がある            | マウスは遺伝的に均一                |
| 発表 | 認識  | ネガティブでも報告すべき          | つまらない論文を書くな               |
|    | プレス | 過大にならないように注意          | どう役に立つか説明                 |
| 環境 | 悩み  | 診療業務の激務化のため研究を行う医師が減少 | アカボス獲得競争の厳しさから研究を目指す若者が減少 |
|    | 呼称  | 年下でも「先生」付け            | 年上でも「さん」付け                |

## ま と め

精神疾患の解明のために、100名近い基礎研究者および精神科研究者が4つのグループに分かれてディスカッションを行った。冒頭にも述べたように、4グループは独自の議論を展開しつつも、根底にある問題意識や理念は驚くほど共通であった。実際に、基礎教室と臨床教室で合同セミナーを定期的に行っている大学や、異分野間での「飲みにケーション」も大切だという話題提供もあった。精神疾患の解明のためには、基礎科学と臨床医学の融合が必然なのである。ならば、その理念に従い、それがどれだけ困難なものであろうとも、たゆまず進んでいけばいいのだろう。

—— おまえ自身には成し遂げ難いことがあるとしても、それが人間に不可能なことだと考えてはならない。

むしろ、人間にとって可能でふさわしいことであれば、お前にも成し遂げることができると思えよ。——

マルクス・アウレリウス・アントニヌス

常に戦場に身を置いた哲人ローマ皇帝アウレリウスが、自己の内省を通じて共生への道を説いた「自省録」からの抜粋である。研究にも通じると感じる。

## 著者紹介



林(高木) 朗子

理研 CBS 多階層精神疾患研究チーム  
チームリーダー

[http://multi-scale\\_psychiatry.riken.jp/index.html](http://multi-scale_psychiatry.riken.jp/index.html)

本新学術領域の領域代表を拝命しています。精神疾患の解明のために残りの人生を捧げようと思っており、一緒に頑張ってくれる仲間を募集中です！良い感じの2光子顕微鏡が4台あります。



古屋敷 智之

神戸大学大学院  
医学系研究科 薬理学分野 教授

<https://www.med.kobe-u.ac.jp/yakuri/>

こころの働きやその破綻のメカニズムに興味を持ち、環境によるストレスが脳に与える影響を調べ、ストレス抵抗性を高める前頭前皮質の働きやストレスによるうつ状態を生み出す炎症の役割を明らかにしました。今後はストレスや老化による脳機能変化や、その変化に適応するための抵抗力（レジリエンス）を司るメカニズムを解明して、うつ病や認知症など精神・神経疾患を克服する革新的医薬品を開発することを目指しています。



加藤 忠史

順天堂大学  
大学院医学研究科 精神・行動科学 教授

<https://www.juntendo-mental.jp/>

ゲノム、細胞・動物モデル、死後脳、脳画像等で双極性障害を研究してきました。以前、精神疾患解明には基礎と臨床の行ったり来たりが必要と「岐路に立つ精神医学」に書きましたが、自分自身、臨床研究12年、理研で基礎研究20年を経て、一昨年より大学病院に戻りました。何とか基礎研究の成果を臨床に還元したいと思います。



橋本 亮太

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所  
精神疾患病態研究部 部長

<https://byoutai.ncnp.go.jp/>

精神疾患の克服とその障害支援のために、新たな疾患分類による病態解明(COCORO)と診断法・治療法の開発や既に確立している精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動(EGUIDE:44大学240医療機関の共同研究)を行っています。世界を変えるために、多くの仲間と多施設共同研究を行って楽しくやっています。精神疾患の克服を目指して、楽しみつつ成長したい人は、是非とも仲間に加わっていただけると幸いです。