

MULTISCALE BRAIN



NEWSLETTER

Vol. 05



文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究(研究領域提案型)平成30年~34年度
マルチスケール精神病態の構成的理解
Constructive understanding of multi-scale dynamism
of neuropsychiatric disorders

編集後記

早くも(?)、ニュースレターの最終号です。コロナを挟んだためか、この5年間を短く感じました。新学術領域や学術変革領域では領域会議が研究や人の交流の場となり、何気ない会話から新たな交流が始まり、思っていなかったアイデアや共同研究が生まれます。コロナ禍の2年間はこのような場を提供することができずにもどかしさを感じていました。領域最終年度になってようやく対面の国際シンポジウムと領域会議を開催することができました。ご協力頂いた方々には厚く御礼申し上げます。今後は「マルチスケール脳」の同窓生として対面の交流を楽しんで頂けることを願っております。

(ニュースレター編集委員長・喜田 聡)



文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究(研究領域提案型)平成30年~34年度
マルチスケール精神病態の構成的理解
Constructive understanding of multi-scale dynamism
of neuropsychiatric disorders

新学術領域研究
「マルチスケール精神病態の構成的理解」ニュースレター 第5号
2023年2月 発行

編集人 喜田 聡
発行人 林 朗子
新学術領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」領域事務局(百瀬 鈴華)
理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
E-mail: reika.momose@riken.jp

<http://multiscale-brain.umin.ne.jp/>

MULTISCALE BRAIN

文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究(研究領域提案型)平成30年~34年度
マルチスケール精神病態の構成的理解

Constructive understanding of multi-scale dynamism
of neuropsychiatric disorders

NEWSLETTER

Vol. 05



Contents

- 代表挨拶 01
- 若手育成企画 03
- ワークショップ 07
- 領域会議(2021年度) 13
- 国際シンポジウム 16
- 領域会議(2022年度) 19

Greeting 領域代表挨拶

生れ生れ生れて生の始めに暗く 死に死に死んで死の終りに冥(くら)し

冒頭から有名な格言を拝借、弘法大師空海(774年~835年)の御言葉である。人間は誰しも暗闇の中から生まれてきて、死ぬときはまた暗闇に帰っていく。なぜ、人は生まれて、死ぬのか?それは誰にもわからないという意味のようで、なんという耽美で悲壮な言葉だろうと衝撃を受けたことを覚えている。ところが、「輪廻転生」の概念と共に考えると、この言葉には未来志向の力強い意味があるという。輪廻転生とは、車の輪が回るように、同じところをぐるぐる生まれ変わり、それは地獄界だったり人間界だったり6種類の世界(六道:地獄、餓鬼、畜生、修羅、人間、天上)を巡る。苦しみと迷いの再生でもあり、車の輪が回るように、ぐるぐる生まれ変わり、死に変わる。では、どうすれば、この終わることのない輪廻を離れることができるのか。仏教の根幹は因果の道理であるので、輪廻転生にも因果関係があるらしい。その根本原因を解消すれば、輪廻転生から離れ、永遠に変わらない幸福を得られるという設定で、それが解脱なのだという。「生れ生れ生れて生の始めに暗く、死に死に死んで死の終りに冥(くら)し」という言葉は、人間は迷いの世界を巡り、暗闇の中から抜け出せない学習能力の無き者であるが、それでもそろそろ自分の一生に、宇宙の原理を当てはめ、苦しみの輪廻から離脱しようではないか!と我々を鼓舞しているということのようだ。感動的である。

精神疾患研究も長い長い輪廻転生の中にいる。精神疾患に関して最も古い記載と言われているのは、紀元前1550年頃に書かれたエジプト医学書Ebers Papyrusであり、循環器の章に以下のような記載がある(Translated by Bryan CP, 1930)。

When the heart is sad, behold it is the moroseness of the heart, or the vessels of the heart are closed up in so far as they are not recognizable under thy hand.

すなわち、今から3500年前には、精神疾患は循環器の病気と考えられていたようである。ギリシャ時代になり、医学の父・ヒポクラテスが登場した頃には、精神病は他の身体疾患と同様に身体もしくは脳の病気であり、適切な治療をすれば治癒できるという概念を打ち出した。実際に、紀元200年ごろの医学者ソラヌスは、Ephesusのアルカリ温泉水を飲むことで躁患者や気分の変わりやすい者、荒くれ者を治療していたとされ、この温泉には高濃度のリチウムが含有することが知られている。現在ではリチウムは双極性障害で使用される気分安定薬であるが、これが現代医学で使われるようになったのが1949年である。2023年の現代でもリチウムこそ最強の気分安定薬であると考えている精神科医も少なくないことを考えると感慨深い。話が脱線したので、精神疾患研究の歴史に戻る。中世になると、精神医学は暗黒期に迷入し、精神障害は流行病や天変地異などの災害とともに悪魔の業と考えられるようになる。悪魔を発見するための器具が製作され、少なくとも15万人の精神障害者が「魔女狩り」と称して虐殺されたといわれている。19世紀に入り、ようや

く精神病を科学的に解明しようとする動きが欧州を中心に勃興した。クレペリンは、疾患の経過や予後などより、早発性痴呆という疾患概念を記述した。プロイラーは、早発痴呆は必ずしも痴呆に到るとは限らず、この病気の本性は観念連合の弛緩にあるとして、精神分裂病(現在の統合失調症)と疾患概念を改良し、現在の疾患概念の基礎が形成されてきた。このころには、新しい治療法が次々と開発された時期でもある。ヤウレックによって、梅毒性精神病に対するマリア原虫接種による発熱療法が確立した。今となっては信じがたい非倫理的の極みのようなこの治療法は、彼が治療していた神経梅毒の患者が発熱した後に劇的に精神症状が回復したことに起因する。彼は、発熱が治癒効果の助けになったのではないかと考え、マリアに感染させ確実に発熱を起こさせて、神経梅毒を治療しようとしたのだ。当時、神経梅毒には治療法がなく、マリアにはキニーネという治療薬があったために成り立った治療法であり、非常に画期的と受け止められ、ヤウレックはこれによって1927年度のノーベル生理・医学賞を受けた。前頭葉白質切截術(ロボトミー)の流行したのも同時期であり、この処置を最初に考案したモニスは、1949年のノーベル生理学・医学賞を受賞し、これは史上最悪のノーベル賞と言われている。

その後の20世紀以降は、生物学的精神医学は破竹の勢いで発達してきたことは御存じの通りである。まずは、世界初の抗精神病薬・クロルプロマジンの登場である。元々は抗ヒスタミン薬として開発されたが、鎮静作用があまりに強すぎたため、麻酔前投薬として使用されており、これを精神疾患に使用できるのでないかと着想した精神科医ドレーにより、1952年に統合失調症に対する治療効果が確認された。クロルプロマジンの発見は、2023年の現在をもってしても精神医学の最大のブレイクスルーと考えられており、実際にクロルプロマジンによる薬物療法は、それまでの非倫理的な身体治療法(ロボトミー、発熱療法、インシュリン・ショック療法など)を現場から一掃し、多くの患者を長期拘束や長期入院から解放したのである。まさにパラダイムシフトである。ほぼ同時期に世界初の抗うつ薬・イミプラミンも全くの偶然から発見された。クロルプロマジンの発見に続けと、類似の化合物が次々に合成され、第二のクロルプロマジンの発見に注目が集まっていたさなかで、イミプラミンはそのような化合物の一つである。しかし、イミプラミンを統合失調症患者に投与しても効果が得られず、たまたま数例のうつ病患者に使用したところ抗うつ効果が認められ、以降、抗うつ薬として使用されるようになる。今から考えれば、そこに何の科学的正義があるのだろうか?と驚いてしまう。その後、クロルプロマジンの治療効果の分子基盤がドーパミンD2受容体の遮断効果、イミプラミンに関してはモノアミンの再取り込み阻害であることが明らかになると、D2伝達の遮断やモノアミン取り込み阻害(セロトニン、ノルアドレナリン)を目的に大量の薬が開発された。精神薬理の幕開けである。その後、抗精神病薬は第二世代、第三世代と、抗うつ薬は三環系から四環系、SSRI、

SNRI、さらには最近ではケタミンやシロシピン(マジックマッシュルーム)などの幻覚剤までが抗うつ剤として大きな注目を集めている。同時に、様々な学問が一気に花開き、精神疾患研究を力強く後押しした。遺伝学の進歩により、数十万人の全ゲノム解析、全エクソーム解析が行われ疾患候補遺伝子が次々に同定され、トップジャーナルに華やかに掲載されている。ヒト脳画像研究の発展も目覚ましく、高解像度のMRIなどは高精度化と共に多施設研究体制が確立し、これらの多量のデータのハーモナイズ行われ、質の高い国際的データシェアリングへと展開している。臨床データ、ゲノムデータ、脳画像データ等を集積し、人工知能の馬力で信頼性の高い精神疾患バイオマーカーを導出することも可能になりつつある。さらにfMRIや脳波によるニューロフィードバック法により、疾患に関連する病的な結合を健常化し、しかも結合変化と治療効果が相関する場合も分かってきた。動物モデルでは遺伝子改変は朝飯前、光遺伝学により、ついに脳活動パターンと行動や認知との因果関係に迫まることもできる。ヒトiPS細胞からさまざまな種類の神経細胞が作られ、生体と類似の構造を持つ三次元脳組織(脳オルガノイド)が不完全ながらも作成され、マウス脳への移植・生着にすら成功し、ヒトマウスキメラ研究も可能となった。脳オルガノイドからは早生児の脳波に類似した記録がとれ、科学は既に倫理の境界線を越えた!などとセンセーショナルに取り上げられたのは記憶に新しい。このような科学の全てが、わたしが精神科研修医だった頃からは到底考えられぬ別世界であり、技術革新の指数関数的な爆発には感動しかない。

このような機運に乗じ、3500年の時を超えて、いよいよ精神疾患研究の輪廻転生からの解脱も目前である。本領域は、精神疾患研究に特化した新学術領域としてさまざまな分野より尖った研究者に参集いただいた。たった5年とは思えないほど多くの研究成果が創出されたこと、本領域を内から、外から支えてくださった多くの人々に心の底から感謝の念をおぼえる。本領域が終了後も、精神疾患研究が益々進展し、ついに精神疾患研究の輪廻転生からの解脱を成し遂げられることを期待し、努力し、そして皆さまに感謝し、最後の御挨拶とさせていただきます。5年間本当にありがとうございました。



マルチスケール精神病態の構成的理解
領域代表

林(高木) 朗子

理化学研究所 脳神経科学研究センター
多階層精神疾患研究チーム チームリーダー

若手育成企画

新学術領域「マルチスケール脳」若手育成企画 リハビリ全国フォーラム2021 「今こそ考えるピアサポート ～人と人が支え合うことの意味～」 開催とアンケート調査の報告、私なりの学び

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 教授 古屋敷 智之

新学術領域研究「マルチスケール脳」は、様々な基礎研究を統合して精神疾患の病態を解明することを目指しています。しかし本領域の基礎研究者には、精神疾患の当事者やご家族に接したことがない基礎研究者が数多くいます。真に社会に役立つ研究を行うには、精神疾患をとりまく環境や問題を当事者・ご家族から学び、研究を正しい方向に導く必要があります。

このたび本領域の若手育成企画として、2007年設立の特定非営利活動法人地域精神保健福祉機構（COMHBO）と共同で、同機構が毎年開催するリハビリ全国フォーラムに本領域の研究者が参加する機会を設けました。リハビリ全国フォーラムでは、毎回2日間にわたり、当事者・家族・専門職などが一堂に会し、学びあい、交流し、リハビリ（精神障害のある人が、それぞれ、自分が求める生き方を主体的に追求すること）について理解を深めています。

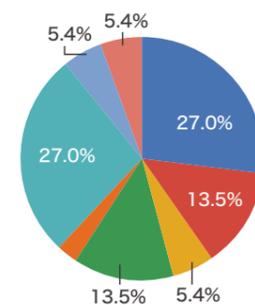
2021年度のリハビリ全国フォーラム「今こそ考えるピアサポート ～人と人が支え合うことの意味～」は、コロナ禍のため、10月16日～17日にオンラインで開催されました。本領域からは基礎研究者、教員・大学院生・学部生を含む50名が参加しました。アンケート調査を実施し、37名よりご回答いただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

結果を簡単にまとめると、85%以上で当事者やご家族へのイメージが変化し、75%以上で精神疾患を取り巻くスティグマ（偏見）への考え方に変化があったと回答しています。80%以上がリハビリに興味を示しています。80%以上で研究者としてのモチベーションが高まり、研究者としての考え方も変化しています。80%以上が企画の内容に満足し、90%以上が次回以降も定期的もしくは時々参加したいとしています。今回の企画では本領域からの参加者は領域の支援により無料で参加しましたが、当事者・ご家族は有料で参加しています。本調査では70%以上が当事者・ご家族と同様に有料でも参加してもよ

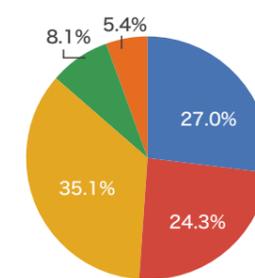
いと回答しています。ピアサポートの理念は皆が人として対等な関係性の中で学び合うことで、多くの参加者に本企画の主旨を感じ取っていただけたことが伺えます。本アンケート調査の詳細は次頁をご確認ください。

ところで、私も一参加者として本企画に出席し、全セッションの動画も視聴してみました。そこでの学びは書き尽くせませんが、凝縮すれば、当事者・ご家族は人としての尊厳を持つことで初めて自らの人生を良くすることができるという事実でした。当事者・ご家族が求める幸せは、他の誰とも変わらぬ、人が人らしく生きることには他なりません。医学は疾患を定義し、各疾患の病態を理解し治療を開発することに全精力を注ぎ、結果、我々は歴史上類のない健康長寿社会を実現しました。一方で健康そのものを理解する作業を疎かにしてきた感否めません。この問題は、はるか昔にハンス・セリエ博士がストレスという概念を提唱するに至った原点でもあります。疾患概念さらに疾患学を超えて、人がこころ健やかであるとは何かを科学的に理解することは極めて重要です。その理解を通じて、心に多様性を持つ我々一人一人が自らの心の健康を実現するためのやり方を見つけていく取組みが求められているように感じました。

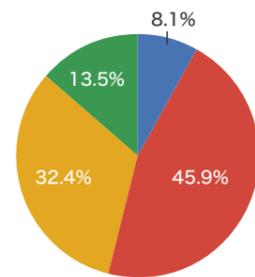
本領域の数多くの研究者が心健やかな社会の実現を願い、日々基礎研究を続けています。基礎研究は複雑な現象を簡潔に理解するために普遍的真理を探究しています。そのため社会の個別のニーズからは距離があることが多々あります。しかしその普遍性ゆえに発見者も気付いていない社会との接点が隠れていることが多く、その発掘には当事者・ご家族を含む社会との対話が大きな役割を担うはずで、また、当事者・ご家族の体験は人の心の働きそのものであり、天然に学ぶことは心の真理を探究する基礎研究者のあるべき姿とも思います。本領域の研究が益々発展し、当事者・ご家族を含む我々人類の心の健康に貢献することを強く願っております。



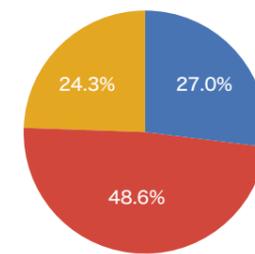
職位をお教えてください。
● 教授
● 准教授
● 講師
● 助教
● 部長（チームリーダー含）
● 室長
● 博士研究員
● 博士課程大学院生
● 修士課程大学院生
● その他
灰色は回答なしの項目を示す



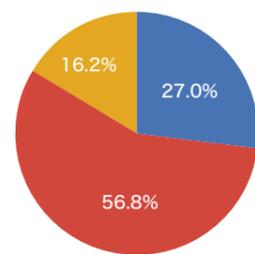
年齢をお教えてください。
● 20歳代
● 30歳代
● 40歳代
● 50歳代
● 60歳代



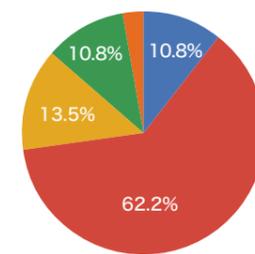
リハビリ全国フォーラムに参加して精神疾患をお持ちの当事者やご家族に対するイメージは変わりましたか。
● 大きく変わった
● 変わった
● 少し変わった
● あまり変わらなかった
● 全く変わらなかった
灰色は回答なしの項目を示す



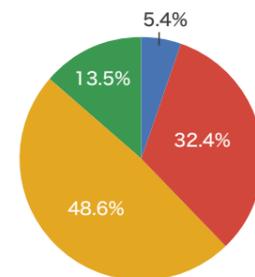
リハビリ全国フォーラムに参加したことで、精神疾患を取り巻くスティグマ（偏見）について改めて考える機会となりましたか。
● 今までよりも広い視野で考える機会となった
● 今までの考えを見直す機会となった
● 少し考えた
● あまり考えなかった
● 全く考えなかった
灰色は回答なしの項目を示す



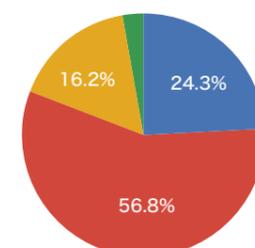
リハビリ全国フォーラムに参加してリハビリに関心を持ちましたか。
● 大きく関心を持った
● 関心を持った
● 少し関心を持った
● あまり関心を持たなかった
● 全く関心を持たなかった
灰色は回答なしの項目を示す



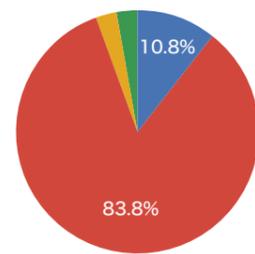
リハビリ全国フォーラムに参加して研究者としてのモチベーションは変化しましたか。
● 大きく高まった
● 高まった
● 少し高まった
● ほとんど変化しなかった
● 全く変化しなかった
灰色は回答なしの項目を示す



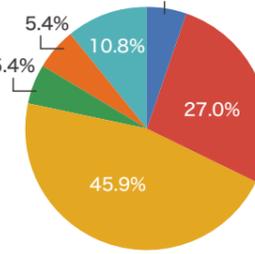
リハビリ全国フォーラムに参加して研究者としての考え方は変化しましたか。
● 大きく変化した
● 変化した
● 少し変化した
● ほとんど変化しなかった
● 全く変化しなかった
灰色は回答なしの項目を示す



リハビリ全国フォーラムの内容について満足度をお教えてください。
● かなり満足
● 満足
● 普通
● 不満
● かなり不満
灰色は回答なしの項目を示す



次回以降もリハビリ全国フォーラムに参加したいと思うかをお教えてください。
● 定期的に参加したい
● 時々参加したい
● ほとんど参加したくない
● 全く参加したくない
● 分からない
灰色は回答なしの項目を示す



当事者・ご家族は自費で参加費を払って参加しています。自費でも参加したいかをお教えてください。
● 大いに参加したい
● 参加したい
● 少しは参加したい
● あまり参加したくない
● 全く参加したくない
● 分からない
灰色は回答なしの項目を示す

リカバリー全国フォーラム参加体験記

神戸大学大学院医学研究科 奥田 裕己



はじめまして。私は奥田裕己と申します。現在、神戸大学大学院医学研究科にて、慢性ストレスの感受性の個体差について研究しています。手法としては、行動実験や脳透明化の技術などを用いて、神経回路と行動との関連を調べています。修士課程では、三重大学大学院にて、野生動物のストレス低減方法について研究していました。特に、水族館におけるイルカのストレス減少について、行動学的な解析を主にしながら研究をしていました。大学院修了後は、ブレインテックなどのテクノロジーを用いてメンタルヘルスクエアに従事していきたいと考えています。特に、日常的に活用できるような、精神疾患の予防を目指したいと思っています。

リカバリー全国フォーラム2021に参加させて頂きました理由としては、メンタルヘルスクエアの活動についての知見を深めるためです。「ピアサポート」という言葉もほとんど聞くことがなかったので新鮮でした。その中で、「話を聞いてもらう」ということが、精神的に追い詰められている人にとって大きな力があると改めて感じました。話を聞きましょうということは、カウンセ

リングの本などにたくさん書いているものの、現場で働いている方のお話をお聞きして、本当に効果があるのだなと納得できました。また、お互いの話を否定せず肯定し合うということも大切であると改めて気づくことができました。

今回、新しい学びとして得られたことは、サポートする側も、仕事人として接するというよりも、一人の人として関わることが大切であるということです。僕は今メンタルヘルスクリニックで少しだけ働いているのですが、臨床心理士の場合はクライアントと心理士の間には明確に線引きを行っているようです。メンタル関連のトラブルは超個人的なことが多いので、こうした線引きはむしろ重要だと考えていました。しかし、「びあ」では鎧を脱いで患者さんと人として交流するというお話を聞いて、そちらの方が接しやすい方もたくさんいるだろうと、新たな気づきを得ることができました。

また、ピアサポートが仕事として認識されていないということも驚きました。そもそも日本では、精神疾患に関する理解が乏しく偏見があるという文化がまだ残っている影響なのかなと感じました。人とのどのような関係性が、患者さんにとって有効なのか分からないので、ピアサポートのような関係性が重要だという認識が、もっと広まるといいなと思います。

リカバリー全国フォーラム参加体験記

京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理学分野 助教 浅岡 希美



2021年度より京都大学大学院医学研究科・システム神経薬理学分野（林康紀教授）にて研究を行っております。浅岡と申します。学生時から強迫性障害を始めとする精神疾患の研究を行っており、現在は強迫的な意思決定プロセスの形成機構について経験と記憶の面から検討を行っております。薬学の出身で臨床経験が殆どなく、精神疾患当事者のご経験やサポートの現状について理解を深める絶好の機会として、地域精神保健福祉機構が開催するリカバリー全国フォーラム2021に参加させて頂きました。

リカバリー全国フォーラムは、精神疾患当事者とその家族、医療関係者、支援団体など、様々な立場の方々がそれぞれの

経験や取り組みを発表される場として毎年開催されています。当事者自らが語る発症時の不安や混乱、それを支えるご家族の葛藤を伺えたり、「精神疾患患者が家族・子供を持つことの是非」といった難しい議論も行われたりと、非常に考えさせられる2日間となりました。

また、本年度のテーマである、『今こそ考えるピアサポート～人と人が支え合うことの意味～』に沿って、各支援団体や、医療現場での取り組みも数多く紹介されました。精神疾患の当事者やご家族が対等な立場で患者やその家族の支援を行うピアサポートは、自らの経験を基に、困難や不安への共感を通してケアを行う点で、医師や心理士とは異なる形での活躍が期待されています。精神疾患に直面した患者や家族にとっては、精神の変調は未知の事態であり、未知であるために不安を生み出す。「自分の不安が自分だけのものではないことを知ることで心

が軽くなった」というご家族の方のお話や「自分の経験を活かしてケアを工夫している」というピアサポーターの方の経験談が印象的でした。

私はこれまで精神疾患の研究に携わるにあたって、病態や治療には着目するものの、症状の発現によって患者が直面する困難に注意を払うことは殆どありませんでした。何を辛いと感じるか、は個人の感情・感覚であるため、当事者以外には理解が及びづらいですが、今回の講演を聞いて、当事者やご家族が経験した感覚・感情面での困難も精神疾患からのリカバリーを考え

る上では解決すべき課題であると改めて認識しました。また、今後ピアサポートが広まり、当事者の経験という知識が集積されることで医療の現場で得られる知見とは異なる問題提起の基盤となる可能性を感じました。

最後になりましたが、今回このフォーラムへの参加の機会をくださった領域の先生方、とりわけ企画をしてくださった古屋敷先生と橋本先生に厚く御礼申し上げます。今回の経験を糧に、少しでも精神疾患からのリカバリーに還元できる研究を目指して努力を続けていきたいと思えます。

リカバリー全国フォーラム参加体験記

筑波大学医学医療系 國松 淳



リカバリー全国フォーラムは、精神疾患の当事者やそのご家族の全国団体である地域精神保健福祉機構（COMHBO）の主催により、2009年から年に一度開催されているイベントです。今年は「今こそ考えるピアサポート～人と人が支え合うことの意味～」をテーマに、オン

ラインでさまざまな企画が催されました。専門家の講演から、精神疾患からリカバリーした方の体験談、支援団体の活動を紹介するものまで、その内容は多岐にわたります。

私はこれまで、主に非ヒト霊長類を用いて随意運動を制御する脳メカニズムについて研究を行ってまいりました。本領域マルチスケール脳での研究課題では、社会性行動障害の病態理解を目標に掲げております。しかし、これまで実際の患者さんに触れ合うことがなく、実情を把握する機会がありませんでした。今回のリカバリー全国フォーラムへの参加は、研究者として視野を広げるための大変有意義な時間であったと思います。ここに学んだことの一部を、簡単に紹介させていただきます。

まずは、精神疾患からリカバリーした方々の体験紹介を聴講した時のことです。教科書などから知ることが出来るのは、精神疾患の症状やその対処法に限られますが、この体験紹介では、発病のきっかけやその時の状態などを知ることが出来ました。多くの紹介者の方が、疾患の種類に関わらず、発病のきっかけ

として「孤立」や「自己肯定感の低さ」を挙げているのが印象的でした。ギャンブル依存やアルコール依存という疾患も、患者の方が抱える社会的な背景や性格がベースにあることを学び、発病時の脳の状態を研究することが発病を未然に防ぐ一助になるかもしれないと感じました。

さらに、医師以外の作業療法士などの医療従事者の方々のプレゼンも非常に有意義なものでした。学会などでは疾患や投薬効果についての発表が中心になりますが、このフォーラムでは、発病後どのような回復の過程をたどるのか、何が良い効果をもたらしたかなど、具体的な事例を知ることができました。特に印象的だったのは、運動が精神疾患に与える影響に関する発表で、投薬は副作用があるが、運動は脳にも身体にも良い作用しかないという内容でした。運動制御は私の専門ですが、これまで運動そのものが脳に及ぼす影響については着目したことがなく、今後の研究につながる新しい気づきを与えてくれました。

全体を通して感じたことは、体験や実情を知ることの重要性です。今回、疾患を経験された方やご家族、医療従事者の方々の体験を踏まえたお話を聴講したことで、自分の研究が臨床に役立つことを宣伝文句のように使うのではなく、研究者として本当に現場で活用して頂けるような研究成果を出さなければならぬと、気持ちを新たにしました。

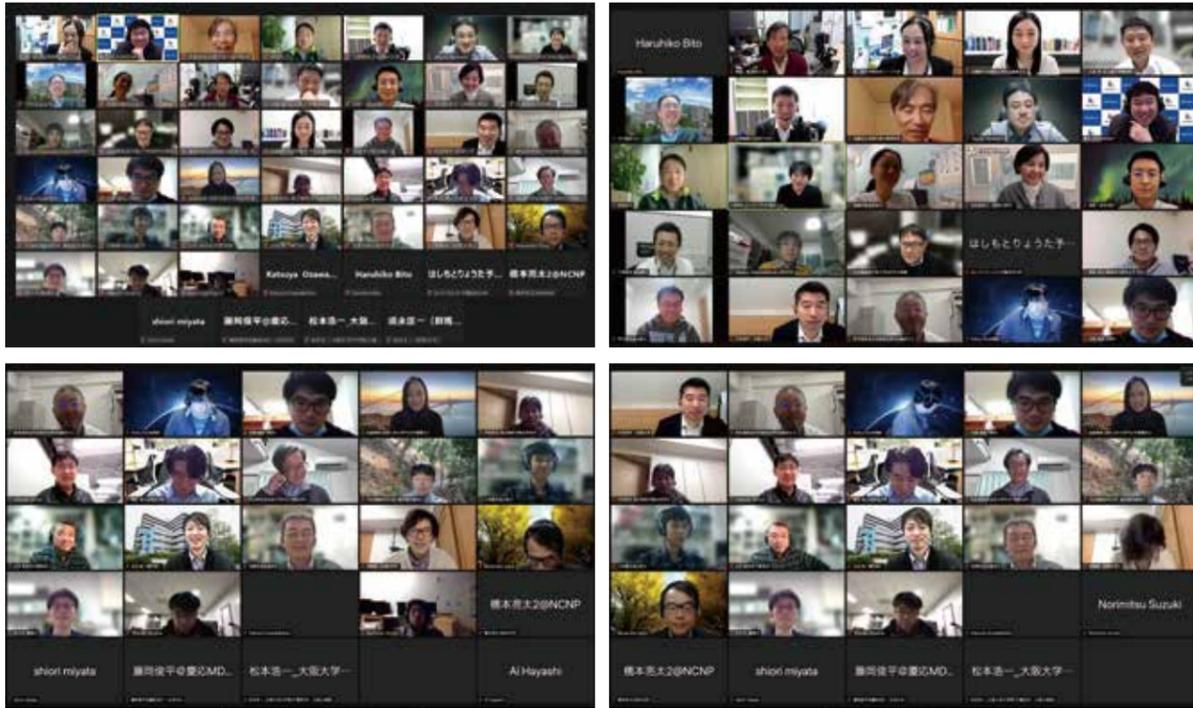
最後になりますが、このような機会を与えてくださいました領域長・林（高木）朗子先生、このイベントへの参加を企画してくださいました橋本亮太先生に深く御礼申し上げます。

ワークショップ

次世代脳・冬のシンポジウム2021

「基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の育て方」

日時：2021年12月18日



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」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旨とし、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** 講師：國井 泰人、高橋 阿貴、古屋敷 智之

背 景

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は、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。精神疾患の原因解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・回路レベルの病態解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えていないか (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、このような危機感は何の人も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。

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考え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言われてますが、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、両者は似て非なるものだと思えます。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可能性があります。前者も無駄だとも思わないけれど、偶然らせて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未解明なのに正面突破できるのだろうか疑問に思えます。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事です。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で見てみ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ね。

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を進めています。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だと思います。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、トランスレー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ル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受容体関連薬の臨床効果（臨床エビデンス）から、新規抗うつ薬アールケタミン（まだ臨床試験途中である）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ね。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、モデルマウスを作成し、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？予測的妥当性ですね。

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出来ますよね。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、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う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ね。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。そうなるので、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最初の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んですけど、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はなく、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ことを実現しています。

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して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、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の発現量と相関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しよう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おうとしないで、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、そのような知識がある人が周りにな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か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

疋田 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た、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る。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。多くの人が、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っと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いきますよ。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と聞いたことがあります。

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。

■ 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、当然わかってもらえ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に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ろうとしてくれる。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）：本当にそれで、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。それを臨床に先生に向けて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、研究のエフォート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。

【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
	エラーバー	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考えよ。 —

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。

領域会議

領域班会議2021年度/オンライン開催

日時:2022年2月19日~21日

Educational lecture (chair: Satoshi Kida)

Yasunori Hayashi (Kyoto University)

Optical erasure of fear memory

Session 1 / chair: Tadafumi Kato

Akiko Hayashi—Takagi (RIKEN CBS) / Kae Nakamura (Dept. Physiology, Kansai Medical University) / Toshihisa Ohtsuka (University of Yamanashi) / Tom McHugh (RIKEN Center for Brain Science) / Shinya Ohara (Tohoku University Graduate School of Life Sciences)

Session 2 / chair: Yasunori Hayashi

Tadafumi Kato (Juntendo University) / Hidenori Aizawa (Hiroshima University) / Joshua Johansen (RIKEN CBS) / Atsushi Kasai (Osaka University) / Toru Takumi (Kobe University School of Medicine)

Session 3 / chair: Akiko Hayashi—Takagi

Takayasu Mikuni (Brain Research Institute, Niigata University) / Makoto Sawada (RIEM, Nagoya University) / Satoshi Kida (The University of Tokyo) / Takeshi Imai (Kyushu University)

Session 4 / chair: Takeo Yoshikawa

Kenji Mizuseki (Osaka City University Graduate School of Medicine) / Kozo Kaibuchi (Fujita Health University) / Mitsuru Ishikawa (Dep Physiology, Keio University School of Medicine) / Taro Toyozumi (RIKEN Center for Brain Science)

Session 5 / chair: Taro Toyozumi

Akihiro Funamizu (University of Tokyo) / Gen Tamiya (Tohoku University Graduate School of Medicine) / Madoka Matsumoto (National Center of Neurology and Psychiatry) / Noriya Watanabe (Kochi University of Technology, Research Institute)

Session 6 / chair: Satoshi Kida

Tomoyuki Yoshida (University of Toyama) / Norio Takata (Keio University School of Medicine) / Hiroyuki Nawa (Wakayama Medical School, School of Pharmaceutical Sciences) / Jun Kunimatsu (University of Tsukuba)

Session 7 / chair: Tomoyuki Furuyashiki

Takahiro Masuda (Kyushu University) / Aki Takahashi (Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba) / Jun Nagai (RIKEN Center for Brain Science) / Yu Hayashi (Kyoto University)

Session 8 / chair: Mitsuru Ishikawa

Kazuya Iwamoto (Kumamoto University) / Takanobu Nakazawa (Tokyo University of Agriculture) / Itaru Kushima (Nagoya University Hospital) / Yoshiyuki Kubota (National Institute for Physiological Sciences)

Session 9 / chair: Kazuya Iwamoto

Kenji Hashimoto (Chiba University) / Yasuto Kunii (Tohoku University) / Katsuyuki Yugi (RIKEN IMS) / Norifumi Shioda (IMEG, Kumamoto Univ.)

Session 10 / chair: Hiroyuki Nawa

Tomoyuki Furuyashiki (Kobe University) / Shusaku Uchida (Kyoto University) / Takayuki Yamashita (Fujita Health University) / Ryota Hashimoto (National Center of Neurology and Psychiatry)

初めて領域会議に研究代表者として参加して

高知工科大学総合研究所 渡邊 言也



2021年度から本新学術領域に加えていただきました、高知工科大学総合研究所の渡邊言也と申します。2022年2月19日から3日間に渡ってオンラインにて開催されました領域会議に参加させていただきました。「マルチスケール精神病態の構成理解」は、その名の通り、精神

疾患のメカニズム解明のために、分子レベルの遺伝子研究から、全脳スケールの脳活動イメージングまで幅広い分野で最先端の研究を行っている先生方が参加されております。私は、fMRI (機能的磁気共鳴画像法) と EEG (脳波) を用いた研究を行っており、そのようなマルチスケール構造の中でも、最もマクロな層である、ヒト全脳スケールでの精神病態解明の使命を担わせていただいております。

本領域会議に、初めて研究代表者として参加させていただくにあたり、会議が始まる前の私の心境を正直に述べますと、「遺伝子研究やモデル動物を用いた先生方の研究を説明されて、どこまで理解できるだろうか。」という心配や、「最もマクロスケールな自分の研究内容にどこまで興味をもってもらえるのだろうか。」などという不安な気持ちがありました。しかし実際のところは、そのような不安や心配は気宇でしかなかったかもしれません。確かに本領域は、各研究者が異なる空間・時間ス

ケールで脳と身体の様々な現象を捉えており、その計測技術も多岐に渡るため、先生方の紹介される最先端の成果を全て理解し、消化できたわけではありません。しかしながら、本領域メンバーには「精神疾患の解明」という共通のゴールがあるため、先生方のこころの病態を観測するための苦労や、アイデア、そして困難な問題に挑戦する姿は、私自身が研究を通して日々感じている問題とも重なり、多くの興味と共感、そして自身の研究にも活用できるようなヒントを与えていただきました。特に、自身の研究データを踏まえて質問させていただいた際には、「渡邊さんの研究発表を聞いて、こちらの解析にも〇〇を加えて検証する必要があると思いました。」というコメントをいただき、異なる層の間を結びつけるリンクが生まれたことに、大きな興奮を覚えた瞬間がありました。私の体験は、客観的に見ればとても小さな出来事なのかもしれません。しかしながら、このような多層間のリンクをいくつも生み出すことが精神病態解明へのブレイクスルーと繋がるのだと思います。今後も先生方との新たなリンクを生み出せるように切磋琢磨していく所存です。

今回はコロナ禍に伴うオンライン開催ではありましたが、未発表の内容を含んだ最先端の研究に触れられ、多くの先生方と議論させていただける貴重な機会となりました。これがFace-to-Faceで実現出来たら、どうなるのだろうか?と期待せずにはられません。次回の領域会議ではメンバー一同が直接集い、議論できる機会となりますことを心から願っております。

マルチスケール病態脳2021年度領域会議体験記

九州大学大学院医学研究院 疾患情報研究分野 新山 哲士



2022年2月19日から21日にかけて行われたマルチスケール病態脳2021年度領域会議に参加させていただきました九州大学博士課程の新山哲士と申します。私は今回初めて本領域会議に参加させていただきました。領域会議では3日間に亘って多くの先生方の発表やディスカッションを体験することができ、非常に有意義な時間を過ごすことができました。新型コロナウイルスの流行により今回の会議はオンライン形式の開催でしたが、議論の熱量は画面越しながら肌身で感じることができました。ここでは私が感じたことをお伝えしたいと思います。

会議では本領域名の通り、様々なスケールで精神疾患に関するデータの取得・解析が行われていました。精神疾患における分子・細胞・回路の変化の計測・解析や、それらのデータを

基にした*in silico*モデリングなど多角的なアプローチを知ることができました。それらの中には自分には馴染みの薄い計測・解析方法などもあり、勉強の場として大変充実した機会になりました。自分にはなかった発想や技術でのアプローチは興味深く、刺激になりました。発表の中で使われている最先端の技術や理論を目の当たりにすることによって、研究に対する意欲がより湧いてきました。また、自身の実験のストラテジーについても改めて考え直すことができる良い機会になりました。

ポスに背中を押され、会議後の懇親会にも参加させていただきました。開始直後には同世代の方はほとんどおらず、私のような学生が話に入っていくことが難しいと感じましたが、すぐに先生方がフランクに声をかけてくださり、話しやすい空気にしてくださったのはとても有難かったです。会議中とはまた違った雰囲気での話し合いを楽しむことができました。コロナ流行以前に行われた対面形式での会議の良さや雰囲気を聞き、ぜひ対面でも参加してみたいという気持ちになりました。現在同じ大

学内でも交流することが難しい中、長年最前線で研究をされてきた先生方の色々なお話を直接聞けたことは有益な経験でした。しかし、今回は同世代の方とお話する機会がなかったため、できれば次回は同じような立場の大学院生の方たちとも意見交換をしてみたいと思いました。コロナ禍だからこそ、こうしたコミュニケーションは貴重なのではないかと思います。

マルチスケール病態脳2021年度領域班会議の体験記

東北大学生命科学研究科 助教 大原 慎也



2022年2月19日から21日の3日間、当新学術領域の2021年度領域会議が開催されました。新型コロナウイルス オミクロン株の急速な感染拡大を受け、残念ながらオンラインでの開催となりましたが、マルチスケールで多彩な研究発表が行われ、大いに盛り上がりました。

その中で私が発表したのは、内側前頭皮質が形成する神経回路構造に関する種間比較の研究です。うつ病に深く関わる内側前頭皮質、その亜領域の回路構成と機能を齧歯類(ラット・マウス)と霊長類(サル)において調べることで、うつ病の病態メカニズムの一端を明らかにすることが本研究の最終目標です。これまで記憶回路の研究を齧歯類で進めてきた私にとって少しチャレンジングな研究提案ではありましたが、最近の研究で内側前頭皮質 亜領域から扁桃体への投射に種間で共通するパターンがあることがわかってきました。この興味深い内側前頭皮質 亜領域へのトップダウン投射路の機能を明らかにすることが、私の研究の次のステップです。

今回の領域会議では、ストレス誘発性のうつ病に関する研究

最後に、本領域会議を運営してくださった先生方、スタッフの方に厚くお礼申し上げます。今回の領域会議への参加を通して、研究により一層励んでいきたいと思いました。次回はぜひ皆様と直接お会いし、交流を深めながら研究について話し合いができることを心待ちにしております。

発表が数多く行われ、内側前頭皮質や扁桃体のみならず、縫線核や手綱核、前障に着目する齧歯類、またはサルの研究、ストレス耐性に関するヒト全脳イメージングの研究等、多岐に渡っていました。この研究領域に足を踏み入れて間もない私にとってはどれも刺激的な発表で、個人の研究では成し難い多角的な視点や研究アプローチを目の当たりにして、多くを学び、視野を広げることができました。特に、内側前頭皮質から皮質下領域(扁桃体・側坐核・視床室傍核)への投射路の動きを示した内田周作先生の発表には大変惹かれました。また、恐怖記憶の獲得と消去に関わる研究も多数ありました。記憶研究をこれまで進めてきた私にはどの発表も魅力的で、とりわけ、記憶の固定化メカニズムの解明に迫った林康紀先生の教育講演に感銘を受けました。精神疾患の病態解明という共通テーマの元、異なる視点や階層の研究の聞くことができ、この領域に加わることができて本当によかったと実感した3日間でした。

研究成果発表と共に、本領域会議で楽しみにしていたのが、懇親会です。モニター越しではございますが、1日目も2日目も多くの先生方と研究の話や雑談をしながら楽しい時間を過ごすことができました。次回の領域会議では、現地で直接先生方にお会いし、より熱い議論と交流ができることを切に願っております。

マルチスケール病態脳2021年度領域会議 体験記

熊本大学医学教育学部分子脳科学講座 博士課程 渡邊 理紗



マルチスケール病態脳2021年度領域会議に参加しました。2022年2月19日-21日の3日間にかけて行われた当会議では、様々な着眼点の研究(教育講演1件、班員による口頭発表42件)が紹介され、参加者は80人にも上りました。各発表に対して活発に議論が交わされ、オンライン開催ではありましたが、先生方の熱気がモニター越しに伝わってくるようでした。

当会議を通じ、分子レベルから行動レベルまで、幅広い階

層・手法に跨った研究の最前線を知ることができました。私にとって馴染みのない手法・テーマも多く、少々理解が追いつかない箇所もありました。普段の学会でしたら、疑問点を質問できずに学会終了していたかもしれません。しかし、当会議では先生方が「若手の皆さんも質問して下さい」とお声がけくださり、直接先生方へ質問する機会をいただけました。素人質問にも丁寧に回答いただいた結果、発表内容の理解を深め、私自身の研究に新たな視点を得ることができました。

会議終了後に開催されたオンライン懇親会では、「研究で生きていくこと」を身近に感じることができました。初対面の先生方も、フレンドリーに「どのような思いで研究と向き合っている

か」「どのような悩みや心配事があるか」「留学中どのような生活をされていたか」等をお話くださりました。どこか漠然と「少し遠い世界」のように捉えていた「研究者としての人生」ですが、先生方のお話を通じて少し解像度が上がりました。

また、私にとって、当会議は「初めて運営に関わった学術会議」でした。私の担当業務は、事務連絡の発表や休憩時間の表示のみではありましたが、「事務局」として声を発する(しかも英語)ためにマイクをONにする際は、常に心臓がドキドキでした。さらに、時間管理や参加者のカメラ・マイクの確認など、「事務局」の心配事は尽きず、終了時は非常にほっとした記憶があります。当会議はオンライン開催ということで、対面での会議よりも事務局の負荷は少なかったかもしれません。それでもこんなに気を揉むのだから、いつも学術会議・学会を運営して

くださっている皆様には感謝せねばと痛感しました。

現在私は、バイオインフォマティクスの技術を用いて、long interspersed element (L1) と精神疾患の関係を調べています。かつては「junk DNA」と呼ばれていたL1ですが、統合失調症患者前頭前野の神経細胞でコピー数増加が確認されるなど(Bundo et al., Neuron, 2014)、近年、精神疾患の病因・病態への関与が示唆されています。私も、L1の新たな魅力を発掘すると共に、精神疾患の病因・病態に光明を投じる一助となるよう今後とも精進してまいりたいと思います。

最後に、領域代表の林(高木) 朗子先生、このような機会をくださった喜田聡先生、いつもご指導ご鞭撻くださっている岩本和也先生をはじめとした分子脳科学講座の先生方に、心より御礼申し上げます。この度は誠にありがとうございました。

国際シンポジウム

第2回国際シンポジウム マルチスケール脳/MCCS-Asia

日時: 2022年6月27日、28日

場所: 東京大学 伊藤国際学術研究センター 伊藤謝恩ホール
オーガナイザー: 喜田 聡(東京大学) / 林(高木) 朗子(理化学研究所CBS)

Constructive understanding of multi-scale dynamism of brain and its disorders

June 27, 2022

Session 1 / Chairman: Dr. Satoshi Kida (Univ Tokyo, Japan)
Dr. Alicia Che (Yale Univ, USA) / Dr. Yasunori Hayashi (Kyoto Univ, Japan) /
Dr. Jelena Radulovic (Albert Einstein Med Coll, USA, online)

Session 2 / Chairman: Dr. Timothy W. Bredy (Univ Queensland, Australia)
Dr. Gustavo Turecki (McGill Univ, Canada, online) / Dr. Satoshi Kida (Univ Tokyo, Japan) /
Dr. Tadafumi Kato (Juntendo Univ, Japan, online)

Session 3 / Chairman: Dr. Tomoyuki Furuyashiki (Kobe Univ, Japan)
Dr. Kanzo Suzuki (Vanderbilt, USA) / Dr. Anatol Kreitzer (UCSF, USA) /
Dr. Weidong Li (Shanghai Jiao Tong Univ, China)

Session 4 / Chairman: Dr. Ted Abel (Univ Iowa, USA)
Dr. Takanobu Nakazawa (Tokyo Univ. Agri. Japan) /
Dr. Zhihua Gao (Zhejiang Univ, China, online) / Dr. Akiko Hayashi (RIKEN CBS, Japan)

Session 5 / Chairman: Dr. Thomas McHugh (RIKEN CBS, Japan)
Dr. Mazen Kheirbek (UCSF, USA) / Dr. Juan Song (Univ North Carolina, USA) /
Dr. Ted Abel (Univ Iowa, USA)

Poster Session

June 28, 2022

Session 6 / Chairman: Dr. Akiko Hayashi-Takagi (RIKEN CBS, Japan)
Dr. Takeshi Imai (Kyushu Univ, Japan) / Dr. Shusaku Uchida (Kyoto Univ, Japan) /
Dr. Tomoyuki Furuyashiki (Kobe Univ, Japan)

Session 7 / Chairman: Dr. Josh Johansen (RIKEN CBS, Japan)
Dr. Matthew Girgenti (Yale Univ, USA) / Dr. Atsushi Kasai (Osaka Univ, Japan) /
Dr. Takuya Sasaki (Tohoku Univ, Japan)

Session 8 / Chairman: Dr. Paul Frankland (Hosp Sick Kids, Canada)
Dr. Takashi Kitamura (Univ Texas, USA) /
Dr. Hyungju Park (Korea Brain Res Inst, Korea, online) / Dr. Gisella Vetere (ESPCI Paris, France)

Session 9 / Chairman: Dr. Takashi Kitamura (Univ Texas, USA)
Dr. Kobi Rosenblum (Univ Haifa, Israel, online) / Dr. Paul Frankland (Hosp Sick Kids, Canada) /
Dr. Yong-Seok Lee (Seoul Natl Univ, Korea)

Session 10 / Chairman: Dr. Yasunori Hayashi (Kyoto Univ)
Dr. Eric Klann (New York Univ, USA, online) /
Dr. Gemma Modinos (King's Coll London, UK, online) / Dr. Justin Lee (Inst Basic Sci, Korea, online)

コロナ禍学生の国際シンポジウム対面参加体験記

東京大学農学生命科学研究科 ポーグ ジェームス



本年度はハイブリッド開催となりました新学術領域「マルチスケール脳」/MCCS Asiaの国際シンポジウムに対面に参加させていただきました。私は2020年に東京大学農学生命科学研究科の修士課程に入学し、現在、同研究科で博士課程に在籍しています。コロナ禍突入とともに

研究活動が始まったために、これまで参加ができた学会やシンポジウムはオンライン開催がほとんどでした。そのため、インパーソンでの研究者間の交流を経験する機会に少なかったことから、この度のシンポジウムへの対面参加は心より待ち望んでいました。

シンポジウム当日は、新学術領域内の日本人研究者の先生方をはじめとして、University of TorontoのPaul Frankland先生などの著名な海外研究者の方がご来場されました。昨年まではパソコンの画面の中にいた先生方が目の前で講演する姿に、ZOOMにはない背筋が伸びる様な緊張感を覚えました。シンポジウムの二日間を通して、二光子顕微鏡を用いたシナプスレベルの解析から透明化による神経細胞形態のイメージングなど、最先端の技術を活用した神経精神疾患や脳機能の理解に対する幅広いアプローチの研究が紹介され、ワクワクと拝聴させていただきました。その中でも、University of IowaのTed

Abel先生やYale UniversityのMathew Girgenti先生らの講演で焦点が当てられていたSingle nucleus RNA-seq (snRNA-seq)やATAC-seqなどの遺伝子発現解析技術活用の重要性は強く印象に残りました。死後組織でも核膜による保護のために細胞質と比較してmRNAの劣化が少ないことから、動物モデルだけでなく、ヒト死後脳サンプルにおいてもsnRNA-seqの利用がより確実性が高い手法として主流となる可能性に興味を惹かれました。サンプルの採取が困難であるヒト脳サンプルの最大限の活用のためにも、よりクオリティが高い正確なデータを得られる手法を用いるべきと考える先生方の意見に賛同しました。解析技術の向上と共に高まる国際的なスタンダードを見極める為にも、本シンポジウムの様な積極的な情報共有が不可欠であることを再認識するきっかけとなりました。

シンポジウムの現地会場では講演だけでなくポスターセッションも開催されました。自らも発表を行ったポスターセッションは様々な先生方から研究のアドバイスをいただく貴重な機会になったのに加え、同世代の研究者たちと情報交換を行う時間にもなり、研究活動への意欲を駆り立てられる経験となりました。オンライン開催のみでは感じられない臨場感の中で沢山の興味深い研究に触れた終始刺激的な二日間は、非常に有意義な体験となりました。本シンポジウムの開催に尽力いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。

第2回国際シンポジウム マルチスケール脳/MCCS-Asiaの体験記

大阪大学薬学研究科神経薬理学分野 田沼 将人



この度、2022年6月27日から28日にかけて「第2回国際シンポジウムマルチスケール脳/MCCS-Asia」が東京大学伊藤国際学術研究センターにて開催されました。私としては新型コロナウイルスのパンデミックが開始して以降、国内で初めて学術集會に参加いたしました。

待ち望んでいた対面での開催ということで、気合いを入れて東京に足を運んだのですが、史上最速で梅雨明けした6月下旬の猛暑日には気力を奪われそうになりました。

さて本題のシンポジウムですが、外の暑さに負けないほど、熱のこもった発表がなされておりました。先生方の皆様も久しぶりのご対面だったのか、あるいは海外から招待された先生方の来日があったためか、1日目から活気に満ち溢れている議論がとても印象的でした。夜に行われたポスターセッションも大いに盛り上がり、個人的にはカルシウムイメージングのデータ解析に関する貴重なご意見を頂いたことに感謝申し上げます。

対面ならではの良さを改めて感じつつ、後れをとらないよう研究を進めなければと、身の引き締まる思いになりながら1日目終了いたしました。2日目も午前から夕方にかけて、内容が非常に充実した口頭発表が続けて行われ、コロナ禍においてもコツコツと積み上げられた研究の質と量に終始圧倒されながら、今回のシンポジウムは閉会いたしました。

と綴った私ですが、同週から沖縄で開催される学術大会へ立つ前にマウスの世話をするため、皆様より一足早く帰路に立ってしまいました。恥ずかしい限りですが、ポスターの優秀賞が発表される瞬間を逃してしまい、研究室に戻ってからその報告を受け、大変驚きました(そもそも賞が設けられていることも知りませんでした)。この場をお借りして、まず賞に選んでいただきまして、指導教員の笠井淳司先生をはじめ、先生方の皆様に御礼申し上げます。また、対面で受賞報告を受けられなかったことについて、皆様にお詫び申し上げます。

現在、10日間の自宅待機期間を経て原稿を執筆しております。コロナ前の日常が徐々に取り戻されつつありますが、くれぐれも体調には気をつけてください。



国際シンポジウム体験記

京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理学分野 助教 浅岡 希美



この度、2022年6月27、28日に開催されました、「第2回国際シンポジウム マルチスケール脳/MCCS-Asia」に参加いたしました。未だオンラインのみの学術集会も多い中、本シンポジウムはハイブリッド形式であり、国内のみならず多くの海外在住の先生方もオンラインで参加されるという、現在の状況では大変貴重なシンポジウムでした。開催の翌週には新型コロナウイルス感染の第7波の訪れが大々的に報じられてることを考えますと、絶妙なタイミングでの開催であったと思返されます。

期間中は、分子レベルから個体レベル、基礎的研究から臨床研究に至るまで、まさにマルチスケールな分野の講演が行われました。それぞれの分野での最先端の研究はいずれも独創的かつ鮮やかで、大変勉強になりました。また、講演内容の多様性はもちろん、オンラインならではの活発な質疑応答では多角的な視点からのディスカッションが行われ、「そういう考え方もあったのか」と、自分の知識の浅さ、視野の狭さを認識できる良い機会であったと思います。

私自身は、1日目の午後に行われたポスターセッションにて、現在の研究テーマである「強迫的な行動の形成に至る神経メカニズム」について発表をいたしました。「強迫」は強迫性障害の中核症状であるとともに、仕事中毒やゲーム依存など、特定の行動を止められなくなる心理状態にも深く関連しています。誰もが日常的に行う行為が特定の人でのみ強迫性を帯びるメカニズムを解き明かすべく、まずは行動の学習初期から強迫性発現までを段階を追って評価可能なマウスモデル系を立ち上げる所から始めた研究です。萌芽的な内容でしたが、多くの先生にポスターをご訪問いただくことができました。神経科学の第一人者の先生方と濃密なディスカッションの機会をいただき、鋭い指摘や的確なアドバイスを頂戴することは、私のような若手研究者には非常にありがたく、今後の励みになりました。

また、今回の発表に関しましてポスター発表賞にご選出いただき、大変光栄に存じます。この場をお借りして、日頃よりお世話になっております、所属研究室長の林康紀先生や研究室員の皆様、そしてこのような機会をいただきました新学術領域およびシンポジウム関係者の先生方に深く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、これからも研鑽を重ね、研究の発展に向けて一層の精進をして参ります。今後ともご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

領域会議

領域班会議2022年度

日時:2022年11月25日~27日

Day 1 (Friday, November 25)

Molecular level 1 / chair: Katsuyuki Yugi
Yasunori Hayashi (Kyoto University) /
Satoshi Kida (Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo)

Molecular level 2 / chair: Takeo Yoshikawa
Kazuya Iwamoto (Kumamoto University) / Norifumi Shioda (Kumamoto University) /
Takanobu Nakazawa (Tokyo University of Agriculture) /
Lisa Okamoto (RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS) / Keio University)

Stress 1 / chair: Satoshi Kida
Tomoyuki Furuyashiki (Kobe University) / Jun Nagai (Riken Center for Brain Science) /
Kenji Hashimoto (Chiba University Center for Forensic Mental Health)

Stress 2 / chair: Kazuya Iwamoto
Noriya Watanabe (Kochi University of Technology) /
Shusaku Uchida (Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine) /
Yu Hayashi (University of Tokyo)

Day 2 (Saturday, November 26)

Circuit, memory, and learning 1 / chair: Tadafumi Kato
Jun Kunimatsu (University of Tsukuba) / Tom McHugh (RIKEN Center for Brain Science) /
Shinya Ohara (Tohoku University Graduate School of Life Sciences)

Circuit, memory, and learning 2 / chair: Taro Toyoizumi
Kenji Mizuseki (Osaka Metropolitan University) /
Yoshiyuki KUBOTA (National Institute for Physiological Sciences) /
Lisa Okamoto (RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS) / Keio University)

Poster session

Psychiatry and molecular mechanism / chair: Hiroyuki Nawa
Akiko Hayashi-Takagi (RIKEN, CBS) /
Tadafumi Kato (Department of Psychiatry and Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine) / Takayuki Yamashita (Fujita Health University) /
Toru Takumi (Kobe University School of Medicine)

Cellular level / chair: Yasunori Hayashi
Tomoyuki Yoshida (Faculty of Medicine, University of Toyama) /
Hiroyuki NAWA (Wakayama Medical University) / Takeshi Imai (Kyushu University)

Day 3 (Sunday, November 27)

Mathematical/data analysis / chair: Akiko Hayashi
Taro Toyoizumi (RIKEN Center for Brain Science) / Akihiro Funamizu (University of Tokyo) /
Katsuyuki Yugi (RIKEN Center for Integrative Medical Sciences)

Neuroimmunology / chair: Tomoyuki Furuyashiki
Takahiro Masuda (Kyushu University) / Aki Takahashi (University of Tsukuba)

初めての口頭発表を終えて

理研IMS 統合細胞システム研究チーム 研修生 慶應義塾大学 政策・メディア研究科 修士2年 岡本 理沙



私は先日開催されたマルチスケール病態脳2022年度領域会議で「統合失調症患者の神経細胞における転写制御ネットワークのメタアナリシス」について口頭発表をしました。偉大な先生方の中に混ざっての発表は緊張しましたが、自身の日々の研究を見直す良い経験となりました。私が本領域会議に初めて参加したのは2020年度の第3回領域会議でした。その際はポスター発表で参加したのですが、当時はCOVID-19のパンデミックによりオンライン開催であったため、今回初めて対面で領域関係者の皆様にお会いできたことを非常に嬉しく思います。この場をお借りして、領域会議を運営していただいた先生方をはじめ各関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は現在、理化学研究所 生命医科学研究センター (IMS) の統合細胞システム研究チームで統合失調症の遺伝子制御ネッ

トワークを明らかにするため、トランスオミクスとOpen Source Intelligence (OSINT) の概念に基づいた研究を行っています。細胞内の複数のオミクス階層にまたがる生命現象の制御メカニズムを1つのネットワークとして体系的に捉える研究手法であるトランスオミクスと、「階層縦断的な因果関係を構成的に理解し精神疾患の病態解明に向かう」という本領域の理念は良く似ていると考えています。そのような視点からも本領域の様々な研究を大変興味深く思っています。今回領域会議に参加したことで、分子レベル、神経活動、行動レベルといった様々なアプローチの研究について勉強になっただけでなく、多岐にわたる視点から精神疾患の病態や治療を考える機会を得られたことは自分の研究を進める上でも良い刺激となりました。

最後になりましたが、ポスター発表で基礎的な質問に快く答えてくださった先生方、そして私の拙い発表に対して様々なご質問やご助言をくださった先生方には心より感謝しております。私自身脳神経科学分野に関してはまだまだ知識が浅いので、先生方のお言葉を今後の研究に反映させて一層精進したく存じます。

三年ぶりの領域会議

九州大学大学院 医学研究院 江頭 諒



九州大学医学研究院疾患情報研究分野の江頭諒です。この度、マルチスケール病態脳2022年度領域会議に参加いたしました。運営、ご講演に携わった先生方に心よりお礼申し上げます。

当領域会議が開催された11月末、新型コロナウイルス新規感染者数がじわじわと増加している傾向があり、どうなることかと見守っておりましたが、幸い現地参加することができました。

今会議で私はポスター掲載での参加となりました。マウスの大脳新皮質第五層にあるPyramidal tract (PT) ニューロンのapical dendriteには思春期後、局所的にスパインが集積することに着目し、このスパインの局所的分布が思春期に発生する統合失調症と関連するのではないかと考え、超解像度蛍光イメージングを用いてニューロンのスパイン解析を行っています。ポスターをご覧になる先生方からはいままで考えつきもしなかった疑問、指摘、提案をいただきました。講演開始直前まで、または講演の休憩時間に、会場にいる大勢の中からこちらを見つけて質問をしてくださる方も中にはいらっしゃいました。質問の中には、現在実験中で結果が出ておらず、お答えできないも

のもあり、ますます精進しなければと気を引き締める場面も多々ありました。質疑応答が肝となる発表の場において、オンラインツールの寄与は確かに多大なものではありますが、対面での交流で得られる手ごたえや熱気に勝るものはないと思います。

病態脳の研究を趣旨としている今会議では、ASD、うつ等様々な疾患に関する最新の研究発表を拝聴することができました。普段当研究室ではマウスを実験動物として使用するため、サルやヒトといった霊長類モデルを用いた研究は非常に新鮮で興味深いものばかりでした。精神疾患の研究において、特に動物の行動解析を行うにあたり、コントロールの設定等、実験系のセットアップの重要性を感じます。これは論文を読む際にも思うことです。他にも光刺激やDREADD等、まだ使う機会のないツールを駆使して行われた仕事の数々に、改めて自身の研究への意欲が高まりました。

規模の大きい国際学会は、普段なじみのない分野の研究を知る良い場です。しかしそれとは反対に、領域会議のような狭い分野に特化した学会への参加は、持っている知識をより深める機会となります。こういった会議が、コロナ禍以前のような頻度で、かつ完全対面で行われるようになる日がまた戻ってくることを願うばかりです。

マルチスケール病態脳2022年度領域会議に参加して

慶應義塾大学医学部生理学教室 石川 充



11月末、和光理研はとても冷え込みが強く、紅葉もぐっと進んでおりました。しかし、領域会議に参加した私は、逆にその紅葉色のごくホットな気持ちになり、寒さも吹き飛びました。今回は、ポスターでiPS細胞技術の現状、我々の研究内容、精神疾患研究の展望について

ぎっしり詰め込んで発表させていただきました。(多すぎましたが。)そこで、予想以上に沢山の先生方と対面で議論でき、改めて、自分がiPS細胞で何をやりたかったのか、を見つめなおす機会となりました。

私は2021年度よりマルチスケール脳に参画させていただき、計画班(代表・順天堂大、加藤忠史先生)の分担研究を務めさせていただいております。具体的には、精神疾患の発症メカニズムの解明や治療法開発を目指して、慶應義塾大学(岡野栄之研究室)において、ヒトiPS細胞を用いた神経分化誘導研

究を行うとともに、現在、林一高木朗子代表ラボと共同で、精神疾患iPS細胞のモデリング・表現型解析に取り組んでいます。

iPS細胞技術のアドバンテージは疾患患者検体を利用し、分化誘導させることで、患者特異的な表現型の抽出が見込まれる点にあります。一方で、一度リプログラミングさせた細胞で実験する場合、理論上、検体のゲノム情報にのみ依存して表現型が現れます。そのため、発症との因果関係が明確となっている原因遺伝子がまだ十分に特定されていない精神疾患の研究が難しい側面もあります。また、非常に口バストに表現型(変性タンパク質蓄積や細胞死など)がでる一部の神経変性疾患iPS細胞モデルと異なり、精神疾患ではより“fine”な解析が求められるかと思えます。しかし、iPS細胞を漫然と眺めていてはそれを捉えられません。どこをどう“fine”に捉えるかは、臨床知見、死後脳、動物実験などに基づいた病態中心の把握(リスク遺伝子・疾患細胞種・出てくる表現型など)にヒントがあります。領域会議では、そのような基礎-臨床の精神疾患研究のエ

キスパートが集まります。この度、多くの方々にポスターに触れていただき、生まれた議論は私のiPS細胞を見る目を変えさせてくれました。

生きたヒト神経細胞のシナプス・ネットワーク構築の瞬間を見れるシステム構築が必要!グリア・血管系とのダイナミックな相互作用も捉えなければ!末梢臓器との連携も大切!いや、そ

もそもっと大規模の検体を集められるよう私が奔走せねば!等々…

今後もマルチスケール病態脳研究領域の先生方とのネットワークを密にして、iPS細胞を活かす未来を作っていきたいと思っています。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

領域会議体験記

東京大学 船水 章大



領域会議は、11月25日から27日までの3日間、理化学研究所の鈴木梅太郎記念ホールで開催されました。私が良く利用している東京大学の農学部食堂には、鈴木梅太郎先生を記念した鈴木梅太郎井があり、親近感を抱いての参加でした。

領域会議の感想は、「やはり対面での会議は素晴らしい!」です。マルチスケール脳では、遺伝子から行動・理論までの多彩な研究者が、精神疾患の病態解明に向けた研究を実施しています。本領域での最後の会議ということもあり、洗練された口頭発表・ポスター発表から多くの刺激を受けました。対面会議では、グリア、ストレス、マクロファージ、攻撃行動と、皆様の発表の輝きを強く感じます。特に本会議では、精神疾患の機序解明に向けた那波宏之先生のご研究の歴史に感銘を受けました。発表だけでなく、会議の休憩時間等に、同年代の先生方と深く議論し、分野の離れた先生方との交流で新しい視点を獲得し、先輩方に多方面でご相談に乗って頂き、やはり対面会議は良いです。私の発表後、素晴らしいアドバイスを頂いたり、思わぬところで新しいデータの解析

議論が出来たりと、対面ならではの実感しました。

私は、脳と人工知能(AI)の計算原理の違いや共通点に注目し、意思決定の神経基盤解明や、脳型AI構築を目指しています。本領域では、ベイズ推定を実装する脳の神経基盤を検証しています。ベイズ推定において、脳は、事前知識(内部状態)と感覚情報を統合し、事後確率を計算するシステムと仮定できます。行動課題時のマウスで、大脳新皮質の神経活動を大規模計測し、ベイズ推定の各要素と、各分野の関係を検証しています。精神疾患とは、ベイズ推定における事前知識の変調と捉えることができないでしょうか。ベイズ脳の解明で、本領域に貢献できれば幸いです。私は現在、疾患モデル動物を用いていないのですが、ぜひ今後、本領域で交流させて頂いた先生方と共同研究が出来ればと思います。

領域会議の最後に、精神疾患に関連した脳研究が、この10年で盛んになったと伺いました。次の10年に向けて、AIによる脳のin silico評価系を構築し、少しでも科学全体の発展に貢献できればと思います。最後に、領域代表の林(高木)朗子先生をはじめ、本領域の全ての先生に御礼申し上げます。多くの議論から、私の研究の方向性が鮮明になるのを日々実感しています。今後ともご指導ご鞭撻のほど、よろしく願い致します。