

2019年7月24日 第1回マルチスケール脳、国際シンポジウム【新潟、Neuro2019の前日】  
Speaker : Tomoyuki Furuyashiki, Yasunori Hayashi, Akiko Hayashi-Takagi, Hailan Hu, Rainbo Hultman,  
Taro Toyozumi, Pierre Vanderhaeghen, Zhen Yan

2019年12月18～20日 次世代脳・若手シンポジウム【東京】

2019年6～8月頃に第2回領域会議、2020年1月に第20回「脳と心のメカニズム 冬のワークショップ」への共同参画、2020年1～2月頃に若手育成合宿（精神科の病院見学も含める）を計画しています。

### 編集後記

精神疾患は、複雑な中枢神経系を主な場として生じている事態だと考えられます。この本態に対して、いろいろな階層で見えてきているものはありますが、一方で各事象間のつながりに欠ける面があります。

本領域の目指す方向・思いは、林（高木）領域代表の御挨拶に凝縮されていますが、あらためて本領域の発展のためにご指導ご鞭撻のほどお願い申し上げます。  
(ニュースレター編集委員長・吉川武男)

# MULTISCALE BRAIN



NEWSLETTER

Vol. 01

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



# 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. 01



### Contents

- 代表挨拶 01
- 領域概要 03
- 組織構成 05
- キックオフ座談会 07
- 計画研究班 13
- 活動報告・次世代脳・領域会議 20

### Greeting 領域代表挨拶

この度、「マルチスケール精神病態の構成的理解(略称:マルチスケール脳)」領域を発足する運びとなりました。構想から採択まで膨大な時間を議論に費やし、まさに大願成就の領域発足です。

本領域の最終目的は精神疾患の病態解明・克服です。このような大きな目標をどのように遂行するか、随分と考えました。精神疾患は、2011年に五大疾患の一つと厚労省より位置付けられ、その克服が急務であったものの、精神疾患研究は臨床系のごく一部の教室で行われているに過ぎませんでした。昨今の専門医制度や後期研修のため医療現場は疲弊し、研究に余力を割ける臨床教室は少なくなり、また研究手法もヒト脳画像イメージング等のマクロスケールの研究、そしてそれとは対極のスケールである遺伝学が中心でした。実際に患者さまの脳の中で生じているだろうマイクロスケールの病態解明には中々手が出ないという状況です。

一方で、日本の基礎神経科学のレベルは非常に高く、様々な最先端計測の開発と相まって、脳の作動原理を次々に解明していました。しかし、基礎神経科学者は、何をすれば精神疾患の解明に歩を進めることができるのか分かりにくいという問題を抱えていました。そこで、本領域の前身領域である「マイクロ精神病態」(平成24-28年度、代表:喜田聡)では、精神疾患の病態生理を担うだろう分子・細胞・回路レベルの現象を、「マイクロ精神病態」と仮想概念化し、「マイクロ精神病態を見出し、可視化する」というスローガンを掲げ、第一級の基礎研究者を精神医学のフィールドへいざない、基礎神経科学と精神医学を有機的に融合させることに成功しました。

今後に残された重大かつ難易度の高い課題は、同定されたマイクロ精神病態が本当に病態生理を引き起こす責任因子なのか、それとも付随する現象に過ぎないのかを明らかにすることです。すなわち高次脳機能の病態、マイクロ精神病態を操作し再構成しながら、構成的に理解することで、責任因子を同定することが本領域の挑戦です。とりわけ階層連結により、各マイクロ精神病態が分子から行動に至る多階層(マルチスケール)の中で果たす役割とその因果関係を実証することに注力します。

このようなプロセスを繰り返すことで、統合失調症などの精神疾患の解明および克服に挑戦します。統合失調症を例に取れば、最初の抗精神病薬であるクロルプロマジンが1952年から用いられるようになって以来、治療的なブレイクスルーは実質的にありません。2019年になった今でも、治療満足度は甚だ不十分と言わざるを得ません。統合失調症であったことが知られている高村智恵子さんを偲んで(図1)、夫の高村光太郎氏は次のように詠っています。

山麓の二人(「智恵子抄」より引用)  
二つに裂けて傾く磐梯山の裏山は  
険しく八月の頭上の空に目をみはり  
裾野とほく靡いて波うち  
芒ぼうぼうと人をうづめる  
半ば狂へる妻は草を藉いて坐し  
わたくしの手にも重くもたれて  
泣きやまぬ童女のやうに慟哭する  
——わたしもうぢぎ駄目になる  
意識を襲ふ宿命の鬼にさらはれて  
のがれる途無き魂との別離  
その不可抗の予感  
——わたしもうぢぎ駄目になる  
涙にぬれた手に山風が冷たく触れる  
わたくしは黙つて妻の姿に見入る  
意識の境から最後にふり返つて  
わたくしに縋る  
この妻をとりもどすべが今は世に無い  
わたくしの心はこの時二つに裂けて脱落し  
関として二人をつつむこの天地と一つになつた。

「智恵子抄」の後書きではさらに次のように綴っています。

“私はこの世で智恵子にめぐりあつたため、彼女の純愛によつて清浄にされ、以前の廃顔生活から救ひ出される事が出来た経歴を持つて居り、私の精神は一にかかつて彼女の存在そのものの上にあつたので、智恵子の死による精神的打撃は実に烈しく、(中略)当座の空虚感ほそれ故殆ど無の世界に等しかった”

「この妻をとりもどすべが今の世に無い」と嘆き悲しんだこの詩は、昭和13年に書かれたものです。昭和が去って久しく、いよいよ平成の世も終わろうとしている現在においても同様な状態であることに、峻烈な思いがします。

生物系、情報系、理工系、さまざまな学問がこれだけの発展を遂げた現在、あらゆる知を結集し、精神疾患の解明と克服のために、少しでも歩を進めなければなりません。本領域は、その目的に特化した領域であり、このような領域を発足できたことは感謝に尽きます。冒頭にも書きましたが、大願成就の領域発足です。「大願」は仏教語であり、「菩薩が衆生の苦しみを救うために誓われた願のこと」であり、この大願が叶う事が「大願成就」です。つまり大願成就とは、自己の欲求だけを満足させる利己的な言葉ではなく、むしろ、そういう自己中心的な生き様を問いただす利他的な



図1 高村光太郎および智恵子(二本松市より許可を得て掲載)

言葉のようです。従って、本領域も、自らのファンドレイジングに終始するのではなく、精神疾患の解明という「われわれの大願」のために、ストイックに取り組みたいと考えます。本領域の進展にご指導・ご鞭撻を賜れば幸いです。



マルチスケール精神病態の構成的理解  
領域代表

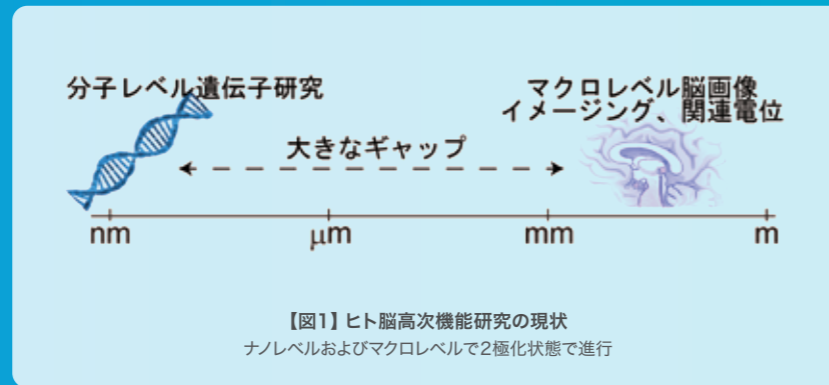
林(高木) 朗子

群馬大学 生体調節研究所 脳病態制御分野 教授

## 本領域の目的・内容

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、未だ解明されておらず、謎に包まれている疾患の代表が精神疾患です。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、診察室での対話による病歴聴取・症状評価により主観的に診断され、治療に関しては、ほとんどの精神疾患には向精神薬による対症治療が行われているが、これらの薬はいずれも偶然発見された薬とその改良版であり、病態機序に立脚して設計された薬とは言い難いのが現状です。

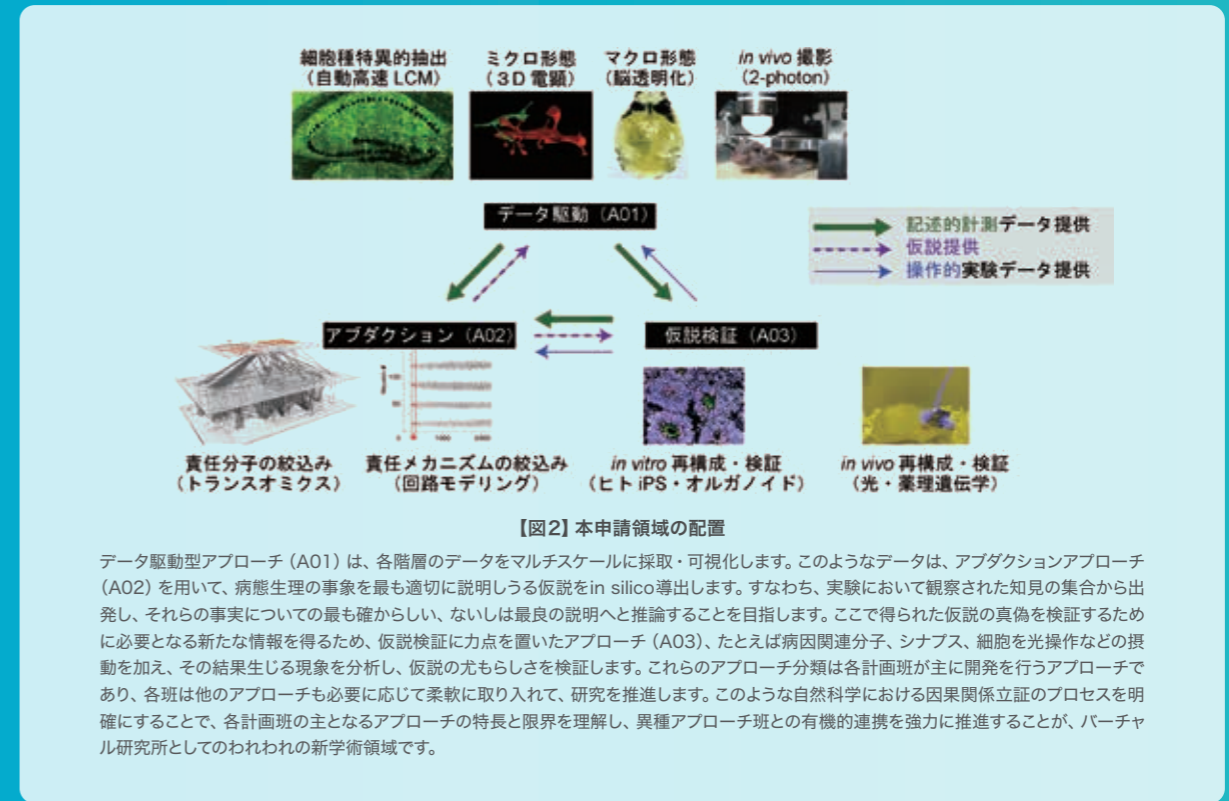
精神疾患の原因解明がこれほどまでに困難なのは、ヒトを対象とした精神疾患研究では、患者サンプルを用いたナノスケールのゲノム解析と、これとは全く対極のマクロスケールであるfMRIなどの脳画像研究が二極化した状態で進行していること、さらに倫理的な制約から脳組織を生検などで直接検証することが不可能だからです【図1】。したがって病態生理や治療標的中核となりうるマイクロメートルスケール、すなわちシナプス・細胞レベルの病態を解明する手法が極めて限られていました。



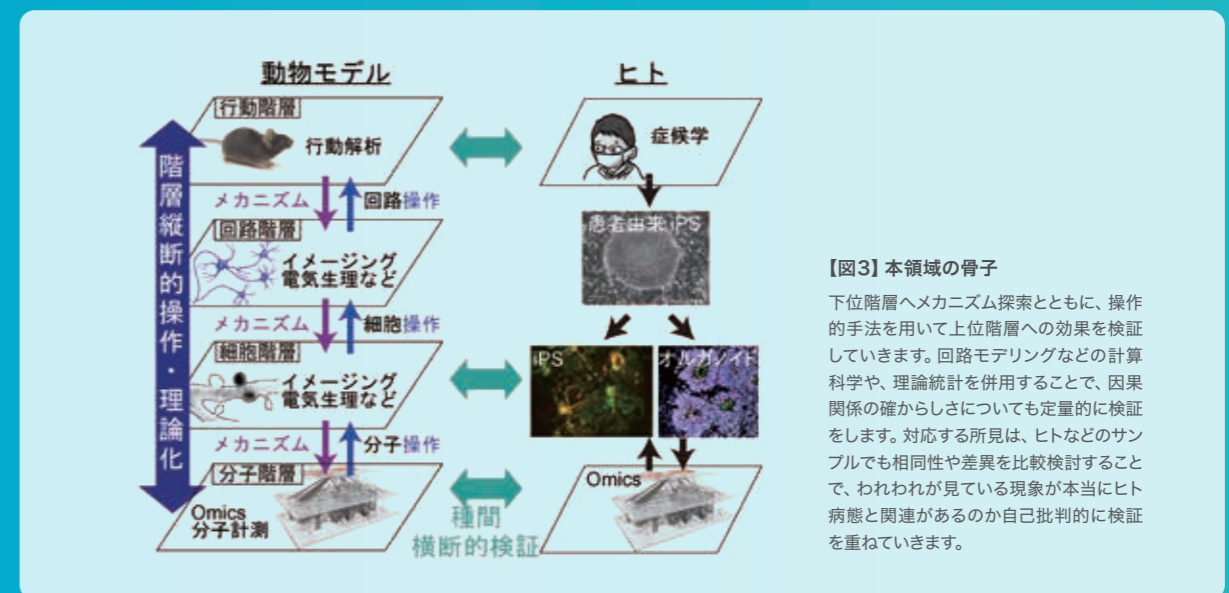
一方で、ゲノム研究により次々と関連遺伝子が見出されたため、構成的妥当性を満たす精神疾患モデル動物を作出することが可能になり、実際、そのような動物で精神疾患の行動表現型の少なくとも一部が再現できるようになりました。こうした状況の中、我々は、「マイクロエンドフェノタイプ」という仮の説明概念を用いて、こうしたマイクロスケールの精神病態を探求する方向性を示し、双極性障害における視床室傍核病変、統合失調症における神経細胞特異的なレトロトランスポゾン (LINE-1) 転移、シナプス体積分布の異常など、マイクロスケールでの精神病態を明らかにしてきました (新学術領域：マイクロ精神病態)。

しかしながら、これら知見はまだ観察レベルの記述的記載の側面が強く、さらにこれらの知見は分子から細胞レベルまで階層に限られています。そのため、これらのナノ・マイクロレベルの階層が、より上位のマクロレベルの階層へ、如何なる相互作用を惹起しながら最終的に行動変容を引き起こすのか不明です。スケールが大きく異なる複数の相互作用が本質的に重要な役割を果たすことを「マルチスケール現象」と物理学では定義しますが、高次脳機能はまさに本質的にマルチスケール現象であり、ナノスケールからマクロスケールまでの各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして高次脳機能を実証しなければ真の理解に到達することは出来ないと考えました。

では、どのように脳機能をマルチスケールな視点で因果関係まで解明出来るのか?随分議論しました。既知の「入力」と「モデル (関数)」から未知の「出力」を求める「順問題」とは異なり、マルチスケールなブラックボックスである高次脳機能の解明は、「入力」としての環境からの刺激と「出力」としての行動変化を計測し「モデル」としての高次脳機能を解く「逆問題」になり、解の存在や一意性が保証されない「不良設定問題」になります。では、不良設定問題をどのように解いたらいいのか?そこで本領域では、不良設定問題は「モデル」に関するデータをもとに、確からしい制約・仮説を設定すれば解けることを利用します (後述：A02班)。そうするために、まず、脳内の分子・細胞・回路レベルの変化を摂動の前後で網羅的に計測し (A01：データ駆動型)、計算機を駆使して膨大な仮説をin silico検証し、その中で最も確からしい仮説や仮説の中心となる因子を絞り込み (A02：アブダクション型、仮説導出型)、それら因子を光遺伝学などを用いて特異的に操作し因果関係を検証するという具合です (A03：仮説検証型)【図2】。



すなわち、われわれの領域の目的は、前身の「マイクロ病態」領域で見出された知見などを起点として、その上下階層にまたがる構成的理解を試みることで、すなわち病因としての最小単位と思われる分子レベルから細胞、神経回路、行動レベルという各階層を、因果律に迫る研究計画デザインで理解することです。このような操作的な実験はモデル動物を用いることが最も有効である一方、モデル動物とヒトでの相同性は常に問題となります。そこで、モデル動物で得られた候補因子をヒト由来iPS細胞や死後脳、ヒト脳画像 (fMRI、DTIなど) と比較対照しながら、動物種間横断性を常に念頭に置き、綿密に比較検証していきます。つまり、本申請領域は、階層縦断的に構成的理解を目指すことを縦の糸とし、種間横断的検証 (ヒト・マカク属サル・マーモセット・ラット・マウス) が横の糸であり、これらを達成するためのキーワードは「最先端計測」「in silicoモデリング」「光操作」などの技術基盤です【図3】。このように構成的に脳機能を理解することは、精神疾患で障害される精神機能の物質的基盤、とりわけ、ヒト研究単独では決してなしえない必須の基礎知見となりうるとともに、このような知見を基に、動物のみでは研究の難しい高次脳機能を理解することにもつながることが期待されます。



総括班

● 総括班 (X00)

代表：林 朗子  
 分担：加藤 忠史 分担：吉川 武男  
 分担：林 康紀 分担：喜田 聡  
 分担：古屋敷 智之 分担：岩本 和也  
 分担：那波 宏之 分担：澤田 誠  
 連携：柚木 克之 連携：豊泉 太郎

■ 国際活動支援班

代表：林 朗子  
 分担：林 康紀 分担：那波 宏之  
 分担：喜田 聡

■ 研究調整委員会

計画・公募研究の方向性の決定と調整

林 (朗) (委員長)、加藤、林 (康)、岩本、古屋敷、豊泉、柚木

■ 企画実行委員会

シンポジウム、広報、アウトリーチ

喜田 (委員長)、古屋敷、吉川、岩本、那波

■ 若手研究支援委員会

研究会、技術講習会、研究室間交流

古屋敷 (委員長)、豊泉、柚木

■ 研究支援委員会

技術支援・講習・生物試料配布

吉川 (委員長)

■ iPS細胞支援班 (加藤・吉川)

■ ゲノム支援班 (加藤・喜田・那波)

■ 行動解析支援班 (喜田・那波)

■ 1細胞解析支援班 (岩本・澤田)

■ 光操作・イメージング支援班 (林 (朗)・林 (康))

■ ウイルスペクター支援班 (林 (朗))

■ 実験倫理委員会

ヒト・動物対象実験倫理的アドバイス

加藤 (委員長)、岩本、吉川、那波

■ 外部評価委員会

領域運営、評価・助言

尾崎 紀夫 (精神医学)、井ノ口 馨 (神経科学)、  
 甘利 俊一 (計算論的神経科学)、岡野 栄之 (再生医学)、  
 黒田 真也 (システム生物学)

総括班の役割は、計画・公募研究の進展、精神疾患領域における基礎研究のレベルアップのためのマネジメントです。具体的には、学際的な精神疾患研究が進められるように、班員間の共同研究の促進、支援活動による研究レベルの向上、研究成果発表会やワークショップの企画などを進めます。高次脳機能を階層縦断性に、そして種間横断的に解析するためには、多様な解析技術や貴重サンプルの共有が必要であり、単一研究室が世界レベルで推進することは困難です。そこで、本領域では、基本的な技術と動物モデル・ヒトサンプルがほぼ網羅されるように支援班を設置し、各計画研究・公募研究を領域全体でバックアップするポリシーを十分機能させます。

そのため研究支援班は大きな役割を果たすことが期待され、iPS細胞支援班 (加藤・吉川)、ゲノム支援班 (加藤・喜田・那波)、行動解析支援班 (喜田)、1細胞解析支援班 (岩本・澤田)、光操作・イメージング支援班 (林 (朗)・林 (康)・喜田・那波)、ウイルスペクター支援班 (林 (朗)) の6つの小班を編成しました。iPS細胞班は、iPS細胞の作成・分化・配布、ゲノム班は、iPS細胞やマウスをゲノム編集法でノックダウンもしくはノックインを行うことや、次世代シーケンス解析を用いて遺伝子発現解析を行うこと、行動解析班は領域内のマウスに対して網羅的行動解析を行います。1細胞支援班は、領域内のモデル動物脳やヒト死後脳から、Cell sortingやLaser capture microdissectionを用いて細胞種特異的サンプリングを行い、採取サンプルを領域内に配布し、光操作・イメージング支援は領域内のマウスを2光子励起イメージングやファイバーフォトメトリーによる神経活動計測を行います。ウイルス支援班は、領域内のリクエストに応じてレンチウイルスもしくはアデノ随伴ウイルスペクターを作成します。支援をご希望の先生方は、担当の委員にコンタクトを取り、支援のプロセスを進めることが出来ます。

このような「バーチャル研究所」の運営は半年ごとの総括班会議で研究調整され、各計画班員・公募班への還元が最大化されるように努力を払います。

研究班

A01班「データ駆動型アプローチ」



**古屋敷 智之**  
 神戸大学大学院・医学研究科・薬理学分野・教授  
 ストレスによる認知情動変容を担う多階層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解



**岩本 和也**  
 熊本大学・大学院生命科学研究所・分子脳科学分野・教授  
 トランスポゾン操作による統合失調症関連脳神経回路の構成的理解

A02班「アブダクション (仮説導出) 型アプローチ」



**柚木 克之**  
 理化学研究所・生命医科学研究センター・トランスオミクス研究YCIラボ・上級研究員  
 精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発



**豊泉 太郎**  
 理化学研究所・脳神経科学研究センター・数理脳科学研究チーム・チームリーダー  
 病態シナプス揺らぎに関するIn silico学習モデリング

A03班「仮説検証に力点を置いたアプローチ」



**加藤 忠史**  
 理化学研究所・脳神経科学研究センター・精神疾患動態研究チーム・チームリーダー  
 双極性障害・統合失調症のトランスオミックス・モデリングによる構成的理解



**林 康紀**  
 京都大学・大学院医学研究科・システム神経薬理学分野・教授  
 シナプス操作によるPTSDの構成的理解



**林 (高木) 朗子**  
 群馬大学・生体調節研究所・脳病態制御分野・教授  
 操作・モデリングから迫る精神病態シナプスバロロジーの多階層理解



# 我々が目指すもの・目指すべきもの

領域計画班員

林(高木)朗子・加藤忠史・古屋敷智之

領域外アドバイザー

甘利俊一・井ノ口馨・尾崎紀夫

**林** 本日はお忙しい中、ご参集下さいまして、ありがとうございます。この度はキックオフ座談会ということで、領域内の計画研究者3名および領域外アドバイザーとして甘利先生、井ノ口先生、尾崎先生にお越し頂き、現在のライフサイエンス及び臨床精神医学の現状を鑑み、その中で本新学術領域が目指すもの、または期待されていることを議論したいと考えます。皆さま、著名な先生方でいらっしゃるが、自己紹介と簡単なリサーチバックグラウンドを教えてください。まずは、領域代表の林でございます。精神科医のバックグラウンドなのですが、今は基礎研究より精神疾患の解明・克服に貢献したいと考えています。

**加藤** 加藤忠史と申します。理化学研究所・脳神経科学研究センターで、双極性障害の研究をしております。

**古屋敷** 私、神戸大学医学研究科薬理学分野の古屋敷智之と申します。私は脳科学を分子の

観点から研究するというので、この20数年ほどやっておりますけども、そこで到達した研究分野が心理的なストレスであったり、そこから端を発する精神疾患・症状の分子や神経科学から見たメカニズムを知りたいということで研究を進めています。

**甘利** 甘利俊一と申します。所属はなしというので変わりますが、東京大学名誉教授と、理化学研究所名誉研究員です。昔から数理工学というのが好きで、数理的な手法で、何か複雑で面白い現象を調べてみたいと、脳というのはとても複雑なのだけども、とても面白いと思って研究を続けて、今は退官したので、趣味として研究を続けております。

**尾崎** 名古屋大学の尾崎でございます。精神科医ですが、もともと僕は小説が好きで、中学・高校時代は「将来文系に進もうかな」と思っていました。その延長でFreudに強い関心を持ち、「Freudは精神科医だ!精神科医にな

るために医学部へ」ということになりました。ところが実際に精神科臨床をやってみると、Freudだけでは太刀打ち出来ない患者さんにも多く会い、更にはKandelの文章や話にも触発され、「これは脳科学もやらないといけない」と思い通り、神経化学、時計生物学、ゲノム医学などをやりながら現在に至っています。**井ノ口** 井ノ口馨でございます。富山大学大学院医学薬学研究部生化学講座を主宰しております。私はもともと研究者としてのスタートが分子生物学で、膜形成とかを研究していました。しかし、分生生物学の時代は終わってしまったのかなと言いますか、残っている問題は小さなものばかりと思いましたが、先ほど甘利先生が仰ったように、脳は何も分かっていないと。これこそ自分が一生かけてやることだということで、Kandelの所に留学し、以降、シナプスレベルでの記憶研究をしていたのですが、最近、脳の階層性が重要だということで、ネット

ワークレベルというか、丸ごとの脳を理解したいと考えています。ある意味、自分の研究の軌跡は、この領域の「マルチスケール脳」という概念と一致していて、そういう意味で何か助言を出されれば良いかと思っています。

## 本領域の趣旨

～マルチスケールに構成的に理解するとは～

**林** ありがとうございます。まず、この領域の趣旨ですが、本領域の前身領域として「マイクロ精神病態(H24～28年度、代表：喜田聡)」という領域がありました。当時、精神疾患研究は、ゲノム研究というナノスケールの研究と、fMRIイメージングなどのマクロスケールという大きく異なる階層が2極化し進行していました。病態生理を担うと思われる細胞レベルの研究はヒトでは行いにくいという背景もあります。そこで、我々は動物モデルなどを用いて、病態生理を「マイクロ精神病態」と仮想概念化し、マイクロ精神病態の可視化を試みたのが前身領域です。本領域は、その後継領域なのですが、前身領域からの発展は、分子から回路まで様々な階層で見出された様々な「マイクロ精神病態」の関係性や、これらの「マイクロ精神病態」が真に病態生理の責任因子になるのかを因果関係のレベルで解明したいと考えました。そのために、異なるアプローチを有機的に配置したのが本領域の特徴です(図1)。例えば、データ駆動型アプローチ班(A01)は、各階層のデータを総合的に採取・可視化します。データの中にはオミクス解析や大規模脳活動イメージングなどのビッグデータを含みます。このようなデータを基に、アブダクションアプローチ班(A02)が、病態生理の事象を最も適切に説明し得る仮説を*in silico*で導出します。すなわち、実験において観察された知見の集合から出発し、それらの事実についての最も確からしい、

ないしは最良の説明へと推論(アブダクション)するわけです。ここで得られた仮説の真偽を検証するために必要となる新たな情報を得るため、仮説検証に力点を置いたアプローチ班(A03)が、仮説の検証を行います。例えば病因関連分子、シナプス、細胞に光操作などの摂動を加え、その結果生じる現象を分析し、仮説の尤もらしさを検証すると。そしてこの3角形(図1)を回し、多階層(マルチスケール)に脳機能を理解することで、精神疾患の責任因子を特定したいということです。随分、野心的な領域だと思っております。

**甘利** そうすると、これまでどのような「マイクロ精神病態」というのが分かってきたのですか?  
**加藤** 例えば、統合失調症のモデル動物で、シナプスの体積分布が異なってくるとか、統合失調症の患者さんの神経細胞でレトロトランスポゾンという飛び回る遺伝子が動いて増えているというような現象であるとか、双極性障害を併発する遺伝病の原因遺伝子の変異体を発現させたモデルマウスを作成すると、視床室傍核にミトコンドリアDNAの異常が集積するということが分かっています。

**古屋敷** 他には、社会的なストレスをかけますと、脳内のミクログリアを中心とした炎症反応が生じ、神経回路機能を修飾するということが分かってきました。他の臨床チームの結果でも、うつ病患者などでは脳内の炎症反応があるということも分かってきており、まだ解明すべきことは沢山ありますが、何らかの関連があるのかなと思っております。

**尾崎** まず、質問しても良いですか?私も、AMED課題や新学術で、「多彩な基礎研究者と臨床研究者の連携」を意図してきました。しかし、なかなかこういう異種連携というのはうまく回らない。ついついバラバラになってしまうということが起こりがちですが、そこに対する戦略は何かありますか?

**林** この3角形の戦略は全くゼロからスタート



するわけではなくて、例えば、わたしはA03に入っているんですけども、もう既にA02の計算論の先生とはコラボレーションが始まっています。他の計画班の先生に関しても、共同研究が既に始まっている、もしくは確実に始めるというビジョンがあります。あと工夫したのは、総括班費としての研究支援費の割合を多くし、支援活動の頻度に応じて支援活動予算を柔軟に配分することになっています。その結果、領域内の三角形は回り易くなるというフレームワークを作りました。

**古屋敷** 私の研究は、グリア細胞を起点とした反応なのですが、研究を続けていると、データというのはどんどん溜まってくるのです。データに溺れるというか。そのビッグデータの中から、意味のある現象や因子を抽出するというA02の考えは、全く共感することであり、つまり、我々の思想はある程度共有しているのかなと考えています。

**尾崎** なるほどね。

**林** このA02が入ったことが今回の領域の最も大きなチャレンジと考えていて、2つの導出法ということで、甘利先生の愛弟子である豊泉太郎さんに計算論の部分、分子のビッグデータを扱うために、トランスオミクスという新規分野の新鋭の研究者の柚木克之さんに参画いただいたということです。このお二人の先生方に力を発揮してもらうことが大切だと思っております。中々、ウェット(実験家)とドライ(理論家)の研究者は話が噛み合わない。だいぶ長い時間をかけて議論しても、お互いの言っていることは概ね理解出来るのだけれど、目指すゴールが共有出来ない部分がある。例えば、わたしが知りたいことを豊泉さんに言っても、豊泉さんは、「それは理論家として魅力があるテーマに聞こえない。(中略)例えば、相対性理論が世の中に衝撃を与えたような、そういうテーマが理論家として魅力がある」と。そこで精神疾患研究における相対性理論に匹敵する研究としてはどういふものがあるか?と尋ねると、「それは分からない」と(笑)。まあ議論は楽しいですが、まだまだ話す必要があります。**井ノ口** 僕は深井朋樹先生と一緒にやっているけれど、初めはお互いに言っていることが理解

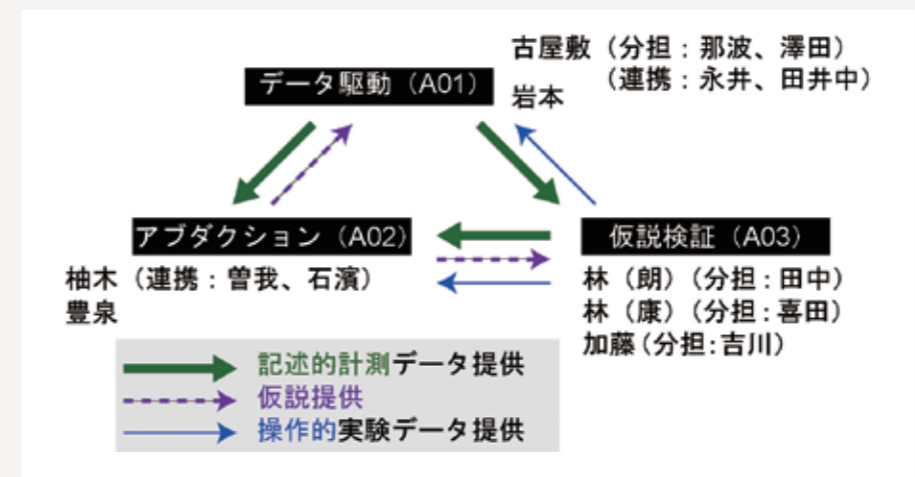
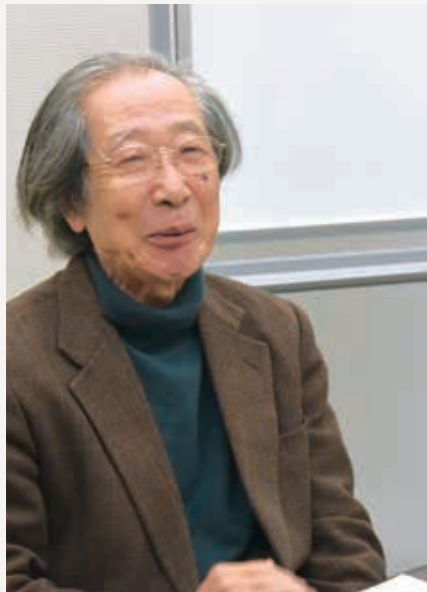


図1：異種連携を促進する領域内フレームワーク



出来なかった(笑)。僕らも相当長い時間話しましたよ。そこで分かった問題というのは、理論家が良いモデルを立てるには、相当精度の高い実験データが必要になる。それが中々難しい場合が多いと思いますね。

**甘利** 理論の立場から見ればね、やっぱり脳がどういう仕組みになっているのか、それは情報処理でも良いし、あるいは意識などの高次機能などでも良い。凄い興味があるわけですよ。だけど、どこから手を付けて良いかわからない。一つのヒントは正常な脳と疾患の脳、おそらく何か些細だけど違うところがあり、その結果、回路レベルで異常が起こると。そういう意味で精神疾患のモデリングというのは良いきっかけになるかも知れない。しかし精神疾患研究は非常に複雑ですよ。10年経って成果が出るかと?でも始めなければ、何も進まない。そういう意味で、始めるということは意義があるのではないかと思いますよ。非常に面白いテーマであることは間違いないのだから。

**井ノ口** 深井先生と5~6年やってきてわかったことが一つあるんですけどね、最初は実験家からみると自分達のデータを解析してもらって、そこから何かエッセンスを抽出してもらいたい、と思うわけですよ。普段我々が実験データを見ていたら見えないものが、数理解析したら見えてくるとか、そういう期待を持っているわけです。しかし理論家は、データだけ解析しても、そこから何を抽出したいかをリクエストしてくれないと抽出できないというわけです。こちらはデータから仮説フリーに抽出してくれというのに、彼らは何を抽出してほしいか言ってくれという、まさに押し問答に陥るわけですよ。そのことに気付いて、その後、我々もデータ解析を依頼する時にまず仮説を立てて、こういう視点で、こういうことを解析してほしいという、そのための解析方法を彼らが考え出してくれるという

ようになり噛み合うようになってきましたね。つまり実験家の責任も大きいわけです。また逆の経験もしています。それはね、*in vivo*のCa<sup>2+</sup>イメージングで何千個の神経細胞の同期活動をずっと長時間イメージングしていて膨大なデータがあるんですよ。それを深井先生たちが、理論家としての経験だけで解析したら、われわれ実験家が全く想定してなかった、目から鱗が落ちるような解釈をして来てね。

**林** 全く異なる方向ですね。  
**井ノ口** そう。ただはつきりしていることは、どちらも仮説はあるんですよ。実験から仮説を立てるか、生のビッグデータをざっと眺めながら理論家が仮説を立てるかの違いですね。つまりね、それぞれが仮説を立てて、どれか当たれば良いかなという感じですね。

**甘利** 理論家としては、どこから手をつけたら良いか。着眼点を決めることが重要なんです。そこに時間がかかる。

**古屋敷** 私は異分野の人と研究する利点というのは、ただ単に共同研究するということだけが大事なことではないと思っています。まさに5年間継続する新学術の良いところなんです。同じ話を例えば半年ごとに何遍も聞いてると、まず基本がわかって、思いつくことがちよつとずつ深くなって、ということがあると思うんですよ。

**甘利** 疾患モデルで見出されたシナプスの体積分布異常があると、どのように回路機能が変わるか?というのは理論家としては興味があると思うね。

**林** 私としては当然、その問いにも興味があって、それに関しては領域内の分担研究者の田中昌司先生と回路モデリングをやっているんですね。なので、私としてはなぜスパインの体積分布の変化が生じるのか?縦断的な2光子スパインイメージングのデータがあるのだから、その生データを使って体積分布の変化が生じるメカニズムをモデリングして欲しいと思うんですよ。そうしますと、豊泉さんは「モデリング魂をくすぐられないなあ」と返してくるわけです。

**甘利・井ノ口** 豊泉さんの気持ちわかるなあ。回路モデリングは興味深いけど、なぜスパインの体積分布が生じるかは余り興味深くない(笑)。

**尾崎** あのですね、精神疾患の場合、スパインの体積分布によって回路がどのように変化して、それが如何なる精神現象とリンクするか?は臨床的に極めて重要です。でもね、治療薬を開発するという観点になると、どうしてスパインの体積分布が生じるか、その分子メカニズムが分かることが重要で、その研究が必要です。臨床的な理解と治療薬の開発のために、両方必要なんです。

**林** 補足ありがとうございます。流石、臨床の

尾崎先生。それも豊泉さんに全く同じことを言いまして、創業ストラテジーが全く変わりますからメカニズムへの示唆は重要なんです、とお話しても、「創業のスクリーニングならAIの方が優秀。自分は脳の作動原理が知りたい」と。そしてわたくしの方が、「正直、正常脳の作動原理など何でも良い。私は疾患を治したい。そのために、疾患脳で生じていることを知りたい。」と返す。話が噛み合わない理由がサイエンス哲学という基礎の基礎から由来することに気付くという具合です。

**甘利** 理論家が面白い、そして解けそうだ、という切り口を見つけるまで議論することですね(笑)。

**古屋敷** 実験科学としての神経科学にもそういう大きなギャップってありますよね。分子細胞生物学から始めた人と神経回路から始めた人のギャップ。例えば、神経回路から始めた人には、回路の情報処理が興味の対象です。一方、分子細胞生物学から始めた人は、脳機能の生物学的基盤、つまり臓器としての脳やその破綻としての疾患を知りたいと思うんですよ。さらに厄介なことに、両者の方法論は決定的に違っています。例えば、回路の情報処理を調べるには、活動電位などのミリ秒単位のかなり早い現象を扱う必要があります。一方で、脳機能の生物学的基盤を調べるには、もう少し緩やかなタイムスケールで沢山の分子の挙動を調べる必要があります。まさにトランスオミクスが目指しているものです。この両者のギャップをどう詰めるかは、もう皆で考えていかねばならないことだと思うんですね。

**加藤** 今の議論というのはまさに、精神疾患というのは、分子、細胞、回路、個体というマルチスケール現象だから研究困難だと、そういうことですよ(笑)。各階層との関係を構成的に理解する研究がこれまで限られていたと。

**尾崎** このようなマルチスケール現象って脳だけではなくありません。例えば、22qの染色体欠失。もちろん精神症状は色々出るんですけど、他にも胸腺の異常だったり、心疾患だったり、様々な現象が起こる。そして、22qの欠失マウスを作成すると、やはり、様々な現象が大きな個体差を持って生じます。つまりね、精神現象以外の他の現象だって分子から表現型に到るまでマルチスケールだということ視点は持った方がいいと僕は思う。

**甘利** マルチスケールというね、FOXP2の家系の研究ですよ。たった1つの遺伝子で、言語という複雑な現象を制御するというのは驚きでね、遺伝子、細胞、回路という色々な階層を経て言語機能を変化させるというマルチスケールの良い例ですよ。



## 学際的切り口の重要性

**井ノ口** 脳を理解する上で、「アトラクター」などの「物理的な考え方」って重要だと思うんですよ。例えば回路においても何かアトラクターがあって、その中でエネルギー的に安定な所に落ち込むわけですよ。正常脳と疾患脳って、ほんの少しそのバランスがずれているだけだと思うんですよ。物理学のパワフルなところは、そういうシンプルな言葉で簡単に表現できて、そのグローバルな視点から、この実験データはどう解釈するのかな、というパワフルなトップダウンの発想で進められることですね。だから、この領域にもそういう発想を入れてもいいのかという気もしますよ。

**甘利** アトラクターにしても、強力でありませんが単純ですよ。理論家は単純なことしかできないし、そうでなければやらない。本当はもっと複雑なことをやりたい。

**井ノ口** 新学術という津田一郎先生のがあったじゃない(注記:ヘテロ複雑システムによるコミュニケーション理解のための神経機構の解明:H21~25)。面白いですよ、あれ。あの辺のアイデアをもっと積極的に取り入れるとかどうですか?

**甘利** 津田さんは面白いことは言っているね。

**井ノ口** 例えば遺伝子の階層だと、あるゲノムが抜けた時に、初期値としてはちよつとした違いかもしれないけど、それが脳だけじゃなくて、色々な階層に影響して、そういう分岐点が幾つも積み重なって精神疾患が形成されるという仮説は?

**古屋敷** パーソナルヒストリーを追跡出来たら、色々なことが分かりますね。少しずつ脳の中に異常が起こってきて、あるいは変化が起こってきて、環境との相互作用を変えながらその人の個性だったり、その人の疾患だったりが出てくるわけなんですけれども、おそらく生物学で解ける問題、あるいはモデルなどのシンプルなもの解ける問題はきつとその根っこにある。  
**尾崎** だから僕はRett症候群とか22q11とかね、精神疾患発症の強いリスク因子に焦点を

あてて、今は研究している。

**井ノ口** 公募班員はこれから採るわけですよ。公募班員の何か人選的なところはありますか?

**林** 数理系、情報系の人は是非応募してほしいと願っております。

**加藤** 精神疾患のモデリングをやりたいとかそういう人の裾野が広がらないと人手が足りないですよ。

## 次世代の脳神経科学へ

**甘利** 今ね、人工知能万能時代になっちゃって、でも人工知能ブームはもうすぐ終わるといわれているんですよ。テクノロジーとしては役に立つので、これから益々発展・定着するだろうけど、学問としてのブームは終わるだろうということです。その時にね、次に何を知りたいか?と考えた時にね、人工知能が持ちえない脳の機能、根本的な作動原理を知りたいと思う人が出るはずだし、出てきてほしいね。

**加藤** Googleの人が確か、「我々ももっと脳に学ばなければいけない」と書いていましたよね。

**甘利** そうそう。

**井ノ口** それで少し思ったのは、「脳とコンピュータの違いは何か」という前に考えた問題。特に今のAI。AIはどんどん進んできているじゃない。そのAIと脳の一番根本的な違いって何だと思います?

**一同** ……。

**井ノ口** AIは予めビッグデータがあって、それから情報を抽出していくんだよね。でも脳はビッグデータが無くとも、瞬時に色々な答えを出したり、クリエイティブなことができる。そこを明らかにするのがこれからの脳科学の大きな課題かなと思っている。

**加藤** 例えば、Marrが小脳は一種のパーセプトロンではないかという理論を立てた時には、ビッグデータなんてなくて、ゴルジ染色の非常に限られた情報から素晴らしいイメージーションで理論を立て、それを伊藤正男先生が実験で証明したわけですよ。

**甘利** まさにそうですね。「アブダクション」ですよ。やっぱり今の人工知能は、ビッグデータをもとにコンピュータの計算力を駆使し、パターン認識は出来るようになった。たがそれ以外に何が出来るようになったか?例えばKeplerの3法則やNewton力学を例に取りましょう。人工知能に沢山の観測データを与えれば、いつ日食が起こるかなど予測できますよね。だけど、それをKeplerの3法則という形で人間に分かり易い形でまとめるかといったら、それは無理ですよ。ましてね、Newton力学が作れるかと、無理ですよ。これらは、人間の視点に立って物事を単純に理解したいという欲求なんですよ。人工知能は答えさえ出せば良いわけで、根本的に脳とは違うんです。

**林** では、シンギュラリティは起こらないとお考えですか?

**甘利** あんなことは起こりません!

**一同** (爆笑)

**加藤** 甘利先生の例に挙げられていたKeplerですが、まさにアブダクションの一例ですよ。当時、火星の運動軌道は楕円で、他の惑星の運動起動は真円だと考えられていた。ところが、Keplerが「待てよ、すべて楕円かもしれない」と何の根拠もなく思いはじめモデル化した(注記:惑星運動は真円であるとする古代ギリシア以来の常識を打ち破るものでもあり、この法則により、はるかに正確に惑星の運動を記述することが可能になった)。凄い直感ですよ。

**林** つまり二つの仮説導出法が重要ということですね。MarrやKeplerのように本能的な直感から仮説導出していく方法と、ビッグデータから計算力で仮説を導出する方法と。まさに先ほど井ノ口先生が仰られた深井先生との共同研究の話と同じですよ。

**尾崎** 僕らが泥臭い臨床の中で観察していることを、どう基礎の先生達に生かしてもらおうかも重要だと思っている。

## 臨床精神医学とのリンク

**尾崎** もう一つ重要な点は、どうやってヒト患



ストレスによる認知情動変容を担う多階層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解



研究代表者  
古屋 敷 智之

神戸大学・医学研究科・薬理学分野・教授

1997年に京都大学医学部医学科卒業、2001年に同医学研究科で博士取得、Johns Hopkins 大学准研究員、京都大学医学研究科特定准教授等を経て、2014年に神戸大学医学研究科教授に就任。精神疾患のリスク因子としてのストレスの生物学的基盤の解明とその臨床応用を目指した研究を進めている。



研究分担者  
那波 宏之

新潟大学・脳研究所・分子神経生物学分野・教授

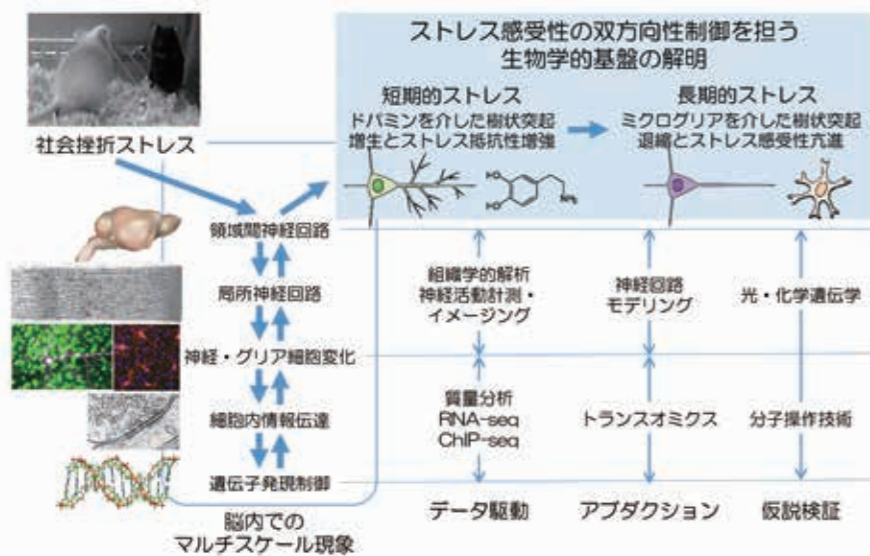


研究分担者  
澤田 誠

名古屋大学・環境医学研究所・脳機能分野・教授

社会環境から受けるストレスは、短期的にはストレスへの順化や抵抗性増強といった適応反応を促しますが、長期的には抑うつや不安亢進、認知機能障害といった負の行動変容を誘導し、精神疾患のリスク因子となります。これまでの研究では、個体のストレス刺激が、炎症関連分子やドパミンを介し、内側前頭前皮質などストレス関連脳領域の神経細胞の機能や形態を変容し、ストレス感受性を制御することを示してきました。ストレスは、ストレス関連脳領域の各細胞種で、反応の速い細胞内情報伝達変化や代謝変化と反応の遅い遺伝子発現変化を引き起こします。その結果、神経細胞の機能・構造変化が特定の入出力を変化させ、局所から広域に亘る神経回路変容を誘導します。すなわち、ストレス感受性制御は分子-細胞-回路-行動の多階層にまたがるマルチスケール現象と言えますが、これらの多階層を繋ぐ因果律は不明です。

そこで本研究は、ストレスによる各脳領域・細胞種での転写・エピゲノム制御、細胞内情報伝達、代謝経路といった多階層因子変容をオミクス解析等により同定します。また三次元電顕、脳透明化、脳深部イメージング、ECOG電極記録等も駆使し、ストレスによる神経細胞の機能・形態変容をシナプスから局所・広域回路に亘り可視化します。これらを統合してインシリコでのストレスモデルを創成します。マウス・ヒト培養細胞でのストレス関連刺激による変化を調べ、個体での結果と比較します。インシリコストレスモデルの妥当性とストレス感受性との関連を分子操作や光・化学遺伝学的操作により検証するとともに、正常動物のストレス感受性操作や精神疾患モデル動物のストレス感受性の正常化を試みます。このようにストレス感受性制御を司るマルチスケール現象を解明し、これを操作する技術を確認することで、精神疾患の治療に資するストレス病態メカニズムの理解を目指します。



Publication

Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, **Furuyashiki I**. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron* 99 (2018), 464-479.

Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, **Furuyashiki I**. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Molecular Psychiatry* 23 (2018), 1717-1730.

Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, **Furuyashiki I**, Narumiya S. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Cell Reports* 17 (2016), 2405-2417.

トランスポゾン操作による統合失調症関連脳神経回路の構成的理解



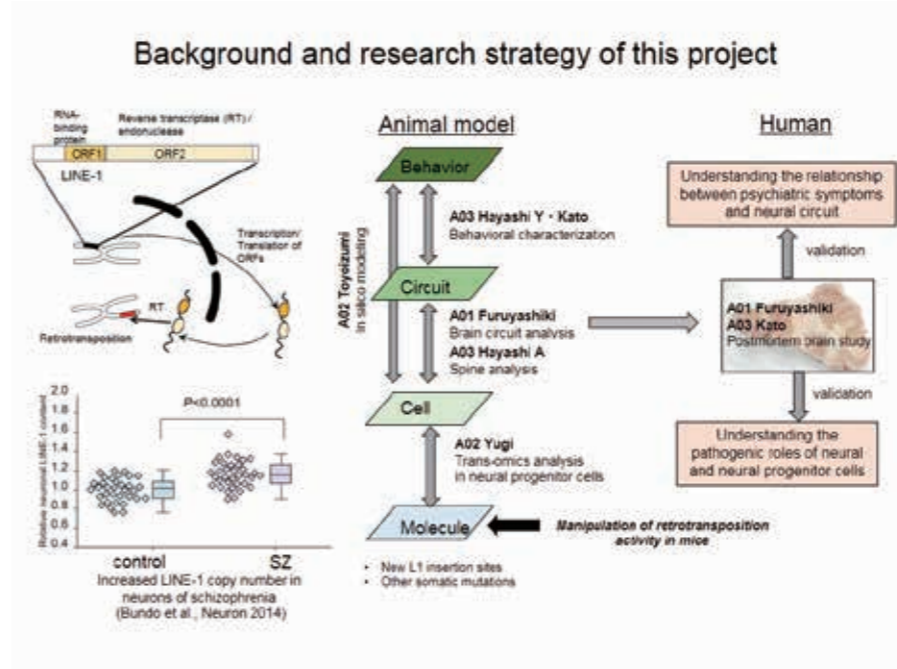
研究代表者  
岩本 和也

熊本大学大学院生命科学研究部・分子脳科学分野・教授

1996年東京農工大学農学部応用生物科学科卒業、2001年東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程修了、理化学研究所脳科学総合研究センター研究員、東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座特任准教授などを経て2016年2月より、熊本大学大学院生命科学研究部分子脳科学分野教授に就任。脳ゲノム情報解析による精神疾患の病因病態の解明を目指した研究を行っている。

主要な精神疾患である統合失調症は、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用によって発症に至ると考えられていますが、効果量の大きい遺伝要因は同定されておらず、詳細な発症メカニズムや分子病態は明らかではありません。近年、脳神経系細胞のゲノムには多様な体細胞変異が存在しており、体細胞変異の頻度やパターンが、精神疾患の病因や病態と密接に関係している可能性が考えられています。特にトランスポゾンLINE-1は神経前駆細胞において活性化され、体細胞新規転移が生じていることが知られています。我々は統合失調症患者死後脳において、トランスポゾンLINE-1のゲノムコピー数が上昇しており、神経機能に重要な遺伝子に新規挿入が生じていること、また、母体免疫活性化による統合失調症動物モデルにおいてLINE-1コピー数の上昇が確認できることなどを明らかにしました。しかしながら、ヒト試料中心の研究だけでは因果関係の検証が困難であり、転移活性が過剰になる神経前駆細胞の機能変質の分子機構に加え、どのような脳神経細胞、脳神経回路、脳領域が影響を受けた結果、最終的に精神症状の発現に至るかは不明です。

本研究計画では、脳機能マルチスケール現象解明に特化した本領域の専門性を最大限活用した研究計画により、分子から行動までのブラックボックスを明らかにして行きます。このために、精神疾患動物モデルにおいてトランスポゾン活性を操作し、新規挿入が生じた脳神経系細胞を同定し、精神症状関連表現型との対応関係を明らかにして行きます。また、新規挿入が生じた神経細胞の特性を明らかにし、回路モデリングを行って行きます。最後に、統合失調症患者死後脳において動物モデルで同定した神経回路・脳領域に体細胞変異の集積があるかをゲノム解析により再検証します。



Publication

Nishioka M, Bundo M, **Iwamoto K**, Kato T. Somatic mutations in the human brain: implications for psychiatric research. *Molecular Psychiatry* in press

Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Yoshikawa A, Nishimura F, Sasaki T, Kakiuchi C, Kato T, **Iwamoto K**. Identification of somatic mutations in monozygotic twins discordant for psychiatric disorders. *npj Schizophrenia* (2018) 4:7

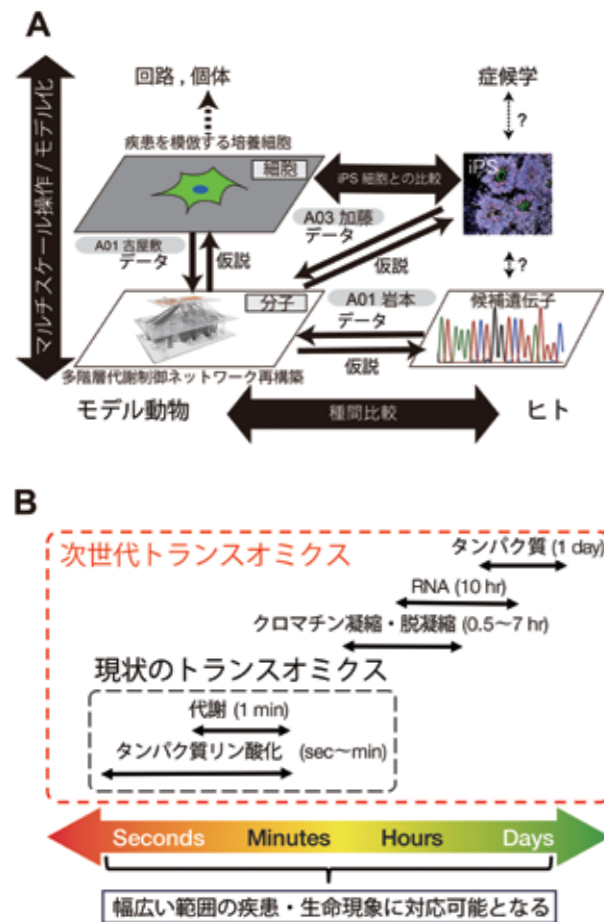
Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, Kato T, **Iwamoto K**. Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* (2014) 81:306-13.



精神病態の分子基盤解明を可能にする  
次世代トランスオミクス技術の開発

精神疾患の分子基盤を多階層ネットワークとして解明するうえで必要となる次世代トランスオミクス技術を開発します。現状のトランスオミクス技術は単位のスケールで変動するメタボロームやリン酸化プロテオームなど「速い」オミクス階層を縦断するネットワーク再構築には対応しています。しかし精神疾患の分子基盤が従うと考えられるトランスクリプトーム、発現プロテオーム、エピゲノムなどのオミクス階層の変動は数時間あるいは1日以上スケールであり、現行のトランスオミクス技術では対応できません。

そこで本計画研究では、時間スケールの違いをこえて代謝と遺伝子発現のオミクス階層間をつなぐ次世代トランスオミクス技術を開発します。当該次世代技術により、現在のトランスオミクス技術では扱えない精神疾患をはじめとする様々な疾患や生命現象の分子基盤解析が可能となります。また、他班と連携して当該次世代技術を患者由来iPS細胞や培養神経前駆細胞等のトランスオミクス解析に適用し、遺伝的バックグラウンドやストレスによる神経系細胞の機能変質の背後にある分子基盤についての仮説 (e.g. 新規経路の予測) を多階層ネットワークとして他班に提供します。さらに、数理モデル解析により多階層ネットワークの中心的部分を特定し、責任分子候補を*in silico*操作します。以上のトランスオミクス・システム生物学的手法を用いることにより、本領域の主要目標である「精神病態の階層縦断的な構成的理解」のうち、ナノ (遺伝子・分子) からマイクロ (シナプス・細胞) のスケールに至る階層間連結を実現していきたいと考えています。



研究代表者  
柚木 克之

理化学研究所・生命医科学研究センター・トランスオミクス研究YCIラボ・上級研究員

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科にて平成17年に博士 (学術) 取得 (指導教員: 冨田勝教授)。同大学理工学部の助手・助教 (平成18年~22年) を経て東京大学大学院理学系研究科・特任助教および助教 (平成22年~平成28年)、科学技術振興機構さきがけ「疾患代謝」領域・研究者 (兼任、平成27年~平成31年)。平成29年1月より現任地にて独立。



連携研究者  
石濱 泰  
京都大学・薬学研究科・教授



連携研究者  
曾我 朋義  
慶應義塾大学・環境情報学部・教授

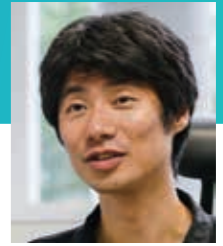
Publication

\*Krycer, J.R., **Yugi, K.**, Hirayama, A., Fazakerley, D.J., Quek, L.E., Scalzo, R., Ohno, S., Hodson, M.P., Ikeda, S., Soji, F., Suzuki, K., Domanova, W., Parker, B.K., Nelson, M.E., Humphrey, S.J., Turner, N., Hoehn, K.L., Cooney, G.J., **Soga, T.**, Kuroda, S., James, D.E., Dynamic metabolomics reveals that insulin primes the adipocyte for glucose metabolism. *Cell Rep.* 21(12):3536–3547. 2017 (\* These authors contributed equally).

**Yugi, K.**, Kubota, H., Hatano, A., and Kuroda, S., Trans-Omics: How To Reconstruct Biochemical Networks Across Multiple 'Omic' Layers. *Trends Biotechnol.* 34(4):276–290, 2016 (Cover Article).

\***Yugi, K.**, Kubota, H., Toyoshima, Y., Noguchi, R., Kawata, K., Komori, Y., Uda, S., Kunida, K., Tomizawa, Y., Funato, Y., Miki, H., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Kashikura, K., Endo, K., Ikeda, K., **Soga, T.**, Kuroda, S., Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data. *Cell Rep.* 8(4), 1171–1183, 2014. (\* These authors contributed equally)

病態シナプス揺らぎに関する  
*In silico*学習モデリング



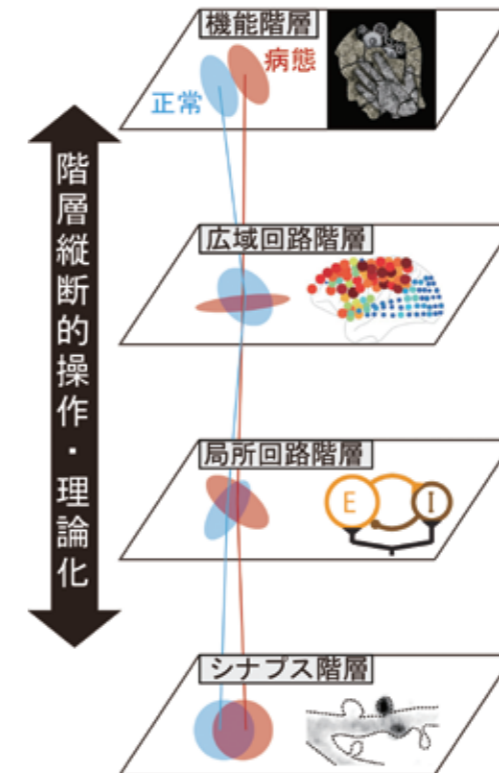
研究代表者  
豊泉 太郎

理化学研究所・脳神経科学研究センター・数理脳科学研究チーム・チームリーダー

東京工業大学理学部物理学科 2001年卒。東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 (修士2003, 博士2006)。2003年よりスイス連邦工科大学ローザンヌ校、2005年より理化学研究所、2006年よりコロンビア大学で研究した後、2011年より理研チームリーダー就任。国際神経回路学会若手研究者賞 2008、文部科学大臣表彰若手研究者賞 2016受賞。

精神病態の関連因子は分子から脳領域まであらゆる階層で報告されています。従って、単一階層の考察のみで病態を理解することは困難と考えられています。また、疾患モデル動物も多様で、個々の観測結果のみから病態の本質を理解することは容易ではありません。本研究では、*in silico* で各階層の病態因子を構成します。それらの因子を機能的観点から縮約して、因子間のつながりを分析することによって、精神病態の理論的理解を目指します。シナプスの強度の指標であるスパインの体積は、神経活動がない状況でも常に揺らいでいることがわかってきました。このスパイン体積の揺らぎは、記憶の神経回路メカニズムに関与することが予想されています。近年、スパイン体積の揺らぎが、精神疾患モデル動物の多くで異常に大きいことが報告され、病態因子として注目されるようになってきました。本研究では、これまでに培った数理モデルの技術を活かして、疾患動物のシナプス可塑性および体積揺らぎの異常が、記憶・学習障害を引き起こすメカニズムを、理論的に研究します。モデリングにより各階層での異常 (マイクロなシナプス性質の変化、メゾな局所神経回路の活動の変化、マクロな脳領域連関による学習機能の変化など) をつなぐ数値実験を行う予定です。*in silico* で精神病態を構成し、縮約し、マルチスケール病態の因果関係の理解を目指します。

観測結果を理論でつなぐ



Publication

**T. Toyozumi**, J.-P. Pfister, K. Aihara and W. Gerstner, Generalized Bienenstock-Cooper-Munro rule for spiking neurons that maximizes information transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005), 5239–5244. DOI:10.1073/pnas.0500495102

**T. Toyozumi**, M. Kaneko, M. P. Stryker, and K. D. Miller, Modeling the dynamic interaction of Hebbian and homeostatic plasticity. *Neuron* 84 (2014), 497–510. DOI:10.1016/j.neuron.2014.09.036

Ł. Kuśmierczak and **T. Toyozumi**, Emergence of Lévy walks from second-order stochastic optimization. *Physical Review Letters* 119 (2017), 250601. DOI:10.1103/PhysRevLett.119.250601

操作・モデリングから迫る  
精神病態シナプスパノロジーの多階層理解

さまざまな精神疾患の病態生理に、大脳皮質の興奮性シナプスが関与すると考えられている一方で、ヒトにおけるシナプトパチーの病理的意義は手付かずであり、シナプス階層が行動という上位階層を制御する責任病態生理なのか、それとも付随する現象に過ぎないのかは未解明です。そこで本研究では、最先端 *in vivo* イメージング・レコーディング・光操作、iPS 技術を結集し、異常行動前後や病態進行の過程でのシナプス動態や神経発火を定量的に記述し、各階層において病態生理の候補となりうる要素を光操作し、その摂動の結果を観察します。領域内共同研究により、これらのウェットデータから特徴的な要素を抽出し、この要素を *in silico* 操作することで膨大な仮想実験を試行し、ウェットの実験系だけでは困難な仮説検証を行います。*in silico* で様々な因子を定量的に操作することで、モデル動物の回路機能不全に寄与する要因が神経の演算機能なのか、受容体特性にあるのか、あるいは回路ダイナミクスかなどのシステムレベルの知見を蓄積できるはずで、さらにはモデリングで得られた主要ファクターを分子操作するための光プローブを作成し、主要ファクターを分子操作し、シナプス・細胞データや課題遂行パフォーマンスなどの行動階層の表現型が実際にどのように変化するかを再検証し、階層を跨いだ因果関係の探索に挑戦します。またげっ歯類モデルで得られた所見が患者由来 iPS 細胞でどのように再現するか、また分子・シナプス介入操作に伴う生理的な応答を iPS 由来神経細胞で検証することを、領域内の大規模共同研究で遂行する予定です。このように *in vitro/in vivo* 光操作 (分子操作、シナプス操作、回路操作) とモデリング (*in silico* 病態モデリング) を相互にフィードバックすることにより統合失調症モデルマウスの病態生理をシナプスレベルからシステムレベルまでマルチスケールに理解すること、これらの所見の種間横断性について検証を行い、真に病態生理を担うであろう要素を抽出することに挑戦します。



研究代表者  
林 (高木) 朗

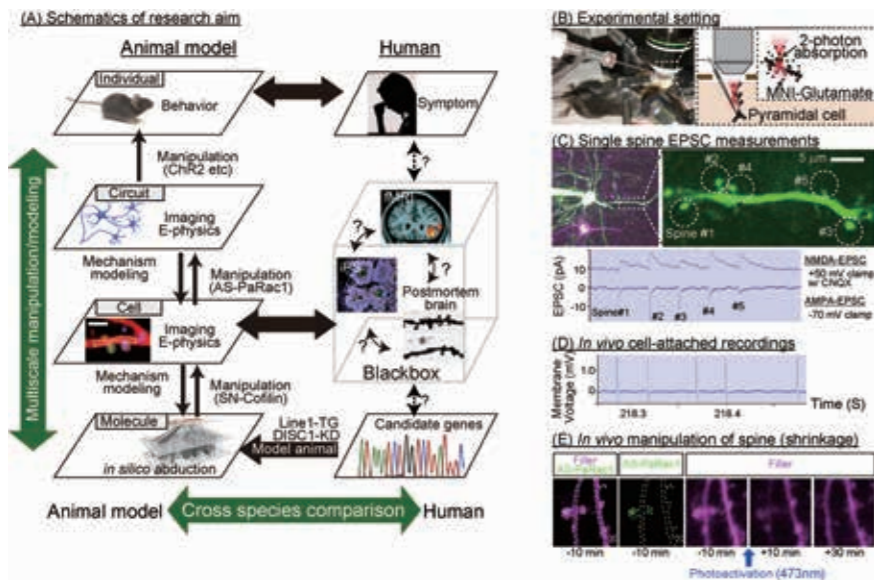
群馬大学・生体調節研究所・脳病態制御分野・教授

群馬大学医学部卒業後、精神科臨床研修を同大学付属病院で行う。理研 (ポスドク)、Johns Hopkins 大学 (ポスドク)、東大 (助教) を経て、2016 年より群馬大学・生体調節研究所・教授に就任。2 光子励起イメージングとシナプス光遺伝学を駆使し、シナプスと精神疾患との関連に挑戦している。



研究分担者  
田中 昌司

上智大学・理工学部・情報理工学科・教授



【図レジェンド】マルチスケールシナプス解析: (A) 作業仮説。 (B) 2光子励起イメージング&理コーディング。 (C) ケーパド-グルタミン酸 uncaging による単一スパインからの EPSC 記録。 (D) *in vivo* セルアタッチ記録による神経発火計測。 (E) 光刺激による目的スパインの光操作。

Publication

Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, Shirai F, Wu YI, Loshbaugh AL, Kuhlman B, Hahn K, and Kasai H, Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* 525 (2015) 333-8.

Hayashi-Takagi A, Araki Y, Nakamura M, Vollrath B, Duron SG, Yan Z, Kasai H, Haganir RL, Campbell DA, and Sawa A, PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 (2014) 6461-6.

Hayashi-Takagi A. (17 Authors omitted), Sawa A, Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nature Neuroscience* 13(2010) 327-332.

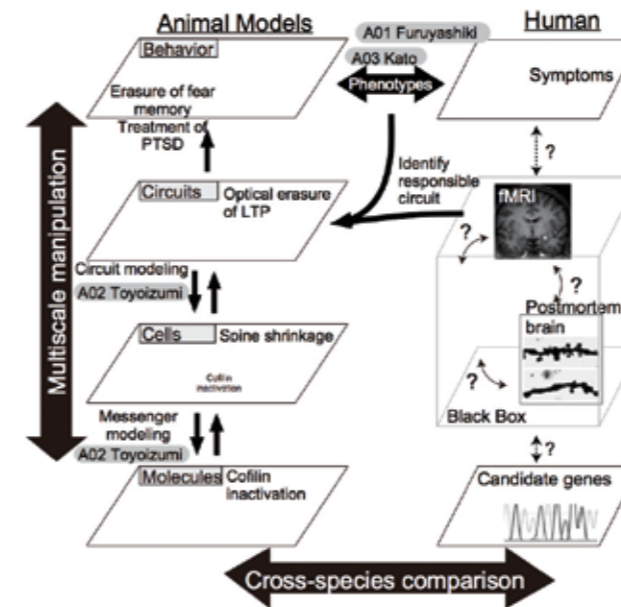
シナプス操作による PTSD の構成的理解

記憶力の異常には、認知症、アルツハイマー病といった記憶力の低下が起きる疾患に加え、外傷後ストレス障害 (PTSD) や薬物依存のように、異常な記憶が生じてしまうこともあります。私達は、これまでの記憶の研究の成果を、そういった疾患の理解と治療に応用していきたいと考えています。

私達は記憶学習の分子機構として、特に長期増強現象 (LTP) と呼ばれる現象に着目しています。これは、一過性 (例えば 1 秒) のシナプス伝達の変化が、その後のシナプス伝達効率を長期的に増強するもので、記憶の細胞レベルの現象と考えられ、多くの研究がなされてきました。私達は、シナプスが形成される樹状突起スパインという、神経細胞の突起構造が LTP に伴い拡大すること、それにはアクチン細胞骨格が関与していることをみだしました。アクチンの調節には様々な因子が関与しますが、LTP の際には特にアクチン結合蛋白質コリフィンが重要な働きをしていることを見出しました。

そこでコフィリンを光で操作することができれば、記憶を解除することが可能ではないかと考えました。それには、大阪大学の松田知己先生、永井健治先生らが開発した、光増感タンパク質である SuperNova を用いることにしました。SuperNova は、光を照射すると、ごく近傍に活性酸素を放出し、そこにある分子を不活化することができます。SuperNova を用いてコフィリンを光にて不活化することで記憶を解除することができないかを試みていきます。一方で、動物が記憶対象を再度、見たり聞いたりすると、一過性に記憶が不安定化することが知られています。そのタイミングを狙ってコフィリンを不活化することで PTSD で生じる記憶異常を消去できないか考えています。

以上の研究によって、PTSD の発症に関わる細胞・シナプスがどこに存在するか、それを消去することで病態が改善しないかを試みていきます。これらの研究は、PTSD の神経回路の同定と病態生理のより深い理解につながるだけでなく、さらに治療に向けた指針を提示して行くことが可能であると期待しています。



Publication

Kim K, Suzuki A, Kojima H, Kawamura M, Miya K, Abe M, Yamada I, Furuse T, Wakana S, Sakimura K, Hayashi Y, Autophosphorylation of F-actin binding domain of CaMKIIβ is required for fear learning. *Neurobiol Learn Mem* 157 (2018):86-95.

Sato M, Kawano M, Mizuta K, Islam T, Lee MG, Hayashi Y, Hippocampus-Dependent Goal Localization by Head-Fixed Mice in Virtual Reality. *eNeuro* 4 (2017).

Sato M, Kawano M, Yanagawa Y, Hayashi Y, In vivo two-photon imaging of striatal neuronal circuits in mice. *Neurobiol Learn Mem* 135 (2016):146-151.

Kim K, Lakhanpal G, Lu HE, Khan M, Suzuki A, Kato-Hayashi M, Narayanan R, Luyben TT, Matsuda T, Nagai T, Blanpied TA, Hayashi Y, Okamoto K A temporary gating of actin remodeling during synaptic plasticity consists

of the interplay between the kinase and structural functions of CaMKII. *Neuron* 87 (2015):813-826.

Hosokawa T, Mitsushima D, Kaneko R, Hayashi Y, Stoichiometry and phosphoisotypes of hippocampal AMPA type glutamate receptor phosphorylation. *Neuron* 85 (2015):60-67.



研究代表者  
林 康紀

京都大学大学院医学研究科・教授

京都大学医学部卒業、同大学院修了。東京大学、コールド・スプリング・ハーバー研究所でポスドク、理研-MIT 神経科学センターにてアシスタントプロフェッサー、理化学研究所脳科学総合研究センターにてチームリーダーの後、京都大学大学院医学研究科教授。興味は記憶・学習の分子・細胞機構。



研究分担者  
喜田 聡

東京農業大学生命科学部・教授

## 双極性障害・統合失調症の トランスオミックス・モデリングによる構成的理解

双極性障害（躁うつ病）と統合失調症は、二大精神疾患と呼ばれる社会的影響の大きな疾患であり、その解明が急務となっています。いずれも、ゲノムを基盤として、発達期の環境要因が関与するといった共通性があり、関連遺伝子や環境要因にも共通性が指摘されています。その病態については、様々な仮説が提案されてきましたが、これまでの研究の方向は単一の階層に止まっており、分子、細胞、神経回路、脳という各階層が乖離したままの状態であったため、これらの精神疾患の病態を、全体として理解するには至っていませんでした。そこで本研究では、これらの精神疾患の病態を、階層を超えて構成的に理解することを目指します。

そのため、双極性障害・統合失調症家系におけるゲノム解析で見出された候補遺伝子や、死後脳解析から得られた候補分子について、細胞内・細胞間情報伝達異常における役割について解析を行うとともに、その細胞内モデリングを行います。また、これらの原因遺伝子のモデル動物を用いて、行動解析、形態学的解析から病態関連神経回路を同定することを目指します。見出した原因神経回路について、オミックス解析を活用して病態関連セルタイプを同定し、特異的な神経回路操作を行うことにより、行動変化の発現メカニズムを検討すると共に、神経回路モデリングを行っていきます。

また、精神疾患患者より作成したiPS細胞由来神経細胞および脳オーガノイドについて、オミックス解析を行い、精神疾患の細胞病態の研究を進めます。

これらの研究を通して、原因遺伝子から細胞内病態、神経回路病態を経て行動変化に至る、階層を超えた精神疾患モデルを構築し、双極性障害と統合失調症の病態機序を構成的に理解することを目指します。



研究代表者  
加藤 忠史

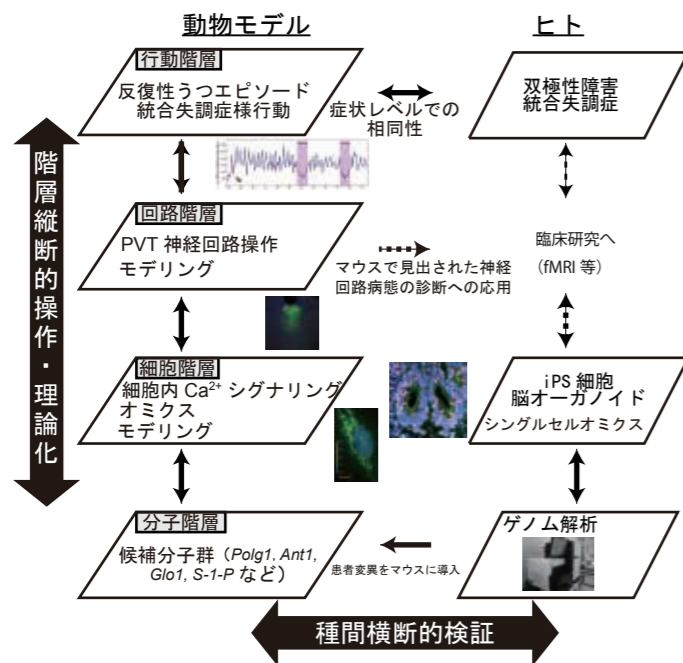
理化学研究所・脳神経科学研究センター・精神疾患動態研究チーム・チームリーダー

東京大学医学部卒業。東大病院にて研修後、滋賀医科大学病院精神科助手。文部省在外研究員としてアイオワ大学精神科にて研究後、東京大学医学部精神神経科助手、講師を経て、2001年、37歳で理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム・チームリーダーに就任。双極性障害のミトコンドリア説を提唱。



研究分担者  
吉川 武男

理化学研究所・脳神経科学研究センター・分子精神遺伝研究チーム・チームリーダー



Publication

Kato TM, Kubota-Sakashita M, Fujimori-Tonou N, Saitow F, Fuke S, Masuda A, Itohara S, Suzuki H, and **Kato T**, Ant1 mutant mice bridge the mitochondrial and serotonergic dysfunctions in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* (2018) June 11.

Kasahara T\*, Takata A\*, Kato TM\*, Kubota-Sakashita M, Sawada T, Kakita A, Mizukami H, Kaneda D, Ozawa K, **Kato T**, Depression-like Episodes in Mice Harboring mtDNA Deletions in Paraventricular Thalamus. *Molecular Psychiatry* 21 (2016) 39-48. (\*co-first authors)

Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, **Yoshikawa T**, **Kato T**, Iwamoto K, Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* 81 (2014) 306-13.



活動報告

## マルチスケール脳 キックオフシンポジウム

日時 平成30年9月5日(水) 17:00~20:00

場所 TKP神戸三宮カンファレンスセンター、ホール5B

領域の発足を周知するために、キックオフシンポジウムを開催しました。台風直後にもかかわらず、非常に多くの方々の御参加を頂き、心より感謝申し上げます。領域の説明、各計画班の研究説明、公募説明および質疑応答など、充実したプログラムとなりました。その後、情報交換会を経て、さらに約20名ほどが集い、三ノ宮の夜の帳の中で更なる議論を深めることとなりました。その中でも、屈強な有志たち数名は4次会まで懇親を深めたということですので、今後、必ずや領域を多に盛り上げてくださることと思います。



活動報告

## 第40回日本生物学的精神医学会・ 第61回日本神経化学学会

日時 平成30年9月6日(木) 場所 神戸国際会議場

平成30年9月6日、神戸国際会議場で開催されました、第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会合同大会で、林領域代表から、本学術領域の紹介をさせていただきました。

## 次世代脳

## 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ふ「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

時間	イベント名	会場/シフト
10:00-11:00	開会式/開会挨拶	会議室201-202
12:00-13:00	脳神経シグナル-身体性システム・インテグレーション/人工知能と脳科学・脳情報学	合同シンポジウム/1階講堂
14:00-16:00	マルチスケール脳-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	中会議室3-4



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曽我朋義先生は、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で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。



## 次世代脳

## 一合同若手シンポジウム [スクラップビルド][脳構築の時計と場][マルチスケール脳] に参加して

脳病態制御分野 D2 小尾 紀翔

今回は、12月12日から3日間に渡って開催された次世代脳プロジェクト・冬のシンポジウムに参加した。ここでは、その最終日14日に開かれた、新学術3領域[スクラップビルド][脳構築の時計と場][マルチスケール脳]の合同若手シンポジウムについての感想を述べたいと思う。

シンポジウムの流れとしては、各領域の若手研究者を中心とした口頭発表とポスターセッションを組み合わせられたものであったが、3領域合同で開催することによる強みというべきか、各々の新学術領域の特徴が押し出された発表を拝聴することができ、若輩者の私としては新鮮かつ、非常に勉強になった。また、口頭発表の間に行われたポスターセッションでは40近い演題

が出され、1時間という短い時間でありながら、活発に議論を交わすことができた。



このシンポジウムで印象的であったのは、表題にもある通り、比較的年齢の近い方が発表されていたことである。中には引きこまれるようなプレゼンテーション（もちろん内容も面白い）をされる方もいて、率直に言うと、尊敬と言いつつも悔しさがあふれていたような気持ちになり、自分も見ているだけでなく、その場に立ってみたいと強く思った。これからも努力を重ね、面白い研究をし、それを土台にした聴衆を惹きつけるようなプレゼンテーションを出来るよう精進したい。そして、今後もこのような3領域の合同シンポジウムに積極的に参加し、自らも発表したいと思う。



## 領域会議

## 第一回領域会議の雑感

(平成31年2月17-18日@群馬県磯部ガーデン)

東京農業大学 生命科学部 教授 喜田 聡

会議後の感想は「2日間楽しかった」であった。領域会議の醍醐味の一つは、よく知らなかった研究者同士が得意とする研究や技術を披露し合い、新たな連携や共同研究を開始することである。別の言い方をすれば、領域会議には、自分のグループにはなかった視点や技術を手にしたり、また、他のグループに協力して共同研究を開始するチャンスが潜んでいる。学会では、「ああいうことができれば」と漠然と思うことも、いとも簡単に相談できたり、実現できる。今回も、自分の研究に利用できるようなツールや技術に出会い、一方で、個人的にはモデリング研究の視点や戦略に感心し、あっという間の2日間であった。

領域会議の冒頭では、林朗子領域代表より、今回の目的が「コミュニケーション」であると宣言された。参加者の名札のストラップは青と赤に色分けされ、「シニア(青)」と「ジュニア(赤)」がコミ

ニケーションをとりやすいように配慮されていた。これまでに総括班では何度も会議を重ねてきたものの、お互いの研究を披露し、じっくりと話し合う機会は初めてである。特に、それぞれの研究グループのメンバーが一堂に会するのも初めてである。目論見通りに、会を通して、いろいろな場面で青と赤の組み合わせの会話が行われていたように感じられた。個人的な思いであるが、私は学生の頃、



このような「班会議」に縁がなかった。そういった意味で、学部や修士の頃から班会議に参加できる若手のことを羨ましく感じている。大きな学会や研究会とは異なり、参加者の距離が近いので、論文にはでてこない進行中の実験の苦労や裏話を聞くこともできる。「赤」のストラップを手にした若者は、このチャンスをいかして、いろいろなことを吸収し、今後役に立てて欲しいと思う。

今回の会議では、外部評価委員の先生方が特別講演された。甘利俊一先生（理化学研究所名誉研究員、東京大学名誉教授）は「脳の計算論：物質と情報」というタイトルで講演された。AIと関連させて、ビッグバンから、生物、DNA、脳、意識に至るまで、ユーモアたっぷりに語って頂き、「目から鱗」と感じられる解説が次々登場した。会場では唸ったり、感嘆する様子が見られ、ビデオに残して、一般の皆さんにも楽しんでもらいたい講演であった。一方、前日に米国から帰国されたばかりで、しかも、日帰りの強行軍で駆けつけて頂いた岡野栄之先生（慶應大学医学部教授）は「iPS細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いた神経科学」というタイトルで講演された。短い時間の中で、その米国出張での情報も披露しつつ、最先端技術が次々と飛び出す圧倒的な研究を紹介頂いた。「また参加したい」と有難い言葉を頂いたことも領域一同嬉しい限りであった。

会議の主軸として、計画研究代表と分担研究者が、これまでの研究と研究計画を発表した。講演は、まさにマルチスケールであり、バラエティーに富んでいた。詳細を紹介できないのはとても残念であるが、多くの未発表データや新しいアイデアが含まれていた。今回のメンバーには、前身「マイクロ精神病態」から継続されている先生も含まれている。ただ、各先生の発表を聞いた感想として、単なる継続ではなく、それぞれ仕切り直しされ、新規課題が開始された感があった。前身から本領域の発足まで1年間のブランクがあったが、この間が（幸いにも）充電期間となって、それぞれの研究課題がパワーアップしたように感じられた。一方で、甘利先生は閉会の講評の中で「新たな波」という言葉をお使いになっ

たが、今回新たに参加された先生達の発表からは「新たな波」を感じる事ができた。若手の先生の発表を聞き、今後は非とも「大暴れ」して欲しいなとも感じた。

初日夜には、2時間にわたりポスターセッションが行われ、23題のポスターが発表された。今回は、総括班のみであったので、時間の余裕があり、じっくり説明と意見を聞いて、ディスカッションすることができた。我々にとっても、生きのよい若手研究者を覚えることができる良い機会となった。若手優秀発表者として、白井福寿さん（群馬大学）、豊島学さん（理化学研究所）、福島穂高さん（東京農業大学）、石川理絵さん（東京農業大学）が表彰され、特別賞としてPIながら2つのポスターをまる2時間発表された澤田誠先生（名古屋大学）が表彰された（拍手！）。

今までに、多くの新学術の領域会議に出席してきたが、その領域毎にカラーがあり、個性があり、それぞれ独特の「ノリ」を感じる。多分、発足前からの総括班活動を通して、目的、目標、問題意識が共有され、知らず知らずのうちに、チームカラーが出てきているためだと思う。次回の領域会議で初めて参加される公募研究の先生達の目にはどのように映るのかは興味があるものの、私の感想としては、我が領域は、真面目に、ピュアに、かつ情熱的にサイエンスに取り組む集団と感じていて、この感が今回の会議を通してもっと強くなった。

