

新学術領域「マルチスケール脳」

今後の予定

令和元年12月18～20日 次世代脳、影山・榎本・林領域合同若手シンポジウム

令和2年7月2～4日 第3回領域会議@長濱

皆様の奮っての御参加をお待ちしております。

お知らせ

2020年8月21日(金)～23日(日)に、仙台国際センターで第50回日本神経精神薬理学会(大会長:大隅典子)、第42回日本生物学的精神医学会(大会長:吉川武男)、第4回日本精神薬学会(大会長:吉尾隆)の3学会合同年会在開催されます(NPBPPP2020)。本領域に関連の深い学会でありますし、本領域関係者が企画の中心となっているシンポジウムも予定されておりますので、皆様の積極的なご参加を心よりお待ちしております。

編集後記

第一期公募班が加わり、厚みを増してマルチスケール脳の研究に取り組む体制が整いましたので紹介させていただきました。また本号では、高橋智幸先生に特別寄稿をお願いしたほか、多くの若手の方にも寄稿してもらいました。彼等の今後の活躍、そして本領域の発展のために、引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしく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)



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2号
2019年12月 発行

編集人 吉川 武男

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、高橋 香)

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 : k_takahashi@gunma-u.ac.jp / reika.momose@riken.jp

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

MULTISCALE BRAIN



NEWSLETTER

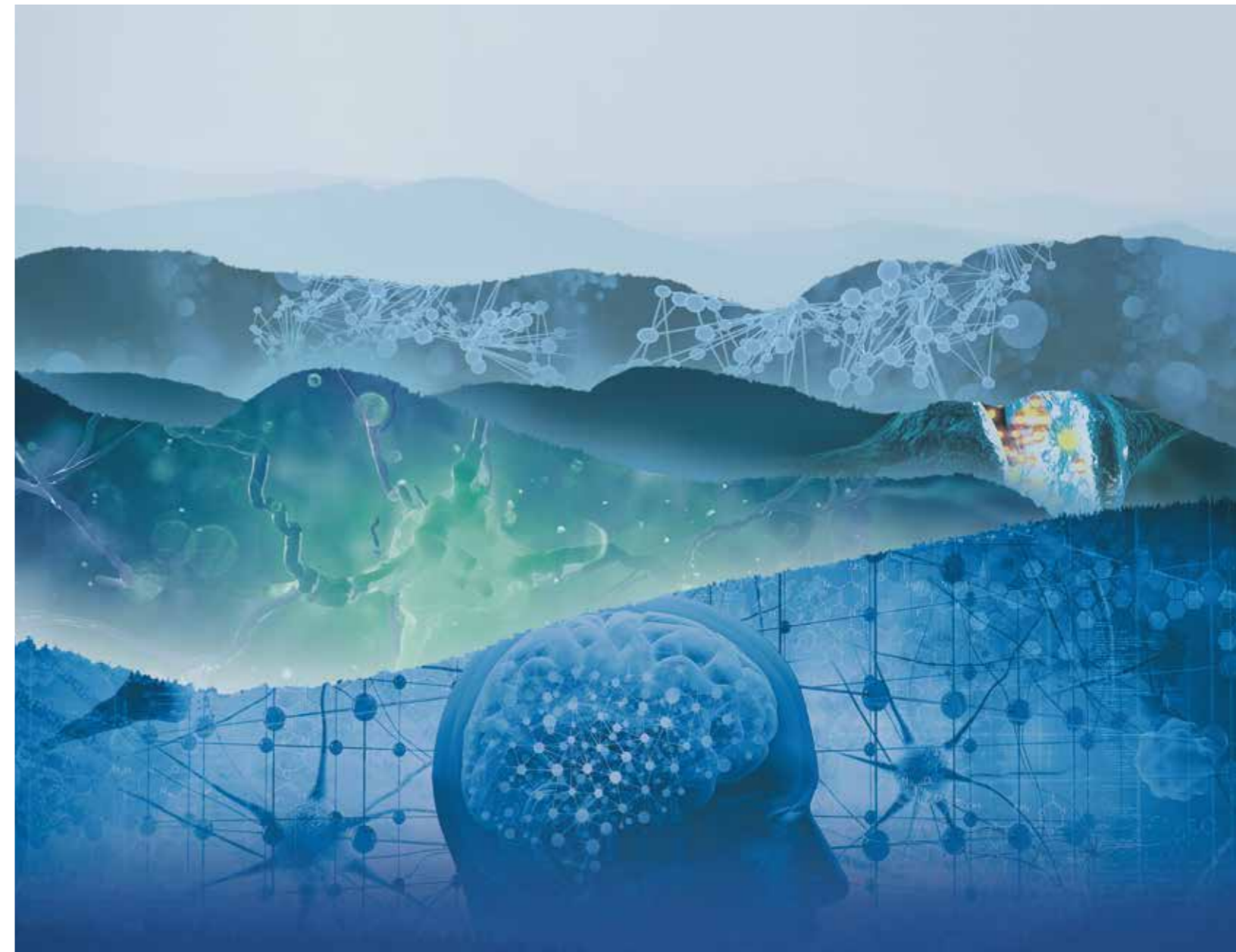
Vol. 02



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. 02



Contents

- 代表挨拶 01
- 領域概要 03
- コラム「明日の風 ― 若手の想い ―」 20
- 共催セミナー 24
- 国際シンポジウム 25
- 第2回領域会議 27
- 若手育成合宿 29
- 技術的トピックス 31

Greeting 領域代表挨拶

「圭角」の立った研究

わたくしごとで恐縮だが、今さらながら北大路魯山人が気になっている。魯山人の弟子・平野雅章は、「非常に圭角(けいかく)の多い人だった」と魯山人を称している。圭角とは、「とがった角」が語源であり、転じて、言動・人格などが角々しく人と融合しないさまを指す。「圭角が取れる」といえば、人格が円満になるという好ましい文脈で使用され、例えば、「彼も若いころの圭角が取れ、円熟した」とか、「圭角を露すなかれ」という諺は、才能は包み隠して露出させない、言語や立ち振舞いに角が立つようなことをするべきでないという教えである。「非常に圭角の多い人だった」と評される魯山人が、なかなかの御仁だったのは間違いないようだ。白崎秀雄、山田和、長浜功などのドキュメンタリーに登場する魯山人は、人を虫けらのように扱い、気に入らなければ罵倒の限りを尽くし一刀で切り捨てる唯我独尊の人柄で、関係者のほとんどと衝突し決裂している。このような傲慢きわまりない人柄にして、さらに卑屈、卑劣であるというから醜い。金と自分の権威付けになりそうな人物に対しては迎合の限りを尽くし、利用価値がないとなると手のひらを返したように切り捨てる。私生活は、5度の結婚のすべてが破綻。女癖の悪さは有名で、女中を手籠めにするなど日常茶飯事だったようだ。3人の実子、長男・次男は夭折、長女・和子とも疎遠となり、晩年は借金に喘ぎ、誰にも看取られず76歳の生涯を閉じる。「圭角」まみれの人生である。そして、魯山人の作り出した多くの美術品も、圭角が立ったシャープな造りと色彩であり、現在も多くのファンを魅了し、その評価は益々高まっている。

魯山人とは何者だったのだろうか?もともとは書道家で、コンクールで次々と受賞するなど活躍した。その後、篆刻家、画家、漆芸家として、多彩かつ天才的な技を見せたが、もっとも知られている側面は、陶芸家および料理家、そして陶芸と料理を融合させた新領域を作り上げたことだろう。「器は料理の着物である」というのは魯山人の名言である。食器は料理の魅力を引き出し、鮮やかに彩る着物のようなものであり、食器の選択が重要である。美しい器があるから料理は一層輝きを増すし、料理を美しく盛りつけた時こそ、器はその本来の美しさを見せるのだという。器の枠組み次第で、料理の質がこうも変わるかという不思議な現象が確かにあると思う。この器と料理との究極の融合美を創り出したのが魯山人であり、満足できる器を作るために自身が陶芸家となり、星岡窯を創設。ここで作り出された陶芸品は、30万点は下らないと言われているし、これだけ大量の作品も、目利きが見れば、落款印などなくとも、その独特の風合いで魯山人作だ

と分かるそう。落款印もないのに、魯山人の作であるという判定の結果をどのように証明するのかValidation methodが気になってしまうのだが、話を元に戻すと、魯山人が、人格・行動力・芸術性も抜群の「圭角の人」であることは間違いないようだ。

なぜ、かくも「圭角」にまみれた鬼才が、この世に誕生したのか?精神科医なので、生育歴、家族歴が気になる。北大路魯山人(本名・房次郎)は、明治16年、上加茂神社の社家である北大路家の次男として生を受ける。社家といっても、生活は貧しく、父親の北大路清操は出稼ぎ先の東京と京都を往復する生活だったようだ。しかし、父・清操は、魯山人が未だ母親・登女の腹の中にいる時に自死してしまう。伝聞では、登女が不貞を働き、魯山人は不貞の結果の子であること、それを苦にした清操は自刃し、畑の中をものがき苦しんだ挙句、井戸に転落し、血染めの井戸になったという。一体どこまで事実なのか、まるで見てきたかのような詳細があちこちに書かれている。科学者なので、Referenceの出典が気になるが、見つからない。話を戻すが、その後、赤子の魯山人は、坂本家、服部家、一瀬家、福田家と転々と貰われていく。居場所がない不遇な幼少期である。とくに一瀬家での折檻は凄惨で、生傷が絶えなかったようだ。身体的・精神的虐待、ネグレクトのフルコースであり、今の世なら、即座に見相に来てもらいたい案件である。虐待の日々の中、上賀茂神社の「真っ赤な躑躅(つづじ)の咲き競う光景」、鮮烈の色彩の渦の中で「美の究極」を感じ、自分は美とともに生きようと決心したというのは、若干3歳の時である。魯山人が自分を語る時のお気に入りのエピソードだったらしいが、3歳で「美の究極」に開眼するのである。美に開眼するための臨界期は何歳から何歳までなのだろうか、脳科学者なので気になる。また話が逸れたが、魯山人少年は、当時の貰い子の宿命として、養父母に気に入られるために役に立つ子にならねばならぬ。炊事にかけてで、三等米を一等米のように炊き上げる腕前になったのは、尋常小学校に上がる前である。米の研ぎ方、研いだ後の水切りの時間、火加減で、食感・味・香りが大きく変わることを、6歳前に独学で編み出したのである。魯山人に実験をさせたら相当な達人、プロトコールマスターになったことだろう。14歳の頃には、書道コンクールで賞金を稼ぎながら、筆などを自力で調達する少年となり、あっという間に多彩な才能を開花させ、スターダムを駆け上る。42歳の時には、いわゆる高級料亭の元祖である星岡茶寮を創設し、政界の権力者や文化人が集うサロンの支配者として名声・権力を掌握したわけだが、さまざまな軋轢の末、茶寮より追放され、失意のうちに他界した。



図 晩年の魯山人の写真はどれも淋しそうだ。

魯山人はもともと何か過剰なもの、尖ったもの(圭角)をもった人が、鍛錬により円熟した最終形態へ進化するのが芸術家だとしている。従って、その作品には荒々しさのようなものが根底にあり、鍛錬の結果、角が取れたり取れなかったり、そして繊細な面白みを増すというのだ。研究も同じだと思う。本当に重要な「問い」を立てること、その「問い」を解くためには、人が考えないような斬新な発想のもと、合理的な中間ゴールを次々に通過する必要がある。ブレークスルーとなるような新技術を創出するためには「圭角」が立っていなければならぬ。尖っているだけでは科学ではないので、論理や再現性など、科学の畑上における鍛錬が常に求められる。実にタフな仕事だと思う。魯山人の圭角が不遇な生い立ちによるところが大きく、もし精神医学が適切に介入できる時代・境遇におかれたならば、魯山人芸術は生まれなかったのだろうか?人の数だけ人生はあり、個々が背負う生まれと育ちは、振り返って変えることは出来ない。ならば、成人後、どのように各々の圭角を育み、それを昇華させるのか?本当に価値のある、「圭角」の立った研究のためには何をすべきか日々考える。本領域の領域会議はディープであることが自慢(?)なのだが、領域がますます圭角的に語り合う場になれば良いと思う。



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

計画班員リスト

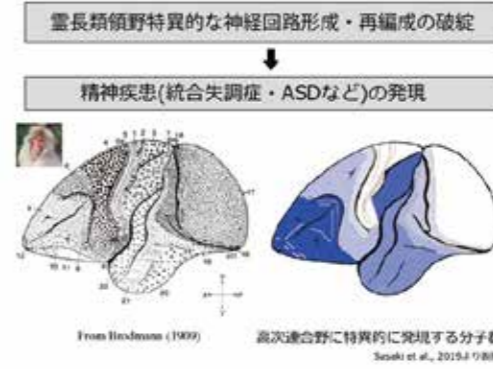
研究課題名	代表分担	氏名	所属施設/職名
A01 ストレスによる認知情動変容を担う多層層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解	計画代表	古屋 智之	神戸大学 医学研究科 薬理学分野 教授
	分担	那波 宏之	新潟大学 脳研究所 分子脳生物学分野 教授
	分担	澤田 誠	名古屋大学 環境医学研究所 脳機能分野 教授
トランスポゾン操作による統合失調症関連神経回路の構成的理解	計画代表	岩本 和也	熊本大学 大学院生命科学研究部 分子脳科学分野 教授
A02 精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発	計画代表	柚木 克之	理化学研究所 生命医科学研究センター トランスオミクス研究YCIラボ 上級研究員
	分担	石濱 泰	京都大学 薬学研究科 教授
	分担	曾我 朋義	慶應義塾大学 環境情報学部 教授
病態シナプス揺らぎに関する <i>In silico</i> 学習モデリング	計画代表	豊泉 太郎	国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー
A03 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	計画代表	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
	分担	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
	計画代表	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	分担	喜田 聡	東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授
操作・モデリングから迫る精神病態シナプスパソロジーの多層層理解	計画代表	林(高木) 朗子	理化学研究所 脳神経科学研究センター 多層層精神疾患研究チーム チームリーダー
	分担	田中 昌司	上智大学 理工学部 情報理工学 教授

公募班員リスト

研究課題名	氏名	所属施設/職名		
A01 精神疾患における霊長類シナプス再編成異常の構成的理解	ゲノム編集による生体脳内での発達障害モデリングとタンパク質の網羅的イメージング	三國 貴康	新潟大学 脳研究所 細胞病態学分野 教授	
	柔軟な判断の障害に関わる神経回路のマルチスケール解析	宇賀 貴紀	山梨大学大学院総合研究部 統合生理学 教授	
	衝動性行動抑制における前頭前皮質によるトッピング制御のマルチスケールの理解	村上 誠祥	山梨大学 総合研究部 助教	
	精神疾患に関与するリン酸化シグナルの脳領域毎かつ包括的な解析	貝淵 弘三	名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学 教授	
	シナプス・エピトランスクリプトーム計測による精神疾患理解の新展開	王 丹	京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 特定拠点 准教授 授瀧陽薬科大学 客員教授	
	ストレス感受性制御を司る脳内メカニズムの構成的理解	内田 周作	京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特定准教授	
	マイクロコネクトームのマクロ解剖との連結と精神疾患マウス脳への応用	下野 昌宣	京都大学 医学系研 准教授	
	トランスオミックス解析によるストレス性精神疾患の構成的理解	笠井 淳司	大阪大学 大学院薬学研究所 神経薬理学分野 助教	
	免疫異常の記憶から捉える精神疾患の階層的解析	和氣 弘明	神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野 教授	
	恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の基盤となる神経ダイナミクスの解明	水関 健司	大阪市立大学 大学院医学研究科 神経生理学 教授	
	ストレス下の意思決定破綻の神経機構の解明	中村 加枝	関西医科大学 生理学講座 教授	
	マウス覚醒下fMRIを用いたうつ脆弱性・抵抗性と脳機能との相関解析	玉田 紘太	理化学研究所 脳神経科学研究センター 精神生物学研究チーム 研究員	
	A02 マルチスケール精神病データの確率モデリング解析	精神疾患の階層横断的理解を加速する数理モデリング技術の開発	田宮 元	東北大学東北メディカル メガバンク機構 教授 理化学革新統合知能研究センター チームリーダー
		精神疾患の階層横断的理解を加速する数理モデリング技術の開発	鳥村 徹平	名古屋大学大学院医学系研究科 システム生物学分野 教授
		トランスオミックスによる精神病態分子基盤の特微量抽出	片山 雄太	九州大学 生体防御医学研究所 分子医学分野 助教
精神病態の行動表現型を生じる神経回路動態の逆問題的解明	竹内 雄一	名古屋大学 大学院薬学研究所 神経薬理学分野 研究員		
A03 過剰な攻撃性にかかわる神経回路の構成的理解	iPS細胞を用いたトランスオミックス・モデリングによる双極性障害の構成的理解	高橋 阿貴	筑波大学人間系 准教授	
	ヒストン修飾異常に起因する精神病態のマルチスケール解析による構成的理解	橋本 謙二	千葉大学 教授	
	レット症候群におけるマルチスケール精神病態の構成的理解	狩野 方伸	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学分野 教授	
	注意欠陥マカク属サルモデルの作製とその多層層的理解	辻村 啓太	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 名古屋大学高等研究院(兼務)	
	iPS細胞技術及び患者リソースを用いた精神疾患の分子とヒト病態を結ぶ多層層解析	肥後 剛康	京都大学 医学系研 講師	
	精神疾患におけるシナプスマRNAゲアノ四重鎖の機能解明	中澤 敬信	大阪大学大学院歯学研究所 准教授	
	幻聴発症における大脳基底核-聴覚野直接投射の役割	塩田 倫史	熊本大学 発生医学研究所 ゲノム神経学分野 独立准教授	
	死後脳マルチオミックス・プロファイルに基づく統合失調症病態の構成的理解	宋 文杰	熊本大学大学院生命科学研究部 知覚生理学分野 教授	
	幼少期社会的経験が形作る前頭前野-視床回路の同定	國井 泰人	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	
	組織構築変化によって生じるマルチスケール現象としての精神病態メカニズムの解明	牧之段 学	奈良県立医科大学 精神医学講座 講師	
	自閉症病態にみられる社会性行動の構成的理解 ~幼児期E/Iバランス仮説の検証	久保 健一郎	慶應義塾大学医学部解剖学 准教授	
	Multiscale analyses of dynamic states in the schizophrenic brain	三好 悟一	東京女子医科大学 医学部 講師	
	Prefrontal regulation or dysregulation of brainstem noradrenaline for emotional control	McHugh Thomas	国立研究開発法人理化学研究所	
		Joansen Joshua	国立研究開発法人理化学研究所	

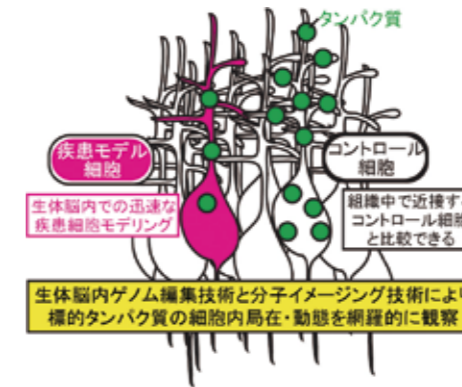
精神疾患における霊長類シナプス再編成異常の構成的理解

霊長類の大脳皮質は、進化の過程で著しく拡大・領野数も増大し、機能的な分化が進んでいる。霊長類大脳皮質の際立った特徴のひとつとして高次連合野、特に前頭前皮質の発達が挙げられる。前頭前皮質は、計画、注意、意思決定といった様々な認知機能に重要な役割を果たし、その変調は精神疾患発現につながる。各領野を構成するニューロンとその神経結合は胚発生期の急激な形成過程のみならず、生後発達期の大規模な再編成過程を経て、その機能を獲得する。この神経回路の大規模な再編成過程は、領野に特異的に起こり、霊長類の機能的な神経回路を作り上げるために不可欠な過程とされるが、どのような仕組みで起こるかはわかっていない。近年、シナプス形成・除去のインバランスが、統合失調症や自閉スペクトラム症といった精神疾患に関与していることが明らかになりつつある。霊長類脳的设计原理(構造的可塑性を含む)は複雑な社会環境に適応するポテンシャルを与えると同時に、脳機能発達の偏りや歪みが生じやすい状態を作り出しているとも考えられる。私たちは、非ヒト霊長類モデルを用いてこの問題にアプローチし、ヒトを対象とした研究では不可能な解剖学的・分子生物学的解析を行うことで、精神疾患の構成的理解を深めたいと考えている。



ゲノム編集による生体脳内での発達障害モデリングとタンパク質の網羅的イメージング

発達障害はヘテロな疾患群の集合体であり、その病態を一元的に理解するのは困難である。一方で、単一遺伝子異常で発達障害の症状をきたす脆弱X症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群の原因遺伝子産物は全て、タンパク質の発現や局所合成・分解に関連している。ゆえに、タンパク質の量的制御や細胞内局在・動態の異常が発達障害の病態に関わっている可能性がある。しかしながら、上記症候群におけるタンパク質の量的制御、細胞内局在や動態は、これまで正確に把握されていない。私は最近、生体脳1細胞での正確なゲノム編集を実現し、任意の内性タンパク質の局在や動態を迅速かつ高解像度でイメージングできる技術(SLENDR法とvSLENDR法)を開発した(Mikuni et al., Cell 2016; Nishiyama* and Mikuni* et al., Neuron 2017)。本研究ではこの技術を使い、まず、マウスの生体脳内で上記症候群の疾患細胞モデルをモザイク状に作り出す。その上で、同一組織中の疾患モデルとコントロール細胞で標的タンパク質の細胞内局在・動態を網羅的にイメージングする。正常及び摂動時のイメージングを行うことで、各疾患モデルにおける分子動態の豊富なデータセットを得ることができるので、発達障害の病態の基本原則の解明につながることを期待できる。



研究代表者

佐々木 哲也

筑波大学・医学医療系・生命医科学域・解剖学・神経科学研究室・助教

2002年北海道大理学部生物科学科卒業。同大学大学院理学研究科にて無脊椎動物の運動ニューロン樹状突起膜性質の電気生理学的解析を行う。総研大学院生命科学研究科基礎生物学専攻(基礎生物学研究所・脳生物学研究部門)にて、霊長類の大脳皮質領野特異的な発現を示す遺伝子の解析を行い、博士(理学)を取得(主任:山森哲雄教授)。国立精神・神経医療研究センターを経て現職。霊長類の機能的な大脳皮質領野形成機構とその破綻による精神疾患の発現機構について研究している。



研究代表者

三國 貴康

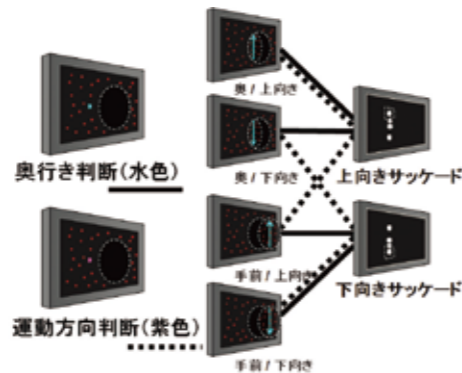
新潟大学・脳研究所・細胞病態学分野・教授

京都大学医学部卒業後、5年間、小児科および小児神経科の臨床医師業務に従事。東京大学大学院医学系研究科神経生理学(狩野方伸研究室)で学位を取得後、Max Planck Florida Instituteで最先端の分子イメージング研究を行う(安田涼平研究室)。2018年9月に帰国し、新潟大学脳研究所の教授に就任。脳でのゲノム編集や分子イメージング等の新しい方法を開発し、脳機能の生理と病態を分子レベルで理解することを目指している。ポスドク・大学院生を募集中。

柔軟な判断の障害に関わる神経回路のマルチスケール解析

判断とは、複数の選択肢から一つを選ぶ推論のプロセスです。私たちは日ごろから様々な判断を行っていますが、ヒトはどのようにして、状況に応じた柔軟な判断を行っているのでしょうか。私たちはこれまでに、状況に応じた柔軟な判断能力を実験室で精密に計測する手段として、独自のタスクスイッチ課題を開発しました(図)。そして、従来重複のある感覚情報表現が、よく行う判断に専有されるように特化すること(Sasaki & Uka, Neuron, 2009)、柔軟な判断には、判断に必要な情報のみが収集される過程が含まれることを明らかにしてきました(Kumano et al., J Neurosci, 2016)。さらに、精神神経疾患の急性期症状に関連したケタミン低用量全身投与が柔軟な判断を損ねること。その神経基盤には頭頂葉の判断関連活動の障害が関わっていることを明らかにしてきました。

本研究では、さらに柔軟な判断の障害の神経メカニズムを理解するため、ヒトで最も発達した前頭前野がどのように柔軟な判断に関わるのか、判断に関連する複数の領域が形成する神経ネットワークがどのようにダイナミックに変遷するのかを理解することを目標とします。そのため、前頭前野の皮質脳波(EECoG)を計測し、前頭前野の各領域の機能を明らかにするとともに、機能結合解析を用いて、複数領域の神経ネットワークのダイナミックを明らかにします。



研究代表者
宇賀 貴紀

山梨大学大学院総合研究部・統合生理学・教授

東京大学医学部卒業後、大阪大学の藤田一郎先生の研究室に博士課程学生として進学し、霊長類(マカクザル)を使った脳の高次機能の研究を開始しました。学位取得後、米国セントルイスWashington University School of MedicineのGreg DeAngelis研究室で博士研究員として勤務しました。その後、順天堂大学の北澤茂先生の研究室で独自のグループを率い、2016年から山梨大学で研究室を主宰しています。

衝動性行動抑制における前頭前皮質によるトップダウン制御のマルチスケールの理解

衝動性行動の抑制は、前頭前皮質にその神経基盤を持つと考えられている脳機能で、その異常は双極性障害(特にその躁病相)や注意欠陥多動性障害などさまざまな精神疾患で認められる。しかし、前頭前皮質がどのような下流脳領域をどのような神経活動により制御することで、この機能を果たしているか明らかになっていない。本研究では、衝動性行動抑制という行動レベルの事象を、前頭前皮質細胞とそれらと神経連絡を持つ下流脳領域細胞の連携という、神経細胞レベルから神経回路レベルのマルチスケールにわたる脳活動により説明することを目指す。具体的には下記の目標を達成することを目指す。(1)衝動性行動の抑制に関わる前頭前皮質内のホットスポット脳領域の同定。(2)前頭前皮質により衝動性行動の抑制に関わるトップダウン制御を受ける下流脳領域の同定。(3)衝動性行動の抑制時に前頭前皮質から下流脳領域に送られる神経活動の解明。これらを明らかにすることで衝動性行動の抑制を担うと考えられる前頭前皮質からのトップダウン信号の性質を明らかにする。これにより、前頭前皮質からのトップダウン制御異常と考えられる種々の精神疾患の病態理解への貢献が期待できる。



研究代表者
村上 誠祥

山梨大学・総合研究部・助教

大学院時代は電気生理学的手法を用いた嗅覚情報処理の研究を行った。ポストドク時代に行動課題遂行中ラットからの電気生理学的神経活動記録などを用いて前頭前皮質による衝動性行動抑制の神経メカニズムの研究を開始した。2018年より山梨大学神経生理学教室(喜多村和郎教授主宰)にて、新たに頭部固定マウスを用いた行動課題を開発し、電気生理学、光遺伝学、ウィルストレーシング法等を駆使して前頭前皮質による衝動性行動抑制のメカニズムを引き続き研究中である。

精神疾患に関与するリン酸化シグナルの脳領域毎かつ包括的な解析

脳は、分子・細胞・神経回路・脳・個体にいたる階層性を持つ大規模で複雑なシステムであり、その機能解明のためには脳システムの全体像を捉えながら研究を遂行する必要がある。脳科学において細胞内シグナル伝達機構を分子レベルで解明することは、脳機能の理解だけでなく、精神神経疾患の病因や病態の解明、治療法の開発に非常に重要である。しかしながら、脳神経系は部位毎に機能や、構成する細胞、制御する神経伝達物質が異なり、精神神経疾患の病態解明や新規治療薬開発のためには、脳部位ごとの細胞内シグナルを解析する必要がある。

我々は、各種神経伝達物質によって活性化される細胞内シグナルをリン酸化プロテオミクス法によって網羅的に解析する方法を開発してきた。本研究では、統合失調症治療薬、パーキンソン病治療薬、認知症治療薬などの精神神経疾患治療薬が脳内で引き起こすリン酸化シグナルを脳領域および細胞種毎に包括的に解析し、治療薬の薬理作用を明らかにする。並行して、リン酸化シグナルを脳内において観察・操作するためのツール・手法の開発を行う。最終的には、疾患モデルマウスのリン酸化シグナルを観察・操作することで、行動や症状の変化・改善を評価する。



研究代表者
貝淵 弘三

名古屋大学大学院医学系研究科・神経情報薬理学・教授

昭和55年3月 神戸大学医学部卒業
昭和59年3月 神戸大学大学院医学研究科修了
昭和59年4月 神戸大学医学部助手 第2生化学講座
昭和60年4月 神戸大学医学部助手 第1生化学講座
昭和60年10月 米国DNAX分子生物学研究所ポストドク
平成12年2月 神戸大学医学部講師 第1生化学講座
平成2年9月 神戸大学医学部助教授 第1生化学講座
平成6年4月 奈良先端科学技術大学院大学教授
平成12年4月から現在まで 名古屋大学大学院医学系研究科教授
平成21年 時實利彦記念賞(日本神経学会)
平成27年 江橋節郎賞(日本薬理学会)
平成29年 紫綬章章(内閣府)

シナプス・エピトランスクリプトーム計測による精神疾患理解の新展開

シナプスにおける局所翻訳メカニズムの異常は、自閉症、脆弱X症候群、統合失調症、知的障害などの発達障害および精神疾患に関わる病態機構として考えられている。しかし、その制御機構の詳細は未解明で、精神疾患のバイオマーカー、診断法、治療法の開発において、手がかりが掴めていない。これまで申請者はシナプスに局在するRNAの化学修飾に着目し、特にメチル化アデノシン塩基(m⁶A)をもつmRNAを世界に先駆けて網羅的に解析した。その結果、ヒト神経発達および精神疾患に関与する数千もの遺伝子の転写物にm⁶Aが検出され、その修飾認識の阻害がシナプス形態および機能の異常を誘発することが明らかになった。これは、化学修飾を目印にしたRNA群の詳細な機能解析をすることがシナプスの生理的機能や精神疾患の分子病態の解明に大きく貢献する可能性があることを示している。本研究では、脳の中でもっとも発現率が高く、動的制御を受け、翻訳制御に関わるm⁶A以外の4種類のRNA化学修飾を網羅的に検出するための新規技術を確立する。その上で、自発的神経活動あるいは環境入力依存的なシナプス可塑性制御に重要な役割を果たす局所翻訳応答の新規分子制御層-エピトランスクリプトームの詳細を明らかにする。これにより新たなオミックス階層を創出することで、シナプスの生理機能に破綻をもたらす発達障害や精神疾患の病態の解明に新たな切り口にする。



研究代表者
王丹

京都大学・高等研究院・物質-細胞統合システム拠点・特定拠点・准教授
瀋陽薬科大学・客員教授

中国瀋陽市出身、大学受験を機に来日、東京工業大学に進学する。のち南カリフォルニア大学で神経科学の博士号を取得し、UCLAおよび理研でポストドク研究員を経て、特任助教として研究室の主宰者(PI)となる。研究キーワードはBRAINとRNA。つまり脳内活動依存的な遺伝子発現制御メカニズムの研究を、RNA分子を「見る」、「調べる」、「操る」ことで理解しようとしている。

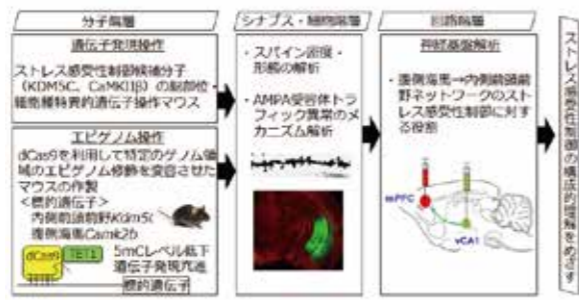
ストレス感受性制御を司る脳内メカニズムの構成的理解



研究代表者
内田 周作
 京都大学大学院医学研究科・
 メディカルイノベーションセン
 ター・特定准教授

2000年東京農工大学農学部農
 芸化学科卒業、2005年同大
 学大学院博士後期課程修了、同年
 山口大学医学部精神医学講座助
 手、2011年米国ワシントン大
 学博士研究員(日本学術振興会海
 外特別研究員)、2013年山口大
 学医学部附属病院精神神経科
 講師を経て、2018年4月より京
 都大学大学院医学研究科メディ
 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。遺伝・
 環境相互作用による精神疾患の
 発症・病態メカニズム解明と創
 薬を目指した研究を進めている。

気分障害や不安障害は遺伝的要因と環境要因(ストレス)との複雑な相互作用によって発症リスクが高まると想定されています。しかし、ストレス感受性・レジリエンス形成の脳内メカニズムは不明な部分が多いのが現状です。1つの仮説として、遺伝環境相互作用に起因する後天的な遺伝子発現制御(エピジェネティクス)がストレス適応機構に影響を与えている可能性が指摘されています。私たちはこれまでに、ストレス脆弱性マウスとストレス耐性マウスを確立し、ヒストン修飾やDNAメチル化といったエピジェネティクス制御に関わる様々な分子群がストレス感受性・レジリエンス制御に関わることを明らかにしてきました。しかし、これら分子の上位階層(シナプス・細胞・回路レベル)に及ぼす影響の解析は十分であるとは言えません。本研究では、遺伝環境相互作用に起因するうつモデルマウスから見出したストレス感受性・ストレス脆弱性に関わる候補分子のヒストンリジン脱メチル化酵素(KDM5C)とカルシウム・カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ(CaMKIIβ)に着目し、これら分子の発現・活性操作ならびにこれら遺伝子領域のエピゲノム修飾操作による影響を多階層アプローチにより解析することで、ストレス感受性制御の構成的理解を目指します。



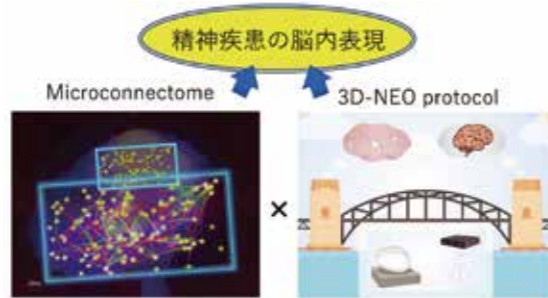
マイクロコネクトームのマクロ解剖との連結と精神疾患マウス脳への応用



研究代表者
下野 昌宣
 京都大学・医学系研・准教授

2009年東京大学博士課程修了。産業総合研究所の特別研究員を経て、2010-2016年、インディアナ大学、マサチューセッツ総合病院にてPD/海外学振研究員。2016-2017年、大阪大学基礎工学研究科での助教を経て、2017年より京都大学医学部人間健康科学専攻にて現職。白眉研究者/卓越研究者を兼務。マイクロな細胞計測(多電極計測, Caイメージング)からマクロな脳イメージング(fMRI, DTI, EEG, MEG)までマルチスケールなシステム神経科学を志向してきた。

私は現在、京都大学医学部の人間健康科学系専攻の教員と白眉プロジェクトとを兼任しております。白眉プロジェクトとは当大学内の若手研究者らが研究分野の枠組みを超えたネットワークの創出を目指すもので、様々な連携から学外にも開かれております。奇遇にも、私どもの研究領域の一端は、脳神経系の包括的ネットワーク構造を探索するコネクトームとよばれるものです。米国では、ヒトコネクトームプロジェクトという国家プロジェクトが、私が渡米した約半年後から開始しました。その中核拠点で充実した日々を過ごした頃から、もう長い年月が過ぎました。近年では、マクロな脳領域間をつなぐ白質繊維ネットワークでの精神疾患、神経変性症などへの新たなバイオマーカーの開発など“定量的な評価に基づく医療”を進める基盤技術としての認識が日本でも広がって参りました。神経系をマイクロに見ますと、細胞が軸索と樹状突起を介してネットワークを再び形成しております。そのスケールでの研究の歴史は、Santiago Ramón y Cajalに遡るとともに、近年の新たな技術による再構築が進んだ“古くも新しい”研究領域の萌芽期にあります。さらに、異なるスケールの間をつなぐマルチスケールな視座にも、興味注がれる様になってきた様です。学生時代から見ていた視座を、多くの方と共有される事に感慨深い思いです。今後、ご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。



トランスオミックス解析によるストレス性精神疾患の構成的理解



研究代表者
笠井 淳司
 大阪大学・大学院薬学研究所
 神経薬理学分野・助教

2002年静岡県立大学薬学部卒業、2002～2007年大阪大学大学院薬学研究所 博士課程修了、博士(薬学)取得 2007～2011年摂南大学薬学部 助教、2011～2012年米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 Semel研究所 (James A. Waschek教授) 博士研究員(上原記念生命科学財団 ポストドクトラルフェロウシップ)、2012～2014年大阪大学 未来戦略機構 特任助教 2014年より現職(大阪大学大学院薬学研究所 助教) 研究テーマ: 神経薬理学、精神神経疾患の病態解析、イメージング技術を用いた脳機能解析

ストレスは、脳全体の活動を変化させ、不安やfreezingなどの行動応答を惹起する。その程度が大きくなると、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) など種々のストレス性精神疾患の発症に繋がると考えられている。従って、強いストレス刺激による脳全体の活動変化、さらにその中の重要な個々の細胞の遺伝子発現変化などを多階層に解析することは、ストレス性精神疾患の構成的理解に繋がると考えられる。そこで私たちは、このストレス応答の神経基盤を明らかにするため、最近開発した高精度高速全脳イメージングシステムFAST (block-face serial microscopy tomography) を用い、社会的な敗北ストレスにより活性化される神経細胞を特定の脳領域に絞らずに全脳領域を対象に解析した。その結果、これまでストレスとの関連が未報告な微小な脳領域が重要な役割を担っていることを見出している。本課題では、微小な領域に存在するストレス応答性神経細胞の活動を特異的に操作し、不安様行動への影響を明らかにするとともに、これらのストレス応答性神経細胞と神経回路を形成する全脳回路構造と、シングルセルトランスクリプトーム解析を用いてストレス応答性神経細胞の分子特性を明らかにする。これらトランスオミックス解析から、ストレスの入力から行動的な出力までの神経基盤を明らかにし、ストレス性精神疾患の病態を創出する最小パーツを理解することを目指す。



免疫異常の記憶から捉える精神疾患の階層的理解



研究代表者
和氣 弘明
 神戸大学大学院医学研究科・シ
 ステム生理学分野・教授

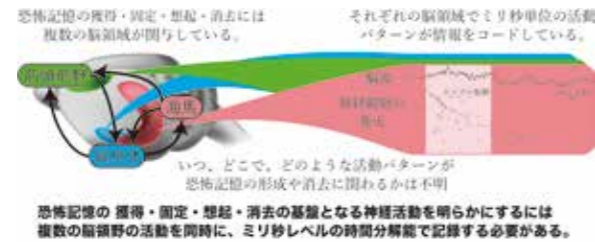
北海道札幌市出身。名古屋市立大学医学部卒業。米国国立衛生研究所の博士研究員、基礎生物学研究所助教、生理学研究所准教授を経て、2016年より現職2光子顕微鏡を用いた生体イメージングを切り口にグリア細胞の新規生理機能を解明しようとする取り組みを行っています。

学習・記憶・情動などの高次脳機能は様々な脳領域における個々の神経細胞が時空間的に整然と発火することによって、叙事的な神経細胞集団活動(=神経回路活動)を創出することで効率的に発現する。近年、これらの高次脳機能に伴う神経・グリア細胞集団の活動が2光子顕微鏡をはじめとした新規光学技術によって検出されるようになり、高次脳機能の発現に必要な機能的要素が明らかとなってきた。私たちは脳の免疫細胞であるミクログリアに着目し、2光子励起レーザー顕微鏡によって、ミクログリアが生理的環境においては絶えず、その突起を動かすことでシナプスを監視していること、障害脳ではシナプス除去に関与することを明らかにした(Wake et al., *J. Neurosci.*, 2009)。またミクログリアが発達早期においてシナプス形成に関与すること(Miyamoto, Wake, Nabekura et al., *Nature Commun.*, 2016)や、正常脳において、ミクログリアがシナプスに接触することによって、シナプス活動を増加させ、局所神経回路活動の協調性を制御している(Akiyoshi, Wake et al., *eNeuro*, 2018)ことも明らかにした。また最近、ミクログリアが血液脳関門の透過性に寄与することも見出し(Haruwaka et al., submitted)、総合的にミクログリアの生理機能を明らかにし、その病態への寄与を提案してきた(Wake et al., *Trends in Neurosci.*, 2013, Miyamoto, Wake* et al., *Front Cell Neurosci.*, 2013)。本研究においては母胎炎症によって起きたミクログリアの潜在変容が発達期におけるシナプス修飾などの神経回路形成を損なうことで統合失調症が発症するという仮説の下で研究を進める。



恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の基盤となる神経ダイナミクスの解明

齧歯類を用いた恐怖条件付け学習による恐怖記憶の形成と消去は、ヒトにおける心的外傷後ストレス障害 (PTSD) とその治療の動物モデルとして広く研究されてきた。その結果、恐怖記憶の形成や消去には、扁桃核、腹側海馬、前頭前野など複数の領域が関与することがわかってきた。しかし、従来の恐怖記憶の研究は、単一の脳領域からの記録、学習時のみの短時間の記録、カルシウムイメージングなどの時間分解能が低く長時間の連続計測ができない方法での記録にとどまっている。そのため、どのような脳領域間・神経細胞間のネットワークダイナミクスが恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の一連の過程に関わるのかは未だに不明である。本研究は多脳領域同時・大規模電気生理学計測を使って、恐怖記憶の形成前から消去後まで連続して扁桃核、腹側海馬、前頭前野からそれぞれ約100個の神経細胞の活動を記録し、恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の基盤となる神経ネットワークの時間的・空間的ダイナミクスの全貌を明らかにすることを目指す。恐怖の表現の単なる神経発火列の特徴抽出にとどまらず、複数の脳領域による階層的な情報表現と、階層性に基づいた情報処理の実態を明らかにする。本研究は恐怖記憶の形成と消去の基盤となる神経ダイナミクスの理解を通じて、複数の脳領域にまたがる神経ネットワークの病態生理の視点からPTSDを理解することを目指す。

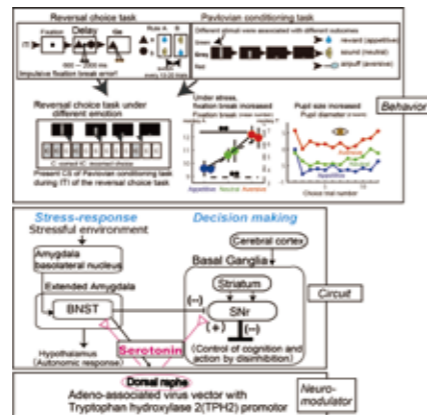


研究代表者 水関 健司

大阪市立大学・大学院医学研究科・神経生理学・教授
1996年京都大学医学部卒業、2000年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。医師。医学博士。2000年京都大学再生医科学研究科・日本学術振興会特別研究員、2002年理化学研究所CDB研究員、2004年米国ラトガース大学博士研究員、2012年米国ニューヨーク大学リサーチアシスタントプロフェッサー、2012年米国アレン脳科学研究所シニアサイエンティスト、2015年より現職。専門は神経生理学。特に海馬の覚醒時・睡眠時の情報処理機構に関心を持つ。

ストレス下の意思決定破綻の神経機構の解明

我々の認知行動は情動、特にストレスによって影響を受ける。ストレス情報処理については、前頭葉や扁桃核の解剖・機能的変化等多くの知見がある一方、ストレスが認知や行動を変化させるメカニズムやその修飾過程は不明な点が多い。意思決定の神経基盤である大脳皮質-基底核回路の出力部、黒質網様部 (SNr) は、脱抑制機構により運動出力を制御する。SNrは情動情報処理を担う扁桃核の出力部に位置する拡張扁桃核、特に分界条床核 (BNST) からの入力と、セロトニンによる修飾を受ける。ストレス下の行動変化特に衝動性は、この脱抑制機能制御とその修飾機構の破綻の結果である可能性がある。この仮説を検証するために、申請者らは、サルが嫌悪刺激を予測しつつ選択眼球運動課題を行う意思決定モデルを構築した。BNSTとSNrの課題関連神経活動記録に加え、光遺伝学的・薬理的セロトニン操作により受容体・タイミング特異的な機能回路の変化を解明する。サルの眼球運動系は神経回路が良く解明された実験系である。さらにウイルスベクター開発とその評価を行う研究協力者との共同実験によって、これまで困難であったサルにおけるセロトニン選択的な操作を実用化できた。この新技術を従来の行動・電気生理学の実験に併用し、行動-神経回路-神経伝達物質というマルチレベルの解析を高い時間分解能を持って実現することを目指す。

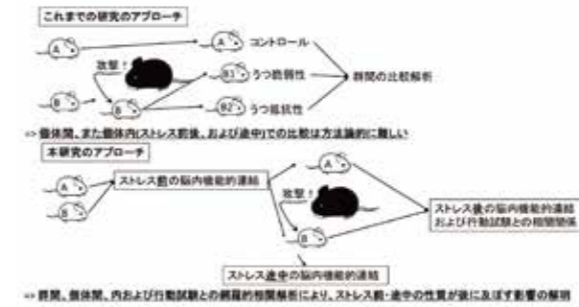


研究代表者 中村 加枝

関西医科大学生理学講座・教授
浜松出身。東京医科大学・日本医科大学救命救急センター / 神経科臨床医の後、総合研究大学院大学、順天堂大学医学部博士課程編入学・修了。1997-2002 Research Associate, CNBC, Univ. Pittsburgh. 2002-2006 Research Fellow, LSR, NEI, NIH, 2006-2007 Assistant Scientist, Dept. Physiology, Univ. Madison Wisconsin, 2007より現職

マウス覚醒下fMRIを用いたうつ脆弱性・抵抗性と脳機能との相関解析

うつ病は遺伝的要因のみならず、環境・経験によって引き起こされる部分が大いと考えられています。その病態および原因解明の研究には環境変化・経験前後の比較研究が重要と考えられます。しかし、これまでの研究手法ではそのストレスが加わる前後、および途中の解析、すなわち動物を生かしながらストレスの影響を検討・解析する、ということは非常に限られた手法しか存在せず、その手法自体にも現存する問題点があります。例えばマクロ視点では行動解析、ミクロ視点では *in vivo* imaging を用いたシナプスの形態解析やカルシウムイメージングなどが主流ですが、中間的視点の定量的解析方法が不足していると考えられます。この細胞レベルでもなく、個体レベルでもないストレスによる“脳機能の変化”こそ、うつ病の事前リスク、および発症にいたる前の個別の閾値を調べるのが可能になるのではないかと考えております。そこで本研究は、マウスの覚醒下における functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて、ストレスが脳内機能的連絡にどのような変化をもたらすかを経験前・途中・後の3点の時間軸にて明らかにすることを目的とします。また、この機能的連絡と行動試験結果の間の相関関係を調べ、個体毎のストレス脆弱性/耐性についての因果関係解明を目指します。



研究代表者 玉田 紘太

理化学研究所・脳神経科学研究センター・精神生物学研究チーム・研究員
京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科卒。京都大学大学院生命科学科・生命科学博士取得。広島大学大学院医歯薬学総合研究科・特任助教。2013年より理化学研究所・脳神経科学研究センター・精神生物学研究チーム・研究員。

マルチスケール精神病データの疎性データモデリング解析

小標本高次元の特徴を持ち、典型的なスパースデータ (疎性データ) であるマルチスケールの大規模ゲノムコホートデータから、柔軟かつ高速に真の効果因子を抽出することには本質的な問題 ($p \gg n$ 問題) が存在し、ゲノムコホート解析の実現を阻んでいる。国内外では、現在、このような解析ではノンパラメトリックな探索的手法が主流であるが、その計算実行の困難や統計学的問題から、大規模ゲノムコホートからのマルチスケールデータを網羅的に用いた研究は事実上行われていない。そこで、本研究計画では、機械学習・人工知能技術であるSIS (Sure Independence Screening) やHISC-Lasso (Hilbert-Schmidt Independence Criterion Lasso) による疎性モデリングを利用した遺伝統計手法を開発する。それを、実際の大規模なゲノムコホートからのマルチスケールデータの分析に適用して、うつ傾向スコアや認知機能などの精神傾向状態に寄与する遺伝子や環境、その相互作用などの候補をリストアップする。また、見出された相互作用候補を機能的側面からアノテーションし、追試研究に供する。これにより世界で初めて、ゲノムコホートデータの網羅的な解析が可能になると期待される。



研究代表者 田宮 元

東北大学東北メディカル・メガバンク機構・教授
理化学革新統合知能研究センター・チームリーダー
1998年 名古屋大学大学院 理学研究科満了 (理学博士)
1999年 東海大学医学部・分子生命科学講座・助手
2003年 同・助教授/産総研・生物情報解析研究センター
2005年 徳島大学大学院・HBS研究部・特任教授
2009年 山形大学医学部先端分子疫学研究所・教授
2013年 東北大学東北メディカル・メガバンク機構・教授
2017年 理化学研究所革新統合知能研究センター・チームリーダー

精神疾患の階層横断的理解を加速する数理モデリング技術の開発

シーケンサーを始めとする計測技術の開発、遺伝子変換による疾患モデル動物の作成など、近年の遺伝学、分子生物学、イメージング研究分野における目覚ましい技術の進展により、多岐にわたる生命のデジタル情報が大量に取得できるようになりました。これにより、精神疾患を高次脳機能におけるシステムレベルの障害として包括的に理解し、疾患の原因解明に繋げることがもはや不可能ではない現実となりつつあります。しかしながら、これら大量のデータに基づき新たな価値を見出すためには、生命現象を階層ごとの閉じた情報の中で捉えようとするこれまでのアプローチには限界があり、脳の複雑な階層性を超える新しいパラダイムシフトの枠組みと方法論を必要としています。

本研究では、データサイエンスと機械学習を基軸として、これらの問題を解決し、精神疾患の階層横断的理解を加速する数理モデリング技術を開発します。具体的には、(1) ナノ・マイクロスケールの分子機序とマクロスケールの表現型をつなげるためのスパースモデリング技術、および(2) ヒト、マウス、マーモセットなど種間横断的な検証を可能にする機械学習技術を開発します。本研究課題の推進により、階層別に解析することで生じる情報損失を回避するとともに、個別に行われてきた精神疾患研究を統合的に捉えるための情報解析基盤の構築、精神病態の全容解明に向けた研究のさらなる加速を目指します。

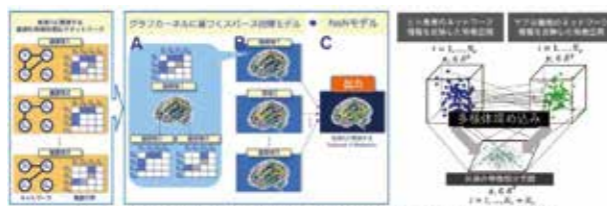


図1: 精神疾患の階層横断的理解を加速する数理モデリング技術の開発

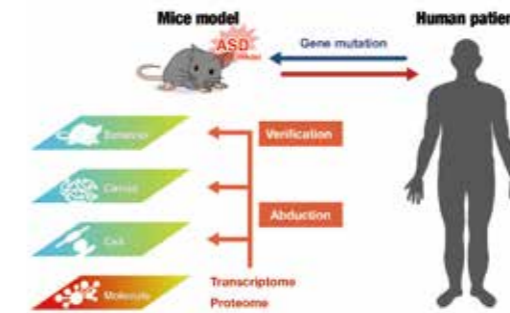


研究代表者 島村 徹平

名古屋大学大学院医学系研究科・システム生物学分野・教授
2007年に北海道大学大学院情報科学研究科博士課程修了後、東京大学医学研究所ヒトゲノム解析センター特任研究員、同センター助教、名古屋大学大学院医学系研究科システム生物学分野特任准教授を経て、2019年より、同分野教授に就任。がんや精神疾患の病態の包括的理解とデータサイエンスに基づく最適医療の実現に向けた研究を推進している。

トランスオミクスによる精神病態分子基盤の特徴量抽出

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は、「対人コミュニケーション障害」と「活動と興味の範囲の著しい限局性」を主な特徴とする神経発達障害であり、発症頻度は1%以上と非常に高いことから発症メカニズムの解明および治療法の確立が強く求められています。ASDの発症にはCHD8の遺伝子変異が最も有力なリスク因子の1つとして注目されていますが、私たちはこれまでの研究によってCHD8の遺伝子変異を再現することでマウスにおいてもASD様の行動異常が起こることを明らかにしました。そこで本研究ではASDモデル動物としてCHD8変異マウスを解析することでASD発症メカニズムの解明を目指します。CHD8はクロマチンリモデリング因子であることからCHD8変異マウスの脳内遺伝子発現パターンとそれに伴うタンパク質存在量の変化に注目し、トランスクリプトミクスとプロテオミクス技術を用いて遺伝子発現量とタンパク質存在量の網羅的解析データを取得します。さらにこれらのデータからASDの病態に関わる分子階層の特徴量を抽出することでASD発症メカニズムの仮説を導出し、これらの仮説を再度マウスモデルにフィードバックして行動解析テストによる検証を行うことで、ASDの発症原因となる分子メカニズムの同定を目指します。



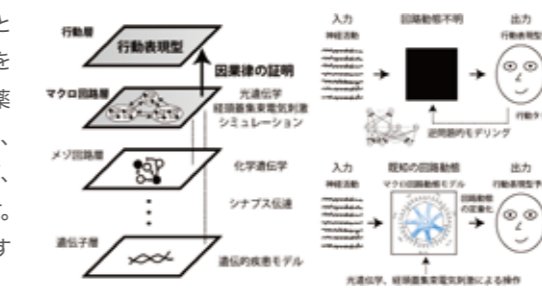
研究代表者 片山 雄太

九州大学・生体防御医学研究所・分子医科学分野・助教
2007年九州大学・農学部・生物資源環境学科を卒業、2018年九州大学大学院・医学系学府にて博士取得。2018年4月より九州大学・生体防御医学研究所・分子医科学分野・助教。ASDの有力な原因遺伝子であるCHD8の分子機能とその破綻によるASD発症メカニズムについて研究を進めている。

精神病態の行動表現型を生じる神経回路動態の逆問題的解明

統合失調症や薬物依存症などの精神疾患は、特有の行動表現型により定義・診断されます。精神疾患には遺伝的な要因がありますが、何故遺伝子変異やそれに伴うシナプス変化など下層の変化が精神疾患特有の行動表現型に至るのかは分かっていません。これは遺伝子やシナプスの階層と行動層との距離が大きく、論理的な仮説を設定しづらいためであると考えられます。この問題の解決には、行動層の直下にあるマクロスコピックな神経回路動態に注目して行動表現型との因果律を解明すると共に、そのマクロ回路動態と下層との関係を解析する戦略が有効と考えられます。

そのため自由行動下ラットの大规模電気生理記録に精神疾患様行動が生じるタイミング等でタグ付けし、そのタグを最も精度良く説明するマクロ回路動態を機械学習で推定してモデル化することを進めています。こうすることで行動表現型に特異的なマクロ回路動態、即ちどの脳領域で、どの周波数で、どちらの向きに、どの程度の情報が流れているかを明らかにできます。次に当該マクロ回路動態モデルを光遺伝学や経頭蓋集束電気刺激法で操作することで、当該モデルと行動表現型との因果律を検証します。さらに遺伝的統合失調症・薬物依存症・前頭葉機能低下症動物を用い、遺伝子・シナプス・メソ回路層の変化が、当該モデルに与える影響を定量化します。こうして精神疾患の行動表現型が発現するメカニズムの構成的理解に挑みます。



研究代表者 竹内 雄一

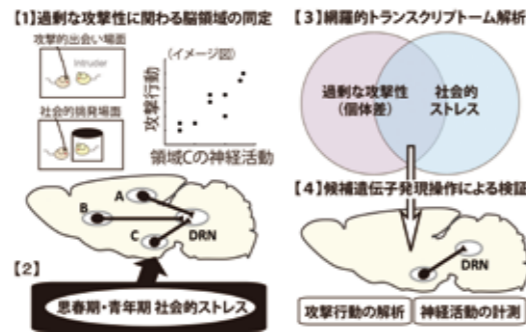
名古屋市立大学・大学薬学研究科・神経薬理学分野・研究員
名古屋市立大学薬学部製薬学科2005年卒業。総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻2010年修了、博士 (理学) 取得。日本学術振興会特別研究員、東京女子医科大学医学部助教、上原記念生命科学財団リサーチフェロー、ハンガリーセグド大学医学部特任助教を経て、2018年より名古屋市立大学大学院薬学研究科研究員。精神疾患やてんかんの病態をオシレーション障害という観点で捉えて理解し、制御することを目指している。

過剰な攻撃性にかかわる神経回路の構成的理解

過剰な攻撃性（暴力）は、人間の生命や精神的健康を脅かす大きな社会問題である。臨床場面においても、様々な精神疾患の周辺症状の1つに易怒性や攻撃性があり、その生物学的基盤を理解することが早急に求められている。

攻撃行動に関わる神経伝達物質として、セロトニン是最も注目され良く研究されている一方で、実際に過剰な攻撃行動を示している最中に、セロトニン神経系がどのような入力や神経活動調節を受けているかについては、いまだに分かっていない、そこで本研究は、光・化学遺伝学的操作実験やカルシウムイメージング法をもちいて、セロトニンの神経核である背側縫線核（DRN）を中心とした、過剰な攻撃行動に関わる神経回路を同定することを試みる。

また、攻撃行動が過剰になる要因として、思春期や青年期における社会的ストレスが影響することが、ヒトや動物モデルにおいて報告されている。そこで本研究では、過剰な攻撃行動に関わる神経回路が、社会的ストレスによってどのような変容が生ずるかについても、遺伝子発現そして神経活動などマルチスケールな観点から、網羅的な探索と実験的操作を組み合わせることで明らかにすることを旨とする。

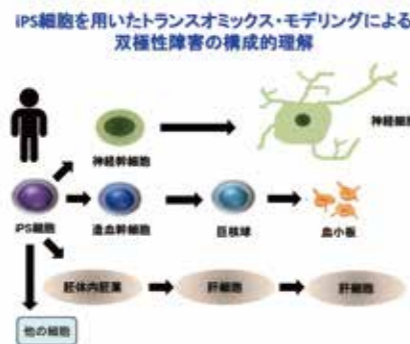


研究代表者
高橋 阿貴
筑波大学人間系・准教授

長野県に生まれる。2002年筑波大学第二学群人間学卒業。筑波大学人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻にて修士課程修了後、総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻にて2007年に博士（理学）を取得。同年より米国クワンズ大学心理学部において博士研究員。2010年より国立遺伝学研究所マウス開発研究室助教。2014年より筑波大学人間系助教。並行して2015年から2年間、米国マウントサイナイ医科大学とロクフェラー大学の客員助教。2019年より現職。

iPS細胞を用いたトランスオミックス・モデリングによる双極性障害の構成的理解

うつ病の病因には、視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系の異常が関与していることは良く知られており、末梢臓器である副腎から放出されるストレス物質コルチゾールが関係している。2017年に精神疾患における脳-肝臓相関の重要性を提唱した。今回の本学領域の公募班で、精神疾患の病因を脳だけでなく、体全体の病気として捉えることが出来ないかと考え応募した。近年、精神疾患だけでなく多くの脳疾患の病因に脳-腸相関の異常が関与しているという知見が蓄積されているのは周知の事実である。我々も、ラットやマウスにストレスを与えると、うつ様行動を示す動物とうつ様行動を示さない（レジリエンス）動物が居ることに注目した。両群の糞中の腸内細菌叢解析を実施すると、両群で明らかに異なる事を見出し、脳-腸相関および腸内細菌が生成する短鎖脂肪酸の重要性を報告した。本課題では、共同研究者であるスウェーデンのエーテボリ大学の鮎恵子先生（京大医卒）のグループが樹立した双極性障害および健常者からのiPS細胞を用いる。特に、iPS細胞から分化した神経細胞だけでなく、末梢臓器（血液、肝臓など）へ分化させた細胞を使用する。また双極性障害患者等の精神疾患の死後組織（脳、肝臓など）、血液試料やモデル動物の組織を用いて、双極性障害などの精神疾患の病因解明に挑戦したい。



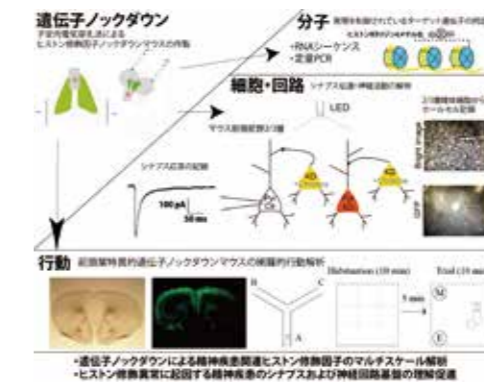
研究代表者
橋本 謙二
千葉大学・教授

福岡県生まれ。1982年九州大学薬学部を卒業。その後大学院に進学し、在学中に放射線医学総合研究所（千葉市）にてPET放射性薬剤開発に従事。1991年から約2年間米国衛生研究所（NIH/NIDA）に留学。1993年から約3年間、新技術事業団（現：科学技術振興事業団）の科学技術特別研究員として国立精神・神経センターで研究。1996年から約5年間、国内製薬企業で精神疾患の創薬研究に従事。2001年から千葉大学大学院医学研究科（精神医学）講師、その後同助教を経て、2005年に現職。

ヒストン修飾異常に起因する精神病態のマルチスケール解析による構成的理解

自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神疾患は、その遺伝的な背景から様々な候補遺伝子が同定されており、エピジェネティック因子の病態への関与が明らかにされてきています。近年、ヒストンH3リジン4メチル化・脱メチル化に関わる因子の遺伝子変異が患者群で報告されていますが、個々のヒストン修飾因子の欠損が、如何にして異なる臨床症状を呈する精神疾患の発症・病態に関係しているかは解明されていません。

本研究では、ヒストンの同一部位の修飾因子の異常で引き起こされる分子、細胞、神経回路、行動の各階層での異常を多階層の解析によって明らかにします。まず、精神疾患に関連するヒストンH3リジン4におけるメチル化・脱メチル化を誘導する複数の遺伝子について、マウスの内側前頭野でノックダウンをした際におけるシナプス伝達・神経活動への影響を、電気生理学的手法により単一細胞および神経回路レベルで解析します。次に、これらのマウスの網羅的行動解析を行い、臨床症状を反映する行動異常の有無を調べます。さらに、個々のヒストン修飾因子による遺伝子発現制御パターンをRNA シーケンス・定量PCRにより解析します。最終的には、複数のヒストン修飾因子の遺伝子改変マウスを作製・解析することにより、これらに共通した異常を明らかにし、ヒストン修飾異常に起因する精神疾患のシナプスおよび神経回路基盤の理解促進を目指します。

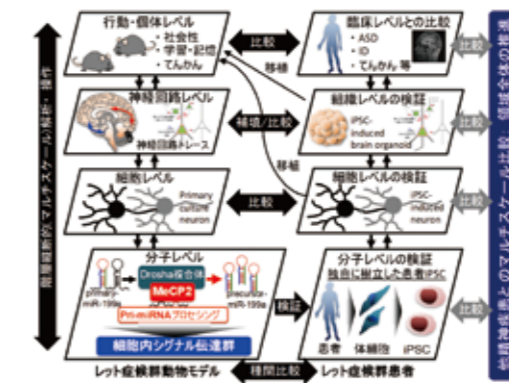


研究代表者
狩野 方伸
東京大学大学院医学系研究科・神経生理学分野・教授

1982年、東京医科歯科大学医学部卒業、1986年、東京大学大学院医学系研究科修了。自治医科大学助手、講師を経て、1995年、理化学研究所チームリーダー（国際フロンティア研究システムおよび脳科学総合研究センター）。1998年金沢大学医学部教授（生理学第二講座）、2005年大阪大学大学院医学系研究科教授（細胞神経科学分野）を経て、2007年9月より東京大学大学院医学系研究科教授（神経生理学分野）。現在に至る。

レット症候群におけるマルチスケール精神病態の構成的理解

レット症候群は女兒に起こる進行性の神経発達症であり、MECP2遺伝子の変異により引き起こされる。本疾患は自閉スペクトラム症や知的能力障害、てんかん、運動機能障害、中枢性呼吸障害等の多様な症状を呈する。MECP2遺伝子の変異は、レット症候群を引き起こすだけでなく、種々の精神疾患の発症にも深く関与する。そのためレット症候群の発症メカニズムが解明できれば、より広範な精神疾患の病態の理解につながる事が期待されている。しかしながら、MECP2機能不全により精神疾患の発症につながるマルチスケールな精神病態は不明である。我々は、MeCP2が特定miRNAのプロセッシングを促進することを発見し、病態に深く関与する標的因子miRNAを同定した（Tsujiura et al., Cell Rep., 2015）。本研究は独自に樹立したレット症候群患者iPS細胞・iPS細胞由来脳オルガノイド、およびモデルマウスを用いて、これまで明らかにしてきた分子基盤を基に、ヒトとの種間相同性・異種性を検証しつつ、分子のナノスケールから神経細胞機能、神経回路、行動などの上階層にまたがるマルチスケール精神病態の構成的理解を目指す。



研究代表者
辻村 啓太
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・名古屋大学高等研究院(兼務)

2010年奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士後期課程修了、博士（バイオサイエンス）。2010年同大学バイオサイエンス研究科博士研究員、2013年九州大学大学院医学研究科特任助教、2015年名古屋大学大学院医学系研究科特任助教。2017年より現職。2017年より日本医療研究開発機構（AMED）創薬総合支援事業・主任研究者。2019年よりAMED難治性疾患実用化研究事業・主任研究者。

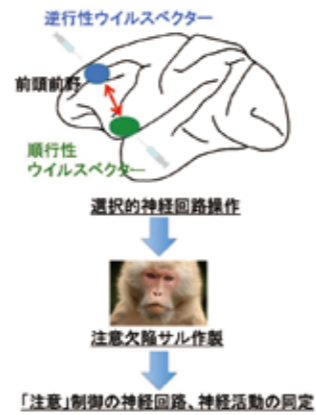
注意欠陥サル作製と注意欠陥発症メカニズムの多階層的理解



研究代表者
肥後 剛康

京都大学・医学系研・講師

ヒトの心を分子から理解したいと考え研究を行っています。この目的達成には、学際的な研究背景が有効と考え、先ず、カルシウム情報伝達系の分子生物学研究で博士号を取得(東京大学、御子柴克彦教授)。その後、ヒト脳イメージング研究に分野を拡張し、「注意」の制御部位の同定を行いました(英国オックスフォード大学、HFSP長期フェロー Matthew Rushworth教授)。理化学研究所を経た後、現在は、マカク属サルを学際的に用い、霊長類高次機能の制御メカニズムを多階層的に解明すべく研究を展開しています(京都大学、講師、伊佐正教授)。



ヒトを含む霊長類は、柔軟な「意思決定」や「注意」といった高次脳機能を有することで、複雑な環境に対応するための適切な思考や行動を生み出すことができる。これら高次脳機能は、特に霊長類で顕著に発達した前頭前野によって制御されることが、ヒト脳損傷患者の心理学的研究、ヒト機能的磁気共鳴画像法、サル脳の破壊実験によって示されている。その制御メカニズムとして、機能分化した脳領野の集合体である前頭前野が、内外の様々な脳領野と相互作用するトップダウン制御が想定されている (Higo et al., PNAS, 2011, Corbetta and Shulman, Nature Rev. Neurosci. 2002, 他多数)。例えば、無数の情報から必要な情報だけに集中し、目的課題を達成する「注意」では、前頭前野が必要情報を処理する下位脳領野のみを選択的に活性化すると考えられている。しかし、その相互作用を評価するための神経回路操作技術が霊長類において未開発なため、研究は国際的に停滞している。

本研究では、この問題に取り組むため、ヒト脳と構造的、機能的相同性が高く、侵襲実験が容易なマカク属サルを用いた回路操作技術の開発を行う。次に、この技術を「注意」課題を訓練したサルへ導入し、神経解剖学、電気生理学、行動学的解析を駆使することで、「注意」を制御する回路と神経活動の同定を行い、注意欠陥サル作製と注意欠陥発症メカニズムの多階層的な理解に繋げる。

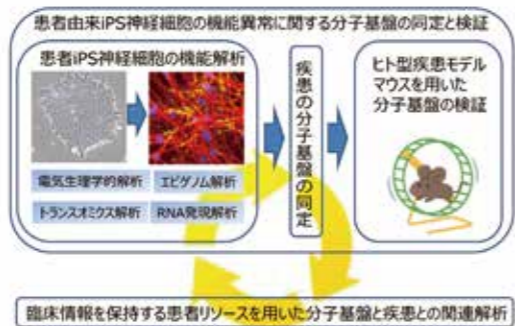
iPS細胞技術及び患者リソースを用いた精神疾患の分子とヒト病態を結ぶ多階層解析



研究代表者
中澤 敬信

大阪大学大学院歯学研究所・准教授

1996年、東京大学卒業、2002年、東京大学大学院博士課程修了。博士課程から助教まで一貫して東京大学医科学研究所(山本雅教授ラボ)にてリン酸化による脳高次機能制御の分子基盤研究に従事。2011年、東京大学大学院医学系研究科(狩野方伸教授ラボ)を経て、2013年、大阪大学大学院薬学研究所(橋本均教授ラボ)(2016年から大阪大学大学院歯学研究所(田熊一敏教授ラボ))にてiPS細胞技術及びヒト型疾患モデルマウスを用いた精神疾患の分子病態研究に従事している。



精神疾患の発症割合は人口の1%程度と高いですが、発症や病態の分子基盤については未解明な部分が多く残されています。これまでの研究で、多数の患者に共通する疾患関連遺伝子が同定されていないことから、我々は精神疾患の理解には、頻度は稀ですが病態に直結する効果サイズが大きいと考えられる変異の解析が重要であると考えています。本研究では、病態に直結すると考えられる変異を持つ患者由来のiPS神経細胞を用いた細胞生物学的手法、電気生理学的手法、及び分子神経科学的手法による神経機能解析や、患者と同じ変異を導入したヒト型疾患モデルマウスの表現型を解析することにより、疾患の原因となる「共通の」分子基盤の同定と検証を実施します。さらに、臨床情報を保持する大規模患者バイオリソースを用いて、明らかにした精神疾患の分子基盤の妥当性を検証するとともに、当該分子基盤と精神疾患の発症、及び認知機能障害や社会機能異常との因果関係にせまります。以上のように、疾患と関連する稀な変異による分子レベルの表現型を礎として、神経回路・行動レベルの研究やヒト病態との関連性を明らかにするという、マルチスケールの階層を結ぶ新しい戦略に基づいた研究を実施し、精神疾患の分子病態を理解することが目標です。

精神疾患におけるシナプスmRNAグアニン四重鎖の機能解明

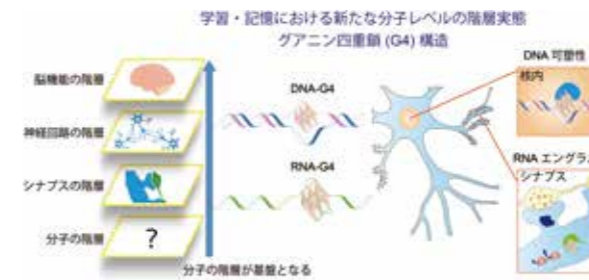


研究代表者
塩田 倫史

熊本大学・発生医学研究所・ゲノム神経学分野・独立准教授

2004年 岐阜薬科大学卒業、2004年 東北大学大学院 薬学研究科 助手、2010年 同薬学研究科で博士取得、2010年 同薬学研究科 特任准教授、2016年 岐阜薬科大学 准教授などを経て2018年7月より熊本大学 発生医学研究所 ゲノム神経学分野 独立准教授に就任。グアニン四重鎖を中心に「非B型DNA・RNA構造体」と脳機能の関与について研究を行っている。

神経細胞で産生されるmRNAの中で、特定の種類のmRNAのみがシナプスに輸送されることが知られています。さらに、mRNAからタンパク質への翻訳はシナプスでも行われており、この現象は高次脳機能に関わることが示唆されています。このシナプス局所翻訳は、mRNA自身の構造や種々のRNA結合タンパク質群により調節されています。我々は、未だ生物学的機能が不明である「グアニン四重鎖 (G-quadruplex; G4) 構造」に着目し研究を行っています。G4 構造は、グアニンが豊富な配列領域で1本鎖DNA・RNAが形成する特殊な核酸高次構造として細胞内に存在し、シナプス局所翻訳にも関与します。我々はこれまで、G4 構造が学習・記憶に重要な役割を担うことを明らかにしてきました (Shioda et al., Nat. Med. 2018)。本研究計画では「脳の学習・記憶」と「シナプスmRNAグアニン四重鎖」の因果関係を個体レベルで解明することを目指します。さらに、G4構造による「DNA可塑性」と「RNAエンGRAM」の存在について追及します。つまり、G4構造が脳機能における学習・記憶の分子実態のひとつであることを生物学的に明らかにし「記憶≒シナプス可塑性」仮説に一石を投じる研究を行います。



幻聴発症における大脳基底核一聴覚野直接投射の役割

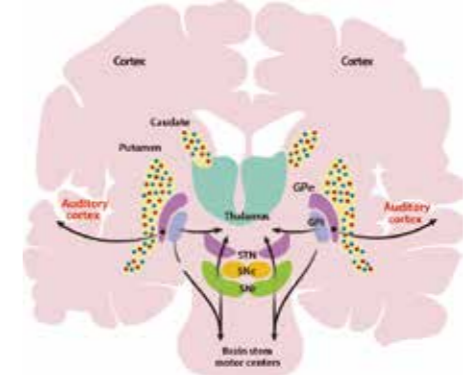


研究代表者
宋 文杰

熊本大学大学院生命科学研究所・知覚生理学分野・教授

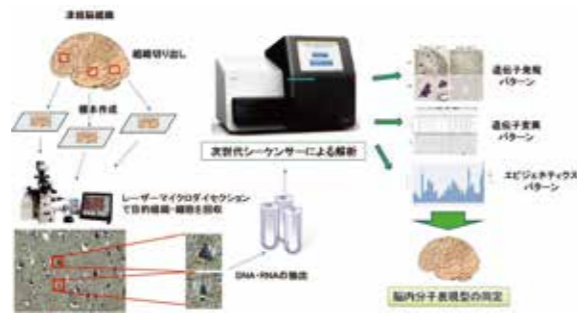
1983年 中国海洋大学卒業、1986年 鹿児島大学水産学研究科修士課程修了、1989年 大阪大学基礎工学研究科博士課程中退、1989年 大阪大学基礎工学研究科助手、1994年 米国テネシー大学医学部博士研究員、1998年 大阪大学大学院工学研究科助教授、2006年 熊本大学大学院医学薬学研究部教授、2010年より熊本大学大学院生命科学部教授(研究部名称変更)。聴覚皮質と聴覚視床の構造と機能および関連疾患の研究を行っている。

私たちは近年、聴覚皮質の研究を進めてきており、その領野構成をマーモセット、モルモット、及びマウスにおいて明らかにしてきました。いずれの動物種においても、多数の領野の存在は明らかになりましたが、領野間の機能的な違いは全く分かっておりません。この問題を検討するために、マウスにおいて、それぞれの聴覚領野が作る神経回路を明らかにする研究を進めてきました。その過程において、淡蒼球外節部GABAニューロンが直接聴覚皮質に投射すること、そして聴覚視床にも軸索側枝を出していることを見出しました。さらに、これらのGABAニューロンは線条体の直接路ニューロンと間接路ニューロンの両方から入力を受けることも明らかにしました(図を参照)。この新たに見出した回路は、1) 大脳基底核の出力核でない淡蒼球外節部からの直接出力、2) 聴覚視床と聴覚皮質の非毛帯系部位に対する強い入力、3) 大脳基底核ドーパミン系と聴覚皮質を関連づける、という三つの意味において興味深い回路と考えており、その機能および精神疾患との関連を追及していきます。特に幻聴との関係に着目して研究を進めます。幻聴は主観的な感覚で、動物を用いて研究することは容易ではありませんが、独自のアイデアで動物モデルを確立させ、統合失調症モデルマウスも取り入れて研究を進めていきます。



死後脳マルチオミクス・プロファイルに基づく統合失調症病態の構成的理解

本研究の目的は、統合失調症病態におけるドーパミンシステム関連分子の異常を、動物実験や画像研究などで蓄積されてきた知見を踏まえ、死後脳組織を用いてマルチスケールに検討することである。本研究では、統合失調症病態メカニズムの解明を目的として患者死後脳内の分子病態について、次世代シーケンサー（NGS）を駆使して解析する。すなわち、研究代表者が運営する精神疾患死後脳バンクに集積された死後脳組織（マクロスケール）から、ドーパミンシステム関連分子の局在が集中している組織、細胞をレーザーマイクロディセクション技術により抽出（マイクロスケール）し、ドーパミンシステム関連分子について各々の遺伝子発現量、エピジェネティクスパターン、及び遺伝子発現に影響を与えるSNPsの種類や数、パターン等（ナノスケール）をNGSで解析し、さらにそれらをエンドフェノタイプとして、各々の遺伝子多型と関連を解析する。以上のアプローチを通して統合失調症脳病態を多階層で検証することを目指す。

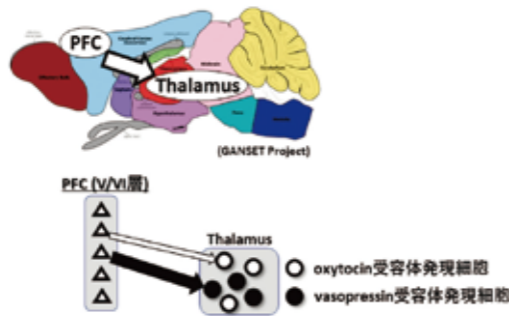


研究代表者 國井 泰人

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
2016年4月 公立大学法人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
2013年10月 公立大学法人福島県立医科大学・神経精神医学講座講師
2011年5月-2012年5月 米国国立衛生研究所(NIH)特別研究員 visiting fellow
2010年3月 福島県立医科大学大学院医学研究科卒業
2008年4月 公立大学法人福島県立医科大学・神経精神医学講座助教
2005年4月 福島県立医科大学大学院医学研究科入学
2001年3月 福島県立医科大学・医学部 卒業

幼少期社会的経験が形づくる前頭前野一視床回路の固定

近年、育児放棄などの幼少期虐待は本国のみならず、各国で深刻な社会問題となっており、適切かつ有効な環境整備は喫緊の課題である。被虐待児の前頭前野構造および機能は障害されると報告されているが (Harmelen et al, 2014; Gold et al, 2016)、我々は幼少期虐待の影響を受けやすいとされる高機能ASD患者の主観的小児期体験を調べ、その体験が不良である場合は前頭前野の容積が減少し、前頭前野から視床へ投射する前視床放線のみエリン形成が異常となることを明らかにした。一方、幼少期に隔離されたマウスでは前頭前野の構造や機能が異常となり (Makinodan et al, Science, 2012; Makinodan et al, Sci Rep, 2017; Yamamuro et al, Cereb Cortex, 2018)、前頭前野から視床への興奮性入力に著明に障害されることを確認した。視床には、社会性やASD病態に関わるオキシトシン受容体やバソプレシン受容体を高発現するニューロン群が存在していることから (Tsuji et al, 2013; Tribollet et al, 2002)、幼少期隔離マウスが呈す社会行動異常が同ニューロン群の機能障害によって生じている可能性が考えられた。本課題では、光遺伝学および化学遺伝学的手法を用いてこれらの疑問の解決に取り組み、臨床家の間で議論されている、被虐待児とASD児とで共通する病態の理解を進める。

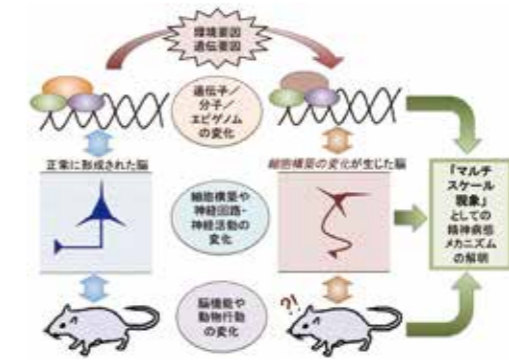


研究代表者 牧之段 学

奈良県立医科大学・精神医学講座・講師
2001年長崎大学医学部卒業、2008年奈良県立医科大学大学院修了。同大学院では、精神医学講座の岸本年史教授と第二解剖学講座の和中明生教授の指導の下、精神疾患モデルのオリゴデンドロサイトの動態を調べた。2009年からはハーバード大学ボストン小児病院のGabriel Corfas教授に師事し、幼若期社会的経験依存性前頭前野ミエリン形成について研究した。2012年に帰国後は、自閉症のトランスレーショナル研究を始め、現在は、自閉症における小児期体験の重要性に注目している。

組織構築変化によって生じるマルチスケール現象としての精神病態メカニズムの解明

脳の細胞構築は、発生過程において構築され、その後の回路形成の基盤となる。この脳の細胞構築における変化が精神神経疾患に罹患した患者の死後脳において報告されている。しかし、この細胞構築の変化が、階層を超えてマクロレベルでの脳機能にどのような影響を与え、さらにはマルチスケール現象としての精神病態にどのように関わるのかについては、不明である。これまでの研究から、発生段階における環境要因や遺伝的要因に基づいた遺伝子/分子/エピゲノム上の変化は、形成される細胞構築や神経回路に影響を与え、さらに脳機能や動物行動に変化を生じることが想定される。しかし、実際はそのようなマイクロからマクロへの一方向的な進展ではなく、各階層における逸脱が異なる階層間にも影響を生じ、それによって最終的な脳機能の破綻に結びつく可能性が想定される。このため、本研究では、精神神経疾患を、ゲノムや遺伝子、分子のマイクロレベルでの変化、細胞構築と回路形成における変化、さらには脳機能や動物行動の変化という、異なる階層における変化が、相互作用を起こした結果として生じるマルチスケール現象と捉える。独自に確立した複数の動物モデルを用いて、子宮内電気穿孔法を活用した回路可視化と神経活動操作を行い、マルチスケール現象としての疾患病態を解明するとともに、各階層における制御によって正常化方法の探索を行う。

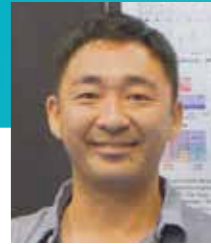


研究代表者 久保 健一郎

慶應義塾大学医学部解剖学・准教授
1998年医学部卒業。2002年博士課程修了。2003年と2004年、慶應義塾大学院精神・神経科臨床研修。精神・神経疾患の病態理解には、まず正常の発生・発達過程を理解する必要があると考え、2005年より、脳形成の分子細胞機構について研究するとともに、遺伝的要因と環境要因が脳形成に与える影響に関心を持って研究している。また、解剖学教室において神経解剖学・肉眼解剖学・発生学教育に携わりつつ、大泉病院等にて、精神疾患と知的・発達障害の診療に従事している。

自閉症病態にみられる社会性行動の構成的理解～幼少期E/Iバランス仮説の検証

神経発達障害である自閉症スペクトラムは環境や遺伝リスク要因の複雑な相互作用によって50から100人に1人の子供が発病すると考えられている。その一方、病態を説明できるような病因遺伝子や脳機構は同定されていない。そこで、本研究では症候群型自閉症の病因遺伝子の中でも特にユニークな、遺伝子コピー数の減少・増加いずれの場合も自閉症を発病するFoxG1転写制御因子に着目した。発達期におけるFoxG1因子の制御異常は、特発性自閉症患者から調製されたiPS細胞や統合失調症患者におけるゲノムワイド解析からも示唆されている。FoxG1因子「量」操作を実施した3種類のモデルマウスにおいて、社会性行動の異常と脳波ガンマ帯活性の低下という典型的な自閉症様表現形が認められた。その一方、新たに樹立したマウスモデル群において社会性の制御に重要な役割をもつことが知られている前頭前皮質を解析すると、幼児発達期の一過性に興奮/抑制(E/I)バランスの不均衡が観察された。そこで申請者は、「幼児発達期に前頭前皮質のE/Iバランスが崩れると、自閉症の表現形が現れる」という仮説を立て、現在検証を進めている。回路発達にみられるE/Iバランス機構のエンドフェノタイプに着目することで、自閉症病態の分子および回路レベルでの構成的理解に挑戦する。

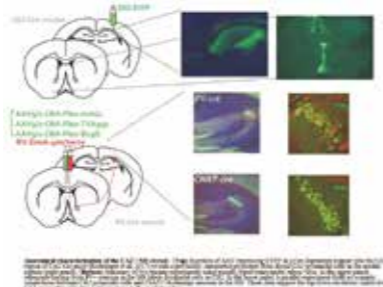


研究代表者 三好 悟一

東京女子医科大学・医学部・講師
これまで最先端のマウス遺伝学的手法を開発し駆使することで、GABAニューロンの分化発生、回路形成発達機構の研究を進めてきた。GABAニューロン発生の体系的理解が進むほどに抑制機構の形成異常と神経発達障害の病態に強い関心をもつようになり、自閉症FoxG1症候群の原因遺伝子FoxG1に着目した。最近では、いつ、どの脳回路でのFoxG1量に制御異常が起きると、自閉症様の表現形が現れるのかを明らかにしている。

Multiscale analyses of dynamic states in the schizophrenic brain

Over the last decade the hypothesis that disorders such as schizophrenia represent a distributed impairment, related to disruption in brain wide dynamic states, has gained both experimental and clinical support. Oscillations are a fundamental mechanism of communication and organization throughout the brain and when abnormal, can serve as reliable indicators of diseases. The connections between the hippocampus and medial septum (MS) are crucial for integration of sensory and motor information and the generation of hippocampal oscillations. While recent work has uncovered specific roles for ascending cholinergic, glutamatergic and GABAergic inputs from the MS to the hippocampus in these processes, much less is known about the role of the descending hippocampal efferents. In this project we use transgenic and viral methods, along with optogenetic manipulation and in-vivo recordings, to identify and characterize a novel descending projection pathway from hippocampal CA2 pyramidal cells to the MS. Specifically, we are focused on understanding the involvement of this pathway during behavior and ask what is the behavioral and physiological consequences of manipulations of this circuit.

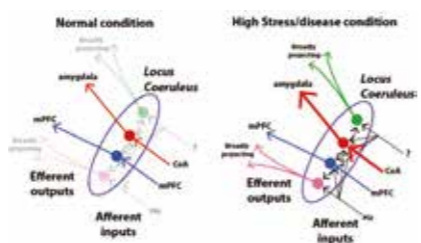


研究代表者
McHugh Thomas

国立研究開発法人理化学研究所
Dr. McHugh received a B.A. at the University of California, Berkeley and a PhD at the Massachusetts Institute of Technology, working with Dr. Matt Wilson and Dr. Susumu Tonegawa. After graduation he remained at MIT, pursuing postdoctoral studies with Dr. Tonegawa examining the circuits of hippocampal memory. In 2009 he established the Lab for Circuit and Behavioral Physiology at RIKEN. His group employs a multidisciplinary approach to understand how memories are formed, stored and recalled in the mammalian brain and how damage from factors like stress and disease impair these functions.

Prefrontal regulation or dysregulation of brainstem noradrenaline for emotional control

Emotions are a central aspect of human experience and highly adaptive, but need to be controlled to enable flexible cognition and behavior. Dysregulation of this emotional balance underlies anxiety and mood disorders as well as post-traumatic stress disorder (PTSD). We have discovered that the neuromodulator noradrenaline controls the balance between emotional learning and extinction of emotional responses through distinct brainstem locus coeruleus cell populations connected with either the amygdala or medial prefrontal cortex (mPFC), respectively. However, it is not clear how these distinct noradrenaline subnetworks are differentially regulated to control this balance. Furthermore, although alterations in noradrenaline signaling is implicated in anxiety and PTSD, it is unclear how this system is dysregulated to produce key symptoms of these disorders. Using cell type specific viral circuit mapping, optogenetic manipulation and in-vivo optical imaging approaches we will determine how medial prefrontal cortex inputs to these different LC-noradrenaline cell populations control the balance between aversive emotional learning and behavioral flexibility. Finally, we will determine how mPFC-to-LC synaptic connectivity is disrupted in stress/PTSD-like conditions.



研究代表者
Joansen Joshua

国立研究開発法人理化学研究所
Joshua P. Johansen received his bachelor's degree from the University of Colorado, Boulder in 1998 and then worked in the lab of Howard Fields at UCSF until 2003. He then obtained his PhD in 2007 working in the lab of Hugh Tad Blair at the University of California, Los Angeles followed by a postdoctoral fellowship in Joseph LeDoux's lab at New York University from 2007 until 2011. Since 2011 he has been a Team Leader at the RIKEN Brain Science Institute (now Center for Brain Science) in Japan and was promoted to tenured Team Leader in 2019.

コラム「明日の風 — 若手の想い —」

6歳のとんぼと精神疾患のしっぽ

今夏、研究室の理化学研究所への移転に合わせ、私も和光市へ引っ越してきた。母方の実家が埼玉にあった事もあり、小さい頃から理研は「優秀な人がたくさんいて、凄い研究をしているんだよ」と聞かされていた。理研に来てまだ2か月だが、その評判は正しかった。その一方で、理研で過ごして初めて分かる事もある。セミを筆頭に、異様に虫が多い。それもかなり多様な種類が生息している気がする。研究者の方には昆虫採集をされていた(る)方も多いと思うが、私も昆虫少年だった。毎年外に出かけて虫を採ってはせっせと昆虫標本を作り、夏休みの自由研究として提出していた。その中で、毎年思い出す記憶がある。

当時6歳の私は、家のすぐ隣にある空き地でのトンボ採りに熱中していた。動きが鈍いノシメトンボをひたすら捕まえて持って帰り、家から逃がすのが日課だった。ある日、私は家を出てすぐに転び、盛大に膝を擦りむいた。6年の人生で一番大きな傷を負った私は気が動転していたのか、家には帰らずにそのまま空き地に向かった。膝からは血がダラダラ流れ、思いきり泣いていたせいでトンボ採りにも苦戦し、やっとのことで1匹だけ捕まえて帰ってきた。家にいた母は膝を見るなりびっくりにして手当てをし、経緯を知った後で「家の目の前で怪我したのに悠長にトンボ採りしてるんじゃないよ」と至極真つ当な説教をした。傷は薄くなったがうっすらと残っており、見る度にこのエピソードを思い出す。

時を戻して現在、日々心に留めている言葉が2つある。一つは理研のある先生の「最低でも引き分け：たとえ実験に失敗したとしても、次へ繋がるデータを何としてでも得る事」で、もう一つは寺田寅彦先生の「けがを恐れる人は大工にはなれない。失敗をこわがる人は科学者にはなれない。科学もやはり頭の悪い命知らずの死骸の山の上に築かれた殿堂であり、血の川のほとりに咲いた花園である。」だ。どちらも林(高木)先生に教えて頂いたのだが、この夏にふと、当時の自分も、上に通ずる6歳年りの執念をもってやっていたように思えてきた。もちろん、今追いかけている精神疾患病態理解の困難さはトンボとは比べ物にならない。だが、本領域では病棟見学等の基礎と臨床との橋渡し企画や、忌憚のない議論など、若手が大きく成長できる環境が整えられている。失敗の連続で、たとえ予想外の怪我を負って(泣い)たとしても、その尻尾を捕まえてやろうと思う。



白井 福寿
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

私にとっての「研究」

学生の頃は将来どんな仕事に就きたいかあまり考えていませんでした。ただ漠然と、毎日が充実して、やりがいのある仕事をしたいと思っていました。結論として、私は研究者として働ける今が楽しいし、なれて良かったと思っています。

私が大学で初めて持った研究テーマはチョウの生態に関するものでした。チョウをたくさん捕まえて羽に番号を書き、その後再捕獲した個体の移動距離などを調べる予定でしたが、私がひとりで捕まえられるチョウの数はとても少なく、再捕獲できた個体は雌雄合わせて10匹を下回っていました。結局、計画を変更して、捕獲した全ての個体を用いてデータをまとめ、卒業論文としました。まとも終わってからは、あすればよかったと思うことがいくつも出てきて、研究の難しさを感じたのと同時に、もっとじっくりやってみたいという気持ちが芽生えました。

そうして、大学院に進学することになりました。記憶の研究に興味を持ち、神経科学の研究を始めました。当時の私にとって、記憶という身近でありながら説明のできない現象の研究は、とてもワクワクするものでした。しかし、初めて聞く用語が多く、しばらくはラボ内の研究の話もほとんど理解できませんでした。それでもこの状況を楽しんでおり、知らないことが出てくる分、知識が増えるのを嬉しく感じていました。休日も、用事がなければラボで実験を進めたかったし、泊まりこみで顕微鏡を覗く日もありました。私は、まさにこれが「毎日が充実して、やりがいのある」仕事だと思い、将来も大学で研究し続けたいと思うようになりました。

博士研究員となり、相変わらず実験三昧な生活を堪能していました。しかし、班会議や学会を通じて研究者の知り合いが増える中で、周り自分を比較し、不安に思うところも出てきました。同じ若手研究者でも、自分より遥か先を走っている人やいろんな経験を積んでいる人達がいる中で、私はやっていけるのか考えずにはいられていませんでした。しかし、この状況も恵まれていることなのかもしれません。目標となる人の存在が、自分の成長を後押ししてくれている気がします。院生時代と比べて、今では新しくできることが増えて、より充実した研究ライフを送れていると思います。研究の仕事は、私にとって生活の一部であり、人生です。今の「楽しい」気持ちを忘れずにこれからも一歩ずつ着実に成長できるよう日々を過ごしたいと思っています。



石川 理絵
東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・栄養化学研究室・助教

学生時代を思い出しながら

今回、貴重な機会を与えてくださり、代表の林先生に感謝申し上げます。以下の随想分は、2019年9月ラグビー W杯が日本で開催され、日本中が盛り上がっている頃に書かせて頂きました。

私は東京農業大学応用生物科学部（現、生命科学部）バイオサイエンス学科にて博士号を取得し、ポスドクを経て、出身の研究室である動物分子生物学研究室で助教を務めております。後に触れますが、学生数が多い研究室で、日々賑やかな生活を送っています。最近では、日中は大学の仕事と学生の対応に追われ、自分の実験に集中できるようになるのは夕方からです。午前、午後、夜（時には深夜）の時間帯で自由に計画を立て実験していたポスドクの頃がとても懐かしく思います。とはいえ、論文のリバイス実験となれば悠長なことは言うにはならず、ひたすら実験台に向かっていきます（ラグビー W杯を気にしながら）。深夜、アスリートで言うところの「ゾーン」に入る頃に出会う見回りの警備員さんとは顔なじみになりました。「今晚も頑張ってください」という一言は、静まり返った研究室には良く響き、力強い深夜の声援です。ある晩ふと、「1日は24時間だから、16時間実験してもまだ8時間あるよ、何する？」という言葉思い出しました。班会議の時に聞いたある先生の言葉で、最初はストイックな方だと思っていたが、「なるほど、こういうことか」と思えるようになり、少しの成長と寂しさを感じました。

ポスドクから若手研究者となり、幸運にも班会議や研究会で発表させて頂く機会を与えてもらえるようにもなりました。発表までの準備期間は非常に大変ですが、最近では、他の研究者の実験手法や考え方の「個性」を見つけることの楽しみが増えました。同じ神経科学の分野であるものの、新しい視点での評価方法や研究技術の斬新さに毎回刺激を受けています。また、発表を終えた後のビールが格別であることは言うまでもなく、ディスカッションを盛り上げるための潤滑油として機能することを、身をもって知ることになりました（おかげで多くの研究者と知り合うことが出来ました）。これも、前身領域である「マイクログリブ病態」代表であり多くの研究発表の場を与えてくださった喜田先生、当時からポスターを見に来てくださった「マルチスケール脳」代表の林先生、班会議や学会でアドバイスをくださった先生方、所属研究室の皆様のお陰です。深く感謝申し上げます。

私の所属する研究室には教員の他に学部3、4年生と大学院生がおり、全体で60名以上が在籍しています。多くが20代前半で「個性」豊かな学生達です。卒業後は就職して研究の場から離れる学生も多いですが、私自身がそうであったように、この中に未来の若手研究者が眠っていることも確かだと思えます。これからも彼らにアドバイスを送りながら、私自身も次の段階へ進んでいけたらと思っています。



福島 穂高

東京農業大学生命科学部・バイオサイエンス学科

自分は誰のために研究をするのか

私は、2010年に理研の吉川研に研究員として入り、主に統合失調症患者由来のiPS細胞を用いて統合失調症の病因や病態の分子メカニズムの解明を目指して研究を行っています。工学部出身のため、吉川研で研究する以前は精神疾患の患者さんに会ったことはありませんでした。吉川研に来てからもiPS細胞を樹立する元となる末梢血を頂く際に患者さんと会うことはありましたが、年間を通して1、2度程度で、統合失調症の研究を行っていても実際の患者さんのことは、ほとんど知らないような状況でした。このような中で基礎研究を行っていたため、自分が疾患研究をしている実感がなく感じていました。また、私の所属している理研では、年に一度、一般の方が理研内を見学できる一般公開が開かれ、自分の研究内容を一般の方に説明する機会があるのですが、患者さんご家族から、「新しい薬はいつ出来ますか？」と聞かれることが度々あり、「この研究は基礎研究で薬に繋がるのですが、実際に薬となるかはまだわかりません」と答えると、とても残念そうな顔をされることがありました。その度に患者さんやご家族の方が新しい薬や治療法への期待の大きさを実感し、自分の研究が本当に社会の役に立つのか不安になりました。

このように感じていた中で、この林班や前身の喜田班で行われた病院見学は、実際の患者さんの現状を知るとても貴重な経験で、「自分の仕事（研究）は何（誰）のために行うのか？」ということを考え直す機会となりました。

「自分の仕事（研究）は何（誰）のために行うのか？」このような問いに対しては、人それぞれのいろいろな答えがあると思いますが、私はまだこの問いに対して明確な信念を持った答えを持ちません。研究者として、未解明な事象を明らかにすることは達成感があり、やりがいがあるものです。しかし、研究そのものに集中するだけでなく、その研究は誰のためのものなのか、若手と呼ばれているうちに一度しっかり考える必要があるのではないかと思います。



豊島 学

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

ストレス病態の理解を目指して

新学術領域「マルチスケール脳」の第2回領域会議において若手優秀発表賞をいただき、領域会議を運営していただいた先生方、発表をお聞きいただいた皆様、ご指導いただいた皆さまと永井裕崇先生に心より御礼申し上げます。

この度は「マウスの社会挫折ストレスに対する抵抗性を担う内側前頭皮質の出力経路の探索」という題で発表させて頂きました。これまで内側前頭皮質のD1ドパミン受容体によるストレス抵抗性増強の神経回路メカニズムを明らかにすることを目的として、ドパミン系の賦活化とストレス抵抗性増強が見られる短期の社会挫折ストレスにより内側前頭皮質のD1受容体に依存して生じる神経活動変化をc-Fosの免疫染色により解析してきました。広範囲に位置する21の情動関連脳領域を包括的に解析した結果、the interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure (IPAC)という線条体底部の領域で、ストレスにより内側前頭皮質D1受容体依存的に神経活動が亢進することが明らかとなりました。このことは、mPFC-IPAC経路がD1受容体によるストレス抵抗性増強を担う神経回路の候補であることを示唆しています。

この研究を通じて、仮説を立てて実験をデザインし、結果を吟味して実験手法を改良したり、新たな仮説を立てるといった基礎研究の一連のプロセスを経験することができました。また一つの結果は実験により切り取られた現象の一面を表しているにすぎず、有意義な仮説検証のためには実験系を吟味しなければならないということや、複数の実験で補完的に検証する重要性を学ぶことができました。本研究は神戸大学医学部カリキュラムの医学研究コース(3, 4年生)という枠組みで行ったものです。このコースではリトリートや合宿に参加し発表する機会をいただき、学内外の志ある医学生との交流に刺激を受けることができました。これらの経験とともに、古屋敷研究室で素晴らしい先生方に恵まれたことがきっかけとなり、今年度よりMD-PhDコースの博士後期課程に進学しました。

この新学術領域に参加することで、精神疾患の病態理解に貢献したいと強く思うようになりました。2018年度の秋に開催されたキックオフシンポジウムで、脳機能の破綻をもたらす分子から個体レベルまで異なるスケールの病態において階層間の因果関係を明らかにすることで精神疾患病態の全体像を理解しようというコンセプトや実現に向けた明確なビジョンに感銘を受けたことを覚えております。これからは脳機能の基盤である神経ネットワークが、環境によるストレスに応じてどのように変化するのが、そうした変化はいかに精神疾患病態をもたらすのかという問いに取り組みます。実験結果を実直に検討し議論することを大切に、独自性と学問的臨牀的重要性を備えた研究を行うことができるよう精進してまいります。最後になりましたが、お世話になっております古屋敷研究室の皆様、このような機会をいただきました領域関係者の皆様により感謝申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。



沼 知里

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野・博士課程大学院生

百転び百一起き

この度は映えある賞を頂戴し、とてもうれしく思っております。どうしても本班会議にかなったポスターにたく、途中で演題を変更し、ラボの皆さまに多大なご助力を頂いての発表でした。統合失調症モデルマウスの生体イメージングという、ずっと打ち込んできたテーマについて、このマルチスケール脳領域で発表させて頂いただけことは何より大きな勇気となりました。光栄な賞を本当にありがとうございます。

修士課程への入学から、あっという間の3年が経ちました。以来知れば知るほど未知を見つけてしまう、めくるめくサイエンスの世界に魅せられる日々です。わたしは神戸大学国際文化学部の出身で、これまでいわゆる研究室に所属したことはありませんでした。甘ちよろいことを申しますが、大学時代は週休5日、部活とアルバイトに明け暮れる学生だったので、今の毎日は想像だにしませんでした。改心したとかではなく、周囲の方と環境に恵まれ、充実した日々を送っているのだと心から幸せに思います。

入学して間もない頃、和氣先生が「研究は100回失敗してようやく1回成功する。その1回をどれくらい喜べるかが大事」とおっしゃっていたのを今こそよく噛み締めます。失敗ばかりの実験や、終わりなき解析や、己の無知にじけつつ頑張れるのは、初めて神経細胞のCa²⁺イメージングが成功したあの嬉しさがかけがえないからです。そんな世界に生きる研究者という在り方についても、入学当初は未知の対象で、それ故自分になっているビジョンも持てませんでした。しかしこの3年間で出会った、脳という神秘にご自身のやり方で挑戦し続ける先生方はあまりに格好良く、わたしの憧れとなりました。100回でも1000回でも10000回でも失敗しながら踏ん張り、いつかわたしも先生方のように研究の世界で戦えればと思います。

現在未来というお題をいただいておきながら、過去と直近の所感にとどまってしまう。今は夢中で泥臭く頑張れるこの環境への充実感と、何より様々な形でご指導、ご支援くださる皆さまへの感謝を述べられればと思います。この場を借りてお礼申し上げますとともに、未熟ながら気を引き締め一層精進しますので、これからも何卒よろしく申し上げます。



池上 暁湖

神戸大学大学院医学部医学研究科システム生理学分野・博士2年

世界一の研究者を目指して

この度はこのような素晴らしい機会をいただき誠にありがとうございます。

まだ研究者としても一人の人間としても未熟な点ばかりで大変恐縮ですが、僥越ながら（若気の至りを全面的に）日々考えていることについて少し述べさせていただきたいと思ひます。

まず研究に少し触れた今一番感じていることは、研究職は毎日同じことや決められたことをこなすだけでなく、クリエイティブさが求められる仕事であるということです。しかしその一方で、毎日の作業内容はかなり地味でかつ地道なものであるためクリエイティブさやモチベーションを保ち続けることが難しい職であるとも感じています。

そんな研究職を目指す大学院生の中には、例えば治療への貢献など社会の役に立ちたいという強い意志を持って入った人やなんとなく流れに身を任せた結果研究に足を踏み入れた人など様々ですが、私はどちらかと言えばその後者で、何か強い動機があって研究職を志望した訳ではありませんでした。だからこそ、日々のモチベーションを保つ難しさを感じているのですが、一つある目標を持つことでそれを解決しています。

その目標とは、「ひとに自慢される研究者になる」です。俗っぽく浅はかに聞こえるかも知れませんが、これは自己顕示欲や承認欲求が理由ではなく、これを達成することが今までお世話になった人への自分ができる最大の恩返しになると考えているからです。生まれてから今まで、家族はもちろんこれまで関わった全ての人に支えられて今大学院生として毎日研究に明け暮れることができているのですが、その人達が私の為に割ってくれた時間や労力を自慢したくなるくらい人間、研究者になることでその恩に報いることができるのではないかと勝手に考えています。

また、私のボスはよく「世界一の研究者になろう」と熱く指導をしてくれます。

これは、おそらく本当に世界一になることがゴールという意味ではなく（そうかも知れませんが）、世界一を目指して研究をしているなら途中のことは全て過程に過ぎず、かつ容易に達成できるという意味だと解釈しています。

自分の業績や成功だけをモチベーションに頑張るのは限界があるので、恩返しという意味でもその結果を社会の役に立てるとい意味でも、人の為に世界一の研究者を目指してこれからも頑張ろうと思ひます。



白石 大智

九州大学・生体防御医学研究所・細胞機能制御学部門・分子医科学分野・修士課程2年

研究者としてのステップアップ

この度は、第2回領域会議ポスター賞を頂きまして、心より感謝申し上げます。受賞させて頂いたことで、今後研究を進めていく上で励みになります。ありがとうございました。今回ニュースレター掲載の記事執筆の機会を頂き、率直な随想を書いてよとのことでしたので、10月現在格闘している科研費の申請書について自分自身の体験を書かせて頂きたいと思ひます。

博士課程の学生のころは、学振DCの申請書を作成する機会はありませんでしたが、より実践的な科研費申請書（「若手研究」や「新学術領域」など）には毎年頭を抱えています。研究費獲得のための申請書の書き方は、教室の先生方にご指導頂き毎回多くのことを学ばせて頂いています。論理の構築や審査員に伝わる効果的な言い回しなどまだまだ勉強中ですが、学生のころは申請書を書くだけで精いっぱいだったのが、最近は「あんなことが知りたい」とか「こんな実験ができればいいのに」とか次々思い浮かぶようになり、（気分がのってれば）申請書作りを楽しめるようになりました。自分の研究を俯瞰的に見ることによって、研究の方向性を修正・進展できることに喜びを感じています。また、申請書作成が研究のモチベーション要因のひとつになっているということにも気づきました。

私は現在、精神疾患の病因・病態における分子メカニズムを解明することを目的に、母体免疫活性モデル動物poly(I:C)投与マウスを用いた解析を進めています。特に、ゲノム上を飛び回るレトロトランスポゾンLINE-1に注目しており、発達期LINE-1が神経発達や行動へ与える影響について検討しています。実際に、新生仔poly(I:C)投与マウスにおいてLINE-1コピー数が増大していることを見出し、胎生期脳神経系細胞を用いてエピゲノム、RNA sequencing、プロテオーム解析からLINE-1関連分子機構を同定しようと試みています。前回の班会議の発表以降、発達段階を追ってLINE-1発現を定量し、LINE-1転写のピーク時期を同定することに成功しました。今後は、この時期にどんな遺伝子や分子経路が変動し、LINE-1転写活性化に寄与しているのか、またLINE-1転写・転移による神経発達への影響を検討していきたいと考えています。

前年の科研費申請の1年後、またこの季節がやってきたと思ひながら、前回の申請書を見てはこれじゃ通らないと自分につこみを入れつつ、来年度用の申請書を作成しています。去年に比べてレベルアップしたのかなと感じながら、今年も耐え忍び、乗り越えたいと思ひます。



村田 唯

熊本大学大学院生命科学部 分子脳科学講座・博士研究員



領域活動報告

共催セミナー

セミナー参加記 「大阪大学蛋白質研究所セミナー 精神疾患の分子・回路病態研究の最前線に参加して」

大阪大学大学院歯学研究所薬理学教室 中澤 敬信

2019年11月5、6日、大阪大学蛋白質研究所セミナー「精神疾患の分子・回路病態研究の最前線」(オーガナイザー：疋田先生(阪大・蛋白研)と林先生(理研・CBS))が大阪大学蛋白質研究所にて開催されました。今回、私はこのセミナーで発表させて頂く機会を得ましたので、ご報告致します。

セミナーは精神疾患の分子・回路病態研究のみならず、社会性、学習、意欲といった脳高次機能の解析、広視野2光子顕微鏡の開発(村山先生(理研・CBS))やAMPA受容体のPETプローブの開発(高橋先生(横市大・医))といった最新の技術開発、計算論的精神医学(山下先生(NCNP))のトークもあり、とてもエキサイティングなセミナーだったと思います。1つ1つの細かな内容については割愛させていただきますが、どの先生もご自身が明らかにしたい現象を解析するために、新しい手法や基盤技術の開発に熱意を持って取り組まれており、非常に感銘を受けました。特に、最新の技術開発のみならず、従来の回路操

作、マウスの行動実験、カルシウムイメージング、分子細胞生物学的な手法およびモデル動物開発等について、長年にわたり創意工夫することによって、完成度が極めて高くなっているところが非常に素晴らしいと感じました。私どもの研究では、iPS細胞技術などを用いていますが、精神疾患を克服するためには、既存の技術を貪欲に取り込みつつ、新たな基盤技術を開発していかなければいけないと改めて強く感じました。1日目の夜の懇親会には村上富士夫先生もご参加くださり、大変楽しい会になりました。小生は「いつも通り」飲み過ぎまして大変恐縮しております。

このように極めてstimulatingなセミナーを企画・開催していただきましたオーガナイザーの疋田先生と林先生に感謝するとともに、主催していただきました大阪大学蛋白質研究所の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、共催していただきました新学術領域・銅谷領域、林領域に厚く御礼申し上げます。

The poster details the seminar schedule for November 5th and 6th. It lists various sessions including keynote speeches, workshops, and presentations, along with the names of speakers and organizers. The event is organized by the Protein Research Institute at Osaka University.

時間	内容	講師
13:00-13:10	開会挨拶	中澤 敬信 (阪大・薬理学)
13:10-14:25	セッション1: 社会性行動調節の分子・回路病態	疋田 雅也 (阪大・蛋白研), 林 雅之 (理研・CBS)
14:45-16:00	セッション2: 学習・意欲の分子・回路病態	村山 幸一 (理研・CBS), 高橋 隆之 (横市大・医)
16:20-17:35	セッション3: 精神疾患の分子・回路病態	山下 健一 (NCNP), 高橋 隆之 (横市大・医)
18:00-19:00	懇親会	なし
11月6日 (水)	セッション4: 精神疾患の分子・回路病態	高橋 隆之 (横市大・医), 中澤 敬信 (阪大・薬理学)
11:00-12:15	セッション5: 精神疾患の分子・回路病態	山下 健一 (NCNP), 高橋 隆之 (横市大・医)
12:15	閉会	なし

国際シンポジウム

「Constructive understanding of multiscale dynamism of neuropsychiatric disorder」参加記

神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 永井 裕崇

この度、2019年7月24日に新潟で行われました新学術領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」主催のNEURO2019サテライトシンポジウム「Constructive understanding of multiscale dynamism of neuropsychiatric disorder」に参加させて頂きました。本会は当該新学術領域が主催する初めての国際シンポジウムとなります。国内外の第一線の科学者により精神病態解明を目指した多角的・階層縦断的かつ種間横断的なアプローチの議論が行われました。精神疾患動物モデル、神経活動と形態の*in silico*モデリング、ヒト由来神経細胞のマウス脳への移植など多彩な内容のご講演に対し、得られた知見のヒトへの外挿性や新技術の適用限界に関する様々な質問が満員の会場から次々に行われ、会は大盛況でした。本稿におきましては、シンポジウムの流れを振り返りながら私が特に感銘を受けた点につきまして少し詳細に述べさせていただきます。

本会の初めにまず、領域代表の林（高木）朗子先生が当該新学術領域の理念と戦略を説明されました。精神疾患の病態は行動、神経回路、細胞、分子の多階層（マルチスケール）に生じます。従って疾患動物モデルにおいて、最先端計測技術や操作的手法を用いて下位階層のメカニズムと上位階層の表現型を包括的に調べるだけでなく、得られた膨大なデータを基に*in silico*モデリングなどを駆使して最適な仮説を導出することが重要です。この戦略により、本新学術領域は階層縦断的な因果関係を構成的に理解し、精神疾患病態を担う責任因子を同定することを一つの柱としています。さらに、得られた責任因子の重要性について、ヒトiPS細胞や死後脳標本、脳機能イメージングなどを用いて種間横断的に検証することも本領域のもう一つの要です。これらの戦略において重要なのは、各研究室の粋を集めた観察・理論化・検証の手技の連携です。まさに新学術領域に相応しい創造的かつ挑戦的な取り組みであり、精神疾患病態に限らずとも、異なるバックグラウンドを有する研究者間の協調連携を行うための良いロールモデルになるのではないかと思います。

ご登壇になった先生方の研究紹介を振り返ります。RIKEN CBSの林（高木）朗子先生は、マウス脳において統合失調症リスク関連因子DISC1遺伝子の発現低下により樹状突起にクラスター状の巨大スパインが増加することを報告されました。光操作法や電気生理学により少数の（場合によっては単一の）巨大スパイン活性化が活動電位を生じること、動物の作業記憶低下とクラスター状巨大スパインの量が相関すること、シミュレーションにより巨大スパインの存在が自発的発振活動を誘導することを次々に示され、巨大スパインの出現という独自の発

見を端緒にシミュレーションから個体の行動階層まで多階層の因果関係に迫る研究はまさに圧巻でした。次に中国浙江大学のHailan Hu先生は即効性抗うつ薬として注目されているケタミンが、抗報酬中枢である外側手綱核においてNMDA受容体依存的なバースト発火を抑制することにより抗うつ効果を発揮することを報告しました。うつ病モデルラットにおいて、神経細胞を取り囲むアストロサイトが内向整流性カリウムチャネルKir4.1を介して神経細胞の膜電位を低下させることがバースト発火とうつ様行動の誘導に重要であることも示されました。神経アストロサイト相互作用を介した分子から行動階層をそれぞれ繋ぐ、流れるような研究展開に感銘を受けました。続くRIKEN CBSの豊泉太郎先生は数理脳科学の専門家です。神経活動と相関しないスパインの大きさ変化「スパイン揺らぎ」に着目した神経活動のシミュレーションを展開し、ヘブ則のみでは回路が発振して不安定になる一方で、スパイン揺らぎとスパイクタイミング依存性可塑性を導入することで学習成立に重要な双安定性を再現できることを報告されました。特に、自閉症スペクトラムモデルの*Fmr1*ノックアウトマウスにおいてはスパイン揺らぎの亢進が生じており、その代償として局所的な神経結合の強化と神経細胞の過興奮が生じる可能性を示唆されました。シミュレーションから脳の作動原理とともに病態を担う真の責任因子を予測しており、*in silico*モデリングのパワフルさに改めて感動致しました。米国ニューヨーク州立大学バッファロー校Zhen Yan先生は自閉症リスク因子である*Cul3*遺伝子の前脳特異的欠損によりNMDA受容体の機能低下と社会行動の異常が生じること、その分子機序として*Smyd3*発現亢進を介したH3K4me3の増加が重要であることを報告されました。*Smyd3*阻害剤であるBCI-121投与によりH3K4me3の正常化と社会行動異常の回復が見られるなど、脳領域特異的なエピゲノム変化とシナプス分子の変化、そして行動異常を階層縦断的に明らかにしました。特に、多様な分子変化並びに行動異常を単一のエピゲノム制御により包括的かつ長期的に改善できる可能性は大変興味深いと感じました。この4人の演者の先生方の講演の後は講演者と参加者を合わせた写真撮影を行いコーヒープレイクに入りましたが、講演の熱気が冷めやらぬままコーヒープレイクでも極めて活気あふれる意見交換が行われていました。

後半最初のご登壇は京都大学の林康紀先生です。シナプスに豊富に存在するCaMKIIは12量体を形成するキナーゼですが、活性化したCaMKIIがRac1活性化因子であるTiam1とカルシウム依存的に結合し、相互に活性化することによってカルシウム非依存的な活性化を長期間維持できることを示しまし

た。その他にも、カルシウム依存的にNR2BがCaMKIIと結合し、AMPA受容体調節性タンパク質であるStargazinと排他的な局在を示すことから、CaMKIIがNMDA受容体とAMPA受容体の局在を分離する可能性が提唱されました。シナプス分子の精密な局在決定機構や活性化機構におけるこれらの未知の原理が、どのように神経回路活動や行動に影響を与えるのか、大変楽しみです。続くRIKEN CBSのThomas McHugh先生は、交通機関の乱れで到着が間に合わなかった米国アイオワ大学のRainbo Hultman先生の代わりに急遽ピンチヒッターとしてご登壇になりました。新奇性とストレスに応答する視床下部の乳頭上核特異的にCreを発現するマウスを新規に作成し、神経活動依存的な細胞ラベル化と神経トレーシング、さらにオプトジェネティクスを組み合わせることで、乳頭上核から歯状回に投射する神経細胞が文脈の新奇性に、CA2に投射する神経細胞が社会的新奇性に応答すること、そしてそれぞれ関連する行動を制御することを報告しました。海馬の中でもまだまだ未知の部分が多いCA2を含む視床下部—海馬神経回路に関する先駆的な研究を披露しました。次にベルギーのブリュッセル自由大学のPierre Vanderhaeghen先生は、ヒト多能性幹細胞由来神経細胞のマウス脳内への移植というチャレンジングなテーマをお話しになりました。移植後約10か月もの長期間にわたり成熟させることで、ヒト由来の神経細胞がマウス脳内において形態的に成熟し、視覚刺激に応答するなど機能性を獲得したとのこと。現在はおよそ3,000細胞程度までが移植可能であるというこのモデルを用いれば、疾患特異的iPS細胞由来神経細胞が脳内神経回路にもたらす機能変化を

解析できる実験系が成立するかもしれません。最後のご登壇者の神戸大学の古屋敷智之先生のご講演は、マウスの反復社会挫折ストレスによる行動変容においてミクログリアの自然免疫受容体TLR2/4が重要であるという近年ご発表になった報告の続報についてです。遺伝子改変マウスや抗体分子の脳内局所注入法を駆使することにより、TLR2/4内因性リガンドやダメージ関連分子パターンとして知られるHMGB1がストレスによる情動変容の一端を担うことをお示しになりました。神経細胞由来のHMGB1がミクログリアのTLR2/4に作用し、活性化ミクログリア由来の炎症性サイトカインが神経細胞に作用し樹状突起退縮と情動変容を招くという一連のストーリーは、神経—ミクログリア相互作用の階層的分子機序という視点から複雑な精神疾患病態を解き明かすものであり、大変感銘を受けました。

ご登壇になった八名の先生方はいずれも独自の知見を基に*in silico*解析を含む多彩なアプローチや独創的かつ綿密な実験を重ね、階層縦断的な病態理解や新たな脳の作動原理解明を実現しており、極めて充実したシンポジウムでした。最後の締めくくりに加藤忠史先生が仰いましたが、本会でシェアされたような多様な先進的技術並びに価値観をさらに洗練させていくことにより、マルチスケール精神病態の構成的理解が可能になることに、参加者は大いに納得できたものと思います。今後も本領域により研究者間の更なる連携が強化され、精神疾患の病態解明並びに病態機序に基づく治療法確立が一刻も早く実現することを願ってやみません。



冒頭挨拶



HailanのNature 2本分のセミナーは圧巻でした。



Pierreの技術力の高さに会場は衝撃を受けました。



Mixerにも多くの先生方が参加くださいました。



Neuro2019の前の日ですが、会場はほぼ満席でした。ありがとうございます。

領域会議

第2回領域会議

日時：2019年8月31日～9月1日
場所：伊豆山研修センター

マルチスケール精神病態の構成的理解 班会議に参加して

名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 和氣 弘明



大学院生は青のストラップ。



集合写真



時実賞および塚原賞サプライズ・セレモニー成功！
笑いあり、感動あり。



Poster 賞おめでとう！4名中3名が女子ですね。大健闘。



解説中？



登ります。



この度8月31日から9月1日にかけて行われました第2回領域会議に参加させて頂きました。この度公募班の一員に加えて頂きました名古屋大学大学院医学研究科の和氣です。これまで3年半在籍しました神戸大学大学院医学研究科よりこの度11月より名古屋大学へ異動いたしました。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。さて領域会議では、林領域代表の挨拶に引き続き、早速会議が行われました。最初のセッションではトランスクリプトームなどの分子を中心とした発表がなされた後、高橋智幸先生のご講演が行われました。シナプス、特にシナプス前終末に着目した研究について幅広い知見をこれまで得られていることに大変感銘を受けました。

その後、林領域代表の班会議の名前の通りの階層的な精神疾患研究とくにシナプスに着目した観点から行われている研究

のご発表があり、林康紀先生からシステム神経科学の観点から検証する精神疾患のご発表が行われ、宇賀先生、中村先生と霊長類を用いた研究の最先端のご発表が続きました。若手が積極的に質問する非常に活気のある雰囲気での会議が進行することに本領域の明るい未来を感じました。

またその後登山をともにすることで領域メンバーと親交することができ、大変有意義な一日目を終えることができました。2日目も引き続き熱い討議がなされ、岩本先生のエピジェネティックな解析、澤田先生の微細構造の質量分析技術などとも印象的な発表がなされました。

本領域でその名の通り、階層的な研究が推進されることを祈念するとともに、その一端を担えるよう尽力して参りたいと思いますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

また領域会議前に行われました若手育成合宿において、精神科病院の見学という貴重な機会を私どもの研究室を含めた若手研究者に与えてくださった東京都立松沢病院、そして領域代表・実行班の先生方へ改めて厚くお礼申し上げます。

領域会議

第2回領域会議 講演録

沖縄科学技術大学院大学 ディスティングイッシュトプロフェッサー（フェロー） 高橋 智幸



このたび「マルチスケール精神病態の構成的理解」領域会議で発表する機会を頂いた。会議では、多数の若手研究者が、最新の研究方法を駆使して、多方面から精神病態に迫ろうとしており、この領域のロゴマークが示すように、分子-シナプス-神経回路-脳の各階層を貫く研究が志向されていると感じた。

半世紀前、医学部生の自分から見た精神医学の研究は、人文科学派と自然科学派の対立構図の中にあり、一方、臨床の現場では、研究成果と無関係に診療が行われているように感じられた。当時、市中病院の医師に精神科診療の状況を尋ねたところ「患者さんの1/3は、何をやっても良くならず、1/3は自然に治り、1/3は、もしかすると治療が効いているかもしれない」ということであった。卒業後、脳疾患の治療につながるような基礎研究をしたいと考えて、薬理学・大塚研の大学院に入り、一次知覚神経伝達物質を掘り当てる仕事に携わるようになった。結果、ペプチドSPが脊髄神経節から後根を経て脊髄後各背側部に集積することが見つかったが、この研究を通じて、仮説を検証することの緊迫感を体験し、研究戦略の立て方を学ぶことが出来た。その後、ロンドンのKatz研に留学して、基礎研究の伝統的スタンスを体験し、京都の生理学・久野研に移ってからは、沼研との共同研究を通じて、分子生物学の神経科学への参入を実体験することになった。その間、研究課題は、伝達物質から、受容体、イオンチャネルへとシフトしたが、脳疾患治療の原点に近づいている実感は得られなかった。転機がおとずれたのは、Sakmannに提案した共同研究によって薄切スライスからパッチクランプ記録を行う方法が立ち上がったからで、中

枢神経系の任意の領域の神経細胞から電気信号を細胞内記録できるようになったことに興奮を覚えた。東京に移って独立ラボを持ってから、軸索終末と後シナプス細胞からの同時記録法が立ち上がり、従来は専ら無脊椎動物で行われていた前シナプスメカニズムの実験・解析を哺乳動物で行うことが可能になった。これによって哺乳動物において蓄積しつつある分子生物学の知見と技術を取り入れてシナプス機能の分子機構を解明する研究が視野に入ってきた。

中枢神経系では神経終末から放出される伝達物質とポストシナプス受容体の密度によって決定されるシナプス強度が、時空間積算を経て、ポスト細胞の活動電位の発火の有無を決定することによって神経回路の開閉が制御され、それによって、様々な脳のはたらきもたらされる（図）。外因・内因によってシナプス機能の恒常性が損なわれると、神経回路の動作不全が生じて、これが脳機能の病的変化を引き起こすと考えられる。

シナプス機能の破綻は、器質的障害がなくても生じるので、シナプス機能を回復させることによって脳機能を正常に戻すことが可能である。そこで、脳疾患の分子知見を基にシナプスモデル実験系を立て、シナプス強度変化に関わる細胞内標的とメカニズムを明らかにすることによって、脳機能破綻からの救済手段を見出すという戦略を立てることができる。

精神疾患の多くは神経変性疾患とは異なり、明確な器質形態的变化を伴わない脳機能の異常と看做されているが、その根底にいかなるシナプス機能の病的変化が内在するかを分子細胞レベルで明らかにした研究はほとんどない。また、シナプスの生理的機能を支える分子細胞メカニズムにも多くのブラックボックスが残されている。現在の神経科学のトレンドは、ゲノム・脳機能・神経回路とそれらの関連をめぐって展開されており、分子・細胞・シナプスの研究は、20世紀後半の勢いを失っているように見える。しかし、この分野の研究を進展させ、分子から脳機能への道筋に光を当てるのが、精神疾患治療への第一歩として不可欠と思われる。



若手支援

若手育成合宿

日時：2019年8月30日（金）12:00-16:00

場所：東京都立松沢病院・日本精神医学資料館

本新学術領域には多様な教育バックグラウンドや方法論を持った研究者が参画し、学際的な共同研究を推進しています。その結果、医学以外の教育バックグラウンドを持つ研究者が多数参画しており、みな精神疾患研究を行いつつも、その多くは精神疾患患者や精神科診療の実態を知らないという問題が生じています。そこで若手研究者を主とする基礎研究者が、精神科臨床の実際を知り、また、研究者と精神科医師が連携して、真に精神疾患の診断・治療の発展に資する研究を行うことが重要であると考えました。そのため、本邦の精神医学を基盤を築いた、都立松沢病院で、若手育成合宿を行いました。



ここでも質問が止まりません。



大学院生が質問の口火を切ります。



大脳皮質と自閉症の御研究されているPIの先生まで、お出で下さいました。

- 12:05-12:35 臨床家だから発見できる統合失調症研究
(都医学研 副所長 糸川昌成先生)
- 12:35-13:05 当事者・ご家族のニーズを踏まえた研究推進
(名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学教授 尾崎紀夫先生)
- 13:05-13:15 松沢病院精神科研究支援室長のご挨拶
(西尾 慶之先生)
- (15分休憩)
- 13:30-15:30 病棟・日本精神医学資料館見学



西尾先生、このような貴重な機会をありがとうございます。



糸川先生の講演です。何度も聞いたことがありますが、そのたびに胸に迫るものがあります



精神科研修医と計算論者の議論が全然かみ合わないことを目の当たりし、本会のような歩み寄り・相互理解が重要であると再認識します。



皆さん、真剣です。



オーガナイザーと記念撮影。紫綬褒章受賞の神経生理研究者・狩野先生が御参加くださったことに、精神疾患研究は確かに前進していくというだろうという、時代の流れを感じます。

若手支援

若手松沢HP合宿
参加記

東京大学大学院 農学生命科学研究科 石川 理絵



2019年8月30日（金）、東京都立松沢病院にて新学術領域「マルチスケール脳」若手セミナーが開催されました。精神科病院として非常に長い歴史のある松沢病院で精神疾患について学ぶことができ、とても有意義な時間を過ごすことができました。

最初に、糸川昌成先生によるセミナーのイントロダクションがあり、その中で林（高木）朗子先生がセミナー参加者に向け、アンケートを取られました。参加者の中で実際にMDである人はごく少数であり、そもそも精神疾患をよく知らないという人が私を含めて半数以上いました。これを受けて、初めて臨床に出会う方々のアイデアに期待したいと糸川先生は仰っていました。

その後、2人の先生に講演していただきました。一人目の糸川先生は「臨床家だから発見できる統合失調症研究」というタイトルでご講演されました。研究による発見から実際に臨床で新薬が使用されるまでの流れを話していただきました。講演後もフロアからの質問がたくさん出て、研究内容に対するものから、自身のモチベーションの話、実際の臨床医と研究者のギャップに対してどのように考えているか等、様々な話を拝聴することができました。そして、2人目の尾崎紀夫先生には「当事者・ご家族のニーズを踏まえた研究推進」というタイトルでご講演いただきました。特に印象に残ったのは、精神疾患の研究は「病気を治す」のはもちろん、患者の3つのLIFE（生命・生活・人生）を具現化することを目的としなくてはいけないという部分

です。疾患の主症状にばかりに注目するのではなく、患者さんやその家族の方々に寄り添うことの重要性を改めて認識することができました。

講演の後には、グループに分かれて病棟を見学させていただきました。スーパー救急病棟ではたくさんのスタッフさんが働いており、患者さんへの対応やリスク共有をしながら慌ただしくしている印象でした。一方で慢性期病棟では落ち着いた雰囲気の流れており、実際にスタッフの方は「治療というよりは患者さんの生活を見守っている」と仰っていました。また、松沢病院内にある日本精神医学資料館では、実際に使用されていた古い病棟の中に、拘束具や鉄格子が残されていました。患者を隔離する施設から治療する施設へ変わるための手枷・足枷の廃止に伴い、これらの器具は集めて燃やされたそうで、燃え残った鉄の部分が展示されており、生々しく感じるもこれが精神疾患治療への第一歩だったのだと思うと、気が引き締まる思いでした。

最後に、全体で議論を交わし、若い研修医の方がセミナー参加者からの質問に答える時間がありました。その中で、臨床医と研究者の価値観の違いが浮き彫りになる場面もあり、改めて、互いによく話をして意見交換することでこのギャップを埋めていくことが精神疾患の解明に重要であることを実感しました。

時間にするとたった4時間の若手セミナーでしたが、非常に内容が濃く、得られたものがとても多いセミナーでした。研究室にいただけでは得られない情報や経験を得られたことで、自分の研究がどういった人たちに求められているのか、どういった研究が求められているのかを感じることができ、新たなモチベーションとなりました。

シングルニューロンの質量イメージングで脳の機能を見る技術

澤田 誠
名古屋大学 環境医学研究所
脳機能分野

私たちは既存の質量分析装置に独自に開発した前処理装置を組み合わせるだけで、質量顕微鏡と同等以上の空間分解能で質量分析イメージングデータを取得する事に成功しました。この技術では組織切片からレーザーを用いて直径1~500μm程度の薄片をホットメルトフィルムに固定した形で切り出し（ホットメルトLMD技術）、その「位置座標」を保ったまま多種類の質量分析装置用にサンプリングして質量分析を行うのですが、新規に開発した「座標再現機能」によってすべての切り出し小片の位置情報を正確に管理できるので3次元の質量イメージ表示ができるようになりました。

さて、LMD技術では組織切片中の特定単一細胞の切り出しが可能となるため、病態や生体反応における単一細胞または細胞集団の様々な分子の変動を質量分析により検出できます。さらに、質量分析の優れた点に多数の物質の同時検出があります。そこで、単一神経細胞を切り出して多数の神経伝達物質や

代謝産物、ペプチドなどを同時測定し、その結果をマッピングすると個々の神経細胞の活動状態が可視化できます。マッピングの結果は個々の神経細胞の機能の差や連動状況、相互作用などを表現しているため、脳の活動や機能が物質レベルで解析できるようになります。

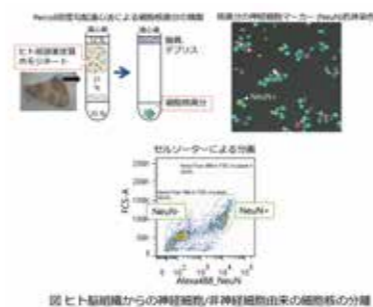


神経細胞種分画技術の確立とその応用について

文東 美紀
熊本大学大学院 生命科学部 先端生命医学部部門
分子脳科学講座

我々の研究室では主要な研究テーマの一つとして、精神疾患患者死後脳を用いたエピゲノム・発現解析を行っている。しかし脳は多くの種類の細胞から構成されている組織であるため、バルク組織を使用した解析では、疾患-健常者間の解析で差が検出されても、その差が実際に疾患の有無に起因しているのか、あるいは単純に使用した組織片内の構成細胞比の差によるものなのかを見極めることは困難である。そこで我々は、ヒト死後脳組織からさまざまな細胞種由来の細胞核を単離し、細胞種ごとにデータの取得を行ってきた。脳試料からパーコール密度勾配遠心法で粗核画分を調整し、細胞種特異的に細胞核で発現しているタンパク質に対する蛍光標識抗体で染色を行う。神経細胞核に特異的に発現しているNeuNに対する抗体で蛍光染色を行ったのち、セルソーターを使用してNeuN陽性/NeuN陰性の細胞核分画を分取する(図)。約0.1gの前頭葉組織から、10⁶オーダーの個数の細胞核(DNAとして約1μg、核内RNAとして約50ng程度)を回収することが可能である。使用する脳組織は、新鮮凍結されたものを使用するほうが高品質の核酸を得ることができるが、パラフォルムアルデヒドで固定された組織やRNAlater内で保存された組織からでも分画は可能である。これまでに、ヒト死後脳前頭葉から、神経細胞・オリゴデンドロサイト・活性型アストロサイト・活性型マイクログリアの細胞核を分画することに成功している。ヒト以

外の動物を使用した解析では、動物種により分画できる細胞種は異なるが、これまでマウス前頭葉・海馬、チンパンジー前頭葉、コモンマーマセット前頭葉を用いた分画の実績がある。分画した核から抽出した核酸は、DNA配列解析、DNAメチル化解析、RNA発現解析などに使用することが可能である。一連の技術は総括班として提供可能ですので、興味を持たれた方はぜひご連絡を頂ければ幸いです。



参考文献

1. Bundo M^{*}, Kato T, Iwamoto K. Estimation of LINE-1 Copy Number in the Brain Tissue and Isolated Neuronal Nuclei. *Neuromethods*, 2017 vol 131. Humana Press, New York, NY
2. Bundo M^{*}, Kato T, Iwamoto K. Cell Type-Specific DNA Methylation Analysis in Neurons and Glia. In: Karpova N. *Neuromethods*, 2016 vol 105. Humana Press, New York, NY

「トランスオミクスの考え方と実験デザイン」追補

柚木 克之
理化学研究所 統合生命科学研究センター
トランスオミクス研究YCIラボ

和文総説誌「細胞」の2019年12月号では「マルチスケールな精神病態」と題して本領域が特集される。私も林(高木) 朗子代表から要請を受け、「トランスオミクスの考え方と実験デザイン」として総説を書いた。論文の形として発表するにはそぐわない、トランスオミクスの背後にある細胞の反応速度論的描像や実験デザインに関して今まで言語化できていなかったことをまとめたので是非一読いただきたい。

その中で、一点書き忘れたことがあるので以下に追補する。

トランスオミクス解析では多階層ネットワークを再構築するに先立ち、時系列オミクスデータを計測する。当該総説では、各階層のポジティブコントロール分子の挙動などを参考に測定時点を定めるとした。しかし、「各階層で測定時点が異なってよい」とは明記しなかった。このため、トランスクリプトームのような遅い系であっても、メタボロームのような速い系に合わせて稠密に測定時点を設定しなければならないと思われた方々がおられた。

繰り返すが、図1に示すように各階層で測定時点は異なってよい。図1では何らかの刺激後0~120

分の間に測定時点を設定しているが、あくまでも一例でありこれをそのまま引き写して使えばいいというものではない。実際には、対象とする各階層のポジティブコントロール分子の経時的応答を個別分子解析(e.g. Western blot, qRT-PCR)により測定し、ピークや変曲点など時間波形の特徴上欠くべからざる時点を選択する。

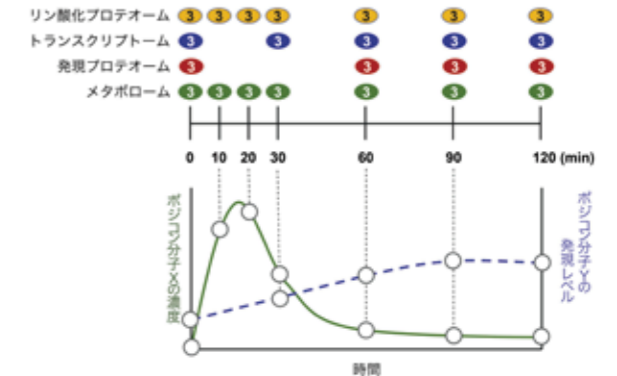


図1: 多階層オミクス計測の時点設定例。速いオミクス階層であるリン酸化プロテオームやメタボローム階層(緑色の実線)では特に刺激時点(0分)直後の一過性応答が分子の挙動を特徴付けるため、この例では0~30分の時間帯を稠密に測定している。一方、遅いオミクス階層であるトランスクリプトーム、発現プロテオーム階層(紫色の点線)では当該時間帯の何点かで測定を省略している。各時点・各階層の反復測定数(いわゆるN)を示すには、この図で示したように構内に数字を記入するとよい。

福島精神疾患死後脳バンクについて

國井 泰人
福島県立医科大学会津医療センター
精神医学講座

統合失調症をはじめとする精神疾患病態解明の研究において、死後脳研究では、脳内に発現する分子レベルでの検証が活発に行われています。ヒト死後脳を研究のために安定的に利用できるようにするためには、高品質なリソースを提供できるブレインバンクが不可欠ですが、日本では種々の困難のため、欧米に比しその整備が遅れていました。その中で、福島県立医科大学ではいち早く精神疾患ブレインバンクの構築に着手し、20年以上にわたって運営してきました(図1)。当バンクは、当事者・家族、研究者・治療者、一般市民が「三位一体」となった協働を目標として掲げ、インフォームド・コンセントによる当事者・健常者の生前登録を前提としています。バンクのスタッフは登録者死亡の報に対し、365日24時間オンコールの体制で対応し、福島県立医科大学附属病院までの遺体搬送、剖検の実施までを行い、取り出した脳は半脳固定、半脳凍結で保管します。これまでの剖検数は60例で、統合失調症32例、双極性障害10例、健常7例などとなっております(図2)。当バンクの死後脳組織を利用した研究論文は現時点で30報近くに達しており、基礎的研究室との共同研究も近年活発になってきているところです。「死後脳試料を研究に使用したい」と思われましたら、ぜひ事務局にご連絡ください(<http://www.fmu-bb.jp/>)。



新検数	保管数	委託保管	病理部保管	半脳凍結	全固定	統合失調症	双極性障害	認知症	スチロイド精神薬	てんかん	ハンチントン舞踏病	アルコール依存	パーキンソン病	健常
60	57	1	2	46	9	32	10	3	1	1	1	1	2	7

図2: 福島精神疾患死後脳バンク集積リソースの詳細