

2020年12月16日(水)

第3回若手育成セミナー

「神経回路の可視化・操作・モデリングのための最先端技術」【オンライン開催】

●開催言語：日本語

●講師（敬称略）

田井中 一貴 「脳透明化」

豊泉 太郎 「主体感のベイズ理論」

永井 裕崇 「三次元電子顕微鏡法」

林（高木） 朗子 「最先端の蛍光技術で見えるもの・操れるもの」

増田 隆博 「1細胞遺伝子プロファイリングを用いた細胞特性の理解」

三國 貴康 「ゲノム編集」

水関 健司 「インビボ大規模電気生理学」

●参加には事前登録が必要です。以下のURLから事前登録をお済ませください。

<https://kobe-u-ac-jp.zoom.us/meeting/register/tZUvd--vrjsuHtb9fplwVpLO1nNNqZouBfRz>

右のQRコードもお使いいただけます。▶



# MULTISCALE BRAIN



NEWSLETTER

Vol. 03



文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究（研究領域提案型）平成30年～34年度

マルチスケール精神病態の構成的理解

Constructive understanding of multi-scale dynamism  
of neuropsychiatric disorders

## 編集後記

今年は、私たちの班は3年目に入り中間地点に達したこと、そして考えもしなかったコロナの流行で研究発表活動に新しいスタイルを取り入れることになったこと、などで転換点を意識する年でした。本NEWS LETTERにもWEBの風景を盛り込みました。変化に対応しつつ研究を進めていきますので、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。また、みなさまの一日も早い日常の回復を願っております。

（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3号

2020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）

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

E-mail : reika.momose@riken.jp

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



# MULTISCALE BRAIN

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

Constructive understanding of multi-scale dynamism  
of neuropsychiatric disorders

## NEWSLETTER

Vol. 03



### Contents

●代表挨拶	01
●研究成果報告	03
●コラム「明日の風ー若手の想いー」	08
●合同若手シンポジウム	13
●協賛シンポジウム	14
●第3回領域会議	17
●受賞者紹介	19
●班員リスト	20

### Greeting 領域代表挨拶

#### 漠たる不安の中で地に足をつけて研究をする

新型コロナウイルス感染症により困難な状況下におかれている方々には謹んでお見舞い申し上げます。また、感染治療および拡大の防止にご尽力されている医療関係者の皆さまには心から感謝申し上げます。

現況に思慮を持って対処し乗り越えて行かなければならないが、コロナという言葉を知りただけで暗澹たる思いをされる方々も多いのではないかと。感染、不況、孤立、不安、暗い言葉が溢れだす。厚生省によると、今年8月の自殺者の数は去年同月に比べて、16%増加し、男女内訳は、男性5%増、女性40%増と報告されている。とくに30代以下の若年層女性に限ってみると、昨年比74%増加ということである。年単位の変動幅や、経済事情でどのくらい修飾がかかる値なのか分からないが、衝撃的な値に聞こえる。ワイドショーでは、著名人たちの自殺報道をセンセーショナルに流し、ネットを見れば遺族への配慮に欠けた憶測記事で溢れている。Repeated celebrity suicide in India during COVID-19 crisis: An urgent call for attentionという記事もAsian J Psychiatry誌に掲載されていた。米国立精神衛生研究所(NIMH)のHPでは、若年層のアフリカ系アメリカ人の自殺対策の緊急性が、目立つように配置されている。

自殺既遂者の10倍以上はいると見積もられている自殺企図者・未遂者の存在。さらにその水面下に微かな希死念慮を感じる方、アレキシサイミア傾向のため知らず知らずのうちに過剰なストレスをため込み心身症へいたる方。各人の死生観、感性、そしてストレス脆弱性は多様であり、まさに人それぞれなのだろうが、それでも何らかの漠たる不安や逃れようのない閉塞感を覚えている人は少なくないと思われる。昔々、「僕の将来に対する唯ぼんやりした不安」と遺書を残して自刃する大文豪もいたくらいで、世の中ますます先が見えにくくなってきた今の時代、「漠とした不安」「心の闇」などという適当な言葉で片づけ、思考停止になりたくない。「COVID-19」「Suicide」でPubMed検索すると既に多くの論文や緊急声明がでていますが、結果や考察はまちまちである。内因性の精神疾患の発症はストレス急性期よりも遅れてやってくる人が多いので、これからの慎重な検討が必要で

ある。一人一人の精神的・経済的・社会的事情などが異なるため、自殺の背景や機序は千差万別であるが、一貫して言われていることは、確定診断だけでなく推定による診断まで含めると、自殺者の半数以上に何らかの精神疾患が関与しているということだ。精神疾患研究に携わるものとしては、他人事ではない。しかし、私たち基礎神経科学者は、何をすれば良いのだろうか。

精神疾患の母親を持つ精神科医・夏苺郁子先生は、以前、本領域の若手育成合宿のために、ビデオレターを送ってくださった。「母を治してくれる1錠の薬が欲しかった」「当事者やご家族は本当に困っていて、成果を切実に欲している」という生の声は、合宿に参加した多くの基礎神経科学者に衝撃を与えた。目の前の自分の研究課題を遂行することは、何かの役には立つかもしれないが、このペースで研究を続けて何年後に精神疾患は根治できるようになるのだろうか。文科省ロードマップ2020には、「基礎科学では、新しい知見を得るためには非常に息の長い研究が必要であること」「基礎科学はそれ自体が直接応用をめざすものではないが、自然の新たな奥深い理解を得ることによって、人類に新たな道を開く大きな役割を果たす」などと謳っている。それはそうなのであろう。「月へ向かってロケットを打ち上げる」というように、明確な理論で裏打ちされた数物系科学で解決を目指すのであれば、ムーンショット戦略で上手く可能性は高い。しかし、生物学の中でも一段と未解明な精神疾患研究においては、妥当な中間ゴールすら良く分からず脳の作動原理すら不十分な理解しか得られていない現状下、結局は確実な神経科学の知見を積み重ねるしかないとの結論にいたる。当たり前である。焦るばかりの堂々巡りである。

そんな焦燥に駆られていた中で、新学術の最重要業務である様々なイベント企画は、今年度は何一つ「通常」開催できなかった。領域会議(2020年7月3~4日)も「WEB」開催である。若手育成合宿も合宿ではなく、Webinarで行う(2020年12月16日)。共催イベントはすべてキャンセルである。偉大な発見の多くが孤独の中で行われたというのが、現代の生物学はそれでは中々太刀打ちできないことが多く、繋がってナンボという側面が強くなってきている。Zoom、

Remo、SpatialChatなどITの進歩は素晴らしいし、できることはすべて駆使して、人と人の繋がりを模索したが、それでも味気ない。おそらく企画運営側につらなる多くの人々が、「イベントによりクラスターを出したら終わりだ」との八方塞がりのプレッシャーに囚われていると想像する。わたしたちもそうであった。失敗に対する不寛容さが益々高まるこの国で、それでも少しでも役に立つことを、そして中核として若手研究者が少しでも研究に対して前を向けるように環境を整えることを、思う。現実の中々理想通りにはいかないけれど、心がけはそうあるべきと思っている。領域の内外の皆様に早く会いたいと、議論したいと、以前のように未明まで徹底的に語り合いたいと思う。どうかその時まで、皆が健やかであって欲しいと、願ってやまない。



暗闇を超えて



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

研究計画A02 豊泉班

## 主体感：「自分がやった感覚」をどのように計算するか

理化学研究所 脳神経科学研究センター 豊泉 太郎

テストの点数が良かった時、それは自分が勉強したからだと感じますか、それとも問題が簡単だったからだと感じますか？失敗した時、それは自分のせいだと感じますか、それとも他人のせいだと感じますか？自らが行動を引き起こし、その行動をコントロールすることで、周囲に影響を与えているという感覚のことを「主体感」と呼びます。

統合失調症の症状では、自分の行動があたかも他人の行動のように感じることがあります。主体感はモチベーションの維持や法的責任を問う議論に重要です。

### 主体感と時間知覚

主体感は個人が持つ主観的な感覚です。ですから主体感の強弱を測定する場合には、直接本人に質問するのが一般的です。しかし、質問の仕方の些細な違いでも答えは変わってきてしまいます。もっと客観的に主体感を測定する指標として、行動と帰結の起こった時刻を答えさせる実験が提案されています。この実験では、ある人がボタンを押すとその後音が鳴ります。被験者にボタンを押した時刻と音が鳴った時刻を答えてもらくと、主体感を強く感じているときは、その間隔が実際より短く感じられることが知られています。

### 主体感の理論

どうして主体感と時間知覚が関係しているのでしょうか？理研CBSの豊泉太郎チームリーダーとロベルト・レガスピ研究員は、人は、不確かな感覚（ボタンを押した触覚や音を聞いた聴覚）を組み合わせることで行動と帰結（の起こった時刻）をうまく認識しているという理論を提案しました。ボタンを押したのが原因で音が鳴ったと感じた場合には、それらの時刻は本人の中では関係しているので、複数の感覚を統合することで時刻をより正確に当てることができるのです。この理論によって、自分がボタンを押した主体感の強い状況では行動と帰結の時間間隔が短く感じられ、他者によってボタンが押された主体感の弱い状況では、行動と帰結の時間間隔が長く感じられるという実験結果を説明できました（図1）。また、この理論の計算の過程で「自分が押したボタンによって音が鳴った感覚、および、自分が感じた行動と帰結の時刻はどのくらい確からしいか」という量が大切になります。この量を数式としてまとめ（図2）計算したところ、主体感とよく一致していることがわかりました。

将来、さらに研究が進むと、人の主体感を測定したり、感覚刺激や脳活動を操作して主体感を人工的に強めたり弱めたりできるようになるかもしれません。

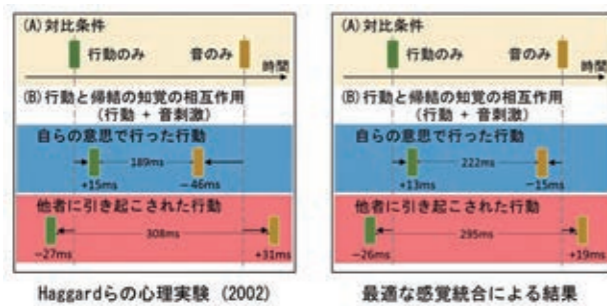


図1：行動と帰結の時間知覚

Haggardらの心理実験の結果（左図）、および、今回提案した最適な感覚統合（体性感覚と聴覚）に基づく時刻推定から導かれる結果（右図）。今回提案した理論は、主体感が強い状況（青色部分）では、行動と帰結（音）の時間差が対比条件より短く感じられ、主体感が弱い状況（赤色部分）では、行動と帰結（音）の時間差が対比条件より長く感じられることを説明できる。

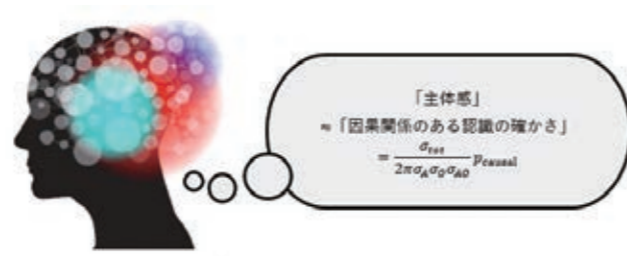


図2：数式として表された「主体感」の指標

掲載誌：Nature Communications, 10.1038/s41467-019-12170-0  
論文名："A Bayesian psychophysics model of sense of agency"  
著者名：Roberto Legaspi and Taro Toyozum

プレスリリースはこちらから [https://www.riken.jp/press/2019/20190918\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2019/20190918_1/index.html)  
Nature Communications掲載ページはこちらから <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12170-0>

## 統合失調症の病理病態における硫化水素の関与

計画研究A03 加藤班 計画研究A01 岩本班 公募研究A03 國井班 公募研究A03 橋本班

理化学研究所 脳神経科学研究センター 吉川 武男

精神疾患に付随する生理学的特徴として、プレパルス抑制 (prepulse inhibition: PPI) の低下が知られている。PPIは近交系マウスの系統によっても差がある。統合失調症に関連するバイオマーカーを探索するため、PPIが良好なC57BL/6 (B6) 系統と不良なC3H/He (C3H) 系統の脳で、発現量が異なるタンパク質の同定をプロテオミクスの手法を用いて試みた。その結果、Mpstというタンパク質の発現がC3Hマウス脳で上昇していることが分かった (1.5倍程度) (図A)。Mpstは生体内で硫化水素 (H<sub>2</sub>S) の合成に関与していることが知られており、他にはCbsとCthが知られている。

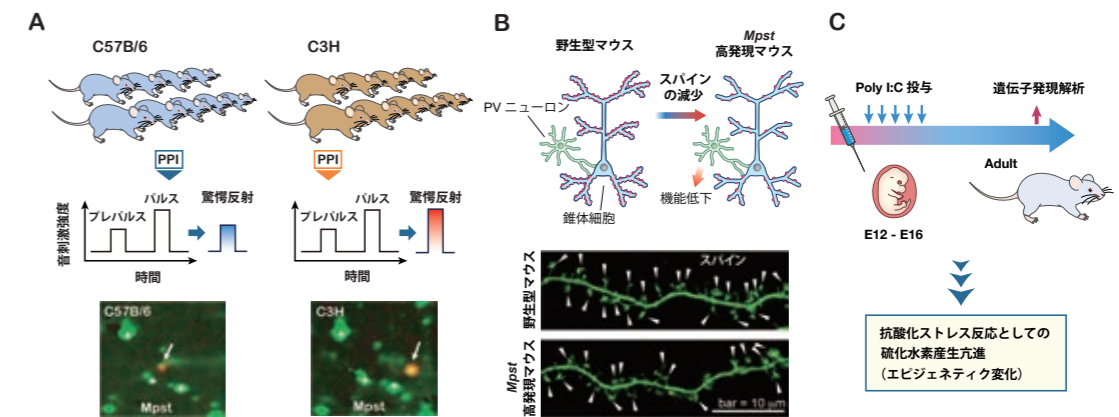
そこで、H<sub>2</sub>Sの産生亢進がヒト統合失調症に関係するのかを種々のヒト由来試料を用いて検討した。結果は関与を支持するものであった。特に、統合失調症死後脳ではMPSTタンパク質の発現上昇、およびタンパク発現量と生前の臨床症状スコアの正の相関が認められた。

従来の研究はH<sub>2</sub>Sの有用な生理作用に重点がおかれていたが、H<sub>2</sub>S産生系の軽度亢進は脳機能にどのような影響を及ぼすのか。B6バックグラウンドでMpst transgenic (Tg) マウスを作成したところ (タンパク発現レベルで1.5倍程度) PPIの低下がみられ、逆にC3HバックグラウンドでKO マウスを作成したところPPIの向上が観察された。また、Tgマウスではスパイン形成不全、エネルギー代謝酵素遺伝子およびPvalb遺伝子の発現低下、ミトコンドリア機能の低下等が認められた (図B)。これらの結果は、in vivoではH<sub>2</sub>S産生酵素の1.5程度の上昇でも脳機能の低下に繋がることが示唆された。分子メカニズムとしては、タンパクシステイン残基の過硫化を示したが、標的タンパク質や詳細については未解明である。因みにCBSはヒト染色体21番に

あり、ダウン症ではコピー数が1.5倍となっている。本発表のすぐあと、ダウン症におけるCBS発現上昇はミトコンドリア呼吸機能障害を引き起こすことが報告された<sup>1</sup>。そしてダウン症における認知機能障害はH<sub>2</sub>S産生の亢進が一因にあると考えられるようになった。

なぜ統合失調症でH<sub>2</sub>S産生系が亢進しているのか。マウスでもヒトでもH<sub>2</sub>S産生酵素遺伝子の発現変化は、DNA塩基配列ではなく (not genetic)、DNAのメチル化レベル (via epigenetic) で調整されていることが分かった。これは、原因が脳の発達期にある可能性を示唆するため、maternal immune activationモデルを検討した。母胎にpoly I:Cを投与して産まれてきた仔マウスは、C3Hマウスや統合失調症と同様なDNAメチル化の変化が認められた (図C)。これらの結果は、神経発達期の炎症ストレスはその後の永続的なH<sub>2</sub>S産生の亢進に繋がる可能性を示唆する。このような生体反応が生じる理由としては、H<sub>2</sub>Sが抗炎症作用・抗酸化作用をもつことから、代償反応として動員された可能性が考えられる。

出発点に戻って、B6マウスもC3Hマウスも管理された同じ環境下で飼育しているが、C3Hマウスにだけ神経発達期に強く炎症性ストレスが生じるものなのか。胎児期・周産期の脳ではC3Hマウス脳で有意に炎症性サイトカイン遺伝子発現の上昇がみられた。大元の原因はepigeneticではなくgeneticにプログラムされたものもあり得るのか。今後の問題として残った。



<sup>1</sup> Panagaki T et al., PNAS 2019. DOI: 10.1073/pnas.1911895116

Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto-Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Ishii T, Shibuya N, Kimura Y, Hisano Y, Murata Y, Hara T, Morikawa M, Hashimoto K, Nozaki Y, Toyota T, Wada Y, Tanaka Y, Kato T, Nishi A, Fujisawa S, Okano H, Itokawa M, Hirokawa N, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Iwamoto K, Meno K, Katagiri T, Brian Dean B, Uchida K, Kimura H, Yoshikawa T: Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Molecular Medicine* 11: e10695, 2019. DOI: 10.15252/emmm.201910695

プレスリリースはこちらから [https://www.riken.jp/press/2019/20191028\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2019/20191028_1/index.html)  
EMBO MM掲載ページはこちらから <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201910695>

研究計画A03 加藤班

## 一卵性双生児不一致例由来脳オルガノイドを用いた精神疾患の病態解明

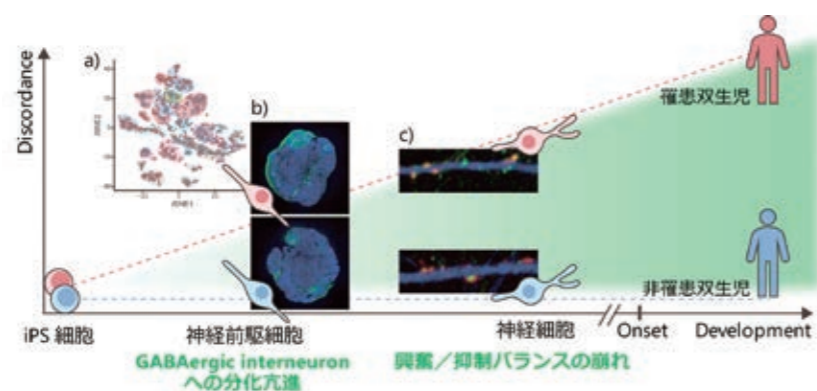
Lieber Institute for Brain Development / 澤田 知世  
理化学研究所 脳神経科学研究センター  
順天堂大学 大学院 医学研究科 / 加藤 忠史  
理化学研究所 脳神経科学研究センター

ヒトiPS細胞技術は、患者の脳内変化を生きた細胞を用いて分子レベルで解析することを可能とした。しかし、孤発例が患者の大多数を占め、かつ病態に寄与する細胞種が特定されていない精神疾患の病態モデルにおいては、遺伝的多様性によるバラつきや脳内の細胞多様性を無視した特定神経細胞種への分化誘導など、克服すべき課題も残っている。

今回我々は、一卵性双生児のうち1名のみが統合失調感情障害双極型を発症した不一致例を対象にiPS細胞を樹立し、遺伝的多様性の影響を最小限に抑えた病態モデルの開発を試みた。胎児期のヒト脳をin vivoに近い形で再現するcerebral organoid (脳オルガノイド) を分化誘導し、罹患双生児と非罹患双生児の遺伝子発現パターンをシングルセル遺伝子発現解析 (scRNA-seq) により直接比較した。その結果、罹患双生児における、1) 神経前駆細胞 (NPC) の増殖低下と未成熟神経細胞の増加、2) GABAergic interneuronへの運命付け亢進、3) その背景としてのWnt signalingの機能低下を見出した。これらの表現型は、脳オルガノイドの形態学的解析においても確認され、さらに、神経分化初期におけるLiCl処理によるWnt signalingの活性化が、罹患双生児由来脳オルガノイドのNPCの増殖、分化運命付けを共に非罹患双生児由来脳オルガノイドにおけるそれらと同等レベルに変化させることを見出した。次に我々は、二次元分化誘導方法を用いて自発発火を認める成熟神経細胞を作製し、罹患双生児におけるGABAergic interneuronへの過剰運命付け

が神経細胞の機能に及ぼす影響について検討した。その結果、GABAergic interneuronの割合増加に加え、罹患双生児由来の神経細胞における興奮性シナプスの減少と抑制性シナプスの増加を認め、罹患双生児由来神経細胞ネットワークにおける興奮/抑制バランスの崩れが示唆された。また、双生児両親および2名の健常者から樹立したiPS細胞由来神経細胞の特徴は非罹患双生児と類似し、罹患双生児との間に顕著な差を認めた。さらに、統合失調症の一卵性双生児不一致例2組から新たにiPS細胞を樹立し、前述の不一致例と合わせて計3組のiPS細胞由来NPCにおける遺伝子発現パターンを解析した。その結果、患者群でGABAergic interneuronの分化に関わる遺伝子群の明らかな発現増加が認められた。以上の結果から我々は、精神症状を呈する精神疾患に共通する分子メカニズムとして、発達段階の脳における神経細胞のアンバランスな運命付けによって引き起こされる興奮/抑制バランスの崩れを提唱した。

これまで統合失調症や双極性障害の患者の死後脳におけるGABAergic interneuronの現状が報告されてきたが、これは長い病気の経過と治療による影響を反映した所見であり、発症以前の患者脳における細胞レベルの変化については明らかになっていなかった。今回の研究結果は、死後脳の所見が神経回路の興奮/抑制バランスを保つための代償性変化の結果である可能性を示唆している。また、本研究は脳オルガノイドを用いたscRNA-seqの精神疾患研究への初の応用例であり、今後の分子・細胞レベルの病態解明や治療法の開発などへの貢献が期待できる。



図：本研究成果の概要

- a) iPS細胞由来オルガノイドにおける細胞の分布を示したt-SNE plot
- b) 脳オルガノイド (day 30) の抗GABA抗体を用いた蛍光免疫染色像 (緑: GABA, 青: Hoechst 33342)
- c) iPS由来神経細胞 (day 120) 抑制性シナプスの蛍光免疫染色像 (赤: Synapsin-1, 緑: Gephyrin, 青: MAP2)

Sawada T, Chater TE, Sasagawa Y, Yoshimura M, Fujimori-Tonou N, Tanaka K, Benjamin KJM, Paquola ACM, Erwin JA, Goda Y, Nikaido I, Kato T. Developmental excitation-inhibition imbalance underlying psychoses revealed by single-cell analyses of discordant twins-derived cerebral organoids. *Molecular Psychiatry* 2020, Aug 7. doi: 10.1038/s41380-020-0844-z. (2020年8月7日online)

プレスリリースはこちら [https://www.riken.jp/press/2020/20200807\\_1/](https://www.riken.jp/press/2020/20200807_1/)  
Molecular Psychiatry掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0844-z>

公募研究A03 McHugh班

## 新しさ情報をタイプ別に伝える脳回路 - 視床下部乳頭上核の知られざる役割 -

理化学研究所 脳神経科学研究センター Thomas J. McHugh

わたしたちは、マウスが新しい環境あるいは個体に遭遇すると、これらタイプの異なる新奇性の情報が脳の視床下部から記憶を司る脳の海馬の別々の領域に伝わることで、そしてこれによりマウスが新奇性のタイプに応じて行動できることを発見しました。

動物が生きていく上で、これまで経験した出来事とは異なる、新しい出来事を認識する能力は重要です。こうした「新しさ」の情報、いわゆる新奇性を利用することで、ヒトを含めた哺乳類は「注意を向ける」「知覚する」「記憶する」といった脳機能を発達させてきました。一方で、新しい環境、新しい個体との出会いなど、動物が遭遇する新奇性にもさまざまなタイプがありますが、こうした異なるタイプの新奇性が脳内でどのように処理され、注意、知覚や記憶などの脳機能にどのような影響を与えているのかはわかっていません。

わたしたちは、視床下部にある乳頭上核 (SuM) 内の神経細胞に、海馬の歯状回 (DG) に情報を伝えるSuM-DG回路を形成する集団と、同じ海馬のCA2領域に情報を伝えるSuM-CA2回路を形成する集団が別々に存在することを見出しました (図1)。さらに、この2つの異なる回路を形成する細胞群が、マウスを一度馴らしたケージから新しい環境に移す「環境的新奇性」と、これまでに会ったことのない

新しい個体と一緒に過ごさせる「社会的新奇性」の2つの異なるタイプの新奇性の情報を伝えている可能性を調べました。その結果、DGに情報を伝えるSuM神経細胞は環境的新奇性で活動しましたが、社会的新奇性では活動しませんでした。一方、CA2に情報を伝えるSuM細胞は社会的新奇性で活動しましたが、環境的新奇性で活動しませんでした (図2)。この結果から、SuM-DG回路は環境的新奇性情報を、SuM-CA2回路は社会的新奇性情報を伝えている可能性が示されました (図1)。

今回の研究で、動物が新しいものごと遭遇する際に、新奇性のタイプに応じて、視床下部の乳頭上核内の異なる細胞群が、それぞれ海馬の別々の領域に情報を送ることで、異なるタイプの新奇性を認識し行動をとることができることがわかりました。新奇性のタイプを認識し適切な行動をとることは、動物の生存に不可欠であることから、乳頭上核を介した神経回路がヒトでも同様の役割を果たしている可能性があります。乳頭体は、ウェルニッケ・コルサコフ症候群などの精神症状にも関係していることから、今後精神疾患の回路基盤を考えていく上でも今回の知見は役立つことが期待されます。

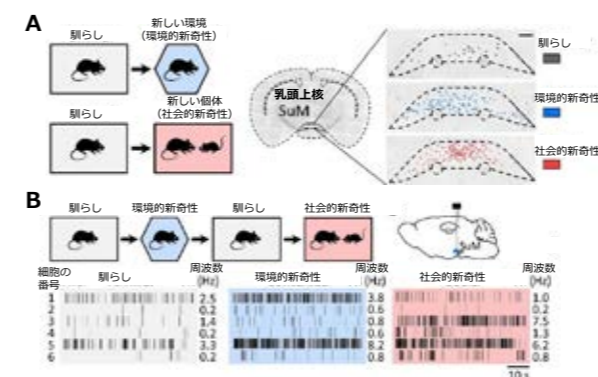


図1：二つの異なるタイプの新しさ情報 (新奇性) を伝える二つの回路

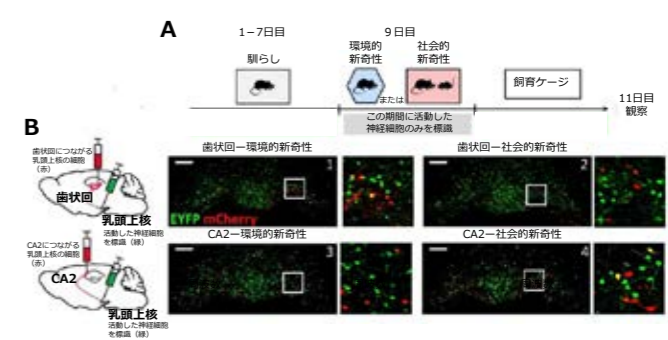


図2：新奇性のタイプに応じた乳頭上核内の異なる細胞群の活動

- (A) 実験デザイン。乳頭上核-歯状回路の神経細胞を赤色蛍光タンパク質 (mCherry) で標識したマウス (左上) を、ある環境にならした後 (1-7日目)、活動した神経細胞を黄緑色蛍光タンパク質 (EYFP) で標識する操作をしながら、新しい環境 (環境的新奇性) や新しい個体 (社会的新奇性) と遭遇させ (9日目)、飼育ケージで2日間置いた後に観察した。
- (B) 上段のように、乳頭上核-歯状回路の神経細胞は、環境的新奇性によって活動した細胞 (1) と一致していた (黄色の細胞) が、社会的新奇性によって活動した細胞 (2) とは一致しなかった。下段のように、乳頭上核-CA2回路の神経細胞は、社会的新奇性によって活動した細胞 (4) と一致していた (黄色の細胞) が、環境的新奇性によって活動した細胞 (3) とは一致しなかった。

Shuo Chen, Linneng He, Arthur J.Y. Huang, Roman Boehringer, Vincent Roger, Marie E. Wintzer, Denis Polygalov, Adam Z. Weitemier, Yanqiu Tao, Mingxiao Gu, Steven J. Middleton, Kana Namiki, Hiroshi Hama, Ludivine Therreau, Vivien Chevalere, Hiroyuki Hioki, Atsushi Miyawaki, Rebecca A. Piiskorowski, Thomas J. McHugh: A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2771-1.

プレスリリースはこちら [https://www.riken.jp/press/2020/20201001\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2020/20201001_1/index.html)  
Nature掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2771-1>

研究計画A03 林班



## 脳内地図を細胞レベルで観察 — 自閉症関連遺伝子Shank2はランドマーク情報に必須 —

京都大学大学院医学研究科 林 康紀

海馬には、GPSのように、ある特定の場所を通るときにだけ活動する「場所細胞」が存在します。そして、「いつ、どこで、何が起きたか」といった出来事の記憶を海馬に貯蔵するためには、場所の情報だけではなく、そこにどんな特徴が存在したかなどの場所以外の情報を、多数の場所細胞によって構成される「認知地図」上に記録する必要があります。しかし、海馬の認知地図がどのような細胞レベルの活動の変化で形成され、学習経験に伴って精緻化するのかについてはよく分かっていませんでした。また、自閉スペクトラム症など自分を取り巻く環境の知覚や認知に特有の傾向を示す脳疾患において、海馬の認知地図にどのような変化が起こっているのかについても理解が進んでいませんでした。

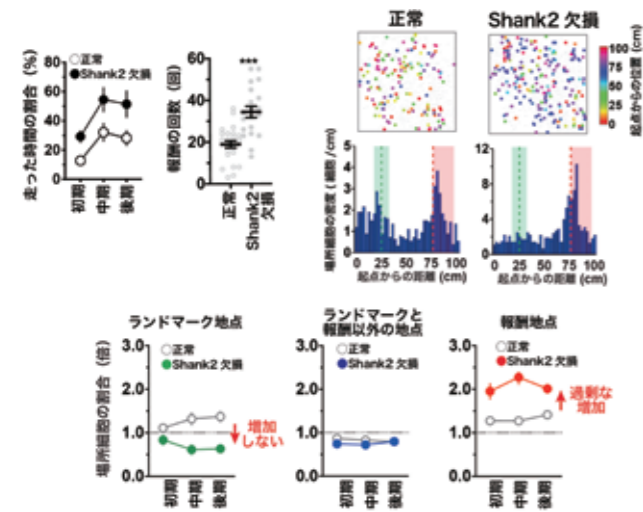
私達は、マウス用仮想現実空間に二光子レーザー顕微鏡を組み合わせ、海馬のCA1野と呼ばれる領域に、空間学習に伴って認知地図が形成される過程を観察しました。細胞の活動を画像化するために、蛍光カルシウムセンサータンパク質G-CaMP7を海馬に発現する遺伝子改変マウスを作製しました。このG-CaMP7は、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質(GFP)を人工的に改変したタンパク質であり、神経細胞の活動によって細胞内で増加するカルシウムイオンに結合すると、強い緑色の蛍光を発して細胞を「光らせ」ます。このマウスにより、海馬CA1野の数百個の神経細胞の活動を観察することが可能になりました。仮想現実空間上では、特定の場所を通過すると報酬が得られる地点を設定しました。

場所の情報が、どのように海馬の認知地図に記録されているのかを

調べるために、連続するセッションの認知地図を比較しました。すると、同じ場所で応答する「安定化した」場所細胞が、学習が進むに従って増えること、またこれらの安定化した場所細胞の大部分は、ランドマーク地点や報酬地点で応答する細胞であることが分かりました。これは、行動上重要な特徴を持つ場所の脳内表現は、そうでない場所よりも安定に保持されることを示しています。

最後に、この海馬の認知地図が自閉スペクトラム症のモデルマウスの一つであるShank2欠損マウスでどのように変化しているかを調べました。Shank2欠損マウスは、社会行動の異常や反復行動など、ヒトの自閉スペクトラム症に似た行動を示します。興味深いことに、Shank2欠損マウスの海馬の認知地図を画像化すると、ランドマーク地点で応答する場所細胞の割合は増加せず、報酬地点で応答する場所細胞の割合は正常マウスよりも過剰に増加していました(図)。すなわち、ランドマーク地点で応答する場所細胞の増加にはShank2遺伝子が必須であるが、報酬地点で応答する場所細胞の増加には必須ではないことから、二つの場所細胞の増加は異なるメカニズムで起こることが明らかになりました。

本研究により、場所細胞の相対的な増加はその場所における顕著な特徴の情報を担っており、場所細胞の安定化というメカニズムで起こることが明らかになりました。さらに、自閉スペクトラム症マウスモデルを用いた実験により、報酬とランドマークという二つの異なる種類の特徴の情報は、海馬の認知地図において、別々のメカニズムと細胞集団によって表現されていることが分かりました。



図：Shank2欠損マウスの海馬認知地図の異常

左上：Shank2欠損マウスは正常マウスよりも課題を走る時間の割合が多く、得る報酬の回数も多かった。  
右上・下：Shank2欠損マウスの海馬の認知地図では正常マウスに比べ、ランドマーク地点の場所細胞の増加が見られなかったが、報酬地点の場所細胞の増加が過剰に見られた。また、それ以外の地点で応答する場所細胞の割合には差がなかった。

Masaaki Sato, Kotaro Mizuta, Tanvir Islam, Masako Kawano, Yukiko Sekine, Takashi Takekawa, Daniel Gomez-Dominguez, Alexander Schmidt, Fred Wolf, Karam Kim, Hiroshi Yamakawa, Masamichi Ohkura, Min Goo Lee, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Yasunori Hayashi  
Distinct Mechanisms of Over-Representation of Landmarks and Rewards in the Hippocampus.  
Cell Rep. 2020, 32(1):107864

プレスリリースはこちらから [http://glutamate.med.kyoto-u.ac.jp/j/index.php/脳内地図を細胞レベルで観察\\_自閉症関連遺伝子Shank2はランドマーク情報に必須](http://glutamate.med.kyoto-u.ac.jp/j/index.php/脳内地図を細胞レベルで観察_自閉症関連遺伝子Shank2はランドマーク情報に必須)  
Cell Report掲載ページはこちらから [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(20\)30845-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720308457%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(20)30845-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720308457%3Fshowall%3Dtrue)

## コラム「明日の風 — 若手の想い —」

### 怠慢な私が研究者になるためには

院生の頃、「研究者になるためには」の類の本を読んで、絶望した。ほぼ考えうるすべてのことをある程度以上できないといけないと感じた。そのうえで、熱意を保ち誰よりも努力し続けても、運がないと生き残れない。そんな印象だった。当時の助教の先生は、一日15時間ほどラボにいて土日も働いていた記憶があり、その後、40代で教授として独立され、まさに理想的だった。翻って私は、好奇心旺盛ではあるが、怠慢で凡庸である。無理だと思った。

それでも私は知りたいことがあった。どのように脳に意識が宿るのか。この問いをずっと考えている。このような無垢な問いを研究者に聞くとともに扱ってもらえず、厄介者扱いされる。なぜなら検証可能な研究の遡上に上がらない哲学的な問題に近いからだ。実験するとしたら、自分の脳を自分で観察し操作することだろうか。そのような自己言及的な実験をやれば、どのような神経活動の時に「我思う、故に我あり」という状態になるかは分かるかもしれない。このようなことを一生考え続けたいために、少しでも理解したいために、怠慢な私に鞭を打ち反省して、現実的な問題として、遺伝子と脳の発達と精神疾患の関係性にヒントがあるのではないかと考え、神経科学研究者を目指している。

しかし、私は理想的な研究者になることは早々に諦めてマイペースに研究している。一日10時間くらいで土日どちらかは休む。院生の頃は、泊まって実験やセミナーの準備を徹夜でしたことはあるが、怠慢なせいかなセンスのなさか、特に目覚ましい業績はない。不甲斐なく、ずっと悔しい気持ちで一杯である。それなのに、まだ挑戦させていただけているのは、狩野方伸先生のおかげであり、感謝しかない。チャンスを生かしきれず焦っている。

現状に問題提起をしたい。研究以外の仕事が多すぎないか。学部・院生の教育にトラブルシュート、事務処理、ラボ運営、共同研究をやりながら、自分の研究を進めなければならない。付き切り教育もできるはずなく、手が回らないこともあり申し訳ない。修士までの教育専門職がいて良いのではないか。

この私が一人前の研究者になるためには、一発逆転の発見を夢見て、面白い仮説を立て結局毎日実験し続けるしかない。役満をツモりたい。院生の皆さんには、心身を壊さず、ぜひ理想的な研究者になる努力をしてほしい。さもないと、悔しさを原動力に研究をすることになるだろう。



渡邊 貴樹  
東京大学 大学院 医学系研究科  
神経生理学分野

### 生涯初心を肝に銘じて

昨年の2月から熊本大学の分子脳科学講座に助教として赴任しました。これまでゲノムとバイオインフォマティクスを両手に抱えて試行錯誤し右往左往しながら研究を続けてきました。このたび新しい環境で脳科学の分野のテーマに正面から取り組むことになり、気持ちだけは初心で、と日々奮闘しています。過去に一度大学院をドロップアウトしてそれでも研究がしたくて再び学生をやり直した出戻り組なので、もはや若手という歳とは到底言えないのですが、こうして日々研究に没頭できることがひととき楽しく、またその厳しさもひとしお、といったところです。

バイオインフォマティクスも他の生物学の分野と同じく、毎日更新され日々アンテナを準備しておかないとあっという間に取り残されてしまうスピード感のある分野です。最新のツールや理論だけでなく、知識とテクニックの蓄積が問われるため、若手かどうかに関わらず常に研究の「基礎体力」を維持していく必要があります。新しい手法を見つければ試し、疑問に思えば教科書を引っ張りだし、常に初心者として準備しなければと思っています。

ただ、古いものを切り捨てて流行に乗ることが初心に立ち返るのではない、ということもさすがに解ってきました。現在の生命科学情報の蓄積は膨大でその物量に押しつぶされそうですし、それを上手く利用するのがバイオインフォマティクスの課題でもあるのですが、研究の背景や歴史を踏まえた自分なりの経験の蓄積と基礎体力を足場にすればこそ、その情報の物量に負けずに対応も応用もできるのだということも理解できるようになりました。

それは研究人生にも当てはまることなのかなと思います。予想外のことが次々と現れては翻弄されることばかりですが、研究を志した動機を思い出し、自分の足場を確認し、楽しさを忘れずに困難に向かい合う。常に初心。まだ本当に若手でいることに打ちのめされていた当時の自分に、今の自分が声をかけることができたらいののと思いながら、今本当に若手である研究者たちと、日々熊本で研究をしています。



仲地 ゆたか  
熊本大学 大学院  
生命科学研究部 分子脳科学講座  
助教

## ポストドク一年目に思うこと

この度は新学術領域「マルチスケール脳」第三回領域会議にて若手優秀発表賞を頂き、ご指導頂いております加藤忠史先生をはじめ各関係者の皆様に、この場を借りて御礼申し上げます。

私は、昨年度に無事学位を頂き、本年度よりポストドクとして、期待と不安に満ちた研究者人生を始めただけです。しかしそのスタートは、とある出来事により、期待していたものとは全く異なるものとなってしまいました。新型コロナウイルスCOVID-19の蔓延です。

ポストドクに着任して早々の緊急事態宣言発令により全く実験を行えず、緊急事態宣言が解除された今でも研究室への立ち入り制限は続いており、限られた実験時間の中で厳選した実験だけを行っているという状況で、十分な研究結果を得られないまま貴重な任期が過ぎていくばかりです。この事態は、修業年数が限られている大学院生の皆様、私と同様に任期付きの研究者の皆様、もちろんご指導頂いているシニアの先生方、つまり研究関係者すべてに共通の悩みかと思えます。また、この原稿を執筆中の現在、日本よりも諸外国の状況の方が圧倒的に悪く、私のような駆け出しの研究者にとってキャリアの大きな選択肢のひとつである研究留学にも非常に大きな影響を与えており、将来について憂慮する日々です。

とはいえ、嘆いてばかりいても事態が好転するわけではありません。世間では、withコロナやafterコロナと謳って、新たなライフスタイルが浸透しつつあるかと思えます。私も、with/afterコロナ時代に適した研究スタイルを確立するため、試行錯誤の毎日です。山中伸弥先生は、研究者にはVisionとWork hardが必要だと仰います。実験室でのWork hardが難しくなった昨今、より素晴らしいVisionと環境に捉われぬWork hardの両方を、困難なことは承知の上で実現しなければなりません。

「マルチスケール脳」領域会議に参加させて頂くたびに、数理モデリングから行動レベルの解析まで、各先生方が全く異なるアプローチで、精神病態の解明という同じ目標に向かっていくことに感銘を受けております。方法や環境にとらわれずにマルチスケールな研究スタイルを実現できる「マルチな研究者」こそ、with/afterコロナ時代に適した理想の形のひとつなのではないかと思えます。これはもちろん簡単なことではありませんが、with/afterコロナ時代に生きるひとりの研究者として、「マルチな研究者」を目指して日々精進したいと思います。



中村 匠  
順天堂大学 医学研究科  
精神・行動科学 博士研究員

## 折節の移り変はるこそ

西表島から帰り、デスクに座る。何の悪気もなく原稿が締め切り直前となる特性と、何を書けば読者がどう感じるか想像できないという文章力の欠如とを、自分の発達特性のせいにして自分を保ちつつ、拙文を書いている。

私は群馬で生まれ、蝶を追って山野徒渉した。中学の頃には基礎研究(鱗翅目か哺乳類か不明)をしたという思いが文集に窺われるが、構想は具体化していなかった。高校で生物を履修せず医学部入試の面接で入学後の心配をされたが、榛名山の火口原の植生の遷移と蝶との関係について未発表データを説明し、なぜか合格した。偶然、面接官と趣味が一致したらしい。

学部2年、飯豊山で滑落して頭を打ったからか、ヒト脳Kiüber-Barrera染色の美しさに魅了された。解剖学教室の門をたたいた。故・平田幸男、仲嶋一範、田畑秀典各先生らの指導の下、大脳皮質発生を学んだ。国試浪人の恐怖と戦いながら6年生の冬も論文を書いた。初期研修を経て慶應義塾大学精神神経科に入局(三村将先生)し、専修医(後期研修医)となった。臨床漬けの4年間も終わりがけた頃、Harvard大学病理学教室のJeffery Golden先生の計らいでBrigham and Women's病院とポストン小児病院で3ヵ月臨床神経病理を学ぶ機会を得た。豊富な検体を毎日朝から晩まで鏡検する中で、形態学の楽しさが舞い戻ってきた。解剖の院生となり、仲嶋一範、久保健一郎両先生の指導の下、主にマウスを用いて神経発生学を研究してきた。私の研究面での長期目標は、精神疾患の病態解明に資する仕事だ。これまで「正常を理解して初めて病気を理解できる」と考え、研究を進めてきた。脳全体が多様な細胞からどうできてくるかを縦断的に理解し、その過程に内包された脆弱性を見極め、この脆弱性と疾患所見との因果関係を議論するスタンスだ。現在、神経細胞の移動や配置を高い分解能で脳全体にて解析しつつ、サブプレートなどの特徴的な細胞集団にも注目する。今後はその延長線上に死後脳の解析なども進めたい。

「明日の風」というこの原稿執筆前、フィリピンから西表にいい南風が吹き込んだ。フィリピンから飛来するめばしい蝶は観察できなかったが、かわりに本領域に吹く刺激的な風を捉えて研究を進めたく、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



吉永 怜史  
慶應義塾大学 医学部解剖学教室

## MD研究者の使命

私が研究を始めたまきは、約10年前の初期臨床研修に遡る。神経内科をラウンドした際、患者さんが軒並み10種以上の薬を内服しており、中には完全に拮抗する作用を持つ薬を同時に飲んでいることに気づいた。なぜそのような処方されているのか指導医に質問すると、「A薬で症状が改善しないのでB薬を追加した」という答えが返ってきた。すなわち、病態に即して治療しているのではなく、完全に対症療法だということだ。これは他の臓器を扱う科では考えられないことであり、いかに脳の生理的な理解が進んでいないかを痛感した。また、その病態ともなると全くの無知と言っても良いほどであり、医師としての無力感を感じた。それでも私は、薬でダメなら手術で治療できるのではないかと、かすかな期待を寄せ、脳神経外科医を志した。しかしながら、3か月のラウンドを経て分かったことは、外科的に治療できる疾患は腫瘍・血管障害など限られた疾患のみであり、術後の後遺症で寝たきりの患者さんが病棟にあふれているという現状である。また、てんかんなど脳の機能的な疾患に対しては、海馬除去術のように、やはり原始的な治療が行われているという現実である。そこで私は、脳の機能的な異常を回路特異的に、かつ非侵襲的に治療できないか、と考えた。それに至るには、前述の通り、まず正常な状態の脳がどのように働いているかを神経細胞・回路レベルで知る必要があると考えた。

そこで私は、神経科学の門を叩くことにした。特に、マウスの神経細胞の活動を可視化できる2光子イメージングに魅力と可能性を感じ、東京大学大学院医学系研究科の狩野先生と喜多村先生(当時)のご指導のもと、タスクを行っているマウス小脳の2光子イメージングの系を立ち上げた。その後、ロンドンに留学してさらに研究を進めるうちに、小脳機能と精神疾患との間に強い関係があることを知った。自閉スペクトラム障害(ASD)の発症リスクの2番目は生下時の小脳障害である(1番目はASD児の一卵性双生児)。さらに、経頭蓋磁気刺激法(TMS)による繰り返し小脳刺激により、統合失調症の陰性症状が改善したという報告がある。現在、理研CBSの林(高木)先生のもとで、小脳と前頭前野における回路レベルでの異常と精神疾患病態との関連についての研究に着手した。私の夢である、脳の回路操作による精神神経疾患の根本治療を目指して。



堤 新一郎  
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 副チームリーダー

## 記憶について追求し続ける人生でありたい

この度は新学術領域「マルチスケール脳」領域会議において若手優秀発表賞をいただくことができ、大変光栄に存じます。領域会議を運営していただいた先生方、そして日頃よりご指導いただいております林康紀先生に心より御礼申し上げます。

現在は記憶固定化メカニズムの解明することを目的に研究に励んでおりますが、大学生の頃は教員を目指して学んでいました。自身が勉強にいつも悩んでいた経験から「勉強に悩む生徒を助けられる先生になりたい」と思っていますが、実際に現場に出た教育実習では指導案作成や授業内容の予習などに追われ、結局勉強に悩む日々でした。そんなある時、クラスの生徒が泣きながら自習しているところを見かけました。声をかけてみると手元の紙に何十回も同じ英単語を書きながら「覚えられない」と泣きながら言いました。なかなか覚えられず勉強が進まないという悩みは私もずっと持ち続けていた悩みで、同じことで悩む生徒に私は何も言うことができませんでした。

この出来事から「そもそも‘記憶する’ってなんだろう」と漠然とした疑問が浮かびました。その疑問から私は神経科学に辿り着き、「覚える、忘れる」に細胞や分子のメカニズムがあることを知り、長年の悩みに少し納得が得られたと同時にとても感動しました。その頃には教員としての人生を歩むか、さらにこの疑問を追求するか選択しなくてはならない時期が迫っていましたが「教員になっても私はこの疑問を一生引きずり続けるだろう」と考え、思い切って林康紀先生の研究室で神経科学を本格的に学び始めました。当時はアルバイトとして実験器具の洗浄などの簡単な仕事から始めましたが、実験の経験もろくにない私は研究室の仕事どころか皆さんの言っている用語も全く理解できないひどい有様でした。そんな私にも色々ご指導をくださった林先生、研究室メンバーの方々には本当に感謝してもきれません。そして小型蛍光顕微鏡の使い方も教えていただき、ついに前帯状皮質のイメージング法を確立できるまでになりました。このイメージング法で発見した空間文脈細胞は長期的な記憶を担う細胞と考えており、きっと記憶メカニズム解明に貢献できる発見であると私は考えています。今後もさらに研究に励み、いつか記憶や神経疾患等に悩む人々に貢献できるよう、疑問を追い続ける人生を歩んでいこうと思います。



棒田 亜耶花  
京都大学 医学研究科 システム神経薬理

## ないならつくればいい

第1回、第2回に引き続き第3回領域会議（オンライン開催）に参加させていただきました。階層的な精神疾患研究の最新の知見を間近で感じることができ、領域会議に参加するたびに刺激を受けています。この領域は研究者交流も盛んで、研究だけでなく研究者としての在り方やプライベートに踏み込んだ内容までご相談できる、とても恵まれた環境であると感じています。このような場を提供いただいた領域関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。今回、若手の想いというコラムに載せていただけることになりましたので、私の研究に対する想いの大きな転機となった出来事を書かせていただきます。

私は神戸大学大学院医学研究科薬理学分野（古屋敷研究室）でストレスが脳にどのような影響を与えるのかを様々な技術を駆使して調べています。私が博士課程に入学したころ、ストレスによる神経細胞の形態変化を調べる研究計画が始動し、神経細胞の可視化技術を模索していた時期がありました。当時、神経細胞全体を可視化する技術は、ゴルジ染色やLucifer Yellow、Biocytinなどの色素注入による可視化が一般的で、ウイルスを用いた蛍光標識による可視化技術はあまり確立されていませんでした。私が実施したい実験系にはウイルスを用いた神経細胞の可視化技術が必要でしたが、良い技術を見つけられず悩んでいました。その時に現在の上司である古屋敷智之先生がおっしゃった言葉が「ないならつくればいい」でした。この研究に対する姿勢は領域会議に参加されている皆様にとっては当然のことかもしれませんが、当時の私にとっては目から鱗の発想で、良い研究は柔軟で自由な発想により生み出されることを認識させる言葉でした。様々な技術を模索した結果、北岡志保先生が別の研究計画で開発していたウイルスが低密度に神経細胞を蛍光標識できることを発見し、神経細胞の可視化に成功しました。つくったのではなく、みつけた結果ではありますが、スパインの構造から神経細胞全体まで美しく可視化できた時の感動は今も忘れられません。現在はストレスの反復が脳内で維持・増幅するメカニズムとしてエピゲノムに着目して解析を進めています。難題にこそ生命の本質が存在すると思いますので、「ないならつくればいい」という精神で本質的な問題に挑戦していきたいと思っています。

今回の新学術領域会議は新型コロナウイルスの影響でオンライン開催でしたが、従来のポスター発表と変わらず、たくさんの先生方に発表をお聞きいただき、的確なご指摘・ご助言をいただきました。また、若手優秀賞に選定いただき大変光栄に存じます。本研究を推進するにあたり、古屋敷智之先生と研究室の関係者の皆様には大変お世話になりました。この場を借りて御礼申し上げます。また、このような機会をいただきました領域関係者の皆様には重ねて心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。



谷口 将之  
神戸大学 大学院 医学研究科  
薬理学分野 特命助教

## 第3回領域会議に参加して

この度は、第3回領域会議におきまして栄えあるポスター賞にお選びいただき、誠にありがとうございます。私たちの研究の成果が今まさに最先端を走っていらっしゃる先生方に評価していただけたことに感無量の思いです。そして本研究はたくさんの方の惜しみないご尽力によってなされたものです。この場をお借りして日々支えてくださっている皆様に感謝申し上げたいと思います。

私は今回初めて領域会議に参加させていただきました。例年は学部の授業があるために参加できず、会議後に研究意欲を刺激された研究室のメンバーの姿を、うらやましく見ていたものです。今年はオンライン開催であったために参加でき、多岐にわたる視点から精神疾患の病態や治療を考える機会となり大変充実した2日間でした。前例のないスタイルでの開催であったにもかかわらず、オンラインならではの良さも活かした素晴らしい会をご開催してくださった先生方に、厚く御礼申し上げます。さらに、私の発表でご質問くださった先生方にも感謝申し上げます。先生方のお言葉を今後の研究に反映させて一層精進したく存じます。

最後になりましたが、私への戒めを込めて、研究への思いを少しだけ書かせていただきます。私の好きな言葉に「暗いと不平を言う前に進んで明かりをつけましょう」という言葉があり、研究を行うにあたってこの言葉を大事にしたいと思っています。日々の研究で、時間的制約、技術的制約、経済的制約など、言い訳をすることは比較的容易です。私自身もまだまだ修行が足りないため逃げ腰になって自分への言い訳を探していることが多々あります。しかし、そうしては新しい道は開けません。色々な制約があるなかで、今自分ができる最善を尽くして何とか突破する、そういうところにこそ研究者の知恵と実力が現れ、ひいては新たな真実を見出すことにつながるのではないかと考えております。私は研究者としてはまだよちよち歩きで、先生方に明かりを用意してもらって私は自分の行きたい方向に照らすだけ、という状態です。今回の領域会議で、少しでも早く力をつけて自分なりの道を切り開ける研究者になりたい、との思いを新たにしました。今後とも精進して参りたいと思いますので、どうぞご指導ご鞭撻のほど、よろしく願い申し上げます。



橋本 明香里  
神戸大学 大学院 医学部  
医学研究科 システム生理学分野  
名古屋大学 大学院  
医学系研究科 分子細胞学講座  
医学部医学科6年

## 研究できることの喜び

高校生の頃、将来のことはあまり考えていませんでした。「とりえず面白いことができそうかな」で選んで入学した東京農業大学で、なんとなく4年間過ごして卒業するものだと思っていました。そんな中、学部三年生の研究室配属で出会ったのが喜田研究室でした。農大で脳（記憶）の研究ができるなんて、絶対に面白いと思いました。気が付けば博士号を取得していました。

修士課程、博士課程はただただ必死でした。修士学生時代はほとんどを実験系のセットアップに費やすことになってしまったので、修士論文としてまとめられそうなデータが得られ始めたのが修士2年の夏ごろからでした。しかし、その時のデータが博士課程、さらには現在の研究において大事なデータの一つになっています。

私は東京大学にて博士研究員として働きながら、現在も、想起後の恐怖記憶制御（再固定化・消去）に対する海馬の役割を明らかにすることを目標に研究を進めています。研究は楽しいです。うまくいかないことも失敗することも多くあります。毎日、毎週、同じことを繰り返すだけのことも多いです。それでも楽しいと思えるのは、成功した時、仮説がうまくいった時の喜びが大きいからだと思います。

これからも研究を楽しみながら、研究者として成長していきたいと思っています。



長葭 大海  
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 特任研究員

合同若手シンポジウム

## 【脳構築の時計と場】【スクラップビルド】【マルチスケール脳】 合同若手シンポジウムの参加記

新潟大学 脳研究所 三國 貴康



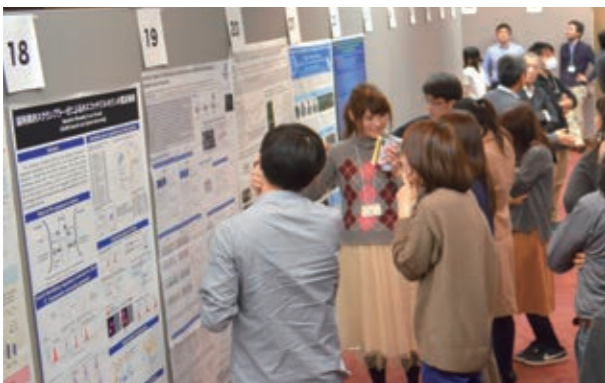
2019年12月18日、次世代脳プロジェクト・冬のシンポジウムの初日に行われた新学術3領域（【脳構築の時計と場】【スクラップビルド】【マルチスケール脳】）の合同若手シンポジウムに参加し、発表しました。シンポジウムは、各領域5名ずつ（計15名）の新進気鋭の研究者によるトークセッションと、21演題からなるポスターセッションで構成され、午前10時から午後5時までみっちり行われました。

シンポジウムでは、神経科学の範疇の中で研究対象や手法が互いにオーバーラップしている3領域の研究者たちにより、発生、生理、病態の理解や技術開発などについて次々と発表されました。全ての発表は概してレベルが高く、発表後の質疑応答の議論も白熱し、大変充実したシンポジウムでした。

研究発表会は、参加人数の大きさによりその目的も変わってきます。Society for Neuroscienceや日本神経科学学会などの「大規模」の発表会では、数多くの分野の数多くの研究に触れることができる一方で、一方向性のプレゼンになりがちで

す。また、研究者同士の交流も、研究者の数が多すぎて深い交流には至らないことも多いのが実情です。一方で、GRCなどの「小規模」の発表会では、特定分野の研究についてより専門性の高い研究に触れることができ、寝食を共にしながら顔と顔をつきあわせて両方向性の深い議論をできます。「大規模」と「小規模」の発表会のそれぞれに長所と短所があり、どちらのタイプの発表会も必要です。さて、今回の合同若手シンポジウムについて私が感じたのは、「中規模」の発表会だということです。カバーしている分野は広過ぎず狭過ぎず、1人20分のトークでリズムよく各々の研究のエッセンスに触れることができました。言い換えると、自分が興味を持ちうる分野で現在どのような研究者がどのような面白い研究をしているのかを、一日でレビューできたのは収穫でした。また、「普段あまり顔を合わせないが研究内容については互いに理解できる」という関係の中で研究者同士の交流が行われたのも、良かったと思います。意外にこのような「中規模」の発表会はないので、今回のようなシンポジウムが今後も何らかの形で続けられたいと感じました。

シンポジウム後は、「マルチスケール脳」の有志12名くらいでワイン飲み放題の飲み会が行われ、密接な研究者交流が行われながら夜が更けていきました。



## NBPPP 2020 合同年会 in Sendai

「マルチスケール脳」新学術領域は、第50回日本神経薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学の合同年会（NBPPP2020）で、2つのシンポジウムを協賛しましたので、概要を紹介します。

協賛シンポジウム

## 本新学術領域協賛シンポジウム 「Scientific publishing in journals」より

理化学研究所 吉川 武男



研究に携わっているヒト、特に若手にとっては、自分の成果をどのようにすれば国際誌に取り上げてもらえるかは重要な問題であると思われる。このシンポジウムでは、精神医学研究の一流誌であるMolecular PsychiatryのEditorであるJulio Licinio博士、日本発の国際誌であるPsychiatry and Clinical Neurosciences誌のEditorである加藤忠史先生、Neuropsychopharmacology Reports誌のEditorである宮川剛先生の3人に、精神医学研究とscientific publishingについて講演していただいた。司会進行は、同じくPsychiatry and Clinical Neurosciences誌のCo-Editorである神庭重信先生に労をとってもらった。（日本語吹替えあり）。

「このシンポジウムの視聴者には、各Editorからの話を聞いて、日々のハードワークがhigh impact journalに受理される方法について理解していただけるものと信じております」との神庭先生のお話ではじまり、まずLicinio博士が、「単にMolecular Psychiatry (MP) だけでなく、他のhigh impact journalにも通用するような話をしたいと思います」との切り出しで、自分のポストドク時代、およびEditorになってからの経験を述べられた。「high impact journalは新規性がある研究を

好み、peer reviewを通過しなければならないので、心が折れてしまうかも知れません」との箇所では、『シーシュポスの岩』の絵のスライドが印象的であった。「high impact journalにアクセプトされたいと思うのは、その分野で認知度が上がるからです。アクセプトされるためにMPを例にとると、①投稿するjournalに慣れ親しむこと（よく知ること）、②MPでは、てんかんの研究でどんなに分子メカニズムを詳しく調べてあったとしても、統合失調症関連の研究の方を好みます。MPでは、統合失調症に関しては分かっていないことが多いのであまりmechanismは求めません。③その雑誌に掲載された論文を実際印刷して感覚をつかむことが重要です」、「私は英語が母国語でないので、英語で論文をうまく書くことができない時期があり





左上より時計回りに、  
宮川剛先生  
Julio Licinio博士  
神庭重信先生  
加藤忠史先生



ました。みなさんには、Essentials of Writing Biomedical Research Papers Second Edition (Mimi Zeiger 著) のすべての章、すべての行を最初から最後まで熟読していただきたいと思います。そうすればpaperの書き方が分かります」、など述べられた。MPへの投稿を考えているヒトには、

「私はAbstractを見たあと、すぐ図を見ます。素晴らしい図であれば、内容を読んでその後Methodを見ます。図のまとめ方がよくないと中身を読みません」というコメントが参考になるかも知れない。結果をどの程度追進してどの雑誌に投稿するかは誰も悩むところであるが、それに関しては、「レンガのpieceのまま発表する利点は、早く発表できる、興味深い発表であれば引用される、グラントを申請する際20報の短報があればその分野で仕事をしているという証拠になる、ということがあります。一方、レンガを積み上げて発表することは、mechanismが含まれておりauthorityが与えられます。しかし、数年かかってしまう場合もありますし、10年位かけてもrejectされてしまう場合もあります。賭の対象となっているものは大きい、失うものも大きい可能性があります。人生は、選択肢の総合結果です」というコメントがあった。講演の最後は、内村航平の演技のビデオ、および彼のインタビュー（日本語）で締めくくられ、サイエンスの世界で奮闘する視聴者への励ましと受け取れた。

次に加藤先生より、Psychiatry and Clinical Neurosciences (PCN) の紹介を中心とした講演があった。「私たちはまずhigh profile journalに投稿しますが、90%以上rejectされています。どのような研究がacceptされるのでしょうか。

(1) 研究テーマがフィールドを超えて重要、(2) 仮説を支持する十分なデータがある、(3) 査読者に追加実験を要求されても成し遂げる余裕がある、(4) 研究結果がユニーク、のような場合です。しかし、以上のような状況は稀であります。次に我々は、PCNのようなSociety journalを目指します。このようなjournalは、結果の新規性、正当性を評価するという特徴があります。もしこれらにacceptにならなかつたら、質が良ければインパクトは問わないというopen access journals (e.g., Neuropsychopharmacology Reports) に投稿することになります」。その後、PCNの歴史についての説明があり、続いて「日本のジャーナルはなぜIFが上がりにくいのか」、という点について議論された。「USやEUは20-50%自国の研究者の仕事を引用しています。日本人は5%しか自国の研究者の論文を引用

していません。いまだ欧米崇拝傾向があります。日本人は、Authorityを自分たちで構築していくことが重要です」、として、PCNを育成していくために現在行っている取り組みについての説明があった。「私は、自分たちの学会・Journalの信頼性を高めていきたいと考えています。欧米ばかり見ているような姿勢から脱却すべきだと思います」という点は、このNEWS LETTERの読者の心に留めておいていただきたいと思われる。

次に宮川先生より、Neuropsychopharmacology Reports (NRRP) の紹介を中心に講演があった。「NRRPは2018年発刊のOPEN ACCESS journalです。PubMedなどにindexされています。なぜこのようなJournalを立ち上げなければいけなかったのでしょうか」という問題を説明された後、昨今問題となっているReproducibility Crisis (再現性の危機) について言及された。「我々が評価しているのは新規性でなく科学的・技術的な妥当性・信頼性です。ネガティブデータのみの論文、再現性を確認しただけの論文でもこれらの点で健全であると判断されれば掲載します。ガンの分野では25%が再現されないという報告があります。William Kaelin Jrは、昨年ノーベル生理学・医学賞を受賞していますが、『藁作りの豪邸ではなく、煉瓦造りの家を建てましょう』と提唱しています (Nature 2017)。Negative dataでも非常に重要になってくる場合があります。再現性の検討や弱い藁の結果を否定するのに役立つことがあります。NRRPは、原則として生データの提出をお願いしています。生データがないものはサイエンスでないと考えています」という重要な問題点を指摘された。

その延長として、Registered Reportという投稿方法 ([https://jipsti.jst.go.jp/johokanri/sti\\_updates/?id=9981](https://jipsti.jst.go.jp/johokanri/sti_updates/?id=9981)) について説明された。多くの関係者が気にかける雑誌のImpact Factor (IF) については、「NRRPはまだ新しいのでIFは出ていません。近く申請しますが、IFのことを気にしすぎるのはやめましょう。多くのノーベル賞はIFの高くない学会誌、ときには日本語で発表されたものもあります。非常に重要な内容であれば、どの雑誌に掲載されたものかは関係ないと考えます。

Peter J Ratcliff先生は2019年にノーベル生理学・医学賞を受賞されていますが、1992年にhypoxiaの論文をNatureに投稿しました。残念ながらrejectでした。Reviewer 1は好意的なコメントでしたが、Reviewer 2はNatureに掲載するには十分な先進性がないというコメントでした」と説明された。

最後の総合討論も盛りだくさんであったが、その中から1つ、Licinio博士のコメントを紹介したい。「日本からの投稿論文では、希望査読者6人全員を日本人に指名してくるものがあります。それはよくありません。欧州、アメリカ、オーストラリアなども含めてください。仲間の日本人なら良い評価をしてもらえと思ってのことでしょうが、決してそうではありません。とても厳しいコメントを返してくるのが、実は著者が指定した日本人査読

者だったという場合がよくあります。グラントやポストを巡って日本国内、および中国国内では競争がとても激しい状況にあります。よって、日本人査読者は日本人の論文に厳しくなりがちだと思います。中国も同様です。アメリカでは、Reviewerに関してそれほど悪い状況にはないと思います」。加藤先生の講演で触れられたことにも関係するが、日本のコミュニティの成熟を願うところである。

最後に神庭先生が、「残念ながらAudienceから質問を受けることはできないのですが、たくさんの方がこのシンポをご覧になるとと思います。非常に情報の多い有意義なものだと思います。サイエンティストのスピーカーの方から素晴らしい、刺激的なご講演をいただきました。すべての講演者のみなさまに心から感謝申し上げます」、と締めくくられた。

協賛シンポジウム

## 本新学術領域協賛の教育講演 “The microbiome in depression and schizophrenia” (Julio Licinio教授) を聴いて!

千葉大学 橋本 謙二



ヒトの体の30~40%がヒトDNAで、残り60%強が細菌DNAで構成されており、ヒトは主に細菌で構成されている。本教育講演では、腸内細菌がうつ病や統合失調症などの精神疾患に関与しているという内容であった。一見、腸内細菌で精神疾患を説明できると言えば、普通の方は、

この研究者は大丈夫?と思うかもしれない。オーストラリアの研究者(2005年にノーベル賞を受賞)が胃潰瘍の原因であるピロリ菌を発見した例をあげた。研究開始時は、誰も相手にせず、ピロリ菌に対する研究費も全く採択されなかったようだ。

今回、炎症を含めた脳-腸相関の重要性について説明された。脳-腸相関の研究は、引用度が非常に高いことから、現在最もホットな領域である。彼は、中国四川省の重慶医科大学の研究者と共に発表した幾つかの論文について説明した。例えば、うつ病患者の糞から調整した腸内細菌を無菌マウスに移植すると、マウスはうつ様行動を示した。また統合失調症患者の

糞から調整した腸内細菌を与えると、マウスは統合失調症様の行動異常を示した。これらの結果は、他のグループからも報告されており、腸内細菌を与えるだけで、マウスの行動に大きな影響を与えることを示した。腸内細菌が生成する様々な代謝物(短鎖脂肪酸、アミノ酸、キヌレニン酸など)が、行動異常に寄与していると推測されている。弊職も脳-腸相関の研究を行っているが、迷走神経を介する脳-腸相関がストレス脆弱性・レジリエンスに寄与していること報告した。最後に、基礎研究と臨床医学の間にある死の谷“The Bench to Bedside Abyss”を腸内細菌が解決するのではという結論であった。

## 領域会議

## 第3回領域会議

熊本大学 発生医学研究所 塩田 倫史



この度、本新学術領域の公募班に加えていただきました熊本大学発生医学研究所の塩田倫史です。2020年7月3日から4日にかけて行われました第3回領域会議に参加させていただきました。

COVID-19のパンデミックのため、今回の領域班会議はZoomでのオンライン開催となりました。今回のパンデミックでは、研究者の立場からもいろいろと考えさせられました。AIの開発、ヒトゲノム情報の完全解読、ゲノム編集技術の開発など科学技術の革新が目覚ましい現代にも関わらず、たったひとつのウイルスからこのような状況に追い込まれてしまう人類の無力さを痛感しました。一方で、今回のような困難にも打ち勝つために、医学研究を含めた科学技術の革新的開発を継続させることが必須であると改めて感じました。

さて、古屋敷智之先生と林康紀先生に極めて周到なご準備を頂き（事前の接続テストも行われ）、今回のZoom会議が開催されました。オンラインで発表するのは初めてという方も多かったと思われそうですが（私も初めてでした）、オンライン開催でありながら目立った混乱が全く見られず、むしろ活発な質疑応答・議論が展開されていたと感じました。ご準備いただいた古屋敷智之先生と林康紀先生にはまさに敬服の至りです。

各先生方がご発表された内容は、本領域の柱である「マルチスケール」研究が前回以上に推進されており、in silico モデリング、分子、エピゲノム、シナプス、神経回路、霊長類研究に最先端の計測技術や操作的手法が盛り込まれた素晴らしい発表が行われました。「階層縦断的な因果関係を構成的に理解し精神疾患の病態解明に向かう」、という本領域班の理念が実証された内容であり、大変感銘を受けました。ポスター発表に関してもZoomを活用し、各ポスター発表が行われているオンライン会議室に各自が訪れ、自由にアクティブな議論が行われました。さらに、参加者全員の写真撮影までもオンラインで行われました。私は都合により参加できませんでしたが、1日目の夜には情報交換会（懇親会?）がZoom上で開催され、ここでも活発な意見交換が実現していたことは想像に難くありません。また、私事ですが弱視である私にとっては、自室のモニターで最先端の脳研究の講演を拝見することができ、大変有難い環境でした。

一方で、恒例のエクスカージョンが行われなかった点のみが残念ではありましたが、次回の領域班会議では、人類がCOVID-19の困難を乗り越え再び本領域メンバーが集い、熱く研究を語る機会が訪れることを切に願っております。末筆ではございますが、領域代表・実行班の先生方へ改めて厚く御礼申し上げます。



## 領域会議特別公演

## 今見えている精神疾患の実像

九州大学 名誉教授 神庭 重信



現在の精神疾患の診断分類は、主に自覚症状からなる症候群のカテゴリー分類である。症候群は疾患の本質にアプローチするための出発点となりうる。実際、広汎性発達障害に分類されていたレット症候群ではその原因が解明され、精神疾患から除外されている。このような成功例を

求めて精神疾患の研究は行われてきた。その結果、現在の分類カテゴリーには複数の異なる病態が含まれていることが明らかになり、病気の原因究明が一筋縄ではいかないことが明らかになっている。

そもそも、比較的病態が解明されているアルツハイマー病の研究でも、精神症状の基盤となる回路を特定することは容易ではない。例えば、短期記憶障害は海馬、運動性失語はブローカ野の障害に関係しており、記憶や言語の機能はモジュール構造になっていることがわかっている。しかし、思考や推論がモジュール構造でありえないように、幻覚、妄想、錯乱などの精神症状もモジュールではなく、脳の無数の神経回路を動員して

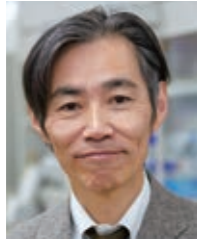
いるに違いない。それだけに原因の追及は困難を極めるだろう。

また、ゲナイン家の一卵性四つ子、スコットランドのある大家族の4世代に渡る大家族、22q11.2欠失症候群の軌跡は、原因が同一であっても、症状の表現型が大きく異なることを示唆している。カテゴリーをどのように改訂しようと、精神疾患が、遺伝的要因と環境的要因の相互関係によって生じる複雑系疾患であることは間違いない。

精神疾患の研究は、ゲノムレベル、タンパク質レベル、細胞レベル、神経回路レベルと様々な研究手法が開発され、マルチモーダルに進められている。しかし、レット症候群のような原因遺伝子異常は見つかっていない。ゲノムからタンパク質へ、タンパク質から細胞へ、細胞から回路へ、回路から心理・行動あるいは精神疾患に至るいずれの階層においても、環境要因と遺伝的要因の相互が、しかもそれは偶発的に影響し合い、回路の形成や機能に影響を与えるのだろう。

したがって、分子から回路そして症候群へ、逆に症候群から回路そして分子への一連の流れを明確にできるまで、「精神疾患が分かった」ということにはならないだろう。

受賞者紹介



2019 Mogens Schou Award for Research, International Society for Bipolar Disorders

加藤 忠史  
A03研究計画代表者  
順天堂大学 主任教授



2019年 日本神経科学学会 奨励賞

三國 貴康  
A01公募研究代表者  
新潟大学 教授



第36回 井上研究 奨励賞

片山 雄太  
A02公募研究代表者  
九州大学 助教



第16回 日本人類遺伝学会 奨励賞  
柿内三郎記念奨励研究賞

塩田 倫史  
A03公募研究代表者  
熊本大学 独立准教授



2019年度 時実利彦記念賞

林 康紀  
A03研究計画代表者  
京都大学 教授



2018年度 第33回 塚原伸晃記念賞

Thomas McHugh  
A03公募研究代表者  
理化学研究所

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階層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解	計画代表	古屋敷 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
トランスボソノ操作による統合失調症関連脳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所 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 統合細胞システム研究チーム チームリーダー
	分担	石濱 泰	京都大学 薬学研究所 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	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
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 順天堂大学 大学院医学研究科 精神・行動科学 主任教授
	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バソロジーの多階層理解	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 多階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 情報理工学科 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型シナプス再編成異常の構成的理解	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
	三國 貴康	新潟大学 脳研究所 細胞病態学分野 教授
	宇賀 貴紀	山梨大学大学院総合研究部 統合生理学 教授
	村上 誠祥	山梨大学 総合研究部 助教
	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
	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 新潟薬科大学 客員教授
	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
	下野 昌宣	京都大学 医学系 准教授
	笠井 淳司	大阪大学 大学院薬学研究科 神経薬理学分野 助教
	和氣 弘明	名古屋大学大学院医学系研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授
	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
	中村 加枝	関西医科大学 生理学講座 教授
	玉田 紘太	神戸大学大学院医学研究科 生理学分野 助教
A02 マルチスケール精神病データの疎性モデリング解析	田宮 元	東北大学東北メディカル メgabank機構 教授 理化学研究所統合知能研究センター チームリーダー
	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
	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
	竹内 雄一	名古屋大学 大学院薬学研究科 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	高橋 阿貴	筑波大学人間学 准教授
	橋本 謙二	千葉大学 教授
	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
	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)
	肥後 剛康	京都大学 医学系 講師
	中澤 敬信	東京農業大学 生命科学部バイオサイエンス学科 教授
	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
	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
	國井 泰人	東北大学 災害科学国際研究所 災害精神医学分野 准教授
	牧之段 学	奈良県立医科大学 精神医学講座 准教授
	久保 健一郎	慶應義塾大学医学部解剖学 准教授
	三好 悟一	東京女子医科大学 医学部 講師
	McHugh Thomas	理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経回路・行動生理学研究チーム チームリーダー
	Joansen Joshua	理化学研究所 脳神経科学研究センター 学習・記憶神経回路研究チーム チームリーダー