

令和3年10月16日～17日 「リカバリー全国フォーラム2021」に参加【オンライン開催】

●主催：COMHBO（地域精神保健福祉機構）

令和3年12月18日 「基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の育て方」【オンライン開催】

15時～18時30分

●「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム2021（12月15日（水）－12月18日（土））内の企画

●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://www.nips.ac.jp/brain-commu/2021/outline2021.html>

皆様の奮っての御参加をお待ちしております。

令和4年2月19日～21日 領域班会議 東京大学弥生講堂一条ホール（弥生キャンパス）

MULTISCALE BRAIN

NEWSLETTER

Vol. 04



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

本領域は4年目に入り、第二期公募班が加わりました。ニュースレター第4号は、第二期公募研究の紹介がメインとなりました。さて、現在、ワクチン接種が進み、コロナ以前の日常を取り戻すための準備段階に入ったように思われます。この一年半、本領域の班会議や様々な学会がオンラインで行われました。どこにいても瞬時に参加できるメリットを享受した一方で、誰かと偶然知り合ったり、また、何気ない雑談から共同研究やアイデアが産まれる機会は少なくなりました。今後は、オンラインと対面集会の使い分けを模索することになるように思います。来年2月には本領域の班会議が予定されています。どのような形式になるかはまだ本決定していませんが、新メンバーやまだ話したことのない若者と直にお会いできれば嬉しいなと期待しています。

（ニュースレター編集委員長・喜田 聡）



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

新学術領域研究
「マルチスケール精神病態の構成的理解」ニュースレター 第4号
2021年10月 発行

編集人 喜田 聡

発行人 林 朗子

新学術領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」領域事務局（百瀬 鈴華）

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

E-mail : reika.momose@riken.jp

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



MULTISCALE BRAIN

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

Constructive understanding of multi-scale dynamism
of neuropsychiatric disorders

NEWSLETTER

Vol. 04



Contents

- 代表挨拶 01
- 班員リスト 03
- 若手セミナー 20
- 領域会議 22
- イベント報告 24

Greeting 領域代表挨拶

予想もできない世界の中で、地に足をつけて研究をする

巻頭言に書くことを考えていた2021年7月。奇しくも、同年7月3日、熱海市伊豆山地区で大規模な土砂災害が生じた。熱海市では、現地7月の観測史上最大の降水量を記録し、複数回の土石流が繰り返し発生する大規模な災害となった。お亡くなりになられた方々のご冥福をお祈り申し上げますと共に、被災された方々に心からお見舞い申し上げます。この災害を殊に取り上げる理由は、その発生地が本領域と所縁があるからである。本領域の第2回領域会議は公募1期生をお迎えしたばかりの2019年の7月に伊豆山研修センターで行われた。エクスカッションでは、研修センターの裏山を、大汗をかきながら皆で登り、見晴台からの熱海の眺望を、ビールを片手に満喫した。その見晴台の目と鼻の先で土石流が発生したのである(図1)。土石流は記録的な大雨が直接の契機であるものの、不適切な盛り土が指摘され、確かに2019年に皆で伊豆山に上った時には、うっそうとした山林の中に、トラックのタイヤ痕で踏み固められた未舗装の道路や、積み上げられた大量の土嚢があったのをよく覚えている。領域会議の開催地でこのような災害が起こるなどと予想もできなかった。そして更に予想もできないことは、コロナ禍のためにこのような楽しみのある場であった領域会議ができなくなってしまったこと、あれだけ生き生きとした交流ができなくなってしまったことは本当に悲しい想定外である。そして、さらに輪をかけて予想外のことは、新型コロナワクチンが、これほど短期間で開発され、大きな効果を上げていることである。ワクチンの開発は人類の知の結晶である。学問的エビデンスは紀元前430年ごろまで遡り、疫病を生き延びた人々は、その疫病に再びかかることが無いことを古代アテナイの歴史家・トゥキディデスは記している。驚くことに、紀元前200年ごろには、天然痘患者のかさぶたを乾燥粉碎し、その粉を非感染者の鼻孔に塗布するという接種法が行われていた。天然痘の死亡率は約30%なのに対し、この鼻孔接種法を受けた人の天然痘死亡率は1~2%まで低下したというのだから、そしてそれが2000年以上前から行われていたことは衝撃的である。その後ジェンナーの種痘法開発1796年を皮切りに続々とワクチン開発に成功したが、今回の新型コロナウイルスワクチンの開発が記録的な速さである(図2)。しかもファイザー/ピオンテック社とモデルナ社のワクチンはmRNAワクチンであり、米FDAがmRNAワクチンを承認したのは、これが初めてだ。mRNAワクチンは化学合成できるから量産化のスピードも速いだろうし、実際、新型コロナウイルスのゲノム配列が明らかになって、数日でmRNAワクチン候補はできていたという。mRNAワクチン開発技術は他の

疾患に対しても適応できる道筋を開き、まさに、ゲームチェンジャーともいえる。

予想外のことだらけなのだが、mRNAワクチンの開発に大きく貢献したカトリコ博士のお話も予想外で、興味深い。mRNAは、体内に入れるとすぐに分解されるほか、炎症反応を惹起するため、創薬へ展開するのは難しいと考えられていた。しかし、カトリコ博士らはmRNAの「ウリジン」を「シュードウリジン」に置き換えると炎症反応が抑えられることを2005年に発見し、この技術を用いて2020年、新型コロナウイルスのワクチンが開発された。ここだけ聞くと華々しい研究者なのかと思うが大変な苦労人で、ハンガリー出身の彼女は、母国での研究資金が打ち切られたことを契機に渡米した研究者である。mRNA研究に没頭してきたが、研究成果はなかなか評価されず、渡米後も研究資金の調達に苦勞し、所属していた大学で役職が降格になったり、mRNAの特許を大学が企業に売却してしまったりと、40年にわたる研究生活は苦難の連続だったそうである。その後大学の研究室を借りる費用も賄えなくなり、2013年にドイツのバイオ企業ピオンテック社に異動した。そして、カトリコ博士も予想外のことだろうに、ファイザー/ピオンテック社が開発したワクチンとモデルナ社のワクチンは2つとも彼女の技術を使っており、欧米の研究者などからは、実用化の鍵を握るこの研究成果はノーベル賞に値するという声もあがっている。ハンガリーから米国、そしてドイツへの遍歴は大変な御苦勞だと思われるし、カトリコ博士にとっても、ワクチン成功の歴史的快挙は予想もできなかったことに違いない。

精神疾患研究に関して言えば、2021年の最先端の脳科学の粋を集めたとしても、1952年のクロルプロマジンの発見を超えるものは無いといって過言ではない。脳があまりにも複雑であり、その作動原理さえも全容解明にほど遠いというのが現状で、時々あまりにも長い研究の道のりと仕事量の多さのために、疲労に耐えられない日々も多い。しかし、予想もできない世界の中で、予想もできない大発見が起こりうる、それが短期的には実らないかもしれないけれど、15年の時を経て大きく結実するというカトリコ博士の話には大いに勇気づけられた。精神疾患研究も苦難の連続であるが、めげることなく、予想もできない大発見を目指して、しっかりとした基礎研究より積み重ねたい。本領域も残すところ2年を切ったが、良い研究の場を提供することに努力を続けたい。今後とも御指導・御鞭撻のほど、よろしく願い申し上げます。



図1

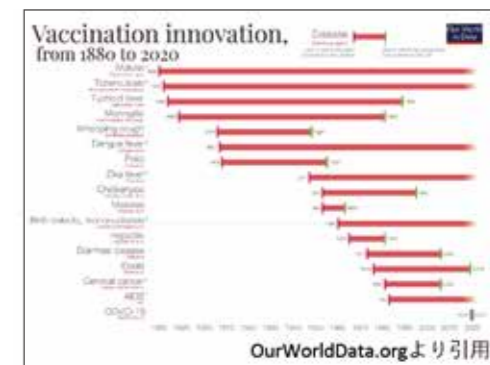


図2



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	和歌山県立医科大学 薬学部 生体機能解析学 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
トランスポン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 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クス・モデリングによる構成的理解	計画代表	加藤 忠史	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	石川 充	慶應義塾大学 医学部生理学教室 特任講師
	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ロジジーの多階層理解	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 教授

公募班員リスト

研究課題名	氏名	所属施設/職名
A01 種間横断的検証によるうつ病の病態メカニズムの解明	大原 慎也	東北大学 生命科学研究科 助教
	國松 淳	筑波大学 医学医療系 助教
	橋本 謙二	千葉大学 教授
	三國 貴康	新潟大学 脳研究所 教授
	内田 周作	京都大学 医学研究科 特定准教授
	笠井 淳司	大阪大学 薬学研 准教授
	増田 隆博	九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 准教授
	今井 猛	九州大学 医学系研 教授
	水関 健司	大阪市立大学 医学系研 教授
	渡邊 言也	高知工科大学 助教
	高田 則雄	慶應義塾大学 医学部 特任講師
	中村 加枝	関西医科大学 医学部 教授
	窪田 芳之	生理学研究所 准教授
	松元まどか	国立精神神経医療研究センター
	A02 マルチスケール精神疾患データの疎性モデリング解析	田宮 元
佐々木拓哉		東北大学大学院 薬学研究所 教授
久島 周		名古屋大学 医学部附属病院 講師
A03 死後脳多階層解析による統合失調症病態の層別化	大塚 稔久	山梨大学 医学部 教授
	國井 泰人	東北大学 准教授
	高橋 阿貴	筑波大学 人間総合 准教授
	船水 章大	東京大学 講師
	貝淵 弘三	藤田医科大学 総合医科学研究所 所長
	林 悠	京都大学 医学研究科 教授
	内匠 透	神戸大学 医学研究科 教授
	相澤 秀紀	広島大学大学院 医系科学研究科 教授
	塩田 倫史	熊本大学発生医学研究所 独立准教授
	中澤 敬信	東京農業大学 生命科学部 教授
	山下 貴之	藤田医科大学 医学部 教授
	Thomas McHugh	国立研究開発法人理化学研究所
	Joshua Johansen	国立研究開発法人理化学研究所
	長井 淳	国立研究開発法人理化学研究所
	吉田 知之	富山大学 学術研究部 医学系分子神経科学講座 富山大学アイドリッグ脳科学研究センター 准教授

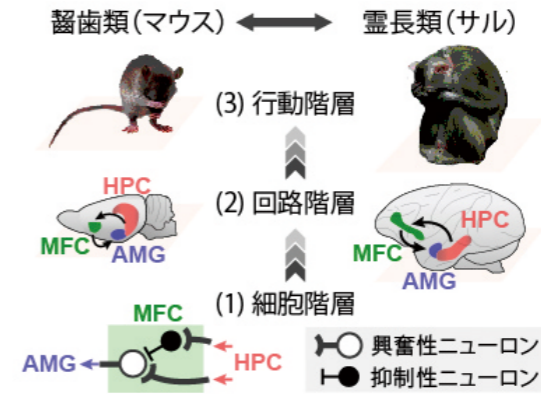
種間横断的検証によるうつ病の病態メカニズムの解明



研究代表者
大原 慎也

東北大学・生命科学研究科・助教
東北大学卒業、東北大学大学院博士課程修了・博士(生命科学)。東北大学大学院生命科学技術学部・Researcherを経て、2018年に再び東北大学に助教として移る。複雑な神経回路の構造と機能を調べるため、学生時代はウイルスベクターの開発に携わる。その後、ウイルストレインングや*in vitro*電気生理学的手法等を用いて、齧歯類(ラット・マウス)を対象に、海馬とその周辺皮質を中心とした記憶ネットワークの回路構成を調べる。最近では、霊長類(サル)にも研究を展開している。

本研究ではうつ病の病態メカニズムの解明を目的に、うつ病に深く関与することが知られている内側前頭皮質(MFC)を中心とした神経回路に着目する。MFCは扁桃体(AMG)をトップダウン制御し、気分や情動の調節に重要な役割を果たす。このMFCと共にうつ病患者で萎縮するのが海馬(HPC)であり、HPCからMFCへの投射路は不安や悲しみ等の負の情動を制御し、うつ病や外傷後ストレス障害等、種々の精神病態に関わるとされる。このMFCを中心とする神経回路の興奮性/抑制性の活動バランスが崩れたときに過剰なストレス応答が引き起こされてうつ病を発症する、というのが本研究の仮説である。この仮説を検証するため、本研究では、霊長類(サル)では困難な細胞階層の研究を齧歯類(マウス)で行ない、うつ病マウスのMFCにおける興奮性/抑制性バランスの異常を調べる。また、MFCを中心とする神経回路の構成をマウスとサルの両種で調べると共に、当該回路への機能介入が抑うつ症状にどのように関わるのか明らかにする。この階層縦断的、かつ種間横断的な研究を展開することで、細胞階層の変化が最終的にどのようにしてうつ病発症に繋がるのか、その病態機序の解明を目指す。



社会性行動における小脳の情報処理の多階層的解明



研究代表者
國松 淳

筑波大学・医学医療系・助教
1982年、名古屋市出身。岡山大学理学部生物科学卒業(2006)。北海道大学大学院医学研究科修士/博士課程(2006-2012)よりマカクザルを用いたシステム神経生理学研究に従事。北海道大学大学院医学研究科・助教(2012-2017)、米国立衛生研究所・客員研究員(2015-2018)を経て、2018年10月より現職。これまでサルの眼球運動を指標として、主に随意運動の制御における皮質下領域の神経情報処理について研究を行ってきた。

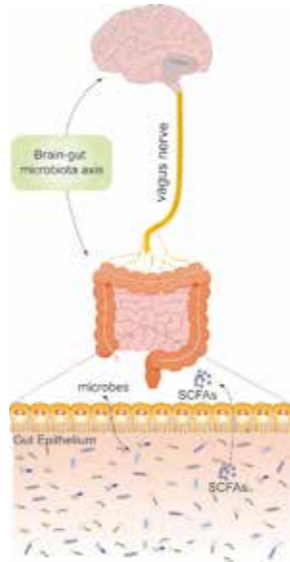
自閉スペクトラム症は、「対人関係やコミュニケーション能力の障害」や「興味の限局と反復的で常同的な行動」の2つを主症状とする発達障害で、その有病率は人口の約1%に及びます。この病因としてこれまで繰り返し小脳の異常が報告されるとともに、小脳の細胞の異常と関連する特定遺伝子などの分子病態が明らかになりつつあります。しかしながら、小脳は運動機能については多くの知見がある一方、同部が社会性に果たす役割についてはよくわかっていません。自閉スペクトラム症の病態を包括的に理解するためには、社会性文脈での注意や行動発現において小脳が果たす役割を「行動・回路レベル」と「分子・細胞レベル」で理解して互いをリンクさせる必要がありますが、前者の理解が大きく遅れています。そこで本研究では、我々がこれまで高次脳機能の神経機構を研究してきた経験や技術を生かし、社会性行動課題遂行中の非ヒト霊長類(マカクザル)からの小脳外側部の神経活動記録および経路選択的な神経活動操作を行うことによって、社会性機能実現のための小脳の神経情報処理機構を明らかにすることを目指します。この研究成果によって、これまで分断していた分子レベルとシステム・行動レベルという多階層を連結させ包括的な自閉スペクトラム症の病態解明を実現します。



脳-腸相関に着目したストレス性精神障害の構成的理解

近年、腸内細菌叢の異常が様々な疾患の発症に関わっている知見が蓄積されている。例えば、うつ病などの精神疾患患者の腸内細菌叢が、健康者と比較して有意に異なること、またうつ病患者の腸内細菌を実験動物に与えらるとうつ様行動を示すことなどが報告されている。このように、うつ病などのストレス性精神疾患の病態にも腸内細菌叢の異常が注目されている。

遺伝的要因や環境要因が同じ実験動物にストレスを与えても、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な動物がいる。これらの動物の腸内細菌叢や腸内細菌が生成する短鎖脂肪酸を解析すると両群で異なる事を見出し、ストレス脆弱性・レジリエンスにおける脳-腸相関の重要性を報告した。またうつ様行動を示す動物の腸内細菌を別の動物(抗生物質で腸内細菌を死滅)に与えらるとうつ様行動を示すこと、さらに、迷走神経を切断すると、うつ様行動を示さないことを報告した。すなわち、迷走神経を介する脳-腸相関が、うつ様行動に関係している。本公募課題では、うつ様行動を示す遺伝子改変動物、ストレスを与えてもうつ様行動を示さないレジリエンスな動物等を用いて、ストレス性精神障害における迷走神経を介する脳-腸相関の役割を明らかにする。



研究代表者
橋本 謙二
千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授

福岡県生まれ。1982年九州大学薬学部卒業。その後大学院に進学し、在学中に放射線医学総合研究所にてPET薬剤開発に従事。1991年から米国衛生研究所(NIH/NIDA)に留学。1993年から新技術事業団(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年から国内製薬企業にて創業研究に従事。2001年から千葉大学大学院医学研究院(精神医学)講師、その後同助教授を経て、2005年から現職。

発達障害の病態生理の分子-シナプス-細胞レベルのマルチスケール構成的理解

神経回路の接合部・シナプスは神経情報伝達に不可欠であり、シナプスの形態的および機能的な変化は発達や学習・記憶に重要とされている。発達障害の病態として、発達期のシナプスの成熟異常が考えられている。しかしながら、一つの神経細胞には数千個のシナプスがあるにも関わらず、これまでの研究のほとんどは一部のシナプスの成熟異常を解析しているに過ぎない。ゆえに、シナプスレベルの理解と細胞レベルでの理解には、依然として階層のギャップが存在していると言える。そこで本研究では、この階層のギャップを埋める新たなアプローチを創出し、個体の脳内の1神経細胞で数百から数千個のシナプスの成熟度を網羅的に理解できるようにする。そのうえで、私たちがこれまでに開発した生体脳内ゲノム編集・分子イメージング技術SLENDR / vSLENDR (Mikuni et al., Cell 2016; Nishiyama*, Mikuni* et al., Neuron 2017)と、私たちが前回の公募研究で開発した生体脳でのモザイク病態細胞モデリング技術、および前回の公募研究で構築したSLENDR / vSLENDR用の豊富なゲノム編集ライブラリーを有効に組み合わせることで、発達障害の病態メカニズムを分子-シナプス-細胞の多階層レベルでシームレスに理解することを目指す。



発達障害の病態を分子-シナプス-細胞の多階層レベルで理解

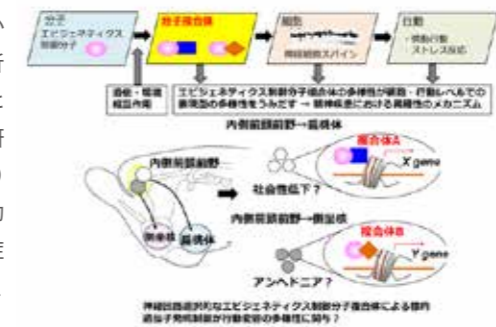


研究代表者
三國 貴康
新潟大学・脳研究所・細胞病態学分野・教授

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す。

細胞内分子複合体の多様性から紐解くストレス感受性の個体差構築のメカニズム

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症状が表出すると想定されていますが、この症状の組合せや重症度は個人差が大きく一様ではありません。症状発現の個体差構築メカニズム仮説として、遺伝環境相互作用に起因する後生的な遺伝子発現制御(エピジェネティクス)の関与が指摘されています。私たちはこれまでに、遺伝・環境相互作用に起因するうつモデルマウスを確立し、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・レジリエンス制御の個体差に関わることを明らかにしてきました。ストレス適応の脳内メカニズムの統合的理解には、分子・細胞・回路・行動を個別に把握するだけでなく、階層横断的な解析が必要となります。私たちは、「動物らしさ」を特徴づける個体差・個性や精神病態の異種性の発現メカニズムの理解には、化学物質を生き物に変換する役割を担う分子複合体階層が重要と考えています。しかしながら、現状の分子から行動に至る多階層解析においては、細胞内分子複合体の動態と脳機能との因果を十分に理解するに至っていません。本研究では、分子とその上位階層(細胞・回路・行動)との間をつなぐ“分子複合体”の微小空間での動態を観測・計測・操作し、「ストレス適応機構」「症状発現の異種性」との因果を解析することにより、ストレス感受性制御の構成的理解を目指します。

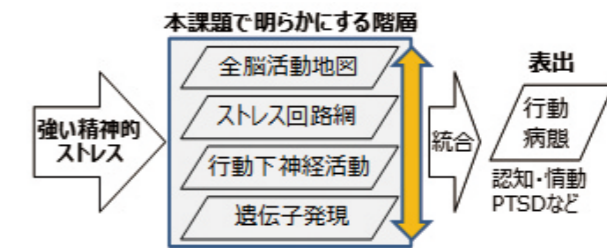


研究代表者
内田 周作
京都大学・医学研究科・特准准教授

2000年東京農業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年米国立ラトガース大学博士研究員(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科神経科講師を経て、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プロジェクト特准准教授。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。

マルチスケール解析によるストレス性精神疾患の構成的理解

精神的なストレスは、不安などの情動応答やそれに伴うfreezingなどの行動応答を惹起し、その程度が大きくなると、心的外傷後ストレス障害など種々のストレス性精神疾患の発症に繋がる。これまでに私たちは、このストレス応答の神経基盤をマルチスケールに明らかにするため、高精細な高速全脳イメージング法FAST、シングル細胞解析法を開発してきた。そしてFASTと最初期遺伝子レポーターマウスを組み合わせた全脳細胞活性化マッピングを行い、機械学習による判別解析から、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た。さらにストレスに反応して活性化された細胞だけの神経活動を操作することによりストレスにより惹起される不安関連行動やうつ様行動を制御できることを明らかにした。また、回路構造の情報から重要な神経核として、内側前頭皮質や扁桃体基底外側核を特定している。そこで本課題では、自由行動下のマウス脳から経時的にカルシウムイメージングを行い、その後の行動変容との神経活動との関連を明らかにする。さらに自由行動下で回路特異的な活動操作による活動変化や行動への影響を明らかにし、ストレス情報のベクトルの向きや重みを解読し、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。



研究代表者
笠井 淳司
大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野・准教授

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科博士課程修了、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ドクフェローシップ)、2012~2014年大阪大学未来戦略機構特任助教 2014~2020年大阪大学大学院薬学研究科助教、2020~2020年大阪大学大学院薬学研究科講師、2020年から現職。研究テーマ: イメージング技術を駆使した脳機能制御のメカニズム解明、精神疾患の病態解明

精神疾患発症における脳内免疫細胞CAMsの可能性

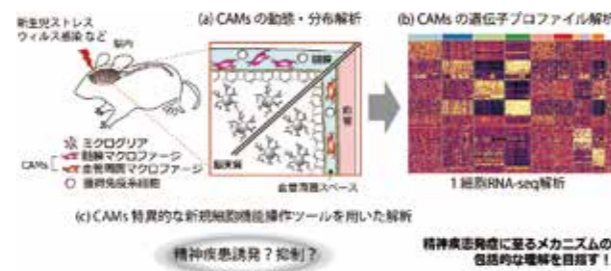


研究代表者
増田 隆博

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野・准教授

2011年3月九州大学大学院博士課程修了後、九州大学大学院薬学研究院ライフノバージョン分野・助教、2015年5月よりドイツフライブルク大学病院・日本学術振興会海外特別研究員、2017年 同大学病院・博士研究員、2020年3月九州大学大学院薬学研究院薬理学分野・助教を経て、2021年6月より現職（同・准教授）

近年、生体発生早期の組織炎症を起因とした脳神経回路の形成異常が、精神疾患の発症に寄与している可能性が示唆されている。特に胎生期や出生後早期のストレス暴露やウイルス感染等を起因とした脳内炎症は、脳神経の異常な回路形成との関連性が高く、脳内免疫細胞がそうした炎症反応の惹起に関与している可能性が考えられる。脳内には、主要免疫細胞であるミクログリアが実質内に存在しており、様々な機能を担っていることが明らかになっている。一方で、血管周囲や髄膜といった脳境界領域にミクログリアとは種類の異なるマクロファージ（CAMs：CNS-associated macrophage）が発生早期から多数存在しており、T細胞等の獲得免疫系細胞ともその局在が一致していることから、脳内免疫反応に関与している可能性が高い。しかしながら、これまでCAMsの生理学的・病態生理学的な役割はほとんど分かっていない。本研究では、1細胞RNA-seq解析法や独自に開発したCAMs特異的細胞機能操作ツールを駆使して、精神疾患様症状に繋がる脳内炎症および脳形成異常におけるCAMsの役割について詳細に解析し、精神疾患発症メカニズムの解明を目指す。



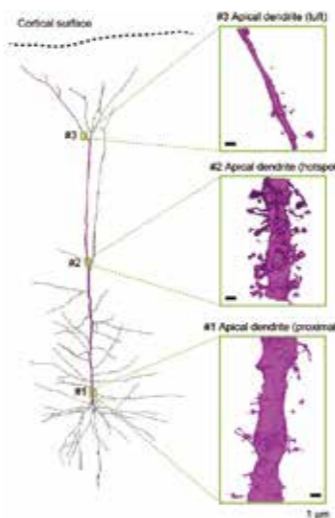
微細構造の3Dアトラスから迫る樹状突起のコンパートメント制御と精神疾患



研究代表者
今井 猛

九州大学大学院医学研究院・疾患情報研究分野（生理学）・教授
2006年東京大学大学院理学系研究科修士課程生物化学専攻修了（指導教官：坂野仁）。同博士研究員、JSTさきがけ専任研究員を経て、2010年より、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（後に多細胞システム形成研究センター）チームリーダー。2017年より、現職。

近年、精神疾患の発症に関わる遺伝子変異が多く同定されたものの、それらがどのように神経細胞の形態や機能に異常をもたらすか、行動レベルの破綻をもたらすのかはよく分かっていない。従来、個々の遺伝子変異が、シナプス - 神経細胞 - 回路のレベルでどのような影響をもたらすのかを、個体内で正確に記述することは容易ではなかった。そこで我々は、個々のシナプスの形態（100nmスケール）をニューロン全体にわたって（1mmスケール）正確に記述するための手法として、透明化超解像イメージングを独自に確立した（Ke et al., *Cell Reports* 2016; 図）。この方法を用いると、分子マーカーの情報を取得しつつ、シナプスの微細形態をニューロン全体に亘って解析することができる。我々は、これまで到大脳皮質5層ニューロンに着目した解析を行い、思春期には樹状突起の特定のコンパートメントでスパイン密度が大きく上昇すること、この過程がいくつかの統合失調症関連遺伝子の変異によって損なわれることを見出している。本課題においては、シナプス関連分子を蛍光標識することで、樹状突起コンパートメントを個々の分子レベルで可視化する。さらに、子宮内エレクトロポレーション法と高効率なCRISPR/Cas9ノックアウト（Aihara et al., *Cell Reports* 2021）を組み合わせることで、樹状突起のコンパートメント制御に関わる分子群の同定を行う。これにより、特に統合失調症関連遺伝子が樹状突起コンパートメント制御に果たす役割を明らかにする。



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解明

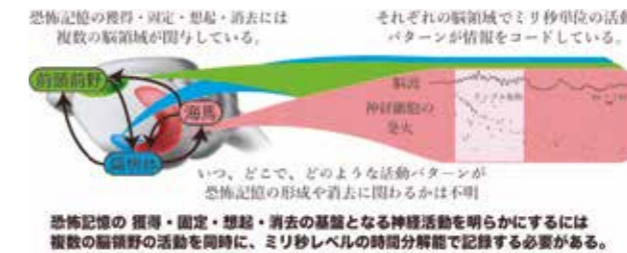


研究代表者
水関 健司

大阪市立大学大学院医学研究科

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科・シニアサイエンティスト、2015年より大阪市立大学大学院医学研究科・教授。

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、心的外傷後ストレス障害（PTSD）とその治療のモデルとして広く研究されてきました。その結果、恐怖記憶の形成や消去には、扁桃体・海馬・前頭前野など複数の領域が関わるということが分かっています。しかし、どのような領域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よく分かっていません。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、扁桃体・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します。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します。恐怖記憶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視点からPTSDを理解することを目指します。さらに、恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の引き金となる神経活動パターンを同定し、神経メカニズムに基づいたPTSD治療法の開発の基盤を作りたいと考えています。



fMRI-EEG情報統合による全脳網羅的ストレス適応回路の解明

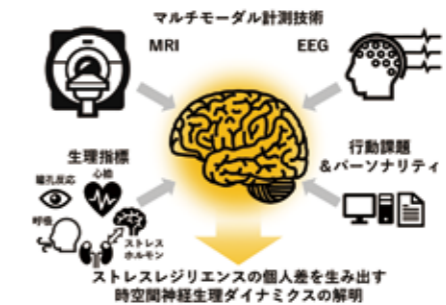


研究代表者
渡邊 言也

高知工科大学・助教

2007年学習院大学文学部心理学科卒業。2009年に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号（神経科学）、2013年に玉川大学工学研究科脳情報専攻にて博士号（工学）を取得。情報通信研究機構研究員や学術振興会特別研究員を経て2015年度から米国Rutgers大学に留学し感情制御とストレス科学を学ぶ。2019年から高知工科大学総合研究所脳コミュニケーション研究センター助教。専門は情動と報酬の認知神経科学および生理心理学。

大きなストレスを体験し、一時的に鬱状態に陥っても、人々は時間と共に適応し、元の健康な状態に戻る能力を持っている。このようなストレス環境への適応と回復能力はレジリエンスと呼ばれ、その個人差はPTSDや鬱病の発症リスク及び治療効果と深く関わっている。それではどのような神経生理基盤によってレジリエンスの個人差は生み出されているのだろうか。我々は、ヒトのレジリエンスの個人差に関する神経生理ダイナミクスを、fMRI（機能的磁気共鳴画像法）とEEG（脳波）の同時計測、そして複数の生理指標を用いて全脳網羅的に探索する。従来の非侵襲的ヒト脳機能研究では、主にfMRIかEEGどちらか片方の計測法が使用されてきたが、fMRIは空間分解能は高いが時間分解能が低く、EEGは時間分解能は高いが空間分解能が低いという計測法の弱点があった。そのため侵襲的に脳に電極を挿入して神経活動を記録できる霊長類や齧歯類のモデル動物研究とヒト研究の知見の間には深い溝があった。本研究では、fMRIとEEGの同時計測と機械学習を用いた情報統合により、非侵襲でありながらヒトの特定脳領域のミリ秒単位の神経動態の推定を実現することでこの溝を埋め、レジリエンスのスケール縦断的理解を推進する。高い時間分解能を持った情報は、ヒト研究と動物研究の直接的比較を可能にするのみでなく、ヒト特有の新奇なレジリエンス回路を発見する可能性もある。

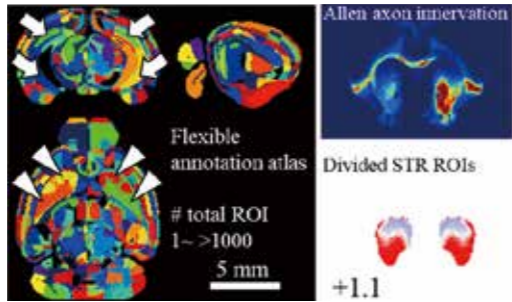


覚醒剤急性中毒によって異常行動が発現する病態生理機構のマルチスケール解析

精神刺激薬は濃度依存的に定型的な異常行動を誘発します。たとえば低用量の覚醒剤を急性投与するとマウスは走り回りますが(移所運動量の増加)、高用量では1か所に留まって舐める、嗅ぐなどを強制的に繰り返します(常同行動)。同一の薬剤が異なる病態を生じる仕組みは何でしょうか?

覚醒剤は線条体のドーパミン(DA)濃度を上昇させます。私は独自に開発した「光ファイバー測光装置」でマウス線条体の細胞外DA濃度を計測しました。低用量でも高用量でも覚醒剤の急性投与による線条体でのDA濃度上昇は同等でした。そのため覚醒剤の投与量に依存した病態の違いを理解するには線条体以外の脳活動も知る必要があると考えました。

そこで本研究では1)光ファイバー測光装置による線条体DA濃度の計測と、2)マウスfMRI(機能的磁気共鳴画像法)による脳全体の活動計測とを融合します。分子(線条体DA)と行動(移所運動量と常同行動)という異なる階層間の関係を理解するために、それらの中間階層である全脳回路活動の振る舞いを解明します。なお通常は麻酔下のマウスfMRIを覚醒下で行う手法を開発しました(*J Neurosci Methods* 274:38-48, 2016)。また線条体のROIを神経投射情報などで分割可能なマウス全脳の「柔軟な脳地図」構築法を作成しました(*Sci Rep* 11:6234, 2021; github flexible atlas)。



研究代表者
高田 則雄

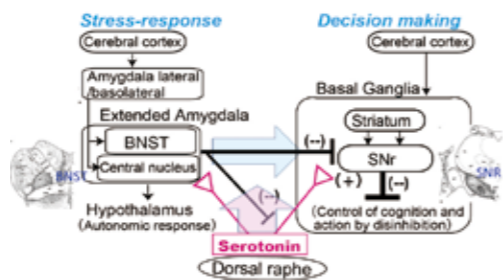
慶應義塾大学医学部精神科田中謙二研究室・特任講師

1997年東京工業大学理学部物理学科卒(西森秀稔教授:自己組織化シミュレーション)、2002年東京大学大学院総合文化研究科で学位取得(川戸佳教授:海馬脳切片の一酸化窒素イメージング)、2005年まで同研究室研究員(脳ステロイドと多点電極電流)、2005~2012年理化学研究所脳科学総合研究センター研究員(平瀬肇チームリーダー:アストロサイトとシナプス可塑性、*in vivo*2光子励起蛍光顕微鏡)、2012年から現職(全脳生理学、マウス光遺伝学的fMRI)。

ストレス下における意思決定破綻メカニズムの時間空間的多層解析

我々の認知行動はストレスによって影響を受ける。本研究の目的は、ストレスが認知や行動を変化させるメカニズムとその修飾過程を解明することである。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、黒質網様部は、脱抑制機構により運動出力を制御する。黒質網様部は情動情報処理を担う扁桃体の出力部である拡張扁桃体、特に中心核・境界条床核からの入力と、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、この脱抑制機構制御とその修飾機構の破綻の結果である可能性がある。

申請者は、当該領域公募班において、サルが嫌悪刺激を予測しつつ選択を行う眼球運動課題を開発し、セロトニン細胞が分布する背側縫線核細胞の課題関連活動が行動「前」から持続的に変化し、注視・選択エラーを含む衝動的行動を試行毎に予測できることを明らかにした。セロトニンがストレス下の行動制御に関与している可能性を示唆する。また、京都大永安一樹先生との共同実験により、光遺伝学的手法によるサル背側縫線核・黒質網様部・緻密部のセロトニン細胞選択的操作法を確立した。本申請ではさらに、拡張扁桃体の課題関連活動を黒質網様部の神経活動と相関させつつ、ストレスレベルを反映する自律神経反応や選択・衝動的行動とどのように関連するか、さらに、光遺伝学的・薬理的セロトニン操作による変化を明らかにする。精神疾患で最も重大な症状の一つであるストレス下での衝動性の病態生理をネットワークモデルとして解明することを目指す。

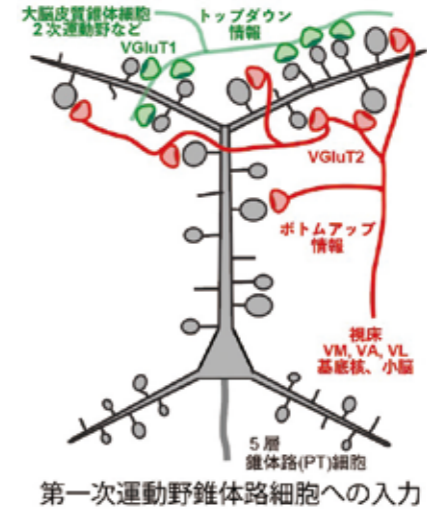


研究代表者
中村 加枝

関西医科大学生理学講座・教授
浜松出身。東京医科大学卒・臨床医6年(日本医科大学救命救急/神経科)の後、総合研究大学院大学、順天堂大学医学部博士課程修了。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

CNTNAP2ノックアウトマウスを使った自閉症の大脳皮質神経回路特性

プロバスケットボール選手は、日頃から練習を積み重ね、ゴールにボールを正確にシュートし得点に結びつけている。特定の運動スキルを習得するためには、日々の絶え間ない練習が重要であることを誰もが理解し経験している。では、運動スキルを習得する前と後で、我々の脳でどのような神経回路変化が起きているのかは、誰もまだ知らない。マウスに、前肢を使ったタネつかみ運動学習課題をトレーニングすると、大脳皮質一次運動野(M1)で5層錐体細胞にまつわる局所神経回路の再編成が生じることを、*in vivo*イメージング、*post hoc*免疫組織化学法、光頭-電頭相関法などを使った実験によって、私たちは見出した(論文準備中)。本研究では、シナプス入力部位である棘突起の形や密度の異常が知られている脳変性疾患の自閉症に焦点をあて、その特徴的症候に類似した表現型を示すCNTNAP2をノックアウトした自閉症モデルマウスを対象に、この運動学習にともなうM1皮質の神経回路再編成が機能的に保存されているかを検証し、病的神経回路の実態を議論したい。



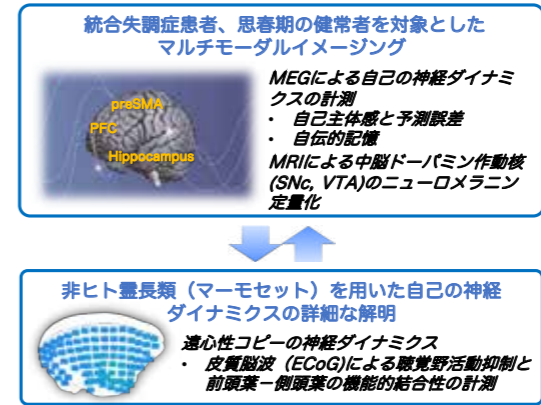
研究代表者
窪田 芳之

自然科学研究機構・生理学研究所・准教授

大阪府に生まれる。大阪大学大学院医学研究科修士課程修了、同医学研究科博士課程生理学専攻にて博士(医学)を取得。日本学術振興会特別研究員、米国立テネシー州立大学医学部博士研究員、カナダプリティッシュコロンビア大学医学部博士研究員、香川医科大学助手、理化学研究所(和光)基礎科学特別研究員、同バイオメトリックコントロール研究センター(名古屋)研究員を経て、2001年より現職。大脳皮質局所神経回路機能構築研究に従事。

自己の神経回路基盤とその形成過程の解明

「自己とは何か」という根源的な問題は、未だ生物学的に解明されていない。自我障害を中核症状とする統合失調症においては、「自己と外界との境界の透過性」や「自己の輪郭の喪失」が生じることが知られているが、その神経回路病態も解明されていない。しかしながら、統合失調症が発症する思春期~青年期は、前頭連合野が発達し自己が確立される時期と重なっており、自己を支える前頭連合野機能の発達不全が、統合失調症発症につながっているものと考えられる。本研究では、自己に関連する神経ダイナミクスが思春期にどのように形成され、その異常が統合失調症の発症とどのように関係するのかを明らかにするため、思春期の健常者および統合失調症患者を対象に、「前頭連合野とその他の脳領域間の神経ダイナミクス」と「中脳ドーパミン作動核におけるニューロメラニン」に着目してマルチモーダルイメージングを行う。また、ヒトと同じ霊長類であり遺伝子改変可能なマモセットを用い、発声時の聴覚野活動抑制および前頭葉-側頭葉の機能的結合性に着目し、身体的自己に関わる遠心性コピーの神経機構を詳細に調べる。自己の障害における神経回路特異的治療に向けて、細胞・分子メカニズム研究に道を拓く。



研究代表者
松元 まどか

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部 精神疾患早期支援・予防研究室 室長
国立精神・神経医療研究センター脳機能統合イメージングセンター 先進脳画像研究部 神経生理研究室 室長(併任)

1996年京都大学薬学部卒業、2004年京都大学大学院理学研究科課程博士修了。博士(理学)。理化学研究所脳科学総合研究センター認知機能表現研究チーム(田中啓治先生)にて、非ヒト霊長類を用いて行動価値の予測誤差に関わる前頭連合野単一神経細胞活動の研究を行った。その後、カリフォルニア工科大学、玉川大学脳科学研究所、東京大学医学部附属病院精神神経科にて、脳機能イメージング法(fMRI)を用いて、ヒトの内発的動機づけ、社会性の神経基盤の研究を行った。2018年12月より現職。

マルチスケール精神疾患データの疎性モデリング解析

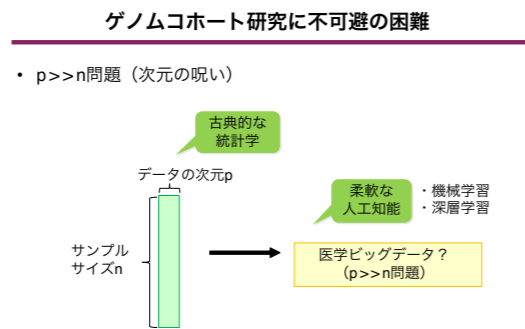


研究代表者
田宮 元

東北大学 医学系 教授

名古屋大学大学院理学研究科満了（理学博士）、東海大学医学部助手、同助教授、産業技術総合研究所研究員、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部特任教授、山形大学医学部教授を経て、2013年より東北大学。理化学研究所遺伝統計学チーム・チームリーダーを併任（2017年3月～）。他に、東京大学大学院医学系研究科非常勤講師、山形大学医学部非常勤講師など。専門は、人類遺伝学、遺伝統計学、ゲノム科学。

疾患発症に効果を持つ環境因子と遺伝子を同定するためのゲノムコホートデータは、サンプル数に対して推定すべきパラメータの数が圧倒的に多い、いわゆる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には本質的な統計学的問題（ $p \gg n$ 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、これまで申請者らが開発してきた機械学習・人工知能技術による疎性モデリングを利用した遺伝統計手法を、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、うつ傾向スコアや自閉症傾向スコア、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。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、機能的な追試研究に供する。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から、真に疾患寄与する相互作用を同定できる。



過剰な記憶がもたらす精神変調の多階層解析

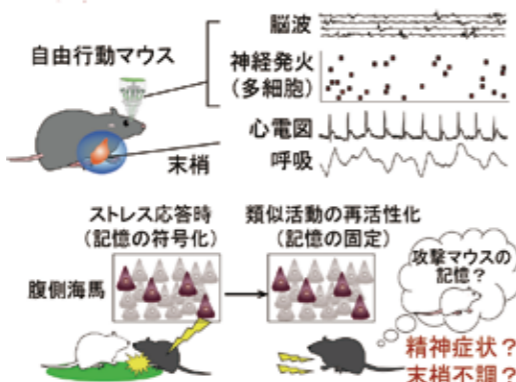


研究代表者
佐々木 拓哉

東北大学 大学院薬学研究所 教授

2010年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。2011年埼玉大学脳科学融合研究センター、日本学術振興会特別研究員。2012年生理学研究所、日本学術振興会特別研究員。2013年カリフォルニア大学サンディエゴ校、日本学術振興会海外特別研究員。2014年東京大学大学院薬学系研究科助教。2017年科学技術振興機構さきかけ研究員（兼任）。2020年東京大学大学院薬学系研究科特任准教授。2021年東北大学大学院薬学系研究科教授。

動物はストレス負荷により、不安様・うつ様症状など様々な精神症状を呈する。こうしたストレス経験は、情動とも強く関連するため、脳回路に強固に記憶される。一般的な記憶の理論では、獲得された記憶は神経細胞によって符号化され、その活動が繰り返し再活性化されることで記憶が固定されると考えられる。このメカニズムは、本来、生存にとって大切であるが、ストレス負荷のような負の記憶に対して過剰に働けば、精神症状などを誘発する要因になるかもしれない。本研究では、このような「ストレス記憶の過剰な繰り返し再生」の実態を解明する。個々の動物個体に多数の電極を埋め込み、ストレス経験時に活動する腹側海馬の発火活動（符号化）、その後の同活動の再生（固定）を単一細胞レベルで記述し、さらにその後の行動成績、末梢臓器不調の関連を比較する。さらに、腹側海馬の神経同期スパイクをリアルタイムで検出し、フィードバック刺激を加えて、ストレス記憶の固定を打ち消し、その効果を因果的に検証する。本研究は、神経回路を主軸としており、この階層から、方法論やアイデアを提供することで、本領域が目指す病態生理の階層縦断的理解への貢献を目指す。また、データ解析や理論モデルに精通した研究者との情報交換を通じて、新たな研究の切り口が見出される可能性を期待している。



ゲノムコピー数変異データに基づく精神疾患病態の多階層的理解



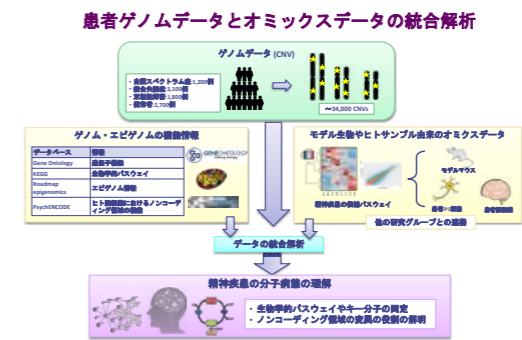
研究代表者
久島 周

名古屋大学医学部附属病院ゲノム医療センター 精神医学講座 病院講師

静岡県生まれ。2005年名古屋大学医学部卒業。2011年同大学大学院修了。精神科及び臨床遺伝専門医。大学院から統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害のゲノム解析を行ってきた。ゲノム変異の中でも、頻度が低く、発症への影響度が大きい変異に着目して研究を行ってきた。他分野の研究者との連携を積極的に進め、患者ゲノムデータの病態研究への利活用を通じて病態解明に貢献したい。

自覚的な臨床症状で定義される精神疾患では、患者のゲノム情報が分子病態の理解に重要な手がかりを与える。これまで私は、精神疾患の遺伝学的基盤に強く関与するゲノムコピー数変異（copy number variation: CNV）の解析を行い、自閉スペクトラム症（ASD）・統合失調症（SCZ）・双極性障害（BP）患者の約6～9%に発症に強い影響を与えるCNVを同定するとともに、CNVが疾患横断的に発症に関与することを見出してきた。さらに全CNVデータとゲノム機能情報のin silico統合解析を行い、シナプス機能、ゲノムDNA安定性、遺伝子発現制御等の障害がSCZ・ASDに共通の病態パスウェイであることを見出してきた。

現在、非コードDNA領域を含めたゲノム・エピゲノム機能情報の整備に加え、精神疾患のモデル生物やヒト脳組織のオミックスデータが集積しつつある。本研究では、国内最大規模の患者・健康者CNVデータ（N=9,000）と上述のゲノム機能情報・オミックス情報をin silicoで統合解析し、精神疾患病態に関連したパスウェイやキー分子の同定、非コードDNA領域の役割の解明に繋げる。新学術領域内外の研究者との連携を通じて、患者ゲノムデータの病態研究への利活用も進めたいと考えている。



ネグレクト発症・回復の予兆検出によるプレシナプス数理モデルの構築



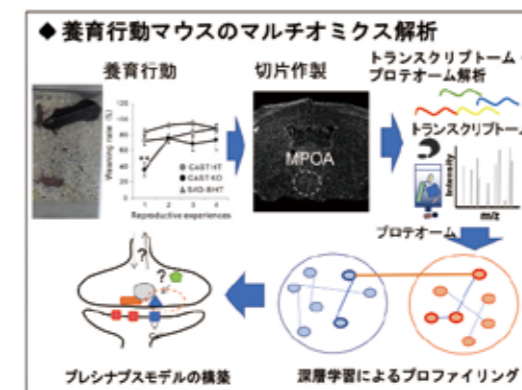
研究代表者
大塚 稔久

山梨大学 医学部生化学講座 第一教室 教授

長崎は対馬の生まれ。鹿児島大学医学部卒業後、大阪大学大学院医学系博士課程へ入学（指導教官：高井義美教授）。同卒業、ボストクを経て、2000年よりカン研究所グループリーダー。2005年より富山大学医学部（旧富山医科薬科大学）分子病態検査学講座准教授。2009年より山梨大学医学部生化学講座第一教室教授。がん遺伝子、アクチン結合タンパク質の生化学から、シナプス生化学分野に参入。特に、プレシナプス・アクティブゾーンの構造・維持・破綻のメカニズムを中心に研究を進めている。

私たちの研究室では神経伝達物質の放出を厳密に制御する構造体・アクティブゾーンの分子基盤を構成するタンパク質CAST/ELKSファミリーの研究を行っています。CASTノックアウト（KO）マウスの行動解析の結果、CAST KO母親マウスは初産の時に仔マウスに対する養育行動（巣作り、毛づくろい、巣運び等）が低下するネグレクトに似た表現型を示すことを明らかにしました。また、興味深いことに2回目の出産時はそうしたネグレクト様行動が改善される現象も見られました。しかしながら、CASTは脳全体の神経細胞で発現しているため、この行動変化に関与する脳領域は未だ明らかになっていません。

そこで本研究では、まずCAST KOマウスの養育行動異常に関わる領域をc-Fosプローブを用いたFluorescence in situ hybridization法で探索します。そして、同定した細胞のシナプス末端部でネグレクトからその改善の間に起こる分子レベルでの変化を明らかにするため、初産時、2回目の出産時におけるトランスクリプトームやプロテオームデータの数理的解析から重要な因子を見つけ出し、CAST KOマウスの出産前→ネグレクト→回復時にプレシナプス末端内で起こる変化をシミュレートするプレシナプス数理モデルを構築することを目指します。



死後脳の多階層解析による統合失調症病態の層別化



研究代表者
國井 泰人
東北大学・准教授

2001年福島県立医科大学医学部卒(医学博士)、2011年米国国立衛生研究所(NIH) 研究員、2013年福島県立医科大学神経精神医学講座講師、福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座准教授を経て、2020年より現職の東北大学災害科学国際研究所災害精神医学分野准教授。日本学術会議特任連携会員、日本精神神経学会災害支援委員会委員、日本生物学的精神医学会プレインバンク委員会副委員長、日本生物学的精神医学会若手研究者育成プログラム奨励賞、日本統合失調症学会学術賞を受賞。

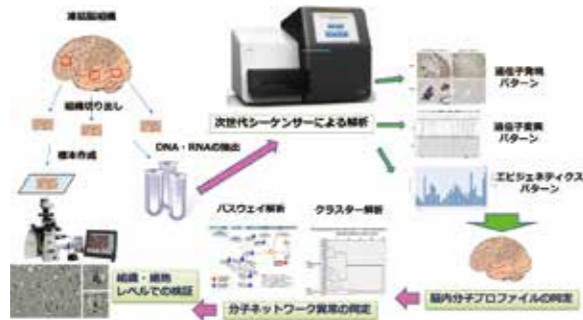


図1:統合失調症死後脳病態の多階層解析

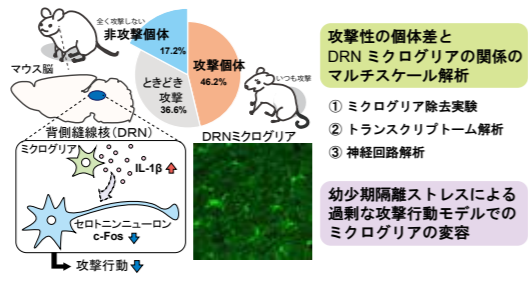
本研究の目的は、統合失調症の分子病態を、遺伝学的研究やモデル動物研究、画像研究などで蓄積されてきた知見と連結し、死後脳組織を用いてマルチスケールに検討することである。本研究では、統合失調症病態メカニズムの解明を目的として患者死後脳内の分子病態について、次世代シーケンサー(NGS)を駆使して解析する。すなわち、研究代表者らが運営に参画する精神疾患死後脳バンクに集積された死後脳組織(マクロスケール)から、画像研究で異常が指摘されている脳領域から抽出した核酸を用いて、ストレス関連分子やGABA関連分子等これまでのモデル動物研究等で得られた知見に基づく分子について各々の遺伝子発現量、エピジェネティクスパターン、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で解析する。また、各々の遺伝子発現量、エピジェネティクスパターンをエンドフェノタイプとして、各々の遺伝子多型や生前の臨床情報(症状及び画像情報等)(マクロスケール)との関連を解析し、関連の大きい分子については脳組織切片(マイクロスケール)を用いて免疫組織化学的に検討する。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し、層別化することを目指す。

攻撃性と脳内免疫細胞の関係の構成的理解



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類卒業。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。同年より米国タフツ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ックフェラー大学の客員助教。2019年より現職。



新型コロナウイルスにより私たちの日常生活が制限される強いストレスの中、様々な国において家庭内暴力や虐待の増加が問題視されています。また、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ます。私たちのこれまでの研究から、背側縫線核(DRN)へのグルタミン酸入力が過剰な攻撃行動の誘発に関与することを示してきました。そして、炎症性サイトカインであるIL-1βがニューロモジュレーターとして作用することで、DRNの神経活動が変化して、攻撃行動の個体差が生まれることも明らかとなりました。このDRNのIL-1βはミクログリアが産生していることが示されたことから、本研究では、DRNのミクログリアが攻撃行動の個体差を生み出すメカニズムを、細胞種特異的な操作や遺伝子発現解析そして神経活動解析により、階層横断的に明らかにすることを試みます。また、攻撃行動が過剰になる要因として、幼少期の隔離ストレス経験が知られています。そこで本研究では、幼少期の隔離ストレスによる過剰な攻撃性において、ミクログリアにどのような変化が生じ、脳内免疫系と神経系の相互作用に異常が生ずるかについても、マルチスケールの観点から明らかにすることを目指します。

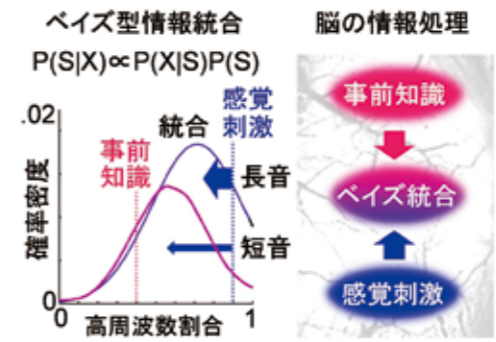
ベイズ型行動選択の理論・回路・細胞のマルチスケール解明



研究代表者
船水 章大
東京大学・講師

脳は、外界からの感覚刺激をありのままに捉えるのではなく、経験や知識でバイアスして知覚する。私達の研究は、脳が感覚情報と事前知識を統合し、行動に結び付ける機構を、ベイズ推定に注目して検証する。ベイズ推定とは、感覚情報と事前知識を最適に統合する理論である。脳は、理論的に最適なのでしょうか、脳の最適性が著しく損なわれ、事前知識の暴走した状態が、精神疾患に繋がるのではないのでしょうか、私の研究は、理論駆動型の神経科学で、これらの問いを検証している。

私はこれまで、理論と実験の融合した手法で、大脳皮質のベイズ推定実装を調べてきた。頭頂葉と一次感覚野がそれぞれ、感覚情報・事前知識の統合と感覚情報の発信を司ることを発見した。そこで本研究は、脳の背側皮質全体でベイズ神経回路を精査する。まず、脳のベイズ実装を検証できるマウスの行動課題「周波数弁別課題」を構築する。理論に基づく行動解析で、マウスの行動の最適性を評価する。次に、行動課題時のマウスの神経活動を計測し、感覚情報・事前知識・これらの統合を表現する神経細胞を同定する。さらに、光遺伝学での神経活動操作で、感覚情報と事前知識を統合するベイズ型神経回路を詳細に検証する。行動モデル化や情報学的神経活動解析で、本領域に貢献できれば幸いです。

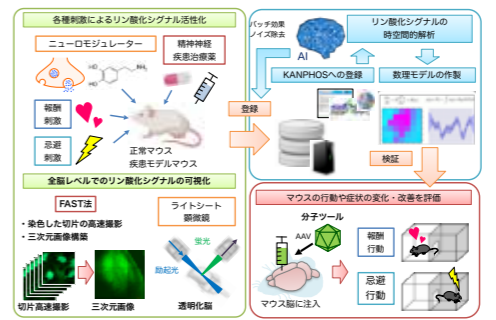


シグナル伝達改変技術を駆使した精神疾患モデルマウスの病態介入



研究代表者
貝淵 弘三
藤田医科大学
総合医科学研究所・所長

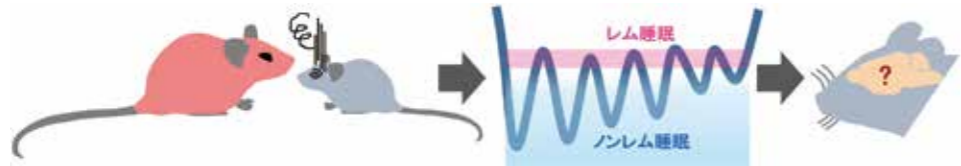
精神機能の破綻に関する研究は社会的意義や精神疾患の新規治療薬開発に極めて重要である。しかしながら、如何なる脳領域でどのようなシグナル伝達が精神疾患の病態に関与しているかについて、十分に理解できていない。私共は各種神経伝達物質やニューロモジュレーターによって活性化される細胞内シグナルをリン酸化プロテオミクス法によって包括的に解析する方法を開発してきた。また、シグナル伝達分子を時期や部位特異的に活性制御することで、ドーパミンに関わる報酬行動の分子基盤を明らかにしてきた(Nagai et al, *Neuron*, 2016)。本新学術領域研究・公募研究事業(令和元年-2年度)で、精神疾患治療薬を投与したマウス脳のリン酸化解析を行うことで、PKA/ERKシグナル伝達経路が精神疾患に関与していることを見出している(Zhang et al, *Neurochem Int*, 2019)。また、当該シグナル伝達活性を制御するため、蛋白質キナーゼを光/化学操作できる解析ツールを作製している。さらに、精神機能に関わる転写因子を包括的に同定できる新規のin vivo転写ネットワーク解析法を開発している(Funahashi et al, *Cell Rep*, 2019; Ariza et al, *J Neurochem* 2021)。本研究では精神疾患治療薬で影響される細胞内シグナル伝達経路に着目し、脳領域毎の分子ネットワーク変容を明らかにするとともに、光/化学活性制御型キナーゼを用いて疾患モデルマウスの病態改善を目指す。



1980年に神戸大学医学部卒業後、生化学講座(西塚泰美教授)で生化学を学び、米国DNAX分子細胞生物学研究所(新井賢一所长)で分子生物学を学ぶ。学部生時代からPKCの研究に参加し、その後一貫してタンパク質のリン酸化や低分子量Gタンパク質などのシグナル伝達研究を進める。奈良先端科学技術大学院大学、名古屋大学を経て、現在藤田医科大学に勤務。シグナル伝達研究を通じて、心が動く仕組みと精神疾患の病態を分子レベルで理解することが夢。

社会的ストレス抵抗性におけるレム睡眠の作用の多階層理解

社会的・心理的ストレスはうつ病や不安症や心的外傷後ストレス障害などの精神疾患の引き金となることがあり、脳に備わっている過度のストレスに対処するための抵抗性・防御機構を理解することが重要である。本研究では『睡眠』に注目する。うつ病患者の90%以上が不眠などの睡眠障害に苦しむが、レム睡眠に関してはむしろ量が増加するケースがしばしばみられる。レム睡眠は悪夢の生成や嫌な記憶の定着に寄与するとされる一方で、レム睡眠の増加がストレスに対処するための生理的な応答である可能性も残る。しかしながら、精神疾患やストレスに対するレム睡眠の作用に関する直接的な証拠はない。そこで本研究では、マウスにおいて社会的ストレス負荷時に、レム睡眠固有の脳の状態がもたらす作用を分子・神経回路・行動レベルで多階層的に明らかにする。そのために、我々が同定したレム睡眠を促進する神経細胞の人為的操作を実施することで、社会的ストレス抵抗性に対するレム睡眠増加の効果を検討する。本研究により、これまで論争となってきたストレスや精神疾患とレム睡眠の関係性を解明するのみならず、睡眠というマクロの脳活動状態に注目することで、脳の様々な階層を超えた構成的な理解を目指す。



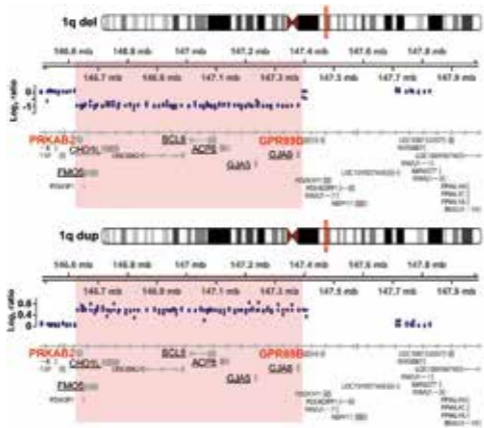
研究代表者
林 悠

京都大学・医学研究科・教授

2003年に東京大学理学部生物学科を卒業し、2008年に東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程を修了、博士(理学)を取得した。同年より理化学研究所脳科学総合研究センター基礎科学特別研究員および研究員を経て、2013年より筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)主任研究者および助教、さきがけ研究員(兼務)、同准教授を経て、2020年より京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻教授、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)主任研究者および客員教授(兼務)。

精神疾患のヒトES細胞モデルを用いたマルチスケール解析

精神疾患の多くはまだ原因不明であるが、生物学的異常として理解されているものに、遺伝子変異とゲノム異常がある。特にコピー数多型(CNV, copy number variation)と呼ばれるゲノム異常は病気を起こす遺伝的浸透度が高く、病態理解のためのモデルとして適している。内匠は、これまでにCNVのヒト型モデルマウスの開発、及び次世代染色体工学的手法を利用した精神疾患CNVの網羅的マウスES細胞モデルライブラリーを構築し、神経細胞特異的病態パズウェイを同定した。本研究では、ヒトでの病態生理的な解析を目指して、ヒトES細胞、またオルガノイド技術を取り入れ、CNVとしてヒト染色体1q21.1領域に焦点をあてる。1q21.1欠失・重複は、共通症状として、てんかんの他、それぞれ小頭症・統合失調症、大頭症・自閉症と遺伝子発現依存的に異なる表現型を示すことが知られている。本ヒトES細胞・オルガノイドモデルの形態、機能、オミックス等の多面的な解析により遺伝子発現依存的な病態を明らかにする。また精神疾患のヒト細胞モデルとしては昨今iPS細胞が頻りに用いられる一方、ES細胞モデルはisogenic変異(コントロールと変異体の変異部分以外は基本同じ遺伝的背景)であるという利点を有しており、マルチスケール解析による成果は、種々の網羅的データだけでなく、iPS細胞研究との補完性を提供する。



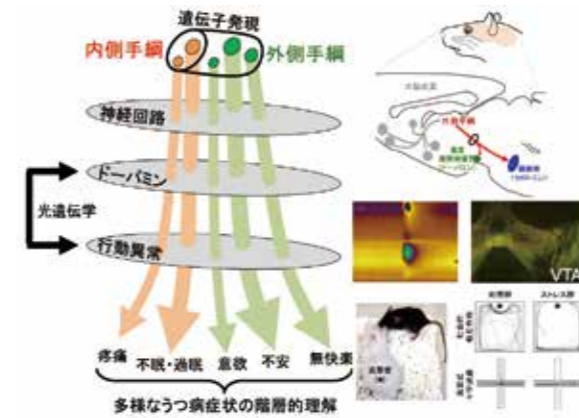
研究代表者
内匠 透

神戸大学・医学研究科・教授

大阪バイオサイエンス研究所、広島大学、理化学研究所、そして神戸大学と自分のラボになってからも全国を転々としている稀有な遊牧研究者(笑)。医師免許を取得したものの、当時はヒトを対象としていたのでは生物学の本質に迫れなかったため、大学院で分子生物学からスタートして、生化学、電気生理学、細胞生物学、薬理学、形態学、行動学、神経科学と分子から個体まで多階層レベルでの研究を行う。今ではヒトESを介して、ヒトを対象とした基礎研究ができる時代になったことに感動している。

手綱核神経回路を介したうつ病病態の階層縦断的理解

うつ病の症状は意欲低下や食欲不振、睡眠障害、無快楽症など多岐にわたり、多様なうつ病症状の背景には個別の神経回路の失調が関与している可能性が高い。我々は、うつ病の病態を明らかにするためモノアミン制御領域である手綱に焦点を当てて研究を進めてきたが、手綱が多様なうつ病様行動に関与する一方で複数の機能を持つ神経回路が混在していることから、「個別の手綱亜核経路の異常が多様なうつ病様症状の背景にある」という仮説に至っている。本研究課題の目的は、手綱核経路を神経結合に基づいて遺伝学的手法により分類し、遺伝子発現や神経回路の操作・行動解析を通して手綱亜核経路と多様なうつ病病態との因果関係を調べることである。このようにして複数のうつ病様行動の発現を担う手綱をモデルとして細胞・回路・行動のそれぞれのレベルで多階層的解析を行い、うつ病病態の構成的理解を試みる。脳の微小領域である手綱に埋め込まれた神経回路を同定する本研究課題は、多岐に渡る症状を個別の神経回路機能へと還元する新しい研究アプローチのプロトタイプを目指す。



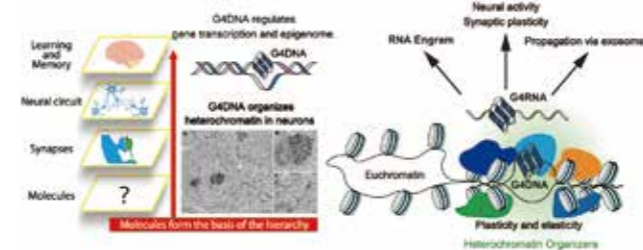
研究代表者
相澤 秀紀

広島大学・大学院医系科学研究科・神経生物学・教授

1998年山形大学医学部卒業、2003年千葉大学大学院医学研究科修了。博士(医学)。2003年理化学研究所脳科学総合研究センター・研究員、2007年理化学研究所脳科学総合研究センター・副チームリーダー、2011年東京医科歯科大学難治疾患研究所・准教授を経て、2015年より現職。専門は神経解剖学・生理学。うつ病などの精神疾患における神経回路の役割を明らかにしたい。

脳機能におけるグアニン四重鎖DNA可塑性/弾性のマルチスケール解析

DNAは、一般的に知られている右巻き二重らせん構造以外にも、ヘアピン・左巻き・三重鎖・四重鎖など「非B型DNA」と呼ばれる高次構造が存在します。また、これらは神経機能において重要な役割を担うことが示唆されています。私は、DNA・RNA高次構造に着目し、それらの脳機能における役割の解明を目指して研究を進めています。非B型DNAのひとつであるグアニン四重鎖(G4)構造は、グアニンが豊富な配列領域の一本鎖DNAもしくはRNAで形成されます。私はこれまでに、1) G4構造が神経細胞内に豊富に形成され、神経発達依存的にその形成が変化すること、2) G4構造の異常が脳機能障害を引き起こすこと、3) 既承認医薬品の中からG4構造に作用する安全性の高い薬剤を同定し、その薬剤によりG4結合タンパク質の遺伝子変異マウスと患者における認知機能低下が有意に改善されること、4) G4構造が異常形成されるリピート病ではG4構造がプリオノイドを促進すること、などを報告してきました。本研究計画では「脳の学習・記憶」と「グアニン四重鎖DNA可塑性/弾性」の因果関係を個体レベルで解明することを目指します。G4構造が脳機能における学習・記憶の分子実体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。



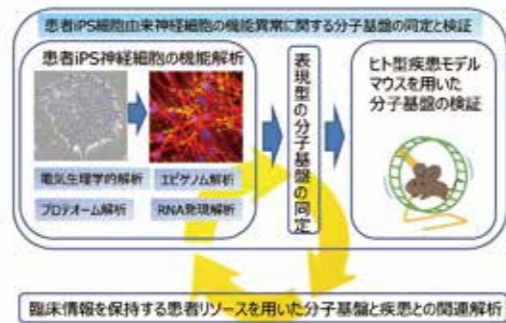
研究代表者
塩田 倫史

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所助手、2010年同薬学研究所で博士取得、2010年同薬学研究所科助教、2014年同薬学研究所科特任准教授、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。

iPS細胞技術及び患者臨床情報を用いた精神疾患の分子病態の多階層解析

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iPS細胞由来分化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多階層的に解析することにより、新たな分子病態の同定とその検証を実施します。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病態の妥当性を評価します。以上のように、疾患と強く関連する稀な変異をもつ患者iPS細胞由来分化神経細胞における分子レベルの表現型を礎として、マウスの神経回路・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。



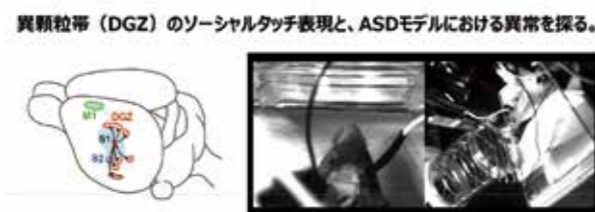
研究代表者
中澤 敬信

東京農業大学生命科学部・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）にて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）を経て、2013年、大阪大学大学院薬学研究所（橋本均教授）、（2016年から大阪大学大学院歯学研究所（田熊一敬教授））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をはじめ。2020年から現職。

ASD病態に寄与する大脳皮質回路の構成的理解

自閉スペクトラム症（ASD）の重症度と触覚反応異常には高い相関が認められます。しかしながら、ASDを特徴づける社会性行動の異常と触覚反応の異常との関係は明確ではありません。私達は最近、触覚中枢である大脳皮質一次体性感覚野（S1）から異顆粒帯（DGZ）への強い軸索投射を新たに見出しました（Yamashita et al., *Front. Neuroanat.*, 2018）。DGZは正常な社会性行動の発現に重要な部位であることがわかっており、DGZが触覚知覚異常を社会性行動異常につなげる神経基盤である可能性があります。そこで、本研究では、正常マウスとASDモデルマウスのDGZにおいて、マウス個体同士の接触であるソーシャルタッチ刺激に対する反応を電気生理学的に記録し、S1→DGZ経路によるソーシャルタッチ情報表現とそのASD病態における異常を検討します。さらに、光遺伝学を用いた活動操作やシナプス伝達解析などの精密な電気生理学的解析により、回路異常と病態との因果関係や病態メカニズムについて詳細に検討します。以上により、触覚知覚異常が社会性行動異常へとつながるための大脳皮質回路基盤をシナプスレベルからネットワークレベルまで構成的に理解することを目指します。



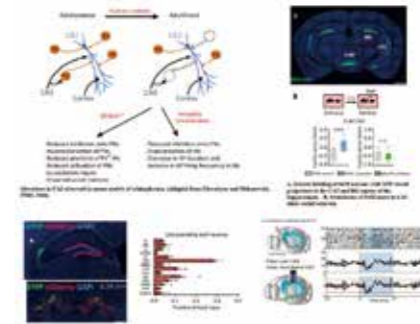
研究代表者
山下 貴之

藤田医科大学・医学部・教授

2001年に東京大学農学部卒業、2007年に同医学系研究科にて博士号取得。沖縄科学技術研究基盤整備機構（現OIST）研究員・同グループリーダー、スイス連邦工科大学ローザンヌ校研究員、名古屋大学環境医学研究所助教・同准教授を経て、2020年に藤田医科大学医学部教授に就任。マウスの触覚をモデルとして、嗜好（いわゆる「好き・嫌い」）の神経基盤と病態の解明を目指し、多角的に研究を進めている。

Multiscale understanding of social cognition in schizophrenia

Modeling psychiatric disorders as a dysfunction in one brain region, cell type or even gene has been largely unsuccessful in both revealing mechanisms and identifying therapies, thus in the last decade the hypothesis that disorders such as schizophrenia represent a distributed impairment, related to disruption in intraregional communication has gained both experimental and clinical support. While schizophrenia is a complex and multifaceted disorder, prominent endophenotypes include disruptions in novelty processing and impairments in social behavior and cognition. Changes in social behavior and novelty detection are readily assessed in animal models of the disorder, making the investigation of their circuit mechanisms feasible. A well-established genetic model is the Df(16)A+/- mice, a genetic mimic of 22q11 microdeletion syndrome linked to schizophrenia in humans. Both human patients and the mouse model have consistent deficits in social cognition, that have been suggested to be linked to the CA2 region of the hippocampus. My group has recently characterized a previously unknown novelty signaling pathway in the brain, linking the supramammillary nucleus (SuM) of the posterior hypothalamus to the hippocampus. We found that SuM neurons targeting the CA2 region of the hippocampus were selectively activated by novel social stimuli and optogenetic activation of this circuit could alter social cognition. In this project we characterize the dynamic changes in hippocampal activity induced by SuM activity and investigate if manipulation of this circuit in Df(16)A+/- mice can impact social cognition.



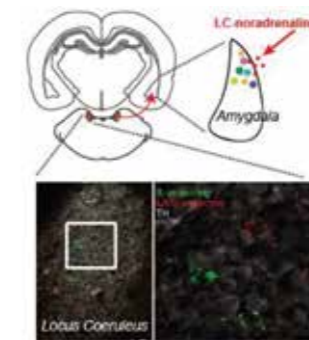
研究代表者
Thomas McHugh

国立研究開発法人理化学研究所

1994, B.A., Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley
2001, Ph.D., Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology
2009-Present, Team Leader, Lab for Circuit & Behavioral Physiology, RIKEN Center for Brain Science

Circuit based genome editing for the treatment of stress related psychiatric disorders

Transcriptomic and circuit based approaches have revolutionized our understanding of brain function and offered new vistas on potential treatments for disease. While the role of specific circuits or distinct molecules/signaling pathways in controlling behavioral processes is becoming clear, what is missing is an understanding of how circuits and molecules interact to regulate behavior. This is particularly important for molecular and pharmacological based disease treatments as there are specific circuits that mediate different clinically relevant aspects of behavior. The locus coeruleus (LC) noradrenaline system and the amygdala are important targets for the treatment of anxiety disorders and post-traumatic stress disorder (PTSD) and are prominently dysregulated by stress and trauma. Traditional models suggest that the LC-noradrenaline system is homogeneous, but we've recently discovered distinct populations of LC-noradrenaline neurons which enhance aversive emotional learning or, oppositely, boost extinction of aversive emotional behavioral responses. This suggests that non-specific targeting of the noradrenaline system for disease treatment is not optimal. Furthermore, distinct populations of amygdala neurons which store aversive memories have been identified, but how the LC-noradrenaline system selectively modulates molecular signaling in these cell types is not known. In this grant we will use omics and neural circuit based approaches to define the underlying molecular differences in the opposing LC and amygdala cell populations, determine how stress differentially alters neural processing and transcription in these cell modules and employ cell type specific genome remodeling approaches to reverse aversive learning and stress induced changes in neural processing and behavior.



研究代表者
Joshua Johansen

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).

アストロサイト振動から捉える精神病態の階層的理解

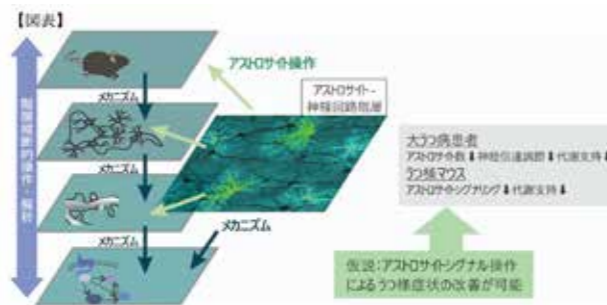


研究代表者
長井 淳

国立研究開発法人理化学研究所

2015年9月に早稲田大学大学院生命医科学専攻を修了(博士、半年短縮)。博士課程では、軸索ガイダンス分子の神経回路の発生・再生における役割を研究。神経回路の構成要素として未知の機能が多数アストロサイトに興味を持ち、2016年~2020年、カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部Bajit Khakh研究室に留学(ポスドク)。2020年11月より理化学研究所脳神経科学研究センターでグリア-神経回路動態研究チームを主宰(チームリーダー)。タンパク工学・遺伝学ツール開発を通してグリア生理学を研究する。

長期的なストレスは負の行動変容をもたらし、精神疾患のリスク因子となります。行動変容を実行する上で神経回路の活動変化は必須ですが、脳にはもうひとつの層であるアストロサイトネットワークが存在します。アストロサイトは神経伝達・修飾物質に対する受容体・トランスポーターを介して神経細胞からの情報を受容するだけでなく、自らがニューロアクティブな分子を放出しシナプス伝達を変化させることができます。つまり、アストロサイトは神経回路の入出力関係を制御することが可能です。このように、アストロサイトは、神経細胞間の情報伝達に働きかけることで、動物の行動変容に影響を与えることが近年盛んに報告されているものの(Nagai et al., Cell 2019; Neuron 2021; Adamsky et al., Cell 2018)、アストロサイトの活動と精神病態の関係性は殆ど明らかではありませんでした。精神病態を引き起こし得る因子には様々なものが想定されますが、その中でも神経細胞と形態学的・機能的に密接に関わるアストロサイト由来の因子は無視できない構成因子です。本研究課題は、うつ様症状メカニズムの解明におけるアストロサイトの側面に着目し、その役割・因子の解明を目指します。近年開発したアストロサイト特異的な振動ツールを用いて、分子-細胞-回路-行動と階層縦断的アプローチを用いて解析を行います。



シナプス誘導シグナルのインバランスに起因する社会性障害の多階層的理解

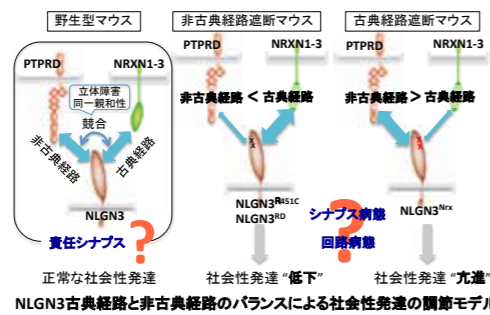


研究代表者
吉田 知之

富山大学学術研究部医学系分子神経科学講座
富山大学アイドリング脳科学研究センター・准教授

1997年 東京大学理学部生物化学科卒業(坂野仁教授)。2003年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了(三品昌美教授)。東京大学大学院医学系研究科助教、講師を経て2013年より現職。2011-2015年 独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究員を兼任。

シナプス後部オーガナイザーであるNeurologin 3 (NLGN3) は自閉症関連遺伝子産物としてよく知られており、社会性発達調節の鍵分子と考えられている。従来、NLGN3はシナプス前部のNeurexin (NRXN) と結合してシナプスを誘導し(NLGN3古典経路)、この相互作用の破綻が自閉症を引き起こすと考えられてきた。最近、私達はNLGN3がシナプス前部の受容体チロシン脱リン酸化酵素PTPRDを介してシナプスを誘導する新規の経路(NLGN3非古典経路)を見出した。NLGN3は同一の結合面を使って、全く同じ親和性でNRXN およびPTPRDと結合するため、NLGN3の古典経路と非古典経路は競合関係になっている。非古典(PTPRD)経路を遮断したNLGN3点変異マウスでは社会性が低下したのに対して、古典(NRXN)経路を遮断したNLGN3点変異マウスではむしろ社会性が亢進した。このことから、古典経路と非古典経路のバランスによって社会性が両方向性に調節されており、このバランスの破綻が社会性の障害につながるの仮説を持った。本研究ではNLGN3の古典経路と非古典経路によるシナプス誘導バランスの変調を端緒として引き起こされる社会性関連病態について、タンパク質構造・シナプス・神経回路・行動に至るまでの各階層における病態メカニズムの包括的理解を目指す。



若手セミナー

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」

日時：2020年12月16日(水) / オンライン開催

講演者：13:05 ~ 13:35 林(高木) 朗子(理化学研究所 脳神経科学研究センター)

「最先端の蛍光技術で見えるもの・操れるもの」

13:35 ~ 14:05 永井 裕崇(神戸大学大学院 医学研究科) 「三次元電子顕微鏡法」

14:15 ~ 14:45 田井中 一貴(新潟大学 脳研究所) 「脳透明化」

14:45 ~ 15:15 豊泉 太郎(理化学研究所 脳神経科学研究センター) 「主体感のベイズ理論」

15:25 ~ 15:55 三國 貴康(新潟大学 脳研究所) 「ゲノム編集」

15:55 ~ 16:25 水関 健司(大阪市立大学大学院 医学研究科) 「インビボ大規模電気生理学」

16:25 ~ 16:55 増田 隆博(九州大学大学院 薬学研究院) 「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」



若手育成セミナー体験記

理化学研究所生命医科学研究センター 轟 翔



こちらの新学術領域研究「マルチスケール精神病態の構成的理解」にはキックオフ時から、A01計画代表の古屋敷智之先生の元で参画させて頂いております。COVID19の影響により、昨年の第3回領域会議と若手育成シンポジウムはともにオンライン開催となりました。そのような中でも、オーガナイザーの皆様のご尽力によりいつもと変わらぬ、寧ろいつも以上に有意義な時間を過ごさせて頂きました。厚く御礼申し上げます。

現は著しく変化しますが、増田先生により特定されたHexbでは安定して発現しておりました。これは従来のマイクログリアマーカーの弱点を克服するもので、大変興奮を覚えました。質疑応答では遺伝子発現から離れた、プロテオームやリン酸化プロテオームの1細胞解析について、丁寧に回答頂き、将来的には実現するであろうという展望が明るいお話を頂戴しました。

2020年12月16日(水)にオンラインで開催されました本シンポジウムでは、2光子顕微鏡、電子顕微鏡、組織透明化、数理モデル化、ゲノム編集技術、分子イメージング、多チャンネル電極、1細胞解析技術などを中心に、最先端の研究技術をトップランナーの先生各位に、若手にもわかりやすくご教授頂きました。また質疑応答もオンライン開催とは思えないほど活発で、大いに勉強させて頂きました。特に、領域外からお招きしご講演頂きました九州大学大学院薬学研究院薬理学分野の増田隆博先生には、1細胞RNA-seqを用いたマイクログリア亜集団の特定と、その応用の可能性をご紹介頂きました。様々な刺激による活性化や加齢・疾患に伴いマイクログリアの遺伝子発

私事ではありますが、2021年4月から日本学術振興会特別研究員として、A02計画代表の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の柚木克之先生の元で研究を行うこととなりました。大学院時代は動物モデルを用いた行動階層を中心に研究をしていたため、本領域に参画していなければ全く想像していなかった研究人生を歩みます。分子・細胞階層を得意とするトランスオミクス解析を習得することで、階層縦断的な操作や理論化を実現できるよう邁進してまいります。さらに、本シンポジウムでご紹介された各技術等も応用することで、行動・回路・細胞・分子を縦横無尽に貫く真にマルチスケールな研究にチャレンジしていきます。最後になりましたが、このような機会を賜ることが出来ましたこと、領域代表の林朗子先生をはじめ計画班員の諸先生に重ねて厚く御礼申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

若手セミナー

若手育成セミナー体験記

東京大学農学生命科学研究科 谷水 俊之



2020年12月16日水曜日、第3回若手育成セミナーはオンラインで開催されました。今年はコロナウイルスの流行により第3回領域会議に続いてのオンライン開催でしたが、この形式での学会、セミナーにも慣れ、直接顔を合わせられない状態であっても活発に議論が行われる非常に有意義なセミナーでした。

若手育成セミナーでは林(高木) 朗子先生、永井 裕崇先生、田井中 一貴先生、豊泉 太郎先生、三國 貴康先生、水関 健司先生、増田 隆博先生が最新の研究にご使用になられている技術、理論について、その成果を交えながらご講演して頂きました。今回のセミナーで大変有意義であった点は、研究技術、理論について生物、化学面ではもちろんの事、物理、数学面からも細かくご説明を頂いたことです。神経科学について主に遺伝子、生化学的なアプローチを用いて研究を行っている私にとって、これまで生物、化学的な技術、理論については原理や意義を比較的容易に理解することは出来ていましたが、物理、数学的な技術、理論については理解が追い付かないことが多々ありました。しかし、今回の若手育成セミナーでは物理、

数学的な技術について図を用いて、また数式とその意味について細かくご説明して頂いたことにより、これまでとは比較にならないほどに研究技術、理論を深く理解することが出来ました。また、今回のセミナーは研究技術、理論の理解が深まっただけでなく、新たな事を学ぶことの楽しさを思い出させてくれると共に、新技術、理論を用いた研究への挑戦意欲、その開発への好奇心が駆り立てられる非常によい機会となりました。

一方で、各先生方にご説明頂いた技術、理論と共に、多くの研究のために深層学習が用いられていました。深層学習は生物の神経細胞を模して造られた数理モデルである人工ニューラルネットワークです。直接的な神経細胞、回路モデルと深層学習が用いられているのではありませんが、生物学的な神経科学研究するために深層学習が用いられることは非常に興味深いものであり、また学問分野の距離がますます近づいてきていることを実感しました。

約4時間のセミナーでしたが、非常に得るものが多く深い内容のものでした。自分だけでは学ぶ機会のない情報を多く得られたことで、今後の神経科学の発展の中で自分も新たな技術、理論的なアプローチを考えてみたいという意欲が駆り立てられる非常に有意義な若手セミナーでした。

水関 健司(大阪市立大学) / 渡邊 言也(高知工科大学) / 高田 則雄(慶應義塾大学) / 中村 加枝(関西医科大学) / 窪田 芳之(生理学研究所) / 松元 まどか(精神神経医療研究センター)
 A02: アブダクション(仮説導出)型アプローチ
 田宮 元(東北大学) / 佐々木 拓哉(東京大学) / 久島 周(名古屋大学)
 A03: 仮説検証に力点を置いたアプローチ
 國井 泰人(東北大学) / 高橋 阿貴(筑波大学) / 船水 章大(東京大学) / 貝淵 弘三(名古屋大学) / 林 悠(京都大学) / 内匠 透(神戸大学) / 相澤 秀紀(広島大学) / 塩田 倫史(熊本大学) / 中澤 敬信(東京農業大学) / 山下 貴之(藤田医科大学) / McHugh Thomas(理化学研究所CBS) / Johansen Joshua(理化学研究所CBS) / 長井 淳(理化学研究所CBS)

3. 総括班支援活動の紹介 林(高木) 朗子

●総括班新メンバーご挨拶
 橋本 亮太(精神神経医療研究センター)

4. 総評: 学術調査官および領域アドバイザーの先生から

尾崎 紀夫 領域アドバイザー(名古屋大学大学院 医学系研究科) / 菊田 順一 学術調査官(大阪大学大学院 医学系研究科)

5. 懇談会



2021年度交流会体験記

コロナ禍のオンライン交流会に参加して改めて思うこと

大阪大学薬学研究科 笠井 淳司

領域会議

2021年度交流会

日時: 2021年5月18日(火) / オンライン開催

1. 領域代表挨拶 林(高木) 朗子(理化学研究所CBS)

2. 自己紹介

●計画班研究者紹介

古屋敷 智之(神戸大学) / 那波 宏之(和歌山医科大学) / 澤田 誠(名古屋大学) / 岩本 和也(熊本大学) / 柚木 克之(理化学研究所IMS) / 豊泉 太郎(理化学研究所CBS) / 加藤 忠史(順天堂大学) / 吉川 武男(理化学研究所CBS) / 石川 充(慶應大学) / 林 康紀(京都大学) / 喜田 聡(東京大学) / 林(高木) 朗子(理化学研究所CBS)

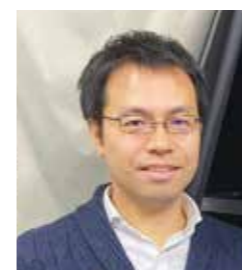
●班友紹介

大塚 稔(山梨大学)

●公募班員紹介

A01: データ駆動型アプローチ

大原 慎也(東北大学) / 國松 淳(筑波大学) / 橋本 謙二(千葉大学) / 三國 貴康(新潟大学) / 内田 周作(京都大学) / 笠井 淳司(大阪大学) / 増田 隆博(九州大学) / 今井 猛(九州大学) /



2021年5月18日(火)、オンラインでのミニ領域会議(交流会)が開催されました。私は、公募班員として領域会議に参加しました。昨年頃から続くコロナ禍での領域会議ということで、発表時間は3分(スライド2枚)に限られた中、各班員のこれまでと今後の研究について、端的に

まとめられた発表を聞くことができました。研究紹介後には、オンラインでの懇談会に、ノンアルコールで参加し、様々な現状や裏話も聞くことができました。当然ながら、精神疾患研究の推進する強い意志を感じる研究ばかりで、置いていかれないようにしっかりと研究を推進しなければと、改めて身の引き締まる思いになりました。

とはいえ、このような研究交流会は、やはり対面での交流が良いですね。現在は、COVID-19の変異株が猛威を振るい、多くの都市で緊急事態宣言が再度出されており、ワクチン接種も見通しが立たない状況で、今回のような形式になるのは仕方ないのですが。オンライン会議の場合、今回に限らず、少なくとも私は、短時間だけしか会議に頭を向けられていません。そのため、お酒を酌み交わしながら温泉につかりながら「そういう話」と話をしたり、「ぼーっとした時にふと思いついた」話をしたりできる従来の対面式の領域会議に比べると、情報交換できる量が限られてしまいます。おそらく多くの研究者がそうに思っていると思いますが、次回は、領域代表の強いリーダーシップのもと、対面式になることを祈るばかりです。

世の中は、2か月後に迫った東京オリンピックについても、開催そのものの是非について議論されている現状ですが、オリ

ピックに内定している選手は、開催されると信じて準備を進め、オリンピックの試合当日に自身のピークを合わせることに集中されていると思います（その邪魔になるようなことは避けてあげてほしいです）。そして、実際に開催されれば、その結果で世界中の観客が感動することになるでしょう。我々研究者も、次回の楽しい領域会議に向け（これがゴールではないのですが）、歩

みを緩めずにできることを着実に進めるしかないのです。ワクチン接種も進み、医療現場のひっ迫状況も緩和され、晴れて集まれた際には、しっかりと準備してきた成果と共に交流し、感動が生みだされればと思いますし、最終的には、我々の研究成果を待っている患者さんやそのご家族、臨床現場の方に希望をもっていただけるようにできればと思います。

交流会体験記

熊本大学発症医学研究所 塩田 倫史



第1期に引き続き、幸運にも第2期の公募班にも加えていただきました熊本大学発症医学研究所の塩田倫史です。COVID-19パンデミックのため、今回の領域班会議もZoomでのオンライン開催となりました。前回のNews letter第3号にも記載しましたが、今回のパンデミックでは研究者の立場からいろいろと考えさせられました。そしてパンデミックから1年以上過ぎ改めて痛感するのは、海外のCOVID-19に対するワクチン研究のスピード感と、本国のCOVID-19関連の基礎・臨床研究の遅れです。特筆すべきは、ワクチン研究だけではなく、COVID-19を介したRNA関連研究や免疫関連研究が世界的に目覚ましく進歩していることです。私も世界の最先端研究に後れを取らぬよう、研究成果を発信していきたいと思っています。

さて、第2期公募班が加わったZoom会議が開催されました。各先生方がご発表された内容は、本領域の柱である「マルチスケール脳」研究がより推進されており、in silico モデリング、分子、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、大

変感銘を受けました。オンライン懇親会が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。

本領域における私の研究テーマは、「マルチスケール脳階層」の最下層となる「分子」、特にDNAの高次構造体に着目した研究です。DNAの高次構造は右巻き二重らせんであることがWatson博士とCrick博士によって1953年に発見されました。実は、それ以外にも様々な高次構造を形成することが知られていますが、その生物学的機能は未解明です。現在、私はその中のひとつである「G4-クワドレックス (G4; G-quadruplex)」と呼ばれる核酸高次構造に着目し、研究を行っています。本領域で私は、「神経細胞におけるG4の弾性/可塑性 (Elasticity/Plasticity) の存在」を実証したいと考えています。そして、「G4-Elasticity/Plasticity は神経細胞のゲノムを介した脳の個性・病態に関与する」と身勝手な妄想を働かせています。果たして妄想は現実になるのか、はたまた夢破れるのか、日々楽しんで研究しています。そして、このような研究の機会を与えていただきました領域代表・実行班の先生方へ改めて厚く御礼申し上げます。次回の領域班会議では、本領域メンバーが直接集い、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。

交流会体験記

理化学研究所脳神経科学研究センター 長井 淳



2021年5月18日、当新学術領域の2021年度交流会がオンラインにて開催されました。領域長・林(高木) 朗子先生の「こんなご時世だからこそ、人と人との繋がりを大切に」というリーダーシップにより、40名を超える先生方による研究紹介と懇親会が行われ、大いに盛り上がりました。学生を終えたのちに直ぐ渡米し、5年後に帰国して

間もない筆者は孤独そのものなので、ネットワークの機会は貴重なものです。研究紹介は、精神病態における分子・細胞・動物行動のダイナミクスを計測・操作する技術を用いた研究、またデータを基にin silicoモデリングを駆使するアプローチ、さらにヒトiPS細胞や死後脳標本、脳機能イメージングを用いた提案など、階層縦断的・種間横断的なボリュームがあり大変勉強になりました。また、領域アドバイザーの尾崎紀夫先生からは「Face, constructive and predictive validity」についてご指摘があり、研究と臨床現場のギャップを改めて認識でき

ました。このようなオープンディスカッションはこの領域ならではの見聞きしておりましたので、オンラインでも変わらず貴重な学びの場があり続けることに対して、有難さを感じました。これからも主体的に語り合う場に参加していけることが楽しみです。

神経変性疾患とは異なり、精神疾患の多くは明確な器質形態的变化を伴わない脳機能の異常とみなされてきました。しかし、その根底にシナプス機能の病的変化が内在するという仮説があります。筆者はシナプス機能をコントロールする因子として、神経細胞ではなくグリア細胞に着目して研究を進めてきました。20年以上前より、グリアの一種であるアストロサイトの数の減少や発現分子の低下が大うつ病患者脳において報告されてお

ましたが、病態と細胞の因果関係ははっきりしていません。筆者の研究では、アストロサイトのCa²⁺シグナルを増強・低減させる遺伝学ツールを開発してきました。これらの操作は①アストロサイト由来のシナプス産生因子やトランスポーター発現を変化させ、②シナプス伝達・神経活動の修飾を引き起こし、③マウスの多動性や過剰な毛繕いといった精神症状の関連のある表現型を惹起しました。当領域においては、分子-細胞-回路-行動という階層横断的なアプローチに「グリア-神経回路」という層を加える点が、自分の貢献できる点と認識しております。この観点から精神病態の構成的理解への道筋に光を当てることが目標です。これからの2年間の学びを、とても楽しみにしております。

領域活動の紹介

「当事者・ご家族からこころの問題を学ぶ」と「基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の育て方」

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 橋本 亮太 (総括班員)



国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部の橋本亮太と申します。私は、精神疾患の克服とその障害支援のために、新たな疾患分類による病態解明と診断法・治療法の開発や既に確立している精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動を行っている

精神科医の研究者です。元々は、神経可塑性の神経化学的研究をしており、ニューロフィラメントのリン酸化部位を同定し、リン酸化特異的な抗体を作成し、海馬の長期増強時にニューロフィラメントのCaMKII特異的なリン酸化が起こることを見つけたりしていました。その後、精神疾患の臨床研究や社会実装研究に取り組むようになり、現在に至っています。本領域では、これまでの経験を活かして基礎と臨床を繋ぐ役割を果たすために加わらせていただいておりますので、ご紹介いたします。

一つ目は、「当事者・ご家族からこころの問題を学ぶ」(責任者: 古屋敷智之)ということで、精神疾患の当事者やご家族の全国団体であるCOMHBO (地域精神保健福祉機構) が主催するリカバリー全国フォーラム2021 (2021年10月16日(土) & 17日(日) オンライン開催) に参加して、こころの問題と向き合っている当事者・ご家族から、何が問題なのか、何が困ってい

るのかを学ぶという企画です。本領域は、精神疾患の病態解明が目標ですが、多くの研究者は基礎研究者であり、当事者を知らないということがあるため、企画いたしました。当事者・ご家族は1000人規模で参加されますが、マルチスケール脳から数十人が参加する予定となっております。そこで、当事者・ご家族の生の声を感じて、今後の研究に生かしていただきたいと考えております。

二つ目は、「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム2021の中での「基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の育て方」(12月18日(土) 15:00-18:30・19:00～懇親会(Web開催): 責任者: 橋本亮太) という企画です。この企画では、基礎と臨床の融合を目的としています。基礎神経科学と臨床精神の融合により生まれたブレークスルー研究をされた講師の先生方によるセミナーにて学び、基礎と臨床の共同研究の具体例に基づいた小グループにおいてディスカッションを行い、その後全体でのディスカッションを行うことで自ら考えて定着を目指す内容になっています。若手研究者をインスパイアできるようなイベントであり、PI研究者にも明日からの基礎臨床連携の共同研究に役立つ内容となっております。

このように、本領域における基礎研究と臨床の架け橋になるような活動を行っていきたく思いますので、何卒、ご協力のほどよろしくお願いいたします。