

MICROENDOPHENOTYPE

Unraveling the Microendophenotype of Psychiatric Disorders
at the Molecular, Cellular and Circuit levels.



Newsletter

Dec. 2013

Vol. 1

文部科学省科学研究費補助金
「新学術領域研究(領域提案型)」平成24年度～28年度

マイクロエンドフェノタイプによる 精神病態学の創出



CONTENTS

- 01 領域代表挨拶
新学術領域「マイクロ精神病態」の目的と目標
喜田 聡
- 02 新学術領域「マイクロ精神病態」キックオフ座談会
これからの日本の精神疾患研究を語る
—基礎研究の充実と基礎と
臨床研究の連携を目指して—
喜田 聡／加藤 忠史／樋口 輝彦
- 08 領域概要
領域概要／総括班／支援活動
- 08 計画研究
研究項目と研究体制／班員リスト

計画研究班員紹介
- 10 A01
細胞～シナプスレベルの
マイクロエンドフェノタイプ
- 13 A02
回路～個体レベルの
マイクロエンドフェノタイプ
- 16 A03
脳外環境要因が脳内に引き起こす
マイクロエンドフェノタイプ
- 20 領域活動報告
- 23 公募研究
班員リスト

新学術領域

「マイクロ精神病態」の

目的と目標



領域代表
東京農業大学
応用生物科学部 教授
喜田 聡

我が国における精神疾患の生涯有病率は、うつ病や双極性障害を代表とする気分障害、また、心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorders:PTSD) を代表とする不安障害ではそれぞれ約10%以上、統合失調症では約1%にも至ります。すなわち、この3つの精神疾患だけで生涯有病率は5人に1人の割合を超えています。また、メディアから発信される情報量の多さからも、精神疾患は非常に身近な病気であり、社会的な関心が極めて高いと言えます。しかし、精神疾患が発症するメカニズムは未だ明らかになっていないことが大きな課題になっています。しかも、これだけ有病率の多い病気であるにも関わらず、精神疾患は「気合いで治る」あるいは「鍼(しつけ)や教育が悪かったため」と言われることも多く見受けられ、精神疾患が生物学的なメカニズムによる「病気」であることの社会的理解も進んでいないのが現実です。

精神疾患が国内五大疾患の一つと位置付けられた今、その克服が急務となっています。しかし、精神疾患研究は多くの課題や難題を抱えています。これを以下に列挙します。

- (1) 精神疾患の機構解明は、脳高次機能のメカニズムの理解を前提とする。従って、基礎から臨床に至る多段階の解析を必要とする高い難易度の生命科学の課題である。
- (2) 精神疾患はゲノム要因(遺伝型)によってのみ発症するわけではない。ストレスや予想できないエピソード(例えば、震災や交通事故など)などの数値で表し難い環境要因との複合的要因により発症し、その発症機構は極めて複雑である。
- (3) 精神疾患研究領域では、ヒトを対象とする研究とモデル動物を対象とする研究との足並みが揃っておらず、連携は十分とは言えない。
- (4) 作業記憶の障害やプレパルス抑制の障害などの心理・生理・行動レベルの表現型であるエンドフェノタイプがヒトと動物を対象とする研究の接点となると期待されていたが、基礎研究の対象とするには限界があった。
- (5) 国内では、精神疾患研究は医学系研究機関の一部で行われているに過ぎず、臨床業務をも兼務する研究者(MD)の孤軍奮闘の上に成り立っており、基礎研究者(PhD)の層が薄い。
- (6) 回路・ニューロン・分子レベルの精神病態解析のためのヒト生体試料は死後脳が強力なツールとなっているものの、その収集は容易ではない。

以上のように、精神疾患研究には様々な問題が存在します。特に、精神疾患研究を基礎研究の対象として取り上げ難い大きな原因は、精

神疾患に特有であり、しかも、目で見える病態が同定されていないからに他なりません。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病などでは神経変性や細胞死などの病態が同定されており、これを手がかりにして、様々な基礎研究が行われています。

現在までの大規模なゲノム解析の結果、ゲノム解析のみ進めても、精神疾患の解明に繋がらないことが明らかになりつつあります。一方、先にも記したように、精神疾患にはアルツハイマー病やパーキンソン病に観察されるような、神経変性や細胞死が観察されないことは明らかです。以上の背景から、本領域では、精神疾患の病態は神経回路、回路内のニューロン、ニューロンを結ぶシナプス、さらに、細胞内の分子動態に存在すると予想し、分子動態・細胞・回路レベルで可視化された精神病態を「マイクロエンドフェノタイプ」と名付けました。本研究領域では、マイクロエンドフェノタイプを同定し、この分子基盤と病態機序の解明を進めます。

上述したように、精神疾患は極めて難易度の高い研究対象と言えます、この研究進展には基礎から臨床に至る研究者の叡智の結集が不可欠です。一方、生活習慣病やガンの研究領域では医学、農学、工学、理学の学問領域の垣根を超えて多くの基礎研究者がその屋台骨を支えています。本領域では、マイクロエンドフェノタイプを共通概念とすることで、領域代表である私がそうであるように、PhDが臆すること無く、精神疾患研究に参入しやすい状況を作り出し、国内の精神疾患に携わる基礎研究者層を厚くすることを目指します。この実現に向けて、マイクロエンドフェノタイプは、精神疾患研究に従事してこなかった基礎研究者に対して、マイクロエンドフェノタイプを研究すれば精神疾患研究に貢献できることを伝えるメッセージとしての役目を果たすこととなります。領域の活動を通して、多様な研究者が結集し、ヒトと動物を対象とする臨床研究と基礎研究が有機的に統合された精神疾患研究領域を国内に創出することを一番の目標として本領域が発足しました。



— 基礎研究の充実と基礎と臨床研究の連携を目指して —
これからの日本の精神疾患研究を語る



日 時：平成25年8月28日(水) 19:00～

場 所：名古屋ガーデンパレス 「竹」

司 会：喜田 聡 氏(東京農業大学 応用生物科学部 教授)

参加者：樋口 輝彦 氏(国立精神・神経医療研究センター理事長・総長 日本学術会議会員)

加藤 忠史 氏(理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー)

これまでの国内の
精神疾患研究を振り返って

(喜田) お忙しい中お集まりいただき有り難うございます。本日は新学術領域「マイクロ精神病態」発足にあたり、これまで国内の精神疾患研究を引っ張ってこられたお二人である樋口輝彦先生と、加藤忠史先生に、私を加えて、日本の精神疾患研究の課題、現在の精神疾患研究に必要なこと、そして、この新学術領域の展望を語る座談会を開催したいと思います。また、樋口先生には本新学術領域の評価委員をお願いしており、加藤先生は計画研究代表者として参加されています。まず、これまでの精神疾患研究の強みと弱み、つまり、国内の研究の特色についてお話頂ければと思います。いかがでしょうか。

(加藤) 精神疾患の生物学的研究に取り組む研究者の数が少ないことが一番大きな問題だと思います。これに対して、アメリカの生物学的精神医学会に参加している研究者はほとんど Ph.D(医師でない基礎研究者)です。日本では医師ばかりいるような精神科(Department of Psychiatry)にも、海外では Ph.D.の教授が何

人もいて、臨床研究のすぐそばで基礎研究が進められています。

しかし、これまでの日本の精神疾患研究領域では、昼に診察業務を行っている精神科医が、「ああ、やっと外来が終わった。では、実験をするか」という「5時から研究」のような感じで研究を進めていたのです。これで一日中研究をしている人に勝てるかということ、どうしても苦しいです。日本生物学的精神医学会の学会員は1600人ぐらいですが、学会には200～300人しか参加できないのが現状で、状況はさらに悪化してきている気がします。研修義務化の問題などがあって、医師が研究することがますます以前より困難になってきているため、医師のみで精神疾患の基礎研究をしていた時代からどんどん縮小再生産になっており、危機的状況にあると思います。そういう中で、Ph.D.に精神疾患研究に参入してもらおうとする今回の新学術領域の意義は非常に大きいと思います。

(喜田) 私は以前、参加者100名ぐらいの躁うつ病懇話会にお招きいただき、その中で樋口先生とお話する機会がありました。この時は、国内の精神疾患の状況をよく知らなかったので、

先生に「うつ病の研究をされている研究者数はどれくらいですか」という質問をしたところ、「今ここに来ている人たちで研究をしているようなものです」と教えていただいて、とても驚いた記憶があります。癌研究や生活習慣病などの領域であれば、私の出身である農学部でも、あるいは工学部でも、いろいろな分野で研究されているのですが、うつ病はこんなにメジャーな疾患にもかかわらず、研究者が極端に少ないと非常に強く感じました。この時の会話が強く印象に残っており、この新学術領域を申請するにあたり、精神疾患の基礎研究者が少ないということを強く主張したいと思いました。

(樋口) 私は臨床医ですから、臨床の観点からも一つ申し上げておく必要があります。日本では、大規模な臨床研究はほとんど行われていないのです。例えば、アメリカやヨーロッパでは数千人を対象とした臨床研究が行われており、その結果が「The Lancet」や「JAMA」に発表され、これらの結果をさらに掘り下げるといった規則的な方向性で研究が進められてきました。このような研究の流れがないことが日本の大きな弱点と言わざるを得ません。

それでも、精神疾患に関してはまだまだですが、日本の動物を使った基礎研究は割と強かったと思います。例えば、精神疾患の基礎になるニューロサイエンスに関しては、研究者の数はまだまだ少ないかもしれませんが、高いクオリティを持っていると思います。しかし、精神疾患を対象とした基礎研究となると、非常に研究者が少なくなり、臨床研究はさらに弱い状況にあると強く感じます。このように、日本の精神疾患研究ではアンバランスの状態が続いているように思います。

精神疾患研究に従事する 基礎研究者の数を増やすには

(喜田) 今後は、国内の精神疾患研究に基礎研究者が新たに参入することが必要なのは間違いありませんが、そのために必要なことは何でしょうか。

(加藤) 現在の日本のニューロサイエンスには若い人たちがどんどん参入してきていて、ものすごいエネルギーがあります。今年のNeuro2013(2013年6月20-23日開催)では日本神経科学学会の大会長を務めましたが、どの会場でも若い人たちのエネルギーがあふれていて、素晴らしい勢いです。今のニューロサイエンスは層が厚くて、この領域で際立った成果を上げるのは容易ではないと感じますし、大変コンペティティブな世界になっていると思います。

このような若手の研究者の中には、精神疾患研究は社会的に重要だとはわかっているけれど、どうやって取り組んだらいいのかかわからない、と仰る方もいるようです。ですから、自分が持っている実験技術をどう使えば精神疾患研究に取



喜田 聡氏

り組めるのかという道筋を示してあげるだけで、多くの基礎研究者が精神疾患研究に参入してくれるのではないかと強く思います。ニューロサイエンス分野の若手研究者と臨床研究者との間のコミュニケーションが深まるだけでも、精神疾患研究が進んでいくのではないかなと思います。

(喜田) 基礎研究者側からも精神疾患研究に参入したいというニーズは多くあると思います。精神疾患の研究者が少ないという話をしましたが、遺伝子操作マウスを解析して面白い行動表現型が見つかったら、精神疾患との関連付けを考えようとするケースは非常に多いです。しかし、考察がそれで正しいのか、また、どういう妥当性を持って精神疾患モデルマウスと主張して良いのかが、よく分からないのです。そこで、まさに加藤先生がおっしゃられたような道筋が見えてくると、基礎研究者が精神疾患研究領域にどっと入ってくるように思います。

(加藤) 例えば、精神疾患関連遺伝子と言われている場合でも、何百人のSNP(Single Nucleotide Polymorphism)解析で、疾患との関連が微妙に有意であったといったケースもあります。その場合は、この結果のみでは、遺伝子操作マウスを作成するほどのこともないかなと判断したりして、どの遺伝子が本当に重要だろうか、と考えながら研究しているのです。やはり、論文を検索して「このような論文が発表されたので、この遺伝子が重要な」と判断しているのみでは、正しい方向性で精神疾患研究を進めるのは難しいように思いますので、もっとディスカッションして、精神疾患研究領域における共通認識のようなものを皆で共有できるといいと思います。

(喜田) 遺伝子操作マウスの精神疾患との関連性を議論するための、ガイドラインが普及することも必要だと思うのですが。

(加藤) 精神疾患モデルマウスは、ヒトと病気の原因が同じである構成的妥当性、症状というか行動が似ている表面妥当性、患者さんに効く薬がモデルにも効く予測妥当性の三



加藤 忠史 氏

つの条件を満たしている必要がありますが、特に、構成的妥当性を満たすことが何よりも重要です。しかし、今までの精神疾患の動物モデル研究は、どれか一つ満たせばよいというぐらいのルーズなものだったのです。しかし、アルツハイマー病研究などの例を見ても、構成的妥当性を含めた三つの条件全てを満たすことを目指すのは当然のことです。ゲノム研究も大きく進んでおり、三つの条件を全て満たすことは、現実的にも可能になってきていると思います。行動が似ているだけのモデル動物は、もはや認められない時代になってきていると思います。

(樋口) 私はたまたまCREST研究(科学技術振興機構)の総括をさせてもらって、いろいろなことを学んだ気がします。このCRESTでは、基礎と臨床の研究者が一つのチームの中で連携しながらその課題の研究を進めていくことを意識していました。その結果、例えば、主任研究者は基礎研究者であった場合でも、分担研究者には必ず臨床の研究者が入っていますので、ディスカッションを通して、おそらく基礎研究者の方々も随分病気を理解されたと思います。普段は、臨床の現場、特に、患者さんを見るチャンスはあまりないと思うのですが、統合失調症とはこういう病気なのだという理解が深まったことと思います。また、臨床側の研究者にとっては、例えば、中間表現型が見つかったならば、どのように基礎研究を進めていけばいいのかといった方法論を、基礎研究者からしっかりと学んだと思います。その成果は論文発表という目に見えた形ですぐには出てこないかもしれないけれども、このような機会を持てたということはすごく前進だったような気がします。

ですので、このような形のプロジェクトを今後も様々なチャンスで意識的に掲げていくことができれば、ニューロサイエンスの基礎研究者の方も、自分にも精神疾患の研究ができる、一方、病気のことを臨床家と一緒に勉強すればいいのだと考えるようになるかもしれません。まさに加藤先生が言ったように、アメリカの精神医学の一つの教室には基礎と

臨床の研究者が両方いるわけです。それと同じことがそれぞれのプロジェクトの中で行われるという未来の姿が描けるのではないかという気がします。

(喜田) まさに先生がおっしゃったとおりだと思います。私は、幸運にも樋口先生総括のCRESTにおいて、井ノ口馨先生(富山大学)のグループに加えていただいたのですが、これが非常に大きな転機になったと思います。それまでは、基礎研究者で医師の免許を持っていない研究者が精神疾患を研究していると言っていいのかという気持ちがあったのですが、CRESTにおいて精神疾患研究に携わったおかげで、自分も貢献できるのかなと少し感じました。それから、CRESTのプロジェクトで臨床の先生の方々といろいろな話をできたことは大きな意義がありました。実は、最初は会話が全くかみ合いませんでした。動物とヒトの研究の間で専門用語が全く違うので、お互いに何を言っているのかがさっぱり分からないという状態からスタートしたのですが、5年経つと普通にディスカッションができるようになりました。我々にとっては、臨床の先生方がどのような考え方を持っているかがわかったし、逆に、臨床の先生方には、我々基礎研究者がどのように研究を進めているのかが伝わったと思います。樋口先生のCRESTが国内の基礎研究者に精神疾患研究への門戸を開いたきっかけになったと強く感じており、先生には非常に感謝しております。

(樋口) いえいえ(笑)。

今後の精神疾患研究に必要な 基礎と臨床の研究者の連携体制

(喜田) では、精神疾患研究に参入してきた基礎研究者に対してどのような役割を果たしてほしいと考えていらっしゃいますか。

(加藤) どのように研究を進めていくかも重要ですので、十分条件ではないかもしれませんが、技術を持っていることが最先端の研究をするためには最低限の必要条件だと思います。基礎研究者に匹敵する技術を持っている臨床研究者(MD)が少ない中で、高い技術を持っている基礎研究者に、自らのストラテジーで自由に研究をしていただくということが、本当に精神疾患を解明する道だと思います。ですから、精神疾患解明において基礎研究者が果たす役割は大きいと思います。

(喜田) では、これから基礎研究者が精神疾患研究領域に新たに参入してくるとして、これまで精神疾患研究に携わってこられた研究者は何をすべきだと考えられますか。

(加藤) やはり最新の技術を積極的に取り入れる方がいいと思います。いろいろな技術がどんどん開発されています

が、新しい技術が現れたら、どうしても、精神疾患のようなややこしい系でなく、まずは結果の出やすい系でやってみようと思うものです。そのため、最先端の研究技術が精神疾患解明に応用されるまでには、どうしてもタイムラグができてしまいます。そんなわけで、今までの精神疾患研究者は、取りあえず新しい技術を取り入れてみよう、という姿勢はあまり強くなかったように思います。しかし、最近では技術開発をする人たちも精神疾患のような系で実現してみようと考えてようになっていきます。オプトジェネティクス(optogenetics)を開発したKarl Deisserothは、今でも診察している精神科医で、彼が進めている計画には精神疾患をオプトジェネティクスで再現するようなことも入っています。このように、最も先端的な技術を開発している人ですら、真っ先にその応用を考えるのが精神疾患モデルであるという時代になっているので、逆に精神疾患をメインに考えてきた研究者も、当然最新技術を取り入れるべきだ、という時代になってきたのです。ただ、困難なこともあります。私自身、双極性障害の原因の脳部位を解析してみると、海馬や大脳皮質などのメジャーな領域ではないという感じなのです。けれども、今のニューロサイエンスのテクノロジーは、海馬や大脳皮質では使えるけれども、他の領域に使えるかどうか分からない、という場合もあり、簡単ではないのです。

(喜田) では、基礎と臨床の研究者の連携はどうあるべきでしょうか。

(加藤) 今までは、基礎の神経科学の研究者と臨床医が組めば精神疾患研究が何とか進むのではないかと思われていましたが、組んでみるとあまりに違いすぎて、それこそ会話がなかなか成立しないこともあって、当初は難しい局面もあったと思います。しかし、今回の新学術領域には、医師もいますが、基礎研究寄りの医師の人たちがほとんどなので、臨



樋口 輝彦 氏

床医と基礎研究者が組むのに比べると、会話しやすくなっているのではないかなと思います。どうでしょうか。

(喜田) 会話はしやすくなっていると思いますが、基礎研究者側が精神疾患研究の方向に正しく向いていけるかが課題だと思います。そういった意味で、私としては、精神疾患患者を診察して実感できない基礎研究者にとっては、積極的にディスカッションに加わって頂き、研究の方向性が逸れないように、ナビゲートのような役になっていただければと思います。

(加藤) 今回、この新学術領域ができたということで、精神疾患研究に従事してきた目的指向型の研究者は新しい技術を学び、新しい技術でバリバリやっというと思っている基礎研究者は技術を応用するような目標(ターゲット)をこの領域で勉強していただく両方にとってすごくメリットがあるのではないかと思いますね。

(樋口) やはり基礎研究だけでは駄目ですし、臨床研究、つまり、ヒトだけを研究していても駄目だと思います。両方とも成長しながら、お互いに同じ方向を目指して、手を取り合って問題解決するというプラットフォームを築いていくことが極めて大事です。

(加藤) 本当にその通りだと思います。ヒトを直接調べられるのは臨床研究だけで、因果関係が明らかにできるのは基礎研究だけだし、どちらかだけではやはり足りないところがあります。二つを統合しない限り精神疾患は解明できないと思います。

(喜田) この新学術領域が基礎と臨床の研究の連携に少しでも貢献できればと思います。

新学術領域「マイクロ精神病態」に期待すること

(喜田) 今回の新学術領域「マイクロ精神病態」では、基礎研究者が精神疾患研究領域に参入しやすくするために、マイクロエンドフェノタイプという概念を合い言葉にしたわけです。このマイクロエンドフェノタイプがうまく同定できてくれ





ば、今度は精神疾患のことをあまり知らない人でもマイクロエンドフェノタイプをターゲットにして研究できるようになればと思っています。例えば、ある神経回路におけるLTP(長期増強;long-term potentiation)の異常が疾患の原因だと分かったら、そのLTP異常のメカニズム究明にフォーカスしていけばいいということになると思います。

(加藤) 今回、計画班員の間でどういう方向で領域として研究を進めるかをディスカッションしたときに、廣瀬先生が「マイクロエンドフェノタイプ」を提案されました。その瞬間に、何かこれは成功しそうだと思ったのです。これまで、エンドフェノタイプという考えがあって、ジェノタイプに対するフェノタイプはあるけれども、精神疾患というフェノタイプはちょっとはっきりしないから、その中間のエンドフェノタイプでいこうというように始まりはしたのですが、だんだん拡散してしまって、精神疾患の診断以上に曖昧なものまでエンドフェノタイプと呼ばれていました。例えば、神経心理検査の成績など、精神疾患の診断よりも、はるかにジェノタイプから遠い感じのものまで、最近ではエンドフェノタイプと呼ばれていて、徐々に拡散してきてしまったような気がしていて、僕自身も「そういえばエンドフェノタイプって何だっけ?」とよく分からなくなってきていました。

それが、「マイクロ」が付いた瞬間に、これは目に見えるもので、分子、ゲノム、DNAでもなく、心理でもなく、何か神経回路レベルのものなのだというイメージが強く焼き付いたのです。そんなものは見つかっていないのですが、その言葉ができた瞬間に目指すべきことが分かった感じがして、それがこの領域のスタートだったと思います。

(喜田) 一見よく分からない言葉なのですが、少し説明されると「ああ、なるほど」というところがいいと思います。

(樋口) これは素晴らしい命名ですよ。

(喜田) では、この新学術領域マイクロ精神病態に何を期待されますか。

(樋口) 私も大変大きな期待を持っています。一つには、今、ものすごい勢いでテクノロジーが進んでいますが、それ

を使いこなすことができるのはやはり基礎研究者だと思います。臨床の研究者ももちろん使えるのだけれども、プロの力はやはり相当高いものです。最新のテクノロジーを使いこなし、テクノロジーをもっと前進させてやれと思っている基礎研究者が今回の新学術領域研究の中で、「相手は精神疾患」と想定して研究に取り組むのは、これからの精神疾患研究のモデルをここでつくり上げていくという役割を持っていると思います。これが成功すると、若い人が次々に参入してくる呼び水になるのではないかと考えていますので、大変楽しみにしております。

(喜田) 基礎研究者も多く参加していますが、基礎研究者の間の中でもここで初めて出会って何か新しいことに一緒に挑戦する機会も出てきています。例えば、廣瀬先生が導入されたSTORM (STochastic Optical Reconstruction Microscopy)という超解像の顕微鏡があります。廣瀬先生は培養細胞を中心に解析されていましたが、最近、マウスの脳切片を使った解析を一緒にはじめました。まだ、STORM顕微鏡で組織切片を解析した経験がないので、STORM顕微鏡では脳切片の免疫染色がどのように見えるかといった基本的な解析からはじめているところです。このような意味では臨床と基礎という二つの区別ではなく、臨床から基礎に至るいろいろなレベルの研究者が集まっていると思います。

(樋口) 臨床から基礎までつながっていくのですね。

(喜田) 両者の間を多くの研究者でつなぐことになると思います。その結果として、一つのフィールドができていくのかなとイメージしています。

(喜田) 本日は計画班と公募班を交えての初めての班会議でしたが、印象はいかがでしょう。

(加藤) 僕は今日のセッションを見てすごく勉強になりました。自分が精神科医なので、「精神疾患はこう説明すべきだ」という考えがあるのですが、全く別の方向から精神疾患を考えておられる方々もいて、非常にダイバーシティがある新学術領域であると思いました。また、公募班は非常に高い倍率の中から選ばれた選りすぐりの方々ばかりで、自分の得意な技術や今までの研究の蓄積などに基づいて、こんな感じで精神疾患研究に取り組むといった様々なアイデアが次々と出てきて、非常にエキサイティングでした。精神疾患研究の新しい道を、このような方々と臨床側から見ている人とで両側から攻めていくことができればすごくいいなと今日は思いました。

(樋口) 一時代前は、Ph.D.の方々の研究が学会などで発表されるときに、そのPh.D.の方は本当に精神疾患のことを想定してその研究をしているのか、それとも、例えば情報伝達系なら情報伝達系のことを自分は研究しているのだけれども、非常に悪い言葉で言えば、少し遠い領域だけれども、

臨床研究に何とか結び付けないと研究費が得られないから研究していたのかということを感じていました。これも実情ではあるだろうと思います。そして、このことが聞いている側にも分かってしまうようなものが多かったと思います。けれども、今日のお話を聞いていると、全くそれを感じさせません。やはりそれだけ時代が進んだのでしょう。逆に言うと、精神疾患もある意味では基礎研究のターゲットの中に入ってきているという印象が強く、そこは大きな変化になっている気がします。

(加藤) 先ほどのDeisserothが語っていたのですが、もともと精神科医だった彼がオプトジェネティクスを開発しようと思った理由は、精神疾患を解明したいと思ったけれども、世の中では細胞レベルの解析が主流であるような状況だったからだそうです。本当は、生きた動物の脳の中でなおかつ特定の細胞がどう動くかを見ない限り精神疾患は分からない、という強い意志を持って、その実現のためオプトジェネティクスの開発を始めたのだそうです。ですから、新学術領域に参加された技術自慢の研究者が、「なるほど、精神疾患研究ではこういうことが問題なのだ。こういう技術を開発したらいいではないか」ということで、この中からまた新しい技術が生まれてきたりしたら理想的だなと思います。

(喜田) この新学術領域に参加している研究者の顔ぶれを見ると、非常にヘテロな研究者の集団であると言えると思



ます。実際に皆さんが用いているテクニックはそれぞれ違って、個性があるのですが、皆に共通して、生きた動物の脳の中で何が起きているかを突き止めたという手法は共通していると思います。そういった意味で、共通意識が非常に高いのではないかと思います。参加されている研究者がお互いを刺激し合い、いろいろな場所で相乗効果が生まれ、その結果として、新しい学術領域が成長することを期待したいと思います。



領域概要

精神疾患研究の難易度は高く、この進展には基礎から臨床に至る多様な研究が必要とされます。また、現在までに大規模なゲノム解析が行われた結果、ゲノム解析のみ進めても、精神疾患の解明には限界があることが見えつつあります。一方、精神疾患にはアルツハイマー病やパーキンソン病に観察されるような、神経変性や細胞死は観察されていません。そこで、本領域では、精神疾患の病態は神経回路、回路内のニューロン、ニューロンを結ぶシナプス、さらに、細胞内の分子動態に存在すると予想し、精神疾患を導く回路・細胞・分子動態レベルの病態をマイクロエンドフェノタイプと名付けました。従来のエンドフェノタイプからミクロのレベルに踏み込んだ、この「マイクロエンドフェノタイプ」は、ヒトを対象とする研究、モデル動物を用いた研究と、精神病態の分子基盤を解明する研究との三者間を結び、かつ、基礎研究者に研究すべき具体的対象を明確に提示するインターフェイス的役割を果たすものと考えています。本領域では、このマイクロエンドフェノタイプを可視化して同定することを、第一の目標としました。ゲノム要因と環境要因を再現した動物モデルと、ヒト由来試料(iPS細胞と死後脳)を用いた解析から、各精神疾患に特異的あるいは共通するマイクロエンドフェノタイプを同定します。さらに、モデル動物・細胞を用いて、同定したマイクロエンドフェノタイプの分子基盤・病態機序を分子細胞生物学的に解明することを第二の目標としました。

総括班

総括班では、動物とヒトを対象とする基礎と臨床研究が有機的に統合した研究領域の確立を目標として領域を運営します。計画・公募研究の進展、領域内の共同研究、精神疾患領域における基礎研究のレベルアップ、新規基礎研究者参入による精神疾患研究領域の拡大、若手研究者の育成を推進します。

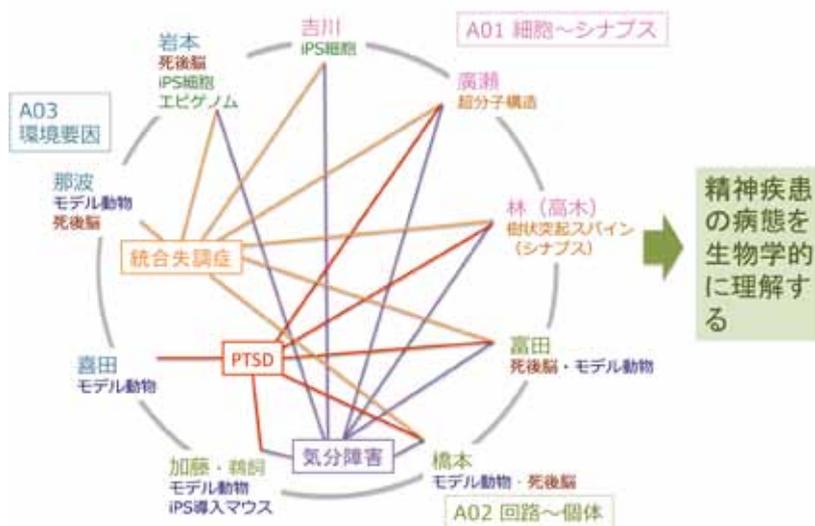
計画研究

研究項目と研究体制

計画研究では、統合失調症、うつ病、双極性障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などの精神疾患に着目し、ヒト由来試料(iPS細胞と死後脳)と、ゲノム要因と環境要因を再現した動物モデルを用いて、各精神疾患に特異的及び共通するマイクロエンドフェノタイプを同定します。具体的には、患者とモデル動物に共通するシナプス伝達及び神経回路の障害、神経突起及びシナプス形態異常、さらに、細胞内・細胞間情報伝達の障害を見出し、精神病態のマイクロエンドフェノタイプを抽出します。そして、モデル動物・細胞を用いて、マイクロエンドフェノタイプの分子基盤・病態機序を分子細胞生物学的に解明します。さらに、精神疾患患者由来iPS細胞を用いた研究と死後脳研究を組み合わせ、同定され

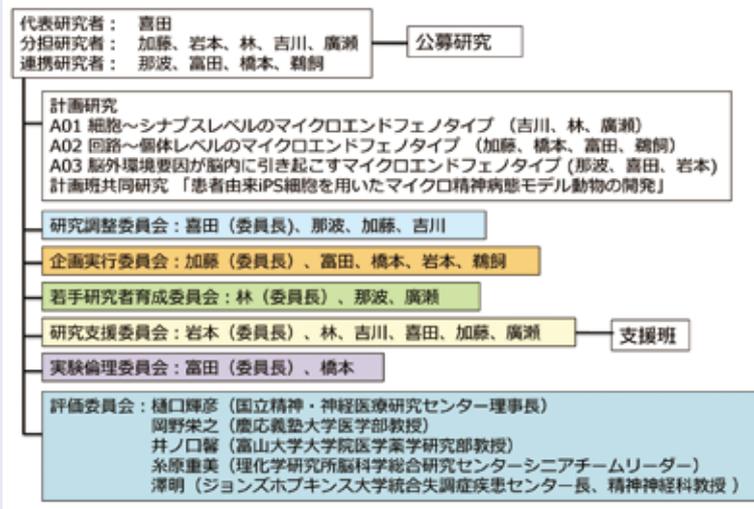
たマイクロエンドフェノタイプの妥当性を検証します。研究項目として、ゲノム要因によるマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を細胞・シナプスレベルを目指す研究項目A01と、回路・個体レベルを目指すA02、さらに、環境要因により病態を表出するマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を目指すA03を設定しました。本領域の特色として、各計画研究がそれぞれ単独で研究を進めるわけではなく、気分障害、統合失調症、PTSDといった精神疾患に関して、モデル動物とヒトを対象とする研究、また、革新的技術を開発し活用する研究が連携しながら研究を進める体制をとっています。さらに、全計画研究を合わせると、ゲノム・環境要因をそれぞれ対象とする研究、ヒトと動物をそれぞれ対象とする研究、ヒトと動物をつなぐ研究が分子・細胞・シナプス・回路レベルで、連動しつつ進展することになります。全ての計画研究が同時進展することで、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプの共通性と多様性が理解できるようになります。また、マイクロエンドフェノタイプの同定と解析には、シナプスを標的として光操作するSynaptic-optogenetics、また、STORM/STED顕微鏡を用いた超分子イメージングなど、斬新な手法を開発しながら活用します。さらに、計画班員間の共同プロジェクトとして、患者由来iPS細胞を脳内に導入したマイクロ精神病態モデルマウスの開発を試みます。iPS由来細胞をマウス脳内に導入する方法を開発し、計画班員が各自の専門性を生かして共同解析を進め、iPS細胞導入マウスの精神疾患モデルマウスとしての有用性を評価します。

マイクロエンドフェノタイプが結ぶ精神病態学-研究項目と体制-ヒトと動物研究が連動し、共通のストラテジーで精神疾患の病態を解明する



精神疾患の病態を生物学的に理解する

総括班組織図と領域の研究体制



支援活動

精神疾患研究では多様な解析技術が必要となるために、単一研究室で、しかも、世界的レベルで全解析を進めることは困難です。また、精神疾患研究に日本の高い水準の分子生物学的技術を普及させることは、国内に、ハイレベルで、かつ、独創性の高い精神疾患研究領域を創生することに繋がります。そこで、本領域では、精神疾患の分子基盤研究に必要とされる基本的解析がほぼ網羅されるように支援班を設置し、支援活動を通して領域の研究水準・技術水準の向上を図ります。一研究室で行うには荷が重過ぎる解析が、支援班との連携により可能となります。

A01 細胞～シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプ

細胞及びシナプス機能・形態、細胞内外分子動態・分子間相互作用、遺伝子発現制御機構、細胞内情報伝達機構などを対象として、分子動態・細胞・シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプの同定とその解析を試みます。

テーマ	研究代表者	所属
統合失調症由来iPS細胞を用いた病態関連分子・細胞基盤の解明	吉川 武男	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
精神疾患マイクロエンドフェノタイプとしての樹状突起スパインの解析	林(高木) 朗子	東京大学大学院・医学系研究科・助教
精神疾患におけるシナプス超分子構造機能連関の変容	廣瀬 謙造	東京大学大学院・医学系研究科・教授

A02 回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ

ニューロン間相互作用、領野内及び領野にまたがる神経回路の機能的変化及び再編、ニューロン集団の機能・性状などを対象として、個体内の神経回路を中心にマイクロエンドフェノタイプの同定とその解析を試みます。

テーマ	研究代表者	所属
双極性障害の原因神経回路の解明	加藤 忠史	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
グルタミン酸シグナルを介した精神疾患病態に関するマイクロエンドフェノタイプの解明	橋本 謙二	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授
精神神経免疫相関が関与する精神疾患病態のマイクロエンドフェノタイプの解明	富田 博秋	東北大学・災害科学国際研究所・教授

A03 脳外環境要因が脳内に引き起こすマイクロエンドフェノタイプ

心理的ストレス、周産期障害、養育環境、生物リズムなどの外的刺激によって誘導される分子動態・細胞・回路レベルのマイクロエンドフェノタイプの同定とその解析を試みます。

テーマ	研究代表者	所属
環境要因が導く精神疾患モデルを用いたマイクロエンドフェノタイプ同定と分子基盤解明	喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学部・教授
精神疾患患者死後脳における神経細胞ゲノム動態の解析	岩本 和也	東京大学大学院・医学系研究科・分子精神医学講座・特任准教授
精神疾患においてサイトカインがもたらす神経エンドフェノタイプの変換と病態	那波 宏之	新潟大学・脳研究所・教授



略 歴

昭和59年
大阪大学医学部医学科卒業
東京医科歯科大学医学部附属病院精神科神経科研修医

昭和60年
東京都職員共済組合清瀬病院神経科

平成1年
鶴見台病院精神科

平成4年
岡崎国立共同研究機構生理学研究所神経化学部門 助手

平成5年
米国National Institute of Mental Health 研究員

平成11年
東京医科歯科大学医学部神経精神医学教室 講師

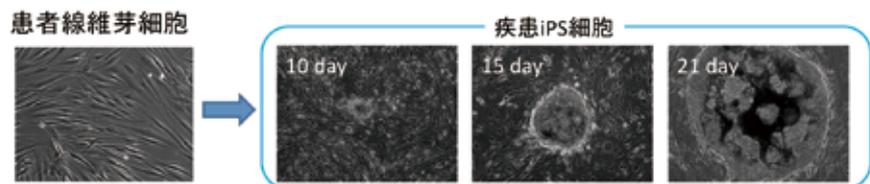
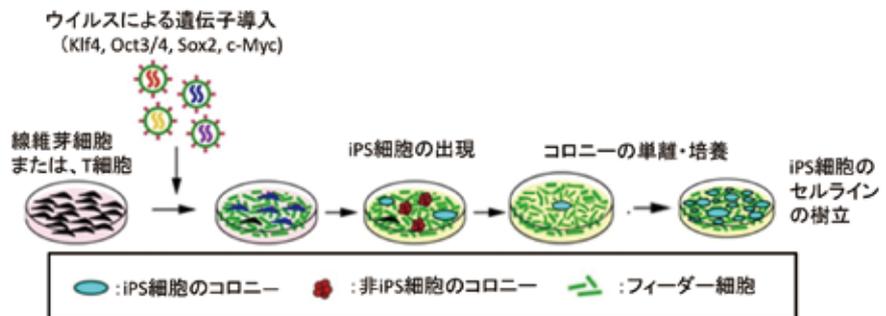
同年5月より
独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター
分子精神科学研究チーム、チームリーダー、現在に至る

統合失調症由来iPS細胞を用いた病態関連分子・細胞基盤の解明

吉川 武男 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー)

統合失調症の発症脆弱性基盤として「神経発達障害仮説」が有力であるが、これまではヒト由来サンプルを用いて当該仮説に直接アプローチできる方法論がなかった。よって、どのような「神経発達障害」が素地となって、思春期以降の顕在発症に繋がるのかは、全くブラックボックスであった。そこで我々は罹患者からiPS細胞を作製して、神経発達最初期の異常やその後の分化過程・シナプス形成の異常を実際のヒト神経細胞で捉えることによって、「神経発達障害仮説」の具体的事象の解明、分子・細胞病理の新しいパラダイムの発見に挑む。疾患対象者として、ゲノムに大きな変異(コピー数多型)のあるサンプルや遺伝子にナンセンス変異やフレームシフトを持つサンプルを積極的に収集して、原因異質性の高い統合失調症の中でも「切り口」のある症例に重点を置き、病態と関連する「マイクロエンドフェノタイプ」レベルの表現型を観察できる可能性を高める。最初はオミックス解析(RNA、蛋白、脂質)から始め、分子として病理の特異点および収束点の同定を視野に入れる。次段階として、対照群と疾患群で神経系細胞の発生・分化の様体の差異の検出に注力する。統合失調症ではオリゴデンドロサイトやGABA介在ニューロンの機能障害が指摘されている。その他、AMPA受容体の動態や、シナプス分子の構造的動態も近年注目されている。iPS細胞から分化させた各種神経細胞集団を用いて、上記の問題点にアプローチする。第3段階として、統合失調症に関連のある分子・細胞・微細構造レベルの異常を検出した後、それらをどのように回復させることができるかに挑む。この段階では、分子の網羅的解析から得られた情報だけではなく、現在行っている「統合失調症の予防に有用な母乳成分の研究」から得られた化合物や、モデル動物の解析から得られた候補物質もテストする。なお、研究期間を通してiPS細胞サンプルの拡充に努め、かつ樹立したiPS細胞は本研究班以外の研究者にも提供し、さまざまな解析に使用してもらおうと共に、バンクに供与し広く科学コミュニティに活用してもらおう。

患者様由来細胞からのiPS細胞の樹立



疾患iPS細胞のセルラインを樹立

精神疾患マイクロエンドフェノタイプとしての樹状突起スパインの解析

林(高木) 朗子 (東京大学大学院・医学系研究科・助教)

シナプスは神経回路の最小単位であり、その適切な形成および可塑性が正常な神経回路の基盤である。様々な精神疾患に、グルタミン酸作動性シナプスの関与が強く示唆されるものの、どのような病態がシナプスレベルで進行していくのかは未解明である。グルタミン酸作動性シナプスの約7割は、樹状突起上に小突起構造(スパイン)を形成する。スパインは、形態と機能に著しい相関性があり、形態をイメージングするだけでそのシナプス機能を精度良く推測できるという方法論的な大きな利点がある。即ち、様々な疾患関連モデルを、2光子顕微鏡により*in vivo*で繰り返しイメージングすること、Optogeneticsによってスパイン形態を人為的に操作すること、これら同一個体に行動解析を併用し、スパイン形態と精神疾患様異常行動との関連を模索することが可能になりつつある。

【戦略1:疾患モデルマウスの縦断的*in vivo*シナプスイメージング】

表面的・構成的・予測的妥当性を満たす有力な疾患モデルマウスの異常行動発症前後でシナプス形態およびCa²⁺イメージングを行い、行動解析を併用する。これらを通じて、シナプスと行動との関連や、新規治療薬候補化合物の効果測定に耐えうるモデルシステムを確立する。

【戦略2:新規光刺激法Synaptic Optogeneticsの確立】

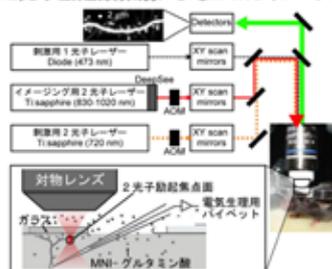
長期増強したスパインを特異的に退縮させる新規光感受性シナプスプローブActivated Synapse targetingプローブ(ASプローブ)の開発に成功している。この新規プローブと疾患関連プロトコルを組み合わせたシナプスマッピングにより病態関連回路を可視化すること、さらにマッピングされたスパインを光刺激特異的に退縮させ、ある特定のスパイン群を人為的に書き換えることで如何なる行動変化が誘発されるか検証する(Synaptic Optogenetics)。

【戦略3:患者由来iPS細胞の*in vivo* 2光子顕微鏡イメージング】

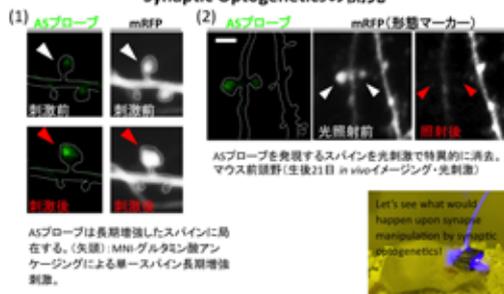
領域内連携で作製された患者由来iPS細胞移植マウスのスパイン形態可塑性を検証する。*in vivo*イメージング後は、single cell transcriptome解析を行い、生体脳における患者由来iPS細胞の性質を調べつくす。精神疾患は単一遺伝でなく多因子遺伝性であるため、患者遺伝情報のほとんどを包括するiPSを生体脳に近い状態で観察することは、少数の遺伝子変異に基づいたモデル動物研究では見出せない重要知見を得られる可能性がある。

上記3つの相補的戦略により、スパインと精神疾患様行動との関連性に挑戦し、さらには、疾患マイクロエンドフェノタイプとしてのスパイン概念および疾患病態解明に挑戦します。

A: 2光子励起顕微鏡による*in vivo*イメージング



B: 新規光感受性シナプスプローブによる Synaptic Optogeneticsの開発



略 歴

1999年
群馬大学医学部医学科卒業

【臨床経験】

1999~2001年
群馬大学・精神神経科、研修医
2001~現在
大和会西毛病院精神科、非常勤医師

【研究経験】

2001~2005年
群馬大学大学院医学系研究科
博士課程
2004~2007年
理研脳センター、精神疾患動態研究
チーム、D4・ポスドク
2007年~2010年
Johns Hopkins University,
department of psychiatry,
Pos-doc/Research Associate
2010年~現在
東京大学大学院医学系研究科・構造生
理部門、助教
JST、さきがけ研究員兼任(村上領域)



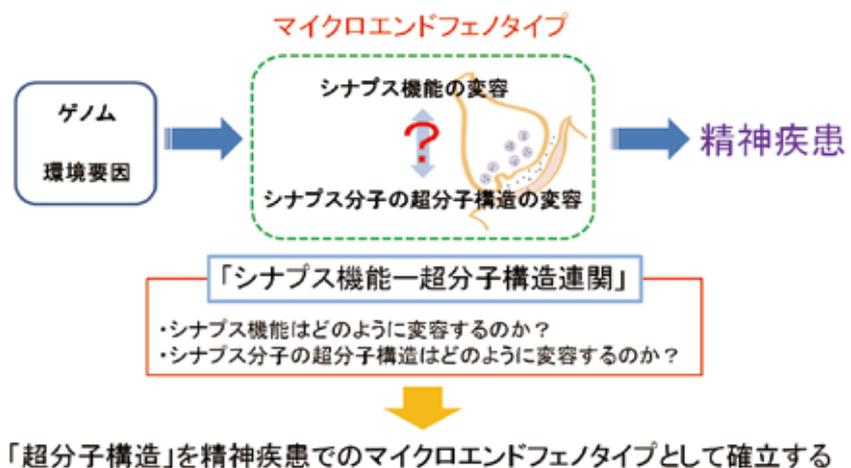
精神疾患におけるシナプス超分子構造機能連関の変容

廣瀬 謙造 (東京大学大学院・医学系研究科・教授)

略 歴

- 1992年3月
東京大学医学部医学科卒業
- 1995年4月
学術振興会特別研究員(DC)
- 1996年3月
東京大学大学院医学系研究科博士課程修了 博士<医学>取得
- 1996年4月
学術振興会特別研究員(PD)
- 1997年4月
科学技術振興事業団博士研究員
- 1997年5月
東京大学大学院医学系研究科助手 (細胞分子薬理学)
- 1999年12月
東京大学大学院医学系研究科講師 (細胞分子薬理学)
- 2002年3月
東京大学大学院医学系研究科助教授 (細胞分子薬理学)
- 2005年4月
名古屋大学大学院医学系研究科教授 (細胞生理学)
- 2008年9月
東京大学大学院医学系研究科教授 (神経生物学)

精神疾患の分子メカニズムの解明においては、シナプスに局在する分子(シナプス分子)の欠損や変異などに起因するシナプス機能の変容を理解することが重要であると考えられるようになってきました。さらに、近年、シナプス分子のナノ~マイクロメートルレベルでの空間配置(超分子構造)の変容と精神疾患との関連の重要性を示唆する報告がなされ、シナプスの機能と超分子構造の変容に着目した精神疾患の病態メカニズム理解への期待が高まっています。本研究では、統合失調症患者のシナプスで生じている超分子構造の変容をマイクロエンドフェノタイプとして同定・解析することで、統合失調症の病態メカニズムを解明することを目的とします。また、領域内の連携によって、複数種の精神疾患での超分子構造の変容の共通性と多様性についても明らかにすることを目指しています。本研究では、シナプス分子の超分子構造とシナプス機能を直接的に対応付けた解析を実現するために、高性能超解像顕微鏡システムを軸とするマイクロエンドフェノタイプの観察・解析システムの開発を行います。このシステムを駆使してナノレベルの解像度でのシナプス分子の空間配置の測定を実現し、シナプス機能との定量的な対応付けをする方法論を確立します。この方法論を用いて、統合失調症モデルマウスの標本でシナプス分子の超分子構造とシナプス機能との連関の変容を明らかにします。また、モデル動物で見られたシナプス分子の超分子構造の変容がヒトの統合失調症患者由来の標本においても見られるかどうかを評価し、最終的にシナプスで見られる超分子構造の変容を精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとして確立します。さらに、領域内での連携によって、双極性障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などのモデル動物での超分子構造の変容の解析を行い、精神疾患を通じての超分子構造の変容の共通性と特異性について明らかにします。



双極性障害の原因神経回路の解明

加藤 忠史 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー)

本計画研究では、二大精神疾患の一つである双極性障害(躁うつ病)の原因解明を目指す。双極性障害は、躁状態とうつ状態を反復することにより、社会的後遺症を来す疾患であり、気分安定薬などの有効性が知られているが、副作用や効果が不十分なことから、再発を繰り返す患者が多く、根本的治療法の開発が待たれる。また、双極性うつ病では、抗うつ薬の有効性が乏しく、悪化のリスクもあることが知られているが、現状では、病歴聴取を含めた面接による診断法に頼っており、初発のうつ状態では原理的に診断ができないため、早期診断法の開発が望まれている。

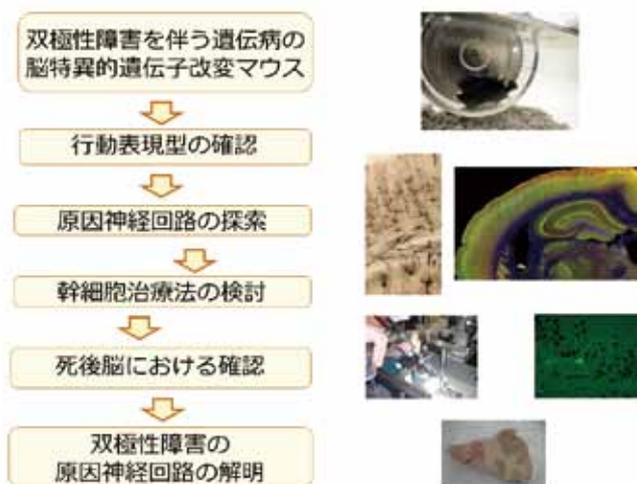
これまで、双極性障害の研究は、ゲノム研究と脳画像研究が中心であり、その間の神経細胞および神経回路レベルの病態についてはほとんどわかっていなかった。本研究では、こうしたレベルでの病態であるマイクロエンドフェノタイプを、動物モデルを用いて同定し、これを患者死後脳で確認する。こうした知見が得られれば、診断法、治療法の開発にもつながると期待される。

我々はこれまで、双極性障害患者の磁気共鳴スペクトロスコピーにより、ミトコンドリア病に類似した脳エネルギー代謝障害を見いだすと共に、気分障害を伴うことのあるまれな遺伝性疾患、慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)と同様に脳内に変異ミトコンドリアDNAが蓄積していることを示した。そこで、CPEOの原因遺伝子(Polg)の変異体を脳だけに発現させた遺伝子改変マウスを作成し、双極性障害様の行動変化を呈することを報告した。

本研究では、双極性障害のマイクロエンドフェノタイプを明らかにするため、このマウスの行動変化を引き起こす神経回路病態を明らかにする。まずは、異常ミトコンドリアDNA(mtDNA)が蓄積している細胞を免疫組織化学的に可視化し、ハイスループットな形態解析を行い、異常な細胞が蓄積している脳部位を特定する。さらに、他の計画班と連携して、スパイン形態の変化について、多角的に形態解析を進める。

また、神経回路遺伝学的手法を用いて、原因神経回路に特異的な機能的ノックダウンを行った後、行動解析を行い、これらの神経回路が行動異常の原因かどうかを検証する。

また、神経幹細胞移植による神経回路修復による治療の可能性を検証するため、このマウスに神経幹細胞移植を行い、その生着部位と行動異常改善の観察を行なう。



略歴

職歴

- 1988年
東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部附属病院精神神経科医員(研修医)
- 1989年
滋賀医科大学精神医学講座助手
- 1995～1996年
文部省在外研究員としてアイオワ大学精神科にて研究に従事。
- 1997年
東京大学医学部附属病院精神神経科助手、1999年 同講師(外来医長)
- 2001年
理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム・チームリーダー
- 2009年
同センター・精神疾患動態研究チームシニア・チームリーダー(現職)
- 2013年
理化学研究所 主任研究員(現職)

非常勤

- 2001年～
東京大学医学部非常勤講師
- 2009年～
広島大学客員教授(大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻)
- 2011年～
文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム プログラムオフィサー



略 歴

昭和59年
九州大学大学院薬学研究科修士課程
修了

昭和61年
九州大学大学院薬学研究科博士課程
中退
(放射線医学総合研究所研究生)

平成3年
米国衛生研究所/米国薬物乱用研究所
(NIH/NIDA)客員研究員

平成5年
新技術事業団(現:科学技術振興事業
団)科学技術特別研究員
(国立精神・神経センター外来研究員)

平成7年
国内製薬企業研究員、主任研究員

平成13年
千葉大学大学院医学研究院(精神医
学)講師

平成15年
千葉大学大学院医学研究院(精神医
学)助教授

平成17年
千葉大学社会精神保健教育研究セン
ター 教授

現在に至る。

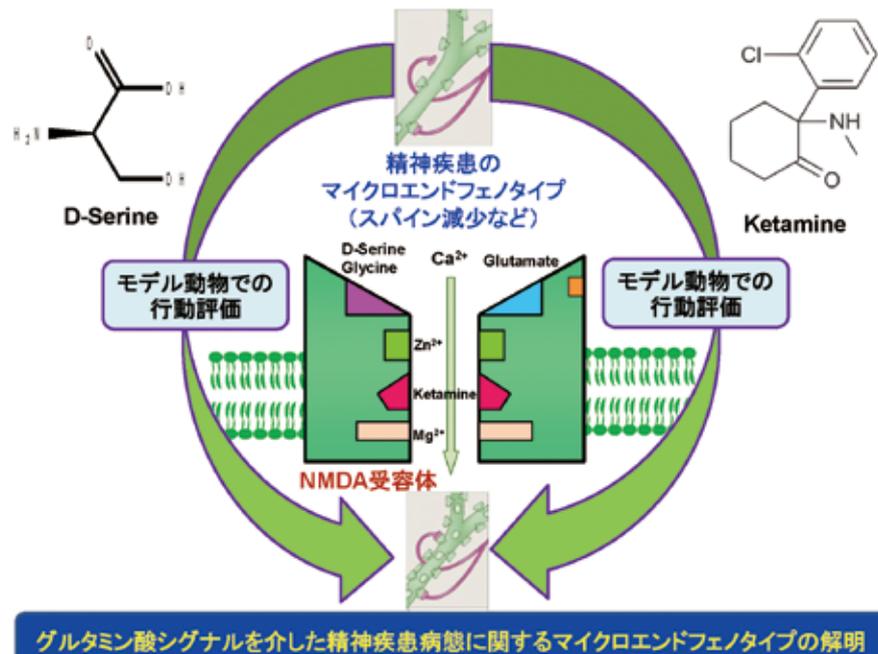
グルタミン酸シグナルを介した精神疾患病態 に関するマイクロエンドフェノタイプの解明

橋本 謙二 (千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授)

興奮性アミノ酸の一つであるグルタミン酸を介する神経伝達は、統合失調症、気分障害(うつ病、双極性障害)、不安障害などの精神疾患の病態(マイクロエンドフェノタイプ)において重要な役割を果たしている。精神疾患のマイクロエンドフェノタイプのうち、最も研究が進んでいるのは、うつ病における樹状突起委縮およびスパインの減少であるが、その基盤となる分子動態は不明であり、これに対する治療薬の作用メカニズムも不明である。近年、グルタミン酸受容体のサブタイプの一つであるNMDA受容体拮抗薬ケタミンが、治療抵抗性のうつ病患者および双極性障害患者に対して、単回投与で即効性抗うつ効果を示すことが報告され、治療抵抗性うつ病の病態におけるNMDA受容体を介するグルタミン酸神経伝達系が注目されている。

一方、ヒトを含む哺乳類の脳に高濃度に存在しNMDA受容体の内在性アゴニストとして興奮性神経伝達に重要な役割を担うD型セリンが、高次脳機能だけでなく、精神疾患の病態にも深く関わっていることが示されている。グリシンおよびD型セリンは、NMDA受容体のグリシン調節部位の内在性アゴニストとして、古くから知られている。最近、D型セリンはsynaptic NMDA受容体のアゴニストとして作用するのに対して、グリシンはextrasynaptic NMDA受容体のアゴニストとして作用することがCELL誌に報告された。さらに、D型セリンの誘導体であるD型サイクロセリンは、統合失調症の治療薬としての可能性も報告されている。またD型サイクロセリンは、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害などの多くの不安障害に対する認知行動療法との併用による有効性が注目されている。

本研究の目的は、代表的な精神疾患であるうつ病のマイクロエンドフェノタイプであるスパイン減少に対するケタミン等のグルタミン酸神経系薬剤の作用メカニズムを解析する。さらに、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとしてのD型セリンの脳内分子動態変化を明らかにする。

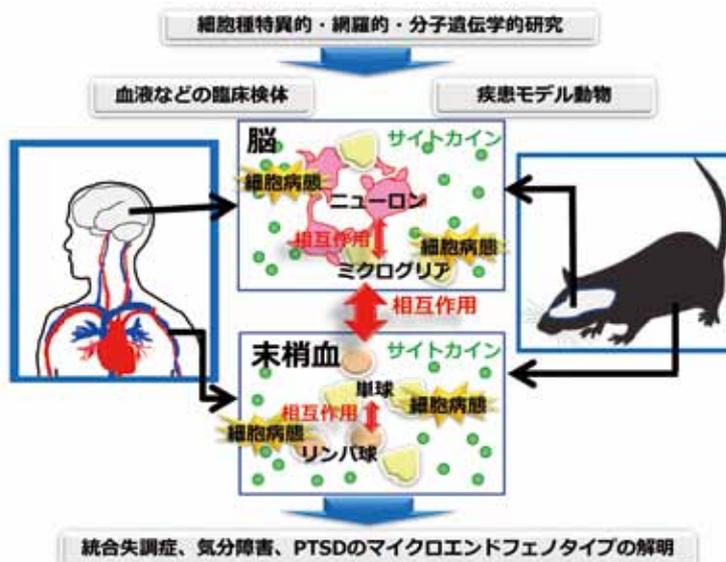


精神神経免疫相関が関与する精神疾患病態のマイクロエンドフェノタイプの解明

富田 博秋 (東北大学・災害科学国際研究所・教授)

従来から精神疾患罹患者の末梢血液中の特定のサイトカインの濃度や死後脳組織の活性化ミクログリアの数に異常がみられることから、免疫と脳神経機能や精神活動との相関、すなわち、精神神経免疫相関現象が精神疾患病態に関与していることが示唆されていますが、精神疾患罹患者の末梢免疫細胞やミクログリアで何が起きているのかについてはよく分かっていません。一方、近年、精神疾患罹患者と健常対象者から採取した末梢血液検体の網羅的分子遺伝学的解析がなされるようになりましたが、血液の様々な種類の細胞の構成比率は人により、採血時の状態により様々ですので、血液総体でみた現象がどの細胞の変化を反映しているか判然とせず、また、血液での変化が中枢神経病態の何を反映しているかも分かり難いという問題があります。本研究では精神疾患罹患者の血液中の特定の免疫細胞の病態に関わる変化を特定するとともに、免疫細胞の病態変化が中枢神経病態や行動とどのように関連しているかを死後脳やモデル動物を対象とする研究で明らかにすることを旨とします。具体的には下記3つのアプローチによる研究の知見を統合することで、精神神経免疫相関機構を介して精神疾患の病態形成と回復過程に関わる脳内細胞と免疫細胞のマイクロエンドフェノタイプを特定するとともに、本研究により明らかとなるマイクロエンドフェノタイプを利用した精神病態の新規診断方法や治療法の開発を目指します。

- 1) 統合失調症、気分障害、PTSDなどの罹患者と健常対象者の血液や唾液の単球やヘルパーT細胞などの免疫細胞を単離して、食食能、補体やサイトカインの産生能などの機能を評価するとともに、網羅的な遺伝子発現解析などによって分子遺伝学的性状を解析し、病態の形成・持続や回復過程に関係する因子を特定します。
- 2) PTSDモデルとしてA03喜田が開発したマウス恐怖記憶解析系などのモデルマウスを対象に、末梢の免疫細胞での現象と脳内ミクログリア、神経細胞や神経回路、脳の形態・機能、行動などに起こる現象の双方を解析し、相関、因果関係を調べることで、免疫細胞の機能変化が精神疾患の病態形成や回復を促進する精神神経免疫相関のメカニズムを明らかにします。
- 3) 統合失調症、気分障害などの死後脳研究を行い、精神疾患罹患者の脳内ミクログリアや脳組織で起こっていることを検証します。



略 歴

- 1989年～
岡山大学医学部卒、同大学精神神経医学教室入局
- 1997年～
長崎大学医学部 精神神経疾患等のゲノム研究に着手
- 2000年～
カリフォルニア大学アーバイン校医学部 精神疾患の分子遺伝学研究
- 2006年8月～
東北大学 医学部 精神・神経生物学分野 准教授
- 2012年4月～
東北大学災害科学国際研究所 災害精神医学分野 現在に至る



環境要因が導く精神疾患モデルを用いた マイクロエンドフェノタイプ同定と分子基盤解明

喜田 聡 (東京農業大学・応用生物科学部・教授)

略 歴

- 平成元年
東京大学農学部農芸化学科卒業
- 平成6年
東京大学大学院農学研究科博士課程
農芸化学専攻修了(博士(農学))取得
- 平成6年
東京大学分子細胞生物学研究所ポス
ドク、日本学術振興会特別研究員
- 平成8年
米国コールドスプリングハーバー研究
所ポスドク
- 平成9年
東京農業大学農学部農芸化学科講師
- 平成10年
同大学応用生物科学部バイオサイエ
ンス学科講師
- 平成14年
同大学同学部同学科助教授(平成19
年准教授)
- 平成20年4月より
東京農業大学応用生物科学部バイオ
サイエンス学科教授(現職)

【主な学会活動等】

- 国際学会Molecular and Cellular
Cognition Society (MCCS) セク
タリー兼カウンシル
- 国際学会Association for the Study
of Neurons and Diseases デイレク
ター
- 国際雑誌Molecular Brainセクション
エディター

心理的ストレス(恐怖体験)を中心とした環境要因によって精神病態を誘導するマイクロエンドフェノタイプを同定し、さらに、その制御基盤を解明する。恐怖体験(恐怖記憶)後に発症する心的外傷後ストレス障害(PTSD)の原因は動物からヒトにまで保存された恐怖記憶制御の破綻であると理解されている。特に、恐怖記憶想起後に誘導される再固定化と消去がPTSD発症の鍵を握るプロセス群として注目されている。従って、PTSDの治療法開発には、恐怖記憶制御の核となるマイクロエンドフェノタイプの同定とその制御基盤の解明が必要不可欠である。しかし、現在、特定脳領域において恐怖記憶を制御するニューロンの生理学的同定が進められているものの、可塑的变化を誘導する分子レベルの変化を指標として、想起後の恐怖記憶制御回路を網羅的に同定し、回路・ニューロン・スパインの機能を個体レベルで解析する試みは皆無である。さらに、世界的に見ても、再固定化と消去時の回路・細胞・シナプス・分子レベルの作動原理が不明のまま、基礎研究の成果が臨床応用されているのが現状である。一方、私のグループでは、現在までに、恐怖記憶回路制御遺伝子群を同定し、恐怖記憶回路は多領域にまたがっていることを明らかにした。さらに、最も重要な点として、恐怖記憶回路は想起後にダイナミックに変動すること、すなわち、動的な恐怖記憶回路の存在を示してきた。そこで、本研究では、我々が開発した独自のマウス行動実験系を用いて、最新イメージング・分子・光遺伝学的手法により、領域にまたがる恐怖記憶制御回路を細胞・シナプスレベルまで網羅的に可視化し、その性状を生化学・生理学的に解析し、さらに、その機能を解析する。以上の研究を通して、動的な恐怖記憶回路の実体(マイクロエンドフェノタイプ)の解明を試みる。また、環境要因が誘導するタイプの新規精神疾患病態モデルマウスの開発も試みる。

具体的な研究項目は以下の通りである。

- (1) 可視化による恐怖記憶制御回路・ニューロン・スパインの同定
- (2) 可視化による恐怖記憶制御回路・ニューロン・スパインの性状解析
- (3) 遺伝学的手法、生理学的手法を用いた恐怖記憶制御回路・ニューロン・スパインの機能解析
- (4) 環境要因による精神疾患病態モデルマウスの開発と解析



精神疾患患者死後脳における 神経細胞ゲノム動態の解析

岩本 和也 (東京大学大学院・医学系研究科・分子精神医学講座・特任准教授)

主要な精神疾患である統合失調症や気分障害では、これまで血液や唾液といった末梢試料由来のゲノムDNAを用い遺伝学的解析が多く行われてきた。しかしながら、病因の大部分は未だ不明であり、近年の大規模多施設ゲノムワイド関連研究においても効果の小さな遺伝要因が明らかにされているのみである。

脳神経系のゲノムDNAは、個体内外の環境要因の影響を受けてエピジェネティックな修飾状態が変動するほか、トランスポソンの転移パターンや染色体異常性、染色体微小欠失など複数の独立した機構により、体細胞ゲノム変異の蓄積が起きていることが明らかにされつつある。脳神経系ゲノムの動的特性と多型性は末梢ゲノムと大きく異なることが予想され、頻度やパターンの変化が精神疾患の病因・病態に深く関わっていることが想定される。

本研究計画では「神経細胞におけるゲノム動態」をマイクロエンドフェノタイプとしてとらえ、主に統合失調症患者死後脳組織から単離した神経細胞・非神経細胞(図1)を用いてエピジェネティックな修飾状態を明らかにするとともに、トランスポソン挿入部位を中心とした体細胞ゲノム変異の探索を行う。また、iPS細胞及びiPS導入精神疾患動物モデルを利用し、神経細胞ゲノム動態に異常が生じているかどうかの検討を行い因果関係の検証を行う。

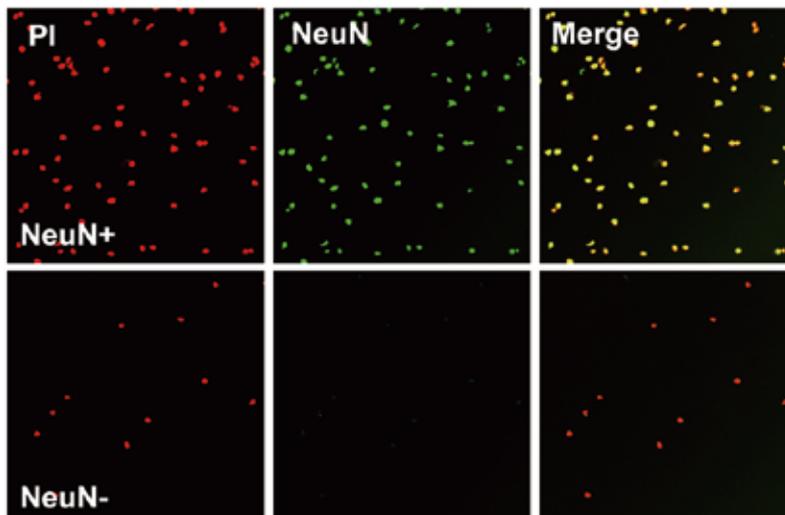
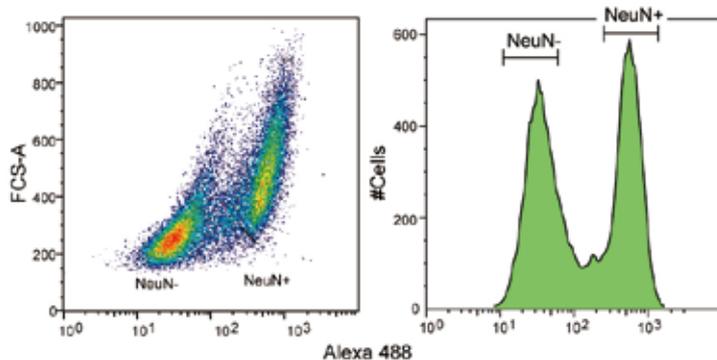


図1. ヒト死後脳試料での神経核(NeuN+)分離。セルソーターのプロファイル(上段)。顕微鏡観察による確認(下段) (Iwamoto et al., 2011 Genome Res)



略歴

- 2001年
東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程修了
- 2001年4月～2010年1月
理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員・基礎科学特別研究員
- 2010年2月～現在
東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座 特任准教授
- 2011年10月～現在
科学技術振興機構さきがけ研究員(兼任)



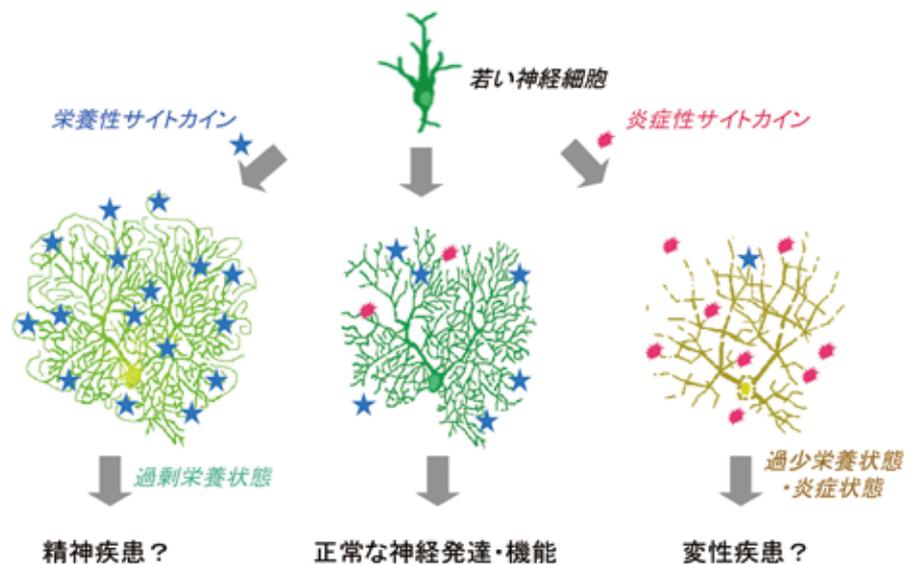
略 歴

昭和61年
京都大学大学院医学研究科博士修了
昭和61年
カリフォルニア工科大学 研究員
平成元年
京都大学医学部 助手・助教授
平成3年
コールドスプリングハーバー研究所
主任研究員
平成6年
新潟大学脳研究所 教授
現在に至る。

精神疾患においてサイトカインがもたらす神経エンドフェノタイプの変換と病態

那波 宏之 (新潟大学・脳研究所・教授)

サイトカインは、旧来は狭義に、免疫システムにおける細胞間分化因子を指していたが、近年はより広義に捉えられるようになり、脳神経系における神経栄養因子や成長因子をも含むようになった。脳神経系においてこれらサイトカインは、ニューレグリン1 (NRG1) などの栄養性サイトカイン(神経栄養因子)とインタロイキン1 (IL-1) などの炎症性サイトカインとに大別できる。いずれも正常な脳神経発達を支える調節因子であるが、その過剰なシグナルは精神病態をヒトで惹起し、動物では認知行動異常を誘発する。最近では、神経発達障害関連疾患(統合失調症や自閉症)の発症における外部環境の媒介因子ではないかと、その重要性が指摘されている。しかし、その細胞・回路レベルでのサイトカインによる脳内病態変化はほとんど解明・可視化されていない。実際、モデル動物研究や患者臨床研究により、サイトカインと精神病態・行動変化(エンドフェノタイプ)は密接に相関していることがわかっているが、具体的に脳内神経回路で何が起きているか(マイクロエンドフェノタイプ)は、いまだ把握しきれていない。本研究では、サイトカイン投与・遺伝子改変等により樹立された統合失調症を代表とする各種精神疾患のモデル動物を用いて、脳内神経回路の構造異常と機能変化の実態を把握したい。その上で患者死後脳変化と対比・考察し、当該精神疾患のマイクロエンドフェノタイプを明らかにする計画である。このように精神疾患関連するサイトカインシグナルの標的と実態を解明することで、新たな治療法のシーズも得ることが期待される。

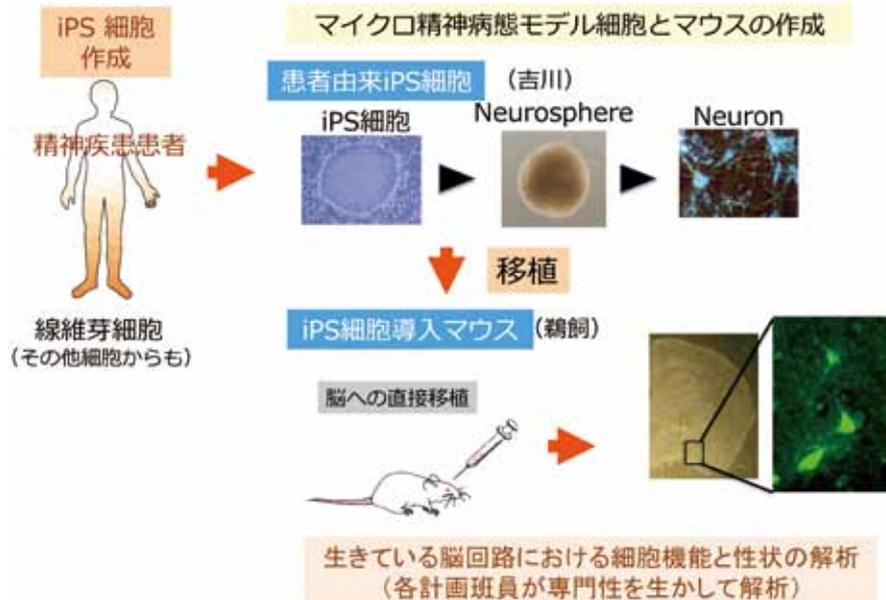


栄養性・炎症性サイトカインで惹起される神経細胞の異常発達と機能障害

精神疾患患者由来iPS細胞を脳内に導入した マイクロ精神病態モデルマウスの開発

本領域では、精神疾患研究におけるヒト生体試料の少なさを補うため、精神疾患患者由来のiPS細胞やiN細胞を作製します。これら細胞株が、死後脳と並び、精神疾患の貴重な生体試料としての役割を果たします。さらに、これら細胞株を培養細胞レベルで解析するにとどまらず、患者由来iPS細胞をマウス脳内に導入し、マイクロ精神病態モデルマウスの開発を試み、脳内に導入されたiPS細胞の機能を個体内で評価します。このiPS細胞プロジェクトは、領域内の計画班員間の共同研究として遂行し、それぞれの計画研究代表者が専門とする技術を用いて解析し、新しいタイプの精神疾患モデルマウスとしての有用性を評価します。iPS導入マウスの作製は計画研究の分担研究者鵜飼渉(札幌医科大学・医学部・講師)らを中心に進めます。

共同研究；ヒトと動物の脳を繋ぐiPS細胞プロジェクト



計画研究分担研究者
鵜飼 渉(札幌医科大学・医学部・講師)

略歴

- 平成3年
金沢大学大学院理学研究科修士課程
修了
- 平成3年
国内製薬企業 研究員
神経精神疾患に対する神経保護/再生
増強法の開発研究に従事
- 平成10年
札幌医科大学医学部神経精神医学講座
研究員
神経新生・幹細胞移植研究の開始
- 平成16年
札幌医科大学医学部神経精神医学講座
助手
精神疾患に対する再生療法研究に着手
- 平成18年
札幌医科大学医学部神経精神医学講座
講師 現在に至る

領域公式行事

1) キックオフシンポジウム

第一回

日 時：2012年9月19日(水)午後7時～9時

場 所：名古屋国際会議場会議室131,132(日本神経科学大会サテライトシンポジウム)

講演者：喜田聡、林(高木) 朗子、加藤忠史、富田博秋、那波宏之

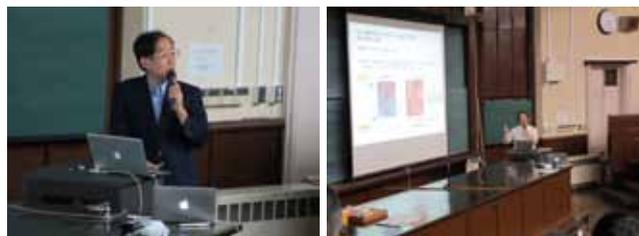


第二回

日 時：2012年10月4日(木)午後4時～6時

場 所：東京大学本郷キャンパス医学部一号館3階講堂

講演者：喜田聡、吉川武男、廣瀬謙造、橋本謙二、岩本和也



領域の最初の公式活動となるキックオフシンポジウムは、名古屋と東京において開催されました。領域の説明、各計画研究の説明、また、公募研究募集の説明などが行われました。

2) 第一回マイクロ精神病態領域研究発表会

日 時：2015年3月10日午後1時より3月11日午後3時

場 所：ホテルエピナル那須

本領域の第一回班会議は、那須高原にて開催されました。全ての計画研究班が参加し、2日間にわたって各計画研究の紹介と現状報告が行われました。また、初日には、ポスドクと大学院生中心の若手ポスターセッションが行われ、夜遅くまで活発な討論が続きました。計画研究代表者のみならず、各班の若手研究者が交流し、相互理解を深める場となりました。11日には、東日本大震災二周年の黙祷も行いました。また、11日午後には、Bernard Balleine 博士(シドニー大学)、Paul Frankland博士(トロント大学)、Karim Nader博士(マギル大学)らによる特別セミナーも行われました。



3) 第一回国際シンポジウム「認知の分子・細胞・回路機構」開催 (Molecular, Cellular and Circuit Mechanisms underlying Cognition)

日 時：2013年6月19日午前8時50分-午後6時40分

場 所：京都国際会議場アネックスホール

Molecular Cellular Cognition Society-Asiaと理研FIRSTプログラムとの合同シンポジウムとして、国際シンポジウムが開催されました。世界各国からの14名の研究者が講演し、50を超えるポスター発表があり、盛会となりました。講演者(発表順、敬称略);Alcino J. Silva、(UCLA, USA)、Cristina M. Alberini (New York Univ., USA)、齋藤 実(東京都医学総合研)、Thomas J. McHugh (理研BSI)、Todd C. Sacktor (SUNY Downstate Medical Center, USA)、Jin-Hee Han 博士、(Korea Advanced Institute of Medical Science)、喜田 聡(東京農業大)、Eric Klann(New York Univ.)、Moriel Zelikowsky (California Institute of Technology, USA)、竹原-西内 可織 (Univ. of Toronto, Canada)、岡野栄之 (慶應大)、Angel Barco (Instituto de Neurociencias, UMH-CSIC, Spain)、Minmin Luo (National Center for Biological Sciences, China)、Sumantra Chattarji (National Centre for Biological Sciences, India)



4) マイクロ精神病態領域班会議

時間:2013年6月22日午後7時-午後9時

場 所：京都国際会議場510室

計画班員と公募班員が初めて一同に会し、新学術領域の活動方針の説明、支援活動の紹介が行われ、最初の研究交流の場となりました。また、松田哲也学術調査官(玉川大学)に、新学術領域研究の趣旨説明をお願いしました。



若手育成活動

1) 生理学研究所国際ワークショップ「感覚と情動を結ぶ神経機構の可塑性」への若手派遣

平成24年9月13-15日に行われた国際ワークショップに若手研究者を派遣しました。

2) 生理学研究所研究会「個体内記憶回路の同定とその機能解析による学習記憶制御基盤の統合的理解(記憶回路研究会)」への若手派遣

平成24年11月20-21日に行われた生理研研究会に若手研究者を派遣しました。

3) 若手育成国際シンポジウム

「International Symposium on Genes to Cognition(遺伝子から認知機能へ)」の開催

日 時：2013年3月12日午後3時-午後6時

場 所：東京農業大学世田谷キャンパス1号館132教室

若手研究者向けに国際シンポジウムを開催しました。シンポジウム後には、海外研究者との交流の場を設けました。

講演者(敬称略)：Bernard Balleine(シドニー大学)、Paul Frankland(トロント大学)、Karim Nader(マギル大学)



アウトリーチ活動

高校出張講義

平成24年12月19日 東京都立石神井高校

アウトリーチ活動の一環として、喜田聡(本新学術領域代表)が出張講義を行いました。



第2号に報告予定

- 1) 第二回領域班会議(平成25年8月29-31日 名古屋)
- 2) 高校生向け公開講演会(平成25年11月2日 東京)
- 3) 若手研究会(平成26年2月13-14日 群馬)

など。

A01 細胞～シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプ

テーマ	研究代表者	所属
高感度シナプスカルシウムプローブを用いたスパイン病態進行機構の研究	大倉 正道	埼玉大学・脳科学融合研究センター・准教授
精神神経疾患の発症基盤としてのNMDA受容体の制御機構の解明	真鍋 俊也	東京大学医科学研究所・教授
統合失調症におけるKv9.3カリウムチャンネルサブユニット発現変化の脳内分布	橋本 隆紀	金沢大学・医学系・准教授
免疫電子顕微鏡(凍結切断および3次元)を用いたシナプスとグリアの微細形態異常解析	木下 専	名古屋大学・理学系・教授
精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプとその発現機構の解析	小林 克典	日本医科大学・医学部・講師
PACAP高発現マウスを用いたPTSD発症リスク個人差の神経基盤解析	小出 剛	国立遺伝学研究所・准教授

A02 回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ

テーマ	研究代表者	所属
うつ病・不安障害モデル動物における分界条床核神経回路の機能的変化	南 雅文	北海道大学・薬学研・教授
ストレス性精神疾患における扁桃体外側核の役割の解明	森 寿	富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・教授
病態マーカーとしてのin situグルタチオン化タンパク質検出法の確立と応用	戸田 重誠	金沢大学・付属病院・講師
精神疾患のグリア性マイクロエンドフェノタイプ	小泉 修一	山梨大学・医学部・薬理学講座・教授
社会性行動の異常に関わる回路のマイクロエンドフェノタイプの解明	櫻井 武	京都大学・医学系研・准教授
前頭前野皮質回路の遺伝子操作による病態モデル解析	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・教授
統合失調症脳内タンパク質群の発現解析 ータンパク質多項目同時測定システムを用いてー	國井 泰人	福島県立医科大学・医学部・助教
うつ病における神経回路変容の抽出と解析	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・特任准教授
非定型炎症を伴う精神疾患モデル動物を活用したマイクロ精神病態の同定と分子機序解明	宮川 剛	藤田保健衛生大学・教授
仮想現実環境下の機能イメージングによる精神・発達障害の微小回路病態の解明	佐藤 正晃	理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員
CA2 Disinhibition and Schizophrenic Phenotypes	Thomas McHugh	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
ドーパミンシグナルを介した精神疾患病態に関するマイクロエンドフェノタイプの解明	池田 和隆	東京都医学総合研究所・依存性薬物プロジェクト・プロジェクトリーダー
微細な組織構築の異常をマイクロエンドフェノタイプとした精神病態の解明	久保 健一郎	慶應義塾大学・医学部・解剖学・専任講師

A03 脳外環境要因が脳内に引き起こすマイクロエンドフェノタイプ

テーマ	研究代表者	所属
新奇環境認知により活性化される単一ニューロン種のトランスクリプトーム解析	奥野 浩行	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
ストレス応答性転写因子NPAS4欠損マウスにおけるGABA神経発達と表現型解析	山田 清文	名古屋大学・医学部附属病院・教授
マウス反復ストレスにおける自然免疫関連分子の作用とその活性化機構	古屋敷 智之	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
エピジェネティクスと組織化学的手法によるPTSDの病態解明と予防法の開発	森信 繁	広島大学・医歯薬保健学研究院・特任教授
NADPHオキシダーゼを介する精神疾患発症の新しい概念の開拓	衣斐 督和	京都府立医科大学・医学系研・助教
精神ストレスによるマイクロエンドフェノタイプに対するストレスタンパク質の効果	水島 徹	慶應義塾大学・薬学部・教授
心的外傷後ストレス障害(PTSD)における記憶情報処理の病態生理	坂口 昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授
Identifying a microendophenotype of post-traumatic stress disorder	Joshua Johansen	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

文部科学省科学研究費補助金
「新学術領域研究(領域提案型)」平成24年度～28年度
マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出
ニュースレター Vol.1
平成25年12月発行

編集・発行人 喜田 聡
発行所 新学術領域「マイクロ精神病態」事務局
〒156-8502 東京都世田谷区桜丘1-1-1
東京農業大学 応用生物科学部 バイオサイエンス学科内
TEL&FAX:03-5477-2318 email:micro@nodai.ac.jp
HP <http://microend.umin.ne.jp>