

MICROENDOPHENOTYPE

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



Newsletter

Mar. 2016

Vol. 3

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

はじめに

喜田 聡

02 新学術領域「マイクロ精神病態」第2回座談会

精神疾患モデルを使った研究の現状と問題点 (後編)

喜田 聡／糸原 重美／岡野 栄之／宮川 剛／
加藤 忠史／那波 宏之

研究成果

11 「貯蔵された記憶を可視化・消去する新技術 を開発」記憶のメカニズム解明に前進

林 (高木) 朗子

12 自発的なうつ状態を繰り返す初めてのモデル マウス ～うつ病の新たな候補脳部位の同定

加藤 忠史／笠原 和起

13 統合失調症・自閉症の一部では脂肪酸を運搬 する遺伝子・タンパク質に変化がある

吉川 武男

15 計画研究／公募研究

班員リスト

公募研究班員紹介

16 A01 細胞～シナプスレベルの マイクロエンドフェノタイプ

21 A02 回路～個体レベルの マイクロエンドフェノタイプ

26 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

28 領域活動報告

はじめに

我が国では、気分障害（うつ病、双極性障害など）不安障害（心的外傷後ストレス障害（post traumatic stress disorders; PTSD）など）、統合失調症の精神疾患の生涯有病率は、5人に1人の割合を超えています。また、マス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。また、基礎研究の観点から言えば、現在、脳機能を制御するメカニズムの解明ですら、発展途上であると言えます。したがって、脳を理解した上で、ようやく明らかになると思われる精神疾患のメカニズムは極めて難易度の高い研究対象と言え、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、生活習慣病やがん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が隠ること無く、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て、領域内外の活動を進めております。以上の背景から、本新学術領域では、この精神疾患のメカニズムを理解し、その解決策を見出すために、分子動態・シナプス・細胞・回路レベルで可視化された精神疾患の病態を「マイクロエンドフェノタイプ」と名付け、この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することを共通目的として、様々なアプローチで基礎研究を進めております。

以上の趣旨のもとで、科研費新学術領域「マイクロ精神病態」のニュースレター第3号を発刊致しました。昨年4月に第二期の公募研究がスタート致しました。このニュースレターでは、採択された公募研究23件の紹介が掲載されております。また、今回は、第2号で掲載いたしました精神疾患の動物モデルのあり方に関する座談会の後半が掲載されております。この企画では、国内の動物モデル研究を牽引されている先生方にご参加いただき、盛りだくさんにモデル動物論を展開しました。今回は、モデル動物でどこまで研究できるかといった核心部分の議論が展開されております。ご協力いただきました岡野栄之先生（慶應大学）、糸原重美先生（理化学研究所）、那波宏之先生（計画班）、加藤忠史先生（計画班）、宮川剛先生（公募班）には感謝申し上げます。また、一般向けの企画としては計画班の那波宏之先生と橋本謙二男先生にご寄稿頂きました。こちらは両先生の精神疾患研究に対する率直なご意見がわかりやすく記述されており、本音トークとも言えるよう内容となりました。

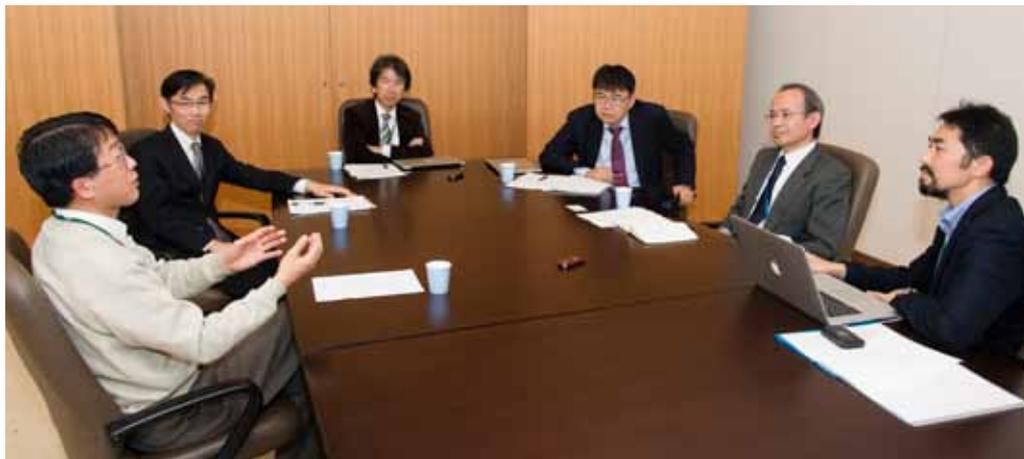
現在、次世代の精神疾患研究を担う若手研究者の育成活動も活発に行っております。患者さんに接する機会のない基礎研究者にとって、精神疾患は想像しがたい疾患です。「幻想」や「幻聴」は言葉の上では理解できますし、本を読めば疾患の定義や病状を知ることが可能です。しかし、脳内の病態という目印が不明な以上、「どのような状態が病態であるのか？」という実態を知る機会は限られています。他の多くの疾患と違って、時には、遠くの世界の出来事と思ひ、目に見えない距離感を感じます。そこで、若手研究者が精神疾患研究を理解する機会を提供する活動を試みております。今号に掲載された座談会はその一環であります。また、昨年12月には包括脳冬のシンポジウムにおきまして、岡野栄之先生、澤明先生（ジョンズホプキンス大学）に若手向きの教育講演を御願ひし、世界的な脳疾患研究の動向、これからの展開に関してご講演頂きました。ご講演の様子は包括脳のホームページにも掲載されますので、そちらもご覧下さい。ご講演いただいた岡野先生、澤先生には、厚く御礼申し上げます。

今後も、領域内外の基礎研究者に精神疾患研究を紹介するシンポジウムやワークショップ等を計画できればと考えております。ご要望がありましたら、マイクロ精神病態事務局までお寄せ下さい（micro@nodai.ac.jp）。国内の精神疾患研究の進展に少しでも貢献できますように、領域一同一層努力する所存です。今後とも、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



領域代表
東京農業大学
応用生物科学部 教授
喜田 聡

精神疾患モデルを使った
研究の現状と問題点
〈後編〉



日時：平成 26 年 10 月 24 日（金） 9:00 ~ 12:00

場所：理化学研究所脳科学総合研究センター中央棟 Brain Box 前会議室
（中央棟 1F 展示室前会議室 C106）

司会：喜田 聡氏（東京農業大学・応用生物科学部・教授）

参加者：糸原 重美氏（理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー）

岡野 栄之氏（慶應義塾大学・医学部・生理学教室・教授）

宮川 剛氏（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・システム医科学研究部門・教授）

加藤 忠史氏（理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー）

那波 宏之氏（新潟大学・脳研究所・教授）

〈座談会前半部分の議論内容〉

今回の座談会の目的は、精神疾患モデル動物を使った研究の現状、また、直面している問題点を挙げた上で、今後のモデル動物を用いた精神疾患研究の方向性に関して、多様な視点から、ディスカッションを進めることを目的とした。座談会前半部分では、まず、霊長類を用いた精神疾患モデルと、精神疾患の患者さん由来の iPS 細胞を使った細胞レベルの in vitro モデルを用いた研究進展の状況を、岡野栄之にお話頂き、議論を進めた。特に、マーモセットの表現型の特徴や、ヒトとの比較に関して議論が展開された。一方、iPS 細胞を使った精神疾患研究に関して、長所と難しさが指摘された。続いて、「精神疾患モデル動物はどうあるべきか」との話題で、各自の意見が紹介され、精神疾患モデル動物と呼べる条件、また、モデル動物の位置付けなどが議論された。以上までの議論の流れを踏まえて、後半戦では、モデル動物を如何に精神疾患研究に役立っているかといった、核心的な問題に関して、議論がいよいよ展開される。

4、ヒトの病態とモデル動物のギャップ、
そして、このギャップを埋めるには？

（喜田） 那波先生、精神疾患モデルを用いた研究に関して問題提起をお願いします。

（那波） どうしても、ヒトとマウスの解剖学的差異や認知行動の違いの議論に行ってしまうと、このテーマは危険なのですが。例えば、統

合失調症を例にして精神疾患モデルを解説しますと、多分、100 人の研究者がいれば、仮説が 100 個ぐらいあり、100 個のモデルがあります。では、100 個の仮説がなぜ 100 個のまま収束しないかというと、厳密な表現妥当性は、統合失調症の場合は DSM-5 における精神心理症候でしか規定されていないという点に帰着します。つまり、言葉が話せないモデル動物で

は統合失調症の生物学的定義すらされていない。もう少し平たく言うと、バイオマーカーが全くないわけです。

僕は、よく冗談で言うのですが、モデル動物研究は、みんながゴールのないマラソンをしていて、違うゴールに向かって走っているようなものです。答えに向かって走っているような、走っていないような状況で、みんなとりあえず走っているけれども、どれが正しいゴールかということは厳密には誰も知りません。唯一、遺伝学的なモデルは、ある程度説得力があるかもしれませんが、疾患特異性がかなり低いです。たとえば、リスクゲノム領域 22q11.2 や 16p13.11 も確かに精神疾患が多発するのですが、自閉症、統合失調症、双極性障害、大うつ病など多様な精神疾患が関連します。以上のように、精神疾患というものが生物学もしくは脳科学において完璧に定義し切れていないので、仮説が乱立してしまっているのが現状でしょう。

翻って、私自身は、統合失調症のサイトカイン仮説でもう 20 年近く研究してきた、モデル動物の MR も撮ったし、病理も全部やったし、加齢変化も見だし、行動も薬理もできることはほとんどやり尽くしました。でも、認知行動異常とか、ドパミン機能障害とか聴覚機能異常とか状況証拠ばかりで、残念ながら確定的証拠は何もないのです。まさしく、宮川先生と同じジレンマがあって、「面白いね」とは言われるのですが、それが統合失調症の正当なモデルだとは、自分自身でも言い切れません。

なぜかという、モデル動物の表現型といっても、PPI (プレパルスインヒビション) や社会性行動というのは、ヒトの精神疾患の DSM-5 の定義とは全く違う次元のものであり、特異性もありません。PPI はいろいろな疾患で観察されますし、社会性の異常といっても自閉症でも観察されます。今、立ち止まって考えて私たちは患者さんの死後脳と血液を調べています。つまり結局ヒト研究に戻っています。やはりヒト側のバイオマーカーを見つけ出してそれを調べないと、自分のモデルのバリデーション (立証) ができないのです。

もちろん霊長類モデルも作製、解析しました。(霊長類でも) 思春期以降、壮年期に非常にドラスティックな行動異常が出ます。うつ症状が出るケースもあります。必ず思春期以降なのですが、精神病態・表現型は多様です。サルを使ったモデル研究を含め、自分自身としてはこの 20 年間でかなり高いレベルまで頑張ったつもりです。ただ、何人もの精神科医にあばれるサルのビデオを見てもらうのですが、「それっぽいけれども、うーん」という感じで、結局診断はできない。しょうがないので自分で生物学的に証明するしかないという状況です。やはりヒト側のバイオマーカーなり、責任分子を、遺伝学をはっきりさせないと、最終的にヒトとモデル動物とをつなげられない。推理小説のなぞ解きを 20 年間やって、



那波 宏之 氏

犯人が分からないままで引退するのはつらい。自分の予想と違っていてもいいから、とにかく犯人を知りたいという切実な願いです。

ですから、今は、自分のモデル仮説から少し離れて、精神科と協力して患者さん側のサンプルをできるだけ頂いて、それでもう一度、様々なバリデーションをしよう、この原点のアプローチでどの動物モデルが最も妥当かを再評価したいと思っています。

(喜田) ヒトの精神疾患とモデル動物の間のギャップが問題ということだと思います。モデル動物で精神疾患をどこまで再現できるか、ヒトとの結び付きをどうすればいいかが一番大きい問題だと思うのですが、この問題に関して、自由にお話しいただければと思います。

(宮川) 先ほど加藤先生がおっしゃっていた構成的妥当性に関して、どうしてもゲノム、遺伝子の方に頭が向いてしまいがちだと思うのです。要するに、原因となる遺伝子をヒトで見つけて、それを動物で改変してモデルを作るということになってしまいます。これが普通だと思うのですが、精神疾患の場合は、ヒトの方で「これだ」というものがなかなかないので、厳しいのではないかと思います。

構成的妥当性を満たそうというときに、目標とするべきところはまさに脳内の中間表現型であって、脳内の中間表現型としての病態をミミックすることをターゲットとしないと、精神疾患の場合は厳しいのではないかと。そこから一步下がって、ゲノム要因、あるいは、環境要因でもいいのですが、そのうち一つだけを対象としてモデル化しようとする、先ほど那波先生がおっしゃったように、100 種類ぐらいのモデルが乱立してしまい、なかなか収束してこないということだと思います。

ですから、まさにマイクロ精神病態だと思うのですが、中間表現型をターゲットにしなくてはいけなくて、そのときに、那波先生がおっしゃったように、ヒトの脳で一体何が起きているのかということをもっと調べる必要があると思います。



宮川 剛氏

しかし、分かっていることもだいぶ増えてきていますよね。パルプアルブミンの発現量が落ちているとか、遺伝子発現パターンがどうなっているとか。確かだろうというものが最近出てきているので、これらをマッチングして動物モデルを確立していく。このような戦略にフォーカスするのがいいのではないかと思います。

(那波) 宮川先生のコンセプトには、ゴールとしては総論で賛成です。ただし、死後脳には、薬を投薬されている影響がかなりあると思います。患者さんは統合失調症で亡くなるわけではないので、死因の影響も否定できないということですね。個々の患者さんの脳病理像がどこまで信頼性があるかは、病理学者が、もしくは分子生物学者と協力して、かなり厳密に評価しないとイケません。

さらに、あえて付け加えると、最終的に仮説を、できれば霊長類で検証することです。しかし、霊長類でいくつもの仮説を検証することは不可能なので、ファーストスクリーニングは齧歯類で行い、バリデーションのレベルがかなり高くなってきたら、霊長類に置き換えると、より説得力に富んだ証明ができるのではないかと思います。マウスだと、ある程度は合致すべきだと思うけれども、矛盾点が出たからといってその仮説を否定し切れません。少しの矛盾点は、ネガティブ要因とは考えずに、妥当性の高いモデルができれば、霊長類を用いて、いろいろな脳の病態、血液、さらに、できれば生理学的解析なども行い、ヒトとのマッチングを検討するというのいいのではないかと思います。岡野先生、いかがでしょうか。

(岡野) 今、NIMHなどが目指しているのは、DSM分類だけでは病気の生物学的なメカニズムまでどうしてもたどり着かないということで、臨床的な症状、神経伝達物質の異常、ジェネティクス、モデル動物、全てを統合して、病気のメカニズムとして、新たに分類することです。このような視点では、マウスモデルにおいて重要な遺伝子、あるいは、重要なサーキット（神経回路）が分かった場合、すぐに、ヒトにインター

ベンションできないので、まずは、霊長類を使った研究というように、ステップワイズに進めていくことがある程度必要だと思っています。那波先生がおっしゃるように、マウスを用いて遺伝子としてのスクリーニングを行った後は、絶対に霊長類で検証すべきです。さらに、中間表現型、バイオマーカーが明らかになれば、in vitro であっても、患者由来のiPS細胞が役に立つのではないかと思います。細胞から三次元的なストラクチャー構築も、笹井さん（京都大学、故人）達が作った方法があり、in vivo に近いモデルもiPS細胞から作ることが可能になりつつあるので、いろいろな手段を使って、遺伝子から神経細胞、サーキットの流れの中のがこが精神疾患では破綻しているのかを明らかにしていくことが大事だと思っています。

(加藤) 先ほど、那波先生から、死後脳解析に注意すべきというお話がありました。確かに、私も死後脳研究をしていると、死後脳研究から出てきた所見が本当なのかどうかをジェネティック・アニマル・モデルで確認したくなるのですね。逆に、死後脳の所見をシミュレートすればそれがモデルになるかということ、難しいところだと思います。また、那波先生も宮川先生も、まだ統合失調症のモデルは何でもありだとおっしゃいましたが、そこまで、何でもありでもないのではないかと思います。例えば、22q11 がリスクだというようなことに関して、今や反対する人はいませんし、CNVに関しては、もうほぼ議論は収束しています。現在、エクソームに関してどうなっているかということ、自閉症で何千トリオ、統合失調症も1000トリオぐらいの解析が終わって、その中で何人ナンセンス変異（ストップコドン）やフレームシフトといった明確な loss of function が見出されれば、その病気の原因遺伝子と考えて良いかというのは、ある程度ジェネティクス的にはコンセンサスが得られつつあると思います。従って、ジェネティックなモデルを作成できる状況ではないかと思っています。

また、中間表現型を頼りにというのは、実は私たちもやってきたことなのです。例えば、死後脳でRNAエディティングが変わっているから、エディティングの酵素のノックアウトはどうだろうか、あるいは、死後脳でミトコンドリアDNAの欠失が観察されたから、ミトコンドリアDNAの合成酵素の変異はどうだろうかというようにやってきたのです。ミトコンドリアDNAに関しては、中間表現型を基にモデルを作ってみたら、その後、この遺伝子自体の病気が発見され、さらに、この変異がうつ病を起こすことが分かってきています。結果的にはジェネティックモデルになっていたということでした。同定された中間表現型が本当に正しければ、この原因遺伝子そのものがいずれ見つかって、発症原因が分かるのではないかと思います。

(岡野) あとは、生きた状態で、脳をいろいろな計測手段でしっかり計測して、脳の特定の部位の活動がハイポになっているか、ハイパーになっているか。それが動物モデルと実際の患者さんで対応してくると、かなり説得力が出てくると思いますね。

(那波) そうだと思います。またそもそも論になるのですが、患者の functional MR (fMRI) にしても実にいろいろなレポートがあるのです。再現実験というのは非常に重要なのに、今の論文は、インパクト主義なので、新しいことを言わなくてはいけなくて、同じことを公表することは評価されません。そうすると、必ず違う論文が出てくるので、門外漢には、一体何が本当なのかと混乱をまねきます。論文を書くためではなくて、真実を知るために、相当数の患者さんから正確な MRI を取って、データをきちんと比較したら信頼できる答えが出ると思うのですが、現実には異説、奇説の乱立状態です。この状態だと、ヒトとモデル間を比較することすら非常につらくなります。fMRI の結果の再現性を検証して、変化部位ごとに再現性という重みを付けてもらえれば、基礎研究者としては非常に嬉しいですよ。

(加藤) 基礎研究であれば、発表された論文の結果を自分で再現してから次に進もうということができませんが、臨床において解析された MRI 自体は自分ではできないですものね。そこが難しいところですね。構造 MRI に関しては、今、笠井清登先生（東京大学）たちの包括脳のプロジェクトもありますし、橋本亮太先生（大阪大学）や尾崎紀夫先生たちは全国のコンソーシアムをつかって、データベースづくりをして、GWAS をやろうとされていますよね。そういうものが将来的にデータベース化されたときには、過去の論文の結果がデータベースにおいて再現されているかを見てから、これを基に研究を始めるということが出来るかもしれませんね。

(宮川) 新しいことを見つけないということも大事ですが、今まで言われている中でどの知見の再現性が高そうかということをしきんとやっていただく、特に、日本人のサンプルでやっていただくということだと思います。

(岡野) これは手前みそになりますが、革新脳の臨床研究グループでは、精神疾患、脳梗塞、認知症、パーキンソン病などについて、構造と resting state の fMRI のデータベースを作ることを目標としています。いろいろな人が活用できる形にして、革新脳の研究グループのみならず、皆さんが使えるようにしていきたいと思っています。

(那波) MRI の画像を全部デポジットして、後の人が同じ実験条件で再検証できると良いですね。

(岡野) もちろん非常に大事ですが、今議論しているのは、それぞれの臨床研究施設で MRI の機種の違いがあって、テスラ数も違って、ひょっとすると診断も違うかもしれないの



岡野 栄之 氏

で、データのフォーマット以前に、まず、基準を作っていないかなくてはなりません。この問題点を克服するために、東大の笠井先生たちが苦勞されています。ただ、必要不可欠なことで、問題点を議論していて、統一的にやっていきたいと思っています。

(糸原) 診断名も大事ですが、具体的な症状についての記載がきちんと欲しいなと思いますね。病気というのは、かなり連続変数的なものだろうと思うので、診断名一つでくっつけて議論すると、間違ったところに到達してしまうのではないかと思います。

(宮川) 理想的には、活動量の推移のデータ、診断の観点の推移、発症前の特徴、ゲノム配列など、できるだけたくさんの方が載っているデータベースがあって、そこに研究者がアクセスできるということが望ましいです。

(加藤) 先日の学会で、病歴、カルテ情報をデータマイニングし、その中から、今までに発見されていなかった病気と病気の関連や新たな副作用を発見するという発表がありました。また意外なことに、「Cell」に、何百万人のカルテをテキスト処理して、各精神疾患がどの身体疾患とよく合併するかというようなことを調べた論文が載っていて、そういうことも見直されています。

(那波) 日本も電子カルテ化は、今、かなりプロジェクトが動いているから。

(加藤) ビッグデータという言葉ができて、連結不可能匿名化の状態であればそういう解析をしてもいいという機運が高まってきたので、今こそ。

(岡野) やはり、やらないと駄目だと思います。オーストラリアのブレインプロジェクトは、保険制度もしっかりしているので保険の臨床データベースを利用している。一方、自分たちは Human Brain Project や BRAIN Initiative の真似はできないので、とにかくそれを活用するのだ、イメージングと患者さんのゲノムや臨床情報をベースに考えていくということをやっています。日本でも、これだけ保険制度がすご



糸原 重美氏

くしっかりしているのに、どうして臨床データが取れないかというところがありますね。

(宮川) ゲノム領域研究では、10万人とか100万人のゲノム解析プロジェクトがあって、一方、脳科学は脳科学領域内で、と言ったように、縦割りのようになっています。しかし、ゲノム情報と脳の大規模プロジェクトが協力してやっていただいて、そのデータを研究者に使わせてもらう。そういう感じのオーガナイズがあると非常にいいと思います。

(那波) それが理想的ですが、今の業績評価と研究費の問題がネックになるでしょう。やはり、研究費をもらう限り、業績を出すことが重要で、データをオープンにしたら自分の業績にならないので、どうしてもデータを囲い込んでしまうのですよね。

(加藤) リソースを作った人を評価するという機運を盛り上げていけないといけないですね。

(岡野) そうですね。革新脳の臨床グループは、まさにそれを作って行きたいと思っています。頑張りたいと思います。

(宮川) ゲノム関連のプロジェクトでは、米国 NIH から新しいポリシーが出て、公的な資金を使ったものはセミオープンにして、研究者が使える形のデータベースにしなくてはいけないというのがあります。

(加藤) そうなのですよね。NIH のファンディングでやったゲノム研究は全部、DNA をバンク化して配らなくてはいけないのです。本当は日本でも研究者の間からそういう声を上げていかなくてはいけないと思います。

(宮川) 国からの研究費を使ってやったものは、例えば10万人ゲノムプロジェクトなどは、脳科学をやっている人などにもアクセスさせてほしいですよね。

(加藤) 東北メディカル・メガバンクなどは、今、公開の準備を始めているところなので、実際そういうことになると思うのですが。

(喜田) ビッグデータがあれば、これを使う方もかなり工夫しなくてはいけないと思いますが、基礎研究者からすれば、

今後どのようにして活用すればいいでしょう。例えば、遺伝子発現プロファイルであれば、割とわれわれはアクセスしやすいと思うのですが、臨床症状になるとかなり難しくなりますね。

(岡野) Human Brain Project は、ニューロサイエンティストは半分ぐらいしかなくて、あとは、数学者や統計学者、スパコンの研究者などですからね。とにかくビッグデータを何とか分かるような形でパブリックにアベイラブルにしようとしています。あのノウハウは学んでいきたいと思っています。このようなインフラを作ってくれたら、活用させてもらいたいと思っています。

(宮川) そういう大規模データが出てくると、動物モデルで出てきたことに対応するような人はいるのかというアプローチが可能になってきますよね。

(加藤) ジェネティクスでも、最近は reverse phenotyping という言葉ができてきています。ゲノム解析の値段が安くなってきたので、取りあえず全部エクソームを読んでしまって、意外な欠失や loss of function があった人に、どうい人だろうということインタビューして、身体疾患を含めて精神症状も確認するという方法です。この間、Huda Zoghbi のラボから出た SHANK3 のペーパーでも、まずトランスジェニックマウスの表現型が意外なものだったので、この重複の人はどういう人なのだろうということインタビューしたら、てんかんがあったり双極性障害があったりということが分かってきたと。そういう方法も行われています。そうすると、今までのジェネティクスの枠組みでは、患者さんに協力していただいて結果はお知らせしないという形がメインでしたが、得られた結果を確認するために、もう一度研究にご協力いただく可能性があることを最初から説明るとか、時代に合わせて倫理の枠組みも少し調整していかなくてははいけませんね。

(喜田) 例えば、身体的疾患と精神疾患の関係性と言うと非常に分かりやすくなると思うのですが、そういったことはわれわれが知ることはできるのか。あるいは、ビッグデータのような形でまとめられる気配はあるのですか。

(加藤) 非常にセンシティブな問題ですね。例えば15番の欠失の論文で、最初に CNV が発見されて、その後詳しく調べると顔貌に共通の特徴があったということで、10人分ぐらい顔写真が載っていたのです。そういうことまでデータベース化できるかという、非常に難しいところだと思います。しかし、顔のゲノム研究などというのは、やれたらすごく進むものだと思うのです。顔の GWAS とか、いくらでもできると思うのですが。

(宮川) 動画を撮っておいて、視線がどうかとか。

(加藤) 視線の GWAS など、ゲノム研究をしたら面白そ

うですね。例えば、身長ゲノムワイド関連研究などは、確かもう10万人ぐらい集まっていると思うので、そういうものがたくさん集まってくると、いろいろな解析ができるのですが。

(宮川) 100万人ゲノムの情報を取って置いて、マウスでこの遺伝子を改変したらこんなものが出た、ではその遺伝子のCNVを持っている人はどうかと。100万人いたら、多分いると思うのです。

(岡野) 顔については一つ考えがあって、顔の形態形成にはcranial neural crestが非常に重要で、cranial neural crestはiPS細胞から作れるのです。私の友人のJoanna Wysockaというスタンフォード大学のPIは、cranial neural crestだけでディファレンシャルに発現する遺伝子を同定していて、しかもp300あるいはK27アセチル化H3に対する抗体でChIP-Seqをして、重要なエンハンサーを同定して、その近傍のSNPが、今までエクソームだけでは分からなかったものがぼろぼろ出てくると。ただ、彼女は生物学者なので、それをチンパンジーと比較するという方向になっているのですが、疾患ベースで、顔を形成する遺伝子の異常と精神疾患の関係を調べることは可能ですね。

(加藤) 最近の「Cell」のペーパーでも、自閉症においてde novo変異が見つかっているCHD8では、患者さんに特徴的な顔貌があるということでゼブラフィッシュのモデルを見たら、やはり顔面の特徴があるということで一致しているという話だったと思います。容貌に影響するというのはありますが、身体的なフェノタイプは、今まで追究されていない部分です。

(岡野) CHD7のCHARGE症候群では、明らかに鼻腔が左右非対称になるのです。その中で精神疾患とリンクしたら、neural crestで効いているということは、forebrainの形成にも効いている可能性もあって、そこは集中して調べても面白いかもしれません。正常人の中でバリエーションというよりは、明らかに逸脱した左右非対称性のようなフェノタイプがある場合はやりやすいですね。

(加藤) 身体的なものは完全に定量化できるので、比較的解析しやすいことはあります。先ほど糸原先生から、精神症状をしっかりと記録してもらった方がいいというお話もありましたが、精神症状は、被験者のファクターのみならず、面接者のファクターがあって、同じ対話性幻聴といったときに、面接者によって違ったりするので、どうしても曖昧さが残ってしまうという問題があります。精神症状の研究をしているのだから、ここは見過ごすわけにいかないのですが。

5、モデル動物研究の進め方

(喜田) 話もかなり進んできましたが、モデル動物研究の進め方に関して議論頂ければと思います。

(糸原) モデル動物では、表現型をどこまで正確に、具体的に定量して記載するかが重要ではないかと思います。その解析手法を洗練させていく努力を払いながら、個別の表現型について、その責任領域と責任遺伝子を正確に記述し、明らかにしていくことが実験サイドでは求められていることではないかと思います。

(宮川) ヒトで求められているものと動物モデルで求められているものは、ある意味同じ方向というか、何でもきちんと同じプロトコルでデータを取っていき、データベース化することが求められていて、後で対応付けがなされてくるということではないかと思います。

(糸原) 今のお話に基本的に賛成なのですが、統一した方法論でということ重視すると、改良していくという部分ができなくなるので、そこが難しいところではあります。

(岡野) バランスですね。

(喜田) 統一した方法論というものに関しては、具体的に、どのようにイメージされていますか。

(宮川) われわれは、行動のテストバッテリーということで、ほとんど同じプロトコルで機械的に取って行っています。

(喜田) 例えば、機種が違えば同じように実験しているつもりでも反応が違ったり、明るさとか、いろいろなファクターが関与してくると思うのですが、どのぐらいまで統一しますか。

(宮川) テストの方法、それから環境のパラメータなどもき



加藤 忠史 氏



喜田 聡氏

ちんと記述するという、記述の方法までも、そろえた方がいいという話があります。そういうことをきちんとやろうと前々から言っているのですが、現実的には動いていません。elevated plus maze test も、サイズや照明の明るさなど、いろいろなバージョンがあるわけで、少なくとも全部統一するのは現実的に無理なので、装置の形状、バックグラウンドのノイズのレベル、照明の明るさなど、テスト時のパラメータの記録の仕方を統一しようという動きは、あるにはあったのです。理研のバイオリソースセンターの榎屋先生が、そういうことが大事だとおっしゃっています。

(那波) 実は、マウスの行動の評価や分析法はかなり大きな問題となっていて、例えば、プロと初心者、教育を受けている人と受けていない人でデータが異なるのです。これはかなり深刻な問題です。しかし、どれが標準か、正しいかということ、宗教論争のように難しい議論になります。僕が言えるのは、PPI は、ハンドリングはある程度影響するかもしれませんが、ヒトにも使えるし、かなり客観的で再現性のいい神経生理指標ですよ。PPI のような良い行動解析方法がもう少し増えてきてくれるといいですよ。マウスとヒトの社会性行動ではかなり違いますが、PPI は、脳生理に基準準拠する行動として、求められているコンセプトに近い。

(宮川) PPI の場合も、メジャーな装置のプロバイダなどがありますが、それほどたくさんはなく、どこの装置で調べた、また、どんなプロトコルで解析したデータかというのがあれば、比較できますよね。

(那波) PPI のような生理的な客観的評価法をどんどん開発するという方向はないのですかね。非常にいい方法だと思うのですが。

(宮川) 基本的には、我々が使っているテストはみんな、ある程度あちこちで使われていますが。。。。

(喜田) 行動解析の恐ろしいところは初心者の実験であっても、グラフができてしまい、何らかの結果が出てしまうところかと思います。生化学的な解析と同様に、実験者のトレー

ニング、ポジティブコントロールやネガティブコントロールを設定したり、定量的な実験ができるようにすることが必要と思います。

ところで、糸原先生はこれまで大変な数のミュータントマウスを作成されていて、精神疾患だけではなく、いろいろなタイプのモデルマウスの作成開発に携わってこられたと思うのですが、その中で感じられた精神疾患のモデルマウスの難しさとか、精神疾患のモデルマウスはこのようにして作っていったらいいのではないかというお考えがあれば、聞かせていただければと思います。

(糸原) 先ほど、精神疾患のヒトでの責任領域の同定の重要性という指摘がありました。マウスの最も優れている点は、遺伝学的な背景がしっかりしていて、個々の遺伝子の機能を比較的正しく評価できるということ。それから、神経回路に種間の多少の差異はあるとしても、基本的な機構としては高度に保存されているということから考えると、逆に、マウスなどのモデル動物で個別の行動学的表現型と、それを支配している責任領域と、その分子機構を明らかにしていく作業、それが果たしてヒトの精神疾患でも共通して認められる現象なのかどうかという逆方向の研究の方が、大事ではないかという気がしています。

(宮川) 糸原先生がおっしゃった流れというのは、絶対あると思いますね。マウスのレベルでそこをしっかりと押さえることが非常に重要で、かつ大変なことで、実際のところ、それすらできていないと言えばできていないですよ。遺伝子を1個改変したら、脳の中のさまざまな場所でさまざまなことが起こってしまうので、何が起きているかという全体像を明らかにして、それと行動をつなげるだけで大変な作業です。本来、それだけでも研究分野ができるぐらいのものだと思います。いろいろな遺伝子についてソリッドな知見がたまっていくと、精神疾患を直接ターゲットとして研究しなくても、後で精神疾患や神経疾患とつながってくるような気がします。

(糸原) 例えば、自分たちがやっていることの一端で話をしますと、例えば、統合失調症の NMDA receptor hypofunction 仮説は有名な仮説の一つで、パルプアルブミンの NMDA 受容体が欠損することによって、かなり統合失調症に類似した表現型が出るというような研究もあります。私たちは、thalamus の intralaminar nuclei 選択的に NMDA 受容体をノックアウトしても、統合失調症の一端を表現しているかなという表現型が見えるのですが、例えば同じ遺伝子を anterior cingulate cortex でノックアウトすると、例えば注意能力が向上するなど、また違った側面が見えてきます。ですから、単一の遺伝子であっても、脳の領域において全く違った役割をしているわけで、そういうこと

の知見の積み重ねが大事なのではないかと思います。

(喜田) その過程で、1個の表現型だけを見て、無理に特定の疾患と結び付けようとするとな非常に難しくなりますよね。

(糸原) 疾患との関連性について議論することは、いいと思うのですね。例えば、同じミューテーションを持っていても、そのミューテーションの影響の出方は、セルタイプによって違うと思いますし、遺伝的背景に外部要因が加わった状態が実際の病態であるとした場合に、どの細胞のどの領域の問題か、どういう病理機構を考えたらいいかという議論は十分に成立すると思います。ですから、病気との関連性で考えていくことが重要だと思います。

(那波) 先ほどは、臨床研究の原則論を言ったのですが、糸原先生の続きで言うと、マウスレベルでも、基本的な脳神経回路もしくは神経機能のメカニズムは分かっていないと言っていると思うのです。情動系のプロセッシングとか、作業記憶、不安行動、注意などは、どういう生理メカニズムかがまだ分かっていません。対応する脳回路システムごとの疾患は、当然、ヒューマン側に想定すべきですから、基礎研究として掘り下げてきちんと解明しておかないといけないでしょうね。アルツハイマー病のように、APPのモデルなどがあり、原因分子は分かるけれど、結局メカニズムがなかなか分からない。先回りすれば、仮に統合失調症の原因遺伝子が分かったとしても、多分その病態メカニズムは分からない。その意味では、あまり原因遺伝子という出口を過度に意識する必要性もないのかもしれませんが。ですから、神経生理学、もしくは、システム脳科学として、マウスおよびモデル動物を使った研究を真剣に探求していく必要性があります。この点が、多くのモデル動物を評価するうえで重要なポイントとして残されているのではないかと、糸原先生の話を受けて感じました。

(岡野) どのニューロサーキットがどの行動に対応するかというのは、cell type specificな遺伝子操作と、オプトジェネティクスを含むいろいろな操作を組み合わせることによって明らかにするしかないですよね。それは、ヒトでは当然無理ですし、サルでも、ものすごく時間がかかりますから、まずは、マウスで基本のメカニズムをしっかり押さえていくことが大事だと思っています。

(喜田) 加藤先生からおっしゃっていただきたいのは、加藤先生は双極性障害のモデルマウスにフォーカスしてずっと研究してこられたわけですよね。その観点からいって、難しさとか、面白さとか、を少し述べていただけますか。

(加藤) 疾患研究をやっていると、いろいろと網羅的な解析をして、面白いものがいろいろ出てきます。それを解釈するためには、結局、基礎研究の成果を利用させていただいているので、やはり両側から攻めていかないと病気は解明できないことは明らかです。僕は、一つの病気を定めて、

それに向かっていろいろ研究を進めていますので、途中で面白いことが出ても、やはり双極性障害の方に行こうというように軌道修正しながらやっていますが、キュリオシティドリブンの研究というのは、面白いものが出たらそちらへ行くというのが基本だと思います。その方がむしろプロダクティビティが上がることは確実なので、そういうスタイルの研究と病気をフォーカスした研究の両方の組み合わせで、だんだん進歩していくのではないかと思います。

6、まとめ

(喜田) ありがとうございます。それでは、この座談会の目的は基礎研究者へのメッセージということですので、最後に、精神疾患のモデル動物を使った研究をしている基礎研究者に対して、メッセージがあればお願いします。

(加藤) 今まで、精神疾患の動物モデルというと、何一つ確立していない時代でしたが、ゲノム研究がこの10年でもものすごく進歩して、どのミューテーションにフォーカスすれば良い研究が行えるかということは結構コンセンサスができてきたと思います。それに加えて、マウスのいろいろなラインや新しい変異マウスの作り方ができてきましたし、iPS細胞でもできるとか、あるいは、オプトジェネティクスでこの細胞がおかしいと分かったら、それを操作することによって個体レベルの表現型を見るとか、あらゆるツールがそろってきたので、これからが精神疾患のモデル動物研究のスタートではないかと思います。少なくとも研究できる環境まで来たことは間違いないので、今後10年、20年の研究で、精神疾患の神経回路の全貌が明らかにされていけばいいと思います。

(宮川) マウスの研究をやっていると、意外なというか、あ





まり想定していなかったような面白いフェノタイプがよく出てくるのです。これは行動レベルでもそうですし、脳の中の表現型でもそうですが、意外な協道にそれたらどうなるかというような面白いネタが出てきます。ですから、先ほど加藤先生がおっしゃったようなキュリオシティドリブな研究が非常に重要性を持ってくると思うのですが、新学術領域研究なので、キュリオシティドリブな研究もやってもいいというか、むしろやった方がいいのではないかと。変なフェノタイプが出てきたら、そこをもう少し突っ込んでどんどん研究していった方が、むしろ将来的に、ある特定のヒトのグループで、実際に脳にそういうものが見つかったという流れになっていくのではないかと思います。精神疾患につなげたい、出口を見た研究が奨励されていますが、そういう研究支援をしていると、どうしても既にヒトで見つかったものに合わせてマウスに出てきたものを解釈していこうという流れになってしまいます。とても面白いものが出てきているのに、そちらに行ってしまうことが多いので、キュリオシティドリブで面白いフェノタイプを攻めていくという流れも、ぜひ奨励していただけたらと思います。

(喜田) どうしても無理に特定の疾患に結び付けようとしてしまうと。

(宮川) 結構無理に結び付けようという流れを感じる場合があります。それは、ある意味で自然なことではあるし、それはそれであってもいいとは思いますが、妙なものを突っ込んで調べていくことが重要ではないかと思います。

(岡野) 新学術領域研究というのは自由度が高いではないですか。ある目的の仲間が集まって、クリエイティブで面白ければ、その中で何をやってもいいわけですよね。そこは大事なところですよね。

(糸原) 非常に難しい問題は、環境因子の影響なのです。環境と遺伝子の相互作用が非常に大きい問題で、解析が難しく、実は実験の現場でとても苦労している部分だと思います。何回か繰り返して、何回かは再現されるけれども、

再現されないときもあるということに、しばしば遭遇するのですね。それはそれで実験する側としては苦労するのですが、実は、そこに非常に大事な事実が含まれているだろうと。再現できないことがあったとすれば、それは、本当は非常に大事なヒントを与えてくれているかもしれないというつもりで研究する必要があると思っています。

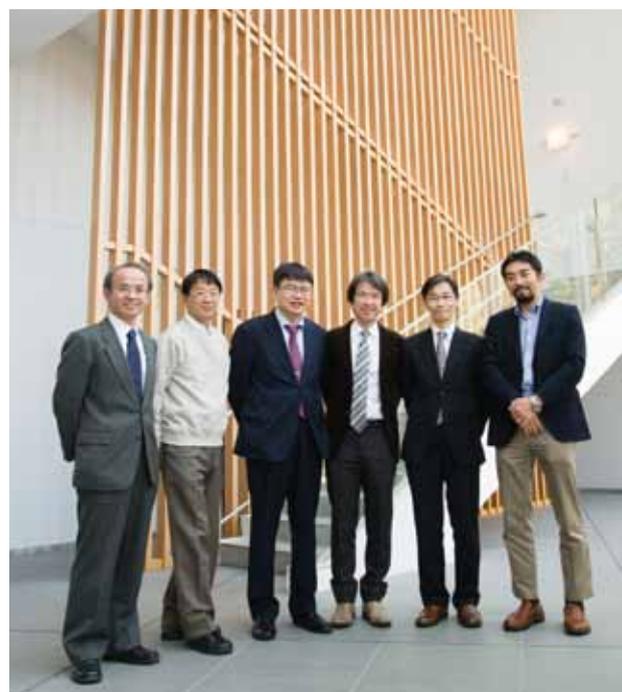
(岡野) 結局、まだまだよく分かっていない疾患ですので、「何でや?」というキュリオシティなしには克服できないと思います。今やっている大型のプロジェクトで、本当にそれで治るかという、やってみないと分からないということはありませんよね。

それは大事な方向性だけれども、本当にそれだけでいいかという、プラスアルファがないといけない。脳の回路を全容解明しても、それでどうやって統合失調症が治るか、まだミッシングリンクがたくさんありますよね。ミッシングリンクを埋めるのは、研究者のボトムアップ的な興味で、キュリオシティドリブの研究というのは絶対にないといけないと思います。

ですから、研究者が日々感じていることを追究していくというのは、昔も今も同じかなと思いますね。いろいろなテクノロジーがあって、よりチャンスが出てきたのは間違いないのですが、得られる結果をどう解釈して、どう新しい考え方につなげていくか。そのセレンディピティを大事にすることがメッセージになるのではないですか。

(喜田) まとまったように思います。今日は本当にありがとうございました。

(一同) どうもありがとうございました。



「貯蔵された記憶を可視化・消去する新技術を開発」 記憶のメカニズム解明に前進

林 (高木) 朗子 (群馬大学 生体調節研究所 教授)

概要

大脳皮質の数億もの神経細胞はシナプスを介して情報をやり取りしており、特にグルタミン酸作動性シナプスの多くは樹状突起スパインという小突起構造上に形成されます。スパインは記憶・学習に応じて新生・増大し、それに伴いシナプスの伝達効率が増加するので、脳の記憶素子と考えられてきました。しかし、記憶の獲得時に、実際に使われている多数の記憶素子の分布を同定し、実際の記憶への関与を検証する方法はありませんでした。今回、我々は、学習・記憶獲得に伴いスパインが新生・増大することに注目し、これらのスパインを特異的に標識し、尚且つ、青色光を照射することで標識されたスパインを小さくするプローブ（記憶プローブ、図 A）を開発しました。この記憶プローブを導入したマウスでは、運動学習によって獲得された記憶が、大脳皮質への青色レーザーの照射で特異的に消去されました。また、各々の神経細胞における記憶に関わるスパインの数を数えたところ、大脳皮質の比較的少数の細胞に密に形成されていることがわかり、記憶を担う大規模回路の存在が示唆されました。こうして、スパインが真に記憶素子として使われている様子を可視化し、また操作する新技術を世界に先駆けて確立しました。

研究の背景・先行研究における問題点

大脳皮質の樹状突起スパインは学習・記憶に応じてその形態・サイズが劇的に変化し、それに伴いシナプス伝達効率が増加します。大きなスパインには多くの受容体が存在し、すなわちシナプス結合が強く、一方、小さいスパインはシナプス結合が弱いことが知られています。さらに小さなシナプスが大きなシナプスへ変換することにより長期的にシナプス結合強度が大きくなること（長期増強）が知られています。スパインは興奮性神経細胞の接続部の大部分を形成するので、スパインが新しく形成されたり、またその大きさが変わることにより、どの脳神経回路にどの程度の電気信号が流れるかが大きく左右されます。それゆえにスパインが脳神経回路の記憶素子と考えられ、学習・記憶の細胞基盤であると推測されてきました。また、統合失調症などの精神疾患の死後脳では、スパイン密度の減少が度々報告され、脳画像研究や遺伝学研究もグルタミン酸作動性シナプスが疾患病態に関与することを強く示唆してきました。しかし、患者脳はおろか動物モデルにおいて

ら、生きたままの動物の脳内で特定のスパインを標識し、さらには操作する手法が無かったため、スパインと行動との関連は直接的には示されておらず、両者の関係はあくまでも相関があるというレベルの証明にとどまっていた。そこでマイクロエンドフェノタイプとしてのスパインとその結果としての行動表現型という因果律に挑戦するために、人為的にスパインを消去する技術 Synaptic optogenetics の開発に着手しました。

研究内容

はじめに、学習・記憶時の長期増強に伴いスパインが新生したり増大することに注目して、新生・増大を示したスパイン（以下、長期増強スパイン）だけを標識・操作するために、5種類の遺伝子を組み合わせた人工遺伝子である記憶プローブを設計しました（図 A）。その基本となるのは、PaRac1 蛋白質という光遺伝学で使用される光感受性蛋白質です。この蛋白質は青色光を吸収すると蛋白質の立体構造が変化し、発現しているスパインを収縮させます（図 B）。そこで、PaRac1 を長期増強したスパインだけに集積するように細工し、集積したスパインを蛋白質の蛍光により可視化したものが記憶プローブです（図 A）。実際にスパインに強い長期増強刺激を与え、そのサイズを増大させると（図 C、矢頭）、記憶プローブが長期増強スパインに集積することを確認しました（図 C、右図、赤丸）。

次に、本研究グループは、青色光を与えることで生きた動物の脳内でスパインを人為的に操作できるかを確認しました。大脳皮質を広範囲に光照射するための 2 本の光ファイバーを両側の一次運動野表面に留置したのち（図 D）、ロータロッドという運動学習課題をマウスに与えます。学習後に記憶プローブで標識されていたスパインは、光照射により退縮し（図 D、右図、挿入拡大図 2）、これとは対象的に記憶プローブで標識されないスパインは、光照射で影響を受けないことが確認され（図 D、右図、挿入拡大図 1）、光照射は記憶プローブで標識されているスパインだけを（図 D、左下図）、言い換えれば学習・記憶により長期増強したスパインだけを収縮させることが可能になりました。

では記憶・学習により長期増強したスパインだけを収縮させるとどんな行動の変化がマウスに見られるのでしょうか。それを確かめるために、両側の一次運動野に記憶プローブを遺伝子導入した群、対照実験として記憶プローブを導入しないマウス群（コントロールプローブ導入マウス）を用意し、どちらの群もロータロッド運動学習後に青色光の照射を行いました。光照射を行うと、コントロール群では光照射による影響は受けませんでしたが、記憶プローブを導入したマウス群は獲得した運動学習記憶に障害を受けました。学習によって長期増強したスパインを特異的に退縮させると、その記憶が障害されるということの世界ではじめて示しました。これらの研究により、スパインが学習・記憶の基

図 A



図 B

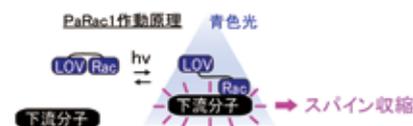


図 C

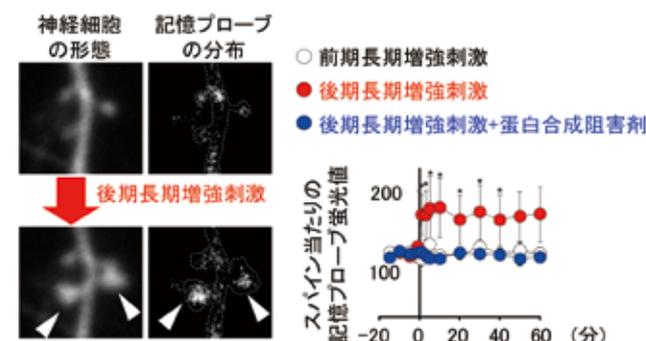
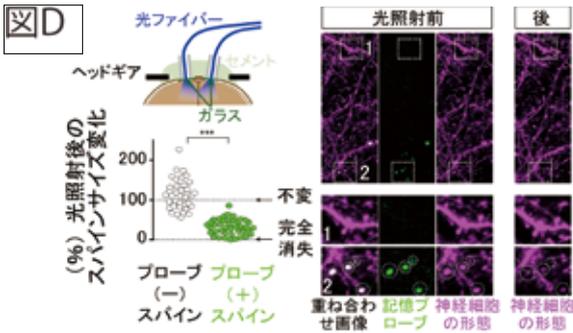


図 D



盤を担っていること、そしてこれらのスパインの分布、すなわち学習・記憶が貯蔵されている場所を可視化・操作する新技术を確立することが出来ました。各々の神経細胞における記憶に関わるスパインの数を数えたところ、記憶スパインは大脳皮質の比較的少数の細胞に密に形成されていることがわかり、特異的な記憶を担う固有の大規模な神経回路の存在が示唆されました。

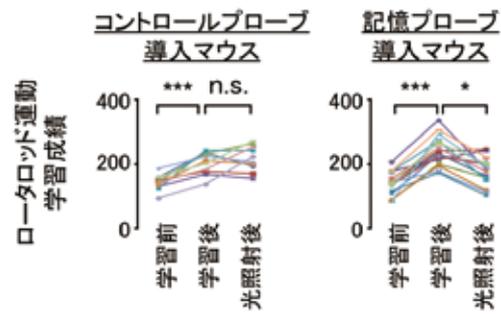
社会的意義・今後の予定

本研究により、生きたままの脳内において学習・記憶の基盤を担うスパインを直接観察すること、さらには光遺伝学的操作で多数のスパインを広範囲にわたり操作する新技术が世界に先駆けて確立しました。この新技术を用いることで学習・記憶の細胞基盤やその正常機能の破綻である心的外傷後ストレス障害や、スパイン異常を特徴とする各種精神疾患のメカニズムに大きく貢献する可能性を秘めます。

発表雑誌

雑誌名：「Nature」(9月9日オンライン版)
論文タイトル：Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex
著者：Akiko Hayashi-Takagi*, Sho Yagishita, Mayumi Nakamura, Fukutoshi Shirai, Yi Wu, Amanda L. Loshbaugh, Brian Kuhlman, Klaus M. Hahn, and Haruo Kasai
DOI 番号：10.1038/nature15257

図 E



自発的なうつ状態を繰り返す初めてのモデルマウス ～うつ病の新たな候補脳部位の同定

加藤 忠史・笠原 和起 (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)

現在、うつ病や双極性障害に対して抗うつ薬や気分安定薬などによる治療が行われていますが、すべての人に有効とはいえず、副作用もあることから、新たな薬の開発が期待されています。しかし、半世紀にわたる研究でも、画期的な新薬の開発には成功していません。創薬がうまく進まなかった理由の一つは、抗うつ薬の開発がもたらすストレスによる動物の行動変化を指標に行われてきたことだと考えられます。

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は、ミトコンドリア病というまれな遺伝病の一種(慢性進行性外眼筋麻痺)

がしばしばうつ病や双極性障害を伴うことに着目し、その原因遺伝子の変異を脳だけに持つモデルマウスを作成し、2006年にこのマウスが、日内リズムの異常や性周期に伴った顕著な行動量の変化などを示すことを報告しました。この研究の過程で、このモデルマウスが、2週間ほど、輪回し行動をあまりしなくなる時があることに気づきました。

この低活動エピソードは、モデルマウスでは平均半年に1回の頻度で出現し、複数回繰り返す個体も見られました。詳しく分析した結果、このモデルマウスはエピソード中に、興味喪失、睡眠障害、食欲の変化、制止、易疲労

性、および社会行動の障害を示し、精神疾患の診断基準であるDSM-5の抑うつエピソードの基準に合致する状態であることがわかりました。このエピソードは、抗うつ薬治療により減少し、気分安定薬であるリチウム投与を中止すると増加するなど、うつ病や双極性障害の抑うつエピソードと同じような治療薬に対する反応を示しました。また、このエピソード中には、副腎皮質ホルモンの増加など、うつ病患者さんと同様の生理学的変化が見られました。

この行動変化の原因脳部位を調べるため、異常なミトコンドリアDNAが多く蓄積している脳部位を探索した結果、視床室傍核という、

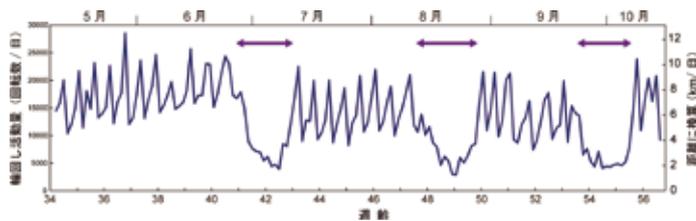


図1 モデルマウスに見られるうつ状態
約2週間の活動低下状態が出現し、その期間はうつ病の診断基準を満たす症状を示す。この活動低下状態は、モデルマウスでは平均すると半年に1回の頻度で見られた。半年に3回の活動低下状態を示したモデルマウスの例を図に示した。

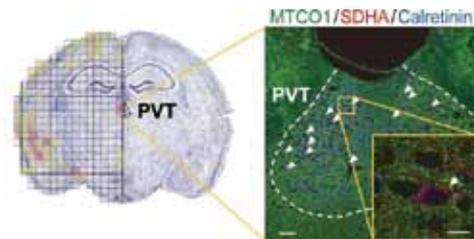


図2 モデルマウスのうつ状態の原因脳部位
異常なミトコンドリアDNAが視床室傍核(PVT)に著しく蓄積し(左の図の赤い部分)、この部位にはミトコンドリア機能障害を持つ細胞(黄色枠内の赤く見える細胞)が多く見られる。

これまでうつ病との関連が知られていなかった脳部位に蓄積していることがわかりました。同じようなミトコンドリア機能障害は、うつ症状を示すミトコンドリア病の患者さんの脳の視床室傍部でも見られました。

この部位がエピソードの原因かどうかを明らかにするため、マウスの神経回路を人為的に操作する技術を用いて解析したところ、視床室傍核の神経細胞の神経伝達を遮断することにより、モデルマウスによく似た低行動状態のエピソードが出現しました。この結果は、モデルマウスのうつ状態が、視床室傍核の病変により生じていることを示しています。

このモデルマウスは、自発的で反復性のうつ状態を示すモデルマウスとしては初めてのものです。また、このマウスは、過食、過眠という非定型うつ病の症状を示すことや、以前の論文で報告したように、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン)で躁転様の行動量増加を示すことなどから、双極スペクトラムに近いものである可能性も考えられます。

このモデルマウスを用いることにより、これまでとは全く作用メカニズムの異なる抗うつ薬や気分安定薬を開発することができると期待されます。また、今後の研究でうつ病や躁うつ病の一部が、視床室傍核の病変で起きるこ

とが証明できれば、こうしたところの病気を脳の病変で生じる疾患と捉えることができ、新しい診断法の開発につながる可能性があります。

掲載論文

Depression-like Episodes in Mice Harboring mtDNA Deletions in Paraventricular Thalamus. Molecular Takaoki Kasahara*, Atsushi Takata*, Tomoaki Kato*, Mie Kubota-Sakashita, Tomoyo Sawada, Akiyoshi Kakita, Hiroaki Mizukami, Daita Kaneda, Keiya Ozawa, Tadamuni Kato (*co-first authors) Psychiatry (2015)

統合失調症・自閉症の一部では脂肪酸を運搬する遺伝子・タンパク質に変化がある

吉川 武男 (理化学研究所脳科学総合研究センター)

はじめに

精神疾患は一旦発症すると患者さんご自身のQOL (Quality of Life: 生命・生活・人生の質) が低下するだけでなく、社会全体で負担することになる費用も膨大であることから、がんや生活習慣病と並んで病因と治療法・予防法の解明が急がれています。今回の研究で注目した「統合失調症」と「自閉症」もこの精神疾患のカテゴリに含まれています。統合失調症は、幻覚や幻聴、妄想など様々な精神症状が現れる疾患であり、幼児期に発症する自閉症では、対人コミュニケーションの障害、限定的な行動や興味などの特徴がみられます。統合失調症は約100人に1人、自閉症患者さんは症状が軽い人まで含めると約125人に1人は発症するとされており、比較的ありふれた疾患です。

近年、統合失調症・自閉症研究において、脂肪酸¹が疾患発症に何らかの形で影響を与えているのではないかと証拠が次第に蓄積してきました。脂肪酸は、エネルギー源として重要なだけでなく、細胞内の様々な機能に関与しており、脳の正常な発育に必須の役割を果たす物質です。しかし脂肪酸は疎水性(水分となじまない性質)であるため、細胞内の働くべき場所で働くためには、その移動を助ける「運び屋」の存在が必要不可欠です。細胞内でその役割を担っているのが、脂肪酸結合タンパク質(FABP/Fabp)²です。FABP/Fabpは10種類以上の近縁タンパク質の総称ですが、私たちはこれまでに、主に脳で働くFABPを作る遺伝子FABP7が統合失調症の原因遺伝子の一つであることをつきとめ、報告してきました。実は、ヒトの脳ではFABP7だけでなくFABP3と

FABP5も働いています。そこで、今回の研究では、FABP7に加えてFABP3やFABP5にも着目し、統合失調症との関係、そしてさらには統合失調症と遺伝的・臨床的な関連性が報告されている自閉症との関係を明らかにすることを目的として研究を行いました。

統合失調症患者さん、自閉症患者さんではFABP遺伝子の発現量が変動

私たちは、これまでにFABP7が亡くなった統合失調症患者さんの脳(「死後脳」と呼んでいます)では、その動きの程度(発現量)が変化していることを見出しています。今回の研究では、まずFABP3やFABP5がFABP7と同様に統合失調症患者さんの死後脳では疾患を

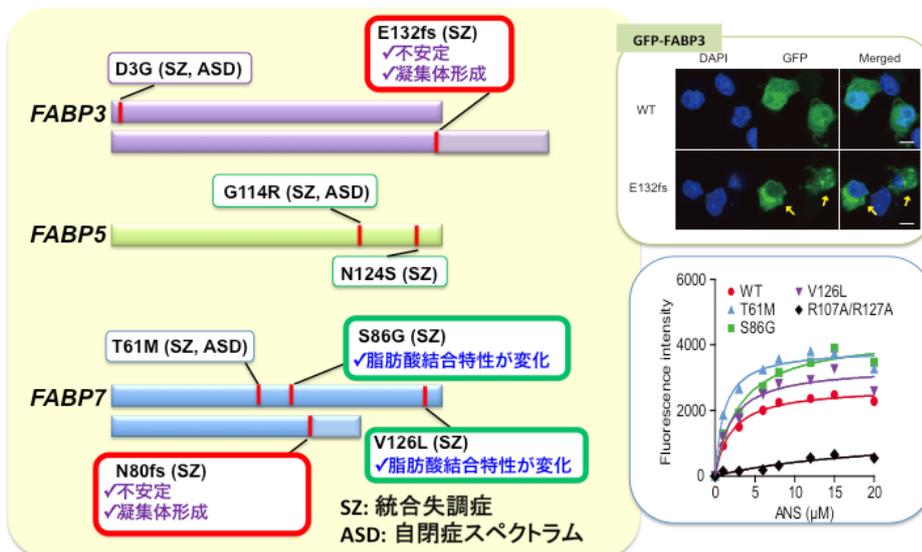


図 脳内で働く脂肪酸結合タンパク質(FABP)と精神疾患
左: 統合失調症患者さんや自閉症患者さんの一部では、FABPのアミノ酸配列に変化がある。
右上: フレームシフト変異をもつFABP3は、細胞内で凝集体を形成しやすい。
右下: ミスセンス変異をもつFABPタンパク質は、脂肪酸に対する結合特性が変化する。

発症していない人（正常対照者）と比べて発現量が変動しているかどうかを調べました。また、併せて統合失調症患者さんの血液細胞や自閉症患者さんの死後脳で、正常対照群と比べて *FABP3*、*FABP5*、*FABP7* の発現量が変動しているのかも調べました。その結果、①統合失調症の死後脳・血液細胞では *FABP5* の発現量が変動している、②自閉症患者さんの死後脳では *FABP7* の発現量が変動している、ということがわかりました。

統合失調症、自閉症患者さんから機能異常を示すゲノム変異を発見

重要な役割を果たしている遺伝子に傷がつく（変異がおこる）ことで、その遺伝子が正常な役割を果たせなくなり、その結果として疾患発症につながる例が多数見つかっています。そのため、私たちは、2097 人の統合失調症患者さんと 316 人の自閉症患者さんのサンプルを用いて、今回着目した 3 種の *FABP* 遺伝子に変異を持つのかを調べました。その結果、8 種類の変異（6 種類のミスセンス変異³と 2 種類のフレームシフト変異⁴）を発見しました。次に、発見した変異が遺伝子の産物である脂肪酸結合タンパク質に対してどのような機能的異常を引き起こすのかを調べるために、細胞を用いた生物学的解析、蛍光色素を用いた生化学的解析を行いました。その結果、2 種類のフレームシフト変異タンパク質はどちらも細胞内で異常な分布を示すと同時に壊れやすい性質をもつことがわかりました。また、6 種類のミスセンス変異タンパク質のうち 2 種類の変異では、脂肪

酸に対する親和性が変化していました。この結果より、これらの変異をもつ患者さんでは、脳で働く脂肪酸結合タンパク質の「量」や「質」が変化しており、その変化が脳内での脂肪酸の代謝や働きに何らかの影響をもたらす可能性が高いと考えました。

Fabp 遺伝子を破壊したマウスは精神疾患関連の行動異常を示す

Fabp 遺伝子そのものが脳の動きにどのような役割を果たすのかどうか明らかにするため、3 種類の *Fabp* のノックアウトマウス（*Fabp* 遺伝子を働けないようにした遺伝子組み換えマウス）を作成し、精神疾患に関連する行動試験を行いました。その結果、*Fabp3* ノックアウトマウスは新しいものに対する興味が低下しているということ、*Fabp7* ノックアウトマウスは、活動性が高い一方で不安を感じやすいということがわかりました。これらの行動変化は統合失調症や自閉症といった精神疾患でみられる行動変化の特徴と一致していることから、ヒトにおいても *Fabp3* や *Fabp7* の機能不全は、脳に関わる疾患につながる可能性が高いことが判明しました。

今後について

統合失調症や自閉症研究で考えられている脂肪酸代謝異常は、一部は *FABP* 遺伝子・タンパクを介していることが示唆されました。しかし、*FABP* が脳神経細胞で実際どのように働いているかについては、不明な部分が多く残っています。今後は、細胞内における脂肪酸の分

布、脂肪酸の質といった特性（「マイクロエンドフェノタイプ」の候補の1つと考えられます）に対する *FABP* の詳細なメカニズムを解明することによって、統合失調症や自閉症の発症予防や症状緩和につながる方法を考えていきたいと思っています。

原論文情報

Functional characterization of *FABP3*, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. Chie Shimamoto, Tetsuo Ohnishi, Motoko Maekawa, Akiko Watanabe, Hisako Ohba, Ryoichi Arai, Yoshimi Iwayama, Yasuko Hisano, Tomoko Toyota, Manabu Toyoshima, Katsuaki Suzuki, Kazuhiko Nakamura, Norio Mori, Yukihiko Shirayama, Yuji Owada, Tetsuyuki Kobayashi, Takeo Yoshikawa. . Human Molecular Genetics 23: 6495-6511, 2014.

¹ 脂肪酸:

脂肪酸は長鎖炭化水素の 1 価のカルボン酸のことであり、炭素鎖に、二重結合を有しない脂肪酸を飽和脂肪酸、二重結合を有する脂肪酸を不飽和脂肪酸という。脳では、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸（DHA）などの多価不飽和脂肪酸が豊富に存在し、神経細胞の新生や分化、増殖など脳の発達に重要な役割を果たしていることが知られている。

² 脂肪酸結合タンパク質（Fatty acid binding protein, *FABP*):

FABP は細胞内で、水となじまない性質をもつ脂肪酸と結合することにより、脂肪酸を核内やミトコンドリアなどの細胞内小器官に輸送し、エネルギー産生や遺伝子の転写制御に関与する。ヒトでは 10 種類知られているが、その中でも *FABP3*、*FABP5*、*FABP7* の 3 種類が脳に存在している。

³ ミスセンス変異:

ミスセンス変異とは、DNA の塩基が変化、置換、付加したことにより、異なったアミノ酸をもつタンパク質が合成されるような変異のことをいう。

⁴ フレームシフト変異:

フレームシフト変異とは、塩基の欠失や挿入がおこり、アミノ酸を規定する三つ一組の読みわくがずれた時に生じる。アミノ酸が変わるだけでなく、終止コドンの位置もずれるため、本来のタンパク質の長さよりも短くなったり長くなる。



第 7 回マイクロ精神病態領域班会議集合写真
2015 年 8 月 30 日 八ヶ岳にて

計画研究

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
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	群馬大学・生体調節研究所・教授
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

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

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

公募研究 (第2期)

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内代謝の病態進行の研究	大倉 正道	埼玉大学・大学院理工学研究科・准教授
うつ病における新生神経細胞の役割の解明	菅谷 佑樹	東京大学大学院・医学系研究科・神経生理学教室・助教
統合失調症のネットワーク障害とパルプアルブミン陽性ニューロンの KCNS3 発現低下	橋本 隆紀	金沢大学・医学系・脳情報病態学(神経精神医学)・准教授
コネクトーム技術を用いた脳内微小構造の標準化と異常解析	深澤 有吾	福井大学・医学部・脳形態機能学領域・教授
精神疾患発症脆弱性分子のシグナルネットワークとマイクロエンドフェノタイプ	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
iPS 細胞の分化系の技術開発および独自の統合失調症多発家系患者の分子病態解析	中澤 敬信	大阪大学大学院・薬学研究科・特任准教授
精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプの形成・維持機構の解析	小林 克典	日本医科大学・薬理学・准教授
PACAP 高発現マウスを用いた PTSD 脆弱性のマイクロエンドフェノタイプ	小出 剛	国立遺伝学研究所・マウス開発研究室・准教授
超解像で可視化するシナプスナノドメインに着目した精神病態表現型解析	深田 優子	生理学研究所・生体膜研究部門・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
ストレス性精神疾患における扁桃体外側核の病態解明	森 寿	富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)分子神経科学講座・教授
精神病態脳における大規模2光子解析法の開発	喜多村 和郎	山梨大学・医学部・生理学講座・教授
精神疾患に関与する遺伝・環境因子で前頭前野の発達期に現れるマイクロエンドフェノタイプ	櫻井 武	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・准教授
高精度全脳イメージングによるマイクロ精神病態の探索	橋本 均	大阪大学大学院・薬学研究科・神経薬理学分野・教授
微細な組織構築変化をマイクロエンドフェノタイプとする精神神経疾患の病態解明	久保 健一郎	慶應義塾大学医学部解剖学・講師
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・総合医科学研究所・システム医科学研究部門・教授
グリア細胞からみる精神疾患	和氣 弘明	自然科学研究機構・生理学研究所・准教授
精神疾患病態におけるドーパミンシグナル関連マイクロエンドフェノタイプの解明	池田 和隆	(公財) 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
各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連する遺伝子の機能解析と病態解明	星野 幹雄	国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター・神経研究所・部長
新規モデルマウスを用いた自閉症マイクロエンドフェノタイプの解明	中山 敬一	九州大学・生体防御医学研究所・教授
慢性ストレス・慢性疼痛による分界条床核-腹側被蓋野神経回路の機能的変化	南 雅文	北海道大学・薬学研教授

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

テーマ	研究代表者	所属
グリア細胞における MHC クラス I 分子の過剰発現とマイクロエンドフェノタイプ	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よる情動変容を担う自然免疫関連分子の作用とその活性化機構	古屋敷 智之	神戸大学大学院・医学研究科・薬理学分野・教授
ストレス性精神疾患モデル動物における痛み情動回路の制御機構とその応用	渡部 文子	東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・神経科学研究部・准教授
Identifying a microendophenotype of post-traumatic stress disorder	Joshua Johansen	国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー



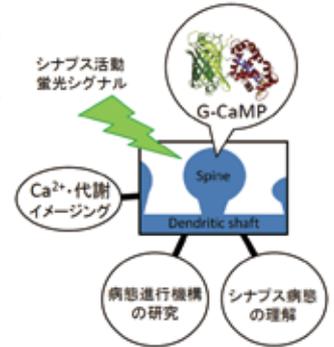
高感度シナプスカルシウムプローブを用いたスパイン内代謝の病態進行の研究

大倉 正道 (埼玉大学・大学院理工学研究科・准教授)

略 歴

平成 4 年
東北大学薬学部製薬化学科卒業
平成 9 年
東北大学大学院薬学研究科製薬化学専攻博士課程修了
(博士(薬学))取得
平成 9 年
日本学術振興会海外特別研究員(米国ノースカロライナ大・医)
平成 11 年
日本学術振興会特別研究員(PD)(生理学研究所)
平成 14 年
生理学研究所特別協力研究員
生理学研究所研究員(科学研究)
生理学研究所講師(研究機関研究員)
平成 15 年
九州保健福祉大学薬学部講師
平成 19 年
山形大学医学部講師
平成 20 年
山形大学大学院医学系研究科講師兼任
平成 21 年
埼玉大学総合研究機構脳科学融合研究センター准教授
平成 22 年
埼玉大学大学院理工学研究科准教授兼任
平成 24 年
埼玉大学研究機構脳科学融合研究センター准教授(改組による変更)
平成 26 年 4 月より
埼玉大学大学院理工学研究科准教授(改組による変更)(現職)
埼玉大学研究機構脳科学融合研究センター准教授兼任(改組による変更)(現職)

私たちは、脳の情報処理を担う神経回路における個々のシナプスの活動を細胞内カルシウムイオンの濃度変化を指標として目で見えるようにしながら、精神疾患の発現・進行に伴うシナプスの機能変化を明らかにしたいと考えています。単一シナプス活動の検出には高い性能(高感度、高シグナル、高輝度、高速応答性、タンパク質安定性、低副作用)を備えたプローブが必要となります。私たちの強みはイメージングにあります。私たちは蛍光カルシウムプローブタンパク質 G-CaMP を開発し、またその後の改良を通じて、生体内の細胞活動の検出を可能にしてきました。私たちが開発した G-CaMP は線虫、ハエ、ゼブラフィッシュ、マウス、ラット、サル等多くのモデル生物で応用されています。最新の G-CaMP では、マウスやラットの脳スライスにおいてシナプス前細胞の単一発火に応答したシナプス後細胞の個々の樹状突起スパインのカルシウム活動を感度良く検出できることを確認しています。私たちは最新の高性能なプローブを使用できる環境にあります。



本研究では海馬シナプスの Ca²⁺ と代謝の変化に注目します。海馬は記憶の形成や想起に関わる脳部位であり、海馬錐体細胞においてグルタミン酸作動性の興奮性シナプスの入力部位である個々の樹状突起スパインが記憶に重要であると考えられています。統合失調症等の一部の精神疾患では進行性の記憶障害が生じますが、そのマイクロ病態として海馬でのスパインの萎縮やスパイン数の減少等が明らかにされてきました。しかしこれらのマイクロ病態がどのように進行しているのかは未だに解明されていません。そこで本研究では、海馬スライスの錐体細胞を標本として用い、進行性の記憶障害を誘発させる薬物の投与や遺伝子の操作によって個々のスパインの Ca²⁺・代謝やシナプス近傍の神経内外環境がどのように変化するのかを明らかにし、記憶障害の発現・進行に関わるマイクロ病態を解明することを目指します。



うつ病における新生神経細胞の役割の解明

菅谷 佑樹 (東京大学大学院・医学系研究科・神経生理学教室・助教)

略 歴

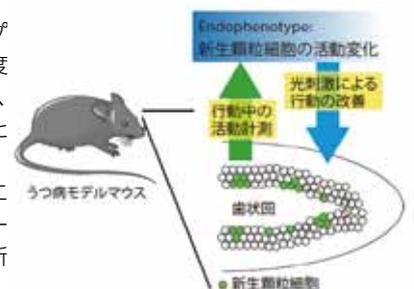
平成 14 年
浜松医科大学医学部医学科卒業
平成 17 年
東京大学医学部付属病院精神神経科助教
平成 22 年
東京大学大学院医学系研究科博士課程脳神経医学専攻修了
(博士(医学))取得
東京大学大学院医学系研究科神経生理学教室ポスドク
平成 24 年 8 月より
東京大学大学院医学系研究科助教(現職)

げっ歯類などでは主に脳室の周囲の脳室下層と海馬歯状回顆粒下層において、またヒトでも海馬歯状回顆粒下層と脳室下層、線条体において神経細胞新生が生涯続く。新生した神経細胞は、生理的な状態では記憶の維持、想起、消去に関連していると考えられているが、一方で、さまざまな精神疾患、とくに気分障害や不安障害の病態において重要な役割を果たしている可能性が報告されている。多くのうつ病モデル動物において神経細胞新生が減少し、抗うつ薬の投与によって新生細胞数が回復する。また、動物の不安行動モデルにおいて、放射線照射によって神経細胞新生を抑制すると、抗うつ薬による不安の改善が起きなくなることが報告されている。ヒトにおいてもうつ病患者の死後脳において歯状回の顆粒細胞数の減少や、体積の減少が報告されている。

しかしながら、新生細胞の活動がどのようにうつ病様の行動と関連しており、抗うつ薬の作用の一部がどのようにしてその活動を変化させるのかはまだ明らかになっていない。その理由は、これまでのマルチユニット記録による細胞活動の記録では成熟顆粒細胞と新生顆粒細胞の活動を明確に区別できなかったからである。

近年、細胞外記録に代わる神経活動の観察方法としてカルシウムイメージングが発展してきている。G-CaMP などの蛍光カルシウムプローブタンパク質を用いると活動電位による細胞内カルシウム濃度の変化を観察でき、ウイルスベクター技術と組み合わせることで、特定の神経細胞の活動パターンの詳細な解析を行うことが可能となっている。

本研究では海馬歯状回の新生神経細胞の活動をうつ病のマイクロエンドフェノタイプととらえ、新生細胞特異的に蛍光カルシウムプローブタンパク質を発現させて活動を解析し、うつ病モデルにおける新生神経細胞の役割について明らかにすることを目的とする。



統合失調症のネットワーク障害とパルブアルブミン陽性ニューロンの KCNS3 発現低下

橋本 隆紀 (金沢大学・医学系・脳情報病態学 (神経精神医学)・准教授)



略 歴

平成元年3月
新潟大学医学部医学科卒業
医師国家試験合格

平成元年4月
総合研究大学院大学生命科学研究科
生理科学専攻入学

平成4年3月
総合研究大学院大学生命科学研究科
生理科学専攻卒業 博士 (学術)

平成4年4月
岡崎国立研究機構生理学研究所
神経化学部門 助手

平成5年4月
東京医科歯科大学神経精神医学教室入室
東京都職員共済組合清瀬病院 精神科
研修医

平成7年4月
国立精神神経センター神経研究所
疾病研究3部 研究員

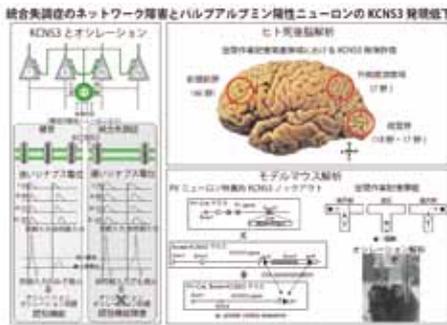
平成9年4月
科学技術振興事業団
心表象プロジェクト研究員
(東京大学医学部統合生理学教室)

平成12年9月
ビッツバーグ大学 精神医学部門 研究員

平成15年7月
ビッツバーグ大学 精神医学部門 助教授

平成19年5月
金沢大学脳情報病態学 (精神医学) 准教授

統合失調症では認知機能障害が患者の社会復帰を妨げる大きな要因となっている。認知機能は、複数の脳領域からなるネットワークにより担われ、領域間のコミュニケーションには周期性をもった神経活動 (オシレーション) が関与する。大脳皮質では、抑制性介在ニューロンの中でもパルブアルブミン (PV) を発現するサブタイプ (PV ニューロン) が、オシレーションの形成や離れた領域間のオシレーションの同調を制御している。KCNS3 は、PV ニューロンに選択的に発現するカリウムチャンネルサブユニットをコードする遺伝子で、PV ニューロンによるオシレーションの形成と領域間の同調を促進する機能を持つことが想定される。我々は、統合失調症の前頭前野において、KCNS3 遺伝子の発現低下が PV ニューロンで生じていることを前期に見出した。前頭前野は、外側頭頂領域や視覚野とともに、統合失調症における低下が多く報告されている空間作業記憶のネットワークを構成する領域である。本研究では、まず前期から引き続き、この空間作業記憶を担うネットワークを構成する前頭前野、外側頭頂領域、2次視覚野、1次視覚野における KCNS3 遺伝子発現の変化について、22 対の対照者と罹患者の死後脳を用いた解析を継続する。さらに、現在作成中である PV ニューロン特異的 KCNS3 ノックアウトマウスを完成させ、マウスの空間作業記憶にかかわる前頭前野、内嗅野、海馬において KCNS3 が PV ニューロン特異的に発現低下していることを確認する。このノックアウトマウスと対照マウスに T-maze 課題を行わせ空間作業記憶を評価すると同時に、前頭前野、内嗅野、海馬におけるオシレーションの形成とこれらの領域間のオシレーションの同調を評価する。これにより、PV ニューロンにおける KCNS3 の発現低下がオシレーションの形成または領域間の同調の異常を引き起こし認知機能障害に結びつくことを証明する。



コネクトーム技術を用いた脳内微小構造の標準化と異常解析

深澤 有吾 (福井大学・医学部・脳形態機能学領域・教授)



略 歴

昭和 63 年
横浜市立大学文理学部生物学科卒業

平成 9 年
横浜市立大学大学院総合理学研究科
博士課程修了
(博士 (理学)) 取得

平成 9 年
三菱生命科学研究所特別研究員

平成 13 年
岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター助手

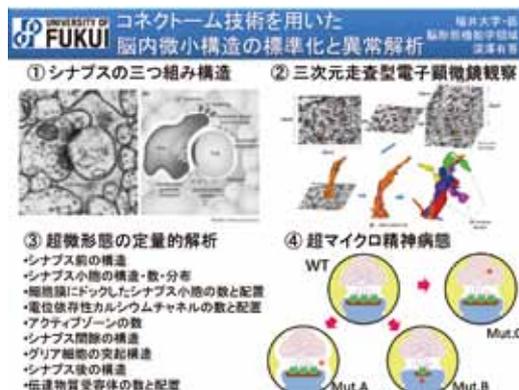
平成 15 年
岡崎国立共同研究機構生理学研究所助手
(平成 19 年助教)

平成 23 年
名古屋大学医学部准教授

平成 25 年 5 月より
福井大学医学部教授 (現職)

認知症や精神疾患の原因が脳内のシナプス構造、特にシナプス前・シナプス後・シナプス周辺グリア細胞突起が構成する tripartite synapse (TS) 構造異常 (マイクロエンドフェノタイプ) として現れていると仮定して、野生型と各種遺伝子変異病態モデルマウスの各脳領域の TS 構造を微小構造レベルで定量的に計測する。得られた計測結果から、各脳領域 (シナプス結合) における TS 構造の平均像と多様性 (分散) を評価することで、病態モデルマウスの行動薬理学的な特性や異常に関連した脳領域やシナプス結合を同定できる研究基盤を構築し、動物行動制御の脳内調節機構や行動異常の原因を解明することを目的とする。

最新のコネクトーム技術 / 3次元走査型電子顕微鏡技術を用い、TS 構造全体の微小構造を高速且つ高解像度で解析する点が本課題の特徴である。





精神疾患発症脆弱性分子のシグナルネットワークとマイクロエンドフェノタイプ

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)

略歴

昭和55年3月
神戸大学医学部卒業

昭和59年3月
神戸大学大学院医学研究科修了

昭和59年4月
神戸大学医学部・助手 (第2生化学講座)

昭和60年10月
米国 DNAX 分子生物学研究所・研究員

平成1年2月
神戸大学医学部・講師 (第1生化学講座)

平成2年9月
神戸大学医学部・助教授

平成6年4月
奈良先端科学技術大学院大学・教授 (細胞内情報学講座)

平成12年4月
名古屋大学大学院医学系研究科・教授 (神経情報薬理学講座)

統合失調症は思春 / 青年期から壮年期にかけて発症傾向を示す重篤な精神疾患である。統合失調症の病因は未だ明らかにされていないが、統合失調症患者の死後脳及び脳イメージング解析から統合失調症病因説の1つとして神経発達障害仮説が提唱されている。神経細胞は、動的に形態を変化させることで神経ネットワークを構築し、記憶・学習や情動などの高次機能を制御している。神経細胞の形態変化には、低分子量 G 蛋白質ファミリーを介した細胞内シグナル伝達による細胞骨格制御が重要な役割を担っていることが知られている。近年、我々は連携研究者ら (名古屋大・医・精神医学:尾崎) と共に統合失調症患者サンプルを用いた高精度 DNA コピー数多型 (CNV) 解析から病因寄与度の高い稀な Exonic CNV を同定し、多数の低分子量 G 蛋白質制御因子をコードする新規精神疾患脆弱性分子 (BCR, DOCK4, ARHGAP10, ARHGAP26, RAPGEF1) を見いだした。しかしながら、これらの制御タンパク質群がどのように統合失調症の病態に関与するのかは不明である。本研究で我々は、低分子量 G 蛋白質制御因子や細胞骨格制御因子に着目し、神経ネットワーク形成やシナプス形態・伝達機能を制御する分子メカニズムを詳細に解析することで、新たなマイクロエンドフェノタイプの創出を目指す。本研究課題にあたり我々は、次の3つの課題解明を目的とする。

- 1) 神経発生過程における統合失調症疾患発症脆弱性分子 (NDE1, BCR, DOCK4, ARHGAP10, ARHGAP26, RAPGEF1) の機能解析
- 2) 子宮内電気穿孔法およびウイルス感染法による変異遺伝子発現細胞の *in vivo* 解析
- 3) 新たな精神疾患モデルマウスを用いた神経病態解析。



iPS 細胞の分化系の技術開発および独自の統合失調症多発家系患者の分子病態解析

中澤 敬信 (大阪大学大学院・薬学研究科・特任准教授)

連携研究者: 橋本 亮太 (大阪大学大学院・連合小児発達学研究所・准教授)

連携研究者: 栗生 俊彦 (徳島文理大学・香川薬学部・講師)



略歴

平成 8 年
東京大学農学部農芸化学科 卒業

平成 14 年
東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻 博士課程 修了
博士 (医学) 取得

平成 14 年
東京大学医学研究所・癌細胞シグナル分野 ポスドフ / 日本学術振興会特別研究員

平成 17 年
東京大学医学研究所・癌細胞シグナル分野 特任助手 / 特任助教

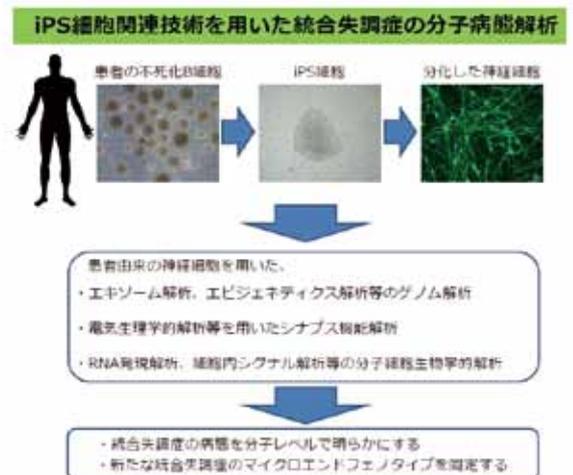
平成 19 年
東京大学医学研究所・癌細胞シグナル分野 助教

平成 23 年
東京大学大学院医学系研究科・神経生理学分野 特任講師

平成 25 年
大阪大学大学院薬学研究科・附属創薬センター 特任准教授 (現職)

主要な抗精神病薬を用いても効果的ではない患者も多いため、新たな病因や病態に立脚した統合失調症の創薬が求められています。そのためには、統合失調症の病因・病態の分子レベルの理解が必要であり、患者脳を直接的に対象とした研究が必要であると考えられます。しかし、ヒト脳へのアクセスは著しく困難であるため、分子病態の理解は遅れています。そこで、本研究では、患者由来神経細胞 (疾患神経細胞) を直接的に扱うことが可能となる iPS 細胞技術を利用した統合失調症の分子病態の解析、および iPS 細胞の神経細胞への分化系の技術基盤の開発を実施します。

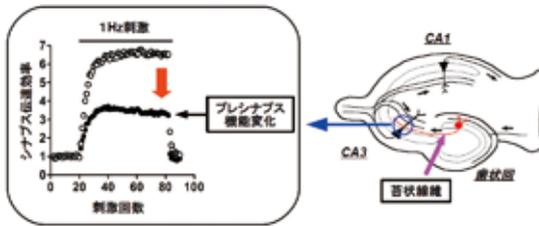
具体的には、統合失調症患者の不死化リンパ芽球由来の iPS 細胞を介した疾患神経細胞の作製を行い、エキソーム解析、エピジェネティクス解析、RNA 発現解析、電気生理解析、分子細胞生物学的解析等の手法を用いて、疾患神経細胞の機能異常に関連した病態のメカニズムを分子レベルで明らかにし、新たな統合失調症のマイクロエンドフェノタイプを同定するとともに、統合失調症の創薬のための基礎データを得ることをめざします。



精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプ の形成・維持機構の解析

小林 克典 (日本医科大学・薬理学・准教授)

中枢シナプスは精神疾患の発症メカニズムや病態の解明、治療法開発における重要な標的と考えられている。我々は顕著な精神疾患様の行動異常を示す α -CaMKIIヘテロ欠損マウス(CaMKII^{+/-})の表現型解析結果に基づき、海馬歯状回の成熟異常が精神疾患のエンドフェノタイプとなる可能性を提唱した。このマウスの最も顕著な機能異常はシナプス伝達のプレシナプス側の変化として観察される(図参照)。歯状回から海馬CA3に投射する苔状線維が形成する興奮性シナプスでは、頻回刺激によって巨大なシナプス促進(プレシナプス性の短期的増強)が見られるが、CaMKII^{+/-}ではこの促進が非常に強く抑制されていた。同様の促進の低下は他の多くの疾患モデルマウスにおいても見られ、これを精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプとして解析してきた。これまでの解析によって、少なくとも一部のモデルマウスにおいてはこのエンドフェノタイプが神経興奮の上昇によって形成・維持されており、神経興奮の抑制によって表現型のレスキュー(シナプスの成熟)が可能であることが示唆された。一方で、神経興奮は神経成熟を促進することも知られており、神経興奮の不足による成熟不全もあり得る。つまり見かけ上同じエンドフェノタイプであってもその形成又は維持機構が正反対の可能性もある。本研究では、生後発達の異なる時期に神経興奮を増強又は抑制したモデルマウスを作製し、プレシナプスエンドフェノタイプの形成・維持機構の多様性を解析する。さらに遺伝子発現パターンのインフォマティクス解析によって、過去に解析したモデルマウスの中から神経興奮異常がエンドフェノタイプ形成・維持に関与する可能性のあるモデルを選び、レスキュー実験によってそれを検証する。これらの解析結果に基づいて、バイオマーカーに基づいてプレシナプスエンドフェノタイプの維持機構を推定し、その制御を可能にすることを旨とする。



略歴

平成4年 東京大学文学部心理学科卒業
平成10年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 機能生物学専攻修了
平成10年 東京大学大学院医学系研究科 神経生理学教室ポスドク 日本学術振興会特別研究員
平成11年 東京大学大学院医学系研究科 神経生理学教室 助手
平成13年 カリフォルニア大学パークレー校 分子細胞生物学科ポスドク ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム長期研究員
平成16年 日本医科大学薬理学講座 助手
平成16年 日本医科大学薬理学講座 講師
平成25年 日本医科大学薬理学 准教授

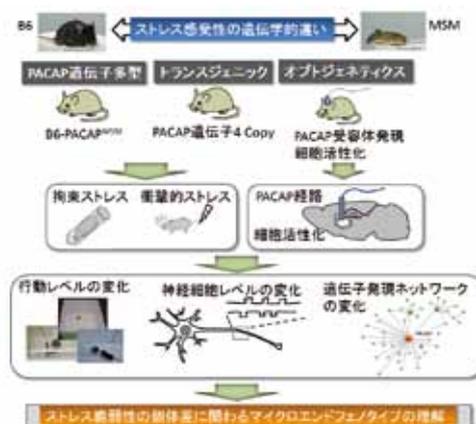


PACAP 高発現マウスを用いた PTSD 脆弱性のマイクロエンドフェノタイプ

小出 剛 (国立遺伝学研究所・マウス開発研究室・准教授)

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は、事故、災害、犯罪被害などの極度のストレス経験によって引き起こされる疾患で、生涯診断有病率が1%と推定されている。しかし、全ての人々が極度のストレス経験の後に PTSD に罹るわけではなく、その発症リスクの個人差には遺伝的要因が関与していることが示されてきている。本研究では、このようなストレス脆弱性の個人差について、遺伝的基盤と、そのマイクロエンドフェノタイプを明らかにすることを目的とする。野生由来マウス系統である MSM は、他の実験用マウス系統とくらべて極度に高い情動反応性を示す。我々は、遺伝解析を進めた結果、その高い情動性の責任遺伝子として PACAP 遺伝子を同定した。この遺伝子が MSM 型となっているマウス (PACAP 高発現系統) は、ストレス応答が強化しており、また遺伝子産物である PACAP ペプチド量が増加していることが明らかとなった。神経ペプチドである PACAP は、自律神経系の興奮制御に強く関わっており、PTSD の症状と関連することが患者の研究により報告されている。このことから本マウスは、ストレス脆弱性や PTSD 罹患リスクの個人差メカニズムの探索において、有用なモデル動物になると期待された。

そこで、本研究では、PACAP 高発現マウスにおける遺伝子ネットワークの変化や神経回路微細構造の個人差を明らかにすることで、そのマイクロエンドフェノタイプの解明を目指す。さらに、光遺伝学を使った方法により、PACAP の活性化に対して感受性を示す神経回路の解明を目指す。



略歴

昭和59年 愛媛大学理学部生物学科卒業
昭和61年 東京都立大学大学院理学研究科修士課程 遺伝学専攻修了
平成2年 大阪大学大学院医学研究科博士課程 生理学専攻修了 (医学博士 学位取得)
平成2年 日本学術振興会特別研究員 (受入: 国立遺伝学研究所)
平成4年 英国ケンブリッジ大学 Wellcome/CRC 研究所研究員
平成7年 国立遺伝学研究所 系統生物研究センター・助手
平成14年 国立遺伝学研究所 系統生物研究センター・助教授
平成19年4月より 国立遺伝学研究所 系統生物研究センター・准教授 (現職)





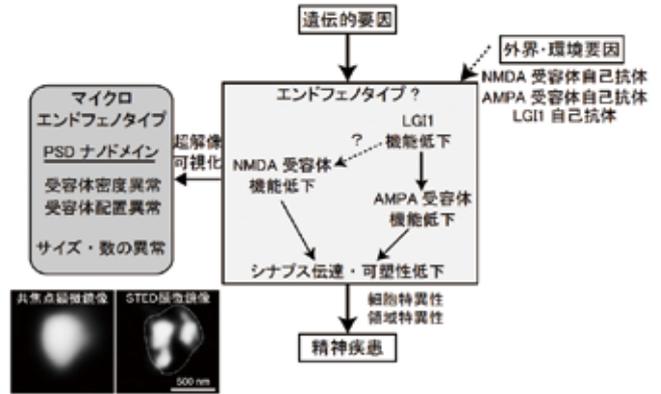
超解像で可視化するシナプスナノドメインに着目した精神病態表現型解析

深田 優子 (生理学研究所・生体膜研究部門・准教授)

略歴

- 平成 6 年
神戸大学医学部医学科卒業
- 平成 6-7 年
神戸大学医学部附属病院小児科学講座・医員
- 平成 9 年
奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
日本学術振興会特別研究員 (DC1)
- 平成 12 年
奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
博士後期課程修了 (バイオサイエンス博士) 取得
- 平成 12 年
名古屋大学大学院医学系研究科・日本学術振興会特別研究員 (PD)
- 平成 15 年
カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校・博士研究員
- 平成 17 年
国立長寿医療センター遺伝子蛋白質解析室・博士研究員
- 平成 19 年
自然科学研究機構 生理学研究所・博士研究員
- 平成 19 年
科学技術振興機構・さきがけ研究者 (専任)
- 平成 19 年
自然科学研究機構 生理学研究所・准教授 (現職)

NMDA 仮説に代表されるように、統合失調症など精神疾患の病態はシナプス機能異常と密接に関連していると推測されるが、これに基づく定量的なエンドフェノタイプは確立していない。一方、統合失調症様の精神症状を亜急性に生じる免疫介在性脳炎は、患者自己抗体が NMDA 受容体や LGI1 など脳内シナプスの抗原蛋白質に直接作用して発症する。したがって、免疫介在性脳炎自己抗体が惹起するシナプスの変容は、精神疾患におけるマイクロエンドフェノタイプを反映するものと考えられる。本研究では、申請者らが最近開発した超解像顕微鏡を用いたシナプスナノドメイン可視化法およびグルタミン酸受容体マッピング法により、免疫介在性脳炎自己抗体が惹起するシナプスの構造的、機能的变化を捉え、精神病態のマイクロエンドフェノタイプとして同定する。さらに精神疾患モデル動物や患者死後脳を用いて、同定したマイクロエンドフェノタイプの妥当性を調べると共に、疾患特異性についても明らかにする。



第4回マイクロ精神病態領域班会議集合写真
2014年7月20日 蔵王にて

ストレス性精神疾患における 扁桃体外側核の病態解明

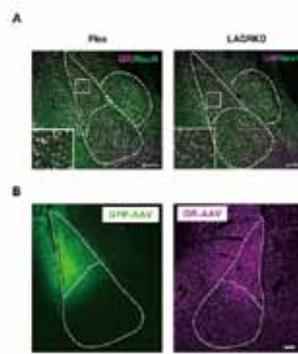
森 寿 (富山大学大学院・医学薬学研究部 (医学)・分子神経科学講座・教授)

気分障害、不安障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等のストレスが関わる精神疾患の生涯有病率は、我が国では 20% 近くに達しており、国民の健康福祉や経済的観点から克服すべき課題のひとつである。ストレス性精神疾患の原因のひとつとして、扁桃体が担う情動制御の異常が示唆されている。

我々は、ストレスホルモンのひとつであるグルココルチコイドの受容体 (GR) 遺伝子を扁桃体外側核 (LA) 選択的に欠損させた (LA-GRcKO) マウス系統を独自に作製し、恐怖条件付けを用いた情動学習課題で、1) 条件付け回数依存的な記憶獲得の障害、2) ストレス負荷後の恐怖記憶抑制の障害、3) リン酸化 CREB の異常、を見だし、ストレスによる恐怖記憶抑制に LA の GR が関与する可能性を明確にした。

本研究では LA-GRcKO マウスを用いて、恐怖条件付け試験とうつ様症状試験を行い、行動学的表現型と血中ホルモン測定による視床下部・脳下垂体・副腎 (HPA) 軸機能の変化を明らかにする。また、LA-GRcKO と対照マウスの扁桃体スライスを用いて、1) 電気生理学的性質の解析、2) mRNA を抽出しトランスクリプトームの解析、3) 抗リン酸化 CREB 抗体を用いた ChIP アッセイを行う。さらに、LA-GRcKO マウスの表現型と GR 遺伝子欠損の因果関係を明らかにするために、LA に GR 発現ウイルスベクターを導入し、機能回復あるいは恐怖記憶が消去できるか検証する。本研究で、PTSD をはじめとするストレス性の精神疾患や感情障害で見られる情動認知機能障害の分子機構と責任神経回路の性質を明らかにし、また、発現変化の確認できた GR と CREB の標的遺伝子群が、ストレス性精神疾患のあらたなバイオマーカーや薬物治療標的となりうるか評価を行う。

扁桃体外側核 (LA) 選択的グルココルチコイド受容体 (GR) ノックアウト (KO) と発現回復



A. コントロール (Fluc) および LA-GRcKO マウスの GR と *hM4G* の発現経路
B. AAV ベクターによる LA での GFP および GR の発現



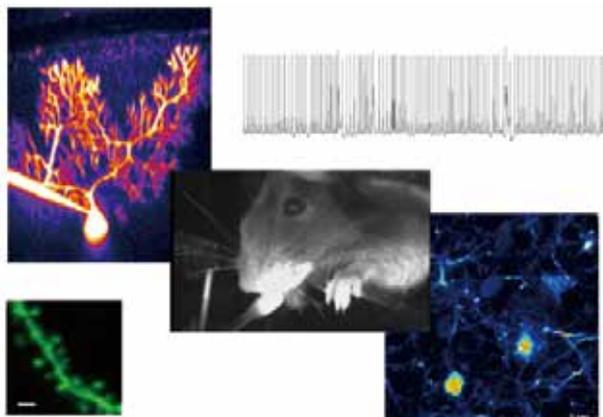
略 歴

- 1985 年 3 月 広島大学理学部生物学科卒業
- 1991 年 3 月 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学)
- 1991 年 4 月 新潟大学脳研究所神経薬理学部門 助手
- 1994 年 4 月 東京大学医学部薬理学講座 助手
- 1999 年 1 月 東京大学大学院医学系研究科分子神経生物学・薬理学教室 講師
- 2003 年 7 月 富山医科薬科大学医学部生化学第2講座 教授
- 2004 年 4 月 富山医科薬科大学大学院医学研究科分子神経科学講座 教授
- 2005 年 10 月 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 分子神経科学講座 教授

精神病態脳における 大規模2光子解析法の開発

喜多村 和郎 (山梨大学・医学部・生理学講座・教授)

我々の研究室では、光学イメージング技術を駆使して、大脳皮質および小脳を介する学習や運動制御メカニズムの解明に取り組んでいる。精神疾患は、大脳や小脳を含む多くの脳領域における神経回路の機能障害に起因すると考えられているが、精神病態の中間表現型としての、局所神経回路および脳領域間回路機能の異常について十分に理解されているとはいえない。これは、現在の解析技術の限界によるものであると考えられる。本研究では、細胞およびシナプスレベルの活動を広範囲で大規模に解析できる2光子イメージング法を開発することで、局所神経回路や脳領域間回路の活動を高分解能で捉えることを可能にし、精神疾患モデル動物において回路機能異常を同定することで、障害に結びつく回路機構の解明に取り組む。



略 歴

- 平成 5 年 大阪大学基礎工学部生物工学科卒業
- 平成 10 年 大阪大学基礎工学研究科博士課程物理学専攻修了 (博士 (工学)) 取得
- 平成 10 年 大阪大学基礎工学部ポスドク、日本学術振興会特別研究員
- 平成 11 年 科学技術振興事業団 一分子過程プロジェクト研究員
- 平成 15 年 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ ポスドク
- 平成 17 年 大阪大学大学院医学系研究科助手
- 平成 19 年 東京大学大学院医学系研究科助教
- 平成 22 年 同 准教授
- 平成 26 年 10 月より 山梨大学大学院総合研究部医学域生理学講座教授 (現職)



精神疾患に関与する遺伝・環境因子で前頭前野の発達期に現れるマイクロエンドフェノタイプ

櫻井 武 (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・准教授)

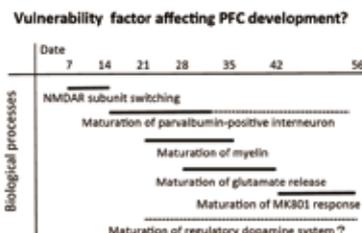
略 歴

昭和63年
名古屋大学医学部医学科卒業
平成5年
名古屋大学大学院医学研究科病理系修了
医学博士取得
平成5年
ニューヨーク大学メディカルセンター
ポストドクトラルフェロー
平成12年
ラトガースニュージャージー州立大学
アシスタントプロフェッサー
平成13年
マウントサイナイ医科大学
アシスタントプロフェッサー
平成23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准教授
(現職)

我々の研究室は発達精神障害の病態の分子レベルでの理解を目指している。発達精神障害は自閉症や統合失調症といった疾患であるが、これは脳の発達過程に遺伝因子、環境因子によって引き起こされる変化によって脳のワイヤリングの変調が起こり神経回路の異常を来し、その結果として行動異常を示すと考えられる。近年のヒトゲノム解析から自閉症や統合失調症に関与する遺伝因子の解明が進みそれに基づいたマウスモデルの作製が可能となり、それを利用したヒトの疾患の病態の解析が試みられている。

自閉症や統合失調症の発達精神障害の主症状の一つに認知機能の障害がある。認知機能は前頭前野 (PFC) に担われており、PFCの発達に応じて機能が獲得されていく。PFCの発達は様々な生物学的過程に支えられた回路の形成成熟によると考えられるが、ヒトの場合他の脳領域に比べてPFCの発達には時間がかかり30歳くらいまで続くと考えられている。したがってこの過程は遺伝・環境因子によって影響を受けるタイムウィンドウが長いことが予想され、ヒトのPFCの発達過程がどのように進んでいくかを明らかにしその過程がどのように影響を受けるかの解析が進んでいる。

精神疾患のトランスレーショナルリサーチには先に述べたマウスモデルの果たす役割は大きい。マウスで認知機能を担うPFCの発達の過程がどうなっているかを明らかにし、それをヒトのそれと対応させてどこが似ていてどこが似ていないかを明らかにする事が、今後のマウスモデルの解析をヒトの疾患の理解に最大限に活用するのにおいて重要になってくると考えられる。我々はPFCの発達段階にどういった生物学的事象が段階的に起こっていくかを明らかにし、それらの過程が精神疾患に関与すると考えられる遺伝・環境要因によってどのような異常が起こるかをマイクロエンドフェノタイプとして明らかにする事を目標としている。



マウスのPFCの発達において様々な生物学的過程が順に起こる。それぞれの過程が様々な遺伝・環境因子によって影響を受ける可能性があり、それが発達精神障害に見られる認知機能の異常として現れる。



高精細全脳イメージングによるマイクロ精神病態の探索

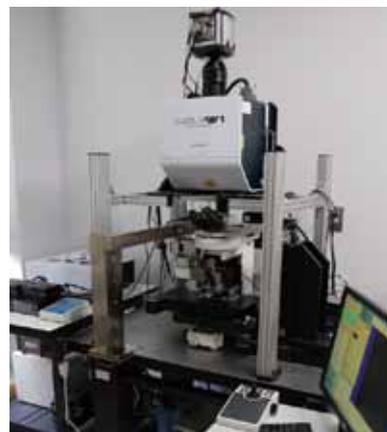
橋本 均 (大阪大学大学院・薬学研究科・神経薬理学分野 / 連合小児発達学研究所附属子どものこころの発達研究センター・教授)

略 歴

昭和62年
京都大学薬学部薬学科卒業
平成3年
京都大学薬学研究所博士課程退学
平成3年
大阪大学助手薬学部
平成4～5年
大阪バイオサイエンス研究所共同研究員
(兼任)
平成5年
博士(薬学)取得
平成10年
大阪大学大学院薬学研究所講師(平成13年助教)
平成18年
大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの発達研究センター(兼任)
平成20～21年
米国バンダービルト大学精神医学部門(客員准教授)
平成22年
大阪大学教授

統合失調症やうつ病などの精神疾患は、様々な遺伝因子と環境要因が複雑に相互作用して発症するものと推定されていますが、その分子メカニズムは未だほとんど不明です。精神疾患には脳が関係しますが、ヒトでは脳に直接アクセスすることが困難であるため、ヒト疾患を模倣するモデル動物を用いて研究することが必要です。そのため、私たちは最近、全ての脳領域の細胞を高い解像度でイメージングし、その変化を定量的に捉える解析システムを開発することに成功しました。そこで、本研究課題ではこのシステムを用いて、疾患モデル動物の全脳の形態や活動の変化を解析し、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプを見出す研究を実施します。また、そのマイクロエンドフェノタイプをもとに、ヒト疾患における治療効果がある薬を、モデル動物に投与して治療した際の脳内変化を観察し、次に同様な変化を強く起こす新しい薬の探索も目指します。これらにより、疾患の分子メカニズムと治療メカニズムの解明や、新規治療薬の開発に貢献したいと考えています。

これまでの研究により、一回のストレスを受けたマウスでは、様々な脳領域の神経細胞が活性化し、それらにはこれまでに報告がない興味深い脳部位が含まれていること、また長期間のストレスを受けたマウスでは、脳内の神経活動がむしろ低下していることがわかりました。今後さらに、仮説フリーで、システムとしての脳の変化を捉え、その結果をマイクロ精神病態の領域内の連携により検証するとともに、ヒト臨床研究に橋渡しし、脳や精神疾患の分子メカニズムの理解や創薬につなげる研究に取り組んでいきたいと考えています。



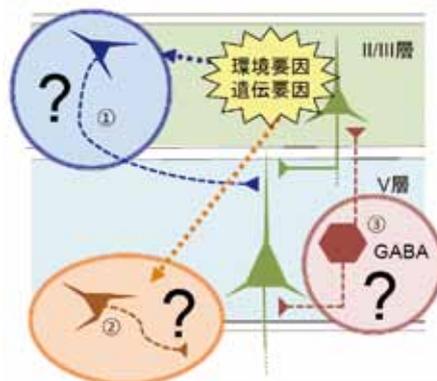
高精細全脳イメージング装置
共焦点レーザー顕微鏡、計7軸の電動アクチュエータおよび振動切削装置を用いた順次切断法を用いた装置。高速で高い解像度のイメージングが可能になった。

微細な組織構築変化をマイクロエンドフェノタイプとする精神神経疾患の病態解明

久保 健一郎 (慶應義塾大学医学部解剖学・講師)

精神神経疾患の死後脳研究において、神経細胞の配向の異常、層構造の乱れ、白質内異所性神経細胞の増加など、微細な組織構築の変化が報告されてきた。これらの所見は統合失調症のみならず、自閉症スペクトラム障害 (ASD) や双極性障害でも報告されたことがある。このような微細な組織構築の変化は、すべての患者に見られるわけではないものの、それぞれの疾患における一定のサブpopulationの患者脳に存在する可能性がある。このため、微細な組織構築の変化は、統合失調症や自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等の精神神経疾患におけるマイクロエンドフェノタイプの候補の一つとなると考えられる。しかし、微細な組織構築の変化がどのように疾患発症に結びつくのか、その病態的な意義は必ずしも明らかではない。そこで本研究では、それぞれの微細組織構築の変化が、どのような回路網形成の異常に結びつき、また、どのような影響を動物の脳機能や行動に及ぼすのかを解明したいと考えている。特に、精神疾患に関連が強い、海馬や前頭前皮質などに注目して、微細組織構築の変化によって、どのような回路形成の変化が生じ、それが発達過程においてどのように変遷し、さらには成熟後の動物の行動や認知機能に影響を与えるのかを明らかにしたい。また、この微細な組織構築の変化が、他のマイクロエンドフェノタイプ (例えば、GABA 作動性 (抑制性) 神経細胞、シナプス形成・動態、エピジェネティクス、神経細胞分化状態等) にみられる変化) とどのように関わるについても明らかにしていきたい。

微細な組織構築の変化が、回路形成と脳機能に及ぼす影響を生じ、病態とどのように関わるか？



- ① 興奮性神経細胞間の回路変化とその機能への影響
- ② 白質内異所性神経細胞による回路形成・機能への影響
- ③ GABA作動性神経への影響とその回路・機能への影響



略歴

平成 10 年
慶應義塾大学医学部卒業
平成 14 年
東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程卒業 (博士 (医学)) 取得
平成 14 年
慶應義塾大学助手 (医学部解剖学教室)
平成 15 年
慶應義塾大学医学部研修医 (精神・神経科)
平成 17 年
慶應義塾大学特別研究助手 (医学部解剖学教室) (平成 19 年特別研究助成)
平成 21 年
同大学助教 (医学部解剖学教室)
平成 25 年より
同大学専任講師 (医学部解剖学教室) (現職)

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・総合医科学研究所・システム医科学研究部門・教授)

私たちは、これまでに 170 系統以上の遺伝子改変マウスの行動を網羅的に解析し、多数の精神疾患モデルマウスを同定してきました。それらの一部のマウスに共通して、成体であるにもかかわらず海馬歯状回のほぼ全ての神経細胞が未成熟な状態にあるという現象 - 非成熟歯状回 - が生じていることを世界で初めて報告しました¹。非成熟歯状回様の現象は統合失調症や双極性障害の患者の死後脳でも見られることもわかり²、私たちは非成熟歯状回を統合失調症や双極性障害などの精神疾患のエンドフェノタイプ候補の一つとして提唱しています。最近、ひときわ顕著な行動異常パターンと非成熟歯状回を示すマウスとして Schnurri-2 ノックアウト (Shn-2 KO) マウスを同定しました³。この Shn-2 KO マウスは、脳の遺伝子発現パターンが統合失調症患者の死後脳のものと同様であったほか、抑制性神経細胞マーカーのパルバルブミンや各種オリゴデンドロ サイトマーカーの減少、シータ波・ガンマ波などの脳波異常など統合失調症患者の脳で報告されている多くの特徴を備えており、優れた統合失調症モデルマウスであることがわかりました。さらに、Shn-2 KO マウスを含めた非成熟歯状回を持つマウスや統合失調症患者の脳では、軽度で慢性的な炎症が生じていることが明らかとなり、これが統合失調症の各種のエンドフェノタイプの背景にある可能性があります。しかし、軽度の慢性炎症がなぜ生じ、それがどのような脳の異常を引き起こしているのかは未だ明らかではありません。本研究では、脳の軽度慢性炎症によって誘導される神経細胞やグリア細胞の各種の異常を精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとして捉え、(1) 遺伝的・環境的要因が軽度慢性炎症を引き起こすメカニズムを解明すること、(2) 軽度慢性炎症が原因となって生じるマイクロエンドフェノタイプを同定し制御すること、を目指します。

1. Yamasaki et al. *Mol. Brain*, 1, 6 (2008).
2. Walton et al. *Transl. Psychiatry*, 2, e135 (2012).
3. Takao et al. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1409-1425 (2013).



電子顕微鏡写真から3次元に再構成した野生型マウスの海馬神経細胞の樹状突起。左側ではミトコンドリアも、右側ではスラインを着色して示している。



略歴

1989 年
東京大学文部 III 類入学
1993 年
東京大学文学部心理学卒業
1995 年
東京大学大学院人文科学研究科修士課程心理学専攻修了
1997 年
東京大学大学院人文社会系研究科博士課程心理学専攻
1997 年
博士 (心理学) (東京大学) 取得
1997 年~1998 年
理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員
1998 年~1999 年
米国 国立精神衛生研究所 (NIMH) ポスドク研究員
1999 年~2001 年
米国 バンダービルト大学 分子神経科学センター・薬理学科 助教授 (研究)
2001 年~2003 年
米国 マサチューセッツ工科大学 ピコワー学習・記憶センター 主任研究員
2003 年~2007 年
京都大学大学院医学研究科 先端領域融合医学研究機構 助教授 先端技術センター生体遺伝子機能研究チームリーダー
2007 年~現在
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門 教授 (兼任) 自然科学研究機構 生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室 客員教授



グリア細胞からみる精神疾患

和氣 弘明 (自然科学研究機構・生理学研究所・准教授)

略 歴

平成 13 年
名古屋市立大学医学部医学科卒業

平成 19 年
名古屋市立大学大学院医学研究科修士
(博士 (医学)) 取得

平成 19 年
生理学研究所 CREST 研究員

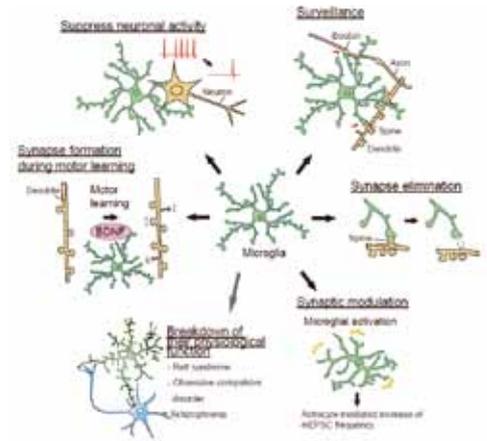
平成 21 年
米国立衛生研究所 Visiting Fellow

平成 24 年
自然科学研究機構 基礎生物学研究所
助教

平成 25 年
さきがけ研究員 (兼任)

平成 26 年
自然科学研究機構 生理学研究所
准教授

ミクログリアは中枢神経系唯一の免疫細胞である。疾患において形態の変化する細胞として着目され、様々な精神・神経疾患で活性化され、神経毒性的、もしくは神経保護的に作用し、疾患の進行に作用するという観点から数多くの研究が進められてきた。近年、2光子顕微鏡をはじめとした新しい光学技術の発達により、グリア細胞の生理的機能が明らかになってきた。なかでもミクログリアは絶えずその突起の伸張・退縮を繰り返していることがわかった。その動きによってミクログリアはシナプスを監視し、その形成・除去に関与し、さらには神経細胞活動に影響することが示された。しかしながら、これらのグリア細胞の生理的機能の破綻によってどのような精神疾患・発達障害が生じるかは明らかではない。本研究では統合失調症モデルを用いて、そのマイクロエンドフェノタイプの理解をグリア細胞から考察するために、グリア細胞の生理的機構の破綻によって生じる変化を抽出し、2光子顕微鏡下でマウスに学習課題を行わせ、抽出された変化が起因となって表出される神経回路基盤の変容、そしてその個体の異常行動との相関を計測する。



精神疾患病態におけるドーパミンシグナル関連マイクロエンドフェノタイプの解明

池田 和隆 (公益財団法人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)

略 歴

平成 1 年 3 月
東京大学工学部反応化学科卒業
工学学士

平成 3 年 3 月
大阪大学大学院医学研究科修士課程修了
医学修士

平成 7 年 3 月
新潟大学大学院医学研究科博士課程修了
博士 (医学)

平成 7 年 4 月
理学研究所・研究員

平成 12 年 10 月
(財) 東京都医学研究機構・
東京都精神医学総合研究所・
精神薬理研究部門・主任研究員

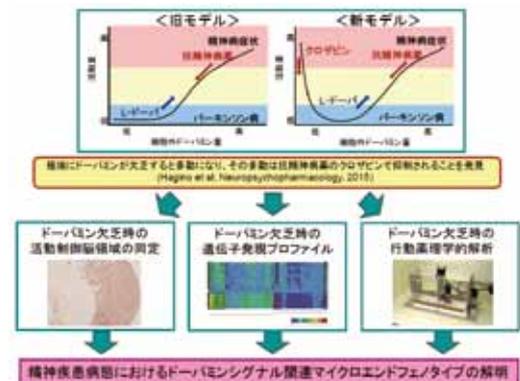
平成 15 年 9 月
(財) 東京都医学研究機構・
東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門・部門長
(副参事研究員)

平成 23 年 4 月
(財) 東京都医学総合研究所・
精神行動医学分野・参事研究員
依存性薬物プロジェクト
プロジェクトリーダー

ドーパミンは、快情動、人格、注意など主要な精神活動や運動を制御する極めて重要な脳内物質であり、実際、様々な抗精神病薬の全てが、ドーパミンシグナル伝達を修飾する作用を有することや、依存性薬物のほとんどが側坐核におけるドーパミンの放出を引き起こすことが知られている。従って、ドーパミンシグナルの変調は精神疾患病態におけるマイクロエンドフェノタイプであると考えられる。従来、ドーパミン量と活動量は相関すると考えられてきたが、研究代表者らは、ドーパミン欠乏マウスではむしろ活動量が亢進しておりこの亢進が定型抗精神病薬ではなく非定型抗精神病薬によって抑制されるという驚くべき実験結果を得た (Hagino et al, Neuropsychopharmacology, 2015)。ドーパミン欠乏マウスの解析は、ドーパミンシステムの機能解明において画期的な手法である。そこで、ドーパミン欠乏マウスをさらに解析することで、ドーパミンシグナル変調というマイクロエンドフェノタイプが精神活動に与える真の影響を解明できると考え、本研究を着想した。

本研究の具体的な目標は以下である。

- 1) ドーパミン欠乏時の活動を制御する脳領域を免疫組織化学的に同定する。
- 2) ドーパミン欠乏時の各種脳領域における遺伝子発現プロファイリングを行い、他の精神疾患モデル動物と比較する。
- 3) ドーパミン欠乏時の依存性物質および精神科領域薬物の効果を行動薬理学的に解明する。



各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連する遺伝子の機能解析と病態解明

星野 幹雄 (国立精神神経医療研究センター・神経研究所・部長)

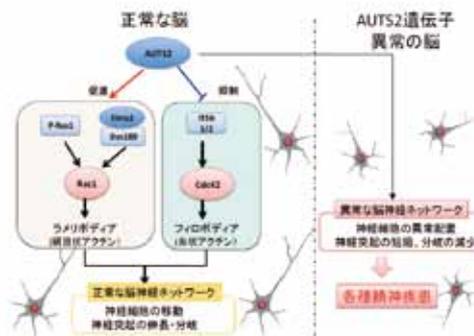


略歴

平成元年 新潟大学医学部医学科卒業
 平成5年 新潟大学大学院医学研究科博士過程神経化学専攻修了 (博士(医学)) 取得
 平成5年 国立精神神経センター神経研究所ポスドク
 平成7年 米国スタンフォード大学医学部ポスドク
 平成9年 大阪大学細胞生体工学センター助手
 平成10年 京都大学医学部助手 / 助教
 平成19年10月より 国立精神神経センター神経研究所部長
 平成22年4月に改組により 国立精神神経医療研究センター神経研究所部長 (現職)

ヒトAUTS2遺伝子は、ASD、統合失調症、てんかん、ID、ADHDなどの幅広い精神疾患患者で de novo のヘテロ遺伝子異常が多数報告されているため、AUTS2は de novo 発症の幅広い精神疾患の病理に共通して関連すると考えられている。しかしながら、AUTS2の分子生理機能は全くわかっていなかったため、その病理についてはつい最近まで未解明なままであった。しかし我々は2014年末に、AUTS2蛋白質がRhoファミリーG蛋白質Rac1およびCdc42シグナル伝達系を抑制し、アクチン細胞骨格系の再構成を介して、神経細胞移動、神経突起伸長に関与することを報告した。

本研究では今までの研究をさらに進め、すなわち培養細胞や子宮内電気穿孔法、プロテオミクス解析など多角的な解析によって、AUTS2の細胞生物学的、神経発生生物学的機能をより詳細に明らかにする。特に、シナプス形成およびシナプス機能における役割に重点をおき解明する。また、AUTS2遺伝子の様々なタイプのゲノム変異をCRISPR/Cas9システムを用いてマウスゲノム上に導入し、そのマウスを解剖学的、電気生理学的、行動学的に解析する。AUTS2を各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連するモデル遺伝子として解析することで、各種精神疾患に共通する神経回路の病理基盤と、さらには個々の精神疾患に固有な病理について明らかにする。



新規モデルマウスを用いた自閉症マイクロエンドフェノタイプの解明

中山 敬一 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)



略歴

昭和61年3月 東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
 昭和61年4月 順天堂大学大学院医学研究科 入学 (免疫学専攻)
 平成2年3月 同 卒業
 平成2年4月 理化学研究所 フロンティア研究員
 平成2年12月 ワシントン大学医学部 ポスドクトラルフェロー
 平成4年3月 ワシントン大学ハーワードヒューズ研究所 博士研究員
 平成7年7月 日本ロシュ研究所生物学部 主幹研究員
 平成8年10月 九州大学生体防御医学研究所 教授
 現在に至る

自閉症スペクトラム障害は非常に発症頻度の高い神経発達障害であり、その発症メカニズムの解明と治療法の開発が急務である。しかしながら自閉症スペクトラム障害は多様な病態が入り混じった幅広い疾患概念であるため、その病態を忠実に再現するモデル動物の確立は困難である。近年、自閉症家系の大規模エクソーム解析の結果から、最も有力な原因候補遺伝子としてクロマチンリモデリング因子CHD8が同定され、世界中で大きな反響を呼んでいる。そこでわれわれは自閉症患者のCHD8変異を再現したモデルマウスを作製し行動解析を行ったところ、予想通り自閉症様症状を呈することが判明した。われわれはこれまでに、CHD8がp53やβ-カテニンの転写活性を抑制することで発生期の器官形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしており、CHD8変異マウスにおける自閉症発症は神経発生過程における転写制御の破綻が原因であると考えられる。そこで、本研究ではわれわれが作製した新規自閉症モデルであるCHD8変異マウスのマイクロエンドフェノタイプを同定することによって自閉症の発症メカニズムを明らかにする。具体的な到達目標としては、(1) コンディショナルノックアウトマウスを用いて、自閉症の発症時期と責任部位を同定する。(2) In vitro 分化誘導系を用いて、CHD8の変異が神経分化に与える影響について評価する。(3) 網羅的解析によってCHD8の下流分子を同定し、自閉症の発症メカニズムを明らかにする。(4) CHD8変異マウスのマイクロエンドフェノタイプを同定し、自閉症患者や他のモデルマウスと比較検討する。最近の知見では、自閉症スペクトラム障害は二次的に他の精神疾患を発症する原因になる可能性が示唆されており、本研究の遂行によって多様な精神疾患に広く共通した病態解明につながる事が期待される。





グリア細胞における MHC クラス I 分子の過剰発現とマイクロエンドフェノタイプ

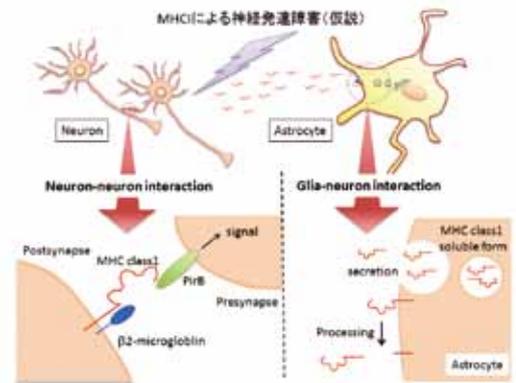
山田 清文 (名古屋大学医学部附属病院・教授)

略 歴

昭和 56 年
名城大学薬学部卒業
昭和 58 年
名城大学大学院薬学研究所修士課程修了
昭和 58 年
大塚製薬 (株) 徳島研究所 研究員
昭和 62 年
米国ジョーンズホプキンス大学医学部客員研究員
平成 3 年
学位 (薬学博士) 取得 (名城大学)
平成 10 年
名古屋大学医学部附属病院 助教授
平成 14 年
金沢大学薬学部 教授
平成 16 年
金沢大学大学院自然科学研究科 教授
平成 19 年 8 月より
名古屋大学医学部附属病院 教授 (現職)

主要組織適合遺伝子複合体クラス I 分子 (MHC I) は免疫系で重要な役割を果たしているが、脳神経系では神経発達やシナプス可塑性に重要な役割を果たしている。本新学術領域との関連では、神経発達障害との関連性が報告されており、MHC I は統合失調症の遺伝的要因あるいは環境要因に基づく神経発達障害を仲介する分子であると提唱されている。しかし、MHC I の発現変化に伴う脳神経発達あるいは高次脳機能発達の変化についてはほとんど解っていない。

我々は統合失調症の環境要因を考慮した周産期擬似ウイルス感染モデル (polyIC モデル) を開発し、周産期の異常免疫応答が神経発達障害を誘発する分子機構について研究を進めてきた。PolyIC モデルの神経発達障害の起点はアストロサイトの自然免疫応答であり、本モデルマウスは樹状突起のスパイン数の低下など神経発達障害と統合失調症様の行動異常を示す。一方、PolyIC モデルマウスの海馬では MHC I/H-2D、H-2K の遺伝子発現が増加し、培養アストロサイトを polyIC で刺激すると MHC I/H-2D、H-2K 遺伝子が誘導され、培養液中の可溶性 MHC I/H-2D (sMHC I/H-2D) が増加することを確認している。本研究ではグリア細胞における MHC I 分子の過剰発現に関連するマイクロエンドフェノタイプを *in vitro* および *in vivo* で解析することにより、神経発達障害における MHC I の役割を追究する。



マウス反復ストレスによる情動変容を担う自然免疫関連分子の作用とその活性化機構

古屋敷 智之 (神戸大学大学院・医学研究科・薬理学分野・教授)

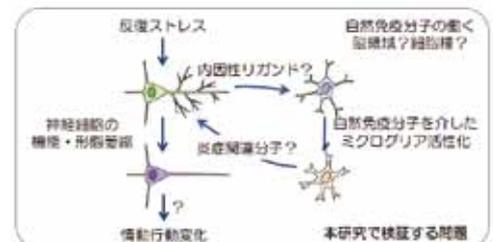
略 歴

平成 9 年
京都大学医学部医学科卒業
平成 13 年
京都大学大学院医学研究科博士課程 (博士 (医学)) 取得
平成 13 年
京都大学大学院医学研究科 日本学術振興会特別研究員
平成 15 年
京都大学大学院医学研究科助手
平成 16 年
ジョーンズホプキンス大学 脳心理学分野准研究員
平成 20 年
京都大学大学院医学研究科助教
平成 24 年
同大学同研究科特准教授
平成 26 年 5 月より
神戸大学大学院医学研究科教授 (現職)

過度のストレスやストレスの遷延化は、抑うつや不安亢進といった情動変化を引き起こすとともに、うつ病など精神疾患のリスク因子となる。ストレスによる脳機能変化の分子・神経回路基盤には不明点が多く、ストレスを標的とした精神疾患創薬は確立していない。我々は、マウスの反復社会挫折ストレスモデルを用い、ストレスによる情動変化に炎症関連分子であるプロスタグランジン (PG) E2 の受容体 EP1 と PG 合成酵素 COX1 が必須であること、COX1 が脳内ではミクログリアに濃縮して発現し、またストレスによりミクログリアの形態や分子発現が変化することを示してきた。これらの結果から、ストレスにおける神経ミクログリア相互作用の重要性を提唱している。しかしストレスによるミクログリア活性化の役割は確立しておらず、その分子機序もほとんど分かっていない。

自然免疫分子は外来性の微生物のもつ分子パターンを認識するパターン認識受容体として同定されたが、近年では、細胞の損傷やストレスにより内因性のダメージ関連分子が放出され、これが自然免疫分子を介して炎症を惹起することが知られつつある。自然免疫分子はミクログリアを活性化しうることから、第一期公募研究では、マウスの反復社会挫折ストレスモデルにおける自然免疫分子の役割を調べ、ストレスによるミクログリア活性化に自然免疫分子が必須であること、そのミクログリア活性化が情動変化に不可欠であることを示した。第二期公募研究では、ストレスによる情動変化を担う自然免疫分子が動く細胞種や脳領域を確定し、ストレスにより活性化されたミクログリアが神経細胞の機能形態変化を促す分子機序とその情動変化との関連を調べる。さらに、反復ストレスによる情動変化を促す自然免疫分子の活性化因子の同定を試みる。

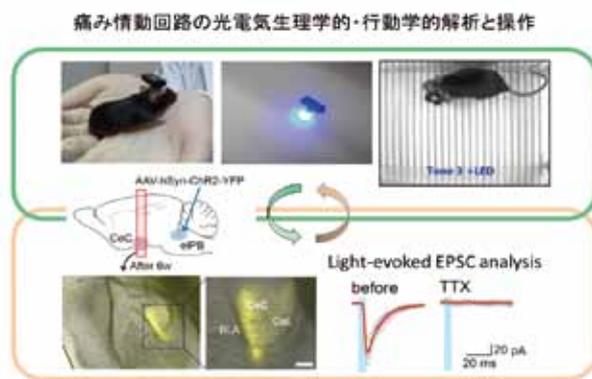
以上の研究により、ストレスによる情動変化における自然免疫分子の作用と活性化機序に迫り、精神疾患における新たな創薬標的を提唱したい。



ストレス性精神疾患モデル動物における痛み情動回路の制御機構とその応用

渡部 文子 (東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・神経科学研究部・准教授)

「痛み」など負の情動による恐怖記憶形成は、個体の生存維持に必須である一方、過度な恐怖記憶は心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やパニック障害など不安障害にもつながり、生活の質を大きく損なう。このような精神疾患の発症機構への手がかりとして、我々は橋の腕傍核から扁桃体に痛み信号を直接入力する「痛み情動回路」に着目した。この経路は慢性疼痛や恐怖記憶形成後にシナプス増強を示すことから、情動経路のシナプス増強による痛み負情動の破綻が情動障害に関与し、痛み神経回路可塑性破綻がマイクロ病態シナプスの本態であることを示唆する。そこで本領域では、情動障害を示すストレス性精神疾患モデル動物を用い、痛み情動回路の可塑性を光遺伝学的に操作することで破綻した恐怖記憶を再制御することを狙う。さらに光誘発性電気生理学的解析により、病態シナプスの分子機構を解明し、得られた手がかりを行動レベルで検討することで、新たな治療法開発に繋がる基礎的知見を得ることを目指す。



略歴

1988年
東京大学農学部農芸化学科卒業
1988年
ヤクルト中央研究所研究員
1996年
カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部生理学科
博士課程修了 Ph.D. 取得
1996年
カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部生理学科ポスドク
2001年
東京大学医科学研究所神経ネットワーク分野助手 (2007年助教)
2009年
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター神経生理学教室講師
2013年
同大学同研究センター神経科学研究部准教授

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)

Memories make us who we are. Our experiences in the world produce memories by physically changing the brain. Many experiences, like walking down the street to the store on a normal day, we do not remember. However, some memories, such as being attacked by a dog while walking down the street, are burned into our brains and stay with us for our entire lives. What tells the brain to store some experiences as memories while others are forgotten? How does this learning result in adaptive changes in behavior? Answering these questions is a central goal of our laboratory.

Aversive experiences, such as being attacked by a dog, are powerful triggers for memory storage. To accomplish this task, aversive encounters activate neural 'teaching signal' circuits which can trigger brain alterations resulting in memory formation.

In the lab we study how teaching signals regulate memory formation and guide adaptive behavior. To study this question we use a variety of aversively motivated behavioral assays including fear conditioning, a powerful model for studying emotional memories. Relative to our knowledge of sensory and motor circuits, we understand very little about the brain mechanisms which translate aversive experiences into neural teaching signals. As a result, there is important work to be done in this research area. Furthermore, the study of aversive teaching signal systems represents an important bridge between multiple areas of neuroscience research. By studying these circuits our ultimate goal is to discover general principles

of neural circuit function, neural coding and plasticity as they relate to adaptive behavior. These insights may ultimately guide us toward a better mechanistic understanding of learning and memory, decision making, pain, emotion and many other aspects of human experience.

Dysfunction in aversive teaching signal circuits may underlie some of the clinical pathology associated with chronic pain and anxiety disorders. Understanding the mechanisms of aversive teaching signal circuits could also facilitate the development of novel treatments for these debilitating conditions.



略歴

平成 10年
University of Colorado, Boulder 卒業
Bachelor of Arts in Psychology,
Magna Cum Laude 取得
平成 19年
University of California, Los Angeles
卒業
Ph.D. in Neuroscience 取得
平成 19年~23年
New York University ポスドク
平成 23年より
独立行政法人理化学研究所
脳科学総合研究センター
記憶神経回路研究チーム
チームリーダー (現職)

領域公式行事

1) 国際シンポジウムの共催

「AND (Association of the Study for Neurons and Diseases) Winter Mini-Conference-Joint conference with Innovative Area for Micro-endophenotypes of Psychiatry Disorders -」

日 時：2015年1月

場 所：熱海 KKR ホテル

国際学会 AND と共催で国際シンポジウムを開催しました。LTP を発見した Timothy Bliss 博士もご参加いただき、基礎から疾患研究に至る様々な研究成果が発表され、ディスカッションも大いに盛り上がりました。

講演者 (敬称略)

Graham L. Collingridge (University of Bristol), 加藤 総夫 (東京慈恵会医科大学)、Robert Nistico (Sapienza University of Rome)、富永真琴 (岡崎統合バイオサイエンスセンター)、Christopher Parsons (Merz Pharmaceuticals GmbH)、飯野雄一 (東京大学)、Min Zhuo (University of Toronto)



2) 第6回マイクロ精神病態領域班会議 (第二期公募班キックオフワークショップ)

日 時：2015年6月11日

場 所：東京農業大学世田谷キャンパス横井講堂

新学術領域の説明 (学術調査官 大塚稔久先生 (山梨大学))、領域の目的の説明、研究内容と支援活動の紹介と、ワークショップが行われました。

講演者 (敬称略)

大倉正道先生 (埼玉大学;公募班)、廣瀬謙造先生 (東京大学、計画班)、吉川武男先生 (計画班)、鶴飼渉先生 (計画班)。公募班員の自己紹介が行われました。



3) 第4回国際シンポジウム

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

時 間：2015年7月27日 午後2時 - 午後5時

場 所：東京農業大学世田谷キャンパス 横井講堂

若手研究者向けに国際シンポジウムを開催しました。

講演者 (敬称略)

Brian Wiltgen (カリフォルニア大学デービス校)、Paul Frankland (トロント大学)、Karl Peter Giese (キングスカレッジロンドン大学)、Mauo Costa-Mattioli (ベイラー医科大学)



4) 第7回マイクロ精神病態領域班会議

時間：2015年8月30日 - 31日

場所：山梨県八ヶ岳ロイヤルホテル

計画研究代表者と公募研代表者が研究進展状況を報告し、30日には若手育成のためのポスター発表が行われました。



若手育成活動

1) 第4回国際シンポジウム

「International Symposium on Genes to Cognition (遺伝子から認知機能へ)」(平成27年7月27日;上記に記載)において、若手と海外研究者との交流の場を設けました。



2) 若手育成シンポジウムの開催

「マイクロ精神病態・脳タンパク質老化：二領域合同若手研究者育成講演会」を開催しました。

日時：2015年12月19日

場所：一橋講堂

脳疾患研究において世界的に活躍されている岡野先生と澤先生を招いて、臨床研究者のみならず、神経科学・脳科学に従事する基礎研究者を広く対象にして、講演会を開催しました。講演会では、精神疾患及び神経変性疾患研究の今後の展望や、新しい技術を使った研究の展開など、ご自身の経験も交えてお話し頂きました。

講演者（敬称略）

岡野栄之（慶應義塾大学医学部）、澤 明（ジョンスホプキンス大学医学部）



3) 若手育成シンポジウムの開催

「マイクロ精神病態・適応回路シフト・記憶ダイナミズム：三領域合同若手シンポジウム」を開催しました。

日時：2015年12月19日

場所：一橋講堂

精神疾患の背景にある回路・シナプス・分子動態の変容を探る「マイクロ精神病態」と、行動適応のために回路が機能的にシフトするメカニズムを解明する「適応回路シフト」、認知機構を生み出す神経回路・シナプスさらに分子機構の動態を解明する「記憶ダイナミズム」の三つの新学術領域における新進の研究者を紹介し、今後の研究のブレークスルーについて発表して頂きました。

講演者（敬称略）

中村晋也（東北大学）、渡部文子（東京慈恵会医科大学）、山崎大介（東京大学）、菅谷佑樹（東京大学）、國友博文（東京大学）、船水章大（沖縄科学技術大学院大学）、水口留美子（理化学研究所 BSI）、相田知海（東京医科歯科大学）、中澤敬信（大阪大学）



アウトリーチ活動

高校出張講義

平成27年6月30日

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）が山脇学園高等学校ユニバーシティウィークにおいて出張講義を行いました。



高校生向け公開講演会

平成27年10月31日 東京農業大学18号館1階1811室

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）が高校生向けの公開講演会「先端的脳科学に挑戦する」を行いました。



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.3
平成 28 年 3 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>