

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座談会

「領域活動の成果と精神疾患研究に必要なこと」

領域活動を振り返る。

今後の精神疾患研究はどうあるべきか？

喜田 聡／吉川 武男／林（高木） 朗子／廣瀬 謙造／
加藤 忠史／橋本 謙二／富田 博秋／岩本 和也
那波 宏之

研究成果

17 CHD8 のハプロ不全は REST の異常活性化を
伴って自閉症の発症原因となる

中山 敬一／宮川 剛

18 双極性障害の病因にミトコンドリアの
クエン酸回路異常が関与
- CSFのメタボロミクス解析を用いた解析 -

橋本 謙二

19 ミクログリアの炎症性サイトカイン産生の
恐怖記憶制御メカニズムへの関与の解明
～心的外傷後ストレス障害の有効な
治療法開発を目指して～

齋 志前／福島 穂高／喜田 聡／富田 博秋

21 計画研究／公募研究

班員リスト

22 領域活動報告

領域公式行事

若手育成活動

アウトリーチ活動

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、精神疾患は非常に身近な病気です。また、毎日のように、精神疾患の話題がマスメディアから発信されており、社会的な関心も極めて高いと言えます。一方、現在、脳を制御するメカニズムの解明ですら、まだまだ発展途上であり、課題は山積みです。したがって、脳の理解を前提とする精神疾患のメカニズムの解明は極めて難易度の高い挑戦です。そのためには、医師のみならず、基礎から臨床に至る研究者の叡智の結集が不可欠なのです。他方、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。以上の背景のもと、本領域では、脳における分子動態・シナプス・細胞・回路レベルの精神疾患の病態を「マイクロエンドフェノタイプ」と定義し、ヒトと動物に共通した「マイクロエンドフェノタイプ」を見つけることを目的として研究を進めています。マイクロエンドフェノタイプが見つければ、医師免許を持たない（精神疾患を治療したことのない）基礎研究者でも、マウスのマイクロエンドフェノタイプのメカニズムを研究できることになります。このような研究活動を通して、領域代表である私がそうであるように、基礎研究者が臆すること無く、精神疾患研究に参入しやすい状況を作り出し、国内の精神疾患研究を推進することが本領域の「新学術領域」としての目標となっています。

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 4 号を発刊致しました。早いもので、2012 年にスタートした本領域も 2017 年 3 月をもって終了となります。今号は最終号となりますので、最終号企画として、計画研究代表による座談会を企画しました。この5年間を振り返って、領域としての研究成果、また、領域活動の成果を総括しました。また、一般向けの企画としては計画班の富田博秋先生、林（高木）朗子先生、岩本和也先生にご寄稿頂きました。以上の先生方の精神疾患研究に対する率直な思いが凝縮されている内容となりました。

本領域では、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きました。昨年3月に、理化学研究所において「若手育成合宿」を開催しました。基礎研究者にとっては、臨床を行っている医師及び研究者がどのような視点、そして、考え方で精神疾患治療に取り組まれているかも理解しつつ、精神疾患研究に立ち向かう必要があります。しかし、臨床研究者や医師の生の言葉を聞く機会がなかなかないのが実情です。一方で、我々がどのような視点から基礎研究を進めているかも理解して頂く必要もあります。本領域では、基礎と臨床を両輪とする連携こそが、今後の精神疾患研究推進の原動力として欠かせないものと考えております。そこで、臨床研究をより理解し、基礎と臨床の連携を深めるため、この若手合宿を企画しました。また、新潟大学の脳研究所見学会、さらに、国際シンポジウムも開催いたしました。詳細は活動報告をご覧ください。以上の企画に際しまして、ノーベル賞受賞者の利根川進先生（理研）を始め、保賀宣子先生（理研）、板倉智敏先生（理研）、糸原重美先生（理研）、高橋英機先生（理研）、清水栄司先生（千葉大学）、笠井清登先生（東京大学）、山森哲雄先生（理研）、須原哲也先生（放射線医学総合研究所）、Charles Yokoyama 先生（理研）、柿田明美先生（新潟大学）（順不同）らにご協力頂きました。お世話になりました先生方には、この場を借りて深く御礼申し上げます。

この3月で領域活動は終了しますが、精神疾患研究はこれで一段落というわけではありません。これからより一層研究に励み、精神疾患の謎を明らかにする必要があります。そのための人材、技術、材料が揃った一つの学術領域が創出された段階ですので、本領域にご参加頂いた研究者が中心となって、これからも益々精神疾患研究を推進することが大切となってきます。私自身、微力ながらも、今後の精神疾患研究の進展に少しでも貢献できますように努力致します。これからも、精神疾患の基礎研究への応援の程宜しくお願い申し上げます。

本領域活動に対するご意見、ご要望がありましたら、マイクロ精神病態事務局あるいは喜田までお寄せ下さい（micro@nodai.ac.jp, kida@nodai.ac.jp）。今後の精神疾患研究の推進に役立てたいと思っております。



領域代表
東京農業大学
応用生物科学部 教授
喜田 聡

領域活動を振り返る。 今後の精神疾患研究はどうあるべきか？



日 時：平成 28 年 10 月 26 日（水）
場 所：八重洲倶楽部
司 会：喜田 聡 氏（東京農業大学・マイクロ精神病態領域代表）
参加者：吉川 武男 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）
林（高木） 朗子 氏（群馬大学・生体調節研究所・脳病態制御分野・教授）
廣瀬 謙造 氏（東京大学大学院・医学系研究科・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）
橋本 謙二 氏（千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授）
富田 博秋 氏（東北大学・災害科学国際研究所・教授）
岩本 和也 氏（熊本大学大学院・生命科学研究部・分子脳科学分野・教授）
那波 宏之 氏（新潟大学・脳研究所・教授）

（喜田） 本日はお忙しい中、お集まりいただき、有難うございます。2012 年に領域が発足してから早くも5年たち、もうしばらくで領域活動も終了となります。まず、この5年間の領域活動を振り返り、成果と感想を総括していただければと思います。

（林） 領域の骨子である基礎研究者を精神疾患研究に集めると言うことは目標以上に達成できたと思うし、喜田先生の懐の大きさに感謝なのですが、私は若手育成委員として好き勝手の企画をやらせていただいたのは非常に楽しかったです。思い起こせば、数十人の若手基礎研究者を精神病院の保護室を含む隅々まで見学してもらったり、ノーベル生理学医学賞受賞の利根川先生や、マウス行動解析の宮川剛先生、霊長類研究の山森哲雄先生、ヒト認知行動家の清水栄司先生、精神科臨床の笠井清登先生を同時に招いて、若手研究者も交えて

自由に議論したりとか、破天荒な企画をさせていただいたり。

（那波） 「ベテル」企画もとても面白かったですね（注：「ベテルの家」精神障害等をかかえた当事者の地域活動拠点であり、「ベテルの家」当事者を複数お招きし、各人の症状について自分たちの言葉で数十人の若手研究者の前で語っていただいた企画）。

（林） ベテル企画も良かったし、勿論半分お世辞的なものもあるのでしょうけど、かなり高評価で、このような企画は学会で出来ないもので、本当にこの新学術という学術フォーラムで初めてできたという自負はありますね。

（加藤） 研究成果以上に。研究成果もすごいのですが、素晴らしいことだったなと思います。

（喜田） 基礎研究者にとっては、精神科の先生方、特に臨床を中心にされている先生方とお

話する機会もないし、また、利根川先生の話を書く機会はあるんですけど、笠井先生の話を書くことはあまりありません。この意味で、両者の色々な本音が比較して聞けたりして、相互理解が深まったと感じています。

（那波） 最終的にはヒトの脳科学を意識しているのだよね。マウスだけを対象としていた研究者が、ヒトを対象とした研究、直接的には疾患研究に目を向け始めたことになります。脳科学でヒトを研究するということは、ヒト、つまり自分たち自身、を考えるとという意味で、最も現実的で身近なサイエンスです。特に、これまでマウスだけを対象としてきた研究者に、このような新たな視点を持ってもらったということは、よかったですね。患者さんに協力してもらって臨床研究はもちろんできるんだけど、直接正常なヒトを対象にした実験的研究はなかなか難しいです。【幻覚、幻聴】のサイエンスは、考えたり、悲しんだり、恐怖だったり、ヒト正常脳機能の裏返しです。言い換えると、精神疾患研究は、間接的にヒトの正常脳機能の不思議を理解するための、ある視点、切り口を提示することが出来たんじゃないかと思っています。

（喜田） 一つの成功例として、九州大学の中山敬一先生が（研究成果参照のこと）、この領域に入られて、Nature に論文を発表されました。中山先生のような日本を代表する分子生物学の大御所がこの領域に入ってこれて活躍されたことによって、これに感化されて若い人が精神疾患研究領域には参加してくるようになると思います。そういう意味で、中山先生の論文発表は非常に良かったと思います。

（吉川） 公募班の古屋敷先生もこの班に入って、自分の立ち位置が決まったと言って。（場の笑）そういう効果があったんじゃないでしょうか。繰りかえしになりますけど、新学術ならではの実験的な試み、野心的な試み、シンポジウムを含めてやって。感想としては、最初に喜田先生が申請書に書かれた理念がずっと貫かれて、本当によくされたなと感謝しております。

（加藤） 喜田先生には多大なご努力をいただきまして、この領域をまとめることに努めていただいて。感謝しております。

（喜田） いえいえ。この領域の中で、林先生と岩本先生が教授となって研究室を持たれました。これは、イコール精神疾患研究の若い人を育てる場ができたという意味なので、このような若手の教授が増えてくれば、基礎から臨床までわかる若い人が今後増えてくると思います。

（那波） 古屋敷先生もこの5年間で教授になりましたね。

（喜田） そういう方結構いますよ。和氣先生もそうですよね。では、次に、話題を支援活動に向けたいと思います。

（林） 加藤先生がおっしゃられたようにこれまでの精神疾患研究はゲノムだったらゲノムだけ、脳画像研究だったら脳画



像研究だけという、比較的ひとつの方法に偏った研究が進んでいたものが、この新学術フォーラムでは、非常に多彩な研究者が多岐にわたった手法を駆使している。岩本さんの Line-1 論文（Bundo et al, 2014, Neuron）が最高の成功例の1つで、その中では、ヒト死後脳研究、マカクサル研究、マウス poly (I:C) モデル、患者由来 iPS 細胞を駆使して Line-1 を解析、これだけの学際的な大作をこの短期間で出来たのはこの領域の支援班がフル稼働したからですね。それをまとめた岩本さんと加藤先生がすごかったという感動がありましたね。

（喜田） 新学術領域という枠組み、連携体制があったからこそその成果と言えると思います。

（岩本） 私共の研究では、特に那波先生も吉川先生も未発表の自分たちの資料を快く提供して下さって、本当に助かりました。この領域では、そのような連携が見えないところでいくつも行われているのだらうと思います。今後1年2年で、さらに大きな成果が生まれてくると思います。

（吉川） 数年前までは精神科関係の学会に行くと大体同じメンバーが発表するので、あまり刺激を受けたり面白みがなかったのですが、こういう班が立ち上がって、今まで精神疾患と直接関係のなかったいろいろな人が入ってきて、そういう人にいろいろな話を聴けて、非常に刺激を受けたというか、こういううねりをまたもっと大きく続けていけたらいいな、と思いました。

（加藤） 基礎と臨床をつなぐといいですけど、結局つなぐものは何かといたら人間ですね。人間がつながっていないと研究は繋がらない。そういう意味でこの新学術、マイクロ精神病態は本当に大きな意味があったと思います。

（喜田） 最後に、今後精神疾患の研究がどうあるべきかについて、ご意見を伺いたいです。いかがでしょう。

（加藤） 若者のエネルギーを、生かす場をつくっていかねればいけないなと。私の役回りとして若者が活躍できる場を確保したいなと思っています。



吉川 武男 氏

（那波） 僕だけあんまり楽しんじゃいけないんだけど、ヒトの精神、精神疾患の研究は、単純に、純粹に面白いと思いますよ。純粋学問として敢えて捉えた場合も、「精神」や「精神疾患」の研究は、ヒトそのものの、思考や感情の根源を考えさせてくれる。まかり間違えば哲学だったり宗教だったりする世界ですけどね。精神疾患の研究は、単純にいったい疑問、おおきなクエスチョンにあふれています。そういう意味では、今、どちらかという商業的な出口論が中心のドライな研究業界の中でも、面白い研究領域として生き残って、若い研究者を魅了してほしいと思います。

（加藤） 研究全体が目的指向になっているときに、キュリオシティ・ドリブンの基礎研究が根幹にあって、ボトムアップの研究を支えるということも科学のために重要だと思います。

（那波） やはり基盤研究が無いと本当の意味での画期的な薬や治療法、診断法は出ないので、長期戦略の研究、挑戦を絶対に捨ててはいけません。短期的にはちょっとしたゾロ薬は出せるかもしれないけれど、基盤研究の上に立った創薬になると、画期的な薬、それこそ本質的なイノベーションができると思うので、長い目でこういう研究領域はサポートしてもらいたいと思います。

（喜田） 今は、林先生のシナプティックオプトジェネティクス、iPS細胞、超解像イメージングなどいろいろな革新的な技術が開発されてきているので、ツールのには、若者が精神疾患という難題に自分のアイデアを十分に試せるような展開になってきたんじゃないかなと思います。新しい技術の開発とマッチングしてこれからどんどん研究が進んでいくのではないかと考えております。

（那波） まだまだこれからの世界、研究ですよ。我々は、人間の精神とか認知とか高次脳機能をその障害、つまり疾患として研究しているのですが、これはまだまだ脳宇宙のほんの入り口をみているような状況で、100年の単位で解決すべき大きな研究テーマです。これからいろんな面白い展開があると思うので、今後とも是非、これまでに培った若い

人たちが、この研究テーマを受け継いでいただければ嬉しいと思います。

（加藤） 先ほどの那波先生の話で、治療法、診断法の開発は精神疾患研究の一つの目標ですが、それだけではなく、病気の研究から新しい生物学的現象がわかってきたということは、枚挙にいとまがないことです。精神疾患というのは、自我とか気分とか記憶とか、高次な精神機能の障害であって、精神疾患の研究をすることで初めてわかって来る人間の心の分子、神経回路の問題が多数あると思うので、そういう意味で脳を知る、心を知ることにつながる精神疾患研究というのもあると思います。基礎研究としての精神疾患研究も今後しっかりやっていかないといけないかなと思いました。

（吉川） さきほどから何回も出ていますが、基礎的な積み上げが重要であるということと、キュリオシティ・ドリブンというような研究が非常に重要であるということで、若い、特に基礎を中心にやっている研究者が臨床オリエンティッドな研究者とミックスすることで、もしかしたら自分の研究がこういうことに役立つのではないかとということで、新たな目標設定が立てられれば、よりモチベーションが湧くという効果があるのではないのでしょうか。

（喜田） おっしゃる通りだと思います。臨床の先生方からも基礎研究に対するご意見やご感想を頂いて、これを踏まえて研究することで、新たな方向性も見えてくると実感しています。基礎研究の立場から言えば、このような連携がなければ、動物モデルの限界とか、自分たちで何ができるかが分かって来ないので、このような率直なディスカッションをしたい、またディスカッションする機会を持ちたいと思います。

最後になりましたが、若手の研究者と育成し、基礎研究と臨床研究の連携を深めて、精神疾患の基礎研究をこれからも推進していかなければいけないということは一致した見解だと思います。5年間の領域活動はもうすぐ終了しますが、今後も精神疾患研究の進展のために、協力体制を維持していければと思います。

- 領域における研究成果のディスカッション -

（喜田） ここからは各計画研究の成果をお話し頂き、意見交換したいと思います。吉川先生からお願いします。

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（吉川先生）

（吉川） 今年は山中先生がヒトで iPS を作製することに成功して 10 年目ということですが、この新学術が始まって 5 年目になります。5 年前の iPS の状況は、それまで再生医療

に関心を持たれていた技術が、疾患モデルとしての応用が本格化した時期に当たっていたと思います。私たちが精神疾患の研究をする場合、患者さん由来の試料というのが脳が標的なので、なかなか良い材料を揃えることができません。iPS を使えばもう少し進められるのではないかと思います、この新学術に入れてもらって始めました。特に統合失調症に関して言えば、仮説として顕在発症する前から、脳が誕生、神経細胞が発達する頃から何か微細なストレスを受けて、発生・発達の過程が少し違うのではないかとという神経発達障害仮説が提案されていました。そこで、iPS を使えば何が見えるかなということに興味を持ちました。iPS 細胞というのは、その頃は線維芽細胞から作る方法しかなくて、ヒトから線維芽細胞を採るのはかなり侵襲的で、たくさんの患者さんから簡単に材料を採取できる状況ではありませんでした。それで非常に効果が大きいと思われる 22q という染色体の部位を欠失した患者さんで統合失調症を発症した方、そういう方のサンプルを 2 年ないし 3 年かけて採取し iPS 細胞を作成して解析を始めました。想像されるように、神経細胞に分化した際は突起伸長がコントロールと比べて悪いとか、細胞の移動能が落ちているとか、予想範囲の結果が得られました。もう一つは、統合失調症由来の iPS 細胞を使いますとニューロンに分化する割合が少し落ちていて、その代りグリア細胞のアストロサイトに分化する割合が増えていました。もっと一般的な統合失調症の死後脳で、アストロサイトのマーカー GFAP とニューロンのマーカー MAP2 を調べてみたのですが、統合失調症では MAP2 の発現が低下していて GFAP は増えていました。変化量は小さいのですが、ニューロンとグリアへの分化の比率の変化はマイクロエンドフェノタイプとして捉えられるのではないかと考えているところです。私たちがインビトロで調べた限りでは、p38 α という MAP kinase の関与が考えられました。p38 α 阻害剤は、現在、骨髄異形成性とか慢性関節リュウマチで検討されています。精神疾患への応用は今後の課題だと思います。

この 5 年間に、iPS 細胞が末梢血の T リンパ球から作製可能となりましたので、今後はもう少し研究が進むのではないかと思います。また、この 5 年間で新しく広まった技術としてゲノム編集技術があります。iPS 細胞でもゲノムの配列を変えることができるようになりました。加藤先生は iPS 細胞からオーガノイドというより生体に近い、立体的な組織の研究をなさっていますが、iPS 細胞を使った研究がもう少し進んでいってくればなというのが私の希望とやり残した点でもあります。

（加藤） この 5 年間で、世界の他のグループからも統合失調症の iPS 細胞の研究が少しずつパブリッシュされていますが、それらの結果というのは一致した方向を示しているの



でしょうか。

（吉川） 統合失調症でいいですよとやっているグループはまだそれほど多くはありません。大雑把な方向としては、神経分化への効率が悪いということになっていると思いますが、私たちが提案しているニューロンとグリアの分化の比率がどうかというのは、今後他のグループによって検証されるべきものだと思います。

（富田） 22q の遺伝子群のどれが神経とアストロサイトの分化したり、p38 の活性化を調整する候補と考えておられるのか。

（吉川） 私たちは、22q 欠失の中でも *DGCR8* というマイクロ RNA を生成する遺伝子に着目して解析を進めて、マイクロ RNA の 17 と 106a/b が特に重要で、マイクロ RNA 生合成が減少することによって p38 α のタンパクの翻訳が進んでしまう、というデータを得ました。p38 α というのはリン酸化されて機能を発揮するのですが、実際に細胞に酸化ストレスをかけると p38 α のリン酸化が進んで、今回の私たちと同じような結果、ニューロンへの分化とグリアへの分化の比率が変わることがインビトロで既に報告されています。

（那波） よろしいですか。22q11 欠損病のなかにディジョージ症候群が含まれると思うのですが。22q11 に関してもちかたりの免疫系の全身性炎症疾患の併発例が、総説に記載されています。先生のおっしゃる p38 はまさしく免疫系シグナル分子ですよ。この分子もきっとニューロンとグリアの分化調節に効いているはずなので、吉川先生のそのグリアの結果は非常に面白いです。

（吉川） 有難うございます。

（富田） iPS 細胞もそうだと思いますが、培養細胞はカルチャーの過程で、かなり形態や性格が変わってくると思います。同じ個体から複数株の iPS 細胞を作成した際の株間の差や、同じ株の iPS 細胞のカルチャーの過程での差をはるかに超えて、オリジンとなる個体の差、あるいは、22q 欠失



林 朗子 氏

の有無や統合失調症罹患の有無による差を観察することは可能でしょうか。

(吉川) 私たちは 1 人の患者さんから取り出した iPS 細胞から、さらに複数のサブクローンを作って調べたところ、測定量のバラツキは個人内よりも群間の差の方が大きいことを観察しています。よって、培養条件を超えて疾患の影響をある程度反映できていると思います。

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 (林先生)

(林) 私にとってのマイクロエンドフェノタイプは、グルタミン酸作動性シナプスです。これまでの様々な知見で統合失調症のグルタミン仮説というものがあるのが非常に有力であるのがご存知の通りですが、大脳皮質の場合、約 8 割のグルタミン酸作動性シナプスは樹状突起スパイン (以下、スパイン) の上に形成されます。シナプス伝達効率とスパインの体積は非常に良い相関があることが分かっており、すなわちグルタミン酸作動性シナプスの「機能障害」をスパインの「形態観察」で外挿しよう、すなわち病態生理を 2 光子励起イメージングで可視化しよう考えたわけです。2 光子イメージングは生体脳を観察できることが大きな強みですので、それはつまり、同一個体を縦断的にイメージングしながら行動解析を併用する、別の言葉で言うとスパインという「マイクロ」の所見と行動という「マクロ」の所見を同時に検出できるということなんですね。そうしたところ統合失調症のモデルマウスの一つといわれている DISC1 ノックダウンマウスの前頭葉で、発達期に伴いスパイン密度が進行的に減少していくということ、さらにスパイン減少を抑制する化合物をスクリーニングし、その化合物は疾患モデルマウスにおける疾患関連行動異常を部分的に予防できるということが分かりました。つまり、樹状突起スパインは確かに統合失調症のマイクロエンドフェノタイプとなりうるということを示せたわけで、

これは自分としては満足した結果でした。ところが、それでもスパイン減少と行動との関係は、相関関係というレベルのエビデンスに留まっているわけで、もっと因果関係に踏み込めるようなダイレクトなエビデンスを得たいと考えようになりました。そこで、シナプスだけを特異的に操作する光プローブを開発し、全く新しい手法であるシナプティックオプトジェネティクスの着想に至ったわけです。色々な人々の助けがあり、結果として新生・増大したスパインだけを特異的に光で消去することが出来るようになりました。実際に、学習に伴って新生・増大したスパインを破壊すると、既得学習も障害されることを示すことができ、少しずつ因果関係に近づけるようなエビデンスとしてシナプスの重要性を示すことが出来たのではないかと考えています。さらに嬉しいことに、世界中からこの光プローブのリクエストがあり、そのうち一番進行しているラボでは、ある精神疾患の病態生理の可視化および行動改変にこの光プローブが有効であることが明らかになり、そういう風に多彩な精神疾患に使える素地があることが示されつつあり、これは大変嬉しいことと考えています。これからスパインを詳細にみていこうと思っているのですが、今後の方向性としてはスパインと神経発火との関連にも注力しています。というのは、脳機能を非常にシンプルに言ってしまうとしたら、どのニューロンがどのタイミングで発火するかが非常に重要なことだと思っています。1 つの神経細胞には数千個のスパインがあり、これまでの定説では数十個のシナプスが同時に入力を受けないと神経は発火しないと言われていていました。ところが、統合失調症のモデルマウスでは、スパインが減少することと、それとは別の現象として異常に巨大なスパインが観察されるのですが、病態生理として巨大スパインが重要なのか、スパインが減ることが問題なのか?そういうことを神経発火とシナプス入力との関連を検証しながら光プローブを併用していったら尖った研究になって良いかと考えています。またシナプスを標的をした低分子化合物のスクリーニングをジワジワはじめており、何十年かかってもいいので、創業に展開出来たら良いかと思っています。

(加藤) 林先生の光プローブや研究成果というのは、何十年のニューロサイエンスの中心課題である記憶学習はどこに蓄えられているのかということに初めて実証的なデータを与えた非常に幅広いインパクトある結果であり、それを精神科医としても実力のある林先生がなされたことが本当に素晴らしいことですね。オプトジェネティクスの Karl Deisseroth も精神科医ですけど、やはり精神疾患を解明するというのは技術から開発していかないといけない位、困難な道であり、しかしその困難な道を一步一步歩んでいるということが素晴らしいなと思います。

(吉川) 先生の言われる統合失調症モデルで巨大スパインが見られるというのは、それは複数のモデルで普遍的なものと考えていいのですか?

(林) 自分の研究グループで確認した範囲では、DISC1 ノックダウンマウスとカルシニューリンノックアウトマウスの 2 系統しか見ていませんが、どちらも巨大スパインが有意に多いという結果ですね。他のラボの研究なので話せませんが、ある別の疾患関連モデルマウスでも巨大スパインが有意に多いという話は聞いたことがあります。

(喜田) カルシニューリンは、我々の研究では記憶をアップデートするときに必要で、カルシニューリン活性を阻害するとアップデートは出来なくなります。

(林) アップデートって、再固定化のことですか?

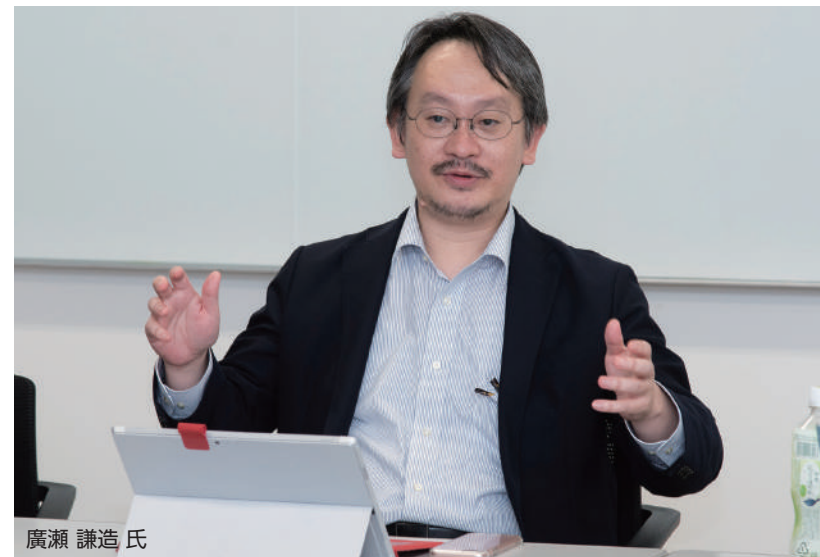
(喜田) 再固定化も消去も指します。カルシニューリンの活性を阻害しても記憶形成には影響がないのですが、記憶のアップデート時には必要になるので、カルシニューリンは我々の認知機能の柔軟性を決めているのかもしれませんが。この観点からは、カルシニューリンと精神疾患との関係というのは直感的に分かりやすいと思います。

精神疾患におけるシナプス超分子構造機能連関の変容 (廣瀬先生)

(廣瀬) 僕は主に林先生のようにシナプスというところにフォーカスして、私の場合スパインではなくてグルタミン酸受容体の方にフォーカスして研究をしました。丁度新学術領域が立ち上がる時期、自閉症に関係しそうなある遺伝子の研究を始めていました。16 pL にはマイクロドリーションが自閉症に関係して重複が統合失調症に関係するローカスがあって、その中の遺伝子の一つに絞って研究していました。わかったことは、この遺伝子をノックアウトしたマウスは自閉症様の行動をいくつか示すということです。ぴょんぴょん跳ねる行動が増すとか、リバーサルラーニングが悪くなるとかいくつかそういった行動異常が見られて、社会性の異常としてマウスへのプリファレンスが無くなることが分かりました。インビボの解析を最初のことには進めていまして、その後シナプスレベルで何が起きているかを調べてみました。すると、どうやら GluA1 が減っているということがありまして、その理由をもう少し詰められないかと思いました。GluA1 というグルタミン酸受容体は細胞の中から外、外から中へのトラフィックを繰り返していて、このトラフィックが GluA1 の量を調節するのに大事だと言われているのですが、外から中への取り込みのところをその分子が抑制しているのだということがわかったのです。その分子は膜貫通型蛋白質なので、直接グルタミン酸受容体にインタラクションしているのじゃないか

と思ったのですが、全然 IP でかかってこない。その分子が何らかのプロテアーゼで切り出されて効いている可能性があると思ったので、ノックアウトの細胞に対してワイルドの培養上清をかけてみると、上清をかけただけで GluA1 の量が増えた。だから、プロテアーゼで切れた可溶性のフラグメントが外から効いていると思われます。可溶性のものを切り出しているプロテアーゼは何かというと、驚いたことに β セクレターゼらしくて、 β セクレターゼのインヒビターとか BACE1 のノックダウンとかで効果がなくなるということがわかりました。そういう意味で全然違う脳疾患ですけどアルツハイマーだと β セクレターゼが悪い作用を持つのですが、自閉症に関してはもしかしたらプロテクト的な作用がある可能性があるとも言えます。文献調査しますと β セクレターゼの活性と自閉症を調べた人が実はいてですね、 β セクレターゼの活性が弱い方が重症の自閉症になりやすいという臨床の知見があるらしくて、そういうの関係するのではなかろうかと思っています。実際にヒトでどうなのかということは、吉川先生と共同研究をやっていただいて、いくつか自閉症の家系を先生に調べていただいて、レアバリエーションのミュータントがいくつか見つかってきました。結構レアなやつで、大規模なシナプス解析でもほとんど無いミューテーションであるのが確認されました。それぞれのミュータントは違うものですけど、機能に重要なところが壊れた可能性があると思って、今度はまたインビトロに戻ってきて、インビトロで発現させたミュータントが GluA1 を増やす効果を持つかをみたら、レアバリエーションはいずれも効果を持たず機能が壊れているということがわかりました。以上は、シナプスでの変化というのをマイクロエンドフェノタイプなのかという観点で研究した結果です。

もう少し技術的なこともやっていまして、超解像顕微鏡を



廣瀬 謙造 氏



使って病因に迫れないかという研究をしています。実際、技術的には日進月歩なところがあって、少しずつ装置を改良して解像度を上げていくという研究が一つあるのですが、実は正常の構造はどうなっているかが分かっていなくて、正常と異常を両方並べて調べていかないといけない研究の状況があります。その間でわかってきたのは、正常の構造で実は、非常に小さな、先ほど話がありましたスパインとか 0.5 マイクロメートルとかありますけど、その中でさらに小さな構造がタンパク質が組み合わさってできていることが分かりました。GluA1 なんかも 100 ナノメートル位のさらに小さなサブドメインとしてクラスタリングしているということがみえてきました。ポストシナプスがそうなのですが、プレシナプスでもさらに詳しい解析をやって、数十ナノメートルの Munc13-1 という制御タンパクが固まって存在している。それがシナプス伝達の機能と微細な形態との結構 1対1の関係で見えてきたところがあります。正常機能がそうなので、もしかしたら病気の方で変わっているのではないかというのを検索して、5 年では全然終わらなかったのですが、一つ見えてきたのがモデル動物を使って GluA1 を調べたところ、GluA1 のパツと見はあまり変化がないのですが、GluA1 のクラスターの数やや減るとか、そういった微小な違いとかが少しずつ見えてきた。これが病気とどう関係するのか、今後他のいろんなモデル動物でやってみないとわからないところです。

(吉川) 廣瀬先生とはβセクレターゼでプロセスされる遺伝子について、共同研究をさせていただきました。自分が持っている自閉症サンプルはそんな多くは無いのですが、スクリーニングしたところ10前後、ミスセンスが見つかって、ちょっとびっくりしたのは、廣瀬先生のアッセイ系で解析したら全部異常が検出出来るということで、そういうこともあるのかなとも思いました。また、廣瀬先生のアッセイ系の鋭敏さというんですか、そういうものも関係しているのかちょっと驚いたところであります。

(林) 異常って GluA1 の低下ですか。

(廣瀬) GluA を、ワイルドだとレスキューできるところを、レスキューできない。発現は一応していて、タンパクとしてはちゃんとありそうなんです。

(那波) ミスセンスの頻度は、母数はどのくらいですか。

(吉川) 自閉症サンプルの母数は 300 位で、検出された各レアバリエーションの頻度はほとんど 1 アレルです。

(廣瀬) レアバリエーションじゃないコモンのバリエーションも見つかってそれは機能がある。

(那波) ああ、コモンバリエーションなんですか！

(廣瀬) コモンは機能があって、レアはない。

(那波) コントロールSNPをみられて。コントロール群には存在しない。本当のレアバリエーション、つまりSNPデータベース上は無い

(廣瀬) データベース上は無いですね。マウスでの実験の場合は、機能が確実にあるのがコモンです。

(那波) 先生が見られているGABA神経ですか。

(廣瀬) コルテックスの培養です

(那波) ということは、きっと普通はGABA神経ですよ。AMPA 型グルタミン酸受容体の GluA1 でしょう。大脳皮質ですと GluA1 圧倒的にGABA系神経細胞に発現していますから。

(廣瀬) そうですか。何のニューロンの GluA1 かというのはアイデンファイしていません。

(那波) 自閉症の分子病態仮説では、GABA神経系の障害がずっと言われているので、先生の結果は、そういう自閉症のターゲットセルという論点でも一致していますね。

(廣瀬) 残念ながらパブリッシュで苦戦しているというところなんです。

(喜田) 超解像顕微鏡を使った病態解析には魅力を感じていますし、今後もっと発展する技術であると思います。ただ、どの抗体が超解像イメージングに適しているかがわからなかったり、また、どこに局在しているタンパク質をイメージングしているのかもわからずに苦労することもあるなと感じています。そこで、まずは、核タンパク質のような局在がはっきりしているものから観察するのが良いのかなと思っています。

(廣瀬) 特に正常構造がもう少しわかってくると容易になってくだろうなと思っていて、先生がおっしゃるように、核内での染色体の構造に研究が行われているか知らないですけど、そういうスーパーレゾリューションを使って、染色体の開き方というのを研究している分野があるので、そういう知見がたまるともしかしたら精神疾患とのゲノム、染色体レベルでの構造の関係というのももう少し分かりやすくなっていくかもしれないですね。

双極性障害の原因神経回路の解明（加藤先生）

(加藤) このマイクロ精神病態という領域は、精神疾患の臨床研究ではゲノム研究と画像研究しかなく、その間のマイクロメートル領域が空白地帯になっているという点に着目しています。中でも私が対象としている双極性障害はそれが著しく、双極性障害の顕微鏡を使った研究はほとんどない状況で、統合失調症や PTSD に比べてもはるかに遅れていると思います。双極性障害のゲノム要因もまだ完全に解明されていない中で、我々は、双極性障害を高頻度に合併する遺伝病であるミトコンドリア病の原因遺伝子の変異体を神経特異的に発現させたモデルマウスを用いて、そのマウスが反復性うつ状態を呈するのを観察しました。さらにそのマイクロエンドフェノタイプを見つけようということで、脳内のどこに変異ミトコンドリアDNAがたまっているかを探索した結果、視床室傍核（ししょうしつぼうかく、PVT）に変異がたまっていることを見出しました。さらに、PVTからの神経伝達をタヌストキシンを使って阻害する方法でも同じようなエピソードが見られることから、その場所が原因だと推測されました。これで、当初の目標を何とか達成することが出来ました。しかしまだそれを元に研究を進めるにはまだまだ情報が足りません。例えば林先生のシナプトオプティジェネティクスを使おうにも、どこかのシナプスかわからない段階です。PVTからどこに向かっていく線維が原因なのかという問題が残っておりまして、同じような病態の患者さんが一般の双極性障害の患者さんの中にどのくらいいらっしゃるのかも全く未知数です。さらにPVTの神経細胞が一体どうなっているのか。過活動なのか、低活動なのか。そういう基本的なことも何もわかっていない。今後は、これらの問題を全て調べなければなりません。最初の点は患者さんの死後脳を調べていかなければいけませんし、2 番目に関しては、今回はPVTからの神経伝達を全て止める方法での検討でしたので、逆行性のウイルスベクターを使って、どこからどこへの線維の問題なのかを明らかにしなければならない。一方、細胞レベルの興奮性の問題については、iPS 細胞由来神経細胞を使って、インビトロの電気生理学的研究をしていきたいと思っています。5 年前の目標は果たしたけれども、また今後、何年もやらなければいけないことが出てきたというのが現状だと思います。

(喜田) PVTのニューロンの電気生理学的解析は、まだ誰もされていないのですか？

(加藤) 少しは論文がでていますが、電気生理の研究は非常に少ないですね。あまり研究者から注目されていなかったのです。海馬や小脳に比べると基本的な実験技術が整っていない印象です。



加藤 忠史 氏

(喜田) まだまだやるべきことがあると。

(加藤) そうですね。やるべきことは山ほどあると思います。

(吉川) 双極性障害で一番不思議だなと思うのが、周期性でありまして、加藤先生のマウスモデルが周期性を示したというのが、非常に驚いたところでインパクトがあると思います。加藤先生が注目している PVT という細胞核とリズムないし周期性を結び付けられるような方向性は考えられるのでしょうか。

(加藤) PVTは、概日リズムに関してはある程度関与が示唆されているのですが、我々が観察しているのは、2 週間位の長い時間軸の事象ですので、サーカディアンリズムとは直接関係しそうにありません。当初の我々の仮説は、気分を安定させている機能をもつ神経系があって、その神経系が変性ないし機能障害を起こすことによってスタビライズ機能が失われた結果、エピソードが出てしまう、そういうモデルを考えていました。しかし、PVTを細かく調べても、必ずしも変性のような証拠はつかめていませんので、最近では、その仮説では説明できないかも知れないと思っています。PVTをめぐるサーキット全体の安定性みたいなものが失われているような、ダイナミクスの問題かも知れません。どういう時間単位の可塑性なのかわかりませんが、その回路の可塑的な性質が変化してしまうためにスタビライズできなくなってしまっていると。もう少し生理学的な現象を考えていかなければならないかも知れないと思っています。それが細胞レベルでの実験をちゃんとやっていかなければならないかなと考えている理由です。

(橋本) 確か何かマウスのオスとメスで行動が違うということでしたね。

(加藤) はい。メスだけしかそのエピソードは出ません。

(橋本) メスだけしか起きない、はあ。ホルモンの変化とかそういうデータって何かありますでしょうか。性周期などもみておられたりするのですか？

(加藤) まず性周期に伴う行動量の変化が、野生型のマウ



橋本 謙二 氏

スよりも顕著であるというのが最初に発見でした。これについては、性ホルモンの影響を何らかの形で受けていることはまず間違いないと思います。2週間程度のうつ病のエピソードも、卵巣をとってしまうとなくなりますので、これも性ホルモンの影響を受けているのは間違いないと思います。現在、性ホルモンのうち、どれが関係しているのか、ということを検討しているのですが、おそらくはホルモンも症状発現に関与していると思います。

（橋本） オスのマウスでエピソードが起きないというのは、テストステロンが高いと起きないのですか？

（加藤） それはわかりません。臨床的にはうつ病は女性のほうが倍くらい多いわけですが、双極性障害では、発症率に関しては男女差はありません。しかし、女性の方がうつ病エピソードが多いという性差は知られておりまして、その理由についても未だにはっきりしていない状況です。メスにしか見られないと言うのも臨床と近い性質を示しているのではないかと考えています。

（橋本） その行動異常は、投薬で元に戻るのでしょうか。

（加藤） エピソードは、リチウム投与によって明らかに減ったとはいえないのですが、逆にリチウムを中止すると増えます。

（橋本） 加藤先生のマウスって周期性を持つ初めてのマウスで、本当に素晴らしい仕事だなと思っているんですね。それを神経回路という、そういうレベルまで落とし込んだということで、まさにマイクロエンドフェノタイプという概念を可視化して神経科学者が働ける俎上に持ってきた、我々の領域を本当に体現した素晴らしい仕事だと思うんですね。さらにそれがすごいと思うのは、PVTのニューロンを操作する神経科学の技術はすごく進んでいて、できる人は世界中にたくさんいるし、特異的な神経回路操作もできるじゃないですか。いよいよ精神疾患の病態生理について神経回路のレベルで因果関係を特定できるというステージに先生がもってきたのだと興奮しています。

（加藤） 本当に今後やらなければならないことがたくさんあ

りますね。今おっしゃっていただいたように、神経科学の領域では、PVTから扁桃体への回路が恐怖条件づけの制御に重要だとか、PVTから側坐核への回路が、オピオイドの離脱症状の発現に関係しているとか、短期的な感情制御への影響が非常に注目されていて、おそらく流行り始めているところだと思うのです。しかし、何週間単位の行動を見ている人はなかなかいないのが実情です。そんなことをやっていると大学院を卒業できるのだろうかとか、時間との闘いという面もあるかも知れません。

（林） アッセイ系があまりにも大変で研究に時間がかかってしまうという問題点があるとしたら、マウスにストレスをかけるとエピソードが増えるとか、研究を加速する方法はないのですか？

（加藤） 我々もその辺は非常に重要だと考えておりまして、ある種のストレスでエピソードが増えることと、先ほど話したホルモンの操作で、エピソードが増えることがわかってきましたので、大丈夫、この研究でもちゃんと大学院を卒業できますから（笑い）。

（橋本） もう1点、そのマウスで、BDNFとか調べられています？ うつ状態を示すマウスでは、ほとんどの場合BDNFが変化していると報告されていますので。

（加藤） どこで、ですか。海馬ですか。

（橋本） 海馬でも側坐核でも…。

（加藤） 我々の興味のあるところは今のところ調べて変化はないのですが。逆に、皆さんが調べている海馬や側坐核は調べていなかったの、調べてみる価値があると思います。

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（橋本先生）

（橋本） 私たちは、5年間、グルタミン酸神経系に着目したマイクロエンドフェノタイプということで、主にうつ病と統合失調症、二つの精神疾患で研究を実施しました。うつ病をかなり集中してやらせて頂き、その中で分かったことは、うつ症状を示すマウスを何種類か調べていきますと、スパイン密度およびBDNF-TrkBのシグナル系が脳部位で異なるという種類がいくつかあることがわかりました。例えば、社会的敗北ストレスモデルや学習性無力モデルなど、ストレスで起きるうつ病は、前頭皮質および海馬において、上記は減少しますが、逆に側坐核では増加します。同一個体でも、スパイン密度およびBDNF-TrkB系の反応が全く逆になります。たぶん、同一個体で調べたのは我々が初めてではないかなと思います。さらにいくつかの遺伝子改変マウスを用いて研究を進めました。酸化的ストレスや炎症に関わる転写

因子 Nrf2 の遺伝子欠損マウス（東北大学の山本雅之教授より提供）は、うつ症状を示すが、脳部位を詳細に調べると側坐核は正常ですが、前頭皮質および海馬のBDNF-TrkB系が低下していることを見出しました。一方、うつ症状を示す $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスの前頭皮質および海馬はでは正常であるが、側坐核のBDNF-TrkB系やスパイン密度が亢進していることを見出しました。このように、行動的にはうつ症状を示しますが、脳部位では異なる変化が起きており、うつ病患者においても、患者ごとで異なり、この要因が抗うつ薬の効果発現にも影響していると思っております。これらの研究成果の延長として、今回、脳プロ「融合脳」において、「皮質・側坐核・中脳系へ着目した、うつ病の新しい神経基盤」という課題で採択されました。さらに、治療抵抗性うつ病に対する即効性抗うつ作用で注目されているケタミンの異性体、R-ケタミンが副作用の少ない抗うつ薬として有用であることを提唱しました。

もう一つはNMDA受容体の内在性調節因子でありますD-セリンについての研究です。公募班の富山大の森寿教授が作成したセリンラセマーゼ（D-セリンの合成酵素）を遺伝子欠損したマウスのメタボローム解析を実施した結果、解糖系のある物質が有意に高い事を見出しました。またPC12細胞でセリンラセマーゼ遺伝子を欠損させた細胞を用いてメタボローム解析しても同じ物質が増加していることを確認しました。セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウスは、成熟後、肥満になる傾向があるので、解糖系の異常が肥満に関係しているという仮説を持ち、研究を続けております。

このように一応5年間でうつ病および統合失調症のマイクロエンドフェノタイプをグルタミン酸神経系シグナルからそれなりの結果がでたのではないかと、思っています。以上です。

（喜田） 非常にたくさんあったんですけど（場の笑）

（林） セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウスで、解糖系のある代謝物が増加するとおっしゃったんですけど、その代謝物というのは、患者由来サンプルでも再現されているのですか？

（橋本） まだ調べておりません。この代謝物は、色々調べても論文は少なく、単に解糖系のある中間体で、その前後の酵素がセリンラセマーゼ遺伝子欠損マウスで変化していると推測しています。もし誰かいいアイデアがあったら教えていただきたい。

（林） エフェクトサイズとしてノックアウトと野生型でどのくらい違うのですか？なぜかということ、オーバーラップが少ないほど差があるのならバイオマーカーしたりとかできるんじゃないかと。

（橋本） 測定は結構難しくて、我々は自分の機器では測定しておらず、HMTで解析して頂いて、最も変化率が高い代謝

物でした。

（林） エフェクトサイズがどのくらいだったのかが気になりますね。

（橋本） はい。他にATPなども変わってはいるのですが、一番変化が大きかった代謝物がこの物質で、マウスが肥満になってくるので、ストーリーとしてはいいかなということで、この代謝物に焦点をあてて進めています。

（林） もう一つ質問が。D-セリンノックアウトマウス以外の他の疾患モデルでもその物質は変化するのですか？

（橋本） 他のモデルでは調べたことが無いのですが、セリンラセマーゼノックアウトマウスが統合失調症のモデルかというのは、僕は必ずしも統合失調症のモデルでないと思っています。ハーバード大学のCoyle教授は、統合失調症のモデルだと言っていますが、我々はPPIとかいろいろやっても差が無いんですね。統合失調症のモデルというよりは、D-セリン合成酵素でノックアウトされているだけじゃないかと思っています。

（喜田） 糖代謝の異常が起こっているというのは全身性で起こっているということでしょうか？

（橋本） セリンラセマーゼが少ない小脳では変わっていません。だからセリンラセマーゼが影響していると考えています。血液でも差がありませんでした。

（喜田） 部位特異的な影響ということになるんですね。

（橋本）今のところ、セリンラセマーゼが解糖系で何をやっているのか、糖代謝の専門でないので、良くわかりません。

（吉川） 漠然とした感想なんですけど、D体のアミノ酸というのは一般に考えられている以上に代謝に使われているのではないかと思います。

（橋本） それは僕もそう思っていて、D-セリンは脳の中ではセリンラセマーゼで合成され、D-アミノ酸酸化酵素で分





富田 博秋 氏

解されますが、脳における分布が全く逆です。D- セリンは、脳で生成されますが、分解される酵素は同じ部位には存在しないので、D- セリンが何かに変わっているのではと思っております。以前、D- セリンを 13C でラベルした D- セリンを脳内に注入して、分布や代謝を調べましたが、代謝が早くても何も検出できませんでした。

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（富田先生）

（富田） 私は、精神神経免疫相関が精神疾患病態形成に関わるメカニズム解明に向けて、動物モデル・臨床研究の橋渡しとなる可視化指標としてのマイクロエンドフェノタイプの特定と実態解明というテーマで参加させていただきました。喜田先生には心的外傷後ストレス障害（PTSD）の病態モデルとしての恐怖条件付けマウスモデルの実験系、橋本謙二先生には胎生期の免疫ストレス負荷のマウスモデルの実験系を教えて頂き、実験を進めて参りました。最近パブリッシュされた成果として、恐怖条件付けの原因となるストレス刺激とともに中枢神経系の免疫関連細胞であるミクログリアにおいて炎症性サイトカインTNF α 、の産生・放出が促進され、その産生過剰が持続している間は恐怖記憶が持続する一方、その産生が抑えられることで恐怖記憶の消去が進むことを見出したことがあげられます。この知見をもとに、現在、PTSD の治療法の開発に結び付けるべく取り組んでいます。また、脳内におけるこれらの炎症性シグナリングが脳のどこでそのような影響を及ぼしているかというでも研究を進めています。直近で成果が出てきているものとしては、炎症性サイトカインの遺伝子多型が、脳の構造にどう影響しているかについて画像遺伝学的研究を進めています。また、今後の展開として、炎症性サイトカイン遺伝子の発現調節因子の下流に緑色蛍光レポータータンパク質をつけた遺伝子改変マウスを使って、ストレス負荷時やうつ様病態の形成過

程で、どの脳部位で炎症様反応が惹起されるかを可視化する研究の準備を進めています。このマイクロ精神病態の研究体制で取り組ませて頂いたお陰様で、この研究テーマに関連してさらに臨床応用に向けて発展させる形で申請を行ったAMED 融合脳が採択となり、うつ病の炎症性病態の関与について研究を進めています。マイクロ精神病態の5 年間は終了になりますが、林先生のオプトジェネティクスで活性化したシナプスを可視化する技術や廣瀬先生の超構造の可視化技術でみてみたいことが出てきており、今後も何らかの形で連携させて頂ければと思います。

（喜田） ミクログリアの恐怖記憶に対する役割はどのようにお考えですか？

（富田） 恐怖体験による刺激により興奮したニューロン・ネットワークからのシグナルをその周辺のミクログリアが受け取って、TNF α が産生される。ミクログリアはTNF α を介して、周囲のニューロンに信号を送り、ニューロンの可塑性を調整することで恐怖記憶の持続や消去に関わっているものと考えています。現在、ミクログリアとニューロン間の信号伝達は精神疾患の病態形成や治療法開発の重要な切り口になり得ると考えています。

（吉川） 人で脳のミクログリアの状態を直接評価することはできないので、由来や性格の近い末梢血の単球を調べることとで脳のミクログリアの状態を類推するという方向での研究はどういう状況でしょうか。

（富田） マイクロ精神病態発足当初に双極性障害治療薬であるリチウム投与や恐怖記憶条件付けを行ったマウスから単球とミクログリアを単離して、分子発現プロファイルの相関を検証しました。ベースラインとしての分子発現プロファイルの観点からは、ミクログリアと単球の間の発現プロファイルは当初の想定通りかなり似ていたのですが、リチウムや恐怖記憶等の刺激に対する反応について分子発現プロファイルは大きく異なっていました。例えば、リチウムを投与した際に、ミクログリアや樹状細胞のような分化した単球系細胞では補体 C3 が非常に顕著に産生されることを見出したのですが、末梢血中の単球細胞ではそのようなことはみられませんが、当初、想定していたようなミクログリアの活動を反映する単球細胞中のマーカー分子、あるいは、末梢血マーカー分子のようなものを見出すことは容易ではないことが分かりました。

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（喜田先生）

（喜田） 私は PTSD のマイクロエンドフェノタイプとして、恐怖記憶の制御回路の研究を続けてきました。PTSD マウ

スモデルをつくるのは難しいのですが、恐怖記憶を思い出ただけで、恐怖が増強する PTSD モデルを開発するのに成功して、このモデルを使って恐怖増強の細胞と分子メカニズムを解析したのが一つの成果だと思います。具体的には、我々は恐怖記憶を思い出しても、思い出しているうちに、徐々に恐怖は薄れていきます。この現象を記憶の消去を言いますが、この恐怖記憶消去が起こらない状態で、恐怖記憶を思い出させる動物実験では、恐怖が増強するということが明らかとなりました。この恐怖の増強には海馬、前頭前野、扁桃体が、重要であり、また、これらの領域のニューロンでは、劇的な生化学的な変化、すなわち、遺伝子発現とプロテオソーム依存的なタンパク質分解の両方が同時に起こっていることがわかりました。

さらに、このような恐怖記憶の制御回路を調べていく中で、海馬が面白い反応をしていることがわかってきました。さきほど言ったように、恐怖記憶を思い出すと海馬のニューロンでは劇的な生化学的な変化が起こるのですけども、消去が誘導されてしまうとこれらの生化学的な変化は全く見られなくなります。消去が起こると海馬が不活性化されてしまうようなことが明らかになってきました。そこから、海馬の活性の変動というのは、恐怖記憶の運命を決める時に非常に重要になると考えています。もう一つの発見として、恐怖記憶の消去を誘導するためのスイッチニューロンがあり、このニューロンでは Map キナーゼであるERKが活性化されていることが見つかってきました。

最後に、この領域が始まってから始めたスピノフ的なプロジェクトがあります。私の友達のトロント大学ポール・フランクランド博士が海馬の神経新生を促進すると記憶を忘れるということを示しました。この発見に影響を受けて、PTSDを治療するために、この「忘れる」ということが、非常に良いことではないかと考えました。というのは、再固定化を阻害して記憶を壊すことは投薬のタイミングが難しく、また、倫理的にも問題があるのとのご指摘を受けることもありましたので、人が自然に忘れることを利用できないかと考えました。ただし、記憶がまだ出来たてホヤホヤの状態、海馬依存的なうちに神経新生を促進すると記憶を忘れさせることができるのですが、何ヶ月も経過した古い記憶であると、海馬依存性ではなくなっている、神経新生を促進させても記憶が忘却させられないということが問題でした。そこで、古い昔の恐怖記憶でも、長く思い出させれば海馬依存性が復活することを発見して、これを解決策として用いました。その結果、昔の恐怖記憶でも、長く思い出した後であれば、海馬神経新生を促進すると、記憶を忘れてしまうということを見出しました。現在、この原理を使って、国立精神・神経医療研究センターの金先生が PTSD の治療法開発の臨



岩本 和也 氏

床試験をされています。多少なりとも、PTSD の改善に貢献できるかもしれない可能性が出てきたことは非常にうれしかったです。

（那波） 海馬神経新生を促進するというのは、何かの薬で、ですか？

（喜田） NMADA 型受容体アンタゴニストのメマンチンです。高坂先生がメマンチンを投与すると劇的に神経新生が亢進するということを発見されています。

（吉川） 先生の論文を見ると、行動解析の結果につじつまがあって論理的であると考えています。聞きたいのは、先生の行動解析系ではかなりロバストなPTSD関連の行動変化が観察されるのでしょうか。

（喜田） そうですね。恐怖記憶の行動系に関しては、電気ショックの強さや回数、さらには、記憶を思い出した時間の長さなどのパラメーターが定量的に反映されており、上手くコントロールできているかなと思っています。

（吉川） そういう行動表現系を選びたいですね。

（加藤） PTSD の研究というのは一番臨床研究と動物の基礎研究の距離が近く、かなり、方向性的妥当性をもって再現できていて、さらに、その基礎研究の成果が直接臨床の試験につながっています。ニューロサイエンスと臨床が一番近い分野であり、今後も PTSD の研究は、臨床と基礎をつなぐ、カッティングエッジなところになっていくのではないかなと思います。

（喜田） そうですね。この意味から、臨床の先生方と連携して、お互い理解し合わなければいけないと強く感じています。

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（岩本先生）

（岩本） 私は、神経細胞核の中のゲノムの動態をエンドフェノタイプとしてとらえる、として5年間、楽しんで研究させていただきました。本当に感謝申し上げます。神経細胞のゲノ



那波 宏之 氏

ムは、環境面の影響を受けてエピジェネティックな動態が変化するという側面と、ゲノムの配列自体も変わってしまうという側面があり、ゲノムの体細胞変異についての研究を主要なテーマの一つとさせて頂きました。その一環として、レトロトランスポゾン LINE-1 に注目しました。LINE-1 は自分自身のコピーを他のゲノム領域に転移させることができる転移因子ですが、神経前駆細胞では転移活性がオンになっており、その結果、神経細胞がそれぞれ異なった LINE-1 新規転移を有している可能性が考えられています。この現象が精神疾患に関係しているのではないかとということで、患者死後脳の LINE-1 のゲノムコピー数を定量しました。その結果、統合失調症をはじめとして気分障害、うつ病、躁うつ病でも LINE-1 のコピー数が前頭葉で有意に増大しているということが見出されました。その後、統合失調症患者死後脳から神経細胞核を単離後、LINE-1 コピー数を再測定し、結果が再現されることを確認しました。この段階で Neuron 誌に投稿したのですが、てんご盛りのリバイズのコメントが付きましました。リバイズには結局 1 年以上かかってしまいましたが、領域内外の色々な先生のご助力を頂きました。統合失調症患者由来 iPS 細胞を用いたコピー数解析では理研 BSI の吉川先生や慶應大学の岡野先生、カニクイザルを用いたコピー数解析では新潟大の那波先生、poly(I:C) 投与マウスを用いた解析では奈良県立医大の岸本先生、バイオインフォマティクス解析では理研 BSI の加藤先生と、本当にこの研究領域があったおかげで成し得た成果だと思っています。今後は、死後脳での解析を進めると共に、動物モデルを使って LINE-1 転移増大の分子機構の解析やより直接的に因果関係を証明する実験を行って行きたいと考えています。

(吉川) 先生の LINE-1 の仕事は、動物モデルを使った環境要因の操作によって、かなり強い影響が出ること示されました。また、遺伝要因として、22q11 欠失の iPS 細胞を使った研究をされましたが、これからメカニズムを詳しく調べることによって、関係する遺伝子経路の抽出や、環境と遺

伝の相互作用がより明らかにできるのではないかと期待しております

(岩本) ありがとうございます。

(喜田) 岩本先生の仕事は、岩本先生と加藤先生の強力なラインがあって、そこに、那波先生も吉川先生もコラボレーターとして参加されて完成した領域を代表するような成果になったので、非常に良かったと思います。これ、言っとかないと(笑)。

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 (那波先生)

(那波) この 5 年間、私はこのテーマを思いっきり研究できて、とても楽しかったのです。結果、あまり多く論文を書ききれず、皆さんにはお叱りを受けそうですが。私としては、新学術領域のスタート時点での研究は、行動変化や薬理反応などの「マクロ」エンドフェノタイプレベルでしたが、最終的に自身のモデル動物の「マイクロ」エンドフェノタイプ(ドパミン回路異常、聴覚皮質の障害など)の分子細胞病態にたどりつけたので、ホットしています。

この一連の研究は、私にとって 20 年間かけちゃったライフワークになってしまいました。もともとは統合失調症のサイトカイン仮説ということで、10 数種のサイトカインの動物投与を実施して、認知行動変化を比較、検討したのですが、なかでも異常性が顕著だったのが IL-1、ニューレグリンと上皮成長因子(EGF)でした。とりわけ EGF 投与モデルの行動変化の異常性と再現性が高いんです。また、霊長類でも異常行動が再現できていることから EGF というサイトカインにはまったわけです。残念ながら EGF というサイトカインはガン研究分野ではトップスターですが、神経領域で研究しているのは、多分世界でも、私たちだけじゃないでしょうか。この EGF 投与モデルの特徴は 2 つあります。ドパミン神経回路発達が傷害されていて、そのドパミン神経発火が成長後にもみ過興奮を呈することです。いいかえれば成長後に異所性にドパミンが大量放出されるということになります。もう一つは、大脳皮質の聴覚野で恒常的な過活動が出ていて聴覚システム機能が傷害されているということです。これらの現象は、もしかすると統合失調症の思春期の幻聴発症を説明しているかもしれないということになります。

最近ちょっと興奮するデータ発表がありました。抗がん剤の中に EGF レセプター抗体(セツキシマブ)治療薬の副作用についての報告です。この抗がん剤投与後 1 時間以内に幻聴が出るという発表が福島医大からありました。

(林) ほとんどの患者さんですか？

(那波) いえ、全ての治療例じゃないです。幻聴を発症す

るのは、千分の一、実際には 1 万症例中に 9 例の報告がある。たぶん放射線治療がなんかで脳血液関門が相当弱っているがん患者さんだともおいます。ただ、幻聴発症の時間タイミングは、きれいに投与直後に一致しているので、ちょっとしたら、ヒト統合失調症での EGF シグナルの重要性がヒトで実証できるかもしれません。これは最近、福島県立医大の矢部教授らのグループが発表された後に、ネットでさらにセツキシマブを詳細に調べたら判ったことなんです。

しかし、モデル動物の 2 つの特徴、ドパミンと聴覚機能異常が、相互にどういう関連なのかというのが、将来の課題として残っています。それこそ加藤先生のお話じゃないですけど、光遺伝学とか DREADD で実験介入をして、ドパミンの過活動が、本当に聴覚機能をおかしくしているのか、是非実験したいと思っています。

プレリミナリーですが、患者の上側頭回と同様、モデル動物でも加齢依存性に聴覚野の委縮が起こっているとおもわれます。聴覚野とドパミン、この 2 者をミクロのレベルで関連性を解明することで、ひょっとしたら EGF 投与ラットが幻聴を聞いていることを動物レベルでも証明できるかもしれません。これは私の希望、いや妄想かもしれませんがね。今後は霊長類モデルの作製と解析も京都大学霊長類研究所と共同で進めていく予定です。ご存知のとおり、カニクイザル新生児への EGF 投与動物は 思春期以降に急激な行動障害を発症します。これらまで成果を基に、サイトカイン投与動物モデルの解析結果をちゃんと世に出して、あとは後輩、他の研究者に継承できればと私的には思っています。

(喜田) 今の加齢依存性というのは思春期のことですね。

(那波) EGF 投与モデルの認知行動障害の発症は思春期ですね。しかしあの脳萎縮は時間、もしくは加齢が必要です。

残念ながら EGF 投与モデルでもマイクログリア活性化とアストログリオシスも聴覚野で観察されるんですけど、ラットに EGF 投与してから 1 年以上しないと、この現象は表面化しないんですよ。でもこの絶対時間としての 1 年は、ヒトの思春期 12-18 年よりはズート早いですがね。

(加藤) さきほど、抗体薬の話をしていましたけど、先生のモデルの場合は、発達早期における EGF の投与でしかね、成獣、大人の動物に対して、脳室内に抗体薬入れたらひょっとしてどうなるんですかね。

(那波) 面白そうですね、やってみようと思っています。EGF 自体を成長ラットの脳室内に打てば、異常行動は出ることはすでに報告しています。いわゆる PPI の低下ですけどね。新生児投与のモデルの場合と全く違うのは、先ほどのヒトへの抗体薬セツキシマブ症例と一緒に、成獣の EGF 投与モデルでは、薬が切れた段階でスポットと精神障害は消えてしまういわゆる一過性の現象なんです。

(加藤) とにかく今までの全ての統合失調症モデルのいわゆるフェノタイプが、つまり行動フェノタイプが不完全であるというのが、どうも不満なところでありまして、やっぱり何と言っても幻聴ですね。これを先生には研究して欲しいと思います。

(那波) 内の教室員にも、EGF マウスにも言っときます。(笑)

(喜田) 那波先生、最後に笑いで締めていただき有難うございました。先生方の益々の研究進展を祈念して、座談会を終了したいと思います。本日は長時間ありがとうございます。



◆開催シンポジウム・セミナー◆



キックオフシンポジウム



第1回国際シンポジウム



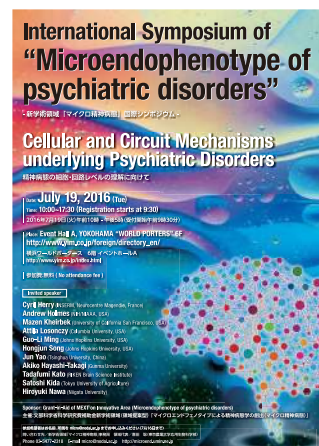
第2回国際シンポジウム



第3回国際シンポジウム



第4回国際シンポジウム



第5回国際シンポジウム

◆高校生向け公開講演会◆



平成25年11月2日開催



平成27年10月31日開催



平成28年10月29日開催

CHD8 のハプロ不全は REST の異常活性化を伴って自閉症の発症原因となる

中山 敬一（九州大学生体防御医学研究所分子医科学分野）
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）

研究の背景

自閉症スペクトラム障害（autism spectrum disorder: ASD）は「社会性行動の障害」と「活動と興味の範囲の著しい限局性や固執傾向」を主な特徴とする発達障害であり、発症頻度は人口の1%以上と非常に高いことから病態の解明と治療法の確立が急務となっています。ASDの発症には遺伝的要因が強く関与することが知られており、これまでに多くの原因遺伝子候補が報告されました。特に近年 ASD 患者を対象とした大規模なエキソーム解析が行われた結果、クロマチンリモデリング因子の一つである *Chromodomain Helicase DNA-binding 8 (CHD8)* が最も頻度の高い *de novo* 変異遺伝子として報告され、有力な ASD 原因遺伝子候補として注目を集めています。しかしながら、これまでに *CHD8* の遺伝子変異が ASD の発症原因となる証拠は示されていませんでした。

CHD8 は Chromodomain Helicase DNA-binding タンパク質の一つであるクロマチンリモデリング因子として知られています。これまでにわれわれは *CHD8* が p53 や β カテニンに結合し、これらの転写調節領域にヒストン H1 をリクルートすることで転写活性を抑制していることを報告しました。*Chd8* をホモ欠損したマウスは胎生初期に死亡しますが、ASD 患者で発見された *CHD8* 変異は全てヘテロ変異であったことに加え遺伝子の全域に分布していたことから、*CHD8* のハプロ不全が ASD の原因であることが示唆されました。そこでわれわれは *Chd8* ヘテロ欠損マウスが ASD を発症している予想し本研究を開始しました。

結果

CHD8 の遺伝子変異をもつ ASD 患者は典型的な ASD 症状に加えて、巨頭症と腸管の異常を高頻度で合併するという特徴があります。一方 *Chd8* ヘテロ欠損マウスも脳重量が増加し、腸管運動が低下する傾向を示すことから、やはり ASD 患者の特徴を再現していました。さらに ASD 患者の多くに不安の増加がみられることから、*Chd8* ヘテロ欠損マウスに「オープンフィールド試験」「明暗選択箱試験」「高架式十字迷路試験」という3つの独立した行動試験をおこない、不安の強さを検証しました。その結果、いずれの試験においても *Chd8* ヘテロ欠損マウスは顕著に不安様行動の増加を示し、ASD 患者の症状を再現していました。次に ASD の主要な症状である固執傾向と社会性

行動について検証しました。まず「T字迷路試験」を用いて記憶学習と固執傾向を評価したところ、*Chd8* ヘテロ欠損マウスは記憶学習には異常が見られなかったものの、野生型と比較して強い固執傾向が観察されました。さらに「社会的行動試験」を用いて社会性行動を観察したところ、*Chd8* ヘテロ欠損マウスは初対面のマウスの近くにいる時間は長くなるものの、コミュニケーション行動である追いかけ行動や臭い嗅ぎ行動は減少していました。この行動異常は ASD 患者の「受動型」と呼ばれるタイプのコミュニケーション障害に似ています。*Chd8* ヘテロ欠損マウスで観察されたこれらの行動異常はヒト ASD の症状によく似ており、これは *CHD8* のハプロ不全によって ASD が発症したことを意味しています（図1）。

CHD8 はクロマチンリモデリング因子であることから、われわれは遺伝子発現制御の異常が ASD の発症原因であると推測しました。この仮説を検証するため RNA-seq 解析をおこない *Chd8* のヘテロ欠損によって発現が変化した遺伝子を探索しましたが、顕著に発現量が変化した遺伝子はほとんど検出できませんでした。これは予想外の結果でしたが、われわれは「少数の遺伝子の大きな変化ではなく、それぞれは小さい変動ながらも多数の遺伝子変化の相乗効果が ASD の発症に関与している」と推測しました。そこで遺伝子の発現量変化を個々の遺伝子ではなく遺伝子セットとして解析する手法で

ある Gene set enrichment analysis (GSEA) を用いて遺伝子の発現変化を解析したところ、*Chd8* ヘテロ欠損マウスの脳内で ASD 患者の遺伝子発現パターンと似た遺伝子発現変化が起きていることを発見しました。特にシナプス関連タンパク質やイオンチャネルといった神経活性に関わる遺伝子の発現低下が目立つことから、神経細胞の機能低下が ASD の症状に関与している可能性が示唆されます。さらにこの中でも神経関連遺伝子の転写抑制因子である REST のターゲット遺伝子が最も顕著に発現が減少しており、これに伴って胎生初期から中期の神経発達が遅延していることが示唆されました。つまり *Chd8* ヘテロ欠損によって REST が活性化した結果、神経発達が遅延したと考えられます。さらに興味深いことに、REST ターゲット遺伝子の発現低下はヒト ASD 患者の死後脳のデータにおいても同様に観察されたことから、REST の活性化はヒトにおいても ASD に関与すると考えられます。

まとめと今後の展望

本研究は *CHD8* のハプロ不全が ASD の原因となることを直接的に示した初めての報告であり、さらに REST の活性化が ASD 発症に関与することも今まで知られていなかったことから、これも本研究の重要な発見です。われわれは本研究で得られた知見から「*CHD8* ハプロ不

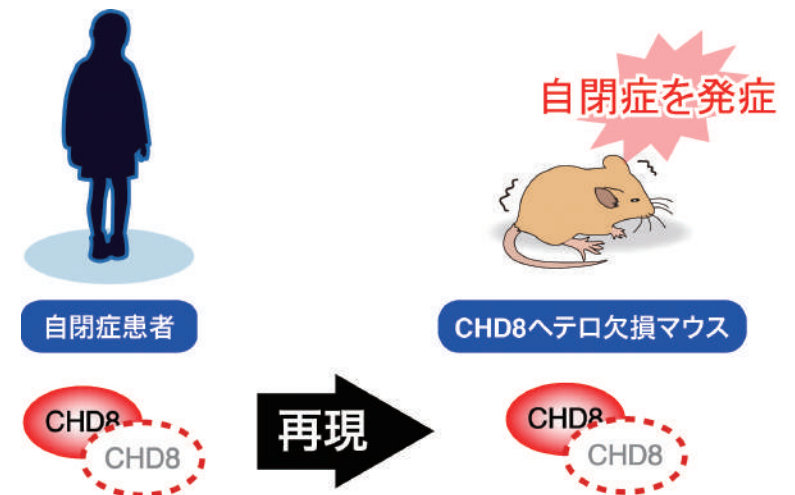


図1 ASD 患者の遺伝子変異を再現したマウスは ASD を発症した
ASD 患者で発見された遺伝子変異は全てヘテロ欠損だったことから、*Chd8* をヘテロ欠損するマウスを作製することで遺伝子変異を再現したところ、このマウスは自閉症様の行動異常を示した。

全による REST の活性化によって神経発達が遅延した結果、ASD が発症する（図 2）」という仮説を立て検証を進めています。また、*Chd8* ヘテロ欠損マウスはヒト ASD を再現するモデル動物であり、研究ツールとしてだけでなく創薬にも大いに役立つことが期待されます。われわれもすでに遺伝学的手法と薬剤投与による治療実験を始めており、ASD の治療法の開発を目指しています。

発表論文

CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice
Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, Nakayama KI. *Nature*, 537: 675-679, 2016

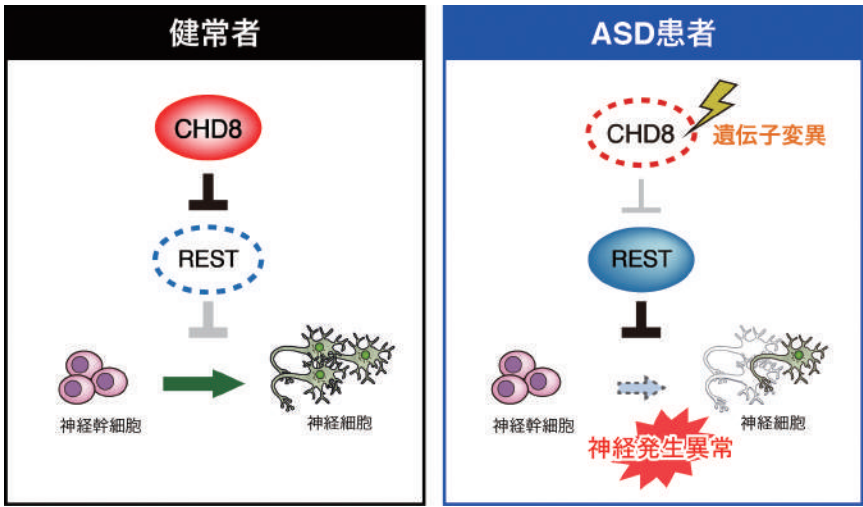


図2 CHD8 遺伝子変異による ASD の発症モデル
通常 CHD8 は REST を抑制しているが、CHD8 に遺伝子変異が起こると REST の抑制が解除され、REST が活性化することで神経発達が障害される。われわれはこの神経発達の異常が ASD の原因であると考えている。

双極性障害の病因にミトコンドリアのクエン酸回路異常が関与 - CSF のメタボロミクス解析を用いた解析 -

橋本 謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・病態解析研究部門）

双極性障害は、統合失調症と並ぶ代表的な精神疾患であるが、その病因は未だ不明である。これまでの多くの研究から、生体内でエネルギー産生に重要な役割を果たしているミトコンドリアの異常が指摘されている。一方、精神疾患の病因・病態解明には、患者の生体試料や死後脳を用いることが必要であり、特に、脳脊髄液（CSF: Cerebrospinal fluid）や血液などの生体試料は、精神疾患の病因・病態研究に不可欠である。

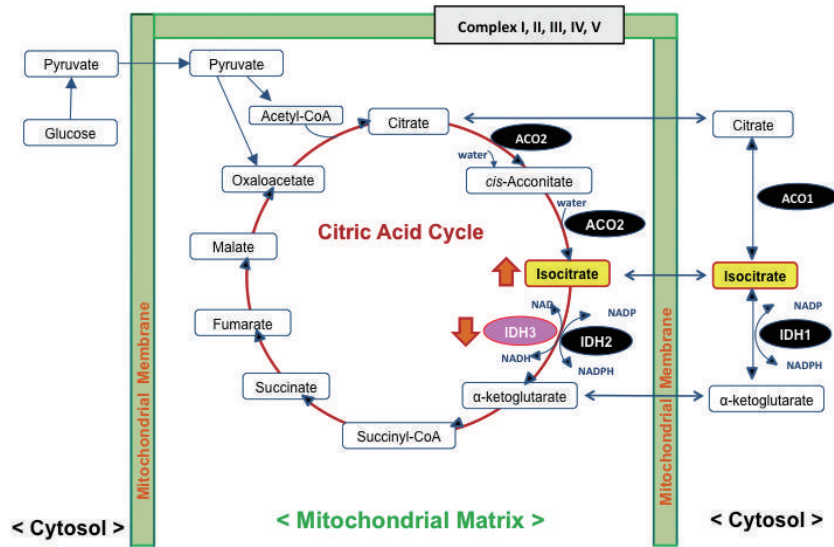
メタボロミクス解析は、生体内の細胞の活動によって生じる代謝物を網羅的に解析する方法である。本研究において、筆者らは気分安定薬等で治療中で症状が安定している双極性障害患者（男性）と年齢を一致させた健康者（男性）の CSF サンプルのメタボロミクス解析を実施し、解糖系 / 糖新生、クエン酸回路、ペントースリン酸経路、脂質代謝、アミノ酸代謝、核酸代謝などを含む 116 物質を測定した。得られたデータをロジスチック解析した結果、患者群で唯一、イソクエン酸濃度が有意に増加している事を見出した。また治療薬などの様々な臨床データとの関連を調べたが、特に関連はなかった。

次に、CSF 中のイソクエン酸濃度の増加の原因を調べるために、双極性障害患者の死後脳（米国スタンレー医学財団から提供）を用いて、イソクエン酸の合成酵素（アコニターゼ）や分解酵素（イソクエン酸脱水素酵素）の遺伝子発現を調べた結果、アコニター

ゼ（ACO1, ACO2）の遺伝子発現はコントロール群と比較して差は無かった。一方、イソクエン酸を分解するイソクエン酸脱水素酵素（IDH: isocitrate dehydrogenase, IDH1, IDH2, IDH3A, IDH3B, IDH3G）の中で、IDH3A および IDH3B の遺伝子発現が、双極性障害患者の死後脳で有意に低下していた。さらに、別の死後脳サンプル（米国スタンレー医学財団から提供）を用いて、IDH3A および IDH3B の蛋白発現を調べた結果、双極性障害患者の小脳で、有意に減少している事を見

出した。さらに、健康者と双極性障害患者（スウェーデン人）の遺伝子解析を行った結果、アコニターゼやイソクエン酸脱水素酵素の遺伝子多型との関連は見られなかった。

さらに治療薬の影響を調べる目的で、雄性ラットに双極性障害の治療薬であるリチウムあるいはバルプロン酸を4週間慢性投与した。その後、ラット CSF を採取し、同様にメタボロミクス解析を行った結果、ラット CSF 中のイソクエン酸濃度は、これらの薬剤の慢性投与では変化しなかった。また、ラット脳においても、



アコニターゼやイソクエン酸脱水素酵素の遺伝子発現は変化しなかった。これらの結果は、リチウムやバルプロン酸の慢性投与は、イソクエン酸の CSF 濃度や脳内のイソクエン酸脱水素酵素に影響を与えないことが示唆された。

以上の結果より、双極性障害患者の脳では IDH3A や IDH3B の発現が低下することにより、CSF 中のイソクエン酸濃度が増加しているものと推測された。IDH3A は細胞のミトコンドリア内にあるクエン酸回路（あるいは、T CA サイクル、クレブス回路）に存在することから、今回の知見は、双極性障害の脳では、ミトコンドリア内のクエン酸回路の IDH3A の

減少により、イソクエン酸濃度が高くなっていると推測される（図参照）。また今回の研究成果は、これまで提唱されている双極性障害のミトコンドリア異常仮説を支持する結果である。今後の展望として、クエン酸回路の異常が双極性障害の病因にどのように関わっているかを明らかにすると共に、双極性障害の新しい治療ターゲットになる可能性があると思われる。

本研究成果は、文科省科研費新学術領域「マイクロ精神病態」の計画班である理化学研究所・脳科学研究センターの吉川武男先生、大塚製薬株式会社、カロリンスカ研究所（スウェー

デン）、ヨーテボリ大学（スウェーデン）と共同で実施した国際共同研究である。

掲載論文

Yoshimi N, Futamura T, Bergen SE, Iwayama Y, Ishima T, Sellgren C, Ekman CJ, Jakobsson J, Pålsson E, Kakimoto K, Ohgi Y, Yoshikawa T, Landén M, Hashimoto K: Cerebrospinal fluid metabolomics identifies a key role of isocitrate dehydrogenase in bipolar disorder: Evidence in support of mitochondrial dysfunction hypothesis. *Molecular Psychiatry* 21(11):1504-1510 (2016).

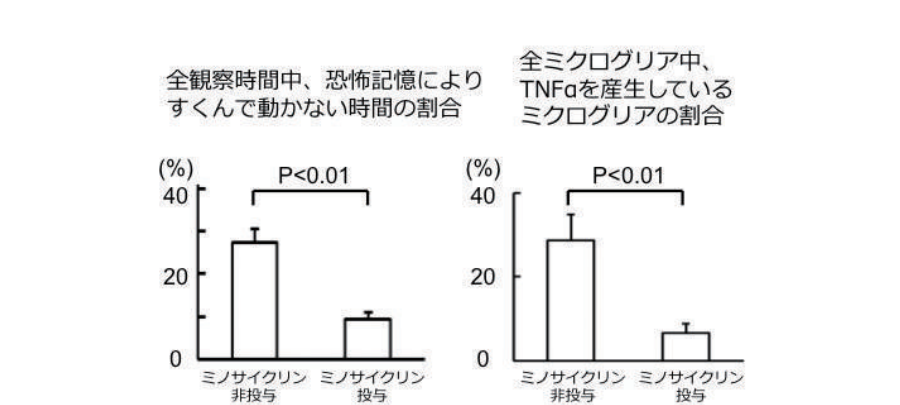
ミクログリアの炎症性サイトカイン産生の恐怖記憶制御メカニズムへの関与の解明

～心的外傷後ストレス障害の有効な治療法開発を目指して～

愈 志前・福島 穂高・喜田 聡・富田 博秋

心的外傷後ストレス障害（PTSD）は災害や事故・暴力等による心的外傷体験に伴う恐怖記憶が不快な感情や身体反応を伴って蘇ること等が長期に渡って持続し、日常生活に支障をきたす状態です。PTSD の病状はうつ病や不安障害の治療薬の内服による一定の改善効果は示されていますが、その効果は限定的で、PTSD の病態メカニズムの理解に基づいてより有効な治療薬が開発されることが望まれます。一方、PTSD は心的外傷となるような恐怖体験の記憶の消去がうまく行われない状態と考えられますが、このような恐怖記憶の固定化や持続、消去の神経回路メカニズムは動物モデルで精力的に解明が進んでいます。

これまでに PTSD 罹患者の血液やストレスを与えられたモデル動物の脳では、炎症を引き起こすサイトカインという種類の一群のタンパク質の量の異常が指摘されていました。脳内には神経細胞以外にもアストロサイトやミクログリアといった細胞がありますが、これらの細胞は炎症性サイトカインの産生に重要な役割も持っています。中でも、ミクログリアは末梢の免疫細胞と類似の由来、機能を持ち、中枢神経内の免疫・炎症制御の中心的役割を担うと考えられています。近年では、ミクログリアは神経細胞のシナプスの刈込を調整する等、神経回路機能調整にも関わっていることが知られてきています。炎症は精神現象と異なり、ある程度、客観的に把握し得る現象です。また、末梢の組織でも脳内と共通のメカニズムで炎症が生じることから、脳内の現象を反映する末梢血液中のバイオマーカーを特定することが可能かも知れず、そうなれば、臨床の現場でも広く用いることができます。



そのようなことから、今回の研究では PTSD の中核症状を説明する恐怖記憶の形成や持続過程に炎症性サイトカインを産生するミクログリアという細胞の機能変化が関わっているという仮説の元、実験を行いました。その結果、ミクログリアで炎症性サイトカインの1つである腫瘍壊死因子α（TNF α）というタンパク質の産生が亢進しているということが恐怖記憶の持続に繋がり、TNF α産生を抑えることで恐怖記憶が消去されることが分かりました。

見慣れない環境におかれたしばらく後に電気刺激を受けるという恐怖体験を経験したマウスは、恐怖体験を受けた時と同じ環境におかれると、電気刺激を受けなくても、恐怖体験を思い出して、すくんで動かなくなる傾向があります。短時間、恐怖体験をした場所にいた後、直ぐにそこを離れると、恐怖の記憶が固定します。一方、恐怖体験を経験した場所に置かれ、始めはすくんで動けなかったマウスでも、電気刺激な

しに長時間同じ環境に留まっていると、その場所においても安全であることを学習し、すくむ時間が減って、動くようになります。このことは恐怖記憶が消去されることを反映していると考えられています。実験では、電気刺激による恐怖体験を経験した 24 時間後に3分間だけ電気刺激なしに同じ環境に置いてだけで恐怖記憶がその次の日に残っている恐怖記憶固定マウスと、30分間おくことで、その場所が安全であることを学習した恐怖記憶消去マウスとを、そのまた 24 時間後、同じ環境に置いて電気刺激を与えることなく行動を観察しました。対照として、電気刺激を受けたことのない対照マウスを同じ場所に置いて、行動がすくむことはなく、観察時間中、ほとんどずっと動き続けました。恐怖記憶固定マウスでは、恐怖体験を思い出して行動がすくみ、全観察時間の半分以上も間、行動が止まっていたのに対して、恐怖記憶消去マウスでは、すくみ時間がその半分程度に減少

しました。恐怖体験を経験していない対照マウスの脳においては、記憶に関与する海馬において前述のミクログリア細胞全体のうち、炎症性サイトカインである TNF α を産生する活性化ミクログリアは 3 割程度であるのに対し、恐怖記憶固定マウスではその比率が 5 割近くまで上昇しました。これに対して、恐怖記憶消去マウスでは TNF α を産生する活性化ミクログリアの比率が3割を切るまでに減少しました。このことから、恐怖体験の過程でミクログリアの TNF α 産生が高まり、その産生の低下が恐怖記憶の消失と相関していることを示唆されました。

そこで、ミクログリアの炎症性反応を抑制することが知られるミノサイクリンが恐怖記憶とミクログリアの TNF α 産生に及ぼす効果を調べる実験を行いました。上記と同じ方法で恐怖記憶の固定・消去への効果を再度検証したところ、電気刺激を受けた同じ場所に電気刺激なしに3分間置かれた恐怖記憶固定マウスで半分以上の時間すくんでいたものが、30分間置かれた

恐怖記憶消去マウスではすくみ時間がその半分程度に減少することが再現されましたが、その際に同時にミノサイクリンを投与されたマウスでは、始めから電気刺激を与えられていない対照マウスと同様にほとんど止まることなくずっと動き続け、顕著な恐怖記憶消去の促進効果が認められました。記憶を司る海馬という脳部位において、炎症性サイトカイン TNF α を産生するミクログリアの比率も恐怖記憶の馴化に伴って5割近くから3割を切るまでにまでに減少することが再現されましたが、ミノサイクリン投与によりその比率は5%前後まで落ちており、ミノサイクリンによる顕著なミクログリア TNF α 産生抑制が観察されました。

以上のことから、恐怖記憶の消退にはマウス海馬のミクログリア TNF α 産生亢進の減少が関与していることが示され、ミノサイクリン等のミクログリア TNF α 産生を抑制する薬剤が心的外傷後ストレス障害の病状を改善する可能性が示唆されました。今後、TNF α 産生を抑制する

薬剤の臨床応用に向けた取り組みを行う計画です。

この研究は文部科学省新学術領域研究（領域提案型）の研究課題「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」に基づいて東北大学の俞志前、富田博秋らと東京農業大学の福島穂高、喜田聡らとの共同で行われた研究の成果です。本研究成果は、2016 年 9 月に精神神経免疫学領域で最も被引用数の多い学術雑誌 Brain Behavior and Immunity 電子版に掲載されました。

論文名 書誌情報

論文名：Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory
論文名（和文）：ミクログリアの TNF α 産生は恐怖記憶の持続の鍵となる要因である
雑誌名：Brain, Behavior, and Immunity
http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.011

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・メディカルリノベーションセンター・准教授
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・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

領域公式行事

1) 第5回国際シンポジウムの主催

「Cellular and Circuit Mechanisms underlying Psychiatric Disorders」

日 時：2016 年 7 月 19 日

場 所：横浜ワールドポーターズ6階
イベントホール

世界各国より著名な研究者を招聘して、精神病態を細胞・回路レベルで理解するためのシンポジウムが開催されました。iPS 細胞を用いた分子細胞生物学的研究から光遺伝学を用いた回路研究まで、多彩な研究が紹介されました。



講演者（敬称略）

Kazu Nakazawa (University of Alabama, USA)、Jun Yao (Tsinghua University, China)、Hongjun Song (Johns Hopkins University, USA)、Guo-Li Ming (Johns Hopkins University, USA)、Andrew Holmes (NIH/NIAAA, USA)、Mazen Kheirbek (University of California San Francisco, USA)、Cyril Herry (INSERM, Neurocentre Magendie, France)、Attila Losonczy (Columbia University, USA)、林 (高木) 朗子 (群馬大学)、加藤忠史 (理研)、那波宏之 (新潟大学)、喜田聡 (東京農大)



2) 第8回マイクロ精神病態領域班会議

日 時：2017 年 1 月 20 ～ 22 日

場 所：新潟大学脳研究所、新潟県月岡ニューホテル冠月

2泊3日にわたって、計画研究代表者と公募研代表者（第1期、第2期）が研究進展を報告しました。この班会議に先立ち、20日には新潟大学脳研究所（那波宏之所長）において、柿田明美教授のご厚意のもとで、研究所見学が行われました。また、20日、21日には若手育成のためのポスター発表が行われました。両日共に深夜まで、ディスカッションが盛り上がりました。



若手育成活動

1) 若手育成合宿の開催

若手育成を目的として「若手育成合宿」と銘打ち、2日間にわたる盛りだくさんの活動を行いました。

日 時：2016 年 3 月 2 ～ 3 日

場 所：理化学研究所

主なプログラム

① 理研の施設と研究室見学

理化学研究所脳科学総合研究センター（理研 BSI）の俣賀宣子先生に施設の紹介をお願いした後、BSI 研究基盤センター長の板倉智敏先生、同センター動物資源開発支援ユニット・ユニットリーダーの高橋英機先生を初め、糸原重美先生、Josh Johansen 先生らのご厚意により、理研 BSI のマーマセット棟を含む動物施設と研究室の見学を行いました。



② Bench and Bed on the Round Table

新学術領域「精神機能の自己制御性の理解にもとづく思春期の人間形成支援学」との共催により、精神疾患の基礎研究と臨床研究間のギャップを理解し、今後の連携を深めるため、利根川進先生（理研 BSI センター長、MIT）、清水栄司先生（千葉大学）、笠井清登先生（東京大学）、和氣弘明先生（生理学研究所、現神戸大学）の講演と指定論者を中心としたディスカッションを行いました。

司会：林（高木） 朗子（群馬大学）、喜田 聡（東京農大）
指定論者：宮川剛（藤田保健衛生大学）、小出剛（国立遺伝学研究所）、加藤忠史（理研）、山森哲雄（理研 BSI）、須原哲也（放射線医学総合研究所）、喜多村和郎（山梨大学）、菅谷佑樹（東京大学）（敬称略）



③ 特別講演として、理化学研究所 Charles Yokoyama 先生に「Foundations of Scientific Manuscript Writing」と題して、論文作製・執筆の方法に関して講演をお願いし、その後、ランチをとりながらラウンドテーブルディスカッションを行いました。

④ 若手シンポジウム

領域内の若手研究代表、博士研究員、大学院生によるオーラルの研究成果発表会を開催し、若手中心の議論とディスカッションの場を設けました。

発表者：石川理絵（東京農大）、任乾（千葉大学）、篠原亮太（神戸大学）、齋志前（東北大学）、小林克典（日本医科大学）、片山雄太（九州大学）、北岡志保（神戸大学）、中山翔太（東京大学）、渡邊理紗（東京大学）、長谷川俊介（東京農大）、大西泰地（廣瀬 G）、植松朗（理研）



⑤ ポスターセッション

若手による研究成果のポスター発表を行いました。



2) 第5回国際シンポジウム「Cellular and Circuit Mechanisms underlying Psychiatric Disorders」

（平成 28 年 7 月 19 日；前記に記載）において、若手と海外研究者との交流の場を設けました。



3) 若手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：2016 年 12 月 21 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）

佐々木拓哉（東京大学）、北岡志保（神戸大学）、植松朗（理化学研究所）、濱口航介（京都大学）、掛川渉（慶應義塾大学）、佐野裕美（生理学研究所）、豊島学（理化学研究所）、澤田知世（理化学研究所）、日置寛之（京都大学）、林悠（筑波大学）、村田唯（熊本大学）、殿城亜矢子（千葉大学）



4) 新潟大学脳研究所見学

日 時：2017 年 1 月 20 日

新潟大学脳研究所（那波宏之所長）において、(削除) 柿田明美教授のご厚意のもと、その病理学分野所蔵の脳標本、凍結標本、保管システムの見学会が行われました。



アウトリーチ活動

高校生向け公開講演会

平成 28 年 10 月 29 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一科学の力で脳を操作する。脳力の向上と疾患治療を目指して」を行いました。

