

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



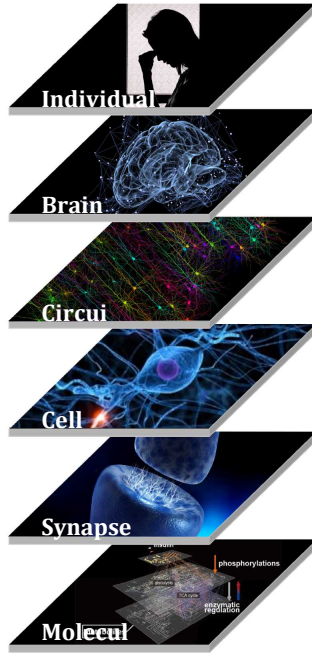
研究領域名 マルチスケール精神病態の構成的理解

群馬大学 生体調節研究所 脳病態制御分野 教授 林（高木）あきこ

研究課題番号：18H05428 研究者番号：60415271

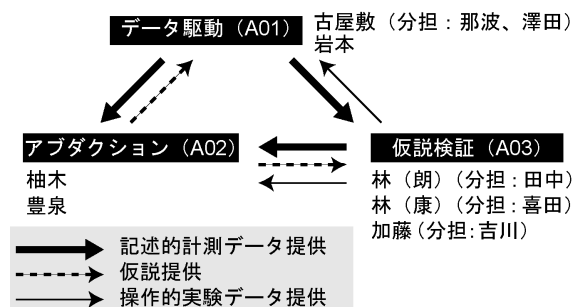
【本領域の目的】

スケールが大きく異なる複数の階層の相互作用が本質的に重要な役割を果たすことを「マルチスケール現象」と定義するが、高次脳機能やその破綻である精神疾患は正にマルチスケール現象であり、ナノスケールからマクロスケールまでの各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして病態生理を実証しなければ、精神疾患の理解に到達することはできないと考える。すなわち、候補となる病態生理を階層縦断的に、そして構成的に理解することで、精神疾患の病態生理の因果律に迫ることが本領域の目的である。



【本領域の内容】

領域目標を達成するために、異なるアプローチを用いる異種研究グループを効果的に配置する。**データ駆動型アプローチ班 (A01)**は、各階層のデータを総合的に採取・可視化する。データの中にはオミクス解析や大規模脳活動イメージングなどのビッグデータを含む。このようなデータを基に、**アブダクションアプローチ班 (A02)**が、病態生理の事象を最も適切に説明し得る仮説を *in silico* で導出する。すなわち、実験において観察された知見の集合から出発し、それらの事実についての最も確からしい、ないしは最良の説明へと推論する。ここで得られた仮説の真偽を検証するために必要となる新たな情報を得るため、**仮説検証に力点を置いたアプローチ班**



(A03)が、仮説の検証を行う。例えば病因関連分子、シナプス、細胞を光操作などの摂動を加え、その結果生じる現象を分析し、仮説の尤もらしさを検証する。これらのアプローチ分類は各計画組織が主に開発を行うアプローチであり、各班は他のアプローチも必要に応じて柔軟に取り入れて、研究を推進する。このような自然科学における因果関係立証のプロセスを明確にすることで、各班の主となるアプローチの特長と限界を理解し、異種アプローチ班との有機的連携を強力に推進することが可能となる。具体的な研究計画としては、例えば、モデル動物や患者の死後脳から細胞種特異的に分取されたサンプルを、*in silico* モデリングで病態の要となり得る候補酵素を絞り込み、その酵素活性を光感受性に分子デザインし、モデル動物の脳内や疾患 iPS 細胞由来の目的細胞種で光操作し、多様な細胞種への波及効果を経時的に観察する。このような階層縦断的かつ種間横断的で多角的手法を用いたマルチスケール研究によって、ようやく精神疾患解明へ歩を進める可能性があると考えている。また、このような研究戦略は世界規模で見ても手つかずの領域であり、全く新しい次世代脳科学を展開することができるに留まらず、連結階層という異なる時空間をまたぐ新規の研究手法は、生物学としての革新性・創造性を持つと考える。

【期待される成果と意義】

これらの一連の研究により、統合失調症、うつ病、双極性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の精神疾患の少なくとも一群について、分子・細胞・神経回路操作を行うことにより、個体レベルの行動という上位階層への因果関係が明らかになり、脳高次機能の作動原理にも迫ることができる。そして、精神疾患の病態生理を因果律に迫る研究デザインで探索するため、真に治療標的となり得る対象がボトムアップで提供できることが期待される。

【キーワード】

マルチスケール、精神病態、構成的理解、モデリング、トランスオミクス、因果律

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度～34 年度、1,212,900 千円

【ホームページ等】

<http://multiscale-brain.umin.ne.jp>
hayashitakagi888@gmail.com



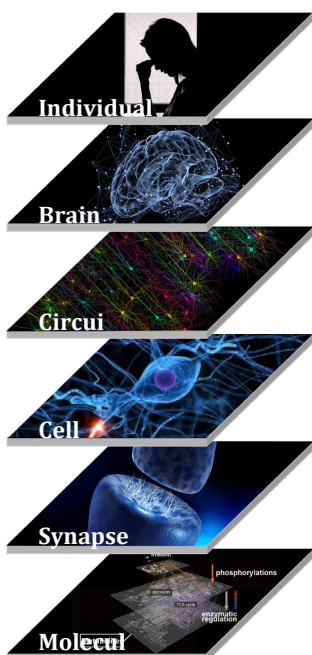
Title of Project: Constructive understanding of multi-scale dynamism of neuropsychiatric disorders

Akiko Hayashi-Takagi (Gunma Univ, IMCR, Full Professor)

Research Project Number : 18H05428 Researcher Number : 60415271

【Purpose of the Research Project】

Despite extensive recent efforts, the pathogenesis of psychiatric disorders remains poorly understood, mainly because their pathophysiology is a synergistic interaction between multiple genes variants and environmental factors. Thus, what we recently know as contributory factors for the diseases is the susceptible gene variants (Molecular layer), synaptopathy (Subcellular and Cell layer), alteration in neuronal circuits (Circuit layer), conceivably resulting in the behavioral manifestations (Individual layer). However, the understanding of each layer has been limited



within a single layer, which hinders the integrative and causal mechanistic understanding of behaviors. Probably, each layer can affect one another, macroscale to the mesoscale and then to the microscale layer or vice versa. Thus, we deal with phenomena of intricate complexity of psychiatric disorders that are governed by various mechanisms integrated across multiscale layers.

【Content of the Research Project】

In this study, we aim at a constructive understanding of multiscale hierarchical nature of psychiatric disorders with use of recently available state-of-art techniques: hypothesis-free and comprehensive omics technologies and powerful simulation/analysis tools generate new types of heterogeneous data with a density and depth previously unimaginable, which can handle big data from multiscale layers ranging from molecules/synapses/neurons/circuit (and ideally, all the way to behavior).

For instance, the role of genes identified by

genetic analysis of families of psychiatric disorders as well as molecules identified by omics analysis of postmortem brain samples will be analyzed and subject to the construction of mathematical models. Using animal models of the candidate genes, a responsible neural circuit will be identified by behavioral and anatomical analyses. Within that neural circuit, responsible cell types will be identified using omics analysis and the mechanism for the emergence of behavioral changes will be pursued by manipulation of a specific neural circuit and by employing mathematical modeling of the responsible neural circuit. By using induced pluripotent stem (iPS) cells derived from patients with psychiatric disorders, neural cells and cerebral organoids will be generated and cellular pathology underlying mental disorders will be studied using omics analyses.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

Through the series of studies as described above, a mathematical model of psychiatric disorders that incorporate multiple layer facets including molecular, cellular, circuit and behavioral levels, will be constructed and thereby we will aim at a constructive understanding of the multiscale phenomena of psychiatric disorders. One of the goals of neuroscience research is to elucidate how specific neuronal populations form functional neuronal circuits are altered in the disease state. Findings based on our strategy that would causally identify the contributory factors for the disease will provide the knowledge necessary to establish circuit-centric therapeutics as well as the rationale molecular (and chemistry) based drug designs.

【Key Words】 Psychiatric disorders, Multiscale, Constructive understanding, Optical manipulation, Modeling, Transomics

【Term of Project】 FY2018-2022

【Budget Allocation】 1,236,570 Thousand Yen

【Homepage Address and Other Contact Information】

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

hayashitakagi888@gmail.com