

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和2年度中間評価用〕

令和2年6月30日現在

| |
|---|
| 機関番号：82401 |
| 領域設定期間：平成30年～令和4年度 |
| 領域番号：7001 |
| 研究領域名（和文）マルチスケール精神病態の構成的理解 |
| 研究領域名（英文）Constructive understanding of multi-scale dynamism of neuropsychiatric disorders |
| 領域代表者 |
| 林（高木）朗子（Hayashi-Takagi, Akiko） |
| 理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー |
| 研究者番号：60415271 |
| 交付決定（予定）額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,212,900,000円 |

研究の概要

これまでの精神疾患研究は、ゲノムを用いた分子レベル研究とヒト脳画像等のマクロレベルの研究とが二極化した状態で進行してきたため、病態生理の中核であるマイクロレベルでの解明は進んでいなかった。そこでわれわれは、マイクロレベルの精神病態を可視化するという目標を掲げ、多くの知見を見出してきた（H24～28、マイクロ精神病態）。これらの知見が真の病態生理であることを示すためには、遺伝子から行動レベルまでの幅広い階層を一元的に因果律で迫る研究デザインで解明することが重要である。そのために、本申請領域では、光操作、イメージング、トランスオミクス、モデリングなどの最先端技術を駆使して、各階層をつなぐメカニズムを同定すること、同定された分子・シナプス・細胞レベルのメカニズムを操作し下位階層より上位階層への因果関係を調べることを両軸とし、高次脳機能とその病態の解明に挑戦する。

研究分野：神経科学、精神医学

キーワード：マルチスケール、マイクロ精神病態、モデリング、トランスオミクス、構成的理解、因果律

1. 研究開始当初の背景

医学の進歩した現代において謎のまま残されている疾患はもはや多くはなく、未だ解明されおらず、謎に包まれている疾患の代表が、精神疾患である。うつ症状・不安・妄想・幻聴などの精神症状を呈する精神疾患は、診察室での対話による病歴聴取・症状評価により主観的に診断され、治療に関して言えば、ほとんどの精神疾患には向精神薬による対症治療が行われているが、これらの薬はいずれも偶然発見された薬とその改良版であり、病態機序に立脚して設計された薬とは言い難いのが現状である。

精神疾患の原因解明がこれほどまでに困難なのは、ヒトを対象とした精神疾患研究では、患者サンプルを用いたナノスケールのゲノム解析と、これとは全く対極のマクロスケールであるfMRIなどの脳画像研究が二極化した状態で進行していること、さらに倫理的な制約から脳組織を生検などで直接検証することが不可能であるためである。したがって病態生理や治療標的中核となりうるマイクロメートルスケール、すなわちシナプス・細胞レベルの病態を解明する手法が極めて限られていた。一方で、ゲノム研究により次々と関連遺伝子が見出されたため、構成的妥当性を満たす精神疾患モデル動物を作出することが可能になり、実際、そのような動物で精神疾患の行動表現型の少なくとも一部が再現できるようになった。こうした状況の中、我々は、「マイクロ精神病態」という仮の説明概念を用いて、こうしたマイクロスケールの精神病態を探求する方向性を示し、双極性障害における視床室傍核病変、統合失調症における神経細胞特異的

なレトロトランスポゾン (LINE-1) 転移、スパイン体積分布の異常など、マイクロスケールでの精神病態を明らかにしてきた (新学術領域: マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出)。しかしながら、これら知見はまだ観察レベルの記述的記載の側面が強く、さらにこれらの知見は分子から細胞レベルまで階層に限られている。そのため、これらのナノ・マイクロレベルの階層が、より上位のマクロレベルの階層へ、如何なる相互作用を惹起しながら最終的に行動変容を引き起こすのか不明である。スケールが大きく異なる複数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」と物理学では定義するが、高次脳機能はまさ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高次脳機能を実証しなければ真の理解に到達することは出来ないと考ええる。

2. 研究の目的

精神疾患は、未解明の重要疾患の1つである。その診断は、気分の落ち込みや幻聴などの精神症状を問診することにより主観的に行われ、治療に関して言えば、ほとんどの向精神薬は偶然発見された薬とその改良版であり、病態機序に立脚して設計された薬とは言い難い。

精神疾患の解明が難航している原因は、倫理的な制約からヒト脳を直接検証することが困難であることが挙げられる。従って、モデル動物で可能な操作の実験と、種間比較 (ヒト対モデル動物) を様々な角度から組み合わせることで、マイクロ精神病態をマルチスケールに、そして構成的に理解することで精神疾患の真の病態理解に到達することが目的である。

3. 研究の方法

既知の「入力」と「モデル (関数)」から未知の「出力」を求める「順問題」とは異なり、マルチスケールなブラックボックスである高次脳機能の解明は、「入力」としての環境からの刺激と、「出力」としての行動変化を計測し、「モデル」としての高次脳機能を解く「逆問題」になり、解の存在や一意性が保証されない「不良設定問題」になることが多い。不良設定問題では、「モデル」に関するデータをもとに、確からしい制約・仮説を設定しなければ解くことは出来ないが、別の言い方をすれば、確からしいモデル・仮説を規定すれば、解を得ることは可能な筈である。そこで、本領域では、仮説・モデルを常に念頭におき、どのように仮説を扱うかを基準に3つの研究グループを作成した。まず、適切な仮説を立てるためには、高い定量性をもつ十分量のデータが必要である。そこで脳内の分子・細胞・回路レベルの変化を摂動の前後で網羅的に計測し (A01: データ駆動型)、ここで得られた大量のデータを用いて膨大な *in silico* 実験を行い、その中で最も確からしい仮説や仮説の中心となる因子を導出し (A02: 仮説導出・アブダクション型)、それら因子を光遺伝学や薬理遺伝学を用いて特異的に操作し因果関係を検証し (A03: 仮説検証型)、この3つの戦略を双方向性に循環させている。そうすることで、有力なマイクロ精神病態を起点として、その上下階層にまたがる構成的理解を試みること、すなわち病因としての最小単位と思われる分子レベルから細胞、神経回路、行動レベルという各階層を、操作・モデリングという手段を通じて因果関係の理解へ挑戦している。このような操作的な実験はモデル動物を用いることが有効である一方、モデル動物とヒトでの相同性は常に問題となる。そこで、モデル動物で得られた候補因子をヒト由来 iPS 細胞や死後脳、非ヒト霊長類と比較対照とする動物種間横断性も念頭において進めている。つまり、本申請領域は、階層縦断的に構成的理解を目指すことを縦の糸とし、種間横断的検証 (ヒト・マカク属サル・マーモセット・ラット・マウス) が横の糸である。

4. 研究の進展状況及び成果

マルチスケールに精神病態を理解するためには、既存の技術のみでは困難であり、新規の計測・操作・モデリング技術の開発を行った。細胞種特異的にサンプルを採取するセルソーティング手法 (A01 岩本)、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法の自動化とシナプス解像度への向上 (A01 古屋敷・澤田)、時間スケールの異なる多階層オミクス統合技術 (A02 柚木)、シナプス体積分布の概念を含んだ数理モデル (A02 豊泉)、新規光プローブ・イメージング法の最適化 (A03 林 (康)、林 (朗))、iPS 細胞技術 (A03 加藤・吉川) などの技術基盤がこれにあた

る。これらの新技術を用いて、精神疾患の有力な責任因子候補であるマイクロ精神病態を操作し、時系列データを計測することで因果関係の解明に挑戦している。例えば、統合失調症におけるスパイン変化を例にとると、まず遺伝学的根拠に立脚したモデルマウスを作出し、シナプス形態、シナプス電位の測定、樹状突起イベント、神経発火、回路モデリング、行動解析を同一の個体より計測・計算している。さらにシナプス特異的操作（グルタミン酸アンケーシング、AS-PaRac1を用いたシナプス光遺伝学）を駆使し、統合失調症で見られるスパイン体積変化が病態生理の責任因子であることを強く示唆した（A03 林（朗））。他の計画研究に関しては、自動細胞分取法（A01 計画：古屋敷、澤田）とトランスオミクス（A02 柚木）の融合によるミクログリア特異的ゲノミクス解析、さらには、シナプス分子を光操作し海馬のシナプス可塑的变化を解除すると同時に一旦成立した恐怖記憶を解除できる新規光プローブの開発及び活用（A03 林（康））など、おおよそ考えられるほとんどの最先端の神経科学的技術を結集している。また、領域全体として扱う動物種は、げっ歯類が主となるが、マーモセット（公募1件）、マカクザル（計画1件、公募3件）、ヒト死後脳サンプル（公募1件）、ヒトiPS（計画2件、公募3件）と広く扱っている。そのため、有力な「マイクロ精神病態」のほとんどは網羅できており、領域全体として相当なボリュームのマルチスケール知見、すなわち、分子・シナプス・細胞を操作し、より上位の階層への摂動の効果を因果関係に迫る確度で示しつつあり、そのいくつかは論文として報告している。また、回路モデリングや各種シミュレーションなどは、コンピューテーションのパワーを活用した仮説導出が大きな推進力になった（A02 豊泉、柚木）。すなわち、データ取得・仮説導出・仮説検証という本領域の目指した戦略が実装・体現されている。

計画7件・公募31件のすべての研究課題が、①階層連結による構成的理解および②種間横断比較という2大目標の趣旨にそって進行し、どの課題も妥当もしくは予想以上の順調な進捗であると考えている。

5. 今後の研究計画

これまでの領域の活動に関しては、COVID-19の影響を除いて問題は生じていないため、COVID-19に関する案件以外は、これまでと同様の戦略で進めていく。COVID-19の影響に関しては、局所的な感染流行などの不測の事態に対しては、適切に判断する。領域会議、若手育成合宿、国内・国際シンポジウムなどは、Zoomなどのリモートシステムを効率的・弾力的に活用し、「新しい生活様式」に即した領域活動を工夫する。

6. 主な発表論文等（受賞等を含む）班員に二重下線

- (1) Legaspi R, Toyoizumi T. A Bayesian psychophysics model of sense of agency. *Nature Commun.* 10: 4250-4261, 2019.
- (2) Saneyoshi T, (8名略) Hayashi Y. Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron.* 102: 1199-1210.e6, 2019.
- (3) Hasegawa S, (12名略) Kida S. Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. *Nature Commun.* 10: 5766-5780, 2019.
- (4) *Likhtik, E, Johansen, J.P. Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. *Nature Neurosci.* 22: 1586-1597, 2019.
- (5) Matsumura K, (34名略) *Hashimoto H, Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nature Commun.* 11: 859 1-16, 2020.
- (6) 2019年 時実利彦賞 林康紀（計画班員）
- (7) 2019年 塚原伸晃賞 Thomas McHugh（公募班員）

ホームページ等 <http://multiscale-brain.umin.ne.jp>