

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
 交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,210,400,000円

研究成果の概要

これまでの精神疾患研究は、主に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てきたため、各階層との関係や、ヒトとモデル間の病態生理には大きなギャップが存在した。精神疾患の病態生理を説明する現象や仮説は幾つかあるものの、これらの知見が真の病態生理であることを実証するためには、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体制が必要であった。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の同定、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解明した。これら二つのアプローチを研究の両輪として高次脳機能の実態と病態のマルチスケールで構成的な解明に挑戦した。

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、病態メカニズムが未だ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、精神疾患モデル動物や死後脳を用いた研究により、精神病態の責任となりうる候補因子、例えば、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、シナプス体積分布の異常などが示唆されてきた。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、観察対象は分子から細胞レベルまで階層に限られていた。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認知や行動の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本質的にマルチスケール現象であり、ナノスケールから1マクロスケールまでの

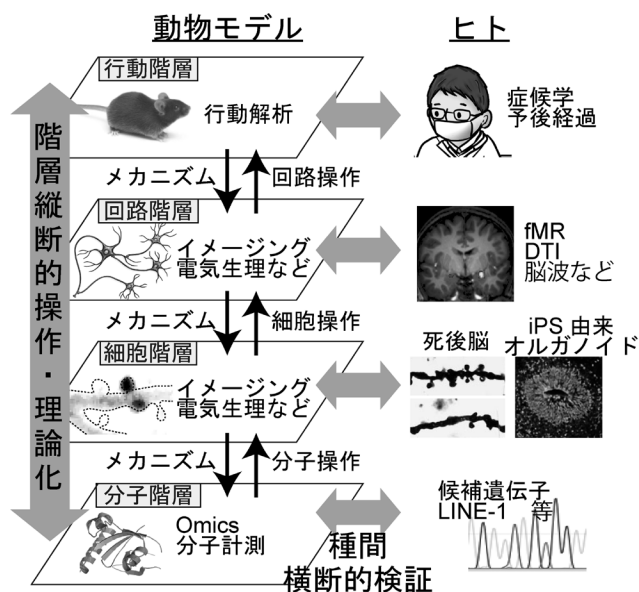
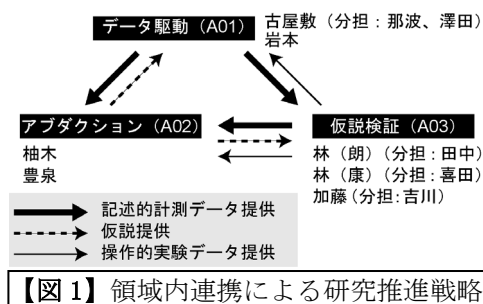
各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして高次脳機能を実証しなければ真の理解に到達することは出来ないと考えた。

2. 研究の目的

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的実験と、種間比較（ヒト対モデル動物）、そして理論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

本申請領域では、脳機能やその変容としての精神疾患の、階層を跨いだ因果関係の解明を目指した。そのための布陣を【図1】に示す。まず、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）、計算機を駆使して膨大な仮説を *in silico* 検証し、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絞り込み（A02：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た（A03：仮説検証型）。すなわち、データ駆動で同定した病態責任候補因子を起点として、その上下階層にまたがる構成的理解を試みることで、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、因果律に迫る研究計画デザインで理解することに挑戦した。このような操作的な実験はモデル動物を用いることが最も有効である一方、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、ヒト脳画像（fMRI、DTI など）と比較対照しながら、動物種間横断性を常に念頭に置き、綿密に比較検証した。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）が横の糸であり、これらを達成するためのキーワードは「最先端計測」「*in silico* モデリング」「光操作」などの技術基盤であった【図2】。



4. 研究の成果

領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたかについて以下に述べる。申請時に提示した目標（研究期間終了後に期待される成果等に記載）は以下である。

- (i) 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（遺伝子）・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。
- (ii) 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うる対象がボトムアップで提供できる
- (iii) 生物学における因果関係の立証の手續きについて改めて考え、さらなる前進のためには如何なる概念が不足し、そのためにどのような技術開発が必要であるかを学術フォーラムとして大規模に議論する場を提供する。

- (iv) 階層を連結する研究は生物学全体として見てもまだまだ手付かずの領域であり、本領域で多階層理解というモデルを示すことが出来たなら、生物学そのものとして価値がある。
- (v) 分子・シナプスなどの光感受性プローブの開発や、細胞種特異的な自動細胞採取技術の確立、時間スケールの異なる多階層オミクス統合を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発などという、技術そのものを評価しても世界最先端の基盤技術が創出される。
- (vi) シナプス動態・作動原理の理論構築を推進するため、高次脳機能や精神疾患に対しても人工知能からの有用なアプローチの端緒を提供し、これらを基にした計算論的理論化が実現する。

上記の趣旨に合った多階層脳研究、すなわち、操作的介入による階層縦断的な因果関係の解明が数多く成功した（個々の成果に関しては、事後評価報告書（公開用）を参照）。その中の幾つかは真に病態の中核を担う可能性が高く、一部の例を挙げれば、慢性社会ストレスモデルに、マルチオミクス解析などを駆使し、慢性ストレスによる認知情動変容を担うミクログリアの関与を解明したA01・古屋敷班があり、この発見は、ミクログリア活性化と慢性社会ストレスによる抑うつ・不安を抑える発酵食品含有ロイシンヒスチジンペプチドの発見（*Nutrients* 2019、読売新聞）、ミクログリア活性化を促す好中球動員の役割の提唱にも繋がった（*Br J Pharmacol*, 2021）さらに、A03・林（朗）は、統合失調症における非常に強いシナプスの出現という全く新規の仮説の提唱し（*Science Advances*, 2023）、A03・林（康）はPTSDのトリガーである恐怖記憶形成の細胞基盤がトラウマ数日以内のNMDA受容体によるシナプス可塑性であること明らかにした（*Science*, 2021）。この林（康）に呼応するように、分担・喜田は、NMDA型グルタミン酸受容体アンタゴニストであるメマンチンがトラウマ記憶忘却効果を示すことをマウスPTSDモデルで示した。実際、この結果に基づいて、ヒトPTSDに対する治験が行われ、PTSDの症状の改善が観察された（*Eur J Psychotrauma*, 2021）。このように、上記の目標（i）～（iv）に記載されている階層縦断、因果関係の解明、治療への実装というステップは着実に達成されており、これらの事例は階層を連結する包括的な生物学研究の良いロールモデルと考える。またA03・林（康）が恐怖記憶研究のために開発したSuperNova-Cofilinは、早い時間分解能でシナプス可塑性を解除できる新規光プローブとして高い評価を得ている（*Science*, 2021）。またA02・柚木は、公共のトランスクリプトームデータとeQTLデータ、SNPsデータを転写制御ネットワーク上で統合する技術を新たに開発し、患者集団の神経系細胞に共通して出現する転写制御ネットワークの同定に成功した（*Neurosci Res*, 2022）。このように、目標（iv）に関しても成果を得たと考えている。最後に、A02・豊泉は、正常脳と自閉症（ASD）の病態脳のシナプス強度の「ゆらぎ」に関する数理モデルの構築に成功し、「ゆらぎ」があることでより安定的な学習が可能であること、加えてASD脳で検出されている「ゆらぎ」の亢進こそが学習を不安定にすることを示した（*Nature Rev Neurosci*, 2021）。現在の人工知能（AI）にはシナプス強度の「ゆらぎ」というパラメータは含まれていないため、将来的に「ゆらぎ」を実装したAIの開発が期待される。このように、当初掲げたすべての目標に対して満足のいく成功例があり、領域全体として見た場合、十分な達成度であると考えている。

（中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況）

中間評価の結果は「A:研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる」であり、総じて高い評価を頂いた。指摘事項は1点であり、「中間評価時点では動物モデルでの解析が主となり、動物モデルの研究からヒトの研究へどのように展開するかについて、方向性がまだ不明瞭である。今後は実験班と理論班、及び臨床研究との連携を強化し、領域内の共同研究を更に活性化して、臨床にもインパクトを与えるような、ヒトの精神疾患に真に迫る研究成果が得られることを期待したい」と評価され、以下のような対応を行った。

（1）臨床精神医学との人材交流：新学術領域の骨子の1つに、戦略的な異分野融合があげられる。臨床精神医学と基礎神経科学は、どちらも脳を研究対象としているにもかかわらず、両分野のギャップは深く、益々の連携が必須である。本領域においても、臨床精神医学を経験したものは少数派で、総括班では林（朗）、加藤、吉川の3名、公募班に至っては久島、國井だけである。従って、大半の基礎研究者は精神疾患研究をしているが、実際には精神科臨床に触れたことがないのが実態であった。つまり、基礎研究者において何を明らかにしたら真にヒト精神疾患の理解に迫れるかという、精神疾患の実態を踏まえた目標設定が不十分であることは明

らかであった。そこで、精神科臨床を知らない基礎研究者を対象に、本邦の歴史的精神病院である松沢病院を見学し、実際の患者様の様子を診ていただき、精神科医とヒト精神疾患の病態や治療について活発な議論を行った（2019年8月31日）。同様の趣旨で、精神疾患の当事者・家族・精神保健医療福祉関係者・市民などが、立場の違いを超えて全国から集い、活発な議論を行う場として定着している「リカバリー全国フォーラム」に本領域として参加した（2020年12月16日）。目的は、臨床精神医学の実体とはかけ離れた基礎研究に陥ることがないように現場に触れることであった。このような試みは本領域が行うべき特徴的施策で、中長期的に見て、何らかの形で基礎研究者の行う精神疾患研究やモデル動物研究の発展に結実すると考える。

(2) ヒト由来サンプルの戦略的利用：本領域ではモデル動物での徹底的な計測および光遺伝学などの介入実験による因果関係の探索が一つの柱である一方、病態責任の候補となる因子をヒトで検証することも重要な柱であった。そのため、倫理的に許されるすべてのヒト試料を利活用した。具体的には、大脳皮質死後脳、iPS細胞より誘導された神経細胞・脳オルガノイド、ミクログリア様 (iMG) 細胞、脳外科摘出大脳急性標本の活用である。戦略の具体例を挙げる。A03・林（朗）班は、遺伝的妥当性を満たす統合失調症モデルマウスである SETD1A ノックアウト (KO) マウス、DISC1 ノックダウンマウス (KD) マウスのシナプス特性を検証したところ、2つのモデル動物に共通して見出された現象として巨大スパインと、そこに流れるグルタミン酸電流による超線形の神経演算機構を見出した。光遺伝学を用いて巨大スパインの生成を抑制すると統合失調症に関連する行動異常の一つである作業記憶が正常化したため、少なくともマウスにおいては巨大スパインが統合失調症様症状の責任因子の1つであることは正しいという結論に達した。次の問いは、この現象がヒト統合失調症患者の脳内で検出されるか否かである。そこで、統合失調症の病態生理として有力な脳領域である大脳皮質聴覚野の死後脳で巨大スパインの頻度を、深層学習を用いて計測したところ、統合失調症患者群で有意に巨大スパインの頻度が高いという結果を得た (Obi-Nagata *et al*, 2023, *Science Advances*)。さらにヒト神経細胞でのシナプス入力と神経演算を検証するためには、ヒト神経細胞の電気生理的パラメーターを実測する必要があった。そこで、慶応大学脳神経外科との共同研究で、脳腫瘍摘出手術サンプルを用いた電気生理研究に着手した。同様に、ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞でも SETD1A をノックダウンし、ヒト神経細胞での挙動を検証している。

(3) 理論との融合：上記の単一階層におけるヒトデータはヒト精神疾患の特徴を捉えた貴重な知見を蓄積できるものの、それ単独でヒト疾患の病態生理の理解へ繋がるわけではない。そこで、得られた「ヒトデータ」と「我々の問い」とのギャップを埋めるために、計算論的手法を活用した。例えば、ヒト神経細胞のデータを各数理モデル、例えば NEURON シミュレーション、Leaky integrate-and-fire モデル、自由エネルギーモデルへ代入し、ヒトのパラメーターを実装した回路モデルや行動モデルを構築中である。他にも、うつ病患者より作出した iMG 細胞の遺伝子発現やエピゲノム解析をもとに (A01 古屋敷)、A02 柚木がトランスオミクス解析を実施し、ストレス負荷後に生じるうつ病患者由来ミクログリアにおける多階層代謝制御ネットワークを再構築することを目指している。

上記以外にも、モデル動物—ヒトサンプル—理論を双方向性に組み合わせた研究は、領域内で数多く遂行され、当初の構想通りに、ヒト精神疾患の理解に向けた歩みは着実に進行した。そして、計画7件・公募63件（1期および2期、のべ件数）のすべての研究課題が、階層連結による構成的理解および種間横断比較という2大目標の趣旨にそって進行し、多くの課題が妥当もしくは予想以上の順調な進捗を達成した。

5. 主な発表論文等（受賞等を含む）計画班員および公募班員に二重下線

(1) Obi-Nagata K, (11名略), *Hayashi-Takagi A. Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders. *Science Advances*, 9, eade5973, 2023

(2) Legaspi R, *Toyoizumi T. A Bayesian psychophysics model of sense of agency. *Nature Commun.* 10: 4250-4261, 2019.

(3) Kasai H, (3名略), Toyoizumi T. Spine dynamics in the brain, mental disorders and

artificial neural networks. *Nat Rev Neurosci.* (7): 407-422, 2021.

(4) 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.

(5) Goto A, (10名略), *Hayashi Y. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. *Science* 374:857-863, 2021

(6) Hori H, (6名略), Kida S, Kim Y. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur J Psychotraumatol.* 12(1):1859821, 2021.

(7) Ano T, (2名略) Furuyashiki T. Leucine-Histidine Dipeptide Attenuates Microglial Activation and Emotional Disturbances Induced by Brain Inflammation and Repeated Social Defeat Stress. *Nutrients.* 11(9), 2161, 2019.

(8) Ishikawa Y, (7名略) *Furuyashiki T. Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Br J Pharmacol.* 178(4), 827-844, 2021.

(9) Okamoto L, (6名略) *Yugi K. Meta-analysis of transcriptional regulatory networks for lipid metabolism in neural cells from schizophrenia patients based on an open-source intelligence approach. *Neurosci Res.* 175:82-97, 2022.

(10) Sawada T, (10名略), *Kato T. Developmental excitation-inhibition imbalance underlying psychoses revealed by single-cell analyses of discordant twins-derived cerebral organoids. *Molecular Psychiatry.* 25:2695-2711, 2020.

(11) Bundo M, (3名略) *Kato T, *Iwamoto K. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry.* 26:3407-3418, 2021.

(12) Chen, (17名略) *McHugh T.J. A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature.* 7828; 270-274, 2020.

(13) Likhtik, E, *Johansen, J.P. Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. *Nature Neurosci.* 22: 1586-1597, 2019.

(14) 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.

(14) Constructive Understanding of Multi-scale Dynamism of Neuropsychiatric Disorders. *Neuroscience Research,* 175, 1-98, 2022. 注訳: *Neuroscience Research* 誌の特集号として本領域の成果を掲載した(原著3報、総説6報、Journal cover 右図)



(15) 2019年 時実利彦賞 林康紀(計画班員)

(16) 2019年 塚原仲晃賞 Thomas McHugh(公募班員)

(17) 2019年 アジア神経精神薬理学会 Lundbeck Science Award 加藤忠史(計画班員)

(18) 2019年 日本神経科学学会 日本神経科学学会奨励 三國貴康(公募班員)

(19) 2021年 国際双極性障害学会モーゲンス・スコウ賞 加藤忠史(計画班員)

(20) 書籍: 林朗子、加藤忠史(編)「心の病」の脳科学: なぜ生じるのか、どうすれば治るのか 講談社ブルーバックス 2023。

精神疾患研究の現状や今後の方針に関して、一般向けに書かれた書籍。12章で構成され、そのうちの10章が本領域の計画もしくは公募班員。出版4か月で既に7刷とベストセラーであり、精神疾患にまつわる知識ニーズの高さに対して、部分的であれ、答えられたと考えている。



ホームページ等

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