

領域略称名：マイクロ精神病態
領域番号：3406

平成26年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成26年6月

領域代表者 (東京農業大学・応用生物科学部・教授・喜田 聡)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	4
3. 研究の進展状況	6
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	9
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	10
6. 総括班評価者による評価	11
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
9. 今後の研究領域の推進方策	22

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【概要】精神疾患はゲノムと環境の複合的要因による高次脳機能障害を原因とするものであり、その分子機構解明は生命科学において極めて難易度の高い課題である。精神疾患が国内五大疾患の一つと位置付けられた今、その克服が急務である。しかし、精神疾患には基礎から臨床に至る多段階の研究が必要であるものの、国内では医学系研究機関の一部で研究されているに過ぎない。本領域では、この現状を改革し、生活習慣病やガンの研究領域のように、多様な基礎研究者が結集する新たな精神疾患研究領域を国内に創出することを目的とする。この実現に向けて、精神疾患研究と基礎生物学研究との接点となり、原因解明の重要な手掛かりとなる研究対象として、回路・細胞・分子動態レベルの精神病態、すなわち、「マイクロエンドフェノタイプ」の概念を提唱・構築する。マイクロエンドフェノタイプの同定とその分子基盤解明を進めることで、精神疾患研究が統合的に進展する研究領域を創出する。

【学術的な背景と着想に至った経緯】

1-1) 精神疾患研究の対象とされてきた「エンドフェノタイプ」の限界

統合失調症、うつ病、双極性障害、不安障害等の精神疾患は、患者の苦痛に加えて、社会の大きな負担である。しかし、未だ客観的検査法すらなく、診断は面接に頼り、その治療にも限界が見えている。従って、精神疾患の分子機構解明とその克服は喫緊の課題である。一方、動物モデルを用いた精神疾患研究は盛んに行われている。しかし、ヒトに類似した精神疾患の症状があろうとも、言語を持たぬ動物には幻聴や言語発達障害を確認できず、診断もできないため、動物実験による研究のみでは、その分子機構の解明は困難である。以上の背景から、言語的コミュニケーションのみによって評価可能な精神症状（＝表現型；フェノタイプ）でなく、精神症状の基盤にあり、ヒトと動物に共通で、物理化学的に計測可能な表現型、すなわち「エンドフェノタイプ」を研究対象とする考え方が、動物モデル研究ではスタンダードとなってきた。しかし、これまでの精神医学における、主要なエンドフェノタイプは、作業記憶の障害やプレパルス抑制の障害などの心理・生理・行動レベルの所見であり、分子・細胞・回路レベルに特化した精神疾患の明確な表現型の同定は十分に試みられていなかった。

1-2) ゲノム要因のみを追求するアプローチの限界

精神疾患は、ゲノム要因と環境要因の相互作用により引き起こされる。多くの疫学研究から、周産期障害、感染、養育環境、薬物、心理的ストレス、生物リズムなどの環境要因が精神疾患の発症と病態に関与することが明らかにされ、環境要因を反映した動物モデルが開発されている。一方、最近の遺伝学的研究から、22q11 染色体異常、コピー数変異、身体疾患を伴う症候群としての精神疾患（ミトコンドリア病等）など、多くのゲノム要因が精神疾患発症に関与することも証明されつつある。しかし、世界的に大規模ゲノムワイド解析が進んでいるものの、精神疾患の普遍的かつ大きな効果を持つゲノム要因の同定は暗礁に乗り上げているのが現状である。さらに、最近、双極性障害、統合失調症、さらに自閉症などのゲノム要因に共通性が存在することも判明し、シナプス・細胞・回路レベルの理解を伴わない、単純なゲノム解析研究だけでは、精神疾患の多様性の理解が難しいことも明らかとなった。この理由として、精神疾患では、複数のゲノム要因が相互作用する点、また、ゲノム要因と環境要因が強く相互作用する点が挙げられる。しかも、基礎神経科学研究領域において、精神活動の基盤となるシナプス・細胞・回路レベルの脳内現象がブラックボックスのまま、原因遺伝子の探索が進められているのが現状である。以上のように、精神疾患を遺伝子の変異、すなわち、ゲノム要因のみで説明できないことが明らかになっている。

1-3) ヒトと動物対象研究の二極化の問題

残念なことに、これまでの精神疾患研究では、本来は両輪となるべきヒトと動物の研究が二極分化していた。すなわち、ヒトにのみ精神疾患が存在するとの前提のもと、ヒト（患者）を対象とした非侵襲的脳画像解析及びゲノム解析などを行う臨床研究と、遺伝子改変動物等を用いて動物実験のみで解決しようとする基礎研究が別々に進められてきたのが現状である。

【本新学術領域の研究目的】

1-1) 精神疾患研究の新しい研究対象としてのマイクロエンドフェノタイプ

以上までに記したように、(1) 基礎研究の対象として従来のエンドフェノタイプが不十分であった点、(2) ゲノム要因のみの解析では精神病態の解明が困難である点、(3) ヒトと動物の研究が乖離していた点がこれまでの精神疾患研究の反省点である。これら反省点を踏まえた上で、研究目的を設定した。

まず、精神疾患はゲノム要因を基盤として、細胞機能の変化により神経回路が変調を来し、高次脳機能障害に至る疾患である。従って、精神病態は、未だ可視化されていない、回路・細胞・分子動態レベルに潜んでいるものと考えられる。次に、このような回路～分子病態レベルの病態解明には多階層にわたる複雑な現象を探求する必要があるため、医師のみでは太刀打ちできず、神経科学を中心とした幅広い基礎研究者の叡智を結集した真の学際的研究領域が必要である。以上の点から、本領域では現状を改革して、精神病態の理解を飛躍的に進めるために、基礎研究の対象となる分子・細胞・回路レベルのエンドフェノタイプ、すなわち「マイクロエンドフェノタイプ」の概念を提唱し、この「マイクロエンドフェノタイプ」を共通概念・目標として、ヒトと動物の基礎・応用研究が統合された領域横断的な新しい精神疾患研究領域を発足させる。「マイクロエンドフェノタイプ」はヒトの精神疾患研究、モデル動物を用いた精神疾患研究と、精神疾患の分子基盤を解明する分子細胞生物学的研究、これら三者間を結び、かつ、基礎研究者に課題を提示するインターフェイス的役割を果たす。本領域では、ヒト由来試料と動物モデルを用いた解析から、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプを同定し、マイクロエンドフェノタイプの分子・細胞・回路基盤と病態機序を分子細胞生物学的に解明することを目的とする。さらに、マイクロエンドフェノタイプに基づいた精神疾患の新規診断法と治療法開発に貢献することを目指す。

1-2) 国内の精神疾患を推進するための本領域の役割 -精神疾患研究への基礎研究者のリクルート-

2010年に「今後10年は精神疾患解明の10年」と宣言され、一方、2011年に精神疾患が国内5大疾患の一つに数えられ、精神疾患の対策と研究の必要性が世界的に謳われている。しかし、現在、精神疾患研究は最も難度の高い疾患研究である。しかも、精神疾患研究は基礎研究者には近寄りやすい存在であり、他の研究疾患に比べて、この研究に従事する医学系研究機関以外の基礎研究者は極端に少ないのが現状である。以上の状況から、今後、国内において、基礎・応用・臨床研究がバランスよく進められる層の厚い精神疾患研究領域の発展が必要不可欠である。この観点から、本領域は、「(5) 我が国で立ち遅れており、当該領域の進展に配慮を必要とする」に該当する。他方、精神疾患とは異なり、ガンや生活習慣病の研究領域では、理学、農学、工学に属する多くの基礎研究者が参入し、基礎・応用研究が進展している。そこで、本領域では、公募研究の公募と採択、広報活動、シンポジウム開催を通して、基礎研究の対象として「マイクロエンドフェノタイプ」を提示し、「何を研究すれば精神疾患研究に貢献できるか」を明確に伝え、精神疾患研究の経験のない基礎研究者でも本領域に参入し易い状況を作る。さらに、支援活動を通して、精神疾患の基礎研究のレベルも向上させる。以上の方策により、国内に、精神疾患研究を着実に進展させる盤石な研究基盤を構築する。

1-3) 国内の高い水準の基礎研究を精神疾患研究に導入する

世界的にも、ヒトを対象としたゲノム解析では、精神疾患の疾患特異性を示す原因・関連遺伝子はほとんど見つかっていない。一方、動物研究では従来の「エンドフェノタイプ」を指標としたモデルマウスが次々と発表されているに過ぎない。特に、ゲノム解析から同定された遺伝子群の *in vitro* と *in vivo* における機能と分子動態の解析、また、動物モデルにおける病態の分子・回路レベルの解析は世界的にも進展していない。他方、国内の分子生物学のレベルは世界屈指である。そこで、本領域が中心となって、精神疾患に関する神経科学研究に、即戦力の分子生物学者、細胞生物学者、構造生物学者などの参入を促し、分子基盤研究を飛躍的に強化できれば、世界的な精神疾患研究の神経科学領域を国内に誕生させることが可能となる。さらに、本領域の独自性と研究水準を更に高めるために、計画研究者の共同プロジェクトとして、精神疾患患者由来 iPS 細胞を活用する基盤技術の開発を推進し、ヒトと動物をつなぐ挑戦的な精神疾患研究を展開する。

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域を構成する総括班、計画研究代表者、公募研究代表者を以下に記した。

	氏名	所属
領域代表	喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学部・教授

総括班

研究項目	計画研究代表者	所属	研究課題名
A01	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	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
	林(高木) 朗子	東京大学大学院・医学系研究科・助教	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
	廣瀬 謙造	東京大学大学院・医学系研究科・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
A02	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	双極性障害の原因神経回路の解明
	橋本 謙二	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授	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
	富田 博秋	東北大学・災害科学国際研究所・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
A03	喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学部・教授	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
	岩本 和也	東京大学大学院・医学系研究科・特任准教授	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
	那波 宏之	新潟大学・脳研究所・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
	計画研究分担者		
	鶴飼 渉	札幌医科大学・医学部・神経精神科・講師	精神疾患患者由来IPS細胞を脳内に導入したマイクロ精神病態モデルマウスの開発
	評価委員		
	樋口 輝彦	国立精神神経医療研究センター・理事長	
	岡野 栄之	慶応義塾大学・医学部・教授	
	井ノ口 馨	富山大学大学院・医学薬学研究部・教授	
	糸原 重美	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	
	澤 明	ジョンズホプキンス大学・統合失調症疾患センター長・教授	

公募研究

研究項目	代表者	所属	研究課題名
A01	大倉 正道	埼玉大学・脳末梢科学研究センター・准教授	高感度シナプスカルシウムプローブを用いたスパイン病態進行機構の研究
	真鍋 俊也	東京大学医科学研究所・教授	精神神経疾患の発症基盤としてのNMDA受容体の制御機構の解明
	橋本 隆紀	金沢大学・医学系・脳情報病態学・准教授	統合失調症におけるKv9.3カリウムチャンネルサブユニット発現変化の脳内分布
	木下 専	名古屋大学・理学研究科・教授	免疫電子顕微鏡(凍結切断および3次元)を用いたシナプスとグリアの微細形態異常解析
	小林 克典	日本医科大学・医学部・准教授	精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプとその発現機構の解析
	小出 剛	国立遺伝学研究所・マウス開発研究室・准教授	PACAP高発現マウスを用いたPTSD発症リスク個人差の神経基盤解析
A02	南 雅文	北海道大学・薬学研究院・薬理学研究室・教授	うつ病・不安障害モデル動物における分界条核神経回路の機能的変化
	森 寿	富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授	ストレス性精神疾患における扁桃体外側核の役割の解明
	戸田 重誠	金沢大学・附属病院・神経科精神科・講師	病態マーカーとしてのin situグルタチオン化タンパク質検出法の確立と応用
	小泉 修一(注)	山梨大学・医学部・薬理学講座・教授	精神疾患のグリア性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・准教授	社会性行動の異常に関わる回路のマイクロエンドフェノタイプの解明
	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・生体機能研究部門・教授	前頭前野皮質回路の遺伝子操作による病態モデル解析
	國井 泰人	福島県立医科大学・医学部・神経精神医学講座 講師	統合失調症脳内タンパク質群の発現解析ータンパク質多項目同時測定システムを用いてー
	田中 謙二	慶応義塾大学・医学部・精神神経科学教室・特任准教授	うつ病における神経回路変容の抽出と解析
	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	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
	佐藤 正晃	理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員	仮想現実環境下の機能イメージングによる精神・発達障害の微小回路病態の解明
	Thomas McHugh	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー	CA2 Disinhibition and Schizophrenic Phenotypes
	池田 和隆	東京都医学総合研究所・依存性薬物プロジェクトリーダー	ドーパミン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
A03	久保 健一郎	慶応義塾大学・医学部・解剖学・専任講師	微細な組織構築の異常をマイクロエンドフェノタイプとした精神病態の解明
	奥野 浩行	京都大学大学院・医学研究科・特定准教授	新奇環境認知により活性化される単一ニューロン種のトランスクリプトーム解析
	山田 清文	名古屋大学・医学部附属病院・教授	ストレス応答性転写因子NPAS4欠損マウスにおけるGABA神経発達と表現型解析
	古屋敷 智之	神戸大学大学院医学研究科・医学部・薬理学分野・教授	マウス反復ストレスにおける自然免疫関連分子の作用とその活性化機構
	森信 繁	高知大学医学部神経精神科学講座・教授	エピジェネティクスと組織化学的手法によるPTSDの病態解明と予防法の開発
	衣斐 督和	京都府立医科大学大学院・医学研究科・助教	NADPHオキシダーゼを介する精神疾患発症の新しい概念の開拓
	水島 徹	慶応義塾大学・薬学部・教授	精神ストレスによるマイクロエンドフェノタイプに対するストレスタンパク質の効果
	坂口 昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	心的外傷後ストレス障害(PTSD)における記憶情報処理の病態生理
	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	Identifying a microendophenotype of post-traumatic stress disorder

注:平成25年6月28日に辞退して班友に

総括班の組織図は次のページの通りである。各委員会の役割と活動内容は、様式 02 の報告書に記載した。ま

総括班組織図と領域の研究体制

代表研究者： 喜田
 分担研究者： 加藤、岩本、林、吉川、廣瀬
 連携研究者： 那波、富田、橋本、鶴飼

公募研究

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 (吉川、林、廣瀬)
 A02 回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ (加藤、橋本、富田、鶴飼)
 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 (那波、喜田、岩本)
 計画班共同研究 「患者由来iPS細胞を用いたマイクロ精神病態モデル動物の開発」

研究調整委員会：喜田 (委員長)、那波、加藤、吉川

企画実行委員会：加藤 (委員長)、富田、橋本、岩本、鶴飼

若手研究者育成委員会：林 (委員長)、那波、廣瀬

研究支援委員会：岩本 (委員長)、林、吉川、喜田、加藤、廣瀬

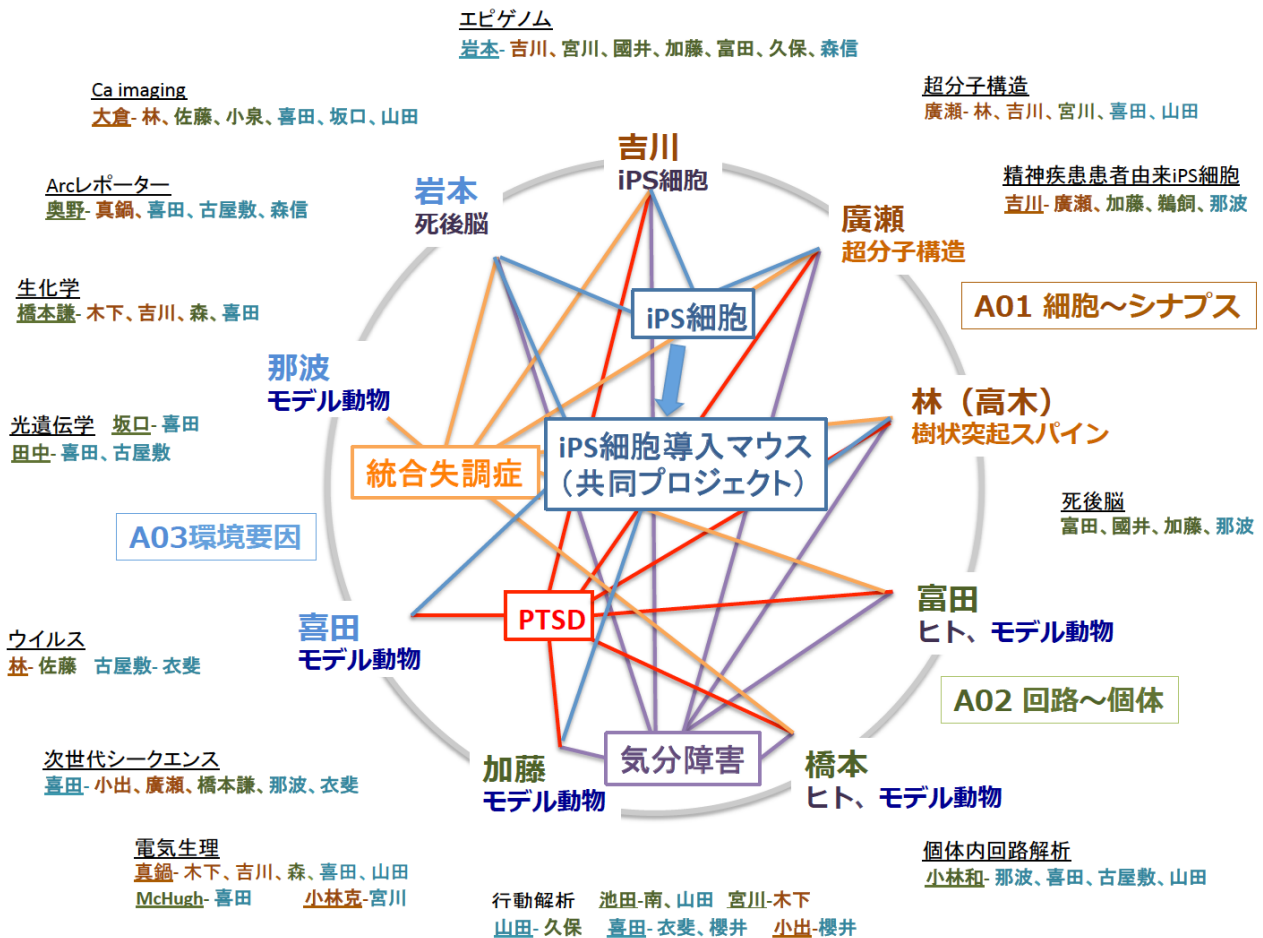
支援班

実験倫理委員会：富田 (委員長)、橋本

評価委員会：樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター理事長)
 岡野栄之 (慶応義塾大学医学部教授)
 井ノ口馨 (富山大学大学院医学薬学研究部教授)
 糸原重美 (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)
 澤明 (ジョンズホプキンス大学統合失調症センター教授)

た、支援活動の紹介は「9、今後の研究領域の推進方策」と様式02の報告書に記載した。この支援活動を通して、領域内の共同研究を推進し、連携の強化を図る。また、研究の連携の状況に関しては、下図に記した。本研究領域では、統合失調症、双極性障害、うつ病、PTSDといった精神疾患を複数の計画研究代表者が個体、回路、細胞、シナプス、分子動態のそれぞれのレベル

で解析し、さらに、それぞれの疾患に関して動物モデルを用いた研究とヒトを対象とする研究が連動して進展するように計画されている。また、公募研究には研究開始当初より、共同研究を通して連携を高めることを推奨しており、支援活動を中心として共同研究（計画研究間、計画-公募間、公募研究間）が合計 84 件進められている（下図参照）。



3. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する〕（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

【何をどこまで明らかにするか？】

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）等の不安障害等の精神疾患に着目し、ヒト由来試料（iPS細胞と死後脳）と、ゲノム要因と環境要因を再現した動物モデルを用いた解析から、回路・細胞・分子動態レベルの精神病態のマイクロエンドフェノタイプを同定する。実際には、患者とモデル動物に共通するシナプス伝達及び神経回路の障害、神経突起及びシナプス形態異常、さらに、細胞内・細胞間情報伝達の障害を見出し、分子・細胞マーカーも検索し、精神病態マイクロエンドフェノタイプを抽出する。そして、モデル動物・細胞を用いて、マイクロエンドフェノタイプの分子・細胞基盤と病態機序を分子細胞生物学的に解明する。さらに、ヒトと動物研究の融合を図るため、精神疾患患者由来 iPS 細胞を用いた研究と死後脳研究等を組み合わせて、同定されたマイクロエンドフェノタイプの妥当性を検証し、従来の動物モデルを用いた研究の限界を克服する。また、本領域独自の挑戦的試みとして、患者由来 iPS 細胞を神経系細胞に分化させて、これまで成し得なかった「細胞レベルの精神病態研究」を遂行する。さらに、患者由来 iPS 細胞をマウス脳内に導入し、マイクロ精神病態モデルマウスの開発も試みる。5年後には、精神疾患という難解な現象を分子・細胞・回路の言葉で語れる研究領域を確立する。

【設定目的に対する進展状況】

A01「細胞～シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプ」(吉川、林、廣瀬)

【ゲノム要因によるマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を、細胞・シナプスレベルで目指す】

精神疾患のゲノム要因を持つモデル動物で細胞・シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプを同定し、臨床につなげるには、これまで神経科学領域で行われてきたシナプス可塑性等の生理学的な計測ではなく、ヒトでも観察できるよう、シナプスの可塑的変化に伴う形態学的な変化の観察を可能にしなければならない。そこで、廣瀬計画研究班は、超解像顕微鏡システム（3D-STORM 顕微鏡および STED 顕微鏡）を構築し、シナプス機能の変容を引き起こす形態学的な異常を分子動態レベルで同定する技術を確立した。この技術を用いて、Munc13-1 や Syntaxin-1 等のシナプス分子のシナプスでの空間配置パターンがプレシナプス機能の制御に密接に関与していることを見出した。この技術は患者由来 iPS 細胞や患者死後脳解析にも適用できるため、今後、モデル動物から同定された分子動態レベルのマイクロエンドフェノタイプを検証するためのヒトと動物を結ぶ技術として活用される。

一方、精神疾患においてシナプスレベルで同定されたマイクロエンドフェノタイプが、精神疾患の病態に関与していることを明らかにするには、特定のシナプスを操作し、個体レベルでの表現型を解析する必要がある。しかし、現在まで、神経細胞を操作するオプトジェネティクス技術は存在したが、シナプスを操作する技術は存在しなかった。林計画研究班は、活性化したシナプスだけを特異的に消去する方法（AS-PaRac1）を世界で初めて開発した。これは、シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプと行動表現型を直接対応づけることのできる初めての手法であり、領域内の研究を推進する強力な技術となる。

しかしながら、シナプス操作が適用できるのは動物のみであり、また、動物に精神疾患そのものが存在する訳ではないことから、ヒトにおける病態と比較する必要がある。ヒト神経細胞の機能を調べることができる唯一の方法は、線維芽細胞あるいは血液細胞などから作成した iPS 細胞より神経細胞を作成し、解析することである。吉川計画研究班は、発達最初期の異常やその後の分化過程・シナプス形成の異常をマイクロエンドフェノタイプとして同定するため、統合失調症を合併した 22q11.2 欠失症候群患者、および、カルボニルストレス代謝に関わる律速酵素である *GLO1* の遺伝子にフレームシフト変異を有する統合失調症患者より患者由来 iPS 細胞をそれぞれ樹立した。現在、この iPS 細胞を用いて、培養細胞レベルの統合失調症研究を展開している。

A02「回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ」(加藤、橋本、富田)

【ゲノム要因によるマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を、回路・個体レベルで目指す】

加藤計画研究班では、A01 で開発された技術を実際に応用するための妥当性の高い動物モデルとして、双極性障害のモデル動物を開発し、ヒトと同様の自発的・反復性のうつ状態を示すことを明らかにした。さらに、細胞レベルでの観察を行うためには、その行動表現型に直接関わる脳部位を明らかにする必要がある。

ある。そこで、この動物モデルにおける脳病変を探索し、視床室傍核を含む神経回路がその表現型に関わることを明らかにした。このようなモデル動物を用いて同定した候補神経回路の患者死後脳における検討を開始した。以上の解析を通して、双極性障害は、躁状態、うつ状態を起こさせないように安定させている、「気分安定神経系」の障害であるとの仮説を証明するデータが得られつつある。一方、橋本計画研究班は、うつ病のマイクロエンドフェノタイプとして、海馬（CA3、歯状回）および前頭皮質におけるスパイン密度の減少、側坐核におけるスパイン密度の増加を同定するとともに、このマイクロエンドフェノタイプには、BDNF-TrkB シグナルが重要であることを見出した。慢性ストレスにより引き起こされる脳内でのスパイン密度の変化は、動物だけでなく、うつ病患者の脳でも起きていると推測されることから、今後、患者死後脳等を利用して検討を進める。

富田計画研究班では、ヒト免疫細胞は非侵襲的解析が容易であることから、脳内細胞と免疫細胞における精神神経免疫相関に着目して、心的外傷後ストレス障害(PTSD)と統合失調症のマイクロエンドフェノタイプの同定を試みている。その結果、A03 喜田との共同研究から、恐怖条件付けマウス PTSD モデルにおいて、ミクログリア機能を修飾する薬剤ミノサイクリンを用いて、ミクログリアによる恐怖消去制御が細胞レベルの PTSD マイクロエンドフェノタイプとなりうることを示唆した。また、A02 橋本との共同研究から、胎生期の母体マウスに免疫ストレス負荷を与えた統合失調モデルマウスにおけるトランスクリプトーム解析とメチローム解析から、マイクロエンドフェノタイプとなる情報伝達経路の同定を進めた。

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」(喜田、岩本、那波)

【環境要因による病態誘導機構を明らかにするために、環境要因により病態を表出するマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を目指す】

精神疾患には様々な環境要因が関与しており、中でも、統合失調症では、妊娠中のウイルス感染や周産期障害が、思春期・青年期以後の発症の危険因子となることは古くから確立している事実である。しかし、なぜ発達早期の環境要因が、成人後の精神疾患発症の誘因となるのかについては、不明な点が多い。岩本計画研究班は、統合失調症患者死後脳においてレトロトランスポゾン LINE-1 の新規転移の増大を見出した。この知見に、早期環境要因が関係している可能性を考え、妊娠マウスへの polyI:C 化合物投与実験を行った結果、polyI:C 化合物が脳における LINE-1 の転移を促進することを見出した。さらに、A03 那波との共同研究により、新生仔期のマカクザルにサイトカイン (EGF) を投与する統合失調症の神経発達障害モデルにおいても、やはり、LINE-1 の転移が亢進していることを明らかにした。しかし、以上の動物モデルのみでは、ヒトにおいて同様の現象が生じているかどうかは不明であるため、A01 吉川が作成した、22q11 欠失を有する統合失調症患者由来 iPS 細胞を *in vitro* で分化させた神経細胞を用いて解析した結果、患者由来の iPS 細胞においても、神経細胞への分化に伴って、LINE-1 のコピー数が増大することを発見した。さらに、周産期の環境因子やゲノム要因に伴う LINE-1 転移と統合失調症の病態との関連を明らかにするために、A02 加藤との共同研究により、統合失調症患者群と対照群の脳および肝臓の全ゲノム解析を行い、LINE-1 挿入部位のマッピングを行った。その結果、患者群では、シナプス関連遺伝子に多くの LINE-1 転移が見られることが明らかとなった。以上の結果から、周産期の感染や周産期障害などの環境因子が、発達中の神経細胞において、レトロトランスポゾン LINE-1 の転移を誘発し、これがシナプス関連遺伝子を断裂するなどの問題を引き起こし、統合失調症の病態に関わる可能性を示した。以上のように、最先端技術を用いて、死後脳、動物モデル、患者由来 iPS 細胞の研究を有機的に連携させることで、統合失調症の病態に対する LINE-1 の関与が世界で初めて明らかにされた。このように、神経細胞のゲノム動態をマイクロエンドフェノタイプとして同定できたのは、本領域が立ち上がり、計画班員間での共同研究を推進したことによる大きな成果と言える。

一方、統合失調症では、周産期の環境因への暴露がドパミン系の変化を引き起こすメカニズムは不明である。那波計画研究班は、患者死後脳とモデル動物を用いた独自の研究成果を総合して、「統合失調症は胎児期・新生児期のサイトカイン炎症に起因する大脳基底核回路の発達障害である」との主張を展開し、この主張を支持する結果として、新生仔期のサイトカイン投与による統合失調症モデル動物の解析から、ドパミン神経回路の過形成と過活動が生じることを明らかにした。さらに、統合失調症患者の死後脳とサイトカイン投与動物モデルの脳、両者から RNA 分子署名 (マイクロエンドフェノタイプ) を解析し、比較検討を進めている。

臨床的には、トラウマ体験 (恐怖体験) が PTSD の引き金となることが判明しており、恐怖条件付け課題がそのモデルとして用いられてきた。しかし、通常の条件では、再エクスポージャーにより恐怖記憶が

消去されてしまい、PTSDの発症過程を再現することができなかった。喜田計画研究班は、受動的回避反応課題を用いて、消去が起こらない条件下で恐怖記憶を想起させることによって、恐怖記憶が増強される、より妥当性の高いマウス PTSD モデルを新規開発した。さらに、この「恐怖増強型 PTSD モデル」を用いて、恐怖記憶を思い出すと恐怖が増強されるメカニズムを解析した。その結果、恐怖記憶増強の基盤は記憶再固定化であり、扁桃体を中心として、前頭前野皮質と海馬にまたがる記憶回路がこの恐怖増強を誘導すること、特に、扁桃体和前頭前野皮質が重要であることが示された。このように、恐怖増強を担う「扁桃体-前頭前野皮質-海馬」回路が、環境要因に応じた PTSD 発症と関連するマイクロエンドフェノタイプであることが明らかとなった。現在、この恐怖増強回路の分子基盤の解析を進めている。

共同プロジェクト【精神疾患患者由来 iPS 細胞を用いた共同プロジェクト】

本領域では、A01 吉川が作成した精神疾患患者由来 iPS 細胞を用いて、動物モデルを用いたアッセイを含め、マイクロ精神病態研究を協力して推進することを領域内の大きな共同研究プロジェクトとしている。A01 吉川は、統合失調症の発症に関与するゲノム変異（コピー数多型：CNV）や効果の大きな遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞を用いることでより明瞭なマイクロエンドフェノタイプを観察できると考え、上述した 22q11.2 欠失症候群、あるいは *GLO1* 遺伝子のフレームシフト変異を持つ統合失調症患者から iPS 細胞を樹立し、マイクロエンドフェノタイプとなる分子細胞レベルの異常を解析している。その結果、22q11.2 欠失症候群由来 iPS 細胞において、miR-17 family の発現変化による神経細胞の分化異常を見出した。22q11.2 欠失症候群で欠失する遺伝子のひとつ *DGCR8* 遺伝子は、micro RNA (miRNA) のプロセッシングに関わる。統合失調症を合併した 22q11.2 欠失症候群患者由来のニューロスフェア（神経幹細胞の細胞塊；NS ないし NSCs）では、*DGCR8* 遺伝子のヘテロ欠失により、miR-17 family の発現が低下していた。miR-17 family のターゲット遺伝子は、細胞増殖、アポトーシス、神経幹細胞の「神経細胞：グリア分化比率」に関わることが知られており、この患者由来の神経幹細胞では、NS の縮小化や、神経細胞への分化効率の低下、これに伴うアストロサイトへの分化促進が起こることを見出した。また、*GLO1* 遺伝子のフレームシフト変異を持つ患者由来 iPS 細胞では、カルボニルストレスによる神経幹細胞の分化異常を見出した。本症例の iPS 細胞では、(i)終末糖化合物(AGE)の1種である N-ε-(carboxymethyl) lysine (CML) の増加が見られ、iPS 細胞においてもカルボニルストレス状態であることを明らかにした。更に、(ii) 患者由来 iPS 細胞では、特定のタンパク質の CML 化が亢進していること、(iii) iPS 細胞から NS への分化効率が低下することを見出し、(iv) NS への分化効率の低下は、カルボニルストレス阻害剤（ピリドキサミン）で回復することを明らかにした。さらに、A02 加藤は、A01 吉川との共同研究により、de novo 変異を有する双極性障害症例の iPS 細胞作成を開始した。

A02 加藤の計画研究分担研究者である鶴飼は、患者 iPS 細胞より作成したニューロスフェアをマウス/ラットの脳室および静脈内に投与し、移植した動物の脳神経回路の修飾や行動変化の解析に着手している。A02 加藤との共同研究により、双極性障害モデル動物における神経幹細胞投与と実験が進めたが、末梢投与では脳内への定着が十分でなかった。そこで、より確立した系での確認をまず行う方針とし、妊娠期の薬物投与に加え、若年期にコルチコステロンを投与することによる、難治性うつ病モデル動物を作製し、これに対し、神経幹細胞に抗うつ薬投与を組み合わせた併用処置を行った。その結果、無動時間が短縮することを示すと共に、この行動学的変化に、脳内の GABA 神経系の障害とその改善が関与する可能性を示した。現在、A01 吉川が作成した iPS 細胞由来ニューロスフェアを用いた検討を開始している。

以上のように、本新学術領域では、既に、死後脳と iPS 細胞のヒト試料と動物モデルとを組み合わせた有機的な共同研究が盛んに行われており、その一つの結果として、統合失調症のマイクロエンドフェノタイプとして LINE-1 のゲノム動態を同定した世界的な研究成果が発表された(Bundo et al., *Neuron*, 2014)。また、超解像顕微鏡を用いた分子動態イメージング及びシナプスの光操作技術など独創性の高い新技術も開発され、これらの技術を用いた共同研究も行われている。さらに、うつ病、双極性障害、統合失調症、PTSD におけるヒトと動物対象研究の連携なども領域内で活発に進められている。このように、本領域の発足により初めて成し得た研究者の連携による相乗効果が発揮されつつあり、国際的にも新機軸である、ヒト研究と動物研究を融合させた新たな精神疾患研究の潮流が国内に確実に生み出されている。我が国で立ち後れていた精神疾患の基礎研究が新たな展開を見せ、新たな基礎臨床連携の道筋が見えていと言えよう。今後は、この2年間で培ってきた連携をさらに推進し、活動を精力的に深化させる。

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

【領域における若手研究者育成の取り組み状況】

本新学術領域の目的の一つは、国内の精神疾患の基礎研究を推進することであり、そのためには、若手の基礎研究者を本領域にリクルートすることが必須である。平成24年秋の公募研究への申請数は190であり、3分の2が45才以下の若手研究者であった。採択された26題においても、45歳以下の代表者が14名（40才未満5名）を占めた。計画研究代表者には、A01林（高木）、A01廣瀬、A03岩本などこの世代の研究者が含まれる。また、公募研究代表者の中でも、領域に参加以降に、独立（森信繁；現高知大学教授、古屋敷智之；現神戸大学教授、坂口冒徳；現筑波大学准教授、奥野浩行；現京都大学特定准教授）、昇格（國井泰人、小林克典）など、領域内若手研究者の活躍が見られる。次回の公募研究募集においても、同点の場合には、より若い研究者を採択するなど、若手研究者に活躍の場を提供し、育成を図る。また、領域発足以降、領域に参加したポスドクが助教のポジションを獲得した例も3件見られる。

領域の発足以降、総括班、研究調整委員会、若手育成委員が中心となって、若手の「研究力」育成のための活動を充実させてきた。領域の班会議では必ず若手中心のポスターセッションを設け、毎回約60人程度のポスドク及び大学院生がポスター発表し、若手による活発な議論が繰り広げられている。また、若手育成研究会では口頭発表の場も設け、口頭発表に挑戦する機会を増やした。一方、現在までに、国際シンポジウムを2件（平成25年3月と6月）、また、国内の学会において精神疾患研究の進め方を紹介するシンポジウムを開催した。さらに、著名な海外研究者を招いた研究セミナーを頻繁に実施するなど、若手研究者に最新の知識を提供する機会、また、国内外の研究者と交流する機会を増やしてきた。さらに、生理学研究所主催の研究会などを中心に若手研究者を派遣した。本年12月には、新学術領域「記憶ダイナミズム」と連携して、若手育成シンポジウムを企画して、若手の育成と交流を行う予定である。

【若手の精神疾患研究者養成】

精神疾患は国内五大疾患の一つであるものの、ガンや生活習慣病に比べて、生物学的な病態の解明が進んでおらず、また、（個人情報等の問題もあり）患者の様子を知る機会も少ないため、病態を理解して研究に取り組むことが特に難しい疾患である。しかも、本領域に参加する多くの研究代表者は、医師免許を持たない基礎研究者であり、精神疾患研究に取り組みながらも、座学による知識獲得しか精神疾患を知る手段を持っていない。特に、このような研究代表の研究室に所属するポスドクや大学院生は、精神疾患を理解する機会が著しく欠如しているのが現状である。以上の背景から、本領域に所属する若手研究者に、精神病態を理解する場を提供し、病態を理解した上で研究に従事できる体制を整えることが、本領域の発展に必要不可欠である。一方、基礎研究者側も、このような機会を強く望んでいる。実際に、包括脳夏のワークショップ（平成25年9月名古屋）において実施した精神病態の教育セミナー的なシンポジウムは非常に好評であった。特に、このシンポジウムの総合討論では、基礎研究者が精神疾患を理解できる場を提供して欲しいとの強い意見が、領域内外から聞かれた。

以上の経緯もあり、本領域では、精神病態を理解するための機会を積極的に計画している。包括脳夏のワークショップに引き続き、平成26年2月には、領域内若手交流研究会を群馬において2日間開催した。この研究会では、現場で活躍する精神科医2名（福田正人群馬大学医学部准教授、溝口健介ケン・クリニック医院長）による講演が行われた。さらに、精神病棟を訪問し、精神疾患患者の様子を見学し、その後、精神疾患患者の治療の様子をビデオで鑑賞した（注；守秘義務に同意した上で行われた）。このように、本研究会は重篤な精神疾患の実体を理解する貴重な機会となった。この研究会には70名が参加し、「精神疾患の理解が深まった」、「精神疾患研究の重要性を認識した」、「研究に対するモチベーションが高まった」、「このような機会を増やしてほしい」などの若手研究者から積極的な感想が多く聞かれた。このような精神病棟見学は、病院側の厚意と理解が必要であり、頻繁に開催することは難しいが、医療機関の理解を得つつ、精神疾患の実態を理解する企画として可能な限り実施したい。

また、精神疾患の教育セミナーの実施は領域外からも望まれているため、国内精神疾患の基礎研究を推進するためにも、包括脳ワークショップや各学会との提携により、領域外の研究者も参加できる教育セミナーを計画している。本年9月には、日本生物学的精神医学会との共催で、日本神経科学学会大会（Neuro2014）において若手育成のための教育セミナーを実施する。さらに、領域ニューズレターには、精神病態の解説や精神疾患の研究方法の紹介など、領域外の若手研究者にもわかりやすい情報を提供する。このような取り組みを通して、領域内外の若手研究者に情報提供することで、領域内のみならず、国内の若手研究者を育成し、国内の精神疾患研究の発展を促す所存である。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班では、計画研究と公募研究に対する支援活動を充実させて、領域内の研究の推進を図ってきた。特に、STED/3D-STORM 顕微鏡を整備した他、疾患患者由来 iPS 細胞の作製と提供、次世代シーケンサーを用いた網羅的塩基配列決定など多岐にわたる支援活動を行った。また、ニュースレターは専門外の研究者、さらには、学部学生にも理解できるように作製し、国内の精神研究の裾野を広げるために広汎な配布を行っている。また、高校生向けの公開講座などのアウトリーチ活動も活発に行った。

以下に、計画研究代表者による支援班の活動を記述する。

A01 廣瀬は、研究領域内で共有する STED 顕微鏡および 3D-STORM 顕微鏡を構築した。生きた脳スライス標本やマウスの脳のシナプス内の分子の超分子構造を世界最高性能の空間解像度で可視化することに特化した STED 顕微鏡システムを構築するために、non-descanned 検出光学系、無収差走査光学系の設計を行った。25 年度初頭までに光学系の設計と STED 顕微鏡の構築に必要な機器類の調達を完了した。引き続き、光学系の構築とレゾナントスキャナーやガルバノミラーによるスキャンの同期制御、高感度光電子増倍管による検出と画像再構成のためのソフトウェア開発を完了し、実際の標本を用いて超解像イメージを得るための最終的なシステムの動作確認と性能評価に進んでいる。3D-STORM 顕微鏡については、光学系のセットアップと画像解析ソフトウェアの開発を完了し、マルチカラーでの複数分子の超解像イメージングを世界最高レベルの 20nm 以下の空間解像度で実現している。これらの顕微鏡システムでの超分子的構造の観察に向けて実際の標本と測定条件の最適化が喜田（計画班）の恐怖記憶マウス由来の大脳皮質標本や吉川（計画班）統合失調症患者 iPS 由来の神経細胞標本を中心に、順調に進捗している。

A01 吉川は、精神疾患患者および健常対照からの末梢血 T 細胞由来 iPS 細胞 (TiPS 細胞) の作製と iPS 細胞の提供を行ってきた。那波、鶴飼、岩本、廣瀬らには、既に、精神疾患患者由来の iPS 細胞から分化誘導を行って作製した神経幹細胞 (NS) や神経細胞の提供を行っており、今後は公募研究にも同様の提供を継続して行う予定である。

A01 林は 2 光子励起顕微鏡支援を行い、喜田、佐藤（公募）ら研究代表者との技術共有、また、若手研究者に対するイメージング技術指導など若手育成支援を行った。

A02 加藤は、行動リズム解析など、吉川との連携で、新たな精神疾患モデル動物の解析の支援活動を行っており、岩本らとの連携で、環境因およびゲノム要因を持つモデル動物における LINE1 の転移について支援活動を行っている。

A03 岩本はエピゲノム解析を支援活動し、公募班員宮川、森信、久保らに対するエピゲノム解析の実験デザインの構築、解析手法に関する情報支援、また、公募班員國井らに対する技術支援を行った。さらに、複数のプロジェクトが進行中である。また、患者 DNA 検体のメチル化解析を提供しており、次世代シーケンサーを用いた網羅的かつハイスループットな DNA メチル化の新規解析系の確立も行ってきた。

A03 那波は、統合失調症の患者死後脳とモデル動物脳のマイクロエンドフェノタイプを比較検討するため、蛋白定量用の発光イメージアナライザーを導入し、効率的に当該分子の定量分析に活用し、成果を挙げてきた。

A03 喜田は、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析支援を行ってきた。那波、奥野に対するゲノム解析、櫻井、橋本、衣斐、小出らに対す多検体の網羅的トランスクリプトーム解析などの支援活動を既に終了しており、複数の支援活動が進行中である。この過程で、個体差のある動物個体のトランスクリプトームを解析する場合のストラテジーを確立し、マイクロアレイに比較して、より定量性の高い、トランスクリプトーム解析手法に習熟した。また、行動解析支援を通して、マウス行動解析の初心者向けの 2 日間のコースも開催している。

6. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

【糸原重美（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）】

精神疾患は原因と病態ともに多様と考えられ、その対策の困難さの所以となる。さらには、動物モデルがどこまでヒトの疾患を模倣できるのか、懐疑的議論もある。このような現状を打破するには、原因と病態に関する詳細な理解が必要である。本研究課題は、病態を分子動態、細胞および回路の視点から「マイクロエンドフェノタイプ」を同定し解析することが、全体像の統合的理解に必要かつ有効であるとの考えから提案されている。原因と病態の表面的多様性から精神疾患の情報処理機構破綻の本質を理解する上で、この研究計画は合理的と思われる。研究計画の遂行には、基礎研究者と臨床研究者の協力が必要不可欠であり、多様なバックグラウンドと優れた実績を持つ計画班員で構成されている。計画は順調に進展し、すでに着実に成果が得られている。計画班員間での意思統一と協力は、研究の進捗状況から明らかに見受けられ、新学術領域研究課題の趣旨が活かされている。

キックオフシンポジウム、公募研究説明会あるいは諸学会関連シンポジウム等を介して「マイクロエンドフェノタイプ」の概念の周知を入念に計った上で、価値観を共有する公募研究班員が結集した。領域代表者および計画研究代表者のリーダーシップの下、個別研究のみならず、新たな切り口からの共同研究の加速が大いに期待される。公募研究班員は其々が研究手法に独自の強みを持っている。外国籍公募研究班員の参加が実現したことに注目し、高く評価する。バックグラウンドの多様化と研究者ネットワーク拡大の象徴であり、議論と研究手法の幅が広がるものと期待される。若手研究者育成上の副次的効果も期待できる。研究者ネットワークの拡大により、ミクロ回路解析とマクロ回路解析の融合を期待したい。

【井ノ口 馨（富山大学大学院医学薬学研究部 教授）】

領域の運営に関しては、2013年6月に国際シンポジウムを、2014年2月に若手研究者育成シンポジウムを主催するなど活発に活動しており、このまま進めていけば良いと判断している。また、計画班員、公募班員共に世界レベルで見ても基礎科学としては高いレベルの研究が多く、今後大いに期待が持てる。

一方で、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプを提唱し、それを構築していくという新たな、そして野心的な目標を立てた領域であるため、領域目標を達成するためにはまだまだ乗り越えなければならないことがあるように見受けられる。今後は特に「各精神疾患に特異的および共通するマイクロエンドフェノタイプを同定する」という目標の達成に向けて、各班員がしっかりとコミットしていくことが肝要である。

【岡野 栄之（慶應義塾大学医学部 教授）】

本学術領域「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」では、総括班喜田 聡教授の強力なリーダーシップのもとに、精神疾患の臨床サイドの研究者と基礎の神経科学研究者が一同に会して、分子動態・細胞・回路レベルでの統合的な解析を通じ、これまで不明の点が多かった精神疾患の本質的な病態解明に取り組んでいる。本領域は、A01; 「細胞～シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプ」、A02; 「回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ」、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」という3本の矢によって構成されており、大変魅力的な研究グループが構築されている。公募研究の募集、

ニュースレターの作成、領域ホームページ、国際・国内シンポジウムセミナーや市民公開講座の開催など活発に行っており、論文発表等の活動成果事は高く評価できる。

一方、今後のさらなる発展を期待して下記の点を課題に、更にご努力頂きたいと考える。

- (1) 複数の計画班員が協力して発表された **Bundo et al. Neuron, 2014** の論文は、環境因子および遺伝因子の双方によってレトロトランスポゾン LINE-1 が転移し、神経活動に関わる遺伝子の働きに影響を与えることが、統合失調症の発症や病態に関与している可能性を示唆しており、世界的に注目される成果となっている点は評価したい。この論文以外に多くの班員が協力した成果というのがまだまだ見えて来ないので、益々緊密な協力体制の構築と共同研究の進捗を期待したい。
- (2) 分子（神経伝達物質、チャネルやシナプス構成分子群）レベルや樹上突起、スパインなどの **subcellular** レベルでの解析はさかんに行われているが、細胞と行動の間をつなぐ神経回路レベルでの解析の成果がまだまだ見えて来ない。**Optogenetics** を行うにしても、精神疾患モデルの固有の行動的变化の責任回路というべき、神経回路を同定し、深く掘り下げるといった試みの成果がまだ弱いという感がある。
- (3) 今回の提案には、（ミクログリア以外の）グリア細胞を対象としたものが殆ど見受けられない。ヒト脳内では、ニューロンの 10 倍ものグリア細胞があり、最近では精神疾患への関与も注目されている。もう少しグリア細胞生物学的なアプローチが欲しい所である。また、成体ニューロン新生という観点からのアプローチも少し物足りない感がある。
- (4) 発表論文数は、まずまずであるが、本新学術領域の実験計画に記載されている研究成果の論文はまだまだである。今後の成果を期待したい。
- (5) 他の新学術領域には、「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」や「脳内環境」など、本領域と関連性の高い領域があるので、合同シンポジウムや他の形での **interaction** を期待したい。

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、現在から順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

A01「細胞～シナプスレベルのマイクロエンドフェノタイプ」（計画研究代表；吉川、林、廣瀬）

【吉川武男；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】

統合失調症患者由来 iPS 細胞・神経幹細胞・神経細胞について以下の結果を得た。1) 統合失調症を合併した 22q11.2 欠失症候群患者由来の NS (Neurosphere: 神経幹細胞の細胞塊) では、*DGCR8* 遺伝子のヘテロ欠失により、miR-17 family (miR-17, miR-106a, miR-106b) の発現が低下し、NS の縮小化、神経細胞への分化効率の低下、アストロサイトへの分化促進が起こることを見出した (Toyoshima ら、学会発表 2014: 投稿準備中)。2) *GLO1* 遺伝子にフレームシフト変異を持った高カルボニルストレス下にある統合失調症患者由来の iPS 細胞では、(i) AGE (advanced glycation end products: 終末糖化合物) 化した特定のタンパク質が増加していること、(ii) iPS 細胞から NS への分化効率が低下すること、(iii) NS への分化効率の低下は、カルボニルストレス阻害剤 (ピリドキサミン) で回復することを見出した (Toyoshima ら、学会発表 2014: 論文準備中)。

【林（高木）朗子；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】

統合失調症モデルマウスである前頭野特異的 *DISC1* ノックダウンマウスの *in vivo* スパインイメージングを行ったところ、マウスの思春期に相当する時期にスパインが過剰に除去され、シナプス密度が大きく減少することを見出した。スパイン減少を予防する薬剤は、統合失調症の関連症状の一つである感覚運動情報制御機能の障害に対しても治療効果を有した。このことはスパインというマイクロエンドフェノタイプが如何に異常行動に相関するかを示唆する事に成功したことを意味する (Hayashi-Takagi A *et al*, *PNAS*, 111, 6461-6, 2014)。一方で、スパインと行動とのより直接的なエビデンスを得るため、スパイン形態を人為的に消去する新しい技術: Synaptic optogenetics (AS-PaRac1) の最適化を完了した。AS-PaRac1 は長期増強が誘導されたシナプスだけを青色光で消去する性質があることが実験的に確認され、実際に学習後に青色光を照射すると既得学習を消去できるとことも明らかになった (特許申請準備中、論文改訂中)。この新技術をシナプスパソロジーとしての精神疾患モデルマウス研究に展開することは、病態理解への大きな推進力になると考えられる。

【廣瀬謙造；精神疾患におけるシナプス超分子構造機能連関の変容】

シナプス機能の評価系としてグルタミン酸放出 (プレシナプス機能) とグルタミン酸受容体ダイナミクス (ポストシナプス機能) の可視化技術を開発した (第 87 回日本薬理学会年会、第 35, 36 回日本神経科学大会で発表)。STED 顕微鏡法と 3D-STORM 顕微鏡法の超解像顕微鏡システムの構築を行った。超解像イメージングによって培養海馬神経細胞のシナプスでの Munc13-1、Bassoon、Syntaxin-1、AMPA 受容体などの詳細な空間配置パターンを明らかにした (2013 年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップで発表)。また、デュアルカラー 3D-STORM イメージングによって、正常動物標本での RIM1/Munc13-1、Munc13-1/Syntaxin-1、Munc13-1/AMPA 受容体等の組み合わせでの分子間相互の位置関係を明らかにし、26 年度以降の精神疾患モデル解析の結果の対照となる知見を得た。グルタミン酸イメージングと超解像イメージングを組み合わせ、培養海馬神経細胞で、Munc13-1 や Syntaxin-1 分子のシナプスでの空間配置パターンがプレシナプス終末からのシナプス小胞の放出部位の数を制御することを明らかにした。

【公募研究の成果】

大倉はシナプスの形態と Ca^{2+} 活動の経時変化をイメージングで測定することを可能にする蛍光プローブを作製し、喜田など領域内共同研究を推進した。小出はマウスの社会行動を自動解析するフリーウェア DuoMouse を開発して公開した。木下は脳発生過程の神経線維の形成機構を解明し、精神病態マイクロエンドフェノタイプとしてセプチンと HDAC6 による二分子間協働作用の可能性を示した。橋本隆紀は統合失調症の細胞レベルのマイクロエンドフェノタイプとして、ヒト死後脳を用いて大脳皮質パルブアルブミン陽性細胞における *KCNS3* と *KCNB1* カリウムチャネルサブユニット遺伝子群の連動した発現低下を同定した。

A02 「回路～個体レベルのマイクロエンドフェノタイプ」(計画研究代表；加藤、橋本、富田)

【橋本謙二；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】

うつ病マウスの海馬および前頭皮質におけるスパイン密度および脳由来神経栄養因子 (BDNF) は有意に減少し、一方、側坐核ではうつ病マウスでスパイン密度および BDNF は増加することを見出した。また、TrkB 受容体アゴニストは、海馬及び前頭皮質におけるスパイン密度の減少を改善させることにより抗うつ効果を示し、TrkB 受容体拮抗薬は、側坐核におけるスパイン密度の増加を改善させることにより抗うつ効果を示した (Zhang et al. submitted)。治療抵抗性うつ病に対して即効性の抗うつ効果を示す NMDA 受容体拮抗薬ケタミンの光学分割を行い、うつ病のモデル動物で評価した結果、R-ケタミンは S-ケタミンより抗うつ効果が強く、持続期間が長かった (2013 年 9 月特許出願、Zhang et al. 2014)。さらに、NMDA 受容体の内在性調節因子である D 型セリンの精神疾患のマイクロエンドフェノタイプに関する役割を調べるために、D 型セリンの合成酵素セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウス脳のメタボローム解析を実施し、解糖系、クエン酸回路に関わる分子が変化していることを見出した (森班との共同研究)。

【富田博秋；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】

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確立に向け下記研究を行った。i) 心的外傷後ストレス反応有所見者の唾液のトランスクリプトーム解析を行い、脂肪輸送やアポトーシスを制御する分子を同ストレス反応のマーカー候補として特定した(Ono ら,投稿準備中)。ii)A03 喜田らと共同で、PTSD モデルマウスのマイクログリアのトランスクリプトーム解析を行い、組織修復に関わる M2 型マイクログリアに関わる遺伝子発現が恐怖記憶の形成・消去に伴って顕著に変動することを特定した(Yu ら,学会発表 2013;投稿準備中)。iii)A02 橋本らと共同で、胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症モデルマウス脳のトランスクリプトーム・メチローム解析を行い、胎生期ストレス負荷による成長後の行動変化に関連して遺伝子発現と DNA メチル化異常を呈する 42 分子を特定した(Yu ら,投稿準備中)。iv)A02 國井らと共同で、死後脳研究を進める上で必要な脳組織のクオリティ・コントロールの方法を開発した(Yu ら,学会発表 2013;投稿準備中)。

【公募研究の成果】

田中謙二は光ファイバーによる *in vivo* Ca imaging を構築するため、FRET プローブである Ca インジケータを細胞種特異的に発現させるマウスを作成した。森は扁桃体外側核選択的変異を誘導するマウスラインを開発し、ストレス負荷時の扁桃体 GR 遺伝子を中心とした分子基盤を解析した。小泉はうつ病分子病態として、グリア伝達 (情報発信) 異常を原因とするグリア性マイクロエンドフェノタイプを提示した。櫻井は疾患の遺伝的変化を再現したマウス (Gtf2i 遺伝子コピー数変異) がヒト社会性行動異常を再現することを示し、社会性行動異常のマイクロエンドフェノタイプ同定に近づいた。久保は、マイクロエンドフェノタイプとしての海馬-大脳皮質の微細な組織構築の異常を検証し、「クライミング様式」で細胞が移動して海馬が形成されることを見出した。國井は死後脳線条体を用いて、DARPP-32 発現量と DRD2 多型との相互作用と統合失調症との関連を示唆した。池田は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において、アセリルコリン系の異常を見出した。佐藤はモデルマウスのアッセイ系としてバーチャルリアリティ環境下の新規空間記憶課題を確立した。南は慢性疼痛モデル動物における報酬提示時の側坐核ドーパミン遊離減少を見出し、うつ病快感喪失を誘導する神経機構を明らかにした。McHugh は海馬 CA2 特異的な遺伝子改変システムを開発した。小林和人は前頭前野皮質(PFC)-背内側視床核(MD)回路操作技術を開発した。

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」(計画研究代表；喜田、岩本、那波)

【喜田 聡；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】

現在まで、世界的にも、パブロフ型恐怖条件付け課題が PTSD モデルとして用いられてきたが、条件刺激に対する再エクスポージャーにより恐怖記憶は想起されるものの、容易に恐怖記憶消去 (恐怖感の減弱) が誘導される欠点があった。そこで、この欠点を克服して PTSD が発症する過程を再現するため、受動的回避反応課題を用いて、恐怖記憶を想起すると恐怖が増強する妥当性の高いマウス PTSD モデルの開発に成功した。さらに、恐怖増強の基盤は記憶再固定化であり、扁桃体を中心とした「扁桃体-前頭前野皮質-海馬」回路によって恐怖増強が誘導されることを明らかにした。この回路内の「恐怖増強 (再固定化) ニューロン」を生

化学的に同定し、このニューロン集団では、カルシニューリンによって誘導されるプロテオソーム依存的タンパク質分解によって恐怖記憶が不安定化され（修飾可能な状態となり）、転写因子 CREB による遺伝子発現を介して恐怖記憶が再固定化（増強）されることを明らかにした。このように、PTSD 発症モデルを新規開発し、恐怖増強を担う回路、ニューロンと細胞内情報伝達経路を明らかにした（eLife, in press）。

【岩本和也；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】

精神疾患患者死後脳組織のゲノム・エピゲノム解析を通して神経細胞のゲノム動態がマイクロエンドフェノタイプとして有効であるかどうかの検討を行っている。ゲノム解析として体細胞変異の探索を行っており、その一環として脳神経細胞におけるトランスポゾン LINE-1 コピー数が統合失調症患者で増大していることを見出した(Bundo et al., Neuron 2014)。コピー数増大の背景が遺伝なのか環境要因なのかを明らかにするため、細胞および動物モデルを用いた検討を行った。遺伝要因としては、統合失調症の強力なリスクとなる 22q11 欠失に注目し、欠失を持つ統合失調症患者から樹立した iPS 細胞を神経細胞に誘導し、LINE-1 コピー数の検討を行った。また、環境要因として、妊婦のウイルス感染を模していると考えられる、妊娠マウスへの *poyI:C* 投与モデル、および乳児期マカクへの EGF 投与モデルを用い、仔動物の前頭葉の LINE-1 コピー数を測定した。これらの iPS および動物モデルで LINE-1 コピー数の増大が認められたことから、遺伝と環境双方の要因が関与していると考えられた。さらに患者脳試料の全ゲノム解析により、新規転移が神経機能に重要な遺伝子やこれまでの遺伝学的解析から示唆されてきた領域に多く認められることを明らかにした。本研究は A02 加藤忠史、A03 那波宏之、A01 吉川武男らとの共同研究である。

【那波宏之；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】

統合失調症のサイトカイン仮説に着目し、モノアミン回路等(Sotoyama ら 2013)のマイクロエンドフェノタイプを、分子生物学、電気生理学、行動薬理学を駆使して解析した。サイトカイン投与モデルではドパミン神経が活動性上昇、反応性変化(Kato ら 2013;Eda ら 2014)を呈したが、EGF 阻害剤投与により正常化している(Mizuno ら 2014)。またヒト死後脳とモデル動物脳のゲノムを分析し、疾患の分子病態とモデル妥当性の評価を試みている。EGF 投与サル(Sakai ら 2014)の共同研究では、脳内体細胞ゲノム変化を確認している(Bundo ら 2014)。RNA 解析では患者・モデルに共通の K チャンネル発現変化 (Nawa ら学会発表) を捉えている(Nawa ら学会発表)。この事実はモデル動物で観察されたドパミン神経内の遅延性のカリウム電流変化 (Namba ら学会発表) と矛盾しない。この結果は、脳発達は末梢サイトカインに脆弱であること、なかでもドパミン神経は高い感受性を示し、その影響が永続的であることが判明した (Iwakura ら 2014、Nawa ら 2014)。つまりサイトカイン暴露による不可逆的な脳発達障害が統合失調症の根幹をなすものと推定される。

【公募研究の成果】

奥野は環境要因を反映する遺伝子発現を脳において 1 細胞レベルで可視化するレポーターマウス・ウイルスを開発した。山田は、統合失調症における小脳の異常（抑制性神経系機能障害）を伴うマイクロエンドフェノタイプを示すモデルとして *Npas4* 遺伝子欠損マウスを示した。古屋敷はマウス反復社会挫折ストレスモデルを用いて、ストレスによる情動変容のマイクロエンドフェノタイプとして、自然免疫分子によるミクログリア活性化の重要性を示した。水島はマウスモデルにおいてストレスタンパク質 HSP70 が精神ストレスに対する保護効果を示すことを見出した。衣斐はうつ様行動発現のメカニズムとしてスパイン減少とエピジェネティック制御による BDNF 発現減少を見だし、NOX1 との関連を示した。Johansen は扁桃体中心核から中脳水道周囲灰白質に至る神経回路が恐怖記憶の強さを制御することを示し、PTSD との関連を示唆した。森信は PTSD における海馬機能障害が、転写因子 GR 活性化を基盤とした遺伝子発現の変化による結果であることを示唆した。

（次ページに続く）

-本領域内の動物とヒト対象研究の連携例-
統合失調症のマイクロエンドフェノタイプとしての
LINE-1転移によるゲノム動態異常の同定

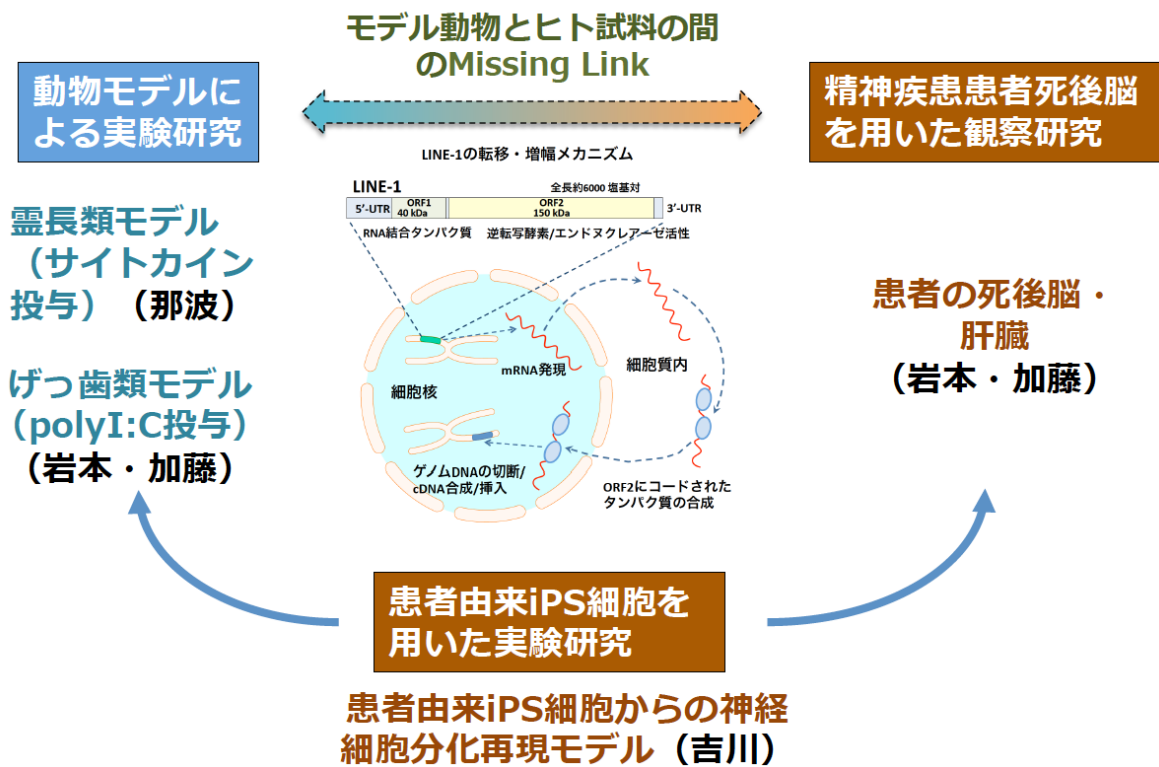


図 統合失調症のマイクロエンドフェノタイプの同定；本領域計画研究代表者らの連携による研究成果
動物モデルを用いた研究とヒト試料（iPS細胞、死後脳）を用いた研究が連動して、LINE-1転移によるゲノム動
態異常が統合失調症のマイクロエンドフェノタイプであることを突き止めた。この研究成果は本領域に参集した
研究者の連携の大きな成果であり、今後、同様の研究ストラテジーを利用して、精神疾患のマイクロエンドフェ
ノタイプに迫る。

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、現在から順に発表年次をさかのぼり、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【計画研究の発表論文】全て査読有り

- 1) **Maekawa M**, Yamada K, **Toyoshima M**, **Ohnishi T**, Iwayama Y, Shimamoto C, **Toyota T**, 1 (14 名略), ***Yoshikawa T**. Utility of scalp hair follicles as a novel source of biomarker genes for psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*, in press.
- 2) Balan S, (4 名略), **Toyota T**, **Ohnishi T**, **Toyoshima M**, (7 名省略), ***Yoshikawa T**, **Maekawa M**. Resequencing and expression analyses of the synaptic lipid raft adapter gene PAG1 in schizophrenia. *J. Neural. Transmission*, in press.
- 3) Ohgi Y, Futamura T, ***Hashimoto K**. Glutamate signaling in the synaptogenesis for psychiatric disorders and NMDA receptor as a potential therapeutic target. *Curr. Mol. Med.*, in press.
- 4) Li SX, Zhang JC, Wu J, ***Hashimoto K**. Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, in press.
- 5) Dang YH, Ma XC, Zhang JC, Ren Q, Wu J, Gao GG, ***Hashimoto K**. Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression. *Curr. Pharm. Des.*, in press.
- 6) ***Hayashi-Takagi A**, Vawter MP, **Iwamoto K**. Peripheral biomarkers revisited: integrative profiling of peripheral samples for psychiatric research. *Biological Psychiatry*, in press.
- 7) Kato T, Abe Y, Hirokawa S, Iwakura Y, Mizuno M, Namba H, ***Nawa H**. Neurobehavioral differences between mice receiving distinct neuregulin variants as neonates; Impact on sensitivity to MK-801. *Curr. Mol. Med.*, in press.
- 8) Fukushima H, Zhang Y, Archbol G, Ishikawa R, Nader K, ***Kida S**. Enhancement of fear memory by retrieval through reconsolidation. *eLife*, in press.
- 9) ***Kida S**, **Kato T**. Microendophenotypes of psychiatric disorders -Phenotypes of psychiatric disorders at the level of molecular dynamics, synapses, neurons, and neural circuits. *Curr. Mol. Med.*, in press.
- 10) Ishikawa R, (4 名略) S, Uchino S, ***Kida S**. Time-dependent enhancement of hippocampus-dependent memory after treatment with memantine: implications for enhanced hippocampal adult neurogenesis. *Hippocampus*, in press.
- 11) Kigawa Y, Hashimoto E, ***Ukai W**, Ishii T, Furuse K, Tsujino H, Shirasaka T, Saito T. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression. *J. Neural Transm.*, in press.
- 12) Balan S, Iwayama Y, **Toyota T**, **Manabu M**, **Maekawa M**, ***Yoshikawa T**. Exome comparison of two 22q11.2 deletion carriers reveals potential schizophrenia-associated novel variants. *Br. J. Psychiatry* 204: 398-399, 2014.
- 13) **Ohnishi T**, (7 名略), ***Yoshikawa T**. Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. *J. Biol. Chemistry* 289: 10785-10796, 2014.
- 14) **Bundo M**, **Toyoshima M**, (9 名略), Kasai K, Kishimoto T, **Nawa H**, Okano H, **Yoshikawa T**, ***Kato T**, ***Iwamoto K**. Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* 81: 306-313, 2014.
- 15) **Hayashi-Takagi A**, Araki Y, (4 名略), **Kasai H**, (2 名略), *Sawa A. PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111: 6461-6466, 2014.
- 16) Miyazaki J, Tsurui H, **Hayashi-Takagi A**, **Kasai H**, *Kobayashi T. Sub-diffraction resolution pump-probe microscopy with shot-noise limited sensitivity using laser diodes. *Opt. Express* 22: 9024-9032, 2014.
- 17) Ishino Y, (6 名略), **Hirose K**, Toyooka Y, Fujimori T, Ikenaka K, *Hitoshi S. Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells. *J. Neurosci.* 34: 3067-78, 2014.
- 18) **Asanuma D**, Takaoka Y, **Namiki S**, Takikawa K, Kamiya M, Nagano T, *Urano Y, ***Hirose K**. Acidic-pH-Activatable Fluorescence Probes for Visualizing Exocytosis Dynamics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 126:1-6, 2014.
- 19) ***Hashimoto K**. Serum BDNF as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* 71: 653, 2014.
- 20) Yang C, ***Hashimoto K**. Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology* 231: 2041-2042, 2014.
- 21) ***Hashimoto K**. R-Stereoisomer of ketamine as alternative of ketamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12: 72-73, 2014.
- 22) Li SX, **Fujita Y**, (4 名略), ***Hashimoto K**. Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety, and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure. *Neurobiol. Dis.* 62: 124-134, 2014.
- 23) Zhang JC, Li SX, ***Hashimoto K**. R (-)-Ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 116: 137-143, 2014.
- 24) Ren Q, (2 名略), **Fujita Y**, Wu J, ***Hashimoto K**. Protective effects of TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone on the behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Psychopharmacology* 231: 159-166, 2014.
- 25) Kubota-Sakashita M, **Iwamoto K**, **Bundo M**, ***Kato T**. A role of ADAR2 and RNA editing of glutamate receptors in mood disorders and schizophrenia. *Mol. Brain* 7:5, 2014.
- 26) Mehta D, **Iwamoto K**, Ueda J, **Bundo M**, Adati N, Kojima T, ***Kato T**. Comprehensive survey of CNVs influencing gene expression in the human brain and its implications for pathophysiology. *Neurosci. Res.* 79: 22-33, 2014.
- 27) ***Kato T**, **Iwamoto K**. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. *Neuropharmacology* 80C:133-139, 2014.
- 28) Sakai M, Kashiwahara M, Kakita A, ***Nawa H**. An attempt of non-human primate modeling of schizophrenia with neonatal challenges of epidermal growth factor. *J. Addict. Res. Ther.* 5: 170, 2014.

- 29) *Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Front Mol. Neurosci.* 7: 28, 2014.
- 30) *Nawa H, (4 名略). Neuropathologic implication of peripheral neuregulin-1 and EGF signals in dopaminergic dysfunction and behavioral deficits relevant to schizophrenia: Their target cells and time window. *BioMed Res. Int.* 2014; 12, 2014.
- 31) *Kida S, Serita T. Functional roles of CREB as a positive regulator in the formation and enhancement of memory. *Brain Res. Bull.* 105: 17-24, 2014.
- 32) Hayama T, (3 名略), Havashi-Takagi A, Takahashi N, Matsuzaki M, *Kasai H. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca²⁺ signaling. *Nat. Neurosci.* 16:1409-1416, 2013.
- 33) Kanemaru K, Kubota J, Sekiya H, Hirose K, Okubo Y, *Iino M. Calcium-dependent N-cadherin up-regulation mediates reactive astrogliosis and neuroprotection after brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110: 11612-7, 2013.
- 34) *Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263: 367-377, 2013.
- 35) *Hashimoto K, Sasaki T, Kishimoto A. Old drug ifenprodil, new hope for PTSD with a history of childhood abuse. *Psychopharmacology* 227: 375-376, 2013.
- 36) Hagiwara H, Iyo M, *Hashimoto K. Neonatal disruption of serine racemase causes schizophrenia-like behavioral abnormalities in adulthood: Clinical rescue by D-serine. *PLoS One* 8: e62438, 2013.
- 37) Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, *Hashimoto K. Effects of antidepressants on alterations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 103, 853-859, 2013.
- 38) Ma XC, (6 名略), *Hashimoto K. Long-lasting antidepressant action of ketamine, but not glycogen synthase kinase-3 inhibitor SB216763, in the chronic mild stress model of mice. *PLoS One* 8: e56053, 2013.
- 39) *Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and BDNF: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100: 15-29, 2013.
- 40) Tomita H, (16 名略), *Vawter MP. G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders. *Front. Genet.* 297: 1-12, 2013.
- 41) Mizuno M, (8 名略), *Nawa H. ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia: implication of their dopamine-modulatory actions. *Transl. Psychiatry* 3: e252, 2013.
- 42) Sotoyama H, Namba H, Chiken S, Nambu A, *Nawa H. Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. *J. Neurochem.* 26: 518-528, 2013.
- 43) *Iwakura Y, Nawa H. ErbB1-4-dependent EGF/neuregulin signals and their cross talk in the central nervous system: pathological implications in schizophrenia and Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 7: 4, 2013.
- 44) Wang R, (7 名略), *Nawa H. ErbB2 dephosphorylation and anti-proliferative effects of neuregulin-1 in ErbB2-overexpressing cells; re-evaluation of their low-affinity interaction. *Sci. Rep.* 3: 1402, 2013.
- 45) Eda T, (8 名略), *Nawa H. Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism. *Neurosci. Lett.* 547: 21-25, 2013.
- 46) Kato K, Iwamoto T, *Kida S. Interactions between α CaMKII and calmodulin in living cells: conformational changes arising from CaM -dependent and -independent relationships. *Mol. Brain* 6:37, 2013.
- 47) *Yoshinaga T, Hashimoto E, Ukai W, (11 名略). Effects of atelocollagen on neural stem cell function and its migrating capacity into brain in psychiatric disease model. *J. Neural Transm.* 120: 1491-1498, 2013.
- 48) Horio M, Mori H, *Hashimoto K. Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol. Psychiatry* 73: e33-34, 2013.
- 49) Tokita K, Yamaji T, *Hashimoto K. Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 100: 688-704, 2012.
- 50) Yoneda Y, (6 名略), Tomita H, (6 名略), *Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features. *J. Hum. Genet.* 57:207-11, 2012.
- 51) Ono S, (16 名略), Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, *Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J. Hum. Genet.* 57: 338-341, 2012.
- 52) Okada T, *Hashimoto R, (6 名略), Kunii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr. Res.* 141: 277-8, 2012.
- 53) Descalzi G, Fukushima H, Suzuki A, Kida S, *Zhuo M. Genetic enhancement of neuropathic and inflammatory pain by forebrain upregulation of CREB-mediated transcription. *Mol. Pain* 8:90, 2012.
- 54) *Kida S. A functional role for CREB as a positive regulator of memory formation and LTP. *Exp. Neurobiol.* 21: 136-40, 2012.
- 55) Wang H, Morishita Y, Miura D, Naranjo JR, Kida S, *Zhuo M. Roles of CREB in the regulation of FMRP by group I metabotropic glutamate receptors in cingulate cortex. *Mol. Brain* 5:27, 2012.
- 56) *Shirasaka T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Saito T. Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model. *Transl. Psychiatry* 2: e188, 2012.

【公募研究の発表論文】全て査読有り

- 1) Kato S, Ishii A, Nishi A, Kuriki S, *Koide T. Segregation of a QTL cluster for home-cage activity using a new mapping method based on regression analysis of congenic mouse strains. *Heredity*, Advance online publication.
- 2) Arakawa T, Tanave A, Ikeuchi S, Takahashi A, (6 名略), Tsuchiya T, *Koide T. A male-specific QTL for social interaction behavior in mice mapped with automated pattern detection by a hidden Markov model incorporated into newly developed freeware. *J. Neurosci. Methods*, Advance online publication.
- 3) *Minami M. How does pain induce negative emotion? Role of the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced place

- aversion. *Cur. Mol. Medicine*, in press.
- 4) **Takahashi A**, Shiroishi T, ***Koide T**. Genetic mapping of escalated aggression in wild-derived mouse strain MSM/Ms: association with serotonin-related genes. *Front. Neurosci.*, in press.
 - 5) Shinozaki Y, Nomura M, Iwatsuki K, Moriyama Y, Gachet C, ***Koizumi S**. Microglia triggers astrocyte-mediated neuroprotection via purinergic gliotransmission. *Sci. Rep.*, in press.
 - 6) Kanemaru K, (13 名略), *Iino M, ***Tanaka KF**. In vivo visualization of subtle, transient and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator. *Cell Rep.*, in press.
 - 7) Aoki Y, (2 名略) **Kasai S**, Ichinohe T, ***Ikeda K**, Fukuda K. Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism. *PLoS One*, in press.
 - 8) *Iwahashi K, *Nishizawa D, (7 名略), **Ikeda K**, Ishigooka J. Haplotype analysis of GSK-3beta gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and non-responders. *Clin. Neuropharmacol.*, in press.
 - 9) Nishizawa D, (7 名略), ***Ikeda K**. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J. Addict. Res. Ther.*, in press.
 - 10) *Vousden DA, Epp J, **Okuno H**, Nieman BJ, van Eede M, Dazai J, Ragan T, Bito H, Frankland PW, Lerch JP, Henkelman RM. Whole-brain mapping of behaviorally-induced neural activation in mice. *Brain Struct. Func.*, in print.
 - 11) Kurotsu S, Tanaka K, Niino T, Sugizaki T, Azuma A, Suzuki H, ***Mizushima T**. Ameliorative effect of mepenzolate bromide against pulmonary fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press.
 - 12) Yamashita Y, (11 名略), ***Mizushima T**. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. *Bioorg. Med. Chem.*, in press.
 - 13) Ishihara T, Nara S, ***Mizushima T**. Interactions of lecithinized superoxide dismutase with serum proteins and cells. *J. Pharm. Sci.*, in press.
 - 14) ***Kunii Y**, (10 名略), Yabe H. Elevated postmortem striatal t-DARPP expression in schizophrenia and associations with DRD2/ANKK1 polymorphism. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 53C: 123-128, 2014.
 - 15) ***Mizushima T**. Protective role of HSP70 against various gastrointestinal diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, in press.
 - 16) Yamakawa N, (6 名略), ***Mizushima T**. Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity. *Bioorg. Med. Chem.* 22: 2529-2534, 2014.
 - 17) Tanaka K, (10 名略), ***Mizushima T**. Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep.* 28: 4510, 2014.
 - 18) Sawazaki R, (8 名略), ***Mizushima T**. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 55: 2547-2556, 2014.
 - 19) Kitazawa A, **Kubo K**, Hayashi K, Matsunaga Y, Ishii K, *Nakajima K. Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel “climbing” migration mode during development. *J. Neurosci.* 34: 1115-1126, 2014.
 - 20) Kawashima T, **Okuno H**, *Bito H. A new era for functional labeling of neurons: activity-dependent promoters have come of age. *Front Neural Circuits* 8: 37, 2014.
 - 21) Nishizawa D, Fukuda K, **Kasai S**, (25 名略), ***Ikeda K**. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol. Psychiatry* 19: 55-62, 2014.
 - 22) **Kunii Y**, (7 名略), *Lipska BK. Revisiting DARPP-32 in postmortem human brain: changes in schizophrenia and bipolar disorder and genetic associations with t-DARPP-32 expression. *Mol. Psychiatry* 19:192-199, 2014.
 - 23) Inoue K, Komatsu R, Imura Y, Fujishita K, Shibata K, Moriyama Y, ***Koizumi S**. Mechanisms underlying ATP release in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 134: 1465-1468, 2014.
 - 24) ***Takahashi A**, Nagayasu K, Nishitani N, Kaneko S, **Koide T**. Control of intermale aggression by the medial prefrontal cortex activation in the mouse. *PLoS One* 9: e94657, 2014
 - 25) Kanno K, Kokubo H, **Takahashi A**, **Koide T**, *Ishiura S. Enhanced prepulse inhibition and low sensitivity to a dopamine agonist in Hes1-knockout mice. *J. Neurosci. Res.* 92: 287-297, 2014.
 - 26) Inoue T, (6 名略), ***Manabe T**, *Yamamoto T. Lemur kinase 3 deficiency causes pronounced locomotor hyperactivity and impairs endocytic trafficking. *J. Neurosci.* 34:5927–5937, 2014.
 - 27) Georgiev D, (6 名略), ***Hashimoto T**. Lower gene expression for KCNS3 potassium channel subunit in parvalbumin-containing neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 171: 62-71, 2014.
 - 28) Onouchi T, ***Kobayashi K**, (11 名略), **Miyakawa T**, Fodde R, *Senda T. Targeted deletion of the C-terminus of the mouse adenomatous polyposis coli tumor suppressor results in neurologic phenotypes related to schizophrenia. *Mol. Brain* 7:21, 2014.
 - 29) Kato S, Kobayashi K, ***Kobayashi K**. Improved transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene transfer by optimizing the junction of fusion envelope glycoprotein. *J. Neurosci. Methods* 227: 151-158, 2014.
 - 30) Okada S, ***Morinobu S**, (12 名略), Mimura M. The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression. *J. Psychiatric Res.* 53: 47-53, 2014.
 - 31) Kobayashi C, **Ohkura M**, Nakai J, Matsuki N, Ikegaya Y, *Sasaki T. Large-scale imaging of subcellular calcium dynamics of cortical neurons with G-CaMP6-actin. *Neuroreport* 25: 501-506, 2014.
 - 32) Takata N, Shinohara Y, **Ohkura M**, Mishima T, Nakai J, *Hirase H. Imaging of astrocytic activity in living rodents. *Neuromethods* 85: 191-207, 2014.
 - 33) Yamada S, **Nagai T**, Nakai T, Ibi D, **Nakajima A**, ***Yamada K**. Matrix metalloproteinase-3 is a possible mediator of neurodevelopmental impairment due to polyI:C-induced innate immune activation of astrocytes. *Brain Behav. Immun.* 38:

272-282, 2014.

- 34) Naka T, Ide S, (6 名略), *Minami M. Activation of β -adrenoceptors in the bed nucleus of the stria terminalis induces food intake reduction and anxiety-like behaviors. *Neuropharmacology* 67: 326-330, 2013.
- 35) Ide S, (8 名略), *Minami M. Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. *J. Neurosci.* 33: 5881-5894, 2013.
- 36) Ibi D, Nagai T, Nakajima A, (10 名略), Sawa A, Kaibuchi K, Nabeshima T, *Yamada K. Astroglial IFITM3 mediates neuronal impairments following neonatal immune challenge in mice. *Glia* 61: 679-693, 2013.
- 37) Toyoda Y, (7 名略), Furuyashiki T, *Narumiya S. EphA4-dependent axon retraction and midline localization of Ephrin-B3 are disrupted in the spinal cord of mice lacking mDial and mDia3 in combination. *Genes Cells* 18: 873-875, 2013.
- 38) Ehrlich AT, Furuyashiki T, Kitaoka S, Kakizuka A, *Narumiya S. Prostaglandin E receptor EP1 forms a complex with dopamine D1 receptor and directs D1-induced cAMP production to adenylyl cyclase 7 through mobilizing G $\beta\gamma$ subunits in human embryonic kidney 293T cells. *Mol. Pharmacol.* 84: 476-486, 2013.
- 39) Watanabe Y, (15 名略), Manabe T, *Igarashi M. Point mutation in syntaxin-1A causes abnormal vesicle recycling, behaviors, and short-term plasticity. *J. Biol. Chem.* 288: 34906-34919, 2013.
- 40) Matsumoto Y, *Morinobu S, (5 名略). Vorinostat ameliorates impaired fear extinction possibly via the hippocampal NMDA-CaMKII pathway in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol* 229: 51-62, 2013.
- 41) *Johansen JP. Anxiety is the sum of its parts. *Nature* 496: 174-175, 2013.
- 42) Hiroi M, Ohkura M, Nakai J, Matsuda N, Hashimoto K, Inoue K, Fiala A, *Tabata T. Principal component analysis of odor coding at the level of third-order olfactory neurons in Drosophila. *Genes Cells* 18: 1070-1081, 2013.
- 43) Mera T, (6 名略), Ohkura M, (8 名略), *Yasunami Y. Pretreatment of donor islets with the Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor improves the efficiency of islet transplantation. *Am. J. Transplantation* 13: 2154-2160, 2013.
- 44) Ageta-Ishihara N, (8 名略), *Kinoshita M. Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation. *Nat. Commun.* 4: 2532, 2013.
- 45) Ageta-Ishihara N, (4 名略), Miyakawa T, Takahashi R, *Kinoshita M. Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. *Mol. Brain* 6: 35, 2013.
- 46) Goto T, Tanave A, Moriwaki K, Shiroishi T, *Koide T. Selection for reluctance to avoid humans during the domestication of mice. *Genes Brain Behav.* 12: 760-770, 2013.
- 47) Umemori J, Mori A, Ichianagi K, Uno T, *Koide T. Identification of both copy number variation-type and constant-type core elements in a large segmental duplication region of the mouse genome. *BMC Genomics* 14: 455, 2013.
- 48) Chin Y, Kishi M, Sekino M, Nakajo F, Abe Y, Terazono Y, Kato F, Koizumi S, Gachet C, *Hisatsune T. Involvement of glial P2Y1 receptors in cognitive deficit after focal cerebral stroke in a rodent model. *J. Neuroinflamm.* 10: 95, 2013.
- 49) Noguchi Y, Shinozaki Y, Fujishita K, Shibata K, Imura Y, Morizawa Y, Gachet C, *Koizumi S. Astrocytes protect neurons against methylmercury via ATP/P2Y₁ receptor-mediated pathways in astrocytes. *PLoS One* 8: e57878, 2013.
- 50) Imura Y, Morizawa Y, Komatus R, Shibata K, Shinozaki Y, Moriyama Y, *Koizumi S. Microglia release ATP by exocytosis. *Glia* 61: 1320-1330, 2013.
- 51) Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, *Kohsaka S. Purinergic receptors in microglia -Functional modal shift of microglia mediated by P1 and P2 receptors. *Glia* 61: 47-54, 2013.
- 52) *Yamamoto H, (4 名略), Hagino Y, (4 名略), Ikeda K. Involvement of the N-methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity. *Mol. Brain* 6: 56, 2013.
- 53) Kobayashi D, Nishizawa D, Takasaki Y, Kasai S, Kakizawa T, *Ikeda K, Fukuda K. Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy. *Mol. Pain* 9: 34, 2013.
- 54) Kasai S, *Ikeda K. Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. *J. Pain* 14: 648-661, 2013.
- 55) Ide S, (2 名略), Kasai S, (2 名略), Minami M, *Ikeda K. Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca²⁺ channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *PLoS One* 8: e70694, 2013.
- 56) Aoki Y, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Ichinohe T, Yamashita S, *Ikeda K. Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Neurosci. Lett.* 542: 1-4, 2013.
- 57) Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T, Miyamoto Y, *Nitta A. Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCLO gene. *PLoS One* 8: e76960, 2013.
- 58) Shinohara M, *Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, (13 名略). ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 80: 1571-1576, 2013.
- 59) Sugaya N, Kobayashi T, *Ikeda K. Role of GIRK channels in addictive substance effects. *J. Drug Alcohol Res.* 2: 1-11, 2013.
- 60) Sato A, Mizuguchi M, *Ikeda K. Social interaction test: a sensitive method for examining autism-related behavioral deficits. *Protoc. exch.*, 2013.
- 61) Kawashima T, (6 名略), Okuno H, Ohki K, *Bito H. Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. *Nat. Methods* 10: 889-895, 2013.
- 62) Hoshino T, Suzuki K, Matsushima T, Yamakawa N, Suzuki T, *Mizushima T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by geranylgeranylacetone in mice. *PLoS One* 8: e76306, 2013.

- 63) Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, Maji D, Ihn H, *Mizushima T. Suppression of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice. *J. Invest. Dermatol* 133: 19-28, 2013.
- 64) Yamakawa N, (7 名略), *Mizushima T. Comparison of pharmacokinetics between loxoprofen and its derivative with lower ulcerogenic activity, fluoro-loxoprofen. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 28: 118-124, 2013.
- 65) Ishihara T, (9 名略), *Mizushima T. Prostaglandin E₁-encapsulated nanoparticles improve walking activity in an experimental rat model of intermittent claudication. *J. Pharm. Pharmacol.* 65: 1187-1194, 2013.
- 66) Tanaka K, (11 名略), *Mizushima T. Mepenzolate bromide displays beneficial effects in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Commun.* 4: 2686, 2013.

【書籍】(計画研究代表者)

治徳大介, 西川徹, 吉川武男. 精神疾患のゲノム解析. *Medical Science Digest* 40: 232-235, 2014.

治徳大介, 吉川武男. 統合失調症の遺伝子研究. *日本臨床* 71: 599-604, 2013.

高田篤, 加藤忠史, 吉川武男. 次世代シーケンサーを用いた精神疾患の遺伝研究. *分子精神医学* 13: 114-120, 2013.

加藤忠史. 岐路に立つ精神医 精神疾患解明へのロードマップ 勁草書房, 2013.

富田博秋. 第8章 死後脳研究. *メンタル医療 ～原因解明と診断、治療の最前線～*. シーエムシー出版: 86-95, 2013.

那波宏之. (分筆) 統合失調症 (監修: 日本統合失調症学会 編集: 福田正人/糸川昌成/村井俊哉/笠井清登) 768 ページ, 2013.

*Kida S. 「Memory reconsolidation versus extinction」(「Memory reconsolidation」Cristina Alberini 編集) Elsevier 社: 119-137, 2013.

*喜田 聡. 精神疾患のマイクロエンドフェノタイプ. *メンタル医療 (糸川昌成監修) シーエムシー出版: 99-105, 2013.*

【ホームページ】

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」

<http://microend.umin.ne.jp/>

【主催シンポジウム】(計画研究代表者)

・日本農芸化学会 2014 年度大会 (2014 年 3 月 27-30 日) において、喜田聡がシンポジウム「農芸化学における精神疾患のマイクロエンドフェノタイプ」を開催し、喜田聡、吉川武男、富田博秋が講演し、本領域を紹介した。

・第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会 (2013 年 10 月 24-26 日; 沖縄) において喜田聡、吉川武男がシンポジウム「精神疾患研究のパラダイムシフト-精神病態のマイクロエンドフェノタイプ-」を開催し、喜田 聡, 廣瀬謙造, 富田博秋, 吉川武男, 岩本和也が講演して、本領域の取り組みを紹介した。

・包括型脳科学研究推進支援ネットワーク・夏のワークショップ (2013 年 8 月 29 日-9 月 1 日; 名古屋) において、那波宏之、喜田 聡がシンポジウム「精神疾患研究のパラダイムシフト～マイクロエンドフェノタイプとは何か～」を開催し、喜田 聡、林 (高木) 朗子、岩本和也、加藤忠史が講演し、本領域の取り組みを紹介した。

・11th World Congress of Biological Psychiatry (2013 年 6 月 25 日; 京都) にてシンポジウム“Perspectives in neurobiology of PTSD and disaster-related psychiatric disorders”を喜田聡と富田博秋がオーガナイズし、本領域の取り組みを紹介した。

・本領域の第一回国際シンポジウム「認知の分子・細胞・回路機構」(2013 年 6 月 19 日; 京都) を開催し、11 名の海外からの研究者が講演した。

・本領域の若手育成国際シンポジウム「International Symposium on Genes to Cognition (遺伝子から認知機能へ)」(2013 年 3 月 12 日; 東京農業大学) を開催し、3 名の海外からの研究者が講演した。

・新学術領域研究「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」のキックオフシンポジウムを計 2 回主催した (第二回; 2012 年 10 月 4 日於東京大学、第一回; 2012 年 9 月 19 日於名古屋国際会議場)

・生理学研究所国際ワークショップ「感覚と情動を結ぶ神経機構の可塑性」(2012 年 9 月 13-15 日; 岡崎) を後援した。

【アウトリーチ活動】(計画研究代表者)

・一般講演会; 吉川武男 (2014 年 4 月 19 日; 理化学研究所和光本所)、岩本和也 (2013 年 12 月 11-12 日; 高知大学)、橋本謙二 (2013 年 11 月 29 日; 千葉市)、富田博秋 (2013 年 11 月 26 日; 仙台市宮城野区文化センター)、富田博秋 (2013 年 10 月 27 日; 東京エレクトロンホール宮城)、吉川武男 (2013 年 4 月 27 日; 東京都葛西区民ホール)、吉川武男 (2013 年 4 月 20 日; 理化学研究所和光本所)、富田博秋 (2013 年 4 月 11 日; 仙台市)、富田博秋 (2013 年 4 月 4 日; 姫路市)、富田博秋 (2013 年 3 月 11 日; 仙台市)、富田博秋 (2012 年 12 月 20 日; 仙台市)、富田博秋 (2012 年 12 月 15 日; 岡山市)、富田博秋 (2012 年 11 月 30 日; 東北大学)、富田博秋 (2012 年 2 月 20 日; セツ浜町)

・高校出張講義; 喜田 聡 (2012 年 12 月 23 日; 東京都立石神井高校)、吉川武男 (2013 年 6 月 13 日; 山梨県立吉田高等学校)

・高校生向け公開講演会「先端的脳科学に挑戦する - 基礎研究の成果を医学的応用に繋げる -」; 喜田 聡 (2013 年 11 月 2 日; 東京農業大学)

・精神疾患を紹介し、精神疾患研究の重要性を説明する領域ニューズレターを発行した (2013 年 12 月)

9. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【マイクロエンドフェノタイプ研究の推進と今後の本領域における研究の方向性】

現在までに、計画研究と公募研究ともに着実に進展している。これまでの本領域における研究では、個々の計画研究と公募研究が、独自の視点からマイクロエンドフェノタイプ研究を進めてきたが、今後は、各研究課題が同定したマイクロエンドフェノタイプについて、領域内の研究者と更なる共同研究を推進する。さらに、同定され始めたマイクロエンドフェノタイプの妥当性を検証し、マイクロエンドフェノタイプの分子基盤解明へと繋げる。以上の研究を推進することで、マイクロエンドフェノタイプ概念を深化・統合し、精神疾患基礎研究の新たな潮流、すなわち、マイクロエンドフェノタイプによる精神病態研究領域を築き上げる。

新規技術開発

技術開発においては、これまで、シナプス機能イメージング、超解像イメージングなどを、動物と細胞を用いて開発・検討してきたが、今後は、これらの技術を用いて、疾患モデルおよびヒト由来試料の解析・比較を行い、動物とヒトに共通するマイクロエンドフェノタイプの同定を目指す。また、シナプス光操作に関しては動物個体内における検証が終了しつつあり、今後、応用を試みる。公募班からも、個体内 Ca イメージングの新技术、一細胞トランスクリプトーム解析、仮想現実行動課題、個体内回路操作技術などの新たな技術が確立しつつあり、これら技術をもとにして、共同研究を強化する。

精神疾患のさまざまなマイクロエンドフェノタイプの同定と特異性の確認

統合失調症に関しては、モデル動物で得られたマイクロエンドフェノタイプ（回路機能-シナプス機能-超分子構造連関やゲノム動態の異常）が統合失調症のマイクロエンドフェノタイプといえるかどうかの検討を行うため、これまでに統合失調症患者由来 iPS 細胞から作成した神経細胞、あるいは、患者由来 iPS 細胞を脳内に導入することによって作成したマイクロ精神病態モデルマウスを用いて解析を進める。さらに、この病態モデルでも同様のマイクロエンドフェノタイプが見出された場合には、死後脳標本でも検討を進める。このような検証を通じて、モデル動物で見出されたマイクロエンドフェノタイプが妥当であるかを評価する。以上の戦略を利用して、既に、本領域内の共同研究により、LINE1 転移によるゲノム動態異常が統合失調症のマイクロエンドフェノタイプであることが明らかにされており、この研究を先行モデルとして、同様の研究を推進して、新たな統合失調症のマイクロエンドフェノタイプの同定を目指す。さらに、統合失調症患者由来の標本において超分子構造の変容が検出された場合には、この変容の普遍性や多様性に着目すれば、マイクロエンドフェノタイプとしての超分子構造異常の適応可能な範囲を同定することも可能になる。以上のような研究を領域内で推進することにより、統合失調症の発症メカニズムとその原因となる病態の理解に繋げる。

また、領域内の連携を通して双極性障害モデルマウスや PTSD モデルマウスに由来する標本においても、同様の戦略の研究を推進する。さらに、これらのモデルマウスで観察された知見を統合失調症モデルマウスと比較することで、異なる精神疾患間でのマイクロエンドフェノタイプの普遍性と特異性を検証する。

以上の研究を通して、マイクロエンドフェノタイプの観点から精神病態を理解しようとする世界的な基礎研究領域「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学」を国内に定着させて、精神疾患を原因とする様々な医学的・社会的問題の解決に貢献する。

マイクロエンドフェノタイプの課題

対象とする精神疾患ごとに、脳部位、細胞種、およびフェノタイプの対象となるレベル（シナプス、細胞、神経回路など）が異なっており、これらをどのように融合するかが重要である。この観点では、iPS 細胞と死後脳を用いた研究の応用が、これらのレベルの間をつなぐ役割を果たすことが期待される。ただし、iPS 細胞由来神経系細胞を用いる研究は、ヒト脳発達と同様に、初期発生から神経誘導、神経発達ま

での時間経過に相当する変化が試験管内で生じる必要があるため、相当の時間を要することの覚悟が必要であるため、研究計画を厳選・熟慮し、計画的に実験を進めていく必要がある。

なお、評価委員の岡野栄之教授より、本領域ではグリア細胞の研究が少ないとのご指摘をいただいた。現在、この問題を解決するため、グリア細胞研究の第一人者である小泉修一教授が新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」の計画研究代表者として採択され、本領域の公募研究を辞退した後も班友として本領域において活動して頂いている。今後、本領域としては、新学術領域「グリアアセンブリ」との連携を深め、マイクロエンドフェノタイプ概念を「グリアアセンブリ」のメンバーに周知すると共に、マイクロ精神病態のメンバーにグリアの研究内容・手法を周知することによって、新学術領域間の連携を深め、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとしてのグリアの病態の研究の進展を目指していきたいと考えている。既に、2014年8月京都で行われる「グリアアセンブリ」主催のシンポジウムにて、喜田、廣瀬、岩本が講演する予定であり、12月には、「脳内環境」なども含めて五領域の合同シンポジウムを開催し、研究交流する予定である。

領域活動の展開

現在までは、計画研究と公募研究はともに進展している。これまでは、計画班員間での共同研究が中心であったが、今後は、支援活動をさらに活発化し、計画班と公募班との有機的なつながりを強めると共に、公募班の持つ資源、技術、知識の公募班間、および領域全体における共有を、さらに推進していく必要がある。特に、公募研究に関しては、技術開発中心の課題に関しては班会議等における情報交換に基づいて十分に意思疎通が行われ、共同研究も進展している。しかし、マイクロエンドフェノタイプとしての妥当性を検討する場合には、長時間の深いディスカッションを必要とするケースも多く、今後さらに、領域内の密接な連携を促す必要がある。そこで、以上の方針に従い、より効果的な領域内研究成果発表会やワークショップを開催し、支援活動の活発化による領域内共同研究を強化する。さらに、グループディスカッションや研究室交流をサポートすることで、領域内の連携をより密にする。

さらに、本領域の使命として、領域内の研究推進だけでなく、国内における精神疾患の基礎研究を進展させることも含まれる。この目的を達成するためには、領域の活動を維持、増進させるだけでなく、国内の精神疾患研究全体の発展を目指して、領域活動を一層活発化し、領域における基礎臨床統合の潮流をさらに汎化していく必要がある。そこで、領域外への情報発信も、より積極的に行う。具体的には、学会等ともタイアップして、基礎研究者向けの精神疾患の病態を理解する教育セミナーを定期的で開催し、精神疾患の病態・実態を理解する機会を切望している基礎研究者に、精神疾患の実際を知る機会を提供する。

また、領域ニューズレターは、領域の研究紹介のみならず、基礎研究者向けに、精神疾患研究のストラテジー及び方法、さらには、今後を考えるための議論などを座談会などのわかりやすい形で掲載し、精神疾患研究の進め方と方向性を紹介する。また、わかりやすい精神疾患の解説文を掲載するなどして、精神疾患の理解を促す手段として活用する。同様の解説文は、領域ホームページでも公開し、若手研究者及び一般の方々に、精神疾患研究を理解する場を提供する。さらに、高校出張講義や高校生及び大学生向けの公開講座を開催し、次世代の研究者に向けたアウトリーチ活動を行う。

さらに、異分野の研究者の精神疾患研究に参入を促すため、神経科学と精神医学系以外の学会においてもシンポジウム等を企画し、精神疾患研究の裾野を広げることを試みる。また、他の新学術領域と交流して、シンポジウム、若手育成ワークショップなどを合同開催し、マイクロエンドフェノタイプ解析技術、新規技術及び情報を共有する。

研究支援活動

領域内連携の一層の促進のため、支援活動を更に活発化させる。具体的には以下の活動を進める。

超解像 (STED) 顕微鏡を用いた分子動態 3D 解析 (廣瀬) ; STORM/PALM/STED による超解像イメージング手法により、精神疾患モデル動物やヒト由来の標本を用いた微小領域の分子配置を観察する支援として、領域研究者のニーズに応じた顕微鏡の改変や実験プロトコルの助言を行う。

次世代シーケンズ(NGS)解析 (喜田) ; NGS によるゲノム解析、トランスクリプトーム解析を支援する。トランスクリプトーム解析に関してはデータベース化を考慮し、ゲノム動態解析も強化する。

血液細胞由来 iPS 細胞の作製 (吉川) ; 精神疾患患者および健常対照者からの末梢血由来 iPS 細胞の作製

を支援する。必要に応じ、神経幹細胞 (NSCs)や特定の神経細胞に分化誘導を行って提供する。

2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング技術・ウイルスベクター解析支援 (林 (高木)) ; スパイン形態、 Ca^{2+} イメージング、*in vivo* whole cell clump による電気生理学的解析などの *in vivo* 解析を支援する。レンチおよびアデノ随伴ウイルス作成のための技術サポートを行う。

ハイスループット神経形態解析支援 (加藤) ; パラフィンブロック等を受け入れ、切片作成、染色、デジタルスライドスキャナーによる画像取り込み、コンピューター画像解析を支援する。

神経細胞ソーティング技術・エピゲノム解析支援(岩本) ; セルソーターを用い、凍結脳試料から、NeuN抗体染色により神経細胞核群・オリゴデンドロサイト・およびそれ以外に分画する。一方、ゲノム DNA を用い、メチルシトシン、ヒドロキシメチルシトシンの濃縮を行い、次世代シーケンサーを用いた Chip-Seq 解析のための試料調整を支援する。

行動解析支援 (喜田、加藤) ; 輪回し行動量、尾懸垂、5-選択反応時間課題等の気分行動課題を加藤が担当、恐怖条件付け課題、受動的回避課題、モリス水迷路等の記憶行動解析、オープンフィールドテスト、高架式十字迷路、明暗往来課題等を喜田が担当する。
