

領域略称名：マルチスケール脳  
領域番号：7001

令和5年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「マルチスケール精神病態の構成的理解」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和5年6月

領域代表者 理化学研究所・脳神経科学研究センター

チームリーダー・林（高木）朗子

# 目 次

## **研究組織**

- 1 総括班・総括班以外の計画研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
- 2 公募研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3－8

## **研究領域全体に係る事項**

- 3 交付決定額・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
- 4 研究領域の目的及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10－11
- 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況・・・・・・・・ 12－13
- 6 研究目的の達成度及び主な成果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14－18
- 7 研究発表の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19－23
- 8 研究組織の連携体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
- 9 研究費の使用状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25－26
- 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
- 11 若手研究者の育成に関する取組実績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
- 12 総括班評価者による評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29－30

**研究組織**

(令和5年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	18H05428 マルチスケール精神病態の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林(高木) 朗子	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	11
A01 計	18H05429 ストレスによる認知情動変容を担う多階層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	3
A01 計	18H05430 トランスポゾン操作による統合失調症関連脳神経回路の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	岩本 和也	熊本大学・大学院生命科学研究所(医)・教授	1
A02 計	18H05431 精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	柚木 克之	理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員	1
A02 計	18H05432 病態シナプス揺らぎに関する In silico 学習モデリング	平成30年度 ～ 令和4年度	豊泉 太郎	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	1
A03 計	18H05433 操作・モデリングから迫る精神病態シナプスパソロジーの多階層理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林(高木) 朗子	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	2
A03 計	18H05434 シナプス操作による PTSD の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林 康紀	京都大学・医学研究科・教授	2
A03 計	18H05435 双極性障害・統合失調症のトランスオミクス・モデリングによる構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	加藤 忠史	順天堂大学・大学院医学研究科・教授	2
総括班以外の計画研究 計 7 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究 項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・ 職	人数 [2]
A01 公	19H05201 精神疾患における霊長類型シ ナプス再編成異常の構成的理 解	令和元年度 ～ 令和2年度	佐々木 哲也	筑波大学・医学医療系・ 助教	1
A01 公	19H05206 ゲノム編集による生体脳内での 発達障害モデリングとタン パク質の網羅的イメージング	令和元年度 ～ 令和2年度	三國 貴康	新潟大学・脳研究所・教 授	1
A01 公	19H05207 柔軟な判断の障害に関わる神 経回路のマルチスケール解析	令和元年度 ～ 令和2年度	宇賀 貴紀	山梨大学・大学院総合研 究部・教授	1
A01 公	19H05208 衝動性行動抑制における前頭 前皮質によるトップダウン制 御のマルチスケールの理解	令和元年度 ～ 令和2年度	村上 誠祥	山梨大学・大学院総合研 究部・助教	1
A01 公	19H05209 精神疾患に関与するリン酸化 シグナルの脳領域毎かつ包括 的な解析	令和元年度 ～ 令和2年度	貝淵 弘三	名古屋大学・医学系研究 科・教授	1
A01 公	19H05212 シナプス・エピトランスクリ プトーム計測による精神疾患 理解の新展開	令和元年度 ～ 令和2年度	王 丹	京都大学・高等研究院・ 特定拠点准教授	1
A01 公	19H05214 ストレス感受性制御を司る脳 内メカニズムの構成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	内田 周作	京都大学・医学研究科・ 特定准教授	1
A01 公	19H05215 マイクロコネクトームのマク ロ解剖との連結と精神疾患マ ウス脳への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	下野 昌宣	京都大学・医学研究科・ 特定准教授	1
A01 公	19H05217 トランスオミックス解析によ るストレス性精神疾患の構成的 理解	令和元年度 ～ 令和2年度	笠井 淳司	大阪大学・薬学研究科・ 講師	1
A01 公	19H05219 免疫異常の記憶からとらえる 精神疾患の階層的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	和氣 弘明	神戸大学・医学研究科・ 教授	1
A01 公	19H05225 恐怖記憶の獲得・固定・想起・ 消去の基盤となる神経ダイナ ミックスの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	水関 健司	大阪市立大学・大学院医 学研究科・教授	1
A01 公	19H05230 ストレス下の意思決定破綻の 神経機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	中村 加枝	関西医科大学・医学部・ 教授	1

研究 項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	19H05232 マウス覚醒下 fMRI を用いたうつ 脆弱性・抵抗性と脳機能との相関 解析	令和元年度 ～ 令和2年度	玉田 紘太	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・研究員	1
A02 公	19H05200 マルチスケール精神病データの疎 性モデリング解析	令和元年度 ～ 令和2年度	田宮 元	東北大学・東北メディカル・ メガバンク機構・教授	1
A02 公	19H05210 精神疾患の階層横断的理解を加速 する数理モデリング技術の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	島村 徹平	名古屋大学・医学系研究科・ 特任准教授	1
A02 公	19H05220 トランスオミクスによる精神病態 分子基盤の特徴量抽出	令和元年度 ～ 令和2年度	片山 雄太	九州大学・生体防御医学研 究所・助教	1
A02 公	19H05224 精神病態の行動表現型を生じる神 経回路動態の逆問題的解明	令和元年度 ～ 令和2年度	竹内 雄一	名古屋市立大学・大学院薬 学研究科・研究員	1
A03 公	19H05202 過剰な攻撃性かかわる神経回路の 構成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	高橋 阿貴	筑波大学・人間系・准教授	1
A03 公	19H05203 iPS 細胞を用いたトランスオミッ クス・モデリングによる双極性障 害の構成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	橋本 謙二	千葉大学・社会精神保健教 育研究センター・教授	1
A03 公	19H05204 ヒストン修飾異常に起因する精神 病態のマルチスケール解析による 構成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	狩野 方伸	東京大学・大学院医学系研 究科（医学部）・教授	1
A03 公	19H05211 レット症候群におけるマルチスケ ール精神病態の構成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	辻村 啓太	名古屋大学・医学系研究科・ 特任助教	1
A03 公	19H05216 注意欠陥マカク属サルモデルの作 製とその多階層的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	肥後 剛康	京都大学・医学研究科・講師	1
A03 公	19H05218 iPS 細胞技術及び患者リソースを 用いた精神疾患の分子とヒト病態 を結ぶ多階層解析	令和元年度 ～ 令和2年度	中澤 敬信	大阪大学・歯学研究科・准教 授	1
A03 公	19H05221 精神疾患におけるシナプス mRNA グアニン四重鎖の機能解明	令和元年度 ～ 令和2年度	塩田 倫史	熊本大学・発生医学研究所・ 准教授	1

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A03 公	19H05222 幻聴発症における大脳基底核－視 覚野直接投射の役割	令和元年度 ～ 令和2年度	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学 研究部（医）・教授	1
A03 公	19H05223 死後脳マルチオミクス・プロファ イルに基づく統合失調症病態の構 成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	國井 泰人	福島県立医科大学・公私立 大学の部局等・准教授	1
A03 公	19H05226 幼少期社会的経験が形づくる前頭 前野 - 視床回路の同定	令和元年度 ～ 令和2年度	牧之段 学	奈良県立医科大学・医学部・ 講師	1
A03 公	19H05227 組織構築変化によって生じるマル チスケール現象としての精神病態 メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	久保 健一郎	慶應義塾大学・医学部（信濃 町）・准教授	1
A03 公	19H05228 自閉症病態にみられる社会性行動 の構成的理解～幼児期 E/I バラン ス仮説の検証	令和元年度 ～ 令和2年度	三好 悟一	東京女子医科大学・医学部・ 講師	1
A03 公	19H05233 Multiscale analyses of dynamic states in the schizophrenic brain	令和元年度 ～ 令和2年度	McHugh Thomas	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1
A03 公	19H05234 Prefrontal regulation or dysregulation of brainstem noradrenaline for emotional control	令和元年度 ～ 令和2年度	Johansen Joshua	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1
A01 公	21H00178 種間横断的検証によるうつ病の病 態メカニズムの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	大原 慎也	東北大学・生命科学研究所・ 助教	1
A01 公	21H00181 社会性行動における小脳の情報処 理の多階層的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	國松 淳	筑波大学・医学医療系・助教	1
A01 公	21H00184 脳-腸相関に着目したストレス性 精神障害の構成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	橋本 謙二	千葉大学・社会精神保健教 育研究センター・教授	1
A01 公	21H00188 発達障害の病態生理の分子－シナ プス－細胞レベルのマルチスケ ール構成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	三國 貴康	新潟大学・脳研究所・教授	1
A01 公	21H00190 シナプス誘導シグナルのインバラ ンスに起因する社会性障害の多階 層的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	吉田 知之	富山大学・学術研究部医学 系・准教授	1

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	21H00198 細胞内分子複合体の多様性から紐解くストレス感受性の個体差構築のメカニズム	令和3年度 ～ 令和4年度	内田 周作	京都大学・医学研究科・特定准教授	1
A01 公	21H00200 マルチスケール解析によるストレス性精神疾患の構成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	笠井 淳司	大阪大学・薬学研究科・准教授	1
A01 公	21H00204 精神疾患発症における脳内免疫細胞 CAMs の可能性	令和3年度 ～ 令和4年度	増田 隆博	九州大学・薬学研究院・准教授	1
A01 公	21H00205 微細構造の 3D アトラスから迫る樹状突起のコンパートメント制御と精神疾患	令和3年度 ～ 令和4年度	今井 猛	九州大学・医学研究院・教授	1
A01 公	21H00209 恐怖記憶の獲得・固定・想起・消去の基盤となる神経ダイナミクス of 解明	令和3年度 ～ 令和4年度	水関 健司	大阪公立大学・大学院医学研究科・教授	1
A01 公	21H00211 fMRI・EEG 情報統合による全脳網羅的ストレス適応回路の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	渡邊 言也	高知工科大学・総合研究所・助教	1
A01 公	21H00212 覚醒剤急性中毒によって異常行動が発現する病態生理機構のマルチスケール解析	令和3年度 ～ 令和4年度	高田 則雄	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A01 公	21H00216 ストレス下における意思決定破綻メカニズムの時間空間的多層解析	令和3年度 ～ 令和4年度	中村 加枝	関西医科大学・医学部・教授	1
A01 公	21H00217 CNTNAP2 ノックアウトマウスを使った自閉症の大脳皮質神経回路特性	令和3年度 ～ 令和4年度	窪田 芳之	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	1
A01 公	21H00222 自己の神経回路基盤とその形成過程の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	松元 まどか	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部・室長	1
A02 公	21H00179 マルチスケール精神疾患データの疎性モデリング解析	令和3年度 ～ 令和4年度	田宮 元	東北大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	21H00185 (令和4年は廃止) 過剰な記憶がもたらす精神変調の多階層解析	令和3年度	佐々木 拓哉	東北大学・薬学研究科・教授	1

研究 項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A02 公	21H00192 ネグレクト発症・回復の予兆検出 によるプレシナプス数理モデルの 構築	令和3年度 ～ 令和4年度	大塚 稔久	山梨大学・大学院総合研究 部・教授	1
A02 公	21H00194 ゲノムコピー数変異データに基づ く精神疾患病態の多階層的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	久島 周	名古屋大学・医学部附属病 院・病院講師	1
A03 公	21H00180 死後脳の多階層解析による統合失 調症病態の層別化	令和3年度 ～ 令和4年度	國井 泰人	東北大学・災害科学国際研 究所・准教授	1
A03 公	21H00183 攻撃性と脳内免疫細胞の関心の構 成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	高橋 阿貴	筑波大学・人間系・准教授	1
A03 公	21H00187 ベイズ型行動選択の理論・回路・ 細胞のマルチスケール解明	令和3年度 ～ 令和4年度	船水 章大	東京大学・定量生命科学研 究所・講師	1
A03 公	21H00196 シグナル伝達改変技術を駆使した 精神疾患モデルマウスの病態介入	令和3年度 ～ 令和4年度	貝淵 弘三	藤田医科大学・医科学研究 センター・教授	1
A03 公	21H00199 社会的ストレス抵抗性におけるレ ム睡眠の作用の多階層理解	令和3年度 ～ 令和4年度	林 悠	東京大学・大学院理学系研 究科・教授	1
A03 公	21H00202 精神疾患のヒト ES 細胞モデルを 用いたマルチスケール解析	令和3年度 ～ 令和4年度	内匠 透	神戸大学・医学研究科・教授	1
A03 公	21H00203 手綱核神経回路を介したうつ病病 態の階層縦断的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	相澤 秀紀	広島大学・医系科学研究科・ 教授	1
A03 公	21H00207 脳機能におけるグアニン四重鎖 DNA 可塑性/弾性のマルチスケ ール解析	令和3年度 ～ 令和4年度	塩田 倫史	熊本大学・発生医学研究所・ 准教授	1
A03 公	21H00213 iPS 細胞技術及び患者臨床情報 を用いた精神疾患の分子病態の多 階層解析	令和3年度 ～ 令和4年度	中澤 敬信	東京農業大学・生命科学部・ 教授	1
A03 公	21H00215 ASD 病態に寄与する大脳皮質回 路の構成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	山下 貴之	藤田医科大学・医学部・教授	1
A03 公	21H00218 Multiscale understanding of social cognition in schizophrenia	令和3年度 ～ 令和4年度	McHugh Thomas	国立研究開発法人理化学研 究所・脳神経科学研究セン ター・チームリーダー	1



## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 30 年度	314,470,000 円	241,900,000 円	72,570,000 円
令和元年度	311,870,000 円	239,900,000 円	71,970,000 円
令和 2 年度	315,510,000 円	242,700,000 円	72,810,000 円
令和 3 年度	317,850,000 円	244,500,000 円	73,350,000 円
令和 4 年度	313,820,000 円	241,400,000 円	72,420,000 円
合計	1,573,520,000 円	1,210,400,000 円	363,120,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

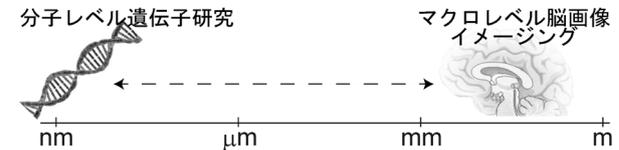
### 【本領域の研究目的および全体構想】

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。

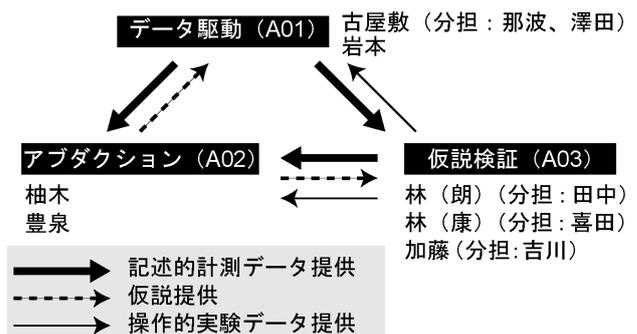
精神疾患の原因解明がこれほどまでに困難なのは、ヒトを対象とした精神疾患研究では、患者サンプルを用いたナノスケールのゲノム解析と、これとは全く対極のマクロスケールであるfMRIなどの脳画像研究が二極化した状態で進行していること【図1】、さらに倫理的な制約から脳組織を生検などで直接検証することが通常は不可能であるためである。したがって病態生理や治療標的の中核となりうるマイクロメートルスケール、すなわちシナプス・細胞レベルの病態を解明する手法が極めて限られていた。一方で、精神疾患モデル動物や死後脳を用いた研究により、精神病態の責任となりうる候補因子、例えば、双極性障害における視床室傍核病変、統合失調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。

そこで本申請領域では、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2】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

### ヒト精神疾患研究の現状



【図1】ヒト脳高次機能研究の現状。ナノレベルおよびマクロレベルの2極化状態で進行



【図2】領域内連携を前提した計画班の配置

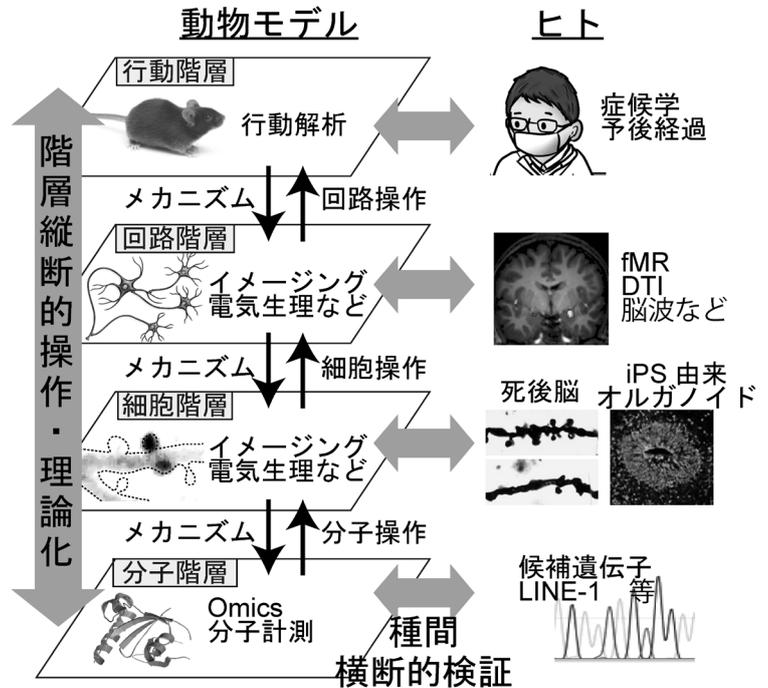
キーワードは「最先端計測」「*in silico* モデリング」「光操作」などの技術基盤である

【図 3】。

**【どのような革新的・創造的な学術研究の発展が期待されるか】**

高次脳機能がマルチスケール現象であることは前述したとおりであるが、このような概念を積極的に取り入れることが、「新学術領域」に資する理由として、脳組織の特殊性を説明したい。

脳は膨大な種類の細胞より構成される非均一な組織であるが、なかでも特筆すべきはその細胞種の多様性である。例えば、神経細胞だけでも形態学的・生理的機能の異なる神経細胞があり、使い分ける神経伝達物質は 100 種類以上にもおよび、グリア細胞にはアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアとあり、このような非均一性を帯びた細胞集団が長い突起を伸ばし、絡み合った構造が脳である。明記すべきは、ヒトにおいて、脳は生検などで直接検証することは基本的には出来ず、「死後脳」は倫理的制約のために死後、数十時間以降でしか採取できないため、機能的・生理的な実験を行うことは通常は不可能である。従って、生体脳の中で生じるリアルタイムの現象を見ることは fMRI などの mm 単位の脳画像研究が主となる。すなわち、その mm 解像度で得られた知見は多種多様な細胞集団・神経回路の合計であり、脳を構成する細胞種特異性は考慮できないし、各階層間の相互作用や因果関係を見ることも通常は不可能である。この難問を克服するために、上記のマルチスケールの概念を取り入れた研究デザインの中で、可能な限り妥協を排除した最先端技術を結集させることが出来たならば、脳病態における階層を超えた因果関係を解明できる。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う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研究を循環加速させることで、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た。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、まった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。



**【図 3】本領域の骨子：下位階層へメカニズム探索とともに、操作的手法を用いて上位階層への効果を検証する。回路モデリングなどの計算科学や、理論統計を併用することで、因果関係の確からしさについても定量的に検証を試みる。対応する所見は、ヒトなどのサンプルでも相同性や差異を比較検討する。**

ヒトにおいて、脳は生検などで直接検証することは基本的には出来ず、「死後脳」は倫理的制約のために死後、数十時間以降でしか採取できないため、機能的・生理的な実験を行うことは通常は不可能である。従って、生体脳の中で生じるリアルタイムの現象を見ることは fMRI などの mm 単位の脳画像研究が主となる。すなわち、その mm 解像度で得られた知見は多種多様な細胞集団・神経回路の合計であり、脳を構成する細胞種特異性は考慮できないし、各階層間の相互作用や因果関係を見ることも通常は不可能である。この難問を克服するために、上記のマルチスケールの概念を取り入れた研究デザインの中で、可能な限り妥協を排除した最先端技術を結集させることが出来たならば、脳病態における階層を超えた因果関係を解明できる。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う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研究を循環加速させることで、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た。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、まった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。

**【領域設定期間終了後に期待される成果】**

データ駆動で見出された有力な責任病態を操作すること、操作した結果を *in vitro*、*in silico* で再構成することにより、病態という複雑で動的な現象に対して定量的な予測と検証を、実験と理論の両輪で推進できる。このような構成的理解は、精神疾患の病態を形成する際の十分条件を生物学的に見出すことに初めて成功をもたらすものであり、何をもって病態を「理解」したとみなすか？という共通の問題意識を学術的に提供することができる。このことは、今まで対症療法に過ぎなかった精神神経疾患の治療戦略に対して、根治療法という病態に基づいた創薬展開に発展するための学問的俎上に、基礎神経科学者がはじめて集結し、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。また、本領域が開発した分子・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。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

本領域に関する審査時には、以下のような指摘事項を頂いた。「階層縦断・種横断をどの程度、包括的に行うかについての展望を明確にする必要がある。さらに、精神疾患の原因と考えられる遺伝子と環境は様々に神経ネットワークや脳システムに影響を及ぼすが、表現型の一つであるマイクロ精神病態の操作によりヒトの精神疾患に迫ることが可能であるとする根拠を今後、明確にしていくことが望まれる」。非常に重要な御指摘であり、これは以下の2つの項目に分解できる。

(1) 階層縦断・動物種横断という膨大な課題を、どの程度包括的に行うかについての展望：脳内で生じる生命現象のすべてを検証することは、5年間のプロジェクトとしては現実的でないため、有力な現象を中心に解析を進めた。これには統合失調症の樹状突起スパインの変化やLINE-1転移、双極性障害の視床室傍核でのミトコンドリアDNAの欠失、心的外傷後ストレス障害(PTSD)における前頭野ミクログリア活性化などあり、各計画研究班の主となる研究計画として据えられた。具体例を挙げれば、遺伝学的根拠に立脚したモデルマウスを作出し、シナプス形態や機能、神経発火、行動表出を同一の個体より計測・計算したり(A03林(朗))、自動細胞分取法(A01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))などであり、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た階層縦断研究が実施された。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2件)、マカクザル(計画1件、公募3件)、ヒト死後脳サンプル(計画2件、公募1件)、ヒトiPS(計画3件、公募3件)と広く扱った。そのため、すべての生命現象を包括することは不可能としても、有力な仮説のほとんどは網羅できており、さらにデータ駆動により見出された新規仮説まで含めれば、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が蓄積された。

### (2) モデル(動物、in vitro)の限界を如何に突破し、ヒトの精神疾患に迫ることが可能か：

本領域で主として用いる実験系は、動物モデル、もしくは、ヒト患者由来であったとしてもiPS細胞などのin vitro培養モデルであり、ヒトのありのままの成体脳で起こる現象をµmの解像度で可視化・操作できるわけではない。そのような方法論的限界のまえに、モデル実験系で見出された知見を操作することで、ヒト精神疾患への理解が深まるのかという核心を突いた指摘である。ヒト脳において、例えば、統合失調症患者の錐体神経を電気生理学的手法により神経発火を計測しながら幻聴との相関をみることで、さらには関連すると思われる神経細胞群を同定した後に、それらの細胞を光操作し、幻聴が操作できるか検証できたら、ヒトの精神疾患に真に理解できるだろうが、そうした研究は当然倫理的に不可能である。しかし、モデル動物で可能な実験と、種間比較(ヒト対モデル動物)、理論を様々な角度から組み合わせることで、各手法単独の限界を突破し、精神疾患病態理解へ一歩ずつ理解を深め、その確からしさを検証していくことは可能な筈である。本件は、中間評価への対応状況と完全に内容がオーバーラップするため、以下の中間評価への対応をご参照いただきたい。

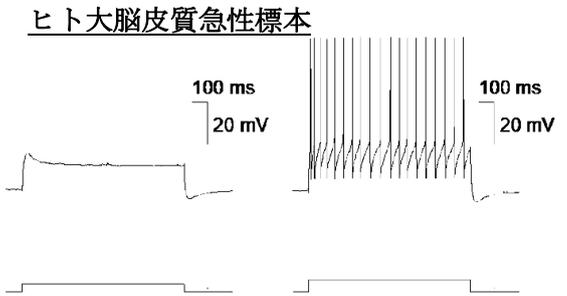
### (中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

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っており、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。」と評価された。審査時所見(2)と同様の御指摘であり、以下のような対応を行った。

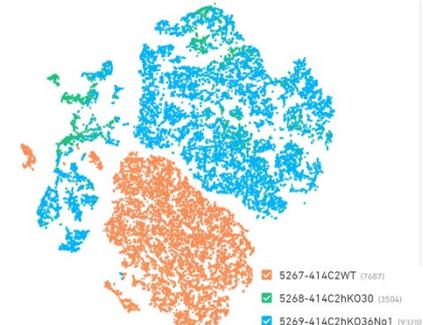
(1) 臨床精神医学との人材交流：新学術領域の骨子の1つに、戦略的な異分野融合があげられる。臨床精神医学と基礎神経科学は、どちらも脳を研究対象としているにもかかわらず、両分野のギャップは深く、益々の連携が必須である。本領域においても、臨床精神医学を経験したものは少数派で、総括班では林(朗)、加藤、吉川の3名、公募班に至っては久島、國井だけである。従って、大半の基礎研究者は精神疾患研究をしているが、実際には精神科臨床に触れたことがないのが実態であった。つまり、基礎研究者において何を明らかにしたら真にヒト精神疾患の理解に迫れるかという、精神疾患の実態を踏

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り、このような試みこそ新学術の枠組みの中で行うべきであり、中長期的に見て、層の厚い頑強な精神疾患研究フィールドへ結実すると考える。

**（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に対するヒトでの検証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 KO マウス、DISC1 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た現象として巨大な樹状突起スパインを見出し、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解明した。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一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を実測するの必要があった。そこで、慶応大学脳神経外科との共同研究で、グリオーマ摘出手術サンプルを用いた電気生理研究に着手した。グリオーマは浸潤性が高く、周囲の健常神経組織を切除することが治療的に必須であるため、健常神経細胞が倫理的に妥当な範囲で取得できる【図4】。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【図5】。



【図4】ヒト大脳皮質急性標本：脳外科にて摘出されてグリオーマ標本の辺縁にある正常と思われる神経細胞をパッチクランプしたもの。グルタミン酸アンケージングを用いたシナプス入力を組み合わせ、ヒトのシナプスの特性（シナプス後電流など）を実測する。



【図5】ヒト iPS 細胞由来神経細胞の single cell RNA-SEQ：ゲノム編集で SETD1A を KO したのち、グルタミン酸作動性神経に分化させ、KO していない親株 (WT) と比較したプロット。WT、KO#30、KO#36。

**（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、ヒト精神疾患の理解に向けた歩みは今後も着実に実行する。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### (1) 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：

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）を以下に記す。

- (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続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こと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。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に繋がった (*Nutrients* 2019、読売新聞)。さらに、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 (A03、林 (朗))、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 (A03、林 (康)) などが挙げられる。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モデルでしめし、この結果に基づいて、ヒトPTSDに対する治験が行われ、PTSDの改善が観察された (*Eur J Psychotrauma*, 2021)。このように、(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進行し、階層を連結する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た (*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、(iv) に関しても大きな成果を得たと考えている。最後に、A02・豊泉は、正常脳と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、ASD脳で検出されている「ゆらぎ」の亢進は学習を不安定にすることを示した (*Nature Rev Neurosci*, 2021)。現在のAIにはシナプス強度の「ゆらぎ」というパラメーター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、申請時のすべて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。

### (2) 本研究領域により得られた成果について：

#### 【計画班】

**A01 古屋敷**らは、マウスの慢性社会ストレスモデルにマルチオミクス解析、一細胞オミクス解析、質量

分析イメージング、三次元電顕、全脳イメージング、分子遺伝学的操作など先端技術を応用し、慢性ストレスによる神経回路・シナプスの機能・形態変化、ミクログリア応答、骨髄由来細胞動員を担う分子的機序とその役割を解明した (Ishikawa *et al*, *Br J Pharmacol*, 2021)。また社会挫折ストレスによる前頭前皮質神経細胞のドーパミン D1 受容体活性化が、ストレス抵抗性増強作用に伴い、拡張扁桃体を選択的に活性化することを示した (Numa *et al*. 2019, *Sci Rep*)。分担・那波は、ストレス感受性に対してドーパミンの急性活動とその慢性活動が異なる効果を有することを示した (Sotoyama *et al*, 2021, *Transl Psychiatry*; Sotoyama *et al*, 2022, *FASEB J*)。ストレスが行動に与える効果はその持続期間により大きく異なることは良く知られており、この一連の研究はストレスの効果の細胞基盤の一端を解明できたと考えている。さらに、古屋敷は、反復社会挫折ストレス後の前頭前皮質の *metabolome* 解析を A02 曾我らと共に行い、変動する代謝物を同定し、*transcriptome* と照合して前頭前皮質の神経回路リモデリングを担う分子・細胞機序を推定した。また、分担・澤田の独自技術である hot-melt laser microdissection (HM-LMD) 法により、神経障害モデルマウスの脳から単離したミクログリアを LC-MS 解析に供し、ミクログリア活性化に伴い炎症関連分子の産生が増強することを見出し、当該炎症関連分子の神経障害への関与を薬理的に解明した。さらに HM-LMD 法の空間分解能を単一シナプスレベルまで向上するため、膨潤法を改良した生体分子保持型拡張膨潤法を確立し、局所微細構造を特定の染色法で同定することに成功した。またうつ病患者由来 iMG 細胞のストレス応答を解明するトランスオミクス解析は A02 柚木らと共に進行しており、全ての要素において目標は達成している。

**A01 岩本**らは、統合失調症患者死後脳神経細胞でゲノムコピー数が増大しているレトロトランスポゾン LINE-1 に着目した分子機構解析を行い、転移した LINE-1 を大規模に可視化するため L1-EGFP マウスの作製に成功し、LINE-1 挿入が蓄積する脳領域を同定している。また双極性障害の原因となりうるエピジェネティック変化をデータ駆動で進めるために、前頭葉死後脳試料を用い、神経細胞核分画を行った上で網羅的な DNA メチル化解析を行った。その結果、患者群では多くの遺伝子が低メチル化状態にある一方、精神・神経機能に重要な遺伝子は高メチル化されていることを明らかにした (Bundo *et al*, 2021, *Mol Psychiatry*)。DNA メチル化状態に変化のあった領域は、双極性障害との遺伝学的関連が報告されているゲノム領域に有意に集積しており、遺伝要因との関連が認められたことから、双極性障害の病態の責任因子としての確度が高まり、エピジェネティックな状態を標的とした治療薬の開発が期待される。

**A02 豊泉**は、興奮性シナプスの主な形成部位である樹状突起スパインに関する数理モデルの確立を試みた。シナプスの強度の指標とされるスパインの体積は常時変動しており、この変動は学習・記憶に関与するだけでなく、さまざまな精神疾患の原因と想定されているが、これまで、スパイン揺らぎと学習を両方取り扱ったモデル・理論研究は無かった。そこで、神経回路モデルに、学習非依存的なスパイン揺らぎを実装し、神経回路を数値シミュレーションした。その結果、シナプス揺らぎが過少な状況では、互いに強く結合した神経細胞集団が自発活動下で拡大するため、神経活動が過活動になる結果を得た。一方で、シナプス揺らぎが過多な状況では、揺らぎによって学習の効果が消去されていくため、記憶が減衰することが推定された (Humble *et al*, 2019, *Front Comput Neurosci*; Kasai *et al*, 2021, *Nature Rev Neurosci*)。さらに、人の「行動」と「認知」「知覚」との「因果関係」のモデリングを行った結果、行動と帰結の間に因果関係のある認識の確率が、実験的に報告されている主体感の強弱とよく一致することを見出した。さらに、この理論を用いて、これまでは統一的に理解することが困難だった主体感に関する心理実験結果をマルチスケールに説明することに成功し、主体感を定量化する新しい数式を提案した (Legaspi *et al*, 2019, *Nature Commun*)。統合失調症における幻覚・妄想は主体感の異常と言い換えることができ、*in silico* での精神病態再構成が実現したとも言える。またシナプス強度分布と神経回路の安定性に関する理論化にも成功しており (Kuśmierz *et al*, 2020, *Physic Rev Lett*)、この理論は巨大樹状突起スパイン研究へ重要な仮説を提供し、A03・林 (朗) の成果につながった (Obi-Nagata *et al*, 2023, *Science Advances*)。これは、仮説導出 (A02) から仮説検証 (A03) への有機的な連携が実現したことを意味する。

**A02 柚木**らは、精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の一環として、動的な代謝流束変化を数理モデルにより予測する新規トランスオミクス解析手法を開発した。連携・曾我らとの共同で、培養細胞から得たリン酸化プロテオームデータおよび <sup>13</sup>C 標識メタボロームデータを用いて、非定常状態における代謝流束の経時的変動を予測することに成功した (Quek *et al*, 2020, *iScience*)。さらに *in vivo* 実験への適用可能性を立証するため、グルコースを経口投与したマウス組織からメタボローム、トランスクリプトーム、シグナル分子のリン酸化の時系列データを取得し、リン酸化、トランスクリプトーム、メタボロームの 3 つのオミクス階層にまたがる多階層代謝制御ネットワークを再構築する

ことに成功した (Kokaji *et al*, 2022, *Sci Rep*; Terakawa *et al*, 2022, *iScience*)。このように、分単位の半減期で変動する「速い階層」(代謝、タンパク質リン酸化)と、精神疾患の分子基盤の多くが立脚する「遅い階層」(RNA、タンパク質発現量等)とを連結することにより、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が順調に進行した。また、A01 古屋敷・澤田らのうつ病患者由来 iMG 細胞、A03 加藤・吉川らの患者 iPS 細胞由来オリゴデンドロサイトのトランスオミクス解析も進行しており、精神疾患の分子基盤を多階層ネットワークとして解明するうえで必要となる次世代トランスオミクスの技術基盤は成功したと考える。

**A03 林 (朗)**らは、樹状突起スパインに関する多階層研究を行った。精神疾患に、スパイン異常が関与することは濃厚と考えられている一方で、ヒト脳におけるシナプトパッチの生理的意義は手付かずであり、シナプス階層が行動という上位階層を制御する責任病態生理なのか、それとも付随する現象に過ぎないのかは全く未解明であったため、特定のスパインをグルタミン酸アンケーシングにより刺激を行い、その前後で、どのような樹状突起イベント、神経発火が誘発されるかを検証した。その結果、SETD1A ノックアウトマウスや DISC1 ノックダウンマウスなどの統合失調症モデルマウスで共通に観察される現象として巨大スパインを見出した。そして巨大スパインによる超線形な神経演算を、樹状突起階層 (Ca<sup>2+</sup>イメージング)、細胞階層 (ホールセルパッチクランプ)、個体レベル (行動解析) で示した (Obi-Nagata *et al*, 2023, *Science Advances*)。この研究は、A02・豊泉、A03 分担・田中からの理論面での仮説提供が重要な役割を担った。また、A03・加藤 (分担・吉川・石川) との共同作業で、ヒト iPS 細胞由来の神経細胞へ患者由来の SETD1A 変異を導入し、マウス SETD1A hKO との種間検証も進行している【図 5】。さらに、マウス-ヒト種間横断比較のために、ヒト死後脳サンプルや脳外科切除由来急性標本を用いたヒト神経細胞生物学を推進し【図 4】、当初の予定通りの進捗を得たと考えている。また新規の光刺激法であるアップコンバージョン法に関するテンプレとなる光感受性分子プローブを提供し、その開発に貢献した (Sasaki *et al*, 2019, *Angew Chem Int Ed Engl*)。

**A03 林 (康)**は、スパインにおける重要な分子である CaMKII と Tiam1 の双方向的活性化メカニズムを分子レベルで解明し、恐怖記憶のメカニズムの一端を解明した (Saneyoshi *et al*, 2019, *Neuron*)。さらに、光増感タンパク質 SuperNova (SN) と cofilin と融合させることにより、光刺激により cofilin を不活性化できる新規の光感受性プローブの作成に成功した (SuperNova-Cofilin)。実際に、SN-cofilin を発現させた神経細胞では、長期増強現象 (LTP) を誘導後 30 分以内に光照射すると LTP 解除できることをスライス標本で実証した。興味深いことに、恐怖記憶の直後に形成されるシナプス群、その後の睡眠中に記憶ができるシナプス群、次の日の睡眠中に記憶ができるシナプス群が、脳の異なった部位にそれぞれ存在することが見いだされ、このことは恐怖記憶の細胞基盤であるシナプスの脳内分布が刻々と移り変わり、このような現象を可視化する新技术を確立できたことを意味する (Goto *et al*, 2021, *Science*)。本研究は、A03・McHugh (公募) との共同研究である。さらに、分担の喜田は、文脈依存性恐怖記憶想起に対する海馬 BMAL1 の役割に着目し、BMAL1 分子操作がドーパミン細胞内シグナルを開始、記憶想起を制御することを見出した (Hasegawa *et al*, 2019, *Nature Commun*)。このことは、cofilin や BMAL1 という分子を操作することにより、シナプスの可塑性 (シナプス階層)、LTP (回路階層)、恐怖記憶 (個体階層) を操作し、その因果関係を示したことを意味する。また CaMKII が Ca<sup>2+</sup>依存性に液-液相分離を起こし、さらに一度相分離すると自己リン酸化により持続し、シナプスのナノドメインが形成されることを見出した (Hosokawa *et al*, 2021, *Nature Neurosci*)。これは分子とシナプスの間に新たなマクロスコピックなスケールを設けたことになる。

**A03 加藤**らは、双極性モデルマウスを用いた「気分調整回路」の同定、操作、病態の再構成に挑戦した。双極性障害を頻発する家系より同定された Ant1 遺伝子変異を模した遺伝子改変マウスを作成し (分子操作)、このモデル動物のセロトニン作動性ニューロンにおけるミトコンドリア異常 (細胞階層) および衝動性異常 (個体階層) を見出した (Kato TM *et al*, 2018, *Mol Psychiatry*)。また、ミトコンドリア DNA が著しく蓄積している視床室傍核を薬理遺伝学的に回路操作した。その結果、視床室傍核を特異的に抑制すると抑うつエピソードを呈することに加え、視床室傍核の特異的な刺激も、抑うつ様行動を惹起できることを見出した (Kato TM *et al*, 2019, *Sci Rep*)。加えて、マウスの視床室傍核より神経細胞を単離し、セルソーターを用いて単一細胞を得て、RNA シーケンスによるトランスクリプトーム解析を行う方法確立することができた (A01 岩本との共同研究)。更に、双極性障害の新たな候補遺伝子である KMT2C 変異を持つ患者由来 iPS 細胞と、同変異部のみが異なる対照細胞の樹立も成功した。脳オルガノイド作成により神経回路発達病態を明らかにし、分子から器官形成に至る多階層で、精神病

態の構成的理解を試みた (Sawada *et al*, *Mol Psychiatry*)。以上より、計画は順調に進展したと言える。

**【公募班】** 関連する研究課題ごとに主となる進捗を記載する。

**げっ歯類モデル動物研究**：脳機能においてドーパミンの重要性は疑う余地はないが、細胞種特異的なドーパミン・カスケード情報の蓄積は乏しい。貝淵はリン酸プロテオミクス解析により、側坐核のドーパミン D1 受容体発現細胞における MAPK カスケード (Funahashi *et al*, 2019, *Cell Rep*) や KCNQ2 のリン酸化と神経発火、そして報酬行動との関連を明らかにした (Tsuboi *et al*, 2022, *Cell Rep*)。高橋は、ストレスを受けた際に、普段よりも攻撃行動が昂進する際に、手綱核が関与することを明らかにした (Takahashi *et al*, 2022, *Nature Commun*; Takahashi *et al*, 2022, *Mol Psychiatry*)。ヒトにおける暴力・攻撃性もストレスにより引き起こされることが多く、精神疾患との関りも深い。また手綱核はストレス応答やうつ病にも関与することが知られているため、今後の発展が期待される。笠井は、全脳活動マッピング・FAST 法の神経活動マーカーで陽性シグナルの得られた前障に注目し、単一細胞トランスクリプトーム解析および回路マッピングを実施し、前障のストレス応答神経細胞の分子特性の再分類に成功した (Niu *et al*, 2022, *Science Advances*)。内田はストレス脆弱性マウスと抵抗性マウスのイメージングや薬理遺伝学を駆使することにより、cAMP/c-fos 陽性神経/前部帯状回/ストレス脆弱性という多階層因果関係を明らかにした (Inaba *et al*, 2023, *Science Advances*)。Johansen は、恐怖記憶の消去にかかわるノルアドレナリンの放出制御のメカニズムを報告した (Likhtik *et al*, 2019, *Nature Neurosci*)。McHugh は、前部帯状回と海馬 CA1 領域の同時多点記録を行うことで、恐怖記憶の想起に前部帯状回と CA1 の同期した活動が重要であることを見出した (Makino *et al*, 2019, *Cell Rep*)。また新しい個体に出会うという社会的新奇性が、新規の環境に置かれるという環境的新奇性を伝える神経回路とは全く異なることを見出した (Chen *et al*, 2020, *Nature*)。ヒトを含めた動物にとって社会的新奇情報を適切に処理することは社会認知や社会機能に直結するため、精神疾患研究に重要な示唆を与える知見と思われる。

精神疾患には、様々なグリア細胞を介した炎症が関与することは最近のホットトピックである。和氣は、炎症時にミクログリアが血管周囲に集積し、脳血管関門の透過性増大を引き起こされる責任分子メカニズムを明らかにした (Haruwaka *et al*, 2019, *Nature Commun*)。さらに、オリゴデンドロサイトによる髄鞘化の制御機構を、分子から回路レベルまで階層的に解明し、その鍵となる分子は N-type  $Ca^{2+}$  チャネルであり、同分子が治療標的となりうることを示した (Okada *et al*, 2021, *Science Advances*)。長井は動物が適応的行動を選択する際に、アストロサイトの Gq 型 GPCR が必須であることを薬理遺伝学的に実証した (Nagai *et al*, 2021, *Neuron*)。なおこの GPCR シグナル操作ツールは上述の内田班に供給され、鍵となる手法として活躍した (Inaba *et al*, 2023, *Science Advances*)。増田は、脳境界マクロファージの関与を明らかにすることを目指した。脳境界マクロファージは未解明の部分が多いことより、まずは 1 細胞トランスクリプトーム解析法や fate mapping 法、遺伝子改変技術などの技術を駆使して、その発生機序を明らかにした (Matsuda *et al*, 2022, *Nature*)。水関は恐怖条件付け課題中に海馬・扁桃核・前頭前野の神経活動の連続記録を行い、記憶の固定時と想起時に、海馬・扁桃核・前頭前野のセル・アセンブリが、領域を跨いで共活動することを見出した (Miyawaki *et al*, 2022, *Nature Commun*; Kitanishi *et al*, 2021, *Science Advances*)。高周波オシレーションと精神疾患との関連はこれまでも知られていたが、竹内は Close-loop 脳回路刺激システムを駆使してオシレーションを変調させると、うつ病様症状やてんかん症状を誘発したり、改善させることを示した (Takeuchi *et al*, 2021, *Brain*; Li *et al*, 2023, *Neuron*)。このことは、回路操作による因果関係だけでなく、治療的發展も視野に入ることを意味する。塩田は、知的障害の一種である脆弱 X 関連振戦/失調症候群の神経機能障害にグアニン四重鎖構造が関与することを示した (Asamitsu *et al*, 2021, *Science Advances*; Asamitsu *et al*, 2023, *Science Advances*)。狩野は神経発達障害のリスク遺伝子である SETD1A、CNTNAP2、AH11 について、患者で見られる機能喪失遺伝子変異を模したヘテロ遺伝子欠損マウスを作製した。このマウスを解析したところ、前頭前野のシナプス伝達の異常と疾患関連行動異常がみとめられた (Nagahama *et al*, 2020, *Cell Rep*; Miyawaki *et al*, 2020, *Nature Commun*)。そのうち SETD1A hKO は A03・林 (朗) へ提供され、シナプス強度と精神疾患病態の研究へ繋がった。三好は ASD 関連遺伝子である FOXG1 に着目し、同遺伝子発現が過剰になると ASD 様症状が出現し、抑制性神経細胞を操作することで ASD 関連行動異常も操作できることをしめした (Miyoshi *et al*, 2021, *Nature Commun*)。内匠は ASD の責任因子をデータ駆動に同定するために、ASD モデル動物の精子や卵子の DNA メチローム解析を行った結果、クロマチン制御に関するシグナル経路の変調を見出した (Furukawa *et al*, 2023, *Autsim Res*)。上述の狩野らが着目した SETD1A は H3K4 を介し

てクロマチン構造や遺伝子発現をするため、ASDにおけるクロマチン制御の重要性の確度が増した。これと一致し、片山が着目したCHD8もクロマチンリモデリング因子であり、CHD8 hKO マウスがASD様の行動異常を示すこと、そしてその責任メカニズムとして小脳発達障害を見出した (Katayama *et al*, 2021, *Cell Rep*)。シナプスの生成・可塑性・維持は精神疾患の重要な病態生理である。今井は、神経回路発達においてみられるシナプス強化 (Aihara *et al*, 2021, *Cell Rep*) とシナプス除去 (Fujimoto *et al*, 2023, *Dev Cell*) の新規メカニズムを同定した。吉田は、ASD モデルマウスにおける中枢シナプス形成を担うシナプスオーガナイザーシグナルの一旦を明らかにした (Yoshida *et al*, 2021, *Nature Commun*)。窪田は、生体2光子顕微鏡を用いて大脳皮質シナプスの可塑性を縦断的に検証したところ、皮質-皮質路と視床-皮質をめぐるとシナプス可塑性の新規メカニズムを解明した (Sohn *et al*, 2022, *Science Advances*)。げっ歯類モデルを使用する場合、最終的にはヒト知見へ結びつくトランスレータブルな手法の開発が重要と思われる。そこで、玉田は、覚醒下マウスに対してfMRI法を適用し、fMRIにより見出された機能的神経回路連絡と行動試験結果の間の相関関係を調べることで、社会挫折ストレス負荷後の活動脳回路の経時変化とストレス性の脳機能障害の因果性に取り組んだ (Tsurugizawa *et al*, 2021, *BioProtoc*)。

**非ヒト霊長類研究**：ヒト脳機能をモデル動物から外挿するためには、よりヒトに近い非ヒト霊長類の知見を蓄積することは重要である。佐々木は、自閉症病態マーモセットモデル (バルプロ酸 (VPA) モデル) の大脳皮質シナプスを解析した。VPA マーモセットは、定型発達個体と比較してスパイン密度が上昇し、ヒト自閉症死後脳研究での知見を再現することを明らかにした。中村、宇賀、肥後は、マカクザルを用いて霊長類特有の高次認知機能を精力的に探索している。宇賀は、ケタミン投与のマカクザル統合失調症モデルを用いて、環境に応じて柔軟に判断を切り替えるタスクスイッチング課題遂行時に、外側頭頂間野 (LIP) 野における判断関連神経活動がどのように変化するのかを明らかにした。その結果、ケタミン低用量全身投与により、LIP 野ニューロンは不必要な情報まで収集するようになること、判断に必要な情報収集を開始するタイミングが遅延することを突き止めた (Suda *et al*, 2022, *Commun Biol*)。中村は、マカクザルにおける視覚誘導性眼球運動課題を最適化し、さらにセロトニン細胞特異的にチャンネルロドプシンを発現させて背側縫線核細胞を特異的に光操作する実験系を確立した。光刺激に応じて神経発火が認められたため、セロトニン細胞と行動課題関連性も確認できるようになった。このように時間・コストがげっ歯類研究と比較して桁違いのマカクザル研究において、サル特有な技術・課題開発が着実に進行し、満足すべき進捗と考えている。

**患者由来 iPS 細胞・死後脳研究**：中澤は、病態に直結すると期待される強い効果量を持つゲノム変異である POGZ に注目し、POGZ 変異を導入した疾患モデルマウスの行動実験を推進し、社会性行動の異常、固執行動、ultrasonic vocalization の異常という自閉症様の表現型を見いだした。POGZ 変異をもつ iPS 細胞では、分化に関連する多くの遺伝子の発現に異常があることを明らかにした (Matsumura *et al*, 2020, *Nature Commun*)。また、統合失調症におけるオッズ比が約 60 以上と、精神疾患分野ではほぼ最大である 3q29 領域微小欠失の解析も進め、3q29 欠失をもつ患者の iPS 細胞の分化を調べたところ、神経幹細胞から神経細胞への分化に遅れが生じることを明らかにした。 (Baba *et al*, 2019,

*Neuropsychopharmacology*)。國井は、福島精神疾患ブレインに凍結保存された死後脳サンプルおよび福島精神疾患死後脳バンク保管の統合失調症群とマッチした新潟大学脳研究所保管の健常対照死後脳 (前頭前皮質、尾状核) に関して、品質評価と試料調整を完了した (Kunii *et al*, 2021, *Int J Mol Sci*)。結果、本邦最大の精神疾患死後脳バンクである福島精神疾患ブレインバンクのサンプルに対して、領域班員のアクセシビリティが大幅に向上し、領域内だけでも 5 件の共同研究に発展した。

**in silico アブダクション研究**：田宮は、遺伝統計学を用いて、ゲノムビッグデータから遺伝子素因や環境要因を用いて個々人の発症リスク予測やヒト病態の解明するための高次元変数選択法を開発し、実際に国内最大級の前向きゲノムコホートのデータ (横断および前向き) の分析に適用して、健康診断値変化 (量的データ) および疾患発症 (二値データ) に寄与する相互作用候補を同定した。島村は、種間横断的検証を可能にする機械学習技術の開発し、モデル動物における分子ネットワークとヒト患者サンプルにおける分子ネットワークの相同性や差異を種間横断的に比較検討するための機械学習技術を開発し、シミュレーションデータおよび実データで解析技術の有用性を確認した。

**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。**

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 【計画研究の発表論文】全て査読有り

1. Obi-Nagata K, (7 名略), Tanaka S, (3 名略), and \*Hayashi-Takagi A. Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders. *Science Advances* 9: eade5973, 2023.
2. \*Hayashi-Takagi A. To fire or not to fire: decisions mediated by localized processing and dendritic spikes. *Nature Rev Neuroscience* 24: 194, 2023.
3. \*Hayashi-Takagi A. Constructive understanding of multi-scale dynamism of psychiatric disorders. *Neurosci Res* 175: 1-2, 2022.
4. Tsutsumi S, \*Hayashi-Takagi A. Optical interrogation of multi-scale neuronal plasticity underlying behavioral learning. *Curr Opin Neurobiol* 67: 8-15, 2021.
5. Hyun JS, Inoue T, \*Hayashi-Takagi A. Multi-Scale Understanding of NMDA Receptor Function in Schizophrenia. *Biomolecules* 10: 1-12, 2020.
6. Kawamura A, (8 名略), Hayashi-Takagi A, Nakayama KI. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet* 29: 1274-1291, 2020.
7. Sasaki Y, Oshikawa M, Bharmoria P, Kouno H, Hayashi-Takagi A, Sato M, Ajioka I, Yanai N, Kimizuka N. Near-Infrared Optogenetic Genome Engineering Based on Photon-Upconversion Hydrogels. *Angew Chem Int Ed Engl* 58: 17827-17833, 2019.
8. Obi-Nagata K, Temma Y, \*Hayashi-Takagi A. Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 95: 179-197, 2019.
9. Yamamoto H, (7 名略) \*Kato T, \*Kasahara T. GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice. *Molecular Psychiatry* 28(2):1-9, 2023.
10. Nakajima K, (7 名略) McHugh TJ, \*Kato T. Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2, endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyperdopaminergic state. *Hum Mol Genet* 30(18):1762-1772, 2021.
11. Saneyoshi T, (8名略) \*Hayashi Y. Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102:1199-1210, 2019.
12. Hosokawa T, (10名略) \*Hayashi Y. CaMKII activation persistently segregates postsynaptic proteins via liquid phase separation. *Nature Neuroscience* 24:777-785, 2021.
13. Goto A, (10名略) \*Hayashi Y. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. *Science* 374:857-863, 2021.
14. Nakajima K, (6 名略), \*Kato T, \*Kelsoe JR. Ntrk1 mutation co-segregating with bipolar disorder and medullary cystic kidney disease in a multiplex family causes depression-like behavior in mice. *Translational Psychiatry* 10: 407, 2020.
15. \*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.
16. \*Balan S, (26 名略) \*Yoshikawa T. A loss of function variant in SUV39H2 identified in autism spectrum disorder causes altered H3K9-trimethylation and dysregulation of protocadherin  $\beta$  cluster genes in the developing brain. *Molecular Psychiatry* 26: 7550-7559, 2021.
17. \*Balan S, (16 名略) \*Yoshikawa T. Role of an atypical cadherin gene, Cdh23 in prepulse inhibition, and implication of CDH23 in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 47: 1190-1200, 2021.
18. \*Ohnishi T, (28 名略) \*Yoshikawa T. Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathophysiology of schizophrenia. *EMBO Mol Med* 13: e12574, 2021.
19. Shimamoto-Mitsuyama C, (8 名略) \*Yoshikawa T. Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression. *Cerebral Cortex* 31: 448-462, 2021.
20. Esaki K, (5 名略) \*Yoshikawa T. Evidence for altered metabolism of sphingosine-1-phosphate in the corpus callosum of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 46: 1172-1181, 2020.
21. Ide M, (20 名略) Kato T, (8 名略) Iwamoto K, (5 名略) \*Yoshikawa T. Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Molecular Medicine* 11: e10695, 2019.
22. Fukushima H, Zhang Y, \*Kida S. Active transition of fear memory phase from reconsolidation to extinction through ERK-mediated prevention of reconsolidation. *J Neuroscience* 41: 1288-1300, 2021.
23. 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):1 859821, 2021.
24. \*Kida, S. Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 96: 95-106, 2020.
25. Hasegawa S, (12 名略) \*Kida S. Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. *Nature Communications* 10: 5766, 2019.

26. Watanabe R, (8 名略) Kato T, \*Bundo M, \*Iwamoto K. Identification of epigenetically active L1 promoters in the human brain and their relationship with psychiatric disorders. *Neurosci Res*. in press.
27. Du J, (4 名略) \*Iwamoto K. Antipsychotics function as epigenetic age regulators in human neuroblastoma cells. *Schizophrenia (Heidelb)*. 29; 8(1):69, 2022.
28. 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.
29. Ikegame T, (15 名略) Kato T, Kasai K, \*Bundo M, \*Iwamoto K. Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Translational Psychiatry* 11:119, 2021.
30. Ikegame T (24 名略) Kato T, Kasai K, \*Iwamoto K. Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 46(6):1577-1586, 2020.
31. Nishioka M, Bundo M, \*Iwamoto K, \*Kato T. Somatic mutations in the human brain: implications for psychiatric research. *Molecular Psychiatry* 24:839-856, 2019.
32. Akiyama S, (8 名略) \*Furuyashiki T. Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice. *Sci Rep* 12: 11385, 2022.
33. 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: 827-844, 2021.
34. Nagai M, (2 名略) \*Furuyashiki T. Stress-induced sleep-like inactivity modulates stress susceptibility in mice. *Sci Rep* 10:19800, 2020.
35. Nie X, (4 名略) \*Furuyashiki T. Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance. *Sci Rep* 9:17548, 2019.
36. Numa C, Nagai H, (3 名略) \*Furuyashiki T. Social defeat stress-specific increase in c-Fos expression in the extended amygdala in mice: Involvement of dopamine D1 receptor in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep* 9:16670, 2019.
37. Ayabe T, (3 名略) \*Furuyashiki T. The Lacto-Tetrapeptide Gly-Thr-Trp-Tyr,  $\beta$ -Lactolin, Improves Spatial Memory Functions via Dopamine Release and D1 Receptor Activation in the Hippocampus. *Nutrients* 11: 2469, 2019.
38. Sotoyama H, (6 名略) Furuyashiki T, \*Nawa H. Resting-state dopaminergic cell firing in the ventral tegmental area negatively regulates affiliative social interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 11(1): 236, 2021.
39. \*Hirata Y, (7 名略) \*Sawada M. Novel oxindole-curcumin hybrid compound for antioxidative stress and neuroprotection. *ACS Chem Neurosci* 11(1): 76-8, 2020.
40. \*Hirata Y, (6 名略) Sawada M, Furuta K. Novel oxindole derivatives prevent oxidative stress-induced cell death in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuropharmacology*. 135: 242-252, 2018.
41. Kasai H, (3 名略), Toyozumi T. Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks. *Nature Rev Neuroscience* (7): 407-422, 2021.
42. Ł Kuśmierz, Ogawa S, \*Toyozumi T. Edge of chaos and avalanches in neural networks with heavy-tailed synaptic weight distribution. *Phys Rev Lett* 125(2):028101, 2020.
43. Legaspi R, Toyozumi T. A Bayesian psychophysics model of sense of agency. *Nature Commun*. 10:4250, 2019.
44. J. Humble, (2 名略) Toyozumi T. Intrinsic Spine Dynamics Are Critical for Recurrent Network Learning in Models With and Without Autism Spectrum Disorder. *Front Comput Neurosci*. 13:38, 2019.
45. Kokaji T, (2 名略) Yugi K, (19 名略) \*Kuroda S. In vivo transomic analyses of glucose-responsive metabolism in skeletal muscle reveal core differences between the healthy and obese states. *Sci Rep* 12(1):1-19, 2022.
46. Terakawa A, (2 名略) Yugi K, (8 名略) \*Kuroda S. Trans-omics analysis of insulin action reveals a cell growth subnetwork which co-regulates anabolic processes. *iScience* 25(5): 104231, 2022.
47. 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.
48. Egami R, (2 名略) Yugi K, (19 名略) \*Kuroda S. Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle. *iScience* 24(3):102217, 2021.
49. Kokaji T, (2 名略) Yugi K, (19 名略) Kuroda S. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. *Sci Signal* 13(660):eaaz1236, 2020.
50. Hoshino D, (3 名略) Yugi K, (19 名略) \*Kuroda S. Trans-omic Analysis Reveals ROS-Dependent Pentose Phosphate Pathway Activation after High-Frequency Electrical Stimulation in C2C12 Myotubes. *iScience* 23(10):101558, 2020.
51. Ohno S, (2 名略) Yugi K, (6 名略) \*Kuroda S. Kinetic Trans-omic Analysis Reveals Key Regulatory Mechanisms for Insulin-Regulated Glucose Metabolism in Adipocytes. *iScience* 23(9):101479, 2020.

【公募研究の発表論文】全て査読有り

52. \*Sasaki T, Tome S, \*Takei Y. Intraventricular IL-17A Administration Activates Microglia and Alters Their Localization in the Mouse Embryo Cerebral Cortex. *Mol Brain*. 13:93, 2020.
53. \*Sasaki T, Komatsu Y, \*Yamamori T. Expression patterns of SLIT/ROBO mRNAs reveal a characteristic feature in the entorhinal-hippocampal area of macaque monkeys. *BMC Res Notes*. 262(13):1-6, 2020.
54. Iwata S, Sasaki T, Takei Y. Imaging of activity-dependent local translation in dendrite using photoconvertible

- protein. *Med Sci Digest*. 45(6): 64-65, 2020.
55. \*Hanaoka K, (9 名略) Mikuni T, (6 名略) \*Urano Y. General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process. *J Am Chem Soc*. 144(43): 19778-19790, 2022.
  56. \*Mikuni T, Uchigashima M. Methodological approaches to understand the molecular mechanism of structural plasticity of dendritic spines. *Eur J Neurosci* 54(8):6902-6911, 2021.
  57. \*Mikuni T. Genome editing-based approaches for imaging protein localization and dynamics in the mammalian brain. *Neurosci Res* 150:2-7, 2020.
  58. Suda Y, \*Uka T. The NMDA receptor antagonist ketamine impairs and delays context-dependent decision making in the parietal cortex. *Commun Biol* 5: 690, 2022.
  59. \*Cazettes F, Mazzucato L, Murakami M, (4 名略), \*Mainen ZF. A reservoir of foraging decision variables in the mouse brain. *Nature Neurosci* 26: 840-849, 2023.
  60. Recanatesi S, Pereira U, Murakami M, \*Mainen ZF, \*Mazzucato L. Metastable attractors explain the variable timing of stable behavioral action sequences. *Neuron* 110(1): 139-153, 2022.
  61. Yamahashi Y, (13 名略) \*Kaibuchi K. Phosphoproteomic of the acetylcholine pathway enables discovery of the PKC- $\beta$ -PIX-Rac1-PAK cascade as a stimulatory signal for aversive learning. *Molecular Psychiatry* 27(8):3479-3492, 2022.
  62. Tsuboi D, (16 名略) \*Kaibuchi K. Dopamine drives neuronal excitability via KCNQ channel phosphorylation for reward behavior. *Cell Rep* 6;40(10):111309, 2022.
  63. Faruk MO, (11 名略) \*Kaibuchi K. Muscarinic signaling regulates voltage-gated potassium channel KCNQ2 phosphorylation in the nucleus accumbens via protein kinase C for aversive learning. *J Neurochem* 160(3):325-341, 2022.
  64. Funahashi Y, (14 名略) \*Kaibuchi K. Phosphorylation of Npas4 by MAPK Regulates Reward-Related Gene Expression and Behaviors. *Cell Rep* 29(10):3235-3252, 2019.
  65. Inaba H, (3 名略) Nagai J, (2 名略) \*Uchida S. GPCR-mediated calcium and cAMP signaling determines psychosocial stress susceptibility and resiliency. *Science Advances* 9(14): eade5397, 2023.
  66. Niu M, \*Kasai A, (20 名略) \*Hashimoto H. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Science Advances* 8(11): eabi6375, 2022.
  67. Yoshinaga S, (4 名略) Kasai A, (1 名略) \*Kubo K, \*Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience* 24:102277, 2021.
  68. Matsumura K, (21 名略) Kasai A, (14 名略) \*Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nature Commun* 11:859, 2020.
  69. Tanuma M, Kasai A, (12 名略) Hashimoto H. Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain. *JCI Insight* 5: e133348, 2020.
  70. Baba M, (7 名略), Kasai A, (11 名略), Nakazawa T. Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology* 44:2125-2135, 2019.
  71. Okada T, (13 名略) \*Wake H. Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a therapeutic target. *Science Advances* 19;7(12): eabd8261, 2021.
  72. Badimon A, (26 名略) Wake H, Gradinaru V, \*Schaefer A. Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature* 586:417-423, 2020.
  73. Kato D, \*Wake H, (15 名略) \*Matsuzaki M. Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia* 68(1):193-210, 2020.
  74. Haruwaka K, (11 名略) \*Wake H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nature Commun* 20;10(1):5816, 2019.
  75. \*Mizuseki K, Miyawaki H. Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation. *Neurosci Res* 189: 3-12, 2023.
  76. \*Mizuseki K, \*Kitanishi T. Oscillation-coordinated, noise-resistant information distribution via the subiculum. *Curr Opin Neurobiol* 75:102556, 2022.
  77. \*Miyawaki H, \*Mizuseki K. De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory. *Nature Commun* 13:1272, 2022.
  78. \*Kitanishi T, (2 名略) \*Mizuseki K. Intersectional, anterograde transsynaptic targeting of neurons receiving monosynaptic inputs from two upstream regions. *Commun Biol* 5(1):149, 2022.
  79. \*Takeuchi Y, (4 名略) Mizuseki K, \*Berényi A. The medial septum as a potential target for treating brain disorders associated with oscillopathies. *Front Neural Circuits* 15:701080, 2021.
  80. \*Kitanishi T, Umaba R, \*Mizuseki K. Robust information routing by dorsal subiculum neurons. *Science Advances* 7(11): eabf191, 2021.
  81. Umaba R, Kitanishi T, \*Mizuseki K. Monosynaptic connection from the subiculum to medial mammillary nucleus neurons projecting to the anterior thalamus and Gudden's ventral tegmental nucleus. *Neurosci Res* 171:1-8, 2021.
  82. Kuraoka K, \*Nakamura K. Facial temperature and pupil size as indicators of internal state in primates. *Neurosci Res* 175:25-37, 2022.
  83. Nagai Y, (10 名略) Nakamura K, \*Kaneko S. Identification of neuron-type specific promoters in monkey genome and their functional validation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 518(4):619-24, 2019.
  84. Graham SE, (511 名略) Tamiya G, (17 名略) \*Cristen JW. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 600 (7890): 675-679, 2021.
  85. \*Sakaue S, (33 名略) Tamiya G, (10 名略) \*Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220

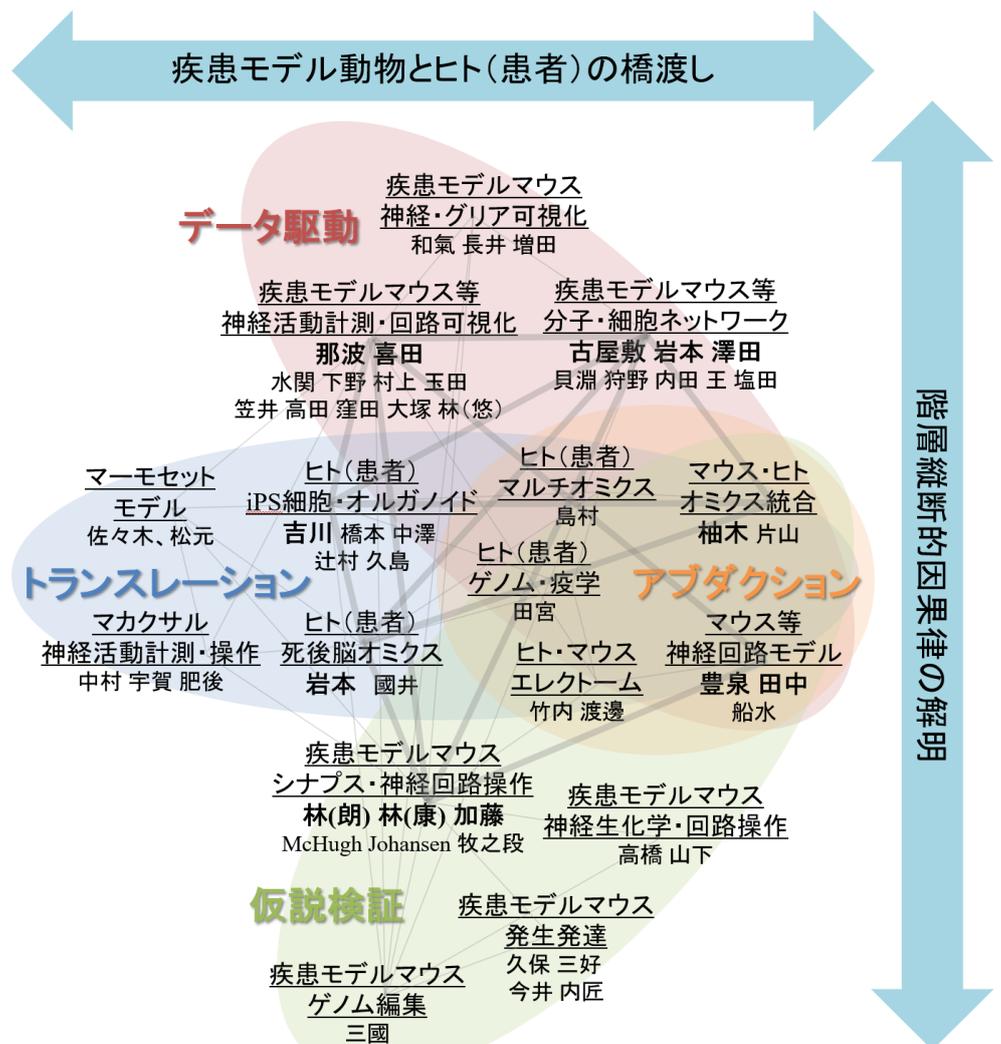
- human phenotypes. *Nature Genet* 53(10):1415-1424, 2021.
86. Takayama J, (16 名略) \*Tamiya G. Construction and integration of three de novo Japanese human genome assemblies toward a population-specific reference. *Nature Commun* 12(1):226, 2021.
  87. Kawakubo H, (3 名略) \*Shimamura T. A network of networks approach for modeling interconnected brain tissue-specific networks. *Bioinformatics*. 1;35(17): 3092-3101, 2019.
  88. Kawamura A, \*Katayama Y, (3 名略) Yuzaki M, \* Nakayama K. I. The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function. *Cell Rep* 35(1): 108932-108932, 2021.
  89. Kawamura A, Katayama Y, (7 名略) Hayashi-Takagi A, \*Nakayama K. I. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet* 29(8):1274-1291, 2020.
  90. Li Q, Takeuchi Y, (15 名略) \*Berényi A. Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents. *Neuron* S0896-6273(23)00298-2, 2023.
  91. \*Takeuchi Y, (5 名略) \*Berényi A. The medial septum as a potential target for treating brain disorders associated with oscillopathies. *Front Neural Circuits* 15: 701080, 2021.
  92. Takeuchi Y, (5 名略) \*Berényi A. Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures. *Brain* 144(3):885-908, 2021.
  93. \*Takahashi A, (18 名略) Russo SJ. Lateral habenula glutamatergic neurons projecting to the dorsal raphe nucleus promote aggressive arousal in mice. *Nature Commun* 13:4039, 2022.
  94. Takahashi A, (18 名略) \*Russo SJ. Neuromodulatory effect of interleukin 1 $\beta$  in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression. *Molecular Psychiatry* 27(5):2563-2579, 2022.
  95. \*Nagahama K, (3 名略) \*Kano M. Combining electrophysiology and optogenetics for functional screening of pyramidal neurons in the mouse prefrontal cortex. *STAR Protoc* 2: 100469, 2021.
  96. Sacai H, (7 名略) \*Kano M. Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex. *Nature Commun* 11: 5140, 2020.
  97. Nagahama K, (9 名略) \*Kano M. Setd1a insufficiency in mice attenuates excitatory synaptic function and recapitulates schizophrenia-related behavioral abnormalities. *Cell Rep* 32: 108126, 2020.
  98. \*Asamitsu S, (9 名略) \*Shioda N. RNA G-quadruplex organizes stress granule assembly through DNAPTP6 in neurons. *Science Advances* 9:eade2035, 2023.
  99. Asamitsu S, (13 名略) \*Shioda N. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Science Advances* 7: eabd9440, 2021.
  100. Takemoto M, (2 名略) Song W-J. Dissection of insular cortex layer 5 reveals two sublayers with opposing modulatory roles in appetitive drinking behavior. *iScience* (in press).
  101. \*Tomioka R, Takemoto M, Song W-J. Neurochemical properties for defining subdivisions of the medial geniculate body. *Hear Res* 431:108724, 2023.
  102. Zhou B, \*Tomioka R, \*Song W-J. Temporal profiles of neuronal responses to repeated tone stimuli in the mouse primary auditory cortex. *Hear Res* 430:108710, 2023.
  103. \*Nishimura M, Song W-J. Region-dependent millisecond time-scale sensitivity in spectrotemporal integrations in guinea pig primary auditory cortex. *Neuroscience* 480:229-245, 2022.
  104. Nakata S, Takemoto M, \*Song W-J. Differential cortical and subcortical projection targets of subfields in the core region of mouse auditory cortex. *Hear Res* 386:107876, 2020.
  105. \*Nishimura M, (2 名略) Song W-J. Dynamic changes of timing precision in timed actions during a behavioural task in guinea pigs. *Sci Rep* 10:20079, 2020.
  106. \*Kushima I, (56 名略) Yoshikawa T, (12 名略) Kato T, (9 名略) Kunii Y, (7 名略) \*Ozaki N. Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry* 92(5):362-374, 2022.
  107. \*Iwakura Y, (1 名略) Kida S, (3 名略) Kunii Y, (7 名略) Nawa H. Elevation of EGR1/zif268, a Neural Activity Marker, in the Auditory Cortex of Patients with Schizophrenia and its Animal Model. *Neurochem Res* 47(9):2715-2727, 2022.
  108. \*Kunii Y, (9 名略) Yabe H. Evidence for Altered Phosphoinositide Signaling-Associated Molecules in the Postmortem Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia. *Int J Mol Sc*. 22(15):8280, 2021.
  109. Izumi R, (5 名略) \*Kunii Y, Yabe H. Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain. *Neurosci Res* 175:73-81, 2021.
  110. \*Hirai S, (3 名略) Kunii Y, (18 名略) \*Okado H. High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. *Science Advances* 7(46):eabl6077, 2021.
  111. Okamura K, (7 名略) Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation immediately affects the synaptic activity and firing property of fast-spiking parvalbumin-expressing interneuron subtype in mouse medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 33:3591-3606, 2023.
  112. Yamamuro K, (4 名略) Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation enhances the activity of inhibitory neuronal circuits in the medial prefrontal cortex. *Front Cell Neurosci* 14:105, 2020.
  113. Oshima K, (4 名略) \*Kubo K. A Unique "Reversed" Migration of Neurons in the Developing Claustrum. *J Neurosci* 43(5):693-708, 2023.
  114. Debrabata H, (4 名略) \*Kubo K, \*Nakajima K. Rhythmic activation of excitatory neurons in the mouse frontal cortex improves the prefrontal cortex-mediated cognitive function. *Cereb Cortex* 32(23):5243-5258, 2022.
  115. Yoshinaga S, (5 名略) \*Kubo K, \*Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience* 6;24(4):102277, 2021.
  116. \*Kubo K, Deguchi K. Human neocortical development as a basis to understand mechanisms underlying neurodevelopmental disabilities in extremely preterm infants. *J Obst Gynaecol Res* 46(11): 2242-50, 2020.

117. \*[Kubo K.](#) Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 74(3):166-175, 2020.
118. \*[Miyoshi G.](#) (9 名略) Miyata M. FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes. *Nature Commun* 12(1):3773, 2021.
119. \*[Miyoshi G.](#) Elucidating the developmental trajectories of GABAergic cortical interneuron subtypes. *Neurosci Res* 138:26-32, 2019.
120. \*[He H,](#) Wang Y, \*[McHugh TJ.](#) Behavioral status modulates CA2 influence on hippocampal network dynamics. *Hippocampus* 33(3):252-265, 2023.
121. [He H,](#) (5 名略) \*[McHugh TJ.](#) CA2 inhibition reduces the precision of hippocampal assembly reactivation. *Neuron* 109(22):3674-368, 2021.
122. [Robert V,](#) (8 名略) [McHugh TJ,](#) \*[Piskorowski R.](#) Local circuit allowing hypothalamic control of hippocampal area CA2 activity and consequences for CA1. *eLife* 10: e63352, 2021.
123. [Chen,](#) (17 名略) \*[McHugh TJ.](#) A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature* 7828; 270-274, 2020.
124. [Sulkes Cuevas J,](#) (2 名略) \*[Johansen JP.](#) Whole-brain afferent input mapping to functionally distinct brainstem noradrenaline cell types. *Neurosci Res* S0168-0102(23)00074-3, 2023.
125. [Poe GR,](#) (2 名略) [Johansen JP,](#) (10 名略) \*[Sara SJ.](#) Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nature Rev Neurosci.* 21:644-659, 2020.
126. \*[Likhtik E,](#) \*[Johansen JP.](#) Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. *Nature Neurosci.* 22:1586-1597, 2019.
127. [Ohara S,](#) (4 名略) \*[Witter MP.](#) Hippocampal-medial entorhinal circuit is differently organized along the dorsoventral axis in rodents. *Cell Rep.* 42(1):112001, 2023.
128. \*[Ohara S,](#) (9 名略) [Witter MP.](#) Laminar Organization of the Entorhinal Cortex in Macaque Monkeys Based on Cell-Type-Specific Markers and Connectivity. *Front Neural Circuits* 15:790116, 2021.
129. \*[Masuda T,](#) (28 名略) [Prinz M.](#) Specification of CNS macrophage subsets occurs postnatally in defined niches. *Nature* 604(7907):740-748, 2022.
130. [Fujimoto S,](#) (7 名略) \*[Imai T.](#) Activity-dependent local protection and lateral inhibition control synaptic competition in developing mitral cells in mice. *Dev Cell* (in press)
131. [Aihara S,](#) (2 名略) \*[Imai T.](#) BMPR-2 gates activity-dependent stabilization of primary dendrites during mitral cell remodeling. *Cell Rep* 35(12):109276, 2021.
132. [Watanabe N,](#) (5 名略) \*[Takeda M.](#) Multimodal deep neural decoding reveals highly resolved spatiotemporal profile of visual object representation in humans. *NeuroImage* 275:120164, 2023.
133. \*[Watanabe N,](#) [Takeda M.](#) Neurophysiological Dynamics for Psychological Resilience: A View from the Temporal Axis. *Neurosci Res* 175:53-61, 2022.
134. \*[Shikano Y,](#) (2 名略) \*[Takata N.](#) Slow-rising and fast-falling dopaminergic dynamics jointly adjust negative prediction error in the ventral striatum. *Eur J Neurosci.* (in press)
135. [Sohn J,](#) (5 名略) \*[Kubota Y.](#) Presynaptic supervision of cortical spine dynamics in motor learning. *Science Advances* 8(30): eabm0531, 2022.
136. \*[Matsumoto M,](#) (2 名略) [Matsumoto K.](#) Different types of uncertainty distinguished by monkey prefrontal neurons. *Cereb Cortex Commun.* 3(1):tgac002, 2022.
137. \*[Kushima I,](#) (6 名略) [Ozaki N.](#) Contribution of copy number variations to the risk of severe eating disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 76:423-428, 2022.
138. \*[Kushima I,](#) (6 名略) [Ozaki N.](#) X chromosome aneuploidies and schizophrenia: association analysis and phenotypic characterization. *Psychiatry Clin Neurosci* 76:667-673, 2022.
139. \*[Funamizu A.](#) Integration of sensory evidence and reward expectation in mouse perceptual decision-making task with various sensory uncertainties. *iScience* 24:102826, 2021.
140. [Kawano T](#) (11 名略) \*[Hayashi Y.](#) ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep. *Cell Rep* 42:112267, 2023.
141. [Okamura H,](#) (6 名略) \*[Hayashi Y.](#) Long-Term Effects of Repeated Social Defeat Stress on Brain Activity during Social Interaction in BALB/c Mice. *eNeuro* 9(3):ENEURO.0068-22, 2022.
142. [Tsai CJ,](#) (11 名略) \*[Hayashi Y.](#) Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2a receptors. *Cell Rep* 36(7):109558, 2021.
143. [Terai H,](#) (2 名略) \*[Aizawa H.](#) Electrophysiological and pharmacological characterization of spreading depolarization in the adult zebrafish tectum. *J Neurophysiol* 126(6):1934-1942, 2021.
144. [Zhu M,](#) (3 名略) [Aizawa H.](#) A Novel Microcontroller-Based System for the Wheel-Running Activity in Mice. *eNeuro.* 8(6):ENEURO.0260-21, 2021.
145. [Matsubara T,](#) (12 名略) \*[Yamashita T.](#) Remote control of neural function using X-ray-induced scintillation. *Nat Commun.* 12:4478, 2021.
146. [Nagai J,](#) (11 名略) \*[Khakh BS.](#) Specific and behaviorally consequential astrocyte Gq GPCR signaling attenuation in vivo with iBARK. *Neuron* 109(14):2256-2274.e9, 2021.
147. \*[Yoshida T,](#) (24 名略) \*[Fukai S.](#) Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. *Nature Commun* 12(1):1848, 2021.

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本申請領域の配置は【図6】に示した通り、各階層データの網羅的採取・可視化（データ駆動型アプローチ・A01）、これらの実験において観察された知見の集合より仮説を導出し（アブダクションアプローチ・A02）、そこで得られた仮説の真偽を検証し、（仮説検証アプローチ・A03）、この異種アプローチを相互循環させることにより、階層縦断的に精神疾患の病態生理を解明することが本領域の戦略目標であった。また、種横断的比較を推進するために、ヒト死後脳組織、ヒトiPS細胞、非ヒト霊長類（マカクサル、マーモセット）、げっ歯類（ラット、マウス）、*in silico*モデリングを配置した。各々の計画および公募班の得意とするアプローチを有機的に連携させることは、まさに本領域の目指すことであり、領域会議などのイベントのたびに、共同研究を奨励した。とりわけ、総括班・研究支援班を中心に効率良く共同研究が行われ、また領域ホームページの班員限定ページには、提供可能な生物サンプル（マウス系統、プラスミド、抗体、死後脳、細胞）や支援技術がデータベース化されており、領域内班員が自由に閲覧できるようになっていた。その結果、5年弱の間に100件以上の領域内共同研究が行われた。具体例を挙げれば、一細胞解析によるグリア細胞特異的な単離とRRBS解析（岩本→和氣）、活性化グリア特異的マイクロダイセクションによるトランスオミクス解析（古屋敷→澤田→柚木）、FAST法を用いた精神疾患モデルによる全脳イメージング（多数の班員→笠井）、脂質代謝に関するBioinformatics解析（吉川→柚木）、患者由来iPS細胞のゲノム解析（橋本→吉川）、スパイン電気生理データを用いた*in silico*回路モデリング（林（朗）→田中、林（朗）→豊泉）、患者死後脳の提供（國井→多数の班員）、患者由来iPS細胞の異種移植によりヒトiPSの*in vivo*解析（吉川・加藤→林（康）・林（朗））など多数の共同研究例が挙げられる。すなわち、本領域の当初の理念、目標が十分に浸透し、そのペースは時として緩やかであるものの、それでも一つ一つの共同研究が確実に進んだことを意味している。



【図6】本研究領域内の研究項目間の連携：計画班（太字フォント）、公募班（通常フォント）で類似の物をノードで、ノード間の共同研究の実績をエッジで示す。

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

### 【総括班】

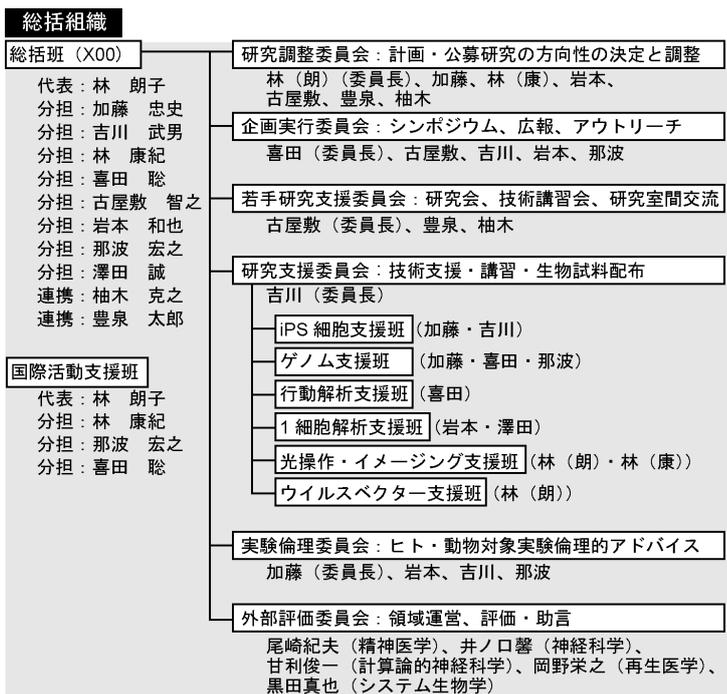
本領域の究極の目的は、精神疾患研究に特化した新しい学問と呼ぶにふさわしいサステナブルな学術フォーラムの基盤を作ることであった。そのため、総括班の担う役割は大きく、5年間の交付決定総額12億1千万円のうち、2億1千万円（領域全体の経費の17%）を総括班費として使用した。その内訳は、研究支援活動に使用する備品・消耗品費（1億400万円）、旅費・国際研究活動支援費（1,734万円）、人件費（5,133万円）、その他（556万円）であった。主だったものを、以下に記述する。

### 研究支援活動

領域内の多施設共同研究が有効に機能することが領域成功の重要因子であったため、研究支援委員会では、技術や生物試料（iPS細胞、死後脳など）の供与などを介して、領域全体へ支援活動を行った。研究支援へのインセンティブを増強するため、予算配分は当該年度支援計画及び、そのために必要な備品整備・消耗品・人件費を元に算出し、2年目以降は当該年度の計画及び前年度の支援活動実績を基準にし、研究支援費配分を行った。

1細胞技術支援のためには、超微量分光光度計（193万円、2018年度、澤田）を整備し、レーザーマイクロディセクションで切り出した微量試料の定量解析に活用している。iPS細胞支援として、倒立顕微鏡システム（1198万円、2018年度、吉川）を購入し、iPS細胞の形態解析を強化した。より大規模なデータを扱うため、ゲノム解析コンピューター・サーバー整備（1,760万円、2018年度、加藤）、3D神経回路解析を可能とするImaris搭載ワークステーションシステム（395万円、2018年度、那波）の最適化を完了し、全脳イメージング支援を推進した。脳科学研究において光学系と行動解析機器を組み合わせた次世代の解析機器の役割は大きく、そのため、オペラント実験システムおよびファイバー蛍光分析器（399万円、2018年度、那波）、脳搭載型小型顕微鏡および光遺伝学用レーザー（nVokeおよび関連行動機器、1560万円、2018年度、喜田）、2光子レーザー（MaiTaiレーザー、1,437万円、2018年度、林（朗））を整備した。これらの支援に係るテクニカルスタッフやラボアシスタントの人件費として、領域全体で5,133万円/5年を支出した。

その結果、領域発足以降の領域内共同研究は、ゲノム支援、iPS細胞支援、行動解析支援、1細胞支援、イメージング支援、その他研究支援などの他の項目も含めると合計100件以上にのぼる。代表例を挙げれば、一細胞解析によるグリア細胞特異的な単離とRRBD解析（岩本→和氣）、活性化グリア特異的マイクロディセクションによるトランスオミクス解析（古屋敷→澤田→柚木）、脂質代謝に関するBioinformatics解析（吉川→柚木）、患者由来iPS細胞のゲノム解析（吉川→多数班員）、スパイン電気生理データを用いた*in silico*回路モデリング（豊泉→林（朗））、患者死後脳の提供（國井→多数の班員）、*in vivo* 2光子イメージングおよび電気生理記録やFASTイメージングによるデータ取得など多数挙げられる。このような共同研究を促進するための工夫として、供与可能な技術や生物資源（プラスミド、マウス、iPS細胞、死後脳など）の視認性を高める目的で、領域ホームページの班員限定ページに生物資





## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

申請時には、「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」を選択した。その根拠と達成度に関して以下に述べる。本領域は、これまで前身領域である「マイクロ精神病態」領域が築き上げてきた研究フォーラムで得られた成果、すなわち各種精神疾患の病態生理の候補として有力な所見（マイクロ精神病態）を基盤として、マイクロ精神病態を階層縦断的に操作するという、構成的視点を導入した。この戦略によりマイクロ精神病態と精神疾患の因果関係の解明を格段に進化させようとするものであるため、「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」に相当すると判断した。精神疾患の病態生理の因果関係を確実に探索するために、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）を横の糸とする細密な研究戦略を設計した。この戦略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」などの技術基盤の開発であることは上述した通りである。「6 研究目的の達成度及び主な成果」に記載した通り、階層縦断的・構成的に精神疾患病態の因果関係を突き詰めた幾つもの成功例があり、多階層脳研究の有用性を示すことが出来た。種間比較に関しては、「5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況（13 ページ）」に記載した通り、倫理的に許されるすべてのヒト試料を利活用し、ヒトの所見とモデル動物の所見を循環させ、精神疾患の病態生理への理解の確度を高めた。このように、申請時目標は十分に達成できており、当該領域の格段の発展・飛躍的な展開に成功したと考えている。

技術開発に関する特筆すべき成果として、A03・林（康）の光感受性シナプスプローブの成功がある（Goto *et al*, 2021, *Science*）。本プローブは、光照射分子不活性化効果を有する SuperNova 分子と低分子量アクチン結合タンパク質であるコフィリン分子の融合タンパク質であり、コフィリン・アクチンシグナルのユビキタスな発現を考えれば、本技術のような光遺伝学と分子生物学の融合技術は他分野においても重要なツールとなるだろう。*in silico* モデリングに関しては、A02・豊泉の主体感モデリング（Legaspi *et al*, 2021, *Nat Commun*）、スパインの揺らぎを含めたシナプスモデリングの成功が挙げられる（Kasai *et al*, 2021, *Nat Rev Neurosci*）。また、公募・笠井班の用いた FAST イメージング法（Seiriki *et al*, 2017, *Neuron*）は、前身領域「マイクロ精神病態」の成果でもあり、同法をもちいた領域内外での共同研究が複数進展した。そのうちの1つは、米国 Khakh 研との共同研究であり、病態脳のグリア細胞の全脳分布の解析の鍵となった（Endo *et al*, 2022, *Science* : 笠井は第2著者）。また、A02・柚木は、公共のトランスクリプトームデータと eQTL データや GWAS 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た。この技術を精神疾患関連データに初めて適用することで、複数の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（Okamoto *et al*, 2022, *Neurosci Res*）。柚木が精力的に開発に携わった次世代トランスオミクス法（Yugi *et al*, 2016, *Trends Biotechnol*）は、脂肪細胞（Quek *et al*, 2020, *iScience*）、糖代謝（Ohno *et al*, 2020, *iScience*）、骨格筋（Hoshino *et al*, 2020, *iScience*）、肝細胞（Kokaji *et al*, 2020, *Sci Signaling*）、肝臓-骨格筋-臓器連関（Egami *et al*, 2021, *iScience*）などと、多彩な分野への応用例があり、データ駆動に新規仮説を生成できるという高い有用性が示された。このほか、これまで時系列データを必要としていたトランスオミクス解析の限界を克服し、定常状態（データポイントは1つ）のオミクスデータでもトランスオミクス解析を可能とする新技術を開発した出来たことは評価できる（Egami *et al*, 2021, *iScience*）。さらに、公募・田宮もデータ駆動のビッグデータ解析で業績を上げた。田宮らは柔軟かつ高速に効果因子を抽出するために、疎性モデリングを利用した遺伝統計ソフトウェアプログラムを開発し、実際に国内最大級の前向きゲノムコホートのデータの分析に適用して、健康診断値変化（量的データ）および疾患発症（二値データ）に寄与する相互作用候補を同定した（Takayama *et al*, 2021, *Nat Commun*）。本研究を含む一連の研究により、大規模ゲノムコホートデータ解析の限界を克服し、より網羅的な遺伝統計学的手法を用いることが可能となり、大きな波及効果と思われる（Sakaue *et al*, 2021, *Nat Genet*; Graham *et al*, 2021, *Nature*）。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和5年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

**【領域会議】**各研究班の若手研究者が領域会議へ参加しやすくするために、旅費の優遇などを行い、約100名の規模でおこなった。**若手研究者限定のポスター賞**を設置し、受賞若手研究者には、領域ニュースレターに、「明日の風—若手の想い—」としてエッセイを投稿してもらった。また領域会議では、ネームプレートを4色に分け（大学院生・緑、学部生・青）、若手研究者の存在に対する視認性を高め、議論や懇親の場などでは、若手に対して領域全体がメンターとして育むという体制を推進・実行した。

**【若手育成合宿・セミナー】**第1回若手育成合宿（オンライン：2019年8月31日）は、精神科臨床を知らない若手基礎研究者が、本邦の**歴史的精神病院である松沢病院**を見学し、精神科臨床医の講義・談話だけでなく、同世代の精神科研修医との活発な議論を行った。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、多くの若手研究者が参加する許可を頂き、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、精神疾患患者と医師の生の声に触れさせていただいた。第2回若手育成イベント（WEB開催：2020年12月16日）は、最先端技術に関する対話式ワークショップ「**神経回路の可視化・操作・モデリングのための最先端技術**」を開催した。

**【次世代脳への参加】**領域に属する若手研究者の学際的視点を高めるために、脳科学関係の新学術領域の集合からなる大規模学術集会「次世代脳」には5年連続で参画し、例年イベントを主催した。例えば、「トランスオミクスにおける精神疾患の分子基盤解明に向けて（2018年12月12月）」、「3領域合同若手シンポジウム（2018年12月14日）」、「3領域合同若手シンポジウム（2019年12月19日）」を主催し、他領域との交流・連携をはかった。2019年11月5～6日には、新学術領域「人工知能と脳科学の対照と融合」との共催で、「精神疾患の分子・回路病態研究の最前線」と冠した国内シンポジウムを開催した。

2021年12月18日には、「基礎神経科学と臨床精神が融合したブレイクスルー研究の育て方」という総合討論会を開催した。いかにして基礎神経科学と臨床精神医学が一つの場に集まり、相乗的に融合し、ブレイクスルー研究を生み出せるかという議論を行った。ファシリテーターとして基礎研究者と臨床精神科医がペアもしくはトリオになり（合計4組）、各組のファシリテーターに配属された若手研究者達とともに仮想課題に対して共同作業を行い、最後に共同でプレゼンテーションを行うというものである。このような専門の異なる若手研究者の交流のノウハウは、全国の270以上の精神科医療施設が参加するEGUIDE（Effectiveness of GUIDeline for Dissemination and Education in psychiatric treatment）の代表であり、EGUIDEを成功に導いた橋本亮太氏が斬新な采配を振るい、有意義かつ刺激的な会になったと自負している。

**【若手研究者の国際派遣】**若手研究者の海外派遣事業として、沼（神戸大学）をWeill Cornell大学、久保（慶應義塾大学）をHarvard大学、竹内（名古屋市立大学）をセグド大学、肥後（京都大学）をオックスフォード大学脳イメージングセンターおよびフランスMolecular Imaging Research Centerに派遣した。いずれも共同研究もしくは技術習得を目的とした1週間～3か月の訪問である。特に竹内の訪問は論文としての成果へ直結した（Li, Takeuchi, et al, 2023, *Neuron*）。

**【マルチスケール脳】**  
基礎神経科学と臨床精神が融合した  
ブレイクスルー研究の育て方  
共催：日本生物学的精神医学会・日本神経化学会・  
EGUIDEプロジェクト（精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動）  
12月18日（土） 15:00 - 18:30 懇親会（web開催） 19:00 -  
■ 林（高木） 朗子【理化学研究所】  
■ 橋本 亮太【国立精神・神経医療研究センター】  
■ 古屋敷 智之【神戸大学】

4グループの構成：総合コーディネーター・橋本 亮太

基礎から臨床へ  
「臨床研究者とは接点がない」「自分の研究が世の中の役に立つイメージが湧かない」という基礎研究者向けに、基礎-臨床融合の始め方、連携の維持、どのように論文発表からさらなる発展を模索するか。  
グループ1 講師：今井 望、久島 晃、吉田 聡、那波 宏之      グループ2 講師：内田 周作、中澤 敬信、加藤 忠史

臨床から基礎へ  
日々患者の診療に従事している臨床研究者や精神科臨床で見出した所見より、病態解明あるいは治療法開発に迫りたい。基礎研究者との共同研究を開始・発展させるためには？  
グループ3 講師：加藤 隆弘、足田 貴博、林 朗子      グループ4 講師：橋井 泰人、高橋 阿貴、古屋敷 智之

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

**【甘利俊一先生（東京大学 名誉教授、理化学研究所 荣誉研究員）】**現代社会において、精神疾患はその中枢を揺るがす問題として現れる。これは脳の故障というべき病状を呈するが、それには多くの病態があり、統合失調症、双極性障害、うつ病、認知症など数々の病態が知られている。これらは、その発症の機序や病態は異なるものの、それぞれに独自の機序を持つが、その実態の解明は容易ではない。それはこれらが、DNAによる脳の分子機構から、神経細胞とその複雑な回路網、その生み出す神経伝達物質、そこから生ずる脳の高次機能など、スケールを異にするミクロからマクロまでの機構がかかわっているからである。また、臨床的な病態、遺伝子などの物質基盤、ニューロンや回路の異常、さらに高次機能の発現の仕組みなど、機能的に異なる多くの様相を呈する。残念なことに現代の科学は、これらのマルチスケールの現象を解明する方法論を持たず、研究は多く個別のスケールで個別の現象に着目して、そこで起こる機序の解明とその応用に終始するきらいがあった。しかしこれでは精神疾患の実態とその機序を全体として明らかにすることは難しい。本新学術領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」はこの難点を克服し、諸外国に先駆けて精神疾患の仕組みを明らかにし、その治療法に結び付けようとする極めて野心的な試みである。これには多くの困難が伴う。言葉も方法も違う領域間をつないで共同研究を立ち上げ、新しい概念の下で疾患の全体像を明らかにすることは容易ではない。本研究が、個別研究の素晴らしい成果を超えて、さらに新しい精神疾患の学問領域を切り拓いたか否か、正否はここにかかっていると見えよう。本領域は、コロナ下の困難な状況にも拘わらず、毎年全員参加のシンポジウムを開催し、マルチスケールの異分野の方法を結びつけ、いくつかの共同研究を立ち上げて成果を挙げた。個々には述べないが、それは報告書に詳述されており、また100件を超える国際学術誌での発表からも見て取れる。いくつかの例を述べれば、林（康）らの恐怖記憶形成のトラウマ記憶忘却効果物質の発見とヒトへの治験、林（朗）らの統合失調症における強いシナプス形成の発見、さらに豊泉らの、シナプス強度の揺らぎが学習に及ぼす効果と巨大シナプス形成とのかかわりなど、枚挙にいとまがない。本領域は若手研究者の育成にも力を注ぎ、若手がシンポジウムで活躍し、新しい職を得るなどの成果も多々見られた。また、広く公募研究を募り研究の幅を広げ、精神疾患研究の大きなコミュニティを分野を超えて形成したことも挙げてよいだろう。もとより、精神疾患の病態と機序を多くの学問分野の協力でマルチスケールで捉える研究は大事業であり、本研究で完結するものではない。本研究はその始まりにすぎず、完結にはほど遠い。しかし、その有効性を示す序としての役割は果たせたものとする。この研究をこれで終わりとするのではなくて、引き続きさらに発展して新しい分野を切り拓くことを期待したい。

**【井ノ口馨先生（富山大学大学院医学薬学研究部 教授）】**マルチスケールにわたる脳機能の理解を通じた精神病態の本質の理解という目標は、野心的かつ挑戦的で魅力的な設定である。個別の研究は計画班・公募班ともに順調に進み顕著な成果も出している。さらに本領域が目標とした多階層にわたる脳機能研究については、数多くの因果関係を解明して論文発表しており十分に評価できる。領域全体の研究戦略としてデータ駆動・理論・仮説検証の間の連携を通じてヒト精神疾患の病態理解に迫るとした点については、いくつかの個別的な達成例が得られた。領域全体の取り組みとしてはやや弱かった点が認められるにも関わらず、今後の精神疾患研究の有力な方向性を示したという意味で十分に評価できる。領域の運営に関しては、共同研究の推進と若手の育成に力を入れており、領域代表と総括班の努力によりかなりの成果が上がったと評価できる。

**【岡野栄之先生（慶應義塾大学医学部 教授）】**この新学術領域プロジェクト「マルチスケール精神病態の構成的理解」では、泊まり込みの班会議などに参加させて頂き、すっかりメンバーの方々と打ち解けさせて頂きました。林代表のリーダーシップと領域全体のチームワークと熱気には感服しております。本プロジェクトでは、シナプス動態・作動原理の理論構築を推進し、高次脳機能や精神疾患に対して人工知能からの有用なアプローチの端緒を提供しました。その成果は非常に評価されるべきものです。特に、多階層脳研究において階層縦断的な因果関係の解明を数多く成功しました。これにより、慢

性社会ストレスや統合失調症、PTSDなどの病態における核心的な要素の解明に大きく貢献しました。例えば、慢性社会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の解明や、統合失調症における強力なシナプスの出現という新しい仮説の提唱、PTSDのトラウマ記憶形成の基盤であるシナプス可塑性の発見などは、その重要性が高く評価されました。これらの成果によって、慢性社会ストレスを緩和するための発酵食品やPTSDの治療法の開発に大いに役立てられました。さらに、シナプス強度の「ゆらぎ」という重要なパラメーターに関する数理モデルの構築に成功しました。これにより、正常脳と病態脳の「ゆらぎ」の比較による学習の安定性や自閉症スペクトラム障害における学習の不安定性に関する理解が深まりました。現在のAIには「ゆらぎ」のパラメーターは含まれていないため、この成果は将来的にはAIの開発にも大きな影響を与えることが期待されます。このように、このプロジェクトは掲げた目標に対して多くの成功例を達成したものと考えられます。

**【尾崎紀夫先生（名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授）】**本領域の目的は、「病態メカニズムが未だ謎に包まれ」「その治療薬も病態機序に立脚したとは言い難い」状況にある精神疾患の病態解明である。また本領域において精神疾患病態は「遺伝子から行動レベルまでの幅広い各階層を因果律で迫る研究デザインで構成的に解明」すべきものと位置づけ、脳内の多階層レベルのデータを経時的かつ網羅的に捉えるチーム(A01)、得られたデータから仮説を導出するチーム(A02)、得られた仮説を光・薬理遺伝学的な操作により因果関係を検証するチーム(A03)という班構成で臨んだ。本領域の目的と解明の方向性及び方法論に、評価者は全面的に賛同しており、領域アドバイザー及び外部評価者を引き受けた由縁でもある。この本領域の方向性・方法論の正当性を具現化し、また多チーム間連携が結実した、刮目すべき好例として以下の成果があげられる。即ち代表的精神疾患である統合失調症の病態解明にあたり、ヒトゲノム解析結果に基づく構成概念妥当性の高いモデルマウスに加え、ヒトiPS細胞モデル神経細胞、患者脳・術後脳を対象として多階層・多種レベルのデータを取得し、そのデータの*in silico*解析から得られた巨大スパイン病態仮説が、光遺伝学的手法を駆使することにより因果関係まで立証し得た(Obi-Nagata *et al*, 2023, *Sci Adv*)。今後、SETD1A・DISC1バリエーション以外のモデル系での検証、更には統合失調症の巨大スパイン病態に基づく治療法開発に繋がることが期待される。本領域の推進には、多くの異なる志向性を持った多分野の研究者が如何に共通の問題意識を持ち、融合できるかがポイントと考えていた。この問題意識の共有を企図して開催された若手合宿・セミナーでは、東京都立松沢病院の臨床現場を見学した上で、精神科臨床医であり精神疾患の病態研究に携わっている、東京都医学研糸川昌成副所長と評価者尾崎による臨床的観点や患者・市民参画の視点に関するセミナーの後、本領域の基礎研究者と糸川・尾崎が討議した。これを機会に、当事者・ご家族の想いである「精神疾患の病態解明により、病態機序に立脚した治療法開発を」という意識が広く班員に醸成され、前述の統合失調症病態解明に留まらず、PTSDや双極症（双極性障害）等の病態解明や創薬に繋げる成果も得られている。本領域に参画した多分野の基礎研究者が、この問題意識を持ち続け、今後も当事者・ご家族の想いを適えることに繋がる成果を目指した研究に参画して頂くことを強く期待している。

**【黒田真也先生（東京大学大学院理学系研究科 教授）】**「マルチスケール精神病態の構成的理解」領域では、マイクロ病態としてのシナプス・細胞レベルの病態を中心に据え、神経回路・行動レベルや分子レベルといった上下階層にまたがる構成的な病態解明を目的としている。この目的を達成するためには従来の個別分子の仮説検証型研究だけでなく、大規模データの計測や計算理論との統合が必要であり、単一の研究室だけで達成するのは難しい。そこで本領域では仮説検証型のチーム(A03)に加えて、データ駆動型のチーム(A01)や仮説導出型のチーム(A02)を設置し、大規模データ計測(ウェット)とデータ解析(ドライ)を組み合わせた。この特徴的な組織は階層縦断的な精神疾患の病態解明を促進するための工夫であり、総括班が中心となって研究支援活動や異分野研究者との協力を推進し、創発的な研究が効果的に進められるように計画的な組織運営が行われている。このような取り組みは新学術領域研究の主旨に合致したものとして高く評価できる。このような異分野の研究者同士や若手研究者のチームワークと組織的なサポートにより、本領域の研究成果は大きな進展を遂げていくものと確信する。よって「マルチスケール精神病態の構成的理解」は新しい学術領域の創出に成功しており、十分な成果が得られている。