

領域略称名：マイクロ精神病態
領域番号：3406

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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29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

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	24116001 マイクロエンドフェ ノタイプによる精神 病態学の創出	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学 部・教授	10
A01 計	24116002 統合失調症由来 i P S細胞を用いた病態 関連分子・細胞基盤 の解明	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	吉川武男	国立研究開発法人理化学研究 所・脳科学総合研究センター・ チームリーダー	5
A01 計	24116003 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	林朗子 (高木朗子)	群馬大学・生体調節研究所・脳 病態制御分野・教授	7
A01 計	24116004 精神疾患におけるシ ナプス超分子構造機 能関連の変容	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	廣瀬 謙造	東京大学・大学院医学系研究 科・教授	5
A02 計	24116005 双極性障害の原因神 経回路の解明	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	加藤 忠史	国立研究開発法人理化学研究 所・脳科学総合研究センター・ チームリーダー	2
A02 計	24116006 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 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	7
A02 計	24116007 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	富田 博秋	東北大学・災害科学国際研究 所・教授	5
A03 計	24116008 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学 部・教授	9
A03 計	24116009 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	岩本 和也	熊本大学・大学院生命科学研究 部・教授	6
A03 計	24116010 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	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	那波 宏之	新潟大学・脳研究所・教授	4
統括・計画研究 計 10 件					
A01 公	25116504 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	大倉 正道	埼玉大学・理工学研究科・准教 授	1

A01 公	15H01275 高感度シナプスカルシウムプローブを用いたスパイン内代謝の病態進行の研究	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	大倉 正道	埼玉大学・理工学研究科・准教授	1
A01 公	25116505 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	真鍋 俊也	東京大学・医科学研究所・教授	1
A01 公	25116509 統合失調症における K _v 9.3 カリウムチャンネルサブユニット発現変化の脳内分布	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	橋本 隆紀	金沢大学・医学系・准教授	3
A01 公	15H01280 統合失調症のネットワーク障害とパルブアルブミン陽性ニューロンの KCNS3 発現低下	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	橋本 隆紀	金沢大学・医学系・准教授	3
A01 公	25116514 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	木下 専	名古屋大学・理学部・教授	10
A01 公	25116525 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	小林 克典	日本医科大学・医学部・准教授	2
A01 公	15H01296 精神疾患のプレシナプスエンドフェノタイプの形成・維持機構の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小林 克典	日本医科大学・医学部・准教授	2
A01 公	25116527 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	小出 剛	国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・准教授	4
A01 公	15H01298 PACAP 高発現マウスを用いた PTSD 脆弱性のマイクロエンドフェノタイプ	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小出 剛	国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・准教授	4
A01 公	15H01276 うつ病における新生神経細胞の役割の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	菅谷 佑樹	東京大学・医学系研究科・助教	2
A01 公	15H01281 コネクトーム技術を用いた脳内微小構造の標準化と異常解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	深澤 有吾	福井大学・医学部・教授	8
A01 公	15H01283 精神疾患発症脆弱性分子のシグナルネットワークとマイクロエンドフェノタイプ	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	貝淵 弘三	名古屋大学大学院・医学系研究科・教授	8

A01 公	15H01286 iPS 細胞の分化系の 技術開発および独自の 統合失調症多発家 系患者の分子病態解 析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	中澤 敬信	大阪大学・歯学研究科・准教授	3
A01 公	15H01299 超解像で可視化するシナ プスナノドメインに着目 した精神病態	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	深田 優子	生理学研究所・細胞器官研究系・ 准教授	1
A02 公	25116501 うつ病・不安障害モ デル動物における分 界条床核神経回路の 機能的変化	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	南 雅文	北海道大学・薬学研究院・教授	4
A02 公	15H01273 (廃止) 慢性ストレス・慢性 疼痛による分界条床 核-腹側被蓋野神経 回路の機能的変化	平成 27 年度	南 雅文	北海道大学・薬学研究院・教授	3
A02 公	25116508 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	森 寿	富山大学・大学院医学薬学研究 部・教授	2
A02 公	15H01279 ストレス性精神疾患 における扁桃体外側 核の病態解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	森 寿	富山大学・大学院医学薬学研究 部・教授	2
A02 公	25116510 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	戸田 重誠	金沢大学附属病院・神経科精神 科・講師	2
A02 公	25116512 (廃止) 精神疾患のグリア性 マイクロエンドフェ ノタイプ	平成 25 年度	小泉 修一	山梨大学・医学工学総合研究 部・教授	2
A02 公	25116516 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	櫻井 武	京都大学大学院・医学研究科・ 特定准教授	1
A02 公	15H01285 精神疾患に関与する 遺伝環境因子で前頭 前野発達期に現れる マイクロエンドフェ ノタイプ	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	櫻井 武	京都大学大学院・医学研究科・ 特定准教授	1
A02 公	25116519 (廃止) 前頭前野皮質回路の 遺伝子操作による病 態モデル解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・教 授	1
A02 公	25116520 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	國井 泰人	公立大学法人福島県立医科大学 ・医学部・講師	1
A02 公	25116523 うつ病における神経 回路変容の抽出と解 析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・准教授	5

A02 公	25116526 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	6
A02 公	15H01297 (廃止) 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	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	7
A02 公	25116528 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	佐藤 正晃	国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員	2
A02 公	25116529 CA2 Disinhibition and Schizophrenic Phenotypes	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	McHugh, Thomas	国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー	1
A02 公	25116532 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	池田 和隆	公益財団法人東京都医学総合研究所・依存性薬物プロジェクト・プロジェクトリーダー	5
A02 公	15H01313 精神疾患病態におけるドーパミンシグナル関連マイクロエンドフェノタイプの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	池田 和隆	公益財団法人東京都医学総合研究所・依存性薬物プロジェクト・プロジェクトリーダー	4
A02 公	25116522 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	久保 健一 郎	慶應義塾大学医学部・解剖学・専任講師	4
A02 公	15H01293 微細な組織構築変化をマイクロエンドフェノタイプとする精神神経疾患の病態解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	久保 健一 郎	慶應義塾大学医学部・解剖学・専任講師	3
A02 公	15H01282 精神病態脳における大規模 2 光子解析法の開発	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	喜多村 和 郎	山梨大学・医学部・教授	1
A02 公	15H01288 高精細全脳イメージングによるマイクロ精神病態の探索	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	橋本 均	大阪大学・薬学研究科・教授	3
A02 公	15H01300 グリア細胞からみる精神疾患	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	和氣 弘明	神戸大学大学院・医学研究科・教授	3
A02 公	15H01304 各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連する遺伝子の機能解析と病態解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	星野 幹雄	国立精神神経医療研究センター・神経研究所・部長	1

A02 公	15H01291 新規モデルマウスを用いた自閉症マイクロエンドフェノタイプの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	中山 敬一	九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授	1
A03 公	25116507 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	奥野 浩行	京都大学・医学研究科・特定准教授	3
A03 公	25116515 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	山田 清文	名古屋大学・医学部附属病院・教授	6
A03 公	15H01284 グリア細胞における MHC クラス I 分子の過剰発現とマイクロエンドフェノタイプ	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山田 清文	名古屋大学・医学部附属病院・教授	6
A03 公	25116517 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	古屋敷 智之	神戸大学大学院・医学研究科・教授	6
A03 公	15H01289 マウス反復ストレスによる情動変容を担う自然免疫関連分子の作用とその活性化機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	古屋敷 智之	神戸大学大学院・医学研究科・教授	10
A03 公	25116518 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	森信 繁	高知大学・医学部・教授	5
A03 公	25116521 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	衣斐 督和	京都府立医科大学・医学研究科・助教	1
A03 公	25116524 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	水島 徹	慶應義塾大学・薬学部・教授	1
A03 公	15H01294 (廃止) 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	平成 27 年度	水島 徹	慶應義塾大学・薬学部・教授	1
A03 公	25116530 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	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	坂口 昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	1
A03 公	25116531 Identifying a microendophenotype of post-traumatic stress disorder	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	JOHANSEN, JOSHUA	国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー	1

A03 公	15H01301 Circuit microendophenotypes for post-traumatic stress disorder	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	JOHANSEN, JOSHUA	国立研究開発法人理化学研究 所・脳科学総合研究センター・ チームリーダー	1
A03 公	15H01295 ストレス性精神疾患 モデル動物における 痛み情動回路の制御 機構とその応用	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	渡部 文子	東京慈恵医科大学・総合医科学 研究センター 神経科学研究 部・准教授	1
公募研究 計 52 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

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、応募時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的症状があろうとも、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づらい存在であり、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. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究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、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の達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

【領域の目標設定；何をどこまで明らかにするか？】

本領域では、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）を代表とする不安障害など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、すなわち、マイクロエンドフェノタイプを同定する。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、マイクロエンドフェノタイプを同定・解析するための基盤技術の開発も試みる。また、挑戦的試みとして、患者由来 iPS 細胞を用いてマイクロ精神病態モデルを開発し、これまで成し得なかった「細胞レベルの精神病態研究」の遂行も試みる。

【計画研究の達成度】

A01-1 計画・吉川 武男

統合失調症の神経発達障害仮説に着目し、患者由来 iPS 細胞・神経幹細胞・神経細胞を用いて、(1) どのような分子細胞レベルの異常(マイクロエンドフェノタイプ)が見られるか？、(2) どのような化合物が、分子細胞レベルの異常を回復させることができるか？、の2点を目標に研究を行った。

(1) 22q11.2 欠失を持つ統合失調症患者由来の神経幹細胞では、神経細胞とアストロサイトへの分化効率の異常など神経発達障害を示唆する表現形(マイクロエンドフェノタイプ)が見られ、これらの異常は特定の miRNA や p38 の発現変化が関わることや p38 阻害剤により異常が回復することを示した。更に、これらマイクロエンドフェノタイプの妥当性を検証するため、患者死後脳を解析し、統合失調症患者死後脳では、神経細胞とアストロサイトのマーカー量比に異常があることを示した。

(2) *GLO1* 遺伝子変異を持つ統合失調症患者由来の iPS 細胞では、カルボニルストレスが亢進し、神経幹細胞への分化効率や神経幹細胞マーカーの発現が低下することを明らかにした。これらの異常は、カルボニルストレス消去剤で回復した。また、患者由来 iPS 細胞では、*CRMP2* の終末糖化産物化が亢進しており、*GLO1* 遺伝子を欠損させた健常者由来 iPS 細胞においても同様の結果が示された。

上記結果より、分子細胞レベルの異常とその異常を回復させる化合物(p38 阻害剤、カルボニルストレス消去剤)を明らかにしたことから、目標とした2点について十分に達成したと考える。

A01-2 計画・林(高木) 朗子

精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとして樹状突起スパインに注目した。統合失調症モデルマウスである *DISC1* ノックダウンマウスの *in vivo* 2 光子イメージングの結果、マウス思春期相当期にスパインが過剰に除去され、シナプス密度減少を見出した。更に、スパイン減少を予防する薬剤は、統合失調症関連症状の一つ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した (*Proc Natl Acad Sci USA, 2014*)。一方、スパインと行動の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技術: *Synaptic optogenetics* (*AS-PaRac1*) を開発した。*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、学習後に青色光を照射すると既得学習を消去でき、確かにスパインが行動を強力に制御する、世界初の直接的エビデンスとして報告できた (*Nature, 2015*)。この仕事は *Nature Methods*、*Cell* 誌などに特集され、2017 年 5 月の Thomson Reuters の引用は 50 回であり、高被引用文献(該当フィールド上位 1%)としてランクされ、この新技術を病態モデルに展開することで、病態生理を担うスパインパソロジーの描出が劇的に展開すると思われる。これら一連の仕事より精神疾患マイクロエンドフェノタイプとしてのスパインを *in vivo* で可視化し、さらに操作出来るようになり、当初の計画以上の完成度で目標達成できたと考えている。

A01-3 計画・廣瀬 謙造

シナプス機能に着目して精神疾患関連分子の検索とシナプス分子の微細配置解析を中心に研究を推進した。これまでに自閉症患者のコピー数変異(CNV) データを基にした分子スクリーニングによってシナプスでのグルタミン酸受容体のリサイクリングに関わる分子(*Sez6l2*)を同定し、*Sez6l2* ノックアウトマウスが自閉症様行動を示すことを示した。また、シナプス分子の超分子構造の変容の検索を先行研究において精神疾患様の行動が確認された *DISC1*、*Shank3* あるいは *Schnurri-2* のノックアウトマウス、*Nuroigin-3* 変異導入マウスの大脳皮質、海馬、小脳、線条体の脳スライス標本で行った。超解像顕微鏡を用いた解析から海馬ではグルタミン酸受容体 *GluA1* サブユニットがシナプスにおいて 80 nm 程度のナノクラスターを形成すること、*Schnurri-2* ノックアウトマウスではこのナノクラスターの大きさ、数が著明に減少していることを見出した。また、線条体側坐核ではドーパミン受容体 2 型サブユニット (*D2R*) が 70 nm 程度のナノクラスターを形成すること、*DISC1* ノックアウトマウスではこのナノクラスターの大きさ、数が増加していることを見出した。加えて、*DISC1* ノックアウトマウス線条体側坐核の *medium spiny neuron* のスパインの数が野生型と比べて著しく減少していることを見出した。同定された *D2R* ナノクラスターやスパイン形態の変容は非定型統合失調症治療薬であるクロザピン投与によって野生型のレベルまで回復することを示した。以上は本研究で目標とした疾患モデル動物のシナプスレベルでのマイクロエンドフェノタイプの同定を達成したことを示す。

A02-1 計画・加藤 忠史

双極性障害の神経細胞レベルの病態、すなわちマイクロエンドフェノタイプを、動物モデルおよび iPS

細胞由来神経細胞モデルを用いて同定し、これを患者死後脳で確認することを目的とした。気分障害を伴う慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO) の原因遺伝子 (Polg) の変異体を脳だけに発現させた遺伝子改変マウスを作成し、双極性障害様の行動変化を呈することを報告すると共に、このモデルマウスを用いて、異常ミトコンドリア DNA が蓄積している脳部位を検索し、mtDNA 欠失が蓄積している脳部位として視床室傍核を同定した。さらに、視床室傍核特異的機能的ノックダウン後に行動解析を行うことにより、視床室傍核の異常が病因的意義を有する、うつ症状を呈するミトコンドリア病患者の死後脳において、視床室傍部に病変が存在することを明らかにした。一方、双極性障害の神経細胞病態を検討するため、患者より iPS 細胞を樹立した。iPS 細胞由来神経幹細胞をマウスに移植したところ、十分に正着しなかったが、*in vitro* で脳の発生をシミュレーションする方法が開発されたため、こちらの方法に切り替え、双極性障害患者の神経細胞病態を明らかにすることができた。このように、双極性障害の候補脳部位を特定することに成功すると共に、神経回路遺伝学技術を用いて、この脳部位の病因における意義を明らかにすることができ、また、患者由来 iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞由来神経細胞のフェノタイプを検討することができた。以上のようにより、当初目標を達成できたと考える。

A02-2 計画・橋本 謙二

精神疾患のマイクロエンドフェノタイプのうち、最も研究が進んでいるのは、うつ病の脳における樹状突起スパイン密度の変化であるが、我々はうつ症状を示す動物の脳では、スパイン密度の変化が部位 (前頭皮質、海馬と側坐核) によって異なる事を見出した。NMDA 受容体への親和性が低い R-ケタミンは、NMDA 受容体への親和性が高い S-ケタミンより、抗うつ効果および樹状突起スパイン密度低下に対する改善作用が強いことを報告した。ケタミンの抗うつ効果には NMDA 受容体以外の関与を提唱した。またうつ病の社会的敗北ストレスモデルにおいて、R-ケタミンの抗うつ効果は代謝物である (2R,6R)-HNK より抗うつ効果が強く、R-ケタミンの抗うつ効果は、代謝物でなく、R-ケタミン自身であることを報告した (Nature 掲載論文 (Zanos P et al. 2016) に対する反論)。一方、統合失調症の妊娠感染モデルにおいて、4 週齢から 8 週齢までの D-セリンの投与は、成熟期における行動異常を抑制することを報告した。セリンラセマーゼは、脳において D-セリンの合成酵素であるが、メタボロミクス解析結果より、セリンラセマーゼ遺伝子の欠損は、解糖系に影響を与えることを見出した。このように、うつ病と統合失調症のマイクロエンドフェノタイプがグルタミン酸神経系の異常であるとの当初の仮説を実証し、さらに治療法に繋げることができ、本研究の目標は達成された。

A02-3 計画・富田 博秋

ヒト免疫細胞は非侵襲的解析が容易であるため、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、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た。A03 喜田と連携し、恐怖条件付けマウス PTSD モデルでは、恐怖記憶形成並びに消去に対応するミクログリアのサイトカイン産生プロファイルが PTSD 病態のマイクロエンドフェノタイプとして有益であることを特定した。更にこのマイクロ精神病態を指標に薬剤ミノサイクリンがサイトカイン産生プロファイルの変化を介して恐怖消去を制御することを特定し、マイクロエンドフェノタイプに基づく PTSD 治療薬開発のストラテジーを確立した。A02 橋本と連携し、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症モデルマウスのトランスクリプトームとメチローム解析から、胎生期の母体免疫負荷に伴うグリア細胞関連遺伝子領域のメチル化状態変化を統合失調症病態のマイクロエンドフェノタイプ候補として特定した。更に、精神疾患に関与する免疫細胞サブpopulation 特定に向けた基盤技術として、精神疾患病態への関与が知られる Th1、Th2 ヘルパー T 細胞特異的新規細胞表面マーカーを特定し、双極性障害に有効な気分安定薬リチウムがミクログリアや末梢の分化単球系細胞の補体産生を顕著に亢進することを特定した。また、末梢血液の画像遺伝学により免疫関連分子の機能多型が脳内構造に及ぼす影響を可視化する実験系を確立し、ミクログリア特異的分子 CX3CR1 の機能多型が楔前部等の領域の血液量に影響すること等を特定した。以上より、当初の目的を十分に達成したと考える。

A03-1 計画・喜田 聡

環境要因を原因とする精神疾患、特に、PTSD を説明するマイクロエンドフェノタイプの同定を目的とした。受動的回避反応課題を用いて恐怖記憶想起後に「恐怖」を維持・増強させる (再固定化) プロセス、一方、恐怖を減少させる安全学習 (消去) プロセスを分離した行動系を開発し、再固定化と消去回路を同定・解析した。再固定化と消去は海馬・扁桃体・前頭前野にまたがる可塑的回路により制御され、両者共に劇的な生化学的変化を介して制御される実態が明らかとなった。特に、記憶を想起するだけで恐怖が増強される PTSD 病態モデルの開発に世界で初めて成功し、トラウマ体験後の PTSD 発症時のマイクロエンドフェノタイプとして再固定化回路 (特に前頭前野領域) の過活性化を同定した (*eLife* 2014)。さらに、光・分子生物学的解析から、海馬がトラウマ記憶の増強と減少を制御すること、ERK 活性化が消去誘導のスイッチ分子であることを同定し、ERK 活性化を伴う海馬ニューロンの消去障害が PTSD 病態を持続させるマイクロエンドフェノタイプであると提唱した (投稿準備中)。さらに、予想外の進展として、海馬神経新生が海馬依存性記憶の忘却を制御することに着目し、ヒトにも適用可能なトラウマ忘却法を開発し (特許申請、*eLife* 2016)、臨床試験を開始した。一方、環境要因悪化による精神病態として、概日リズム障害による cAMP-ドーパミン情報伝達の減退が行動異常を導くことも同定した。以上より、環境要因が導くマイクロエンドフェノタイプを同定する目的を十分に達成し、しかも基礎研究を臨床応用に展開する道筋を示すことができた。

A03-2 計画・岩本 和也

本計画研究では、神経細胞核内のゲノム動態をマイクロエンドフェノタイプとして捉え、ゲノムの修飾

と配列の多様性の二つの側面から検討を行ってきた。これら核内ゲノム動態の実態を明らかにし、精神疾患との関連を明らかにすることが当初の達成目標であった。ゲノム修飾については様々なシトシン修飾状態について微量脳組織を用いた解析技術の確立と共にその基本特性を明らかにしつつ、精神疾患患者死後脳に特徴的なパターンの抽出に成功した。また、ゲノム配列の多様性については、レトロトランスポゾンLINE-1の新規転移が、統合失調症患者死後脳神経細胞ゲノムで増大していることを世界で初めて明らかにし、領域内の密接な共同研究を展開した。特に、A01 吉川の統合失調症患者iPS細胞、A03 那波のサイトカイン動物モデル、A02 加藤のバイオインフォマティクス解析技術などにより、LINE-1コピー数増大と精神疾患の関連について詳細な検討を加えることができた。また、ヒト死後脳試料に対し超高深度ゲノム解析を行い、体細胞変異を同定する解析パイプラインの構築に成功した。本手法を用い、一卵性双生児統合失調症関連障害不一致例において体細胞変異の同定に成功しており、ゲノム動態と精神疾患病態についての新たな知見を得ることができた。

A03-3 計画・那波 宏之

複数サイトカインは、新生児動物投与により成長後に統合失調症に関連する行動変化を呈する。本計画では、モノアミン神経回路に着目して当該モデル動物を解析した。(1) In Vivoの3種モノアミン神経回路に対するサイトカインの解剖学的な影響評価、(2) サイトカインが及ぼす3種モノアミン神経の興奮性変化・シナプス病態の解明、(3) モノアミン神経回路変化と精神疾患患者の脳内変化との対比。なかでもEGF投与動物が最も強い行動異常を呈し、霊長類でも再現できている。EGF投与ラットは特にドーパミン神経回路の活動において異常性が高かった。ドーパミン神経は淡蒼球に異所性の神経終末を形成し、動物の思春期後に過剰興奮を示し、抗精神病薬で正常化する。一方、ノルアドレナリンやセロトニン神経活動は無変化であった。電気生理と喜田班との共同RNA-Seqは、このドーパミン過活動にカリウムチャンネルの関与を指摘している。加えて神経生理・病理学的解析は、モデル動物の聴覚野異常性を指摘していた。この領域では神経活動マーカーの上昇とともに、マイクログリアの活性化や聴覚過敏反応、聴覚誘発性脳波異常を呈することが判明した。國井班との共同分子病理研究により、患者死後脳でも類似の分子変化が再現されることが判明した。依然として多くの疑問が残されているものの、本サイトカインモデル研究は「胎児・新生児期のサイトカイン暴露はのちにドーパミン神経異常発達・聴覚認知機能障害が生じうる」といった統合失調症関連の新規マイクロ精神病態を発見した点において、十分な成果を達成したものである。

【公募研究を含めた達成度のまとめ】

公募研究を含めて本領域において同定(提案)されたマイクロエンドフェノタイプとマイクロエンドフェノタイプ同定・解析のために開発が進んだ技術をまとめた。今後、これらマイクロエンドフェノタイプの妥当性を検証する必要がある。また、一疾患において複数のマイクロエンドフェノタイプが同定されているが、このことは精神疾患の多様性と多因子性を裏付けていると言え、今後の解析により、精神疾患発症メカニズムの多様性が明らかになると考えている。一方、本領域の研究成果として、従来のエンドフェノタイプ(中間表現型)に近い病態も同定され、今後、解析を進めることで、これらエンドフェノタイプの病態を説明できるマイクロエンドフェノタイプの同定に繋がるものと考えている。

本領域において同定(提案)されたマイクロエンドフェノタイプ		回路レベル	
エピゲノム			
トランスポゾンLINE-1のコピー数増大(統)	岩本 Neuron '14	恐怖記憶想起時の前頭前野の過活性化(P)	喜田 eLife '14
		線条体medium spiny neuronの障害(意欲低下、統)	田中, 廣瀬 NC '17
分子動態レベル(発現と分子局在の異常)		恐怖抑制フィードバック回路解除(P)	Johansen NN '17
大脳皮質のグルタミン酸受容体RNA編集低下(気)	加藤 MB '14	内側眼窩前頭皮質異常(統合失調症等精神疾患)	橋本均 Neuron '17
REST異常活性化による脳内RNA発現変動(ASD)	中山 Nature '16		
Rap1シグナル活性化(情動異常)	貝淵 Neuron '16	エンドフェノタイプの病態の同定(未発表含む)	
NOX1/NADPH oxidase発現異常によるROS増加(気)	衣斐 JN '17	神経発生時の特定タンパク質酸化ストレス修飾(統)	吉川
細胞接着分子群の発現量異常(統合失調症)	中澤 SR '17	クエン酸回路異常(双)	橋本謙 MP '16
大脳皮質パルプアルブミン陽性細胞KCNS3低下(統)	橋本隆 AJP '14	モデル動物の感覚刺激に対する特徴的行動変化(統)	那波
陽性症状を予測するVEGFR2タンパク発現量(統)	國井 JPR '16	初期発生過程における体細胞変異(統)	岩本
		恐怖記憶消去及び汎化が起こりやすい時間帯(P)	坂口MB'16, SR'17
シナプスレベル(プレシナプス)		低pH(全脳、歯状回、前頭葉)(統、双、ASD)	宮川 bioRxiv '16
海馬シナプス前終末可塑性異常(躁)	小林 MB '17	分界条床核神経細胞におけるsIPSC増強(うつ)	南 EJN '16
VTAにおけるシナプス前終末の機能低下(不安症)	古屋敷 CR '16	ドーパミンシグナル低下による活動亢進(統)	池田 Npcp '14
シナプスレベル(ポストシナプス)		ミエリン形成不全と炎症の増強(統合失調症)	森 Glia '17
スパインと行動の因果関係	林(高木)Nature '15	アストロサイト活性化によるMMP-3誘導/発達障害(統)	山田 BBI '14
前頭前野におけるスパイン密度低下(統)	林(高木)PNAS '14		
スパイン密度の変化(海馬↓、側坐核↑;うつ)	橋本謙 PNAS '16	マイクロエンドフェノタイプ同定・解析用技術開発	
		イメージング用新規プローブ開発	廣瀬ACIEE '14
細胞レベル		脳切片の超解像イメージング手法の創出	廣瀬
神経初期発生でのp38αによるグリア系分化↑(統)	吉川 TP '16	G-CaMP7(2光子イメージング用Ca2+プローブ)	大倉 NC '16
視床室傍核のCox陰性細胞蓄積(双極性障害)	加藤 MP '16	高精度高速全脳解析システムFAST	橋本均 Neuron '17
海馬神経新生の減退(PTSD)	喜田 eLife '16	ratiometric fiberphotometryによるCa計測法開発	田中
大脳皮質白質の神経細胞増多(ASD)	久保 JN '15	高速3次元2光子顕微鏡	喜多村

(統);統合失調症、(気);気分障害、(双);双極性障害、(ASD);自閉症、(P);PTSD

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

精神疾患患者由来 iPS 細胞の樹立方法並びに iPS 細胞からの神経幹細胞・神経細胞分化方法確立に至る問題点と解決策

A01 計画研究代表者吉川は領域開始当初こそ線維芽細胞から iPS 細胞を樹立していたが、サンプル数を増やすため、非侵襲的な末梢血 T 細胞からの樹立法に変更するなど、精神疾患患者からの iPS 細胞株樹立方法に改良を加えた。一方、iPS 細胞を活用した精神疾患研究を展開するには、iPS 細胞を神経幹細胞あるいは神経細胞に分化する必要がある。領域開始当初は iPS 細胞から胚様体を経由して神経幹細胞や神経細胞を作製する方法を用いていたが、長期間(～半年間)の分化誘導を必要とし、しかも、得られる細胞量も少なく共同研究者に安定して神経幹細胞や神経細胞を提供することが出来なかった。そこで、外部評価員であり、国内の iPS 細胞研究を用いた疾患研究の権威である慶應大学岡野榮之教授と連携し、岡野教授が開発した低分子化合物を用いた iPS 細胞から直接神経幹細胞を作製する分化誘導法に変更し、安定した神経幹細胞や神経細胞への分化誘導が可能となり、領域内の研究者にも安定して iPS 細胞から分化した神経細胞を供給できるようになった。

iPS 細胞由来神経幹細胞移植マウスの開発の問題点と対応策

健常者及び統合失調症患者由来 iPS 細胞から分化を進めた neurosphere を蛍光色素等で標識後にマウス及びラットの脳室内に投与し、投与 1～3 か月後には移植細胞が脳内に観察されたものの、移植細胞の生存率は低く、また、生存率の定量化も困難であり、十分に正着しなかった。現在も、胎仔頭蓋内投与法を用いて検討し続けており、効率的な定着方法の確立を目指している。現時点では、1～3 ヶ月齢にニューロン様細胞が観察されるなど移植方法の改善も観察されつつあるが、有効な方法確立に至っていない。

以上のように、iPS 細胞由来神経細胞移植マウスの開発が予想以上に困難を極め、一方、上述のように、吉川が iPS 細胞から神経細胞に直接分化誘導し in vitro で脳の発生をシミュレーションする方法を確立したため、培養細胞研究の充実を図った。まず、細胞レベルの研究を強化するため、第二期公募研究（平成 27 年度）において、分子細胞生物学的研究で実績があり、iPS 細胞を用いて精神疾患研究に取り組む中澤敬信代表が提案した申請を採択し、領域内の iPS 細胞研究の層を厚くした。さらに、領域で主催した国際シンポジウムでは iPS 細胞を用いた神経科学的研究の先駆者である Guo-Li Ming 教授、Hong-Jun Song 教授（共にジョンズホプキンス大学）を招聘し、iPS 細胞を用いた精神疾患研究の技術開発と今後の展開を意見交換する機会を設けた。以上の領域活動から、吉川は統合失調症患者由来 iPS 細胞を用いて統合失調症の分子細胞レベルのマイクロエンドフェノタイプを同定し、その病態を改善させる化合物の発見に成功した（*Transl. Psychiatry*, 2016, 2, 進捗, 5, 研究成果に記載）。一方、中澤は、クロザピン反応性が異なる治療抵抗性統合失調症一卵性双生児患者から iPS 細胞由来分化神経細胞を樹立し、クロザピン反応性に細胞接着系分子群が関与していることを示し、抗精神病薬応答性のマイクロエンドフェノタイプを同定した（*Schizophr. Res.*, 2017）。さらに、A02 計画代表・加藤は吉川と連携し、双極性障害患者から iPS 細胞株を樹立し、双極性障害の神経細胞病態を明らかにし、iPS 細胞を用いた分子細胞生物学的手法が双極性障害研究にも有用であることを示した（投稿準備中）。以上の成果から、複数の精神疾患において疾患患者由来 iPS 細胞が極めて顕著な表現型を示すことが明らかとなり、iPS 細胞を用いて精神疾患の細胞生物学的な研究が可能になることが示された。また、ヒトの生体試料の入手が困難である精神疾患研究領域において、iPS 細胞の活用は個々の患者の生体試料を用いた研究を開拓したとも言え、今後の応用範囲は大きい。以上のように、iPS 移植マウス開発の遅れをカバーする代替策として、領域発足当初に目標としていた「培養細胞を用いた精神疾患研究」の方法論を確立することができた。従って、分子細胞生物学者が培養細胞を用いた精神疾患研究を行えることを実証したと言え、精神疾患研究を新たなステージに導いたと考える。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<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>

審査結果で指摘を受けた事項

基礎脳科学として充実した組織となっており、モデル動物レベルでの手掛かりは多く得られることが予想されるが、それをどのように整理し、臨床につなげていくかの道筋を明確に提示する必要がある。

・「臨床につなげる道筋を明確に提示する必要がある」

本領域は精神疾患研究に基礎研究者の参入を促し、マイクロエンドフェノタイプを同定することを目的としているものの、最終ゴールは精神疾患の治療方法開発である。従って、基礎研究としての自由度は担保するものの、基礎研究に終始することなく、臨床研究に繋げることを常に意識して研究を進めてきた。その結果として、3名の計画研究代表者が国立研究開発法人日本医療研究開発機構

(AMED) 融合脳プロジェクトに研究代表として採択され、臨床研究を開始した。吉川は、統合失調症に関わる分子メカニズムが不明であった統合失調症関連因子 CRMP2 をカルボニルストレスの標的分子として同定したこと、「細胞内代謝異常による細胞内ストレスが細胞のダイナミクス制御を障害する」という新たな病理仮説を構築した。この仮説に基づき、融合脳研究では細胞内代謝異常で低下していると思われる化合物（ベタイン）を統合失調症の治療薬とした臨床試験に繋げた。富田は、融合脳研究において、ミクログリアの炎症性サイトカイン産生プロファイルをマイクロエンドフェノタイプとした薬剤開発のストラテジーをうつ病の個別化医療技術開発に応用する研究を提案し、精神医療における実用化に向けて展開することになった。橋本は、本領域において、NMDA グルタミン酸受容体への親和性が低い R-ケタミンが、S-ケタミンより抗うつ効果が強く、副作用が少ないことを発見し、融合脳研究において臨床応用に繋げた。なお、橋本のプロジェクトには、計画研究代表者・岩本も参画し、本領域で確立した微量脳組織のエピゲノム解析技術を利用し、モデルマウスの微小脳領域を対象とした薬理作用の分子機構を解析している。

一方、計画研究代表者・加藤は「融合脳」プロジェクトのプログラムスーパーバイザーとして基礎研究の成果を臨床応用する橋渡しに邁進している。一方、自身が発見した双極性障害・うつ病の責任脳部位が視床室傍核病変である可能性に基づき、視床室傍核病変の患者死後脳を解析中であり、気分障害の一部を病理学的に定義する可能性を追求している。さらに、視床室傍核は安静時機能結合 MRI を用いて描出可能である可能性が考えられ、非侵襲的な診断方法開発も検討している。

さらに、計画研究代表者・喜田は、マウスモデルを用いて神経新生促進剤である NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト・メマンチンにより海馬神経新生を促進することで古いトラウマ記憶を忘却させる方法を考案し、国立精神・神経医療センター金吉晴部長はこの手法を用いて PTSD 治療の臨床試験を開始した。この共同研究は、基礎研究の成果がそのまま臨床に応用された実例であり、医師免許を持たない研究者の成果であろうとも、臨床応用につながる道筋を示したものと言える。

また、本領域では新規参入した基礎研究者も臨床応用を視野に入れた研究を展開し、そして、基礎研究者ならではの斬新な精神疾患研究のアイデアが育つように、臨床医の講演、精神疾患病棟への見学、精神疾患患者・経験者との交流、臨床研究者とのディスカッションなど、基礎研究者が精神疾患の実態、臨床研究者の視点、また、臨床の現場を理解する機会を提供してきた。これらの領域活動には、医師免許を持たない多くの計画・公募研究代表、さらに、多くの若手研究者が参加した。個々の基礎研究者が大いに刺激を受けたとの感想が届いており、今後、この活動にインスパイアされた臨床応用を見据えた新たな基礎研究が生まれてくるものと考えている。

以上、本領域では、AMED プロジェクトにおける臨床研究の実施、あるいは、臨床医との連携を通して、基礎研究の成果を臨床応用に繋げることを実践した。一方で、臨床応用を目指す方策・意識付けを定着させるための領域活動を行っており、臨床につなげる道筋を示してきた。このような流れを継続することが精神疾患研究の推進に不可欠である。今後、領域活動終了後も、基礎研究者と臨床医が密に相互連携し、柔軟性と機動力を有する精神疾患研究領域が国内に完成するように本領域に参加した研究者は努力する所存である。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

中間評価で指摘を受けた事項

(1) 「学術の国際的趨勢等の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れている」という点に関しては、どの程度目標を達成できたかが不明瞭とする意見もあった。今後は、本領域応募時に設定した上記の目標に対してどの程度研究が進展しているかを意識しながら、領域研究を推進する必要がある。

(2) 計画研究と公募研究、公募研究間の共同研究成果がまだ少ないので、後半に向けさらに発展を期待する。

(3) 「マイクロエンドフェノタイプ」の定義が必ずしも計画研究、公募研究の研究者間で統一されていないのではないかと印象があるので、領域代表者のリーダーシップのもとに、領域全体会議やニューズレターなどで、目指すところを明確にすることが望まれる。

1 「我国では精神疾患研究が立ち遅れているという問題の解決をどの程度達成できたのかが不明瞭であり、精神疾患研究の基礎研究がどの程度進展しているかを意識する必要がある」

欧米では精神科に医師免許を持たない基礎研究者が principle investigator (PI) として属し、精神疾患

に特化した基礎研究を展開している。しかし、国内ではこのような枠組みはなく、精神疾患研究に従事する基礎研究者の絶対数が少ないことが問題であった。そこで、本領域では、この観点から、「学術の国際的趨勢等の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れている」状況下で領域を発足させ、国内の精神疾患基礎研究を充実させることを大きな目的としていた。この試みを実現させるために、新規参入する基礎研究者に対して、精神疾患研究のわかりやすい目標として「精神疾患のマイクロエンドフェノタイプ」を同定することを提示し、領域活動を行ってきた。

過去の重点領域、特定領域、新学術領域では、広く脳疾患を研究対象とした領域、あるいは認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患に特化した領域が存在していたものの、精神疾患の研究領域は皆無であり、この領域は国内で初めて誕生した大型の精神疾患研究領域となった。そのため、公募研究の申請数が少ないことが危惧されていたものの、京都と東京においてキックオフシンポジウムを開催して公募研究への応募を奨励し、また、領域ホームページを開設して領域を紹介する機会を積極的に増やした。その結果、平成25年度の公募研究では190件、27年度の公募研究では187件の申請があり、採択率は15%以下であったことから（それぞれ27件と25件、繰り上げ1件含む）、競争率は著しく高いものとなった。その結果、総勢38人の研究者が公募研究に参加し、精神疾患研究の裾野が着実に広がったと言える状況となった。採択された公募研究代表者の多くは神経科学領域に属していた研究者が多いものの、精神疾患研究に携わってこなかった研究者が多数を占めた。研究実績等とは他(2,5,6の項目)で詳細に記した。その中で、特筆すべきなのは、分子細胞生物学領域の世界的第一人者であり、精神疾患研究に初めて挑戦した九州大学・中山敬一教授が公募研究に採択され、領域内共同研究の成果として*Nature*誌に論文発表に至った。このことは、本領域の発足が契機となって、基礎研究者が新たに精神疾患研究に加わり、国内の精神疾患研究が大いに盛り上がりを見せている象徴である。現時点で、投稿準備中の未発表データも多くあり、日本発の基礎研究者による精神疾患研究論文数が着実に増加することが期待される。一方で、本新学術領域の活動として基礎研究者に精神疾患の実態を伝え、精神疾患の基礎研究の重要性と興味深さを訴えるため、学会等でシンポジウム、教育講演、教育講座を開催する機会を増やし、さらに、ニュースレターを発信し、精神疾患研究に参入する研究者を増やす取り組みを行ってきた。

以上から、統合失調症、双極性障害などの精神疾患研究領域では世界的にはゲノム研究が主軸であり、国内では質・量共に完全に立ち遅れていたが、本領域において基礎研究者と精神医学研究者との連携を深めたことで、国内に精神疾患の神経生物学的研究を立ち上げることに成功し、世界をリードしてきたと考えている。

(2)「計画研究と公募研究、公募研究間での共同研究が少ない」

中間評価の段階では公募研究採択から1年半の時点であったため、計画研究と公募研究間の共同研究、また、公募研究間の共同研究数が少なかったものの、領域班会議、支援活動を通して、様々なレベルの共同研究を奨励し、特に後半3年間で領域内の共同研究が大いに活発化した。その結果、「7. 研究組織と各研究項目の連携状況」に記したように、吉川(計画)-中澤(公募)、岩本(計画)-古屋敷(公募)、加藤(計画)-宮川(公募)、喜田(計画)-小出(公募)・櫻井(公募)、富田(計画)と岩本(計画)-久保・國井(公募)など、計画と公募研究の共同研究43件、中山-宮川、大倉-佐藤・山田・小泉、奥野-古屋敷、小林-宮川、山田-久保、貝渕-山田など公募研究間の共同研究50件が実施され、現時点での共同研究による論文発表(査読有)が30報(*in press*を含む、投稿中・投稿準備中は含まず)となり、十分な共同研究の実質的な成果が産まれたと考える。

(3)「計画研究、公募研究の間でマイクロエンドフェノタイプという概念が統一されていないのではないかの印象」

精神疾患領域では、ヒトと動物に共通する表現型として「エンドフェノタイプ(中間表現型)」が定義されていたものの、生物学的な表現が困難な(言語で言い表すしかない)現象も多く、基礎研究の対象となり得なかった。そこで、この概念を掘り下げ、基礎生物学研究者が理解しやすい新概念として、ヒトと動物に共通し、かつ、回路・細胞・シナプス・分子動態レベルで説明できる表現型である「マイクロエンドフェノタイプ」を提唱した。領域発足当初こそ、マイクロエンドフェノタイプの概念を伝える手段が乏しかったものの、領域ホームページ、ニュースレター、文科省からの領域説明、さらに、国内学会におけるシンポジウムを通して、マイクロエンドフェノタイプの概念の普及活動を行った。さらに、喜田は公募研究代表・池田と連携し、国際誌*Current Molecular Medicine*に精神疾患マイクロエンドフェノタイプの特集号を企画した(全論文査読有)。この特集号の中で、領域代表喜田と計画研究代表・加藤はReview論文として「Microendophenotypes of psychiatric disorders: phenotypes of psychiatric disorders at the level of molecular dynamics, synapses, neurons, and neural circuits」(*Kida S and *Kato T, *Current Molecular Medicine*, 15: 111-118. 2015)を発表した(オープンアクセス)。また、本領域の公募研究代表者には米国から理化学研究所に赴任した研究者も含まれたことから、このReview論文の発表はマイクロエンドフェノタイプの概念の理解の浸透に極めて有効であった。また、この論文の発表により、「マイクロエンドフェノタイプ」の概念は、本領域においてのみ使用される5年間限定の概念(言葉)ではなくなり、精神疾患研究を推進するための世界に向けた提唱となった。その成果として、「2. 達成度」に記したようなマイクロエンドフェノタイプの同定に繋がった。以上より、マイクロエンドフェノタイプの概念が領域内で浸透しており、かつ、領域外にもその重要性をアピールできたものと考えている。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいもの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ごとに計画研究・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。

計画研究、公募研究の順に記載した（カッコ内は雑誌名と掲載年を記載。論文情報は業績に記載）。

【A01 計画・吉川 武男】

・統合失調症の神経幹細胞における分化異常の発見

22q11.2 欠失をもつ統合失調症患者から iPS 細胞を樹立し、神経幹細胞や神経細胞への分化について解析を行った。その結果、患者由来の神経幹細胞では神経細胞への分化効率が低く、アストロサイトへの分化効率が高いことや、分化した神経細胞では、突起伸長や移動能が低いといった異常が見られ、これらの原因には特定の miRNA の発現低下が関わっていることを明らかにした。更に、統合失調症の死後脳を用いた解析でも、健常者の死後脳と比べて神経細胞とアストロサイトのマーカー量比に異常が見られたことから、脳発達期における神経幹細胞の分化効率の微細な変化が、統合失調症の病因の可能性の一つであることが示唆された (*Transl Psychiatry* 2016)。

・GLO1 変異によるカルボニルストレスが神経分化異常に繋がることを発見

GLO1 遺伝子変異を持つ統合失調症患者由来の iPS 細胞では、カルボニルストレスが亢進し、神経幹細胞への分化効率や神経幹細胞マーカー (SOX1) の発現が低下することを明らかにした。更にこれらの異常は、カルボニルストレス消去剤で回復した。また、GLO1 遺伝子を欠損させた健常者由来の iPS 細胞においても同様の結果が見られた。カルボニルストレスが亢進した iPS 細胞では、遺伝的に統合失調症との関連が報告されているタンパクの AGE (終末糖化産物) 化が亢進しており、新規治療法を考える際重要な標的分子である可能性が示唆された (論文準備中)。

【A01 計画・林朗子】

精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとして樹状突起スパインに注目した。統合失調症モデルマウスの *in vivo* 2 光子イメージングを行ったところ、マウスの思春期相当期にスパインが過剰に除去された (図 A)。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、スパインというマイクロエンドフェノタイプが異常行動に相関することを示せた (*PNAS* 2014)。一方で、スパインと行動との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プローブ AS-PaRac1 を開発した。

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 (図 B)、実際に学習後の光照射で既得学習を消去でき、確かにスパインが行動を強力に制御できるという世界ではじめての直接的エビデンスとして報告できた

(*Nature* 2015)。このような新技術を病態モデルに展開することで、病態生理を担うスパインパソロジーの描出が劇的に展開すると思われる。

【A01 計画・廣瀬 謙造】

精神疾患モデル動物のシナプス機能解析に供するグルタミン酸プローブ (*Angew Chem Int Ed Engl* 2014) や酸性環境検出蛍光プローブ、超解像イメージング用の蛍光標識法を開発した (*Angew Chem Int Ed Engl* 2014, 2011; 特許出願, 2017; 特許出願)。また、分子スクリーニングと動物行動実験からグルタミン酸受容体のリサイクリング関連分子 (Sez612) を自閉症関連分子として同定した (未発表)。超解像顕微鏡を用いた精神疾患モデルマウスの解析から、Schnurri-2 ノックアウトマウスの海馬でのグルタミン酸受容体 (GluA1) や DISC1 ノックアウトマウスの線条体側坐核でのドーパミン受容体 2 型サブユニット (D2R) がそれぞれ形成するナノクラスターの大きさや数に変容することを明らかにした。加えて、DISC1 ノックアウトマウスの線条体側坐核の medium spiny neuron のスパインの数が減少していることも見出した。

DISC1 ノックアウトマウスでの異常な D2R のナノクラスターやスパイン形態は統合失調症治療薬クロザピンの投与によって野生型レベルになることを明らかにし (未発表)、分子や形態の微細な変容が精神疾患のマイクロエンドフェノタイプとなりうることを示した。●特許出願・「新規蛍光標識方法」発明者：廣瀬謙造他、権利者：国立大学法人東京大学、2017 年 1 月 19 日出願、国内 (出願番号：特願 2017-7952)・「酸性環境検出蛍光プローブ」特願 2013-00532636、発明者：浦野泰照他、権利者：国立大学法人東京大学、2011 年 9 月 7 日出願、国内 (出願番号：特願 2013-532636)

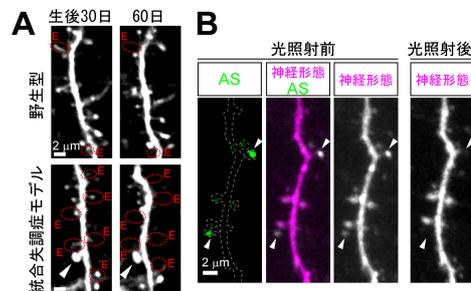
【A02 計画・加藤 忠史】

ミトコンドリア病患者がうつ病や双極性障害を示すことに着目し、その原因遺伝子 Polg の変異が神経のみで働くモデルマウスを作成し、2 週間ほど活動低下が続く場合があることに気づき、解析を進めた。この活動低下を詳細に分析した結果、この状態は平均すると半年に 1 回見られ、うつ病の診断基準を満たした。また、この状態は、うつ病と同じような治療反応性や生理学的変化を示した。原因となる脳部位を明らかにするため、異常なミトコンドリア DNA が多く蓄積している脳部位を探索したところ、視床室傍核に著しく蓄積していた。また、同じようなミトコンドリア機能障害は、うつ状態を示すミトコンドリア病患者の視床室傍部でも見られた。さらに、正常マウスの視床室傍核の神経細胞の神経伝達を人為的に遮断したところ、類似の低行動状態が現れた。これは、モデルマウスのうつ状態が、視床室傍核の病変により生じていることを示している。このモデルマウスは自発的かつ反復的うつ状態を示すモデルマウスとしては初めてのものであり、気分安定薬の開発につながると期待できる。また、今後の研究でうつ病や双極性障害の一部が、視床室傍核の病変で起きることが証明できれば、新しい診断法の開発につながる可能性がある。 (*Molecular Psychiatry* 2016)。

また、岩本ら、吉川らと連携し、双極性障害患者でこの Polg 遺伝子を調べ、患者の持つ変異には、有意に有害変異が多いことを見いだした。 (*Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2016)

【A02 計画・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：A01 計画・吉川と連携；NMDA 受容体拮抗薬ケタミンの R-異性体が副作用が少ない抗うつ薬として有用であることを



発見した(*Transl Psychiatry* 2015)。双極性障害患者 CSF のメタボロミクス解析によりイソクエン酸デヒドロゲナーゼが関与している事を示した (*Mol Psychiatry* 2016:国際共同研究)。

特許出願:「双極性障害の診断方法及び治療化合物のスクリーニング方法」発明者:橋本謙二、吉川武男、他、権利者:千葉大学、特願 2016-099251、2015 年 5 月 18 日出願(外国出願); うつ病のモデル動物を用いて、NMDA 受容体への親和性が低い R-ケタミンは、NMDA 受容体への親和性が高い S-ケタミンより、抗うつ効果および樹状突起スパイン密度低下に対する改善作用が強いことを報告した (*Transl Psychiatry* 2015)。ケタミンの抗うつ効果には NMDA 受容体以外の関与を提唱した。

特許出願:「R-ケタミンおよびその塩の医薬品としての応用」発明者:橋本謙二、権利者:千葉大学、特願 2013-190066 号、2013 年 9 月 13 日出願、国内、国外 WIPO 出願中(出願番号:PCT/JP2014/004730)

【A02 計画・富田 博秋】

・PTSD のミクログリア炎症性サイトカイン産生プロファイルに関わるマイクロエンドフェノタイプの特異的
同定: A03 喜田と連携、恐怖条件付けマウス PTSD モデルにおいて、恐怖記憶形成並びに消去に対応するミクログリアのサイトカイン産生プロファイルが PTSD 病態のマイクロエンドフェノタイプとして有益であることを特定した。このマイクロエンドフェノタイプを指標に薬剤ミノサイクリンがサイトカイン産生プロファイルの変化を介して消去を制御することを特定し、マイクロエンドフェノタイプに基づく PTSD 治療薬開発ストラテジーを確立した(*Brain Behav Immun* 2017、朝日新聞 2017)。

・気分安定薬リチウムの単球系細胞機能のマイクロエンドフェノタイプの特異的
同定: 双極性障害に有効な気分安定薬リチウムがミクログリアや末梢の分化単球系細胞の補体 C3 の産生を顕著に亢進させることを特定し、リチウム治療の奏功機序、副作用発現機序の解明を進めると共に、双極性障害のリチウム治療への反応性や副作用出現のバイオマーカーとしての応用の可能性を示唆した。(*Glia* 2015)

・精神疾患マイクロエンドフェノタイプとして Th1/Th2 ヘルパー T 細胞特異的新規細胞表面マーカーの特
定: 精神疾患に関与する免疫細胞サブポピュレーションを特定する基盤技術として精神疾患病態への関与する Th1/Th2 ヘルパー T 細胞特異的新規細胞表面マーカーを特定した(*Plos One* 2014)。

【A03 計画・喜田 聡】

・PTSD 発症・病態維持を導くマイクロエンドフェノタイプの特異的
同定: 受動的回避反応課題を応用して恐怖記憶を思い出すだけで恐怖が増強される PTSD マウスモデルを世界で初めて開発した。このモデルの解析結果、想起後の恐怖増強は扁桃体-前頭前野皮質-海馬にまたがる再固定化回路の過活性化(発症のマイクロエンドフェノタイプ)、すなわち、ニューロン内のカルシニューリン活性化を起点とするプロテオソーム依存的タンパク質分解活性化と転写因子 CREB 情報伝達経路による遺伝子発現活性化による可塑的变化により達成されることが示された(*eLife* 2014)。一方、恐怖記憶消去時に海馬の遺伝子発現が抑制される現象に着目し、光遺伝学的手法を用いて消去誘導に海馬不活性化が必要であること、さらに、消去誘導のスイッチ情報伝達が ERK 活性化(リン酸化)であることを示し、これら異常が PTSD 病態維持のマイクロエンドフェノタイプであると結論した(未発表)。

・恐怖記憶想起後の記憶フェーズ操作による PTSD 治療モデルの開発: PTSD の原因となるような「古い(昔の)トラウマ記憶」は長時間の想起により海馬依存性記憶に戻ることを明らかにした。この機構を応用して、古い恐怖記憶を海馬依存性に戻した後に、海馬における神経新生を亢進させることで、恐怖記憶を忘却させる方法を開発した(*eLife* 2016、特許申請)。

・概日リズム異常が行動異常を導く機構: 概日リズム異常を示すマウスの RNA-Seq 解析から、ドーパミン D1R 受容体→cAMP→PKA→GluA1S845 情報伝達の減退が行動異常を導くことを示した(投稿中)。

【A03 計画・岩本 和也】; A01 吉川、A02 加藤、A03 那波との共同研究

・統合失調症患者死後脳神経細胞におけるトランスポゾン LINE-1 のコピー
数増大の発見: 統合失調症患者死後脳神経細胞のゲノム解析によりトランスポゾン LINE-1 のゲノム中のコピー数が健常者と比較し増大していることを見出した。コピー数の増大は患者由来 iPSC 細胞やモデル動物を用いた検討でも再現され、全ゲノム解析により、LINE-1 の新規挿入は神経機能に重要な遺伝子群に生じていることを明らかにした(*Neuron* 2014)。

【A03 計画・那波 宏之】

・ニューレグリン 1 のドーパミン神経活動調節作用とその作用原理の解明:

統合失調症関連遺伝子ニューレグリン 1 は、発達中のドーパミン神経に作用しその GABA 受容体の発現量を低下させることで、抑制的な発火調節シグナルから解除される。これによりドーパミン神経細胞の異常発火が起き、行動障害をきたすことを示した。(*Sci Rep* 2016)

・上皮成長因子受容体阻害剤の抗精神病薬理活性: 統合失調症関連遺伝子である上皮成長因子やニューレグリン 1 は ErbB 受容体を介して脳神経活動をかく乱する。抗がん剤として開発された ErbB 受容体阻害剤を統合失調症モデル動物に脳内投与すると、旧来の定型抗精神病薬と同様の行動薬理学的活性を発揮しうることを明らかにした。(*Transl Psychiatry* 2013)

・サイトカイン誘発統合失調症モデルの神経病態機序の同定: 上皮成長因子 EGF を新生児投与して作製された統合失調症モデル動物は、プレパルス抑制などの陽性異常行動を思春期以降に発現する。その原因として、当該サイトカイン投与により、ドーパミン神経終末が大脳基底核淡蒼球に異所性に形成され、淡蒼球神経細胞が D2R 受容体を介して淡蒼球神経細胞を過剰発火させること、また、抗精神病薬で正常化されることを明らかにした(*J Neurochem* 2013)。

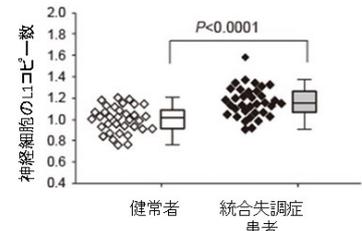
【公募研究の主な研究成果】

・A01 真鍋はマウス遺伝学を用いて NMDA 受容体 GluN2A は AMPA 受容体シナプス局在に重要であり、Lemur tyrosine kinase 3 は NMDA 受容体輸送を制御することを示した(*Eur J Neurosci* 2014、*J Neurosci* 2014)。

・A01 橋本隆紀は統合失調症の死後脳前頭前野におけるパルプアルブミン陽性ニューロンに発現するカリウムチャンネルサブユニット KCNS3 の発現低下を発見し、この発現低下が統合失調症におけるオシレーションの低下および認知機能障害に関与していることを示唆した(*Am J Psychiatry* 2014)。

・A01 木下は真鍋、宮川、深澤と連携し、海馬ニューロンに発現する SEPT3 欠損が空間弁別障害をもたらすこと、この原因として貫通線維-海馬歯状回顆粒細胞間興奮性シナプスにおけるグルタミン酸受容体 GluA1 サブユニットの欠乏、スパイン内小胞体の貧弱化を認めた(*Methods Cell Biol* 2016)。

・A01 小林克典はうつ病治療に用いられる電気痙攣療法のマウスモデルでは海馬苔状線維シナプスにおけるドーパミンによるシナプス前修飾作用が顕著に増強されること (*J Neurophysiol* 2017)、海馬歯状回神経細胞が未成熟様に変化すると、プレシナプス機能が顕著に変化することを示した (*Mol Brain* 2017)。



- ・ **A01 深澤**は電位依存性カルシウムチャネル結合タンパク質 CAPS1 の終脳選択的欠損マウスでは、アクティバゼーションに対するシナプス小胞の配置に異常があることを明らかにした。(Sci Rep 2016)。
- ・ **A01 貝淵**は山田と連携し、新規リン酸化プロテオミクス法を用いてドーパミンが D1R 受容体を介して Rap1/MAPK 伝達経路を活性化することで神経活動を調節することを発見し、精神疾患発症マイクロエンドフェノタイプとしての脆弱性分子のシグナルネットワークを同定した(Neuron, 2016)。
- ・ **A01 中澤**は真鍋、菅谷、橋本均と連携し、ARHGAP33 が制御するタンパク質輸送の異常による記憶・学習等の障害が、統合失調症と関連している可能性を示した (Nat Commun 2016, 3にも成果を記載)。
- ・ **A01 深田**は PSD-95 の脱パルミトイル化酵素 ABHD17 を同定し、PSD-95 パルミトイル化がダイナミックな制御を受け、ABHD17 酵素活性がシナプスナノドメイン形成を制御することを示し、シナプスナノドメインの変容がマイクロエンドフェノタイプとなることを示唆した (J Neurosci 2016)。
- ・ **A02 南**は CRF が分界条床核 3 型神経における抑制性シナプス入力を促進すること(Neurosci. Lett. 2015)、背側分界条床核での CRF によるアデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA 系活性化は痛みによる不快情動生成に関与することを明らかにした(Eur J Neurosci 2016)。
- ・ **A02 森**はオリゴデンドロサイト特異的に発現する Bcas1 遺伝子 KO マウスを用いた解析から、音驚愕反射のプレパルス抑制障害とミエリン形成異常および炎症反応の上昇を見いだした(GLIA 2017)。
- ・ **A02 戸田**は薬理的に負荷したマイルドな慢性酸化ストレスは、単純にうつ病を模倣することはないが、ドーパミン系の関与が予想される行動指標群に影響を与えることを確認した (PloS One 2014)。
- ・ **A02 小泉**はグリア伝達物質 ATP 放出能低下がうつ病の分子病態であり、SSRI 型抗うつ薬の標的であることを明らかにした(論文投稿中)。
- ・ **A02 櫻井**は前頭前野発達時間軸に沿う遺伝子発現パターンを解明し、ヒトゲノム解析結果に基づく精神疾患マウスモデルの前頭前野発達過程の異常を解読する道を開いた(Mol Neuropsychiatry 2015)。
- ・ **A02 小林和人**はウイルス糖タンパク質の融合点を最適化することにより、神経細胞への高い逆行性遺伝子導入遺伝子を示すウイルスベクターの開発に成功した。(J Neurosci Methods 2014)。
- ・ **A02 國井**は死後脳のタンパク質発現解析を行い、統合失調症群では前頭前皮質 VEGFR2 の発現量と陽性症状尺度に負の相関が観察され、VEGFR2 遺伝子 rs7692791 は、前頭前皮質における Akt1 の発現量、ERK 1/2 および Akt1 のリン酸化量と関連することを見出した (J Psychiatr Res 2016)。
- ・ **A02 田中**は腹外側線条体ドーパミン受容体 2 型陽性投射神経細胞が意欲行動をコードし、この機能障害が意欲低下を引き起こすことを細胞種特異的細胞死実験、光計測、光操作を駆使して明らかにして、意欲障害のマイクロエンドフェノタイプを同定した (J Neurosci 2017, Nat Commun 2017)。
- ・ **A02 宮川**は適切な統計手法と感度の高いバイオインフォマティクスの手法を用いて、マウスはヒトの炎症性精神疾患のモデルになり得ることを改めて強力に示した(PNAS. 2015)。
- ・ **A02 佐藤**は仮想現実環境下の機能イメージング手法と新しい行動課題を構築し、海馬が仮想現実空間の認識に必要であり、自閉症モデルマウスにおけるこの認識学習の障害を示した (eNeuro 2017)。
- ・ **A02 池田**は小林和人と連携し、脳内のドーパミンがほぼ完全に欠乏した状態では予想外に運動量が亢進することなどドーパミン欠乏状態における行動異常を示した(Int J Neuropsychopharmacology 2016)。
- ・ **A02 久保**は田中、山田と連携し、超早産児の認知機能障害に神経細胞の移動障害・配置異常(脳の微細な組織構築変化)が関与することを明らかにした (J Neurosci, 2015, JCI Insight, in press)。
- ・ **A02 橋本均**は中澤と連携し、統合失調症モデルマウスの脳活動解析から内側眼窩前頭皮質の神経細胞活性化とそのクロザピンによる抑制を観察した(BBRC 2016)。また中澤、田中、國井と連携し、マイクロ精神病態同定のため高精細高速全脳解析システム FAST を構築した(Neuron, in press)。
- ・ **A02 和氣**は発達早期においてミクログリアが樹状突起に接触することによってシナプス形成を促進し、このシナプス形成促進が特定の神経回路形成に寄与することを示した (Nat Commun 2016)。
- ・ **A02 星野**は統合失調症、うつ等に関与する AUTS2 遺伝子のノックアウトマウスヘテロ接合体を用いて、記憶障害、不安の低下、知覚過敏などの表現型を観察した(PLoS One 2015)。
- ・ **A02 中山**は宮川と連携し、自閉症で最も変異頻度の高い遺伝子 CHD8 のヘテロ欠損マウスの作出と解析から、このマウスに不安様行動増加、固執の増強と社会行動異常等自閉症の特徴を発見し、この変異マウス脳の RNA-seq 解析から REST 異常活性化が自閉症のメカニズムであることを示した (Nature, 2016)。
- ・ **A03 山田**はストレスが神経特異的転写因子 NPAS4 プロモーター DNA メチル化レベルを亢進することを示し(Neuroreport 2015)、マトリックスメタロプロテアーゼ 3 はアストロサイトの polyI:C 誘発性自然免疫活性化により惹起される神経発達障害を媒介すること示唆した (Brain Behav Immun 2014)。
- ・ **A03 森信**は PTSD 動物モデルを用いてストレス負荷後のアポトーシスに関連する細胞内一核内情報系の変化が海馬 CA3 の錐体細胞の分子層及び放線層での spine 数の低下を導く可能性を示唆した。
- ・ **A03 衣斐**は古屋敷と連携し、NOX1/NADPH オキシダーゼがうつ様行動の発現に寄与し、この機序が NOX1 由来 ROS による NMDA 受容体酸化修飾を介する BDNF 発現抑制であることを発見し、このうつ様行動発現には中脳皮質経路が重要であることも発見した (J Neurosci, 2017)。
- ・ **A03 坂口**はマウスモデルを用いて睡眠中に音を用いて恐怖記憶に対する情動反応を減弱することに成功し(Sci Rep 2017)、また、不快な記憶直後の文脈が汎化しやすい時間帯を発見した (Mol Brain 2016)。
- ・ **A03 Johansen** はラットを用いて、恐怖の到来があらかじめ予測されると、扁桃体中心核から中脳水道周囲灰白質を経て吻側延髄腹内側部に至る回路の活動が後に起こる恐怖体験の際に感じる恐怖の強さを抑制し、過剰な恐怖記憶の形成を防いでいることを発見した (Nat Neurosci 2017)。
- ・ **A03 渡部**は橋の腕傍核から扁桃体中心核へ投射する直接経路を光遺伝学的に刺激することで人工的な恐怖記憶を作ること成功し(Mol Brain 2015)、人工的な恐怖記憶の性状に電気生理学的手法を用いて貢献した (Cell Reports 2015, Nat Commun 2016, Science 2017)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

<研究論文>（全て査読有、査読無論文は件数のみ記入、first author、corresponding author 以外は著者を省いた）

- 【A01-1 計画・吉川武男】計 22 件(査読有 22 件); 「A02-1 加藤、A02-2 橋本、A03-3 岩本」に共著有
1. “Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese individuals affected with schizophrenia” (4 名略), Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, (8 名略), *Yoshikawa T *Schizophrenia Res.* in press
 2. ▲High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan, *Mol. Psychiatry*, 22, 430-440, (2017)
 3. ◎“Age-dependent effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism on language function in developing children”, *Sugiura L, Toyota T, (4 名略), *Yoshikawa T, *Cerebral Cortex*, 27,104-116(2017)
 4. “Fatty acid composition of the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder”, (3 名略), Maekawa M, Toyota T, *Yoshikawa T, *European Psychiatry*, 39,51-56, (2017)
 5. “Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population” *Sci Rep*, 6, 33311, (2016)
 6. ▲“Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion”, Toyoshima M, (2 名略), Ohnishi T, (3 名略), Toyota T, (6 名略), *Okano H, *Yoshikawa T, *Translational Psychiatry*, 6, e934, (2016)
 7. “Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: a case-control study”, *Schizophrenia Research*, 171, 226-232 (2016)
 8. ▲ “Investigation of the fatty acid transporter-encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism”, Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, (2 名略), Toyota T, (14 名略), *Yoshikawa T, *Scientific Reports*, 5, 16239 (2015)
 9. ▲ “Population-dependent contribution of the major histocompatibility complex region to schizophrenia susceptibility”, Yamada K, (2 名略) Toyota T, (6 名略), *Yoshikawa T, *Schizophrenia Research*, 168, 444-449 (2015)
 10. ▲ “Utility of scalp hair follicles as a novel source of biomarker genes for psychiatric illnesses”, Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, (2 名略), Toyota T, (14 名略), *Yoshikawa T, *Biol Psychiatry*, 78, 116-125 (2015)
 11. ▲ “Sequencing and expression analyses of the synaptic lipid raft adapter gene PAG1 in schizophrenia”, (3 名略), Toyota T, (1 名略), Toyoshima M, (7 名略), *Yoshikawa T, Maekawa M, *J Neural Transmission*, 122, 477-485, (2015)
 12. ▲ “Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism”, *J Psychiatry Neurosci*, 39, 294-303, 2014
 13. ▲ “Replication and cross-phenotype study based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis”, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 165, 421-427 (2014)
 14. ▲ “Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures” *Nat Commun*, 5, 4501-4516 (2014)
 15. ▲ “Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies”(14 名略), Toyoshima M, *Yoshikawa T, *Hum Mol Genet*, 23, 6495-6511 (2014)
 16. ▲ “Exon resequencing of H3K9 methyltransferase complex genes, EHMT1, EHTM2 and WIZ, in Japanese autism subjects”, Balan S, Maekawa M, Toyota T, Ohnishi T, Toyoshima M, (12 名略), *Yoshikawa T *Mol Autism*, 5, 49 (2014).
 17. ▲ “Genetic analysis of the glyoxalase system in schizophrenia”, Bangel FN, (4 名略), Toyota T, (8 名略), *Yoshikawa T, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 59, 105-110 (2015)
 18. ▲ “22q11.2 deletion carriers reveals potential schizophrenia-associated novel variants”, Balan S, Iwayama Y, Toyota T, Manabu M, Maekawa M, *Yoshikawa T, *Br J Psychiatry*, 204, 398-399 (2014)
 19. “Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis”, Ohnishi T, (7 名略), *Yoshikawa T, *J Biol Chemistry*, 289, 10785-96, (2014).
- 【A01-2 計画・林朗子】計 16 件 (査読あり 13 件、査読なし 3 件)
1. Synaptic ensemble underling for selection and consolidation of neuronal circuits during learning. Hoshiba Y, Wada T, *Hayashi-Takagi A. *Frontiers in Neural Circuits*, In press
 2. Optogenetics: Applications in psychiatric research” Shirai F, *Hayashi-Takagi A. *Psychiatry Clin Neurosci*. In press
 3. Synapse pathology and translational applications for schizophrenia. *Hayashi-Takagi A. *Neurosci Res* 114 (2017) 3-8.
 4. Abnormal intrinsic dynamics of dendritic spines in a fragile X syndrome mouse model in vivo. *Sci Rep* 6:26651 (2016)
 5. Fast 3D visualization of endogenous brain signals with high-sensitivity laser scanning photothermal microscopy. *Biomed Opt Express* 7, 1702-10, 2016
 6. Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and β cells *Nat Commun* 6 (2015) 333-8
 7. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Hayashi-Takagi A, (7 名略), Kasai H. *Nature* 525 (2015) 333-8.
 8. A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science* 345 (2014) 1616-20.
 9. ▲Peripheral biomarkers revisited: integrative profiling of peripheral samples for psychiatric research. *Hayashi-Takagi A, Vawter MP, Iwamoto K. *Biol Psychiatry* 75 (2014) 920-928.
 10. ▲Hayashi-Takagi A, (8 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 (2014) 6461-7,
 11. Sub-diffraction resolution pump-probe microscopy with shot-noise limited sensitivity using laser diodes. *Opt Express* 22 (2014) 9024-32.
 12. Regulation of N-methyl-D-aspartate receptors by disrupted-in-schizophrenia-1. *Biol Psychiatry* 75 (2014) 414-424.
 13. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca^{2+} signaling. *Nat Neurosci* 16 (2013) 1409-16
- 【A01-3 計画・廣瀬謙造】計 6 件 (査読有 4 件)
1. ◎Isa M, Namiki S, Aсанума D, and *Hirose K. Spatiotemporal Control of Receptor Tyrosine Kinase Activity by Caged Ligands. *Chem Lett*, 44, 150-1 (2015)
 2. ◎▲Takikawa K, Aсанума D, Namiki S, (3 名略), Hirose K. High-throughput development of hybrid-type fluorescent glutamate sensor for analysis of synaptic transmission. *Angew Chem Int Ed Engl*, 53, 13439-43 (2014)
 3. ◎▲Isa M, Aсанума D, Namiki S, (4 名略), *Hirose K. High-Throughput Screening System To Identify Small Molecules That Induce Internalization and Degradation of HER2. *ACS Chem Biol*, 9, 2237-41 (2014)
 4. ◎▲Aсанума D, Takaoka Y, Namiki S, (4 名略), *Hirose K. Acidic-pH-Activatable Fluorescence Probes for Visualizing Exocytosis Dynamics. *Angew Chem Int Ed Engl*, 53, 6085-9. (2014)
 5. ◎Tokunaga T, Namiki S, Yamada K, Imaishi T, Nonaka H, Hirose K, *Sando S. Cell surface-anchored fluorescent aptamer sensor enables imaging of chemical transmitter dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 9561-4 (2012)

特許出願

1. 新規蛍光標識方法、特願 2017-7952、廣瀬謙造、浅沼大祐、並木繁行、田中理恵子 (国立大学法人東京大学)
2. 酸性環境検出蛍光プローブ、特願 2013-00532636、(4 名略) 廣瀬謙造、並木 繁行 (国立大学法人 東京大学)
【A02-1 計画・加藤忠史】 計 10 件 (査読有 10 件) ; 「A03-2 岩本に共著あり」
1. ▲Enrichment of deleterious variants of mitochondrial DNA polymerase gene (POLG1) in bipolar disorder. Kasahara T, (16 名略), Iwamoto K, Yoshikawa T, *Kato T. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
2. ▲Exome sequencing in the knockin mice generated using the CRISPR/Cas system. (5 名略), *Kato T *Sci Rep* 6: 34703 (2016)
3. ▲Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. Kataoka M, (7 名略), *Kato T *Mol Psychiatry* 21: 885-93. (2016)
4. ▲Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Kato T *Schizophrenia Research* S0920-9964: 30481-9 (2016)
5. ▲Animal models of recurrent or bipolar depression. Kato T, (3 名略), Nakajima K *Neurosci* 321: 189-196 (2016)
6. ▲Depression-like Episodes in Mice Harboring mtDNA Deletions in Paraventricular Thalamus. Kasahara T, (8 名略), *Kato T *Mol Psychiatry*, 21: 39-48(2016)
7. ▲Microendophenotypes of psychiatric disorders: phenotypes of psychiatric disorders at the level of molecular dynamics, synapses, neurons, and neural circuits. *Kida S, *Kato T *Current molecular medicine*, 15: 111-118. (2015)
8. ▲Heterozygous Polg mutation causes motor dysfunction due to mtDNA deletions. Fuke S, (7 名略), *Kato T *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1: 909-920 (2014)
9. ▲A role of ADAR2 and RNA editing of glutamate receptors in mood disorders and schizophrenia. Kubota-Sakashita M, Iwamoto K, Bundo M, *Kato T (2014) *Molecular Brain*, 7:5
【A02 計画・橋本謙二】 計 15 件 (査読有 15 件)
1. ▲“Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis”. Zhang JC, (5 名略), *Hashimoto K. *Transl. Psychiatry* in press
2. ▲“Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide, and their precursor proBDNF in the brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis”. (3 名略), Zhang JC, *Hashimoto K. *Transl. Psychiatry*, in press
3. ▲“(R)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than its metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine”. Yang C, (4 名略), *Hashimoto K. *Biol. Psychiatry*, in press
4. ▲“Supplementation with D-serine prevents the onset of cognitive deficits in adult offspring after maternal immune activation”. Fujita Y, Ishima T, *Hashimoto K. *Sci. Rep.* 6, 37261 (2016).
5. ▲“Cerebrospinal fluid metabolomics identifies a key role of isocitrate dehydrogenase in bipolar disorder: Evidence in support of mitochondrial dysfunction hypothesis”. (11 名略), Ishima T, Yoshikawa T, *Hashimoto K. *Mol. Psychiatry* 21, 1504-1510 (2016).
6. ▲“Gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase confers resilience to repeated social defeat stress”. Ren Q, (10 名略), *Hammock BD, *Hashimoto K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E1944-52 (2016).
7. ▲“Abnormality in glutamine-glutamate cycle in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder: 3-year follow-up study”. *Hashimoto K, (6 名略). *Transl. Psychiatry*, 6, e744 (2016).
8. ▲“Hippocampal p11 plays a role in the sustained antidepressant effect of ketamine in the chronic unpredictable mild stress model”. Sun HL, (5 名略), *Hashimoto K, *Yang JJ. *Transl. Psychiatry*, 6, e741 (2016).
9. ▲“Alterations in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain regions of a learned helplessness rat model and antidepressant effects of TrkB agonist and antagonist”. (5 名略), *Hashimoto K. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 2449-58 (2015).
10. ▲“R-Ketamine: A rapid onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects”. Yang C, Shirayama Y, (5 名略), *Hashimoto K. *Transl. Psychiatry* 5, e632 (2015).
11. ▲“Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation”. Zhang JC, Fujita Y, (5 名略), *Hashimoto K. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, pyu077 (2015).
12. ▲“Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety, and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure”. Li SX, Fujita Y, (4 名略), *Hashimoto K. *Neurobiol. Dis.* 62: 124-34 (2014).
13. ▲“Targeting of NMDA receptors in the new treatment of schizophrenia” *Hashimoto K. *Expert Opin. Ther. Targets* 18,1049-63 (2014)
14. ▲“Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression”. *Hashimoto K. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29 (2013).
15. ▲“Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole”. Ishima T, Iyo M. *Hashimoto K. *Transl. Psychiatry* 2, e170 (2012).
【A02-3 計画・富田博秋】 計 14 件 (査読有 12 件、査読無 2 件)
1. ▲“Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory.”, Yu Z, Fukushima H, Ono C, Sakai M, Kasahara Y, (4 名略), Kida S, *Tomita H. *Brain Behav Immun*, in press
2. “The VEGF gene polymorphism impacts brain volume and arterial blood volume.” *Hum Brain Mapp*, in press;
3. “Effects of the BDNF Val66Met Polymorphism on Gray Matter Volume in Typically Developing Children and Adolescents.” *Cereb Cortex*, 26, 1795-803 (2016)
4. ▲“Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition.” Yu Z, Ono C, (4 名略), *Tomita H. *Glia*, 63, 257-270 (2015)
5. ▲“Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ -opioid receptor knockout mice.” *Psychopharmacology*, 232, 1471-82 (2015)
6. Cognitive and neural correlates of the 5-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene in a population lacking the 7-repeat allele. *Neuroimage*, 110, 124-35 (2015)
7. “The associations among the dopamine D2 receptor Taq1, emotional intelligence, creative potential measured by divergent thinking, and motivational state and these associations' sex differences.” *Front Psychol*, 6, 912 (2015)
8. “Fluorescently activated cell sorting followed by microarray profiling of helper T cell subtypes from human peripheral blood.” Ono C, Yu Z, Kasahara Y, Kikuchi Y, Ishii N, *Tomita H. *Plos One*, 9(11), e111405 (2014)
9. G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders Tomita H (17 名略) *Frontiers in Genet.* 23, 1-12 (2013)
10. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features *J Hum Genet.* 57, 207-11 (2012)
11. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions *J Hum Genet.* 57, 338-41, 2012
12. “Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A.” *Schizophrenia Res* 141, 277-78 (2012)
【A03-1 計画・喜田 聡】 計 24 件 (査読有 19 件、査読無 5 件) 「A02-1 加藤、A02-3 富田」に共著有
1. ◎ ▲Functional connectivity of multiple brain regions required for the consolidation of social recognition memory. Tanimizu T, (4 名略), *Kida S. *J. Neurosci.*, 37, 4103-4116, 2017
2. ▲Constitutive activation of CREB in mice enhances temporal association learning and increases hippocampal CA1 neuronal spine density and complexity. Serita T, Fukushima H, *Kida, K. *Sci Rep*, 7:42528, 2017

3. ▲Vitamin B1-deficient mice show impairment of hippocampus-dependent memory formation and loss of hippocampal neurons and spines: potential microendophenotypes of Wernicke-Korsakoff syndrome. (6 名略), *Kida S. *Biosci Biotechnol Biochem* 80:2425-36, 2016
4. ▲Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. Ishikawa R, (2 名略), Kida, S. *eLife*, 5: e17464, 2016.
5. ▲N-glycosylation in the hippocampus is required for the consolidation and reconsolidation of contextual fear memory.
6. ▲PI3K Regulates BMAL1/CLOCK-mediated Circadian Transcription from the *Dbp* Promoter. Morishita Y, Miura D, *Kida, S. *Biosci Biotechnol Biochem*, 80:1131-1140, 2016.
7. ▲PARP-1 activity is required for the reconsolidation and extinction of contextual fear memory. (2 名略), *Kida S. *Mol Brain* 8:63, 2015
8. ▲Functional roles of CREB as a positive regulator in the formation and enhancement of memory. *Kida S, Serita T. *Brain Research Bulletin*. 105:17-24, 2014
9. Region-Specific Activation of CRTCI-CREB Signaling Mediates Long-Term Fear Memory. (Okuno H, Kida S) *Neuron*, 84, 92-106, 2014
10. ▲Enhancement of fear memory by retrieval through reconsolidation. (4 名略), *Kida S. *eLife*, 3, e02736, 2014
11. ▲Time-dependent enhancement of hippocampus-dependent memory after treatment with memantine: implications for enhanced hippocampal adult neurogenesis. Ishikawa R, (4 名略), Kida, S. *Hippocampus*. 24:784-93, 2014
12. ▲Interactions between α CaMKII and calmodulin in living cells: conformational changes arising from CaM -dependent and -independent relationships. Kato K, Iwamoto T, *Kida, S *Mol Brain* 6:37. (2013)
13. Genetic enhancement of neuropathic and inflammatory pain by forebrain upregulation of CREB-mediated transcription. *Mol Pain*. 8, 90, 2012.
14. ▲A functional role for CREB as a positive regulator of memory formation and LTP. *Kida, S. *Experimental Neurobiology*, 21, 136-40, 2012
15. Roles of CREB in the regulation of FMRP by group I metabotropic glutamate receptors in cingulate cortex. *Mol Brain*. 5:27, 2012
- 特許取得: 「記憶能力減退に対する被験化合物のスクリーニング方法」 特許第 5569894 号, 喜田 聡 (東京農業大学)
- 特許出願: 「PTSD の治療薬のスクリーニング方法」 (特願 2014-225209)、喜田 聡 (東京農業大学)
- 【A03 計画・岩本和也】 計 22 件 (査読有 21 件、査読無 1 件) 「A01-2 林、A02-1 加藤」に共著有
1. Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), (10 名略), Bundo M, Kato T, *Iwamoto K. *Neurosci Res*, in press.
2. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clinical Epigenetics*, 9:6 (2017)
3. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. *Kato T, Iwamoto K. *Neuropharmacology* 80C:133-139 (2014)
- 4 Effects of quetiapine on DNA methylation in neuroblastoma cells. Sugawara H, Bundo M, (5 名略), Kato T, *Iwamoto K. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 56C:117-121 (2014)
5. A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: A capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. *Transl Psychiatry* 4:e379 (2014)
6. Comprehensive DNA methylation analysis of human neuroblastoma cells treated with blonanserin. Murata Y, Nishioka M, Bundo M, Sunaga F, Kasai K, *Iwamoto K. *Neuroscience Letters* 563:123-128 (2014)
7. ▲Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. Bundo M, Toyoshima M, (11 名略), Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, *Kato T, *Iwamoto K. *Neuron* 81:306-313 (2014)
8. Comprehensive survey of CNVs influencing gene expression in the human brain and its implications for pathophysiology. Mehta D, Iwamoto K, Ueda J, Bundo M, (2 名略), *Kato T. *Neurosci Res* 79:22-33 (2014)
9. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum Mol Genet* 23:648-56 (2014)
10. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. (4 名略), Kato T, *Iwamoto K. *J Hum Genet* 58:434-38 (2013)
11. Epigenetic regulation of serotonin transporter in psychiatric disorders. (3 名略), Iwamoto K, *Kato T. *J Genet Genom* 40:325-29 (2013)
12. DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. Ikegame T, Bundo M, (9 名略), Kato T, Kasai K, *Iwamoto K. *Neuroscience Research* 77:208-214 (2013)
13. ▲Effect of mood stabilizers on DNA methylation in human neuroblastoma cells. Asai T, Bundo M, (6 名略), Kato T, *Iwamoto K. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16:2285-2294 (2013)
14. Neuronal cell-type specific DNA methylation patterns of the *Cacna1c* gene. Nishioka M, Shimada T, Bundo M, Ukai W, (5 名略), *Kato T, *Iwamoto K. *International Journal of Developmental Neuroscience* 31:89-95 (2013)
15. Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. Nishioka M, Bundo M, (5 名略), *Iwamoto K. *J Hum Genet* 58:91-97 (2013)
16. DNA methylation in schizophrenia: progress and challenges of epigenetic studies. (3 名略), *Iwamoto K. *Genome Med* 4:96 (2012)
17. A systematic evaluation of whole genome amplification of bisulfite-modified DNA. Bundo M, (3 名略), Kato T, *Iwamoto K. *Clinical Epigenetics* 4:22 (2012)
18. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS One* 7:e47081, 2012
- 【A03-3 計画・那波宏之】 計 21 件 (査読有 16 件、査読無 5 件) 「A03-2 岩本」に共著有
1. γ “Perinatal exposure to neuregulin-1 results in disinhibition of adult midbrain dopaminergic neurons: Implication in schizophrenia modeling.” Namba H, Okubo T, *Nawa H. *Sci Rep*. 6:22606 (2016).
2. ▲“Pathological implications of oxidative stress in patients and animal models with schizophrenia: the role of epidermal growth factor receptor signaling.” Nagano T, (2 名略), *Nawa H. *Curr Top Behavior Neurosci*. in press.
3. ▲“Assessment of copy number variations in the brain genome of schizophrenia patients.” Sakai M, (6 名略), Kunii Y, (13 名略), Kakita A, Kuwano R, *Nawa H. *Mol Cytogenet*. 8:46 (2015).
4. ▲“Neurobehavioral differences between mice receiving distinct neuregulin variants as neonates; impact on sensitivity to MK-801.” Kato T, (4 名略), Namba H, *Nawa H. *Curr Mol Med*. 15:222-236 (2015).
5. ▲“A possible link between BDNF and mTOR in control of food intake.” (4 名略), *Nawa H. *Front Psychol*. 5:1093 (2014).
6. ▲“Neuropathologic implication of peripheral neuregulin-1 and EGF signals in dopaminergic dysfunction and behavioral deficits relevant to schizophrenia: their target cells and time window.” *Nawa H, (3 名略) *Biomed Res Int*. 2014:697935 (2014).
7. ▲“mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development.” *Front Mol Neurosci*. 7:28 (2014).
8. “Elevated postmortem striatal t-DARPP expression in schizophrenia and associations with DRD2/ANKK1 polymorphism.” *Kunii Y, (5 名略), Nawa H, (4 名略), Yabe H. *Prog Neuropsychopharmacol Biol*. 53:123-128 (2014).
9. ©▲ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia: implication of their dopamine-modulatory actions.” Mizuno M, Sotoyama H, Namba H, (6 名略), *Nawa H. *Transl Psychiatry*. 3:e252 (2013).
10. ▲“Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism.” Eda T, (3 名略), Namba H, Sotoyama H, Kakita A, (3 名略), *Nawa H. *Neurosci Lett*. 547:21-25 (2013).
11. ▲“ErbB2 dephosphorylation and anti-proliferative effects of neuregulin-1 in ErbB2-overexpressing cells; re-evaluation of their low-affinity interaction.” Wang R, (7 名略), *Nawa H. *Sci Rep*. 3:1402 (2013).
12. ▲“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).

13.◎▲"Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling." Sotoyama H, Namba H, (2 名略), *Nawa H. *J Neurochem.* 126:518-528 (2013).

14.▲"Experimental schizophrenia models in rodents established with inflammatory agents and cytokines." *Nawa H, Yamada K. *Methods Mol Biol.* 829:445-451 (2012).

15. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B:30-3, 2012

【公募研究による研究論文】計 311 件 (査読有 297 件、査読無 14 件、共著者の場合は()内に名前を表示) より抜粋

- 1.◎▲High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates (27 名略), Tanaka KE, *Hashimoto H *Neuron*, in press
- 2.◎▲Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants Kubo K-I, (26 名略) *JCI Insight*, in press
- 3.▲Distinct roles of opioid and dopamine systems in lateral hypothalamic intracranial self-stimulation (6 名略) *Ikeda K *Int J Neuropsychopharmacol*, in press
- 4.▲Rapid and lasting enhancement of dopaminergic modulation at the hippocampal mossy fiber synapse by electroconvulsive treatment *Kobayashi K, (6 名略), *Journal of Neurophysiology*, 117, 284-89, 2017
- 5.▲Rapid and stable changes in maturation-related phenotypes of the adult hippocampal neurons by electroconvulsive treatment (3 名略), *Kobayashi K. *Molecular Brain*, 10, 8, 2017
- 6.▲Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPSCs from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine Nakazawa T, Hashimoto H (19 名略) *Schizophr. Res.* 181, 75-82, 2017
- 7.▲Epilepsy and synaptic proteins" Fukata Y, *Fukata M. *Curr Opin Neurobiol.* 45:1-8 (2017)
- 8.▲Mice lacking BCAS1, a novel myelin-associated protein, display hypomyelination, schizophrenia-like abnormal behaviors, and up-regulation of inflammatory genes in the brain (2 名略), Inoue R, (2 名略), *Mori H. *Glia* 65:727-39, 2017
9. Hypoxia-independent mechanisms of HIF-1 α expression in astrocytes after ischemic preconditioning (1 名略), *Koizumi S *Glia* 65, 523-30, 2017
- 10.▲Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation (14 名略) *Tanaka KE *Nat Commun* 8: 14304, 2017
11. Ventrolateral striatal medium spiny neurons positively regulate food-incentive, goal-directed behavior independently of D1 and D2 selectivity (10 名略), *Tanaka KE. *J Neurosci* 37:2723-33, 2017
12. Hippocampus-dependent goal localization by head-fixed mice in virtual reality. *Sato M, (5 名略) *eNeuro* 4, e0369-16, 2017
- 13.▲A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome (15 名略), *Nakayama KI. *Nat Methods* 14, 251-8, 2017
- 14.▲Depressive-like behaviors are regulated by NOX1/NADPH oxidase by redox modification of NMDA receptor Ibi M, Furuyashiki T, (10 名略), *J Neurosci* 37, 4200-12, 2017
- 15.▲Auditory conditioned stimulus presentation during NREM sleep impairs fear memory in mice (2 名略), *Sakaguchi M. *Sci Rep* 7, 46247, 1-9, 2017
16. A feedback neural circuit for calibrating aversive memory strength (6 名略), *Johansen JP, *Nat Neurosci* 20, 90-7, 2017
- 17.▲Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories (Watabe AM) *Science*, 355, 398-403, 2017
18. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts (Okuiira M) *Nature*, 538, 388-91, 2016
19. Olfactory receptor for prostaglandin F_{2a} mediates male fish courtship behavior (Okuiira M) *Nat Neurosci*, 19, 897-904, 2016
20. CAPS1 stabilizes the state of readily releasable synaptic vesicles to fusion competence at CA3-CA1 synapses in adult hippocampus (Fukazawa Y). *Sci Rep* 6, 31540, 2016
21. Phosphoproteomics of the Dopamine Pathway Enables Discovery of Rap1 Activation as a Reward Signal In Vivo (18 名略), Yamada K, *Kaibuchi K. *Neuron*, 89, 550-65, 2016
- 22.▲De novo POGZ mutations in sporadic autism disrupt the DNA-binding activity of POGZ Matsumura K, *Nakazawa T, (7 名略), Hashimoto R, Hashimoto H, *J Mol Psychiatry*, 4, 1, 2016
23. "Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders" *Nakazawa T, (2 名略), Sugaya Y, (15 名略), Hashimoto H, (5 名略), *Nat. Commun.*, 7, 10594, 2016
- 24.▲Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes *Fukata Y (5 名略, first author) *J Neurosci*, 36:6431-44, 2016
25. Activation of adenylate cyclase-cyclic AMP-protein kinase A signaling by corticotropin-releasing factor within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis is involved in pain-induced aversion (8 名略) *Minami M, *Eur J Neurosci*, 44, 2914-24, 2016
- 26.◎▲ Cortical gene expression after a conditional knockout of 67 kDa glutamic acid decarboxylase in parvalbumin neurons. Georgiev D, Yoshihara T, (5 名略), *Hashimoto T. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 992-1002, 2016
27. Methods for immunoblot detection and electron microscopic localization of septin subunits in mammalian nervous systems. (3 名略), Fukazawa Y, *Kinoshita M. *Methods Cell Biol* 136, 285-94, 2016
- 28.▲Decreased VEGFR2 expression and increased phosphorylated Akt1 in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. (Kunii Y) *J Psychiatr Res.* 82, 100-108, 2016
- 29.▲Circadian Gene Circuitry Predicts Hyperactive Behavior in a Mood Disorder Mouse Model (6 名略), *Miyakawa T *Cell Rep*, 14, 2784-96, 2016
- 30.▲Critical involvement of the orbitofrontal cortex in hyperlocomotion induced by NMDA receptor blockade in mice. (3 名略), Nakazawa T, *Hashimoto H, *Biochem Biophys Res Commun*, 480, 558-63 (2016)
- 31.◎Structured line illumination Raman microscopy (Hashimoto H) *Nat Commun*, 6, 10095, 2016
- 32.▲Double *In situ* Hybridization for MicroRNAs and mRNAs in Brain Tissues. (8 名略) Nakazawa T, *Hashimoto H *Front Mol Neurosci* 9, 216, 2016
33. Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex (Wake H) *Nat Commun* 7, 12540, 2016
- 34.▲CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice (8 名略) Miyakawa T, *Nakayama KI *Nature* 537, 675-9, 2016
- 35.▲Prenatal nicotine exposure impairs the proliferation of neuronal progenitors, leading to fewer glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex, (9 名略), Nagai T, (3 名略), *Yamada K. *Neuropsychopharmacology*, 41, 578-89, 2016
36. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. (Furuyashiki T) *Cell Rep* 17, 2405-17, 2016
- 37.▲Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice" (13 名略) *Sakaguchi M, *Mol Brain*, 9, 1-7, 2016
38. Evaluation of ambiguous associations in the amygdala by learning the structure of the environment (5 名略), *Johansen JP *Nat Neurosci* 19, 965-72, 2016
39. A top-down cortical circuit for accurate sensory perception (Okuiira M) *Neuron*, 86, 1304-1316, 2015
40. Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. (10 名略) Ohkura M, *Kitamura K, *Nat Methods*, 12, 64-70, 2015
- 41.▲Glutamate input in the dorsal raphe nucleus as a determinant of escalated aggression in male mice (7 名略) *Koide T *J Neurosci* 35, 6452-63, 2015
- 42.◎▲Mapping of genetic factors that elicit intermale aggressive behavior on mouse chromosome 15: intruder effects and the complex genetic basis (4 名略), *Koide T. *PLoS ONE* 10, e0137764, 2015
- 43.▲CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance (16 名略) *Kinoshita MA, *Nat Commun* 6, 10090, 2015
- 44.▲The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function (Fukata Y) *PNAS*, 112, E4129-37, 2015
45. Corticotropin-releasing factor enhances inhibitory synaptic transmission to type III neurons in the bed nucleus of the stria terminalis" (5 名略), *Minami M *Neurosci. Lett.* 600, 56-61 (2015)
46. In vivo imaging of CREB phosphorylation in awake-mouse brain (2 名略) *Mori H *Sci Rep* 5, 9757, 2015

47. Clinical and electrophysiological effects of D-serine in a schizophrenic patient positive for anti N-methyl-D-aspartate receptor antibodies (5名略), *Mori H *Biological Psychiatry*, 77:e27-e29, 2015
48. ▲Pre-stress performance in an instrumental training predicts post-stress behavioral alterations in chronically stressed rats (5名略), *Toda S *Frontiers in Behave Neurosci*, 9, 119, 2015
49. Astrocyte-Mediated Ischemic Tolerance (5名略), *Koizumi S, *J Neurosci*, 35, 3794-3805, 2015
50. Sequence of molecular events during maturation of developing mouse prefrontal cortex (6名略), *Sakurai T *Mol Neuropsychiatry* 1, 94-104, 2015
51. Converging models of schizophrenia-Neurotrophic alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments Sakurai T, (6名略), *Progress in Neurobiology*, 134, 178-201 (2015)
52. 5-HT1A Receptors on Mature Dentate Gyrus Granule Cells are Critical for the Antidepressant Response (Tanaka KF) *Nat Neurosci* 18,1606-16, 2015
53. ▲Generation and imaging of transgenic mice that express G-CaMP7 under a tetracycline response element *Sato M, (5名略) *PLoS ONE*, 10(5), e0125354, 2015
54. ▲Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice (9名略), *Ikeda K, *Neuropsychopharmacology*, 40,1141-50(2015)
55. ▲Neuronal heterotopias affect the activities of distant brain areas and lead to behavioral deficits Kubo K-I, (15名略), *J Neurosci* 35, 12432-45, 2015
56. ▲Importance of Reelin C-terminal region in the development and maintenance of the postnatal cerebral cortex and its regulation by specific proteolysis Kubo K-I, (8名略), *J Neurosci* 35, 4776-87, 2015
57. Non-synaptic junctions on myelinating glia promote preferential myelination of electrically-active axons Wake H, (5名略), *Nat Commun* 6, 7844, 2015
58. Heterozygous disruption of Autism susceptibility candidate 2 causes impaired emotional control and cognitive memory. (3名略), Sakamoto A, (4名略), *Hoshino M, *PLoS One*, 10, e0145979, 2015
59. ▲Stress increases DNA methylation of the neuronal PAS domain 4 (Npas4) gene, (3名略), *Yamada K *Neurorep*, 26, 827-32, 2015
60. ▲Insular neural system controls decision-making in healthy and methamphetamine-treated rats (5名略) *Yamada K *PNAS*, 112, E3930-39, 2015
61. ▲Inhibiting the activity of CA1 hippocampal neurons prevents the recall of contextual fear memory in inducible ArchT transgenic mice *Sakaguchi M, (11名略) *Plos ONE* 10, 1-11, 2015
62. The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice (6名略), *Watabe AM *Mol Brain*, 8:1-15, 2015
63. Artificial Association of Pre-stored Information to Generate a Qualitatively New Memory (Watabe AM) *Cell Rep* 11: 261-9, 2015
64. ◎▲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 (11名略) *Koide T *J Neurosci Methods*, 234, 127-34, 2014
65. ◎▲Control of intermale aggression by the medial prefrontal cortex activation in the mouse (4名略), *Koide T *PLoS ONE* 9, e94657, 2014
66. LMTK3 deficiency causes pronounced locomotor hyperactivity and impairs endocytic trafficking (8名略) *Manabe T *J Neurosci* 34, 5927-37, 2014
67. The glutamate receptor GluN2 subunit regulates synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain (4名略), Watabe A M, (4名略), *Manabe T *Eur J Neurosci* 40, 3136-46, 2014
68. ◎▲ Lower gene expression for KCNS3 potassium channel subunit in parvalbumin-containing neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia (7名略) *Hashimoto T, *American Journal of Psychiatry* 171, 62-71, 2014
69. SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70 chaperone system (6名略), Miyakawa T, (2名略), *Kinoshita M, *Yamanaka K, *Mol Brain*, 7:62, 2014
70. ▲Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions Iguchi Y, (4名略), *Toda S, *PloS One*, 9, e114024, 2014
71. Improved transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene transfer by optimizing the junction of fusion envelope glycoprotein (2名略) *Kobayashi Kaz, *J. Neurosci. Methods* 227, 151-8, 2014
72. Revisiting DARPP-32 in postmortem human brain: changes in schizophrenia and bipolar disorder and genetic associations with t-DARPP-32 expression Kunii Y, (8名略), *Mol Psychiatry*, 19,192-9, 2014
73. ▲In Vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator (15名略) *Tanaka KF *Cell Rep* 8,311-8, 2014
74. ▲Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases (1名略) *Miyakawa T, *PNAS* 112, 1167-72, 2014
75. ▲Transcriptomic evidence for immaturity of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia (3名略), *Miyakawa T *Mol Brain*, 7, 41, 2014
76. ▲Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel “climbing” migration mode during development, Kubo K-I, (5名略), *J Neurosci* 34, 1115-26, 2014
77. ▲Matrix metalloproteinase-3 is a possible mediator of neurodevelopmental impairment due to polyI:C-induced innate immune activation of astrocytes Yamada S, Nagai T, (3名略), *Yamada K, *Brain Behav Immun*, 38, 272-82, 2014
78. ▲Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: a potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor. Nakai T, Nagai T, Tanaka M, Itoh N, (7名略), *Yamada K, *J Neurosci*, 34, 14995-15008 (2014)
79. Hebbian and neuromodulatory mechanisms interact to trigger associative memory formation Johansen JP, (10名略) *PNAS*, 111,E5584-92, 2014
80. Encoding of fear learning and memory in distributed neural circuits Herry C, *Johansen JP, *Nat Neurosci* 17, 1644-54, 2014
81. ▲Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation (9名略), *Kinoshita M, *Nat Commun* 4:2532 (2013)
82. Is D-Cycloserine a Prodrug for D-Serine in the Brain? Horio M, Mori H, *Hashimoto K *Biol Psychiatry* 73, e33-e34, 2013
83. ▲Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice (3名略) *Miyakawa T *Mol Brain*, 6:43, 2013
84. ▲Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice (6名略), Miyakawa T, *Kinoshita M, *Mol Brain*, 6:35, 2013
85. Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE (Okuno H) *Nat Methods* 10, 889-95, 2013
86. A role for microglia in repeated stress-induced functional changes in the medial prefrontal cortex in rodents. Kitaoka S, *Furuyashiki T, *J Neurol Disord* 1, 1000123, 2013

【書籍】以下の例を含めて、全 50 件発刊された。

「精神疾患のマクロエンドフェノタイプ」*喜田 聡 (メンタル医療(糸川昌成監修)・シーエムシー出版 2013 年)

【主催シンポジウム】領域主催国際シンポジウム 6 件 (平成 25 年 3 月東京、25 年 6 月京都、26 年 1 月熱海、9 月東京、27 年 7 月東京、28 年 7 月横浜)、領域キックオフシンポジウム計 2 回、学会等におけるシンポジウム「精神疾患研究のパラダイムシフト-精神病態のマクロエンドフェノタイプ」(日本神経精神薬理学会; 25 年)、「農芸化学における精神疾患のマクロエンドフェノタイプ」(日本農芸化学会; 26 年)、「マクロエンドフェノタイプから考える精神疾患研究」(日本生物学的精神医学会/日本神経化学会合同年会; 26 年)、「基礎脳科学者のための精神疾患臨床 ABC 教育コース」(日本神経科学会; 26 年)などを代表として国内外で計 51 件主催した。

【新聞報道】領域内の研究成果や研究活動が計 45 件報道された(日本経済新聞夕刊平成 26 年 10 月 21 日など)。

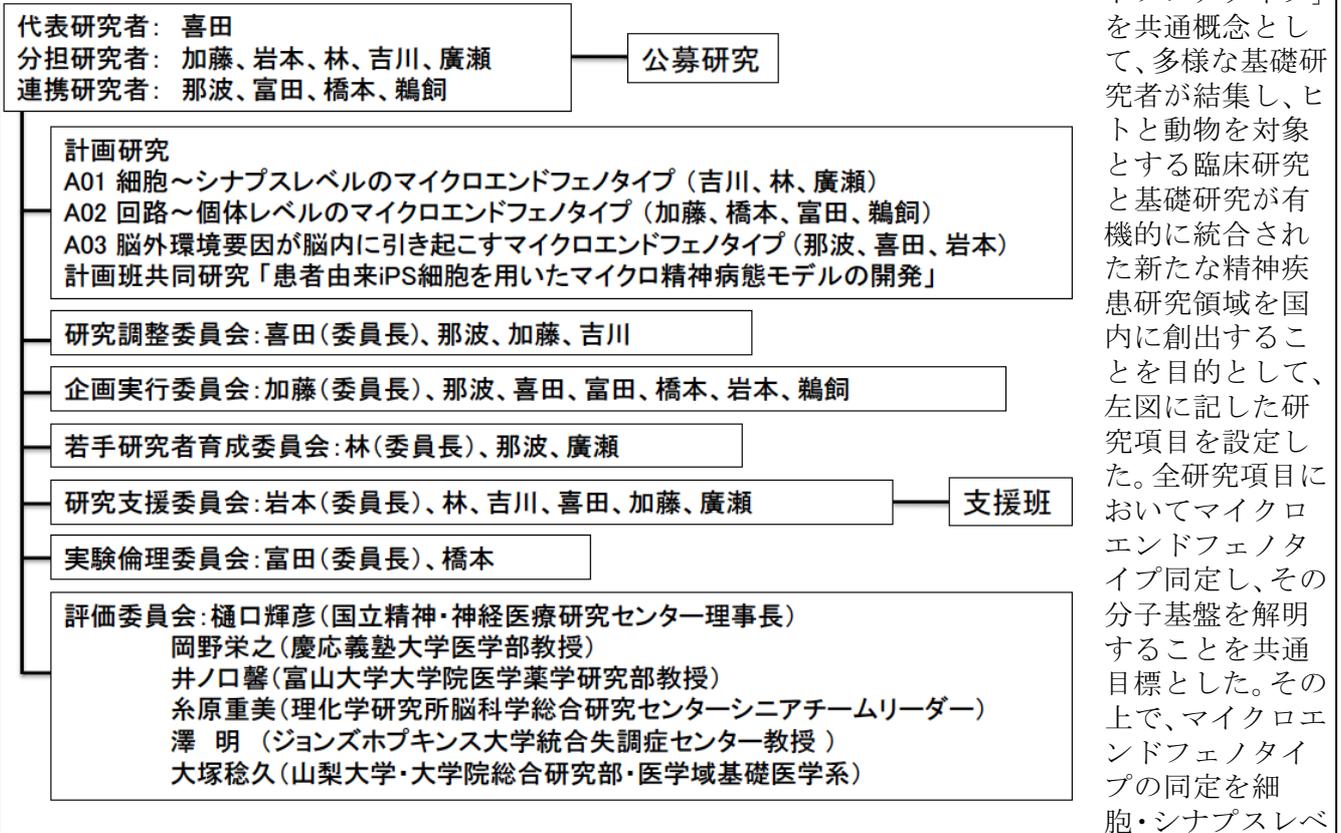
【領域ホームページ】新学術領域「マクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」<http://microend.umin.ne.jp/>

【アウトリーチ活動】ニュースレターを計 4 号(平成 25, 26, 27, 28 年)各 1200 部作成し、領域の紹介、研究成果の紹介、若手育成、一般向け精神疾患解説を行った。領域主催高校生向け公開講演会を計 3 回開催、高校への出張講義・実験講習、市民公開講座及びサイエンスカフェの開催と講演、メディア出演、日本神経化学会における若手研究者育成セミナーにおける講師などを代表として、計 114 件のアウトリーチ活動が行われた。

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、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。

総括班組織図と領域の研究体制



ルで目指す A01 と回路・個体レベルで目指す A02 を、一方、環境要因によるマイクロエンドフェノタイプを同定する A03 を設定した。また、A01 ではマイクロエンドフェノタイプを同定・解析する基盤技術の開発も目指した。全計画研究を合わせると精神疾患研究領域がほぼカバーされ、また、各項目にヒト（iPS 細胞あるいは死後脳）と動物モデルを対象とする計画研究が含まれ、項目内で動物-ヒトの研究の連携、一方、項目間で動物-動物及びヒト-ヒトの研究の連携が生まれるように配置した。さらに、計画班員の連携プロジェクトとして、患者由来 iPS 細胞を用いたマイクロ精神病態モデルの開発を試み、研究者間の交流が活発になるように配慮した。以上の研究項目が円滑に進展するように、総括班を中心として以下の活動を進めてきた。

総括班会議を年 2 回以上開催し、領域の最高決定機関として、領域全体の活動方針、公募研究の公募に向けた方針、支援活動の実施方針を協議し、領域を運営してきた。総括班が中心となり、その開催を雑誌等で周知したキックオフシンポジウムの開催、ホームページの開設、国内学会での企画シンポジウムや公募シンポジウム開催による領域の研究目的や研究成果の紹介など、公募研究申請を促す機会を積極的に設けた。その結果、平成 25 年度の公募研究では 190 件、27 年度の公募研究では 187 件と、予想を超えた数の申請があった。採択率は 15%以下と競争率が著しく高くなったものの、A01～A03 の各研究項目でバランス良く採択され、計画研究と公募研究が連携しやすい体制が整えられた。また、公募研究では技術開発も含め、計画研究と相補的な研究が進展するように配慮した。

研究調整委員会では、領域内の研究方向性の確認と修正を行い、領域内研究グループ間の共同研究と支援活動の推進を図った。領域内で生じた研究上の問題や審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項に対する対応策も協議し、その対応は、3 及び 4 の項目に詳細を記述した。これらの実践のために、**領域班会議**が年 1 回以上開催された（平成 24 年は那須高原、25 年は京都と名古屋、26 年は蔵王と東京、27 年は東京と八ヶ岳、28 年は新潟において開催された）。領域班会議には、計画研究代表者、公募研究代表者とそのグループに所属する大学院生並びにポスドク等の若手研究者計 100 名程度が参加し、研究代表者は研究の進捗状況を口頭発表し、各グループに属する若手研究者がポスター発表を行い、領域内で進んでいる研究成果や技術開発の進展状況を共有した。この班会議を通して、領域の研究目標と活動方針を共有し、支援活動の活用と共同研究の実施を奨励した。特に、公募研究が開始された 25 年度と 27 年度には、6 月に領域班会議を開催し、領域の研究目的の理解を促し、支援活動を紹介し、共同研究を開始・進展させる機会を積極的に提供した。

若手研究者育成委員会では、若手育成を目的とする研究会を年1回程度企画し（平成24年那須高原、25年群馬、26年東京、27年東京で2回、28年東京で開催）、これらの研究会においても、計画研究と公募研究のグループが交流する機会を設けた。これらの若手研究会においても、若手による講演やポスター発表の機会を設け、連携や共同研究が進展するように調整した。

研究支援委員会では、領域の研究目標の中心であるマイクロエンドフェノタイプ同定のための技術、すなわち、精神病態の原因となる分子動態・シナプス・ニューロン・回路を可視化する技術を中心に支援活動を実施し、支援用機器も準備した。また、支援活動を要請するマニュアルも作成し、より簡便にかつ円滑に支援活動が進展するように配慮した。

なお、支援内容は以下の通りである。

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から末梢血 T 細胞由来 iPS 細胞を作製し、ニーズに応じて、神経幹細胞 (NSCs)や特定神経細胞に分化誘導を行って提供した。

超解像 (STED/STORM) 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を行った。STORM/STED 顕微鏡を用いた免疫組織染色法や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った。

2光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング技術とウイルスベクター解析支援 (林 (高木))；スパイン形態、Ca²⁺イメージング、in vivo whole cell clump による生理学的解析などの in vivo 解析を支援し、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とウイルス供与を行った。

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した。

次世代シーケンス解析 (喜田)；DNA 及び RNA サンプルの塩基配列を詳細解析した。東京農業大学生物資源ゲノム解析センターと連携し、脳の局所領域を用いた場合においても、高精度のトランスクリプトーム網羅的解析を提供した。また、ゲノム解析支援も行った。

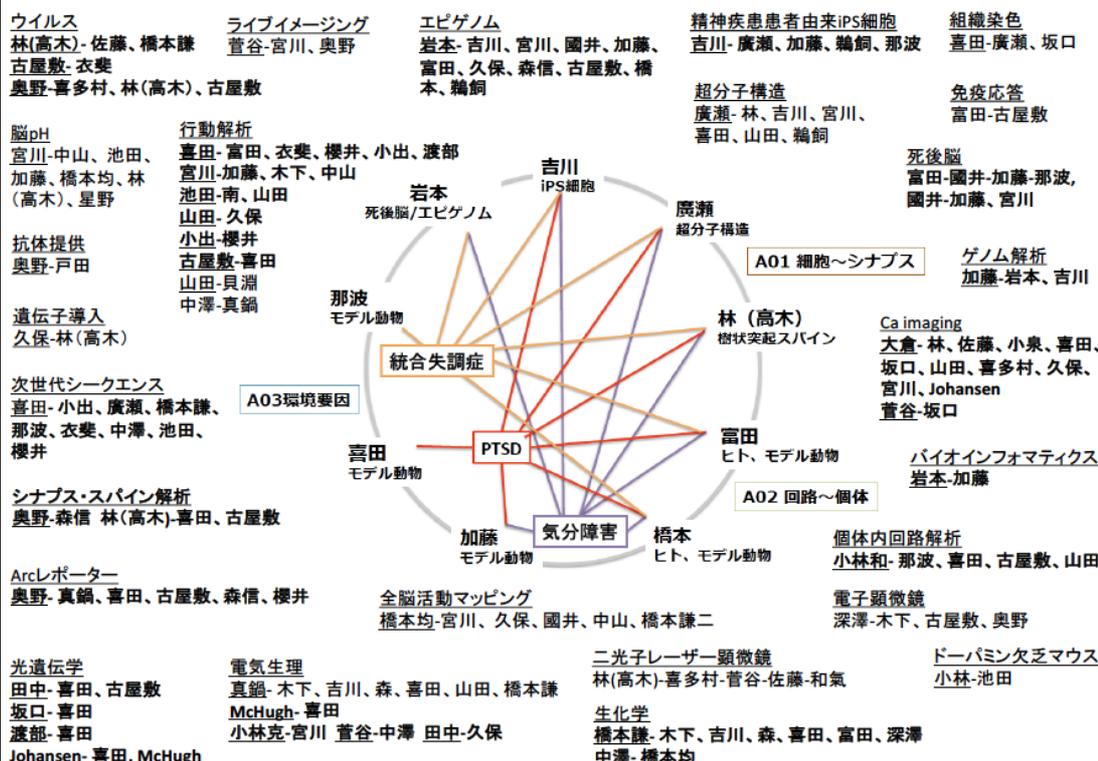
神経細胞ソーティング技術・エピゲノム解析支援 (岩本)；セルソーターを用い、凍結脳試料から、NeuN 抗体染色により神経細胞核群・非神経細胞核群に分画する支援を実施した。一方、ゲノム DNA を用い、メチルシトシン、ヒドロキシメチルシトシンの濃縮を行い、次世代シーケンサーを用いた Chip-Seq 解析のための試料調整までを支援した。

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した。

以上の領域活動の結果として、以下に記すように、計画研究間の共同研究 26 件、計画と公募研究の共同研究 43 件、公募研究間の共同研究 50 件が実施された。上記の支援活動以外では、領域内で高い技術を有する研究者が中心となり、ウイルス開発、脳搭載型顕微鏡を用いたライブイメージング、組織染色、脳内 pH 測定、行動解析、免疫応答、抗体提供、死後脳解析、ゲノム解析、遺伝子導入、ゲノム解析、カルシウムイメージング、シナプス・スパイン解析、Arc レポーターマウスの解析、

バイオインフォマティクス、回路解析技術、全脳の活動マッピング、電子顕微鏡観察、光遺伝学的解析、電気生理学的解析、生化学的解析、ドーパミン欠乏マウスの開発・解析などで、共同研究・連携が行われた。その結果、現時点での共同研究による査読付き研究論文発表が 30 件となり、十分に共同研究・連携が行われたと考える。

計画班を中心とする領域内の共同研究と連携関係 (支援活動含む)



8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

【支援活動】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共同研究の推進を図ってきた。特に、STED/3D-STORM 顕微鏡の整備、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や RNA-Seq 等多岐にわたる支援活動を行った。

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 顕微鏡及び 3D-STORM 顕微鏡を構築した。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/3D-STORM 顕微鏡システムを構築するため、non-descanned 検出光学系、無収差走査光学系の設計を行い、設計に基づいて顕微鏡光学系を構成する光学部品、機器をセットアップした。顕微鏡システムを制御するソフトウェアも開発し、標本に最適なイメージング条件の設定を可能にした。取得した多色、タイプラプス超解像イメージングデータの解析に供する解析ソフトウェアの開発と改良を完了し、実際に計画していた 20nm 以下の空間分解能での培養神経細胞、脳スライス標本での超解像イメージングを実現した。完成した超解像顕微鏡システムは廣瀬の計画研究のみならず、計画班員喜田の恐怖記憶マウス由来の脳皮質標本や計画班員吉川の統合失調症患者 iPS 由来の神経細胞標本を中心に領域内での支援活動に広く用いた。

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。計画班員那波、鵜飼、岩本、廣瀬らには、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た。

A01 林は 2 光子励起顕微鏡支援を行い、計画研究・喜田、公募研究・佐藤らとの技術共有、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。さらに、ウイルスベクター支援として、うつ病関連遺伝子である EphA4 遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを A02 の橋本班に提供し、ウイルス投与などの技術供与を行った。また 2 光子励起イメージング支援として、公募研究・喜多村、菅谷、佐藤、和氣らとの緊密なディスカッションによりイメージングや光刺激についての互恵的技術共有を行った。

A02 加藤は、行動リズム解析など、計画研究・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、計画研究・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た。

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、古屋敷らに対するエピゲノム解析の実験デザイン構築、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。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。計画班員橋本、那波、公募班員櫻井、小出らに多検体の網羅的トランスクリプトーム解析などを支援した。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、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。行動解析支援を通して、マウス行動解析の初心者向け 2 日間のコースも開催した。

【領域活動・若手育成】領域内の共同研究・連携を推進するために、領域班会議を計 8 回（平成 24 年那須高原、25 年京都、名古屋、26 年蔵王、東京、27 年東京と八ヶ岳、28 年新潟）、一方、若手育成を目指して若手育成合宿を計 2 回（25 年群馬、28 年東京）、若手研究会・交流会・育成セミナーを計 4 回（平成 24 年那須、26 年東京、27 年東京で 2 回）開催した。これらに参加する若手研究者には参加経費をサポートし、また、教育講演等の講演者として国内外から研究者・精神科医（利根川進教授、澤明教授など）を招聘した。また、国外から研究者を招聘して領域主催の国際シンポジウムを計 6 回開催した（平成 25 年東京、25 年京都、26 年横浜と東京、27 年東京、28 年横浜）。

【アウトリーチ活動】広報活動として領域ホームページを開設した。また、ニュースレターを計 4 号、各号千部以上発行し、研究機関・大学・研究者等に広汎に配布した。ニュースレターでは、単に領域と研究内容を周知するのみならず、精神疾患の基礎研究を推進するために、著名な研究者を招いて今後の国内の精神疾患基礎研究を考える座談会を各号で企画し、その内容を掲載した。さらに、一般と学部学生向けの精神疾患の解説等も掲載し、精神疾患研究の重要性を社会に訴える内容も盛り込んだ二段階構成とした（右上図；冊子の両面を表紙として、それぞれの表紙から研究者向けの内容と一般向け精神疾患の解説が続いた）。神経科学と精神疾患研究を紹介するため、約千の高校にポスターを配布し、領域主催の高校生向け公開講座を計 3 回（平成 25、27、28 年）開催した（右下図、第 2 回のポスター）。



・研究費の使用状況(計画研究のみ)

(1) 主要な物品明細(計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。)について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関
24	死後脳細胞サンプル		1	2,601,300	2,601,300	国立研究開発法人 理化学研究所
	プリズム分光型 共焦点レーザー 顕微鏡	ライカマイクロシステムズ	1	28,035,000	28,035,000	東京農業大学
	Cheetah ソフトウ エア	DAS-64 64ch Neuralynx 社	1	3,024,000	3,024,000	東京農業大学
	ECLSelect システ ム	LAS500	1	2,630,000	2,630,000	群馬大学
	高出力波長可変 フェムト病レー ザーシステム	Chamelon Vision-II-SL コヒレ ント社製	1	40,019,700	40,019,700	東京大学
	スライムスコ ープロシステム	SSPro-6000-C-P 英国 Scientifica 社製	1	3,800,000	3,800,000	東京大学
	多光子専用対物 レンズ一式	XLPLN25WMP	1	3,499,860	3,499,860	東京大学
	実体顕微鏡	M80	1	2,240,000	2,240,000	群馬大学
	顕微鏡用 パル ス幅測定器	光貿易(株) HKCARPE13	1	2,404,500	2,404,500	東京大学
	セーフティー ラック 一式	オリエンタル技研 SCL-I-S	1	1,627,500	3,255,000	東京大学
	蛍光脳スライス イメージングシ ステム				19,150,000	国立研究開発法人 理化学研究所
	Rotor-GeneQ 2Plex HRM シ ステム		1		3,600,000	札幌医大
	高速液体クロマ トグラフィー	島津製作所 (D-アミノ酸測定)	1	8,006,250	8,006,250	千葉大学
	Agilent2100バイ オアナライザリ ミテッド本体	G2939AA	1	2,296,350	2,296,350	東北大学
	恐怖条件付け実 験装置	マウス1個体用	1	2,205,000	2,205,000	東北大学
	G Box Chemi	ケミルミネッセンス撮影シス テム	1	3,900,000	3,900,000	新潟大学
	25	Digital-Lynx64sys	Neuralynx 社製 64ch 型	1	6,629,175	6,629,175
恐怖条件付け装 置		マウス 1 個体用	1	2,925,300	2,925,300	東京農業大学
26	Q-Imaris	IMarisMacintoshe 8.0NAP	1	2,575,800	2,575,800	東京農業大学
	nVista HD 2.0 System	NV-2000	2	9,055,500	18,111,000	東京農業大学
	BX用外部 GaAsP PMT	FV10MP-BXD-GAP-KSIW2	1	5,500,000	5,500,000	群馬大学
27	自動分注器	EDR-384SR	1	3,888,000	3,888,000	熊本大学
	睡眠解析研究用 プログラム	Sleep Sign	1	2,872,800	2,872,800	東京農業大学
	核酸抽出装置	QIACube	1	2,186,028	2,186,028	熊本大学
	驚愕反応実験装 置 1 個体用一式	SR-1010	1	2,290,680	2,290,680	東京農業大学
	多光子専用対物 レンズ	25X/XLSLPLV25XGMP	1	2,200,000	2,200,000	群馬大学
28	驚愕反応実験装 置	SRM 2	1	3,984,120	3,984,120	熊本大学
	社会反応性実験 装置	CSIM2	1	3,386,880	3,386,880	熊本大学
	レブコ超低温槽	MX-307	1	2,003,400	2,003,400	東京農業大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成24年度】

・旅費

- 1, 北米神経学会（米国、ニューオリンズ）に参加（東京⇄ニューオリンズの交通費、宿泊費）669,720円（橋本班）、659,080円（喜田班）
- 2, 国際学会 WCPG（ドイツ、ハンブルグ）に参加（東京⇄ハンブルグの交通費、宿泊費）310,000円（加藤班）
- 3, ISTSS2012（アメリカ、ロサンゼルス）に参加（仙台⇄ロサンゼルスの交通費、宿泊費）253,430円（富田班）
- 4, Dopamine 2013（イタリア、アルゲロ）に参加（東京⇄アルゲロの交通費、宿泊費）281,540円（那波班）

・人件費・謝金（雇用費用）

テクニカルスタッフ1名 2,443,283円（吉川班）、研究補助2名 5,000,000円（林（高木）班）、研究支援者1,200,000円（富田班）、博士研究員 2,400,000円（喜田班）、技術補佐員1名 505,491円（岩本班）

・受託解析

- 1, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費（DNA配列解析）833,680円（吉川班）
- 2, DNAメチル化受託解析 4,725,000円（岩本班）
- 3, 次世代高速シーケンス解析 3,591,000円（那波班）

・その他

- 1, 領域ホームページ作成料 315,000円（総括班）
- 2, ポスター・チラシ作成費 352,237円（総括班）
- 3, 会議室利用料等（班会議開催費）550,290円（総括班）

【平成25年度】

・旅費

- 1, Gordon research conference（Les Diablerets, Switzerland）に参加（東京⇄スイスの交通費、宿泊費、学会参加費）620,000円（林（高木）班）
- 2, 国際学会 WCPG（米国、ボストン）に参加（東京⇄ボストンの交通費、宿泊費）880,000円（加藤班）
- 3, 北米生物学的精神医学会（米国、サンフランシスコ）に参加（東京⇄サンフランシスコの交通費、宿泊費）302,410円（橋本班）
- 4, 北米神経学会（米国、サンディエゴ）に参加（東京⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）623,010円（橋本班）、184,840円（喜田班）、（仙台⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）282,990円（富田班）
- 5, Gordon research conference（米国、ボストン）に参加（東京⇄ボストンの交通費、宿泊費、学会参加日）486,840円（喜田班）
- 6, カナダ神経学会（カナダ、モントリオール）に参加し、トロント大学、マギル大学と共同研究実施（東京⇄トロント、モントリオールの交通費、宿泊費）758,370円（喜田班）
- 7, Neuroimmunology Symposium（アメリカ、Pasadena）に参加（東京⇄ロサンゼルの交通費、宿泊費）524,380円（那波班）
- 8, 国際シンポジウムにおける研究者招聘旅費；（京都⇄米国ロサンゼルの交通費、宿泊費）524,030円（総括班）、（京都⇄米国ニューヨークの交通費、宿泊費）889,590円（総括班）、（京都⇄韓国ソウルの交通費、宿泊費）123,920円（総括班）

・人件費・謝金（雇用費用）

テクニカルスタッフ1名 3,652,907円（吉川班）、研究補助2名 4,200,000円（林（高木）班）、短時間職員130,327円（廣瀬班）、テクニカルスタッフ3名 12,330,000円（加藤班）、研究補助員3名 1,393,987円（橋本班）、研究支援者2名 3,400,000円（富田班）、短期アルバイト1名 150,000円（富田班）、博士研究員2名 6,840,000円（喜田班）、技術補佐員1名 2,652,960円（岩本班）

・受託解析

- 1, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費（DNA配列解析）1,296,160円（吉川班）
- 2, タンパク質発現量解析作業 798,000円（吉川班）
- 3, バイオインフォマティクス受託解析 682,500円（岩本班）
- 4, 次世代高速シーケンス解析のライブラリー合成委託費 1,942,500円（那波班）
- 5, 次世代高速シーケンス解析の委託費 3,780,000円（那波班）（死後脳の分子病態解析）

・その他

- 1, レーザー顕微鏡制御システムソフト対策費用 782,250円（廣瀬班）
- 2, 会議室使用料等（国際シンポジウム開催のため）505,984円（総括班）
- 3, 会議室使用料等（1泊2日班会議開催費用）1,604,062円（総括班）
- 4, 会議室費用料等（1泊2日若手育成合宿費用）971,271円（総括班）

5, 高校生向け公開講座ポスター作成費用 290,850 円 (総括班)

6, 領域ニュースレター作成費用 1,401,519 円 (総括班)

【平成26年度】

・旅費

1, 第2回マックスプランク協会 (アメリカ、フロリダ州ジュピター) との合同シンポジウムに参加 (東京⇄ジュピターの交通費) 176,460 円 (廣瀬班)

2, 国際学会 CINP (カナダ、バンクーバー) に参加 (東京⇄バンクーバーの交通費、宿泊費) 210,000 円 (加藤班)

3, 北米生物学的精神医学会 (米国、ニューヨーク) に参加 (東京⇄ニューヨークの交通費、宿泊費) 543,490 円 (橋本班)

4, 世界精神医学会 (スペイン、マドリッド) に参加 (東京⇄マドリッドの交通費、宿泊費) 593,180 円 (橋本班)

5, 北米神経学会 (アメリカ、ワシントン DC) に参加、ベイラー医科大学における研究成果の講演 (東京⇄ワシントン DC、ヒューストンの交通費、宿泊費) 678,750 円 (喜田班)

6, 北米神経学会 (アメリカ、ワシントン DC) に参加 (仙台⇄ワシントン DC の交通費、宿泊費) 268,590 円 (富田班)

7, 国際学会 AND (スペイン、マドリッド) に参加 (東京⇄マドリッドの交通費、宿泊費) 832,070 円 (喜田班)

8, 世界精神遺伝医学会 (デンマーク、コペンハーゲン) に参加 (東京⇄コペンハーゲンの交通費、宿泊費) 750,572 円 (岩本班)

・人件費・謝金 (雇用費用)

研究補助2名 4,200,000 円 (林(高木)班)、短時間職員 4,790,979 円 (廣瀬班)、テクニカルスタッフ4名 14,610,000 円 (加藤班)、研究補助員1名 815,448 円 (橋本班)、研究支援者3名 9,000,000 円 (富田班)、博士研究員1名 3,780,000 円 (喜田班)、技術補佐員1名 2,833,984 円 (岩本班)、研究補助員短期雇用2名 151,250 円 (那波班)、研究補助員1名 1,440,730 円 (総括班)

・受託

1, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費 (DNA 配列・バイオアレイ解析) 2,405,390 円 (吉川班)

2, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費 (DNA 配列解析) 758,480 円 (吉川班)

3, 次世代高速シークス解析のライブラリー合成委託費 6,480,000 円 那波班 (死後脳分子病態解析)

・その他

1, 会議室使用料等 (7月1泊2日班会議開催費用) 1,073,740 円 (総括班)

2, 会議室使用料等 (12月班会議開催費用) 428,024 円 (総括班)

3, 領域ニュースレター作成費用 (座談会開催費用含む) 1,915,234 円 (総括班)

【平成27年度】

・旅費

1, 北米神経学会 (米国、シカゴ) に参加 (東京⇄シカゴの交通費、宿泊費、学会参加費) 710,000 円 (林(高木)班)、222,690 円 (橋本班)

2, 北米神経科学会 (米国、シカゴ) に参加し、ジョンズホプキンス大学 (ボルチモア市) を訪問 (東京⇄シカゴ市⇄ボルチモア市の交通費、宿泊費) 470,180 円 (橋本班)

3, 国際学会 WCPG (カナダ、トロント) に参加 (東京⇄トロントの交通費、宿泊費) 640,000 円 (加藤班)

4, カナダ神経学会 (カナダ、バンクーバー) に参加し、トロント大学と共同研究実施 (東京⇄トロント、バンクーバーの交通費、宿泊費) 593,800 円 (喜田班)

5, Mobile DNA meeting (アメリカ、フロリダ) に参加 (東京⇄フロリダの交通費、宿泊費) 274,710 円 (岩本班)

6, 若手教育講演会への研究者招聘旅費; (東京⇄米国ワシントン DC の交通費、宿泊費) 764,790 円 (総括班)

・人件費・謝金 (雇用費用)

実験補助パートタイマー3名 1,804,643 円 (吉川班)、研究補助2名 3,800,000 円 (林(高木)班)、常勤研究員1名・短時間職員 5,184,606 円 (廣瀬班)、テクニカルスタッフ4名 15,540,000 円 (加藤班)、研究補助員1名 815,448 円 (橋本班)、研究支援者3名 8,000,000 円 (富田班)、博士研究員2名 6,840,000 円 (喜田班)、RA2名 1,920,000 円 (喜田班)、技術補佐員1名 1,482,313 円 (岩本班)、研究補助員2名 1,762,890 円 (総括班)

・受託

1, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費 (DNA 配列解析) 1,252,050 円 (吉川班)

2, 発生工学サービス (マウスクリーニング) 320,000 円 (廣瀬班)

・その他

- 1, 会議室使用料等（1泊2日班会議開催費用）1,404,350円（総括班）
- 2, 高校生向け公開講座ポスター作成費用 295,408円（総括班）
- 3, 領域ニュースレター作成費用 1,535,949円（総括班）
- 4, 会議室使用料等（若手育成合宿開催費用）321,600円（総括班）

【平成28年度】

・旅費

- 1, HHMI, Janelia fluorescence meeting に参加（米国、ヴァージニア）に参加（東京⇄ヴァージニアの交通費）300,000円（林（高木）班）
- 2, 国際精神神経薬理学会（韓国、ソウル）に参加（東京⇄ソウル市の交通費、宿泊費）148,970円（橋本班）、352,050円（富田班）
- 3, 北米神経学会（米国、サンディエゴ）に参加（仙台⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）677,830円（富田班）、（東京⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）651,730円（喜田班）
- 4, Dopamine 2017（オーストリア、ウィーン）に参加（東京⇄ウィーンの交通費、宿泊費）540,510円（那波班）
- 5, International Congress on Schizophrenia Research（アメリカ、サンディエゴ）に参加（東京⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）、524,380円（那波班）
- 6, 国際シンポジウムにおける研究者招聘旅費；（横浜⇄米国ワシントンDCの交通費、宿泊費）395,924円（総括班）、（米国ワシントンDC⇄横浜⇄上海の交通費、宿泊費）702,594円（総括班）、（横浜⇄中国北京の交通費、宿泊費）239,947円（総括班）、（横浜⇄米国サンフランシスコの交通費、宿泊費）397,036円（総括班）

・人件費・謝金（雇用費用）

雇用；研究補助2名 4,200,000円（林（高木）班）、常勤研究員1名・短時間職員 6,015,822円（廣瀬班）、テクニカルスタッフ3名 6,800,000円（加藤班）、研究補助員1名 1,147,005円（橋本班）、研究支援者3名 8,000,000円（富田班）、博士研究員2名 6,876,000円（喜田班）、RA1名 1,200,000円（喜田班）、技術補佐員1名 311,203円（岩本班）、研究補助員短期雇用2名 352,800円（那波班）

・受託

- 1, 理研・生体物質分析支援ユニット利用経費（DNA配列・次世代シーケンサー解析）2,498,590円（吉川班）
- 2, RNA-Seq 1,205,280円（岩本班）
- 3, 発生工学サービス（マウスクリーニング）240,000円（廣瀬班）

・その他

- 1, 論文投稿料(Frontiers in Cellular Neuroscience) 232,624円（富田班）
- 2, 国際シンポジウムポスター作成と送料 371,520円（総括班）
- 3, 会議室使用料等（国際シンポジウム開催費用）291,518円（総括班）
- 4, 会議室使用料等（2泊3日班会議開催費用）2,034,644円（総括班）
- 5, 会議室使用料等（他領域との合同若手シンポジウム開催）311,850円（総括班）
- 5, 高校生向け公開講座ポスター作成費用 321,455円（総括班）
- 6, 領域ニュースレター作成費用 1,348,454円（総括班）

(3) 最終年度（平成28年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1. 当該学問分野と関連学問分野への波及効果

現在までの研究の進展状況として、動物モデルと iPS 細胞及び死後脳のヒト試料とを組み合わせた有機的な共同研究が盛んに行われ、その成果として、統合失調症（トランスポゾン LINE-1 のゲノム動態）、双極性障害（視床室傍核の障害）、PTSD（トラウマ増強回路の同定）などのマイクロエンドフェノタイプの同定が進み、精神疾患のメカニズムを回路・シナプス・細胞・分子動態レベルで説明することが可能となりつつある。これらの成果の中で最も重要なことは、どの精神疾患における表現型も単一の遺伝子の変異で簡単に説明できるものでなく、回路・シナプス・細胞・分子動態レベルの表現型こそが病態の実態であることが実証されている点である。この点は、マイクロ精神病態領域で目標とした「精神病態のマイクロエンドフェノタイプの同定」という方向性が精神疾患の病態解明に適した戦略であったことを強く示している。以上のように、マイクロエンドフェノタイプを同定し、その生物学的性状を理解しようとする基礎研究の方向性が確立されたと言えよう。

さらに、本領域の目的は国内の基礎研究者を精神疾患研究にリクルートし、精神疾患の基礎研究の裾野を広げることであった。国内屈指の分子生物学者である中山が公募研究に採択され、領域内の連携を活用して Nature 誌に論文を発表したことは本領域の目的に合致したことである。この例のように、「マイクロエンドフェノタイプ」の概念のもとに、強力な基礎研究者が精神疾患研究に参画し、従来の精神医学研究者と有機的に連携したことは大きな意義がある。今後、我が国において精神疾患分野がメジャーな基礎研究領域となる礎を築いたと言えよう。

計画研究・岩本は「神経細胞の体細胞変異が精神疾患の病態に関係している」との仮説の検証を進め、当初、この仮説には懐疑的な見方が多かったものの、統合失調症患者神経細胞における LINE-1 コピー数増大を発見したことで仮説を実証し、マイクロ精神病態を理解するゲノム研究の方法論を確立した。計画研究・那波は霊長類やげっ歯類の統合失調症サイトカインモデルを用いて、動物モデルでは再現が困難とされていた「幻聴」のマイクロエンドフェノタイプ同定に近づいた。一方、計画研究・吉川・加藤は iPS 細胞を使うことで精神疾患の分子生物学研究を展開する研究戦略の有効性を示し、今後、細胞生物学者がこの細胞を用いて詳細解析を行うことで、個体を使わずに精神疾患研究を展開する新たな道筋を築いた。加藤はげっ歯類の神経回路操作技術と死後脳研究から視床室傍核の変性が双極性障害のマイクロエンドフェノタイプであることを同定し、ヒト（臨床）と動物の融合研究進展にも貢献した。さらに、精神科医である計画研究・林（高木）は Synaptic optogenetics (AS-PaRac1)を開発した。これは精神科医 Karl Disseroth 博士が光遺伝学的手法を開発したことを彷彿させ、この技術は神経科学の最先端技術として十分に意義は大きいと、さらに、精神疾患病態のシナプスレベルの解析に応用され、日本発の新たな精神疾患研究の潮流が生まれることが期待されている。実際に、計画研究・橋本はうつ病のマイクロエンドフェノタイプとして脳部位特異的なスパイン密度の変化を同定し、Synaptic optogenetics を用いたうつ病病態の検証の有用性を示唆した。また、計画研究・喜田は新規 PTSD モデルマウスを開発してトラウマを増強する記憶回路を同定し、一方、計画研究・富田はトラウマ記憶に対するミクログリアの重要性を示し、PTSD 研究を進展させる新たな切り口を本領域から提供した。計画研究・廣瀬は STORM/STED 顕微鏡を用いた細胞内超分子イメージング手法を確立し、モデル動物脳さらには死後脳の新たな解析手法を提供した。以上のように、個々の計画研究も、基礎研究と精神疾患研究に大きなインパクトを与えている。

2. 実務・社会への波及効果

本領域における研究成果を基にして、計画研究代表者の橋本、富田、吉川は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「脳科学研究戦略推進プログラム」に採択され、臨床試験を開始した。一方、計画研究代表者喜田は恐怖が増強される一般にもわかりやすい PTSD モデルマウスを開発し、この動物モデルを用いた研究成果に基づき臨床試験を開始した。このように、本領域の研究成果を臨床に繋げる道筋も着々と築かれおり、将来的な企業導出に向けた活動が進められている。以上の点は、本領域の研究成果が、基礎研究に留まらず、社会にも貢献し始めていることを示している。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

若手研究者育成の取り組み

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かった。特に、基礎研究者が代表である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た。従って、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な不可欠であった。そこで、本領域では、若手が発表する講演会、ポスターセッションなど若手研究者の研究能力を向上させる機会を設けるのみならず、精神病態を理解するための機会を積極的に計画した。

包括脳あるいは次世代脳ワークショップでは、他の新学術領域との合同若手シンポジウムを企画し、領域会議では若手ポスターセッション、若手育成・交流合宿では若手研究者による講演会とポスターセッションを実施した。一方、若手交流研究会（群馬）では精神科医の講演会、精神病棟の見学会（精神疾患患者の様子の見学と治療の様子ビデオ鑑賞）を実施し、若手育成合宿(理研)ではノーベル賞受賞の利根川進博士も招き基礎研究者と精神科医とのギャップを埋めるための討論会を開催した。さらに、包括脳ワークショップ、日本生物学的精神医学会、日本神経科学学会大会において精神病態の教育セミナー的なシンポジウム並びに教育講演会を開催し、領域内のみならず、領域外の若手研究者も育成する機会を積極的に設けた。このような機会に参加した若手からは、「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」などの感想が多く聞かれた。また、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した。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、若手研究者を育成し、国内の精神疾患研究の発展を促してきた。以上のマイクロ精神病態の研究活動を通して、以下のように、計画及び公募研究代表者計6名が教授職に就任し、研究室を運営し、精神疾患を研究する若手を育成する立場となった。さらに、多くの若手研究者の採用人事、昇格などもあり、本領域の活動を通して、国内の精神疾患の基礎研究を一層発展させる体制が整えられつつある。

以下に、若手研究者の動向を記す。

計画研究代表者の動向（教授採用人事2件）

計画研究代表者には発足当初45歳以下の若手研究者が3名含まれており（A01 林（高木）、廣瀬、A03 岩本）、林（高木）朗子は東京大学医学研究科特任講師から群馬大学医学部教授に、岩本和也は東京大学医学研究科特任准教授から熊本大学大学院生命科学研究部教授にと教授職に採用された。

公募研究代表者の動向（教授あるいは准教授採用人事7件、昇格人事4件）

森信繁が高知大学医学部教授(広島大学准教授より)、古屋敷智之が神戸大学大学院教授（京都大学大学院特定准教授）、和氣弘明が神戸大学大学院教授（生理学研究所より）、櫻井武が京都大学大学院特定教授（同大学特定准教授より）、中澤敬信が大阪大学大学院准教授（同大特任准教授より）、奥野浩行が京都大学特定准教授（東京大学大学院講師より）、坂口徳冒が筑波大学准教授にそれぞれ採用された。また、小林克典(日本医科大学)が准教授に、國井泰人(福島県立大学)は准教授に、田中謙二（慶應大学）が准教授に、衣斐 督和（京都府立医科大学）が助教から講師にそれぞれ昇格した。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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。

岡野栄之（慶應大学医学部・教授）

これまで、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おり、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「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。狙いとしては、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ことを目指していることは、特筆すべきであり、高く評価することができる。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。

また、下記に述べるように、中間評価時でのコメントほぼ全てにしっかりと満足いく対応がなされており、高く評価したい。

(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。中間評価時点では、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かったが、その後続々と共同研究の実績は増え、記載されているだけでも、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 件進められたことは高く評価できる。また、特筆すべきことに、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。

(2) 中間評価の時点では、「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変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う試みの成果がまだ弱いという感がある。」という評価をしたが、代表の喜田グループにより、「恐怖増強型 PTSD モデル」を開発し、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、扁桃体と前頭前野皮質が重要であることを明らかにしている。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り、この恐怖増強回路の分子基盤の解析を進めている点からも、研究は非常に進捗したものと考えられる。また、オプトジェネティクスにおける技術革新においてもすぐれた成果を出している。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。本領域の成果として、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に成功している。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り、高く評価できる。

(3) 中間評価の時点では、「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。」という評価をしたが、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すことに成功しており、中間評価にしっかりと対応できていると考えられる。

中間評価では「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。」と記載したが、この点もしっかりと対応できており、評価できる。

樋口輝彦(国立精神・神経医療研究センター・総長)

本研究領域の目的は精神疾患研究と基礎生物学研究との接点となり、原因解明の手掛かりとなる「マイクロエンドフェノタイプ」の概念を構築し、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、その分子・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により、精神疾患の新規診断法と治療法開発に貢献することにある。

本研究領域の研究は A01,A02,A03 いずれの領域においてもマイクロエンドフェノタイプがいくつか同定され、ヒトと動物に共通することが検証された。このことは本研究領域の目的のひとつ、すなわちマイクロエンドフェノタイプを同定するという目的は達成できたと考えられ、高い評価が与えられる。他の目標であるヒトにおいてマイクロエンドフェノタイプを検証することについては統合失調症患者死後脳での検証、患者 iPS 細胞を対象にした検証あるいはヒトを対象にした臨床試験が一部行われたが、多くはモデル動物レベルでの検証にとどまっており、今後ヒトでの検証を進めることが求められるであろう。その場合に疾患 iPS 細胞が広く研究者に提供される環境の整備と死後脳バンクの整備が不可欠である。

発表論文の数は公募研究を含めてまずまずであるが、いわゆるトップジャーナルクラスの論文が少ない点はや

や物足りない。特許出願は多いとは言えない。

全体として本領域研究は十分その目的を果たしたと評価することができる。今後、今回得られたマイクロエンドフェノタイプを個々の精神疾患において、脳の部位、細胞、神経回路を統合して理解できるよう iPS 細胞、死後脳の利用を拡大するなど研究進展のための環境整備を行うことを含め、さらに研究を進展させる必要がある。

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)

本学術領域は、従来の精神疾患研究が表面的な症状やゲノム解析に偏り過ぎていたとの問題意識に基づき、病気の本質的理解と有効な対処法の確立には、分子動態、細胞および神経回路の視点など、より具体的で精細な「マイクロエンドフェノタイプ」を同定し解析することが重要であるとの考えから提案された。また、かつての研究において、臨床研究と動物実験に基づいた基礎研究の乖離を問題意識とした。課題設定をより具体的かつ多様化させることにより、多くの基礎研究者を病因と症状において多様性の高い精神疾患研究に参画しやすくし、臨床研究と基礎研究を連携させる意図を持った。領域代表喜田聡教授と計画班員は良く意思統一し、公募班員をよく束ねて研究に取り組み、多大の成果を収めた。

遺伝学的あるいはその他の手法により、統合失調症、うつ病、双極性障害や PTSD など広範な病態を反映する新たな動物モデルを多数確立し、それぞれでのマイクロエンドフェノタイプの同定に成功した。マイクロエンドフェノタイプの一つとして、スパイン形態の異常が多くのモデルで指摘されるに至ったが、形態観察と行動異常との相関性を論じるのみならず、スパイン形態を人為的に操作し、その意義を評価するシステムの樹立に成功したことは注目される。

採択時の審査所見において、「モデル動物レベルでの手掛かりは多く得られることが予想されるが、それをどのように整理し、臨床につなげていくのか道筋を明確にする必要がある。」との指摘があった。例えば、統合失調症や双極性障害のバイオマーカーの提案、うつ病への R-ケタミンの有効性の示唆、PTSD にミクログリアサイトカイン産生が関わるものとした上でそれへの介入薬剤の特定、海馬神経新生に立脚したヒトにも適用可能なトラウマ忘却法の開発、恐怖記憶がノンレム睡眠を利用して消去可能であることの示唆、統合失調症患者由来の iPS 細胞が持つ異常を修復する化合物の同定など具体的な提案に至り、当初の指摘に結果で応えた。

新学術のグループ研究の長所は、異なった背景と専門性を有する研究者が連携することにより新たな研究課題の発掘や研究速度の加速が期待できることである。この期待は多くの生産的共同研究の成果として結実した。参画研究者が当該課題の基本的価値観を共有した結果として、高く評価される。

この連携研究では、臨床研究者と基礎研究者の融合を図ると共に、若手研究者の育成を推進することを大きな目標の一つとしていた。この目標も十二分に達成したと思われる。定例の班会議や国際シンポジウムの開催に加え、臨床と基礎研究の現場見学、若手育成を主目的としたシンポジウムや交流研究会などの開催、若手育成合宿、若手研究者の他研究会への派遣など、創意ある企画を実行した。高校生への出前授業も実施した。これらの大局的活動に対して謝意を示したい。

結論として、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」は、期待以上の成果を収めたと高く評価する。この連携研究を通じて得た成果は、単に公表された論文や特許申請のみならず、参画した全ての研究者間に醸成された信頼と思われる。これが、今後の当該領域の発展に大きな意味を持つと思う。参画研究者皆様の研究の益々の発展を祈ります。

井ノ口 馨 (富山大学大学院医学薬学研究部教授)

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ために目標達成にはかなりの困難を伴うと予想していたが、統合失調症、自閉症、双極性障害、うつ病、PTSD など多種の精神疾患について、動物モデルや患者死後脳、患者 iPS 細胞などを用いて、分子からシナプス、ゲノム、神経回路など様々なレベルでの新しいマイクロエンドフェノタイプを同定した。また、基礎科学としての成果も高く、学術的に重要な論文も多数発表している。臨床への手がかりも掴みつつあり、領域として当初の目標を達成したと高く評価できる。

大塚稔久 (山梨大学大学院総合研究部教授)

本新学術領域は、精神疾患研究領域に基礎研究者を取り込み、基礎研究者と臨床研究者が一体となった新しいタイプの精神疾患研究領域を国内に創出することを目的としていた。そして、エンドタイプの限界を認識した上で、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」という新たな概念の創出・提唱を目指してきた。その過程で、喜田領域代表のリーダーシップのもと、実際に基礎研究者を取り込むための工夫が随所になされ（精神病棟訪問などを企画した若手交流会など）、領域内での共同研究も推進された。特に、A01, A02, A03 項目のメンバーによる共同研究では、統合失調症患者死後脳において、トランスポゾン LINE-1 ゲノム中のコピー数が健常者と比較して増大していることを世界に先駆けて報告した。それ以外にも、活性化したスパインのラベルを可能とする AS プローブの開発に成功するなど、個々の計画研究班が十分な成果を挙げ、基礎研究者を取り込むことによる統合的な研究領域の創出がなされたと考える。

また、若手の育成にも尽力してきた。実際に、計画研究の一部、また公募研究班の3分の2は45才以下の若手研究者で構成されており、今後、当該研究分野でこれら若手研究者が活躍することを大いに期待したい。

さらに、包括脳や神経科学大会を利用して、他の関連領域との合同シンポジウムを積極的に進め、情報共有、若手研究者への刺激となるような環境の提供、および領域の枠を超えた共同研究の推進に貢献してきた。最終的に、精神疾患の診断と治療そのものが可能になるところまでは至らなかったものの、それは当該5年では極めて困難であり、それらに資する成果は十分得られたのではないかと思われる。今後、本領域の継続とさらなる発展によって精神疾患の診断と治療に直接つながるような突破口となる成果が生まれることを期待している。

本領域には、前半は学術調査官として、後半は外部評価委員として参画させて頂いた。一研究者としても、領域会議での成果発表と活発な議論を堪能することができた。私自身、大変に勉強になりかつ刺激を受けることができ、領域のメンバーと喜田領域代表にあらためて御礼を申し上げたい。