

領域略称名：マルチスケール脳
領域番号：7001

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「マルチスケール精神病態の構成的理解」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和2年6月

領域代表者 理化学研究所・脳神経科学研究センター

チームリーダー・林（高木）朗子

目 次

研究組織

- 1 総括班・総括班以外の計画研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
- 2 公募研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3-5

研究領域全体に係る事項

- 3 研究領域の目的及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6-7
- 4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況・・・・・・・・・・8-9
- 5 研究の進展状況及び主な成果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10-14
- 6 研究発表の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15-19
- 7 研究組織の連携体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
- 8 若手研究者の育成に関する取組状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
- 9 研究費の使用状況・計画・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22
- 10 今後の研究領域の推進方策・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23-24
- 11 総括班評価者による評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25-26

研究組織

(令和2年6月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	18H05428 マルチスケール精神病態の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林(高木) 朗子	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	11
A01 計	18H05429 ストレスによる認知情動変容を担う多階層プロセスと精神疾患への関与の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	3
A01 計	18H05430 トランスポゾン操作による統合失調症関連脳神経回路の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	岩本 和也	熊本大学・大学院生命科学研究所(医)・教授	1
A02 計	18H05431 精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	柚木 克之	理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員	1
A02 計	18H05432 病態シナプス揺らぎに関する In silico 学習モデリング	平成30年度 ～ 令和4年度	豊泉 太郎	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	1
A03 計	18H05433 操作・モデリングから迫る精神病態シナプスパソロジーの多階層理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林(高木) 朗子	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	2
A03 計	18H05434 シナプス操作による PTSD の構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	林 康紀	京都大学・医学研究科・教授	2
A03 計	18H05435 双極性障害・統合失調症のトランスオミクス・モデリングによる構成的理解	平成30年度 ～ 令和4年度	加藤 忠史	順天堂大学・大学院医学研究科・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 8 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

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

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

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A03 公	19H05222 幻聴発症における大脳基底核—視 覚野直接投射の役割	令和元年度 ～ 令和2年度	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学 研究部（医）・教授	1
A03 公	19H05223 死後脳マルチオミクス・プロファ イルに基づく統合失調症病態の構 成的理解	令和元年度 ～ 令和2年度	國井 泰人	福島県立医科大学・公私立 大学の部局等・准教授	1
A03 公	19H05226 幼少期社会的経験が形づくる前頭 前野 - 視床回路の同定	令和元年度 ～ 令和2年度	牧之段 学	奈良県立医科大学・医学部・ 講師	1
A03 公	19H05227 組織構築変化によって生じるマル チスケール現象としての精神病態 メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	久保 健一郎	慶應義塾大学・医学部（信濃 町）・准教授	1
A03 公	19H05228 自閉症病態にみられる社会性行動 の構成的理解～幼児期 E/I バラン ス仮説の検証	令和元年度 ～ 令和2年度	三好 悟一	東京女子医科大学・医学部・ 講師	1
A03 公	19H05233 Multiscale analyses of dynamic states in the schizophrenic brain	令和元年度 ～ 令和2年度	McHugh Thomas	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1
A03 公	19H05234 Prefrontal regulation or dysregulation of brainstem noradrenaline for emotional control	令和元年度 ～ 令和2年度	JOHANSEN JOSHUA	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1
公		令和元年度 ～ 令和2年度			
公		令和元年度 ～ 令和2年度			
公		令和元年度 ～ 令和2年度			
公		令和元年度 ～ 令和2年度			
公募研究 計 31 件（廃止を含む）					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

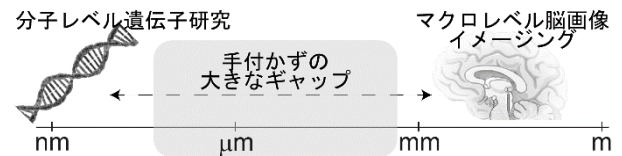
研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

目的：多階層連結による精神病態の構成的理解

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

精神疾患の解明が難航している原因は、倫理的な制約からヒト脳を直接検証することが困難であることが挙げられる。従って、患者末梢サンプルを用いたナノスケールのゲノム解析と、その対極のスケールであるfMRIなどのマクロ脳画像研究が二極化し、病態生理や治療標的の中核となりうるシナプス・細胞レベルの病態（マイクロ病態）を解明する手法が極めて限られていた【図1】。一方で、ゲノム研究により次々と関連遺伝子が見出され、これに立脚した精神疾患モデル動物を作出することが可能になり、これらのモデル動物で精神疾患様の行動表現型の少なくとも一部が再現できるようになった。これらのモデル動物における有力なマイクロ病態としては、双極性障害における視床室傍核病変やシナプスの異常などの複数の有力候補が報告されているが、これら知見はまだ観察レベルの記述的記載の側面が強く、これらのナノ・マイクロレベルの階層が、より上位のマクロレベルの階層へ、如何なる相互作用を惹起しながら最終的に行動変容を引き起こすかは全く不明である。スケールが大きく異なる複数の相互作用が本質的に重要な役割を果たすことを「マルチスケール現象」と物理学では定義するが、高次脳機能はまさにマルチスケール現象であり、ナノ～マクロスケールまでの各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして高次脳機能を理解することで、真の理解に到達したいと考えた。

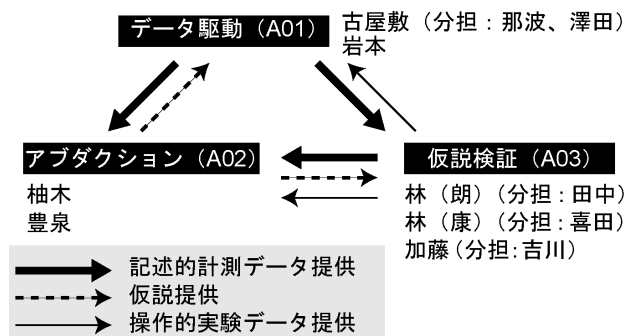
ヒト精神疾患研究の現状



【図1】ヒト脳高次機能研究の現状。ナノレベルおよびマクロレベルの二極化状態で進行。

目的を達成するための全体構想

既知の「入力」と「モデル（関数）」から未知の「出力」を求める「順問題」とは異なり、マルチスケールなブラックボックスである高次脳機能の解明は、「入力」としての環境からの刺激と、「出力」としての行動変化を計測し、「モデル」としての高次脳機能を解く「逆問題」になり、解の存在や一意性が保証されない「不良設定問題」になることが多い。不良設定問題では、「モデル」に関するデータをもとに、確からしい制約・仮説を設定しなければ解くことは出来ないが、別の言い方をすれば、確からしいモデル・仮説を規定すれば、解を得ることは可能な筈である。そこで、本領域では、仮説・モデルを常に念頭におき、どのように仮説を扱うかを基準に3つの研究グループを作成した。まず、適切な仮説を立てるためには、高い定量性をもつ分量のデータが必要である。そこで脳内の分子・細胞・回路レベルの変化を摂動の前後で網羅的に計測し（A01：データ駆動型）、ここで得られた大量のデータを用いて膨大な *in silico* 実験を行い、その中で最も確からしい仮説や仮説の中心となる因子を導出し（A02：仮説導出・アブダクション型）、それら因子を光遺伝学や薬理遺伝学を用いて特異的に操作し因果関係を検証し（A03：仮説検証型）、この3つの戦略を双方向性に循環させている【図2】。そうすることで、有力なマイクロ精神病態を起点として、その上下階層にまたがる構成的理解を試みること、すなわち病因としての最小単位と思われる分子レベルから細胞、神経回路、行動レベルとい



【図2】領域内連携を前提した計画班の配置

【図2】。そうすることで、有力なマイクロ精神病態を起点として、その上下階層にまたがる構成的理解を試みること、すなわち病因としての最小単位と思われる分子レベルから細胞、神経回路、行動レベルとい

う各階層を、操作・モデリングという手段を通じて因果関係の理解へ挑戦している【図3】。このような操作的な実験はモデル動物を用いることが有効である一方、モデル動物とヒトでの相同性は常に問題となる。そこで、モデル動物で得られた候補因子をヒト由来 iPS 細胞や死後脳、非ヒト霊長類と比較対照とする動物種間横断性も念頭において進めている。つまり、本申請領域は、階層縦断的に構成的理解を目指すことを縦の糸とし、種間横断的検証（ヒト・マカク属サル・マーモセット・ラット・マウス）が横の糸である。

革新的・創造的な学術研究の発展が期待される理由

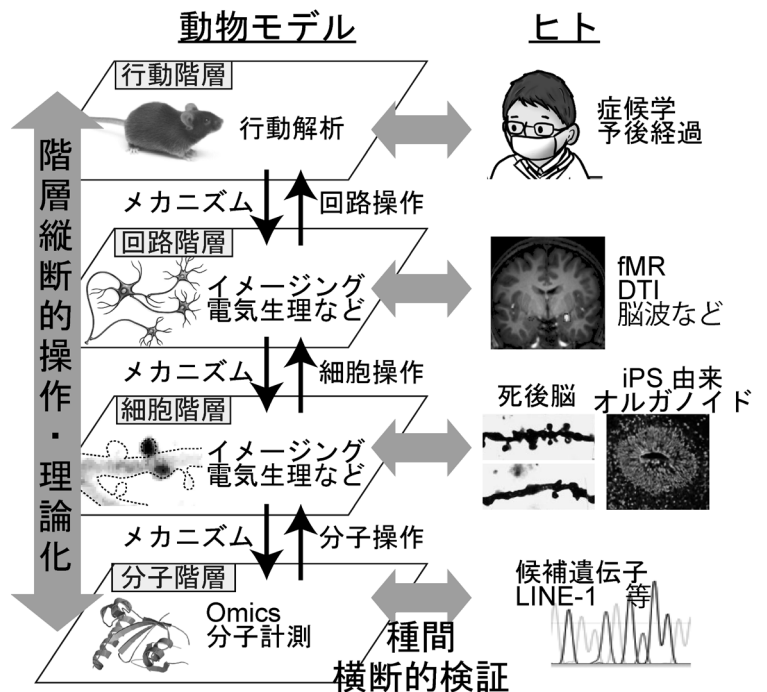
構成的に脳機能を理解することは、精神疾患で障害される精神機能の物質的基盤、とりわけ、ヒト研究単独では決してなしえない必須の基礎知見となりうるとともに、このような知見を基に、動物のみでは研究の難しい高次脳機能を理解することにもつながることが期待される。とりわけ、これまで見出された有力な責任病態であるマイクロ精神病態を操作すること、操作した結果を *in vitro*、*in silico* で再構成することにより、病態という複雑で動的な現象に対して定量的な予測と検証を、実験と理論の両輪で推進する大規模な試みは世界的に見ても例がない。このような構成的理解は、精神疾患の病態を形成する際の十分条件を生物学的に見出すことに初めて成功をもたらすものであり、何をもって病態を「理解」したとみなすか？という共通の問題意識を学術的に提供することができる。このことは、今まで対症療法に過ぎなかった精神神経疾患の治療戦略に対して、根治療法という病態に基づいた創薬展開に発展するための学問的組上に、基礎神経科学者がはじめて集結できるという重要性を有する。

研究期間終了後に期待される成果等

【生物学への貢献】階層を連結する研究は生物学全体として見てもまだまだ手付かずの領域であり、本領域で多階層理解というモデルを示すことが出来たなら、生物学そのものとして価値がある。また、本領域で進行している分子・シナプスなどの光感受性プローブの開発や、細胞種特異的な自動細胞採取技術の確立、次世代トランスオミクス技術の開発などは、技術そのものが世界最先端である。このように、生物学における因果関係の立証の手続きについて改めて考え、さらなる前進のためには如何なる概念が不足し、そのためにどのような技術開発が必要であるかを学術フォーラムとして大規模に議論する場を提供する。

【精神医学への貢献】精神疾患の分子（遺伝子）からの行動レベルまでの因果関係が明らかになれば、治療標的となりうる真の病態生理がボトムアップで提供できる。

【情報科学への貢献】高次脳機能や精神疾患に対する人工知能からの有用なアプローチの端緒を提供し、これらを基にした計算論的理論化が実現する。



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

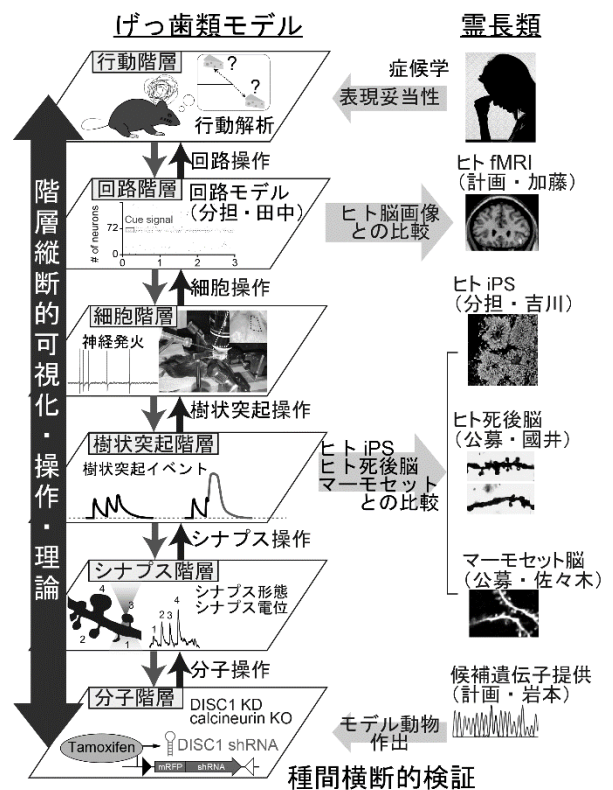
4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

本領域に関する審査所見は、精神病態の構成的理解に向けた意欲的な新学術領域であると、様々な観点より評価頂いた一方、以下のような指摘事項を頂いた。「一方、基本的な研究戦略である階層縦断・種横断をどの程度、包括的に行うかについての展望を明確にする必要がある。さらに、精神疾患の原因と考えられる遺伝子と環境は様々に神経ネットワークや脳システムに影響を及ぼすが、表現型の一つであるマイクロ精神病態の操作によりヒトの精神疾患に迫ることが可能であるとする根拠を今後、明確にしていくことが望まれる」。非常に重要な指摘であり、これは以下の2つの項目に分解できる。

(1) 階層縦断・動物種横断という膨大な課題を、どの程度包括的に行うかについての展望：

脳内で生じる生命現象を網羅的に検証することは、5年間の時限付きプロジェクトとしては現実的でないため、有力な現象を中心に解析を進めている。有力な現象とは、前身領域（略称：マイクロ精神病態、2012～2016年度、喜田聡代表）で見いだされた「マイクロ精神病態」が主であり、これには統合失調症モデルマウス群と統合失調症患者死後脳所見で共通に見られた樹状突起スパインの変化、双極性障害マウスモデルおよび死後脳で共通に観察された視床室傍核でのミトコンドリア DNA の欠失などがあげられる。他にも、PTSDモデルにおける前頭野ミクログリア活性化、統合失調症におけるLINE-1 転移などあり、各計画研究班の主となる研究計画として据えられている。統合失調症におけるスパイン変化を例にとると【**図4**】、まず遺伝学的根拠に立脚したモデルマウスを作出し、シナプス形態、シナプス電位の測定、樹状突起イベント、神経発火、回路モデリング（A03 分担：田中）、行動解析を同一の個体より計測・計算している。さらにシナプス特異的操作（グルタミン酸アンケーシング、AS-PaRac1 を用いたシナプス光遺伝学）を駆使し、因果関係の解明に挑戦している。将来的には、領域内共同研究として、日本国内最大の統合失調症ブレインバンクの利用（公募・國井）、ヒト iPS 細胞（A03 計画・分担：加藤・吉川）、マーモセット脳（公募・佐々木）による種間横断的比較を行いたい。



【**図4**】樹状突起スパインにおける階層縦断・種間横断研究戦略：林（朗）班の例

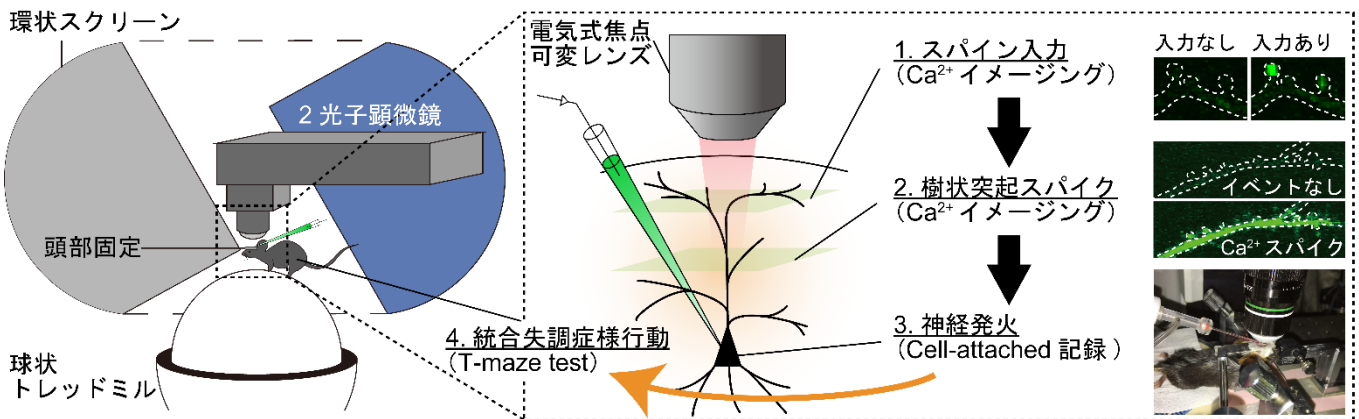
他の計画研究に関しては、自動細胞分取法（A01 計画：古屋敷、澤田）とトランスオミクス（A02 柚木）の融合によるミクログリア特異的ゲノミクス解析、さらには、シナプス分子を光操作し海馬のシナプス可塑的变化を解除すると同時に一旦成立した恐怖記憶を解除できる新規光プローブの開発及び活用（A03 林（康））など、おおよそ考えられるほとんどの最先端の神経科学的技術を結集している。また、領域全体として扱う動物種は、げっ歯類が主となるが、マーモセット（公募1件）、マカクザル（計画1件、公募3件）、ヒト死後脳サンプル（公募1件）、ヒト iPS（計画2件、公募3件）と広く扱っている。そのため、すべての生命現象を包括することは不可能としても、有力な「マイクロ精神病態」のほとんどは網羅できており、領域全体として相当なボリュームのマルチスケール知見が蓄積される。

(2) モデル（動物、in vitro）の限界を如何に突破するか：

本領域で主として用いる実験系は、動物モデル、もしくは、ヒト患者由来であったとしても iPS 細胞などの *in vitro* 培養モデルであり、ヒトのありのままの成体脳で起こる現象を μm の解像度で可視化・操作できるわけではない。そのような方法論的限界のまえに、モデル実験系で見出された知見を操作することで、ヒト精神疾患への理解が深まるのかという核心を突いた指摘である。ヒト脳において、例えば、統合失調症患者の錐体神経を電気生理学的手法により神経発火を計測しながら幻聴という症状との相関

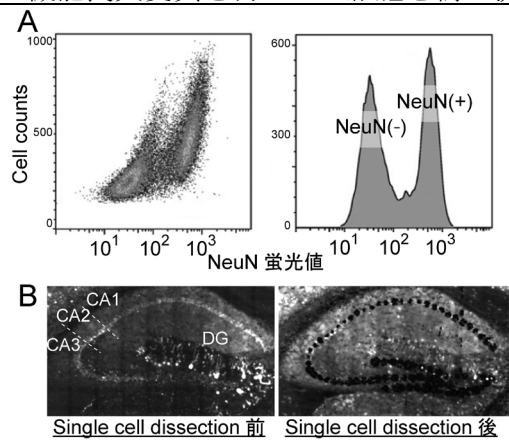
をみること、さらには関連すると思われる神経細胞群を同定した後に、それらの細胞を光操作し、幻聴が操作できるか検証できたら、ヒトの精神疾患に真に理解できるだろうが、そうした研究は当然倫理的に不可能である。

そこで、重要なことは、モデル動物で可能な実験と、種間比較（ヒト対モデル動物）を様々な角度から組み合わせることで、例えば、本領域の最も挑戦的な研究項目としてヒト iPS 細胞を、マウスの生体脳へ異種移植することを計画などが挙げられる。この研究の背景としては、*in vitro* 培養 iPS 細胞は、十分に成熟したシナプスを形成するまで細胞分化することは現在の *in vitro* 技術では不可能とされている点である。しかし、ヒト iPS 細胞を、免疫抑制剤を投与したマウス脳へ異種生体移植すると神経細胞は十分に成熟・分化し、移植先の神経回路に組み込まれ、正常の細胞と同様な機能を獲得できることが最近報告された (Vanderhaeghen ら, *Cell Rep*, 2018)。そこで、本領域の技術を結集し、患者由来 iPS 神経をマウスの大脳皮質へ移植し、十分に成熟・分化した理想的なヒト由来シナプスを生きたままのマウス脳内でマルチスケール計測することを計画している。すなわち、【図 4】のマウスで行っている実験を、マウス生体脳に生着したヒト iPS 細胞で行おうというものである【図 5】。



【図 5】ヒト iPS 細胞の *in vivo* マルチスケール解析。マウス脳内に異種移植されたヒト iPS 細胞におけるタスク遂行時のシナプス（スパイン）入力、樹状突起スパイク、神経発火、作業記憶課題の 4 階層を同時計測し、対照 iPS 細胞と慎重に比較することで、患者由来 iPS と各階層との関連を明らかにすることに挑戦したい。

iPS 研究実績がある A03 加藤・吉川班が、精神疾患の原因遺伝子に機能喪失変異を持つ iPS 細胞を樹立済であり、A03 林（康）では京都大学・井上治久教室からの技術供与を受け、ヒト iPS の移植研究の条件検討を準備している。A03 林（朗）班は、*in vivo* 2光子イメージング・*in vivo* ホールセルパッチクランプでは世界最高峰の技術を有している (Hayashi-Takagi *et al*, 2015, *Nature*; Obi-Nagata *et al*, under revision)。そして、この研究の成功率を高めるために、本領域の第 1 回国際シンポジウムのメインゲストとして、ヒト iPS 細胞の異種移植の世界的第一人者である Vanderhaeghen を招聘し、共同研究の打ち合わせを既に始めている。この実験計画が達成された際には、ヒト患者由来 iPS 神経細胞を生体脳で観察し同時にホールセルパッチクランプにより電気記録を生体マウス脳から計測することが可能となり、変異部位のみ異なる対照細胞と比較することで、ヒトの神経細胞の作動原理が、疾患により如何なる影響を受けるかを世界に先駆けて解明することが出来る。また、ヒト iPS 細胞を *in vivo* ホールセル記録した後、パッチピペットより細胞質や細胞核を採取することや、脳を灌流固定した後、ヒト iPS 細胞をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) 法により採取し、細胞種特異的解析【図 6】も可能であり、*in vivo* で理想的に分化したヒトの神経細胞を解析し、作業記憶などの疾患関連行動解析との関連を見ることにより、ヒト特有の現象を一つ一つ明らかにしていきたい。



【図 6】細胞種特異的サンプリング：(A) A01 岩本班の有する Cell sorting 法は神経細胞 (NeuN 陽性) やオリゴデンドロサイトを特異的に採取可能 (ヒト死後脳)。(B) A01 古屋敷・澤田班の LCM 法は、5 μm レベル解像で目的細胞を自動分取可能 (右：黒く抜けて見える範囲が採取された細胞の座標)。マウスモデルでの予備検討。

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までに何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにどこまで研究が進展しているのか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までに何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにどこまで研究が進展しているのか：

精神疾患の分子機構解明は、生命科学において極めて難易度の高い課題であり、その重要性から国内では精神疾患が五大疾患の一つと厚労省より位置付けられ、その克服が急務である。精神疾患の基礎研究は、分子レベルからヒト個体まで、個々の階層における優れた個別研究が我が国でも行われてきたが、多階層を一貫して理解しようとするプラットフォームには欠けていた。そこで、多様な基礎研究者が集結する新たな精神疾患研究領域を国内に創出すること、とりわけ「マイクロ精神病態」という仮想的概念を提唱し、妥当性が高い疾患動物モデル、患者由来サンプル、*in silico* モデルを駆使し、病態生理の中核となりうる因子の同定を進めてきた(略称：マイクロ精神病態、2012～2016年度、喜田聡代表)。残された重大かつ難易度の高い課題は、同定されたマイクロ精神病態が精神症状を引き起こすことを証明すること、すなわち高次脳機能の病態、すなわち精神病態を操作し再構成することで、構成的に理解することである。その目標達成に向けて、中間評価までに以下の2項目の進捗を目指した。

(1-1) 学際的プラットフォームの完成：高次脳機能の多階層理解という領域目標は単一の研究室で達成できるゴールではなく、3項目(A01 データ駆動、A02 仮説導出、A03 仮説検証)を双方向的に循環させることで達成できる可能性が高い。言い換えるならば、領域目標達成のためには、領域の趣旨にあったハイレベルの研究者を集め、相補的・相乗的な効果を効率的に育むプラットフォームとして領域が機能することである。従って、本領域を組織する際には、前身領域のコンセプトを発展させながらも、新規領域目標に適合する若手研究者を幅広く募ることで組織を刷新した。その結果、計画班員(代表、分担、連携研究者)16名のうち前身領域からの継続参画者は7名のみ、第1期公募班員に至っては31人中8名のみとなった。すなわち、32人(全体の68%)の研究者は新規参入であり、全くの初対面という研究者も多くいた。この新組織において領域内の人的ネットワークの充実に傾注するために、領域会議などの多くのイベントをおこない、未発表技術やデータを領域内で共有した。DNA コンストラクト、ウイルスベクター、貴重サンプルなどの生物試料はデータベース化し、領域内の共同研究の見える化・効率化につなげた。総括班・研究支援活動も有効に働き、領域内共同研究も68件が開始され、本目的は現在までに完全に達成されたと考えている(7 研究組織の連携体制、ページ20参照)。

(1-2) 技術開発および開発された新技術を基盤とした領域内共同研究の推進：マルチスケールに精神病態を理解するためには、既存の技術のみでは困難であり、新規の計測・操作・モデリング技術の開発が必須である。細胞種特異的にサンプルを採取するセルソーティング手法(A01 岩本)、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法の自動化とシナプス解像度への向上(A01 古屋敷・澤田)、時間スケールの異なる多階層オミクス統合技術(A02 柚木)、シナプス体積分布の概念を含んだ数理モデル(A02 豊泉)、新規光プローブ・イメージング法の最適化(A03 林(康)、林(朗))、iPS細胞技術(A03 加藤・吉川)などの技術基盤がこれにあたる。これらの進捗と領域内共同研究としての実装は以下で述べる。

(2) 本研究領域により得られた成果について：

【計画班】

A01 古屋敷らは、単回・反復社会挫折ストレスを与えたマウスの前頭前皮質や側坐核のミクログリアを細胞種特異的に単離することに成功し、ChIP-seq・ATAC-seqにより epigenome 変化を同定し、transcriptome と epigenome との相関性を確認した。ストレス応答性や脳領域選択性の異なる複数の epigenome 変化を同定し、各 epigenome 変化に関連する転写因子を推定した。単回社会挫折ストレスによる前頭前皮質神経細胞のドーパミン D1 受容体活性化が、ストレス抵抗性増強作用に伴い、拡張扁桃体を選択的に活性化することを示した(Numa *et al.* 2019, *Sci Rep*)。逆行性ウイルスにより特異的な神経投射に蛍光タンパクを発現して、投射選択的な神経細胞のオミクス解析を行う実験系を構築した。反復社会挫折ストレス後の前頭前皮質の metabolome 解析を A02 曾我らと共に行い、変動する代謝物を同定し、transcriptome と照合して前頭前皮質の神経回路モデリングを担う分子・細胞機序を推定した。また、分

担・澤田の独自技術である hot-melt laser microdissection (HM-LMD) 法により、神経障害モデルマウスの脳から単離したミクログリアを LC-MS 解析に供し、ミクログリア活性化に伴い炎症関連分子の産生が増強することを見出し、当該炎症関連分子の神経障害への関与を薬理的に解明した。さらに HM-LMD 法の空間分解能を単一シナプスレベルまで向上するため、膨潤法を改良した生体分子保持型拡張膨潤法を確立し、局所微細構造を特定の染色法で同定することに成功した。 またミクログリアのストレス応答を解明するトランスオミクス解析は A02 柚木らと共に進行しており、新技術の確立、領域内共同研究の実装、病態の主軸となる因子の推定の全ての要素において中間評価までの目標は達成している。

A01 岩本らは、統合失調症患者死後脳神経細胞でゲノムコピー数が増大している、レトロトランスポゾン LINE-1 に着目した分子機構解析を行い、動物モデルとして母体免疫活性化を主因とした妊娠マウスへの poly(I:C)投与モデル、およびインフルエンザ直接感染モデルを作成した。インフルエンザ直接感染モデルにおいては、産まれてきた仔マウスが成長後、社会性異常等の行動異常を示す感染条件の確立に成功し、生後直後の脳試料を用い RRBS 法による網羅的 DNA メチル化解析と RNA-seq 法によるトランスクリプトーム解析のデータを取得した。poly(I:C)モデルにおいては、腸内細菌叢を一定にした投与条件の下で、仔マウス脳における LINE-1 の挙動についてトランスクリプトームおよびエクソーム解析によるデータ取得を完了した。さらに、転移した LINE-1 を大規模に可視化するため L1-EGFP マウスを国際共同研究として進めている。インフルエンザウイルス直接感染モデルなどの新規のモデルの確立に成功し、データ取得まで進んでおり、概ねゴールは達成できていると言える。

A02 豊泉は、興奮性シナプスの主な形成部位である樹状突起スパインに関する数理モデルの確立を試みた。シナプスの強度の指標とされるスパインの体積は常時変動しており、この変動は学習・記憶に関与するだけでなく、さまざまな精神疾患の原因（マイクロ精神病態）と想定されているが、これまで、スパイン揺らぎと学習を両方取り扱ったモデル・理論研究は無かった。そこで、神経回路モデルに、学習課題に加えて学習非依存的なスパイン揺らぎを実装し、神経回路が記憶を安定して保持できるかどうかを数値シミュレーションした。その結果、シナプス揺らぎが過少な状況では、互いに強く結合した神経細胞集団が自発活動下で拡大するため、神経活動が過活動になる結果を得た。一方で、シナプス揺らぎが過多な状況では、揺らぎによって学習の効果が消去されていくため、記憶が減衰することが推定された (Humble *et al*, 2019, *Front Comput Neurosci*)。このような結果は、A03 の林 (朗) などの縦断的 *in vivo* 2 光子スパインイメージングにより仮説検証を行う道筋がついた。さらに、人の「行動」と「認知」「知覚」との「因果関係」のモデリングを行った結果、行動と帰結の間に因果関係のある認識の確率が、実験的に報告されている主体感の強弱とよく一致することを見出した。さらに、この理論を用いて、これまでは統一的に理解することが困難だった主体感に関する心理実験をマルチスケールに説明することに成功し、主体感を定量化する新しい数式を提案した (Legaspi *et al*, 2019, *Nature Commun*)。統合失調症における幻覚・妄想は主体感の異常と言い換えることができ、このように *in silico* での精神病態再構成と領域内共同研究による *in vivo* での操作的検証という理論と実験との融合を介して、ミクロとマクロの精神病態をつなぐ多階層精神病態理論の構築が進行しており、十分な進捗と考えている。

A02 柚木らは、精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の一環として、動的な代謝流束変化を数理モデルにより予測する新規トランスオミクス解析手法を開発した。連携・曾我らとの共同で、培養細胞から得たリン酸化プロテオームデータおよび ¹³C 標識メタボロームデータを用いて、非定常状態における代謝流束の経時的変動を予測することに成功した (Quek *et al*, 2020, *iScience*)。また、トランスオミクス解析の背景にある考え方をシステム生物学の立場から解説する総説を発表した (Yugi *et al*, 2019, *Curr Opin Syst Biol*)。さらに *in vivo* 実験への適用可能性を立証するため、グルコースを経口投与したマウス組織からメタボローム、トランスクリプトーム、シグナル分子のリン酸化の時系列データを取得し、リン酸化、トランスクリプトーム、メタボロームの 3 つのオミクス階層にまたがる多階層代謝制御ネットワークを再構築することに成功した (Kokaji *et al*, *bioRxiv*)。このように、分単位の半減期で変動する「速い階層」(代謝、タンパク質リン酸化) と、精神疾患の分子基盤の多くが立脚する「遅い階層」(RNA、タンパク質発現量等) とを連結することより、時間スケールの異なる多階層オミクス統合を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発が順調に進行している。 また、A01 古屋敷・澤田らのミクログリアサンプル、A03 加藤・吉川らの患者 iPS 細胞由来オリゴデンドロサイトのトランスオミクス解析も実際のサンプル調整・送致についての最終調整に入っており、目標は達成できたと考えている。

A03 林 (朗)らは、樹状突起スパインに関する多階層研究を行った【図 4】。精神疾患に、スパイン異常が関与することは濃厚と考えられている一方で、ヒト脳におけるシナプトパッチの生理的意義は手付

かずであり、シナプス階層が行動という上位階層を制御する責任病態生理なのか、それとも付随する現象に過ぎないのかは全く未解明であったため、特定のスパインをグルタミン酸アンケーシングにより刺激を行い、その前後で、どのような樹状突起イベント、神経発火が誘発されるかを検証した。その結果、DISC1 ノックダウンマウスなどの統合失調症モデルマウスで共通に観察されるマイクロ精神病態である巨大スパインの超線形効果を、樹状突起階層 (Ca²⁺イメージング)、細胞階層 (ホールセルパッチクランプ)、神経回路階層 (回路モデリング)、個体レベル (行動解析) で示した。この研究は、分担・田中、A02 豊泉、A03McHugh との共同研究として論文改定中である (詳細は非公開欄を参照)。また、患者由来 iPS 細胞の異種移植の準備を林 (康)・加藤・吉川・辻川らと共に行った。さらに、マウスーヒト種間横断比較のために、ヒト死後脳サンプルについて、死後変化にも耐えうるスパイン可視化法を國井との共同研究で開始しており、当初の予定通りの進捗と考えている。

A03 林 (康) は、スパインにおける重要な分子である CaMKII と Tiam1 の双方向的活性化メカニズムを分子レベルで解明し、恐怖記憶のメカニズムの一端を解明した (Saneyoshi *et al*, 2019, *Neuron*)。さらに、光増感タンパク質 SuperNova (SN) と cofilin と融合させることにより、光刺激により cofilin を不活性化できる新規の光感受性プローブの作成に成功した (cofilin-SN)。実際に、cofilin-SN を発現させた神経細胞では長期増強現象 (LTP) を誘導後 30 分以内に光照射すると解除できることをスライス標本で実証した。同プローブの光刺激により、文脈依存的な恐怖記憶に必要なシナプス可塑性がいつ生じるかを検証した結果、海馬 CA1 領域では恐怖刺激 20 分以内に光を照射した時のみ記憶が解除でき、これはスライス標本との結果とほぼ一致した。さらに、分担の喜田は、文脈依存性恐怖記憶想起に対する海馬 BMAL1 の役割に着眼し、BMAL1 分子操作がドーパミン細胞内シグナルを開始、記憶想起を制御することを見出した (Hasegawa *et al*, 2019, *Nature Commun*)。このことは、cofilin や BMAL1 という分子を操作することにより、シナプスの可塑性 (シナプス階層)、LTP (回路階層)、恐怖記憶 (個体階層) を操作し、その因果関係を示したことを意味し、当初の目標を完全に達成したと考えている。また、患者由来 iPS 細胞をマウス生体脳に異種移植し、*in vivo* 解析する領域内大型共同研究に関しても主導的役割を担い、移植の準備を京都大学 iPS 研究所・井上治久教授、Univ Libre de Bruxelles・Vanderhaeghen 教授らとともに協議し、生体内 Ca²⁺イメージングなどの生理学的現象を観察するのには問題ないことを確認した。また CaMKII が Ca²⁺依存性に液-液相分離を起こし、さらに一度相分離すると自己リン酸化により持続し、シナプスのナノドメインが形成されることを見出した (Hosokawa, Liu, *et al* 投稿中)。これは分子とシナプスの間に新たなマクロスコピックなスケールを設けたことになる。

A03 加藤らは、双極性モデルマウスを用いた「気分調整回路」の同定、操作、病態の再構成に挑戦した。双極性障害を頻発する家系より同定された Ant1 遺伝子変異を模した遺伝子改変マウスを作成し (分子操作)、このモデル動物のセロトニン作動性ニューロンにおけるミトコンドリア異常 (細胞階層) および衝動性異常 (個体階層) を見出した (Kato TM *et al*, 2018, *Mol Psychiatry*)。また、ミトコンドリア DNA が著しく蓄積している視床室傍核を特異的に回路操作するために、Cre 発現ベクターと Cre 依存的にテタヌストキシンを発現するトランスジェニックマウスを用いて、あるいは M3Dq 発現ベクターを感染させたマウスに CNO を投与して、視床室傍核-前部帯状回、視床室傍核-側坐核、視床室傍核-扁桃核等の回路を操作した。その結果、視床室傍核を特異的に抑制すると抑うつエピソードを呈することに加え、視床室傍核の特異的な刺激も、抑うつ様行動を惹起できることを見出した (Kato TM *et al*, 2019, *Sci Rep*)。また、マウスの視床室傍核より神経細胞を単離し、セルソーターを用いて単一細胞を得て、RNA シーケンスによるトランスクリプトーム解析を行う方法を確認することができた (A01 岩本との共同研究)。また、双極性障害の新たな候補遺伝子である KMT2C 変異を持つ患者由来 iPS 細胞と、同変異部のみが異なる対照細胞の樹立も成功した。脳オルガノイド作成により神経回路発達病態を明らかにし、分子から器官形成に至る多階層で、精神病態の構成的理解を試み、現在、この成果は、論文がほぼ受理された (非公開欄参照)。以上より、計画は順調に進捗したと言える。

【公募班】 31 件の公募研究があるため、関連する研究課題ごとに主となる進捗を記載する。
げっ歯類モデル動物研究：脳機能においてドーパミン・シグナルの重要性は疑う余地はないが、細胞種特異的なドーパミン・カスケード情報の蓄積は乏しい。貝淵はアフィニティカラムとプロテオミクス解析を組み合わせることで、報酬関連行動時の側坐核のドーパミン D1 受容体発現細胞における MAPK カスケードを明らかにした (Funahashi *et al*, 2019, *Cell Rep*)。三國は、レット症候群の原因遺伝子である MeCP2 をモザイク状にノックアウトし、シナプス機能に関わるタンパク質 20 種類以上について、生体

脳内ゲノム編集技術・SLENDR法で目的分子を選択的に標識するためのゲノム編集プラットフォームを構築し、2光子顕微鏡を用いて大脳皮質において実際に分子イメージングを行えることを確認した。これにより、単一遺伝子操作から関連分子挙動、シナプス/細胞挙動、行動変化を網羅的に収集可能となった。笠井は、全脳活動マッピング・FAST法の神経活動マーカーで陽性シグナルの得られた前障に注目し、ストレス応答性と非応答性の神経細胞から単一細胞トランスクリプトーム解析および回路マッピングを実施し、前障のストレス応答神経細胞の分子特性の再分類に成功している。また本技術供与を中心とした領域内コラボレーションを7件進行させている。内田はストレス負荷後のマウス腹側海馬の遺伝子発現解析を行い、CaMKIIβの発現低下と、そのゲノム領域におけるエピジェネティクス修飾異常を見出した。CaMKIIβ遺伝子過剰発現マウスはストレス抵抗性を、逆にCaMKIIβ遺伝子ノックアウトマウスはストレス感受性が増大することを確認し、エピゲノム、分子、細胞、行動の各階層での解析を進め、論文投稿中である。Johansenは、恐怖記憶の消去にかかわるノルアドレナリンの放出を、前頭野を含む複数の脳領域が制御するメカニズムを報告した (Likhtik *et al*, 2019, *Nature Neurosci*)。McHughは、前部矢状回と海馬CA1領域の同時多点記録を行うことで、恐怖記憶の想起に、前部矢状回とCA1の同期した活動が重要であることを見出した (Makino *et al*, 2019, *Cell Rep*)。ストレス脆弱性やうつ病にミクログリアを介した炎症が関与することは最近のホットトピックであり、和氣は、炎症時にミクログリアが血管周囲に集積し、アストロサイトの足突起を貪食することで脳血管閉塞の透過性増大を引き起こし、その責任分子メカニズムを明らかにした (Haruwaka *et al*, 2019, *Nature Commun*)。水関および村上は、恐怖や衝動性などの行動レベルの事象を神経細胞レベルから神経回路レベルのマルチスケールにわたる脳活動やイメージングにより説明することを目指した。光遺伝学、薬理遺伝学、複数の多点電極を用いた電気生理学的手法、2光子イメージングなど多角的なアプローチを用いて大規模神経活動記録の実験系を確立した。個体間の大規模イメージングデータを体系的に比較するためには、脳標準座標軸に対して脳イメージングを適切に再マッピングする技術が必須である。下野は、数十匹の正常型マウスからの体系的な計測を蓄積し、3D脳画像と3D標準鋳型を適合させるプロトコルを開発した (Ide *et al*, 2019, *J Vis Exp*)。げっ歯類モデルを使用する場合、最終的にはヒト知見へ結びつくトランスレータブルな手法の開発が重要と思われる。そこで、玉田は、覚醒下マウスにおけるfMRIを使用し、fMRIにより見出された機能的神経回路連絡と行動試験結果の間の相関関係を調べ、既に、社会挫折ストレス前、5日間、10日間のストレス後fMRIのデータ取得が完了している。

非ヒト霊長類研究：ヒト脳機能をモデル動物から外挿するためには、よりヒトに近い非ヒト霊長類の知見を蓄積することは重要であり、公募研究として4課題を採択した。佐々木は、自閉症病態マーモセットモデル (VPAモデル) の大脳皮質シナプスを解析した。VPAマーモセットは、定型発達個体と比較してスパイン密度が上昇し、ヒト自閉症死後脳研究での知見を再現することを明らかにした。VPA群の遺伝子発現解析を行い、責任となる中核分子の探索が進行中である。中村、宇賀、肥後は、マカクザルを用いて霊長類特有の高次認知機能を精力的に探索している。肥後は、「注意」制御の回路メカニズム解明のため、シナプス情報伝達を遮断するタンパク質を回路選択的、可逆的に発現させる回路遮断技術の開発を行い、前頭弁蓋部と背外側前頭前野に強い神経投射があることを確認し、当該領域へアデノ随伴ウイルスベクター2重感染システムを導入することで、投射特異的に回路遮断する技術を確立した。宇賀は、環境に応じて柔軟に判断を切り替えるタスクスイッチング課題遂行時に、統合失調様症状を惹起することが良く知られているケタミンを投与し、外側頭頂間野 (LIP) 野における判断関連神経活動が、ケタミン投与によってどのように変化するかを検討した。その結果、ケタミン低用量全身投与により、LIP野ニューロンは不必要な情報まで収集するようになること、判断に必要な情報収集を開始するタイミングが遅延することを突き止めた。中村は、マカクザルにおける視覚誘導性眼球運動課題を最適化し、さらにセロトニン細胞特異的にチャンネルロドプシンを発現させて背側縫線核細胞を特異的に光操作する実験系を確立した。光刺激に応じて神経発火が認められたため、これにより個々の細胞がセロトニン細胞であるかどうかの同定が可能となり、行動課題関連性も確認できるようになった。このように時間・コストがげっ歯類研究と比較して桁違いのマカクザル研究において、サル特有な技術・課題開発が着実に進行しており、満足すべき進捗と考えている。

患者由来iPS細胞・死後脳研究：辻村は、自閉症の一亜型であるレット症候群患者由来iPS細胞を樹立した。樹立した健常者およびレット症候群患者由来iPS細胞から神経系細胞へと分化誘導を行い、iPS細胞から脳オルガノイドの分化誘導や異種移植のための研究設備・環境を整備し、移植領域、移植時期、移植細胞種の条件検討を進めている。また、ヒトとマウスモデルの種間で分子病態メカニズムが保

存されているかどうかの検討も進めている。中澤は、病態に直結すると期待される強い効果量を持つゲノム変異である POGZ に注目し、POGZ 変異を導入した疾患モデルマウスの行動実験を推進し、社会性行動の異常、固執行動、ultrasonic vocalization の異常という自閉症様の表現型を見いだした。POGZ 変異をもつ iPS 細胞では、分化に関連する多くの遺伝子の発現に異常があることを明らかにした

(Matsumura *et al*, 2020, *Nature Commun*)。また、統合失調症におけるオッズ比が約 60 以上と、精神疾患分野ではほぼ最大である 3q29 領域微小欠失の解析も進め、3q29 欠失をもつ患者の iPS 細胞の分化を調べたところ、神経幹細胞から神経細胞への分化に遅れが生じることを明らかにした。(Baba *et al*, 2019, *Neuropsychopharmacology*)。このように、効果量の大きいゲノム変異から出発し、動物モデルによるマルチスケールな解析および種横断的な解析を同時にすすめ、病態関連神経細胞の機能異常、及びその原因となる「共通の」分子基盤を明らかにするという目的に近づいている。國井は、福島精神疾患ブレインに凍結保存された死後脳サンプルおよび福島精神疾患死後脳バンク保管の統合失調症群とマッチした新潟大学脳研究所保管の健常対照死後脳（前頭前皮質、尾状核）26 例について RNAseq 解析に使用可能な状態に試料調整を完了し、RIN 解析で良好な状態の前頭前皮質 39 例（統合失調症 23 例、双極性障害 10 例、対照 6 例）について RNAseq 解析を施行し、結果を解析中である。本邦最大の精神疾患死後脳バンクである福島精神疾患ブレインバンクのサンプルへ、領域班員のアクセシビリティが大幅に貢献したという側面があり、実際、領域内だけでも 5 件の共同研究の中軸となっている。

***in silico* アブダクション研究**：片山は、自閉症患者で最も変異率の高い遺伝子の一つとして注目を集めている CHD8 に注目し、同様の遺伝子変異を細胞種特異的にマウスへ導入することで自閉症様の行動異常を再現したモデルマウスの作製・解析に成功した (Kawamura *et al*, 2020, *Hum Mol Genet*)、これらのマウスより種々のビッグデータを取得し、現在オミクスデータ解析によって特徴量の抽出をおこなっている。田宮は、遺伝統計学を用いて、ゲノムビッグデータから遺伝子素因や環境要因を用いて個々人の発症リスク予測やヒト病態の解明するための高次元変数選択法を検討した。環境暴露データを、順位のあるダミー変数あるいは順位のないダミー変数としてコーディングし、SNP との分割表を集計することで、ソフトウェアプログラムを遺伝子×環境相互作用の解析に拡張した。島村は、種間横断的検証を可能にする機械学習技術の開発し、モデル動物における分子ネットワークとヒト患者サンプルにおける分子ネットワークの相同性や差異を種間横断的に比較検討するための機械学習技術を開発し、シミュレーションデータおよび実データで解析技術の有用性を確認した。

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

6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

【計画研究の発表論文】全て査読有り

- (1) Kawamura A, (8 名略) Hayashi-Takagi A, Nakayama KI. Oligodendrocyte Dysfunction Due to Chd8 Mutation Gives Rise to Behavioral Deficits in Mice. *Hum Mol Genet.* 29:1274-1291, 2020.
- (2) Ohnishi T, (16 名略) Hayashi-Takagi A, (1 名略), Kunii Y, (2 名略), *Yoshikawa T. Investigation of betaine as a novel psychotherapeutic for schizophrenia. *EBio Medicine* 45: 432-446, 2019.
- (3) Obi-Nagata K, Temma Y, *Hayashi-Takagi A. Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model. *Proc Jpn Acad Ser Phys Biol Sci.* 95(5): 179-197, 2019.
- (4) Tainaka K, (5 名略) Hayashi-Takagi A, (17 名略) *Ueda HR. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Rep.* 24(8): 2196-2210 e9, 2018.
- (5) Nie X, (4 名略) *Furuyashiki T. Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance. *Sci Rep.* 9: 17548-17548, 2019.
- (6) Numa C, Nagai H, (3 名略) *Furuyashiki T. Social defeat stress-specific increase in c-Fos expression in the extended amygdala in mice: Involvement of dopamine D1 receptor in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep.* 9: 16670 1-6, 2019.
- (7) *Rajput S K, (3 名略) Furuyashiki T, (2 名略) Matoba O. Three-dimensional fluorescence imaging using the transport of intensity equation. *J Biomed Opt.* 25: 3004 1-8, 2019.
- (8) *Ayabe T, (3 名略) Furuyashiki T. The Lacto-tetrapeptide Gly-Thr-Trp-Tyr, β -lactolin, improves spatial memory functions via dopamine release and D1 receptor activation in the hippocampus. *Nutrients.* 11: 2469 1-12, 2019.
- (9) Ishikawa R, (2 名略) Furuyashiki T, *Kida S. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. *Mol Brain.* 12; 68 1-6, 2019.
- (10) *Ano Y, (2 名略) Furuyashiki T. Leucine-Histidine dipeptide attenuates microglial activation and emotional disturbances induced by brain inflammation and repeated social defeat stress. *Nutrients.* 11: 2161 1-13, 2019.
- (11) *Furuyashiki T, Kitaoka S. Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses. *Psychiatry Clin Neurosci.* 73: 669-675, 2019.
- (12) Kobayashi Y, (5 名略) *Nawa H. Clozapine-dependent inhibition of EGF/neuregulin receptor (ErbB) kinases. *Transl Psychiatry.* 9: 181-192, 2019.
- (13) *Jodo E (7 名略) Nawa H. Neonatal exposure to an inflammatory cytokine, epidermal growth factor, results in the deficits of mismatch negativity in rats. *Sci Rep.* 9: 7503-7517, 2019.
- (14) *Hirata Y (7 名略) Sawada M. Novel Oxindole-Curcumin Hybrid Compound for Antioxidative Stress and Neuroprotection. *ACS Chem Neurosci.* 11: 76-85, 2019.
- (15) Kawakubo M, (12 名略) Sawada M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents nonalcoholic steatohepatitis-associated liver fibrosis and tumor development in mice independently of its anti-diabetic effects. *Sci Rep.* 10(1): 983-994, 2020.
- (16) *Furuyashiki T, Akiyama S, Kitaoka S. Roles of multiple lipid mediators in stress and depression. *Int Immunol.* 23: 579-587, 2019
- (17) Okamura S, Nagai H, (3 名略) *Furuyashiki T. Social defeat stress induces phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in the leptomeninges in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 39(2): 134-139, 2019
- (18) *Ano Y, (4 名略) Furuyashiki T. Tryptophan-Tyrosine Dipeptide, the Core Sequence of β -Lactolin, Improves Memory by Modulating the Dopamine System. *Nutrients.* 11: 348 1-11, 2019.
- (19) *Ano Y, (7 名略) Furuyashiki T. Iso- α -acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation. *FASEB J.* 33: 4987-4995, 2019
- (20) Hashimoto Y, (3 名略) Sawada M, (2 名略) *Kondoh M. Anti-Claudin Antibodies as a Concept for Development of Claudin-Directed Drug. *J Pharmacol Exp Ther.* 368: 179-186, 2019.
- (21) Ikegame T, (25 名略) *Iwamoto K. Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, in press
- (22) Murata Y (7 名略) *Bundo M, *Iwamoto K. Global DNA hypomethylation and its correlation to the betaine level in peripheral blood of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 99: 109855-109855, 2020.
- (23) Zhao Z, *Jinde S, Iwamoto K. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Transl Psychiatry.* 9: 289 1-11, 2019.
- (24) Murata Y, (7 名略) *Bundo M, *Iwamoto K. Evaluation of the usefulness of saliva for DNA methylation analysis in cohort studies. *Neuropsychopharmacol Rep.* 39: 301-305, 2019.
- (25) *Yugi K, (3 名略) Kuroda S. Rate-oriented trans-omics: integration of multiple omic data on the basis of reaction kinetics. *Curr Opin Syst Biol.* 15: 109-120, 2019.
- (26) *Quek L.E, (2 名略) Yugi K, (9 名略) Soga T, *James DE, *Kuroda S. Dynamic ^{13}C Flux Analysis Captures the Reorganization of Adipocyte Glucose Metabolism in Response to Insulin. *iScience.* 23(2): 100855, 2019.
- (27) *Munro K E, Sakata S, Toyoizumi T. Theta Oscillations Alterate With High Amplitude Neocortical Population Within

Synchronized States. *Front Neurosci.* 13: 316 1-16, 2019.

- (28) Legaspi R, He Z, *[Toyoizumi T](#). Synthetic agency: sense of agency in artificial intelligence. *Curr Opin Behav Sci.* 29: 84-90, 2019.
- (29) *[Isomura T](#), *[Toyoizumi T](#). Multi-context blind source separation by error-gated Hebbian rule. *Sci Rep.* 9: 7127-7140, 2019.
- (30) Humble J, (2 名略) *[Toyoizumi T](#). Intrinsic Spine Dynamics Are Critical for Recurrent Network Learning in Models With and Without Autism Spectrum Disorder. *Front Comput Neurosci.* 13: 38-54, 2019.
- (31) *[Kusmierz L](#), [Toyoizumi T](#). Robust random search with scale-free stochastic resetting. *Phys Rev E.* 100: 32110, 2019.
- (32) *[Legaspi R](#), [Toyoizumi T](#). A Bayesian psychophysics model of sense of agency. *Nature Commun.* 10: 4250-4261, 2019.
- (33) Kato TM, (4 名略) *[Kato T](#). Presynaptic dysregulation of the paraventricular thalamic nucleus causes depression-like behavior. *Sci Rep.* 9: 16506-16515, 2019.
- (34) *[Kato T](#). Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci.* 73: 526-540, 2019.
- (35) Esaki K, (5 名略) *[Yoshikawa T](#). Evidence for altered metabolism of sphingosine-1-phosphate in the corpus callosum of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2020, in press.
- (36) Ide M, (21 名略) [Kato T](#), (14 名略) *[Yoshikawa T](#). Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Mol Med.* 11: e10695, 2019.
- (37) Toyoshima M, (5 名略) *[Yoshikawa T](#), *[Hirokawa N](#). Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis. *Life Sci Alliance* 2: e201900478, 2019
- (38) Ma M, (10 名略) [Yoshikawa T](#), *[Hammock BD](#), *[Hashimoto K](#). Key role of soluble epoxide hydrolase in the neurodevelopmental disorders of offspring after maternal immune activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 116: 7083-7088, 2019.
- (39) Sato M, (15 名略) [Hayashi Y](#). Distinct mechanisms of over-representation of landmarks and rewards in the hippocampus. *Cell Rep.* 2020 (In press)
- (40) Luchetti A, (5 名略) [McHugh TJ](#), (1 名略) *[Hayashi Y](#). Two functionally distinct serotonergic projections into hippocampus. *J Neurosci.* 40: 4936-4944, 2020.
- (41) Cai Q, (2 名略) [Hayashi Y](#), *[Zhang M](#). Shank3 Binds to and Stabilizes the Active Form of Rap1 and HRas GTPases via Its NTD-ANK Tandem with Distinct Mechanisms. *Structure.* 28: 290-300.e4, 2020.
- (42) Kojima H, (6 名略) *[Saneyoshi T](#), *[Hayashi Y](#). The role of CaMKII-Tiam1 complex on learning and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 166: 107070, 2019.
- (43) *[Saneyoshi T](#), (8 名略) *[Hayashi Y](#). Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron.* 102: 1199-1210.e6, 2019.
- (44) *[Kida S](#). Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval. *Proc Jpn Acad Seri B Phys Biol Sci.* 96: 95-106, 2020.
- (45) Hasegawa S, (12 名略) *[Kida S](#). Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. *Nature Commun.* 10: 5766-5780, 2019.
- (46) Ishikawa R, (3 名略) *[Kida S](#). Dietary heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 (SBL88) improves hippocampus-dependent memory performance and adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacol Rep.* 39: 140-145, 2019.

【公募研究の発表論文】全て査読有り

- (1) *[Sasaki T](#), Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A Administration Activates Microglia and Alters Their Localization in the Mouse Embryo Cerebral Cortex. *Mol Brain* 2020 (In press)
- (2) [Sasaki T](#), Komatsu Y, Yamamori T. Expression patterns of SLIT/ROBO mRNAs reveal a characteristic feature in the entorhinal hippocampal area of macaque monkeys. *BMC Res Notes.* in press, 2020.
- (3) Tome S, *[Sasaki T](#), Takahashi S, *[Takei Y](#). Elevated maternal retinoic acid-related orphan receptor- γ t enhances the effect of polyinosinic-polycytidylic acid in inducing fetal loss. *Exp Anim.* 68: 491-497, 2019.
- (4) Sanagi T, [Sasaki T](#), (3 名略), *[Ichinohe N](#). Segmented Iba1-Positive Processes of Microglia in Autism Model Marmosets. *Front Cell Neurosci.* 13:1-8, 2019.
- (5) Mimura K, Oga T, [Sasaki T](#), (8 名略), *[Minamimoto T](#), *[Ichinohe N](#). Abnormal axon guidance signals and reduced interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model. *Neuroimage.* 195: 243-251, 2019.
- (6) *[Mikuni T](#). Genome editing-based approaches for imaging localization and dynamics in the mammalian brain. *Neurosci Res.* 150: 2-7, 2020.
- (7) Funahashi Y, Watanabe T, *[Kaibuchi K](#). Advances in defining signaling networks for the establishment of neuronal polarity. *Curr Opin Cell Biol.* 63: 76-87, 2020.
- (8) Funahashi Y, (14 名略) *[Kaibuchi K](#). Phosphorylation of Npas4 by MAPK Regulates Reward-Related Gene Expression and Behaviors. *Cell Rep.* 29: 3235-3252.e9, 2019.
- (9) Takano T, Funahashi Y, *[Kaibuchi K](#). Neuronal Polarity: Positive and Negative Feedback Signals. *Front Cell Dev Biol.* 7: 69-79, 2019.
- (10) Kashida S, [Wang D O](#), Saito H, *[Gueroui Z](#). Nanoparticle-based local translation reveals mRNA as translation-coupled scaffold with anchoring function. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(27): 13346-13351, 2019.
- (11) Seki T, *[Yamagata H](#), [Uchida S](#), (6 名略) Nakagawa S. Altered expression of long noncoding RNAs in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 117: 92-99, 2019.
- (12) Ide S, (2 名略), *[Shimono M](#). 3D Scanning Technology Bridging Microcircuits and Macroscale Brain Images in 3D Novel Embedding Overlapping Protocol. *J Vis Exp.* 147: e58911, 2019.
- (13) Tanuma M, *[Kasai A](#), (11 名略), Hashimoto H. Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain. *JCI Insight.* 5: e133348, 2020.

- (14) Seiriki K, *[Kasai A](#), (8 名略) *Hashimoto H. Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nature Protoc.* 14: 1509-1529, 2019.
- (15) Tsuji T, *Ozasa H, (11 名略), [Wake H](#), (2 名略) Hirai T. YAP1 mediates survival of ALK-rearranged lung cancer cells treated with alectinib via proapoptotic protein regulation. *Nature Commun.* 11: 74-88, 2020.
- (16) *Hattori Y, (3 名略), [Wake H](#), (2 名略) *Miyata T. Transient microglial absence assists postmigratory cortical neurons in proper differentiation. *Nature Commun.* 11: 1631-1642, 2019.
- (17) Haruwaka K, (11 名略) *[Wake H](#). Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nature Commun.* 10: 6816-5833, 2019.
- (18) Kato D, *[Wake H](#). Activity-Dependent Myelination. *Adv Exp Med Biol.* 1190: 43-51, 2019.
- (19) Kato D, *[Wake H](#), (15 名略) *Matsuzaki M. Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia.* 68: 193-210, 2019.
- (20) *Murakami J, *Tachibana Y, (5 名略) [Wake H](#), (3 名略), *Yoshida A. Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with tourette syndrome. *Mov Disord.* 34: 1577-1578, 2019.
- (21) Kato D, (4 名略) *[Wake H](#). In Vivo Two-Photon Imaging of Microglial Synapse Contacts. *Methods Mol Biol.* 2034: 281-286, 2019.
- (22) [Wake H](#), (3 名略) *Nabekura J. Physiological Implications of Microglia Synapse Interactions. *Methods Mol Biol.* 2034: 69-80, 2019.
- (23) Ikegami A, Haruwaka K, *[Wake H](#). Microglia: Lifelong modulator of neural circuits. *Neuropathology.* 39(3): 170-180, 2019.
- (24) Iwase M, Kitanishi T, *[Mizuseki K](#). Cell type, sub-region, and layer-specific speed representation in the hippocampal entorhinal circuit. *Sci Rep.* 10: 1-23, 2020.
- (25) Ohara S, (5 名略), [Mizuseki K](#), (2 名略) *Witter M P. Entorhinal Layer II Calbindin-Expressing Neurons Originate Widespread Telencephalic and Intrinsic Projections. *Front Syst Neurosci.* 13: 1-14, 2019.
- (26) Kobayashi R, (3 名略), [Mizuseki K](#), Diesmann M, Richmond B J, *Shinomoto S. Reconstructing neuronal circuitry from parallel spike trains. *Nature Commun.* 10: 1-13, 2019.
- (27) Watanabe K, Sasaki A T, Tajima K, [Mizuseki K](#), Mizuno K, *Watanabe Y. Mental fatigue is linked with attentional bias for sad stimuli. *Sci Rep.* 9: 1-8, 2019.
- (28) *Watanabe K, (10 名略), [Mizuseki K](#), Doi H, *Watanabe Y. PET imaging of ¹¹C-labeled coenzyme Q₁₀: Comparison of biodistribution between [¹¹C]ubiquinol10 and [¹¹C]ubiquinone-10. *Biochem Biophys Res Commun.* 512: 611-615, 2019.
- (29) Matsumoto N, *Kitanishi T, [Mizuseki K](#). The subiculum: Unique hippocampal hub and more. *Neurosci Res.* 143: 1-12, 2019.
- (30) [Mizuseki K](#), Miyawaki H. Hippocampal Information Processing and Homeostatic Regulation During REM and Non-REM Sleep *Handbook Behav Neurosci.* 30: 49-62, 2019.
- (31) *Tsurugizawa T, [Tamada K](#), (8 名略) *Takumi T. Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. *Sci Adv.* 6: eaav4520 1-15, 2020.
- (32) Okuda H, *Okamoto K, (8 名略) [Tamiya G](#), Yamamoto M, Ito S, Ishii T. Genome-wide association study identifies new loci for albuminuria in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol.*, in press.
- (33) *Hozawa A, *Tanno K, (12 名略) [Tamiya G](#), Yamamoto T. Study profile of The Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study. *J Epidemiol.* (in press)
- (34) Fuse N, (4 名略), [Tamiya G](#), (5 名略) *Yamamoto M. Establishment of Integrated Biobank for Precision Medicine and Personalized Healthcare: The Tohoku Medical Megabank Project. *JMA Journal.* 2: 113-122, 2019.
- (35) *Yamamoto Y, (15 名略) [Tamiya G](#), Ueda N, *Kimura G. Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nature Commun.* 10: 5642 1-9, 2019.
- (36) Akatsuka J, *Yamamoto Y, (9 名略) [Tamiya G](#), (5 名略) Kondo Y. Illuminating Clues of Cancer Buried in Prostate MR Image: Deep Learning and Expert Approaches. *Biomolecules.* 9: 673 1-12, 2019.
- (37) Yano K, (11 名略), [Tamiya G](#), (3 名略) *Matsuoka M. GWAS with principal component analysis identifies a gene comprehensively controlling rice architecture. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116: 21262 1-6, 2019.
- (38) Hashimoto T, *Harita Y, (6 名略), [Tamiya G](#), (3 名略) Hattori M. In Vivo Expression of NUP93 and Its Alteration by NUP93 Mutations Causing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep.* 4: 1312-1322, 2019.
- (39) *Kuriyama S, (9 名略), [Tamiya G](#), (7 名略) Yamamoto M. Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective. *Int J.* 49: 18-19m, 2019.
- (40) *Ueki M, Fujii M, [Tamiya G](#), for Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium. Quick assessment for systematic test statistic inflation/deflation due to null model misspecifications in genome-wide environment interaction studies. *PLoS One.* 14: e0219825 1-27, 2019.
- (41) Tadaka S, (11 名略) [Tamiya G](#), Yamamoto M, *Kinoshita K. 3.5KJPNv2: an allele frequency panel of 3552 Japanese individuals including the X chromosome. *Hum Genome Var.* 6: 28 1-9, 2019.
- (42) Iwasawa S, *Kikuchi A, (2 名略) *Sakamoto O, *[Tamiya G](#), *Kure S. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab.* 126: 362-367, 2019.
- (43) *Yamaguchi-Kabata Y, (13 名略) [Tamiya G](#), (4 名略) Kure S. Estimating carrier frequencies of newborn screening disorders using a whole-genome reference panel of 3552 Japanese individuals. *Hum Genet.* 138: 389-409, 2019.
- (44) *Sakurai R, (7 名略), [Tamiya G](#). Outlier detection for questionnaire data in biobanks. *Int J Epidemiol.* 48: 1305-1315, 2019.
- (45) Miura E, (12 名略), [Tamiya G](#), (2 名略) *Kurosawa H. Respiratory resistance among adults in a population-based cohort study in Northern Japan. *Respir Investig.* 57: 274-281, 2019.
- (46) Numakura C, [Tamiya G](#), (11 名略) *Hayasaka K. Growth impairment in individuals with citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 42: 501-508, 2019.

- (47) Shido K, Kojima K, *Yamasaki K, Hozawa A, Tamiya G, (5 名略) *Nagasaki M, Aiba S. Susceptibility Loci for Tanning Ability in the Japanese Population Identified by a Genome-Wide Association Study from the Tohoku Medical Megabank Project Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 139: 1605-1608.e13, 2019.
- (48) Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, (19 名略) *Glass C K, *Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. *EMBO J*. 39(7): e103949, 2020.
- (49) Minoura K, (3 名略) *Shimamura T. Model-based cell clustering and population tracking for time-series flow cytometry data. *BMC Bioinformatics*. 20: 633 1-10, 2019.
- (50) *Osawa T, *Shimamura T, (20 名略) Kodama T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Rep*. 29(1): 89-103, 2019.
- (51) Matsuno Y, (9 名略) Shimamura T, (3 名略) *Yoshioka KI. Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *Nature Commun*. 10(1): 3925 1-13, 2019.
- (52) Konno M, (3 名略) Shimamura T, (10 名略) *Ofusa K, *Mori M, *Ishii H. Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers. *Nature Commun*. 10(1): 3888 1-7, 2019.
- (53) Mizutani Y, (21 名略) Shimamura T, *Enomoto A, *Takahashi M. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Res*. 79(20): 5367-5381, 2019.
- (54) Ohka F, (15 名略) Shimamura T, (5 名略), *Natsume A, Kondo K. Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas. *Cancer Res*. 79(19): 4814-4827, 2019.
- (55) Kajino T, Shimamura T, (9 名略) *Takahashi T. Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction. *EMBO J*. 38(17): e98441, 2019.
- (56) Abe K, (2 名略), *Shimamura T. ENIGMA: an enterotype-like unigram mixture model for microbial association analysis. *BMC Genomics*. 20: 191 1-13, 2019.
- (57) *Kidoya H, Muramatsu F, Shimamura T, (10 名略) *Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nature Commun*. 10(1): 1072 1-16, 2019.
- (58) *Kawakubo H, (3 名略) *Shimamura T. A network of networks approach for modeling interconnected brain tissue-specific networks. *Bioinformatics*. 35(17): 3092-3101, 2019.
- (59) *Takeuchi Y, *Berenyi A. Oscillotherapeutics - Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neurosci Res*. 152: 87-107, 2020.
- (60) Niimi Y, *Matsumine H, Takeuchi Y, (4 名略) Sakurai H. A collagen-coated PGA conduit for interpositional-jump graft with end-to-side neurotaphy for treating facial nerve paralysis in rat. *Microsurgery*. 39: 70-80, 2019.
- (61) Narushima M, Yagasaki Y, Takeuchi Y, Aiba A, *Miyata M. The metabotropic glutamate receptor subtype 1 regulates development and maintenance oflemniscal synaptic connectivity in the somatosensory thalamus. *PLoS One*. 14: e0226820 1-18, 2019.
- (62) Flanigan ME, (8 名略) Takahashi A, (10 名略) *Russo SJ. Orexin signaling in GABAergic lateral habenula neurons modulates aggressive behavior in male mice. *Nature Neurosci*. 23: 638-650, 2020.
- (63) *Hashimoto K. Understanding the link between maternal infections and neurodevelopmental disorders in offspring: The role of abnormalities in metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Brain Behav Immun*. 81: 4-5, 2019.
- (64) Farkas E, (3 名略) Kano M, (2 名略) *Fekete C. A Glial-Neuronal Circuit in the Median Eminence Regulates Thyrotropin-Releasing Hormone-Release via the Endocannabinoid System. *iScience*. 23: 100921 1-41, 2020.
- (65) Saito R, (14 名略) Kano M, Fukada Y, Ozaki N, *Aiba A. Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus. *Transl Psychiatry*. 10: 35 1-13, 2020.
- (66) Sakairi H, *Kamikubo Y, (4 名略) Kano M, Sakurai T. G protein-coupled glutamate and GABA receptors form complexes and mutually modulate their signals. *ACS Chem Neurosci*. 11: 567-578, 2020.
- (67) Tanigami H, (7 名略) Kano M, *Ohno-Shosaku T. Endocannabinoid Signaling from 2-Arachidonoylglycerol to CB1 Cannabinoid Receptor Facilitates Reward-based Learning of Motor Sequence. *Neuroscience*. 421: 1-16, 2019.
- (68) *Tsutsumi S, (4 名略) *Kano M, *Kitamura K. Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior. *eLife*. 8: 247021 1-24, 2019.
- (69) Martinez-Torres S, (7 名略) Kano M, *Ozaita A. Monoacylglycerol lipase blockade impairs fine motor coordination and triggers cerebellar neuroinflammation through cyclooxygenase-2. *Brain Behav Immun*. 81: 399-409, 2019.
- (70) *Kano M, Watanabe T. Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus. *F1000Res*. 8: 1191 1-14, 2019.
- (71) Nakao H, *Kishimoto Y, (5 名略), Kano M, Kirino Y, *Aiba A. mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory. *Sci Rep*. 9: 7353 1-10, 2019.
- (72) Inoue M, (2 名略) Kano M, (3 名略), *Bito H. Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. *Cell*. 177: 1346-1360.e24, 2019.
- (73) Matsumura K, (34 名略) *Hashimoto H, *Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nature Commun*. 11: 859 1-16, 2020.
- (74) Matsumura K, (14 名略) *Hashimoto H, *Nakazawa T. Autism-associated protein kinase D2 regulates embryonic cortical neuron development. *Biochem Biophys Res Commun*. 519: 626-632, 2019.
- (75) *Nakazawa T, Hashimoto R, Takuma K, *Hashimoto H. Modeling of psychiatric disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies. *J Pharmacol Sci*. 140: 321-324, 2019.
- (76) Baba M, (19 名略) *Hashimoto H, *Nakazawa T. Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 44: 2125-2135, 2019.
- (77) Seiriki K, *Kasai A, Nakazawa T, (7 名略) *Hashimoto H. Optimized FAST for whole-brain imaging at subcellular resolution. *Nature Protocols*. 14: 1509-1529, 2019.

- (78) *Hayata-Takano A, (5 名略), Nakazawa T, (6 名略) *Hashimoto H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide modulates dendritic spine maturation and morphogenesis via microRNA-132 upregulation. *J Neurosci*. 39: 4208-4220, 2019.
- (79) Asamitsu S, (3 名略), *Shioda N. Pharmacological prospects of G-quadruplexes for neurological diseases using porphyrins. *Biochem Biophys Res Commun*. (in press)
- (80) *Wada T, Suzuki S, Shioda N. 5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome. *Congenit Anom*. in press.
- (81) Asamitsu S, Shioda N, *Sugiyama H. Switching Off Cancer-Causing Telomerase Using Small Molecules. *Cell Chem Biol*. 26: 1945-1047, 2019.
- (82) Asamitsu S, (4 名略) *Shioda N. Perspectives for Applying G-Quadruplex Structures in Neurobiology and Neuropharmacology. *Int J Mol Sci*. 20: 2884 1-15, 2019.
- (83) *Fukunaga K, (3 名略) Shioda N, Han F. Alzheimer's disease therapeutic candidate SAK3 is an enhancer of T-type calcium channels. *J Pharmacol Sci*. 139: 51-58, 2019.
- (84) Nakata S, Takemoto M, *Song W J. Differential cortical and subcortical projection targets of subfields in the core region of mouse auditory cortex. *Hear Res*. 386: 107876-10787, 2020.
- (85) *Miwa T, (6 名略) Song W J, Minoda R. Tsukushi is essential for the development of the inner ear. *Mol Brain*. 13:29 1-11, 2019.
- (86) *Takemoto M, Song W J. Cue-dependent safety and fear learning in a discriminative auditory fear conditioning paradigm in the mouse. *Learn Mem*. 26: 284-290, 2019.
- (87) Fujikawa A, (5 名略), Song W J, (3 名略) *Noda M. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ) show reduced responsivity to methamphetamine despite an enhanced response to novelty. *PLoS One*. 14: e0221205 1-20, 2019.
- (88) *Kubo K. Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 74: 166-175, 2019.
- (89) Hou PS, Miyoshi G, *Hanashima C. Sensory cortex wiring requires preselection of short- and long-range projection neurons through an Egr-Foxg1-COUP-TFI network. *Nature Commun*. 10: 3581 1-18, 2019.
- (90) *Oe Y, (7 名略) McHugh T J, *Hirase H. Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance. *Nature Commun*. 11: 1-10, 2019.
- (91) Adaikkan C, (9 名略), McHugh T J, *Tsai L H. Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection. *Neuron*. 102: 929-943, 2019.
- (92) Middleton Steven J., McHugh T J. CA2: A Highly Connected Intrahippocampal Relay. *Annu Rev Neurosci*. 43: 1-12. 2019.
- (93) *Likhtik, E, *Johansen, J.P. Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. *Nature Neurosci*. 22: 1586-1597, 2019.

【書籍】

林 康紀 「海馬長期増強の分子機構：CaMK II の新規調節機構」ブレインサイエンス・レビュー 2020、廣川信隆 板東武彦編

【ホームページ】

・新学術領域「マルチスケール精神病態の構想的理解」
<http://multiscale-brain.umin.ne.jp/index.html>

【主催シンポジウム】

- ・次世代脳 -3 領域 [脳構築の時計と場] [スクラップビルド] [マルチスケール脳] 合同シンポジウム (2018 年 12 月 14 日、2019 年 12 月 19 日、どちらも東京開催) を開催し、本領域からは 5 名の班員が発表を行った。
- ・新学術領域「マルチスケール脳」第 1 回国際シンポジウム **Constructive understanding of multi-scale dynamism of neuropsychiatric disorders** を開催 (2019 年 7 月 24 日、新潟) 本領域から那波宏之、豊泉太郎がオーガナイザーとなり海外から 4 名の研究者を招いて講演をした。
- ・ワークショップ「トランスオミクスによる精神疾患の分子基盤解明に向けて」を開催 (2018 年 12 月 12 日：東京)

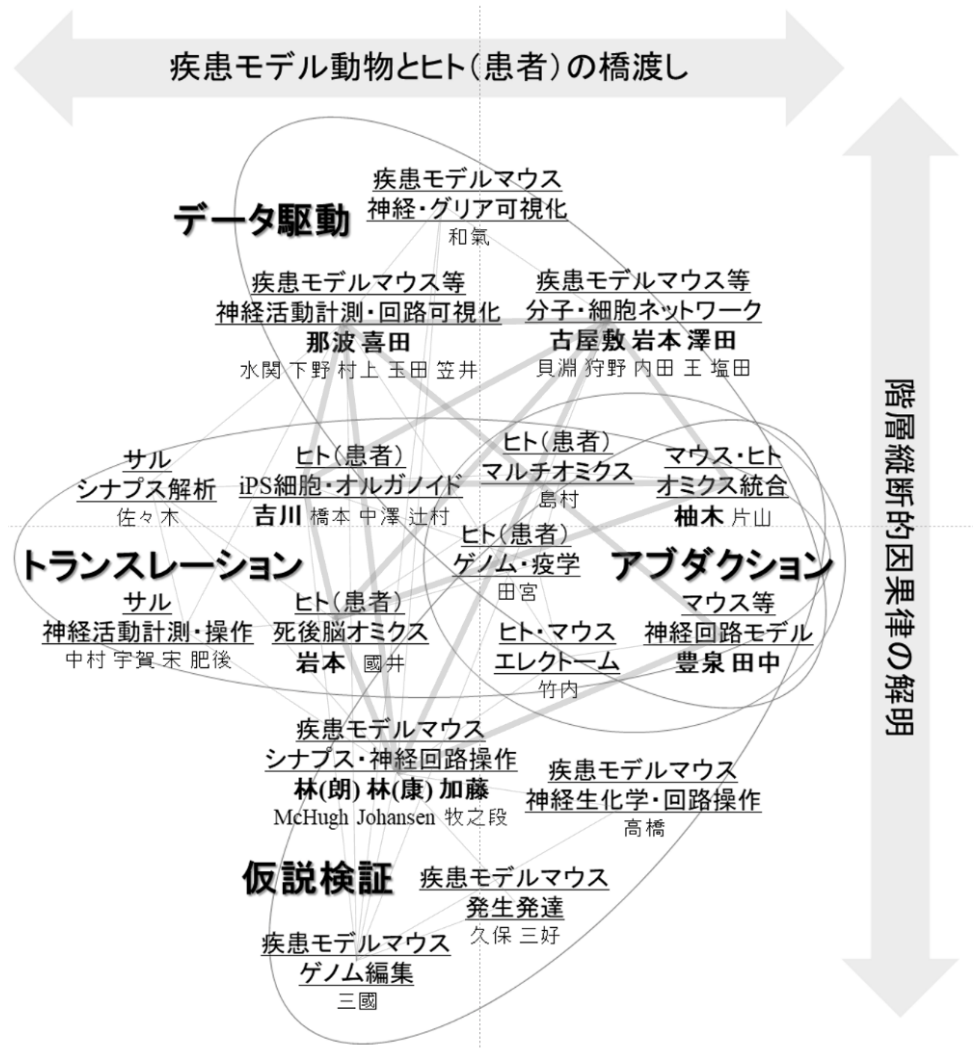
【アウトリーチ活動 (一部のみ記載)】

- ・ニュースレター：吉川武男が編集長となり本領域の活動内容を紹介した新学術領域「マルチスケール脳」ニュースレター第 1 号 (2019 年 3 月) と第 2 号を発行 (2019 年 12 月)。
- ・招待講演：古屋敷智之 (2019 年 7 月 5 日：東京理科大学)、古屋敷智之 (2019 年 6 月 23 日：新潟コンベンションセンター)、古屋敷智之 (2019 年：筑波大学・つくばブレインサイエンスセミナー) 古屋敷智之 (2019 年：第 2 回ネオニコシンポジウム)、那波宏之 (2019 年 11 月 28 日：ザ・セレクトン福島)、澤田誠 (2019 年 6 月 2 日：名古屋市立大学)、喜田聡 (2019 年 7 月 20 日：新潟こころの発達医学セミナー)
- ・一般公開講座：澤田 誠 岐阜大学創立 70 周年記念事業「先端を行く連合創薬医療情報研究科一創薬を支える究極のものづくり」(2019 年 5 月 7 日：岐阜大学)

7 研究組織の連携体制

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

本申請領域の配置は【図2】に示した通り、各階層データの網羅的採取・可視化（データ駆動型アプローチ・A01）、これらの実験において観察された知見の集合より仮説を導出し（アブダクションアプローチ・A02）、そこで得られた仮説の真偽を検証し、（仮説検証アプローチ・A03）、この異種アプローチを相互循環させることにより、階層縦断的に精神疾患の病態生理を解明することが本領域の戦略目標である。また、種横断的比較を推進するために、ヒト死後脳組織、ヒトiPS細胞、非ヒト霊長類（マカクサル、マーモセット）、げっ歯類（ラット、マウス）、*in silico*モデリングを配置した。各々の計画および公募班の得意とするアプローチを有機的に連携させることは、まさに本領域の目指すことであり、領域会議などのイベントのたびに、共同研究を奨励した。とりわけ、総括班・研究支援班を中心に効率良く共同研究が行われ（総括班の役割に関しては、9 研究費の使用状況・計画、ページ22参照）、また領域ホームページの班員限定ページには、提供可能な生物サンプル（マウス系統、プラスミド、抗体、死後脳、細胞）や支援技術がデータベース化されており、領域内班員が自由に閲覧できるようになっている。その結果、2年弱の間に68件の領域内共同研究が行われた。具体例を挙げれば、一細胞解析によるグリア細胞特異的な単離とRRBS解析（岩本→和氣）、活性化グリア特異的マイクロダイセクションによるトランスオミクス解析（古屋敷→澤田→柚木）、FAST法を用いた精神疾患モデルによる全脳イメージング（多数の班員→笠井）、脂質代謝に関するBioinformatics解析（吉川→柚木）、患者由来iPS細胞のゲノム解析（橋本→吉川）、スパイン電気生理データを用いた*in silico*回路モデリング（林（朗）→田中、林（朗）→豊泉）、患者死後脳の提供（國井→多数の班員）、患者由来iPS細胞の異種移植によりヒトiPSの*in vivo*解析（吉川・加藤→林（康）・林（朗））など多数の共同研究例が挙げられる【右、図7】。これらの進捗状況としては、打ち合わせ中（8件）、実験進行中（37件）、論文投稿準備中（9件）、論文投稿中（5件）という具合である。特筆したいことは、上記のような特殊技術や希少生物サンプルを基軸とした異種アプローチ共同研究が、領域の発足を契機として数多く開始されており、本領域の当初の理念、目標が十分に浸透し、一つ一つが確実に進んでいることを意味している。



【図7】本研究領域内の研究項目間の連携：計画班（太字フォント）、公募班（通常フォント）で類似の物をノードで、ノード間の共同研究の実績をエッジで示す。

8 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポストドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本新学術領域の主要目的の一つは、国内の精神疾患の基礎研究を推進し、それが**サステナブルな学術フォーラムとなる**ことであり、若手研究者育成はその中軸である。

【若手を中心とした領域体制】申請時、領域代表は43歳、7名の計画班員の平均年齢も45歳という若手中心に据えた理由は、活動的な比較的若い研究者が自由な雰囲気の中で精力的に研究を行えることを若手研究者へ対して示したいという意図があった。引き続き募集した公募研究代表者31人の平均年齢は45歳であり、そのうちの6名は30歳代であり6名全員が非PI職である。一方、領域内では、PI職の研究者と全く対等に扱われている。

【領域会議】領域会議は、バーチャル研究所である領域関係者一同が集まる場であり、各研究班には教室所属の若手研究者が領域会議へ参加しやすくするために、旅費の優遇などを行い、約100名の規模でおこなった。若手研究者限定のポスター賞を設置し、受賞若手研究者には、領域ニュースレターに、「明日の風—若手の想い—」としてエッセイを投稿してもらっている【右、図8】。ニュースレターは領域内外へ広く配布するため、エッセイを書いた若手研究者だけでなく、同世代の若手研究者への刺激になることを期待している。また領域会議では、ネームプレートを4色に分け（大学院生・緑、学部生・青）、若手研究者の存在に対する視認性を高め、議論や懇親の場などでは、若手に対して領域全体がメンターとして育むという体制を明文化・実行した。

【次世代脳・合同若手シンポジウム】2018、2019年の「次世代脳プロジェクト」では、脳科学の新学術領域である「脳構築の時計と場（影山代表）」「スクラップビルド（榎本代表）」と3領域合同若手シンポジウムを開催した。口頭発表者は、全員、若手研究者である。

【若手育成合宿】2019年7月に開催された若手育成合宿は、本邦の精神医学における歴史的な役割を果たした精神病院である都立松沢病院で開催し、約50名の若手研究者が参加した。その背景としては、本領域が学際的であるが故に、多くの**基礎研究者が精神疾患研究を行いつつも、その多くは精神疾患患者や精神科診療の実態を知らないという問題が生じており、若手研究者を主とする基礎研究者が、精神科臨床の実際を知り、また、研究者と精神科医師が連携する端緒の場を提供するべきと考えたからである。**松沢病院での病棟見学や精神科後期研修医との議論を終えた若手研究者の感想の一部としては、「臨床医と研究者の価値観の違いが浮き彫りになる場面もあり、改めて、互いがよく話をして意見交換することでこのギャップを埋めていく」「研究室にいただけでは得られない情報や経験を得られたことで、自分の研究がどういった人たちに求められているのかを感じることができ、新たなモチベーションとなりました。」など多数意見が寄せられ、このような若手育成合宿は継続していく。

【国際活動支援】総括班の国際活動支援として、30歳代の公募班員、20歳代大学院生（A01 古屋敷研所属）の各々が1か月の国際共同研究のために海外派遣された。

NEWSLETTER vol. 02

Contents

●代表挨拶	01
●領域概要	03
●コラム「明日の風—若手の想い—」	20
●共催セミナー	24
●国際シンポジウム	25
●第2回領域会議	27
●若手育成合宿	29
●技術的トピックス	31

【図8】本領域ニュースレター
一：網かけ部分は若手研究者育成に係るイベントもしくは若手育成のためのコーナーである。

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域の究極の目的は、精神疾患研究に特化した新しい学問と呼ぶにふさわしいサステナブルな学術フォーラムを作ることである。そのため、5年間の交付決定総額12億1千万円のうち、計画班費は6億8千万円と比較的低めに抑え、公募班総額3億2千万円、総括班総額2億3千万円とし、計画班以外の経費割合が比較的多いことが特徴である（全体の45%）。領域全体の運営に関する主だったものを、以下に記述する（計画班経費は、各計画班調書を参照）。

【研究支援費】総括班・研究支援委員会では、技術や生物試料（プラスミド、マウス系統、iPS細胞、死後脳など）の供与などを介して、領域全体へ支援活動を行った。その結果、領域発足以降2年弱における領域内共同研究は、ゲノム支援（8件）、iPS細胞支援（2件）、行動解析支援（6件）、1細胞支援（1件）、イメージング支援（7件）、その他研究支援（41件）の合計68件にのぼり、打ち合わせ中（8件）、実験進行中（37件）、論文投稿準備中（9件）、論文投稿中（5件）という進捗具合である。このように、領域内の多施設共同研究が有効に機能することが領域成功のための因子であるので、研究支援へのインセンティブを増強するため、予算配分は当該年度支援計画および前年度の支援活動実績を基準にし、総括班予算配分を行った（以下）。

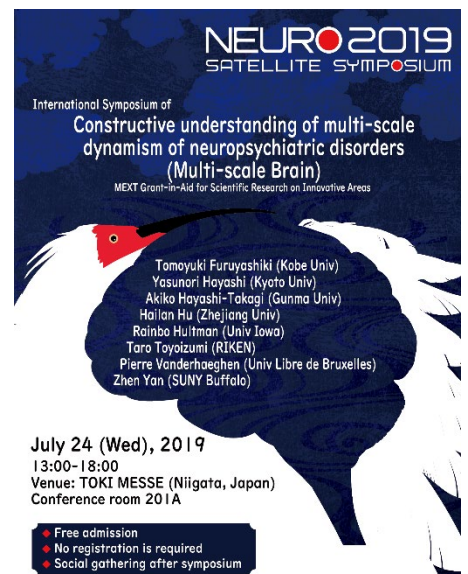
1細胞技術支援のためには、超微量分光光度計（193万円、2018年度、澤田）を整備し、レーザーキャプチャーマイクロディセクション法で切り出した微量試料の定量解析に活用している。iPS細胞支援として、倒立顕微鏡（1198万円、2018年度、吉川）を購入し、iPS細胞の形態解析を強化した。より大規模なデータを扱うため、ゲノム解析コンピューター・サーバー整備（1,760万円、2018年度、加藤）、3D神経回路解析を可能とするImaris搭載ワークステーションシステム（395万円、2018年度、那波）の最適化を完了し、全脳イメージング支援を開始している。脳科学研究において光学系と行動解析機器を組み合わせた次世代の解析機器の役割は大きく、オペラント実験システムおよびファイバー蛍光分析器（399万円、2018年度、那波）、脳搭載型小型顕微鏡および光遺伝学用レーザー（nVokeおよび関連行動機器、1560万円、2018年度、喜田）、2光子レーザー（レーザー、1,437万円、2018年度、林（朗））を整備した。これらの支援に係るテクニカルスタッフ等の人件費として、領域全体で2,593万円/3年を支出した。

【国際研究活動支援費】領域活動の国際周知のために、第1回国際シンポジウムを、日本神経科学大会の前日に行った（2019年7月24日、右図Flyer）。8名の演者は、計画班員4名、国際招聘4名（Hailan Hu, Zhen Yan, Pierre Vanderhaeghen, Rainbo Hultman）で構成され、100名を超える参加者による白熱したシンポジウムとなった。開催のために、会場費（45万円）、国際招聘費（130万円）を使用した。また、若手研究者を中心とする領域研究者4名が、コーネル大学、ハーバード大学、セグド大学、オックスフォード大学へ短期（～1か月）派遣され、そのための旅費・滞在費として総額128万円を支出した。

【領域会議・若手育成合宿】会場費、領域外アドバイザー・講師への謝金・旅費、学術調査官への旅費、会議費として、キックオフミーティング（2018年9月5日、33万円）、第1回領域会議（2018年2月17～18日、磯部ガーデン、109万円）、第2回領域会議（2019年8月31日～9月1日、伊豆山研修センター、112万円）、第1回若手育成合宿（2019年8月30日、松沢病院、10万円）を支出した。

【次世代脳】脳科学関係の新学術領域の集合からなる大規模学術集会である「次世代脳」に例年参画し、2018年12月12日「トランスオミクスにおける精神疾患の分子基盤解明に向けて」、2018年12月14日「3領域合同若手シンポジウム」、2019年12月19日「3領域合同若手シンポジウム」を主催した。会場費、領域外講師謝金・旅費として、合計81万円を支出した。

【ニュースレター】1回/年刊行（85万円/年）し、合計170万円支出した。



上記の全ての活動は、以降も同様の規模・ペースで継続していく。

10 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

これまでの領域の活動に関しては、COVID-19の影響を除いて問題は生じていないため、COVID-19に関する案件以外は、これまでと同様の戦略で進めていく。

【各計画研究】

これまでのところ順調な進捗であるが、後半の実験データの蓄積に伴いA02(仮説導出・アブダクション班)と他班との一層の連携強化を目指す。具体的には、前述した患者由来iPS細胞の異種移植実験【図5】に関しては領域の総力を結集する。同様に、慢性ストレスモデルにおける前頭野マイクログリア特異的サンプル(A01・古屋敷)およびiPS細胞を分化誘導した患者由来オリゴデンドロサイト培養サンプル(A03・加藤・吉川)の各々を、トランスオミクス技術(A02)で本格的に解析を行うことで、病態生理の責任因子となりうる分子パスウェイを絞り込む。これらの共同研究は既に開始しているが、領域内外からのフィードバックを有効に汲み上げ、さらなる進捗を目指す。

【COVID-19】

コロナ禍により影響を受ける活動として、まず第2回若手育成合宿、第3回領域会議があげられ、これは本来、2020年7月2~4日の日程で連続開催する予定だった(ホテル&リゾート長浜)。しかし、COVID-19の影響を鑑み、第3回領域会議はZoom会議で行う。また新学術領域と他の大型グラントとの差別化の一つとして、領域内の強い連携が必要である。そのため、情報交換会もオンラインで遂行するが、オンライン開催の良さを生かした有意義なものにするためにZoomミーティングを20程度の別々のセッションへ分割し、その各々にメインとなるPIを配置する。欧米のワークショップで行われるMeet-The-Expert Sessionの趣旨で、若手が普段聞きにくいことを自由に相談できる場を目指す。第3回若手育成合宿に関しては、2020年12月16日に「神経回路の可視化・操作・モデリングのための最先端技術」と冠して開催する予定である。講演内容は、昨今の最先端技術講習を若手研究者のニーズに合った対話式講演として行い、演者としては、三次元電顕・コネクトーム(講師・敬称略:永井裕崇)、神経回路の数理モデリング(豊泉太郎)、*in vivo*電気生理(水関健司)、ゲノム編集(三國貴康)、脳透明化(田井中一貴)、single cell RNA-seq(増田隆博)の内諾を得ている。COVID-19の影響に配慮し、WEB開催を予定している。

【領域活動の広報】

本領域が目指す科学の方向性を、2報の国際誌へ総説^{1,2}として近日中に公開する予定である。

- 1, Tsutsumi S, *Hayashi-Takagi A. Optical interrogation of multi-scale neuronal plasticity underlying behavioral learning. *Curr Opin Neurobiol* (Invited, under revision)
- 2, Hyun JS, Inoue T, *Hayashi-Takagi A. Multi-scale understanding of synaptic pathology of schizophrenia. *Biomolecules* (Invited, under revision)

さらに、日本神経科学会の機関誌である *Neuroscience Research* 誌が、本領域の研究成果(原著論文)や概念的発展(総説)計15本の論文を、2022年特集号として出版する運びとなっている。

【国際研究活動】

本領域の第2回国際シンポジウムを、Molecular & Cellular Cognition Society-Asia-2021 (MCCS-2021、神戸)の前日に開催する(MCCS-2021との共催)。MCCSに参加する海外研究者を効率的に本シンポジウムへ参画いただく工夫を行い、本領域との国際交流・国際連携を促す。COVID-19の影響が看過できないようならば、MCCSと連携し、WEB配信を検討するなど、弾力的に運営していく。海外派遣支援に関しては、外務省などの渡航情報および相手国の状況が許せば、若手研究者を中心とした海外渡航支援を積極

的に行っていく。

【今後公募する公募研究の役割】

第1回目の公募では、ヒト死後脳、ヒト iPS 細胞、非ヒト霊長類を扱う研究者を積極的に採用した。その結果、本領域の種横断的知見の蓄積に一定の効果が認められた。今後もこれらの研究分野の研究者の応募を促し、技術レベルや領域適合性の高い申請を採択する。同時に、第1回目の A02 公募班員が4名と予想より少ない採択であったため、コンピューテーションや疎性モデリングなどの計算論研究者からの応募や、ベイズ推定などの理論統計家の中で、実験系研究者との連携を前提とした応募を促す。これらの公募方針は、領域の HP に明記し、人的ネットワークを活用し周知していく。

11 総括班評価者による評価

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

【甘利 俊一（東京大学 名誉教授、理化学研究所 名誉研究員）】

脳は複雑で精妙な仕組みを備えている。これは永年の進化により形成され、精神を宿し文明社会を築くに至った。しかし、脳の不具合として精神疾患が存在する。その仕組みを解明し、これを克服することが現代社会の大きな課題になっている。脳は神経細胞からなる複雑な回路網であり、その実態に対して研究が進んでいるとはいえ、その動作が解明されているとは未だに言い難い。まして、ここに宿る意識、心などの高次の精神機能の解明にはほど遠い。ところが、精神疾患は心の働きに関係する。

神経疾患の研究は、その物質的な基礎を探るべくミクロに遡り、分子機構の研究へと発展して成果を挙げた。しかし、精神科医による診断は精神機能の発現である心の働きに基づき、fMRIなどのマクロな測定に頼る。この両者にはミクロとマクロの巨大なスケールの差がある。それだけではない、脳の働きを調べる回路網やシステムの研究、さらに脳の原理を求めてその情報論的な基礎を探る理論研究など、分野と背景の異なる多くの次元の研究がある。

精神作用を理解するには、スケールの異なる多くの分野、方法を総合しなければならない。これは言うは易しく容易に実行できることではない。本研究領域はこれに果敢に挑み、多くの分野、方法にまたがる第一線の研究者を結集した、世界にも類を見ない初めての試みである。しかも、単に異分野の研究者を結集しただけでなく、スケールを超えた領域での共同研究を促進し、ここに新しい研究のスタイルを生み出そうとしている。さらに、多くの公募研究を通じて、マルチスケールの研究を理解し推進する若手研究者の育成を図り、将来に備えている。

精神疾患の解明は将来の長きにわたる課題である。これを新しい構想で開始したことに敬意を表したい。研究は開始したばかりであるが、これまでのところ順調に進み、異なるスケールや方法を融合する共同研究も芽生えている。国際会議を含む研究の発表、討論、それに広報活動も順調である。優れた個別の成果も出だしているし、若手の積極的な登用も目に付く。

本領域はまさにスタートを切ったところであるが、周到な準備活動が実って、これまでのところ誠に順当に進んでいる。しかし、先は永い。新しい研究構想がどのように実っていくのか、楽しみに見守りたい。

【井ノ口 馨（富山大学大学院医学薬学研究部 教授）】

マルチスケールにわたる脳機能の理解を通じた精神病態の理解という目標は、野心的かつ挑戦的で魅力的な設定である。個別の研究は計画班・公募班ともに順調に進んでおり、成果も出つつある。

領域の運営に関しては、特に共同研究の推進と若手の育成に力を入れており、領域代表と総括班の努力によりかなりの成果が上がっていると評価できる。これらはコロナ禍で今後難しい舵取りが問われるかと思われるが、基本的な方針は堅持しつつこれまでの取組のさらなる推進を期待している。

領域の目標達成には、A2班が鍵を握っていると思われる。個別研究としては評価できる進捗が認められるし、一部A1班、A3班との共同研究の萌芽も認められる。本領域が精神疾患の病態理解にブレイクスルーを起こせるか否かは、今後、領域内から得られる網羅的なデータを本質的な意味で捌いて仮説を提出できるか、さらにそれらの仮説の検証まで行えるかにかかっていると思われる。後半の期間は各班員がこのことを十分に理解してコミットすることが肝要であるが、代表のリーダーシップの下、十分に可能であると期待したい。

【岡野 栄之（慶應義塾大学医学部 教授）】

本新学術領域研究は、「マルチスケール現象」というスケールが大きく異なる複数の相互作用が本質的に重要な役割を果たすという物理学的な概念をヒントに、高次脳機能はまさに本質的にマルチスケール現象であり、ナノ～マクロスケールまでの各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして高次脳機能さらには精神疾患を理解することを目指した非常にambitiousかつ学際的なプロジェクトである。マルチスケールという名から、多種多様な研究者が集まっており、当初は「ちゃんと纏まるのか？」という若干の不安は無いわけではなかったが、実際に研究が始まり、班会議に出席し、進捗を伺

っていると、林（高木）さんの指導力が素晴らしく、A01：データ駆動型グループ、A02：仮説導出・アブダクション型グループ、A03：仮説検証型グループという3本の矢を基軸として、8件の計画研究と31件の公募研究からなる一見関わりのないと思われていた研究者同士がうまく協調し、まさに「マルチスケール現象」を起こし、複合相関システムとして高次脳機能さらには精神疾患を理解するという研究目標に向かって研究が進んでいることを実感し、感服しております。領域全体として、大変雰囲気もよく、“Make it happen”を目指していることが、ひしひしと伝わって来ます。現時点で、新規に立ち上げたProjectによるBig Paperが数多くPublishされた訳ではありませんが、期間終了までには、必ず其の様な状況になり、我が国のニューロサイエンスを世界トップレベルまで牽引する大きな力になるものと確信しております。

【尾崎 紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）】

本領域研究申請書の学術的背景は、「五大疾病の中で、精神疾患が唯一の病態が未開な研究領域として残されている」から始まり、「向精神薬は病態機序に立脚した薬とは言い難い」で最初の段落が締めくくられている。更に、精神疾患病態は、「遺伝子から行動レベルまでの幅広い各階層を因果律で迫る研究デザインで構成的に解明」すべきものとして、仮説検証型のチーム(A03)に加えて、データ駆動(A01)、仮説導出(A02)のチームを設置し、大規模データ計測(ウェット)とデータ解析(ドライ)を融合してあたるという方法論が記載されている。本問題意識と解明の方向性及び方法論を、評価者は全面的に共有しており、領域アドバイザー及び外部評価者を引き受けた由縁である。

本領域研究の推進には、多くの異なる志向性を持った多分野の研究者が、共通の問題意識を持ち、融合できるかがポイントと考えていた。この問題意識の共有を企図して開催された、若手合宿・セミナーでは、東京都立松沢病院の臨床現場を見学した上で、精神科臨床医であり精神疾患の病態研究に携わっている、東京都医学研糸川昌成副所長(「臨床家だから発見できる統合失調症研究」)と評価者尾崎(「当事者・ご家族のニーズを踏まえた研究推進」)のセミナーの後、本領域の基礎系研究者と糸川・尾崎が討議した。これを機会に「精神疾患の病態を解明して、病態機序に立脚した治療法開発を」という意識が醸成されたのではないだろうか。

現時点で本領域全体の推進、参画している研究者個々の研究の動機に繋がり、既に多分野融合的な研究の成果が得られ始めていると感じている。尾崎が前述のセミナーで紹介した、ご家族からの「100人の理解者・支援者よりも、母を治してくれる1錠の薬が欲しい」との想いを適えることに繋がる成果が、本領域から産み出されることを強く期待している。

【黒田 真也（東京大学大学院理学系研究科 教授）】

本領域「マルチスケール精神病態の構成的理解」の目的は、精神病態生理の中核となりうるシナプス・細胞レベルの病態（マイクロ病態）を起点として、その上下階層にあたる神経回路・行動レベルおよび分子レベルにまたがる構成的な病態解明にある。患者末梢サンプルを用いたナノスケールのゲノム解析と、その対極のスケールであるfMRIなどのマクロ脳画像研究をマイクロ病態でつなぐ階層縦断的研究プログラムは従来型の個別分子の仮説検証型研究のみならず、大規模データの計測や計算理論との統合が必須であり、単一の研究室で達成できるゴールではない。その点、仮説検証型のチーム(A03)の他にデータ駆動(A01)、仮説導出(A02)のチームを設置し、大規模データ計測(ウェット)とデータ解析(ドライ)を融合している点は特筆に値する。まさに新学術領域研究に最適なテーマ設定である。この特徴的な組織が真に階層縦断的な精神疾患の病態解明を推進する工夫として、総括班が中心となって研究支援活動や領域内の異分野研究者が協力した創発的研究が効率よく進むよう計画的な組織運営がなされている。私が領域代表を務める新学術「代謝統合オミクス」でも、総括班が中心となって数理的なデータ解析技術、網羅的計測技術の融合を図っており、その重要性はよく認識できる。さらに若手合宿を開催して、若手に臨床の現場を見学する機会を設けたり他分野の知見を学ぶことを促しており、新学術領域研究の主旨に照らして高く評価できる。以上、本領域は「マルチスケール精神病態の構成的理解」という新たな学術領域を順調に創出しつつあり、今後も継続していくべきである。