

「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

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（新学術領域研究（研究領域提案型））

研究成果報告書

令和6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

はしがき

これまでの精神疾患研究は、主にゲノムを用いた分子レベル研究とヒト脳画像等のマクロレベルの研究とが二極化してきたため、各階層との関係や、ヒトとモデル間の病態生理には大きなギャップが存在した。精神疾患の病態生理を説明する現象や仮説は幾つかあるものの、これらの知見が真の病態生理であることを実証するためには、遺伝子から行動レベルまでの幅広い階層を一元的に因果律で迫る研究体制が必要であった。そのために本申請領域では、光操作、イメージング、トランスオミクス、モデリングなどの最先端技術を駆使して、各階層をつなぐメカニズムの同定、同定された分子・シナプス・細胞レベルのメカニズムを操作し、下位階層より上位階層への因果関係を解明した。これら二つのアプローチを研究の両輪として高次脳機能の実態と病態のマルチスケールで構成的な解明に挑戦した。

研究組織

計画研究

領域代表者 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）

（総括班）

研究代表者 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）

研究分担者 古屋敷 智之 （神戸大学・医学研究科・教授）

研究分担者 林 康紀 （京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者 加藤 忠史 （順天堂大学・大学院医学研究科・教授）

研究分担者 那波 宏之 （和歌山県立医科大学・薬学部・教授）

研究分担者 喜田 聡 （東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授）

研究分担者 澤田 誠 （名古屋大・環境医学研究所・教授）

研究分担者 吉川 武男 （理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー）

研究分担者 岩本 和也 （熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授）

研究協力者 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）

研究協力者 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）

（国際活動支援班）

研究代表者 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）

研究分担者 林 康紀 （京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者 那波 宏之 （和歌山県立医科大学・薬学部・教授）

研究分担者 喜田 聡 （東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授）

（古屋敷班）

研究代表者 古屋敷 智之 （神戸大学・医学研究科・教授）

研究分担者 那波 宏之 （和歌山県立医科大学・薬学部・教授）

研究分担者 澤田 誠 （名古屋大・環境医学研究所・教授）

(岩本班)

研究代表者 岩本 和也 (熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授)

(豊泉班)

研究代表者 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)

(柚木班)

研究代表者 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)

(林(朗)班)

研究代表者 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)

研究分担者 田中 昌司 (上智大学・理工学部・教授)

研究分担者 干場 義生 (群馬大学・生体調節研究所・助教)

研究分担者 藤原 和之 (群馬大学・大学院医学系研究科・助教)

(林(康)班)

研究代表者 林 康紀 (京都大学・医学研究科・教授)

研究分担者 喜田 聡 (東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授)

(加藤班)

研究代表者 加藤 忠史 (順天堂大学・大学院医学研究科・教授)

研究分担者 吉川 武男 (理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー)

研究分担者 石川 充 (慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任講師)

公募研究

研究代表者 佐々木 哲也 筑波大学・医学医療系・助教

研究代表者 三國 貴康 新潟大学・脳研究所・教授

研究代表者 宇賀 貴紀 山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究代表者 村上 誠祥 山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究代表者 貝淵 弘三 名古屋大学・医学系研究科・教授

研究代表者 王 丹 京都大学・高等研究院・特定拠点准教授

研究代表者 内田 周作 京都大学・医学研究科・特定准教授

研究代表者 下野 昌宣 京都大学・医学研究科・特定准教授

研究代表者 笠井 淳司 大阪大学・薬学研究科・講師

研究代表者 和氣 弘明 神戸大学・医学研究科・教授

研究代表者 水関 健司 大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究代表者	中村 加枝	関西医科大学・医学部・教授
研究代表者	玉田 紘太	理化学研究所・脳神経科学研究センター・研究員
研究代表者	田宮 元	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授
研究代表者	島村 徹平	名古屋大学・医学系研究科・特任准教授
研究代表者	片山 雄太	九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究代表者	竹内 雄一	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・研究員
研究代表者	高橋 阿貴	筑波大学・人間系・准教授
研究代表者	橋本 謙二	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授
研究代表者	狩野 方伸	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授
研究代表者	辻村 啓太	名古屋大学・医学系研究科・特任助教
研究代表者	肥後 剛康	京都大学・医学研究科・講師
研究代表者	中澤 敬信	大阪大学・歯学研究科・准教授
研究代表者	塩田 倫史	熊本大学・発生医学研究所・准教授
研究代表者	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授
研究代表者	國井 泰人	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・准教授
研究代表者	牧之段 学	奈良県立医科大学・医学部・講師
研究代表者	久保 健一郎	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授
研究代表者	三好 悟一	東京女子医科大学・医学部・講師
研究代表者	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
研究代表者	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
研究代表者	大原 慎也	東北大学・生命科学研究科・助教
研究代表者	國松 淳	筑波大学・医学医療系・助教
研究代表者	吉田 知之	富山大学・学術研究部医学系・准教授
研究代表者	増田 隆博	九州大学・薬学研究院・准教授
研究代表者	今井 猛	九州大学・医学研究院・教授
研究代表者	水関 健司	大阪公立大学・大学院医学研究科・教授
研究代表者	渡邊 言也	高知工科大学・総合研究所・助教
研究代表者	高田 則雄	慶應義塾大学・医学部・講師
研究代表者	窪田 芳之	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授
研究代表者	松元 まどか	精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・室長
研究代表者	佐々木 拓哉	東北大学・薬学研究科・教授
研究代表者	大塚 稔久	山梨大学・大学院総合研究部・教授
研究代表者	久島 周	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
研究代表者	國井 泰人	東北大学・災害科学国際研究所・准教授
研究代表者	高橋 阿貴	筑波大学・人間系・准教授
研究代表者	船水 章大	東京大学・定量生命科学研究所・講師
研究代表者	貝淵 弘三	藤田医科大学・医科学研究センター・教授
研究代表者	林 悠	東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究代表者	内匠 透	神戸大学・医学研究科・教授
研究代表者	相澤 秀紀	広島大学・医系科学研究科・教授
研究代表者	塩田 倫史	熊本大学・発生医学研究所・准教授
研究代表者	山下 貴之	藤田医科大学・医学部・教授
研究代表者	長井 淳	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

交付決定額（配分額）

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

研究発表

雑誌論文

【計画研究の発表論文】全て査読有り

1. Obi-Nagata K, (7 名略), Tanaka S, (3 名略), and *Hayashi-Takagi A. Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders. *Science Advances* 9: eade5973, 2023.
2. *Hayashi-Takagi A. To fire or not to fire: decisions mediated by localized processing and dendritic spikes. *Nature Rev Neuroscience* 24: 194, 2023.
3. *Hayashi-Takagi A. Constructive understanding of multi-scale dynamism of psychiatric disorders. *Neurosci Res* 175: 1-2. 2022.
4. Tsutsumi S, *Hayashi-Takagi A. Optical interrogation of multi-scale neuronal plasticity underlying behavioral learning. *Curr Opin Neurobiol* 67: 8-15, 2021.
5. Hyun JS, Inoue T, *Hayashi-Takagi A. Multi-Scale Understanding of NMDA Receptor Function in Schizophrenia. *Biomolecules* 10: 1-12, 2020.
6. Kawamura A, (8 名略), Hayashi-Takagi A, Nakayama KI. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet* 29: 1274-1291, 2020.
7. Sasaki Y, Oshikawa M, Bharmoria P, Kouno H, Hayashi-Takagi A, Sato M, Ajioka I, Yanai N, Kimizuka N. Near-Infrared Optogenetic Genome Engineering Based on Photon-Upconversion Hydrogels. *Angew Chem Int Ed Engl* 58: 17827-17833, 2019.
8. Obi-Nagata K, Temma Y, *Hayashi-Takagi A. Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 95: 179-197, 2019.
9. Yamamoto H, (7 名略) *Kato T, *Kasahara T. GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice. *Molecular Psychiatry* 28(2):1-9, 2023.
10. Nakajima K, (7 名略) McHugh TJ, *Kato T. Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2,

endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyperdopaminergic state. *Hum Mol Genet* 30(18):1762-1772, 2021.

11. Saneyoshi T, (8名略) *Hayashi Y. Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102:1199-1210, 2019.
12. Hosokawa T, (10名略) *Hayashi Y. CaMKII activation persistently segregates postsynaptic proteins via liquid phase separation. *Nature Neurosci* 24:777-785, 2021.
13. Goto A, (10名略) *Hayashi Y. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. *Science* 374:857-863, 2021.
14. Nakajima K, (6名略), *Kato T, *Kelsoe JR. Ntrk1 mutation co-segregating with bipolar disorder and medullary cystic kidney disease in a multiplex family causes depression-like behavior in mice. *Translational Psychiatry* 10: 407, 2020.
15. *Sawada T, (10名略) *Kato T. Developmental excitation-inhibition imbalance underlying psychoses revealed by single-cell analyses of discordant twins-derived cerebral organoids. *Molecular Psychiatry* 25:2695-2711, 2020.
16. *Balan S, (26名略) *Yoshikawa T. A loss of function variant in SUV39H2 identified in autism spectrum disorder causes altered H3K9-trimethylation and dysregulation of protocadherin β cluster genes in the developing brain. *Molecular Psychiatry* 26: 7550-7559, 2021.
17. *Balan S, (16名略) *Yoshikawa T. Role of an atypical cadherin gene, Cdh23 in prepulse inhibition, and implication of CDH23 in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 47: 1190-1200, 2021.
18. *Ohnishi T, (28名略) *Yoshikawa T. Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathophysiology of schizophrenia. *EMBO Mol Med* 13: e12574, 2021.
19. Shimamoto-Mitsuyama C, (8名略) *Yoshikawa T. Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression. *Cerebral Cortex* 31: 448-462, 2021.
20. Esaki K, (5名略) *Yoshikawa T. Evidence for altered metabolism of sphingosine-1-phosphate in the corpus callosum of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 46: 1172-1181, 2020.
21. Ide M, (20名略) Kato T, (8名略) Iwamoto K, (5名略) *Yoshikawa T. Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Molecular Medicine* 11: e10695, 2019.
22. Fukushima H, Zhang Y, *Kida S. Active transition of fear memory phase from reconsolidation to extinction through ERK-mediated prevention of reconsolidation. *J Neuroscience* 41: 1288-1300, 2021.
23. Hori H, (6名略), Kida S, Kim Y. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur J Psychotraumatol* 12(1):1 859821, 2021.
24. *Kida S. Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 96: 95-106, 2020.
25. Hasegawa S, (12名略) *Kida S. Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. *Nature Communications* 10: 5766, 2019.
26. Watanabe R, (8名略) Kato T, *Bundo M, *Iwamoto K. Identification of epigenetically active L1 promoters in the human brain and their relationship with psychiatric disorders. *Neurosci Res*. in press.
27. Du J, (4名略) *Iwamoto K. Antipsychotics function as epigenetic age regulators in human neuroblastoma cells. *Schizophrenia (Heidelb)*. 29; 8(1):69, 2022.
28. Bundo M, (3名略) *Kato T, *Iwamoto K. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 26:3407-3418, 2021.
29. Ikegame T, (15名略) Kato T, Kasai K, *Bundo M, *Iwamoto K. Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Translational Psychiatry* 11:119, 2021.
30. Ikegame T (24名略) Kato T, Kasai K, *Iwamoto K. Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 46(6):1577-1586, 2020.
31. Nishioka M, Bundo M, *Iwamoto K, *Kato T. Somatic mutations in the human brain: implications for psychiatric research. *Molecular Psychiatry* 24:839-856, 2019.
32. Akiyama S, (8名略) *Furuyashiki T. Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice. *Sci Rep* 12: 11385, 2022.
33. Ishikawa Y, (7名略) *Furuyashiki T. Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Br J Pharmacol* 178: 827-844, 2021.
34. Nagai M, (2名略) *Furuyashiki T. Stress-induced sleep-like inactivity modulates stress susceptibility in mice. *Sci Rep* 10:19800, 2020.
35. Nie X, (4名略) *Furuyashiki T. Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance. *Sci Rep* 9:17548, 2019.
36. Numa C, Nagai H, (3名略) *Furuyashiki T. Social defeat stress-specific increase in c-Fos expression in

the extended amygdala in mice: Involvement of dopamine D1 receptor in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep* 9:16670, 2019.

37. Ayabe T, (3 名略) *Furuyashiki T. The Lacto-Tetrapeptide Gly-Thr-Trp-Tyr, β -Lactolin, Improves Spatial Memory Functions via Dopamine Release and D1 Receptor Activation in the Hippocampus. *Nutrients* 11: 2469, 2019.
38. Sotoyama H, (6 名略) Furuyashiki T, *Nawa H. Resting-state dopaminergic cell firing in the ventral tegmental area negatively regulates affiliative social interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 11(1): 236, 2021.
39. *Hirata Y, (7 名略) *Sawada M. Novel oxindole-curcumin hybrid compound for antioxidative stress and neuroprotection. *ACS Chem Neurosci* 11(1): 76-8, 2020.
40. *Hirata Y, (6 名略) Sawada M, Furuta K. Novel oxindole derivatives prevent oxidative stress-induced cell death in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuropharmacology*. 135: 242-252, 2018.
41. Kasai H, (3 名略), Toyoizumi T. Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks. *Nature Rev Neuroscience* (7): 407-422, 2021.
42. Ł Kuśmierz, Ogawa S, *Toyoizumi T. Edge of chaos and avalanches in neural networks with heavy-tailed synaptic weight distribution. *Phys Rev Lett* 125(2):028101, 2020.
43. Legaspi R, Toyoizumi T. A Bayesian psychophysics model of sense of agency. *Nature Commun.* 10:4250, 2019.
44. J. Humble, (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, 2019.
45. Kokaji T, (2 名略) Yugi K, (19 名略) *Kuroda S. In vivo transomic analyses of glucose-responsive metabolism in skeletal muscle reveal core differences between the healthy and obese states. *Sci Rep* 12(1):1-19, 2022.
46. Terakawa A, (2 名略) Yugi K, (8 名略) *Kuroda S. Trans-omics analysis of insulin action reveals a cell growth subnetwork which co-regulates anabolic processes. *iScience* 25(5): 104231, 2022.
47. Okamoto L, (6 名略) *Yugi K. Meta-analysis of transcriptional regulatory networks for lipid metabolism in neural cells from schizophrenia patients based on an open-source intelligence approach. *Neurosci Res* 175:82-97, 2022.
48. Egami R, (2 名略) Yugi K, (19 名略) *Kuroda S. Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle. *iScience* 24(3):102217, 2021.
49. Kokaji T, (2 名略) Yugi K, (19 名略) Kuroda S. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. *Sci Signal* 13(660):eaaz1236, 2020.
50. Hoshino D, (3 名略) Yugi K, (19 名略) *Kuroda S. Trans-omic Analysis Reveals ROS-Dependent Pentose Phosphate Pathway Activation after High-Frequency Electrical Stimulation in C2C12 Myotubes. *iScience* 23(10):101558, 2020.
51. Ohno S, (2 名略) Yugi K, (6 名略) *Kuroda S. Kinetic Trans-omic Analysis Reveals Key Regulatory Mechanisms for Insulin-Regulated Glucose Metabolism in Adipocytes. *iScience* 23(9):101479, 2020.

【公募研究の発表論文】 全て査読有り

52. *Sasaki T, Tome S, *Takei Y. Intraventricular IL-17A Administration Activates Microglia and Alters Their Localization in the Mouse Embryo Cerebral Cortex. *Mol Brain.* 13:93, 2020.
53. *Sasaki T, Komatsu Y, *Yamamori T. Expression patterns of SLIT/ROBO mRNAs reveal a characteristic feature in the entorhinal-hippocampal area of macaque monkeys. *BMC Res Notes.* 262(13):1-6, 2020.
54. Iwata S, Sasaki T, Takei Y. Imaging of activity-dependent local translation in dendrite using photoconvertible protein. *Med Sci Digest.* 45(6): 64-65, 2020.
55. *Hanaoka K, (9 名略) Mikuni T, (6 名略) *Urano Y. General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process. *J Am Chem Soc.* 144(43): 19778-19790, 2022.
56. *Mikuni T, Uchigashima M. Methodological approaches to understand the molecular mechanism of structural plasticity of dendritic spines. *Eur J Neurosci* 54(8):6902-6911, 2021.
57. *Mikuni T. Genome editing-based approaches for imaging protein localization and dynamics in the mammalian brain. *Neurosci Res* 150:2-7, 2020.
58. Suda Y, *Uka T. The NMDA receptor antagonist ketamine impairs and delays context-dependent decision making in the parietal cortex. *Commun Biol* 5: 690, 2022.
59. *Cazettes F, Mazzucato L, Murakami M, (4 名略), *Mainen ZF. A reservoir of foraging decision variables in the mouse brain. *Nature Neurosci* 26: 840-849, 2023.
60. Recanatesi S, Pereira U, Murakami M, *Mainen ZF, *Mazzucato L. Metastable attractors explain the variable timing of stable behavioral action sequences. *Neuron* 110(1): 139-153, 2022.
61. Yamashita Y, (13 名略) *Kaibuchi K. Phosphoproteomic of the acetylcholine pathway enables discovery of the PKC- β -PIX-Rac1-PAK cascade as a stimulatory signal for aversive learning. *Molecular Psychiatry* 27(8):3479-3492, 2022.
62. Tsuboi D, (16 名略) *Kaibuchi K. Dopamine drives neuronal excitability via KCNQ channel

- phosphorylation for reward behavior. *Cell Rep* 6;40(10):111309, 2022.
63. Faruk MO, (11 名略) *Kaibuchi K. Muscarinic signaling regulates voltage-gated potassium channel KCNQ2 phosphorylation in the nucleus accumbens via protein kinase C for aversive learning. *J Neurochem* 160(3):325-341, 2022.
 64. Funahashi Y, (14 名略) *Kaibuchi K. Phosphorylation of Npas4 by MAPK Regulates Reward-Related Gene Expression and Behaviors. *Cell Rep* 29(10):3235-3252, 2019.
 65. Inaba H, (3 名略) Nagai J, (2 名略) *Uchida S. GPCR-mediated calcium and cAMP signaling determines psychosocial stress susceptibility and resiliency. *Science Advances* 9(14): eade5397, 2023.
 66. Niu M, *Kasai A, (20 名略) *Hashimoto H. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Science Advances* 8(11): eabi6375, 2022.
 67. Yoshinaga S, (4 名略) Kasai A, (1 名略) *Kubo K, *Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience* 24:102277, 2021.
 68. Matsumura K, (21 名略) Kasai A, (14 名略) *Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nature Commun* 11:859, 2020.
 69. Tanuma M, Kasai A, (12 名略) Hashimoto H. Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain. *JCI Insight* 5: e133348, 2020.
 70. Baba M, (7 名略), Kasai A, (11 名略), Nakazawa T. Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology* 44:2125-2135, 2019.
 71. Okada T, (13 名略) *Wake H. Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a therapeutic target. *Science Advances* 19;7(12): eabd8261, 2021.
 72. Badimon A, (26 名略) Wake H, Gradinaru V, *Schaefer A. Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature* 586:417-423, 2020.
 73. Kato D, *Wake H, (15 名略) *Matsuzaki M. Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia* 68(1):193-210, 2020.
 74. Haruwaka K, (11 名略) *Wake H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nature Commun* 20;10(1):5816, 2019.
 75. *Mizuseki K, Miyawaki H. Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation. *Neurosci Res* 189: 3-12, 2023.
 76. *Mizuseki K, *Kitanishi T. Oscillation-coordinated, noise-resistant information distribution via the subiculum. *Curr Opin Neurobiol* 75:102556, 2022.
 77. *Miyawaki H, *Mizuseki K. De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory. *Nature Commun* 13:1272, 2022.
 78. *Kitanishi T, (2 名略) *Mizuseki K. Intersectional, anterograde transsynaptic targeting of neurons receiving monosynaptic inputs from two upstream regions. *Commun Biol* 5(1):149, 2022.
 79. *Takeuchi Y, (4 名略) Mizuseki K, *Berényi A. The medial septum as a potential target for treating brain disorders associated with oscillopathies. *Front Neural Circuits* 15:701080, 2021.
 80. *Kitanishi T, Umaba R, *Mizuseki K. Robust information routing by dorsal subiculum neurons. *Science Advances* 7(11): eabf191, 2021.
 81. Umaba R, Kitanishi T, *Mizuseki K. Monosynaptic connection from the subiculum to medial mammillary nucleus neurons projecting to the anterior thalamus and Gudden's ventral tegmental nucleus. *Neurosci Res* 171:1-8, 2021.
 82. Kuraoka K, *Nakamura K. Facial temperature and pupil size as indicators of internal state in primates. *Neurosci Res* 175:25-37, 2022.
 83. Nagai Y, (10 名略) Nakamura K, *Kaneko S. Identification of neuron-type specific promoters in monkey genome and their functional validation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 518(4):619-24, 2019.
 84. Graham SE, (511 名略) Tamiya G, (17 名略) *Cristen JW. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 600 (7890): 675-679, 2021.
 85. *Sakaue S, (33 名略) Tamiya G, (10 名略) *Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genet* 53(10):1415-1424, 2021.
 86. Takayama J, (16 名略) *Tamiya G. Construction and integration of three de novo Japanese human genome assemblies toward a population-specific reference. *Nature Commun* 12(1):226, 2021.
 87. Kawakubo H, (3 名略) *Shimamura T. A network of networks approach for modeling interconnected brain tissue-specific networks. *Bioinformatics*. 1;35(17): 3092-3101, 2019.
 88. Kawamura A, *Katayama Y, (3 名略) Yuzaki M, * Nakayama K. I. The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function. *Cell Rep* 35(1): 108932-108932, 2021.
 89. Kawamura A, Katayama Y, (7 名略) Hayashi-Takagi A, *Nakayama K. I. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet* 29(8):1274-1291, 2020.
 90. Li Q, Takeuchi Y, (15 名略) *Berényi A. Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents. *Neuron* S0896-6273(23)00298-2, 2023.
 91. *Takeuchi Y, (5 名略) *Berényi A. The medial septum as a potential target for treating brain disorders associated with oscillopathies. *Front Neural Circuits* 15: 701080, 2021.

92. Takeuchi Y, (5 名略) *Berényi A. Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures. *Brain* 144(3):885–908, 2021.
93. *Takahashi A, (18 名略) Russo SJ. Lateral habenula glutamatergic neurons projecting to the dorsal raphe nucleus promote aggressive arousal in mice. *Nature Commun* 13:4039, 2022.
94. Takahashi A, (18 名略) *Russo SJ. Neuromodulatory effect of interleukin 1 β in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression. *Molecular Psychiatry* 27(5):2563-2579, 2022.
95. *Nagahama K, (3 名略) *Kano M. Combining electrophysiology and optogenetics for functional screening of pyramidal neurons in the mouse prefrontal cortex. *STAR Protoc* 2: 100469, 2021.
96. Sacai H, (7 名略) *Kano M. Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex. *Nature Commun* 11: 5140, 2020.
97. Nagahama K, (9 名略) *Kano M. Setd1a insufficiency in mice attenuates excitatory synaptic function and recapitulates schizophrenia-related behavioral abnormalities. *Cell Rep* 32: 108126, 2020.
98. *Asamitsu S, (9 名略) *Shioda N. RNA G-quadruplex organizes stress granule assembly through DNAPTP6 in neurons. *Science Advances* 9:eade2035, 2023.
99. Asamitsu S, (13 名略) *Shioda N. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Science Advances* 7: eabd9440, 2021.
100. Takemoto M, (2 名略) Song W-J. Dissection of insular cortex layer 5 reveals two sublayers with opposing modulatory roles in appetitive drinking behavior. *iScience* (in press).
101. *Tomioka R, Takemoto M, Song W-J. Neurochemical properties for defining subdivisions of the medial geniculate body. *Hear Res* 431:108724, 2023.
102. Zhou B, *Tomioka R, *Song W-J. Temporal profiles of neuronal responses to repeated tone stimuli in the mouse primary auditory cortex. *Hear Res* 430:108710, 2023.
103. *Nishimura M, Song W-J. Region-dependent millisecond time-scale sensitivity in spectrotemporal integrations in guinea pig primary auditory cortex. *Neuroscience* 480:229-245, 2022.
104. Nakata S, Takemoto M, *Song W-J. Differential cortical and subcortical projection targets of subfields in the core region of mouse auditory cortex. *Hear Res* 386:107876, 2020.
105. *Nishimura M, (2 名略) Song W-J. Dynamic changes of timing precision in timed actions during a behavioural task in guinea pigs. *Sci Rep* 10:20079, 2020.
106. *Kushima I, (56 名略) Yoshikawa T, (12 名略) Kato T, (9 名略) Kunii Y, (7 名略) *Ozaki N. Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry* 92(5):362-374, 2022.
107. *Iwakura Y, (1 名略) Kida S, (3 名略) Kunii Y, (7 名略) Nawa H. Elevation of EGR1/zif268, a Neural Activity Marker, in the Auditory Cortex of Patients with Schizophrenia and its Animal Model. *Neurochem Res* 47(9):2715-2727, 2022.
108. *Kunii Y, (9 名略) Yabe H. Evidence for Altered Phosphoinositide Signaling-Associated Molecules in the Postmortem Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia. *Int J Mol Sc.* 22(15):8280, 2021.
109. Izumi R, (5 名略) *Kunii Y, Yabe H. Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain. *Neurosci Res* 175:73-81, 2021.
110. *Hirai S, (3 名略) Kunii Y, (18 名略) *Okado H. High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. *Science Advances* 7(46):eabl6077, 2021.
111. Okamura K, (7 名略) Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation immediately affects the synaptic activity and firing property of fast-spiking parvalbumin-expressing interneuron subtype in mouse medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 33:3591-3606, 2023.
112. Yamamuro K, (4 名略) Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation enhances the activity of inhibitory neuronal circuits in the medial prefrontal cortex. *Front Cell Neurosci* 14:105, 2020.
113. Oshima K, (4 名略) *Kubo K. A Unique "Reversed" Migration of Neurons in the Developing Claustrum. *J Neurosci* 43(5):693-708, 2023.
114. Debabrata H, (4 名略) *Kubo K, *Nakajima K. Rhythmic activation of excitatory neurons in the mouse frontal cortex improves the prefrontal cortex-mediated cognitive function. *Cereb Cortex* 32(23):5243-5258, 2022.
115. Yoshinaga S, (5 名略) *Kubo K, *Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience* 6;24(4):102277, 2021.
116. *Kubo K, Deguchi K. Human neocortical development as a basis to understand mechanisms underlying neurodevelopmental disabilities in extremely preterm infants. *J Obst Gynaecol Res* 46(11): 2242-50, 2020.
117. *Kubo K. Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 74(3):166-175, 2020.
118. *Miyoshi G, (9 名略) Miyata M. FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes. *Nature Commun* 12(1):3773, 2021.

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

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

該当なし

研究成果：

【計画班】

A01 古屋敷らは、マウスの慢性社会ストレスモデルにマルチオミクス解析、一細胞オミクス解析、質量分析イメージング、三次元電顕、全脳イメージング、分子遺伝学的操作など先端技術を応用し、慢性ストレスによる神経回路・シナプスの機能・形態変化、ミクログリア応答、骨髄由来細胞動員を担う分子的機序とその役割を解明した (Ishikawa *et al*, *Br J Pharmacol*, 2021)。また社会挫折ストレスによる前頭前皮質神経細胞のドーパミン D1 受容体活性化が、ストレス抵抗性増強作用に伴い、拡張扁桃体を選択的に活性化することを示した (Numa *et al*. 2019, *Sci Rep*)。分担・那波は、ストレス感受性に対してドーパミンの急性活動とその慢性活動が異なる効果を有することを示した (Sotoyama *et al*, 2021, *Transl Psychiatry*; Sotoyama *et al*, 2022, *FASEB J*)。ストレスが行動に与える効果はその持続期間により大きく異なることは良く知られており、この一連の研究はストレスの効果の細胞基盤の一端を解明できたと考えている。さらに、古屋敷は、反復社会挫折ストレス後の前頭前皮質の metabolome 解析を A02 曾我らと共に行い、変動する代謝物を同定し、transcriptome と照合して前頭前皮質の神経回路リモデリングを担う分子・細胞機序を推定した。また、分担・澤田の独自技術である hot-melt laser microdissection (HM-LMD) 法により、神経障害モデルマウスの脳から単離したミクログリアを LC-MS 解析に供し、ミクログリア活性化に伴い炎症関連分子の産生が増強することを見出し、当該炎症関連分子の神経障害への関与を薬理的に解明した。さらに HM-LMD 法の空間分解能を単一シナプスレベルまで向上するため、膨潤法を改良した生体分子保持型拡張膨潤法を確立し、局所微細構造を特定の染色法で同定することに成功した。またうつ病患者由来 iMG 細胞のストレス応答を解明するトランスオミクス解析は A02 柚木らと共に進行しており、全ての要素において目標は達成している。

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

A02 豊泉は、興奮性シナプスの主な形成部位である樹状突起スパインに関する数理モデルの確立を試みた。シナプスの強度の指標とされるスパインの体積は常時変動しており、この変動は学習・記憶に関与するだけでなく、さまざまな精神疾患の原因と想定されているが、これまで、スパイン揺らぎと学習を両方取り扱ったモデル・理論研究は無かった。そこで、神経回路モデルに、学習非依存的なスパイン揺らぎを実装し、神経回路を数値シミュレーションした。その結果、シナプス揺らぎが過少な状況では、互いに強く結合した神経細胞集団が自発活動下で拡大するため、神経活動が過活動になる結果を得た。一方で、シナプス揺らぎが過大な状況では、揺らぎによって学習の効果が消去されていくため、記憶が減衰することが推定された (Humble *et al*, 2019, *Front Comput Neurosci*; Kasai *et al*, 2021, *Nature Rev Neurosci*)。さらに、人の「行動」と「認知」「知覚」との「因果関係」のモデリングを行った結果、行動と帰結の間に因果関係のある認識の確率が、実験的に報告されている主体感の強弱とよく一致することを見出した。さらに、この理論を用いて、これまでは統一的に

理解することが困難だった主体感に関する心理実験をマルチスケールに説明することに成功し、主体感を定量化する新しい数式を提案した (Legaspi *et al*, 2019, *Nature Commun*)。統合失調症における幻覚・妄想は主体感の異常と言い換えることができ、*in silico* での精神病態再構成が実現した。またシナプス強度分布と神経回路の安定性に関する理論化にも成功しており (Kuśmierz *et al*, 2020, *Physic Rev Lett*)、この理論は巨大樹状突起スパイン研究へ重要な仮説を提供し、A03・林 (朗) の成果につながった (Obi-Nagata *et al*, 2023, *Science Advances*)。これは、仮説導出 (A02) から仮説検証 (A03) への有機的な連携が実現したことを意味する。

A02 柚木らは、精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の一環として、動的な代謝流束変化を数理モデルにより予測する新規トランスオミクス解析手法を開発した。連携・曾我らとの共同で、培養細胞から得たリン酸化プロテオームデータおよび 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*)。さらに *in vivo* 実験への適用可能性を立証するため、グルコースを経口投与したマウス組織からメタボローム、トランスクリプトーム、シグナル分子のリン酸化の時系列データを取得し、リン酸化、トランスクリプトーム、メタボロームの3つのオミクス階層にまたがる多階層代謝制御ネットワークを再構築することに成功した (Kokaji *et al*, 2022, *Sci Rep*; Terakawa *et al*, 2022, *iScience*)。このように、分単位の半減期で変動する「速い階層」(代謝、タンパク質リン酸化)と、精神疾患の分子基盤の多くが立脚する「遅い階層」(RNA、タンパク質発現量等)とを連結することにより、時間スケールの異なる多階層オミクス統合を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発が順調に進行している。また、A01 古屋敷・澤田らのうつ病患者由来 iMG 細胞、A03 加藤・吉川らの患者 iPS 細胞由来オリゴデンドロサイトのトランスオミクス解析も進行しており、精神疾患の分子基盤を多階層ネットワークとして解明するうえで必要となる次世代トランスオミクスの技術基盤は成功したと考える。

A03 林 (朗)らは、樹状突起スパインに関する多階層研究を行った。精神疾患に、スパイン異常が関与することは濃厚と考えられている一方で、ヒト脳におけるシナプトパッチの生理的意義は手付かずであり、シナプス階層が行動という上位階層を制御する責任病態生理なのか、それとも付随する現象に過ぎないのかは全く未解明であったため、特定のスパインをグルタミン酸アンケーシングにより刺激を行い、その前後で、どのような樹状突起イベント、神経発火が誘発されるかを検証した。その結果、SETD1A ノックアウトマウスや DISC1 ノックダウンマウスなどの統合失調症モデルマウスで共通に観察されるマイクロ精神病態である巨大スパインを見出した。そして巨大スパインによる超線形な神経演算を、樹状突起階層 (Ca²⁺イメージング)、細胞階層 (ホールセルパッチクランプ)、個体レベル (行動解析) で示した (Obi-Nagata *et al*, 2023, *Science Advances*)。この研究は、A02・豊泉、A03 分担・田中からの理論面での仮説提供が重要な役割を担った。また、A03・加藤 (分担・吉川・石川) との共同作業で、ヒト iPS 細胞由来の神経細胞へ患者由来の SETD1A 変異を導入し、マウス SETD1A hKO との種間検証も進行している【図5】。さらに、マウス—ヒト種間横断比較のために、ヒト死後脳サンプルや脳外科切除由来急性標本を用いたヒト神経細胞生物学を推進し【図4】、当初の予定通りの進捗を得たと考えている。また新規の光刺激法であるアップコンバージョン法に関してもテンプレとなる光感受性分子プローブを提供し、その開発に貢献した (Sasaki *et al*, 2019, *Angew Chem Int Ed Engl*)。

A03 林 (康)は、スパインにおける重要な分子である CaMKII と Tiam1 の双方向的活性化メカニズムを分子レベルで解明し、恐怖記憶のメカニズムの一端を解明した (Saneyoshi *et al*, 2019, *Neuron*)。さらに、光増感タンパク質 SuperNova (SN) と cofilin と融合させることにより、光刺激により cofilin を不活化できる新規の光感受性プローブの作成に成功した (SuperNova-Cofilin)。実際に、SN-cofilin を発現させた神経細胞では、長期増強現象 (LTP) を誘導後 30 分以内に光照射すると LTP 解除できることをスライス標本で実証した。興味深いことに、恐怖記憶の直後に形成されるシナプス群、その後の睡眠中に記憶ができるシナプス群、次の日の睡眠中に記憶ができるシナプス群が、脳の異なった部位にそれぞれ存在することが見いだされ、このことは恐怖記憶の細胞基盤で

あるシナプスの脳内分布が刻々と移り変わり、このような現象を可視化する新技術を確立できたことを意味する (Goto *et al*, 2021, *Science*)。本研究は、A03・McHugh (公募) との共同研究である。さらに、分担の喜田は、文脈依存性恐怖記憶想起に対する海馬 BMAL1 の役割に着眼し、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。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 *et al*, 2021, *Nature Neurosci*)。これは分子とシナプスの間に新たなマクロスコピックなスケールを設けたことになる。

A03 加藤らは、双極性モデルマウスを用いた「気分調整回路」の同定、操作、病態の再構成に挑戦した。双極性障害を頻発する家系より同定された Ant1 遺伝子変異を模した遺伝子改変マウスを作成し (分子操作)、このモデル動物のセロトニン作動性ニューロンにおけるミトコンドリア異常 (細胞階層) および衝動性異常 (個体階層) を見出した (Kato TM *et al*, 2018, *Mol Psychiatry*)。また、ミトコンドリア DNA が著しく蓄積している視床室傍核を薬理遺伝学的に回路操作した。その結果、視床室傍核を特異的に抑制すると抑うつエピソードを呈することに加え、視床室傍核の特異的な刺激も、抑うつ様行動を惹起できることを見出した (Kato TM *et al*, 2019, *Sci Rep*)。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立することができた (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た (Sawada *et al*, *Mol Psychiatry*)。以上より、計画は順調に進展したと言える。

【公募班】 関連する研究課題ごとに主となる進捗を記載する。

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

時にミクログリアが血管周囲に集積し、脳血管関門の透過性増大を引き起こされる責任分子メカニズムを明らかにした (Haruwaka *et al*, 2019, *Nature Commun*)。さらに、オリゴデンドロサイトによる髄鞘化の制御機構を、分子から回路レベルまで階層的に解明し、その鍵となる分子は N-type Ca^{2+} チャンネルであり、同分子が治療標的となりうることを示した (Okada *et al*, 2021, *Science Advances*)。長井は動物が適応的行動を選択する際に、アストロサイトの Gq 型 GPCR が必須であることを薬理遺伝学的に実証した (Nagai *et al*, 2021, *Neuron*)。なおこの GPCR シグナル操作ツールは上述の内田班に供給され、鍵となる手法として活躍した (Inaba *et al*, 2023, *Science Advances*)。増田は、脳境界マクロファージの関与を明らかにすることを目指した。脳境界マクロファージは未解明の部分が多いことより、まずは 1 細胞トランスクリプトーム解析法や fate mapping 法、遺伝子改変技術などの技術を駆使して、その発生機序を明らかにした (Matsuda *et al*, 2022, *Nature*)。水関は恐怖条件付け課題中に海馬・扁桃体・前頭前野の神経活動の連続記録を行い、記憶の固定時と想起時に、海馬・扁桃体・前頭前野のセル・アセンブリが、領域を跨いで共活動することを見出した

(Miyawaki *et al*, 2022, *Nature Commun*; Kitanishi *et al*, 2021, *Science Advances*)。高周波オシレーションと精神疾患との関連はこれまでも知られていたが、竹内は Close-loop 脳回路刺激システムを駆使してオシレーションを変調させると、うつ病様症状やてんかん症状を誘発したり改善させることを示した (Takeuchi *et al*, 2021, *Brain*; Li *et al*, 2023, *Neuron*)。このことは、回路操作による因果関係だけでなく、治療的発展も視野に入ることを意味する。塩田は、知的障害の一種である脆弱 X 関連遺伝子/失調症候群の神経機能障害にグアニン四重鎖構造が関与することを示した (Asamitsu *et al*, 2021, *Science Advances*; Asamitsu *et al*, 2023, *Science Advances*)。狩野は神経発達障害のリスク遺伝子である SETD1A、CNTNAP2、AHI1 について、患者で見られる機能喪失遺伝子変異を模したヘテロ遺伝子欠損マウスを作製した。このマウスを解析したところ、前頭前野のシナプス伝達の異常と疾患関連行動異常がみとめられた (Nagahama *et al*, 2020, *Cell Rep*; Miyawaki *et al*, 2020, *Nature Commun*)。そのうち SETD1A hKO は A03・林 (朗) へ提供され、シナプス強度と精神疾患病態の研究へ繋がった。三好は ASD 関連遺伝子である FOXP1 に着目し、同遺伝子発現が過剰になると ASD 様症状が出現し、抑制性神経細胞を操作することで ASD 関連行動異常も操作できることをしめした

(Miyoshi *et al*, 2021, *Nature Commun*)。内匠は ASD の責任因子をデータ駆動に同定するために、ASD モデル動物の精子や卵子の DNA メチローム解析を行った結果、クロマチン制御に関するシグナル経路の変調を見出した (Furukawa *et al*, 2023, *Autism Res*)。上述の狩野らが着目した SETD1A は H3K4 を介してクロマチン構造や遺伝子発現をするため、ASD におけるクロマチン制御の重要性の確度が増した。これと一致し、片山が着目した CHD8 もクロマチンリモデリング因子であり、CHD8 hKO マウスが ASD 様の行動異常を示すこと、そしてその責任メカニズムとして小脳発達障害を見出した (Katayama *et al*, 2021, *Cell Rep*)。シナプスの生成・可塑性・維持は精神疾患の重要な病態生理である。今井は、神経回路発達においてみられるシナプス強化 (Aihara *et al*, 2021, *Cell Rep*) とシナプス除去 (Fujimoto *et al*, 2023, *Dev Cell*) の新規メカニズムを同定した。吉田は、ASD モデルマウスにおける中枢シナプス形成を担うシナプスオーガナイザーシグナルの一旦を明らかにした (Yoshida *et al*, 2021, *Nature Commun*)。窪田は、生体 2 光子顕微鏡を用いて大脳皮質シナプスの可塑性を縦断的に検証したところ、皮質-皮質路と視床-皮質をめぐるシナプス可塑性の新規メカニズムを解明した (Sohn *et al*, 2022, *Science Advances*)。げっ歯類モデルを使用する場合、最終的にはヒト知見へ結びつくトランスレータブルな手法の開発が重要と思われる。そこで、玉田は、覚醒下マウスにおける 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 (Tsurugizawa *et al*, 2021, *BioProtoc*)。

非ヒト霊長類研究：ヒト脳機能をモデル動物から外挿するためには、よりヒトに近い非ヒト霊長類の知見を蓄積することは重要である。佐々木は、自閉症病態マーモセットモデル (VPA モデル) の大脳皮質シナプスを解析した。VPA マーモセットは、定型発達個体と比較してスパイン密度が上昇し、ヒト自閉症死後脳研究での知見を再現することを明らかにした。中村、宇賀、肥後は、マカク

ザルを用いて霊長類特有の高次認知機能を精力的に探索している。宇賀は、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 (Suda *et al*, 2022, *Commun Biol*)。中村は、マカクザルにおける視覚誘導性眼球運動課題を最適化し、さらにセロトニン細胞特異的にチャンネルロドプシンを発現させて背側縫線核細胞を特異的に光操作する実験系を確立した。光刺激に応じて神経発火が認められたため、セロトニン細胞と行動課題関連性も確認できるようになった。このように時間・コストがげっ歯類研究と比較して桁違いのマカクザル研究において、サル特有な技術・課題開発が着実に進行しており、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：中澤は、病態に直結すると期待される強い効果量を持つゲノム変異である POGZ に注目し、POGZ 変異を導入した疾患モデルマウスの行動実験を推進し、社会性行動の異常、固執行動、ultrasonic vocalization の異常という自閉症様の表現型を見いだした。POGZ 変異をもつ iPS 細胞では、分化に関連する多くの遺伝子の発現に異常があることを明らかにした

(Matsumura *et al*, 2020, *Nature Commun*)。また、統合失調症におけるオッズ比が約 60 以上と、精神疾患分野ではほぼ最大である 3q29 領域微小欠失の解析も進め、3q29 欠失をもつ患者の iPS 細胞の分化を調べたところ、神経幹細胞から神経細胞への分化に遅れが生じることを明らかにした。

(Baba *et al*, 2019, *Neuropsychopharmacology*)。國井は、福島精神疾患ブレインに凍結保存された死後脳サンプルおよび福島精神疾患死後脳バンク保管の統合失調症群とマッチした新潟大学脳研究所保管の健常対照死後脳 (前頭前皮質、尾状核) に関して試料調整を完了した (Kunii *et al*, 2021, *Int J Mol Sci*)。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 件の共同研究に発展した。

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

計画 7 件・公募 63 件 (1 期および 2 期、のべ件数) のすべての研究課題が、階層連結による構成的理解および種間横断比較という 2 大目標の趣旨にそって進行し、多くの課題が妥当もしくは予想以上の順調な進捗を考えている。