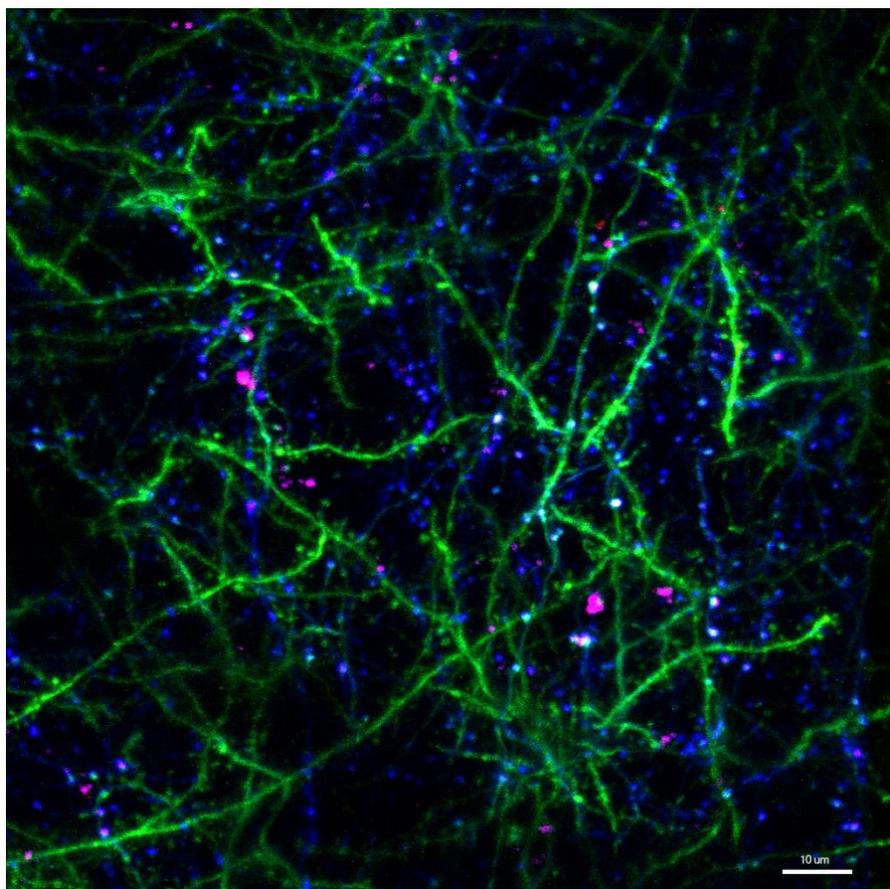


精神・神経疾患病態解明を 切り開く新しい脳機能研究



コーディネーター:

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学 教授 和氣 弘明

理化学研究所 脳神経科学研究センター

多階層精神疾患研究チーム チームリーダー 林(高木) 朗子

日 時: 2021年7月13日(火) 10:30~16:20

開催形式: WEB 配信

主 催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

** 表紙の図 *****

心を紡ぐ脳の仕組みを最先端のイメージング技術で可視化したもの。

活動した神経細胞が緑色および青色に、新しく形成されたシナプスが白色にラベルされる。

新しく形成されたシナプスがどのように神経回路を再編し、われわれの心をアップデートするのか、精力的な研究が進行している。

林(高木)朗子先生ご提供

プログラム

10:35～10:50

はじめに

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学

教授 和氣 弘明…………… 1

~~~~~ 座長：林（高木）朗子 ~~~~~

10:50～11:30

演題 1. 「精神疾患におけるグリア細胞」

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学

教授 和氣 弘明…………… 3

11:30～12:10

演題 2. 「計算論的精神医学：脳の計算理論に基づく精神疾患の病態解明」

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

室長 山下 祐一…………… 6

12:10～13:20

……昼食休憩……

13:20～14:00

演題 3. 「ストレスの生物学的基盤：炎症を起点とした脳組織リモデリング」

神戸大学大学院医学研究科 薬理学分野

教授 古屋敷 智之……… 9

~~~~~ 座長：和氣 弘明 ~~~~~

14:00～14:40

演題 4. 「脳の発達を駆動する神経回路再編メカニズム」

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻脳機能学分野 教授 榎本 和生…………… 15

14:50～15:30

演題 5. 「精神・神経疾患の基盤としてのシナプス形成機構の解明」

慶應義塾大学医学部 神経生理学

教授 柚崎 通介…………… 18

15:30～16:10

演題 6. 「樹状突起演算と精神疾患：なぜ樹状突起スパインのサイズが重要なのか？」

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム

チームリーダー 林（高木）朗子…………… 22

16:10～16:20

おわりに 理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム

チームリーダー 林（高木）朗子……………26

※記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学

教授 和氣 弘明

多様化する現代社会において、高次脳機能異常を主体とする発達障害・精神疾患の解明は喫緊の課題であり、神経科学におけるホットトピックである。高次脳機能は遺伝子・分子発現から回路機能までの階層的な生理機能によって担われており、このような階層的生理機能が発達期から成熟期までの時期特異的に発現することによって正常な脳機能が発揮する。一方で、これまでの研究トレンドは、遺伝子異常などの分子研究が主流であった。本セミナーでは多角的な観点から精神疾患に迫るために、分子からシステムまでの多階層を網羅する最先端技術や計算理論などを駆使した精神疾患研究の新潮流を紹介する。精神疾患におけるマイクロ～マクロまでの神経回路異常を描出・再構成し、病態解明に迫りたい。

[Memo]

演題1. 「精神疾患におけるグリア細胞」

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学
教授 和氣 弘明

略歴：

- 2001年 名古屋市立大学医学部医学科卒業 (MD 取得)
- 2001年 名古屋市立大学第二内科 研修医
- 2003年 津島市民病院 神経内科
- 2007年 生理学研究所 CREST 研究員
- 2008年 名古屋市立大学病院 神経内科 臨床研究医
- 2009年 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow
- 2010年 日本学術振興海外特別研究員 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow
- 2012年 基礎生物学研究所 光脳回路研究部門 助教
- 2013年 科学技術振興機構 さきがけ さきがけ研究員 (兼任)
- 2014年 生理学研究所 生体恒常機能発達機構研究部門 准教授
- 2018年 神戸大学大学院医学研究科 生理学・細胞生物学講座
システム生理学分野 教授
- 2019年 名古屋大学大学院医学系研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授
神戸大学先端融合研究環 特命教授 (兼任)

学 位 博士 (医学) 名古屋市立大学 2007年

所 属 学 会 日本解剖学会、日本生理学会、日本神経科学学会、

専 門 分 野 神経科学、神経生理学

受 賞 歴

2014年 文部科学大臣表彰 若手科学賞

公職・その他 該当無し

要 旨

学習・記憶・情動などの高次脳機能は様々な脳領域における個々の神経細胞が時空間的に整然と発火することによって、叙述的な神経細胞集団活動（＝神経回路活動）を創出することで効率的に発現する。近年、これらの高次脳機能に伴う神経・グリア細胞集団の活動が2光子顕微鏡をはじめとした新規光学技術によって検出されるようになり、高次脳機能の発現に必要な機能的要素が明らかとなってきた。私たちは2光子励起レーザー顕微鏡によって、動物を生きたままで中枢神経系の神経・グリア細胞の構造・機能を可視化し、これまで中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアが生理的環境においては絶えず、その突起を動かすことでシナプスを監視していること、障害脳ではシナプス除去に関与することを明らかにした¹⁾。またミクログリアが発達早期においてシナプス形成に関与すること²⁾や、正常脳において、ミクログリアがシナプスに接触することによって、シナプス活動を増加させ、局所神経回路活動の協調性を制御している³⁾ことも明らかにした。また最近、ミクログリアが血液脳関門の透過性に寄与することも見出し⁴⁾、総括的にミクログリアの生理機能を明らかにし、その病態への寄与を提案してきた^{5) 6)}。近年、これに加えて異分野連携によってホログラフィック顕微鏡の開発に成功し、痛み形成時における局所神経回路の機能結合変化を抽出することに成功している⁷⁾。今回はこれまで行ってきた研究を通して可視化技術で見えてきたミクログリアの神経回路機能への寄与およびその病態への関与、さらには最近の得られた知見を議論したい。

参考文献

1. Wake et al., *J. Neurosci*, 2009
2. Miyamoto, Wake, Nabekura et al., *Nature Commun*, 2016
3. Akiyoshi, Wake et al., *eNeuro*, 2018
4. Haruwaka et al., *Nature Commun*, 2019
5. Wake et al., *Trends in Neurosci*, 2013
6. Miyamoto, Wake* et al., *Front Cell Neurosci*, 2013
7. Okada et al., *Sci Adv*, 2021

演題2. 「計算論的精神医学: 脳の計算理論に

基づく精神疾患の病態解明」

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

室長 山下 祐一

略歴：

1998年 東北大学医学部医学科卒業

1998年 同大学附属病院神経精神科・医員（研修医）

2000年 東京都立松沢病院精神科・医員

2006年 独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター動的認知行動研究チーム・テクニカルスタッフ

2011年 独立行政法人科学技術振興機構 ERATO 岡ノ谷情動情報プロジェクト・研究員

2013年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第七部・室長

学 位 医学博士（東北大学）

所 属 学 会 日本精神神経学会、日本精神病理学会、日本神経科学会

専 門 分 野 計算論的精神医学、計算論の神経科学

受 賞 歴 該当無し

公 職 ・ そ の 他 該当無し

要 旨

脳における知覚・認知をある種の“計算”にとらえ、その情報処理プロセスを数理モデル化することで神経システムの動作原理を探究する研究手法を計算論的アプローチという。近年では、計算論的アプローチに基づく脳や神経システムの研究は、「計算論的神経科学(computational neuroscience)」の名のもとに活発な学問分野を形成し、従来の実験に基づく神経科学と同等に重要な方法論であると認識されるようになってきている。「計算論的精神医学(computational psychiatry)」とは、この手法を精神医学研究に応用しようという精神医学の新しい研究領域である。

計算というと、近年話題の機械学習・人工知能(AI)などビックデータを用いた手法を思い起こす人が多いかもしれない。機械学習とは、大量のデータに対して反復的に計算を繰り返すことによって、そこに潜むパターンを見つけ出す方法の総称で、精神医学における応用例としては、例えば脳画像・遺伝子・代謝物などのデータから精神障害の有無を予測したり、ある種の患者群をクラスタリングするような研究があげられる。このようなタイプの研究も、高度な数理的テクニックを用いてデータを解析するという意味で、広い意味での計算論的精神医学と呼ばれることがある(「データ駆動アプローチ」と呼ばれる)。データ駆動アプローチの研究は、データの蓄積や機械学習理論の洗練に伴ってますます発展することが期待されている。

しかし、データ駆動アプローチは、精神障害の分類や予測などにおいて有用性が期待されるものの、神経・認知・行動的現象の背景にあるプロセスを明示的にモデル化しないため、精神障害の原理的な理解に直接はつながらない可能性がある。というのも、現在の精神医学は、疾病分類が生物学的知見に基づいていない、生物学的知見と臨床症状の間に説明のギャップがあるといった問題を抱えているからである。このような問題を解決するためには、生物学的知見と臨床症状を上手くつなぐモデル(「生成モデル」と呼ばれる)が必要になると考えられている。生成モデルは、脳の情報処理から行動や症状などが出力される過程をモデル化したもので、脳と行動・症状をつなぐモデルとして使うことができる。この生成モデルを精神障害研究に適用する研究手法は狭い意味での計算論的精神医学(「理論駆動アプローチ」と呼ばれ、上述した精神医学の抱える問題の解決に貢献すると期待されている。本講演では、知覚・認知といった、脳の情報処理認知プロセス自体を明示的に数理モデル化する、狭い意味での計算論的精神医学に焦点をしばって最新の研究動向を概観し、具体的適用事例として、「予測情報処理」理論と呼ばれる計算理論に着目した演者らの研究を紹介する。

予測情報処理理論とは、近年最も有力視される脳の計算論である。予測情報処理に

よると、人が感覚や行動を通じて外界と相互作用するとき、脳の中に外界のモデル(内部モデル)を獲得し、その内部モデルに基づく予測を用いることで、迅速で適確な認知・行動の生成が可能になるとされる。また、外界と相互作用する中で、予測が実際の感覚フィードバックと異なっている場合には、その差分である“予測誤差”に基づいて、内部モデルは常に更新・学習される。そしてこれらの予測・認知・行動生成・学習のプロセスは、予測誤差最小化という単一の計算原理で実現可能であると考えられている。演者らの研究では、この予測情報処理プロセスを階層的な神経回路モデルとして具現化し、神経回路モデルによって駆動されるロボットを用いた「神経ロボティクス」アプローチにより仮説の提案と実験的検証を試みている。これにより、計算理論、神経ダイナミクス、知覚・認知行動とその変調としての精神症状、の各水準の観察とを実験的に橋渡し、精神障害の病態メカニズムを理解しようとする試みを紹介する。

参考文献

1. 国里愛彦, 片平健太郎, 沖村宰, 山下祐一 (2019) 計算論的精神医学: 情報処理過程から読み解く精神障害, 勁草書房 (東京)
2. 山下祐一 (2020) 脳の計算理論に基づく発達障害の病態理解, 発達障害の精神病理 II, 内海健、清水光恵、鈴木國文 編著、星和書店 (東京)
3. Yamashita Y, Tani J. (2008). Emergence of functional hierarchy in a multiple timescale neural network model: a humanoid robot experiment. *PLoS Computational Biology* 4(11): e1000220.
4. Yamashita Y, Tani J (2012) Spontaneous Prediction Error Generation in Schizophrenia. *PLoS ONE* 7(5): e37843. doi:10.1371/journal.pone.0037843
5. Katahira K, Yamashita Y (2017) A theoretical framework for evaluating psychiatric research strategies. *Computational Psychiatry* 1, 2017, p.184-207. https://doi.org/10.1162/cpsy_a_00008
6. Idei H, Murata S, Yamashita Y, Tani J and Ogata T (2018) A Neurorobotics Simulation of Autistic Behavior Induced by Unusual Sensory Precision, *Computational Psychiatry* 2: 164–182. https://doi.org/10.1162/cpsy_a_00019
7. Idei H, Murata S, Yamashita Y and Ogata T (2020) Homogeneous Intrinsic Neuronal Excitability Induces Overfitting to Sensory Noise: A Robot Model of Neurodevelopmental Disorder. *Front. Psychiatry* 11:762. doi: 10.3389/fpsy.2020.00762

[Memo]

演題3. 「ストレスの生物学的基盤：炎症を起点とした脳組織リモデリング」

神戸大学大学院医学研究科 薬理学分野
教授 古屋敷 智之

略歴：

- 1997年 京都大学医学部医学科卒業
- 1998年 日本学術振興会特別研究員（DC1）
- 2001年 日本学術振興会特別研究員（PD）
- 2003年 京都大学大学院医学研究科助手
- 2004年 Johns Hopkins 大学脳心理学分野准研究員
- 2008年 京都大学大学院医学研究科助教
- 2012年 京都大学大学院医学研究科特定准教授
- 2014年～現在 神戸大学大学院医学研究科教授
- 2019年～現在 神戸大学大学院医学研究科研究科長補佐

学位 博士（医学）京都大学 2001年

所属学会 日本薬理学会、日本神経精神薬理学会、日本神経科学学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本神経化学会、日本炎症・再生医学会、日本疼痛学会、日本生物学的精神医学会、Society for Neuroscience、International College of Neuropsychopharmacology、Psychoneuroimmunology Research Society

専門分野 薬理学、神経科学

受賞歴

- 2012年 日本薬理学会 第27回学術奨励賞
- 2015年 アステラス病態代謝研究会 最優秀理事長賞

公職・その他

日本薬理学会（理事）、日本神経精神薬理学会（理事・広報委員会委員長）、日本神経科学学会（ニュース編集委員会委員長）、次世代脳（プロジェクト実行委員）、日本学会協議（連携会員）、日本医療研究開発機構（課題評価委員）、文部科学省科学技術・学術政策研究所（専門調査員）、Frontiers (Editorial Board of Neuropharmacology)、Frontiers in Molecular Neuroscience (Associate Editor)、FEBS Open Bio (Associate Editor)

要 旨

ストレスとは外的・内的環境の変化による心身の機能の歪みである。急性で制御可能なストレスは適応的な反応を誘導し、ストレスへの順化や抵抗性（レジリエンス）を促す。一方、慢性で制御不可能なストレスは抑うつ・不安亢進など情動変容や記憶学習能低下など認知機能変容を誘導し、うつ病などストレス関連疾患のリスクを高める。しかし、その生物学的基盤は長らく不明であった。古くより、げっ歯類などモデル動物への炎症誘発物質の投与がうつ・不安様行動を誘導することが知られ、慢性ストレスによる情動・認知機能変容に炎症が関わる可能性が提唱されていた。臨床研究では、ストレスの関わりが深いとされるうつ病患者の末梢血で炎症性サイトカインやプロスタグランジン（PG）E₂など炎症関連分子や好中球・単球の増加が報告されてきた。脳イメージングや死後脳の研究では、うつ病患者の内側前頭前皮質など特定の脳領域で炎症反応が観察されていた。近年では、PG産生を阻害する非ステロイド性抗炎症薬が抗うつ薬の治療効果を増強することがメタ解析で示された。しかし、ストレス・うつ病における炎症の意義や働きは不明であった。

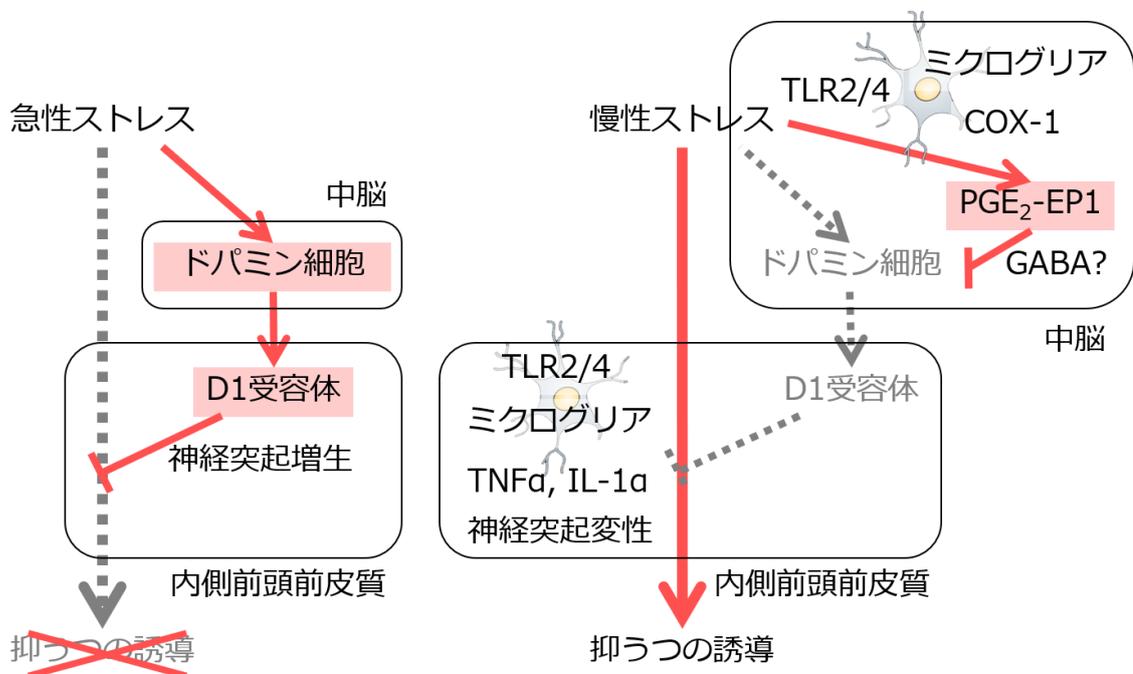
これらの問題を解決するため、我々を含む複数の研究グループがげっ歯類の慢性ストレスモデルを用いた研究を行ってきた。我々はマウスの慢性社会挫折ストレスモデルを用い、急性ストレスが内側前頭前皮質に投射するドパミン系を活性化し、ドパミンD1受容体を介して神経細胞の樹状突起やスパインを増生し、ストレスに対するレジリエンスを増強すること、一方、慢性ストレスによるうつ様行動や不安様行動には自然免疫受容体TLR2とTLR4（TLR2/4）を介した炎症反応が必須であることを示した。慢性ストレスはTLR2/4を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、TNF α とIL-1 α を介して神経細胞の樹状突起の退縮、うつ様行動を誘導していた。並行して、皮質下領域ではTLR2/4依存的に神経細胞由来のエンドカナビノイド2-AGからミクログリアに発現するPG合成酵素COX-1を介してPGE₂を産生し、その受容体EP1を介して内側前頭前皮質に投射するドパミン系を抑制し、うつ様行動を促していた。これらの結果は、慢性ストレスがミクログリア活性化を起点とし、脳領域選択的な炎症関連分子を介してうつ様行動を司る複数の神経回路変容を誘導すること、自然免疫受容体TLR2/4がこれら複数の脳内炎症反応を統御していることを示している（図1）。

慢性ストレスはうつ様行動、不安様行動、認知機能低下など多様な行動変化を誘導するが、これらの行動の個体差は必ずしも相関せず、各行動変化に特異的なメカニズムの存在が推測された。さらに、慢性ストレスによるうつ様行動と不安様行動にはいずれもTLR2/4やPGE₂-EP1経路が必須であるが、脳内のPGE₂産生の阻害は慢性ストレスによるうつ様行動を抑制する一方、不安様行動に影響を与えないことも見出した。これらの結果は、慢性ストレスによる行動変化の少なくとも一部に、脳外の炎症反応が関与することを示唆する。我々は、慢性ストレスが骨髄から血管内への好中球・単球の動員を促し、その細胞の一部は脳に浸潤・

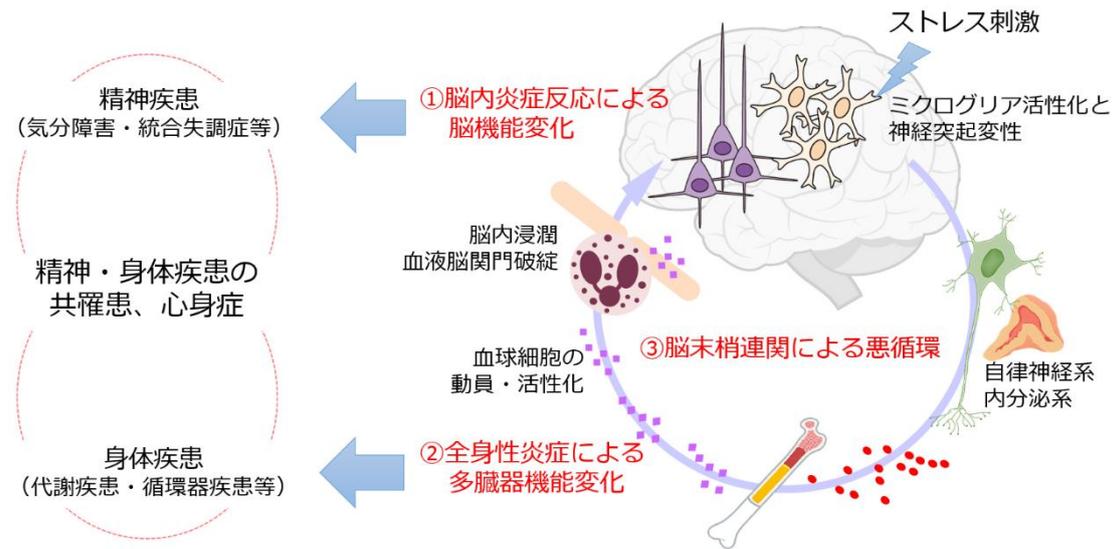
集積することを見出した。特に、慢性ストレスによる好中球の動員は、ストレス終了後長期的に持続し、ストレス感受性のマウス系統差と相関していた。現在、好中球・単球を薬理・遺伝学的に操作することで、慢性ストレスによる行動変化における血液細胞の関与を示しつつある。

これら一連の発見は、ストレス応答が適応的反応から適応不全に至る過程に、脳領域局所の炎症反応と全身性の炎症反応による神経回路リモデリングが重要であることを示唆している（図2）。しかし、慢性ストレスがどのようにミクログリア活性化を増強（プライミング）するのか、ミクログリア活性化がどのように神経回路選択的な作用を発揮するのか、神経細胞の機能・形態変化が生じるメカニズムは何か、慢性ストレスによる複数の炎症反応はどのように相互作用するのか、慢性ストレスによる脳組織リモデリングに抵抗するレジリエンスの実態は何か、ストレス感受性の個体差はどのように生じるのか、動物実験で得られたストレス応答がうつ病などストレス関連疾患の病態にも当てはまるのか、など重要な問題が山積している。今後、ストレスの生物学的基盤の全貌が解明され、ストレス反応を予測し自在に操作する技術が開発されることで、うつ病などストレス関連疾患が克服される日が来ることを願っている。

ストレスによる脳内炎症を介する脳組織リモデリング



ストレスによる心身の機能変容の生物学的基盤に関する仮説



参考文献

1. Tanaka K et al. Prostaglandin E₂-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci* 32, 4319-4329 (2012).
2. Deguchi Y et al. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Cell Rep* 17, 2405-2417 (2016).
3. Shinohara R et al. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry* 23, 1717-1730 (2018).
4. Nie X et al. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron* 99, 464-479 (2018).
5. Nie X et al. 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).
6. Ishikawa Y et al. 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).
7. Furuyashiki T, Narumiya S. Stress responses: the contribution of prostaglandin E₂ and its receptors. *Nature Rev Endocrinol* 7, 163-175 (2011). (総説)
8. 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). (総説)

[Memo]

演題4. 「脳の発達を駆動する神経回路

再編メカニズム」

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻脳機能学分野
教授 榎本 和生

略歴：

- 1997年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了（井上 圭三教授）
- 1997年 東京都臨床医学総合研究所 研究員（梅田 真郷室長）
- 2002年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 客員研究員
（Yuh-Nung Jan 教授、Lily Jan 教授）
- 2006年 国立遺伝学研究所 独立准教授
- 2010年 大阪バイオサイエンス研究所 研究部長
- 2013年 東京大学大学院理学系研究科 教授
- 2016年 新学術領域研究「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」
領域代表
- 2017年 世界トップレベル研究拠点プログラム「ニューロインテリジェンス国際
研究機構」（WPI-IRCIN）副機構長（兼任）

学 位 薬学（博士）東京大学 1997年

所 属 学 会 日本神経科学会、日本生化学会、日本動物学会

専 門 分 野 脳機能学

受 賞 歴

- 2006年 日本生化学会 奨励賞
- 2008年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2013年 第28回 塚原仲晃記念賞（ブレインサイエンス振興財団）
- 2018年 第7回 テルモ財団賞（テルモ生命科学芸術財団）

公職・その他 該当なし

要 旨

ヒト脳神経回路の発達過程では、胎児期に大まかな脳神経回路の構造が出来上がりますが、出生直後の脳は機能的に未熟であると考えられています。出生後の数年間で様々な外環境に触れて経験を経ることにより、胎児期に作り上げた神経回路の中から、必要な回路が強化されて、逆に不要な回路が除去されることにより、機能的な神経回路へと成熟します。実際、ヒト大脳皮質のシナプス数は、生後数年の間に、出生直後のピーク時に比べて約半分にまで減少します。この生後発達における大脳皮質シナプスの除去不全は、自閉症などの発達障害と強い相関があるとされています。したがって、ヒト脳神経回路の機能化は、ニューロンが要・不要を認識して、不要回路を選択的に除去するステップにより担保されると考えられます。このとき、ニューロンのユニークな点は、軸索、樹状突起、シナプスなど機能・構造的に異なるコンパートメントごとに、状況に応じて自在に切り離し除去できることです。私どもの研究室では、ショウジョウバエ神経回路をモデルとして、ニューロンが異なるコンパートメントを選択的に除去する分子細胞メカニズムについて研究しています。特に、ショウジョウバエは幼虫から蛹を経て成虫へと変態しますが、このとき一部のニューロンは、いったん樹状突起やシナプスを選択的に除去して、その後、新たな樹状突起やシナプスを作り直すというスクラップ&ビルド方式により成虫用の新たな神経回路を作ることを発見し、その制御メカニズムに着目して研究を行ってきました。その結果、ショウジョウバエのニューロンは哺乳類のニューロンと一部共通のメカニズムを使ってコンパートメント除去を行っていることやヒト疾患との関連も見えてきました。本公演では、私どもの最新のデータをご紹介します、ニューロンが不要なコンパートメントを選択的に除去する仕組みについて解説します。

参考文献

1. Furusawa and Emoto. *Front Cell Neurosci* 14: 613320 (2021).
2. Kitatani et al. *PLoS Genet* 16: e1008942 (2020).
3. Yoshino et al. *Curr Biol* 27: 2499-2504 (2017).
4. Kanamori et al. *Nature Commun* 6: 6515 (2015).
5. Yasunaga et al. *Genes Dev* 29: 1763-1775 (2015).
6. Kanamori et al. *Science* 340: 1475-1478 (2013).
7. Emoto K. *Curr Opin Neuobiol* 22: 805-811 (2012).
8. Morikawa et al. *PNAS* 108: 19389-19394 (2011).
9. Yasunaga et al. *Dev Cell* 18: 621-632 (2010).

演題5. 「精神・神経疾患の基盤としての

シナプス形成機構の解明」

慶應義塾大学医学部 神経生理学

教授 柚崎 通介

略歴：

- 1985年 自治医科大学医学部卒業
- 1985年 大阪府立総合医療センター・大阪府医療部予防対策課
- 1989年 自治医科大学大学院博士課程・日本学術振興会特別研究員
- 1993年 HFSP 長期海外研究員・米国ロッシュ分子生物学研究所
- 1995年 米国セントジュード小児研究病院・発達神経生物学 助教授・准教授
- 2003年 慶應義塾大学医学部 神経生理学 教授（～現在に至る）

学位： 博士（医学）自治医科大学、1993年

所属学会： 日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience

専門分野： 神経科学（シナプス可塑性・シナプス形成と除去機構）

受賞歴：

- 2005年 北里賞
- 2012年 時実利彦賞
- 2013年 文部科学大臣表彰（科学技術賞）

公職

生理学研究所（運営会議委員、日米科学技術協力事業研究計画委員）・日本学術会議（連携会員、神経科学分科会副委員長）・日本医療研究開発機構（脳科学研究戦略推進プログラムPS）・日本生理学会（評議員）・日本神経科学学会（会長）・脳科学関連学会連合（将来構想委員）

要 旨

私たちの脳では1000億個にも達する神経細胞が、1000兆にも及ぶシナプスによってそれぞれ結合することによって機能する。シナプスは静的なものではなく、環境や経験に応じた神経活動によって変化し、その結果として脳の局所回路や脳部位間の結合 (connectivity) が変化することこそが、記憶・学習の実体であると考えられている。また病的過程においてもシナプスが変化し、hyper-connectivityあるいはhypo-connectivityとなることが統合失調症や自閉スペクトラム症など多くの精神疾患や発達障害の病態であることも示され、これらの疾患はconnectivity disordersあるいはシナプス症 (synaptopathy) とも呼ばれつつある。このように、シナプスの機能的および構造的変化を支える分子機構を解明することは、記憶・学習のみならず、多くの精神疾患や発達障害の病態解明の鍵を握っていると考えられている。

機能的なシナプスの変化として、神経活動に応じて興奮性神経伝達が長期間増強ないし抑圧される現象、Long-term potentiation (LTP)とLong-term depression (LTD)がこれまでに研究されてきた。速い興奮性シナプス伝達を担うAMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA受容体) の数が、シナプス後部において増減することによってLTP/LTDが起きると考えられている。しかし、どの神経回路でおきるLTP/LTDが、どのように個体レベルの行動の変化を担っているのかは必ずしも十分に分かっていない。LTP/LTDに関与する分子をコードする遺伝子を変異させた動物モデルの解析では、さまざまな代償性経路が作動してしまうからである。そこで近年私たちは、神経回路への光照射によってLTP/LTDを直接かつ可逆的に制御できるツールを開発することによって、LTP/LTDと個体行動との因果関係を確定しようとしている³⁾。

一方、より長期的に持続するシナプス結合の変化は、シナプスそのものの増減による形態的な変化によって担われる。シナプス形成・維持・除去を担う分子群はシナプスオーガナイザーと呼ばれ、Neurexin/Neurologinなどの細胞接着分子やWnt、FGFなどの分泌因子分子が知られてきた。しかし、神経活動に応じていったいどのようにシナプスオーガナイザーが調節され、シナプスの形態を変化させるのかについてはよく分かっていない。私たちは、近年、神経活動に応じて分泌され、シナプス間隙において足場を形成する、新しいシナプスオーガナイザー細胞外足場タンパク質 (Extracellular Scaffolding Proteins, ESP) を発見した^{1), 2) 4)-9)}。本講演ではESPの一つであるC1qファミリー分子の知見と、ESPの結晶構造に基づいた人工シナプスコネクターの開発による新しいsynaptopathyの治療法の可能性について

述べたい。

参考文献

1. Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, ..., Takeuchi K, Dityatev A*, Aricescu AR*, Yuzaki M**. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* 369:eabb4853 (2020) (**Co-corresponding authors; **Lead author)
2. Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kakegawa W, Kohda K, Yuzaki M. Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons. *Neuron* 102:1184-1198, 2019.
3. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, Yuzaki M**, Matsuda S*. Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron* 99:985-998, 2018. (*Co-corresponding authors; **Lead author).
4. Yuzaki M. Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol* 80:243-262, 2018.
5. Elegheert J, Kakegawa W, ..., Yuzaki M*, Aricescu AR*. Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science* 353:295-299, 2016. (*Co-corresponding author).
6. Matsuda K, Budisantoso T, ..., Aricescu AR, Yuzaki M. Trans-synaptic modulation of kainate receptor functions by C1q-like proteins. *Neuron* 90:752-767, 2016.
7. Kakegawa W, Mitakidis N, ..., Aricescu AR, Yuzaki M. Anterograde C1q11 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron* 85:316-329, 2015.
8. Ito-Ishida A, Miyazaki T, Miura E, Matsuda K, Watanabe M, Yuzaki M*, Okabe S*. Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron* 76:549-564, 2012. (*co-corresponding author).
9. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor $\delta 2$, a bidirectional synapse organizer. *Science* 328: 363-368, 2010.
10. Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe W, Yuzaki M*, Morgan JI*. Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nature Neurosci* 8: 1534-1541, 2005. (*co-corresponding author)

[Memo]

演題6. 「樹状突起演算と精神疾患:

なぜ樹状突起スパインのサイズが重要なのか？」

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム
チームリーダー 林(高木) 朗子

略歴:

- 1999年 群馬大学医学部医学科卒業、学士(医学)
- 1999年 群馬大学附属病院、神経精神科、研修医
- 2001年 大和会西毛病院、非常勤医師(2日/週)
- 2005年 理化学研究所、精神疾患動態研究チーム、研究員
- 2007年 The Johns Hopkins University, Departments of Psychiatry and Neuroscience、ポスドク
- 2010年 科学技術振興機構、「さきがけ(村上領域)」研究員(兼任)
- 2010年 東京大学大学院医科学系研究科、構造生理、助教(2014年より特任講師)
- 2015年 科学技術振興機構、「さきがけ(小田領域)」研究員(兼任)
- 2016年 群馬大学、生体調節研究所、教授
- 2019年 現職

学位 博士(医学) 群馬大学 2005年

所属学会 日本生物学的精神医学会、日本神経科学学会、日本神経化学学会
日本神経精神薬理学会、日本生理学会、Society of Neuroscience

専門分野 神経科学、精神医学

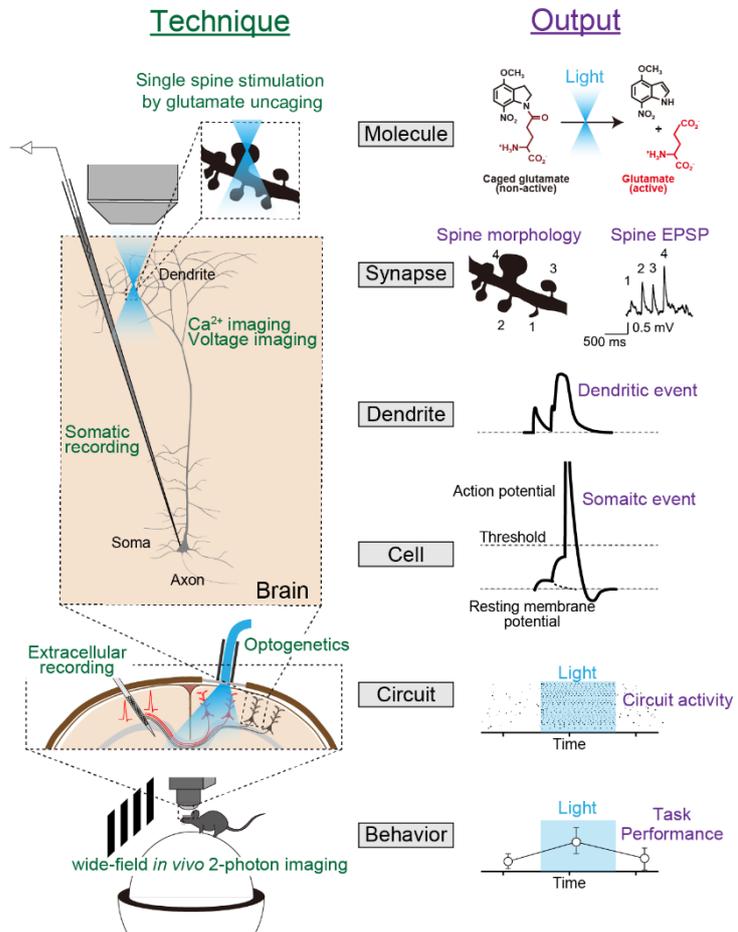
受賞歴

- 2008年 The Brain and Behavior Research Foundation (NARSAD, USA), Young Investigator Award
- 2010年 日本生物学的精神医学会、学術賞
- 2015年 日本神経科学学会、奨励賞

公職・その他 日本学術会議 連携委員

要 旨

死後脳研究や疾患関連ゲノム変異に基づいた動物モデルの解析により、統合失調症をはじめとする様々な精神疾患に大脳皮質のシナプス変化が関与すると示唆されている。しかし、シナプスパソロジーの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未解明である。例えば、ゴルジ染色で美しく神経細胞を染め上げ、興奮性シナプスの主要な座である樹状突起スパインの分布や密度を計測したとしても、一体、そのスパイン変化が神経回路の動態にどのように影響があるかは分からない。スパインパソロジーが実際に病態生理に寄与するか否かを検証するには、現象そのものを光操作のような短い時間分解能で正確に操作し、神経発火や行動レベルの上位階層への摂動を定量的に計測し、因果関係を推定することが有用である。本講演では、このようなシナプス操作ツールの最先端とその解析や、シミュレーションプラットフォームとして確立している NEURON ソフトを紹介する。電気生理実験と組み合わせることで、スパインサイズが変化すると、樹状突起で生じる計算機能（樹状突起演算）が大きく変わることを紹介する。これらの手法を複合的に用いることで、シナプスが、樹状突起、神経細胞、神経回路動態、さらには行動というアウトプットに如何に強力な効果を持つかを感じていただくことがこの講演の目的である。



おわりに

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム
チームリーダー 林（高木）朗子

[Memo]

[Memo]



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL(06)6873-2001 FAX(06)6873-2002

URL <http://www.senri-life.or.jp/>