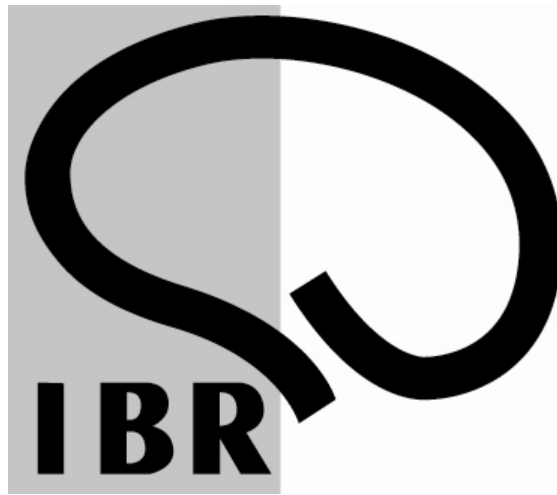

平成18年度 特定領域研究「統合脳」

夏のワークショップ・班会議 印象記



印象記

喜多村和郎（大阪大学・大学院医学系研究科）

今年度より第 1 領域の班員として参加させていただいており、班会議にも今回が初めての参加となりました。連日 35 を記録する残暑の厳しい大阪とは打って変わって爽涼の札幌での開催でしたが、班会議やワークショップ会場のいたる所で熱い議論が交わされていて、とても活気のある会であったというのが、強く印象に残りました。私の参加している第 1 領域は、個体・システムから分子・細胞、病態解明に至るまであらゆる分野の方が参加されていて、内容が多岐に渡っており、ともすれば発散してまとまりが無くなってしまいそうですが、どの方のお話も非常に興味深く、大変勉強になりました。特に、「脳機能の統合的理解を目指すための多次元的研究手法による脳研究を行う」という第 1 領域の趣旨のとおり、斬新な研究手法やそれらを複合的に用いてこれまで見えなかった現象を見ようとする研究が多く、もともと異分野から最近になって脳研究に移ってきた私にとって、大いに刺激となるものでした。領域全体が一つの研究グループとして、（失礼な言い方ですが・・・）本当に脳機能の統合的理解が可能なのではないかとも思わせる雰囲気があり、特定領域研究という大きな研究の流れの中で、今後の自分の研究の方向性を定めるためのヒントのようなものが見つかったようにも思います。ただ一つ残念だったことは、班会議 2 時間の間に 55 人が発表されるという、これも私にとって初めての経験で、一人当たりの持ち時間が 2 分間（！）で質疑応答も無しであったため、それぞれの研究の意義や面白さが十分に理解できなかった部分もあったことでしょうか。自分の発表では、時間を超過してしまったにもかかわらず、言いたいことの半分も言えなかったのですが、夜のポスター発表では、第 1 領域だけではなく他の領域からも多くの方々が訪れて下さり、自分の研究に興味を持って頂いたことや多くの有益な助言を頂いたこと、同年代やより若い世代の方たちとの交流を深められたことは、非常に大きな収穫でした。今後も「革新的な方法を用いた脳機能の統合的理解」という目標に向けて邁進して参りたいと存じますので、よろしくお願い致します。

最後になりましたが、「統合脳」に参加する機会を与えてくださいました諸先生方、合同班会議・ワークショップをオーガナイズして頂きました諸先生方、そして、この印象記を書く機会を与えてくださいました小田洋一先生に心より感謝申し上げます。

小村 豊（産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門システム脳科学グループ）

稀にみる高校野球の熱闘からの興奮覚めやらぬ 8 月 22 日から、統合脳「夏のワークショ

ップ」が、行われました。今年度から、新たに領域1の公募班員として、参加させて頂くことになった私は、涼しいはずの札幌でも、甲子園さながらの熱気を、否応なく感じることができました。領域1の班会議は、50人以上の研究者が、次々と、持ち時間2分以内に、自己紹介と研究内容を発表するというスタイルで、進行了ました。どんなに偉い先生の熱弁も、チーンという無機的なベル音で終了を促されるという厳しいルールのもと、あっという間に、すべてが終了しました。が、丹治先生の「第一班は、統合脳プロジェクトのシンボリック的存在」というメッセージどおり、さまざまなバックグラウンドを持った研究者によって、この班が構成され、分子、神経回路、脳システムといった異なる階層間で相互作用がocこりやすいような配慮が、感じられました。全体を通じて感じた潮流は、これまで弱かった神経回路を可視化・操作する技術が進歩してきたこと、計算論的モデルをガイドに、実験を誘導する趣向が浸透してきたことでした。

この後、夕食をはさんで、自分の拙いポスター発表（多次元情報を収束する脳内機構）を行いました。開始早々、諸先生方や、知人、学生さんから、多数の教育的アドバイスを頂き、身が引き締まりました。なかには、何日も、頭をリフレッシュさせるような重要コメントもあり、非常に有意義でした。

領域2「脳の高次機能システム」の班会議にも、参加しました。ここでは、15人のestablishされた計画班員の方々が、この一年とっておきの研究成果を発表されていました。どれも、現在進行形のゼイタクな研究見本市であったにもかかわらず（からこそ？）、重鎮の先生方から、本質的な質問やコメントが、ズバズバ寄せられ、それに対して、壇上の各先生方も、力強く切り返すという果し合い風に進行されていました。ブログやインターネットを通じて、意見を言い合えることができるようになったとはいえ、顔を付き合わせ、個性をぶつけ合いながら、議論するライブ感は特別だと実感させられるものでした。そもそも、私は、知覚が意識の表象に上るメカニズムに、興味をもっているもので、「脳と心のメカニズム」のDavid Heegerの発表にも、強い刺激を受けました。両眼視野闘争の結果としての知覚対象ではなく、知覚がフリップしていく過程に焦点をあて、それを明らかにする実験デザインに、心憎さを感じたのです。個人的には、このような、ちょっとした目のつけどころや工夫で、今まで捉えられなかった知見を引き出す姿勢を、すぐにでも見習いたく思いました。ただ、「何をすれば、脳を理解したことになるのか」と自問すると、一朝一夕にはいかず、物質レベルから機能レベルまで、様々な知見を有機的に結びつけ、その因果関係を、予測、検証し続ける以外に、その渴きを癒す道はないようにと思います。その意味でも、「統合脳」には、「脳を理解する」格好のインキュベーターを提供して頂いている気がします。このような貴重な会の運営に尽力して下さった諸先生方に感謝いたします。



平成18年度夏の統合脳班会議及びワークショップ・統合シンポジウム・サテライトシンポジウムは、先生方の熱気が会場から溢れた為か想像していたほど涼しくない札幌で行われました。私は幸いにも会場係として参加することができ、さらに坂上先生や鮫島先生が印象記の人選について話されている昼食時に飛び入りしてしまったという幸運にも恵まれましたので、誠に僭越ではありますが、私にとって最初の班会議での印象を思いつくまに書かせて頂きます。

7月22日、24日に行われました班会議では、第一領域と第二領域に参加することが出来ました。第一領域の班会議ではなんと発表者55名、発表時間2分という私が今までに見たことのない形式で行われました。スライドの確認などをしながらどうなるのだろうかと思っておりましたが、各先生とも短い時間の中で見事に発表をされており、また内容も今後の展開が興味深いものばかりでした。一方、24日の第二領域では、第一線の先生方による発表と、厳しくかつ熱い討論を拝聴することができました。その中でも特に興味を感じた発表について挙げさせていただきますと、日本大学の泰羅先生はシャドーイング（影）による3次元知覚のメカニズムをfMRI法を用いて解析した結果を示され、生理研の小松先生は主観的色認知に関わる神経細胞が下側頭皮質に存在することを明らかにされました。また、京都大学の金子先生は神経回路解析のための様々なツール開発について発表されましたが、同様のスタンスで研究を行っている私には大変刺激となりました。両日とも夜にはポスターセッションが行われ、午後7時から10時という時間帯にも関わらず多くの先生方が参加されており、ビール片手に熱い議論がなされていました。参加人数が大変多かったためかポスター数が若干少なく感じてしまったのは贅沢というものでしょうか。

23日の統合シンポジウムはあるテーマに関して領域横断的に演者の先生がお話されるというユニークな形式で行われ、私は大脳基底核のシンポジウムに参加させていただきました。北海道大学の松島先生は、行動選択課題を課したヒヨコの神経活動記録と局所破壊の結果を最適採餌理論の観点から発表なされ、大変印象的でした。このような形式のシンポジウムは特に我々駆け出しの研究者にとって、脳機能の統合的理解と研究に対する統合的視野を与えてくれる大変貴重なものでした。午後の全体ワークショップではバイブレーション知覚課題実行中のサル神経活動を様々な領域から記録し、その特徴の違いから神経ネットワークのメカニズムについて論じたRomo教授の公演が大変印象的でした。私などは統合的と聞くと、どうしても複数の研究手法を用いたある意味派手な研究を想像してしまいがちですが、このような一見地道な統合的研究の重要性を教えられた気がします。

最終日のサテライトシンポジウムも多くの参加者の中、大変興味深い公演とその後の活発な議論がなされていました。東京大学の立花先生はカエルの逃避行動に関わる網膜内情報処理メカニズムを網膜スライスを用いて解析された研究を発表されましたが、その詳細

な解析手法もさることながら、*in vivo*を意識された *in vitro* 研究の重要性という観点からも大変感銘を受けました。

全体として、4日間という日程が短く感じてしまうほどの内容の濃い会議・シンポジウムであったと思います。このような集まりは、特に私のような若手にとっては、様々な研究に触れることができ、また多くの先生方とのディスカッションを行うことが出来る大変貴重なものであると思います。参加する中で、様々な研究アイデアや新しい視点を得ると共に、より直接的に参加したいという気持ちを新たに致しました。最後に、丹治代表、小松委員長を初めとする運営にご尽力された諸先生方と、この印象記を書く機会を与えてくださった坂上先生と小田先生に改めて御礼申し上げます。

金田勝幸（生理学研究所・認知行動発達機構研究部門）

8月22日から25日まで北海道札幌市で開催された統合脳夏のワークショップ・合同班会議に出席した。初日の第3領域班会議の会場で広報委員長の小田先生より印象記の執筆依頼を受け、気合を入れてできるだけ多くのプログラムに参加した。各プログラムでは素晴らしい研究成果の目白押しであったが、それらの詳細については他の方の印象記に譲るとして、ここでは私が参加したそれぞれのプログラムについて感じたことを記していきたいと思う。



初日の22日は第3と第5領域の班会議が並行して行われた。第3領域に所属する私は、今回発表があたっていたこともあり朝から第3領域のすべての発表を聞くことにした。この班会議の率直な印象は、各発表後の質疑応答が予想していたよりもマイルドであったことだった。これは、今回の発表の約半数は今年度から新たに参加した公募班員であり、私を含めてそれらの班員は主に研究の意義と計画について話をしたために、それほどきつい質問が出なかったためであろうと思われた。しかし、後ほど某先生から次回の発表では厳しくなるよと聞かされ、身の引き締まる思いがした。その後、19時から始まったポスター発表会場では、アルコールの力も手伝ってか（このアルコール代はちゃんと各班員が自腹で支払った）、それぞれのポスターの前で文字通り熱い議論が交わされていた。「ポスターコアタイムには、ビールとおつまみを用意して、班員同士がリラックスした雰囲気自由に討論できるようにしたい」という貫名先生のアイデアは好評であったと思う。

23日午前は統合シンポジウムが3つのテーマで並行して進められた。私は「大脳基底核」のセッションに参加した。第1から第5の各領域から選ばれたいずれの発表もホットなトピックであり、また、その構成は分子からシステムまでをバランスよく網羅するというもので、基底核研究者でなくとも「非常に勉強になった」と思えるセッションであったと思

う。

23 日午後の全体ワークショップは海外からのスピーカーを含めた 4 人の先生方による講演からなるものだった。いつも思うことだが、こういった大勢の聴衆の前でのユーモアを交えた講演からは見習うべきことが多く含まれている。もちろん、講演のテクニク以前に聴衆を魅了するよいデータを示す必要があることはいうまでもないが。

24 日は第 2 と第 4 領域の班会議が並行して行われ、私は第 2 領域の班会議に出席した。第 2 領域班会議はその発表内容もさることながら発表後の質疑応答もエキサイティングであった。普段、若者に鋭い質問をする研究室主宰者クラスの先生方が、もっと偉い(?)先生に質問を浴びせられて熱く議論しているのを見るのは、研究のひとつの醍醐味を味わうことの出来る場面で、興味深く思ったのは私だけではないであろう。

以上とりとめもなく書いてきたが、統合脳の班会議・ワークショップは大変密度の濃い刺激的な会であったことは間違いない。最後にこのような会を企画・実行していただいた諸先生方およびサポートしていただいたスタッフの方々に感謝いたします。

平田 普三 (名古屋大学・大学院理学研究科)

第 3 領域班会議、シンポジウム (分子神経イメージング) ワークショップ、第 4 領域班会議に参加いたしました。班員でないのに統合脳ニュースに掲載される印象記を書く機会を与えていただき、よい緊張感をもってトークを聞けました。ポスターでのディスカッションを含め、個人的に感銘を受けた発表をとりあげたい。

玉巻伸章先生 (熊本大学) は 1 細胞から単離した mRNA を用いたシングルセルマイクロアレイを紹介された。GAD67 陽性のニューロン (TuJ1, MAP2 陽性) は 7 つ調べたシングルセルで発現プロファイルが大きく異なっており、単一の集団ではないこと、中にはオリゴデンドロサイトのマーカーを発現するグリア様の細胞も含まれることを報告された。プロトコルは玉巻先生の研究室のホームページで公開されており、実際にダウンロードすることもできた。この実験手法が簡単に確立できるなら細胞系譜や同定可能ニューロンの研究におおいに役立つと期待される。

大森治紀先生 (京都大学) はトリに左右で異なる周波数の音を聞かせ、位相差を検出するメカニズムを紹介された。高周波数の音と低周波数に音では聴神経のシナプス終末の形態が異なっているだけでなく、発火特性も違っており、低周波数音は時間差検出の精度が高いことが分かった。

森郁恵先生 (名古屋大学) は線虫のニューロン、シナプスが同定されていることを活かして、イノシトール合成の阻害による異常な場所でのシナプスの形成 (GFP タグを付けたシナプトプレビンの局在) と、それに相関する行動の異常を報告された。これらはイノシトール合成を阻害するリチウムの投与によっても可逆的に観察された。リチウムは躁に有効な薬でもありシナプス形成を制御できることは興味深い。また、森先生による同定可能

ニューロンでのカルシウムイメージングの話（統合シンポジウム）を合わせて考えると、線虫は機能的神経回路を個々のニューロンの活動で理解できるかもしれない素晴らしいモデル系であると思えた。

白根道子先生（九州大学）は FKBP38 に結合する膜タンパクとして同定された新規タンパク protrudin についてポスター発表された。マイクロ RNA を用いたノックダウンの実験から protrudin は神経細胞における突起伸長（軸索か樹状突起かは分からない）に必須である。しかも、この遺伝子を繊維芽細胞に導入すると突起形成が見られることから、突起形成に必要な十分な遺伝子と言ってよいだろう。ヒトの運動失調で protrudin の変異が報告されていることも注目に値する。

尾崎紀夫先生（名古屋大学）は統合失調症が多発するスコットランドの家系で染色体転座が報告された DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1) を足がかりとした統合失調症の解析を発表された。DISC1 と相互作用する分子の遺伝子多型を統合失調症患者で徹底的に解析することにより、プロモーター中の SNP による 14-3-3ε の発現レベルの変化が統合失調症と相関することを明らかにした。マウスの行動解析などモデル動物を用いた 14-3-3ε の今後の研究に期待したい。

他にもたくさん書きたいが、紙面の都合上まとめに入らなければならない。多くの先生方の最先端の研究成果を聞くことができ、また広くサイエンスの議論ができ、大いに刺激を受けた3日間でした。脳・神経研究は未解明のことがあまりに多いことを理解すると同時に、統合脳では計画、公募の区別なくレベルの高い研究が遂行されていることが分かりました。最後に班会議の成功にご尽力された諸先生方に感謝申し上げます。



白崎竜一（大阪大学・大学院生命機能研究科脳神経工学講座）

平成18年8月22日から25日にかけて札幌で統合脳5領域の班会議が開催されました。私は今年度より第4領域「分子脳科学」の班で、公募班員として採択して頂きましたことにより、今回の班会議に参加する機会を得ました。また、5年半ぶりに米国から日本に復帰したばかりで浦島太郎化していることを否めないこともあり最近の日本の事情をいろいろと学習していた矢先でしたが、そこに能瀬先生から今回の班会議の印象記を私を感じたままにざっくばらんに書いてもらえればという依頼を受け、ここにタイミングよく執筆の運びとなりました。私は第4領域の分子脳科学に所属しているということで、ここでは8月24日に終日行われました第4領域の班会議の印象記について書かせて頂きます。

まず当日朝の冒頭で、領域代表の三品先生が分子脳科学領域の状況説明などの統括的な

お話をされた後で、この領域を構成する3つのグループのA01、A02、A03の計画班員の先生方を中心とした演題発表が行われました。発表が20分くらいでその後の質疑応答が10分くらいのペースで進行していくという設定で、各演題の内容は基本的に、話の中心に個々の研究テーマの核となる分子の動態、または一連の分子群の動態で描かれる現象をベースに、ゲノム、転写調節因子、分泌性タンパク質ならびに細胞接着分子、細胞骨格分子、イオンチャネル、さらには大脳皮質の発生から高次機能に至るという非常に多様なトピックスで、また使われているモデル動物も線虫、ショウジョウバエから霊長類にまで及ぶ広範なものでした。それぞれの先生方のお話の内容に関してはここでは割愛致しますが、印象に残ったのは質疑応答のところで、私が当初予想していた以上に濃くてポイントを突いた質問が多く出ていて、10分を越えあるときは15分くらいにも渡り、実質的な濃い議論がかなりの緊張感をもってなされていた点でした。当たり前と言えればそれまでなのですが、学会のシンポジウムなどでは時間が多く充てられているからと言って必ずしも熱い議論がなされていないことが多々あります。実際、私が細かく内容を把握できたのは自分の領域であるA01(神経細胞の運命決定及び動態に関する分子機構)でしたが、いくつかの質問は単に建設的であるというに留まらず、論文を投稿したときに明らかにReviewerから指摘される可能性が十分にある極めて重要なものでありました。ただ、今回の時間設定では必ずしも多くの方が口頭発表という形で成果を公表できませんが、質疑応答を含めた個々の演題のレベルが実質的なところで十分に上がっていることを考慮すると、私としてはこれからの班会議においても今回のような時間配分の進行設定に一票を投じたいと思いました。

樋口真人(放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター)

平成18年度「統合脳」夏のワークショップに、本年度は第5領域「病態脳」の班員として初めて参加させて頂きました。「病態脳」班会議は午前「Hot Topics」、午後「精神疾患にどうアプローチするか」というテーマで構成されましたが、「Hot Topics」はいずれも神経変性疾患に関わる基礎研究の発表であったことより、いわば「神経変性疾患にどうアプローチするか」というテーマに沿ったものとなり、最終的にパネルディスカッションを含め神経変性疾患と精神疾患の研究戦略と現況が対比されていた印象を受けました。

言うまでもないことですが、疾患に対する分子生物学的なアプローチは、(1)原因遺伝子もしくは責任分子の探索 (2)モデル動物による疾患の再現 (3)ヒトの診断・治療・治療評価への応用、という流れに即して推進されることが理想的です。神経変性疾患の多くにおいては、(1)と(2)はこれまでにある程度成功が収められており、特にアルツハイマー病やハンチントン病で凝集性蛋白が生じる代謝メカニズムや、それに伴って細胞毒性がもたらされる機序に関しては、対象を絞り込んだ集約的な研究が展開されていることが、「Hot Topics」の発表からうかがい知ることができました。一方、統合失調症や気分障害をはじめ

とする精神疾患では、(1)と(2)が確立されていない段階で既に(3)に相当する有用な治療法や薬効評価法が開発されており、今回のセッションではより客観的な治療評価を行う際に PET による分子イメージングが有効なツールとなりうることを示されていました。(1)に関しても、精神疾患で強い遺伝性を示す家系を見出すことの難しさはあるものの、染色体微細構造異常同定の効率化やゲノムスキャンによる網羅的解析など、技術的基盤が急速に整備されてきていることが明らかになりました。(2)の疾患モデルとしては、双極性障害病因として候補となる遺伝子異常を導入したマウスが、行動異常や治療薬への反応性などの面でヒトの疾患との類似性が認められたことが報告され、(1) (2)の逆遺伝学的手法が精神疾患においても妥当となることを示されました。その一方で特定の週齢のげっ歯類で薬物負荷により行動異常が生じたり、精神疾患の直接の原因ではない遺伝子の改変マウスで行動異常が見られたりした際に、それらの動物の遺伝子発現プロファイルを対照と比較することで、精神症状出現に関わりの強い分子を検索するという、いわば動物における(2) (1)の順遺伝学的アプローチの可能性についても実例が提示されていたのが印象的でした。

神経変性疾患の場合、上記(2)の疾患モデルが(3)の診断法・治療法開発にどれだけ貢献するかが、今後大きな鍵になると考えられますが、PET・MRI など既にヒトで使用されている分子イメージング技術を、ヒトと同様にマウス・ラットに適用してトランスレーショナル・リサーチをどれだけ効率よく進められるかに関して、及ばずながら私の方から統合シンポジウム「分子神経イメージング」のセッションで発表させて頂きました。同セッションでは基礎研究における分子イメージング技術の花形として、蛍光分子を用いた先端的研究が複数紹介され、大いに刺激を受けたと同時に、光イメージング技術を精神神経疾患モデルでいかに活用するか、臨床応用の可能性はあるのか、などについて色々と考えさせられました。

最後になりましたが、班会議と統合シンポジウムの運営を担当された諸先生方に改めて感謝申し上げます。

西川 徹 (東京医科歯科大学)

今夏の統合脳第5領域「病態脳」の班会議は、8月22日の午前9時から午後10時まで行われ、精神疾患の研究に関してはワークショップ6演題とポスター17題(神経疾患関係はそれぞれ5、39演題)が発表された。

ワークショップは「精神疾患にどうアプローチするか」と題し午後の4時間を使って開催され、冒頭に領域代表の貫名先生から、ゲノムワイドの連鎖解析、候補遺伝子の相関解析、染色体異常との関連の解析等の努力にもかかわらず、未だ分子異常解明に至っていない現状を克服するための戦略を探るねらいが示された。続いて、各演者から次のような話題提供があった(発表順): 1) 統合失調症とその薬物によるモデルが特定の発達段階以降に発症することに着目した候補遺伝子の探索法と、蛋白非コードRNA、ゲノムの高次構造

等の異常の解析を導入したアプローチ（筆者）、２）家族集積性、高い遺伝率、他の精神疾患に比べ比較的明瞭で特異的な臨床症状、生理学的指標等をもつパニック障害を対象としてブレークスルーを目指す分子遺伝学的研究（都立松沢病院岡崎先生）、３）染色体微小構造異常を網羅的に解析するマイクロアレイの開発により、ゲノムの欠失や重複が生ずるメカニズムやコピー数多型の解析を行う統合失調症の新たなゲノム研究（横浜市大松本先生）、４）双極性障害との関連が注目されるタイプのミトコンドリア DNA の欠失が脳内に蓄積するトランスジェニックマウス作製による、初の双極性障害躁病モデル創出の試み（理研 BSI 加藤先生）、５）スコットランドの統合失調症多発家系がもつ相互転座部位から同定された DISC1 遺伝子のコード蛋白と相互作用をもつ蛋白を候補とした統合失調症の遺伝子異常へのアプローチ（名古屋大学尾崎先生）、６）PET 分子イメージングを用いた神経伝達機能の定量的計測による、統合失調症やうつ病の病態解析と、向精神薬の至適治療用量の検討（放医研須原先生）。

ワークショップの最後にはパネルディスカッションが設けられ、貫名先生が、精神疾患と神経疾患の分子科学的研究の流れを比較し、精神疾患の研究の到達点と展望について解説した後、討論にはいった。精神疾患では、多発家系が見出されてもメンデル遺伝の法則に従った発症を示さない、明確な生物学的指標が未確立、疾患の異質性、多因子性疾患と推測される等の諸点が、病因となる遺伝子その他の分子異常の解明を遅らせており、研究戦略に特別な工夫が必要であるという認識を、精神疾患とそれ以外の研究領域の班員が共有でき、建設的な質問が多く出されたことが有意義であった。さらに、眼球運動異常を指標とした統合失調症の連鎖解析の進行状況についても、会場の筑波大学有波先生から苦労話を交えた紹介があり、大変参考になった。また、神経病理学的所見が確認されていない精神疾患では、脳機能画像解析が、分子病態の手がかりを得るのに有用性が高い可能性が討議された。

夕食後のポスター発表でも、モデル動物の作出、関連候補分子の探索法および解析法、エピジェネティクス等の観点から、精神疾患研究の新しい多様な試みが紹介され、精神疾患解明に向けた並々ならぬ意欲が伝わってきた。スナックと飲み物付きのリラックスした雰囲気もあって、至る所で熱心なディスカッションがもたれた。

このように、今回の班会議は、神経疾患と精神疾患の研究者が相互の研究の特徴、進展状況と問題点の理解を深めながら交流できるように構成されており、この意図はワークショップやポスター発表の討論に活かされていたように思う。両者の積極的な交流が今後継続されることにより、精神疾患の研究に従来とは異なる展開が生まれる期待を抱かせる一日であった。