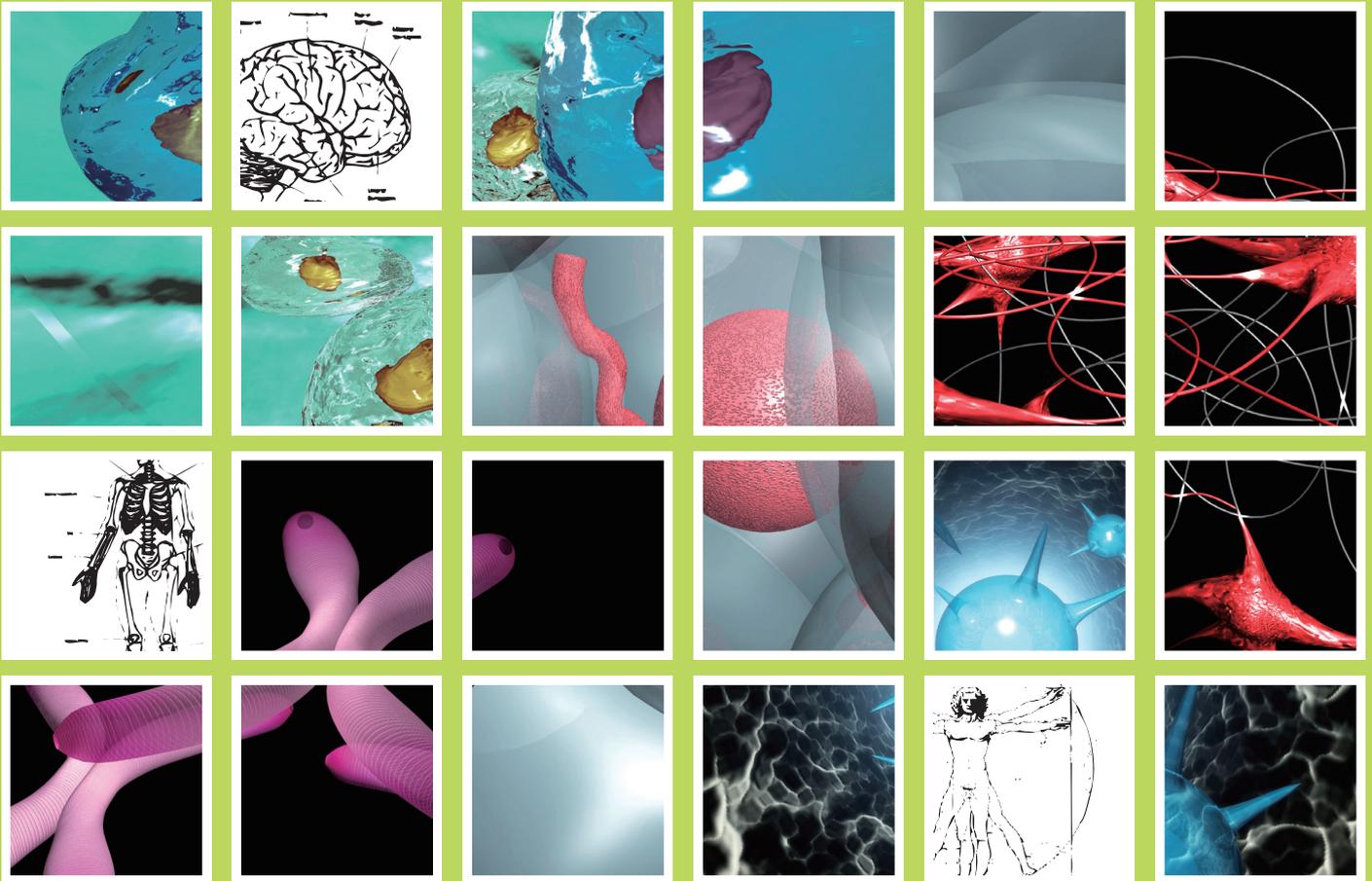
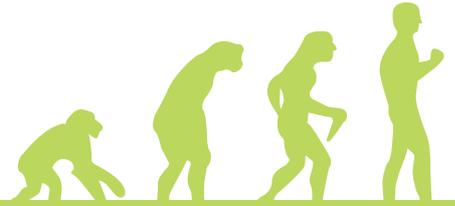


生理学研究所 30周年記念誌



目 次

巻 頭

はじめに	水野 昇 ……	3
大学共同利用研究機関としての生理学研究所	岡田 泰伸 ……	4

この10年の歩み

生理研創設前後のこと	9
沿 革	12
組 織	15
生理研国際シンポジウム	23
第23回生理研コンファレンス	23
第24回生理研コンファレンス	24
第25回生理研コンファレンス	25
第26回生理研コンファレンス	28
第27回生理研コンファレンス	29
第28回生理研コンファレンス	30
第30回生理研コンファレンス	31
第31回生理研コンファレンス	33
第32回生理研コンファレンス	35
第33回生理研コンファレンス	36
第34回生理研コンファレンス	37
第35回生理研コンファレンス	38
第36回生理研コンファレンス	40
第37回生理研コンファレンス	42
一 般 公 開	44
生理学技術研究会	47
行 事	48

追悼の言葉

内菌先生と生理研 一内菌耕二先生を偲んで	山 岸 俊 一 ……	51
江橋節郎先生、とうとうお別れをする時が参りました	濱 清 ……	53
月田承一郎教授を偲ぶ	井 本 敬 二 ……	54

生理学研究所の現状と将来計画

生理学研究所の概要	57
技術課活動の30年	63
共 同 研 究	68
トレーニングコース	
生体機能の解明に向けて 一分子・細胞レベルからシステムレベルまで	70
大学院教育について	72

評 価	76
国 際 交 流	79
広報活動・社会貢献	81
日米科学技術協力事業「脳研究」分野	85
ナショナルバイオリソースプロジェクト・「ニホンザル」プロジェクトの現況	88
労働安全衛生	90
知的 財 産	92

各研究室の活動内容

分子生理研究系 神経化学研究部門 (旧名)	小 幡 邦 彦	99
分子生理研究系 神経機能素子研究部門	久 保 義 弘	100
生体情報研究系 神経情報研究部門 第Ⅱ期		
分子生理研究系 分子神経生理研究部門 第Ⅰ期	池 中 一 裕	105
細胞内代謝部門	宮 崎 俊 一	111
細胞器官研究系 生体膜研究部門 第Ⅰ期	山 岸 俊 一	115
細胞器官研究系 生体膜研究部門 第Ⅱ期	河 西 春 郎	122
機能協関研究部門	岡 田 泰 伸	126
生体情報研究系 感覚認知情報研究部門	小 松 英 彦	133
生体情報研究系 神経シグナル研究部門	井 本 敬 二	139
生体情報研究系 高次神経機構	三 品 昌 美、八 木 健	144
統合生理研究系 感覚・運動調節研究部門	柿 木 隆 介	146
統合生理研究系 生体システム研究部門 第Ⅱ期	森 茂 美	152
統合生理研究系 生体システム研究部門 第Ⅲ期	南 部 篤	157
生体調節研究系 高次液性調節研究部門	宮 下 保 司	160
統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト 第Ⅱ期	橋 本 勲	163
統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト 第Ⅲ期	柴 崎 浩	165
脳形態解析研究部門	重 本 隆 一	167
大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門	川 口 泰 雄	171
大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門	定 藤 規 弘	175
発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (旧統合生理研究施設高次脳機能研究プロジェクト)	伊 佐 正	181
発達生理学系 生体恒常機能発達機構研究部門	鍋 倉 淳 一	189
発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門	箕 越 靖 彦	193
発達生理学研究系 環境適応機能発達研究部門 (客員研究部門)	椛 秀 人	196
脳機能計測センター	重 本 隆 一	197
行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室	平 林 真 澄	200
電子顕微鏡室	前 橋 寛	205
機器研究試作室	加 藤 勝 巳	207
岡崎統合バイオサイエンスセンター時系列生命現象研究領域	岡 村 康 司	209
統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域	森 泰 生	214
岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 細胞生理部門	富 永 真 琴	219

分子生理研究系 超微小形態生理研究部門

岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

動物実験センター

伊根実験室

技術課活動の30年

永山 國昭 …… 223

木村 透 …… 230

久木田 文夫 …… 233

大庭 明生 …… 234

御寄稿：回顧と展望

【第一部】

基礎生物学研究所・生理学研究所の創設30周年を祝って 岡崎市長 柴田 紘一 …… 242

生理研随想 大学共同利用機関法人・自然科学研究機構 機構長 志村 令郎 …… 243

柔軟な進化を目指して 総合研究大学院大学長 小平 桂一 …… 245

国研とクラブの交流の歩み 岡崎南ロータリークラブ 会長 中嶋 昭史 …… 246

生理学研究所30周年によせて 岡崎市医師会公衆衛生センター監事 富田 稔 …… 248

生理学研究所のキャンパスについて思うこと 生理学研究所名誉教授 元所長 濱 清 …… 250

生理学研究所創設30周年に際して 生理学研究所名誉教授 前所長 佐々木 和夫 …… 252

【第二部】

脳科学研究への舵取り 上智大学名誉教授 青木 清 …… 256

生理研創立の思い出 理化学研究所脳科学総合研究センター特別顧問 伊藤 正男 …… 258

「岡崎詣で」をふり返って
介護老人保健施設グリーンビレッジ安行 施設長 東京医科大学名誉教授 内野 善生 …… 259

生理研での6年間の思い出と生理学研究所の30年に寄せて
京都大学大学院医学研究科神経生物学 大森 治紀 …… 261

生理研への期待 群馬大学理事・副学長 小澤 澁司 …… 263

岡崎の人々：生理研発足当時を懐かしむ
名誉教授（現、星城大学リハビリテーション学部・教授） 金子 章道 …… 265

生理研への望郷 久野 宗 …… 266

生理学研究所創設30周年によせて 東京慈恵会医科大学 学長 栗原 敏 …… 267

お互いに二卵性双生児 国立循環器病センター研究所長 菅 弘之 …… 268

中部日本生理学会への参加
名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞機能制御学（細胞生理学） 鈴木 光 …… 270

生理学研究所創設30周年に際して 奈良県立医科大学医学部医学科生理学第二講座 高木 都 …… 272

生理研とロックフェラー大学 田代 裕 …… 274

生理学研究所と私 富田病院院長 慶應義塾大学医学部客員教授 富田 稔 …… 276

生理学研究所30周年記念をお祝いして 客員教授 名誉教授 永津 俊治 …… 277

21世紀の生理学へ向けにご活躍を！ 新潟大学理事・副学長 板東 武彦 …… 279

生理学研究所とフェジス 学校法人東日本学園（北海道医療大学）理事長
元北海道大学総長 北海道大学名誉教授（医学部生理学） 廣重 力 …… 280

生理研への期待 本郷 利憲 …… 281

夜汽車を通った生理研 近畿大学・理工学部・生命科学科 吉田 繁 …… 282

【第三部】

生理学研究所の30周年をふりかえって	大平 仁 夫 ……	286
生理研の良き思い出	小木曾 昇 ……	287
桜は散り、そしてまた咲く		
首都大学東京大学院 人文科学研究科 人間科学専攻 言語科学分野	尾 島 司 郎 ……	288
生理学研究所一般公開	熊本大学発生医学研究センター転写制御分野	鹿 川 哲 史 …… 289
生理学研究所で大学院生として過ごした思い出		
東京大学大学院総合文化研究科・助手	加 納 ふ み ……	291
生理学研究所の思い出	自動車事故対策機構 岡山療護センター 精神神経科	北 村 吉 宏 …… 292
生理学研究所の思い出	北海道大学電子科学研究所 助教授	小 山 幸 子 …… 293
生理学研究所の思い出	鳥取大学脳幹性疾患研究施設 脳神経内科	佐久間 研 司 …… 294
生理学研究所の思い出	獨協医科大学・医学部 分子細胞生物学	白 瀧 博 通 …… 295
生理研30年の歩みに寄せて		瀬 尾 み ち …… 296
岡崎の思い出	立命館大学 情報理工学部	高 橋 卓 也 …… 297
生理学研究所の良さ	東北大学大学院情報科学研究科	坪 川 宏 …… 298
生理学研究所の思い出	分子科学研究所分子スケールナノサイエンスセンター・助手	長 澤 賢 幸 …… 300
生理学研究所の思い出	九州大学薬学研究院	西 田 基 宏 …… 302
生理学研究所での思い出	Postdoctoral fellow, The University of Iowa	原 雄 二 …… 304
生理学研究所での8年間		南 定 雄 …… 305
一期一会	米国マサチューセッツ工業大学・リサーチサイエンティスト	村 田 和 義 …… 307
生理学研究所の思い出	東京大学大学院・総合文化研究科・教授	村 田 昌 之 …… 309
生理研の思い出	宮崎市郡医師会病院 麻酔科	森 信一郎 …… 311
生理研に育てられ、勤め、共同研究を求めて		
自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門	矢 田 俊 彦 ……	312
思 い 出	群馬大学・大学院医学系研究科	柳 川 右千夫 …… 313

編集後記

卷 頭

はじめに

水野 昇

生理学研究所は昭和52年（1977年）5月2日に文部省の国立大学共同利用機関の第6番目の研究所として設立されました。したがって、平成19年（2007年）は生理学研究所の創設30周年にあたります。

今、あらためて、創設10周年や20周年の記念誌を編いてみますと、山岸俊一教授（現名誉教授）がご執筆になっている生理研の“歴史”に明らかなように、そもそも生理学研究所の設立は生理科学分野の研究者コミュニティの要請、すなわち、“我が国にも米国のNIH、フランスのCNRS、ドイツのMax Planck 研究所と比肩し得る研究所を設立したい”という要請にはじまり、その構想と実現への努力が実を結んだものでもあります。その実現までには実に20年近い歳月を要しております。

内園耕二生理学研究所長（当時、東京大学名誉教授）と山岸俊一教授（生体膜部門）（当時、東京医科歯科大学助教授）の2名の発令に始まった生理研は、以後、短期間の内に目覚ましい発展を遂げました。すなわち、内容の審議と採択を運営協議員会議が担当する一般共同研究のみならず、第一回国際シンポジウムも既に昭和52年（1977年）より開始されました。昭和56年（1981年）からは研究所の一般公開、昭和57年（1982年）からは大型機器を用いての共同利用実験が開始されております。また、昭和63年（1988年）からは総合研究大学院大学が開学され、生理研はその生命科学研究所の生理科学専攻を担当することになりました。さらに、生理科学実験技術レーニングコースが平成2年（1990年）より、そして計画共同研究が平成6年（1994年）より開始されました。

しかし、この間、日本経済の所謂“奇跡的”繁栄は既に翳りを見せ始めていたのでありまして、生理研創設の時期は、江橋節郎生理学研究所長によれば（創設10周年記念誌の序）、まさに“石油ショックによって惹き起こされた危機的状況の最中”に当たっていたのであります。また、生理研のその後の順調な発展も“引き続いた厳しい経済情勢”の中で“生理研の成り

立ちと目的を理解し、これを何とか成功させようという方々、いわば応援団ともいふべき方々の御好意と御尽力に支えられて”達成されたのであります。

生理学研究所は平成16年（2004）4月1日より、いわゆる“国立大学法人化”の流れの中で、大学共同利用機関法人自然科学研究機構の一研究機関を形成することになりました。この「国立大学の法人化」という新制度への移行は、不幸にして、学術研究の進歩・発展の内的必然性に動機付けられたものではありませんでした。しかしながら、学術研究を支える経済的基盤の修正・整備もまた極めて重要であり無視出来ない課題であります。われわれは「国立大学の法人化」という新しい体制・新制度に適応しなければなりません。創設30周年を迎える生理研もまた“危機”の最中にあります。しかし、「国立大学の法人化」後も、“生体を対象に分子、細胞、器官、個体レベルの研究を推進し、究極において人体の機能を総合的に解明することを目指す”（勝木保次設立準備委員会委員長から内園耕二生理学研究所長への申し送りの事項第Ⅰ項：当時、勝木委員長は東京医科歯科大学学長）という生理研本来の使命には寸毫の変わりもありません。われわれ所員一同、今後とも心を一つに、生理研本来の使命を忘れることなく、さらに努力を重ねる覚悟であります。

これまで、生理学研究所は生理科学分野の研究者コミュニティの方々、岡崎市をはじめとする地域社会の方々、先輩諸氏、等々、多数の方々のご協力・ご助力に支えられて発展してまいりました。末尾になりましたが、ここにあらためて、これらの方々に深甚なる感謝を捧げるとともに、今後のご支援を伏してお願い申し上げます。

（生理学研究所長）

平成19年3月

大学共同利用研究機関としての生理学研究所

岡田 泰伸

30周年を迎えるいま、大学共同利用機関としての生理学研究所の現在のあり方について概括し、本書の序とさせていただきます。

大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所は唯一の人体基礎生理学・教育のための大学共同利用機関であり、人体の生命活動一特に脳と身体の働き一の総合的な解明とそのための国際的研究者の育成を究極の目標としています。

そのために生理学研究所は次に3つのミッションをもちています：

1. 生理学研究所は、分子から細胞、組織、システム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究をすると共に、各レベルを有機的に統合し、生体の機能とその仕組みを解明することを使命にしている。
2. 生理学研究所は大学共同利用機関として、全国の国公立大学をはじめとする他研究機関との各組織の枠を越えての共同利用研究を推進することを使命としている。そのために、
 - 1) 配備されている世界最先端の研究施設・設備、
 - 2) 新たに開発した高度の研究手法、研究技術、研究ソフトウェア、
 - 3) ニホンザルや遺伝子改変ラット・マウスなどの実験動物、
 - 4) 研究会等開催のための会議室および共同利用研究者のための宿泊施設、
 - 5) 最新の生理科学研究および教育に関する知識・情報のデータベース、等を全国的な共同利用に供している。
3. 生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究所・生理科学専攻の担当や、トレーニングコースや各種教育講座の開催によって、大学院生や若手研究者を国際的な生理科学研究者へと育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給することも使命にしている。

現在の生理学研究所の活動状況をミッションごとに要約すると次の通りです：

1. 生理学研究所は分子から個体までの各レベルでの研究者を擁し、人体の機能とそのメカニズムに関する国際的トップレベルの研究を展開し、先導的研究機関としての使命を果たしています。その研究の質の高さは、生理学研究所がカバーする生物学・医学分野や神経科学分野において岡崎の研究者が論文引用度ランキング1位を占め続けていることからもうかがえます。現在在籍している専任教授16名の内で、何らかの形で脳・神経の研究に携わるものは15名、バイオ分子センサーの研究に携わるものは11名であり、この2つを主軸にして研究が進行していることがわかります。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」を中核的に推進し、また特定領域研究「統合脳」や「神経グリア回路網」においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献しています。このように最先端の実験装置・技術を配備・駆使しながら優れた生理科学研究を行う世界的トップランナーであり続けることが、大学共同利用機関としてのミッションを真に果たしていくための前提条件であると考えています。
2. 生理学研究所の大学共同利用機関としての使命は、次のように多様な形で果されています。
 - 第1に、世界唯一の生物専用の超高圧電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計や、ヒトや実験動物において計測可能な3テスラ磁気共鳴装置である機能的MRI生理動画像解析装置などの他の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ最高度大型機器を多数（2005年度27件、2006年度31件公募採択）の「共同利用実験」に供しています。
 - 第2には、世界最高深部における生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした二光子励起レーザ顕微鏡や、無固定・無染色水包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微

鏡などの、生理学研究所自らが開発した高度の研究技術を中核に、多数（2005年度60件、2006年度61件公募採択）の「一般共同研究」および「バイオフィンセンサー計画共同研究」に供しています。加えて、「日米科学技術協力事業脳研究分野（日米脳）共同研究」の日本側中核機関として、主体的に参加すると共に、全国の研究機関と米国研究機関との共同研究（毎年7-8件）を共同利用的に支援しています。

第3には、「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物室」を立上げ、遺伝子改変マウスやラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」（2005年度3件、2006年度4件公募採択）に供しています。更には、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェクト」の中核機関を2002年度より担当し、実験動物としてのニホンザルを全国の実験研究者に供給することを2006年度より開始しています。このプロジェクトは2007年度からさらに5年間更新される方向で準備が進んでいます。

第4には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設（「三島ロッジ」と「山手ロッジ」）をフル稼働させて、多数（2005年度26件、2006年度28件公募採択）の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者からの希望を募って開催しています。これらを通じて全国的な共同研究の促進をはかり、新たな研究分野の創出や特定領域研究の立ち上げなどを生み出してきました。

第5には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数（2005年度1220万件以上、2006年度推計1400万件以上）を得ています。また、各種市民講座や医師会講演や国研セミナーや岡崎寺子屋教室およびスー

パーサイエンスハイスクール（SSH）などを通じて、市民・医師・小中学校教師・小中高生にも学術情報発信につとめています。

3. 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果たしています。ちなみに、2005年度は16名の学位取得者を生み、今年度は少なくとも12名が同様の見込みです。過去10年間の学位取得者100名のうちの24名が留学生であり、そのうちの18名がアジアからの留学生でした。これらの修了者は生理学研究所のみならず国内外の研究機関に職を得て国際的生理科学研究者への道を歩んでいます。さらには、他大学からの大学院生の教育・指導も多数受託しています。また、生理学研究所では若手生理科学研究者の育成にも重点を置いており、生理科学研究者のキャリアパスの場としても重要な役割を果たしています。例えば、過去10年間における生理研から全国の大学や研究機関の研究・教育ポストへの転出は、教授・部長として19名、助教授・講師・室長・研究リーダー42名、助手クラス31名にのぼっています。さらには、毎夏「生理学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約150名の若手研究者・大学院生・学部学生に対して多種の実験技術の教育・指導を行うなど、全国の若手研究者の育成に種々の形で取り組んでいます。

生理学研究所は、今後とも「脳と身体の働きを大学と共同で研究する」という基本姿勢を取ってまいり、与えられた使命を果たしてまいりたいと思っております。コミュニティや関係者の方々および国民の皆様には暖かいご支援を引き続きたまわりますよう、お願い申し上げます。

生理学研究所 新所長 2007年4月

この10年の歩み

生理研創設前後のこと

生理研の創設

生理学研究所（生理研）がこの世に誕生したのは1977（昭和52）年5月2日のことであった。愛知県岡崎市の明大寺町の丘には、この2年前に分子科学研究所が設立されたが、生理研は同じキャンパスに基礎生物学研究所（基生研）と双児で創設が成った。当時の組織の名称、「国立大学共同利用機関」としては高エネルギー物理学研究所（現・加速器研究機構、1971筑波）、国文学研究資料館1972東京）、国立極地研究所（1973東京）、国立民族学博物館（1974吹田）分子科学研究所（1975岡崎）、に続く6番目の研究所として発足した。当時、日本学術会議を構成している諸分野から国際的に一流の仕事を目指す専門の研究所の実現をという要望が強く、一方文部省（現文部科学省）の科学政策として、新たに作る研究所は大学の付置研究所としてではなく、全国共同利用が可能な開かれた研究所としたという構想を持っていたことにより大学共同利用機関シリーズが実現した。

生理研設立準備の長い道のり

生理研はどのような活動経過を経て実現に辿り着くことができたのかを書きとどめておきたい。第二次大戦が終り、研究室の再建に取り組み始めた研究者達は新技術の細胞内電極法による興奮のイオン学説などを学び、欧米諸国との学問水準の落差に大変なショックを受けた。1950年代にはそれぞれ国外への研究留学を始めて懸命に先進技術を学び、短い期間に優れた研究論文も発表されるようになった。あらためて、わが国の生理学研究室のもつ研究体制や教育、設備の不備などを強く意識し、日本生理学会は1958年5月、生理学振興委員会（内山孝一委員長）を作り改革発展の方向を探る活動を始めた。1961年頃には生理学会の中の比較的若い層の研究者有志達により、生理現象への分子的アプローチ、優れた研究グループの組み方、設備機器の開発の検討と共に共同利用研究所実現の必要性が論議された。翌1962年の生理学会総会ではそのような研究所実現を含む将来計画立案の必要性が取り上げられた。生理学の各地方会でも将来計画の論議が盛んに

なった。研究者たちは、日本にも米国のNIH、フランスのCNRS、ドイツのMax Planck研究所等と肩を並べられるような研究所を実現してみたいという思いを持つ様になった。生理学振興委員会は「生理学将来計画」の作成に取り組みはじめた。日本生理学会は将来計画の重要性を認め、振興委員会を拡充、改組して1965年5月、「生理学将来計画委員会（本川弘一委員長、勝木保次・時実利彦副委員長）」を設置した。6月には「生理学会将来計画第一次案」を発表し、その中で共同利用の生理学研究所の必要性が強調された。委員会は会員へのアンケート活動、全国各地での会合やシンポジウムを踏まえ、1967年5月「生理学研究所案」を発表した。この設立案は日本学術会議の長期計画委員会、生物科学将来計画小委員会、第七部会（医学・薬学）で度重なる検討が加えられたのち、1967年10月の学術会議総会で勧告案として採択された。朝永振一郎学術会議会長は11月29日付で佐藤栄作内閣総理大臣に「人体基礎生理学研究所（仮称）の設立について」の勧告を行った。その内容は生理学の高い水準の研究を目標とする21部門構成の国立共同利用研究所の実現であった。この学術会議勧告は医学領域の中で生理学研究所は必要であるということを諸科学領域の研究者が了解した、という意味で極めて重要な第1関門であった。

学術会議勧告という段取りを経て、将来計画委員会は1968年5月、学術会議第七部を母体とする「生理学研究所設立準備委員会（本川弘一委員長のち勝木保次委員長）」に改組された。第7部会生理科学研連、生化学研連、脳研連、内科医学会など12の組織から成る35名の委員会となった。準備委員会のもとに準備の実務を担当する「実行委員会（内菌耕二委員長）」と諸々の調査業務を担当する「業務専門委員会（全国大学の助教授、助手クラス）」が設けられ、この3つの委員会が一体となって活動し、実現すべき研究所の性格、組織、運営、設備、建築計画などを次々と纏めていった。参考とするNIH, Max Planck, Kalorinska, CNRS研究所からも資料を送って頂いた。学術会議生物科学小委員会では生物学研究所、生物物理研究所、生態学研究所案などとの比較検討がなされ、また委員長はじめ各

委員は度々文部省の学術審議会委員や大学学術局を訪れ熱心な説明を重ねた。年毎の研究所案や説明資料の改訂、関係各方面への説明を重ねること6年、茅誠司学術審議会会長は1973（昭和48）年10月、分子科学研究所、基礎生物学研究所とともに生理学研究所の3研究所の基本構想について審議した結果、「緊急に設立することが適当であるとの結論に達した」旨を奥野誠亮文部大臣に報告した。これが困難を極めた第2関門の通過であった。この学術審議会報告は文部省当局がこれらの研究所計画をはじめ行政的な検討の対象とする、という重要な意味を持つものとなった。候補地は各地を探していたが文部省の示唆もあり岡崎の愛知教育大移転後の跡地を受け入れることとなった。

1974年には文部大臣裁定により分子科学研究所創設準備室（井口洋夫室長）と準備会議が設けられた。生理研関係者からは勝木、亘委員が審議に加わった。生理学研究所計画については翌1975年5月、「岡崎基礎総合研究所（仮称）調査について」の文部事務次官裁定により調査会議（伏見康治座長、岡村総吾副座長）が置かれ、基礎生物学及び生理学研究所の岡崎地区への設置の問題について調査を進めると共に、この年創設された分子科学研究所との将来の統合問題を調査するものであった。生理研関係者からは勝木、内菌、亘、山岸が参加した。白熱の論議と調査を経て伏見座長は「岡崎基礎総合研究所（仮称）調査について」を12月20日付で永井道夫文部大臣に報告した。生理研の4研究系13研究部門及び附属施設の骨組みはこのとき出来上がった。この報告を受け翌1976年5月、文部大臣裁定により、職員5名による調査室（金谷室長（基生研）、山岸次長（生理研）、小川総主幹、小杉主幹、川崎事務主任）と調査会議（岡村座長）が置かれた。全体会議と組織・運営、研究・設備、施設の分科会で総数50名に及ぶ委員が委嘱され、二研究所設置に向けて本格調査が進められ、昭和52年度概算要求として仕上げられた。そして、1977（昭和52）年5月2日基礎生物学研究所と生理学研究所から成る生物科学総合研究機構創設の運びとなった。生理学研究所の構想が芽生えてから20年近く、海のものとも山のものともつかないプランに向けて希望を捨てず、無償の努力を続けてきた多くの人々がいた。また調査会議が出来てから、委員となって真摯な論議、構想を交わして下さった方々、また準備のため真夜中まで使命感を持って献身的に働い

て頂いた文部省関係者の方々を目のあたりにすることが出来た。設立準備に関わった多くの方々に心からの感謝を捧げたい。（設立準備の詳細と文献は「生理学研究所十年の歩み」p.27-33に記載）

生理研の展開

国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和52年法律第29号）の施行により生物科学総合研究機構が創設され、生理学研究所は基礎生物学研究所と共に誕生した。生理研はこの年10人の定員が認められ、3研究部門、生理機能研究施設、技術課が発足した。創設時に赴任する職員は調査会議を母体に人選が行われ、5月2日付で内菌耕二所長と生体膜部門担当の山岸が着任した。基生研は桑原万寿太郎所長、金谷晴夫教授が着任、生物科学総合研究機構長には勝木保次東京医歯大学長が学長職を辞し8月に就任した。全くゼロからの出発であった。A地区のほぼ中央部に残っていた旧愛知教育大学図書館を拠点に両研究所初期の研究部門が同居した。建物はまず基生研の2/3、ついで生理研棟（1980年竣工）と動物棟、基生研棟の残り1/3と附属棟という順に建設することが協議された。組織整備も迅速に進んで、研究所の研究方向や新しい事業を審議する評議員会議、人事選考と共同研究を含む具体的事業を審議する運営協議員会議（大学の教授会相当）が編成され、初年度の超微小形態生理部門に亘弘教授、高次神経機構部門（客員）に塚原伸晃教授が決まった。新しく設けられた技術課組織の技術課長には大平仁夫氏が赴任し、多岐にわたる技術支援の中心となった。第2年次には3研究部門が認められ、神経情報部門に金子章道教授、細胞内代謝部門（客員）に矢内原昇教授、高次神経性調節部門に入沢宏教授が着任した。この初期の仮庁舎住まい、泥長靴組は研究スタッフを整え、若い研究員を招き新手法による諸種の細胞機能研究を開始した。（この後の新設部門、スタッフについては「十年の歩み」「二十年の歩み」を参照）

研究の急展開を可能にしたものに当初からの必要な設備機器の設置がある。生理研には大型機器として超高压電子顕微鏡やNMRがまず設置され、基生研との共通施設として陸生および水生動物室、電子顕微鏡室、アイソトープ施設、分析機器室、機器工作室の整備があった。また、国内外の共同研究やシンポジウム、研究会開催の予算も認められたこと、また三研究所共

同の研究者の長期滞在と宿泊のための施設110室ほどの設置も重要な要素だった。創設4年後の1981年4月には分子科学研究所と合併し、三研究所で構成する、岡崎国立共同研究機構という名称となった。

10年目の1986年には第2代江橋節郎所長のもと、教官、技官スタッフ70名、協力研究員14名、外国人研究員13名、受託大学院学生16名の規模となった。研究面では新技術を駆使しながら細胞における分子の挙動、細胞生理活性物質、感覚細胞、神経細胞、筋細胞、上皮細胞の機能と構造、神経回路の研究など生理科学の分野で様々の新知見を重ね、「生理研」の存在も内外で知れ渡りようになった。例年の国際シンポジウムは12回目、共同研究64件、研究会11件を受け持った。若い研究者からも、行きたい研究所と目標にされるようになった。

11年日以降の10年間の主な事柄には1988年10月の「総合研究大学院大学」の創設がある。大学院学生を迎えられる機関にしたいと三研究所は1980年から設置準備委員会を作って検討を重ねてきたが、これは新しく大学を作ることに等しいということで難航した。遂に葉山に本部を置く「総合研究大学院大学」が設置され、生理研には生命科学研究所生理科学専攻が置かれ、1989年4月から大学院学生を受け入れはじめた。1990年には統合生理研究施設が実現、江橋リーダーを代表とする文部省新プログラム「生体における動的機構の解明」5年計画が始まり、生体磁気計測装置MEGの導入とともに脳機能、特に高次機能への非侵襲的研究が始まった。

研究所長は第3代濱清所長（1991.12）、第4代佐々木

和夫所長（1997.4）に受け継がれ、多くの研究部門も二代目、三代目の教授を迎えた。研究方向も遺伝子、機能蛋白の分子レベルの研究が強化されると共に、生理研の研究主題は遺伝子レベルから個体機能のレベルまで自在に飛び回ってアプローチできる状況になった感がある。研究は進展し、論文数、引用数大学ランキングでも上位を占める様になった。

21年日以降の生理研を巡る主な出来事としては、1998年4月の大脳皮質研究系3部門の新設、2000年4月の三研究所連合による共通研究施設「統合バイオサイエンスセンター」のE地区への設置と共通施設の再編があった。2003年4月には第5代水野昇所長を迎え、統合生理研究施設は発達生理学研究系4部門に再編された。2004年4月には大もめの制度改変による国立大学法人法の施行により、大学共同利用機関法人自然科学研究機構の研究所として生理学研究所は国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所とともに再編された。今後の厳しい運営も予想されるが、研究成果を上げるという一点を見詰めての研究メンバーの方々の努力に期待したい。最後に触れておきたいのは岡崎市民の方々と深い交流で、岡崎市教育委員会、岡崎市医師会、南ロータリークラブの方々に常に支援を頂いて来たとし、各方面の市民の方々と交流、市民大学、国研セミナー、自主教養大学などの講師、一般公開など他の大学都市では見られなかったサポートと交流が続いてきた。岡崎という、歴史のある人情の厚い土地柄と人口37万という適当な都市の規模のお陰であろうと思っている。

（生理学研究所名誉教授 山岸 俊一）

沿 革

1960年頃から生理学研究者の間に研究所設立の要望が高まり、日本生理学会を中心に種々検討がなされた。

1967年11月

日本学術会議は第49回総会において、人体基礎生理学研究所（仮称）の設立について内閣総理大臣に勧告した。

1973年10月

学術審議会は分子科学研究所、基礎生物学研究所（仮称）及び生理学研究所（仮称）を緊急に設立すべき旨、文部大臣に報告した。

1975年4月

昭和50年度予算に岡崎基礎総合研究所（仮称）調査費が計上された。

1975年5月

事務次官裁定により岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議が設置された。

1975年12月

岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議から文部大臣に報告が行われた。

1976年5月

昭和51年度予算に分子科学研究所調査室経費が計上され、5月10日、文部大臣裁定により分子科学研究所に調査室（定員5人）及び岡崎総合研究機構調査会議が設置された。

1976年6月

岡崎総合研究機構調査会議においては、昭和50年度の岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議の報告を踏まえ岡崎地区における総合研究機構はさしあたり基礎生物学及び生理学の2研究所より構成することとし、その具体的な事項について調査検討した。

1977年5月

生物科学総合研究機構（基礎生物学研究所、生理学研究所）が創設された。

（昭和52年）

国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和52

年法律第29号）の施行により生物科学総合研究機構が創設され、機構に基礎生物学研究所及び生理学研究所が設置された。

創設初年度に設置された生理学研究所の組織は次のとおりである。

分子生理研究系 超微小形態生理研究部門

細胞器官研究系 生体膜研究部門

生体情報研究系 高次神経機構研究部門

生理機能研究施設

技術課

分子科学研究所の管理部が管理局となり、生物科学総合研究機構の事務を併せ処理することとなった。

1978年4月

生体調節研究系が設置され、併せて、同系に高次神経性調節研究部門が、分子生理研究系に細胞内代謝研究部門が、生体情報研究系に神経情報研究部門がそれぞれ設置された。

1979年4月

生体調節研究系に高次液性調節研究部門が、細胞器官研究系に機能協関研究部門、能動輸送研究部門がそれぞれ設置された。

1980年4月

研究施設として動物実験施設が設置され、生体情報研究系に液性情報研究部門、情報記憶研究部門が設置された。

1981年4月

岡崎国立共同研究機構が創設された。

（昭和56年）

国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和56年法律第23号）の施行により、分子科学研究所及び生物科学総合研究機構（基礎生物学研究所、生理学研究所）は、昭和56年4月14日をもって総合化され、3研究所は岡崎国立共同研究機構として一体的に運営されることとなった。

1982年4月

分子生理研究系に神経化学研究部門が設置された。

1984年4月

生体調節研究系に生体システム研究部門が設置された。

1988年10月

総合研究大学院大学が創設され、生理学研究所に同大学生命科学研究科生理科学専攻が置かれた。

1990年6月

研究施設として統合生理研究施設が設置された。

1998年4月

大脳皮質機能研究系が設置され、併せて、同系に脳形態解析研究部門、大脳神経回路論研究部門、及び心理生理学研究部門が設置された。また、生理機能研究施設が廃止され、研究施設として脳機能計測センターが設置された。

2000年4月

動物実験施設が廃止された。共通研究施設として、統合バイオサイエンスセンター、計算科学研究センター、動物実験センター、アイソトープ実験センターが設置された。

2002年7月

山手地区に1、2号館が完成し、徐々に明大寺地区の研究部門が山手地区に移動を開始した。

2003年4月

統合生理研究施設が廃止された。発達生理学研究系が設置され、併せて、同系に認知行動発達機構研究部門、生体恒常機能発達機構研究部門、生殖・内分泌系発達機構研究部門、環境適応機能発達研究部門が設置された。また、分子生理研究系の超微小形態生理研究部門が分子神経生理研究部門に、生体情報研究系の神経情報研究部門が感覚認知情報研究部門に、生体調節研究系の高次神経性調節研究部門が感覚運動調節研究部門にそれぞれ改称された。

2004年4月

大学共同利用機関法人自然科学研究機構が創設された。国立大学法人法（平成15年法律第112号）の施行により、国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所が統合再編され、大学共同利用機関法人自然科学研究機構となった。

分子生理研究系神経化学研究部門が神経機能素子研究部門に、生体情報研究系液性情報研究部門が神経シグナル研究部門に、生体調節研究系が統合生理研究系に、同系高次液性調節研究部門が計算神経科学研究部門に、共通研究施設統合バイオサイエンスセンターが岡崎統合バイオサイエンスセンターにそれぞれ改称された。岡崎国立共同研究機構管理局は大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎統合事務センターとなった。

2005年11月

生体情報研究系高次神経機構研究部門が廃止され、行動・代謝分子解析センターが設置された。

●受賞者（1998年以後）

名誉教授 佐々木 和 夫

1998. 6 日本学士院賞

2005. 4 瑞宝重光賞

名誉教授 江 橋 節 郎

1999.11 第15回国際生物学賞

名誉教授 濱 清

1999.11 勲二等旭日重光賞

助 教 授 宮 田 麻 理 子

2004. 9 日本神経科学学会奨励賞（平成16年度）

助 手 松 崎 政 紀

2005. 4 文部科学大臣表彰（若手科学者賞）

教 授 永 山 國 昭

2006. 4 平成18年度科学技術分野の文部科学大臣表彰
科学技術賞（理解増進部門）

2006. 5 第51回日本顕微鏡学会
学会賞（瀬藤賞）（顕微法基礎部門）

教 授 伊 佐 正

2006. 7 第20回ブレインサイエンス振興財団
塚原仲晃記念賞

大学院生 佐々木 真 理

2006. 7 2006年度第1回ロレアルーユネスコ女性
科学者 日本奨励賞

助 教 授 瀬 藤 光 利

2006. 9 日本学術振興会 榊奨励賞

生理学研究所 教授/客員教授 h9.4.1~				
研究系	研究部門			
分子生理研究系	神経化学	小幡邦彦(1998.7.1~2003.3.31)	久保義弘(2003.12.1~2004.4.1神経機能素子)へ	
分子生理研究系	超微小形態生理	永山國昭(1997.4.1~2001.2.1統合バイオへ)		
分子生理研究系	細胞内代謝(客員)	宮崎俊一(1996.4.1~2002.3.31)	曾我部正博(2003.4.1~)	
分子生理研究系	分子神経生理	池中一裕(2003.4.1~)		
分子生理研究系	神経機能素子	久保義弘(2004.4.1~)		
細胞器研究系	生体膜	山岸俊一(1977.5.2~1999.3.31) ※1996.5.10~分子研調査室教授	河西春郎(1999.12.1~2005.10.31)	(委嘱)河西春郎(2005.11.1~2006.3.31)
細胞器研究系	機能協働	岡田泰伸(1992.9.1~)		
細胞器研究系	能動輸送(客員)	中西重忠(1997.1.1~2001.3.31)	月田承一郎(2002.4.1~2005.12.11死亡)	
生体情報研究系	神経情報	池中一裕(1992.11.16~2003.4.1分子神経生理へ)		
生体情報研究系	液性情報	井本敬二(1995.4.1~2004.4.1神経シグナルへ)		
生体情報研究系	高次神経機構(客員)	三品昌美(1994.4.1~1999.3.31)	八木健(2000.11.1~2005.3.31)	
生体情報研究系	情報記憶(客員)	金子章道(1993.4.1~1998.3.31)	西野仁雄(2000.4.1~2005.3.31)	
生体情報研究系	感覚認知情報	小松英彦(2003.4.1~)		
生体情報研究系	神経シグナル	井本敬二(2004.4.1~)		
生体調節研究系	高次神経性調節	小松英彦(1995.4.1~2003.4.1感覚認知情報へ)		
生体調節研究系 統合生理研究系 (2004.4.1~)	生体システム	森茂美(1993.4.1~2002.3.31)	南部篤(2004.11.1~)	
生体調節研究系	高次液性調節(客員)	宮下保司(1996.4.1~2002.10.31)		
生体調節研究系 統合生理研究系 (2004.4.1~)	感覚運動調節	柿木隆介(2003.4.1~)		
統合生理研究系	計算神経科学(客員)	川人光男(2004.4.1~)		
大脳皮質機能研究系	脳形態解析	重本隆一(1998.12.1~)		
大脳皮質機能研究系	大脳神経回路論	川口泰雄(1999.1.1~)		
大脳皮質機能研究系	心理生理学	定藤規弘(1999.1.1~)		
発達生理学研究系	認知行動発達機構	伊佐正(2003.4.1~)		
発達生理学研究系	生体恒常機能発達機構	鍋倉淳一(2003.11.1~)		
発達生理学研究系	生殖・内分泌系発達機構	箕越靖彦(2003.11.1~)		
発達生理学研究系	環境適応機能発達	花秀人(2003.11.1~)		
脳機能計測センター	形態情報解析室			
脳機能計測センター	機能情報解析室			
脳機能計測センター	生体情報処理室			
脳機能計測センター	脳機能分子解析室			
統合生理研究施設	高次脳機能研究プロジェクト	伊佐正(1996.1.1~2003.4.1認知行動発達へ)		
統合生理研究施設	高次脳機能研究プロジェクト(外国人)			
統合生理研究施設	感覚・運動機能研究プロジェクト	柿木隆介(1998.6.1~2003.4.1感覚運動調節へ)		
統合生理研究施設	感覚・運動機能研究プロジェクト(外国人)			
統合生理研究施設	自律機能研究プロジェクト	柿木隆介(1993.3.1~1998.5.30高次脳機能研究プロジェクトへ)		
統合生理研究施設	自律機能研究プロジェクト(客員)	橋本勲(1997.4.1~1999.12.31)	柴崎浩(2001.8.1~2003.3.31)	
統合生理研究施設	情報過程解析			
動物実験施設	動物実験施設			
生理機能研究施設	生体機能検査室			
生理機能研究施設	組織培養棟本室			
生理機能研究施設	超高圧電子顕微鏡室			
生理機能研究施設	電子計算機室			
行動・代謝分子解析センター				
統合バイオサイエンスセンター	時系列生命現象研究領域	岡村康司(2001.5.1~)		
統合バイオサイエンスセンター	戦略的方法論研究領域	永山國昭(2001.2.1~)		
統合バイオサイエンスセンター	生命環境研究領域	森泰生(2001.4.1~2003.5.31)	(併任)森泰生(2003.7.16~2003.11.30)	富永真琴(2004.7.1~)

組 織

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所

2004年4月、岡崎国立共同研究機構 生理学研究所は、大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所となった。法人化と組織再編の二つが同時に行われたことになる。

法的な位置付け

法人化の制度を理解するためには、根拠となる法令の把握が不可欠である。少し長くなるが、関係法令の概略を記しておく。

大学共同利用機関法人は国立大学法人と同様に、国立大学法人法（平成15年7月16日法律第112号）により定められた法人であり、『大学共同利用機関を設置する事を目的として設立される法人』と定義されている（第2条3）。大学共同利用機関とは、『国立大学法人法に掲げる研究分野について、大学における学術研究の発展等に資するために設置される大学の共同利用の研究所をいう』と定義されている（第2条4）。具体的な大学共同利用機関の名前は、国立大学法人法施行規則（文部科学省令第57号）に定められており、生理学研究所は「生理学に関する総合的研究を行うもの」と記載されている（省令別表第1）。

国立大学法人・大学共同利用機関法人（以下、国立大学法人等）は、独立行政法人とは法律的に異なる形態の組織であるが、国立大学法人法は独立行政法人通則法（以下、通則法）の規定のかなりの部分を準用している。

国立大学法人法には、国立大学法人等の評価等を行う国立大学法人評価委員会が定められている（第9条）。中期目標・中期計画に関しては、文部科学大臣は6年間の中期目標を定め（第30条）、国立大学法人等はその中期目標に基づき中期計画を作成し、文部科学大臣の認可を受ける（第31条）。更に、毎事業年度の開始前に中期計画に基づき年度計画を定め、文部科学大臣に届けるとともに公表しなければならない（通則法第31条の読替）。国立大学法人等の中期目標の期間にお

ける業務の実績については、国立大学評価委員会が評価を行う（通則法第34条の読替）。ただし大学評価委員会が評価を行うに当たっては、大学評価・学位授与機構に対して国立大学及び大学共同利用機関（注：この部分は、大学共同利用機関法人となっていない）の教育研究の状況についての評価の実施を要請し、その評価の結果を尊重して、総合的な評価を行うことになっている（通則法第34条2の読替）。

国立大学法人評価委員会は、年度計画の評価を行い、その結果を総務省政策評価・独立行政法人評価委員会（以下、審議会）に通知する。審議会は、国立大学法人評価委員会に対し、意見を述べることができる（通則法第32条の読替）。また審議会は、法人の中期目標の終了時において、当該法人の主要な事務及び事業の改廃に関し、文部科学大臣に勧告することができる（通則法第35条の読替）。審議会は、文部科学省国立大学法人評価委員会に対する評価を行うが、個別の国立大学法人等に関する評価を行うものではない、とされている（条文を読むと必ずしもそうではない）。

なぜ法人化か

以前、国立大学や大学共同利用機関は、文部科学省の内部組織であった。そのため、組織の改変、予算の柔軟な運用といった面で、困難な点が多くあり、このような問題点を回避するために法人化が行われた、と説明がされている。従来の予算が、積み上げ方式であったのに対して、法人化後は運営費交付金として一括して交付されるようになった。資金の使用に関しては、各法人が責任を持って行いなさいということである。法人化前後には、予算年度を越えた予算の持ち越しが可能になるのではないかという希望的観測が多く語られたのだが、実際には予算の持ち越しは例外的な場合を除いては認められていない。

一方、法人化が定員削減や財政支出削減等を狙ったことも否めない事実である。人件費の削減や、運営費交付金の削減がすでに決まっている。

独立行政法人との違い

理化学研究所、産業技術総合研究所、国立博物館など、従来国立もしくは特殊法人であった機関は独立行政法人となった。独立行政法人とはその名前のとおり一種の行政機関であり、年度計画に従って事業を行うことを前提としている。国家規模の大きな計画は多くの場合このよう方法で進められる。たとえばイネゲノム計画がそのよい例だろう。しかし個別の基礎的研究では、このようなやり方が必ずしもよいとは思われない。大きな発見はしばしば予測不能だからだ。またこれまで主張されてきた「大学の自治」や「学問の自由」という観点も、歴史を振り返るならばそう簡単に捨てるものではないことは明らかである。

一時期、大学共同利用機関は独立行政法人とされかけたそうだが、国立大学とほぼ同じ形態で法人化された。しかし、国立大学法人・大学共同利用機関法人を定める国立大学法人法は、独立行政法人通則法の規定をかなりの部分準用している。実際、中期目標を（「法人等の意見を聴き、当該意見に配慮」して）定めるのは文部科学大臣である。また文部科学大臣が認可する中期計画（6年間）を実行して行くという点においても、独立行政法人と同様の枠組みを使用している（税金を使うのだから、国が何らかの形で責任をもって承認をしなくてはならない）。多くの独立行政法人が数値目標の設定をしているのに対して、大学・共同利用機関では「中期計画に数値目標を設定することは、基礎研究にそぐわない」との立場をとっている。数値目標が設定されていた方が、達成度の評価が容易であるため、数値目標を設定せよという圧力は常にある。

法人化の影響：機構と研究所

法人化後、研究所および研究所長の立場は変わった。組織の外から見た場合、自然科学研究機構は一つの組織であり、またその組織を代表するのは機構長である。最終的な人事権を持つのは機構長であるし、大型の予算を獲得する場合の決定をするのも機構長である。

また法人化後、いろいろな会議が東京の事務局で行われるようになったのも大きな変化である。テレビ会議システムなどを用いて出来るだけ東京出張を減らそうとする試みもなされている。

自然科学研究機構発足後、機構の目的の一つは、分野間連携によって新しい研究領域を創り出していくこ

とであるということが言われるようになった。その目的のために研究連携委員会、研究連携室が設けられ、これまでに「Imaging Science」と「自然科学における階層と全体」というタイトルで、シンポジウム等が開催されているほか、研究所間連携を促進するためにいろいろな研究プロジェクトが行われている。例えば「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」は生理研が中心となって行っている分野間連携事業である。

法人化の影響：国立・公務員でなくなることの意味

国家公務員のいろいろな規則は、人事院規則により定められている。そのため民間と異なり、労働基準法（労基法）や労働安全衛生法（労安法）などの法律が直接的には及ばない法体系となっている。しかし、法人化後は人事院規則を離れ、労基法など諸法律が直接的に関係してくることになった。違反した場合には当然罰則が伴う。「今まで人事院規則を守ってきていれば、法律が変わっても大丈夫」という建前なのだが、この変化の影響は小さくない。たとえば労安法には検査義務が定められており、ある種の薬品（たとえばアクリルアミド）を使用する部屋は、検査機関に依頼して安全性の検査を行ってもらわなくてはならない。労安法は多量の薬品を使用する工場を前提にした法律なので、小規模な研究室に杓子定規にあてはめること、職場環境の実質的改善はないのに、作業量・経費のみが増加するという事態になってしまう。また国立機関で事故を起こした場合（たとえば国立病院の医療ミス）、賠償責任は国にあった。法人化後は法人自身が賠償責任を負うこととなる。このように法人化により、今まではなおざりにされがちであった種々の対策を実際に講じることが義務付けられ、その対策には、それなりの経費・労働力を必要としている。

法人化後も変わらないことがある。自然科学研究機構は法人でありながら、税金で運営されているため、その職員は公務員並みの倫理性を求められる（みなし公務員）。例えば納入業者とのつきあい等は今後とも制限が加わる。

評価

研究所の活動は、中期目標・中期計画を念頭において進められることになることは既に書いた。そしてそれに伴うのが評価である（法人または生理学研究所と

しての評価)。評価により運営費交付金の額が影響を受けるとなれば、無関心ではられない事柄である。年度評価に関しては、すでに平成16、17年度事業年度の2回の年度評価を経験した。評価担当理事の下に「評価に関するタスクフォース」を立ち上げ、作業を行ってきた。年度計画の評価は、中期計画期間のデータの積み上げという面がある。一方、報告書の作成、評価にかかわる労力はかなりのものであることも確かである。

中期計画期間の評価は、次の期間の中期目標・中期計画に反映される。そのため中期計画の評価は、期間が終了するより前に結果が出なくてはならない。このため、中期計画の第4年目である平成19年の後半から暫定実績報告書の作成が始まる。研究水準をどのような観点から評価するのかという問題は現在検討されており、平成19年春には評価方法などを含めて示される予定である。

何が大切か？

法人化により“知的拠点としての大学の活性化”が促進されるといった意見があった。確かに法人化後は研究所の内部組織の改変は比較的自由に行われるようになったが、法人化により自然と活性化されるものではない。一方、財政的に厳しくなっていくことは必至である。これまで、特に法人化前において無駄はなかったか？箱物重視はなかったか？などを省みることは大切だと思う。

しかしいくら経費を節減したからといっても、生理学研究所は研究機関であるから、研究成果がなくては存在価値がない。独創的な研究を進めていくことが一番大切なことである。そういう意味では、法人化されたからといって、研究所が負う責務には何も変わりはない。それとともに研究成果の意義をより広く社会（納税者）に理解してもらい、成果を社会に還元するように心がけることがより重要となってくるであろう。

2003年度の生理研組織再編：

「統合生理研究施設」の廃止と「発達生理学研究系」の新設

2003年度は「発達生理学研究系」の新設や、「統合生理研究施設」の廃止などが行われた。また、これに伴い、生理学研究所の系と部門の組織体制は大幅に改変されることになり、これにあわせて部門の廃止や系を越えての部門の移動や若干数の部門名の変更なども行い、実情により適合した組織体制（付表参照）に改めることになった。

A. 「統合生理研究施設」廃止とその発展としての「発達生理研究系」の新設と、人的配置の改変についての説明：

1. 「統合生理研究施設」の専任教授の定員ポストの1つは、「統合バイオサイエンスセンター」設立時に振替で出していて、残りは1つとなっていた。この部門である「高次脳機能研究プロジェクト」がその研究を発展させるために「発達生理研究系」の「認知行動発達研究部門」に移行した。ちなみに、新規に定員措置された「生体恒常機能発達研究部門」と「生殖・内分泌系発達研究部門」の教授は新たに選考され、着任した。
2. 「統合生理研究施設」において「超微小形態研究部門」からの振替ポストを利用して置かれていた「感覚・運動機能研究プロジェクト」では脳機能の非侵襲的研究を成人から幼小児にわたって展開するなど、発達生理学的研究内容を含んでいるが、今後は主として成人を対象にして、感覚・運動機能とそれらの身体全体系における調節を統合生理学的に扱う研究をより中心的に展開していく方向をとることになった。
3. 「感覚・運動機能研究プロジェクト」の教授の研究内容は、教授ポストの振替元の「超微小形態研究部門」には全く適合しない上に、「発達生理研究系」よりは「生体調節研究系」の方によく適合する。そのようなわけで、「超微小形態研究部門」のポストを振替利用して、主として成人の脳機能、とくに感覚・運動機能とその調節メカニズムを非侵襲的に解明する研究を発展させるために、「生体調節研究系」に（「感覚・運動機能研究プロジェクト」を改名した）「感覚運動調節研究部門」を置くことにした。

以上のような理由により、「発達生理研究系」の新設が、廃止された「統合生理研究施設」を発展させる形で行われ、「統合生理研究施設」の教授の一部はそのまま「発達生理研究系」に移行せずに他系に移動するなどの人的配置の変更が行われた。

B. 1部門の廃止と3部門の系を越えての移動を行った理由：

1. 「超微小形態研究部門」の以前の教授は「統合バイオサイエンスセンター」に移動し、その後そのポストは「統合生理研究施設」の「感覚・運動機能研究プロジェクト」教授のポストに振替使用されていた。「統合生理研究施設」の廃止にあたって「感覚・運動機能研究プロジェクト」の教授が「超微小形態研究部門」に移ることは研究内容上不可能である。その上、超微小形態研究という研究内容は、「統合バイオサイエンスセンター」に発展・継承されている。それゆえに、この機会に「超微小形態研究部門」は廃止し、より分子レベルの研究を行っている部門を移動・参入させることによって「分子生理研究系」を一新して発展させることにした。
2. 「統合生理研究施設」の廃止と「発達生理研究系」の新設に伴い、系を越えた部門の移動が不可欠とな

った。具体的には、①ヒトの身体全体の中で調節的な観点で脳機能を研究している「感覚・運動研究プロジェクト」は「生体調節研究系」に移動して「感覚運動調節研究部門」となった。②神経やグリアの機能やその分化を分子レベルから研究している「神経情報研究部門」は、「分子神経生理研究部門」と改称して、「生体情報研究系」から、研究内容のより適合性の高い「分子生理研究系」に移動した。③主として視覚の高次神経的な情報処理メカニズムを研究している「高次神経性調節研究部門」は、「感覚認知情報研究部門」と改称して、「生体調節研究系」から、研究内容のより適合性の高い「生体情報研究系」に移動した。

3. このようにいくつかの部門名は、時代の要請を反映しながら研究内容を発展させてきたこと、そして教授の代を重ねるに従って研究内容に変化が生じてきたことの結果、設立当初に掲げられた名称に研究内容がもはや適合していない状況となった。このため、この機会に部門名の改称も行った。

以上が、2003年度において1部門廃止が行われたことや、系を越えて3部門の移動が行われたことの原因である。

C. 付表：生理学研究所組織体制の新旧対照表

旧体制 (2002年度まで)

新体制 (2003年度より)

分子生理研究系

神経化学研究部門

超微小形態生理研究部門 → (消滅)

※細胞内代謝研究部門

分子生理研究系

神経化学研究部門

分子神経生理研究部門

※細胞内代謝研究部門

細胞器官研究系

生体膜研究部門

機能協関研究部門

※能動輸送研究部門

細胞器官研究系

生体膜研究部門

機能協関研究部門

※能動輸送研究部門

生体情報研究系

神経情報研究部門

液性情報研究部門

※高次神経機構研究部門

※情報記憶研究部門

生体情報研究系

感覚認知情報研究部門

液性情報研究部門

※高次神経機構研究部門

※情報記憶研究部門

生体調節研究系

高次神経性調節研究部門

生体システム研究部門

※高次液性調節研究部門

生体調節研究系

感覚運動調節研究部門

生体システム研究部門

※高次液性調節研究部門

大脳皮質機能研究系

脳形態解析研究部門

大脳神経回路論研究部門

心理生理学研究部門

大脳皮質機能研究系

脳形態解析研究部門

大脳神経回路論研究部門

心理生理学研究部門

統合生理研究施設 (廃止)

高次脳機能研究プロジェクト

感覚・運動機能研究プロジェクト

※自律機能研究プロジェクト

発達生理学研究系 (新設)

認知行動発達機構研究部門

生体恒常機能発達機構研究部門 (新設)

生殖・内分泌系発達機構研究部門 (新設)

※環境適応機能発達研究部門

統合バイオサイエンスセンター

時系列生命現象研究領域

戦略的方法論研究領域

生命環境研究領域

統合バイオサイエンスセンター

時系列生命現象研究領域・神経分化

戦略的方法論研究領域・ナノ形態生理

生命環境研究領域・細胞生理

脳機能計測センター

脳機能計測センター

動物実験センター

動物実験センター

2005年度の生理学研究所改組： 「行動・代謝分子解析センター」の設置

1. 必要性

環境変化やストレスが個体における遺伝子の発現に影響を与え得ることが近年の研究成果によって示唆されている。すなわち、同じ遺伝子バックグラウンドを持つ動物群の中にも、環境変化やストレスの影響によって遺伝子発現のメカニズムが変化し、そのために代謝異常や発達障害、また適応障害などの行動異常を示すものが出現する可能性があることが次第に明らかになっている。

このような個体レベルにおける遺伝子機能の研究は、種々の遺伝子改変マウスを作製する技術に支えられて推進されているのであるが、これまでのところでは、マウスを用いて行う実験に必然的に伴う制約（マウスでは脳のサイズが小さく、学習能力も貧弱）のために、遺伝子発現の異常によって起こると考えられるヒトの代謝異常や行動異常の解析に迫り得るに足りる研究成果はまだほとんど得られていない。

そこで、生理学研究所においては、マウスを用いる実験以外に、マウスに比べて代謝や行動や脳の高次機能の解析がはるかに容易であり、代謝や行動に関するこれまでのデータの蓄積も多く、したがってヒトに結びつけうる有用な情報ははるかに多く得ることができると考えられるラットをも実験に用いることが計画された。すなわち、生理学研究所においてはこれまでに既にラットの遺伝子導入による改変（トランスジェニックラット）技術が確立しており、また、ラットにおける遺伝子欠失方法（ノックアウトラット）の開発にも力を注いでいるのであるが、さらに、行動・代謝分子解析センターを設置して、特にラットの行動・代謝解析システム（実験バッテリーシステム、in vivo神経活動モニタリング、神経伝達物質・ペプチドマイクロダイアリス、in vivo代謝量測定など）を用いて遺伝子（分子）機能の行動・代謝や脳高次機能への影響のメカニズムを解析するシステムを開発し、全国共同利用に供することを旨とする。

2. 組織構成

行動・代謝分子解析センターは将来的には以下の3室をもって構成する予定である。

1) 遺伝子改変動物作製室

遺伝子改変動物（主にラット）を作製する。トランスジェニックラットはすでに作製可能であり、生理学研究所計画共同研究の一環として活動している。遺伝子欠失ラットは作製法を開発する。

2) 行動様式解析室

遺伝子改変ラットもしくは異常環境で飼育されたラットの行動様式を解析する。また、新たな解析方法も開発する。20種類以上のタスクを用いて解析することができるようにシステムを構築し、全国の共同利用に供する。

3) 代謝・生理解析室

遺伝子改変ラットもしくは異常環境で飼育されたラットを用いて、生きたままの代謝量測定と神経機能のモニタリングを行う。また、神経伝達物質・神経ペプチドのマイクロダイアリスを行い、遺伝子発現の解析も行う。

本センターの設置には概算要求などを行い予算措置を行えるよう努力するが、当面「遺伝子改変動物作製室」を稼働させ、「行動様式解析室」「代謝・生理解析室」は準備を開始する。

3. 具体的な組織改編計画

生理学研究所・脳機能解析センター・脳機能分子解析室では世界にさきがけて遺伝子改変ラット作成を進めている。また、生体情報研究系高次神経機構研究部門（客員部門）では従来より遺伝子欠失マウスの作製を進めており、遺伝子の発現のタイミングを人為的に調節する技術を開発することによって、発達期のみで遺伝子変化をもたらすことなどを可能としてきた。ところが、本客員部門の部門としての機能は八木教授の任期満了により本年3月をもって停止している。しかし、本客員部門の長年の活動により、高度の遺伝子欠失技術を有した技術職員等が在籍しているため、脳機能分子解析室と高次神経機構研究部門の常勤職員を統合し、より高度な技術開発に取り組むことにより、大きな成果が得られると考えられた。以上の2部門を改組して、遺伝子改変動物作製室を作る。

また、「行動様式解析室」「代謝・生理解析室」の2室に関しては高次神経機構の客員教授、客員助教授の枠を使用し、他機関の優れた専門家のアドバイスを得ながら具体的な活動計画の準備を行う。

4. 社会的意義

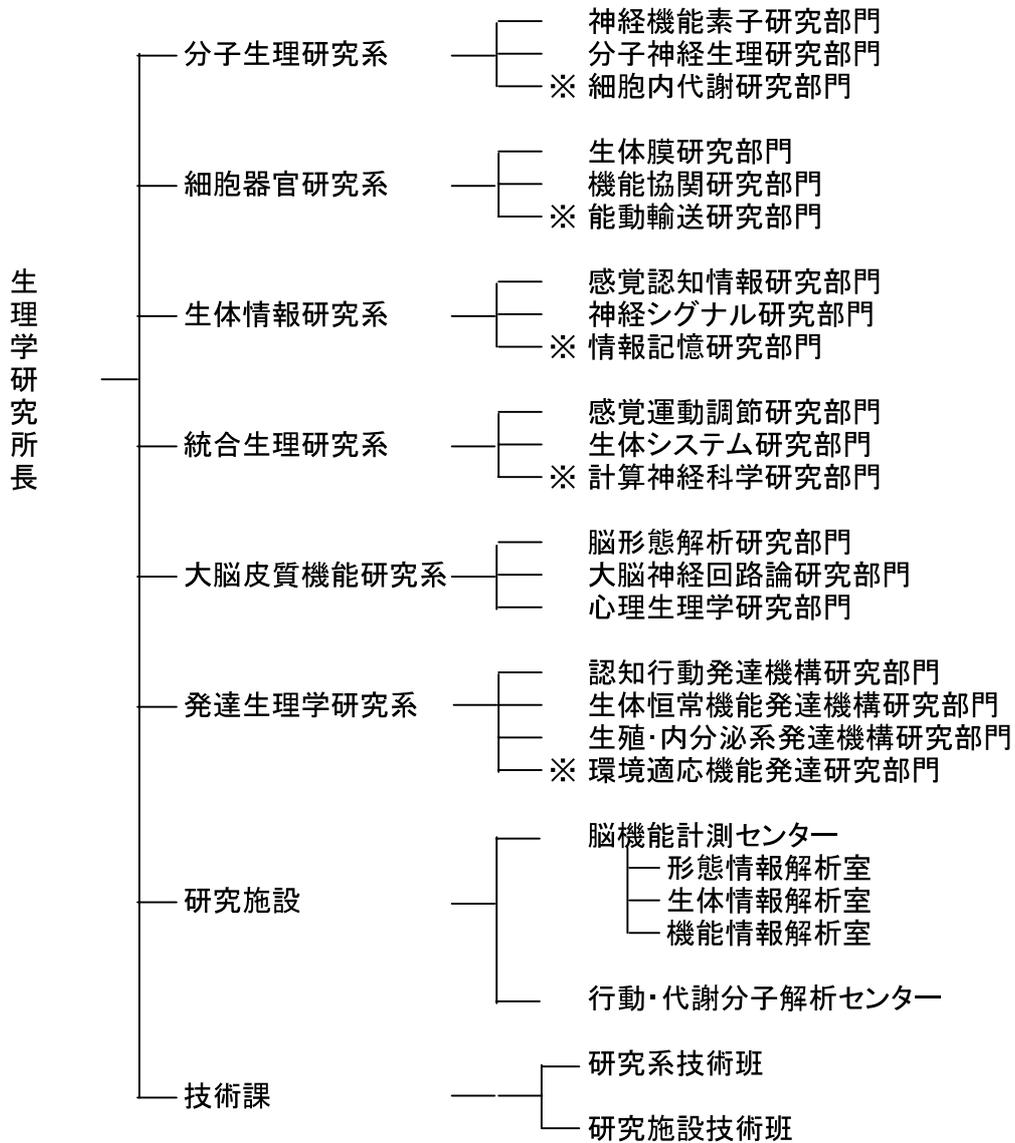
本センターの設置は、生理学研究所のコミュニティーからの強い希望に基づき計画されたものである。全国からの種々の遺伝子改変ラットの作成依頼に応えると共に、これが具体的にいかなる個体レベルの行動や代謝の異常や脳機能レベルにおける異常を（正常時あるいはストレス負荷・環境変化時に）示すかを系統的に解析する場を生理学研究所に設置してほしいという強い希望に応えることは、全国共同利用機関としての生理学研究所の社会的責任である。

近年、若年期の行動異常が非行の低年齢化とともに大きな社会問題となっている。若年期における環境変

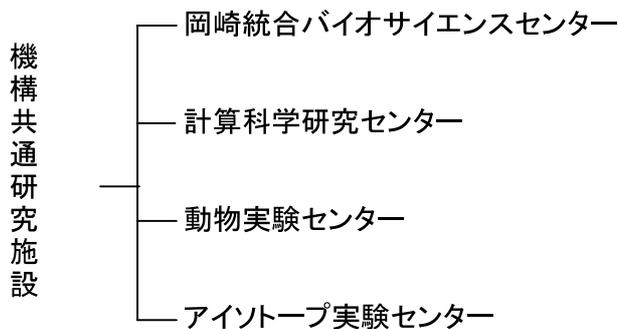
化やストレスが遺伝子の発現変化をもたらすことがわかって来ており、遺伝子の発現異常は発達障害や適応障害を招来し、行動や代謝の異常につながる。よって、環境変化やストレスによる遺伝子の発現変化と行動異常、代謝異常の関連を発達期に焦点をあてて研究することによって現代人のもつ様々な行動・代謝や高次脳機能の異常のメカニズムにも迫ることが可能となるだろう。

以上の理由により、2005年11月に「生体情報研究系高次神経機構研究部門」が廃止され、「行動・代謝分子解析センター」が設置された。

平成17年度（11月1日から）生理学研究所組織図



部門名の中の※は客員研究部門を示す。



生理研国際シンポジウム

第23回生理研コンファレンス

1997年3月23日-26日

「Brainstem Control of Sensorimotor Systems: Behavioral Aspects:」

感覚運動システムの脳幹による制御：行動の観点から

担当：生体システム研究部門、教授 森 茂美
職員会館会議室

平成8年度の生理研COE国際シンポジウムは、1997年3月23日から26日までの4日間、職員会館会議室を会場として開催された。本シンポジウムの主題である脳幹は、1；中枢神経系において脊髄・小脳・間脳・基底核そして大脳の機能を相互につながわせる“かなめ”の位置にあること、2；睡眠と覚醒の制御、呼吸と循環など自律神経機能の制御、感情と情動行動の制御などを含めて生命活動の基本的保持に関わること、3；眼球運動、歩行運動の発動・制御など、高次運動機能の制御にも必須な役割を果たすこと、4；我が国ではこの研究分野において優れた研究業績をもつ研究者が多いこと、5；中枢神経系の重要な研究課題である感覚・運動の可塑性については、脳幹の持つ多様な生物機能を理解することが研究推進に必須な条件であることなどの理由から選定した。

本シンポジウムでは個々の研究分野を超えた研究者の討論から、この研究分野における今後のbreak throughが生まれることを期待した。シンポジストとしてはアメリカ、イギリス、オランダ、カナダ、ハンガリー、フランス、ポーランド諸国から18名の代表的研究者が、国内からは22名の第一線研究者が参加し、これまでの研究成果と今後の展望について講演した。これら40名の講演者に加えて、この研究分野の研究に関心をもつ約60名の若手研究者が国内・外から参加し研究討論に加わった。

第1日目（3月23日）は夕刻からGet Together Partyを生理学研究所において開催した。第2日目（3月24日）は濱清・生理学研究所長の歓迎挨拶に始まり、情動運動制御系についての開会講演がこの研究分野の第一人者であるG. Holstege教授（オランダ）によって行



参加者の集合写真
前列中央左より、森茂美（現名誉教授）、佐々木和夫先生、
Dr. Sears（英国 ロンドン大学 名誉教授）

われた。開会講演に引き続き第1sessionでは高次脳機能-1 (4講演)、第2sessionでは循環・排尿を含む自律神経系 (5講演)、第3sessionでは呼吸制御系 (4講演) の主題について講演・討論が行われた。第3日目 (3月25日) の第4sessionでは高次脳機能-2 (4講演)、第5sessionでは眼球・頸運動系-1 (4講演)、第6sessionでは眼球・頸運動系-2 (4講演)、第7sessionでは睡眠・覚醒制御系 (5講演) についての講演・研究討論が、第4日目 (3月26日) の第8sessionでは中枢神経系の運動可塑性 (5講演)、第9sessionでは歩行運動制御系(4講演)についての講演・研究討論など、シンポ

ジウムの会期間に40題の講演そして研究討論が行われた。

本シンポジウムにおける研究討論およびその成果から、脳科学における今世紀の重要な研究課題である“行動の発現・制御に関わる脳機序brain-behavior relationship”を理解するためには、分子細胞レベルからシステムレベルまでの研究を含めて脳幹機能の理解を深めること、そのためには国際的な観点から研究協力を強力に推進することが望ましいことなどが国内・外の研究者に共通した課題として再認識された。

文責：生理学研究所名誉教授 森 茂美

第24回生理研コンファレンス

1998年3月21日-25日

「7th International Evoked Potentials Symposium」

国際誘発電位シンポジウム

会長：橋本 勲、事務総長：柿木隆介
岡崎コンファレンスセンター

平成9年度の生理研COE国際シンポジウムは、平成10年3月21日から25日までの5日間、岡崎コンファレンスセンターで開催された。この年は、国際誘発電位シンポジウム (International Evoked Potentials Symposium, IEPS) との共催という形式で行われた。IEPSは「人間の脳波と脳磁図の研究」を主要テーマとしており、第1回が英国のノッチングムで開催され、以後は4年毎に米国 (クリーブランド)、ドイツ (ベルリン)、カナダ (トロント)、イタリア (ミラノ) で開催されてきた伝統のある会議であり、本分野では最も高い権威を有する国際学会である。本分野におけるわが国の研究の発展及び生理学研究所における脳磁図研究が高く評価され、第6回 (6th IEPS) が岡崎で開催

される事となった。会長は統合生理研究施設自律機能研究プロジェクトの橋本勲教授、事務総長は統合生理研究施設感覚・運動機能研究プロジェクトの柿木隆介が務めた。

海外27カ国から104名、国内から256名、計360名が参加し、国際シンポジウムの名に恥じない規模のものとなった。おそらく岡崎3研究所の歴史の中で最も大きな国際シンポジウムであったと思われる。完成して間もなかった岡崎コンファレンスセンターは、この規模の国際学会にはぴったりのサイズであり、「コンパクトで快適」と参加者からの評判も上々であった。

幸い天候にも恵まれて全スケジュールを予定通りに遂行する事ができた。橋本教授による会長講演で始ま



参加者の集合写真

り、Plenary lectureが12題、一般口演が86題、ポスターが202題、young researchers workshopで20題、最後は、生理学研究所の脳磁図導入時期に大変御世話になった米国ニューメキシコ大学のOkada教授のclosing lectureで幕を閉じた。総計321題の演題が発表された。生理学研究所の脳磁図導入に大変な御尽力をいただいた江橋先生、佐々木先生、濱先生にも御出席いただき、思い出深いシンポジウムとなった。

文責：柿木 隆介



橋本教授の会長講演。左には佐々木和夫先生。



蒲郡プリンスホテルでのFarewell party。シンポジウムの主要メンバーによる挨拶。左より橋本教授、Celesia教授（米国、ロヨラ大学）、Comi教授（イタリア、ミラノ大学）、Barber教授（英国、ノッティングム大学）、司会をしている着物姿の柿木。



ポスター会場でのdiscussion

第25回生理研コンファレンス

1999年1月27日～29日

「Ion Channels and Receptors in Cell Physiology」

第25回生理研国際シンポジウム "Ion Channels and Receptors in Cell Physiology" は第3回COE国際シンポジウムとして1999年（平成11年）1月27日～29日の3日間、岡崎コンファレンスセンターで開催された。生理研としてはこれまでのSEIRIKEN コンファレンスの伝統を受け継ぎ、The SEIRIKEN International Symposium (COE) というシリーズ名で開くことになったものである。

本シンポジウム1995年に生理研が主宰して開かれた日英国際共同岡崎シンポジウム（第20回岡崎コンファレンス；生理研年報第16巻参照）の流れを受け、細胞生理学の分野での最新の知見を討議すべく、山岸が会長を務め、生体膜部門のスタッフ及び瀬山（広島大）、

井上（徳島大）、老木（福井大）のメンバーにより企画、運営された。

国外の参加者は英国からDrs. Bone (Plymouth), Messenger (Sheffield), Williamson (Plymouth), Lima (Plymouth), Kato (Oxford), 米国から Drs. Bezanilla (UCLA), Begenisich (U. Rochester), Narahashi (Northwestern U), Spires (U. Rochester), フランスからDrs. Coles (Inst. F. Magendie), Shimahara (CNRS), ドイツからDr. Stuhmer (Max Planck I. Gottingen), 中国からDr. Xu (Shanghai Inst. Physiol.) の計14名、国内からはこの分野を担う殆どの研究者84名が参加、講演35題、ポスター22題の発表が行われた（発表者は文末に記載）。参加者総数

は120名であった。

発表の内容はチャネル、リセプター分子の構造と機能の新しい発見、細胞、組織における局在、いろいろな細胞、たとえば神経細胞、グリア細胞、筋細胞、プラクソン細胞などでの生理機能発現とその制御機構、そして行動にいたる幅広い発表が相次いだ。例えば、Dr. Bezanillaの電位感受性チャネルのゲート電流解析で新しい研究方法によりS4セグメントの3個の荷電残基が関与しているという分子論的発表から、Dr. Boneのイオンチャネルの比較進化の研究に適した原生動物、無脊椎動物の研究例の紹介にいたる魅力的な発表があった。一方、わが国のこの方面の第一線の研究者の殆どの方々が参加した、大変内容の濃い、高いレベルのシンポジウムであった。国外ゲストの方から、これだけ重層的に諸々の細胞における最新の知見に接する機会は、各国で開かれるシンポジウムでも滅多にない、という嬉しい感想を頂いた（題名と内容については、'Ion Channels and Receptors in Cell Physiology. Abstracts of 25th SEIRIKEN International Symposium (COE) 1999' および 生理研年報20巻 p.513-520, 1999参照）。Excursionでは八丁味噌蔵「角久」と大樹寺を訪れて好評だった。

（国内講演者）

久保義弘（東京都神経研神経生理）、久場 健司（名古屋大生理）、小澤澗司（群馬大生理）、亀山正樹（鹿児島大生理）、倉智嘉久（大阪大薬理）、城所良明（群馬大行動医学）、葛西道生（大阪大基礎工）、石井孝弘（京都大生理）、木島博正（名古屋大理）、岡田泰伸（生理研）、杉山博之（九州大理）、川合述史（自治医大生理）、光家 保（京都大生理）、松本 元（理化研脳総合研）、大村 裕（日本臓器生物活性研）、高橋国太郎（明治薬大病態生理）、持田澄子（東京医大生理）、瀬山一正（広島大生理）、井本敬二（生理研）、老木成稔（福井医大生理）、久木田文夫（生理研）、古家喜四夫（京都工繊大応用生物）、井上 勲（徳島大酵素研）、筒井泉雄（生理研）

（ポスター発表者）

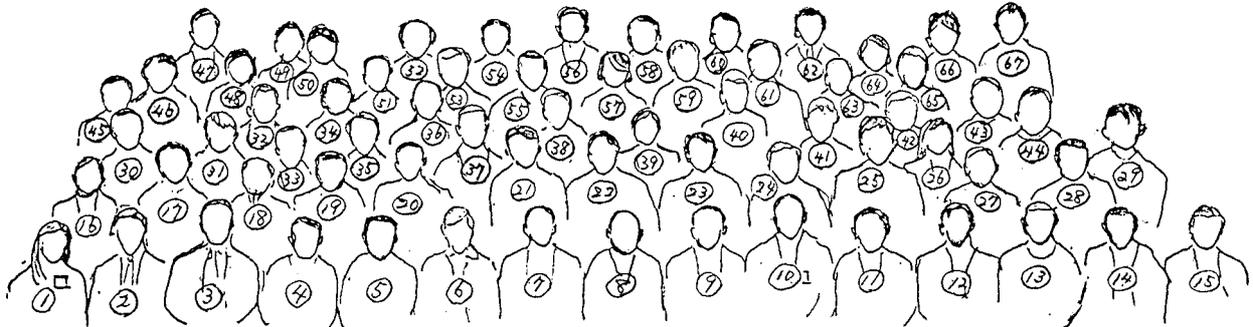
松浦 博（滋賀医大）、尾松真理子（滋賀医大）、成田和彦（川崎医大）、山口直宏（大阪大生物工学）、村田和義（生理研）、中平健祐（生理研）、中野春男（生理研）、若森 実（生理研）、斉藤康彦（生理研）、周

文良（大阪大生理）、広野 力（広島大口腔生理）、杉田 誠（広島大口腔生理）、前野 巍（島根医大）、中井淳一（生理研）、相馬義郎（大阪医大）、清水貴浩（生理研）、森島 繁（生理研）、LIMA, Pedro (MBA, Plymouth)、加藤健一 (Pharmacol, Univ Oxford)、大川和秋（島根大生物）、大沢芳夫（松下電器国際研究所）、白尾智明（群馬大行動医学研）

（山岸俊一 記）

The 25th SEIRIKEN International Symposium (COE)
 Ion Channels and Receptors in Cell Physiology

January 27 - 29, 1999



- | | | | | |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1. S.Spires | 16. W. Zang | 30. I. Seyama | 45. M. Kameyama | 61. M. Ichikawa |
| 2. J. Messenger | 17. T. Tomita | 31. H. Nakano | 46. T. Mitsue | 62. H. Abe |
| 3. Q. Bone | 18. T. Maeno | 32. N. Kawai | 47. I. Tsutsui | 63. Y. Hanyuu |
| 4. Y. Oomura | 19. Y. Oosawa | 33. K. Narita | 48. Y. Sekino | 64. J. Ichikawa |
| 5. T. Narahashi | 20. M. Kasai | 34. T. Shirao | 49. W. Zhou | 65. H. Matsuura |
| 6. N.J. Abbott | 21. I. Inoue | 35. H. Kijima | 50. T. Nakamoto | 66. K. Kato |
| 7. S. Yamagishi | 22. Y. Kurachi | 36. K. Ochi | 51. S. Ozawa | 67. N. Yamaguchi |
| 8. S. Ebashi | 23. G. Matsumoto | 37. H. Kitasato | 52. U. Kishimoto | |
| 9. K. Hama | 24. K. Takahashi | 38. Y. Kidokoro | 53. F. Bezanilla | |
| 10. W. Stühmer | 25. K. Imoto | 39. S. Mochida | 54. K. Furuya | |
| 11. K. Xu | 26. T. Salunga | 40. P. Lima | 55. M. Sugita | |
| 12. R. Williamson | 27. F. Kukita | 41. Y. Shiba | 56. C. Hirono | |
| 13. J. Coles | 28. T. Ohkawa | 42. M. Yamashita | 57. M. Omatsu | |
| 14. T. Begenisich | 29. T. Isa | 43. Y. Sohma | 58. T. Ishii | |
| 15. T. Shimahara | | 44. J. Nakai | 59. Y. Kubo | |
| | | | 60. Y. Oka | |

第26回生理研コンファレンス

1999年3月8日-10日

「Neural Mechanisms of Visual Perception and Cognition」

オーガナイザー：小松英彦（生理研）、宮下保司（東京大）

岡崎コンファレンスセンター

平成12年度の生理研COE国際シンポジウムは、平成12年3月8日から10日までの3日間、第26回生理研国際シンポジウムとして、岡崎コンファレンスセンターで開催された。本シンポジウムは視知覚および視覚認知の神経機構に関する最新の知見を討議すべく「Neural Mechanisms of Visual Perception and Cognition」というテーマのもとに、小松英彦教授（生理学研究所）および宮下保司教授（東京大学、生理学研究所客員教授）をオーガナイザーとして企画、運営された。海外6カ国から13名、国内から188名、計201名が参加し、大脳皮質に関わる視覚認知の最新の科学的知見について多くの未発表データを含めて極めて質の高い発表討議がなされた。また国内参加者を中心に42件のポスター発表が行われ、この分野における日本のレベルの高さを海外からの参加者に強く印象付けるものとなった。

招待講演者は、Bullier J (Cerveau Et Cognition, CNRS-UPS)・Duffy CJ (Univ Rochester)・Gilbert CD (Rockefeller Univ)・Lamme VAF (Ophthalmic Res. Inst)・Maunsell JHR (Baylor College of Medicine)・Orban GA (Katholieke Univ Leuven)・Paradiso MA (Brown Univ)・Schall D (Vanderbilt Univ)・Shimojo S (Caltech)・Tootell RBH (MGH-NMR Center)・Zeki S

(Univ College London)・今村一之（大阪バイオサイエンス研究所）・入来篤史（東京医科歯科大学）・小野武年（富山医科薬科大学）・河野憲二（電子技術総合研究所）・酒田英夫（日本大学）・杉田陽一（通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所）・田中啓治（理化学研究所）・西田真也（NTTコミュニケーション科学基礎研究所）・藤田一郎（大阪大学）・三上章允（京都大学霊長類研究所）・宮下保司（東京大学）であった。

文責：小松英彦



第27回生理研コンファレンス

1999年11月6日-8日

「Mechanisms of Cell Signaling in Early Development」

オーガナイザー：宮崎俊一（東京女子医大、生理研）

岡崎コンファレンスセンター

細胞内代謝部門は、生理研国際シンポジウム「Mechanisms of Cell Signaling in Early Development」[初期発生における細胞信号伝達機構]を平成12年11月6日から8日までの3日間、宮崎俊一教授（生理学研究所客員教授、東京女子医科大学医学部第二生理学教授）がオーガナイザーとなって、岡崎コンファレンスセンターで開催した。生殖細胞（精子・卵子）の成熟、受精、胚発生開始を含む初期発生機序の解明は、生物学上重要な研究課題であるばかりでなく、医学・農学領域への応用の基礎になる有用な研究課題でもある。本シンポジウムは、初期発生における細胞信号伝達機構に焦点を絞り、特にヒトを含めた哺乳動物の受精のメカニズムを中心に、このテーマに関わる生物学・医学・農学の国内外の先端的研究者が最新のデータを持ち寄る機会を我が国で設け、情報交換と今後の研究方向・ストラテジーを討論することにより、さらなる相互研究協力関係を確立することを目的として開催された。生理学研究所、内藤記念科学振興財団、加藤記念難病研究助成基金から援助をいただいた。

本シンポジウムは比較的小さい国際シンポジウムであり、参加者は約70名で、海外から7名（米国4、英国2、フランス1）、国内から15名の招待講演と、21題の

ポスター発表があった。シンポジウムは"discussion meeting"と位置づけ、また若手研究者の参画を呼びかけ、活発な討論が行われて、非常に有意義なものとなった。会期中に、生理研の見学、岡崎城見物、懇親会などを折り込み、最新研究情報の交換ばかりでなく、パーソナルコミュニケーションも充分でき、所期の目的が充分達成された。

招待講演者は、David Carroll (Florida Inst Technol)・Rafael A. Fissore (Univ Massachusetts)・Douglas Kline (Kent State Univ)・Christian Sardet (CNRS/Univ P M Curie)・Stephen A. Stricker (Univ New Mexico)・Karl Swann (Univ College London)・Michael Whitaker (Univ of Newcastle)・岩尾康宏（山口大理）・岡部 勝（大阪大遺伝情報実験施設）・岡本治正（工業技術院生命工学）・小倉淳郎（国立感染症研獣医）・尾田正二（東京女子医大生理）・経塚啓一郎（東北大浅虫臨海）・黒田英世（富山大理）・河野友宏（東京農業大畜産）・高橋國太郎（明治薬科大病態生理）・出口竜作（宮城教育大生物）・浜口幸久（東京工生命理工）・御子柴克彦（東京大医科学研）・宮崎俊一（東京女子医大生理）・毛利達磨（生理研細胞内代謝）・森沢正昭（東京大三崎臨海）であった。



第28回生理研コンファレンス

2002年2月26日-28日

「Inhibitory Neural Transmission in the Brain Structure and Function」

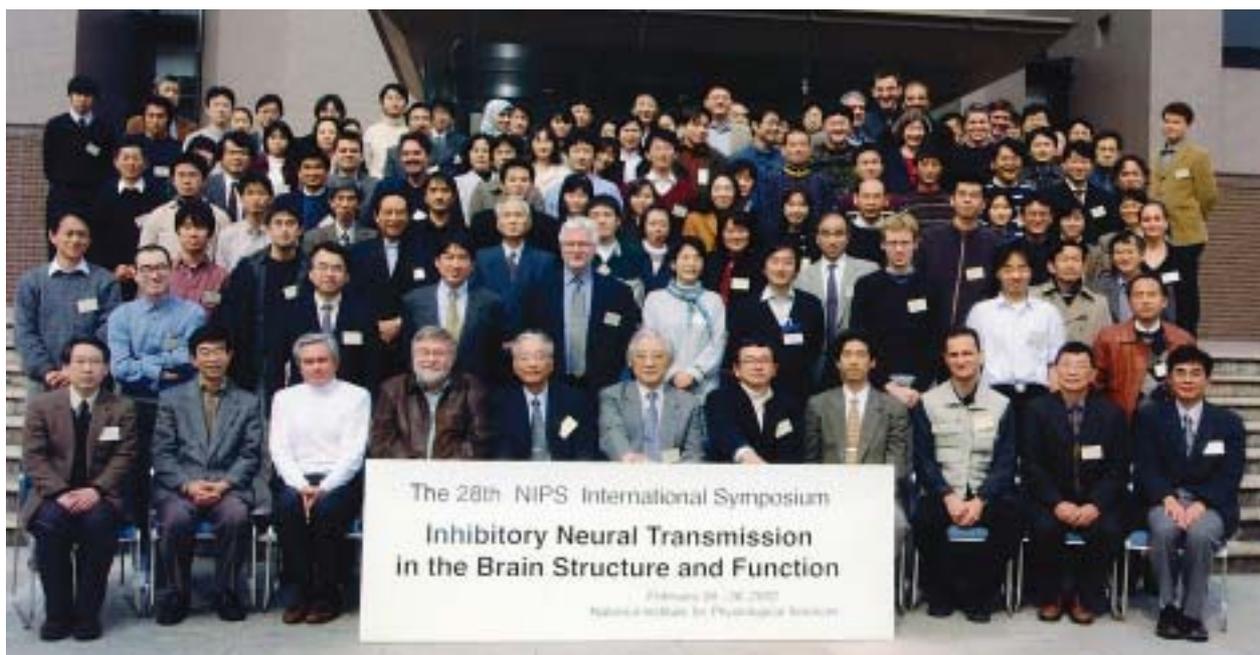
抑制性神経伝達

オーガナイザー 小幡 邦彦、柳川右千夫（神経化学）

川口 泰雄（大脳神経回路論）

神経化学部門では高次神経機構部門の協力により、GABAの合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素GADの2型について遺伝子ノックアウトマウスの作出を世界に先駆けて成功し、その解析によってGABAの役割についての知見を広めることができた。またHuman Frontier Science Program (HFSP)の支援により国際研究チーム（ドイツ、米国、英国、日本）を形成して、これらのマウスの解析を含めた共同研究を行ってきた。本コンファレンスでは、さらに広く、興奮性に並んで研究が盛んになってきている抑制性シナプス伝達の役割を、米国7名、ドイツ2名、スイス2名、ハンガリー2名、フランス1名の招待講演者を含めて、計147名が参加して発表・討論した。講演26題、ポスター発表27題が行われ、最近のトピックスである大脳皮質ニューロンの発生分化に対するGABAの作用、大脳GABAニューロンの水平移動・対側移動、回路発生・可塑性におけるGABAシナプスの関与、GABA作用の興奮抑制スイッチング、GABAニューロンによる神経

回路動作の調節、GABABレセプターが関係する各種行動異常、GABAAレセプターユニット特異的な薬物開発の可能性などについて、その第一線研究者と直接に情報交換することができた。国内国外の研究者間の交流だけでなく、ヨーロッパ米国間の往来もそれ程密接でないようで、外国からの研究者にもこの機会には有意義であったとの評価を得た。会議後も新たな共同研究がいくつも生み出され、GABA研究の進展にいささか寄与できたものと考えている。（文責：小幡邦彦）



第29回は事情により中止

第30回生理研コンファレンス

2003年3月12日～15日

「Frontiers of Biological Electron Microscopy - Proteins to Supramolecules」

生物電子顕微鏡の最前線－蛋白質から超分子へ

委員長（兼事務局長）：永山國昭

岡崎コンファレンスセンター

本シンポジウムは、医学部主導のミクロ解剖学、組織化学と理学部主導の高分解能電顕、電子線結晶学を融合することを目的とし、平成15年3月12～15日の4日間、岡崎コンファレンスセンターで開催された。海外から24名、国内から16名の招待講演者を含む参加者延べ180人により4日間の議論が展開された。幸い天候に恵まれ全スケジュール（基調講演3題、一般口演29題、ポスター43題）を予定通り遂行することができた。以下プログラムの概要（セッションテーマと講演者）と当日写真を示したい。

3月12日（水曜日）

12：00－14：00

レセプション

14：00－15：30

複合的方法Ⅰ－プリオン構造

T. James、H. Wille、赤坂一之

（座長：桑田一夫）

16：00－17：30

複合領域Ⅱ－アミロイド構造

山口晴保、橘 秀樹、荒井啓行

（座長：後藤祐児）

18：00－18：45

基調講演（廣川信隆）

（座長：永山國昭）

19：00－21：00

ポスターセッション

3月13日（木曜日）

9：00－10：30

透過電顕技術Ⅰ－電子位相顕微鏡

K. Nugent、細川史生、永山國昭

（座長：田中通義）

11：00－12：30

透過電顕技術Ⅱ－Cs補正

M. Haider、高井義造、R. Danev

（座長：田中信夫）

14：00－16：00

細胞構造Ⅰ－オルガネラ

T. Ishikawa、W. Baumeister、M. Marko、

B. Marsh

（座長：藤木幸夫）

16：30－17：30

細胞構造Ⅱ－細胞骨格

K. Downing、S. Stoilova

（座長：廣川信隆）

18：00－18：45

基調講演（J. Heuser）

（座長：濱 清）

19：00－21：00

バンケット

3月14日（金曜日）

9：00－11：00

細胞構造Ⅲ－筋肉

K. Holmes、M. Reedy、R. Craig、

片山栄作（座長：R. Schroeder）

11：30－13：00

細胞構造Ⅳ－細胞膜／形質膜

M. Kuehnel、J. Rash、藤本 和

（座長：藤本豊士）

14：30－15：30

ウイルス構造

T. Crowther、W. Chiu

（座長：光岡 薫）

16：00－17：30

バクテリア構造

A. Blocker、相澤慎一、米倉功治

（座長：廣瀬恵子）

18：00－18：45

基調講演（D. DeRosier）

（座長：難波啓一）

19：00－21：00

ポスターセッション

3月15日（土曜日）

9：00－10：30

複合的方法Ⅲ－超分子ダイナミクス

M. Valle, C. Brooks III, W. Wriggers

（座長：馬場則男）

10：45－12：15

複合的方法Ⅳ－光顕／電顕複合法

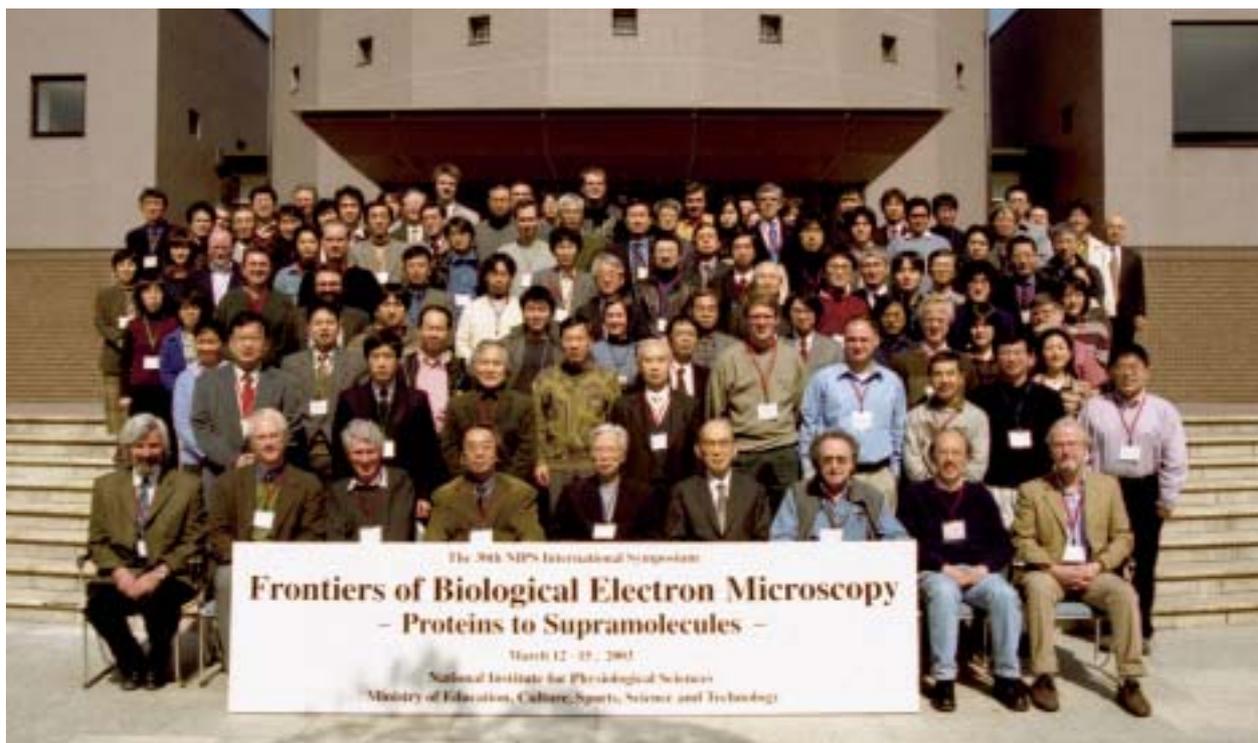
M. Ellisman, 篠田 晃、重本隆一

（座長：白田信光）

12：15－13：00

基調講演（月田承一郎）（座長：永山國昭）

今回のシンポジウムの成果を要約すれば以下のようになる。i) 形態学としての生物電子顕微鏡のフロンティアは、細胞丸ごとの超微小構造を立体的に見る低音トモグラフィーにある。ii) 光学顕微鏡と電子顕微鏡の協調利用は生物機能の研究に重要な局面を開く。iii) 電子位相顕微鏡は次代の生物用電顕として有用である。海外から数多くの一級の見学者を迎えることが出来、学問的に大きな成果が得られるとともに多数参加した国内若手研究者に大きな刺激を与えることができた。ここから新しい共同研究、特にミクロ解剖学と高分解能電顕の新しい融合のスタートを期待したい。



第31回生理研コンファレンス

「Multidisciplinary Approaches to Sensorimotor Integration

---Old Questions Meet New Concepts---

感覚運動機能研究への多様なアプローチ

新しい研究パラダイムによる最新の展開

期 間：平成16年3月16日～3月18日（3日間）

場 所：岡崎コンファレンスセンター

オーガナイザー：伊佐 正、南部 篤（生理研）、北澤 茂（順天堂大）

参加者：合計220名

内 訳：国外からの参加者 26名 国内からの参加者 194名

招待講演者名（順不同）

国外20名 Eberhard E. Fetz, Roger N. Lemon, Bror Alstermark, Andrew Schwartz, Stephen H. Scott, Randy Flanagan, Daniel Wolpert, Ole Kiehn, Sten Grillner, Joseph Fetcho, Hans Hultborn, Peter L. Strick, Reza Shadmehr, Okihide Hikosaka, Hagai Bergman, Hitoshi Kita, Adonis Moschovakis, William C. Hall, Martin Paré

国内18名 Yoichi Oda, Jun Tanji, Atsushi Iriki, Tomoo Hirano, Mitsuo Kawato, Masahiko Takada, Toshihiko Aosaki, Kenji Doya, Yoshikazu Shinoda, Kikuro Fukushima, Minoru Kimura, Shigeto Sasaki, Kiyoshi Kurata, Kenji Kawano, Tadashi Isa, Shigeru Kitazawa, Soichi Nagao, Atsushi Nambu

概要

運動制御の中枢神経機構は古くから多くの研究がなされてきており、脳のどの部位がどのような機能を担うかについて見解の合意がある程度形成されていたように考えられてきた。しかし近年の新しい神経科学領域の方法論、実験技術の革新によって多くの古典的概念が見直しを迫られてきている。実験手法としての電気生理学・神経解剖学・行動解析の重要性は今でも変わらないが、分子遺伝学的技術が適用できるモデル動物を用いた研究、in vitroスライス標本を用いた局所神経回路の構成素子の解析、細胞の活動から脳全体の活動を可視化するイメージング技術、心理学的実験パラダイムの導入と計算論的神経科学の研究手法と組み合わせることによって、近年急速にこれまでにない多くの新しい知見が得られている。本シンポジウムでは脊髄、脳幹から小脳、大脳基底核、大脳皮質など様々な領域の機能を対象とし、上記のような様々な実験手法を用いて最先端の研究を行っている世界の第一線の研究者を一同に集め、最新の研究成果の発表を行い、共通の問題を議論した。まず、脳幹、脊髄の遊泳、逃

避行動、歩行などのパターン生成回路の研究については近年様々なイオンチャンネルの寄与（Grillner）が明らかにされてきたこと、さらに分子遺伝学手法を用いた手法でゼブラフィッシュやマウスなどを用いた最先端の研究（Fetch, Oda, Kiehnら）が報告された。さらに霊長類の大脳皮質の一次運動野と脊髄介在ニューロン群の手の運動制御に対する役割（Alstermark, Fetz, Strick, Lemon, Schwartz, Scottら）、前頭前野や補足運動野、前補足運動野、運動前野などの高次運動野による運動制御について（Tanji, Kurata, Takadaら）から最新の研究成果が報告された。またIrikiはサルが道具使用を学ぶ過程における頭頂野と運動前野の関与について論じた。そしてこれらの運動制御に関する心理物理学的研究と計算論的モデルについてKawato, Wolpert, Shadmehr, Kitazawa, Flanaganらによる最先端の研究成果が発表された。その他、眼球のサッケード運動制御における中脳上丘の役割について局所神経回路のスライス標本による研究（Hall, Isa）、神経活動のイメージングによる研究（Moschovakis）、そして意思決定機構における上丘の役割に関するサルにお

ける神経活動の解析 (Pare) など密度の濃い発表がなされた。またKawanoとFukushimaは追跡眼球運動の制御に関わる大脳皮質の神経機構を論じた。さらに小脳の学習機構に関する分子生理学的研究について HiranoとNagaoは遺伝子改変マウスを用いた成果を報告した。さらに大脳皮質の神経回路 (Kita, Aosaki, Nambu) さらに強化学習や動機付けに対する大脳基底核の研究成果について (Bergman, Hikosaka, Doya, Kimura) らが神経活動の記録と計算論モデルを組み合わせた研究成果などが報告された。

これらの口演全37演題 (1題30分) のほかにポスターセッションを行い、83題の発表が行なわれた。またポスターセッションの一部の演題 (14題) については各自の研究内容を5分でまとめて全員の前で話をするセッションを設け、好評であった。今回の口演はいずれも質が高く、聴いた者は皆最先端レベルの研究に触れることができたといえる。またポスターセッションの発表の内容も大変質の高いものであった。参加者は220人と常時岡崎コンファレンスセンターは満員であり、国内当該分野の研究者はほぼ全員が参加していたと言って差し支えない。

また、シンポジウム前日には "get-together party", 二日目に "Banquet", また最終日には "farewell dinner (招待講演者のみ)" を開催し、参加者同士の交流が活発に行われた。Banquetの際には和太鼓の演奏が披露された。後半には、主に海外からのゲストも多数演奏

者に加わって盛大な演奏が行われ大好評であった。また、招待講演者が宿泊したホテルにて、毎晩カクテルパーティを企画し、深夜まで活発な議論が行われていた。



懇親会でのかがみ割り
左より Sten Grillner, Eb Fetz,
Tadashi Isa (Organizer), Roger Lemon



集合写真

第32回生理研コンファレンス

2004年11月11～13日

「Adult neurogenesis in normal and pathological conditions」

正常および病的状態の成体脳における神経新生

自然科学研究機構 山手3号館大会議室

オーガナイザー：Derek van der Kooy (トロント大学)

等 誠司、池中一裕 (生理学研究所・分子神経生理部門)

哺乳類の脳は、主に胎仔期における爆発的な神経前駆細胞の増殖と、それに引き続く神経細胞分化、さらにグリア細胞の分化が起こり、複雑な神経ネットワークが形成されます。ごく近年まで、成体の脳では神経細胞の新生は無いと信じられてきました。しかし最近の研究により、ヒトを含む哺乳類の脳の一部領域では終生にわたって神経新生が起きており、脳が正確に機能するために必要ではないかと考えられるようになりました。私たちの脳でも日々新しい神経細胞が生み出され、古くなった神経細胞と入れ替わることにより、記憶などの脳の機能がリフレッシュされているのではないかと推測されています。成体脳における神経新生は様々な条件（例えばマウスを刺激の多いケージで飼育することや、ストレスを与えること）で変動しますが、その分子機構は不明な点が少なくありません。そこで、胎仔期から成体に至るまでの脳における神経細胞・グリア細胞の産生および再生という幅広い研究領域について、世界の一線で活躍している国内外の研究者の交流を目指して企画されました。実際、最先端の研究を行なっている研究者（海外より7名、国内より13名）に講演していただき、正常脳において神経新生が維持されているメカニズムや、病的状態における神

経新生の変化などのトピックスについて、活発な討論が交わされました。脊髄損傷や脳梗塞モデル動物を用いて、神経幹細胞や骨髄に存在する間葉系幹細胞による治療の可能性が論じられ、注目を集めました。これらの研究は、これまでほとんど治癒することがないと考えられてきた神経疾患を、細胞補充という新しい戦略で治療する再生医療にも結びつくものだと考えられます。一方、脳の発達段階で適当な数の神経細胞やグリア細胞がタイミング良く産み出される過程も、厳密な制御の下にあると考えられますが、そのメカニズムはよく分かっていないのが現状です。これらの話題に関しても、細胞内の情報伝達機構の詳細な解析や、個々の神経（前駆）細胞を丹念に追跡した結果が報告され、聴衆の感嘆を誘っていました。これらの講演に加えて、立食パーティーを兼ねたポスターセッションも行われました。22題のポスターが展示され、打ち解けた雰囲気の中で、しかし真剣なディスカッションが行われました。最終的な参加者は総勢80名（海外より10名、国内より70名）で、まとまりの良いシンポジウムになりました。また、若手の研究者にとっても、最先端の研究成果に触れるとともに、新たな共同研究を立ち上げる良い場となったと確信しております。



第33回生理研コンファレンス

「International symposium celebrating the 40th anniversary of troponin discovery Regulatory proteins of striated muscle; structure, function and disorder」

筋収縮の調節蛋白質：構造と機能および疾患－トロポニン発見40周年記念－

オーガナイザー：大槻磐男（東京慈恵医大）、岡田泰伸（生理研）

江橋節郎先生が筋収縮のカルシウム調節タンパク質のトロポニンを発見されてから丁度40年を迎えたのを機会に、本コンファレンスが2005年10月25日－28日の4日間にわたって記念シンポジウムとして開催された。会場の岡崎コンファレンスセンターに国内外の関係者約140人が参集し、代表的な研究者32人による講演と活発な討論が行われた。シンポジウムの前半ではトロポニン研究発展の経過をまとめるとともに、最近進歩が著しい構造生物学および医学的な側面に重点を置いて講演と討論が行われた。そして後半には、ミオシン連関調節機構、興奮収縮連関と疾患、生筋X線回折、モータータンパク質、などの関連分野の代表的な研究者による講演が行われた。主要項目と講演者は以下の通りである。

- 1) トロポニン・トロポミオシン調節機構；大槻磐男, J. Gergely, 前田雄一郎, R. J. Fletterick, B. D. Sykes, 若林健之, S. E. Hitchcock-DeGregori, L. S. Tobacman, M. A. Geeves, 三木正雄, 荒田俊昭, 田之倉優, 似内 靖, 香川弘昭
- 2) 心筋トロポニン調節と疾患；M. L. Moss, R. J. Solaro, J. Mogensen, 森本幸生, 豊岡照彦
- 3) ミオシン連関調節；A. G. Szent-Gyorgyi, 小濱一弘
- 4) 興奮収縮連関と疾患；遠藤 實、小川靖男、飯野正光、豊島近
- 5) 生筋X線回折；若林克三, H. E. Huxley
- 6) モーター蛋白質；石渡信一、柳田敏雄、小田敏郎, 木下一彦、片山栄作



40周年祝賀レター披露後の江橋先生のスピーチ。右は江橋先生の奥様。左は大槻教授。



鏡割り：左より小幡教授、Gergely教授、Szent-Gyorgyi教授、Huxley教授



懇親会にて。左より大槻教授、Gergely教授、Szent-Gyorgyi教授、Huxley教授、岡田教授

第34回生理研コンファレンス

(総合研究大学院大学・生理学研究所 国際シンポジウム)

2006年3月8-10日

「International Conferences on Cross-modal Integration and Plasticity: Multidisciplinary Approaches using Noninvasive Functional Neuroimaging Techniques」

感覚間統合と可塑性

～ヒト高次脳機能への多角的アプローチ～

岡崎コンファレンスセンター

オーガナイザー

定藤規弘 (生理学研究所・総合研究大学院大学生理学専攻)

山森哲雄 (基礎生物学研究所・総合研究大学院大学分子生物機構論専攻)

尾崎 統 (統計数理研究所・総合研究大学院大学統計科学専攻)

異なる感覚間の統合を脳がいかにしているか、は神経科学におけるきわめて重要な問題である。近年、脳血流を用いた機能画像法や電気活動の非侵襲的計測法の進歩は目覚しく、この問題を生きた人間において観測・研究することが可能となった。本シンポジウムでは、感覚間統合と脳可塑性に焦点をあて、ポジトロン断層画像, 機能的MRI, 脳波, 脳磁図, 経頭蓋磁気刺激法あるいはそれらの組み合わせにより多面的に探求を続けている研究者を招聘し、その交流を目指して企画された。最先端の研究を行なっている研究者(海外より13名、国内より6名)に講演していただき、活発な

討論が交わされた。打ち解けた雰囲気の中で、しかし真剣な議論が行われた。最終的な参加者は総勢71名(海外より16名、国内より55名)で、まとまりの良いシンポジウムになった。また、若手の研究者にとっても、最先端の研究成果に触れるとともに、新たな共同研究を立ち上げる良い場となった。



第35回生理研コンファレンス

2006年7月24日-26日

「Recent Advances in Cortical and Hippocampal Microcircuits」

大脳皮質・海馬の局所神経回路研究

岡崎コンファレンスセンター

世話人：生理学研究所 大脳神経回路論 窪田 芳之

名古屋大学 環境医学研究所 吉村由美子

受入責任者：生理学研究所 大脳神経回路論 川口 泰雄

参加者124名（うち、外国人14名）

シンポジウム演題：18題、ポスター演題：31題

大脳皮質の神経回路構築の解析は、現在、大きな飛躍の時を迎えていると言っても過言ではないと思います。今まで未知であった多くの事実が分子脳科学や多電極記録法等の新しい多様な手法で、今まさに、明らかになろうとしております。Edward M Callaway博士 (Salk Institute, USA), Sacha B Nelson博士 (Brandeis Univ., USA), Gabor Tamas博士 (Szeged Univ., Hungary), Jackie Schiller博士 (Technion, Israel), Takao K Hensch博士 (RIKEN-BSI, Harvard Univ. USA) 等にご参加頂き、最新の成果を発表していた

できました。さらに、日本の大脳皮質神経回路研究の諸先生方にも、秀でた研究をご発表していただき、活発な質疑応答を交えた有意義な会合となったと考えています。また、ポスター発表にも31演題が集まり、日本の若き神経科学研究者や院生達も、第一線を走っておられる研究者と直接ディスカッションする機会を得た事で、大いに刺激を受けたと考えております。参加していただいた諸先生方との交流も深まり、多くの意味で非常に有意義であり、大変楽しい会合でした。



前列左3人目から、藤田一郎（大阪大学）、金子武嗣（京都大学）、Kathleen Rockland (RIKEN-BSI), Takao K Hensch (RIKEN-BSI, Harvard Univ., USA), Sacha B Nelson (Brandeis Univ., USA), Jackie Schiller (Technion, israel), Victoria M Puig (生理研, MIT, USA), 池谷裕二（東京大学）、川口泰雄（生理研）。

2列目中央付近左から、福田孝一（九州大学）、木村文隆（大阪大学）、窪田芳之（生理研）、Edward Callaway (Salk Inst, USA), Gábor Tamás (Univ. of Seged, Hungary)

会場風景



親睦会風景



第36回生理研コンファレンス

2006年10月20日-23日

「第3回ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム」

平成18年度日本学術振興会 国際学術集会事業
会長：村上政隆、副会長：Alessandro Riva、杉谷博士
岡崎コンファレンスセンター

平成18年度の第36回生理研コンファレンスは、10月20日から23日までの4日間、岡崎コンファレンスセンターで開催された。本会は、生理学研究所が主催し、財政的には日本学術振興会国際集会助成事業としてJSPS助成を中心に、日本製薬団体連合会の援助、生理研の研究会事業のサポート及び参加者の登録費により実施された。ステンセンシンポジウムは「唾液腺をあらゆる角度から研究し人類の福祉に役立たせる」を主要テーマとしており、第1回が1995年聖ステンセンが埋葬されているイタリアのフローレンスで開催された。生理研は1992年9月三河ハイツに唾液腺の生理／薬理／生化学研究者を3日間缶詰にして開催した。これは「伝説のYukata Symposium」として知られているが、1994年さらに解剖学からRiva教授を招き生理研研究会に続き、生理学大会（高松）でミニシンポジウムを開催したのが、本シンポジウムの前史となる。第1回ステンセンシンポジウムには村上が単身生理学から乗り込み形態学と機能学の接触を図った。このささやかな成功は1997年第2回のイタリア、カリアリでのシンポジウムとなり、各国から唾液腺にかかわる病理学者／生理学者／生化学者／薬理学者が招聘され、サルジニア州政府の援助のもと唾液腺分野では最も高い権威を有する国際学会としてその名をあげた。以来9年間 Grantの不調で開催不能であったが、その間にアメリカ合衆国で発足した「唾液分泌に関するゴードン会議」の参加者／主催者が日本での開催を強く希望したため岡崎でのステンセン会議開催の準備が開始された。第2回目のステンセン会議で成功を収めたサルジニア島の市民とシンポジウムの交流を日本でも継続発展させ、市民に基礎研究の豊穡な歴史と蓄積の一端を味わっていただくため岡崎市、イタリア大使館、イタリア文化会館の援助の下、市民公開講演会と演奏会を開催した。

海外14カ国から52名、国内から70名、計122名が参

加し、日本初の唾液腺国際シンポジウムの名に恥じない規模のものとなった。講演40題、ポスター60題のシンポジウムは、日本生理学会、日本解剖学会、日本顕微鏡学会、日本歯科基礎医学会、日本唾液腺学会、日伊医学協会、FAOPS2006の協賛を得て開催され、各学会の強力な後援は本会成功の大きな要素であった。また、岡崎市および岡崎市民サークルも文化交流のために本会に惜しみなく支援し、暖かい交流が生まれた。

20日の開会式では水野所長の歓迎の辞に続き岡田生理学会会長、岡崎市石川助役のご挨拶をいただき、久米川日本唾液腺学会会長および在日イタリア大使Bova氏からのメッセージが紹介された。市民公開講座は来年没後350年を迎える生理学の父ハーベイに発見のきっかけを作ったファブリキウスの解剖図譜とその日本西洋医学の黎明に及ぼした影響について副会長Riva教授が講演。その後、ファブリキウスの解剖講堂で演奏会をもったテリルストーン教授（ピツイエンツァ音楽院）がリュート演奏会をもちステンセン時代を偲んだ。

21日からの本会議では唾液を用いた診断学の可能性を議論し、臨床応用が開始されたため出席できなかったNIHのBaum博士からソウルで手渡されたDVDを公開し、唾液減少症に対する遺伝子治療のまさにリアルタイムで実施されている実際を報告した。質量分析法の急速な発展により、分泌蛋白の概念が変わりつつある現場からの報告、In vivoでの実験で用いられるpilocarpineの刺激作用部位の議論、羊の耳下腺の微細構造の新しい発見、マウス顎下腺灌流実験の成功、傍細胞の水経路とアクアポリンの果たす役割についての議論、刺激一分泌連関の新しい観点等、現時点における最前線をくまなく網羅し、次の課題を見据える議論が24日の遠足に至っても行われた。まさに唾液腺研究史に残る歴史的な会議となった。会議の前半を土日と

し、多くの参加を可能にすることができたが、補佐員は手伝えることができず、運営をサポートできる職員は限られたため、参加した多くの大学院生が、会場係として協力した。この若手の運営への積極的な参加は大

学共同利用機関の機能が極めて有効に発現した証左であり、将来の本分野の発展が大いに期待できるところである。

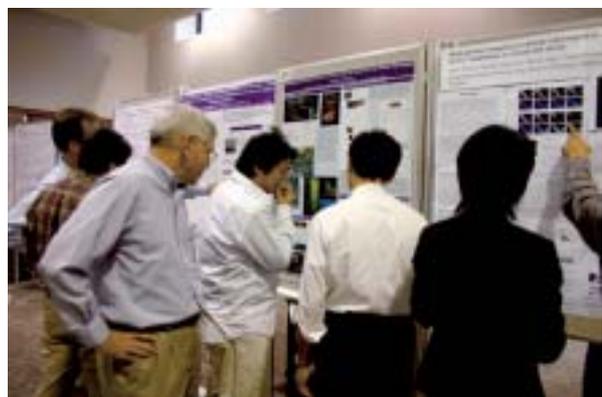
文責：村上政隆



参加者の集合写真



James W Putney Jr 博士の講演



ポスター会場でのdiscussion



コンファレンスセンターでのFarewell party

第37回生理研コンファレンス

2007年3月14日-16日

「Electro-chemical signaling by membrane proteins: biodiversity and principle」

膜電位－化学シグナルの新展開：多様性とメカニズム

大会長：岡村康司、組織委員：久保義弘、高田慎治、青野重利、中川敦史

岡崎コンファレンスセンター

平成18年度の生理研国際シンポジウムを、総合研究大学院大学国際シンポジウム、及び蛋白研との連携研究「膜タンパク研究国際フロンティア」との共催の形式により、平成19年3月14-16日の三日間にわたり計画している。この会の趣旨としては、これまで日本が大きく貢献し、ここ数年、ゲノム科学、構造生物学と最先端の単分子計測技術の進展により世界的な大きな展開を見せている電位センサー膜タンパクやプロトン制御膜蛋白に着目し、構造生物学、細胞生物学、ゲノム科学の複数の分野での研究者を集め、学際的融合的な研究・教育の発展を目指す予定である。

March 14 (Wednesday)

Session1 Structure of ion channels

(Discussion leader and Chair: Jianmin Cui)

- 10:05-10:45 Kenjiro Yoshimura "Mechanosensitive channel responds to and resists the membrane stretch"
10:45-11:25 Yoshinori Fujiyoshi "Significance of multifunctional channels"

Special Lecture 1 (Chair: Yasushi Okamura)

- 13:30-14:30 Francisco Bezanilla "The operation of the voltage sensor"

Session2 Mechanisms of voltage sensing

(Discussion leader and Chair: Ming Zhou)

- 14:45-15:25 Ehud Y. Isacoff "Sensing voltage"
15:25-16:05 Peter Larsson "Mechanisms of voltage activation in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels"
16:05-17:00 Poster

Session3 Modification of voltage dependence

(Discussion leader and Chair: Peter Larsson)

- 17:00-17:40 Jianmin Cui "Interaction between the Voltage-Sensor and Cytosolic Domain in BK Channels"
17:40-18:20 Ming Zhou "Functional Coupling between Voltage-Dependent Potassium Channel and Aldo-keto Reductase"

March 15 (Thursday)

Session4 Mechanisms of proton-conducting proteins

(IPR-OIIB Joint Symposium)

(Discussion leader and Chair: Colin Wraight)

- 9:00-9:40 Hideki Kandori "Mechanism of light-driven proton and chloride-ion pumps"
9:40-10:20 Takeshi Murata "Ion transport mechanism of V-ATPase"
10:40-11:20 Tomitake Tsukihara "Proton pumping coupled with dioxygen reduction of cytochrome c oxidase"

Special Lecture2 (Chair: Yoshinori Fujiyoshi)

- 13:00-14:00 Gunnar von Heijne "Membrane protein assembly"

Session5 Biodiversity of voltage-dependent channels

(Discussion leader and Chair: Ehud Y. Isacoff)

- 14:15-14:55 Andy Spencer "Potassium channel diversity in lower metazoans - relating structure to voltage sensitivity and physiological function"
14:55-15:30 Yasushi Okamura "Biodiversity of voltage-sensor domain proteins"
15:30-16:05 Yoshihiro Kubo "Voltage and [ATP]-dependent "gating" of ATP receptor"

channel P2X2"

16:10-18:40 Poster (Okazaki Conference Center)

March 16 (Friday)

Session6 Biological role of proton-conducting proteins
(IPR-OIIB Joint Symposium)

(Discussion leader and Chair: Atsushi Nakagawa)

9:00-9:40 Thomas DeCoursey "pH- and voltage-
dependent gating enables voltage-gated
proton channels to perform their physio-
logical functions"

9:55-10:35 Ai-Sun Tseng "Biophysical control of tail
regeneration in *Xenopus*"

Session7 Emerging themes of ion channels

(Discussion leader and Chair: Thomas DeCoursey)

10:35-11:15 Paul Kemp "Potassium channel protein
partners: gas sensing in the nervous sys-
tem"

11:30-12:10 Makoto Tominaga "Thermosensitive
TRP channels: their structure-function
relationship and physiological signifi-
cance"

12:10-12:50 Gisela Wilson "EAG potassium channels:
new functions for voltage-sensing"

12:50-12:55 Closing Remark: Yasushi Okamura

一 般 公 開

年月日：1999年11月6日（土）
 テーマ：こころとからだの探検
 入場者数：1,603名

平成11年度の一般公開は「こころとからだの探検」というテーマを掲げて、11月6日（土）の9時半から午後5時まで行われ、1,603人が見学に訪れた。以下のような展示があり、それと平行して、八木健助教授による「遺伝子からみたこころ」、岡田泰伸教授による「やせすぎず、太りすぎない細胞」、森茂美教授による「人と脳と環境」という講演が行われた。



展 示 テ ー マ	担当部門
脳と歩行運動	生体システム
見ることの不思議 —そのとき脳で何がおこっているのか—	高次神経性調節
『もの』の形を記憶する細胞	高次液性調節
ヒトの脳のやわらかさに迫る	心理生理学
注意をみる	高次脳機能
カルシウムは『神の見えざる手』か	液性情報
脳の細胞を観察しよう	大脳神経回路論
脳細胞機能を最新の調べ方	神経情報
脳をつくる遺伝情報	高次神経機構
生理学研究を支える計算機技術	生体情報処理室
巨大細胞でみる分子の働き	生体膜
細胞はやせすぎない、太りすぎない—いつも容積はおなじ—	機能協関
細胞の世界 —生きている細胞—	形態情報解析室
不安心理を探る	神経化学
受精のメカニズムとカルシウムの役割	細胞内代謝
脳の情報を伝えるミクロの世界	脳形態解析
超高圧電子顕微鏡による細胞の世界	形態情報解析室
脳波・脳磁図を用いた人間の脳機能の測定	感覚・運動機能
生活活動を担うマイクロマシーン —タンパク質の世界—	超微小形態生理
生命の永久保存は可能か —受精卵凍結の現状と未来—	動物実験施設

年月日：2002年10月26日（土）

テーマ：科学の目で見るところとからだ

サイレンスレンジャー講師：

北海道南茅部高等学校

堀 輝一郎 氏

入場者数：1,496名

岡崎国立共同研究機構一般公開は、一般市民の方を対象に中学、高校生でもわかるような内容にて研究所の活動を説明する趣旨で、昭和54年から開始され、昭和63年からは3研究所持ち回りで実施されており、2002年度は、2001年度の基礎生物学研究所に引き続く開催となった。

2002年のメインテーマは、「科学の目でみるところとからだ」で、異なる階層と種類の機構で形成される生体、その機能を解明する自然科学たる生理学を分かりやすく説明する、という課題であった。「体験」重視を合言葉に、各部門夫々に工夫を凝らして、展示・説明を行った。パネル、PCやビデオ上映などを用いた多角的・画像中心の説明と、体験実験とを巧みに組み合わせ、「老若男女を問わず」「多数の方に」「体験していただく」という異なる要件が上手に満たされており、研究に多忙中、情熱をもって準備していたのがよく分かる活動であった。

今回の新機軸として、「若い人に科学の体験を」ということで、中学生を対象とする「サイエンス・レンジャーによる公開実験」を企画した。サイエンス・レンジャーとは、「科学実験」を通して、子どもたちに科学の素晴らしさを伝えたいと考えている実験名人たちのことで、出動の要請を受けて全国各地で出前の科学実験を行なっておられる (<http://ppd.jsf.or.jp/shinko/pro/sr/>)。ご自身サイエンス・レンジャーである永山教授のご紹介で、岡崎市教育委員会の先生方と打合せの上、北海道南茅部高校・堀輝一郎教諭をお招きして、偏光板を使った公開実験を、岡崎カンファレンスセンターにて開催した。市内中学校18校、生徒約320名と教諭10名が参加、午前中3回の実験で、中学生100余名を45分間引き付けて離さないプロの業を見せていただいた。また前日のリハーサルが大好評で、一般公開終了後にアンコール公演をお願いした。公開実験に参加した後中学生たちは3陣に分かれて生理研



に来られ、熱心に見学された。機構キャンパスをこのように若い人たちが歩く姿は大変新鮮で、20年後には彼らの世代が研究の主力になるであろうことが想起された。

天気が午後になって下り坂になったものの人の流れに滞りなく、入場者数は約1500人であった。付帯活動として、研究内容を簡潔にまとめた一般公開用パンフレットを作成し、そのHTML版をWEBに掲載した (<http://www.nips.ac.jp/pamph/2002/>)。

年月日：2005年10月15日（土）

テーマ：心と体の探険 先端科学が見ているもの

入場者数：1,800名

10月15日（土）に統合事務センターの協力のもと生理学研究所の一般公開が行われた。分子研、基生研とのローテーションにより3年に一度行われてきた本行事は今回が8度目（3研究所同時開催のものを含めると9度目）にあたり、岡村教授が実行委員長を、南部教授が副実行委員長を務めた。今回は山手地区の建物群が全て完成して最初の一般公開にあたり、山手地区のスペースにおいて20部門（うち1は客員部門）の研究紹介を行った。明大寺地区の研究部門が移動して展示を行うスペースとして、統合バイオサイエンスセンターおよび3研究所共通のスペースを借用した。展示内容は体験型イベントに比重をおき、研究内容を「見る、訊く」だけに留まらず実際に手を動かして「体験」してもらうもの（筋電図測定の体験、脳のパラフィンセクションの作成と染色、温度感覚の体験、レーベンフック復古版光学顕微鏡による生物資料の観察など）に重点を置いた。5年一貫制博士課程が始まったことや研究生活を一般の人に知ってもらうことを目的とし、

特別に大学院生のコーナーを設けた。コンファレンスセンター会場で、例年通り講演会を二つ（定藤教授による「見る脳と触る脳」、富永教授による「温度を感じるメカニズム」）行い、「生理研サイエンスレンジャー」として柿木教授らによる体験型デモ実験「これで君も名探偵 脳波が嘘を見抜く」を開催した（インターネットによる応募で開催3週間前には定員100名を超える大人気であり、当日も見学の申込が殺到した）。

雨の悪天候にもかかわらず、遠くは大阪府、静岡県からの来訪者を含め1,800名の方が来場した（これには岡崎市の理科教育活動の一環として理科の先生の引率による市立中学生191名と引率の教員を含む）。配布物として、ビジュアル面での工夫をこらし解説も平易でわかりやすくしたパンフレットと、生理研の名前入りのシャープペンシルを用意した。各展示を回って解答する形式のクイズラリーも行い、クイズラリーの参加賞として細胞についてビジュアル的に解説したオリジナルペーパーモデルを配布した。当日は、ケーブルテレビ、中日新聞、NHKの取材があり、当日夕方の愛知、岐阜、三重県共通のNHKの地方ニュースで数分間報道されたほか、中日新聞地方版にて柿木教授の「サイエンスレンジャー」が紹介された。

（文責 岡村康司）



生理学技術研究会

生理学技術研究会は、大学共同利用機関・生理学研究所が設置された時、研究所で展開される研究の高度の実験機器の管理、運営、保守をどう進め、所内外の研究者に専門性の高い技術をどう提供するのか、を全国の大学の医学系技官も交えて考える場として立ち上げられた。こうした使命のもと、大平仁夫初代課長（現名誉技官）と、赴任して間もない市川修技官（現技術班長）は、当時すでに実験機器の共同利用が進められ、技官がその機器の管理、運用、保守に当たっていた愛媛大学医学部、兵庫医科大学、金沢医科大学、大阪大学医学部、滋賀医科大学、徳島大学医学部等の共同研究室のメンバー、15人に呼びかけ、『生理学の研究機器の保守管理と有用、開発はどのように進めたらよいのか』をテーマに第1回の生理学技術研究会を開催したのが昭和54年2月である。以来毎年2月に開催し、毎年100人近い参加者の会として行われるに至っている。平成19年には30回を迎えることになる。この生理学技術研究会30年を5期に分け、振り返り、今後の課題を見てみたい。

第1期は、大学共同利用機関に設置された共同利用機器をどう運営していくか、そのために技術課組織はどうあるべきか、その中での技術者像とは何か、等の組織論をテーマにした時期である。この時期は先行大学から学ぶとともに、全国の医科大学に設置されつつあった実験実習機器センターと、よりすぐれた組織とは何か、を戦わした時期でもあった。第2期は、課の組織もでき、その中での技術職員の技術発表による技術の向上と交流を中心にした時期である。この時期の会は電気回路、機械工作、生化学分析、電子顕微鏡技術等の多様な技術発表の場となっていた。一方でお互いの技術の専門性も進み、会の発表の在り方を見直す

時期となってもいた。第3期には、技術発表を生化学分析分野、電気回路・機械工作・コンピュータ分野、光学、電子顕微鏡分野、実験動物分野の4専門技術分科会に分け、技術発表の専門性を高め、議論を深める場にした時期である。この時期に前後して基礎生物学研究所・技術課が農学、理学系の分野を背景に生物学技術研究会を立ち上げ、両研究所が並行して技術研究会を進めた時期でもある。第4期は、両研究所がそれぞれの分野を背景に研究会を重ねる内に研究テーマは違えどもそこで扱われる技術テーマは同一を見る時、分野の違いを融合させる技術発表の場として生理学技術研究会と生物学技術研究会を合同開催し、新たな会の運営に挑戦するとともに、これまでのそれぞれの技術研究会の趣旨を尊重し、それぞれ独自の企画も認め合うと言う新たな視点を技術研究会に導入した時期である。第5期は、そうした合同開催をしつつも、この30年に亘り開催してきた生理学技術研究会の趣旨は大学でも理解され実行されつつあり、そうしたなかで従来のことと同じように引き続き行うのではなく、大学共同利用機関技術課でしか出来ない研究会とは何か、企画とはなにかを考える時期が到来していると認識し、技術研究会の社会貢献を一層進めるために日本学術振興会科学研究費補助金奨励研究採択者による採択課題技術シンポジウムも合わせ開催するとともに、大学の法人化とともに急激に変わりつつある研究会の基盤の整備が課題となっている。

技術課員の努力でここまで来られた。今後多難ではあるが、15人で始まった第1回の生理学技術研究会の志を忘れずに進みたいと考えている。

（大庭 明生）

行 事

動物慰霊祭



追悼の言葉

内菌先生と生理研 —内菌耕二先生を偲んで

山 岸 俊 一

長い年月を生理学研究所（生理研）の設立のための準備活動に携わって来られ、初代の生理研所長として研究所の具体的な立ち上げに力を尽くされた内菌耕二先生が2006（平成18）年10月25日午後6時2分慢性呼吸不全のため武蔵野市の病院で逝去された。1916年生まれの90才のお歳であった。謹んでお悼み申し上げ、心からのご冥福をお祈り致します。

内菌先生は鹿児島のご出身であるが、鹿児島県立鹿屋中学校、旧制一高を経て、東大医学部に進まれ、1941年に大学を卒業された。医学部生理学教室の門を叩いてすぐ、5月に海軍軍医中尉として召集された。12月8日の太平洋戦争勃発とともに駆逐艦、潜水艦の軍医長として西南太平洋、豪州方面に従軍することとなった。ある時、潜水艦で航行中、米軍機に発見され爆撃を受けた。爆弾の届かない水面下80mまで沈下し、酸素不足状態で何時間も耐え、夜になって漸く浮上して爆沈を免れたという。1946年に復員して研究室に戻り、坂本嶋峰先生の指導を受けつつ「中枢神経の電気現象」の論文を纏め、医学博士の学位を取得し、1956年3月まで助手、講師を務めた。4月からは新潟大学教授として赴任、医学部第二生理講座を担当された。在任中、1959年から約2年間アメリカに出張、ユタ大学 Hunt教授の研究室に赴き、ここで電子顕微鏡を用いた神経系の研究に大きな関心を寄せられた。Bennett教授（ワシントン大学）に電顕技術の指導を受け、Trautwein教授（ゲッチンゲン大学）と兎心臓ペースメーカーの共同研究をしたことは重要な経験となった。この外遊をきっかけに神経活動に関わる神経の超微細構造の研究を進めた。1962年より東大教授となり、この時期の、神経シナプスに含まれる小胞に2型があり、球形のものは興奮性、扁平型のものには抑制性の作用に対応するという独創的な発表（Uchizono K. Nature 207: 642-643, 1965）により、1977年日本学士院賞を受賞された。

内菌先生は生理学の将来を検討するメンバーの一人として当初から新たな性格の研究所計画に関心を寄



せられていた。国外の研究室をつぶさに見てこられ、日本の講座単位型研究だけでは世界の趨勢から立ち後れるという心配を抱いておられた。生理学の若手の研究者有志約60人の生理研設立提案の活動をも大いに鼓舞された。且つ、活動に参加していた八木、塚原、岩崎、小幡、大地、福田さんらは内菌研究室のメンバーであった。1965年に生理学将来計画委員会が作られた折には本川弘一委員長（東北大学長）、勝木保次（東京医歯大医学部長）、時実利彦（東大教授）両副委員長と共に生理学研究所計画実現の課題に意欲的に取り組まれ、将来実現すべき研究方向や研究組織、研究機器などについて積極的に提言をされた。生体組織観察用の超高压電子顕微鏡の開発、導入プランも先生の夢であった。1967年10月に日本学術会議朝永振一郎会長から当時の佐藤栄作総理大臣宛に「人体基礎生理学研究所（仮称）」設置の勧告がなされた。ここで学術会議第7部を母体とする「生理学研究所設立準備委員会（本川弘一委員長）」が組織され、内菌先生は具体的活動を担当する実行委員長となった。研究所の候補地探しには委員会の若手メンバーを率いて仙台、筑波、静岡、松本、万博公園などの全国行脚をされた。生理研の実現という海のものとも山のものともつかない計画に向かったの、手弁当の無償の行為であった。1973年、学術審議会茅誠司会長が灘尾文部大臣に分子研、基生研、生理研の三研究所の基本構想について審議した結

果、「緊急に設立することが適当であるとの結論に達した」旨を報告した。ここで生理研設立計画はじめて「絵にかいた餅」から文部省が設置検討の調査を進める対象となり、内菌先生は1975年の調査協力者、1976年の調査会議委員として勝木、名取、江橋委員らと共に活動された。

1977（昭和52）年5月2日生理学研究所と基礎生物学研究所は生物科学総合研究機構を構成する双子の研究所として創設された。調査会議の人事選考により生理研所長内菌先生と生体膜部門担当の私との2名が職員として発令された。勝木次先生は研究機構長として8月に赴任された。基生研桑原所長、金谷教授と一緒に旧愛知教育大図書館に仮住まいをしながらのゼロからの出発であった。評議員、運営協議員の方々を所外から委嘱し、人事選考を進めた。初年度人事では亘教授、塚原教授（客員）、大平技術課長ら10名が決まった。研究所と附属施設の設計、3研究所共通の図書館、宿泊施設計画も含め超多忙の初年度であった。次年度からは、この発射台から飛び立った生理研を精力的に充実展開させて行かれた日々であった。内菌先生は勝木先生と一緒に当初は職員宿舍2号棟の3階と2階にそれぞれ住んでおられたが、こんなエピソードがある。奥様が東京のご自宅に戻っておられるときは先生がキッチンに立って調理法を逐一電話で聞きながら夕食を作られる。ある日フライパンの油に火がついてしまい、咄嗟の判断で3階の窓から地面にフライパンを投げ落とした。丁度2階で夕食の準備中だった勝木先生の奥様は外の暗闇を人魂が飛んだと思われた。勝木先生は翌日、研究所で一緒に昼食の折、家内は夕べ人魂が飛ぶのを見たそうです、と真顔で云われた。実は、と内菌先生が頭を掻いて前の晩の顛末を話され大笑いとなった。内菌先生の愛車スカイラインを駆っての運転ぶりも有名で、ギアチェンジでググッと加速する。岡崎－東京間往復も苦にせずやっておられた。ただ、先生の車に同乗させて貰ったひとは急加速ぶりに恐れをなしていた。

内菌先生の生理研ご在任中のお仕事を辿ってみると、年毎の定員、設備の概算要求に力を尽くされ、ご

在任中に当初の生理研構想をほぼ実現された。特に超高压電顕室、電子顕微鏡室、動物実験施設の設計と機器導入にはご専門を生かして意を配られた。国内外の研究者との交流も積極的に進められ、SEIRIKENの名は国内の大学よりも先に国外で知れ渡ったのではないかと思われる。ご自身の研究では睡眠物質の解明に打ち込まれ、東京都老人研の incoming 正躬室長、東京医歯大井上昌次郎教授のグループと共同研究を続けて来られた。大学院の設置計画については1979年末に三研究所による「大学院設置問題懇談会」が発足し、その纏め役を引き受けられたが、当初は基生研は大学院設置に必ずしも賛成でなく、事務局も法律的には新しい大学を作るに等しい計画に及び腰だったりして、進捗ははかばかしくなく、先生は大変苦勞された。（総研大は10年の努力を重ねて1989年開学が実現した。）1983年からは岡崎国立共同研究機構長と生理研所長を併任された。内菌先生は建設期に相応しい明朗闊達で行動的な所長さんであった。研究を始め何事に対しても「全力投球」が好きなお言葉であった。これまでのご功績に対し1986年に勳二等旭日重光章を受章された。

1985年5月より生理研所長は江橋先生にバトンタッチされ、内菌先生は静岡に移って静岡女子短期大学長を2年、静岡県立大学長を5年間務められた。先生は生理研所長時代から「長寿傑出人の頭脳に関する研究会」を組織され、江橋所長と私はメンバーとなっていたので、富士山が目に見える静岡の学長室にお邪魔することができた。長寿傑出人の対象となった宇野千代、名取禮二、熊谷洋、中山素平、辰巳柳太郎、井上八千代さんら19名の方へのインタビューと分析を纏めたレポートは内菌他編著「長寿傑出人と語る」メヂカルフレンド社1994として出版された。

先生は1992年静岡県立大学をご退任後、東京杉並のご自宅に戻られ、メヂカルフレンド社の学術顧問を務められたりしながら、お元気に過ごされて来たが2006年10月、90年の生涯を閉じられた。1985年3月生理研ご退任の記念に建物東側に植樹された泰山木は毎年大きい花を咲かせながら先生の分身としてわれわれを見守って下さっている。

江橋節郎先生、とうとうお別れをする時が参りました

濱 清

江橋節郎先生、とうとうお別れをする時が参りました。先生は1922年のお生まれで私は1923年生まれです。のであまり年齢の違いはないのですが、学問の面でも、人格の面でも何時も先生は明らかに私の先達でいらっしゃいましたので今日も何時もの通り江橋先生と呼びさせていただきます。

先生は筋肉研究の分野で数々の素晴らしい発見をなさって、日本の科学者の顔としてだけでなく、世界のリーダーとして活躍して来られ、昭和42年には既に日本学士院恩賜賞、50年には文化勲章と最高の榮譽に輝いておられました。

いま、初めてお目に掛かった頃の様な若々しいお顔の写真を見ながら、不思議なご縁で岡崎の研究所で一緒に過ごさせて頂きました二十年を懐かしく思い出しております。

昭和天皇から文化勲章を頂かれた江橋先生は生物学者としての昭和天皇を記念する国際生物学賞の受賞を大変喜ばれました。私は今上陛下から何時も江橋先生はお元気ですかとお言葉を賜って居りましたので、陛下も今回の御訃報を御悲しみの事と拝察致しております。

同じ時代を生きた私達には五一五事件、二二六事件など共通の体験が多く、中でも戦後研究生活の一番大切な時期に若い教授として学園紛争に巻き込まれるという苦い経験を共にしました。トロポニンの発見で油

に乗り切っておられ、文子先生との連名の発表が多く見られる時期の、紛争による空白が先生にとってどれ程無念で、大きな損失であったか、同じ時代を大阪大学で経験した私には程度の差こそあれ痛い程よく分かります。そして岡崎の機構長を退任されて、萬有製薬に新しい研究室を開かれ、新しい発想での自由な研究を始められた矢先に倒れられた、重ねてのご無念を思うと本当に心が痛みます。

ご発病当時の私の日記には岡崎市民病院の今村医師、藤田保健衛生大学の山本教授、永津教授、リハビリ担当教授、及び杉田、豊倉両先生など皆様のご心配、ご配慮、ご努力が何われ、ご発病当時可成りの重症と考えられた中で六年の間、困難な状況を何度も乗り越えておいでになった先生の意志の強さに敬服致して居りました。

それにしても忘れられないのは先生の御研究、更には御闘病を支えて来られた文子先生の図り知れないご貢献で御座います。本郷の薬理学教室に先生を御訪ねすると、「おい、あれ、」だけで山の様な書類の中から、必要な物が魔法の様に出て来る早業に感嘆したものでした。その見事な魔法は岡崎ではますます磨きが掛かっておりました。先生は文子先生だけでなく、研究の協力者達、恐らく御弟子さん達にも短い、しかもウィットのある言葉で間違いなく意志を伝える絶妙の力を備えて居られたのでしょう。



生前の江橋先生(右)

生理研に來所されたアンドレ・ハックスレー先生(左)、濱先生(中)とともに

先生は次の日に又東京に行かれる予定でも必ず日帰りをされて研究室に顔を出し、恐らくアルコールで軽く喉を潤して明日への力を付けられる。痛風で傷む足に長靴を履いて出張される。或はオーストラリアの学会に日帰り出席なさった。など多くのエピソードを御残しになりましたが、厳しく自らを律し、暖かく人を包み込まれるお人柄の魅力が岡崎の素朴な人達を引きつけ、先生の周りには研究者や医師会の方々を初め、技術員、市民グループの方々などが何時も献身的なフアンを輪を作って居られました。御病気に倒れられた後も文子先生と此の人の輪に支えられた先生の6年に及ぶ御闘病とケアの体制は理想的に思えましたので、豊倉先生、丸山先生が亡くなられた中できっと先生は

一番長生きなさるだろうと思って居りました。其の先生を今お送りすることになり心の支えを失った堪え難い悲しみと寂しさに沈んで居ります。

お見舞いしましたとき何時も先生が一番心配して居られるように見えました文子先生の将来のお世話も、先生のお人柄をしたう岡崎の人達、お弟子さんの方々が先生の場合と同じ様になさって下さると信じております。

どうぞ御心配なく安らかにお眠り下さいませ様に。

平成18年7月19日

(名誉教授)

月田承一郎教授を偲ぶ

神経シグナル 井本敬二

月田承一郎教授は、2005年12月11日にすい臓がんのため52才の若さで亡くされました。月田先生は、1990年から1995年まで生理研液性情報部門（現 神経シグナル部門）の教授であり、また2002年からは能動輸送部門の客員教授でした。

月田先生は、細胞接着因子、特にタイトジャンクションを構成する分子の研究で大きな成果を挙げられました。ヒヨコからのタンパク精製、モノクローナル抗体の作成といった膨大な作業を経て発見されたオクルーディンは、生理研時代の業績の一つです。京都大学に移られてからは、クローディンを発見されました。

月田先生は、いたずらに他と競争することを好まず、自分自身が不思議と感じたことを徹底的に追求する、というスタイルで研究をされてきたように思います。月田先生は、亡くなる直前、“小さな小さなクローディン発見物語”（羊土社）という本を執筆されました。その本のなかでは、「視力」という言葉が一つのキーワードです。「独創性・重要性を見抜く能力」といってもよいのかも知れません。その「視力」なくしては、見えるものも見えないのです。

2月16日に京都大学で行われた“月田承一郎教授を偲ぶ会”では、月田先生ご自身の国際学会での講演のビデオ記録が上映されました。また過去1年間の月田研の研究が発表されましたが、3つの細胞が接着する部分に局在するタンパクであるトリセルリンに関する発表もありました（J Cell Biol 171:939-945, 2005: 亡くなられて1週間後に発行）。細胞が接着する場合、3つの細胞が接する部分が必ずできてきますが、そのあたりの構造の重大性に気づき、その部位に特別な分子の存在を思いつくというのも、一種の「視力」なのだと思います。

すでに研究の世界の世界的指導者であった月田先生を失ったことは、サイエンスの世界にとって大きな損失です。またこれからは後進の育成等に力を注ごうと考えられていたとのこと、その点においてもキーパーソンを失ったと言えます。われわれが月田先生から受け継ぐことは、「視力」の大切さを認識し、常に「視力」を高める努力することだと思います。月田先生のご冥福をお祈り申し上げます。

生理学研究所の現状と将来計画

生理学研究所の概要

(1) 研究所の概要

生理学研究所は次の使命を果たすべく、昭和52年(1977年)に創設された。即ち、人体の生命活動の総合的な解明を究極の目標とし、分子から細胞、システム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究をすると共に、それらのレベルを有機的に統合する研究を行うことを使命にしている。また、生理学研究所は大学共同利用機関として、全国の国公立大学をはじめとする他研究機関との各組織の枠を越えての共同研究を推進し、配備されている最先端の施設・設備を全国的な共同利用に供することを使命にしている。更には、生理学研究所は総合研究大学院大学生命科学研究科の生理科学専攻を担当し、5年一貫制博士課程による大学院教育を行い、国際的な生理科学研究者を育成することも使命にしている。さらには、国立大学その他の大学の要請に応じて、当該大学の大学院における教育にも協力している。生理学の分野の国際的学術交流の拠点としての使命も果たしており、そのために毎年2-3件の国際シンポジウム(生理研コンファレンス)を開催し、日米脳科学共同研究の推進や、日韓学術交流(Brain Korea BK21)や、ウズベキスタン国立大学との学術交流に取り組んでいる。

イ) 中期計画・中期目標

自然科学研究機構が掲げた平成16-21年度の中期目標・中期計画において次の事項を生理学研究所が担っている。

中期目標：

生理学(医科学、基礎医学)分野では、分子、細胞、個体等のレベルの研究とそれらの統合により、脳神経系を中心とするヒト及び動物の生体の機能とメカニズム及びその病態の理解の発展に寄与する。

中期計画：

・研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置：

分子生物学、細胞生理学、生物物理学、神経解剖学、神経生理学、神経発生学、感覚情報生理学、認知行動

学、病態生理学等広範な生理学分野及び関連分野において、ヒト及び動物の生体の機能とメカニズムを解明するため、共同研究を含む世界的に高水準な研究基盤を発展強化する。

- ① 非侵襲的計測技術及び遺伝子改変技術を含めた方法を用い、個体の認知・行動機能や生体恒常性維持機構の発達・適応過程の研究を行う。
- ② 生命現象を担うナノスケールの分子複合体(超分子)の構造と機能を解析する研究を進める。
- ③ 分子・細胞のレベルで得られた生体の働きと仕組みに関する知見を器官・個体レベルの機能として統合し、それらをシステムとして理解する研究を進める。
- ④ 神経細胞や神経回路網の研究から認知・行動などの高次脳機能の解明や心のメカニズムの解明に迫るとともに、脳神経疾患における病態解明のための基礎的研究を進める。

・研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置

- ① 基盤研究の育成に定常的に力を注ぐとともに、大きく展開し始めた研究分野には、短期集中的な取組を行う。
- ② 新たな研究領域の開拓のために組織体制の再編成を図り、弾力的な運用を行うとともに、必要な研究教育・技術職員の充実を図る。

・共同利用等の内容・水準に関する目標を達成するための措置

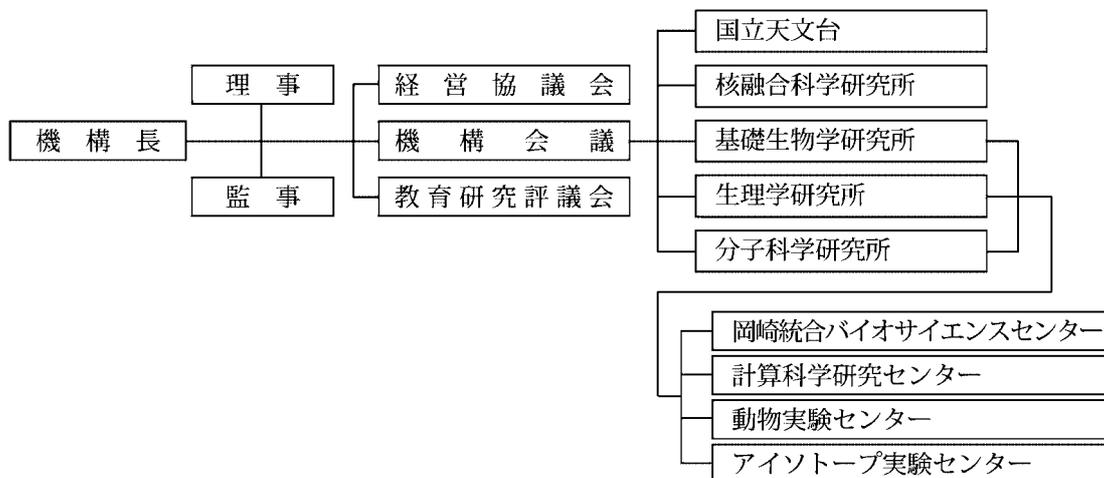
- ① 研究の高度化に対応するため、動物施設等の整備を行うとともに、疾患モデル動物等作成のための設備整備と技術開発を行う。
- ② 生理学実験に必要な動物資源の確保に努める。

ロ) 現在の組織体制

国立大学法人法(平成15年法律第112号)の施行により、「大学共同利用機関法人」が2004年4月より設立され、生理学研究所は国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所、基礎生物学研究所と共に自然科学研究機構を創設した。自然科学研究機構組織の中での生

理学研究所の位置づけは下図「自然科学機構組織図」のとおりである。

自然科学研究機構組織図



現在の生理学研究所の研究組織は、次頁図「生理学研究所組織図」のとおり6研究系、19研究部門、2センターと2共通センター、および技術課による体制をとっている。研究所の運営・人事の重要事項は、所長の諮問に応じて運営会議で審議される。運営会議はコミュニティーの代表の所外委員10名と、生理学研究所および岡崎統合バイオサイエンスセンターの教授の中からの所内委員11名によって構成されている。研究所の運営の実務は所長のもとに副所長1名と、共同研究担当、動物実験問題担当、安全衛生担当、研究連携担当、広報渉外担当、教育担当の6主幹によって行われている。

技術課は、課長の下に研究系と研究施設を担当する2つの班で構成され、課員は各研究部門・施設・センターに出向して技術支援を行うと共に、課として研究所全般の行事の支援や労働安全衛生に力を注ぎ、全国の技術者の交流事業の中核を担っている。

研究所の事務は、自然科学研究機構岡崎統合事務センターが担当している。

ハ) 職員と就業体制

2006年11月現在において、常勤職員としては専任教授17、助教授20、助手36、技術職員30、計93のポストがあり、現在選考中の若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に2005年度から、数名の特任助手を採用している。専任教授17名の中で、何らかの形で

脳の研究に携わるものは15名で、バイオ分子センサーの研究に携わるものは11名であり、現在の生理学研究所の研究は、分子・細胞から脳・個体までをカバーしながら、この2つを軸にして進行していることが判る。

現在の労務別職員数は、研究教育職員が63名、技術職員が30名、特定契約職員が約20名、短時間契約職員が約130名で、各労務階層から過半数代表者が1名ずつ選出されているが、自然科学研究機構および岡崎3機関での労使交渉の場とともに、所内に労使懇談会を設け、労務上の問題に当たっている。

自然科学研究機構生理学研究所組織図（2006年度現在）



(2) この10年の主要なできごとの概要

生理学研究所における1997年以後の主要なできごとについて概説する。この10年を一言で言えば、生理学研究所にとって大きな飛躍をとげた時期であったと総括できる。なお、その要約については「沿革」を参照してください。

先ず1998年に大脳皮質機能研究系が設置され、併せて、同系に脳形態解析研究部門、大脳神経回路論研究部門、および心理生理学研究部門の3部門が設置された。スタッフの数は全て純増であり、人員削減が叫ばれていた当時としては（現在はさらに厳しい状況であるが）画期的なことであった。当時の佐々木和夫所長の「生理学研究所を日本における脳研究の中核施設にする」という強い情熱の賜物である。いずれの部門も、「研究活動」を参照していただければ御分かりの様に、今では各分野において日本を代表する研究室に成長した。また、同時に生理機能研究施設が廃止され、研究施設として脳機能計測センターが設置された。

岡崎国立共同研究機構設立当時の最大の懸案事項であった、愛知教育大学グランド跡地（以前はE地区、現在は山手地区と称されている）の利用について本格的な活動を開始したのは、1998年に機構の施設部会の中に共通研究センターの設立準備委員会が設置されてからであった。当時は、生理学研究所だけではなく、分子科学研究所と基礎生物学研究所も独自にE地区への進出計画を練っていた。しかし、当時の文部省の意向は、3研究所が連携・協力して統合的研究を推進していくための、これまでにはないような斬新な研究施設の設置であった。3研究所の代表委員と管理局の担当者は毎週のように会議を開催し、時には深夜に及ぶ事さえあったが、徐々に具体的な案を練り上げていった。そして、多少の紆余曲折はあったものの、ついに2000年にE地区での総床面積30,000㎡という巨大な新研究施設の建設が許可された。先ず第1号棟と第2号棟が完成し、2002年7月に盛大な竣工披露が行われた。現在は5号館まで完成している。山手地区の新研究施設の完成に伴い様々な組織改変や研究室の移動が行われた。先ず、建物の完成に先立って、2000年4月に動物実験施設が廃止された。そして、岡崎3機関の共通研究施設として、統合バイオサイエンスセンター、動物実験センター、計算科学研究センター、アイト

ープ実験センターが設置された。

2003年4月には大規模な組織改変が行われた。統合生理研究施設が廃止され、新しく発達生理学研究系が設置された。併せて、同系に認知行動発達機構研究部門、生体恒常機能発達機構研究部門、生殖・内分泌系発達機構研究部門、環境適応機能発達研究部門が設置された。また、分子生理研究系の超微小形態生理研究部門が分子神経生理研究部門に、生体情報研究系の神経情報研究部門が感覚認知情報研究部門に、生体調節研究系の高次神経性調節研究部門が感覚運動調節研究部門にそれぞれ改称された。

2004年4月には大学共同利用機関法人自然科学研究機構が創設されるという大きな出来事があったが、これについての詳細は既述のとおりである。生理学研究所内部においては、所長を補佐する副所長職が新たに設けられて、7主幹体制から1副所長・6主幹体制に替わった。そして、分子生理研究系の神経化学研究部門が神経機能素子研究部門に、生体情報研究系の液性情報研究部門が神経シグナル研究部門に、生体調節研究系が統合生理研究系に、同系の高次液性調節研究部門が計算神経科学研究部門に、共通研究施設統合バイオサイエンスセンターが岡崎統合バイオサイエンスセンターにそれぞれ改称された。また、脳機能計測センターの生体情報処理室は生体情報解析室に改称された。

さらに2005年11月生体情報研究系高次神経機構研究部門と脳機能計測センター内の脳機能分子解析室が統廃合され、あらたに行動・代謝分子解析センターが設置され、現在に至っている。

以上に述べたように、この10年間の生理学研究所の変遷は、それまでの20年間の変遷に勝るとも劣らない程の大きなものであった。しかし、生理学研究所は、周囲の環境や行政の方針変換といった荒海の中を力強く乗り越えてきた。これはひとえに技術課の皆さんや事務担当の職員の皆さんの御協力の賜物である。

(3) 最近の予算状況

自然科学研究機構への2005、2006年度の運営費交付金の予算配分額は、5研究所、本部、特別教育研究経費、施設費を合わせてそれぞれ30,582,134千円、30,702,262千円であり、その内生理学研究所へは施設費を除いてそれぞれ総計1,504,832千円、1,473,922千円

の配分があった。若手研究者育成のための経費として機構長裁量経費から2005年度は5,000千円追加配分され、2006年度は4,150千円追加配分がされた。この内の人件費と物件費には効率化係数がかかり、2004年度に比して2005年度は48,682千円の、2006年度は2005年度より更に4,460千円の減額となっている。しかし、分野間連携経費としての配分の結果、2005、2006年度ともほぼ2004年度並という結果となった。その内の常勤職員人件費は56-57%であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費がおおよそ64-65%を占めることになる。実際には各種外部資金や総合研究大学院大学運営交付金からも非常勤職員人件費が支出されているので、人件費総額は更に大きなものとなる。

総合研究大学院大学の運営費交付金からの生理学研究所への配分は2005年度は58,907千円、2006年度は63,251千円であり、これらはすべて（大学院生の研究費以外の）大学院教育関係経費に支出された。特に、RA経費として平成17、18年度にそれぞれ27,935千円、25,666千円を配分した。

特別教育研究経費要求（概算要求）は、継続事項の超高压電子顕微鏡、生理動態画像解析装置（fMRI）及びSQUID生体磁気測定システム（MEG）に関わる実験経費としての「多次元ニューロイメージングによる生体機能解析共同利用実験」と、日米脳科学共同研究に関わる「脳機能の要素的基礎と統合機構研究」は2005、2006両年度とも前年度並に採択されたが、新規事項の採択は行われなかった。但し、2006年度の配分額は平成2004、2005年度額の1%減となった。焦眉の「動物実験センター本館改修（SPF化）」については、施設設備費要求の形で申請してきたが、採択が行われなかったため、2006年度から3年間の計画で自己資金により行うことになった。自然科学研究機構全体から申請された「分野間連携による学術的・国際的研究拠点形成」は2005年度から採択され、その中で「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」事業を5年間にわたって生理学研究所が中心となって担っている。

(4) 最近の競争的外部資金獲得状況

法人化に伴い、競争的外部資金の獲得が急務となってきている。特に生理学研究所のような研究機関では、

どれだけの資金を獲得できたかはまさに死活問題である。幸い、法人化後の競争的外部資金の獲得は順調に推移しているが、今後もより一層の努力が必要であろう。

2005年度及び2006年度（10月現在）の外部資金の獲得状況は、委任経理金31および32件、産学連携研究費18および13件、科学研究費補助金（科研費）121および107件、科学技術振興機構研究費12および12件、ナショナルバイオリソース2および2件である。なお、生理学研究所（統合バイオを除く）の2005および2006年度の新規科研費の採択率は40.5および34.7%（全国第2および8位）であった。詳細は以下のとおりである。

イ) 文部科学省、日本学術振興会科学研究費補助金

生理学研究所の平成16年度の文部科学省科学研究費の新規採択率は53.2%であり、これは2位の一橋大学（50.7%）、3位の基礎生物学研究所（45.1%）、4位の国立情報学研究所（40.8%）を抑えて日本一であり、特に自然科学系では圧倒的な数値を示した。同様に、平成17年度の文部科学省科学研究費の新規採択率は40.54%（全国2位）、18年度は34.7%（全国8位）、であった。17年度と18年度において16年度よりも若干低下した原因は、17年度より科研費に応募できる若手研究者が、（ポストドク研究者を多く抱えている）生理学研究所では大幅に増加したことによるものと考えられる。いずれにしても、これらの結果は、生理学研究所が極めて質の高い研究者を豊富に擁していることを端的に示している。

平成16年度、17年度及び18年度の大規模研究費としては、特別推進研究が1件（河西教授）、学術創成研究が1件（永山教授）、未来開拓研究が2件（池中教授、永山教授）、基盤研究Sが2件（伊佐教授、定藤教授）、基盤研究Aが5件（岡田教授、池中教授、伊佐教授、柿木教授、岡村教授）、特定領域研究（計画班員）が8件（柿木教授、重本教授、平林助教授、根本助教授、富永教授、鍋倉教授、岡田教授、岡村教授）採択された。また、富永教授が特定領域研究「セルセンサーの分子関連とモーダルシフト」の領域代表者となった。

ロ) 受託研究費

受託研究費は、総務省、厚生労働省、環境省などの省庁、科学技術振興機構、日本宇宙フォーラム、およ

び民間会社より、平成16年度は計26件(総額429,684,272円)、17年度は19件(総額457,207,650円)、18年度は21件(総額398,856,500円)(18年10月末現在)を受け入れた。主要なものとしては、重本教授、伊佐教授、鍋倉教授の3名が科学技術振興機構のCRESTの研究代表者、定藤教授と柿木教授が科学技術振興機構のRISTEX(社会技術研究)の研究代表者、瀬藤助教授が科学技術振興機構の先端計測の研究代表者、岡田教授が科学技術振興機構の研究成果最適移転事業の研究代表者、柿木教授が厚生労働省科学研究費の研究代表者となっている。

ハ) 奨学寄附金

各種研究助成団体等より、16年度は30件(総額67,784,268円)、17年度は29件(総額84,660,234円)、18年度は24件(総額33,847,066円)(18年10月末現在)を受け入れた。

二) 共同研究

企業との共同研究により、16年度4件の共同研究経費を受入れ、総額は7,130,000円であった。17年度は6件(総額8,675,000円)、18年度(10月末現在)は9件(総額16,590,000円)を受け入れた。

以上の外部資金獲得により所定の間接経費を得ることができた。

技術課活動の30年

1. はじめに

技術課は、教育と研究を分離し、先導的な研究とその共同研究、機器の共同利用を特色とする、高度な国際性を備えもつ大学共同利用機関に設けられた研究支援組織である。

課の設置は技官の内発的な動機と言うより、研究を進める上で必要な3要素、人、予算（金）、機器（物）、とりわけ人の問題に、共同利用機関運営の鍵があることを認識した先覚的な教官の発想によるもので、教官と技官の職能を分離し、そのなかで研究機関の技官の定義を技官自身に委ねた、当時として、大胆な試みであったと言って良い。

技術課はこうした発想を受け、設立当初から独特な組織活動による研究支援を進めてきた技術組織である。

岡崎3機関ではこうした発想は教官と技官間ばかりでなく、教官と事務官との間でも行われた。すなわち高度な国際性を遂行するに相応しい事務組織の創設、すなわち国際研究協力課の設置である。

こうした2課の設置は、明治以来教官が自身背負ってきた技術と国際性を職務分離し、組織化、制度化による研究体制の構築を共同利用機関において試みることであった。

技術課30年を振り返るに当たり、大学共同利用機関・技術課設置のこうした趣旨を理解して置くことは、今後を考える上でも重要な点である。

技術課の30年は教官から提出された問題に答えるための技術組織作りであったと言ってよい。

2. 第1期（1977年—）

課の責任者がまず始めたことは、課員参集の場としての技術課ミーティングと所外の技術者等の交流の場を技術者の、技術者による、技術者のための技術研究会として立ち上げることであった。技術課ミーティングは、毎週月曜日、その週の事務連絡から始まり、課員の話題提供、時には研究者の講義により研究現場の技術情報交換の場として、また組織を立ち上げて行くに従って生じる問題の相談の場として、技術課の最も

重要な場となっていくのである。こうした課員の結集する場を設け、その結集力をどう活かし、組織形成に活かすか、その経験もないなか、当時一部の大学ではすでに機器の共同利用の場として共同研究室が設けられ、一部の技官による組織的な機器運営がされているところが見られた。技術課のような組織構成員全員が研究機関全体を支援する体制でないにしろ、組織的な運営をする点で見習うべき点が、全てが未経験で、白紙状態の課にとって、まずその先行機関から学ぶことが技術研究会の立ち上げであった。その生理学技術研究会は、『生理学の研究機器の保守管理と運用、開発はどのように進めたらよいのか』をテーマに、昭和54年2月に第1回が開催され、以後『共通機器センターの紹介と運用』、『これから求められる技術者像』をテーマに技術課は、大学の先行共通研究機器室はもとより、医科大学に設置され始めた実験実習機器センターの組織運用報告から課組織の在り方について学んでいくとともに、全国の国公、私立大学、研究機関の技官の技術発表、交流の場として毎年2月に開催されることになる。またその報告書が生理学技術研究会報告として刊行されていくことにもなる。

以後、技術課ミーティングと生理学技術研究会は課の2軸として相互に、相補いながら、この30年、毎週、毎年欠かさず行われてきた。

課の組織の特色は、従来の大学で見られた研究室の家父長的な枠組みから外れ、また事務系に所属せず、直接研究所長に直属する形で設置され、課長、班長、係長、主任、係員という職階制を持ち、課員に自らの発展を図るとともに、組織の一員としても向上する仕組みにある。課長は組織リーダーとして、班長は、研究体制の研究系班と施設系班のまとめ役として、係長、主任、係員は研究現場、施設現場の業務遂行者として位置づけられた。年々技術課員が充足されるに従い、研究部門には課員が配置され、課長と課員、課員と課員の繋がりが必要となってくる。課員が少数の場合は全員参加型で物事を進めていけば良かったが、課員数の増加とともに、代表制にしたシステムに移行して、代表者を通じた課の運営を進める場として企画委員会

を設けて課員の研究現場の問題を、代表者を通じて進めていくことや技術研究会の開催と技術報告の刊行が課内の連携に新しい方向と方針を示すことになり、企画委員会に加え、技術研究会委員会、技術研究会報告編集委員会が新たに立ち上がっていくことになる。

こうした一連の課のコミュニティ形成を図るために現場での話題、課行事を広報していく技術課回覧の刊行も進められた。さらに新任者には新任者研修を行い、課員としての心構え、課組織、研究技術の基本を教育していくことになる。

課内にこうした組織運営の整備が進む一方、課員は、出向先の各自の持ち場の研究部門での技術支援業務が本分である。その業務が進められるなかでその技術成果の発表の場を、技術課業務報告会として設け、課員各自の1年間の技術支援業務のまとめ、課員業務の情報交換、技術研究会の発表者の選考を行い、組織の一員としての自己向上と組織向上を図ることになる。こうした課員の業務成果は、昭和60年から技術課報告として刊行される。課員のこうした支援業務は、所内ばかりではなく教官の海外での研究活動に合わせ、技官を2-3ヶ月間海外出張させ、研究活動の支援に当たらせる機会が教官の指導、応援、協力により与えられ、課員の海外の研究現場の見聞を広める機会となった。創設時には技官にこうした機会を与え、技官の国際的視野の育成を指導してくれた教官がいたことは特筆しておきたい。

大学共同利用機関・生理学研究所の特色に共同研究、機器の共同利用、国際シンポジウムや研究会の開催、人事と研究成果の一定年月毎の見直し、が上げられているが、研究所が進めるこうしたプロジェクト的研究体制に対応するため課も、プロジェクト活動の立ち上げ、また共通施設の広報誌としての施設だよりの刊行、さらに国際シンポジウム等の運営も整備されることになる。

プロジェクト活動は、研究所の進める研究テーマに則した技術テーマ、研究活動を進める上での基盤整備テーマ、課員の異分野の基本研修テーマで行われ、これまでの代表的なプロジェクトは、『マルチ電極作製用プラー開発』、『サプライショップにおける電子計算機処理システム開発』、『走査電子顕微鏡観察技術研修』である。なかでもサプライショップの運用はこのプロジェクト開発を基本に、その後も改善され、現在でも

研究現場に即時的に研究関連用品を供給システムとして30年の運用実績を誇っている。以後、毎年テーマを設定し、行われ、中途から技術部会と名称を変え、継続されている。

施設だよりの刊行は、機器の共同利用が所内外の研究者により、特に研究施設で展開されることから施設の円滑な運用等の広報を目的に進められた。

国際シンポジウム等の運営は、毎年行われ多くの参加者を迎える国際シンポジウムや研究会の事前準備や進行運営に研究活動の支援業務として行われていくことになる。

技術課は、創設から10年をかけて、①先導的な研究の技術支援、②機器の共同利用の運用支援、③国際シンポジウム等の進行運営 ④研究支援基盤の整備、⑤円滑な技術支援を進めるための研鑽活動を特色とする技術組織に整備されたのである。

第2期（1990年—）

10年の歳月を掛け、整備された技術課は、研究所の教官、管理局の事務官にも組織の役割が理解され、さらに生理学技術研究会を通して課の研究支援体制が全国に知られるようにまでになっていった。2期は10年で整備された技術組織の技術力の蓄積と活力の維持の努力がテーマとなった。特に生理学技術研究会、課内プロジェクト活動、所外で行われている様々な研修会をそうした場として、活用し、充実していくことであった。生理学技術研究会は専門分野別の技術発表にしてその専門性を深めたり、口演発表に加え、パネル発表も行い多種多様な業務に従事する技官の参加しやすい工夫をする整備が行われた。また課員の中には業務の専門性を高めるために文部科学省・日本学術振興会・奨励研究（B）に申請し、採択される課員も現れ、業務の社会性を求める活力が示された。また技術研究会の開催経費も研究所経費以外に、成茂神経科学研究助成基金や岡崎商工会議所・産業文化振興基金に申請し、採択され、経費の助成化も進めた。課内プロジェクト活動も活動提案者からの企画立案から課員各自が業務上の個人目標書を明示し、その目標からのグループ編成による課員各自の参加目標を明確にすることによる課員の活力化が進められた。所外で行われる業務に係わる資格取得や民間企業によるセミナー参加も奨励される一方、管理局主導の技術職員研修が東海北陸

地区では企画実施され、課員も専門の応じたコースを毎年受講するシステムが整備された。さらに課員の中には放送大学受講による再学習を自主的にはじめるものも現れた。こうした課に関する課員研修システムが様々な形で萌芽しつつあった。

研究活動も生理学から脳科学への研究の移行が始まり、またこれまでの研究活動と成果に対して自己点検も始まり、課自身もこれまでの活動に対して自己点検を求められることになり、その活動に社会性とその説明が必要となった。

第3期（1997年—）

創設以来20年を経過し、研究活動も生理学手法に加え、遺伝子工学、胚操作技術、コンピュータ技術が導入され、脳科学研究の流れも現れ、研究活動も多様化、高度化、精密化され、従来とは異質な研究環境となり、特に電気・電子、機械工作分野の人材の多い課の研究支援も生物分野、コンピュータ分野を包括した専門性をより強く求められようになった。同時にこうした研究活動に沿って、研究所の体制も、大脳皮質機能研究系の新設、生理機能研究施設の脳機能計測センターへの改組、山手地区での岡崎3機関共通研究施設・統合バイオサイエンスセンターの新設と動物実験センターの拡充があり、こうした体制に対応するために点検評価委員会に研究支援専門部会が設けられ、課の研究支援体制の議論が行われ、委員会からは、①研究体制

の整備と拡充に対応する技官配置の在り方、②技官の研究支援の新たな方策、研究系と施設系及び工学系技官と生物系技官との相補的、協調的な業務形態の創出、③技術課組織の社会的責任の確立の提言を受けた。一方、課においても新しい状況を前にこの20年来の課組織の運営の見直しの必要性が内発的に認識されていた。こうした見直し作業は、これまでの委員会形式から、職階制の活用に基づく組織運営、すなわち課長の下に班長会と係長・主任会を設け、課の課題の現状認識と企画立案を班長会、その企画立案の確認を係長会で行い、課長が技術課ミーティングでその経緯を説明し、実行していくという執行体制の整備から進められた。こうした体制のもと、具体的な方策として、①研究体制と研究活動の動向の把握や研究者による技術職員への提言とその認識の共有化を目的に岡崎3機関等の研究者、技術職員を技術課ミーティングに招聘し、講演を依頼する技術課セミナーの新設、②技術課セミナーでの講演をもとに課が遂行すべき技術課題をたて、その解決を図る技術部会の創設とその活動報告書の作成、③技術部会活動は係長が主として主宰し、その活動を通じて職階制の運用と職階者の指導意識の養成、④課の最も得意とする電気・電子・工作分野のこれまでの課活動をもとに研究所主催の生理科学実験技術トレーニングコースの担当による若手研究者への指導、⑤出向先での業務の技術課題を自立的に遂行するために科学研究費補助金・奨励研究への申請、⑥生理



学技術研究会に奨励研究採択者による技術シンポジウムを導入し、技術演題の質的向上と研究会の社会的認知の推進、また基礎生物学研究所・技術課主催による生物学技術研究会との合同開催による会の充実、⑦業務報告会を通じての課員の業務成果の評定による処遇の導入、⑧課員の組織や職務への意識調査、出向先での職務調査と面談、昇格・昇給者への課題論文の提出を通して組織運営の現状把握と組織運営方針の設定を行い、点検評価委員会の提言に期するべく、研究活動への寄与の充実と組織の社会的責任の確立を進めた。

こうした自己点検による組織の在り方が見直されるなかで、行政改革による国立大学と大学共同利用機関の法人化問題が浮上し、大学共同利用機関（高エネルギー加速器研究機構、国立遺伝学研究所、統計数理研究所、生理学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所、核融合科学研究所、国立天文台、宇宙科学研究所）の技術職員は法人化検討会を立ち上げ、これまでの共同利用機関の技術組織の実績をもとに、法人化の中での技術職員の在り方を10数回に亘り議論を重ね、①研究教育組織、事務組織に見られる全国的な技術組織の確立、②事務職員とは別の技術職員の給与体系の創設、③全国的な技術職員の人事交流と技術交流の推進、④技術職員本位の研修制度の確立、を大学共同利用機関人事制度分科会に提言したが、法人化に当たっての検討課題も多く、十分な議論もできずに終わって

しまったが、技術職員の今後の課題として引き続き議論を重ねていきたい。

第4期（2004年一）

法人化とは言いながら、課の活動は第1期で組織基盤を整備し、第2期、3期で自己点検、課外点検を行い、時々の組織改革と意識改革にも取り組み、法人化で上げられている制度設計の理念を先取りして進めてきていると言ってよい。法人化後の労働基準法（就業規則）、労働安全衛生法への対応にしても、これまでの組織形成に立ち、就業規則には技術職員を組織の一構成層と明記し、社会的自覚を促し、良好な労使関係への移行を進めている。また労働裁量制を採用する研究教育職員と時間労働制を採用する技術職員との時間外勤務への調整も、お互いの制度への理解と啓蒙の中で、進められた。研究現場の労働安全衛生は技術課が核となり進めているが、職員の安全衛生に関する理解と協力も年々深まり、その体制の整備も進んだ。課員の労働安全衛生に関する資格取得、技能講習会への受講も計画的に進める一方、核融合科学研究所等との安全衛生に関する情報交換も年1回進め、研究所の安全衛生の改善に繋げている。法人化の中で最も目に見える改善の一つとなり、研究所での課の大きな役割となっている。自然科学研究機構の設置による機構内の技術組織、技術職員の連携の問題も、岡崎3機関技術課長、事務センターの総務課長、施設課長による技術課長会議、核



融合科学研究所とは相互の交代開催による、時に国立天文台も交え、技術会議を月1回開催している。こうした技術会議の積み重ねを得て機構の技術職員の業務の理解と連携を目指した第1回自然科学研究機構技術研究会を開催した（2006年5月）。この研究会は毎年5研究所が持ち回りで担当し、機構技術職員の連携を一層進めることになっている。また大学では、法人化とともに、技術部や全学技術センターとして技術職員の組織化を図り、組織育成が進められているが、東海北陸地区の大学間ではそうした技術組織による技術職員の研修の在り方について、中長期的に議論する協議会や年1回開催の研修を企画する実施委員会が設けられ、大学の技術職員の能動的な活動も始まっている。こうした活動も技術課の長年に亘る生理学技術研究会の開催による地道な努力が報われつつあると考えている。また一方でこうした大学の技術職員の活動は、技術課が、今後、新たな活動をどこに力点を置くのかを求められることでもあり、技術職員の新たな基盤整備、技術職員の研修成果の業務への活用、さらには業務成果の知的財産化への努力が今後の課の課題である。

技術課30年の概観からこれまでの課員の努力を振り返り、今後の発展を期したいと考えている。

（技術課長 大庭 明生）

共同研究

生理学研究所は大学共同利用機関として、大型設備（超高压電子顕微鏡、生体磁気測定装置、磁気共鳴装置など）を用いた共同利用の促進と、これを通じた大学および関係機関との共同利用研究を発展させることをその使命の一つとして発足した。近年、大学および関係機関の連携の動きが強まる中、研究ネットワークの中心としての役割は今後とも一層重要になると考えられる。生理学研究所はこのような役割を果たすべく、毎年「一般共同研究」、「計画共同研究」、超高压電子顕微鏡、生体磁気測定装置、磁気共鳴装置などの大型機器を用いた「共同利用実験」、および自然科学研究機構主催の「研究会」などを全国に公募し、研究者コミュニティの便宜を図るとともに共同研究活動の高度化と新しいシーズの発掘に努めてきた。この他、毎週のように行われる国内外の著名研究者による所長招聘セミナーや毎年1-3回行われる生理研コンファレンス（国際シンポジウム）なども共同研究の促進に役立っている。また、常時4人程度の外国人客員教授および外国人研究員が生理研に3ヶ月以上滞在し研究活動を行っていることは、国際的な共同研究のネットワークを広げることに大きく役立ってきた。

一般共同研究と計画共同研究は、所外の大学および関係機関の常勤研究者が所内の教授または助教授と共同して行う研究であり、生理研の発展とともに採択課題数は毎年増加し、近年では60件あまりに及んでいる。現在の計画共同研究は「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」と「バイオ分子センサーと生理機能」の二つのテーマについて、一般共同研究はそれ以外のテーマについての共同研究である。これらに参加している国内の大学および関係機関の研究者は年度あたり300名を超えており、毎日のように全国から研究者が訪れている。このような活発な共同研究活動は、生理研の大きな特色となっている。

共同利用は研究所内外の研究者が協力して、大型特殊設備を用いた研究を進めるもので、超高压電子顕微鏡については「生体微細構造の三次元解析」、「生物試料の高分解能観察」、「生物試料の自然状態における観

察」の3つの研究テーマを設定し公募を行ってきた。生理学研究所の超高压電子顕微鏡は、医学生物学分野への応用を目的に昭和57年3月に搬入され、同年9月より全国に課題を公募して共同利用が開始された。装置は、各部の劣化に伴う修理改造を伴いながらも、現在も高い真空度のもとに高い解像度を保って安定に運転されている。この超高压電子顕微鏡は、世界でも唯一の医学生物学専用機であり、これまでの24年間に全国の医学生物学分野の研究者などによる390件を越える課題が採択され、160編を超える英文和文の論文を生み出してきた。しかしながら装置の経年劣化や近年の技術発展に伴う電子顕微鏡のデジタル化を考慮すれば、今後とも一層成果を挙げていくためには、近い将来の装置の更新ないし大規模改造が不可欠である。

生体磁気測定装置については「判断、記憶、学習などの高次脳機能発現機序」、「感覚機能及び随意運動機能の脳磁場発現機序」という2つの研究テーマを設定し募集してきた。生体磁気計測装置共同利用実験の共同利用の件数は5-7件、外部の施設からの参加人数は15-20人程度で推移している。共同利用による研究成果は着実に上がっており、生体磁気計測装置を用いた英文原著論文発表が毎年数多く行われている。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像（fMRI）、経頭蓋磁気刺激（TMS）、近赤外線スペクトロスコーピー（NIRS）との併用をいかに行っていくが重要な問題になると思われる。

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊三次元観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連続観察（含む脳賦活検査）」というそれぞれ2つの研究テーマを設定し募集してきた。共同研究件数は毎年10-20件、外部機関からの参加者は毎年延べ50名程度で推移している。現在の装置は平成12年に導入されたもので、その後の共同利用による英文原著論文発表数は既に10報を超えている。今後の問題点として所内対応教官の不足が挙げられる。最近研究人口の増大している脳賦活検査は、人間を対象としている関係上、倫理委員会の検討が必須であることから、共同利用には、所内対応教官との共同研究が前提となる。脳賦活検査

の適用は認知科学全般に広がりつつあるため、共同利用の申込は増加することが期待できる一方で、所内対応教官の守備範囲は限られている。また、画像撮影用スタッフの確保も課題である。

研究会も毎年件数は増加しており近年では25-30件が採択され、2週間に一回以上の頻度で全国から各分野の研究者が集まる。これらの研究会には毎年延べ約500名の参加者が登録されているが、実際にはその2-3倍と思われる研究者、大学院生などが参加している。各研究会では、具体的なテーマに絞った内容で、国内の最先端の研究者による活発な未発表データについての討論が行われており、これをきっかけとして新たな共同研究が研究所内外で進展することも多い。またこれら以外にも民間からの人材および資金提供を受けた共同研究も近年増加している。これまでの受け入れ件数は30件を超えている。

生理研における今後の共同研究活動をさらに発展させていくためには、研究者コミュニティのニーズを汲み取り、自らの研究を最先端のレベルに保つとともにその成果を全国の研究者と共有していく努力が引き続き求められる。

生体機能の解明に向けて —分子・細胞レベルからシステムレベルまで—

「生理研トレーニングコース」は、公式には「生理科学実験技術トレーニングコース」という名称である。2006年度には既に第17回となり、今や生理研の一大行事となっている。

第1回（1990年）から第4回（1993年）までのトレーニングコースは、生理学会の主催で、パッチクランプ、Caイメージング、組織培養、ビデオ顕微鏡法などが中心であった。第5回（1994年）以降は、生理研主催、生理学会・神経科学学会共催となっている。第5回では、トレーニングコースの範囲が拡張され、脳スライス実験、微細構造観察法、MEG（脳磁計）などが加えられ、第6回（1995年）には、さらに規模の拡張が図られ、分子生物学的な内容のコースも取り入れられた。ここ数年特に受講者が多いのは、ヒト脳機能の機能的磁気共鳴画像fMRIの解析手法を学ぶコースである。

トレーニングコースは、講演と実習から構成されている。最近の数年間は、月曜日午後1時に所内研究者1～2名による講演を行い、火曜日から金曜日までを実習にあてている。これらに加えて、月曜日午後には各研究部門で行われている研究・研究手法を紹介し、また水曜日の夕刻に交流会を催している。さらに、最終日の午後には研究室訪問の時間を設けている。

資金面では、研究所の運営費交付金を当てるとともに、受講生からの受講料、生理学会・日本神経科学会からの援助、特定領域研究「統合脳」・特定領域研究「統合脳」からの援助などによりまかなわれている。規模のわりに比較的少額の経費で運営できているのは、大部分の実習指導者が研究所構成員であるためである。

1990年代半ばにトレーニングコースの規模が拡大された頃、主な対象者は大学院修士課程の学生であった。しかし最近では、大学院博士課程の学生やポストクの割合が増加する傾向にある。また企業研究所の研究者も積極的に受け入れるようにしている。

受講生アンケート調査による評価は毎年かなり高い。5段階評価で最高の「大変満足」が50%強、次の「満足」が40%程度という評価が数年続いている。ア

ンケートには、生理研の感想なども書いてもらっているが、「田舎である」、「食事が不便」、といった率直な意見に加えて、「設備・ヒトともに素晴らしい」、「部門の間の垣根が低い」、「気さくな研究者が多かった」、といった生理研に好印象の感想が多く見られる。

トレーニングコースは、所内の若手研究者にとっても、よい教育実習の機会である。毎年の工夫の積み重ねにより、教える側にも進歩が見られる。

問題点がない訳ではない。トレーニングコースは5日間のコースであるため、大部分の受講生には宿泊が必要である。ロッジを利用出来れば宿泊費用は比較的少額で済むが、ロッジの競争倍率は例年3倍ほどである。ホテル宿泊となると出費がかさみ、トレーニングコースの参加に補助を受けていない参加者（50%強）にとっては、負担が大きい。

また、トレーニングコースに用いられる機器は、実際の研究活動に用いられている機器であり、不慣れな受講者により破損される危険性がある。幸いこれまでに深刻な事態は起きていないが、今後もそのようなことが生じないように、注意を払う必要がある。

残念なことに、わが国では大学院生、ポストドクレベルを対象としたトレーニングコースが、ほとんど整備されていない。高額な測定機器を導入したが、使用法を教えてくれる人がいない、という声をよく耳にする。そのような状況にあって、生理研トレーニングコースは、質と量の両面において卓越した技術伝承の場を提供している。このように若手研究者の育成に貢献することは、大学共同利用機関のミッションの重要な柱であり、研究の動向を見ながら今後もトレーニングコースを更に充実させていく必要がある。

なお、1990年の第1回の開催の経緯および第7回までのコース内容は、「二十年誌」に記載されている。またトレーニングコースのアンケート集計は、生理研ウェブサイトに掲載している。以下は、第8回以降のトレーニングコースの概略で、受講者数、講演者などを列挙している。

第8回 1997年7月28日～8月1日

(担当：森茂美) 74名

- 小坂 俊夫 (九州大学) 「海馬・嗅球の細胞構成」
森 茂美 「運動の制御と中枢神経系；歩行運動制御システムの解析を中心として」
柴崎 浩 (京都大学) 「ヒト高次脳機能の非侵襲的研究法の現況」
藤本 和 (京都大学) 「細胞膜の膜蛋白質とリン脂質の分布と動態を電子顕微鏡で見る」
廣川 信隆 (東京大学) 「細胞内物質輸送の分子機構；新しいモーター分子群K I F sの分子細胞生物学」

第9回 1998年7月27日～7月31日

(担当：池中一裕) 73名

- 中田 力 (新潟大学脳研究所) 「fMRIの基礎と実践」
彦坂 興秀 (順天堂大学) 「脳機能研究における行動課題の意味－注意、意図、動機づけの神経機構」
山村 研一 (熊本大学) 「遺伝子改変マウスの作成と応用」

第10回 1999年8月2日～8月6日

(担当：池中一裕) 113名

- 定藤 規弘 「神経科学の道具としての非侵襲的脳機能画像：機能的MRIとPET」
月田承一郎 (京都大学) 「細胞間をシールする分子機構：新しい接着分子群クローディン」
小澤 澁司 (群馬大学) 「グルタミン酸受容体チャネルの分子構造と機能」

第11回 2000年7月31日～8月4日

(担当：柿木隆介) 137名

- 川人 光男 (ATR人間情報通信研究所) 「小脳の内部モデルとコミュニケーションの計算理論」
河西 春郎 「カルシウムシグナルと細胞機能」
重本 隆一 「シナプス伝達調節と受容体－形態から機能へ」

【この年より技術課の電気回路・機械工作のコースが始まる】

第12回 2001年7月30日～8月3日

(担当：柿木隆介) 167名

- 森 泰生 「遺伝学的アプローチによるチャネル生理機能の研究」
森 茂美 「運動制御機序のシステム生理学的解析」

【口演が第1日のみとなり、実習が火曜朝からに】

第13回 2002年7月22日～7月26日

(担当：小松英彦) 159名

- 伊佐 正 「注意と行動－局所神経回路から個体システム研究まで」
池中 一裕 「1分子から学んだこと－グリア細胞の発生から病態まで」

第14回 2003年7月28日～8月1日

(担当：小松英彦) 186名

- 井本 敬二 「イオンチャネル・神経回路から個体に向かって」
【この年より、研究室紹介、研究室訪問（オープンハウス）がはじまる。】

第15回 2004年7月26日～7月30日

(担当：井本敬二) 194名

- 小松 英彦 「脳細胞の活動からみる視知覚のしくみ」

第16回 2005年8月1日～8月5日

(担当：井本敬二) 192名

- 窪田 芳之 「大脳の局所神経回路」
南部 篤 「システム神経科学がめざすもの」

第17回 2006年7月31日～8月4日

(担当：伊佐正) 146名

- 岡村 康司 「膜電位情報はどのように細胞の中へ伝えられるか？：膜電位感受性タンパクの多様性と原理」

【受講料が振込みになった】

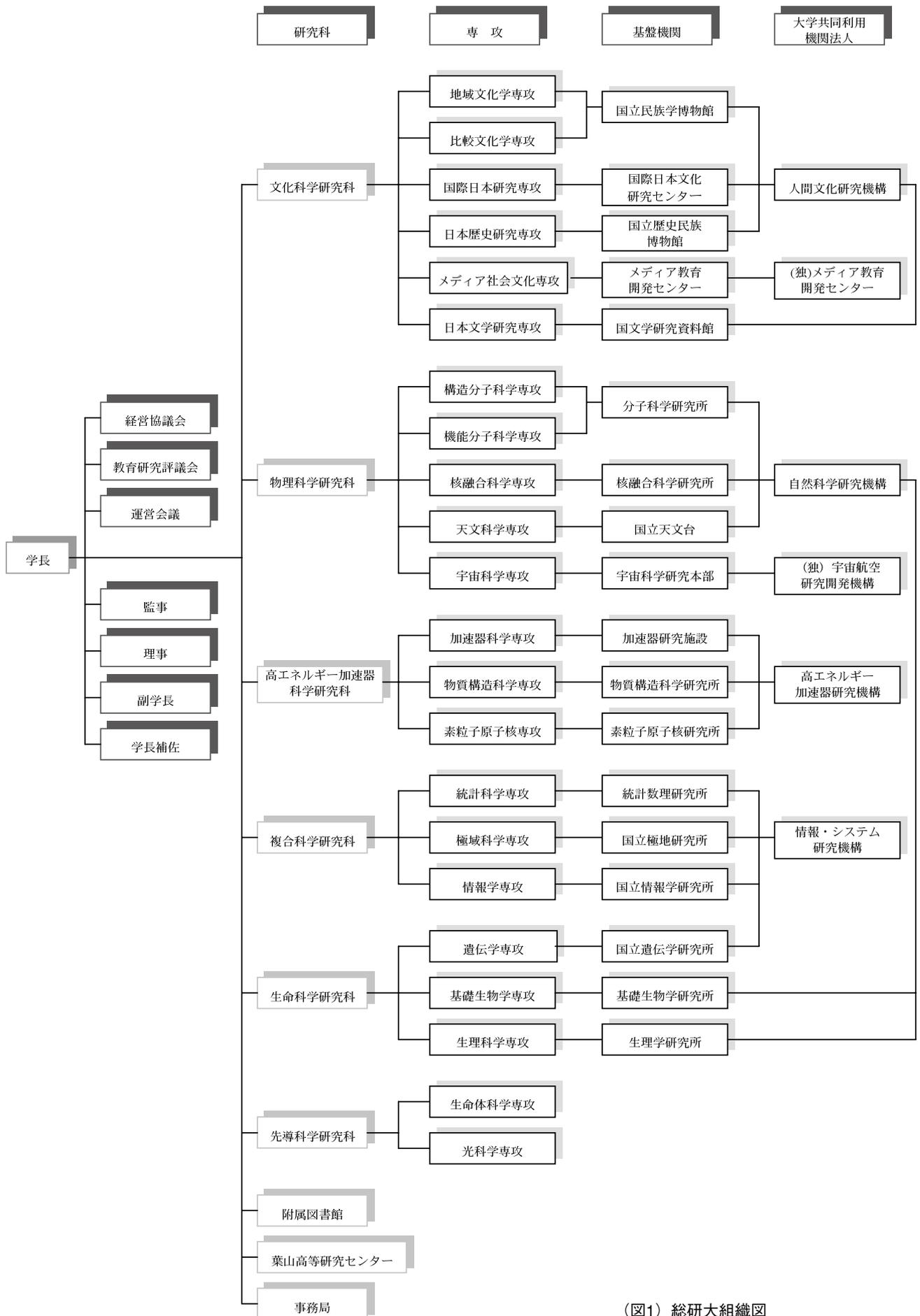
大学院教育について

1. 総合研究大学院大学

総合研究大学院大学（総研大）は2006年現在、生命科学研究所、文化科学研究科、物理科学研究科、高エネルギー加速器科学研究科、複合科学研究科、先導科学研究科の6つの研究科から構成される学部をもたない大学院だけの大学である。各研究科には合計23の専攻が設けられている。生理学研究所は生命科学研究所で生理科学専攻を受け持っている。先導科学研究科をのぞく各研究科に属する専攻は全国各地で研究活動を進めている17の大学共同利用機関を基盤機関としている。総研大の本部は神奈川県三浦半島の葉山町の小高い丘の上にある風光明媚な湘南国際村の中に位置している。総研大の最大の目的は基盤機関のすぐれた研究環境を生かして、各分野で国際的に通用する研究者を養成することであるが、同時にさまざまな分野にまたがる組織を生かして、広い視野を持ち新しい分野を開拓できる人材を育成することも目指している。総研大は1988年に開学したが、国立大学の法人化に伴い、2003年に国立大学法人に移行した。総研大設立の経緯は生理学研究所20周年記念誌に詳しく書かれている。

入学式や学位授与式などの行事、および学生セミナーやサマースクールなどの分野をまたぐ教育のためのさまざまなイベントは総研大本部で行われるが、通常の教育研究は主に基盤機関で行われる。教育科目は3つの階層から構成される。第1は全学に共通した科目で、専門を越えた総合的な教育活動を目的としている。これは総研大本部で行われるセミナーやいくつかのeラーニングの科目を含む。第2は生命科学研究所の共通専門科目である。これには大学院における研究者養成の根幹に関わる研究指導、論文作成指導、論文理解のための指導と、生命科学の主要分野の基礎的な知識を学習するための科目である。後者においては分子細胞生物学Ⅰ、発生生物学Ⅰ、神経科学、バイオインフォマティクス概論の4科目が現在までにeラーニング教材として研究科内の教員により作成され利用されている。このような全学共通科目と研究科共通専門科目におけるeラーニング教材の作成は、総研大内予算でサポートされているが、基盤機関が多くの地域に分

かれて存在する総研大においては重要な意義をもつものである。また2004年より生命科学研究所の3専攻の教員と学生が同じ場所に年1回2～3日の間集まって交流する合同セミナーが行われ、生命科学の多様な分野に視野を広げる試みが行われている。第3は生理科学専攻の専門科目で、生理学の専門知識の学習を目的としている。これについては次頁で記述する。



(図1) 総研大組織図

2. 生理科学専攻

生理学の研究は分子から細胞、個体にいたる幅広い領域から成り立っている。しかし我が国の大学には、生理学あるいは神経科学の学部や専攻の存在は極めて限られており、大学において生理学の幅広い領域にわたって系統的な教育を受けることはむずかしい状況にある。分子・細胞レベルの実験からヒトを使った非侵襲計測まで広い領域をカバーして先端の研究を行っている生理学研究所が、その環境を生かして生理学研究所の人材養成に努めることは社会的責務であると考えられる。幅広い視野と先見性を持った生理学研究者の養成に貢献することができれば、長期的に見て日本における生理学研究の発展に重要な貢献が行えるものと考えられる。このような観点に立ち平成元年より博士後期課程の大学院生を受け入れを始め、平成18年3月現在までに105名の修了生を送りだしてきた。これらの修了生の大部分は国内外の大学、研究所等において研究の第一線で活躍しており、大学院の導入で目指した目標に向かって着実に前進している。

これに加えて2004年度（H16年度）から5年一貫制

課程を導入した。博士課程の前期に相当する時期は、学生が科学研究に携わり始め、その認識を深める非常に重要な段階である。生理学の広がりに対応でき、広い視野を備えた国際的水準を超える創造的な研究者を養成するためには、早期に最先端の研究現場で広範な専門領域の研究者集団と接触をもつことが望ましい。そこで生命科学研究科を構成する他の2専攻（基礎生物学研究所、遺伝学研究所）と共同して、大学を卒業した学生の受け入れを可能にする課程の導入を積極的に進めることになった。これまでの博士後期課程については3年次編入という形で存続することにした。これは生命科学分野の基幹領域出身者に対する博士課程教育を継続するとともに、国内外の多様な学生を積極的に受け入れ、学生の流動性を高めるためにも、博士課程5年一貫制と3年次編入学の併設が望ましいと考えたためである。この要求は幸い認められ、2004年（平成16年）4月より、博士課程5年一貫制と3年次編入学を併設した新しい制度に変更された。それと同時に、総合研究大学院大学教員との併任が柔軟に行えるように制度が変更され、生理学研究所において学生の指導

総研大生理科学専攻入学者数の変遷

	1997年度 (H9)	1998年度 (H10)	1999年度 (H11)	2000年度 (H12)	2001年度 (H13)	2002年度 (H14)	2003年度 (H15)	2004年度 (H16)	2004年度 (H16) 5年一貫制	2005年度 (H17)	2005年度 (H17) 5年一貫制	2006年度 (H18)	2006年度 (H18) 5年一貫制
入学者	7	8	11	15<1>	15	9<1>	18(1)	15<1> (1)	5	12<1>	10	10<1>	7

()は博士(医学)で内数
< >は国費留学生で内数

生理科学専攻学位取得者数の変遷

修了年度	1993年度 (H5)	1994年度 (H6)	1995年度 (H7)	1996年度 (H8)	1997年度 (H9)	1998年度 (H10)	1999年度 (H11)	2000年度 (H12)	2001年度 (H13)	2002年度 (H14)	2003年度 (H15)	2004年度 (H16)	論文博士
1997年度 (H9)	1(学術)	2(学術)	2(学術)										
1998年度 (H10)		2(医学)	3(学術)	2(学術)									
1999年度 (H11)				4(理学)	7(理学)								
2000年度 (H12)						2(理学)							
2001年度 (H13)					8(理学)	2(理学)							
2002年度 (H14)						1(理学)	3(理学)	9(理学)					
2003年度 (H15)							1(医学) 2(理学)	1(医学) 3(理学)	5(理学)				1(理学)
2004年度 (H16)									5(理学)				
2005年度 (H17)									2(理学)	3(理学)	9(理学)	2(理学)	

に携わる教官がすべて併任できることになった。新しい大学院制度に合わせて大学院学生に対して生理学の広範な分野の基礎的な知識を体系的にかつ効率的に教えるための新しいカリキュラムをスタートさせた。このカリキュラムでは分子、細胞、システム、個体などの異なるレベルを専門とする教員が、集中講義形式で2ヶ月間講義を担当する期間を年3回設けている。

生理科学専攻の最近10年間の入学者および学位取得者の変遷を表にまとめて示した。大学院開設以来、生理科学専攻が授与する学位は博士（学術）または博士（医学）のいずれかであったが、1999年度より博士（理学）の授与を可能とした。表から明らかなように、それ以降博士（学術）を選択した者はおらず、研究内

容により即していると考えられる博士（理学）が好まれる傾向が顕著に現れている。

3. 大学院教育協力

生理学研究所は、生理学の研究者を養成するために、各大学からの要請に応じて、当該大学の大学院における教育に協力し、学生の研究指導を行っている。このため全国の大学の大学院生を特別共同利用研究員として受け入れている。受け入れ対象は生理学および関連分野を専攻する大学院在学者で、受け入れ期間は原則1年である。年度毎に、各大学に募集の要項が郵送される。各大学から申請のあった者について、審査委員会において審査ののち、所長が受け入れを決定する。

生理学研究所 特別共同利用研究員 受入数

受入年度	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18
受入数	13	23	15	17	23	24	20	24	15	15

評 価

【制度の概略】

国立の研究所であった岡崎国立共同研究機構生理学研究所は、2004年4月に自然科学研究機構生理学研究所になった。独立行政法人または独法という用語がよく用いられるが、自然科学研究機構は独立行政法人ではなく、大学共同利用機関法人である。大学共同利用機関法人は、国立大学法人と同様に、国立大学法人法（平成15年7月16日法律第112号）により定められた法人で、『大学共同利用機関を設置する事を目的として設立される法人』と定義されている（第2条3）。また大学共同利用機関とは、『国立大学法人法に掲げる研究分野について、大学における学術研究の発展等に資するために設置される大学の共同利用の研究所をいう』と定義されている（第2条4）。国立大学と大学共同利用機関が、独立行政法人とは別の法令で設置されることとなった理由（の少なくとも一つ）は、大学における学問の自由を尊重する、という従来からの考え方を踏襲するためである。国家・政府が必要以上に教育・学問に干渉することがあってはならない、という歴史的な教訓に基づくものである。

しかし一方、大学共同利用機関は、その収入の大部分を、国からの運営費交付金に依存するわけで、国としても税を使う以上その用途等に関して何もしないというわけにはいかない。そのため、国立大学法人法では、中期目標・中期計画とそれにとまなう評価をする制度が定められており、さらに年度計画に関する部分など、独立行政法人通則法（以下、通則法）の規定のかなりの部分が準用されている。

国立大学法人法には、国立大学法人等の評価等を行う国立大学法人評価委員会が定められている（第9条）。中期目標・中期計画に関しては、文部科学大臣は6年間の中期目標を定め（第30条）、国立大学法人等はその中期目標に基づき中期計画を作成し、文部科学大臣の認可を受ける（第31条）。更に、毎事業年度の開始前に中期計画に基づき年度計画を定め、文部科学大臣に届けるとともに公表しなくてはならない（通則法第31条の読替）。

国立大学法人等の中期目標の期間における業務の実

績については、国立大学評価委員会が評価を行う（通則法第34条の読替）。ただし大学評価委員会が評価を行うに当たり、大学評価・学位授与機構に対して国立大学及び大学共同利用機関（注：この部分は、大学共同利用機関法人となっていない）の教育研究の状況についての評価の実施を要請し、その評価の結果を尊重して、総合的な評価を行うこととなっている（通則法第34条2の読替）。

国立大学法人評価委員会は、評価の結果を総務省政策評価・独立行政法人評価委員会（以下、審議会）に通知し、審議会は、国立大学法人評価委員会に対し、意見を述べることができ（通則法第32条の読替）、法人の中期目標の終了時において、当該法人の主要な事務及び事業の改廃に関し、文部科学大臣に勧告することが出来る（通則法第35条の読替）。

中期計画、年度計画、年度報告書の構成はほぼ同じで、下記のようにになっている（Ⅶ以降はほとんど記載する内容がない）。

- I 研究機構の教育研究等の質の向上
- II 業務運営の改善及び効率化
- III 財務内容の改善
- IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供
- V その他業務運営に関する重要事項（施設整備、安全管理など）
- VI 予算、収支計画及び資金計画（報告書の場合、財務諸表及び決算報告書を含む）
- Ⅶ 短期借入金の限度額
- Ⅷ 重要財産を譲渡し、又は担保に供する計画
- IX 剰余金の使途
- X その他

【経過】

中期目標は文部科学大臣が決めるものであるが、法人側は中期目標の案を提出する。中期目標・中期計画の決定に至る道は、紆余曲折に満ちたものであった。中期目標・中期計画がどのようなもので、どのように使われるべきものか定まった見解・理解がないまま

に、2002年夏ごろに中期目標・中期計画案の作成作業が開始された。その作業は主に自然科学研究機構創設準備委員会の下部組織である中期目標・中期計画分科会（座長：観山正見国立天文台企画調整主幹、生理研委員：井本）で行われた。ある時は中期目標にしたがって運営費交付金の積算を行うという噂が流れて、見積書のように案を書き直せば、次はプロジェクト形式でなければ中期計画と認められないという噂で、そのような資料を作成したりした（2003年度版の点検評価報告書参照）。

2003年7月に、国立大学法人法は関連法案とともに成立し、2003年の秋以降に、「中期目標と中期計画は評価のための基礎資料である」という見方が一般的となった。中期目標・中期目標の素案が、2003年秋に各国立大学・大学共同利用機関より文部科学省に提出され、その後いろいろな改変（字句に変更や重複部分の訂正などが主）が加えられた。そして中期目標・中期計画の案は、新しく発足した自然科学研究機構の教育研究評議会ならびに経営協議会の審議を経て、2004年4月20日に文部科学省に提出された。6年間〔2004（平成16）年4月～2010（平成22）年3月〕の中期計画に沿って年度計画が作成され、5月28日に文部科学省に提出された。（本来、中期目標・中期計画・年度計画は、新しい年度が始まる前に決められているべきものであるが、2004年度は法人化という大きな組織改変に伴っていたため、年度開始後に認可されるという不規則な形となった。）なお業務方法書に関しても案を作成し、文部科学省に提出し、文部科学大臣の認可を得た。

2004年4月に機構が発足した後は、評価担当理事である本島理事（核融合科学研究所所長）の下、『評価に関するタスクフォース』（以下、評価TF）（座長：須藤核融合科学研究所副所長、生理研委員：柿木、井本）が中心となり、多くの職員と協力して評価に関する作業を進めてきた。評価TFが、2004年秋以降に主に行ったことは、2005年度年度計画の作成ならびに2004年度業務実績報告書の作成であった。2005年6月末に提出された業務実績報告書に対しは、評価委員会の評価結果が2005年10月に公表されている。特に大きな問題点は指摘されていないが、積極的な広報活動や長期的な設備計画に関する指摘を受けた。2005年秋からは、座長が交代し（座長：井本生理研教授、生理研

委員：井本、池中）前年と同様に次年度の年度計画作成、当該年度業務報告書の作成が行われた。

【生理学研究所の自己点検・評価】

中期計画・年度計画に係わる評価とは別に、生理学研究所では1993年度から、毎年自己点検・評価を行っている。その内容は年毎に少しずつ異なっている。点検評価委員会も、2005年度に改組された。副所長、主幹、技術課長、および運営会議の外部委員4名という構成で、副所長が委員長となっている。この委員会を中心として、点検評価を行っている。

点検評価の内容は、(1) 研究所全体、(2) 部門研究評価に大別することができる。(1) では様々な研究所活動に関して現状分析を行い、改善点、実行計画などを報告するように努力している。(2) については、毎年3～4部門の研究業績の評価を外部専門委員（各部門に3名程度）依頼している。

【展望】

中期計画期間終了後の評価は、本来6年間の期間終了後に行われるべきであるというのが正論であろうが、評価の結果は次期の中期計画に反映されなくてはならない。評価に要する期間を考え、中期計画に係る（暫定）実績報告書は中期計画の4年目に作成され、5年目に評価、6年目に次期中期計画の作成が行われるというスケジュールが定まってきている。現時点（2006年8月）では、中期計画に係る評価がどのように行われるかの詳細は決まっていない。教育研究面に関しては、大学評価・学位授与機構が評価を行うが、大学共同利用機関の場合、研究面での業績が評価の主要な対象となると予想される。

従って今後評価は、(1) 研究所が行う自己点検・外部評価、(2) 年度計画に係る評価、(3) 中期計画に係る評価の3本立てとなる。これらの評価はそれぞれ異なった意味を持つものであり、(1) は (2) の資料としても重要なものである。評価の業務に携わって感じることは、「評価は難しく、労力を要する。」ということである。出来るだけ評価を行う利点を活かしながらも、評価の負担をいかに少なくするかという工夫が必要である。

(付)『生理学研究所の点検評価と将来計画』の歴史

1993年度 (第1号)

研究所概要、研究活動、その他の活動
外国人研究者 (1名) による外部評価
点検のまとめと課題

1994年度 (第2号)

研究支援体制の在り方、大型研究機器の有効な活用
方法を重点的に検討
生理機能研究施設、動物実験施設の現状を解析
当面の課題および将来計画としてまとめる。
外国人研究者 (1名) による外部評価

1995年度 (第3号)

国内外外部有識者 (5名) による外部評価生理学研究所の研究の基本方針
外部評価 (外国人研究者1名)
外国人研究者 (1名) による外部評価

1996年度 (第4号)

1994、1995年度指摘事項の具体化度をチェック
国内外外部有識者 (6名) による5研究部門の業績評価
外国人研究者 (2名) による外部評価

1997年度 (第5号)

研究スペース、共同研究
国内外外部有識者 (7名) による5研究部門の業績評価
外国人研究者 (3名) による外部評価

1998年度 (第6号)

外国人研究者 (2名) による外部評価

1999年度 (第7号)

外国人研究者 (3名) による外部評価

2000年度 (第8号)

研究所概要、研究活動、教育活動、その他の活動
外国人研究者 (3名) による外部評価

2001年度 (第9号)

国内外外部有識者 (6名) による研究所全体および6研究部門の業績評価
外国人研究者 (1名) による外部評価

2002年度 (第10号)

統合バイオサイエンスセンターの点検評価 (主に制度面)
外国人研究者 (2名) による外部評価

2003年度 (第11号)

組織再編について、研究事業計画、トレーニングコース

外国人研究者 (5名) による外部評価

2004年度 (第12号)

研究所概要、研究活動
外部有識者 (国内6名、外国4名) による3研究部門の業績評価

2005年度 (第12号)

研究所概要、研究活動
外部有識者 (国内6名、外国3名) による3研究部門の業績評価

国際交流

国際交流における、「総研大入学の留学生」、「日米科学技術協力「脳研究」分野」、「生理研（国際）コンファレンス」に関しては、各々独立した項目で詳細に述べてあるので参照されたい。

1. 外国人研究者招聘

生理学研究所は設立時より国際交流には力を入れてきており、多くの外国人研究者を招聘して共同研究を行ってきた。以前は、文部科学省招聘外国人研究員として、教授・助教授クラスの方々を招聘する枠と、助手クラスの若手研究者を招聘する枠の2つがあり、毎年平均して15名程度の外国人研究者が3-12ヶ月、生理学研究所に滞在して研究を行ってきた。法人化に伴い、招聘事業は研究所の自主性に任されるようになった。2つの枠は無くなったが、招聘人数と招聘期間は以前とほぼ同様の規模を保っている。外国人研究者の母国としては、北米、欧州、アジアなど広範囲に及んでいるが、近年は中国などアジア系諸国から招聘する場合が増加傾向にある。もちろん、日本学術振興会などの助成による外国人研究者も、毎年平均5名程度が生理学研究所において活発に共同研究を行っている。生理学研究所の規模を考慮すると、外国人研究者招聘の実績は質量共に極めて高いレベルにあることには疑いの余地が無い。

2. 外国人研究者の短期滞在

研究打ち合わせ、生理研国際コンファレンスでの発表、日本の他の施設に滞在中における講演や見学、などの外国人研究者の短期（3ヶ月未満）滞在者は、毎年100名近くに及ぶ。欧米の研究者が多数を占めるが、短期滞在においても、近年は中国などアジア系諸国の研究者が増加傾向にある。生理学研究所の所在地が首都圏や関西圏以外でありアクセスが楽では無いことを考慮すると、多くの外国人研究者の訪問や滞在は、生理学研究所が国際的に広く認められていることを明確に示していると考えられる。

3. 生理学研究所在籍研究者の海外留学

毎年10名程度の生理学研究所に在籍している日本人研究者が、外国の一流研究施設に留学している。7割は米国への留学で、残りの3割程度がヨーロッパへの留学である。ほとんどは学位取得後数年以内に博士研究員として留学している。しかし、ヨーロッパでは大学院学生も研究者として扱う伝統があり、学生を対象としたfellowshipも多いため、大学院在学中に留学する場合もある。多くの若い学徒が欧米の最先端の研究現場で研究を行い、また異なる文化に触れる事は、今後の日本における科学の進歩において非常に重要なことであり、生理学研究所はできるだけ多くの留学の機会を与える事ができるように努力している。

4. 国際研究活動

研究内容の詳細に関しては、各研究室の研究活動を参照していただきたいが、この10年間、生理学研究所における研究業績は質量共に飛躍的に伸びてきた。例えば2005年に、Natureをはじめとする一流誌に発表された英文原著論文は100編以上にのぼっており、生理学研究所の規模を考慮すれば、日本有数の質の高さを有する研究施設であることは疑いの余地が無い。就任間もない若手教授が多いことも考慮すれば、今後はさらに一層の飛躍が期待される。また、生理学研究所における研究内容に対する国内外の評価は非常に高く、文部科学省科研費採択率は日本で1、2位を争うほど高く、その他にも多額の競争的外部資金を獲得している（「競争的外部資金」項を参照）。また、論文引用率が日本で1、2位を争うほど高いことは、国際的評価の高さを明確に示している。

5. 外国との学術交流協定

生理学研究所と諸外国の研究施設との学術交流は以前より非常に盛んである。1例を紹介したい。

自然科学研究機構（志村令郎機構長）とウズベキスタン国立大学（Ravshan R. ASHUROV学長）の間で、生理学及び生物物理学に関する学術、教育及び技術交流を促進するための5年間の協定が、2005年11月9日に

機構本部において締結された。

ウズベキスタン国立大学は、1918年に建学された中央アジアで最古のタシュケント大学が2000年に改名されたものであり、ウズベキスタンにおける最大かつ最も有名な大学である。ウズベキスタンにはその他多数の国立大学があるにも関わらず、本大学のみがNational Universityと冠せられていることから、本大学がいかに重要な位置を占めているかが窺える。本大学は14のFaculty（学科）と、102のDepartment（専攻、教室）と2つの研究所から成り、約1,000人の教員、100,000人の学生、250名の大学院生を擁している。これまで数々の著名な学者（数学者のロマノフスキー、サリムサコフや、化学者のツケルバニック、ナウモフや、地質学者のアブドラエフなど）を輩出しており、現在も秀れた卒業生が多数、アメリカをはじめとして全世界で活躍している。

生理学研究所とウズベキスタンとの学術交流は、ウズベキスタン国立アカデミー研究所からサビロブSabirov博士が国費留学生として機能協関研究部門（岡田泰伸教授担当）に来た1994年にはじまる。その後、サビロブ博士は1999年10月から2005年7月まで生理学研究所の同部門の助教授として勤務し、その交流と共同研究は益々盛んとなった。この間、ウズベキスタン国立大学から、タシムカメドフTashmukhamedov教授、ザマラエバZamaraeva教授、アジモフAzimov博士、ベソノバBessonova博士、クルバンザナロバKurbannazarova博士がそれぞれ3ヶ月～9ヶ月滞在し、共同研究を進めてきた。また、これまで2名（アブドラエフ氏とトイチエフ氏）が総研大の大学院生として滞在し、すでに1名が修了して博士号を取得している。これまでに滞在した9名との共同研究は、計25編の（殆どがトップクラスの国際誌に掲載の）英文論文に結実するなど、大きな成果を挙げている、本年8月よりサビロブ博士がウズベキスタン国立大学の教授・チェアマンとして呼び戻されたのを機に、今後更に学術交流を深めるために学術協定を結びたいとの申し出がウズベキスタン国立大学学長から寄せられた。このたび同大学副学長のHodjiakbar A.TOYCHIEV博士が来日され、学術協定の締結の運びとなった。今後、本学術協定の締結によって、多くの研究者や大学院生の相互交流や、これによる共同研究の推進が益々盛んとなり、両研究機関ならびに両国において国際的にトップ

クラスの研究成果の達成と人材育成を実現することができるだろう。また、本協定による事業の推進は、自然科学研究機構の国際連携研究事業の一環を担うことができるものと期待される。

広報活動・社会貢献

1. 広報活動

かつては大学や研究所、特に自然科学系の施設は「象牙の塔」とも称され、独立した施設として（意地悪く言えば「閉鎖空間」として）、世間とは隔絶した存在となっていた。しかし、この10年間の間に、研究に対する倫理観が厳しく問われるようになり、また血税をもって行われている研究は、当然ながら国民に対する説明責任（accountability）を有していることが強調されるようになった。それは、いわゆる「評価」とは別の次元における研究施設の当然の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会貢献」が2つの大きな柱となる。

自然科学研究機構および生理学研究所がどのような活動を行っているかを、一般の方々に広く知っていたく事、すなわち広報活動は、近年非常に重要となってきた。機構では先ずホームページの充実をはかり一定の成果をあげている。さらに「広報に関するタスクフォース」を設置して、自然科学研究機構の存在とそこで行われている研究内容をどのように世間にアピールしていくかを討議している。現在は「大学共同利用機関って何？」と「科学技術と基礎技術」という2点を最重要項目としてあげ、今年度中に最終案をまとめる予定である。来年度はいかにしてそれを実行していくかが広報活動の大きな柱となる。

生理学研究所では、岡崎地区の他の2研究所と共に市民向けの広報誌「OKAZAKI」を年4回発行し、岡崎地区3研究所の活動をわかりやすく説明している。既に発行開始後5年近くが経過し、岡崎地区の皆さんにも広く知られるようになってきた。生理学研究所独自の広報活動としては、やはりホームページの充実があげられる。各研究室の紹介はもちろん、最新の研究内容の紹介、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。ホームページを開設したのは1996年であるが年々アクセス数が増加しており、特に最近数年間は、2002年：4,143,486件、2003年：7,297,982件、2004年：10,857,311件、2005年：12,203,695件、というように急激に増加している。

外部への研究活動の紹介も重要な広報活動の1つである。これは国民に対する説明責任（accountability）として大きな項目、要素の1つであると同時に、学生や若手研究者が生理学研究所での研究を志す大きな要因の1つである。例えば2005年には、生理学研究所で行われた研究が、新聞で12回、雑誌で3回、テレビで2回、出版社等のホームページで4回、紹介された。

2. 社会貢献

社会への貢献も生理学研究所の重要な仕事の1つである。生理学研究所の研究者に対する講演等の依頼や、生理学研究所の施設見学希望などには積極的に協力している。なお、「一般公開」は広報活動および社会貢献の両面において非常に重要な行事であり、独立した項目として紹介している。

現在、定例化している社会貢献事業を列記する。

1. 中学校スペシャル授業

岡崎市立東海中学校よりの依頼で、毎年「中学校スペシャル授業」を行っている。これまで、「脳波を用いたうそ発見器」、「視覚のメカニズム」などのタイトルで出前授業を行ってきた。

2. 世界脳週間講演会

「世界脳週間」は国際脳研究機構（International Brain Research Organization=IBRO）が、"Brain Awareness Week"として、世界各地で、脳研究に対する市民の理解を広げるために行なっている行事である。日本国内では「特定費営利活動法人 脳の世紀推進会議」が主催者として、主として高校生を対象にして、毎年全国10数箇所で開催しており、岡崎市内では生理学研究所が中心となり、5月あるいは6月の土曜日の午後半日、岡崎コンファレンスセンターで講演会を開催している。毎年、講師がたじたとような活発な質問と議論が行なわれ、市民への脳研究の成果の公開と脳研究への理解の促進にお役に立てているのではないかと思う。

3. スーパーサイエンスハイスクール授業

文部科学省が、近年の学生の理科離れを防ぐための一環として、各県にスーパーサイエンスハイスクール

を指定している。生理学研究所はこれに協力し、県内では岡崎高校、一宮高校、また県外では山梨県立甲府南高等学校などで、主として岡崎統合バイオサイエンスセンター、ナノ形態生理部門の永山國昭教授によって、スーパーサイエンスハイスクール授業を行っている。高校生に理科に興味を持ってもらえるように、例えば2005年には一宮高校で「電子顕微鏡の原理と実践」のタイトルのもと、電子顕微鏡の歴史そして生物研究における役割を話し、また日本電子（株）の協力を得て教室に小型の走査電子顕微鏡を持ち込み、具体的にその中味を観察し、生徒自身に操作を行ってもらった。

4. 生理学研究所講演会

岡崎市医師会会員の臨床医の皆さんを対象として、毎年、生理学研究所の教授が自分の研究紹介を行っている。臨床の立場からの御質問や御意見は非常に重要なものが多く、我々基礎研究者が気づかないような点を御指摘いただき、御互いに有益な議論の場となっている。

その他にも、非定期的に「岡崎市内の小中学校での寺子屋授業」などの講演や授業を行っている。例えば2005年には以下のような場で講演を行った。

1. 愛知県教育委員会事業知と技の研究講座開校式
2. 核融合科学研究所オープンハウス
3. 尾北地区認知症研究会
4. 第38回生活教育研究協議会（愛知教育大学附属岡崎中学校）
5. 金沢大学公開講座－親・子・教師向けサイエンストーク
6. 「脳の世界シンポジウム「脳はよみがえるのか」
7. 西三河地区PTA研究集会
8. 小豆坂小学校「親子おもしろ科学教室」

見学は年々増加している。定期的な見学としては、愛北看護学校生徒、岡崎地区高校理科教員、の方々毎年見学に来られており、岡崎地区の3研究所のいずれかを見学しているのは（3年毎に生理学研究所見学）愛知県弁護士会などである。その他にも多くの施設や組織からの非定期的な見学が年間に10回以上はあり、対応者は嬉しい悲鳴をあげている。

また以下のような特記すべき社会貢献が行われている。

A. 科学技術の理解増進への貢献

子供の「理科離れ」が社会問題としてクローズアップされ、10年以上がたつ。小、中、高の教育問題とも絡んだこの問題は、先進国全般に見られる傾向と言われている。1996年この「理科離れ」に正面から取り組む国の組織が生まれた。科学技術振興機構（JST）の科学技術理解増進事業である。発足当時からこの事業に関わってきた私の10年は以下のような軌跡となる。

i) 1997年 サイエンス・レンジャー制度の発足とサイエンス・レンジャー登録第1号：科学の感動を直接伝えるため、理科実験の演示を行うのが、サイエンス・レンジャーである。高校の理科の先生を中心に全国的に200人近いレンジャーが登録されている。私自身1997～2002年にかけて、小、中、高の生徒を前に約20回の実験演示「小さな自然の大きな世界」を行った。この事業は現在「理科大好きボランティア」制度に発展している。

ii) 2000年 地域科学館連携支援事業：全国に350あるといわれる科学館（博物館、教育センターを含む）と地域の小、中、高の連携を伺し、子供達に積極的に理科の面白さを伝える「地域プログラム」を支援する制度。具体的には天体観測会、フィールド観察会やロボット開発など、地域の理科活動の活性化を補助金支援をベースに行っている。この事業を機に科学館の間の連携も生まれ、後の地域理科振興モデルの土台になった。2000年～2005年この事業の委員長を務めた。

iii) 2001年 スーパーサイエンスハイスクール：現在全国で100を超えるスーパーサイエンスハイスクールが指定されている。理科の好きな高校生徒に強い動機付けを与えるため、特別クラスを編成してもらい、大学、研究所からの支援の下、科学技術の先端に触れ、かつ高度の思考を磨くことを目的としている。県内の岡崎高校、一宮高校、県外の高崎高校（群馬）、甲府南高校（山梨）におもむき、過去5年間で延べ20数回の授業を行った。顕微鏡の発明により生命の知識がどれほど豊かになったかを、単眼レンズ（レーウエンフック顕微鏡）、蛍光顕微鏡、電子顕微鏡を使って体感してもらった。例えば2005年

には一宮高校で「電子顕微鏡の原理と実践」のタイトルのもと、日本電子（株）の協力を得て教室に小型の走査電子顕微鏡を持ち込み、毛髪などの観察を行った。

iv) 2006年 科学技術理解増進事業統括：現在、理解増進部は20以上の個別事業を運営している。その全体についての助言を半官半民的役割のプログラムオフィサーとして2006年4月より行っている。特に2007年4月よりスタートする2つの事業、“Science Window”（全国40,000の小、中、高に配布する理科の先生向けミニコミ誌）、「かがくナビ」（小、中、高生向け理科のポータルサイト）の立上げに尽力している。

永山 國昭

B. テラベース株式会社の設立

近年、国立大学の法人化に伴い、大学から社会への知の還元という意味で、大学発ベンチャーの創設が奨励されている。自然科学研究機構は大学共同利用機関法人として、全国の研究者に共同研究の場を提供するのが第一のミッションだが、時代の要請に応じ、ベンチャーの輩出という形で、社会への貢献を果たしていく必要もある。テラベース株式会社（以降、テラベース）は、岡崎3研究所からのベンチャー第1号として、2006年3月に設立された。生理学研究所 永山研で開発された「透過型位相差電子顕微鏡」を活用し、「見えないものを観る」技術を用いて受託観察を中心とした事業展開を行う予定である。

従来の透過型電子顕微鏡では、生物試料をはじめとする軽元素からなる物質（ソフトマテリアル）の観察は、十分なコントラストが得られないため、金属イオンなどによる染色が必要であった。しかし、「透過型位相差電子顕微鏡」の実現により、位相コントラストを活用することで、ソフトマテリアルの無染色での観察が可能になった。細胞や蛋白質などの生体試料から、プラスチック・ゴムなどの炭素系材料、製薬・化粧品などで用いられるリポソームやミセルなどの超分子構造体まで、産業応用上、重要な物質を対象に微細構造の無染色観察が可能になった。将来的にはDNA1分子の観察による塩基配列の直接解読技術の確立を目指しており、次世代型超高速シーケンサー（テラベースシーケンサー）の開発を進めている。

テラベースの設立目的は、永山教授をはじめとする自然科学研究機構発の知的財産を事業化し、広く効率的に利用できるようにすることである。今後も産学の連携をしっかりと取り合って技術開発をすすめ、その成果の事業化により社会的な貢献を果たして行く予定である。

（注：テラベース（株）代表の喜多山篤は、岡崎在住5年でその間基生研、生理研で研究に従事した。）

永山 國昭

C. 市民公開講座と記念コンサート

常に誰も知らなかった事実を追い求める基礎科学者が、税金を通じサポートしてくださる市民から何をしているのと訊ねられて分かりやすくとっさに答えることはかなり難しいことである。それは研究の背景あるいは基盤に分厚い歴史的文化的なものが横たわることも大きな理由のひとつである。研究所の一般公開、市民講座では市民に理解していただくことが困難であったその背景を国際学会の最初に試みた。多くの国々の研究者がその歴史的な基盤を背景に国際会議での話し合いで新しい知識生まれてくる現場を市民に味わっていただきたかったのがこの企画の目的である。

幸いにも国際交流特区として岡崎市の協力を得ることができ、イタリア大使館、イタリア文化会館が協賛してくれることになった。内容の選定には医学史を専門のもうひとつの柱とするシンポジウム副会長Riva教授（カリアリ大）に依頼した。2004年12月ベニスのマルチアーナ図書館で開催されたファブリキウス解剖図譜の展覧会「体の劇場」のためにRiva博士は村上にファブリキウスの「静脈弁」の邦訳を依頼した。理由は、生理学の父ハーベイが血液循環の概念に到達した静脈弁に関する実験発見のきっかけを作ったのはこのレポートであり、生理学の端緒をつくったからというのが、解剖学者が生理学者に依頼した理由であった。調べるうちにファブリキウスの解剖図譜とその日本西洋医学の黎明に及ぼした影響が明らかになってきた。村上はこれを総合研究大学院大学のサマースクールで「日本の生理学の歴史」をして一部を紹介した。この興味深いストーリーをRiva教授に依頼した。講演時間が長引き、英語であったが、市民からは「very interesting」との感想をいただいた。

ファブリキウスが設計した解剖講堂（Padua

(Padova) 大学、イタリア) は現存し、円形、階段教室の体裁で音響効果もよい。この場所で演奏会をもったテリルストーン教授 (ビツイエンツァ音楽院) を招聘し、市民公開のリユート演奏会を開催した。岡崎コンファレンスホールでの本格的演奏会は今回が初めてであり、岡崎市民をはじめ参加者一同はリユートの調べに500年前のイタリア、フランスの時代を偲んだ。これに対して、岡崎市は市制90年を記念して岡崎美術博物館で開催中の徳川家四天王の展覧会に国外からの参加者およびステンセンシンポジウムに協力いただいた市民を招待した。美術博物館のテーマは徳川家の草創期15-17世紀の内外のコレクションをめざしており、図らずも本市民公開講演と演奏会は合致した意図を持

つこととなった。

市民公開を計画して行く過程でこれを知った市民の有志はチェーンソーカービングのデモンストレーションでステンセンが見つけた唾液腺導管のシンボルとして牛の頭を即席で彫刻してくれ、沖縄エイサーの市民グループが余興として参加してくれた。またFM岡崎の生放送で紹介する機会を頂いた。東岡崎駅近くの居酒屋にはステンセンと記した一升瓶をキープし、岡崎市民と生の姿で交流する機会をつくり成功した。まさに市民と研究者が協力し合い、シンポジウムを饗宴(響宴)に導いた。常日頃研究者を見守ってくださる岡崎市、岡崎市民に感謝するところである。

村上 政隆



岡崎コンファレンスセンターでの市民公開リユート演奏会

日米科学技術協力事業「脳研究」分野

日米科学技術協力事業は、両国政府間の協定にもとづいて1979年から行われている事業であり、このうちの「脳研究」分野は平成12年度（2000年）に開始された。日米科学技術協力事業の非エネルギー分野の一分野として、脳科学に関する共同研究を実施し、進歩の著しい脳科学分野におけるわが国の研究水準のさらなる向上を目的とすると同時に、日米間の共同研究関係をさらに継続発展させることを目指す。日本側は生理学研究所、米国側はNIH 傘下の神経疾患卒中研究所（NINDS）が担当機関となって、協議のうえ両国研究者の協力事業を支援する。事業のための費用はそれぞれの国で負担するのが原則になっており、日本学術振興会から交付される経費のほとんどはわが国の研究者の米国への渡航、滞在費に充てられている。本分野は日米共同研究として成果が期待できる課題として大枠を 1) 認知と学習の神経機構、2) 運動の発現・制御の神経機構、3) 情動・記憶の神経機構、4) その他と定めている。事業は、1) 共同研究者派遣、2) グループ共同研究、3) 情報交換セミナー、4) その他の情報交換に大別される。本事業は平成12～16年度（第一期）が終了し、平成17年度から第二期に入っている。目標として、1) 若手研究者の積極的なサポート 2) 日米間の共同研究関係の長期的持続促進 3) 脳科学の分野間の交流と連携による新しい学問領域の

開拓促進 を目指している。運営は、日本全体の研究者コミュニティからの委員により研究計画委員会を組織し、米国とのjoint committeeも行っている。毎年、全国研究者に各事業について計画を募集し、研究計画委員会でその申請書を審査して採択している。募集はホームページ（<http://www.nips.ac.jp/jusunou/>）や学会誌等で公告して、7-9月に受け付けを行っている。全国の研究者に広く活用していただき、脳研究が進展することが期待される。

なお、平成17年度事業は以下のとおりである。

1. 共同研究者派遣

所属・職・氏名	研究分野・研究課題名	派遣先	派遣期間
熊本大学医学部附属病院 発達小児科 助手 友田 明美	(3)情動・記憶の神経機構 幼児期虐待を受けたPTSD患者の脳形態についての 画像機能解析に関する研究	Developmental Biopsychiatry Research Program, McLean Hospital	9 ヶ月
自然科学研究機構生理学研究所 研究員 和坂 俊昭	(2)運動の発現・制御の神経機構 随意運動の発現、制御に関与する感覚運動統合の機能 解明	National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health	8 ヶ月

2. グループ共同研究

日本側代表者	研究分野・研究課題名	米国側代表者	研究期間
群馬大学大学院医学系 研究科 教授 白尾 智明	(1)認知と学習の神経機構 中枢神経シナプス後部におけるグルタミン受容体のアクチン細胞骨格 依存性集積機構	Center for Neural Science, New York University Associate Professor AOKI, Chiye	15.4.1- 18.3.31 (3年間)
自然科学研究機構生理 学研究所 教授 伊佐 正	(2)運動の発現・制御の神経機構 覚醒サルにおける脊髄ニューロンの同定法の確立	University of Washington & WNPRC Professor & Core staff FETZ, Eberhard E.	15.4.1- 18.3.31 (3年間)
横浜市立大学大学院総 合理学研究科 教授 林 しん治	(3)情動・記憶の神経機構 情動と記憶の機構に対する周生期のステロイドとその関連物質の影響	Hunter College, City University of New York Professor LUINE, Victoria	15.4.1- 18.3.31 (3年間)
京都大学大学院医学研 究科 教授 河野 憲二	(2)運動の発現・制御の神経機構 視覚的眼球運動制御の神経機構	National Eye Institute, National Institutes of Health Section chief MILES, Frederick A.	16.4.1- 19.3.31 (3年間)
自然科学研究機構岡崎 統合バイオサイエンス センター 教授 岡村 康司	(2)運動の発現・制御の神経機構 電位依存性チャネルの機能修飾と集積機構	University of California at Davis Professor TRIMMER, James S.	16.4.1- 18.3.31 (2年間)
財団法人東京都医学研 究機構東京都精神医学 総合研究所 部門長 池田 和隆	(3)情動・記憶の神経機構 快・不快情動発現制御の神経回路機構	Department of Neuropharmacology, The Scripps Research Institute Associate Professor MARKOU, Athina	17.4.1- 20.3.31 (3年間)
東北大学大学院医学系 研究科 教授 曾良 一郎	(3)情動・記憶の神経機構 ヒトゲノム解析および遺伝子改変動物モデルを用いた薬物依存の分子遺伝学的研究	Molecular Neurobiology, National Institute on Drug Abuse / Intramural Research Program, National Institutes of Health Branch Chief UHL, George R.	17.4.1- 20.3.31 (3年間)

3. 情報交換セミナー

日本側代表者	研究分野・セミナー名	米国側代表者	開催期間・場所
東京医科歯科大学大学 院医歯学総合研究科 教授 岡部 繁男	(1)認知と学習の神経機構 シナプス可塑性の分子機構	Northwestern University Assistant Professor PENZES, Peter	18.1.30-18.2.1 米国ハワイ州

ナショナルバイオリソースプロジェクト・ 「ニホンザル」プロジェクトの現況

認知行動発達機構研究部門・教授 伊佐 正

「ニホンザル」バイオリソースプロジェクト運営委員会 委員長

サルを使った高次脳機能の研究は日本の「お家芸」ともいえる。何ヶ月もかけてサルを実験室の環境下で色々な高次脳機能を調べるための行動課題を訓練し、その後脳の様々な領域からニューロン活動を記録する、ないしは薬物による局所的な神経活動阻害などを行って機能を調べていく。このような研究は大変な労力を要するが、high gainな研究であることに間違いない。このような日本発の研究には「ニホンザル」が大きく貢献している。ニホンザルは他のマカクザルと比べて性格が穏やかで知能が高く、相当複雑な課題もこなすことができる。多くの高次脳研究者がニホンザルと同じ島国の住人であることに感謝している。

従来、このような研究に使用されるサルは、いわゆる「猿害」を理由に有害鳥獣駆除によって捕獲されたサル、ないしは動物園などで過剰繁殖となったものであった。過去に実験用ニホンザルを繁殖しようとする動きは何度かあったが、結局実を結ばなかったのは、これらのソースから安価なサルが十分に入手できたからだ。ところが近年になって、野生由来の動物を直接実験に使用することに対する批判が高まり、それを受ける形で環境庁（当時）が捕獲されたサルの使用方法についての指針を改訂したことに始まり、野生由来のサルの使用が2000年頃より大変困難になり始めた。また、動物園由来のサルも供給が常に不安定であるし、これまた動物愛護運動のターゲットとされやすいものだった。さらに将来の研究の高度化を考えた場合に、必要とされる年齢、性別のサルを計画生産する体制を整備することは最早避けては通れない道であった。

当時、濱清生理研前所長を領域代表とする文部科学省の特定領域研究「脳研究の総合的推進に関する研究（略称：総合脳）」が走っていた。「総合脳」の大きな目的は「国内における脳研究のインフラ整備」であり、実験動物の安定供給はその大きなテーマだった。そこで「総合脳」の支援を得て、彦坂順天堂大学教授（前

生理学研究所教授）と小島京都大学霊長類研究所長の呼びかけによって実験研究者とサルの生態学研究者が同じテーブルについて実験研究用のサルをどのようにして確保するか、という議論が2000年12月頃より開始された。当初は生態学研究者の主張によって野生由来のサルの使用が困難になった経緯から、かなり激しいやり取りもあった。しかし、議論を重ねた結果、相互の主張を越えて、実験研究のためのニホンザルの繁殖施設の設置にむけて努力しようということで大同団結が確認されるに至った。そして日本生理学会、日本神経科学学会、日本霊長類学会と一緒に研究用ニホンザルの繁殖施設の設置に関するそれぞれの要望書を携えて文部科学省の関係各部署や日本学術会議を訪問し、提出した。

その後、実験研究者側の代表者を務められていた彦坂教授が渡米され、私、伊佐が繁殖施設設置に向けた活動をお世話することになった。そうしたところ、新しく文部科学省が「ナショナルバイオリソースプロジェクト」を開始することになった。ナショナルバイオリソースプロジェクトは、2002年度から、文部科学省が新たに開始した委託事業の一つであり、ライフサイエンスの総合的な推進を図る観点から、実験動物（マウス、シロイヌナズナ等）や、ES細胞などの各種生物の遺伝子材料などのバイオリソースのうち、国が戦略的に整備することが重要なものについて体系的な収集・保存・提供等を行なうための体制を整備することを目的としている。そこで我々も何とかこのプロジェクトを契機として、ニホンザルの安定供給体制の構築へつなげようと、当時の佐々木和夫所長にご快諾をいただいて、生理学研究所を中核機関とする申請を行い、採択された。

ニホンザルバイオリソースプロジェクト（以下NBR）では、生理学研究所を中核機関として全体の計画設計を行い、実際の繁殖事業は民間業者の施設と京都大学霊長類研究所に委託している。そしてこれら

繁殖・育成供給事業のほかに、NBRやサルを用いた研究について広く市民の理解を得るために、広報活動にも力を入れている。公開シンポジウム（過去4回開催）やパンフレットの配布、NBRホームページ（<http://www.macaque.nips.ac.jp/>）において、さまざまな情報発信を行っている。また、研究者コミュニティに対してはニューズレターを発行し、サルを用いる研究に関連する様々な情報を共有している。さらに、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターにゲノム解析を委託し、ニホンザルのBACライブラリーの作成とその情報提供も行ってきた（<http://www.brc.riken.jp/lab/dna/ja/macaque.html>）。

さて、繁殖事業計画は、サルを使っている全国61研究室に行ったアンケート調査（2003年実施）から、年間300頭を供給目標として作成された。NBRは、その300頭の親となる母群を集めることからのスタートであった。しかし、サルを用いた実験研究は、動物実験反対団体の抗議運動の標的とされやすく、母群の収集は難航した。サルの提供を名乗り出た自治体へ、抗議行動や裁判などが起き、残念ながら一部で母群の導入に支障をきたす事態も起きてしまった。幸いなことに、裁判では自治体側の勝訴となり、無事に繁殖群形成が進んでいる。

繁殖・育成は霊長研と民間業者に委託されているが、平成18年7月30日現在の飼育状況は、繁殖群587頭、育成群221頭である。さらに、霊長研の広大な放飼場ーリサーチ・リソースステーション計画（RRS計画）ーの第一期工事が完成する本年度末には、さらに母群の導入が進む予定である。

責任ある供給を行うために、供給に際しては、厳正な審査と追跡調査を行うことにしている。その他、サルの取扱いと動物実験に関する法規、指針等に関するNBR主催の事前講習会の受講が、申請者に義務づけられている。さらに供給を受けた場合には、NBR独自の指針「ニホンザルの飼育管理及び使用に関する指針」の遵守が求められる。

今後供給は年2回の予定で、希望者は公募する。申請資格は、公的研究費の申請資格を持つ大学等の研究機関の研究者で、研究計画書、当該研究計画に対する動物実験許可証のコピー、サル飼育施設の概要、NBR事前講習会受講証明書などを添えて申し込む。この審査は、NBR運営委員会から供給の審査を付託

された供給検討委員会が行い、この報告を受けて、運営委員会で採否を決定するという流れになっている。審査のポイントは、ニホンザルを用いた実験研究が適正に行える機関・研究者であるかどうかである。第1回の試験的供給は平成18年3月31日に募集を開始した。初回、ごく少数の供給予定ではあったが、10件の応募があり、4件（7頭）を採択した。今後徐々に供給頭数を増やしていく予定である。いよいよ供給を開始できるところまで来た、というのは感慨ひとしおである。

ナショナルバイオリソースプロジェクトは5カ年プロジェクトであったため、今、この原稿を書いている本年度（平成18年）が最終年度になる。ここまで築き上げてきたニホンザルの繁殖育成を安定した体制として継続させるために、次に計画されているプロジェクトへ向けて、現在、申請の準備を進めている。

最後に、プロジェクト発足当初から、国内の研究者コミュニティの皆さん、また生理学研究所所長を始めとする所内の先生方、岡崎事務センターの皆さんには大変お世話になりました。この場を借りて、厚く御礼申し上げますとともに、これからもご支援をいただけるよう、心よりお願い申し上げます。また、若い研究者にも、このような活動を理解して、素晴らしい研究成果を挙げていただきたいとお願いして、筆を置くことにします。

労働安全衛生

2004年に国立から法人に移行したのに伴い、労働安全衛生に関しても大きく変化し、体系化されて扱われるようになった。労働安全衛生の諸規則は、工場などの大規模な製造現場を想定したもので、研究所のように小規模かつ多様なものを扱う現場では、どのように適応していくか、当初は戸惑いがあったが、次第に安定して運用されるようになってきている。

生理学研究所の労働安全衛生は、岡崎3機関安全衛生員会、生理学研究所安全衛生小委員会、衛生管理者の巡視により行われている（自然科学研究機構全体の安全衛生に関する組織図を参照）。

安全衛生の基本である衛生管理者の毎週の巡視は、生理学研究所の研究・作業現場の特性から、

- ・有機溶剤、特定化学物質、毒・劇物の管理
- ・エックス線撮影装置とレーザー機器の管理
- ・局所排気装置、圧力容器、遠心機の管理
- ・高圧ガスボンベの管理
- ・実験室および廊下の整理・整頓
- ・保管庫等の転倒防止措置

等の観点から月次計画を立て行われている。巡視は各現場の部門安全衛生管理担当者が原則として立ち会い、改善はその場で指導を伝えるとともに、巡視報告は安全衛生主幹、産業医、安全衛生統括代表者(所長)と月1回開催される岡崎3機関安全衛生委員会、生理学研究所・教授会に報告される。とくに岡崎3機関安全衛生委員会では協議の上、必要であれば適切な処置がとられる。

特に、この間、重点的に、

- ・地震防災対策（落下物の撤去、薬品棚・保管庫・高圧ガスボンベの転倒防止）
- ・緊急連絡網の充実（電話器に緊急連絡先シールを貼付）
- ・救急医療チームの編成
- ・研究・作業現場の安全確保（安全標識および注意標識による注意喚起）
- ・騒音作業現場の騒音作業環境測定とその対策
- ・岡崎3機関レーザー障害防止規則の制定および一部改正

- ・遠心機の事故に対する対応
- ・アスベストに関する点検および注意喚起
- ・職員の安全衛生への教育啓蒙（労働安全衛生研修会の開催）
- ・新任採用者に対する安全衛生研修
- ・特殊健康診断（特定化学物質・レーザー・放射線業務者を対象）、Bウイルス感染診断のための血清の採取・保管（サル実験業務者を対象）の実施
- ・衛生工学衛生管理者、酸素欠乏・硫化水素危険作業主任者の資格取得
- ・自動体外式除細動器（AED）の設置
- ・生物由来毒素および病原微生物の管理
- ・精神面でのケア（メールカウンセリング、対面カウンセリングなど）の充実
- ・セクシュアルハラスメントの防止（防止委員会・相談員・防止活動協力員による被害者の相談と救済、研修と啓蒙活動）

などが行われた。

今後の課題としては、地震対策とくに地震警報発令時や地震が起った際の体制（職員の待機、食料・飲料水の備蓄、最低限の電力確保、実験動物の管理など）の整備が挙げられるが、現在、自然科学研究機構全体の指針が整備されつつあるので、それに基づいて、岡崎3研究機関においても具体的対策を整える予定である。

知的財産

全体的な動向

昨年の生理学研究所 点検評価報告書（第12号）には、政府の科学技術基本政策（第2期：平成13年度から17年度）の「知的財産立国」構想に関して概略を記した。この間に定められた知的財産に関する法律等は、比較的幅の広い政策方針であった。それにもかかわらず、国立大学法人等でここ数年の間に実際に取り上げられた方策は、主に特許戦略であった。これまでの施策にたいする評価は、平成17年6月に発表された総合科学技術会議基本政策専門委員会報告「科学技術基本政策策定の基本方針（中間とりまとめ）」（以下「基本方針」）にまとめられている。引用すると、「このように基本計画の下で進捗してきた科学技術政策の成果はどうか。これまでの累積的な投資の効果により、研究論文における世界の中の日本の地位は質・量ともに向上しており、世界をリードする研究成果が出現している。産学官連携の進展により大学発ベンチャー企業が増加する等の成果は生まれつつあり、特許申請・取得の状況や技術貿易収支の動向などの指標は改善の面がある。ただし、国際的な競争の激化や、知的資産の増大が価値創造として具体化するまでには多年度を要することから、第1期・第2期の科学技術投資の拡充が、産業競争力の優位性に直接に顕著に結びついている例が少ないのも事実である。」と状況が分析されている。「基本方針」では、今後の基本計画の科学技術戦略として、①基礎研究の推進、②重点化（4分野：ライフサイエンス、情報通信、環境、ナノテクノロジー・材料）、があげられている。

大学共同利用機関知的財産本部整備事業

大学共同利用機関知的財産本部整備事業は、大学等における知的財産の創出・取得・活用を戦略的に実施する体制整備の支援として文部科学省が行う「大学知的財産本部整備事業」（平成15年度～平成19年度の5年間）に採択された事業の一つであり、4大学共同利用機関法人の知的財産に関する連携の核となっている。大学共同利用機関知的財産本部（以下、知財本部）は、代表機関である情報・システム研究機構の知的財産本

部に設置されている。知財本部には、大学共同利用機関（＝研究所）の長などから構成される「知的財産形成委員会」、大学共同利用機関の実務担当者などから構成される「全体小委員会」、大学共同利用機関法人（＝研究機構）の実務担当者などから構成される「連絡小委員会」（自然科学研究機構委員：佐藤元泰教授（核融合科学研）、松井企画連携課長（事務局）、井本教授（生理研））が置かれており、意見交換などの実質的な活動は、この「連絡小委員会」で行われている。

知財本部が発足以来行ってきたことは、制度の整備、講演会・講習会の開催などであった。自然科学研究機構あるいは生理学研究所も、知財本部が作成した諸規定を雛形として規程を定めた場合が多い。平成16年度末が中間評価の時期であったため、平成16年度の後半から平成17年度にかけては、報告書の作成が中心的な活動であった。

評価の結果は、意外にも「C」であり、次のようなコメントがなされた。「性格や地域が異なる各機関を包括するという事業の困難性にも関わらず、「二段階方式」の導入により、一定の知財体制を確立していることは評価できる。また、著作物から得られる実施料収入が多いことも特筆に値する。しかしながら、大規模プロジェクトで生まれた研究成果を移転するためのツールが不十分であり、また、機関間の連携が希薄で統一感がないことから、例えば統一的な知的財産ポリシーの策定などによる活性化が必要である。今後は、本部主導の下、各機関の特色を踏まえ、著作物を含む多様な研究成果が知的財産として有効に活用される取組を推進することが必要である。」この評価、コメントに対して、本事業の代表である坂内情報学研究所所長は、「評価結果は心外ではあるが、このような評価をもらったことを省みて、大学共同利用機関としてよりふさわしい知的財産戦略を進めていくべきである」との意見を連絡小委員会で述べられている。

特許法35条の改正

新聞紙上でも話題になったように、発明の対価をめぐって訴訟となることが最近増加していた。これまで

の法律では、発明の対価を裁判所が認定することとなっていた。このような訴訟の増加に対して、特許法35条の第4項が変更、第5項が追加された。特に重要であるのは第4項であり、「4. 契約、勤務規則その他の定めにおいて前項の対価について定める場合には、対価を決定するための基準の策定に際して使用者等と従業者等との間で行われる協議の状況、策定された当該基準の開示の状況、対価の額の算定について行われる従業者等からの意見の聴取の状況等を考慮して、その定めたところにより対価を支払うことが不合理と認められるものであつてはならない」。すなわち、対価に関する基準は、各企業で定めなさい、裁判所ではその基準の是非のみを判断します。個別のことは、各企業で処理しなさい、ということである。

法律改正に伴い、職員の意見聴取を経て、大学共同利用機関法人自然科学研究機構職務発明等規程が一部改正された。

生理学研究所での取り組み

科学技術振興機構（JST）の専門家による特許発明相談を毎月開催している。発明届出数、特許出願数では、4月からの発明届け数は13件、特許申請数は10件。

問題点ならびに対策

(1) 特許

産業の諸分野においては、特許による企業活動の防御が重要な企業戦略であり、一方、少なからぬ特許実施料が海外の企業に支払われていることを考えると、特許制度を重要視することは当然である。ここ数年間の大学等における特許取得を推進する動きは、そのような産業界の要請によるところが大きかったものと考えられる。

この動きにより、研究者の特許に関する意識が変化し、また特許出願数も増加傾向にあることは事実である。しかしながら、《大学発の知的財産を利用し、企業が製品化する》といった政府の政策に描かれたように事態は進展していないと思われる。この状況に陥った原因の一つとして、大学研究者側と企業側で研究内容の機密保持に関する考え方が大きく異なることが挙げられている。企業側にとって、機密保持は非常に重要な要素であり、特許制度だけで他の企業に対する優位性が保てるとは考えていない。大学との共同研究は、

機密が漏れやすい危ない共同研究だと考えている。一方、大学研究者側は、競争的研究費の獲得のために出来るだけ研究成果を発表していかなくてはならない。この問題には、研究費や利益相反などいろいろな事項が関係しており、短期間に解決できる問題ではなさそうである。

発明・特許に関して、生理学研究所では、JSTの協力により発明相談を開催して可能性のあるものを発掘し、研究所のミッションと予算的規模に見合った活動を行ってきた。実際、企業が興味を示す発明も出てきているが、製品化にまでは至っていない。

(2) 経費の問題

特許申請に掛かる諸費用は、免除制度の利用等により申請時の必要額は比較的少ないものであり、現在の研究所予算でまかなえる程度である。また外国出願はJSTの制度を出来るだけ利用し、研究所の財政的な負担がないように特許申請を行っている。（年間500万円を想定。）しかし維持や審査等に際して要する費用（主に弁理士費用）は積み重なるとかなりの額になる可能性があるため、申請を行った発明は無条件に持ち続けるのではなく、来年度以降、個別の申請についてどのように対応していくかを、知的財産委員会で検討する必要がある。

(3) 成果有体物

成果有体物の授受の際に取り交わすMTA（Material Transfer Agreement）には、テンプレート（雛形）が用意されている。しかし相手側の条件と必ずしも合致するわけではないため、多くの場合個別の対応が必要となっている。ある程度件数が増えてくれば、対応策も定型化していくと予想されるが、それまでの期間は内容によっては弁護士の意見を求めるなどの措置をとっている。

(4) 今後の方策など

生理学研究所は大学共同利用機関であり、関係する研究者コミュニティからの期待に添えていかなくてはならない。そのためには、知的財産を比較的大きく捕らえ、特許関係だけではなく、研究のためのデータベースの構築と公開などを企画していく必要があると考えられる。

特許出願状況

発明届け出日	機関知財委	機構知財委	出願番号	出願日	手続	発明の名称	発明者1	発明者2	発明者3	発明者4	発明者5	出願人	持分
H16.5.14			特願2004-224884	H16.7.30	機構	虚血後の再灌流性細胞死の抑制方法、および細胞死抑制剤	岡田泰伸	高橋信之				自然科学研究機構	50
												独立行政法人科学技術振興機構	50
H16.7.23			特願2004-247849	H16.8.27	他機関	脳腫瘍の検出方法及びそれに用いる脳腫瘍の検出物質	池田一裕					自然科学研究機構	30
							土屋尚人	山中龍也				国立大学法人新潟大学	70
H16.7.20			特願2004-281633	H16.9.28	機構	虚血性心臓傷害の新保護法	岡田泰伸	浦本裕美				自然科学研究機構	50
												独立行政法人科学技術振興機構	50
H16.10.8			特願2004-318921	H16.11.2	機構	アトピー性皮膚炎モデルラット	金子涼輔	加藤めぐみ	平林敬浩	八木健	平林真澄	自然科学研究機構	100
H16.9.13			特願2004-332070	H16.11.16	他機関	新規イオンチャネル様ポリペプチドおよびその利用	岡村康司	岩崎広英	村田喜理			自然科学研究機構	50
							佐藤矩行					国立大学法人京都大学	50
H16.11.5			特願2004-345105	H16.11.30	機構	痛覚神経刺激様電極	乾幸二	竹島康行				自然科学研究機構	100
H16.11.10			特願2004-328415	H16.12.1	機構	抑制性ニューロン特異的にレポーター遺伝子を発現する非ヒト哺乳動物	川口泰雄	平林真澄				自然科学研究機構	50
							柳川右千夫					国立大学法人群馬大学	50
H16.9.24			特願2004-350287	H16.12.2	機構	過興奮性の細胞傷害によって生じる疾患を治療するための薬剤および方法	岡田泰伸					自然科学研究機構	50
							井上華					独立行政法人科学技術振興機構	50
H16.7.3			特願2004-351902	H16.12.3	機構	位相差電子顕微鏡用位相版及びその製造方法並びに位相差電子顕微鏡	永山國昭	ラドスティン・ハタネフ				自然科学研究機構	100
H16.9.8			特願2004-360255	H16.12.13	機構	遅発性神経細胞死を防御または救済するための薬剤および方法	岡田泰伸					自然科学研究機構	5
							塩田清二	大滝博和				学校法人昭和大学	45
H16.9.13			特願2005-154598	H17.5.26	機構	電位依存性プロトンチャネルポリペプチドおよびその利用	岡村康司					自然科学研究機構	50
							佐藤矩行					国立大学法人京都大学	50
H16.9.13			特願2005-255959	H17.9.5	機構	電位活性化型プロトンチャネルを構成するタンパク質及びその利用法	岡村康司	佐々木真理				自然科学研究機構	100
H17.4.15			特願2005-233892	H17.8.12	機構	質量分析装置	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	10
							原田高宏	竹内貞夫	古橋治	小河深	吉田佳一	株式会社島津製作所	90
H17.5.10			特願2005-248585	H17.8.30	機構	ユニバーサル塩基	片岡正典					自然科学研究機構	100
H17.5.10			特願2005-248586	H17.8.30	機構	ユニバーサル塩基含有ポリマー	片岡正典					自然科学研究機構	50
							早川芳宏	平野泰亮				国立大学法人名古屋大学	50
H17.10.27			特願2005-321402	H17.11.4	機構	電子顕微鏡用位相版及びその製造方法	永山國昭					自然科学研究機構	50
												Nagayama IP holdings, LLC	50
H17.3.25			特願2005-206468	H17.7.15	機構	リハビリ装置	神作憲司					自然科学研究機構	80
							松田圭司					独立行政法人産業技術総合研究所	20
H17.7.11			特願2005-247134	H17.8.29	機構	レーザー照射質量分析装置	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	20
							小河深	吉田佳一	島津光三			株式会社島津製作所	60
							豊田峻聡					国立大学法人大阪大学	20
H17.6.20			特願2005-238037	H17.8.18	機構	生体組織の直接質量分析法	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	50
							市村克彦	古田大				株式会社島津製作所	50
H17.6.21			特願2005-314451	H17.10.28	機構	透明薄電シートを用いた生体標本サンプルの作製方法及び生体組織の直接質量分析	新聞秀一	瀬藤光利				自然科学研究機構	100
H17.7.12			特願2005-319495	H17.11.2	機構	イメージ質量分析装置	瀬藤光利					自然科学研究機構	50
							小河深	竹内貞夫	原田高宏	上野良弘	井上藤男	株式会社島津製作所	50

発明届け出日	機関知財委	機構知財委	出願番号	出願日	手続名	発明の名称	発明者1	発明者2	発明者3	発明者4	発明者5	出願人	持分
H17.7.11			特願2005-359847	H17.12.14	機構	質量分析装置	瀬藤光利					自然科学研究機構	40
							古橋治	小河潔	吉田佳一			株式会社島津製作所	60
H17.10.25			特願2005-330374	H17.11.15	機構	位相差電子顕微鏡装置	永山國昭					自然科学研究機構	50
												Nagayama IP Holdings, LLC	50
H18.1.17			特願2006-043237	H18.2.21	機構	質量分析装置	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	50
							竹内貞夫	小河潔	吉田佳一			株式会社島津製作所	50
H18.1.17			特願2006-076686	H18.3.20	機構	質量分析装置	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	10
							小河潔	原田高宏				株式会社島津製作所	90
H18.2.16			特願2006-158597	H18.6.7	機構	質量分析用試料調整方法	瀬藤光利	新聞秀一				自然科学研究機構	60
							杉浦悠毅					国立大学法人 東京工業大学	0
							古田大	原田高宏				株式会社島津製作所	40
H18.4.5			特願2006-140991	H18.5.22	機構	MALDI用サンプル調製方法及び質量分析装置	瀬藤光利					自然科学研究機構	10
							竹下建悟	吉田佳一				株式会社島津製作所	90
H18.5.11			特願2006-262037	H18.9.27	株式会社マングラム	パラベン類の刺激を抑制する物質のスクリーニング方法	富永真琴					自然科学研究機構	10
							藤田郁尚	岡田文裕	辻野義雄			株式会社マングラム	90

各研究室の活動内容

分子生理研究系 神経化学研究部門 (旧名)

小幡 邦彦 (1987-2003)

先日 (2006年7月17日)、神経化学部門初代教授江橋節郎先生が6年間のご療養の後、亡くなられた。ご葬儀のお手伝いをさせていただいたが、まさに巨星墜つた感であった。1988年5月に江橋所長 (当時) が人事課の大江さんを伴って、私のいた群馬大学まで割愛願いに来られた。7月に生理研に移って、初めて江橋先生の近くで親しくご指導いただくことになった。

私の医学生時代、先生は薬理学助手で留学中であったが、薬理学教室に行くと、原版より小振りになって薄茶色のカバーをかけた特徴的な海賊版の洋書が書棚2つにびっしり並んでおり、江橋先生のものだということを知り、すごい勉強家だと感心した。私の生理学大学院時代、江橋先生は隣の薬理学教授になっておられ、ロックフェラーからの研究費でベックマン超遠心機など装置が充実していて、他の教室の人も使いに来ていた。私も蛍光光度計を使わせてもらったり、セミナーや輪読会に加えていただいたりした。セミナーで他人の発表のときは目を閉じておられるが、終わると鋭い質問をされるので、これはとても太刀打ちできないと感服した。先生のお仕事もトロポニンの発見をはじめ、一番進んだ時期であったと思われる (昨年、トロポニン発見40周年記念シンポジウムがカンファレンスセンターで開催され、会場でのご挨拶が江橋先生の公の場に出られた最後になった)。

さて私が生理研に移動してからはこれまで発表した論文のひとつひとつに概要をつけるなど文書作りに追われた。これは10月に総合研究大学院大学が創設されることになっており、教授予定者は資格審査を受けるためであった。江橋先生は神経化学部門教授と所長を兼ねておられたが、兼任などを無くして教授の頭数をそろえる必要から、年配の私のほかに若手の月田さん、彦坂さんが同時に赴任された。お二人は4、5年でそれぞれ京都大、順天堂大に移られ (月田先生のあまりに早すぎる昨年の早世には声もない)、私だけ2003年まで15年間、勤めさせていただいた。以前は教室部門の名前を変更することは文部省で認められないとの

ことで、江橋先生、私とも、そうしっくりとしないながらも神経化学の名のもとにいたが、今は消滅している。後任の方々は生理研になじんで活発に研究を進めておられるので、新しい適切な部門名にされて良かったと思う。

今、別の研究所で実験室をもらって5年間のつもりで研究を続けている。生理研で完成したり、開始して最近出来上がったノックアウトマウスを使って、おもいがけなかったことに生理研時代よりも多く論文を出すことができ感謝している。ということは生理研でのんびりしすぎていたようで申し訳ないが、生理研は研究の環境、設備とも申し分ないところであった。江橋先生が新聞のインタビューで生まれかわったらまた研究者になるかとの質問に、試験管を手で振る時代からパソコンの操作ばかりする時代になったのもう研究者にはなりたくないと言えられたという記事があったことがある。このような研究のやり方、内容の変化とともに、研究の体制も大きく変わって、今いる研究センターなども任期制で若手は1年ごとに契約更新をするなど、長期の研究に腰を据えて取り組む雰囲気がない。生理研はこの3年間で建物設備と人員も拡充、一新されたようで、よき伝統は残しつつ、着実な成果を積み重ねていかれるよう期待する。

分子生理研究系 神経機能素子研究部門

久保義弘 (2003-)

研究室メンバー

2003年12月に、分子生理研究系神経化学研究部門に、小幡邦彦前教授の後任として久保義弘が着任した。その後2004年4月、自然科学研究機構の発足と時期を同じくして、部門名が神経機能素子研究部門に変更された。併せて、英文名も、Department of Neurochemistry から、Department of Biophysics and Neurobiology に変更された。以下に、2003年12月以降について、本研究部門の在籍者を記す。

柳川右千夫 (2003-2004 助教授、現・群馬大学大学院医学系研究科教授)、海老原利枝 (2003-2004 CRESTポスドク、現・動物衛生研究所技術補佐員)、上松正和 (2003-2004 特別共同利用研究員、現・豊橋技術工科大学大学院生)、山本友美 (2003-現在まで技術職員)、三坂巧 (2003-2005 助手、現・東京大学大学院農学生命科学研究科講師)、立山充博 (2004 CRESTポスドク、2004-現在まで 助教授)、中條浩一 (2004 井上財団ポスドク、2004-2005 生理研ポスドク、2005-現在まで 助手)、藤原祐一郎 (2004 特別共同利用研究員、2004-2006 学振ポスドク、現・カリフォル

ニア大学サンフランシスコ校)、長友克広 (2004 特別共同利用研究員、2005-現在まで 総研大生)、岩井博正 (2004-2005 総研大生、現日本新薬株式会社)、浅井友理子 (2004-現在まで 技術補佐員)、伊藤政之 (2006-現在まで 生理研ポスドク)、松下真一 (2006-現在まで 総研大生)、Batu Keceli (2006-現在まで 総研大生)

研究活動

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容体、G蛋白質等の構造と機能の連関に関する研究を展開している。具体的には、(1) グルタミン酸受容体の持つ多価陽イオン感受性の生理的意義、(2) 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化とシグナリングの多様性、(3) KCNQ K⁺チャネル等のG蛋白質による機能調節機構と構造機能連関、(4) 内向き整流性K⁺チャネルの内向き整流性を決定している構造基盤の機能的検証、(5) ATP受容体チャネルの発現状況に依存する構造と機能の動的変化等を研究対象とし、学際的アプローチにより研究を進めている。以下に、これまでに



2006年5月に撮影

ったいくつかの研究についてその内容を記す。

1. 内向き整流性 K⁺チャネルの構造機能連関

内向き整流性K⁺チャネルKir2.1のイオン透過路（ポア）は、細胞内領域に大きく張り出していること、そしてその細胞内領域ポアの内側表面に負電荷や正電荷を持ったアミノ酸が存在することが、これまでの結晶構造生物学的解析により明らかにされている（図1）。しかしながら、内向き整流性の成立に寄与していることが報告されたE224, E299以外のアミノ酸残基については、イオンの透過やブロックについてどのような機能的意義を果たしているのか、知られていなかった。

そこで、我々は、細胞内領域ポアの内側表面に存在する電荷を有するアミノ酸残基の機能的意義を探ることを目的として、これらのアミノ酸残基の1重、2重の変異体を系統的に作成し、内向き整流性、スペルミンやMg²⁺等の細胞内ブロッカーに対する感受性、ブロッカー非存在下での内因的整流性、単一チャネルコンダクタンスとチャネルノイズ等に注目して、変異体の機能変化を網羅的に解析した。その結果、貢献度の強弱はあるものの、細胞内領域ポアの電荷を帯びたアミノ酸残基群が、全体として負電荷を帯びた環境を構成

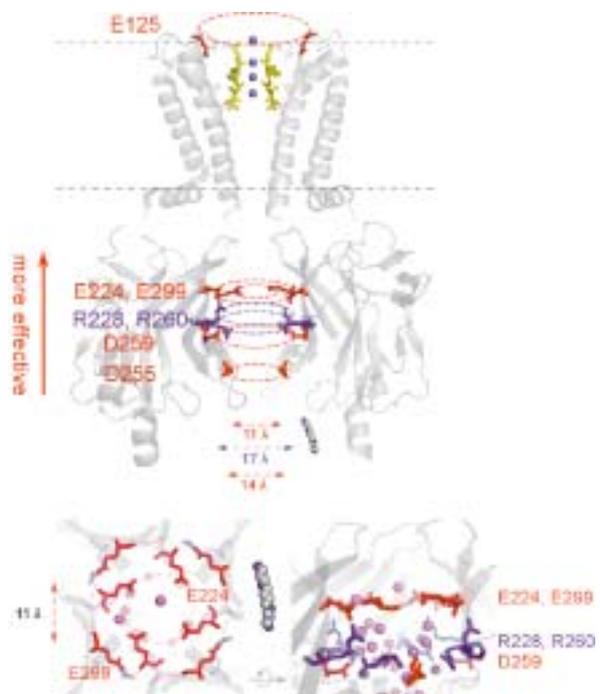


図1：結晶構造解析により報告された、Kir2.1の構造
上図は、膜貫通部位と細胞内領域の両方を含む全体の構造を示す。細胞内領域ポアに、負電荷を持ったアミノ酸（赤）と、正電荷を持ったアミノ酸（青）が多数存在することがわかる。下図は、細胞内領域ポアを拡大したもので、左は上から見た図、右は横から見た図である。

していること、そして、この負電荷をおびた環境が、K⁺イオンとスペルミン等の細胞内ブロッカーの両方の、この部位における局所濃度を高めることに寄与していることを明らかにした。この効果が、K⁺イオンのブロッカー非存在下での外向き電流を促進すると共に、この外向き流の細胞内ブロッカーによるブロックに対する感受性を高め、結果として内向き整流性K⁺チャネルに特有な、メリハリの効いた膜電位依存的な外向き電流のブロックを可能にしていると推察された（図2）。

（発表論文：Fujiwara & Kubo, J Gen Physiol (2006)）

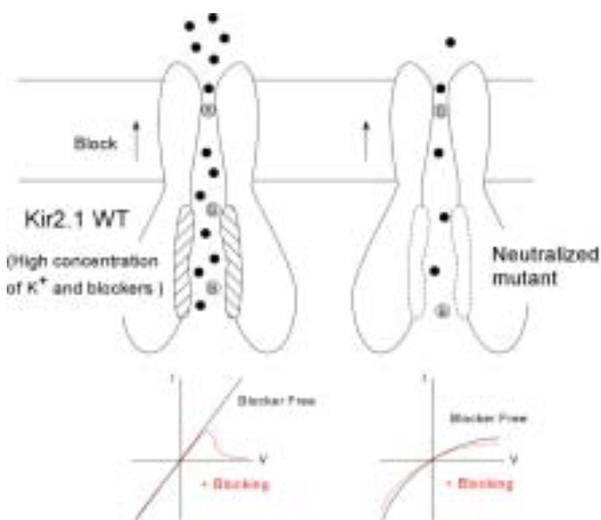


図2：Kir 2.1 の細胞内領域ポアの機能的役割
細胞内領域ポアは、全体として負電荷を帯びることにより、K⁺イオンと細胞内ブロッカーの両方の濃度を高めている（上図左）。そのため、ブロッカー非存在下では、外向き電流が促進され、ブロッカー存在下では、メリハリの効いた膜電位依存的ブロックが観察される（下図左）。変異により、負電荷を減弱させると、この特徴が失われる（図右）。

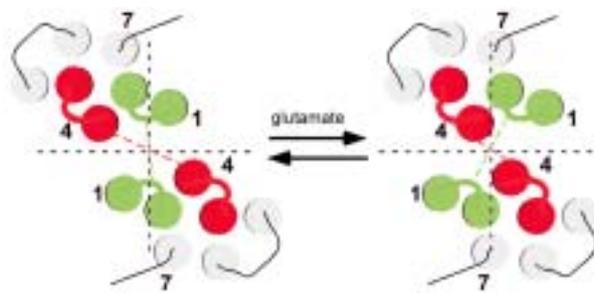
2. 膜機能蛋白の動的構造変化のFRET法による光生理学的解析

代謝型グルタミン酸受容体（mGluR1）の細胞外領域の結晶構造解析により、mGluR1がホモ二量体として構成されていること、グルタミン酸結合により細胞外領域の構造が変化することが報告されている。その結果に基づき、二量体サブユニット間の配置が活性化に伴い変化することが推測されてきたが、未だ不明であった。

そこで、細胞外領域の構造変化に伴って起こる細胞内領域の動的構造変化のリアルタイム解析を目指して研究を進めた。異色の蛍光物質間の距離が近いほどエネルギーの受け渡し（FRET (Fluorescence

Resonance Energy Transfer) 効率) が大きくなること
が知られているので、構造変化を、FRET 効率の変化
として光生理学的に捉えることを計画し、mGluR1 の
細胞内領域の様々な箇所にも2色の蛍光蛋白を付加した。
そして、この分子の遺伝子を培養細胞に導入し、細胞
膜に発現している分子の蛍光のみを全反射照明下で測
光し、グルタミン酸投与に伴う FRET 効率の変化を
解析した。その結果、(1) サブユニットの内部では明
らかな構造変化は起こらない。(2) 二量体サブユニ
ットの、細胞内ループ1が相互に遠ざかる。(3) 二量体サ
ブユニットの、細胞内ループ2が相互に近づく。とい
う知見が得られ、リガンド投与により mGluR1の2つ
のサブユニットの配置が下図に示すように変化するこ
とが想定された。この研究の意義は、上述の知見が得
られたことのみならず、「生細胞における膜機能蛋白
分子の動的構造変化のリアルタイム測定」を確立した
点にもあると考えている。

(発表論文：Tateyama et al. Nature Struct Molec
Biol (2004))



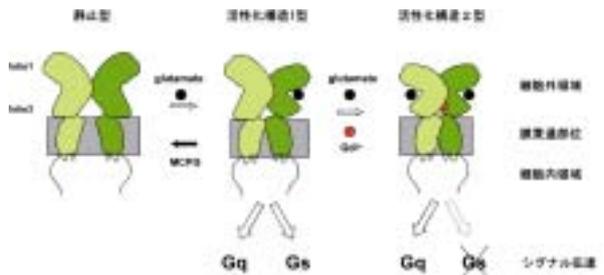
3. マルチパスレギュレーターとしての代謝型グルタミン酸受容体

代謝型グルタミン酸受容体は神経の可塑性に関わる
膜機能蛋白質であり、複数のG蛋白質 (Gq, Gs, Gi)
と共役して様々な細胞応答をもたらす。G蛋白質共役
型の受容体ではあるが、ホモ二量体を形成すること、
および、大きな細胞外領域にリガンド結合部位を有す
ることを特徴としている。また、グルタミン酸のみな
らず、Ca²⁺やGd³⁺などの多価陽イオンによっても活性
化される。特に、Gd³⁺の結合部位は受容体の二量体境
界面にあり、グルタミン酸とは異なる。また、グルタ
ミン酸とGd³⁺による活性化構造が異なることを示す構
造データが報告されている。本研究において、我々は、
リガンドのタイプが異なると活性化されるシグナル伝
達経路に差異が生ずること、すなわち、グルタミン酸

は Gq および Gs 経路を活性化するのに対して、Gd³⁺
はGq経路のみを活性化するというを見いだした
(下図)。

この実験結果は、代謝型グルタミン酸受容体が、単
なるon-/off-スイッチではなく、刺激の種類によって
出力の種類を切り換える、マルチパスレギュレーター
として機能するというを示唆する。

(発表論文：Tateyama & Kubo, Proc. Natl. Acad.
Sci. U.S.A. (2006))



4. M-チャネルのムスカリニック刺激による電流変化の分子機構

M電流は比較的低い閾値 (-60~-40mV) を持つ電
位依存性のカリウム電流で、神経細胞などに発現して
細胞の興奮性を抑える役割を果たしている。M電流は
ムスカリン性アセチルコリン受容体などのGqカップ
ルの受容体が活性化すると抑制されるため、神経回路
の興奮性調節に重要な役割を果たしていると考えられ
る。実際、M電流を構成するKCNQチャネルの遺伝子
は良性新生児てんかんの原因遺伝子としても知られて
いる。

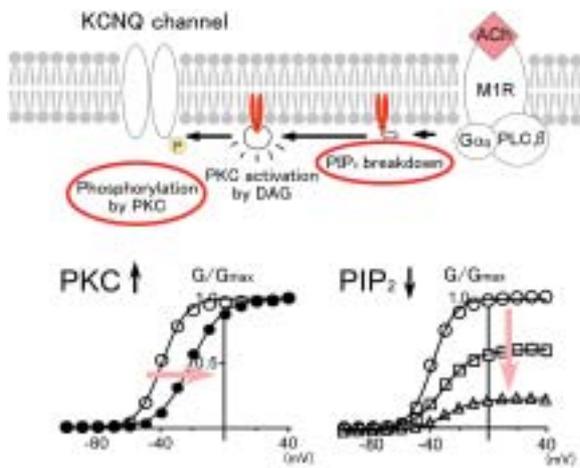
ムスカリン性アセチルコリン受容体の活性化による
M電流の抑制がどのような細胞内メカニズムによるか
は20年以上にわたる謎であったが、近年この抑制機構
が、Gqカップルの受容体が活性化する際に起こる細
胞膜中のホスファチジルイノシトール (4,5) 2リン酸
(PIP₂) の分解によるものであることが報告された。
その一方で、同時に起こるPKCの活性化がチャネル
の抑制に関わっていることを示唆する報告もある。し
かしながらPKCがPIP₂分解による抑制機構の補助的な
役割を担っているのか、あるいはPIP₂とは異なった方
法でKCNQ/Mチャネルを抑制しているかは明らかで
はなかった。

我々はKCNQチャネルとムスカリン性アセチルコ
リン受容体をアフリカツメガエル卵母細胞に共発現させ

ることM電流を再構成し、PKCがどのようにしてKCNQ/Mチャンネルを抑制しているかを解析した。その結果、PKCが活性化することによってKCNQチャンネルの膜電位依存性を示すカーブが約20mV脱分極側にシフトすることを見出した（下図左）。一方、PKCを活性化させずにPIP₂を減少させると、電流量は減少したものの、膜電位依存性を表すカーブにはほとんど影響を与えなかった（下図右）。

以上より、KCNQ/Mチャンネルの抑制において、PIP₂とPKCはそれぞれ異なる役割を担っていて、PIP₂の減少がチャンネルの最大電流量を減少させるのに対し、PKCはチャンネルの電位依存性を変化させることでチャンネルを抑制していることが明らかになった。

（発表論文：Nakajo & Kubo, J Physiol (2005)）



5. P2X型ATP受容体ポアの発現密度依存的変化

イオンチャンネル型のATP受容体P2Xは、時間依存的にイオン選択性が変化することや、記録ごとに内向き整流性の強度がばらつくなどの特徴あるポアの性質を持つことが知られている。我々はP2X₂受容体の整流性の分子機構を明らかにする目的で、アフリカツメガエル卵母細胞にP2X₂を発現させ2本刺し膜電位固定下でATP投与後の電流を記録した結果、内向き整流性のばらつきが発現密度に相関することを見いだした。これを手がかりとして今回、受容体の種々の性質を発現レベルとの関連において解析し、以下の知見を得た。

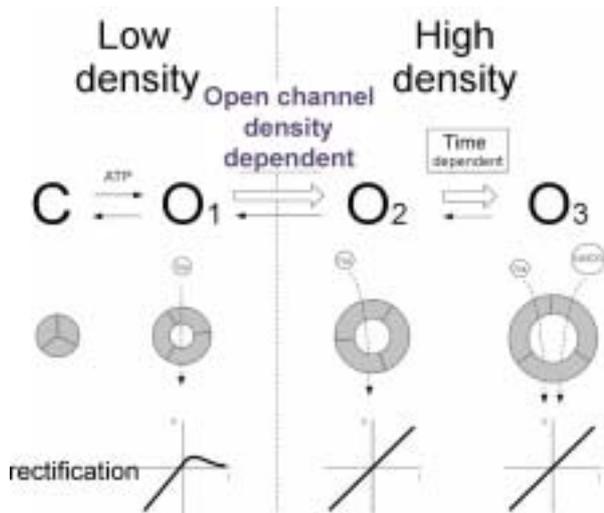
(1) P_{K⁺}/P_{Na⁺}の発現密度に依存した変化は観察されなかったが、P_{NMDG⁺}/P_{Na⁺}は発現密度と負の相関を示した。
 (2) 内向き整流性の強弱は発現密度と負の相関を示した。脱分極パルス直後に観察される外向き電流 (I_{initial}) は、経時的に減衰し定常レベルに (I_{steady})

に達した。I_{initial}およびI_{steady}の、内向き電流の大きさに対する割合はどちらもチャンネルを高発現にすることによって増加した。(3) 高濃度のATP (100 microM) により弱い内向き整流性電流を呈する発現密度の高い細胞に、低濃度ATP (3 microM) を投与するとその内向き整流性は増強した。(4) [ATP] - 応答関係のK_dの値は発現密度と負の相関を示した。Hill係数は発現密度に相関なく一定値2であった。

以上の結果をまとめると「P2X₂受容体の内向き整流性等の性質は、膜上に存在する「開状態」のチャンネルの密度に依存して動的に変化する。」と表現でき、「ATP投与により開状態に入った、ごく近傍にあるP2X₂受容体チャンネル間の相互作用によりなんらかの構造変化が起こり、ポアの性質やリガンド感受性が変わる。」というイメージによって、最も自然にかつ矛盾なくデータを説明できる（下図）。

さらに、我々は、発現密度の感知の分子機構にアプローチすることを目的として、多種の点変異体を作成し、その機能解析を行った。その結果、ポア外側部を構成するアミノ酸残基 I328 の点変異 (I328C) により、上述の、発現密度に依存した内向き整流性強度とATP感受性の変化がほぼ消失することを見いだした。この結果は、I328が発現密度情報の感知もしくは伝達に寄与していることを意味する。

（発表論文：Fujiwara & Kubo, J Physiol (2004)）



主要文献

- 1) Fujiwara Y & Kubo Y (2004) Density dependent changes of the pore properties of P2X₂ receptor channel. *J Physiol*, 558: 31-43.
- 2) Fujiwara Y & Kubo Y (2006) Functional roles of charged amino acid residues on the wall of the cytoplasmic pore of Kir2.1. *J Gen Physiol*, 127: 401-419.
- 3) Fujiwara Y & Kubo Y (2006) Regulation of the desensitization and ion selectivity of ATP-gated P2X₂ channels by phosphoinositides. *J Physiol*, 576: 135-149.
- 4) Ju WK, Misaka T, Kushnareva Y, Nakagomi S, Agarwal N, Kubo Y, Lipton SA & Bossy-Wetzel E (2005) OPA1 expression in the normal rat retina and optic nerve. *J Comp Neurol*, 488: 1-10.
- 5) Kubo Y & Tateyama M (2005) Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Curr Opin in Neurobiol*, 15: 289-295.
- 6) Mio K, Kubo Y, Ogura T, Yamamoto T & Sato C (2005) Visualization of the trimeric P2X₂ receptor with a crown-capped extracellular domain. *Biochem Biophys Res Commun*, 337: 998-1005.
- 7) Misaka T, Murate M, Fujimoto K & Kubo Y (2006) The dynamin-related mouse mitochondrial GTPase OPA1 alters the structure of the mitochondrial inner membrane when exogenously introduced into COS-7 cells. *Neurosci Res*, 55: 123-133.
- 8) Nakajo K & Kubo Y (2005) Protein Kinase C shifts the voltage-dependence of KCNQ/M channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Physiol*, 569: 59-74.
- 9) Tateyama M, Abe H, Nakata H, Saitoh O & Kubo Y (2004) Ligand-induced rearrangement of the intracellular dimeric conformation of metabotropic glutamate receptor1a. *Nature Struct & Molec Biol*, 11: 637-642.
- 10) Tateyama M & Kubo Y (2006) Dual signaling is differentially activated by different active states of the metabotropic glutamate receptor1 α . *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 1124-1128.

生体情報研究系神経情報研究部門 第Ⅱ期 分子生理研究系分子神経生理研究部門 第Ⅰ期

池 中 一 裕 (1992-2003、2003-)

研究スタッフ

1992年11月に生体情報研究系神経情報研究部門 (Division of Neural Information) の第2代教授として、池中一裕が大阪大学より赴任した。2003年には研究室の生理研の組織改編に伴い、分子生理研究系分子神経生理研究部門 (Division of Neurobiology and Bioinformatics) となった。1996年までのことは「生体情報研究所の二十年の歩み」に詳しく書いているので、1997年以降のことを中心に述べる。

1997年4月当時のスタッフは、中平健祐助手 (1993-2000。現：埼玉医科大学講師)、馬場広子助手 (1994-1998。現：東京薬科大学薬学部教授)、藤本一郎助手 (1996-2003。現：東京大学医科学研究所特任助教授) であり、鹿川哲史助手 (1994-2002。現：熊本大学医学部助教授) は休職中で米国留学をしていた。それ以降のスタッフの変遷、ポストク、総研大学院生、受託大学院生 (いろいろと名称が変更したので本稿ではこの名称に統一する) 技術職員およびその他の研究者は以下に列举する。

1. 助教授

八木 健 (1997-2000。現：大阪大学細胞生体工学センター教授)、小野勝彦 (2003-現)、等 誠司 (2003-現)

2. 助手

南木浩二 (1996-1997：受託大学院生、1997-1998：ポストク、1998-1999：助手。現：東京女子医大講師)、岩崎靖乃 (1996-1998：ポストク、1998-2001：助手)。



池中研10周年記念 2004年12月24日撮影

現：State Univ. NY ポストク)、竹林浩秀 (2001-2002：ポストク、2002-現：助手)、田中謙二 (2003-2005：ポストク、2005-現：助手)

3. ポストク

Krishna Kumar Menon (1997-2000。現：University of Iowa College of Medicineポストク)、若園佳彦 (1994-1997：総研大生、1997-1998：ポストク。現：浜松医科大学ポストク)、Anna Ivanova (1994-1998：総研大生、1998-1999：ポストク。現：Charité - University Medicine Berlin, Germanyポストク)、和田圭樹 (1996-2000：総研大生、2000-2001：ポストク。現：The Hospital for Sick Children, Canada ポストク)、柴田理一 (1996-1999：総研大生、1999-2001：ポストク。現：神戸大学医学部学生)、柴崎貢志 (1998-2001：総研大生、2001-2002：ポストク。現：自然科学研究機構・統合バイオ研究センター助手)、丁 雷 (2003-2006)、石井章寛 (2001-2004：総研大生、2004-2005：ポストク。現：University of Connecticut Medical Schoolポストク)、小川泰弘 (2001-2004：総研大生、2004-2005：ポストク。現：University of Connecticut Medical Schoolポストク)、成瀬雅衣 (2003-2006：総研大生、2006-現：ポストク)、渡辺啓介 (2003-2006：総研大生、2006-現：ポストク)、東 幹人 (2004-2006：総研大生、2006-現：ポストク)

4. 大学院生

1994年4月より2006年4月までに22名 (そのうち外国



2006年度集合写真 2006年4月10日撮影

人は2名)が総合研究大学院大学に入学し、既に18名が学位を取得した。また、研究生も2名受け入れた。受託大学院生は19名受け入れ、16名が学位を取得した。大学院生の多くは学位取得後そのままポスドクとして研究室に1年程度残っていることが多い。総研大で学位取得した18名の内、16名が研究者として今もがんばっている。

5. 技術課職員

大庭明生 (1992-1997)、水谷 (秋田) 裕美 (1992-2000)、山田 元 (2001-現)、伊藤磯子 (1997-現:技術支援推進員)

6. その他

小泉克久 (1994-1997:受託研究員)、出口章広 (2002-2003:特別協力研究員)、中島弘文 (2002-2006:特別協力研究員)、田辺和弘 (2003-2004:民間等特別研究員)、馬 堅妹 (2004-2005:外国人特別研究員)、Steven Pfeiffer (2004:外国人客員教授)

研究活動

1. 背景

30周年記念誌を作製するにあたり、当研究室で行われている研究の背景について、まず記す。

われわれは神経系の発生・分化の制御機構を解明することを目的としているが、その中でも神経幹細胞からどのようにして神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトのように全く機能の異なる細胞種が産生されるか、を理解することにその主眼を置いている。この機序を解明するために最初に採ったストラテジーは2つあった。一つは各細胞種特異的に発現している遺伝子の発現機構を解明することにより、分化機構を解き明かそうとするものであり、もう一つは神経系の発生に異常を呈する突然変異マウスの遺伝子解析からアプローチしようというものであった。

遺伝子発現制御機構解析プロジェクトとして、まずいろいろな細胞種特異的遺伝子のプロモーター活性測定を行ったが、その中でリン酸カルシウム法などを用いて遺伝子を導入することにより細胞種特異性を発揮したのはGFAPプロモーターだけであった。そこでアストロサイトの分化誘導機構解明にGFAPプロモーターを利用して行うプロジェクトが立ち上がることになったが、神経細胞やオリゴデンドロサイトに関しては良いプロモーター候補がなかった。プロモーターを含

むプラスミドがマルチコピーで導入されることが細胞種特異性を示さない原因ではないかと考え、シングルコピーで遺伝子導入できるレトロウイルスベクターを用いることとした。このプロモーター活性測定系によりミエリン塩基性蛋白質 (MBP) プロモーターに細胞種特異性を見いだすことができた。この研究を行っている内にMBPプロモーターがグリオーマで強く発現することが明らかとなった。レトロウイルスベクターは分裂している細胞にしか感染しない上、MBPプロモーターがオリゴデンドロサイトとグリオーマ特異的な発現をすることから、極めて安全なグリオーマの遺伝子治療ベクターとなることが考えられたので、MBPプロモーター含有レトロウイルスベクターを用いたグリオーマの遺伝子治療法の開発プロジェクトが立ち上がった。

第2番目の突然変異マウスの遺伝子解析アプローチとしては、まずジンピーマウスに着目した。ジンピーマウスにおいてはオリゴデンドロサイトが未分化なまま変性脱落するので、ジンピー変異の原因遺伝子はオリゴデンドロサイトの分化または生存に寄与していると考えた。その変異遺伝子がミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP) 遺伝子であることをつきとめ、PLPの関与を含むオリゴデンドロサイト発生・分化プロジェクトが立ち上がった。また、ジンピー変異を治療する目的でPLP遺伝子のトランスジェニックマウスを作製したが、ジンピー変異は優性変異であり、正常遺伝子発現により回復しないことが明らかとなっただけでなく、正常なPLP遺伝子でも過剰発現すると脱髄や髄鞘形成不全の生じることが明らかとなった。特にPLPトランスジェニックマウス4eは生後2ヶ月までほぼ正常な髄鞘を形成するが、その後脱髄するので、脱髄性疾患のよいモデルとなることが分かり、脱髄性疾患の病態解明プロジェクトが立ち上がった。

リーラー突然変異マウスは神経芽細胞の移動が異常で、大脳皮質をはじめ脳内の層構造を有する領域の異常を特徴とする。このマウスにおいてガラクトース転移酵素活性が正常の半分であるという報告を受け、実際にリーラーマウス脳内のN-結合型糖鎖構造がどのように変化するのか検討した (大阪大学理学部の長谷純宏先生との共同研究)。その結果、リーラーマウス脳内のN-結合型糖鎖には異常が認められなかったが、脳組織から直接N-結合型糖鎖の構造決定が可能

なこと、また正常脳においてはN-結合型糖鎖発現に個人差がない、などの興味深い知見が得られ、脳機能とN-結合型糖鎖解析プロジェクトが立ち上がった。

上記の2つのアプローチでグリア細胞の分化誘導機構プロジェクトは立ち上がったが、結局神経細胞の発生・分化機構を解明する有効な手段を見いだすことができなかった。当時ハチ毒MCD (mast cell degranulating peptide) をはじめ、カリウムチャネル阻害剤と神経伝達の研究をしていたが、電位依存性カリウムチャネルが神経細胞の発達過程においてシナプス形成以前に発現し、神経発生を制御している可能性が報告された。そこで、電位依存性カリウムチャネルの神経発達早期における発現とその生理的意義に関するプロジェクトを立ち上げた。

近年神経幹細胞の存在が胎生期だけではなく、成人にもあることが見つかり、神経発生や再生において重要な役割をすることが明らかとなってきた。神経幹細胞の発生・維持機構およびその生理的意義解明に関するプロジェクトも立ち上げた。さらに、グリア回路網の特定領域研究と関連して個体レベルにおけるアストロサイトの生理的意義に関しても研究を進めている。

以下、これらプロジェクトの1997年以降の成果について簡単に記していく。

2. オリゴデンドロサイト発生・分化誘導機構の解明

PLPはミエリンの主要な構成蛋白質であるが、その遺伝子発現を解析するとミエリン形成期よりずっと以前である神経発生の極めて早期から発現していることが明らかとなった。フランス (Bernard Zalc博士らのグループ) との共同研究により、オリゴデンドロサイト前駆細胞を含む細胞にPLP遺伝子の発現していること、しかしもう一つのマーカーであるPDGFR α (Platelet Derived Growth Factor alpha-Receptor) を発現している前駆細胞とは異なる細胞群であることを明らかとした。(Spassky et al. 1998, J. Neurosci.; Ivanova et al. 2003, J. Neurosci. Res.) そこでミエリン形成期以前の役割について検討したところ、PLP遺伝子産物の断片が細胞外に放出され、オリゴデンドロサイトの分化を促進していることが分かった。(*Yamada et al. 1999, J. Neurosci.; Yamada et al. 2001, Neurochem. Res.) PLPやPDGFR α などのマーカーを用いた解析からはオリゴデンドロサイト前駆細胞は神経管腹側で発生し、背側へと移動していることが推測

されたが、グリア細胞への恒久的な標識が困難であることから、それが実証されなかった。われわれは胎児脳における恒久的な標識法を開発し、少なくとも1部の背側オリゴデンドロサイトは腹側で発生し、移動したものであることを証明した。(*Nakahira et al. 2006, Dev. Biol.) このような発生様式をとるのは背側の未分化な細胞にオリゴデンドロサイトへの分化能がないためでなく、FGF-2を脳室内に加えると、in vivoでも背側からオリゴデンドロサイトは産生されることを示した。(*Naruse et al. 2006, Dev. Biol.)

次いで、分化誘導機構について研究した。マウス脊髄においては背側に発現しているWnt蛋白質群を含む因子がオリゴデンドロサイトの分化を抑制していることを明らかにし、胎生13日までは背側からオリゴデンドロサイトが産生されないように調節している機構の一つであることを示した。(*Wada et al. 2000, Dev. Biol.; *Shimizu et al. 2005, Dev. Biol.) 一方オリゴデンドロサイトの発生は脊索や床板から分泌されるshh (sonic hedge hog) により誘導される。olig1および2はbHLH型の転写因子であり、オリゴデンドロサイトやその前駆細胞に発現が認められ、その遺伝子発現はshhにより誘導されるのでオリゴデンドロサイトの分化因子ではないかと考えられた。olig2遺伝子をノックアウトすると確かに脊髄においてオリゴデンドロサイト前駆細胞はなくなったが、それだけでなく運動ニューロンもなくなることを示すことができた。(Takebayashi et al. 2002, Mec. Dev.; *Takebayashi et al. 2002, Current Biol.) しかし、olig2遺伝子を発現している細胞を新たに開発した方法で時期特異的に標識したところ、運動ニューロンとオリゴデンドロサイト以外にもアストロサイト、上衣細胞や各種のニューロンにも分化することが分かった。(*Masahira et al. 2006, Dev. Biol.; *Furushou et al. 2006, Dev. Biol.) olig2遺伝子は運動ニューロンとオリゴデンドロサイトの産生には必須であるが、その他の細胞系譜への分化を阻害しているものではないことが示され興味深い。

3. 髄鞘形成および脱髄

髄鞘 (ミエリン) 形成が軸索上のイオンチャネルの局在を変化させることが報告されたが、どのような分子がその相互作用を担っているか不明であった。われわれの研究室では各種髄鞘形成異常マウスやPLP4eと

いう脱髄性疾患のよいモデルマウスがいたので、髄鞘側の因子を同定できると考え、研究を開始した。その結果、ナトリウムやカリウムチャネルの正しい局在化にはバラノードが正しく形成されるのが必須であること、またその形成には髄鞘にあるスルファチドやCD9などの必要なことを明らかにした。(Baba et al. 1999, J. Neurosci. Res.; *Ishibashi et al. 2002, J. Neurosci.; Ishibashi et al. 2003, Neurochem. Res.; *Ishibashi et al. 2004, J. Neurosci.) さらに、イオンチャネル局在化異常と伝導速度との相関関係を調べるために、マウス脊髄における伝導速度測定計の開発を行い、脱髄の初期から伝導速度は大幅に低下していることを明らかにした。(認知行動発達機構研究部門の伊佐教授との共同研究) (Tanaka et al. 2004, Neurosci. Res.; Tanaka et al. 2006, J. Neurosci. Res.)

PLP4eマウスにおける脱髄期は多発性硬化症の慢性脱髄期のよいモデルであることも示されたので、今後より頻繁に活用していく。(Ma et al. 2006, Neuron Glia Biol.)

4. アストロサイトの分化誘導機構およびその機能解析

GFAP遺伝子はそのプロモーター領域だけを取り出しても、かなり高い細胞種特異性を示すこと、およびアストロサイトにおいてGFAPが中間神経線維として検出される以前より発現を開始することが分かった。(Morita et al. 1997, Dev. Neurosci.) そこで、GFAPプロモーターの活性化因子を指標にアストロサイトの分化因子の探索を行い、シスタチンCを単離した。このものはアストロサイトの分化を促進し、オリゴデンドロサイトの分化を抑制することが明らかとなった。(Kumada et al. 2004, Dev. Neurosci.; *Hasegawa et al. 2006, J. Neurochem.) またショウジョウバエのglial cell missing (GCM) 遺伝子のマウスホモログの機能解析を当時遺伝研の堀田先生らと共同研究を行い、GCM遺伝子をマウス脳内に強制発現させるとグリア細胞への分化が促進されるが、ロックアウトマウスにおいてはグリア細胞の発生が正常に行われることを示した>(*Iwasaki et al. 2003, Development)

アストロサイトの機能を研究する上で、その細胞系譜に多様性があるかどうかは大きな問題となる。脊髄においてアストロサイトに多様性のあることを明らかにした。(Ogawa et al. 2005, Dev. Neurosci.) 現在、各領域ごとにアストロサイト機能異常を誘導すること

ができるマウスを作製し、個体レベルでのアストロサイトの異常を検討している。

5. カリウムチャネルと神経発達

小脳顆粒細胞の発達過程における電位依存性カリウムチャネルの発現とその生理的意義に関して研究を行った。発達過程において小脳顆粒細胞は外顆粒層にある時からKv3.1を発現しており、T字型に形態を変化させ内顆粒層に移動するところからKv4.2も発現するようになる。(Shibata et al. 1999, Dev. Neurosci.) これに対応した電気生理学的変化を追うために実験を培養系に移した。小脳顆粒細胞を培養する一般的な方法では、その生存を維持するために高カリウム濃度で行う。しかし、本培養方法はカリウムチャネル発現を調べるためには不相当であると思われたので、都立神経研の永田功先生に彼のexplant culture法を教えて頂き用いた。本培養法では培養期間中に顆粒細胞は双極性の形態からT字型に変化し、in vivoの様子をよく再現する。Kv4.1チャネルの発現に対応してfast inactivating K currentが観察された。またこの発現により、活動電位発生を制御していることを明らかにした。(Wakazono et al. 1997, Neurosci. Res.; *Shibata et al. 2000, J. Neurosci.) 培養系におけるKv4.1チャネルの局在を注意深く観察すると、in vivoではシナプス部位に局在するのは異なり、細胞体に集積したままであることが明らかとなった。このシナプスへの局在化にはmossy fiberの接触が必要であることが分かった>(*Shibasaki et al. 2004, J. Neurochem.)

6. レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療法の開発

レトロウイルスベクターを用いて遺伝子を導入し、MBPプロモーターを用いてその遺伝子発現を制御する系はグリオーマの遺伝子治療には最適であると思われたが、その力価が低く実用に耐えなかった。そこで、レトロウイルス産生細胞にポリオーマウイルス初期領域を組み込み大幅に力価を上昇させることに成功した>(*Yoshimatu et al. 1998, Human Gene Therapy) また、遺伝子導入効率はポリエチレングリコールポリリジンポリマーを用いることによりさらに上昇した。(Katakura et al. 2004, J. Gene Med.) また、このように高い力価のベクターを用いてグリオーマを標識すると、グリオーマは先行して移動するグリオーマ細胞に追いかけ、それに追いつく様子が観察された。

(高知大学医学部清水恵司先生との共同研究) (Tamura et al. 1998, Gene Therapy) このことを用いてレトロウイルスベクター投与方法やその後の薬剤投与方法を至適かしたところ、高い抗腫瘍効果を得ることができた。(Tamura et al. 1997, Gene Therapy; Tamura et al. 2001, Gene Therapy) 現在、臨床応用を考えて毒性試験を行っている。しかし、グリオーマにおいてMBPプロモーターより強いプロモーターを得ることができれば、抗腫瘍効果を得ることができると考えられる。そこで、グリオーマと培養グリア細胞をSAGE(Serial Analysis of Gene Expression)解析することにより、グリオーマ特異的に高発現する遺伝子MAGE-E1(後にMAGE-D4と改名)を単離した。(*Sasaki et al. 2001, Cancer Res.; Kawano et al. 2001, Gene) この高力価レトロウイルスベクターをマウス胎児脳室内に投与したところ高い導入効率を示すことが分かった。(Nanmoku et al. 2003, Dev. Neurosci.)

高力価のレトロウイルスベクター産生系ができたので、この系を使って胃癌のcDNAライブラリーを作製した。このライブラリーをNIH3T3細胞に感染させ、接触阻害がなくなるクローンを単離したところ、存在は知られていたが、機能未知のGタンパク結合型受容体(GPR35)であった。(*Okumura et al. 2004, Cancer Sci.)

7. N-結合型糖鎖解析

N-結合型糖鎖を解析するのは技術の熟練と時間のかかる作業であった。われわれはまずその行程の大部分を自動化し、作業工程も簡略化した。(*Fujimoto et al. 1999, Anal. Biochem.; Tanabe et al. 2006, Anal. Biochem.) このような系を用いて、肺癌患者血清で特異的に上昇する糖鎖構造、肺に転移しやすい癌細胞上の糖鎖構造、グリオーマ特異的に発現する糖鎖構造を決定した。(Otake et al. 2001, J. Biochem.; Tsuchiya et al. 2005, Int. J. Oncol.; *Sakuma et al. 2006, Biochem. Biophys. Res. Commun.) また、ガラクトース転移酵素活性が低いグリア系細胞CG4にガラクトース転移酵素を強制発現するとN-結合型糖鎖構造が大きく変化し、細胞毒性の現れることも明らかにした。(Menon et al. 2005, J. Neurosci. Res.)

8. 脊髄背側部における神経構築

Olig1, 2とともに単離されたOlig3遺伝子発現の解析より、この遺伝子は脊髄背側部で産生され、腹側部に

移動する細胞に発現することが分かった。(Ding et al. 2005, Dev. Dynamics)

ネトリン遺伝子も一過性ではあるが、脊髄背側部に発現する。その意義をネトリンノックアウトマウスなどを用いて解析したところ、後根神経節から脊髄に神経軸索が進入してくる時期を調節していることが分かった。軸索伸長制御因子の発現を時期的に制御することにより軸索伸長を制御している興味深い現象である。(Watanabe et al. 2006, Development)

9. 神経幹細胞発生・維持機構および機能解明

神経幹細胞が成人脳内にあることが証明されて以来、この数の調節や分化誘導の制御がどのように行われているか重要な課題となってきた。われわれも成人神経幹細胞数がどのように制御されているか、特にストレスや精神安定薬との関係について研究を開始し、成果を上げつつある。

主要文献 (本文中「*」を付けた文献を列挙する。)

- 1) Fujimoto I, Menon KK, Otake Y, Tanaka F, Wada H, Takahashi H, Tsuji S, Natsuka S, Nakakita S, Hase S & Ikenaka K (1999) Systematic analysis of N-linked sugar chains from whole tissue employing partial automation. *Anal Biochem*, 267: 336-343.
- 2) Furusho M, Ono K, Takebayashi H, Masahira N, Kagawa T, Ikeda K & Ikenaka K (2006) Involvement of the Olig2 transcription factor in cholinergic neuron development of the basal forebrain. *Dev Biol* 293: 348-357.
- 3) Hasegawa A, Naruse M, Hitoshi S, Iwasaki Y, Takebayashi H & Ikenaka K (2007) Regulation of glial development by cystatin C. *J Neurochem* 100: 12-22.
- 4) Ishibashi T, Dupree JL, Ikenaka K, Hirahara Y, Honke K, Peles E, Popko B, Suzuki K, Nishino H & Baba H (2002) A myelin galactolipid, sulfate, is essential for maintenance of ion channels on myelinated axon but not essential for initial cluster formation. *J Neurosci*, 22: 6507-6514.
- 5) Ishibashi T, Ding L, Ikenaka K, Inoue Y, Miyado K, Mekada E & Baba H (2004) Tetraspanin protein CD9 is a novel paranodal component regulating paranodal junctional formation. *J Neurosci*, 24: 96-102.

- 6) Iwasaki Y, Hosoya T, Takebayashi H, Ogawa Y, Hotta Y & Ikenaka K (2003) The potential to induce glial differentiation is conserved between *Drosophila* and mammalian glial cells missing (*gcm*) genes. *Development*, 130: 6027-6035.
- 7) Masahira N, Takebayashi H, Ono K, Watanabe K, Ding L, Furusho M, Ogawa Y, Nabeshima Y, Alvarez-Buylla A, Shimizu K & Ikenaka K (2006) *Olig2*-positive progenitors in the embryonic spinal cord give rise to not only to motoneurons and oligodendrocytes, but also to a subset of astrocytes and ependymal cells. *Dev Biol*, 293: 358-369.
- 8) Nakahira E, Kagawa T, Shimizu T, Goulding MD & Ikenaka K (2006) Direct evidence that ventral forebrain cells migrate to the cortex and contribute to the generation of cortical myelinating oligodendrocytes. *Dev Biol*, 291: 123-131.
- 9) Naruse M, Nakahira E, Miyata T, Hitoshi S, Ikenaka K & Bansal R (2006) Induction of oligodendrocyte progenitors in dorsal forebrain by intraventricular microinjection of FGF-2. *Dev Biol* 297: 262-273.
- 10) Okumura S, Baba H, Kumada T, Nanmoku K, Nakajima H, Nakane Y, Koshiro H & Ikenaka K (2004) Cloning of a G-protein-coupled receptor that shows an activity to transform NIH3T3 cells and is expressed in gastric cancer cells. *Cancer Sci*, 95: 131-135.
- 11) Sakuma K, Fujimoto I, Hitoshi S, Tanaka F, Ikeda T, Tanabe K, Toyokuni S, Wada H, Mio T, Mishima M & Ikenaka K (2006) An N-glycan structure correlates with pulmonary metastatic ability of cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 340: 829-835.
- 12) Sasaki M, Nakahira K, Kawano Y, Katakura H, Yoshimine T, Shimizu K, Kim SU & Ikenaka K (2001) MAGE-E1, a new member of the Melanoma-associated antigen gene family and its expression in human glioma. *Cancer Res*, 61: 4809-4814.
- 13) Shibasaki K, Nakahira K, Trimmer J, Shibata R, Akita M, Watanabe S & Ikenaka K (2004) Mossy fiber contact triggers the targeting of Kv4.2 potassium channels to dendrites and synapses in developing cerebellar granule neurons. *J Neurochem*, 89: 897-907.
- 14) Shibata R, Nakahira K, Shibasaki K, Wakazono Y, Imoto K & Ikenaka K (2000) A-type K⁺ current mediated by the Kv4 channel regulates the generation of action potential in developing cerebellar granule cells. *J Neurosci*, 20: 4145-4155.
- 15) Shimizu T, Kagawa T, Wada T, Muroyama Y, Takada S & Ikenaka K (2005) Wnt signaling controls the timing of oligodendrocyte development in the spinal cord. *Dev Biol*, 282: 397-410.
- 16) Takebayashi H, Nabeshima Y, Yoshida S, Chisaka O, Ikenaka K & Nabeshima Y (2002) The basic helix-loop-helix factor *Olig2* is essential for development of motoneuron and oligodendrocyte lineages. *Current Biology*, 12: 1157-1163.
- 17) Wada T, Kagawa T, Ivanova A, Zalc B, Shirasaki R, Murakami F, Iemura S, Ueno N & Ikenaka K (2000) Dorsal spinal cord inhibits oligodendrocyte development. *Dev Biol*, 227: 42-55.
- 18) Watanabe K, Tamamaki N, Furuta T, Ackerman SL, Ikenaka K & Ono K (2006) Dorsally derived netrin-1 provides an inhibitory cue and elaborates the 'waiting period' for primary sensory axons in the developing spinal cord. *Development*, 133: 1379-1386.
- 19) Yamada M, Ivanova A, Yamaguchi Y, Less MB & Ikenaka K (1999) Proteolipid protein gene product can be secreted and exhibit biological activity during early development. *J Neurosci*, 19: 2143-2151.
- 20) Yoshimatsu T, Tamura M, Kuriyama S & Ikenaka K (1998) Improvement of retroviral packaging cell lines by introducing the polyomavirus early region. *Human Gene Therapy*, 9: 161-172.

細胞内代謝部門

宮崎 俊一 (1996-2002)

研究スタッフ

客員教授：宮崎俊一（東京女子医大第二生理教授）1996.4-2002.3；客員助教授：矢田俊彦（鹿児島大医第一生理助教授）1996.7-2000.3, 自治医大第二生理教授に就任；客員助教授：吉田繁（長崎大医第二生理助教授）2000.7-02.3, 近畿大理工生命科学科教授に就任；助手：毛利達磨1996.4-。ポストドク研究員：出口竜作（学術振興会特別研究員）1997.4-98.3, 宮城教育大生物講師に就任；非常勤研究員：佐藤真則1998.4-99.12, 生命工学工業技術研特別技術補助職員として転出；大学院生：松川浩1997.4-99.3, 鹿児島大医第一生理学, 理化学研究所に転出。技官：中隋（旧姓阿部）ゆかり1992.4-98.1, 退職；技術補佐員：鹿川（旧姓田中）彰子1998.2-98.3, 機能協働部門へ；技官：吉友美樹1998.4-（2001.9より育児休暇）；代替技官：長谷川絵梨, 2001.9-2002.3。

研究活動

部門専属の研究員と、客員教授・助教授および所属する東京女子医大・鹿児島大の生理学教室の研究員が生理研に頻繁に来所し、合同で研究を進めた。特に細胞内Ca²⁺濃度記録・画像解析に関し、高速共焦点レーザー顕微鏡を用いた細胞内Ca²⁺画像解析装置を用い、当時他ではできない実験機器を用いて実験を行った。そのため毎年度いろいろな研究者の依頼により共同研究企画を立て、生理研の予算を取得して共同研究を行った。宮崎・毛利はI) 卵細胞の受精におけるシグナル伝達機構、II) 細胞活性化における細胞内Ca²⁺動態、矢田はIII) 神経ペプチドPACAPの機能と作用機序に関する研究を行った。後継の客員助教授吉田はIV) 濃度感受性Na⁺チャネルという新型Na⁺チャネルを発見して機能を調べた。

I. 受精時の卵におけるCa²⁺増加の時・空間的解析と

精子由来Ca²⁺増加誘発因子の研究

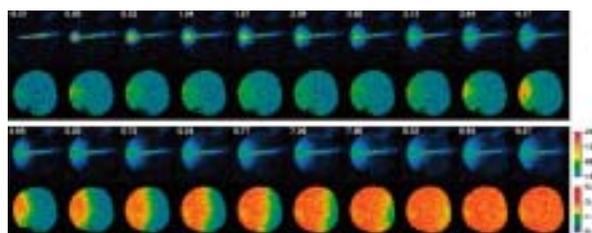
1) 受精時の卵は種普遍的に細胞内Ca²⁺濃度の劇的な

上昇によって活性化され細胞分裂を開始する。ウニ卵で精子・卵の融合により卵表層に最初に起る局所的Ca²⁺増加反応を、細胞融合抑制物質 jaspisin 存在下で分離記録することに成功し、Development に発表した¹⁾。Ca²⁺増加開始は精子融合から数秒から10秒遅れて起こり、精子細胞質因子が卵細胞質に移行してCa²⁺増加反応を誘発するという考えを示唆する結果を得た。

2) 経塚らと、原索動物ホヤを用いて、精子抽出物を卵内に注入すると、受精時に一致する反復性のCa²⁺増加 (Ca²⁺オシレーション) を誘発すること、その最小有効量は精子1個分に近いことを示し、精子細胞質由来の精子ファクター、Ca²⁺ oscillation-inducing protein (COIP) を支持する結果を得、Developmentに発表した²⁾。

3) 出口らと、マウス卵の受精時のCa²⁺オシレーションを数時間に亘って記録し、さらに個々のCa²⁺反応における伝播性のCa²⁺増加 (Ca²⁺波) を詳細に記録してDevelopmental Biology に発表した⁵⁾。最初のCa²⁺波は精子融合部位から発するが、その後は卵の植物半球側の任意の表層点から発することを明らかにした。

4) 尾田らと、粗精製のCOIPをマウス卵に注入した際に受精時に類似したCa²⁺増加反応が誘発されること、Ca²⁺増加はイノシトール3リン酸 (IP₃) 受容体を介する小胞体からのCa²⁺遊離であること、卵細胞質中心部に比べ表層でCOIPに対する感受性が高い



マウス卵細胞質表層への粗精製精子因子注入 (上段) によって誘発されるCa²⁺波 (下段)。

高速レーザー顕微鏡を用いた画像解析による。数字は注入開始からの時間 (秒)。

Oda et al. Dev Biol, 1999より

ことを明らかにし、Developmental Biologyに発表した³⁾。

- 5) 佐藤らは、マウス精子1個を卵内に注入することにより20-30分後にCa²⁺オシレーションが起ることを確認し、Ca²⁺増加を時空間的に詳細に解析し、Cell Calciumに発表した⁴⁾。
- 6) 毛利らは反復性Ca²⁺遊離と並行して起る細胞外からの持続的なCa²⁺流入を、Mn²⁺-quenching法で記録し、数値シミュレーションを行い、Cell Calciumに発表した⁶⁾。
- 7) 毛利・吉田はマウス未成熟卵のCa²⁺オシレーションに対するエストロゲンおよびビスフェノールAの影響を調べ、エストロゲン類似作用を持つ内分泌攪乱物質の影響が従来言われていた精子だけでなく卵細胞機能にも影響を及ぼすことを確認しBiochem Biophys Res Communに発表した¹¹⁾。

II. 細胞活性化における細胞内Ca²⁺動態

- 1) 五嶋との共同研究で、成長しつつある神経成長円錐における細胞内Ca²⁺濃度変化を記録しさらに成長を停止させる反発因子collapsinの効果レーザー顕微鏡で観察したが、十分な蛍光強度が得られなかった。
- 2) 河原と腎髄質内層集合管細胞のバゾプレシン投与時のCa²⁺増加を記録し、尿素輸送体のmRNAの発現量を測定して、相関関係を調べた。
- 3) 押味らとヒトナチュラルキラー細胞に攻撃された腫瘍細胞から漏出したATPが、マクロファージのCa²⁺増加反応を誘起して活性化が起ることを明らかにした⁷⁾。

III. 神経ペプチド PACAP の機能と作用機序に関する研究⁸⁻¹⁰⁾

- 1) PACAPと膵機能の研究：矢田はPACAPが膵島でインスリン分泌を増強し、脂肪細胞に作用してインスリン作用を増強することを示し、糖代謝調節ホルモンであることを明らかにした。
- 2) PACAPと脳機能の研究：PACAPが視床下部バゾプレッシン神経を制御する神経伝達物質であり、ノルアドレナリンと相乗作用を示すことを明らかにした。
- 3) 細胞障害と防御に関する研究：塩田らと、NOや

薬剤による膵β細胞と神経細胞の障害・死のCa²⁺依存性とPACAP・GLP-1・cAMPによるその防御の機構を明らかにした。

- 4) 中枢ニューロンの制御に関する研究：塩田・粟生らと、摂食中枢・快感報酬系中枢のニューロンに対するグルコース・レプチン・オレキシン・覚醒剤の直接作用を証明した。

IV. 機能不明新型Na⁺チャネル (NaX) の生理機能解析

クローニングで発見された10個の電位感受性Na⁺チャネルの10番目は、膜電位変化に応答しないために機能不明チャネルNaXと呼ばれていた。マウス後根神経節細胞にはNaXが豊富であり、吉田が細胞外Na⁺濃度上昇応答性Na⁺チャネルの存在を報告していた(1980)ので、「NaXは濃度感受性Na⁺チャネル」との仮説で基生研の野田教授・渡辺助教授・檜山大学院生と共同実験を進めた。Na⁺感受性蛍光色素で細胞内Na⁺濃度変動を観察し、細胞外液の浸透圧ではなくNa⁺濃度の変化にのみ応じる等の性質を見出した。Na⁺濃度依存性はNaXノックアウトマウスでは観察されなかった。この新型Na⁺チャネルの発見をNature Neurosciに発表し¹²⁾、生理機能が判明したことから「濃度感受性Na⁺チャネルNaC (c=concentration)」と改称を提唱した。

共同研究

平成8年度

- 1) ヒトナチュラルキラー細胞の標的細胞傷害機構の解析 代表者：押味蓉子(東京女子医大)
- 2) 神経ペプチドPACAPの視床下部ニューロンに対する作用 代表者：塩田清二(昭和大学)

平成9年度

- 1) 反発因子の神経成長円錐における細胞内Ca²⁺動態に及ぼす効果の解析 代表者：五嶋良郎(横浜市大)
- 2) 核内Ca²⁺の調節機構と遺伝子発現 代表者：河原克雅
- 3) GABAを介する膵島β-α細胞間のパラクライン調節機序の研究 代表者：八尾 寛(東北大)
- 4) 視床下部神経細胞におけるレプチン、PACAP、栄養素の作用機序 代表者：粟生修司(九州大)
- 5) 各種上皮細胞における細胞内カルシウム動態の

画像解析 代表者：佐藤洋一（岩手医大）

平成10年度

- 1) 核内Ca²⁺の調節機構と遺伝子発現
代表者：河原克雅（北里大）
- 2) 細胞障害抑制因子としてのPACAPとシグナル伝達
代表者：塩田清二（昭和大）

平成11年度

- 1) ATP感受性K⁺チャンネル（Kir6.1）の細胞内局在および機能制御
代表者：河原克雅（北里大）
- 2) 細胞障害抑制因子としてのPACAPとシグナル伝達系路
代表者：塩田清二（昭和大）

平成12年度

- 1) 卵細胞におけるIP₃動態の可視化
代表者：飯野正光（東京大）
- 2) 神経ペプチドPACAPの神経細胞分化誘導作用と細胞内シグナル伝達機構
代表者：矢田俊彦（自治医科大）

平成13年度

- 1) 新型ナトリウムチャンネル（Nav2）の機能解明
代表者：吉田 繁（生理研）

主要文献

- 1) Mohri T, Miyazaki S, Shirakawa H & Ikegami S (1998) Sperm-induced local [Ca²⁺]_i rise separated from the Ca²⁺ wave in sea urchin eggs in the presence of a gamete fusion inhibitor, jaspisin. *Development* 125: 293-300
- 2) Kyozuka K, Deguchi R, Mohri T & Miyazaki S (1998) Injection of sperm extract mimics spatiotemporal dynamics of Ca²⁺ responses and progression of meiosis at fertilization of ascidian oocytes. *Development* 125: 4099-4105
- 3) Oda S, Deguchi R, Mohri T, Shikano T, Nakanishi S & Miyazaki S (1999) Spatiotemporal dynamics of the [Ca²⁺]_i rise induced by microinjection of sperm extract into the mouse egg; preferential induction of a Ca²⁺ wave from the cortex. *Dev Biol*, 209 : 172-185
- 4) Sato MS, Yoshitomo M, Mohri T & Miyazaki S (1999) Spatiotemporal analysis of [Ca²⁺]_i rises in mouse eggs after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cell Calcium* 26 : 49-58

- 5) Deguchi R, Shirakawa H, Oda S, Mohri T & Miyazaki S (2000) Spatiotemporal analysis of Ca²⁺ waves in relation to the sperm entry site and animal-vegetal axis during Ca²⁺ oscillations in fertilized mouse eggs. *Dev Biol*, 218 : 299-313
- 6) Mohri T, Shirakawa H, Oda S, Sato MS, Mikoshiba K & Miyazaki S (2001) Analysis of Mn²⁺/Ca²⁺ influx and release during Ca²⁺ oscillations in mouse eggs injected with sperm extract. *Cell Calcium* 29: 311-325
- 7) Oshimi Y, Miyazaki S & Oda S (1999) ATP-induced Ca²⁺ response mediated by P2U and P2Y purinoceptors in human macrophages: signaling from dying cells to macrophages. *Immunology* 98 : 220-227
- 8) Yada T, Sakurada M, Nakata M, Shioda S, Yaekura K, Kikuchi M (1998) Autocrine action of PACAP in islets augments glucose-induced insulin secretion. *Ann New York Acad Sci*, 865: 451-457
- 9) Yada T, Sakurada M, Filipsson K, Kikuchi M & Ahren B (2000) Intraperitoneal PACAP administration decreases blood glucose in GK rats, normal and high-fat diet mice. *Ann New York Acad Sci*, 921 : 259-263
- 10) Yada T, Nakata M & Shioda S (2000) Insulinotropin PACAP potentiates insulin action: stimulation of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Ann New York Acad Sci*, 921 : 473-477
- 11) Mohri T & Yoshida S (2005) Estrogen and bisphenol A disrupt spontaneous [Ca²⁺]_i oscillations in mouse oocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 326: 166-173
- 12) Hiyama TY, Watanabe E, Ono K, Inenaga K,



部門総括・報告会2002.3任期終了時

Tamkun MM, Yoshida S & Noda M (2002) Na(X) channel involved in CNS sodium-level sensing. Nature Neurosci, 5: 511-512

生理研研究会

細胞機能制御とカルシウムシグナル

(1997.11.13- 14; 1998.11.12-13)

代表者：飯野正光（東京大・医・薬理）

世話人：宮崎俊一

インスリン分泌と糖・脂質代謝の組織間クロストークによる制御 (1997.8.25-26)

嶋津 孝（愛媛大・医・医化学第一）

矢田俊彦

糖・脂質代謝の組織間クロストークによる制御

(1998.10.29-30)

松澤佑次（大阪大・医・分子制御内科）

矢田俊彦

Ca²⁺シグナルと膜輸送体の発現および機能調節

(1999.11.11-12; 2000.9.28-29)

河原克雅（北里大・医・生理）

宮崎俊一

脂質細胞の生物学とその脾・脳・血管との機能関連：分子、統合、病態の視点から (1999.10.29-30)

代表者：松澤佑次（大阪大・医・分子制御内科）

矢田俊彦

Naチャンネルと細胞機能（2001.5.24 - 25）

緒方宣邦（広島大・医・第二生理） 吉田繁

国際シンポジウム

"Mechanisms of Cell Signaling in Early Development" 2000.11.6-8

オーガナイザー：宮崎俊一、岡崎コンファレンスセンター

生理科学実験技術トレーニングコース

平成 8 年度 1996.7.15-19

「細胞内Ca²⁺濃度変化の画像解析」

実習講師：葉原芳昭、浅田尚登、中村竜、毛利達磨、阿部ゆかり

平成 9 年度 1997.7.28-8.1

「Ca²⁺画像解析とコンフォーカルマイクロスコープ」

毛利達磨、出口竜作、阿部ゆかり、鹿野朝秀（東京女子医大）

平成10年度 1998.7.27-31

「受精時の細胞内Ca²⁺変化と画像解析」

毛利達磨、佐藤真則、吉友美樹、鹿野朝秀

平成11年度 1999.8.2-6

「生殖細胞活性時（受精時）のCa²⁺変化と画像解析」

毛利達磨、佐藤真則、吉友美樹

生理学研究所一般公開

平成 8 年度 1996.10.26

公開講演 宮崎俊一

細胞内シグナルとしてのカルシウムイオンのほたらき

部門テーマ「細胞—細胞間の刺激と反応を見る」

宮崎俊一、毛利達磨、阿部ゆかり、

本多祥子（東京女子医大）、鹿野朝秀（同）

平成11年度 1999.11.6.

部門テーマ「受精のメカニズムとカルシウムの役割」

毛利達磨、佐藤真則、吉友美樹

細胞器官研究系 生体膜研究部門 第I期

山 岸 俊 一 (1977-1999)

研究部門のスタッフ

生体膜研究部門は生理学研究所設立の1977年5月、初年度部門の一つとして設置され、内菌耕二所長と共に山岸俊一が東京医科歯科大学及び研究所設置のための調査室次長を経て教授として赴任した。研究スタッフとしては8月から、東大理学部大学院を終えた久木田文夫(1977.8~11技官、77.12~助手)、大阪大学基礎工学部大学院を終えた古家喜四夫(1977.8~79.3;特定領域奨励研究員、79.4~助手)を迎え、イオンチャネルの生理機能の研究に着手した。1978年2月からNIH、Nirenberg研究室員、杉山博之を助教授として迎え、細胞膜受容体の生化学的アプローチに着手した。1981年以降、研究員として藤田省三(新潟大大学院終了、1981.4~83.1特定領域奨励研究員)八木澤仁(1982.4~84.10特定領域奨励研究員)、広野力(大阪大大学院修了1983.4~85.3特定領域奨励研究員、85.4~87.3協力研究員)、伊藤功(1985.4~86.3島根医大受託大学院生、86.4~87.2特別研究員)が参加し、研究推進に大きく貢献した。技官スタッフとして部門配属となったのは大平仁夫(1978.4~81.3、同時に技術課長)、山本幸子(旧制山下;1979.4~86.3)、小原るり(旧制小滝;1981.4~86.3)、佐治俊幸(1986.4~89.5)で、研究のための技術支援に活躍した。

1987年以降には、研究員として大沢芳夫(1987.4~89.3協力研究員)、岡田大介(1987.4~89.3、協力研究員)、筒井泉雄(1988.4~89.7学振特別研究員、89.8~2000.9助手)、加藤健一(1990.4~92.3特別協力研究員、92.4~95.3総研大院生)が加わり、研究を盛り立てた。1990年4月、杉山は九州大理学部教授として赴任した。中野春男は1995年4月総研大入学、研究に加わった。技官スタッフは小島美香(1990.4~93.3)、佐藤茂基(90.4~)、神谷絵美(93.4~)が技術支援に配属された。古家は1997年4月より京都工業繊維大学助教授に配置換えとなった。

外国人研究員として来訪、共同研究を進めた主なメンバーは、Pichon, Y(1983.8~9)、Ayrapetyan, S

(1981.2~82.3)、房家智(1995.10~96.3)らの人々である。また上海生理研との国際共同研究で朱博士(1990.2~3)、施玉梁(1990.10~91.1)、徐科(1991.)、Plymouthの海洋生物研究所との国際共同研究でAbbott, N C(1991.3, 92.2, 94.3)、Williamson, R(1992.2, 93.3, 95.3) Brown, E(1992.2, 93.2, 94.6)、Bone, Q(1994.6, 95.6)博士らとの共同研究を展開した。

1997年4月以降の生体膜部門のスタッフは山岸俊一が1999年3月まで教授を担当、助手は久木田文夫(~2004.3より統合バイオサイエンスセンター出向)、筒井泉雄(~2001.9、一橋大学に配置換え)であった。中野春男は1998年3月大学院修了、続いて1999年1月まで非常勤研究員として研究に従事した。技官スタッフは佐藤茂樹(~99.3のち脳機能計測技術系配属)、神谷絵美であった。外国人研究員として上海生理研究所の徐科、梅鎮彤教授、馬曉峰博士が1997年5月から3ヶ月神経生理共同研究で来訪した。梅教授は「生理研点検評価と将来計画 第5号、1997」に生理研のレビューを寄稿した。

また生体膜部門を含めた細胞器官研究系事務補佐員として、1977年以来畔柳由紀子、大谷静子、松沢敬子、和田春美、向和子、大林由美子、鈴木雅代、平田弥生、高澤真里、梅村友紀、榎野祥子の方々に多くの仕事を頂いた。

研究活動

生体膜部門(第I期)は1977年の開設から22年間、「細胞膜は細胞が発生したときからどのような経過で機能発現に至るか、また細胞における興奮、興奮-収縮連関、物質の吸収と分泌活動はどのようなメカニズムで起こるか」を主題に研究を進めて来た。

生体膜部門の1977年から1986年の研究活動は「生理学研究所十年の歩み」(p.57~61)に、1987年~96年の研究活動は「生理学研究所二十年の歩み」(p.46~50)に記載されているが、1999年までを通じての主だった

研究活動を後半に重点を置いて簡潔に記述しておきたい。

上海生理研究所との国際共同研究（江橋・徐代表）には1989年に山岸、90年に古家が参加し、1992年～94年のPlymouth Marine Biological Associationとの国際共同研究（山岸、Abbott代表）に久木田、筒井、山岸が参加し、研究を進めた。生理研の共同研究は例年5～6件を担当した。国際研究集会は、第17回（1992.2）、第18回（1993.3）、第19回（1994.2）生理研コンファレンスを共同で担当し、江橋代表の新プログラム研究の国際シンポジウム（1990～1994）5回の開催を担当した（「二十年の歩み」に記載）。1999年1月に第25回国際シンポジウム（第3回COE）を担当した。

以下に本部門のこれまでの主な研究活動と共同研究の概要を報告する。

1. 代謝調節型グルタミン酸受容体の発見と活動機構の研究（1987～1990）

杉山と山岸は協議して1983年より各種動物組織より抽出・精製したメッセンジャーRNA（mRNA）をアフリカツメガエル未受精卵母細胞に注入して、卵細胞に受容体およびイオンチャネル蛋白を生合成させ、それらを膜蛋白として機能させるという試みへの挑戦を始めた。広野が卵細胞を扱う生理実験を担当した。数ヶ月の試行の時期を経て卵細胞における新たな機能発現を見出すことが出来た。1985年以降、ラット脳及び電気ウナギ発電器官のNaチャンネルの発現、ムスカリン性アセチルコリン受容体（mAChR）、ニューロテンシン受容体の発現を発表した。八木沢、岡田、大沢、伊藤らが研究に加わり、研究の進展に寄与した。

1987年、ラット脳mRNAの卵母細胞に注入により、それまで知られていなかった代謝調節型グルタミン酸受容体（mGluR）の存在を報告した（文献1）。1989年には、直接的にmGluRの存在を確かめるべく、ラット脳スライス標本を用いてグルタミン酸受容体の応答をしらべ、外液Ca²⁺なしで起こる数秒～数10秒のCa²⁺応答が存在し（文献2）海馬CA3野の苔状繊維が inputsするシナプスにおいて、長期増強発現のメカニズムに関与する可能性を示した（文献3）。またカエル卵に発現させたラット脳mGluRはIP₃と細胞内Ca²⁺を介してCl⁻チャンネルを活性化させることを示した（文献4）。

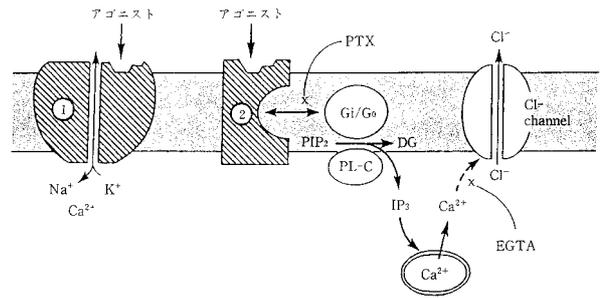


図1.ラット脳mRNAによってアフリカツメガエル卵母細胞に誘導されたグルタミン酸受容体の模式図。4種類のグルタミン酸受容体が誘導された。最初の3つはこれまでに知られていたイオンチャネル直結型NMDA, QAおよびKAサブタイプの受容体（①）、4番目のもの（②）は新たに報告した代謝調節型グルタミン酸受容体でGタンパク質、PL-Cを活性化し、IP₃代謝促進、細胞内Ca²⁺動員をへてCl⁻チャンネルを開く（杉山、1989）。

2. 細胞内Ca²⁺による膜興奮の制御とCl⁻チャンネルの発現（1988-1998）

山岸と古家は、イカ巨大神経に高濃度のCa²⁺を加えると、膜興奮の閾値が一過性に著しく低下し極めて興奮し易い状態となることを見出し、これは膜内面チャージの遮蔽作用によるNa⁺電流の低電位側へのシフトによることを示した。同時に並行して、数分の時間経過でNa⁺電流、K⁺電流がそれぞれ抑制され、抑制のKp値と時定数はNa⁺チャンネルで2.3mM、2分、K⁺電流5.8mMで0.5分の経過を辿った（図2）（文献5）。Ca²⁺濃度は10⁻⁷M、5分以内の投与では可逆的であったが、これ以上では不可逆性がのこった。アニオンの透過度順列は、Br⁻>Cl⁻>I⁻>F⁻となり、Eisenmanの熱力学的透過度順列3型となった。

1988年より筒井が研究に加わって実験を進め、10⁻⁷M以上のCa²⁺投与により、大きなCl⁻コンダクタンスが出現することを見出した。10⁻⁴～10⁻³M Ca²⁺10分以上の灌流では、静止時のK⁺コンダクタンスを大きく上廻り、当初の透過係数比P_{Cl}/P_K 0.28から最大13.5に及び膜は恰もCl⁻電極のごとく振る舞う結果となり、新たなCl⁻チャンネルの開口が示唆された。榎本（島根医大）との共同研究でイカ神経から抽出したmRNAを鋳型にRT-PCRを行い、これまでの推定塩基数2400のうち2200の塩基配列を解読できた。ラット脳ClC3チャンネルとは95%が一致した。ClC3型チャンネルは生物種を通じて極めて保存性の高いチャンネルと見られる（文献6）。

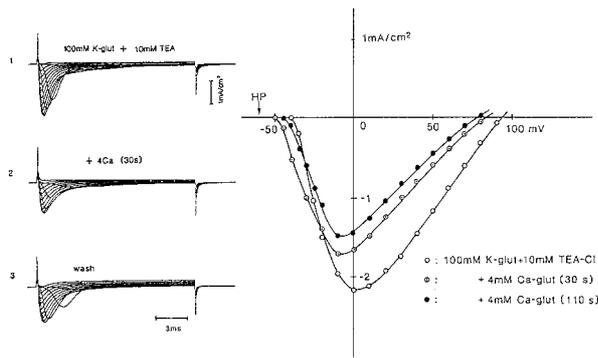


図2.灌流イカ巨大神経に細胞内Ca²⁺を投与したときのNa⁺電流のシフト。4mM Ca²⁺投与30秒でNa⁺電流の低電位側への7mVのシフトが認められる。同時にNa⁺電流は抑制されている（文献5）。

3. イオンチャネルに対する水・非電解質の作用とタンパク質の柔らかな構造（久木田文夫）（1995-2000）

膜電位依存性イオンチャネルのゲート機構研究では、MacKinnonのバクテリアShaker型K⁺チャネル(KvAP)のX線構造解析及びPaddleモデル（2003年）の提出により、水溶性タンパク質の研究に遅れること半世紀で、漸く構造に基づいた動作原理の研究がスタートした。一方、この構造とモデルに対し、多くの反論が出され、最近の話題となっている。

電位・時間依存性のゲート機構（Hodgkin-Huxley Kinetics）はS4を含む電位センサーの動きとイオン透過性・選択性及び最終ゲート（ポアのゲート）の動きとに分けて考えられる。前者は本質的に柔らかな構造を持ち、後者は堅い構造を持っている。そのためX線構造解析は後者に対しては極めて強力な武器となったが、前者、ゲート機構の分子機構に関して今後様々な研究が必要であると共に、蓄積されたデータと整合性が必要条件である。

細胞内灌流したイカ巨大軸索は水・非電解質の効果を細胞膜に与える浸透圧の影響を最小限にして実験を行える唯一ないしは最良の実験系である。図に示すように「溶液の粘性がゲート機構を遅くする」ということは紛れもない事実である。詳細なメカニズムに関して様々な意見が出てくるのは仕方がないが、本質的なことはS4を中心とした電位センサーの動きを決めるのは溶液の「粘性」であり、脂質は重要でないことである。構造生物学が古典的な生理学的事実を説明できることをもって、成功したと見なされるなら、この現象をも説明できなければならない。Paddleモデルが脂

質膜中での電位センサーの動きのみを重視するのであれば、古典的な多くの実験事実を説明できないことになる。Paddleモデルに対する多くの反論は、水溶液からの親水性試薬の電位センサーの「近づき易さ」が重要な鍵となっている。特に、最近のBezanillaらのH⁺チャネルモデル（2004年）を筆頭に電位センサーの大部分は水界面に露出していることが、最近10年の研究により示されている。

このような状況で溶液の粘性がゲート機構に影響を与えることは不思議なことではない。「柔らかい構造モデル」では、溶液粘性を感じるためにはタンパク質はサブナノ秒レベルの速い細かな運動が数百万回連続して起こり、サブミリ秒のゲート機構を担っていることを主張している。この過程でS4は自身の重心が電荷と共に膜電場を横切りながら、周辺の構造は不規則な構造から規則的な構造の間を変化することを示唆している。

電位センサーに対する効果は粘性依存的にHodgkin-Huxley Kineticsが遅くなることであるが、Na⁺チャネルでもK⁺チャネルでも観察される。特にK⁺チャネルでは、時間経過を決める過程の中で粘性依存性の部分が大半を占めている。

ポア内の構造変化ないしはゲート電流が流れ終わってからポアが開く過程には浸透圧が関与しているように見えるが、Na⁺チャネルとK⁺チャネルでは方向は逆になっている。浸透圧はポア内の水とないしは水を含む空隙の体積が変化する際の自由エネルギー変化があれば有効であるが、Na⁺チャネルでは自由エネルギー

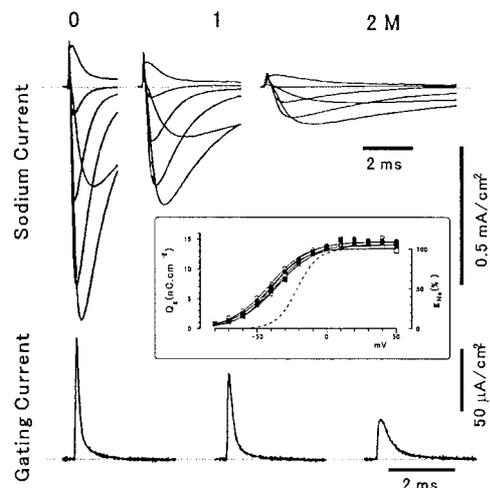


図3.Na⁺チャネルのイオン電流およびゲート電流（下）に対するグルコースの効果。数字はグルコースのモル濃度を示す。（文献9，久木田 生物物理 40：185，2000より一部改変）

は僅かに増大し、 K^+ チャネルでは大きく減少する。最終転移に対して浸透圧の増大は Na^+ チャネルでポアを開きにくく、 K^+ チャネルではポアを開きやすくすることが明らかになった。これは両チャネルの構造に違いに基づいていると考えられる。(文献:7、8、9)

4. 乳腺上皮細胞におけるATPシグナリングの研究 (1987-1999)

哺乳類の授乳期の乳腺にはミルクの合成と分泌を担っている分泌上皮細胞による袋状の構造(腺胞)が形成され、分泌されたミルクは腺胞に貯えられている。筋上皮細胞は、腺胞の周りを籠のように取り囲んでおり、子供が乳首を吸った刺激により脳下垂体後葉から分泌されたオキシトシンにより収縮し、ミルクが射出される。これら乳腺上皮細胞はATPを介した相互作用をしており、ミルク分泌を制御していることをマウスの単離細胞培養系を用いて分子レベルで解明することができた(図4a)。

古家は1985年の米国NIHへの研究留学を機会に、C.Edwards博士、岡孝己博士、榎本浩一博士(現島根医大)と共同で培養乳腺細胞の研究を開始した。帰国後、榎本と生理研共同研究として、パッチクランプ法、細胞内 Ca^{2+} 蛍光測定法を用いて乳腺細胞における Ca^{2+} シグナリング、細胞間相互作用の機序を明らかにする研究に取り組んだ。そして、乳腺細胞は機械的刺激に敏感に反応し、細胞間を伝播する Ca^{2+} 波を発生することを見いだした(文献10)。この Ca^{2+} 波は機械的刺激によってATPなどのヌクレオチドが放出され、細胞外を拡散し、周辺の細胞のP2Y2型プリン受容体を活性化することによることを示した(文献11)。またその受容体の一次構造を遺伝子クローニングによって明らかにした(Enomoto et al, Biological Signals 5: 9,1994)。

1995年より中野が研究に加わり、培養室古家(園子)の協力により、乳腺腺胞を取り囲む筋上皮細胞の単離及び筋上皮を含んだ腺胞の培養に成功した。筋上皮細胞のオキシトシンによる収縮(図4b)が分泌上皮細胞への機械的刺激となり Ca^{2+} 波が発生すること、また筋上皮細胞自身別のタイプのATP受容体(P2Y1)を持ちATPによって収縮すること、オキシトシンと協調作用をすることを明らかにした(文献12)。これによって、ATPが細胞間情報伝達物質として生体内において普遍的に働いていることの一つの典型例を示

すことが出来た。

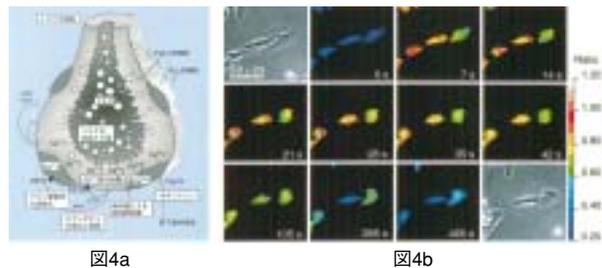


図4a.乳腺腺胞における細胞外ATPによるシグナリングのモデル図(古家)。
図4b.筋上皮細胞における細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇と収縮。単離培養した筋上皮細胞はオキシトシン刺激により細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇(7s)し、収縮(14s-42s)を引き起こす。 Ca^{2+} 濃度上昇は細胞内ストアからの Ca^{2+} 遊離による一過性のものである(文献12. Nakano et al,1997)。

5. 骨格筋の興奮収縮連関(EC-coupling)の分子進化の研究(1992~2000)

筋肉生理学分野においては、脊椎動物骨格筋における興奮収縮連関(EC-coupling)が、T管膜の脱分極をセンスして働くDihydropyridine(DHP)受容体を介した情報伝達による、Depolarization-induced Ca^{2+} release(DICR)によって引き起こされることが、当該研究開始時点(1992年)までに判明していた。しかしながら、このイオン電流を介さない情報伝達機構が、骨格筋においてどのように獲得されたのかは不明であった。またT管膜における情報伝達分子であるDHP受容体は、膜電位センサーとL型 Ca^{2+} チャネルの2つの機能を持つことも、同様に判明していたが、その重複した役割についての詳細な生理的知見も得られていなかった。

筒井は1992年より始まったPlymouth海洋生物研究所(MBA)との国際共同研究において、井上勲博士(徳島大)、Q. Bone博士(MBA)と共に、このイオン電流を介さない情報伝達機構である骨格筋EC-coupling機構の獲得に関する研究を比較進化学的側面から開始した。

DICRは、膜電位変化のみによって引き起こされる、膜内固定電荷移動(Intramembrane-charge-movement; IMCM)によって発生し、非対称性容量電流として記録されることから、筒井らは、Plymouthと日本の海でとれるカワヤツメ(無顎類)、ナメクジウオ(頭索類)、ウミタル(原索動物)、ヤムシ(ヤムシ類)、ホタテガイ(軟体動物)等の横紋筋を単離してwhole

cell voltage clamp法によりCa²⁺電流、IMCM、筋収縮を系統的にしらべた。

その結果、頭索類（ナメクジウオ）以下の無脊椎動物の横紋筋はDICR機構を持たず、収縮のために細胞外Ca²⁺流入が必須であり、DHP受容体はL型Ca²⁺チャネルとしてのみ機能していることが明らかとなった。逆に、無顎類（カワヤツメ）以上の脊椎動物では、DHP受容体はIMCMによる細胞内小器官からのCa²⁺の放出、DICRを発現させ、筋収縮には細胞外Ca²⁺流入が必須ではないことを解明した。

さらに系統的に動物種を調べた結果、DICR機構は頭索類と無顎類の間で不連続的に起こったこと、細胞膜脱分極によるIMCMの発現と細胞内小器官からのCa²⁺放出機構の獲得が、生物進化の過程における骨格筋型興奮収縮連関機構の発現となっていることを解明した。（文献13、14）

動物種	興奮収縮連関の発現
脊椎動物	
Mouse マウス (哺乳類)	外液 Ca ²⁺ 流入が不要
Lamprey カワヤツメ (無顎類)	DHP 感受性膜内電荷移動がある
無脊椎動物	
Amphioxus ナメクジウオ (頭索類) 原索動物	外液 Ca ²⁺ 流入が必須
Scallop ホタテガイ (軟体動物)	DHP 感受性膜内電荷移動がない
Doliolum ウミダル (原索動物)	
Sagitta ヤムシ (ヤムシ類)	

図5.興奮収縮連関進化の比較。骨格筋型興奮収縮連関機構は無顎類Lampreyと頭索類Amphioxasの間で獲得された（筒井）。

6. 輸精管平滑筋のイオンチャネルと収縮機構の研究 (1991~1999)

部門の共同研究者として森元克士博士（熊本大医）が来所し、久木田とモルモット平滑筋のイオンチャネルを対象にパッチクランプ法による研究を進め、各種のK⁺チャネル、Na⁺チャネルの振舞いを検討、報告した（文献15）。

加藤健一は1990年から研究員として加わり、森元博士の手ほどきを受け、モルモット輸精管平滑筋を対象に、筒井、山岸と共にイオンチャネルの検索および筋収縮過程の研究を始めた。単離輸精管平滑筋細胞から新たなCa²⁺依存性K⁺電流を見出し、この発現には細胞外Ca²⁺、細胞内ストアCa²⁺が共に関与していること

を示した（Tsutsui et al, Proc Jpn Acad 68B 90,1992）。加藤は1992年より大学院学生となり、輸精管平滑筋の収縮と弛緩に関わる神経伝達物質（ノルアドレナリン（NA）、ATP、アセチルコリン（Ach））の作用機序を研究し、輸精管平滑筋の前立腺側はNAとAchにより速く立ち上がりすぐ弛緩する一過性の収縮、睪丸側は遅く立ち上がり持続する収縮を示し、細胞内Ca²⁺濃度状態がそれに対応していることを報告した（Kato et al, Exp Physiol 80:721, 1995）。更にこの筋でNAによる収縮条件下で細胞内cAMPによる筋弛緩を見出し、これはニフェジピン非感受性チャネルのCa²⁺流入抑制によるもので細胞内Ca²⁺濃度は関与しないことを報告した（文献16）。

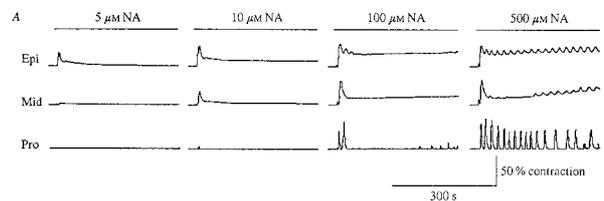


図6.モルモット輸精管平滑筋のノルアドレナリン（NA）収縮パターンによる違い。睪丸側（Epi）は遅く立ち上がり持続する収縮、前立腺側（Pro）は速く立ち上がりすぐ弛緩する振動型の収縮を示し、射精機能に叶っている。（Kato et al, Exp Physiol 80: 721, 1995より）

7. 主な共同研究

生理研における研究活動の一環として共同研究を進めてきた。これらのうち部門研究報告には含まれなかった主な共同研究を記述する。

a) イカ巨大シナプスの伝達物質はL-グルタミン酸である（1983）

川合、齋藤（東京都神経研）と山岸、古家は1983年、伊根実験室においてヤリイカの二次ニューロン（外套内臓神経）と三次ニューロン（星状神経）をつなぐ巨大シナプスを用いて伝達物質を同定する実験を行った。このシナプスについて伝達物質のはっきりした報告はなかったが、川合が1982年、女郎蜘蛛より抽出した毒（Joro Spider Toxin, JSTX）がグルタミン酸受容体（GluR）のブロッカーであることを発表してからGluRの探索が始まった。イカ巨大シナプスの実験では0.01-0.5 units JSTX（1unitは1匹の毒）投与で後シナプス活動電位を非可逆的に消失させた。EPSPも漸次減少消失した。活動電位には何等変化はなかった。かくし

て伝達物質はグルタミン酸であることが証明された (文献17及びSaito et al, *Neurosci Res* 2: 297,1985)。

b) カチオン化フェリチン標識によるイカ神経膜荷電部位の電顕的研究 (1983-86)

平野、西山 (杏林大医) と山岸、古家は伊根実験室において細胞内灌流イカ巨大神経を用いて膜内側表面の電荷を電顕的に可視化する実験を行った。0.02~0.5mg/mlのカチオン化フェリチンまたはマイナス電荷を持つ正常フェリチンを内液に加えて灌流した後、組織化学電顕法でカチオン化フェリチン結合像を確認した。膜内表面にはマイナス電荷が露出していることを初めて可視化することが出来た (文献18)。また細胞膜内表面に結合したカチオン化フェリチンはチャネル電流のうちNa⁺電流不活性化過程を遅延させる (時定数26msec) 変化のみをもたらし、K⁺電流や静止電位、閾値電位に変化を与えなかった (Furuya et al. *J Membrane Biol* 89: 75, 1986)。

c) 培養ニューロンネットワークの研究 (1996-2000)

中西 (愛知県コロニー研究所) と久木田は培養してニューロンネットワークが形成されたラット大脳皮質ニューロンを用い、常時同調して起こる頻回放電 (burst) を観察した。このニューロンにグラミジシン穿孔性パッチクランプ法やwhole cell 法を用い、膜電位固定および細胞内外のCl⁻溶液濃度を変化させて逆転電位とburst閾値の関連を調べた結果、burst発現にGABAergicニューロンが細胞内Cl⁻濃度に依存して抑制的または興奮的に関与していることが明らかとなった。またニューロンネットワークは可塑的に変化することが判った (文献19)。

d) 唾液腺の唾液分泌機構の研究 (1996-1998)

柴、広野、杉田 (広島大口腔生理) と山岸、古家は自律神経作動薬による唾液腺分泌機構の解明を目標に共同研究を進めた。1996-98年にはラット耳下腺より分離した腺房を用い、唾液分泌の指標として多価陰イオン蛍光物質のカルセインを腺房細胞に負荷しカルセイン分泌を蛍光分光高度計で測定した。副交感神経作動薬カルバコール刺激によりカルセイン分泌が起こり交感神経ベータ作動薬イソプロテレノール追加で分泌は増大する。これは細胞外Ca²⁺の流入の増加および

cAMP増大を介した腺房膜のK⁺電流、Cl⁻電流の増加によっていることを示した (文献20)。

主要文献

1. Sugiyama H, Ito I & Hirono C (1987) A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. *Nature* 325: 531-533
2. Furuya S, Ohmori H, Shigemoto T & Sugiyama H (1989) Intracellular calcium mobilization triggered by a glutamate receptor in cultured rat hippocampal cells. *J Physiol (Lond)* 414: 539-548
3. Okada D, Yamagishi S & Sugiyama H (1989) Differential effects of phospholipase inhibitors in long-term potentiation in the rat hippocampal mossy fiber synapses and Schaffer/commissural synapses. *Neurosci Lett* 100: 141-146
4. Oosawa Y & Yamagishi S (1989) Rat brain glutamate receptors activate chloride channels in *Xenopus* oocytes coupled by inositol triphosphate and Ca²⁺. *J Physiol* 408: 223-232
5. Yamagishi S, Furuya K & Kukita F (1995) The effects of internal Ca²⁺ and Mg²⁺ on ion channels in the squid giant axon. In: *Cephalopod Neurobiology*. Ed Abbott N J, Williamson R & Maddock L M, Oxford Univ Press pp153-160
6. Yamagishi S, Kamiya E, Tsutsui I, Furuya K & Enomoto K (1998) Properties of Cl⁻ channels in squid giant axons. *Jpn J Physiol* 48: S108
7. Kukita F (1997) Solvent-dependent rate-limiting steps in the conformational change of sodium channel gating in squid giant axon. *J Physiol (Lond)* 498:109-133
8. Kukita F (2000) Solvent effects on squid sodium channel are attributable to movements of a flexible protein structure in gating currents and to hydration in a pore. *J Physiol (Lond)* 522: 357-353
9. 久木田文夫 (2000) 膜電位依存性イオンチャネルの開機構に対する水の効果. *生物物理* 40: 185-190.
10. Furuya K, Enomoto K & Yamagishi S (1993) Spontaneous calcium oscillation and mechanically and chemically induced calcium responses in mammary epithelial cells. *Pflügers Arch* 422: 295-304

11. Enomoto K, Furuya K, Yamagishi S, Oka T & Maeno T (1994) The increase in the intracellular Ca^{2+} concentration induced by mechanical stimulation is propagated via release of phyrophosphorylated nucleotides in mammary epithelial cells. *Pflügers Archiv* 427: 533-542
12. Nakano H, Furuya K, Furuya S & Yamagishi S (1997) Involvement of P_2 -purinergic receptors in intracellular Ca^{2+} responses and the contraction of mammary myoepithelial cells. *Pflügers Archiv* 435: 1 - 8
13. Inoue I, Tsutsui I, Bone Q & Brown E R.(1994) Evolution of skeletal muscle excitation-contraction coupling and the appearance of dihydropyridine-sensitive intramembrane charge movement. *Proc Roy Soc Lond Lond B* 255: 181-187
14. Bone Q, Inoue I & Tsutsui I (1997) Contraction and relaxation on the absence of a sarcoplasmic reticulum: muscle fibres in the small pelagic tunicate *Doliolum*. *J. Muscle Res Cell Motil* 18:375-380
15. Morimoto K, Kukita F & Yamagishi S (1993) Ca^{2+} -activated K channel in vas deferens smooth muscle cells. *Ann N Y Acad Sci* 707: 407-409
16. Kato K, Furuya K, Tsutsui I. Ozaki T & Yamagishi S (2000) Cyclic AMP-mediated inhibition of nor-adrenaline-induced contraction and Ca^{2+} influx in guinea-pig vas deferens. *Exp Physiol* 85: 387-398
17. Kawai N, Yamagishi S, Saito M & Furuya K (1983) Blockade of synaptic transmission in the squid giant synapse by a spider toxin (JSTX). *Brain Res* 278: 346-349
18. Hirano H, Nishiyama F, Furuya K & Yamagishi S (1983) Binding of cationized ferritin on the cytoplasmic surface of the axolemma and its effect on the membrane excitation. *Proc Jpn Acad* 59B: 140-143
19. Nakanishi K & Kukita F (2000) Intracellular $[\text{Cl}^-]$ modulates synchronous electrical activity in rat neocortical neurons in culture by way of GABAergic inputs. *Brain Res* 863: 192-204
20. Hirono C, Sugita M, Furuya K, Yamagishi S & Shiba Y (1998) Potentiation by isoproterenol on car-

bachol-induced K^+ and Cl^- currents and fluid secretion in rat parotid. *J Membrane Biol* 164:197-203

細胞器官研究系 生体膜研究部門 第Ⅱ期

河西春郎 (1999-2005)

研究スタッフ

1999年12月に第二代教授として、河西春郎が東京大学医学部より赴任し生体膜研究部門の第Ⅱ期が発足した。1999年12月より根本知己助手を、2000年4月より高橋倫子助手を、2002年1月より松崎政紀助手を採用した。なお、生体膜部門第Ⅰ期より筒井泉雄助手及び久木田文夫助手が在籍した。筒井助手は2001年10月一橋大学商学部助教授に転出した。久木田文夫助手は法人化に伴う再編成に伴い統合バイオセンターに2004年4月出向した。技術課からは1999年12月より伊集院良祐技官が派遣された。伊集院技官は2002年3月に退職し、2002年4月からは高橋直樹技官が派遣された。

非常勤研究員として岸本拓哉を2001年4月より2004年8月まで、児島辰哉を2002年2月より2005年3月まで採用した。

河西は2004年7月より東京大学大学院医学系教授を兼任となり、2005年11月より専任となった。これに伴い、松崎助手は2005年10月に、高橋助手は2006年1月に東京大学に転出し、根本助手は2006年1月に生理学研究所脳機能計測センター助教授に異動した。東京への引越しは2006年1月中に終了し、高橋技官は2月に他部門へ異動し、河西も2006年3月に生理学研究所教授の兼任を終了し、生体膜研究部門の第Ⅱ期が終了した。

大学院生については以下のようである。

1. 総合研究大学院大学

野口潤 (2001.4入学、2004.3卒業)、畠山裕康 (2002.4入学、2005.3卒業)、本蔵直樹 (2002.4入学、2005.3卒業)

2. 特別共同利用研究員

岸本拓哉 (2000.4-2001.3東京大学大学院)、松崎政紀(2000.4-2001.12東京大学大学院)、劉Ting-Ting (2000.4-2003.3東京大学大学院)、木村良一 (2000.4-2001.3東京大学大学院)、児島辰哉 (2001.4-2002.3東京医科歯科大学大学院)、大嶋章裕 (2002.4-2004.3京都府立医大大学院)、萩原輝記 (2005.4-2005.12東京大

学大学院)、堀池由浩 (2005.4-2005.12東京大学大学院)

研究活動

前任地の東京大学医学部で1996年から開始していた2光子顕微鏡を用いた研究が、生理学研究所の恵まれた環境で下記の様な成果を上げるに至った。ケイジドグルタミン酸開発時及びTEP画像開発時における伊集院技官による化学物質取り扱い技術、可塑性誘発時における高橋技官の計算機技術は大きな力となった。

1. 2光子顕微鏡による開口放出の研究

1) TEP画像法とTEPIQ法の開発、及び逐次開口放出の一般性の発見

ほとんどの分泌細胞はカルシウム依存性開口放出を担う分泌小胞を2種類持つ。ホルモンを含む大型有芯小胞と小分子代謝産物を含む小型小胞である。この2種類の小胞が存在することが開口放出研究を難しくしている要因の一つである。もう一つの困難は、開口放出が形態的な現象であり、空間的構築を直接観察するためには、画像解析の必要性があるということである。これらの困難を克服し、更に、正常な組織中での開口放出の観察を可能とする方法論としてTEP画像法(2光子細胞外トレーサー法、文献2,8,11)とTEPIQ法(TEP画像定量法、文献2,3,4,5,11)を開発した。TEPIQ法は4つの代表的分泌細胞(脾臓外分泌腺、脾臓ベータ細胞、副腎髄質、PC12細胞)において、50nmから900nmの範囲の分泌小胞の開口放出を同定したが、それらは電子顕微鏡的な大きさとほぼ一致した。

こうして、大型有芯小胞の開口放出が間違いなくかつ空間的に捉えられるようになった結果、上記の4つの代表的分泌細胞のすべてで逐次開口放出が見出された(文献3,4,8,12)。その様式は細胞により著しく異なり、細胞膜付近の小胞が事前に細胞膜に接着していると考えられる細胞においてほど逐次開口放出が起きやすく、事前の接着は最外層の小胞が開口放出した後に、

オメガ構造を保存し逐次開口放出を起こす必要条件の一つと考えられた。その様な典型的な細胞が副腎髄質細胞である（文献4）。この細胞では刺激後に空胞形成が起きることが報告されていたが、何故できるかは謎だった。TEP画像法を用いることにより、これが逐次開口放出と小胞内のゲルの膨潤によることが解明された。こうして、逐次開口放出は細胞内に深く貯められた小胞を刺激に伴って最も有効に動員する一般的分泌様式であることがわかった。

2) 開口放出に伴うSNARE動態の研究

2光子顕微鏡の同時多重染色性を生じてTEP画像による開口放出検出と同時にGFP標識蛋白を用いて、開口放出関連蛋白質の動態を明らかにする研究を推進した。膵臓ランゲルハンス島ベータ細胞及び副腎髄質クロマフィン細胞の逐次開口放出時に、開口放出関連蛋白質SNAREの一つで細胞膜にあるSNAP25が側方拡散により融合した小胞膜に入ることを可視化するのに成功した（文献4,12）。これは、開口放出に伴うSNAREの動きを捉えた初めての研究であり、また、逐次開口放出の進行を自然に説明する。逐次開口放出が起きる頻度はベータ細胞では2%と副腎の75%に比較して圧倒的に少ないが、SNAP25の側方拡散が検出される頻度もベータ細胞では6%と非常に少なく、SNAP25の側方拡散が逐次開口放出の成立を決めるもう一つの必要条件（事前の接着と並ぶ）と考えられた。

3) インスリン分泌におけるPKAの役割

グルコース刺激時のインスリン分泌に対するcAMP依存性蛋白質リン酸化酵素(PKA)の関与は、これまでの分泌測定法では一致した見解が得られていなかった。これは、インスリン分泌の際によく用いられてきたラジオイムノアッセイに空間解像が全くなく、また時間解像が悪いことによると考えられた。そこで、TEP画像法をランゲルハンス島に適用して、グルコース刺激時のインスリン分泌に対するPKA阻害剤の効果を調べた結果、PKAは第一相（5分以内）の分泌に特異的に必須であることが、4種類の阻害剤を用いて確認された。ケイジドカルシウム試薬を用いた実験から、第一相の分泌にはcAMPとカルシウムの両方が必要であること示された。面白いことに、しかし、

cAMPをforskolinで上げただけでは十分でなく、グルコースの代謝産物、たとえば、ATPがこの調節に関係していることが示唆された（文献1）。

4) 開口放出に伴うアクチン動態の研究

膵臓外分泌腺標本においてアクチンGFPと開口放出の同時画像解析に成功した。まず、開口放出の際にアクチン重合を阻害すると急性膵炎様の空胞形成が起きることを見出した。そこで、F-アクチンを染色すると開口放出の起きた小胞に選択的にF-アクチンによる被覆ができることがわかった。この時間経過を明らかにするためにアクチンGFPを用いて同時染色すると、開口放出した小胞に選択的に、開口放出後速やかに被覆される様子が明らかとなった。また、アクチン重合は開口放出を遅くするが阻害しないことが明らかとなった。こうして、生理的な逐次開口放出に際しては、F-アクチンの重合が必須であり、これが阻害されると空胞形成が起き、急性膵炎を導くと考えられた。こうして、アクチンの開口放出調節への新しい関与を見出した（文献9）。

2. 2光子顕微鏡による樹状突起スパインの研究

1) 樹状突起スパインの形態多型とAMPA型受容体の分布

樹状突起スパインは著しく多型であるが、その形態機能連関については、2000年の時点で確からしいことはほとんど何もわかっていなかった。2光子励起法で活性化可能なケイジドグルタミン酸の合成を米国のGraham C.R. Ellis-Daviesとの共同研究で達成し、2光子顕微鏡の回折限界の焦点においてグルタミン酸を放出することにより、単一スパインを刺激する手法を構築した。更に、パッチクランプ法によりAMPA受容体による電流を記録する作業を自動化して、樹状突起のAMPA受容体の機能分布を測定した。これにより、スパイン頭部体積とAMPA受容体の機能発現は比例関係にあることが明らかとなった（文献6）。スパイン頭部体積とAMPA受容体の機能発現がなぜ相関するのは、これらがいずれもアクチン繊維に依存しているからと考えられる。

2) 樹状突起スパインの古典的可塑性の研究

学習刺激に伴うシナプスの形態可塑性については多くの報告があるが、どのような形態変化がシナプスの機能変化を伴うかは仮説が先行し実態は不明だった。我々は、2光子励起法による単一スパインへのグルタミン酸による反復刺激と脱分極の同時投与により、刺激したスパイン選択的に頭部が速く増大し、その後長期間安定化する事実と、その際グルタミン酸感受性の増大を伴うこと、即ち、古典的長期増強 (LTP) を説明する形態変化を解明した (文献7)。この長期的増大は大きなスパインには見られず、スパイン機能の長期的安定性は形態で決まっている可能性が示唆された。

3) 樹状突起スパインのカルシウムシグナルの研究

我々の上記の研究からスパイン頭部の形態機能連関は解明されたが、ネック多型の意義が不明だった。また、スパイン可塑性の主役であるNMDA受容体依存的なカルシウムシグナルについては、そのスパイン形態依存性や樹状突起本幹への広がりなど、重要部分について解明が進んでいなかった。我々は、2光子励起グルタミン酸法とカルシウム画像解析を組み合わせて、単一スパインのNMDA受容体を刺激して、そのスパイン形態依存性を調べ、以下の結果を得た。スパインのネックはカルシウムを通し、その通し易さはネックの太さや長さによる。スパインのカルシウム上昇は頭部の小さいもので大きい、これは小さなスパインのネックがより細くカルシウムを通し難いことによる。こうして、細いスパインはネックのカルシウムの流出が少ないために、そのスパイン頭部に限局した大きなカルシウム上昇が起き、これにより孤立したスパイン頭部増大が起きると考えられた。一方、ネックが短く太いスパインは、カルシウム上昇が樹状突起本幹に流出しやすく、頭部のカルシウム上昇が小さく、これが大きなスパインでLTPが起きにくい理由の一つと考えられた。頭部の大きなスパインはNMDA受容体をより多く持つ傾向があるので、このカルシウム流出の意義が今後問題である。いずれにせよ、スパインのネックはカルシウムシグナルの重要な調節因子であることが明らかとなった (文献10)。

主要文献

1. Hatakeyama H, Kishimoto T, Nemoto T, Kasai H

& Takahashi N (2006) Rapid glucose sensing by protein kinase A for insulin exocytosis in mouse pancreatic islets. *J Physiol* 570:271-282.

2. Kasai H, Hatakeyama H, Kishimoto T, Liu T-T, Nemoto T & Takahashi N (2005) A new quantitative (two-photon extracellular polar-tracer imaging-based quantification (TEPIQ)) analysis for diameters of exocytic vesicles and its application to pancreatic islets. *J Physiol*, 568:891-903.

3. Kishimoto T, Liu T-T, Hatakeyama H, Nemoto T, Takahashi N & Kasai H (2005) Sequential compound exocytosis of large dense-core vesicles in PC12 cells studied with TEPIQ (two-photon extracellular polar-tracer imaging-based quantification) analysis. *J Physiol*, 568:905-915.

4. Kishimoto T, Kimura R, Liu T-T, Nemoto T, Takahashi N & Kasai H (2006) Vacuolar sequential exocytosis of large dense-core vesicles in adrenal medulla. *EMBO J* 25: 673-682.

5. Liu T-T, Kishimoto T, Hatakeyama H, Nemoto T, Takahashi N & Kasai H (2005) Exocytosis and endocytosis of small vesicle in PC12 cells studied with TEPIQ (two-photon extracellular polar-tracer imaging-based quantification) analysis. *J Physiol*, 568:917-929.

6. Matsuzaki M, Ellis-Davies GCR, Nemoto T, Miyashita Y, Iino M & Kasai H (2001) Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nature Neurosci* 4:1086-1092.

7. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR & Kasai H (2004) Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 429:761-766.

8. Nemoto T, Kimura R, Ito K, Tachikawa A, Miyashita Y, Iino M & Kasai H (2001) Sequential-replenishment mechanism of exocytosis in pancreatic acini. *Nature Cell Biol* 3:253-258.

9. Nemoto T, Kojima T, Oshima A, Furuyashiki T, Bito H & Kasai H (2004) Stabilization of exocytosis by dynamic F-actin coating of zymogen granules in pancreatic acini. *J Biol Chem*, 279:37544-37550.

10. Noguchi J, Matsuzaki M, Ellis-Davies GCR &

- Kasai H (2005) Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca^{2+} signaling in dendrites. *Neuron*, 46:609-622.
11. Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T, Kadowaki T & Kasai H (2002) Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet. *Science* 297,1349-1352.
 12. Takahashi N, Hatakeyama H, Okado H, Miwa A, Kojima T, Abe T & Kasai H (2004) Sequential exocytosis of insulin granules is associated with redistribution of SNAP25. *J Cell Biol*, 165:255-262.

機能協関研究部門

岡田泰伸 (1992-)

研究スタッフ

1979年に開設された本部門の教授には、1980年3月から1992年3月までは東京医科歯科大学より赴任した渡辺 昭が、1992年9月から現在までは京都大学医学部より赴任した岡田泰伸が担当している。1996年までのことは「生理学研究所二十年の歩み」に書かれてあるので、本稿では1997年以降について述べる。

1997年当時のスタッフは、老木成稔助教授（-1998。現：福井大学医学部教授）、挾間章博助手（-1999。現：福島医科大学教授）、富永真琴助手（-1998。現：自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授）、森島 繁助手（-2002。現：福井大学医学部講師）、檜原康博助手（-2002。現：生理学研究所個別研究助手）、小原正裕技官（-現在）、三輪晃子技官（-1998）であり、ポスドク研究員は三好毅志（-2000。現：開業医師）、外国人研究員は中国よりZOU Shi-shen（-1999。現：大連大学医学部教授）とXIE An（-2000。現：シカゴ大学ポスドク研究員）、特別協力研究員は林 誠治（日本新薬（株）創薬研究本部研究員）、大学院生としては清水貴浩（-1999。現：生理学研究所助手）、范 海天（-1999。現：富山化学工業（株）総合研究所研究員）、受託大学院生として伊東武志（-1997）であった。2006年10月現在のスタッフは、岡田泰伸教授、SABIROV Ravshan外国人客員教授、WEHNER Frank外国人訪問研究員、清水貴浩助手、高橋信之助手、井上 華特任助手、小原正裕技官、LEE Elbert研究員、沼田朋大研究員、浦本裕美研究員、LIU Hongtao研究員、TOYCHIEV Abduqodir、長谷川裕一及び佐藤かお理の三名の院生、山澤美緒、重本久実及び土屋勝代の三名の技術支援員、岡安友美、石橋知子の二名の秘書という陣容で研究を進めている。

その間の主な人事異動は次の通りである。

1. 助教授

SABIROV Ravshan (1999-2005。現：ウズベキスタン国立大学教授)。

2. 助手及び特任助手

赤塚結子 (1999-2002。現：三重大学医学部助手)、清水貴浩 (2002-現在)、高橋信之 (2002-現在)、井上 華 (2005-現在)。

3. ポスドク研究員

赤塚結子 (1998-1999)、清水貴浩 (2000-2002)、三好毅志 (1997-2000)、金関 恵 (1998-2002)、出崎克也 (1999-2000。現：自治医科大学助手)、浦本裕美 (2002-現在)、真鍋健一 (2002-2004。現：三共製薬（株）研究所研究員)、森 信一郎 (2000-2003。現：宮崎市郡医師会病院医師)、前野恵美 (2001。現：大阪大学医学部特任助手)、井上 華 (2003-2005。現：生理学研究所特任助手)、DUTTA Amal (2003-2005。現：サウスウエスタン大学ポスドク研究員)、LEE Elbert (2005-現在)、沼田朋大 (2006-現在)、LIU Hongtao (2006-現在)。

4. 外国人客員教授及び研究員

SABIROV Ravshan (2006-現在)、AZIMOV Rustam (1999)、JAMES Andrew (1998。現：ブリストル大学医学部助教授)、ZANG Wei-jin (1998。西安医科大学教授)。TURNHEIM Klaus (1999。ウィーン大学教授)、ZHANG Xiaoming (1999-2002。西安第4軍医大学助教授)、WANG Jun (2000-2001。北京軍医大学講師。現：北京首都大学準教授)、BELL Darwin (2001。アラバマ大学教授)、ZAMARAEVA Maria (2000-2002。ポーランドビュアリストク大学教授)、XU Hongtao (2001-2002。西安第4軍医大学講師)、BARROS Felipe (2001。チリ科学教育センター準教授)、TASHMUKHAMEDOV Bekjan (2001、2003-2004。ウズベキスタン科学アカデミー教授)、PETI PETERDI Janos (2002。南カルフォルニア大学医学部準教授)、WEHNER Frank (2002、2006。マックスプランク研究所教授)、GONG Weiqin (2002-2003。西安第4軍医大学講師)、TERNOVSKY Vadim (2002。ロシア科学アカデミー準教授)、WANG Xiaoming (西安第4軍医大学助教授)、SUBRA-

MANIYAM Muthangi (2003–2004。インドバンガロール大学教授)、BESSONOVA Svetlana (2004。ウズベキスタン科学アカデミー準教授)、KURBANNAZAROVA Ranokhon (2004。タシュケント国立大学講師)、KRASILNIKOV Oleg (2004。ブラジルベルナンブコ連邦大学教授)、SUN Xin (2005。西安第4軍医大学講師)

5. 大学院生と受託大学院生

清水貴浩 (1997–1999)、范 海天 (1997–1999)、浦本裕美 (1999–2002)、真鍋健一 (1999–2002)、前野恵美 (1998–2000)、ABDULAEV Iskandar (1998–2001。現：Ordway Research Instituteポスドク研究員)、井上 華 (2000–2002)、DUTTA Amal (2000–2002)、森 信一郎 (2000–2001)、鍋倉 隆 (2000–2001)、長崎 陽子 (2001–2002)、LEE Elbert (2002–2004)、LIU Hongtao (2003–2005)、沼田朋大 (2003–2005)、TOYCHEV Abduqodir (2004–現在)、温井美帆 (2004–2006)、長谷川裕一 (2006–現在)、佐藤かお理 (2006–現在)。なお、これらの修了者はすべて学位を取得している。

研究活動

本部門は1992年以来、容積調節や吸収・分泌機能や環境情報受容などのようにすべての動物細胞が持っている最も一般的で基本的な細胞機能とそのメカニズムを、チャネル、トランスポーター、センサー、レセプターなどの膜機能分子の働きとして統合的に解明すると共に、細胞死誘導のメカニズムをそれらの異常として把握することを目標に、一般生理学的研究を進めてき

た。とりわけ近年はアニオンチャネルの機能について研究し、興奮性細胞膜安定化や上皮細胞Cl⁻輸送などのアニオンチャネルの古典的機能に加えて、細胞容積調節、細胞死誘導、そして細胞外情報伝達シグナル(ATP、グルタミン酸)放出などの新機能を明らかにしてきた。

1. 細胞容積調節の分子メカニズムの解明

動物細胞はたとえ異常浸透圧環境下において浸透圧性膨張や収縮を強いられたとしても、次第に元の容積に回復する容積調節メカニズムを持っている。浸透圧性膨張後の容積調節はRegulatory Volume Decrease (RVD)と呼ばれ、縮小後の調節はRegulatory Volume Increase (RVI) と呼ばれる。これらの細胞容積調節の分子メカニズム、とくに容積感受性外向整流性アニオンチャネル(VSOR)を中心に研究を行ってきた。

1) RVDの分子メカニズム

私達は、上皮細胞のRVDが容積感受性Cl⁻チャネルとK⁺チャネルの並列的開口によって達成されることを世界ではじめて示したが [see Review: Okada 1997 Am J Physiol]、大脳皮質ニューロンについても同様であり、この場合にもVSORアニオンチャネルが関与することをはじめて確認した [Inoueら2005 Eur J Neurosci]。また、多くのレセプター (EGFR, CaR, P2YR)を介するRVDのオートクリンの制御とそのシグナル経路の同定を行い [Shimizuら 2000 J Physiol; Dezakiら 2000 Jpn J Physiol; Abdullaevら 2005 J Physiol]、さらには上皮細胞のRVDに関わるK⁺チャネル分子の同定 (IK1) を行った [Wangら 2003 Am J Physiol]。これらの成果は次のInvited Reviewで総括



2006年4月に撮影

した [Okadaら 2001 J Physiol: 当月オンラインアクセス世界第2位]。RVDの達成には最終的には水が細胞外へと移動しなければならない。その水のルートはこれまで不明であったが、ヒト上皮細胞においてAQP3水チャネルがRVDに不可欠であり、これがRVDを最終的に達成させる水移動ルートを与えることをはじめて示した [Kidaら 2005 J Membrane Biol]。上皮細胞の細胞膨張を最初に検知して、IK1活性化を活性化を促すために細胞内にCa²⁺を流入させる膜伸展感受性カチオンチャネルの分子実体はTRPM7であることをはじめて明らかにした [Numataら 2006 Am J Physiol]。これらのRVD分子メカニズムは、図1のように模式的に示される。



図1 調節性容積減少 (RVD) の分子メカニズム

2) 容積感受性Cl⁻チャネルの性質と分子同定の研究

RVDの中心的実行分子である容積感受性外向整流性アニオンチャネルVSORの性質として、細胞内ATP依存性やMg感受性 [Okada 1997 Am J Physiol] の他に、細胞外ATPによるブロック [Tsumuraら 1996 Am J Physiol]、glibenclamide感受性 [Liuら 1998 Am J Physiol]、pH感受性 [Sabirovら 2000 J Membr Biol]、イオン強度感受性 [Sabirovら 2000 Pflugers Arch]、phloretin感受性 [Fanら 2001 Br J Pharmacol]などを明らかにした。最近、このポアのサイズ(半径0.63 nm)を実測し、これがATPサイズとほぼ等しいことを示し、ATPがオープンチャネルブロックを示す構

造的基盤を明らかにした [Ternovskyら 2004 FEBS Lett]。

VSOR活性化メカニズムの詳細はいまだ不明だが、本チャネルのゲーティングは細胞膨張時の膜伸展によるのではなく、むしろ細胞膜foldのunfoldingに関係することを示した [Okada 1997 Am J Physiol; Morishimaら 2000 Jpn J Physiol]。VSOR活性化は膨張細胞から放出されたATPによるP2レセプター刺激によるシグナルに原因すると報告されたが、それは正しくないことを示した [Hazamaら 1999 J Physiol; Dezakiら 2000 Jpn J Physiol]。

VSORの分子同定を旨として激しい国際的競争が行われて来たが、当時教科書的な説であったP糖蛋白説の正しくないことを明らかにし [Miwaら 1997 J Membr Biol; Okada 1997 Am J Physiol]、新たに同定基準を提出して、その後最有力となっているCIC3説に対しても留保すべきであると主張した [Okadaら 1998 J Gen Physiol]。そしてついに、最後の砦であった心臓においてもこの説は正しくないことを、CIC-3ノックアウトマウスを用いて証明した [Gongら 2004 Cell Physiol Biochem]。

3) RVIの分子メカニズム

大腸腺細胞は分泌時において等浸透圧的縮小化を示した後に、分泌中においても速やかに容積調節を行うが、このRVIのメカニズムについて二光子レーザー顕微鏡などを用いて検討した。その結果、Na⁺-K⁺-2Cl⁻コトランスポータ (KNCC) の働きによる細胞内へのNaClの取込によってRVIはもたらされることを明らかにした [Manabeら 2004 Pflugers Arch: 図が同誌の表紙を飾る]。上皮細胞の浸透圧性細胞縮小によって非選択性カチオンチャネル(hypertonicity-induced cation channel: HICC)が活性化し、これによるNa⁺流入がRVIに重要な役割を果たすことも示した [Wehnerら 2003 FEBS Lett]。

2. 細胞死誘導の分子メカニズムとこれに関与するイオンチャネルの役割の解明

細胞死の誘導の初期過程には多くの生理学過程とその制御異常が関わっていることが明らかになりはじめている。特に、細胞容積調節メカニズムの破綻は細胞死誘導に大きな役割を果たしている。これらのメカニズムを主としてチャネルやトランスポータの働きとの関

連で解明し、「細胞死の生理学」の確立を目指して研究を進めてきた。

正常細胞は容積調節能を持っているが、アポトーシス時には持続的細胞縮小化が、ネクローシス時には持続的膨張化がみられる。私達はこれらをそれぞれ Apoptotic Volume Decrease (AVD)、Necrotic Volume Increase (NVI)と命名し、「アポトーシス/ネクローシス誘導における容積調節破綻 (AVD/NVI) の不可欠の役割」(図2)を指摘して大きな反響を呼んだ [Okadaら 2001 J Physiol: 2000-2005年の本分野トップ1%引用回数]。私達の研究は、このようなAVD/NVI概念を提出するとともに、これらにおけるCl⁻チャネルの役割の解明から「イオンチャネルによる細胞死誘導」という新パラダイムの確立をもたらした。これにより岡田は、J Membrane Biol誌から「細胞死を誘導するチャネル機能」特集号のGuest Editor編集を要請され、これは2006年1月号として出版された。

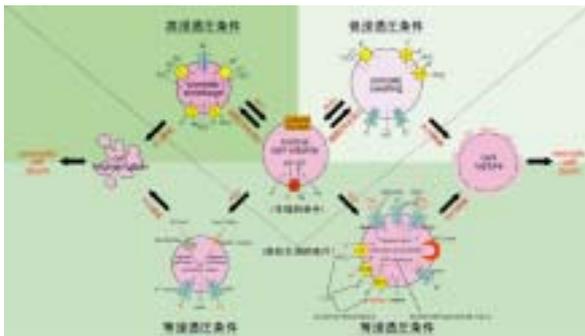


図2 生理的条件下における細胞容積調節 (RVD, RVI) と病態生理的条件下における容積調節破綻 (AVD, NVI) のイオン機序

1) AVDおよびアポトーシス誘導の生理学的メカニズム

アポトーシスの初期過程に伴われるAVDがカスパーゼ活性化などのアポトーシス性生化学反応に先行すること、AVD発生はRVDを担うK⁺チャネルとCl⁻チャネルの活性化によること (図3)、AVDをブロックするとその後の生化学反応も阻止されて細胞死もレスキューされることなどを明らかにし [Maenoら 2000 PNAS: 2000-2005年本分野トップ1%引用回数]、大きな注目を集めた (Yu & Choi同号Commentary記事)。そして、このAVD実行Cl⁻チャネルはVSORそのものであり、この活性化シグナルの1つとしてROSが関与することを証明した [Shimizuら 2004 PNAS] (図3)。

また、抗ガン剤シスプラチンによるガン細胞アポトーシス死においてもVSOR活性化が重要な役割を果たすことをあきらかにし [Iseら 2005 J Membr Biol]、シスプラチン耐性を獲得したガン細胞においてはVSOR活性が欠失しており、そのためにアポトーシス死から免れることを明らかにした [Leeら 2007 J Cell Physiol]。

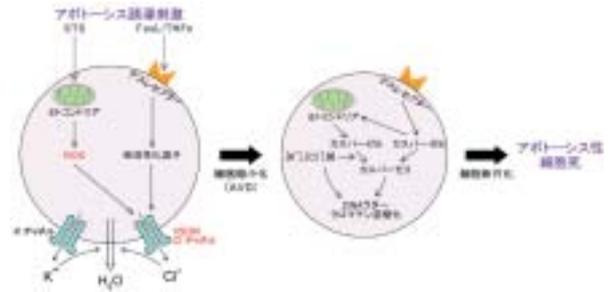


図3 アポトーシス誘導メカニズムにおけるアニオンチャネル及びROSの役割

心筋細胞アポトーシス死のステルベン誘導体DIDSによる救済は、これまで考えられてきたようにCl⁻/HCO₃⁻アニオンエキスタッチャンジャーの抑制に原因するものではなく、VSORの抑制に原因するものであることを明らかにした [Tanabeら 2004 FEBS Lett]。また、心筋細胞のアポトーシス誘導性アニオンチャネルの分子実体もClC-3とは異なることを証明した [Takahashiら 2004 Cell Physiol Biochem]。

アポトーシス時の細胞質ATP濃度変化のリアルタイム測定を、種々の細胞の細胞質にホタルのルシフェラーゼを強制発現させて行った。ミトコンドリア刺激を介するアポトーシス誘導剤、デスレセプター刺激を介するアポトーシス誘導剤のいずれによっても速やかに細胞質ATP濃度は1.25 mMから数mMに上昇することが判明し、この高いレベルの細胞質ATPがアポトーシス死実行に不可欠であるという驚くべき事実が明らかとなった [Zamaraevaら 2005 Cell Death Differ]。

ミトコンドリア刺激やデスレセプター刺激をうけてアポトーシス死過程に入った細胞は、RVI能を失っており、そのためにAVD誘導の後に引き続き細胞縮小化が持続することを最近明らかにした [Maenoら 2006 FEBS Lett]。次に私達が最近検討した点は、特別のアポトーシス刺激を受けずとも細胞の容積減少の持続そのものがアポトーシス誘導に本質的役割を持つかどうかという設問である。第1に、高浸透圧条件下で一時的に細胞縮小が強いられたとしてもRVIを示しうる

HeLa細胞において、RVIメカニズムの1つであるHICC活性化を抑制すると当然細胞縮小が持続するが、その後にアポトーシス死に陥ることを見出した [Shimizuら 2006 Cell Physiol Biochem]。第2に、細胞外のCl⁻またはNa⁺を除去すると等浸透圧条件下でも持続性細胞縮小が生じ、その後にアポトーシス死に陥ることも見出した [Maenoら 2006 Acta Physiol; Nukuiら 2006 J Physiol Sci]。以上の結果から、特別なアポトーシス刺激がなくとも、細胞縮小が持続するだけでアポトーシスが誘導されることが明らかとなり、持続的な細胞容積減少がアポトーシスにおける必要・十分条件であることが結論された。

2) NVIおよびネクローシス誘導の生理学的メカニズム

ネクローシス過程に見られる容積増加NVIは、主として細胞外からのNa⁺とCl⁻の流入に基づく。乳酸アシドーシス下でのニューロンやグリア細胞におけるNVIの発生も同様であるが、これに加えて乳酸アシドーシスによってVSOR機能が抑制されてRVDが達成できないことがNVIを持続させる原因であることを明らかにした [Moriら 2002 Brain Res; Nabekuraら 2003 Glia]。そして、外来性にアニオンチャンネルを導入してRVD能を回復させるとNVIもネクローシス死も抑制されることをはじめて示した [Okadaら 2004 Pflugers Arch]。これらの事実は、ネクローシス過程においても細胞容積調節破綻が極めて重要な役割を果たしていることを示している。

3) 脳と心臓における虚血・再灌流性細胞死誘導の分子メカニズム

心室筋細胞の虚血・再灌流時におけるアポトーシス死誘導にもVSORアニオンチャンネルやROSが関与することを明らかにし、その抑制によって細胞死が救済されることを明らかにした [Wangら 2005 Cell Physiol Biochem]。更には、アニオンチャンネルを薬剤ターゲットにして、脳・心臓における虚血・再灌流性細胞死の救済を達成する方法を開発した (特許申請4件)。

3. 細胞外シグナル放出アニオンチャンネルの発見とその生理的意義の解明

ストレス時に細胞から放出された細胞内分子が、細胞外でオートクリン/パラクリンのシグナル伝達に重要な役割を果たすことは、多くの組織で知られている。その放出機序としてはエクソサイトシス性のものとそうでないものがあるが、後者へのチャンネルの関与が

最近注目されている。私達は、これらの細胞外シグナルとしてATPやグルタミン酸に焦点を絞り、その放出へのストレスセンサーアニオンチャンネルの関与について明らかにした。

1) ATP放出におけるアニオンチャンネルの役割

従来、細胞からのexocytosisによらないATPの放出路として信じられてきたCFTR説が正しくないことを証明し [Hazamaら2000 J Physiol]、多くの細胞からのストレス性ATP放出路として (400 pSの巨大単一チャンネルコンダクタンスを示す) マキシアアニオンチャンネルを新たに同定した [Sabirovら2001 J Gen Physiol; Duttaら2002 J Physiol]。そしてこのポアのサイズ (半径1.3 nm) を実測し、ATPを実際に通しうるATPチャンネルであることを示した [Sabirov & Okada 2004 Biophys J]。これらの結果は次のInvited Reviewで総括した [Sabirov & Okada 2005 Purinergic Signalling]。

虚血あるいは低酸素刺激下において心筋細胞自身からATPが放出されることは古くから知られていたが、その放出路もマキシアアニオンチャンネルによって与えられることを証明した [Duttaら2004 J Physiol]。

マキシアアニオンチャンネルは腎マクラデンサ (密集斑) 細胞にも発現し、そのNaClセンサー機能と尿細管・糸球体フィードバックメカニズムに重要な役割を果たしていることを示した [Bellら2003 PNAS] (図4)。腎マクラデンサ細胞が尿細管液NaClのセンサーとして働く際には、本細胞の容積変化が大きく関与していることを二光子レーザー顕微鏡を用いて明らかにした [Peti-Peterdiら2002 Am J Physiol: 図が半年間誌を飾る]。

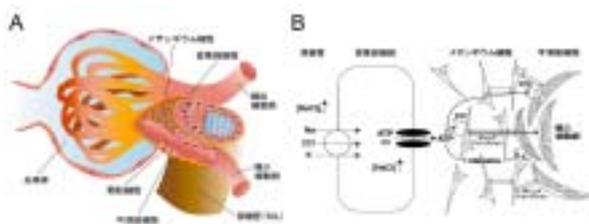


図4 尿細管・糸球体フィードバックに関与する傍糸球体装置 (A) とNaClセンサー及びシグナル伝達メカニズム (B)

このATP放出性マキシアアニオンチャンネルは、ミトコンドリアのVDACと似ているところからその形質膜型イソフォームがその分子実体であるものと広く信じられてきた。私達は、VDAC1/3ダブルノックマウス由来の線維芽細胞にVDAC2遺伝子サイレンシングさ

せた場合にもマキシアニオンチャネル活性やATP放出能に大きな影響は認められないことを示し、VDAC1、2、3ともマキシアニオンチャネルの分子実体ではないことを明らかにした [Sabirovら2006 J Biol Chem]。

2) グリア細胞グルタミン酸放出におけるアニオンチャネルの役割

グリアニューロン間情報伝達には、両細胞から放出されるグルタミン酸が重要な役割を果していることが知られている。アストロサイトの浸透圧性膨張刺激や虚血刺激に対するグルタミン酸放出応答を調べたところ、これまでその放出路として報告されてきたグルタミン酸トランスポーター逆回転やコネキシンヘミチャネルやエクソサイトーシスに対するブロッカーは無効であった。一方、マキシアニオンチャネルのブロッカーは最も強くグルタミン酸放出を抑制し、VSORブロッカーも弱いながら有意に抑制した。アストロサイトのマキシアニオンチャネルは比較的高いグルタミン酸透過性 ($P_{\text{glutamate}}/P_{\text{Cl}}=0.2$) を示し、VSORアニオンチャネルも有意のグルタミン酸透過性 ($P_{\text{glutamate}}/P_{\text{Cl}}=0.15$) を示した。こうして、アストロサイトの虚血性及び細胞膨張性のグルタミン酸放出の通路に主としてマキシアニオンチャネルが、そしてマイナーながらVSORアニオンチャネルも関与することをはじめて明らかにした [Liuら2006 Glia] (図5)。

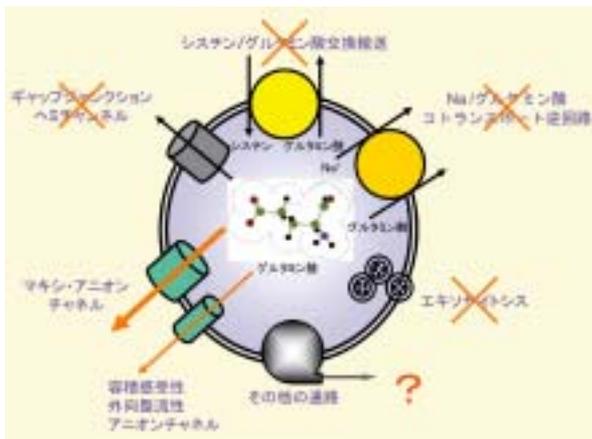


図5 アストロサイトからの虚血性グルタミン酸放出路

主要文献

1. Numata T, Shimizu T & Okada Y (2007) TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292: C460-C467

2. Liu H, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y & Sabirov RZ (2006) Roles of two types of anion channels in glutamate release from mouse astrocytes under ischemic or osmotic stress. *Glia*, 54: 343-357.
3. Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y & Craigen WJ (2006) Genetic demonstration that the plasma membrane maxi-anion channel and voltage-dependent anion channels (VDACS) are unrelated proteins. *J Biol Chem*, 281: 1897-1904.
4. Wang X, Takahashi N, Uramoto H & Okada Y (2005) Chloride channel inhibition prevents ROS-dependent apoptosis induced by ischemia-reperfusion in mouse cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*, 16: 147-154.
5. Zamaraeva MV, Sabirov RZ, Maeno E, Ando-Akatsuka Y, Bessonova SV & Okada Y (2005) Cells die with increased cytosolic ATP during apoptosis: A bioluminescence study with intracellular luciferase. *Cell Death & Differentiation*, 12: 1390-1397.
6. Inoue H, Mori S, Morishima S & Okada Y (2005) Volume-sensitive chloride channels in mouse cortical neurons: characterization and role in volume regulation. *Eur J Neurosci*, 21: 1648-1658.
7. Dutta AK, Sabirov RZ, Uramoto H & Okada Y (2004) Role of ATP-conductive anion channel in ATP release from neonatal rat cardiomyocytes in ischemic or hypoxic conditions. *J Physiol (London)*, 559: 799-812.
8. Sabirov RZ & Okada Y (2004) Wide nanoscopic pore of maxi-anion channel suits its function as an ATP-conductive pathway. *Biophys J*, 87: 1672-1685.
9. Shimizu T, Numata T & Okada Y (2004) A role of reactive oxygen species in apoptotic activation of volume-sensitive Cl⁻ channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 6770-6773.
10. Bell PD, Lapointe J-Y, Sabirov RZ, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe K, Kovacs G & Okada Y (2003) Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 4322-4327.

11. Nabekura T, Morishima S, Cover TL, Mori S, Kannan H, Komune S & Okada Y (2003) Recovery from lactacidosis-induced glial cell swelling with the aid of exogenous anion channels. *Glia*, 41: 247-259.
12. Wang J, Morishima S & Okada Y (2003) IK channels are involved in the regulatory volume decrease in human epithelial cells. *Am J Physiol*, 284: C77-C84.
13. Sabirov RZ, Dutta AK & Okada Y (2001) Volume-dependent ATP-conductive large-conductance anion channel as a pathway for swelling-induced ATP release. *J Gen Physiol*, 118: 251-266.
14. Okada Y, Maeno E, Shimizu T, Dezaki K, Wang J & Morishima S (2001) Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol (London)*, 532: 3-16. [Topical Review]
15. Maeno E, Ishizaki Y, Kanaseki T, Hazama A & Okada Y (2000) Normotonic cell shrinkage due to disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 9487-9492.
16. Hazama A, Hayashi S & Okada Y (1998) Cell surface measurements of ATP release from single pancreatic β cells using a novel biosensor technique. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 437: 31-35.
17. Tsumura T, Hazama A, Miyoshi T, Ueda S & Okada Y (1998) Activation of cAMP-dependent Cl^- currents in guinea-pig Paneth cells without relevant evidence for CFTR expression. *J Physiol (London)*, 512: 765-777.
18. Okada Y (1997) Volume expansion-sensing outward rectifier Cl^- channel: A fresh start to the molecular identity and volume sensor. *Am J Physiol*, 273: C755-C789. [Invited Review]
19. Sabirov RZ, Tominaga T, Miwa A, Okada Y & Oiki S (1997) A conserved arginine residue in the pore region of an inward rectifier K channel (IRK1) as an external barrier for cationic blockers. *J Gen Physiol*, 110: 665-677.
20. Zhou S-S, Takai A & Okada Y (1997) Phosphatase-mediated enhancement of cardiac cAMP-activated Cl^- conductance by a Cl^- channel blocker, anthracene-9-carboxylate. *Circ Res*, 81: 219-228.

生体情報研究系 感覚認知情報研究部門

小 松 英 彦 (1995-)

研究スタッフ

1994年10月に生体情報研究系高次神経性調節部門の3代目の教授として、小松英彦が工業技術院電子技術総合研究所と併任になり、95年4月より赴任した。その直後の1996年までの事は「生理学研究所二十年の歩み」に書いてある。2003年に組織改編に伴い研究系をまたぐ移動と名称変更が行われ、現在の生体情報研究系感覚認知情報研究部門となった。英文名も変更され Division of Sensory and Cognitive Information となった。

当部門に関わる研究スタッフは以下の通りである。

助教授：伊藤南（1997年1月-）

助 手：花沢明俊（1995年4月-2001年8月、現在九州工業大学生命体工学研究科助教授）、小川正（1998年4月-2006年5月、現在京都大学医学部講師）、郷田直一（2003年9月-）、研究員：村上郁也（1996年4月-1997年8月、現在東京大学総合文化研究科助教授）、木下正治（1998年4月-2001年1月、現在 Rockefeller University）、鯉田孝和（2000年4月-）、松本正幸（2005年4月-2005年6月、現在米国NIH）、平松千尋（2006年7月-）、

大学院生：近藤秀樹、杉原弘記、谷利樹、松本正幸

（以上修了、学位取得）、横井功、安田正治、松茂良岳広、原田卓弥、坂野拓（以上、在学中）

特別共同利用研究員：浅川晋宏

技術職員：戸川森雄（在任）、吉友美樹、高橋直樹（以上、他部門に移動）

研究活動

1. 視覚系における色情報表現の研究

ヒトやマカクザル（ニホンザルやアカゲザルなど）の網膜には分光感度特性の異なる三種類の錐体光受容器（L錐体、M錐体、S錐体）が存在する。色の情報処理は網膜の神経回路において異なる種類の錐体の信号の間の差分を取るにより始まる。網膜から視神経にインパルスを送り出す網膜神経節細胞のうち、色情報を伝える細胞は大きく分けて赤-緑反対色細胞と青-黄反対色細胞の2種類が区別される。前者はL錐体とM錐体の差分を表現している。一方、後者はS錐体とそれ以外の2種類の錐体の信号の差分を表現している。視神経を中枢に向かって伝えられる色情報は外側膝状体で中継された後、大脳皮質一次視覚野（V1）に入力される。我々は網膜で2種類の反対色細胞の活動という形で表現された色情報が、V1においてどの



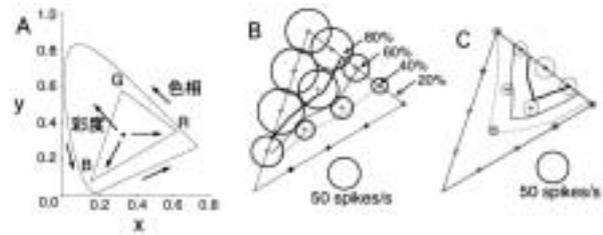
2006年4月桜

ように変換されるかを調べた。

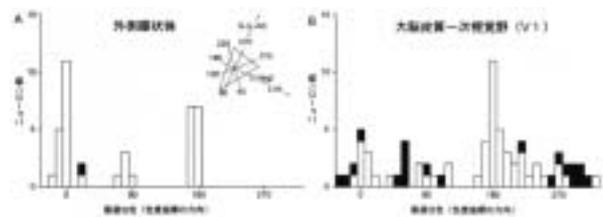
この実験では注視課題を行っているサルのV1と外側膝状体からニューロン活動を記録し、受容野の上に同じ輝度で異なる色度をもつ刺激を一つずつ順番に呈示して、ニューロンの応答を調べた。刺激の方位や大きさは各ニューロンに最適なものをを用いた。色刺激はCIE-xy色度図上で、コンピュータディスプレイの三原色 (R、G、B) で囲まれる三角形内で一定の間隔に分布するセットを用いた。この方法はニューロンの色選択性と色相や彩度といったヒトの色知覚の属性の関係を直接見ることができると共に、錐体の活動を推定することもできるメリットがある。このような刺激を用いてV1で記録を行い各色刺激に対する応答強度を色度図上にプロットし反応強度の等高線のパターンを調べたところ、反応の等高線が直線状になっているニューロンに加えて、等高線がぐにゃりと折れ曲がったニューロンが数多く記録されたのである。このことはこれらのニューロンの活動が錐体信号の線形加算では表すことができないことを意味する。一方、同じ方法で外側膝状体でも記録を行ってみた結果外側膝状体で得られる色選択性は非常に規則正しく反応の等高線は基本的に直線状であった。

また外側膝状体とV1では最大の応答を示す色空間の方向の分布が大きく異なっていた。外側膝状体ではL錐体とM錐体の差分を表す軸 (L-MまたはM-L) とS錐体とL錐体M錐体の和の差分を表す軸 (S-(L+M)) の2つの軸に沿った方向に局限されていたのに対し、V1ではさまざまな方向に最大の応答を示すニューロンが存在した。色空間のさまざまな方向に選択性をもつ細胞を作るということは、さまざまな色相が別々の細胞の活動によって表現できるようになるということである。しかし色度図の辺にあたる黄色や紫の部分に局限した領域を作ろうとすると、どうしても等高線を折り曲げざるをえない。つまり錐体信号の非線形な加算が必要になるということである。すなわちこれらの結果はV1で錐体信号の非線形な加算を生じる処理が始まるが、それにより外側膝状体までの処理では生じ得ないような黄や紫に鋭い選択性をもつ細胞が形成されることを示している。V1以降の大脳視覚野の諸領域においてもさまざまな色相に選択性をもつニューロンが見い出されている。大脳皮質での色表現の一番基本的な原理の一つがさまざまな色相を別々のニューロ

ンで表現することであると考えると、V1で始まる錐体信号の非線形な処理はそのための重要なステップの一つと考えられる。



V1で記録された色選択ニューロンの例。Aは刺激を定義するのに用いたCIE-xy色度図 (Hanazawa et al. Eur J Neurosc. 2000より引用)



外側膝状体とV1の色選択性ニューロンが最適な応答を示した色空間の方向の分布 (Hanazawa et al. Eur J Neurosc. 2000より引用)

2. 2色性色覚ザルの研究

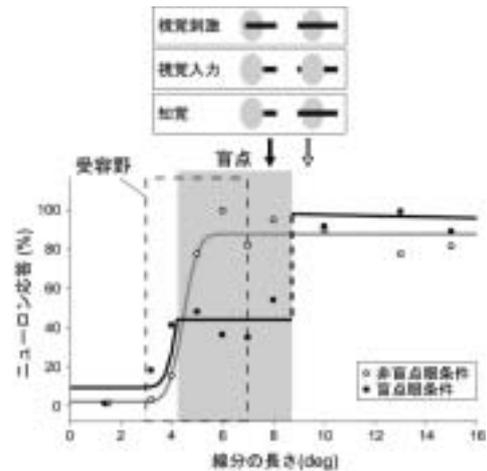
ヒトやマカクザルは3色性の色覚をもつ。3色性の色覚は分光感度特性の異なる3種類の錐体視細胞の存在にその基礎がある。ヒトでは男性の約2%においてL錐体とM錐体のいずれかが欠損する2色性色覚 (色盲) が生じており、その色覚の分析から色覚の仕組みについて多くの知識が得られてきた。しかしヒトと相同の色覚をもつマカクザルにおいてはこれまで色盲個体は見出されていなかった。そのような個体あるいは系統が得られ、実験動物として利用することが可能になれば、色覚のメカニズムの理解の進展に寄与するものと考えられる。そこで、基礎生物学研究所山森研究室、京都大学、東京都神経科学総合研究所、インドネシアボゴール大学などと共同でまず多数のマカクザルの血液サンプルを用い、分子遺伝学的手法により、L錐体またはM錐体の一方を欠損するサルの探索を行った。その結果、網膜の長波長感受性(L)色素をコードする遺伝子を欠損した2色型の遺伝子型を持つカニクイザルがインドネシアで発見された。そこで網膜電図 (ERG) によって網膜の赤色光と緑色光に対する相対的感度をフリッカーフォトメトリーにより測定し、2色型と3色型の個体を比較することによって、2色型の

遺伝子型を持つ個体がその表現型においても2色型、つまり網膜のL錐体を欠損しているか否かを調べた。そのために麻酔下の個体の片眼を525nm（緑色）および644nm（赤色）の発光ダイオード光による30Hzの逆位相フリッカーによって刺激した。各色光の輝度を变化させ、ERG応答の最も小さくなる輝度比からERG応答に対する刺激の実効強度を求め、相対感度とした。2色型の遺伝子型を持つ個体の赤色光に対する感度は3色型の4分の1であり、長波長光に対する感度が非常に低いことがわかった。これらの個体の子孫の一部はインドネシアから犬山の京大霊長類研究所に移され飼育されている。

3. 盲点における充填および補完知覚の神経機構の研究

視野の盲点は網膜から視神経が出ていく場所に対応する視野の領域で、この部分には光受容細胞が存在せず視覚情報が入力されない。それにもかかわらず我々は盲点で視野に穴が開いているようには知覚せず、盲点の周辺と同じような色、明るさ、模様を盲点内部にも知覚する。この知覚は盲点における充填知覚あるいは補完知覚とよばれる。このような知覚は盲点以外にもさまざまな状況で生じることが示されており、視覚系が足りない情報を補完する働きをもつことを示している。我々は大脳視覚野の最初の段階であり、正確な視野の情報をもつ第一次視覚野（V1）が盲点における充填や補完に関わっているかどうかを調べた。サルのV1からニューロン活動の記録を行い、まず系統的に受容野をマッピングして盲点に対応する視野の場所を表現している領域（盲点表現領域）を同定した。次にV1の盲点表現領域からニューロン活動を記録し、盲点を覆う大きな面刺激を呈示した時の反応を調べた。その結果盲点表現領域内に活動するニューロンが見出された。このことは盲点内部には視覚入力が存在しないにも関わらず、充填知覚が生じる時にはV1の盲点表現領域で視覚応答が生じていることを示している。つぎにこのような活動が、知覚と対応した性質をもつかどうかを調べるために、さまざまな長さの線分状の刺激を視野の盲点付近に呈示し、ニューロンの応答を詳しく調べた。その結果、V1盲点表現領域のニューロンは補完知覚に対応する非連続な活動変化を示すことがわかった。線分の一端を盲点の外に固定し、他の端の位置を変えていった時に、それが盲点内に含

まれている間はニューロンの視覚応答は一定であるが、端が盲点の外に出たとたんに活動が不連続に増大することがわかった。両者では網膜への視覚入力の変化はわずかであるが、端が盲点を出たとたんに補完知覚が生じるため、知覚される線分の長さは大きく変化する。従ってV1の盲点表現領域で観察されたニューロンの活動増加は補完知覚における線分の知覚される長さの増加とよく対応しており、V1が補完知覚の生成に関わっていることを示唆している。



盲点における線分の補完時に不連続な活動増加を示したV1ニューロン

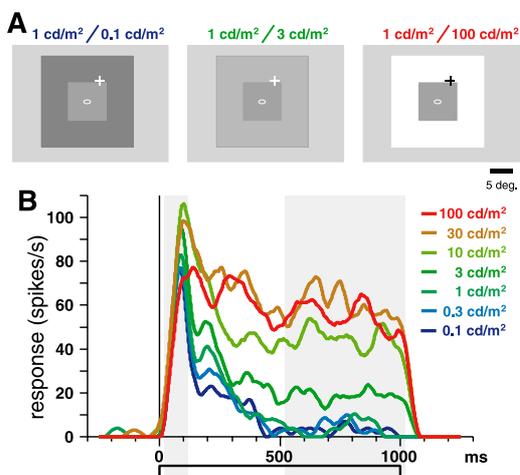
(Matsumoto and Komatsu J Neurophysiol, 2005より)

4. 初期視覚皮質領野における一様な面の明るさの表現

視野のある場所に現れた面の明るさの知覚は、面の輝度及び面の周りの輝度の両方の影響を受けて変化する。このうち面の輝度が一定でも、面の周辺の輝度の変化に伴って面の明るさ知覚が変化する現象は明るさ誘導と呼ばれる。サルの一次視覚野（V1）はこれまでHubelとWieselの方位選択性応答の研究以来、受容内のコントラストの特徴とニューロン応答の関係の分析を中心に行われ、受容野内にコントラストを含まない刺激の情報がどのように表現されているのかはほとんど知られていなかった。面の明るさは面を特徴づける重要な性質であり、V1でその情報がどのように表現されているかを知ることは重要である。そこでが一様な面刺激の内部に受容野をもつV1ニューロンの活動を記録し、面の輝度および面の周囲の輝度を変化させて、ニューロン活動を調べた。その結果、V1には受容野内にコントラストが存在しない一様な面刺激に反応するニューロンが存在すること、またそれらの多くが面刺激の輝度に依存して活動が変化するこ

かった。さらに受容野をおおう面の輝度は一定でも、面の周囲の輝度を変えた時に反応が変化するニューロンが見出された。これらの一部のニューロンの応答の仕方は、明るさ誘導の知覚に対応していることがわかった。この結果はV1が明るさ誘導における空間的な情報の統合に関与していることを示唆している。

つぎにこのように受容野を覆うような面刺激に反応するニューロンが局在するのかどうかを調べた。サルやネコのV1, V2といった初期視覚系のニューロンは線や境界部分に選択的に反応するものが多く、これらはコラム構造の機能構築をもつことが示されている。我々が記録したような面刺激に反応するニューロンがこのような機能構築の特定の場所に存在するのかどうかを調べるために、ネコのV1 (17野)、V2野 (18野) 上にチャンバーを取り付け、内因性信号による光計測により面刺激に反応する場所と方位コラムの関係を調べた。ディスプレイの画面を一枚の面と考えてその輝度を矩形波状に交互に反転させると、18野に面の輝度反転により活動する領域が17/18野の境界に沿うようにいくつかに分かれてパッチ状に存在することが分かった。さらに面の輝度反転に反応する領域が18野の方位選択性地図の特異点とよく重なることが明らかになった。さらに面の輝度反転に反応する領域の内外に微小電極を刺入し細胞外記録を行った結果、個々の細胞レベルにおいても上記のような結果と整合するような性質を持つ細胞を多数記録した。さらに領域外においては一部の方位選択性地図の特異点付近に面の輝度反転に反応する細胞が存在することを見いだした。この結果は初期視覚系に存在することが知られていた



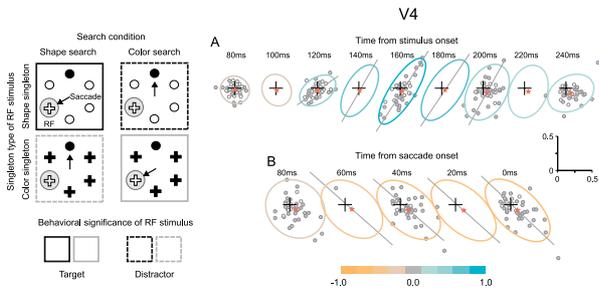
受容野を覆う面の輝度は一定で、周辺の輝度を変化させた時に活動が変化したV1ニューロンの例 (Kinoshita, and Komatsu J Neurophysiol, 2001より)

輪郭線の処理に関わる機能構築の中で、さまざまな方位の情報が集まる特異点付近に一樣な面に関する情報が表現されていることを示唆している。

5. 視覚的な注意の神経機構

視覚探索では、刺激の目立ちやすさ (visual saliency) は目標となる対象を探すための重要な要因となる。しかし、日常生活で通常経験する視野には通常異なる特徴次元で目立つ刺激が複数個存在するため、その中から必要な対象を探すためにはトップダウン的注意によって関係する特徴次元に選択的に注意を向けることが有効である。特定の特徴次元に向けられたトップダウン性の注意と、視覚刺激に内在する目立ちやすさというボトムアップ性の注意のそれぞれが、視覚探索時のニューロン活動に及ぼす影響を調べるため、多次元視覚探索課題をサルに行わせてV4野と前頭眼野からニューロン活動を記録した。多次元視覚探索課題では2種類の色と形から成る刺激が注視点の周りに6個呈示され、その中には色及び形次元で異なる刺激が1つずつ (目標刺激と妨害刺激各1) 含まれる (例えば、1つの赤四角、1つの緑丸、4つの緑四角)。サルは色、または形次元で目立つ刺激に向かってサッカードを行うと報酬がもらえるが、どちらの次元で目立つ刺激を目標とするかは試行ブロックごとに切り替えられる。得られたニューロン活動を解析した結果、V4野ニューロンは受容野内の刺激が周囲の刺激に対して色または形のどちらの次元で異なるかに依存して活動が変化した。また、どちらの特徴次元に注意すべきかを切り替えると、探索に有効な特徴次元で目立つ刺激へのニューロン活動は増強させたが、有効でない次元で目立つ刺激へのニューロン活動は減弱させた。これに対し前頭眼野では受容野内の刺激がどちらの特徴次元で目立つ刺激かにはよらず、サッカードの目標刺激となった場合にニューロン活動を増大させた。しかし、目立つ刺激が受容野内に呈示されてもサッカード目標とならない場合は、活動の増加はわずかであった。さらにV4野のニューロン活動に見られる注意の影響の時間経過を調べたところ、目立つ刺激に対して生じるボトムアップ性の信号による影響と、目標刺激として選択された刺激に対するトップダウン性の信号によるニューロン活動への影響は異なるダイナミクスをもつことが明らかになった。ボトムアップ性の効果は視覚刺激

を呈示した直後の早い期間において優位であるが、目標刺激へのトップダウン性の効果は目標刺激にサッカード眼球運動する直前の遅い期間において優位に作用していた。この結果は、同一の領野で表現されている神経情報であっても、視覚探索が実行されるような短時間（～300ms）のうちに情報表現が変化することを示している。



多次元視覚探索課題（左）とV4ニューロン集団に見られるボトムアップとトップダウンの信号のダイナミクス（Ogawa and Komatsu Exp Brain Res, 2006より）

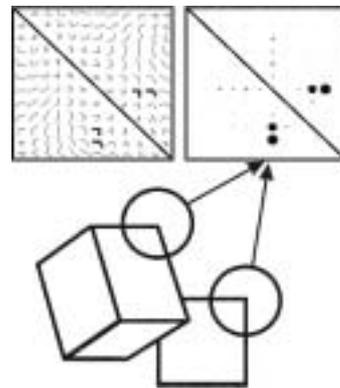
6. 初期視覚野における角の表現の研究

視覚情報による物体認知において物体の輪郭線中に含まれる折れ曲がりや分岐は重要な手がかりとなる。従来の考え方では初期視覚系の役割は局所的な情報、つまり受容野内に呈示された線成分の傾きを検出することであり、こうした局所的な情報を統合して物体の輪郭を表現するのはより高次の視覚関連領域の役目であるとされてきた。我々は折れ曲がり刺激が二本の直線成分（半直線）の組み合わせで表現できることに着目し、輪郭線中の折れ曲がり検出における初期視覚野の寄与を明らかにすることにより物体認知における情報統合の神経メカニズムの一端を明らかにできるのではないかと考えた。注視課題遂行中のサルの第一次視覚野（V1）、第二次視覚野（V2）の2/3層より細胞外記録を行った。12方向（各30°）より選んだ2本の半直線のすべての組み合わせに対する反応を調べた。輪郭線の一部であることを念頭に、各半直線は受容野に比べて十分に長いものとし、受容野を横切る輪郭線がちょうど受容野の中心で曲がるように刺激を呈示した。

図はあるV2ニューロンの反応の例で、反応強度を円の直径で表した。このような特定の組み合わせ、つまり輪郭線の折れ曲がりを選択的な反応を示すニューロンが初期視覚野に多数存在していた。第二次視覚野では最適な折れ曲がり刺激の40.5%が60°～150°の角

度をもち、180°（直線）はむしろごく少数であった。最適刺激とその類似刺激にしか反応しないものから、最適刺激と共通な直線成分を含む刺激に対しても反応を示す（個々の半直線に反応する）ものまで幅広く存在していた。第一次視覚野でも37.6%が60°～150°の角度をもっていたが、その中で60°、120°がほとんど観察されなかった点が異なる。また第一次視覚野では受容野を超える大きな折れ曲がり刺激に反応しないケースがしばしば観察された。個々の半直線に対する反応を調べると、多くのニューロンで1～2本の最適な半直線が最適な折れ曲がり刺激の成分の方位と一致した。そこで最適な半直線を表す興奮性視覚入力と非選択的な抑制性視覚入力の線形加算によるモデルを検討したところ、約3/4のV2ニューロンでその折れ曲がり選択性をよく説明した。

これらの結果は初期視覚系のニューロンが折れ曲がり刺激に対する反応選択性を有し、輪郭線中の折れ曲がりの知覚に関与することを示している。特に第二次視覚野においては、線形加算による比較的単純な原理を用いて、二本の最適な直線成分の情報を統合してある特定の折れ曲がり刺激に対する反応選択性を形成し、より自由度の高い折れ曲がりの表現が実現されていると考えられる。



主要文献

- 1) Hanazawa A & Komatsu H (2001) Influence of the direction of elemental luminance gradients on the responses of V4 cells to textured surfaces. *J Neuroscience*, 21: 4490-4497.
- 2) Hanazawa A, Komatsu H & Murakami I (2000) Neural selectivity for hue and saturation of colour in the primary visual cortex of the monkey. *European J Neuroscience*, 12: 1753-1763.

- 3) Hanazawa A, Mikami A, Angelika PS, Takenaka O, Goto S, Onishi A, Koike S, Yamamori T, Kato K, Kondo A, Suryobroto B, Farajallah A, & Komatsu H (2001) Electroretinogram analysis of relative spectral sensitivity in genetically identified dichromatic macaques. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 8124-8127.
- 4) Ito M & Komatsu H (2004) Representation of angles embedded within contour stimuli in area V2 of macaque monkeys. *J Neuroscience*, 24: 3313-3324.
- 5) Kinoshita M & Komatsu H (2001) Neural representation of the luminance and brightness of a uniform surface in the macaque primary visual cortex. *J Neurophysiology*, 86: 2559-2570.
- 6) Komatsu H (2006) The neural mechanisms of perceptual filling-in. *Nature Review Neuroscience*, 7: 220-231.
- 7) Komatsu, H (1998) Mechanisms of central color vision. *Current Opinion in Neurobiology*, 8: 503-508.
- 8) Komatsu H, Kinoshita M & Murakami I (2000) Neural responses in the retinotopic representation of the blind spot in the macaque V1 to stimuli for perceptual filling-in. *J Neuroscience*, 20: 9310-9319.
- 9) Kondo H & Komatsu H (2000) Suppression on neuronal responses by a metacontrast masking stimulus in monkey V4. *Neuroscience Research*, 36: 27-33.
- 10) Matsumoto M & Komatsu H (2005) Neural responses in the macaque V1 to bar stimuli with various lengths presented on the blind spot. *J Neurophysiology*, 93: 2374-2387.
- 11) Ogawa T & Komatsu H (2004) Target selection in area V4 during multi-dimensional visual search task. *J Neuroscience*, 24: 6371-6382.
- 12) Ogawa T & Komatsu H (2006) Neuronal dynamics of bottom-up and top-down processes in area V4 of macaque monkeys performing a visual search. *Exp Brain Res*, 173: 1-13.
- 13) Onishi A, Koike S, Ida M, Imai H, Shichida Y, Takenaka O, Hanazawa A, Komatsu H, Mikami A, Goto S, Suryobroto B, Kitahara K & Yamamori T (1999) Dichromatism in macaque monkeys. *Nature*, 402: 139-140.
- 14) Sugihara H, Murakami I, Shenoy KV, Andersen RA, & Komatsu H (2002) Response of MSTd neurons to simulated 3D-orientation of rotating planes. *J Neurophysiology*, 87: 273-285.
- 15) Tani T, Yokoi I, Ito M, Tanaka S & Komatsu H (2003) Functional organization of the cat visual cortex in relation to the representation of uniform surface. *J Neurophysiology*, 89: 1112-1125.

生体情報研究系 神経シグナル研究部門

井本 敬二 (1995-)

研究スタッフ

濱清教授、月田承一郎教授に引き続いて、1995年4月に生体情報研究系 液性情報研究部門の3代目教授として、井本敬二が京都大学医学部/Max-Planck医学研より赴任した。1995年より1996年までの事は「生理学研究所二十年の歩み」に記載。2004年4月に液性情報研究部門より神経シグナル研究部門と名称変更している。

主な人事

1. 助教授

森泰生 (1995年9月-2001年3月。岡崎統合バイオサイエンスセンターに転出 (細胞生理 教授) 後、現：京都大学大学院工学研究科 教授)、宮田麻理子 (2002年8月-現在)。

2. 助手

若森実 (1995年12月-2001年3月。鹿児島大学に転出 (医学部助教授) 後、現：京都大学大学院工学研究科助教授)、中井淳一 (1995年9月-2003年3月。現：理化学研究所 脳科学総合研究センター)、森誠之 (2001年4月-2002年10月。現：Johns Hopkins大学)、山肩葉子 (1991年9月-現在)、佐竹伸一郎 (2002年9月-現在)、井上剛 (2003年4月より非常勤研究員、2003年7月に助手、現在に至る)。

3. 特別協力研究員

清水俊一

4. ポスドク

高田尚幸、山崎由起子 (現：ハワイ大学)、松山善次郎 (現：長良医療センター)、Kodrul Huda (現：Waseda-Olympus Bioscience Research Institute, Singapore)、森誠之 (現：Johns Hopkins大学研究員)、大倉正道 (現：九州保健福祉大学薬学部 講師)、山田久信、岡田峯陽 (現：UCSF研究員)、宍戸恵美子、

松下かおり、伊藤英樹 (現：滋賀医科大学 呼吸循環器内科 助手)、佐々木幸恵 (現)、児玉貴史 (現：Salk研究所)

5. 総研大大学院生

岡田峯陽、原雄二 (University of Iowa研究員)、松下かおり、佐々木幸恵、五日市友子、児玉貴史、加勢大輔 (在学中)、中川直 (在学中)

6. 特別共同利用研究員

松野平宏史 (岐阜大・農)、松山善次郎 (広島大・医)、木下英司 (広島大・医)、Kadrul Huda (岐阜大・医)、山田久信 (東北学院大・人間情報)、松本信幸 (新潟大・理)、橋爪龍磨 (岐阜大・医)

研究活動

部門立ち上げ当初は、クローニング、発現系を用いたイオンチャネル機能の解析といった分子生物学的研究が主体であった。1996~2000年度の5年間は未来開拓事業の潤沢なサポートを受け、電位カルシウムチャネルの機能解析、TRPチャネルの同定と機能解析、カルシウムセンサー開発が積極的に進められた。その後はスタッフの移動などに伴い、研究の領域を少しずつ変え、現在では、脳スライスパッチクランプを用いた脳の局所回路の機能的解析が主な研究テーマとなっている。今後、時間軸を考慮に入れた情報伝達メカニズムを研究していきたい。

1. Ca^{2+} チャネル変異マウスの機能解析

私たちのグループでは、電位依存性 Ca^{2+} チャネルの研究をクローニングの時代から行ってきていた。生理研に移動した時点では、すでに多くの電位依存性カルシウムチャネルのクローニングが終わり、薬剤作用部位などの機能的部位の同定もかなり進んだ状況にあった。次のステップとして、私たちのグループを含めて世界中の多くの研究グループが Ca^{2+} チャネルのノック

アウトを試みたが、何故かなかなか成功しなかった。そのような状態であった1996年に、従来から知られていた遺伝性小脳失調症マウスのtottering、leanerの原因遺伝子がCav2.1 (P/Q型) 電位依存性カルシウムチャネルの変異であることが報告された。

そこで研究の方向を変え、変異マウスの機能的な解析を一つの研究テーマとした。Cav2.1型Ca²⁺チャネルは、脳の主要なCa²⁺チャネルであり、神経終末からの神経伝達物質の放出に係わっていることが知られている。またシナプス後側でも、活動電位の発生や、様々な細胞内代謝調節、あるいは遺伝子転写の調節にも関与している。このように脳全体的に発現しているCa²⁺チャネルの変異が、比較的限局した神経症状を呈するのかは謎である。

まずはこのように同定された変異が、実際Ca²⁺チャネルに機能的変化を起こすのかを検討した。正常およびtotteringあるいはleaner変異を持つCa²⁺チャネルcDNAから異所性にCa²⁺チャネルを発現させ、変異の効果を同定するとともに、Cav2.1チャネルを多く発現する小脳Purkinje細胞を急性単離し、nativeな正常・変異チャネルの性質を解析した。異所性発現系とPurkinje細胞のCa²⁺チャネルの比較から、共通した変異の影響が見出された。変異はチャネル活性を低下させるとともに、電位依存性を変化させた。従来Ca²⁺代謝の異常としては、過剰な状態がよく知られており、変異マウスにおいても過剰のCa²⁺流入が病態に関与しているのではないかと推測されていたが、実験結果はむしろCa²⁺の流入減少が病態の発症に関与していることを示唆した (Wakamori et al, 1998)。

totteringと同じ遺伝子に異常の持つマウスとして、rollingマウスが知られている。このマウスは名古屋大学織田博士により発見されたものである。rollingマウスの遺伝子解析を行い、変異が第3リピートのS4セグメントにあるArg→Glyであることを明らかにした。S4は電位依存性チャネルに共通して見られる構造であり、電位センサーとして機能していると考えられている。電位センサーの正電荷を失うことにより、rollingマウスのCa²⁺チャネルでは活性化の電位依存性が鈍くなっていることが、異所性発現系ならびに急性単離Purkinje細胞で示された。また脳スライスでPurkinje細胞の発火パターンを調べると、発火が持続しなかった。Ca²⁺流入減少によりCa²⁺依存性K⁺チャ

ネルの活性化が不十分になるためと考えられた (Mori et al, 2000)。

Cav2.1変異マウスの主な症状は、小脳失調症である。この病態の基礎を理解するための、tottering、rolling Nagoyaの小脳スライス標本を用いて、平行線維ーブルキンエ細胞 (PF-PC) および登上線維ーブルキンエ細胞 (CF-PC) シナプス等での興奮性シナプス後電流をwhole-cell patch clamp法を用いて測定した。PF-PCシナプスのEPSCが症状に相関して減弱していた。これに対して、CF-PCシナプスのEPSC (CF-EPSC) の大きさは、totteringでは著変なく、rollingではむしろ増加していた。外液カルシウム濃度を変化させた場合、CF-PCシナプスではCa²⁺濃度を増加させてもEPSCが飽和の傾向を示すのに対して、PF-PCシナプスでは、EPSCがCa²⁺濃度の3-4乗に比例する古典的な関係を示した。シナプス間隙のグルタミン酸濃度の増加は見られないが、シナプス後膜グルタミン酸受容体の感受性の増加がrollingマウスで観察された。またいずれの変異マウスでもN型Ca²⁺チャネル依存性が大きいことが認められた。これらの結果は、変異による影響はもとのシナプスの性質に大きく依存しており、高放出確率のシナプスは影響を受けにくいことが示された。またグルタミン酸受容体の性質の変化や形態学的な変化など、観察されたいろいろな変化は、Ca²⁺の働きが不十分であるために、正常な発達に伴う変化が阻害されて生じてきたものと解釈される (Matsushita et al, 2002)。

てんかんの一種である欠神発作は、特徴的な脳波が大脳皮質全体に同期して認められる事から、その原因として、大脳皮質と視床を結ぶ神経ネットワークの異常により生じると考えられている。しかし、その発症メカニズムは現在のところ不明である。totteringはこの欠神発作を示し、脳波・薬剤感受性が類似していることから、ヒト疾患のモデルであると考えられている。視床-大脳皮質シナプス伝達特性をスライスパッチクランプ法により検討を行ったところ、視床から大脳皮質への入力層である大脳皮質4層において抑制性シナプス電流が、欠神発作発症に伴い減少している事を明らかにした (Sasaki et al, 2006)。

2. TRPチャネル

森 (泰生) グループの研究であり、統合バイオサイ

エンスセンター 森研究室の項を参照。

3. カルシウムセンサーの開発

GFPはオワンクラゲ由来の緑色蛍光蛋白である。GFP、カルシウム結合蛋白であるcalmodulinおよびその相互作用ペプチドであるM13を遺伝子操作により改変融合し、細胞内のカルシウムイオン濃度をリアルタイムに測定するための蛍光プローブG-CaMPを開発した。これまでも同種のプローブは開発されていたが、今開発したG-CaMPは以前のものに比べて約30倍もカルシウムイオンに対する感受性が高く、G-CaMPを用いることによって以前のプローブでは観察できなかった現象を容易に観察できるようになった。例えばG-CaMPを培養したマウスの骨格筋細胞に発現させたところ、細胞内のカルシウムイオン濃度変化を、蛍光顕微鏡を通して肉眼でもリアルタイムに観察することができた (Nakai et al, 2001)。G-CaMPは更に改良が加えられている (Ohkura et al, 2005)。

4. 視床の情報処理

視床は感覚情報を大脳皮質に伝える主たる中継核である。その視床には末梢からの感覚情報を伝えるシナプスと共に、大脳皮質から大量のフィードバックシナプス (皮質視床シナプス) 入力を受けている。これらは、ともにグルタミン酸作動性シナプスであり、視床の投射細胞の発火応答は従来、この二種類のシナプスによって制御されていると考えられてきた。体性感覚を司るマウスの視床VB核投射細胞で、末梢からの体性感覚入力である内側毛帯シナプスと皮質視床シナプスにおいて、これらを比較検討した。皮質視床シナプス EPSCは、NMDA受容体成分が極めて多く、内側毛帯シナプスEPSCでは、AMPA受容体成分が多く存在した。皮質視床シナプスを連発刺激すると、視床投射細胞は刺激のタイミングより遅延して持続発火応答を示すlate-persistent 発火を示すが、この発火応答の形成にはNMDA受容体成分が必須であった。一方、内側毛帯シナプスを連発刺激すると、刺激開始時には投射細胞は発火するが、その後刺激しても発火しなくなる初期発火型応答を示しAMPA受容体成分が必須であった。シナプス特性の違いから、内側毛帯シナプスからの入力は感覚入力のタイミングをコードし、一方、皮質視床シナプスからの入力は、投射細胞

を脱分極させることで末梢からの感覚入力をゲーティングすると考えられる。(Miyata & Imoto, 2006)。

感覚情報は視床を介して大脳皮質へと運ばれる。しかし感覚信号が大脳皮質に至るまでに変換されていくその全プロセスを、単一細胞・シナプスレベルで解明した報告はこれまでほとんどない。この問題の解明に向け、多細胞 (2~4) からの同時記録とminimal stimulationの技法を併用することにより、視床神経細胞のメ集団モから大脳皮質第4層神経細胞のメ集団モへのシナプス配置構造を、電気生理学的手法を用いて明らかにした (Inoue & Imoto, 2006)。このように単にシナプス伝達を解析するのではなく、これらの神経細胞でどのような信号変換が行われるのかを明らかにするため、ダイナミッククランプ法のシステムを立ち上げた。これは神経回路の一部を人工のものに置き換える手法であり、この手法を利用することによって従来の電気生理学的手法のみでは解明困難であった神経回路機能を明らかにできることが期待される。

5. 異シナプス間のシナプス伝達制御機構

下オリブ核から小脳への登上線維を反復刺激すると、籠細胞 (basket cell) -プルキンエ細胞間のGABA作動性シナプス伝達が抑制される。この異種シナプス抑制は、籠細胞終末のAMPA型グルタミン酸受容体で仲介されるシナプス前抑制の様式で起こることを示唆する結果を得た (Satake et al, 2004)。脳スライスパッチクランプ法を用いて、登上線維の伝達物質が籠細胞のAMPA受容体を活性化する過程を検討したところ、低親和性-グルタミン酸受容体競合阻害薬g-DGGは、登上線維-プルキンエ細胞シナプスの興奮性シナプス後電流よりも、登上線維刺激に伴う脱抑制を強く阻害した。また、dextranで灌流液の粘性を高めて物質拡散を阻害すると、脱抑制も有意に減弱した。これらの結果から、登上線維の興奮性伝達物質は、放出部位から拡散して、籠細胞終末のAMPA受容体を活性化すると考えられる。一方、グルタミン酸回収タンパク質阻害薬TBOAは、脱抑制を顕著に増強した。登上線維と籠細胞の間で見られる異種シナプス抑制はグルタミン酸回収機構によって常に阻害されているものの、登上線維から大量に放出された伝達物質は回収機構の能力を超えて籠細胞のAMPA受容体を活性化できることが示唆される (Satake et al, 2006)。

6. CaMK II

Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II) は、中枢神経系に豊富に存在する蛋白質リン酸化酵素として、神経活動の制御やシナプス可塑性に深く関わっている。生体におけるCaMK IIの活性制御機構を明らかにするために、神経活動の活性化のモデルである急性けいれんを用いて、神経活動の一過性の上昇と回復後の脳ホモジネート中のCaMK IIの活性状態を検討した。その結果、けいれん中には、CaMK IIの活性化の指標となるThr-286(α)/287(β)の自己リン酸化が上昇するにも関わらず、キナーゼ活性が低下するという新たな形のCaMK IIが、界面活性剤に不溶性の画分で検出された。けいれんから回復すると、分単位の早い時間経過で、このようなCaMK IIはもはや検出できなくなった。このことは、CaMK IIの自己リン酸化が可逆的な不活性化を引き起こすという新たな活性調節機構の存在を示唆している (Yamagata et al, 2006)。

CaMK IIを不活性型に置換したノックイン型遺伝子改変マウスCaMK II α (Lys42Arg) を作成した。このマウス脳では、CaMK II α のプロテインキナーゼ活性のみが選択的に消失するが、蛋白としての発現は維持されていた。出生率は正常で、繁殖能力にも問題がなかったが、死亡率が高く、内外の侵襲に対する脆弱性が示唆された。一部のマウスに自然発症のけいれんが認められ、また、けいれん惹起物質に対する過剰反応が認められた。さらに、情動行動の調節をつかさどる大脳辺縁系の一部で、神経活動の低下が認められた。これらの結果より、神経活動を正常状態に維持するためには、CaMK II α のプロテインキナーゼ活性が重要な役割を果たすことが示唆される。

7. 電位依存性ナトリウムチャンネルと不整脈

Brugada症候群は器質的心疾患認めないにもかかわらず、心電図異常 (ST上昇など) を認め、心室細動、突然死を引き起こす。近年の遺伝子解析の結果、Brugada症候群の少なくとも一部は、心筋Naチャンネル α サブユニットをコードする遺伝子SCN5Aの遺伝子変異が原因であることが知られている。伊藤 (英樹) から金沢大学のグループは、ピルジカイニドの投与にもかかわらずST上昇を認めなかったBrugada症候群に、今までに報告のない新変異 (N406S) を見出した。そ

の後、伊藤はその電気生理学的解析を、HEK293細胞発現系を用いて生理研で行った。

その結果、活性化の電位依存性の変化と遅い不活性化の亢進が本症例の病態に寄与していることが強く示唆された。ピルジカイニドによるtonic blockはN406Sにおいて変化を認めなかったが、使用頻度依存性は全く消失していた。一方、キニジンによる使用頻度依存性はむしろ亢進していた (Itoh et al, 2005)。

このデータ解析を行うにあたり、Ruo-RudyモデルやKyotoモデルなどの心筋活動電位のシミュレーションモデルのためのプログラムを自ら作成し、シミュレーションプログラムの内部構造やシミュレーション技法の訓練、また問題点の認識ができたことは、今後神経系のシミュレーションを行う上で大いに参考になった。

主要文献

- Inoue T, Imoto K (2006) Feedforward inhibitory connections from multiple thalamic cells to multiple regular-spiking cells in layer 4 of the somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 95: 3898-3903.
- Miyata M, Imoto K (2006) Different composition of glutamate receptors in corticothalamic and lemniscal synaptic responses and their roles in the firing responses of ventrobasal thalamic neurons in juvenile mice. *J Physiol* 575: 161-174.
- Yamagata Y, Imoto K, Obata K (2006) A mechanism for the inactivation of Ca²⁺/calmodulin-dependent proteinkinase II during prolonged seizure activity and its consequence after the recovery from seizure activity in rats in vivo. *Neuroscience* 140:981-992.
- Sasaki S, Huda K, Inoue T, Miyata M, Imoto K (2006) Impaired feedforward inhibition of the thalamo-cortical projection in epileptic Ca²⁺ channel mutant mice, tottering. *J Neurosci* 26:2914-2922.
- Satake S, Song SY, Cao Q, Satoh H, Rusakov DA, Yanagawa Y, Ling EA, Imoto K, Konishi S (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J*

- Neurosci 26: 2278-2289.
- Ohkura M, Matsuzaki M, Kasai H, Imoto K, Nakai J (2005) Genetically encoded bright Ca²⁺ probe applicable for dynamic Ca²⁺ imaging of dendritic spines. *Anal Chem* 77: 5861-5869.
- Itoh H, Shimizu M, Tanaka S, Mabuchi H, Imoto K (2005) A novel missense mutation in the SCN5A gene associated with Brugada syndrome bidirectionally affecting blocking actions of antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 486-493.
- Yamagata Y, Obata K (2004) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II is reversibly autophosphorylated, inactivated and made sedimentable by acute neuronal excitation in rats in vivo. *J Neurochem* 91: 745-754.
- Satake S, Saitow F, Rusakov D, Konishi S (2004) AMPA receptor-mediated presynaptic inhibition at cerebellar GABAergic synapses: a characterization of molecular mechanisms. *Eur J Neurosci* 19: 2464-2474
- Matsushita K, Wakamori M, Rhyu I.-J, Arii T, Oda S, Mori Y, Imoto K (2002) Bidirectional alterations in cerebellar synaptic transmission of tottering and rolling Ca²⁺ channel mutant mice. *J Neurosci* 22: 4388-4398.
- Nakai J, Ohkura M, Imoto K (2001) A high signal-to-noise Ca²⁺ probe composed of a single green fluorescent protein. *Nat Biotechnol* 19: 137-141.
- Mori Y, Wakamori M, Oda Si, Fletcher CF, Sekiguchi N, Mori E, Copeland NG, Jenkins NA, Matsushita K, Matsuyama Z, Imoto K (2000) Reduced voltage sensitivity of activation of P/Q-type Ca²⁺ channels is associated with the ataxic mouse mutation rolling nagoya. *J Neurosci* 20: 5654-62.
- Matsuyama Z, Wakamori M, Mori Y, Kawakami H, Nakamura S, Imoto K (1999) Direct alteration of the P/Q type Ca²⁺ channel property by polyglutamine expansion in spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *J Neurosci* 19: RC14.
- Wakamori M, Yamazaki K, Matsunodaira H, Teramoto T, Tanaka I, Niidome T, Sawada K, Nishizawa Y, Sekiguchi N, Mori E, Mori Y, Imoto K (1998) Single tottering mutations responsible for the neuropathic phenotype of the P-type calcium channel. *J Biol Chem* 273: 34857-34867.

生体情報研究系 高次神経機構

三品昌美、八木 健 (1994-)

研究スタッフ

1994年4月から2000年3月まで、生体情報研究系 高次神経機構の客員教授として、三品昌美が東京大学医学部より赴任した。それに先立ち1993年9月より高次神経機構の助手として八木 健が理化学研究所筑波ライフサイエンス研究所より赴任して研究室のセットアップを行った。その後、1996年までの事は「生理学研究所二十年の歩み」に詳しく書いており、本稿では1997年以後の事を中心に述べる。1997年からは神経情報助教授である八木 健が中心となり、また2000年11月からは、大阪大学細胞生体工学センター教授に赴任した八木 健が客員教授、後藤由季子（東京大学分子生物学研究所）が客員助教授に赴任した。先崎浩次助手続いて平林敬浩助手が高次神経機構での実質的な研究を行った。英文名はDepartment of Neurobiology and Behavioral Geneticsに統一している。計画共同研究を実施し、遺伝子変換マウスの作製を技官の三宝誠とともに推進した。

1. 助手、助教授

八木 健（助教授。1997-2000）、先崎浩次（助手。2000-2002。現：筑波大学講師）、平林敬浩（助手。2002-2005。現：大阪大学助手）

2. 技官

三宝 誠 (1994-)

3. ポスドク

竹井豊、長岡利栄、田仲祐介、村田陽二、金子涼輔

4. 大学院生

総合研究大学院大学（総研大）には、渡部聡、甲斐信行、安田昌弘、光村直洋、先崎浩次、武藤哲二、平山晃斉、牧野初音、多田基紀が入学し、学位を取得した。

5. 共同研究員

濱田俊、濱田香世子、谷口雅彦、杉野英彦、平林敬浩、木津川尚史、宮川剛、服部功太郎、堀尾修平などが共同研究者として研究に参加した。

6. 技術員

JST CRESTの技術員として、三宝千秋、藤田まさみ、山内奈央子が参加した。

主な研究活動

1. マウスES細胞を用いた遺伝子欠損マウス作製法。
2. 脳神経機能に関わる遺伝子欠損マウスの作製。
3. Fyn欠損マウスの行動異常の解析。
4. CNR/protocadherin遺伝子群の単離と解析。
5. 神経細胞核を用いたクローンマウス作製。

計画共同研究による遺伝子欠損マウス作製。

主要文献

1. Kitsukawa T, Shimizu M, Sanbo M, Hirata T, Taniguchi M, Bekku Y, Yagi T & Fujisawa H. Neuropilin-semaphorin III/D-mediated chemonepulsive signals play a crucial role in peripheral nerve projection in mice. *Neuron* 19, 995-1005, (1997).
2. Miyakawa T, Yagi T, Kitazawa H, Yasuda M, Kawai N, Tsuboi K & Niki H. Fyn-kinase as a determinant of ethanol sensitivity: Relation to NMDA-receptor function. *Science* 278, 698-701, (1997).
3. Taniguchi M, Yuasa S, Fujisawa H, Naruse I, Saga S, Mishina M & Yagi T. Disruption of semaphorin III/D gene causes severe abnormality in peripheral nerve projection. *Neuron* 19, 519-530, (1997).
4. Kohmura N, Senzaki K, Hamada S, Kai N, Yasuda R, Watanabe M, Ishii H, Yasuda M, Mishina M & Yagi T. Diversity revealed by a novel family of cadherins expressed in neurons at synaptic complex. *Neuron* 20, 1137-1151, (1998).
5. Mori H, Manabe T, Watanabe M, Satoh Y, Suzuki N, Toki S, Nakamura K, Yagi T, Kushiya E,

- Takahashi T, Inoue Y, Sakimura K. & Mishina M. Role of the carboxy-terminal region of the GluR ϵ 2 subunit in synaptic localization of the NMDA receptor channel. *Neuron* 21, 571-580, (1998).
6. Takahashi S, Ujihara H, Huang G-Z, Yagy K, Sanbo M, Kaba H & Yagi T. Reduced hippocampal LTP in mice lacking a presynaptic protein : complexin II. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2359-2366, (1999).
 7. Yagi T & Takeichi M. Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization, and neurologic diversity. *Genes & Development* 14, 1169-1180, (2000).
 8. Yamazaki Y, Makino H, Hamaguchi-Hamada K, Hamada S, Sigino H, Kawase E, Miyata T, Ogawa M, Yanagimachi R & Yagi T. Assessment of the developmental totipotency of neural cells in the cerebral cortex of mouse embryo by nuclear transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 14022-14026, (2001).
 9. Sudo F, Ito K, Uemura M, Shimizu M, Shinkawa Y, Sanbo M, Shinoda T, Tsuboi M, Takashima S, Yagi T & Fujisawa H. Plexin-A4 mediates axon-repulsive activities of both secreted and transmembrane semphorins and play roles in nerve fiber guidance. *J Neurosci.* 25, 3628-3637, (2005).
 10. Esumi S, Kakazu N, Taguchi Y, Hirayama T, Sasaki A, Hirabayashi T, Koide T, Kitsukawa T, Hamada S, & Yagi T. Monoallelic yet combinatorial expression of variable exons of the CNR/Protocadherin-a gene cluster in single neurons. *Nature Genet.* 37, 171-176, (2005).

統合生理研究系 感覚・運動調節研究部門

柿木隆介 (1993-)

研究スタッフ

1993年3月に統合生理研究施設 感覚運動機能研究プロジェクトの初代教授として、柿木隆介が佐賀医科大学より赴任した。その後、1996年までの事は「生理学研究所二十年の歩み」に詳しく書いており、本稿では1997年以後の事を中心に述べる。2003年に組織改編に伴い、生体調節研究系感覚運動調節研究部門と名称が変更され、2005年の法人化に伴い、現在の統合生理研究系感覚運動調節研究部門となった。ただし英文名は創立当時よりずっとDepartment of Integrative Physiologyに統一している。

1997年当時のスタッフは、助教授が金桶吉起 (1995-現在)、助手は小山幸子 (1994-2004。現：北海道大学電子科学研究所助教授)、宝珠山稔 (1994-1999。現：名古屋大学医学部教授)、中大輔 (1996-1998。現：日本赤十字社和歌山医療センター医師) の3名、ポスドクは鈴木啓之 (1997-1998。現：茨城県教育委員会)、大学院生は下条素子 (現：聖マリア病院医師)、渡辺昌子 (現：生理学研究所助手)、向敬 (中国からの留学生。現：トロント子供病院研究員)、Khan Lam (ベトナムからの留学生。現：ハノイ大学医学部講師)、技術職員は永田治、竹島康行 (2名とも現在も本部門の技術職員) であった。

その後の主な人事異動について列記する。

1. 助手

山崎浩 (1998-2000。現：東北大学医学部助手)、渡辺昌子 (1999-現在)、乾幸二 (2001-現在)、

2. ポスドク

山崎浩 (1997-1998)、渡辺昌子 (1998-1999)、大岩昌子 (1999-2001。現：名古屋外国語大学助教授)、川上治 (1999-2001。現：安城更生病院医師)、王麗紅 (1999-2002。現：米国デューク大学研究員)、大草知裕 (1999-2002。現：桜花学園大学助教授)、Khan Lam (1999-2000)、乾幸二 (2000-2001)、軍司敦子 (2001-2004。現：国立精神神経センター研究員)、井原綾 (2004-2005。現：情報通信研究機構関西先端研究センター研究員)、王曉宏 (2004-2006.8。現：中国医科大学講師)、三木研作 (2004-現在)、和坂俊昭 (2004-現在)、尾島司郎 (2004.6-2005.3。現：首都大学東京研究員)、木田哲夫 (2005-現在)、橋本章子 (2006.4-現在)、平井真洋 (2006.4-現在)、中田大貴 (2006.10-現在)。

3. 大学院生

本研究室の1期生である下条素子、渡辺昌子以後、総合研究大学院大学 (総研大) には21名 (そのうち外国人は5名) が入学し、既に16名が学位を取得した。特別共同利用研究員 (受託大学院生) としては16名が本研究室で学び既に15名が学位を取得した。病気のた



2005年12月に撮影

めに単位取得退学をせざるをえなかった1名以外は、全員が所定の期間に学位を取得している。

4. 留学

これまでに14名の本教室関係者が留学しており、現在も6名が米国NIHなどに留学中である。

研究活動

本教室では常に10以上の研究テーマについて並行して研究を行なっているが、本稿では代表的な5つの研究テーマを紹介する。

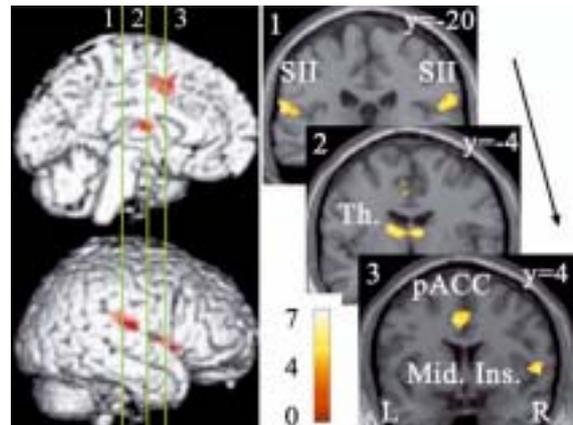
1. 痛覚認知機構の研究

脳波、脳磁図、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、経頭蓋磁気刺激(TMS)等を用いて、ヒトの痛覚認知過程を明らかにする研究を行っている。これまでのA-delta線維刺激に加え、second painに関連するC線維を選択的に刺激する方法を開発した。痛覚認知の初期過程は、脳磁図による研究でほぼ解明されてきた。すなわち、刺激対側半球の第1次体性感覚野(SI)の1野にまず信号が到達し、その後、SIからと視床からの両方から第2次体性感覚野(SII)と島に情報が伝えられ、その後おそらく脳梁を介して刺激同側半球のSIIと島に信号が伝えられる。さらにその後、帯状回と側頭葉内側（扁桃体あるいは海馬付近）に情報が伝えられると考えられる。これはA-delta線維刺激の場合にもC線維刺激の場合にもほぼ同様である。ただし、末梢神経と脊髄での伝導速度が異なるため反応潜時は大きく異なる。

fMRIを用いた研究では、A-delta線維刺激の場合にもC線維刺激に対しても共通して活動する部位は、両側の視床、SII、右側の中部島、両側のBrodmannの24/32野（帯状回前部が主）であった（図1）。2種類の刺激間に有意な差が見られた部位は、右側半球のBrodmannの24/32/8野（帯状回前部の背側と前補足運動野）と両側の島前部で、C線維刺激の場合に有意に活動が大きいことがわかった（図2）。

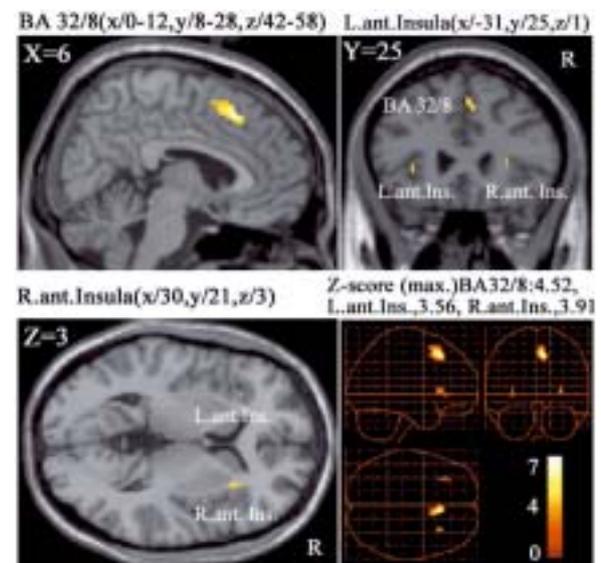
第1次運動野（MI）の刺激による除痛効果が知られているが、その機序は未だ不明である。反復TMS刺激をMIに与え、その効果を痛覚関連誘発脳波で解析したところ、C線維刺激による痛みは抑制され、A-delta線維刺激による痛みは逆に増強した。MI刺激による除痛効果には個人差があることが知られているが、本結果はこの個人差を説明できるものではないかと考えている。

以上の結果より、自覚的な痛覚認知は島と帯状回が主として行っていると思われる。さらに不快感や痛みに対する嫌悪感が大きい場合には扁桃体あるいは海馬付近の活動が加わると思われる。視床-SI-SIIの経路が刺激のdiscriminativeな側面（刺激の部位、強さ、種類）に関わり、視床-島-帯状回および前内側部側頭葉の経路が情動面や刺激に対応する行動に関わるのではないかと考えられる。



A-delta線維刺激の場合にもC線維刺激対して共通して活動する部位

(Qie et al., Cerebral Cortex, 2006より引用)



C線維刺激の場合にA-delta線維刺激よりも有意に活動が大きい部位。

(Qie et al., Cerebral Cortex, 2006より引用)

2. 運動視の脳磁図研究

刺激方法を工夫することにより、ヒト後頭側頭部のMT/V5付近からの反応を測定することに成功した。この反応を利用して種々の視覚性運動刺激に対する反応特性を検討し、若手研究者を指導しつつ多くの成果を挙げた。

1) 仮現運動

仮現運動とは、二つの光が交互に点滅するとき、実際には運動していないにも関わらず惹起される運動感覚である。脳内で運動のイメージが作成されていると考えられるが、このときに脳のどの部位が関わっているかを検証した。

2) ランダム運動

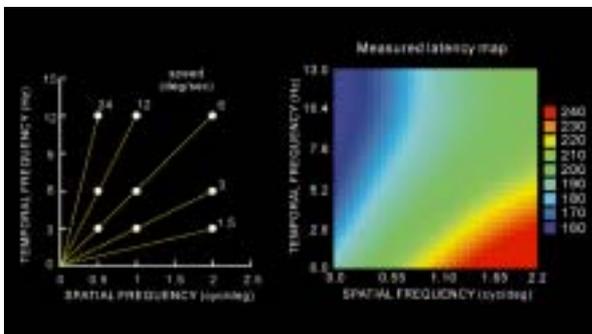
多数の細かい点がそれぞれ乱雑に動いているランダムドット運動刺激は、全体としては方向性を持たない。よってMT/V5の神経細胞群のように、古典的定義の受容野が大きな神経細胞には有効な刺激とならない(すなわちMT/V5の活動は起こらないか、あっても非常に小さい)とこれまで考えられてきた。しかし我々は、ヒト視覚系が運動方向のみならず、方向によらない速度情報を空間的に統合する、つまり一定の速度であれば方向によらず一様な運動パターンとしてとらえることができることを示した。これをもとに、ヒトの運動検出の新しいモデル(Scalar fields theory)を提唱した。

3) 速度と反応時間

ヒトは、動く物体をその速度が速いほど早く知覚することができることが古くから知られている。これは主に視覚系の運動検出感受性の特性によると考えられてきた。しかし我々は、視覚系の情報処理速度が認知、運動系の処理速度に関与していることを示した。

4) 第2次運動

明るさの検出による第一次運動知覚と、物体の模様などの検出による第二次運動知覚があるといわれている。これらがまったく異なる神経機構によって行われるのか議論されている。我々は脳磁図反応から、これ



左：9つの点で示される時間、空間周波数の組み合わせで4つの速度が表される。これらの運動刺激で脳磁場反応を記録した。右：脳磁場反応の潜時は、原点を通る直線の傾き(すなわち速度)で変化し、時間周波数、空間周波数には依存しない。

(Kaneoke, Prog Neurobiol, 2006より引用)

らはある程度独立した神経機構があること、またそれらは互いに早期に連携していることを示した。また、第二次運動知覚に特異的に関わる脳部位を機能的磁気共鳴画像で始めて明らかにした。

5) 運動検出機構

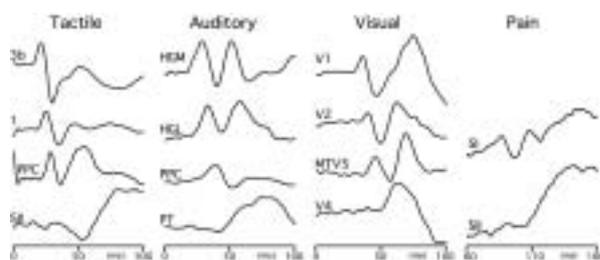
運動情報を検出する神経機構は、大きく2つが考えられている。ひとつは運動の時空間的傾きを直接測定するもの、もうひとつは物体の空間的移動を検出するものである。我々は、種々のサイン波の運動刺激に対する脳磁図反応を記録し、その潜時変化が時空間的傾きに依存し、時間および空間周波数には依存しないことを明らかにした(図1)。よってヒトの視覚系に、運動の時空間的傾きを検出する機構があることを示した。

3. 感覚情報の階層的処理

感覚情報は大脳皮質において階層的に処理されると考えられている。主な根拠は動物実験での受容野の知見と階層的な連絡構造を示した解剖学的知見である。しかし情報処理の時間経過についてはほとんど知られておらず、ヒトでの知見は非常に乏しい。我々は脳磁図を用いて感覚情報処理の詳細を検討し、概ね動物でのデータを根拠にした階層構造がヒト情報処理にもあてはまることを確認した。さらに、全ての感覚系の情報処理に著しい共通性を見いだした。即ち、

- 1) 信号は順次隣接する領野へ伝えられ、その結果一方向へ向かう流れを形成する。例えば触覚では3b野、1野、5野が順次活動し、中心後回を後方へ向かう情報処理の流れを形成する。
- 2) 並行する複数の処理経路があり、並列階層処理の概念に一致する。
- 3) 初期過程においては皮質-皮質連絡の時間はおよそ4-5ミリ秒である。例えば最初の活動と次の活動の潜時差は触覚(3b野-1野)で3.6ミリ秒、聴覚(Heschl回内側-外側)で4.1ミリ秒、視覚(V1-V2, V6)で4-5ミリ秒である。
- 4) 初期活動は全て10ミリ秒間隔で2回位相を逆転させる三相構造を示し(図1)、共通する層内伝導様式の存在を示唆する。おそらく最初の活動がgranular layer、2番目の活動がsupragranular layerの活動を反映すると考えられる。
- 5) 後期活動にはこのような三相構造がなく、活動持

続が長い。従って発生メカニズムも機能も初期活動とは異なると考えられる。触覚や痛覚の第二次体性感覚野、聴覚のplanum temporale、視覚のV4などが後期活動パターンを示す(図1)。初期活動が情報を洗練しながら次のステップへ素早く情報を伝える役割を担い、後期活動が一定レベルのまとまった情報を認知することに関わっているのではないかと想像される。



初期活動と後期活動。いずれも全被験者の平均波形。初期活動はいずれの感覚系においても約10ミリ秒間隔で位相を逆転させ、二相あるいは三相構造を示す。連続する活動の潜時差は4-5ミリ秒である。後期活動(SII、PT、V4)は立ち上がりが遅く、持続が長い。PPC, posterior parietal cortex; SI, primary somatosensory cortex; SII, secondary somatosensory cortex; HGM, medial part of Heschl's gyrus; HGL, lateral part of Heschl's gyrus; PT, planum temporale

(Inui et al., J Neurophysiol, 2006より引用)

4. 「顔」を見るとききの脳活動

ヒトにとって「顔」は他の「物」と異なる特別な情報カテゴリである。私たちは脳波と脳磁図を併用し、「顔」の情報処理に関わる脳機能について研究を行っている。

1) 「顔」「目」「物」に対する誘発反応

「顔」「目」「一般的な物」を視覚刺激として誘発脳活動を記録した。顔情報処理には側頭葉腹側下面(紡錘状回)が重要な役割を果たしており、右半球が左半球より優位であることを示した。また「目」よりも顔全体が提示されたときのほうが誘発反応の潜時が早いことから、顔情報処理には全体性が重要であることが示唆された。刺激を半視野提示としさらに詳細な検討を行い、顔情報処理には側頭葉外側も同時に活動していることを示した。

2) 「倒立顔」と左右半球の機能差

「顔」が倒立で提示されると反応時間の遅延、正答率の低下が生じる現象が知られている。脳波と脳磁図同時記録により、正立顔は主として右半球で情報処理されるが倒立顔はむしろ左半球が優位であること、そ

の違いは側頭葉腹側下面の活動による可能性が高いことを示唆する所見を得た。右半球は「全体としての顔」左半球は「顔の部分」の情報を優位に処理していることが示唆された。

3) 顔の部分の動き

仮現運動現象を利用した「目の動き」「口が開く(閉じる)動き」刺激を作成し、「顔の部分の動き」に対するヒトの運動視中枢MT/V5野の活動について明らかにした。

a 「顔の部分の動き」と「背景模様の動き」

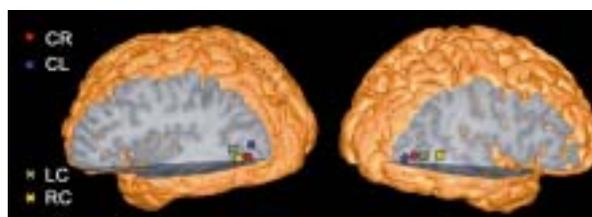
いずれの動きに対しても誘発成分が記録され、その活動源は中側頭葉後部のMT/V5野に相当する部分に位置推定された。「背景の動き」に対する反応の潜時は「顔の部分の動き」と比較して有意に短く、活動源は有意に前上方に位置推定された。MT/V5野の中で「顔の部分の動き」と「一般的な動き」の処理に違いがある可能性が示唆された。

b 「目の動き」と「口の動き」

同じ「顔の部分の動き」であっても活動の大きさは「口の動き」のほうが有意に小さかった。MT/V5野の中で両者を区別していることが示唆された。

c 「方向の異なる目の動き」

「目が合う」「目がそれる」動きに対するMT/V5野の活動の違いを検討した。「目が合う動き」に対する反応のほうが「それる動き」よりも活動が大きく、活動源の位置は有意に前方に推定された。このことから、MT/V5野における早期の視覚情報処理過程において「目が合う・それる」という高次の情報が既に区別されていることが示唆された。



目の動きに対する脳活動の活動源を位置推定しMRI上に重ね描きしたもの。CRとCLは目がそれる動き(それぞれ中心から右、左への動き)、LCとRCは目が合う動き(それぞれ左から中心、右から中心への動き)。後頭側頭部、MT/V5野に相当する部位内で、目が合う動きに対する活動のほうが有意にやや前方に位置推定された。

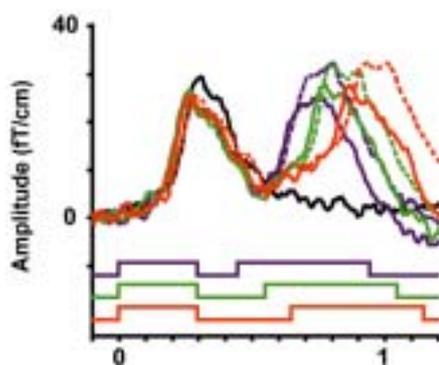
(Watanabe et al. Brain Res, 2006より引用)

5. 非輝度刺激を用いた高次視覚野のイメージング

脳波・脳磁図を使う時の制約の1つとして、脳内の

多くの部位が同時に賦活した場合、それらの反応が混ざってしまうという問題がある。我々はこの問題に対し、ランダムドットプリンキング (RDB) という特殊な視覚刺激 (非輝度刺激) を用いて対処している。通常の視覚刺激は図と地、つまり刺激パターンの内部と外部に輝度 (明るさ) の差をつけることによって、刺激パターンの形を表現する。だがRDB法では、パターン (例えば文字) の形を輝度の差ではなくランダムドットの動と静の区別によって表現する。つまり文字の内部のドットは静止状態であるのに対し、文字の外部のドットは運動状態を続ける。被験者はその静と動とのコントラストによって文字と背景を弁別できるため、通常のように両者の間に輝度の差がなくても文字を認識することが可能になる。この手法の最大の利点は、輝度変化に対して大きな反応を示す初期感覚野の神経活動は弱められる一方、紡錘状回や下側頭回などの高次視覚野の活動は比較的保たれることである。結果、記録される脳磁場反応は高次視覚野に発生源を持つシンプルな波形となる。

我々はこの方法を①プライミング効果 (同じ刺激が2連続で提示されると、2回目の知覚は1回目よりも短時間で可能になる現象)、②逆行性マスキング効果 (異なる2つの刺激を連続で出したとき、第1刺激の直後に第2刺激が来ると第1刺激が知覚できなくなる現象) という2つの心理現象に応用した。その結果、どちらの背後にも高次視覚野の神経処理の時間的変化が関わっていることを発見した。すなわち (1)プライミング効果によって2回目の刺激処理が促進されている時は、



高次視覚野におけるプライミング効果

2連発のRDB刺激によって誘起された脳反応。3種類の刺激間隔 (青: 150ms、緑: 250ms、赤: 350ms) の全てにおいて、同じ刺激が繰り返された時 (実線) の第2刺激への反応は、繰り返されなかった時 (破線) のそれよりも上昇・下降スピードともに速くなっている。黒線は第1刺激のみのコントロール条件。

(Noguchi et al., J Neurosci, 2004より引用)

実際それに合わせて高次視覚野の神経処理も速くなっていること (図) (2)マスキング効果で第1刺激が知覚不能になる時は、高次視覚野の内部で、第2刺激由来の神経反応が第1刺激由来のそれを中断させていること、などが明らかになった。また最近では第3のテーマとして時間感覚 (ある出来事に対して感じる主観的な時間の長さ) を扱い、我々の時間感覚が必ずしも正確でないという事実の裏には、神経処理の時間情報だけではなく、非時間情報をも使って時間感覚を構築するという脳の戦略があることを示した。

主要文献 (著者のアルファベット順)

- 1) Fujioka T, Ross B, Kakigi R, Pantev C & Trainer LJ (2006) One year of musical training affects development of auditory cortical-evoked fields in young children. *Brain*, 129: 2593-2608.
- 2) Gunji A, Ishii R, Chau W, Kakigi R & Pantev C (2007) Rhythmic brain activities related to singing in humans. *Neuroimage*, 34: 426-434.
- 3) Hoshiyama M, Kakigi R, Takeshima Y, Miki K & Watanabe S (2006) A new method of subliminal stimulation using color-opponent flicker. *Hum Brain Mapp*, 27: 811-818.
- 4) Inui K & Kakigi R (2006) Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol*, 96: 775-784.
- 5) Inui K, Tsuji T & Kakigi R (2006) Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex*, 16: 355-365
- 6) Inui K, Okamoto H, Miki K, Gunji A & Kakigi R (2005) Serial and parallel processing in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex*, 16: 18-30.
- 7) Kaneoke Y (2006) Magnetoencephalography: In search of neural processes for visual motion information. *Prog Neurobiol*, 80: 219-240.
- 8) Kida T, Wasaka T, Inui K, Akatsuka K, Nakata H & Kakigi R (2006) Centrifugal regulation of human cortical responses to a task-relevant somatosensory signal triggering voluntary movement. *Neuroimage*, 32: 1355-1364.
- 9) Miki K, Watanabe S, Honda Y, Nakamura M &

- Kakigi R (2007) Effects of face configuration and features on occipitotemporal activity when viewing eye movement. *Neuroimage* (in press)
- 10) Nakamura M, Kaneoke Y, Watanabe K & Kakigi R (2004) Visual information process in Williams syndrome: intact motion detection accompanied by typical visuospatial dysfunctions. *Eur J Neurosci*, 16: 1810-1818.
 - 11) Nakata H, Inui K, Wasaka T, Akatsuka K & Kakigi R (2005) Somato-motor inhibitory processing in humans: a study with MEG and ERP. *Eur J Neurosci*, 22: 1784-1792
 - 12) Noguchi Y & Kakigi R (2006) Time representations can be made from non-temporal information in the brain: an MEG study. *Cereb Cortex*, 16: 1797-1808.
 - 13) Noguchi Y, Inui K & Kakigi R (2004) Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream. *J Neurosci*, 24: 6283-6290.
 - 14) Ojima S, Nakata H & Kakigi R (2005) An ERP study of second language learning after childhood: effects of proficiency. *J Cogn Neurosci*. 17:1212-1228.
 - 15) Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, Kubo T & Pantev C (2005) The dependence of auditory evoked N1m decrement on the bandwidth of preceding notch-filtered noise. *Eur J Neurosci*, 21: 1957-1961.
 - 16) Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K & Kakigi R (2006) Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*, 16: 1289-1295.
 - 17) Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K & Kakigi R (2004) Facilitation of A δ -fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 62: 2176-2181.
 - 18) Tsuji T, Inui K, Kojima S & Kakigi R (2006) Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain*. 123: 3223-3231.
 - 19) Wasaka T, Nakata H, Akatsuka K, Kida T, Inui K & Kakigi R (2005) Differential modulation in human primary and secondary somatosensory cortices during the preparatory period of self-initiated finger movement. *Eur J Neurosci*, 22: 1239-1247.
 - 20) Watanabe S, Kakigi R, Miki K & Puce A (2006) Human MT/V5 activity on viewing eye gaze changes in others: A magnetoencephalographic study. *Brain Res*. 1092: 152-160.

統合生理研究系 生体システム研究部門 第Ⅱ期

森 茂 美 (1993-2002)

旭川医科大学に教授として19年間に在籍した森茂美は1993年4月1日付けで生理学研究所に配置換えとなり、生体システム部門を担当することとなった。森は村瀬寛哉技官(1993-1995)、高須千慈子技官(1993-2002)の協力を得て、電気生理学実験用の大型シールドルームを作ることから生体システム研究部門の立ち上げを始めた。その一方で旭川医科大学から大学院修了直後の岩切裕昌博士(1993-1995)を、和歌山医科大学から宮下英三助手(1993-2001;現東京工業大学助教授)を生理学研究所助手として、モンリオール大学に招かれ研究を進めていた松山清治旭川医科大学助手を助教授(1993-1999;現札幌医科大学助教授)として生体システム部門に迎え基本的な研究体制を確立した。1994年には旭川医科大学から中隋克己博士を助手(1994-2001;現近畿大学講師)として、1997年には秋田大学医学部から森大志博士を助手(1997-2003;現山口大学助教授)として迎えることが出来た。1995年には村瀬寛哉技官が退職し、その後任として森将浩技官(1995-2001)が加わった。受託大学院生としては、旭川医科大学から本間裕、横山貴康、浅野目充大学院生が、岐阜大学医学部からは久世文也大学院生が研究スタッフに加わり、それぞれ優秀な研究成果を上げ、旭川医科大学および岐阜大学から医学博士の学位を授与された。さらに非常勤研究員として岡山大学医学部から松井利浩氏(1998-2000)が研究スタッフに加わった。博士大学院生としては奥村哲君(1998-2001、東京医科歯科大卒、現千葉大学)と橘篤導君(1999-2003、奈良先端科学大修士卒、現神奈川歯科大学)の2名が当部門において研究を進め、課程修了と共に理学博士の学位を授与された。

生理学研究所には国外から研究者を招聘する幾つもの制度に恵まれている。森茂美は在任中にこれらの制度によってイギリスからT. Sears教授とT.W. Ford博士(Institute of Neurology and UMDS, St. Thomas Hospital, London, UK)を、アメリカからはD.G. Stuart教授とC. Boliek博士(University of Arizona,

Tucson, USA)を、スウェーデンからはE. Jankowska教授(Goteborg University, Goteborg, Sweden)、ハンガリーからはK. Kekesi博士とA. Dobolyi博士(Eötvös Lorand University, Budapest, Hungary)を、ポーランドからはJ. Czarkowska-Bauch博士とM. Skup博士(Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland)を、ブルガリアからはN. Ganchev博士(Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria)をそれぞれ外国人研究員として招聘し、当部門における研究を推進することが出来た。Sears教授、Stuart教授とJankowska教授は若手研究者および大学院生の指導にもあたった。A. Dobolyi博士は非常勤研究員として生理学研究所に在籍(1998-2000)した。

森茂美は生理学研究所における在任期間が定年退職(2002年3月31日)までの9年間と限定されていたことから、過去30年余にわたる研究の成果を考慮に入れて、生体システム研究部門における研究を次の2分野とし、研究を重点的に推進することを計画した。

1. 四足歩行運動の制御機序；

森茂美は旭川医科大学に赴任するまで姿勢の制御機序に関するシステム論的研究を進めていた。1973年には日本学術振興会とソ連邦科学アカデミーとの間で戦後初めて締結された研究者交流協定に基づき、交換教授としてソ連邦科学アカデミーに派遣された。帰国後新しい観点からこの分野の研究を進め、小脳・脳幹・脊髄など大脳皮質下にある姿勢と歩行の要素的制御機構を機能統合することが歩行運動の遂行に必須な条件であることを明らかにした。生理学研究所ではこれらの制御に関わる脳幹・脊髄神経機構の働きを小脳がどのように支配しているのか、小脳による歩行運動の発動・制御機序の解明を目的とした。

2. 二足歩行運動の制御機序；

高齢化が急速に進んだ今日、ヒトの二足歩行制御に

関わる脳機序を明らかにすることが社会医学的観点からも要求されるようになった。この要求に応えるためには高次脳による二足歩行運動の発動および制御の脳機序について、その実態を明らかにする必要がある。私たちは生後2年未満のニホンサルに条件付け歩行運動課題を長期間にわたって規則的に与えた。そして脳・神経系や筋骨格系をふくむ身体の発育・発達に伴いサルが流れベルト上で直立二足歩行する能力を獲得出来ることから、二足歩行動物モデルを確立することが出来た。この動物モデルの歩容を運動力学的に解析すると共に、二足歩行の遂行時に脳活動が増強する領域を陽電子断層法（PET）で同定した後にそれら増強領域の機能を一時的にブロックした。そして観察された脱落機能から、二足歩行運動の発動と制御に関わる大脳皮質および皮質下機構の実態を理解しようと試みた。

研究業績：

生体システム研究部門における主要な研究成果は次の3項目に要約される。その第1は、国内外の研究者に先駆けてネコの小脳内に四足歩行運動を誘発できる小脳歩行誘発野、cerebellar locomotor region CLRを同定し、CLRから始まる歩行発動信号が脳幹から下行する網様体脊髄路と外側前庭脊髄路によって脊髄に伝達されること、第2に、これら二つの運動下行路の単一軸索について、軸索側枝による頸髄・腰髄膨大部の支配様式を微小形態学的に同定出来たことと、後肢の歩行リズム形成に関わる介在神経細胞を電気生理学的並びに形態学的に同定したことである。第3に、ニホンサルが歩行運動学習によって直立歩行能力を獲得出来ることから、その歩容を運動力学的観点から解析しヒトの歩容と比較することが出来たこと、さらに同一サルの四足および二足歩行時に神経活動が増強する大脳と小脳領域をPETによって明らかに出来たことなどである。

1. 小脳歩行誘発野の同定

本研究項目では大脳から脳幹を完全に離断したネコ（除脳ネコ歩行標本）を実験動物として用い、すでに同定されている中脳歩行誘発野mesencephalic locomotor region MLRと機能的に類似した歩行誘発野が小脳にも存在するか否かを実験的に検証した。そのた

め除脳ネコ歩行標本の頭部や腹部を流れベルト上に固定した後に、微小刺激電極を三次元的に小脳の白質および灰白質部にシステマチックに刺入し電気刺激した。この研究から小脳の正中中部で極めて限局した白質部を連続的に微小電気刺激すると、MLR刺激で誘発される歩容と同様な歩容が再現性をもって誘発できることを確認した。この部位に加える刺激を強くすると、ネコの歩容はslow walk、fast walk、trot、gallopまで変化した。MLRとこの部位に、歩行運動が誘発できる閾値下の刺激を加算して加えると、閾値上の単独刺激で誘発できる歩容と同様な四足歩行運動を誘発することが出来た。これらの観察成績から小脳白質の歩行誘発部位を小脳歩行誘発野CLRと呼ぶことにした。

私たちはCLRが白質内にあることから線維束であるという仮説をたて、通過線維がどの神経核から始まるのか、その線維はどの部位に終わるのかを確認しようと試みた。そのためCLRを同定した後、電気的に刺激部位を微小破壊しその部位に神経標識物質を注入した。注入から約24時間後に小脳・脳幹を取り出し前額断面の連続組織切片を作成した。この方法によって、脳幹に向かう神経線維（軸索）が順行性に、左右両側の室頂核神経細胞が逆行性に標識できた。私たちは連続切片の標識像から、CLRは左側および右側の室頂核細胞から始まり、反対側の脳幹に向かって下行する軸索が交叉する小脳白質の正中中部に一致すること、さらに標識終末が網様体細胞および前庭神経核細胞とclose appositionを形成していることを確認した。

歩行標本のCLRを電気刺激すると、網様体脊髄路細胞および前庭脊髄路細胞の多くはmonosynaptic latencyで応答した。このことは室頂核から始まる歩行運動の発動信号が室頂核—網様体脊髄路と室頂核—前庭脊髄路を介して脊髄に伝達されることを示している。さらに中枢無傷ネコの小脳歩行誘発野に慢性刺激電極を留置し、手術操作からネコが十分に回復した状態でその部位を連続刺激すると、ネコは注意深く一歩一歩歩き出すようになることも確認した。これらの成績からネコの小脳内にも歩行運動を発動できる神経機構が存在することを明らかにした。この研究成果は小脳のもつ多様な歩行制御機能に新たな側面を加えたbreak throughとして国際的にも高く評価され、この分野の国際的専門誌であるJ. Neurophysiol.の表紙を飾ることとなった。

主要文献

- 1) Homma, Y., Nonaka, S., Matsuyama, K., and Mori, S., (1995) Fastigiofugal projection to the brainstem nuclei in the cat: an anterograde PHA-L tracing study. *Neurosci. Res.*, 23: 89-102.
- 2) Asanome, M., Matsuyama, K., and Mori, S., (1998) Augmentation of postural muscle tone induced by the stimulation of the decussating fibers in the middle of the cerebellar white matter in the acute decerebrate cat. *Neurosci. Res.*, 30: 257-269.
- 3) Mori, S., Matsui, T., Kuze, B., Asanome, M., Nakajima, K., and Matsuyama, K., (1999) Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J. Neurophysiol.*, 82: 290-300.
- 4) Mori, S., Matsui, T., Mori, F., Nakajima, K., and Matsuyama, K., (2000) Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russell in the cerebellum. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 78: 945-957.
- 5) Mori, S., Nakajima, K., Mori, F., and Matsuyama, K., (2004) Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Prog. Brain Res.* (Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement. Eds. S. Mori, D.G. Stuart, and M. Wiesendanger), 143: 341-351.

2. 網様体脊髄路・外側前庭脊髄路の単一軸索とその側枝による髄節の多重支配様式、および歩行リズムの形成にかかわる交連介在ニューロンの発射特性と微小形態

網様体脊髄路や外側前庭脊髄路などの運動下行路を構成する単一軸索が脊髄髄節をどのように支配しているのかその実態を理解するため、成ネコを実験動物として順行性の神経標識物質であるPHA-Lを脳幹の目標部位に微小注入した。PHA-Lは注入部位の神経細胞体に取り込まれ、軸索流動によってその終末部位まで運ばれる。PHA-Lを標識すると単一軸索の脊髄内走行様式を吻尾側方向に連続して追跡することが出来る。松山助教授を中心とする研究グループは、主軸索

から側枝がどのように分枝するのか？軸索側枝は脊髄髄節の灰白質をどのように支配しているのか？などの疑問に答えるため、1頭のネコから4000枚を超える脳幹・脊髄の連続切片（厚さ：50 μ m）を作成し、隣り合う切片から単一軸索の脊髄支配様式を追跡するという極めて困難な解析手法を確立した。そして同一ネコ標本において複数の網様体脊髄路線維を同定し、単一軸索が脊髄を下行するとともに、前肢および後肢支配の頸膨大部や腰膨大部など連続した髄節レベルにおいて複数の軸索側枝を多重に分枝すること、それらの終末線維は灰白質内で分枝を繰り返し介在ニューロンプールを神経支配しているという微小形態学的証拠を提出した。

さらにネコの腰髄部で左右の連絡に関わる交連介在ニューロンの“fictive locomotion”中における発射活動の記録とその微小形態を同定するという困難な試みにも成功した。最初に、MLR刺激で誘発される律動性神経活動を後肢筋支配の末梢神経から導出・記録し、この律動性神経活動に同期して発射する単一交連介在ニューロンの活動を微小ガラス管電極を用いて軸索内から記録した。その後、神経活動の記録に用いた微小ガラス管から神経標識物質を軸索内に電気泳動的に微小注入した。注入から5~24時間後に動物を灌流固定し、腰仙髄部を摘出し、注入部位を含む吻・尾側方向の連続切片を作成した。このような軸索内染色法と細胞体・軸索の再構成法を用いることによって、歩行リズムの形成に関わる介在ニューロンの微小形態が、軸索の分枝様式・終末線維の灰白質内走行様式を含めて初めて明らかとなった。

外側前庭脊髄路の単一軸索についても軸索側枝の分枝様式さらには終末線維の髄節支配様式を、網様体脊髄路線維で確立した標識手法を用いて解析し、それらの特徴を相互に比較した。これらの標識法に加えて免疫組織化学的神経標識法なども用い、大脳基底核のコリン含有細胞や脳幹網様体細胞に対するセロトニン含有神経線維の支配様式なども解析した。

主要文献

- 6) Matsuyama, K., Takakusaki, K., Nakajima, K., and Mori, S., (1997) Multisegmental innervation of single pontine reticulospinal axons in the cervico-thoracic region of the cat: anterograde PHA-L tracing study. *J. Comp. Neurol.*, 377: 234-250.

- 7) Matsuyama, K., Mori, F., Kuze, B., and Mori, S., (1999) Morphology of single pontine reticulospinal axons in the lumbar enlargement of the cat. A study using the anterograde tracer PHA-L. *J. Comp. Neurol.*, 410: 413-430.
- 8) Matsuyama, K., Nakajima, K., Mori, F., Aoki, M., and Mori, S., (2004) Lumbar commissural interneurons with reticulospinal inputs in the cat: morphology and discharge patterns during fictive locomotion. *J. Comp. Neurol.*, 474: 546-561.
- 9) Kuze, B., Matsuyama, K., Matsui, T., Miyata, H., and Mori, S., (1999) Segment specific innervation patterns of single vestibulospinal tract axons arising from the lateral vestibular nucleus in the cat: a PHA-L tracing study. *J. Comp. Neurol.*, 414: 80-96.
- 10) Matsuyama, K., Mori, F., Nakajima, K., Drew, T., Aoki, M., and Mori, S., (2004) Locomotor role of the cortico-reticular-reticulospinal-spinal-interneuronal system. *Prog. Brain Res. (Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement. Eds. S. Mori, D.G. Stuart, and M. Wiesendanger)*, 143: 239-249.
- 11) Okumura, T., Dobolyi, A., Matsuyama, K., Mori, F., and Mori, S., (2000) The cat neostriatum: relative distribution of cholinergic neurons versus serotonergic fibers. *Brain & Development*, 22: S27-S37.

松山助教授は2000年1月に札幌医科大学に赴任したが、その後介在ニューロンの研究においては世界の第一人者であるJankowska教授との共同研究をすすめ、外側前庭脊髄路の軸索側枝が腰髄レベルにおいて、リズム活動をする交連介在ニューロンとシナプス接続をするという実験的証拠も提出した。この研究成果は、*J. Neurophysiol.* (2004)に発表し国際的にも高い評価を得ることができシナプス接続を示す図はその表紙を飾ることにもなった。

3. ニホンサルの直立二足歩行；非侵襲的ニューロイメージング法による脳活性部位の同定

生後2年未満のニホンサル (*M. fuscata*)に条件付け歩行運動課題を長期間 (12か月) 定期的に与えると、サルは身体的な発育・発達と共に姿勢をより直立させ、流れベルト上で二足歩行する新しい能力を獲得する。サルは流れベルトの速度変化にも対応して歩く課題、

四足歩行から二足歩行に歩行パターンを変える課題も学習できる。これらの課題遂行時、歩行肢の運動力学的パラメーター、すなわち着地相時間 stance phaseおよび遊脚相時間 swing phaseと歩行頻度 stepping frequencyとの間に見られる関係は、四足歩行と二足歩行の間で基本的には変わらなかった。このことは、サルの大脳および小脳など脊髄より上位にある神経機構はCPGなどの歩行リズム形成神経機構 (下位の神経機構) の働きを巧みに修飾し、四足あるいは二足歩行パターンを作り出していることを示唆する。

この推定を検証するため、四足歩行および二足歩行時に活動を選択的に増強する脳領域をPETによって同定した。四足歩行時に小脳では左右両側性に虫部 vermis、傍虫部 para-vermisそして小脳半球 hemisphere 領域で活動の増加が観察できた。大脳では左右両側の1次運動野 primary motor area (M1) の狭い領域で活動の増加が観察できた。二足歩行時に小脳では左右両側の虫部領域で、大脳では左右両側M1の比較的広い領域、さらに補足運動野 supplementary motor area (SMA) と運動前野 premotor area (PMA) の背側領域で活動の増強が観察できた。これらの成績から、小脳と脳幹を中心とする皮質下の神経機構が四足歩行の制御に、大脳と小脳そして脳幹を中心とする神経機構が二足歩行に際してそれぞれ重要な働きをしていることが明らかとなった。興味深いことに二足歩行時にサル脳で活動を増強した領域は健常ヒトの二足歩行時に活動を増強した脳領域とほぼ一致していた。

私たちは次にサルのM1およびSMA領域を露出し、皮質内微小電気刺激法によって股・膝・足関節など足運動支配領域の脳地図を作図した。脳地図に則り、GABAaのagonistであるムシモールを右側M1の足関節支配領域に微小注入し、M1機能をブロックしてみた。サルは左側足関節の背屈および底屈運動をリズムカルに繰り返すことが出来なくなり、左側肢の足背を流れベルト上につけたまま足をひきずる跛行を続けた。しかしながらM1ブロックサルでは直立姿勢の乱れを観察できなかった。一方、左右両側のSMAで股・膝関節支配領域をブロックすると、サルは直立に必要な後肢抗重力筋の筋トーンスを十分に作り出すことが出来なくなり、安定した直立姿勢の保持が著しく困難となった。二足歩行時にも反り返った姿勢をとったが長い間歩き続けることは出来なかった。これらの成績から

M1から始まる皮質脊髄路は下肢運動のstep-by-step controlに、SMAは歩行運動に随伴する姿勢筋の制御にそれぞれ重要な役割を担っていることが明らかとなった。

主要文献

- 12) Mori, S., Miyashita, E., Nakajima, K., and Asanome, M., (1996) Quadrupedal locomotor movements in monkeys (*M. fuscata*) on a treadmill: kinematic analyses. *NeuroReport*, 7: 2277-2285.
- 13) Mori, S., Matsuyama, K., Miyashita, E., and Nakajima, K., (1996) Basic neurophysiology of primate locomotion. *Folia Primatol.*, 66: 192-203.
- 14) Mori, F., Nakajima, K., Tachibana, A., Takasu, C., Mori, M., Tsujimoto, T., Tsukada, H., and Mori, S., (2004) Reactive and anticipatory control of posture and bipedal locomotion in a nonhuman primate. *Prog. Brain Res. (Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement. Eds. S. Mori, D.G. Stuart and M. Wiesendanger)*, 143: 191-198.
- 15) Nakajima, K., Mori, F., Takasu, C., Mori, M., Matsuyama, K., and Mori, S., (2004) Biomechanical constraints in hindlimb joints during the quadrupedal versus bipedal locomotion of *M. fuscata*. *Prog. Brain Res. (Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement. Eds. S. Mori, D.G. Stuart and M. Wiesendanger)*, 143: 183-190.
- 16) Tachibana, A., Mori, F., Boliek, C.A., Nakajima, K., Takasu, C., Mori, S., (2003) Acquisition of operant-trained bipedal locomotion in juvenile Japanese monkeys (*Macaca Fuscata*): A longitudinal study. *Motor Control*, 7: 388-410.
- 17) Mori, S., Mori, F., and Nakajima, K., (2006) Higher nervous control of quadrupedal vs bipedal locomotion in non-human primates; common and specific properties. In. *Adaptive Motion of Animals and Machines. (Eds. H. Kimura, K. Tsuchiya, A. Ishiguro and H. Witte)*, Springer-Verlag, Tokyo, pp. 53-65.
- 18) Mori, F., Nakajima, K., and Mori, S., (2006) Control of bipedal walking in the Japanese monkey, *M. fuscata*: Reactive and anticipatory control mechanisms. In. *Adaptive Motion of Animals and*

Machines. (Eds. H. Kimura, K. Tsuchiya, A. Ishiguro and H. Witte), Springer-Verlag, Tokyo, pp. 249-259.

私（森茂美）は生理学研究所に赴任した際に“生理学研究所の恵まれた研究資源を利用することによってのみ実行可能な研究課題のもとに研究を進めることが出来れば、退官後にもきっと良い思い出になることでしょう”という貴重なアドバイスを濱清研究所長から頂いた。この課題の一つが“ニホンサル二足歩行モデル”を確立することであった。新しい実験モデルを確立することはサルにとっても研究スタッフにとっても新たな学習と忍耐を必要とする困難な課題であったが、幸いなことに生体システム研究部門に所属していたスタッフ全員の努力によって問題点をクリアすることができた。その一方では（株）浜松ホトニクス中央研究所、塚田秀夫博士の研究協力を頂きPETによって、四足および二足歩行時に選択的に活動を増強する大脳および小脳領域を同定することができた。サル大脳皮質の機能局在と皮質機能の一時的ブロックについては、東京都神経研に在職中の南部篤博士から研究協力を頂いた。小脳領域についてはその機能をすでにネコで同定できた小脳歩行誘発野の機能と関連づけて考察することも可能となり、この研究分野において新しい1ページを書き加えることが出来たと考えている。9年間にわたる本研究分野の推進に努力を惜しまなかった研究スタッフ、研究協力者の全員に心からの謝意を申し述べたい。

統合生理研究系 生体システム研究部門 第Ⅲ期

南部 篤 (2003-)

研究スタッフ

2002年3月に森 茂美教授が定年退官になったが、その後も森 大志助手らを中心に、歩行運動の中枢制御の研究が継続されていた。2002年11月に教授として南部 篤が(財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所より着任し、大脳皮質-大脳基底核連関による随意運動の脳内制御機構というテーマに移行した。2003年4月に畑中伸彦が助手として、橘 吉寿が非常勤研究員(2003年11月より助手)として研究グループに加わり、霊長類を用いた大脳基底核研究が本格的に始動した。当初より喜多 均教授(米国テネシー大学医学部)が、年3~4ヶ月間滞在し共同研究を行っているが、これは現在も続いている。森 茂美教授時代に引き続き高須千慈子技官が担当であったが、2003年7月に退職したのに伴い伊藤昭光技官に変更となった。森 大志助手が2004年1月に山口大学農学部に助教授として転出した。その後2005年より知見聡美が研究グループに加わり(2006年4月から助手)、げっ歯類を用いた新たな研究テーマがスタートした。主なスタッフを以下に記す。なお2005年の法人化に伴い、従来の生体調節研究系から統合生理研究系生体システム研究部門となった。

1. 助手

森 大志 (~2003.12。現：山口大学農学部助教授)、畑中伸彦 (2003.4~現在)、橘 吉寿 (2003.11~現在)、知見聡美 (2006.4~現在)

2. ポスドク

橘 篤導 (~2003.3。現：神奈川歯科大学特別研究員)、橘 吉寿 (2003.4~2003.10)、知見聡美 (2005.1~2006.3)

3. 技術職員

高須千慈子 (~2003.7)、伊藤昭光 (2003.7~現在)

4. 技術補佐員

小波蔵知子 (2003.10~2005.5)、宮本香奈 (2005.6~現在)

5. 長期滞在した研究者

喜多 均 (2003.1~2003.3、2004.1~2004.3、2005.1~2005.3、2006.1~2006.3など。米国テネシー大学医学部教授)、田 風 (2006.1~2006.7。中国廈門大学医学院講師)

6. 大学院学生・特別協力研究員

高良沙幸 (2005.4~現在)、岩室宏一 (2006.1~現在)、高原大輔 (2006.4~現在)

研究活動

随意運動の脳内制御機構、とくに大脳皮質-大脳基底核連関による制御機構の解明を目指して、霊長類、げっ歯類を用いて神経生理学および神経解剖学的検索を行っている。また、これら運動中枢が障害された際の病態や、治療メカニズムの研究なども行っている。

1. 大脳基底核を巡る神経回路 文献(3), 5)

現在、大脳基底核を巡る神経回路は、大脳皮質-線条体-淡蒼球内節という直接路と、大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節という間接路に分けて考えられることが多い。しかし、これら以外にも大脳皮質-視床下核-淡蒼球内節という経路が存在することを明らかにし「ハイパー直接路」という名称をつけた。大脳皮質を電気刺激し、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節から神経活動の記録を行うと、早い興奮+抑制+遅い興奮という3相性の反応パターンを示す。大脳基底核を構成する諸核で記録したり、記録しているニューロンの近傍あるいは他の大脳基底核に薬物を注入する実験により、早い興奮・抑制・遅い興奮が、それぞれハイパー直接路・直接路・間接路を経由することがわかった。また、淡蒼球内節は高頻度の自発発射を示すが、これも3経路によって制御されていることが示された。

さらに実際の随意運動遂行に際して、3経路がどのように働いているか明らかにするため、運動課題遂行

中の大脳基底核から神経活動の記録を行ったり、上記と同様な方法で神経伝達を特異的にブロックする実験を行っている。

2. 大脳基底核疾患の病態 文献2), 4)

大脳基底核が侵されると、例えばパーキンソン病などのように重篤な運動障害を示す。パーキンソン病モデル動物の大脳基底核よりニューロン活動を記録して、このような疾患の病態を明らかにしようとしている。その結果、直接路を介する信号伝達が減少したり、淡蒼球で発振現象が起っていることがわかってきた。一方、大脳基底核疾患の治療法として、大脳基底核の一部を壊したり、慢性的に電気刺激を加えたりする定位脳手術が行われるようになってきた。そのメカニズムについて調べたところ、視床下核脳深部刺激療法の際には、視床下核—淡蒼球外節—淡蒼球内節という経路が重要な働きを示すことがわかった。最近では霊長類ばかりでなく、疾患モデルが豊富なげっ歯類を用いた検索を始めている。

3. 大脳基底核を巡る線維連絡の解剖学的研究

文献1), 6), 7), 8)

上記のような生理学的実験の前提として、大脳基底核のどの部分とどの部分とが線維連絡があるのか、詳細に調べる必要がある。高田昌彦副参事研究員（東京都神経科学総合研究所）、泰羅雅登教授（日本大学医学部）らと協力して、大脳基底核を巡る線維連絡について神経解剖学的に調べている。

4. ヒトの定位脳手術

ヒトの大脳基底核疾患の治療として、大脳基底核の一部を凝固したり大脳基底核に刺激電極を埋め込み慢性的に電気刺激を加える定位脳手術が行われるようになってきた。板倉 徹教授（和歌山県立医科大学脳神経外科教室）と協力して、ヒトに手術を行う際、神経生理学の知識を応用してターゲット同定の精度を向上させたり、手術時に記録されたニューロン活動を解析することにより、大脳基底核疾患の病態を調べている。

5. 歩行運動の中枢制御

森 大志助手が在任中、大脳皮質による二足歩行の

制御メカニズムを、霊長類を用い電気生理学的手法あるいはPETを用いて検索した。現在も、稲瀬正彦教授、中隴克己講師（近畿大学医学部）、森 大志助教授との共同研究として継続されている。

6. その他

2005年7月に当部門が中心となって、第20回日本大脳基底核研究会（JBAGS）を「基礎と臨床の融合を目指して」というテーマで愛知県豊橋市で開催した。100名を越す臨床医学系と基礎医学系の研究者が参加し、大脳基底核の機能や疾患を中心に率直に話し合うことができ、有意義な研究会となった。

主要文献

- 1) Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Inoue T & Takada M (2005) Input-output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. *J Comp Neurol*, 492:401-425.
- 2) Kaneda K, Tachibana Y, Imanishi M, Kita H, Shigemoto R, Nambu A & Takada M (2005) Downregulation of metabotropic glutamate receptor 1a in globus pallidus and substantia nigra of parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*, 22:3241-3254.
- 3) Kita H, Nambu A, Kaneda K, Tachibana Y & Takada M (2004) Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake-monkeys. *J Neurophysiol*, 92:3069-3084.
- 4) Kita H, Tachibana Y, Nambu A & Chiken S (2005) Balance of monosynaptic excitatory and disinhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci*, 25:8611-8619.
- 5) Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A (2006) Origins of GABA_A and GABA_B receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J Neurosci*, 26:6554-6562.
- 6) Miyachi S, Lu X, Inoue S, Iwasaki T, Koike S, Nambu A & Takada M (2005) Organization of multi-synaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneu-

ronal transport of rabies virus. *J Neurosci*, 25:2547-2556.

- 7) Tachibana Y, Nambu A, Hatanaka N, Miyachi S & Takada M (2004) Input-output organization of the rostral part of the dorsal premotor cortex, with special reference to the corticostriatal projection. *Neurosci Res*, 48:45-57.
- 8) Takada M, Nambu A, Hatanaka N, Tachibana Y, Miyachi S, Taira M & Inase M (2004) Organization of prefrontal outflow toward frontal motor-related areas in macaque monkeys. *Eur J Neurosci*, 19:3328-3342.

生体調節研究系 高次液性調節研究部門

宮 下 保 司 (1996-2002)

私は1996年4月から2001年3月まで客員教授として、当時、生体調節研究系高次液性調節研究部門と呼ばれた部門に在籍した。その後の組織改変により現在はこの部門は存在しない。1997年11月から1999年9月まで、当時京都大学霊長類研究所・助教授をされていた櫻井芳雄博士に客員助教授をお勤めいただいた。櫻井博士は現在は京都大学文学部心理学教室・教授として活躍されている。1999年10月から2001年3月まで、当時自治医科大学・助教授をされていた永雄総一博士に客員助教授をお勤めいただいた。永雄博士は現在は理化学研究所脳科学総合研究センター・チームリーダーとして活躍されている。1996年4月から2001年3月までの私の全在任期間にわたり、納家勇治博士に当部門の助手をお勤めいただいた。納家博士は現在は米国ニューヨーク州立大学リサーチサイエンティストとして活躍されている。また、私の全在任期間にわたり、技官として伊藤昭光氏に多大のご尽力をいただいた。私の在任期間に、当部門では4名のポスドク・大学院生および技術員1名が専任として研究活動をおこなった。そのうち、吉田正俊博士は生理学研究所・助手、竹田真己博士は東京大学医学部・助手として現在活躍されている。

この期間中に当部門がおこなった研究は多岐にわたるが、本稿ではその中でも大脳認知記憶のメカニズム、なかんずくマカクザル大脳側頭葉における情報処理についての電気生理学的・形態学的研究に絞って報告する。

1. 陳述記憶の記銘と想起は新皮質と大脳辺縁系、さらにこれらの間の相互作用に依存する。視覚長期記憶の貯蔵庫と考えられる下部側頭葉は、TE野と傍嗅皮質という細胞構築学的に異なる2つの領域から構成されている。これら2つの隣接する領域は互いに多くの神経線維を投射しているが、TE野が視覚腹側路の最終段階であるのに対し、傍嗅野は辺縁系の一部である。TE野から傍嗅皮質へ順方向に送られる視覚情報は記憶の記銘に作用するとの仮説があ

るが実験的証拠は存在しなかった。我々は、視覚性対連合記憶課題の実験パラダイムを用いながら、微小電極を用いた単一神経活動記録による機能マッピングを行った。手順は以下の通り。まず刺激としては、コンピューターで生成した24枚のフーリエ図形をランダムに組み合わせて12個の図形対を作った。実験における各試行では、サルがモニター前のレバーを引くと白点が現れた後に手掛かり図形として24枚の図形のうちからランダムに選ばれた一枚の図形が提示され、遅延期間の後、選択図形として2枚の図形が提示される。一方は正解 [手掛かり図形の対となる図形 (以降、対連合図形 (paired associate) と呼ぶ)] であり、もう一方は正解の図形対以外から選ばれた。サルが正解の図形を選べると、サルは報酬としてジュースを与えられた。不正解の場合、サルには報酬は与えられず、罰も与えられない。単一ニューロン活動を多数のTE野ニューロンと36野 (傍嗅野内でTEに隣接する領域) ニューロンから記録し、ニューロンの性質・分布の違いを解析した。その結果、連合記憶の指標である対記銘指数 (Pair-Coding Index, PCI) はTE野に比して36野では極めて大きく、一方、一般的な刺激選択性はTE野と36野では殆んど変わらないことが明らかになった。すなわち対連合記憶はニューロン反応選択性の特異的な変化によって形成されるものであり、TE野から36野への前向き情報処理が連合記憶形成の重要なステップであることがあきらかになった (Naya, Y., Yoshida, M. & Miyashita, Y. J. Neurosci. 23, 2861-2871, 2003)。

2. TE野と36野のニューロン活動の違いは、単に提示された視覚刺激に対する知覚反応性に反映するだけではない。対連合記憶課題の遅延期間におけるニューロン発火は、視覚刺激の短期的記憶および想起すべき対連合図形に対する選択性にも反映される。視覚刺激の短期的記憶の指標である対保持指数 (Pair-Holding Index, PHI) および対連合図形想起

の指標である対想起指数 (Pair-Recall Index, PRI) によって定量化すると、PHI はTE野と36野で大差は無いが、PCIはTE野の方が36野に比べて大きいことが明らかになり、記憶想起過程におけるTE野と36野の役割の違いが示された (Naya, Y., Yoshida, M., Takeda, M., Fujimichi, R. & Miyashita, Y.: Eur. J. Neurosci. 18, 2915-2918, 2003)。

3. 脳の情報処理では、感覚入力を受ける感覚領野から運動出力を指令する運動領野へ向かって、隣り合う領野が次々と信号を受け渡して行く階層的情報処理が主に考えられてきた。しかし、感覚刺激を手がかりとして記憶を想起するときにはこの原理が成立せず、記憶を形成する役割を担っている大脳辺縁系から逆向きに想起情報が伝播して行くことを発見した。実際、手がかりとなる視覚信号自体は、大脳側頭葉新皮質のTE野から、古い皮質である傍嗅野へと前向きに伝わることを確かめた。次に、記憶想起信号の伝わる向きを反応潜時から計測すると、まず傍嗅野に想起対象を表す信号が現われ、その後、次第にTE野のニューロン群が想起対象をコードするようになることが判明した。この結果は、記憶想起信号が大脳側頭葉内を、感覚信号とは逆方向に伝播することを示しており、記憶想起の障害がどのようなメカニズムによって起こるかを解析する基礎を与える (Naya, Y., Yoshida, M. & Miyashita, Y. Science 291, 661-664, 2001)。
4. 上記のようなTE野から36野へのニューロン反応選択性の特異的变化 (対記憶指数の変化) は、どのような細胞生物学的メカニズムによっておこるのだろうか? 我々は、この変化の基礎となる形態的变化を以下のようにして調べた。まず、36野において記憶ニューロンが多数局在する部位 (hotspot) を同定し、その部位に逆行性蛍光トレーサー (例えば、Fast Blue) を微量注入する。36野内の近傍に他の2種類の逆行性トレーサー (例えば、Diamigino Yellow、Choleratoxin B) を注入する。TE野内における3種類の標識分布を定量解析することにより、hotspotへ投射するTEニューロンの36野内の軸策発散度 (axonal divergence) は、それ以外のTEニューロンよりも小さいことが示された。すなわち、対記憶指数の変化は、ニューロン軸策側枝の特異的刈り込み (pruning) という形態変化を伴うことがあ

きらかになった (Yoshida, M., Naya, Y. and Miyashita, Y.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 4257-4262, 2003)。

この報告では生理研における専任研究員が筆頭著者である論文内容を中心に述べたが、論文リストとしては私の在任期間に私の研究室で行われた主なものを、生理研における専任研究員が筆頭著者でないものも含めて挙げた。

主要文献

1. Hasegawa, I., Fukushima, T., Ihara, T. and Miyashita, Y.: Callosal window between prefrontal cortices: cognitive interaction to retrieve long-term memory. Science 281, 814-818, 1998.
2. Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara K. and Miyashita, Y.: Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. Nature Neuroscience 1, 80-84, 1998.
3. Nakahara, K., Hayashi, T., Konishi, S. and Miyashita, Y.: Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. Science 295, 1532-1536, 2002.
4. Naya, Y., Sakai, K. and Miyashita, Y.: Activity of primate inferotemporal neurons related to a sought target in pair-association task. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 2664-2669, 1996.
5. Naya, Y., Yoshida, M. and Miyashita, Y.: Backward spreading of memory retrieval signal in the primate temporal cortex. Science 291, 661-664, 2001.
6. Naya, Y., Yoshida, M., Takeda, M., Fujimichi, R. and Miyashita, Y.: Delay-period activities in two subdivisions of monkey inferotemporal cortex during pair association memory task. Eur. J. Neurosci. 18, 2915-2918, 2003.
7. Naya, Y., Yoshida, M. and Miyashita, Y.: Forward processing of long-term associative memory in monkey inferotemporal cortex. J. Neurosci. 23, 2861-2871, 2003.
8. Tokuyama, W., Okuno, H., Hashimoto, T., Li, Y.X.

and Miyashita, Y.: BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex.

Nature Neuroscience 3, 1134-1142, 2000.

9 . Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I. and Miyashita, Y.: Top-down signal originating from the prefrontal cortex for memory retrieval.

Nature 401, 699-703, 1999.

10. Yoshida, M., Naya, Y. and Miyashita, Y.: Anatomical organization of forward fiber projections from area TE to perirhinal neurons representing visual long-term memory in monkeys.

Pro c. Natl. Acad. Sci. USA 100, 4257-4262, 2003.

統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト 第Ⅱ期

橋本 勲 (1997-1999)

私は1997年4月1日から1999年12月31日まで客員教授として当部門に席を置いた。当時、東京都精神医学総合研究所の精神生理部門の参事研究員(部長)を務めており兼務として東京と岡崎での研究がスタートした。当部門の助手は1名で福島達臣が1997年4月1日から1998年3月31日まで、また佐久間研二が1998年4月1日から1999年12月31日まで在籍したが、後半はイギリスに留学のため不在であった。柿木隆介教授にお願いし、毎月1回3日間連続で脳磁図計測装置を使わせてもらうことになった。

実験参加者は以下のとおりであった。

福島 達臣 統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト助手

佐久間研二 統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト助手

井口 義信 東京都精神医学総合研究所・脳機能解析研究部門研究員

多喜乃亮介 白梅学園短期大学・心理学科助教授

木村 友昭 筑波技術大学・鍼灸学科助手

尾崎 勇 青森県立保健大学・理学療法学科科長・教授

本間 生夫 昭和大学医学部・第2生理学教授

斉藤 泰彦 足利工業大学・経営工学科教授

加藤 正哉 自治医科大学救急医学講師

中野 修治 東芝柳町工場健康管理センター医師

岩瀬 嘉志 順天堂大学医学部整形外科講師

非侵襲的脳機能計測技術の中でも脳磁図は空間的にも時間的にも高い精度を有しており、21世紀脳科学の発展に重要な貢献をするものと期待されている。極めて要素的な末梢神経活動から、大脳皮質1次感覚野の機能、更には高次脳機能へと研究を展開する過程でいくつかの新しい発見があった。

1. 高周波振動の生理学

体性感覚野からは600Hz前後の高周波振動が観測され、覚醒時に増強し、睡眠時に消失する。この振動が

3b野から発生し、実験条件、発達、加齢、学習、訓練、神経疾患などにより変化することを観測し、多くの論文として報告してきた。高周波振動の生理学的背景として視床からの投射線維が収束する3b野の4層に存在する抑制介在細胞が有力な候補として浮かび上がってきた。現在、この仮説をめぐる当研究グループとドイツ・米国のグループが脳磁場研究を活発に展開するとともに、神経生理学者による動物実験によって仮説の検証が行われている。

2. 1次感覚野錐体細胞からの水平線維による情報伝達

大脳皮質内情報伝達の重要なルートとして錐体細胞からの水平線維が神経生理学的研究によりクローズアップされてきた。本研究グループは磁場計測により、水平線維を介して駆動される錐体細胞群の活動を体性感覚野で観測した(Hashimoto et al., 2000; Kimura & Hashimoto, 2001)。しかし体性感覚野でどのような情報が水平線維を通じて統合されるのかまだ不明である。病態生理学的には水平線維を介して、てんかん活動が伝播することが知られており、この線維を選択的に切断する手術が治療法として試みられている。これからの研究の発展が期待できる分野である。

3. 1次感覚皮質の超早期可塑性

脳には外界の変化に対する適応能力があり、神経可塑性と呼ばれている。通常は入力遮断(末梢神経切断)や増強(訓練)による長期的に安定した可塑性をいう。本研究グループは注意を向ける対象如何により時々刻々変化する超早期可塑性の発現を観測した。体性感覚野においては空間的な注意により脳内表現が変化した(Iguchi et al., 2001)。これらの一過性脳内表現の変化はトップダウン的に制御されているものと推察された。

以下に掲げる原著論文は私の生理学研究所在任中に行われた実験に基づくものである。ただし最後に掲げた論文は1998年3月に開催された第24回生理学研究所

国際シンポジウムにおける会長講演の内容をまとめたものである。

朝早くから夜遅くまで統合生理研究施設の最高の環境で脳磁図計測に没頭できたことは幸せであった。

主要文献

- 1) Iguchi Y, Hoshi Y, Hashimoto I. Selective spatial attention induces short-term plasticity in human somatosensory cortex. *NeuroReport* 12, 3133-3136, 2001
- 2) Ozaki I, Yaegashi Y, Kimura T, Hashimoto I. Dipole orientation differs between high-frequency oscillations and N20m current sources in human somatosensory evoked magnetic fields to median nerve stimulation. *Neurosci Lett* 310, 41-44, 2001
- 3) Hashimoto I, Kimura T, Iguchi Y, Takino R, Sekihara K. Dynamic activation of distinct cytoarchitectonic areas of the human S1 cortex after median nerve stimulation. *NeuroReport* 12, 1891-1897, 2001
- 4) Hashimoto I, Sakuma K, Kimura T, Iguchi Y, Sekihara K. Serial activation of distinct cytoarchitectonic areas of the human S1 cortex after posterior tibial nerve stimulation. *NeuroReport* 12, 1857-1862, 2001
- 5) Kimura T, Hashimoto I. Source of somatosensory primary cortical evoked magnetic fields (N20m) elicited by index finger stimulation moves toward mediolateral direction in area 3b in man. *Neurosci Lett* 299, 61-64, 2001
- 6) Hashimoto I, Kimura T, Sakuma K, Iguchi Y, Saito Y, Terasaki O, Fukushima T. Dynamic mediolateral activation of the pyramidal cell population in human somatosensory 3b area can be visualized by magnetic recordings. *Neurosci Lett* 280, 25-28, 2000
- 7) Hashimoto I, Kimura T, Fukushima T, Iguchi Y, Saito Y, Terasaki O, Sakuma K. Reciprocal modulation of somatosensory evoked N20m primary response and high-frequency oscillations by interference stimulation. *Clin Neurophysiol* 110, 1445-1451, 1999
- 8) Sakuma K, Sekihara K, Hashimoto I. Neural source estimation from a time-frequency component of somatic evoked high-frequency magnetic oscillations to posterior tibial nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 110, 1585-1588, 1999
- 9) Hashimoto I, Saito Y, Iguchi Y, Kimura T, Fukushima T, Terasaki O, Sakuma K. Frequency representation in the human hand somatosensory cortex: a reappraisal. *NeuroReport* 10, 959-963, 1999
- 10) Hashimoto I. From input to output in the somatosensory system for natural air-puff stimulation of the skin. In: C Barber, GG Celesia, I Hashimoto, R Kakigi (eds), *Functional Neuroscience: Evoked potentials and magnetic fields*, Elsevier, Amsterdam, pp269-283

統合生理研究施設・自律機能研究プロジェクト 第Ⅲ期

柴 崎 浩 (2001-2003)

私は2001年8月1日から2003年3月31日まで客員教授として当部門に席をおいた。当時、京都大学医学研究科の臨床神経学講座（神経内科）教授および高次脳機能総合研究センターのセンター長を務めていたため、当研究所においては実際に研究を遂行することはできなかった。しかしその間、当研究所の大学院生を対象として、2回セミナーを開いた。当時京都大学においては、健常者および種々の脳疾患の患者を対象として、中枢運動調節機構、感覚受容・認知機構、言語機能およびそれらの病態生理について、脳電位の解析、脳磁図、ポジトロン断層法（PET）やfunctional MRI（fMRI）による脳機能イメージング、および経皮的磁気刺激法（TMS）による非侵襲的研究、さらにはてんかん患者の術前検索の一環としての皮質電位記録を用いて、統合的に研究を進めていた。そこで、当研究所におけるセミナーでは、第1回目には臨床神経学の立場からジストニーの病態生理について、そして第2回目は脳電気活動と機能イメージングの関連について、それぞれ講演を行い、それに対して活発な討論が行われた。

この期間中に私どものグループが京大で行った研究は多岐にわたるが、本稿ではその中でも特にジストニーに関する研究に焦点を絞って報告する。ジストニーとは、随意運動に際して筋収縮が拮抗筋を含んで余分な筋を巻き込み、しかも過剰な強さで必要以上に長く起こるために、捻るような姿勢異常と不随意運動を示し、その結果随意運動がうまくできない状態をいう。特に、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸、書痙、奏樂士痙攣などは、全身性ジストニーに対して、局所性ジストニーとして知られている。種々の刺激間隔で二連発磁気刺激を運動皮質に与えることによって同部の抑制機構を検索することができるが、書痙患者ではそれが障害されていることがわかっている。そこで、書痙患者ではその抑制機構が随意運動に際しても障害されているかどうかを検索するために、随意的に筋収縮を中断させる課題（筋弛緩課題）を用いて、運動関連脳電位の記録お

よびfMRIによる脳機能イメージングにより、その課題に際して活動する脳部位を健常者と比較した^{1-3,5,7}。その結果、書痙患者では随意運動に際してもその抑制機構が障害されていることを明らかにした^{4,8}。また、臨床的観察から、ジストニーでは感覚入力強い影響を与えることが想定されているので、対刺激を用いた反応時間測定課題を用いて、第2刺激の前に出現する頭表陰性緩電位（随伴陰性変動）が動作特異的に異常を示すこと、さらに運動皮質における感覚入力の処理機構が運動直前に、しかも動作特異的に障害されていることを証明した⁶。局所性ジストニーでは外背側運動前野の活動が増強しているという神経イメージングの報告がすでにあった。そこで、正常者で外背側運動前野に相当する領域に閾値下強度の経皮的磁気刺激を低頻度で反復して与えると、同側一次運動皮質の活動を抑制することが明らかになったので⁹、それを書痙患者に応用した。すなわち、静止時運動閾値の85%の強さの磁気刺激を、0.2Hzの頻度で250回外背側運動前野に与えて、その前後の書字能力およびペン圧を比較したところ、いずれも改善が認められた¹⁰。なお、対照として刺激した他の部位ではその効果は認められなかった。このことから、局所性ジストニーでは、外背側運動前野から一次運動野の抑制性介在ニューロンへの抑制性投射の機能が増強しており、その結果として一次運動野の錐体路細胞の脱抑制が起こっていることが想定される。そこで、低頻度反復磁気刺激によって外背側運動前野の活動を抑制すると、一次運動野の錐体路細胞の活動が抑制されるため、ジストニーが改善するものと推測された。なお、この報告では、私の当研究室における在任期間に関わらず、過去10年間にジストニーに関連して報告した論文のみを以下に掲げた。

主要文献（過去10年間のジストニー関連発表論文）

1. Yazawa S, Ikeda A, Kunieda T, Mima T, Nagamine T, Ohara S, Terada K, Taki W, Kimura J,

- Shibasaki H. Human supplementary motor area is active in preparation for both voluntary muscle relaxation and contraction: subdural recording of Bereitschaftspotential. *Neurosci Lett* 1998;244:145-148.
- 2 . Terada K, Ikeda A, Yazawa S, Nagamine T, Shibasaki H. Movement-related cortical potentials associated with voluntary relaxation of foot muscles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:397-403.
 - 3 . Toma K, Honda M, Hanakawa T, Okada T, Fukuyama H, Ikeda A, Nishizawa S, Konishi J, Shibasaki H. Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation: an event-related fMRI study. *J Neurosci* 1999;19:3527-3534.
 - 4 . Yazawa S, Ikeda A, Kaji R, Terada K, Nagamine T, Kubori T, Kimura J, Shibasaki H. Abnormal cortical processing of voluntary muscle relaxation in patients with focal hand dystonia as studied by movement-related potentials. *Brain* 1999;122:1357-1366.
 - 5 . Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, Kunieda T, Nagamine T, Miyamoto S, Kohara N, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H. Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans. *Brain* 2000;123:1710-1721.
 - 6 . Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Rothwell JC, Kimura J, Shibasaki H. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000;123:1813-1829.
 - 7 . Toma k, Nagamine T, Yazawa S, Terada K, Ikeda A, Honda M, Oga T, Shibasaki H. Desynchronization and synchronization of central 20-Hz rhythms associated with voluntary muscle relaxation: a magnetoencephalographic study. *Exp Brain Res* 2000;134:417-425.
 - 8 . Oga T, Honda M, Toma K, Murase N, Okada T, Hanakawa T, Sawamoto N, Nagamine T, Konishi J, Fukuyama H, Kaji R, Shibasaki H. Abnormal cortical mechanism of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 2002;125:895-903.
 - 9 . Chen W-H, Mima T, Siebner HR, Oga T, Hara H, Satow T, Begum T, Nagamine T, Shibasaki H. Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1628-1637.
 10. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005;128:104-115.

脳形態解析研究部門

重本隆一 (1999-)

脳形態解析部門は、平成10年に大脳皮質研究系3部門の一つとして新設された。これに伴い、重本隆一教授、初山俊彦助教授、木下彩栄助手（現京都大学医学部保健学科教授）の3名の教官と葛目博子技官によって部門の立ち上げが行われ、脳の神経細胞膜上の受容体やイオンチャネルなどの機能分子の機能と局在の研究が開始された。平成12年度から初山明子助手、平成13年から深澤有吾助手、平成17年度からは松井広助手がスタッフに加わった。今年度までの7年間で、電子顕微鏡レベルでの免疫標識法などによる形態学的方法と電気生理学的方法とによる神経伝達調節の研究を行い、約75報の論文を発表している。特に部門の立ち上げにあたり、藤本和（元福井県立大学教授）の発明したSDS凍結切断レプリカ免疫標識法を導入し、これを脳内の機能分子の定量的な解析に応用できるよう改良を重ねてきた。この方法や従来法の免疫電子顕微鏡法により、グルタミン酸受容体、GABA受容体、HCNチャネル、カルシウムチャネルなどの機能分子が、異なる神経細胞種や細胞膜ドメインによって非常に多様かつ精緻な局在様式を持っていること、ダイナミックな局在変化を示すこと、これらの分子動態によって神

経伝達機能が調節されていることなどを明らかにしてきた。これらの結果を踏まえ、今後とも動物個体の脳で起こっている現象を捉えること（in vivo）、脳の中の神経要素を同定した上で現象を捉えること（identification）、個々の神経要素で捉えた現象や機能分子の動態を統合して個体の行動の理解に結びつけること（integration）の「3つのi」をkey conceptとして、さらに研究を発展させていきたいと考えている。

当部門では特に国際的な共同研究を多く進めており、常時外国人研究者が在籍してきた。現在までに3ヶ月以上在籍した研究者はAkos Kulik, Peter Somogyi, Gabor Nyiri, Laszlo Zaborszky, Savio Chan, Rafael Lujan, Li Yung-Qing, Francesco Ferraguti, Yue Wu, Andrea Lorincz, Mate Sumegi, Wen Wang, Miklos Antal, Ying Wang, Walter Kaufmannの15名に上る。また発足以来、納富拓也、田中淳一、萩原明、Yue Wu, 春日井雄、足澤悦子の6名の総研大生が学位を取得し、ポスドクとしては馬杉一時田美和子、篠原良章、中館和彦、川上良介が研究活動を行っている。現在いずれも研究者の道を歩んでいる。



2006年8月に撮影

研究成果の概要

我々は神経伝達物質受容体、イオンチャネルなどの神経伝達機能に直接関連すると考えられる神経細胞膜上機能分子の電子顕微鏡レベルでの局在と動態を検討することによって、神経機能、特に神経伝達機構の解明を目指してきた。ヒトのホジキン病患者から代謝型グルタミン酸受容体mGluR1阻害抗体を発見し、これをマウス小脳に注入することによって患者で見られた小脳失調や運動学習障害を再現することに成功した (Smitt et al., *New Eng J Med*, 2000)。この結果はヒト脳においても機能阻害抗体が疾患を引き起こしうることを示した初めての例である。また、従来の免疫電子顕微鏡法や電気生理学的方法により、小脳登上線維シナプスのAMPA型受容体数の推定 (Momiya et al., *J. Physiol.*, 2003)、過分極で活性化されるカチオンチャネル (HCNチャネル) の細胞膜ドメイン依存性局在 (Lorincz et al., *Nat. Neurosci.*, 2002; Notomi and Shigemoto, *J Comp Neurol.*, 2004)、GABAB受容体やP/Q-type calcium channelのグルタミン酸作動性シナプス周囲への集積 (Kulik et al., *Eur. J. Neurosci.*, 2002, 2003)などを明らかにしてきた。最近では、生理研の河西教授 (現東京大学教授) との共同研究により、2光子顕微鏡とcaged glutamateを用いたsingle synapseでの non-fluctuation analysis と定量的SDS-FRL法を組み合わせ、生後3日令ラットの登上線維シナプスでAMPA型受容体数を決定した (Tanaka et al., *J. Neurosci.*, 2005)。これにより我々の標識法が金粒子一個あたり機能的チャネル一個を検出するほどの高感度であることが証明された。このような定量的SDS-FRL法は高感度であると同時に非常に高効率でもあり、従来事実上不可能であった電子顕微鏡的な分子動態の解析が可能となってきている。例えば最近では、平行線維—プルキンエ細胞上のシナプスのAMPA受容体密度が、実際に小脳の運動学習によって減少することを明らかにした。この研究は理研の永雄総一ユニットリーダーとの共同で行った。

また深澤助手は、SDS凍結割断レプリカ免疫標識法の改良を重ね、AMPA型やNMDA型グルタミン酸受容体等の定量的な解析を可能とした。海馬に入力するperforant pathをin vivoで特異的にテタヌス刺激することによって投射領域の歯状回分子層でのAMPA型受容体の密度を定量的SDS-FRL法で調べ、シナプス伝

達の長期増強現象に伴い個々のシナプスで受容体局在変化 (分布密度の増加) が起こること確認した。今後、これらのAMPA型受容体の動態をさらに詳しく長期増強現象成立の時間経過とともに解析することによって、単一シナプスレベルの神経伝達メカニズム、および、その長期定着のメカニズムを明らかにできるものと考えている。また、単一神経細胞種に形成される複数のグルタミン酸作動性シナプスの受容体局在についても解析しており、シナプス内分子局在様式の多様性とその役割についても明らかにしようと試みている (Tarusawa et al., in preparation)。シナプス前終末や軸索においても開口放出関連タンパク質の定量的局在をレプリカ免疫標識法で明らかにした (Hagiwara et al., *J. Comp. Neurol.*, 2005)。以上のような解析を可能とするレプリカ標識法は他のグループでは、まだほとんど行われておらず、今後この方法の普及を図っていききたいと考えている。

イオンチャネル型のグルタミン酸受容体でも特に記憶形成に重要であると考えられているNMDA受容体の局在については、九州大学の伊藤功助教授との共同研究で驚くべき発見がもたらされた (Kawakami et al., *Science*, 2003)。伊藤功助教授はNMDA受容体NR2Bサブユニットの特異的な阻害薬の感受性が右の海馬スライスと左の海馬スライスで異なることに気づき、我々の研究室でもNR2Bのシナプスにおけるタンパク量やpostembedding法による標識密度をCA1で調べたところ、錐体細胞頂上樹状突起の分布するstratum radiatumでは同側から入力するシナプスについて左のほうが右よりもNR2B含量が多く、逆に基底樹状突起の分布するstratum oriensでは右のほうが左よりも多いことが明らかとなった。しかも電気生理学的解析から反対側入力についてはこれと全く反対の関係になっていることが示唆された。非対称性分布は錐体細胞のシナプスに特異的で同種の入力線維でも介在細胞に対するシナプスでは左右に有意差はない (Wu et al., *J. Neurosci.*, 2005)。この結果は分子レベルで脳の左右差がはっきり示された最初の例である。さらにある種のミュータントではこの非対称性がより増強されていること (Wu et al., *J. Neurosci.*, 2005)、別種のミュータントでは左右非対称性が全く失われていることが電気生理学的解析や形態学的解析から明らかとなった (Kawakami et al. in preparation)。最終的に最も重要

な問題は記憶に重要なNMDA受容体の配置の非対称性がいかなる生理的な意義をもっているのかという点である。それを探るために海馬が深く関与する空間記憶学習の課題をこれらのミュータント動物を用いて行い、行動学的にどのような差があるかをまず明らかにしたいと考えている。

GABA受容体についても、従来法による局在解析を進めてきたが、現在は上述の定量的SDS-FRL法をGABAB受容体サブユニットやイオンチャネルにも適用し、神経細胞膜ドメインによってこれらの共存関係が異なることを明らかにした (Kulik et al., J. Neurosci., 2006)。このような定量的なデータを積み重ねることによって、神経細胞における情報統合のモデリングに寄与していきたいと考えている。

初山助教授は脳基底核のシナプス伝達機構や移植によるシナプス再構築について研究を行っている。前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり、記憶、学習、注意等の生理的機能と密接に関係するとともに、その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。初山助教授は腹側被蓋野のドーパミン性ニューロンへのグルタミン酸性シナプス伝達が、外来性に投与したドーパミンにより抑制されること、その作用はシナプス終末に存在するD2型ドーパミン受容体を介することを見出した(Koga and Momiyama, J. Physiol., 2000)。また、線条体アセチルコリン性介在ニューロンへのGABA性シナプス伝達が、シナプス前D2型受容体を介して抑制されること、そしてその抑制機構は、シナプス前終末のN型カルシウムチャネルを選択的に遮断することによるカルシウム流入阻害である、ということを見出した(Momiyama and Koga, J. Physiol., 2001)。また初山助教授は神経幹細胞移植によるシナプス再構築の研究も行っている。黒質-線条体ドーパミン系は随意運動調節に関与し、この系の障害とパーキンソン病等の脳基底核関連疾患とが関係していることが示唆されている。脳基底核関連疾患の治療法の一つとして神経幹細胞移植法が期待されているが、移植によるシナプス結合や神経回路の再建に関する基礎的知見はこれまで非常に少なかった。現在、Enhanced GFP遺伝子導入トランスジェニックラットから中脳胞部由来神経板組織を成熟パーキンソン病モデルラットの線条体内に移植して、ドナー細胞の分化、シナプス再構築について

形態学および電気生理学的解析を行なっている。

平成18年2月から当部門に参加した松井広助手は、シナプス-グリア複合環境の変化が、伝達物質濃度の時空間特性にどう影響するのか調べている。松井助手は、これまで、シナプス前細胞からグリア細胞のほうに向けて異所性のシナプス小胞放出があり、これがニューロン-グリア間の素早い情報伝達を担っていることを示してきた (Matsui and Jahr, Neuron 2003; J. Neurosci. 2004; Matsui et al., J. Neurosci. 2005; Matsui and Jahr, Current Opinion in Neurobiology 2006)。この情報伝達によってグリア細胞の形態や機能が制御されている可能性を、二光子励起イメージングによって解析し、グリア細胞によるシナプスの包囲率の相違がシナプス伝達にどんな影響を与えるのかを、電気生理学・電子顕微鏡法も組み合わせて解明している。

主要文献

- 1) Sillevius Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, Henzen Logmans S, Vecht C, De Zeeuw C, Sekiyama N, Nakanishi S & Shigemoto R (2000) Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl J Med*, 342: 21-27.
- 2) Kulik A, Nakadate K, Nyiri G, Notomi T, Malitschek B, Bettler B & Shigemoto R. (2002) Distinct localization of GABAB receptors relative to synaptic sites in the rat cerebellum and ventrobasal thalamus. *Eur J Neuroscience*, 15, 291-307.
- 3) Lorincz A, Notomi T, Tamas G, Shigemoto R & Nusser Z. (2002) Polarized and compartment-dependent distribution on HCN1 in pyramidal cell dendrites. *Nat Neurosci*, 5, 1185-1193.
- 4) Momiyama A, Silver R Angas, Häusser M, Notomi T, Wu Y, Shigemoto R & Cull Candy GS. (2003) The density of AMPA receptors activated by a transmitter quantum at the climbing fibre-Purkinje cell synapse in immature rats. *J Physiol*, 549, 75-92.
- 5) Somogyi P, Dalezios Y, Luján R, J David B R, Watanabe M & Shigemoto R. (2003) High level of mGluR7 in the presynaptic active zones of select populations of GABAergic terminals innervating

- interneurones in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 17, 2503-2520.
- 6) Kawakami R, Shinohara Y, Kato Y, Sugiyama H, Shigemoto R & Ito I. (2003) Asymmetrical allocation of NMDA receptor $\epsilon 2$ subunits in hippocampal circuitry. *Science*, 300, 990-994.
 - 7) Fukazawa Y, Saitoh Y, Ozawa F, Ohta Y, Mizuno K & Inokuchi K. (2003) Hippocampal LTP is accompanied by enhanced F-actin content within the dendritic spine that is essential for late LTP maintenance in vivo. *Neuron* 38: 447-60.
 - 8) Notomi T & Shigemoto R. (2004) Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1-4 in the rat brain. *J Comp Neurol*, 471, 241-276.
 - 9) Kang Y, Notomi T, Saito M, Zhang W & Shigemoto R. (2004) Bidirectional interactions between h-channels and Na⁺-K⁺ pumps in mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurosci*, 24, 3694-3702.
 - 10) Kulik A, Nakadate K, Hagiwara A, Fukazawa Y, Lujan R, Saito H, Suzuki N, Futatsugi A, Mikoshiba K, Frotscher M & Shigemoto R. (2004) Immunocytochemical localization of the $\alpha 1A$ subunit of the P/Q-type calcium channel in the rat cerebellum. *Eur J Neurosci*, 19, 2169-2178.
 - 11) Tanaka J, Matsuzaki M, Tarusawa E, Momiyama A, Molnar E, Kasai H & Shigemoto R. (2005) Number and density of AMPA receptors in single synapses in immature cerebellum. *J Neurosci*, 25, 799-807.
 - 12) Hagiwara A, Fukazawa Y, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T & Shigemoto R. (2005) Differential distribution of release-related proteins in the hippocampal CA3 area as revealed by freeze-fracture replica labeling. *J Comp Neurol*, 489, 195-216.
 - 13) Wu Y, Kawakami R, Shinohara Y, Fukaya M, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M, Ito I & Shigemoto R. (2005) Target-cell-specific left-right asymmetry of NMDA receptor content in schaffer collateral synapses in epsilon1/NR2A knock-out mice. *J Neurosci*, 25, 9213-9226.
 - 14) Uchida K, Momiyama T, Okano H, Yuzaki M, Mine Y, Kawase T. (2005) Potential functional neuronal repair with grafted neural stem cells of early embryonic neuroepithelial origin. *Neurosci Res* 52: 276-286.
 - 15) Lujan R & Shigemoto R. (2006) Localization of metabotropic GABA receptor subunits GABAB1 and GABAB2 relative to synaptic sites in the rat developing cerebellum. *Eur. J Neurosci*, 23, 1479-1490.
 - 16) Kulik A, Vida I, Fukazawa Y, Guetg N, Kasugai Y, Marker CL, Rigato F, Bettler B, Wickman K, Frotscher M & Shigemoto R. (2006) Compartment-dependent colocalization of Kir3.2-containing K⁺ channels and GABAB receptors in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci*, 26, 4289-4297.
 - 17) Vigot R, Barbieri S, Brauner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang YP, Lujan R, Jacobson LH, Biermann B, Fritschy JM, Vacher CM, Muller M, Sansig G, Guetg N, Cryan JF, Kaupmann K, Gassmann M, Oertner TG & Bettler B. (2006) Differential compartmentalization and distinct functions of GABAB receptor variants. *Neuron*, 50, 589-601.
 - 18) Shaban H, Humeau Y, Herry C, Cassasus G, Shigemoto R, Ciochi S, Barbieri S, van der Putten H, Kaupmann K, Bettler B & Lüthi A. (2006) Generalization of amygdala LTP and conditioned fear in the absence of presynaptic inhibition. *Nat Neurosci*, 9, 1028-1035.
 - 19) Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnag E, Fujimoto K & Shigemoto R. (2007) Number and Density of AMPA Receptors in Individual Synapses in the Rat Cerebellum as revealed by SDS-Digested Freeze-Fracture Replica Labeling. *J Neurosci*, 27: 2135-44.

大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門

川 口 泰 雄 (1999-)

研究スタッフ

1999年に大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門の初代教授として、川口泰雄が理化学研究所・バイオミメティックコントロール研究センターより赴任した。当初は、明大寺地区の4階、5階の実験室を用意していただき、研究をスタートさせることができた。このように明大寺地区においては実験室が分散していたが、2004年2月に山手地区の新研究棟に移動し、実験室を一つのフロアーに集めることができたので、研究条件が改善された。当部門の英文名はDivision of Cerebral Circuitry, Department of Cerebral Researchである。最初は、技術職員の伊藤嘉邦と1999年2月頃より実験室の整備を開始した。また途中、技術職員の神谷絵美(1999.12~2000.3)の協力も得ることができた。その後以下のような人事異動があった。

1. 助教授

窪田芳之(2001.10~現在)

2. 助手

根東覚(1999.4~2004.8。現：東京医科歯科大学大学院講師)、大塚岳(2004.6~現在)、森島美絵子(2006.12~現在)。

3. ポスドク

荏部冬紀(2002.4~2004.9。現：University of

Debrecen 研究員)、PUIG, Maria Victoria(2005.1~2005.11。現：Massachusetts Institute of Technology 研究員)、GULLEDGE, Thomas Allan(2005.6~現在)。森島美絵子(2006.4~2006.11)。

4. 大学院生

これまでに総合研究大学院大学に4名が入学し、1名が学位を取得した。

5. 留学

現在のところ本教室関係者2名が、米国、ハンガリーで研究を行っている。

研究活動

1. 大脳皮質ニューロン形態の定量的解析

皮質GABAニューロンの構成については、複数の異なる考え方が提唱されている。このようなニューロン構成の考え方の違いを議論し、さらにその上に立って、皮質ニューロンタイプ間のシナプス結合を解析していくには、軸索や樹状突起がどのように出来上がり、その上にシナプスが配置されていくかをみておく必要がある。そこで、生理的・形態的な定量的パラメーターからサブタイプを定量的に同定し、それぞれのサブタイプにおいて、突起形成・シナプス形成の特徴を定量的に解析した。



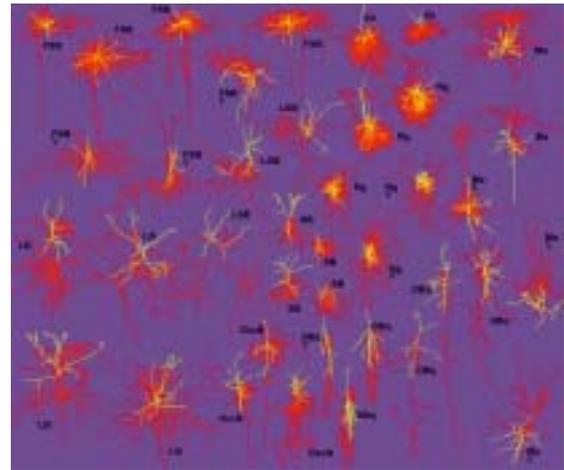
2006年8月に撮影

先ず軸索ブトンがシナプス結合を作っているのを確認し、生理的・化学的に同定した非錐体細胞の細胞体・樹状突起・軸索の形態的パラメーターから、定量的にサブタイプを決めた。発火様式で分類した後、各サブタイプは、(i) 軸索ブトンの細胞体にシナプスする割合、(ii) 軸索の分枝する頻度、(iii) 細胞体より白質側にあるブトンの割合などで同定できた。非錐体細胞は、バスケット細胞と非バスケット細胞に分けられることがわかったが、バスケット細胞においても、細胞体へのシナプスブトンの割合は、15から30%であった。91個の非錐体細胞を、次の9種類のグループに分類することができた。(1) FS basket; (2) FS chandelier; (3) LS neurogliaform; (4) LS basket; (5) non-FS large basket; (6) non-FS small basket; (7) non-FS descending basket; (8) Martinotti; and (9) double bouquet cells。この定量的分類はペプチド・カルシウム結蛋白質の発現パターンとよく相関しており、皮質介在ニューロンの基本的クラスと考えられた。

介在ニューロンの多様なサブタイプは固有のルールでシナプス形成している可能性があるため、各サブタイプについて、軸索分枝・シナプスブトン形成の局所的な性質を定量化して比較した。その結果、次のようなことがわかった。(1) ノード(分岐点)の間の距離は指数分布し、その平均(標準偏差に等しい)は細胞ごとに異なる。(2) シナプスブトン間距離も指数分布し、その平均は細胞ごとに異なる。(3) ノード間距離とブトン間距離は、独立に決まっています、各サブタイプはそれらの値の固有の組み合わせをとる。非錐体細胞のサブタイプは、軸索に沿っての分枝・ブトン形成は同じ分布型をとるが、その間隔の組み合わせはタイプごとに異なり、それぞれ、局所的なシナプス結合の強さ、後シナプス構造の選択に関連していると考えられた。

樹状突起については、細胞体から出る樹状突起数(一次突起)、その伸長方向、平均分岐間隔、平均棘密度を使って、非錐体細胞をわけると、樹状突起のパターンが大きく3つあることがわかった。第1群(FSバスケット、LSニューログリア細胞を含む)は、一次突起は数が多くあらゆる方向に伸び、分岐間隔が短い。第3群(ダブルブーケ、小型バスケット、CCK大型バスケット細胞を含む)は、一次突起は数が少なく垂直方向に伸びる傾向があり、分岐間隔が長い。第2群

(マルティノッティ細胞)は、中間的であるが、棘密度が高い。棘自身の形態も亜型ごとに差がみられた。マルティノッティ細胞、ダブルブーケ細胞、FSバスケット細胞の棘を比較すると、上記のように棘密度が異なるだけでなく、その長さや形が異なることがわかった。マルティノッティ細胞の棘は長く、headがneckより大きいマッシュルームタイプ(mushroom spine)の割合が高かった。



GABA作働性非錐体細胞のサブタイプ。細胞体・樹状突起は黄色で、軸索は赤で描いてある。FSB, FS basket cell; Ch, FS chandelier cell; Ng, LS neurogliaform cell; LSB, LS basket cell; LB, non-FS large basket cell; DscB, non-FS descending basket cell; SB, non-FS small basket cell; DBq, double bouquet cell; Ma, Martinotti cell。「V」は5層細胞で、他は2・3層細胞。FS, fast spiking; LS, late-spiking。

(Karube et al. J Neurosci, 2004より引用)

2. 皮質ニューロンの周期的発火パターンの解析

皮質内抑制を担うGABA作働性細胞サブタイプの機能的役割分担を理解するために、皮質の自発的活動中におけるサブタイプの発火様式を定量化することを試みた。大脳皮質スライス標本で、細胞外マグネシウムを減らしてNMDA受容体を活性化させ、0.1ヘルツ位の自発的な脱分極や、もっと強い同期的興奮(long burst)を引き起こし、これらの同期的活動における、皮質ニューロンの膜電位変動や発火様式を定量的に調べた。その結果、FS細胞が、各時期で最も高頻度発火し、Long burstの最初では、400Hz位まで発火頻度を上昇させた。ソマトスタチン細胞、VIP細胞、大型CCK細胞の発火パターンは、FS細胞とは異なるものであった。大脳皮質ニューロンの発火様式は、興奮性入力強度・時間パターンだけでなく、化学的・形態的性質の異なるサブタイプに依存して動的に変わるこ

とが明らかになった。

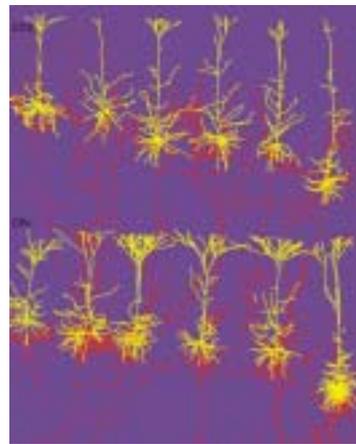
大脳皮質の重要な入力は、他の皮質と視床からの興奮性投射である。この他に、大脳基底部からのアセチルコリン、青斑核からのノルアドレナリン、縫線核からのセロトニンなどの投射があるが、これらは皮質の活動状態を調節している。これらの伝達物質は錐体細胞に直接作用するだけでなく、GABA細胞を介して間接的に錐体細胞に影響すると考えられる。カルバコールやムスカリンをある程度持続的に脳切片標本にかけると、抑制性シナプス電流の増大のパターンには、持続的に増えているのと、0.1から0.3ヘルツの周期でバースト状に上昇するものの二種類があることがわかった。このうち周期的に増大する抑制性電流については、同一切片上の2つの細胞から同時に記録された場合には、低周波のバーストリズムは同期していたが、個々の抑制性電流は、同期していないことが多かった。アセチルコリン投射系は、GABA介在細胞に作用をおよぼし、局所回路の興奮性や周期的活動を調節していると考えられた。

3. 錐体細胞サブタイプの同定

前頭皮質から線条体に投射する錐体細胞は多様であると考えられているが、その機能的構成やシナプス結合特異性についてはほとんどわかっていないので、線条体に投射する錐体細胞（皮質線条体ニューロン）の形態的特徴を解析した。前頭皮質の皮質線条体ニューロンは大きく二つのグループからなる。一つは同側の脳幹に下行投射する5層錐体細胞で、途中で線条体に側枝を出す。もう一つは、同側の線条体だけでなく、対側の線条体に投射する錐体細胞で、脳幹には投射しない。これらを、それぞれ対側の線条体、同側の橋核に蛍光トレーサーを注入して逆行性に蛍光標識した。その後、脳切片標本を作成して、蛍光標識された錐体細胞を細胞内染色した。先端樹状突起タフトの起始部の位置、分枝数、総分枝長、空間的拡がりから、両側線条体に投射する錐体細胞は二種類からなっており、どちらの形態も橋核に投射する細胞とは異なることがわかった。

大脳皮質錐体細胞の発火特性は多様であると考えられているが、大脳皮質が情報を出力する皮質下構造との関係は余り知られていない。そこで、逆行性蛍光トレーサーを対側線条体と橋核に注入することによ

て、それぞれの脳領域に投射する前頭皮質5層錐体細胞サブタイプを同定し、スライス標本においてホールセル記録を行い、錐体細胞サブタイプの電気生理学的特性の解析を行った。その結果、対側線条体に投射する細胞の殆どは定常電流通電に対して通電した最初の期間しか活動電位が発生しなかった。一方、橋核に投射する錐体細胞サブタイプでは記録した全ての細胞で、定常電流注入に対して持続的に活動電位が発生した。また、橋核に投射する一部の細胞では通電による発火の開始においてバースト発火を示す細胞も記録された。これらのことから、5層錐体細胞は投射先に依存して機能的に分化していると考えられる。



5層の錐体細胞サブタイプ。上がCCS (crossed cortico-striatal) 細胞で、下が、CPn (corticopontine) 細胞。胞体・樹状突起は黄色で、軸索は赤で描いてある。(Morishima and Kawaguchi. J Neurosci, 2006より引用)

4. 皮質・線条体の局所回路における結合選択性の解明

線条体の介在ニューロンのうち、パルプアルブミン陽性のFS細胞とソマトスタチンを発現するLTS細胞の終末にGABAが存在することを見つけたので、これら二種類のGABA作働性細胞の機能的差を明らかにするために、軸索終末の後シナプス要素を調べた。FS細胞は樹状突起と細胞体にシナプスを作るのに対して、LTS細胞は主に樹状突起にシナプスしていた。少数ながら、スパインにシナプスしている終末も両方にあった。シナプス前ブトンの体積、シナプス接合部の面積、シナプス後部の樹状突起の周径の関係を調べた。FS細胞の軸索終末のシナプス接合部の面積は、樹状突起が太くなれば、それに比例して大きくなるのに対して、LTS細胞のシナプス接合部は、樹状突起の太さにあまり関係なく、比較的一定であった。シナプス接合部の面積は、シナプス後要素の大きさに依存して変

わるが、その依存性はGABA細胞のサブタイプによって異なることがわかった。

前頭皮質から線条体へ投射する細胞の機能分化を知るために、二種類の5層錐体細胞間のシナプス結合を電気生理学的に調べた。橋核に投射する錐体細胞(CPn細胞)と、対側線条体に投射する錐体細胞(CCS細胞)を逆行性標識で同定した。CCS細胞からCCSまたはCPn細胞への結合は約1割の確率でみられたのに対して、CPn細胞からCCS細胞への結合は殆どみられなかった。CCS細胞間の相互結合も同じような確率でみられた。染色した細胞を再構築すると、軸索・樹状突起コンタクトはシナプス結合していたもの間でしかみられず、その数は電流量と相関し、変動係数とは逆相関していた。CPn細胞軸索はCCS細胞樹状突起に十分近接している場合もみられたが、コンタクトは観察されなかった。前頭皮質5層錐体細胞の神経結合には投射サブタイプ間で階層性があると考えられる。

前頭皮質は線条体に投射し線条体神経回路の活動を調節しているが、線条体投射錐体細胞へのシナプス入力についてはよく分かっていない。逆行性標識とラットスライス標本での2細胞同時記録を組み合わせ、錐体細胞発火の調節に重要と考えられるFS細胞と線条体投射錐体細胞の神経結合を生理学的・形態学的に解析した。FS細胞は連続した発火で抑圧されるタイプの抑制性シナプス電流を生じ、結合部位近傍に限局した抑制を錐体細胞にかけていた。これらのFS細胞は細胞体への結合比率からバスケット細胞と考えられた。樹状突起上への結合は主として基底樹状突起に見られ、尖頭樹状突起には少なかった。FS細胞の軸索は同じタイプの錐体細胞の多様なドメインにコンタクトしていたが、FS・錐体細胞ペアごとに固有のドメイン結合パターンをとった。シナプス電流振幅は結合部位数とは関係がなく、結合部位の細胞体からの最短距離とは高い相関がみられた。

非錐体細胞のターゲットは、細胞体や樹状突起近傍部であると思いがちであるが、実際には樹状突起末端部分にも多い。FSバスケット細胞他、非錐体細胞9個のターゲットを電子顕微鏡3次元再構築法で検討した結果、全ての細胞で、ターゲットの25-50%が棘突起である事を突き止めた。さらに、その60-95%程度の棘突起は、もう一つのシナプス入力(非対称性)を受

けていた(DI棘突起)。次に、このDI棘突起を神経支配している興奮性入力、錐体細胞由来なのか、視床からの入力なのかを明らかにした。皮質では、VGLUT1は、錐体細胞の神経終末に、一方でVGLUT2は視床由来の神経終末に発現している。これを利用して、DI棘突起に、どのVGLUT陽性神経終末が入力するかを検討した。全ての層から700余の棘突起を電子顕微鏡で観察した結果、VGLUT2陽性神経終末が入力する棘突起の約10%で抑制性入力を受ける事がわかった。

主要文献

- 1) Karube F, Kubota Y & Kawaguchi Y (2004) Axon branching and synaptic bouton phenotypes in GABAergic nonpyramidal cell subtypes. *J Neurosci* 24: 2853-2865.
- 2) Kawaguchi Y (2001) Distinct firing patterns of neuronal subtypes in cortical synchronized activities. *J Neurosci* 21: 7261-7272.
- 3) Kawaguchi Y, Karube F & Kubota Y (2006) Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells. *Cereb Cortex* 16: 696-711.
- 4) Kawaguchi Y & Karube F (2006) Structure and circuits: Cerebral cortex, inhibitory cells. In *New Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, Amsterdam.
- 5) Kawaguchi Y & Kondo S (2002) Parvalbumin, somatostatin and cholecystokinin as chemical markers for specific GABAergic interneuron types in the rat frontal cortex. *J Neurocytol* 31: 277-287.
- 6) Kondo S & Kawaguchi Y (2001) Slow synchronized bursts of inhibitory postsynaptic currents (0.1~0.3 Hz) by cholinergic stimulation in the rat frontal cortex in vitro. *Neuroscience* 107: 551-560.
- 7) Kubota Y & Kawaguchi Y (2000) Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. *J Neurosci* 20: 375-386.
- 8) Morishima M & Kawaguchi Y (2006) Recurrent connection patterns of corticostriatal pyramidal cells in frontal cortex. *J Neurosci* 26: 4394-4405.

大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門

定 藤 規 弘 (1999-)

研究スタッフ

1999年1月に大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門の初代教授として、定藤規弘が福井医科大学より赴任した。1999年当時のスタッフは、助教授が本田学（1999-2005, 現：国立精神・神経センター 神経研究所疾病研究第七部 部長）、助手は岡田知久（1999-2003, 現：神戸市立中央市民病院 画像診断・放射線科）の2名、技術職員は市川修（現在も本部門の技術職員）であった。その後の主な人事異動について列記する。

1. 助教授

本田助教授の後任として、杉浦元亮が18年10月に赴任した。

2. 助手

神作憲司（2004-2006, 現：国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所 感覚機能系障害研究部 感覚認知障害研究室 室長）、田邊宏樹（2004-現在）

3. ポスドク

齋藤大輔（2002.4-現在）、荒牧勇（2002.7-現在）、豊田浩士（2003.10-現在）、原田宗子（2005.4-現在）、中村聡（2002.1-2004.11 逝去）、山本幸子（2003.4-2004.11 現：九州大学工学部 研究員）、田中悟志（2005.4-2006.2 現：米国NIH 研究員）

4. 大学院生

本研究室の1期生である田中悟史、原田宗子以後、総合研究大学院大学（総研大）には11名が入学し在学中である。特別共同利用研究員（受託大学院生）としては2名が本研究室で学び既に学位を取得、現在4名が在籍している。

研究活動

1. Mission Statement

1.1. 目標

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・心理生理学研究部門は1999年に設立された。当部門においては、認知、記憶、思考、行動、情動などに関連する脳活動を中心に、ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメージング（機能的MRI）と、時間分解能にすぐれた電気生理学的手法を統合的にもちいることにより、高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指す。特に、機能局在と機能連関のダイナミックな変化を画像化することにより、感覚脱失に伴う神経活動の変化や発達および学習による新たな機能の獲得など、高次脳機能の可塑性のメカニズムに迫ろうとしている。



心理生理集合写真

1.2. 統合的脳機能計測システムの確立

高次脳機能の可塑性を追求するにあたり、脳波・脳磁図や磁気刺激法などの電気的手法と、機能的MRIや近赤外線スペクトロスコピーなど脳血流による機能画像の融合を目指し、非侵襲的にヒト脳機能を観察するための統合システムを確立する。

1.3. 発達生理学への展開

脳機能画像法を発達生理学へ展開することにより脳機能の正常発達過程と病態の解明に迫るべく、発達初期の脳活動へ上記統合システムを適用することを目指す。

2. これまでの研究経緯と今後の方針

1999年から、福井医科大学高エネルギー医学研究センターとの共同研究で高磁場研究用3TMR装置を利用し、高い信号雑音比を利した脳賦活検査を遂行するため、機能画像計測機器の整備から始め、撮影からデータ解析まで一貫した方法論を確立した。さらに近赤外線画像装置（NIR）を用いて、乳幼児に適用する前段階として、他の脳血流測定装置との比較を開始した。また、脳領域間の機能連関の程度を客観的かつ適切に評価する方法の開発をはじめとする、機能画像の統計処理に関する研究を開始した。

2001年7月、生理学研究所脳機能計測センターに最新型3TMRIが導入されたことを受けて、機能的MRIを遂行するための調整および周辺機器の諸準備とともに、その性能評価をあわせ行った。これらと平行して経頭蓋磁気刺激装置を中心とした電気生理実験機器の整備をすすめた。これらの準備を踏まえて、機能画像法を応用した人間のコミュニケーション機能発達過程の研究を開始し、引き続き発達生理学への展開を試みている。

3. 研究の概要

3.1. 統合的脳機能計測システムの確立

3.1.1. TMS-fMRIによる認知機能における運動前野の機能的有意性の研究

従来運動制御装置の一部と考えられてきた運動前野が運動以外のさまざまな認知的操作の制御をおこなっていることが明らかにされつつある [1]。そこで被験者が認知操作をおこなっているときの運動前野の機能を経頭蓋磁気刺激（TMS）をもちいて一過性に干

渉することによって生じる行動学的な変化を統制条件と比べることによって、運動前野の認知活動に関連する役割を明らかにすることを試みた。視覚提示される数字の加算（暗算）をもちいた反応時間課題を設計した。また被験者の解剖学的MRI撮像をおこない、それをもちいて個々の被験者の運動前野を頭皮上で同定するためのナビゲーションシステムと方法論を構築した。その結果、大部分の被験者で誤差を5ミリ以内に抑えることが可能になった。以上のシステムをもちいて、計算課題を遂行しているときの被験者の左運動前野をさまざまな潜時と強度で刺激し、反応時間の変化を評価した。その結果、運動前野の刺激により、反応時間が短縮する可能性が示唆された [2]。

3.1.2. NIR- fMRI同時計測

光刺激課題遂行時に、NIRとfMRIの同時計測を行い、deoxyHb濃度とBOLD信号の経時変化を比較した。

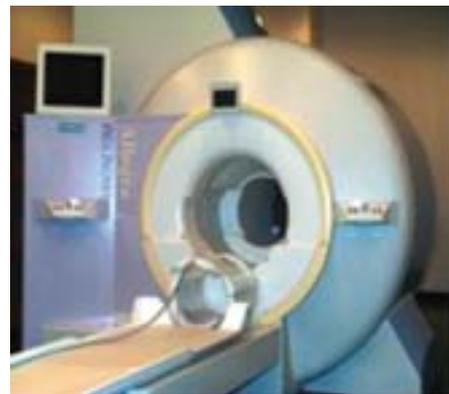
3.1.3. 同一課題遂行時のEEG-fMRI計測

fMRIと事象関連電位（ERP）を同一被験者に対して行い、顔課題を遂行中のBOLD信号とERPの波形について検討した。倒立顔と正立顔でのBOLD信号の差とN170成分振幅の差との間に有意な相関関係が見られた。これは顔認知で重要な紡錘状回の神経活動が、BOLD信号とERP波形の変化として測定されていることを示している [3]。

3.1.4. データ解析手法の開発

3.1.4.1. 局所間結合度の解析手法の開発

機能的MRIは脳全体にわたる膨大な時系列データを提供する。これを用いた局所間結合度の評価法を、multivariate autoregressive modelを骨子として開発した。本法の利点は影響の方向をあらかじめ設定する必要のない点であり、今後実際の実験データに適用し



MRI

ていく予定である [4]。

3.1.4.2. ICAによるtask-related motion artifactの除去

機能的MRIにおいて体動は大きな雑音となり、とくにこれが課題と同期していると除去が困難である。この問題を解決するために、Independent component analysis を利用したデータ解析法を開発し、実データにおいて体動により生じる雑音を効率的に除去できることを示した [5]。

3.1.5. データ収集法の開発

3.1.5.1. MRI撮像音強度の変化に伴う聴覚野の賦活

機能的MRIは言語課題を含めた多くの実験において用いられるが、大きな撮像音は聴覚刺激呈示の妨げになる。その主要発生源となる傾斜磁場を一時的に止めることで相対的静音時間を設け、聴覚刺激呈示を容易にする撮像方法について基礎的な検討を行った。実験1では健聴成人14人を対象に、13-17秒毎に1秒間傾斜磁場を止めた（OFF）ところ、両側聴覚野にOFFに同期した広範な賦活を認めた。うち11人を対象に実験2を行った。12-15秒ごとに5秒間傾斜磁場を止めて、引き続き聴覚野で起こった血流変化を実験1でのOFFに対する応答曲線を用いて解析した。5秒間のOFF期間に伴う血流変化は、ON-OFFとOFF-ONの2つの変化時点に同期した応答曲線の線形和によりその90%以上が説明された。すなわち一次聴覚野は新たな刺激入力が生じた場合のみでなく、それが減少した場合にも、定常状態よりも大きな賦活を示すことが判明した [6]。

3.2. 発達生理学への展開

3.2.1 要約

発達過程において、さまざまな感覚からの情報を統合していくことは特に言語を含むコミュニケーション技術の習得においてきわめて重要であるが、発達期における異種感覚統合の脳内形成過程については知見が乏しい。近年、脳血流を指標とする、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）、機能的MRI、近赤外線トポグラフィなどの非侵襲的脳機能画像法が発達し、ヒト脳の機能局在と連関を画像化できるようになった。これを用いて発達期における異種感覚統合の脳内形成過程へ3種類のアプローチを試みている。すなわち（1）成人における異種感覚統合（2）発達期に感覚脱失をうけた影響（3）発達期脳の直接観察。

これまでに、①正常成人における視聴覚・触覚統合

に關与する神経活動を、機能的MRIを用いて解析した。②聴覚障害者における手話理解に關与する神経活動領域と、聴覚視覚統合領域との関係、および視覚障害者における点字理解に關与する神経活動領域と視聴覚統合領域との関係を明らかにした。③乳幼児期の脳活動計測法としてのNIRおよびERPの計測技術を高めると共に、視聴覚統合時の脳活動を計測する。さらに聴覚刺激時の機能的MRIを、聴覚障害スクリーニング法として確立する。④読字困難症への適用を念頭においた日本語音韻課題を確立し、phonemic awarenessの神経基盤を検討した。⑤脳可塑性を解析する上で重要な局所間結合度の解析手法を開発した。

今後、正常発達におけるコミュニケーションの言語・非言語性要素それぞれを担う機能領域の発達機序、それらの臨界期および相互作用を明らかにすることにより、コミュニケーション能力を高める教育法の確立に資することが期待される。視聴覚障害者においては、適切な補助器具の開発と適用、手話・点字の最適な教育法など子供の個々のニーズに基礎をおいたコミュニケーション支援・教育に資することが期待される。

3.2.2. 成人における異種感覚統合

3.2.2.1. 視覚一聴覚

3.2.2.1.1. 読唇

視覚聴覚入力の統合は、対面コミュニケーションにおいて重要な役割を果たす。特に顔の表情や唇の動きは音声による意思疎通を向上させる。異種感覚統合の神経回路を同定する目的で、発話の視覚入力が発話弁別に対してどのように影響するかを、健聴者において機能的MRIを用いて調べた。読唇により両側聴覚連合野と、ブローカ領を含む左前頭前野から運動前野、そして補足運動野に賦活が見られた。これはブローカ領を含むmirror systemが、視覚的に入力された調音器官の動きの中に符号化された発話メッセージを取り出すことに關与していることを示唆し、それが側頭葉における音響的聴覚的な弁別を高めるのであろうと推論された [7]。

読唇課題において、視覚聴覚を同時に与えた場合、異なる感覚モダリティに対する注意の分割が關与する可能性がある。この点を考慮して聴覚視覚統合にかかわる神経領域を同定することを目的として、17人の被験者を対象として機能的MRIを施行した。発話の違

いを、①視覚のみ（唇の動き）、②聴覚のみ、③視覚と聴覚の間で弁別する課題を施行したところ、①②よりも③でより強い賦活を受けた領域が、両側頭頂葉後部および運動前野にみられた。さらに唇の動きと発語が同じ場合に、異なる場合よりも強い賦活が前者にみられ、この領域が発語認知における視覚聴覚統合に重要な役割を果たすことが示唆された。また両側頭頂葉後部および運動前野の賦活は、聴覚視覚統合におけるtop-down attentional modulationの関与を示唆した [8]。

3.2.2.1.2. ピアノ学習による視聴覚統合

読唇にみられるような視聴覚統合が学習によるものである、という仮説のもと、ピアノのkeyboard reading課題を、ピアノ学習者と未学習者に遂行させたところ、前者で側頭平面の賦活が観察されたが、後者では見られなかった [9]。

3.2.2.1.3. 読字の神経機構

読字は、視覚的なシンボルに対応する音韻を生成する視聴覚統合技術であり、学習を要する。言語に含まれる音韻的構成要素を同定し、意図的に操作する能力をPhonological awarenessといい、この障害が発達性読字障害の主たる病態の1つであると考えられている。日本語における読字障害の発生率は欧米に比べ顕著に低く、このことから、抽象的な音韻表象を確立し文字との対応関係を習得する過程において、日本語は有利な特性を持つと考えられてきた。日本語における音韻情報がどのように扱われるか検討するため、健常成人19人を対象とし、聴覚的・視覚的に提示による音韻操作課題を用いて、機能的MRIによる研究を行った。聴覚提示課題では両側上側頭回が賦活され、抽象的な音韻表象の操作が聴覚関連領域で行なわれていると考えられた。一方、視覚提示課題では両側頭頂間溝に賦活を認めた。このことは仮名の音韻情報が視空間的情報として処理されることを示唆する。仮名はその音韻構成に従い50音図に規則的に配列されるため、その位置情報が音韻変換課題に利用されたのではないかと考えられた。この結果から、音韻情報が視空間情報として単純化されることが、仮名の習得における有利な特性の1つであると推論された [10]。

3.2.2.2. 視覚-触覚

形状認知における視覚・触覚統合の神経回路を同定するため、麻雀牌をもちいた形状弁別課題を作成し、

機能的MRIを施行した。触覚・触覚、および視覚・視覚の形状弁別課題においては、それぞれ触覚領域および視覚領域の賦活が見られた。一方触覚・視覚間での形状比較においては、前二者と比較して、後部頭頂間溝が両側性に賦活された。このことから後部頭頂間溝が視覚・触覚統合に何らかの役割を果たしていることが示唆された [11]。

3.2.3. 発達期に感覚脱失をうけた影響

3.2.3.1. 視覚脱失

触覚から視覚系への可塑性を詳細に調べる目的で、晴眼者および盲人における、探索運動を伴わない点字触覚弁別に要する神経回路の活動を、3TMR装置を用いて計測した [12]。晴眼者においては非弁別性触覚課題では対側一次体性感覚野、両側二次性感覚野が活動し、触覚形状弁別にはこれに加えて前頭頂間溝の活動が重要であること、触覚弁別において右半球優位の活動がみられること、そして後頭葉は活動しないことを示した [12]。一方盲人の点字弁別において、一次視覚野の賦活には年齢依存性がある一方、視覚連合野のそれには年齢依存性がないことをしめした [12]。盲人の後頭葉に対する経頭蓋性磁気刺激により触覚による形状弁別能の低下をみる [13] ことから、点字読における一次視覚野の可塑性には年齢依存性があることが結論された。一方これらの可塑性が長期の学習効果を示しているのか、視覚入力 of 遮断によるのかは不明であった。そこで、点字未修得の視覚障害者における脳賦活検査をおこない、触覚弁別課題において、視覚連合野の賦活をみとめた [14]。このことにより、視覚障害者における可塑的变化は、少なくとも視覚連合野においては、視覚脱失によることがしめされた。

3.2.3.2. 聴覚脱失

聴覚障害者においては、左側側頭平面が、視覚的に提示された手話および発話メッセージを含まない口の動きにより賦活されることが示された。一方非生物学的な動き（ランダムドット）により右側側頭平面が賦活された。これらの領域は健聴者において読唇（発話メッセージを含む口の動き）により賦活されることから、聴覚脱失により視聴覚統合をになう神経回路に可塑的变化が起こるものと推論された [7]。このような変化に年齢依存性があるかを明らかにするために、音声言語習得以降に聴覚障害をきたした群との比較を行った。早期失聴者（2歳未満）6名と手話を理解できる

健聴者6名、晩期失聴者（5歳以降）5名を対象に機能的MRIを試行した。課題は、手話による文章理解課題である。健聴者、聴覚障害者とも全ての課題において後上側頭溝の賦活がみられ、手や顔面の動きに関連するものと考えられた。その一方、上側頭葉の賦活は早期・晩期失聴者の両者でみられたが、前上側頭溝の賦活は早期失聴者でより著明であった。中上側頭溝はヒトの音声に対して選択的に反応することが知られている。この領域は話者の特徴抽出などの複雑な音情報処理に関与し、そのような情報を異種感覚統合や長期記憶のため他の領域へ送る役目が想定されている。この結果から、言語習得以前の聴覚脱失により中上側頭溝の視覚反応性が増強することは、中上側頭溝本来の音声処理が視覚処理に置き換わったことを示唆している。このことは、逆にヒトの音声を認識する脳内機構形成における、早期（2歳未満）聴覚入力的重要性を示唆する [15]。

3.2.4. 発達期脳の直接観察

3.2.4.1. 機能的MRI

発達期の脳可塑性を考える上でシナプスの数は重要である。ヒトの視覚領では生後8-9ヶ月で、前頭葉では5歳でピークになり、その後発達に伴い低下して、出生時とほぼ同じの成人の値に落ち着く。シナプス過形成の状態を直接に観察することができれば、脳の発達に伴う著明な可塑性の過程を解明するのに大きく貢献できると考えられる。機能的MRIにおいては、脳血流の増加により、局所酸素消費量の増加以上の酸素が局所に供給されるために、MR信号が上昇する、という原理をもちいている。そのために、MR信号の変化は、脳血流の変化のみならず酸素代謝の変化をも反映していると考えられる。ヒト脳はその発生初期において形態機能代謝の各側面から急激な変化をしめす。神経活動に関連する代謝活動を指標に、发育過程を画像化することを試みた。新生児を対象に、機能的MRIをもちいて視覚刺激をおこなったところ、胎生期間の補正をおこなった年齢で生後8週以前では、視覚刺激に対して一次視覚野におけるMR信号の上昇を認め、これは成人におけるパターンと一致していた。一方、8週以降では逆にMR信号の減少が見られた。MR信号の減少は、神経組織による酸素需要が、血流増加により代償されなければ起こりうる。一次視覚野において生後2ヶ月からシナプス密度の急増が見られることか

ら、生後8週以降は、視覚刺激による過剰シナプス活動の増加が、酸素消費の増大ひいては局所還元型ヘモグロビン量を増加させてMR信号の減少に至るものと考えられた。以上の推論はMR信号に関するモデルを用いたシミュレーションによって支持された [16]。また、この推論が正しければ、シナプス形成が終了している領域ではMR信号の増加を示すはずである。外側膝状体は視覚経路の中経路であり、そのシナプス形成は胎生期に完了することが知られている。そこで、視覚刺激をもちいた機能的MRI検査を行い、一次視覚野および外側膝状体の信号変化を観察した。一次視覚野では生後60日で信号の逆転現象が見られる一方、外側膝状体において、MR信号は常に視覚刺激時に増加を示し、逆転現象は見られなかった。この結果は、一次視覚野で見られるMR信号の逆転現象がシナプス形成による酸素代謝の需給バランスの変化による、という仮説を支持する [17]。一方正常脳における発達過程を示すとされる視放線の髄鞘化の指標であるT1強調画像の信号強度は、生後0週から22週まで、週齢と直線関係にあった。このことから視覚刺激による機能的MRIは、白質の髄鞘化とは独立の、シナプス形成と関係した脳発達過程の指標となりうることが示された [18]。

主要文献

1. Hanakawa T, Honda M, Sawamoto N, Okada T, Yonekura Y, Fukuyama H, Shibasaki H (2002) The role of rostral Brodmann area 6 in mental-operation tasks: an integrative neuroimaging approach. *Cereb Cortex* 12: 1157-1170.
2. Tanaka S, Honda M, Sadato N (2005) Modality-specific cognitive function of medial and lateral human Brodmann area 6. *J Neurosci* 25: 496-501.
3. Matsumoto A, Iidaka T, Haneda K, Okada T, Sadato N (2005) Linking semantic priming effect in functional MRI and event-related potentials. *Neuroimage* 24: 624-634.
4. Yamashita O, Sadato N, Okada T, Ozaki T (2005) Evaluating frequency-wise directed connectivity of BOLD signals applying relative power contribution with the linear multivariate time-series models. *Neuroimage* 25: 478-490.

5. Kochiyama T, Morita T, Okada T, Yonekura Y, Matsumura M, Sadato N (2005) Removing the effects of task-related motion using independent-component analysis. *Neuroimage* 25: 802-814.
6. Okada T, Honda M, Okamoto J, Sadato N (2004) Activation of the primary and association auditory cortex by the transition of sound intensity: a new method for functional examination of the auditory cortex in humans. *Neurosci Lett* 359: 119-123.
7. Sadato N, Okada T, Honda M, Matsuki KI, Yoshida M, Kashikura KI, Takei W, Sato T, Kochiyama T, Yonekura Y (2005) Cross-modal integration and plastic changes revealed by lip movement, random-dot motion and sign languages in the hearing and deaf. *Cereb Cortex* 15: 1113-1122.
8. Saito DN, Yoshimura K, Kochiyama T, Okada T, Honda M, Sadato N (2005) Cross-modal binding and activated attentional networks during audio-visual speech integration: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 15: 1750-1760.
9. Hasegawa T, Matsuki K-i, Ueno T, Maeda Y, Matsue Y, Konishi Y, Sadato N (2004) Learned audio-visual cross-modal associations in observed piano playing activate the left planum temporale. An fMRI study. *Cogn Brain Res* 20: 510-518.
10. Seki A, Okada T, Koeda T, Sadato N (2004) Phonemic manipulation in Japanese: an fMRI study. *Cogn Brain Res* 20: 261-272.
11. Saito DN, Okada T, Morita Y, Yonekura Y, Sadato N (2003) Tactile-visual cross-modal shape matching: a functional MRI study. *Cogn Brain Res* 17: 14-25.
12. Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y (2002) Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage* 16: 389-400.
13. Cohen LG, Weeks RA, Sadato N, Celnik P, Ishii K, Hallett M (1999) Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann Neurol* 45: 451-460.
14. Sadato N, Okada T, Kubota K, Yonekura Y (2004) Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neurosci Lett* 359: 49-52.
15. Sadato N, Yamada H, Okada T, Yoshida M, Hasegawa T, Matsuki K, Yonekura Y, Itoh H (2004) Age-dependent plasticity in the superior temporal sulcus in deaf humans: a functional MRI study. *BMC Neurosci* 5: 56.
16. Muramoto S, Yamada H, Sadato N, Kimura H, Konishi Y, Kimura K, Tanaka M, Kochiyama T, Yonekura Y, Ito H (2002) Age-dependent change in metabolic response to photic stimulation of the primary visual cortex in infants: functional magnetic resonance imaging study. *J Comput Assist Tomogr* 26: 894-901.
17. Morita T, Kochiyama T, Yamada H, Konishi Y, Yonekura Y, Matsumura M, Sadato N (2000) Difference in the metabolic response to photic stimulation of the lateral geniculate nucleus and the primary visual cortex of infants: a fMRI study. *Neurosci Res* 38: 63-70.
18. Yamada H, Sadato N, Konishi Y, Muramoto S, Kimura K, Tanaka M, Yonekura Y, Ishii Y, Itoh H (2000) A milestone for normal development of the infantile brain detected by functional MRI. *Neurology* 55: 218-223.

発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (旧統合生理研究施設高次脳機能研究プロジェクト)

伊 佐 正 (1996-)

研究スタッフ

1996年1月に佐々木和夫教授（後の生理学研究所長、岡崎国立共同研究機構長）の後任として、伊佐正が統合生理研究施設高次脳機能研究プロジェクトの第2代教授として群馬大学医学部より赴任した。赴任当時伊佐は35歳だった。その後2003年に組織改変に伴って発達生理学研究系認知行動発達機構研究部門と名称が変更され、現在に至っている。

発足当初のメンバーとして、研究スタッフについては助手に齋藤康彦（1996.4-2001.2、現群馬大学講師）と相澤寛（1996.6-1998.3、現弘前大学助教授）、そして特別協力研究員（科学技術振興事業団職員）として小林康（その後助手に着任、2002.3まで、現大阪大学助教授）が参加した。さらに技術職員としては瀬尾道技官（1996.1-1998.3）、鈴木千香技術補佐員（1996.2-1997.12、その後技官として2002.3まで勤務）、また事務職員として吉田恵子が勤務していた（1996.4-1997.3）。

その後の人事について列記する。

1. 助手

遠藤利朗（2002.4-2005.8、現スウェーデン王国カロリンスカ医科大学客員研究員）、関和彦（2001.4-現在）、吉田正俊（2003.6-現在）、金田勝幸（2005.9-現在）。

2. ポスドク

遠藤利明（2000.4-2002.3）、井上由香（1999.4-2002.5）、坂谷智也（2004.4-2005.6、2006.8-現在）、西村幸男（2003.4-現在）、加藤利佳子（2003.4-8、2005.9-現在）、高橋雅人（2005.7-現在）、池田琢朗（2005.7-現在）。

3. 外国人研究員

外国人客員教授としてBror Alstermark（1997.9-12、スウェーデン王国ウメオ大学教授）、Nikolay Nikitin（2003.8-2004.7、ロシア・バプロフ生理学研究所主任研究員）、Sergei Perfiliev（2004.6-9、ロシア・バプロフ生理学研究所主任研究員）、Lars-Gunnar Pettersson（2005.9-12、スウェーデン王国イエテボリ

大学講師）。外国人研究員としてThongchai Sooksawate（2003.5-2004.4、2006.4-6、タイ国チュラロンコン大学薬学部助手）。他に短期の共同研究者としてOle Kiehn 教授（スウェーデン王国カロリンスカ研究所）が2003年4月に、Mary Behan教授（米国ウィスコンシン大学教授）が2003年10月に、またAnusara Vattanajune博士（タイ国Phramongkutklao大学）が2006年4-9月に滞在して共同研究を行なった。

4. 大学院生

山本優（1997.4-1999.3、受託大学院（修士））、遠藤利朗（1997.4-2000.3）、山下哲司（1999.4-2003.9）、坂谷智也（1999.4-2004.3）、勝田秀行（2000.4-2003.3）、渡邊雅之（2001.4-2004.9）、李鳳霞（2002.9-2004.9、受託大学院）、武井智彦（2004.7-現在、受託大学院）、木下雅恵（2004.7-9、受託大学院）、坪井史治（2005.4-現在）、Penphimon Phongphananee（2005.10-現在）、高浦加奈（2006.4-現在）、齋藤紀美香（2006.4-現在）。

5. 技術職員と事務職員

森将浩（2002.4-現在）、技術補佐員として山本淳子（1998.4-1999.11）、瀬尾道（1999.12-現在）、伊佐かおる（2000.1-現在）、平山徳子（2000.1-2004.7）、鈴木志保（2002.6-7）、熊谷（旧姓柴田）愁子（2002.7-2005.3）、森近洋輔（2002.11-現在）、高橋伸明（2003.4-現在）、宮本香奈（2005.4-6）、高田和子（2005.6-現在）、林愛（2005.4-現在）。

事務補佐員としては鎌田智花（1997.4-1998）、兵藤由美子（1996.5-1999.11）、山本淳子（1999.12-現在）、山本葉子（2004.3-現在）。

6. 留学

渡邊雅之がカナダ国クイーンズ大学（2004.10-現在）、遠藤利朗がスウェーデン王国カロリンスカ医科大学（2005.9-現在）、坂谷智也が英国オックスフォード大学に留学（2005.7-2006.7帰国）している。

その他特記すべきこと

1. 2000-2003年に伊佐を代表研究者としてHuman

Frontier Science Programの共同研究グラントを東京都神経科学総合研究所の佐々木成人博士、スウェーデン・ウメオ大学のBror Alstermark教授、スウェーデン・イエテボリ大学のLars-Gunnar Pettersson博士とともに受賞した（課題名は「Premotoneuronal interaction between descending pathways; the C3-C4 propriospinal system and reaching」）。

2. 2001年より2005年度まで、文部科学省科学研究費補助金・基盤研究（S）に採択された（課題名は「眼球運動を指標とする精神機能の解明」）。

3. 2002年より伊佐がナショナルバイオリソースプロ

ジェクトの「ニホンザル」プロジェクトの代表者になり、研究用ニホンザルの飼育・繁殖事業に着手した。宮地まり研究員、山根到研究員、鍵山直子研究員がプロジェクトの推進のために参加した。

4. 2004年より伊佐を代表研究者として科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業（CREST）の研究費を受領し、研究を推進している（課題名は「神経回路網における損傷後の機能代償機構」）。

5. 2005年よりカナダ国クイーンズ大学のDouglas Munoz教授、オランダ国アムステルダム自由大学のJan Theeuwes教授、米国南カリフォルニア大学のLaurent Itti博士とともにHuman Frontier



2003年頃に撮影



10周年記念パーティー（2006年5月）

Science Programの国際共同研究グラントを受賞している（課題名は「Neural substrate of bottom-up and top-down attentional integration」）。

6. また、2006年に伊佐が第20回ブレインサイエンス振興財団の塚原伸晃記念賞を受賞した。

研究活動

1. 中脳上丘局所神経回路の構造と機能

中脳の上丘は眼球のサッケード運動などのいわゆる「指向運動」を制御する重要な中枢である。その浅層は網膜や大脳皮質一次視覚野から視覚入力を受け、中間・深層は体性感覚など他種の感覚入力や前頭眼野や頭頂連合野からの入力を受け、出力を脳幹網様体や脊髄に投射する。この上丘の内部でどのように信号が処理されているかを知ることは視覚信号を運動指令に変換する過程を考える上で特に重要であるが、その内部の局所神経回路の構造と機能はほとんど明らかにされてこなかった。そこで我々の研究室では1996年の発足当初よりげっ歯類の上丘のスライス標本において whole cell patch clamp 記録法などを用いて、局所回路の構造と神経伝達の修飾機構などを解析し、さらに麻酔下動物や覚醒行動下の動物での解析を組み合わせるなどして、以下のような成果を挙げてきた。

(1) 上丘浅層と中間層の間の信号伝達とその機能的意義

上丘の浅層と中間層との間の神経結合の存在は長年この分野における研究の重要課題であった。そこで我々はラットの上丘スライスにおいて中間層ニューロンから whole cell 記録を行い、浅層を電気刺激すると単シナプス性 EPSP が記録されること、そしてその EPSP は、細胞外液に bicuculline を加えて GABA 作動性の抑制性伝達を遮断すると顕著に増強し、浅層電気刺激に対してしばしば1秒を超えるような長期の脱分極応答と高頻度のスパイクの連発発火（バースト発火）を示すことが観察された。そしてこの長時間の脱分極応答は AP5 の投与で抑制されることから、NMDA 型グルタミン酸受容体依存性であることが明らかになった。このように、解剖学的に存在する浅層から中間層への興奮性シナプス伝達は、GABA 作動性抑制を解除することで顕著に増強されるという修飾を受けることが明らかになった (Isa et al. 1998)。さらにこの浅層から中間層への信号伝達が bicuculline の投与で増強することは麻酔下のラット個体 (Katsuta and Isa, 2003)

及びサル個体 (Nikitin et al., 未発表) でも確認されることから動物種を越えて存在する一般的な機構であることが明らかになった。さらに、この信号伝達は中間層のニコチン受容体の活性化によっても増強されることをスライス標本において見出し、そのことをサッケード課題遂行中のサルの上丘にニコチンを微量注入することで検証した。その結果、ニコチン注入後、サルのサッケード反応時間は160ms程度から100msへ顕著に短縮し、いわゆる express saccade が頻発するようになった。この結果から、浅層から中間層へ直接信号が伝達することによって超短潜時の express saccade が生じることが強く示唆された (Aizawa et al. 1999)。

(2) 上丘中間層ニューロンにおけるバースト発火生成機構

上丘中間層の出力細胞からの運動指令の出力となる高頻度のバースト発火がどのようにして生成されるかを明らかにすることは、行動の意思決定の最終段階がどのようになされるかを明らかにする意味で重要である。我々はラットの上丘スライス標本において、中間層のニューロンが GABA 作動性の抑制が解除されることによって、上丘中間層内部に存在する反回性神経回路において NMDA 型グルタミン酸受容体依存性に生成されることを明らかにした。このことが「全か無か」的なバースト発火の生成の基礎となっており、上丘が行動開始のための信号が「閾値」を越えるか否かを検出していることが示唆された (Saito & Isa, 2003, 2004, 2005)。

(3) 上丘へのコリン作動性入力的作用

上丘浅層には中脳の parabrachial nucleus、中間層には pedunculo-pontine tegmental nucleus, laterodorsal tegmental nucleus からコリン作動性入力を受ける。我々はラットおよびマウスの上丘スライス標本において、上丘浅層へのコリン作動性入力は $\alpha 7$ ないしは $\alpha 3 \beta 2$ 型受容体を介して GABA 作動性ニューロンからの GABA 放出を亢進させること、それによっておそらく視覚入力のコントラストの増強に作用していることを明らかにした (Endo et al. 2005)。一方、中間層へのコリン作動性入力は主として $\alpha 4 \beta 2$ 型受容体と一部は $\alpha 7$ 型受容体を介して出力細胞に内向き電流を生成させること、また M3 型（一部は M1 型）ムスカリン受容体を介して内向き電流を生成させること、さらに一部の細胞では M2 型受容体を介する外向き電流を生成さ

せた (Sooksawat & Isa, 2006)。また、コリン作動性入力では中間層においてGABA作動性シナプス伝達をM1及びM3型ムスカリン受容体を介してシナプス前性に抑制した (Li et al. 2004)。このように中間層へのコリン作動性入力の作用はいずれの場合も興奮性に作用することを明らかにした。

2. サル脚橋被蓋核のニューロン活動と動機付け・報酬との関係

脚橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus; PPTN) は中脳の網様体に位置し、コリン作動性細胞を多数含む核である。PPTNはレム睡眠生成に重要な核であるが、前頭葉や大脳基底核、さらには視床下部から入力を受け、外側膝状体を含む視床諸核群や上丘中間層、橋・延髄網様体や黒質緻密部のドーパミン細胞などにコリン作動性投射を送ることから覚醒時においても何らかの機能を有していると考えられるが、これまで詳細は明らかでなかった。そこで我々は、視覚誘導性サッケード課題遂行中のサルにおいてPPTNから単一ニューロン活動を記録し、解析を行った。

その結果、PPTNには大別して以下の3種類のニューロン活動が観察された。

1. 各試行の開始を意味する注視点の点灯に前後して観察される、その後のサッケード課題の成否に関連する活動
2. サッケード運動の遂行に関連する活動
3. 報酬に関連する活動

1. については、一部のニューロンは、注視点の点灯に前後して持続的な活動の増加を示し、その活動はサルがサッケードを行い、報酬を受けるとともに減少した。一部のニューロンは注視点の点灯に対してphasicに応答する活動成分も有していた。この活動の強さはサルの課題の成否に強く関係しており、この活動が低い場合にはサルが引き続くサッケード課題に失敗することが予測できるものであった。

2. についてはサッケードの遂行に関連する活動については活動を増加させるものと減少させる細胞が見られた。増加する対応は方向選択性を有していたが、特定の方向に選択性を有する細胞が集中して存在しているわけではなかった。

3. の報酬に関連する細胞については、報酬に引き続き活動するものと、報酬が与えられる時間に選考し

て活動を増加させる細胞も見られた。後者のニューロンはrandomにfree rewardを与えると報酬のあとに発火したことから、これらのニューロンには報酬を予測する信号も入力していると考えられた。

これらの結果はPPTNが課題の遂行に必要な注意や動機付けに関連する信号を有するとともに課題の遂行、報酬情報の処理にも関与していることが明らかになった (Kobayashi et al. 2002)。

3. サルの皮質脊髓路から運動ニューロンにいたる間接経路の存在

皮質脊髓路は、大脳皮質の運動関連領野に起源し、脊髓まで下行して感覚入力や運動出力を制御する重要な伝導路である。皮質脊髓路の脊髓神経回路に対する作用はネコにおいて詳細に調べられてきた。ネコにおいては皮質脊髓路は上肢筋の運動ニューロンには直接結合せず、最短の経路は2シナプス性であり、運動ニューロンと同じ髄節 (C6-Th1) ないしは、より吻側のC3-C4髄節に存在する脊髓の介在ニューロン系 (C3-C4PNs) によって伝播されることが知られている。それに対して、皮質脊髓路が運動ニューロンに直接結合する霊長類においてC3-C4PNを介する信号伝達がどのようになっているのかは長年の問題であった。我々は、マカクザルにおいて上肢筋運動ニューロンから細胞内記録を行い、反対側の延髄錐体の電気刺激を行なったところ、大多数のニューロン (16/19) でこれまで報告されているようにいずれも単シナプス性のEPSPおよび2シナプス性IPSPしか誘発されなかった。しかしストリキニンの静脈注射によってグリシン作動性抑制を解除すると、41個中39個のニューロンでIPSPが消失し、2シナプス性のEPSPが出現した。そしてこのEPSPはC5レベルで皮質脊髓路を切断しても残ったが、C2レベルで切断すると消失したので、その間のC3-C4髄節に存在する脊髓固有ニューロンによって中継されるものと考えられる。このように我々はサルにおいてもC3-C4PNが大脳皮質からの2シナプス性の興奮を上肢筋運動ニューロンに伝達していることを示すことができた。(以上、Alstermark et al. (1999))

さらに我々はサルのC3-C4PNから直接記録を試みた。そして、C3-C4髄節のVI-VII層外側部においてC6/C7髄節の運動神経核ないしはそのすぐ外側の側索

腹側部より逆行性応答するニューロンを記録し、反対側延髄錐体の電気刺激効果を調べた。多くのニューロンは応答しなかった、または応答してもまれにしか発火しなかったが、ストリキニンの静脈注射によって明らかに単シナプス性の潜時での発火確立が上昇した。また細胞内記録によって単シナプス性のEPSPに引き続いて2シナプス性のIPSPが記録された。以上の結果からサルにもネコと同様にC3-C4PNが存在するが、それらは皮質脊髄路から強いfeedforward inhibitionをも受けていることが明らかになった (Isa et al. (2006))。

4. サルの皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構について

これまで、霊長類においては皮質脊髄路が運動ニューロンに直接結合することで手指を1本ずつ個別に動かす器用さが獲得された、と一般に考えられてきた。しかし頸髄C5レベルで側索背側部を切断することで皮質脊髄路から運動ニューロンへの直接結合は遮断し、切断部より吻側の介在ニューロンを介する経路は残したところ、手指の巧緻運動が1-3ヶ月以内に回復することが明らかになった。また機能回復が見られたサルにおいて手指の筋の運動ニューロンで細胞内記録を行い、皮質脊髄路を電気刺激すると健常動物に比べて2シナプス性の興奮性経路の信号伝達が強化されていることがわかった。これらの結果は脊髄損傷後の機能代償において、介在ニューロンを介する間接的な経路が重要な役割を果たすことを示しており、リハビリテーションの可能性を広げる重要な知見である (Sasaki et al. 2004)。そしてこの機能回復過程において大脳皮質など上位中枢でどのような活動の変化が起きているかを明らかにするために3頭のサルを用いて脊髄損傷前、損傷後1ヶ月の回復初期段階と3ヶ月以上経過した回復安定期の脳活動をPETを用いて解析した (浜松ホトニクス中央研究所、塚田秀夫博士及び東京都神経研 (のち理研) の尾上浩隆博士との共同研究) ところ、回復初期においては、損傷の反対側一次運動野と同側の運動野の活動が亢進し、回復安定期では反対側一次運動野のより広い領域と両側の運動前野腹側部の活動が亢進することが明らかになった。そこでこれら活動が亢進した部位が実際に機能代償に貢献しているかどうかを明らかにするため、それぞれの時期で

それぞれの部位にmuscimolを微量注入して活動を抑制した効果を調べた。すると回復初期では反対側、同側の運動野がともに機能回復に貢献していること、また安定期においては反対側運動野のブロックは弱い効果しか示さなかったことから、より運動野の広い領域がそれぞれに貢献していること、また同側の運動前野腹側部が機能代償に実際に貢献していることが確認できた (Nishimura et al.未発表)。

5. サルの一次視覚野損傷後のサッケード運動制御機構

通常、大脳皮質一次視覚野に損傷を受けると反対側の視野が「盲」となるが、一部の患者においては、「盲」となった視野に提示された対象に対して目を向ける、腕を伸ばすという行動を正確に遂行できることが知られている。このような「視覚的意識」と行動との乖離は「盲視 (blindsight)」と呼ばれ多くの研究者の注目を浴びてきた。我々は一次視覚野を迂回する視覚経路の機能を解析し、さらに「盲視」の神経機構を明らかにする目的から、「盲視」の動物モデルとして片側の第一次視覚野を外科的に摘除したニホンザルを2頭作成して、急速眼球運動を指標とした行動実験を行った。

- (1) 強制選択型の視覚誘導性眼球運動課題を遂行できることを確認した。しかし障害側半視野で弁別できる標的刺激の閾値は手術前と比べて上昇していた。また、急速眼球運動の終止位置は障害側半視野においてより不正確であり、眼球運動の速度プロファイルも障害側視野へ向かうものと健常側半視野へ向かうものとの間で顕著な差が見られた。
- (2) 一方記憶誘導性眼球運動課題を遅延時間2秒でも遂行できることを見いだした。このことは、視覚手掛かりの位置情報を短期記憶として保持できることを示している。
- (3) さらに、Posner型の手がかり刺激によるサッケード課題で、注視点の位置に左右いずれかに向く矢印を示して、次のターゲットが現れる半視野を予告することによってサッケードの成功率と反応時間が短縮することが障害側半視野についても観察された。このことは、障害側半視野に対してサルはtop-down attentionを向けることができることを示している。以上の結果は、一次視覚野を迂回する視覚経路が予想されるより様々な機能を有していることを

示している (Yoshida & Isa, 未発表)。

6. サルの随意運動制御における末梢感覚入力の調節機構

中枢神経系における信号伝達の強度を調節する基本的な仕組みの一つとして「シナプス前抑制」という仕組みが古くから知られているが、この「シナプス前抑制」が我々の行動におけるどのような局面、どのような目的で神経間の連絡を調節しているのかはよくわかっていなかった。そこで我々は覚醒サルの運動中に脊髄における「シナプス前抑制」の度合いを記録する方法 (excitability testing: 興奮性試験) を開発し、サルが手首を用いた単純な随意運動を行っている際に、「シナプス前抑制」がどのように働いているのかを調べた。その結果、サルが手首を能動的に動かしている時に手首周辺の皮膚から脊髄への感覚入力「シナプス前抑制」によって抑制されていることを見いだした。またこの「シナプス前抑制」が運動開始前から認められることから、主に大脳皮質などの上位中枢がそれを引き起こしている事が明らかになった。これらの結果から、随意運動の制御を行う上位中枢は、筋肉を活動させると同時に、重要性の低い感覚入力を「シナプス前抑制」を使って効果的に抑制していると考えた。我々のこのような研究によって、「シナプス前抑制」の機能的な意義が初めて実証することができた (Seki et al. 2003)。

7. げっ歯類の皮質脊髄路から上肢筋運動ニューロンに至る経路

皮質脊髄路は随意運動、特に手などの遠位筋の運動制御に関わる最も重要な脊髄下行路である。霊長類においては運動ニューロンに直接興奮作用を与える。ネコにおいては直接結合が存在しないことから2シナプス性の興奮伝達経路が最短で、それらC3-C4髄節に存在する脊髄固有ニューロンないしは運動ニューロンと同じC6-Th1髄節に存在する脊髄介在ニューロンを介するとされてきた。

それに対してラット、マウスなどのげっ歯類においては、皮質脊髄路は後索を通過し、主に脊髄後角に終止する。ラットにおいて1970年代に運動ニューロンへの直接結合が存在するという論文が出されたが、詳細はよくわかっていなかった。そこで我々は麻酔・非動

化したラットにおいて皮質脊髄路を延髄錐体において電気刺激し、手を支配する筋の運動ニューロンから細胞内記録を行い、その作用を解析した。

その結果、全ての運動ニューロンにおいて単シナプス性のEPSPは観察されず、多くの運動ニューロンにおいて比較的短潜時の2シナプス性EPSPと、より遅い時間経過のEPSPが記録されることが明らかになった。そして脊髄の後索や側索などの切断を行なう実験を組み合わせて、これらのシナプス電位を伝達する経路を解析したところ、1. 速い2シナプス性の興奮性電位は主に脳幹の網様体脊髄路を介して誘発される。2. 遅いシナプス電位 (主に3シナプス性以上) は脊髄の神経回路を介して誘発される。3. ネコやサルで観察されたC3-C4髄節に存在する脊髄固有ニューロン系を介する2シナプス性伝達は存在しない、ことが明らかになった。

これらの結果は今後げっ歯類における運動制御を考える上で最も基本的かつ重要な知見を与えるものと考えられる (Alstertmark et al. 2004)。

8. マウスの急速眼球運動制御機構について

我々は、げっ歯類の上丘のスライス標本を用いて、サッケード運動の制御に重要な役割を果たす中脳上丘の局所神経回路の構造と機能を解析してきたが、その結果をさらに行動につなげる実験系として覚醒マウスの眼球運動を解析する実験系を構築した。まず最初に、これまでに市販の高速ビデオカメラを用いて240Hzというフレームスピードで眼球運動をon-line計測できる眼球運動計測システムの開発に成功した (Sakatani & Isa, 2004)。そしてこの計測システムを用いて、頭部固定下のマウスにおいて中脳上丘の微小電流連発刺激の効果を解析したところ、これまでにネコや霊長類で観察されてきたのと類似したサッケード様の急速眼球運動が観察された。そして上丘の様々な部位の刺激効果を比較すると、吻側部の刺激では小さな振幅の運動、尾側部の刺激では大きな振幅というようにネコやサルと同様な傾向が観察されるものの、吻側部内側の両眼の視野が重複する部位では特異的な運動が観察されるなど、前眼動物であるネコや霊長類とは異なる、側眼動物特有のマップ構造が明らかになった (Sakatani & Isa, 未発表)。

9. 中脳ドーパミン細胞のコリン作動性入力による発火活動の制御機構

近年、中脳のドーパミン細胞は、報酬に対して高頻度の発火を示し、強化学習を促進する機能があると考えられている。ドーパミン細胞は、脚橋被蓋核からコリン作動性とグルタミン酸作動性の興奮性入力を受ける。我々はドーパミン細胞の高頻度発火の生成機構を、興奮性入力との関係で明らかにするため、スライス標本においてpatch clamp法によってコリン作動性入力の作用を解析した。ドーパミン細胞からwhole cell記録を行い、アセチルコリン1mMを圧投与すると速いニコチン受容体を介する内向き電流に続いて遅い内向き電流成分が生じる。この遅い成分は細胞外から細胞内に流入するCa依存性であり、fulfenamic acid (FFA)によって抑制されるため、Ca依存性カチオン電流(ICAN)の1種であると考えられた。そしてこのFFA感受性電流はnegative slope conductanceを有するため、ドーパミン細胞の脱分極応答を顕著に増強すると考えられた。そこで実際にカルバコール投与下でドーパミン細胞にグルタミン酸を圧投与するとドーパミン細胞は高頻度のバースト発火を示すが、このバースト発火はFFAとmecamylamine、atropineによって抑制された。以上の結果からドーパミン細胞にアセチルコリンが作用しているときにグルタミン酸作動性の興奮入力が入ると、ニコチン受容体の活性化によって細胞内に流入するCaによって活性化されるFFA感受性のICANとムスカリン受容体の活性化(後過分極電位を抑制すると考えられる)によってドーパミン細胞はバースト発火することが明らかになった(Yamashita & Isa, 2003)。

10. マウスの脊髄における各種伝導路の伝導速度とPLPミュータントマウスにおける機能異常について

麻酔・非動化したマウスにおいて延髄錐体、内側縦束(MLF)、後索核を電気刺激すると、頸髄の背面電位において皮質脊髄路(Pyr)、前庭及び網様体脊髄路(VRST)、および後索を上行するI群線維(DC)のvolleyを記録することができる。そして記録位置を順次変えていくことで、それぞれの経路の伝導速度を計測することができる。これによってマウスのPyr、VRST、DCの伝導速度はそれぞれ 8.89 ± 1.81 m/s、 51.55 ± 4.65 m/s、 26.25 ± 4.96 m/sであることが明らか

になった(Tanaka et al. 2004)。そしてこの計測系を用いて、脱髄疾患のモデルマウスであるPLPミュータントマウスにおいてこれら脊髄上行路と下行路の伝導速度を計測した。PLPミュータントマウスは、生後間もなくは正常であるが、成長とともに脱髄が進み、5ヶ月齢で脱髄が顕著となり、運動障害が現れてくる。しかし、我々は未だ電子顕微鏡像においても脱髄が明らかには観察されず、またrotarod testなどでも運動機能障害が観察されない2ヶ月齢のマウスにおいて既にPyr、VRST、DCの伝導速度がそれぞれ 3.3 ± 2.0 m/s、 30.4 ± 3.0 m/s、 11.7 ± 0.9 m/sと顕著に減衰していることを見出した。このように電気生理学的手法は脱髄を最も早期に検出できる手法であるといえる(Tanaka et al. 2006)。

主要文献：

1. Isa T, Endo T, Saito Y (1998) The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. *J Neurosci*, 18: 8496-8504.
2. Katsuta H, Isa T (2003) Release from GABAA receptor-mediated inhibition unmasks interlaminar connection within superior colliculus in anesthetized adult rats. *Neurosci Res*, 46:73-83.
3. Aizawa H, Kobayashi Y, Yamamoto M, Isa T (1999) Injection of nicotine into the superior colliculus facilitates occurrence of express saccades in monkeys. *J Neurophysiol*, 82: 1642-1646.
4. Saito Y, Isa T (2003) Local excitatory network and NMDA receptor activation generate a synchronous and non-linear bursting command from the superior colliculus. *J Neurosci*, 23:5854-5864.
5. Saito Y, Isa T (2004) Laminar specific distribution of lateral excitatory connections in the rat superior colliculus. *J Neurophysiol*, 92:3500-3510.
6. Saito Y, Isa T (2005) Organization of interlaminar interactions in the rat superior colliculus. *J Neurophysiol*, 93:2898-2907.
7. Endo T, Yanagawa Y, Obata K, Isa T. Nicotinic acetylcholine receptor subtypes involved in facilitation of GABAergic inhibition in mouse superficial superior colliculus. *J Neurophysiol*, 94:3893-3902.
8. Sooksawat T, Isa T (2006) Properties of cholinergic

- gic responses in neurons in the intermediate gray layer of rat superior colliculus. *Eur J Neurosci* 24: 3096-3108.
9. Li F, Endo T, Isa T (2004) Presynaptic muscarinic acetylcholine receptors suppress GABAergic synaptic transmission in the intermediate gray layer of mouse superior colliculus. *Eur J Neurosci*, 20:2079-2088.
 10. Kobayashi Y, Inoue Y, Yamamoto M, Isa T, Aizawa H (2002) Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol*, 88:715-731.
 11. Alstermark B, Isa T, Ohki Y, Saito Y. (1999) Disynaptic pyramidal excitation in forelimb motoneurons mediated via C3-C4 propriospinal neurons in the macaca fuscata. *J Neurophysiol*, 82: 3580-3585.
 12. Isa T, Ohki Y, Seki K, Alstermark B.(2006) Properties of propriospinal neurons in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol*, 95:3674-3685.
 13. Sasaki S, Isa T, Pettersson L-G, Alstermark B, Naito K, Yoshimura K, Seki K, Ohki Y (2004) Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. *J Neurophysiol*, 92:3142-3147.
 14. Seki K, Perlmutter SI, Fetz EE (2003) Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nat Neurosci*, 6:1309-1316.
 15. Alstermark B, Ogawa J, Isa T (2004) Lack of monosynaptic corticomotoneuronal excitation in the adult rat: fast disynaptic excitation is mediated via reticulospinal neurones and slow polysynaptic excitation via segmental interneurons. *J Neurophysiol*, 91:1832-1839.
 16. Sakatani T, Isa T (2004) PC-based high-speed video-oculography for measuring rapid eye movements in mice. *Neurosci Res*, 49:123-131.
 17. Yamashita T, Isa T (2003) Fulfenamic acid sensitive, Ca²⁺-dependent inward current induced by nicotinic acetylcholine receptors in dopamine neurons. *Neurosci Res*, 46:463-473.
 18. Tanaka H, Ono K, Shibasaki H, Isa T, Ikenaka K (2004) Conduction properties of identified neural pathways in the central nervous system of mice in vivo. *Neurosci Res*, 49:113-122.
 19. Tanaka H, Ikenaka K, Isa T (2006) Electrophysiological abnormalities precede apparent histological demyelination in the central nervous system of mice overexpressing proteolipid protein. *J Neurosci Res*, 84: 1206-1216.

発達生理学系 生体恒常機能発達機構研究部門

鍋倉 淳一 (2003-)

研究スタッフ

当部門は2003年11月に発達生理学研究系に新設され、初代教授として、鍋倉淳一が九州大学より赴任した。

2004年4月に、助教授として張一成が、助手として前島隆司が赴任した。同4月に渡部美穂がポストドックとして参加し、総合研究大学院大学（総研大）博士課程5年一貫制第1期生として西巻拓也が、また技術職員として吉友美樹が、特別共同利用研究員として和氣弘明（名古屋市立大学）、溝口義人（学術振興会特別研究員）が加わり、明大寺地区5階に設置され研究室で研究をスタートさせた。

その後の主な人事異動および現在の在籍者について列記する。

1. 助教授

張一成（2004-2005。現：大韓民国Tegu大学歯学部助教授）

2. 助手

前島隆司（2004-現在）

3. 特任助手

渡部美穂（2006-現在）

4. ポスドク

渡部美穂（2004-2006。生理研特任助手へ）、溝口義

人（2004-2005。米国Pittsburg大学研究員へ）、北村明彦（2004-現在）、高鶴裕介（2006-現在）

5. 大学院生

堀部尚子（総研大博士後期2年生）、西巻拓也（総研大博士後期1年生）、稲田浩之（総研大博士後期2年生）、山口純弥（総研大博士後期1年生）、和氣弘明（受託大学院生；名古屋市立大学大学院4年）

研究活動

主な研究活動として、発達の過程で一旦形成された神経回路に起こる再編成のメカニズムを回路レベルで解明することを目標にしている。特に、発達期における再編のメカニズムとして、シナプスレベルにおいて、伝達物質のスイッチング、細胞内イオン環境の変化によるGABAの興奮性から抑制性へのスイッチとその制御機構、受容体の細胞内動態やこれらに対する神経栄養因子、環境/回路活動による制御機構の解明を目指している。また、傷害や虚血などの種々の障害後に一旦未熟期における回路特性が再現し、回復に伴い発達と同様な再編成過程が再現される可能性について、電気生理学的、分子生物学、組織学的手法を用いて研究を行なっている。近年、神経回路の可塑的变化を生体で観察するため、多光子励起法を利用して、マウス大



2005年4月 撮影

脳皮質細胞の全層にわたる可視化技術を確立した。この技術を利用して、現在神経回路の微細構造の長期変化の観察を試みている。

神経回路の発達・障害回復期における再編機構

1) 神経伝達物質の発達スイッチング (図1)

発達・再生期に起こる神経回路機能の再編成機構の背景として、これまで、シナプスの増加や除去などの回路の形態的变化と伝達物質受容体の変化にそのメカニズムが言及されてきた。しかし、当研究室において、伝達物質自体がスイッチするという全く新しい回路発達の様式を記述することができた。

ラット聴覚系中経路核である外側上オリブ核に内側台形体核からの抑制性入力は発達に伴いGABA作動性からグリシン作動性に変化する。この変化は従来、中枢神経一般で考えられていた余剰シナプス連絡の除去によるものではなく、伝達物質自体が未熟期のGABAから成熟期のグリシンに単一終末内でスイッチすることを微小シナプス電流の特性の解析などの電気生理学的手法、神経終末内のGABA, GADやグリシン免疫電顕法や免疫組織学的手法を用いて明らかにした。この伝達物質のスイッチングは、発達期における主要な再編成機構である余剰回路の除去や伝達物質受容体の変化と並ぶ大きなカテゴリーの変化と考えられる (Nature Neuroscience 2004)。

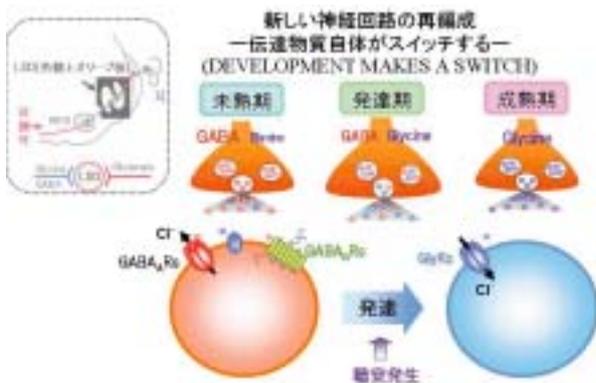


図1

2) 神経成長因子による抑制性回路発達制御 (図2)

発達期および神経成長因子による回路再編機構を引き起こす主要因子として脳由来成長因子 (BDNF) に注目し、BDNFの抑制性回路の発達変化およびGABA機能に対する修飾作用GABA受容体機能の修飾作用の発達変化を大脳皮質感覚野および海馬において検討し

ている。BDNFは幼若期にはGABA受容体の膜への移動を促進し、GABA伝達の増強をもたらすことを明らかにした。また、発達に伴い、BDNFの作用は逆転し、成熟期にはGABAの細胞内へのinternalizationを引き起こし、GABA伝達を減弱させる。この作用には細胞内のPLC-related but catalytically inactive proteinのリン酸化が重要であることが明らかになった (Journal of Biological Chemistry 2006)。

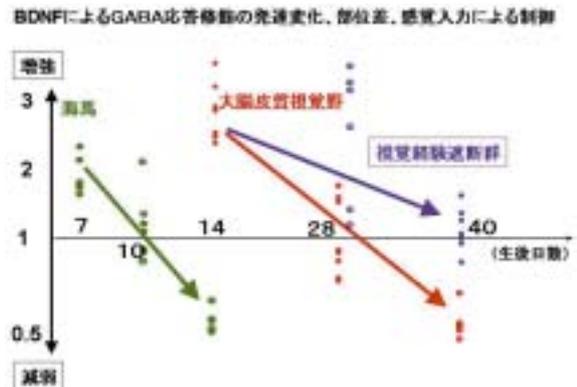


図2

このBDNFによるGABA受容体への増強—抑制スイッチの時期は脳内で部位によって大きな差があることが判明した。特に、大脳皮質感覚野では臨界期を前後で大きくスイッチすることと、発達期における視覚経験を除去するとこのスイッチが大きく阻害されることが明らかになった。

また、海馬錐体細胞では、幼若期にはBDNFによって抑制性神経終末に存在するGABA受容体機能が細胞内PKCを介してBDNFで可逆的に抑制され、この抑制は発達とともに消失することを見出した (European Journal of Neuroscience 2006)

現在 BDNFの抑制系発達への制御と発達期における感覚入力との関連、および細胞内メカニズムの解明を進めている。

3) 障害回復期と発達期の回路再編の対比 (回復は発達を繰り返す)

発達期における回路特性が急性障害回復期において再現するか、回復は発達と類似した過程を経て回復する可能性について、回路および発達期に特異的に変化分子について検討を加えている。

細胞内Ca²⁺結合蛋白の一つであるNeuronal Calcium Sensor 1 (NCS-1) はシナプス伝達や可塑性など種々の神経回路機能制御に関連し、脳における発現は新生

児期をピークに発達とともに減少する。しかし、種々の細胞障害時には再び発現の増加が観察される。NCS-1を過剰発現させた神経細胞では酸化ストレスなどによる障害に対して抵抗性を示す（細胞死が抑制される）。NCS-1は神経栄養因子の1つであるglial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)により増加し、GDNFによるAkt依存性細胞死防御作用の一部はNCS-1を介していることが判明した。実際に生体内において強制的に発現を抑制した神経細胞では細胞死が有意に増加した。このことは、幼若期に特異的に発現しているNCS-1が障害後に再び発現し、障害に対するアポトーシス抵抗性に重要な役割を担っていることを示唆している。これらの結果から、種々の障害後の細胞死を抑制する有効な治療薬のターゲット分子となることが期待できる。(Journal of Cell Biology 2006)

未熟期には、細胞内Clイオンくみ出し分子であるK⁺-Cl⁻トランスポーターの発現・機能が低いため、GABAは神経細胞に脱分極（しばしば興奮性）を引き起こす。その後、発達に伴い、神経特異的K⁺-Cl⁻トランスポーター（KCC2）の機能が発現するため、抑制性伝達物質としての作用を獲得する（Journal of Neuroscience 1999）。この過程は、神経回路活動に依存している(Neuroscience Research 2004)。しかし、傷害や虚血・酸化ストレスを受けると、急速に（数時間以内）にKCC2の機能が消失し、細胞内Cl濃度の上昇に伴って、GABAは、未熟期における機能と類似した脱分極作用を再び獲得する。この急速なKCC2機能消失は、KCC2の脱リン酸化によるKCC2の膜での局在の変化（declustering）と膜内発現量の低下がまず起こり、その後数時間を経て蛋白自体の発現が低下することが判明した（Journal of Neuroscience 2007）。

現在、KCC2の発現制御に関して、細胞内制御分子の探索を行なっている。

4) 2光子励起観察法による生体内神経回路の長期観察法の開発・導入 (図3)

神経回路の発達および脳障害の回復期における神経回路の可塑性の研究を遂行するにあたり、究極的に生体内での観察が不可欠である。そのため、生体内における神経回路の可視化のため、長波長短パルスレーザーを利用して生体深部の微細構造を観察可能な多光子励起法を種々の神経細胞に蛍光蛋白が発現している遺伝子

改変動物に適用し、大脳皮質回路の可視化する技術の導入を行った。光路の開発・調節、頭蓋骨に適用する特殊アダプターの開発などを行い、マウスにおいて、大脳皮質表面から1ミリの深部まで観察可能な技術の確立に成功した。その結果、大脳皮質錐体細胞を全層にわたり、樹状突起、棘突起、軸策などのその微細構造を観察することが可能であり、また、同じ微細構造を数週間にわたり連続観察可能となった。さらに、同レーザーを利用して、生体において微細構造の局所障害をおこす技術の開発に成功している。

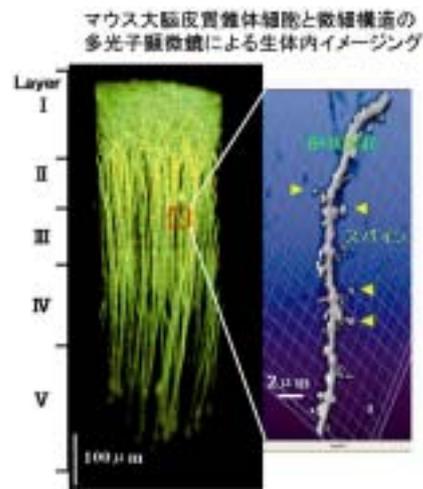


図3

主要文献 (2004以降)

- 1) Mizoguchi Y, Kitamura A, Wake H, Ishibashi H, Watanabe M, Nishimaki T, Nabekura J (2006) BDNF occludes GABAB receptor-mediated inhibition of GABA release in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci* 24: 2135-2144.
- 2) Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Ito M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S (2007) Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsy* (in press)
- 3) Nakamura T, Jeromin A, Smith G, Kurushima H, Koga H, Nakapeppu Y, Wakabayashi S, Nabekura J. (2006) Novel role of neuronal Ca²⁺ sensor-1 as a survival factor up-regulated in injured neurons. *J Cell Biol* 172: 1081-1091.
- 4) Matsumoto N, Noda E, Nabekura J (2006) Run down of GABAergic depolarization during metabolic inhibition of rat hippocampal CA1 neurons *Life*

Sci, 79: 1021-1026.

- 5) Kanematsu T, Yasunaga A, Mizoguchi Y, Kuratani A, Kittler JT, Jovanovic JN, Takenaka K, Nakayama KI, Fukami K, Takenawa T, Moss SJ, Nabekura J, Hirata M. (2006) Modulation of GABAA receptor phosphorylation and membrane trafficking by phospholipase C-related inactive protein/protein phosphatase 1 and 2A signaling complex underlying brain-derived neurotrophic factor-dependent regulation of GABAergic inhibition. *J Biol Chem*, 281: 22180-22189.
- 6) Koga H, Ishibashi H, Shimada H, Jang I-S, Nakamura T, Nabekura J. (2005). Activation of presynaptic GABAA receptors increases spontaneous glutamate release onto noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus. *Brain Res*, 1046: 24-31.
- 7) Nabekura J, Katsurabayashi S, Kakazu Y, Shibata S, Matsubara A, Jinno S, Mizoguchi Y, Sasaki A & Ishibashi H (2004). Developmental switch from GABA to glycine release in single central synaptic terminals. *Nature Neurosci*, 7: 17-23.
- 8) Shibata S, Kakazu Y, Okabe A, Fukuda A, Nabekura J (2004) Experience-dependent changes in intracellular Cl⁻ regulation in developing auditory neurons. *Neurosci Res*, 48: 211-220.
- 9) Suzuki H, Kadowaki T, Maeda M, Sasaki H, Nabekura J, Sakaguchi M, Mihara K.(2004) Membrane-embedded C-terminal segment of rat mitochondrial TOM40 constitutes protein-conducting pore with enriched β -structure. *J Biol Chem*, 279: 50619-50629.

発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門

箕越 靖彦 (2003-)

研究スタッフ

2003年11月に発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門（英文名：Division of Endocrinology and Metabolism）の初代教授として箕越靖彦がハーバード大学医学部より赴任した。赴任した当時は、箕越と技術職員の齊藤久美子の2人だけであったが、その後、2004年4月に志内哲也助手、同年7月に岡本土毅助手が着任した。さらに2005年4月に非常勤研究員として李順姫が、7月に自然科学研究機構連携研究「バイオ分子センサー研究プロジェクト」の特任助手として鈴木敦が着任した。さらに2006年4月からは総合研究大学院大学の大学院生として戸田知得が入学し、現在に至っている。

研究活動

本研究部門では、視床下部による摂食行動の調節と末梢組織における代謝調節機構の解明を目指して研究を行っている。視床下部は、摂食行動（エネルギー摂取）とエネルギー消費機構（栄養代謝）を巧みに調節することによって生体エネルギーを一定に保つ重要な働きを担う。しかし、近年、この調節機構の異常が肥満、糖尿病、高血圧など、生活習慣病の発症と密接に

関連することが明らかとなってきた。当部門では、視床下部における生体エネルギー代謝の調節機構を分子レベルで解明し、その分子機構を通して生活習慣病など様々な疾患の原因・治療法を明らかにしたいと考えている。

現在実施している主たる研究課題は次の通りである。1) AMPキナーゼによる生体エネルギー代謝調節機構の解明、2) レプチン、神経ペプチドによる糖・脂質代謝調節機構の解明、3) 視床下部腹内側核におけるエネルギー代謝調節機構とシグナル伝達機構の解明。4) 脂肪酸酸化を促進するレプチン・シグナル伝達機構の解明。

1. AMPキナーゼによる生体エネルギー代謝調節機構の研究

箕越は、AMPキナーゼがレプチンやアディポネクチンなどホルモンによって活性化して骨格筋における脂肪の利用を促進すること、視床下部AMPキナーゼが摂食行動を制御することを明らかにした（Nature 2002, 2004）。また、レプチンによるAMPキナーゼの活性制御機構が高脂肪食によって障害されることを、京都大学医学部益崎助手、中尾教授との共同研究によ



りレプチントランスジェニックマウスを用いて明らかにした (Tanaka T et al. Diabetes, 2005)。現在、摂食行動への調節機構を分子レベルでより明らかにする目的で、レンチウイルスを用いて活性型あるいは抑制型AMPキナーゼをマウス視床下部室傍核に発現させた時の摂食行動、体重に及ぼす影響を調べている。その結果、活性型AMPキナーゼが摂食行動を促進してマウスを過食にさせ、肥満することを見出した。さらにこのマウスは自発運動量、食餌に対する嗜好性が変化することも明らかとなり、解析を進めている。

2. レプチン、神経ペプチドによる糖・脂質代謝調節機構の研究

箕越は、レプチンが摂食行動を抑制するだけでなく、視床下部—交感神経系の働きを介して褐色脂肪組織や骨格筋などエネルギー消費器官でのグルコースおよび脂肪酸の利用を促進することを明らかにしている (Nature 2002)。我々は、この作用がレプチンだけでなく、視床下部に特異的に発現する神経ペプチド・オレキシンによっても惹起されることを見いだした。オレキシンは、睡眠覚醒レベルの調節、報酬系の調節などに関与するので、オレキシンによる視床下部—交感神経系を介した代謝亢進作用は、食餌獲得行動などにおいて骨格筋での代謝を予め活性化し、行動発現をより効率的に行うと考えられる。オレキシン受容体の特異的阻害薬を視床下部に作用させるとグルコース摂取後のグルコースの利用が低下することも明らかとなった。近年、肥満・糖尿病など生活習慣病と睡眠障害との関連が指摘されており、オレキシンニューロンによる代謝調節作用の異常は生活習慣病の発症とも関連している可能性がある。

3. 視床下部腹内側核におけるエネルギー代謝調節機構とシグナル伝達機構の研究

視床下部腹内側核 (VMH) は古くから満腹中枢として知られるなど、生体エネルギー代謝に重要な調節作用を営むことが知られている。しかし、そのシグナル伝達機構は全く不明である。現在、基礎生物学研究所諸橋研究室との共同研究により、VMH特異的に発現する転写因子AD4BP/SF-1の遺伝子エンハンサーを用いた様々なトランスジェニックマウスを作製している。このマウスは、ドキシサイクリンをマウスに投与

することによってAD4BP/SF-1を発現するVMHニューロン選択的に活性型AMPキナーゼ、Crenaseなどを発現することができる。これまで、VMHには特異的マーカーが存在しなかったためにVMHの調節機能解明は遅れていたが、これらのマウスを用いることで当該分野の研究が大きく進歩すると期待される。

4. 脂肪酸酸化を促進するレプチン・シグナル伝達機構の研究

箕越はレプチンが骨格筋のレプチン受容体を介してAMPキナーゼを活性化し、脂肪酸酸化を促進することを報告した (Nature 2002)。しかし、レプチンがどのようなシグナル伝達機構を介してAMPキナーゼを活性化するかは明らかとなっていなかった。そこで、筋芽細胞株であるC2C12細胞を用いて脂肪酸酸化を促進するレプチンのシグナル伝達機構を調べた。その結果、レプチンが、ATM並びにCaMKK β を介してAMPキナーゼを活性化することを見いだした。活性化したAMPキナーゼは、acetyl-CoA carboxylase (ACC) をリン酸化してACC活性を抑制し、ACCの産物であるmalonyl-CoA量を低下させる。malonyl-CoAは脂肪酸をミトコンドリアに取り込む酵素、CPT1の強いアロステリック阻害剤であり、malonyl-CoA量が低下することでCPT1活性が上昇し、脂肪酸酸化が促進する。さらに活性化したAMPキナーゼが核内に移行し、脂肪酸酸化関連遺伝子の発現に関わる転写調節因子PPAR α の発現を促進することを見いだした。

主要文献

- 1) Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Mülleur C, Carling D & Kahn BB (2002) Leptin stimulates fatty acid oxidation in muscle by activation of AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415: 339-343.
- 2) Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim Y-B, Lee A, Xue B, Mu J, Fougelle F, Ferre P, Birnbaum MJ, Stuck BJ & Kahn BB (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 428: 569-574.
- 3) Kotani K, Peroni OD, Minokoshi Y, Boss O & Kahn BB (2004) Glut4 glucose transporter deficiency

- cy increases lipid production and peripheral lipid utilization J Clin Invest 114: 1666-1675.
- 4) Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysa K, Cao Q, Atsumi G, Malone H, Krishnan B, Minokoshi Y, Kahn BB, Parker RA & Hotamisligil GS (2005) Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metabolism* 1: 107-119.
 - 5) Tanaka T, Hidaka S, Masuzaki H, Yasue S, Minokoshi Y, Ebihara K, Chusho H, Ogawa Y, Toyoda T, Sato K, Miyanaga F, Fujimoto M, Tomita T, Kusakabe T, Kobayashi N, Tanioka H, Hayashi T, Hosoda K, Yoshimatsu H, Sakata T, Nakao K (2005) Skeletal muscle AMPK phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification. *Diabetes* 54: 2365-2374.
 - 6) Kim YB, Peroni O, Aschenbach WG, Minokoshi Y, Kotani K, Zisman A, Kahn CR, Goodyear LJ & Kahn BB (2005) Deletion of the Glut4 glucose transporter in muscle results in increased levels of glycogen-targeting subunits and glycogen content. *Mol Cell Biol* 25: 9713-9723.
 - 7) Shima Y, Zubair M, Ishihara S, Shinohara Y, Oka S, Kimura S, Okamoto S, Minokoshi Y, Suita S and Morohashi K (2005) Ventromedial hypothalamic nucleus-specific enhancer of Ad4BP/SF-1 gene Mol Endocrinol 19: 2812-2823.

発達生理学研究室 環境適応機能発達研究部門 (客員研究部門)

梶 秀 人 (2003-)

私は2003年11月から客員教授として当部門に席をおいている。当研究所においては実際に研究を遂行していないが、2004年10月に当研究所の大学院生に対して「匂いの神経科学」というテーマで講義を行った。前半で、嗅覚に関する基礎的な事項から当時の嗅覚研究の目覚ましい進歩の一端を紹介した。折しも、2004年度のノーベル医学生理学賞がコロンビア大学のリチャード・アクセル博士とフレッド・ハッチンソン・ガン研究センターのリンダ・バック博士に授与されるとの発表がリリースされた直後のことであった。後半に私どもの研究を紹介させて頂いた。

私どもは、親子、あるいは夫婦の間の絆といった愛着行動がどのような神経機構によって支えられているかということをテーマに研究を行っている。究極的には、人間の愛着行動の理解であるが、そのためには動物の詳細な観察から得られる知識が重要となる。もちろん限界はあるが、愛着行動は種の保存と維持にかかわる基本的な行動であり、人間とその他の動物は、互いに共通した行動パターンを進化させてきたためである。これまでの研究から、子どもの脳（発達脳）が環境に応じて大きく変化することは勿論のこと、さらに交尾や妊娠・分娩・授乳などを契機に、成体の脳（成熟脳）も変化することが明らかになった。

私どもは、交尾を引き金として雌マウスに形成される雄フェロモンの記憶が副嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞との相反性相互シナプスに蓄えられることを示唆してきたが、この在籍期間に超微形態学的及び電気生理学的相関を示すとともに、そのシナプスメカニズムの一部を明らかにした。このフェロモンの記憶は交尾相手のフェロモンに選択的であり、個体識別に役割を果たす。個体識別、感覚神経の成熟、神経回路形成などのメカニズムを解析する手段として、鋤鼻ニューロンと副嗅球ニューロンの共培養系を確立した。

私どもはまた、幼若ラットに匂いと電撃を対提示することによってその匂いに対する1試行学習が成立することを示していたが、この学習が主嗅球の働きで

CREBの合成とMAPキナーゼ等によるリン酸化により成立すること、GABA_B受容体が学習の制御に関わることなどを明らかにした。

主要文献

- 1) Matsuoka M, Kaba H, Moriya K, Yoshida-Matsuoka J, Costanzo RM, Norita M & Ichikawa M (2004) Remodeling of reciprocal synapses associated with persistence of long-term memory. *Eur J Neurosci* 19: 1668-1672.
- 2) Muramoto K, Huang G-Z, Taniguchi M & Kaba H (2006) Functional synapse formation between cultured rat accessory olfactory bulb neurons and vomeronasal pockets. *Neuroscience* 141: 475-486.
- 3) Muramoto K, Kato-Negishi M, Kuroda Y, Kaba H & Ichikawa M (2004) Differences in development and cellular composition between neuronal cultures of rat accessory and main olfactory bulbs. *Anat Embryol* 209: 129-136.
- 4) Okutani F, Zhang J-J, Otsuka T, Yagi F & Kaba H (2003) Modulation of olfactory learning in young rats through intrabulbar GABA_B receptors. *Eur J Neurosci* 18: 2031-2036.
- 5) Zhang J-J, Okutani F, Inoue S & Kaba H (2003) Activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway leading to cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation is required for the long-term facilitation process of aversive olfactory learning in young rats. *Neuroscience* 121: 9-16.
- 6) Zhang J-J, Okutani F, Inoue S, Kaba H (2003) Activation of the cyclic AMP response element-binding protein signaling pathway in the olfactory bulb is required for the acquisition of olfactory aversive learning in young rats. *Neuroscience* 117: 707-713.

脳機能計測センター

センター長 重本 隆一

平成10年度に生理機能研究施設が改組拡充されることにより、脳機能計測センターが発足した。当初は超高压電子顕微鏡室（有井達夫助教授）と組織培養標本室（古家園子助手）からなる形態情報解析室、脳における情報処理を研究し所内ネットワークサービスの運用も行う生体情報処理室（坪川宏助教授、石井宏幸助手）、蛋白質構造物性（今野卓助手）と脳の高次神経機構（達本徹助教授）を研究する機能情報解析室の3室から構成されていたが、平成14年度に遺伝子改変動物を作製する脳機能分子解析室（平林真澄助教授）が加わり4室となった。平成17年度より脳機能分子解析室は、新たに発足した行動代謝分子解析センターの遺伝子改変動物作製室に移行し、再び3室となっている。

超高压電子顕微鏡室では、医学生物学用超高压電子顕微鏡（H-1250M型；常用1,000 kV）を、昭和57年3月に導入して同年11月よりこれを用いての共同利用実験が開始されている。本研究所の超高压電顕の特徴を生かした応用研究の公募に対して全国から応募があり、毎年10-15課題が採択されている。これらは、厚い生物試料の立体観察と三次元解析が主な内容である。超高压電子顕微鏡室では、上記の共同利用実験計画を援助するとともに、これらの課題を支える各種装置の維持管理及び開発、医学生物学用超高压電子顕微鏡に関連する各種基礎データの集積および電子顕微鏡画像処理解析法の開発などに取り組んできた。平成6年に、生物専用機として低倍において高いコントラストを有する像撮影を可能とするように、新たに超高压電顕用対物レンズのポールピースを開発し、ユーセントリック機能を備えたサイドエントリーの試料傾斜台で±60°度傾斜をできるように駆動機構を改造した。これは電子線トモグラフィに有利な仕様となっており海外からも共同利用実験の申し込みが多数ある。また広視野高感度高解像度観察システムにより、コントラストのある試料に対しては低い電子線照射量のもとで、より広い視野を観察しながら焦点合わせを容易に

行うことが可能となっており、これらの機能を備えている超高压電子顕微鏡としては、現在でも世界唯一である。電子線トモグラフィによる手法には、UCSD, NCMIRによる方法及びコロラド大で開発されたIMODプログラムでの方法を用いて解析を進めている。最近10年間は、濱清元所長をはじめとする生理研の研究者および超高压電顕共同利用実験や共同研究などに参加する多数の研究者と、有井達夫助教授（1989.10～現在）が、研究に従事してきた。濱名誉教授とEllisman教授グループによるグリア細胞の三次元再構築（J. Neurocytol. 33, 277-285 (2004)）、元愛知医大教授大野完先生等との電子線照射損傷の加速電圧依存性の研究（Micron, 33, 403-406 (2002)）、元愛知県立芸大一海孝光先生等とのアクチンの微結晶と考えられる結晶性試料の超高压電子線回折模様の撮影（J. Fluoresc. 16, 367-374(2006)）などが行われた。

組織培養標本室は生理機能研究施設のなかの1施設として昭和52年に設置された。組織培養及び光学標本顕微鏡標本作製の為の設備を備え、培養施設や形態学的手法を常備していない部門の研究者や技官、大学院生に日常的に使用されてきた。平成10年から脳機能計測センターの形態情報解析室となり、1個の細胞から組織まで、生きている状態での観察、光学顕微鏡から電子顕微鏡、超高压電子顕微鏡標本まで一貫して作製し、観察することが可能となった。研究活動としては、小腸絨毛上皮下の線維芽細胞が絨毛におけるメカノセンサーであることを明らかにしてきた。小腸絨毛上皮下線維芽細胞は消化管上皮の基底膜の下で細胞網を形成し、lamina propriaを包んでいる特殊な線維芽細胞である。この1つの細胞にタッチやストレッチの機械的刺激を与えると、ATPを放出し、細胞間を伝播するCa²⁺波を発生するとともに、細胞の収縮も波のように細胞間を伝播していく。上皮下線維芽細胞と神経細胞のco-culture系では、上皮下線維芽細胞を機械的に刺激すると、発生したCa²⁺波は神経細胞にも伝播

した。生体内で、絨毛上皮下線維芽細胞は血管や神経終末、絨毛の平滑筋とも隣接している。小腸絨毛上皮下線維芽細胞は食物や水の摂取による機械刺激を感じるメカノセンサーであり、そのシグナルを知覚神経に伝達して摂食反射を引き起こしていると考えられる。

生体情報処理室では石井助手により視覚神経系のニューロン活動に関する計算論的研究が行われた。網膜の構造と機能を明らかにすることを目的として、視細胞—水平細胞間の回路構成を解析したほか、大脳皮質初期視覚野の多数のニューロンから同時に活動を記録して、それらの相互干渉・同期を解析することによって、視覚野における情報表現を研究した。また坪川助教授は、ニューロンの興奮性にかかわるイオンチャネルやトランスポーター活性の制御メカニズムを研究するため、イオンイメージングなどの光学的手法とパッチクランプ法などの電気生理学的方法を併用した研究を行った。内容は、海馬スライス標本の樹状突起における活動電位の発生とその制御メカニズム、細胞内シグナル伝達系の活性、特に細胞内Ca²⁺濃度変化とPKCの活性変化との時間的・空間的關係の解析、中枢ニューロンの容積調節と興奮性調節の機能的カップリングの解析が行われた。また生体情報処理室では吉村・村田両技官が中心となり、SGIOrigin2000、後にHPES45を核とする生体情報解析システムおよび所内ネットワークなどの所内共用施設の運用が行われている。平成18年からは根本知己助教授が着任し、新たに2光子レーザー顕微鏡を用いたイメージングシステムを立ち上げ、所内外の共同研究が始まっている。

機能情報解析室は平成10年に生理機能研究施設の生体機能検査室より移行し、今野助手によって生理・病理機能発現の基礎となる蛋白質の構造・物性に関する分子レベルの研究が行われた。主な内容は、1) 溶液環境の変化に応答する蛋白質分子構造変化の解析、2) 細胞内蛋白質分解系に関する蛋白質群の構造・物性解析、3) アミロイド凝集体の形成機構の解析等である。遠本徹助教授は、脳の「意志システム」を神経回路レベルで解明することを目指して、サルの脳活動を大脳皮質フィールド電位記録法や陽電子断層撮影法を用いて随意運動制御と判断に関する脳活動を解析している。サルが運動課題を行うときに前頭前野9野と

前帯状野32野でシータ波活動が観察され、この神経活動が「注意」と関係すると解釈可能であることを報告した。このシータ波はヒトが注意を集中するときに脳波で前頭部に観察される frontal midline theta rhythmsに相同であると考えられ、「注意」の神経機構を解明する糸口になると思われる。この神経活動の詳細を解明すべく、サルの大脳皮質フィールド電位を同時多点計測し、その大脳皮質分布や皮質領野間の相関関係を確認する作業を進行中である。

主要文献

- 1) Arii, T., Mihama, K., Matsuda, T., Tonomura, A. (1981) Observation of magnetic structure for polyhedral fine iron particles by Lorentz microscopy and electron holography. *J. Electron Microsc.* 30, 121-127.
- 2) Matsuda, T., Endo, J., Osakabe, N., Tonomura, A., Arii, T. (1983) Morphology and structure of biogenic magnetite particles. *Nature*, 302, 411-412.
- 3) Hayakawa, S., Ichihara, S., Hoshino, M., Yamaguchi, H., Sakuma, S., Hanaichi, T., Kamiya, Y., Arii, T. (1987) Some basic properties of new image recording by stimulated luminescence system for electrons. *J. Electron Microsc.* 36, 1-8.
- 4) Arii, T., Hama, K. (1987) Method of extracting three-dimensional information from HVTEM stereo images of biological materials. *J. Electron Microsc.*, 36, 177-195.
- 5) Furuya S, Naruse S, Nakayama T & Nokihara K (1990) 125I-Endothelin binds to fibroblasts beneath the epithelium of rat small intestine. *J. Electron Microsc.* 39: 264-268.
- 6) Kamiya, Y., Arii, T. (1990) Granularity noise of photographic emulsions- accuracy of intensity measurement by photographic films. *J. Electron Microsc.* 39, 351-355.
- 7) Arii, T., Yoshimura, N., Kamiya, Y. (1993) Intensity measurement of high voltage electron microscopic images by YAG-TV recording systems. *J. Electron Microsc.*, 42, 55-63.
- 8) Furuya S & Furuya K (1993) Characteristics of cultured subepithelial fibroblasts of rat duodenal

- villi. *Anat Embryol.* 187: 529-538.
- 9) Tsujimoto T, Ogawa M, Tsukada H, Kakiuchi T, Sasaki K. (2000) Decline of the monkey's limbic and prefrontal activity during task repetition. *Neurosci Lett* 283: 69-72.
 - 10) Tsubokawa H, Offermanns S, Simon M & Kano M. (2000) Calcium-dependent persistent facilitation of spike backpropagation in the CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci.* 20: 4878-84.
 - 11) Furuya S, Hiroe T, Ogiso N, Ozaki T & Horo S (2001) Localization of endothelin A and B receptors during the postnatal development of rat cerebellum. *Cell & Tissue Res* 305: 307-324.
 - 12) Ohno, T., Sengoku, M., Arie, T. (2002) Measurement of electron beam damage for organic crystals in a high voltage electron microscope with image plates. *Micron*, 33, 403-406.
 - 13) Takagi S, Obata K & Tsubokawa H. (2002) GABAergic input contributes to activity-dependent change in cell volume in the hippocampal CA1 region. *Neurosci Res.* 44: 315-24.
 - 14) Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y, Sasaki K. (2003) Prefrontal theta oscillations associated with hand movements triggered by warning and imperative stimuli in the monkey. *Neurosci Lett* 351: 103-106.
 - 15) Hama, K., Arie, T., Katayama, E., Martone, M., Ellisman, M.H. (2004) Tri-dimensional morphometric analysis of astrocytic processes with high voltage electron microscopy of thick Golgi preparations. *J. Neurocytology*, 33, 277-285.
 - 16) Furuya K, Sokabe M & Furuya S (2005) Characteristics of subepithelial fibroblasts as a mechano-sensor in the intestine: cell-shape dependent ATP release and P2Y1 signaling. *J Cell Sci* 118: 3289-3304.
 - 17) Furuya S, Furuya K, Sokabe M, Hiroe T & Ozaki T (2005) Characteristics of cultured subepithelial fibroblasts in the rat small intestine. II. Localization and functional analysis of endothelin receptors and cell-shape-independent gap junction permeability. *Cell Tissue Res*, 319: 103-119.
 - 18) Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y. (2006) Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 95: 2987-3000.

行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室

平林真澄 (2005-)

研究スタッフ

2002年4月に生体情報研究系 神経情報研究部門の助教授として、平林真澄が(株)ワイエスニューテクノロジー研究所より赴任した。その後、2002年7月から脳機能計測センター脳機能分子解析室に、2005年11月からは行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作

製室にそれぞれ配置換えとなった。また、2001年4月から2002年3月までは高次神経機構部門で客員助教授を併任した。私の所属は変われども、研究内容は一貫してノックアウトラットの作製を目指し、日夜研究に取り組んでいる (スタッフの変遷は以下のとおり)。

年月	所属部門名	在籍者				
		助教授	助手	技官	研究員	技術補佐員
2002年4月	①	平林真澄 			加藤めぐみ CREST 	大西皆子 石川綾子  
10月					村上亜矢 共同利用 	高田明子 
2003年4月	②	↓			伊藤潤哉 学振 	↓
10月					近藤人志 NEDO 	↓
2004年4月	③	↓			三寶 誠 	↓
10月					雨宮和絵 共同利用 	↓
2005年4月	③	↓	富田江一 		山内奈央子 	↓
10月					道木美香 	↓
2006年4月	③	↓	↓	↓	↓	↓
現在	③	↓	↓	↓	↓	↓

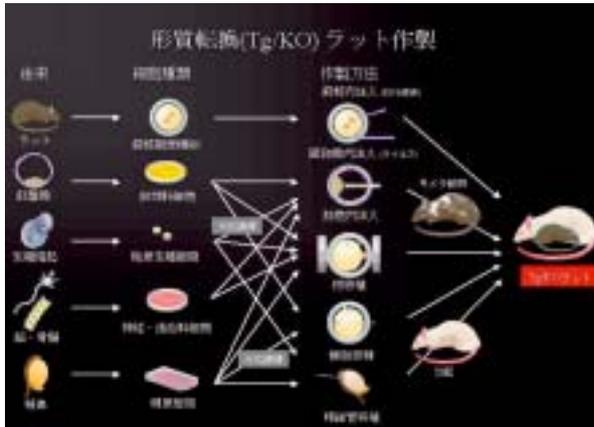
- ①生体情報研究系 神経情報研究部門 (2002年4月～6月)
 ②脳機能計測センター 脳機能分子解析室 (2002年7月～2005年10月)
 ③行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室 (2005年11月～)

研究活動

ポストゲノム時代の到来により、脳機能のような複雑な生物反応機構の解明に科学がどこまで迫れるかが問われることになった。よって、外科的手術が容易で、脳地図の解析が進み、かつ心理生理学的解析にも汎用されているラットが、今後ますます分子レベルの研究に利用されてくるだろう。これまでの技術水準では、

ES細胞株の樹立そのものが困難なことから、マウス以外の動物では外来遺伝子の導入はできても内在性の遺伝子を狙って破壊する「遺伝子ターゲティング」ができなかった。しかしクローンヒツジ“ドリー”の誕生を契機に、核移植(クローン作製)技術を応用すれば体細胞等の細胞からキメラを介さないでもノックアウト(KO)動物が作製できると証明された。また

生殖系列細胞で多能性を有し、体外で無限増殖できる精子幹細胞（GS細胞）からもKOマウスの作製が可能になっている。



当研究室では、遺伝子改変動物（マウス、ラット）の作製技術を提供しつつ、内在性の遺伝子を狙って破壊したノックアウトラット作製技術の開発、ラット顕微授精の高度化、ならびに外来遺伝子を導入したトランスジェニックラット作製の効率改善を目的として、以下の研究を行っている。

1. クローンラット作製技術の確立

ラット体細胞核を用いた連続核移植の試み

体細胞クローンマウスを作製する過程において、顕微注入したドナー核が早期染色体凝集（PCC）に続いて染色体を形成し、活性化処理を行うと2個の疑似前核に変化することが重要である。しかしラットでは除核卵に顕微注入した卵丘細胞核またはセルトリ細胞の核を注入し、PCCを誘導後に除核、またはマウスの除核卵にラットの卵丘細胞核を注入してPCCを誘導させ、それぞれ活性化処理後に作製した疑似前核をラットの除核前核期卵に再移植し、クローンラット胚を作製した。その結果、除核前のラット卵1,068個を使って115個（2細胞期胚37個を含む）、除核したマウス卵974個を使って340個（2細胞期胚206個を含む）のクローンラット胚を作製した。しかしいずれの方法で作製したクローン胚を移植しても計11個の着床痕が得られただけで、クローン個体の作製には至らなかった（Hirabayashi et al., Cloning Stem Cells, 2003）。

ラット卵のp34^{cdc2} kinase活性と顕微注入細胞核に誘起される早期染色体凝集との関係

クローンマウスを作製するには除核卵に顕微注入した体細胞核に早期染色体凝集（PCC）が誘起されていることが重要であるが、ラット卵では自発的な活性化が起こるためPCC誘起が非常に困難である。そこで、卵の加齢化や除核操作が細胞周期維持に及ぼす影響を調べ、p34^{cdc2} kinaseの活性値とPCC誘起能との関係を検討した。マウス卵の活性はラット卵と比較して約2倍高く（図1左）、ラット卵の値は体外摘出後の時間増加につれて急減することがわかった（図1右）。除核によっていずれでも活性低下は認められたが、マウスでは注入核にPCCが起こるのに対し、ラットではまったく起こらなくなった。ラットに特徴的なこれらのことが顕微注入核のPCC誘起を阻害している要因であろう。

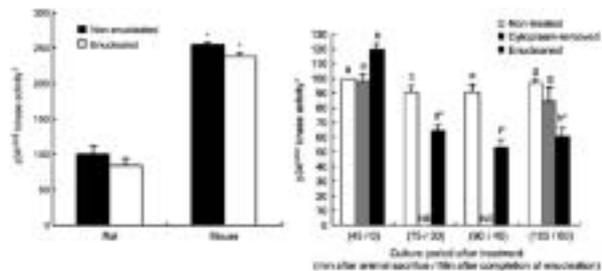


図1. 左：ラットおよびマウス未受精卵の除核とp34^{cdc2} kinase活性値との関係。

右：ラット未受精卵における卵子摘出後時間とp34^{cdc2} kinaseの活性値の動向。

（Ito et al., Reproduction, 2005より引用）

ラット卵の自発的活性化時におけるカルモジュリン依存性キナーゼ（CaMKII）の動態

CaMKIIは受精時のMPF不活性化に関与し、ラット卵は自発的にMPF活性が早期に低下することから、この系にCaMKIIが関与している可能性が考えられる。そこで、ラット卵の活性化時におけるCaMKIIの制御機構を検討した。対照区では80%以上の卵子が極体を放出し、培養30分後にはp-CaMKII、total CaMKIIとも著しく増加した。一方、CaMKII抑制剤（KN-93）を添加した区では、極体放出の抑制、CaMKIIの増加が見られたがp-CaMKIIは変化しなかった。活性化処理後、対照区ではMos、cyclin Bとも急激に減少したが、KN-93添加区ではその減少は抑制された。さらに活性化処理後、オカダ酸添加区ではtotal CaMKIIは変化しなかったが、p-CaMKIIは著し

く増加した。以上のことから、ラット排卵卵子ではCaMKIIのリン酸化が自然に誘起されることが明らかになり、ラット卵子の自発的活性化に関与していると考えられた (Ito et al., J Reprod Dev, 2006)。

2. ラット顕微授精の高度化

ラット卵母細胞の活性化方法が円形精子細胞注入 (ROSI) 後の産仔率に及ぼす影響

塩化ストロンチウム (Sr^{2+}) で活性化したラット卵母細胞に円形精子細胞をROSIすることで個体作出できるが、その産仔率は1.4%と低かった。そこで、ラットROSIの成功率を改善するために、卵母細胞の活性化方法について検討した。雌ラットから採取した未受精卵子を塩化ストロンチウム (Sr^{2+} 区)、または直流パルス後にジメチルアミノプリン (6-DMAP) で処理 (DC+DMAP区) し、活性化を誘起した。そして雄ラットの精細管から調製した円形精子細胞をROSIし、偽妊娠雌ラットに移植して産仔への発生率を調べた。 Sr^{2+} 区とDC+DMAP区の間でROSI後の生存率、二前核形成率、分割率に有意な差は認められなかったが、産仔率はDC+DMAP区で15%と Sr^{2+} 区 (6%) の2倍以上に高めることができた (Kato et al., Contem Top Lab Anim Sci, 2004)。

凍結乾燥したラット精子の顕微授精による産仔の獲得

精子を凍結乾燥できれば室温あるいは冷蔵庫内で保存することが可能になるので、精子の維持や輸送に関わるコストを大幅に削減できる。本実験では凍結乾燥したラット精子がICSIによって産仔発生に寄与できることを証明しようとした。精巣上体尾部から調製したラット精子に超音波による精子膜破壊処理を施した後、液体窒素中に浸漬し、続いて凍結乾燥機で完全に水分を除去した。2日後に蒸留水で溶かし、ICSI後に胚移植した結果、外見的に正常な複数の産仔が誕生した。精子の超音波処理の有無によって産仔率に差が認められたので、精子膜をあらかじめ破壊しておけば核

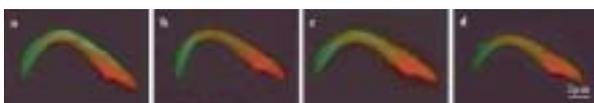


図2. 細胞膜破壊処理後のラット精子頭部の変化 (緑; アクロソーム、赤; 核)
a; 新鮮対照, b; 超音波, c; 凍結融解, d; 凍結乾燥 (Hirabayashi et al., Zygote, 2005より引用)

の脱凝縮が速やかに起こり、胚発生能が向上すると示唆された。

3. トランスジェニックラット作製の効率化

外来DNAに曝露した精子の顕微授精によるトランスジェニックラットの作製

卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を応用してトランスジェニック (Tg) マウスを作製できると報告された。そこで、DNA溶液にさらしたラット雄配偶子を顕微注入することによりTgラットを作製することが可能か調べた。ラット精子を超音波処理により精子頭部と尾部を切断し、EGFP遺伝子溶液にさらした後、未受精卵子に顕微注入した。その結果、顕微受精卵の胚盤胞発生率は、EGFP遺伝子溶液の濃度依存的に低下した。至適濃度でDNAを曝露した精子をICSIし、顕微受精卵を偽妊娠1日目の雌ラットに卵管移植したところ、移植卵子あたり約10%の産仔が得られ、そのうち20%がEGFP遺伝子発現陽性のTg個体であった。以上、Tgラットの作製に顕微授精技術が応用できることを証明した (Kato et al., Mol Reprod Dev, 2004)。

顕微授精を介したトランスジェニックラットの作製効率に影響を及ぼす要因

精子に外来DNAを付着させ、卵細胞質内精子注入法 (ICSI) によって作製した胚を移植すればトランスジェニック (Tg) マウスが作製できると報告され、我々はその技術の応用範囲がラットにまで拡大できると確認した。本実験の目的はICSIを介したTgラットの作製効率を改善することで、結果として、超音波による精子膜破壊処理と凍結融解処理が有効なこと、精子と共培養するDNA溶液の濃度はマウスで用いられている濃度の1/50が適していること、DNAの種類 (プラスミド、BAC) はICSIを介したTgラットの作製効率に影響しないこと、およびクロズドコロニー系におけるTgラット作製効率が比較的高いこと、を明らかにした (Hirabayashi et al., Mol Reprod Dev, 2005)。

リコンビナーゼで被覆したEGFP遺伝子はラットゲノムに導入されやすいか?

マウス、ヤギ、ブタでは、リコンビナーゼ (RecA) タンパクで被覆した外来遺伝子を用いるとトランスジ

ェニック (Tg) 動物の作製効率が改善されるという。そこでEGFPおよびOAMB遺伝子をRecAタンパクで被覆し、前核注入法と顕微授精法によるラット個体ゲノム上への導入効率を調べた。しかしRecAを介したTgラットの作製効率は0~2.9%に過ぎず、対照区の値(0.9~2.8%)と差は認められなかった。当該タンパク質がゲノムに対して外来遺伝子を組み込まれやすくする働きを持つかどうかについては、ラットでは否定的な結果しか得られなかった (Hirabayashi et al., *Exp Anim*, 2006)。

4. 精子幹細胞 (GS細胞) によるKOラット作製

マウス精巣内でラット精原細胞から分化した精子細胞の正常性

精原細胞の精子形成を研究するためには精細管移植が必須で、生殖幹細胞の分化能を評価するためにも有効な手段となる。しかしながら、異種動物間の環境下で成熟した生殖細胞が正常に分化し、かつ雄性配偶子として正常に機能するかどうか、証明されていなかった。そこでラット精原細胞をマウス精細管に移植することで精子細胞へと分化させ、それらをラット卵子に顕微授精して産仔発生能を検討した。生後2週齢のEGFP-Tgラット精巣から酵素処理により精子幹細胞を採取し、予めブスルファンを投与することで内因性の精細胞を枯渇させたヌードマウスの細精管内に移植した。移植5ヶ月後のマウス精巣にはラット生殖細胞由来のEGFP発現が見られ (図3-B)、円形精子細胞 (図3-D, E)、伸張精子細胞 (図3-F) および成熟精子 (図3-G) が観察された。これらの精子細胞を顕微授精した結果、239個の移植胚から13匹 (5%) の産仔が誕生し、うち7匹がEGFPを発現していた (図3-H)。これらの産仔は妊孕性および正常なゲノム刷り込みパターンを保持していた。種間生殖細胞移植と顕微授精

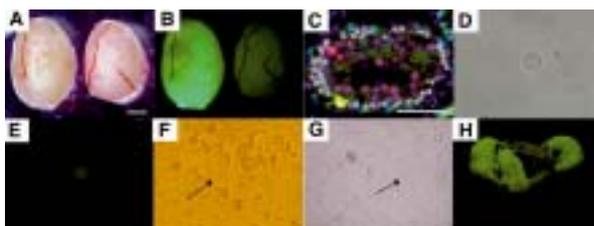


図3.A, B; ラット精原幹細胞を移植したマウス精巣 (B; UV下), C; マウス精巣の免疫染色像, D, E; ラット円形精子細胞 (E; UV下), F; ラット伸張精子細胞, G; 成熟精子, H; 顕微授精由来のEGFP産仔 (Shinohara et al., *PNAS*, 2006より引用)

による産仔獲得は、遺伝子改変動物の作製ならびに絶滅危惧種の保護に有効な手段となり得る。

主要文献

1. Shinohara T, Kato M, Takehashi M, Lee J, Chuma S, Nakatsuji N, Kanatsu-Shinohara M & Hirabayashi M. (2006) First rats produced by interspecies spermatogonial transplantation in mice and in vitro microinsemination. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13624-13628.
2. Hirabayashi M, Kato M, Kaneko R, Hirabayashi T, Morita M & Houchi S. (2006) No effect of recombinase-mediated DNA transfer on production efficiency of transgenic rats. *Exp Anim* 55:131-135.
3. Ito J, Kaneko R & Hirabayashi M. (2006) The regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II during oocyte activation in the rat. *J Reprod Dev* 52:439-447.
4. Hirabayashi M, Kato M, Ito J & Houchi S (2005) Viable rat offspring derived from oocytes intracytoplasmically injected with freeze-dried sperm heads. *Zygote* 13:79-85.
5. Hirabayashi M, Kato M, Ishikawa A, Kaneko R, Yagi T & Houchi S (2005) Factors affecting production of transgenic rats by ICSI-mediated DNA transfer: effects of sonication and freeze-thawing of spermatozoa, rat strains for sperm and oocyte donors, and different constructs of exogenous DNA. *Mol Reprod Dev* 70:422-428.
6. Ito J, Hirabayashi M, Kato M, Takeuchi A, Ito M, Shimada M & Houchi S (2005) Contribution of high p34^{cdc2} kinase activity to premature chromosome condensation of injected somatic cell nuclei in rat oocytes. *Reproduction* 129:171-180.
7. Kato M, Ishikawa A, Kaneko R, Yagi T, Houchi S & Hirabayashi M (2004) Production of transgenic rats by ooplasmic injection of spermatogenic cells exposed to exogenous DNA: A preliminary study. *Mol Reprod Dev*, 69:153-158.
8. Kato M, Ishikawa A, Houchi S & Hirabayashi M (2004) Effect of activation regimens for rat oocytes on full-term development following round spermatid

injection. *Contem Top Lab Anim Sci*, 43:13-15.

9. Hirabayashi M, Kato M, Ishikawa A & Hochi S (2003) Factors influencing chromosome condensation and development of cloned rat embryos. *Cloning Stem Cells* 5:35-42.

電子顕微鏡室

前 橋 寛

電子顕微鏡室は、生物の構造、組成の解析の為に生理学研究所と基礎生物学研究所の共通施設として昭和52年に設置され、昭54年10月に技術課から大庭明生技官が出向し管理・運営が始まった。さらに、昭和59年12月に前橋 寛技官が神経情報部門より配置替えとなり、技官2名による運営になった。平成3年に大庭技官は神経情報部門と兼任になり翌年には神経情報部門に配置替えとなり、現在、前橋技官1名の運営となっている。

昭和60年度にモニタージュ装置付120KV透過型電子顕微鏡の導入を行ない、透過型7台、走査型2台の計9台の電子顕微鏡が設置され、8年間に亘る設備面での創設計画は完了した。

平成元年度には、更新計画として、昭和52、53年度設置周辺機器（超ミクロトーム、包埋装置、イオンコーター、写真撮影装置）を中心に設置の必要性の見直しを行った。さらに、室の特色を生かしつつ、研究動向に対応できる施設作りの一環として共用性の高い実験機器を両研究所から受け入れることを申し合わせた。

平成5年度には「共通施設としての分析室および電子顕微鏡室の今後の運営に関する申し合わせ」が作成され、これまでの両研究所による共同運営を見直し、分析室は基生研が、電顕室は生理研が主たる管理運営責任を担って新しい研究設備の充実を図っていくことになった。

平成7年度までには、電子顕微鏡室は分析型から汎用型電子顕微鏡中心の設置に切り替え、利用者の便宜を図ってきた。また、光学顕微鏡やレーザー顕微鏡を中心とした画像処理装置の導入を行い新分野への対応を行った。

平成9年度は、基礎生物学研究所（形態形成部門）より万能凍結切断装置（日本電子、JFD-7000）、真空蒸着装置（日本電子、JEE-400）等の移管を受け、老朽化した電子顕微鏡用試料作製装置の補充を行った。顕微画像解析室に平成8年度設置した共焦点レー

ザー走査顕微鏡（カールツァイス、LSM510）の利用者それぞれの試料・目的に対応した利用法を習得できるように講習会が2度にわたって行われた。

平成10年度から室の利用を高める目的で電子顕微鏡講習会が行われた。1日コース（電子顕微鏡の取扱い）3名と3日コース（超薄切片作製法と電子顕微鏡観察、講師：日本電子データム）12名の参加があった。また、生理研では大脳皮質研究系が新たに立ち上がり、作画室（B-42号室）、写真室（B-41号室）が脳形態解析研究部門実験室に転用されることとなり、そこに設置されていたフィルムレコーダー、カラープリンター等を研究室（B-31号室）へ移動した。その年度から、電子顕微鏡の装置維持費が大幅に削減され、維持費がかかるイオンポンプ、ターボポンプ仕様の120kV透過型電子顕微鏡（日本電子、JEM-1200EX）を山口大学医学部へ移管し、老朽化した125kV透過型電子顕微鏡（日立、H500H）、走査型電子顕微鏡（日立、S-450）を整理した。それらに変わって、新たに設置された実験機器として、2光子レーザー走査蛍光顕微鏡（バイオラド、MRC-1024/2P）がある。

平成11年度では、初心者コース（電子顕微鏡の取扱い）3名とAdvancedコース（超薄切片作製法と電子顕微鏡観察）5名の参加があった。Advancedコースでは、培養細胞の電子顕微鏡標本の作成法として1日目の午前に講演会（講師：古家園子 生理研形態情報解析室）があった。午後から試料作製実習、2日目は超薄切片作製実習、3日目は電子顕微鏡取り扱いおよび試料の撮影が行われた（講師：金関 恵 生理研 機能協関）。

平成12年度は、3日コース（凍結超薄切片作製法と電子顕微鏡観察）に13名の参加があり盛況であった。第1日目の午前、前年度、東京大学から移転された100kV透過電子顕微鏡（日本電子JEM-1010）を使っでの取扱い講習会を行い、午後から新しく設置（平成12年6月）された120kV透過型電子顕微鏡（フィリップスTecnai-12）の取扱い説明、試料の撮影実習を行った（フィリップスアプリケーションラボラトリー

小林恵美子講師)。第2、3日目は、ビデオやマイクローム用ビデオカメラを用いた凍結超薄切片作製講義および実習が行われた(日製産業(株)科学機器センター 伊藤喜子講師)。

平成13年度では、1日コース：「透過型電子顕微鏡の取扱い」(2002.1.29実施、2名参加)、3日コース：「急速凍結と凍結置換法および超薄切片法、電子顕微鏡観察」(2002.1.30～2.1実施、13名参加)と行われ、第1日目は日本電子JEM-1010、JEM-1200EXを用いて講義、実習を行った。第2日目では、午前中超薄切片作製法概要と樹脂包埋法の実際について、ビデオを用いて行い、午後から超マイクローム使用説明および超薄切片作製実習(試料ラット小脳)および、交代で液体ヘリウム急速凍結装置HIF-4K(デモ機)の試料作製見学を行った。第3日目は、急速凍結と凍結置換法(ライカ社製 CPC、AFS使用)で伊藤喜子講師(日製産業(株)科学機器センター)を昨年度に引き続いて招き、講義、実習が行われた。また、この年度には電子顕微鏡の予約方法が変更となった。近年、利用者数が増加し、電子顕微鏡の予約方法が問題となってきた。運営委員会で議論され、電子顕微鏡の予約方法が平成14年1月より(平成13年12月は移行期間として併用)、予約板(1カ月毎のホワイトボードにA9:00～13:00、B13:00～17:00、C17:00以降、へ記名)から、Web予約(1週間前から、1時間単位)となった。さらに、10月に理化学研究所から125kV透過型電子顕微鏡(日立H-7000)が移転され(B-12号室)、透過型が計6台となり、増設された。

平成15年末に山手2号館が建設され、その3階に電子顕微鏡室が増設された。それにともない、透過型電子顕微鏡が3台移転され、平成16年1月末に日立H-7000(125kV、平成13年10月に理化学研究所から移設)2月にフィリップTecnai12(120kV)と日本電子JEM-1010(100kV、平成12年2月、東京大学医学部より移設)が移転された。山手地区電子顕微鏡室には、上記3台の他に、新たに3台の透過型電子顕微鏡(フィリップスEM208S、Tecnai10、日立H-7000)が設置された。

平成15年度、電子顕微鏡講習会は1日コース「電子顕微鏡の取り扱い」(平成16年1月19日、2名参加)と3日コース〔平成16年1月20～22日、3名参加〕が実施され、3日コースの第2日目には永山 國昭教授から講

義として「電子位相顕微鏡の原理と実践」があり、その後「電子位相顕微鏡の実習」(5名参加、講師 Radostin Danve)があった。

平成16年度、予算削減と利用者数、利用率を考慮して、透過型電子顕微鏡(日本電子JEM-1200EX)2台のうち、1台と走査型電子顕微鏡(日立S-800)の保守契約を中止し、明大寺地区のJEM-1200EX 1台と山手地区の透過型電子顕微鏡JEM-1010だけ保守契約(年1回点検)を継続した。

山手地区電子顕微鏡室には画像出力装置がないため、研究部門および研究施設から供出されたフルカラープリンタ(フジ、ピクトログラフィ3000、4000)を2台設置(実験室B)し、1台には画像処理用のPCと簡易型の電顕フィルム取り込み用のスキャナを新たに購入し設置した。

平成17年度は、JEM-1010の利用者からCCDカメラ記録の要望が高いため、脳形態解析部門から提供があったCCDカメラシステム(Soft Imaging System社、MegaView II)を設置した。なお、取り込みおよび解析用として、PC互換機(デル社、Dimension 9150)を新たに1台購入した。

このように現在、電子顕微鏡室は明大寺地区に透過型3台、走査型1台、山手地区に透過型6台と合わせて10台電子顕微鏡が設置され、部門設置の電子顕微鏡がその内5台あり、利用形態が変化している。

これからも、講習会を設置部門と共に積極的にを行い、使用するための敷居を低くし、CCDカメラ等の記録装置の積極的導入を推進し、利用を増やしさらに活性化していきたい。

(技術課技術係長)

機器研究試作室

加藤勝巳

機器研究試作室は、生理学研究所および基礎生物学研究所の共通施設として、生物科学の研究実験機器を開発・試作するために設置され、昭和56年5月に洗浄室（地下）とあわせて共通施設棟Ⅱとして完成した。当施設は、床面積400㎡で、規模は小さいが、生物学・生理学系の施設としては、日本でも有数の施設である。

生物学・医学の研究は、使用する機器が複雑多岐にわたっており、さらに最先端の研究は、市場では販売されていない新しい機器・装置を必要とする。また新規開発に際しては、担当者と研究者が一体となって作業を繰り返さねばならず、外注したのでは、到底満足の行く結果は、期待できない。これらの要求に答えるのが、機器研究試作室の役割である。

機器研究試作室は、運営上、一般工作室と各種専門工作室とに分けられている。一般工作室は、研究者および技術者が自由に機器を操作し、装置を製作できる部屋として設けられたもので、旋盤、縦フライス盤、ボール盤、帯鋸盤等の工作機械の他に、一般工具、部品等が設備されている。平成8年には基礎生物学研究所から数種類の工作機器が移管され、より充実した。平成10年度にスペースが新設部門の設置により半分は縮小されたが、平成15年度末にはスペースも元通りになり、年間延べ1000人近くが利用している。

専門工作室は、専任の技術職員および工作機械に熟練した研究部門の技術職員・研究者が作業する施設で、その中心となる金属工作室には、旋盤（3台）、フライス盤（4台）ボール盤（4台）をはじめ、放電加工機、切断機、横切盤等を設置し、高度の技術ニーズにも対応できる設備を有している。使用する材料も、金属、プラスチック、木材、ガラス、セラミック等と多種類であるため、資材の置き場所に苦慮していたが、昭和61年12月にプレハブではあるが、資材置場が完成し、平成11年には物置も完成したので、かなりゆとりのある作業スペースを確保でき、作業能率も向上した。

また、近年のメカトロニクス時代に対応するために、回路工作室が用意され、そこには電子部品はもとより、一般電子機器、パーソナルコンピュータ等も設備されている。さらに、小型ではあるがNCフライス盤が設置されているので、球面や曲面を持つ特殊形状のチェンバーや電極刺入用ヘッドホルダーの製作に利用されている。他に、精密組立室、精密測定室、ガラス工作室、溶接研磨エリア室等がある。これらの設備を活用して、サル性行動制御実験装置や生物蛍光発光自動追跡装置のような大型実験装置から、マイクロマニピュレータやディッシュ専用穴あけ機のような小型精密機器に至るまで製作を行い、技術課のマルチ電極作製用プラー開発、電動マニピュレータ開発、モンキーチェア試作、汎用フライスのNC化などの試作・開発プロジェクトにも活用され成果を上げている。

機器研究試作室には、昭和55年5月に技術課から加藤勝巳が着任し、昭和58年4月には松本利明技官が補充された。施設の運営も次第に軌道に乗り、機器研究試作室の機能をフルに発揮し、研究支援は順調に行われた。松本技官は昭和61年4月に京都大学へ転任、後任には機械工作が専門の山口登技官が配置になった。山口技官は平成8年4月に生理機能研究施設 超高压電子顕微鏡室（現脳機能計測センター 形態情報解析室）へ配置換えとなり、その後は加藤一人で研究支援を行っている。今、我々の周りには便利な物品があふれ、自分で工夫して作ったり、改良する機会が少なくなり、新しい研究には新しい研究機器を作るという『ものづくり』が希薄になり、一方で、最近の研究の多様化は室に新たな役割の模索を迫っている。そうした認識のもと、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、平成12年度からは、機械工作に必要な知識や技術をマンツーマンで、また実習主体で学ぶ機械工作基礎講座を開講し、これまでに、電気生理実験用スライスチェンバー、簡易型電気泳動装置、アクリル樹脂製パッチクランプ用チェンバー、一軸式簡易型マニピュレータ、レンズ、

フィルターホルダーなどを題材として行い、100名を超える参加があり、機器研究試作室の利用拡大にも効果を上げている。

なお、創設当初は、「工作室」という名称が使用されたが、当室の目的をより明瞭に表現するために、昭和59年に「機器研究試作室」に名称が変更された。日常の運営は、生理学研究所技術課が担当しているが、運営方針等については、両研究所の代表による委員会のもとで立てられている。委員長は生理学研究所が担当し、山岸教授、金子教授、入沢教授、大森教授、彦坂教授、岡田教授、伊佐教授を経て、現在は小松教授が担当している。

(技術課技術係長)

岡崎統合バイオサイエンスセンター 時系列生命現象研究領域

岡 村 康 司 (2000-)

研究スタッフ

2001年5月に統合バイオサイエンスセンター時系列生命現象研究領域（生理研併任部門）の初代教授として、岡村康司が産業技術総合研究所より赴任した。2005年の法人化に伴い、現在の岡崎統合バイオサイエンスセンター神経分化研究部門となった。英文名は創立当時は、Department of Developmental Neurobiologyとしたが1年後にSection of Developmental Neurophysiologyとした。就任当時は現在の山手地区の建物が建築中であり、明大寺地区において研究体制を整えていった。

2002年4月に山手地区研究棟に移動し、同年4月に村田喜理が生理研ポスドクとして、岩崎広英助手が生理研客員部門細胞内代謝研究部門からの出向の研究者として採用されて当部門の実質的な活動が始まった。2003年9月より、配置換えにより久木田文夫助手が当部門に出向の形で、2003年11月より東島眞一助教授が統合バイオサイエンスセンター生命環境研究領域の助教授に採用され当部門に合流することにより現在の体制がかたまった。

その後の主な人事異動について列記する。

1. ポスドク

村田喜理（2002.4-現在）、中山希世美（2003.4-2006.3）、西野敦雄（2004.4-現在）、木村有希子（2004.4-現在）、黒川竜紀（2005.7-現在）、大河内善史（2005.11-現在）、小谷素子（2006.4-現在）、Thomas McCormack（2005.10-2007.1：委任経理金）。

2. 大学院生

本研究室の総研大生としての1期生（2003-2006）は佐々木真理（後期課程入学：現ポスドク：2006-）で、学位論文の内容により第一回ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞を受賞した。翌年に斎藤恵亮（2004-：後期課程）、佐藤千恵（2005-：5年一貫性）、蒲野淑子（2006-：後期課程）が入学し在籍している。また同じ統合バイオサイエンスセンター戦略的方法論研究領域の永山研からバングラディッシュからの留学生Mohamed Hossain（現ポスドク）を引き受け平成18年9月に卒業した。

3. その他

岡村が産業技術総合研究所脳神経研究部門の客員研究員を併任し、産総研の数名の研究者とも共同研究活動を行ってきた。また、平成17年度より阪大蛋白研と統合バイオサイエンスセンターの間で特定研究教育経



2006年4月に撮影

費連携研究事業として「膜蛋白質研究国際フロンティア」を推進しており（平成22年までの予定）、この事業の連携研究フェローとして黒川竜紀が膜タンパクの構造に関する研究を行っている。

研究活動

1. 電位依存性膜タンパクの分子機能の解析

京都大学佐藤矩行教授らが行ったホヤのゲノムプロジェクトの情報を契機とし、電位センサードメインをもつ新たな膜タンパク二種類を同定した。Ci-VSP (Ciona voltage-sensor containing phosphatase) はイオンチャネルの電位センサードメインとホスファターゼドメインを併せ持ち、膜電位依存的に酵素活性を変化させる。この分子の発見は、これまでイオンチャネルの中にbuilt-inされイオンの透過に特異的に関わると長い間考えられてきた膜電位センサーが、独立した機能ユニットであり、その役割がイオンの透過に留まらず幅広い生理現象に関わる可能性を初めて示すこととなった。更に同定されたVSOPは電位センサードメインのみからなる小分子量の蛋白で、機能発現実験の結果、長い間分子実体の明らかでなかった電位依存性プロトンチャネルであることを見出した。この分子は神経系、免疫系において活性酸素の産生や細胞内pH環境の制御に関わると推定され、膠原病などの原因因子としての可能性も考えられる。

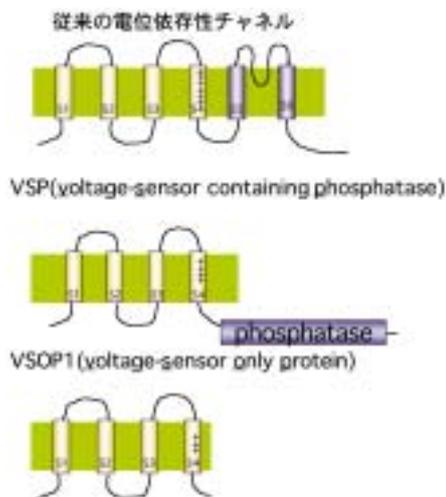


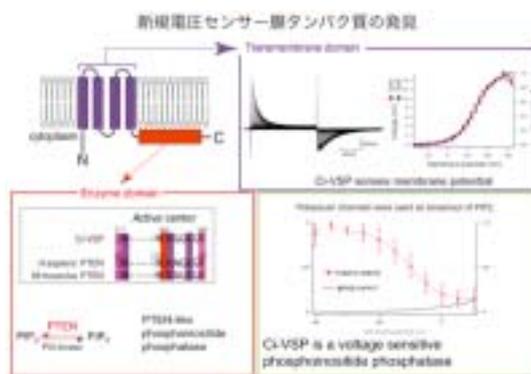
図1 電位センサードメイン蛋白の発見

従来の電位依存性チャネルは電位センサードメインとポアドメインからなる。VSPは電位センサードメインと酵素ドメインからなる。電位依存性プロトンチャネル (VSOP) は電位センサードメインのみからなるがプロトン透過能をもつ。これらを従来の電位依存性チャネルと区別して電位センサードメイン蛋白と呼ぶ

(Okamura ., Pflugers Archiv, in pressより引用)

1. 電位依存性酵素の解析

Ci-VSPはイノシトールリン脂質を脱リン酸化する酵素活性を示し、生理学的な膜電位の範囲内で、酵素活性を変化させる。イオンの移動なしに細胞膜の膜電位変化を細胞内の化学的情報に転換する、膜電位の信号伝達の新しい経路である。現在、VSPでの1分子内の電位センサーの動作がどのように酵素活性の変化をもたらすのか、またVSPがどのような生物現象の文脈での膜電位変化に対応して機能するのか、哺乳類に固有の生理機能の進化とどのような関係があるか、などを明らかにする研究を遂行している。(村田、岩崎、佐々木、Hossain、蒲野、岡村)



Murata et al. Nature, (2005)

図2 電位依存性ホスファターゼVSPのはたらき。左上に示すように、膜貫通領域 (青) から成る電位センサードメインと細胞内領域 (赤) から成るホスファターゼドメインを併せ持つ。ホスファターゼドメインは、イノシトールリン脂質を脱リン酸化するPTENと類似した構造をもち、活性中心 (Active Center) にはほぼ同じアミノ酸が並んでいる (左下)。PIP2 (イノシトールリン脂質 4,5ニリン酸) に感受性のあるカリウムチャネルを用いた実験から (右下) 膜電位依存的に酵素活性を変化させることが明らかになった。

(Murata et al., Nature,2005より引用)

2. プロトンイオンの制御を行う新規チャネル分子の同定

VSP以外に電位センサードメインをもつ蛋白が他にもあるのではと考え更にデータベースを検索したところ、脊椎動物のゲノム情報から、電位センサーをもつ別の分子を同定した。この分子は電位センサードメインのみを有しポア領域をもたないが (VSOP=voltage sensor-only protein)、驚くべきことに電位依存性プロトンチャネル活性をもつことが明らかになった。VSOPはマクロファージなど免疫系の細胞に多く発現し、膜電位を介する活性酸素の産生や細胞内環境の制御に関わっていると考えられる。VSOPは、今後感染

防御機構や膠原病、アレルギー、神経疾患などにおける細胞内pHや膜電位シグナルの役割を解析する上で重要なターゲット分子と考えられる。更にVSOPのシンプルな構造と機能のユニークさから、この分子動作原理の解析は、今後イオンチャネルの動作原理一般や、様々な生命現象に関わるプロトンの透過機構などを理解する上で、重要な視点を提供すると期待される。現在、膜電位を感知しプロトンの輸送を制御する分子機構や、個体レベルでのVSOPの機能について研究を行っている。(佐々木、高木技官、大河内、黒川、岡村)

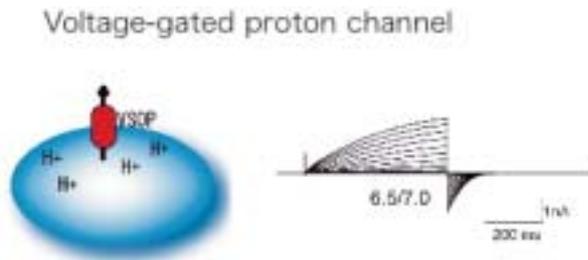


図3 電位依存性プロトンチャネルVSOPの生理機能を示したもの。膜電位と細胞内外のpHに依存してプロトンを外へ運び性質をもつ。プロトンポンプとは異なり直接ATPを必要としない。右は、ホールセルパッチクランプ法により、VSOPを強制発現させたtsA201細胞から記録したトレースで脱分極の刺激によりゆっくりと立ち上がる外向き電流(図で上向き)が見られる。(Sasaki et al., Science, 2006より引用)

2. 神経細胞の興奮に関わる電位依存性チャネルの研究

1. ヒト中枢神経タイプの電位依存性ナトリウムチャネルの機能解析

中枢神経系は様々な種類のニューロンにより構成され、ニューロン種ごとに神経回路機能に適した内因的な膜興奮性を示す。電位依存性Naチャネルはニューロンの興奮性を担う重要な機能素子であるが、その機能の多様性の分子基盤や、軸索など、部位特異的な性質については、これまであまり理解されてこなかった。そこで幅広く様々な中枢神経系のニューロンに発現する電位依存性NavチャネルNav1.6に注目し、山形大学小児科の早坂教授、白幡博士ら、Duke大学Bennett教授らとともにその制御機構を解析した。電位依存性Navチャネルは、軸索node of Ranvierに集積するがこの集積にはAnkyrin-G蛋白による細胞内側からの裏打ちが必須であることが知られてきた。Ankyrin-Gは様々な膜蛋白を集積させることで、生理的文脈に必要な機能的細胞膜ドメインを形成する役割があると考えられてきた。しかし、Ankyrinが直接相互作用する膜

蛋白の分子機能を制御するかどうかはこれまで明らかでなかった。tsA201細胞を用いて強制発現実験を行い、Nav1.6電流をwhole cell patch recordingにより計測し、Nav1.6に特徴的な持続性電流を定量した。Ankyrinは膜蛋白相互作用ドメインを介して、Nav1.6の持続性電流を有意に減少させることを見出した。この知見は、これまでもっぱら膜蛋白分子の集積に関わるとされてきたAnkyrin分子が、膜蛋白機能を直接制御する初めての例である。(岩崎、高木、中山、岡村)

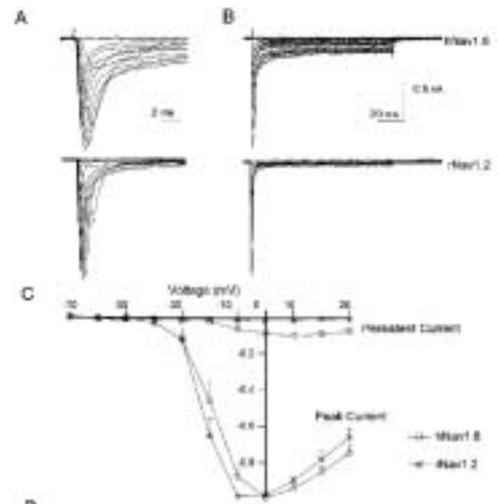


図4 A、B: ヒト電位依存性NaチャネルNav1.6とラットNav1.2をtsA201細胞に強制発現させ、ホールセルパッチクランプ法によるNa電流の計測を行ったもの。横方向が時間軸で、縦方向が電流を示し、最初のレベルがゼロレベルで下向きが細胞内への流入を意味する。AとBは同じ記録を異なる時間スケールで表示したもの。Nav1.2もNav1.6も一旦内向き(図の下向き)電流が最大に達した後で減衰するが、Nav1.6では持続的に内向きに流れる成分(持続性Nav電流)が大きい。Cはこれらの電流量の相対値を、ピーク電流(peak current)と持続性電流(Persistent Current)それぞれについて、膜電位(横軸Voltage)についてプロットしたもの。各実測値を最大内向き電流量で割り算してある。(Shirahata et al., J Neurophysiol, 2006より引用)

2. 細胞内還流系を用いた電位センサー動態の解析

膜タンパク質であるイオンチャネルの機能に膜-水界面の水環境が与える影響については不明な点が多い。イカ巨大軸索は高濃度非電解質の作用を定量的に調べることが出来る最良の実験系である。現在、水・非電解質の効果を用いたイオンチャネルタンパク質の「揺らぎと機能」との関連で解析している。(久木田)

3. トランスジェニックゼブラフィッシュを用いた脊髄神経回路機能の研究

近年の脊髄神経発生研究により、いくつかの転写因子の発現に仲介されて、形態学的に異なったタイプの介在神経細胞が分化してくることが示唆されている。しかしながら、これらの介在神経細胞が、最終的に神経回路網の中で機能的にどのようなタイプの神経細胞へ分化していくかは、まだよく分かっていない。ゼブラフィッシュは、その脊髄神経回路が単純であるため、上記の課題を追求するためのよいモデル生物である。こういった背景の元、我々は、特定の転写因子の発現する神経細胞の、発生分化および、回路中での機能の解析を、ゼブラフィッシュを用いて進めている（木村、佐藤、小谷、東島）。

この課題にアプローチするため、中枢神経系の特定の種類の神経細胞で、蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製して、それら神経細胞を生きのまま可視化することを方法論の中心に据えて研究している。可視化することで、神経細胞の発生過程（軸索の伸長、樹状突起の成長、神経細胞の移動等）をダイレクトに追跡することができる。さらには、機能している神経回路中で、蛍光を発する特定のクラスの神経細胞をねらって電気生理学的な解析を行うことができる。このような解析を通じて、神経発生から神経機能解析までをつなげていきたいと考えている。

研究の一例として、転写因子Alxを発現する神経細胞に関しての解析を以下に述べる。Alxに関して、そ

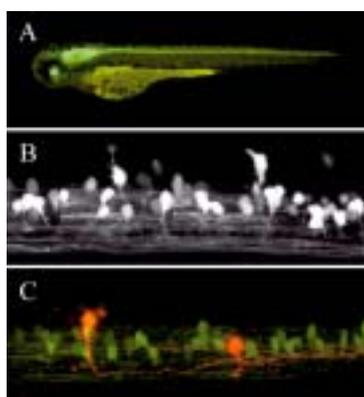


図6 転写因子Alxを発現する細胞にGFPを発現させたトランスジェニックフィッシュ。A) トランスジェニックフィッシュ全体像（受精後3日目）。B) 脊髄の共焦点顕微鏡像（受精後2日目）。C) Alx細胞の一部にエレクトロポレーション法により色素を導入した（受精後2日目）。Alx細胞は同側下行性の軸索を伸ばしていた。

(Kimura et al., J Neurosci, 2006より引用)

の陽性細胞がどのような神経細胞へ分化していくかを、トランスジェニックフィッシュを作製して解析した。その結果、Alx陽性細胞はすべて同側下行性神経細胞であり、またグルタミン酸作動性の興奮性神経細胞であることを明らかにした。Alx陽性細胞は、その活動パターンからおおまかに2種類に分けられ、逃避行動等の強い動きで発火するものと、通常の遊泳行動でフェージックに発火するものが存在した。ついで、運動ニューロンとの2細胞同時記録を行い、どちらのタイプも運動ニューロンに直接シナプス結合していることが示した。すなわち、Alx陽性細胞は、逃避行動、遊泳行動において、運動ニューロンの活動を制御する神経細胞であることが強く示唆された。（木村、東島）

5. 尾索動物を用いたロコモーション機能の解析

尾索動物は背側神経索や脊索を有するなど、脊椎動物と類似した体制を示しながら、脊椎動物よりも遙かに少ない細胞構成（運動ニューロン10個程度、筋細胞20-40個程度）で精妙な運動機能を示す。一方、尾索動物の中でもホヤのオタマジャクシ幼生とオタマボヤ、ウミタルの幼生とではその運動機能は大きく異なっている。動物ごとに共通のボディプラン、分子基盤を持ちながら異なる運動システムを実現する原理は何か？また進化的に類縁な脊索動物種の間で、そのシステムが段階的にどのように変容していったか？これらの理解は、われわれ脊椎動物の生理機能獲得に至る進化史を理解することと、運動の基本構成原理を解明することに繋がる。これまで運動ニューロンの数が最小（6個）のマボヤにおいて個々の運動ニューロンの構成や前駆細胞の運命決定の過程を明らかにしてきた。GABAは脊索動物の運動機能に重要な神経伝達物質であるが、その進化的起源についてはよくわかっていなかった。我々は、脊椎動物に近縁な無脊椎動物であるユウレイボヤのオタマジャクシ幼生におけるGABAの役割とGABA作動性ニューロンの形態を調べた。高速度ビデオカメラと細胞外吸引電極による尾部筋活動の同時記録を行い、電気記録が尾部の運動パターンを感度良く反映することを確認した。この手法を用いてGABAおよびGABA受容体の拮抗阻害剤であるピクロトキシンの作用を調べ、GABAが左右のリズムそのものの形成よりむしろ、運動パターンの周期や持続時間の修飾に寄与していることを見出した。また、GABA

ニューロンの形態から、脊椎動物の脊髄神経細胞の性質と無脊椎動物での末梢神経支配の性質の両方を有していることを見出した(イタリア・ナポリ臨海実験所、カナダ・Dalhousie大学との共同研究)。またユウレイボヤのオタマジャクシ幼生と平行し、伊根実験室を利用しながらオタマボヤ、ウミタルという運動システムの大きく異なる3つの尾索動物の運動発現の機構を明らかにする研究を行っている。ゲノムのアプローチ、分子生物学的解析、キネマティクス解析、電気生理解析のそれぞれを行い、運動そのものを担う筋細胞の特性、運動を制御する神経回路について比較を行っている。(西野、岡村)

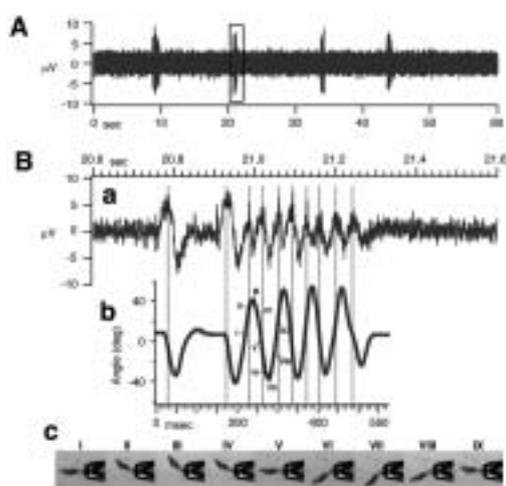


図7 カタユウレイボヤ幼生の遊泳運動と尾部における電気活動の同時記録。尾部筋肉に由来する電気活動を細胞外吸引電極により記録しながら(A)、高速度カメラにより運動パターンを同時に調べた。この同時記録により尾部の電気活動と運動パターンとの間に正確な対応が確認された(B)。(Ba)細胞外電位記録;(Bb)幼生前端と電極孔中心とを結ぶ線の電極軸に対する角度;(Bc)運動パターンの高速度カメラ記録像。(c)のI-IXは(b)のI-IXの時点の画像であることを示す。

(Brown et al., Eur J Neurosci, 2005より引用)

主要文献

- 1) Brown ER, Nishino A, Meinertzhagen IA, Bone Q & Okamura Y (2005) GABAergic synaptic transmission modulates swimming in the ascidian larva. *Eur J Neurosci*, 22: 2541-8.
- 2) Chahine M, Ziane R, Vijayaragavan K & Okamura Y (2005) Regulation of Nav channels in sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci*, 26: 496-502.
- 3) Kimura Y, Okamura Y & Higashijima S (2006) alx, a zebrafish homolog of Chx10, marks ipsilateral descending excitatory interneurons that participate

in the regulation of spinal locomotor circuits. *J Neurosci*, 26: 5684-97.

- 4) 久木田文夫 (2005) Naチャネルの電位センサー機構, *生体の科学*, 56: 175-180.
- 5) Meinertzhagen IA, Lemaire P & Okamura Y (2004) The neurobiology of the ascidian tadpole larva: recent developments in an ancient chordate. *Ann Rev Neurosci*, 27: 453-485.
- 6) Miyamoto T, Morita K, Takemoto D, Takeuchi K, Kitano Y, Miyakawa T, Nakayama K, Okamura Y, Sasaki H, Miyachi Y, Furuse M & Tsukita S (2005) Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons: a lesson from claudin-19-deficient mice. *J Cell Biol*, 169: 527-538.
- 7) Murata Y, Iwasaki H, Sasaki M, Inaba K & Okamura Y (2005) Phosphoinositide phosphatase activity coupled to an intrinsic voltage sensor. *Nature*, 435: 1239-1243.
- 8) Nakajo K & Okamura Y (2004) Development of transient outward currents coupled with Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release mediates oscillatory membrane potential in ascidian muscle. *J Neurophysiol* 92: 1056-66.
- 9) Ohtsuka Y & Okamura Y (2007) Voltage-dependent calcium influx mediates maturation of myofibril arrangement in ascidian larval muscle. *Dev Biol* 301: 361-373.
- 10) Okamura Y, Nishino A, Murata Y, Nakajo K, Iwasaki H, Ohtsuka Y, Tanaka-Kunishima, M, Takahashi N, Hara Y, Yoshida T, Nishida M, Okado H, Watari H, Meinertzhagen IA, Satoh N, Takahashi K, Satou Y, Okada Y & Mori M (2005) Comprehensive analysis of the ascidian genome reveals novel insights into the molecular evolution of ion channel genes. *Physiol Genom*, 22(3): 269-282.
- 11) Sasaki M, Takagi M & Okamura Y (2006) A voltage sensor-domain protein is a voltage-gated proton channel. *Science*, 312: 589-592.
- 12) Shirahata E, Iwasaki H, Takagi M, Lin C, Bennett V, Okamura Y & Hayasaka K (2006) Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Nav1.6. *J Neurophysiol*, 96(3): 1347-1357.

統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域

森 泰 生 (2001-2003)

研究スタッフ

2001年4月に統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域の初代教授として、森泰生が生理学研究所 液性情報研究部門助教授より昇任した。森が2003年6月に京都大学工学研究科教授に赴任するまでの期間について述べる。英文名はDivision of Cellular Physiologyであった。

2001年当時のスタッフは、助教授が挟間章博(2000-2002。現：福島県立医科大学教授)、助手は西田基宏(2001-2003。現：九州大学大学院薬学研究院助教授)、非常勤研究員は山田久信(2001)、特別協力研究員は石井正和(2001。現：昭和大学薬学部講師)、大学院生は原雄二(2000-2001。現：アイオワ大学医学部研究員)、吉田卓史(2001-2003。現：パナソニックファクトリーソリューションズ株式会社)、五日市友子(2001-2003)、受託大学院生は山田和徳(2001-2003。現：金沢大学医学部付属病院医師)、技術職員は齊藤久美子(2001-2003。現：生理学研究所発達生理学研究系 技術職員)、技術補佐員は森恵美子(2001-2003。現：京都大学工学研究科教務職員)であった。

その後の主な人事異動について列記する。

1. ポスドク

原雄二(2002-2003、非常勤研究員。現：アイオワ大学医学部ポスドク)、清中茂樹(2003、日本学術振興会特別研究員。現：京都大学工学研究科助手)

2. 大学院生

これまで総合研究大学院大学には4名が入学し、既に2人が学位を取得した。受託大学院生としては3名が本研究室で学んだ。

3. 留学

これまでに1名の本教室関係者が留学している。

研究活動

1. Ca²⁺-透過型チャネルTRP (transient receptor potential) の分子生理学的研究

形質膜越えのCa²⁺流入は、筋収縮、神経伝達物質放出等に関わる膜興奮性の調節、及び遺伝子転写活性化等の細胞内Ca²⁺濃度依存的な細胞応答を引き起こすことが知られている。我々は細胞応答の最重要基盤の一つであるCa²⁺流入の解明を目的として、既知のCa²⁺チャネルとは異なる活性化機構を有するTRP (Transient receptor potential) チャネルに着目し、新規TRPチャネル分子 (TRPC5, TRPC7) の同定に成功した(文献1, 2)。これを起点として、細胞レベルにおける内因性TRPチャネルの機能解析に従事し、ユニークな活性化機序を持ついくつかのTRPタンパクの生理的・病理的意義を明らかにしてきた。

1) 細胞内Ca²⁺貯蔵ストアー作動性チャネル候補分子としてのTRPC1チャネル

細胞内Ca²⁺貯蔵ストアー枯渇により活性化されるCa²⁺流入は多くの細胞で普遍的に見られる現象であり、遺伝子発現等の細胞機能調節に極めて重要な役割を果たしている。しかしその分子の実体(ストアー作動性Ca²⁺チャネル: SOC)については長らく不明であった。

我々はSOC候補分子としてTRP類縁体の一つであるTRPC1に着目した。ニワトリB細胞株DT40において同遺伝子欠損細胞を作製しSOC成分への関与を検討したところ、同欠損株ではSOC活性やB細胞受容体刺激により惹起される受容体活性化Ca²⁺流入が減少した。興味深いことに小胞体からのCa²⁺放出も同様に減弱し、下流で起きるはずの細胞内Ca²⁺振動や転写因子NF-AT活性化も抑制されていた。このことから、TRPC1はSOCの一部を担うチャネル分子としての機能だけではなく、小胞体Ca²⁺放出チャネルであるIP3Rの活性を制御する役割を担うことを明らかにした(文献3)。

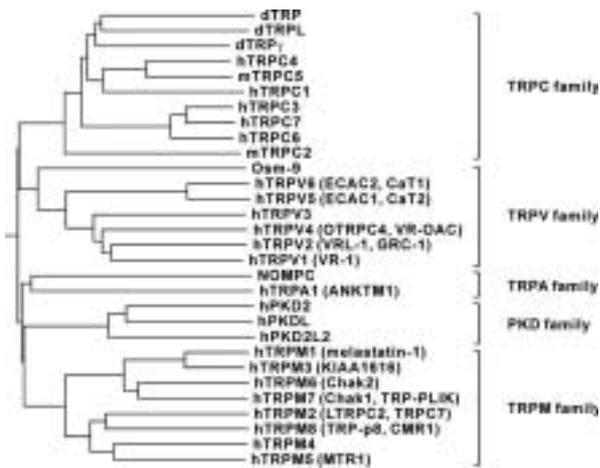
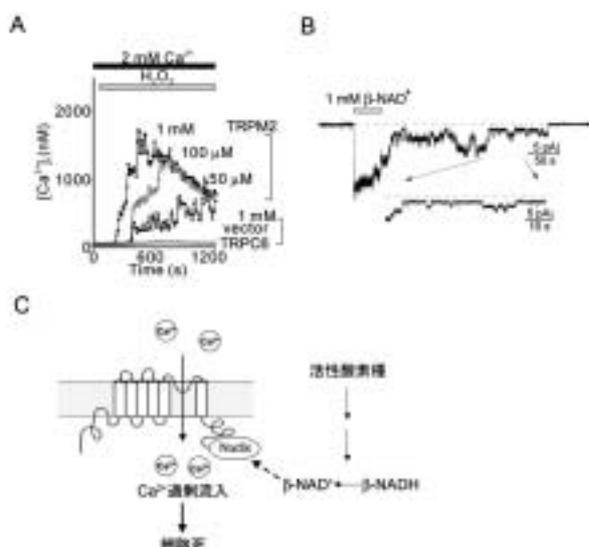


図 TRPスーパーファミリー系統樹 (文献4)

2) 酸化・還元状態変化により活性化されるイオンチャンネル群の解明

活性酸素種は様々な病態、炎症時において過剰量発生し、蛋白質や核酸等の非特異的酸化を通じて生理機能の障害を引き起こす。その一方で、活性酸素種は静止状態でも微量ながら産生され、受容体刺激後のシグナル伝達などに重要な役割を果たしている。細胞内酸化還元状態の変化に続く細胞応答として細胞内イオン動態の変化、それを引き起こす陽イオン・Ca²⁺流入が挙げられる。しかしこれまで知られていた電位依存性チャンネル、リガンド作動性チャンネルのみではレドックス変化により惹起されるCa²⁺流入を担うことは不可能であり、新たなイオンチャンネル及び調節機能分子が関



図A) 過酸化水素適用によるTRPM2チャンネル活性化
 図B) インサイドアウトパッチクランプ法によるTRPM2電流の測定。細胞内へのβ-NAD⁺適用によりTRPM2チャンネル電流が確認された。
 図C) TRPM2活性化機構 模式図

与すると考えられてきた。我々は細胞内の酸化還元状態の変化を感知して活性化される分子の実体としてTRPチャンネルに着目し、活性酸素種の直接的な高親和性標的であるイオンチャンネルとしてTRPC5及びTRPM2 (LTRPC2) の同定に成功した (文献5)。活性化機構として、活性酸素種適用により細胞内β-NAD⁺等の濃度上昇が惹起され、TRPM2C末端に存在するNudixモチーフにリガンドとして結合することによりチャンネル活性化をもたらすこと、さらにTRPC5は一酸化窒素に対し特に高い反応性を示し、TRPC5ポア領域に存在するシステイン残基がNOに対する高親和性部位として機能することをそれぞれ明らかにした。

3) 細胞増殖、細胞の生死を制御するCa²⁺透過型チャンネルの探索及び病理機構解明

Ca²⁺チャンネルは形質膜越えのCa²⁺流入により多様な細胞応答を惹起し、細胞の生死を制御している。細胞増殖においても自発性のCa²⁺流入により細胞周期が制御されていることが古くから知られているにも関わらず、これまでその分子実体は謎に包まれていた。井上隆司博士 (福岡大学医学部教授) との共同研究により、TRPM7チャンネルが網膜芽細胞種株に発現しており、細胞増殖に必要な自発性Ca²⁺流入を担うことを明らかにした (文献6)。

一方でCa²⁺イオンチャンネル活性制御破綻により様々な病態が惹起される。我々はTRPM2チャンネルが酸化ストレスにより惹起される細胞死に関与することを明らかにした。TRPM2を内在的に発現している細胞株 (インスリノーマ細胞など) においてアンチセンスオリゴ適用によりTRPM2発現量を減少させた場合、内因的に活性酸素種を発生させる腫瘍壊死因子 (TNFα: tumor necrosis factor α) 適用による細胞死および細胞内Ca²⁺上昇が抑制されたことからTRPM2は細胞死に関与しうるチャンネルであることを証明した (文献5)。

TRPチャンネル類縁体であるPKD2は多発性嚢胞腎原因遺伝子として同定された。我々はPKD2の活性化機構解明を通じて異常嚢胞形成機構解明を試みている。

2. Ca²⁺チャンネル変異マウスの機能解析

近年の遺伝子学的、分子生物学的研究から、P/Q型電位依存性Ca²⁺チャンネルの変異はヒトならびにマウス

において小脳失調をはじめとした様々な神経疾患を引き起こすことが示唆されている。その変異マウスのひとつである rocker (rkr) はP/Q型チャネル α 1Aサブユニットのボア形成領域付近に点変異 (T1310K) があり、運動失調や小脳プルキンエ細胞樹状突起の形態異常が認められる (文献7)。rkrの小脳プルキンエ細胞を急性単離し、パッチクランプ法によりCa²⁺チャネル電流の特性を解析した結果、rkrでは正常マウスに比べ、電流密度が低下していること、不活性化の電位依存性が変化していることが明らかとなった。電流密度の低下は組み換え発現系によっても再現されたことから、Ca²⁺チャネル α 1Aサブユニット遺伝子の変異が直接的にrkrの表現型に関与している可能性が示唆される。また、小脳プルキンエ細胞において、P/Q型チャネルが代謝型グルタミン酸受容体と直接結合しており、グルタミン酸刺激により惹起される細胞内Ca²⁺濃度上昇の大きさをP/Q型チャネルが調節する可能性を見出した (文献8)。

N型Ca²⁺チャネル α 1Bは、P/Q型チャネルとともに神経終末における神経伝達物質の放出やCa²⁺スパイク形成に関わる主要なチャネルである。N型チャネルが持つ生理的役割および病態との関連を解明する目的で、N型チャネル欠損マウスを作成したところ、中枢神経系の際立った異常は認められなかったものの、血圧・心拍数の恒常的増大および圧反射機能の欠損が認められた。心房筋標本を用いて解析を行った結果、N型チャネル欠損マウスでは交感神経からのアドレナリン放出能が異常を来していることが明らかとなった。我々は、胸部大動脈血管マグヌス標本を用いて、 α 1アドレナリン受容体刺激による平滑筋収縮応答の感受性がN型チャネル欠損マウスで増大していることを明らかにした (文献9)。

3. 新規タンパク質EFHC1点変異による若年性てんかん発症機構の解明

てんかんは神経細胞の活性制御異常により、痙攣、強直発作、失神発作を主症状とする中枢神経系疾患である。その発症機構の一つとしてCa²⁺チャネル群の活性化異常が提唱されてきたが、その分子メカニズムは不明であった。我々は若年性てんかん原因遺伝子として6p11-p12遺伝子座よりEFHC1の同定に成功した (文献10)。EFHC1は電位依存性R型Ca²⁺チャネルC末

端に結合しR型Ca²⁺電流増強を惹起するが、てんかん家系に見られるEFHC1点変異体では、その電流増強効果が消失されることをそれぞれ明らかにした。さらにEFHC1一過的発現神経細胞において野生型EFHC1は神経細胞死を誘導するのに対し、点変異体では抑制された。以上、EFHC1点変異に伴うR型Ca²⁺チャネル制御機構異常により不必要な神経細胞を選別除去する機構が損なわれ、てんかん症状へ至るという新たな発症機構解明に成功した。

4. Ca²⁺チャネル複合体の分子解析と生理機能の同定

非興奮性細胞において、受容体刺激によって引き起こされる持続的なCa²⁺振動 (オシレーション) は、受精や細胞増殖・遺伝子発現において非常に重要な役割を果たしている。しかし、Ca²⁺オシレーションの発生メカニズムは古くからの謎とされてきた。我々は、Ca²⁺流入に依存したホスホリパーゼC γ 2 (PLC γ 2) の膜移行および活性化が、オシレーションの発生に必須であることを初めて見出した (文献11)。

PLCは受容体を介したCa²⁺動員やシグナル伝達の中核的役割を担っている。PLCの活性化は、イノシトール1,4,5-三リン酸 (IP₃) を産生し、細胞内Ca²⁺貯蔵ストアーからのCa²⁺放出とそれに続く細胞外からのCa²⁺流入を引き起こす。非興奮性細胞において、受容体刺激は2相性の細胞内Ca²⁺濃度上昇を引き起こす。初発のCa²⁺応答はCa²⁺ストアー依存的であるが、持続的なCa²⁺応答の分子メカニズムは良くわかっていなかった。この問題を解決する手がかりとして、細胞内Ca²⁺濃度変化と同時に、IP₃量の変化を経時的に測定する方法を開発した (文献12, 13)。

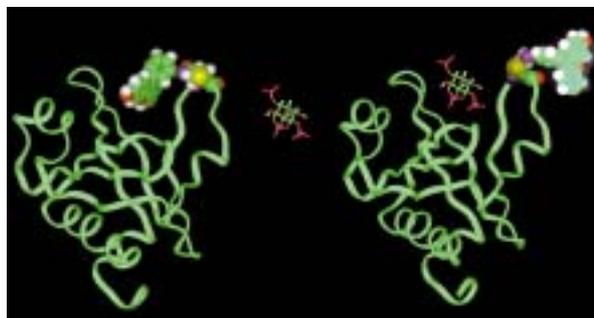


図 IP₃検出蛍光プローブ。IP₃との結合親和性が高い PLC δ のpleckstrin homology (PH) ドメインのIP₃結合ポケット部位にfluorophore 6-bromoacetyl-2-dimethylaminonaphtalene (BADAN) を付加させている。IP₃がタンパクと結合することで、蛍光強度が低下する。

このプローブを用いて、受容体刺激による細胞内Ca²⁺動態と並行して、細胞内IP₃動態を経時的に解析した。その結果、受容体刺激による初発のCa²⁺応答がPLC γ 2の膜集積を引き起こし、活性化されたPLC γ 2が持続的にIP₃を産生することがわかった。さらに、PLC γ 2を欠損させた免疫B細胞株DT40を用いてPLC γ 2の膜集積のメカニズムを調べたところ、PLC γ 2のC2ドメインがCa²⁺流入に依存したPLC γ 2の膜移行に関与することがわかった。また、PLC γ 2は恒常的にTRPC3 Ca²⁺透過型チャネルと結合することで、受容体刺激によるCa²⁺応答を増大させていることを明らかにした。

さらに、Ca²⁺流入によるPLC γ 2活性化が、IP₃産生を介してCa²⁺シグナルを増幅させる一方で、ジアシルグリセロール (DG) の産生を介してMAP kinase (ERK) を持続的に活性化させることも明らかにした。この結果は、TRPチャネルが、非興奮性細胞の受容体シグナリングの増幅機構において中心的役割を果たす可能性を示した初めての知見である。

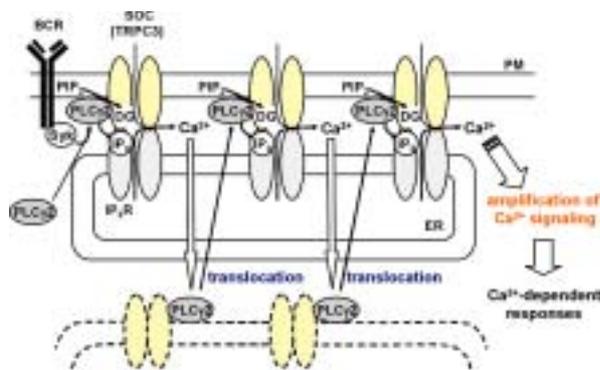


図 Ca²⁺流入に依存したPLC γ 2活性化によるCa²⁺シグナル増幅機構

主要文献

1. Okada T, Shimizu S, Wakamori M, Maeda A, Kurotaki T, Takada N, Imoto K & Mori Y (1998). Molecular cloning and functional characterization of a novel receptor-activated TRP Ca²⁺ channel from mouse brain. *J Biol Chem*, 273: 10279-10287.
2. Okada T, Inoue R, Yamazaki K, Maeda A, Kurotaki T, Yamakuni T, Tanaka I, Shimizu S, Ikenaka K, Imoto K & Mori Y (1999) Molecular and functional characterization of a novel mouse transient receptor potential protein homologue TRP7. Ca²⁺-permeable cation channel that is constitutively

activated and enhanced by stimulation of G protein-coupled receptor. *J Biol Chem*, 274: 27359-70.

3. Montell C, Birnbaumer L, Flokerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, Clapham DE, Harteneck C, Heller S, Julius D, Mori Y, Penner R, Prawitte D, Scharenberg AM, Schultz G, Shimizu N & Zhu MX (2002) A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol Cell* 9: 229-231.
4. Mori Y, Wakamori M, Miyakawa T, Hermosura M, Hara Y, Nishida M, Hirose K, Mizushima A, Kurotaki M, Mori E, Gotoh K, Okada T, Fleig A, Penner R, Iino M & Kurotaki T (2002) Transient Receptor Potential 1 Regulates Capacitative Ca²⁺ Entry and Ca²⁺ Release from Endoplasmic Reticulum in B Lymphocytes. *J Exp Med*, 195: 673-681.
5. Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno M, Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E, Kudoh J, Shimizu N, Kurose H, Okada Y, Imoto K & Mori Y (2002) LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol. Cell*, 9: 163-173.
6. Hanano T, Hara Y, Shi J, Morita H, Umebayashi C, Mori E, Sumimoto H, Ito Y, Mori Y, & Inoue R. (2004) Involvement of TRPM7 in cell growth as a spontaneously activated Ca²⁺ entry pathway in human retinoblastoma cells. *J Pharmacol Sci*, 95: 403-419.
7. Mori Y, Itsukaichi Y, Nishida M, Oka H (2004) Ca²⁺ channel mutations and associated diseases. *Pharmacology of Calcium Channel*, Kluwer Academic / Plenum Publishers (New York), Edited by McDonough SI. 303-330.
8. Kitano J, Nishida M, Itsukaichi Y, Minami I, Ogawa M, Hirano T, Mori Y & Nakanishi S (2003) Direct interaction and functional coupling between metabotropic glutamate receptor subtype 1 and voltage-sensitive Cav2.1 Ca²⁺ channel. *J. Biol. Chem.* 278, 25101-25108.
9. Mori Y, Nishida M, Shimizu S, Ishii M, Yoshinaga T, Ino M, Sawada K & Niidome T (2002) Mice lacking the α 1B subunit (CaV 2.2) reveals a predominant

- role of N-type Ca^{2+} channels in the sympathetic regulation of circulatory system. *Trends Cardiovasc. Med.* 12, 270-275.
10. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Shi J, Alonso ME, Hara Y, Nishida M, Numata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R, Bai D, Ganesh S, Sugimoto Y, Inazawa J, Bailey JN, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Inoue Y, Osawa M, Kaneko S, Oguni H, Mori Y & Yamakawa K (2004) Mutations in *EFHC1* cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 36: 842-849.
 11. Nishida M, Sugimoto K, Hara Y, Mori E, Morii T, Kurosaki T & Mori Y (2003) Amplification of receptor signalling by Ca^{2+} entry-mediated translocation and activation of *PLC γ 2* in B lymphocytes. *EMBO J.* 22, 4677-4688.
 12. Morii T, Sugimoto K, Makino K, Otsuka M, Imoto K & Mori Y (2002) A new fluorescent biosensor for inositol trisphosphate. *J Am Chem Soc* 124: 1138-1139.
 14. Sugimoto K, Nishida M, Otsuka M, Ohkubo K, Mori Y & Morii T (2004) Novel real time sensors to quantitatively assess in vivo inositol 1,4,5-trisphosphate production in intact cells. *Chem. & Biol.* 11, 475-485.

岡崎統合バイオサイエンスセンター

生命環境研究領域 細胞生理部門

富永真琴 (2004-)

研究スタッフ

2004年5月に京都大学大学院工学研究科に異動した森泰生教授の後任として富永真琴が三重大学より赴任した。助教授として福見-富永知子が2004年6月に着任し、同年9月に柴崎貢志が助手として着任した。技術職員は福田直美であった。ポスドクは、2004年11月にMandadi Sravan、2005年4月に曾我部隆彰、2005年6月に稲田仁が加わった。稲田仁は2006年4月に特任助手になり、Mandadi Sravanは2006年12月にカナダのカルガリ大学に移った。

三重大学大学院医科学研究科博士課程に入学した富樫和也、東智広、村山奈美枝と医科学研究科修士課程に入学した三村明史は合研究大学院大学（総研大）に2004年10月に転入学し、森山朋子は三重大学大学院生のまま特別共同利用研究員として加わった。森山朋子は2005年4月から弘前大学医学部助手、富樫和也は博士研究員を経て2006年9月から国立精神神経センター研究所博士研究員となった。

三重大学で井上科学振興財団研究員であった飯田陶子は留学から帰国後、技術職員として加わり、2005年10月に高輝度光化学研究センターに就職した。高貫恵美、松浦敦子が技術補佐員としてそれぞれ2004年5月

(2006年8月まで)、2006年3月から加わった。伊藤嘉美が事務補佐員として2005年12月から加わった。

研究活動

1. カプサイシン受容体TRPV1の機能制御機構に関する研究

カプサイシン受容体TRPV1は、感覚神経特異的に発現する非選択性陽イオンチャネルで、カプサイシン、プロトン、熱（43度以上）という複数の侵害刺激によって活性化される。炎症時には、多くの炎症関連メディエーターが放出されて、炎症性疼痛の発生に関わっていると考えられている。proteinase activated receptor2 (PAR2) は炎症に関与することが知られているが、PAR2が感覚神経細胞においてTRPV1と共発現することが明らかとなった。PAR2とTRPV1を異所性に共発現させた細胞では、PAR2刺激薬によってTRPV1のカプサイシン活性化電流、プロトン活性化電流が増大すること、また、TRPV1の熱による活性化温度閾値が有意に低下することを見出した。このTRPV1の活性増大は、PAR2活性化からPKCによるTRPV1のリン酸化を介して起こっていることが判明した（図1）。
②中心的な炎症関連メディエーターとして炎症や疼痛



2006年4月に撮影

の発生に深く関わっているプロスタグランジンE₂ (PGE₂) 及びI₂ (PGL₂) とカプサイシン受容体TRPV1の機能連関も検討した。感覚神経細胞と異所性発現系において、PGE₂はEP₁受容体活性化からPKCによってTRPV1活性を増大させることが明らかとなった(図1)。PGL₂もPGE₂とともに炎症時に放出されるが、IP受容体活性化から同様にPKCによるリン酸化によってTRPV1活性増大を引き起こすことが異所性発現系、マウス感覚神経細胞を用いて明らかになった。また、野生型マウスとEP₁欠損マウス、IP欠損マウスの行動解析の比較からもTRPV1とPGE₂、PGL₂の機能連関が明らかになった。

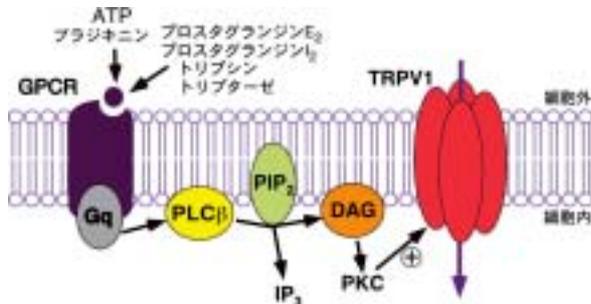


図1 カプサイシン受容体の機能制御機構

2. 温度感受性TRPチャンネルに関する研究

TRPV1は初めて分子実体の明らかになった温度受容体であるが、哺乳類では9つの温度感受性TRPチャンネル (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPA1) が知られており、それぞれ特異的な活性化温度閾値がある(図2, 3)。

TRPV4は2000年に低浸透圧によって活性化するチャンネルとして報告されたが、私達は35度以上の温度によっても活性化することを明らかにした。①温度は神経で知覚されるが、表皮は外界の温度に最も暴露される部位であり、表皮において受容された温度刺激がど

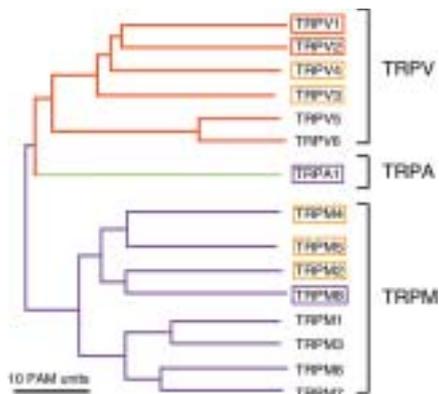


図2 温度感受性TRPチャンネルの系統発生樹

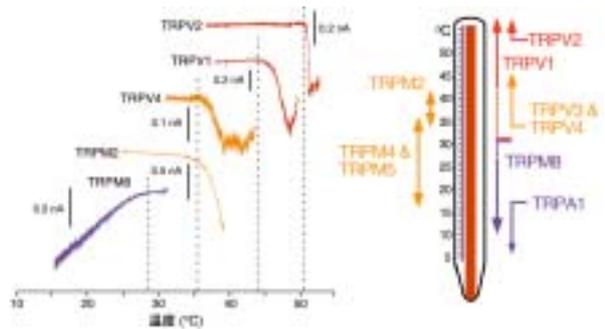


図3 温度感受性TRPチャンネルの活性化温度閾値と活性化電流のようにして感覚神経に伝達されるのかを解析している。マウスのケラチノサイトと感覚神経細胞の共培養系、ケラチノサイトと種々のイオンチャンネル型神経伝達物質受容体を発現させたHEK293細胞との共培養系を用いて、伝達物質の同定を試みている。この解析にはケラチノサイトで発現することが知られているTRPV3とTRPV4の欠損マウスも用いている。ケラチノサイトでのTRPV4の温度受容機構を解析する目的でケラチノサイトcDNAライブラリーからTRPV4と結合する蛋白質を探索し、興味深い蛋白質を得ている。②視床下部は体液浸透圧、体温の調節中枢であり、この機能にTRPV4が関与するのかどうかをTRPV4欠損マウスを用いて検討している。視床下部でのTRPV4の機能制御機構の解明に向けて、脳cDNAライブラリーからTRPV4との結合蛋白質を探索し、興味深い蛋白質を得ている。③さらに、新たな温度感受性TRPチャンネルの探索も進め、TRPM2が新たな温度受容体として機能することを発見した(図4)。TRPM2はこれまで、β-NAD⁺、ADP-riboseやH₂O₂によって活性化

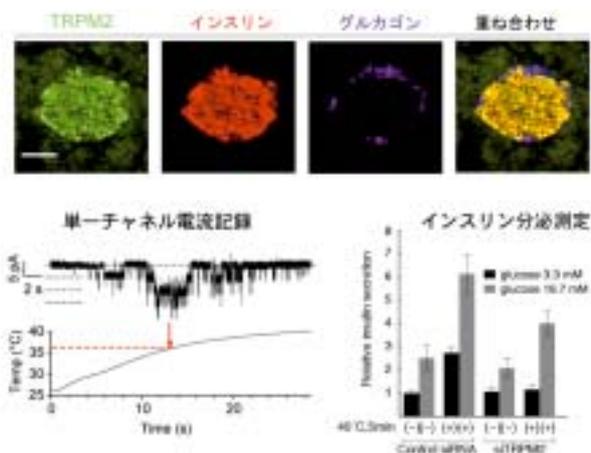


図4 TRPM2の膵島β細胞での発現とTRPM2の体温近傍の温度での活性化。また、TRPM2特異的なsiRNA処置によってインスリン分泌が低下することが明らかになった。

(Togashi et al., EMBO J, 2006より引用)

すると報告されてきたが、35度を超える温度によって直接活性化する新規温度センサーであることを見いだした。また、cyclic ADP-riboseがTRPM2の新しいリガンドとして機能することが判明した。さらに、このTRPM2が膵臓では膵島β細胞に特異的に発現し、グルコース依存性のインスリン分泌に強く関わっていることを発見した(図4)。④TRPV4が海馬錐体細胞に強く発現し、体温下で活性化して細胞を脱分極させ、神経の興奮性を制御していることを発見した。⑤加えて、TRPPチャネル(PKD1L3 & PKD2L1)が味蕾細胞での酸味受容に関わっていることも明らかにした。

3. 細胞運動・接着の分子機構に関する研究

Rhoの標的蛋白質であるmDiaおよびmDiaを介する新たな情報伝達経路の解析によって、細胞運動の時・空間的制御機構を解明することを目指し、神経の成長円錐の形態維持・軸索伸長過程の検討を行った。また、新たに見いだしたmDia関連蛋白質Pax6、DIPとmDiaの中樞神経系での発現パターンを検討した。①mDia結合蛋白質DIPを介した低分子量G蛋白質間の協調作用：新規 mDia結合蛋白質DIPを見いだしていたが、非神経細胞を用いた解析から、DIPがGrowth Factor刺激によりSrc依存的にチロシン酸化されること、同時にp190RhoGAP、Vav2がリン酸化されることを見いだした。すなわちDIPのSrcによる活性化に伴い、Rhoの不活化、Racの活性化が起こることを確認した。また、この情報伝達にともないDIPが細胞運動を調節することを示した。以前の報告と併せRho-mDia-Src-DIPを介したRhoへのnegative feedbackとRacの活性化という低分子量G蛋白質間の協調作用の存在、およびその機構の細胞運動への関与を示した。②mDiaの軸索伸展作用におけるDIPの役割：2002年に報告したmDiaによる軸索伸展作用へのDIPの情報伝達経路の関与を検討した。PC12細胞のNGF刺激により、DIPと同時にp190RhoGAPもリン酸化されることを確認した。さらに、PC12細胞においてRas依存的な軸索伸展効果がDIPのwild typeで促進されること、mDiaによる軸索伸展促進作用がDIPのdominant negative体で抑制されることを確認した。③mDia, DIPの中樞神経系における発現mDia, DIPの中樞神経系での部位特異的な発現を発生初期から検討し、両者

が小脳、海馬等において発現し、両者が共局在することをin situ hybridization, 免疫組織学的に確認した。

最近DIP KO マウスが完成し、これを用いた解析を進めている。

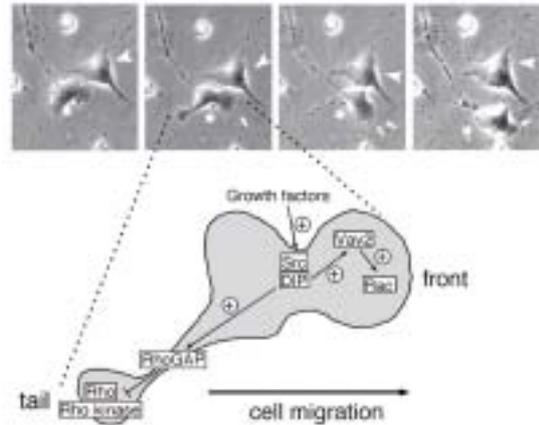


図5 細胞運動におけるDIPの役割

上段は、EGF刺激による線維芽細胞の経時的変化を示す。正常細胞(☆)はダイナミックに運動しているが、DIP(mDia Interacting Protein)のdominant negative体を発現させた細胞(矢頭)は全く動かない。矢印はfrontのmembrane rufflingを示す。下段は、細胞運動時におけるDIPの役割を模式化したものである。

主要文献

- 1) Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, Zhuang H, Tominaga M & Matsunami H (2006) TRP family members, PKD1L3 and PKD2L1, form a candidate sour taste receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 12569-12574.
- 2) Mandadi S, Tominaga T, Numazaki M, Murayama N, Saito N, Armati PJ, Roufogalis BD & Tominaga M (2006) Increased sensitivity of desensitized TRPV1 by PMA occurs through PKCε-mediated phosphorylation at S800. Pain 123: 106-116.
- 3) Meng W, Numazaki M, Takeuchi K, Uchibori Y, Ando-Akatsuka Y, Tominaga M & Tominaga T (2004) DIP (mDia interacting protein) is a key molecule regulating Rho and Rac in a Src-dependent manner. EMBO J. 23: 761-771.
- 4) Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S & Tominaga M (2005) Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Molecular Pain 1:3-12.
- 5) Obata K, Katsura H, Mizushima T, Yamanaka H,

- Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Tokunaga A, Tominaga M & Noguchi K (2005) TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *J. Clin. Invest.* 115: 2393-2401.
- 6) Togashi K, Hara Y, Tominaga T, Higashi T, Konishi Y, Mori Y & Tominaga M (2006) TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. *EMBO J.* 25: 1804-1815.
- 7) Tominaga M & Caterina MJ (2004) Thermosensation and pain. *J. Neurobiol.* 61: 3-12.
- 8) Tominaga M & Tominaga T (2005) Structure and function of TRPV1. *Pflügers Arch-Eur. J. Physiol.* 451: 143-150.
- 9) Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, Tominaga M, Shimizu S, Sato Y & Mori Y (2006) Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nature Chem. Biol.* 2: 596-607.

分子生理研究系 超微小形態生理研究部門 岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

永山 國昭 (1996-2001、2001-)

研究スタッフ

亘 弘教授の退官の後を受け、1996年3月15日に永山國昭（教授）が東京大学総合文化研究科から併任教授として赴任した。同年7月1日には2人の専任スタッフ村田昌之（助教授）、大橋正人（助手）が着任した。村田は膜融合の研究から細胞生物学の新しい研究を、大橋は小胞形成にかかわる脂質膜の研究をはじめた。1997年4月1日からは永山が専任教授となり、東大より高橋卓也（助手）他、大学院生数名が岡崎へ移った。また、前任教授時代からのスタッフも残っており、それぞれの研究を行った。村上政隆助教授は、顎下腺における水、イオン輸送問題を研究し現在に至る。東晃史助手は、2004年3月退職、石川透助手は1998年4月北海道大学へ転任した。

永山は、1997年末に従来の顕微鏡の限界を破る新しい原理（電子波動関数の複素観察法）を見出し、それを実現するため大型電子顕微鏡（300kV極低温分析電子顕微鏡）を2年がかりで1999年に導入した。以後研究室は電子顕微鏡の開発・応用を行うグループ、顎下腺の水・イオン輸送研究グループ（村上）、細胞極性形成研究グループ（村田）、エンドサイトーシス研究グループ（大橋）の4つのグループが独自の研究

を遂行することになる。なお、永山グループの電子顕微鏡応用研究を主導する研究者として、村田和義（助手）が1998年6月に着任した。

2001年1月を持って、20余年続いた超微小形態生理部門は幕を降ろし、スタッフ全員が新設の統合バイオサイエンスセンターのナノ形態生理部門へ転任する。ただし教授、助教授は全員が生理研との併任である。統合バイオサイエンスセンターの研究室の立上げ後、村田助教授の後任として瀬藤光利が2003年11月に着任、また高橋助手の後任として片岡正典が2003年8月に着任した。

以下主な人事異動についてまとめる

1) 助教授

村上政隆（1996～）、村田昌之（1996.7～2003.4：現東京大学総合文化研究科教授）、瀬藤光利（2003.11～）

2) 助手

東晃史（～2004.3）、石川透（～1998.4：現北海道大学獣医学研究科）、大橋正人（1996.7～）、村田和義（1998.6～2001.3：現WI-MIT Bioimaging Center, USA）、高橋卓也（1997.10～2003.3：現立命館大学情報理工学部生命情報学科助教授）、片岡正典（2003.8



図1. 2005年忘年会での研究室スナップ

～)

3) ポストドク (非常勤研究員、科研費研究員、特別研究員)

足立栄希 (1997.4～1997.10)、鍵和田聡 (1997.4～1998.3)、菱田竜一 (1997.4～1998.3)、佐野浩樹 (1998.6～1999.3)、Zdravkova, Aneliya (1999.1～2000.5; 2002.4～2002.12)、松本友治 (2001.4～2005.1)、長澤賢幸 (2001.10～2003.3)、田坂基行 (2001.10～2004.9)、Danev, Radostin (2001.10～)、杉谷正三 (2002.4～2005.3)、Naydenov, Boris (2002.9～2003.2)、Minkov, Dorian (2002.5～2004.12)、Hucek, Stanislav (2001.7～2001.12; 2003.12～2005.7)、Hossain, Israil (2003.8～2004.3)、内田仁 (2004.7～2006.3)、早坂孝宏 (2004.8～2006.3)、重松秀樹 (2005.1～)、安田浩史 (2005.2～2006.3)、新田浩二 (2005.4～)

4) 外国人研究員

Kralchevsky, Peter (1998)、Danov, Krassimir (1999～2000)、Gurkov, Theodor (2000～2001)、Tachev, Krassimir (2004～2005)

5) 大学院生

近藤明子 (2001.3修了)、森 誠之 (2001.3修了)、Radostin, Danev (2001.9修了)、藪田知秀 (2002中退)、Hossain, Israil (2006.9修了)、新聞秀一 (2007.3修了)、Loukanov, Alexandre (D2)、福田善之 (D2)、飯島寛文 (D2)、2007年4月現在とした

研究活動

1) 位相差電子顕微鏡の開発 (永山グループ)

電子が物質を通過するとき吸収はほとんどなく散乱のみが起こる。この散乱は電子波の位相変化となって空間伝播する。位相変化を顕微鏡像に変換する方法は光学顕微鏡ではゼルニケ位相差法や微分干渉法としてすでに完成されているが、電子顕微鏡ではボケを意識的に導入するデフォーカス位相差法のみが実現されてきた。この方法は低周波成分を回復できないためコントラストが弱いという欠点を持ち、特に生物への応用の障害であった。実践的にはこの欠点を固定、染色という試料調整法で補ってきたが、無染色“生”試料の観察に対しては有効でなかった。この問題は光学顕微鏡で実現している位相板を用いた位相差法によってのみ解決できるという哲学のもと、1998年より300kV電頭 (図2上段) を用いて実験を開始した。

位相板の帯電問題のため長い間満足の行く結果が得られなかったが、約6年を費やしこの50年来の難問を解決した。その結果、異なる位相板を用いた2種類の位相差法 (ゼルニケ位相差法、ヒルベルト微分法) が実用化され、生物応用の道が開かれた。

研究は次のような経緯で進んだ。1997年12月複素観測法の着想、1999年2月ゼルニケ位相差法の実証¹⁶⁾、1999年3月複素観測法の実証¹⁹⁾、2001年5月ヒルベルト微分法の実証^{10,12)}、2001年9月複素観測法と各種顕微鏡法との比較検証¹³⁾、2003年5月フーコー微分法の着想⁹⁾、2004年9月無帯電位相板の実証⁶⁾、2004年12月フーコー微分法の実証、2006年3月無損失位相板の実証。これらは全て特許化、論文化されている。

位相板位相差法では、位相板は全て図2中段に示す対物レンズ後方の絞り上にのせられる。位相板は非晶質の炭素膜でできており、形状はゼルニケ位相差法、ヒルベルト微分法でそれぞれ図2下段のようになっている。無帯電化を含む位相板の作製法は全てわれわれグループで開発された⁶⁾。位相差電子顕微鏡の開発と生物応用の業績に対し、2006年度の日本顕微鏡学会賞 (瀬藤賞) が授与された。

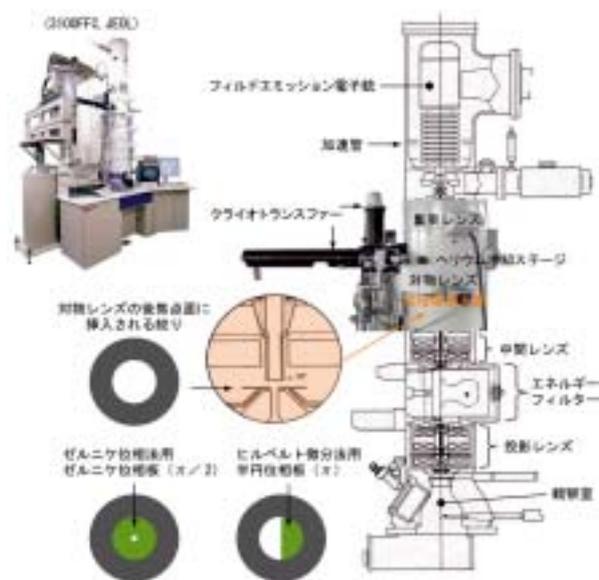


図2. 300kV極低温位相差電子顕微鏡装置

2) 位相差電子顕微鏡の医学生物学への応用 (永山グループ)

位相差電子顕微鏡が最も威力を発揮するのは解剖学や組織細胞科学である。従来の電頭の試料調整法は生物試料にとって極めて過酷であり、試料の微細構造はかなり破壊されていると考えられている。この隘路は

氷包埋技術と無染色位相差法の組み合わせで突破できると考えた。このことを幅広い生物対象で確かめるため1998年より生理学研究所の制度を用い、いくつかの共同研究と研究会を組織してきた。具体的には1998年藤吉好則京大教授との共同研究「極低温電子顕微鏡の基礎的性能研究」、2001年より現在まで続く白田信光藤田保健衛生大学教授との共同研究「位相差電子顕微鏡の医学・生物学への応用」、2004年より始まった加藤幹男府立大学助教授との「DNA構造解析」共同研究などである。研究会も前述白田教授との研究会が6年間、加藤助教授との研究会が3年間続いている。

またこの間、岡崎にてシンポジウムを3回開き、位相差電子顕微鏡の普及に務めた。1999年3月、分子生命体科学シンポジウム「限界を越える構造・機能計測」、2000年11月、日本顕微鏡学会第45回シンポジウム「視る限界を越えて」、2003年3月、第30回生理研国際シンポジウム「Frontiers of Biological Electron Microscopy _ Proteins to Supramolecules」などである。

これらの共同研究、研究会、シンポジウム、学会を通じて知るにいたった約15の研究グループが岡崎に来訪し、300kV位相差電顕を用いて生物試料の観察を行っている。医学生物学への応用成果はこうした共同研究の賜物である。バクテリアへの応用例でその成果の一端を示したい^{1,2,7)}。

シアンバクテリア: シアンバクテリア *Synechococcus* sp. PCC7942 全細胞の無染色氷包埋法を70nm厚に薄切し、凍結的に観察し、TEM、EDX、蛋白質複合体を生成した。



図3. ヒルベルト微分法 (a)、通常法 (b) そして従来法で調整した切片像 (c) (Kaneko et al., JEM)。



図4. シアンバクテリア細胞内carboxysome (ルビスコ結晶) の同定 (Kaneko et al., J. Bacter.)。

3) 水輸送と開口分泌両システム間の協調機構 (村上グループ、1996-2001)

水輸送と開口分泌両システム間の協調機構の検討を目的とした。水分分泌測定可能な血管灌流唾液腺及び分離細胞灌流系を用い、水輸送と開口分泌を生理学的、

生化学的、形態学的手法により計測した。ラット耳下腺灌流系を世界で初めて開発、異なる分泌刺激様式で細胞内Ca²⁺、cAMPの単独増加あるいは同時増加を起す条件で、水分分泌、イオン動態、酸素消費、アミラーゼ分泌を測定、分泌終末細胞の形態変化を光顕・電顕観察した。その結果、A) 耳下腺導管での原唾液イオン修飾は小さい。B) 分泌刺激による酸素消費増加の大部分は水輸送活性化に由来し、開口分泌による酸素消費増加は極めて少ない。C) 細胞内Ca²⁺の単独増加によりアミラーゼ分泌は一過性に増加しすぐに低下し安定するが、水分分泌は増加後高値を保つ。D) 細胞内Ca²⁺の単独増加では開口分泌等の形態変化は顕著ではない。E) cAMPの単独増加では水分分泌が誘発ないため、形態的には開口分泌像は増加したが、灌流腺からのアミラーゼは採取できない。F) 細胞内Ca²⁺、cAMPの単独増加あるいは同時増加に対応し、顎下腺のムチン分泌も耳下腺アミラーゼと同様の分泌様式であり、開口分泌制御は顆粒内容に依存しない。G) 細胞内Ca²⁺増加が小さい場合、cAMP増加が伴うと水分分泌を増強した。H) タンパク分泌の経時的解析により細胞内cAMPの増加は顆粒primingを増して融合の確率を高め開口分泌を増加させ、急激な細胞内Ca²⁺の増加はすでにprimeされた顆粒もまだprimeされていない顆粒も開口分泌させることを推定できた。

4) 傍細胞輸送の形態学的生理学的基盤 (村上グループ、2001-2006)

細胞間隙を通過して分泌されるデキストランを解析し傍細胞経路の分子フィルタサイズを決定した¹⁵⁾。その結果水分子は持続刺激の期間中自由に細胞間隙を通過できると示唆された。これを契機に傍細胞輸送調節についての研究を進め、現在も継続している。

i) 傍細胞輸送経路を通過する水分量の時間経過

耳下腺水分分泌のうち傍細胞輸送成分がどの程度含まれるかの定量を目的に実施した。collagenase処理腺房標本では、管腔(細胞間分泌細管)への蛍光色素の侵入が最初血管灌流耳下腺より多いことを共焦点レーザー顕微鏡で測定。これはcollagenase製剤に含まれるenterotoxinがclaudinと反応し傍細胞輸送経路を開くとした。細胞内Ca濃度を上昇させ細胞内からの水分分泌を刺激すると、管腔の蛍光色素を希釈し水の動きを陰画として可視化定量できた。この値を血管灌流

耳下腺の全水分分泌差し引き、傍細胞輸送による水分分泌を推定した。刺激初期には閉鎖している傍細胞経路が30秒後開き、1分には傍細胞経路を通過する水分量が直接管腔に分泌される水分量を凌駕した¹⁴⁾。

ii) 浸透圧センサー (AQP) による傍細胞輸送調節機構

浸透圧をAQP5が感知し、傍細胞輸送が浸透圧に応じ調節され低張溶液を通過させ、最終的に等張分泌液となるモデルの検証。灌流顎下腺 (SMG) carbachol 刺激時の水分分泌速度を電子天秤にて測定、sucrose添加により灌流液浸透圧を上昇させ水分分泌減少程度を測定。浸透圧差のみにより水分分泌が駆動されるモデルの予測値より分泌速度減少度は大きかった。一方、AQP5を非常に低発現させたSMGでは浸透圧差により駆動されるとした場合の予測値と一致した。このSMGは基底側膜AQP5を欠き、浸透圧センサができないことで傍細胞輸送の調節が失われたと考えられた。Hgを導管から逆行性に注入し管腔膜のみのAQP5を破壊するとHg濃度に依存して水分分泌は阻害されたものの、高浸透圧による水分分泌現象は浸透圧差で予測される変化は正常ラットと同様であった。以上AQP5と傍細胞輸送を含むフィードバック制御回路の存在が支持された³⁾。

iii) 傍細胞輸送調節の形態学的基盤

タイト結合が透過調節を行なう際に形態学的変化を起こすか否かを検討した。灌流顎下腺のタイト結合と腺腔側膜直下の細胞骨格の超微構造変化について、急速凍結法によるディープエッチング・フリーズフラクチャーレプリカ法により検討した。タイト結合を構成する膜内粒子は短小な微細線維を介し深部のアクチン線維束と直接結合していた。CCh/IPR 混合刺激では、タイト結合の粒子配列は変化し基底側方向に伸長した。タイト結合部および腺腔側膜直下のアクチン線維束はより密となった。傍細胞輸送経路の透過性が亢進する際、腺腔側細胞膜直下のアクチン細胞骨格の動的な構造変化に伴いタイト結合の膜貫通蛋白の局在が変化する可能性が示された。

5) 新規可視化法の研究開発 (瀬藤グループ)

i) 光学顕微鏡の改良、開発 (オリンパスとの共同研究)

これまでのin vivoイメージングは2フォトン顕微鏡法や光ファイバー法が幅広く用いられていた。しかし

これらの手法は深部の構造をin vivoイメージングすることには適さなかった。我々はレーザー走査顕微鏡の目的組織への直接挿入を可能とするスティック型対物レンズを用いることにより、低侵襲下での大脳皮質第5層錐体細胞のin vivoイメージングに成功した⁵⁾。

ii) ナノ微粒子の開発

蛍光と官能基と磁性をもつ超微細ナノ微粒子を合成し、in vivoでトレースによる可視化を行った。

iii) 質量顕微鏡の開発と応用

多様な翻訳後修飾が細胞と個体の形成、さらには老化に重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。これまでに行われてきた翻訳後修飾の解析では試料をすり潰し、二次元泳動で分離したタンパク質のスポットを質量分析する手法が主流であった。しかしこの作業には多大な時間を要し、なおかつ位置情報が得られないという問題があった。これらの問題を解決するため、我々は科学技術振興機構の機器開発プログラムにより島津製作所 (他3機関) と質量顕微鏡の共同開発を行った。質量顕微鏡では組織切片を作成し、顕微鏡による観察を行い、特定の位置の質量分析を行うことが出来た。またこの解析にはイオン化効率を向上させるために組織切片への前処理が非常に重要であることから、既存の質量分析器を用いてその改良を行った⁴⁾。この手法は翻訳後修飾だけでなく、癌やアルツハイマーなどの病理学的な試料への応用も可能であり、原因タンパク質を特定することが期待されている。なお、この質量顕微鏡開発の業績は学術振興会の榊奨励賞受賞という評価を得た。

6) エンドサイトーシス選別輸送のメカニズムと生理機能 (大橋グループ)

エンドサイトーシス経路は、細胞の環境応答の前線となっているメンブレントラフィック経路である。エンドサイトーシス経路は、ゴルジ体や細胞膜への外向き輸送と、消化器官であるリソソームへの内向き輸送間を選別し、細胞内膜系の分子の運命を決定する。このようなエンドサイトーシス経路の作用は、細胞のシグナル伝達、極性形成などにおいて重要な役割を果たしているが、その詳細はわかっていない。我々は、エンドサイトーシス経路のメカニズムとその生理機能の解明を目指して解析を行った。

i) フローサイトメトリーによりエンドサイトーシス

経路を解析し、その特性に基づいて細胞を分離する方法を開発した。これを利用して、後期エンドソーム過程に変異を持つCHO変異株群を得た。解析の結果、エンドサイトーシス後期過程が、成熟するマルチベシキュラボディー (MVB) の過程と、リソソームと直接相互作用する後期エンドソームの段階に区分されることを明らかにした²⁰⁾。

ii) CHO細胞において、レトロウイルスベクターによる発現クローニング法を確立し、変異株への適用により、受容体がMVBからゴルジに向かうための選別・搬出にコレステロールが必要である事を明らかにした¹⁷⁾。

iii) MVBからの選別に必要なコレステロールを供給するコレステロール合成酵素であるNAD (P) Hステロイド脱水素酵素様蛋白質 (Nsdhl) が、後期エンドソームでの選別機能蛋白質であるTIP47と細胞内脂肪滴表面で共存することを見だし、脂肪滴と後期エンドソーム選別機能の関連を示唆した¹¹⁾。

iv) Nsdhlが、脂肪滴-小胞体間で二相的分布を示し、その局在により、コレステロールの生合成系が調節されることを示唆した。

これらの知見より、細胞内脂肪滴が、これまで考えられてきたような単なる脂肪の貯蔵庫としての役割のみでなく、その表層ドメインが、コレステロールなどの脂質代謝・輸送系と細胞内膜系での分子選別機能を結びつける制御プラットフォームとして働いているというモデルを提唱した (図5)。

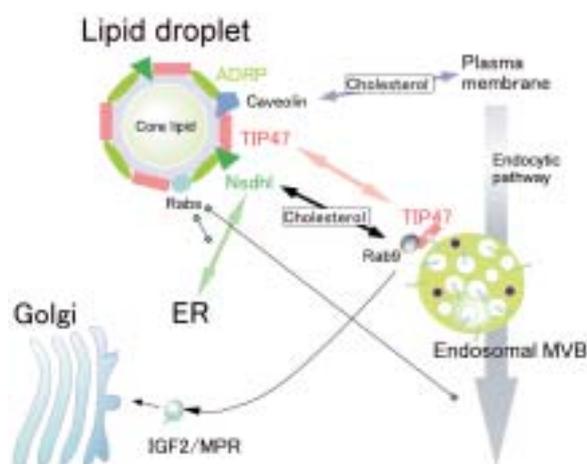
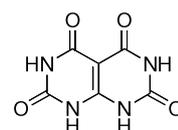


図5. 脂肪滴の表面が、コレステロールとその合成酵素、caveolin, TIP47, Rab蛋白質などの、脂質代謝およびメンブレントラフィックにおける機能分子を貯留したり放出したりする機能ドメインとして働き、脂質代謝とメンブレントラフィックを調和制御するというモデル。

7) ユニバーサル核酸の創生 (片岡グループ)

核酸塩基は、核酸の二重鎖中においてアデニンとチミン、シトシンとグアニンが特異的に対を作ることは、分子生物学における不変の原理であり、遺伝機能の根幹であるが、近年、相対する塩基が特定の塩基でなくともDNA二重鎖の形成を維持する人工の核酸塩基「ユニバーサル塩基」が開発された。これらは本来核酸塩基が位置すべき空間を充填し、上下流の核酸塩基と積層することにより二重鎖構造を維持するが、相対する塩基と水素結合を伴って塩基対を形成することはなく、1塩基分の導入では二重鎖の安定性は大きく低下しないが、複数箇所あるいは連続して導入した場合二重鎖の安定性は著しく低下するため、原理的に不完全といえる。

我々は塩基対形成機能を有する真のユニバーサル塩基の創生を目指し、pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H, 3H, 6H, 8H)-tetraone (PPT) を開発した⁸⁾。



pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H, 3H, 6H, 8H)-tetraone analogue (PPT)

PPTが完全なユニバーサル塩基として期待される理由は、PPTがウラシル分子二つが鏡あわせで融合した構造であり、分子内に4つの活性プロトンをもつ窒素原子と、それに隣接した4つのカルボニル基が存在するからである。このため、図6に示したような分子内水素移動による迅速なケト_エノール互変異性が4カ所で起こり、また、1位の窒素と核酸骨格間の結合を軸とした回転により、プリン型塩基構造、ピリミジン

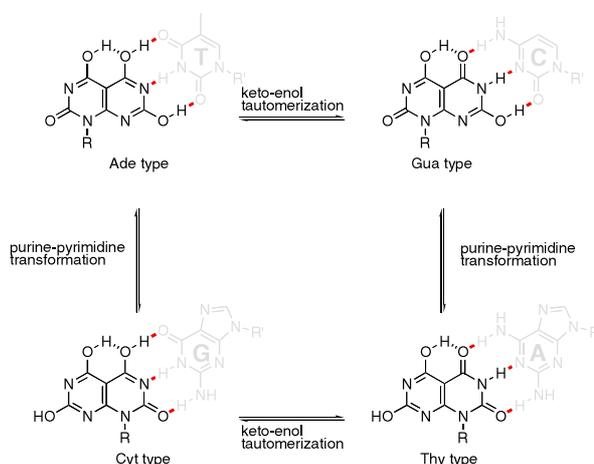


図6. ユニバーサル塩基PPTと天然塩基の塩基対構造

型塩基構造の両立体配座を取る事ができる。したがって、天然4塩基と水素結合を形成するのに有利な構造を容易に選択可能で、相対する塩基に呼応してその構造が変化するインテリジェントな分子である。

主要文献

- 1) Kaneko Y, Danev R, Nagayama K and Nakamoto H (2006) Carboxysomes in living cyanobacterial cell visualized by hilbert differential contrast transmission electron microscopy. *J. Bacterol.* 188: 805-808.
- 2) Setou M, Daner R, Atsuzawa K, Yao I, Fukuda Y, Usuda N, Nagasawa K (2006) Mammalian Cell nano structures visualized by cryo Hilbert differential contrast transmission electron microscopy. *Med. Mol. Morphol* 39: 176-180.
- 3) Murakami M, Murdiastuti K, Hosoi K, Hill AE (2006) AQP and the control of fluid transport in a salivary gland. *J Membr Biol* 210: 91-103
- 4) Sugiura Y, Shimma S, Setou M (2006) A new two-step matrix application technique improves ionization efficiency for matrix-assisted laser desorption/ionization in direct tissue mass spectrometry. *Anal. Chem.* 78: 8227-8235.
- 5) Fukuda Y, Kawano Y, Tanikawa Y, Oba M, Koyama M, Takagi H, Matsumoto M, Nagayama K, Setou M (2006) In Vivo imaging of the dendritic arbors of layer V pyramidal cells in the cerebral cortex using a laser scanning microscope with a stick-type objective lens. *Neurosci, Lett.* 400: 53-57.
- 6) Nagayama K (2005) Phase contrast enhancement with phase plates in electron microscopy. *Adv. Imaging Electr. Phys.* 138: 69-146.
- 7) Kaneko Y, Danev R, Nitta K, Nagayama K (2005) In vivo subcellular ultrastructures recognized with Hilbert-differential-contrast transmission electron microscopy. *J. Electr. Microsc.* 54: 79-85.
- 8) Kataoka M, Hirano T, Kuroda K, Hayakawa Y (2005) Pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H, 3H, 6H, 8H)-tetraone as a novel universal base. *Nucleic Acids Symposium Ser.* 49:121-122.
- 9) Nagayama K (2004) Complex observation in electron microscopy. V. Phase retrieval for strong objects with foucault knife-edge scanning. *J. Phys. Soc. Jpn.* 73: 2725-2731.
- 10) Danev R, Nagayama K (2004) Complex Observation in Electron Microscopy. IV. Reconstruction of Complex Object Wave from Conventional and Half Plane Phase Plate Image Pair. *J. Phys. Soc. Jpn.* 73: 2718-2724
- 11) Ohashi M, Mizushima N, Kabeya Y, Yoshimori T (2003) Localization of mammalian NAD(P)H steroid dehydrogenase-like protein on lipid droplets. *J. Biol. Chem.* 278: 36819-36829.
- 12) Danev R, Okawara H, Usuda N, Kametani K, Nagayama K (2002) A novel phase-contrast transmission electron microscopy producing high-contrast topographic images of weak Objects. *J. Biol. Phys.* 28: 627-635.
- 13) Sugitani S, Nagayama K (2002) Complex observation in electron microscopy. III. Inverse theory of observation-scheme dependent information transfer. *J. Phys. Soc. Jpn.* 71: 744-756.
- 14) Segawa A, Yamashina S, Murakami M (2002) Visualization of 'Water secretion' by confocal microscopy in rat salivary glands: possible distinction of para- and transcellular pathway. *Eur J Morphol* 40: 241-246
- 15) Murakami M, Shachar-Hill B, Steward MC, Hill AE (2001) The paracellular component of water flow in the rat submandibular salivary gland. *J Physiol* 537: 899-906.
- 16) Danev R, Nagayama K (2001) Transmission electron microscopy with zernike phase plate. *Ultramicroscopy* 88: 243-252.
- 17) Miwako I, Yamamoto A, Kitamura T, Nagayama K, Ohashi M (2001) Cholesterol requirement for cation-independent mannose 6-phosphate receptor exit from multivesicular late endosomes to the Golgi. *J. Cell. Sci.* 114: 1765-76.
- 18) Hayakawa Y, Kawai R, Hirata A, Sugimoto J, Kataoka M, Sakakura A, Hirose M, Noyori R (2001) Acid/azole complexes as highly effective promoters in the synthesis of DNA and RNA oligomers via the phosphoramidite method. *J. Am. Chem. Soc.*

123:8165-8176.

- 19) Danev R, Nagayama K (2001) Complex observation in electron microscopy. II. Direct visualization of phases and amplitudes of exit wave functions. *J. Phys. Soc. Jpn.* 70: 696-702.
- 20) Ohashi M, Miwako I, Yamamoto A, Nagayama K (2000) Arrested maturing multivesicular endosomes observed in a Chinese hamster ovary cell mutant, LEX2, isolated by repeated flow-cytometric cell sorting. *J. Cell. Sci.* 113: 2187-2205.

動物実験センター

木村 透

スタッフ

2005年6月に、尾崎毅先生より専任教官を引き継ぎ、木村 透が当動物実験センターに着任した。赴任してまだ1年間であるが、この間の推移と将来の展望を述べることにする。この数年間、職員の異動や退職が相次ぎ、センター長および専任教官のご苦勞は大変なものであったと伝え聞いている。実験動物の日常管理だけで、精一杯の状況が続いていたようである。この一年間で、スタッフの補充およびマンパワーの適正化を図ることに努め、センターのサービス業務は質・量ともに向上したものと判断している。

現在の構成メンバーは、センター長(池中一裕教授)、木村および委託飼育業務スタッフを含めて、総員26名である。

センター長 池中一裕教授 (1995.4-現在)

専任教官 木村 透 (2005.6-現在)

技術職員 佐治 俊幸 (1990.4-現在)

廣江 猛 (1994.4-現在)

窪田美津子 (2004.4-現在)

小池 崇子 (2005.10-現在)

事務支援員 浅井 明代 (2001.4-現在)

浦川 裕乃 (2005.4-現在)

技術支援員 松永 知子 (2003.5-現在)

水野みどり (2005.5-現在)

山西 ユミ (2006.5-現在)

松永ゆう子 (2005.4-現在)

不退久恵 (2006.4-現在)

また、この1年間で退職された方々(技術支援員)は、鶴田咲子(2005.4-2006.3)および小林麻澄(2006.5)の2名である。

施設の活動

1. 山手地区での動物実験センター分室の開設

2002年4月に動物実験センターの分室が山手地区に誕生した(図1)。床面積約2000m²の規模であり、SPFのマウス・ラットおよび水生動物の飼育実験が最新の

設備で行えるようになった。1階が水生動物室および一次保管室(3部屋)、2階が管理事務室および実験室・解剖室、3階がSPF動物飼育室および洗浄室、4階がSPF動物飼育室である。また、4階には凍結受精卵の融解移植室を含む実験も設置されている。SPFレベルの遺伝子組み換え動物やミュータント動物を用いた精緻な研究が行われている。山手分室の開設に伴い、マウスにおける胚凍結保存および胚融解・移植業務が始まり、年間45件程実施している。



図1. 動物実験センターの山手地区分室誕生第一期工事完了時の外観

2. 明大寺地区の地下SPF化

一方、この何年間、明大寺地区のSPF化は思うように進められなかった。原因は、施設経費と人手の不足であり、初期の計画を見直すこととした。可能な限り、投資額を減らし、さらに普通環境下の実験動物(イヌ、ネコ、サルなど)も同じ敷地内で飼育することを考慮して、個別換気ケージシステム(図2)による地下のSPF化に切り換えた。生理学研究所および基礎生理学研究所のご協力を得て、3か年計画で2005年度から改修工事を開始した。フロアーおよび各部屋の清浄化を維持するとともに、各ケージ単位でSPF環境を個別維持する。また、山手地区のSPF飼育室と異なり、飼育室と実験室が一体化したSPF動物実験ラボと考え、その場で細かい実験処置もSPFレベルの広い実験室で行

えるようにした。データの解析や外部との情報通信も可能である。敷料の交換はチェインジングステーション内で済まし、動物への実験処置はバイオクリーンベンチで行う。以上のような方式をとるため、微生物汚染は幾重にもブロックされることになる。仮に、有害微生物が何重ものブロックをかいくぐりケージに侵入してしまった場合でも、その該当ケージ内だけに被害を食い止めることができる。他のケージ内は、SPF環境が維持された状態に保たれる。SPF化と併せて、焼却炉を早期に撤去して、石綿およびダイオキシン問題を解決する。



図3. 個別換気システム

中央：温度・湿度・換気を制御するコントロールユニット
左右：ケージ毎にSPF環境を保つ飼育ラック

3. 法律改正に対する対応

2005年から2006年にかけて、実験動物を取り巻く法令は大きく変わった。この法令改正に遵守するために、動物実験センターはエネルギーを注ぎ、機構内の動物実験遂行に支障が起らないようにしている。

法令の改正と対応を以下に示す。

- 1) 特定外来生物による生態系に係わる被害の防止に関する法律（外来生物法）：アカゲザル、カニクイザル、タイワンザルの飼育施設の許可を申請、承認
- 2) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則（新感染症法）：動物の輸入届出制度の対応
- 3) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（遺伝子組換え生物等規制法）：第二種使用等において、適切な拡散防止措置等に関する手続きおよび適切な情報提供等についての対応

- 4) 動物の愛護及び管理に関する法律（動物愛護管理法）：3Rの周知徹底、特定動物の飼養保管の許可申請、承認
- 5) 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（基準）、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（基本指針）：機関内規定の策定
- 6) 麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令」の一部を改正する政令：塩酸ケタミンの麻薬指定に伴い、麻薬研究者の資格免許を取得承認

研究活動

（実験動物の皮膚科学・形成外科学領域の研究、伴侶動物の病態研究および実験動物飼育管理技術の開発）

上述のように、この何年間かは日常業務に追われて、動物実験センター独自の研究が滞っていた。過去の研究機器の片付けや実験室の整備を終え、漸く当センターも、下記の研究を進め、学会報告および論文投稿を開始したところである。

1. 皮膚科学および形成外科学領域を中心とした病態モデルの作出

ヘアレス動物およびニホンザルの皮膚を用いて、表皮あるいは真皮に存在するメラノサイトの機能を調べている。ヘアレス犬では、正常なヒト皮膚と同様に表皮メラノサイトが存在する。これに反して、ニホンザルの場合、ヒトの色素異常症dermal melanocytosisに類似した真皮メラノサイトが観察されることがわかった。筑波大学臨床医学系形成外科学教室との共同研究で、現在dermal melanocytosisの治療法の検討を行っている。

ヘアレス動物を用いて、創傷治癒の転帰を形態学的に検索してヒトへの外挿を目指している。また、contact hypersensitivityについても、毒性病理学的観点から検証を行っている。

2. 伴侶動物の腫瘍細胞バンクの創設

動物細胞利用実用化として伴侶動物の腫瘍細胞を生体培養し、機能性腫瘍の特徴を調べている。確立できた腫瘍細胞株は凍結保存し、伴侶動物の腫瘍細胞バンクの創設を試みている。岐阜大学応用生物科学部獣医学課程獣医分子病態学分野との共同研究で、手法は確立し、現在患者から採取した腫瘍細胞を移植・継代し

て、腫瘍細胞の機能的特徴を調べている。

3. 伴侶動物の肥満症の病態研究

イヌおよびネコの肥満症を臨床病理学的に調べ、治療法の確立を目指す。現在までに、イヌの肥満症の病態を調べ、絶食療法を施した場合の生体反応を実験し終えた。臨床経過、血液学的検査、血液凝固系検査および血清生化学的検査を行い、改善効果と問題点を報告した。

4. モルモットを用いた妊娠中毒症の研究

モルモットの妊娠中毒症を臨床病理学および病理組織学的に検査し、この病態解明を実施している。

5. 実験動物飼育管理技術の開発

麻酔方法、エンリッチメントの評価、給水システムの改善、ストレスの評価と軽減などを検討している。

麻酔方法では、塩酸ケタミンに代わる代替麻酔法を検討し、medetomidine-midazolamの組み合わせ投与方法がサルの不動物に適用できることを明らかにした。

エンリッチメントの評価の面では、nest boxがマウスの延命および繁殖成績の向上にどれほど役立つかを調べている。飼育技術という地味ではあるが根本的な問題であり、食殺などで飼育が難しい遺伝子組み換え動物やミュータントマウスの繁殖維持に応用できればと考えている。

給水システムは古くて新しい問題である。給水ビンからの漏水により、貴重な実験動物を一夜で失うことがある。現在、漏水トラブルのデータを押さえ、漏水が起こりにくい給水システムを検証し、導入を図る予定である。さらに、マウス・ラットの正確な飲水量と摂餌量を計測できる代謝ケージの作製へと発展させる。

動物のストレスの評価は大変難しい。さらに、侵襲を与えずにストレスの程度を数値化することは困難であった。しかし、唾液中の α -アミラーゼ活性を測定することである程度のストレス評価ができるようになった。今のところ、対象動物はサルのみであるが（イヌ、ネコ、齧歯類は測定できない）、麻酔に対するストレスの度合いを判断する指標として利用している。

その他として、体外受精に用いる培地をTYH培地からHTF培地に変更して胚の受精率を高めることに成功した。トランスジェニックマウスを作製する上で現在大いに役立っている。

このように、日常の業務の中で遭遇する問題を拾い

上げ、科学的なデータに基づく対処を講じて、飼育管理のサービス改善およびセンター自身の技術向上を目指している。

将来の展望

明大寺と山手地区合計床面積6,000m²を越える動物実験センターは、今後自然科学研究機構の宝となるはずである。規模としては、旧帝国大学医学部付属施設に匹敵するものである。就職すればすぐにわかるが、民間企業ではこれほどの施設は見られない。水生生物（魚類・両生類）から陸生動物（齧歯類からイヌ・ネコ・霊長類）に至るまで飼育管理できる施設は極めて少ない。そして、飼育環境面で、普通環境から微生物統御がなされたSPF環境までバランスよく保有する動物実験センターを大切に運営したいと思う。

施設運営上の経費負担あるいは動物実験センター明大寺地区全体の改修工事など経済的問題は悩みの種である。しかし、これらの壁をクリアすることで、ワンランク上のサービスが提供できるものと期待する。今後も、研究と技術開発を怠ることなく続け、日本のトップクラスの動物実験センターにしたいと考えているところである。

伊 根 実 験 室

久木田 文 夫

伊根実験室は風光明媚な丹後半島先端部に1986年設立された。写真に見られるように海に面して立てられた実験室の周りには、イカなどの実験動物はもとより、様々な渡り鳥、猿などがしばしば訪れる。

伊根実験室は、10年を経て様々な変革の波に直面した。1999年3月に山岸俊一室長が定年退官し、岡田泰伸室長に代わり、2003年4月より岡村康司室長が担当し、現在に至っている。2000年からは岡崎国立共同研究機構の改組による生理学研究所動物実験施設の機構動物実験センターへの変更に伴い、生理学研究所に直属する形で運営されている。

運営は室長の指揮のもと、建物管理は管理局（現岡崎統合事務センター）、室内の整備等は副室長と技術課で行ってきているが、利用者の全面的な協力により成り立っている。

研究活動は前半はイカ巨大神経線維を用いた、タンパク質科学を視野に置いたイオンチャネルの研究（久木田）、海生プランクトンの筋肉の機能進化の研究（井上、筒井、Bone）などが行われた。後半はホヤの分子生物学的研究を行ってきた現室長のグループが生理学研究所に赴任し、時期的にもホヤの全遺伝子解明の時期と重なり、ホヤのイオンチャネル及び運動に関する研究（西野、岡村）が行われている。

この間、イカ巨大神経を用いた研究がテレビ番組（テレビ東京、NHK）で紹介された。

実験室のホームページを開設し、実験室の紹介に努



め、外部の利用者の増大を目指している。また、インターネットへの常時接続ができ、電子ジャーナルの閲覧が可能になり、遠隔地である欠点は解消されつつある。研究自体が母体の生理学研究所の活動に直接影響を受けることは否めないが、現室長のグループを中心とした海生生物ホヤを用いた研究は大きな発展を遂げており、伊根実験室の研究活動に多大な影響を与えている。

主要文献

- 1) Kukita F (1997) Solvent-dependent rate-limiting steps in the conformational change of sodium channel gating in squid giant axon. *J Physiol. (Lond)* 498: 109-133.
- 2) Kukita F (2000) Solvent effects on squid sodium channel are attributable to movements of a flexible protein structure in gating currents and to hydration in a pore. *J Physiol. (Lond)* 522: 357-373.
- 3) Inoue I, Tsutsui I, Bone Q (2002) Excitation-contraction coupling in isolated locomotor muscle fibres from the pelagic tunicate *Doliolum* which lack both sarcoplasmic reticulum and transverse tubular system. *J Comp Physiol [B]*. 172(6): 541-6.
- 4) Inoue I, Tsutsui I, Bone Q (2002) Excitation-contraction coupling in skeletal and caudal heart muscle of the hagfish *Eptatretus burgeri* Girard. *J Exp Biol.* 205 (Pt 22): 3535-41.
- 5) Inoue I, Tsutsui I, Bone Q (2005) Long-lasting potassium channel inactivation in myoepithelial fibres is related to characteristics of swimming in diphyid siphonophores. *J Exp Biol.* 208 (Pt 24): 4577-84.
- 6) Meinertzhagen IA, Lemaire P, Okamura Y (2004) The neurobiology of the ascidian tadpole larva: recent developments in an ancient chordate. *Ann Rev Neurosci* 27: 453-485.

技術課活動の30年

大庭明生

1. はじめに

技術課は、教育と研究を分離し、先導的な研究とその共同研究、機器の共同利用を特色とする、高度な国際性を備えもつ大学共同利用機関に設けられた研究支援組織である。

課の設置は技官の内発的な動機と言うより、研究を進める上で必要な3要素、人、予算（金）、機器（物）、とりわけ人の問題に、共同利用機関運営の鍵があることを認識した先覚的な教官の発想によるもので、教官と技官の職能を分離し、そのなかで研究機関の技官の定義を技官自身に委ねた、当時として、大胆な試みであったと言って良い。

技術課はこうした発想を受け、設立当初から独特な組織活動による研究支援を進めてきた技術組織である。

岡崎3機関ではこうした発想は教官と技官間ばかりでなく、教官と事務官との間でも行われた。すなわち高度な国際性を遂行するに相応しい事務組織の創設、すなわち国際研究協力課の設置である。

こうした2課の設置は、明治以来教官が自身背負ってきた技術と国際性を職務分離し、組織化、制度化による研究体制の構築を共同利用機関において試みることであった。

技術課30年を振り返るに当たり、大学共同利用機関・技術課設置のこうした趣旨を理解して置くことは、今後を考える上でも重要な点である。

技術課の30年は教官から提出された問題に答えるための技術組織作りであったと言ってよい。

2. 第1期（1977年—）

課の責任者がまず始めたことは、課員参集の場としての技術課ミーティングと所外の技術者等の交流の場を技術者の、技術者による、技術者のための技術研究会として立ち上げることであった。技術課ミーティングは、毎週月曜日、その週の事務連絡から始まり、課員の話題提供、時には研究者の講義により研究現場の

技術情報交換の場として、また組織を立ち上げて行くに従って生じる問題の相談の場として、技術課の最も重要な場となっていくのである。こうした課員の結集する場を設け、その結集力をどう活かし、組織形成に活かすか、その経験もないなか、当時一部の大学ではすでに機器の共同利用の場として共同研究室が設けられ、一部の技官による組織的な機器運営がされているところが見られた。技術課のような組織構成員全員が研究機関全体を支援する体制でないにしろ、組織的な運営をする点で見習うべき点が、全てが未経験で、白紙状態の課にとって、まずその先行機関から学ぶことが技術研究会の立ち上げであった。その生理学技術研究会は、『生理学の研究機器の保守管理と運用、開発はどのように進めたらよいのか』をテーマに、昭和54年2月に第1回が開催され、以後『共通機器センターの紹介と運用』、『これから求められる技術者像』をテーマに技術課は、大学の先行共通研究機器室はもとより、医科大学に設置され始めた実験実習機器センターの組織運用報告から課組織の在り方について学んでいくとともに、全国の国公、私立大学、研究機関の技官の技術発表、交流の場として毎年2月に開催されることになる。またその報告書が生理学技術研究会報告として刊行されていくことにもなる。

以後、技術課ミーティングと生理学技術研究会は課の2軸として相互に、相補いながら、この30年、毎週、毎年欠かさず行われてきた。

課の組織の特色は、従来の大学で見られた研究室の家父長的な枠組みから外れ、また事務系に所属せず、直接研究所長に直属する形で設置され、課長、班長、係長、主任、係員という職階制を持ち、課員に自らの発展を図るとともに、組織の一員としても向上する仕組みにある。課長は組織リーダーとして、班長は、研究体制の研究系班と施設系班のまとめ役として、係長、主任、係員は研究現場、施設現場の業務遂行者として位置づけられた。年々技術課員が充足されるに従い、研究部門には課員が配置され、課長と課員、課員と課

員の繋がりが必要となってくる。課員の少数の場合は全員参加型で物事を進めていけば良かったが、課員数の増加とともに、代表制にしたシステムに移行して、代表者を通じた課の運営を進める場として企画委員会を設けて課員の研究現場の問題を、代表者を通じて進めていくことや技術研究会の開催と技術報告の刊行が課内の連携に新しい方向を、方針を示すことになり、企画委員会に加え、技術研究会委員会、技術研究会報告編集委員会が新たに立ち上がっていくことになる。

こうした一連の課のコミュニティ形成を図るために現場での話題、課行事を広報していく技術課回覧の刊行も進められた。さらに新任者には新任者研修を行い、課員としての心構え、課組織、研究技術の基本を教育していくことになる。

課内にこうした組織運営の整備が進む一方、課員は、出向先の各自の持ち場の研究部門での技術支援業務が本分である。その業務が進められるなかでその技術成果の発表の場を、技術課業務報告会として設け、課員各自の1年間の技術支援業務のまとめ、課員業務の情報交換、技術研究会の発表者の選考を行い、組織の一員としての自己向上と組織向上を図ることになる。こうした課員の業務成果は、昭和60年から技術課報告として刊行される。課員のこうした支援業務は、所内ばかりではなく教官の海外での研究活動に合わせ、技官を2-3ヶ月間海外出張させ、研究活動の支援に当たらせる機会が教官の指導、応援、協力により与えられ、課員の海外の研究現場の見聞を広める機会となった。創設時には技官にこうした機会を与え、技官の国際的視野の育成を指導してくれた教官がいたことは特筆しておきたい。

大学共同利用機関・生理学研究所の特色に共同研究、機器の共同利用、国際シンポジウムや研究会の開催、人事と研究成果の一定年月毎の見直し、が上げられているが、研究所が進めるこうしたプロジェクト的研究体制に対応するため課も、プロジェクト活動の立ち上げ、また共通施設の広報誌としての施設だよりの刊行、さらに国際シンポジウム等の運営も整備されることになる。

プロジェクト活動は、研究所の進める研究テーマに則した技術テーマ、研究活動を進める上での基盤整備テーマ、課員の異分野の基本研修テーマで行われ、これまでの代表的なプロジェクトは、『マルチ電極作製

用プラー開発』、『サプライショップにおける電子計算機処理システム開発』、『走査電子顕微鏡観察技術研修』である。なかでもサプライショップの運用はこのプロジェクト開発を基本に、その後も改善され、現在でも研究現場に即時的に研究関連用品を供給システムとして30年の運用実績を誇っている。以後、毎年テーマを設定し、行われ、中途から技術部会と名称を変え、継続されている。

施設だよりの刊行は、機器の共同利用が所内外の研究者により、特に研究施設で展開されることから施設の円滑な運用等の広報を目的に進められた。

国際シンポジウム等の運営は、毎年行われる、多くの参加者を迎える国際シンポジウムや研究会の事前準備や進行運営に研究活動の支援業務として行われていくことになる。

技術課は、創設から10年をかけて、①先導的な研究の技術支援、②機器の共同利用の運用支援、③国際シンポジウム等の進行運営、④研究支援基盤の整備、⑤円滑な技術支援を進めるための研鑽活動を特色とする技術組織に整備されたのである。

3. 第2期（1990年一）

10年の歳月を掛け、整備された技術課は、研究所の教官、管理局の事務官にも組織の役割が理解され、さらに生理学技術研究会を通して課の研究支援体制が全国に知られるようにまでになっていった。2期は10年で整備された技術組織の技術力の蓄積と活力の維持の努力がテーマとなった。特に生理学技術研究会、課内プロジェクト活動、所外で行われている様々な研修会をそうした場として、活用し、充実していくことであった。生理学技術研究会は専門分野別の技術発表にしてその専門性を深めたり、口演発表に加え、パネル発表も行い多種多様な業務に従事する技官の参加しやすい工夫をする整備が行われた。また課員の中には業務の専門性を高めるために文部科学省・日本学術振興会・奨励研究（B）に申請し、採択される課員も現れ、業務の社会性を求める活力が示された。また技術研究会の開催経費も研究所経費以外に、成茂神経科学研究助成基金や岡崎商工会議所・産業文化振興基金に申請し、採択され、経費の助成も進めた。課内プロジェクト活動も活動提案者からの企画立案から課員各自が業務上の個人目標書を明示し、その目標からのグループ

編成による課員各自の参加目標を明確にすることによる課員の活力化が進められた。所外で行われる業務に係わる資格取得や民間企業によるセミナー参加も奨励される一方、管理局主導の技術職員研修が東海北陸地区では企画実施され、課員も専門の応じたコースを毎年受講するシステムが整備された。さらに課員の中には放送大学受講による再学習を自主的にはじめるものも現れた。こうした課に係る課員研修システムが様々な形で萌芽しつつあった。

研究活動も生理学から脳科学への研究の移行が始まり、またこれまでの研究活動と成果に対して自己点検も始まり、課自身もこれまでの活動に対して自己点検を求められることになり、その活動に社会性とその説明が必要となった。

4. 第3期（1997年一）

創設以来20年を経過し、研究活動も生理学手法に加え、遺伝子工学、胚操作技術、コンピュータ技術が導入され、脳科学研究の流れも現れ、研究活動も多様化、高度化、精密化され、従来とは異質な研究環境となり、特に電気・電子、機械工作分野の人材の多い課の研究支援も生物分野、コンピュータ分野を包括した専門性をより強く求められようになった。同時にこうした研究活動に沿って、研究所の体制も、大脳皮質機能研究系の新設、生理機能研究施設の脳機能計測センターへの改組、山手地区での岡崎3機関共通研究施設・統合バイオサイエンスセンターの新設と動物実験センターの拡充があり、こうした体制に対応するために点検評価委員会に研究支援専門部会が設けられ、課の研究支援体制の議論が行われ、委員会からは、①研究体制の整備と拡充に対応する技官配置の在り方、②技官の研究支援の新たな方策、研究系と施設系及び工学系技官と生物系技官との相補的、協調的な業務形態の創出、③技術課組織の社会的責任の確立の提言を受けた。一方課においても新しい状況を前にこの20年来の課組織の運営の見直しの必要性が内発的に認識されていた。こうした見直し作業は、これまでの委員会形式から、職階制の活用に基づく組織運営、すなわち課長の下に班長会と係長・主任会を設け、課の課題の現状認識と企画立案を班長会、その企画立案の確認を係長会で行い、課長が技術課ミーティングでその経緯を説明し、実行していくという執行体制の整備から進められた。

こうした体制のもと、具体的な方策として、①研究体制と研究活動の動向の把握や研究者による技術職員への提言とその認識の共有化を目的に岡崎3機関等の研究者、技術職員を技術課ミーティングに招聘し、講演を依頼する技術課セミナーの新設、②技術課セミナーでの講演をもとに課が遂行すべき技術課題をたて、その解決を図る技術部会の創設とその活動報告書の作成、③技術部会活動は係長が主として主宰し、その活動を通じて職階制の運用と職階者の指導意識の養成、④課の最も得意とする電気・電子・工作分野のこれまでの課活動をもとに研究所主催の生理科学実験技術トレーニングコースの担当による若手研究者への指導、⑤出向先での業務の技術課題を自立的に遂行するために科学研究費補助金・奨励研究への申請、⑥生理学技術研究会に奨励研究採択者による技術シンポジウムを導入し、技術演題の質的向上と研究会の社会的認知化の推進、また基礎生物学研究所・技術課主催による生物学技術研究会との合同開催による会の充実、⑦業務報告会を通じての課員の業務成果の評定による処遇の導入、⑧課員の組織や職務への意識調査、出向先での職務調査と面談、昇格・昇給者への課題論文の提出を通して組織運営の現状把握と組織運営方針の設定を行い、点検評価委員会の提言に期するべく、研究活動への寄与の充実と組織の社会的責任の確立を進めた。

こうした自己点検による組織の在り方が見直されるなかで、行政改革による国立大学と大学共同利用機関の法人化問題が浮上し、大学共同利用機関（高エネルギー加速器研究機構、国立遺伝学研究所、統計数理研究所、生理学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所、核融合科学研究所、国立天文台、宇宙科学研究所）の技術職員は法人化検討会を立ち上げ、これまでの共同利用機関の技術組織の実績をもとに、法人化の中での技術職員の在り方を10数回に亘り議論を重ね、①研究教育組織、事務組織に見られる全国的な技術組織の確立、②事務職員とは別の技術職員の給与体系の創設、③全国的な技術職員の人事交流と技術交流の推進、④技術職員本位の研修制度の確立、を大学共同利用機関人事制度分科会に提言したが、法人化に当たっての検討課題も多く、十分な議論もできずに終わってしまったが、技術職員の今後の課題として引き続き議論を重ねていきたい。

5. 第4期（2004年一）

法人化とは言いながら、課の活動は第1期で組織基盤を整備し、第2期、3期で自己点検、課外点検を行い、時々の組織改革と意識改革にも取り組み、法人化で上げられている制度設計の理念を先取りして進めてきていると言ってよい。法人化後の労働基準法(就業規則)、労働安全衛生法への対応にしても、これまでの組織形成に立ち、就業規則には技術職員を組織の一構成層と明記し、社会的自覚を促し、良好な労使関係への移行を進めている。また労働裁量制を採用する研究教育職員と時間労働制を採用する技術職員との時間外勤務への調整も、お互いの制度への理解と啓蒙の中で、進められた。研究現場の労働安全衛生は技術課が核となり進めているが、職員の安全衛生に関する理解と協力も年々深まり、その体制の整備も進んだ。課員の労働安全衛生に関する資格取得、技能講習会への受講も計画的に進める一方、核融合研究所等との安全衛生に関する情報交換も年1回進め、研究所の安全衛生の改善に繋げている。法人化の中で最も目に見える改善の一つとなり、研究所での課の大きな役割となっている。自然科学研究機構の設置による機構内の技術組織、技術職員の連携の問題も、岡崎3機関技術課長、事務センターの総務課長、施設課長による技術課長会議、核融合科学研究所とは相互の交代開催による、時に国立天文台も交え、技術会議を月1回開催している。こうした技術会議の積み重ねを得て機構の技術職員の業務の理解と連携を目指した第1回自然科学研究機構技術研究会を開催した(2006年5月)。この研究会は毎年5研究所が持ち回りで担当し、機構技術職員の連携を一層進めることになっている。また大学では、法人化とともに、技術部や全学技術センターとして技術職員の組織化を図り、組織育成が進められているが、東海北陸地区の大学間ではそうした技術組織による技術職員の研修の在り方について、中長期的議論する協議会や年1回開催の研修を企画する実施委員会が設けられ、大学の技術職員の能動的な活動も始まっている。こうした活動も技術課の長年に亘る生理学技術研究会の開催による地道な努力が報われつつあると考えている。また一方でこうした大学の技術職員の活動は、技術課が、今後、新たな活動をどこに力点を置くのかを求められることでもあり、技術職員の新たな基盤整備、技術職員の研修成果の業務への活用、さらには業務成果の知

的財産化への努力が今後の課の課題である。

技術課30年の概観からこれまでの課員の努力を振り返り、今後の発展を期したいと考えている。

(技術課長)

御寄稿：回顧と展望

第一部

基礎生物学研究所・生理学研究所の創設30周年を祝って

岡崎市長 柴田 紘 一

このたび、自然科学研究機構基礎生物学研究所、並びに生理学研究所が創設30周年を迎えられましたことを、心からお喜び申し上げます。

昭和52年、生物科学総合研究機構の創設に伴い、基礎生物学研究所と生理学研究所が設置され、その後の国立学校設置法の改正により分子科学研究所と生物科学総合研究機構は統合され、岡崎国立共同研究機構として一体的に運営されることとなりました。

その後、国立大学法人法の施行により平成16年4月、両研究所は、分子科学研究所とともに国立天文台、核融合科学研究所を加えた5機関で構成される「大学共同利用機関法人自然科学研究機構」の一員として再編されるなど、大きな変革の時を迎えられました。しかし、世界最高峰の研究機関としての使命は変わることなく、両研究所は創設以来、幾多の優れた研究成果を発表されるとともに、開かれた共同利用研究機関として高度な水準を維持し、国内はもとより、国際的にも高い評価を受けてこられました。また、研究体制の整備や人事交流を活発にし、世次での時代を担う世界的研究者の育成にも力を注がれ、新しい世紀をリードする役割を果たしてこられましたことに、心から敬意を表する次第でございます。

本市は平成16年12月、自然科学研究機構との連携のなかで、「岡崎国際学術研究交流特区」として認定を受けました。これにより、自然科学研究機構に在籍する外国人研究者の滞在条件が緩和され、研究活動の活性化と研究成果の産業化を通じた新産業の創出という、産学両面での社会的、経済的な効果を期待しつつ、これを機会に、世界的な機構の研究者の方々と本市産業界の新たな交流につながることを期待される場所です。

これまで、本市においては自然科学研究機構の協力を得て、生涯学習の一環として開講される岡崎市民大学への講師の派遣のほか、各研究所の一般公開、市内の小中学生が世界最先端の研究活動に直接触れる機会を提供する「おかざき寺子屋教室」や「親子おもしろ

科学教室」、「出前授業」の開催、中学校理科副読本の作成など教育分野において格別なご指導を賜っておりますことに、厚くお礼申し上げます。とりわけ、学校教育における理科離れ、理科嫌いが指摘される中、子どもたちの発見する喜びと科学的な見方を育成する上において、大きな教育効果が期待されます。将来、科学を志す多くの研究者が、岡崎から育っていつくめることも夢ではないと思います。

岡崎からは、これまで世界的に有名な金属物理学者本多光太郎博士や遺伝学者木村資生博士を輩出しております。今日、貴研究所に全国、世界中から優秀な研究者が集い「OKAZAKI」の名をこの上なく高めていただいておりますことは、本市にとりまして誠に名誉なことでもあります。どうか研究者の皆様には岡崎を第二の故郷として、今後とも研究にご精進され、素晴らしい業績を挙げられますことをご期待申し上げます。

終わりに、創設30周年を契機として、基礎生物学研究所、並びに生理学研究所が日本の中枢的研究機関として、また、国際的な研究拠点として今後一層発展されますことを祈念申し上げ、お祝いのことばといたします。

生理研随想

大学共同利用機関法人・自然科学研究機構 機構長 志村 令郎

生理学研究所（生理研）が、2007年5月に創設30周年を迎えると伺い、先ずは関係各位に対して心からお慶びの言葉を申し上げます。

私が生理研を知るきっかけとなったのは、1986年4月に基生研の細胞情報研究部門（客員）の教授に就いたことであった。当時、生理研の所長は故・江橋節郎先生だったと記憶している。一方、基生研の所長は岡田節人先生であったが、岡田先生には、私が京大理学部の学生の時に実習等で教えて頂いたし、後年、生物物理学教室においてもご一緒することになり、何かとお世話になっていた。基生研における私の担当部門の前任教授は、故・西塚泰美先生で、西塚先生のご研究は単に優れた生化学というだけでなく、見方によっては生理学的な側面もかなりあったことから、赴任当時は生理研と基生研との境界はそれほど厳密なものではないのではと勝手に思っていた。しかし、時を経るにしたがって、両研究所は性格が大きく違っており、しかも当初、私が考えていたほどには研究者の交流がないことを知った。

その後、私は基生研に新設された形質統御実験施設の遺伝子発現統御第一研究部門の初代教授(併任)となった。それから間もなく岡田基生研所長は岡崎国立共同研究機構の機構長となったことから、管理棟にある機構長室をしばしば訪ねたものであった。岡田機構長の退任後、江橋先生が機構長に就任された。この江橋先生から、「岡田機構長の頃は頻繁に機構長室に来ていたのに、私が機構長になってからは、それほど来ない」といった内容のメッセージを、人を介して伝えてこられた。早速、機構長室に江橋先生をお訪ねして、文子夫人が用意された肴でビールやお酒を頂戴しながら、いろいろとお話をさせて頂いた。当時の生理学における様々な問題や将来の生理学のあり方などについての議論を通じて、このような問題に対する江橋先生のお考えなどを十分に伺うことができた。その頃、私は学術審議会委員を務めており、学術創成的研究（新プロ）の担当委員でもあったことから、江橋先生が代

表となって、生理研で脳の非侵襲的研究（正式な題名は不詳）を始められていることは知っていた。

その後、何年か経て私は基生研を辞め、それから暫くして本務先を停年退官して、研究の第一線から退いた。数年後、日本学術振興会ストックホルム研究連絡センター長に就いていたとき、基生研の評議員会の会長を務め、さらに奇しくも岡崎国立共同利用研究機構の評議員会の会長を兼任することになり、岡崎の三研究所とのご縁ができた。この当時、国立大学や大学共同利用機関の法人化の問題も話題として聞いてはいたが、直接に自分に関係のある問題としては捉えていなかった。ところが、法人化に伴って大学共同利用機関が四つの機構に再編され、思いもかけず、その一つの自然科学研究機構の長に就くことになった。こうして、以前とはまったく別のかたちで生理研に関わることになったのである。

生理研が創設されてから30年を経た今、生理学という学問も大きく様変わりしているに違いないと思われる。近年の生命科学の著しい進展のなかにおいては、好むと好まざるとにかかわらず、生理学の潮流が変化することは自然な流れであろうと思われる。もしも30年前の生理学を未だに超えていないような研究者がいたとしたら、それは寧ろ問題なのかもしれない。しかしながら、そのような流れのなかで、生理研が、今後の生理学的研究において、どのようなかたちで自らのアイデンティティを示すことができるかが重要な課題であると思う。勿論、生理研は大学共同利用機関として、研究者のコミュニティを背景にした研究機関であることの認識は極めて重要であり、その意味では、我が国における現在の生理学分野における研究者の声を反映させることは大切である。しかし、今後、それだけでは十分ではなく、時には新しい研究者コミュニティを創出していくことがあってもよいのではないかと考えている。別な言い方をすれば、従前の生理学と呼ばれる学問の単なる延長ではない、新たな分野ないし領域（あるいはそのためのメソドロジー）を創成していく

努力をするべきであるといっぴよいかもしれぬい。

自然科学研究機構において、生理研や基生研のようなスモール・サイエンスの研究所における大学共同利用機関のあり方が、国立天文台や核融合科学研究所のようなビッグ・サイエンスの大学共同利用機関に比べて、必ずしも十分に理解されてはいない、あるいは理解され難いというのが現状である。このことを考慮すれば、生理研や基生研においては、個々の研究者が単に優れた研究をしているというだけでは最早すまされぬいのが現実であるということに深く思いを致すべきではなかるうか。昨今、大学の中にも優れた研究者あるいは研究室が少なからず存在することを考慮れば、単に優れた研究をするだけでは、たとえ運営に外部の研究者が参加している組織であっても、大学共同利用機関としての存在価値は決して確固としたものではない。この意味で、先に述べた新しい研究者コミュニティを創出していくという発想は、スモール・サイエンスにおける大学共同利用機関のあり方について、一つの重要な示唆を与えるものであると考えている。

創設30周年を迎えた生理研が、大学共同利用機関として単に従前の路線に沿って発展していくというだけではなく、新たなスタートラインに立って、今後、質的にも大きく飛躍して、新しい生理学のフロンティアを開拓していかれることを心から期待するものである。

柔軟な進化を目指して

総合研究大学院大学長 小平 桂 一

岡崎の地に基礎生物学研究所と生理学研究所が生物学総合研究機構として誕生したのが1977年5月、分子科学研究所が生まれた翌々年、と伺っています。1981年にはそれら3研究所が岡崎国立共同研究機構を形成し、さらに2004年4月には、大学共同利用機関の法人化に伴って、岡崎以外の地にある2研究機関と共に自然科学研究機構を構成することになりました。創立時に既に両研究所を跨ぐ総合的な研究を謳って発足して以来の30年の歩みは、次々により広い学問分野との関係を可能とする枠組みへの発展の歴史とも言えます。それはとりもなおさず、両研究所の研究分野が、過去30年間の生命科学全般の目覚ましい進展の中で、様々な学問分野に大きな影響を及ぼすようになったからに他なりません。このことは、両研究所の研究成果が世界的に高く評価され、多くの所属研究者が名誉ある賞に輝いていることにも伺えます。岡崎には、学術連係の象徴として統合バイオサイエンス・センターが生まれ、今後さらに自然科学研究機構内での研究連係が期待されています。

また、そうした学問的背景の下に、両研究所は分子科学研究所と共に、総合研究大学院大学の創設においても積極的、中枢的な役割を演じ、大学の創設準備室も岡崎国立共同研究機構内に置かれました。総合研究大学院大学が1988年10月に創設されると、両研究所に基盤を置く分子生物機構論専攻（現在の基礎生物学専攻）と生理科学専攻は、国立遺伝学研究所の遺伝学専攻とともに、我が国最大の規模を誇る生命科学研究科を形成し、独自の博士課程大学院教育にも取り組み始めました。この研究科からは多くの優れた人材を輩出してきましたが、2004年4月には、他の研究科に先立って5年一貫制博士課程の導入に踏み切り、年を追ってその利点を活かしたカリキュラムを工夫してきました。隔年に開催される3専攻共催の大合同セミナーは、参加する教員の幅の広さと数の多さで、学生達にも教員達にも圧倒的な人気があります。また、他研究科に先駆けて研究科全専攻共通科目を開講し、いくつもの

新たな講義を遠隔授業向きに整備してきました。総合研究大学院大学の他の研究科・専攻においても、これらの実績を参考にして、大学共同利用機関の持つ豊富で優れた人的・物的資源を活かした博士課程教育を目指して努力しています。両研究所の教員の中には、1997年4月に総合研究大学院大学本部の在る神奈川県葉山に先端科学研究科が開設されてから、この新研究科の教育をも担ってこられた方々が少なくありません。

この誌面をお借りして、両研究所の長年に亘る総合研究大学院大学の担い手としての貢献に対して、大きな敬意と深い感謝の意を表させていただきます。

創設以来30年が経って、両研究所が関わる学問分野は大きな変貌を遂げつつあります。とりわけ、学術基礎研究と産業医学応用とが短絡されうる状況が顕在化して来ました。今後の研究発展には後者を視野に入れた、しかし、学術研究の本質を踏まえた新たな展開を期待しています。大学共同利用機関として、コミュニティの意見を汲み上げながらも、現存コミュニティのみに囚われない、柔軟な「進化」を遂げられるように祈っております。

国研とクラブの交流の歩み

岡崎南ロータリークラブ 会長 中嶋昭史

自然科学研究機構の基礎生物学研究所と生理学研究所が創設30周年を迎えられることを心よりお祝い申し上げます。私は本年度、岡崎南ロータリークラブの会長をしております中嶋昭史と申します。常日頃は自然科学研究機構のみなさまには何かとお世話になりましたありがとうございます。誌面をお借りいたしまして御礼申し上げます。

さて、私に30周年記念誌に一言とのご依頼をいただきましたので、自然科学研究機構（当クラブでは国研と呼ばせていただいております）と岡崎南ロータリークラブとの交流について述べさせていただきます。

国研と岡崎南ロータリークラブとの交流は昭和59年、クラブ創立20周年（岡田庸男会長）の記念事業として始まりました。明大寺の丘、愛知学芸大学（現愛知教育大学）の跡地に9年前に立派な研究所が出来たことは知っておりましたが、我々市民にとっては象牙の塔といった存在でした。当時、我々クラブの会員でもあり国研の丘の下で産婦人科の病院の院長をしておりました神谷宏先生が初代の国研交流委員長に就任し、その後10年間委員長を努め、今日の国研交流の基を作られ、クラブでは国研といえば神谷宏先生という存在になりました。当時の内菌機構長の地域に密着した開かれた研究所にしていきたいとお話もあり、分子科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所の教授のみなさまにも国研の交流委員になっていただき、ご指導・ご協力によりまして国研との交流活動が始まることとなりました。

昭和59年4月6日、岡崎南ロータリークラブ創立20周年記念式典において、内菌機構長に当クラブ岡田庸男会長より、交流資金と声明文を手渡され国研との交流がスタートすることとなりました。ここで、声明文と国研との交流についての主旨、目的及び基本要項を述べさせていただきます。

声明文

岡崎南ロータリークラブは、創立20周年記念を期し

て、岡崎国立共同研究機構との間に、交流委員会を設置し、交流資金200万円を設定して、別に定める主旨、目的及び基本要項を遵守して、交流活動を積極的に推進することを声明します。

主旨

我々の住む街に、岡崎国立共同研究機構が設立されて以来10年、今やその内容実績は国内はもとより、海外からも素晴らしい評価をうけ注目されています。同時に世界の国々からの研究者の来岡も年毎に増加しています。

このような世界に冠たる研究機関の存在を我々岡崎市民は誇りとし、21世紀に向けて更に充実、発展することを希うものであります。

当委員会は、岡崎南ロータリークラブの創立20周年を期して設立され、その交流、親睦を通じて相互協力のもとに下記基本要項にもとづいて諸々の活動を行うものである。

基本要項

1. 国立研究所に対する市民の認識と理解を高める為の活動。
2. 青少年に科学への関心をたかめ、更に科学教育振興の為の活動。
3. 国内外の研究者及びその家族との親交をはかり、ひいては国際的友好を深め、相互理解を高める為の活動。

今年で国研の皆様との交流も23年目を迎えております。その間、関係するクラブ、国研の諸先輩の努力によりましていろいろな活動、交流が行われております。市内の理科の先生を対象とした国研セミナーも昭和61年より現在まで年4～5回開催されております。また岡崎に来られた外国の研究者とその家族のみなさまと岡崎南ロータリークラブの会員とその家族とのバーベキューパーティや日本伝統行事である餅つき会などは年

中行事となりお互いの親睦交流の広場となり親睦をますます深めております。

また、岡崎に來られた外国の研究者のための英語版ガイドブック『KEY TOLIVING IN OKAZAKI』を贈呈させていただき大変好評をいただいております、改訂版も出してあります。

平成9年には、三島ロッジに建設された岡崎コンファレンスセンターの中庭に国研と岡崎南ロータリークラブとの交流と基礎生物学研究所、生理学研究所の20周年記念をお祝いして石灯籠を寄贈させていただきました。そのコンファレンスセンターにおいて、毎年、国研交流例会を開催させていただき、機構長はじめ、3研究所の教授のみなさまにお願いいたしまして卓話をしていただいております。我々ロータリアンには、レベルの高いお話ですが、毎年どんなお話が聴けるか楽しみにしております。ほんとうにありがとうございます。

平成13年11月、長年に渡る国研との交流活動が評価され、ロータリークラブとしては、全国で唯一、文部科学大臣表彰の栄誉を受けることが出来ました。その年の年末には受賞祝賀会を開催し、機構長はじめ、研究所の教授、外国、研究者、職員のみなさまをお招きして喜びを分かち合うことができました。

国研の3研究所では、岡崎市民向けの広報誌OKAZAKIを5年前から発行して、研究所の活動を市民に紹介しておられます。また、小学校・中学校・高等学校はじめ、PTA、医師会などに出前授業をなされるとお聞きしております。岡崎のみなさんは幸せです。国研のおかげで、世界で活躍され、ノーベル賞も夢ではない教授のみなさまの講義が直接聴けるのですから。将来を担う子供たちに学校での理科離れが指摘されるなか、将来、岡崎の子供たちの中から素晴らしい科学者が育ってくれることを願ってやみません。

この自然科学研究機構（国研）に、日本全国からの研究者が来岡され、OKAZAKIの名を世界に発信していただいていることを岡崎南ロータリークラブの会員一同は岡崎市民と共に誇りに思っております。

今後とも、自然科学研究機構と岡崎南ロータリークラブとの交流が深まり、歴代機構長はじめ、教授、職員のみなさま、またクラブの諸先輩に敬意をはらうとともに、国研交流の輪が大きくなるとともに、若いクラブの会員が交流の主旨を頭において受け継いでもら

うことを願っております。

研究所のみなさまが輝かしい研究成果をあげられることをお祈りいたしまして挨拶とさせていただきます。ありがとうございました。

生理学研究所30周年によせて

岡崎市医師会公衆衛生センター監事 富田 稔

生理学研究所30周年を心からお祝い申し上げます。この機会に、岡崎市あるいは医師会と生理学研究所との歴史的な係わり合いについて述べる。昔、岡崎市には岡崎高等師範学校があった。それがいつからか愛知県の第二師範学校になった。全国の師範学校が大学に昇格されたときに、なぜか岡崎の学校は愛知教育大学本校となった。名古屋にも師範学校があったが、名古屋は分校であり、それが名古屋はあまり面白くなかったようだ。それ以来いろいろな確執が名古屋と岡崎の二校間に発生し、県内の小中学校の校長が片方から来ると、その学校のすべてはその色に染まり、また逆も真であったようだ。国もこの問題に苦慮して、一県一校にすることに決めた。岡崎市と名古屋市の綱引きが始まり、結局のところ丁度中間に当たる刈谷市に、統一校の愛知教育大学が創られた。岡崎市には七万坪の大学の跡地が残った。このほとんどは国有地であり、国は公園を作ることを提案した。しかし岡崎市は大学の誘致を希望した。あちこちの有名大学に打診したが、断られた。当時の文部省に“つて”のある人がいて、国の国立研究所設立の計画を知った。候補地の一つとして岡崎市は手を上げ、成功した。ここからの経緯は多くの方がご存知の通りである。江橋節郎先生など日本での超一流の学者先生方が岡崎市に集まった。事務職員は地元から採用された。“岡崎市の女性は無愛想だけど、きちっと仕事をする”という評価を聞いた。三河弁はきつく聞こえるらしい。一方では岡崎市に集まったブレーンの子女達が地元の学校へ行き、よくできる、また地元の子供達も負けん気になって勉強する、したがってその結果岡崎の学校の評価が全国的に著しく上がった。岡崎市医師会と研究所との交流は、江橋先生と神谷宏先生との橋渡からルールが敷かれ、親密であり、医師会員の生理研での勉強会はいまも続いている。また生理研の方も医師会の多くの事業に協力してくださっている。

岡崎市と国立研究所の関係はどうか。国立研究所の誘致に熱心であった市長が、ある事件で失脚した。次

の市長は前市長の置き土産、継子に対して必ずしも協力的ではなかった。岡崎生理研にはノーベル賞受賞学者、あるいはそれ相当の頭脳が大勢訪れた。しかし岡崎市は全く知らん顔であった。それに比べて岡崎市の姉妹友好都市フフホト市とか、ウッデバラ市から小学生が訪れたとき、それに対する市の歓迎振り、それにおもねる新聞の記事、これは一岡崎市民としてそのアンバランスはなんとも不自然であった。あるとき生理学研究所が岡崎市で国際会議を開催した。世界各国から大勢の参加者が岡崎市に集まった。分科会の会場がなかった。私は「太陽の城」の一室に発表を聞きに出かけた。中も外も満員電車であった。通路まで聴衆があふれ、私は結局のところスライドも見えず、話も全く聞けなかった。世界から集まった科学者は岡崎市を何と思ったであろうか。その後、中央総合公園建設の構想を知った。そこで私はホテルとか、少なくとも学会が開けることの応用可能な施設を作ることをあちこちをお願いした。“分かりました”という返事であった。しかし出来上がったものは広々とした体育施設で、およそ学会可能な施設とは程遠いものであった。しかもホテルの現状は未だに寂しい限りである。とても国際会議などできる雰囲気がない。新幹線駅誘致失敗も大きかった。そのころのある日、外国の賓客を東岡崎駅まで迎えに行った。時間があるので歩いて行こうということになった。駅の北口からガード下の地下道を通って南に抜けた。このガード下は昼間でも暗く、みすばらしく、浮浪者の尿のおいがした。どうも私が怪しげなバーか何かのボン引きに思われたのかどうか、“あの一、私は有名な岡崎の生理学研究所に行きたいのだが……”といわれた。いまでこそ南口は綺麗にはなったが、研究所に行くまでの通路は歩道もなく、車が人を押しつけて通ってゆく。それにつけてもつい外国の学会と比較してしまう。コペンハーゲンの学会に出席したことがある。伝統ある市庁舎の一角にある大講堂で市長主催の歓迎晩餐会が開かれた。市長が挨拶した。“デンマークは歴史的にスウェーデンと戦い、

ロシアに侵略され、多くの大戦に巻き込まれて滅亡の危機に何度かあった。しかしわれわれは忍耐し、努力しそして現在がある。いまここにかけての敵国から大勢の学者が学問を軸にしてこのように大勢集まっていた。誠にうれしい限りである。” いまだに耳に残る名演説であった。

岡崎生理学研究所はそのすばらしい研究成果から、学者仲間では世界中にその名が知れ渡っている。この事実をほとんどの岡崎市民は知らない。岡崎市にとって岡崎生理学研究所は世界に通用する宝なのである。また新しい市長になった。二期を過ぎてこれからは市長の実力が問われる段階に来ている。大いに期待したい。

生理学研究所のキャンパスについて思うこと

生理学研究所名誉教授 元所長 濱 清

生理研生創設30周年おめでとう御座います。

岡崎の研究所には素晴らしい自然環境があります。キャンパスには雉子が来ましたし、狸とハクビシンは私達研究者の友達でした。私の研究室があった5階の窓からは竜海中学の森が目近にあり、遠く三が峰の山並みが見晴るかせました。キャンパスには桜は勿論松、銀杏、楓なども多く、四季とりどりの色が目を楽しませてくれました。此の様な素晴らしい自然環境を持つ生理学研究所には各研究室は24時間ロックしないという開所以来の合意があり、開放的な雰囲気の中で若い研究者とベテランの研究者が自由に交わりながら実験をして居たものです。その後研究所が発展するにつれて、研究者の数が増え、研究施設が充実して来たのは喜ばしい事ですが、それに伴って研究者間の親密な交流が少なくなり、自然環境も少しずつ損なわれて行くのを見ると、時代の流れとは言いながら一抹の寂しさと危惧を感じる昨今です。研究所を囲む環境も変わりました。竜海中学の丘には山桜が多く、染井吉野の白一色とは違った味わいを見せていたのに、数年前其の丘の西側全面が削り取られて無様なセメントの巨大な壁となってしまいました。已ぬるかな！

私は最初の運営協議会の頃から生理研のお世話になっていますが、生理研での私の現役最後の数年間は3研究所のE地区展開への基盤作りと法人化反対の活動に明け暮れました。前者はE地区のバイオサイエンスセンターとして結実しましたが、後者は全国立研究所の完全な敗北に終わりました。その結果起って来た現状に深い責任を感じています。潤いの無い競争社会には人を育てる視点が欠けているので日本の基礎科学分野を人材の育たない砂漠にしてしまう恐れがあるからです。私は現状の様な改革？を阻止することが出来ませんでしたけれども、自然環境維持の為には折に触れて小さな努力をして来ましたので此の機会に大切な木たちの命を守ったささやかな貢献？を幾つか記して置きましょう。

10年ほど前、キャンパス整備の一環として東門から

の通路沿いに樺と楠の木を十数本植えたことがありますが。植えた年は業者が水を遣っていましたが、2年目の夏には水遣りをしなくなり、雨も降らないので殆どの木が枯れ始めました。其の事を事務に伝えると『2年間は木が枯れても業者が植え替える契約だから心配しなくても良い』との返事でした。木を枯らすのは可哀想だと思い、幸い近くに住んで居たので毎日、人目の無い夜明け前と日没後の2回、数十杯ずつバケツで水を運んだものです。翌年の夏も日照り続きだったので同じ事を繰り返しました。外国出張の間は女房が代わって呉れて、ふた夏の渇水期を1本も枯らさずに越す事が出来ました。2年目の9月が過ぎて枝先に青葉が残っているのを確かめた時の嬉しさが忘れられません。一度枯れ掛かった樺や楠には今でも当時の苦しい生き残りの戦いを偲ばせる変な枝振りが残っていますが、彼らも十年後には美しい姿の大木となっているでしょう。

MRI研究棟の前の楠の木にも思い出があります。新しいfMRIを容れる研究棟が新設された時、初めの設計図では道に面した楠の大木が切られる事になって居ました。勿体ないから植え替の方が良いと言うと、『とんでもない、金と手間が掛かりすぎる』と断られました。建物の方向を90度変えさえすれば楠を切らずに済むのではないかと思ったので、実験に支障が出るかどうかを確かめると、『実験には全く影響が無いが楠の木があると落ち葉が樋に詰まって困るだろう』とのことでした。建物の方向を変え、落ち葉の処置を考える事で此の木は生き残り、今も生理研に素晴らしい緑を添えています。

或る年の台風で緑橋の西南の大きなヒマラヤ杉が倒れました。幹を適当な長さに切り分けて運び出す計画だとの事でしたが、此の計画に代えて、枝を落として身軽にした上で幹を起こし、支え木を付ける事を提案しました。幸いに此の木は生き残り、10年近く経った現在では元通りの見事な姿に戻っています。

東門の外にある所長宿舎とテニスコートの間には見

事な山桜の木と糸杉の並木とがあります。あの木々を全部切り払って幅10メートルの市道を作り、盲端の市道は条例に違反するから先端は分子研の下でロータリーにするとする案が市役所から機構長に持ち込まれた事があります。奥にある家々が公道に面する様にして消防活動を容易にするためだとの理由でした。隣接地の地主さんと政治家が関わった厄介な問題で事務もお手上げの様子でしたが、分子研、特にUVソールの研究環境へ悪い影響があることは明らかでしたので、「消火活動が目的なら無理に市道にしなくても消防車が自由に通行出来る契約をすれば良いのでしょうか」と断ることにしました。バスが通る市道との分岐点にあった古い東門が今の位置に変わったのは其の時の交渉の結果です。地価のブームも去ったので此の話は沙汰止みとなり、糸杉と山桜は一応切られないで済みました。地価が上がるとまた此の話が蒸し返されるのではないかと心配しています。

或る国際賞選考会議後の雑談で里山の荒廃の話が出た時に、キャンパスの木の話をしましたら、「岡崎には木を切らせない教授がおられると噂に聞いていましたが、貴方だったのですね」と言われて驚きました。其の噂は多分悪い噂だったのでしょうが私は最高のお褒めの言葉を頂いたと思って喜んでます。

最近、過密都市なみに高層ビルを林立させている多くの大学キャンパスの姿を見ると、静かな教育研究の環境を守るのは大学人自身の決意と、人間性だと痛感します。失われた自然環境は還りません。岡崎研究所の緑溢れるキャンパスをどうぞ皆さんの力と暖かい心で守って下さい。

人も木も大切にしなければ育ちません。

生理学研究所創設30周年に際して

生理学研究所名誉教授 前所長 佐々木 和 夫

生理学研究所が創設されて30年を迎える。その間、足掛け13年間も在籍し、名誉教授の称号を頂き、現在なお「共同研究」に時折訪れる「生理研O.B.」の一人として、祝福の意を表したい。

生理学研究所発足の頃の状況を知っている人も少なくなっただと思われる。発足後、かなりの年月が経つまで生理研と直接には関係の少なかった者の一人として、その頃の第三者的印象と、その後、思いもかけず生理研の一員としていただいた頃の事情などを、偏見を恐れず、大雑把ながら述べてみたい。

生理学研究所の創設は、当時の日本生理学会を中心とした、生理科学関連学会の強い希望と期待を背負い、多くの関係研究者と当時の「文部省」の並々ならぬ努力の賜物であった。その中心は、第一に勝木保次先生（当時東京医科歯科大学教授、後同大学学長）で、また先生に協力された生理科学者達であったと考えられる。

生理学研究所設立の頃までは、日本生理学会を構成する会員の大多数は、国・公・私立の大学医学部と医科大学に所属していた。私が京都大学医学部を卒業し、1年の臨床実地修練（インターン）と医師国家試験を終えた1955年に、現在の医学系大学院制度（4年の大学院医学研究科博士過程）が新しく発足した。恩師大谷卓造教授（生理学）と荒木千里教授（脳神経外科学）のお勧めで、入学試験を受け、新制大学院の第1期学生となった。その頃は、第2次世界大戦（太平洋戦争）が終結して約10年が経ち、各大学もやっと戦中戦後の混乱、荒廃から回復しつつあり、欧米との交流も少しずつ盛んになっていた。我が国の高等教育・研究体制について、諸外国との対照、比較が明らかになって来て、我が国にも米国のNIH、ドイツのMax-Planck研究所、フランスのCNRSのような、基礎科学各領域における中心的研究機関（現在の大学共同利用機関）が必要との認識が台頭して来た時期であった。それらを踏まえて、生理学研究所設立の原動力は、当時、勝木

保次先生を中心とした生理科学者達の先見性との印象を受けていた。

一方、その頃の医学部生理学教室等の大学の研究者達の中には、戦中戦後の困窮の影響を引く既存の大学研究室の充実が先で、勝木保次先生を中心とした生理科学者の集まり「生理科学連合」（生理学、生化学、薬理学、生物学、生物物理学等を包含）の生理学研究所設立の動きには必ずしも諸手を上げて賛成ではない人達も少なからず見受けられ、日本生理学会内でも、賛成／反対の激しい論議の応酬が何回かあったことを記憶している。生理学研究所の設立のため、勝木保次先生は勿論、先生を補佐する若手生理学者には、随分御苦労があったと推察された。実際に、例えば、当時の若手生理学者で現在は生理研名誉教授の方が、生理学会内反対派の「団交まがいの」激しい集中論議にさらされた場面を覚えている。教官に任期制をつけることの「免罪符？」に言及した他の教授候補者（後、生理研教授に就任）の発言は、その後うやむやになった。このような状況を経て設立された生理学研究所のその後の活動と発展は、多くの方々のお存知の通りである。

私は、当時、京都大学医学部生理学教室にいたが、外国からの生理学関係者たちが訪日すると、その多くは、東京～岡崎～京都と旅して来るので、彼等の東京と岡崎の印象や批判を聞かされる機会が少なからずあった。その中には、多くの大学に比べ、生理学研究所の建物、設備の立派さに対し、その活動内容について、一部を除いて、疑問を率直に表明する人達が必ずしも少なくは無かった様に記憶している。自分自身は、当時、何回か、シンポジウムや講演会で招かれて、生理研を訪れたことはあったが、生理研の内実を直接、十分には理解してはいなかったと思われる。

その後、私共のサルとヒトの脳皮質の電気活動の記録分析結果から、ヒトの脳活動を非侵襲的に研究するためには、頭皮上の脳波・誘発電位の限界が明らかになり、脳の出す微弱な磁場を計測する低温超伝導技

術（SQUID）による脳磁計（MEG）を使用する必要性を痛感した。実際に、New York大学の病院放射線科にあった脳磁計（7+7チャンネル）を使って実験してみ、脳磁計を京大に導入すべく、文部省に概算要求することになり準備を進めていた。所が、全く予期しなかった事に、脳磁計に興味を持たれた当時の生理研所長・江橋節郎先生の京大への御来訪を受けた。1990年のことであった。その後、先生とアメリカ西海岸San Diegoの脳磁計製造会社（BTi）に試作品を視察に行き、引き続きNew York大学の旧友Prof. Rodolfo Llinasの案内で、同大学の放射線科にあった脳磁計の稼動状況を視察した。New York大学では、こちらの日程に合わせてくれて、日曜日にもかかわらず、生理学、放射線科の関係スタッフ全員が出勤して我々に対応してくれた。江橋先生は、アメリカでは異例の事と驚かれた。

その折、江橋先生、Rodolfoと3人で、"Trade Center Building" 最上階のニューヨークを展望するレストランで食事をしたが、後に、2001年9月11日朝（日本時間）、偶然、テレビで、一方のビルから既に煙が出ていて、他方のビルに航空機がゆっくり近付き、そのビルに突入して炎上破壊される同時多発テロのニュースを、実時間で観ることになったのは奇遇と言う他ない。

1991年の脳磁計の生理研への導入と江橋先生の主宰された「新プログラム研究班（5年間）」発足以来、京大と生理研の教授併任（途中で医学部長を拝命して、併任は無理かと観念したが、当局の計らいで何とか繋いだ）、京大退官後、生理研の専任教授および所長として勤務、2004年に岡崎研究機構長で引退した。その間、大学院教育の重要性に鑑みて、その充実拡大に努力した。また、生理研に、大脳皮質研究系、発達生理学研究系等の新設と、生理機能研究施設の脳機能計測センターへの改組拡充を行った。一方、山手地区（E地区）を併合して「統合バイオサイエンスセンター」の設立と建設に寄与し得たのは、総じて岡崎の3研究所と事務機構の方々の御支援、御協力のお蔭である。現在も共同研究に折々お邪魔させていただいている。

つい先年の法人化問題の折は、大学共同利用機関の所長会議で繰り返し論議し、独立行政法人に押し込め

うとする行政改革推進本部の血気はやる（往時の全共闘学生に似た）若手官僚との激論（団交）に始まり、幾多の曲折と経緯で、何とか「大学共同利用機関法人」に持ち込んだのも未だ生々しい記憶である。〈余談：学問の府でも「団交」は繰り返し起こる。透徹した科学観、思弁力に加え、根気と体力が必要か〉

これまでに生理学研究所の歴代所長、教官、技官、事務関係者の皆様から頂いた御援助、御協力に深く感謝し、生理学研究所の一層の発展を期待します。

第二部

脳科学研究への舵取り

上智大学名誉教授 青木 清

2005年より文部科学省の科学技術研究費補助金の特定領域研究として、「統合脳」がビッグな脳神経科学研究として活動している。このような脳神経科学研究動向を見たとき、無視できないこととして生理学研究所（生理研）の存在がある。

それはすでに生理学研究所20年史にも取り上げられたこととは思うが、1998年7月に出了された当時の文部省学術審議会第56回総会の建議に始まる。その建議では学術研究振興のための新たな方策についてとして、学術の新しい展開のためのプログラム、いわゆる新プロを取り上げている。

新プロは新しい仕組みとして、三つを整備するということで、3項目が挙がっている。それらは要約すると①既存の学問分野の進展に広く影響を与える研究、②新しい技術の創造と共同研究体制の確立、③学術研究の国際貢献を果たす、ということである。

それに基づいての例示として具体的な研究課題にヒトの脳機能を中心に、認知・記憶・学習等の諸過程に対して、主として神経科学的な立場から解析を行う研究が挙がっている。それに対する答えとして出たのが、生体における動的機構の解明として、当時の江橋節郎岡崎国立共同研究機構生理学研究所長を研究リーダーとする3つの研究班から組織された生理学研究所のプロジェクトである。それは、平成2年から5年間にわたるグループ研究の推進である。そこには、中核研究施設として、岡崎国立共同研究機構生理学研究所に統合生理研究施設を設置し、国際的・国内的研究の場を活用することとしている。予算は経費総額として約20億円が計上された。

平成2年度予算額は科学研究費補助金として、「創成的基礎研究費」を新設400百万円、日本学術振興会の特別研究員制度に特別研究員（新プロ）を新設（8人）22百万円、その上、生理学研究所に統合生理研究施設を新設、その他これらの研究を推進するため、国際研究シンポジウムの開催等が予定されていた。

以上、当時の文部省学術審議会での報告されたこと

を要約したものである。

このようなことを、私が生理学研究所に直接関わっている者でもないのに書いたのは、当時、文部省学術審議会のバイオサイエンス部会の幹事として生物系の新プロジェクトに関わったことと、また、その後文部省の脳科学研究推進に直接関わった者として、この新プロが日本の脳科学研究推進に大きく影響したことを伝えておきたかったからである。

この新プロを契機として生理学研究所において、江橋所長のもとで従来の研究方向から脳神経科学研究へと大きく舵が切られたことを世に示した。バイオサイエンスの仕上げの一つに人間の脳と行動の研究を取り上げることにあると考えていた私は、生理研の江橋先生の舵取りを嬉しく拝見していたのである。この新プロによる生理研の動きは文部省バイオサイエンス部会の中に脳小委員会を設けて脳神経科学研究の推進を計画するよい機会でもあった。

生理研の新プロについて、平成4年度において継続するかどうかについて学術審議会の意見を聞くということがあったが、継続することになった。その結果、学術審議会としては、研究の進行状況を現地調査をして、評価して報告しなければならなくなった。

そこで、岡田善雄大阪大学教授（学術審議会委員）と私それに文部省からの役人2名とが、現地調査、特にSQUID生体磁気観測システムの調査を行うことになった。江橋先生は所長から機構長になられていたが、研究リーダーなので、その責任は大きく、江橋先生をはじめとして濱所長、佐々木先生から研究の進捗状況と成果について聴くということになった。岡田先生はこの分野のことはよくわからないということなので、私の責任は重いものであった。私は緊張せざるを得ない。当時それを知ってか、江橋先生をはじめとして生理学研究所の先生方が大変丁重に対応して下さったことを今もって思い出すことが出来る。

その後、文部省の学術審議会の中のバイオサイエンス部会の中に脳小委員会を岡田善雄部会長の理解と江

橋先生のよきアドバイスがあって立ち上げることができた。脳小委員会の議論の結果立ち上がったのが「総合脳」である。ここでも江橋先生の示唆があって、濱先生に相談して新しいタイプのプロジェクトを推進したのであった。当時、脳研究の中核となる国立の研究所がすでに脳研究を推進していたことは大変よいことであった。

総合脳のプロジェクトが走り出したとき若手研究者の海外派遣や、とくにアメリカとの研究交流などをどうするかという課題が生じたとき、その企画を実現する場として生理研をあてることが出来た。

以上、私がここに書いたかったことは故江橋先生が文部省サイドに立って日本の脳研究の舵取り役をしていたことを明記したかったからである。

生理研創立の思い出

理化学研究所脳科学総合研究センター特別顧問 伊藤正男

生理研が創立された30年前を振り返ってみると、幾つかの深い思い出がある。当時のことを記憶している方々も少なくなる一方であろうから、この機会に書き留めておきたい。また、今日の立場からの感想もいささか述べておきたい。

一つは、創立のために尽力された勝木保次先生のことである。基生研の桑原万太郎先生とともに強いリーダーシップを発揮された。任期制を始め、当時としては革新的な運営を構想され、それらのことを書いた文書をタイムカプセルに入れて構内の何処かに埋め込まれた。当時の私は、勝木先生のお手伝いのような感じで、何回か岡崎に足を運び、極く初期の運営に参加した。新しいシステムを創るという一種の興奮に充ちた当時が懐かしい。

第二に、日本生理学会が生理研構想のワーキンググループのメンバーを出すなどして全面的に協力し、日本学術会議が政府にその創立を勧告するという手続きをとった。これは、30年前、日本の学会やその元締めともいべき日本学術会議が持っていた重要な機能である。そういう創立時の経緯から、一時、生理研の学会離れが問題になったことがある。当時学会の代表幹事をしていた私はひどく難しい議論にさらされたが、今思うと、生理学会の生みの親としての意識と、自立した生理研の意識のぶつかり合いであった。

第三に、これは正式にはどのように議論されたかつまびらかではないが、創立された生理研に当時、米国のNIHのエクストラミュラーの機能を期待して、科学研究費の審査機能を持たせるという考えがあった。しかし、これは研究の支障になるという当時の生理研内部の考えで断ったと伝え聞いた。日本の研究助成制度に研究者の声をより直接に反映させる折角の機会だったのではないかと、今でもいささか残念に思うことである。

生理研が創立されて10年ほどを経て私が東大を定年退官した時、理研からフロンティア研究システムに招かれた。国立の生理研とは違う理研の研究システムの

あり方にひどく惹かれてお受けした。一番新鮮だったのは、研究戦略の議論を闘わせる機会があることであった。それまでは、自分の研究分野の中で、西欧に比べて日本が遅れているから追いつかなくてはならない、足りないから補わなければならないという議論ばかりしていた。何とか西欧の水準に追いつくことばかり考えていた。しかし、世界の科学全体にとってのこれからのフロンティアはどこか、そのためにはどんな仕組みをつくり、どんな方向を目指せばよいのかなどと、当時の小田稔理事長や、理事会のメンバーと関わせたハイレベルの議論を思いだすと今も興奮をおぼえる。

近く、10周年を迎える理研の脳科学総合研究所の創立に当たっては、生理研が一つのモデルとなり、生理研が20年間にわたって苦勞し、努力された経緯が大きな参考になった。その上で、上記のようなハイレベルの戦略の実現に全力をあげた。学際化、国際化、若手の重視、契約雇用、国際諮問委員会、評価委員会、技術の共通プラットフォーム、女性研究主任の任用、リトリート、サマーコースなど、従来の研究システムではしにくかったことを思いきって次々と実施した。

これらは一応の成功を収めているが、一方では世界の研究システムは急速に変貌しつつある。かつてのフロンティアは次の時代のフロンティアではない。最新の研究システムも急速に老朽化する。研究システムは常に限りない進化を目指し、目標を高く掲げて、先へ進まないといけない。そのような意味での生理研の今後の発展を祈ります。

「岡崎詣で」をふり返って

介護老人保健施設グリーンビレッジ安行 施設長
東京医科大学名誉教授 内野善生

生理学研究所の運営協議会委員をお引き受けし、世界のトップレベルの研究所の皆様の意見交換の場にご一緒出来るようになりましたのは、確か平成13年であったと思います。当時、所長をしておられたのは佐々木和夫先生で、運営協議会の議長でもありました。先生の京都大学での研究成果はすばらしく、そのうえ大学改革での先見性も非常に優れていたと聞いておりました。そんな先生との研究上での出会いは、論文 Sasaki K, Electrophysiological studies on oculomotor neurons of the cat (1963) に始まります。それは温血動物の動眼神経核ニューロンから細胞内記録をした論文で、結論の一つに「同神経核内には運動ニューロン以外、介在ニューロンが存在する」とありました。この結果は、後日私が半規管系並びに耳石器系の前庭動眼反射弓の神経機構の研究を遂行する上で非常に役立ちました。このようなことから運営協議会で先生にお目にかかれることを光栄に思っておりました。

また直接私を同協議会委員に推薦くださったのは、森茂美先生です。森先生の脳幹の神経機構の研究は、私の前庭神経系の研究といくつか共通点があり、後述する先生のお人柄の面からも、喜んで同会委員をお引き受けさせていただきました。今思いますと、胸襟を開き、先生と何でもお話出来るようになりましたのは、森先生が旭川医科大学の教授時代です。科学研究費の助成を受け、森先生が全国若手研究者の相互交流を促進するため班会議を立ち上げた時にさかのぼります。最初の班会議は旭川で開催されました。大雪山のふもとの赤いナナカマドの美しさを今でも良く覚えております。この班会議では、個々の研究者の垣根をとりはらい、自由に研究上の問題を討論出来る雰囲気とするため、研究顧問として参加されていた島津浩先生のサジェスションもあり、私がトップバッターで話をすることになりました。私が最初だと、多分、後の発表者が楽だと思われたのでしょう。私の話の内容は、ロックフェラー大学のウイルソン研究室で行ってきた前庭頸反射の神経機構の話でした。右手にウイスキーグラス

を持ちながらです……。この森先生の立ち上げた班会議のお陰で、その後、日本を代表する研究者として活躍される先生方と、研究・教育両面で懇意になれたことから見ますと、この班会議の費用対効果はすばらしかったと思っています。

私はこの岡崎での運営会議に比較的良く出席しました。それは得ることが多かったからです。世界と日本における最先端の研究の方向性を知ることが出来たからです。さらに超一流の研究者集団の会議であり、かつ研究所と大学の法人化の真ただ中でもあり、運営協議会を遂行するにあたり、十分な準備と、討論の進め方の公平さと、論理に導かれた結論を遂行する能力、等々の見事さに、いつも感心しておりました。しかし頸をかしげるようなこともありました。私は私立大学に在籍しておりましたが、生理学研究所の意思決定機関を私立大学のそれと比較してみますと、運営協議会は私立大学では教授会にあたります。その協議会に出席し一番驚いたことは、事務職の列席者の多いことでした。議題に必ずしも関係ない部署の事務職員まで、長時間座っており、やはり税金の無駄使いを考えざるを得ないと思いました。国家公務員・地方公務員の削減が叫ばれる今日、最優先すべきことはこの点ではないかとの思いを強くしています。

運営協議会の日時を間違え岡崎に行ったことがあります。早速、徳川家康ゆかりの岡崎城と家康館を訪れました。そこで彼の遺訓「人の一生は重荷を負って遠き道を行くが如し。急ぐべからず。不自由を常と思えば不足なし。心に望おこらば困窮したる時を思ひ出すべし。堪忍は無事長久の墓。怒りは敵と思え。勝事ばかり知て負くる事を知らざれば害その身にいたる。己を責めて人を責むるな。及ばざるは過ぎたるより勝れり」の全文に出会いました。日時を間違えるのもまんざらでないと思いつつ、その日一日岡崎をたのしみました。

現在、東京医科大学の定年退職と同時に、前庭系の生理学研究を終了しました。優秀な共同研究者の方々

と、半規管並びに耳石器核受容器の微小電流刺激法を駆使し導いた発見は、この分野の病態の理解に貢献したと自負しています。現在私は、介護老人保健施設の施設長とし、多くの臨床医師のアドバイスを受けながら、高齢者の臨床に携わり、充実した毎日を送っております。

世界の学問をリードしている生理学研究所の先生方には、とことん学問の発展のため努力していただきたいと思います。臨床の現場に出てみますと、その思いを強く抱きます。何故ならば、臨床の現場では自分のアイデアを生かせず日常業務に追われている人が実に多くおられます。そうした現実を見ますと、研究者は最高に恵まれていると思えてなりません。とかく目先の経済効果だけが注目されたりし、研究テーマに関しいろいろ雑音も多いものです。しかし何の引け目を感じることなく先生方が信ずる研究を遂行していただきたいと思います。学問それ自身のレベルアップにつながるからです。欲を言えば概念を変えるような研究であれば申し分ありません。このことが人類の科学の進歩に何より大切であろうと思うからです。

今後の貴研究所のますますの発展を祈念いたします。長い間のご指導を感謝いたします。

生理研での6年間の思い出と生理学研究所の30年に寄せて

京都大学大学院医学研究科神経生物学 大森治紀

私が大学院生として生理学会に参加し始めた頃、生理学研究所を作ろうという先輩たちの学会活動があり、私がアメリカに留学して帰国した頃には立派な建物ができたと言う話を聞き、うらやましく思ったものでした。その後お誘いを受け、話が急速に展開して、私自身が生理学研究所の一員になり6年間、私は岡崎で過ごすのですが、この時期は丁度江橋先生が研究所長そして機構長となられたときでした。その江橋先生も先日他界され、寂しい思いが致します。

従って、私が生理学研究所に赴任しましたときは、年度末の数ヶ月間は内菌先生が所長でおられ、その後機構長になりました。内菌先生は私の研究室のあった7階の角にオフィスがあり、夕方など時々お会いすると、遠くに新幹線が光の糸を引いて走り、望郷の念に駆られます、などとお話になりました。大学では私は先生の学生で確か生理学の口頭試問を受けたことがありました。勝木先生は既に機構長を退官されておられましたが、それでも聴覚の先生方と一緒に時々お見えになり、研究会を開かれ色々な先生方に紹介して頂きました。入沢先生が6階におられ、奥様も一緒に仕事をされておられました。大勢の人であふれて入沢研は活気にあふれていました。6階の大村先生は客員教授としてしばしば徹夜の研究をされ、私も実験後の慰労の会に呼ばれ、様々な先生方に紹介されました。(私も) 家内とがんばり、セミナー室を会場に大きな忘年会を何度か開いたことがあります。江橋先生は、ほとんど研究所に住まわれており、深夜までのパーティーにも参加され、家内と私が翌日後かたづけをしているときなどに奥様と一緒にお見えになり、楽しくお話をしたことも、本当に昔の話になってしまいました。

研究所には屋上に蒸留水の給水システムがありましたが、下の階ほど水圧が高く7階の私の研究室にはほとんど給水されませんでした。ある日蒸留装置の前で水を取り分け給水量を量っておりましたら、おそらく下の階では給水が停まったのでしょうか、濱先生が見

に来られ、一緒にしばらく眺めておられました。その後、巨先生の計らいで、給水効率の高い装置に変えて頂きました。さらに7階は建物が建ってから長い間使われてなかったらしく、換気も一部止められており、それに気付かず群大から小澤先生が初めての夏に共同研究に来られたときには大変暑く、往生しました。

私が生理研に赴任したときには、助手から教授になったのですが、通勤手当が何かの問題で給与の手取りが数千円下がり、こんなものなのかと思っておりましたが、何かの時に確か入沢先生にその話を致しましたら、教授懇談会での大きな話題になったことを覚えています。江橋先生は特に、最初の給与の時に奥様が、これは大変だとおっしゃったと伺いました。支給額が半減したとのことでしたが、そうした問題は全ての教官が抱えており、誰もお話にはならなかったようです。私の事から話が展開し、確か都市手当の改善が進んだようにも伺いましたが、単に年次進行の時期が一致していたのかも知れません。

私が生理研に赴任した年の8月には、塚原先生が日航機事故で亡くなりました。夏の夕方でした。塚原先生は3月末で客員教授を辞められていたので、ほとんど研究所内でお目にかかることはなかったのですが、生理学会あるいは外国の学会などで親しく声をかけて頂いておりました。その時、江橋先生が、塚原先生の生死は依然不明であると頑張られ、生理学研究所の名誉教授に推挙されたことがありました。事務の方がおっしゃる、名誉教授は存命中の方に差し上げる称号ですとの意見を強い意志で吹き飛ばされ、臨席していた教授全員がその気迫に圧倒されたこともありました。

学問は人との出会いでもあります、生理学研究所は、いろいろな先生方との出会いを作ってくれました。B.Sakmann, E.Neher, A.Huxley, B. Katz, P.Ascher, A.Iggo, O.Krishtal, P.Kostyuk, E.Fesenko, A.Marty, T. Wiesel, B. Johnstone, D.Kemp先生など、親しく話した記憶のある外国の先生方も、多くになります。そして、今上陛下を皇太子の時にお迎えしたのも江橋先

生でした。雨の降る日なので、玄関先で私も傘をさしてお迎えいたしました。前夜から研究所の丘の周辺を警備の人員が固めていたとのうわさ話も、今日、京都御所周辺が国賓の来訪時に嚴重に警備されることを目の当たりにしますと、あながち本当の話だったかも知れません。

生理研では私も6年間の間に幾つかの国際シンポジウムを企画しました。始めの頃は経験もなく気が重い事でしたが、こういう機会に友達を呼べば良いのですよと、入沢先生が教えてくれたように思います。私が京都大学に異動する直前にはUCLAの萩原先生を記念したシンポジウムを開きました。萩原先生の大勢の友人とかつての学生が集まり、大変楽しい会でした。こうした会の運営にも、実は大変なノウハウがあって、全てがチームとしてうまく動くかどうか、スムーズに運営するコツであることも、生理研で学んだように思います。生理研から異動して既に14-15年経ちましたが、時々生理研に、と申しましても大体は管理棟の方ですが、伺いますと今でも昔の人達がおります。食堂にも、受付にも、昔からの皆さんがまだ働いていて、非常に懐かしく思います。一方では、教官の方々には知らない人達ばかりが増えていって、昔の面影はどんどん薄れています。しかし生理研では、非常に高い研究活動が保たれており、大学と研究所のそれぞれの役割と分担が上手に実現されている事を実感するこの頃です。

(平成18年夏)

生理研への期待

群馬大学理事・副学長 小澤 静司

生理学研究所（生理研）が創設30周年を迎えられたことに心からお祝いを申し上げます。またこの間、生理研を生理科学研究の世界的COEに育て上げられた教職員諸氏のご努力に敬意を表します。

生理研の発足した1970年代後半は、60年代後半に始まり70年代始めまで続いた大学紛争の様々な後遺症もほぼ癒えた時期であり、当時は、新しい研究機関で、理想的な研究体制のもとに、革新的な生理学研究を推進しようとする40歳台前半の生理学会の中堅研究者を中心とする方々の熱い情熱が迸っていました。

生理研の創設期に当たる70年代に生物系の研究者によく読まれていたのは、オペロン説とアロステリックタンパクの概念を提唱した、フランスのモノー（1961年ノーベル医学生理学賞受賞）による「偶然と必然」という本でした。この本は、70年に書かれていますが、72年に日本語訳が出されて、その後日本でも静かなベストセラーになりました。特に、自分たちの取り組んでいる研究の巨視的な位置づけを模索していた生物系の研究者には大きなインパクトを与えたように思います。

この本のタイトルの所以は、「進化の要因は、誤りなく子孫に伝えられる不変であるべき情報が微視的な“偶然”による擾乱を受けることにある。この“偶然”に発した情報は、生物有機体の合目的な機構により、あるいは取り入れられ、あるいは拒否され、その後、自然の選択を経て“必然”のものとなる」ということでした。しかし、著者はそこにとどまらず、さらにこのような生物に関する客観的認識の上に、新たな世界観を築くべきとして、誤謬に満ちた生物学的知識に依拠した従来の哲学とイデオロギーを完膚なきまでに批判しています。私が特に惹きつけられたのは、序文にある、「あらゆる科学の究極の野心が人間の宇宙に対する関係を解くことにあるとすれば、あらゆる学問のうちで生物学こそ、問題の核心に最も直接的に迫る学問である」という文章でした。モノーの主張をさらに敷衍すれば、生物学の一分野である生理学の目指す人

体の諸機能のメカニズムの解明は、生物学の諸領域の中でも人間理解のための最も直接的な学問ということになり、これこそが諸学問の中心に位置することになります。実際に、モノーは現代の生理学の中心課題の一つである中枢神経系機能の研究を、今後取り組むべき最も重要な未開拓分野であると述べています。

生理研はその使命として、「人体の機能とその仕組みを総合的に解明することを究極の目標に、生体を対象として、分子レベルから個体レベルにわたる各段階において先導的な研究を推進する」ことを掲げています。「人体機能の科学的解明」こそが人間理解の前提であり、生理研にはそのような指向性をもつ生理科学研究のCOEとしてのリーダーシップの発揮が求められています。

一方、2004年4月より、国立大学が法人化されるに際して、大学共同利用機関は4つの研究機構（人間文化研究機構、高エネルギー加速器研究機構、情報・システム研究機構、自然科学研究機構）に統括され、生理研は、国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所、基礎生物学研究所（基生研）とともに自然科学研究機構の一翼を担うことになりました。この自然科学研究機構の中で、生理研と基生研は相対的に小規模であり、5つの機関の財政規模は2005年度実績（決算額）で、国立天文台143億円、核融合科学研究所110億円、分子科学研究所49億円、生理研34億円、基生研33億円と報告されています。また、国立大学評価委員会による2004年度の評価では、「生理研と基生研は、大型装置を有する機関とは共同研究の進め方が異なり、共同利用という側面からは、一般的に理解されにくい面がある」という指摘がなされています。従って、生理研には、大学共同利用機関としてどのような役割を果たすことによって、自然科学研究機構の中で自らの存在感を高めていくのかが問われていることとなります。

現在、生理研には我が国のトップクラスの研究者が集まり、分子レベルから個体レベルの諸分野において

顕著な研究業績が挙げられています。ごく最近の例を取るだけでも、分子レベルでは、電位センサーを持つ酵素タンパクの発見と電位依存性プロトンチャネルの分子的同定、個体レベルでは、障害脳の機能回復過程に関する神経生理学的解析などの輝かしい成果が輩出しています。しかし、このような個別の研究室の先端的活動に加えて、研究所が全体として、我が国の自然科学研究の中でどのような位置を占めるべきか、その実現のためにどのような展開を指向しているのか（あるいは、すべきなのか）について、「生理学こそ諸科学の中心に位置すべき学問である」という自負のもとに、強力なメッセージを発信し続けることを期待いたします。

岡崎の人々：生理研発足当時を懐かしむ

名誉教授（現、星城大学リハビリテーション学部・教授）金子章道

質実剛健でプライドの高い三河武士。学問と教育に敬意を払う岡崎人。私は岡崎の人々にそんなイメージを持っている。生理研での活動を振り返るとき、岡崎の人々なしには語れない。

昭和52年（1977年）12月から客員助教授として1年4ヶ月、昭和54年（1979年）3月から神経情報部門を担当した12年1ヶ月、平成5年（1993年）3月から客員部門を担当した5年間、私の17年に亘る生理研での研究生活は、公私にわたり岡崎の人々に助けられてきた。中でも、国際交流委員会を立ち上げて外国からの研究者を援助していただいたり、国研セミナーを開いて岡崎市の小中学校の教員との交流を実現したりして下さった岡崎南ロータリークラブの方々、毎月の勉強会や懇親会を通じてさまざまな援助をいただいた岡崎医師会の方々、それにもまして日常の業務を引き受け、われわれが研究に専念できる環境を作ってくれた事務補佐員の多くは地元岡崎の方々であった。そして、常に私を含め他所から来た研究者と岡崎を繋いでくれたのは当時の技術課長（名誉技官）大平仁夫氏であった。大平氏は典型的な岡崎人である。

国際交流委員会の立ち上げには一寸した裏話がある。岡崎南ロータリークラブでは昭和59年に、クラブの創立20周年記念事業として研究機構の外国人研究者への支援を中心として国際交流事業をしようという企画があった。その委員長であった神谷 宏氏（神谷産婦人科医院院長）は私の大学医学部の先輩で、昭和59年11月、三四会（慶應義塾大学医学部の同窓会）愛知県支部の年会在名古屋で開かれたときに知り合いになり、私は帰りの名鉄電車の中で、岡崎南ロータリークラブの計画を知らされたのであった。研究所へ戻って早速、機構長、所長や関係者にその旨を伝え、南ロータリークラブと機構との間で国際交流委員会の発足が合意された。そのきっかけになった神谷 宏氏との出会いは何時までも忘れられない。

その後、南ロータリークラブの国際交流委員会では英語版の岡崎の生活案内小冊子、"Key to living in

Okazaki" の作成、外国人研究者を招待したバーベキュー大会などのリクリエーション、毎年の国研セミナーなど活発な活動をされ、研究所に対し計り知れない貢献をしてくださった。このような活動によって、研究所が学問研究の上だけでなく、岡崎という素晴らしい地にあることを、外国人研究者を通じて世界に発信して下さったことになる。その意味でもこの国際交流委員会の目的は達成され、大成功だったと思う。

国際交流委員会活動は今なお継続していると思うが、研究所が岡崎にある限り、地元の人々と手を携えて発展して欲しいと願っている。「ご無礼しました」という挨拶で、この拙文を閉じる。

生理研への望郷

久野 宗

望郷とは、故郷に思いをはせることである。私は生理研に客員の席を得たことはあるが、生理研の出身ではないから、私にとっての故郷ではない。にもかかわらず、何故か、私はいつも生理研を故郷のように身近に感じる。誰しも、若い時代の生活には懐かしい思い出を感じるが、私が生理研に職を得たのは50歳過ぎであったから、若いという年齢ではなかった。それでも、私は生理研時代の思い出をいつも楽しく感じる。

生理研で、私は、自由気ままな時間を頂いていた。客員として、私は、1、2ヶ月に1週間から10日間ほど生理研で過ごしていた。生理研にいる時は、助手の檜原君と技官の人と共に、毎日、朝から夜遅くまで、動物実験ができたから、本職の講義と雑用の京大教授の仕事とは比較にならない楽しい時間を持つことができた。当時は、京大の生理学教室には満足な動物室もなく、限られた実験室を他の人と、交代で使用するような状態であったから、仕事の上でも色々と制限があったので、設備の整った生理研での時間は私にとって、大きな救いであった。また、よく整った図書館を使用できたのも喜びであった。いま、振り返ると、当時（1980年頃）の日本の大学の研究設備は、現在とは比較できないほど立ち遅れていたように思う。そのような環境にあって、生理研の客員の席を持てたことは本当に幸いであったと感謝している。

（久野 宗

〒606-8344

京都市左京区岡崎円勝寺町140番地311号室

Tel. & Fax: 075-752-9609)

生理学研究所創設30周年によせて

東京慈恵会医科大学 学長 栗原 敏

生理学研究所創設30年おめでとうございます。

私が生理学研究所を初めて訪れたのは、1981年9月25-26日に開催された生理学研究所研究会（筋の興奮・収縮の間にあらわれる生理・生化学現象の解析）に出席し、“温血動物心筋における細胞内Ca²⁺の調節機構”という演題で発表しました。当時は、新装の生理学実験棟へ移転中で、雨上がりの中、足元の悪い研究所に行ったことを思い出します。私は英国でやってきたエクオリンを使った心筋細胞内Ca²⁺濃度変化と張力との関係について報告しました（生理学研究所年報第3巻、245-246、1982）。当時はまだ、細胞内Ca²⁺濃度を測定することが難しかったので、私の発表は皆さんから興味をもたれたようです。

その後、私は日本生理学会の教育委員を拝命し、富田忠雄委員長の下で、医学教育の中における生理学教育、特に、実習のあり方などに関する調査に従事し、その調査結果を踏まえて生理学実習書の改定を行なうことになりました。1990年4月25日付けの富田委員長からの文書に、引き続き教育委員を任命したいことと共に、今年度は、生理学研究所と教育委員会が共催で、実験手技に関する講習会を実施したいということが書かれていました。

生理学研究所の役割として、研究だけでなく若手研究者の育成も重要で、外国で行なわれているように、夏休みを利用して実験コースを生理学研究所で実施できないかということが委員会に提案されました。教育委員会は卒前教育だけでなく、卒後教育にも視野を広げるべきだということで意見が一致し、生理学実験手技講習会が開催されることになり、日本生理学会が経費の一部を負担して協力することになりました。当時、生理学研究所で実施できない実験手技は名古屋大学環境医学研究所の協力を得て講習が行われました。その講習会が会を重ねるごとに改善され、若手研究者の参加が増え今日に至っています。その立ち上げの一部に協力したことを懐かしく、また、嬉しく思います。

私は平成9年4月から平成13年まで生理学研究所運営

協議員を、また、その後、生理学研究所と岡崎共同研究機構の評議員を委嘱され、運営に微力ながら協力させていただきました。平成16年に国立の5研究所が自然科学研究機構の中に組み入れられ、それまでとは異なる運営方式になり、現在、私は経営協議会の委員として運営に協力させていただいています。

生理学研究所が創設されるまでには、日本生理学会の方々を中心となって、長い時間を費やして努力されてきたことが、1997年に発刊された“生理学研究所二十年の歩み”に記されています。それによると、生理学研究所は学術会議が内閣総理大臣に人体基礎生理学研究所を設立するよう勧告したのが端緒となりました。そこに、人体の生理機能の基礎的研究を推進するという理念を読みとることができます。現在、生理学研究所では脳・神経科学に重点が置かれて研究が推進されています。脳・神経科学の研究は今後、ますます重要になってくると思いますが、生命科学のその他の領域の生理学的研究も重要です。生理学研究所が日本の生命科学の健全な発展に大いに貢献することを期待しています。多くの大学で生理学講座の名前が消滅しつつあるという声を聞きますが、生命科学の中に占める生理学の重要性は変わりません。2009年には国際生理学会が京都で開催されます。1965年に東京で国際生理学会が開催されてから、45年ぶりの開催となりますが、日本の生命科学のプレゼンスをアピールしたいものです。その時、生理学研究所が大きな役割を果たすことを期待しています。

お互いに二卵性双生児

国立循環器病センター研究所長 菅 弘之

創設30周年誠にお目出度うございます。生理研は、私が昭和53年から13年間および平成12年から7年間の計20年近く勤務している国立循環器病センター（国循）研究所（国循研）から見れば、お互いに二卵性双生児である。なぜなら国循研も国循の病院と共に昭和52年創設だからだ。

生理研創設前の昭和49、50年には、私は東大医学部生理学第二講座（内菌耕二教授）の入内島十郎助教授に呼ばれて、東京医歯大医用機材研究所の助手から東大へ移っていた時期である。入内島先生は、私が東大院生として在籍していた医用電子研究施設の助教授だったが、その後第二生理に移られていた。第二生理助手室はすでに満席で、内菌教授室の隣の秘書室の奥の衝立の裏側に机と椅子を頂いていた。

内菌教授は自家用車通勤で朝晩の交通ラッシュを避けて早めの出勤、遅めの退勤だったので、私は昼夜二食分の弁当を持って教授出勤前出勤、教授退勤後退勤を繰り返していた。内菌先生は非常にご多忙で、早朝から教授室を空けられることが多かった。そのため秘書出勤前に教授への訪問客があると、私に対応をせざるを得なかった。その中には、後に生理研教授になられた先生方もおられた。内菌先生から生理研準備状況を時々伺ったが、生理研に循環生理部門が出来る話は無かった。

その頃、昭和46-48年に留学していたJohns Hopkins 大学佐川喜一教授から、今度はAssistant Professorとして再留学してこないかとお誘いがあり、得意とする心臓収縮機能の評価と解明に向けた研究にさらに挑戦すべく昭和50年に渡米した。

昭和52年に入ってから生理研創設ニュース直後に、研究所を持つ国循が大阪に出来たとのニュースを耳にした。これこそ正に自分に最適の所だと思えた。そこで広島大学生理入沢宏教授（佐川教授の恩師である西丸和義教授の直弟子）にお問い合わせをしたら、入沢先生の直弟子の二宮石雄助教授が国循研の心臓生理部長になって居られることを教わった。そこで早速二宮部

長、岡小天研究所長、仁村泰治副所長に求職手紙を書いた。二宮先生からは近々ニューヨークに用事があるので、その際に面接をと言われ、ボルチモアのアパートに迄来て下さった。その後、心臓生理部の研究室長として迎えて頂けることになり、昭和53年6月喜び勇んで帰国した。帰国後は、二宮先生の元で心臓機能研究に専念することを許され、幸いに大きな成果が得られた。二宮部長のお蔭で4年後には循環動態機能部長に昇格、さらに9年後の平成3年には母校岡山大学生理学第二講座教授として転出した。ところが9年後の平成12年には寝耳に水で国循研究所長に呼び戻され、現在に至っている。

国循研で二宮先生と一緒に循環生理学研究に専念していた頃、入沢先生を中心に、日本における循環生理学の活性化を図るための方策を検討する集いなどが企画され、何度か岡崎の生理研に行ったり泊まったりした思い出がある。その頃入沢研には既に素晴らしい成果を上げておられた野間昭典、倉智嘉久先生達が居られた。その際に生理研と国循研とを比較してみたが、生理研の方が研究用の建物として良く出来ていると思った。一番印象に残っているのは、シャンデリアがぶら下がっていて、パーティーも出来るような内装豊かな多目的室であった。そのような心に余裕を持って研究について語らえるような雰囲気の一部屋は残念ながら国循研には当時も今も無い。

また入沢先生がJJPの編集委員長をされていた頃、二宮先生が循環関係論文でJJPのレベルアップをしようではないかと言われたことを思い出す。しかし当時の私共の心機能研究論文は面白いようにAm J PhysiolやCirc Resに採択されていたので、申し訳なかったがJJPへの貢献はほとんどしていない。しかしその後私自身がJJPの循環分野編集委員や委員長を引き受けてみると、JJPにもこれまで以上に良い論文を投稿して頂かないと国際的に魅力ある雑誌には成れないと痛感し、多くの生理学会員にJJPへの極力の投稿をお願いしたことを思い出す。その後幸い野間教授がJJP編集

委員長に成られJJPのレベルアップが進み、最近JJPを継いだJPSの編集委員長に生理研の岡田泰伸教授がなられ、今後益々レベルアップが図られると大いに期待している。

その後、入沢先生が退官されてからは、全く生理研とはご縁がなかったが、数年前に一期だけ独法化前の生理研の評議員に指名され2度岡崎に伺ったことがある。4半世紀前に伺った頃と建物は変わっていなかったが、構成員の世代交代を感じた。それは国循研においても同じで、二卵性双生児は共に新陳代謝を続けながらさらなる発展をしているとの思いである。生理研のさらなるご発展を祈念いたします。

中部日本生理学会への参加

名古屋市立大学大学院医学研究科
細胞機能制御学（細胞生理学）鈴木 光

生理学研究所が設立されてもう30年になると聞き、設立当時の私自身を思い出しました。その頃大学院生であった私には、従来の大学とは違った機構で運営される国立の生理学専門の研究所が設立されるというニュースは衝撃的でした。高名な研究者が各専門分野の教授に内定されると、熱い想いで助手の募集要項に目を走らせ、大学との差異や将来の展望・期待について友と熱っぽく語り合ったことを記憶しております。諸般の事情で残念ながら生理学研究所の助手に応募することは叶いませんでしたが、以来今日までの生理学研究所の先生方の活躍は際立っており、名実共にわが国の生理学研究の最前線となっており、当時の我々の予想は間違っていなかったと思っております。生理学研究所全体の規模も次第に拡大しているようで、過日拝見した平成18年度生理学研究所年報では現在20部門余の研究分野に分かれており、医科学における生理学研究の重要性が国策に十分反映され支援されていると感じました。各部門の先生方も、学会や研究会ではしばしば耳にするお名前ばかりで、期待に添った活躍をされていると思います。

生理学は医学部をはじめ多くの教育分野の基礎科目として重要な研究分野ですが、その網羅する研究範囲は広く多岐にわたるため、日本生理学会総会に参加しても、数日の会期中に多分野の研究発表を消化しなければならないので、分野毎に多くの会場に分かれて行われます。そのため、同じ生理学の研究者でありながら、他分野の研究発表を聞く機会がほとんど得られません。こうした欠点を補い、かつ地域における交流促進の目的で全国を5ブロックに分け、それぞれ地方部会を持つことにしたのは先人達の賢い知恵だったと思います。私は中部日本生理学会に所属していますが、現職に就く前は西日本生理学会に参加しておりました。中部日本生理学会に移るにあたり、その大きな期待の一つは生理学研究所の先生方との交流でした。総会では時間的ゆとりが無いのでなかなか親睦を図れませんでした。地方部会は一会場で全分野の研究発表

がおこなわれるので、関連の薄い分野の研究発表も聞けます。私が期待したのは、生理学研究所で展開されている最先端の研究成果が聞けることに加え、そうした研究に携わっておられる先生方の素顔に直接接することでした。しかし実際に中部日本生理学会に参加してみると、生理学研究所の先生方はあまり参加されないことがわかりました。

生理学研究所はわが国の生理学のリーダー的存在ですが、中部地区に居る生理学研究者にとっては、この研究施設が中部地区に在ること自体が誇りであり、かつ他地域の人たちよりもより深く関連が持るのではないかという期待があります。少なくとも私は生理学研究所に対し、そのような期待を抱いておりました。生理学研究所の先生方が中部日本生理学会にあまり参加されないのは、他部会から移ってこられた先生が多く、そのため中部地区の研究者とあまり馴染みがないためかもしれません。あるいは、境界領域の分野の研究を御専門とされている先生が多いのかもしれませんが。生理学研究所年報を拝見すると、研究会・講習会・共同研究などが数多く企画され、全国の研究者に参加を呼びかけておられますので、皆さんご多忙な日々であろうことは想像できます。

地方部会への参加者には、地元で開催された時だけに参加する会員もおります。遠方に旅費を負担して参加するほどの時間的・経済的余裕は無いけれど、地元で開催されれば参加できる学部学生や大学院生などもあると思います。生理学会の活性が低下し、会員、特に若手会員を何とかして増やし学会の活性化を図ろうとする声は10年ほど前から上がり、いろいろな試みがなされております。魅力的なプランも出されておりますが、なかなか目標達成が出来ないのは、若者へのインパクトが不足しているためではないかと思っております。生理学研究所の先生方の研究成果は一流雑誌に数多く報告されていて、大学院生の多くは論文を通して生理学研究所の先生方の名前を知っていると思います。Impact Factorの高い雑誌に優れた研究論文を発表さ

れること自体、若者への大きなアピールにはなると思いますが、加えて世界の生理学研究のトップランナーの肉声を聞かせていただくことは、中部地区の若者に更に大きなインパクトを与えるでしょう。どなたにも事情があり、皆出席はなかなか出来ないと思います。事実、私も中部日本生理学会は時々欠席しますが、事情が許す限り参加するよう努めております。生理学研究所の先生方が地方部会に参加されることは、大げさに言えば、明日の生理学研究への基礎造りではないかと私は思います。各県持ち回りで開催される地方部会の意義をご理解いただき、積極的に参加して下さることを願っております。

生理学研究所創設30周年に際して

奈良県立医科大学医学部医学科生理学第二講座 高木 都

生理研創設30周年を迎えられるとのことおめでとうございます。

ということは1977年に創設されたということになるのでしょうか？

私と生理研の最近の15-6年間の関係は、生理学実験手技研究会でお世話になったり、生理研で開催される研究会に2年に一度ぐらいの割合で参加させてもらったりという程度のものですが、ひょっとしたら懐かしい写真でもないかと古いアルバムを探してみました。

ありました！アナログ時代に撮った写真が。

1987年6月9日（創設後ほぼ10年目になるのですが、このときは知りませんでした。）に、当時、福島県立医科大学名誉教授でいらした横山正松先生（退職後も生理研で実験をされていたと聞きました。）が主催された、消化管壁内神経系の研究会（正式名称は忘れましたが）の写真です。オハイオ州立大学医学部生理学教授のJack D. Woodを招いての研究会でしたが、熱い議論をした覚えがあります。詳しい内容はほとんど忘れましたが。

1枚目の写真は、研究会終了後、たしか、一番右端の当時は岡山大学医学部第二生理学講座教授の中山沃先生（私の上司）の音頭取りにより4人で記念写真を撮ったものです。



2枚目の写真は、私の発表後、横山先生が質問され、黒板を使って、議論をしている懐かしい場面です。この時、私は米国留学（ニューヨークコロンビア大学解

剖細胞生物学Michael D. Gershon教授のところ）から帰国して3年ぐらいたった頃で、その当時、腸壁内神経細胞間の情報伝達に關与する生理活性物質について、セロトニン学派とP物質学派が熱い論争を戦わしていました。Jackie D. Wood教授はMichael D. Gershon教授とともにセロトニン学派でした。一方、横山先生は、定年退職後、P物質学派のAlan North教授のところへ共同研究に行かれていました。その横山先生の厳しい追及に対して、私はどちらも情報伝達物質として働きうると確信を持って答えたと思います。後日談として、その後の研究の発展により、この考えは正しいということが証明されました。



さらに、議論は腸壁内神経系が重要な働きを果たしている蠕動運動について、白熱していき、アメリカ学派を代表しているJackie D. Wood教授は、蠕動運動は腸管内容物（Bolus）の口側の輪走筋の収縮と肛門側の輪走筋の弛緩が重要で、縦走筋はそれによってそれぞれ受動的に、口側で弛緩と肛門側で収縮を起こすという考えを主張しました。横山先生や私たちは、蠕動運動はBolus口側の輪走筋の収縮と縦走筋の収縮と、同時に起こる肛門側の輪走筋の弛緩と縦走筋の弛緩で起こると主張しました。この写真でその辺の雰囲気が出ていますでしょうか？一番前に座ったJackie D. Wood教授が発言者をじっと見つめておられるのがわかりでしょう。

この時には、腸管の縦走筋と輪走筋はお互いに独立

して収縮・弛緩のできる構造をしていないのだから結論を出すのは難しい。今後の検討課題にしようという雰囲気だったように記憶しています。(しかし、最近になって、研究方法の進歩により、我々と同じ立場の実験結果を示した米国研究者の論文も発表されており、そろそろ決着がつくのではと期待していますが。)



最後の写真は、研究会会場全体を撮ったものです。演者は、山口大学医学部生理学大川博道先生（当時）です。この先生のお仕事は、平滑筋細胞の電気生理でフィールド刺激をして壁内神経を刺激し、得られたEJPやIJPに対し薬物効果を調べることによって情報伝達物質を同定するといった研究をされていたと思います。が、詳しい内容はずいぶん昔ですので、覚えておりません。会場の様子は、最近開催された研究会ほど出席者はいないようですが、今とそれほど変わっていないのではないかと思います。熱心で和気藹々とした雰囲気であったように思います。



研究会終了後、Jackie D. Wood教授を案内して、入沢宏先生の研究室や、動物実験室の尾崎先生のところを訪問しました。また、うらやましいような立派な機器が並んでいる部屋もたくさん見つけました。当時は、それらがすべて稼働していたわけではなく、私は少し

複雑な心境になったように思います。

生理研が30周年を迎えるということは、このころから、20年も経過したということです。すっかり立派になった、現在の生理研が今後ますます発展し、日本の、いや世界の生理学研究を牽引していかれることを心より願ってお祝いいたします。

生理研とロックフェラー大学

田代 裕

生理学研究所創設30周年、まことにお目出とうございます。1977年（昭和52年）の生理研創設以来私は生理研コンファレンスや研究会に度々出席し、生理研には随分お世話になった。さらに1995年（平成7年）から6年間生理研と基生研の評議員を拝命し、2つの研究所の活動と発展をつぶさに拝見する機会に恵まれた。

この30年間に生理研は分子、細胞、組織、個体レベルの研究を基礎に、人間の生命活動の全体像を解明することを目標に、着実な発展を遂げ、我国を代表する基礎医学研究所の1つに成長されました。しかし乍ら、これからの生理研には世界の生理科学研究を強力に推進し、世界一流の国際的研究所に発展することが求められており、その使命は益々重要になってきております。

私は1961-63年（ポストドク）、1971-72年（客員教授）の3年余り、ロックフェラー大学のPalade研に留学し大きなインパクトを与えられ、その後も同大学の発展には強い関心を持ち続けて参りました。そこで今回は生理研と同大学を対比しつつ、生理研の今後の期待像について述べてみたいと思います。

ロックフェラー大学は科学研究とその応用を通じて人類に貢献するためにJohn D. Rockefellerによって1901年にロックフェラー医学研究所として創設されました。1954年には同研究所は大学院学生（博士過程、毎年20名）の教育を開始、同時に研究対象を行動科学、数学、物理学にも拡大し、この改革に伴って1954年にはロックフェラー研究所、さらに1965年にはロックフェラー大学と改称されました。

今日ロックフェラー大学の教授数は~60、教員総数~200、ポストドク~250、院生100の大学院大学で、この規模は生理研、基生研、分子研から成る岡崎国立共同研究機構（岡崎共同研）とほぼ同格で（定員、院生数、予算、土地・建物）、比較の対象としては格好の施設であろう。両者の研究目標にも共通点が多いと思う。

ロックフェラー大学の大きな誇りは多くの分野にお

いて世界の基礎医学研究をリードし、1901年の創設以来今日までに22名という多数のノーベル賞受賞者（生理学医学賞16、化学賞6）を輩出している事実であろう。総教員数~200名という小規模な大学でこれだけの受賞者を出した実績は驚異的で、範とするに足ると思う。ノーベル賞受賞者の経年的増加を調べてみると、戦前の1945年までの受賞者はA. Carrel（1912年）、K. Landsteiner（1930年）、H. S. Gasser（1944年）の3名のみである。創立45年の潜在期を経過した後に受賞者が急増したことが分かる。

このような顕著な成果を生んだロックフェラー大学の研究態勢については、初代所長Flexnerの方針により、教授（当時はMemberと呼ばれた）は終身契約とし生活の不安をなくし、十分な研究費を与え、自由に研究できるようにした。それと伝統的な講座制ではなく、柔軟な研究室制を採用したことが大きな役割を果たしたと言われている。

各研究室の単位は教授（1~2名）、準教授（1~2名）、助教授（1~2名）、Research Associate、Postdoctoral Fellow、院生より成るが、その総数は各研究室の業績により大きな差があり、Palade研では常時20~25人であった。

ただしMemberである教授が引退、または死亡するとその研究室は閉鎖され、研究員は転任を迫られる。この制度のおかげで研究所全体の新陳代謝が良く、常に新しい研究を始めることが可能となっている。

勿論この研究室制がうまく運営されるためには教授選考を含む教員人事が重要で、ロックフェラー大学では教授選考が極めて適正に行われてきたと思う。院生やポストドクを経て内部昇格された教授も多く、院卒業生から2人のノーベル賞受賞者が出ている。

よく知られている通り、ノーベル科学3賞の現在までの日本人受賞者は合計9名で、物理学賞4、化学賞4に対し、生理学医学賞の受賞者は利根川進1人に過ぎない。しかも物理学賞、化学賞の受賞研究はすべて日本で行われたmade in Japanの研究であるのに対し、

利根川の研究はスイスのバーゼルで行われた。従って日本産の生理学医学賞研究は零で、他の2賞との間に大きな格差が存在する。この原因の1つとして我国の戦中、戦後の極端な研究費不足が考えられる。このため経費のかからぬ理論研究の分野で日本人の才能が発揮されたのであろう。しかし物理学賞のうち江崎、小柴の研究と、化学賞の白川、野依、田中の3研究は何れも実験研究で、他にも理由がありそうである。

このようにノーベル科学3賞の受賞者数から見る限り、我国の生理学医学研究は著しい劣勢にある。この現状から脱却するためにも、岡崎共同研、特に生理研の急速な発展の必要があると思う。生理研が30年の潜在的発展期から世界的研究所に飛躍されんことを待望いたします。

(関西医科大学名誉教授 元生理研・基生研評議員)

生理学研究所と私

富田病院院長 慶應義塾大学医学部客員教授 富田 稔

岡崎市に過ぎたるもの二つあり：家康誕生岡崎城と岡崎国立共同研究機構。その研究機構の一つ生理学研究所において20年ほど前（1988-1992）に研究する機会を与えていただいたことがあった。慶應義塾大学医学部神経内科後藤文男研究室（私の週一回の大学への通勤はいまも続いている）との共同研究という形で可能となった。それには江橋節郎所長の寛大なるご配慮と、金子章道教授のご協力があり実現した。テーマは「グリア細胞の水代謝」である。永田豊先生からラットのASTROグリオーマ（C6）細胞を分けていただき、培養増殖した。生理学研究所側では“職員を使ってもよろしい”と申し出でを受けていたが、なんとなく気兼ねして細胞培養管理を医師会検査技師N君にお願いしたところ、気持ちよく引き受けてくれ、夜間と、週末に手伝ってくれた。仕事は順調に進み、いくつかの知見を得て、それらを生理学研究所年報に載せていただいた。C6細胞は長時間録画して短縮観察すると、細胞体部樹枝状突起は絶えず揺れ動いており、体部の容積も膨らんだり縮んだりして、その変化は約10%に達することもあった（細胞の揺らぎと攪拌効果：生理学研究所年報226-228, 1990）。これは個々の細胞の部分的な細胞活性がNaイオンを絶えず出納し、それに伴う水の動きが周りの液を攪拌して濃度勾配をとり除き、栄養とか酸素を取りやすくしているためであろう。細胞膜には最近になって多くのアクアポリン（水チャンネル）があることが見いだされてきたが、血管周囲のグリア細胞終足部は虚血時にいち早く膨化することが古くから知られていた。これはリン脂質からなる細胞膜が水を良く通すことを意味し、そのC6細胞の細胞膜水透過性係数（LP）を測定したところ、それがかなり大きいことを見出した（生理学研究所年報208-211, 1991）。またグリア細胞の膜電位（金子教授の細胞内電極使用）がグルタメートにより脱分極（約-60 mVより-20mV）を起こすこと、それとともに膨化すること（この場合生体内のグルタメート濃度よりも約10倍を要した）こと、またその際のNaの細胞内移行

はKの細胞外移行よりもかなり大きくしかも水を伴うことを報告した（生理学研究所年報239-240, 1988）。

しかし大失敗をしたこともある。ある日N君から“大変だ”と連絡を受け、急いで出かけたところ細胞培養器から腐敗臭が洩れているのである、雑菌感染により内部のすべての細胞が死滅していた。ここには他の研究室の細胞も培養されていた。これには頭の中が真っ白になった。あちこちに謝りにまわった。大変お叱りを受けたが何とかお許しをいただいた。培養器内の汚染はその回復にかなりの時間を要した。基本操作を忠実に守ることの重要性を痛感した。しかしこれらの研究で得た知識は、その後の私のin situの研究に役立った。細胞膨化の機序は永沢満名古屋大学名誉教授により理論的な肉付け（非平衡熱力学の異常浸透現象）がなされ、これを上梓した（Tomita M (2005) Increased intracranial pressure and brain edema. In ISN Book Series, Pathology & Genetics, Structure and Functions of CNS Blood Vessels, Cerebrovascular Diseases, Chapter 5, edited by Hannu Kalimo, pp39-49; Nagasawa M. Addendum: Anomalous osmosis of water into animal cells. *ibid* pp47-49)。またこのグリア細胞の急激な膨化は現在研究中的cortical spreading depressionにおいて細胞容積増大から一過性の毛細血管圧迫という大きな役割をしていると考えている（Tomita et al. Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K⁺-induced cortical spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 25 (6): 742-7. 2005)。

いまや科学の趨勢は分子とか遺伝子の研究のみではどうしようもない段階にまできており、生理学の重要性が再認識されつつあるようだ。その意味でも生理学研究所の存在意義はますます高まりつつある。岡崎市の誇り、生理学研究所の将来の限りなき発展を祈念する。

生理学研究所30周年記念をお祝いして

客員教授 名誉教授 永 津 俊 治

生理学研究所の30周年記念を心よりお祝い申し上げます。生理学研究所の創立の当時、私は東京工業大学に在職いたしておりました。昭和59年に名古屋大学医学部に転任して、平成元年に医学部長に就任したときに、生理学研究所評議員を拝命しました。当時の生理学研究所所長は、初代の所長の内園耕二先生の後任に就任された、江橋節郎先生でした。生理学研究所に初めて伺った時に、欧米の研究所と比べても勝る、立派な、美しい建物と最新の充実した設備、優秀な研究者グループに深く感銘したことを鮮明に思い出します。平成3年7月に名古屋大学より、愛知県豊明市の藤田保健衛生大学総合医科学研究所に転任して、平成4年まで、第5期～6期の評議員を務めました。その後、平成7年に藤田保健衛生大学総合医科学研究所所長に就任してより、平成7年～13年の間、第8期～10期の評議員を務めました。

この間に、江橋節郎先生は岡崎国立共同研究機構長に就任されて、平成3年より濱清先生が研究所長に就任され、平成9年に機構長に就任されて、佐々木和夫先生が所長に就任されました。私は、江橋先生、濱先生、佐々木先生の3代の生理学研究所所長の時期に評議員を務めました。平成15年に佐々木先生が機構長に就任されて、水野昇先生が生理学研究所長として益々の生理学研究所の発展に尽力されています。

名古屋大学も藤田保健衛生大学も、岡崎市の生理学研究所とは距離が近く、大学院生や研究員が、生理学研究所の先生方に共同研究でお世話になりました。また、生理学研究所の最新の機器を使用させて頂いたことも多くありました。

江橋節郎先生は、筋肉の生理学・薬理学でトロポニンの発見にはじまるCaシグナリングの発見で国際的に著名な研究者でしたが、生理学研究所所長として、脳科学にも深い関心を持たれて、脳磁図 (magnetoencephalography, MEG) 装置の導入などを推進されました。濱先生、佐々木先生の継続する御努力で、高加速電圧位相差電子顕微鏡、脳機能イメージング

(fMRI) など、人間を含む霊長類を対象として、脳の分子・細胞レベルより個体の脳神経活動のレベルまで、脳機能・高次脳活動を動的・大局的に把握する研究が発展しました。その他の、細胞・分子生理学の広い分野でも極めて優れた多くの業績ができました。この生理学研究所の研究は国際的に極めて高く評価されています。生理学研究所の業績のImpact Factorは日本で最も高いランキングに属しています。

更に、平成12年には、分子科学研究所、基礎生物学研究所と共に、学際的な、「統合バイオサイエンスセンター」が新しく設立されたことは、大きい喜びでありました。これにより、国際的にも例を見ない、物理学より生物学に及ぶ、生理学、生物学、分子科学の融合した学際的な独創的な領域が発展しています。

生理学研究所の評議員会の折には、研究所の見学をさせて頂きましたが、毎回、次々に最新の機器が導入されて、最先端の研究が進んでいることに感銘しました。

評議員会の仕事は、研究所の将来計画・構想への意見の具申、研究所長選考の人事などででしたが、常に国際的な視野で、評議員の先生方と研究所の先生方との卒直で熱心な討議により、公平で的確に行はれました。遠慮のない、建設的であるが、厳しい意見もありました。評議員会の後の雑談もいつも楽しく感銘深い内容でした。

生理学研究所は大学院大学を兼ねていますが、最高の研究者と設備を持つにもかかわらず、発足の頃は、大学院生の応募者が比較的少なく、苦労があったと思います。

しかし年と共に、全国的に知られるようになり、大学院生も増えました。また国際的で外国の研究者が多いことも大きい特徴であると思います。

生理学研究所も、平成16年より、国立天文台、核融合研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所が統合されて、岡崎国立共同研究機構より、大学利用共同機関法人として、自然科学研究機構の一

つとなりました。

自然科学は科学技術の基盤として、日本の益々の発展と国際的貢献に最も重要であります。米国の National Institutes of Health (NIH) は、生命科学・医学のみの国立研究機構ですが、2006年には、the Office of the Director・20の研究所 (National Institute) ・7センター (Center) と、日本円で約3兆円に近い予算と、約1万8000人の研究者・職員とを持つと聞いています。NIH予算は、人件費と米国全国の大学への研究費の配分なども含みますので、日本の制度とそのまま比較はできませんが、日本の将来を考える時、生理学研究所を含む自然科学研究機構に、国の大きい支援が望まれます。

生理学研究所の発展に心血をそそがれた、江橋節郎先生が平成18年7月17日に御逝去になったことは、痛恨の極みでありました。心よりご冥福をお祈り申し上げます。江橋先生の御遺志をついで、生理学研究所が益々の国際的な輝かしい発展をされることを、30周年記念をお祝い申し上げると同時に、心よりお祈り申し上げます。

21世紀の生理学へ向けてご活躍を！

新潟大学理事・副学長 板東武彦

創立30周年おめでとうございます。私はごく初期に共同研究に参加、その後1995年から1999年まで4年間、生理学研究所の運営協議会の委員を務めさせていただきました。

生理研は多くの人たちの長い努力の末にできたことは皆様、ご記憶のことと思います。丁度、私たちの世代が大学院生の時代に設置が決まったのですが、それ以前の「若手」世代の献身的貢献は素晴らしいものでした。

「若手」といっても、私たちよりは10歳くらい上の世代で、当時も決して若くはなかったのですが、「若手の会」を組織して頑張っておられました。私たちは、何故か、「若手」とは一線を画して参加しないままに終わってしまいました。「若手世代」の中で一番、身近におられたのが、岩崎静子先生でした。残念ながら若くして亡くなりましたが、ザリガニのX細胞を研究され、「私の細胞」といっておられたことが、昨日のここのようです。私が身近に接していたもう1人は、私の師であり、日航機事故で亡くなられた塚原伸晃先生でした。生理学のような地味な学問領域では、決して国立研究所はできないと思っていたので、出来たときは信じられないくらい驚きましたが、当時の生理学の活気を反映したものといえます。

その後、私は生理研とは直接の関係ないままに過ぎましたが、自分の領域の国立研究所があることは、いろいろな意味で元気の出ることでしたし、知己も多く、ときどき研究会などの際に立ち寄らせていただいております。建物も立派で設備も整い、恵まれた環境だったのですが、種々の面で高い活性を保っておられました。

その後、独立行政法人として研究所群に統合されたため、運営の大変さは大学法人となったわが身を省みても想像できます。大学は教育という業務があり、その分だけ言い訳が、多分、可能ですが、理研などと張り合っただけで生き残るのは並大抵のことではないと思います。そうはいっても、われわれの領域の星と

して、繁栄をしていただくことは生理学者全員が希求していると思います。

最初のころの生理研は10年間の任期でどんどん大学教員などへ転出する方針だったと思います。残念ながら、時代が早すぎて周囲に任期制の組織がなかったために、理想は貫けなかったのですが、大学も法人化し任期制が行き渡っています。学問領域の流動化も起こり、次の時代へ向けた大転換の準備が出来ているようにも見えます。医学領域に閉じた生理学は昔語りになっていますが、将来はまだ見えません。まだまだ設備的にも恵まれている生理研ですので、若手を多く揃えて、どんどん冒険をして、大学へも次々に転出をし、生理学に新しい命を吹き込むような運営をしていただければと思います。

最後に、今後のますますのご繁栄をお祈り申し上げます。

生理学研究所とフュジス

学校法人東日本学園（北海道医療大学）理事長

元北海道大学総長

北海道大学名誉教授（医学部生理学） 廣 重 力

もう40年近くも経ったであろうか記憶も定かでないが、国立の生理学研究所を新しく建設するということが、業務専門委員会がつけられ、当時私たち全国の助教授、助手クラスが集められた。これは設立準備委員会の下に実行委員会が生まれ、その中に各種の業務専門委員会が用意されたと聞いている。いろいろ説明があり意見を求められた。若手でもはっきりしたビジョンをもち、積極的に発言する人もいたが私は、そもそも生理学とは何ぞやがよく分からない若輩だったから、米国のNIHやドイツのマックスプランク研究所のような大型の独立した研究所を立ち上げるという話は、正直なところ一編の夢物語に響いたのである。本川弘一先生や勝木保次先生のお名前がしきりに出ていたが、超一流の大物になると考えることも超一流に大きいものだと、妙に感心していた。しかしそれから10年足らずであろうか、1977年に現実に、岡崎市に新しく生理学研究所が設立され、内園耕二先生が初代の所長に就任され、創設の多難な船出をされたのである。あれからもう30年の星霜が過ぎたという。まさしく光陰矢の如しである。私ごとで恐縮ですが、1975年に私は北大医学部第一生理学教室の教授になっているから、生理学研究所のスタートの2年前のことであった。新米の教授として教室の運営に目いっぱい毎日、とても生理学研究所の方を見ている余裕はなかった。しかし創設時の二三の教授の方々と知り合いということもあって、何かと接触が続いた。歴代の所長、内園先生、江橋先生、浜先生、佐々木先生、水野先生など優れた先達の知遇をいただき幸いであった。なかでも江橋先生とは妙なご縁で、私が北大で大学院生だったころ、筋肉生理学を覗いたことがあり、そのおりにご指導いただいた殿村雄治先生や渡辺静雄先生のご紹介がはじまりであった。その後ブラジルの日系留学生が私のラボ（北大医学部）で仕事を終え、一旦帰国したのち再び日本留学したときに、江橋先生のラボに採用していただいたのである。そんなことで、いろいろとご助言をいただいた。あれやこれやで生理学研究所の評

議員を一度ならず仰せつかったが、その席上で幾人かの先輩の先生や旧友にお目にかかる機会を楽しむことができた。最後は1993年から1998年まで岡崎国立共同研究機構生理学研究所評議員という長い名の役目であったが、これも国立大学・研究機関の独立法人化で再び名前を変えたのであろうか。それにしても生理学研究所の目指した生理学とは何であったのだろうか。生理学を離れて十数年、しみじみ思うのである。浜清先生はよく「品格のあるアカデミア」という言葉を口にされていた。私には生理学physiologyの語源であるギリシャ語のフュジス（自然）がインプリントされている。フュジスは物理学physicsにも通じる。しかしこれも生理学研究所の一介の旅人に過ぎなかった私のノスタルジアであろうか。自然に恵まれた岡崎市の風景が懐かしい。徳川家康の生誕の地である岡崎城にも足を運んだ。ともあれ、創設以来30年、営々として生理学の何たるかを問い続け、それをデータとして積み上げてきた歴代のスタッフの方々のロマンと労苦に心から敬意を表して、このとりとめのない拙文を閉じることにする。

生理研への期待

本郷利憲

生理学研究所の創立30周年、まことにおめでとうございます。これまで多くの俊秀を集めて優れた研究を進め、国内、国際交流の実績を積んで今日の生理研を築かれたことに対し、心からお慶びを申し上げます。まだ30年しか経っていないのかという思いがしますが、これは研究所設立に努めておられた方々の昭和30～40年代の記憶がよく残っているためと思われ、当時の発展に深い感慨を覚えます。

近年の分子生物学等の進歩が医学・生命科学を大きく発展させつつある中で、生理学の位置づけ、役割を見直す作業が日本学術会議生理学研連でなされ、生理研岡田副所長も大きく寄与されて、報告書「生理学の動向と展望『生命への統合』」（平成9年）がまとめられました。そこでは、生体機能の解明という生理学の役割は不変である、あらゆる有効な方法、知見を取り入れて、次々と同定されている生体機能分子の役割を明らかにし、分子・遺伝子、細胞から個体までの各階層の機能を総合的に解明し、生命へと統合することが生理学の最重要課題である、とされました。

生理学に課せられたこの使命は遠大で夢多く、とりわけ、生体の多くの要素機能がシステムさらには個体のまとまった機能へと統合される仕組みと論理を解明することは、生理学のいわば究極の目標です。それには様々な優れた能力、センス、経験をもった多くの研究者が協力し、交流し、切磋琢磨する共同・連携活動が不可欠ですが、これには要をなす生理研の役割がきわめて重要なことはいうまでもありません。この30年、生理研が大学共同利用機関として共同研究、国際シンポジウムなどに優れた実績を上げ、国内的にも国際的にも研究協力、人的交流の力を蓄積して来られたことは真に心強く、ご同慶の至りです。今後ますますその力を強め、発揮していただきたいと思います。

生理学は医学の各分野だけでなく、生物学、遺伝・発生学、分子生物学、生物物理学、体力・労働・スポーツ科学、心理学、発達・教育学、情報科学など多くの分野につながります。今後、それらとの境界に生理

学が貢献する重要な領域が発達してくるでしょう。さらに大きな次元では、脳機能の解明は、生理学の目標であるとともに、人間の自然科学的（身体）理解と人文社会科学的（精神）理解の結合という大きなテーマにも関わります。ほかにも環境・食糧など地球規模の変化に対する適応やNature versus Nurtureの問題など、生理学が寄与し得る大きなテーマがあります。生理学がそれらの大きな知の課題にも適切に貢献するよう、生理研の先導の役に期待いたします。

生理研は自身の大学院を持つほか、他大学の大学院生も受け入れて、様々な分野からの若い力を育成しておられます。優れた若手の育成が生理学の発展、進化にきわめて重要であることは論を待ちません。今後、生理学は様々な方向に発展していくでしょうから、それを担う人材の育成にいっそうのご努力をお願いいたします。

生理研に期待しお願いすることばかり書きました。ご発展を心から祈念いたします。

夜汽車で通った生理研

近畿大学・理工学部・生命科学科 吉田 繁

2000年7月から2002年3月まで、細胞内代謝部門（宮崎俊一教授・毛利達磨助手）の客員助教授をさせていただきました。当時は長崎大学医学部生理学第二講座の助教授をしていましたので、岡崎への交通を思案した結果、JR寝台特急列車「さくら（長崎⇄東京）」で行くことに決めました。1949年生まれの私は、両親に連れられて神戸から蒸気機関車で東京見物に出掛けた思い出があり、鉄道に懐かしさを覚えます。お弁当を買って17時30分長崎発の「さくら」に乗り込みますと、鳥栖（とす）で佐世保からの列車と連結したり、関門トンネルをくぐるために機関車を付け替えたりしながら、名古屋には朝の6時50分に着きます。

私の生理研との関わりは、創設の翌年の1978年にまで遡ります。『生理学研究所 十年の歩み（1987年刊行）』に「International Seminar on STRUCTURE AND FUNCTION OF RECEPTOR AND ION CHANNELS IN BIOLOGICAL MEMBRANE (Aug 27th - 29th, 1978)」の集合カラー写真が掲載されていますが、そこに萩原生長（すすむ）教授・高橋國太郎教授と共に京都大学医学部脳神経研究施設（佐々木和夫教授、後に生理研所長・機構長）の大学院生であった私が写っています。高橋先生の御紹介でUCLAの萩原研究室に留学させていただくことになり、萩原先生が生理研の国際セミナーに来られるとのことで参加させていた

いただきました。宮崎先生との御縁も、萩原・高橋両先生を通じてでした。当時の山手ロッジへの道は暗く、人家も乏しく、道をまちがえているのではないかとの不安に何度も駆られながら、月明かりを頼りにとほとほと歩いたものでした。

宮崎先生が1981年にNature誌 (Vol. 290, pp. 706-707) に発表された「ハムスター卵細胞の受精電位は過分極の反復である」という斬新な論文に驚嘆し、受精研究が哺乳類を対象に捉え始めたことを感じました。その後一貫して受精現象を追求される宮崎先生のひたむきな研究姿勢は、科学者としてのあるべき姿を示されていると思っています。その宮崎先生に客員助教授としてお招きいただいたことを光栄に存じます。

毛利先生と一緒に、「エストロゲンおよびエストロゲン類似内分泌攪乱物質がマウスの卵細胞機能を乱す」との研究を行えたことが心に残っています。ほがらかな吉友美樹さんと寡黙ではにかみがちな長谷川絵梨さんという二人の技官の方にも感謝しています。

共同研究や研究会のために来られる多くの方にお目にかかれたことも、外に開かれた生理研との感を深くしました。特に、2001年5月に広島大学の緒方宣邦教授と御一緒にお世話させていただいた「Na⁺チャンネルと細胞機能研究会」（写真）でのアットホームかつ白熱した議論が忘れられません。また、基生研の野田昌



晴教授・渡辺英治助教授・檜山武史大学院生との共同研究で「濃度感受性Na⁺チャンネル」の概念を確立できたことも良き思い出となっています。

生理研の施設では、何といても水生動物室が印象に残っています。まるで、小さな「水族館」です。飼育不可能と言われていたヤリイカが、「7トン円形水槽」で気持ちよさそうに（多少は目がまわりそうに）泳いでいたのは感動的でした。また、研究機構の敷地内に飛来する鳥類の豊富さも心和むものでした。生理研の前の池には、ときどきアオサギが舞い降りて来ました。日本産のサギ類の中では最大で、頭が白く、後頭と飾羽が青黒色を呈しています。夕陽を受けて彫像のように立っている姿は威厳に満ちており、研究者を見守っているようでした。

わずか1年と9箇月の在職でしたが、研究に没頭できる環境としての生理研を垣間見て、サイエンスについての考えを深めることができました。2002年3月の部門総括報告会には関係者の皆様が参集され、華やかさと和やかさを醸しだしていましたが、「ひとつの時代の終了」という名残惜しさと寂しさを覚えました。

最後になりましたが、細胞内代謝部門の宮崎先生・毛利先生・技官の吉友さんと長谷川さんを初め他部門の先生方や職員の皆様方に深く感謝申し上げます。

第三部

生理学研究所の30周年をふりかえって

大 平 仁 夫

生理学研究所が創設された翌年の昭和53（1978）年4月1日に、私は技術課長の命を受けて愛知教育大学からここに転任した。所長は内菌耕二先生であった。所長室に呼ばれて、箇条書された「技術課長の職務」なる1枚の紙片を渡され、そこには山岸先生や亘先生が居られた。あたりが薄暗くなった夕暮れどきで、所長や両先生からいろいろ云われたことを噛みしめながら研究所の坂道をとぼとぼと帰ったことを、昨日のように覚えている。勤務する内に、生理学研究所の創設に至る関係者の長年の苦勞、理念や規模や体制などが次第に分かってきて、これは想像した以上のもので大変な所へ来てしまったという印象であった。しかし、その後の約10年間、私なりに勤めを果たして平成2（1990）年に定年を迎えることができたのは、すべて先生方や職員方の支援のおかげであると、今も心から感謝の念で一杯である。定年時の所長は江橋節郎先生であった。

創設当時は家族ぐるみで鳳来寺山へ「五平もちセミナー」と称して1泊旅行をしたり、額田町の「ケンジボタル発生地」や刈谷の国天然記念物の「カキツバタ群落池」を見学したり、忘年会も家族ぐるみで参加、輪になって踊ったりしたこともあった。しかし、研究所の陣容が整ってきて人員が増えてくると、だんだん動きがとれなくなってしまった。研究所の建設時は、まだ周辺の道路も舗装されていなく、雨の日にはぬかるみになり長靴をはいて出勤したことなどは、今では知る人も少なくなっている。

創設当時は「Build and Scrap」と云う言葉がよく使われ、研究所の活力は10年を境に次第に沈滞に向かうと心配されていたが、今は若い大学院生を多く迎え、技術課もその後の南課長や現在の大庭課長の努力と課員の精進によって技術面でも飛躍的に向上し、技術力が蓄積され継承も行われている。

しかし、研究の内容は時代の要求で変わってきており、研究手法なども一変しているように思われる。それは、研究機器の飛躍的な高性能化やIC関連機器の

進歩などによって、研究のある部分を機器でカバーできるようになったことや、研究者間の情報の交換や蒐集が迅速にできるようになったことなどによるものであるが、法人化によって研究費を自ら稼いで研究しなくてはならない時代の要求もあると思われる。

内菌～江橋～濱先生が所長の時代のように、白衣を着て朝から夜まで黙々として実験に取り組む姿は、今ではあまり見かけなくなっている。また、印刷や画像処理技術の革新で、印刷物がやたらにできるようになって、その情報の処理に追われ、研究者までも雑務の忙殺される時代では、研究の本質は何かを感じないわけにいかない。しかし、どのような組織で作業に従事するにしても、創造的な研究を推進する主役は人であって物ではないことは確かである。

これからもこの研究所が、生理科学の研究の居城として、発展し続けることを心から祈りする次第である。

（生理学研究所名誉技官）



付図：昭和60(1985)年度の「第11回生理研コンファレンス」のレセプションで、記念の手拭いを腰に巻いて上機嫌の江橋先生。

生理研の良き思い出

小木曾 昇

生理学研究所創設30周年おめでとうございます。私は昭和63年（1988年）5月から平成16年（2004年）5月までの16年間技術課の一員として、動物実験センター（旧動物実験施設）に配属され、お世話になりました。赴任当初は水生動物の飼育および設備管理を任されましたが、マウスやラットの陸生動物と異なり、イカや伊勢エビ、タコ、ウニ、車エビ等、水生動物の飼育管理に関する参考書がなく、大変苦勞した記憶があります。しかし、実験終了後の新鮮な魚介類は十分堪能させて頂きました。その後、職員の配置換えにより陸生動物の飼育、設備管理を14年ほど担当することになりました。その間には、明大寺地区の増設（平成5年）、山手地区統合バイオサイエンスセンター新設（平成14年）に伴う設計段階から飼育、実験機器の機種選定や導入など他の研究機関では滅多に経験できないような貴重な経験をすることができました。また、小動物（マウス、ラット）から中・大動物（ウサギ、モルモット、ネコ、サル）まで、系統維持や検疫検査など幅広く基礎的な技術を磨くことができた他に、飼育管理に関係する床敷材、動物用エンリッチメント、弱酸性水（ソフト酸化水）の検討等を奨励研究の助成により行うことができました。さらに、発生工学技術（体外受精、受精卵凍結保存、トランスジェニック作製）は、池中センター長の多大なるご尽力により技術を確立することができました。この技術は今でも生かされています。

技術課での印象として仕事の面では、研究者はもとより、技術者においても外部評価が必要な時代になりつつあり、大庭課長の勢いに任されて奨励研究や成茂助成基金（研究会開催、渡航費の補助）に採択され、パイオニア的な存在になっていました。その他、生理研の夕食会、動物慰霊祭（直会）、技術課旅行、伊根実験室の実験機器撤収業務、新人歓迎会（お花見）や気の合った仲間とのテニスカンプはとても印象深いものでした。

生理研に赴任したときのひとつの目標として、在職

中に「学位」を取得できるシステムを作ることができるとか、を模索していました。当時の大学では在職中にそのシステムができつつあるため、上司への説明や交渉に当たり学位を取得していないと相手にされないか、と思いつつ、取り急ぎ母校の医学部に社会人研究生として勉強を始めました。しかし、学位を取得した数年後に現在の赴任地に声がかかり残念ですが、目標を達成することができませんでした。

最後に生理学研究所を去って3年が経過しますが、壮年期を迎えた研究所はますます大きく変化していくと思います。技術課も今後の発展を期待しつつ、心よりお祈りします。

桜は散り、そしてまた咲く

首都大学東京大学院 人文科学研究科 人間科学専攻 言語科学分野 尾島 司郎

「人は生まれながらに言葉を知っている。」こう言われると神経生理学者は「あり得ない」と反論するだろうか。それでは「世界中の全ての言語には共通性があり、その共通性は人の脳から生じる。」と言われたらどうだろう。今度は「そうかもしれない」と受け入れる生理学者もいるだろう。しかし突き詰めて考えると、この二つの言い方は実は同じことを意味している。

私が2001年に初めて岡崎（2005年まで柿木研在籍）の地を踏んだときには、言語の専門家である言語学者は最初に挙げたような、時に反発を招きかねない物言いをしていた。私は言語学科で過ごした大学院時代、日々そのような物言いに接していたが、岡崎に赴いてからは、言語学者のよくする言説が脳のレベルでどのような意味を持つのか考えるようになった。そうして辿り着いた考えを周りの若手研究者にぶつけてみると、多くの場合、納得して興味を持ってもらえたように思う。

ここ5年ほどで言語と脳に関する研究には、言語学からも神経科学からも多くの新規参入者があった。5年前は言語学者には脳に関する知識不足が、神経科学者には言語に関する知識不足があり、それぞれが行った研究をお互いが100%受け入れることが出来ないことがあったが、その問題も、最近は急速に解決されつつある。今や「脳と言語」というフィールドでトレーニングを受けた学生はめずらしくなくなり、理化学研究所にも言語と名のつくセクションが新たに2つ創設されている。

今後数年は、単に「言語と脳」というだけでなく、言語の「学習」や「教育」に脳科学で切り込んでいく研究が爆発的に出てくるだろう。日本社会の現状を考えると、老人の言語能力が脳科学の対象になる日も近い。しかし現在の我々の研究レベルでは、この辺りで頭打ちを迎える気がしてならない。

言語と脳の研究に必要な新たなブレイクスルーは何だろうか。私は、今までのニューロイメージング一辺倒の言語研究を改め、脳の計算理論との融合を図るべき

ときに来ていると思う。また、脳をモノとして見る立場をいっそう強めて、脳にかかっている化学的・物理的な制約から、人間の言語に普遍的に見られる制約を導き出す道を模索すべきである。

そのためには、数年前と同じように、異なる分野の間に存在する壁を一つ一つ打ち破って行く過程が必要になるが、これを効率よくこなすには、岡崎の機構の中に、新しいタイプの言語研究室を作ってしまうのが一番ではないかと思う。荒唐無稽で結構！私が生理研で過ごした3年間は、このような淡い期待を抱かせるに十分な、魅力あふれる人々との出会いだった。

生理学研究所一般公開

熊本大学発生医学研究センター転写制御分野 鹿川 哲 史

最近のテレビのサイエンス番組は、一般の方々が関心深いトピックスをCGやアニメーションに工夫を凝らして制作されており大変面白いですね。20年ほど前はサイエンス番組と言えばイギリスBBC放送の吹き替え版でしたが、現在放送されている番組はほとんど日本国内で制作されているようです。これは日本のCG技術の向上もさることながら、日本から多くの一流研究が発信されるようになった裏返しでもありますので日本の科学者の一員として誇らしく思っています。

ところで、皆さんはサイエンス番組を視聴して「現在まだ仮説段階の研究が、すでに解明された新発見のような取り扱われ方をしていること」に違和感を持たれたことはありませんか？私が生理学研究所の神経情報研究部門（現分子神経生理研究部門）の助手を務めていた当時、東京工業大学の石川冬木先生のグループが哺乳類で初めてテロメラーゼ遺伝子を発見されました。通常の体細胞は分裂するたびに染色体のテロメアと呼ばれる部分が短くなります。細胞分裂が進みテロメア配列が短くなりすぎると細胞は分裂できなくなるため、細胞が老化することと密接にかかわっていると考えられています。発見されたテロメラーゼはテロメアが短くなるのを防ぐ酵素です。すなわち不老不死の手がかりなる大発見であり、テレビでも積極的に報道されました。東岡崎前の私の行きつけにしていた散髪屋にはサイエンス番組に興味津々なお兄さんがおられ、この日も私が訪れると待っていましたとばかり質問攻めが始まりました。「鹿川さんも昨日のテレビ見ましたか？いよいよ不老不死の時代ですね。」と、彼は目を輝かしながら昨日放送された番組について蕩々と説明してくれました。彼はテロメラーゼの発見でテロメアの長さを自由に操れる様になったので、人類は不老不死の時代を迎えたと興奮していました。でも、どうも話がかみ合わないのです。私の認識ではテロメラーゼは際限なく増殖を繰り返す癌細胞から発見されたものなので、テロメラーゼを正常な細胞に人為

的に発現させると細胞が癌化してしまう危険性もあるのではないかと慎重に考えていたのです。しかし私は脳研究が専門ですし、昨日の放送で見事に洗脳されている彼に私の考えを理解してもらうのは至難の業でした。この様な私たち二人の間に生じた行き違いは、多くの視聴者に興味を抱かせるように制作された番組制作者の思惑に起因していたように思います。たとえば、ある研究がまだ培養細胞を用いた基礎実験段階であろうとも、サイエンス番組では夢広がる未来が積極的に語られていることが多いのです。言葉の端々まで慎重に聞かないならば、まるで臨床実験が成功したかのよう受け取られることもあるでしょう。視聴者の興味を引き寄せ、番組の視聴率を向上させるための技なのでしょうが、真実の探求をモットーとする科学者としては少しばかり気にかかります。一方で、番組を通じて多くの方々にサイエンスに興味を持って頂くことは大変嬉しいことでもあるわけで、サイエンス番組制作者の方々には大変感謝しています。私は研究で得られた知識は人類で共有すべき知的財産だと思っています。この小さな事件をきっかけに、研究を通じて得た知識を世の方々に正確に伝えることは科学者の大きな使命ではないかと考えるようになりました。

生理学研究所では3年に1度一般公開を開催されています。2000人前後の方々が研究所を参観に来られる一大イベントです。私は電子顕微鏡室に設置された共焦点レーザー顕微鏡の説明を担当させて頂きました。脳のスライス標本をコンピュータ上で立体再構築させシナプス形成や神経回路を解析する技術の説明です。この一般公開の日の為に、技官の前橋さんの協力を頂いて説明用のパネルと5分ほどの説明ビデオを制作しました。テレビのサイエンス番組に比べると小さな規模ではありますが、私なりに社会に対し私達の知識を還元することの出来た有意義な一日だったと思われま

(参考：以下の期間生理研にお世話になりました。)

平成4年12月より平成5年12月まで

生理学研究所生体情報研究系特別協力研究員、うち平成5年1月より平成5年12月まで非常勤の講師

平成6年1月より平成14年7月まで

生理学研究所生体情報研究系助手

平成15年7月より平成17年3月まで

生理学研究所細胞器官生理研究系客員助教授

生理学研究所で大学院生として過ごした思い出

東京大学大学院総合文化研究科・助手 加納 ふみ

生理学研究所設立30周年、おめでとうございます。

私は平成9年から平成14年まで京都大学大学院理学研究科修士課程および博士課程在籍中に生理学研究所に出向し、永山国昭教授（現統合バイオサイエンスセンター教授）、村田昌之助教授（現東京大学教授）の研究室でお世話になりました。更に日本学術振興会特別研究員のポスドクとして1年間、生理研に在籍しています。つまり研究の萌芽期間を生理学研究所で過ごしたわけで、私のように大学院生として生理学研究所に長く在籍した例は、当時ではあまりないのではないかと思います。

私が初めて生理研に来た時は、研究室も立ち上げ当初ということであまり物もなく人もおらず、寒々しい印象がありました。当時は5年一貫性博士課程がありませんでしたので、周りを見てみれば私より年上の方ばかりで同年代がほとんどいないという状況です。かなり寂しい環境からの研究生生活の出発だと、当時は思っていました。また本当に初めての研究室での生活でしたので、手紙を出すというようなごく初歩的なことでもどこで何をすればよいかわからずに立ち往生することもありました。しかし、周りの皆様に親切にいただき、色々なことを丁寧に教えていただいた結果、初期の不安や寂しさが払拭されるようになりました。大学にいる今から考えるとかなり特殊な状況からの出発だったと思うのですが、何も思いわずらうことなく太平楽に過ごすことが出来たのも、生理学研究所を支えるスタッフの皆様、先生方に支えて頂いたおかげだと思っています。この場を借りてお礼を申し上げます。

どんな人でも一番初めに所属した研究室からの影響を、それは研究の進め方や実験手法から実験機の配置、セミナーの進め方に至るまで、受けると思います。私の研究生生活の基礎骨格を形作った生理学研究所での生活は、今思い返すに静かで落ち着いたものでした。空間的にも時間的にもゆとりのある環境で、じっくりと腰を落ち着けて研究を進めることが出来たと思いま

す。今でも研究所の茶色い壁のどっしりしたたたずまいや、広い図書館などを思い出します。本当のところを打ち明けると、若かったが故に静かすぎることにいらだちを感じることもあったのですが、めまぐるしい今の環境を経験してからは研究所での落ち着いた生活は得難いものであったと考えるようになりました。これからも様々な環境で様々な経験をすることになると思いますが、生理研で培った研究スタイルや考え方は根底に残っているはずで、それが良い面に発揮されるよう、精進していきたいと考えています。

私が生理学研究所を出たのは、3年以上も前になります。それから、様々な変化が生理学研究所に訪れたことと思います。もしかしたら私の記憶の中の生理研と現状の生理研は、かなり異なったものになっているのかもしれない。もちろん時代の変化に対応して生理研自身が変容していくことは当然のことだと思いますが、生理研が持っている良さ、私の中では落ち着きという言葉になりますが、が継続されつつもダイナミックに変化されることを切に願っております。

繰り返しになりますが、設立30周年おめでとうございます。更なる発展を祈願いたします。

生理学研究所の思い出

自動車事故対策機構 岡山療護センター 精神神経科 北村吉宏

生理学研究所創立30周年おめでとうございます。私は平成6年4月から二年間統合生理研究施設でお世話になりました。当時は柿木教授と小山先生、宝珠山先生、大学院生二名という非常に小さな研究室でありながら、技官の方々が3人も居られ、岡山大学の精神神経科、電気生理研究室から移ってきた当時は、人的援助の大きさに大変驚かされました。そもそも一般大学医学部の研究室といっても、研究に専念しているわけではなく、病院勤務、臨床の合間を縫いながら、夕方からやっと研究を始めれば良いほうでしたので、朝から研究する、病棟からの呼び出しを気にせず研究が出来るというのは、別世界のことのように感じておりました。さらに、幸いにも柿木教授ご自身も、それまで臨床医としてご活躍しておられ、研究所に移られた直後でしたので、研究テーマも比較的臨床に近く、こういった病気の症状をどう捉えるか考えるために、こういった実験デザインを考えてみよう、という調子で、臨床医から研究者に移る途上であったためか、私にとっては非常に過ごし易い環境を与えていただきました。なにぶん当時は大学院を卒業と同時に研究所にお世話になりましたから、自分の大学院のテーマ以外のことはまったく知らない状況であり、生理学研究所への赴任も、脳磁計が岡山に導入される予定があるから、一度みてこい、と上司に言われて来たという程度の動機でしたから、周囲のスタッフには大変ご迷惑をおかけしたと思います。脳磁計というもの自体当然見たこともありませんし、動かし方も分かりませんでしたから、最初の半年は教授のかばん持ちとしての役にも立たない状況でしたが、その中でもあの気の短い教授が怒りながらも根気強く、夜中まで実験に付き合ってください、自らも被験者として装置の中で数時間耐えて下さっておりました。時には箱根の温泉地で研究の進捗具合を話し合う慰安旅行などもあり、楽しい思い出も作っていただきました。そちらを離れて10年以上経ちましたが、岡山の地にも脳磁計が無事に導入され、柿木研究室で学んだ装置利用が自由に出来るよう

になりました。そちらで脳磁計の基礎を覚えて帰ったことで岡山県内のてんかん診療には大きな利益をもたらしております。岡山の脳磁計はほとんど臨床目的の検査ですが、研究所で作成していた刺激も利用しながら、生理学研究所の仕事が実際の臨床に役立っている一つの証として動かしております。そもそも医療者というものは、一生涯臨床研究を続ける宿命にある職種ですが、研究の方法や理論などは習うことはありません。先輩方のやり方を見よう見まねで受け継いでいくだけでした。生理学研究所では多くの臨床医もおりましたが、それ以上に多くの本当の研究者や技術者が身近におられ、本当の研究デザインとはどのようにするものであるかを体験するこの上ない機会でありました。今後ますます、貴施設からの多くの研究業績とともに、多くの研究的視野を持てる臨床医の輩出が進むことも期待いたしております。

生理学研究所の思い出

北海道大学電子科学研究所 助教授 小山 幸子

生理学研究所在任中は統合生理研究施設（当時）でヒトを対象とした脳磁場脳機能計測に携わっておりました。その間、佐々木和夫先生、柿木隆介先生のおはからいで生理学研究所からUniversity of California, San Francisco (UCSF) の客員研究員として合計3年以上、滞在させていただくことになりました。UCSFには生理学研究所と全く同じ型の脳磁場計測装置があったのですが、その管理状態（したがってデータの美しさも）は生理研のほうが断然、上であったことは大きく印象に残ったことの一つです。これは永田、竹島両技官のたゆまぬ運営努力によるものです。にもかかわらず、San Franciscoで同じマシンが日本のHome Instituteにもあるというと驚かれることも多く、「鹿鳴館時代」いまだ終わらずという感想を持ちました。今後も「鹿鳴館時代」の終幕を近づけるような貢献を目指して日々、努力研鑽していきたいと思っております。

私が生理学研究所に赴任した当時はまだ江橋節郎先生が生理研で研究室を構えておられました。脳磁場計測装置の導入、統合生理研究施設の立ち上げは江橋先生のご尽力によるものです。1996年に東京大学で開催された第11回日本生体磁気学会大会で江橋先生は特別講演をしておられます。ご講演は、PhilosophyとPhysiologyというのは同源の学問であって単に字が似ているだけではないという学問の成り立ちから、現在の研究状況について概括した内容で、大変わくわくするものでした（私の勝手な想像ですが、このような幅広い豊かな教養に裏打ちされたお話は旧制高校教育の賜物ではないかと思えます）。私は、先生の特別講演の直前のシンポジウムで発表をさせていただきましたが、安田講堂のステージから降りると、最前列に座っておられた江橋先生が「オッ」といって右手を上げてくださり、私のようなものまで覚えていてくださるのかと感激いたしました。また、昼食セミナーでもお話を伺うことができました。その時は、暗闇にものを落とすのに街灯の下で明るいからといって見つかるはずもない探しものをするような研究者が多いとおっし

やっておられました。高校の生物の教科書にも掲載されているような定説を確立された先生が、退任に際しても保守性の微塵も感じさせないことにも大きな感銘を受けました。

末筆ではありますが江橋先生のご冥福をこころよりお祈り申し上げます。

生理学研究所の思い出

鳥取大学脳幹性疾患研究施設 脳神経内科 佐久間 研 司

図書館のにおい、地下の実験室のほの暗さ、食堂のランチの味、屋上で見た花火の音。環境雑音のない閑静な高台にある研究所で若いひと時を研究に没頭できたことは、その後の私の人生の指針となりました。1995年の秋に1ヶ月間と1998年から1年間、統合生理研究施設の柿木隆介教授、橋本勲教授のもとで研究をさせていただきました。当時まだほとんど普及していなかった世界最先端の脳磁計での研究は何もかもが夢のようでした。共同利用実験施設である性格上、与えられた実験時間は文字通りフル稼働で実験を行い、終われば次のチームに引き渡す、そのほかの時間は解析装置のUNIXシステムから吐き出される膨大な量のデータとの格闘を繰り返していたわけです。研究室の仲間とはお互いに被験者として協力するとともに実験系の問題点を指摘しあい、月に一度は実験を7時には切り上げて東岡崎駅前ビールや焼酎片手に雑談や実験談義に花を咲かせたことが懐かしく思います。5時ごろになると行き先の相談（密談?）が始まるのですが、決まって行くのはグラタン、手羽先目当ての吉左右（きつそう）でした。今でもお店はあるのでしょうか。

写真では実験を行っている小生の若き日の姿を紹介します。当時の主力機種であったアメリカBTi社37チャンネルSQUID2台に頭部を挟む形で固定するわけですが、実験が白熱してくると、少しでも好条件での記録をしたがために、きつくきつく頭を挟み込んで微



動だにできない体勢で2時間我慢だとか暗算を繰り返させるなどといった動物愛護の団体から怒られそうな過酷な状況になっていきました。被験者をしているときなどは、「今、東海地震が起きたら頭がつぶれてしまう」とヒヤヒヤすることもあ

りましたが（実際小さな地震が起きたこともありましたが）、今では笑い話です。この写真を見ているとそうした当時の厳しい中にも笑いの絶えなかった実験室風景がよみがえってまいります。

研究は金属類の持ち込みのできない脳磁場計測室でニオイ刺激をする実験を行っていました。無理な注文にもかかわらず、ゼロから刺激装置の製作を短期間で完成していただき、その後も刺激および記録条件の維持などに力を尽くしてくれた技術課の大庭明生課長をはじめとして永田治さん、竹島康行さん、伊藤嘉邦さん達の高い技術力の賜物で円滑に研究が行えたことも感謝を申し上げないわけにはまいりません。"Chance favors only the prepared mind-幸運の神様は、よく準備した人にもみ訪れる"とはLouis Pasteurの言葉です。生理研から発信される数々の世界的研究成果は決して偶然の結果ではありませんが、それをサポートし実験環境を整えてくれる人たちがあればこそであることは間違いのない事実です。

本稿の執筆中、江橋節郎先生の訃報に接しました。思い出深いのは、今も続いているでしょうか、夏の所内草取り作業に参加した際に歴代所長、機構長の先生方が率先してご参加になり、江橋先生も手袋をし、腰にタオルをぶら下げて草取りに専念をされていました。その後のバーベキューでも皆と楽しく歓談してらっしゃるのをお見かけして、華やかなご業績から厳格で近寄りがたい方だと勝手に想像していたところがあつたのですが、その温かみのあるお人柄に驚いたものです。こうした上下のない人の交流が生理研の底力になり30年間絶え間ない進歩を続けられたのだと感銘を受けました。この場を借りて、ご冥福をお祈りいたします。

生理研を離れて7年になりますが、当時の思い出は私の五感の中に染み付いていて今でも昨日のように思い出されます。30周年、誠におめでとうございます。今後、100年、200年と"Seiriken"が世界の生理学の中心施設として益々発展されることを願っております。

生理学研究所の思い出

獨協医科大学・医学部 分子細胞生物学 白瀧博通

この度は、生理学研究所創設30周年おめでとうございます。生理学研究所で仕事をさせて頂いた者として、生理学研究所の設立ならびにこれまで運営にご尽力頂いた諸先生方、事務方の皆様のご苦勞に感謝申し上げます。私は、平成4年から8年までの約4年間、能動輸送部門の助手として、小幡先生、江橋先生と同じ二階フロアーで研究をしていました。

私と生理学研究所との出会いは、私が研究生として所属していました神大第一生化学の高井先生が、能動輸送部門の客員教授に就任され、その部門の任期付き助手にとのお話を頂いたのが発端です。もともと、基礎医学研究を二年程して東大病院に戻るつもりでおりましたが、途中下車のつもりでもう少し基礎医学研究をやってみようかとの軽い気持ちで能動輸送部門の助手になりました。以来、基礎医学研究の道にどっぷり入り込み、現在に至っております。今から考えますと、生理学研究所との出会いがなければ、公私ともに自分の人生も大きく変わっていたような気がします。このように生理学研究所との出会いは、私の人生を大きく変えましたが、また多くの方々との出会いの機会を私に与えてくれました。紙面の関係で全てを書けませんが、研究室の立ち上げ時、何度も研究室においで下さって励ましのお言葉をかけて頂いた浜先生。テニスのお相手をして頂いた山岸先生、岡田先生。同じフロアーで何かと相談にのって頂いた小幡先生。研究室立ち上げからずっと仕事をサポートしてくれた山本さんなど、数え上げれば切りがありません。この場をおかりしてお礼申し上げます。また、江橋先生には、研究室が同じフロアーであったこともあり、先生の研究室で奥様お手製のお食事を頂くなど大変お世話になりました。実は、私は、東大で江橋先生の最終講義を受けた学年であります。最終講義では、黒板に張られた一枚の模造紙が唯一の講義資料でした。その模造紙には筋肉の格好をした絵の中に色々なイオン記号が書かれており、ひときわカルシウムイオンが大きく書かれていました。江橋先生は、その模造紙を前に細胞機能にお

けるカルシウムイオンの重要性を力説され、先生の研究者としての生き様が凝集されたすばらしい講義をされました。その江橋先生と生理学研究所で約10年ぶりにお会いして先生が東大退官後も研究室で夜遅くまで精力的に研究されているのを拝見し、いつしか江橋先生より遅くまで研究をすることが当時の私の目標になっておりました。ただ、それがあだになったことがあります（もう時効ですので、始末書の提出はご勘弁下さい）。二階フロアーに誰もいなくなった夜の三時頃、朝から延々とコールドルームにこもって調整したサンプルのSDS化の際、うかつにもガスコンロにかけていたサンプルチューブと水の入ったトレイを空焚きしてしまい、お湯共々チューブも跡形もなく無くなり、一日の苦勞が二階フロアーに充満した煙と化しました。その日は、江橋先生より遅くまで研究をすると言う目標は達成されましたが、何の研究成果もあげられず正門のところに出没するコロコロした「たぬきの親子」に見送られて悲嘆にくれて帰宅しました。幸い大事に至らず、今となっては良い思い出になっています。ところで、正門のところ「たぬきの親子」は今でも出没するのでしょうか？

さて、現在、私は生理学研究所から遠く離れた栃木県で研究を行っておりますが、未だに生理学研究所とは何かとご縁があります。テニスなどをご一緒した月田先生の研究室で助手をしていた伊藤君が、本年4月から私の教室の講師として、また、超微小形態部門でポストクだった山内君とパート技術員だった中館さんが、助手とパート技術員として私の教室に所属しています。私の人生の岐路にあった生理学研究所であることを考えると、現在、生理学研究所と関わりのある教室員と研究を行っておりますのも因縁めいたものを感じます。

最後に、生理学研究所でお世話になった多くの皆様にあらためてお礼申し上げますと共に、生理学研究所が生命科学の情報発信基地として今後もますます発展されることを願っております。

生理研30年の歩みに寄せて

瀬尾みち

生理研創設30周年おめでとうございます。

思い起こせば、大阪吹田の国立循環器病センターに厚生技官として勤務していた時、大学時代のゼミの恩師である八鹿寛二教授に誘われて、電顕の神様と尊敬されていた濱清教授に生理研の超高压電顕を見学させていただいたのがきっかけで、昭和55年12月から勤めることになりました。それ以来、平成10年3月まで17年3ヶ月の間、技官としてお世話になりました。

神経情報部門（金子研）は1980年12月～1990年5月、高次液性調節部門（丹治研）は1990年6月～1995年3月、統合生理研究施設（柿木研・伊佐研）は1995年4月～1998年3月まで出向しました。金子研では実験のノウハウだけでなく、データ整理・カード作成・学会での発表の仕方など、技官としての基礎土台を一から教えていただきました。17年3ヶ月という長い間、“迅速・的確・正確に”をモットーに、ベスト技官を目指してやってこられたのも、この基礎があったからだと思えます。

長い技官生活の中で、最も思い出深く貴重な体験は、1988年7～8月までアメリカ・ノースウエスタン大学へ海外出張させていただいたことです。折角、開かれた技官の海外出張の道が、最近徐々に狭まっているようなのが残念でなりません。学生時代は最も苦手だった英語ですが、多くの外国人研究者と関わり、逃げればかりはいられなくなりました。必要に迫られ、ラジオ講座をはじめ、大金を払って英会話学校にも通いました。今でもbroken英語ですが、物怖じせずbody-languageを交えながら、何とか気楽に話せるようになったのも、海外出張で得た大きな自信のお陰だと思えます。

生理研は常に多くの外国人研究者が訪れ、共同研究をされていますので、この恵まれた環境を大いに利用しない手はありません。退職する時に 技術課プロジェクトの一環として、外国人研究者を講師とした英会話講座を開いては如何かと提案しましたが、今では、大学院生を対象に無料で英会話講座が開かれており、

技官もこの講座を安価な受講料で受けられるそうで、うらやましい限りです。

17年間働いた間に日本内外を問わず、とても多くの方々と知り合い、友達になりました。共同研究・セミナーで来所された他大学の先生・技官・事務の方々を始め、アメリカ・ハンガリー・スウェーデン・イギリス・中国など世界中の人たちと、今もメールで近況を報告しあっています。今後いつまでもお付き合いしていけたら良いなと思っています。

生理研も技術課もこの10年で随分様変わりしたと思いますが、新たな歴史の一步を踏み出され、これからも末永く発展されますことを心よりお祈り申し上げます。

岡崎の思い出

立命館大学 情報理工学部 高橋 卓也

私が岡崎で過ごしたのは、平成9年9月からで、平成15年4月に立命館大学に移るまでの5年半ほどの期間です。

私の場合、平成6年に東大で助手になって以来、国家公務員として助手の時代が9年、その間の組織変更などで6回も所属が変更になり、これだけ助手で変わったのは珍しいのではないかと自負？しております。

生理研に赴任したのは、東大の広域専攻で助手をしていた教授の赴任に伴うもので、最初は超微小に所属し実験室の片隅で計算機を使って生体高分子の構造機能相関に関する理論的な研究を主にしておりましたが、その後、基礎生物研や統合バイオサイエンスセンター、そして計算機センターへと4回所属が変わり、最後は、新しい建物に個室を与えてもらえるような待遇に変わりました。

さらに平成14年の半年間は、オーストラリア国立大学へと国費留学させていただき、非常に感謝しております。これもオーストラリア国立大学のチャネル分子シミュレーションの研究者を教授に日本に呼んでいただき、交流があったお陰です。滞在したのはキャンベラで生憎冬だったため非常に寒かったのですが（結果として3シーズン連続して冬となりましたが）、滞在先機関はオーストラリアで唯一の国立大学で、非常に恵まれた環境でした。例えば研究教員の講義のDUTYが年に集中講義1つだけであったり、豊かな議論のための休憩スペースがあったりというのがまず印象的でした。ただ研究用のマシンなどはやや貧弱で、日本の最新鋭のPCなどに比べると、大分劣りますが、そこを研究者の努力で補って効率的に論文を生産していたようです。

生理研で思い起こすのは、まず談話会が定期的開催され、所内での横の交流も図られていたことです。そして技官組織が充実しており、研究サポートがしっかりしていたことは、私の経験範囲では、特筆すべきレベルであったように思います。

研究環境は、教育や管理など研究以外の仕事が少な

かったことが非常に印象に残っています。また専門の化学・生物・物理系のジャーナルがネットや図書館で容易に手に入り、今となっては有り難い環境として思い起こされます。図書館自体も非常に静かな上にスペースに余裕があり、個室や休憩のためのソファなどが深夜まで使えたのは理論計算を生業とする私にとっては特に有難いものでした。

生活環境としては最初3年ほどは美合住宅に単身赴任で住んでおり、狭くて古いため、なかなか家人が来てくれないという問題がありましたが、東京時代に比べれば通勤時間が劇的に短縮され、家賃も駐車場込みで経済的で非常に仕事と生活の面ではプラスでした。その後、竜美の宿舎に入居する権利が生じたため家賃はやや上昇しましたが、広くて通勤や生活にさらに便利な宿舎に住めたのは非常に快適でした。特に新しくできた西武とジャスコのモールが近いため、家人も訪れやすくなったのは良かったかもしれません。岡崎は住環境としては、非常に快適であったことも、現在の冬寒く、夏暑い、京滋エリアに住んでからは懐かしく思い起こされます。さらに自然環境も豊かで、暗闇溪谷に、超微小の研究室で蛍を見に行ったことも懐かしい思い出ですし、海まで車で30分くらい行けば夏は潮干狩りができたりというのも楽しく思い起こされます。

今は私大で講義、卒業研究3年生と4年生各8人、など教育や運営会議、高校へ出張授業など義務が非常に多く、学部学生や院生の就職のため企業周りなどをしなければならず、基本的な個人研究費も少なく、公的研究費にもなかなかあたらず、いかに研究において恵まれていたかが、ひしひしと感じられます。ただ独立行政法人化により、機構の状況も、変わりつつあるという話を聞くと、研究桃源郷というのは、やはり、なかなか享受しえないものであるという感慨を抱きます。

30周年の記念を祝し、ますますの生理学研究所の発展を心より願っております。

生理学研究所の良さ

東北大学大学院情報科学研究科 坪川 宏

創立30周年おめでとうございます。私は、1999年4月から2004年3月まで5年間お世話になりました。所属していたのは、脳機能計測センターの生体情報処理室（現在の生体情報解析室）というところで、実験室は一階廊下の突き当たりの部屋でした。当時は、どちらかというと夜型の生活をしており、廊下の奥に夜半過ぎまで明かりが灯っていることから、上の階（特に5階あたり？）の皆様には「飲み屋の赤提灯のようだ」と言われたことがありました。

月並な話ではありますが、私も他大学へ異動してから生理研の良さを再認識しています。動物施設、計算機室などのサポート体制の充実や、独立した技官組織の存在、一流の教授陣と自由に議論できる雰囲気など、数え上げればきりがありません。中でも、私が特に強く感じているのは、「自分のスタイルで研究を行うのに適した環境であった」という点です。ここで言う「スタイル」とは、単に研究の方法や対象とする標本の種類という意味ではなく、物事の見方・考え方（研究の切り口？）といった漠然としたものです。何故そう感じるのか良く分かりませんが、研究に集中できる時間が比較的豊富で、あまり干渉されなかったからかもしれません。研究所全体が程よい緊張感に満たされていたので、怠惰になってしまうこともありませんでした。こういった「良さ」は、もちろん大学などでも謳ってはいるのですが、生理研と比べると現実にはまだまだ不十分です。創立に関った諸先生方をはじめ、これまで研究所の運営に携わってこられた多くの先生方による努力の賜物なのだろうと思います。この「良さ」を引き継ぎ、他の研究教育機関へも広めてゆくことが私たちの世代の義務なのかもしれません。

生理研の中でも、近年は脳・神経系の生理学を行う方が増えてきたと思います。大学をはじめとした研究教育機関では、法人化以降、いわゆる学際的研究を行うことがこれまで以上に奨励されているように感じますが、神経科学は、正に学際性の高い研究領域として発展が見込まれる1つの良い例でありましょう。すな

わち、脳・神経系の仕組みと働きを正しく理解して知見を我々の生活に役立てるといった共通の目的が掲げられ、生理学、生化学、解剖学、など生命科学の分野だけでなく、数物系、社会科学系など広範な領域の研究者を巻き込みながら展開しているわけです。そこには必然的に大きなトレンドのようなものが常に存在していて、近年では、新規チャネル分子、神経回路形成と機能発達、運動制御とサイバネティクス、視覚情報処理と心理物理、高次脳機能と神経疾患、などが思い浮かびます。生理研では、現在、これらのほぼ全ての領域をカバーするように教授陣が揃っており、総合的に研究が推し進められているのではないのでしょうか。

私にとって、生理研はファームのようなものでした。37歳という比較的高い年齢での赴任でしたが、生まれて初めて自由に使える実験室を与えられ、多くの先生や技官の方々が支えて下さったおかげで自由に研究ができました。失敗やトラブルも多かったですが、前述のように自分のスタイルで仕事が進められたので、結果としてかけがえのない研究の「種」ができ、そのいくつかには芽が出つつあるように思います。これからは、その芽を枯らさないように大事に育ててゆくわけですが、孟母三遷といわれるように、研究の段階や方向性にに応じて、最適な環境を提供してくれる場所を選んでゆこうと考えています。

現在は、情報工学系の部局に所属していますが、ここにも脳・神経系について研究したいという学生は結構います。そこで、彼らに脳・神経系の持つどのような機能に興味を持っているかと尋ねてみると、およそ8割の学生が記憶や学習と答えています。しかしながら、彼らの大半が無意識のうちに思い描いている神経細胞とは単純なMcCulloch-Pittsモデルであり、記憶・学習のメカニズムとはおそらくパソコン上で作ったニューラルネットワークの自己組織化なのです。従って、このような学生達に生理学の手ほどきをし、動物から本物の脳を取り出して見せ、本物の神経活動を見せて仰天させる（？）というのも私の仕事の1つとなって

います。

最後になりましたが、これからも生理学研究所に多くの優秀な人材が集まり、生理学研究の中心として国際的に益々発展されますよう、心よりお祈り申し上げます。

生理学研究所の思い出

分子科学研究所分子スケールナノサイエンスセンター・助手 長澤賢幸

このたびは創立30周年を迎えられました誠におめでとうございます。私が生理研に籍をおいておりましたのは今から4年前であります。当時はまだ山手地区建設中であり、統合バイオサイエンスセンター永山研に博士研究員として所属していた私も、明大寺地区生理学研究所に通わせていただいております。

私のこれまでの専門分野は遷移金属錯体化学で、新規錯体合成や、その応用としての生体内金属酵素活性中心のモデル化合物合成を目的として進めて参りました。基礎医化学とはそれほど相関性のないそんな私が生理研に籍を置かせていただく事になりましたのは、永山教授との出会いにあります。当時、私はD3で学位取得後の去就も定まらない中、名古屋大学で開かれたCOE国際会議において、学位論文の主内容でもある多核金属硫黄クラスターの合成をポスターセッションにて発表させていただく機会を得ておりました。私が当時扱っていた多核金属硫黄クラスターは分子量が1000-2000程度の単分子で、骨格がキュバン型やシート状で溶液内から結晶として単離が可能というものでした。会場にて何人かの方々には発表内容について説明をさせていただいていたところ、一人の白髪で帽子を被った先生より「ああ、こういう化合物こそ、私が探していたものなんですよ。」と声を掛けていただきました。その方こそ永山先生で、その後一通り説明をさせていただくと、先生より、このように電荷密度が大きくて構造的にはコンパクトなものを電子顕微鏡でDNA配列を直接的に観測する際のシーケンサーにしたいと考えているのだから、応用の可能性はないだろうかと質問をいただき、その場でディスカッションが始まりました。錯体単分子の応用といえば金属周りの配位環境や金属中心の酸化状態に依存する有機金属的な発想しかなかった当時の私にとっては、先生のように化合物の骨格そのものは安定に保持させたままで、骨格内の構成原子を変える事で電荷密度の差を生じさせ、電子顕微鏡内での濃淡によって分子識別をするという発想は極めて新鮮なものであったと記憶しており

ます。その後、先生と当時の私の指導教官との間でも研究談義が進み、後に私は永山研のポスドクとしてDNAシーケンサー分子の合成をする道へと繋がって参りました。しかしながら、研究を進めるにあたっては、高い対称性をもつキュバン型クラスターをいかにして一本鎖DNAへと導入するかが問題で、その方法の一例としてはキュバンの一部にDNAリンカーとなる有機置換基を導入するなどが考えられましたが、実際に合成に取りかかると、一ヶ所だけリンカーを導入し対称性を崩す事により骨格内部に電子的不均衡が生じてしまい、骨格保持ができなくなったり、合成したキュバン型化合物が酸素や水に対して不安定であるなど、様々な困難が立ち上がって参りました。そのような中でも、永山先生はすべての結果を受け入れて励ましてくださり、また、別方法の提案や研究に前進があった場合には好奇心をもってディスカッションを進め、化学合成についてはすべて私の技術力を信頼してくださるなど、非常にノビノビとした環境で研究をさせていただきました。現在は分子科学研究所の助手として錯体化学を基盤とした研究をしておりますが、永山研に所属した期間の研究生活の思い出は薄れることなく、また、所属研究室が永山研と同じく山手地区という事もあり、いまだに交流を持たせていただいておりますのも私の幸運であると存じます。また、機構内ソフトボール大会でもメンバーとしてお声を掛けていただいた事もあり、先生と研究室のみなさんと一緒に試合に参加させていただいた事も楽しかった思い出となっております。試合後、先生の差し入れでバーベキューを開いていただいたのですが、ただでさえ豪華なバーベキューを楽しませていただいているにもかかわらず、さらに先生はチームの全員に高級国産マツタケを網焼きにして振舞われ、私個人にとっては後(いまのところ)にも先にもない貴重な味覚経験をさせていただいたとつくづく感謝いたしております。今後も分子研に籍をおく間、もしまた声を掛けていただく機会がございましたら、ソフトボールで戦力とならないな

らば、せめてバーベキューだけでも喜び勇んで参加させていただきたく思っております。

取り留めのない思いで話しとなってしまいました
が、最後に、私が生理研所属時代にお世話になりました先生方、関係者の皆様への感謝に併せ、素晴らしい先生方と研究スタッフ、研究環境が整っている生理研が、今後増々の発展をされます事をこころからお祈り申し上げ、お祝の言葉とさせていただきます。

生理学研究所の思い出

九州大学薬学研究院 西田基宏

私は2001–2003年の2年半、生理学研究所・統合バイオサイエンスセンターでお世話になりました。この2年半という短い期間にあった「研究体験」や「いろんな人との出会い」はかけがえのないものであり、今でも私の中で大切な宝となっています。

私と生理研との出会いは5年前（2001年）、博士課程を修了したばかりの私に森泰生先生から「一緒に仕事してみませんか？」というお誘いのメールをいただいたのがきっかけでした。当時、東京大学薬学部の薬理学研究室でGタンパク質シグナリング経路の解析をテーマとしていた私は、心肥大形成に関わるGタンパク質共役型受容体を刺激することで生じる持続した細胞内Ca²⁺濃度上昇に注目しており、Ca²⁺供給を担う細胞膜上のCa²⁺チャンネル（TRP）に興味を抱いていました。森先生と初めてお会いした際、直感的に「ここでの研究経験は自分にとって絶対プラスになる」と思い、森研究室で仕事してみようと思を決心しました。生理学研究所は、実験施設、研究に対するアクティビティー、セミナー・勉強会のレベルの高さ、どれをとっても本当に素晴らしいものばかりでした。あまりの研究環境の充実度に対し、「ここで研究成果が出せなかったら、どこに行っても研究者として通用しないだろう」という気持ちが自然と湧いてきたのは事実であり、ある程度のプレッシャーを感じながら実験に集中できる絶好の研究環境であったと思います。ラボにいる時間も自然と長くなり、山手一号館8階が「不夜城」のようだと冗談交じりに言われたこともありました。森研では、Ca²⁺透過型チャンネル（電位依存性・受容体作動性など）の分子生理学研究を幅広く行っており、新規チャンネルの生理的役割解析やアクセサリタンパクとしてのチャンネルの役割の確立に関連した仕事に従事させていただきました。また、他の研究室（井本研・河西研・岡村研・坪川先生・毛利先生など）との合同セミナーや研究会を通じて多くの先生方と知り合うことができたことも、私にとって大きなメリットだったと思います。学会では絶対に聞けないような研究の裏話や笑い話な

どを、目上の先生と気軽に本音で話すことができたのは、本当に大きな収穫でした。

生理学研究所が今日、世界の最前線で研究を続けられている背景には、非常にしっかりした技術職員が備わっていることに他ならないと思います。技術職員の方々は、研究所の研究発展を真剣に考え、良い研究環境づくりのために日々責任をもって仕事されていました。期限が決まった仕事を期限内に済ませるために、休日・祭日の早朝または深夜に突然研究室に現れて細胞の世話をする姿には、プロとしての意識の強さを感じました。（私の見間違いかもしれませんが）大庭課長が深夜、ステテコ姿であわただしく事務室とコピー機の間を往復されていた姿も今となっては懐かしい思い出です。こうした技術職員の「本気」で仕事されている姿が、我々研究者や大学院生への大きな刺激となり、研究室一丸となって仕事を完成させようという「一体感」を作り上げ、最終的には良い研究成果に結びついていったことは言うまでもありません。お世話になった技術職員の方々には、今でも本当に感謝しております。

ところで、当記念誌の執筆するにあたり、岡崎生活を回想した時に真っ先に出てきたキーワードは「引越し」でした（私生活もすべてあわせると、2年半で5回引越しをしたことになります）。特に2回のラボの引越しを通して、実験室の立ち上げに参加できたことは私にとって非常に大きな経験になったと思います。統合バイオサイエンスセンター山手1号館に移転した当時は、本当に「何もない」状態だったことをよく覚えています。一日に何度も生理研と統合バイオを往復したことも今でも懐かしい記憶として残っています。ただ、研究環境を自分達で自由にアレンジできたこと、毎日8階や屋上から岡崎市の素晴らしい夜景を見渡せたことなど、何もないからこそ得ることができたメリットもありました。また、同じ階の岡村研究室の人々と一緒に、酒を片手に研究について語り明かしたことも今では良い思い出です。

最後になりましたが、学生上がりで研究所に赴任したばかりの若輩者を、温かく御指導・御鞭撻くださいました生理学研究所・統合バイオサイエンスセンターの諸先生方に厚く御礼申し上げます。

生理学研究所での思い出

Postdoctoral fellow, The University of Iowa 原 雄 二

このたび生理学研究所30周年を迎えられますこと、心よりお喜び申し上げます。

私が生理学研究所にお世話になるきっかけは、森井孝先生(現：京都大学エネルギー理工学研究所 教授)より、当時生理研助教授に在任されていた森泰生先生(現：京都大学工学研究科 教授)をご紹介いただいたことでした。総合研究大学院大学博士課程に1999年4月に入学してから2002年3月に学位取得後、同年4月より統合バイオサイエンスセンター非常勤研究員として採用していただき、2003年7月までの計4年半生理研に所属させていただいておりました。

総研大に入学した当時、応援していた中日ドラゴンズが開幕11連勝を挙げるという快挙を達成しており、私も意気揚々としていました。しかし修士時代は実験よりもテニスに打ち込む時間が多かった私にとって、世界の最前線の研究所である生理研での研究生活はまさに衝撃的でした。特に森先生、井本先生をはじめ、若森実先生(現、京都大学工学研究科 助教授)、中井淳一先生(現、理化学研究所脳化学総合研究センター)からの研究報告会などでの的確かつ手厳しいご指導は、軟弱な私には大きなカルチャーショックでした。森先生より研究対象として与えていただいたCa²⁺透過型TRPチャンネルは当時活性化機構が分かっておらず、大きな謎とされていました。この研究が海外のグループと競合しているということが分かってからは、カルシウム測光機(ARGUS-20)を愛機としてひたすらチャンネルの活性測定を重ねる怒涛の実験生活でした。忙しいときには生理研5階の測定室にわが部屋のように寝泊りし、(本当はいけなかったと思いますが)地下一階にあったシャワー室をこっそり利用した生活が懐かしく思い出されます。そのような研究生活を続けているうちに、入学当時は黒光りするほど日焼けしていた私の体はいつのまにか脱色してしまい、気づいたころには真っ白になっていました。

生理学研究所では研究の厳しさだけでなく、労を惜しまず手を動かすことの大切さ、発見をした際の喜び、そして世界の第一線での競争とはどのようなものかを教えていただきました。森先生をはじめ生理学研究所の諸先生方の、研究に対する情熱に間近で接したことは私の大きな財産となっています。

最後になりましたが、常に世界の最前線を歩んで来られました生理学研究所の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。

生理学研究所での8年間

南 定 雄

今から三十数年も昔になるが、会議を聞いているように言われて補助椅子を出して座った。この会の正式な名称は知らないが生理研の設立準備会で、山岸先生、亘先生、金子先生のほかに数名の先生が集まっておられたように思う。技術課創りの議論もされていたが、講座付き技官の私には関心がなかった。その後、生理研の建築が始まったところに、防音室の建築仕様や実験設備の機種選定を手伝うことになったが完成後は遠くなっていった。

生理研の大平仁夫技術課長に別刷りその他の資料を持って出向くよういわれたのは、昭和63年5月末でした。創設の理念に沿って数名の技官たちと技術課を創り上げられた話や課の現況を聞かされた。その後、12月までに12通の連絡をいただいているが、面接の連絡では、江橋節郎所長、全教授、管理局から部長はじめ……と驚かされたり、ほかの連絡では繊細なお心遣いのなかにも厳しい要求や期待が書かれており心細くなった。

昭和64年1月 生理研に赴任したが、講座つき技官の期間が長く、課としての活動は初めてで勝手が違い大平課長にはずいぶんご心配をお掛けしたと反省しております。江橋所長には課長のもとで真面目にやってみてもらえばよいと言われたが、時折、廊下から聞こえてくる所長の大声に震えあがった。

平成2年3月 大平課長は名誉技官の称号を受けて退官された。課長からは技術課の体制はできた。後は技術力を高めること、国内でトップクラスの技術集団をつくることと言われていた。私は集団より個人の技術力が大切で、職場は生理研だけでなく、どこへ行っても安心して任される一途な技術者を目指すべきだと考えていた。

技術課が関わる技術領域は広く、専門の異なる技官の技術レベルを評価し、指導することは班長、係長の職階制を活用しても無理であった。各技官には自己評価と自主研鑽で専門分野の免許や資格の取得を促した。自主研鑽のもとで公務員上級試験、電気主任技術

者、総合無線通信士、コンピュータ関係など各種の免許や資格を取得し、当人はもとより課のなかで自主研鑽の気運が高まった。さらに、科学研究費の申請に技官が応募できることを知るや、2名が申請してともに採択され技術レベルの高さが公に認められることとなった。一方、課としても助成等を申請し、岡崎商工会議所会の文化振興助成や成茂神経科学研究助成に採択され大平課長時代からの課活動の実績が認められた。私の退職後、大庭明生技術課長は持前の実行力でこれらの申請を強力に勧め、技術研究会では採択課題の発表会を企画されるなど技術の向上に努められている。

平成3年12月 濱 清所長が着任され、江橋前所長と同様に技術課の活動にご理解と助言、多大なご支援をいただいた。所長の期待は教官をしのぐ専門の技官であれと大きかった。濱先生自身が標本作りを習得するために、ある衛生検査技師のもとへ通われた話もお聞きした。

技官の技術研修に海外出張をご相談したところ、教授連絡会で検討していただくことになり、教官の出張時に技官の同行や経費の確保に努力したいとの約束をいただいた。その後、技官の研修や技術指導など海外出張の機会は多くなった。

技術課長の重要な業務に課の人事があるが、定員要求は認められず定員削減の割り当てで部門への技官の出向ができない状況になってきた。そのようななか江橋教授の研究に組まれている技官を戻していただくなどして調整したが、一部の客員教授は都合のよい要求を強引に通し、通そうとされたこともあった。その客員教授のもとで技官の技術がどれほど活かされ、どれほどの研究をなされたかを聞くことなく私は退職した。

課長の仕事は、引継ぎを受けたほかに沢山あった。最初のうちは課長の業務かと考えたが、そのうちに、研究を支援する全ての仕事が業務であると思いつた。その結果、間口は広がり、営繕工事、各種研究会、見学等の調整や予算執行の補助さらに事務補佐員の人

選・配置換えなど人事面でも手伝うことになった。最初はおまけのつもりでも回を重ねると業務の1つになってしまい責任もかぶることになった。事務補佐員の職場放棄ともとれる言動があったときに補佐員に係る責任は課長にあると厳しく追及された。

勤務時間中は座っていることが少なく、所内や機構の関係者の間を動き、納得のいく研究環境の改善・維持に努めたつもりである。事務の方々のあいだでは、課長周辺は落ち着かず忙しい職場と嫌われていたらしいが、受付や技術課室の方々には、江橋文子先生のそれほどではないにしても理解と多大なご協力をいただいたと感謝している。

平成6年3月、生理研の設立にご尽力された勝木先生が逝去されました。合同葬には技官たちと出向き、分担の持ち場を精一杯手伝った。その年の秋、創立時に植えられた記念樹の写真を、濱所長が毎年送られていると初めてお聞きした。手紙を丁寧にされる先生宅ではそのたびに生理研が話題になり、大切に保管されたに違いない。私ごとでは、たまたま電気魚の実験を見せていただき、その翌日から勝木先生に直接あるいは間接的に36年間ご指導を受けてきました。

平成9年3月、私は退職し、その後、大庭技術課長は大平体制を維持しつつ、未曾有の法人化に対処されているがその激変への労苦をお察し申し上げます。

生理研へ転勤して8年間、大過なく勤められたのは、確立された課の体制のうえに、技官各氏、所長はじめ教官、事務職員の技術課へのご理解、管理局関係者のご協力があったることと感謝しております。

(元生理学研究所 技術課長)

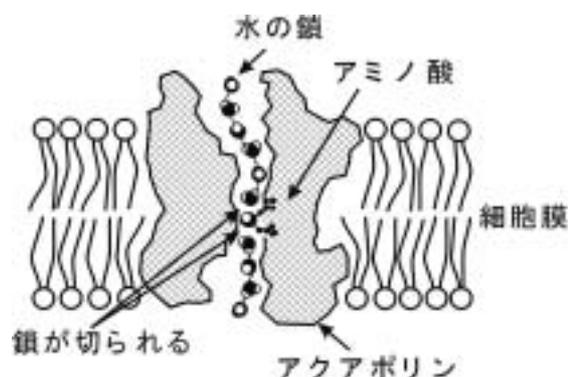
一期一会

米国マサチューセッツ工業大学・リサーチサイエンティスト 村田和義

生理研創立30周年おめでとうございます。私が超微小形態生理学部門の助手として生理研にお世話になりましたのは、1998年から2001年の3年間でした。その当時私は95年から開始した世界初のアクアポリン構造解析プロジェクトの最終段階にいました。今でこそポピュラーな膜たんぱく質のアクアポリンですが、その時はまだアクアポリンという言葉すらなく、この赤血球膜に多量に存在し水分子だけを効率よく通過させる28kDaの膜たんぱく質のことを、“チャンネルを作っているらしい膜結合たんぱく質”ということで、“CHIP28”と呼んでいました。これはのちに発見者のAgre博士によってアクアポリン1と分類されます。大きき数ミクロンのアクアポリン1の二次元結晶からクライオ電子顕微鏡を使って試料傾斜60度までの構造データ（電子顕微鏡像と電子線回折像）を収集し、最終的に3.9 Å マップを得ました。しかし、電子顕微鏡では物理的にデータを収集できない角度領域があることと電子線による損傷効果、二次元結晶が持つ非対称な構造的性質から、マップはかなり歪んだノイズの多いものでした。これを比較的構造が保たれている膜貫通部分を中心に、芳香環をもつアミノ酸を目印にして原子モデルを組んでいきます。構造を決定するための予備知識としては4つ、アクアポリン全配列の前半と後半が相同（2回の繰り返し構造）で、それぞれが膜を3回貫通し、その2番目と3番目の膜貫通部分の間の親水性ループにN-P-A（アクパラギン-プロリン-アラニン）配列を含み、最終的にN末とC末が細胞質側にあるということでした。

プロジェクトを始めてから4年、試行錯誤の末ようやく α ヘリックスが膜を合計6回貫通し、さらに二つの短いポアヘリックスがその中心でそれぞれのNPA配列を向き合わせて縦に並び7番目の膜貫通領域を作るという現在のアクアポリンの構造に行き当たりました。そしてこのポアヘリックスと1、6番目の膜貫通 α ヘリックスとの間に水分子サイズのパアが形成されていることを突き止めました。しかし、論文を書き始め

た矢先、どうにも手が進まなくなっていました。というのは、この結果ではアクアポリンはただの“分子ふるい”“だったということが終わってしまうからです。”本当にそれだけなのか？何か他にもっと生理学的な意義がないのだろうか？、といろいろ文献をあさっていたある日、その当時機能協関部門におられた老木先生がわざわざ私を訪ねて来て下さり、アクアポリンの魅力をや々と語って下さいました。先生曰く、「こんな面白いチャンネルは他にはないんですよ。だって明らかに電化を持ったもの（ここでは水分子）が膜を通過しているというのに電気生理では全くこれを検出することができないのですから。アクアポリンの中に、通過する水分子間の水素結合をいちいち切るような仕組みがないとどうにもこのことが説明できないのですがね…」。もっぱらポアの形や表面の電化にしか目が向いていなかった私ははっとさせられました。そして先生が仰ったような構造がないかどうかモデルを何度も眺めなおした末見つけることが出来ました。縦に並んだ短い2つのポアヘリックスはそれぞれポアの中心にN末側を向けて、さらにN-P-Aの中のN（アスパラギン）で水分子を捕まえるように並んでいたのです。興味深いことにこれは前年にMacKinnon博士のグループがサイエンスに発表したK⁺チャンネルの機構を説明するポアヘリックスの向きとは逆だったのです。彼らは、ポアヘリックスがC末側をポアの中心に向けて配置することで、Kイオンの電化を中和すると



アクアポリンの特殊な機能を説明した概念図

主張していました。それとは全く逆のポアヘリックスの構造が目の前のアクアポリンの中にあったのです。つまり、アクアポリンでは、このN末側をポアの中心に向けたヘリックスが分子を中和するためではなく、通過する水分子間の水素結合を一つ一つ切る役割をするのではないかと推測できました。このようにして、この世界初のアクアポリンの構造解析は、イオンチャネルとは異なったポアヘリックスの巧妙な仕組みを盛り込んで2000年のネイチャーのアーティクルに掲載されました。そしてそのあと、動力学的な分子シミュレーションでもこのことが確認され、人々に認知されるようになりました。

それから3年後、私は生理研を離れアクアポリンとも離れて東京にいました。度重なる台風が過ぎ去った静かな秋の夕方でした。ちょっと机を離れている間に私の電話の留守録音があつという間に10件近くになっていました。アクアポリンの発見者であるAgre博士がK⁺チャネルの構造を解いたMac Kinnon博士とともにノーベル化学賞を受賞したことに関する新聞社からの一斉の問い合わせでした。もうその当時のことはかなり忘れかけていましたが、結果的にAgre博士の長年にわたるアクアポリン研究の決定的な部分に偶然にも少なからずアシストできたことについてとても誇らしい気持ちになりました。そしてこれと同時に、素晴らしいプロジェクトメンバーの中で仕事が進められたこと、決定的な局面ですばらしい助言者に出会えたこと、前年にK⁺チャネルの構造が明らかになったことなど、その時々における偶然の人、出来事との巡り合わせ、一期一会のもつ力の大切さに改めて驚かされました。そういえば、そのころ一期一会というタイトルのアメリカ映画が流行っていたことを思い出します。生理研で行ったこのプロジェクトは私の前研究室からの持ち越しの仕事でしたが、激励しその結果に共に喜んでくださった永山先生には今も心より感謝致しております。そして30年目を迎えた生理研がこれからも良き一期一会の場であり続けることを願ってやみません。この寄稿のお話を頂いて何を書こうか悩んでいた矢先、インターネットのニュースで江橋先生の悲報を知りました。夏の草むしりの後のBBQには必ずおいでになり、みなさんと談笑されていた先生のお姿を今でも思い出します。心よりご冥福を申し上げます。

生理学研究所の思い出

東京大学大学院・総合文化研究科・教授 村田昌之

岡崎へ来て先ず驚いたのは、私が留学していたヨーロッパ分子生物学研究所のあるドイツ・ハイデルベルグに地形が非常によく似ていた事でした。ハイデルベルグは、ドイツ観光コース要衝の地です。そこは、ネッカー川を挟み両岸に細長く市街地が広がりハイデルベルグ城とドイツ最古の大学ハイデルベルグ大学・マックスプランク研究所・ヨーロッパ分子生物学研究所など多数の研究機関が集積している静かな学都都市です。岡崎城と矢作川そして（当時の）国立共同研究機構のビル群がそびえる岡崎市の雰囲気は、まさにその地、ハイデルベルグを思わせました。また、名鉄東岡崎駅に降り立った時の気持ちも、期待と不安が入り交じった奇妙な感覚だったと記憶していますが、それもハイデルベルグ駅に降り立った留学当初の私の心持ちと似ていました。それというのも、私は、ここ生理学研究所での研究生活にかなりの期待とそれが実現できなかった時のプレッシャーを感じながら岡崎にやって来ていたからでした。

実は、ヨーロッパ分子生物学研究所留学中に最初に研究室に訪問を受けた日本人が、当時生理学研究所から京大医学部に移られたばかりの故・月田承一郎先生でした。先生は、留学中の私のボス・Dr. Kai Simonsを訪問されたのですが、たまたま私がいたというわけでした。当時の月田研究室の助手には私の大学院生時代の後輩の古瀬幹夫先生（現・神戸大学医学部教授）がいたという事もあり、その夜月田先生には随分といろいろとお話を伺うことができました。しかし、そこでの話しと私の生理学研究所への赴任が、帰国後の私の細胞生物学観と研究生活観を大きく変えてしまったことには、さすがの月田先生ご自身も気づかれなかったと思います。先生は、生理学研究所で過ごされたテニスと研究三昧の日々を「本当によかった。よかった。」とうれしそうに懐かしみ、古瀬先生が発見した細胞接着分子・オクルディンの発見物語を熱く語って帰国されました。私が帰国後、生理学研究所の職へ応募する事を強く勧め下されたのも月田先生でした。「あそ

こは、良いよ。とにかく良い。研究に集中できるのが良い。最初に作った少人数のグループを大事にして、留学時代のテーマから抜け出して全くオリジナルな君自身の研究システムを一気に作り挙げるんだよ。それも5年以内にね。」

そして、研究所の生活は、たしかに月田先生の仰っていたとおりでした。広い研究室、完備されたファシリティー、管理されたRI研究施設や動物実験施設、そして何と言っても日本の大学研究機関には殆ど見あたらない整然と組織された技官システムなど、私には目に見張るものばかりでした。それに加えて、無用の会議の少なさはもう研究するしかないという環境でした。実際、一日の大半は研究所で過ごし、助手時代に雑用に追われていることを理由に怠っていた実験を再開しました。最初の1年ほどはハビリ生活の状態でしたが2年目後半以降からは、少人数ながら私のグループができてかなり充実した研究生活を送ることができました。無趣味な私はこんな生活でしたが、研究所内の他の先生方や、生理学研究所での私のボスであった永山國昭先生などは、大好きな研究生活の合間に岡崎の自然・行事（桜と花火は圧巻でした）などを生活の節目に旨く取り入れて研究生活をエンジョイしておられるようでした。また、生理学研究所には実に様々な研究室が集まっていました。イオンや低分子、タンパク質のレベルから細胞、組織、個体までいろいろな研究対象を扱う研究室が一つの研究棟に集まり様々な階層の生理学を行っていました。そこでは、ベクトルを同じにする横断的研究集団の中で多様な価値観を持って研究できることはかなり愉快的ことであることを実感しました。

現在、私の勤めている東大・総合文化研究科・生命・認知学科も分子から個体そして認知の問題などを領域横断的に研究する珍しい学科ですが、その時の実感を元に選択した進路だったような気もします。今から思えば、実にいろんな生活スタイル・研究スタイルを作る研究所だったのだと思います。そして、それ

が研究所と岡崎という街が醸し出す環境だったのだと思います。そして、それが、月田先生の言っておられた生理学研究所の良さだったのだと思います。結局、岡崎で7年間を過ごし、私なりの研究システムを作り上げて岡崎を後にしました。私自身は、とうとう岡崎の季節感や風物詩を実生活に反映させずじまいでしたが、そんな私でも淡々と研究生生活を送る事ができたのもまた生理学研究所の懐の深さだったのだと思います感謝しています。東京へ来て4年になります。漸く、忙しい大学学事にも慣れてきました。そろそろ、ここでも生理学研究所での研究生生活をこっそりと始めねばと思っている今日この頃です。

生理研の思い出

宮崎市郡医師会病院 麻酔科 森 信一郎

小生は平成10年4月から平成16年4月まで生理学研究所機能協関部門に、はじめは受託大学院生として、その後は非常勤研究員として、席を置かせていただきました。その間、非常に多くのことを見聞きし、多くの優秀な研究者の方々とお話をいただき、自分の幅を広げることができたと思います。今、小生は全身麻酔器の上でこれを書いています。横では片腕を神経ブロックされた患者が痛みを感じることなく鎮静されて横になっています。以前の自分が考えたことはせいぜい次の患者の麻酔はどうしようかとか、終わった後に何処に飲みに行こうかといった所でしょう。今では「なんで麻酔がかかるんだろう」とか「この薬の作用機序、教科書的にはこう書かれているけど、ほんとかしら？」とか考えるようになりました。自分の頭にオシロスコープに現れるいろいろなパターンの波形が浮かんできます。これだけでも、自分は幸せものなんだろうと思います。

生理学研究所でお世話になった方々すべてに感謝します。ありがとうございました。

生理研に育てられ、勤め、共同研究を求めて

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 矢田俊彦

私は1979年、京都大学生理学教室で岡田泰伸先生（現生理学研究所）の下で小腸分泌の研究を始めました。岡田先生が生理研研究会に連れて行って下さったのが私と生理学研究所の関わりの始まりでした。駆け出しの大学院生にとって、有名な学者の講演を聴き、また懇親会などで直接お話できたことは、話の内容は十分に理解できなかったけれども、新鮮で刺激的でした。時には東岡崎駅周辺の店で二次会となり、日本や世界の生理学の歴史や動向について、日本のNIHと期待される生理研の使命について伺うことができました。グルコース受容に関する生理研研究会で、大村裕先生（九州大、生理学研究所）、新島旭先生（新潟大）、足立先生（岡山大）らと接することができたことは、その後私がグルコースによる生体調節へ興味をいだき、膵β細胞やグルコース感受性ニューロンを研究対象とすることになった源流の一つであると感じています。

次いで、生理研との関わりを深くしたのは、1996年宮崎俊一先生（東京女子医大）が細胞内代謝部門の客員教授となられ、客員助教授として私をお誘い下さったことです。当時、地理的には辺境の地の鹿児島大学生理学にいた私に、生理研で研究や情報や人的交流のチャンスを与えようとの宮崎先生のご配慮であり、深く感謝しています。客員助教授を4年近く勤め、その間2ヶ月に一度くらいのペースで岡崎に出向き、全国の大学の研究者といくつかの共同研究をしました。宮崎先生、毛利さん、出口さん、阿部さんらと議論し、時には鹿大の大学院生などを研究所の雰囲気を経験させるために連れて行き、夜は女子医大・鹿大・生理研メンバーで一杯飲みながら学問や人生を語ったものなつかしい思い出です。

今日に繋がる収穫として生理研研究会を開催させていただいたことがあります。私はインスリン分泌調節を研究テーマとしていましたが、当時学会では、糖代謝は膵島インスリン分泌と骨格筋・肝臓のインスリン作用でほとんど全て説明されていました。私はこれに疑問を覚え、中枢神経と末梢臓器の連関による糖代謝

調節が重要であると推察し、中枢ニューロンの研究に着手した直後でした。そこで、「代謝の組織間クロストークによる制御」に焦点を置く研究会を企画し、初年度は嶋津孝先生（愛媛大）、2、3年目は松澤佑次先生（大阪大、現住友病院院長）に代表をお願いして私が所内対応教官として主催しました。両先生をはじめ、大村裕、中尾一和（京都大）、柳沢正史（テキサス大）、中林肇（金沢大）河田照雄（京都大）、袁越靖彦（愛媛大、現生理学研究所）、塩田清二（昭和大）、粟生修司（九州大、現九州工大）小川佳宏先生（京都大、現東京医科歯科大）らの諸先生と知り合うことが出来たこと、そして自分の興味に学問的根拠があることを実感できたことは、その後の研究に計り知れない収穫でした。中枢、脂肪、膵、肝臓、骨格筋、自律神経の専門家が一堂に会し、興味を共有して発表と討論を行い、懇親会の二次会はサングリアの2階の和室を特別に提供していただき真夜中まで熱い議論を交わしました。私のみならず、このときの高揚を忘れられない参加者は少なく、研究会復活の希望の声も上がっています。

2000年に自治医科大学に移り、その際客員助教授を辞め、生理研との関係が薄れるかと思っていました。ところが翌年、思いがけず、岡崎国立共同研究機構および生理学研究所の運営協議員の依頼がありました。器を越えた重責と思いましたが、新任の自治医大との両立も心配でしたが、私を育ててくれた生理学研究所に何らかの寄与できればと思ってお引き受けしました。それ以来、生理研の諸先生と、研究所の将来、日本の生理学の将来、若手研究者の育成について論議を重ねてきており、大事な任務と考えています。ただし、素直に言って一番楽しく、今後やりたいことは、生理研の優れた先生と共同研究を行い、生理学の教科書に1ページを刻む発見、概念の構築をしたいと願っております。

私と生理研の20数年に及ぶ関係の中でお世話になりました多くの方々、そして、浜所長、佐々木所長、水野所長に感謝致します。今後どうぞよろしくお願致します。

思 い 出

群馬大学・大学院医学系研究科 柳 川 右千夫

1998年12月から2004年3月まで、生理学研究所分子生理研究系神経化学部門（現神経機能素子研究部門）で小幡邦彦教授（現理化学研究所）と久保義弘教授の御指導の下で、研究させて頂きました。

生理学研究所にはとても懐かしい思い出があります。大学院（新潟大学脳研究所）に入った年に生理学研究所で神経科学に関するシンポジウムがあり、勉強しにまいりました。（記憶がやや不鮮明になっておりますが、約半数が海外からの招待者だったかと思えます。また、当時はレセプターやチャンネルのクローニング競争の真っただ中でした。）私にとって研究の最先端をまとめて聴くのは初めての上に、英語の講演でしたので、半分も理解できませんでした。しかしながら、研究意欲を触発するには十分な3日間でした。その日の講演が終わってもしばらく興奮状態であったことを記憶しています。また、山岸俊一教授（現名誉教授）、杉山博之助教授（現九州大学教授）から研究所を案内していただき、設備の立派さに圧倒されました。たとえば、当時日本にはペプチド合成機が数台しかなかった頃と思いますが、その中の一台が、当り前のように置かれていました。また、いつでも電気生理実験できるように水槽の中で烏賊が泳いでいました。当時の新潟大学では、漁師さんが捕れたかどうかで当日の実験が決まり、このような環境の中で研究できる方々を大変羨ましく思ったことを覚えています。

さて、生理学研究所に着任してすぐに感じたことは、技官、秘書、事務の方々が献身的に研究をサポートして下さることでした。「この環境で結果が出せなければ、すべて自分の責任」と妙な覚悟ができました。また、小幡先生のおかげで、研究所内外の研究者とdiscussionする機会が増え、自分の実験のことを検討していただくだけでなく、研究者の様々なニーズに接することができました。その中で、川口泰雄教授（大脳皮質機能研究系）から、「GABAニューロンを蛍光分子で標識したラットを作成してほしい」という御依頼に貢献できたことが印象に残っています。すぐには作

成方法が思い付かず、2年の歳月がただ流れていきました。その後、平林真澄助教授（行動・代謝分子解析センター）の御助力を得て作成することができ、川口先生の研究室での詳細な解析で使用できるラット（VGAT-Venus rat）と判明した時は、大きな喜びでした。また、私にとって、マウスとラットの違いに着目する良い機会となりました。VGAT-Venus ratは、国の内外の多くの研究室で生理学や神経解剖学の実験に利用されることになるでしょう。このラットは、生理学研究所で多くの力が結集してはじめて作出可能になったと思っています。

しかしながら、生理学研究所在任中は論文も殆ど出せませんでした。生理研年報に業績を書く欄があり、その提出時期の頃は、肩身の狭い思いをしていました。しかし、誰からも叱責されることなく、暖かく見守って頂きました。おかげで、時間のかかる遺伝子改変動物（GAD67-GFPマウス、コンディショナルVGATノックアウトマウスなど）の作成に後顧の憂いなく取り組むことができました。研究所評価や教員評価と何かある度に「評価」がきこえてくる昨今にあって、研究スピードの遅い私までも受容して下さるおおらかな雰囲気こそが、生理学研究所の底力と感じております。

生理学研究所から多大な御恩を享受し、現在も多くの先生に共同研究などでお世話になっています。生理学研究所の益々の発展をお祈り致します。

編集後記

先ず初めに、この生理学研究所創立30周年記念誌製作のために御世話になった多くの方々に深く感謝いたします。

この記念誌は30周年記念と銘打ってはいますが、実質的にはこの10年間の事をまとめたものとなっています。「十年一昔」と良く言われますが、確かに、この記念誌に掲載されているたくさんの懐かしい写真を見ていると、本当にあっという間の十年だったと感じます。特に4歳を過ぎてからの月日の流れの速さには唖然となります。私は俳句が趣味ですが、「運動会 少年の日は長かりし 沙美」という句は、あまり世には知られていませんが大好きな句の1つです。若い時にはあまりびんときませんでした。中年となった今はしみじみと、「少年の日は長かりし」が実感を伴い、感慨深いものがあります。

生理学研究所が創立40周年を迎える頃に、私自身がどのような状況にあるかは想像もできません。しかし10年後に、この30周年記念誌を読み直して感慨深く思ってくださいの方が少しでもあれば、編集の苦勞も報われるというものです。

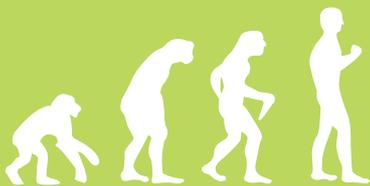
なお、今回の編集に当たっては、編集委員会といったものは特に設けず、すべて私が一人で編集を行いました。したがって、編集上のすべてのミスは私の責任であることを明記致します。

統合生理研究系感覚運動調節研究部門・教授
柿木隆介

生理学研究所三十年の歩み

- 発行日 2007年3月31日
 - 編集 生理学研究所三十年の歩み
編集委員会
 - 発行 自然科学研究機構 生理学研究所
〒444-8585
岡崎市明大寺町字西郷中38
 - 印刷 ブラザー印刷株式会社
-

NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES



NATIONAL INSTITUTE FOR
PHYSIOLOGICAL SCIENCES

The
30th
Anniversary