

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2005年度

第13号

目 次

巻頭言	1
第Ⅰ部 生理学研究所の現状と将来計画	3
1 生理学研究所の現況	5
2 中期計画、年度計画、評価	8
3 労働安全衛生	12
4 基盤整備	15
5 技術課	17
6 共同研究、共同利用研究	19
7 研究連携	22
8 動物実験関連	26
9 大学院教育	28
10 トレーニングコース	30
11 知的財産	33
12 国際交流	37
13 広報活動・社会貢献	40
14 生理学研究所一般公開	44
15 外部への研究紹介	45
16 日米科学技術協力「脳研究」分野	47
17 ナショナルバイオリソース「ニホンザル」プロジェクトの現状	49
第Ⅱ部 外部委員による評価	51
1 分子生理研究系分子神経生理研究部門（池中一裕教授）の評価	53
2 統合生理研究系感覚運動調節研究部門（柿木隆介教授）の評価	60
3 岡崎統合バイオサイエンスセンター神経分化研究部門（岡村康司教授）の評価	76

第Ⅲ部	各研究室の本年度の活動内容	85
1	分子生理研究系	87
2	細胞器官研究系	90
3	生体情報研究系	92
4	統合生理研究系	94
5	大脳皮質機能研究系	96
6	発達生理学研究系	100
7	脳機能計測センター	103
8	行動・代謝分子解析センター	104
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	105
第Ⅳ部	業績リスト	109
1	分子生理研究系	111
2	細胞内代謝研究部門	113
3	細胞器官研究系	114
4	生体情報研究系	116
5	統合生理研究系	117
6	大脳皮質機能研究系	121
7	発達生理学研究系	123
8	脳機能計測センター	124
9	行動・代謝分子解析センター	125
10	岡崎統合バイオサイエンスセンター	125
11	所長	129
第Ⅴ部	資料	131
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	133
2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画（平成 17 年度）（抜粋）	135
3	国立大学評価委員会評価結果	139

巻 頭 言

「生理学研究所の点検評価と将来計画 2005 年度 (第 13 号)」ができあがりました。生理学研究所の「自己点検評価」を目的とする「点検評価と将来計画委員会」は、岡崎国立共同研究機構生理学研究所の委員会の一つとして 1993 年に発足致しました。しかるに、2004 年 4 月より国立大学が法人化されるに際して、大学共同利用機関の設置を目的として、4 研究機構 (人間文化研究機構、自然科学研究機構、高エネルギー加速器研究機構、情報・システム研究機構) が組織され、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、大学共同利用機関法人の一つである自然科学研究機構を形成することになりました。したがって、「生理学研究所の点検評価と将来計画 2005 年度 (第 13 号)」は自然科学研究機構生理学研究所の自己点検評価報告書の第 2 号となります。

われわれの研究活動に対する自己点検評価は、云うまでもなくわれわれ自身のために行うものであります。したがって、この評価を外部の評価委員にお願いするのであれば、われわれの研究を深く理解し、その学問的意義を適格に指摘していただける先生方をお願いして、先生方の忌憚のない率直なご意見をぜひとも聞きたいというのがわれわれの希望であります。そこでわれわれは、年度ごとに「重点領域」を定め、その領域の専門家の先生方に評価をお願いしてまいりました。本年度は分子神経生理研究部門、感覚運動調節研究部門、および岡崎共通研究施設岡崎統合バイオサイエンスセンターの時系列生命現象研究領域 (神経分化) の 3 部門について、外国人研究者を含む外部の先生方をお願いし、研究室を視察していただきました。また、質疑応答の時間をも設けさせていただきました。貴重な時間をわれわれの為に割いていただきましたこれらの先生方に、われわれ一同、深く感謝している次第であります。

2005 年度においても生理学研究所の歩みは衰えをみせておりません。研究業績はもとより、本年度は 2 件の国際シンポジウムと 1 件の日韓シンポジウム (それぞれ、岡田教授、定藤教授、池中教授) を主催したほか、大学共同利用機関の責任業務の根幹である共同利用研究の充実には特に力を注ぎました。実際、共同利用研究の件数は昨年度のそれに比べて 19 件増加して 90 件 (一般共同研究: 34 件、計画共同研

究: 29 件、共同利用実験: 27 件) を数えております。また、11 月には、新しい共同実験施設として「行動・代謝分子解析センター」を立ち上げることができました。生理科学実験技術トレーニングコース (井本教授担当) や生理学技術研究会 (大庭技術課長担当) も例年どおり行われました。

生理学研究所は、総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担う機関としても、次代を担う若手研究者の大学院教育に力を注いでおり、特に昨年度より 5 年一貫性の大学院コースを導入致しました。現在このコースに在籍する総研大学生は 15 名となり、後期博士コース (3 年コース) の学生 43 名とあわせて、総研大学生の総数は 58 名となりました。今年度は、生命科学研究科の共通科目として、生命科学プロGRESS、生命科学実験演習、生命科学論文演習が設けられ、また特に新入生を対象として生理科学技術特論が 4 月～5 月に開講されました。また、昨年度に整備を完了した e-learning の「神経科学」がスタート致しました。専門科目講義のコースとしては「大脳神経回路論」(川口教授担当)「言語思考システム研究」(定藤教授担当)「分子神経情報学」(井本教授担当)が開講されたほか、「生理科学特別講義」も月に 1～2 回行われました。昨年度は、生命科学研究科の 3 専攻 (生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻) の学生と教員が集まって研究発表や意見交換を行う「総研大生命科学研究科合同セミナー」が合宿形式で行われましたが、本年度の「合同セミナー」は 2 日間にわたり岡崎コンファランスセンターで行われました (生理科学専攻では小松教授が担当)。

さらに、地域社会との交流活動として、世界脳週間講演会 [岡崎高等学校] (鍋倉教授、伊佐教授)、スーパーサイエンスハイスクール授業 [一宮高等学校] (永山教授)、愛知県教育委員会「知と技の探求教育特区」講演会 (永山教授)、岡崎市民大学講演 (所長)、生理学研究所岡崎医師会講演会 (箕越教授)、犬山市医師会尾北地区認知症研究会講演 (伊佐教授)、生活教育研究協議会講演 [愛知県教育大学附属岡崎中学校] (定藤教授)、西三河地区 P T A 研究集会講演 (柿木教授)、親子おもしろ科学教室 [小豆坂小学校] (富永教授担当)、小学校および中学校の理科担当教員を対象とする岡崎市教育委員会国研セミナー講演 (箕越教授)、岡崎市出前授業 [美川中学校] (富永教授) 等に

協力参加いたしました。また、本年度は生理学研究
所が一般公開を行う年度に当たっており、一般公開
の当日はあいにくの雨模様であったにもかかわらず、
定藤教授と富永教授の講演、柿木教授による公開実
験などを含む多彩な企画によって、1,800 名の見学者
を得ることができました（岡村教授および南部教授
担当）。

近年大流行の所謂「評価」がもたらす研究評価の危
機に直面して、われわれの「自己点検評価」の意味は
一層その重要な度を増しております。生理学研究
所はこの「自己点検評価」が喚起する自省を糧として、
その創設（1977 年 5 月）以来の使命、その本来の使
命の達成を目指して全員一致協力して努力を続ける
所存であります。

2006 年 2 月

生理学研究所 所長 水 野 昇

第 I 部

生理学研究所の現状と将来計画

1 生理学研究所の現況

生理学研究所は、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、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。これらの使命を全うするためには、現在の部門・施設数やスタッフ数ではもちろん充分とはいえないが、限られた力を有機的に発揮することによって能率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を、適宜改組も行いながら、取るようにしている。

現在の研究組織体制

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」が昨年 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て 2 年目を迎えた。

生理学研究所の研究組織体制は、11 月 1 日に「行動・代謝分子解析センター」の新設に伴い、改組されて付表（7 ページ）のような体制となった。「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式を解析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目的にして、次のような改組によって新設された。即ち、「脳機能計測センター」に属していた「脳機能分子解析室」と「生体情報研究系」に属していた客員部門「高次神経機構研究部門」を廃止して、上記新センターへ統合した。なお新センターのセンター長には動物実験問題担当主幹が併任であたることになった。現在は、「遺伝子改変動物作製室」のみをまず立上げ、今後時間をかけて予算措置とも関連させながら「行動様式解析室」と

「代謝・生理解析室」の立上げを目指すこととなった。

平成 17 年度中におけるスタッフの流動状況は次のとおりである。他大学へ異動したものは、教授 1 名、助教授 1 名、助手 3 名であり、他大学・他研究機関・他施設に昇任異動したものは、助教授 2 名、助手 1 名であり、新任したものは、助教授 1 名、助手 3 名、特任助手 3 名、技術職員 1 名であり、退任したものは、助教授 1 名、助手 2 名である。スタッフの総勢は約 100 名であるので、その約 1 割が入れ替わったことになる。

技術課は付表のように、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。(技術課に関しては P. 17 も参照)。

職員と就業体制

2004 年度からの法人化に伴い生理学研究所の就業体制は、常勤職員（研究教育職員、技術職員）については『職員就業規則』、週 40 時間勤務の非常勤職員については『特定契約職員就業規則』、週概ね 30 時間を超えない勤務の非常勤職員については『短時間契約職員就業規則』のもとで行われているが、2 年目に入り、問題点も生じたので体制の整備を進めた。

現在の労務別職員数は、研究教育職員が 68 名、技術職員が 30 名、特定契約職員が 20 名、短時間契約職員が 131 名で（12 月 1 日現在）、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。懇談会では過半数代表者の選出にあたり全職員への選出發議の周知を使用者側が行うことが申し合わされた。また全職員が一同に会する機会が難しいことや過半数代表者と各階層職員との連絡、意見交換が必要なことから、各階層のメーリングリストを作成し、労使交渉の場を整備した。

今年度は、三就業規則に『不服申し立て』、特定契約職員就業規則に『退職手当』が新たに規則化され

た。また土・日曜日に緊急の出勤が生じた時、これまでの1週間の起算日が月曜日では休日振り替えが困難な事例が、昨年度、度々発生したので、今年度から1週間の起算日を土曜日に変更し、休日振り替えがしやすい体制に整備した。

現在、就業上の問題として、生理学研究所が共同利用機関として中心業務の1つとして開催している各種の共同研究、研究会、生理研コンファレンス等の準備・受付・事務などの業務の多くは短時間契約職員、特に事務支援員により行われているが、これらの業務が契約時間内で収まらない状況が出てきており、事務支援員等の勤務時間調整等による就業変更を可能とした。また法人化時に雇用した短時間契約職員の3年契約終了を来年度に控え、経験ある短時間契約職員の総入れ替えがもたらす研究支援体制の弱体化とその定期化にいかに対処するかという就業体制上の大きな課題がある。

また、研究教育職員の任期制に関しては、どのような基準でどのような評価をどのような委員会が下すかなど、今後の大きな検討課題であり、運営会議及び教授会ワーキンググループなどにおいて論議を重ねている。

現在の予算

自然科学研究機構への平成17年度の運営費交付金の予算配分額は、5研究所、本部、特別教育研究経費を合わせて30,582,134千円であり、その内生理学研究所へは総計1,504,832千円の配分があった。今後、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の若干の追加配分が期待される。この内の人件費と物件費には効率化係数がかかり、昨年度に比して48,682千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、ほぼ昨年並という結果となった。その内の常勤職員人件費はおおよそ56%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%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58,907千円であり、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(リサーチ アシスタント)経費として、27,935千円を配分した。

概算要求

昨年度申請の本年度の特別教育研究経費要求(概算要求)は、継続事項の超高圧電子顕微鏡、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」は昨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。昨年度申請の「動物実験センター本館改修(SPF化)」などの施設整備費要求の採択も行われなかった。但し、自然科学研究機構から申請された「分野間連携による学術的・国際的研究拠点形成」は採択され、その中で生理学研究所は「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」事業を本年度から5年間にわたって主として担うこととなった。

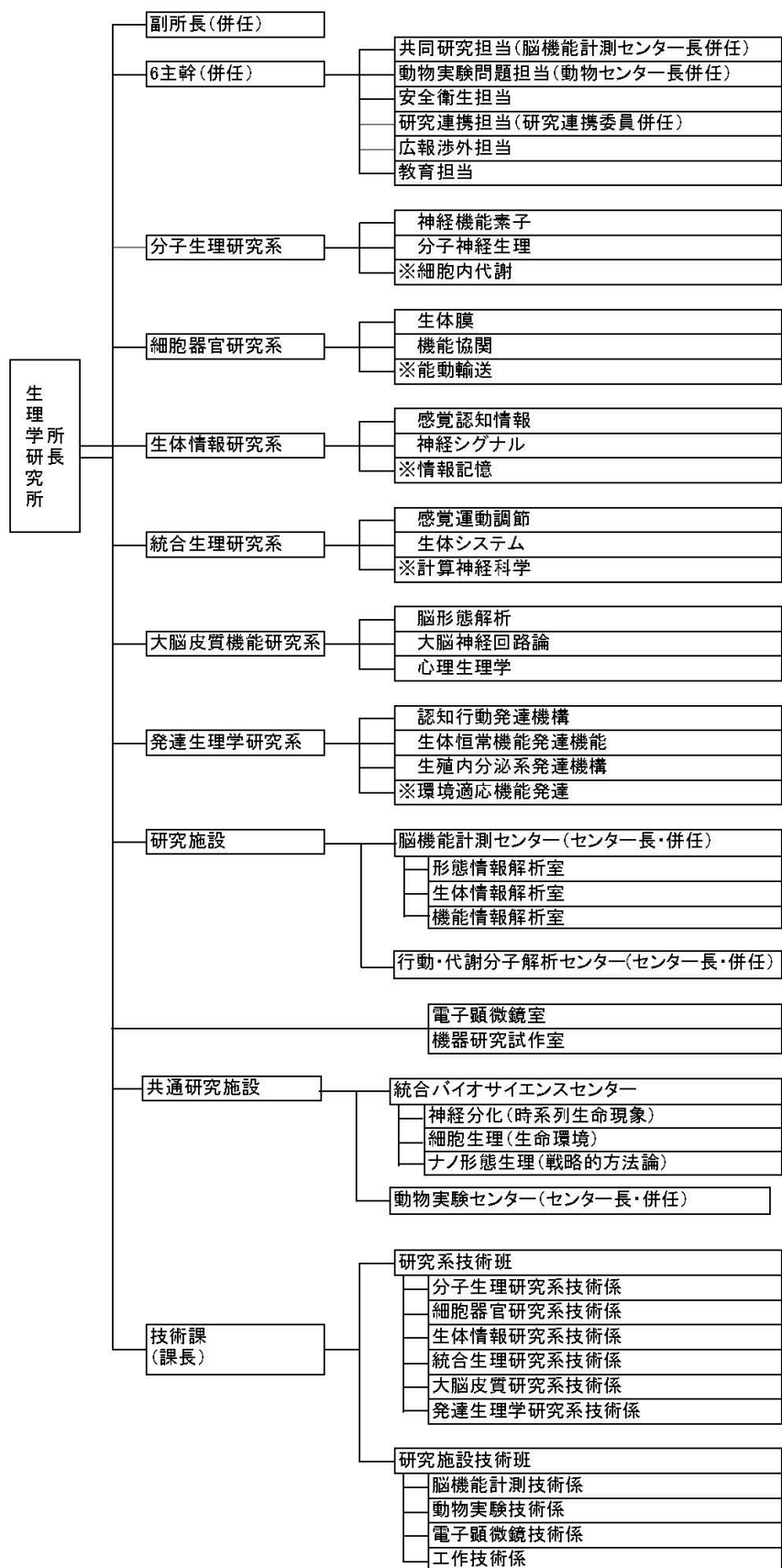
本年度申請の平成18年度特別教育研究経費要求(概算要求)は、上記と同様の継続2事項に加え、生理学研究所を支える研究者コミュニティの要望を勘案して「環境変化・ストレスによる行動・代謝異常惹起機構の解析」、「超高圧電子顕微鏡連携ステーションの設立」、「脳科学と教育:多様なイメージング手法を用いた人間における情動認知機構とその発達過程の解明に関する調査研究」の新規3事項を申請した。また、自然科学研究機構から申請された「分野間連携による学際的・国際的研究拠点形成」の中で生理学研究所が主として担う事業として「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」が申請された。

外部資金の獲得状況

本年度の外部資金の獲得状況は、12月現在で委任経理金31件、産学連携研究費13件、科学研究費補助金(科研費)117件(内7件は技術課)、科学技術振興機構研究費10件、ナショナルバイオリソース2件であり、直接経費は総額1,063,650千円であり、間接経費は総額153,980千円(その内の約60%が生理学研究所へ)である。なお、生理学研究所(統合バイオを除く)の本年度の新規科研費の採択率は40.54%(全国第2位)であった。

付表

平成17年度生理学研究所組織図（11月1日より）



2 中期計画、年度計画、評価

概要

大学共同利用機関法人自然科学研究機構は、平成16年4月に発足したので、今年度は法人として2年目となる。法人の評価に関しても、一年のサイクルを一周し、ようやく制度や対応策等が整ってきたといえる。自然科学研究機構では、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、平成16年秋以降に主に行ったことは、平成17年度年度計画の作成ならびに平成16年業務実績報告書の作成であった。平成17年6月末に提出された業務実績報告書に対しては、評価委員会の評価結果が平成17年10月に公表されている。評価TFの会議には、主にテレビ会議のシステムが用いられたが、平成16年7月から平成17年9月までの間に17回の会議が行われた。平成17年12月からは、第2期の評価TFが、平成18年度年度計画の作成、平成17年度業務実績報告書の作成を開始している。

「各事業年度に係る業務の実績に関する評価」の制度

国立大学法人ならびに大学共同利用機関法人は、法律の定めるところにより（国立大学法人法 第9条、第35条）、各事業年度における業務の実績について、文部科学省の委員会である国立大学法人評価委員会（以下、評価委員会）の評価を受けなくてはならない。各事業年度の業務実績評価は、年度計画の達成度を評価するものであり、年度計画の「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 その他の業務運営に関する重要事項」、ならびに財務諸表等が、主要な評価対象である。年度計画の「I 研究機構の教育研究等の質の向上」の項目は、中期計画の期間で評価すべきものとされており、各事業年度評価の直接的な対象には含まれていないが、計画の進捗状

況等を報告することとなっている。評価委員会は総務省の審議会に評価の結果を通知しなくてはならず、審議会は評価委員会に意見を述べる事が出来る。

平成16年秋に、評価委員会より各事業年度終了時の評価に係る実施要領と業務実績報告書の様式が示された（第6回評価委員会総会 10月22日 *1）。評価の基本方針としては、(1) 業務運営、予算、人事等の改善・充実が適当に進められているか、(2) 法人内の資源配分を見直し、決定、実行できる体制、全学的視点に立ったトップダウンによる意思決定の仕組みが確立されているか、などを重要視するとされている。また業務報告書の様式では、中期計画-年度計画の項目ごとに「実施状況など」を記載し、あわせて進行状況とウェイトを記載する。進行状況は、I～IVの4段階で自己評価をおこなうものである。

IV：年度計画を上回って履行している

III：年度計画を順調に履行している

II：年度計画をおおむね履行できているものの改善点もある、または十分履行できていない

I：年度計画を実施していない

ウェイトはある項目についての重要度を指定できる欄である。評価委員会による評定は、

- ・「特に優れている」（評価委員会が特に認める場合）
- ・「計画通り進んでいる」（すべてIVまたはIII）
- ・「おおむね計画通り進んでいる」（IVまたはIIIの割合が9割以上）
- ・「やや遅れている」（IVまたはIIIの割合が9割未満）
- ・「重大な改善事項がある」（評価委員会が特に認める場合）

の5段階を基本としている。ウェイトの値を変えることにより、IVまたはIIIの割合を多少とも増減させることは可能であるが、ウェイトを付ける場合にはそれなりの理由を書く必要がある。

また、平成17年3月には、評価委員会より「各事業年度終了時の評価における大学共同利用機関法人の特性を踏まえた評価の留意事項（審議のまとめ）」が示された（第8回評価委員会総会 *2）。この文書では、大学共同利用機関の説明として、「大学共同利用機関は、世界最高水準の学術研究を行うため、大規模な研

究施設・設備を設置・運営し、又は大量の学術情報やデータ等を収集・整理する等により、これらを全国の大学等の研究者の共同利用に供し、効果的かつ効率的に研究を推進する組織であり、各機関が多様性を持ちながら、共同利用に取り組むなど、当該研究分野における我が国の中核的研究拠点として、我が国における学術研究の発展に重要な役割を果たしてきた。」と記載されている。そして大学共同利用機関法人の評価を行う際に配慮すべき視点が挙げられている。

- (1) すべての大学共同利用機関に共通するポイント
- 〔ポイント①〕 独創的・先端的な学術研究を推進する共同利用
 - 〔ポイント②〕 国際的な貢献、連携等国際的・中核的研究拠点としての役割
 - 〔ポイント③〕 人材集結型、ネットワーク型の共同利用
 - 〔ポイント④〕 最先端の研究施設・設備や国際的プロジェクトを活用した人材養成
 - 〔ポイント⑤〕 研究者や大学等に対する情報提供
- (2) 共同利用の機能・形態によって異なるポイント
- 〔ポイント①〕 大型施設・設備提供型の共同利用
 - 〔ポイント②〕 学術資料・情報の組織的調査・研究、収集、整理、提供を行う共同利用
 - 〔ポイント③〕 学術情報基盤形成、データベース等の共同利用

「各事業年度に係る業務の実績に関する評価」の経過

法人化前から評価に関する作業を行ってきた自然科学研究機構創設準備委員会 中期目標・中期計画分科会（座長 観山国立天文台副所長）から業務を引き継いだ評価 TF の活動は、2004 年夏より開始されたが、活動は秋になり本格化した。年末にかけて行ったことは、平成 17 年度年度計画の作成であった。平成 17 年度の年度計画は、前年度の年度計画を基としており、全体的に見てあまり大きな変更は加わっていない。初年度（平成 16 年度）に組織・制度の設立などを記していた項目は、より進捗した計画に置き換えられた。生理学研究所に直接かわる項目に関しては、ほとんど変更を加えなかった。その理由としては、平成 17 年度計画の作成が、まだ初年度が途中の時点で行われ、どのように変更していくべきかの見通しが立たなかったことがあげられる。

岡崎統合バイオサイエンスセンターに関しては、「I 教育研究等の質の向上」の一項目（第 V 章添付資料 [P. 135]、年度計画参照; I-1-(2)-⑦）として、「各分野間連携を目指して、岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、膜蛋白質・生命環境等を統合的に捉えるバイオサイエンス研究を展開し、研究所等間及び他研究機関との研究連携を強化する」との項目が新たに設けられた。

年度計画は 2005 年 3 月 31 日に文部科学大臣に届け出られた。（中期計画は、文部科学大臣の認可を必要とするが、年度計画は届け出。）

並行して行われたことは、業務実績報告書の作成とその裏づけとなるデータを収集した「現況等について」の作成である。「現況等」には、諸会議の開催状況、自己点検・外部評価の状況、共同利用研究の状況（公募方法、件数、審査委員会、成果の情報公開等）、発表論文数などの様々なデータがまとめられた。「現況等」のデータ収集と作成は、事務サイドの労によるところが大きい。

業務実績報告書の研究に関する部分には、各研究所の主だった研究成果が記載された。また法人化に伴う制度の整備などが比較的多く記載された。業務運営に関しては、事務の一元化、テレビ会議システム、省エネルギー対策等、多岐にわたる項目に関して、実施状況が記載された。

進行状況の自己評価は、大部分を III とし、一部（評価への取り組み、広報活動、一般市民向け講演会等）が IV とした。

業務実績報告書の作成にあたって最後まで多大な作業を要したのが、財務諸表等である。会計的な基準が大学共同利用機関（＝研究所）の間で統一されていなかったこと、もともと企業の財務状態を示す方法である財務諸表を大学共同利用機関法人に適応したこと、財務担当理事・財務担当部署と評価 TF との連絡不十分、などが混乱を招いた原因と考えられる。業務実績報告書は 2005 年 6 月 30 日に評価委員会に提出された。

業務実績報告書に対する評価委員会の評価は、一旦、案のかたちで示され、自然科学研究機構としてそれに対する意見を述べる機会が与えられるが、案のかたちが最終的な評価結果となった（第 V 章添付資料 [P. 139] 参照）。4 つの大項目「(1) 業務運営の改善及び効率化、(2) 財務内容の改善、(3) 自己点検・

評価及び情報提供、(4) その他の業務運営に関する重要事項」に関しては、「計画通り進んでいる」もしくは「おおむね計画通り進んでいる」の評価を得た。評価結果には、「(5) 教育研究等の質の向上」に関するコメントも含まれている。

中期計画に係る業務の実績に関する評価

中期計画に係る業務の実績に関する評価は、各事業年度の業務実績評価とは別のものであり、(教育)研究面での評価が主となる。特に大学共同利用機関にあっては、研究水準の評価だけではなく共同利用研究が評価の重点の一つになると予想される。この評価は、中期計画の第5年次(平成20年度)から行われる予定となっているが、評価方式の詳細に関しては評価委員会等で現在議論されているところであり、来年には明らかにされるであろう。

中期計画に係る業務の実績に関する評価では、大学評価・学位授与機構が研究面での評価を行うことになっている。この制度は、文部科学省の委員会である評価委員会が、直接に研究面の評価を行うことを避けるためであると思われる。大学評価・学位授与機構は、多くの国立大学の評価を行うわけであり、評価の準備は主として国立大学を対象として行われている。大学共同利用機関は数も少なくその上組織の形態が多様であるため、大学評価・学位授与機構としても、なかなか対応が出来ていないように思われる。4つの大学共同利用機関法人評価担当者の連絡会である大学共同利用機関協議会 評価検討委員会(座長:平山英夫 高エネ機構教授、自然科学研究機構委員:本島理事、観山天文台副台長、井本生理研教授)では、対応策を協議するとともに、大学評価・学位授与機構とも意見交換の場を持っている。

生理学研究所における点検・評価

生理学研究所ではこれまで自己点検と外部評価を含めた評価を行ってきた。自己点検は、研究所の諸活動に関して、現状を分析し問題点を共有することにより、改善点を見出していく作業である。また、部門の研究水準の外部評価は、毎年3つ程度の部門に関して、研究領域の近い研究者に評価を依頼し、研究の方向性に関するコメントなどもふくめて評価していただいている。これらの2つの点検評価は、比

較的問題なく施行されていると考えられる。研究所が主体的に行う自己点検・外部評価は、年度評価や中期計画の評価ではカバーされない事項が多くあり、今後もこの重要性が失われることはないであろう。

外部評価の問題点を挙げるとすれば、研究所全体的な方針等に関しての意見を外部評価者に求めることは、実際的にはなかなか困難なことである。

評価に対する取り組み

研究所の経済的基盤の大部分が、税金に由来する運営費交付金に拠るわけであるから、しかるべき計画を立て、しかるべき評価を受け、国民の理解を得るように努力するのは当然のことである。しかしながら、わが国では評価システムはまだ確立したのではなく、法人化以降の評価に関する動向も試行錯誤といった面が強い。正直なところ誰も事情がよくわからぬままに年度計画書や業務実績報告書を作成するわけであるから、評価TF、事務局、事務センターの労力の負担はかなりのものであった。また評価サイドである評価委員会でも、評価の基本方針をつくり、大学共同利用機関法人のみならず多数の国立大学法人の業務実績を評価するという作業は莫大なものであったと想像される。そのように多くの人が多くの時間を犠牲にして行った今回の業務実績評価を見ると、評価が非常に労力を要するものであり、一方、評価する側とされる側の両者が納得できる評価を行うことが、いかに困難であるかがわかる。制度的な評価は、どうしても限られたポイントだけの評価し、それを全体的な評価としてしまう傾向にあるように思われる。一方、評価の結果は、運営費交付金の額に反映されることになるであろう。評価のシステムに関しては、今後ともいろいろなレベルでの検討が必要であろう。

評価に関する生理学研究所の課題の一つは、大学共同利用機関としての生理学研究所の役割を、どのようにしてより良く理解してもらうかということである。評価委員会の「評価の留意事項」(上記および)や評価結果に見られるように、大学共同利用機関とは大型の機器を中心として共同利用を行う研究所であるという見方が一般的であり、巨大装置を持たない人材集中型の共同利用研究は理解されにくい。この問題については、1990年以来基礎的研究に関する調査研究を行っている財団法人松尾学術振興財団の

平成 16 年度松尾研究会（座長：井口洋夫分子研名誉教授）報告書（*3）でも議論されている。

生理学研究所のミッションは、生理学研究所自身が優れた研究成果をあげると共に、その成果を支える卓越した実験技術と研究設備を全国共同研究・共同利用に提供し、我が国の生理科学・生命科学分野

の発展と向上に貢献することである。それとともに、若手研究者の育成を推進していくことも重要な役割である。点検評価を通して、生理研ミッションの具現化の方策を再検討するとともに、生理研の研究成果と貢献をわかりやすい形で発信し、国民に理解を求めていくことがより重要となってきている。

*1 http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/kokuritu/gijiroku/001/04110401.htm

*2 http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/kokuritu/gijiroku/001/05042301.htm

*3 <http://www.matsuo-acad.or.jp/research/13-kyodo.pdf>

3 労働安全衛生

概要

労働安全衛生に関しては、2004 年からの法人化に伴い体系化を進めてきた。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、本年度に至り安定して運用されるようになってきた。

生理学研究所の労働安全衛生は、岡崎 3 機関安全衛生委員会、生理学研究所安全衛生小委員会、安全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 P.14 に示した。

安全衛生の基本である安全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、压力容器、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

等の観点から年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・教授会議に報告される。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。

整備事項

今年度巡視報告に基づいて整備した事項は、

- ・地震防災への措置として保管庫、高圧ガスボンベ等の転倒防止措置の推進とその措置方法および防災措置確認事項の資料配付による啓蒙
- ・電話器に緊急連絡先シールを貼付することによる緊急連絡網の充実
- ・救急医療チームの編成
- ・研究・作業現場の安全確保のために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結果に基づく耳栓着用

である。

岡崎 3 機関安全衛生委員会においては、岡崎 3 機関レーザー障害防止規則の制定、および一部改正が行われた。遠心機の事故が岡崎 3 機関内の他研究所であり、使用機種の把握と業者による改造処置を行った。特に問題となったアスベストに関しては緊急点検を行ったところ、建物内への吹き付けなどには使用されていなかった。しかし、乾熱乾燥機の一部に非飛散性断熱パッキングとして使用されていることが判明し、そうした機器には『非飛散性アスベスト使用（解体時注意）』の注意シールを貼付し、解体時の注意を促す処置をした。またその他の乾熱機器は代替品（ロックウール、ガラスウール）に代替されていること、また建築建材の作業環境測定も行い、異状のないことも確認し、安全確保に努めた。

職員の安全衛生への教育啓蒙活動として生理学研究所安全衛生小委員会主催による第 1 回労働安全衛生研修会を、

- ・労働安全衛生とはにか
- ・生理学研究所の安全衛生
- ・化学薬品の取扱
- ・救急処置

をテーマに、6 月 27 日に開催し、職員約 200 名が参加した。研修会で使用するテキストとして『労働安全衛生概論』を作成した。また、新任採用者には、4 月 6 日に安全衛生に関する研修を行った。

特殊健康診断は、特定化学物質、レーザー、放射線業務者を対象に実施し、またサル実験業務者を対象に、B ウィルス感染時に備え血清の採取を行い、職員の健康管理に努めた。

安全衛生管理体制の充実として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を行った。また救急救命器具として自動体外式除細動器（AED）を設置した。

課題

今後の緊急な課題として地震対策の充実が上げられる。保管庫等の上に置かれた落下物の撤去、薬品

棚の転倒防止は巡視時の指導により進んでいるが、保管庫の転倒防止、高圧ガスボンベ立ての床への固定措置が不十分な研究現場も見られ、予算処置による対応を現在検討している。また、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）に関しては未整備なので、岡崎 3 機関の他研究所とも協議の上、整備を検討している。また、毒劇物など薬品に関しては適切に管理されているが、病原微生物に関しては各研究室レベルでの自主的な管理に任されている。現在、テロ対策などの為に国レベルで病原体管理を強化する感染症法の改正が検討されているので、それにあわせて研究所全体としての管理体制の整備も課題である。

こうした労働災害防止に対する研究現場の安全衛

生上の配慮とともに、職員の精神面でのケアも重要性を増している。岡崎 3 機関ではこうした問題に対応するためにメール等によるカウンセリング（随時）および対面カウンセリング（月 1 回）の場を設け、相談に当たっている。今後、より一層利用しやすいサービスや、問題点の現場へのフィードバックなど検討すべきである。また職場のセクシュアルハラスメントの防止に関しては、岡崎 3 機関で相談員の他に新たに防止活動協力員を配置し、防止委員会とともに、研修と啓蒙活動等に当たっている。このようにセクシュアルハラスメントに関しては体制が整備されたが、今後問題になってくるであろうアカデミックハラスメント、パワーハラスメントをどう扱うべきかが大きな課題である。

4 基盤整備

4.1 建物関係

建物やそれに伴う諸設備は、長期的な視点の下に立てられた整備計画に従って、研究環境を出来る限り良くするように保持・整備していく必要がある。従来、施設整備は補正予算などを用いて行われることも多かったが、そのような機会は減少したように思われる。このような状況の下、整備計画は以前に増して重要となって来ている。

生理学研究所の研究基盤に係わる設備は、大別して、建物、電気設備、機械設備、防火・防災設備からなる。ここでの報告は、築後 25 年を超える明大寺地区の研究実験棟が対象であり、今回の報告外である明大寺地区の脳機能計測センター、動物実験センター、電子顕微鏡室、機器研究試作室においても、今後調査による把握が必要である。また新築ではあるが山手地区の建物・設備に関しても長期的な視点から点検と整備計画が必要である。現在の研究基盤として重要なネットワーク設備に関しては、別個に取り上げる。

(1) 建築全般

現在心配されている研究実験棟等に関わることで、地震に対する建物強度と強風雨天時の雨水の浸水がある。前者に関して、既に施設課により調査が行われており、補強等の工事は必要ないとされている。後者については、各階のトイレの窓壁に亀裂が入り、恒常的に浸水が見られたので、亀裂の埋め込みによる補修が行われた。実験室によっては特に強雨時に天井への浸水がみられるが、施設課の調査によってもその浸水経路を確定できないところもある。今後こうしたことへの計画的対策も求められる。

(2) 電気設備

各実験室には配電盤が備えられ、配電盤には一般実験機器や照明用の系統、電子計算機などの様な電圧変動を嫌う機器用の系統、大型ディープフリーザー、電子顕微鏡等の大電力を必要とする機器用の系統、および停電時の緊急用自家発電系統（G 回路）の 4 系統が設けられている。各室で必要に応じた系統の配電と時には別室への配電が可能となっている。創設

時に計画的な系統の設置が行われたことから、研究室の拡充や新たな研究部門の立ち上げには既存の系統の改修工事で行われているが、その経費の負担も大きい。今後も、これまでのように研究部門で使用する機器の変更によりその都度系統の変更工事が繰り返されることになると、その経費も嵩み、電気設備の効率的な使用の検討が必要となっている。また、特にディープフリーザーの保有が増えたことにより停電時の G 回路での電力供給の容量越えが生じており、省エネ型の機器の設置の推進、部門への供給の制限と部門間での融通が必要となっている。一方で明大寺地区では、経年劣化による故障により発電機の大がかりな修理があったが、数年後には発電機の全交換が必要となっている。

(3) 機械設備

各実験室には、空調機（一般空調機とパッケージ型空調機）が設置され、給水、給湯、ガス、吸引、冷却水、純水（イオン交換水）、排水の配管が必要に応じてされている。

一般空調機は、居室を含めれば研究実験棟だけで 250 基近くが設置されている。設置 25 年も経過すれば、本来なら基幹整備等により順次整備すべきであるが、山手地区の整備が優先され現在に至っている。経年劣化による故障修理、さらには部品供給の停止による一式全交換が頻発しているが、その経費の負担も大きく、未修理、未交換の空調機も一部出て来ている。現在年約 10 基近くの修理、交換が、研究所負担で必要となっている。

パッケージ型空調機（15 基）は、創設時、恒温実験室用として設置されたが、実験機器の改良もあり、こうした室での実験も減少し、今では室の狭隘、利用の障害、不便さのもとになっていることが多い。撤去と新規空調機の設置には経費が大きくかかるため、更新は思うように進まない状況にある。

各種の配管は全館にくまなく張り巡らされた設備で、配管漏れや詰まり等の障害が生じた時の対処的な修理の他に、これまでに給湯用ボイラー、純水製造装置、吸引ポンプ、冷却塔等の配管に係わる基本機器

の交換、増設も故障時、必要時に交換が行われてきている。特に給湯と純水（イオン交換水）配管については、給湯漏れや純水の汚れが問題となり給湯の弁類及び枝配管の取替（1998 年度）が行われた。今後の問題は対処的修理や交換では済まなくなること、すでに今年度純水製造装置の全交換が必要となっているが、今後このような事例が増えることが予想される。

以上に見られるように機械設備については年次の交換計画が必要となっている。

(4) 防火設備

建物の防火設備として火災報知設備、非常警報設備、防火扉、消火栓、連結送水管、連結散水、ハロン消火・消火器、非常扉（口）、火災受信盤が備えられている。これらは施設課により毎年定期的に点検され、維持・管理されているが、点検及び維持管理費は研究所の支出である。今年度は連結送水及び消火栓配管の一部取替が行われた。現在岡崎 3 機関および各研究所の防火防災管理体制の整備が進められているが、今後各研究所の防火管理体制のもとでのこれらの設備の整備とその計画が求められることになる。

4.2 ネットワーク

インターネット等の基盤であるネットワーク設備は、研究所の最重要インフラ設備となっている。ネットワーク設備の管理運営は、岡崎 3 機関の情報ネットワーク管理室を中心に、各研究所のネットワーク室が連携し、管理運営に当たっている。生理研では脳機能計測センター・生体情報処理室の技術課職員 2 名が、ネットワークの保守、運用などの実務的な業務を担当している。

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎 3 機関で共通の対応がなされている。接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、アンチウイルスソフトの配布、各種プロトコルの使用制限などの対応がとられている。

現在ネットワーク設備の更新時期を迎えている。これまで更新等にかかわる経費は補正予算等により賄われてきたが、今後こうした経費の確保が難しい中で、短期長期的なネットワーク維持の計画を検討中である。ハードウェアの維持について、今後必要となる経費の概算について試算は示されているがその予算の確保についてまだ議論を要する状態である。

他方、ネットワークシステムの運用業務面からは、

ネットワークシステムの外部委託の可否が最重要課題である。現在の外部委託はすべて作業補助であり、高度な判断は無理であり、実際、設計・構成については機構職員がやっている。これは外部委託では機関の特殊性に対応できないことによる。委託先の技術レベルは必ずしも高くなく、作業者の交代のため“新人教育”となっている割には経費が高く、現場作業のノウハウが蓄積できないという問題点が明らかになってきている。他方、技術職員の特徴として、内部事情の理解と設計能力を兼ね、コストが低く、情報管理の責任系統が明確である。以上の点から、各研究所からの技術職員の供出を基本に外部委託の解消が合意されつつある。

生理学研究所の情報発信の手段として、ホームページは中心的な役割を果たすようになってきている。その重要性を考え、生理研では 2002 年より広報・ホームページ担当職員を設け、各種情報を発信してきている。今後の課題としては、研究者だけを対象とするのではなく一般向けの情報をも増やしていくこと、英語ページの充実などが挙げられる。

5 技術課

1. これまでの点検評価

技術課は、生理学研究所の推進する (1) 卓越した学術研究と共同研究、(2) 大型施設・設備による共同利用実験、(3) 国際シンポジウム、研究会の開催等の大学共同利用機関としての研究活動を支援するために、(a) 研究技術支援、(b) 大型機器の管理・運営、(c) 上記の業務遂行に必要な高度で専門的な技術の導入・継承および強化、(d) 国際シンポジウム等の運営、を研究支援業務として遂行する組織である。その組織を支える課独特の活動の3本柱は、[1] 毎週月曜日に行われる技術課ミーティング、[2] 毎年2月に開催される生理学技術研究会、[3] 生理学技術研究会報告と技術課報告の刊行である。これまでにこうした研究支援業務の現状と課題について3回の点検評価報告をしている『第1号(1994年)、第5号(1997年)、第8号(2000年)』。

第1号では技術課組織の成り立ちと活動を報告し、技術職員の定員削減による共同利用機関としての研究支援業務の低下、新たな研究分野(分子生物学、画像解析、コンピュータ研究)への技術支援の体制の整備、技術職員の専門技術職としての待遇改善を課題として上げている。

第5号では技術課組織の職階制を報告し、遺伝子工学、発生工学技術や高度なコンピュータ技術を駆使した脳機能研究領域への拡充、脳機能計測センターの設置と山手地区の整備と研究計画、動物実験センターの充実等による技術職員の配置方針(研究系と施設系および工学系と生物系の職務の協調的、相補的な職務形態の確立)、技術職員の専門研修の必要性、研究支援推進員制度の導入と活用を課題として上げている。

第8号では第5号の提言を受け、研究支援体制の整備として、研究系と施設系および工学系と生物系技術職員の配置換の実施、技術職員の定員削減を研究支援推進員の活用による技術支援体制の整備、獣医師採用による技術職員の専門性の拡充、技術職員の研究活動への貢献を向上させるために生理科学実験技術トレーニングコースの担当、国内外の学会へ

の参加、技術部会の設置による専門研修の立ち上げ、研究施設での技術講座の開講、業務報告会と報告評定の導入を報告し、業務の社会的貢献化を目指した専門性の向上、研究者との協調による研究への貢献、研究の国際競争化に対応した課のあり方の必要性を課題として上げている。

第8号での報告以後、研究体制に発達生理学研究系の設置、山手地区に統合バイオサイエンスセンターの設置と研究所の9研究部門の移動および動物実験センターの拡充があり、それに伴う山手地区の研究支援体制の整備として技術班長の配置と動物実験センターへの技術職員の増員、電子顕微鏡室と工作室の立ち上げを行った。

また体制整備ともに、技術職員の研究活動への貢献をさらに進めるために、科学研究費補助金(奨励研究)や成茂神経科学研究助成基金等の外部資金の獲得を推進し、今年度は7課題の採択と成茂神経科学研究助成基金から技術研究会開催経費の助成を受けた。また所内外の奨励研究採択者による奨励研究採択課題の報告会を奨励研究採択課題技術シンポジウムとして開催し、技術職員の技術研究会のあらたな拠点作りを進めている。また今年度から奨励研究以外の科学研究費補助金に技術職員も申請を認められることになりその資格の認定申請と名簿登録の手続きの整備を行った。

さらに技術職員の専門性の向上を図るために放送大学の受講、東海北陸地区技術職員専門研修受講、生理学会・神経科学学会、高エネルギー加速器研究機構技術職員シンポジウム等への参加をするとともに、生理科学実験技術トレーニングコースの電気・機械工作コースを担当し、若手研究者の指導に引き続き当たっている。

課のこうした研究支援活動の方針は年度初めに技術課ミーティングに岡崎3機関の研究者を招聘し、研究活動の動向の講演を依頼し、その内容をもとに立案している。その方針は毎年刊行の技術課報告に掲載し、開示している(技術課報告:2000~2004年)。

2. 法人化後の課の現状と課題

大学共同利用機関法人・自然科学研究機構・生理学研究所として出発したこの2年間、研究体制の整備と機構の連携および各種の法律の下での研究活動の整備が進むなかで、下記の研究支援体制の整備を行いつつ、新たな課題も生まれ、その対応が必要となっている。

- ① 自然科学研究機構の技術組織の連携を進めるために、岡崎3研究所の技術課長会議を昨年4月から毎月1回、また本年6月からの核融合科学研究所と岡崎3機関の技術部・課長による技術会議を毎月1回開催し、各研究所の動向と技術職員の問題について意見交換を行っている。国立天文台は地理的に遠いこともあり、必要に応じて参加を依頼している。現在この会議において、自然科学研究機構5機関の技術職員による第1回科学技術研究会の開催を2006年5月上旬に国立天文台で開催することを計画している。
- ② 大学等との連携は、これまでの生理学技術研究会による技術交流を基本にして、各大学で整備されてきた技術職員組織との連携をさらに深めるとともに、奨励研究採択者による奨励研究採択課題技術シンポジウムを推進し、技術職員のあらたな拠点作りをさらに進める計画である。
- ③ 自然科学研究機構、大学等の連携の他に、三河地区技術士会開催の省エネ法の研修会に毎月1回参加し、地域の関連機関との連携も進めている。
- ④ 研究活動の法律的規制の進むなか、厚生労働省の動物の輸入届出制度の説明会、文部科学省の遺伝子組換え生物等の使用の規制に関する説明会、核融合科学研究所での労働安全衛生に関する情報交換会に担当技術職員を参加させ、研究現場の法的な整備に当たっている。
- ⑤ 研究所は、国立大学法人（大学共同利用機関法人）法、労働基準法、労働安全衛生法、省エネ法（エネルギーの使用の合理化に関する法律）、環境配慮促進法（環境情報の提供の促進等による特定事業者等の環境に配慮した事業活動の促進に関する法律）等のもとに研究活動を求められる。こうした状況下、技術課長は標記に係わる問題等に当たってい

るが、本来なら事務センター担当者が行うべき事項も、現場での問題から技術課長が行わざるを得ないこともある。法人化によりこうした統合事務センターからの現場依頼業務も増え、それらに時間を割くことも多い。技術課長の本来の業務を進める上で、こうした2重構造的な業務形態の解消と技術課長を支える専任体制の整備が必要である。

- ⑥ 研究現場の安全衛生等については技術課が主体となり、特に安全衛生の要である毎週の研究現場の巡視は技術課長、技術班長、現場の技術職員の連携により進められている。特に班長の巡視業務は部門業務と併任業務として行われている。また山手地区での研究活動により、山手地区にも班長を配置し、明大寺地区とともに班長体制を整備したが、両班長業務は安全衛生にみられるように部門業務と技術課長サポート業務の併任業務として行われている。こうした併任の業務形態は技術班長に負担を強いている。これらの課にとって重要で、必要な技術課長サポート業務の遂行には技術班長が専任で当たる体制の整備が必要である。
- ⑦ 技術課の職階は、課長、班長、係長、主任、係員体制で運用されているが、山手地区での研究展開により研究系内の部門も両地区に分離され、従来の研究系単位で構成された課の職階制が機能しなくなっており、両地区の研究活動に対応した再編および職階業務の見直しによる職階の整備と検討が必要である。
- ⑧ 研究体制の流動化、高度化、多様化の中で、技術職員の配置も適材適所が一層重要になる。これまで技術職員の配置換えも、研究体制の改組や新設、部門責任者の移動により行われてきたが、技術職員の移動は研究教育職員のような公募体制のないなかでは、固定化が進みがちである。こうしたなかで今ある人材の経験と活力を研究所内で活かす工夫を制度として設ける必要がある。
- ⑨ 技術課は、大学共同利用機関に設置された独特な組織である。法人化においてもその組織の独自性を活用し、共同利用機関の発展に寄与させるために技術職員の採用、給与体系、勤務評価、専門資格等の整備による優秀な人材の確保に当たる必要がある。

6 共同研究、共同利用研究

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、生体磁気計測装置、磁気共鳴装置など）を用いた共同利用の促進と、これら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いる。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、生体磁気計測装置、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「生理学研究所研究会」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いる。これら共同利用研究の最近5年間の年度別推移を付表に示す。法人化後2年目を迎えた本年度には、これらの件数の計が、例年の80-90件に対して、116件にのぼり、参加者数も1月末現在で既に800名を越えており、旅費配分額も著しく増加している。この事実、大学共同利用機関としての生理

学研究所の役割は大学の法人化後において更に増していることを示している。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行われる生理研主催の国際シンポジウムである「SEIRIKEN Conference」なども共同研究の促進に役立っている。

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、合計で従来30～40件が採択されていたが、共同研究活動の活性化に伴い本年度の採択は合計63件に及んでいる。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。本年度は特にバイオ分子センサー連携プロジェクトの発足に伴い「バイオ分子センサーと生理機能」のテーマでの共同研究件数が例年の約3倍にあたる26件採択された。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2005年度だけで延べ300名を越える。

年 度	平成 13年度	平成 14年度	平成 15年度	平成 16年度	平成 17年度
一般共同研究	28	33	28	26	34
計画共同研究 *	6	4	7	10	29
研 究 会	17	20	17	21	26
超高压電子顕微鏡 共同利用実験	12	10	11	12	10
磁気共鳴装置 共同利用実験	10	11	17	18	11
生体磁気計測 共同利用実験	3	5	6	5	6
件 数 計	76	83	86	92	116
参 加 者 数	615	783	744	661	815
旅費配分額計 (千円)	24,140	26,060	24,582	24,641	32,403

平成17年度は1月31日現在

* 計画共同研究： ①遺伝子操作モデル動物の生理学的・神経科学的研究
②バイオ分子センサーと生理機能

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いる。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11月より使用が開始された。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23年間に全国の医学生物学分野の研究者などによる380件を超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。

生体磁気計測装置(脳磁計、MEG)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いる。生体磁気計測装置共同利用実験の共同利用の件数は5ないし6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。平成14年度に新型機器に更新される前は、2ないし3件であったため、新型機器への更新の効果が出ているものと思われる。共同利用による研究成果は着実に上がっており、2004年は7編、2005年は5編の英文原著論文を発表した。現在は特に機器に関する問題点は無く順調に共同研究を行っており、少なくとも今後数年間は現在の状況が維持されると思われる。5ないし6年後に、現有機器の老朽化が起こってきた時にどのように対処するかが、今後の最大の問題点となると考えられる。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ピー(NIRS)との併用をいかに進めていくが重要な問題になるとと思われる。

磁気共鳴装置(fMRI)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いる。本年

度の共同研究件数は11件、外部機関からの参加者は延べ42人である。現在の装置は平成12年に導入されたもので、それ以来の共同利用による英文原著論文発表数は8報に達している。現在装置の状態は良好であるが、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おり、対応に苦慮するところである。また、画像撮影用スタッフの確保も課題である。

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。過去4年間の受け入れ件数は26件、受け入れ研究費の合計は約8,000万円に上る。

研究会も毎年件数は増加しており2005年度は26件が採択され429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を集め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。

生理学研究所主催の国際シンポジウムは、2005年度には次の2つが多く外国人招待講演者を交えて開催された：

The 33rd SEIRIKEN Conference “Regulatory Protein of Striated Muscle-Structure, Function and Disorder” (10月25-28日)。

The 34th SEIRIKEN Conference “Cross-Modal Interaction and Plasticity: Multidisciplinary Approaches Using Functional Neuroimaging Techniques” (3月8-10日)。

国際的共同研究を推進し、かつ国際交流を高めるために、生理学研究所には「外国人研究職員」(旧文部科学省外国人研究員)の制度を設けている。これは諸外国の研究機関においてポストを持ちながら生

理学研究所に3～12ヶ月間滞在して研究に専念する研究者を受入れる制度である。教授、準教授、助教授クラスの研究者の3～6ヶ月間のサバディカル的滞在には、いわゆる外国人客員教授としての受入れを行い、世界的水準の国際的共同研究の推進をはかっている。講師、助手クラスの研究者の6～12ヶ月間のポスドクの滞在には、いわゆる外国人研究員としての受入れを行い、生理学研究所における研究の推進

の一翼を担っていただいている。2005年度には、外国人客員教授としてインド、ウズベキスタン、オーストラリア、オーストリア、スウェーデン、スペイン、中国から計7名の受入れを行い、外国人研究員としてはハンガリー、中国から計3名の受入れを行った。国内の教授、助教授クラスの研究者のサバディカル的な滞在による研究専念の場の提供の可能性も検討する必要がある、近い将来出てくるかもしれない。

7 研究連携

2004 年 4 月に自然科学研究機構が発足した。それに伴い、各研究施設間の連携研究の重要性が指摘され、現在複数の連携研究が開始されている。生理学研究所が主体となって行っている連携研究としては、

「バイオ分子センサー連携プロジェクト」と「Imaging Science」の 2 つがあげられる。また、分子科学研究所と核融合科学研究所が中心となり「階層と全体」というテーマで研究連携が模索されている。



7.1 バイオ分子センサー連携プロジェクト

すべての細胞は細胞内外の多様な環境情報を受容して、その情報を他のシグナルに変換し、それを当該細胞内や周辺細胞に伝達することによって、環境変化にも時々刻々対応しながら生きている。そのために生体には多様な情報を迅速に検知するセンサーが多種配置されている。これらのバイオ分子センサーの生理機能を物質・分子の性質から解明するためには、バイオサイエンスのみならずナノテクノロジーをはじめとする多くの異なる学問分野からの参入による分野を超えた学際的研究が不可欠となっている。そこで、岡崎においてバイオ分子センサーの基礎的研究を展開する開かれた学際的・分野連携的研究拠点を形成することを目標として 5 年間の活動を行う。

このプロジェクトを推進するために、次のメンバーによって構成される運営推進委員会を 2 回開催した。

水野 昇	生理学研究所所長
岡田泰伸	生理学研究所副所長
井本敬二	生理学研究所教授
重本隆一	生理学研究所教授
鍋倉淳一	生理学研究所教授
箕越靖彦	生理学研究所教授
岡村康司	岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
富永真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
野田昌晴	基礎生物学研究所教授
宇理須恒雄	分子科学研究所教授

その活動の柱は、(1) 分野連携的・学際的な計画共

同研究の展開、(2) 本分野形成のための自己再教育と人材養成の推進、(3) バイオ分子センサー研究・教育関連情報の広報・ネットワーク活動、であり、内容は以下のとおりである。

(1) 分野連携的・学際的な計画共同研究の展開

バイオ分子センサーの基礎的・多次元的研究を、自然科学研究機構内の各研究所の研究者間の分野連携的な個人提案型計画共同研究を中核にして展開し、これを基礎にして全国の大学や研究所や民間研究機関、更にはマックス・プランク研究所などの優れた外国研究機関との学際的共同研究をも進める。特に、機構内各研究所のマインドとスキルを交流・共有化することによって、バイオ分子センサーの多次元的研究の推進をはかり、これまでの縦割的研究では成し遂げ得なかった新しい質の基礎的研究を生み出す拠点を形成する。そのために特任助手を数名採用し、今年度は、新たに岡崎統合バイオサイエンスセンターで発見された電圧センサーや、 Na^+ センサー、浸透圧センサー、容積センサーなどを中心に、FRET 法、パッチクランプ法、二光子レーザー顕微鏡法、免疫電顕法、動物行動解析法など多彩な技術を駆使して、これらのバイオ分子センサーの構造と機能に関する研究を分野連携的に展開する。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- バイオ分子センサー連携プロジェクトの強力な推進のために、バイオ分子センサー関連研究を行う研究室に 3 人の特任助手と 1 人の連携フェローの雇用して研究を推進した。

井上 華（特任助手）

生理学研究所 細胞器官研究系

挾間雅章（特任助手）

生理学研究所 大脳皮質機能研究系

鈴木 敦（特任助手）

生理学研究所 発達生理学研究系

稲田 仁（連携フェロー）

岡崎統合バイオサイエンスセンター

生命環境研究領域

- 生理学研究所計画共同研究（バイオ分子センサーと生理機能）に機構内外から 26 件の応募があり、選考の結果、すべて優れた提案であったので 26 件が採択された。機構内連携共同研究を中核に、機構外とも活発な共同研究が行われている。

(2) 本分野形成のための自己再教育と人材養成の推進

個々の分野のマインドやスキルに閉じ籠ったままの縦割的研究の殻を破るためには、本研究を担う研究者自らの再教育が必要である。また、このような新分野形成を持続的に推進するためには、マルチな視点と技術を持った新しいタイプの次代の研究者を養成することも必要である。そのために、毎夏にレクチャーコースと実験技術講習会を開催する。生理科学的アプローチと対照させる形でのレクチャーコースを開催し、機構内各研究所などが有する最先端スキルとそれを支えるマインドの共有化を目指したレクチャーコースも開催する。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- 第 16 回生理研トレーニングコースとタイアップして、平成 17 年 8 月 1～5 日に以下のバイオ分子センサー法のトレーニングコースを開催し、多くの参加者を得て活発な技術研修、情報交換が行われた。
- パッチクランプバイオセンサー法による ATP 放出解析（参加 8 名）
- 穿孔パッチクランプバイオセンサー法による細胞内シグナル伝達解析（8 名参加）
- パッチクランプバイオセンサー法による温度受容解析（7 名参加）
- in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析（7 名参加）
- 7 月 31 日～8 月 1 日に岡崎カンファレンスセンターで「バイオ分子センサー連携プロジェクト」レ

クチャーコースを開催し、「バイオとナノテクのアプローチ融合による生体センサー分子機構の解明に向けて」というタイトルのもと、4 人の講演が行われた。62 名の参加があり、講演の後、活発な討論が行われた。また、1 日目の夜には特定領域研究「統合脳」のレクチャーコースとの合同懇親会がもたれた。平成 18 年度は基礎生物学と発生生物学的アプローチ、平成 19 年度以降は物理科学的アプローチを、生理科学的アプローチと対照させる形でのレクチャーコースを開催する予定である。

- 11 月 22 日に岡崎キャンパス職員会館大会議室において開催された分子科学研究所技術課セミナー「エレクトロニクス最先端技術セミナー」を共催した。
- 4 月 27 日から 11 月 22 日にかけて 8 回にわたって生理学研究所大会議室で開催された「プロテオミクスセミナー」を共催した。その内容は、二次元電気泳動法、質量分析法や液体クロマトグラフィー法についての講習会であり、のべ 114 名の機構内（生理学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所、岡崎統合バイオサイエンスセンター）の職員・学生の参加をみた。

(3) バイオ分子センサー研究・教育関連情報の広報・ネットワーク活動

共同研究や、レクチャーコース、技術講習会の周知などの広報活動にとどまらず、新設したウェブサイトを通じて、上記の研究・教育活動とその成果について全国に情報発信する。更には、バイオ分子センサー研究とその周辺の国際的な関連情報を収集し、これを発信して全国的ネットワークのセンターとしての役割を担っていく。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- ホームページ (<http://www.nips.ac.jp/biomol/>) を開設し、連携プロジェクトの内容紹介や種々の研究会、レクチャーコース等について広く宣伝を行うとともに、連携プロジェクトで行われた研究成果を伝えた。
- プロテオミクス関連機器・試薬を提供している複数のメーカーの協力を得て、プロテオミクスの基本概念および各種解析技術の解説、各メーカーが提供可能な最新技術・最新機器の紹介を中心とするプロテオミクスセミナーを平成 17 年 4 月から現在までに 11 回開催した。

- 生理研研究会の1つとして、「バイオ分子センサー研究会」を平成17年6月9～10日に岡崎カンファ

レンスセンターで開催し、66名の参加を得てバイオ分子センサーに関する成果発表、情報交換を活発に行った。

7.2 第1回 Imaging Science シンポジウムについて

自然科学研究機構の連携研究プロジェクトとして「Imaging Science（イメージングの科学）」が本年度より活動を開始した。Imaging、すなわち「画像」は、自然科学研究機構に属する全ての研究機関に共通する重要なキーワードであり、各研究分野において様々な基礎研究と応用研究が行われている。国立天文台における天体望遠鏡による Imaging、核融合科学研究所におけるプラズマ等に関する Imaging、分子科学研究所における分子レベルでの Imaging、基礎生物科学研究所における Biological Imaging、生理学研究所における人体の Imaging、など、日本を代表する第1線の研究者たちが日本において最先端の機器を用いて研究を行っている。また、大学共同利用機関法人として、非常に多くの大学の研究者達と最先端の共同研究を行っている。

これまで日本にもあるいは世界的にも、「Imaging」をキーワードとした大規模な共同研究は存在せず、自

然科学研究機構が世界の先頭ランナーとして、Imaging Science に関する共同研究をリードしていく予定である。

その第1回のシンポジウムが、2005年8月8日(月)、9日(火)の2日間、愛知県岡崎市の岡崎コンファレンスセンターで開催された。日本における Imaging Science 研究の最先端の研究者16名が、30分の研究紹介を行い、最後に1時間の総合討論を行って今後の連携研究の方針について話し合った。参加者数は264名(機構外36名、機構内148名、大学院学生80名)に達し、きわめて盛況であった。特に、大学院学生が80名も参加してくれた事は、Imaging Science というテーマに対して若い人たちが非常に高い興味を示してくれている事を明示しており、主催者側としては非常に心強い事だった。この研究会の内容は講演集として出版された。

第1部：各機関における Imaging Science の概要あるいは代表的 imaging 研究

永山 國昭（生理研）	「位相差電子顕微鏡によるナノイメージング科学」
上野 直人（基生研）	「生物を見る ―生物学におけるイメージングの課題―」
長山 好夫（核融合研）	「核融合研究におけるイメージング計測」
宮崎 聡（国立天文台）	「高感度高画質画像検出器」
岡本 裕巳（分子研）	「近接場光学による励起状態の波動関数のイメージング」

第2部：Imaging Science を支える新しい機器開発と計算理論学的研究

家 正則（国立天文台）	「補償光学による画質改善」
大森 賢治（分子研）	「分子振動波束の時間位置分解観測と精密量子制御のためのイメージング表示」
宮脇 敦史（理化学研究所）	「イメージングサイエンス：蛍光蛋白質などを用いた新規イメージングプローブの開発等」
間瀬 淳（九州大学 産学連携センター）	「マイクロ波イメージング」
岩間 尚文（大同工業大学 情報学部）	「プラズマ計測におけるコンピュータトモグラフィー」
河西 春郎（生理研）	「2光子励起顕微鏡を用いたシナプス可塑性の研究」

第3部 Imaging Science の応用的研究

- | | |
|-------------------|---|
| 伊藤 啓（東京大学） | 「キイロシヨウジョウバエを使った脳神経回路網の体系的解析」 |
| 田村 祐一（核融合研） | 「バーチャルリアリティシステム」 |
| 定藤 規弘（生理研） | 「機能的 MRI を用いた人間の脳の可塑性の研究」 |
| 大石 雅寿（国立天文台） | 「多波長天文データベースからのサイエンス」 |
| 畠田 博一（大阪大学 基礎工学部） | 「極低温 STM / STS による金属表面上に吸着した有機分子の局所状態密度のイメージング」 |

8 動物実験関連

SPF 化

岡崎共同研究施設 動物実験センターにおいては、水生動物を含めていろいろな種類の動物を飼育しているが、主要な飼育動物はマウスである。現在、コンベンショナル（CV）な飼育施設である明大寺地区動物棟と、SPF 飼育エリアである山手地区動物棟の2箇所が使用され、合計 10,000 匹程度のマウスを維持している。山手地区動物棟 SPF 飼育エリアのマウス飼育可能数は約 5,000 匹であり、原則的にマウスを飼育している研究室の全てが、SPF 施設を利用出来るようにしているため、研究室あたりの SPF 飼育エリア使用には制限がある。従って、一研究室の中で山手地区動物棟では SPF、明大寺地区動物棟ではコンベンショナル（CV）で飼育することになる。このような状況は SPF 状態を維持するのに極めて不適切である。例えば、明大寺地区動物棟に入った研究者はその日山手地区動物棟には入れない。また、明大寺地区飼育のマウスを実験のために自分の研究室に持ち帰ると、その実験中の部屋に入るだけで、その研究者は山手地区動物棟に入ることはできない。また明大寺地区と山手地区の間は離れており、両地区の間を往復して実験を行うことは極めて無駄が多い。

明大寺地区マウス・ラット飼育施設を SPF 化すると、4,000 匹飼育することが可能となる。その他の 1000 匹以上は実験に使用している予定であり、もはや SPF 環境下では飼育出来ないが、クリーンルームに飼育可能である。以上の観点から一度 SPF 化を進めたのなら、全 SPF 化を目指すのが適当であり、一部だけ行うことは最も望ましくない。

明大寺地区動物棟竣工時期に近い昭和 54-57 年に竣工した他大学動物実験施設においては、殆どがすでに SPF 化されている。他の大学においても SPF と CV を併用しているところもあるが、CV 施設においては一時的に SPF マウスを搬入してすぐに実験に用いるための施設、もしくは実験中マウスの一時管理用がほとんどである。この観点からも明大寺地区の SPF 化が望まれる。

行動・代謝分子解析センター

平成 17 年 11 月 1 日より生理学研究所に新しいセンター「行動・代謝分子解析センター」が発足した。このセンターは高次神経機構研究部門と脳機能計測センター・脳機能分子解析室を改組して作られたものである。このセンターの以下に述べるような目的で設立された。

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。発達期の環境変化やストレスは遺伝子の発現変化をもたらし、その発現変化を通して個体の発達やその後の行動に大きな影響を及ぼすことが明らかになりつつある。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迫ることが可能になる。遺伝子機能の個体レベルにおける生理学的意義の研究は、近年急速に拡大している遺伝子改変マウスの作製と解析によってなされつつあるが、現状ではマウスを用いて行う実験そのものの制約から、この方法論が脳の高次機能解明や代謝機構の根本的な解明、特にヒトに結びつけられる解明には至っていない。そこで、より行動・代謝解析を簡便に行えて情報量も多く、これまでのデータの蓄積の多いラットの行動・代謝解析を複合解析システム（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シス、in vivo 代謝量測定等）を用いて多項目に渡って集約的に実施するとともに、遺伝子改変ラットの行動評価方法・代謝評価方法の至適化を導入することによって、遺伝子（分子）機能が行動・代謝や高次脳機能に及ぼす役割を解析するシステムを開発することが望まれる。生理学研究所は世界にさがかけて遺伝子改変ラット作製を進めて、遺伝子の発現のタイミングを人為的に調節する技術の導入によって、発達期のみで遺伝子変化をもたらすことも可能としている。さらに、こうした行動・代謝への環境ストレスの影響を温度・湿度可変飼育装置で飼育した動物を解析することによって検討することを計画しているが、行動・代謝に

対する環境変化の影響のみならず DNA マイクロアレー法を用いた環境変化による遺伝子発現変化の解析、さらには同法による環境適応に関わる遺伝子同定も可能になるものと期待される。

現在では、遺伝子改変動物の作製を中心とした活動に限局しているが、概算要求などで施設要求や人員要求をして行き、本来計画している機能は果たせるようにすることが望まれる。

遺伝子組換え生物

組換え DNA 実験や遺伝子改変動物の取扱いは、従来文部科学省の指針に基づいて行われていたが、2004 年 2 月に制度が大きく変更された。この変更は、遺伝子組換え生物等による生物多様性への影響を防止するために「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」が 2000 年 1 月に採択され、それに伴う国内措置として行われたものである。「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（平成 15 年法律第 97 号）」は、2003 年 6 月 18 日に公布し、2004 年 2 月 19 日から施行された。この法律に伴い、政令、省令等が定められた。

新しい法令では、**情報の提供**が重要視されているが、遺伝子組換えマウスの輸送、委託に際し、手続き上不備があるとの指摘を受け再発防止措置をとった。以下はその概略である。

遺伝子組換え生物等の使用等についての嚴重注意およびその後の再発防止措置

指摘された事項

自然科学研究機構は、「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（以下「法」という）」第 26 条第 1 項に基づく情報の提供を行わずに（情報の提供が不十分であった）、財団法人実験動物中央研究所に対して遺伝子組換え生物等の譲渡等を行った。当研究機構で作製した遺伝子組換えマウスのモニタリングを目的とした譲渡であった。しかし、この行為は、譲渡先の機関において適切な拡散防止措置を執ることができなくなる恐れがあり、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措

置を講ずることにより生物の多様性の確保を図るという「法」の趣旨に抵触するものであった。当研究機構は調査を行い、実験責任者自身が遺伝子組換え生物等の情報提供等について「法」を十分理解していないことが原因であったと文部科学省に報告した。この報告は、遺伝子組換え生物等の使用等に当たって法令遵守の意識が不十分であることを示すものであり、文部科学省研究振興局長より機構長に対して嚴重注意がなされた（平成 17 年 7 月 28 日）。

再発防止策

通達された嚴重注意を真摯に受け止め、文部科学省研究振興局 生命倫理・安全対策室が開催した「法」に関する説明会に参加して、以下の再発防止策を講じた。

1. 体制整備を行った。
 - ・ DNA 安全委員会規則を新しい法令に則したものとした。
 - ・ DNA 安全委員会委員長より、生理学研究所関係各位に安全委員会の体制整備および「法」の内容について周知徹底がなされた。
 - ・ 組換え DNA 実験にかかわる研究者等に対する講習会を開催し、新しい法令の趣旨、旧指針との違い等の理解を促進した。
 - ・ 組換え DNA 実験の申請書等を新しい様式に変更した。
2. 動物実験センターからは、動物実験委員会および動物実験センター利用者会議を開き、「法」の内容について周知徹底を図った。解説した内容で、特に強調した事項は次の 2 点である。
 - ・ 遺伝子組換え動物の譲渡、提供、委託時の情報提供
 - ・ 遺伝子組換え生物等の輸出手続

また、書類の整備を行った。上記 2 項に必要な書類は定型書類として、動物実験センターで整えた。さらに、遺伝子組換え生物等のモニタリングに際して、「微生物学的および遺伝学的検査のための遺伝子組換え動物の受入れ依頼書（実験動物中央研究所）」および実験動物の病原微生物検査・モニタリングのために検査を予定する遺伝子組換え動物の情報提供（メルシャンクリニテック）」を用意し、情報提供に齟齬がないように再発防止策を講じた。

9 大学院教育

専攻の理念と体制

生理学研究所は、総合研究大学院大学（以下「総研大」という）生命科学研究科生理科学専攻の基盤機関である。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る融合的な学問分野である。本研究soでは分子・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的な生理学研究を行っており、その環境を生かして生理学研究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ために、平成元年より博士後期課程の大学院生の受け入れを始め、平成 17 年 12 月現在までに 94 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、今後の生理学研究の発展に寄与するものと期待される。我が国の科学技術に関わる人材育成の政策に関して述べられた総合科学技術会議による「科学技術関係人材の育成と活用について」（平成 16 年 7 月）という文書においても、融合的学問分野における人材育成の重要性がうたわれている。本専攻の取り組みはまさにそのような国の方針を先取りするものである。

さらに生命科学研究科では昨年より大学学部卒業生の受入れを行う博士課程 5 年一貫制をスタートさせた。博士課程のうちの前期課程に相当する時期は、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り、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、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と考えられたためである。また、これまでの博士後期課程についても 3 年次編入という形で存続した。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 年次編入の併設が望ましいと考えられたためである。総合科学技術会議による上記文書においても学部卒業時と異なる大学院に進学し異なる組織に接することにより、新しい分野の創出が促進されることが主

張されている。総研大は学部をもたないため、もともと大学院学生は卒業した大学から移動してきたものであり、このような契機を備えているものと考えられる。多様な進路を準備することは、そのような契機をより良く生かす上で有効ではないかと考えられる。平成 16 年度は 5 年一貫制課程 5 名、3 年次編入 15 名、平成 17 年度は 5 年一貫制課程 10 名、3 年次編入 12 名が入学した。それぞれの課程のメリットが生かされるかたちで、生理学研究を志望する学生を受け入れることができたものと考えられる。

カリキュラムの充実

5 年一貫制課程の導入は本研究所における大学院制度の大きな変更であり、これに伴いさまざまな側面から大学院教育を一層充実させる試みを行っている。第一に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修得させるための新しいカリキュラムを平成 16 年度よりスタートさせた。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外部講師の招聘も含めて、講義形式で毎年、本専攻で開設している授業科目のうち、3 科目を開講している。このために 2 ヶ月間講義を担当する期間を年 3 回設けている。平成 17 年度は「大脳神経回路論」（川口泰雄教授担当）を前学期、「言語思考システム研究」（定藤規弘教授担当）、及び「分子神経情報学」（井本敬二教授担当）を後学期に開講する。また生命科学の共通専門科目を効率的に教育するために、生命科学研究科の 3 専攻が分担して E-ラーニングの教材を作成しており、これを用いてインターネットとメールを活用することにより、双方向的な教育を行う試みを進めている。今年度は生理科学専攻が中心となり「神経科学」の E-ラーニング教材を作成し、既にネット上で利用されている。

英語教育

国際的に通用する研究者の育成には英語教育が極めて重要であるという観点から、総研大特定教育研究経費の制度を活用し、昨年度は外部の専門家によ

る英語論文書き方の講習会を行い、実習指導も行った。さらに昨年及び今年度共に、外部の英会話学校教室の専属教師に委嘱し研究所内で英会話講義を実施している。英会話講義はあらかじめ参加者各人の英語能力をテストにより判定し、その結果にもとづいてクラス分けして行うことにより、能力に応じた指導ができるようになされている。これらの英語教育の効果を判定することは容易ではないが、今年度より研究所として TOFEL に参加する予定であり、このような客観的資料の積み重ねにより効果の判定が可能になっていくものと考えられる。

経済的支援

学生の大学院進学を妨げる一つの要因は経済的問題である。優れた学生が安心して学業に専念できるためには経済的なサポートが重要であり、日本学生支援機構や日本学術振興会などによる支援に加えて、各大学による奨学金などの経済的支援の充実が求められている。このため本専攻では本年度より5年一貫制1年次大学院生全員について月3万円の奨学金の支給を行っている。また博士後期課程の入学試験第一位合格者について、入学金及び初年度の授業料相当額の奨学金を支給することにより、優れた学生の進学が経済的負担に妨げられることができるだけ少なくなるように試みている。さらに、大学院生は教育の一貫として実際に研究に参加することが求められるが、この活動の研究協力としての側面を正当に評価し、経済的にもその評価を反映させるために大学院生をRA（リサーチアシスタント）として雇用し、給与支給を行っている。

他専攻との交流

総研大生命科学研究科は生理科学専攻に加え、基礎生物学専攻（基盤機関：基礎生物学研究所）及び遺

伝学専攻（基盤機関：遺伝学研究所）の3専攻から成り立っている。これらの3専攻は生命科学の広範な学問領域の中で重なりを持ちつつ、お互いに異なる分野に重点をおいた研究を行っている。このような広がりを持つ生命科学の大学院は国内には他に類を見ないものであると考えられる。本研究科ではこのような特徴を生かして、大学院生が自専攻で行われる講義やセミナーだけでなく他の専攻の講義やセミナーにも参加することにより幅の広い生命科学の大学院教育を受けることが期待されている。しかし、生理科学専攻と基礎生物学専攻の設置されている岡崎地区と遺伝学専攻の設置されている静岡県三島市は地理的に離れているため、これまで本研究科のカバーする分野の広がりへのメリットが十分生かされてきたとは言いがたい。この点を改善して、生命科学の共通基礎講義をネット上で行うために、上記の「カリキュラムの充実」で述べたE-ラーニングによる教材作成とインターネットを利用した講義の試みを進めている。また実際に他専攻の教員および学生が交流する機会を作ることにより、普段接する機会の少ない生命科学の他分野の研究に触れ、視野の広い研究者の育成に資するために、3専攻間の合同セミナーを昨年から開始した。平成16年度は静岡県掛川市に会場を設け、3専攻から約200名の教員、学生が集まり、3日間にわたり研究発表、講演をはじめとする交流を行った。このような企画は継続して行うことにより、徐々に効果が現れるものと考えられるため、平成17年度もより小規模ではあるが3専攻間の交流が計画されている。このようなE-ラーニング及び専攻間の交流に関わる経費はいずれも、総研大特定教育経費に申請して採択されたものである。このような財政的サポートは大学院教育を充実させるために非常に重要であり、今後も継続が望まれる。

10 トレーニングコース

経過

生理科学実験技術トレーニングコースは、生理学・基礎医学分野の大学院生、博士研究員、企業研究者などを対象として、実際に研究に使用される装置を用いて実習を行い、若手研究者の技術的レベルアップを目指した実践的なコースである。毎年7月下旬あるいは8月上旬に1週間開催され、今年度は第16回目を向かえ、8月1日より8月5日まで、ほぼ例年通りに開催された。受講者は192名であった。

コースの形式や内容は、毎年少しずつ変化しているが、今年度は第1日に講演と各部門の研究紹介を行い、第2日以降、各グループに分かれて実習を行っ

た。講演は2題行われ、窪田芳之助教授による『大脳の局所神経回路』と、南部篤教授による『システム神経科学がめざすもの』であった。いずれも専門分野外の研究者にも分かりやすく関係領域の現状を解説していただいた。また各部門の研究紹介は、実験技術の側面に重点を置きながら、様々な研究のアプローチの仕方を紹介するもので、生理学研究における総合的な視点の必要性を具体的に示すものであり、アンケートの結果をみても受講者に好評であったといえる。

実習コースは次のとおりで、各コースとも数名の研究教育職員を中心にスタッフ等がコースの指導にあたった。

1. 位相差断層電子顕微鏡の原理と実践
2. 凍結切断レプリカ免疫標識法
3. in situ hybridization 法を用いた二重染色法
4. 超高压電子顕微鏡による生物試料の立体観察
5. 局所神経回路構築の形態学的解析
 - A：光顕2重染色法
 - B：超薄連続切片シナプス観察法
6. 2光子励起顕微鏡法によるシナプス・開口放出の研究
7. パッチクランプ基礎実験技術法
8. パッチクランプバイオセンサー法
 - A：パッチクランプバイオセンサー法によるATP放出解析
 - B：穿孔パッチクランプバイオセンサー法による細胞内シグナル伝達解析
 - C：パッチクランプバイオセンサー法による温度受容解析
9. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
10. スライスパッチクランプ法
 - A：初心者体験コース
 - B：一般コース
11. ゼブラフィッシュを用いた神経回路機能の解析
12. 摂食・飲水行動発現機構入門
13. 電気生理学及び心理物理学的手法による視知覚メカニズムの解析
14. 麻酔下動物での電気生理実験
15. 慢性動物実験法入門
16. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎
17. 脳機能画像解析入門
18. 生理学実験のための電気回路・機械工作 — OP アンプによる増幅器とチェンバー作製 —

なお、実習コース 8A～8C、9 は、自然科学研究機構「バイオ分子センサー連携プロジェクト」の一環として行われた。

最終日の金曜日は、午後 3 時以降を研究室訪問時間として設定した。昨年も同様の企画行ったが、訪問者の数はあまり多くなかった。このため、当企画の成果は期待していなかったが、今年は多くの研究部門で訪問者があったとのことである。

トレーニングコース経費

経費は運営費交付金から支出する他に、受講生より受講料として 10,200 円を得ている。また毎年、日本生理学会および日本神経科学学会より支援を受けている。また今年度は、文部科学省特定領域研究「統合脳」統括班からも支援を受けた。主な支出は、各研究部門・施設がトレーニングコースで行う実験経費等の補助である。実習の種類により経費に多少とも大小はあると思われるが、多くの部門では経費的には持ち出しになっている。その他の出費としては、ポスター・テキストの印刷費、保険料、外部からの実習指導者謝金がある。このように比較的小額の経費でトレーニングコースが開催できるのは、研究所スタッフ等の積極的な協力があるからである。なお受講者と生理研スタッフとの交流会は、教授等からの支援により開催した。

他の企画との連携

今年度の新たな取り組みとして、他の企画との連携を試みた。具体的には文部科学省特定領域研究「統合脳」のレクチャーコースおよび自然科学研究機構「バイオ分子センサー連携プロジェクト」のレクチャーコースを、トレーニングコースの日程の前（日曜午後から月曜午前まで）に開催した。トレーニングコースのウェブサイトに来る限り目に付くように関連企画を表示し、またトレーニングコースのポスターにも関連企画を表示した。両コースとも、参加者から有意義であったとの評価を受けているが、残念ながら参加者の数は予想を下回った。その理由としては、広報が十分でなかったこともと考えられるが、アンケート結果では、日程が長くなりすぎて参加できなかったという回答が多かった。

問題点など

多くの方の協力を得て、事故等が起きることなく、無事トレーニングコースを終えることが出来た。受講者の 78% が回答したアンケートの集計 (*) に見られるように、本年度もトレーニングコースは好評であったと言える。

コース参加者の身分を見ると、2002 年は大学院生（修士）が 42%、大学院生（博士）が 22% であったのに対して、今年度は大学院生（修士）27%、大学院生（博士）32% とわずかながら数が逆転しており、またポスドク、職員、企業研究者の割合も増える傾向にある。参加者構成が、大学院生（修士）など研究を始めたばかりの層から、より上級の研究者層へ移行していることは、トレーニングコースが研究初心者ばかりではなく、わが国の研究を実際に担っている若手研究者層にも評価されてきていることを示すものである。また、所属別で受講者数では、東京大学（29 名）と京都大学（21 名）の数が特に多いことが目立った。この結果は、若手研究者が先端の実験技術を習得するため場として、生理学研究所が重要な貢献をしていることを示唆している。

今年度、運営面で大きな問題はなかったと考えている。今年は例年よりも実習コースの内容をより詳細にウェブサイトに掲載したことが功を奏したのか、実習コースの内容が予想と異なったという声は聞かなかった。ただ、受講者の選考に関しては、3 年続けて参加申込が採択されなかったという意見もあり、どのような応募者を積極的に受け入れようとしているか、という生理学研究所の考え方をもう少し明確に表現した方がよいと考えられる。多数の受講者が受けたコースでは、人数が部屋の収容能力を超えており、真夏の暑い季節であったこともあり、受講者にとってはかなり不快な環境であった。来年度以降、実習場所を考慮する必要がある。

宿泊施設の問題は、解決できていない。自然科学研究機構の宿泊施設であるロッジは、低額で宿泊することが可能であるが、宿泊希望者の 4 分の 1 程度しか収容できない。

制度面の問題としての再検討が必要なことは、トレーニングコースをどのように位置づけるかということである。国立の時代に始めた事業を、法人化後も同様の形態で続けてきたわけであるが、受講料の

算出の根拠、保険の有無などを基本的な点から整理しておく必要がある。事務レベルの些細なことではあるが、今年度はこのあたりの点で解決できない問題があった。トレーニングコースに関して事故が起きた場合の責任の所在ということにも関連するので、場合によっては重要な問題となりうる。

トレーニングコースは、生理学研究所のよく整備

された研究環境を、他大学の若手研究者や学生に向けて開放するものであり、これからの生理学・基礎医学研究を担う人材の育成に实际的に貢献してきている。このことは、生理学研究所の大学共同利用機関としての大きな役割の一つであり、今後も更に質的向上を図り、わが国における研究のレベルアップに貢献したい。

*トレーニングコースアンケート集計 <http://www.nips.ac.jp/training/2005/TC2005Q.pdf>

11 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価する。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、発明の対価をめぐる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。

この法律改正に伴い、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応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まえ、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

2004 年度点検評価報告書（第 12 号）以降のもの

- | | |
|---|--|
| 1. 池中一裕・土屋尚人・山中龍也
「脳腫瘍の検出方法及びそれに用いる脳腫瘍の検出物質」
出願番号 特願 2004-247849 号
出願日 2004 年 8 月 27 日 | 出願日 2005 年 7 月 15 日 |
| 2. 金子涼輔・加藤めぐみ・平林敬浩・八木健・平林真澄
「アトピー性皮膚炎モデルラット」
出願番号 特願 2004 - 318921 号
出願日 2004 年 11 月 2 日 | 8. 瀬藤光利・新聞秀一・原田高宏・竹内貞夫・古橋治・小河潔・吉田佳一
「質量分析装置」
出願番号 特願 2005 - 233892 号
出願日 2005 年 8 月 12 日 |
| 3. 岡村康司・佐藤矩行・岩崎広英・村田喜理
「新規イオンチャネル様ポリペプチドおよびその利用」
出願番号 特願 2004 - 332070 号
出願日 2004 年 11 月 16 日 | 9. 瀬藤光利・新聞秀一・市村克彦・古田大
「生体組織の直接質量分析法」
出願番号 特願 2005 - 238037 号
出願日 2005 年 8 月 18 日 |
| 4. 川口泰雄・柳川右千夫・平林真澄
「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哺乳動物」
出願番号 特願 2004 - 348415 号
出願日 2004 年 12 月 1 日 | 10. 瀬藤光利・小川潔・吉田佳一・島津光三・新聞秀一・豊田岐聡
「レーザー照射質量分析装置」
出願番号 特願 2005 - 247134 号
出願日 2005 年 8 月 29 日 |
| 5. 永山國昭・ラドスティン ダネフ
「位相差電子顕微鏡用位相板及びその製造方法並びに位相差電子顕微鏡」
出願番号 特願 2004 - 351902 号
出願日 2005 年 12 月 3 日 | 11. 片岡正典・早川芳宏・平野泰亮
「ユニバーサル塩基含有ポリマー」
出願番号 特願 2005 - 248586 号
出願日 2005 年 8 月 30 日 |
| 6. 岡村康司・佐藤矩行
「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」
出願番号 特願 2005 - 154598 号
出願日 2005 年 5 月 26 日 | 12. 片岡正典
「ユニバーサル塩基」
出願番号 特願 2005 - 248585 号
出願日 2005 年 8 月 30 日 |
| 7. 神作憲司・松田圭司
「装置」
出願番号 特願 2005 - 206468 号 | 13. 岡村康司・佐々木真理
「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」
出願番号 特願 2005 - 255959 号
出願日 2005 年 9 月 5 日 |
| | 14. 新聞秀一・瀬藤光利
「透明導電シートを用いた生体標本サンプルの作製法及び生体組織の直接質量分析法」
出願番号 特願 2005 - 314451 号 |

出願日 2005 年 10 月 28 日

「電子顕微鏡用位相板及びその製造方法」

出願番号 特願 2005 - 321402 号

出願日 2005 年 11 月 4 日

15. 瀬藤光利・小河潔・竹内貞夫・原田高宏・上野良
弘・井上藤男

「イメージ質量分析装置」

出願番号 特願 2005 - 319495 号

出願日 2005 年 11 月 2 日

17. 永山國昭

「位相差電子顕微鏡装置」

出願番号 特願 2005 - 330374 号

出願日 2005 年 11 月 15 日

16. 永山國昭

12 国際交流

1. 生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者（ただし 3 ヶ月以上）

Dr. Lars-Gunnar Pettersson (University of Göteborg, Sweden)
Dr. Ma Jianmei (馬 堅妹) (Dalian Medical University, China)
Dr. Ding Lei (Dalian Medical University, China)
Dr. Hitoshi Kita (喜多 均) (Department of Anatomy and Neurobiology, The University of Tennessee-Memphis, College of Medicine, Memphis, USA)
Dr. Victoria Puig (Institut d'Investigacions Biomediques de Barcelona, Spain)
Dr. Allan Gullledge (Australian National University, Australia)
Dr. Xiaohong Wang (China Medical University, China)
Dr. Thomas McCormack (Section of Developmental Neurophysiology, Okazaki Institute for Integrative Bioscience, Okazaki, Japan)
Dr. Andrea Lorincz (Division of Cerebral Structure, NIPS, Okazaki, Japan)
Dr. Mate Gergely Sumegi (Division of Cerebral Structure, NIPS, Okazaki, Japan)
Dr. Yue Wu (Division of Cerebral Structure, NIPS, Okazaki, Japan)
Dr. Francesco Ferraguti (University of Innsbruck, Austria)
Dr. Rafael Lujan (Universidad Castilla-La Mancha, Spain)
Dr. Ravshan Sabirov (National University of Uzbekistan, Department of Biophysics)
Dr. Amal Kumer Dutta (Division of Cell Physiology, NIPS, Okazaki, Japan)
Dr. Kurbannazarova Ranokhon (Institute of Physiology Biophysics, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan)
Dr. Subramanyam V-V. Muthangi (Bangalore University, Bangalore, India)
Dr. Xin Sun (The Fourth Military Medical University, China)
Dr. Frank Wehner (Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Germany)
Dr. Andrew Moorhouse (University of South Wales, Australia)
Dr. Krassimir Tachev (Faculty of Natural Sciences, University of Shoumen)
Dr. Sravan Mandadi (Sydney University, Australia)
Dr. Feng Tian (田 風) (Xiamen University, China)

2. 生理学研究所で研究活動を行った外国人留学生（総研大生含む）

Penphimon Phongphananee (タイ、総研大)
Nguyen Thi Binh (ベトナム、総研大)
Mohammed Israil Hossain (バングラディッシュ、総研大)
Elbert L. Lee (米国、総研大)
Hongtao Liu (中国、総研大)
Abduqodir H. Toychiev (ブルガリア、総研大)
Haiyan Wang (中国医学研修生)

3. 生理学研究所を訪問した外国人研究者

Dr. Bror Alstermark (University of Umea, Sweden)
Dr. Psyche Lee (Duke University, USA)
Dr. Karel Svoboda (Cold Spring Harbor Laboratory, USA)
Dr. George Harauz (University of Guelph, Canada)
Dr. Bernard Zalc (INSERM, France)
Dr. Thomas Wichmann (Emory University, USA)
Dr. Lucy M. Palmer (Division of Neuroscience (John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Australia)
Dr. Edward Callaway (The Salk Institute for Biological Studies La Jolla, U.S.A.)
Dr. Alex Reyes (New York University, USA)
Dr. Francesco Ferraguti (University of Innsbruck, Austria)
Dr. Guillermina Lopez-Bendito (Instituto De Neurociencias, Universidad Miguel Hernandez-CSIC, Spain)
Dr. Jojanneke Huck (M.R.C. Anatomical Neuropharmacology Unit, Oxford University, UK)
Dr. Akos Kulik (Department of Anatomy and Cell Biology, University of Freiburg, Germany)
Dr. Hodjiakbar A. Toychiev (National University of Uzbekistan)
Dr. Jeff W. Lichtman (Harvard University, USA)
Dr. Wei Mu Xing (Nanjing Medical University)
Dr. Raymond S. Norton (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research)
Dr. Edward Domino (University of Michigan, USA)
Dr. Morgens Nielsen (Danish University of Pharmaceutical Sciences, Denmark)

4. 現在留学中あるいは今年帰国した日本人研究者

坂谷智也 (Oxford Univ, UK に留学中)
遠藤利朗 (Karolinska Institute, Sweden に留学中)
竹林浩秀 (UCSF, USA に留学中)
中田大貴 (University of Rome, Italy に留学中)
坂本貴和子 (University of Rome, Italy に留学中)
田村洋平 (NIH, USA に留学中)
藤岡孝子 (Munster University, Germany に留学中)
納富拓也 (The Royal Veterinary College, University of London, UK に留学中)
眞鍋健一 (University of Southern California, USA に留学中)
溝口義人 (Pittsburgh University, USA に留学中)
金田勝幸 (University of Tennessee-Memphis より帰国)
加藤利佳子 (College de France, France より帰国)
飯田陶子 (Johns Hopkins University, USA より帰国)

5. 国際研究活動

(1) 国際学術雑誌での研究発表（業績リスト参照）

(2) 国際学会での発表（延べ回数）

国内開催 9 件

国外開催 82 件

6. 外国との学術交流協定

ウズベキスタン国立大学

自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学の間で、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。生理学研究所とウズベキスタンとの学術交流は、1994年にウズベキスタン国立アカデミー研究所からサビロフ Savirov 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）にいられた時より始まる。その後、多くの学生や研究者がウズベキスタンから生理学研究所にいられ、多大な成果をあげてこられた。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より寄せられ、今回、学術協定の締結が実現した。国際的な研究成果の達成と人材育成が期待されると同時に、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期待される。

Brain Korea 21

Brain Korea 21 (BK21) は、韓国政府が21世紀の科学・技術の分野における競争力の増強を目的として実施しているプログラムであり、具体的には重要領域における若手研究者の育成が主な事業内容となっている。生理学研究所は、2001年1月に「BK21 バイオメディカル領域タスクフォース」である Korea 大学、Yonsei 大学、ソウル国立大学と協定を結び、シンポジウムの開催、大学院生の受け入れなどを行ってきた。BK21 を契機に、研究面での相互理解は大幅に促進されてきている。本協定は5年間の期限があるため、ほぼ同内容で協定の更新を行う予定である。

今年度は共同研究を促進するために、BK21 より Korea 大学と生理研の共同研究等に対して1億3000万ウォンの研究費を受け入れることとなっており、その準備を進めている。

韓国と日本の大学院生を含めた若手研究者が、お互いに知り合い交流を重ねていくことは、科学技術面の発展に止まらず、より広く深い相互理解につながると期待しており、生理学研究所としても「BK21」プログラムに積極的に協力していく予定である。

13 広報活動・社会貢献

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、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。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だく事、すなわち広報活動は、近年非常に重要となってきた。機構ではま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おり、最近はポスターや雑誌での広告などに比してはるかにホームページを利用しての生理学研究所へのアクセスが増加している。

社会への貢献も研究所の重要な仕事の1つである。今年は以下のように様々な方法で社会貢献を行ってきた。「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。

1. 中学校スペシャル授業（2005年2月15日）

生体情報研究系感覚認知情報研究部門の小松英彦教授は、岡崎市立東海中学校で「視覚のメカニズム」と題した出前授業を行った。視覚にはさまざまな不思議な現象が存在することをさまざまなデモンストレーションで体験してもらい、それらの現象が脳のどのような仕組みで生じるかについて解説を行った。生徒たちは脳の興味深い働きを通じて科学の面白さを大いに体験することができた。

2. 第27回生理学技術研究会（2005年2月17日-18日）

技術課では、大学および研究機関等の技術職員の技術交流を目的に、毎年、生理学技術研究会を開催している。今回、第27回を基礎生物学研究所・技術課と合同で開催した。

会では、奨励研究（科学研究費補助金）採択者による発表を中心に口演発表が24題、ポスター発表が40題、特別講演として『サル頭頂連合野での20年と技術的課題』（渋谷 英敏、東京都神経科学総合研究所）、研修講演として『in vitro 発現系を用いた代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化の解析』（久保 義弘、生理学研究所）、『植物の微小管：可視化、微細構造、構築機構』（村田 隆、基礎生物学研究所）を行った。参加者150名による活発な議論が行われた。会の内容は『生理学技術研究会報告第27号』にまとめた。

3. 世界脳週間講演会（2005年5月7日）

「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」が主催者として毎年開催されており、今年で13回目を迎える。今年も全国14箇所で開催されている。岡崎市内では昨年に引き続き生理学研究所が中心となり、5月7日（土）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た。

今年度は「やわらかに変わりゆく脳」というテーマで、生理学研究所発達生理学研究所の鍋倉淳一教授と伊佐正教授が講演を行なった。鍋倉教授は胎児の脳機能の発達に関する興味深いビデオ画像の紹介に始まり、発達過程においては、最初に過剰に形成された神経回路が次第に整理されていくこと、またその過程で、神経伝達物質がスイッチすること、また同じ神経伝達物質に対する応答が興奮応答から抑制応答に変化していくことなどについて最新の研究成果を紹介した。引き続いて伊佐教授は成人の中枢神経系が脳卒中や脊髄損傷などから回復していく過程において、障害を免れて残存する神経回路が機能代償を行なっていくメカニズムを、サルを用いた実験研究の実例を挙げて説明した。

当日の参加者は約120名だった。高校生を中心として、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たのではないかと思う。

4. スーパーサイエンスハイスクール授業（愛知県立一宮高等学校）（2005年6月17日）

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は2005年度3つの高校においてスーパーサイエンスハイスクール授業を行った。6月17日一宮高校の2年生生物授業で行った授業では、電子顕微鏡の講演を2時間にわたって行った。1時間目は講演で、「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、最後に位相差電子顕微鏡に関する岡崎での研究と将来の発展につき話をした。第2時間目は日本電子（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。生徒は自分の毛髪のキューティクルを見て楽しんだ。

5. スーパーサイエンスハイスクール授業（山梨県立甲府南高等学校）（2005年7月8日）

甲府南高等学校の2年生の生物科目においてスーパーサイエンスハイスクール授業2時間を行った。タイトル「先人たちの見たミクロの世界」のもとに350年前のレーウエンフック顕微鏡の現代復刻版を用いて実際に生徒たちに先人たちの苦労を味わってもらった。単式のレーウエンフック顕微鏡でミクロの世界が見えることを、葉の気孔、ミドリムシ、皮膚等々を用いて証明し、生物の基本が細胞という小さい世界であることを体感してもらった。

6. 愛知県教育委員会事業知と技の研究講座開校式講演（2005年7月27日）

愛知県教育委員会は2年前から「知と技の探求教育特区」を作り、高校生の科学教育に関し新しい試みを行っている。知に関しては大学教員、研究者の協力で科学の先端を覗くといった事業を全県下で行っている。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は、知の教育に関連して開校式で約200名の愛知県下選抜の高校生を前に科学講演を行った。タイトル「先人たちの見たミクロとナノの世界－SSH生物授業の再演」のもと、過去3年間のSSH授業の再演を行い、生物の顕微鏡的知識の発展をレーウエンフック顕微鏡から電子顕微鏡まで含めて具体的に示した。そして科学の心が知的好奇心と自然に向かう真摯な精神を支えられた上質な人間的活動であることを伝えた。

7. 核融合科学研究所オープンハウスの講演（2005年8月20日）

核融合科学研究所オープンハウス（岡崎地区での一般公開に相当する）において、岡崎統合バイオサイエンスセンター細胞生理部門の富永真琴教授が、「私達は痛み刺激や温度をどうやって感じるのだろうか」というテーマで特別講演をおこなった。一般市民に対する講演であり、痛みは生体防御ために警告機能であること、痛みや温度を感じるセンサー分子が存在すること、そのセンサー分子の機能変化が痛みの増強につながることも、また、温度もセンサー分子によって感知されることなどをセンサー分子の欠損マウスの行動解析やモデル図等を用いて分かりやすく説明した。核融合科学研究所の研究内容とは異なるが、参加者からは多くの質問があり盛況であった。同じ研究機構内で行われている生物学的な研究に対しても一般市民の理解が深まったものと思われた。

8. 生理学研究所講演会（2005 年 9 月 15 日）

岡崎市医師会を対照として、発達生理学研究生系・内分泌系発達機構 研究部門の箕越靖彦教授が「肥満・糖尿病における新しい治療ターゲット－AMP キナーゼによる摂食・代謝調節作用－」という演題名で講演を行った。箕越教授は、AMP キナーゼが摂食行動や糖・脂質 代謝を調節する必須の酵素である事、また糖尿病治療薬メトホルミンが AMP キナーゼを介してその作用を惹起することを、最新の研究成果とともにわかりやすく紹介した。肥満・糖尿病は、近年、欧米のみならずアジア諸国においても急増しており、その対策が急務であることから、診療を行っている先生方の感心も高く、講演後、活発な討論がなされた。

9. 尾北地区認知症研究会（2005 年 9 月 24 日）

認知行動発達機構研究部門の伊佐正教授は犬山市の医師会主催の尾北地区認知症研究会において犬山市長他医師、コメディカルスタッフなど約 100 人の参加者に「認知症研究における霊長類」と題して講演を行なった。特に霊長類の動物モデルが認知症や脳損傷に対する治療法の研究にいかにより有用であるかを解説した。

10. 第 38 回生活教育研究協議会（2005 年 10 月 4 日）愛知教育大学附属岡崎中学校

大脳皮質研究生系生理心理学部門 定藤規弘教授が人間の感覚についての授業の一環として、「白黒ごま（ベンハムのコマ）」を回すとどのように見えるかということについて生徒が実際に実験をし、それぞれがこの問題について調べた。講義では、我々が行った functional MRI の錯視実験などを交えて、白黒ごまが回転するとカラーに見えるメカニズムに脳、特に視覚野の色に反応する領域が関係している可能性を示唆するデータを示し、光の情報が感覚器官（眼）を経て脳に至り脳内で情報が処理される一連の反応の中で、色が付いて見えるという「感覚」が生じることを中心に行った。

11. 金沢大学公開講座－親・子・教師向けサイエンストーク（金沢）（2005 年 10 月 22 日）

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は金沢大学の中高生、一般向け公開講座において講演を行った。これは 10 月に開催された連続講演「楽しいサイエンス（1）～（4）」

（宇宙、脳、生命、計算機の 4 つがテーマ）の中で生命を担当したもので、「生命科学－2 つの生物原理」のタイトルで話をした。DNA 情報が蛋白質構造に受け渡され、生物機能に変換されていく生命の基本を 2 つの原理として抽出しわかりやすく伝えた。特に本講座は理科離れ問題と深く関わっており、この問題への対応についても話をした。

12. 「脳の世界シンポジウム「脳はよみがえるのか」」（2005 年 11 月 5 日）

発達生理学研究生系認知行動発達機構の伊佐正教授が、日本科学未来館で開催された「脳の世界シンポジウム「脳はよみがえるのか」」（主催：特定非営利法人「脳の世紀」推進会議、文部科学省 特定領域研究「統合脳」5 領域、日本科学未来館、読売新聞社）において「脳の損傷から どう立ち直るか？」と題して講演を行った。

13. 平成 17 年度第 2 回西三河地区 PTA 研究集会（2005 年 12 月 6 日）

統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授が「脳科学者、神経内科医の眼で見た現代青少年」というタイトルで、愛知県西三河地区の父兄の方々を対象に講演を行った。「粘りが無い」「すぐにきれる」「対人関係がうまくいかない」「衝動的である」といった点を指摘されている最近の青少年について、脳科学の最近の研究を基にして、講演を行った。参加者の皆さんは、これまで概念的に感じていたことに関して、科学的、論理的に解説を受けて、我が子を含めて自分の周囲にも存在する多くの青少年の行動や思考の特徴を知る事ができたようだ。

14. 愛北看護学校生徒見学（2005 年 12 月 7 日）

愛北看護学校の生徒約 40 名が、生理学研究所を見学した。統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授による研究所紹介の後、統合生理研究生系生体システム部門の南部篤教授による「生理学が役に立つこと」というタイトルの講演が行われた。ついで超高压顕微鏡を見学した。その後、2 班に別れ、第 1 班は山手地区に行き、大脳皮質機能研究系脳形態解析部門の重本隆一教授の研究室と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の研究室を見学した。第 2 班は明大寺地区の細胞器官研究系機能協同研究部門の岡田泰伸教授の研究室と発達生理学研究生系生体恒常機能発達機構研

究部門の鍋倉淳一教授の研究室を見学した。生徒達は生理学の面白さ、楽しさと不思議さを経験し、卒業後の看護師としての仕事につながる良い経験をしたようだ。

15. 小豆坂小学校「親子おもしろ科学教室」(2005年12月8日)

岡崎統合バイオサイエンスセンター細胞生理部門の富永真琴教授が、小豆坂小学校の6年生約100名とその父兄約60名を対象に、小豆坂小学校体育館で「温度を感じるメカニズム」をテーマに「親子おもしろ科学教室」を行った。簡単な導入説明の後、5つのグループに分かれて、トウガラシの辛さやミント味を異なる温度で比べる実験などを行った。いずれも身近な味覚、温度感覚に関する実験であり、児童は興味深そうに実験に参加した。児童は、辛さと熱が同じセンサーで感じられること、ミントのセンサーが冷たさのセンサーでもあることを理解し、身近な感

覚体験が科学的に説明できることを学んだ。

16. 名瀬地区高校理科教員(愛知県理科教育研究会生地部会)見学(2005年12月26日)

名瀬地区の高校に勤務する理科の教員約20名が、生理学研究所を見学した。統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授による研究所紹介の後、細胞生理研究部門の富永真教授による「痛みと温度を感じるメカニズム」というタイトルの講演が行われた。ついで2班に別れ、第1班は山手地区に行き、岡崎統合バイオサイエンスセンター、神経分化研究部門の岡村康司教授の研究室と行動・代謝分子解析センターの平林真澄助教授の研究室を見学した。第2班は明大寺地区で超高压顕微鏡(有井達夫助教授)と機能的磁気共鳴画像(大脳皮質機能研究系心理生理研究部門の定藤規弘教授)を見学した。教員の方々は、科学の最先端に触れ、今後の授業に有益な経験をされたようだ。

14 生理学研究所一般公開

10月15日（土）に研究所全員の参加のもと、統合事務センターの協力を得て、研究所の一般公開を行った。この行事は、一般の人に研究所に来てもらい研究所の活動を知って頂くというものであり、分子研、基生研とのローテーションにより3年に一度行っており、今回は8度目（3研究所同時開催のものを含めると9度目）にあたる。

今回の公開は山手地区の建物群が全て完成して最初の一般公開であったので、山手地区のスペースを用いて20部門（うち1は客員部門）が展示を行った。明大寺地区の研究部門が展示を行う場所として、岡崎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利用した。展示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」してもらったものとした（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）。

また5年一貫性博士課程が始まって今回が最初の一般公開であったことや、また大学院生とふれあうことで研究者の生活を一般の人に知って頂けることを期待し、今回特別に大学院生のコーナーを設け、大学院生が各自の研究内容を直接解説したり、また大学院生活に関する統計などを示したりした。

岡崎コンファレンスセンター会場では、例年通り講演会を二つ（定藤規弘教授による「視る脳と触る脳」、富永真琴教授による「温度を感じるメカニズム」）行った。また「生理研サイエンスレンジャー」と称して、柿木隆介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。このイベントは予約制でインターネットによる応募を行ったが開催3週間前には定員100名を超える人気であり、当日も見学の申込が殺到した。

今回は、岡崎市の研究所周辺に新聞折り込み広告を配布したほか、公共機関と町内会、マスメディアを通じた広報を積極的に行った。当日雨の悪天候にもかかわらず、遠くは大阪府、静岡県からも来訪者が集まり、のべ1,800名の方に参加頂いた。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と引率の教員191名が含まれている。

一般公開で配布するものとして、例年通りパンフレットを作成したが、今年は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。研究内容に親しみをもってもらうように、各展示を回って解答する形式のクイズラリーを行い、技術課が中心になって作成したペーパーモデルをクイズラリーの参加賞として配布した。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。

今回の一般公開では例年に増して、生理学研究所の研究内容を一般の方々に身近に知って頂けた。また、「理科離れ」が問題になっているが、中高生の参加も多くあり理科への興味を持つきっかけになってくれればと考えている。

15 外部への研究紹介

(1) 新聞での研究紹介

1. 「透過型電子顕微鏡 染色なしで鮮明画像」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授の研究室)
2005 年 5 月 16 日 日経産業新聞
2. 「電気信号を伝えるたんぱく分子発見」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 読売新聞
3. 「新タンパク分子発見」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 中日新聞
4. 「電位差で酵素活性変化」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 日刊工業新聞
5. 「電気信号伝える新タンパク 精子やガン細胞内に存在」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 共同通信
6. 「電気伝達タンパク質発見 不妊治療・がん解明に道」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 毎日新聞
7. 「位相差電子顕微鏡の高分子への画期的応用」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授の研究室)
2005 年 5 月 19 日 化学工業新聞
8. JST-日本電子（株）委託研究開発事業「透過電子位相顕微鏡の開発成功」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授の研究室)
2005 年 7 月 22 日 フジサンケイビジネス
2005 年 7 月 22 日 日刊工業新聞
2005 年 7 月 25 日 日経産業新聞
2005 年 7 月 29 日 科学新聞
9. 「なっとく科学 耳より美味講座 辛味は「痛み」と同じ感覚」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 富永真琴教授の研究室)
2005 年 8 月 1 日 読売新聞
10. 「脳波を用いた嘘発見器」
(統合生理研究系感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室)
2005 年 10 月 16 日 毎日新聞
2005 年 10 月 16 日 中日新聞

(2) 雑誌での研究紹介

1. 「AMP キナーゼによる生体エネルギー代謝調節機構」に関する 研究の紹介
(発達生理研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 箕越靖彦教授の研究室)

- 日経メディカル 2005 年 9 月号 186 ページ (9 月 10 日発刊)
2. 「顕微質量分析装置の開発」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授の研究室)
2005/09 島津製作所 ぶーめらん誌 vol. 13
 3. 研究室紹介
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授の研究室)
2005/06 島津製作所 ぶーめらん誌 vol. 12

(3) テレビでの研究紹介

1. 岡崎ケーブルテレビで生理学研究所の紹介 「施設へ GO」
2005 年 8-10 月に放送
2. 「脳波を用いた嘘発見器」
(統合生理研究系感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室)
2005 年 11 月 3 日 「ニュースプラス 1」中京テレビ
2005 年 11 月 16 日 「おめざめワイド」中京テレビ

(4) その他の媒体での研究紹介

1. 「電気信号伝える新タンパク 精子やガン細胞内に存在」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター 岡村康司教授の研究室)
2005 年 5 月 上毛新聞ホームページ、河北新報社ホームページ、Yahoo News
2. 「Yoga por que la meditacion anula del dolor (スペイン語): 瞑想中に痛覚を抑制するためのヨガ」
(統合生理研究系感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室)
2004 年 10 月 3 日スペインの雑誌 El Mundo の Website に掲載

(5) 学術的受賞

1. 平成 17 年 文部科学大臣表彰若手科学者賞
松崎政紀 (細胞器官研究系 生体膜研究部門 河西春郎教授の研究室)
2. 平成 17 年 日本神経科学学会奨励賞
松崎政紀 (細胞器官研究系 生体膜研究部門 河西春郎教授の研究室)

16 日米科学技術協力「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。日本側が生理学研究所、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。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。募集はこのホームページ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。（詳細は <http://www.nips.ac.jp/jusnou/> を参照のこと）。

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メート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

17 ナショナルバイオリソース「ニホンザル」プロジェクトの現状

ニホンザルは侵襲的処置を伴う実験的研究において使用される動物種の中で最もヒトに近縁種であることから、特に高次脳機能の生理学的研究において欠くことのできない動物とされてきた。国内には研究用のニホンザルの繁殖・供給を担う施設はなく、従来、野生由来で有害鳥獣駆除によって捕獲されたサルに対して飼養許可を得て研究に使用するか、動物園などで過剰繁殖となったサルを、取り扱い業者を経て購入することで現場の研究者はサルを入手してきた。しかし動物園の過剰繁殖動物の供給はこれまでも不安定であった上、近年環境省の鳥獣保護計画事業での捕獲動物の取り扱いの方針が変更されたことから、野生由来のサルの入手も現在極端に困難になってきている。このような現状を打開するため、有志の神経科学者が霊長類研究者と共同して日本国内に安定して研究用ニホンザルの繁殖・供給を行うシステムを確立するための運動が2000年頃より開始された。

その結果、2002年より文部科学省が開始した新世紀重点研究創生事業(RR2002)の中のナショナルバイオリソースプロジェクトに、「マカクザルなど霊長類」の繁殖・供給プロジェクトを申請し、当初フィージビリティスタディとして採択された。その後平成15年度より、プロジェクトは本格的な稼働体制に移行している。

この計画は、それまでの運動の経緯から生理学研究所教授伊佐正が代表申請者となり、生理学研究所を中核機関とし、全国の実験研究者、霊長類専門の獣医師、霊長類の生態学の専門家から構成される委員会を設置し、全体の計画の策定・運営を行うこととしている。そしてサブ機関として京都大学霊長類研究所と民間企業の2箇所にサルの飼育・繁殖を委託し、その結果として繁殖されたサルを、運営委員会を通じて国内の研究者に供給することを計画している。一方これらのサルの事業と併せて併せて、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターに委託して、BACライブラリーの作成など、ニホンザルのゲノム情報の解析、情報提供も行なってきた。

予算額は、サルの繁殖事業に対して平成14年度8000万円、平成15年度は1億5300万円、平成16年度は2億55万7千円、平成17年度は2億2,055

万3千円の配分を受けてきた。平成17年10月末の時点で委託先の民間企業の施設において535頭の母群を確保して繁殖事業を開始しており、平成15年度出生した2歳のサル20頭、平成16年度に出生した1歳のサル64頭、さらに平成17年度出生した57頭のサルを育成している。現在供給に際してのガイドライン、申請書を作成しており、間もなく供給を開始する準備を進めている。また、平成17年度、京都大学霊長類研究所においても繁殖施設を建設する計画の予算が認められた。このようにして両施設による繁殖体制の基礎が整い、これまでのところ、本プロジェクトは順調に進捗している。

一方、サルを用いた実験研究は、動物実験に反対する団体などからの抗議運動の標的とされやすい。現実には、繁殖施設において母群となるサルの提供を申し出ていただいた自治体に対する抗議行動が起き、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。そこで運営委員会としてはこの計画が動物実験における倫理の確立という観点からも、また、野生ニホンザルの保護という観点からもより適切な環境を構築するためのものである、ということをやより広い範囲の人々に理解していただくことが必要であると強く感じ、広報活動に力を入れることにしている。そして現在当プロジェクトでは平成15年11月には犬山市、平成16年3月、10月、平成17年10月にはいずれも東京で公開シンポジウムを開催し、参加者との意見交換を通じて、計画に対する社会の理解を広げる努力を行なった。また事業のパンフレットの作成と配布、またホームページ(<http://www.macaque.nips.ac.jp/>)の立ち上げも行い、情報公開に務めている。また研究者コミュニティにもニュースレターを配布し、サルをめぐる研究に関する様々な情報を提供している。

現在このプロジェクトは国からの委託事業のプロジェクトとして進められている。今後これまで築き上げてきた飼育・繁殖体制を「プロジェクト」の終了後も継続するような安定したものにしていくかということが最大の課題であり、研究者コミュニティの支援を得つつ、関係各方面に働きかけながらより恒久的なシステムの構築を進めていきたいと考えている。

第 II 部

外部委員による評価

1 分子生理研究系分子神経生理研究部門（池中一裕教授）の評価

1.1 INSERM Bernard Zalc 博士

The Division of Neurobiology and Bioinformatics laboratory is composed of a total of 25 people structured in 3 groups lead by group leaders, Dr. Katsuhiko Ono, Dr. Kenji Tanaka, and Dr. Seiji Hitoshi, plus the research projects conducted more specifically and directly by Prof. Ikenaka himself. The head of the laboratory, K. Ikenaka, has the stature of an international leader. Most of the projects developed have Dr. Ikenaka's special touch. It is clear that all the research conducted has been, if not inspired, at least discussed in details with him. Therefore there is no question that Prof. Ikenaka is the moving force of the laboratory. In addition, Prof. Ikenaka is an internationally renowned and respected scientist. He is member of editorial board of several international scientific journals, and has an active contribution in scientific councils of several international scientific societies.

The group led by Dr. Katsuhiko Ono develop largely two projects: one is aimed at investigating the role of netrin-1 in the formation of the dorsal funiculus, the other one examines the role of the transcription factor netrin-1 on the migration of olig 3 expressing cells. The group has already obtained interesting results on the role of netrin-1 on the fasciculation of the dorsal funiculus. The project is interesting and original. The weak point is that I've not perceive the future perspective nor the overall rationale. I'm certain that this is more a problem of presentation and that due to the lack of time Dr. ONO has not had the opportunity to present how he envisages the project to evolve and to put the project in perspective.

Dr. Kenji Tanaka interest is to better understand the role of astrocytes in vivo. For that purpose, he is creating a model of Alexander disease, which is known to be caused by a mutation of GFAP. The transgenic model is already under in-

vestigation and Dr. Tanaka has convincingly exposed the different strategies he is foreseen depending on different possible situation. The rationale for the approach is that developing an animal model close from the human disease should logically permit to better envisage a new function for astrocytes. This is interesting working hypothesis and at the same time it is the weak point of the project since the risk is high that the hypothesis may not be verify. On the other hand, I think young researchers should be encouraged to take risks.

Dr. Seiji Hitoshi's research is related to neural stem cells and oriented around two major aspects. The first project is aimed at better defining the characteristic of the primitive neural stem cell and the factors both extrinsic and intrinsic, which drive a primitive neural stem cell to switch and become a definitive neural stem cell. This is a very interesting project and Dr. Hitoshi is one of the internationally recognized leaders in the field. A second project evaluates the influence of antidepressant on the proliferation of neural stem cells. I have expressed some reservations on the pertinence of the experimental observation with the physiology of depression. Without contesting the data, i.e., that antidepressant drugs increase slightly neural stem cell proliferation, I've suggested that many more drugs should be tested as a negative control. And in fact I suspect that many more drugs, most of them not at all related to depression, may as well increase the proliferation of neural stem cells. Furthermore, most of the experiments have been conducted on the RMS and olfactory bulb, which is not the expected territory to explain depression. The fact that a similar increase is also seen in the hippocampus is not sufficient to validate the approach. My suggestion would be to follow and reevaluate carefully the advancement of this part

of the project in 2 years.

I have had also the opportunity to discuss in depth two other projects with Dr. Ikenaka: one is related to the importance of microglia in the failure of remyelination. If the converging evidence accumulated so far is confirmed, this would constitute a real breakthrough in the field of multiple sclerosis. The other project deals with the origin(s) of oligodendrocytes in the telencephalon. This is also an interesting project, which is the field of an extremely active competition. Dr. Ikenaka has good and original “weapons” to face the adversity. He is however fully realistic and knows that the battle is going to be tough.

An interesting point of the visit has been to participate to the journal club and have the opportunity to approach the intellectual life of the laboratory. This includes weekly journal club, laboratory meeting and progress report. For the journal club the paper of the week to be discussed is presented

in English and the questions and discussion are in Japanese. I've attended on Monday morning a presentation by Keisuke Watanabe, a 3rd year graduate student and have been impressed by the quality of the presentation and of the discussion. The weak point is that the questions have been mostly asked and discussions lead by the senior researchers. May be the students were impressed by my presence. Laboratory meetings are intended to discuss the different matter of the laboratory. The progress reports are organized by group. So each group presents every 3 weeks the advancement of the projects.

In conclusion, the group lead by Prof. K. Ikenaka is extremely active. I have appreciated the constant worry of tackling original approaches and often on difficult biological problems. My final conclusion is that this lab should be encouraged to pursue and be given the support to conduct successfully the developed projects.

Bernard ZALC, M.D., D.Sci.

Biologie des Interactions Neurones/Glie

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U-711

Hôpital de la Salpêtrière

75651 Paris cedex, France

(和訳)

分子神経生理研究部門は 25 人の研究室員が在籍しており、小野勝彦博士、田中謙二博士、等誠司博士らの 3 グループに分かれている。その他、池中教授が直接指導しているプロジェクトもある。研究部門のヘッドである池中一裕教授は国際的なリーダーとして確立している。当研究部門のほとんどのプロジェクトに池中博士特有のセンスを感じることができ、しかも全ての研究は彼との詳細なディスカッションにより進行している。それ故、池中教授が研究室の原動力となっていることは疑う余地もない。さらに、池中教授は国際的によく知られていて尊敬されている研究者であり、いくつかの国際的科学雑誌の editorial board メンバーであるとともにいくつかの

国際学会の理事として活躍している。

小野勝彦博士のグループでは大きく分けて二つのプロジェクトが走っている。一つは後索の形成におけるネトリン 1 の役割を調べるものであり、もう一つは転写因子の一つである olig3 を発現している細胞の移動に及ぼすネトリン 1 の役割を研究するものである。このグループではすでに後索のファシキュレーションにおけるネトリン 1 の役割について興味深い知見を得ている。これらのプロジェクトは興味深いし独創性も高いが、弱点は将来的な展望と全体的な位置づけが不鮮明であるという印象を受けた点である。当然これはプレゼンテーションの問題であり、時間が充分なかったために彼がどのようにして

プロジェクトを進展させ、将来的展望がなにであるのか説明する機会がなかったためと思われる。

田中謙二博士の興味はアストロサイトの機能を *in vivo* でよりよく知ろうとするものである。このために彼は GFAP の突然変異で惹起されることが知られているアレキサンダー病モデルを作製している。彼はもうすでにトランスジェニックモデルを解析しており、いろいろな状況を想定して種々のストラテジーをとって研究している。彼の研究の理論的根拠はヒトの病気に近いモデル動物を開発する方がアストロサイトの新たな機能をよりよく垣間見ることができるだろうと言うものである。これは興味深い仮定であると同時に彼の研究の弱みでもある。というのは、この仮定が真実でないかも知れないからである。しかし、わたしは若い研究者は多少のリスクを伴う研究をする勇気をもつべきだとも思う。

等誠司博士のプロジェクトは神経幹細胞に関係していて、二つの主要なテーマに分かれている。最初のプロジェクトは *primitive neural stem cell* の性質を理解するものであり、*primitive neural stem cell* が *definitive neural stem cell* に分化するのを促進する外因性および内因性因子を明らかにするものである。これは極めて興味深いプロジェクトであり、等博士はこの分野における国際的なリーダーの一人である。第2番目のプロジェクトは神経幹細胞の増殖に及ぼす抗鬱薬の効果に関する研究である。私は実験結果と鬱病の生理学を結び付ける妥当性について若干の不安があると伝えた。抗鬱薬が神経幹細胞の増殖を少し促進させるというデータに異議を唱える訳ではないが、わたしはもっと多くの薬剤をネガティブコントロールとして検討するように示唆した。というのも私は抗鬱作用と関係のない多くの薬剤も神経幹細胞の増殖を促進するのではないかと考えているからである。さらにほとんどの実験が *rostral migratory stream* や嗅球を使用して行われているが、それらの領域は鬱病の発症を説明できる領域ではない。海馬

でも同じようなことが観察されるというだけでは方法論の妥当性を裏付けるには充分でない。私はこのプロジェクトの進捗状況を注意深くフォローして、2年後に再評価することを示唆する。

私は池中氏と他の2つのプロジェクトに関して詳細にディスカッションした。一つはミエリン再生障害におけるミクログリアの重要性についてである。もし今まで集まりつつある証拠が本当であると確認されれば多発性硬化症の分野におけるメジャーなブレイクスルーになるだろう。もう一つのプロジェクトは終脳におけるオリゴデンドロサイトの起源に関するものである。これも興味深いプロジェクトであるが、この領域の競合は激しい。池中氏はこの逆境に立ち向かうための良い独創的な「武器」を持っている。しかし、彼はこの戦いが厳しいものとなることも充分に知っている。

今回の訪問で興味深かったのは論文紹介への参加をはじめ、研究室の知的活動に触れることができたことである。これら研究室の知的活動には毎週の論文紹介、研究室集会、報告会などがある。論文紹介において、発表は英語でなされるが、質疑応答は日本語で行われている。私は月曜日の朝に大学院3年生である渡辺啓介の発表を聞いたが、発表と質疑応答の質の高さに感動した。弱点は質疑応答がほとんど教職員により行われていたことだが、私の存在を大学院生が気にしたためかも知れない。研究室集会は研究室のいろいろな懸案事項を討論する場である。報告会はグループごとに行われるので、各グループは3週間に一度プロジェクトの進捗状況を報告する。

結論として、池中教授に率いられたグループは極めてアクティブである。私は解決困難な生物学的課題に取り組むために、絶えず独創性豊かな方法の開発を心がけていることを認識した。私の最終結論として、この研究室に対して、現在進行中のプロジェクトがうまく進行するように勇気づけると同時にサポートもしていかなければならないと考える。

1.2 東北大学 大学院 医学研究科 糸山 教授

東北大学大学院医学系研究科
神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
糸山 泰人

現在、神経科学の重要な一つの分野として、神経細胞の分化に伴ったグリアの発生・分化とその役割の解明があげられている。池中一裕先生の指導する分子神経生理学分野は、現在この分野において世界的な研究メッカの一つとして評価されている。池中一裕先生が生理学研究所分子神経生理学分野に着任されたのが平成4年であり、約14年の間にこの研究分野の評価を確立されたのは、池中一裕先生のたぐい希なる主導力があつたものと考えられる。現在、4人の専任スタッフと約15人の研究員および総研生を含めた人員で活動が続けている。その研究のテーマは大きく3つに分かれていると考えられる。第1の分野はオリゴデンドログリアを中心としたグリアの発生・分化のメカニズム解明の基礎的研究である。この分野ではオリゴデンドログリアに加えてアストロサイトの分化および神経軸索の伸展過程のメカニズムも研究されている。第2の分野は各種の精神・神経疾患におけるグリアの役割や傷害のメカニズムを研究している。この分野においてはオリゴデンドログリアに関連した疾患としては多発性硬化症にターゲットを合せてその脱髄機序と再生機序の解明が行われている。また、ストレスとうつ病の病態における神経幹細胞におよぼす影響の研究も行なっている。アストロサイトに関連しては、アレキサンダー病の病態機序との関係を研究している。第3の分野は神経系における網羅的糖鎖解析法の開発と研究応用があげられる。従来は多くの困難を伴ってきた糖鎖解析法を、再現性を持ちかつ少量のサンプルから短時間で解析するシステムを作り上げた。このシステムを用いて今後多くの精神・神経疾患の病態が新たな見地から明らかにされてくるものと期待される。

以上の各研究分野の中で特筆すべき研究について述べたい。池中一裕先生は、オリゴデンドログリアと中枢神経系の脱髄のメカニズムについて長年にわたって世界的に著名な研究を継続してきている。池中一裕先生の研究のスタンスは基礎となるオリゴデンドログリアの発生とその移動と分化を神経細胞や

アストロサイトとの関連において明らかにした上で脱髄とミエリン再生研究を進めている。その基礎的研究の理解の上に立って、オリゴデンドログリアが中心的に傷害される疾患である多発性硬化症の脱髄機序の研究やその治療につながる再生機序の解明を行なっている。なかでも PLP 変異遺伝子を導入したマウスにおける動物モデルは、脱髄を起こした後の再生現象を観察するのに適しており、このモデルを用いてミエリン再生のメカニズムを研究している。モデル動物ではミエリンの再生の困難性が着目されており、これを解決することで多発性硬化症の治療につなげる為に髄鞘再生の抑制因子の解明を行っている。なかでも Cystatin C、Cystatin F や軸索側のミエリン再生の制御機構などが関与している可能性をあげている。現状では特に Cystatin F を発現するミクログリアの存在に注目して研究をすすめている。これらの研究は欧米においては国民病とも言われる多発性硬化症の新たな治療法を生み出す可能性を秘めている。小野勝彦助教授の研究グループでは、今までオリゴデンドログリアの発生・分化と移動様式をオリゴ2またはオリゴ3の転写因子を中心に研究してきている。それに加えて現在は後索の形成において重要であるネトリン1による軸索伸長の研究を行っている。軸索伸長とそれに伴うオリゴデンドログリアの移動と分化は大変重要なテーマであり、神経障害の再生や治療の分野で大いに期待されている。等 誠司助教授は成人脳内における神経幹細胞の産生機序ないし役割について興味を持って研究している。特に神経幹細胞の発生過程において LIF あるいは FGF に反応する違いにより primitive neural stem cell と definitive neural stem cell を分けて研究している点はユニークなものと考えられる。また、神経幹細胞の機能をスフェア形成機能で捉えて臨床的応用研究をおこなっている。特にストレス性疾患や抑うつ疾患における病態でその機能が低下していることを明らかにした。また、抗うつ剤をはじめとした治療薬とその効果が神経幹細胞の機能と相関性も

示すので今後治療の判定にも重要と考えられる。田中謙二助手の研究は、アストロサイトの *in vivo* での機能を知る目的でアレキサンダー病の疾患モデルに注目して研究している、すなわち GFAP の変異遺伝子によりアレキサンダー病のモデルマウスを作製してその解析を行なっている。ユニークな発想であるが、アストロサイトの機能とその疾患の病態との関係を解明するにおいては一つの疾患に偏った研究である点が今後の検討材料と考えられる。

いずれにしろ、池中一裕先生の研究室は日本各地から多分野に興味を持つ医師、基礎学者または研究者が集まり、オリゴデンドログリアを中心としたグリア細胞の分化や機能解析の研究に主眼を置き、そ

の基盤の上に立って各種の精神・神経疾患におけるグリアの役割を研究している。加えて、系統的に神経系の網羅的糖鎖の解析系を作り上げたことは特筆すべきことと考える。この解析系は少ないサンプルにおいて系統的に糖鎖解析をすることにより、今まで十分に解析されてこなかった多くの原因不明の神経疾患の原因および病態が明らかにされる可能性がある。このようにグリアの基礎研究と疾患応用研究と新たな解析手法を編み出した研究グループは世界でも稀であり、将来的に期待度が極めて高い。最後に約 14 年の間に世界的な規模でのグリア研究の基礎研究および病態研究の研究室を立ち上げた池中一裕先生と研究室員の現在までの努力に敬意を表する。

1.3 理化学研究所 岡本 仁 博士

岡本仁

理化学研究所、脳科学総合研究センター
神経分化修復機構研究グループ、ディレクター

池中教授は、これまで日本におけるグリア細胞の分化機構の研究のリーダーとして、先導的役割りを果たしてきた。その結果、世界のグリア研究における生理研の認知度を高めた功績は大きい。今回のレビューは、池中教授が生理研に着任して15年目にあたり、第2期の池中研究グループを構築し終えた時期に行われた。従って池中教授が目指していく、グリア研究の新しい方向性が明確に提示され、研究の未来に“ロマン”を感じて、新たな課題に挑戦して行こうとする池中研究グループの意欲を、肌で感じることができた。

技術開発

池中教授の特徴は、これまでの研究でも発揮されてきたように、新しい課題に取り組む場合、まず独自な実験系や実験技術を確立することによって、優位性を確保しながら研究をすすめるようなアプローチにある。この原則は、現在も貫かれており、

- ・ Cre-loxP システムを用いた、オリゴデンドロサイトの細胞系譜の追跡
- ・ 脱髄性疾患のモデルとしての PLP(myelin proteolipid protein) 過剰発現トランスジェニック・マウスの作製
- ・ 糖鎖修飾遺伝子群のマクロアレイの作製
- ・ カラム内ヒドラジン、アセチル化による糖鎖の短期多検体分析技術の開発などに成功している。

研究課題の選択

第2期池中グループの特徴は、トランスジェニックマウスや遺伝子ノックアウトマウス、あるいは電気穿孔技術を用いた胚操作を駆使して、個体レベルで起きる現象をまず観察し、そこから、細胞レベルで起きていることに関する大胆な作業仮説を立て、その検証にあたるという仮説先行型研究アプローチを取っていることである。その研究アプローチは、分子や細胞のレベルから研究を開始してきた、第1期の池中グループの研究とは、明確に異なっている。

池中教授は、上記のような技術開発を行った上で、

- ・ グリア細胞の細胞系譜と領域特異化の仕組みと意義の解明
 - ・ 脱髄性疾患における神経変性の仕組みの解明
 - ・ 脳の発達における糖鎖修飾の変化
- という3つの課題に取り組んでいる。

第1の研究課題では、大脳皮質でのオリゴデンドロ細胞が、内側基底核隆起であることを示した。これは、大部分のオリゴデンドロ細胞が皮質自身に起源を持つとする別の研究グループと対立する仮説であるが、池中グループのねばり強い研究と、外部のグループとの誠実なコミュニケーションによって、むしろ友好的かつ生産的な競争関係を構築することに成功している。

第2の研究課題で作製した PLP 過剰発現マウスは、これまでに自己免疫的手法でしか作製できなかった脱髄性疾患のモデル実験動物に、あらたな境地を開く可能性を持っている。発症過程が慢性であることから、多発性硬化症などにみられるような、発症と緩解の繰り返しを経てしだいに症状を悪化させて行く脱髄性疾患の病体の解明に、大きく寄与すると期待できる。実際、このマウスを用いて、すでに遺伝子チップによる発現プロファイリング等によって、発症過程での、グリア細胞（オリゴデンドロ細胞やミクログリア）の性質の変化に重要な役割りを果たす可能性があるいくつかの分子の同定に、既に成功している。また、脱髄による、神経軸索自身の変化を分子レベルで検出することにも成功している。第3の研究課題は、様々なタンパクの糖鎖修飾のパターンの変化が、神経系の発生制御において重要な役割りを果たすはずだという池中教授の強い信念のもとにすすめられてきた研究である。実際多くの研究者が、この意見に賛同はしてきたが、技術的困難さから、実際はどうかを系統的かつ詳細に調べた例はなかった。池中教授のグループの技術では、極微量の組織でも、修飾糖鎖のプロファイルを系統的に作製することが可能になりつつあり、長年の研究者の夢であった、現実の組織での検証を叶えようとし

ている。

研究グループの構築

第1期池中グループでは、研究スタッフが殆ど、池中教授の教え子であったのと対照的に、第2期池中グループでは、全てのスタッフが、外部から招かれている。このヘテロな集団から新しい知識や技法を吸収することによって、池中教授は、自らの専門である分子細胞レベルでの解析の範囲を越えて、個体レベルでの解析によって、疾患の原因究明や治療法の模索に、研究の焦点を移行させることに成功している。

一方、招かれたそれぞれの研究スタッフも独自の研究課題を持ち、池中教授による庇護のもとで、のびのびと研究を行っている。しかしながら、そこには、個体レベルでの観察から、大胆な作業仮説を打ち立て、それを分子細胞レベルで検証して行こうという、研究アプローチを、池中教授と共通の理念として分かち合っていることが伺えた。

小野助教授は、神経成長円錐の誘引因子として知られてきたネトリンが、後根神経節細胞の中樞性軸索に対して、伸長抑制という新しい効果を持っていることを示した。また、脊髄腹側で発現する Olig2 陽性細胞から、発生段階ごとに継時的にどのような神経細胞やグリア細胞が生まれてくるのかを明らかにした。

等助教授は、自らが留学中に提唱した primitive stem cell の概念を更に発展させ、これらの細胞集団と definitive stem cell との違いがどこにあるのかを分子レベルで明らかにした。また、ストレスやステロイド投与において adult neural stem cell が減少することを発見し、抗鬱薬の投与によってこれが防がれることを示した。この現象の時間経過が、抗鬱薬による鬱症状の改善の時間経過と類似することなどから、等助教授は、抗鬱薬の adult stem cell への効果が、鬱症状の改善と関わっているのではないかという仮説を立て、研究を進めている。

田中助手は、アストロサイト特異的に発現する GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) のミスセンス突然変異によって引き起こされるアレキサンダー病 (GFAP 凝集体の沈着、leucodystrophy、精神発育遅滞) のモデルマウスを創出すべく、239 番目のアルギニンをヒスチジンに変換した GFAP を、大脳皮質で特異的に発現するトランスジェニック・マウスを作製した。アストロサイトの障害によって、脳に何

が起るかは、殆ど知られていない。田中助手は、この確立した系統の痛覚や社会的相互作用能力などを調べることによって、特に精神疾患との関連を調べようとしている。

小野助教授の研究手法は、大変手堅く緻密である。等助教授と田中助手の研究仮説は、大胆である。外れたらどうするのか？という不安は、当事者が一番持っているかもしれない。しかし、信頼性の高い実験系によって観察された現象は、たとえそれを解釈するための作業仮説が過っていても、必ず興味深い真実を明らかにしてくれる。その信念のもとに、自信を持って研究を進めて行かれるのが良いと思う。その解析には、小野助教授や池中教授によって培われたち密な解析手法が役立つはずである。

結語

池中教授の研究グループは、新しいスタッフを招き入れることによって、個体レベルでの疾患や発生現象から問題意識を見出し、それを分子レベルで解決して行こうとする、新しい方向性を確立することに成功している。さらに、この目標の達成のための高い志気を形作り維持することにも成功している。すでに個々の作業仮説の構築は終了しており、探索が深いレベルで行われ始めている。また、解決の糸口となるかもしれない手がかりも得られつつある。今後、問題意識の具体化と深化にともなって、池中グループが、これまでもっとも得意としてきた、分子レベルでの詳細な解析が進んで行くことは、想像に難くない。

現在、研究グループが移行期にあるためか、独立の研究テーマを持つスタッフの数と較べて、大学院生やポスドク数は多いとは言えない。研究テーマごとの進歩にともなって、研究チームの構成要員の拡充が必要になってくるかもしれない。

脳におけるグリアの役割割りには依然として不明な点が多く、脳の疾患の多くがグリアの障害を原因としているにも関わらず、注がれている研究のエネルギーは、世界的にみてもむしろ減少傾向にある。池中教授には、このような傾向に反して、世界のリーダーとして、今後もめざましい活躍を続けていただくことを評者は心より願っている。現在、教授自身やスタッフの不斷の努力によって、そのための素地を築き上げることに十分成功していることに、評者は深い敬意を表したい。

2 統合生理研究系感覚運動調節研究部門（柿木隆介教授）の評価

2.1 Michigan 大学 Kenneth L. Casey 教授

GENERAL COMMENTS AND SCOPE OF REVIEW

I have chosen to focus on publications related to pain as published from this Division within the 6 years including 2000-2005. I made this choice because of the limitations of my own expertise and the very high level of productivity (approximately 17 papers per year or 1.3 per month) and diversity of studies coming from this laboratory. Among 19 original pain-related publications through the year 2000, I have summarized and commented on the results of only the most recent 10 because of space and time limitations. In addition, I have summarized and commented upon 5 major tutorial reviews published during this period because it is my opinion that these provide a significant contribution to the field and should be included in any assessment of the Division's productivity.

The Division attracts many postdoctoral scholars, students, and visiting scientists because of the unique availability of several methods of investigation. In addition to magnetoencephalographic (MEG) and electroencephalographic (EEG/EP) methods, transcranial magnetic stimulation (TMS) and, more recently, functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques are used individually and in combination in a variety of studies. The significance of the results is buttressed by the fact that the human subjects of these studies report on their experiences, leading to interpretations based on the behavioral correlates of neurophysiological events.

The great majority of these investigations is reported in very good to excellent quality journals and review publications, each with a very significant scientific impact. Without taking a personal survey, it is reasonable to assert that this Division has an excellent reputation within the scientific community within and beyond the particular

field of investigation.

PAIN STUDIES

Original articles

Each of the articles summarized and commented upon below reveals some important aspect of nociceptive processing at the cerebral level in normal human subjects. Typically, one or more methods of recording (MEG, EP, EEG) is used in conjunction with some global manipulation of cognitive state (sleep, attention, distraction) or a stimulus-evoked modulation of nociceptive processing, which is reflected in a parametric change in the neurophysiological response. Because of the high temporal resolution of these methods, changes in response timing can be investigated and the temporal, as well as spatial, flow of information can be revealed. These physiological changes are correlated, whenever possible, with changes in perception as reported by the subjects participating in the study. There are very few, if any, other laboratory sites that have the capacity to address many of the issues that are covered by these investigations. More recently, functional imaging (fMRI) has been incorporated into the design of these investigations, providing an even richer and more sophisticated analysis of cerebral functions because of the spatial localization provided by fMRI.

1. **Tamura Y. Hoshiyama M. Inui K. Nakata H. Qiu Y. Ugawa Y. Inoue K. Kakigi R.** Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 62(12):2176-81, 2004

SUMMARY: The authors previously showed that rTMS over the primary motor cortex (M1) inhibited capsaicin-induced acute pain. Accordingly, they investigated the effects of rTMS over M1 on acute experimentally induced pain mediated by

Adelta-fibers as monitored by laser evoked potentials (LEPs). They found that 1-Hz rTMS over M1 significantly aggravated the subjective pain and enhanced the positively correlated N2-P2 amplitudes compared with sham or control sessions. The facilitatory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on Adelta-fiber-mediated pain suggests a modulatory effect of M1 cortex on pain perception.

2. Wang X. Inui K. Qiu Y. Kakigi R. Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience*. 128(1):177-86, 2004.

SUMMARY: The authors used magnetoencephalography (MEG) to study the effects of sleep on cortical responses to noxious stimuli. Noxious intra-epidermal electrical stimulation, which selectively activates A-delta fibers, was applied to the dorsum of the left hand. They identified one main component (140-160 ms) in the awake condition and used multiple source analysis to show that this main component was generated by activities in the contralateral primary somatosensory cortex (SI), bilateral secondary somatosensory cortex (SII) and insular cortex, followed by a later component in the medial temporal area (MT) and cingulate cortex. Cortical responses in the contralateral SI, ipsilateral SII and MT, bilateral insula and cingulate cortex were significantly enhanced in during attentive wakefulness and the main component and later responses were markedly attenuated during sleep. These results suggest that all these cortical areas are involved in the cognitive aspects of pain perception.

3. Qiu Y. Inui K. Wang X. Nguyen BT. Tran TD. Kakigi R. Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans. *Clinical Neurophysiology*. 115(3):636-46, 2004

SUMMARY: The authors used magnetoencephalography (MEG) to evaluate cerebral responses to laser stimuli that specifically excited

C-fibers during attention and distraction. They found that the primary and secondary somatosensory cortices (SI and S2) and the insula were the main generators for the primary component with a peak latency of 744 ms. The cingulate cortex and medial temporal area were also activated as shown by a second component with a mean peak latency of 947 ms. During a mental distraction task, all sources were significantly reduced in amplitude, but the SII-insula and cingulate cortex were more affected than SI the medial temporal cortex. These results suggest that these regions, which are activated by C-fiber stimulation, are related to the cognitive aspect of second pain perception.

4. Nakata H. Inui K. Wasaka T. Tamura Y. Tran TD. Qiu Y. Wang X. Nguyen TB. Kakigi R. Movements modulate cortical activities evoked by noxious stimulation. *Pain*. 107(1-2):91-8, 2004

SUMMARY: In this magnetoencephalography (MEG) study, the authors showed that active movement of the hand ipsilateral to the side of noxious laser stimulation resulted in significant attenuation of both primary and secondary somatosensory cortices (SI and SII) in the hemisphere contralateral to the stimulated hand (cSI and cSII). Activity in the hemisphere ipsilateral to the side of stimulation (iSII) was not affected. However, movement of the hand contralateral to the side of noxious stimulation resulted in significant attenuation of cSII while activity in cSI and iSII was not affected. Passive movement of the hand ipsilateral to the side of noxious stimulation resulted in significant attenuation of cSI while leaving activity in cSII and iSII unaffected. Changes in stimulus perception were similar to the amplitude changes of cSII. These results suggest that inhibition in cSI is due to an interaction in SI by the signals ascending from the stimulated and moving hand. Inhibition in cSII is probably due to movement execution associated with a specific attention effect which influences pain perception.

5. **Inui K. Wang X. Qiu Y. Nguyen BT. Ojima S. Tamura Y. Nakata H. Wasaka T. Tran TD. Kakigi R.** Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *European Journal of Neuroscience*. 18(10):2859-66, 2003.

SUMMARY: In this MEG study, the authors found that noxious epidermal electrical stimulation (ES) and innocuous transcutaneous electrical stimulation (TS) activated two sources sequentially within SI: one in the posterior bank of the central sulcus and another in the crown of the postcentral gyrus, corresponding to Brodmann's areas 3b and 1, respectively. The major finding of interest was that responses in area 3b consisted of 20- and 30-ms responses but there were no detectable activations within area 3b following noxious stimulation. Noxious stimulation activated one source within SI but this was similar in location and orientation to that of the TS-activated area 1 source, which consisted of three components peaking at 88, 98 and 109 ms, later by 60 ms than the corresponding TS responses. The latency of the SII activity following ES (109 ms) was later by 29 ms than that of the first SI response (80 ms). The results showed that the processing of noxious and innocuous stimuli is similar with respect to the source locations and activation timings within SI and SII except for the absence of nociceptive responses in area 3b of S1.

6. **Qiu Y. Fu Q. Wang X. Tran TD. Inui K. Iwase S. Kakigi R.** Microneurographic study of C fiber discharges induced by CO₂ laser stimulation in humans. *Neuroscience Letters*. 353(1):25-8, 2003.

SUMMARY: This paper presented confirmatory evidence that an ordinary CO₂ laser could be used to selectively activate cutaneous C fibers. They applied weak CO₂ laser beams applied to a tiny skin area through a filter with multiple small perforations while performing microneurography. The mean conduction velocity of five stable single units was well within the C fiber range (1.1 ± 0.3 m/s).

The mean latency of the positive peak of cerebral potentials evoked by the same stimulus was 1327.4 ± 46.2 ms.

7. **Tran TD. Hoshiyama M. Inui K. Kakigi R.** Electrical-induced pain diminishes somatosensory evoked magnetic cortical fields. *Clinical Neurophysiology* 114(9):1704-14, 2003.

SUMMARY: The authors used a conditioning stimulus (CS) and test stimulus (TS) paradigm to show that both painful CS (PCS) and non-painful CS (NPCS) attenuated the response of the late, but not the early, components of the somatosensory evoked response (SEF). This showed that the early components of the median nerve SEF were affected by a preceding painful stimulation much more than a non-painful stimulus given on the median nerve, and that the sensory gating effect of a painful stimulation on tactile sensation lasted longer than that of a non-painful stimulation. These findings suggested the existence of a thalamic or cortical 'touch gate' as has been described by others bases on psychophysical evidence.

8. **Wang X. Inui K. Qiu Y. Hoshiyama M. Tran TD. Nguyen TB. Kakigi R.** Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked magnetic fields in humans. *Cognitive Brain Research*. 17(2):388-99, 2003

SUMMARY: In this MEG investigation, the authors identified significant sleep-related changes in the cerebral responses to electrical cutaneous stimuli specifically exciting A-beta and A-delta (pain) fibers. During waking, five components (1M-5M) were identified following both non-painful and painful stimulation, but the longer latency 4M and 5M components were significantly enhanced following painful stimulation. During sleep, 1M and 2M generated in the primary somatosensory cortex (SI) were unchanged in amplitude, 3M in SI showed a slight but significant amplitude reduction, and 4M and 5M generated in both SI and the

secondary somatosensory cortex (SII) were significantly decreased in amplitude or disappeared. The selective effect of sleep on the 4M and 5M components is consistent with the role of these generators in pain-related cognitive function.

9. Inui K. Tran TD. Qiu Y. Wang X. Hoshiyama M. Kakigi R. A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience*. 120(1):235-48, 2003.
SUMMARY: In this MEG study, the authors showed that cortical processing of noxious and innocuous stimuli was similar except for the 60 ms longer latency of the noxious response. This delay was attributable to the difference in peripheral conduction velocity mediating noxious (Adelta fiber) and innocuous (Abeta fiber) inputs. The first cortical activity evoked by both ES and TS was in the contralateral primary somatosensory cortex (SI). Delayed responses appeared in the bilateral secondary somatosensory cortex (SII), insular cortex, cingulate cortex, anterior medial temporal area and ipsilateral SI. The results suggest that cortical processing of noxious and innocuous stimuli is similar in SI and SII, but different in insular cortex.

10. Wang X. Inui K. Qiu Y. Hoshiyama M. Tran TD. Kakigi R. Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked potentials in humans. *Neuroscience Research*. 45(1):53-7, 2003
SUMMARY: In this evoked potential investigation, the authors showed that responses to both A-beta (touch) and A-delta (pain) fibers can be recorded simultaneously. During waking, non-painful stimulation evoked early- and middle latency components at the C4 electrode and painful stimulation additionally evoked later pain-specific components, at the Cz electrode. During sleep, the early components were unchanged in amplitude, but the later components were significantly decreased in amplitude or disappeared. The au-

thors suggest that the early components are related to A-beta activity and the late components to A-delta activity and are closely related to cognitive function.

Other pain-related investigations

Of particular note among these 9 publications is the development, by members of this Division, of a method for selectively stimulating the unmyelinated C somatic afferent fibers in humans. This development has led to numerous investigations comparing the cerebral responses to C fibers, which are associated with chronic pain, with those evoked by the “fast” finely myelinated A-delta fibers mediating acute pain.

11. Qiu Y. Inui K. Wang X. Tran TD. Kakigi R. Effects of attention, distraction and sleep on CO(2) laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clinical Neurophysiology*. 113(10):1579-85, 2002

12. Tran TD. Inui K. Hoshiyama M. Lam K. Qiu Y. Kakigi R. Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience*. 113(2):375-86, 2002.

13. Inui K. Tran TD. Hoshiyama M. Kakigi R. Preferential stimulation of Adelta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain*. 96(3):247-52, 2002

14. Inui K. Tran TD. Qiu Y. Wang X. Hoshiyama M. Kakigi R. Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clinical Neurophysiology*. 113(2):298-304, 2002.

15. Tran TD. Inui K. Hoshiyama M. Lam K. Kakigi R. Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fibers in humans. *Pain*. 95(1-2):125-31, 2002

16. **Qiu Y. Inui K. Wang X. Tran TD. Kakigi R.** Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO(2) laser stimulation of C-fibers. *Neuroscience Letters*. 311(3):181-4, 2001.

17. **Tran TD. Lam K. Hoshiyama M. Kakigi R.** A new method for measuring the conduction velocities of A-beta-, A-delta- and C-fibers following electric and CO(2) laser stimulation in humans. *Neuroscience Letters*. 301(3):187-90, 2001.

18. **Yamasaki H. Kakigi R. Watanabe S. Hoshiyama M.** Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Cognitive Brain Research*. 9(2):165-75, 2000

19. **Hoshiyama M. Kakigi R.** After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. *Clinical Neurophysiology*. 111(4):717-24, 2000

Review articles

Professor Kakigi is the primary author of the following review articles, which reflects his critical role as the intellectual leader of the Division. Each of these reviews summarizes the important results of the pain-related studies conducted within the Division and thus serves the wider scientific community within and outside the immediate area of study. These reviews demonstrate the truly integrative nature of the studies conducted by the Division because pain measurement is combined with EEG, MEG and rTMS techniques, sometimes in a single study.

1. **Kakigi R. Inui K. Tamura Y.** Electrophysiological studies on human pain perception. *Clinical Neurophysiology*. 116(4):743-63, 2005.

SUMMARY: This review covered the recent progress in electrophysiological studies using elec-

troencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on human pain perception. The authors noted that EEG and MEG findings following C fiber stimulation were similar to those following A delta fiber stimulation except for a longer latency. Interestingly, rTMS alleviated acute pain induced by intracutaneous injection of capsaicin but enhanced acute pain induced by laser stimulation. The authors suggested that rTMS method might well be used for the evaluation of continuous tonic pain.

2. **Kakigi R. Inui K. Tran DT. Qiu Y. Wang X. Watanabe S. Hoshiyama M.** Human brain processing and central mechanisms of pain as observed by electro- and magnetoencephalography. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. 67(8):377-86, 2004.

SUMMARY: This review covered the recent progress of electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) in elucidating pain perception mechanisms in humans. The authors noted that the S1, S2, and insular cortices were activated in parallel at nearly the same latency. This was followed by activation of the cingulate cortex and medial temporal area around the amygdala and hippocampus. The results suggested that SI plays a main role in localization of the stimulus point, while the SII and insula mediate pain perception, and the cingulate and MT subserve the cognitive or emotional aspects of pain perception. Using their newly developed method for evoking C fiber activity specifically, they observed that MEG findings following C fiber stimulation were similar to those following A delta fiber stimulation except that sleep and attention affected C fiber responses more than A delta fiber responses.

3. **Kakigi R. Tran TD. Qiu Y. Wang X. Nguyen TB. Inui K. Watanabe S. Hoshiyama M.** Cerebral responses following

stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. *Neuroscience Research*. 45(3):255-75, 2003
SUMMARY: This review summarizes the EEG and MEG results obtained by applying a low intensity CO₂ laser beam to a spatial filter to selectively stimulate unmyelinated C fibers in human skin. This method was developed in this laboratory (see original articles). The computed conduction velocities (CV) of C and A-delta fibers is consistent with the results obtained by neuronographic studies in humans. Following C fiber stimulation, primary and secondary somatosensory cortices (SI and SII) are simultaneously activated in the cerebral hemisphere contralateral to the stimulation, and SII is activated also in the hemisphere ipsilateral to the stimulation. Later responses are recorded by EEG in limbic systems (insula and cingulate cortex). The possible clinical utility of these recording and stimulating methods is discussed.

4. **Kakigi R. Watanabe S. Yamasaki H.** Pain-Related somatosensory evoked potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 17(3):295-308, 2000

SUMMARY: The authors reviewed basic and clinical reports of pain-related somatosensory evoked potentials (SSEP) after high-intensity electrical stimulation [pain SSEP(E)] and painful laser stimulation [pain SSEP(L)]. The generator sources are considered to be the secondary somatosensory cortex and insula, and the limbic system, including the cingulate cortex, amygdala, or hippocampus of the bilateral hemispheres. The latencies and amplitudes are clearly affected by vigilance, attention-distraction, and various kinds of stimulation applied simultaneously with pain. The authors suggest that combining the study of pain SSEP(L) and conventional SSEP may be useful to detect physiologic and subclinical abnormalities in patients with peripheral and central nervous system lesions.

5. **Kakigi R. Hoshiyama M. Shimojo M.**

Naka D. Yamasaki H. Watanabe S. Xiang J. Maeda K. Lam K. Itomi K. Nakamura A. The somatosensory evoked magnetic fields. *Progress in Neurobiology*. 61(5):495-523, 2000

SUMMARY: This paper reviews the results of studies using magnetoencephalography (MEG) to record somatosensory evoked magnetic field(s) (SEF) in humans. The generator sites are consistent with the somatotopic organization detected in cortical stimulation studies. They also summarized gating effects, the clinical applications of SEF, and evidence for cortical plasticity in the S1 cortex. Pain-related responses, which are recorded 150 ms or later after the stimulus, are obtained in the bilateral SII and the limbic system. The newly-developed multi (12)-channel gradiometer system with high resolution superconducting quantum interference device (micro-SQUID), which is able to detect the magnetic fields of a human peripheral nerve, is discussed.

SOMATOSENSORY STUDIES NOT RELATED TO PAIN

The 24 studies listed here each deal with some aspect of the cerebral processing of somatosensory information, its temporal and spatial organization, and its modulation by cognitive and/or sensory interference. All studies are published in peer-reviewed journals or review publications and contribute new information about the cerebral processing of somesthetic functions in humans. Several of these articles are related indirectly to the processing of nociceptive information as well but deal primarily with tactile or proprioceptive and kinesthetic functions.

Akatsuka K. Wasaka T. Nakata H. Inui K. Hoshiyama M. Kakigi R. Mismatch responses related to temporal discrimination of somatosensory stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 116(8):1930-7, 2005 Aug.

Nakata H. Inui K. Wasaka T. Tamura Y.

- Kida T. Kakigi R.** Effects of ISI and stimulus probability on event-related go/nogo potentials after somatosensory stimulation. *Experimental Brain Research*. 162(3):293-9, 2005 Apr.
- Wasaka T. Nakata H. Kida T. Kakigi R.** Gating of SEPs by contraction of the contralateral homologous muscle during the preparatory period of self-initiated plantar flexion. *Cognitive Brain Research*. 23(2-3):354-60, 2005 May.
- Nguyen BT. Tran TD. Hoshiyama M. Inui K. Kakigi R.** Face representation in the human primary somatosensory cortex. *Neuroscience Research*. 50(2):227-32, 2004 Oct.
- Tamura Y. Hoshiyama M. Inui K. Nakata H. Wasaka T. Ojima S. Inoue K. Kakigi R.** Cognitive processes in two-point discrimination: an ERP study. *Clinical Neurophysiology*. 115(8):1875-84, 2004 Aug.
- Inui K. Wang X. Tamura Y. Kaneoke Y. Kakigi R.** Serial processing in the human somatosensory system. *Cerebral Cortex*. 14(8):851-7, 2004 Aug.
- Hoshiyama M. Kakigi R. Tamura Y.** Temporal discrimination threshold on various parts of the body. *Muscle & Nerve*. 29(2):243-7, 2004 Feb.
- Nakata H. Inui K. Nishihira Y. Hatta A. Sakamoto M. Kida T. Wasaka T. Kakigi R.** Effects of a go/nogo task on event-related potentials following somatosensory stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 115(2):361-8, 2004 Feb.
- Wasaka T. Hoshiyama M. Nakata H. Nishihira Y. Kakigi R.** Gating of somatosensory evoked magnetic fields during the preparatory period of self-initiated finger movement. *Neuroimage*. 20(3):1830-8, 2003 Nov.
- Hoshiyama M. Kakigi R.** Changes in somatosensory evoked responses by repetition of the median nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 114(12):2251-7, 2003 Dec.
- Kakigi R. Naka D. Okusa T. Wang X. Inui K. Qiu Y. Tran TD. Miki K. Tamura Y. Nguyen TB. Watanabe S. Hoshiyama M.** Sensory perception during sleep in humans: a magnetoencephalographic study. *Sleep Medicine*. 4(6):493-507, 2003 Nov.
- Nihashi T. Kakigi R. Hoshiyama M. Miki K. Kajita Y. Yoshida J. Yatsuya H.** Effect of tactile interference stimulation of the ear in human primary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. *Clinical Neurophysiology*. 114(10):1866-78, 2003 Oct.
- Nakata H. Inui K. Wasaka T. Nishihira Y. Kakigi R.** Mechanisms of differences in gating effects on short-and long-latency somatosensory evoked potentials relating to movement. *Brain Topography*. 15(4):211-22, 2003.
- Lam K. Kaneoke Y. Kakigi R.** Human cortical response to incoherent motion on a background of coherent motion. *Neuroscience Letters*. 347(1):41-4, 2003 Aug 14.
- Tamura Y. Hoshiyama M. Inui K. Kakigi R.** Central mechanisms for two-point discrimination in humans. *Neuroscience Letters*. 342(3):187-90, 2003 May 22.
- Nihashi T. Kakigi R. Okada T. Sadato N. Kashikura K. Kajita Y. Yoshida J.** Functional magnetic resonance imaging evidence for a representation of the ear in human primary somatosensory cortex: comparison with magnetoencephalography study. *Neuroimage*. 17(3):1217-26, 2002 Nov.

Hoshiyama M. Kakigi R. New concept for the recovery function of short-latency somatosensory evoked cortical potentials following median nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 113(4):535-41, 2002 Apr.

Itomi K. Kakigi R. Hoshiyama M. Watanabe K. A unique area of the homunculus: the topography of the primary somatosensory cortex in humans following posterior scalp and shoulder stimulation. *Brain Topography*. 14(1):15-23, 2001.

Hoshiyama M. Kakigi R. Two evoked responses with different recovery functions in the primary somatosensory cortex in humans. *Clinical Neurophysiology*. 112(7):1334-42, 2001 Jul.

Hoshiyama M. Kakigi R. Correspondence between short-latency somatosensory evoked brain potentials and cortical magnetic fields following median nerve stimulation. *Source Brain Research*. 908(2):140-8, 2001 Jul 27.

Lam K. Kakigi R. Mukai T. Yamasaki H. Attention and visual interference stimulation affect somatosensory processing: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience*. 104(3):689-703, 2001.

Nihashi T. Kakigi R. Kawakami O. Hoshiyama M. Itomi K. Nakanishi H. Kajita Y. Inao S. Yoshida J. Representation of the ear in human primary somatosensory cortex. *Neuroimage*. 13(2):295-304, 2001 Feb.

Hoshiyama M. Kakigi R. Vibratory stimulation of proximal muscles does not affect cortical components of somatosensory evoked potential following distal nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 111(9):1607-10, 2000 Sep.

Itomi K. Kakigi R. Maeda K. Hoshiyama M. Dermatome versus homunculus; detailed topogra-

phy of the primary somatosensory cortex following trunk stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 111(3):405-12, 2000 Mar.

OTHER STUDIES PUBLISHED 2000-2005

By my count, there are 51 articles (not listed here) in this category of studies ranging from investigations of the visual, auditory, speech, and movement systems as well as various cognitive studies. All are related to the overarching theme of sensory-motor integration and, as a group, contribute significant information relevant to each of the respective fields of study.

OVERALL EVALUATION AND RECOMMENDATION

The Division of Sensori-Motor Integration is remarkably productive both in terms of numbers of publications and their overall quality. Each of the 99 papers produced during the 2000-2005 period covered by this review contributes unique and new information about the cerebral processing of sensory and motor information and the associated cognitive functions that modulate this processing. The scientific personnel make creative and efficient use of the facilities available to them. Of particular note is the recent incorporation of fMRI into the design of the more recent studies that have been published in abstract and/or submitted for publication. The use of functional brain imaging in conjunction with MEG, EEG, and TMS methods will enhance even further the already substantial reputation of this Division.

My only recommendation is that, given this prodigious capacity for generating large amounts of complex data, special attention should be given to addressing problems that have maximum theoretical impact on the broad conceptual area of information processing in the brain. Perhaps the most difficult part of science is to identify the questions, and to design the experiments, that have a level of impact extending beyond adding incremental bits to an already massive amount of informa-

tion. If any laboratory has the capacity to do this,
it is this Division of Sensori-Motor Integration.

Respectfully,

Kenneth L. Casey, M.D.

Professor Emeritus/A of Neurology
Professor Emeritus of Molecular and Integrative Physiology
University of Michigan
Consulting Neurologist
Veteran's Affairs Medical Center
Ann Arbor, Michigan, 48105 U.S.A.

(和訳)

意見の概略と評価の背景

私は、この感覚運動調節部門から 2000 年から 2005 年までの 6 年間に出版された痛みに関する研究について、焦点を当てた。その理由としては、私自身の専門領域であること、年に平均 17、あるいは月平均 1.3 論文という非常に高い生産性、そしてこの研究室の幅広い研究領域がある。2000 年以降に出版された痛み関連の 19 の論文について概説し、紙面の都合からごく最近の 10 の論文についてその結果について考察した。さらに、この時期に出版された 5 つの総説についてまとめ、意見を述べた。これらはこの分野に多大な貢献をしたと思われる、本研究部門の評価に必ず含まれるべきものであるからである。本研究部門が多くの学生や、学位取得研究員、客員研究員を惹きつけるのは、まれにみる研究手法の多様性にある。脳磁図、脳波、誘発電位に限らず、磁気刺激や最近では磁気共鳴画像が、それぞれの研究で個々に、また統合的に使用されている。その結果は、被験者の体験や行動と生理学的データとを比較検討できる優位性を持っている。これらの多くの研究成果は、非常に質の高い雑誌や総説誌に掲載され、科学に多大に貢献している。本研究部門がその専門分野以外にも広くその名声が知られていることは、個別に調べるまでもない。

痛覚研究

(1) 原著

以下に要約した論文は正常人の大脳皮質での侵害情報処理についていくつかの重要な点を明らかにしている。とりわけ、複数の記録法（脳磁図、誘発脳波、脳波）が被験者の認知状態（睡眠、注意、distraction）や侵害情報処理過程の修飾との関連で用いられており、痛覚の神経生理的側面の変化を反映している。これらの手法は時間分解能に優れているため反応の時間経過を調べることができ、情報処理の流れを時間的にも空間的にも明らかにすることが可能である。また、生理学的な変化はいつでも被験者が報告する感覚受容と関連づけることができる。これらの研究が網羅する多くの事項を扱うことのできる施設はほとんどみあたらない。ごく最近機能的磁気共鳴画像 (fMRI) が研究手法の中に追加され、fMRI によって得られる空間情報が加えられることにより一層多くの、詳細な大脳機能の解析が可能となった。

1. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K, Kakigi R: Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 62(12):2176-2181, 2004

(要約) 先に著者らは、一次運動皮質 (M1) への反復性経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) がカプサイシン誘発性の急性痛を抑制することを報告した。そこで、彼らはレーザー誘発痛み関連電位を指標に A δ 線維に仲介される実験的急性の痛みに対する M1 への rTMS

の効果を検討した。シャム刺激やコントロールと比較して、M1 に 1-Hz 頻度で rTMS を与えることにより、主観的痛み、N2-P2 振幅ともに増大した。A δ 線維に仲介される痛みへの rTMS の促通性効果は、M1 が痛みの知覚を変化させることを示唆する。

2. Wang X, Inui K, Qiu Y, Kakigi R: Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience*, 128(1):177-186, 2004.

(要約) 著者らは脳磁図 (Magnetoencephalography: MEG) を用いて、侵害刺激により誘発される皮質反応に対する睡眠の影響を検討した。A δ 線維を選択的に興奮させる表皮内電気刺激を左手の手背部に与えた。覚醒条件において刺激後 140-160ms に明瞭な MEG 反応が認められた。多信号源解析を行った結果、この反応は刺激対側の一次体性感覚野 (SI)、両側の第二次体性感覚野 (SII)、島皮質 (insula) で発生することが示された。この反応に続いて記録された後期反応の信号源は、正中側頭皮質 (MT) と帯状回 (cingulate cortex) に推定された。SI、刺激同側 SII、MT、両側の島皮質、帯状回の反応は覚醒中に有意に増大し、後期反応は睡眠中に著明に低下した。以上の結果から、これらすべての皮質領野は痛み知覚の認知的側面に関わると考えられる。

3. Qiu Y, Inui K, Wang X, Nguyen BT, Tran TD, Kakigi R: Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(3):636-646, 2004.

(要約) 著者らは C 線維を興奮させるレーザー刺激で誘発される皮質反応を MEG で記録し、注意条件と無視条件とで比較・評価した。刺激後 744 ms にピークを持つ一次応答の主な発生源は、SI、SII と島皮質であった。次いで、947 ms にピークを持つ二次応答が認められ、帯状回と正中側頭皮質が活動することが示された。心的無視課題 (distraction) 中にすべての発生源の活動が有意に低下し、特に島皮質と帯状回の活動は SI と正中側頭皮質よりもその影響を大きく受けた。以上より、C 線維刺激により賦活されるこれらの領野は二次的痛み知覚の認知的側面に関連することが示唆された。

4. Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Nguyen TB, Kakigi R: Movements modulate cortical activities evoked by nox-

ious stimulation. *Pain*, 107(1-2):91-98, 2004

(要約) 著者らは、脳磁図を用いて研究を行なった。Control 条件と比較し、痛み刺激と同側の手の能動動作によって、刺激対側半球の SI と SII の活動が減少した。刺激同側半球の SII は変化しなかった。痛み刺激と対側の手の能動動作では、刺激対側半球 SII の活動が減少したが、対側半球 SI と同側半球 SII に変化はなかった。痛み刺激と同側の手の受動動作では、刺激対側半球 SI の活動が減少したが、両側 SII に変化はなかった。主観的な痛み知覚の変化は対側 SII の活動変化と類似していた。これらの結果において、刺激対側 SI における抑制は、痛み刺激と手動作によって生じる求心性シグナルの作用によると考えられる。また、刺激対側 SII における抑制は、注意効果を伴う動作遂行によるものであると考えられる。

5. Inui K, Wang X, Qiu Y, Nguyen BT, Ojima S, Tamura Y, Nakata H, Wasaka T, Tran TD, Kakigi R: Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *European Journal of Neuroscience*, 18(10):2859-2866, 2003.

(要約) この脳磁図研究で著者らは侵害性表皮内電気刺激 (ES) と非侵害性皮膚表面電気刺激 (TS) が SI 内の 2 カ所を活性化させることを見いだした。一つは中心溝後壁でもう一つが中心後回冠部にあり、それぞれ Brodmann の 3b 野と 1 野に相当する。興味ある発見の主なものは、TS による 3b 野の活動は 20 ミリ秒と 30 ミリ秒の成分から成るが、これに相当する 3b 野の活動は ES では認められない、という点である。侵害刺激 (ES) は TS で活性化された 1 野と同じ部位を活性化し、その活動は 88、98 および 109 ミリ秒で頂点となり、相当する TS の活動よりも 60 ミリ秒遅れていた。ES による SII の活動 (109 ミリ秒) は SI の活動 (80 ミリ秒) よりも 29 ミリ秒遅れて生じる。これらの結果は SI および SII での侵害情報処理と非侵害情報処理は、前者には 3b 野の活動がないという点を除いて、活動部位と活動タイミングの点において類似することを示した。

6. Qiu Y, Fu Q, Wang X, Tran TD, Inui K, Iwase S, Kakigi R: Microneurographic study of C fiber discharges induced by CO₂ laser stimulation in humans. *Neuroscience Letters*, 353(1):25-28, 2003.

(要約) この論文では、CO₂ レーザーを用い、C 線維を選択的に刺激できているかを確かめた。著者ら

は、非常に狭い皮膚領域に CO₂ レーザーを当て、マイクロニューログラフィーを測定した。その結果、5 つの安定したシングルユニットの平均伝導時間は、C 線維の伝導時間と類似した。また、同じ刺激によって誘発された陽性電位の平均潜時は、1327.4 ms であった。

7. Tran TD, Hoshiyama M, Inui K, Kakigi R: Electrical-induced pain diminishes somatosensory evoked magnetic cortical fields. *Clinical Neurophysiology*, 114(9):1704-1714, 2003.

(要約) 著者らは、条件刺激 (CS) とテスト刺激 (TS) のパラダイムを用い、痛み刺激の条件刺激と非痛み刺激の条件刺激の両方が、体性感覚誘発脳磁図 (SEF) の後期成分を減少させることを示した。正中神経刺激による SEF の早期成分は、先行する刺激が非痛み刺激である時よりも、痛み刺激である方がより影響を受けた。また、痛み刺激による gating 効果は、非痛み刺激よりも長く続いた。これらの結果は、心理学の実験で示されていた 'touch gate' の存在を示唆するものである。

8. Wang X, Inui K, Qiu Y, Hoshiyama M, Tran TD, Nguyen TB, Kakigi R: Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked magnetic fields in humans. *Cognitive Brain Research*, 17(2):388-399, 2003.

(要約) 著者らは MEG を用いて、A β 線維と A δ 線維 (痛覚関連) の選択的な電気的な皮膚刺激による大脳反応の睡眠に関連する変動を明らかにした。覚醒中には、痛み、非痛み刺激では 5 つの成分 (1M-5M) が同定されるが、痛み刺激では長潜時の成分である 4M と 5M が有意に高い振幅の値を示す。睡眠中では、一次体性感覚野 (SI) 由来である 1M と 2M の振幅には変動がみられないが、SI 由来の 3M では僅かな振幅の減少を示し、これは有意なものであった。SI と SII の両領域由来である 4M と 5M は有意な減少を示すか、あるいは全く反応がみられなくなった。睡眠による選択的な 4M と 5M 成分への影響は、痛覚認知機能におけるこれらの発生源の役割と一致するものである。

9. Inui K, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations.

Neuroscience, 120(1):235-248, 2003.

(要約) この脳磁図研究で著者らは、侵害情報処理と非侵害情報処理は前者の潜時が後者に対して 60 ミリ秒遅れる点を除いて類似することを示した。60 ミリ秒の潜時差は、痛覚を伝える A δ 線維と触覚を伝える A β 線維の末梢伝導速度の違いによる。両者ともに初めの活動は刺激対側 SI にあり、その後両側の SII、島、帯状回および側頭葉内側部に活動を生じる。結果は、侵害性情報処理と非侵害性情報処理は SI と SII では類似するが、島では異なることを示唆した。

10. Wang X, Inui K, Qiu Y, Hoshiyama M, Tran TD, Kakigi R: Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked potentials in humans. *Neuroscience Research*, 45(1):53-57, 2003.

(要約) 誘発電位を用いたこの研究で著者らは、触覚に関わる A β 線維刺激に対する反応と痛覚に関わる A δ 線維刺激に対する反応を同時に記録できることを示した。覚醒時、非侵害性刺激は C4 電極にて短潜時および中潜時成分を誘発し、侵害性刺激はこれらに加えて Cz 電極に遅い痛覚特異成分も惹起した。睡眠時、早期成分の振幅は変化しなかったが、後期成分は有意の振幅を減弱、あるいは消失した。著者らは、早期成分は A β 線維に後期成分は A δ 線維にそれぞれ関わり、後者は痛覚認知に密接に関連するものであるとした。

(2) その他の痛覚関連研究

この教室の研究員による以下の 9 編の論文のうち、特に注目すべきものはヒト無髄 C 線維の選択的刺激法の開発である。この方法の開発は慢性痛に関わる C 線維と急性痛に関わる A-delta 線維の、それぞれの信号に対する大脳反応を比較する多くの研究を生み出した。

※※本文では 9 編の論文が紹介されているが、和訳では省略する。

(3) 総説

以下の総説は柿木教授が筆頭著者であり、この教室の知的指導者としての彼の重要な役割を反映している。いずれの総説もこの教室で行われた痛覚関連研究の重要な結果を要約しており、従って当該研究領域内外の幅広い科学領域で役に立つ。これらの総説はこの教室で行われる研究がまさに統合的であることを示している。なぜなら、痛覚の測定が一つの研究内で脳波や脳磁図、fMRI、反復磁気刺激などの

手法を組み合わせで行われているからである。

1. Kakigi R, Inui K, Tamura Y: Electrophysiological studies on human pain perception. *Clinical Neurophysiology*, 116(4):743-763, 2005.

(要約) このレビューは、EEG、MEG、rTMSを用いた、ヒト痛覚知覚の電気生理学的な研究の最近の発展をまとめたものである。著者らは、C線維刺激後にEEGやMEGでみられる反応は、反応の潜時がより長い点を除けばA δ 線維刺激のものを同様であること、rTMSはカプサイシンの皮内注入による急性疼痛を緩和するが、レーザー刺激による急性疼痛は増大させることに注目した。著者らは、rTMS法は持続的な慢性疼痛の評価に対して有用であることを示した。

2. Kakigi R, Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Watanabe S, Hoshiyama M: Human brain processing and central mechanisms of pain as observed by electro- and magneto-encephalography. *Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)*, 67(8):377-386, 2004.

(要約) このレビューはヒトの痛みの認知を明らかにするEEG、MEGの最近の進歩を網羅している。著者たちはS1、S2や島が、ほぼ同じ時間帯で並列的に活動していることを記している。この活動の後、正中側頭皮質(MT)や帯状回の活動が続く。この結果はS1が刺激部位の同定に、S2や島は痛みの認知を仲介するという主たる役目を持っていて、MTや帯状回は痛みによる認知的や感情的側面に役立つ。睡眠や注意がA δ 線維よりC線維の反応に影響を及ぼすことを除けば、C線維の活動を特異的に誘発させる新しく開発された方法を用い、C線維の後に続く脳磁図の結果は、A δ 線維のものと類似していることを確認した。

3. Kakigi R, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Nguyen TB, Inui K, Watanabe S, Hoshiyama M: Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. *Neuroscience Research*, 45(3):255-275, 2003.

(要約) このレビューはヒトの皮膚にある無髄C線維を選択的に刺激するための空間的フィルターに低CO₂レーザーを用いることにより得られた脳波と脳磁図の結果をまとめたものである。この方法はこの

研究室で開発されたものである(原著を参考のこと)。算出されたC線維とA δ 線維の伝導速度(CV)はヒトの研究により得られた結果と合致する。C線維を刺激した後、S1、S2が同時に刺激対側半球で活動し、また刺激同側のS2が活動する。後期成分は辺縁系(島と帯状回)からの脳波にて記録された。これら記録と刺激方法の可能な臨床的実用性が述べられている。

4. Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H: Pain-Related somatosensory evoked potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(3):295-308, 2000

(要約) 著者たちは高頻度電気刺激(SSEP(E))とレーザー刺激(SSEP(L))による痛覚関連体性感覚誘発活動(SSEP)の基礎および臨床研究をレビューしている。両側のSII、島、帯状回、扁桃体、海馬などの辺縁系を活動部位として考えている。明らかに活動の潜時や大きさは注意、非注意や痛みと同時に用いた多種の刺激により影響を受ける。著者たちは痛覚SSEP(L)と慣用的なSSEPとを組み合わせるの研究は中枢、末梢神経系の患者の生理学的な潜在的異常を見つけるのに有用である。

5. Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, Nakamura A: The somatosensory evoked magnetic fields. *Progress in Neurobiology*, 61(5):495-523, 2000

(要約) この論文は、MEGを用いヒトの体性感覚誘発磁場を記録した結果の総説である。活動源は皮質刺激実験によって検出されたsomatotopic organizationと合致するものだった。彼らはまたgating効果、SEFの臨床応用、SIの皮質可塑性の証拠についてまとめている。痛覚関連反応は、刺激後150ミリ秒以降の潜時に記録されるが、両側のSIIと辺縁系から得られた。新しく開発された、多(12)チャンネル高解像度をもつSQUIDシステム(micro-SQUID)はヒトの末梢神経からの磁場を検出することが可能であり、これについても考察されている。

痛覚に関わらない体性感覚研究

ここに挙げる24の研究は体性感覚情報処理の時間的・空間的構造のいくつかの側面、あるいは認知や感覚入力によるその干渉作用を扱ったものである。全て査読雑誌に掲載されており、ヒト体性感覚機能の脳処理過程についての新しい知見に貢献している。

いくつかの論文は間接的に痛覚情報処理にも関連しているが基本的には触覚か深部知覚あるいは運動機能について扱ったものである。

※本文では24編の論文が紹介されているが、和訳では省略する。

2000年から2005年に出版された他の研究

私が知る限り51の論文が（ここには記されない）視覚、聴覚、言語、運動、あるいは認知の分野で出版されている。その全てが感覚運動調節部門の共通の研究テーマであり、またそれぞれがその専門分野で重要な情報源となっている。

総評と提言感覚運動調節部門は、質、量ともにきわめて生産性が高い。2000年から2005年に出版された99の論文を紹介したが、全て斬新な脳の感覚と運動の脳内情報処理について知見をもたらし、またそれらに関わる認知機能についても知見をもたらした。教

室の研究員は、創造的で効率のよい機器の使用を行っている。特筆すべきは、ごく最近fMRIを用いた研究が組み込まれ、すでに抄録や出版に向けて提出されている。このfMRI研究がMEG, EEG, TMSの手法と組み合わせられることで、本研究部門の名声はより高まるであろう。ただひとつ提言をするとすれば、膨大で複雑なデータを集めることができる状況では、脳の情報処理過程に関して普遍的な理論に最大限の知見をもたらすように注意を払うべきである。おそらく科学でもっともむずかしい点は、問題設定と実験体系を組み立てて、すでにある多くの知見にほんの少し新しい知見を加える以上の成果が得られるようにすることである。もしこのような能力を持った研究室があるとすれば、まさにこの感覚運動調節部門がそうである。

米国ミシガン大学

神経内科、分子生理学、統合生理学教室

名誉教授

ケネス ケイシー（医学博士）

2.2 大阪大学 大学院 医学系研究科 吉峰俊樹 教授

外部評価報告

平成 17 年 12 月 12 日

脳機能の計測は、脳波など旧来の電気生理学的手法から PET、さらに fMRI へと画像化手法が取り入れられ、高次脳機能について詳細な研究が進んでいる。それらのうち、脳磁図 (MEG) はまさに神経活動の本質である神経細胞内電流を捉えつつ、それをミリ秒単位、ミリメートル単位の高い時間ならびに空間分解能で観察できる画期的な動的脳活動計測法であり、近年急速な発展をとげている。

自然科学研究機構 生理学研究所 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門は、平成 2 年度にヒトの脳機能を非侵襲的に解明することを目的として設立された統合生理研究施設が、平成 15 年度に改組された部門である。部門を主宰する柿木隆介教授は黎明期より MEG の可能性に着目し、本邦でいち早く研究に取り組んだパイオニアである。そのため、平成 3 年度には全国に先駆けて 74 チャンネル生体磁気計測装置が導入され、さらに、平成 14 年夏には全頭型 306 チャンネルの装置が導入されている。

柿木教授はこれら最新の機器を武器に、まず、体性感覚や視覚の研究にたずさわり、ついで、顔認知や聴覚認知、言語処理など高次脳機能を含めて幅広く研究をすすめられている。発表される論文は質・量とも擢んでおり、特に痛覚認知メカニズムの解明は高く評価されている。また、MEG に加えて、fMRI や経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いたヒトの高次脳機能に関する研究にも注目すべき成果がある。最近の主な研究内容は以下の通りである。

1) 体性感覚、痛覚

痛覚の研究では、特殊な空間フィルターを用いたレーザー光線の皮膚照射による無髄 C 線維の選択的刺激法や、表皮内針電極を用いた A-delta 線維の選択的刺激法が、国内外で高い注目を集めている。体性感覚系では第一次および第二次感覚野でみられる誘発反応の時系列的な変動を検討することにより、体性感覚情報の階層的な処理過程が明らかにされている。また、rTMS による痛覚認知への影響、体性感覚情報や痛覚情報処理過程への運動による干渉作用、睡眠や注意の影響など、日常生活のさまざまな場面で

みられるヒトの体性感覚、痛覚情報処理の機能的、生理学的メカニズムの解明といった発展的な研究も行われている。

2) 視覚

視覚の研究では、「運動視」に関して着実な成果があがっている。運動のスピードと視覚領域の活動の関係や、明るさ情報に基づく第一次運動知覚とそれ以外の情報に基づく第二次運動知覚の神経機構について、MEG や fMRI を用いた詳細な報告には特筆すべき成果がみられる。「顔認知」の研究では、他者の視線方向の変化や口の開閉時の視覚情報処理過程には、MT/V5 野が関与することを明らかにした。また、以前より心理学の分野で知られていた「倒立顔効果」について、脳内機序を明確にすることにも成功している。近年では、Priming 現象や Masking 効果に注目し、視覚情報処理のメカニズム解明にも取り組まれている。

3) 聴覚、言語

聴覚認知の研究では、トロントの Pantev 教授 (現ドイツ・ミュンスター大学) と共同で聴覚系における側方抑制と habituation の神経機構、高周波可聴域におけるヒト聴覚野におけるトノトピー (周波数局在性) の存在、音の想起に関する脳反応などが明らかにされている。また、言語系では、英語の習得の中級、上級の習熟度を示す日本人と英語母語話者を対象とした意味及び文法処理に関する研究や、日本語学習者を対象とした文字認知に関する研究が行われており、これらは言語処理の成立を研究する上でたいへん興味深い。さらに、英語の /l/ と /r/ の聞き分けに対する学習効果について、/l/ と /r/ の聞き分けに対するトレーニングの可能性を報告されており、注目されている。

柿木教授は神経生理学の分野において、国内外の多くの学会や研究会で要職に就かれており、この分野における世界の研究をリードする優れた研究者の 1 人である。さらに、柿木教授は特定領域「先端脳」(文部科学省) や「様々な環境における脳活動の研究」(日本宇宙フォーラム)、「社会技術研究：脳科学と教育」(科学技術振興機構) など数々の公的研究助成を獲得されている。柿木教授が主宰する大学共同利用法人自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系

感覚運動調節研究部門はスタッフ、研究員のほか、多くの総合研究大学院大学大学院生、協力研究員など常に 20 名以上の人員が研究、教育にいそしんでいる。

る。その成果として毎年約 20 編の英文原著が発表されており、世界においてもトップレベルの研究組織として高い評価を受けている。

大阪大学 大学院 医学系研究科
脳神経外科学講座 教授

2.3 京都大学 大学院 医学研究科 福山 秀直 教授

柿木隆介教授は、1993年に佐賀医科大学より生理学研究所に初めての臨床系研究者として赴任し、それまでの誘発電位計測による体性感覚、特に痛覚に対しての研究を発展させ、非侵襲的脳電磁気計測法において、生理学研究所の感覚運動調節研究部門を国内のみならず世界的にみても卓越した研究拠点の一つに育て上げている。

柿木教授の研究の主体は、脳磁図計測法である。1993年赴任当時は、日本国内には少数施設にしか設置されていなかった計測装置を用いて、日本国内での脳磁図研究の先導的役割を果たしてきた。37チャンネル、74チャンネル、306チャンネルと研究の進展に従って機器も充実してきているが、特筆すべきは、機器の特徴を最大点にいかした計測に焦点をあてていることである。脳磁図計測法の利点が最大限に生かされる局所性の一過性反応の局在同定という観点から、まず、感覚系の短潜時成分の体性局在に焦点をあて体系的な検討を行ってきた。また、刺激法を工夫することにより痛覚の研究を脳磁図計測に持ち込み、従来の電位計測では推定困難であった複数部位の痛覚関連脳部位の空間的・時間的活動関係を明らかにした。これらを端緒として、体性感覚系のさまざまな情報処理を初期成分より後記成分にむけて段階を追って解明を行ってきた。

また、脳磁図計測法の利点が生きる他の感覚系；すなわち、視覚、聴覚の研究や、運動視、聴覚野の周波数特異的領域の同定ならびにその生理学的意義の研究を続けている。

これらの研究はいずれも時間情報のより初期の成分の検討より始まっており、不確定性を一つずつ排除しながら次の段階の研究に進むという発展的なものである。現時点では、複数の感覚モダリティにわ

たった研究となっているが、それぞれが相補的な情報を提供しており、モダリティを超えた感覚系のマクロレベルでの情報伝搬様式の共通図式にまで迫りつつあると言える。

さらに、これらの知見をもとに、顔認知、言語といったより高次の認知機能への研究へも研究が進められている。認知機能の理解には複数領域の逐次的ならびに並列的伝搬形式を解明することが必須であり、個々の活動を解明した上で行われている柿木教授のグループの研究は信頼すべきデータを提供している。

今後、これらの研究成果をさらに生かすためには、機能的磁気共鳴画像法、ポジトロン断層撮影法、近赤外線断層撮影法などのヒト脳機能マッピング手法との総合的研究法を追求していくことは当然と考えられ、すでに実践に移されている。もう一点考慮すべき点は、本研究グループの置かれている環境である。生理学研究所という組織内にあるという立地条件を生かし、より基礎的な研究との連携を図ることが世界的に期待されている。

また、共同研究機関として、国内外より多くの研究者を期間の長短を問わず受け入れ、臨床神経生理学的研究法の普及、発展に尽くしていることも特記されるべきことである。

以上のように、感覚系に焦点をあて、幅広くヒトの感覚認知系の情報処理様式をマクロレベルで究明する姿勢を保持しており、それぞれの細分化されたモダリティ内での発展のみでなく、モダリティを超えて研究成果を有機的に構築しており、全体として一つの研究グループとして機能していることは賞賛に値する。今後も最大限の研究支援を続けられるべきであろう。

京都大学 大学院 医学研究科
高次脳機能総合研究センター 教授

3 岡崎統合バイオサイエンスセンター神経分化研究部門（岡村康司教授）の評価

3.1 大阪大学蛋白質研究所 阿久津 秀雄 所長

岡村康司教授の研究室は平成 13 年に発足し、統合バイオサイエンスセンターの神経分化研究部門として研究活動を進めてきた。私は岡村教授の専門からは若干離れているので、研究室を訪れ、岡村教授を初め個々の研究員からお話を伺って評価を行った。私自身、膜タンパク質としてのイオンチャンネルに興味を持っていたこともあるせいか、話は分かりやすく、勉強になった。岡村教授のグループは遊泳運動と筋膜興奮性発達の機構に関する研究、脊髄神経回路発達機構に関する研究、ゼブラフィッシュを用いた脊髄運動系神経回路網の研究等に取り組んできたが、なんといっても顕著な成果を上げているのは新規電位センサータンパク質の同定とキャラクター化に関する研究であろう。

従来膜電位センサーはイオンチャンネル固有の構造と考えられ、膜電位変化によるシグナル伝達はイオンチャンネルまたはトランスポーターなど細胞膜を介するイオンの出入りを基盤として理解されてきた。岡村教授らはホヤの全ゲノムが決定されたことに注目し、京都大学と共同でホヤゲノムからイオンチャンネル関連分子を網羅的に調べた。その中で、電位依存性チャンネルの電位センサーを有しながらイオンが通るポア領域を欠き、代わりにC末端側にガン抑制遺伝子として知られる PTEN と相同性の高い酵素ドメインを有する新規分子 (Ci-VSP, *C. intestinalis* voltage-sensor-containing phosphatase) を発見した。アフリカツメガエル卵母細胞への発現系を用いて、この分子が PIP3 のリン酸を脱リン酸化する酵素活性を有すること、またその酵素活性が膜電位に依存して変化することを見出した。この分子は、電位センサーはイオンチャンネルを制御するというそれまでの常識を覆すものであり、インパクトの大きい成果である。この仕事は Nature に掲載されて、膜電位変化の生物学的役割を広い視点から見直す新しい研究分野を創出しつつある。

岡村教授らのグループはこれ以外にも、ホヤオタマジャクシ幼生の筋細胞と運動ニューロンに注目し、脊椎動物に類似した左右交互の遊泳運動におけ

る筋細胞特性の役割と発生過程における変化を調べている。膜電位固定法による単一細胞でのイオン電流と活動電位発生機構の解析を行い、L 型電位依存性 Cav チャンネルの流入、細胞内 Ca 放出及び BK 様チャンネルの開口の連携が、筋細胞の活動電位のリズムの形成に関わること、BK チャンネルが単一細胞の発火特性を大きく変化させることを見出している。また、GABA およびグリシンを介した興奮が歩行運動や脊髄反射などを司る脊髄内神経回路網の形成にどのような寄与をするのか明らかにするため、 K^+-Cl^- cotransporter isoform 2 (KCC2) を発達過程のマウス脊髄に強制発現させる系を確立した。

岡村教授グループの東島眞一助教授は脊髄神経回路が単純で、透明性の高いゼブラフィッシュを用いて脊髄運動系神経回路網の解析を行っている。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たまま可視化することで、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）を直接調べるとともに、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い、転写因子 En1 を発現する神経細胞で成果を上げている。

岡村教授グループの研究の特徴は神経分化の研究において、伝統的な生理学的手法に常に新しい研究法を導入、発展させていることである。その典型は Ci-VSP の発見であり、ホヤの全ゲノム塩基配列の決定という成果を敏速に応用した網羅的解析と、生理学的手法の融合による新領域の開拓である。岡村教授はこのタンパク質の構造をベースとした機能解析にも興味を持っており、現象論にとどまることなくタンパク質の生物学的機能の本質に迫っていくとする姿勢は大変印象的であった。その意味で、岡村教授グループの研究は岡崎の 3 研究所をベースとした統合バイオサイエンスセンターに相応しいものである。異なる分野の融合による新しい分野の創設につながるものであると考える。過去 5 年間の原著論文 10 編は決して多い数とは言えないが、上述の

Nature 論文に代表されるように質の高いものである。2005 年には原著論文 5 編、英文総説 1 編を出しており、ここに来て 5 年間の成果が大きく花開こうとしていることを感じさせ、今後の発展が期待でき

る。岡村教授は研究の成果を市民に普及することにも熱心であり、生理学研究所公開活動でのさまざまな工夫はわれわれも学ぶところが多かった。

3.2 京都大学大学院医学研究科 大森 治紀 教授

岡村教授は、イオンチャネル特に Na チャネルを中心にこれまで丹念な研究を進めてきた。しかし、研究の対象は生理学研究としては、決して主流ではない特殊な脊索動物ホヤを用いた研究である。これは、岡村教授が大学院生および助手として所属した東京大学医学研究科において高橋國太郎・東京大学名誉教授が興奮性膜研究に始めて導入した実験系の継続である。無脊椎動物と脊椎動物の間に位置する系統発生的にも独特なホヤの膜興奮性の理解は、発生生物学的な重要性を持つ。しかしながらそれ以上にホヤを用いた膜興奮性の研究が行われる大きな理由の1つは、原理的な生理機能は動物の種を越えて共通であろうとの認識によるものと思われる。さらに、ほ乳類と比べて、ゲノム構成の単純なホヤを用いることには、チャネルの挙動を比較的単純に解析しやすいとの期待があると思われる。私はゲノムの網羅的な解読が具体的にどのような意味を持つものか、家庭に百科事典を持つように単なる知的好奇心に過ぎないのではないかとこれまで疑問に思っていた。しかし、岡村教授がホヤのゲノム解析から発見し、生理学的な意義付けを進めている、新しい膜電位センサー蛋白質の研究は、ゲノムに対する私の理解を大きく覆す、高い意外性を持った研究である。

ホヤのゲノム解析が完結したことを機会に、岡村教授はホヤの電位依存性チャネルをゲノム情報から網羅的に解析した。その過程で、Na チャネルと相同性はあるが機能が解らない遺伝子として VSP (Voltage-sensor-containing-phosphatase) を発見した。この遺伝子は、膜電位センサーを持つがチャネルとは異なり S5、S6 相当部分が脱落し代わりに脱リン酸化酵素に置き換えられた蛋白質をコードする遺伝子である。当初、ガン抑制にはたらく脱リン酸化酵素 PTEN 類似遺伝子として考えられ特に高い注意を引くことが無く眠っていた遺伝子である。しかし、膜電位センサー配列を有することに関心を持ち、岡村教授はホヤゲノム情報に基づき全長をクローニングし、発現実験を行った結果、①ゲート電流を有し膜電位感受性はあるがイオン電流は流れないこと、②イノシトール磷脂質の脱リン酸化酵素として膜電位依存的に活性化されることを明らかにした。膜電位を感じずる蛋白質でありながらイオンチャネルとは独立

した全く新しい機能性蛋白質の発見として非常に大きなインパクトを持つ研究である。特定の機能性蛋白との相同性はあってもはたらしの解らない遺伝子として見過ごされることの多い中で、そうした遺伝子断片を目の前にしたとき、丹念に解析し、隠された機能を理解したいと考える研究者個人の真摯なそして優れた資質から生まれた発見である。おそらく大きなプロジェクトによって網羅的に遺伝子を探索する研究を行っても、それだけでは到達できなかった研究成果ではないだろうか。VSP の性質および特性に関しては、まだ明らかでないことは多く、近い将来に解決されることが必要である。しかしそれ以上に今後は、膜電位センサーの動作原理の理解、膜電位センサーにより効果器ドメインを駆動する原理の理解、そして膜電位センサーを応用した新たな機能性蛋白質の開発など、膜電位に対する感受性を持つ様々な機能性タンパク質の原理的な理解および非常に広い応用の可能性そして成果が期待出来る研究である。

岡村研究室は、3名の教官と4名のポストドック、2名の大学院生に1名の技術職員から構成されている、小さな研究室である。岡村教授は2001年に生理学研究所に赴任して以来、ホヤ卵細胞あるいは幼生を実験対象として地味ではあるが丹念な研究を続けてきた。Ca チャネル、Na チャネル、K チャネルの構造と機能の解析をおこない、特異なはたらきを持つ幾つかの不完全チャネルも発見している。これらの不完全チャネルの作用によって、ほ乳類においても Ca チャネル機能が抑制されること、あるいは Na チャネルによる遺伝性てんかん発症の原因になる可能性も示している。さらに、ホヤ幼生の運動機構の神経生理学的な研究も、電気生理学および分子生物学を応用して進めている。運動機能の解析ではゼブラフィッシュを用いた実験系も新たに確立し、多くの遺伝子改変魚を東島助教授を中心に作成している。分子生物学的に同定した神経細胞を対象として、神経細胞の形成する活動リズムおよびそれによって駆動される運動神経細胞機能を電気生理学的手法によって明らかにする研究を進めている。一連の研究は、真摯で、科学的な興味に基づき誠実であり、今後の展開に高い期待を持てる研究である。

3.3 New South Wales 大学 Andrew J Moorhouse 博士

I was asked by Professor Mizuno to write an evaluation report on the research activities in the Okazaki Institute for Integrative Bioscience, Department of Development, Differentiation and Regeneration, Section of Developmental Neurophysiology. Considering the wonderful hospitality that NIPS showed to me during my 3 months in Okazaki as a visiting professor, and being interested to learn new aspects of cellular physiology and neuroscience, I was very happy to accept this task. This report is based on my meeting with the laboratory chairperson, Professor Yasushi Okamura, and his laboratory staff, and on my appraisal of his published papers and their significance. My own area of expertise is in ion channel structure and function, particularly the inhibitory glycine receptor-channel, an area only slightly related to some of the fields of Professor Okamura's studies.

Professor Okamura's laboratory consists of a number of different and somewhat overlapping research fields, and currently consists of NIPS Associate Professor Higashijima (neuronal wiring and locomotion in zebrafish), NIPS Assistant Professor Iwasaki (voltage sensor and related proteins), NIPS Assistant Professor Kukita (biophysics of voltage gated channels in squid giant axon), OIIB Research Fellow, Dr. Kurokawa (membrane protein biochemistry), JSPS Research Fellows Dr. Murata (voltage sensor and related proteins), Dr. Nakayama (Cl^- transporters) and Dr. Nishino (Invertebrate neuronal control of movement), NIPS Research Fellow Dr. Kimura (neuronal wiring and locomotion in zebrafish), a visiting postdoctoral researcher Dr. Thomas McCormack (bioinformatics and membrane protein structure-function) and 3 graduate research students.

Professor Okamura is clearly an international expert in the field of developmental neurobiology, especially regarding the development of cellular excitability and ion channels in simple model organisms, and has written a number of invited reviews

in distinguished journals on this topic. Considering that Professor Okamura was only appointed as a Professor at NIPS in 2000, and that his laboratory in the new Yamatte Institute was not ready until 2-3 years ago, he has done very well to establish such a large and active research group. During my visit I met most of these staff members and was impressed by their enthusiasm for their research, knowledge of their subject areas and friendliness.

Since 2002, Professor Okamura's group has published 12 full-length research articles and a further 4 review articles. This is not a particularly large number of papers for a large group but, more importantly, the journals in which they are published are very prestigious, including *Nature*, *Journal of Cell Biology*, *Developmental Biology*, and prestigious review journals such as *Annual Reviews of Neuroscience*, *Trends in Neurosciences*, and *Trends in Pharmacological Sciences*. Scientific journals are often ranked by their "impact factors" which reflect the number of times and duration that papers in these journals are read and cited by other scientists. All of Professor Okamura's papers have been published in international journals with at least a solid ranking ($\text{IF} > 2$), with about half in high quality ($\text{IF} > 5$) or very high quality ($\text{IF} > 10$) journals. As he has now established a dedicated and talented group within his lab, I would expect this high quality output to continue and even increase. For example, in 2005, his lab and associated colleagues have published 7 papers, all in high quality or very high quality journals.

One of the highlights of the current research in the Section of Developmental Neurophysiology is their discovery and characterisation of a very novel cellular protein, a voltage-sensitive phosphatase (VSP). Cells usually contain a number of enzymes, some of which regulate the hydrolysis of phosphate molecules that bind to and modulate many other proteins (phosphatases). Cells use voltage-dependent ion channels, membrane proteins that

respond to changes in the cell's electrical potential to open a channel pore and allow ions to flow across the cell membrane, to generate electrical signals and thereby communicate to other nerves, muscles or glands. While searching through the genome of the ascidian, *Ciona intestinalis*, Professor Okamura's group observed a gene that seemed to combine features of both of these types of cellular proteins. The protein that it coded for was predicted to be a membrane-embedded protein with a sensor for voltage, but instead of also containing a channel pore, seemed to contain instead a phosphatase. They used a variety of molecular, biochemical and electrophysiological techniques to thoroughly characterise this novel VSP protein, demonstrating that it did indeed possess phosphatase activity that was switched on and off by changes in the cell's membrane potential. This was the first time such a protein has been discovered and opens up a new and very exciting field of research. Such a VSP and related proteins may play a role in coupling a cell's electrical activity to enzyme activity, provide local control of phosphate levels close to the membrane and effector membrane proteins or provide an as yet unknown additional means of trans-membrane signalling. The paper was published in what many consider to be scientific research's top journal, *Nature* (IF=32), in June 2005, and has already generated two patents and a lot of interest in the scientific community, including summary commentaries in a number of major journals (*Journal of Cell Biology*, *Molecular Interventions* and *Science's Stke*) and Professor Okamura has been invited to lecture on this work at a number of major National symposia. For example, *Science's Stke* referred to this as "a remarkable discovery" and *Molecular Interventions* remarked that it will begin "an exciting area of future research". This novel VSP was found in *C. intestinalis* sperm, but the genes for similar proteins exist in a number of other species including humans. The challenges for Professor Okamura and his colleagues will now be to; provide more

precise and additional detail about the biophysical and molecular mechanisms by which changes in cell potential lead to changes in enzyme activity; to provide information on the typical substrates that the enzyme acts on and the physiological role of the VSP and its human homologs; and to utilize this basic discovery by developing technologies or novel therapeutics that can result in some real benefit to humans. From my discussions with his laboratory, I could see that they are making progress towards these goals of further basic descriptions of how VSP works and in clinical and/or biotechnological applications. For example, they have developed a more direct assay to identify the enzyme substrates, they are investigating the possibility of modulators of the voltage sensor protein as treatments for certain forms of cancer when the human homologs appear to become active, and they are investigating ways to couple the enzyme activity to fluorescent proteins as a novel way of visualising changes in membrane potential and cellular excitability. I wish them well with this endeavour and would expect that more high impact publications and interesting results should be forthcoming. However this has now become, I would imagine, a very active and "hot" field, so staying at the forefront of progress will require much dedication and hard work, with possible further benefits from expanded collaborations.

Another very pleasing aspects of this research is that it is another excellent example where good quality and basic research in an area that some may consider less important, that is the genome and developmental neurobiology of ascidian larvae, has resulted in a novel discovery that can have some potential real benefits for human physiology and medicine. I commend the funding bodies for continuing to support this sort of very basic research into model organisms.

While the novel voltage sensor protein is an exciting discovery that should be the laboratories main focus over the next few years, some additional interesting research projects were underway

in the lab. I found the developmental biology of locomotion and its control in different model organisms, zebrafish and plankton, particularly exciting. In the zebrafish model organism, one can actually generate transgenic fish in which specific populations of neurons that are involved with the control of movement can be visualized and studied in vivo. Such an approach is not technically possible in any mammalian system. Questions regarding the electrical and chemical properties of these neuronal populations, their connections and role in controlling movement, and how these may change over development, can be asked with the answers likely to provide a basic framework for thinking about mammalian locomotor control and development. The zebrafish has long been used as a model for developmental neurobiology and genetics and as such, the proposed studies need to be able to offer something new, the lab appears to be doing this by concentrating on in vivo recording of function in identified neuronal populations. The powerful technique of transgenic zebrafish, developed by Dr. Higashijima and colleagues, can in theory enable any protein of interest to be introduced into specific neuronal populations and further advances in understanding cellular physiology in vivo may also result from this approach. In the plankton studies, the lab is quantifying movement patterns using cameras and sophisticated image software, and then identifying and characterising the nerves and muscles that control and mediate these motor behaviours. Very little previous work has been done on plankton locomotion and the opportunity exists to use the combination of behaviour, muscle and nerve physiology to result in an almost complete understanding of the different motor behaviours and their underlying neuronal circuits, thus providing a very valuable model for locomotion and its control. As demonstrated by the above VSP studies, such basic studies can reveal unexpected applications for human medicine, although the lab

should also be vigilant for how their studies on these model organisms may have wider implications in other disciplines. Additional projects are investigating membrane Cl^- transporters and voltage dependent Na^+ channels, again using a combination of molecular, imaging and electrophysiological techniques, to study developmental and cellular localisation of these proteins and their physiological functions.

The research into model organisms such as ascidians, plankton and giant squid axons has been facilitated by the valuable NIPS facility of the marine station at Ine village, in the northern part of Kyoto prefecture. Professor Okamura also manages this research station, which is a valuable resource for all the staff at NIPS to utilize, not only for traditional electrophysiological studies on the more accessible large nerves of invertebrates, but also for combined genomic, behavioural and physiological studies that can be done in these simpler systems and can potentially result in very interesting and important discoveries.

In summary, Professor Okamura's laboratory is involved with a diverse range of exciting studies into developmental and cellular neurobiology using cutting edge molecular, imaging and electrophysiological techniques. The laboratory has produced an output over the past 5 years of very high quality. This year they have made a remarkable discovery of a novel class of VSP membrane proteins that has opened up a new field of cellular physiological research with potential real clinical and/or biotechnological benefits for humans. The staff are very dedicated and knowledgeable in their fields, and I would expect a continued, and even increased, scientific output over the next 5 years. I found it both interesting and enjoyable meeting Professor Okamura and the lab members and discussing their research. I wish them the very best of luck and hope that they work hard to achieve further scientific advances. Gambatte kudasai!

Andrew J Moorhouse, BSc PhD

Membrane Biophysics Laboratory,
School of Medical Sciences,
The University of New South Wales,
Sydney, Australia.

(和訳)

岡崎統合バイオサイエンスセンター神経分化研究部門の評価報告書
(研究室主任教授岡村教授) (2005 年 11 月)

私は、水野所長から岡崎統合バイオサイエンスセンター神経分化研究部門の外部評価報告書を書くことを依頼されました。生理学研究所は3ヶ月の招聘研究員としての滞在の間、素晴らしい厚遇にて私を受け入れてくれました。私は細胞生理学や神経科学の新しい側面について興味をもち、喜んでこの仕事を引き受けました。この報告書は私が部門長の岡村康司教授と研究室の研究員と面談した内容と発表された論文にもとづいて作成されています。私自身の研究領域は、イオンチャネルの構造と機能、とくに抑制性グリシン受容体チャネルであり、岡村教授の研究領域のいくつかと多少関係します。

岡村教授の研究室は、多くの異なり、お互いに重なり合う複数の研究領域から成っており、現在は東島助教授（ゼブラフィッシュの神経連絡とロコモーション）、岩崎助手（電位センサーおよび関連蛋白）、久木田助手（イカ巨大軸索の電位依存性チャネルの生物物理）、統合バイオサイエンスセンターの非常勤研究員である黒川博士（膜蛋白生化学）、日本学術振興会特別研究員である村田博士（電位センサーおよび関連蛋白）、中山博士（クロライド輸送体）、西野博士（無脊椎動物の運動制御）、生理研非常勤研究員の木村博士（ゼブラフィッシュの神経回路とロコモーション）、外国人招聘研究員であるトーマス・マコウマック氏（バイオインフォマティクスと膜蛋白構造機能連関）と3名の大学院生が含まれています。

岡村教授は明らかに神経発生生物学、とくに単純なモデル系を用いた細胞の興奮性とイオンチャネルに関する分野において国際的な専門家と言えます。岡村教授はこのテーマについて有名な雑誌に多くの総説を書いてきました。岡村教授は2000年に生理研の教授になり新しい山手キャンパスで研究室を始めて、このような大きな研究グループに成長させてきました。訪問したときに、私はほとんどの構成員と

会いましたが、彼らの研究への意欲、研究テーマ、親密さに感銘を受けました。

2002年以来、岡村教授のグループは12個の原著論文と4つの総説論文を発表しました。この数は大きな研究室としては必ずしも特に多い数とは言えませんが、とても重要なことに、論文は、Nature, Journal of Cell Biology、Developmental Biology や、Annual Reviews of Neuroscience、Trends in Neurosciences、Trends in Pharmacological Sciences などのトップレベルの英文誌へ発表されています。科学論文はしばしばインパクトファクターという引用回数や論文が読まれたり引用される期間を表す数字で順位付けされますが、岡村教授の論文は、IF 2以上のレベルの雑誌に少々、あとの半数はIF 5以上のレベルの高い雑誌に、もう半数はIF 10以上の極めてレベルの高い雑誌に発表されています。岡村教授は現在研究室内に優秀で忠実な研究グループをもっているため、この成果の高い質は今後も維持されるばかりか更にあがっていくものと期待しています。実際、2005年には、彼の研究室と共同研究者は、IF 5以上またはIF 10以上のカテゴリーの論文を7つも発表しています。

神経分化研究部門の現在の研究で特筆すべきものは、極めて新奇な蛋白であるVSP（膜電位感受性ホスファターゼ）の発見と解析です。細胞は通常多くの酵素を持っており、そのいくつかは他のタンパクに結合したり修飾したりするリン酸を加水分解する酵素です（ホスファターゼ）。細胞は電位依存性チャネルを使って膜電位変化に応じて孔の開閉を制御し、細胞膜を横切ってイオンの移動を起こすことで、細胞が他の神経細胞や筋細胞、分泌細胞とコミュニケーションすることが可能になっています。岡村教授のグループは、尾索類カタユレイボヤのゲノムを探索する過程で、これらの両方のタイプの蛋白の性質を示す

新しい遺伝子を同定しました。この遺伝子がコードする蛋白は膜電位を認識するためのセンサー部分を膜貫通領域として持ち、一方でチャンネルのイオン通路（ポア）の代わりにホスファターゼを有します。岡村教授のグループは様々な分子、生化学、電気生理学的な手法を用いてこの新しい蛋白の性質を完全に明らかにしました。彼らは、この分子の酵素活性が実際に膜電位変化によって制御されることを示しました。このような蛋白が発見されたのは初めてのことであり、新しくとても画期的な研究領域を開くことになります。この VSP と関連する蛋白は、細胞の電氣的活動を酵素活性に共役させる役割をもつと考えられ、細胞膜付近のホスフォイノシチドの局所の濃度を制御したり、あるいは、まだ未知の新たな膜シグナル伝達機構を提供すると考えられます。論文は、トップジャーナルである Nature (IF 32) に 2005 年 6 月に発表され、既に二つの特許を申請し、様々な領域の研究者の興味を集めています。実際、多くの主要な雑誌での紹介記事として引用されつつあります（例えば Journal of Cell Biology や Molecular Interventions や Science's STKE）し、岡村教授はこの仕事で多くの国内のシンポジウムに招待され発表しています。例えば Science's STKE では「顕著な発見」と位置づけていますし、Molecular Interventions では、この発見が「将来のエキサイティングな領域につながるだろう」と紹介されています。この新しい VSP はユウレイボヤの精子に発現しており、同様な蛋白の遺伝子がヒトを含む他の動物種にも多く存在しています。岡村教授とその仲間たちのこれからの挑戦は、膜電位信号が酵素活性に伝達される動作原理や分子機構を詳細に明らかにすること、更に生体内での実際の酵素活性の基質を同定し、VSP やヒトの相同分子の生理的役割を明らかにすること、この基礎的发现を人が恩恵を受けられるようなテクノロジーや創薬へ発展させること、などでしょう。岡村教授の研究室のメンバーとの議論を通して、VSP の動作原理についての基本的な記載や、医学や工学的な応用に向けて、進歩しつつあることがわかりました。実際、彼らは酵素の基質を直接同定するアッセイ系を導入していますし、ヒト相同遺伝子が発現するガン細胞において VSP の機能を変化させる可能性について検討していますし、また酵素活性を蛍光蛋白の動態に変換して、膜電位活動を可視化することも試みてい

ます。私はこの研究がうまくいくことを期待します。また、より高いインパクトの論文発表がなされ、興味深い結果が得られることを、望んでいます。しかし、私思うに、これは既に（VSP の発表により）世の中で活発な「ホット」な領域になってしまったので、最先端をリードするには、できるだけ共同研究も拡張しながら、集中して取り組むことが求められると思います。

もうひとつこの研究においてとても喜ばしき側面は、ホヤの幼生という人によってはあまり重要ではないと思われるかもしれない基礎研究からヒトの生理学や医学へ貢献する可能性がある新しい発見が生まれた優れた例である、という点です。私は、このモデル生物での極めて基礎的な研究が今後もサポートされるように資金援助することを、強く求めます。

新規の電位センサー蛋白は今後数年間研究室が集中して取り組むべき素晴らしい発見ですが、一方で、いくつかの面白い研究プロジェクトも研究室では進められています。私はゼブラフィッシュとプランクトンのいくつかのモデル生物での運動機能の発生生物学と制御機構がとりわけ面白いと思いました。ゼブラフィッシュのモデル系においては、マーカー分子を特定の種類のニューロンに発現させ、生きた状態で可視化して in vivo で解析することが可能です。このような手法はどの哺乳類の系でも技術的に行うことはできません。これらの神経細胞種の電気および化学的な特性、神経連絡と運動の制御における役割、これらが発生過程でのどのように変化するか、といった問題は、哺乳類の運動機能やその発達を理解する上で大枠を提供すると考えられます。ゼブラフィッシュは長い間神経発生生物学や遺伝学のモデル系として使われてきて、これらを用いた研究によりこれまでの方法とは違った目覚ましい成果が得られる必要があります。研究室では実際に同定されたニューロンの機能を in vivo で行う実験に集中することでこれを成し遂げようとしています。東島助教授らによって開発されたトランスジェニック・ゼブラフィッシュの優れた技術は、原理的にはどんな蛋白も特定の神経細胞へ導入することができ、この手法によって in vivo での状態での細胞生理現象を理解する上で、更なる発展が可能になると思われます。プランクトンの研究においては、研究室はカメラと洗練されたソフトウェアにより運動様式を定量的に

解析しており、これらの運動機能を担う筋や神経を同定し解析しています。プランクトンの運動についてはまだわかっていることは少なく、行動と神経生理学を統合して解析することで、様々な運動行動の理解とその基盤となる神経回路が詳しく理解できるようになって、それによりロコモーションとその制御のための貴重なモデル系が提供される可能性があります。上記の VSP の研究で示されたように、これらの基礎的研究は、ヒトの医学への意外な適用があるかもしれない、これらのモデル生物を用いた研究がもっと他の系での研究に色々な広い意義があることを、もっと注意深く認識するべきだと思います。他のプロジェクトとしては、クロライド輸送体や電位依存性 Na チャネルについて、分子生物学、イメージング、電気生理学の手法を組み合わせ、これらの膜蛋白の発達、細胞内局在、生理機能の解析がなされています。

ホヤ、プランクトン、イカの軸索などのモデル生物を用いた研究は京都の北部にある伊根町にある生理研の貴重な臨海実験施設によってもサポートされています。岡村教授は、全ての生理研の研究者が利用できる貴重なこの実験室を維持管理することも行っ

ています。この実験室では、無脊椎動物の大きな神経系を使った古典的な生理学実験だけではなく、ゲノム科学や行動学、生理学を単純なモデル系において組み合わせることで重要な発見に繋がる可能性があります。

以上をまとめると、岡村教授の研究室は最先端の分子、イメージング、電気生理などの手法を駆使して神経生物学の様々な素晴らしい研究を行っています。研究室からは過去 5 年間に極めて高い質の研究成果が出されています。今年に、注目すべき発見として新しい膜蛋白である VSP について成果が出されました。これにより、人が恩恵に授かれるような医学的なまた工学的な発展に繋がるような細胞生理学的研究の新しい分野が開かれるかもしれません。研究室の研究者たちは極めて忠実で分野での知識が十分であり、これから 5 年間でこれまでどおりか、あるいは、それ以上の科学研究成果が期待できます。私が岡村教授と構成員の研究者と会い議論した経験は面白く楽しいものでした。岡村教授のグループの研究がうまく発展して、更なる発展をすることを祈願します。「ガンバッテクダサイ！」

第 III 部

各研究室の本年度の活動内容

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

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。

2005 年発表論文のうち代表的な論文の内容を以下に紹介する。

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.

M 電流は比較的低い閾値 (-60 ~ -40 mV) 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。

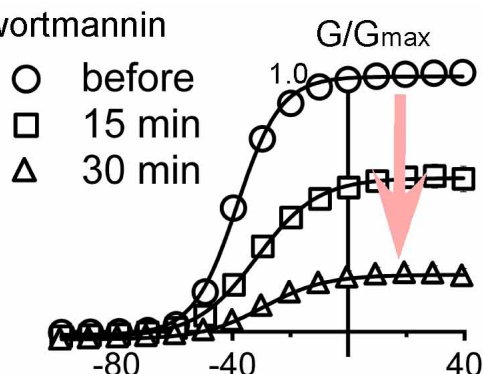
ムスカリン性アセチルコリン受容体の活性化によ

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。

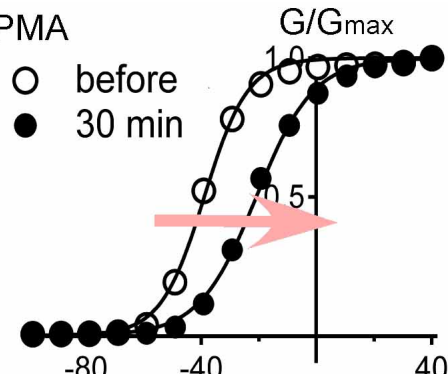
今回、我々は KCNQ チャネルとムスカリン性アセチルコリン受容体をアフリカツメガエル卵母細胞に共発現させることで M 電流を再構成し、PKC がどのようにして KCNQ/M チャネルを抑制しているかを解析した。その結果、PKC が活性化することによって KCNQ チャネルの膜電位依存性を示すカーブが約 20 mV 脱分極側にシフトすることを見出した。一方、PKC を活性化させずに PIP2 を減少させると、電流量は減少したものの、膜電位依存性を表すカーブにはほとんど影響を与えなかった。

以上から、KCNQ/M チャ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 の減少がチャネルの最大電流量を減少させるのに対し、PKC はチャネルの電位依存性を変化させることでチャネルを抑制していることが明らかになった。

+ wortmannin



+ PMA



PKC が活性化すると電位依存性 (G-V カーブ) が脱分極側にシフトする (左)。

PIP2 が減少すると最大電流量が減少するが、電位依存性 (G-V カーブ) は変化しない (右)。

1.2 分子神経生理研究部門

哺乳類神経系の発生・分化、特に神経上皮細胞（神経幹細胞）から全く機能の異なる細胞種（神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど）が分化してくる機構を研究している。近年、成人脳内にも神経幹細胞が存在し、神経細胞を再生する能力を有することが明らかとなった。この成人における神経幹細胞数の維持機構についても研究している。また、得られた新しい概念や技術は臨床研究への応用を視野に入れながら、病態の解析にも努力している。

糖蛋白質糖鎖の解析法を開発し、その生理学的意義について検討している。

発表論文紹介

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.

中枢神経系のミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトは、神経管腹側の限局した神経上皮細胞から発生する。われわれは、神経管背側からオリゴデンドロサイトの発生と分化を抑制する未知の分泌性シグナルが産生されていることを報告した。今回、この背側抑制活性の経時変化を調べ、活性変化と関連した発現パターンを示す遺伝子を検索し Wnt に着目した。マウス胎仔脊髄の組織片培養と分散培養を用いて、Wnt-3a 上清添加実験やレトロウイルスベクターを用いた Wnt カノニカル経路の異所的活性化などの gain of function、及び Wnt ノックアウトマウスの解析や Wnt アンタゴニストの添加実験など loss of function の解析を行い、神経管背側に発現している Wnt がオリゴデンドロサイトの発生を抑制することを明らかにした。これらの結果から、神経管におけるオリゴデンドロサイトの発生は、神経管腹側か

ら産生される分泌性因子 Sonic hedgehog (Shh) と、背側から産生される Wnt の両因子によって厳密に制御される機構が示唆された。

Ding L, Takebayashi H, Watanabe K, Ohtsuki T, Tanaka KF, Nabeshima Y, Chisaka O, Ikenaka K & Ono K (2005) Short-term Lineage analysis of dorsally derived Olig3 cells in the developing spinal cord. *Dev Dynamics*, 234:622-632.

Olig3 は bHLH 型転写因子で、神経管では E9.5 までにその背側端部から発現が始まる。さらに、E11.5 より脊髄腹側部にも発現が見られるようになる。その後、Olig3 発現細胞は分布を広げ、E15.5 では脊髄腹内側部と後角底部に位置するようになる。その機能や細胞系譜を解析する目的で、Olig3-LacZ ノックインマウスを相同組換えにより作製した。このマウスでは X-gal 組織化学染色により、Olig3 細胞の系譜や挙動を短期間追跡することができる。Olig3-LacZ 細胞は、E9.5 までに神経管背側部に出現する。その分布は、Olig3-mRNA を発現する領域より腹側にまで広くみられる。さらに、E10.5 では脊髄背側端部から腹側端部まで、背腹軸全長に X-gal 陽性細胞が連続して見られる。これらのことから、Olig3 系譜細胞は、脊髄発生の非常に早い時期に腹側方向への移動することが示された。また、これらの細胞は、Math1, Brn3a, Islet1/2 を発現することから、インターニューロンに分化することが示された。これに加えて、背側正中部（後正中中隔；アストログリアの一種により構成されている）にも X-gal 陽性細胞がみられることから、Olig3 系譜細胞の一部はアストログリア（のサブクラス）に分化することが明らかにされた。

1.3 細胞内代謝研究部門

細胞内代謝研究部門（客員部門）では、主として機械刺激受容時や受精時における細胞内シグナリング機構を電気生理学とライブイメージング法を用いて調べています。また近未来に機械受容と神経機能を関連づけるシーズ研究として神経ステロイドとシナプス可塑性の研究も始めています。

細胞における機械刺激受容機構の研究

主要課題の一つは、細胞メカノセンサーの代表格である機械受容チャネルの構造機能連関の解析です。現在唯一高次構造（閉構造）の判明しているバクテリア機械受容チャネルについて、まだ不明な開チャネルの試験管合成とその脂質膜への再構成に成功し、電子顕微鏡による1分子イメージングを行いました。この成果を元に、ゲーティング（開閉）のダイナミクスを分子動力学で解析中です（曾我部）。

細胞への機械刺激は伸展、ズリ応力、静水圧など多様ですが、本年度は特に伸展刺激の時間モードの違いに応じたメカノセンサーの使い分けを調べました。その結果、周期伸展刺激には機械受容チャネル（Ammann, et al, Br J Pharmacol, 2005）、持続伸展刺激にはインテグリン（Sasamoto et al., Am J Physiol (CellPhysiol), 2005）がセンサーとして働くことが分かりました。

接着性細胞は力学刺激や周囲の力学環境（基質の硬さなど）に応じて細胞骨格や接着構造を変えて最終的に形態の変化や運動を惹起します。しかしこのときの力学刺激や力学環境の感知機構は不明で、最終応答に至るシグナル機構は謎のままです。我々は、アクチン重合の調節タンパク質である zyxin の接着斑への局在が、力学環境変化に応答して最も速やかに変化することを見出しました。現在 zyxin と、細胞骨格やインテグリン関連分子との相互作用を解析しながら、形態変化や運動時におけるメカノシグナリング機構を明らかにしようとしています（平田）。

また、創傷治癒モデルにおける内皮細胞の走性運動において、足場となる基質の力学環境が重要であることを見いだしました（Tanaka et al., In “Analysis of micro- and nano-mechanisms in the activation of cell mechanosensors”, 2005）。特に基質を伸展すると細胞の移動速度が加速されると同時に細胞内のエネルギーセンサー（AMPK）が活性化することを発見し、現在、細胞接着斑、細胞内カルシウム、および細胞骨格動態のライブイメージングを組み合わせてそのシグナル機構を解析しています（毛利）。

内分泌攪乱物質の卵母細胞シグナル機構への効果

エストロゲンとエストロゲン様類似内分泌攪乱物質のビスフェノール A につのマウス未成熟卵母細胞への影響をカルシウム振動の解析を通して詳しく調べました。その結果、エストロゲン以外に内分泌攪乱物質ビスフェノール A がカルシウム振動を強く抑制することを確認し、この物質が生殖毒作用を持つことを明らかにしました（Mhori et al., Biochem Biophys Res Comm, 2005）。

神経ステロイドとシナプス可塑性

近年種々のステロイドホルモンが中枢で合成され、様々な機能を発揮することが分ってきました。特に学習記憶の急性促進やベータアミロイド障害の軽減効果が注目を集めていますが、その分子・シナプス機構は不明です。我々は、海馬スライス標本を用いて、PREGS や DHEAS などの代表的神経ステロイドがニコチン受容体やグルタミン酸受容体に作用して、急性に EPSP の増強やシナプス可塑性（LTP）の促進を引き起こすことを見いだしました（Chen et al., J Neurophysiol 2005; Neuropharmacol, 2005a, 2005b）。特に LTP への急性効果は、スパインの急性形態変化を惹起している可能性が高く、今後細胞力覚とシナプス可塑性を関連づける有望なシーズ研究になることが期待できます。

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

2005 年も、海馬錐体細胞シナプスの 2 光子グルタミン酸法による研究と、分泌細胞における開口放出の 2 光子励起蛍光画像法による研究を主に推進し、以下にあるような研究成果を得た。

海馬錐体細胞スパインの研究

大脳神経細胞の樹状突起のスパインは頭も首もきわめて多様で、同じ形のスパインを見出すことは困難な程である。これまで、筆者らのグループはスパイン頭部の大きさはシナプス結合強度を決め、その大きさは結合強度の変化に伴って速く変わることを明らかにしてきた。今回、2 光子励起法でケイジドグルタミン酸を活性化して単一スパインを刺激しながら、スパインのカルシウム上昇を測定することにより、スパインの首の多様性がグルタミン酸受容体を通して流入したカルシウムの動態に強く影響することを明らかにした。小さなスパインの首は細い傾向があるので、単一スパインに局限した高いカルシウム濃度上昇が作りやすく、このため独立した長期増強 (LTP)、即ち、頭部増大の好発部位となる。一方、大きなスパインは首が太い傾向があるので、カルシウムは樹状突起に広がりやすく、濃度上昇は小さい。このことが、大きなスパインが長期増強を起こし難く、形態安定であることを説明するかもしれない。この様にスパインの頭と首は、それぞれ、シナプスの結合強度とその安定性を決める重要な因子と考えられる。これらの結果をまとめて Noguchi J et al

(2005) Neuron 46: 609-622 に報告した。

2 光子励起法による開口放出の研究

カルシウム依存性開口放出は神経・分泌細胞の機能の基本であるが、その分子細胞機構の解明は難航を極めている。関係する分子がわかってきても事態は改善されていない。その理由の一つは、開口放出過程は基本的に多数の分子や細胞構造を巻き込む形態過程であり、そのサブミクロンからナノの形態過程を直接的動的に観測する手法が乏しいことによる。我々はこの様な状況の打開に向けて 2 光子励起法の運用を試みている。本年度は 2 光子励起法の同時多重染色性を利用した、開口放出小胞直径のナノメータ測定法を開発し、TEPIQ (Two-photon Extracellular Polar-tracer Imaging-based Quantification) 法と命名した。この方法によって、直径が 55 nm, 100 nm, 220 nm, 350 nm の小胞の大きさを推定し、これらが電子顕微鏡的な大きさとほぼ対応することを確認した。この方法論を用いて、分泌細胞における開口放出では小胞の事前のドッキングは必要でないこと、事前のドッキングは開口放出の準備状態というより、逐次開口放出の準備状態と考えられることを明らかにし、Kasai H et al. (2005) J Physiol 568:891-903、Kishimoto T et al. (2005) J Physiol 568:905-915、Liu T-T et al. (2005) J Physiol 568:917-929 の三連報に報告した。

2.2 機能協関研究部門

私達の部門は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細胞種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、チャンネル、トランスポーター、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研究している。2005年度は、主として次の3研究課題に取り組んだ。

1) 「細胞容積調節の分子メカニズムと容積感受性アニオンチャンネル」

細胞はその容積を正常に維持する能力を持ち、膨張後の調節はRegulatory Volume Decrease (RVD)、縮小後の調節はRegulatory Volume Increase (RVI)と呼ばれる。これらのメカニズムには種々のチャンネルやトランスポーターやレセプターの働きが関与する。RVDをもたらすのに必要な細胞内からのクロライド流出には、殆どの細胞で容積感受性外向整流性(VSOR)アニオンチャンネルが関与する。本年度は、マウス大脳皮質ニューロンもRVDを示し、この場合にもVSORアニオンチャンネルが関与することをはじめて確認した(Inoue et al. 2005 Eur J Neurosci)。

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で不明であったが、ヒト上皮Intestine 407細胞においてAQP3水チャンネルがRVDを最終的に達成させる水移動ルートを与えることを明らかにした(Kida et al. 2005 J Membrane Biol)。

2) 「アポトーシス及び虚血性細胞死の誘導メカニズム」

細胞容積調節の破綻は細胞死の誘導に深く関与し、アポトーシスの初期過程に伴われる持続性の容積縮小はApoptotic Volume Decrease (AVD)、ネクローシスに伴われる持続性膨張はNecrotic Volume Increase (NVI)と呼ばれ、これらのメカニズムにも種々のチャンネルやトランスポーターが関与する。AVDを実現する細胞外Cl⁻流出を担うアニオンチャンネルはVSORアニオンチャンネルそのものであり、ミトコンドリア仲介性アポトーシス刺激の場合にはその活性化シグナルは活性酸素種(ROS)であることを昨年度までに明らかにした。本年度は、マウス初代培

養心室筋細胞の虚血・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た(Wang et al. 2005 Cell Physiol Biochem)。

ネクローシス時には細胞内ATP濃度が著しく減少することはよく知られているが、アポトーシス時におけるその変化は未知であった。そこで、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であるスタウロsporin、デスレセプター刺激を介するTNF α 、核クロマチン刺激を介するエトポシド、これら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 et al. 2005 Cell Death Differ)。

3) 「ストレスシグナル伝達とATP放出性アニオンチャンネル」

ストレス時に細胞から放出されたATPが細胞間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キソサイトーシス性のものとそうでないものがあるが、後者へのアニオンチャンネル(特にマキシアニオンチャンネル)の関与が最近証明されている(Sabirov & Okada 2005 Purinergic Signalling: Review)。このATP放出性マキシ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いる。私達は、VDAC1ノックアウトマウスとVDAC3ノックアウトマウスとVDAC1/3ダブルノックアウトマウス由来の線維芽細胞や、それにVDAC2遺伝子サイレンシングさせた細胞を用いてマキシアニオンチャンネル活性や、ATP放出能を比較したところ、それらのいずれにも大きな差は認められなかった。それゆえVDAC1、2、3ともマキシアニオンチャンネルの分子実体ではないことが明らかとなった(Sabirov et al. 2005 J Biol Chem)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象としている。主に無麻酔のサルの視覚野からニューロン活動を記録し、ニューロンの刺激選択性や、異なる種類の刺激への反応の分布を調べることで、視覚情報の脳内表現を明らかにすることを試みると共に、さまざまな行動課題時のニューロン活動を分析することにより、それらの視覚情報が知覚や行動にどのように関係しているかを調べている。具体的な課題として (1) 初期視覚野における輪郭とその折れ曲がりの表現、(2) 選択的注意による視覚および眼球運動関連領域ニューロン活動の変容、(3) 大脳皮質における情報の補完の仕組み、(4) 下側頭皮質における色情報の表現、などに関する研究を行った。

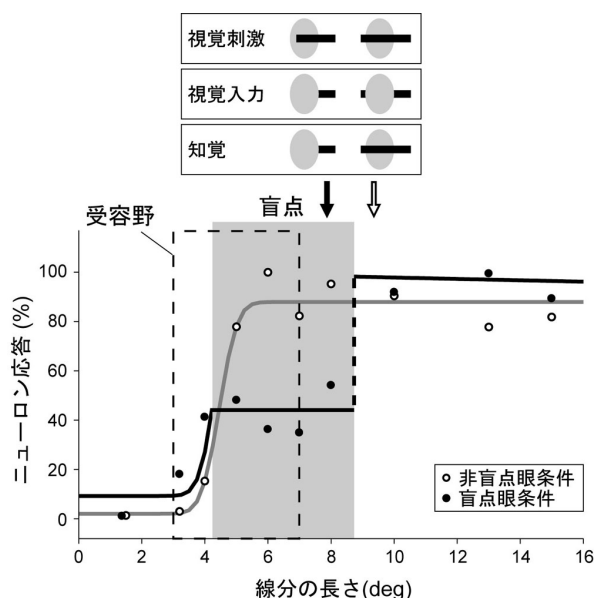
2005 年に上記の (3) について発表した論文を紹介する。

Matsumoto M & Komatsu H (2005) Neural responses in the macaque V1 to bar stimuli with various length presented on the blind spot. *J Neurophysiol*, 93:2374-2387.

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) が盲点における補完に関わっているかどうかを調べた。サルの V1 の盲点に対応する視野の場所を表現している領域か

らニューロン活動を記録し、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 のニューロンが図に示したように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。図は盲点付近にさまざまな長さの線分刺激を 2 種類の単眼条件 (盲点眼条件および非盲点眼条件) で呈示した時の V1 ニューロンの活動例を示している。黒の矢印で示した長さでは線分の一端は盲点内に入っているおり、白抜きの矢印で示した長さでは線分の端が盲点の外に出ている。両者では網膜への視覚入力の変化はわずかであるが、白抜きの矢印のところでは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。これら二つの条件でのニューロンの応答を比較すると、盲点眼条件において活動が非連続的に増加していることがわかった。このような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。



3.2 神経シグナル研究部門

従来われわれのグループでは、分子生物学と細胞レベルの電気生理学を中心とした研究を進めてきたが、最近スタッフのほとんど全員が入れ替わったのを契機に、研究テーマをよりシステム側に設定し、局所神経回路機能の研究を主な研究対象としている。研究は比較的順調に進捗し、予想を上回る興味ある実験結果も得ているが、残念ながら論文発表に関してはいずれも改稿中もしくは再投稿中である。2年続けて研究室の主要テーマに関する論文を発表できなかったことは、重大な問題であると認識している。

神経回路の研究に向かう契機となった Ca^{2+} チャネル変異マウスの解析では、小脳失調症の新たな変異系統である rocker の解析を進めている。発現系や急性単離神経細胞を用いたチャネルの機能解析から、rocker 変異の影響は軽度であることが知られているが、平行線維からプルキンエ細胞への興奮性入力は著明に減少している。これまでのいろいろな測定の結果からはシナプス前側には異常は見だされておらず、樹状突起進展の異常などシナプス後側の異常を網羅的に検索している。

視床と大脳皮質の関係では、皮質視床シナプスにおけるカイニン酸受容体のシナプス前性機構に着目し、皮質視床シナプスの興奮-抑制の調節機構を検討している。グルタミン酸受容体の一種であるカイニン酸受容体は、皮質視床シナプスのシナプス前、シナプス後の両方に発現しているが、その機能的な解析は十分に行われていない。視床投射細胞だけではなく、網様体細胞へのシナプスとも比較を行っていく予定である。

近年、神経細胞とグリアの機能的連関が多く報告されるようになってきている。小脳登上線維の興奮性伝達物質が、籠細胞終末の AMPA 型グルタミン酸受容体を活性化することにより、籠細胞 - プルキンエ細胞間の GABA 作動性シナプス伝達を抑制することを報告したが、この異シナプス間クロストークに神経細胞およびグリアのグルタミン酸輸送体が及ぼす影響を検討している。

Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ

II (CaMKII) α サブユニット 遺伝子改変 (K42R) マウスを作成し、その脳機能解析を行いつつある。このマウス脳では、CaMKII 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おり、シナプス可塑性との関連が示唆される mRNA の樹状突起への局在も保たれていた。生後 10 週前後での死亡率が高く、また、一部のマウスに自然発症のけいれんが認められ、薬剤誘発けいれんによる死亡率も高かったことから、神経活動の調節に異常を来している可能性が高いと考えられ、さら解析を行う予定である。

本年度の大きな進歩の一つは、ダイナミッククランプを用いたシステムの構築である。複数 (~4 個) の神経細胞からの同時記録を行うとともに、神経細胞間のシナプス連絡をダイナミッククランプによる人工シナプスに置き換える。シナプス連絡の配線パターンをプログラム上で自由に書き換えることができるため、いろいろな配線パターンで神経細胞群の活動がどの様になるかを検討することができる。われわれは、比較的単一のシナプス入力が大きな影響力を持つシステムとして、視床の神経回路に注目し、シナプス配線のパターンが同期スパイクの発生にどのように関わるかを検討中である。

これらの実験でわれわれが特に留意したことは、出来るだけ実際のシナプス後電流、電位シナプス後電位、発火パターンを再現できるように、基本的なデータを取得し、それらに可能な限り近い現象が得られるようにパラメータを設定したことである。このような人工回路を用いた実験は、ともすると現実からかけ離れたものとなる傾向があるが、このシステムでの実験は、そのような問題を最小限に抑えられていると考えている。わが国ではダイナミッククランプを用いた実験系の報告はほとんど行われていないが、いろいろな条件を設定できるので、細胞レベルの実験とシステムレベルの実験あるいは理論的なアプローチとの橋渡しをすることが出来るのではないかと期待している。

4 統合生理研究系

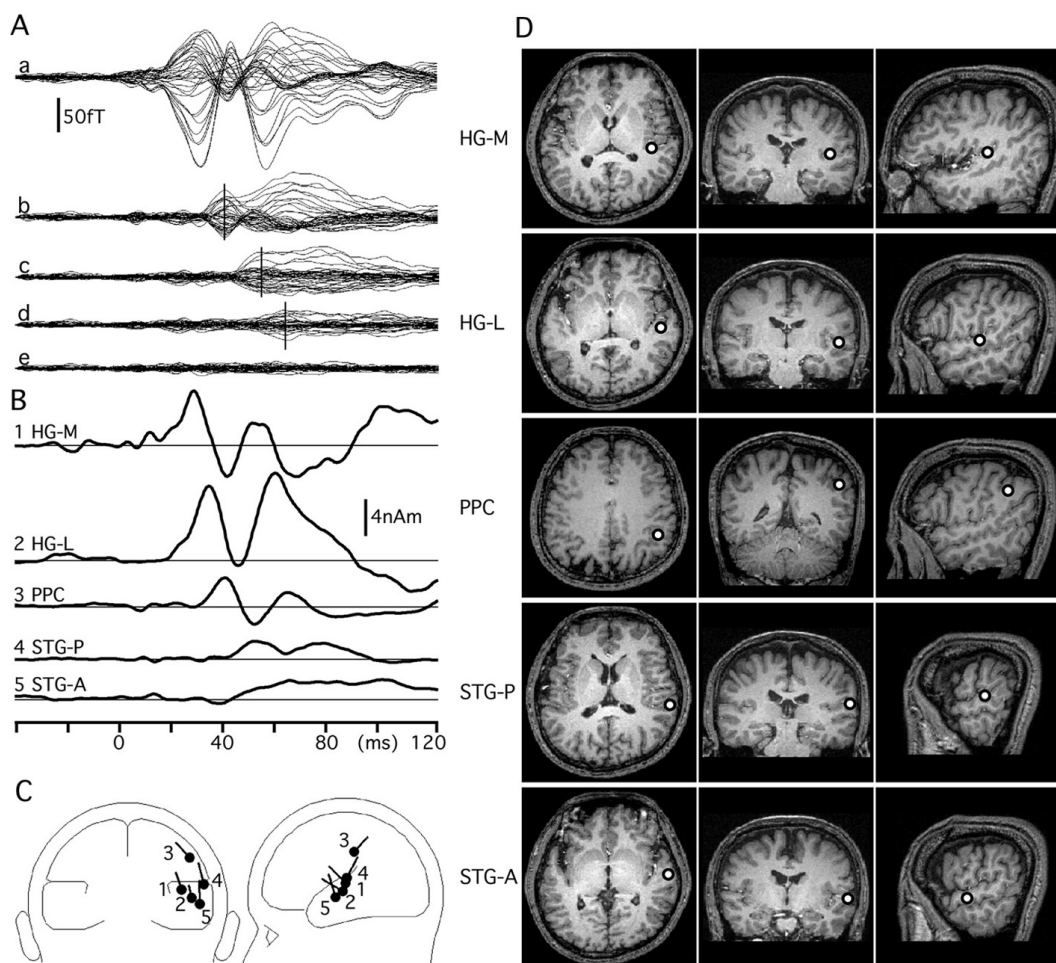
4.1 感覚運動調節研究部門

2005 年もこれまでと同様に「脳波 (EEG)、脳磁図 (MEG)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) などの非侵襲的機能検査法を用いた人間の脳機能の解明」を行っている。現在の研究員は 20 名を超え、研究内容は、各種 (視覚、聴覚、体性感覚、痛覚など) 刺激による誘発脳波、脳磁図が中心であるが、徐々に背景脳波、脳磁図の解析や fMRI、経頭蓋的磁気刺激 (TMS) を用いた研究も増加している。

2005 年に発表した代表的論文を紹介する。

Inui K, Okamoto H, Miki K, Gunji A, Kakigi R Serial and parallel processing in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. *Cerebral Cortex* (in press).

脳磁図を用いてヒトの聴覚認知、特に時間的情報伝達機構を詳細に検討した。クリック音刺激に対して初期 (刺激後 50 ミリ秒以内) には 6 箇所部位が時間的に重複しながら活動する事が明らかとなった。Heschl 回 (第 1 次聴覚野) 内側 (刺激後 17.1 ミリ秒後に活動開始) と外側 (21.2 ミリ秒)、後頭頂葉 (25.3 ミリ秒)、上側頭葉後部 (26.2 ミリ秒) と内側 (30.9 ミリ秒)、側頭平面 (Planum temporale) (47.6 ミリ秒) に活動が見られ、複数の部位が順にあるいは並行して活動することを世界で初めて明らかにした。この結果は、側頭葉上縁において内側-外側軸にそって聴覚認知に関する情報が伝達され、さらに、前後軸においても並行する別の情報伝達の流れが存在する事を示唆する結果であった。



HG, Heschl's gyrus; PPC, posterior parietal cortex; STG, superior temporal gyrus.

4.2 生体システム研究部門

本研究部門は、「随意運動の脳内機序の解明」を主要な課題として、大脳皮質・大脳基底核・小脳・脳幹などを中心に、手指を精緻に動かすような随意性の高い運動から、歩行や咀嚼のように半ば自動化されたものまで、幅広い運動の脳内機構について、包括的に明らかにするという目的で、主に霊長類を用いた神経生理学的手法、あるいは神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせる研究を行っている。また、2005年から様々な疾患モデルを扱えるという利点を生かして、げっ歯類を用いた神経生理学の実験も始めつつある。

2005年に発表した論文のうち2編を紹介する。

Kita H, Tachibana Y, Nambu A & Chiken S (2005) Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci*, 25: 8611-8619.

大脳基底核のうち視床下核 (STN) は、淡蒼球外節 (GPe) と淡蒼球内節 (GPi) に興奮性投射をしている。また、GPe は GPi に抑制性投射をしているので、GPi は STN から単シナプス性の興奮性の影響と、GPe を介した2シナプス性の抑制性の影響を受けていることになる。霊長類を用いて実験を行ったところ、STN の単発刺激では GPe と GPi の両者に興奮とそれに続く抑制が観察された。STN の刺激を連続刺激に変えると GPe では興奮性応答が主になり、これは GPe の局所にグルタミン酸受容体の拮抗薬を注入することによりブロックされた。一方、STN の連続刺激は GPi に主に抑制性の反応をもたらした。この抑制性応答は GPi の局所に GABA 受容体の拮抗薬や、GPe にグルタミン酸受容体拮抗薬を注入することにより消失したことから、STN-

GPe-GPi 路を介していると考えられる。以上の結果は STN 連続刺激の際には、STN-GPe-GPi 路による抑制性の影響が STN-GPi 路による興奮性の影響に打ち勝ち、その結果、GPi が抑制されることを示している。近年、パーキンソン病などの治療法として、STN の連続電気刺激が用いられているが (脳深部刺激療法)、このような現象は、その作用機序を説明しているのかもしれない。

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* (in press)

パーキンソン病の際、視床下核から淡蒼球へのグルタミン酸作動性投射の活動性が亢進する事が、症状の発現に重要な役割を果たすと考えられている。本研究においては、霊長類を用いてパーキンソン病の際の代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluRs) の活性について調べた。MPTP を投与して作成したパーキンソン病モデル動物においては、mGluRs のうち mGluR1 α の発現のみが淡蒼球外節・内節で減少していた。さらに、この機能を調べるために、mGluR1 の作動薬を正常な霊長類の淡蒼球ニューロンに作用させたところ興奮性作用を示し、逆に拮抗薬を投与すると抑制されることがわかった。さらに、パーキンソン病モデル動物においては、このような薬物の作用が減弱していることが示された。以上の結果は、パーキンソン病では淡蒼球における代謝調節型グルタミン酸受容体の発現が減少し、これは視床下核-淡蒼球投射の過剰興奮に対する代償作用を担っている可能性を示唆する。

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

脳形態解析部門では、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や動態を電気生理学的方法と電子顕微鏡レベルでの免疫標識法などによって定量的に明らかにし、神経伝達調節メカニズムを追及してきた。特に最近 SDS 凍結切断レプリカ法を導入し、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、2005年度は AMPA 型グルタミン酸受容体の単一シナプスでの数と密度を決定し、NMDA 型グルタミン酸受容体のシナプス密度が左右の海馬錐体細胞選択的に非対称であることを報告した。また凍結切断レプリカ上でシナプス前終末や各種グリアを同定する方法を開発し、今後は受容体の定量的解析を伝達物質放出部位や各種のグリア細胞膜に広げることが可能となった。GABA 受容体については、GABAA 受容体の定量的解析が進み、GABAB 受容体については、GIRK チャネルとの興奮性シナプス周囲に特異的な共存が明らかになった。また梶山助教授は大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。具体的な研究内容をいくつか列挙する。

1) 小脳単一シナプスにおける AMPA 型受容体数と密度

AMPA 型グルタミン酸受容体は興奮性シナプスの速い神経伝達を担う主な受容体であるが、単一シナプスにおけるその数と密度が正確に測定された例はなかった。我々は生後3日小脳苔状線維シナプスにおいて、2光子顕微鏡と caged glutamate を用いた単一シナプスでの non-fluctuation analysis、連続超薄切片法、定量的 SDS-FRL 法を組み合わせ、AMPA 型受容体数と密度を決定した (Tanaka et al. J. Neurosci., 2005)。この種のシナプスでは AMPA 型受容体チャンネル数はシナプス面積に比例し一定の密度 (平方ミクロンあたり約 1,000 個) を示した。これに対し、レプリカ上の金標識もほぼ同数が認められ、この標識法が金粒子一個あたり機能的チャン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、in vivo での電子顕微鏡的な分子動態の解析が今後進展することが期待される。なお本研究は、生理研の河西教授との共同研究である。

2) NMDA 型グルタミン酸受容体の錐体細胞シナプス特異的左右差

我々は NMDA 受容体サブユニット $\epsilon 2$ /NR2B が、左右の海馬で非対称に配置されていることを、九州大学の伊藤助教授との共同研究で明らかにしたが、今回は $\epsilon 1$ /NR2A ノックアウト動物と postembedding 法を用いて、この非対称性が錐体細胞のみにみとめられ、介在細胞にはないことを明らかにした (Wu et al., J. Neurosci. 2005)。NR2A ノックアウトでは、NR2B の非対称配置に伴って、シナプスの NMDA 成分が左右で異なっており、これが長期増強現象の左右差を生じさせていた。この動物は NR2B の左右差が海馬における情報処理や動物の行動にとってどのような意味があるのかを調べるために有用であると考えられる。

3) 伝達物質放出関連蛋白質の分布

神経細胞の軸索終末には伝達物質を放出する active zone と呼ばれる特殊化した細胞膜ドメインがある。active zone には tSNARE や CAZ 蛋白などの伝達物質放出関連蛋白質が存在すると考えられているが、それらの電子顕微鏡的な局在や密度分布は十分明らかにされていなかった。我々は定量的な SDS-FRL 法によって tSNARE の SNAP25 や syntaxin、CAZ protein の CAST や bassoon の局在を軸索や軸索終末で調べた。CAST が active zone に周辺の数百倍におよぶ高密度で集積しているのに比べ、SNAP25 や syntaxin の active zone の密度は周辺の細胞膜と同程度であり、軸索の細胞膜にも広範に分布していた (Hagiwara et al., J. Comp. Neurol. 2005)。これらの結果は、active zone における細胞膜の特殊化には CAZ 蛋白の方が関与していることを示唆している。このほか小胞性グルタミン酸トランスポーターや GABA トランスポーターが軸索終

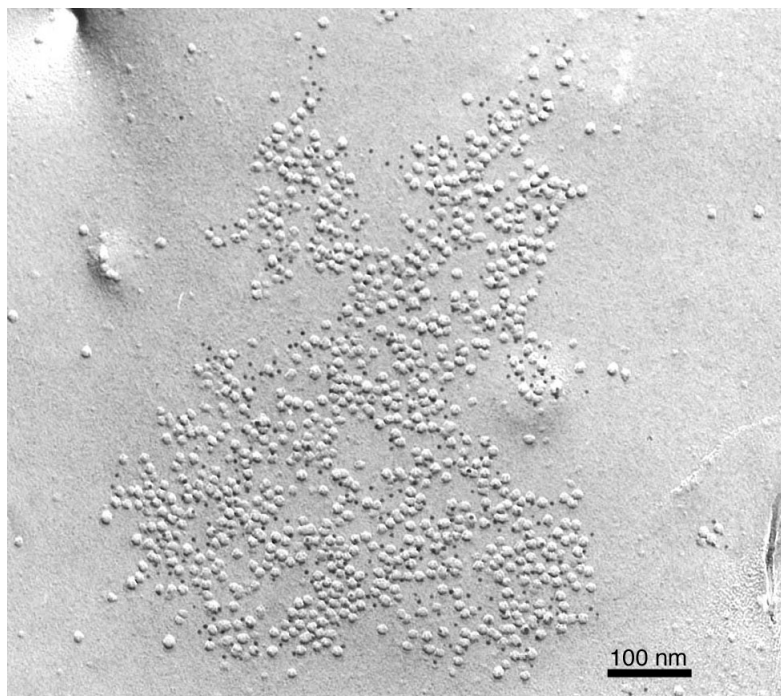
末の細胞膜に観察され、レプリカ標本における終末の同定に有用であることが明らかになった。

4) 前脳基底核のシナプス伝達機構

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。現在アセチルコリン性ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構の生後発達変化につき、ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ、電気生理学的解析、形態学的解析を行なっている。

5) 神経幹細胞移植によるシナプス再構築

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大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。大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胎生 10.5 日目ラットを摘出し、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。



生後 3 日の小脳登上線維－ブルキンエ細胞シナプスの 2 次元レプリカ像。
膜内粒子の密集が観察され、その上に AMPA 型グルタミン酸受容体の
金粒子標識が多数みとめられる。

5.2 大脳神経回路論研究部門

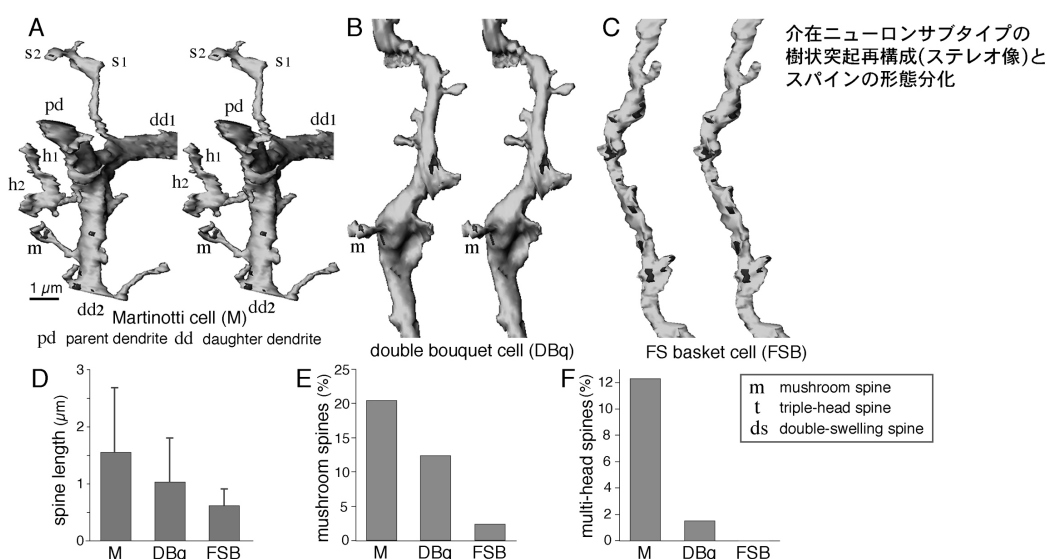
大脳機能を支える局所神経回路の構成を調べることが目標にし、これまでに前頭皮質や線条体の介在ニューロンのタイプを、軸索投射・発火・物質発現のパターンから同定してきた。これからは、同定してきた構成要素（投射・介在ニューロンサブタイプ）から皮質回路がどのような原則で組み上げられているかを明らかにすることを目指している。

皮質介在ニューロンに関しては、その構成に関する考え方は統一されていなかったため、皮質介在ニューロンの発火様式・形態パラメーターから客観的同定を行い、昨年度はこれに基づき、その軸索・神経終末の表現型を定量化した。今年度は、引き続き同定した介在ニューロンの樹状突起分枝様式、スパイン形成パターンをサブタイプごとに比較解析した（“Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells” Cereb Cortex in press）。

樹状突起分岐間隔、スパイン間隔、終末分枝長は、指数分布していた。多くのスパインで、電子顕微鏡でシナプス入力があることを確認できた。スパインは、細胞体から 50 ミクロンまでは少なく、それより遠位では一様に分布していた。終末分枝長は、平均で樹状突起分岐間隔より長く、特に FS バスケット細胞で顕著であった。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、平均スパイン密度を使って、非錐体細胞をわけると、樹状突起パターンが大きく 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、スパイン密度が高い。

以上のように、サブタイプごとにスパイン密度が異なるが、スパイン自身の形態もサブタイプ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 バスケット細胞のスパインを比較すると、その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スパインは長く、ヘッドがネックより大きいマッシュルームタイプの割合が高い。複数のヘッドをもつスパインもマルティノッティ細胞で多くみられた。スパイン密度・形態と樹状突起分枝パターンが関連することから、サブタイプごとに特有の入力様式があると考えられる。これに続いて、サブタイプごとに樹状突起の局所形態、シナプス密度の定量化を行い、介在ニューロンの構造・多様性の理解を進めたい。また、皮質出力ニューロンに関しては、線条体・前頭皮質回路の理解にとって重要な、線条体へ投射する錐体細胞（皮質線条体ニューロン）を蛍光逆行性色素で同定して、その形態的サブタイプを定量的に同定した。今後は、皮質ニューロン間の結合特性を上記のサブタイプ同定に基づき進めたい。



5.3 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、感性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している。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。

2005 年に発表した論文のうち代表的な 2 編を紹介する。

Tanabe HC, Honda M & Sadato N (2005) Functionally segregated neural substrates for arbitrary audiovisual paired-association learning. *J Neurosci*, 25:6409-6418.

記憶は脳内に分散された形で貯蔵されていると考えられているが、それがどのように形成され表現されるのかはまだ分かっていない。本研究では聴覚-視覚刺激対連合学習中の脳活動変化を、機能的 MRI を用いて計測した。脳の場所によって、また 1 試行内の時間によって学習の効果が異なることが考えられたので、全脳において学習に伴う MR 信号の増減を網羅的にとらえる方法を開発し解析を行った。解析の結果、刺激対の連合形成に上側頭溝が関与すること、形成された異種感覚刺激の連合記憶は多感覚領

域（後頭-側頭接合部・海馬傍回）と単感覚領域（一般に視覚野あるいは聴覚野とよばれる領域）を含むネットワークとして表現されていることが示唆された。これらのネットワークは、課題遂行のために必要なワーキングメモリーおよびボタン押しの準備に関わる前頭頭頂ネットワークとは異なることも明らかとなった。

Aramaki Y, Honda M, Okada T & Sadato N (2005) Neural Correlates of the Spontaneous Phase Transition during Bimanual Coordination. *Cereb Cortex* (in press).

両手指の反復運動は左右鏡像になりやすい傾向がある。運動頻度を上昇させると、非対称運動はより不安定になり、安定な鏡像運動にする（相転移）が、その逆は起こりにくい。この相転移の際に、左右の手をそれぞれ独立に制御する信号の間での混信（crosstalk）が顕著になっていると予想されるが、これを担う神経基盤は不明であった。どの領域において相転移における混信が起こっているかを調べるため、機能的 MRI 実験を行った。その結果相転移に関係する脳皮質領域は前頭葉から頭頂葉にかけて、脳梁を含めて広範に観察されたが、両手運動を遂行する領域とは別の領域であった。特に、前頭前野、運動前野、頭頂葉においては、相転移関連活動は右半球優位であった。このことから相転移における皮質レベルでの crosstalk は一次運動野より“上流”で脳梁を介した非対称的な半球間相互作用により起こるものと考えられた。

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

当研究部門では、眼球のサッケード運動系や腕と手指の観察を通じて、認知と行動を制御する脳機能の神経回路その損傷後の機能代償機構について解析を進めている。具体的には、眼球サッケード運動系については、

1. げっ歯類上丘の局所神経回路の解析
2. マウスのサッケード運動系を用いた脳幹サッケード生成回路の分子基盤
3. 一次視覚野損傷サルの残存視覚機能の解析を通じた膝状体視覚経路の機能解明

腕と手指の運動系については、

1. 霊長類における皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構
2. 霊長類の上肢運動遂行時の感覚入力 of 制御機構

を対象として研究を進めている。平成 17 年度の主な研究成果として以下 2 件の成果を紹介する。

Watanabe M, Kobayashi Y, Inoue Y & Isa T (2005) Effects of local nicotinic activation of the superior colliculus on saccades in monkeys. *J Neurophysiol*, 93:519-534.

眼球のサッケードは視空間の中で注意を引く刺激に対して視線を移動させる運動である。これまでのヒトの心理実験などから、「近接する刺激同士は促進しあい、離れた刺激同士は抑制しあう」という機構が存在することが知られている。このような機構が起きる部位の有力な候補のひとつはサッケード運動のベクトルについての秩序だったマップが存在している中脳の上丘である。そこで本研究では、上丘中間層に局所的にニコチンを注入してその部位の神経細胞の活動を一時的に上昇させたときに、その部位から離れた部位が制御するベクトルのサッケードに対する影響を解析した。

その結果、ニコチンの局所注入はその部位が制御するサッケードの反応時間を顕著に短縮させる。ま

たその部位と近い方向へのサッケードの反応時間も短縮させる。またサッケードの軌道も注入部位へのサッケードの方向に湾曲することが観察された。しかし、注入部位から離れた部位へのサッケードについては反応時間、軌道ともに変化が見られなかった。以上の結果により上丘内の抑制は少なくともサッケードの開始や軌道の生成に影響を与えるほどには強くないことが明らかになった。

Endo T, Yanagawa Y, Obata K & Isa T (2005) Nicotinic acetylcholine receptor subtypes involved in facilitation of GABAergic inhibition in mouse superficial superior colliculus. *J Neurophysiol*, 94:3893-3902.

様々な感覚刺激に対して眼球や頭部、視線を向ける指向運動を制御する要となる中枢である上丘の浅層 (sSC) は中脳の二丘傍核 (parabigeminal nucleus; PBN) よりコリン作動性投射を受ける。本研究では、GABA ニューロンが GFP の蛍光を発する GAD67-GFP knock in mouse の上丘スライス標本において GABA 作動性ニューロンと非 GABA 作動性ニューロンからホールセル記録を行い、アセチルコリン (ACh) 1 mM の投与に対する効果を解析した。

ACh 投与は GABA 作動性抑制ニューロンにおいては、 $\alpha 7$ 型受容体による速い成分と $\alpha 3\beta 2$ 型受容体による遅い成分から成る内向き電流を誘発した。それに対して非 GABA 作動性ニューロンにおいては、ACh によって活性化された GABA ニューロンからの GABA の放出によって誘発される外向き電流を誘発した。特にこの GABA 放出の促進はシナプス前樹状突起に存在する $\alpha 7$, $\alpha 3\beta 2$ 型受容体が活性化されたことによると考えられる。

上丘浅層の GABA 作動性ニューロンは広い範囲に樹状突起を有する水平細胞であるので、このような ACh による GABA 作動性シナプス伝達の促進は側方抑制の増強による視覚信号のコントラストの増強作用があると推測される。

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門の設立から2年が経過し、ようやく基本研究体制が確立しつつある。平成17年9月に助教授であった帳一成が母国韓国の慶北国立大学に助教授として転出した。研究成果も徐々にではあるが出つつあり、今後順次、発表して行く予定である。

発達期および障害回復期における神経回路の再編成を主な研究テーマにしている。特に抑制性回路やGABA応答の可塑的变化を中心として電気生理学的手法および分子生物学的手法を用いて研究を展開している。その中で、GABA作用を決定する重要因子として細胞内クロール濃度の調節機構にも着目して研究を行なっている。

研究テーマの一つである脳障害の作成のため、クリプトン/YAGレーザーによる脳虚血作成法を導入した。この技術によりマウスでは開頭せずに任意の脳部位の虚血と再還流モデルを作成することが出来る。試行錯誤を繰り返した結果、現在安定した大脳皮質虚血モデルを作ることに成功している。今後このモデル動物を使って、障害/回復に伴う回路再編の研究を多角的に進めて行く予定である。

抑制性神経回路の発達可塑性：

神経終末の伝達物質のスイッチングの意義の解明：聴覚中経路核である外側上オリブ核(LSO)に inputs する伝達物質が幼若期のGABAから次第にグリシンへ発達スイッチことを報告したが、未熟期におけるGABAで必然性に関して、代謝型GABA_B受容体の発達変化をに注目している。幼若期にはLSO細胞および inputs する神経終末にGABA_B受容体が発現/機能しているが、聴覚発生前後から急速にGABA_B受容体の発現/機能が消失することが判明した。現在、GABA_Bノックアウト動物等を用いて伝達物質スイッチングのメカニズムを検討している。

神経細胞内クロールイオン濃度調節機構の解明：

未熟期および急性障害後にはクロールイオンくみ

出し分子であるK⁺-Cl⁻共役担体(KCC2)が低発現であるため細胞内Cl⁻濃度は高く、GABAは脱分極(しばしば興奮性)作用を示す。しかし、KCC2の機能発現に関する現在の論点は、発現変化とGABA機能変化が一致しないため、KCC2の機能制御機構系の存在を明らかにすることである。この観点で検討した結果、急性神経細胞障害により、分単位のKCC2脱リン酸化と細胞膜における脱局在化により機能消失が起こり、時間単位で蛋白発現自体が消失することが判明した。また、KCC2のC末端付近のチロシンリン酸化部位を置換すると細胞膜でのclusteringが起こらずイオン共役担体としての機能も消失することが判明しつつある。また、C末端付近のdeletion mutantを作成した結果、KCC2との結合する機能分子の存在が示唆され、探索を行なっている。

Koga H, Ishibashi H, Shimada H, Jang I-S, Nakamura T & Nabekura J (2005) activation of presynaptic GABA_A receptors increases spontaneous glutamate release onto noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus. Brain Research, 1046:24-31.

神経細胞において細胞内Cl⁻濃度分布に多様性があり、その機能的意義の解明に注目が集められている。青班核ノルアドレナリン細胞に inputs するグルタミン酸作動性終末のGABA_A受容体を活性化するとグルタミン酸の放出増強が観察される。これはGABA_A受容体Cl⁻チャネル活性化と、引き続く膜電位依存性カルシウムチャネルの活性化による放出増強である。このGABA_A受容体Cl⁻チャネル活性化による終末の脱分極は陽イオン-Cl⁻共役担体の一つであるNKCCによって神経終末内のCl⁻濃度が高く保たれていることに起因していることが判明した。GABAによるノルアドレナリン細胞の活動制御の一つのメカニズムと考えられる。

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

当部門は2003年11月に発足した。本年度4月に李研究員が、7月より鈴木特任助手が着任し、ようやく研究体制が整備されてきた。当部門では、生体恒常性維持に関わる視床下部の調節機能、レプチンやアディポネクチンなどのホルモン作用に焦点を当て研究を展開している。以下に主たる研究内容をあげる。

(1) 糖・脂質代謝に及ぼす視床下部-交感神経系の調節作用

私どもは、脂肪細胞分泌ホルモン・レプチンが視床下部に作用を及ぼした後、交感神経を介し骨格筋などエネルギー消費器官においてグルコース・脂肪の利用を促進することを報告してきた。最近、このような効果が視床下部神経ペプチド・オレキシンによっても起こることを見いだした。現在、アドレナリン β 受容体ノックアウトマウスを用いてその分子機構を解析している。

(2) 視床下部 AMP キナーゼによるエネルギー代謝調節機構

私どもは2004年春、視床下部 AMP キナーゼが、レプチンやグルコースなどによる細胞内シグナル分子として摂食行動に調節作用を及ぼすことを明らかにした。現在私どもは、エネルギー代謝への調節作用をより明らかにする目的で、レンチウイルスベクターを用いて dominant negative AMP キナーゼ、constitutively active AMP キナーゼを視床下部に選択的に発現させ、摂食行動と末梢組織での糖・脂質代謝に及ぼす影響を調べている。

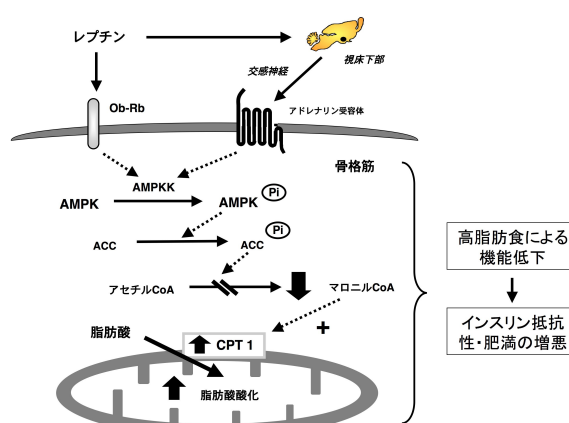
(3) AMP キナーゼ活性を調節するレプチンの調節作用とシグナル伝達機構

レプチンは、骨格筋において AMP キナーゼを活性化すると同時に、視床下部において AMP キナーゼ活性を抑制することによってエネルギー代謝を制御している。私どもは今年、骨格筋 AMP キナーゼを活性化するレプチンの作用が、高脂肪食によって阻害

されることを報告した (Tanaka T, et al. Diabetes, 54: 2365, 2005)。このことは、高脂肪食摂取によって引き起こされる病態にレプチン-骨格筋 AMP キナーゼ軸が関与することを示唆する。さらに私どもは、レプチンが培養骨格筋細胞においても AMP キナーゼを活性化し、逆に培養神経細胞株では AMP キナーゼ活性を抑制することを見いだした。現在、これらの培養細胞を用いて AMP キナーゼに至るレプチン・シグナル伝達機構を調べている。

(4) BDNF による代謝調節作用の解析

BDNF は、神経栄養因子として良く知られている。しかし、BDNF は近年、免疫機能にも調節作用を営むなど、多様な調節作用を有することが明らかとなってきた。私どもは、BDNF とその受容体が、肥満・糖尿病モデル動物の末梢組織において発現を亢進すること、そして BDNF を普通の成熟マウスに投与するとインスリン抵抗性を惹起することを見いだした。このことから BDNF は、神経栄養因子としてだけでなく、代謝調節因子として調節作用を営む可能性が高い。現在、インスリン抵抗性を引き起こす BDNF の作用機構を、in vivo 並びに in vitro の両面から解析している。



高脂肪食摂取によるレプチン作用の機能低下

7 脳機能計測センター

7.1 機能情報解析室

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解析する研究を継続している。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以前に報告した (Tsujimoto et al.

2003)。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。

7.2 形態情報解析室

形態情報解析室は、形態に関連する超高压電子顕微鏡室（別棟）と組織培養標本室（本棟 2F）から構成される。

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 k V）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。平成 17 年度は共同利用実験計画が 24 年目に入った。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、平成 17 年度は外国からの研究者を含む 3 課題を含めて 10 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いる。電子線トモグラフィーによる手法には、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。装置は、試料位置で 10^{-6} Pa 台の高い真空度のもとに、各部の劣化に伴う修理改造を伴いながらも、高い解像度を保って安定に運転されている。なお平成 18 年 2 月初旬に「超高压電子顕微鏡の医学生物学分野への応用」の課題で生理研研究会を開催する予定である。

組織培養標本室では古家園子助手による「メカノセンサーとしての小腸絨毛上皮下線維芽細胞に関する研究」が発展している。その内容は以下のようである。小腸絨毛上皮下に位置する筋線維芽細胞はアクチンに富み、ギャップ結合で細胞間結合し、細胞網を形成している。また、神経終末や毛細血管とも隣接し、絨毛におけるシグナル伝達の要の役割をはたしていると考えられる。この細胞を初代培養し、1 個の細胞にタッチなどの機械的刺激を与えると、細胞内の Ca^{2+} が上昇と共に ATP が放出され、隣接した細胞に P2Y1 受容体を介して次々に Ca^{2+} の上昇が引き起こされた（ Ca^{2+} 波の伝播）。P2Y1 受容体を介した細胞間シグナリングは小腸絨毛上皮下線維芽細胞の形態に依存し、フラットの形態では ATP が放出されるが、星状では放出されない。一方、ギャップ結合を介した細胞間シグナリングは細胞の形態に関係なく、常に open していた。今回、小腸絨毛下線維芽細胞と神経細胞を co-culture した。タッチ刺激により線維芽細胞に発生した Ca^{2+} 波が小腸絨毛下線維芽細胞から神経細胞に伝播することが明らかになった。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、形態の違いによって、シグナルを知覚神経に伝達したり、しなかったりしていると考えられる。これまでに、2005 年度には、2 編の論文が、報告されている。

8 行動・代謝分子解析センター

8.1 遺伝子改変動物作製室

2005 年 11 月、脳機能計測センター 脳機能分子解析室は行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室に改組されたが、研究内容に大きな変更は生じていない。脳機能に代表されるような複雑な生物反応機構の解明に分子生物学的技術と発生工学的技術を駆使して作製する遺伝子転換動物は必要不可欠で、とくにラットの遺伝子ターゲティング技術の開発は脳神経系遺伝子を含む数万にも及ぶ遺伝子の役割を研究するために切望されている。遺伝子改変動物作製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、遺伝子ターゲティングによってノックアウトラットを作製することを目指している。これまでに ES 細胞や精原細胞の株樹立を試みるとともに、核移植や顕微授精など、ラットにおける発生工学的技術の高度化に取り組んできた。以下に 2005 年に発表した論文 5 編のうち代表的な 1 編を紹介する。

Hirabayashi M, Kato M, Ito J & Hochi S (2005) Viable rat offspring derived from oocytes intracytoplasmically injected with freeze-dried sperm heads. *Zygote* 13: 79-85.

凍結乾燥した精子を室温あるいは冷蔵庫内で保存できれば、精子の維持や輸送のコストを大幅に削減できる。そこで本実験では凍結乾燥したラット精子が卵細胞質内顕微注入 (ICSI) によって産仔発生に寄与できるかどうかを調べた。SD 系ラットの精巢上体

尾部精子を 50 mM NaCl、50 mM EGTA、10 mM Tris/HCl からなる培養液に浮遊させ、その半量を超音波式細胞破碎装置により 10 秒間処理した後、1.5 ml 容量のポリプロピレンチューブに 100 μ l ずつ分注した。凍結乾燥区は、精子サンプルを液体窒素中に 20 秒間浸漬し、凍結乾燥機で 6 時間処置した後に 4 $^{\circ}$ C で 48 時間保存し、100 μ l の蒸留水によって加水した。また凍結融解区は、精子サンプルを液体窒素中で 48 時間保存後、25 $^{\circ}$ C の水中で融解した。これらとは別に新鮮対照区を設け、それぞれの区の精子をピエゾマイクロマニピュレーターを用いて SD 系ラット由来卵子に ICSI した。そして翌日に偽妊娠 1 日目の雌ラットの卵管に移植し、21 日後に帝王切開して産仔の有無を確認した。その結果、新鮮対照精子、凍結融解精子、および凍結乾燥精子の ICSI 後の産仔発生率はそれぞれ、7、8、2 % だった。一方、あらかじめ超音波処理を施した精子の産仔発生率はそれぞれ、23、35、9 % であり、いずれの値も超音波処理を施さなかった当該実験区の値よりも 4~5 倍、高かった。精子の超音波処理は、体外に取り出すと自発的に活性化を始めてしまうラット卵子において、精子膜を崩壊させることで脱凝縮を速やかに起こさせる効果をもつのかかもしれない。本論文は凍結乾燥精子に由来する産仔の獲得をラットで初めて報告したもので、哺乳類ではマウス、ウサギに次ぐ成果となる。

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 ナノ形態生理研究部門

1. 位相差電子顕微鏡法の開発

昨年度から引き続き 300kV 電子顕微鏡を用いた位相差電子顕微鏡の開発を行った。特に位相板の帯電問題解決手法が開発されたため（特許出願：特願 2004-351902）位相差法は安定に稼動するようになった。これに関連し、手法開発の論文を 1 編発表した。

Hosokawa F, Danev R, Arai Y & Nagayama K (2005) Transfer Doublet and an Elaborated Phase Plate Holder for 120kV Electron-Phase Microscope. *J Electr Microsc*, 54:491-500.

位相板は対物レンズ後方の絞りホルダーに担持されるが、電顕試料が出す有機物付着を避けるため位相板自身を常に 200 °C 前後で加熱する必要がある。また位相板の正確な位置合わせも従来の絞りホルダーでは困難であった。こうした問題点を一度に解決する方法として対物レンズ後にトランスファーレンズを入れ、位相板挿入部を後方にずらし、高精度の位相板ステージを入れる顕微鏡を設計試作し、その性能を確かめた。

2. 位相電子顕微鏡の医学生物学への応用

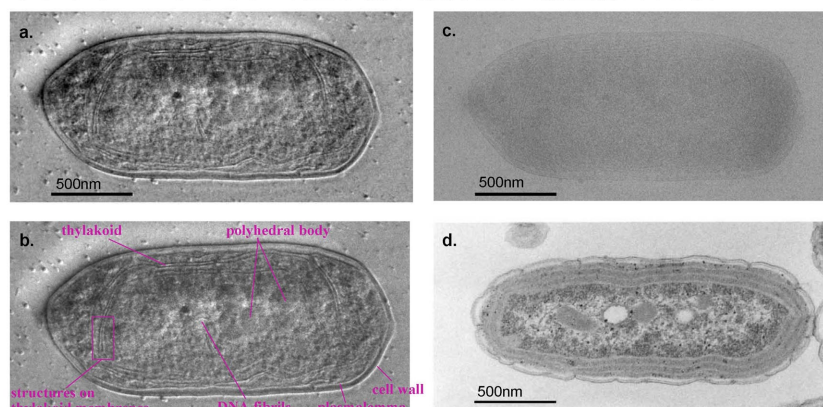
昨年に引き続き位相差法の応用を色々な生物に対

し行った。蛋白質の GroEL は水溶液を急速凍結しゼルニケ位相差法 (300kV 電顕) で観察した。インフルエンザウイルス、シアノバクテリア、大腸菌、PtK2 細胞、HEK293 細胞、各種の生物から採取した精子は、試料を急速凍結し、そのまま 300kV 電子顕微鏡に挿入し、無染色観察した。また肝臓や植物幼芽細胞については高圧凍結後、凍結切片を作成し、無染色観察した。結果は国内外の学会で発表され、その内 2 編が論文化されている。以下にシアノバクテリアのヒルベルト微分法による観察につき紹介する。

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.

シアノバクテリアは長さ 3 μm 、太さ 1 μm の棒状細胞で、ヒルベルト微分法の無染色氷包埋観察に適している。シアノバクテリアのヒルベルト微分像と従来像とを比較し、その特性を明確にし、さらに内部構造について形態学的知識を手がかりにいくつかの in vivo (生) 構造を同定した。それらは“生”の細胞内構造の初めての報告である。

図 シアノバクテリアの通常像と微分型位相差像の比較



- a. 300kV 位相差像 (無固定、無染色氷包埋全細胞)
- b. a の位相差像の解釈 (*J. Electr. Microsc.* 54 (2005) 79-84)
- c. 300kV 通常像 (無固定、無染色氷包埋全細胞)
- d. 100kV 通常像 (オスミウム固定、エポキシ包埋、電子染色切片)

9.2 神経分化研究部門

昨年度に続きイオンチャネル関連分子の解析と、運動機能に関わる神経回路機能の解析を、分子生物学、電気生理学、動物種横断的な比較ゲノムのアプローチにより行っている。従来電位センサーはイオンチャネル固有の構造で膜電位シグナルは細胞膜を介するイオンの出入りを基盤とすると考えられてきた。今回ホヤのゲノムの網羅的解析から電位センサーとホスファターゼを一分子内に併せ持つ新規分子 (Ci-VSP) を同定し (Nature)、膜電位シグナルが従来知られてきた以上に幅広い現象に関わる可能性を示唆した。また脊椎動物の生理機能の進化との関係を明らかにするため多様な生物種から相同遺伝子を同定した (under review)。また阪大蛋白研との膜蛋白連携研究と連携しタンパク質構造について共同実験を行っている。電位依存性 Na チャネルの制御についての解析も進み、アンキリンとの相互作用の役割を明らかにした (submitted)。一方運動機能の神経回路の解析としては、ホヤオタマジャクシ幼生の運動機能をビデオ解析および電気生理学的に解析することに成功し (Eur J Neurosci) ゲノム情報から網羅的なイオンチャネル遺伝子の発現様式を明らかにした。GABA やグリシンを介した発生途上の興奮が歩行運動や脊髄反射などを司る脊髄神経回路の形成にどのような寄与をするかを明らかにするため、 K^+-Cl^- cotransporter isoform 2 (KCC2) を発達

過程のマウス脊髄に強制発現させ神経回路形成過程で伝達物質応答を脱分極から過分極に変更することに成功した (日本神経科学会ポスター発表)。東島助教授らは転写因子 Chx10 ホモログの遺伝子発現により特徴づけられるニューロンを生きた状態で可視化したトランスジェニックゼブラフィッシュを作製することに成功し in vivo パッチクランプを適用することにより逃避行動と遊泳行動に異なる種類の介在ニューロンが駆動されることを見出すとともに哺乳類脊髄介在ニューロンの回路構築について示唆を与えた (J Neurosci Submitted)。

主な発表論文：

① 電位センサー構造と脱リン酸化酵素の構造を併せ持つ新奇膜分子を同定した。酵素活性を生きたまま計測する系を開発しイオンを介さずに膜電位に依存して細胞内側の酵素活性が変化することを示し膜電位シグナルの新奇の伝達機構を明らかにした (Mura et al, Nature)。

② カタユウレイボヤのゲノム情報からイオンチャネル遺伝子のレパートリーを明らかにし、他の動物種との比較により脊椎動物の進化とイオンチャネル分子の遺伝子多様性との関連を明らかにした (Okamura et al, Physiol Genomics)。

9.3 細胞生理研究部門

痛み刺激受容・温度受容・体温調節の分子機構の解析を富永真琴が中心となって、細胞接着・細胞運動の分子機構の解析を富永知子为中心となって進めている。また、神経細胞発生に関わる Ca^{2+} 動態の解析も開始した。

カプサイシン受容体の制御機構の解析

炎症時に放出されるプロスタグランジン E_2 , I_2 がその代謝型受容体（それぞれ EP_1 , IP 受容体）活性化から PKC とりわけ $\text{PKC}\epsilon$ によってカプサイシン受容体 TRPV1 をリン酸化して機能増強を引き起こすことを明らかにした。感覚神経細胞において、 TRPV1 は PKC と高率に共局在していた。この、 TRPV1 と EP_1 もしくは IP 受容体との機能関連は、 TRPV1 欠損マウス、 EP1 欠損マウス、 IP 欠損マウスを用いて個体レベルで明らかにされた（Molecular Pain, 2005）。

痛み刺激受容の分子機構の解析

痛み冷刺激やワサビの主成分等で活性化される TRPA1 チャンネルの新規有効刺激をスクリーニングし、複数種類の新規刺激を見いだし、解析を進めている。

温度受容の分子機構の解析

温度刺激は感覚神経終末で電気信号に変換されるが、それを担うのが非選択性陽イオンチャンネルとして機能する温度感受性 TRP チャンネル（図1）である。

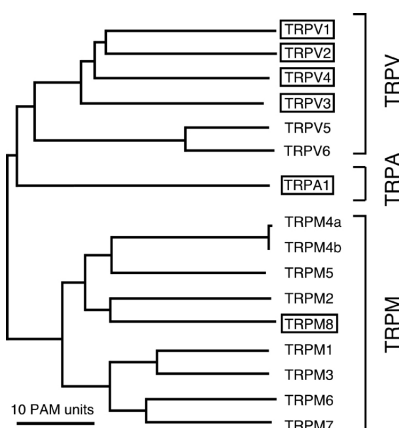


図 1

このうち、表皮ケラチノサイトに発現する TRPV3 , TRPV4 に着目し、表皮における TRPV3 , TRPV4 の温度による活性化メカニズムを解析している。ま

た、 TRPV4 は体温調節中枢として機能する視床下部にも発現することから、 TRPV4 の体温調節への関与も解析している。

中枢神経における温度感受性 TRPV チャンネルの機能解析

海馬神経細胞における温度感受性 TRP チャンネルの発現とその生理学的意義の解析を進めている。

新規温度感受性 TRP チャンネルの探索

温度変化によって機能変化する新たな TRP チャンネルを Ca^{2+} -imaging 法を用いて探索している。その結果、冷刺激受容体 TRPM8 に近い TRPM2 が温かな温度によって活性化される新たな温度受容体であることを見だし、温度によって直接活性化することを証明した。さらに、膵臓 β 細胞に TRPM2 が強く発現することを免疫組織化学法で明らかにし、 TRPM2 活性化が膵臓からのインスリン放出に関わることを発見した（EMBO J, in press）。

細胞運動の分子機構の解析

低分子 G 蛋白質 Rho の標的蛋白質である 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ている。上皮細胞の細胞運動や神経細胞の軸索伸長過程の検当を生化学的、細胞性物学的に検討している（図2）。さらに、mDia 結合蛋白質 DIP の欠損マウスを作製している。

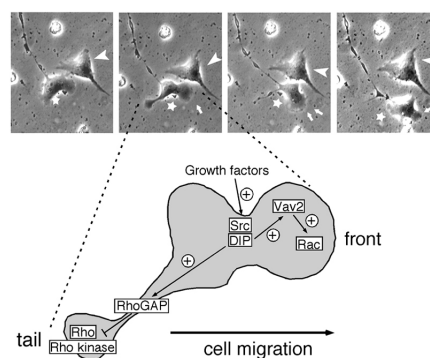


図 2

表皮ケラチノサイトの細胞接着の分子機構の解析

ケラチノサイトに発現する膜蛋白質の機能解析から、細胞接着の分子機構の解析を進めている。

第 IV 部

業績リスト

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

英文原著

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Itoh M, Nagatomo K, Kubo Y, Sugimoto M & Saitoh O (2005) Molecular cloning and characterization of a new RGS protein of Medaka. *Gene*, 345:165-171.
5. Masuho I, Tateyama M & Saitoh O (2005) Characterization of bitter taste responses of intestinal STC-1 cells. *Chem Senses*, 30:281-290.
6. Tateyama M & Kubo Y (2005) Dual signaling is differentially activated by different active states of the metabotropic glutamate receptor1 α . *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).

その他

1. Kubo Y & Tateyama M (2005) Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 15:289-295.
2. Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, Jan LY, Karschin A, Kurachi Y, Lazdunski M, Nichols CG, Seino S & Vandenberg CA (2005) International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of Kir channels. *Pharmacol Rev* (in press).
3. 久保義弘 (2005) 神経科学を拓き、支えている先導的研究手法. “脳神経科学集中マスター” (真鍋俊也編), 羊土社, 東京, pp 20-22.
4. 久保義弘, 藤原祐一郎 (2005) 内向き整流性 K⁺ チャネル IRK1 の構造機能連関とその遺伝子異常による疾患. “別冊医学のあゆみ「イオンチャネル最前線 update」” (倉智嘉久編), 医歯薬出版, 東京, pp 88-93.
5. 立山充博, 久保義弘 (2005) リガンド結合による代謝型グルタミン酸受容体の構造変化. *Clinical Neuroscience*, 23:1323.
6. 久保義弘, 立山充博 (2005) 代謝型グルタミン酸受容体の構造と機能調節機構. *Clinical Neuroscience* (in press).

1.2 分子神経生理研究部門

英文原著

1. Nakakita S, Natsuka S, Okamoto J, Ikenaka K & Hase S (2005) Alteration of brain type N-glycans in neurological mutant mouse brain. *J Biochem (Tokyo)*, 138:277-283.
2. 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-

3. **Menon KN, Ikeda T, Fujimoto I, Narimatsu H, Nakakita S, Hase S & Ikenaka K** (2005) Changes in N-linked sugar chain patterns induced by moderate-to-high expression of the galactosyltransferase I gene in a brain-derived cell Line, CG4. *J Neurosci Res*, 80:29-36.
4. **Shoji H, Ikenaka K, Nakakita S, Hayama K, Hirabayashi J, Arata I, Kasai K, Nishi N & Nakamura T** (2005) *Xenopus* galectin-VIIa binds N-glycans of members of the cortical granule lectin family (xCGL and xCGL2). *Glycobiology*, 15:709-720.
5. **Masahira N, Ding L, Takebayashi H, Shimizu K, Ikenaka K & Ono K** (2005) Improved preservation of X-gal reaction product for electron microscopy using hydroxypropyl methacrylate. *Neurosci Lett*, 374:17-20.
6. **Le Bras B, Chatzopoulou E, Heydon K, Martinez S, Ikenaka K, Prestoz L, Spassky N, Zalc B & Thomas J-L** (2005) Oligodendrocyte development in the embryonic brain: the contribution of the plp lineage. *Int J Dev Biol*, 49:209-220.
7. **Masahira N, Shimizu K & Ikenaka K** (2005) Gene therapy of gliomas. *New Perspectives in Cancer Research and Therapy*, 2005:325-335.
8. **Ding L, Takebayashi H, Watanabe K, Ohtsuki T, Tanaka KF, Nabeshima Y, Chisaka O, Ikenaka K & Ono K** (2005) Short-term lineage analysis of dorsally derived Olig3 cells in the developing spinal cord. *Dev Dyn*, 234:622-632.
9. **Kato T, Ohtani-Kaneko R, Ono K, Okada N & Shiga T** (2005) Developmental regulation of activated ERK expression in the spinal cord and dorsal root ganglion of the chick embryo. *Neurosci Res*, 52:11-19.
10. **Ohuchi H, Yasue A, Ono K, Sasaoka S, Tomonar S, Takagi A, Itakura M, Moriyama K, Noji S & Nohno T** (2005) Identification of cis-element regulating expression of the mouse *Fgf10* gene during inner ear Development. *Dev Dyn*, 233:177-187.
11. **Tao H, Shimizu M, Kusumoto R, Ono K, Noji S & Ohuchi H** (2005) A dual role of *Fgf10* in proliferation and coordinated migration of epithelial leading edge during mouse eyelid development. *Development*, 132:3217-3230.
12. **Eiraku M, Tohgo A, Ono K, Kaneko M, Fujishima K, Hirano T & Kengaku M** (2005) DNER acts as a neuron-specific Notch ligand during Bergmann glial development. *Nat Neurosci*, 8:873-880.
13. **Ogawa Y, Takebayashi H, Takahashi M, Osumi N, Iwasaki Y & Ikenaka K** (2005) Gliogenic radial glial cells show heterogeneity in the developing mouse spinal cord. *Dev Neurosci*, 27:364-377.
14. **Tsuchiya N, Yamanaka R, Yajima N, Homma J, Sano M, Komata T, Ikeda T, Fujimoto I, Takahashi H, Tanaka R & Ikenaka K** (2005) Isolation and characterization of an N-linked oligosaccharide that is increased in glioblastoma tissue and cell lines. *Int J Oncol*, 27:1231-1239.
15. **Yawata T, Ikenaka K & Shimizu K** (2005) Development of gene therapy for malignant gliomas using high-titer retroviral vectors. *Trends in Cancer Research* (in press).
16. **Ma J, Matsumoto M, Tanaka KF, Takebayashi H & Ikenaka K** (2005) An animal model for late onset chronic demyelination disease caused by failed terminal differentiation of oligodendrocytes. *Neuron Glia Biology* (in press).
17. **Ito S, Kawano Y, Katakura H, Takenaka K, Adachi M, Sasaki M, Shimizu K, Ikenaka K, Wada H & Tanaka F** (2005) Expression of *MAGE-D4*, A novel *MAGE* family antigen, is

- correlated with tumor-cell proliferation of non-small cell lung cancer. Lung Cancer (in press).
18. **Alexson TO, Hitoshi S, Coles BL, Bernstein A & van der Kooy D** (2005) Notch signaling is required to maintain all neural stem cell populations —irrespective of spatial or temporal niche. Dev Neurosci (in press).
 19. **Tanabe K & Ikenaka K** (2005) In-column removal of hydrazine and N-acetylation of oligosaccharides released by hydrazinolysis. Anal Biochem (in press).

その他

1. **東幹人, 等誠司, 池田一裕** (2005) 脱髄モデルマウスにおける幹細胞移植. Clinical Neuroscience, 23:191-193.
2. **小川泰弘 池田一裕** (2005) グリアの特性と細胞系譜. Clinical Neuroscience, 23:134-137.
3. **小野勝彦, 丁雷, 政平訓貴** (2005) X-gal 組織化学のエポキシ樹脂包埋による電子顕微鏡観察. 細胞工学, 24:612-615.
4. **田中謙二** (2005) 精神疾患の病態をグリア細胞の機能異常で説明する試み. 神経化学, 44:5-13.
5. **渡辺啓介, 小野勝彦** (2005) 脳の形態解析テクノロジー: 19 世紀から 21 世紀まで. バイオテクノロジージャーナル (印刷中) .

2 細胞内代謝研究部門

英文原著

1. **Mohri T & Yoshida S** (2005) Estrogen and bisphenol A disrupt spontaneous $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in mouse oocytes. Biochem Biophys Res Comm, 326:166-173.
2. **Qi Z, Chi S, Su X, Naruse K & Sokabe M** (2005) Mechanosensitive BK Channel Activated by Membrane Stress Created by Amphipaths. Mol Membr Biol, 22:519-527.
3. **Ozeki-Miyawaki C, Moriya Y, Tatsumi H, Iida H & Sokabe M** (2005) Identification of functional domains of Mid1, a stretch-activated channel component, necessary for localization to the plasma membrane and Ca^{2+} permeation. Exp Cell Res, 311:84-95.
4. **Ahma H, Naruse K, Ishiguro N & Sokabe M** (2005) Involvement of reactive oxygen species in cyclic stretch induced NF- κ B activation in human fibroblast cells. Br J Pharmacol, 145:364-373.
5. **Sasamoto A, Nagino M, Kobayashi S, Naruse K, Nimura Y & Sokabe M** (2005) Mechanotransduction at integrin is essential for interleukin-6 secretion from human umbilical vein endothelial cells in response to uni-axial continuous stretch. Am J Physiol:Cell Physiol, 288:C1012-1022.
6. **Wang JG, Sokabe M & Naruse K** (2005) Stretch-induced cell proliferation is mediated by FAK-MAPK pathway. Life Sci, 76:2817-2825.
7. **Chen L & Sokabe M** (2005) Pregnenolone sulfate enhances presynaptic glutamate releases in rat hippocampal slices as studied by optical recordings. J Neurophysiol, 94:4131-4144.
8. **Chen L, Dai XN & Sokabe M** (2005) Chronic Application of DHEAS Enhances Long-Term Potentiation in Rat Hippocampal CA1 *via* sigma 1 receptor. Neuropharmacol (in press).
9. **Chen L, Yamada K, Nabeshima T & Sokabe M** (2005) $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β -amyloid infused rats. Neuropharmacol (in press).

その他

1. **Tanaka K, Naruse K & Sokabe M** (2005) Effects of mechanical stresses on the migrating behavior of endothelial cells. “Biomechanics at Micro- and Nano-scale Levels, Volume I” (Ed. Wada H), World Scientific Publishing, New Jersey, pp 75-87.
2. **Sokabe M** (2005) Analysis of micro- and nano-mechanisms in the activation of cell mechanosensors. “Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels: Introduction of The Project” (Ed. Wada H), Sanko Printing, Tokyo, pp 29-34.
3. **岸上明生、曾我部正博** (2005) 機械刺激を感知するイオンチャネル：TRP チャネルを中心に. “別冊医学のあゆみ「イオンチャネル最前線 update」” (倉智嘉久 編), 医歯薬出版, 東京, pp 162-167.

3 細胞器官研究系

3.1 生体膜研究部門

英文原著

1. **Oshima A, Kojima T, Dejima K, Hisa I, Kasai H & Nemoto T** (2005) Two-photon microscopic analysis of acetylcholine-induced mucus secretion in guinea pig nasal glands. *Cell Calcium*, 37:349-357.
2. **Hayakawa Y, Nemoto T, Iino M & Kasai H** (2005) Rapid Ca^{2+} -dependent increase in oxygen consumption by mitochondria in single mammalian central neurons. *Cell Calcium*, 37:359-370.
3. **Kasai K, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Mizutani S, Zhao S, Kikuta T, Kasai H, Nagamatsu S, Gomi H & Izumi T** (2005) Rab27a mediates the tight docking of insulin granules onto the plasma membrane during glucose stimulation. *J Clin Invest*, 115:388-396.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **Zhang Y, Marselli L, Nammoo T, Yoneda K, Onishi M, Higashiyama S, Matsuzawa Y, Gonzalez FJ, Weir GC, Kasai H, Shimomura I, Miyagawa J, Wollheim CB & Yamagata K** (2005) The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation. *Cell Metab*, 2:373-384.

その他

1. **河西春郎** (2005) 大脳皮質シナプス可塑性の2光子励起解析. “ブレインサイエンスレビュー 2005”, クバプロ, 東京, pp 105-130.

2. 河西春郎 (2005) 学習・記憶過程を見る. 脳を知る・創る・守る・育む (クバプロ), 7:45-72.
3. 高橋倫子, 河西春郎 (2005) インスリン分泌の分子機構. “先端医療シリーズ 3 2 糖尿病”, 先端医療技術研究所, 東京, pp 72-76.
4. 高橋倫子, 畠山裕康, 河西春郎 (2005) インスリン顆粒の可視化. “分子糖尿病学の進歩 2005”, 金原出版社, 東京, pp 15-19.

3.2 機能協関研究部門

英文原著

1. 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.
2. 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 Differ*, 12:1390-1397.
3. 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.
4. Takahashi N, Wang X-M, Tanabe S, Uramoto H, Jishage K, Uchida S, Sasaki S & Okada Y (2005) ClC-3-independent sensitivity of apoptosis to Cl⁻ channel blockers in mouse cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*, 15:263-270.
5. Tanabe S, Wang X-M, Takahashi N, Uramoto H & Okada Y (2005) HCO₃⁻-independent rescue from apoptosis by stilbene derivatives in rat cardiomyocytes. *FEBS Lett*, 579:517-522.
6. Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y & Craigen WJ (2005) Genetic demonstration that the plasma membrane maxi-anion channel and voltage-dependent anion channels (VDACS) are unrelated proteins. *J Biol Chem* (in press).
7. Ise T, Shimizu T, Lee EL, Inoue H, Kohno K & Okada Y (2005) Roles of volume-sensitive Cl⁻ channel in cisplatin-induced apoptosis in human epidermoid cancer cells. *J Membr Biol* (in press).
8. Kida H, Miyoshi T, Manabe K, Takahashi N, Konno T, Ueda S, Chiba T, Shimizu T, Okada Y & Morishima S (2005) Roles of aquaporin-3 water channels in volume-regulatory water flow in a human epithelial cell line. *J Membr Biol* (in press).

その他

1. Okada Y, Maeno E, Nabekura T & Mori S (2005) Essential role of anion channel in induction of apoptotic and necrotic cell death. “Ion Channels in the Pulmonary Vasculature” (Ed. Yuan J X-J), Taylor & Francis, Boca Raton, FL, pp 527-544.
2. 清水貴浩, 岡田泰伸 (2005) アポトーシス誘導に関わる ROS センサーアニオンチャネル. *生物物理*, 45:297-301.
3. 真鍋健一, 岡田泰伸 (2005) マクラデンサ細胞と TGF シグナル. *腎と透析*, 59:804-810.
4. 岡田泰伸 (2005) 細胞死の誘導と救済に関わるアニオンチャネル. *ファルマシア*, 41:105-110.
5. 岡田泰伸, 高橋信之, 浦本裕美 (2005) 嚢胞性線維症に関わる CFTR ーチャネルおよびレギュレーターとしての ABC タンパク質ー. “ABC 蛋白質” (植田和光 編), 学会出版センター, 東京, pp 101-133.
6. 香川靖雄, 岡田泰伸 (2005) 細胞の微細構造と機能. “標準生理学” 第 6 版 (本郷利憲, 広重 力, 豊田順一

監修), 医学書院, 東京, pp 8-28.

7. 岡田泰伸 (2005) 細胞とその環境. “標準生理学” 第6版 (本郷利憲, 広重 力, 豊田順一 監修), 医学書院, 東京, pp 29-48.
8. Sabirov RZ & Okada Y (2005) ATP release via anion channels. *Purinergic Signalling* (in press).
9. Okada Y, Shimizu T, Maeno E, Tanabe S, Wang X & Takahashi N (2005) Volume-sensitive chloride channels involved in apoptotic volume decrease and cell death. *J Membr Biol* (in press).

4 生体情報研究系

4.1 感覚認知情報研究部門

英文原著

1. Matsumoto M & Komatsu H (2005) Neural responses in the macaque V1 to bar stimuli with various lengths presented on the blind spot. *J Neurophysiol*, 93:2374-2387.
2. Matsumoto M, Togawa M & Komatsu H (2005) Air-driven eye shutter system for vision experiments using awake behaving animals. *J Neurosci Methods* (in press).
3. Yamagishi N, Goda N, Callan DE, Anderson SJ, Yoshida Y & Kawato M (2005) Attentional shifts towards an expected visual target alter the level of alpha-band oscillatory activity in the human calcarine cortex. *Brain Res Cogn Brain Res* (in press).
4. Kawawaki D, Shibata T, Goda N, Doya K & Kawato M (2005) Anterior and superior lateral occipito-temporal cortex responsible for target motion prediction during overt and covert visual pursuit. *Neurosci Res* (in press).
5. Saito A, Kawamura S, Mikami A, Ueno Y, Hiramatsu C, Koida K, Fujita K, Kuroshima H & Hasegawa T (2005) Demonstration of genotype-phenotype correlation in polymorphic color vision of a non-callitrichine New World monkey, capuchin *Cebus apella*. *Am J Primatol*, 67:471-485.

その他

1. Ito M (2005) How the early visual system extract angles and junctions embedded within contour stimuli? “Proceedings of the 3rd International Symposium on Autonomous Minirobots for Research and Edutainment (AMiRE 2005)” (Eds. by Murase K, Sekiyama K, Kubota N, Naniwa T & Sitte J), Springer-Verlag, Berlin, pp 167-174.

4.2 神経シグナル研究部門

英文原著

1. Kodama T, Imai H, Doi T, Chisaka O, Shichida Y & Fujiyoshi Y (2005) Expression and localization of an exogenous G protein-coupled receptor fused with the rhodopsin C-terminal sequence in the retinal rod cells of knockin mice. *Exp Eye Res*, 80:859-869.
2. Itoh H, Shimizu M, Mabuchi H & Imoto K (2005) Clinical and electrophysiological characteristics of Brugada syndrome caused by a missense mutation in the S5-pore site of SCN5A. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16:378-383.

3. 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.
4. Ohkura M, Matsuzaki M, Kasai H, Imoto K & Nakai J (2005) Genetically encoded bright Ca^{2+} probe applicable for dynamic Ca^{2+} imaging of dendritic spines. *Anal Chem*, 77:5861-5869.

その他

1. 伊藤英樹, 井本敬二 (2005) Na^+ チャネル異常による不整脈疾患 —いかに分子異常を病態と結びつけるか—. *生体の科学*, 56:230-234.
2. 井本敬二 (2005) イオンチャネルと神経情報伝達. “脳・神経科学集中マスター” (真鍋俊也 編) 羊土社, 東京, pp 62-69.
3. 井本敬二, 佐々木幸恵 (2005) イオンチャネルと神経疾患. *日本神経精神薬理学雑誌*, 25:189-196.
4. 井本 敬二, 伊藤 英樹 (2005) SCN5A タンパク (SCNA5A). *生体の科学*, 56:444-445.
5. 宮田麻理子 (2005) 大脳皮質 - 視床投射の動的機構. “ブレインサイエンスレビュー 2005”, クバプロ, 東京, pp 236-250.
6. 宮田麻理子 (2005) 炎症性疼痛と代謝型グルタミン酸受容体. *Clinical Neuroscience* (in press).

5 統合生理研究系

5.1 感覚運動調節研究部門

英文原著

1. Fujioka T, Trainor LJ, Ross B, Kakigi R & Pantev C (2005) Automatic encoding of polyphonic melodies in musicians and non-musicians. *J Cogn Neurosci*, 17:1578-1592.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Wasaka T, Nakata H, Kida T & Kakigi R (2005) Changes in the centrifugal gating effect on somatosensory evoked potentials depending on the level of contractile force. *Exp Brain Res*, 166:118-125.
6. Kakigi R, Nakata H, Inui K, Hiroe N, Nagata O, Honda M, Tanaka S, Sadato N & Kawakami M (2005) Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain*, 9:581-589.
7. Akatsuka K, Wasaka T, Nakata H, Inui K, Hoshiyama M & Kakigi R (2005) Mismatch responses related to temporal discrimination of somatosensory stimulation. *Clin Neurophysiol*, 116:1930-1937.
8. Nguyen TB, Inui K, Hoshiyama M & Kakigi R (2005) Face representation in the human secondary somatosensory cortex. *Clin Neurophysiol*, 116:1247-1253.
9. Tamura Y, Hoshiyama M, Nakata H, Hiroe N, Inui K, Kaneoke Y, Inoue K & Kakigi R

- (2005) Functional relationship between human rolandic oscillations and motor cortical excitability: an MEG study. *Eur J Neurosci*, 21:2555-2562.
10. **Noguchi Y & Kakigi R** (2005) Neural mechanisms of visual backward masking revealed by high temporal resolution imaging of human brain. *Neuroimage*, 27:178-187.
 11. **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.
 12. **Wasaka T, Nakata H, Kida T & Kakigi R** (2005) Gating of SEPs by contraction of the contralateral homologous muscle during the preparatory period of self-initiated plantar flexion. *Brain Res Cogn Brain Res*, 23:354-360.
 13. **Noguchi Y, Kaneoke Y, Kakigi R, Tanabe HC & Sadato N** (2005) Role of the superior temporal region in human visual motion perception. *Cereb Cortex*, 15:1592-1601.
 14. **Yabe H, Matsuoka T, Sato Y, Hiruma T, Sutoh T, Koyama S, Gunji A, Kakigi R & Kaneko S** (2005) Time may be compressed in sound representation as replicated in sensory memory. *Neuroreport*, 16:95-98.
 15. **Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Kida T & Kakigi R** (2005) Effects of ISI and stimulus probability on event-related go/nogo potentials after somatosensory stimulation. *Exp Brain Res*, 162:293-299.
 16. **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* (in press).
 17. **Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K & Kakigi R** (2005) Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* (in press).
 18. **Hoshiyama M, Kakigi R, Takeshima Y, Miki K & Watanabe S** (2005) A new method of subliminal stimulation using color-opponent flicker. *Hum Brain Mapp* (in press).
 19. **Inui K, Sannan H, Miki K, Kaneoke Y & Kakigi R** (2005) Timing of early activity in the visual cortex as revealed by simultaneous MEG and ERG recordings. *Neuroimage* (in press).
 20. **Kida T, Wasaka T, Nakata H & Kakigi R** (2005) Centrifugal regulation of task-relevant somatosensory signals to trigger a voluntary movement. *Exp Brain Res* (in press).
 21. **Nakamura M, Watanabe S, Gunji A & Kakigi R** (2005) The MEG response to face stimuli in a patient with Williams syndrome. *Pediatr Neurol* (in press).
 22. **Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Kida T & Kakigi R** (2005) The characteristics of the nogo-N140 component in somatosensory go/nogo tasks. *Neurosci Lett* (in press).
 23. **Ihara A & Kakigi R** (2005) Oscillatory activity in the occipitotemporal area related to the visual perception of letters of a first/second language and pseudoletters. *Neuroimage* (in press).
 24. **Noguchi Y & Kakigi R** (2005) Time representations can be made from non-temporal information in the brain: an MEG study. *Cereb Cortex* (in press).
 25. **Inui K, Tsuji T & Kakigi R** (2005) Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* (in press).
 26. **Hashimoto A, Watanabe S, Inui K, Hshiyama M & Kakigi R** (2005) Backward-masking: The effect of the duration of the second stimulus on recognition of the first stimulus. *Neuroscience* (in press).

その他

1. **Watanabe S, Miki K & Kakigi R** (2005) Mechanisms of face perception in humans: A magneto- and electro-encephalographic study. *Neuropathology*, 25:8-20.
2. **Kakigi R, Inui K & Tamura Y** (2005) Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol*, 116:743-763.
3. **Hashimoto I, Kakigi R, Nagamine T, Nakasato N, Shiraishi H & Watanabe Y** (2005) Guideline for clinical application of magnetoencephalography. *Jpn J Clin Neurophysiol*, 33:231-252.
4. **Kakigi R, Tamura Y & Hoshiyama M** (2005) Underling mechanisms for two-point discrimination in humans. "Proceedings of NIMD Forum 2005" (Eds. Yasutake A & Hachiya N), National Institute for Minamata Disease, Minamata, Japan, pp 10-15.
5. **Okamoto H, B Ross, Kakigi R, Kubo T & Pantev C** (2005) The time course of N1m decline caused by exposure to noise with strong spectral contrasts. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 23-26.
6. **Nguyen BT, Tran TD, Hoshiyama M, Inui K & Kakigi R** (2005) Magnetoencephalographic study for face representation in the human primary somatosensory cortex. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 83-86.
7. **Miki K, Watanabe S & Kakigi R** (2005) Interaction between auditory and visual stimulus relating to the vowel sounds in the auditory cortex in humans: a magnetoencephalographic study. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 177-180.
8. **Qiu Y, Inui K, Tran TD, Wang X & Kakigi R** (2005) EEG and MEG responses following stimulation of unmyelinated C fibers. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 185-188.
9. **Noguchi Y, Inui K & Kakigi R** (2005) Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 203-206.
10. **Wang X, Inui K, Qiu Y & Kakigi R** (2005) Effects of sleep on cortical responses to noxious stimuli. "International congress series 1278. Unveiling the mystery of the brain: Neurophysiological investigation of the brain function" (Eds. Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T & Akamatsu N), Elsevier, Amsterdam, pp 359-362.
11. **柿木隆介, 乾幸二** (2005) MEG(脳磁図) による痛みの解析. "麻酔科の新しい流れ" (後藤文夫, 並木昭義, 島田康弘 編), 先端医療技術研究所, 東京, pp 331-334.
12. **岡本秀彦, 軍司敦子, 柿木隆介, 久保武, Ross B, Pantev C** (2005) ヒト聴覚野における側方抑制と刺激特異的適応の経時変化. *臨床脳波*, 47:173-178.
13. **實珠山稔, 柿木隆介** (2005) 微小磁場計測装置を用いた末梢神経活動磁場の計測, *臨床脳波*, 47:215-220.
14. **柿木隆介** (2005) ヒトの高次痛覚情報系, 一脳磁図を用いたヒトの痛覚認知のメカニズムの研究一. *医学のあゆみ*, 212:961-965.
15. **柿木隆介** (2005) 特集 認知障害—解析への新たな挑戦—認知障害とは. *分子精神医学*, 5:249-253.

16. **金桶吉起** (2005) 運動を検出するヒトの視覚機能: 脳磁図による解析. 神経内科, 63:39-46.
17. **三木研作, 渡邊昌子, 寶珠山稔, 柿木隆介** (2005) 脳波・脳磁図によるヒトの顔認識機能の解析. 神経内科, 63:13-22.
18. **橋本勲, 柿木隆介, 白石秀明, 中里信和, 長峯隆, 渡辺裕貴** (2005) 臨床脳磁図検査解析指針. 臨床神経生理学, 33:69-86.
19. **柿木隆介** (2005) BIOMAG 2004: そしてボストンの印象と思い出. 日本生体磁気学会誌, 17:43-45.
20. **柿木隆介** (2005) 体性感覚認知 1) 触覚を感じる (MEG による体性局在). Clinical Neuroscience, 23:1094-1095.
21. **Kaneoke Y, Watanabe S & Kakigi R** (2005) Human visual processings as revealed by magnetoencephalography. "Magnetoencephalography: Spatio-temporal analysis of human brain dynamics" (Ed. Preissl H), Elsevier/Academic Press, San Diego, USA (in press).
22. **Kakigi R, Inui K, Hoshiyama M, Watanabe S, Naka D, Miki K, Yamasaki H, Tran TD, Qiu Y, Wang X** (2004) Pain in humans - magnetoencephalography (topography, source analysis). "Encyclopedic Reference of Pain" (Eds. Schmidt RF & Willis WD), Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, (in press).
23. **Hoshiyama M & Kakigi R** (2005) Functional changes of cortical components of somatosensory evoked responses by stimulus repetition. Clin Neurophysiol, Supplement 58 (in press).
24. **Inui K, Wang X, Qiu Y, Tsuji T, Nakata H & Kakigi R** (2005) Cortical processing of noxious information in humans: a magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol, Supplement 58 (in press)
25. **Miki K, Watanabe S & Kakigi R** (2005) Cortical activities elicited by viewing mouth movements: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol, Supplement 58 (in press).

5.2 生体システム研究部門

英文原著

1. **Kita H, Tachibana Y, Nambu A & Chiken S** (2005) Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurosci, 25:8611-8619.
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 (in press).
3. **Miyachi S, Lu X, Inoue S, Iwasaki T, Koike S, Nambu A & Takada M** (2005) Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. J Neurosci, 25:2547-2556.
4. **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.

その他

1. **Nambu A** (2005) A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. J Neurol, 252 [Suppl 4]:1-4.
2. **南部篤** (2005) 大脳皮質と大脳基底核. "標準生理学" 第6版 (本郷利憲, 広重 力, 豊田順一 監修), 医学書院, 東京, pp 359-386.

3. 南部篤 (2005) 定位脳手術のための生理学. “定位脳手術入門”, 医学書院, 東京, pp19-33.

6 大脳皮質機能研究系

6.1 脳形態解析研究部門

英文原著

1. 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.
2. Lujan R, Albasanz JL, Shigemoto R & Juiz JM (2005) Preferential localization of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel subunit HCN1 in basket cell terminals of the rat cerebellum. *Eur J Neurosci*, 21:2073-2082.
3. Kanbara K, Okamoto K, Nomura S, Kaneko T, Shigemoto R, Azuma H, Katsuoka Y & Watanabe M (2005) Cellular Localization of GABA and GABA_B Receptor Subunit Proteins During Spermiogenesis in Rat Testis. *J Androl*, 26:485-493.
4. Nyiri G, Szabadits E, Cserep C, Mackie K, Shigemoto R & Freund TF (2005) GABA_B and CB cannabinoid receptor expression identifies two types of septal cholinergic neurons. *Eur J Neurosci*, 21:3034-3042.
5. 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.
6. Price CJ, Cauli B, Kovacs ER, Kulik A, Lambolez B, Shigemoto R & Capogna M (2005) Neurogliaform neurons form a novel inhibitory network in the hippocampal CA1 area. *J Neurosci*, 25:6775-6786.
7. 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.
8. Ferraguti F, Klausberger T, Cobden P, Baude A, Roberts JDB, Szucs P, Kinoshita A, Shigemoto R, Somogyi P & Dalezios Y (2005) Metabotropic glutamate receptor 8-expressing nerve terminals target subsets of GABAergic neurons in the hippocampus. *J Neurosci*, 25:10520-10536.
9. Uchida K, Momiyama T, Okano H, Yuzaki M, Mine Y & Kawase T (2005) Potential functional neural repair with grafted neural stem cells of early embryonic neuroepithelial origin. *Neurosci Res*, 52:276-286.
10. Inoue K, Fukazawa Y, Ogura A & Inokuchi K (2005) Two-dimensional neural activity mapping of the entire population of hippocampal CA1 pyramidal cells responding to fear conditioning. *Neurosci Res*, 51:417-425.
11. Brewster AL, Bender RA, Yeh A, Shigemoto R & Baram TZ (2005) Quantitative analysis of mRNA and protein expression, and the evolution of sub-cellular transport of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels throughout development in rat hippocampus. *Cereb Cortex* (in press).

その他

1. **Lujan R, Shigemoto R & Lopez BG** (2005) Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Nueroscience*, 130:567-80.
2. **重本隆一** (2005) 膜分子を見る: 凍結切断レプリカ免疫標識法. “組織細胞化学 2005” (日本組織細胞化学会 編), pp 67-72.

6.2 大脳神経回路論研究部門

英文原著

1. **Kawaguchi Y, Karube F & Kubota Y** (2005) Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells. *Cereb Cortex* (in press).

6.3 心理生理学研究部門

英文原著

1. **Aramaki Y, Honda M, Okada T & Sadato N** (2005) Neural correlates of the spontaneous phase transition during bimanual coordination. *Cereb Cortex* (in press).
2. **Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Sadato N, Fukuda H, Kato T, Sugimura K & Senda M** (2005) Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32:92-97.
3. **Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T & Sadato N** (2005) A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. *J Neurosci*, 25:6460-6466.
4. **Kitada R, Hashimoto T, Kochiyama T, Kito T, Okada T, Matsumura M, Lederman SJ & Sadato N** (2005) Tactile estimation of the roughness of gratings yields a graded response in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 25:90-100.
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. **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.
7. **Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K & Sadato N** (2005) The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex* (in press).
8. **Nakamura K, Oga T, Okada T, Sadato N, Takayama Y, Wydell T, Yonekura Y & Fukuyama H** (2005) Hemispheric asymmetry emerges at distinct parts of the occipitotemporal cortex for objects, logograms and phonograms: A functional MRI study. *Neuroimage*, 28:521-528.
9. **Okada T, Yamada H, Ito H, Yonekura Y & Sadato N** (2005) Magnetic field strength increase yields significantly greater contrast-to-noise ratio increase: Measured using BOLD contrast in the primary visual area. *Acad Radiol*, 12:142-147.
10. **Sadato N, Okada T, Honda M, Matsuki K, Yoshida M, Kashikura K, 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.

11. **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.
12. **Tanabe HC, Honda M & Sadato N** (2005) Functionally segregated neural substrates for arbitrary audiovisual paired-association learning. J Neurosci, 25:6409-6418.
13. **Tanaka S, Honda M & Sadato N** (2005) Modality-specific cognitive function of medial and lateral human Brodmann area 6. J Neurosci, 25:496-501.
14. **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.

その他

1. **Sadato N** (2005) How the Blind "See" Braille: Lessons From Functional Magnetic Resonance Imaging. Neuroscientist, 11:577-582.

7 発達生理学研究系

7.1 認知行動発達機構研究部門

英文原著

1. **Endo T, Yanagawa Y, Obata K & Isa T** (2005) Nicotinic acetylcholine receptor subtypes involved in facilitation of GABAergic inhibition in mouse superficial superior colliculus. J Neurophysiol, 94:3893-3902.
2. **Watanabe M, Kobayashi Y, Inoue Y & Isa T** (2005) Effects of local nicotinic activation of the superior colliculus on saccades in monkeys. J Neurophysiol, 93:519-534.
3. **Saito Y & Isa T** (2005) Organization of interlaminar interactions in the rat superior colliculus. J Neurophysiol, 93:2898-2907.
4. **Sookawate T, Saito Y & Isa T** (2005) Electrophysiological and morphological properties of identified crossed tecto-reticular neurons in the rat superior colliculus. Neurosci Res, 52:174-184.

その他

1. **Isa T & Sparks D** (2005) Microcircuit of the Superior Colliculus: A Neuronal Machine that Determines Timing and Endpoint of Saccadic Eye Movements. "Background paper for 93rd Dahlem Workshop on Microcircuits: The interface between Neurons and Global Brain Function", MIT Press, Cambridge, MA, USA (in press).

7.2 生体恒常機能発達機構研究部門

英文原著

1. **Koga H, Ishibashi H, Shimada H, Jang I-S, Nakamura T, Nabekura J** (2005) Activation of presynaptic GABA_A receptors increases spontaneous glutamate release onto noradrenergic neurons

of the rat locus coeruleus. Brain Res, 1046:24-31.

その他

1. 鍋倉淳一, 石橋仁, 帳一成, 賀数康弘 (2005) 発達後期に生じるシナプス伝達物質のスイッチング. 医学のあゆみ, 212:897-903.

7.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

英文原著

1. 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.
2. Shima Y, Zubair M, Ishihara S, Shinohara Y, Oka S, Kimura S, Okamoto S, Minokoshi Y, Suita S & Morohashi K (2005) Ventromedial Hypothalamic Nucleus-Specific Enhancer of Ad4BP/SF-1Gene. Mol Endocrinol, 21:2812-2823.

その他

1. 箕越靖彦 (2005) 生体エネルギー代謝に及ぼすレプチンの作用機構: AMP キナーゼの働きを中心に. 細胞工学, 24:466-470.
2. 箕越靖彦 (2005) 視床下部 AMP キナーゼと摂食行動. 日本肥満学会誌「肥満研究」, 11:137-144.
3. 箕越靖彦 (2005) 最近の論文から学ぶ糖尿病関連事項. 小児科診療, 68:1909-1917.
4. 箕越靖彦, 岡本士毅 (2005) 食欲の分子メカニズム—視床下部 AMP キナーゼによる摂食行動調節作用—“わかる実験医学シリーズ 生活習慣病がわかる”, 羊土社, 東京, pp 98-104.
5. 箕越靖彦 (2005) AMP キナーゼ —末梢と中枢での作用—生活習慣病の最前線, Molecular Medicine 臨時増刊号 Vol.42, 中山書店, pp 134-140.

8 脳機能計測センター

8.1 形態情報解析室

英文原著

1. 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.
2. 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.

9 行動・代謝分子解析センター

9.1 遺伝子改変動物作製室

英文原著

1. Hirabayashi M, Kato M, Ishikawa A, Kaneko R, Yagi T & Hochi 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.
2. Ito J, Hirabayashi M, Kato M, Takeuchi A, Ito M, Shimada M & Hochi 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.
3. Hirabayashi M, Kato M, Ito J & Hochi S (2005) Viable rat offspring derived from oocytes intracytoplasmically injected with freeze-dried sperm heads. *Zygote*, 13:79-85.
4. Kobayashi T, Amemiya K, Takeuchi K, Tsujioka T, Tominaga K, Hirabayashi M, Ishikawa H, Fukui Y & Hochi S (2005) Contribution of spermatozoal centrosomes to microtubule-organizing center in Antarctic minke whale (*Balaenoptera bonaerensis*). *Zygote* (in press).
5. Iwanami Y, Kobayashi T, Kato M, Hirabayashi M & Hochi S (2005) Characteristics of rat round spermatids differentiated from spermatogonial cells during co-culture with Sertoli cells, assessed by flow cytometry, microinsemination and RT-PCR. *Theriogenology* (in press).

その他

1. Hirabayashi M & Hochi S (2005) Cloning in the rat. "Health Consequences of Cloning / Progress in Pharmacology and Toxicology" (Ed. Inui A), Taylor & Francis Books, Boca Raton, pp 165-175.

10 岡崎統合バイオサイエンスセンター

10.1 ナノ形態生理研究部門

英文原著

1. 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.
2. Hosokawa F, Danev R, Arai Y & Nagayama K (2005) Transfer Doublet and an Elaborated Phase Plate Holder for 120kV Electron-Phase Microscope. *J Electr Microsc*, 54:317-324.
3. Tero R, Urisu T, Okawara H & Nagayama K (2005) Deposition of lipid bilayers on OH-density-controlled silicon dioxide surfaces. *J Vac Sci Technol A*, 23:751-754.
4. Tosaka M, Danev R & Nagayama K (2005) Application of Phase Contrast Transmission Microscopic Methods to Polymer Materials. *Macromolecules*, 38:7884-7886.
5. Kaneko Y, Danev R, Nagayama K & Nakamoto H (2005) Carboxysomes in Living

Cyanobacterial Cell Visualized by Hilbert Differential Contrast Transmission Electron Microscopy. J Bacteriol (in press).

6. **Matsuki M, Hashimoto S, Shimono M, Murakami M, Yoshigaki J. Furuyama S & Sugiya H** (2005) Aquaporin 5 water channel contributes to osmoregulation in parotid secretory granules. J Membr Biol, 203:119-126.

その他

1. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 II -ゼルニケ位相差法を用いた実証. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 1月号:94-97.
2. **永山國昭** (2005) ソルボンヌの4月-国際純粋・応用生物物理学連合第50回理事会. 生物物理 (日本生物物理学会), 45:49.
3. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 III -ヒルベルト微分法を用いた実証. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 2月号:211-214.
4. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 IV -シュリーレン法の拡張としてのフーコー微分法. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 3月号:328-332.
5. **永山國昭** (2005) 位相差電子顕微鏡の主題と変奏. 日本結晶学会誌, 47:38-43.
6. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 V - 2次元 Schrödinger 方程式を用いた Teague の方法. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 4月号:450-453.
7. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 VI - Teague の方法の実践. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 5月号:562-564.
8. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 VII - Zernike 対 Teague. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 6月号:679-682.
9. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 VIII -情報伝達信頼度 (ITR). O plus E (新技術コミュニケーションズ), 7月号:810-814.
10. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-複素観測 IX -最強観測法. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 8月号:936-939.
11. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-究極の位相差法 I-位相差顕微鏡の歴史. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 9月号:1064-1067.
12. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-究極の位相差法 II-無帯電位相板の発明. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 10月号:1193-1196.
13. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-究極の位相差法 III-無損失位相板への挑戦. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 11月号:1317-1320.
14. **Nagayama K** (2005) Phase Contrast Enhancement with Phase Plates in Electron Microscopy. Adv Imaging Electr Phys, 138:69-146.
15. **永山國昭** (2005) 複素光学への道-究極の位相差法 IV-アハラノフ-ボーム効果の利用. O plus E (新技術コミュニケーションズ), 12月号:1448-1451.
16. **新聞秀一, 瀬藤光利** (2005) イメージングマススペクトロメトリーの動向. Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan, 53:230-238.
17. **新聞秀一, 吉田佳一, 瀬藤光利** (2005) 質量分析計から顕微質量分析装置へ. バイオニクス, 2:72-73.
18. **福田善之, 河野芳弘, 大場雅宏, 谷川慶寿, 高木博, 松本峰男, 永山國昭, 瀬藤光利** (2005) Stick 型対物レンズを用いた神経細胞の in vivo イメージングの試み. バイオニクス, 2:74-75.
19. **加我君孝, 瀬藤光利, 落合敦, 都築俊寛, 石川文之進** (2005) 前庭知覚と傾斜知覚. 認知神経科学, 7:16-22.
20. **大橋正人** (2005) エンドサイトーシス経路における選別輸送. “遺伝子医学 MOOK 5号「先端生物医学

研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料, 技術, 方法論の新たな展開 (仮題) ” (印刷中).

10.2 神経分化研究部門

英文原著

1. Murata Y, Iwasaki H, Sasaki M, Inaba K & Okamura Y (2005) Phosphoinositide phosphatase activity coupled to an intrinsic voltage sensor. *Nature*, 435:1239-1243.
2. Katsuyama Y, Okada T, Matsumoto J, Ohtsuka Y, Terashima T & Okamura Y (2005) Early specification of ascidian larval motor neurons. *Dev Biol*, 278:310-22.
3. 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 Y (2005) Comprehensive analysis of the ascidian genome reveals novel insights into the molecular evolution of ion channel genes. *Physiol Genomics*, 22:269-82.

その他

1. Chahine M, Ziane R, Vijayaragavan K & Okamura Y (2005) Regulation of Nav channels in sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci*, 10:496-502.
2. 岩崎広英, 村田喜理, 佐々木真理, 岡村康司 (2005) イオンの出入りを介さず膜電位シグナルを伝えるタンパク質 Ci-VSP. *実験医学*, 23:2942-2944.
3. 岡村康司 (2005) 電位依存性 Na⁺ チャンネル. “別冊・医学のあゆみ イオンチャンネル最前線 update” (倉智嘉久 編), 医歯薬出版, 東京, pp 37-42.
4. 岡村康司 (2005) イオンチャンネルの発現制御機構. “標準生理学” 第 6 版 (本郷利憲, 広重 力, 豊田順一 監修), 医学書院, 東京, pp 87-91.
5. 岡村康司 (2005) イオンチャンネル遺伝子から見た生理機能の進化. *海洋*, 41:61-70.
6. 西野敦雄 (2005) 尾索動物オタマジャクシの運動生理学的理解に向けて. *海洋*, 41:71-78.
7. 久木田文夫 (2005) イオンチャンネル研究 50 年. *生物物理*, 45:10-15.
8. 久木田文夫 (2005) Na チャンネルの電位センサー機構. *生体の科学*, 56:175-180.
9. 東島眞一, 木村有希子 (2005) ゼブラフィッシュにおける蛍光イメージング実験. *バイオテクノロジージャーナル*, 5:603-608.
10. 岡村康司, 村田喜理, 岩崎広英, 佐々木真理 (2005) 膜電位を感じて活性を変化させるイノシトールリン脂質脱リン酸化酵素. 蛋白質核酸酵素 (印刷中).

10.3 細胞生理研究部門

英文原著

1. 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. *Mol Pain*, 1:3-12.
2. 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.
3. **Togashi K, Hara Y, Tominaga T, Higashi T, Konishi Y, Mori Y, Tominaga M** (2005) TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. *EMBO J* (in press).
 4. **Mandadi S, Tominaga T, Numazaki M, Murayama N, Saito N, Armati PJ, Roufogalis BD & Tominaga M** (2005) Increased sensitivity of desensitized TRPV1 by PMA occurs through PKC ϵ -mediated phosphorylation at S800. *Pain* (in press).

その他

1. **Tominaga M** (2005) Structural determinants of TRPV1 channel functionality. "Turning up the Heat on Pain: Vanilloid Receptors in Pain and Inflammation" (Ed. Blumberg A), Birkhauser Verlag, Basel, pp. 25-37, 2005.
2. **Tominaga M** (2005) Molecular mechanisms of trigeminal nociception and sensation of pungency. *Chem Senses*, 30:i191-i192.
3. **Tominaga M & Tominaga T** (2005) Structure and function of TRPV1. *Pflüger Arch*, 451:143-150.
4. **富永真琴** (2005) カプサイシン受容体. "別冊・医学のあゆみ イオンチャネル最前線 update" (倉智嘉久編), 医歯薬出版, 東京, pp 150-156.
5. **富永真琴** (2005) TRP チャネルと痛み. *ペインクリニック*, 26:201-208.
6. **富永真琴** (2005) 痛みの受容メカニズム. *ファルマシア*, 41:209-213.
7. **富永真琴** (2005) カプサイシン受容体. *治療学*, 39:815-819.
8. **富永真琴** (2005) 温度受容のメカニズム. *醫事新報*, 4241:26-30.
9. **富永真琴** (2005) 知覚神経・TRPV1 の構造と機能を探る. *G.I. Research*, 13:339-345.
10. **Tominaga M & Moriyama T** (2005) Functional interaction between ATP and TRPV1 receptors. "Molecular Sensors of Cardiovascular Homeostasis" (Ed. Wang D), BertelsmannSpringer, Berlin (in press).
11. **Tominaga M** (2005) Desensitization or Gating of TRPV1. "The Nociceptive Membrane" (Ed. Oh U), Elsevier, San Diego (in press).

11 所長

1. **Li JL, Wu SX, Tomioka R, Okamoto K, Nakamura K, Kaneko T & Mizuno N** (2005) Efferent and afferent connections of GABAergic neurons in the supratrigeminal and the intertrigeminal regions. An immunohistochemical tract-tracing study in the GAD67-GFP knock-in mouse. *Neurosci Res* 51:81-91.
2. **Feng YP, Li YQ, Wang W, Wu SX, Chen T, Shigemoto R & Mizuno N** (2005) Morphological evidence for GABA/glycine-cocontaining terminals in synaptic contact with neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the sacral dorsal commissural nucleus of the rat. *Neurosci Lett*, 388:144-148.

第 V 部

資料

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成16年4月1日

生研規則第3号

最終改正 平成17年3月18日

(目的)

第1条 この規則は、自然科学研究機構生理学研究所（以下「研究所」という。）の設置目的及び社会的使命を達成するため、研究所の運営、研究及び教育等の状況について自己点検・評価及び外部の者による評価（以下「外部評価」という。）を行い、もって研究所の活性化を図り、中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

(点検評価委員会)

第2条 研究所に、前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会（以下「委員会」という。）を置く。

- 2 委員会は、次に掲げる者をもって組織する。
 - 一 副所長
 - 二 主幹
 - 三 研究施設の長
 - 四 研究所運営会議の所外委員 4名
 - 五 研究所の技術課長
 - 六 その他委員会が必要と認めた者
- 3 前項第6号の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(委員長)

第3条 委員会に委員長を置き、副所長をもって充てる。

- 2 委員長に事故があるときは、主幹（研究連携担当）がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。

- 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
- 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
- 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
- 四 中期計画及び年度計画に関すること。
- 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
- 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。

- 一 研究所の在り方、目標及び将来計画に関すること。
- 二 研究目標及び研究活動に関すること。

- 三 研究所の運営に関すること。
- 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
- 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
- 六 研究組織及び研究施設に関すること。
- 七 研究支援体制に関すること。
- 八 事務処理体制に関すること。
- 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
- 十 国際研究交流に関すること。
- 十一 学術団体との連携に関すること。
- 十二 社会との連携に関すること。
- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、16年4月1日から施行する。

附 則 (平成16年生研規則第20号) この規則は、17年3月18日から施行する。

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画（平成 17 年度）（抜粋）

平成 17 年 3 月 29 日

I 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 研究に関する目標を達成するための措置

(1) 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

大学共同利用機関法人自然科学研究機構（以下「本機構」という。）は、天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学等（以下「各分野」という。）、自然科学分野における研究所等（本機構が設置する大学共同利用機関をいう。以下同じ。）の役割と機能を一層充実させるとともに、各分野間の連携に努める。

研究所等に置かれた運営会議は、共同研究計画に関する事項、研究者人事等に関する事項及びその他研究所等に関する重要事項で研究所長等が必要とする事項について諮問を受け、答申する。各分野において研究の進展、公表の状況、研究者等の大学や研究機関との交流の状況等をまとめ、外部委員を含む委員会で自己点検を行う。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）

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 機能的磁気共鳴画像診断装置（MRI）や脳磁計等の非侵襲的脳機能計測装置を用いてヒト・霊長類における高次脳機能の解明に取り組む。神経機能や代謝調節機構の発達機構に関する研究を進める。
- ② 超分子機能の解析技術の向上を図り、バイオ分子センサー等の生体機能分子の超分子構造と機能及び活動依存的動態を解析する研究を進める。
- ③ 恒常性維持あるいは病態の基礎・原因となる分子・細胞メカニズムの基盤的研究を進める。
- ④ 大脳皮質、視床等の神経回路の発生学的・形態的・機能的解析を推進する。脱髄、てんかん等の神経疾患モデル動物の病態解析を進める。

（中略）

(2) 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 本機構に設置した研究連携委員会及び研究連携室において、研究所等間の研究連携並びに研究交流の促進を図る。研究連携委員会は、機構内分野間の研究連携の企画と、機構外の研究機関等との間での研究連携並びに研究交流の促進を図る企画を行い、研究連携室が新分野形成に向かって企画を実施する。
- ② 本機構を中心に知的財産の創出・取得・管理・活用を積極的に行うためのシステム整備を知的財産委員会において検討する。
- ③ 各研究所等は、定期的に自己点検、外部評価のスケジュール及び評価の基本姿勢を検討し運営会議に諮る。
- ④ 各研究所等は、適切なポストドクトラル・フェローシップを維持して、若手研究者の育成に努める。
- ⑤ 他研究機関、大学、企業との研究者交流等の促進のため、研究連携委員会及び研究連携室において、広く開放されたシンポジウム等を企画・実施する。
- ⑥ 本機構内の共通施設、センターとの兼担制度をさらに充実させる。
- ⑦ 各分野間連携を目指して、岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、膜蛋白質・生命環境等を統合的に捉えるバイオサイエンス研究を展開し、研究所等間及び他研究機関との研究連携を強化する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略) (生理学研究所)

- ① 新領域開拓を目指す討論の場として生理学研究所研究会等を開催する。
- ② 発展が期待される研究テーマについて一般共同研究を広く公募によって設定するとともに、特に重要と考えられる研究領域には計画共同研究として設定し共同利用研究を強力に推進する。
- ③ 新たな研究領域の開拓のために、研究組織体制の整備を行う。

(中略)

2 共同利用等に関する目標を達成するための措置

(1) 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 引き続き、共同利用・共同研究（以下「共同利用等」という。）の内容や水準を向上させるための基本的方策（募集の内容、周知の方法、フィードバックシステムを含む）を策定し、具体的運営に関して、運営会議に諮りつつ推進する。
- ② 17年度の本機構の大型装置や大型施設を活用した共同利用等を推進する公募、審査、報告のスケジュールの決定並びに募集要項等を引き続き整備する。また、共同研究の相手方機関の設備・研究環境も活用できるよう、必要に応じて本機構研究者を派遣する等、双方向性のある研究体制の整備を進め、実施する。
- ③ 共同利用公募に関して必要分野ごとに審査委員会を設置して、審査によりテーマを採択する。共同利用等の運用全般について外部委員を含む委員会で検証を行う。
- ④ 各分野の国際的窓口としての機能を向上させ、国際的共同研究、相互の共同利用及び国際的協定に基づいた様々な協力活動を積極的に行い、その効果を検証する。
- ⑤ 共同利用等の実施、募集、成果等について本機構全体及び各研究所等のホームページをより整備するなど情報公開を積極的に行い、新たな利用者や研究者の発掘に努めるとともに、利用者の便宜を図る。
- ⑥ 情報ネットワーク等インフラストラクチャーの改善を行い、共同利用等の環境整備を行う。
- ⑦ 高度な実験装置・観測装置の開発整備を実行し、共同利用等に提供する。
各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 動物施設等の整備を行う。疾患モデル動物作成等の目的で遺伝子改変マウス・ラットの作成を行う。これらの動物の行動評価を統一化するための準備を行う。
- ② 文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を得て、研究用霊長類の繁殖体制を整備し、1-2年後の供給開始に向けて準備を進める。

(中略)

(2) 共同利用等の実施体制等に関する目標を達成するための措置

本機構全体として、活発な共同利用等の実施体制に関して以下のような措置をする。

- ① 実験・観測のための機器開発を行える環境を整備する。
- ② 大学・学会等と広く協力して、共同利用等の計画の採択、実施体制の検討を行うために、外部委員を含んだ委員会を設置して、資源配分の公平性と透明性の向上を図る。その際、萌芽的研究の推進の観点も充分考慮する。
- ③ 共同利用等の成果は、学術雑誌、出版物、ホームページ等多様なメディアを利用して公表し、年度の成果をまとめた形で周知する。

- ④ 本機構内研究所等間に跨る講演会やシンポジウムを企画し、研究所等間及び大学附置研究所等との共同研究を推進するための体制を整備する。
- ⑤ 外部評価については手法及び評価の範囲、国際性の取り組み等を含め検討を行う。
- ⑥ 技術職員の技術力向上のため、研修等を実施、または参加の募集等を行う。
- ⑦ 特別共同利用研究員等若手研究者に対する研究支援の強化を検討する。

(中略)

3 教育に関する目標を達成するための措置

(1) 大学院への教育協力に関する目標を達成するための措置

- ① 各研究所等に設置された総合研究大学院大学の各専攻会議において、大学院教育を一層充実させるための検討を継続して行う。全ての専攻で5年一貫制大学院教育を実施するために新しい入試制度とカリキュラムを導入する。これによって、自然科学の広い視野と知識を備えた若手研究者の育成を強化する。
- ② 8専攻の教員約330名が学生170名に対し、講義、単位認定、学位授与に加えて、各種セミナーによる総合的大学院教育を行う。
- ③ 東京大学大学院理学系研究科、名古屋大学大学院理学研究科、同工学研究科、北海道大学大学院工学研究科等との間で、緊密な連携のもとに大学院教育を行う。
- ④ 各研究所等の研究教育職員は、要請に応じて特別共同利用研究員として学生を受託し、大学院教育を行う。
(17年度は、60名程度)
- ⑤ 約160名の大学院生をリサーチアシスタントとして採用し、高度な研究能力を備えた研究者育成を行う。
- ⑥ 他専攻との単位互換制度を維持するとともに、カウンセリングなどを相談窓口で実施する。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

本機構は以下のように、各種ポストドクトラル・フェローシップを整備し、若手研究者の育成と流動化の促進に一層努める。

- ① ポストドクトラルフェローの進路先について調査し、各年度に公表する。
- ② ホームページなどで求人(公募)一覧を掲載するなど、広い分野から人材発掘を可能にするように取り組む。
- ③ 外部資金獲得に努力し、大学院生・博士号取得者支援を充実させる。
各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

我が国における生理科学分野の実験技術の向上を目指し、2005年8月に第16回生理科学実験技術トレーニングコースを開催する。

(中略)

4 その他の目標を達成するための措置

(1) 社会との連携、国際交流等に関する目標を達成するための措置

本機構は以下のように、社会との連携や国際協力等に関して具体的な計画を推進する。

- ① 本機構及び各研究所等のホームページに改良を加えるとともに、相互リンクの充実を図る。本機構広報誌を改訂する。
- ② 企業との連携を図るため、知的財産、利益相反等に関する事項を検討する体制を更に整備するとともに、職員の知的財産等に関する理解を深めるための活動を行う。
- ③ 各種審議会や学会・地方公共団体の委員会等に参加する。講演会、ホームページ、各種資料等を通じて広く一般社会への情報発信に努める。情報発信の状況及び効果についても調査を行う。

- ④ 一般向けの講演会を開催するとともに、スーパーサイエンスハイスクールの取り組み等に協力する。また、教員、医療関係者等の専門家の生涯教育に貢献する。
- ⑤ 研究成果は学術雑誌に論文として発表するとともに、様々な情報発信媒体（ホームページ、パンフレット、解説資料等）を通じて公表する。
- ⑥ 研究所等間の連携を考慮しつつ、国際シンポジウム（年間5回程度）・国内研究会を積極的に実施し、国内研究者の研究活動を支援する。
- ⑦ 海外の国際的な中核研究機関との連携を強化するとともに、科学技術協力事業、二国間、多国間事業等、いろいろなレベル・規模の国際共同研究事業を推進する。その状況を調査し年度報告として公表する。
- ⑧ 海外研究者、留学生等の受入れに関する情報の英語化等、広報活動を充実するとともに、生活環境の整備を行う。

(2) その他

- ① 他の大学共同利用機関法人並びに総合研究大学院大学と連携し、アクセス可能な電子ジャーナル利用の充実を図る。各分野の情報センターとしての機能を拡充する。
- ② 本機構、研究所等間のネットワーク等の整備を行い、情報連絡の効率的運用を図る。ネットワークセキュリティを確保するために、研究所・本機構事務局の担当者間で適切な運営を図る

(以下略)

3 国立大学評価委員会評価結果

大学共同利用機関法人自然科学研究機構の 平成 16 年度に係る業務の実績に関する評価結果

1 全体評価

大学共同利用機関法人自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、我が国の天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学分野の中核的研究拠点として、従来別々の組織であった「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」、「分子科学研究所」の 5 つの大学共同利用機関（以下「機関」という。）を設置する法人として、平成 16 年 4 月に発足した。

本機構は、各機関の特色を活かしながら、先端的・学際的研究を進めるとともに、我が国の自然科学研究の拠点として、大学及び大学附置研究所等との連携、自然探求における新たな研究領域の開拓、育成及び当該分野における大学院教育等の人材養成機能の強化等を積極的に推進することを目指している。

平成 16 年度は、「法人化」及び統合のメリットを活かし、機構に「研究連携委員会」及び「研究連携室」を設置し、検討を進めた結果、5 機関の共通項である課題として「イメージングの科学」等を抽出し、連携した研究に向けての活動を開始するなど、機構化の理念の実現を目指した一体的な研究体制が整備されつつある。

また、分野間の研究連携、学際的研究体制の構築、自己点検評価、財務改善、安全衛生管理及び知的財産等の重要事項について、理事の役割を明確にし、機構長の補佐体制の強化を図るとともに、これらに対応する委員会等を設置し、検討を進めるなど機構としての体制整備に努めている。

このような体制の下、機構長裁量経費を予算化し、機構長のリーダーシップにより、「国際的研究拠点の形成」や「若手研究者の育成」を目的とした戦略的資源配分を行い（1 億 1,800 万円）、機構全体として、機関横断的な課題を明示し、それらの取り組みを積極的に進めていることは評価できる。

財務内容については、外部資金増加のための取り組み（前年度比 6 % 増）や機構の「知的財産委員会」の設置等による産学連携体制の強化を図るとともに、支払い業務一元化による経費の削減（前年度比 23 % 減）、通信運搬費等の削減（前年度比 6 % 減）、テレビ会議システムの導入による旅費等の節減等に取り組んでおり、評価できる。

研究面については、機構として、平成 16 年 8 月に欧州分子生物学研究所（EMBL）と協定の締結に合意し、また、平成 16 年 9 月にヨーロッパ南天天文台（ESO）、米国国立科学財団（NSF）との間で国際協定を締結し、国内外の研究機関・研究者と連携して研究活動・事業を行うなど、当該分野における我が国を代表する国際的・中核的研究拠点として、特色ある取り組みを行っている。また、各機関における研究組織については、法人化を契機に、各機関の特性に応じた独自性の高いプロジェクト制の導入（国立天文台）等それぞれの機関において、当該分野における研究者のニーズに応じた柔軟な組織改変を積極的に行っている。

本機構は、「法人化」とともに、異なる分野の 5 機関を再編する統合という 2 つの大きな変革が同時になされたが、初年度の限られた時間の中で、機構としての体制が遅滞なく整備されたことは評価できる。

本機構の「法人化」及び統合が我が国における自然科学分野の研究教育、共同利用にどのように作用するか、また、機構としての取り組みの評価には時間を要すると思うが、長期的な視野で見ると、本機構における大きな枠組、基本方針は優れている。本機構の取り組みが、我が国の学術研究の飛躍的な発展につながることを期待される。

特に、多様な学術研究の創出とその推進が、大学等において強く求められている今日、新体制を整備しつつある本機構が、先端的・独創的な共同利用・共同研究を通じて、我が国の多様な学術研究の推進と人材の育成に力を一層発揮することが期待される。

機構が発足して十分な時間が経過していないこともあり、社会的には、機構の姿、リーダーシップが見えにくい面もあるが、社会的説明責任の観点から、今後とも、大学の共同利用の研究所としての強い意識の下に、共同利用の機能の充実を目指す目標をより一層明確に定め、それに対する方向性を示しつつ、社会や国民に分かりやすい説明、広報活動等に積極的に取り組むことが必要である。

2 項目別評価

(1) 業務運営の改善及び効率化

- ① 運営体制の改善
- ② 教育研究組織の見直し
- ③ 人事の適正化
- ④ 事務等の効率化・合理化

平成 16 年度の実績のうち、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

- 機構における方針を検討・調整する場として、機構長、理事、副機構長で構成される「機構会議」が毎月開催され、また、機構長を補佐するために、機構の重要事項である、分野間の研究連携、学際的研究体制の構築、自己点検評価、財務改善、安全衛生管理及び知的財産等について、各理事の担当を明確にし、さらにこれらの課題を検討する「研究連携委員会」、「評価に関するタスクフォース」、「知的財産委員会」、「広報に関するタスクフォース」等委員会を設置・開催するなど、機構として一体的な体制整備を進め、機構長の補佐体制の強化を図っている。
- 機構長裁量経費を予算化し、機構長のリーダーシップにより、「国際的研究拠点の形成」や「若手研究者の育成」を図るための戦略的な資源配分を行い（1 億 1,800 万円）、これらを通じて、機構全体が機関横断的な研究を重視する方向性が明確に打ち出され、機構としての運営が効果的なものとなったことは評価できる。
- 業務の効率化については、機構の事務局及び各機関の事務組織を整備するとともに、各機関に共通する共済業務、給与計算業務、支払い業務等の業務を本部事務局に一元化し、事務の効率化を図っている。また、共同研究者への宿泊施設の貸し出し等の窓口業務の集約やウェブサイトを利用した予約システムの導入により、利用者の便宜の向上及び事務の効率化を図っている。
- 研究組織については、法人化を契機として、当該分野における研究者コミュニティのニーズや学術研究の進展を見据え、それぞれの特性を活かせるような、柔軟、かつ、機動的な組織の整備に努めている。「国立天文台」のプロジェクト制の導入等、各機関において特色ある共同利用・共同研究の体制整備が積極的に行われており、評価できる。
- 人事制度面については、研究者の募集を、原則として公募制とし、「教育研究評議会」が定めた選考基準に基づき、約半数の外部委員を含む運営会議等で選考する制度を推進するなど人事の透明性・公平性の確保に努めている。また、「分子科学研究所」の人事制度（内部昇格原則禁止）は、研究所が活性化し、優秀な若手研究者が育成されてきた例が多く見られるので、全ての機関での実行は難しいと考えるが、このような取り組みは他の多くの機関でも参考にされることが望ましい。
- 経営協議会については、平成 16 年度は教育研究評議会と合同で 3 回開催されているが、制度上は異なるものと認識し、機構の運営を改善していく上で、経営協議会の実質的な活用が図られるよう改善すべきである。
- 機構としての運営を実行するに当たり、積極的に研究者以外の民間人等の経営に関する実務者を活用すべきではないか。
- 社会に開かれた運営が行われているかどうかという観点から、各機関の研究に関する情報提供に比べ、共同利用等の運営体制に関する情報提供が十分ではなく、機構としての広報体制の整備は途中段階にあるといえるので、今後の取り組みが期待される。

本項目については、評価委員会の検証の結果、年度計画の記載 18 事項すべてが「年度計画を順調に実施している」と認められるが、経営に関する運営体制を改善する取り組みが期待されていること等を総合的に勘案すると、進行状況は「おおむね計画通り進んでいる」と判断される。

（２）財務内容の改善

- ① 外部資金その他の自己収入の増加
- ② 経費の抑制
- ③ 資産の運用管理の改善

平成 16 年度の実績のうち、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

- 研究成果等の広報や外部資金獲得のための情報収集の活動を積極的に行い、採択件数約 660 件、総額 50 億円（前年度比 6 % 増）の外部資金を獲得したことは評価できる。
- 経費の抑制については、支払い業務一元化による経費の削減（前年度比 23 % 減）、通信運搬費等の削減（前年度比 6 % 減）、テレビ会議システムの導入による旅費等の節減等に努めており、評価できる。
- 財務内容については、年度計画（予算）と実績（決算）の分析・評価を行い、次年度以降の計画（予算を含む）に活かすこと等を通じて、機構としての経営戦略を明確化し、自主的・自律的な予算管理に積極的に取り組むことが期待される。
- 有形固定資産の実地による管理状況の検査の実施や機構としての管理が一元的になされたことは評価できるが、これを基に、有形固定資産等の資産の効率的・効果的な運用管理、機構内における設備の現物確認、有効活用及び設備の改廃によるスペースの有効活用等が図られることが期待される。

本項目については、評価委員会の検証の結果、年度計画の記載 6 事項すべてが「年度計画を順調に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案すると、進行状況は「計画通り進んでいる」といえる。

（３）自己点検・評価及び情報提供

- ① 評価の充実
- ② 情報公開の推進

平成 16 年度の実績のうち、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

- 評価の充実を図るため、機構全体の評価に関する重要事項を検討し、自己点検・評価を行う「評価に関するタスクフォース」の設置、各機関における運営会議等における外部委員の積極的な活用等、評価体制の整備が着実になされていることは評価できる。ただし、法人運営、特に経営に関する観点からは、研究者だけで評価を行うことは難しいので、評価においても民間人等の経営に関する専門家等を活用する可能性を検討すべきである。
- 様々な評価が、機構にとっても研究者にとっても負担にならないよう、それぞれの自己点検・評価のシステムを、「評価に関するタスクフォース」等において引き続き、十分に議論され、より効果的・効率的に進められることが期待される。その際、大型装置や研究基盤の性能の向上等に関する評価の在り方については論文以外の評価の観点が必要になると考える。
- 「国立天文台」の「天文情報公開センター」において、アマチュア天文家のために、特別の対応窓口を設けたことは、アマチュアの学術的貢献の大きい天文学の分野にあって、望ましいことである。またマスコミへ

の報道等の工夫に努めていることは、社会へ開かれた情報提供を行う取り組みとして評価できる。当機構のウェブサイトへのアクセス件数が年間 2,600 万件と多いことは、積極的な取り組みの成果であるといえる。

- 自然科学に対する国民や社会の理解を深めるため、講演会の実施やウェブサイトでの研究成果の積極的な公表に努めるとともに、一般公開や随時見学受付による施設公開にも積極的に取り組んでおり、これらの取り組みが機構全体の社会的評価につながるので大いに推進するべきである。

本項目については、評価委員会の検証の結果、年度計画の記載 6 事項すべてが「年度計画を順調に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案すると、進行状況は「計画通り進んでいる」と判断される。

(4) その他業務運営に関する重要事項

- ① 施設設備の整備・活用等
- ② 安全管理

平成 16 年度の実績のうち、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

- 労働安全衛生面については、機構本部に「安全衛生連絡会議」及び各機関に「安全衛生管理室」等の組織を新設し、労働災害の防止、職員の安全の確保及び健康の保持増進を図るとともに、各機関に立ち入る業者等に対しても安全教育の受講を義務付ける等、安全活動の促進に努めている。
- 施設設備の利用計画や維持管理計画の作成への基礎データ等の整理は行われているものの、機構全体としての施設マネジメントの方向性が見えないので、機構としての具体的計画について早期に策定することが望まれる。
- 共同利用者や共同研究者を対象に機構内の施設設備に関するアンケートを実施するなど、客観的な評価に基づく今後の一層の取り組み、その効果が期待される。

本項目については、評価委員会の検証の結果、年度計画の記載 9 事項すべてが「年度計画を順調に実施している」としているが、機構としての施設マネジメントへの取り組み状況等を総合的に勘案すると、進行状況は「おおむね計画通り進んでいる」と判断される。

(5) 教育研究等の質の向上

評価委員会が平成 16 年度の進捗状況について確認した結果、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

- ① 研究水準及び研究の成果等
- ② 研究実施体制等の整備
- ③ 共同利用等の内容・水準
- ④ 共同利用等の実施体制
- ⑤ 大学院への教育協力・人材養成
- ⑥ 社会との連携、国際交流等

「①研究水準及び研究の成果等」、「②研究実施体制等の整備」に関し、下記の事項が注目される。

- 5 機関及び関連分野における大学等研究者との分野を超えた連携研究を促進し、新しい学術分野の創出とその育成を目指すため、機構本部に各機関間の研究連携に関する企画を行う「研究連携委員会」及びその企画

を実施する「研究連携室」を設置した。

- 機構長裁量経費（1 億 1,800 万円）を確保し、国際的研究拠点として研究が急速に発展しつつある領域、若手研究者育成のための取り組みに優先的に配分するなどの重点課題を明確にし、取り組んでいる。
- 複数の機関にまたがる国際シンポジウムや新分野の創成を目指すシンポジウムの開催の企画、平成 17 年度からの「国際戦略本部」及び「国際連携室」の設置予定等、国際的研究拠点形成への機構としての計画的な実施体制を整えつつある。
- 「国立天文台」の主要装置であるすばる望遠鏡は、光学天文学において国際的な成果をあげ、電波位置天文学の天文広域精測望遠鏡（VERA）計画は非常に高い角度精度達成を目指し進められている。サブミリ波電波天文学で重要な国際共同のアタカマ大型ミリ波サブミリ波干渉計計画（アルマ計画）は、我が国の分担部分の開発を開始した。
- 「核融合科学研究所」は、その主要装置である大型ヘリカル装置（LHD）で、プラズマ保持の長時間維持に成功するとともに、入力エネルギーの世界最高記録を達成した。
- 「分子科学研究所」の極端紫外光研究施設の改良が実施された。
- 研究体制については、「国立天文台」のプロジェクト制の導入等の各機関の特性に応じた整備が行われている。

「③共同利用等の内容・水準」、「④共同利用等の実施体制」に関し、下記の事項が注目される（又は課題がある）。

なお、各事項の末尾に記載しているのは、「各年度終了時の評価における大学共同利用機関法人の特性を踏まえた評価の留意事項（審議のまとめ）（平成 17 年 3 月 4 日国立大学法人評価委員会大学共同利用機関法人分科会）の各ポイントの番号である。

- 5 機関の共同利用等の内容、形態、研究者コミュニティの要望等は、各機関により多様であるが、国内外の大学・研究機関等 155 機関、共同利用・共同研究者数 5,485 名の利用があった（留意事項（1）ポイント④）。
- 我が国を代表する国際的・中核的研究拠点として、国際的役割の中で、機構長のリーダーシップの下、欧州分子生物学研究所（EMBL）と協定締結の合意やヨーロッパ南天天文台（ESO）、米国国立科学財団（NSF）との間で国際協定を締結し、国際的研究拠点形成の強化を図り、国内外の大学・研究機関・研究者の連携・協力・交流の促進を目指した取り組みを進めるなど、当該分野における国際的貢献や連携の促進等に大きな役割を果たすことが期待される（留意事項（1）ポイント②）。これらについては、今後の共同利用・共同研究の新たな方向として注目される。
- 「国立天文台」のすばる望遠鏡、「核融合科学研究所」の大型ヘリカル装置（LHD）等の大型装置を持つ機関は、その主な施設設備のほとんどを共同利用・共同研究に供しており、また研究テーマを原則公募により決定し、その上で、高い研究水準を維持しつつ、我が国の学術研究の発展を進めることを目的とした取り組みを進めている（留意事項（1）ポイント①）。
- 「核融合科学研究所」は、当該分野における研究及び各大学の研究の活性化を期待し、当該分野における重要課題の整理・集約、分担を大学と一体的に行う、新しい形態の共同利用・共同研究である「双方向型共同研究」を開始した（留意事項（1）ポイント①）。
- 「分子科学研究所」の極端紫外光研究施設（UVSOR）、「生理学研究所」の超高圧電子顕微鏡、「基礎生物学研究所」の大型スペクトログラフ等は、それぞれの分野で、人材、施設・設備、成果等の資源を広く国内外へ提供することにより、各機関が研究者コミュニティの中心として当該分野の研究交流の促進を進めている（留意事項（1）ポイント①）。
- 「基礎生物学研究所」を中心に EMBL の国際共同プロジェクト（バイオイメーシング、エピジェネティクス、構造生物学のプロジェクト）を立ち上げつつある点は評価されるが、構造生物学は同研究所には現在基

盤がない分野なので、新しい分野を誘致するなら良いが、単にスペースの提供に終わらないように注意して共同利用・共同研究を推進すべきである。

- 「基礎生物学研究所」と「生理学研究所」は、大型装置を有する機関とは共同利用の進め方が異なり、「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。独創的・先端的な研究環境の整備・推進については、「法人化」及び統合を契機として、バイオリソース、情報データベース等学術情報基盤をどのように整備し、「共同利用」を充実させるのか、根本的な議論を重ね、その必要性を分かりやすく説明することが必要である。
- それぞれの機関の共同利用体制の運営の在り方は、専門性も高く、各機関の特性に応じた運営が基本ではあるが、他機関の運営のノウハウの中で活用できるものは積極的に導入していくことが期待される。

「⑤大学院への教育協力・人材養成」に関し、下記の事項が注目される。

- 大学院生への教育及び研究者の育成を目指す組織として、総合研究大学院大学の6専攻の大学院教育に協力（164名）するとともに、特別共同利用研究員としての受け入れ（110名）、リサーチ・アシスタントの採用（163名）等、人材養成が行われている。

「⑥社会との連携、国際交流等」に関し、下記の事項が注目される。

- 国際交流については、国際会議を各機関合計で7回開催し、協定等を締結、研究交流については、東アジア（中国、韓国及び台湾）に重点を置き、連携協力が実施されている。

生理学研究所点検評価委員会委員名簿

(所外)

伊藤 和夫	岐阜大学 大学院 医学研究科 教授
篠田 義一	東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 教授
水村 和枝	名古屋大学 環境医学研究所 教授
矢田 俊彦	自治医科大学 医学部 教授

(所外専門委員)

Bernard Zalc	Director, INSERM, France
Kenneth L. Casey	Professor Emeritus, University of Michigan, USA
Andrew J Moorhouse	Senior Lecturer, The University of New South Wales, Australia
岡本 仁	理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー
糸山 泰人	東北大学 大学院 医学系研究科 教授
福山 秀直	京都大学 大学院 医学研究科 教授
吉峰 俊樹	大阪大学 大学院 医学系研究科 教授
大森 治紀	京都大学 大学院 医学研究科 教授
阿久津 秀雄	大阪大学 蛋白質研究所 所長

(所内)

岡田 泰伸	副所長
重本 隆一	共同研究担当主幹
池中 一裕	動物実験問題担当主幹
南部 篤	安全衛生担当主幹
井本 敬二	研究連携担当主幹
柿木 隆介	広報渉外担当主幹
小松 英彦	教育担当主幹
富永 真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
大庭 明生	技術課長

生理学研究所の点検評価と将来計画

2006 年 3 月

編 集 大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
生理学研究所
点検評価委員会
委員長 岡田 泰伸

発 行 生理学研究所

自然科学研究機構
岡崎統合事務センター総務部総務課
〒444-8585
愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38
電話 0564-55-7000

印 刷 ブラザー印刷株式会社
<http://www.brother-p.com>

(この印刷物は再生紙を使用しています)