

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2010年度

第18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 生理学研究所の現状ならびに将来計画	5
2 中期計画・年度計画・評価	19
3 共同研究・共同利用研究	21
4 機構内研究連携	27
5 多次元共同脳科学推進センター	30
6 国際交流	31
7 大学院教育・若手研究者育成	34
8 技術課	36
9 労働安全衛生	39
10 研究に関わる倫理	41
11 男女共同参画推進	42
12 基盤整備	44
13 環境に関わる問題	48
14 動物実験関連	49
15 知的財産	53
16 生理科学実験技術トレーニングコース	54
17 広報活動・社会との連携	56
18 日米科学技術協力事業「脳研究」分野	59
19 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現況	60
20 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム	61
第Ⅱ部 所外専門委員による外部評価	63
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	65

2	分子生理研究系 ナノ形態生理研究部門 (岡崎統合バイオサイエンスセンター)(永山國昭教授) の評価	72
3	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	79
第 III 部 本年度の研究活動 — 総括 —		89
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズム	91
2	生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明	92
3	認知行動機構の解明	94
4	より高度な認知行動機能の解明	95
5	4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	96
6	モデル動物開発と病態生理機能の解析	97
第 IV 部 本年度の研究活動		101
1	分子生理研究系	103
2	細胞器官研究系	107
3	生体情報研究系	110
4	統合生理研究系	114
5	大脳皮質機能研究系	117
6	発達生理学研究系	120
7	行動・代謝分子解析センター	123
8	脳機能計測・支援センター	125
第 V 部 業績リスト		129
1	分子生理研究系	131
2	細胞器官研究系	133
3	生体情報研究系	135
4	統合生理研究系	137
5	大脳皮質機能研究系	139
6	発達生理学研究系	142
7	行動・代謝分子解析センター	144

8	脳機能計測・支援センター	146
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	146
10	動物実験センター	146
第 VI 部 資料：研究、広報など		149
1	共同研究および共同利用研究による顕著な業績	151
2	機構内連携	155
3	国際共同研究による顕著な業績	155
4	「自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学との間における学術交流に関する協定（2005 年 11 月締結）」の実績報告書	161
5	発明出願状況	164
6	生理科学実験技術トレーニングコース 参加者アンケート	165
7	広報活動、アウトリーチ活動	167
第 VII 部 資料：規則、評価結果など		175
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	177
2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 21 年度に係る業務の実績に関する評価結果	179
3	大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画（平成 22 年度）抜粋	182

巻 頭 言

生理学研究所が大学共同利用機関法人の1つとして法人化されて7年目を迎え、2010年度は法人としての第2期の初年度にあたります。本書はその2010年度の点検・評価をとりまとめたものであります。皆様からの忌憚のない御意見をいただければ、大変ありがたく存じます。

生理学研究所は、“人体・脳の働きとそのメカニズムを解明する”という目的のために、第1にその世界トップレベルの研究の推進を行い、第2にこれを基礎にして全国の大学・研究機関との間の共同利用研究を推進し、第3に若手研究者の育成と発掘を行っていくという3つの使命を持っています。これらの使命を果たしているかどうかを点検・評価するために、「運営会議」のもとに所外委員4名と所内委員10名からなる「点検評価委員会」を設け、研究所全体の運営・活動評価と研究部門の業績評価の2面からの検討をしていただきました。前者の内の運営面からみた自己点検・評価は第I部に、研究活動面からのものは第III部に収録され、後者における全部門・施設の自己点検・評価は第IV部に、およそ5年毎に3部門を対象として行われる外部評価については第II部に収録されております。この3部門への外部評価には、それぞれの部門に各3名の所外専門委員の方々にあたっていただきました。その所外専門委員9名には、所長が選ばせていただいた海外研究者3名、日本生理学会および日本神経科学学会から推薦いただいた各3名の国内研究者6名の方々になっていただき、サイトビジットの上、評価いただくようお願いいたしました。

生理学研究所の使命の遂行に関連して、2010年度において特記すべき事項につき、以下少し述べさせていただきます。世界トップレベルの研究を推進するという第1の使命は、例えば「2011年度大学ランキング」における最上位ランキングや、「国立大学法人評価委員会第一期中期目標・中期計画評価」における高評価にも見られるように、大変よく果たしているものと思われまます。これまで生理学研究所は、①「機能分子動作・制御機構解明—分子・細胞レベルの研究」、②「生体恒常性維持・脳神経情報処理発達機構の解明—マウス・ラットを用いた研究」、③「認知行動機構解明—ニホンザルを用いた研究」、④「高度認知機能の解明—ヒトを対象とした研究」、⑤「四次元脳・生体分子統合イメージング法開発—階層間関連イメージング法の開発」という

5本を柱にして研究を推進してきましたが、2010年度より更に⑥「モデル動物開発・病態生理機能解析—病態モデル動物を用いた研究」を加えて、6本の柱で研究推進することになりました。その理由は、「遺伝子改変動物作製室」が作成・供給してきたトランスジェニックマウスやノックアウトマウスにおいて病態表現型を示すものが増えはじめていること、「霊長類遺伝子導入実験室」が稼働しはじめて病態モデル霊長類の開発研究が開始されたこと、そして出版された英文論文において病態的研究に関連するものが毎年増え続けていることにあります。また、これまで柱⑤において対象としてきた階層は5つでありましたが、2010年からはその上に「社会活動」を加えて、「分子・細胞・神経回路・脳・個体・社会活動」の6階層を対象とすることに改めました。それは2010年度から、dual fMRIの運用が開始されたからであります。これらの改訂は、生理学研究所がカバーする研究が、縦(階層数)にも横(柱数)にも発展をみせはじめていることの証左であるものと考えております。組織的には、「行動・代謝分子解析センター」に新たに「代謝生理解析室」を2010年度より開設し、遺伝子改変動物の代謝機能や生理機能の網羅的な解析システムを共同利用・共同研究に供する体制を整えました。更に世界トップレベルの研究を推進していくための努力を重ねることが、第2・第3の使命の達成に不可欠の基盤であると考えております。共同利用研究の推進という第2の使命について特記すべき点は、2010年度においてはすべての種類の共同利用研究件数の合計が145件となり、史上最大となったことであります。それらの研究成果は、第VI部の1章(p.151)にまとめられているように、多数の共著論文として出版されております。若手研究者の育成・発掘という第3の使命について特記すべき点は、2010年度から総合研究大学院大学の研究科を超えて、“脳科学研究の社会的活用と人間倫理の双方を見据えることができる分野横断的な研究者の養成”という事業に特別経費が措置され、「脳科学専攻間融合プログラム」が開始されたことであり、生理科学専攻がその中心的役割を担い、多専攻の協力によって分野を超えた脳科学教育を推進することになったことであります。未来の若手研究者の発掘をめざしたアウトリーチ活動や広報活動が多数・多彩に行われたことも特記すべきことであります(第I部17章(p.56)、第VI部7章(p.167)参照)。

生理学研究所は、人体基礎生理学の研究・教育のための唯一の大学共同利用機関として、その使命を果た

すべく所員一同が一丸となってより一層の努力を続けてまいりたいと考えております。皆様方からの更なる御支援と御鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。

2011年3月初旬

生理学研究所長 岡田泰伸

第 I 部

生理学研究所の現状と将来計画

1 生理学研究所の現状ならびに将来計画

1.1 生理学研究所の現況

生理学研究所は人体基礎生理学研究機関として全国唯一のものであり、人体の生命活動の総合的な解明を究極の目標としている。ここでは分子から細胞、器官、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行うと共に、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としている。

2007年度より岡田泰伸が所長を務めており、2010年度で第1期の任期を終えるが、再任が決まり2012年度まで引き続き務めることになった。岡田所長により生理学研究所の使命が見直され、より詳細に以下の3つに絞られた。

- 1) 世界トップレベル研究推進：生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究、世界トップレベルの研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き（機能）とその仕組み（機構：メカニズム）を解明することを第1の使命とする。この第1の使命の遂行・達成こそが、次の第2、第3の使命の達成のための前提条件となる。
- 2) 共同利用研究推進：生理学研究所は、全国の国公立大学をはじめとする国内外の他研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている最先端研究施設・設備・データベース・研究技術・会議用施設等を全国的な共同利用に供することを第2の使命とする。その共同利用・共同研究推進のために多彩なプログラムを用意する。
- 3) 若手研究者育成・発掘：生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究所・生理科学専攻の担当や、トレーニングコースや各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給すること、更には人体の働き（機能）とその仕組み（メカニズム）についての初等・中等教育パートナー活動や学術情報発信活動によって未来の若手研究者を発掘することを第3の使命とする。

これらの使命をすべて全うするためには、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効率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を（改組を適宜行いながら）作るようにしている。

生理学研究所の研究教育活動の概況

現在の生理学研究所の活動状況を上記の使命ごとに要約した。

1) 生理学研究所は分子から個体に至る各レベルでの研究者を擁し、人体の機能とそのメカニズムに関する国際的トップレベルの研究を展開し、先導的研究機関としての使命を果たしている。その研究の質の高さは、生理学研究所がカバーする生物学・医学分野や神経科学分野において総研大（その神経科学研究室の殆どは生理研）と生理研（全体）が大学ランキングの第1、2位に占めていることから伺える（朝日新聞出版発行の「2011年度大学ランキング」より引用）。また、生理学研究所の科学研究費補助金（科研費）採択率もトップクラスである。

2008年度：全国第4位（大学共同利用機関で1位）

2009年度：第9位（大学共同利用機関で1位）

2010年度：第12位（大学共同利用機関で2位）

さらに、生理学研究所は文科省国立大学法人評価委員会により、生理研の研究活動の状況は「期待される水準を大きく上回る」と評価された（2009年3月国立大学法人評価委員会「第一期中期目標・中期計画評価」）。

現在在籍している専任教授16名の内で、何らかの形で脳・神経の研究に携わるものは15名、バイオ分子センサーの研究に携わるものは11名であり、この2つを主軸にして研究が進行している。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」を中核的に推進し、また特定領域研究「統合脳」（2010（平成22）年3月終了）や「神経グリア回路網」（2008（平成20）年3月終了）においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献してきた。このように最先端の実験装置・技術を配備・駆使しながら優れた生理科学研究を行う世界的トップランナーであり続けることが、大学共同利用機関としてのミッションを真に果たしていくための前提条件である。

2) 生理学研究所の大学共同利用機関としての使命は、次のように多様な形で果されている。

第1に、世界唯一の生物専用の超高压電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、またヒトや実験動物において計測可能な3テスラ磁気共鳴装置である機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)など、他の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ最高大型機器を多数(2009年度35件、2010年度46件公募採択)の「共同利用実験」に供している。また、2009年度の補正予算で、同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置(dual fMRI)が導入できたので、本年度より現有fMRIとともに共同利用実験に供している。このことにより、現有機をさらに動物用に共同利用する機会を増やすことができた。さらに、岡崎統合バイオサイエンスセンターから申請していた500kV位相差低温トモグラフィーも2009年度補正予算で導入できたので、岡崎統合バイオサイエンスセンターと協調して共同利用研究に供している。

第2には、世界最高深部における生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした2光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの装置と、生理学研究所自らが開発した高度の研究技術の中核に、多数(2009年度74件、2010年度75件の公募採択)の「一般共同研究」および各種「計画共同研究」(遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究；バイオ分子センサーと生理機能；位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用；多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析；マウス・ラットの行動様式解析；近赤外線トポグラフィーを用いた脳機能解析)に供している。またコミュニティからの強い要望に応じて、2011年度から新たな計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を開始する。加えて、「日米科学技術協力事業脳研究分野(日米脳)共同研究」の日本側中核機関として、主体的に参加すると共に、全国の研究機関と米国研究機関との共同研究(毎年7-8件)を共同利用的に支援している。

第3には、「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物作製室」において、遺伝子改変マウスやラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」(2009年度5件、2010年度4件公募採択)に供している。更には、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェクト」の中核機関を2002年度より担当し、実験動物としての

ニホンザルを全国の実験研究者に供給することを2006年度より開始している。このプロジェクトは2007年度からさらに5年間更新され、供給数を増加させる体制も整った。実績として2008年度には51頭、2009年度には66頭供給を行った。しかし、2010年度については京都大学霊長類研究所で明らかになったニホンザルの「血小板減少症」による死亡が多発した件について原因究明がなされるまで供給を一次停止していたため、26頭だけの供給となった。しかし、2011年度については検査体制が整ってきたので、これまで供給事業をさらに拡大させたかたちで実施できる見込みである。

第4には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設(「三島ロッジ」と「明大寺ロッジ」)をフル稼働させて、多数(2009年度25件、2010年度22件公募採択)の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者からの希望を募って開催している。これらを通じて全国的な共同利用・共同研究の促進をはかり、新たな研究分野の創出や特定領域研究の立ち上げなどを生み出してきた。特に2008年度からは新たに国際研究集會を発足させ、公募による研究会の国際化も図った。2008年度から毎年1件づつ開催した。

第5には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数(2009年度2766万件、2010年度も推計3000万件)を得ている。2007年度より広報展開推進室を立ち上げ、准教授を1名採用し、広報アウトリーチ活動を積極的に展開している。具体的には、科学冊子「せいらけんニュース」の発行(8500部を隔月で無料配布)、岡崎市保健所と連携した「せいらけん市民講座」、医師会・歯科医師会における学術講演会、中学校等への出前授業、小中学校教員むけの国研セミナーや、スーパーサイエンスハイスクール(SSH)への協力などを行っており、こうした活動を通じて、市民・医師・歯科医師・小中学校教師・小中高生に対する学術情報発信につとめている。2008年には広報展示室を開設、年間500名を超える市民や小中高生の見学の受け入れを行っている。また、2010年には、中高校生向けの理科教材「マッスルセンサー(簡易筋電位検知装置)」を開発、「体の動く仕組み」の体験教材として教育現場で広く活用されている。

3) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻

を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果している。ちなみに、2009年度は21名の学位取得者を生み、今年度も10名が取得した。毎年2～3名の留学生の入学があるが、従来国費留学生枠で入学する者がほとんどであった。しかし、生理学研究所が独自に留学生のサポートを強化したことに伴い、その数が増加した。本年度の留学生は、2011年度入学に対して応募者数11名、その内合格者数は6名であった。これらの留学生は課程修了後、生理学研究所のみならず国内外の研究機関に職を得て国際的生理科学研究者への道を歩んでいる。生理学研究所は、他大学からの大学院生の教育・指導も多数受け持っている。また、生理学研究所では若手生理科学研究者の育成にも重点を置いており、生理科学研究者のキャリアパスの場としても重要な役割を果たしている。また、生理科学専攻が主体となって総合研究大学院大学より申請した運営費交付金特別経費において、「脳科学研究の社会的活用と人間倫理の双方を見据えることができる分野横断的な研究者の養成」が本年度より認められた。これを受けて「脳科学専攻間融合プログラム」を開始し、様々な専攻が一緒になって脳科学およびその関連領域分野の講義を行なった。これには生理科学専攻以外の大学院生も参加した。脳科学は今後幅広い知識を有する人材を育成しなければならないため、このような取組みは注目されている。

生理学研究所は内部昇進を基本的に認めておらず、大学院生だけではなく若い研究者をも育成して他大学等に転出させている。2009年度および本年度ともに1人の准教授を教授として、また2009年度5人、今年度3人の助教を准教授もしくは講師として転出させた。助教が全員で31名しかいないことを考慮すると、現状においては著しい成果であると言えよう。さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約150名の若手研究者・大学院生・学部学生に対して多種の実験技術の教育・指導を行うなど、全国の若手研究者の育成に種々の形で取り組んでいる。2008年度から新設した多次元共同脳科学推進センターにおいても多次元トレーニング&レクチャー「運動制御回路の構造と機能」講義を開催し、若手脳科学研究者に幅広い知識をつける領域横断的な講義を行なっている。さらに、今年度はNeuro2010連携レクチャー：「In vivo細胞機能計測・操作技術」を開催し、専門分野が少し違う学会発表に対して質問できる人材を育成した。

現在の管理体制

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議(所外及び所内委員より構成)に諮問し、その答申を得ながらリーダーシップを発揮して執り行っている。その実施の役割分担を2007度より改組し、予算と企画立案を担当する1名の副所長と、点検評価と労務管理を担当する1名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当の5名の主幹がその任にあっている。今年度は総合研究大学院大学の脳科学専攻間融合プログラムを担当する主幹を新設した。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。

運営会議では、点検評価委員会を設置し、評価を実施している。その実施の責任者には、研究総主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所長は副所長と協議の上、問題点の解決にむけた企画・立案作業を進め、運営会議に諮りながら所長のリーダーシップのもとに評価結果を活かした管理運営を行っている。

点検評価においてはそのための資料の整理蓄積が重要であり、2007度これを強化するため点検連携資料室を設置した(研究総主幹が室長を併任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力に反映させていくために、常設の企画立案委員会を設置している。副所長が委員長を務めている。

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2004年4月より設立され、生理学研究所は国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所と共に自然科学研究機構を構成している。

生理学研究所の研究組織体制は、2008年度「多次元共同脳科学推進センター」を新設・改組して図1のような体制となっている。本センターの活動は後ほど詳細に報告する。2005年に新設した「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いる。2005年度に「遺伝子改変動物作製室」、2009年度には「行動様式解析室」、本年度に「代謝生理解析室」を立上げた。これで当初

生理学研究所研究組織体制

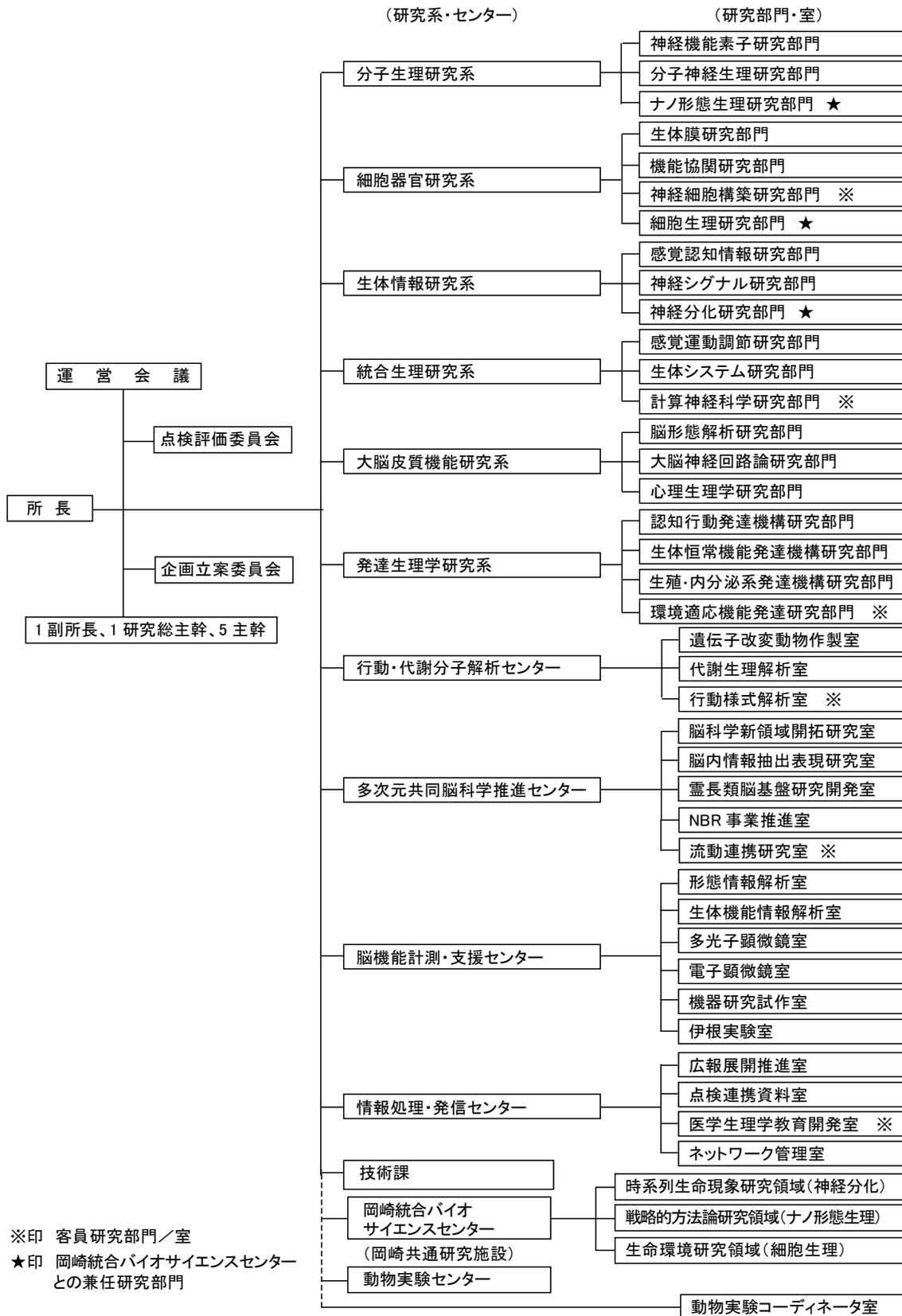


図 1. 現在の生理学研究所組織図

予定していた全室が揃い共同利用体制が整った。遺伝子改変動物作製室では遺伝子改変マウスのみならず遺伝子改変ラットを作製し、計画共同研究「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」を通じて全国大学共同利用に供している。また、行動様式解析室ではマウスの行動様式を多角的・定量的に解析しているが、2009年度より計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解析」を担当している。今年度立ち上がった「代謝生理解析室」は、現在行われている遺伝子改変動物の行動解析とともに、その動物の代謝、生理機能を解析することによって、標的遺伝子の機能と行動変異の関連を明らかにする。2011年度より計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を担当する。

常勤職員としては所長 1、専任教授 17、准教授 20、助教 36、技術職員 29、計 103 のポストがあり、現在選考中の教授・准教授・助教若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に 2005 年度から、数名の特任助教を、2007 年度から特任准教授を、2008 年度より「多次元共同脳科学推進センター」に特任教授を採用し、目的に特化した人事を行っている。

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

現在の財務状況

自然科学研究機構への 2010 年度の運営費交付金の予算配分額は、5 研究所、本部、特別経費 (旧特別教育研究経費) を合わせて 29,577,000 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,316,459 千円の配分があった。運営費交付金の人件費と物件費には税収減に伴う臨時的削減として 1% の減額がなされた。また、特別経費 (旧特別教育研究経費) については総額で昨年度より 17% の減額のうち全て一般経費に組替えられ、運営費交付金全体として 28,031 千円の減額となった。

ここ 2 年間の運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 58% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 71% を占めた。(実際には各種外部資金や総合研究大学院大学運営費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 2010 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 57,382 千円であり、これら

はすべて (大学院生の研究費以外の) 大学院教育関係経費に支出された。特に、RA 経費として 2010 年度に 18,851 千円を配分した。

競争的資金

2010 年度の外部資金の獲得状況は、寄付金 17 件、科学研究費補助金 (厚生労働科研究含む) 125 件、受託研究 17 件 (文部科学省 4 件、科学技術振興機構 12 件、その他 1 件)、共同研究 19 件、受託事業 3 件、研究開発施設共用等促進費補助金が 3 件である。なお、生理学研究所 (統合バイオを除く) の 2010 年度の新規科研究費の採択率は 36.4% であった。(獲得件数は 1 月現在)

概算要求

特別経費の要求 (概算要求) は継続事項として、①生理学研究所に全国の異分野研究者が参加し、共通の目標に向かって研究と教育を行うネットワーク機構を構築し、研究プロジェクトを推進するとともに人材養成を行うことを目的とした「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成」、新規事業として、②超高压電子顕微鏡、生理動態画像解析装置 (fMRI)、SQUID 生体磁気測定システム (MEG)、多光子レーザー顕微鏡及び近赤外線分光法に関わる実験経費としての「統合ニューロイメージングシステムによる生体機能解析共同利用実験」、③日米脳科学共同研究に関わる「日米科学技術協力による脳機能の要素的基礎と統合機構の解明」の 3 事業について要求したところ、全て採択されたが 2010 年度より一般経費化され、総額で昨年度より 17% を減額されたものとなった。その他に、自然科学研究機構全体から申請された「自然科学における国際的学術共同研究拠点の形成」が新たに採択され、その中で生理学研究所は「脳神経情報の階層的研究」と「機能生命科学における揺らぎと決定」の 2 事業を担っている。また、他の研究所が担っている事業にも生理学研究所の多くの研究者が参加している。

1.2 生理学研究所における研究の当面の柱

生理学研究所はその第 1 の使命「世界トップレベル研究推進」を果たすために、当面の間、次の 6 つを柱にして脳と人体の機能と仕組みの基礎的研究を推進していく (図 2 参照)。

1) 機能分子動作・制御機構解明

—主として分子・細胞レベルの研究によって分子・超

生理学研究所の現在の研究の6本の柱

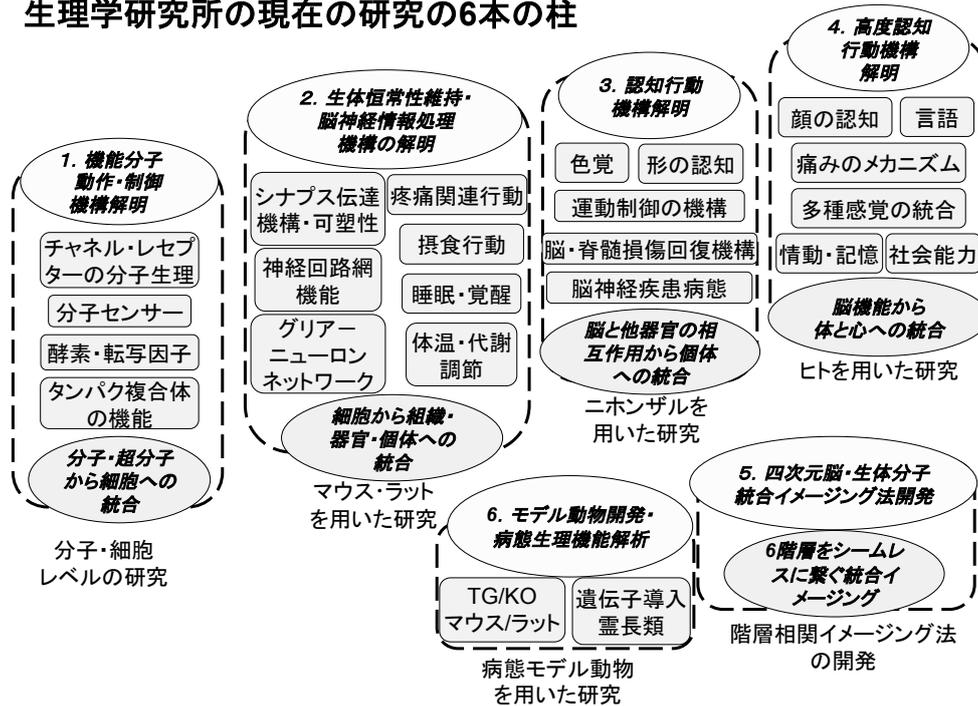


図 2. 研究の柱

分子から細胞への統合を—

すべての細胞の働き (機能) は分子群の働きとそれらの協同によって支えられており、生理学研究所では、その詳細の解明を目指している。

特に、チャネル、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらの分子複合体 (超分子) の構造と機能及びその動作・制御メカニズムを解析し、細胞機能へと統合し、それらの異常・破綻による病態や細胞死メカニズムを解明する。また、神経系細胞の分化・移動や脳構造形成などに関与する機能分子を見だし、その動作メカニズムを解明する。また、その分子異常による病態を明らかにする。

2) 生体恒常性維持・脳神経情報処理機構解明

—主としてマウス・ラットを用いた研究によって細胞から組織・器官・個体への統合を—

生体恒常性維持と脳神経情報処理の働きは、不可分の関係を持ちながら人体の働きにおいて最も重要な役割を果たしている。それゆえ、生理学研究所ではそれらのメカニズムの解明に、最も大きな力を注いでいる。

特に、疼痛関連行動、摂食行動、睡眠・覚醒と体温・代謝調節などの生体恒常性維持の遺伝子基盤及びそれ

らの環境依存性・発達・適応 (異常) の解析を、そしてシナプス伝達機構とその可塑性や、神経回路網の基本的情報処理機構とその発達、およびニューロン・グリアー血管ネットワーク連関などの解析から、脳の可塑性 (とその異常による病態) の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

3) 認知行動機構解明

—主としてニホンザルを用いた研究によって脳と他器官の相互作用から個体への統合を—

ヒトの脳機能の多くと相同性を示すのは、ニホンザルなどのマカクザル以上の霊長類であり、生理学研究所はニホンザルを用いての脳研究に力を入れている。特に、視覚、聴覚、嗅覚、他者の認知、注意や随意運動などの認知行動機能の解明には、ニホンザル (などのマカクザル) を用いた脳と他の感覚器官や運動器官との相互関係に関する研究が不可欠である。これらは、パーキンソン病をはじめとする神経難病の病態解明や、脊髄や大脳皮質一次視覚野の損傷後の回復機構の解明や、ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の基盤技術の開発につながる基礎研究となる。脳機能 (ソフトウェア) と脳構造 (ハードウェア) の対応の因果律

的解明は、生理学の目標の1つであるが、マシン表現可能な脳内情報抽出の基礎研究や、霊長類動物脳への改変遺伝子発現法の開発によって、これを実現する大きなステップを与える。

4) 高度認知行動機能解明

—主としてヒトを対象とした研究によって脳機能から体と心と社会活動への統合を—

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみにおいて特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。

特に、ヒトにおける顔認知、各種の感覚認知や多種感覚統合、言語、情動、記憶及び社会能力などのより高度な認知行動とその発達(異常)についての研究は、ヒトを用いた非侵襲的な研究によってのみ成し遂げられる。これらの研究によってヒトのこころとからだの結びつきを解明する。また、ヒトの精神発達過程における感受性期(臨界期)を明らかにし、脳・精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。更には、ヒトとヒトの脳機能の相互作用の解明から、ヒトの社会活動における脳科学的基盤を解明する。

5) 4次元脳・生体分子統合イメージング法開発

—階層間関連イメージング法の開発によって分子・細胞・神経回路・脳・個体・社会活動の6階層をシームレスに繋ぐ統合イメージングを—

生理学研究所では、分子・細胞から脳・人体に適用可能な各種イメージング装置を配備して共同研究に供している唯一の共同利用機関であり、脳と人体の働きとその仕組みを分子のレベルから解明し、それらの発達過程や病態変化過程との関連において、その4次元(空間的+時間的)なイメージング化を進める(図3参照)。

法人化後の第1期(2004-2009年度)においては、超高压電子顕微鏡(HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2光子レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像装置(fMRI)、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)、SQUID生体磁気測定システム(脳磁計MEG)等の最先端イメージング装置を駆使しての各階層レベルにおける研究と共同利用実験を推進してきた。第1期の最終年度である2009年度にはdual fMRIの配備が行われ、これを用いての“社会脳”研究にも踏み出した。

第2期(2010-2015年度)においては、分子、細胞、脳

のスケールを超えた統合をしていくために、各階層レベルの働きを見る特異的イメージング法とその間をつなぐ数々の関連法の開発を成し遂げていく(図3参照)。神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化はその重要性が指摘されながらも未踏である。サブミリメートル分解能を持って非侵襲的に刺激を与えながら脳内電気シグナルを計測する新しい生体電磁気計測システム(アクティブEEG/MEG)法がこの未踏技術に近い。これらの研究を進め、神経回路レベルと脳レベルの接続を実現する。更には、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化して細胞・分子活性を光操作しながら観察する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、細胞・シナプスレベルから神経回路網レベルの接続を実現する。また、無固定・無染色のレーザー顕微鏡用標本をそのままナノメートル分解能で可視化することができる低温位相差超高压電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続させる。一方、分子レベルからヒト個体レベルを接続するための関連法として、分子イメージングを可能とするMRI分子プローブ法を開発していく。分子レベルから脳・神経ネットワークレベルへの接続は、当面は網羅的行動様式解析によっておこない、将来的には(プロトンのみならず炭素やリンのイメージングも可能な)超高テスラfMRIの開発やPETの配備によって実現することを計画している。これらの三次元イメージングの統合的時間記述(4次元脳・生体分子統合イメージング)によって、精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの統合化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。

6) モデル動物開発・病態生理機能解析

—主として病態モデル動物を用いた研究によって病態生理機能の解明を—

統合的な生理学研究を推進していくために、病態基礎研究も組み込んだ研究を進めていく。この研究を、遺伝子改変マウス・ラットや遺伝子導入サルにおける病態表現型を用いて進めるとともに、ヒトの病態に関する知見とも照らし合わせていくことも必要である。これによって、分子からヒトの個体そして社会活動に至る6階層を繋ぐ研究が可能となる。生理学研究所では、これまで多数のトランスジェニック(TG)マウスやノックアウト(KO)マウスを作製・供給してきたが、これらにおいて病態表現型を示すものが多くなってきた。生理学研究所ではこれらの遺伝子改変マウスの他

に、TG ラットの作製・供給にも大きな実績があったが、更に 2010 年には待望の KO ラット作製技術の確立も「遺伝子改変動物作製室」によって実現された。今後、これらの遺伝子改変ラットにおいても、病態表現型を示すものが得られてくると考えられる。ラットはマウスよりも賢く、脳の大きさも大きく、in vivo 電気生理学的研究の対象ともしやすく、これまでの生理学的研究成果の積み重ねも多いため、病態生理学的研究に優れたモデルとなる。更には、「霊長類遺伝子導入実験室」が稼働しはじめ、病態モデル霊長類動物の開発も期待できるようになった。これらのモデル動物を用いての行動レベル表現型の網羅的解析を「行動様式解析室」で、代謝生理機能レベルの表現型の網羅的解析を「代謝生理解析室」で行っていくことが必要である。病院や臨床部門を持たない生理学研究所は、他の臨床的医学研究機関との連携や共同研究が、必要である。これらの研究は、2011 年度から開始の特別経費プロジェクト「ヒトとモデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解明」によって支えられる。

1.3 生理学研究所における共同利用研究

生理学研究所はその第 2 の使命「共同利用研究推進」を果たすために、次の 8 つを軸にした共同利用研究を推進している：

1) 最高度大型および最新開発のイメージング機器による共同利用研究 (図 4 参照)

世界唯一の生物専用機であり、常時最高性能に維持されている超高压電子顕微鏡 (HVEM) や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計 (MEG) や、ヒトやニホンザルにおいて計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理画像解析装置 (fMRI) など、他の国内機関では配備されていないような優れた特徴を持つ最高度大型イメージング機器を、「共同利用実験」に供する。ヒトの社会的相互作用時における神経活動描出のために 2009 年度に配備した 2 台の fMRI で構成される同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual MRI) も 2011 年度より「共同利用実験」に供していく。

世界最高深部における生体脳内リアルタイム微小形

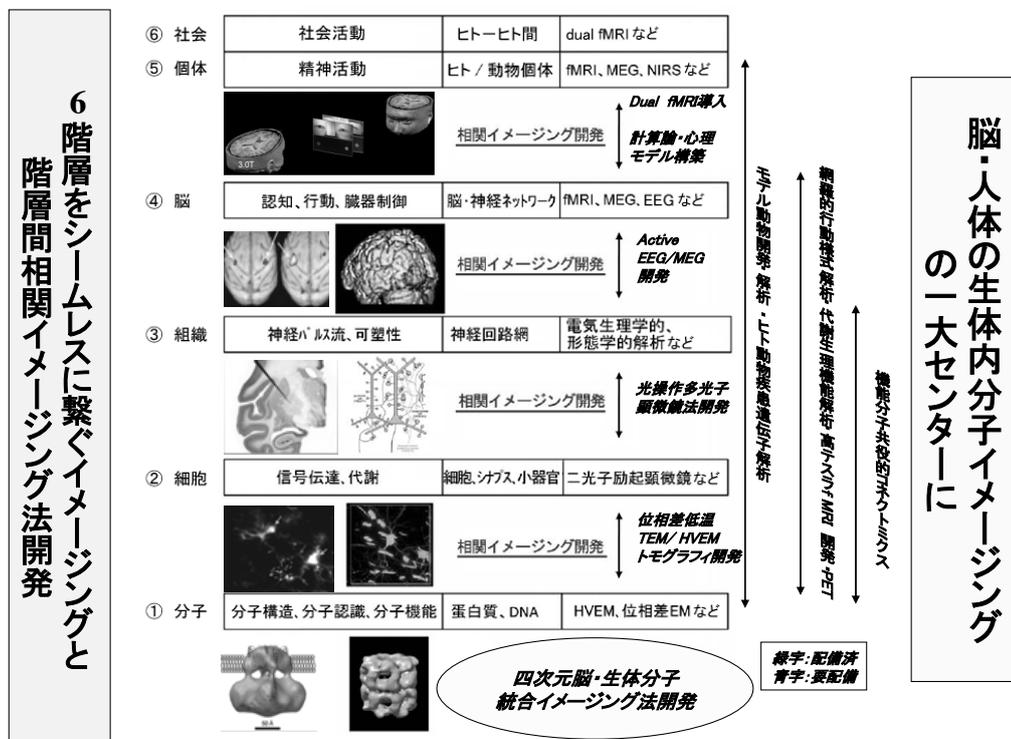


図 3. 統合イメージングの開発

大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供 共同利用実験

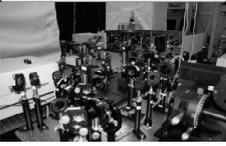
<p>超高压電子顕微鏡 (HVEM) 世界唯一の生物試料専用機 厚試料から3次元再構築</p> 	<p>脳磁計 (MEG) ヒトの脳機能を可視化 時間的解像度</p> 	<p>機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) ヒトの脳機能を可視化 複数領域</p> 	
<p>同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI) ヒト-ヒト間コミュニケーション時の脳機能可視化</p> 			
<p>計画共同研究</p>			
<p>位相差低温電子顕微鏡 見えないものを見る 新技術で透明な生物資料を観察</p> 	<p>2光子励起レーザー顕微鏡 生きた神経細胞の最深部可視化</p> 	<p>行動様式・代謝生理機能の網羅的解析 遺伝子改変マウスの行動レベル・代謝生理機能レベル表現型解析</p> 	<p>近赤外線分光法 (NIRS) 子供の脳機能の可視化</p> 
<p>モデル動物供給</p>			
<p>遺伝子改変技術 KO/ TGマウス・ラット開発・供給</p>		<p>ニホンザル供給 ニホンザル繁殖・供給 (NBR事業)</p>	

図 4. 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

態可視化を可能とした 2 光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技術をコミュニティにオープンし、その使用を特定した形の「計画共同研究」を、全国の研究者からの公募によって実施している。

これら生理学研究所が具有するイメージング技術・設備・装置を、全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募によって実施する「一般共同研究」にも広く供し、発掘された問題への解答や萌芽的な研究の育成にも資するように努めている。

2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成 (図 5 参照)

「脳がいかにか形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による多次元の連携が不可欠である。このような異分野連携の脳科学研究を推進するために、2008 年 4 月に設置した「多次元共同脳科学推進センター」において、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を

担っている。

この「多次元共同脳科学推進センター」に多数の客員教授と併任教授を迎え、当面は BMI の「医工連携」の開発に不可欠であるマシン表現可能な脳内情報の抽出に関する基礎研究を行う「脳内情報抽出表現研究」と、脳病態モデル霊長類動物の作製に不可欠であるニホンザル脳・マーモセット脳への遺伝子発現技術の開発を進める「霊長類脳基盤研究開発」、そしてわが国における今後の脳科学研究のあり方を考究して新しい研究領域を開拓する「脳科学新領域開拓研究」を推進する。更には、2009 年 4 月に新設した「流動連携研究室」において、他機関の研究者が、サバティカル制度等を利用して、客員教授・客員准教授・客員助教として 3-12 ヶ月間岡崎に滞在し、生理研の大型機器・研究施設を活用して集中的に共同研究し、新しい切り口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供する。

全国の脳科学者と討論して「多次元共同脳科学推進センター」の今後の運営方針を決定し、「文理融合」的なアプローチによる情動、社会能力などの「からだところの相互関係」の解明を異分野連携的に推進する中核拠点ともなっていく。新しい 4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発によって、分子からこ

へと脳機能を統合的に理解し、脳科学に求められている種々の社会問題・教育問題からの要請にも異分野連携的共同研究の展開で応えていくことができる。

また、生理学研究所は、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」の一翼を担い、基礎生物学研究所、分子科学研究所と連携協力しながら“分子—分子間相互作用と分子—環境間相互作用による生命体機能形成の統合的研究”を推進し、更には「機構内分野間連携事業」を積極的に担い、更に広い研究領域とも連携して異分野連携共同研究を推進している。

3) モデル動物の開発・供給とその行動様式・代謝生理機能解析システムの共同利用 (図4参照)

「多次元共同脳科学推進センター」にNBR事業推進室を置き、「ニホンザル・ナショナルバイオリソース(NBR)プロジェクト」の中核機関として、脳科学研究用実験動物としてのニホンザルを全国の研究者に安定的に供給している。更には、ニホンザルやマーモセットの脳の特定位点への遺伝子発現法を開発しているが、その技術やそのための「霊長類遺伝子導入室」を共同利用研究に供していく。そして将来的には、脳病態モ

デル霊長類動物を作製し、これを全国共同利用研究に供給することも目指す。

「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物作製室」において、遺伝子改変マウスのみならず、遺伝子改変ラットを共同で作製して供給するための「計画共同研究」を推進している。また、それらの遺伝子改変マウス/ラットの行動様式と代謝生理機能の網羅的な解析システムを「行動様式解析室」と「代謝生理解析室」に配備し、「計画共同研究」に供していく。

4) 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

保有している各種会議室、共同利用研究者宿泊施設をフル稼働させて、多数の「研究会」、「国際研究集会」、「国際シンポジウム」を全国の国公立大学・研究機関の研究者からの公募・審査採択によって開催している。これらを通じて、新しい人材の生理学・神経科学分野への参入の促進と、全国的・国際的共同研究の更なる促進をはかると共に、全国の研究者による新たな研究分野の創出にも寄与している。

5) 長期滞在型国内共同利用研究の推進

「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成(異分野連携脳)事業」

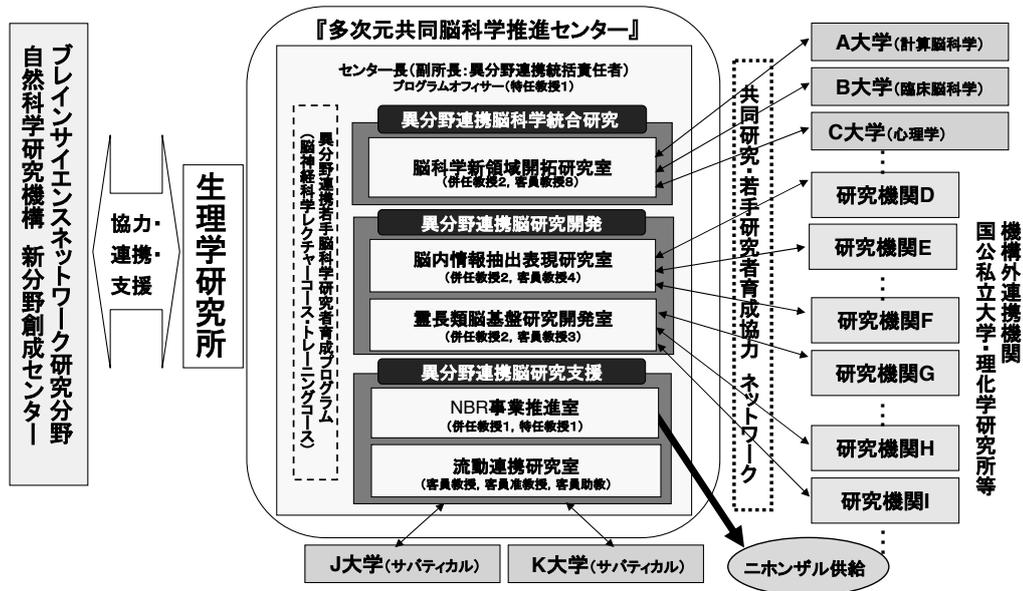


図5. 異分野連携共同研究ネットワーク

他機関の研究者がサバティカル制度等を利用して、「流動連携研究室」の客員教授・客員准教授・客員助教として3-12ヶ月間岡崎に滞在し、生理学研究所の大型機器・研究施設を活用して密に共同研究し、新しい切口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供している。

6) 長期滞在型国際共同利用研究の推進

諸外国研究機関においてポストを有する優れた研究者を、サバティカル制度等を利用して、外国人研究職員として3-12ヶ月間岡崎に招聘し、国際的共同利用研究を密に推進している。

7) 日米脳科学共同研究の推進

「科学技術における研究開発のための協力に関する日本国政府とアメリカ合衆国政府との間の協定」に基づき、日米科学技術協力事業の非エネルギー分野の一つとして、脳科学に関する共同研究を実施し、我が国の脳科学分野の研究水準の向上と、日米間の共同研究関係をさらに発展させるために、共同研究者派遣、グループ共同研究、情報交換セミナーの3事業を、全国からの公募によって推進する。

8) 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

生理学研究所が持っている最先端で高度の研究技術や研究手法や研究ソフトウェアなどをすべてデータベース化しはじめている。また、脳と人体の働きと仕組みについての正しい教育情報についてもデータベース化していく。これらのデータベースはすべてホームページ上で公開し、共同利用に供していく。

1.4 若手生理学者・若手脳科学者の育成

生理学研究所は、その第3の使命「若手研究者育成・発掘」を果たすために、多様なプログラムを提供して、次の5つの取り組みを推進していく：

1) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

総合研究大学院大学の基盤機関として、めぐまれたインフラとマンツーマン教育を可能とする豊富な教員数を生かして、5年一貫制大学院教育を行い、国際的生理科学・脳科学研究者を育成し、全国・世界に人材を供給している(図6参照)。脳科学専攻融合プログラムを中心的に担い、他専攻(基礎生物学、遺伝学、情

報学、統計科学、生命共生体進化学、メディア社会文化等)の協力を得て、新たなカリキュラムを作成・実施し、分野を超えた脳科学教育を推進している(図6参照)。更には、他大学からの受託によっても多数の大学院生の教育・指導を行っていく。

2) 博士研究員制度の充実

生理学研究所独自の博士研究員であるNIPSリサーチフェローを各部門・施設に1名配置し、特任准教授、特任助教などの若手研究者も増員し、毎年公募採形の形で若手研究者育成のための研究費や研究発表のために旅費(国内外)の支援を行っている。日本学術振興会特別研究員や、科研費やJSTなどの外部資金雇用の特任助教(プロジェクト)やプロジェクト博士研究員にも、同様の若手育成措置を講じている。

3) 異分野連携若手研究者育成・大学院生脳科学教育プログラムの中心拠点の形成

多様な分野に精通した若手脳神経科学者の育成のために、全国の国公私立大学・研究機関に分散した、(基礎神経科学、分子神経生物学、工学、計算論的神経科学、計算科学、臨床医学、心理学などの)多くの異なる分野の優れた脳科学研究者を集結して、大学の枠を超えたネットワーク的「異分野連携脳科学研究者育成プログラム」を推進する中心拠点を担っていく(図5参照)。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指していく。

4) 各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催

「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催すると共に、「バイオ分子センサーレクチャーコース」も開催する。また、「異分野連携脳科学レクチャーコース」や「同トレーニングコース」も開催する。これらによって、全国の若手研究者・大学院生・学部学生の教育・育成に多彩な形で取り組んでいく。

5) 最新の生理科学・脳科学研究・教育情報の発信と未来の若手研究者の発掘

「広報展開推進室」を中心にして、生理研ホームページから“人体と脳のはたらきとそのしくみ”についての正しい情報の発信を行い、せりりけんニュースを通じて市民・小中学校教師・小中高生にも最新の学術情

報をわかりやすく発信している。また、岡崎市保健所との共催によるせいらけん市民講座を定期的に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新の生理科学・脳科学学術情報を発信している。3年に1回「一般公開」を開催するとともに、常時「広報展示室」をオープンし、一般の方々にもこれらの学術情報の発信を行うとともに学術研究の重要性を訴えている。更には、岡崎市の小中学校の「出前授業」や、岡崎高校の「スーパーサイエンスハイスクール」への協力や、岡崎市内小中学校理科教員を対象とした「国研セミナー」の担当などを積極的に引き受けていき、未来の若手研究者としての子供達を発掘・育成している。

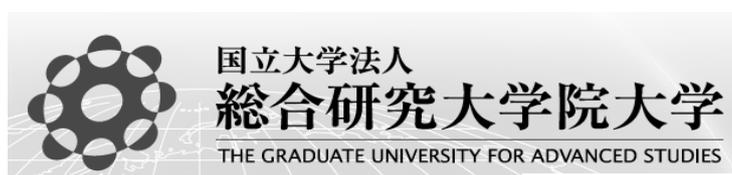
1.5 今後の生理学研究所の運営方向

上記の生理学研究所の使命を果たし、その目標に近づくために、今後の運営において次の6つの点に留意していく：

1) 生理学研究所は、分子から個体へと統合していくという研究姿勢においても、研究者個人の自由発想に重きをおいて問題発掘的に研究を進めていくという研究

態度においても、そして全国の国公立大学・研究機関から萌芽的研究課題提案を広く受け入れて共同研究を行うという研究所方針においても、あくまでボトムアップ的な形で研究を推進していきたい。

2) 本来、生理学は閉鎖的な学問ではなく、多くの異なる分野との交流によって絶えず自身を革新してゆくべき学問である。また、事実これまでの「ノーベル生理学・医学賞」の対象となった研究の多くは、異分野との交流や、異分野における研究・実験手法の導入によって成し遂げられてきた。従って、生理学や生理学研究所の将来の発展の道は、異分野との交流によって切り拓かれるものと考えられる。今後、自然科学研究機構新分野創成センターとともに、異分野連携の全国的なネットワークを構築し、その中心拠点を担っていきたい(図5参照)。異分野連携の接点の場として、“膜タンパク質研究”や“バイオ分子センサー研究”などの分子レベルの研究分野のみならず、新しい“4次元脳・人体分子イメージング法”の開発というイメージングサイエンスの領域(図3参照)や、更に幅広く、“脳の形成や作動原理の解明”に広げ、特に“BMI開発のための基礎研究”や“霊長類動物脳遺伝子発現技術開発”や“



(6研究科、22専攻、19キャンパス)

全国の大学研究者の共同研究推進について中心的役割を果たしている大学共同利用機関等の18研究機関との緊密な連携・協力の下に、それらの優れた人材と研究環境を基盤として博士課程の教育研究を行う大学院大学

生命科学研究科 生理科学専攻(生理研)

大学院生を国際的な生理科学者・脳科学者へと育成し、全国へ人材を供給する役割

脳科学専攻間融合プログラムを中心的に担い、他専攻の協力を得て、分野を超えた脳科学教育を推進する役割



図6. 総合研究大学院大学

社会行動神経基盤研究”などの脳科学研究にも求めていきたい(図5参照)。

3) 生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のためにMEGやfMRIやNIRSなどのイメージング装置を先駆けて導入・配備して来た。これに加えて、最近、低温位相差電子顕微鏡法の開発に成功し、更にこれを発展させて低温位相差超高压電子顕微鏡法の開発へと歩を進めている。また、二光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生体内で生きたままの脳のイメージングを世界最高深部において可能とする技術を開発し、更にこれを発展させて人体の任意の組織・器官における生体内イメージングと生体機能光操作を可能とする新しい多光子励起レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメージングを可能とするMRI分子プローブの開発や、サブミリメートル分解能で脳神経回路活動を捉えうる新しいアクティブEEG/MEGの開発も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装置や技術の整備とその共同利用化によって、生理学研究所を我が国における脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターとして確立したい(図3参照)。

4) 生理学研究所の3つの使命の遂行が、コミュニティや国民からよりよく見える形で行われるように、「広報展開推進室」が中心となって学術情報の発信や広報活動に力を入れて行きたい。その対象の第1はコミュニティの研究者であり、第2は他分野を含めた大学院生や若手研究者であり、第3は生理学を学ぶ種々の学部の学生であり、第4は未来のサイエンティストを育成する初等・中等・高等学校の理科・保健体育の教員であり、第5はTax Payerとしての国民である。いずれの階層をも対象とできるように、ホームページを多層化して充実させ、人体と脳の働きとその仕組みについての最新で正確でわかりやすい学術情報発信をして行きたい。それらの広報をより効率的かつ視覚的なものとするために、「技術課」と「点検連携資料室」が中心となって、各種の研究・教育・技術情報をデータベース化する取り組みを推し進めている。更には、「技術課」と「点検連携資料室」と「広報展開推進室」が中心となって、将来的に空間軸に時間軸を加えた4次元脳イメージングをまず構築し、それをステップにして4次元人体イメージングの構築を目指したい。

5) 生理学研究所は、広範な生理科学分野や脳神経科学分野の研究者コミュニティによって支えられている。研究所運営は、これまで通りこれらの研究者コミュニ

ティの意向を踏まえて行っていく。更には、研究者コミュニティによる今後の学術研究の方向やプロジェクトの策定、並びに新しい研究資金の獲得方法の構築などにおいても、生理学研究所は合意形成の場・プラットフォームとしての役割やハブ機関としての役割を果たしていきたい。

6) 生理学研究所の使命の遂行は、研究者のみによって成し遂げうるものではなく、技術サポートを行う人々、事務サポートを行う人々、そして大学院生の方々など、研究所を構成するすべての職種の人々の協力によってはじめて成し遂げられるものである。全ての構成員が、それぞれの職務に自覚と誇りをもちながら、お互いに協力できる活気に満ちた職場環境を作り、広く研究者コミュニティに開かれた運営を行っていきたい。

1.6 付言

生理学研究所は1977年5月創設来この30数年間、多くの諸先輩および研究者コミュニティの皆様のご努力・ご尽力と、多方面の方々のご強力なご支援により、数々の優れた成果をおさめながら着実な発展を遂げてきた。以下に、外部の著名研究者からいただいた最近の評価コメントの一部を紹介する：

① ドイツ マックスプランク研究所 Erwin Neher 教授(1991年ノーベル生理学・医学賞受賞者)の2007年5月の生理学研究所30周年記念式典への祝辞(図7参照)にもあるように、国際的に高い評価を受けてきた：「A National Institute of Physiology - that is what many physiologists world wide are dreaming of. Let me congratulate the Colleagues in Japan on the occasion of the 30th anniversary of SEIRIKEN. You have achieved that dream long time ago and have managed over 30 years to turn it into an excellent and internationally shining research institution.」

② 2007年12月に行われた英国 リバプール大学 Ole Petersen 教授(英国生理学会長)によるサイトビジット外部評価において、次の結語文にもあるように高い評価を頂いた：「Final Conclusion - NIPS is an outstanding institution doing cutting-edge research over a wide range of very important areas of physiological sciences. It is one of the most visible, effective and highly regarded research institutions in Japan and compares well with the best research institutes

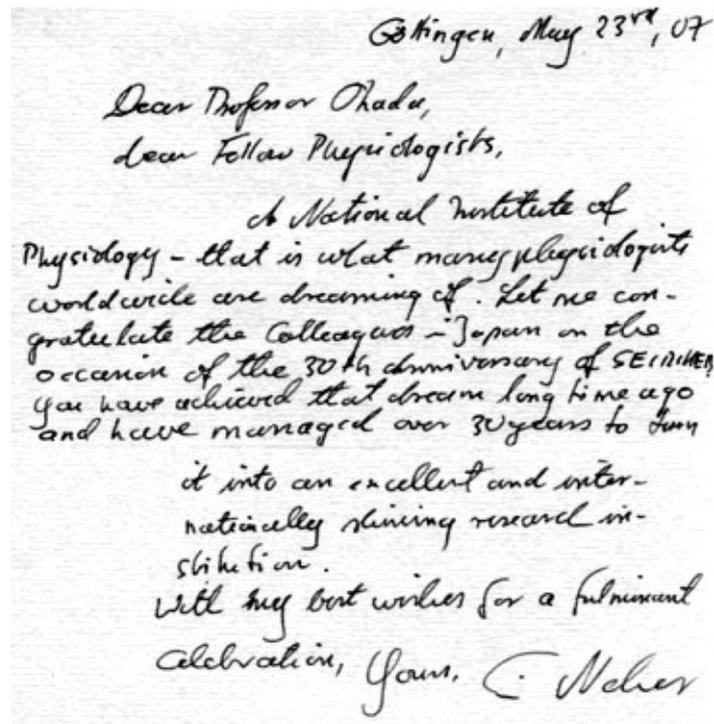
run by, for example, the Max Planck Society in Germany and the Medical Research Council in the UK. It deserves all possible support from the Japanese government and it would be sensible to exploit the enormous potential for future work by an increase in the budget allocation to the Institute.]

③ 2010年3月に行われた国立精神・神経センター 高坂新一所長(日本神経化学会理事長)と東京大学 三品昌美教授(日本薬理学会前理事長)によるサイトビジット外部評価において、次のような評価と注文を頂いてる: 「生理学研究所は国立共同研究機構の中心的施設として全国の研究機関との共同研究を推進する使命を担っており、これに付随した多くのサービス業務もあることから、国はこの為に更なる運営交付金を措置すべきである。」「個々の研究者および研究所全体の業績としては質が高く、申し分ない。ただ、5-10年後の生理学研究所の将来像をもっと明確にし、例えば重点化研究領域の設定などの提案が欲しい。」— [この高坂先生からのご注文を受け、今回の改訂版で長期展望が書き加えられた。]

「我が国の基礎研究を強力に推進し、成果を挙げるためには、高度かつ先端的な研究基盤の整備とそれを支

える技術が重要である。また、大型研究機器など、個人研究では整備できないものを的確に支援し、長期的視点に立って研究資源をはじめとするリソースの整備を図ることが重要であり、生理学研究所の果たすべき役割は大きい。」「生理学研究所では生体の恒常性維持ならびに脳神経系の情報処理と認知行動の研究が進められており、これらを結合し統合的な理解を進め、ヒトのこのころと体のバランスのとれた健全な発展に寄与する方向への運営が望まれる。統合的研究には臨床研究も組み込むことが必要であり、病院を有する大学医学部や精神・神経センターとの連携を進めることが望まれる。」— [この三品先生からのご注文を受け、2011年度概算要求として特別経費プロジェクト「ヒトとモデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解明」が申請・採択され、今回の改訂版で生理学研究所の研究柱の6本目として「モデル動物開発・病態生理機能解析」が加えられた。]

これらの高い評価と期待を励みに、またこれまでの伝統と成果を基礎に、私達所員一同更に励み、生理学研究所を今後益々、世界に光り輝く研究所として発展させていく。



Göttingen, May 23rd, 07
Dear Professor Ohaku,
Dear Fellow Physiologists,
As National Institute of
Physiology - that is what many physiologists
worldwide are dreaming of. Let me con-
gratulate the colleagues - Japan on the
occasion of the 30th anniversary of S. PFLÜGER
you have achieved that dream long time ago
and have managed over 30 years to turn
it into an excellent and inter-
nationally shining research in-
stitution.
With my best wishes for a fulminant
celebration, Gaus, C. Neher

図 7. 30 周年記念式典に寄せられた Neher 教授の手紙

2 中期計画・年度計画・評価

2.1 はじめに

生理学研究所では、下記の点検評価作業が行われている。

1. 文部科学省国立大学法人評価委員会による評価
 - (a) 事業年度の業務実績に関する評価
 - (b) 中期目標・中期計画期間の評価
2. 外部評価を含めた自己点検評価
3. 研究教育職員の業績調査および任期更新審査

2.2 文部科学省国立大学法人評価委員会による評価

前年度にあたる2009(平成21)年度の業務実績に関する評価は、ほぼ例年通りに行われた。この評価は主に研究以外の業務の評価を行う。業務実績報告書とその付属資料は、自然科学研究機構の評価に関するタスクフォース(担当理事 観山正見国立天文台台長、座長 櫻井隆国立天文台副台長、生理研委員は井本教授、南部教授)が中心となって作成され、機構の諸会議で審議・改訂された後、6月末に文部科学省に提出された。8月に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われた。11月5日付けで評価結果が公表されている(評価結果の全文を第Ⅶ部 pp 179-181に掲載)。

自然科学研究機構の評価は、業務運営の改善及び効率化、財務内容の改善、自己点検・評価及び情報提供、その他業務運営に関する重要目標の4項目で、いずれも「中期目標・中期計画の達成に向けて順調に進んでいる」(5段階評価の上から2番目)という評価であった。

内容的には、機構全体の取り組みとして、新分野創成センターが取り上げられ、「5機関の分野間連携による自然現象の研究データを用いた時間的空間的階層連結の手法の開発などの成果を上げていることは評価できる。今後は、新分野創成センターにおける研究活動を一層推進し、さらなる研究成果を創出することが期待される。」と評価されている。また国際連携や情報提供に関しても触れられている。また、生理学研究所に関しては、サバティカル制度等を利用した長期滞在型共同利用・共同研究と、多次元共同脳科学推進センターのブレインストーミング「多次元トレーニング&レクチャー」が特記事項として評価されている。

また2010年度は、第1期中期目標・中期計画期間(2004~2009年度)の評価の確定作業が行われた。第1期の最初の4年間の評価は2008年度に大規模に行われ、暫定評価として公表されているが、6年間全体の評価とするために、2008~2009年度の実績評価が行われた。評価の方法は、2008年に行われた評価の方法に準じて行われ、研究業績に関しては、文部科学省国立大学法人評価委員会からの要請に基づき大学評価・学位授与機構が評価を行った。しかし実際に実施された評価は大幅に簡素化され、大学評価・学位授与機構の評価委員会による現地調査も行われなかった。評価資料は2010年6月に提出された。評価結果は、2010年度中に公表される予定である。暫定評価の結果を変更するような大きな出来事がなかったため、暫定評価とほぼ同じ内容で評価が確定される見通しである。

2010(平成22)年度は第2期中期目標・中期計画期間の初年度であるが、年度計画は第1期と比較して簡素化されている。生理学研究所関係部分を抜粋した平成22年度年度計画を第Ⅶ部 pp 182-184に掲載した。

文部科学省国立大学法人評価委員会が今後行う評価については、概要が次第に明らかになってきている。第2期中期目標・中期計画期間の評価は、法律の改正がない限り今までの枠組みで行われるが、実際の事務作業はかなり軽減される予定である。毎年の年度評価は、報告書の記載事項が簡素化され、3年目および終了時のみこれまでと同じ程度の記載が必要となる。研究業績に関しては、第1期と同様に大学評価・学位授与機構が評価を行うことになる予定である。詳細はまだ明らかになっていないが、前回の方法を踏襲する可能性が高い。評価の制度が簡素化されることは研究者の負担を軽減するという観点からは好ましいことであるが、研究に関しては6年間という長い期間の評価を一度に行うこととなり、必要なデータを着実に整理・蓄積して行く必要がある。

2.3 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は1993年より毎年行われているが、評価内容の詳細は毎年変化している。基本的には2つの内容から構成され、

その一つは、研究所全体の活動を総括し、問題点の抽出と解決策の模索を行うことである。所内の研究教育職員等が課題を分担して報告書案を作成し、点検評価委員会ならびに運営会議にて審議していただく。もう一つは、外部有識者による研究部門の業績評価である。毎年、3研究部門の外部評価を行うので、それぞれの研究部門は4～5年毎に外部評価を受けることになる。外部評価者は、1研究部門あたり国内有識者2名、国外有識者1名を基本としている。国内の外部評価者の選択においては、日本生理学会、日本神経科学学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用の問題のため、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。また生理学研究所で行われている研究の概要および方向性が把握しやすいように、研究総括および研究紹介の章を設けている。

2.4 研究教育職員の任期更新審査

生理学研究所では、2002年より任期制をとっているが、2004年4月の法人化の際に任期制の制度が変わったため、2004年から現行の任期制が行われている。生理研の任期制は、採用される教授、准教授、助教に適用され、任期は5年とする。任期が更新された場合は、任期を定めない採用とする。任期更新の審査は、生理研運営会議の委員6名(所外3名、所内3名)より構成される任期更新審査委員会で審議される。今年度は審査対象者が3名であり、審査対象者の研究発表を含めた委員会を開催し、審査結果を所長に報告した。

任期更新の判断基準は、明文化してウェブサイトにも掲載しているが、実際の審査では判断が難しいことがある。これまでの審査の積み重ねを活かして、今後必要に応じて、現行制度の見直しを検討して行くことが望まれる。

一方、長期間にわたって研究業績が芳しくない任期制でない研究教育職員に対する対策は、これまでもいろいろな案が検討されてきたが、今年も可能な妙案

は得られなかった。

2.5 効果的な評価制度を目指して

今年度は、昨年度に終了した第1期中期目標・中期計画期間の結果を踏まえ、国立大学・大学共同利用機関の評価の在り方や実施方法等について本格的に議論されるべき年であった。しかし政権交代や財政状況の悪化という社会的背景のために、一部で意見が述べられている以外に、大学評価は大きな議論との対象となっていない。

第1期の中期目標・中期計画期間を振り返って、評価制度によるメリットとしては以下のような事項があげられる。

- 組織の改組・改変が促進された
- 労働安全、知的財産、研究に伴う倫理等に関する制度整備が積極的に進められた
- 広報・アウトリーチ活動を積極的に行うようになった
- 高い評価にともなう運営費交付金の増額があった

一方デメリットとしては、次の様な事項があげられる。

- 事務量の増加
- 様々な催しを行うための時間的負担の増加
- 評価にともなう運営費交付金の増減額が期待された程の額ではなかった
- 評価書の作成に終始し、実質的な組織の発展を妨げている可能性も考えられる

制度上定められた毎年の評価および中期計画期間の評価は、粛々と行われなくてはならない。しかしこれらの制度的評価は、後ろ向きの評価であり研究所の将来構想を形成するための資料としてはあまり役立つことはない。将来の発展に向けての評価システムには、研究所独自の情報収集と分析が必要となってくるであろう。

3 共同研究・共同利用研究

3.1 概要

大学共同利用機関である生理学研究所は、一般共同研究、計画共同研究(必要に応じて適宜、最も重要と思われるテーマを選択して集中的に共同利用研究をおこなう)および各種大型設備を用いた共同利用実験を行っている。別表(p. 26)に示すように、毎年多くの共同利用研究が行われており、2010年度も一般共同研究および計画共同研究あわせて75件の共同利用研究と計46件の共同利用実験を行い、着実な成果をあげている。

生理学研究所の共同利用研究のもう1つの重要な柱は生理研究会である。2010年度も計22件が実施あるいは予定されている。岡崎3機関の中でも、生理学研究所の研究会の数は飛びぬけて多い。通常の学会とは異なり、口演が主体で発表時間と質疑応答時間が余裕を持って取られており、また少人数であるため、非常に具体的で熱心な討論が行われている。この研究会が母体となって研究班が構成された場合や、学会として活動を開始した場合もあり、その意義は大きい。2008(平成20)年度からは「国際研究集会」が開始された。海外の研究者を招き英語で研究会を開催し、大きな成果を上げつつある。

3.2 共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教授と共同して行う研究であり、合計で従来は30～40件が採択されていたが、共同利用研究の活性化に伴い、2010年度は75件(2009年度74件)が行われている。計画共同研究は、研究者の要請に基づいて生理学研究所が自らテーマを設定する。2007年度までは、「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2つが行われた。2008年度からは、「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」と「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用」が開始された。2009年度から「マウス・ラットの行動様式解析」、2010年度からは「近赤外線トポグラフィを用いた脳機能解析」が加わった。2010年度は計6つのテーマで行われている。いずれも現在最も高い関心を寄せられている領域であると同時に、生理学

研究所が日本における研究の最先端をいっている分野でもある。多くの共同利用研究の申請を期待している。問題点として、ヒトを対象とする共同研究・共同利用実験では、所外研究者の所属する機関において、実施する研究の倫理に関する承諾を求める必要がある。

3.3 超高压電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所に超高压電子顕微鏡(H-1250M型)が、1982(昭和57)年3月に導入されている。この超高压電子顕微鏡は、1,000 kV級の装置で、医学生物学用に特化した装置として我が国唯一であるので、設置当初より全国に課題を公募して共同利用実験を行ってきた。この共同利用実験は今年度で29年目を迎える。今年度は、開始から28年間共同利用実験を運営してきた有井達夫准教授が昨年度をもって定年退職したため、新しく着任した村田和義准教授が後を引き継いだ。

共同利用実験は、現在、「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つのテーマを設定し、超高压電子顕微鏡の特性を生かした研究支援を行っている。これに対して今年度は「生体微細構造の三次元解析」を中心とする21課題が採択されている。この中で4課題は外国からの申請であり国際的にも利用されている装置であるといえる。さらに、前年からの継続課題が9件であったのに対して、新規の課題が12件もあった。これは、本施設が現在も常に新しい研究課題に対して有用な結果を出し続けていることを表している。分野別に見ると、神経の組織と細胞、そしてこれに関する分子の三次元観察が8件、その他動物および昆虫の組織と細胞、そしてこれに関する分子の三次元観察が6件、植物組織におけるタンパク質超分子の三次元構造観察が2件、細菌、原生生物の細胞内器官と、これに関した分子の三次元観察が5件であった。このことから脳神経分野だけでなく幅広く生物科学においても利用されていることがわかる。特筆すべきこととして、今年度は「生物試料の自然状態における高分解能観察」をめざす課題が3件あった。これに対応するために、低温試料ホルダーを調整し、フォーカス合わせ用の高感度シンチレーターカメラ、高感度イメージングフォルムを装着して、氷包埋試料の撮影が部分的に行えるようにした。時代の要請から考えて今後このような課題がさら

に増えてくると考えられるので、無染色低温観察に必要な低い照射ダメージでの像撮影を可能にする周辺装置の整備を急がなければならない。

装置の稼働状況に関して、本年度は3月までに167日の利用可能日があり、このうち現在予約が入っているものも含むと109日間の利用がある。今後さらに予約が入ってくることを考慮すると平均稼働率は65%以上になると予想される。このうち所内利用が44日、所外利用が65日あった。超高圧電子顕微鏡は、昨年度の大規模な劣化部品交換のおかげで順調に稼働し、修理のために停止した日数は1月現在でわずか11日であった。しかし各部分の経年劣化は確実に進むと同時に交換部品の調達は年々難しくなっている。共同利用機器としては今後とも時代のニーズに即した改修を施していかなければならないのではあるが、すでに装置自体に大規模な故障が起きれば修復不可能となることから、将来的にこれに変わる装置の準備も考えていかなければならない。

本共同利用実験に関係する業績としては、著作1編、発表論文6報、学会発表が13回報告されている。これらは主に前年度までの成果がまとめられたものなので、今後さらに多くの成果報告がなされることが期待される。本装置は、これからも生物分野の研究者コミュニティの三次元構造解析に対する強いニーズに応えるために、近年のコンピュータ技術を取り入れた電子顕微鏡のデジタル化を押し進め、迅速で自動化されたデータ取得およびデータ解析を可能にすることが強く求められている。このために今後とも利用者と強く連携し、より使いやすく魅力的な装置へと改修して行かなければならない。

3.4 生体磁気測定装置共同利用実験

生理学研究所は1991年に37チャンネルの大型脳磁場計測装置（脳磁計）が日本で初めて導入されて以後、日本における脳磁図研究のパイオニアとして、質・量共に日本を代表する研究施設として世界的な業績をあげてきた。同時に、大学共同利用の研究施設として、脳磁計が導入されていない多くの大学の研究者が生理学研究所の脳磁計を用いて共同研究を行い、多くの成果をあげてきた。現在、脳磁計を共同利用機器として供用している施設は、日本では生理学研究所のみである。2002(平成14)年度には基礎脳科学研究用に特化した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主業務として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない高レベ

ルの基礎研究を行っている。

脳磁計を用いた共同研究としては「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。2002(平成14)年度に新型機器に更新される前は、2ないし3件であったので、新型機器への更新の効果が出ているものと思われる。2010(平成22)年度は6件の採択を行った。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、経頭蓋磁気刺激(TMS)、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)との併用をいかに行っていくが重要な問題になるとと思われる。

3.5 磁気共鳴装置共同利用実験

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊三次元観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連続観察(含む脳賦活検査)」というそれぞれ2つの研究テーマを設定し募集している。2010(平成22)年度は19件の共同利用研究を実施した。現在の装置は2000(平成12)年に導入されたもので、3テスラという高い静磁場により通常の装置(1.5テスラ)に比較して2倍の感度をもち、特にヒトの脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備しており、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えてきた。

近年脳賦活検査の適用は認知科学全般に広がり、従前は人文系領域と分類されていた領域での利用も増加している。このような学問動向をふまえ、生理学研究所では、人間の社会行動の神経基盤を解析することに注力している。個体間の相互作用中の神経活動を同時に記録解析することが、人間の社会能力の神経基盤を知るためには必須であることから、2個人間の相互作用中の神経活動を同時に計測するため、2009(平成21)年度に3テスラ装置2台からなる同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置の導入を行った。この装置は課題呈示装置や成績記録装置を撮影室内に設置し、かつ外部とケーブルで接続することにより被験者への課題呈示を外部

から制御し、かつ成績を記録する際に、頭部用コイルを装着した状態で、被験者の目と口をビデオカメラにより撮影し、これをリアルタイムで相手被験者に提示・記録するとともに注視点を検出・記録する。また被験者の音声を記録しつつリアルタイムで相手被験者に提示することができる。一方それぞれの装置を個別に使用することも可能であり、従前の装置と合わせて、実験可能なスロットが大幅に増加し、共同研究を強力に推進することが期待できる。2011(平成23)年度は、2台同時計測の際に、課題呈示装置や成績記録装置を撮影室内に設置に伴って発生する種々の雑音を低減するための調整から始め、実際の計測にまで漕ぎ着けた。来年度以降共同利用に供する予定である。

今後の課題としては次の3点が挙げられる。

- 1) 保守管理費用の確保：実験を円滑に行うためにはメーカーによるMRI装置の保守管理が必須である。装置が3台になることから、保守管理費用が3倍に増加することになる。
- 2) 研究教育職員の対応方法：最近研究人口の増大している脳賦活検査は、主に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、所内対応研究教育職員との共同研究が前提となる。現在の教授1名、助教2名による対応には限界があり、その負担を軽減するため、生理研トレーニングコース、生理研研究会を積極的に組織して、機能的MRIについての最新の撮像、実験デザインならびにデータ解析手法の周知と共有化を図っている。画像撮影については、現在のところリサーチアシスタント(大学院生)の業務として、スタッフの監督下に画像撮影を行っているが、スロットの増加に対処するためには、研究員の関与、あるいは撮影要員の別途雇用が必要となる。さらに被験者のリクルートメントも重要かつ時間を要する業務であり、共同利用研究者自ら行うことが困難な場合には、生理研側がサポートをする必要があり、そのための人員配置を要する。
- 3) 技術職員の業務切り分け：撮影機器ならびにネットワーク機材のメンテナンス、撮像技術の高水準での安定化、実験用課題プログラムのデータベース化に技術職員の関与を大幅に増やすなど、業務の切り分けと専門化を進める必要がある。

3.6 多光子顕微鏡を用いた共同研究

多光子励起顕微鏡システムは、低侵襲性で生体および組織深部の微細構造および機能を観察する装置であり、近年国内外で急速に導入が進んでいる。しかし、安定的な運用を行うためには高度技術が必要であるため、共同利用可能な研究機関は生理研が国内唯一である。現在、2台の正立(in vivo用)と1台の倒立(in vitro用)の2光子励起顕微鏡が安定的に稼働している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約1mmの深部構造を1 μ m以下の解像度で観察できる性能を実現している。また、2010(平成22)年度には、イメージングと光刺激の同時操作が可能なツインレーザーシステムを導入した。生体内神経細胞のCa²⁺動態イメージング技術の確立および長時間連続イメージングのための生体固定器具の開発を行うとともに、同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察技術の確立を行った。また、脳以外の生体適用の技術改良を推進し、血管・血流、骨組織、消化管における生体分子や細胞の可視化について共同研究を実施した。その他、生体恒常機能発達機構研究部門及び多光子顕微鏡室が研究室単位での共同研究を受け入れている。今年度は5件の計画共同研究を行った。さらに、将来の共同研究の可能性を検討するための予備的実験を10件行った。また、電機メーカーと多光子顕微鏡室との代謝機能イメージングの共同開発により、2件の特許を申請・申請準備中である。更に、2006-2008(平成18-20)年に採択された自然科学研究機構新分野創成型連携プロジェクトにおいて、「レーザーバイオロジー」を実施し、終了後も他研究所との学際的研究を継続している。また、特定領域研究「細胞感覚」の支援班(生体恒常性発達)として領域内共同研究にも供している。また、多光子励起顕微鏡システムを利用した共同研究の可能性についての詳細な相談10件、多光子励起顕微鏡システムの見学には20件を超える来所者があった。

2006(平成18)年度から若手研究者の育成のため、所内外から約15名の研究者が参加する光学顕微鏡やレーザーに関する基本知識の勉強会を毎週開催し、現在も所内外の研究者が継続的に行っている。今後は更に共同研究申請数の増加が見込まれる一方で、多光子顕微鏡システムはクラスIVの高出力フェムト秒パルスレーザーを使用するとともに、光学系調整に熟練技術を要するため厳重な安全管理が必要であり、基本的に所内

の対応人材の数が不足している。また、世界最高レベルの品質を保つために、光路調整、レーザーの維持管理、および共同研究に対応できる人員の確保、維持管理費の確保および高精度画像処理システムの構築が大きな課題である。

3.7 極低温位相差電子顕微鏡の医学・生物学応用共同研究

極低温位相差電子顕微鏡は凍結状態の生物試料を無染色で高コントラスト観察できる手法であり、もっとも真実に近い細胞構造を直視できる方法である。本年度は2件の計画共同研究を行った。シアノバクテリアの細胞周期に伴うDNA構造再編過程、結核菌の染色と抗酸化能との有機的関係解明を行った。また、ビブリオ菌由来の分子モーターの膜貫通部位の構造について、機械一部を欠損したミュータントと野生型について、位相差低温トモグラフィーの応用により野生型とミュータントの構造差が立体構造の差として明確に示された。また生きた細胞の電顕写真を撮像するための雰囲気セルを開発しているグループとの共同研究において、ミオシンフィラメントの高分解位相差観察を行い、位相差法の有効性をテストするとともに、生きた生物試料について筋肉モデルの蛋白質試料に関し常温高圧化での生体活性高分子の直接観察の観察条件を提供した。

3.8 マウス・ラットの行動様式解析共同研究

脳で発現する遺伝子の機能を調べるためにはその最終アウトプットである行動を調べることが必要であり、遺伝子改変マウスの行動を解析することでその遺伝子の機能を個体レベルで調べることができると考えられる。行動様式解析室では、各種遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで精神疾患様行動を示すマウスを同定し、そのマウスの脳を解析することによって遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現型を明らかにすることを目指している。テストバッテリーには知覚・感覚、運動機能、情動性などから記憶学習や注意能力など高次認知機能まで各種のテストが含まれ、これらのテストの9割以上は自動化されている。そのため、大規模かつ客観的な測定が行えるようにデザインされている。所内の共同研究に加え、2009(平成21)年度から計画共同研究として、共同研究の募集を行っている。

2010(平成22)年度は11系統(所内1、所外10)の遺伝子改変マウスに対して、網羅的行動テストバッテリーによる解析を行ったのに加え、17系統の遺伝子改変マウスについても複数の行動テストによる解析を行っている。マウスの行動解析に対する要望は非常に多く、来年度以降も積極的に共同研究を受け入れる予定である。しかし、遺伝子改変マウスの受入れに関し、法令上の煩雑な手続きと必要な情報の収集に大きな負担がかかっており、研究の進行を大幅に遅らせる原因にもなっている。利用者の負担を軽減するなど利便性の改善を行い、研究進行を迅速化できるよう努力したい。また、当初計画した遺伝子改変マウスの準備が完了しないこともあり、準備状況により共同研究の受け入れを開始するなど、柔軟な対応が今後必要である。

3.9 研究会

研究会も毎年件数は増加しており、2010(平成22)年度は22件が採択され合計1,000名以上の参加者が予定されている。生理研での研究会は件数および参加者とも岡崎地区の他の2つの研究所を大きく上まっており、生理研の共同研究の大きな柱の一つとなっている。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したり、科学研究費補助金「特定領域研究」が発足したりすることも多い。たとえば、1994-1996(平成6-8)年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会はその後、特定領域研究(B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり、その後「グリア神経回路網」(平成15年度-19年年度)の特定領域研究と発展した。また、バイオ分子センサー関係の生理研研究会が特定領域研究「セルセンサー」(2006(平成18)年度-2010(平成22)年度)に繋がった。また、痛みの研究会のメンバーを軸として同研究領域の拡大が科学研究費補助金の時限付き細目「疼痛学」(2006(平成18)年度-)の採択に大きく貢献している。この他、毎年行われるいわゆるシナプス研究会などの研究会は、それぞれの日本における研究者コミュニティを形成する上で大いに役に立っており、新分野の創成にも貢献している。さらに生理学研究所研究会のより一層の国際化と充実を図るため、2008(平成20)年度から海外の研究者を数名招聘して、英語による研究集会、「国際研究集会(NIPS International Workshop)」を設置した。年間3-5件程度の採択を予定しており、研究集会の規模により75万

円を上限に生理研が補助を行う。50-100 名程度の参加者を予定しており、年 1 回開催される生理研国際シンポジウムと比較し、小規模なワークショップ的な集会である。今年度は、「理論と実験の融合による神経回路機能の統合的理解」(Integrative analysis of brain network functions through combined theoretical and experimental approaches) (代表：深井朋樹 博士 理化学研究所) が岡崎コンファレンスセンターで開催された (2010(平成 22) 年 6 月 2-3 日)。

研究会の問題点として、課題名は変わっているものの類似内容で長年にわたり継続している研究会や、150 人近くの参加者のある大規模研究会に発展したのもあり、研究会の意義を議論することも必要かも知れない。

3.10 国際共同研究

生理学研究所では、国内だけではなく海外の研究施設とも広い共同研究を行っている。詳細は国際交流 (pp 31-33) を参照。

表 1. 生理学研究所共同利用研究年度別推移

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際 研究 集会	超高压電 子顕微鏡 共同利用 実験	磁気共鳴 装置共同 利用実験	生体磁気 計測共同 利用実験	計
2001 年度								
採択件数	28	6	17		12	10	3	76
共同研究参加人員	169	28	323		35	48	12	615
旅費予算配分額	10,276,000	1,871,080	8,100,000		1,116,280	1,777,000	1,000,000	24,140,360
旅費執行額	9,031,680	1,770,390	9,222,090		811,880	2,201,160	1,014,720	24,051,920
2002 年度								
採択件数	33	4	20		10	11	5	83
共同研究参加人員	206	17	470		26	50	14	783
旅費予算配分額	11,091,700	975,080	10,100,000		1,116,280	1,777,000	1,000,000	26,060,060
旅費執行額	9,431,360	570,710	12,554,850		807,240	2,030,420	847,040	26,241,620
2003 年度								
採択件数	28	7	17		11	17	6	86
共同研究参加人員	220	33	364		30	79	18	744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100		1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,581,840
旅費執行額	8,855,800	1,334,780	9,051,150		1,287,260	2,621,260	1,182,940	24,333,190
2004 年度								
採択件数	26	10	21		12	18	5	92
共同研究参加人員	195	41	271		27	90	16	640
旅費予算配分額	9,406,000	2,285,000	8,500,000		1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,641,000
旅費執行額	5,676,560	590,270	8,365,430		1,122,320	2,130,010	1,209,956	19,094,546
2005 年度								
採択件数	34	29	26		10	11	6	116
共同研究参加人員	201	126	439		29	42	19	856
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,650,000		1,304,000	2,046,020	1,352,000	30,922,540
旅費執行額	7,554,280	2,629,500	10,982,770		1,254,600	427,910	1,042,240	23,891,300
2006 年度								
採択件数	36	27	25		14	13	7	122
共同研究参加人員	266	108	449		41	45	25	934
旅費予算配分額	9,667,554	3,690,802	11,500,000		1,639,180	1,520,840	1,403,460	29,421,836
旅費執行額	7,658,620	1,983,710	10,769,300		1,562,180	357,720	1,040,000	23,371,530
2007 年度								
採択件数	33	27	26		13	19	7	125
共同研究参加人員	212	109	415		47	62	16	861
旅費予算配分額	9,307,802	5,136,620	12,109,940		1,799,060	2,047,140	1,318,506	31,719,068
旅費執行額	6,059,270	2,721,340	10,575,860		1,678,080	726,960	420,160	22,181,670
2008 年度								
採択件数	35	30	25	1	13	15	7	126
共同研究参加人員	184	124	495	11	36	62	14	926
旅費予算配分額	9,355,910	5,118,530	11,926,400	750,000	1,959,040	2,975,440	1,060,446	33,145,766
消耗品費配分額	4,500,000	4,200,000	-	-	650,000	650,000	350,000	10,350,000
2009 年度								
採択件数	37	37	25	1	14	16	7	137
共同研究参加人員	186	114	422	21	42	53	17	855
旅費予算配分額	8,663,280	6,272,913	12,079,660	750,000	2,225,400	1,922,024	938,140	32,851,417
消耗品費配分額	5,400,000	5,550,000	-	-	700,000	550,000	350,000	12,550,000
2010 年度*								
採択件数	43	32	22	2	21	19	6	145
共同研究参加人員	177	145	336	14	71	77	18	838
旅費予算配分額	8,456,670	7,617,008	10,788,180	750,000	3,422,100	2,995,060	912,740	34,941,758
消耗品費配分額	4,950,000	7,156,000	-	-	1,050,000	750,000	300,000	14,206,000

*2011 年 2 月 18 日現在

4 機構内研究連携

4.1 新分野創成型連携プロジェクト「イメージングサイエンス」

2009年4月より機構長直属組織として新分野創成センターが立ち上がり、2年目を迎えた。ブレインサイエンスとイメージングサイエンスの2つの研究分野がある。新分野創成センター内のイメージングサイエンス研究分野運営委員会とイメージングサイエンス研究分野教授会議は昨年同様以下のとおりである。

勝木元也 自然科学研究機構理事,
新分野創成センター長
(機構外委員)

伊藤啓 東京大学分子細胞生物学研究所 准教授
岩間尚文 大同大学情報学部 教授
多田博一 大阪大学大学院基礎工学研究科 教授
難波啓一 大阪大学大学院生命機能研究科 教授
樋口秀男 東京大学大学院理学系研究科 教授

(機構内委員)

唐牛宏 国立天文台 教授
長山好夫 核融合科学研究所 教授
上野直人 基礎生物学研究所 教授
永山國昭 生理学研究所 教授
岡本裕巳 分子科学研究所 教授

教授会議は上記機構内委員で構成されている。

新分野創成センター直属の研究拠点は以下の3名で構成されている。

客員教授 三浦均 武蔵野美術大学 教授
専門研究職員 武田隆顕
専門研究職員 木森義隆

研究拠点は、上記教授会議構成員と一体となってイメージングサイエンスの新パラダイムを推進していく。具体的には各研究所での研究の中で作成されたイメージングコンテンツを4次元イメージング化すること、イメージの定量解析について各研究所との共同研究を行うことである。

イメージングコンテンツを作る連携研究として2010年度は、4件のイメージング関連研究が採択された。いずれもイメージングサイエンス研究拠点との共同研究が行われている。以下その要約である。

1. 生体イメージングのためのマイクロ波トモグラフィーの開発

核融合科学研究所・教授・長山好夫 他3名

近年、マイクロ波トモグラフィーが乳がん診断法として注目を集めているが、新たなイメージング数理科学開拓の原動力と期待されている。このイメージング技術は従来のX線CTとは全く異なった物理量を画像化するものであり、医療だけでなく物質や生物の新たな研究手法となることが期待される。

2. 水の結晶化過程の分子論的機構解明とその三次元動画の作成

分子科学研究所・教授・斉藤真司 他2名

本課題では、最も身近な相転移現象である水から氷への結晶化過程について、分子シミュレーションを用いて液-固転移の変化過程を追跡およびその解析を目指すとともに、その可視化を目的とする。

3. 電子線トモグラフィー並びに単粒子解析による3次元イメージング・ソフトウェア開発

大同大学・特任教授・岩間尚文(新分野創成センター(IS)運営委員) 他9名

生物・医学・材料研究において大きな関心を集めている電子顕微鏡による3次元画像再構成問題について、画像解析(パターン情報処理および像再構成)に関する独自の研究実績をベースにして新規の画像合成法ならびに画像表現法を開発する。

4. Mathematical morphologyに基づく宇宙メダカの病理解剖学的画像解析技術の開発

基礎生物学研究所・特任准教授・亀井保博 他3名

近年、画像からスポット抽出技術(形状による抽出)と、そこに含まれる大きさ、形、輝度(濃度)値を数値化することで対象画像の比較検討を行う手法が開発されてきた。この手法を駆使して経験ではなく「画像の数値化」によって組織標本の正常・異常を判定する技術の開発を本研究課題の目的とする。

2010年度は、シンポジウムについては、主催はなく、協力シンポジウムが2件あった。1つは2010年11月20日東京秋葉原で開催された大学共同利用機関シンポジウム2010「万物は流転する」への協力で永山教授(生理研)がイメージングサイエンスの成果、4次元イメージング映像を“4次元イメージングで観る新しい自然

像”の題目で講演上演した。もう1つは2010年12月28日核融合研で開催された2010画像科学シンポジウムで3次元画像化技術について5研究所及び外部共同研究者を招き画像3次元化の技術(CT像再構成の数理、位相回復と情報科学、CTによる広視野補償光学系、コンピュータビジョン技術の概説、画像認識の概説)と実践が紹介、議論された。

特にこのシンポジウムがきっかけとなり、2011年度の新学術領域研究への応募「自然科学分野画像科学の創成」が行われたことは特筆に値する。5研究所イメージングサイエンス運営委員会委員を中心に全国に組織を拡大し、画像科学(イメージングサイエンス)という新学術分野を作る意気込みを見せた。

4.2 脳神経情報の階層的研究

本年度から、機構の中期目標の1つとして開始した「自然科学における国際的学術拠点の形成」プロジェクトの一つとして「機能生命科学における揺らぎと決定」とともに「脳神経情報の階層的研究」を生理研が中心となり実施することになった。この研究の概要を以下に記載する。

生理研は人や各種モデル動物を用いて分子—細胞—回路—脳の階層をつなぎながら脳神経系の情報処理過程について研究を行っている。しかし、階層間のギャップを埋めるほど異なる手法間の相関はまだ十分にとれていない。本提案では階層レベルをシームレスにつなぐ実験的手法を開発し、脳神経情報過程を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。これらの研究は、新たな手法の開発や若い自由な発想を取り入れた体制が必要とされる。とくに、生理学研究所とアジアを中心とした各国(中国・韓国・インド・ウズベキスタンなど)の大学との間に学術交流協定を締結しており、日本がアジア内で指導的立場になることが求められており、生理学一般を含めて国際学術拠点形成を行う。

開始にあたって、生理研のコアメンバー等から本研

究課題の趣旨に合致した研究公募を行い、以下の部門で研究を開始した。また、参画研究部門では東南アジアからの研究者の受け入れを行い、国際的な研究交流を実施した。2010年2月23日に本研究課題参画者による研究成果報告および、所外研究者による招聘講演を行った。

4.3 機能生命科学における揺らぎと決定

本年度より、機構「自然科学における国際的学術拠点の形成」のひとつとして、「機能生命科学における揺らぎと決定」を生理研が実施することとなった。その目的は以下の通りである。

ヒトの意思決定や進化をイメージすると「安定・平衡を保つこと」と「時折変わる力を持つこと」の両方が重要である。「揺らぎ」を用いた曖昧な決定プロセスは、一見いい加減で無駄が多いもののように見えて、実は、「安定」と「時折の変化」の両方を可能とする有効なシステムであると考えられる。このプロジェクトでは、単分子、多分子相互作用系から細胞系、生体システムまでの世界を「揺らぎと決定」というキーワードで捉え、生命の各階層に存在する揺らぎを知り、また揺らぎの果たす役割を明らかにすることにより、機能生命科学における「決定とその跳躍」に関する原理を探る。これによって、生体機能分子の揺らぎとそれらの相互作用がいかにして複雑な生命現象を生み出し、そして究極的にはヒトの意思の創発をもたらすのかを理解することを目指す。

開始にあたって、今年度はまず、コアメンバー等からこのプロジェクトの趣旨に合致する研究課題を応募し、以下の9つの研究課題を採択した。外国人研究職員を含む外国人研究者の参加を得て、分子からシステムまでの機能生命科学の多様な観点から「揺らぎ」に関する研究を推進している。また、2011年2月23日には成果発表および情報交換の会の開催し、活発な意見交換があった。プログラムを第VI部 p.155に掲載。

各プロジェクトの課題とコアメンバー

脳神経情報の階層的研究

「顔認知」を媒介とする人間の社会的コミュニケーションの研究
機能的コネクティクスによる脳神経情報の階層的研究
新皮質 GABA 作働性ニューロンの階層的構成
脳神経情報の階層的研究：複数個体同時行動計測並びに神経活動計測による
個体間相互作用の神経基盤解明
選択的神経経路伝達遮断法の導入による視覚-運動変換過程の解析
ヒルベルト位相差電子顕微鏡によるチャンネルリポソームの膜電位観察
大脳皮質の活動依存的再編機構の解析
大脳皮質感覚野におけるシナプスターンオーバーと末梢入力による制御機
構の解明

感覚運動調節研究部門	柿木教授
脳形態解析研究部門	重本教授
大脳神経回路研究部門	川口教授
心理生理学研究部門	定藤教授
認知行動発達機構研究部門	伊佐教授
ナノ形態生理研究部門	永山教授
神経分化研究部門	吉村教授
生体恒常機能発達機構研究 部門	鍋倉教授

機能生命科学における揺らぎと決定

糖タンパク質糖鎖の揺らぎと機能の多様性
シナプス伝達の揺らぎに関する実験的・計算論的研究
膜機能蛋白の状況依存的な構造と機能の変化
あいまい性をもつ視覚情報の脳内処理メカニズム
視床下部 AMPK-脂肪酸代謝活性の揺らぎと食物選択行動に関する生
理学的研究
大脳基底核情報処理における揺らぎの機能的意義
シナプス伝達制御における揺らぎと決定

分子神経生理研究部門	池中教授
神経シグナル研究部門	井本教授
神経機能素子研究部門	久保教授
感覚認知情報研究部門	小松教授
生殖・内分泌系発達機構 研究部門	箕越教授
生体システム研究部門	南部教授
生体膜研究部門	深田教授

5 多次元共同脳科学推進センター

脳科学は分子から細胞、神経回路、個体などの多層からなる幅広い階層を対象としており、また、専門分野の枠組みとして従来の生命科学の範疇から情報学やロボティクス、心理学や経済学などの様々な分野との連携、融合研究が活発になってきている。このように知識の統合が必要とされてきている脳科学研究を我が国において推進するため、多次元共同脳科学推進センター（以下、「多次元脳センター」）では、このような全国の脳科学に関わる研究者とネットワークを組みながら、有機的に多次元的な共同研究を展開する場を提供し、また、異なる複数の視点から研究に取り組める若手人材育成を支援することを使命とし、活動を行っている。

2010年度においては、下記の事業を行った。

1. 流動連携研究室を活用したサバティカル的の制度を利用した共同研究の実施
2. 脳科学系学会大会と連携した異なる専門を対象とした若手研究者へのレクチャーの開催
3. 自然科学研究機構新分野創成センターとの連携による脳科学の将来の重要分野を探るブレインストーミングの実施。

「多次元脳センター」では、研究テーマの転換を図ろうとする研究者や新たな技術を習得して研究の展開を図ろうとする研究者を支援するため、サバティカル制度等を活用し長期間（3ヶ月から1年間）生理学研究所に滞在して共同研究を実施する流動連携研究室の客員教授・客員准教授、及び、客員助教を募集した。本年度は自治医科大学分子病態治療研究センターより客員准教授として1名、北海道大学電子科学研究所より客員助教として1名がこの制度を活用し、共同研究が実施

された。

8月には、日本神経科学学会、日本神経化学会、日本神経回路学会の合同大会である Neuro2010 と連携レクチャー「In vivo 細胞機能計測・操作技術」を開催した。本連携レクチャーでは、Neuro2010 のポスター発表などをその専門外の若手研究者が理解し質問等が行えるようにする講義と見学を実施した。全国から選考した受講者18名に対し、学会直前の2日間に講師11名による、最近活発に研究が拡大している動物個体内の神経細胞活動の計測や操作に関わる講義を行った。

また、年間を通して「多次元脳センター」と自然科学研究機構新分野創成センターの連携強化を進めた。この中で、これまで「多次元脳センター」で実施したブレインストーミングから抽出された次の視点から議論を発展させるため、全国のインタビュー候補者、ブレインストーミングでの話題提供者等のリストを作成し、意見聴取を開始した。

ブレインストーミングの視点

1. 脳活動の自発性、安定性、誤り訂正機能
2. 特定の機能を担う神経回路を対象とする網羅的解析
3. 脳の機能「ユニット」間を繋ぎ制御する仕組み
4. ヒトが持つ独自の脳機能（言語など）の出現
5. 脳・神経活動の大規模データの取得・解析・評価手法
6. 神経細胞の精密制御技術

一方で、ゲノム情報を脳の構造画像情報と組み合わせる「認知ゲノミクス」をテーマに、精神科医、霊長類を対象とした生理学、行動生態学、生殖工学に関わる研究者、及び、ゲノム情報科学に関わる研究者等が議論するブレインストーミングを開催した。

6 国際交流

6.1 国際戦略本部と国際連携室

生理学研究所を含め自然科学研究機構の各機関は、国際的な研究機関として実績があり、国際交流も盛んに行われている。自然科学研究機構では、機構長、理事、副機構長により構成される国際戦略本部と、その下部に実行組織としての国際連携室が設けられており、これらの組織により機構としての国際交流の推進を図っている。

また自然科学研究機構は、2005(平成 17) 年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化事業」(2009(平成 21) 年度までの 5 年間) に大学共同利用機関法人として唯一採択された組織であり、この事業の実行にも当たった。自然科学研究機構はハワイに事業所を有するという特徴を活かし、事務職員等の海外研修などを行っている。

2010 年度より岡田清孝理事(基礎生物学研究所所長)が担当理事となり、国際交流のためのアクションプランの作成が進められている。このアクションプランでは、共同研究、交流・人材育成、および環境整備が 3 つの柱となり、それぞれについて具体的な行動計画が検討されている。

6.2 国際交流協定

生理学研究所では、いろいろな国の研究教育機関と協定を結んでいるが、今年度は下記の協定の締結または更新を行った。

1. 日韓学術協定

生理学研究所では、これまで韓国 Korea 大学医学部と Yonsei 大学医学部と学術協定を結び交流を行ってきた。この学術協定は、Brain Korea 21^{*1}バイオメディカル部門の拠点である両校と生理研と間で結ばれたものであり、2006 年に更新された協定は 2011 年に期限が切れることになっていた。BK21 プログラムが近く終了することから、今後の学術協定の形をどのようにするか日韓で協議した結果、Korea 大学医学部と Yonsei 大学医学部のそれぞれと生理研が学術協定を結

ぶこととなった。またその協議の過程で Yonsei 大学歯学部から同様の学術協定を締結したいとの希望が寄せられた。その結果、2月16日に Korea 大学医学部 Suh 学部長、Yonsei 大学医学部 Yoon 学部長、Yonsei 大学歯学部 Kwon 学部長を含む両大学の関係者 11 名を岡崎に迎えて学術協定の調印式が行われた。

これまでに日韓学術協定に基づき合同シンポジウムが韓国で 2 回、岡崎で 1 回開催されているが、今後はさらに若手研究者の交流を推進するとともにより実質的な共同研究を進めて行くことが期待される。

2. ウズベキスタンとの学術協定

生理研とウズベキスタンとの関係は、1995 年に R. Sabirov 博士が国費留学生として岡田泰伸教授(現所長)の研究室に滞在したことにはじまり、それ以来密な共同研究が継続されている。自然科学研究機構が発足した後は、自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学の間に学術協定が結ばれている(2005 年 11 月締結)。この 5 年間に多くの共同研究がなされ 2010 年に学術協定が更新された。またこの更新に伴って、生理学研究所とウズベキスタン科学アカデミーの 1 つの研究所である生理学・生物物理学研究所 Institute of Physiology and Biophysics (IPB) との間で学術交流協定が結ばれた。

以下は、学術協定の過去 5 年間の成果の要約である(報告書の詳細は第 VI 部 p. 161)

1. 共同研究の推進・促進

両機関の共同研究は、多岐にわたる課題で、ウズベキスタンの多数の研究者(R.Z. Sabirov, A.H. Toychiev, V.I. Ternovsky, M. Zamaraeva, R.S. Kurbanazarova, S.V. Bessonova, Y.V. Levitskaya, P.G. Merzlyak, K. Toychiev)と多くの院生・学生との間によって行われた。この間、共同研究により原著論文 17 報、その他の著作 25 編が発表されている。

- 1) マキシアニオンチャネルの分子生理学的研究
- 2) マキシアニオンチャネルによる ATP 放出
- 3) アニオンチャネルによるグルタミン酸放出
- 4) アポトーシス死達成における細胞内 ATP 上昇の

^{*1} わが国の 21 世紀 COE プログラムに相当する韓国政府のプログラム

役割

- 5) スマートパッチ法によるイオンチャネル局在同定
 - 6) アニオンチャネルによるグルタチオン放出
 - 7) 胸腺リンパ球の細胞容積調節メカニズム
 - 8) マキシアニオンチャネルと VSOR の分子同定
2. 研究者招聘・派遣による学術交流
 - 1) R.Z. Sabirov 教授
 - 2) R.S. Kurbannazarova 博士
 - 3) P.G. Merzlyak 博士
 - 4) 岡田泰伸所長 (2008 年にウズベキスタン国立大学とウズベキスタン科学アカデミー IPB (タシュケント) を約 1 週間訪問)
 3. 大学院生の共同研究参加と総研大入学
 4. 学術情報及び資料の交換

また、2011 年 2 月に来日したウズベキスタン共和国イスラム・アブドゥガニエヴィッチ・カリモフ大統領と菅直人日本国内閣総理大臣の共同声明の中で、生理学研究所のウズベキスタンとの共同研究が下記のように取り上げられた。

VI. 人的交流の促進

3. 【科学技術】

双方は、両国間で科学・技術協力分野における協力を推進していくことの重要性を指摘し、2010 年 10 月、日本の自然科学研究機構生理学研究所 (NIPS) とウズベキスタン科学アカデミー生理学・生物物理学研究所 (IPB) との間で、また、同年 12 月、日本の自然科学研究機構 (NINS) とウズベキスタン国立大学との間で、それぞれ共同研究の推進、研究者及び学生の交流、学術情報及び資料の交換等を目的とする国際学術交流協定が締結されたことを歓迎した。

6.3 生理学研究所の国際交流活動

自然科学研究機構の各機関は、いずれも国際的研究機関として実績があり、国際交流が盛んに行われている。生理学研究所には外国人研究職員 (客員分 2 名、特別分 2 名) のポジションがあり、この制度を利用して世界一流の多くの研究者が共同研究を行っている。外国人研究職員 (客員分) には共同研究の傍ら、若手研究者の教育や研究所の評価活動にも協力していただいている。その他にも日本学術振興会特別研究員等の制度を利用して、外国人研究者や留学生が在籍している。また、近年は総合研究大学院大学に入学する留学生が次

第に増加している。

生理研の主要な国際交流活動としては、生理研国際シンポジウムがあげられる。毎年 1 ないし 2 回開催され、多くの場合生理研教授がオーガナイザーとなり、海外より 10–20 名、国内からもほぼ同数の当該分野の一流研究者を招聘して行うものである。総参加者は 100–200 名程度である。2010(平成 22) 年度のシンポジウムで第 41 回となる。第 41 回生理研国際シンポジウムは、総研大と共催で「New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (脳科学の最前線—人間の統合的理解を目指して)」(生理研担当者 南部篤教授) を 2010 年 12 月 16 日から 18 日の 3 日間、岡崎コンファレンスセンターにおいて開催した。

また、2008(平成 20) 年度より生理研研究会の国際版である国際研究集会が公募・採択によって開催され、2010(平成 22) 年度は「Fresh Perspectives of Computation in Neuronal Systems」(オーガナイザー: 深井朋樹博士 (理研 BSI)) が開催された。

また国際共同研究も極めて盛んである。下記の外国人研究職員制度を利用して、外国人研究職員を招聘して共同研究に当たるほか、短期および長期的 (サバティカル的) に外国人研究者が生理研に滞在し、優れた多くの国際共同研究を推進している。代表的な研究成果を第 VI 部 p.155 以下に掲載した。生理学研究所では 4 名の外国人研究職員 (客員分 2 名、特別分 2 名) の枠を確保しており、これまでも世界一流の多くの研究者が共同研究のために滞在している。外国人研究職員 (客員分) には若手研究者の教育や研究所の評価活動にも協力していただくことが多い。今年度の外国人研究職員のリストおよび生理研を訪問した研究員リスト等を第 VI 部 p.159 以下に掲載した。

現在も多くの研究室に常に外国人研究者や留学生が滞在しており、近年総研大に入学して学位を取得する研究者が次第に増加している。今後も外国人留学生の占める割合は増加していくものと予想される。

6.4 今後の取り組み

今後も上記のような高いレベルの国際交流を継続していくために、研究者あるいは研究室レベルで行われることが多い活動を組織的にサポートすることが重要である。その一助として、研究所レベルあるいは機構レベルで諸外国の大学あるいは研究所全体を対象とした国際交流の枠組みが必要となるだろう。例えば、日

韓の交流は、これまで韓国のプロジェクトである Brain Korea 21 を土台として相互訪問とシンポジウム開催を行っており、長期的な企画が望まれる。生理研の将来にとって、外国人研究者を受け入れて行くことは不可欠なことである。しかし外国人研究者にとって生活しやすく研究しやすい環境の整備は、事務手続きを含めた様々な事柄の英語化と関係しているため、実現化にはかなりの労力と出費が予想される。生理研では英語化を推進しており、総研大の講義は原則的に英語を使用することにしている。現在、通常の研究セミナーも英語化を進めている。事務的な書類を含めて、このようないろいろな事項について、英語化へのアクションプランを作成することが必要であると考えられる。

6.5 生理研国際シンポジウム

第 41 回生理研国際シンポジウムとして総研大と共催で「New Frontiers in Brain Science: Towards Systematic Understanding of Human Beings (脳科学の最前線—人間の統合的理解を目指して)」(生理研担当者 南部篤教授) が 2010 年 12 月 16 日から 18 日の 3 日間、岡崎コンファレンスセンターにおいて開催された。米英仏の各国から 8 名、国内から 18 名の著名な研究者を招き、社会・認知脳、大脳基底核を中心とする最近の脳科学研究の成果、脳倫理の 3 つのトピックスについて講演が行われた。生理研のメンバーを含む脳科学を専門とする研究者・学生を中心に、164 名の参加が全国各地から (一部、海外からも) あり、活発な意見が交わされた。

セッションは以下の通りであった。

1. Social and Cognitive Brain
2. Brain Circuitry-Basal Ganglia and Related Structures-
3. Functions of the Brain-Basal Ganglia Functions-
4. Disorders of the Brain
5. Neuroethics

初日 16 日の夕方には、学生・若手研究者による 37 題のポスター発表が行われ、国内外のシンポジストと学生・若手研究者が盛んに討論した。

また、最終日 18 日午後には、ポストイベントとして一般向けの日本語による公開講演会「神経科学神話を超えて」が開催された。地域の方々を中心に、182 名の参加者があった。近年の「脳」ブームにまつわる問題

点や背景などについての講演の後、一般の方々と研究者が熱心に意見を交わした。

6.6 生理研国際研究集会

今年度の国際研究集会は、深井朋樹博士 (理研 BSI) がオーガナイザーとなり、「理論と実験の融合による神経回路機能の統合的理解 Fresh Perspectives of Computation in Neuronal Systems」というタイトルで 6 月 2~3 日に開催した。

現在の神経科学の大きな課題の一つは、これまでに得られた分子細胞レベルの膨大な情報を基礎にして、いかに神経回路の機能を解明して行くかという課題である。実験の分野では多チャンネル測定や光計測などの技術が進歩して来ているが、これらの技術を利用して得られる巨大な量のデータの解析方法はまだ未発達な段階である。神経回路の理解には実験研究者と理論面の研究者の協力が不可欠である。しかし実験サイドと理論サイドの研究者がお互いに顔を合わせる機会は多くなく、ましてや初歩的なところから話を聴いたり、十分な時間を取って議論をする様な場はほとんど設定されてこなかった。実験サイドと理論サイドの若手研究者が一堂に会してお互いに不慣れな用語に慣れ、お互いの研究内容を知ることがを目的として、深井朋樹先生 (理化学研究所) が提案者となり 2007 年度、2008 年度に生理学研究所研究会「理論と実験の融合による神経回路機能の統合的理解」を開催した。3 回目は海外からも講演者を招待して英語で研究会を開催することを当初から予定しており、国際研究集会の制度が設けられたことを利用して今回の開催となった。

国際研究集会には、今回招聘した海外研究者に加えて、理化学研究所、京都大学等に訪問中の海外研究者にも参加してもらい、国際色に富んだレベルの高い集会となった。主な海外からの参加者は、Alex Reyes (New York 大学)、Craig Atencio (UCSF)、Uri Eden (Boston 大学) (敬称略) であり、62 名が参加した。

不慣れな分野の発表を英語で聴くということで、参加者にとってのハードルは高かったが、内容的にいずれも神経回路の活動を数値的にどのようにとらえるかという興味ある話題であり、時間的に余裕を持って話されたため、言葉の問題はさほど問題にはならなかったように思われる。今後も形を変えて、異なる分野の研究者の連携を促進して行く予定である。

7 大学院教育・若手研究者育成

7.1 現状

生理学研究所は総研大生命科学研究科生理科学専攻の基盤機関として、5年一貫制および後期博士課程(3年)における大学院教育を行っている。2010年度の在籍者は合計53名である。このほか他大学より、毎年10名以上の脳神経科学研究や医学生理学研究を志す大学院生を特別共同利用研究員として受け入れている。5年一貫制の導入後7年が経過するが、この間、生理科学専門科目や神経科学や細胞感覚学などのe-learning科目を新たに追加し、修士レベルの教育の充実を図ってきた。しかし入学者のバックグラウンドが多様で必ずしも生物系の基礎知識を習得していないことや一般的な知識レベルの低下などから、現在でも研究者を養成するという、総研大の目的に沿う基礎教育が十分達成できているとは言い難い。また、生理科学専攻の中心的な分野である脳科学分野では、医学生理学はもとより、より広範な生物学、工学、薬学、情報学、社会科学などの基礎知識と広い視野を持つ研究者が求められている。

7.2 「総研大脳科学専攻間融合プログラム」

このような状況を鑑み、本年度は特に脳科学について、生理科学以外にも基礎生物学、遺伝学、数理統計学など、脳科学の基本となるべき基礎科目の充実と新たな共通専門科目の開発を行うために、「総研大脳科学専攻間融合プログラム」を生理科学専攻が中心となって発足させた。本プログラムでは、脳科学に関する広い分野から、総研大内外の専門家に講義や演習を担当していただく。また「高い専門性と国際的に活躍できる能力を養成する」という総研大教育の基本理念にもあるとおり、英語でこれらの広い領域を理解・議論・表現する能力を涵養するために、本プログラムでは原則としてすべての講義・演習は英語で行われる。本プログラムでは、各専攻で行われている脳科学関連の共通科目や専門科目を活用するとともに、様々なバックグラウンドを持つ学生の参加を促すために、ほとんど予備知識のない学生を対象とした「一步一步学ぶ脳科学」をMediaWikiベースで開発する。また、専門外での研究を批判的に理解するための「脳科学の基礎と研

究法」、脳科学を取り巻く社会や倫理的問題を視野にいられた「脳科学と社会」、「脳科学と神経倫理」などの新しい科目が開発される。今年度は9月より各講義や演習が各専攻で開講され、2011年1月24日～28日には葉山キャンパスにおいて集中講義も行われた。講義は原則的に遠隔講義システムによって受講生のいる機関に配信した。また講義履修に際しキャンパス間の移動により所用の経費がかかる場合は、学生移動経費による支援として交通費(宿泊を伴う場合は宿泊費の一部を含む)のサポートを行った。

7.3 入学志望者を増やすための方策

生理科学専攻の定員は現在5年一貫制が年間3名、後期博士課程が年間6名であるが、最近では5年一貫制の受験者数が後期博士課程受験者数を上回ることもある。またほぼ毎年のように定員を超える入学者数を受け入れている状況であり、定員の見直しが今後必要となる可能性もある。また少子化や各大学の学生囲い込みに伴う受験者の絶対数の低下が認められ、生理科学専攻でも今後一層の学生に対する広報や修学条件の改善が必要である。このために所内に大学院受験者数増加方策検討委員会を設置し様々な対策を練ってきた。例えば、春から秋にかけて国内外の生理科学専攻受験希望者に対して体験入学を実施している。旅費と滞在費をサポートしたうえで1週間から約2カ月の間、実際に生理研での研究活動を体験していただき、入学の勧誘を行った。実際に体験入学に参加した学生から数名が受験した。

7.4 経済的サポート

入学者への経済的サポートとしては、今年度から大学院生へのRA雇用による支給を1名当たり年間80万円に引き上げるなどの対策を取った。これに加えて独自に設置している生理学研究所奨学金によって5年一貫制の初年度の学生に対して年間36万円の奨学金を支出している。また特に優秀な学生に対するインセンティブを高める目的で、後期博士課程の1位合格者に対しては初年度の入学金および授業料全額に相当する奨学金を支出していたが、今年度からは2位以下の留學生についても入学金相当額のサポートを開始し、来

年度からは日本人学生にもこれを拡張する予定である。さらに昨年度から顕著な業績を挙げた大学院生を顕彰する生理学研究所若手科学者賞を新たに設けた。受賞者には、生理学研究所の博士研究員としてのポジションが一定期間保証される。

7.5 国外からのリクルート

最近、国外から優秀な大学院生をリクルートする必要がますます高まっているが、生命科学研究科では国費外国人留学生(研究留学生)の優先配置を行う特別プログラムが現在実施されており、生理科学専攻では毎年2-3名の留学生を受け入れている。これまでの4年間で特別プログラムによって生命科学研究科に配置された国費留学生12名のうち6名が生理科学専攻で学んでいる。これらの国費留学生のほか、生理学研究所奨学金により極めて優秀な私費留学生に対する国費留学生相当のサポートおよび優秀な私費留学生に対する年間60万円および授業料の半額に相当する奨学金を支出し、勉学、研究活動に専念できるよう配慮している。また特別プログラムではすべて英語による教育を行う事になっており、生理科学専門科目の講義は原則として英語で行っている。またe-learningについても英語化が進んでおり、すべての科目について英語での学習が可能となるよう、教材の拡充が進められている。また留学生の日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生のチューターによるサポートや人的交流促進のための催しも数多く行われている。今年度は、生理学研究所で行われている最先端の研究活動とともにこれらの留学生に対する厚いサポートについて広く世界に発

信するために、生理科学専攻の英語ホームページの全面的な改訂を行い、より多くの学生から体験入学や受験に関する問い合わせを受けられるようになった。また海外の大学からの優秀な学生の推薦依頼やアジアの一流大学に的を絞った海外でのリクルート活動を行い、さらに多くの優れた留学生を集めるために2つの大学との学術協定を締結した。これらの活動を通じて、今年度で終了する特別プログラムのさらなる拡充を目指す。

7.6 若手研究者の育成

一方、大学院を修了した若手研究者の育成については、従来より各部門におけるポスドク雇用を研究所としてサポートしてきた。また一昨年度より若手研究者の独自のアイデアに基づく研究をサポートすると同時に外部研究費獲得を支援するために、生理学研究所内での若手研究者によるプロジェクト提案の申請募集を行った。それらの提案については発表会形式による審査・指導を行い、各提案に対する評価に基づく1件あたり平均60万円程度の研究費サポートを実施している。この申請には同年度に採択されなかった科研費の応募書類をそのまま使うことができ、科研費申請書の書き方や研究戦略・戦術の改善を指導する上で大きな効果があった。また外部の若手研究者の育成についても昨年度から多次元共同脳科学推進センターを発足させ、各種の講演、モデル講義、実習等により広範囲に分野横断的な若手研究者の育成をはかっている。これらの活動を通じて若手研究者を育成する拠点としての生理学研究所の機能は一層高まってきている。

8 技術課

8.1 はじめに

技術課は、「生理学研究所の現状ならびに将来計画」に示される『使命と今後の運営方向』のもと、(1) 研究所の推進する先導的研究とその共同研究の技術的支援、(2) 共同利用実験等を行う大型実験装置の維持管理及び運用支援、(3) 国際シンポジウム、研究会・国際研究集会の運営支援、(3) 研究基盤設備等の維持管理、(5) 研究活動の安全衛生管理を行うとともに、これらの支援業務等を高度に、円滑に進めるために技術課独自の活動を行う研究支援組織である。

技術課は、課長、課長補佐、班長、係長、主任、係員の職階制による運営を行い、研究系を担当する研究系技術班(16名)と施設・センターを担当する研究施設技術班(12名)の2班で構成されている。課員は各部門・施設・センターに出向し、各自の専門性を背景に研究現場で大型実験装置(超高压電子顕微鏡、脳磁気計測装置、磁気共鳴画像装置)の維持管理、遺伝子・胚操作、細胞培養、各種顕微鏡、生化学分析、実験動物管理、ネットワーク管理、電気回路、機械工作等の研究支援業務に従事している。

こうした組織形態のもと研究支援の運営を進めており、法人化以後の研究体制の多様化、高度化に対応するため、技術課長および課長補佐の選考、課内人事異動、業務のデータベース化の促進により課組織の活性化と技術課運営体制の整備を行っている。今年度も引き続き、組織運営体制の充実、研究活動への技術的支援の強化、奨励研究等による研究技術開発、安全衛生体制の向上、自然科学研究機構の連携、大学等と連携による新たな技術拠点形成、職場体験の受入事業、アウトリーチ活動の積極的支援を推進した。また、4次元人体機能イメージングプロジェクト活動を開始し、技術課のイメージング技術向上を図った。

8.2 課内人事異動

研究所の研究体制に追従させるため、研究支援業務の専門性と技術職員のスキルを考慮した課内人事異動を実施してきた。技術職員のスキルについては、すでに習得しているものばかりでなく、すべきものも勘案している。最近、研究支援に求められる専門性と技術

職員の専門性(大きく分類し工学系と生物系)が不均衡となり、適材適所の異動が困難となってきた。今後も配置の検討が必要である。

今年度は、機能協関研究部門、代謝生理解析室、医学生理学教育開発室、安全衛生管理室準備室への技術職員配置または業務付加による対応を行った。

8.3 業務成果のデータベース化の促進

技術課員の出向先研究部門での業務成果は、技術課内での業務報告会による共有化、技術課主催の生理学技術研究会、出向先部門での学会発表により所外に発信されているが、より広く活用され、即時的に発信するために、優れた業務成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め、現在、生理学研究所ホームページ上で広く公開されている。その編集は技術班長により更新が進められており、今年度15件新規登録され79件となった。こうした事業の推進のなかで、優れた実験技術データベースにはデータベース賞、技術賞などの表彰を所長より行っている。これら事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めた。

8.4 組織運営体制の充実

技術課の業務は、出向先での日常の研究支援業務が主体であるが、その業務を組織的、機動的に進めるため、(1) 技術課ミーティング、(2) 技術課業務報告会、(3) 技術課会議、係長会、主任会、(4) サプライショップ運営、(5) 共通機器運営により体制の充実を図った。

技術課ミーティングは毎週月曜日、明大寺地区で8時40分より全課員が出席し、研究所の動向の報告、課の組織運営上の情報交換、技術情報交換や技術研修を行う場として、活動した。今年度も月1度、山手地区で9時20分より同様に実施した。

技術課業務報告会では、課員の出向先における1年間の主要業務報告を行い、課員の技術情報の共有化と研究支援力の向上を図り、また課員の業務評定を行った。昨年度と同様に報告会に所長、研究総主幹、共同研究担当主幹、点検連携資料室の准教授に出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による課外評定も行い、個々の業務の理解と活用が研究所内でさらに進むよう

に努めた。その報告内容を技術課業務報告集として編集した。ただし、未発表データなどが含まれるため、報告書は所外へ公開していない。技術職員の多種多様な業務のなかで、より公平に評定するために、課長、課長補佐、班長、係長、主任に評定担当を割り振り、より客観的な業務の評定を進め、業務の点検と向上を行った。技術課会議、係長会、主任会では、課の組織運営の課題や企画立案について意見交換、審議、決定を行っている。技術課会議を月一回程度、係長会および主任会を随時開催し、議論を進めた。サプライショップの運営では20年を越す実績のもと、利便性の高い運用を技術課と短時間契約職員で引き続き行った。

8.5 研究活動への技術的支援の強化

研究技術開発や技術力の充実向上と研究活動への展開を推し進めるため、(1) 第21回生理学実験技術トレーニングコース担当、(2) 各種研究費の申請、(3) 放送大学受講を実施した。

研究所主催の第21回生理学実験技術トレーニングコース(8月2日-8月6日)では、生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミングコース『生体アンブとバスチェンバーの作製』と『C言語によるPICプログラミング』を企画し、それぞれ2名と3名の若手研究者の指導にあたった。

各種研究費の申請について、研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究費補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。平成22年度日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究に技術課職員27名が申請し、次の課題が採択された。①齊藤久美子 HPLCによる視床下部のアシル CoA の個別定量、②石原博美 痛覚伝達を担うラット脊髄ニューロンの形態学的特徴の解析。また広報展開を企画する永田治は、地域の科学舎推進事業地域活動支援(草の根型)の採択メンバーとなった。

放送大学を活用した研修では、技術課員の専門性の向上と研究活動の拡充への対応を進めるため、次の科目を受講した。認知心理学概論'06(1名)、技術者倫理'09(1名)、細胞生物学(1名)、実験科学とその方法(1名)、バイオテクノロジーと社会(1名)。

8.6 安全衛生管理体制の向上

生理学研究所の安全衛生は、技術課が担当している。安全衛生の基本である毎週の巡視は、明大寺、山手地

区をそれぞれ4名の安全衛生管理者で行っている。月1回程度技術課安全衛生会議を開き、巡視内容や注意点の確認と意見交換を行っている。また、安全衛生担当主幹との年数回の安全衛生に関する懇談会を行い、安全衛生の充実に努めている。最近は特定化学物質や麻薬の見直しなど、多くの知識や高い専門性が必要となってきたため、今年度、安全衛生管理室準備室が設置された。来年度より安全衛生管理室としてさらに安全衛生に配慮した職場環境の実現が進められていく予定である。

安全衛生に関する情報は安全衛生管理室準備室ホームページにまとめられ、今年度も更新と見直しが進められた。生理学研究所職員に安全衛生に対する意識を高めてもらうため安全衛生講習会を開催した。各部門の安全衛生担当者には安全衛生に対する知識と意識を高めるため、安全衛生小委員会を開催し、年間の巡視報告と意見交換などを行った。

8.7 自然科学研究機構の連携事業

自然科学研究機構5研究所に在籍する異分野の技術職員による連携を図り、異分野の技術や考え方を取り入れながら、技術支援体制を充実向上させるため、(1) 岡崎3機関技術課長会、(2) 自然科学研究機構技術系職員代表者会、(3) 自然科学研究機構技術研究会を実施した。

岡崎3機関技術課長会では、月1回、3研究所技術課長、岡崎統合事務センター総務課長、施設課長を交えて、岡崎3機関技術課の活動等に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所(技術部長)、国立天文台(技術職員会議代表)、岡崎3機関(技術課長)による各機関の動向、企画事業等の意見交換をTV会議で月1回行った。自然科学研究機構技術研究会では、自然科学研究機構の技術組織の連携事業である第5回の本研究会を、生理学研究所担当により、演題、参加者108名で行い(6月23、24日)、各機関の技術職員の業務内容について理解を深めることが出来た。またその報告書を刊行した。次回は天文台で開催予定である。

8.8 大学等と連携による新たな拠点形成

大学等の技術職員との技術交流と技術拠点形成を目的に、第33回生理学技術研究会・第7回奨励研究採択課題技術シンポジウムを2011(平成23)年2月17～

18日に開催した。第33回生理学技術研究会は基礎生物学研究所技術課と合同で、教育講演(1題)、ポスター発表(45題)、口演発表(23題)、参加者124名で行い、生理研技術課から12題の発表があった。また、第7回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表(11題)、参加者57名で行い、生理研技術課から2題の発表があった。

東海北陸地区大学等の技術職員との連携、技術研修拠点形成、技術組織の確立を進めるため、東海北陸地区技術職員研修会の企画や実施などの意見交換や、本研修会に積極的に参加している。本年度は三重大学で生物・生命コース(7月28日～7月30日)、金沢大学で情報処理コース(9月1～3日)の2つの研修会が企画され、生理研技術課から2名と1名が参加した。

8.9 中学生職場体験の受入れ

地域活動支援として広報展開推進室と協力し、岡崎周辺の中学校生徒(5校、13名)の職場体験を受入れ、電子顕微鏡室、ネットワーク管理室、機器研究試作室、動物実験センター、遺伝子改変動物作製室等の技術職員が指導した。生徒に研究現場を体験させたいが、実験室には危険物や動物を扱う現場が多く、容易に入室させられない。今回、遺伝子改変動物作製室の研究現場を体験させたが、気分が悪くなる生徒がいた。今後も体験内容について検討が必要である。

8.10 今後の課題

(1) 技術課の業務単位は、研究系に対応した技術係で構成されているが、3研究センターの設置や研究部門の明

大寺・山手両地区への分離により、従来の研究系単位で構成された技術係が実状に合わなくなっている。研究体制の実情に応じた技術係の再編と技術係の名称の見直し、職階制、特に係長の位置づけの見直しによる業務遂行の明確化は、引き続き検討が必要となっている。(2) 技術職員の平均年齢は上がっており、そうした点を踏まえた人材活用や再教育を行うことや、研究支援業務と技術職員のスキルに相応した内部異動が今後の課題である。

(3) 最先端の研究を支えるための新技術の習得は必須である。現在、生理学研究所が推進する研究の多くにバイオイメージング技術が登場する。バイオイメージングについてはハード、ソフトを含めて技術課として取り組むべき分野であり、将来、生理学研究所のひとつとして、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターを確立していくことを考えれば、それを担える技術を習得し、技術力を向上していくことが重要である。

(4) 生理学研究所の研究支援体制は、技術課の技術職員以外に、研究部門に配置され、技術補助業務に従事する技術支援員(26名)と研究所の経理や共同研究、研究会の事務を行う事務支援員(12名)にも支えられている。こうした短時間契約職員の最近の雇用の傾向として、扶養手当支給範囲内での雇用希望が強いため、労働内容と勤務時間を調整しながら雇用契約を進めている。しかしながら、研究所が必要とする雇用時間数の確保が難しくなり、労働内容や労務形態の見直しは今後も必要である。

9 労働安全衛生

9.1 概要

生理学研究所では、安全衛生管理者や産業医による巡視と、安全衛生講習会開催と安全衛生雇入れ教育の実施で安全衛生管理を進めている。今年度は、衛生管理者の資格をさらに2名が取得し、合計9名となった。今年度の巡視担当者は、明大寺地区が市川班長、前橋係長、伊藤(嘉)係長、竹島主任、山手地区は小原課長補佐、山口係長、森係員、福田係員であった。後藤産業医による巡視も行なわれた。

生理学研究所では2004年の法人化以後、岡崎3機関安全衛生委員会の下、生理学研究所安全衛生小委員会が、職場環境や労働状況の改善を通じて、職場における職員の安全と健康を確保するように努めてきた。労働安全の諸規則は、生理学研究所のような、多種類の機器が使われ、個々の作業が多様な職場で実践するには難しい面が多々あった。しかし、安全衛生管理者の努力や職員の協力により、研究現場での安全衛生は着実に向上してきている。現在のところ安全衛生活動は順調に行われている一方、ここ数年で対応すべき問題が多様化してきている。例えば、ホルムアルデヒドの特定化学物質への指定、ケタミンの麻薬指定、レーザーを使用した機器の増加などが上げられる。また、特殊健康診断で出てきた問題点へもすみやかに対応する必要がある。これらの安全衛生管理業務は、主に技術職員によって行われている。技術課に属する技術職員の主要な業務は実験のサポートや機器開発などである。研究支援業務を行う技術課と、それに伴った事故・障害を防止する業務を統括する部署は組織上は分かれていた方が望ましいと考えられる。そこで、多様な安全管理業務に対応でき、技術課と独立した安全衛生管理室を2011年度に設置するために、今年度は、安全衛生管理室準備室を設置し専任の職員を配置した。安全衛生管理室では、以下の業務を行う予定にしている。

- 1 研究所内の安全衛生管理体制、作業環境などの点検、および改善の支援
- 2 安全衛生関係の法令の調査および安全衛生に関する効果的な情報の運用
- 3 各部署の安全管理担当者へのアドバイスや情報の提供

- 4 研究所全構成員を対象とした各種安全衛生教育の企画実施、啓蒙
- 5 機構内の他部局や監督官庁との連絡調整
- 6 安全衛生巡視ほか作業環境測定など法令遵守に必要な技術支援
- 7 法令遵守などでの迅速かつ、効率的な対処
- 8 安全衛生情報の蓄積、整理、公開、周知、長期保管情報の管理
- 9 職場の安全衛生レベルの向上と意識改革、人材育成
- 10 構成員全員で作る安全な職場を積極的にアピール

9.2 活動状況

技術課長と巡視担当者が、技術課安全衛生会議で、年間巡視計画、巡視結果を踏まえた指導や見直しなどの打合せを行った。所長、安全衛生担当主幹、技術課長は、随時打ち合わせを行いながら、安全管理を進めている。今年度の主要な活動を以下にあげる。

1. 生理研オリエンテーションにおける安全衛生雇入れ教育
2010年4月12日に岡崎コンファレンスセンターで行い、54名が出席した。「安全衛生の手引き」「危機管理・対応マニュアル」「Guidance of “Health and Safety” Affairs」を配布し、「研究・実験を安全に行うために」、「組換えDNA実験について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」、「動物実験センターの利用について」などの講演を行った。
2. 安全衛生講習会の開催
2010年7月16日に岡崎コンファレンスセンターで行い、122名が出席した。高圧ガスの安全な取り扱いの詳細について、岩谷産業(株)環境保安部の高橋氏と、ヤマト産業(株)技術部の田中氏に解説していただいた。引き続いて、安全衛生概論と平成21年度安全衛生巡視に基づく注意事項についての講演を行った。
3. 安全衛生に関するホームページの作成
労働安全、作業環境管理、巡視などの情報、規則、マニュアル、申請書などを掲載した。来年度からは、安全衛生管理室のホームページとして運用する予定である。
4. AED(自動体外式除細動器)の増設

山手地区 2 号館玄関と、明大寺ロッジのエントランスに AED を設置した。

5. 事故報告

漏水：空調機排水ドレーン詰まりにより、あふれ出た水が配管を伝い、階下へ流れ出て居室・廊下が水浸した。漏電、スリップなどの被害は無かった。サル飼育ケージに接続された給水ノズルをサルが外したため漏水が発生した。他の機器などへの影響はなかった。

けが：液体窒素保管容器から取り出した細胞保存チューブが破裂し、そのチューブ片が左手首にあたり内出血したが、大事には至らなかった。

器具焼損：クリーンベンチ内での作業中にピペット電源コードの一部とクリーンベンチ作業台内の電気システムのコードの一部が焼損した。人への被害、他の

機器への影響は無かった。同機種および同様の事例について調査した結果、他に所有者はなく、同様の事例がないことを確認した。

6. 防災関係

2010 年 10 月 29 日に、明大寺地区、三島地区、山手地区の各地区に於いて防災訓練を実施し、放送、避難・誘導、救護、初期消火、消火器取扱等の訓練を行なった。その他、救急救命講習、自衛消防講習などに積極的に参加している。

2010 年 5 月に高圧ガスボンベ、保管庫やロッカー等の転倒防止対策の調査を行なった結果、明大寺地区及び山手地区に於いて多数の未固定物が見つかり、対策を進めている。

10 研究に関わる倫理

10.1 ヒト及びヒト由来材料を対象とする研究に関する倫理問題

生理学研究所ではヒト脳機能の理解を目指しているため、動物実験ばかりでなく、ヒトやヒトから得られた材料を対象とした研究が行われている。動物実験と同じくヒトに関する実験も、所内及び所外の専門家で審査・承認された上で実施されている。このために、二つの専門委員会が置かれている。

一つは、ヒト由来材料の遺伝子解析実験を審査する、岡崎3機関共通の生命倫理審査委員会である。文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省から出された「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」(平成13年3月)に対応して作られた。岡崎3機関でヒトゲノム・遺伝子解析に関する研究を行う場合には、所定の計画書を提出し、この委員会の審査を受ける。委員には内部の研究者の他に、機構外部から医師、弁護士、学識経験者の3人の方に入っていていただき、女性の委員の方もおられる。岡崎3機関でヒトゲノムを扱う場合は、試料は匿名化されて外部の機関から送られてくるので、元の機関で実験手続きが的確に行われているかと、そこから岡崎3機関への移送許可が取られているかが審査の要点となる。

10.2 臨床研究に関する倫理問題

生理学研究所内部の倫理委員会は、生理学研究所で活発に行われているヒト脳活動研究の実験計画を審査している。審査対象実験の主なものは、脳磁計、磁気共鳴画像装置による脳イメージングである。この委員会では、遺伝子解析以外の、ブレインバンク等から提供される脳の標本等を用いた実験審査も行っている。生理学研究所倫理委員会には、外部委員として岡崎市医師会会長の先生に、女性の委員として吉村教授に入っていていただいている。本年度は、臨床研究に関する講習会を2010年11月26日に開催した。

10.3 研究活動上の不正行為の防止

自然科学研究機構では、2008年2月に「大学共同利用機関法人自然科学研究機構における研究活動上の不正行為への対応に関する規程」及び「大学共同利用機関

法人自然科学研究機構における研究活動上の不正行為への対応に関する規程」を作成して、不正行為に対処することになった。具体的には、研究活動上の不正行為に関する通報窓口を各研究所に設置するなどしている。告発が起きた場合には、自然科学研究機構不正防止委員会において、専門家を入れて慎重に調査することになっている。今年は、幸いなことに、不正行為が疑われる事例は起きていない。今後も、研究を行う意義について各人が自覚を持つことが大切だと考えられる。

10.4 研究費不正使用の防止

生理学研究所の研究は、多くの研究費補助金によって支えられている。その多くは税金によりまかなわれている。大学共同利用機関法人自然科学研究機構における競争的資金取扱規程を作成し、不適切な研究費使用が行われる事を事前に防ぐよう周知徹底している。具体的な研究資金の不正使用防止の仕組みとして、3年前に、新たに物品検収室を設置し、全ての納入される物品を第三者である事務官がチェックするシステムを作り、検収を行なっている。実質的に、研究費の不正使用ができないシステムを確立し、効果を上げている。

10.5 ハラスメントの防止

セクシュアル・ハラスメントの防止ために、岡崎3機関のセクシュアル・ハラスメント防止委員会が設置されており、統合バイオの吉村教授が委員長を務め、生理研の定藤教授、深田(優)准教授が委員として参加している。生理研内では、研究部門およびセンター等の各部署にセクシャル・ハラスメント防止活動協力員を配置するとともに、明大寺地区および山手地区に各1名の相談員を設置している。また、セクシャル・ハラスメント防止活動として、生理研に新規採用となった全職員に対し、ハラスメント防止のためのパンフレットを配布し、セクシャル・ハラスメント防止活動説明会を実施した。また、セクシャル・ハラスメントに限定せず、アカデミックハラスメントとパワーハラスメントも含めたハラスメントの防止研修会を、外部講師を招いて年2回行なうこととした(第1回研修会講師、広島大学ハラスメント相談室長、横山美栄子氏、第2回研修会講師 吉野太郎氏)。

11 男女共同参画推進

11.1 背景

現在、社会の至るところで男女共同参画が進められているが、その基礎となっている法律は、男女共同参画社会法(平成11年法律第78号)である。その前文には、日本国憲法の“個人の尊重と法の下での平等”の実現化という原則的な考え方とともに、“少子高齢化の進展、国内経済活動の成熟化等”という社会経済情勢の変化に対応するための必要性が述べられている。条文には、“政策等の立案及び決定への共同参画”が明記されており、その対象は国・地方公共団体のみならず民間の団体(これには企業も含まれる)における方針の立案及び決定に際しても共同して参画する機会が確保されることを求めている。

政府内では2001年に内閣府に男女共同参画局が設置されている。また政府は、男女共同参画基本計画を2000年より5年ごとに定めており、第3次の計画が2010年12月17日に閣議決定された。第3次計画では計画内容がより具体的なものとなり、特に、第2部施策の基本的方向と具体的施策では、15の分野における具体的な施策を示している。その中で研究関係の分野が第12分野 科学技術・学術分野における男女共同参画として取り上げられている。<基本的な考え方>は次の様に述べられている。

科学技術・学術は、我が国及び人類社会の将来にわたる発展のための基盤であり、「知」の獲得をめぐる国際的な競争が激化している。我が国が国際競争力を維持・強化し、多様な視点や発想を取り入れた研究活動を活性化するためには、女性研究者の能力を最大限に発揮できるような環境を整備し、その活躍を促進していくことが不可欠である。また、科学技術・学術の振興により、多様で独創的な最先端の「知」の資産を創出することは、男女共同参画社会の形成の促進にも資する。

しかしながら、我が国の研究分野への女性の参画状況は、他の先進国と比べて依然として不十分である。女性研究者の登用及び活躍の促進を加速するため、女性研究者の出産・子育て等と研究との両立のための環境づくりや、女子学生・生徒の理工系分野の進路選択の支援を図り、各研究機関における先導的な取組の成果の全国的な普及・定着を進めることによって、研究機関が実態に応じて積極的改善措置(ポジティブ・アクション)を推進することを支援するなど、科学技術・学術分野における女性の参画拡大を積極的に推進する。

さらに第3次計画では、成果目標として、女性研究者の採用目標値(自然科学系)を現在の23.1%から2015(平成27)年までに30%を目指すことがあげられている。また具体的施策1「科学技術・学術分野における女性参画の拡大」として、女性の政策・方針決定への女性参画の拡大、審査員への女性の登用、日本学術会議の女性会員比率の向上などがあげられている。具体的施策2「女性研究者の参画拡大に向けた環境づくり」では、女性研究者ネットワークの構築、勤務環境の整備等があげられている。ここでは出産・子育て期間中の研究活動を支える研究・実験補助者などの雇用の支援などが述べられている。さらに具体的施策3「女子学生・生徒の理工系分野への進学促進」が含まれている。

11.2 自然科学研究機構での取り組み

本年度、自然科学研究機構における「男女共同参画推進に関する検討会」(座長 岡田泰伸理事、生理研からは吉村教授(副座長)、井本教授が参加)が設置され、男女共同参画の実現に向けての取り組みを行っている。本年度は、自然科学研究機構を構成する各研究所の男女構成比、関連学会および国立大学法人の男女構成、すでに男女共同参画を推進している他大学の取り組み等を調査し、生理学研究所の現状分析を進めた。この分析結果を基に、女性も男性も研究と家庭が両立できる、ワークライフバランスを考えた職場環境の実現に向けて、意識改革、環境整備、就労支援を柱としたアクションプランを作成し、長期的なビジョンでその実現に努力する。

11.3 生理学研究所の現状と取り組み

現状分析

生理学研究所の常勤職員における女性の割合は、教授が6%(16名中1名)、准教授が6%(16名中1名)、助教が13%(30名中4名)、教員全体で10%である。非常勤研究員の女性の割合は34%(70名中24名)、大学院生は40%(52名中21名)である。また、人事公募の際の女性応募者の割合については、2008～2009(平成20～21)年度で、教授人事は女性応募者なし、准教授は6%(全応募者17名、うち女性1名)、助教は6%(全応募者18名、うち女性1名)であった。

将来予測

上述の分析結果から、役職が上がるに従って女性が占める割合が減る傾向が強いと考えられる。国立大学全体における教員においてもほぼ同様な女性比率を示しているため（教授 7.2%、准教授 12.7%、助教 16.9%、国立大学における男女共同参画推進の実施に関する第 6 回追跡調査報告書より抜粋）、現時点での日本国内の教育・研究職に共通する、一般的な傾向であると思われる。生理学研究所の主な関連学会は日本生理学会と日本神経科学会である。日本生理学会の女性会員の比率は、一般会員 14.6%、学生会員 28.5% である。日本神経科学会においては、一般会員 13.1%、学生会員 19.0% である。日本神経科学会では、近年、一般会員と

学生会員における女性比率がかなり接近している。生理学研究所においても、将来、非常勤研究員や大学院生が常勤職員のポジションに応募する年齢に達する頃には、常勤職員における女性比率が上がっていくことが期待される。

取り組み

生理学研究所では、人事選考の際に、業績等の評価が男女を問わず同等の場合には、女性の候補者を採用することを教授連絡会で内部確認した（2010 年 4 月）。また、人事公募要項に「生理学研究所は男女雇用機会均等法を遵守し、男女共同参画推進に取り組んでいます。」と明記することとした（2010 年 9 月）。

12 基盤整備

研究所の研究基盤には様々な施設・設備があり、それらの設置、保守、更新にはいずれもかなりの財政的措置を必要とするため、基盤整備の計画は長期的な視野をもって行われなくてはならない。しかし、特に最近では財政も逼迫し、研究の進歩にともなった施設整備が十分に進められなくなっている。

12.1 中長期施設計画

生理学研究所では今年度、研究を進める方向性として示された研究テーマの柱が5つから6つに、研究対象の階層も6層に改められた。これらの研究方針に沿うように施設整備に取り組んでいる。今年度は「遺伝子改変動物及び様々な病態生理学的状況に置ける実験動物の代謝、神経活動を、in vivoにおいて解析し、標的遺伝子、タンパク質の機能を明らかにする」ことを目的に「代謝生理解析室」が設置された。さらに、「社会脳研究に向けたヒトの社会的相互作用時における神経活動抽出」のためのDual-fMRI装置の整備を行った。今後、「4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発」のために、神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化を行う。またサブミリメートル分解能を持つ新しいfMRI法やMEG法(マイクロMRI法/マイクロMEG法)の開発を中心に、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる極低温位相差超高压電子顕微鏡トモグラフィーを開発する。これらの3次元イメージングの統合的時間記述(4次元統合イメージング)によって、精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの統合化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。これらの開発に合わせて、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターとなるような施設の拡充も必要である。

12.2 図書

2010(平成22)年度に生理研では約80編の外国図書・雑誌の購読契約をしている。現在の契約は一部出版社に関しては、契約雑誌以外も閲覧できるフリーダムコレクション契約を総研大が追加支出して結んでいる。契約金額自体が毎年5-10%上昇しているため、今

後エルゼビア社とのフリーダムコレクション契約を総研大図書費では維持が難しくなっている。そのため、総研大として契約している雑誌のみダウンロード毎の課金なしに閲覧出来る購読形態に2011(平成23)年度から移行することが決定し、2010年度には2011年度以降にエルゼビア社と契約する雑誌の選定を行ってきた。総研大で1専攻が購読契約を結ぶと全専攻で閲覧できるため、重複購読雑誌の排除にむけて各専攻と調整を行うとともに、生理科学専攻(生理研)における近年の各雑誌へのアクセス状況、および各研究室における研究の専門性に基づく購読希望雑誌の調査を行い、2011年度に生理研で購読契約を結ぶ雑誌の大幅な改訂を行った。2011年度以降は、総研大が購読契約を結んでいない雑誌の閲覧については、1ダウンロード毎に料金を支払うことになる。料金については現在、総研大・生理研およびエルゼビア社と交渉が行われている。今後、他出版社から発行されている科学雑誌の購読料も上がることが予測されており、今後も購読雑誌の選定を行うことが必要となる可能性がある。

12.3 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設として設置され、各種電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、生物試料作製のための実験機器、写真処理・スライド作成に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、写真処理・作画までの一連の工程が行える施設である。明大寺地区(共通施設棟I地下電子顕微鏡室)には透過型電子顕微鏡が2台、走査型電子顕微鏡が1台あり、共焦点レーザー顕微鏡(正立)が1台ある。山手地区(山手2号館3階西電子顕微鏡室)には透過型電子顕微鏡が7台(内電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は2台)設置され、研究目的に応じて利用できるようになっている。

電子顕微鏡室の変更点としては、山手地区電子顕微鏡室の透過型電子顕微鏡JEM1010には新たに高性能CCDカメラが導入され、これまでJEM1010に設置されていたCCDカメラは明大寺地区のJEM1200EXに設置された。これにより、電子顕微鏡室所属のすべての電子顕微鏡にCCDカメラが装着された。

電子顕微鏡の利用率については、JEM1010付属のCCDカメラの性能向上により、当機の利用率が格段に

上がった。他の機器に関しては例年どおりである。

電子顕微鏡室機器の状況としては、明大寺地区 JEM1200EX に関しては保守契約解約後、コンプレッサーの異常、電磁弁の故障、ゴニオメータの故障、JEM1010 より移設した CCD カメラの故障等の不具合が立て続けに発生し、その対応を行った。現在は CCD カメラの修理を除いて正常に稼動中である。その他の機器に関しては大きな修理等は発生していない。

電子顕微鏡室の問題点としては概ね前年同様であるが、山手地区の JEM1010 に高性能 CCD カメラ (2000 × 2000 ピクセル以上) が装着されたため、写真フィルムの現像の頻度がかなり低下するとともに、電子顕微鏡画像のデジタル化が容易になった点などの改善点も見られた。しかし、これにより山手地区と明大寺地区の電子顕微鏡使用環境に大きな差異が生じてしまった。明大寺地区にも同等程度の CCD カメラの装着が望まれる。さらに可能であれば新しい透過型電子顕微鏡の導入も強く望まれる。

電子顕微鏡室の活動としては、前年同様に職場体験の受け入れ、電子顕微鏡室所有機器のマニュアル作成を行うとともに、本年度は透過型電子顕微鏡講習会を 2 回に渡って開催し、電子顕微鏡の試料作成から観察までの一連の作業の実習を行った。こちらに関しては外国人研究者の受け入れや、電子顕微鏡に関する最新技術の紹介等を加えるなどして更なる充実を図ってゆきたい。

12.4 機器研究試作室

機器研究試作室は、生理学研究所および基礎生物学研究所の共通施設として、生物科学の研究実験機器を開発・試作するために設置された。当施設は、床面積 400 m² で規模は小さいが、生理学医学系・生物学系大学の施設としては、日本でも有数の施設である。最近の利用者数は年間延べ約 1,000 人である。また、旋盤、フライス盤、ボール盤をはじめ、切断機、横切盤等を設置し、高度の技術ニーズにも対応できる設備を有しているが、機器の経年劣化を考慮して、今後必要な更新を進めていく必要がある。

最近では、MRI や SQUID 装置用に金属材料を使用できない装置や器具も多々あり、樹脂材料や新素材の加工への対応に迫られ、情報のあまりないエンジニアリングプラスチック等についての特性についても調査を行う必要がある。

しかし、技術職員数は近年非常に限られているため、

1996(平成 8) 年 4 月以降は技術職員 1 人で研究支援を行っており、十分に工作依頼を受けられないという問題を抱えている。そこで、簡単な機器製作は自分と言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000(平成 12) 年から、医学・生物学の実験研究に使用される実験装置や器具を題材にして、機械工作の基礎的知識を実習主体で行う機械工作基礎講座を開講している。これまでに 200 名近い受講があり、機器研究試作室の利用拡大に効果をあげている。2010(平成 22) 年度も、安全講習とフライス盤及び旋盤の使用方法を主体に簡単な器具の製作実習を行うコースと CAD コースを開講し、合わせ 24 名が参加した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果として、簡単な機器は自分で製作するユーザーが多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。

また、所内のユーザーだけでなく、生理学研究所が実施している生理科学実験技術トレーニングコースにも「生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング(生体アンプとバスチェンバーの作製)」というテーマで参加し、4 名の受講者を受け入れた。さらに、生理学研究所広報展開推進室が進めるアウトリーチ活動にも積極的に協力し、一般市民向けデモンストレーション用機材の開発も行っている。

12.5 ネットワーク管理室

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 機関の岡崎情報ネットワーク管理室を中心に、各研究所の計算機室が連携し、管理運営に当たっている。生理研では情報処理・発信センター ネットワーク管理室の技術課職員 2 名が、ネットワークの保守、運用などの実際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 機関で共通で、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をとっている。下記が従来からの問題点で、機器、設備に関しては今年度の補正予算により改善される予定であるが、人員に関しては引き続き増強が必要である。

- (1) ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1 Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネットワークは 100 Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応して

いない。2009年度末に1 Gbps対応のエッジスイッチに内部措置で更新したが、エッジスイッチのアップリンク速度は1 Gbpsのままです。スイッチ間の転送速度がボトルネックとなっている(2011年度に更新予定)。別に1995年度に導入した100 Mbpsまでしか保証できない情報コンセントやLANケーブルの交換工事が必要であるが、規格を超えた運用を行っている(2011年度に更新予定)。

- (2) 8年間24時間運転してきたネットワーク機器の故障率の増加(2011年度に更新予定)。
- (3) 無停電電源装置の電池寿命により瞬時停電に対応できない(2011年度に更新予定)。
- (4) ハードウェア、ソフトウェアのメーカーサポート打ち切りを受け、サービスを停止しないように内部措置にて更新を行っている。
2006年度打ち切り:AntiVirus、ネットワーク監視ソフト(2007年2月に更新)
2007年度打ち切り:メールサーバ等ワークステーション(2007年度末に更新)
2008年度打ち切り:ファイアウォール機器(2008年度10月に更新)
2009年度打ち切り:基幹ノード装置(2009年度末に更新)
- (5) 新旧機器の協調的運用による複雑化したネットワークのため、保守作業は増加し、同時にネットワークの停止が多発している。
- (6) ネットワークインフラや情報量の拡大、virusやspamなどの脅威の増加、これらの対応機器導入等による運用人員不足。2009年度末には新たに総合研究大学院大学より遠隔講義システムとセミナー配信システムを導入し遠隔講義を開始したが、人員は確保されておらず運用人員不足は深刻化している。

12.6 老朽対策

明大寺地区には実験研究棟、超高圧電子顕微鏡棟、共通棟施設Ⅰ(電子顕微鏡室)、共通施設棟Ⅱ(機器研究試作室)、動物実験センター棟、磁気共鳴装置実験棟がある。これら棟は築後28年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も劣化が進み、大型改修または設備の更新が必要になっている。しかし、その経費の確保が難しく、事故や故障への一過性の処理対応に終始しており、その処理対応や今後の課題は次の通りである。

(1) 建物全般：

建物に関わることで、地震に対する耐震補強と雨水の浸水、漏水がある。前者は、岡崎3機関の耐震診断調査の結果から、明大寺地区実験研究棟がその対象であり、岡崎3機関・耐震補強計画が立てられ、順次進められる。今年度分子研実験棟の耐震改修工事は完了した。続いて2011(平成23)年度から2年間にわたって生理学研究所の耐震改修が行われることとなった。耐震改修は、耐震工事とともに老朽化した配管等を取替える等の大がかりな工事であり、研究室を一時的に移転することが必要である。動物飼育室や研究実験室の問題もあり、耐震改修工事を行うとなると期間中のスペース確保が大きな課題となる。後者については、今年も、台風ばかりでなく激しい降雨の後に実験研究棟の実験室や廊下で浸水、漏水が多数見られた。地下通路や窓枠から雨降りのたびに漏水が見られるところもあり、その都度対応している。建物劣化によるこうした問題は今後も頻発が懸念され、その場合の経費の確保が引き続き問題となっている。

(2) 電気設備：

電気設備においては、施設課が担当する研究所等の基盤設備として実験棟地階変電設備の更新工事、照明設備老朽化と省エネ対策のための工事、地デジ放送対応の配線工事などが挙げられ、その必要性、重要性、優先度を考慮して順次計画的に進められている。さらに、特高受変電設備の老朽化が大きな問題としてあげられる。これについても、計画的な対策が必要である。実験研究における重要な設備として、停電時に稼働する緊急用電力供給設備としての非常用パッケージ型発電機がある。非常用電力は、研究試料を保管する冷蔵庫や温度に影響されやすい実験動物の空調などに使用される。近年、老朽化により発電機が故障したため、オーバーホールして現在も稼働させている。発電機が古いため、いつまた再故障が起きてもおかしくない状態であり、近く更新される予定である。今年度も引き続き、非常用パッケージ型発電機に接続されている機器の調査を行い、発電機に過負荷をかけないように適正な運用を図った。

(3) 機械設備：

機械設備の経年劣化が進んでいる。各実験室には、空調機用の冷却水配管や水道管が引かれている。今年も、水道管や冷却水配管からの水漏れが発生したが、応急処置で対応した。配管の交換工事は相当な経費を必要とするため、当面は漏水が置きた場所での一時的対

処とならざるを得ない。老朽化した配管は深刻な問題となっているため、早急な対応が望まれる。

空調機は、基本的設備として居室を含め実験研究棟だけで 300 基近くが設置されている。これまでは基幹整備により順次交換されてきたが、経費のこともあり計画的な整備が進んでいない。そうした中で、経年劣化による故障修理と部品供給の停止による一式全交換を行っているが、本年度は修理を 15 基、全交換を 5 基、行った。こうした経費も大きな負担である。また、パッケージ型空調機の設置も多く、室の効率的な使用の障害となっているので撤去を進めたいが、その経費も大きく、緊急を要する実験室の改修以外、進まない状況にある。またパッケージ型空調機の配管でも劣化による漏水事故が起きており、早急な対応が必要となっている。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機用配管の循環用水ポンプが故障し、動物飼育室の空調が一時停止した。緊急交換となったが、これらも経年劣化によるもので、定期的な更新の対象となる設備であるが、突発的な故障の対応も今後の検討事項である。

実験研究棟では給湯設備である電気ボイラーのヒーターが故障し、同型のものが入手できず、1 週間以上かけてオーバーホールを行った。古くなり過ぎた設備はそのメンテナンスもままならない。こうした設備についても年次的な交換計画が必要となっている。

(4) 防災・防火設備：

建物の防災・防火設備として自動火災感知器、防火扉、消火栓、消火器、非常照明、非常口誘導灯が備えられている。これらは事務センター・施設課およびエネルギーセンターにより毎年定期的に点検整備され、維持管理されているが、こうした設備の劣化も進んでおり、更新計画が必要となっている。

12.7 スペースマネジメント

研究活動の変化に対応した円滑な利用とその効率的な活用が実験室使用に求められているが、研究所ではスペース委員会を設け、室の効率的な利用を進めている。今年度は、代謝生理解析室の新設による室の見直しを行った。

岡崎 3 機関では NetFM 施設管理システムによる実験室居室の利用状況のデータベース化と有効的利用が推し進められている。

12.8 省エネ対策

岡崎 3 機関は省エネルギー法に基づき明大寺地区と山手地区が第 1 種エネルギー管理指定工場に指定されているため、これらの地区においてエネルギーの使用が原単位年平均 1% 以上の改善を義務付されている。このことから、施設課では改修工事において計画的に各種の省エネルギー対策の実施、また、省エネルギーの意識向上の一環として毎月の所長会議において明大寺、山手地区における電気、ガス、水の使用量の報告、毎月 1 日を省エネルギー普及活動の日として省エネルギー対策事項を機構オールで配信及び省エネ垂れ幕の掲示を行っている。研究所では、夏、冬用の省エネポスターを配布し、啓蒙に努め、夏季には定時退所日、節電休暇日を設け、省エネを促進している。また、実験研究棟のトイレ、階段およびエレベータホールの照明設備に人感センサーを設け、省エネ対策を推進している。

12.9 生活環境整備

山手地区では、研究支援センターの設置の見通しがつかないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山手地区連絡協議会で議論され、進められてきた。今年度も引き続き、アンケート調査結果に基づき、研究棟周辺の高木植樹と小道による憩いの場の環境整備が行われた。一方研究棟内には生協、自動販売機等による生活環境の整備も進められてきた。今年度は西日対策としてエレベータホールにブラインドを設置した。

12.10 伊根実験室

本施設は建設以来 24 年にわたり数多くの共同研究者に利用され、海生生物のための臨海実験室として活用されてきたが、本年度をもって生理学研究所施設としての役割を終了し、施設内に設置された設備や物品の整理が行われた。

13 環境に関わる問題

13.1 省エネルギーについて

二酸化炭素排出抑制とも関係して、事務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量の把握して、毎月の場合ごとの使用状況を把握し所員に通知し、省エネ目標を達成するように努力している。その結果は、年度末に環境報告書にまとめている。『温室ガスの排出抑制のために実行すべき措置に関する計画』への取り組みとしては、(1) 冷暖房温度の適切な調整、(2) 昼休みの一斉消灯、(3) OA 機器等の不使用時のシャットダウン、(4) エレベータ使用の削減等を日常的に行うようにしている。昨年度末より、明大寺地区の廊下及びトイレ等の照明器具を、人感センサーによる自動点灯式に交換し、節電を行った。2007年度からは、夏季に節電休暇日を設けている。2010年度も、盆休み時期の8月12日(木)、13日(金)を定時退所日、16日(月)を節電休暇日と設定し、職員に協力をお願いした。その結果、8月16日(月)の電力消費量はある程度削減され、節電効果が得られた。山手地区の研究室単位のデータを見ると、研究室により節減の程度に大きなばらつきがあり、来年度以降も、さらなる努力が必要と考えられた。

13.2 廃棄物処理

岡崎3機関では、2009年度に、山手・明大寺、3研究所の間でゴミの分別方法を、次のように統一した。(1) プラスチック類; (2) 飲食用カン・ビンペットボトル; (3) 古紙類; (4) 可燃類(生ゴミを含む); (5) 不燃類(ガラス・金属・陶器及び飲料用以外のカン・ビンを含む); (6) 蛍光管乾電池類。統一化と分別基準を周知したことで、分別はうまくいっているようである。実験廃棄プラスチック・感染性廃棄物の処理については、別途収集し、安全な分別処理が現在行われている。家電および使用済みパソコンのリサイクルについても、代行業者を通じて行うようにしている。

13.3 駐車問題

岡崎地区の3研究所では(そして全国の大学においても)、駐車場問題は最も頭の痛い問題の1つである。山手地区の設置や、柿木教授をはじめとする「駐車場のワーキンググループ」の努力によって、駐車場問題はかなり改善された一方、モラルの低下による違反駐車が目立っていた。すなわち、やや遠距離とはなるものの、分子研周辺や三島ロッジ地区には余裕がある時間帯さえ、生理研の近くに平気で違反駐車する車両が目立っていたのである。人身事故の防止や、火災時に消防車が容易に進入できるようにするためには、これらの違反駐車車両は速やかに排除しなければならない。そこで、駐車問題の重要性を考慮し、2009(平成21)年度からは「駐車場のワーキンググループ」は「岡崎3機関構内交通規制管理運営委員会」と名称を改めて(格上げされて)活動を行っている。その結果、駐車スペースの増加が図られ、同時に規則の再確認と見回りの徹底、さらに罰則の実施が行われてきた。そうした努力の結果、今年度の違反駐車は目に見えて減少してきた。しかし、駐車問題は永遠の課題であり、今後もいっそうの努力が必要であることは言うまでもない。

13.4 防犯一般

岡崎3機関では機構内および研究所内への不審者の侵入を防止する目的で、機構内関係者全員にネームプレートの着用を義務づけてきた。ネームプレートの着用率は次第に上がってきている。特に山手地区では、カードキーシステムが採用されているため、明大寺地区に比較してネームプレートの着用率が高いようである。明大寺地区では玄関の防犯カメラを稼働させていたが、昨年度、山手地区にも防犯カメラを設置した。明大寺地区においては、耐震工事時にセキュリティの向上を検討する必要があるかもしれない。

14 動物実験関連

「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」が2009年に両生類・魚類を実験動物に含めるよう改訂され、ほぼ定着した。講習会等の開催、動物実験に関しての情報公開、自己点検・評価なども、動物実験コーディネータ室を中心に順調に進んでいる。

14.1 動物実験委員会

「動物実験の実施体制に関する検証」に係わる訪問調査が行われ、高い評価を得た(自己点検評価、相互検証の項を参照)。なお、検証において、地震など災害時における動物実験室、飼養保管施設の対応マニュアルがあると、より良いとの指摘を受けたため、マニュアル作成を進めることが委員会で決定した。

動物実験飼養保管施設の現況を把握するため、書面調査を行い、その調査結果が動物実験コーディネータ室より委員会に報告された。管理上大きな問題のある飼養保管施設は無かったが、施設の老朽化に伴い改善が必要な施設があることが改めて浮き彫りとなった。作成済みである施設改善計画を進めて行くことが確認された。なお、来年度は、飼養保管施設に加えて動物実験室についても同様の書面調査を行うことを決定した。

14.2 動物実験コーディネータ室

自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会に2008年度に設置された「動物実験コーディネータ室」では、動物実験の管理・指導を行うとともに、教育訓練のための講習会を年に頻回開催し、新規動物実験開始者や3年更新を迎える動物実験実施者への便宜を図るとともに、より適正な動物実験の遂行に努めた。

また、施設等(動物実験室及び実験動物飼養保管施設)のうち特に実験動物飼養保管施設の現況について、動物実験委員会の意向のもと翌年度受検予定の相互検証対応として書面調査を行った。調査内容は、1) 飼養保管施設のステッカー掲示の有無、2) 飼養保管マニュアルの作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底の有無、3) 実験動物の授受記録簿の整備状況、4) 飼育日報・月報、実験ノートなどの飼養保管記録簿の整備状況、5) 2009年度2月時点での飼育実験動物種と飼育頭数、6) 2007年度～2009年度2月までの実験動物の逸

走・咬傷・重度のアレルギーなどの発生状況、7) 管理中の飼養保管施設における施設・設備の改善必要事項であった。調査結果については動物実験委員会に報告された。

14.3 動物実験等に関する21年度の自己点検・評価について

2006年(平成18年)度の「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養保管等基準」、文部科学省の「基本指針」、日本学術会議の「ガイドライン」の法令等の整備を受け、自然科学研究機構においても2007年度から「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定施行した。文科省の基本指針や規程第9章「自己点検」、第10章「情報の公開」に基づき、前年度に引き続き2009年度の実験動物飼養保管状況、自己点検・評価を行った。主たる点検評価項目は、1) 規程及び体制等の整備状況、2) 動物実験実施状況、であり、2009年度も文部科学省の基本指針に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。これらは自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会として、機構ホームページ上に公開した。

14.4 前年度問題点とされた事項に関する対応策について

2009年度は、上記の項目において、文部科学省の基本指針に則し問題なく適正に遂行されたと自己点検・評価されたが、下記のような問題点が残った。

- 1) 岡崎3機関での実験動物飼養保管状況等の把握・確認
- 2) 動物実験室、実験動物飼養保管施設の承認後のチェック体制
- 3) 組換えDNA実験安全委員会との緊密な連携
- 4) 動物実験計画書のウェブ申請システムの構築について

などである。

1) に関しては、動物実験コーディネータ室が現況調査を行って状況把握を行った。その結果、改善事項の認められた点については動物実験委員会として助言・

指導を行った。2) に関しては、2011 年度末に全施設等が 5 年更新を迎えることから、2011 年度初期に調査を行い、その結果に基づき更新方法を模索することとした。3) に関しては、動物実験委員会委員の組換え DNA 実験安全委員会委員への重複就任を行うこととした。4) に関しては、他の事務手続きと統一をはかる必要もあり、メリット、デメリットの再検討と他機関での使用状況等を引き続きさらに詳細に検討することとした。

14.5 本年度の問題点と対応について

- 1) 岡崎 3 機関での実験動物飼養保管状況と動物実験室の把握・確認
 - 2) 動物実験室、実験動物飼養保管施設の 5 年更新問題への対応
 - 3) 生理学研究所の耐震改修工事への対応
- などである。

1) については、新年度になるが、2011 年度 5 月時点で書面調査を行うことが動物実験委員会で決定しており、現在準備中である。2) については、2011 年度末で有効期間が満了することから、なるべく 2011 年度初期に更新方法を決定し更新作業を円滑に進めたい。3) については、耐震改修工事(明大寺地区実験棟南側部分：約 8 ヶ月間の工事期間)に伴い山手地区等に施設等の一時的な立ち上げが予想されることから、それらに柔軟且つ適正に対応していく予定である。

14.6 動物実験等に関する相互検証について

文科省告示(第 71 号)の「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」(以下 基本指針) 第 6 条 2 項において、「研究機関等の長は、動物実験等の実施に関する透明性を確保するため、定期的に、研究機関等における動物実験等の基本指針への適合性に関し、自ら点検及び評価を実施するとともに、当該点検及び評価の結果について、当該研究機関等以外の者による検証を実施することに務めること」と定められている。また、本機構の規程においても同様に定められている。このことから、岡崎 3 機関動物実験委員会では各年度自己点検・評価を行い機構のホームページに情報公開をしてきているが、検証(自主規制・自主管理体制や実施状況を外部の専門家によって検証することから「相互検証」とも呼ばれている)についてはまだ受けて

いなかった。国立大学法人動物実験施設協議会及び公私立大学実験動物施設協議会の合同による動物実験相互検証プログラムに則し、本機構も本年度受検したので、その結果等について略述する。

相互検証プログラムは 2009 年度からスタートしており、2009 年度は 6 機関(熊本大、京都府立医大、兵庫医大、岩手医大、滋賀医大、放医研)が受検し、本年 2010 年度は計 10 機関(浜松医大、昭和大、自然科学研究機構、奈良県立医大、東邦大、秋田大、福島県立医大、遺伝研、筑波大、東北大)が受検したものである。

本機構の場合、書面調査(申請書、現況調査票、2009 年度自己点検・評価報告書、機関内規程を事務局宛に送付したうえでの書類上の調査)に続き、訪問調査が 10 月 22 日に行われた。他機関の実験動物専門家である 3 人からなる訪問調査員が来岡崎され、約 4 時間にわたり自己点検・評価関係のプレゼンをはじめ飼養保管施設 2 箇所(動物実験センター及び生理研南部研のサル施設)のチェックも行われた。

その結果、動物実験に関する検証結果報告書(案)の総評では、『大学共同利用機関法人の一つである自然科学研究機構では、基礎生物学、生理学および分子科学などの分野における共同利用研究施設として、多岐にわたる研究に必要な動物実験の管理体制がよく整備され、文部科学省基本指針に則し適正に動物実験が実施されている。特に、動物実験コーディネータ室を設置し、年 14 回の教育訓練講習会を開催している点など、熱心な対応が随所に見られる。また、魚類・両生類使用実験についても動物実験計画書の提出、承認を義務づけていることなど、動物実験が適正に実施されるよう努力されている点は高く評価できる。施設や設備の日常的な保守点検や維持管理の状況も良好であり、現時点で大きな問題となる点は見当たらない。今後も、動物実験の良好な体制を維持されたい。』というものであり、総評では幸いにも高い評価を得ることができた。したがって、本機構における自主規制・自主管理体制や実施状況が基本指針に則しており委員会も十分に機能を果たしているとの結果であった。

なお、個別的には、安全衛生管理に関し、①「今後の可能性を勘案し、病原体の感染実験などに対応可能なバイオセーフティー規程などを整備されることが望ましい。」、②「定期的な霊長類の健康診断や入室者の健康チェックが望まれる。」、施設等の維持管理状況に関し、③すでに全施設を対象に、施設・設備の改修や更新の必要性の調査を実施している。今後、改善計画を

立て、順次、改修・更新工事等を進められたい。」、教育訓練の実施状況に関し、④「サル講習会についても、定期的な開催が望まれる。」、また、その他として、⑤「自然科学研究機構においては緊急・災害時マニュアルなどが整備されているようであるが、各動物実験施設独自の緊急・災害時マニュアルは未整備である。将来の災害時に備え、マニュアルの整備が望まれる。」のような改善に向けた意見もいただいた。

12月6日に開催された岡崎3機関動物実験委員会では、機構長宛に送付された上記検証結果報告書(案)に対し異議申し立てはしないことが決定されるとともに、幾つかの改善意見のうち、特に②及び⑤に関してはやはり早急な対応が必要であろうとの認識から、②に関してはマニュアルの整備、⑤についても動物実験センター及びモデル生物研究センター哺乳動物飼育開発支援ユニットが中心となって整備を進めることとした。

動物実験に関する相互検証については、岡崎3機関動物実験委員会もはじめての経験であり、当初心配もあったが、事務センターの支援のもと無事に終了することができた。確定の検証結果報告書については、機構ウェブサイト*2に情報公開されている。

14.7 動物実験センター

本年度取り組んだ課題は、次の6点であった：

1. 明大寺地区地下 SPF 施設の定常的稼働
2. マウス・ラットの緊急避難一時飼養保管施設および MRI 撮影時の霊長類の一時的飼養保管施設の設置
3. 明大寺地区本館のボイラー交換工事
4. 山手地区一時保管室の定期的消毒
5. 国動協・公私動協連携プログラムによる外部検証への対応
6. 動物実験センターの利用稼働率の向上を図ること

これ以外に発生した問題は、

7. 実験動物の飼養保管室とヒトの居住空間における空調の不具合
8. クリーンアップを始めとする胚操作関係の業務
9. 山手地区 SPF 室における飼育スペースの要望
10. ニホンザルの血小板減少症によるサル導入・検疫業務の見合わせ

などである。

1-5の課題はほぼ達成できたが、6の課題は今後試行錯誤しながら、改善しなければならない。問題点7-10は今年度だけでは解決できず、次年度以降に引き継ぐ案件である。以下に、各事項について説明する。

1. 明大寺地区地下 SPF 施設の定常的稼働

本年度は明大寺地区地下 SPF 施設が本格的に稼働し、2 研究部門が利用している。夏頃より、山手地区の利用者からも希望が挙がり、年度末までには定常的なフル稼働を予定している。料金は明大寺地区の普通動物(マウス)と同額で徴収を図っている。個別換気ケージシステムの特殊性から、暫くは現有のラック数に限定して実績を積むようにしたい。現在までの所、大きな問題は生じていないが、作業性や労務の問題をよく見定めて今後の展開を計画する。また、器具・機材の階上・階下への移動を極力減らし、洗浄・消毒が地下だけで完結できる省力的で衛生的なシステムを構築したい。

- ### 2. マウス・ラットの緊急避難一時飼養保管施設および MRI 撮影時の霊長類の一時的飼養保管施設の設置
- 駐輪場の跡地に2階建ての建物を増設した。一階をMRI撮影時の霊長類の一時的飼養保管施設とするため、サルを飼養保管する施設として手続きを行う必要がある。2階はマウス・ラットの緊急避難一時飼養保管施設とし、マウス・ラットに感染症が発生した場合に用いるシェルターとする。今年度末までには、建築が完了する予定であり、次年度は中に収める備品を整える。

この建物は漸く実現できた施設であり、今後は施設の維持管理が重要な課題となる。動物実験センターの機能の移転は未だ十分ではないが、センターの業務に支障が起きないように現在努力をしている。グレーゾンの実験動物の搬入や空調・給排気のバランスの崩れなど今後残る問題もあり、対策を講じなければならない。

3. 山手地区一時保管室の定期的消毒

これまで一時保管室は定期的モニタリングを行っていないので、1年に1回という考えで、全面消毒を今年度も引き続き実施した。利用者の便宜を図り、2010年10月と2011年1月の2期に分けて作業を実施した。ホルムアルデヒド薫蒸消毒ではなく、過酢酸を用いた水溶性消毒剤噴霧を適用し、本法がホルムアルデヒドに代わる消毒法であることを確認で

*2 <http://www.nins.jp/information/animal.html>

きた。

4. 明大寺地区本館のボイラー交換工事

2010年10月より約1か月かけて、本館のボイラー交換工事を行った。従来のものよりも能力は高い装置である。この期間、本館でお湯を使うことができず、ケージ類の洗浄や高圧蒸気滅菌が困難と判断された。そのため、従来のケージの内側に薄い樹脂製の使い捨て内張シート(インナーシート)を用いて急場を凌いだ。また、利用者への協力を仰ぎ、交換工事を乗り切ることができた。

5. 国動協・公私動協連携プログラムによる外部検証への対応

2010年度に標記外部検証を受けるために準備を進めた。外部検証委員の先生方がセンターを視察されるにあたり、センターの説明資料や標準操作手順書など書類の整備に努めた。また、遺伝子改変動物を用いる実験室や飼養保管施設の表示を統一した。中型実験動物の施設では臭い等にも気をつけ、前室(廊下)に脱臭装置を設置した。

施設の老朽化については、マスタープランを組み、計画的に対応を図っていることを示した。上記ボイラー工事と時期が重なってしまったが、外部検証に対して、センターとしてはできる限りのことが行えたと思っている。

6. 動物実験センターの利用稼働率の向上を図ること

中型実験動物の飼育稼働率は非常に高いが、マウス・ラットの飼育稼働率は必ずしも高くない状況である。明大寺地区は、マウス：41%、ラット：13%、一方、山手地区は、マウス：48%、ラット：52%である。飼育室による飼育率の差も大きい。今後、利便性を図り、料金を改定するなどして、齧歯類の飼育稼働率を引き上げたいと考える。

7. 実験動物の飼養保管室とヒトの居住空間における空調の不具合

夏季の猛暑にもより、明大寺地区実験動物室の温度と湿度が制御できない状況に陥った。また、職員の居室の温度も制御できずに大いに苦勞した。この状態は程度の差こそあれ、毎年続いており、エア・コンディショニング関係を改める必要がある。

ボイラー更新で改善ができるかと期待したが、冬

季も温度と湿度の調整ができない状態が続いている。施設課とエネルギーセンターの尽力で手動により実験動物施設の温度と湿度の調節を行っているが、限界の模様である。ポンプの能力低下や配管の劣化も疑われるが、今のところ原因がよくわからないままである。部分毎の改修だけでなく、施設全体をリニューアルする必要性を感じる。

8. クリーンアップを始めとする胚操作関係の業務

研究支援業務のひとつとして、クリーンアップや受精卵凍結などの胚操作関係の業務を行っている。しかし、一人の職員に長時間の作業を負わせる問題や代行できる技術者がいない点など、今後大いに見直さなければならない。また、外部飼育委託業者の雇用なども含めて費用面でも検討を迫られる事項である。動物実験センターだけでは解決できない問題である。

9. 山手地区 SPF 室における飼育スペースの要望

飼育室の稼働率の差が大きいことを述べたが、一室だけでは動物を収容できなくなり、他室を使用したい要望が現れた。そのため、期限付きで、シェアしながら他室を使用できるように対応した。今後、一研究部門、一飼育室の原則を変更するなど柔軟な対処が必要と考える。

10. ニホンザルの血小板減少症によるサル導入・検疫業務の見合わせ

昨年、ニホンザルの血小板減少症が報告され、当センターもサル導入・検疫業務を一時見合わせている。正確な情報に基づき、検査項目や検疫期間を設定する予定である。また、所内のサルについて定期的健康診断を行うと共に、血小板減少症の状況も調査しなければならない。

11. その他として、教育訓練

教育訓練 Part 2 として、麻酔および疼痛管理の教育訓練を行った。中型動物(イヌ、ネコ、サル)、小型動物(ウサギ、モルモット)、両生類、魚類およびげっ歯類(マウス、ラット)と動物種ごとに分けて実施した。今後テキストとして利用できるように便宜を図る予定である。また、獣医麻酔外科学会および日本実験動物学会が目指す「実験動物の麻酔のモニタリング指針」の作成に参画する所存である。

15 知的財産

15.1 全体的な動向

知的財産の取り扱い、社会の動向に大きく影響を受ける問題である。最近の動向で注目されているのは、研究開発のオープン化である。研究・開発の迅速性はいずれの分野でも重要な要素であるが、特に国際的な市場で競争している企業にとって、市場の獲得につながる迅速な商品開発は企業戦略の根幹となっている。そのため、過去においてはすべてを社内で（もしくはグループ企業内で）開発を行うことが主流であったのに対して、他社や大学・機関が持つ技術・特許や研究成果を基礎研究から商品開発まで生かし、開発期間の短縮とコスト抑制を狙うものである。この手法は、「オープンイノベーション」と呼ばれている。さらに進んだ戦略としては、無償で開発リソースを提供することにより市場の占有を企てる手法も使われるようになってきている。後者の代表的な例は、Google社のアンドロイドである。このアンドロイドの出現により携帯電話の市場に大きな変化が起きていることは、最近新聞等によく報道されている。このように状況の変化の激しい現在において、知的財産をどのように扱うかについては、常に検討して行く必要があると思われる。

15.2 自然科学研究機構知的財産委員会

2010年4月に佐藤機構長の就任に伴い担当理事の交代があり、岡田泰伸理事（生理研所長）が知的財産担当理事となった。前年度より、発明届の審議は基本的に機関で行い、機構委員会ではチェックを主とすることとなっている。そのため、今年度も発明届の機構委員会での審査はメール会議により行われている。機構委員会で慎重な審議をすべき事案は、現在のところ生じ

ていない。

15.3 生理学研究所での取り組み

生理学研究所ではこれまで発明・特許に関しては、現実的な対応を行ってきた。すなわち、特許出願は企業との共同研究をするための環境整備であり、特許収入を過度に期待しない。実際的には、JSTの専門家による特許相談室を利用し、特許の可能性のある発明については出願し、共同研究等を実施する企業等を探す。もし審査請求までに共同研究等を希望する企業等が現れない場合、学術的な価値が極めて高い場合を除いては、それ以上のコストをかけて権利の保有を追求しない。これまでの例では、企業と出願を行っている場合が多い。

この様な考え方を含めて管理方針を整理し、2011年2月14日開催の知的財産委員会で「生理学研究所知的財産管理方針」を定めた。

今年度の発明出願状況は、第VI部 p.164に掲載した。

15.4 技術課データベース

生理研には、実験技術のノウハウを含む様々な研究のリソースが蓄積されている。これらのリソースを活用するために、技術課が主体となって、様々なリソースのデータベース化を進めている。広く活用されるために、昨年度から日本語と英語のバイリンガル化を進めており、かなりの部分で英文併記がされた。今後、イメージング関係のデータを一層整備して行くとともに、研究教育職員の実験技術に関するデータ、ソフトウェア等も含めたデータベースにして行くかの検討が必要である。

16 生理科学実験技術トレーニングコース

16.1 概要

第 21 回生理科学実験技術トレーニングコースは、8 月 2 日 (月) より 8 月 6 日 (金) まで生理学研究所の明大寺、山手の両キャンパスで行われた (担当: 定藤規弘教授)。例年通り下記のようなコースを設定し、受講者を公募したところ 256 名の応募があった。本来であれば全員の方に受講していただきたいところであるが、受け入れキャパシティの問題があり、この中から 146 名の方々が採択され実際に受講された。

プログラム

第 21 回生理科学実験技術トレーニングコース

“生体機能の解明に向けて”

—分子・細胞レベルからシステムまで—

日時 2010 年 8 月 2 日 (月) ~ 2010 年 8 月 6 日 (金)

講演: 8 月 2 日 (月) 13:05 ~

「研究テーマをどのように選んだか? グリア細胞をなぜ研究しているのか?」

池中一裕 (生理学研究所・分子神経生理研究部門 教授)

講義: 8 月 2 日 (月) 18:00 ~

「動物実験教育訓練: 一生理科学研究と動物実験—」

佐藤 浩 (生理学研究所・動物実験コーディネーター室 特任教授)

交流会: 8 月 4 日 (水) 18:00 ~

トレーニングコース: 8 月 2 日 (月) ~ 6 日 (金)

1. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
2. 海馬神経初代培養とその解析法
3. 免疫電子顕微鏡法
4. ジーンターゲットマウス作製の基礎から応用へ
5. パッチクランプ法
- 6-1. スライスパッチクランプ法
- 6-2. In vivo パッチクランプ法
7. ゼブラフィッシュを用いた神経回路機能の解析
8. 摂食・飲水行動発現機構入門

9. 麻酔動物での電気生理実験

10. 慢性動物実験法入門

11. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析

12. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎

13. ヒト脳機能マッピングにおけるデータ解析入門

14-1. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング (1) (生体アンプとバスチェンバーの作製)

14-2. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング (2) (C 言語による PIC プログラミング)

15. はじめての電子線トモグラフィー

16.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時には、例年参加者からアンケートをいただいている。最近 7 年間のアンケートの主な質問項目に対する回答結果の集計ならびに具体的なコメントを資料に掲載した (第 VI 部 p. 165)。ほとんどの項目について、毎年似かよった結果が出ており非常に安定した高評価を得ていることが分かる。トレーニングコース全体への感想としては好意的なものがほとんどであるが、各参加者のバックグラウンドや研究レベルによって、一層多様な対応が必要な点も見受けられる。またアンケートではコース中の食事のサポートが乏しいことが問題点として多くの方々から指摘されている。特に山手地区における福利厚生施設の充実が今後の課題であると考えられる。水曜日に行われた交流会においては、ジャズ演奏を加えるなどの工夫が好評であった。交流会の時間を長めにとることが望ましいようである。

16.3 今後の課題

開始から 21 年目となり、生理科学実験技術トレーニングコースは若手研究者や学生の間によく知れ渡っており、完全に定着しているということが言える。本コースをきっかけとして生理研との共同研究が始まったり、総研大に入学したりすることも少なくない。2008 年度より、多次元共同脳科学推進センターが発足し、生理学研究所は神経科学の若手研究者を育成する拠点として

の使命を一層はっきりと帯びようになっている。生理学実験技術トレーニングコースは、このよう生理研の使命を果たしていく上でも中心的な行事として一層発展していくものと考えられる。今後は、より多くの多様な若い研究者や学生の方々にどのように対応していくのか、一週間という限られた時間では習得しきれない研究方法や技術についてどのような継続的なサ

ポートを提供していけるか、といったことが課題であると考えられる。受講者の背景は様々でそのニーズも多様であり、実験技術の初級編を中心にしたコースでは、中級、応用編の希望も出ていた。さらには、国内のみならず海外の学生・若手研究者も対象にすることの是非など、今後の検討課題は多い。

17 広報活動・社会との連携

17.1 概要

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」と称され、世間とは隔絶された存在であった。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、また主として税金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公的研究施設の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会との連携（アウトリーチ）」が2つの大きな柱となる。

生理学研究所では、2009年度に広報活動を行う広報展開推進室や医学生理学教育開発室とHP管理などをおこなってきたネットワーク管理室、及び点検連携資料室を一体化し、「情報処理・発信センター」をスタートした。この組織改編により広報展開推進室を中心として、広報活動・社会との連携は目覚ましく発展した。以下2010年度の活動の概要を示す。

岡崎げんき館（岡崎市保健所）との提携にもとづき「せいらけん市民講座“からだの科学”」を4回開催し、岡崎市民だけでなく愛知県下より毎回100～200名が参加した（資料参照）。また、2008年1月より創刊した科学冊子「せいらけんニュース」は、隔月で8,500部無料配布し、地元岡崎市民だけでなく全国からの問い合わせが増えるなど、科学情報誌としての役割を大きく期待される冊子となった。また、2008年12月10日に開設した生理学研究所広報展示室には年間200名を超える見学があった。また2009年11月に開発した簡易筋電位検知装置「マッスルセンサー」は、中学校における理科教材として、全国で80台を超えて販売され、教育現場で使用されている。

機構との広報・アウトリーチ活動の連携についても、広報展開推進室の室長および専任准教授をコーディネータとして、精力的に行われてきた。機構に設置された「広報に関するタスクフォース」を中心として、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、について引き続き討議している。春と夏に行われる自然科学研究機構シンポジウムは、一定の成果をあげている。また2010年には新たに大学共同利用機関全体でのシンポジウムを開催し（東京・秋葉原）、大盛況を博した。

2008年度設置された岡崎3機関「アウトリーチ活動連絡委員会」を中心に、地元岡崎市教育委員会との連携を強め、小中学生の科学的な視点を育み奨励する「未来の科学者賞」の授賞や、中学校における出前授業、職場体験の受け入れなど幅広い活動を展開している。

また生理研の歴史的資料の収集と整理が進められた。

17.2 個別活動報告

広報展開推進室の具体的な業務内容は以下のように、極めて多岐にわたる。アスタリスク(*)は本年度主として活発な活動がみられたもの。シャープ(#)は今年度あらたに加わった事業である。

1 * ホームページを用いた情報発信

各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、プレスリリース、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。最近では研究者のみならず一般の方からのホームページを利用した生理学研究所へのアクセスが増加しており、2004年度に年間1,000万件を超え、2008年度には年間2,000万件を超えた。さらに2009年のシステム変更後のアクセス数増加は顕著で、2010年度のアクセス数は3,000万件に達する見込みである（図1）。

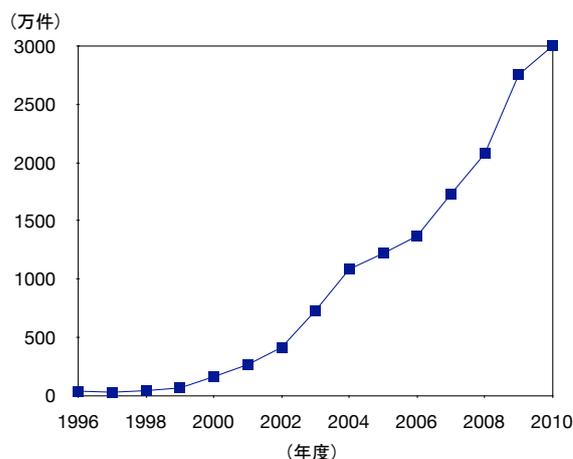


図1. 過去10年間に生理研ウェブサイトへのアクセス数は急激な増加を示している。ここでは Successful requests の数を示した。単位は1万 requests。2010年度の数値は、4月

から12月までの数値からの予測値。

2 * 施設見学の受け入れ

広報展示室を中心に、30回程度行われた(詳細は、第VI部 p.167 参照)。

3 * 研究成果のWEBによる発信

最新の研究成果をプレスリリースや研究報告として、報告している。

4 年報・要覧・パンフレット作成

2010年度は新たに英語パンフレットの作成を行った。

5 * 外部向け「せいりけんニュース」発行

隔月で8,500部を発行。岡崎市をはじめとする小中学校や高校、一般市民に対して、無料で配布している。医師会や歯科医師会との提携に伴い、岡崎市内のクリニック等にも置かせてもらっている。さらに、全国の教育機関等からの購読の問い合わせに郵送での配布も行っている。

6 内部向け「せいりけんニュースオンライン版」とメールリングリストによる研究所内情報共有

研究所の所内むけの情報共有を目的としたメール配信を行った。当初、自動配信機能を付加する予定であったが、これまでのところ達成されていない。

7 機構関係者への定期的情報提供

8 機構シンポジウム対応

2010年度は、9月(および3月の)機構シンポジウムにおいてブース展示を行った。

9 大学共同利用機関シンポジウム対応

2010年度は、11月に大学共同利用機関全体のシンポジウムを東京・秋葉原にて行った。生理研も「マッスルセンサー」を用いたブース展示を行った。

10 「心と体の科学」理解増進事業

2007年度に医学生理学教育開発室を中心として提案した「医学教育人体生理学教育パートナーシップ共同利用プラットフォーム」を改め「心と体の科学」理解増進事業を、岡崎市教育委員会理科部と提携して広報展開推進室が中心となり開始した。中学生の見学体験授業を通じた連載記事を、せいりけんニュースに掲載している。

11 岡崎3機関広報誌 OKAZAKI 発行

12 国研セミナー

このセミナーは、岡崎3機関と岡崎南ロータリークラブとの交流事業の一つとして行われるもので、岡崎市内の小・中学校の理科教員を対象として、岡崎

3機関の研究教育職員が講師となって1985(昭和60)年12月から始まり、毎年3回行われている。2010年8月の第100回国研セミナーでは、生理研久保義弘教授が講演した。

13 * 岡崎医師会等地域との連携

医師会や保健所、歯科医師会との提携に基づき、学術講演会等の各種事業を行った。

14 * メディア対応(新聞・TVなどの取材、記者会見など)

実績については図2及び一覧表(第VI部 p.169)参照。所長会見を隔月で行い、また月1-2回の研究成果プレスリリースを行ってきた。

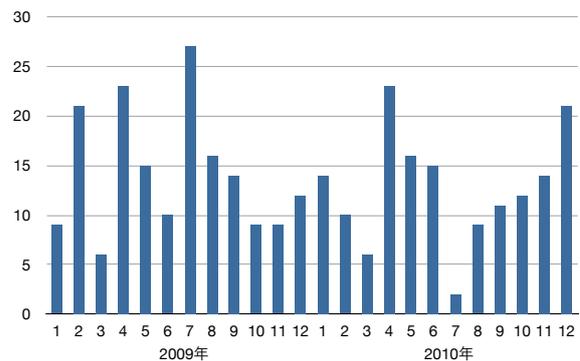


図 2. 2009 年と 2010 年の新聞報道件数。2010 年は月平均 13 件。ちなみに、広報展開推進室設置年(2008 年)より前の 2007 年月平均 6 件に比べて件数が大きく伸びている。

15 自然科学研究機構「広報に関するタスクフォース」への参加

16 機構内他研究所一般公開への協力

17 * 岡崎 3 機関アウトリーチ活動連絡委員会への参加

分子研・基生研とともに、岡崎市内の中学校を対象とした出前授業や、科学者の卵である小中学生に対して「未来の科学者賞」の授与を行っている。

18 * 広報展示室の整備と見学受け入れ

2008 年度来、引き続き広報展示室の整備を行った。主として団体見学時に生理学研究所を紹介するために用いている。また、一般からの見学受け入れを、ホームページ上から行っている。

19 日米科学技術協力事業「脳研究」分野の広報への協力

日本生理学会大会や日本神経科学学会大会において、アカデミアブース展示とプレゼンテーションを行い、生理学研究所が主体となっている日米脳事業の宣伝活動を行った。

20 文部科学省への情報資料提供

新聞記事をはじめ、せいらけんニュース等、生理学研究所の情報資料提供を行った。

21 日本科学未来館との連携

岡崎 3 機関と日本科学未来館との MOU(Memorandum of Understanding、了解覚書)締結(2009 年)にともない、日本科学未来館科学コミュニケーターとの相互交流・情報共有を積極的に推進している。2011 年 3 月に協定が終了するが、その後も引き続き相互交流を行うことで、日本科学未来館と合意している。

22 出前授業

県内外の高校への出前授業は 5 回、岡崎市近郊の中学校への出前授業は 6 回行われた(第 VI 部 p. 168 参照)。

23 * 教育機材 マッスルセンサーの開発と普及

小中学生向け教材である簡易筋電位検知装置「マッスルセンサー」を開発した。特許申請中である。2010 年度には、全国で 80 台超が販売され、全国の教育現場で活用されている。またマッスルセンサーを実際に体験してもらうための、出前授業や各種イベントでのブース展示を積極的に展開した。

24 # 愛知県教育委員会「科学三昧 in あいち」へのブース展示出展

愛知県下のスーパーサイエンスハイスクール(SSH)、愛知スーパーハイスクールを中心とした「あいち科学技術推進協議会」のイベントである「科学三昧 in あいち」にブース展示を出展。愛知県下の高校生に対しての科学情報の提供を行った。

25 # 生理学研究所歴史的資料等の収集と整理

生理学研究所の設立の経緯など歴史的資料を収集・整理し、さらに多くの書類を pdf 化してデータベースを作成した。著作権・肖像権などの問題を考慮して一般には公開していないが、データベースは所内からはアクセス^{*3}できるようになっている。

このデータベースの構築は、山岸俊一名誉教授および村上政隆准教授のご尽力によるものである。

主な内容は次の通り。

- ・ 生理学研究所の歴史(日本生理誌掲載 山岸著)
- ・ 生理学研究所の設立(総研大プロジェクト報告 2009 村上・山岸著)
- ・ 生理学研究所設立史料
- ・ 過去の年報(第 1~21 巻)
- ・ Collected Papers 2000-2003
- ・ 江橋節郎先生資料
- ・ 写真記録
- ・ 保存書籍

*3 <http://www.nips.ac.jp/tenken/index.html>

18 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

日米科学技術協力事業は両国政府間の協定にもとづいて1979年から行われている事業であり、このうちの「脳研究」分野 (Brain Research Cooperative Program, BRCP) 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。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。募集はホームページ^{*4}や学会誌等で公告して、7-9月に受け付けを行っている。日本側においては、2000年度から2010年度までに、計118の研究申請が認められた。領域別では、分子・細胞が35%、発達・修復・可塑性が11%、行動・システム・認知が42%そして疾病の神経生物学が12%であった。研究者派遣により若手研究者の研究意欲を増進させ、また日米共同研究開始のきっかけとなった。複数年度サポートであるグループ共同研究は安定した研究協力関係を形成するのに大きく役立った。情報交換セミナーは新たな研究領域の開拓と共に、さまざまな研究交流のきっかけとなった。2003年度より米国側でも予算措置が執られる様になり、相互交流が本格化した。さらに2007年より、NIH傘下の、神

経科学研究に研究費を配分する10研究所が参加したことにより、領域の拡大が進んだ。年1度日米 joint committeeを持つことにより、情報交換セミナーの審査、今後の方針などの議論を深めている。情報交換セミナーの審査は日米共同で行っていることから、申請書の企画・準備をサポートすることに努めた。米国側の予算システムの変更により、米国側における旅費支給の問題が解決して、情報交換セミナーを日本国内で開催することが可能となった。

知名度を上げるための企画として、2008年3月開催の日本生理学会年会(大会長 佐久間康夫先生)でランチョンセミナーを開催、生理研研究会で日米脳紹介を行ったことに引き続き、2009年9月開催の日本神経科学学会(大会長 伊佐正先生)で、ランチョンセミナーを開催した。2010年9月開催の日本神経科学学会(大会長 川人光男先生)で、ランチタイムミニシンポジウム(英語)を開催した。いずれも約200人規模のセミナーで、学会内で開催することから、効率のよい広報活動であることがわかり、来年度も実行を検討する。

日米脳10周年を記念して、2010年のSociety for Neuroscience年会でBRCP social(2010年11月14日)を行った。これまでに助成をうけた日本側、米国側の研究代表者をSfNに招待し、短いスピーチして頂き、日米脳事業を日米神経科学研究者に周知した。

全体として、サポートは成功裏に進んでおり、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と共に日米研究交流の深まることが期待される。

年度	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	計
共同研究者派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	34
グループ共同研究	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	79
情報交換セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	1	1	2	12
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	125
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	44
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	1	2	2	14
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	4	2	3	52
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	15

^{*4} <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

19 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現況

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。従来、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、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、取り扱い業者から購入することで現場の研究者は入手してきた。しかし、動物園の過剰繁殖動物の供給は不安定であった上、野生由来のサルの入手も極端に困難になったため、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を開始した。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・供給プロジェクトに申請を行い、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2003(平成15)年度より、プロジェクトが本格的な稼働体制に移行している。

本事業は従来、文部科学省からの委託事業であり、これまでの経緯から、生理学研究所の伊佐教授が代表申請者となり、中核機関である自然科学研究機構とサブ機関の京都大学が共同で業務を行ってきた(当初の名称。現在、中核は代表、サブは分担)。事業の経費として2010(平成22)年度は、代表機関である自然科学研究機構(生理学研究所)は1億8040万円、分担機関の京都大学(霊長類研究所)は4500万円の予算配分を受けている。そして2011(平成23)年度までに、年間200頭程度の病原微生物学的にも安全で、馴化の進んだ実験用動物としてのニホンザルを安定して供給する計画である。しかし、2009(平成21)年度より補助金事業に変更され、プロジェクトの恒久性が担保されたのは良かったが、自然科学研究機構及び京都大学に対して「自家使用分」を供給できなくなるという、予想しなかった事態を招来した。この事態に対応しての今後の事業計画は、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運営委員会において、検討していかなくてはならない。

繁殖用母群については、2010年9月末の時点で、委

託先の民間企業と霊長類研究所、それぞれ328頭と252頭のサルが飼育されている。そこから出生した育成群については、民間業者で210頭、霊長類研究所で119頭を飼育している。

今年度、ニホンザルの飼育管理上大きな問題として、霊長類研究所において発生、公表された「ニホンザル血小板減少症」がある。結局、異なるマカクザルの間で、元来の宿主で病原性を発揮しなかったレトロウィルスがニホンザルにおいては症状を引き起こしているらしいということが明らかになり、予防することが可能であることがわかった。本年度の供給個体の安全性を確認するため、運営委員会において供給の延期が決定され、同委員会の指示の下「生理学研究所疾病検討会」を開催して病態の解明に取り組んできた。このような状況の中、今年度は11件30頭の供給申請に留まったが、病態解明や再開に向けた審議と同時進行の形で、供給検討委員会で審査を行なった。供給予定個体の健康に問題がなく、運営委員会で供給再開が決定され次第、研究者への供給を実施する予定である。

サルを用いた実験研究は、動物実験反対団体などからの抗議運動の標的とされやすい。運営委員会としては、この事業が適切な実験動物の管理と3Rにもとづいた動物実験の実施という観点からも、必要不可欠な事業であると広い範囲の人々に理解していただくために、広報活動にも力を入れてきた。また、事業のパンフレットの作成と配布、ホームページ^{*5}も立ち上げ、情報公開に務めている。コミュニティにもニュースレター(Vol. 6-1)を配布し、研究用サル等に係る様々な情報を提供してきた。

2011年度の目標である出荷頭数200頭(うち100頭は霊長類研究所から)を目指し、繁殖・育成体制の基盤をさらに強化するとともに、2010年度の供給については有償化の実施に向け、現在、事務センター、NBR事業推進室を中心とし、京都大学霊長類研究所とも連携して、提供価格の設定のため、積算作業を進めているところである。

医学・生命科学研究の展開を見据え、今年度は血液検査、MRI画像検査を実施し、供給する動物に付加価値を加える作業に取り組み、予算を得て全ゲノム解析にも着手した。

^{*5} <http://www.macaque.nips.ac.jp/>

20 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向けて、脳科学に対する社会からの期待が高まっている。このような状況を踏まえ、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、2008年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」*6を開始することとした。

現在、プログラムの課題A～Dが施行されているが、脳科学研究戦略推進プログラムは2010年度も新規課題「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（健康脳）」（課題E）が開始し、東京医科歯科大学の水澤英洋教授を拠点長とするグループが採択された。さらに2011年度も予算増を得て、「健康脳」の枠の拡大及び新規課題の発足が計画されている。文部科学省ライフサイエンス課と連携してプログラム全体を統括する事務局が当初より生理学研究所に設置され、室長以下5名のスタッフが専属で業務に従事している。事務局プロジェクト全体の運営や、様々なアウトリーチ活動に幅広く従事し、文字通り、今や脳科学の最大のファンディングソースとなった「脳プロ」を縁の下の力持ちとして下支えている。さらに新規課題の増設とともに2011年度は東京に事務局支部を設置する計画もあり、業務はますます拡大する見込みである。

20.1 「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発」研究開発拠点整備事業 (課題A)

拠点整備事業（課題A）は、「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発」(株)国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所の川人光男所長（生理学研究所客員教授）を拠点長とするグループが採択され、生理学研究所も南部篤教授を中心とするグループが参画機関として研究に参加することとなった。感覚フィードバックを行うことでより正確な制御を可能にするBMI、及び刺入式電極より侵襲の少ない表面脳波 (Electrocorticogram = ECoG) を高密度に配置する高機能BMIの開発に向けた実験を進め、今年度、複数のECoG電極を組み合わせた信号を用いることにより、深部神経活動の推定精度が著しく向上することを明ら

かにし、新規開発した高密度ECoG電極の有用性を示した。また、多チャンネル記録による感覚エンコーディング・デコーディング及びECoG記録から皮質深層の神経活動を推定するアルゴリズムの開発についても顕著な成果が得られつつある。

20.2 「独創性の高いモデル動物の開発」研究開発拠点整備事業 (課題C)

一方、「独創性の高いモデル動物の開発」の拠点整備事業（課題C）には、生理学研究所の伊佐正教授が拠点長に選ばれ、コモンマーマモセットを用いてトランスジェニック動物を作製することやマカクザル等においてウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を用いて脳における遺伝子発現を操作し、高次脳機能とその分子基盤を解明する研究を推進している。動物実験センターに霊長類を対象とするP2Aレベルの遺伝子導入実験室を整備し、マカクザルに対するレンチウイルスないしはアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子導入実験が本格始動し、本年度は神経活動の操作による、行動制御に成功している。また基礎生物学研究所にコモンマーマモセットの飼育・繁殖を行う施設も設置し、本年度は専任スタッフによる、ウイルスベクターを用いた遺伝子ノックダウン実験なども開始された。

20.3 「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」研究開発拠点整備事業 (課題D)

現代社会において、社会的行動の障害が大きな問題となっており、これらに対する客観的な生物学的指標を開発し、適切な支援策を講じることが喫緊の課題である。「社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発」(課題D) 拠点整備事業については、2009年度に東京大学の狩野方伸教授を拠点長とするグループが採択された。課題Dでは、分子、神経回路、脳システムに関連する多次元の生物学的指標（ソーシャルブレインマーカー）の候補を開発することで、社会性・社会的行動の基盤となる脳機能を理解し、

*6 <http://brainprogram.mext.go.jp/>

その機能を計測・評価し、さらにはその障害や異常の克服の支援に貢献することを全体の達成目標とする。この目標を達成するために、3つの研究項目、

- 1 社会性を制御する分子と社会性・社会的行動の機能発達に関する研究、
- 2 社会性を制御する報酬・情動系に関する研究、
- 3 社会性障害の理解・予防・治療に向けた先導的研究、

を設定し、代表機関である東京大学と7つの参画機関(生理学研究所、理化学研究所、大阪大学、東京医科歯科大学、京都府立医科大学、横浜市立大学、及び大阪バイオサイエンス研究所)で研究・開発を行うこととなった。

研究項目1では、(1) 個人間の認識とコミュニケーション、及び(2) 生後発達過程における他者との関係の樹立に着目し、社会性・社会的行動の要素的側面の分子的基盤を研究することによりその生物学的指標の候補を同定し、さらには発達過程においてそれらを制御する方策について研究開発を行う。

研究項目2では、情動とその記憶、嗜癖、及び報酬・意志決定にかかわる神経回路とその分子基盤を明らかにし、その制御方策と新たな生物学的指標の候補を開発する。

研究項目3では、広汎性発達障害(自閉症スペクトラム)や統合失調症の脳画像解析、遺伝子解析及びモデル動物での研究を推進して、社会的行動障害の克服への道筋を明示することを目標とする。

生理学研究所では、「社会能力の神経基盤と発達過程の解明とその評価・計測技術の開発」との題目の下、実際のヒト社会行動における社会能力計測技術として、集団の脳機能・視線・行動計測法を開発することを目指す。詳細は以下のとおり。

【目的】

①社会能力要素過程の神経基盤解析

(1) 自己認知 (2) 模倣 (3) 「心の理論」 (4) 共感 (5) 信頼について、機能的MRIなどで実行可能な課題を作成し、脳機能計測を行うことにより、自他相同性、自己認知、「心の理論」、共感に関わる領域を明らかにする。さらに、ヒトの対面コミュニケーションにおいて重要な顔表情処理の神経基盤とその発達過程、ならびに顔情報と聴覚情報の統合過程について、ヒトの脳機能イメージングを用いて検討する。

②集団の視線・行動計測法および複数個体の脳機能同時計測法の開発

頭部と手の動きを連続的に計測できる光学反射式3次元動作解析装置(モーションデータキャプチャ)と、視線を連続的に計測するための眼球運動計測装置により、複数個体の動作と視線を同期して計測する。まず、個々人の視線と頭部、ならびに手の動きを表す時系列データ間の関係性を、多変数自己相関モデルを用いて定量化する。さらに2個体同時計測MRIシステムを用いて社会的相互作用時の脳機能計測を行う。

③東京大学精神科との連携

機能的MRIを疾患群へ適用するための課題を開発する。具体的には、平成21年度より検討を加えてきた相互模倣課題につき、健常群での検証を進めるとともに、疾患群へ適用する際に必要な調整について検討を加える。

【進捗状況】

1. 社会能力要素過程の神経基盤解析

模倣の基盤となる運動共通表象(common representation of the movement)の神経基盤を明らかにする一方、相互模倣時の脳活動計測を行ない、extrastriate body areaの賦活程度が自閉症のsocial brain markerになりうる可能性を示した。比喩や皮肉のように字義通りでない言語使用(語用論)時に、心の理論に関連する領域が大きく関与することを明らかにした。また、社会的承認としての社会的報酬は、受け取る際のみならず、向社会行動を行うという意思決定時にも、金銭報酬と同様線条体(報酬系)を活性化することを示した。

2. 集団の視線・行動計測法および複数個体の脳機能同時計測法の開発

2個体同時MRI計測法を用いて、共同注意の神経基盤を明らかにすると共に、アイコンタクト時に局所脳活動(右前頭前野)の共鳴現象を発見した。

3. 東京大学医学部附属病院精神科と連携して、顔表情を用いた相互模倣課題を作成した。

【今後の計画】

1. 機能的MRIやMEGを用いて、顔を介した社会的信号の処理基盤をヒトで調べる。
2. NIRSを用いて、顔表情処理の神経基盤の発達過程をヒトで調べる。
3. 社会能力の行動計測技術としての集団の脳機能・視線・行動計測データの統計処理手法を開発する。
4. 東京大学医学部附属病院精神科と連携して、機能的MRIを自閉症患者群へ適用して、社会能力に関する神経基盤の違いを明らかにする。

第 II 部

所外専門委員による外部評価

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 Seung U. Kim 名誉教授 (カナダ British Columbia 大学)

External review of Ikenaka Laboratory (Division of Neurobiology and Bioinformatics, Department of Molecular Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

January 11, 2011

I am Seung Kim, Marianne Koerner Professor Emeritus of Neurology at the University of British Columbia, Vancouver, Canada.

It is indeed my pleasure to write an external review of Division of Neurobiology and Bioinformatics, Department of Molecular Physiology headed by Prof. Kazuhiro Ikenaka about its research activity and scientific achievement during the past 18 years starting year 1992 when Ikenaka was appointed for the professorship.

I have known Kaz since 1986 when I met him at the laboratory of Prof. K. Mikoshiba at the Protein Research Institute of the Osaka University when I was invited to the Mikoshiba lab as a visiting professor. I have also had pleasure of being a visiting professor at the Ikenaka laboratory for three months each in 1996 and most recently 2010.

I am most impressed with Ikenaka's broad interest and deep knowledge in neuroscience in general and biology of neuroglia in particular. He is widely known internationally as one of the most influential and productive investigators in the special research area of development, physiology and molecular biology of neuroglia. Publication of more than 100 papers including 84 SCI-indexed articles published in international journals and 20 review articles in Japanese science journals during the past 10 years since 2001 bespeaks of his significant contribution to the neuroscience research and particularly in the area of neuroglia biology. In addition to the above-cited publications 6 more articles have presently been submitted to various journals for consideration of publication.

Ikenaka is also known for his active and keen interest in international networking of neuroscientists. He is currently serving as the president of the Asia-

Pacific Society of Neurochemistry, a council member of the International Society of Neurochemistry (ISN), and vice president of the Japan Neuroscience Society. He is also noted for his organizational skill that he single handedly organized seven international meetings/symposia since 2001 on the subject of neurobiology of neurons and neuroglia. In 2009, I have pleasure of assisting him to organize an international symposium entitled "Myelin development, function and myelin-related diseases" as the 9th Biennial Satellite Symposium of the ISN in Geongju, Korea.

Ikenaka being one of the internationally recognized neuroscience investigators is noted by his serving as the editor-in-chief of the Neurochemical Research journal, and associate editor of three other neuroscience journals, Developmental Neuroscience, J Neuroscience Research, and Neuron Glia Biology.

Ikenaka laboratory is currently consisted of Kazu Ikenaka (Professor), Seiji Hitoshi (Associate Prof), Kenji Tanaka (Assistant Prof) and Takeshi Yoshimura (Assistant Prof), one post-doctoral fellow, five graduate students and four technicians. Dr. Hitoshi, a neurologist-turned-neurobiologist, centers his research in neural development and neural stem cells and lists 39 full papers in his credit. Dr. Tanaka, psychiatrist-turned-neurobiologist, served in the Ikenaka lab in 2004-2006 and joined again in 2008, has 22 papers in his credit and investigates neuroglial development. Dr. Yoshimura, a neurochemist, has 10 publications in his credit and is engaged mostly in glycobiology research. Both Drs. Hitoshi and Tanaka are highly intelligent and able investigators who could lead independent research them selves, collaborate closely with Ikenaka and help Ikenaka to achieve greatly of neuroglia biology research. Yoshimura assists Ikenaka's long-held in-

terest in glycobiology-neuroscience interface.

Most interesting and exciting development in the Ikenaka lab recently is imaging of release of ATP and glutamate from cultured astrocytes in real time. Release of ATP by the cells is visualized using luciferin-luciferase reaction with reagents loaded into the extracellular fluid and the reaction products imaged by ultrahigh-sensitive camera system. This new imaging technology should provide improved spatio-temporal information about neurotransmitters and other molecules released by individual neurons or glial cells and such information was not available until this day. It is expected that the Ikenaka lab will pioneer and expand this research area in coming days.

Seung U. Kim, MD, PhD
Marianne Koerner Professor Emeritus of Neurology
Division of Neurology, Department of Medicine
UBC Hospital
University of British Columbia
Vancouver, BC V6T2B5
Canada.

(和訳)

外部評価 (池中一裕研究室、生理学研究所分子生理研究系分子神経生理研究部門)

池中一裕教授が1992年に教授に就任されてから18年間における、分子生理研究系分子神経生理研究部門の研究活動や研究業績について評価をさせていただくことを嬉しく思います。

私が池中教授と初めて会ったのは、1986年に大阪大学たんばく質研究所御子柴克彦研究室に客員教授として招聘された際です。また、池中研究室へは1996年に3ヶ月、最近では2010年に客員教授として招かれています。

わたしは、池中教授の神経科学一般および特にニューログリア生物学への幅広い関心と深い知識に感銘を受けています。池中教授は、特に神経発生学、生理学、ニューログリアの分子生物学という分野において、最も影響力があり、またよい結果を引き出す研究者のひとりとして国際的にも広く知られています。2001年から10年の間、神経科学研究、特にニューログリア生物学の領域へのすばらしい貢献が示すように、国際雑誌でSCI-indexされた84を含む100以上の論文、日本

In summary, Prof. Ikenaka has been most active and successful in his research activity in neuroscience particularly in neuroglia research during his tenure at the Institute as evinced by more than 100 papers published during the period of 2001-2010. He is a world class investigator who serves as executive officers of international science societies and also serves as an editor-in-chief or associate editor of international journals. I expect that Prof. Ikenaka and his young, active and intelligent associates would continue their innovative and successful research in neuroscience and achieve greatly in coming days. In short, the Ikenaka laboratory is a great asset for the National Institute for Physiological Sciences.

の科学雑誌では20の総説が掲載されています。それに加え、現在さまざまな雑誌へ掲載予定の論文が6あります。

池中教授は、神経科学研究者間の国際的なネットワークという面において、深い関心を持ち、また活動的である、という点でよく知られています。現在、アジア太平洋神経化学会 (APSN) 理事長、国際神経化学会 (ISN) 理事、日本神経化学学会の副理事長を務めています。また、ニューロン、ニューログリアなどの神経生物学というテーマで、2001年より7つの国際ミーティング、シンポジウムを組織したことからもわかるように、ミーティング等の組織能力は注目すべきものがあります。2009年には、池中教授は、韓国慶州でISNの第9回サテライトシンポジウム (Myelin Development, Function and Myelin-related Diseases) をオーガナイズされましたが、私も協力できたことは喜ばしいことでした。

池中教授はまた、国際的に認められた神経科学研究者のひとりとして、Neurochemical Research 誌の Chief Editor、その他 3 つの神経科学誌、Developmental Neuroscience, Journal of Neuroscience Research, Neuron Glia Biology の Associate Editor としても活躍されています。

池中研究室は、現在、池中一裕（教授）、等誠司（准教授）、田中謙二（助教）、吉村武（特任助教）、ポスドク 1 名、大学院生 5 名、技術補佐 4 名で構成されています。等誠司准教授は、神経学者から神経生物学者となった人ですが、研究の中心は、神経発達と神経幹細胞でこれまでに 39 の論文を執筆しています。田中謙二助教は、精神医学者から神経生物学者となり、2004 年から 2006 年までの間と、さらに 2008 から池中研究室の一員として、これまでに 22 の論文を書き、ニューログリアの発達について研究をしています。吉村武特任助教は、神経化学者として 10 の論文を書き、主に糖鎖生物学の研究を行っています。等准教授、田中助教ともにとっても聡明で、独立した研究を行うことのできる研究者ですが、池中教授と協力した、ニューログリア生物学の研究をより発展させるために池中教授をよく補佐しています。吉村特任助教は池中教授が長年にわたって関心をもっている糖鎖生物学と神経科学との調和について、教授の補佐をしています。

Seung Kim

名誉教授

ブリティッシュ・コロンビア大学 神経内科

バンクーバー、カナダ

分子神経生理研究部門における最近の研究で、最も興味深く、興奮させる発達は培養アストロサイトからの ATP とグルタミン酸のリアルタイムイメージングです。ATP の放出は、ルシフェリン・ルシフェラーゼ反応により生じる光子を超高感度カメラでイメージングされます。この方法の導入により個々のニューロンやグリア細胞から放出される各種トランスミッターのすぐれた空間的・時間的情報を与えてくれるでしょう。また、このような情報は今まで得られなかったものです。分子神経生理研究部門はこの研究領域においても近い将来指導的役割を果たすでしょう。

以上をまとめますと、池中教授は神経科学、特にニューログリアという分野において非常に活発でまたよい結果を生み出す研究活動を行っており、それは生理学研究所において 2001 年から 2010 年の間に 100 以上の論文が掲載されていることから明らかです。彼は国際科学学会で幹部理事として、またそれに準ずる国際紙の編集者として活躍する、世界に通用する研究者です。私は池中教授と、彼の若く、活動的で聡明なスタッフがこれからも神経科学分野において新しい局面を開き、よい成果を生み出す研究を続けていくことを確信しています。ひと言で申しますと、池中研究室は生理学研究所のすばらしい資産であります。

1.2 村上富士夫 教授 (大阪大学 大学院 生命機能研究科)

平成 22 年 12 月 2 日に外部評価委員として生理学研究所分子神経生理部門を訪問し、池中一裕教授、等誠司准教授、田中謙二助教、吉村武助教からこれまでの研究成果と現状について説明を受けたので、その結果について報告する。分子神経生理部門ではこれまで一貫して神経科学における最も基本的な課題の一つ、即ち神経上皮細胞（神経幹細胞）から如何にして神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど全く機能の異なる細胞種が分化してくるのかを中心課題として据え、研究を進めてきた。中でも、理解が遅れているグリア細胞の発生・分化様式にいち早く着眼し、世界をリードする研究を進めている。

研究の概要

グリア細胞の発生・分化

1) Glial cells missing :

glial cells missing (gcm) 遺伝子は *Drosophila* においてグリアと神経細胞間の運命決定を担うことが知られている重要な遺伝子である。哺乳類からは 2 種類の gcm ホモログ (*Gcm1*, *Gcm2*) が単離されているが、中枢神経系における発現レベルが低く、その機能は不明な点が多かったが、研究室の准教授の等らは、*gcm1/2* ダブルノックアウトマウスを詳細に解析することにより、*gcm1/2* 遺伝子のグリア細胞さらには神経幹細胞の発生における役割の解明を進めた。マウス *Gcm* は Notch シグナル活性の調節を介して、神経幹細胞を誘導していることを明らかにした。

2) 皮質オリゴデンドロサイト :

大脳皮質のオリゴデンドロサイトの起源の多くは大脳腹側領域であることが知られているが、皮質内の起源については議論が分かれていた。そこで Cre-loxP 遺伝子相同組み換え技術と、子宮内 DNA エレクトロポレーション法を組み合わせた新しい細胞系譜追跡法を導入することで、この問題に取り組み、少なくとも皮質外側部にはその起源があることを明らかにした。

アストロサイト、オリゴデンドロサイト共にその発生様式、サブタイプに関する知見は極めて乏しいため、更なる研究の発展を期待したい。

グリア細胞とシナプス伝達

グリア細胞の果たす重要な役割の一つとして神経伝達の調節がある。名古屋大学の研究グループと共同で、

ルシフェリン発光を利用し、培養アストロサイトから放出される ATP の可視化にも成功した。これらのイメージングによる解析から、ATP 刺激によるグルタミン酸放出、グルタミン酸刺激による ATP 放出のモニターに成功した。グルタミン酸や ATP を介するものの他、ミエリンにおいてカルシウムを介してアクティブに伝導速度を調節する可能性について検討を進めている。グリア細胞と神経細胞の機能的相関は、比較的新しく現在も議論が続いているホットな研究領域であるが、この新技術を武器とした新たな発展が期待される。

髄鞘形成

慢性脱髄巣におけるオリゴデンドロサイト成熟阻害因子の探索から、シスタチン F を見いだした。シスタチン F はミクログリアが髄鞘膜を貪食すると発現誘導され、髄鞘再生が抑制されると発現が消失する興味深い因子であり、重要な役割が予想される。今後の研究の発展が期待される。

神経細胞の移動・軸索ガイダンス

GABA 作動性ニューロンの系譜を制御していると考えられる転写因子 *Olig2* に着目し、腹側視床の形成のメカニズムを追跡している、発生中の視床網様核において、*Zona limitans intrathalamica* 周囲の *Olig2* 陽性細胞から分化したニューロンの局在が、発生が進むにつれて脳室側から外側方向（軟膜側）へと変化していた。このことは、発生中の腹側視床ではニューロンが脳室側から軟膜側へ移動して視床網様核を形成している可能性が考えられ、経時観察による解析を検討している。

その他

以上の研究の他、グリア細胞の異常がもたらす脳の機能異常による病態の研究、N-結合型糖鎖の構造決定と機能解析、多機能遺伝子改変システム: FAST system の構築と応用などいくつかの研究が精力的に進められている。

研究成果とその発表状況

得られた成果は毎年 *Developmental Biology*, *Glia*, *Journal of Neuroscience Research*, *Journal of Neu-*

rosience などの一流の国際専門誌にコンスタントに発表を続けている。

研究室マネージメント

過去数年間の間に小野勝彦准教授（現府立医大教授）、竹林浩秀助教（現熊本大学准教授）、渡辺 啓介研究員（現熊本大学助教）が栄転したことは、研究室のアクティビティーの高さを物語っている。

現在は等 誠司 准教授、田中 謙二 助教、吉村 武 特任助教らのスタッフを中心に特別協力研究員一名、大学院生 5 名、特別協力研究員 1 名を加えて有機的なチームを構成し、精力的に研究を進めている。

国際貢献

Neurochemical Research の Co-editor-in Chief、Developmental Neuroscience の Associate Editor、Journal of Neuroscience Research の Associate Editor、Neuron Glia Biology の Board member を務めるなど専門誌の運営を通じて国際的な貢献を行っている。ま

大阪大学大学院・生命機能研究科・教授
村上富士夫

た 2007 年から 2009 年にかけては毎年国際学会やシンポジウムをオーガナイズし、2006 年以降は The Asian Pacific Society for Neurochemistry の President を務め幅広く国際的活動を行っている。

国内における学界、所属機関への貢献

日本神経化学会の理事、副会長として学会の運営に力を尽くす一方、研究所内においては永年に亙り副所長/予算委員長として運営に貢献を続けている。

総括

以上のように池中一裕教授が主宰する分子神経生理部門でグリア細胞の発分化とその機能の追求を中心に精力的に研究を行っており、世界をリードする研究を行っている。当該分野のパイオニアである同教授は今後とも先駆者であり続けることが期待される。またそのアクティビティーは研究室内に留まらず、国内外の当該分野において様々な形での貢献を行っており、国際的にも多方面から一層の活躍が期待されている。

1.3 白尾智明 教授 (群馬大学 大学院 医学系研究科)

分子神経生理研究部門は池中教授を中心に等准教授、田中助教、吉村特任助教により運営されている。池中教授就任以来 18 年が過ぎ、すでに設立当初の第一期の研究者たちはそれぞれ独立しており、現在の第二期と呼ぶべきチームもすでに各自 PI として実力を身につけており、後進の育成はまさに順風満帆といえる。

研究対象は一貫してグリア細胞の研究を中心としているが、当初のグリア細胞の発生分化調節の研究から現在は神経回路網の統合性をファインに調節する新たなグリアの役割解明を目指す研究に発展しつつある。特に、アストロサイトを介した数万個のシナプスの同期やオリゴデンドロサイトによる軸索の伝導速度調節は、今後脳機能解明にブレイクスルーをもたらす可能性がある。また、同部門においては、発足以来 N-結合型糖鎖の研究を継続しており、国内ばかりでなく世界的にもユニークな研究拠点となっている。最近開発された超微量糖鎖解析法の開発は従来この分野の隘路となっていた個別の細胞における糖鎖の研究を飛躍的に発展させる可能性を秘めている。また、池中教授の研究姿勢の特徴として、研究成果の臨床研究への応用が常に視野に入れられており、単なる Curiosity-driven の研究にとどまらない、研究の質の高さは特筆できよう。

グリア細胞の発生に関しては、池中教授が Olig2 転写因子に着目した研究を行い、大脳皮質(脳背側部)から発生するオリゴデンドロサイトの存在を証明した。これは前脳オリゴデンドロサイトの発生起源は ganglion eminence (脳腹側) だけであるという従来の通説とは異なるものであり、画期的な研究と言える。今後より多くのサポートデータを出してゆくとともに、国際的な広報活動が重要であろう。国際的な共同研究のさらなる発展が望まれる。一方、アストログリアの発生に関しては、脊髄の領野特異的発現転写因子の研究などにより、アストログリアの発生学的多様性が明らかになりつつあるが、池中グループは Olig2 に着目した解析により、大脳皮質アストロサイトの subpopulation が Olig2 陽性細胞から出現することを発見した (Ono et al. Dev Biol 2008, Ono et al. Mol Cells 2009)。また、ニワトリ胚神経管への新たな遺伝子導入技術を開発し、アストログリアの発生ドメインを明らかとした (Gotoh et al. Dev Biol 2010)。

一方、成熟脳においても、グリア細胞の高次脳機能におよぼす役割が明らかとなりつつあり、最近の神経科

学では大変ホットな研究領域となっている。このような国際情勢の中で、池中グループの研究は、特に「個々の孤立した神経回路を結びつけるためのグリアの役割」に視点を置いて研究するという特徴を持つ。最近の田中助教を中心とした研究により、アストロサイトによるグルタメートや ATP の調節およびオリゴデンドロサイトによる軸索伝導速度のファインな調節など、10 秒以上にわたるゆっくりとした調節機構が明らかとなったが、この研究成果は、脳機能調節における新たな機構を明らかとするものである。

グリア細胞の機能と病態の研究に関しては、田中助教の Alexander 病に関する研究はトランスレーショナル研究としての強い側面を持ち、アストロサイトの細胞骨格異常が ATP 分泌異常を介して、モデル動物の行動変化に結びついていることを明らかとしつつある。一方で、Mlc1-TG マウスの解析結果より、発生期の小脳においてバークマングリアの移動障害が起こることも見だしており、不明な点が多いアストロサイトの発生・分化機構の解明に期待が持てる。また、池中教授は、慢性脱髄生疾患のモデルとして PLP-TG を作成し、通常の EAE 法では形成できない、脱髄と再髄鞘化像が同時に存在する様な慢性脱髄相を 8 ヶ月も存続させることに成功した。この世界で唯一の慢性脱髄疾患モデルマウスを用いて、DNA マイクロアレイスクリーニングを行い、再髄鞘化を促す重要な候補分子として cystatinF を同定した。cystatinF は、再髄鞘化が行われている領域のミクログリアに局限して発現し、システインプロテアーゼである cathepsinC の活性を抑制することで、ミクログリアからの炎症性物質放出を抑制し、これが再髄鞘化をもたらす重要なステップであることを明らかとした。同時に池中教授は、前述した Olig2 に着目した研究から、脱髄領域では、オリゴデンドロサイト前駆細胞が正常にオリゴデンドロサイトに分化するが、それらが成熟出来ずに変性していくことも突き止めている。これらの結果より、ミクログリアの cystatinF 発現増加を促せば、脱髄におけるオリゴデンドロサイト変性を抑制し、効果的な再髄鞘化につながる可能性が高い。脱髄性疾患は、効果的な治療法がない重篤な疾患であるために、この知見を応用した臨床応用の重要性が浮かび上がってきており、大変興味深い。

等准教授の神経幹細胞の生成と維持に関する研究で

は、セロトニンの neurogenesis の促進効果が見ついている。また、LiCl、Valproic acid、Carbamazepine などのいわゆる Mood Stabilizer の薬理作用が Notch シグナルの活性化を介した神経幹細胞の増殖促進であるメカニズムを見出しており、今後の発展が大いに期待できる。

Neural network formation における糖鎖の役割は古くより推測されているものであるが、糖鎖解析のためには比較的大量の糖鎖が必要である点が隘路となっている。池中グループは、グラファイトカーボン固定法により、極微量の糖鎖解析方法の開発に成功した。この方法を利用して、現在新規糖鎖構造の発見とそれを用いたシグレックの発見を試みている。既に、血清中

の肝癌マーカーを発見し、また LewisX 糖鎖構造の合成に関わる新規フコース転移酵素 FUT10 を発見した。この FUT10 は単独ではフコースを転移できないにもかかわらず、LewisX 糖鎖合成には重要な役割を果たしていること、また神経細胞移動にも関与していることを明らかにした。

以上の様に、池中教授を中心とした研究グループは国際的な研究成果をあげていることが明らかであるが、研究活動以外にも池中教授は、アジア太平洋神経化学会 (APSN) のプレジデントとして、アジアの神経化学分野の発展のために大きな貢献をし、我が国の国際貢献に大きな役割を果たしていることも、最後に特記したい。

白尾 智明

群馬大学 大学院 医学系研究科 教授

2 分子生理研究系 ナノ形態生理研究部門 (岡崎統合バイオサイエンスセンター)(永山國昭教授) の評価

2.1 Fred Sigworth 教授 (アメリカ Yale 大学)

2010 年 12 月 16 日

評価対象：岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

担当教授 永山國昭

評価委員：Frederick Sigworth, Department of Biomedical Engineering, Yale University

The Laboratory of Nanostructure Physiology, directed by Professor Nagayama, is engaged in a wide variety of projects at the interface between physical sciences and biology. Associated faculty members in the laboratory are carrying out work on the physiology of fluid secretion (M. Murakami), the mechanisms that sort membrane proteins in polarized cells (M. Ohashi), and advanced chemistry for DNA sequencing (M. Kataoka). The largest projects in the laboratory however involve advanced technologies for the imaging of biological specimens by means of electron microscopy. Advances in phase-contrast devices and their application to biological specimens have largely come from the intensive efforts of R. Danev, while Professor Nagayama himself is directing the development of two advanced electron microscopes.

Phase-contrast electron microscopy

Over the past five years the most significant advance in the laboratory has been the development of practical phase-contrast devices for electron microscopy (EM). Zernike phase contrast has been a fundamental technique in light microscopy for many decades, but the world's only practical phase-contrast devices for EM have been developed in the Nagayama laboratory. The devices, consisting of a thin amorphous carbon film etched with an ion beam, have become practical only after numerous technical obstacles have been overcome by advances including the development of a heated holder and a carbon "wrapping" technique to minimize the effects of contamination. With these devices in place in suitably-modified electron microscopes, Dr. Danev has ob-

tained images of unprecedented contrast and clarity from unstained biological specimens. Improvements are seen in single-particle reconstruction of macromolecular structures, but it appears that the most promising application of the technology is to electron cryo-tomography. The vastly-increased contrast makes cellular and viral structures visible for the first, and will greatly reduce the difficulty of segmenting the 3D reconstructed volumes of cells into different compartments and macromolecular structures. The work has been extremely productive, as publications on phase-contrast electron microscopy from the laboratory have numbered 27 in the past five years.

More technical improvement is still needed, as the useful life of a phase-plate device is quite limited, limiting the number of images that can be obtained. Research concerning contaminants and other mechanisms that produce electrostatic charging, and therefore degradation of phase-contrast images, is ongoing in the laboratory. Despite the shortcomings, the proof-of-principle stage has definitely been reached for phase-plate devices as applied to important biological problem. It appears that the technology will soon be ready for "reduction to practice" in industry and will be an extremely important feature of future electron microscopes for use with biological specimens.

Hybrid microscope

A well known problem in cell biology has been the need for registration of light-microscope and electron-microscope images. In the light microscope,

fluorescent labels indicate structures and macromolecules of interest, typically labeled genetically or with antibodies. Electron-microscope images, on the other hand, have the resolution to identify single macromolecules and provide definitive information about their arrangement in the labeled structures. Prof. Nagayama has directed an effort that has resulted in the most successful solution to the registration problem that has been achieved to date. This is a hybrid microscope—a modified electron microscope in which its specimen can be observed in situ with an epifluorescence optical system as well as with the electron-optical system. Tradeoffs have been made—neither the EM nor the LM images are of the highest quality, with the most severe limitation being a relatively small numerical aperture of 0.42 for the LM optics. There is hope that the N.A. might be increased in a next-generation design. Nevertheless this instrument is an extremely important development for cell biology research, and in the future the resulting technology is likely to become widely used worldwide.

New high-voltage electron microscope

The second new technical advance is the linear-accelerator electron microscope. Electron tomography is, as mentioned above, a very important new technique for imaging the contents of cells at high resolution. A severe limitation however is limited electron penetration; with the 300 kV microscopes that are commonly used, specimens thicker than about 1 micron cannot be imaged. This thickness limit excludes all eukaryotic cell bodies and also excludes very important smaller structures such as synapses in the central nervous system. Higher-voltage microscopes exist, but these are extremely large instruments that require special multi-storey buildings to house them and which are not suitable for cryo-EM work. The idea being pursued in the Nagayama laboratory is to use linear-accelerator technology to accelerate electrons to 500 keV to pass through the specimen, and then to decelerate them again for high-efficiency imaging with an electronic detector. The very exciting result is a high-voltage

microscope that is only about 1 meter taller than a conventional 300 kV microscope and would be much less expensive to build. Of particular interest is the possibility to scale such an instrument to 1 MeV or even 5 MeV with little increase in physical size.

The 500 kV microscope is now under construction. This project is definitely a high-risk endeavor. The requirements for a high-performance tomography microscope—high beam coherence, a small energy spread of a few parts per million, sub-nanometer stage stability—place severe constraints on the electron source and accelerator design, especially since the electron beam must be pulsed in synchrony with the accelerator drive power. It is unclear whether the thermal and mechanical requirements of the accelerator and decelerator, each requiring about ten kilowatts of RF power, will be compatible with the necessary stability. Nevertheless the instrument under construction will at minimum serve the purpose of identifying the key technical problems to be overcome in pursuing the very important goal of making higher-voltage microscopes available to the biological community.

Physiology of secretion

Dr. Murakami researches the mechanisms and control of secretion in the salivary gland. He has developed a robust experimental preparation that allows him to accurately measure secretion while controlling the content and flow of perfusate. He has used this system to characterize the transcellular and paracellular secretion pathways and has demonstrated their differential control by calcium and other agents. Through collaborations with other laboratories he has made use of advanced imaging modalities, and his work would be a natural application for electron tomography if it could be applied to thick ($> 1 \mu\text{m}$) specimens. Working with a student in his laboratory he has recently described the mechanism of a natural secretagogue that is known from Chinese traditional medicine. His recent selection to be chairman of the Gordon Research Conference shows that he is very well respected by workers in his field.

Cell polarity

Dr. Ohashi is researching the mechanisms by which individual cells express different sets of membrane proteins on different membrane surfaces. This “cell polarity” is an essential feature of epithelial tissues, where vectorial transport of solutes is realized. Less understood are the mechanisms for planar cell polarity (PCP) where variations in protein targeting occur along another axis. Dr. Ohashi’s work concentrates on the signaling molecules that establish polarity in cells. His research program is focused on two goals. He is investigating the control of endocytosis that regulates tight junctions, and also the factors that allow membrane-traffic mechanisms to establish cell polarity. He has developed a novel genome-wide screen to label and identify molecules that are involved in specific membrane trafficking, and has started to identify candidates. Although the work is ambitious and labor-intensive, Dr. Ohashi has no

(和訳)

永山教授に率いられているナノ形態生理研究部門は幅広い研究を物理と生物の境界領域で行っている。研究室にはその他水輸送生理学の村上、極性細胞の膜選別機構研究の大橋および DNA シーケンサのための有機化学の片岡達がいる。その中で主力は電子顕微鏡を用いた研究である。R. Danev が位相差法機器開発とその応用の推進役であった。永山教授自身はこの他に 2 つの新規顕微鏡開発を指揮した。

位相差電子顕微鏡法

過去 5 年間の最重要研究は実用的位相差法の開発である。光学顕微鏡においてゼルニケ位相差法は基本装置だが電子顕微鏡においては永山グループが世界で唯一実用的装置を稼働させている。位相差法のデバイスである位相板は非晶質炭素膜をイオンビームで削孔し作られるが多くのノウハウが必要とされた。この位相板を適応的に整備された電顕にを用い、Danev により素晴らしい無染色生物試料像が撮られている。立体像を再構成する一粒子解析法において良い結果を得られているが最大の期待は低温トモグラフィーへの応用で

other personnel in his laboratory. He therefore relies heavily on collaborations with other laboratories to allow the research to move forward.

DNA sequencing

Dr. Kataoka has been working on chemical modifications of DNA bases in support of new automatic sequencing technologies. He has developed reactions by which the four different bases can be specifically “augmented” by the insertion of variable numbers of heterocyclic ring structures. The result is a size-labeling of bases in single-stranded DNA which may be useful in several DNA sequencing technologies, including nanopore-based methods and sequencing by AFM or electron microscopy. At present the various fluorescence-based sequencing methods appear to have leapfrogged these technologies; nevertheless the base-specific chemistries being developed by Dr. Kataoka are likely to have other important applications.

ある。位相差法により大幅に改善された高コントラスト像が 3 次元再構成を容易にしている。これらの一群の研究は大変生産的で過去 5 年間に 27 論文を生み出している。

ただし現行位相差法は未だ安定的でなくさらに開発の必要がある。ゴミ付着等々に伴う位相板帯電問題の解決である。いずれにせよ原理証明はできたのでこの手法は将来の生物電顕にとって重要手法となろう。

ハイブリッド顕微鏡

細胞生物学では光顕と電顕の両者使われている。光顕では遺伝子タグや抗体タグによる蛍光法で対象の構造や生体高分子の存在が知られる。一方電顕では生体高分子を特定する分解能を持ち標識分子の決定的情報が得られる。永山教授はこの両者を実時間観察できる新しい手法の開発に成功した。このハイブリッド顕微鏡は生物試料の蛍光像と電子像を同時に観察できる。もちろんお互いの性能を少しずつ削りあうというトレードが必要だがその欠点は僅少であり、将来の改良が期待される。この装置は細胞生物学にとって極めて

重要で世界的に広く使われるようになるだろう。

新規超高压電子顕微鏡

第2の電顕技術開発では線型加速器を利用した。先に述べたように位相差法トモグラフィーは有用だが、200 kVの加速電圧では充分厚い生物試料には対応できない。そのため真核生物細胞や神経シナプスのような大きな構造の直接観察ができない。超高压電顕を用いれば厚い試料を扱えるがともかく巨大で不便であるし、また低温実験にも向かない。永山教授らはこの問題を加速器技術を用いることで突破し、現在500 kV電顕を作製中である。試料直前で加速し直後に減速する方法で実に通常電顕とほとんど変わらない大きさ(1 m 高くなるだけ)の小型化装置を実現した。この手法は100万ボルト、500万ボルトの電顕にも拡張可能である。

現在調整中であり、多くのリスク(電子ビームコヒーレンス、電子源の制約、エネルギー広がり、試料有機物安定性、パルス電子化の問題、電源安定性)がある。熱的、振動的問題も未知である。そのような問題を抱えながらもこの装置はプロトタイプとして新手法の問題の所在を明らかにし、生物用超高压電顕の将来を切り拓くことに寄与すると期待される。

分泌生物学

村上准教授は耳下腺の唾液分泌機構を研究している。分泌内容と分泌速度を制御したすぐれた実験装置を組み立て分泌の定量研究を行った。腺組織の縦方向、横方向の分泌通路を分離し両者の特性の差を見出してい

る。外部共同研究者とともに各種イメージを撮っており、厚い試料なので電顕トモグラフィーの良いターゲットと言える。また中国からの大学院生とともに漢方薬の定量評価も行っている。耳下腺分泌問題の世界的第一人者として Gordon Research Conference の議長も務めた。

細胞極性

大橋助教は細胞表面の分子の局在化機構、「細胞極性」問題を研究している。特に上皮細胞で極性は重要で溶解物のベクター輸送をとりしきっている。現在未知な部分は縦方向でなく隣り合う横方向の極性生成機構(PCP)で、蛋白質局在の新規問題を提起している。彼はタイトジャンクションにおけるエンドサイトーシス制御を調べるためゲノムワイドのスクリーニングを行いPCPに関与する蛋白質候補をつり上げた。大変野心的で骨の折れる研究だが研究室では単独で行っており協力は専ら外部共同研究者との間で行われている。

DNA シーケンシング

片岡助教はDNA シーケンシングのためのDNA修飾、特にDNA塩基に修飾を導入し、塩基の複素還元を変え4塩基の弁別を可能にする有機化学的方策を研究している。一重鎖DNAにこうしたサイズの標識を行えば色々なシーケンシング法、AFMや電顕に有効だろう。現行では種々の蛍光標識法がDNAシーケンシングに飛躍をもたらしているが片岡の方法も何か重要な応用を見出すはずである。

2.2 難波啓一 教授 (大阪大学 大学院 生命機能研究科)

2010年12月16日

評価対象：岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

担当教授 永山國昭

評価委員：大阪大学大学院生命機能研究科 教授 難波啓一

ナノ形態生理部門では主として3つのグループがそれぞれ研究活動を推進している。永山國昭教授はDanev Radostin 助教および片岡正典助教とともに、位相差電子顕微鏡の開発とその応用による、生体分子、ウイルス、細胞、生体組織の観察技術や、DNA 塩基配列高速解析基盤技術の開発を目指している。村上政隆准教授は唾液腺による唾液分泌メカニズムの研究を、大橋正人助教のグループはエンドサイトーシス経路を中心とした細胞内膜系生理機能の研究を進めている。これら3つのグループがお互いに協力しながらも、比較的独立に研究を実施していることが特徴である。

永山教授の発案による位相差電子顕微鏡開発については、その理論的裏付けと有効性が数十年前に提唱されたものの、実質的に使える装置として開発が行われたのはこのグループによる開発研究が世界で初めてである。このグループの開発した位相差電子顕微鏡の一つは、中心に約1ミクロン径の穴の空いたカーボン薄膜を位相板として用いるもので、それを対物レンズのバックフォーカルプレーンに置くことにより、試料を透過した電子線は位相を変えず、試料で散乱された電子線のみ位相をずらせることが可能である。通常のサイン関数型コントラスト伝達関数をコサイン関数型に変換し、像の低空間周波数成分の振幅をほぼゼロから1にすることで、結果として10~20倍ものコントラスト増強が得られるというものである。それにより、生体試料観察に通常必要な underfocus による低空間周波数成分のコントラスト増強が必要なくなり、just focus に近い条件で像観察が可能になるため、コントラスト伝達関数による空間周波数依存の位相反転や振幅の減衰など、高分解能での像観察に望ましくない効果を除去できるという画期的な技術である。また、電子線照射損傷をできる限り抑えるために極めて低い電子線量で観察しなければならない生体試料の電子顕微鏡像では、その極めて低いコントラストと S/N が、画像解析による立体像解析の分解能を低く留めている大きな

原因であるため、位相差観察による低空間周波数領域のコントラスト増強は、高分解能での立体構造解析にとっても大きな助けになることが期待される。事実、このグループによる位相差電子顕微鏡の研究開発が刺激となり、ここ数年は国外でも複数の研究グループが様々な方式で位相差電子顕微鏡の開発を進めている。しかし、それぞれにまだ多くの問題を抱えており、このグループによる技術が実用に最も近い。インフルエンザウイルスを含む非対称なウイルスや細菌の立体像観察等で多くの成果を生み出しつつ、別の方式ではヒルベルト微分コントラストも実現し、細菌などの細胞内微細構造観察に威力を発揮して、これまで見えていなかった微細構造とその元素分布までを視覚化できるまでに進歩した。細胞レベルの微細構造を観察する研究者にとってはこれほど有効な観察技術はなく、広い研究分野での応用が期待される。

ただし、永山グループの作る電子線用位相板も、その本格的な実用化にはまだ大きなバリアがある。ナノテクノロジー分野でさまざまな技術が発達し、FIB(集束イオンビーム)による微細加工技術が進歩したため、カーボン薄膜の位相板も再現性よく作成可能になったが、実際のところ良い位相板の作成には特殊な職人技的ノウハウが必要とのことで、残念ながら安価に量産するレベルには至っていない。ただし、最近の位相板の性能安定性はかなり高くなっているとのことで、汎用技術としての発展が楽しみである。ここで言う良い位相板とは、帯電などによる像の揺れや歪みが起こらないもので、そのため位相板は鏡体内で常に高温加熱してあり、コンタミネーションを防ぐ工夫がされている。最近になって、帯電を起こす原因が、位相板を指示する金属グリッドのモリブデンと電子顕微鏡体内に残存する水分子が反応してできる酸化物であることが判明し、それを解決すべくさまざまな工夫を積み重ねているとのことである。カーボン薄膜を使わず、磁場や電場による位相シフトを利用した方式も検討および

試作されており、今後の展開が楽しみである。

永山グループはまた、ここ数年の科学技術振興機構 CREST プログラム「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」（領域総括：柳田敏雄）の支援により、光学顕微観察と電子線顕微観察を同時に実施することができる電子顕微鏡の開発を行った。それぞれの分解能や像質は必ずしも高くはないが、生体試料を電子顕微鏡の試料ステージに装着したままで光学顕微観察もできる装置であり、生命現象の解明に役立つ装置としてのポテンシャルを秘めている。

前述のとおり、永山グループはこの位相差電子顕微鏡を用いて DNA の塩基配列を高速かつ並列に読み出

すための研究開発も推進しており、そのための塩基判別用プローブの開発や、DNA 塩基の改変技術開発も進めている。テラベースと名付けたベンチャーを起こして積極的に研究開発を推進していることは高く評価できるが、このプロジェクトの成否に関しては、前途にたちはだかる高度な技術的困難を今後どれだけ解決できるか次第である。近年の次世代 DNA シークエンサーの高速化には目を見張るものがあり、一分子蛍光観察技術を応用した装置では、近い将来ヒトゲノムの DNA 配列を十数分で解析することが可能になるとすら言われている。位相差電子顕微鏡でそれを越える技術を実現することが可能かどうか、今後のチャレンジに期待したい。

2.3 曾我部正博 教授 (名古屋大学 大学院 医学系研究科)

2010年12月16日

評価対象：岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

担当教授 永山國昭

評価委員：名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生物物理学 教授 曾我部 正博

村上グループは主なテーマとして唾液腺の分泌機構の解明を目指している。これまでに生理学/生物物理学的手法による定量的研究に加えて解剖学や分子生物学的手法を組み合わせて、唾液分泌の浸透圧調節に主要な役割を果たす水輸送における経細胞輸送 (transcellular transport) と傍細胞輸送 (paracellular transport) の寄与を解析してきた。その結果、前者が主要であるとのこれまでの常識を覆して、tight-junction を経由する傍細胞輸送が約 70% を占めるという画期的発見を行った。最近 5 年間では、この傍細胞水輸送におけるアクアポリン-5(AQP5) の関与を発見し (2005)、さらに分泌細胞の側底膜に発現する AQP5 が浸透圧センサーとして働くことで傍細胞水輸送を調節している可能性を突き止めた (2006)。この成果を含みこの 5 年間に計 6 編の原著論文を発表しているが、その中でも興味深いのは、ある種の漢方薬が直接耳下腺に作用して唾液分泌を促すという発見である (2009)。この成果は、その副作用の少なさから口腔乾燥症の新しい治療薬として使える可能性が高く、同病で悩む人々にとって大きな朗報であろう。

村上博士は一貫して唾液分泌の細胞分子機構を生理学、生物物理学、分子生物学的手法を駆使して研究を継続し、この分野の進歩に確実な実績を築いてきた。その実績は専門家からの高い評価を受けており、本年 (2011) の唾液腺・内分泌生物学ゴードン会議の代表者に選出されている。准教授という立場上大きなチームを形成することは難しかったと推察されるが、研究所として氏の研究展開をバックアップする何らかの施策を講じると共に、ご本人も積極的に大型グラント確保に努力され、本研究の一段の発展を図ることを期待したい。

大橋グループは、エンドサイトーシス経路を中心としたメンブレントラフィックによる細胞増殖、分化におけるシグナル統合機構の解明を目指している。最近では、エンドサイトーシス経路が、ゴルジ体や細胞膜への外向き輸送と、消化器官であるリソソームへの内向

き輸送間を選別するという方向性を有することに着目し、その解析を通して細胞極性の形成機構を解明することを主要な目標に設定している。過去 5 年間に 4 編の原著論文を発表しているが、注目すべき結果の一つは、細胞膜の受容体膜タンパク質がエンドソームからゴルジへ搬送されるのにコレステロールが必要なこと、コレステロールを供給する合成酵素が細胞内脂肪滴表面に存在して後期エンドソーム選別機能に何らかの役割を果たしていること、エンドソームの運動性とコレステロールの輸送がコレステロールの細胞内プールに依存することなどの発見であろう (2006)。これを元に、細胞内脂肪滴が単なる貯蔵庫ではなく、その表層が代謝・輸送および細胞内膜系の分子選別まで制御するプラットフォームであるという斬新なモデルを提案している。最近ではエンドソーム-ゴルジ細胞内膜系マーカー分子の、FL-REX (fluorescence localization-based retrovirus-mediated expression cloning) 法による探索・同定を目指してエンドソーム-ゴルジ細胞内膜系様の局在を示す細胞をクローン化し、これを用いてマーカー候補分子の中に、発生における形態形成シグナル制御関連分子が含まれることなどを見出し、今後の発展が期待される。発表された論文は何れも質は高いが、大橋博士の寄与度が明瞭ではない点が多少気がかりである。是非とも筆頭著者で独創性の高い論文の出版を目指してほしい。

以上、ナノ形態生理部門をサイトビジットし、部門を構成する 3 つのサブグループの特に最近 5 年間の研究成果と今後の展開についてヒアリングを行い、評価者の率直な印象を記述した。永山グループは教授の定年を控えているために今後の展開はやや不透明であるが、あと一歩で装置の実用化が見えている現在、研究所としては世界に誇れるその貴重な成果が実を結ぶように何らかの方策をとられるよう期待したい。他の 2 つのサブグループも重要な生理学的課題を着実にかつ興味深く展開しているので、その財産が生かされて今後十全な展開ができるように援助されることを望みます。

3 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

3.1 Rolf-Detlef Treede 教授 (ドイツ Heidelberg 大学)

Site visit NIPS Okazaki, November 04, 2010

Following the 29th International Conference on Clinical Neurophysiology in Kobe, I was invited by Prof. Ryusuke Kakigi to do a site visit of the Department of Integrative Physiology at the National Institute of Physiological Sciences in Okazaki. I know Prof. Kakigi since the early 1990ies due to our common interest in laser-evoked potentials, a validated technique for the assessment of nociceptive pathways in humans that is being used to document nociceptive deficits in patients and to discover the functional connectivity of the nociceptive network in the human brain. I have been to Okazaki several times, and I always enjoy my visits to NIPS for scientific discussions and to Okazaki to see the sites of the birthplace of Ieyasu Tokugawa.

Professor Kakigi trained as a neurologist at Kyushu University (Prof. Kuroiwa), collaborated with Prof. Hiroshi Shibasaki (Kyoto) and Prof. Steve J. Jones (London) on somatosensory system electrophysiology in humans, and became chair of the research project on sensory and motor functions at NIPS in 1993. Regular annual reports from his laboratory testify to the impressive productivity of this group. Original publications in English were 15 in 2005, 23 in 2006, 18 in 2007, 20 in 2008 and 24 in 2009. In addition, Prof. Kakigi and his team published 7 review papers and 17 book chapters in English plus 50 papers in Japanese over the same 5-year period. These publications cover a broad range of topics in sensory and motor systems functions in humans (pain, itch, visual and auditory systems) using a variety of techniques including psychophysics, MEG, EEG, NIRS, and fMRI. Two papers published between 2005 and 2009 were already cited 41 times each: Brain (2006) 129:2593-2608: on AEF and musical training, CLINPH (2005) 116:743-763: on electrophysiological studies on human pain perception. Prof. Kakigi also had public appearances in TV sci-

ence shows and new findings are related to the general public by press releases, most recently a study on the processing of familiar and unfamiliar faces in infants at 7-8 months of age.

The infrastructure at NIPS funds one Associate Professor, one Assistant Professor and one postdoctoral fellow. During the time of my visit, the scientific personnel had been expanded by grants to include 2 PhD students (one from Turkey), 4 postdocs, 3 Assistant Professors, and 2 Associate Professors. Equipment is available for various psychophysical, clinical neurophysiological and imaging techniques. Major pieces of equipment are a 306 channel Vectorview MEG that was acquired in 2002 and records from 3 sensors each at 102 locations (two planar gradiometers plus magnetometer), 24-100 channel EEG, twin Siemens Magnetom fMRI scanners for brain research including interperson interactions, and a 9 channel NIRS for infants (ETG-100, Hitachi Medical, five emitters 4 detectors).

During my site visit I was able to review the following areas of research:

Ryusuke Kakigi (Full Professor):

Prof. Kakigi gave a summary of the pain studies, including measurement of conduction velocity of the human spinothalamic tract, source analyses of A δ - and C-fiber components of laser-evoked potentials (SI, SII, insula, cingulate cortex, medial temporal lobe), and a microneurography study of peripheral encoding. He then presented evidence that pain imagination is different from fear by preferentially activating the nociceptive network in the brain (SII, anterior insula, cingulate cortex) and less so the amygdala. Prof. Kakigi also summarized studies on the visual system, mostly concerned with face processing in the temporoparietal junction and fusiform gyrus in humans using the N170 visual evoked poten-

tial component. Significant findings include a right-hemisphere dominance ($T6' > T5'$, concurrent positivity at Cz) and loss of that dominance when inverted faces are being viewed; in the latter situation the N170 is delayed and larger than for upright faces. N170 is also elicited by subliminal stimulation (faces presented for 16 ms are not perceived but still evoke the N170). A study in 4-15 year-old children revealed that the face inversion effect is present only for ages above 10 years. When viewing a face that shifts gaze direction, activity can be detected also in visual areas MT/V5. For this purpose, Prof. Kakigi's laboratory has developed a stimulation techniques that minimizes V1 activation by maintaining luminance stable with blinking random dot patterns; for figure-background discrimination the random dots of the figure remain stationary for a short period of time while the background dots continue to blink (random dots blinking method).

Hidehiko Okamoto (Associate Professor)

Prof. Okamoto, who had spent five years at a renowned Institute in Münster, Germany, presented data on auditory processing. Using complex modulation of auditory stimuli, one of his MEG studies gave evidence that the left hemisphere is specialized in timing information and the right hemisphere in pitch information AEP, which is consistent with the concept that hemispheric asymmetry in the auditory system involves rapid but imprecise processing in the left and precise but slow processing in the right hemisphere. Another study addressed the hypothesis that tinnitus may be due to a lack in lateral inhibition from adjacent frequencies according to the tonotopic representation. Lateral inhibition was trained by listening to music that was filtered by a 1-octave stop-band filter centered at the tinnitus frequency (typically at around 4-8 kHz, control: similar stopband centered at another frequency or unfiltered music). The stopband filter should enhance central representation for sound frequencies at the edges of the stopband; those central neural signals can then exert lateral inhibition on the tinnitus frequency. The treatment was significantly more ef-

fective than control treatments for tinnitus loudness and for the steady state AEP from A1 at the tinnitus frequency.

Koji Inui MD (Associate Professor)

Prof. Inui is well known for having invented an intra-epidermal electrical stimulation technique that is relatively specific for A δ - and C-fiber activation. He reported that stimulation of the forehead with this IES electrode evoked blink reflexes (R2, mediated by the spinal subnucleus of the trigeminal nucleus) that sometimes included a R1 component (thought to be mediated by A β -fiber input to the principal sensory nucleus). A β - and A δ -fiber convergence in the principal sensory nucleus was further supported by a double pulse study, where IES preceded conventional A β -fiber activation by various interstimulus intervals. R1 was facilitated when the ISI was at least 14 ms, i.e. sufficient time for the A δ -fiber volley to have reached the nucleus before the A β volley over a 160 mm conduction distance (40 m/s: 4 ms, 10 m/s: 16 ms, 12 ms difference).

Kensaku Miki (Assistant Professor)

Prof. Miki reported about maturation of the emotional sensory system for the detection of facial emotional expression. Using EEG, he reported that change in emotional expression led to a N240 in the VEP ($T5'$ and $T6'$ electrodes) 7-10 year-old children, whereas in 22-33 year-old adults the peak latency was 180 ms.

Atsushi Matsumoto (postdoc)

Dr. Matsumoto reported on subliminal semantic priming in visual word processing (subjects had to decide whether a group of characters was a word or not, reaction time is shorter if the test word is preceded by subliminal presentation of a related word). Using independent component analysis, coherence analysis, and Granger causality, he demonstrated reductions in gamma and alpha band activity by priming and suggested that information flows bottom-up from inferior temporal gyrus to inferior frontal gyrus.

Emi Nakato (postdoc)

Dr. Nakato presented her study on temporal lobe activity (measured by NIRS, oxy-Hb increases) in 7-8 months-old infants that were viewing familiar and unfamiliar faces. The right temporal lobe was activated by all faces, but the left temporal cortex distinguished mother from stranger (only significantly active for mother).

Tomoyo Morita (Assistant Professor)

Prof. Morita reported on self-conscious emotion in autism. She evaluated brain activation during the emotional response to seeing one's own face vs. faces of other people. The correlation and slope of the plot of rated embarrassment vs. rated attractiveness were reduced in autisms and this reduction was associated with changes in basal ganglia, anterior insula, and PCC in fMRI.

Naofumi Otsuru (postdoc)

Dr. Otsuru compared electrical stimulation via the "Inui electrode" (IES) with conventional electrical skin stimulation with and without topical anesthesia by lidocaine tape. The lidocaine tape is supposed to provide sufficient skin anesthesia for injections within 30 min (used in children). In this study, pain threshold went up and EP amplitude decreased at 3-5 hours for IES, but the parameters for normal electrical stimulation were unchanged. These findings suggest that IES may be useful to assess small fiber neuropathy in diabetes.

Tomokazu Urakawa (postdoc)

Dr. Urakawa studied visual change detection using a signal similar to the mismatch negativity recorded

in the middle occipital gyrus by MEG. Standard and deviant stimuli (blue and red diodes) provided stimuli while subjects were watching a movie. Although shorter ISIs should lead to more pronounced habituation, the response to deviant stimuli was largest at the shortest ISI (250-2000 ms). These findings suggest that change detection in the visual system involves sensory memory in the primary cortical area.

Prof. Kakigi leads a laboratory that enjoys a high visibility and an excellent reputation at an international level, due to their publications, conference presentations as well as exchange programs for students and faculty members. The atmosphere at his institute is intellectually challenging due to the broad spectrum of topics addressed. Members of his team can learn and employ all techniques necessary for cutting-edge studies into functions of the various sensory systems in humans. His laboratory can therefore be highly recommended for students and postdocs from Japan and abroad. Students and faculty were highly knowledgeable in their respective fields and I greatly enjoyed discussing their work with them.

In this time and age dominated by molecular biology, integrative physiology becomes more and more important to put the puzzle of molecular detail into perspective. Internationally the rise of integrative physiology has been slower than anticipated. Therefore, Japan can be congratulated for having such a strong integrative physiology department at NIPS. I hope that Prof. Kakigi and his team will continue to receive the level of funding necessary to pursue and extend their excellent work. I look forward to reading many more papers from this group.

Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede
Chair of Neurophysiology
Medical Faculty Mannheim
Heidelberg University, Germany

(和訳)

生理学研究所訪問(岡崎)、2010年11月4日

神戸で開催された第29回国際臨床神経生理学会の後、私は岡崎にある生理学研究所感覚運動調節研究部門(柿木隆介教授)を査察した。私と柿木教授は1990年代前半からの知り合いであり、お互いにレーザー誘発電位と呼ばれる手法を用いて研究を行っている。この手法は侵害受容系に障害を有する患者の痛覚伝導路評価およびヒト脳内における侵害受容ネットワークの機能的結合を明らかにするために有用な手法である。過去にも何度か岡崎を訪れているが、その度に生理学研究所において研究に対する議論や徳川家康誕生地の観光など充実した時間を過ごしている。

柿木教授は、九州大学(黒岩教授)において神経内科医として、柴崎浩教授(京都)やSteve J. Jones教授(ロンドン)と共にヒト体性感覚系の電気生理学的研究を行ってきた。その後1993年に生理学研究所感覚運動調節研究部門の教授に就任された。毎年彼の研究所からは多数の論文が発表され、このことは彼のグループの驚嘆すべき生産性を証明している。2005年には15編、2006年には23編、2007年には18編、2008年には20編、2009年には24編の英文原著論文が発表されている。それに加えてこの5年間に、7編の英文総説、17編の英文著書および50編の邦文論文も発表されている。これらの業績は、心理物理、脳磁計(MEG)、脳波計(EEG)、近赤外線分光法(NIRS)、機能的MRI(fMRI)などの様々なテクニックを用いて、ヒトにおける感覚および運動機能の幅広い領域(痛覚、痒み、視覚、聴覚)を網羅している。2005年から2009年に発表された論文の内、2編はすでに41回引用されている。聴覚誘発電位とmusical trainingに関する研究: Brain (2006) 129: 2593-2608、ヒト痛覚認知に関する電気生理学研究: Clin Neurophysiol (2005) 116: 743-763。柿木教授はテレビの科学番組にも出演しており、一般の方へプレスリリースを通じて最新の知見を発表するなどしている。最近では、生後7-8ヶ月乳児における見覚えのある顔と無い顔に対する脳内情報処理に関する研究をプレスリリースしている。

現在は、特任も含めて准教授2名、助教3名、ポストドク4名、2名の大学院生(内1名はトルコからの留学生)が在籍している。研究環境としては、様々な心理物理、電気生理およびイメージング手法に使用可能な実験装置がある。主要な装置としては2002年より306チャンネル脳磁計(Vectorview)が導入され、102

箇所配置された3センサー(2つの平面型グラジオメーターと1つのマグネトメーター)から脳活動が記録できる。その他にも、多チャンネル脳波計、個人間の相互作用などに関する脳活動研究が可能な2台同時計測用fMRI(Siemens)、乳児用の9チャンネルNIRS(ETG-100, Hitachi Medical)がある。

訪問中、以下の研究領域に対する説明を受けることができた。

柿木隆介教授

痛覚研究における概要の説明を受けた。内容としては、ヒト脊髄視床路における伝導速度測定、レーザーによりA δ およびC線維を刺激した場合に得られる誘発電位の電流源解析(第一次体性感覚野、第二次体性感覚野、島、帯状回、内側側頭葉)、マイクロニューログラフィによる末梢神経活動の記録に関する研究であった。その後、内的な痛み体験は侵害受容ネットワーク(第二次体性感覚野、島前部、帯状回)を活動させ、扁桃体はほとんど活動しないことから、恐怖とは異なる神経基盤があることを示す研究についても説明を受けた。その他にもN170と呼ばれる視覚誘発成分に関して、側頭頭頂接合部や紡錘状回における顔認知に関する研究を中心とし、視覚系に関する研究概要についてもお話を聞いた。N170は右半球優位であり、倒立させた顔を呈示した場合、半球優位性は無くなり正立顔を呈示した場合に比べ潜時は遅くなり反応は大きくなる。N170はサブリミナル刺激として提示した場合も誘発される(16ms顔を呈示した場合は知覚できないが、N170は誘発される)。4~15歳の児童を対象とした研究は、倒立顔の影響が10歳以上の年齢においてのみ見られることを明らかにした。視線が変化する顔を見ているときの脳活動は、MT/V5の視覚領域において検出される。この目的のために、柿木教授の研究室はランダムドットパターンを明滅させて輝度を一定に保つことによってV1の活性化を最小にする刺激方法であるrandom dots blinking method(背景のドットが明滅し続けている間に、図の形のドットがしばらくの間静止し、背景の中の図を識別させる方法)を発展させた。

岡本秀彦(特任准教授)

ドイツのミュンスターにある高名な研究所に5年間

在籍していた岡本博士は、聴覚情報処理過程に関するデータを発表した。彼の一つ目の MEG 研究は、聴覚刺激を複雑に組み合わせた課題を用いて、左半球はタイミングの情報処理に、右半球はピッチの情報処理に特化していることを明らかにした。この結果は、左半球における速いが曖昧な処理と右半球における遅いが正確な処理に関与しているという聴覚系の大脳半球の非対称性の概念と一致している。もう一つの研究は、聴覚野における周波数局在 (tonotopic) のニューロンが、正常な状態では周辺の周波数をコードするニューロンに対して側方抑制によって働きを抑えているが、耳鳴りではその側方抑制が低下して、ニューロンの活動が亢進することによって起こるという仮説に関するものである。側方抑制は、耳鳴りの周波数（一般的には 4-8 kHz、コントロール群は耳鳴りに関係ない帯域をフィルタしたものやフィルタしていない音楽を聞かせた）を中心として 1 オクターブの帯域を Stopband filter した音楽を聞かせることによって調整された。Stopband filter は stopband した周囲の音の周波数に対する脳の反応を高め、耳鳴りの周波数に対するニューロンに対する側方抑制の影響を及ぼした。この処置は、コントロール群の耳鳴りの大きさや耳鳴り周波数に対する A1 反応や AEP の steady state 反応よりも有意に効果的であった。

乾幸二 (准教授)

乾博士は A δ や C 線維を特異的に刺激する表皮内電気刺激方法 (intra-epidermal electrical stimulation : IES) を発明したことで広く知られている。彼はこの IES 電極を前頭に貼り、R1 成分 (principal sensory nucleus への A β 線維の入力によるもの) を含む瞬目反射 (R2 成分、三叉神経の脊髄核によるもの) を誘発した。principal sensory nucleus における A β や A δ 線維の収束は、二重刺激を用いた研究において更なる支持された。R1 反応は ISI が少なくとも 14 ms から促通した。これは A δ 線維の volley が、160 mm の距離を伝わる A β 線維の volley の前に核へ到達するには十分な時間である。

三木研作 (助教)

三木博士は顔の感情表現の検出に関わる感情系の成熟過程に関する報告をした。彼は脳波を用いて、感情表現の変化は、22 ~ 33 歳の成人では 180 ms のピークになるが、7 ~ 10 歳の児童では EP の N240 として導

出されることを明らかにした。

松本敦 (ポスドク)

松本博士は視覚の単語処理における意識下の semantic priming に関する報告を行った (被験者は文字のグループが単語であるか、単語でないかを判断することを求められた。反応時間は意識下の関連する word が test word に先立っている提示されたとき短縮した)。独立成分分析、コヒーレンス解析、Granger causality を用いて、彼はガンマやアルファ帯域の活動がプライミングによって減少することを示し、inferior temporal gyrus から inferior frontal gyrus への bottom-up な情報の流れを示した。

仲渡江美 (ポスドク)

仲渡博士は、生後 7-9 ヶ月の乳児に見慣れた顔とそうでない顔を提示して、脳活動を計測した。計測には、近赤外線分光法 (NIRS) が用いられている。結果によると、右側頭葉は提示された全ての顔に対して有意に活動する。一方、左側頭葉においては見慣れない顔に対しては有意な活動が認められないのに対して、見慣れた母親の顔に対しては認められた。

守田知代 (特任助教)

守田博士は、自閉症患者における自己意識情動に関する報告をした。彼女は、自閉症患者が自身の顔を見る場合と他人の顔を見る場合とで、脳の活動動態がどのように違うのか心理実験および fMRI 計測を用いて検討を行った。心理実験の結果によると、恥ずかしさ指標と魅力度指標間において負の相関が自閉症患者において認められた。この負の相関は、大脳基底核、島前部、および後部帯状回の活動に関連することが報告された。

大鶴直史 (ポスドク)

大鶴博士は、乾博士が開発した表皮内電気刺激法を用いて、細径神経障害の評価ができるのか検討を行った。実験においては、被験者に対してリドカインテープを貼ることで細径神経の局所麻酔を行い、細径神経障害のモデルを作成した。結果によると、テープを貼った後、その部位において表皮内電気刺激を行うと、その刺激に対する誘発反応は減衰するのに対し、従来の触覚刺激法では減衰が認められなかった。このことから、表皮内電気刺激法は、細径神経障害が生じる糖尿病の

診断に有用である可能性が示された。

浦川智和（ポスドク）

浦川博士は、視覚系における刺激変化検出過程について、脳磁図を用いて検討を行った。彼は先行する聴覚研究同様に、逸脱・標準刺激を被験者が無音ビデオを見ている間に提示している。逸脱刺激に対する反応増大は、刺激間時間間隔（ISI）が最も短い条件で、MOGにおいて観察された。このことは、ISIが短い条件で反応が最も減衰する順応効果では説明できない。これらのことから、短いISI条件での逸脱刺激に対するMOGの反応増大には、標準刺激により短時間保持された感覚記憶に基づく逸脱刺激検出機構が関与することが示唆された。

柿木教授は多数の論文発表、学会発表および国内外の共同研究者の受け入れを行い、国際的に高い評価を得ている。彼の研究室においては様々な分野の先導的な研究が行われている。彼の研究室においては様々なヒト脳活動の計測装置が設置されており、彼の研究室

ハイデルベルク大学

マンハイム医学部 神経生理学部門

教授

ロルフ・デットレフ トレーデ

の全ての研究員は先導的な研究を行うことが可能である。これらのことから、学生およびポスドクたちが研鑽を積む上では最適の環境であると考えられる。彼の研究室の学生および研究員は、それぞれの研究分野において優れた研究能力を持ち、私は彼らと議論において有意義で楽しい時間を過ごすことができた。

現在の研究環境を鑑みると、分子生物学が勃興している。そういった時代にあつてこそ、柿木研究室の研究テーマである統合生理学は、分子生物学では困難な課題に取り組む上で、その果たすべき役割はますます重要である。しかし世界的には、統合生理分野はまだその役割を十分に発揮するには至っていない。こういった時代にこそ、日本における生理学研究所が先導的な研究を行う統合生理分野を設置していることは、大変重要であり、また嬉しい限りである。私は、これからも統合生理分野の柿木教授ならびに彼の研究員には十分な経済的援助が与えられ、充実した研究環境が与えられるように望む。彼の研究部門からこれから将来どのような研究論文がでるのか楽しみである。

3.2 水村和枝 教授 (名古屋大学 環境医学研究所)

私は痛みの神経機構の研究者の一人として日本疼痛学会やその他の会合の場で、柿木隆介教授の痛みに関する研究をだいぶ以前から知っているが、今年 10 月 21 日に外部評価委員として研究室を訪問し、柿木隆介教授及び共同研究者、大学院生から研究についての説明を聞き、認識を新たにした。

1. 研究プロジェクトについて

統合生理研究系・感覚運動調節研究部門は、柿木教授就任以来 17 年を経過して、研究スタッフ（ポスドク含む）12 名の充実した陣容で、全脳型脳磁計（2002 年導入）、fMRI、脳波を駆使して感覚・運動調節に関わるヒトの脳反応の研究を行っている。特に研究室全体でのプロジェクトという物は見受けられず、研究者個人がその興味やバックグラウンドに基づいて研究を進めているとのことである。その結果、脳反応研究の対象は視覚、聴覚、体性感覚、痛覚、さらに最近では痒みも対象とするなど、実に幅広い。また高次脳機能研究としては言語機能や記憶の研究も行っている。現在では顔認知に関係する研究に携わっている人が最も多くなっているのは、新学術領域研究の立ち上げ（後述）と関連しているものと思われる。私が専門とする痛覚領域での柿木研の研究は、刺激方法の工夫により痛みを伝える A- δ と C 線維を区別して刺激することを可能にしており、ヒトにおける脊髄における痛みの伝導速度、たばこ、運動、磁場刺激等様々な方法による痛みの修飾等を解析して、高い評価を得ている。現在まで主に表面の、生理的な痛みを対象と来ているが、今後はさらに深部の痛み、特に脳における大きな変化が指摘されている病的状態における痛みなど、痛みの領域で最も重要な部分への新たな手法をもった展開が望まれる。

一方、視覚については運動視、顔認知、形状認知について研究を進めている。柿木教授の顔認知の研究は既に 10 年近い歴史がある。その研究成果を土台に、領域代表となって平成 20 年に新学術領域研究「学際的研究による顔認知メカニズムの解明」（平成 20 年度～24 年度）をたちあげ、心理学、脳科学、臨床医学、基礎医学、工学、情報学等から、顔認知の発達、顔認知に関わる脳部位の特定、神経機構、顔認知障害の病態生理、などについて幅広い学際的研究を目指している。顔認知は人間が社会生活を送る上で最も重要な機能の一つとして考えられ、そのメカニズム、現代生活から生じる

顔認知機能の障害等の解明などが期待されている。柿木教授は自身の計画研究の中で、脳波、脳磁図などの計測法を用いて、顔認知の発達過程、相手の視線を認知する情報処理過程の解明、意識に上らないような顔刺激を記憶に残らせる機構の解明などを目指している。このプロジェクト全体は中間評価で A 評価を受けているとのことであり、ますますの発展が期待される。

2. 研究体制と研究室運営

教授、准教授、特任准教授、助教（公募中）、特任助教 3 名、ポスドク 5 名という充実した構成となっている。大学院生は 2 名であり、これだけのスタッフを擁する大きな研究室としては少ないと思われる。柿木教授の在任期間の残りが短いから、ということであった。ほとんどの構成員ができあがった研究者であれば、教育の手間が要らず、研究の進展は速くかつ深くなる。しかし、総合研究大学院大学を担う研究室として、できれば教授の任期ぎりぎりまで大学院生を受入れて後進の育成にも当たって欲しいと思う。このようなできあがった研究者が大きな割合を占める構成であり、また研究室全体でのプロジェクトもないことから、journal club も lab meeting も行わなくとも研究者間の自発的交流により研究室が運営できているということであろう。

3. 研究成果の発表

柿木教授は就任以来 17 年間に英文の原著論文を既に 250 編発表している。Pain や Neuroimage、Cerebral Cortex などのかなり評価の高い雑誌にも数多く掲載されている。invited review もこの 17 年間で 15 編執筆しているということであり、多すぎると思われるぐらいである。さらに日本語論文も 100 編に及ぶ。この多さは、一つ何か発見したらこまめに報告・発表するという研究姿勢にもよると思われるが、また一方、動物実験とは異なり侵襲的な実験を行って次々と掘り下げていくことができない、ヒトを対象とした研究の特徴でもあるようである。

4. 教育について

現在の院生数は 2 名（うち留学生 1 名）と少ないが、柿木教授の教授就任以来の 17 年間に 28 名に学位をと

らせている。また、そのうち留学生が5名含まれている。各3年間在籍したとすると、年平均5名の院生が在籍したことになり、また、そのうち1名は留学生であったことになる。この数は基礎系研究室の院生数としては決して少なく無い。院生は学位取得後多くがポスドクになっており、職を得られなかった例は無いとのことであり、大学院在学中の業績も良かったことを示している。

5. 共同研究について

生理学研究所としての脳磁計を使った共同研究は6～7件/年であり、ほとんどが利用経験者であるため手伝いは不要とのことであり、負担は特に無いとのこと

であった。また、この共同研究の参加者の中に新学術領域研究の計画研究の研究代表者が含まれていることから、共同研究は有効に働いたと推定できる。

6. まとめ

柿木教授を中心とした感覚運動調節研究部門は、自立的に研究できる研究者が大半をしめるという体制で、脳磁計などの他では利用できない機器がある生理学研究所という環境を有効に使って、多方面に渡る研究を活発に続けて来ている。脳研究は社会的にも大きな要請のある分野であり、本研究室の研究はさらに発展させるべきであると考えます。

3.3 飛松省三 教授 (九州大学 大学院 医学研究院)

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
2010 年度外部評価報告書

九州大学大学院医学研究院
臨床神経生理学分野
飛松省三

柿木隆介教授が主宰する感覚運動調節研究部門は、平成 2 年度 (1990 年) に非侵襲的 (心身に負担のない) な研究方法で人間の脳機能を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 (2003 年) に改組された部門である。柿木教授は 1993 年 3 月に統合生理の初代教授として赴任し、以来、一貫して体性感覚、痛覚、視覚、聴覚、運動、高次脳機能 (顔認知) など広範囲の領域で、ヒトを対象とした実験的研究を精力的に推進している。これまでの研究業績と今後の研究方向について、資料とサイトビジット (2010 年 10 月 21 日) における説明と質疑に基づき、以下の通り評価したので報告する。

1. 研究組織・設備

平成 22 年度において、教授 1 名、准教授 1 名、特任准教授 1 名、助教 1 名 (公募中)、特任助教 3 名、ポスドク 6 名 (うち 1 名は留学中)、大学院生 2 名の体制である。これは柿木教授が大学院生を厳選しつつ、時代を担う若手研究者 (特任助教、ポスドク) を育成することを近年の方針としている表れである。また最先端の脳機能研究を展開できる十分なマンパワーを確保している。

平成 3 年度に全国に先駆けて 74 チャンネル生体磁気計測装置 (MEG) を導入した。MEG は、脳波に比べて格段に空間分解能に優れ、脳の活動部位を数ミリ単位の誤差範囲で明らかにすることができる。この装置を用いて、ヒトの感覚・運動・認知・記憶・情動などの統合機能の脳内機構を明らかにしようとする研究が精力的に行われた。さらに、平成 14 年夏に新しい全頭型 306 チャンネル MEG が導入され、今日まで名実ともに国内外の脳磁場計測の中心的研究拠点として活動している。

2. 研究プロジェクトとその成果

脳波と MEG を用いて、体性感覚、痛覚、視覚、聴覚、運動、高次脳機能 (顔認知) など広範囲の領域を

研究しているのが感覚運動調節研究部門の特長である。最近はそれに加えて機能的 MRI (fMRI)、経頭蓋磁気刺激 (TMS)、近赤外線分光法 (NIRS) といった機器を用いたマルチモーダルな研究も行われ、成果をあげている。

サイトビジット時は、13:30~17:30 まで最新の研究成果— 1) 各種感覚刺激による脳反応の解析、2) 視覚 (運動視、顔認知、形状認知など)、3) 体性感覚 (homonculus の再確認など)、4) 痛覚 (痛覚認知に対する注意効果など)、5) 聴覚 (音楽聴取時の脳反応など)、6) その他 (嗅覚など)、7) 高次脳機能の解析 (言語機能、記憶など)— が要領よくプレゼンされ、評価者の質問に対しても的確な回答がなされた。各研究者の自主性に任せ、研究者自身が一番やりたいテーマを基に研究が行われていること、しかも、チームワーク良く互いに協力しつつ情報を提供し合いながら、個々の研究が順調に行われていることが強く印象に残った。

以上の研究成果は、高レベルの神経科学関連国際誌に多数の論文として発表されており、その数は英文原著論文 (約 250 編)、英文 Review 論文 (15 編)、英文著書・プロシーディングス (70 編)、その他の日本語論文、著書 (約 100 編) に上る。Brain、NeuroImage、Cerebral Cortex、Journal of Neuroscience、Journal of Cognitive Neuroscience など神経科学のトップジャーナルにコンスタントに多数の論文を発表し続けていることが注目に値する。これらの研究活動の高さは、感覚運動調節研究部門が電気生理学的な手法を巧みに取り入れながら、脳機能イメージングを中心とする研究分野で世界的な研究拠点としての地位を確立していることを示している。

研究費の面でも、多くの外部研究資金を取得している。特筆すべきは、平成 20 年度より開始された新学術領域研究「学際的研究による顔認知メカニズムの解明」で、柿木教授が領域代表を務めている。全体班会議を始め、各班の個別の研究会などが積極的に行われて成

果が出つつある。さらに、平成 21 年度から、文部科学省の「脳科学研究戦略推進プログラム」の課題 D「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」の補助研究者として、生理学研究所の主任研究者である定藤規弘教授の研究も支援している。今後、これらの領域をリードする世界的な業績が上がるのが大いに期待される。

3. 大学院教育と人材育成

1998 年 3 月に最初の大学院生が学位取得した。以後、28 名が学位を取得 (留学生は 5 名、国内留学生 5 名) している。学位取得後、海外留学する者も多く、他大学での教員となった者も多数いる。生理科学実験技術トレーニングコースでは、「脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎」と題して、毎夏、所外の若手を指導している。施設・設備を他施設の研究者に開いて共同利用実験が行われているが、当研究部門でも多数の研究者を受け入れて、共同研究を行い、多大の成果を挙げている。国内では中央大学文学部 (山口教授)、日本大学脳外科 (片山教授、山本教授)、大阪大学脳外科 (齋藤教授)、三重大学精神科 (元村英史先生)、広島大学保健学科 (弓削教授)、群馬大学保健学科 (酒井教授) また国外では、米国 NIH (Prof. Hallett)、米国カリフォルニア工科大学 (Prof. Shimojo)、カナダ Rotmann Institute (Prof. Ross)、イタリア Chieti 大学 (Prof. Romani)、ドイツ Munster 大学 (Prof. Pantev)、ドイツ Heidelberg 大学 (Prof. Treede) との共同研究を行っており、申し分のない中心的研究拠点と考えられる。

4. 学会および社会連携活動

1998 年 3 月に第 6 回国際誘発電位シンポジウムを生理学研究所で開催 (出席者 600 名: 外国人 250 名) した。多数の外国人が参加したことは、企画の良さと内容の充実度を如実に示している。また、脳磁場ニューロイメージング研究会を 2000 年 12 月から毎年開催し、以後 7 回を数えた。これにより日本における脳磁図研究の基盤作りを行ったことは、高く評価できる。その集大成とも言える第 22 回日本生体磁気学会 (2007 年) も生理学研究所で開催し、成功を収めている。

一般の方々の科学理解増進や科学リテラシー向上のため、脳研究の社会への理解普及と高校生などの若い方に脳研究への興味を持っていただくことは、基礎研究者としても積極的に進めて行く必要がある。柿木教授はここ 2 年、「脳は不思議がいっぱい」と題して、高校生や一般向けの講演を行っている。このようなアウトリーチ研究は脳科学者として、大事なことであり、今後も社会への発信を続けて欲しい。

5. 総括

以上、統合生理研究施設を経て、感覚運動調節研究部門に改組された 17 年間の活動は、世界的な研究業績を挙げたばかりでなく、脳磁気生理学という新領域を切り開いてきた。さらに人材育成や共同利用機関のミッションも果たしており、申し分ない成果を挙げたと総括できる。

第 III 部

本年度の研究活動 — 総括 —

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

人体(とりわけ脳)の複雑かつ精緻な活動は、イオンチャネル、トランスポーター、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらの分子複合体によって営まれている。したがって、これらタンパク質の機能とその動作・制御メカニズムの解明は人体の生理機能を理解する上で必要不可欠である。さらに、これら機能分子の異常は即座に細胞機能の破綻を引き起こし、様々な疾患の病因と成り得ることから、その性状解明は極めて重要である。生理研では、分子生理研究系(神経機能素子研究部門)、細胞器研究系(生体膜研究部門、機能協関研究部門、細胞生理研究部門)などにおいてこの分野の研究が活発に進められている。今年度の特筆すべき研究成果としては、以下が挙げられる。

(1) KCNQ1 と KCNE1 からなる K⁺ チャネル複合体の構成比(stoichiometry)を解明

神経機能素子研究部門では、様々なイオンチャネル、受容体、G タンパク質等の機能を構造と関連させつつ解析している。今年度は不整脈の原因遺伝子としても知られている電位依存性チャネル KCNQ1 の存在様式を新たな可視化技術を用いて明らかにした。これまで KCNQ1 が 4 量体としてイオンチャネルを形成することは分かっていたが、そのチャネル機能を制御する KCNE1 サブユニットがどのような比率で KCNQ1 4 量体と結合するかについては不明であった。従来の解析手法では全体の平均像を見ていたにすぎないことから、神経機能素子研究部門では 1 分子蛍光イメージング法を駆使し、一つの KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体に何個の KCNE1 が含まれているかを可視化することに成功した。その結果、KCNQ1 4 量体(1 個のイオンチャネル)に対し、1-4 個の KCNE1 サブユニットが含まれており、状況依存的にその比率が変化することが示唆された。今回の成果は KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の解析にとどまらず、様々な膜タンパク質複合体の存在様式を決定する上で極めて重要な手法であると言える。この成果は Proc Natl Acad Sci USA 誌に発表された。

(2) てんかん関連リガンド LGI1 の生理機能の解明

てんかんは人口の約 1% に見られる神経疾患で、神経細胞、神経回路の異常発火が主たる原因と考えられ

ている。LGI1 はヒトのある種の家族性部分てんかん家系で変異が見られる分泌タンパク質であるが、その機能に関しては殆ど分かっていなかった。生体膜研究部門では LGI1 遺伝子欠損(KO)マウスを作成し、全ての KO マウスが生後 2-3 週間で致死性のてんかん発作を呈することを見出した。また、LGI1 の脳内の主な受容体が、てんかん関連タンパク質 ADAM22 とその類縁タンパク質 ADAM23 であることを見出した。LGI1 は ADAM22 と ADAM23 の 3 者からなるタンパク質複合体を形成するが、LGI1 KO マウスではシナプスにおけるこの複合体形成が阻害され、てんかんが起こると考えられた。さらに、この LGI1 KO マウスの海馬では、AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の低下が認められた。このように、LGI1 は細胞外から脳の興奮性を調節して、てんかんの発症を防ぐ役割をする重要な分泌タンパク質であると考えられた。LGI1 KO マウスはヒトのてんかんモデルマウスとしても有用であると考えられる。本研究内容は、Proc Natl Acad Sci USA 誌に発表された。

(3) 細胞容積調節・細胞死誘導にかかわるバイオ分子センサーの働きと分子メカニズムの解明

細胞は(異常浸透圧環境下においても)その容積を正常に維持する能力を持ち、この破綻は細胞死(アポトーシスやネクローシス)に深く関与する。これらのメカニズムには、容積センサー機能およびストレスセンサー機能をもった様々なイオンチャネルが関与している。今年度、機能協関研究部門ではヒト上皮細胞における細胞縮小時の容積調節に蛋白キナーゼ Akt1 の活性化が必要であること等、詳細な分子メカニズムを明らかにした(J Biol Chem 誌)。また、細胞膨張時の容積調節を担う VSOR アニオンチャネルが白色脂肪細胞にも発現しており、糖尿病マウスの脂肪細胞ではこの VSOR の発現が低下し、その容積調節機能が低下していることを明らかにした(Am J Physiol Cell Physiol 誌)。このように、細胞の有する基本原理である「細胞容積調節の分子メカニズム」とその破綻による病態機構の全容解明に近づく着実な成果を得た。

一方で、機能協関研究部門では光感受性センサータンパク質であるメラノプシンに着目して網膜内神経回路の機能解析も進めている。今年度は網膜への遺伝子

導入法と簡便なスクリーニング法の開発のためげっ歯類網膜の組織培養法を確立した (PLoS One 誌)。この培養法により、遺伝子銃を用いた改変メラノプシンの遺伝子導入にも成功した。

(4) 分子センサー TRP チャネルによる温度受容と細胞伸展刺激受容機構の解明

細胞生理研究部門では、温度感受性 TRP チャネルファミリーに焦点を当てた温度受容、侵害刺激受容の研究と視床下部神経による睡眠・覚醒の分子メカニズムの研究を展開している。今年度は TRP チャネル研究においては、1. TRPV2 が機械伸展刺激を感知して軸索伸展をもたらすこと (J Neurosci 誌)、2. 単粒子解析による TRPV4 の構造解明 (J Biol Chem 誌)、3. TRPV4 が表皮ケラチノサイトにおいて細胞骨格、細胞間接着を制御し、皮膚のバリア機能に必須であること (J Biol Chem 誌)、4. ミツバチの TRPA チャネルが 34 度を超える温度刺激や昆虫忌避物質によって活性化され、ミツバチの忌避行動を誘起すること (J Neurosci 誌)、5. TRPV2 が消化管の動きを調整する伸展刺激センサーとして機能すること (J Neurosci 誌)、6. TRPM2 がグルコース、インクレチンの濃度増加の下流でインスリン分泌をもたらすこと (Diabetes 誌)、等の多数の成果を発表した。また、睡眠覚醒調節に重要な視床下部のオレキシン神経細胞が、覚醒を維持するメカニズムを神経細胞レベルにおいて明らかにした (J Neurosci 誌)。さらに、新規神経ペプチド NPB の生理的役割の 1 つとして睡眠覚醒調節があることを明らかにした (Sleep 誌)。

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明

2.1 研究の現況

脳では、末梢で感知した個体内外環境情報を統合・処理し、末梢の個々の組織・臓器の機能を調節することによって、個体恒常性機能を維持している。生理学研究所では、このメカニズムを理解するために、脳内情報をやりとりする分子の動態から個体活動までを繋ぐ研究を展開しており、これをさらに発展させるために遺伝子改変動物作製法や in vitro、in vivo の観察・計測法の新たな開発を進めている。本年度は、以下のような多様なレベルの研究が行われた。

以上のように、充実した研究成果が多数挙げられており、さまざまな生理現象の分子基盤、およびその破綻から生じる病態機構を解明した。これらの研究成果はプレスリリース (12 件) として国内外へ積極的に情報発信され、国内外の様々な分野の研究者、市民と幅広く共有されている。このような研究活動が、人体の生命活動の統合的理解につながるものと期待される。

将来に向けての展望

引き続き各機能分子の働きと制御メカニズムを世界最高水準の研究技術を駆使して解明していくことは言うまでもなく、大学共同利用機関として新たな技術の開発、導入により新しい研究分野の開拓を目指す必要がある。すでに、いくつかの研究部門では光活性化イオンチャネルを用いた光遺伝学 (optogenetics) を細胞レベルから組織、個体レベルへ応用し、特定の神経細胞の活動を人為的に制御し、新たな知見を得つつある。また、STED や PALM といった超高解像度顕微鏡 (nanoscopy) によるイメージングによりナノメートルレベルで機能蛋白質の生細胞内局在が解明されることが期待される。多光子顕微鏡による個体深部の観察と組み合わせることにより、コネクタミクスセンター拠点としての活動も期待できる。また、これら機能分子の変異を有するモデル動物を作成、活用することにより機能分子の生理機能がより鮮明に理解できるとともに、ヒトの病態機構の解明に直接貢献できることが期待される。

(1) 多機能遺伝子改変システムの構築

1 回のジーンターゲットングで、5 種類の異なる遺伝子操作、単純ノックアウト、レスキュー、異所性発現、過剰発現、可逆的ノックアウトが可能になる多機能遺伝子改変システムを構築した。この系を用いて、アストロサイト特異的遺伝性疾患モデルマウスを樹立した。更に、この系を応用して光感受性蛋白を細胞種特異的に発現させ、主に線条体投射神経とグリア細胞の光操作を開始した。

(2) 成熟動物網膜の器官培養法の確立

ラットやマウスの網膜を組織のまままで培養し、新規薬剤のスクリーニングや遺伝子導入法の開発に活用でき

る系を確立した。培養した網膜は取り出したあとも、少なくとも4日間は、光感受性を保っており、様々な種類の遺伝子を導入することにも成功した。

(3) 脳内で主要な抑制性神経伝達物質として働いている GABA_A 受容体のサブユニットについて、その数や密度を高感度かつ定量的な凍結切断レプリカ法によって解析した。その結果、海馬の錐体細胞体ではすべての GABA シナプスに $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 3$ サブユニットが共存しており、シナプス外の受容体密度はシナプスの約百分の一、受容体数はほぼ同数であることが明らかとなった。(Oxford 大学との共同研究)

(4) シナプス終末からの伝達物質放出や神経細胞の興奮性の調節に必須である電位依存性カルシウムチャネルの数と密度について、凍結切断レプリカ法によって定量的な解析を行った。その結果、P/Q type チャネルが放出部位に十数個のチャネルからなるクラスターを形成していること、T type チャネルが樹状突起に均一に分布していること、などが明らかになった。

(5) ノンレム睡眠を誘導する新規ペプチドの機能
自由行動中マウスの脳波連続記録から、これまで機能がわかっていなかった神経ペプチドのニューロペプチド B が睡眠誘導に働いていることを明らかにした。このペプチドによって誘導されるのは、ノンレム睡眠であることも判明した。

(6) 覚醒レベルを上げる神経メカニズム
視床下部にある、覚醒物質として働くオレキシンを放出する神経細胞(オレキシン神経細胞)が、オレキシン受容体(特に、オレキシン 2 受容体)を発現し、オレキシン自体で活性化することを明らかにした。オレキシン神経同士が互いに活性化しあうことで、オレキシン神経活動が高い状態に維持されると考えられる。

(7) 視覚野の経験依存的発達
視覚野 2/3 層錐体細胞間には、非常に微細なスケールの神経回路網が存在する。この微細神経回路網の経験依存的発達を、両眼遮蔽した動物の結合パターンを解析することで調べた。両眼遮蔽動物では、2/3 層錐体細胞ペアのシナプス結合は形成されているものの、微細神経回路網は構築されていなかった。この選択的回路網形成には生後発達期の正常な視覚体験が重要であることが示唆された。

(8) 前頭皮質 GABA 細胞のセロトニンによる活動修飾
新皮質の局所電場電位や FS 細胞活動に対するセロトニン受容体拮抗薬の影響や、パルブアルブミン陽性細胞における、セロトニン受容体タイプの発現を調べた

ところ、新皮質の徐波生成がセロトニン 2A 受容体に依存することや、ガンマ振動がパルブアルブミン FS 細胞の 1A,2A 受容体を介して調節される可能性がわかった。

(9) 脳虚血ペナンプラにおける微小血管血流動態の 2 光子レーザー顕微鏡による解析

脳微小血管血流の経時的動態を 2 光子レーザー顕微鏡を用いて観察する方法を開発した。この手法を使って、脳梗塞の治療ターゲットとなるペナンプラにおいて脳梗塞により障害された脳微小血管血流の変動や、20-HETE 産生酵素阻害剤が脳梗塞体積を有意に縮小することを明らかにした。

(10) 幼若時脳損傷後における大脳皮質から障害側運動ニューロンへの新規回路形成

幼若時に片側皮質を切除したラットでは運動機能回復が起きる。損傷と反対側皮質の錐体細胞から障害側運動ニューロンへ興奮伝達の回復には、脊髄介在ニューロンを介する経路と網様体ニューロンを介する経路の 2 つの神経回路が関与することを電気生理学的に明らかにした。幼若脳損傷ラットでは、脊髄介在ニューロンへの新たな回路形成が起こっていることを示唆している。

(11) 新規肝臓分泌タンパク質 Selenoprotein P によるインスリン抵抗性発現機構

ヒト肝臓から血中に分泌され、糖尿病の重症度と良く相関する新規タンパク質 Selenoprotein P (Sep P) を発見した。さらに、Sep P が肝臓の AMPK 活性を低下させ、インスリン感受性を低下させることを明らかにした。Sep P のように肝臓から分泌されインスリン作用を調節する分子はこれまで知られておらず、Sep P は”Hepatokine” という新規カテゴリーに含まれる分子として注目されている。(金沢大学との共同研究)

(12) ヒト脳において、言語能は左半球優位、空間記憶能は右半球優位であることが知られている。このような脳の左右非対称性の形成メカニズムや意義を調べるために、マウスで空間記憶能の左右差を調べたところ、ヒト同様、右半球優位であることを初めて明らかにした。今後は、これと既に明らかにしているシナプスやグルタミン酸受容体局在の左右差との関連を調べる。(理研との共同研究)

2.2 今後の展望

現在、生理学研究所ではシナプスから個体行動レベルまで脳の各階層を横断する研究が活発に行われている

る。これを実現するために多様な手法が用いられている。これからは、特に、脳機能解明のための階層融合イメージングを開発し、共同利用研究を進める必要がある。一方、細胞内・細胞外記録の電気生理学手法や、透過型電顕による形態解析は、引き続き、神経科学において重要な解析手法の地位を保つと考えられるが、それを使う研究者人口はあまり増えていないようである。今後、それらの技術伝達なども生理学研究所の重要な

役割となると考えられる。そのためにも、従来の生理学・形態学手法を行なえる環境整備と、多光子励起顕微鏡による生きた組織における形態解析から個体行動解析などをシムレースに行える研究体制整備を、並行して行う必要がある。その上で、イメージング技術と電氣生理解析の融合や、微細回路の機能・形態観察の高度化の技術開発を進めていくことが望まれる。

3 認知行動機構の解明

3.1 総括

生理学研究所においては、脳機能のシステム的理解を目指して、主に感覚認知情報研究部門、認知行動発達機構研究部門、生体システム研究部門の3部門が取り組んでいる。それぞれの研究室で独自の研究を行なっているが、以下のように研究課題や手法に共通点も多い。①感覚・認知・行動・運動といった高次脳機能やそれに関係する意志、注意さらに意識といった問題についての理解を得るために研究を行なっている。②そのために、ヒトに近縁で、脳活動を直接記録する上で代替のない優れたモデル動物であるサルを実験動物として用いている。③時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法を中心に、神経解剖学、薬理学、遺伝子導入、fMRI など様々な方法を組み合わせて脳活動を計測している。

感覚認知情報部門は、視覚覚および視覚認知の神経機構を研究対象として、主にサルの視覚野からニューロン活動を記録し、視覚情報の脳内表現や、認知による行動制御のメカニズムを調べている。具体的には、①物体の表面の属性（色や明るさ）の脳内表現、②それらの情報がどのように知覚や行動に関係しているのか、③視野の離れた場所に存在する要素刺激を統合して一つの物体として認知する仕組み、④さまざまな向きの局所の輪郭の情報がどのように組み合わせられて図形パターンが表現されるのか、⑤麻酔サルの機能的時期共鳴画像法（fMRI）による視覚関連脳活動の解析、などである。

認知行動発達機構研究部門は、脳による運動制御、とくに眼球のサッケード運動と手指の精密把持運動を対象として、神経回路の構造と機能、および神経回路が損傷された後の機能代償機構について研究を進めてい

る。具体的には、①サッケードの制御の中枢である中脳上丘の局所神経回路、および上丘を中心とした対規模神経回路の機能解析、②大脳皮質運動野（V1）を損傷したサル（盲視モデル）のサッケード回復メカニズム、③皮質脊髄路を損傷したサルにおける手指の精密把持運動の機能回復メカニズム、などである。

生体システム研究部門は、随意運動の脳内メカニズムを明らかにするために、正常な動物における大脳基底核を中心とした運動関連脳領域の構造と働き、大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害の治療メカニズムなどについて研究を行なっている。具体的には、①大脳基底核を中心とした線維連絡の解析、②課題遂行中のサルからの神経活動記録、③パーキンソン病やジストニアなどの大脳基底核疾患モデル動物およびヒト患者から神経活動記録、④それらのモデル動物に治療を加えた際の神経活動解析、などである。

認知行動発達機構研究部門と生体システム研究部門は、脳科学研究戦略推進プログラムに参加しているが、その詳細については「脳科学研究戦略推進プログラム」の項を参照頂きたい。感覚認知情報部門は、科研費新学術領域「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」を代表として新規に平成22年度から立ち上げた。本領域は、日常生活で極めて重要だがこれまで研究が進められてこなかった「質感認知」の機能を取り上げ、その性質やメカニズムの理解を分野融合的に進めることを目的としている。このような新しいテーマの研究を進める場合、脳科学分野だけではなく、心理物理学や工学といった他の分野との共同作業が極めて重要で、生理研研究会を通じて培ってきた異分野間の研究者ネットワークが有効であった。

3.2 展望

いずれの研究室においても固有の問題について、着実に研究が進展しており知覚や行動、運動制御のシステムレベルでの理解につながる成果が得られつつある。これら3研究部門は、電気生理学的手法とくに、覚醒動物からのユニット記録という手法を基本としている。これは古典的な方法であるが、時間・空間分解能とも優れ、信頼性も高い方法であるので、これを堅持、発展させることが重要である。一方、習得に時間がかかる技術でもあるので、後継者を育てることも必要である。

さらに、以下のような新たな手法も積極的に用いている。

- 1) 神経活動から情報を抽出して外部機器を操作したり、逆に情報を注入して脳活動を操作するブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の開発にかかわる基礎研究を行っている。情報抽出は神経情報の

脳内表現そのものであり、多点同時記録などの記録技術も有用である。また、情報注入により、因果関係の実証にも踏み込める。

- 2) ウィルスベクターを用いて霊長類の脳での遺伝子発現を操作することにより、特定の神経回路の活動性を変化あるいは除去したり、受容体などの物質発現を操作する。本方法により、特定の神経回路やニューロンが担う神経情報を明らかにすることを通じて、高次脳機能の物質的基盤が明らかになると期待できる。
- 3) fMRI のサルへの適用は、広い脳領域で特定の刺激や行動に関わる活動をマッピングする上で極めて有効な手段であり、高次脳機能研究に広く応用可能である。生理学研究所は動物実験のできる MRI 装置があるという国内では数少ない環境であり、将来的に共同利用の一つの有力なリソースとして期待される。

4 より高度な認知行動機能の解明

4.1 背景

人間を対象とした脳研究は、近年の科学技術の進歩に伴う検査法の急速な進歩により、様々な高次脳機能、特に認知機能が解明されるようになってきた。電気生理学的には脳波と脳磁図 (MEG)、脳血流解析ではポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) と近赤外線分光法 (NIRS) が利用可能であり、これらの手法は、非侵襲的脳機能イメージングと総称されている。また、頭皮上から磁気を与えることにより脳内に電気刺激を与え、脳内の様々な部位の機能を興奮あるいは抑制することにより、その機能をより詳細に知る検査法 (経頭蓋的磁気刺激法、TMS) の研究も進んでいる。生理学研究所は、このような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、非侵襲的脳機能イメージング研究に関する日本のパイオニアとして、世界的な業績をあげてきた。

4.2 社会能力の神経基盤と発達

非侵襲的脳機能イメージングの研究の重要な対象として、社会能力がある。これは他者と円滑に付き合う

能力をさし、社会生活を送るために必須で、言語性・非言語性のコミュニケーション能力を基盤とした高次脳機能と捉えられる。その神経基盤および発達期における獲得過程については不明の点が多い。他方、科学技術の加速度的な発展による情報化、少子化、高齢化などによる、人とりわけ子どもを取り巻く生活環境や社会環境の急激な変化に対応するために、社会能力の重要性は増加してきている。「社会脳 (social brain) 研究」と称されている一連の研究は、これまで解明がほとんど行われてこなかった、動機付けや意味付けといった人間の最も高度な認知行動機構の解明を目指しており、社会的にも大きな注目を集めている分野である。成人を対象としたイメージング研究 (例えば Izuma et al. *Neuron*, 2008; Izuma et al. *J Cogn Neurosci* 2010; Izuma et al. *Soc Neurosci* 2010) によって、社会脳と呼ばれる脳領域の機能解剖の一端が明らかとなりつつある。

一方で、発達途上の脳活動を直接観察することも極めて重要であり、様々な技術的困難を解決しつつ研究が進められている。例えば、顔は社会的信号として極めて重要であり、その認知機構と神経基盤は成人で詳細に調べられてきたが、その発達過程は明らかではない。近年乳児の脳活動計測法として NIRS を用い、乳

児の脳内での顔認知機能の発達を解析したところ、生後5ヶ月頃までに正面顔に反応する領域が乳児の脳内で発達し、その後生後7ヶ月には母親顔に対する左側頭部での活動増加を示し、8ヶ月頃には横顔でも、顔として処理することが示された。次に、乳児の顔認知に関連する反応領域として、右側頭部の下部領域での活動が確認され、上側頭溝での活動を反映していると推測された。これらの所見は、これまで明らかにされてこなかった乳児の顔認知に関与する反応領域を明確に示したものである(Nakato et al. Hum Brain Mapp 2009; Otsuka et al. Neuroimage 2007)。さらには、7-8ヶ月の乳児が母親の顔を認知する際に、両側の側頭葉が関与することが明らかにされた(Nakato et al. Early Hum Dev 2011)。また、笑顔を見ると長時間活動が持続するが、怒り顔を見るとすぐに活動が消失することも明らかとなり、乳児が表情を認知していることも明らかになった(Nakato et al. NeuroImage 2011)。

このような研究背景のもと、文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「学際的研究による顔認知のメカニズムの解明」(2008年～2012年度、領域代表者 生理学研究所 柿木隆介 教授)により、「顔認知機能の解明」をキーワードとして、心理学、脳科学、医学、工学、情報学などの幅広い分野の学際的な研究者を結集して研究が開始された。最終的には、可能な限りその成果を社会に還元することを目的として大規模な研究班を組織し、全国規模で新たな研究潮流を形成しつつある。

一方、文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム 課題D 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発(2009～2003年度、分担機関 生理学研究所)により、実際のヒト社会行動における社会能力計測技術として、集団の脳機能・視線・行動計測法の開発を開始している。例えば、2個体間の相互作用とその神経基盤を研究する目的で、2台の高磁場(3テスラ)MRI装置を用いた脳機能同時計測(dual functional MRI)手法を開発した。なお dual functional MRI は2009年度末に生理研研究棟地階に導入を完了し、2010年度より運用開始した。種々の調整をへて、2011年度より共同利用に供する予定である。

5 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

社会的機能まで含めたヒト脳は最も高度かつ複雑な生物器官である。その複雑さは空間的、時間的階層構造と各階層における構成ユニット間のネットワーク構

4.3 新たな研究動向

社会脳の研究において端的にみられるように、非侵襲的脳機能イメージングを介して、文理融合型研究が急速に進みつつある。一例として、文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究」(2010年～2014年度、領域代表者 高知工科大学 赤澤 威 教授、分担代表者 生理学研究所 田邊宏樹 助教)を挙げる。これは、20万年前の新人ホモ・サピエンス誕生以降、アフリカを起点として世界各地で漸進的に進行した新人と旧人ネアンデルタールの交替劇を、生存戦略上の問題解決に成功した社会と失敗した社会として捉え、その相違をヒトの学習能力・学習行動という視点にたって調査研究する。そして交替劇の原因を、両者の学習能力差に求め、その能力差によって生じた文化格差・社会格差が両者の命運を分けたとする作業仮説(学習仮説)を検証するという試みである。

1. 旧人・新人の間に学習行動差・学習能力差が存在したことを実証的に明らかにすること
2. 旧人・新人の間に学習能力差・学習行動差が生ずるに至った経緯を理論的かつ実証的に明らかにすること
3. 旧人・新人の間の学習能力差・学習行動差の存在を両者の脳の神経基盤の形態差という解剖学的証拠で明らかにすること

を研究の方向性としており、人文系・生物系・理工系諸分野の研究者による新たな視点や手法に基づく異分野連携研究が謳われている。生理学研究所は、現生人類において社会学習(模倣、教示など、文化伝達を支える)と個体学習(試行錯誤、思考実験、洞察など、発明・発見を支える)の機能地図を明らかにし、その結果を、旧人・新人の化石脳の定量的形態差(比較形態学)と結びつけて両者の機能差を推定することを分担している。

このような研究動向から、生理学研究所は、大学共同利用機関として、広範囲にわたる学際的研究を推進する上で、重要な役割を果たしていくことが期待される。

造に起因する。一方脳の働き(機能)を見ると階層毎に個別機能はあるものの統合されれば知覚などに見られるように高次単一機能として立ち現われる。ある意味

で単純である。超複雑システムとしての脳階層ネットワーク構造に支えられた脳機能の統合的単純さを最先端脳科学は脳内信号の情報処理機構として理解する立場を取っている。脳内物理化学信号は“モノ”として計測可能であり、それが脳内情報生成と直接結び付くと考えられている。コンピュータのアナロジーである。しかしコンピュータ的固い論理機械に脳機能の本質はないだろう。外界に応答し自律的に神経セルアセンブリを形成し、情報生成に至る脳の働きは階層をまたいでダイナミックに出現する創発系のように見える。この創発系は外部入力に応答し内部状態を再定義し変容する階層化ネットワークシステムである。

生理学研究所では、このような階層化ネットワークシステムを解析する手法の一つとして、4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発を目指している。本開発では脳科学の根源的問題「脳情報の自発的生成」解決のため各階層のネットワーク動作原理の解明とその上に立つ情報生成原理の解明をターゲットとする。そのために各階層の脳内信号の時空記述と情報生成の基本である階層間統合を可視化し得るシームレスイメージング開発システムの構築と全国的利用体制の構築を行う。これによりヒト固有の社会性の理解にもらんだ時空統合的な脳機能の理解が可能となる。

階層間をつなぐ研究機器として、光学・電子ハイブリッド顕微鏡は永山が既に開発を進めている。分子レベルから脳回路をシームレスに繋ぐ方法としては、重本や川口が凍結切断レプリカ免疫電子顕微鏡法やコネクトミクス法を機能的アッセイと組み合わせる手法を開発している。今年度は、異なる重金属による標識とEDX-走査透過型電子顕微鏡を凍結切断レプリカ免疫電子顕微鏡法に適用し、複数の蛋白質分子を細胞膜上で検出する方法を開発して報告した(Loukanov et al. Ultramicroscopy 2010)。また本年には、永山研究室で開発された位相差電子顕微鏡法を超高圧領域に応用するための500 keVの全く新しい手法を導入したクライオトモグラフィー超高圧電子顕微鏡が設置された。これと細胞内蛋白質の同定のための蛍光 Qdot や化学プローブを用いた新しい標識法とを組み合わせ、神経細胞や脳組織への応用が発展することが期待される。位相差電子顕微鏡を用いた膜電位イメージングについては永山が海外との共同研究を進めている。超解像光学

顕微鏡法については根本(北海道大学・生理研)が、古典的な光の回折限界を超えることに成功しており、日本発の技術の実用化を目指している。また、2光子励起顕微鏡技術は、鍋倉らは世界最深部の観察に成功し、脳科学研究において先導的役割を確立するとともに、補償光学を用いた多様な部位への応用展開を図っている。得られた各階層レベルのイメージの統合化手法については、昨年度に発足した自然科学研究機構新分野創成センターイメージングサイエンス研究拠点で研究が進んでいる。

さらに、4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発において重要となるのはイメージングにおける計測・操作技術開発とその利用体制の構築である。例えば上記のような生理研で進められている開発に加え、脳内深部観察に通じた多光子音響顕微鏡(京都府立大学)、MRIを利用した生体電流イメージング(九州大学)、分子標識プローブや操作プローブの開発(理研、北海道大学)や光感受性チャネル(東北大学)など多数の要素的技術間をつなぐ包括的計測システムの枠組みが不可欠である。そのためにシームレスイメージング開発体制を全国的ネットワークの共同利用体制の中で実現していくことが求められている。

マクロレベルにおいては、ヒトの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、機能的MRI、近赤外線分光法、脳磁図などの非侵襲的脳機能イメージング法を駆使して、研究を進めている。その重要な対象のひとつとして、社会能力がある。これは他者と円滑に付き合う能力をさし、言語性・非言語性のコミュニケーション能力を基盤とした高次脳機能である。その重要な要素のひとつである顔認知処理の発達過程を明らかにするため、近赤外線分光法を用いて乳幼児の神経活動計測を行っている(Nakato et al. Early Hum Dev 2011)。さらに、2個体間の相互作用とその神経基盤を研究する目的で、2台の高磁場(3テスラ)MRI装置を用いた脳機能同時計測手法を開発し、共同注意の神経基盤を明らかにすると共に、アイコンタクト時に局所脳活動(右前頭前野)の共鳴現象を発見した(Saito et al. Front Integr Neurosci 2010)。今後、複雑な人間の社会行動の神経基盤とその発達機構解明に資することが期待される。

6 モデル動物開発と病態生理機能の解析

6.1 モデル動物開発 (げっ歯類)

生理学研究所では、トランスジェニックマウスならびにトランスジェニックラット、およびノックアウト (KO) マウスの作製サービスを提供しつつ、ラットにおいて KO 動物作製技術の開発を試みている。生殖幹細胞を経由した KO ラット作製法の開発 (篠原隆司 教授 京都大学・院・遺伝医学講座と共同) では、個体の遺伝情報を次世代に伝えることができるラット精子幹細胞 (Germline Stem Cells; GSCs) の長期間培養法を確立し、GSCs ヘレンチウイルスを用いて外来遺伝子を導入することでトランスジェニックラットの作製にも成功した (Kanatsu-Shinohara et al. Biol Reprod 2008)。現在は、接着分子をコードする内在性遺伝子を相同遺伝子組換え法によって改変し、KO ラットの作製を試みている。一方、ラットでは困難を極めた胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞の樹立もここ 2~3 年で可能となり、相同遺伝子組換え法による KO 個体の作出もこの 8 月に報告された (p53 遺伝子)。生理学研究所 行動・代謝分子解析センターでもラット ES 細胞の樹立に成功し (Hirabayashi et al. Mol Reprod Dev 2010)、遺伝子導入細胞株からトランスジェニックラットを作製できることも確認した (Hirabayashi et al. Mol Reprod Dev 2010)。さらにごく最近、相同遺伝子組換え法により作製した変異導入 ES 細胞から免疫不全ラット個体を獲得することにも成功した。今後は、KO ラット作製を通して精神・神経疾患の解析、分子病態の解明や治療法の開発に貢献できるものと考えている。

6.2 モデル動物開発 (霊長類)

脳科学研究戦略推進プログラム「独創性の高いモデル動物の開発」の拠点整備事業 (課題 C) に、生理学研究所の伊佐教授が拠点長に選ばれ、そのうち自然科学研究機構は、ウィルスベクターを用いてコモンマーモセットやニホンザルの脳の遺伝子発現を操作し、分子ツールを活用した高次脳機能の新しい研究パラダイムを構築し、高次脳機能の分子基盤を解明する研究を担当している。現在、課題 C に参加している 3 研究部門 (伊佐研、南部研、山森研) が明大寺地区動物実験センター本館 1 階の霊長類遺伝子導入実験室 (P2 あるいはバイオセーフティレベル 2) を活用し、以下のような成果をあげている。①脊髄や大脳基底核の特定の神経

経路のみを、ブロックしたり除去した。②ハロロドプシンを大脳皮質に導入し、黄色光により活動を抑制させた。③ RNA 干渉によって特定の受容体遺伝子の発現を減少させた。今後、他研究部門、さらには大学共同利用機関の特徴を生かして全国共同利用にも供したいと考えているが、その具体的方法や、霊長類の搬出・搬入に伴うルール作りが課題である。

6.3 病態生理機能解析

生理学研究所では、統合的な生理学研究を推進していくために、分子から個体に至るいろいろなレベルで病態生理学的な基礎研究にも取り組んでいる。

温度センサー TRPV4 は表皮角化細胞において体温を感じてこの細胞同士の接着を強めることによって、皮膚のバリア機能を高めていることを明らかにした。この研究により、TRPV4 ノックアウトマウスは乾燥肌のモデル動物となることを示した (Sokabe et al. J Biol Chem, 2010)。

シナプスに存在する分泌タンパク質の LGI1 が、他の 2 種類のタンパク質 (ADAM22、ADAM23) と複合体を形成してシナプス伝達を調節しており、それが LGI1 変異によって家族性持発性部分てんかんを発症させる原因であることを明らかにした。これにより LGI1 ノックアウトマウスがてんかんモデル動物として有用であることを明らかにした (Fukata et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2010)。

末梢神経障害であるキランバレー症候群発症を引き起こす *Campylobacter* 腸炎細菌から抽出した DNA 結合蛋白 (C-Dps) の末梢神経に対する作用を検討した。C-Dps はミエリン鞘最外側膜とランビエ締輪に結合し、ミエリンの剥離と軸索の変性を起すことを見出した。C-Dps は sulfatide と結合するため、C-Dps は有髄神経の締輪周囲の sulfatide 機能を障害し、キランバレー症候群に見られる軸索の病態を引き起こすことが示唆された。 (Piao H et al. J Neurol Sci, 2010; 九州大学との共同研究)。

Ca²⁺ 透過性非選択性カチオンチャネルの一つである TRPM2 をノックアウトにより欠損させたマウスの解析を行い、糖負荷試験で TRPM2 欠損マウスはインスリン分泌低下による高血糖を示し、藤島からの糖およびインクレチン依存性のインスリン放出が有意に抑制されていることが明らかとなった。TRPM2 は糖およびインクレチンを感知してインスリン放出をもたら

しているものと考えられた (Uchida et al. Diabetes, 2011)。

ヒト肝臓から血中に分泌され、糖尿病の重症度と良く相関する新規タンパク質 Selenoprotein P (Sep P) を発見した。Sep P は肝臓 AMPK 活性を低下させ、インスリン感受性を低下させる。Sep P は “Hepatokine” という新規カテゴリーに含まれる分子として注目されている (Misu H et al. Cell Metab 2010; 金沢大学との共同研究)。

骨がんによる疼痛は、通常の外傷や炎症による疼痛よりも重篤であり、薬剤の鎮痛効果も異なる場合があることが知られている。大腿骨に腫瘍細胞を移植したマウス骨がんモデルを用いて、疼痛による脊髄後角神経細胞におけるシナプス伝達の変化を検討した。モデルマウスでは脊髄の広い部分にわたってシナプス伝達が増強しており、骨がんによる疼痛に関与していることが示唆された (Yanagisawa et al. Mol Pain, 2010; 九州大学、札幌医科大学との共同研究)。

脳梗塞周囲部 (ペナンプラ) では、梗塞後には、一過性の血流減少—回復—再度の減少—血流増加と自動調節能が障害され、24 時間にわたり血流が変動した。これに対し、20-HETE 合成酵素阻害薬を投与したマウスでは、脳梗塞後も脳微小血管血流の自動調節能が保たれ、血流の変動を抑制し、正常レベルに維持すること

ができた。20-HETE は、脳微小血管を収縮させる作用があり、20-HETE 合成酵素阻害薬はこの作用を抑制することにより、脳梗塞後の血流を正常レベルに保つことにより脳保護作用を示したと思われる (Marumo et al. Br J Pharmacol; 大正製薬との共同研究)。

脳梗塞などによる大脳皮質への損傷が大人で生じると、重い後遺症としても残るが、子供では同じような脳損傷を受けても麻痺は回復していくことが知られている。幼若時に片側大脳皮質を切除したラットで、損傷と反対側の皮質錐体細胞の軸索を電気刺激すると、障害側運動ニューロンから多シナプス性活動が見られることが明らかとなり、幼若脳損傷ラットの障害側運動ニューロンへの信号伝達が、脊髄介在ニューロンへの新回路形成などによって起こっていることが明らかとなった。この脳損傷ラットは、運動機能回復手法の開発のためのモデル動物となることを明らかにした (Umeda et al. J Neurophys, 2010)。

生理学・神経科学の基礎研究の成果を社会に還元して行くためには、臨床分野、薬剤開発などの人たちとの共同研究が不可欠であり、今後そのような共同研究を一層やりやすくするための方策を検討する必要があると考えられる。

第 IV 部

本年度の研究活動

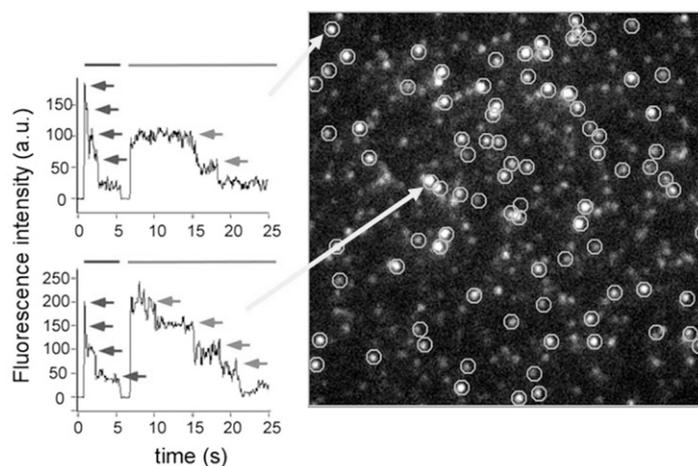
1 分子生理研究系

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に関する研究を展開している。具体的には、(1) ATP 受容体チャネルの、膜電位と ATP 濃度に依存するゲーティングの分子機構、(2) G タンパク質結合型受容体の動的構造変化とシグナリングの多様性、(3) KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の会合ストイキオメトリーと機能調節機構、(4) Kv1.2 チャネルの細胞外 K^+ に依存する脱活性化遅延の構造基盤と分子機構、(5) マウスとヒトの TRPA1 チャネルのカフェインに対する応答の相違の一次構造の基盤の同定、(6) 小脳 lobule10 のプルキンエ細胞の、 $GABA_B$ 受容体活性化によって開く Cs^+ 透過性を持つ K^+ チャネルの分子同定、(7) 下垂体隆起葉に発現する Orphan 代謝型受容体 Prrt3 の機能解析と遺伝子破壊マウスの作成、等を主たる研究目標とし学際的アプローチにより研究を進めている。2010 年の発表論文のうち代表的なもの Nakajo K, Ulbrich MH, Kubo Y, Isacoff EY (2010) Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. Proc Natl Acad Sci USA 107: 18862-18867. の内容を以下に紹介する。

KCNQ1 は電位依存性 K^+ チャネルの α サブユニットをコードする遺伝子であり、心臓をはじめさまざまな臓器で発現しており、不整脈の原因遺伝子としても知られている。心臓では KCNE1 とよばれる 1 回膜貫

通型の膜タンパク質と複合体を構成しており、IKs とよばれる非常にゆっくりと活性化する電流を担っている。KCNQ1 は他の電位依存性 K^+ チャネルと同様 4 量体であることはほぼ間違いないが、4 量体の KCNQ1 に対して何個の KCNE1 が結合するかについては未だ決着がつかっていなかった。それはひとつには、これまでの解析がマクロ電流を元になされたものであり、全体の平均像を見ていたにすぎないからだと考えられる。そこで、我々は、全反射蛍光顕微鏡を用いた一分子レベルのイメージングを用い、蛍光分子の一分子レベルの退色数を数えることにより(図)、一つの KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体に何個の KCNE1 が含まれているかを解析した。その結果、4つの KCNQ1 サブユニット(1個のイオンチャネル)に対し、1-4 個の KCNE1 サブユニットが含まれていることが明らかになった。すなわち、4:1 から 4:4 までさまざまなストイキオメトリーをもつチャネル複合体が存在することが示された。さらに、KCNQ1 と KCNE1 の相対的な発現密度を変えることで、ストイキオメトリーの分布が変化することを見出した。以上の結果により、1つの KCNQ1 チャネル複合体に含まれる KCNE1 のサブユニット数は固定されたものではなく、状況依存的に変化しうることが示唆された。



図の説明：(右) 緑色蛍光タンパク質 GFP を付加した KCNE1 分子の一分子蛍光像。円で囲まれたスポットのひとつひとつが KCNQ1-KCNE1 複合体を示す。(左) 記録の後半が、矢印で示された各スポットから観察された GFP の退色イベントを示す。上の例は 2 分子、下の例では 4 分子の GFP すなわち KCNE1 分子の存在が確認できる。記録の前半は、KCNQ1 につないだ赤色蛍光タンパク質の退色イベントで、4 量体であることが示されている。

1.2 分子神経生理研究部門

概要

分子神経生理部門では哺乳類神経系の発生・分化、特に神経上皮細胞(神経幹細胞)からどのようにして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)が分化してくるのか、について研究を進めている。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。

脳神経系では他の組織とは異なり多様性が大きい。そのため、他組織の分化研究とは異なり、細胞株や脳細胞の分散培養系を用いた研究ではその本質に迫るには限界がある。われわれは *in vitro* で得られた結果を絶えず *in vivo* に戻して解析するだけでなく、神経系の細胞系譜の解析や移動様式の解析をも精力的に行っている。

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。

糖蛋白質糖鎖解析法を開発し極めて微量な試料からの構造解析が可能となった。脳内において、新しい糖鎖構造を発見し、その生理学的意義について検討している。

1) グリア細胞の発生・分化:

中枢神経系において、神経細胞の多様性は発生期に形成されることが知られている。その一方でグリア細胞の発生メカニズム、発生起源、及び発生期に規定付けられる機能的多様性については未だ不明な点が多い。本研究室ではグリア細胞の発生を規定する分子として Olig2 転写因子に着目し、グリア細胞の発生・分化機構の解明を試みている。また、前脳オリゴデンドロサイトの背側と腹側の境界領域に位置する発生起源についても解析を進めるとともに、小脳オリゴデンドロサイトの発生起源に関しても解析を行っている。更に、アストロサイトにも発生する場所に応じてサブタイプが存在する可能性を想定し、脊髄をモデルとした解析系の確立をニワトリ胚を用いて行っている。

2) 神経幹細胞の生成と維持:

神経幹細胞は全ての神経細胞・グリア細胞の供給源であり、脳の構築に非常に重要であるにもかかわらず、その生成の分子機構は不明な点が多い。本研究室は早期胚の epiblast において神経幹細胞の前駆細胞である

未分化神経幹細胞の培養に成功し、神経幹細胞の誘導に Notch シグナルの活性化が必須であることを解明した。さらに、Notch シグナルの活性化の初期段階を *glial cells missing 1/2* 遺伝子が担っていることを明らかにし、詳細な分子機構の解明を進めている。そこで得られた知見を ES 細胞に適応し、試験管内での ES 細胞から神経幹細胞の誘導を試みる。一方、神経幹細胞は成体脳においても一部の領域(海馬や嗅球など)に新生神経細胞を供給し、脳機能維持に必要であることが示唆された。特に、海馬における神経新生は、記憶や学習といった脳の高次機能と関係する可能性が指摘されている。本研究室では、躁うつ病の治療に用いられる気分安定薬が成体脳における神経幹細胞の自己複製能を高めること、それが Notch シグナルの活性化によることを明らかにした。今後は、気分安定薬の Notch シグナルにおける分子標的の同定や、神経幹細胞の増加が気分を安定させるそのメカニズムの解明に取り組む。

3) 神経細胞の移動・軸索ガイダンス:

脊髄の組織構築形成をモデルとして、回路網形成と細胞移動の制御機構を解析するために、脊髄の回路網形成および視床網様核の細胞の移動について研究を行った。今までに、一次求心性線維の脊髄内における回路網形成においては、脊髄背外側部で一過性に発現する netrin 1 が抑制的に作用して waiting period を形成することを明らかにした。また、感覚神経の軸索ガイダンスについては、Olig2 ノックアウトマウスで感覚ニューロンの軸索ガイダンスの異常がみられ、それが運動ニューロンの欠損によると推測され、詳しい解析を進めている。腹側視床の形成については、発生中の視床網様核において、Zona limitans intrathalamica 周囲の Olig2 陽性細胞から分化したニューロンの局在が、発生が進むにつれて脳室側から外側方向(軟膜側)へと変化していた。このことは、発生中の腹側視床ではニューロンが脳室側から軟膜側へ移動して視床網様核を形成している可能性が考えられ、経時観察による解析を検討している。

4) グリア細胞の機能と病態:

グリア細胞の重要な機能の一つにシナプス伝達の調節がある。近年、グルタミン酸と ATP がアストロサイトから放出され、シナプス伝達を調節することが提唱されているが、その放出部位、放出頻度など不明な点が多い。名古屋大学(現 東京大学) 廣瀬教授の開発した

プローブを用いて培養アストロサイトから放出されるグルタミン酸を可視化することに成功した。また名古屋大学 曾我部教授のグループと共同で、ルシフェリン発光を利用し、培養アストロサイトから放出される ATP の可視化にも成功した。これらのイメージングの解析から、ATP 刺激によるグルタミン酸放出、グルタミン酸刺激による ATP 放出が確認されたが、これらの放出は培養アストロサイトの 1~10% の細胞だけで観察されること、その放出時間が数十秒あることなどが分かった。今後は、放出に関わる分子の同定、放出の観察されるアストロサイトの特徴抽出、ATP とグルタミン酸との同時測定が課題となった。

またアストロサイトからの ATP 放出異常マウスを見出し解析したところ、抑制系の選択的な抑制により LTP が誘導され易くなっていることが分かった。慢性脱髄巣におけるオリゴデンドロサイト成熟阻害因子を探索したところ、シスタチン F が見つかった。シスタチン F はミクログリアが髄鞘膜を貪食すると発現誘導され、髄鞘再生が抑制されると発現が消失する興味深い因子である。今後シスタチン F の遺伝子発現を制御できるマウスを作製する。

5) N-結合型糖鎖の構造決定と機能解析：

糖鎖を有する分子は細胞表面や細胞外に存在し、細胞間相互作用やシグナル伝達に深く関わっている。これまでに我々は (1) 脳内糖鎖発現パターンが発生時期に劇的に変化すること、(2) いくつかの糖鎖の発現量が顕著に変化すること、(3) シアル酸付加糖鎖の構造解析から、大脳皮質の発達過程において劇的に変化する新規シアル酸糖鎖が存在することを明らかにした。本年

度は HPLC を使った N-結合型糖鎖の微量解析法を開発し、この解析法を用いて生検資料や精製した中枢神経や末梢神経由来の髄鞘の糖鎖構造を決定した。また、ゲルから単一糖蛋白質を切り出し、高回収率で糖鎖を解析する技術を開発した。

また本方法を利用して、血清中の肝臓マーカーを見出した。我々は N-結合型糖鎖解析過程で Lewis X 糖鎖構造の合成に関わる新規フコース転移酵素 FUT10 を見出した。そして、糖蛋白質糖鎖にフコースを転移することや神経細胞移動に関与することを明らかにした。

6) 多機能遺伝子改変システム：FAST system の構築と応用：

ある特定の遺伝子の機能を知る、特定の遺伝子異常が原因となる遺伝性疾患のモデル動物を作成するといった目的には、遺伝子過剰発現、ノックアウトが最低必要になる。場合によっては時期特異的、細胞種特異的な操作も要求される。これらの要求に応えるためには、それぞれ別個にマウスを作成する必要があった。今回新たに構築した多機能遺伝子改変システム：FAST system は、1 回のジーンターゲティングで、5 種類の異なる遺伝子操作、単純ノックアウト、レスキュー、異所性発現、過剰発現、可逆的ノックアウトが可能になる。このシステムを用いて、アストロサイト特異的遺伝性疾患である Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts のモデルマウスを樹立した。更に、このシステムを応用して光感受性蛋白、チャネルロドプシンを細胞種特異的に発現させることに成功し、主に線条体投射神経とグリア細胞の光操作を開始した。

1.3 ナノ形態生理研究部門

1. 位相差電子顕微鏡の開発と医学生物学への応用 (永山 G)

国際拠点化研究、総研大学融合研究、民間共同研究、一般共同研究および計画研究等々において位相差電子顕微鏡の開発と生物学・医学応用を行った。手法開発としては、位相板無帯電化研究、位相差トモグラフィー解析法高度化、位相差電顕単粒子解析法高度化を行った。生物学・医学応用としては、複合たんぱく質、ウイルス、核酸脂質複合系、膜たんぱく質リポーム複合系、シアノバクテリア、血小板、培養細胞などを用いた研究を行った。

国際拠点化研究では膜電位の位相差電顕によるイメージング法を開発するため Yale 大学のとの国際共同研究を始めた。総研大学融合研究では糖尿病治療のための膵島移植におけるインシュリン細胞死の問題を統合イメージング手法で研究開始した。特に蛍光顕微鏡と電顕との相関観察に力を入れた。民間共同研究では、位相差法の高度化の最大の難関、位相板帯電問題の解決のための研究開発を行い、上質の位相差像を可能とする無帯電化位相板が実現できるようになった。各種共同研究では、i) モーター蛋白質の単粒子解析 (J Str Biol)、ii) ウイルスの単粒子解析 (Structure, J Virology)、iii) 核酸脂質複合体の立体構造解析などを行った。iv) 位相差法における画像歪み (位相板孔由来の fringing 問題) の理論解析、v) 電顕・光顕ハイブリッド顕微鏡の生物応用として、蛍光たんぱく質融合アクチン発現細胞を用いた性能検証、vi) トモグラフィーにおける情報欠損問題の解決法研究などを行った。

2. 外部分泌腺の形態生理学 (村上 G)

i) 傍細胞輸送の形態学的生理学的基盤：2009 年につづき、傍細胞輸送の駆動力に静水圧が寄与するか否かを検討した。摘出血管灌流ラット顎下腺を用い、灌流動脈圧を測定しながら、灌流流速を変化させ、水分分泌速度、蛍光マーカー (Lucifer Yellow) の分泌を測定した。その結果、1) 灌流流速を変化させ、毛細管床の静水圧を上昇させた場合、蛍光色素分泌速度が静水圧に比例して増加した。2) 高静水圧では水分分泌は比例して増加しなかったが、低圧側の測定では水分分泌速度と

静水圧は比例し、高圧では水がリークする可能性が示された。即ち、唾液水分分泌のうち大部分を占める傍細胞輸送は、a) 灌流圧が駆動力になり溶媒が起動することにより起こる。b) 溶媒移動に牽引され水と溶質が移動すると結論された。また、灌流腺を共焦点レーザー顕微鏡ステージにおき、蛍光マーカー (ローダミンデキストラン) を灌流し高速でスライスし、細胞間隙の 3 次元像を計時的に 1 秒の時間間隔で撮像した。

ii) 漢方薬の唾液水分分泌増強作用機構：これまで、15 種類の漢方薬の唾液分泌増強を起こし 3 つの分泌パターンに分類され、漢方薬の分類と対応することが確認された。各分類の代表的な漢方薬を用い、エネルギー状態を調べた。漢方薬のみの投与で酸素消費の増加と分泌増強に対応する酸素消費増加が観測された。Na/K ATPase を阻害する ouabain の投与により、増加した酸素消費の一部は減少したことから、一部は Na/K ATPase の活性化が起こっていることが確認された。

3. エンドソーム・ゴルジ細胞内膜系の生理機能 (大橋 G)

エンドソーム・ゴルジ細胞内膜系の担う生理機能について研究を行った。これらの細胞内膜コンパートメント上で機能し、noncanonical な Wnt シグナル系を介して平面細胞極性シグナルを制御する分子を同定した。その細胞内膜系での局在を制御する翻訳後修飾を同定し、現在、その機能的意味を解析している。

4. 構造変化型ユニバーサル塩基の開発 (片岡 G)

相対する塩基が特定の塩基でなくても DNA 二重鎖の形成を維持する核酸塩基、pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H,3H,6H,8H)-tetraone を開発した。この人工の核酸塩基は分子内水素移動による迅速なケト-エノール互変異性化と、プリン型-ピリミジン型塩基構造の配座異性化によって、相対する塩基に呼応して構造変化し、アデニン、グアニン、シトシン、チミンのすべてと塩基対を形成する。概念的に全く新規な核酸塩基であり、様々な生化学ツールとしての利用が期待される。

2 細胞器研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門では脳のシナプス伝達制御メカニズムを分子レベルで解明し、また、その破綻がどのようにして‘てんかん’等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにする。当研究部門では独自に同定した 1) てんかん関連リガンド LGI1、および 2) パルミトイル化脂質修飾酵素 DHHC 蛋白質を起点としてシナプス可塑性の根幹を成すと考えられている AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の制御機構を解明することを目指している。これらの中で、2010 年に発表した以下の論文を中心に紹介する。Fukata Y et al (2010) Proc Natl Acad Sci USA 107:3799-3804.

LGI1 が仲介する蛋白質複合体の破綻はシナプス伝達異常とてんかんを引き起こす

てんかんは人口の約 1% に見られる一般的な神経疾患で、神経細胞、神経回路の異常発火が主たる原因と考えられている。LGI1 はヒトのある種の家族性部分てんかん家系で変異が見られる神経系に特異的な分泌蛋白質であるが、その機能に関しては殆ど分かっていない。私共は 2006 年にラット脳組織から足場蛋白質 PSD-95 を含むシナプス蛋白質複合体を精製し、LGI1 とその受容体 ADAM22 を同定した。しかし、その生理機能に関しては不明であった。

今回、私どもは LGI1 遺伝子欠損 (KO) マウスを作成し、全ての KO マウスが生後 2-3 週間で致死性のてんかん発作を呈することを見出した。また、LGI1 の脳内の主な受容体が、てんかん関連蛋白質 ADAM22 とその類縁蛋白質 ADAM23 であることを見出した。興味深いことに ADAM22、ADAM23 の KO マウスも LGI1 KO マウス同様、致死性てんかんを引き起こすことが報告されていた。LGI1 は ADAM22 と ADAM23 の 3 者からなる蛋白質複合体を形成するが、LGI1 KO マウスではシナプスにおけるこの複合体形成が阻害され、てんかんが起これと考えられた (図)。さらに、この LGI1 KO マウスの海馬では、脳内の主要な興奮性神経伝達を司る AMPA 型グルタミン酸受容体を介し

たシナプス伝達の異常 (低下) が認められた。このように、LGI1 は細胞外から脳の興奮性を調節して、てんかんの発症を防ぐ役割をする重要な分泌蛋白質であると考えられた。さらに、LGI1 KO マウスはヒトのてんかんモデルマウスとしても有用であると考えられる。

一方、私どもは神経細胞における興奮性シナプスの代表的な足場蛋白質である PSD-95 のパルミトイル化修飾の可視化を試み有望なプローブを得た。本プローブを用いてシナプス形成、可塑性の分子機構についても検討した。

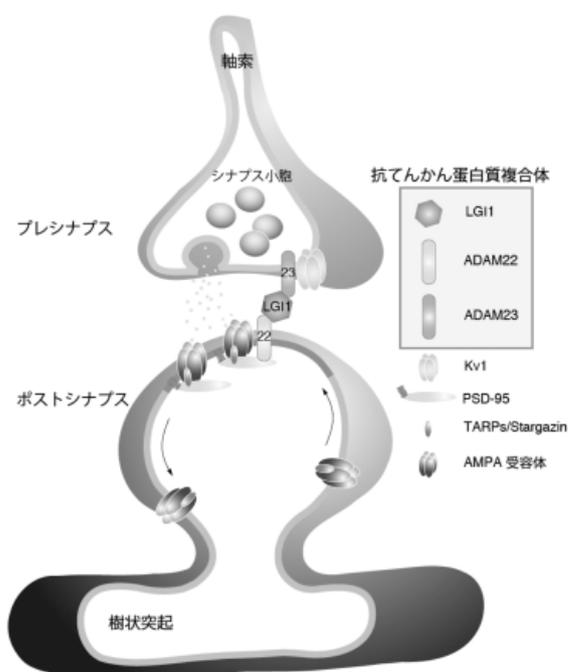


図. LGI1-ADAM から成る抗てんかん蛋白質複合体

LGI1 はシナプス間隙に分泌され、ADAM22、ADAM23 と複合体を形成し、プレシナプスとポストシナプスを架橋すると考えられる。その結果、AMPA 受容体機能を制御し、精緻なシナプス伝達を可能とする。LGI1 がなくなったり、分泌が減ると、3 者の結合が減少し、てんかん発作 (ヒトでは家族性特発性部分てんかん) が引き起こされる。

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、センサ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。また最近では、網膜における視覚情報処理のメカニズムを解明するための研究も開始している。2010年度は、主として次の3研究課題に取組んだ。

1. 細胞容積調節とその破綻としての細胞死誘導のメカニズム

細胞死誘導過程においては細胞容積調節が破綻している。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が関与する。

細胞縮小時の容積調節は Regulatory Volume Increase (RVI) と呼ばれるが、AVD時にはこのRVI機能が障害されていることを以前示した。今回、そのシグナルメカニズムを調べたところ、ヒト上皮細胞RVI時には蛋白キナーゼ Akt1 の活性化が不可欠であること、そしてスタウロスポリンによるアポトーシス誘導時には ROS 産成とそれに伴う MAPKK キナーゼ ASK1 の活性化が見られ、この活性化型 ASK1 による Akt1 活性化の抑制が RVI 障害の原因となることを明らかにした (Subramanyam et al., 2010, J Biol Chem)。

細胞膨張時の容積調節は Regulatory Volume Decrease (RVD) と呼ばれるが、そのときの容積調節性 Cl⁻ 流出路を与えるのが容積感受性外向整流性アニオンチャンネル (VSOR) である。今回、東京医大の小西教授のグループとの共同研究によって、白色脂肪細胞にも VSOR が発現しており、RVD を担うこと、そして糖尿病マウスの脂肪細胞ではこの VSOR の発現が低下しており、RVD 能も抑制されていることを明らかにした (Inoue et al., 2010, Am J Physiol Cell Physiol)。

2. バイオ分子センサーチャンネルの分子メカニズムの解明

イオンチャンネルはイオン輸送や電気信号発生のみならず、環境因子に対するセンサーとしての機能も果たしている。

PKA 賦活性アニオンチャンネル CFTR は、上皮のみならず心臓にも発現しており、虚血情報を検知するバイオ分子センサーであることをこれまで明らかにしてきた。今回、この CFTR が、モルモット心室筋細胞膜上でクラスター状に発現することを明らかにした (James et al., 2010, Biochem Biophys Res Commun)。

ASIC は酸をセンスする Na⁺ チャンネルであるが、今回、産業医大の上田教授のグループとの共同研究によって、低酸素状態における乳酸増を検知してバソプレッシン神経を興奮させ、バソプレッシン分泌を高めることを明らかにした (Ohbuchi et al., 2010, J Physiol)。

3. 網膜における視覚情報処理のメカニズム解明

網膜はただ光を感じて電気信号に変換しその情報を脳中枢につたえているだけでなく、それぞれの視覚情報から色や形、動きなどの特徴抽出を行う情報処理を担っている。しかしこれまでそうした特徴抽出を担う網膜内神経回路の解析はほとんど進んでこなかった。特に動きを検知する神経回路の詳細については、いまだ議論があり、小泉らは計算機シミュレーションモデルから、抑制性神経回路が、動きの検知感度を高めている可能性を示唆した (Koizumi et al., 2010, J Integ Neurol)。こうした網膜内神経回路の機能解析のためのツールとして、これまでに光感受性センサータンパク質であるメラノプシンに注目し、メラノプシンの遺伝子導入により網膜神経回路の特定の細胞を光によって刺激することにより神経回路の解析を進めてきた。そのために、今回、網膜への遺伝子導入法と簡便なスクリーニング法の開発のためげっ歯類網膜の組織培養法を確立した (Moritoh et al., 2010, PLoS One)。この培養法により、遺伝子銃を用いた改変メラノプシンの遺伝子導入にも成功した。

2.3 細胞生理研究部門

痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構の解析を富永真琴が中心となって、睡眠覚醒調節の分子機構の解析を山中章弘が中心となって進めている。

神経に発現する TRPV2 チャンネルの機械刺激感受性の解析

マウス胎生期での温度感受性 TRP チャンネル遺伝子の発現解析から、TRPV4 mRNA が TRPV1, TRPM8 よりかなり早く胎生期 10 日頃から脊髄前角運動神経と後根神経節細胞に発現していることが判明した。TRPV2 蛋白質の発現、機能的発現も確認し、TRPV2 が機械伸展刺激を感知して軸索伸展をもたらしていることを見いだした (J Neurosci, 2010)。

腸管神経叢の抑制性運動神経にも TRPV2 が発現していることを遺伝子および蛋白質レベルで確認し、nNOS との共発現を観察した。腸管抑制性運動神経の TRPV2 は機械刺激によって活性化した。TRPV2 刺激薬でマウス小腸の収縮力が NO 依存的に減弱し、TRPV2 刺激薬は腸管からの NO 放出を促進した。TRPV2 刺激薬によってマウス腸管内の物質移動は著しく促進された。食塊による腸管壁伸展を抑制性運動神経の TRPV2 が感知し、Ca²⁺ 流入から NO 産生をもたらして肛門側の腸管弛緩を導いているものと考えられた (J Neurosci, 2010)。

表皮ケラチノサイトに発現する TRPV4 の解析

TRPV4 の表皮ケラチノサイトでの機能を明らかにする目的でケラチノサイト cDNA ライブラリーから TRPV4 と結合する蛋白質を探索し、β カテニンが結合することを見いだした。TRPV4 欠損皮膚では細胞間接着構造が乱れ、タイトジャンクションの形態、機能異常から水分の漏出が起り、皮膚のバリア機能が大きく減弱していることが明らかになった。皮膚温で TRPV4 が活性化して細胞内へ Ca²⁺ を流入させ、細胞骨格編成からアドヘレンスジャンクション機能、タイトジャンクション機能を増強しているものと考えられた (J Biol Chem, 2010)。

酸味受容に関与する PKD2L1/PKD1L3 複合体の解析

TRPP チャンネルに属する PKD2L1 と PKD1L3 は複合体を形成して酸受容 (オフ応答) に関与することが知られている。マウス舌有郭乳頭において、PKD2L1/PKD1L3 複合体がオフ応答を示す酸受容体として機能していることを細胞染色法、Ca²⁺ イメージング法、パッチクランプ法を用いて明らかにした (J Biol Chem, 2010)。

昆虫温度感受性 TRP チャンネルの解析

ミツバチは特異な温度依存性社会行動をとることが知られている。ミツバチの TRP チャンネルを探索し、いくつかの TRP チャンネル遺伝子を得た。そのうち、ミツバチに特異的な TRPA チャンネルが 34 度を超える温度刺激や昆虫忌避剤あるいは防虫剤として知られる複数の化学物質によっても活性化することを見いだした。ミツバチを使った行動解析でも、熱刺激や活性化能が明らかになった化学物質刺激に対して、ミツバチが忌避行動をとることが判明した (J Neurosci, 2010)。

睡眠覚醒の調節機構の解析

睡眠 覚醒調節に重要な視床下部のオレキシン神経細胞が、覚醒を維持するメカニズムを神経細胞レベルにおいて明らかにした。オレキシン神経特異的に緑色蛍光タンパク質 (EGFP) を発現する遺伝子改変マウスとオレキシン受容体欠損マウスを用い、オレキシン神経細胞がオレキシン 2 受容体を介してオレキシンによって活性化されることを見いだした。免疫電子顕微鏡を用いた解析によって、オレキシン神経細胞同士が直接シナプス様構造によって連絡していることを明らかにしたことより、オレキシン神経間のポジティブフィードバックによるオレキシン神経活動の持続が覚醒の維持に重要な役割を担っていることを明らかにした (J Neurosci, 2010)。

睡眠覚醒調節に重要な視床下部のオレキシンペプチド産生神経に光活性化蛋白質 (チャンネルロドプシン、ハロロドプシン、メラノプシン) を発現する遺伝子改変マウスを作成した。それらのマウス視床下部に光ファイバーを用いて様々な波長の光を照射し、オレキシン神経を脱分極あるいは過分極させることに成功した。神経活動を光で制御することによって、マウスの睡眠覚醒を人為的に制御制御に成功した (論文投稿中)。

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に微小電極を刺入して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)下側頭皮質における色選択性ニューロンが色知覚や色弁別にどのように関わっているか、(3)高次視覚野における色情報処理経路の同定、(4)視覚関連領域における要素的な刺激のグルーピングのメカニズムに関する研究、(5)質感に関わる視覚情報の脳内表現の研究などを行った。またサルでfMRIを用いた実験により、(6)色に選択的に表現する脳領域の同定を進めその成果を論文として発表した。これは生理研のMRI装置を用いた初めてのサルのfMRI研究の発表である。2009年に上記の(3)について発表した論文を紹介する。

Yasuda M, Banno T and Komatsu H. Color selectivity of neurons in the posterior inferior temporal cortex of the macaque monkey. *Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhp227, 2009

サルの下側頭皮質は大脳皮質の腹側に存在する高次視覚野で、損傷されると色の識別が障害されることからヒトで色知覚に重要な役割を果たす腹側高次視覚野と対応するものと考えられる。我々は下側頭皮質後部(PIT)でニューロンの刺激選択性を詳細にマッピングした結果、鋭い色選択性を持つ細胞が密集して存在し、視野の場所を表現する地図を持つ領域が存在することを発見しPITC(下側頭皮質後部色領域)と名づけた。この領域は色情報処理に深く関係しているものと考えられる。

図1 Aは今回マッピングを行ったPITの場所を示

す。この場所は下側頭皮質の入口にあたる場所である。図1 Bは脳の写真の上に我々が新しく発見したPITCの位置を示している。PITCは後中側頭溝(PMTS)をまたがって存在し、上部のニューロンは中心視野に受容野を持つが、下部に移動すると受容野は周辺視野を含むようになり、更に後部では上視野、前部では下視野に受容野を持つという、全体として大ざっぱな視野の地図を持っていた。大脳視覚野にはいくつもの視野の地図が存在するが、別々の視野地図は別々の機能に対応すると考えられている。従ってPITCも特定の機能に関与した一つの領域に対応するものと考えられる。我々はCIE-x y色度図で一定間隔に分布した同じ明るさ(輝度)の色刺激のセットを使って、ニューロンの反応を調べた。その結果PITC内から記録されたニューロンの多くは鋭い色選択性を持っていたが、PITCの外で記録されたニューロンは鋭い選択性を示さなかった。鋭い色選択性を持つニューロンが多いことから、PITCは色情報処理に深く関係した領域であると推測される。

図2はPITCとその周りの領域のニューロンの性質をマッピングした結果を示している。図2 Aは色選択性の鋭さを示している。SとBはそれぞれ一定の定量的な基準を上回る鋭い色選択性を示した細胞(S)と示さなかった細胞(B)を表す。点線より下の領域に鋭い色選択性を持つニューロンが密集して存在していた。この部分をPITCと名づけた。図2 Bは受容野が視野のどこに位置していたかを示している。PITCの上の方には中心視野に受容野を持つ細胞(F)が多いのに対し、下の方ではより周辺視野を含む受容野を持ち、更に上視野に受容野を持つ細胞(O)が後に存在し、下視野に受容野を持つ細胞(●)が前の方に存在し、全体として大ざっぱな視野地図を持っていることが分かった。この領域のニューロン活動が色知覚の成立とどのように関わっているのかを知ることが今後の課題である。

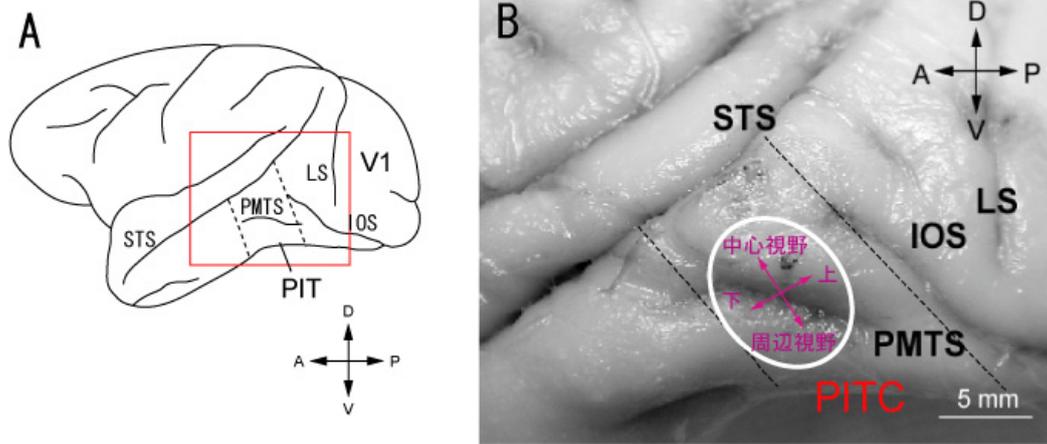


図 1 : A, サルの脳の外側面と PIT の場所。B, PIT 付近の脳の拡大写真と PITC の場所および視野表現。

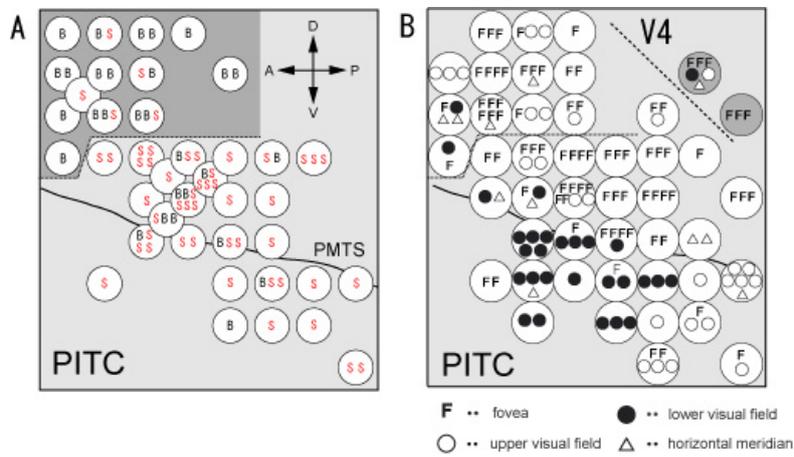


図 2 : A, PITC 付近から記録したニューロンの色選択性の分布。S は鋭い色選択性を示した細胞。B は広い色選択性を示した細胞 (sparseness index 0.3 で区分)。B, PITC 付近から記録したニューロンの受容野の視野位置の分布。

3.2 神経シグナル研究部門

神経シグナル研究部門では、脳神経系の機能的素子であるイオンチャンネル、トランスポーター、リン酸化酵素などの知見を基礎として、より複雑な系である神経回路の機能を理解することを目指して研究を行っている。特に 2009 年に古江准教授が着任後は特に *in vivo* の実験に重点を置き、機能分子の生体内での活動に注目して研究を行っている。また遺伝子改変マウスの行動実験も積極的に取り入れ、海馬依存性もしくは扁桃体依存性の記憶形成にリン酸化酵素がどのように関わっているかを検討している。2010 年に発表された論文 2 編を紹介する。

Uta D, et al. TRPA1-expressing primary afferents synapse with a morphologically identified subclass of substantia gelatinosa neurons in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 31:1960-1973, 2010.

TRPA1 チャンネルは冷覚と炎症性侵害性シグナルを伝える分子であるとされている。TRPA1 は小型の急進性神経細胞の末梢神経終末と中枢側の神経終末の両方に発現している。脊髄の膠様質 Substantia gelatinosa (SG) は侵害性信号の入力部位であるが、SG の神経細胞がどのような入力を受けるかは十分調べられていない。本研究では、ラット脊髄のスライス標本を用いて、TRPA1 チャンネルの活性化が SG 神経細胞の入力にどのような影響を与えるかをパッチクランプ法を用いて検討した。TRPA1 アゴニストである cinnamaldehyde により連続的興奮性シナプス電流 (EPSC barrage) が誘発された。cinnamaldehyde は抑制性電流には影響を与えず、シナプス後細胞にも影響を与えなかった。テトロドトキシン存在下で cinnamaldehyde は微小 EPSC の頻度を増加させたが振幅は変化しなかった。また cinnamaldehyde は C 線維の誘発 EPSCs を抑制した。これらの結果より、脊髄の TRPA1 は一次求心

性線維から垂直性細胞・放射性細胞への微小興奮性シナプス伝達を促進していることが明らかとなった。また中枢性の TRPA1 が、SG の神経細胞に 2 方向性の調節をしている可能性を示す。

Satake S et al. Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter mediating inhibition of GABA release from interneurons. *Eur J Neurosci* 32:1843-1853, 2010.

神経伝達物質は放出後シナプス間隙から拡散して近隣のシナプスに作用し、同じ神経細胞への他の入力をコントロールする。小脳登上線維から放出される興奮性神経伝達物質（おそらくグルタミン酸）は、バスケット細胞-プルキンエ細胞シナプスで GABA の放出を抑制することが示されている。本研究では、アミノ酸トランスポーターが登上線維伝達物質による抑制 (CF inhibition) を調節するかを検討した。プルキンエ細胞のトランスポーターである EAAT4 を薬理的にブロックすると、CF inhibition は顕著に増強し、一方、登上線維のテタヌス刺激によってグルタミン酸トランスポーターを長期増強させると CF inhibition は減弱した。電気生理学的測定をおこなったスライス標本で免疫染色を行ったところ、EAAT4 の発現レベルと CF inhibition の間に逆比例の関係があった。また小脳小葉の間でも CF inhibition に違いが見られ、EAAT4 の発現が少ない lobule III では CF inhibition が著明であり、EAAT4 の発現が多い lobule X では CF inhibition はほとんど見られなかった。これらの結果より、神経細胞に発現するグルタミン酸トランスポーターは、登上線維伝達物質の拡散を調節することによりプルキンエ細胞への抑制性入力を調節していることが明らかになった。

3.3 神経分化研究部門

吉村を中心とする研究グループでは、大脳皮質視覚野の神経回路特性とその経験依存的発達メカニズムの解析を行っている。本年度は *in vivo* 視覚生理実験を行うシステムを立ち上げ、大脳皮質視覚野ニューロンの視覚刺激に対する反応特性の解析を開始した。また、*in vitro* 脳切片標本にホールセルパッチクランプ法と光刺激法を適用した神経回路解析の引き続き実施している。その中で最も進展があった研究内容を以下に記す。

これまでに我々は、大脳皮質視覚野において興奮性結合がある 2/3 層錐体細胞ペアは、その周辺の興奮性細胞からの入力を高い頻度で共有することを見出し、非常に微細なスケールの神経回路網が視覚野内に存在することを報告した。この微小神経回路網の成熟には活動依存的メカニズムが関与するかを調べる目的で、発達期に両眼の眼瞼を縫合することにより形態視を遮断して飼育したラットの視覚野神経回路を解析した。両眼遮蔽した視覚野の 2/3 層錐体細胞ペアに興奮性神経結合がみられるかを調べたところ、正常な視覚体験を経たコントロール群とほぼ同様な確率で結合が検出され、結合強度にも有意な相違は見られなかった。しかしながら、この神経結合の有無にかかわらず、2/3 層錐体細胞ペアが周辺の興奮性ニューロンからの入力を共有することは稀であった。従って、個々のニューロン間の神経結合は両眼遮蔽した視覚野においても形成されるが、これらは微小神経回路網を構築するようには統合されていないと考えられ、微小神経回路網の形成には生後発達期の正常な視覚体験が重要であることが示唆された。両眼遮蔽した視覚野では、視覚刺激に対する反応選択性が低下することが報告されているの

で、この神経回路は視覚野ニューロンの反応選択性形成に関与する可能性が考えられる。

東島を中心とするグループは、体制が比較的単純な脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて、脊髄神経回路の発生機構および回路機能の解析を行っている。胚期、幼生期初期には、ゼブラフィッシュの体はほぼ透明である。この利点を生かし、蛍光タンパク質を特定のクラスの神経細胞に発現させ、それら神経細胞を生きのまま可視化することを研究手法の中心に据えて研究を進めている。また、近年開発された光遺伝学ツール（チャンネルロドプシンやハロロドプシンなど）も活用して神経回路の作動機構を調べている。

2010 年度は転写因子 Chx10 を発現する細胞の解析を中心に研究を行った。これまでの電気生理学的な解析により、脊髄 Chx10 細胞は遊泳行動時に同側の運動ニューロンにフェージックな興奮性入力をすることを明らかにしている。Chx10 細胞群の遊泳行動における役割をさらに解析するために、Chx10 発現細胞にチャンネルロドプシンを発現する魚を作製し、様々な領域に光照射を行った。その結果、後脳の後方部から脊髄の前方部にわたる領域において、光刺激により遊泳行動の誘発が可能であることが示された。特に後脳後半部は光刺激に最も強く反応した。また、カルシウムイメージングや電気生理学的解析により、後脳 Chx10 細胞が仮想遊泳行動時に活動することを明らかにした。この結果は、脊髄だけでなく、後脳後半部の Chx10 細胞群も遊泳行動に重要な役割を果たしていることを示唆している。

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

高次脳機能（顔認知など）に関連する脳反応、各種感覚や運動に関連する脳反応などを、各種ニューロイメージング手法（脳波、脳磁図、機能的MRI、近赤外線分光法、経頭蓋磁気刺激）を用いて研究している。2010年に発表した論文のうち代表的な2研究を紹介する。

(1) Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2010) Distinct differences in the pattern of hemodynamic response to happy and angry facial expressions in infants –A near-infrared spectroscopic study–. Neuroimage (in press).

他者の表情を読むことは、日常生活において対人コミュニケーションを円滑に行うためにとても重要である。今回は、乳児が日常接することの多い表情の中で、“笑顔”と“怒った顔”の脳反応をNIRSを用いて調べた。その結果、“笑顔”では、顔刺激の提示終了後でも脳反応の増加が継続していたのに対し、“怒った顔”では急速に脳反応が低下した（図1）。また、“笑顔”に対しては左側頭部、“怒った顔”では右側頭部で脳反応の増加が認められた（図2）。つまり、“笑顔”（ポジティブ表情）と“怒った顔”（ネガティブ表情）を、左右の別々の半球で処理していることが示された。“笑顔”は、他者に喜びの情報を伝えるため、脳の活動が継続して活動するが、一方で、“怒った顔”は、警告や危険を示す情報を伝え次に行動を移す必要があるため、脳の活動が急速に低下していくと考えられる。つまり、生後間もない乳児が、ポジティブ表情とネガティブ表情から読み取れる生物学的な意味を解釈し、その情報に応じて別々に処理している可能性が判明した。今回の研究は、赤ちゃんの脳内でポジティブ表情とネガティブ表情に反応する神経基盤を明らかにした世界で初めての研究である。なお本研究は、中央大学文学部との共同研究であり、毎日新聞、中日新聞などで研究内容が紹介された。

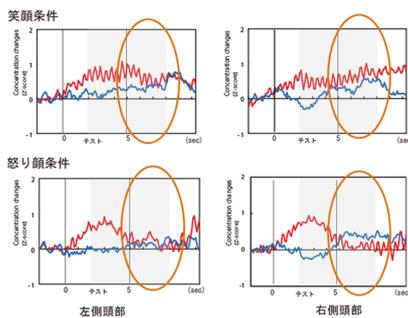


図1. 笑顔と怒った顔に対する時系列データ

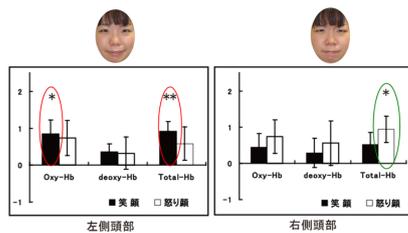


図2. 笑顔と怒った顔に対する左右側頭部での活動

(2) Inui K, Urakawa T, Otsuru N, Takeshima Y, Kakigi R

1. Non-linear lows of echoic memory and auditory change detection in humans (BMC Neuroscience 11:80, 2010).

2. Echoic memory of a single pure tone indexed by change-related brain activity (BMC Neuroscience 11:135, 2010)

感覚記憶と変化関連脳活動

脳波及び脳磁図を用いて聴覚感覚記憶の形成と減衰を検討した。図1に示すように音の変化は上側頭回に100ミリ秒付近頂点の特異的な変化関連活動を惹起する。変化の検出には現在と過去の状態の比較が必要であり、短期記憶が関与している。従ってこの変化関連活動を指標にすることで間接的に記憶状態を観察することができる。音変化の前に提示する基準音の長さを25ミリ秒から1000ミリ秒まで変化させたところ、変化関連活動の振幅は基準音の長さの対数に比例して増加した。基準音と変化音の間のブランクを1ミリ秒から1000ミリ秒まで変化させた場合、変化関連活動の振幅はブランクの長さに対数に比例して減少した。このことから、聴覚感覚記憶の形成と減衰はいずれも時間の対数で表現されることが示された。このような感覚記憶に基づく変化検出システムは、変化に対して迅速に対応するためのリアルタイムモニターであると考えられる。従来変化関連活動（ミスマッチ反応）は、繰り返し提示される基準音の中に時折逸脱音を混入させることで記録されてきた。しかしながらこのような手法はリアルタイムモニター概念とマッチしない。そこで次に、単一の純音提示が感覚記憶を形成し、その後続く逸脱音に変化関連活動を惹起するかどうかを検討した。結果は非常に明瞭な上側頭回の変化関連活動を示した。上側頭回は「変化」発生時に開くリアルタイム sensory gate であると考えられる。

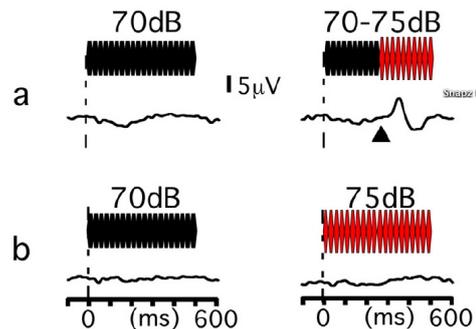


図3. 聴覚変化関連活動。a) 600msの基準音に対する脳反応（左）と、300msの基準音（70dB）の後に5dB大きい音が続く場合の脳反応（右）。三角は変化発生のタイミング。変化発生から約100ミリ秒後頂点の明瞭な変化関連活動が惹起される。一方70dBと75dBの音を交互に提示した場合（b）には変化活動はなく、この活動が突然の5dBの変化によるものであることがわかる。

4.2 生体システム研究部門

本研究部門は、脳をシステムとして捉え、大脳皮質・大脳基底核・小脳・脳幹などの脳領域がいかに協調して働くことによって随意運動を可能にしているのか、そのメカニズムや、これらの脳領域が障害された際に、どのような機構によって症状が発現するのかなどの病態生理を明らかにし、さらにはこのような運動障害の治療法を開発することを目指して、霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法、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研究を行っている。

2010年に発表した論文を紹介する。

Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31: 1402-1413.

Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci* 33: 285-297.

小脳と大脳基底核は視床 (thalamus) を介して大脳皮質に投射し、その活動を支えている。したがって、大脳皮質の特定の領域が、どのような小脳の領域あるいは大脳基底核の領域から入力を受けているのかは、重要な問題である。しかし、このような経路は多くのシナプスを介しているため、シナプスを超えない従来の標識物質を用いる方法で調べるには限界があった。狂犬病ウイルスが逆行性にシナプスを超えて感染する性質を利用して、標識物質として用いる方法が近年、注目を集めている。本論文は、マカク属サルを用い、運動の企図と実行に関係していると考えられる運動前野背側部の尾側領域 (F2 領域) に狂犬病ウイルスを注入し、経時的に逆行性に感染領域を調べることにより、F2 に投射している小脳領域、大脳基底核領域を調べようとしたものである。さらに F2 領域は、吻側部 (F2r) と尾側部 (F2c) では機能が異なり、F2r は運動を指示する

手がかり刺激に、F2c は左右どちらの手を使うかなど運動実行に近い情報を担っていることが解ってきているので、狂犬病ウイルスを F2r と F2c に打ち分けた。

F2r、F2c に狂犬病ウイルスを注入して3日後では、主に注入側とは反対側の小脳核のニューロンに標識が見られた。F2r 注入では、歯状核の尾腹側部に標識ニューロンが見つかったのに対し、F2c 注入後では歯状核の吻背側部に加え中位核、室頂核にも標識ニューロンが見つかった。注入後4日目では、小脳皮質外側部のプルキンエ細胞も標識されるようになった。F2r 注入では小脳半球 Crus I, II が、F2c 注入では Crus I, II の他に Crus III, VIII が標識された。これらの結果から、F2c は F2r に比べて広い小脳領域から入力を受けていること、F2c と F2r に出力を送っている小脳皮質と小脳核の領域は異なることが明らかになった。

一方、大脳基底核においては、F2r、F2c 注入後、1つシナプスを介した2次ニューロンが淡蒼球内節 (GPi) と黒質網様部 (SNr) に分布していた。F2c 注入では尾腹側の GPi ニューロンが標識されたのに対し、F2r 注入では吻尾側中央部で背側部のニューロンが標識された。SNr では、F2c、F2r 注入後、それぞれ SNr の尾側と吻側に標識されたニューロンが見つかった。3次ニューロンは、淡蒼球外節 (GPe)、視床下核 (STN)、線条体 (striatum) などに分布していた。F2c 注入では GPe の広い領域のニューロンが標識されたのに対し、F2r 注入では、GPe の吻側と背側の限られた領域のニューロンが標識された。STN でも F2c 注入では広い領域のニューロンが標識されたのに対し、F2r 注入では腹側の限られた領域のニューロンが標識された。線条体では、F2r、F2c 注入後、線条体ブリッジ領域とその周辺、および腹側線条体を含む広い領域に標識が見られた。これらの結果は、F2c と F2r に至る多シナプス性入力は、大脳基底核の出力部では分離しているが、入力部やその途中では、入り混じっていることを示しており、大脳基底核の入力部など初期の段階では、情報の収束・統合が行われていると考えられる (図参照)。

本研究は、京都大学霊長類研究所、玉川大学脳科学研究所との共同研究で行われた。

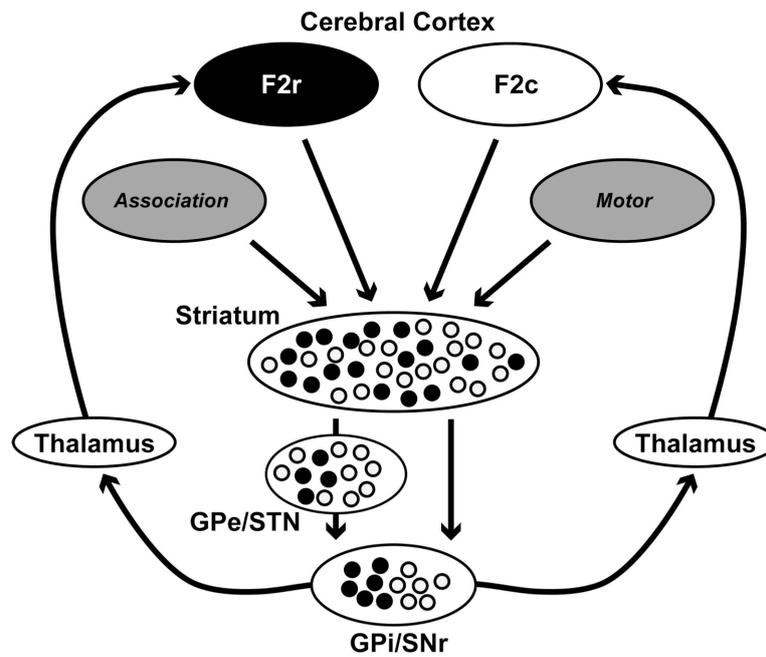


図 大脳基底核を巡る情報処理を示す模式図。

異なる大脳皮質からの情報は、大脳基底核の入力部や中継核では入り混じっている（情報の収束・統合が行われている）が、次第に出力部に近づくにしたがって分離し、それぞれ運動前野の F2r 領域、F2c 領域に至る。

Association, 前頭連合野；F2c, F2r, 運動前野背側部尾側領域のうち尾側部と吻側部；GPe, GPi, 淡蒼球外節、内節；Motor, 運動野；SNr, 黒質網様部；STN, 視床下核；Striatum, 線条体；Thalamus, 視床

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

1) 電位依存性カルシウムチャネルの細胞膜上分布

神経細胞の興奮性は細胞膜上に発現しているイオンチャネルにより制御されている。中でも電位依存性カルシウムチャネルは細胞の電氣的興奮とセカンドメッセンジャーの両方を調節する重要な分子である。今回我々は周期的な神経細胞活動に関与することが知られる T 型カルシウムチャネル $\alpha 1G$ サブユニットのマウス外側膝状体細胞膜上の分布を免疫電子顕微鏡法によって定量的に解析し、この分子が樹状突起細胞膜上に均一の密度で発現していることを見出した。これまで外側膝状体細胞の周期的活動には遠位樹状突起により多くのチャネルが発現していることが必要であると考えられていたが、今回の解析結果はこれまでの予想を覆すものであった。

2) 海馬における長期増強現象とグルタミン酸受容体の密度変化

シナプス伝達の長期的な機能変化を定量的に調べるため SDS 凍結割断レプリカ標識法 (SDS-FRL) により神経伝達物質受容体の局在を個々のシナプスレベルで解析した。長期増強現象では、シナプス内 AMPA 受容体密度が増加する事が明らかとなった。また、シナプスが形成される樹状突起スパインとシナプスのサイズ及び受容体局在との関係を解析し、シナプス機能の増強に伴いスパインの形態変化と受容体増加及びシナプス面積増加が短時間で起きることを確認した。現在、より生理的な刺激条件下でのシナプス内グルタミン酸受容体密度がどの様に変化するかを検討しており、受容体密度調節の生理的意義を解析している。

3) 細胞間隙を拡散する伝達物質動態が定める信号伝達特性の解明

神経細胞の間隙を拡散する伝達物質動態を理解しない限り、ミクロン単位の狭い空間においてミリ秒単位で制御される信号の受け渡し過程の全貌はつかめない。本研究では、網膜から外側膝状体へのシナプスに注目し、超博切片像からシナプス構造の三次元再構築を行い、SDS-FRL で受容体の分布を解析し、数理的シミュ

レーションと電気生理学的に記録される信号伝達特性を照らし合わせる手法を採った。実験の結果、このシナプスは、伝達物質が除去されにくい構造を取っており、溢れ出た伝達物質は近隣のシナプスに影響を与え、受容体の脱感作を亢進することが明らかになった。網膜で発生した活動電位の全てが外側膝状体でリレーされるわけではなく、特徴的なフィルタリングが施される過程に、シナプスの微細形態が関わっていることが示された。

4) 細胞接着因子の自閉症関連変異とシナプス機能

細胞接着因子 Neurologin は、シナプス後終末に局在し、シナプス前終末に局在する Neurexin と結合することにより、シナプス形成及び機能獲得に寄与していると考えられている。これらの遺伝子異常が自閉症の患者から見つかっていることから、Neurologin/Neurexin が自閉症の病態と関係している可能性がある。我々は、Neurologin 遺伝子変異のうち、細胞外に局在するもの (R451C) と細胞内に局在するもの (R704C) を有するノックインマウスをそれぞれ作成し、シナプス機能を比較検討した。これらのマウスの海馬において、R451C 変異では興奮性シナプス機能の亢進が見られたのに対し、R704C 変異では興奮性シナプス機能の低下が見られるという、正反対の結果が得られた。今後、これらの違いが自閉症関連行動に及ぼす影響を調べていく。

5) 海馬シナプスの左右非対称性

マウスの海馬錐体細胞のシナプスにおいて、左側から入力するシナプスと右側から入力するシナプスの間でシナプスの大きさや形が異なること、グルタミン酸受容体サブユニット NR2B や GluR1 の密度が非対称性を持つことを見出した。また分離脳マウスモデルを使って Barnes maze を行ったところ、右側の海馬を主に使うマウスは左側の海馬を主に使うマウスに比べて空間学習能が優れていることが明らかになった。今後は海馬シナプスの左右差と行動の関係を調べる。

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、これまでに大脳皮質の投射・介在ニューロンを、軸索投射・発火・物質発現のパターンから分類してきた。現在は、これまで同定してきた基本的構成ニューロン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標として、ニューロン・局所回路・大脳システムをつなげることを目標にしている。ニューロン種や局所回路結合にある、階層性やサブネットワークの実体を明らかにしたいと考えている。今年度は、(1) 介在ニューロンのセロトニンによる活動修飾、(2) 新皮質 GABA 作働性ニューロンの階層的構成の解析を行った。

1. ラット前頭皮質局所電場電位と FS 細胞のセロトニンによる活動修飾

統合失調症や鬱病などの精神疾患では、前頭皮質セロトニン系の異常が考えられている。これらの疾患では前頭皮質の電気的同期活動変化も報告されているが、セロトニンの皮質振動系における役割はよくわかっていない。麻酔したラットで背側縫線核を電気刺激すると、徐波 UP の時間が長くなり、強い刺激を与えると脱同期化した。新皮質に発現する主要なセロトニン受容体である 2A タイプ拮抗薬の全身的投与で、局所電場電位の徐波・ガンマ波ともに減弱したのに対して、1A タイプの拮抗薬ではガンマ波の増強が見られた。新皮質の GABA 作働性ニューロンの主要なサブタイプである FS 細胞は皮質ガンマ波と同期して発火することが報告されており、その生成に深く関与すると考えられている。背側縫線核刺激によって一部の FS 細胞で見られる抑制は 1A タイプの拮抗薬によって減少した。一方、1A タイプ拮抗薬によるガンマ振動増強に対応して、この振動と FS 細胞発火との同期が強くなることがみられた。セロトニン 1A、2A 受容体の mRNA 発

現を FS 細胞に対応するパルブアルブミン陽性細胞で調べると、両受容体ともに一部のパルブアルブミン細胞に見られたが、1A、2A 受容体の両方を発現するパルブアルブミン細胞は少なかった。一方、錐体細胞では発現する 2C 受容体は殆どみられなかった。これらから、徐波生成がセロトニン 2A 受容体に依存することや、ガンマ振動がパルブアルブミン FS 細胞の 1A、2A 受容体を介して調節される可能性が明らかになった。

2. 新皮質 GABA 作働性ニューロンの階層的構成

新皮質 GABA 作働性細胞は極めて多様であるが、私たちは、(1) その多くがカルシウム結合蛋白質のパルブアルブミン、カルレチニン、ペプチドのソマトスタチン、VIP、コレシストキニン、アクチン結合蛋白質のアルファアクチニン 2 の内、少なくとも一つを発現し、(2) それらの発現様式と形態・発火特性の間に相関が見られ、(3) これらの性質の違いを基に皮質局所回路における機能的サブタイプが同定できると考えている。しかし、新皮質ニューロン研究者の間では、GABA 細胞が限られた数の特徴的なニューロンクラスに分けられるのか、生理的・形態的に連続分化した極めて多様なニューロン群からできているのかについて未だに議論されている。皮質 GABA 細胞には、上記の基本的マーカーの他に、ニューロペプチド Y、CRF、サブスタンス P 受容体、一酸化窒素合成酵素が発現する。本研究では、新皮質 GABA 細胞の構成やその中の階層性を更に理解するために、これらのマーカーと 6 種の基本的マーカーとの関係や、マーカー発現と形態的特性との関連を調べた。その結果は、新皮質 GABA 細胞は限られた数の基本的クラスからできており、その中が更に階層的に組織化されており、それぞれの化学的サブタイプは形態的・生理的に固有な分化をしている考えを支持した。

5.3 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、社会能力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。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、自己と他者との関係（社会的認知）にかかわる神経基盤を明らかにする。

本年は、2 個体 fMRI 同時計測を用いた共同注意の神経基盤解明に重点を置いて研究した。共同注意は、2 者間において、第三者（物）への注意を共有することを指し、コミュニケーションにおいて基本的な役割をはたすと考えられており、限られた注意やワーキングメモリにもかかわらず、生後 6-12 ヶ月ではやくも出現し、その不在は自閉症の早期兆候とされる。新生児模倣の存在を考慮すると、共同注意において、生得的な「共鳴」システムの存在が予想される。その神経基盤を明らかにするために、2 台の MRI を用いて視線による共同注意課題遂行中の脳活動を計測した。その結果、共同注意に伴うアイコンタクトによって、右前頭前野の神経活動に同期が観察された (Saito et al. 2010)。さらに、voxel based morphometry 手法を用いて、自閉症を含む広汎性発達障害患者群において、右前頭前野と右島皮質の体積減少のみられることを明らかにした (Kosaka et al, 2010) (いずれも福井大学との共同研究)。2 個体 fMRI 同時計測をさらに進展させるため、3T 装置 2 台から構成される同時計測用 MRI システムを生理研研究棟地階に導入し、実験を開始している。

文献

Saito DN, Tanabe HC, Izuma K, Hayashi MJ, Morito Y, Komeda H, Uchiyama H, Kosaka H, Okazawa H, Fujibayashi Y, Sadato N (2010) "Stay tuned": inter-individual neural synchronization during mutual gaze and joint attention. *Front Integr Neurosci* 4:127.

Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Saito DN, Uchiyama H, Morita T, Kikuchi M, Mizukami K, Okazawa H, Sadato N, Wada Y (2010) Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage* 50:1357-1363.

メディアで目にするような有名な場所と、日常生活を送る個人的に親近な場所とでは、心的表象は異なると考えられる。前者は主に典型的な写真や意味の情報で表象されているのに対し、後者では実際にそこで経験した自伝的出来事との関係が深いと考えられる。この心的表象の違いの神経基盤を明らかにするために fMRI 実験を行った。25 名の健常被験者に個人的に親近な場所、有名な場所、未知の場所の風景写真を 2 回づつ提示し、場所の既知未知判断中の脳活動を測定した。

有名な場所の認知の際には主に左半球外側が賦活し、個人的に親近な場所の認知の際には両側大脳半球内外側広範に賦活が見られた。2 条件を直接比較すると、有名な場所の認知の際には右側頭頭頂接合部及び頭頂葉内側に有意な活動両の差が見られた。一方 adaptation は有名な場所の認知の際には主に左角回に、個人的に親近な場所の認知の際には右側頭葉内側に見られた。以上の結果から 1) 個人的に親近な場所と有名な場所とでは脳メカニズム的にも異なる形で表象されていること、2) 個人的に親近な場所の表象は右側頭頭頂接合部及び頭頂葉内側の関与で特徴付けられること、3) 場所の既知未知判断に必要な、場所選択的な情報のコードは、有名な場所については左角回で、個人的に親近な場所については右側頭葉内側で、行われていることが示唆された。

Sugiura M, Mano Y, Sasaki A, Sadato N (2011) Beyond the memory mechanism: person-selective and nonselective processes in recognition of personally familiar faces. *J Cogn Neurosci* 23:699-715.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

当部門では、手指の巧緻運動と眼球のサッケード運動を制御する神経回路機構とその部分的損傷後の機能代償機構について研究を行っている。特に前者については、マカクザルを用いて、皮質脊髄路と脊髄介在ニューロン系の機能について、後者については中脳上丘の局所神経回路をスライス標本を用いて解析するとともに、一次視覚野を一側性に損傷した覚醒マカクザルを用いて、「盲視」の神経機構の解明を目的とする研究を行っている。さらに「神経回路機能の操作」によって神経回路機能の因果律を実証する研究パラダイムを探求している。ひとつはブレインマシンインタフェース (BMI) の開発に関連する情報の decoding であり、もうひとつはウィルスベクターを用いて霊長類の脳に発現する遺伝子を操作し、高次脳機能を実現する神経回路機構を解明する研究である。

以下に 2010 年発表した主要な発表論文の概要を記す。

1. Ikeda T, Yoshida M, Isa T (2010) Lesion of primary visual cortex in monkey impairs the inhibitory but not the facilitatory cueing effect on saccade. *J Cogn Neurosci*, Early Access, Online (doi:10.1162/jocn.2010.21529).

眼球のサッケード運動は、直前に外界で起こったことの履歴に強く影響を受ける。刺激を受けた直後にはその場所に対する反応が強化されるが、一定時間の後（通常数百ミリ秒以降）には反対に反応が抑制される。こうした強化と抑制には中脳の上丘が重要な役割を果たすとされているが、上丘に対する網膜からの直接的な視覚入力（皮質下視覚経路）と一次視覚野を介する

間接的な視覚入力（皮質視覚経路）のそれぞれがどのような機能を果たしているのかは明らかになっていない。このことを明らかにするために我々は、皮質視覚経路を選択的に損傷したサルを用いて研究を行い、皮質視覚経路損傷下においては抑制的な調節が阻害される一方で、強化的な調節は残存することが明らかにすることができた。これにより、皮質下視覚経路は強化的な調節に、皮質視覚経路は抑制的な調節に、それぞれ関与していることが明らかになった。

2. Tsuboi F, Nishimura Y, Yoshino-Saito K, Isa T (2010) Neuronal mechanism of mirror movements caused by dysfunction of the motor cortex. *Eur J Neurosci* 32: 1397-1406.

脳梗塞などの後にしばしば、片側の手を動かそうとすると反対側の手も不随意的に動いてしまう鏡像運動 (mirror movement) が観察される。この神経機構を解明することは臨床治療指針を検討するためにも重要である。我々はサルの一次運動や手指支配領域を一側性にムシモルによって機能阻害することによって反対側の手を動かそうとする際に同側の手も動いてしまう mirror movement を再現性良く観察できることを見出した。さらに今度は反対側の一次運動野をムシモルで機能阻害すると mirror movement は消失することが明らかになった。以上の結果から、上位中枢から両側性に運動野に運動指令は投射するが、一側性に運動野が機能阻害されることで反対側に対する抑制が低下することで反対側の運動野の活動が亢進し mirror movement を生じさせることが明らかになった。

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期における神経回路機能の再編成機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年度は主に以下の2項目を中心に研究を推進した。

1. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察
2. 抑制性神経回路機能の発達および障害による変化。特に、GABA およびグリシン作動性回路の発達・再編成に関する制御因子とその機序。さらに細胞内 Cl^- イオン調節機構に関する研究

1. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察

これまでに、高出力近赤外線超短パルスレーザーを利用した多光子励起法を生体に適用して、各種細胞に蛍光蛋白質が発現している遺伝子改変マウスにおいて、大脳表面から1 mm以上の深部の大脳皮質全層にわたる全体像および1 μm 以下の微細構造のイメージング法を確立するとともに、2ヶ月以上の長期間にわたる繰り返し観察を可能とした。また、本年度新たに、子宮内電気穿孔法を用いて脳内の目的とする細胞に種々の遺伝子を導入する手法を確立した。これらの技術を利用して、本年は1) 脳梗塞により障害された脳微小血管血流の変動とその制御 (Br J Pharmacol 2010)、2) シナプス構造のリモデリングの解析による障害の対側脳領域での障害代償機構について、既に報告した続報として、機能回復とシナプス再編の時間的な詳細な対応 (Neurosci Lett, in press)、について明らかにした。さらに現在、3) 未熟期における大脳 GABA ニューロンの細胞移動の観察とそのメカニズムについて、未熟期の大脳皮質 GABA ニューロンの移動が多方向性であること、この時期にあける神経細胞の特徴である GABA による脱分極を薬理的に阻害すると、その移動速度が減少すること、未熟期の生体イメージングを用いて明らかにした。4) 慢性疼痛時における大脳皮質体性感覚野の痛覚情報伝達様式の短期的および長期的変化、また、シナプスの再編と痛覚過敏発生の時間的な対応、5) ニューロンとミクログリアの相互作用、について生体内で観察しており、これらについて今後順次論文として発表していく予定である。

2. 抑制性神経回路の発達および障害における変化

音源定位に係わる聴覚中継路核である外側上オリーブ核には、同側内耳からの情報がグルタミン酸作動性として入力し、対側内耳からの情報は未熟期には GABA 作動性として入力する。この反対側からの入力では、発達に伴って、神経伝達物質が GABA からグリシンへと変化する。まず、この神経伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチングのメカニズムの解明のため、本年度は培養細胞を用いたモデル実験を行った。海馬培養細胞で GABA 性シナプスからグリシンが放出されるためには、60 mM 程度の高濃度のグリシンが必要であったが、GABA 合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を阻害することによって必要なグリシン量が減少することから、GAD による GABA の産生がシナプス小胞へのグリシンの取り込みを阻害していることが示唆された。外側上オリーブ核への神経入力が正常に発達するためには、内耳由来の自発活動が重要であるが、この自発活動を修飾している候補としてノルアドレナリンに注目し、ノルアドレナリンが未熟期外側上オリーブ核に入力する興奮性・抑制性シナプス前神経終末部の α_2 受容体を介して、伝達物質の放出を抑制していること、この α_2 受容体機能は発達とともに漸減することを見出した。現在、 α_2 受容体が幼若期に存在する生理学的意義を検討している。さらに、シナプス後細胞において GABA 作動性シナプス応答が抑制性であるために重要な役割を果たしているカリウムクロール共役担体 (KCC2、神経細胞内 Cl^- イオンくみ出し分子) の機能制御修飾に関する研究の中で、KCC2 が局所麻酔薬であるリドカインによって抑制されることを発見した (Brain Res 2010)。

国内外との共同研究では、インスリンによる GABA_A 受容体の細胞膜への発現制御に PRIP と呼ばれる蛋白質が必要であり、このインスリンの作用に Akt シグナル伝達系が関与していること (J Biol Chem 2010)、PRIP をノックアウトすることにより小脳顆粒細胞の GABA_A 受容体のサブユニット構成が変化すること (J Neurochem 2010)、新奇フラボノイド誘導体がシナプス性 GABA_A 受容体だけでなくシナプス外 GABA_A 受容体を増強することを明らかにした (Br J Pharmacol, in press)。

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

当研究部門では、生体恒常性維持に関わる代謝調節機能に焦点を当て研究を行っている。本年度は以下の項目について研究を推進した。

1. 新規肝臓分泌タンパク質 Selenoprotein P によるインスリン抵抗性発現機構

ヒト肝臓から血中に分泌され、糖尿病の重症度と良く相関する新規タンパク質 Selenoprotein P (Sep P) を発見した。さらに、Sep P が肝臓の AMPK 活性を低下させ、インスリン感受性を低下させることを明らかにした。Sep P のように肝臓から分泌されインスリン作用を調節する分子はこれまで知られておらず、Sep P は “Hepatokine” という新規カテゴリーに含まれる分子として注目されている。(Misu H, Cell Metab 12:483-495, 2010; 金沢大学との共同研究)

2. マクロファージ遊走因子 CXCL14 による摂食調節作用

CXCL14 は CXC ケモカインファミリーに属し、マ

クロファージ遊走因子として知られている。また、CXCL14 は脳にも発現している。しかし、その機能は不明である。今回、CXCL14 遺伝子をノックアウトすると、様々な遺伝的肥満マウスの肥満を著しく改善することを見出した。摂食行動を調べたところ、新規環境下において容易に摂食量が低下することを見出した。また、摂食促進ペプチドである NPY 及び AgRP の発現が視床下部において低下していることも見出した。(Tanegashima K, PLoS ONE 5:e10321; 東京都臨床医学総合研究所との共同研究)

3. 視床下部 Sirt1 による摂食調節作用

Sirt1 は脱アセチル化酵素であり、近年、寿命調節などに関与することが明らかにされている。今回、視床下部の Sirt1 が、摂食促進ペプチド発現ニューロンを調節することによって摂食を調節することを明らかにした。(Sasaki T, Endocrinology 151:2556-2566; 群馬大学との共同研究)

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

遺伝子改変動物作製室では、ラットにおける遺伝子改変技術の革新、遺伝子改変マウスを用いた脳機能解析を推進すると同時に、これら発生工学技術の提供も行っている。さらに、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。これまでにトランスジェニック (Tg) 動物の作製効率改善や ES 細胞、精原細胞株の樹立を試みるとともに、核移植や顕微授精など、実験小動物における発生工学技術の高度化に取り組んできた。以下に 2010 年に発表した論文 8 編のうち代表的な 1 編を紹介する。

Hirabayashi M, Kato M, Kobayashi T, Sanb M, Yagi T, Hochi S, Nakauchi M (2010) Establishment of rat embryonic stem cell lines that can participate into germline chimerae at high efficiency. *Mol Reprod Dev* 77:94.

遺伝子ターゲティングによるゲノム改変ラット個体の作製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が、従来からのマウスでの手法をラットに適用しても ES 細胞株を樹立することは困難だった。しかし、3 種類のインヒビターセットを添加した培養液を用いることによりラット ES 細胞株が樹立できると報告された (Cell 135; 2008)。本実験では CAG/venus トランスジェニック

(Tg) ラット由来の胚盤胞から ES 細胞株を樹立することを試みた。CAG/venus-Tg ラット由来の 4.5 日目胚盤胞 9 個から酸性タイロド処理により透明帯を除去し、FGF レセプターインヒビター、MEK 活性化インヒビター、GSK3 インヒビター、およびラット LIF を含む N2B27 培地とともにマイトマイシン処理マウス繊維芽細胞上に播種した。7 日後に増殖した ICM を単離し、ガラスキャピラリーで数個の小塊にばらしてさらに 7 日間培養した。0.05% トリプシン処理を経て増殖コロニーを数回継代し、3 ラインのアルカリフォスファターゼ陽性 ES 細胞株を樹立した。In vivo での多分化能を調べるため F344/Jcl-rnu/rnu ラットの皮下に ES 細胞 2.5×10^5 個を移植したところ、5 週間後に肝・消化管 (内胚葉)、骨・軟骨・筋肉 (中胚葉)、神経組織・上皮 (外胚葉) を含むテラトーマの形成が確認できた。Crlj:WI および Crlj:WI と DA/Slc の F1 由来の 4.5 日目胚腔内に継代 6~8 代目の ES 細胞 10 個を顕微注入し、偽妊娠雌の子宮角に移植することによりキメラの作製を試みた。その結果、すべての E15.5 胎仔で venus 遺伝子の発現が確認でき (22/22; 100%)、出産産仔におけるキメラ率も極めて高かった (9/11~17/17; 82~100%)。これらの 2 ラインの ES 細胞由来のキメラ個体は、後代検定により生殖系列に寄与することを確認した。

7.2 行動様式解析室

行動様式解析室では、各種遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで精神疾患様行動を示すマウスを同定し、そのマウスの脳を解析することによって遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現系を明らかにすることを目指している。遺伝子改変マウスの行動レベルでの表現型を解析することにより、遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現系を明らかにしていくことを大きな目標としている。2010 年には 8 系統の遺伝子改変マウスに対して、網羅的行動テストバッテリーによる解析を行ったのに加え、13 系統の遺伝子改変マウスについても複数の行動テストによる解析

を行っている。個別の遺伝子改変マウスについての行動解析のほか、これまでに遺伝子改変マウス等の表現型解析を行う際にコントロールマウスとして使われた 2,000 匹以上におよぶ野生型マウスの行動データを解析することで得られた結果についても論文に発表した。以下にその内容を紹介する。

Matsuo N, Takao K, Nakanishi K, Yamasaki N, Tanda K, Miyakawa T (2010) Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. *Front Behav Neurosci* 4:29.

遺伝子改変マウスのバックグラウンド系統として

よく使われる C57BL/6 の 3 種類の亜系統 C57BL/6J、C57BL/6N そして C57BL/6C について行動特性を比較した。実験条件を厳しく統制した通常のスケールでの行動解析に加え、各種遺伝子改変マウスの行動解析で用いられた野生型のコントロールマウスのデータをまとめて再解析することでこれらの 3 つの亜系統のマ

ウスがどのような行動特性の違いがあるかを検討した。活動性や運動能力、不安様行動、プレパルス抑制、うつ様行動、作業記憶などで亜系統間に有意な違いが認められた。亜系統間の遺伝的な違いはごくわずかであるが、その違いが行動特性に大きく影響することが明らかとなった。

7.3 代謝生理解析室

今年度より新たに発足した代謝生理解析室では、遺伝子改変動物及び様々な病態生理学的状況に置ける実験動物の代謝、神経活動を、in vivo において解析し、標的遺伝子、タンパク質の機能を明らかにすることを目的とする。同室では、遺伝子改変動物作製室あるいは各研究者が作成、保有する遺伝子改変動物などを用いて以下の項目を計測する。

1. 運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動などの神経活動の計測
2. 自由行動下における脳内特定部位での神経伝達物質の分泌計測

3. フラビン及びヘモグロビン由来の内因性シグナルを利用した脳領域活動と膜電位感受性色素を用いた回路活動のイメージング
4. 自由行動下における摂食, エネルギー消費の計測
5. 自由行動下における体温, 脈拍数, 血圧の計測
6. 自由行動下における脳波測定

これらの解析については、計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」として平成 23 年度より公募を開始する。当面、マウスを中心に解析を行う予定である。

8 脳機能計測・支援センター

8.1 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(本館 2F)から構成される。

超高压電子顕微鏡室では、これまで30年間教室を運営してきた有井達夫准教授が昨年度をもって定年退職したため、新しく着任した村田和義准教授がこれを引き継いだ。新体制では、これまで行われてきた超高压電子顕微鏡の維持管理のために必要な基礎データの集積、共同利用実験を支援する各種装置の開発、ならびに3次元画像解析法の開発を引き続き進めることに加えて、生物学的な課題を設定し実験を行っている。

その一つは、筋肉の興奮収縮連関に関与するトライアドジャンクションの3次元構造解析である。これまでにこのT管膜にある電位依存性カルシウムチャネルの構造を電顕の単粒子解析の手法で明らかにした。現在はこれとカルシウムリリースチャネルが機械的に相互作用するトライアドジャンクション本体の構造解析をめざしている。現在、ウサギ骨格筋から構造を保ったトライアド膜の抽出に成功しており、今後はこのイメージをより高いコントラストで撮影することが課題である。この研究により、興奮収縮連関における構造的基盤が確立され、これをもとに創薬などの研究開発が進むと期待される。

2番目の課題は、超高压電子顕微鏡による細胞一個丸

ごとの構造解析である。このモデル試料として酵母を用い、酵母の三次元内部構造を1回のトモグラムデータから明らかにすることをめざす。本年度は、この下準備として酵母の培養系を立ち上げ、培養した酵母を一平面に並べて固定する方法を千葉大の山口正規准教授の指導を受けて確立した。そして、これより作製された電顕試料を超高压電子顕微鏡で観察した。無染色の氷包埋試料では、十分なコントラストが得られず、内部の液包が確認できる程度であった。一方、急速凍結置換により樹脂に包埋した試料では、核をはじめミトコンドリアまで確認できた。今後さらに、像コントラストを上げること、細胞内部構造のセグメンテーション法を検討していく。この酵母でのデータの蓄積がその他の細胞の内部構造を3次元的に解析する時に応用できると期待される。

組織培養標本室では、古家園子助教が、小腸絨毛上皮下線維芽細胞における substance-P 受容体 (NK1 受容体) の発現時期について形態的、生理的に検討を行った。小腸絨毛上皮下線維芽細胞は腸管絨毛におけるメカノセンサーの1つであり、substance-P neuron(知覚神経) および non-substance-P neuron とシナプス様構造を形成する特殊な細胞である。この細胞における NK1 受容体発現の生理的意義を検討中である。

8.2 生体機能情報解析室

「意志システム」や「運動システム」の中枢神経機構を解明することを目指してサルの大脳皮質フィールド電位を研究しており、その一環として前頭葉シータ波活動についての解析を行った。ヒトの前頭葉周辺で観察されるシータ波は Frontal midline theta (Fm シータ) 波と呼ばれ、「注意集中」を要求される状況下でしばしば観察される。その発生領域や発生メカニズムなどの生理学的な基盤の解明が望まれるところであるが、ヒトで侵襲的な実験を行うことは極めて困難である。この難点を克服するために、当研究室ではサルにおける Fm シータ波のモデルの作成を試みた。その結果、自発性運動課題を行うサルの前頭前野(9野)と前帯状

野(32野)の大脳皮質フィールド電位に認められる特徴的なシータ波は、その周波数分布、空間分布、出現状況の類似性から、ヒトの Fm シータ波に相同と考えると矛盾ないことを見出した(Tsujimoto et al. 2006)。しかしこの解釈が妥当であるかどうかは、さらに多くの状況で確認する必要がある。そのために別の運動課題(予告-命令刺激課題)においてサルの Fm シータ波モデルの妥当性を検証した。この課題には、予告刺激に対する注意、運動の準備、時間測定、結果の評価など、色々な注意負荷因子が含まれている。実験の結果、これらの多種多様な原因による注意負荷の増減と9野と32野のシータ波の振幅の増減が相応していることを

確認し、モデルが妥当で首尾一貫していることを実証できた (Tsujimoto et al. 2010)。サルはこの皮質領域は、以前に報告した「やる気」に関連して局所脳血流変化を示す大脳皮質領域 (Tsujimoto et al. 2000) とよく一致し、この皮質領域が「注意」や「意志」のシステ

ムに関係していることを示唆する。現在はこのサルのモデルを用いて、シータ周波数領域での皮質間相互作用（皮質間結合の強度や情報の流れの方向性など）についての研究を進行中である。

8.3 多光子顕微鏡室

多光子顕微鏡室では、現在 2 台の正立顕微鏡と 1 台の倒立顕微鏡に多光子励起システムを組み込んだ下記を一括管理しており、所内外の共同研究を推進している。多光子励起顕微鏡を購入および購入を予定している大学や研究機関から、その管理・機器の選定における相談を年間 10 件以上受けた。また、2 光子励起法の実際の生物応用に関して、来所を伴う相談も 20 件以上うけ、実際の実験を見学して頂くとともに、各研究目的に対して技術的なアドバイスを行っている。

2 光子顕微鏡室として、今年度は脳内血管・血流のイメージングの技術確立を行い、大～小血管における血流の広範囲同時観察および血流定量的解析法による、血管作薬の評価法の確立を行った (Marumo et al. Br J Pharm 2010)。また、昨年度末に正立顕微鏡に導入したツインレーザーシステムの調整・高度化を行った。これにより、2 波長の励起光による組織内微細構造

の観察が可能となった。さらに、観察と操作の同時試行を目指して、光感受性化合物の 2 光子励起による組織内でのピンポイント領域における活性化技術の構築をおこない、現在 caged glutamate などの各種 caged 化合物の組織内での活性制御技術の構築を行っている。

問題点として、多光子励起法を用いたイメージングや操作の精度・効率の心臓部機器である 4 台の高出力フェムト秒パルスレーザーのなかで、初期に導入したものは 5 年を経過し、さらに、共同研究などによる使用時間が 1 万時間を超え、生物用同システムに組み込んだフェムト秒パルスレーザーとして世界も最も使用時間が長い。そのため、2 ヶ月毎にレーザー内部の調整を試みているが次第に出力レーザーパワーが落ちてきている。近々、コア部品の取り替えなど大規模な修理等が必要になることが予想される。また、根本知已前准教授の後任人事を行っている。

8.4 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設で、透過型および走査型電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、生物試料作製機器、画像処理装置などが装備され、試料作製から観察、画像処理、作画までの一連の工程が一度に行えるようになっている。現在、明大寺分室には透過型電子顕微鏡が 2 台、走査型電子顕微鏡が 1 台、共焦点レーザー顕微鏡 (正立) が 1 台ある。山手分室には透過型電子顕微鏡が 7 台 (施設所有のものが 2 台) 稼働しており、研究目的に応じて利用できるようになっている。

本施設は、両研究所の超微形態解析の中心として多くの研究者に利用され、脳科学をはじめとする最先端の研究成果を挙げている。以下に本年度における成果の一端を記す。

1) 電位依存性カルシウムチャネルの細胞膜上分布
Parajuli LK, Fukazawa Y, Watanabe M, Shigemoto

R (2010) Subcellular distribution of $\alpha 1G$ subunit of T-type calcium channel in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol.* 518:4362-74.

神経細胞の興奮性は細胞膜上に発現している電位依存性カルシウムチャネルにより制御されている。この中でも周期的な神経細胞活動に関与することが知られる T 型カルシウムチャネル $\alpha 1G$ サブユニットの外側膝状体細胞膜上の分布を凍結切断免疫標識法によって定量的に解析したところ、 $\alpha 1G$ は樹状突起細胞膜上に均一の密度で発現していた。これまで外側膝状体細胞の周期的活動には遠位樹状突起により多くのチャネルが発現していることが必要であると考えられていたが、今回の解析結果はこれまでの予想を覆すものであった。

2) 海馬錐体細胞の GABAA 受容体分布
Kasugai Y, Swinny JD, Roberts JDB, Dalezios Y, Fukazawa Y, Sieghart W, Shigemoto R, Somogyi P

(2010) Quantitative localisation of synaptic and extrasynaptic GABA_A receptor subunits on hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabelling. *Eur J Neurosci* 32:1868-88.

哺乳類の中樞神経系において、抑制性信号は主に GABA_A 受容体を介して行われる。凍結切断免疫標識法を利用し、海馬 CA1 領域の細胞体上に発現する

GABA_A 受容体 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 3$ サブユニットの分布を定量的に解析したところ、シナプス内における各サブユニットの標識密度はシナプス外領域の約 80 倍であり、細胞体表面上の約 40% がシナプスに集中していることが明らかとなった。またほとんどのシナプスにおいてこれらのサブユニットは共局在していることが示された。

第 V 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

A. 英文原著

1. Matsushita S, Nakata H, Kubo Y, Tateyama M (2010) Ligand-induced rearrangements of the GABA_B receptor revealed by fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem* 285:10291-10299.
2. Ishii H, Nakajo K, Yanagawa Y, Kubo Y (2010) Identification and characterization of Cs⁺-permeable K⁺ channel current in mouse cerebellar Purkinje cells in lobules 9 and 10 evoked by molecular layer stimulation. *Eur J Neurosci* 32:736-748.
3. Nakane Y, Ikegami K, Ono H, Yamamoto N, Yoshida S, Hirunagi K, Ebihara S, Kubo Y, Yoshimura T (2010) A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:15264-15268.
4. Nakajo K, Ulbrich M, Kubo Y, Isacoff E (2010) Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:18862-18867.
5. Nagatomo K, Ishii H, Yamamoto T, Nakajo K, Kubo Y (2010) The Met268Pro mutation of mouse TRPA1 changes the effect of caffeine from activation to suppression. *Biophys J* 99:3609-3618.

D. 研究関係著作

1. 久保義弘, 立山充博 (2010) G 蛋白質共役受容体の構造変化の全反射照明下 FRET 法による解析. 医学の歩み “G 蛋白質共役受容体研究” (飯利太郎編) 233:699-703.
2. 久保義弘, 藤原祐一郎, Batu Keceli, 中條浩一 (2010) ATP 受容体チャネル P2X₂ の構造と機能の状況依存的変化. *Brain and Nerve* 62:1323-1329.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. Murakami S, Ohki-Hamazaki H, Watanabe K, Ikenaka K, Ono K (2010) Netrin 1 provides a chemoattractive cue for the ventral migration of GnRH neurons in the chick forebrain. *J Comp Neurol* 518:2019-2034.
2. Shimono C, Manabe R, Yamada T, Fukuda S, Kawai J, Furutani Y, Tsutsui K, Ikenaka K, Hayashizaki Y, Sekiguchi K (2010) Identification and characterization of nCLP2, a novel Clq family protein expressed in the central nervous system. *J Biochem* 147:565-579.
3. Tanaka KF, Ahmari SE, Leonardo ED, Richardson-Jones JW, Budreck EC, Scheiffele P, Sugio S, Inamura N, Ikenaka K, Hen R (2010) FAST (Flexible Accelerated STOP TetO-knockin): a versatile and efficient new gene modulating system. *Biol Psychiatry* 67:770-773.
4. Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, Kusunoki S, Matsushita T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, Kira J (2010) Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 288:54-62.
5. Espinosa-Jeffrey A, Hitoshi S, Zhao P, Awosika O, Agbo C, Olanian E, Garcia J, Valera R, Thomassian A, Chang-Wei R, Yamaguchi M, de Vellis J, Ikenaka K (2010) Functional central nervous system myelin repair in an adult mouse model of demyelination caused by proteolipid protein overexpression.

J Neurosci Res 88:1682-1694.

6. Bao GM, Tanaka K, Ikenaka K, Fukase K (2010) Probe design and synthesis of Gal β (1 \rightarrow 3)[NeuAc α (2 \rightarrow 6)]GlcNAc β (1 \rightarrow 2)Man motif of N-glycan. *Bioorg Med Chem* 18:3760-3766.
7. Gotoh H, Ono K, Takebayashi H, Harada H, Nakamura H, Ikenaka K (2010) Genetically-defined lineage tracing of Nkx2.2-expressing cells in chick spinal cord. *Dev Biol* (in press).
8. Sun W, Kim WR, Chun SK, Kim TW, Kim H, Ono K, Takebayashi H, Ikenaka K, Oppenheim R (2010) Evidence for the spontaneous production but massive programmed cell death of new neurons in the subcallaosal zone of the postnatal mouse brain. *Eur J Neurosci* (in press).
9. Ma J, Tanaka KF, Shimizu T, Bernard CCA, Kakita A, Takahashi H, Pfeiffer SE, Ikenaka K (2010) Microglial cystatin F expression is a sensitive indicator for ongoing demyelination with concurrent remyelination. *J Neurosci Res* (in press).

D. 研究関係著作

1. 田中謙二, 池中一裕 (2010) 白質の可塑性と疾患との関わり. *実験医学* 28:194-199.
2. 清水崇弘, 杉尾翔太, 池中一裕 (2010) 分子マーカーの基礎と臨床. *Clinical Neuroscience* (in press).

1.3 ナノ形態生理研究部門

A. 英文原著

1. Shigematsu H, Sokabe T, Danev R, Tominaga M, Nagayama K (2010) A 3.5-nm Structure of rat TRPV4 Cation Channel Revealed by Zernike Phase-contrast cryo-EM. *J Biol Chem* 285:11210-11218.
2. Loukanov AR, Kamasawa N, Danev R, Shigemoto R, Nagayama K (2010) Immunolocalization of Multiple Membrane Proteins on a Carbon Replica with STEM and EDX. *Ultramicroscopy* 110:306-374.
3. Danev R, Kanamaru S, Marko M, Nagayama K (2010) Zernike Phase Contrast Cryo-Electron Tomography. *J Struct Biol* 171:174-181.
4. Hosogi N, Shigematsu H, Terashima H, Homma M, Nagayama K (2011) Zernike phase contrast cryo-electron tomography of sodium-driven flagellar hook-basal bodies from *Vibrio Alginolyticus*. *J Struct Biol* 173:67-76.
5. Rochat R H, Liu X, Murata K, Nagayama K, Rixon F, Chiu W (2011) Seeing the Genome Packaging Apparatus in Herpes Simplex Virus type I (HSV-1) B-capsids. *J Virology* 85:1871-1874.
6. Qi B, Narita T, Satoh K, Guo M-Y, Katsumata-Kato O, Murakami M, Fujita-Yoshigaki J, Sugiya H (2010) Characteristics of neurokinin A-induced salivary fluid secretion in perfused rat submandibular gland. *Arch Oral Biol* 55:737-744.
7. Seo Y, Satoh K, Watanabe K, Morita H, Takamata A, Ogino T, Murakami M (2010) Mn-bicine: A low affinity chelate for manganese ion enhanced MRI. *Magn Reson Med* (in press).

C. 英文総説 (査読有り)

1. Nagayama K, Danev R, Shigematsu H, Hosogi N, Fukuda Y, Nitta K, Kaneko Y (2010) Phase Contrast Enhancement with Phase Plates in Biological Electron Microscopy. *Microscopy Today* 18(4):10-13.
2. Danev R, Nagayama K (2010) Phase Plates for Transmission Electron Microscopy. *Methods Enzymol* 481:343-369.

D. 研究関係著作

1. 村上政隆 (2010) 実験 MRS のための周辺技術: 臓器灌流法と生理学モニター. “磁気共鳴スペクトルの医学応用—基礎から臨床まで—” (成瀬昭二 編), インナービジョン, 東京, 第 2 章 5 節 (in press).

E. その他

1. 永山國昭 (2010) 量子・分子・遺伝子. 別冊数理科学「多彩な量子の世界」, サイエンス社.
2. 永山國昭 (2010) 物理っておもしろい—物理学と整合的世界. パリティ (丸善) 4 月号 45.
3. 村上政隆, 山岸俊一 (2010) 生理研アーカイブスの構築. “大学共同利用機関の歴史とアーカイブス 2009” (松岡啓介 編), 総合研究大学院大学 葉山高等研究センター, pp 105-110.
4. 村上政隆, 山岸俊一 (2010) 生理学研究所の設立 「10 年の歩み」 から見た準備と発足 1958-1977. “大学共同利用機関の歴史とアーカイブス 2009” (松岡啓介 編), 総合研究大学院大学 葉山高等研究センター, pp 261-315.
5. 永山國昭 (2011) 生物物理学の 50 年とこれから —特集「日本初の生物物理学」に寄せて. 生物物理 (in press).

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

A. 英文原著

1. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, Fukata M (2010) Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:3799-3804.
2. Shmueli A, Segal M, Sapir T, Tsutsumi R, Noritake J, Bar A, Sapoznik S, Fukata Y, Orr Y, Fukata M, Reiner O (2010) Ndel1 palmitoylation: a new mean to regulate cytoplasmic dynein activity. *EMBO J* 29:107-119.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Fukata Y, Fukata M (2010) Protein palmitoylation in neuronal development and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 11:161-175.

D. 研究関係著作

1. 横井紀彦, 深田正紀, 深田優子 (2010) シナプス伝達修飾分子 LGI1 の機能異常による“てんかん”発症. *Medical Bio* 7:40-47.
2. 岩永剛, 深田正紀, 深田優子 (2010) LGI1 が仲介するタンパク質複合体の破綻はシナプス伝達異常とてんかんを引き起こす. *細胞工学* 29:594-595.

2.2 機能協関研究部門

A. 英文原著

1. Subramanyam M, Takahashi N, Hasegawa Y, Mohri T, Okada Y (2010) Inhibition of a protein kinase Akt1 by apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK1) is involved in apoptotic inhibition of regulatory volume increase. *J Biol Chem* 285:6109-6117.
2. James AF, Sabirov RZ, Okada Y (2010) Clustering of protein kinase A-dependent CFTR chloride chan-

- nels in the sarcolemma of guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 391:841-845.
3. Ohbuchi T, Sato K, Suzuki H, Okada Y, Dayanithi G, Murphy D, Ueta Y (2010) Acid-sensing ion channels in rat hypothalamic vasopressin neurons of the supraoptic nucleus. *J Physiol* 588:2147-2162.
 4. Inoue H, Takahashi N, Okada Y, Konishi M (2010) Volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel in white adipocytes from normal and diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C900-C909.
 5. Kurbannazarova RSh, Okada Y, Merzlyak PG, Tashmukhamedov BA, Sabirov RZ (2010) Characteristics of anion channel of intermediate conductance activated at the membrane of thymocytes under hypoosmotic stress. *Uzbekistan Biol J* 3:3-7 (in Russian).
 6. Koizumi A, Takayasu M, Takayasu H (2010) Asymmetric inhibitory connections enhance directional selectivity in a three-layer simulation model of retinal networks. *J Integr Neurosci* 9:337-350.
 7. Moritoh S, Tanaka KF, Jouhou H, Ikenaka K, Koizumi A (2010) Organotypic tissue culture of adult rodent retina followed by particle-mediated acute gene transfer in vitro. *PLoS One* 5:e12917. doi: 1371/journal.pone.0012917
 8. Sato K, Numata T, Saito T, Ueta Y, Okada Y (2010) V2 receptor-mediated autocrine role of somatodendritic release of AVP in rat vasopressin neurons under hypoosmotic conditions. *Sci Signal* (in press).

2.3 細胞生理研究部門

参照

A. 英文原著

1. Uchida K, Shiuchi T, Inada H, Minokoshi Y, Tominaga M (2010) Metabolic adaptation of mice in a cool environment. *Pflüger Archiv Eur J Physiol* 459:765-774.
2. Shibasaki K, Murayama N, Ono K, Ishizaki Y, Tominaga M (2010) TRPV2 enhances axon outgrowth through its activation by membrane stretch in developing sensory and motor neurons. *J Neurosci* 30:4601-4612.
3. Fujita F, Azuma T, Tajiri M, Okamoto H, Sano M, Tominaga M (2010) Significance of hair-dye base-induced sensory irritation. *Int J Cosmet Sci* 32:217-224.
4. Kawaguchi H, Yamanaka A, Uchida K, Shibasaki K, Sokabe T, Maruyama Y, Yanagawa Y, Murakami S, Tominaga M (2010) Activation of polycystic kidney disease-2-like 1 (PKD2L1)/PKD1L3 complex by acid in mouse taste cells. *J Biol Chem* 285:17277-17281.
5. Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Yonemura S, Mizuno A, Tominaga M (2010) The TRPV4 channel contributes to intercellular junction formation in keratinocytes. *J Biol Chem* 285:18749-18758.
6. Kohno K, Sokabe T, Tominaga M, Kadowaki T (2010) Honey bee thermal/chemical sensor, AmHsTRPA, reveals neofunctionalization and loss of Transient Receptor Potential channel genes. *J Neurosci* 30:12219-12229.
7. Yamanaka A, Tabuchi S, Tsunematsu T, Fukazawa Y, Tominaga M (2010) Direct interaction between orexin neurons activates these neurons through the OX2R. *J Neurosci* 30:12642-12652.
8. Mihara H, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, Tominaga M (2010) Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through NO production in mice. *J Neurosci* 30:16536-16544.

C. 英文総説 (査読有り)

1. Yamanaka A, Tsunematsu T (2010) New approaches for the study of orexin function. *J. Neuroen-*

ocrinol. 22: 818-824.

D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2010) 侵害刺激受容に関わる transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 及び transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の活性化, 制御メカニズム. 薬学雑誌 130:289-294.
2. 富永真琴 (2010) TRP チャネルを介した温度受容の分子機構. アレルギーと神経ペプチド 6:39-46.
3. 曾我部隆彰, 富永真琴 (2010) 膀胱伸展を感知する TRPV4 チャネル. 医学のあゆみ 233:497.
4. 富永真琴 (2010) 酸味受容のメカニズム - オフ応答を司る分子と生物学的意義 -. 化学と生物 48:419-423.
5. 富永真琴 (2010) TRP チャネルとバリア機能. アレルギー・免疫 17:53-59.
6. 富永真琴 (2010) 温度受容の分子機構. “からだと温度の事典” (彼末一之 編), 朝倉書店, pp 19-22.
7. 鈴木喜郎 (2010) カルシウム恒常性維持を担う TRP チャネル. 腎と透析 69:359-362.

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著

1. Yasuda M, Banno T, Komatsu H (2010) Color selectivity of neurons in the posterior inferior temporal cortex of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 20:1630-1646.
2. Yokoi I, Komatsu H (2010) Cortico-geniculate feedback linking the visual fields surrounding the blind spot in the cat. *Exp Brain Res* 202:247-251.
3. Ogawa T, Komatsu H (2010) Differential temporal storage capacity in the baseline activity of neurons in macaque frontal eye field and area V4. *J Neurophysiol* 103:2433-2445.
4. Yokoi I, Komatsu H (2010) Putative pyramidal neurons and interneurons in the monkey parietal cortex make different contributions to the performance of a visual grouping task. *J Neurophysiol* 104:1603-1611.
5. Banno T, Ichinohe N, Rockland K, Komatsu H (2010) Reciprocal connectivity of identified color-processing modules in the monkey inferior temporal cortex. *Cereb Cortex* doi:10.1093/cercor/bhq211.
6. Ito M, Goda N (2010) Mechanisms underlying the representation of angles embedded within contour stimuli in area V2 of macaque monkeys. *Eur J Neurosci* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Conway BR, Chatterjee S, Field GD, Horwitz GD, Johnson EN, Koida K, Mancuso K (2010) Advances in color science: from retina to behavior. *J. Neurosci* 30:14955-14963.

D. 研究関係著作

1. 鯉田孝和, 小松英彦 (2010) サル下側頭皮質 (TE 野) の色選択性ニューロンの応答特性と認知コントロールによる影響. *日本神経回路学会誌* 17(3):93-100.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Yamamoto J, Furuse S, Katafuchi T, Imoto K, Iwamoto

- Y, Yoshimura M (2010) Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord. *Mol Pain* 6:38.
2. Uta D, Furue H, Pickering A.E, Rashid M.H, Mizuguchi-Takase H, Katafuchi T, Imoto K, Yoshimura M (2010) TRPA1-expressing primary afferents synapse with a morphologically identified subclass of substantia gelatinosa neurons in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 31:1960-1973.
 3. Georgiev KS, Furue H, Baba H, Kohno T (2010) Xenon inhibits excitatory but not inhibitory transmission in rat spinal cord dorsal horn neurons. *Mol Pain* 6:25.
 4. Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M (2010) Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol* 104:271-279.
 5. Grossman AW, Aldridge GM, Lee KJ, Zeman MK, Jun CS, Azam HS, Ariei T, Imoto K, Greenough WT, Rhyu IJ (2010) Developmental characteristics of dendritic spines in the dentate gyrus of Fmr1 knockout mice. *Brain Res* 1355:221-227.
 6. Satake S, Song S-Y, Konishi S, Imoto K (2010) Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter mediating inhibition of GABA release from interneurons. *Eur J Neurosci* 32:1843-1853.
 7. Nagumo Y, Takeuchi Y, Imoto K, Miyata M (2010) Synapse- and subtype-specific modulation of synaptic transmission by nicotinic acetylcholine receptor in the ventrobasal thalamus. *Neurosci Res* (in press).

D. 研究関係著作

1. 古江秀昌, 杉山大介 (2010) 生理学の立場から光学異性体の末梢神経 (後根神経節細胞) への作用の違い. “レボブピバカインの基礎と臨床” (浅田章, 西川精宣編), 克誠堂出版, 東京, pp 51-64.
2. 古江秀昌, 歌大介 (2010) 局所麻酔薬光学異性体の痛覚伝達選択的な遮断効果 —基礎生理学的な検討—. *日本臨床麻酔学会誌* 30:535-544.

3.3 神経分化研究部門

A. 英文原著

1. Wada H, Ghysen A, Satou C, Higashijima S, Kawakami K, Hamaguchi S, Sakaizumi M (2010) Dermal morphogenesis controls lateral line patterning during postembryonic development of teleost fish. *Devel Biol* 340:583-594.
2. Kani S, Bae Y-K, Shimizu T, Tanabe K, Satou C, Parsons M, Scott E, Baier H, Higashijima S, Hibi M (2010) Proneural gene-linked neurogenesis in zebrafish cerebellum. *Devel Biol* 343:1-17.
3. Tsutsui H, Higashijima S, Miyawaki A, Okamura Y (2010) Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. *J Physiol* 588:2017-2021.
4. Nakamura S, Kobayashi K, Nishimura T, Higashijima S, Tanaka M (2010) Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka. *Science* 328:1561-1563.
5. Agetsuma M, Aizawa H, Aoki T, Nakayama R, Takahoko M, Goto M, Sassa T, Amo R, Shiraki T, Kawakami K, Hosoya T, Higashijima S, Okamoto H (2010) The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nat Neurosci* 13:1354-1356.
6. Kinkhabwala A, Riley M, Koyama M, Monen J, Satou C, Kimura Y, Higashijima S, Fetcho JR (2010) A structural and functional ground plan for neurons in the hindbrain of zebrafish. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).
7. Koyama M, Kinkhabwala A, Satou C, Higashijima S, Fetcho JR (2010) Mapping a sensory-motor

network onto a structural and functional ground plan in the hindbrain. Proc Natl Acad Sci USA (in press).

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

A. 英文原著

1. Honda Y, Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Kojima S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2010) How do infants perceive scrambled face? : A near-infrared spectroscopic study. *Brain Res* 1308:137-146.
2. Sakamoto K, Nakata H, Inui K, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R, Romani GL (2010) A difference exists in somatosensory processing between the anterior and posterior parts of the tongue. *Neurosci Res* 66:173-179.
3. Nakagawa K, Fushimi T, Hashizume A, Kakigi R, Kurisu K, Yuge L (2010) A magnetoencephalography study of sensorimotor activity differences during unilateral and bilateral forearm movements. *Int J Rehabil Res* 33:254-260.
4. Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF, Kakigi R (2010) The effect of smoking on pain-related evoked potentials. *Brain Res* 1313:185-191.
5. Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Takeshima Y, Kakigi R (2010) Assessing A-delta fiber function with lidocaine using intra-epidermal electrical stimulation. *J Pain* 11:621-627.
6. Urakawa T, Inui K, Yamashiro K, Kakigi R (2010) Cortical dynamics of the visual change detection process. *Psychophysiology* 47:905-912.
7. Urakawa T, Inui K, Yamashiro K, Tanaka E, Kakigi R (2010) Cortical dynamics of visual change detection based on sensory memory. *Neuroimage* 52:302-308.
8. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2010) Characteristics of No-go P300 component during somatosensory Go/No-go paradigms. *Neurosci Lett* 478:124-127.
9. Inui K, Urakawa T, Yamashiro K, Otsuru N, Nishihara M, Takeshima Y, Keceli S, Kakigi R (2010) Non-linear laws of echoic memory and auditory change detection in humans. *BMC Neurosci* 11:80.
10. Matsuyoshi D, Ikeda T, Sawamoto N, Kakigi R, Fukuyama H, Osaka N (2010) Task-irrelevant memory load induces inattentive blindness without temporo-parietal suppression. *Neuropsychologia* 48:3094-3101.
11. Ichikawa H, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2010) Infant brain activity while viewing facial movement of point-light displays as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS). *Neurosci Lett* 482:90-94.
12. Inui K, Urakawa T, Yamashiro K, Otsuru N, Takeshima Y, Nishihara M, Motomura E, Kida T, Kakigi R (2010) Echoic memory of a single pure tone indexed by change-related brain activity. *BMC Neurosci* 11:135.
13. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2010) Effects of inter-stimulus interval on somatosensory Go/No-go ERPs. *Neuroreport* 21:1040-1044.
14. Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Kakigi R (2010) Effect of mastication on human brain activity. *Anti-Aging Med* 17:153-160.
15. Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Kakigi R (2010) Somatosensory processing of the tongue in humans. *Front Integr Physiol* 1:136.
16. Yamashiro K, Inui K, Otsuru N, Kakigi R (2010) Change-related responses in the human auditory

cortex: An MEG study. *Psychophysiology* (in press).

17. Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2010) Distinct differences in the pattern of hemodynamic response to happy and angry facial expressions in infants –A near-Infrared Spectroscopic study–. *Neuroimage* (in press).
18. Miki K, Watanabe S, Teruya M, Takeshima Y, Urakawa T, Hirai M, Honda Y, Kakigi R (2010) The development of the perception of facial emotional change examined using ERPs. *Clin Neurophysiol* (in press).
19. Noguchi Y, Shimojo S, Kakigi R, Hoshiyama M (2010) An integration of color and motion information in visual scene analyses. *Psychol Sci* (in press).
20. Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Honda Y, Kakigi R (2010) I know this face: Neural activity during the mother's face perception in 7- to 8-month-old infants as investigated by near-infrared spectroscopy. *Early Hum Dev* (in press).
21. Akiyama LF, Yamashiro K, Inui K, Kakigi R (2010) Automatic cortical responses to sound movement: a magnetoencephalography study. *Neurosci Lett* (in press).
22. Kida T, Tanaka E, Takeshima Y, Kakigi R (2010) Neural representation of feature synergy. *Neuroimage* (in press).
23. Kida T, Inui K, Tanaka E, Kakigi R (2010) Dynamics of within-, inter- and cross-modal attentional modulation. *J Neurophysiol* (in press).
24. Urakawa T, Inui K, Kakigi R (2010) Effects of stimulus field size and coherence of visual motion on cortical responses in humans: an MEG study. *Neurosci Lett* (in press).
25. Urakawa T, Kaneoke Y, Kakigi R (2010) Optimum stimulus size for the human brain to respond to motion: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol* (in press).
26. Okamoto H, Teismann H, Kakigi R, Pantev C (2011) Broadened population-level frequency tuning in human auditory cortex of portable music player users. *PLoS ONE* (in press).
27. Miki K, Takeshima Y, Watanabe S, Honda Y, Kakigi R (2010) Effects of inverting contour and features on processing for static and dynamic face perception: an MEG study. *Brain Res* (in press).

D. 研究関係著作

1. 柿木隆介, 三木研作, 本多結城子, 田中絵実 (2010) 脳波と脳磁図を用いた顔認知の研究 Investigation of face perception in humans using electroencephalography and magnetoencephalography. *日本顔学会誌* 10(1):5-11.
2. 柿木隆介 (2010) 大脳機能局在はここまで分かった 側頭葉 側頭葉底部 (顔認知). *Clinical Neuroscience* 28(10):1144-1146.
3. 柿木隆介 (2010) ヒトの痛みと痒みの脳内認知機能 腎・透析ガイド～学術セミナーレポート～ (第21回東海透析技術交流会定例総会 スプリングセミナー). *医薬の門* 50 (4):62-65.
4. 望月秀紀, 柿木隆介 (2010) 痒みの認知機構 特集 痒みのメカニズム アップデート. *アレルギー免疫* 17(9):16-21.
5. 金桶吉起 (2010) 視覚性運動検出機構に関する諸問題. *臨床神経生理学* 38(2):89-94.
6. 乾幸二, 柿木隆介 (2010) 「痛覚失念」, 「二点識別覚」などの体性感覚性高次脳機能障害について知りたいのですが. *高次脳機能障害 Q&A. Modern Physician* 30(1):117-120.
7. 柿木隆介, 望月秀紀 (2010) 痛みと痒みの脳内認知機構. *慢性疼痛* 29(1):7-12.
8. 柿木隆介, 三木研作, 本多結城子, 田中絵実, 仲渡江美 (2010) 脳波と脳磁図を用いた顔認知の研究. “ノンバーバルコミュニケーションと脳—自己と他者をつなぐもの” (岩田誠・河村満 編), 医学書院, 東京, pp 23-35.

9. 柿木隆介 (2010) 顔の脳科学. “ノンバーバルコミュニケーションと脳—自己と他者をつなぐもの” (岩田誠, 河村満 編), 医学書院, 東京, pp 19-22.
10. 柿木隆介 (2010) 顔認知のメカニズムと学習効果. “脳科学と学習・教育” (小泉英明 編), 明石書店, 東京, pp 133-148.
11. Kakigi R, Forss N (2010) MEG an introduction to methods. “Somatosensory and Motor Function” (Eds. Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R) , Oxford University Press, UK, pp 300-345.

E. その他

1. 柿木隆介 (2010) かゆみを抑える裏技. “雑学読本 NHK ためしてガッテン 14” (NHK 科学・環境番組部編), NHK 出版, p.61.
2. 柿木隆介 (2010) 脳科学的に脳が活性化する! 勉強やスポーツの前にガムをかむと効率アップ. ボンメル シィ! スクール (Benesse Corporation) 11月号 p.19.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31:1402-1413.
2. Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci* (in press).

D. 研究関係著作

1. 知見聡美, 南部篤 (2010) モデルマウスの神経活動からジストニアの病態を考察する. *実験医学* 28(5):661-666.

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

A. 英文原著

1. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M (2010) Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. *Science* 328:363-8.
2. Parajuli LK, Fukazawa Y, Watanabe M, Shigemoto R (2010) Subcellular distribution of α 1G subunit of T-type calcium channel in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol* 518:4362-4374.
3. Dong Y, Fukazawa Y, Wang W, Kamasawa N, Shigemoto R (2010) Differential postsynaptic compartments in the laterocapsular division of the central nucleus of amygdala for afferents from the parabrachial nucleus and the basolateral nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 518:4771-4791.
4. Kasugai Y, Swinny JD, Roberts JDB, Dalezios Y, Fukazawa Y, Sieghart W, Shigemoto R, Somogyi P (2010) Quantitative localisation of synaptic and extrasynaptic GABA_A receptor subunits on hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabelling. *Eur J Neurosci* 32:1868-1888.

5. Atherton JF, Kitano K, Baufreton J, Fan K, Wokosin D, Tkatch T, Shigemoto R, Surmeier DJ, Bevan MD (2010) Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 30:16025-16040.
6. Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, Eguchi M, Yamaguchi S, Miyakawa T, Hirase H, Shigemoto R (2010) Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice, Hippocampus (in press: Epub Nov 10, 2010).
7. Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, Guzman JN, Mercer JN, Lewis AS, Goldberg AB, Tkatch T, Shigemoto R, Fleming SM, Chetkovich DM, Osten P, Kita H, Surmeier DJ (2010) HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* (in press: Epub Nov 14, 2010).

5.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y (2010) Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *J Neurosci* 30:2211-2222.
2. Kubota Y, Shigematsu N, Karube F, Sekigawa A, Kato S, Yamaguchi N, Hirai Y, Morishima M, Kawaguchi Y (2010) Selective coexpression of multiple chemical markers defines discrete populations of neocortical GABAergic neurons. *Cereb Cortex* (in press).

E. その他

1. 川口泰雄 (2009) 急がば回れ. 内藤財団時報 第 85 号 pp 47.

5.3 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. Anme T, Shinohara R, Sugisawa Y, Tong L, Tanaka E, Watanabe T, Onda Y, Kawashima Y, Hirano M, Tomisaki E, Mochizuki Y, Morita K, Gan-Yadam A, Yato Y, Yamakawa N; Japan Children's Study Group* (2010) Interaction Rating Scale (IRS) as an evidence-based practical index of children's social skills and parenting. *J Epidemiol* 20(Suppl 2):S419-426.
2. Aramaki Y, Osu R, Sadato N (2010) Resource-demanding versus cost-effective bimanual interaction in the brain. *Exp Brain Res* 203(2):407-418.
3. Chiao JY, Harada T, Komeda H, Li Z, Mano Y, Saito D, Parrish TB, Sadato N, Iidaka T (2010) Dynamic cultural influences on neural representations of the self. *J Cogn Neurosci* 22(1):1-11.
4. Chiao JY, Hariri AR, Harada T, Mano Y, Sadato N, Parrish TB, Iidaka T (2010) Theory and methods in cultural neuroscience. *Soc Cogn Affect Neurosci* 5(2-3):356-361.
5. Iidaka T, Saito DN, Komeda H, Mano Y, Kanayama N, Osumi T, Ozaki N, Sadato N (2010) Transient neural activation in human amygdala involved in aversive conditioning of face and voice. *J Cogn Neurosci* 22(9):2074-2085.
6. Izuma K, Saito DN, Sadato N (2010) Processing of the Incentive for Social Approval in the Ventral Striatum during Charitable Donation. *J Cogn Neurosci* 22(4):621-631.
7. Izuma K, Saito DN, Sadato N (2010) The roles of the medial prefrontal cortex and striatum in repu-

- tation processing. *Soc Neurosci* 5(2):133-147.
8. Kitada R, Dijkerman HC, Soo G, Lederman SJ (2010) Representing human hands haptically or visually from first-person versus third-person perspectives. *Perception* 39(2):236-254.
 9. Kitada R, Johnsrude IS, Kochiyama T, Lederman SJ (2010) Brain networks involved in haptic and visual identification of facial expressions of emotion: an fMRI study. *Neuroimage* 49(2):1677-1689.
 10. Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Saito DN, Uchiyama H, Morita T, Kikuchi M, Mizukami K, Okazawa H, Sadato N, Wada Y (2010) Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage* 50(4):1357-1363.
 11. Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M (2010) Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during internal operation of visuospatial information. *Neuroimage* 49(1):1108-1115.
 12. Saito DN, Tanabe HC, Izuma K, Hayashi MJ, Morito Y, Komeda H, Uchiyama H, Kosaka H, Okazawa H, Fujibayashi Y, Sadato N (2010) "Stay tuned": inter-individual neural synchronization during mutual gaze and joint attention. *Front Integr Neurosci* 4:127.
 13. Shinohara R, Sugisawa Y, Tong L, Tanaka E, Watanabe T, Onda Y, Kawashima Y, Hirano M, Tomisaki E, Mochizuki Y, Morita K, Amarsanaa GY, Yato Y, Yamakawa N, Anme T, ; Japan Children's Study Group* (2010) The trajectory of children's social competence from 18 months to 30 months of age and their mother's attitude towards the praise. *J Epidemiol* 20(Suppl 2):S441-446.
 14. Sugiura M, Mano Y, Sasaki A, Sadato N. Beyond the Memory Mechanism: Person-selective and Nonselective Processes in Recognition of Personally Familiar Faces. *J Cogn Neurosci* 23(3):699-715.
 15. Tanabe HC, Sakai T, Morito Y, Kochiyama T, Sadato N (2010) Neural Correlates and Effective Connectivity of Subjective Colors during the Benham's Top Illusion: A Functional MRI Study. *Cereb Cortex* 21(1):124-133.
 16. Tanaka S, Honda M, Hanakawa T, Cohen LG (2010) Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules. *Cereb Cortex* 20(9):2114-2121.
 17. Yamagata Z, Maeda T, Anme T, Sadato N; Japan Children's Study Group* (2010) Overview of the Japan Children's Study 2004-2009; cohort study of early childhood development. *J Epidemiol* 20(Suppl 2):S397-403.
 18. Yanaka HT, Saito DN, Uchiyama Y, Sadato N (2010) Neural substrates of phasic alertness: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res* 68(1):51-58.
 19. Yato Y, Tanaka D, Shinohara R, Sugisawa Y, Tanaka E, Tong L, Yamakawa N, Anme T, Kawai M, Maeda T; Japan Children's Study Group* (2010) Infant responses to maternal still face at 9 months predict social abilities at 18 months. *J Epidemiol* 20(Suppl 2):S435-440.
 20. Izuma K, Matsumoto M, Murayama K, Samejima K, Sadato N, Matsumoto K (2010) Neural correlates of cognitive dissonance and choice-induced preference change. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(51):22014-22019.
 21. Koeda T, Seki A, Uchiyama H, Sadato N (2010) Dyslexia: Advances in clinical and imaging studies. *Brain Dev* (in press).
 22. Pawluk D, Kitada R, Abramowicz A, Hamilton C, Lederman SJ (2010) 'Figure/Ground Segmentation via a Haptic Glance: Attributing Initial Discrete Finger Contacts to Objects or their Supporting Surfaces' *IEEE Transactions on Haptics* (in press).
 23. Iidaka T, Harada T, Sadato N (2010) Forming a negative impression of another person correlates with

activation in medial prefrontal cortex and amygdala. Soc Cong Affect Neurosci (in press).

*Japan Children's Study Group includes Sadato N.

B. 和文原著

1. 笠原和美, 田中悟志, 渡邊克巳, 花川隆, 本田学 (2010) 複数日連続した経頭蓋直流電気刺激により電極直下の皮膚に発赤を生じた2例. 臨床神経生理学 (in press).

D. 研究関係著作

1. 田邊宏樹, 定藤規弘 (2010) MRIを用いた脳機能イメージング研究. 実験医学 28:12-15.
2. 吉原一文 (2010) Functional Somatic Syndromeと身体表現性障害との鑑別およびその病態評価. 日本疲労学会会誌 5(2):15-21.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Higo N, Sato A, Yamamoto T, Nishimura Y, Oishi T, Murata Y, Onoe H, Yoshino-Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T, Kojima T (2010) SPP1 is selectively expressed in corticospinal neurons of the macaque sensorimotor cortex. *J Comp Neurol* 518:2633-2644.
2. Ikeda T, Yoshida M, Isa T (2010) Lesion of Primary Visual Cortex in Monkey Impairs the Inhibitory but Not the Facilitatory Cueing Effect on Saccade. *J Cogn Neurosci* doi:10.1162/jocn.2010.21529.
3. Umeda T, Takahashi M, Isa K, Isa T (2010) Formation of descending pathways mediating cortical command to ipsilateral forelimb motoneurons in neonatally hemidecorticated rats. *J Neurophysiol* 104:1707-1716.
4. Tsuboi F, Nishimura Y, Yoshino-Saito K, Isa T (2010) Neuronal mechanism of mirror movements caused by dysfunction of the motor cortex. *Eur J Neurosci* 32:1397-1406.
5. Perfiliev S, Isa T, Johnels B, Steg G, Wessberg J (2010) Reflexive limb selection and control of reach direction to moving targets in cats, monkeys and humans. *J Neurophysiol* 104:2423-2432.
6. Phongphanphanee P, Mizuno F, Lee PH, Yanagawa Y, Isa T, Hall WC (2010) A circuit model for saccadic suppression in the superior colliculus. *J Neurosci* (in press).
7. Yoshino-Saito K, Nishimura Y, Oishi T, Isa T (2010) Quantitative inter-segmental and inter-laminar comparison of corticospinal projection from the forelimb area of primary motor cortex of macaque monkeys. *Neurosci* 171:1164-1179.
8. Sooksawate T, Isa K, Behan M, Yanagawa Y, Isa T (2010) Organization of GABAergic inhibition in the motor output layer of the superior colliculus. *Eur J Neurosci* doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07535.x.
9. Yamamoto T, Higo N, Sato A, Nishimura Y, Oishi T, Murata Y, Yoshino-Saito K, Isa T, Kojima T (2010) SPP1 expression in voluntary spinal motor neurons of the macaque monkey. *Neurosci Res* (in press; E-pub 2010 Oct 8).
10. Takei T, Seki K (2010) Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys. *J Neurosci* 30:17041-17050.

C. 英文総説 (査読有り)

1. Kaneda K, Isa T (2010) Superior Colliculus. "Handbook of Brain Microcircuits" (eds. Shepherd GM, Grillner S), Oxford Univ Press, pp311-316.
2. Nishimura Y, Isa T (2010) Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. *Exp Neurol*, Special Issue "Plasticity after spinal cord injury" (in press).

D. 研究関係著作

1. 加藤利佳子, 伊佐正 (2010) 眼球サッケード運動制御系の概要. *Clinical Neuroscience* 28:24-27.
2. 西村幸男, 伊佐正 (2010) 機能修復の生理学—脊髄損傷後の運動機能回復における大脳皮質・皮質下での機能代償機構. *Clinical Neuroscience* 28:1088-1089.

E. その他

1. 伊佐正, 大隅典子, 高橋良輔 (2010) 精神・神経疾患の統合的理解—神経系の階層性を超えて (概論). *実験医学 (増刊号)* 28(5):16-19.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, Kusunoki S, Matsushita T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, Kira J. (2010) Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by *Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 288(1-2):54-62.
2. Inada H, Maejima T, Nakahata Y, Yamaguchi J, Nabekura J, Ishibashi H (2010) Endocannabinoids contribute to metabotropic glutamate receptor-mediated inhibition of GABA release onto hippocampal CA3 pyramidal neurons in an isolated neuron/bouton preparation. *Neuroscience*. 165(4):1377-1389.
3. Ebisuno Y, Katagiri K, Katakai T, Ueda Y, Nemoto T, Inada H, Nabekura J, Okada T, Kannagi R, Tanaka T, Miyasaka M, Hogg N, Kinashi T (2010) Rap1 controls lymphocyte adhesion cascade and interstitial migration within lymph nodes in RAPL-dependent and -independent manners. *Blood* 115(4):804-814.
4. Fujii M, Kanematsu T, Ishibashi H, Fukami K, Takenawa T, Nakayama KI, Moss SJ, Nabekura J, Hirata M (2010) Phospholipase C-related but catalytically inactive protein is required for insulin-induced cell surface expression of gamma-aminobutyric acid type A receptors. *J Biol Chem* 285(7):4837-4846.
5. Mizokami A, Tanaka H, Ishibashi H, Umehayashi H, Fukami K, Takenawa T, Nakayama KI, Yokoyama T, Nabekura J, Kanematsu T, Hirata M (2010) GABA_A receptor subunit alteration-dependent diazepam insensitivity in the cerebellum of phospholipase C-related inactive protein knockout mice. *J Neurochem* 114(1):302-310.
6. Nakahata Y, Miyamoto A, Watanabe M, Moorhouse AJ, Nabekura J, Ishibashi H (2010) Depolarizing shift in the GABA-induced current reversal potential by lidocaine hydrochloride. *Brain Res* 1345:19-27.
7. Marumo T, Eto K, Wake H, Omura T, Nabekura J (2010) The inhibitor of 20-HETE synthesis, TS-011, improves cerebral microcirculatory autoregulation impaired by middle cerebral artery occlusion in mice. *Br J Pharmacol* 161(6):1391-1402.
8. Takatsuru Y, Koibuchi N, Nabekura J (2010) Unilateral infarction of the visual cortex (VC) induced an increase in dendritic spine turnover in contralateral VC. *Neurosci Lett* (in press)
9. Jiang R, Miyamoto A, Martz A, Specht A, Ishibashi H, Kueny-Stotz M, Chassaing S, Brouillard R,

De Carvalho LP, Goeldner M, Nabekura J, Nielsen M, Grutter T (2010) Retrochalcone derivatives are positive allosteric modulators at synaptic and extrasynaptic GABA_A receptors in vitro. *Br J Pharmacol* (in press).

D. 研究関係著作

1. 鍋倉淳一, 江藤圭 (2010) 二光子顕微鏡を用いた脳の in vivo イメージング. *日本薬理学雑誌* 135(3):104-108.
2. 鍋倉淳一, 江藤圭, 高鶴裕介 (2010) 障害後のシナプス再生および神経回路の再編. *Clinical Neuroscience* 28(8):865-868.
3. 鍋倉淳一 (2010) 発達期における脳機能回路の再編成. *小児科臨床ピクシス* 19:15-19.

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Yamashita T, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S (2010) A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12:483-495.
2. Tanegashima K, Okamoto S, Nakayama Y, Taya C, Shitara H, Ishii R, Yonekawa H, Minokoshi Y, Hara T (2010) CXCL14 deficiency in mice attenuates obesity and inhibits feeding behavior in a novel environment. *PLoS ONE* 5:e10321.
3. Sasaki T, Kim HJ, Kobayashi M, Kitamura YI, Yokota-Hashimoto H, Shiuchi T, Minokoshi Y, Kitamura T (2010) Induction of hypothalamic Sirt1 leads to cessation of feeding via agouti-related peptide. *Endocrinology* 151:2556-2566.
4. Matsuo E, Mochizuki A, Nakayama K, Nakamura S, Yamamoto T, Shioda S, Sakurai T, Yanagisawa M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Inoue T (2010) Decreased intake of sucrose solutions in orexin knockout mice. *J Mol Neurosci* (in press).

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2010) 脳におけるエネルギー感受機構と AMPK. *実験医学 増刊号* 28:836-842.
2. 箕越靖彦 (2010) 視床下部における栄養センサーと摂食調節. *アディポサイエンス* 6:230-236.
3. 箕越靖彦 (2010) 視床下部. “肥満症 (第2版) 日本臨床増刊号”, 日本臨床, 大阪, pp.59-63.
4. 鈴木敦, 箕越靖彦 (2010) AMP キナーゼ. “糖尿病ナビゲーター (第2版)” (門脇孝 編), メディカルレビュー社, 東京, pp.216-217.

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著

1. Suzuki A, Ammann P, Nishiwaki-Yasuda K, Sekiguchi S, Asano S, Nagao S, Kaneko R, Hirabayashi M, Oiso Y, Itoh M, Caverzasio J (2010) Effects of transgenic Pit-1 overexpression on calcium phosphate and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 28:139-148.

2. Yoshizawa Y, Kato M, Hirabayashi M, Hochi S (2010) Impaired active demethylation of paternal genome in pronuclear-stage rat zygotes produced by in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Mol Reprod Dev* 77:69-75.
3. Hirabayashi M, Kato M, Kobayashi T, Sanb M, Yagi T, Hochi S, Nakauchi M (2010) Establishment of rat embryonic stem cell lines that can participate into germline chimerae at high efficiency. *Mol Reprod Dev* 77:94.
4. Hochi S, Abdalla H, Hara M, Shimada M, Hirabayashi M (2010) Stimulatory effect of ROCK inhibitor on revivability of in vitro-produced bovine blastocysts after vitrification. *Theriogenology* 73:1139-1145.
5. Hirabayashi M, Kato M, Sanbo M, Kobayashi T, Hochi S, Nakauchi M (2010) Rat transgenesis via embryonic stem cells electroporated with kusabira-orange gene. *Mol Reprod Dev* 77:474.
6. Mashimo T, Ohmori I, Ouchida M, Ohno Y, Tsurumi T, Miki T, Wakamori M, Takizawa A, Kato M, Hirabayashi M, Sasa M, Mori Y, Serikawa T (2010) A missense mutation of the gene encoding voltage-dependent sodium channel (Nav1.1) confers susceptibility to febrile seizures in rats. *J Neurosci* 30:5744-5753.
7. Abdalla H, Shimada M, Hara M, Morita H, Kuwayama M, Hirabayashi M, Hochi S (2010) Vitrification of ICSI- and IVF-derived bovine blastocysts by minimum volume cooling procedure: effect of developmental stage and age. *Theriogenology* 74:1028-1035.
8. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Ibata M, Sato H, Lee YS, Usui J, Knisely AS, Hirabayashi M, Nakauchi H (2010) Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* 142:787-799

D. 研究関係著作

1. Hirabayashi M, Hochi S (2010) Generation of transgenic rats by ooplasmic injection of sperm cells exposed to exogenous DNA. "Rat genomics: Methods and Protocols" (Eds. Anegon I), Humana Press, Totowa, USA, pp 127-136.

7.2 行動様式解析室

A. 英文原著

1. Matsuo N, Takao K, Nakanishi K, Yamasaki N, Tanda K, Miyakawa T (2010) Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. *Front Behav Neurosci* 4:29.
2. Ohira K, Hagihara H, Toyama K, Takao K, Kanai M, Funakoshi H, Nakamura T, Miyakawa T (2010) Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase in mature granule cells of the adult mouse dentate gyrus. *Mol Brain* 3(1):26.
3. Tamada K, Tomonaga S, Hatanaka F, Nakai N, Takao K, Miyakawa T, Nakatani J, Takumi T (2010) Decreased exploratory activity in a mouse model of 15q duplication syndrome; implications for disturbance of serotonin signaling. *PLoS One* 5(12):e15126.

D. 研究関係著作

1. Takao K, Miyakawa T (2010) Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders. *日本神経精神薬理学雑誌* 30(3):115-122.

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

A. 英文原著

1. Murata K, Liu X, Danev R, Jakana J, Schmid MF, King J, Nagayama K, Chiu W (2010) Zernike Phase Contrast Cryo-Electron Microscopy and Tomography for Structure Determination at Nanometer and Sub-Nanometer Resolutions. *Structure* 18(8):903-12.
2. Furuya S, Furuya K, Shigemoto R, Sokabe M (2010) Localization of NK1 receptors and roles of substance-P in subepithelial fibroblasts of rat intestinal villi. *Cell Tissue Res* 342:243-259.
3. Oda S-I, Lee KJ, Arai T, Imoto K, Hyun BH, Pak IS, Kim H, Rhyu IJ (2010) Differential regulation of Purkinje cell dendritic spines in rolling mouse Nagoya(*tg^{rol}/tg^{rol}*), P/Q type calcium channel (α_{1A} /Ca_v2.1) mutant. *Anat Cell Biol* 43:211-217.

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究部門

p.136 参照

9.2 ナノ形態生理研究部門

p.132 参照

9.3 細胞生理研究部門

p.134 参照

10 動物実験センター

A. 英文原著論文

1. Kimura T (2010) Successful treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura in a Japanese monkey. *Scand J Lab Anim Sci* (in press).
2. Kimura T (2010) Hairless descendants of Mexican hairless dogs: An experimental model for studying hypertrophic scars. *J Cutan Med Surg* (in press).

B. 和文原著論文

1. 木村透, 廣江猛 (2010) 高圧蒸気滅菌工程の確認における化学的インジケータ Class 5 の有用性. *日比較医学会誌* (in press).

E. その他

1. 木村透 (2010) 「実験動物の麻酔」特集にあたって. *アニテックス* 22(2):3-4.
2. 木村透 (2010) 「比較腫瘍学」特集にあたって. *アニテックス* 22(3):3.
3. 木村透 (2010) 「環境エンリッチメント」の特集にあたって. *アニテックス* 22(6):3.

4. 木村透 (2010) 実験動物の環境エンリッチメントー紙製の組み立て式 nest box を与えることによる Tabby jimpy ミュータントマウスの生存における有意なる改善効果ー. アニテックス 22(6):19-22.
5. 木村透 (2010) 実験動物としての霊長類を取り扱う現場への「動物の麻酔モニタリング指針」の適用について. NBR Newsletter 6(1).

第 VI 部

資料：研究、広報など

1 共同研究および共同利用研究による顕著な業績

(神経機能素子研究部門)

Nakane Y, Ikegami K, Ono H, Yamamoto N, Yoshida S, Hirunagi K, Ebihara S, Kubo Y, Yoshimura T (2010) A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:15264-15268.

名大・院生命農学の吉村崇教授との「生理研一般共同研究」の成果である。ウズラ脳の視床下部に存在する発生過程の視細胞と類似した形態を持つ神経細胞に、オプシン 5 という G タンパク質結合型受容体が発現していることを見いだした。ツメガエル卵母細胞での機能解析により、オプシン 5 が光受容体であり、紫色の光に強く反応することが明らかになった。この結果は、ウズラ脳の深部に光受容機構があることを示す。

(分子神経生理研究部門)

Murakami S, Ohki-Hamazaki H, Watanabe K, Ikenaka K, Ono K (2010) Netrin 1 provides a chemoattractive cue for the ventral migration of GnRH neurons in the chick forebrain. *J Comp Neurol* 518:2019-2034.

嗅板に由来する GnRH ニューロンは、脳の前端部から脳内に入り、最初は後方に、次いで腹側方向に移動し前脳基底部に到達する。本論文では、このうち腹側方向への方向転換の制御機構を、ニワトリ胚への異所性分子発現と培養系とを用いて調べた。その結果、GnRH ニューロンは、前脳基底部の脳室層細胞で発現するネトリン 1 に誘引され、方向転換を行い腹側方向に移動することが明らかにされた。

Shimono C, Manabe R, Yamada T, Fukuda S, Kawai J, Furutani Y, Tsutsui K, Ikenaka K, Hayashizaki Y, Sekiguchi K (2010) Identification and characterization of nCLP2, a novel Clq family protein expressed in the central nervous system. *J Biochem* 147: 565-579.

新たな細胞接着因子の単離とその局在を明らかにした。その過程で生理研において in situ hybridization 法を教えた。

Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, Kusunoki S, Matsushita T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, Kira J (2010) Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 288:54-62.

Campylobacter jejuni の先行感染はギラン・バレー症候群発症に至る原因因子の一つと考えられている。本研究では C-Dps 蛋白質がその本態であることを示した。生理学研究所はイオンチャネルの染色を担当した。

Bao GM, Tanaka K, Ikenaka K, Fukase K (2010) Probe design and synthesis of Galbeta(1→3)[NeuAalpha(2→6)]GlcNAcbeta(1→2)Man motif of N-glycan. *Bioorg Med Chem* 18:3760-3766.

生理研で発見した脳内に存在する新規シアル酸構造を大阪大学で合成した。

Gotoh H, Ono K, Takebayashi H, Harada H, Nakamura H, Ikenaka K. Genetically-defined lineage tracing of Nkx2.2-expressing cells in chick spinal cord. *Dev Biol* (in press).

発達期ニワトリ脊髄に murine retrovirus receptor を部位特異的に発現させた後、組み換え murine retrovirus vector を感染させることにより、新たな細胞系譜追跡方法を開発した。これにより、P3 ドメインから発生するオリゴデンドロサイト系譜を明らかにした。

(機能協関研究部門)

Sato K, Numata T, Saito T, Ueta Y, Okada Y. V2 receptor-mediated autocrine role of somato-dendritic release of AVP in rat vasopressin neurons under hypoosmotic conditions. *Sci Signal* (in press).

これは産業医科大学医学部 上田陽一教授との 2009(平成 21) 年度計画共同研究 (「ラットバソプレシン産生ニューロンにおける酸感受性について」) による研究成果である。バソプレシンは、腎臓では水の再吸収を促進して利尿を阻止する役割を担うが、本研究の結果、脳では細胞容積の調節を促進して細胞の破裂を阻止する役割を担う事を突き止めた。更に、腎臓にしか発現していないとされていた V2 型バソプレシン受容体が脳にも発現し、この容積調節機構に関与している事も明らかにした。

Ohbuchi T, Sato K, Suzuki H, Okada Y, Dayanithi G, Murphy D, Ueta Y (2010) Acid-sensing ion channels in rat hypothalamic vasopressin neurons of the supraoptic nucleus. *J Physiol* 588:2147-2162.

これは産業医科大学医学部 上田陽一教授との 2009(平成 21) 年度計画共同研究 (「ラットバソプレシン産生ニューロンにおける酸感受性について」) による研究成果である。ASIC は酸をセンスする Na⁺ チャネルであるが、今回、低酸素状態における

乳酸増を検知してバソプレッシン神経を興奮させ、バソプレッシン分泌を高めることを明らかにした。

Inoue H, Takahashi N, Okada Y, M. Konishi (2010) Volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel in white adipocytes from normal and diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C900-C909.

これは東京医科大学の城田(井上)華博士と小西真人教授との2009(平成21)年度計画共同研究(「白色脂肪細胞における容積センサーアニオンチャネルのインスリン抵抗性発症への関与の検討」)による研究成果である。多くの細胞で、細胞膨張時の容積調節はRegulatory Volume Decrease (RVD)と呼ばれ、そのときの容積調節性Cl⁻流出路を与えるのが容積感受性外向整流性アニオンチャネル(VSOR)であることが知られているが、今回、白色脂肪細胞にもVSORが発現しており、RVDを担うこと、そして糖尿病マウスの脂肪細胞ではこのVSORの発現が低下しており、RVD能も抑制されていることを明らかにした。

(神経シグナル研究部門)

Georgiev SK, Furue H, Baba H, Kohno T (2010) Xenon inhibits excitatory but not inhibitory transmission in rat spinal cord dorsal horn neurons. *Mol Pain* 6:25.

新潟大学医学部麻酔科との共同研究であり、生理研ではxenonの麻酔作用をin vivoパッチクランプで検討した。

(感覚認知情報研究部門)

Banno T, Ichinohe N, Rockland KS, Komatsu H (2010) Reciprocal connectivity of identified color-processing modules in the monkey inferior temporal cortex. *Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhq211.

弘前大学医学部(現在国立精神・神経医療センター)の一戸紀孝教授との共同研究で、サル下側頭皮質の前部と後部に同定した色選択性細胞が集中して存在する複数の領域間の結合関係を調べた。生理学的に同定した各領域にトレーサーを注入することにより、これらの領域が相互に結合を持ち、高次視覚野における色情報のネットワークを作っていることを明らかにした。

(感覚運動調節研究部門)

Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R. Distinct differences in the pattern of hemodynamic response to happy and angry facial expressions in infants -A near-Infrared Spectroscopic study. *Neuroimage* (in press).

この論文は中央大学文学部との共同研究で、近赤外線分光法(NIRS)を用いて、乳児の顔認知に関する脳活動を解析したものである。6、7ヶ月前後の赤ちゃんでは、相手の表情が認識できるようになり、笑顔に対しては活動が持続するが、怒り顔に対してはすぐに活動が低下する事がわかった。また、笑顔には左半球、怒り顔には右半球が主として活動する事が明らかになった。

(生体システム研究部門)

Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue KI, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31: 1402-1413.

京都大学霊長類研究所高田昌彦教授、玉川大学脳研究所星英司教授との共同研究で、マカク属サルに対して狂犬病ウイルスを越シナプス性とレーザーとして用い、背側運動前野と小脳との線維連絡の詳細を明らかにした。

(脳形態解析研究部門)

Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M (2010) Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. *Science*. 328:363-368.

慶応大学医学部柚崎通介教授との共同研究でdelta2受容体に結合するCbln1が小脳平行線維ープルキンエ細胞シナプスの形成を制御することを明らかにした。

(大脳神経回路論研究部門)

Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y (2010) Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *J Neurosci* 30: 2211 - 2222.

基礎生物学研究所との共同研究で、セロトニン1A、2A受容体のmRNA発現を皮質パルブアルブミン細胞で調べたところ、両受容体ともに一部の細胞で見られたが、両方を発現する細胞は少なかった。この受容体発現様式と電気生理学的解析を併せて、新皮質徐波生成がセロトニン2A受容体に依存することや、ガンマ振動がパルブアルブミンFS細胞の1A,2A受容体を介して調節される可能性を明らかにした。

(心理生理学研究部門)

Iidaka T, Harada T, Sadato N. Forming a negative impression of another person correlates with activation in medial prefrontal cortex and amygdala. *Soc Cogn Affect Neurosci* (in press).

名古屋大学医学部飯高哲也准教授との共同研究で顔刺激と不快な音声刺激を用いて、特定の顔に対する印象が形成される過程を fMRI を用いて検討した。ここでも不快な音声を付加された顔に対する印象の悪化の程度が、扁桃体の活動と相関することが示された。さらに内側前頭前野や上側頭回などの、いわゆる「社会脳」領域の活動が印象形成にかかわっていることが分かった。

Iidaka T, Saito DN, Komeda H, Mano Y, Kanayama N, Osumi T, Ozaki N, Sadato N (2010) Transient neural activation in human amygdala involved in aversive conditioning of face and voice. *J Cogn Neurosci* 22:2074-2085.

名古屋大学医学部飯高哲也准教授との共同研究で、顔に対して不快な音声を付加することで顔に対する嫌悪条件付けを行った研究では、扁桃体の活動が条件付けの初期に一過性に亢進することが分かった。この結果はわれわれが社会生活の中で受けている、顔と声の刺激が心理的なストレスとして働いている可能性を示したものである。

(認知行動発達機構研究部門)

Higo N, Sato A, Yamamoto T, Nishimura Y, Oishi T, Murata Y, Onoe H, Yoshino-Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T, Kojima T (2010) SPP1 is selectively expressed in corticospinal neurons of the macaque sensorimotor cortex. *J Com Neurol* 518: 2633-2644.

産業技術総合研究所の肥後研究員、理化学研究所の小島グループリーダー（現在浜松医大准教授）、京都大学霊長類研究所の大石准教授との共同研究。マカク属のサルの大脳皮質の組織標本をマイクロアレイによって解析し、特に一次運動野に多く発現する遺伝子の中から in-situ hybridization 法により、V 層の錐体細胞に特異的に発現する遺伝子 SPP-1 を見出した。SPP-1 は皮質脊髄路細胞に発現している。SPP-1 は他に脳幹の大細胞性赤核や外側膝状体の大型細胞や脊髄運動ニューロンにも発現しており、脳幹、脊髄での発現はげっ歯類と共通しているが、げっ歯類の大脳皮質には発現していない。さらに興味深いことに、同じ霊長類でもより手指の運動の巧緻性に劣るコモンマーモセットの大脳皮質にも発現していない。このことから SPP-1 の大脳皮質で発現は手指の巧緻性とおそらく関係のある皮質脊髄路と脊髄運動ニューロンの直接結合の存在と関係していると考えられる。

Yamamoto T, Higo N, Sato A, Nishimura Y, Oishi T, Murata Y, Yoshino-Saito K, Isa T, Kojima T. SPP1 expression in voluntary spinal motor neurons of the macaque monkey. *Neurosci Res* (in press). 産業技術総合研究所の肥後研究員、理化学研究所の小島グループリーダー（現在浜松医大准教授）、京都大学霊長類研究所の大石准教授との共同研究。マカク属のサルの皮質脊髄路細胞に特異的に発現する遺伝子として見出された SPP-1 の脊髄における発現を in-situ hybridization 法によって解析したところ、運動神経核の中では、より遠位の筋を支配する外側部で発現が高く、また横隔神経核や膀胱直腸機能を支配するオヌフ核での発現は低い。これらのことから、SPP-1 は随意筋の支配に関係していることが明らかになった。

Yoshino-Saito K, Nishimura Y, Oishi T, Isa T (2010) Quantitative inter-segmental and inter-laminar comparison of corticospinal projection from the forelimb area of primary motor cortex of macaque monkeys. *Neuroscience* 171: 1164-1179. 京都大学霊長類研究所の大石准教授との共同研究。マカクザルの一次運動野の手指支配領域の限局した範囲から頸髄への投射を順行性トレーサー BDA を用いて詳細に定量的に解析したところ、運動神経核への投射は主に C7-Th1 節がターゲットであるのに対し、介在ニューロン層である VII 層への投射は 1-3 節節吻側部に偏っており、手指領域からの皮質脊髄路は運動神経核への直接投射とともに数節節吻側の介在ニューロンへの投射を伴っていることが明らかになった。

(生体恒常機能発達機構研究部門)

Ebisuno Y, Katagiri K, Katakai T, Ueda Y, Nemoto T, Inada H, Nabekura J, Okada T, Kannagi R, Tanaka T, Miyasaka M, Hogg N, Kinashi T (2010) Rap1 controls lymphocyte adhesion cascade and interstitial migration within lymph nodes in RAPL-dependent and -independent manners. *Blood* 115, 804-814.

関西医科大学木梨達雄教授との共同研究で低分子量 G 蛋白質 Rap1 はインテグリンを介する接着を亢進させるだけでなくリンパ球に前後の細胞極性を与えて活発な細胞移動を引き起こすことが明らかになりました。RAPL 遺伝子欠損マウスを作製して解析すると、リンパ組織は低形成になり、リンパ球ホーミングや樹状細胞の接着や遊走能の著しい低下、B 細胞の成熟不全、胸腺細胞の移出低下が起こることを 2 光子顕微鏡を用いてリンパ節の in vivo イメージング法を用いて明らかにした。

(生殖・内分泌発達機構研究部門)

Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Yamashita T, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S (2010) A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12:483-495.

金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学、篁先生との共同研究 (平成 20 年度一般共同研究) で、ヒト肝臓から血中に分泌され、糖尿病の重症度と良く相関する新規タンパク質 Selenoprotein P (Sep P) を発見した。さらに、Sep P が肝臓の AMPK 活性を低下させ、インスリン感受性を低下させることを明らかにした。Sep P のように肝臓から分泌されインスリン作用を調節する分子はこれまで知られておらず、Sep P は “Hepatokine” という新規カテゴリーに含まれる分子として注目されている。

Sasaki T, Kim HJ, Kobayashi M, Kitamura YI, Yokota-Hashimoto H, Shiuchi T, Minokoshi Y, Kitamura T (2010) Induction of hypothalamic Sirt1 leads to cessation of feeding via agouti-related peptide. *Endocrinology* 151:2556-2566. 群馬大学生体調節研究所、北村教授との共同研究 (平成 20 年度計画共同研究、バイオ分子センサーと生理機能) で、視床下部の脱アセチル化酵素 Sirt1 が、摂食促進ペプチド発現ニューロンを調節することによって摂食を制御することを明らかにした。

(神経分化研究部門)

Tsutsui H, Higashijima S, Miyawaki A, Okamura Y (2010) Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. *J Physiol* 588:2017-2021.

大阪大学筒井秀和博士、岡村康司教授、理化学研究所宮脇敦史グループディレクターとの共同研究である。電位センサー蛋白をベースに作製された膜電位センサー、Mermaid が、生体内での細胞での生理現象に伴う膜電位変化を捉えることができるかどうかを明らかにするため、ゼブラフィッシュの心筋細胞で Mermaid を用いての膜電位イメージングを行った。その結果、個体レベルでの心臓の拍動と同期する、心筋細胞の膜電位シグナルの二次元的伝搬を観測することに成功した。

Agetsuma M, Aizawa H, Aoki T, Nakayama R, Takahoko M, Goto M, Sassa T, Amo R, Shiraki T, Kawakami K, Hosoya T, Higashijima S, Okamoto H (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nature Neurosci* 13:1354-1356. 理化学研究所岡本仁グループディレクターとの共同研究である。ゼブラフィッシュを使って、脊椎動物に共通して保存されている手綱核と呼ばれる脳部位が、過去の恐怖体験に基づく行動の選択に重要な役割を果たしていることを発見した。具体的には、遺伝子組み換え手法で、手綱核の外側重核の活動だけを神経回路特異的に阻害し、恐怖体験に対して通常の逃避行動ではなく、過剰なすくみ行動という異常な行動をするのを見いだした。過去に経験した恐怖やストレスに対する行動の選択にかかわる神経回路を解明したものであり、将来的には神経疾患の治療に貢献しうる研究成果である。

(ナノ形態生理研究部門)

Hosogi N, Shigematsu H, Terashima H, Homma M, and Nagayama K (2011) Zernike phase contrast cryo-electron tomography of sodium-driven flagellar hook-basal bodies from *Vibrio Alginolyticus*. *J. Struct Biol* 173: 67-76.

名古屋大学理学系研究科生命理学専攻本間道夫教授との共同研究でビブリオ菌由来の分子モーターの膜貫通部位の構造について、機械一部を欠損したミュータントと野生型との比較を行った。位相差低温トモグラフィーの応用により野生型とミュータントの構造差が立体構造の差として明確に示された。

(細胞生理研究部門)

Shibasaki K, Murayama N, Ono K, Ishizaki Y, Tominaga M (2010) TRPV2 enhances axon outgrowth through its activation by membrane stretch in developing sensory and motor neurons. *J Neurosci* 30: 4601-4612.

京都府立医科大学小野教授、群馬大学石崎教授との共同研究で、マウス胎生期での温度感受性 TRP チャネル遺伝子の発現解析から、TRPV4 mRNA が TRPV1, TRPM8 よりかなり早く胎生期 10 日頃から脊髓前角運動神経と後根神経節細胞に発現していることを明らかにした。TRPV2 蛋白質の発現、機能的発現も確認し、TRPV2 が機械伸展刺激を感知して軸索伸展をもたらしているのを見いだした。

Kawaguchi H, Yamanaka A, Uchida K, Shibasaki K, Sokabe T, Maruyama Y, Yanagawa Y, Murakami S, Tominaga M (2010) Activation of polycystic kidney disease-2-like 1 (PKD2L1)/PKD1L3 complex by acid in mouse taste cells. *J Biol Chem* 285: 17277-17281.

TRPP チャネルに属する PKD2L1 と PKD1L3 は複合体を形成して酸受容 (オフ応答) に関わることが知られている。群馬大学柳川教授、名古屋市立大学村上教授との共同研究で、マウス舌有郭乳頭において、PKD2L1/PKD1L3 複合体がオフ応答を示す酸受容体として機能していることを細胞染色法、Ca イメージング法、パッチクランプ法を用いて明らかにした。

Kohno K, Sokabe T, Tominaga M, Kadowaki T (2010) Honey bee thermal/chemical sensor, AmHsTRPA, reveals neofunctionalization and loss of Transient Receptor Potential channel genes. *J Neurosci* 30: 12219-12229.

ミツバチは特異な温度依存性社会行動をとることが知られている。名古屋大学門脇准教授との共同研究で、ミツバチの TRP チャネルを探し、いくつかの TRP チャネル遺伝子を得た。そのうち、ミツバチに特異的な TRPA チャネルが 34 度を超える温度刺激や昆虫忌避剤あるいは防虫剤として知られる複数の化学物質によっても活性化することを見いだした。ミツバチを

使った行動解析でも、熱刺激や活性化能が明らかになった化学物質刺激に対して、ミツバチが忌避行動をとることが判明した。

Mihara H, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, Tominaga M (2010) Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through NO production in mice. J Neurosci 30: 16536-16544.

富山大学杉山教授との共同研究で、腸管神経叢の抑制性運動神経にも TRPV2 が発現していることを遺伝子および蛋白質レベルで確認し、nNOS との共発現を観察した。腸管抑制性運動神経の TRPV2 は機械刺激によって活性化した。TRPV2 刺激薬でマウス小腸の収縮力が NO 依存的に減弱し、TRPV2 刺激薬は腸管からの NO 放出を促進した。TRPV2 刺激薬によってマウス腸管内の物質移動は著しく促進された。食塊による腸管壁伸展を抑制性運動神経の TRPV2 が感知し、Ca²⁺ 流入から NO 産生をもたらして肛門側の腸管弛緩を導いているものと考えられた。

(形態情報解析室)

Sakamoto H, Arii T, Kawata M (2010) High-voltage electron microscopy reveals direct synaptic inputs from a spinal gastrin-releasing peptide system to neurons of the spinal nucleus of the bulbocavernosus. Endocrinology 151:417 - 421.

岡山大学の坂本浩隆准教授との共同研究で、ガストリン放出ペプチド (GRP) 免疫組織化学法とラット球海綿体筋を支配する球海綿体脊髄核 (SNB) ニューロンの逆行性標識法とを組み合わせるにより、超微形態学的に SNB ニューロンの樹状突起上に GRP 作動性のシナプス入力が存在することを明らかにした。

2 機構内連携

2.1 自然科学研究機構プロジェクト「脳神経情報の階層的研究」「機能生命科学における揺らぎと決定」合同シンポジウム

日時：2011年2月23日(水) 場所：山手3号館2階西大会議室

世話人：「脳神経情報の階層的研究」生理研 鍋倉淳一

「機能生命科学における揺らぎと決定」生理研 久保義弘

第1部 「脳神経情報の階層的研究」	
イントロダクション	鍋倉淳一 (生理研)
MRI を用いた脳機能イメージング研究 Functional brain imaging using MRI 大脳皮質視覚野における反応選択性と微小神経回路網の経験依存的発達 大脳皮質ニューロンタイプ・神経結合の階層性 神経細胞とグリア細胞の real time & time lapse imaging 記憶痕跡の探究	定藤規弘 (生理研) 吉村由美子 (生理研) 川口泰雄 (生理研) 鍋倉淳一 (生理研) 松尾直毅 (京都大学 次世代研究者育成センター) 松崎政紀 (基生研)
イメージングと光刺激によるシナプス可塑性、回路動態の研究	松崎政紀 (基生研)
第2部 「機能生命科学における揺らぎと決定」	
イントロダクション	久保義弘 (生理研)
シグナル伝達の乱雑さに駆動される社会性アメーバの集合秩序の形成 哺乳類初期発生における細胞の運命の決まり方 シミュレーションで観る生体分子機械のゆらぎと機能	堀川一樹 (遺伝研) 藤森俊彦 (基生研) 高田彰二 (京都大学大学院理学研究科)
イオンチャネルの機能とストイキオメトリーの、発現密度に依存する揺らぎ シナプス伝達の揺らぎ・実験とシミュレーション ものを見る脳の働き	中條浩一、久保義弘 (生理研) 井本敬二、佐竹伸一郎 (生理研) 小松英彦 (生理研)

3 国際共同研究による顕著な業績

3.1 生理学研究所に長期滞在した外国人研究者との共同研究

(分子神経生理研究部門)

研究テーマ：再髄鞘化を目指した治療法の開発

共同研究者：Espinosa-Jeffrey 博士 (UCLA, USA)

生理研で開発・保有している慢性脱髄モデルマウスで、液性因子のカクテルを脳内に注入することにより、再髄鞘化を促進した。

Espinosa-Jeffrey A, Hitoshi S, Zhao P, Awosika O, Agbo C, Olaniyan E, Garcia J, Valera R, Thomassian A, Chang-Wei R, Yamaguchi M, de Vellis J, Ikenaka K (2010) Functional central nervous system myelin repair in an adult mouse model of demyelination caused by proteolipid protein overexpression. *J Neurosci Res* 88:1682-1694.

研究テーマ：嗅球神経細胞の系譜解析

共同研究者：Kim WR 氏 (Korea University, Korea)

生理研で開発・保有している olig2-CreER ノックインマウスを用い、時期特異的遺伝子組換えによる恒久細胞ラベル方法を駆使し、嗅球神経細胞の系譜を解析した。その内容を以下の論文に発表した。

Sun W, Kim WR, Chun S.K, Kim TW, Kim H, Ono K, Takebayashi H, Ikenaka K, Oppenheim R. Evidence for the spontaneous production but massive programmed cell death of new neurons in the subcallalosal zone of the postnatal mouse brain. *Eur J Neurosci* (in press).

研究テーマ：再髄鞘化に関わる遺伝子の探索

共同研究者：Ma J 博士 (Dalian Medical University, China)

慢性脱髄巣では髄鞘の再生が阻害されている。本研究では、生理研で開発・保有した慢性脱髄モデルマウスを用いた cDNA マイクロアレイ解析から、髄鞘が再生している間だけにマイクログリアで発現が誘導される因子：シスタチン F を同定した。

Ma J, Tanaka KF, Shimizu T, Bernard CCA, Kakita A, Takahashi H, Pfeiffer SE, Ikenaka K. Microglial cystatin F expression is a sensitive indicator for ongoing demyelination with concurrent remyelination. *J Neurosci Res* (in press).

(機能協同研究部門)

研究テーマ：バイオ分子センサーチャネルの分子メカニズムの解明

共同研究者：Ravshan Sabirov 教授 (Republic of Uzbekistan Academy of Sciences, Uzbekistan)、Frederick Andrew James 博士 (Bristol University, UK) 本研究は、自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学との間で締結された学術交流協定のもとで 2007 年に外国人研究職員 (客員分) として来訪された Sabirov 博士と 2007 年に外国人研究職員 (客員分) として招へいた James 博士と私達との共同研究による成果である。PKA 賦活性アニオンチャネル CFTR は、上皮のみならず心臓にも発現しており、虚血情報を検知するバイオ分子センサーであることをこれまで明らかにしてきた。今回、この CFTR が、モルモット心室筋細胞膜上でクラスター状に発現することを明らかにした。

James AF, Sabirov RZ, Okada Y (2010) Clustering of protein kinase A-dependent CFTR chloride channels in the sarcolemma of guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 391:841-845.

(脳形態解析研究部門)

研究テーマ：GABA_A 受容体の海馬錐体細胞における局在

共同研究者：Peter Somogyi 博士 (Oxford University, UK)

凍結割断レプリカ標識法によって、海馬錐体細胞における GABA_A 受容体サブユニット alpha1, alpha2, beta3 の分布を定量的に明らかにした。すべての GABA 作動性シナプスにこれら 3 種のサブユニットが共存しており、シナプス外の受容体密度はシナプスの約 100 分の一であった。10 年前から Peter Somogyi 博士が 4-5 回来日し、2009 年には 3 ヶ月生理研に滞在し、GABA_A 受容体についての共同研究を論文としてまとめ、以下に報告を行った。

Kasugai Y, Swinny JD, Roberts JDB, Dalezios Y, Fukazawa Y, Sieghart W, Shigemoto R, Somogyi P (2010) Quantitative localisation of synaptic and extrasynaptic GABA_A receptor subunits on hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabelling, *Eur J Neurosci* 32:1868-1888.

(心理生理学研究部門)

研究テーマ：機能的 MRI による神経活動マップをもちいた領域間結合度の評価

共同研究者：Jorge Bosch-Bayard 博士 (Cuban Neuroscience Center, Cuba)

機能的 MRI による神経活動マップをもちいた領域間結合度の評価手法を、時系列データ解析法をもちいて確立し、以下の論文にまとめた。

Bosch-Bayard J, Riera-Diaz J, Biscay-Lirio R, Wong KF, Galka A, Yamashita O, Sadato N, Kawashima R, Aubert-Vazquez E, Rodriguez-Rojas R, Valdes-Sosa P, Miwakeichi F, Ozaki T (2010) Spatio-temporal correlations from fmri time series based on the NN-ARx model. *J Integr Neurosci* 9:381-406.

(認知行動発達機構研究部門)

研究テーマ：サッケード抑制の基盤となる神経回路の解明

共同研究者：William Hall 教授 (Duke University, USA)

上丘の運動出力層である中間層の GABA 作動性抑制ニューロンの中は上丘の視覚層である浅層に投射するものがある。既に 2007 年に PNAS 誌に発表した論文で、この経路が眼球のサッケード運動中に視覚信号が遮断される「サッケード抑制」の基盤であることを提案したが、今回、上丘中間層の出力ニューロンの軸索束を電気刺激すると中間層の GABA 作動性ニューロンがその軸索側枝によって興奮し、さらに浅層にあって視床に投射するニューロンにおいて 2 シナプス性の抑制性シナプス電流が誘発されることを明らかにし、回路の全貌を解き明かすことができた。

Phongphanphane P, Mizuno F, Lee PH, Yanagawa Y, Isa T, Hall WC. A circuit model for saccadic suppression in the superior colliculus. *J Neurosci* (in press).

研究テーマ：上丘中間層の抑制性ニューロンの分類

共同研究者：Thongchai Sooksawate 博士 (Chulalongkorn University, Thailand)、Mary Behan 教授 (Wisconsin University, USA)

GABA 作動性ニューロンが GFP 蛍光を発する GAD67-GFP ノックインマウスを用いて、上丘のスライス標本を用いて中間層の様々な GABA 作動性ニューロンから whole cell 記録を行い、細胞内染色と電流通電に対する応答で GABA 作動性ニューロンの特性を調べた。すると GABA 作動性ニューロンには、(1) 層内結合型 (局所型、水平型)、(2) 層間結合型、(3) 出力細胞 (上丘間交連細胞、外部出力細胞) に分類できた。いずれも特徴的な機能を有していると考えられる。

Sooksawate T, Isa K, Behan M, Yanagawa Y, Isa T. Electrophysiological and morphological properties of GABAergic neurons in the intermediate gray layer of mouse superior colliculus. *Eur J Neurosci* (in press).

研究テーマ：到達運動で用いる手の選択課程の反射的制御機構に関する行動研究

共同研究者：Sergei Perfliev 博士 (University of Gothenburg, Sweden)

Perfliev S, Isa T, Johnels B, Steg G, Wessberg J (2010) Reflexive limb selection and control of reach direction to moving targets in cats, monkeys and humans. *J Neurophysiol* 104: 2423-2432.

ネコ、サル、ヒトいずれにおいても眼前の正中線から外に向かう物体を把持するためにどちらの手を使うかの選択は極めて反射的なメカニズムによって制御されていることを明らかにした。

3.2 その他の国際共同研究による主な論文 (in press を含む)

(神経機能素子研究部門)

Nakajo K, Ulbrich M, Kubo Y, sacoff E (2010) Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 18862-18867.

共同研究者：Ehud Isacoff 教授 (University of California Berkeley, USA)

KCNQ1 チャネルの活性化は、副サブユニット KCNE1 の結合により、顕著な機能修飾を受ける。そのヘテロ会合の量体数比は、これまで決着していなかった。本共同研究では、サブユニットに蛍光タンパク質を付加して発現させ、単一分子イメージング化で、蛍光の消退ステップを数えることにより、量体数比を決定した。その結果、これまで言われてきた 4:2 に加えて 4:4 が確かに存在すること、さらに、量体数比は、発現密度の比に依存して変化することが、明らかになった。

(分子神経生理研究部門)

Tanaka KF, Ahmari SE, Leonardo ED, Richardson-Jones JW, Budreck EC, Scheiffele P, Sugio S, Inamura N, Ikenaka K, Hen R (2010) FAST (Flexible Accelerated STOP TetO-knockin): a versatile and efficient new gene modulating system. *Biol Psychiatry* 67:770-773.

ある遺伝子の機能を知る、ある遺伝子疾患モデル動物を作成するために、遺伝子改変マウスは強力なツールとなり得る。マウスにおいてノックアウトや過剰発現といった遺伝子操作方法が確立しているとはいえ、それを実際に行うのは容易ではない。本論文では、マウス作成にかかわる 1 回の労力から、2 つの異なるマウスラインを樹立し、それらを用いて 5 つの異なる遺伝子操作を可能にする新しい方法を提案した。

(生体膜研究部門)

Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, Fukata M (2010) Disruption of LGII-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:3799-3804.

共同研究者：Roger A Nicoll 教授 (University of California, San Francisco, USA)

神経組織特異的な分泌蛋白質 LGII のノックアウトマウス (KO マウス) を作成し、全ての KO マウスが致死性でてんかんを引き起こすことを見出した。また、LGII の主要な受容体として ADAM22 および ADAM23 を同定した。LGII KO マウスでは

ADAM22 および ADAM23 がシナプス画分から脱局在していた。さらに、LGI1 のノックアウトマウスの海馬組織において AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の特異的に減少していることを明らかにした。

(機能協同研究部門)

Subramanyam M, Takahashi N, Hasegawa Y, Mohri T, Okada Y (2010) Inhibition of a protein kinase Akt1 by apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK1) is involved in apoptotic inhibition of regulatory volume increase. *J Biol Chem* 285:6109-6117. 共同研究者: Subramanyam Veere-Venkata Muthangi 博士 (Bangalore University, India)

本研究は、2007 年に外国人研究職員 (客員分) として招へいた Muthangi 博士との共同研究による成果である。細胞縮小時の容積調節は Regulatory Volume Increase (RVI) と呼ばれるが、AVD 時にはこの RVI 能が障害されていることを以前示した。今回、そのシグナルメカニズムを調べたところ、ヒト上皮細胞 RVI 時には蛋白キナーゼ Akt1 の活性化が不可欠であること、そしてスタウロsporin によるアポトーシス誘導時には ROS 産成とそれに伴う MAPKK キナーゼ ASK1 の活性化が見られ、この活性化型 ASK1 による Akt1 活性化の抑制が RVI 障害の原因となることを明らかにした。

(神経シグナル研究部門)

Oda SI, Lee KJ, Arii T, Imoto K, Hyun BH, Park IS, Kim H, Rhyu IJ (2010) Differential regulation of Purkinje cell dendritic spines in rolling mouse Nagoya (tg/tg), P/Q type calcium channel ($\alpha 1(A)/Ca(v)2.1$) mutant. *Anat Cell Biol* 43:211-217.

超高压電子顕微鏡を用いて、小脳プルキンエ細胞の樹状突起のスパイン密度を定量的に解析したところ、 $Ca_v2.1$ チャネル変異マウスの rolling マウス Nagoya では、樹状突起の末端では密度は減少しているが、樹状突起の起始部ではむしろ増加していることが明らかとなった。

Grossman AW, Aldridge GM, Lee KJ, Zeman MK, Jun CS, Azam HS, Arii T, Imoto K, Greenough WT, Rhyu IJ (2010) Developmental characteristics of dendritic spines in the dentate gyrus of Fmr1 knockout mice. *Brain Res* 1355:221-227.

Fragile X syndrome 関連遺伝子である Fmr1 のノックアウトマウスで、海馬顆粒細胞の樹状突起スパインを長高压電子顕微鏡を用いて定量的に解析した。その結果、ノックアウトマウスではスパインの密度が増加しており、未成熟な形態のスパインが多いことが明らかになった。

(感覚運動調節研究部門)

Noguchi Y, Shimojo S, Kakigi R, Hoshiyama M. An integration of color and motion information in visual scene analyses. *Psychological Science* (in press)

共同研究者: Shinsuke Shimojo 教授 (California Institute of Technology, USA)

ある物体を視覚的に認識するには、その物体が持つ色や形・運動情報など種々の特徴を統合する必要がある。この特徴統合の処理において、従来は対象の物体に注意を向けることが必要であるという説が主流であった。本研究ではそのような注意依存のメカニズムとは別に、注意を要しないもう一つの特徴統合メカニズムがあることを明らかにした。

(脳形態解析研究部門)

Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, Guzman JN, Mercer JN, Lewis AS, Goldberg AB, Tkatch T, Shigemoto R, Fleming SM, Chetkovich DM, Osten P, Kita H, Surmeier DJ. HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease, *Nat Neurosci* (in press).

共同研究者: Savio Chan 博士 (Northwestern University, USA)、James Surmeier 教授 (Northwestern University, USA)

薬物で誘発されるマウスにおけるパーキンソン病モデルを用いて、病態の原因と考えられた Globus pallidus における神経細胞の HCN チャネル異常を解析した。その結果、HCN チャネルの発現量の変化が確認されたが、これがパーキンソン病の病態の原因ではなく、結果であることが明らかになった。

Atherton JF, Kitano K, Baufreton J, Fan K, Wokosin D, Tkatch T, Shigemoto R, Surmeier DJ, Bevan MD (2010) Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus, *J Neurosci* 30:16025-16040. 共同研究者: Mark Bevan 教授 (Northwestern University, USA) 視床下核における HCN チャネルの機能を解析した。その結果、HCN チャネルは GABA 作動性シナプスによる入力を制御して、発火パターンを調節していることが明らかになった。

(心理生理学研究部門)

Chiao JY, Hariri AR, Harada T, Mano Y, Sadato N, Parrish TB, Iidaka T (2010) Theory and methods in cultural neuroscience. *Soc Cogn Affect Neurosci* 5:356-361.

共同研究者: Joan Chiao 博士 (Northwestern University, USA)

米国 Northwestern 大学、名古屋大学、生理研の共同研究で、世界に先駆けて進めてきた情動反応の文化・人種差研究をもとに、fMRI や遺伝子解析を用いて行うための理論と方法を以下の総論にまとめた。

(神経分化研究部門)

Kinkhabwara A, Riley M, Koyama M, Monen J, Satou C, Kimura Y, Higashijima S, Fetcho JR. A structural and functional ground plan for neurons in the hindbrain of zebrafish. Proc Natl Acad Sci USA (in press).

Koyama M, Kinkhabwala A, Satou C, Higashijima S, Fetcho JR. Mapping a sensory-motor network onto a structural and functional ground plan in the hindbrain. Proc Natl Acad Sci USA (in press).

共同研究者：Joseph R. Fetcho 教授 (Connell University, USA)

研究テーマ：ゼブラフィッシュ後脳の神経回路網の解析 (上記 2 報の論文)

ゼブラフィッシュの後脳神経回路の発生機構、神経回路の生成機構を体系的に調べた。その結果、後脳神経回路は複雑であるが、発生過程には比較的シンプルな設計図があり、その基礎設計図をもとに神経回路が作られていくことを見いだした。また、逃避運動に関与する神経回路について、個々の神経細胞の位置をマッピングした結果、基礎設計図から予想される位置に正確に配置されていることを見いだした。

(ナノ形態生理研究部門)

Murata K, Liu X, Danev R, Jakana J, Schmid M F, King J, Nagayama K, Chiu W (2010) Zernike Phase Contrast Cryo-Electron Microscopy and Tomography for Structure Determination at Nanometer and Subnanometer Resolutions. Structure 18: 903-912.

共同研究者：Wah Chiu 教授 (Baylor Medical University, USA)

米国ヒューストンのベイラー医科大学 Wah Chiu 教授との共同研究で、バクテリアファージの一種イプシロン 15 について位相差電子顕微鏡による立体構造解析を行った。2 次元像による 1 粒子解析法及びトモグラフィーによる立体構造再生法において通常電顕法と比較した。その結果位相差法は同一分解能到達に必要な粒子数が通常法の 3 分の 1 で良いことが分かりかつ構造の詳細精度の高いことが分かった。

Rochat R H, Liu X, Murata K, Nagayama K, Rixon F, Chiu W (2011) Seeing the Genome Packaging Apparatus in Herpes Simplex Virus type I (HSV-1) B-capsids. J. Virology 85: 1871-1874.

共同研究者：Wah Chiu 教授 (Baylor Medical University, USA)

米国ヒューストンのベイラー医科大学 Wah Chiu 教授との共同研究で、ヒトの普遍的ウィルス病の病原体ヘルペスウィルスの立体構造解析を位相差電子顕微鏡を用いて行った。このウィルスのゲノム DNA 出入りは他のウィルスに比べ極端に小さく、その位置も形も定かでなかった。そのためそもそもゲートがウィルスの内側なのか外側なのか分からず 10 年来論争が続いていた。今回の位相差電顕法がこの論争に決着をつけ、12 量体ゲートが内側にあることを示した。その立体構造は J. Virology 誌の表紙を飾った。

3.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

Danev, Stoyanov Radostin (ナノ形態生理研究部門、助教)

Islam, Md. Rafiqul (機能協関研究部門、非常勤研究員)

Phongphanphanee, Penphimon (認知行動発達機構研究部門、非常勤研究員)

2. 外国人研究職員 (客員分)、外国人研究職員 (特別分)

外国人研究職員 (客員分)

Bosch-Bayard, Jorge Francisco (Cuban Neuroscience Center, Cuba)

Kim, Seung Up (University of British Columbia, Canada)

Lujan, Miras Rafael (Universidad de Castilla-La Mancha, Spain)

Merzlyak, Petr (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Uzbekistan)

Park, Ji-Ho (Kyung Hee University, Korea)

Sabirov, Ravshan (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Uzbekistan)

Yin, Chang Shik (Kyung Hee University, Korea)

外国人研究職員 (特別分)

Azhdari, Zarmehri Hassan (Qazvin University of Medical Sciences, Iran)

Islam, Md. Rafiqul (Islamic University, Bangladesh)

Kurbannazarova, Ranokhon (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan)

Menon, Krishna Kumar (Amrita Institute of Medical Sciences, India)

Peles, Elijor (The Weizmann Institute of Science, Israel)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Kim, Sun-Kwan (日本学術振興会外国人特別研究員, Korea)

Keceli, Batu Mehmet (日本学術振興会外国人特別研究員, Turkey)

Wang, Wen (日本学術振興会外国人特別研究員, China)

Elaheh, Erami (Qazvin University of Medical Sciences, Iran)

Kyaw, Sanda (University of Medicine 2, Myanmar)

Dedzik, Jan (Royal Institute of Technology, Sweden)

Zhou, Shi-Sheng (Dalian University, China)

4. 生理研で研究活動を行った外国人留学生 (総研大生を含む)

Aziz, Wajeeha (総研大生)

Budisantoso, Timotheus (総研大生)

Coutinho, Eulalia Annette (総研大生)

Fei, Wei (総研大生, China)

Indriati, Dwi Wahyu (総研大生)

Gupta, Rupali (Academy of Design, Technology and Management, India)

Hassan, Ahmed (South Valley University, Egypt)

Hur, Sung Won (Seoul National University, Korea)

Jain, Vishal (Defense Institute of Physiology and Allied Sciences, India)

Kim, Dong-Hwee (Kyung Hee University, Korea)

Keceli, Sumru (総研大生)

Parajuli, Laxmi (総研大生)

Salma, Jasmine (総研大生)

Shah, Syed Imran Ali (Central Park Medical College, Lahore, Pakistan)

Wanasuntronwong, Aree (Chulalongkorn University, Thailand)

Wanakhachornkrai, Oraphan (Chulalongkorn University, Thailand)

Wisessmith, Wilaiwan (Mahidol University, Thailand)

Yoon, Bo-Eun (Korean Institute of Science & Technology, Korea)

Zhou, Yiming (Dalian University, China)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Baig, Deebea Noreen (University of the Punjab, Lahore, Pakistan)

Boraud, Thomas (Université Victor Segalen Bordeaux 2, France)

Chakravarthy, Srinivasa (Indian Institute of Technology, Madras, India)

Chen, Yi (Yale University, USA)

Churchland, Patricia S (University of California, San Diego, USA)

Crockett, Molly (University of Cambridge, UK)

Fedorovich, Sergei (National Belarus Academy of Sciences, Belarus)

Hatsopoulos, Nicholas G (University of Chicago, USA)

Hernandez, Jose Martinez (Universitat de Valencia, Spain)

Huang, Chao-Hua (Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Germany)

Ji, Gang (Institute of Biophysics Academia Sinica, Beijing, China)

Larkum, Matthew (University of Bern, Institute for Physiology, Germany)

Lee, Justin (Korean Institute of Science & Technology, Korea)

Moorhouse, Andrew (University of South Wales, Australia)

Oh, Seog Bae (Seoul National University, Korea)

Shashidharan, Pullanipally (Mount Sinai School of Medicine, USA)

Shimojo, Shinsuke (California Institute of Technology, USA)

Sigworth, Frederick (Yale University, USA)

Strick, Peter (University of Pittsburgh, USA)
Treede, Rolf-Detlef (Heidelberg University, Germany)
Wilson, Charles J. (The University of Texas at San Antonio, USA)
Wichmann, Thomas (National Primate Research Center, Emory University, USA)

6. 現在留学中、あるいは今年外国から帰国した日本人研究者
池田琢朗 (特任助教からカナダ国クイーンズ大学博士研究員へ)
稲田仁 (特任助教・米国ハーバード大学に留学)
岡本英彦 (ドイツ国ミュンスター大学より帰国)
春日井雄 (総研大・オーストリア国インスブルック大学に留学)
木下正治 (米国ロックフェラー大学より帰国)
重松秀樹 (米国 Yale 大学より一時帰国)
曾我部隆彰 (特任助教・米国ジョーンズホプキンス大学に留学)
橘吉寿 (米国国立眼研究所に留学)
西村幸男 (米国ワシントン州立大学よりさきがけ研究員として帰国)
萩原明 (総研大・米国ハーバード大学より帰国し山梨大学へ)
平井真洋 (カナダ国クイーンズ大学に留学)
林正道 (総研大・英国ロンドン大学に留学)
宮崎貴浩 (カナダ国トロント大学に留学)
望月秀紀 (ドイツ国ハイデルベルグ大学に留学)
渡辺雅之 (総研大・カナダ国クイーンズ大学から関西医科大学講師として帰国)
和坂俊昭 (米国 NIH より帰国)

4 「自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学との間における学術交流に関する協定 (2005年11月締結)」の実績報告書

2010.8.24 生理学研究所所長 岡田泰伸

1. 共同研究の推進・促進

両機関の共同研究は、次のように多岐にわたる課題で、ウズベキスタンの多数の研究者 (R.Z. Sabirov, A.H. Toychiev, V.I. Ternovsky, M. Zamaraeva, R.S. Kurbannazarova, S.V. Bessonova, Y.V. Levitskaya, P.G. Merzlyak, K. Toychiev) と多くの院生・学生との間によって行われた。

①マキシアニオンチャネルの分子生理学的研究

多くの細胞で発現し、数百ピコシーメンスという大型単一チャネルコンダクタンスを示すアニオンチャネルであるマキシアニオンチャネルの分子実体はミトコンドリアのポリンである VDAC の形質膜イソホームと永年信じられてきたが、その通説が誤りであることを明らかにした (論文#3)。更に最近、Tweety ホモログがその分子実体であるという説が唱えられたが、これも正しくないことを示した (論文#10、13)。また、本チャネルの活性化にチロシン脱リン酸化が関与することを明らかにした (論文#11)。

②マキシアニオンチャネルによる ATP 放出

マキシアニオンチャネルのポアサイズは ATP の透過が可能であることを既に示した (Sabirov & Okada 2004 Biophys J; 論文#2) が、事実、本チャネルが細胞膨張時や虚血ストレス下において心筋細胞 (論文#8) やアストロサイト (論文#6、7) から細胞外に放出される ATP の通路を与えることを証明した。

③アニオンチャネルによるグルタミン酸放出

虚血時や細胞膨張時にはアストロサイトから ATP のみならずグルタミン酸が放出されるが、その通路はマキシアニオンチャネルと中型単一チャネルコンダクタンスを示す容積感受性外向整流性アニオンチャネル VSOR の2つによって与えられることを明らかにした (論文#4)。また、炎症メディエータであるブラジキニン刺激下でもアストロサイトからグルタミン酸が放出され、近隣のニューロンに Ca シグナル伝達することが知られているが、その放出通路は VSOR によって与えられることを明らかにした (論文#12)。

④アポトーシス死達成における細胞内 ATP 上昇の役割

アポトーシス時の細胞内 ATP 濃度変化をリアルタイムに測定する方法を開発し、ミトコンドリア刺激、デスレセプター刺激、核クロマチン刺激のいずれのアポトーシス誘導によっても細胞内 ATP 濃度は約 1 ミリモルから数ミリモルに上昇すること、この上昇は主として解糖反応の刺激によること、この上昇を阻止するとカスパーゼ活性化や DNA ラダー形成なども阻止され、アポトーシス実行反応に ATP 増が不可欠であることを明らかにした (論文#1、5)。

⑤スマートパッチ法によるイオンチャネル局在同定

走査コンダクタンス顕微鏡法にパッチクランプ単一チャネル記録法を組み合わせたスマートパッチ法によって、成熟心室筋細胞膜上におけるイオンチャネルの局在を調べ、小型単一コンダクタンスを示す PKA 依存性アニオンチャネル CFTR は心室筋細胞形質膜上においてクラスターを形成すること（論文#14）、マキシアニオンチャネルは T 管開口部に局在すること（論文#8）を明らかにした。

⑥アニオンチャネルによるグルタチオン放出

3 価アニオンであるグルタチオン (GSH) は、細胞内で還元反応による抗酸化作用を果たすと共に、細胞外に放出されて細胞間シグナルとしても働くことも最近次第に明らかになってきた。しかしその放出路は不明であった。胸腺リンパ球は細胞膨張時に GSH を放出すること、その放出は VSOR ブロッカーで阻止されること、事実 VSOR 電流は GSH に対して塩素イオンに対する透過性の約 1/4 の透過性を示すことを明らかにした（論文#9；抄録#1；論文準備中）。

⑦胸腺リンパ球の細胞容積調節メカニズム

胸腺リンパ球は他の多くの細胞と同様に、浸透圧性膨張後に Regulatory Volume Decrease (RVD) と呼ばれる細胞容積調節能を示す。これまでこの RVD は、K-Cl 共輸送体による KCl 流出によって実現されるものと考えられてきた。その主たる根拠は、K-Cl 共輸送体のブロッカーである DIOA に対する感受性であったが、DIOA は VSOR もブロックし、本細胞の RVD は他の VSOR ブロッカーによって抑制されることから、RVD 達成のための塩素イオン流出の主たる通路は、K-Cl 共輸送体ではなく VSOR によって与えられることを明らかにした（抄録#4、9、18、19；論文準備中）。現在、中央アジア植物群から抽出・単離した多数種の生物活性化学物質の効果を調査継続中である。マキシアニオンチャネルと VSOR の分子同定

現在まで不明である両アニオンチャネルの分子実体の同定をめざす本課題は、現在展開中の最大かつ最も主要な共同研究プロジェクトである。その研究は次の 3 つの内容によって進められている。i) マキシアニオンチャネル高密度含有膜画分を用いたプロテオミクス解析、ii) レトロウイルス挿入性ランダムミュータジェネシス法によるマキシアニオンチャネル及び VSOR のスクリーニング解析、iii) siRNA ジーンサイレンシング法による候補遺伝子スクリーニング解析。今後の展開が期待される。

2. 研究者招聘・派遣による学術交流

次の研究者の招聘・派遣によって共同研究推進、シンポジウム、講演会・セミナー開催、学会参加などによる学術交流を行った。

- ① R.Z. Sabirov 教授 2006 年から 2010 年にわたって毎年 3～4 ヶ月間ずつ岡崎に客員教授として滞在し、共同研究を担うと共に、多数回のセミナーを行い、日本生理学会大会（2006 前橋、2007 大阪、2010 年盛岡）、中部生理学会（2006 年甲府）、プリン研究会（2008 年岡崎）、国際生理学会大会（2009 年京都）、PAT-CVR 生理研国際シンポ（2009 年岡崎）に参加・発表した。
- ② R.S. Kurbannazarova 博士 2007 年から 2010 年にかけて毎年 3～4 ヶ月間ずつ岡崎に外国人研究員として滞在し、共同研究を担うと共に、国際生理学会（2009 年京都）、PAT-CVR 生理研国際シンポ（2009 年岡崎）に参加・発表した。
- ③ P.G. Merzlyak 博士 2007 年から 2010 年にかけて毎年 3～4 ヶ月間ずつ岡崎に外国人研究員として滞在し、共同研究を担うと共に、国際生理学会（2009 年京都）、PAT-CVR 生理研国際シンポ（2009 年岡崎）、日本生理学会大会（2010 年盛岡）に参加・発表した。
- ④ 岡田泰伸所長 2008 年にウズベキスタン国立大学（タシュケント）を約 1 週間訪問し、学長と今後の学術交流の打合せを行い、生物学部でのレクチャーに参加し、ウズベキスタン科学アカデミー生理学・生物物理学研究所で開催されたウズベキスタン生理学会大会で総会講演を行うと共に、同研究所で研究討論を持った。

3. 大学院生の共同研究参加と総研大入学

ウズベキスタン国立大学の大学院生でこれまでの共同研究に参加した者は、N. Melanova, S. Rustamova, I. Dyachuk, Y. Shlyonsky, N. Tsiferova の 5 名、学部学生で共同研究に参加した者は、E. Kurganov 1 名である。総合研究大学院大学の大学院生で共同研究に参加したのは、井上華、眞鍋健一、H.-T. Liu, A.K. Dutta, A.H. Toychiev、佐藤かお理の 6 名である。ウズベキスタン国立大学卒業後に総合研究大学院大学に入学して生理科学専攻で学位取得（2007 年 10 月）したのは A.H. Toychiev 1 名である。本年 6 月に岡崎を訪問し、来年度入学のための事前面接を受けた者は、K. Erkin 1 名である。

4. 学術情報及び資料の交換

Sabirov 教授による生理研での多数回のセミナーや、岡田所長によるタシュケントにおける講演やセミナーや講義は細胞容積調節メカニズム、細胞死誘導メカニズムやアニオンチャネル生理学に関する最新の知識と情報を与え、研究者のみならず大学院生・学部学生にも大きな刺激を与えた。共同研究には多数の大学院生・学部学生が参加し、パッチクランプ法、スマートパッチ法、細胞内 ATP 濃度定量的モニター法などの最新技術を習得した。中央アジア植物相の豊富な（8000 種におよぶ）植物群から抽出・単離した多種類（これまで 2500 種以上）の生物活性化学物質の情報がウズベキスタンから提供され、これに基づく共同研究を開始したばかりである。

5. 今後の学術交流とその更新の必要性

生理研とウズベキスタン国立大学との間では、これまでと同様の研究者招聘・派遣を含めた密な共同研究を継続・発展させて

いきたい。特に、未同定の2種アニオンチャネルの分子同定のプロジェクトや、中央アジア植物由来生物活性化学物質からのアニオンチャネル特異的ブロッカーの探索プロジェクトは始まったばかりであり、その継続・発展が両機関研究者から強く望まれている。同大学卒業生を総研大生理学専攻に受け入れ、生理研複数部門と同大学との新たな共同研究の立ち上げも計って行きたい。

ウズベキスタン国立大学は図1にあるように、同じタシュケントにあるウズベキスタン科学アカデミーの35の研究所から構成される3つの研究所コンプレックスと強固な連携・協力関係を、あたかも総研大と各基盤機関との間の関係のように、構築している。その中の1つである Institute of Physiology and Biophysics (IPB) と生理研は個別的な学術交流協定を今年秋に締結し、共同研究・学術交流を更に強力に推し進めたいと考えている。IPB は固有の大学院課程をもっており、そこからの大学院生の受け入れも行っていきたい。

図1にあるように、ウズベキスタン国立大学には Physics、Computer Technologies、Chemistry、Biology and Soil Science といった Faculty があり、それらは Nuclear Physics、Material Sciences、Astronomy、Energetics、Physico-Technical、Biochemistry、Microbiology、Zoology、Botany、Genetics and Experimental Plant Biology、Chemistry of Plant Substances、Bioorganic Chemistry、Chemistry of Polymers などの Institutes と強い連携・協力関係を結んでいる。その関係は双方向的であり、国立大学がアカデミー研究所に若い研究者人材を送り、アカデミー研究所の優れた研究インフラを使用し、アカデミー研究者が国立大学で(多くの場合客員教員として)教育を行っている。このように国立大学とアカデミー研究所がカバーする研究分野から見れば、自然科学研究機構の生理研のみならず分子研、基生研、核融合研、天文台のいずれもが学術交流できる条件を有している。ウズベキスタンの学生達は、ソビエト/ロシアの教育体系の影響もあり、物理・数学に大変強く、真面目で勉強熱心であり、これらの優れた人材を機構の5機関が受け入れていくことが強く推奨され、そのためにも本学術協定の5年間の延長・更新が有益かつ必要である。

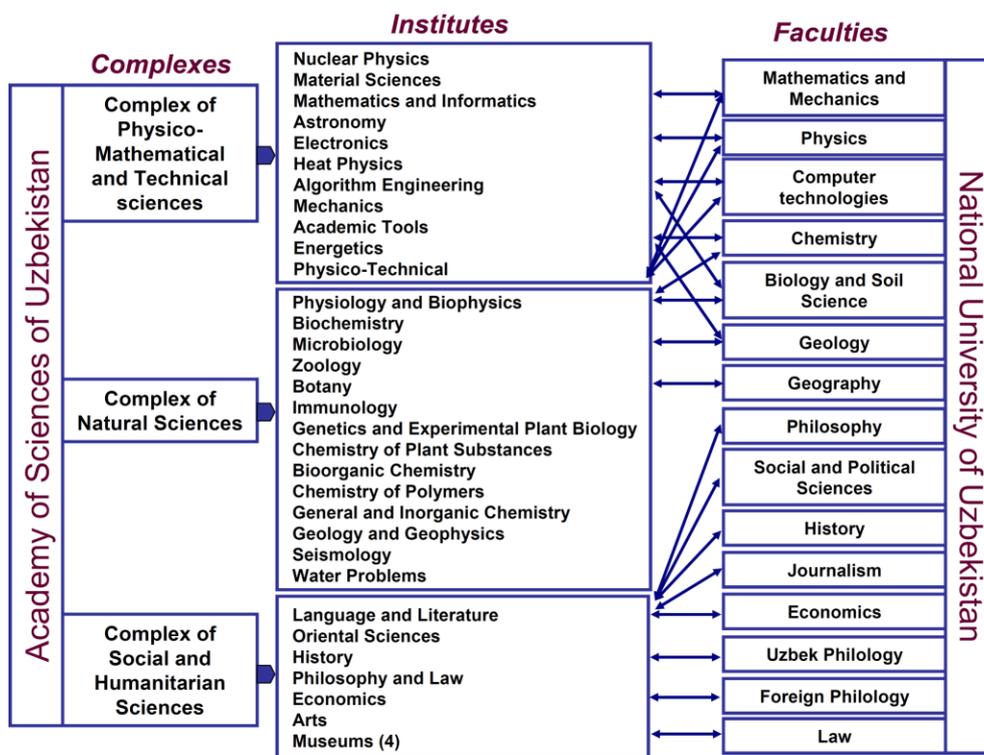


図1. ウズベキスタン国立大学とウズベキスタン科学アカデミーの関係の模式図

6. 文献リスト：2005年以降の共同研究成果

Full papers:

1. Zamaravaeva MV, Sabirov RZ, Maeno E, Ando-Akatsuka Y, Bessonova SV, Okada Y. (2005) Cells die with increased cytosolic ATP during apoptosis: A bioluminescence study with intracellular luciferase. *Cell Death & Differentiation* 12: 1390-1397.
2. Sabirov RZ, Okada Y (2005) ATP release via anion channels. *Purinergic Signalling* 1: 311-328.
3. Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y, Craigen WJ (2006) Genetic demonstration that the plasma membrane maxi-anion channel and voltage-dependent anion channels (VDACs) are unrelated proteins. *Journal of Biological Chemistry* 281: 1897-1904.
4. Liu HT, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y, Sabirov R (2006) Roles of Two Types of Anion Channels in Glutamate Release from Mouse Astrocytes under Ischemic or Osmotic Stress. *Glia* 54: 343-357.

5. Zamaraeva MV, Sabirov RZ, Manabe K, Okada Y (2007) Ca²⁺-dependent glycolysis activation mediates apoptotic ATP elevation in HeLa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 363: 687-693.
6. Liu HT, Toychiev AH, Takahashi N, Sabirov RZ, Okada Y (2008) Maxi-anion channel as a candidate pathway for osmosensitive ATP release from mouse astrocytes in primary culture. *Cell Research* 18: 558-565.
7. Liu HT, Sabirov RZ, Okada Y (2008) Oxygen-glucose deprivation induces ATP release via maxi-anion channels in astrocytes. *Purinergic Signalling* 4: 147-154.
8. Dutta AK, Korchev YE, Shevchuk AI, Hayashi S, Okada Y, Sabirov RZ (2008) Spatial distribution of maxi-anion channel on cardiomyocytes detected by smart-patch technique. *Biophysical Journal* 94: 1646-1655.
9. Dyachuk IV, Bessonova SV, Okada Y, Sabirov RZ (2008) Investigation of glutathione release from thymocytes of rats under osmotic stress. *Acta NUU* 4: 35-37 (in Russian).
10. Okada Y, Sato K, Toychiev AH, Suzuki M, Dutta AK, Inoue H, Sabirov RZ (2009) The puzzles of volume-activated anion channels. "Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System. From Molecules to Diseases" (eds. Alvarez-Leefmans FJ, Delpire E), Elsevier, San Diego, pp 283-306.
11. Toychiev AH, Sabirov RZ, Takahashi N, Ando-Akatsuka Y, Liu HT, Shintani T, Noda M, Okada Y (2009) Activation of the maxi-anion channel by protein tyrosine dephosphorylation. *American Journal of Physiology Cell Physiology* 297: C990-C1000.
12. Liu HT, Akita T, Shimizu T, Sabirov RZ, Okada Y (2009) Bradykinin-induced astrocyte-neuron signalling: glutamate release is mediated by ROS-activated volume-sensitive outwardly rectifying anion channels. *Journal of Physiology* 587: 2197-2209.
13. Sabirov RZ, Okada Y (2009) The Maxi-Anion Channel: A classical channel playing novel roles through an unidentified molecular entity. *Journal of Physiological Sciences* 59: 3-21.
14. James AF, Sabirov RZ, Okada Y (2010) Clustering of protein kinase A-dependent CFTR chloride channels in the sarcolemma of guinea-pig ventricular myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 391: 841-845.
15. Kurbannazarova RSh, Okada Y, Merzlyak PG, Tashmukhamedov BA, Sabirov RZ (2010) Properties of the maxi-anion channel on the plasma membrane of thymocytes. *Proceedings of Uzbekistan Academy of Sciences* (in press) (in Russian).
16. Kurbannazarova RSh, Okada Y, Merzlyak PG, Tashmukhamedov BA, Sabirov RZ (2010) Characteristics of anion channel of intermediate conductance activated at the membrane of thymocytes under hypoosmotic stress. *Uzbekistan Biological Journal* (in press) (in Russian).
17. Melanova NR, Kurbannazarova RSh, Merzlyak PG, Okada Y, Tashmukhamedov BA, Sabirov RZ (2010) Release of glutathione from thymocytes in normal conditions and under hypoosmotic stress. *Proceedings of Uzbekistan Academy of Sciences* (in press) (in Russian).

その他、Published Abstracts 25 報、詳細は略す。

5 発明出願状況

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 根本知己・鍋倉淳一
「酵素活性測定方法、酵素活性測定装置及び酵素活性測定プログラム」
出願日 2009年12月17日
出願番号 特願 2009-286695 2. 乾幸二・竹島康行
「痛覚神経刺激装置」
出願日 2010年2月9日
出願番号 特願 2010-026278 3. 富永真琴
「アルコール刺激抑制物質の評価方法」
出願日 2010年3月30日
出願番号 特願 2010-077286 | <ol style="list-style-type: none"> 4. 永山國昭
「複合顕微鏡装置」
出願日 2010年4月6日
出願番号 特願 2010-088201 5. 永山國昭・永谷幸則
「対物レンズ系及び電子顕微鏡」
出願日 2010年6月14日
出願番号 特願 2010-134729 6. 富永真琴・曾我部隆彰
「スクリーニング法」
出願日 2010年9月17日
出願番号 特願 2010-209530 |
|--|---|

6 生理科学実験技術トレーニングコース 参加者アンケート

受講者 146名、(男性 98名 女性 48名)

アンケート回答者 140名 回答率 96% (すべてネット経由で回答)

1. 参加者の身分 (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
学部学生	10	5	10	11	7	7	6
学部院生(修士)	36	27	25	26	29	25	29
学部院生(博士)	34	32	30	33	29	27	30
大学等の研究員(ポスドク)	4	8	8	8	9	7	12
企業の研究者	6	9	7	7	7	11	9
国立研究所などの研究者	0	3	1	4	2	1	1
助手・講師	7	10	15	7	11	16	8
その他	3	6	4	3	6	5	4

※ 2006年度以降は、参加者全体の統計

2. このトレーニングコースを何で知りましたか？(複数回答可)(%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
インターネット	30	35	38	30	38	29	29
雑誌等の広告	3	2	0	1	0	0	1
友人・知人・先生の紹介	61	69	61	66	64	70	69
ポスター	17	7	7	16	16	17	10
以前参加したことがある	9	13	13	13	13	5	9
その他	1	0	1	2	2	1	1

3. 参加動機は？(複数回答可)(%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
自分の研究のレベル向上	76	81	81	80	84	86	89
新たな分野を研究したい	49	54	46	57	47	53	49
他の研究者との交流	37	41	37	40	36	41	37
生理研や総研大の興味があった	21	23	18	24	16	20	20
その他	2	2	3	3	4	1	1

4. インターネットを使った応募方法や電子メールによる連絡について(複数回答可)(%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
便利でよかった	98	99	98	95	92	99	95
不便だった	0	0	0	3	0	0	3
やり方が分かりにくかった	1	1	1	0	2	7	1
連絡があまり来なくて心配だった	5	5	5	11	11	3	5
連絡が多すぎた	0	0	0	0	0	1	0

5. 受講料(10,500)は？ (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
高い	13	7	2	5	4	8	7
ちょうどいい	60	61	61	65	57	52	56
安い	25	31	38	30	39	41	37

6. ロッジを利用しましたか？ (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
利用できた	18	15	28	25	20	16	19
希望したが利用できなかった	58	41	39	44	45	51	46
希望しなかった	23	44	34	30	35	33	34

7. トレーニングコースを利用するためにかった交通費・宿泊費は？ (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
負担が大きい	21	21	15	8	19	9	15
これくらいはやむを得ない	69	66	71	81	64	76	69
大した負担ではない	9	13	15	11	16	15	16

8. 受講料・交通費・旅費の補助を、研究費・研究室・会社などから受けましたか？ (%)

	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
すべて自己負担	53	44	46	50	41	42
部分的に(およそ2/3まで)補助を受けた	15	10	11	11	16	14
ほとんど(およそ2/3以上)補助を受けた	32	46	43	39	43	44

9. 講演はいかがでしたか？ (複数回答可)(%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
ためになった	53	69	65	66	71	73	74
面白かった	58	61	68	65	53	67	65
難しかった	31	34	29	9	32	29	22
興味がない分野で退屈だった	5	4	2	4	5	2	2
内容が簡単でつまらなかった	2	1	0	0	0	0	0
その他	3	4	7	3	9	3	4

10. 実習期間は？ (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
長い	5	2	2	6	5	4	1
ちょうどよい	64	81	83	70	74	76	74
短い	31	17	15	23	21	20	25

11. 実習内容 (%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
大変満足	51	55	69	55	51	62	63
満足	42	40	28	40	43	34	34
まあまあ	5	5	2	5	5	4	2
少し不満	1	0	1	0	1	0	1
かなり不満	0	0	0	0	0	0	0

12. 交流会に関して (複数回答可)(%)

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
研究所スタッフとの交流ができた	39	49	51	49	45	51	51
他の参加者との交流ができた	71	62	69	72	57	71	68
有意義だった	37	47	40	41	33	43	49
面白かった	30	36	36	31	27	33	36
時間の無駄だった	2	1	0	1	0	0	0
不参加	11	11	6	5	20	9	14

7 広報活動、アウトリーチ活動

7.1 主催講演会等

	年月日	事項	場所	テーマ	参加者数
1	2010/5/29	第13回せいらけん市民講座	岡崎げんき館	科学は不思議がいっぱい!(黒川紘美科学コミュニケーター・丸山めぐみ特任助教・今津杉子研究職員・岡高 SSH部)	110
2	2010/8/21	第14回せいらけん市民講座	岡崎げんき館 +名古屋市科学館	バスで巡るサイエンススクール(小泉周准教授)	70
3	2010/12/4	第15回せいらけん市民講座	岡崎げんき館	睡眠を科学するー脳波と睡眠の不思議な関係ー(山中章弘准教授)	80
4	2011/3/12	第16回せいらけん市民講座	岡崎げんき館	脳と口の不思議な関係(畑中伸彦助教)	

* 2011年2月現在

7.2 施設見学受入一覧

	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2010/4/23	トヨタ自動車株式会社	3	岡田泰伸所長, 村田和義准教授(形態情報解析室), 定藤規弘教授(心理生理学部門), 小松英彦教授(感覚認知情報部門), 鍋倉淳一教授(生体恒常機能発達機構部門), 永山國昭教授(ナノ形態生理部門)
2	2010/4/27	立命館高等学校	28	小泉周准教授, 永田治技術係長(広報展開推進室)
3	2010/5/5	生物学オリンピック	6	渋谷まさと教授(医学生理学教育開発室)
4	2010/5/26	愛知教育大学	30	小泉准教授, 永田技術係長(広報展開推進室)
5	2010/6/9	岡崎市立甲山中学校	5	職場体験(遺伝子改変動物作製室)
6	2010/6/15	岡崎市立河合中学校	5	南部篤教授(生体システム部門)
7	2010/6/22	愛知教育大学附属岡崎中学校	2	小泉准教授(広報展開推進室)
8	2010/6/23	光ヶ丘女子高等学校	26	小泉准教授(広報展開推進室)
9	2010/7/7	岡崎市姉妹都市ニューポートビーチ市使節団	12	小泉准教授(広報展開推進室)
10	2010/7/8	豊橋商工会議所ものづくり委員会	15	小泉准教授, 永田治技術係長(広報展開推進室)
11	2010/7/21	東海大学附属高輪台高等学校	13	小泉准教授(広報展開推進室)
12	2010/7/23	岡崎市立常磐中学校	5	丸山めぐみ特任助教(認知行動発達機構部門)
13	2010/8/10	愛知教育大学附属岡崎中学校	1	小泉准教授(広報展開推進室)
14	2010/8/18	丹葉地方小中学校理科教育研究会	28	小泉准教授(広報展開推進室)
15	2010/8/20	岡崎市立岩津中学校	3	職場体験(動物実験センター)
16	2010/8/24	岡崎市立竜海中学校	3	職場体験(電子顕微鏡室)
17	2010/8/27	岡崎市立岩津中学校	9	村田和義准教授(形態情報解析室)
18	2010/10/19	岡崎市立竜南中学校	1	職場体験(ネットワーク管理室)
19	2010/10/28	愛知県陶磁器工業協同組合	19	小泉准教授(広報展開推進室)
20	2010/11/17	光ヶ丘女子高校	29	永田治技術係長(広報展開推進室) 山田元技術職員(電子顕微鏡室)
21	2010/12/2	豊田市立藤岡中学校	1	職場体験(機器研究試作室)
22	2010/12/7	愛知工業大学名電高等学校	22	柿木隆介教授(感覚運動調節部門)
23	2010/12/8	岡崎市立矢作中学校	5	小松英彦教授(感覚認知情報部門)

	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
24	2011/1/25	愛知県技術士会	23	小泉准教授(広報展開推進室)
25	2011/2/3	愛知県立知立東高等学校	27	小泉准教授(広報展開推進室)
26	2011/2/14	全豊田技術会議	41	鍋倉淳一教授(生体恒常機能発達機構部門) 定藤規弘教授(心理生理学部門)”
27	2010/3/10	岡崎市立六ツ美中学校	5	重本隆一教授(脳形態解析部門)
28	4/26-8/9	一般展示室見学(3回)	8	広報展開推進室

7.3 生理学研究所講師派遣等一覧

	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ
1	2010/6/8	立命館高等学校 SS コース	立命館大学カラーニングハウス II	准教授	小泉周	脳の不思議を探る！”脳にだまされている”
2	2010/6/26	学部学科研究会	長野県立長野高等学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!
3	2010/6/29		熊本県立第二高等学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!
4	2010/7/8	中学生理科授業	岡崎市立甲山中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！
5	2010/8/5	授業力アップセミナー(基礎編)理科	岡崎市立六ツ美西部小学校	准教授	小泉周	”マッスルセンサーを使って脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！
6	2010/8/19	第100回国研セミナー	岡崎コンファレンスセンター	教授	久保義弘	イオンチャネル研究の魅力
7	2010/8/20	岡崎市医師会・生理学研究所懇談会	岡崎ニューグランドホテル	教授	柿木隆介	サルでもわかる脳科学
8	2010/8/28	ひらめき☆ときめきサイエンス	岡崎コンファレンスセンター	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！
9	2010/9/15	脳の世紀シンポジウム	有楽町朝日ホール	教授	定藤規弘	脳を育む：『社会能力発達の発達過程：脳機能画像法によるアプローチ』
10	2010/10/13	岡崎ロータリクラブ例会卓話	岡崎出雲殿	准教授	山中章弘	睡眠覚醒の謎に迫る！ 起きたり寝たりを調節する脳内メカニズムについて
11	2010/10/15	中学生理科授業	岡崎市立常磐中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう
12	2010/11/6	「心と体の科学」実験工房	岡崎コンファレンスセンター	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！
13	2010/11/7	山県市立大桑小学校サイエンスフェスティバル	岐阜県山県市立大桑小学校	准教授	小泉周	”「脳の不思議を探る」ー「早寝・早起き・朝ご飯！ テレビは時間をくぎってね」が脳に与える影響が今解き明かされるー
14	2010/11/20	大学共同利用機関シンポジウム	ベルサール秋葉原イベントホール	教授	永山國昭	4次元イメージングで観る新しい自然像
15	2010/11/26	大分県立大分舞鶴高等学校	大分県立大分舞鶴高等学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい！！
16	2010/11/29	中学生理科授業	岡崎市立福岡中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう
17	2010/12/18	生理研総研大シンポジウム	岡崎コンファレンスセンター	教授	南部篤	神経科学神話を超えて
18	2010/12/25	岡崎市教員自主研修会「すぶちの会」	岡崎市西部地域交流センターやはぎかん	准教授	小泉周	脳の不思議を探る！ 錯視と最先端脳科学

	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ
19	2011/1/20	岡崎市医師会生理学研究所講演会	岡崎市医師会館講堂	教授	吉村由美子	大脳皮質の神経回路と情報処理～環境に応じて機能を変える脳のしくみ～
20	2011/1/21	中学生理科授業	岡崎市立六ツ美中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう
21	2011/2/1	中学生理科授業	岡崎市立城北中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう
22	2010/2/2	東西三河地区研究発表会	竜美丘会館集会室 501号室	准教授	小泉周	心と体の科学：最先端科学を高校生の視点でひも解く(仮題)
23	2011/2/15	中学生理科授業	岡崎市立新香山中学校	准教授	小泉周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう
24	2011/2/23	岡崎歯科医師会 月例会	岡崎歯科医師会	准教授	小泉周	
25	2011/3/4	平成 22 年度第 3 回宇宙医学生物学研究ワークショップ	STANDARD 会議室 (東京)	准教授	小泉周	
26	2011/3/12	最先端と最前線の超一級講座	広尾学園中学高校	教授	柿木隆介	

7.4 新聞報道

	日付	記事内容	新聞	該当者
1	2010/1/3	新春を迎えて	東海愛知	岡田泰伸所長
2	2010/1/7	目で見る筋肉の動き 生理研が教材用に開発	東海愛知	
3	2010/1/8	筋肉の仕組み 音や光で 最先端の研究中学教材に 岡崎の生理研「将来の科学者を発掘」	中日	小泉周准教授
4	2010/1/14	2009 年度技術トレンド調査 (第 4 回) 第 5 位北海道大学、生理学研究所	日経産業	
5	2010/1/18	脳科学真価を問う④ 脳血流で心の病診断 統合失調症など、薬の効き目判定	日本経済	伊佐正教授
6	2010/1/22	寒さで肌が乾燥	科学	富永真琴教授
7	2010/1/24	医療のことば 画像診断⑥ 人体に害ない MRI、エコー	読売 大阪版	定藤規弘教授
8	2010/1/25	脳科学真価を問う④ 霊長類・ロボで再現狙う 「情緒」「判断」の謎に挑む	日本経済	伊佐 正教授
9	2010/1/26	てんかん発症防ぐタンパク質 メカニズムの一端解明	共同通信	深田正紀教授
10	2010/1/26	てんかん防ぐ物質 日米チーム特定 発症の一因解明	毎日 東京版	深田優子准教授
11	2010/1/26	「LG-1」欠損 てんかん発症を誘因 生理学研が解明	日刊工業	深田正紀教授
12	2010/1/26	てんかんの原因たんぱく質 マウス実験で発見 生理学研	日経産業	深田正紀教授
13	2010/1/26	てんかん 発作防ぐたんぱく質 生理研、マウスで突き止め	日本経済	深田正紀教授
14	2010/1/26	てんかん発症防ぐ物質特定 日米チーム	毎日	深田優子准教授
15	2010/2/1	脳科学真価を問う⑤ 危うさはらむ「ブーム」 専門家、情報発信に動く	日本経済	伊佐正教授
16	2010/2/12	てんかん発症を抑制 特殊たんぱく質の機能解明 生理研が成果	科学	深田正紀教授、 深田優子准教授
17	2010/2/19	平成 21 年度科学研究費補助金 機関別配分類トップ 300	科学	
18	2010/2/24	遺伝子病医療革新に貢献 ユニバーサル核酸開発して応用研究	中部経済	片岡正典助教
19	2010/2/26	小学生も分かる脳の不思議 来月 20 日岡崎げんき館	東海愛知	柿木隆介教授
20	2010/2/26	脳血流図り神経活動研究 生理研配備 fMRI を 2 台連結 研究機関で全国初	東海愛知	定藤規弘教授
21	2010/2/26	コミュニケーション中 2 人の脳内、同時測定 生理研	日経産業	定藤規弘教授
22	2010/2/26	基礎医学の現状に危機感「人員不足深刻」環境整備を 関連 4 学会文科相に要望書	科学	岡田泰伸所長

	日付	記事内容	新聞	該当者
23	2010/2/27	脳内血流の測定新装置を導入へ 岡崎・生理研	読売	定藤規弘教授
24	2010/2/28	こどもタイムズ おもしろ実験室 気づかないけど、景色の中にみえてない部分・・・盲点	中日	小泉 周准教授
25	2010/3/4	「2人の脳」同時観察 コミュニケーションに科学の目	中日	定藤規弘教授
26	2010/3/8	fMRI2 台岡崎の生理研に「社会脳」研究推進へ	毎日	定藤規弘教授
27	2010/3/23	パパの考え丸見えだ 岡崎・生理研の柿木教授 げんき館で脳科学の講演	中日	柿木隆介教授
28	2010/3/31	痛み「さする」と効果 無意識の動作で神経修復	共同通信	柴崎貢志助教
29	2010/3/31	体『さする』と神経回路伸長	日本経済	柴崎貢志助教, 富永真琴教授
30	2010/3/31	無意識にやっていたけど・・・さする刺激で神経細胞再生 岡崎の研究所など解明	中日	柴崎貢志助教
31	2010/4/1	痛み「さする」と緩和 無意識に神経修復	上毛	柴崎貢志助教
32	2010/4/1	さすると神経修復促進 たんぱく質の働きを確認	読売 群馬版	柴崎貢志助教
33	2010/4/3	4次元映像で見る科学	日本経済	永山國昭教授
34	2010/4/3	雑音の中なぜ会話が聞き取れるの？	日本経済	柿木隆介教授
35	2010/4/7	平成 21 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰	朝日	小泉周准教授
36	2010/4/7	「さする」と神経再生促進 群大大学院研究チーム 米学会誌に発表	毎日 群馬版	柴崎貢志助教
37	2010/4/8	小泉周准教授に大臣表彰 最先端研究、紹介活動が評価	中日	小泉周准教授
38	2010/4/9	小泉周准教授が大臣賞 岡崎の生理研 最新科学の普及に功績	読売	小泉周准教授
39	2010/4/14	論文引用数ランキング 政府系研究機関が躍進	日刊工業	
40	2010/4/16	慶応大、脳神経形成の仕組み解明 タンパク質複合体が鍵	共同通信	重本隆一教授
41	2010/4/16	脳神経回路 形成メカニズム解明 慶大など運動障害治療へ	日刊工業	重本隆一教授
42	2010/4/16	「さする」と神経突起伸長 感知センサー発見 効率的リハビリに应用期待	科学	柴崎貢志助教
43	2010/4/21	論文の引用回数からみた研究機関ランキング	読売	
44	2010/4/23	「論文引用」日本の研究機関ランキング	科学	
45	2010/4/29	春の叙勲受章者	中日	亘弘名誉教授
46	2010/4/29	春の叙勲喜びの受賞者	中部経済	亘弘名誉教授
47	2010/4/29	春の叙勲 主な受賞者	日刊工業	亘弘名誉教授
48	2010/4/29	春の叙勲受章者	毎日	亘弘名誉教授
49	2010/4/29	春の叙勲	朝日	亘弘名誉教授
50	2010/4/29	春の叙勲受章者	日本経済	亘弘名誉教授
51	2010/4/29	春の叙勲	読売	亘弘名誉教授
52	2010/4/30	平成 22 年春の叙勲受章者	科学	亘弘名誉教授
53	2010/4/30	脳神経のシナプス 維持の仕組み解明 慶大など たんぱく複合体形成	日経産業	重本隆一教授
54	2010/5/8	脳の活動を画像で観察 岡崎・生理研で新装置火入れ式	毎日	
55	2010/5/14	肌のかさつきを防ぐ機能解明 化粧品や薬品開発に期待	共同通信	曾我部隆彰助教
56	2010/5/15	肌乾燥防ぐ力体温上昇で↑岡崎の研究所 温度センサーの機能解明	中日	富永真琴教授, 曾我部隆彰助教
57	2010/5/15	肌のかさつき鍵は温度 自然科学研究機構 防ぐ機能を解明	静岡	曾我部隆彰助教
58	2010/5/18	皮膚の「かさつき」防ぐ たんぱく質の機能 マウスで実験	日経産業	富永真琴教授, 曾我部隆彰助教
59	2010/5/21	メダカに生殖幹細胞	中日	東島眞一准教授
60	2010/5/21	卵の幹細胞を確認	中部経済	東島眞一准教授
61	2010/5/21	卵巣に卵つくる幹細胞	日刊工業	東島眞一准教授
62	2010/5/21	メダカ卵巣に幹細胞	日経産業	東島眞一准教授
63	2010/5/21	メダカからの卵巣に生殖幹細胞	毎日	東島眞一准教授
64	2010/5/21	メダカ卵巣内で生殖幹細胞確認	読売	東島眞一准教授

	日付	記事内容	新聞	該当者
65	2010/5/21	日本顕微鏡学会第 66 回学術講演会	科学	永山國昭教授
66	2010/5/21	メダカの卵巣に幹細胞	朝日	東島眞一准教授
67	2010/5/21	「しっとり肌」の働き者発見	朝日	富永真琴教授, 曾我部隆彰助教
68	2010/5/22	メダカの卵巣に「卵のもと」 多産の謎解明糸口に	日本経済	東島眞一准教授
69	2010/5/24	サイエンスリポート お化けを見つける脳	中日	柿木隆介教授
70	2010/6/1	夢中人 ㊤ 生理学研究所准教授の脳神経科学者 小泉周さん 誰もが科学に親しめるように	毎日	小泉周准教授
71	2010/6/4	成体メダカの卵巣で幹細胞の“ゆりかご” 発見	科学	東島眞一准教授
72	2010/6/4	皮膚の乾燥を防止 温度センサーの機能解明 体温保持の重要性示す生理研	科学	富永真琴教授, 曾我部隆彰助教
73	2010/6/8	夢中人 ㊥ 生理学研究所准教授の脳神経科学者 小泉周さん「知りたい」にこたえるのが科学	毎日	小泉周准教授
74	2010/6/10	バーベキューで外国研究者と交流 岡崎南 RC	東海愛知	
75	2010/6/10	こころ元気塾 無意識のパワー 重ねる経験、直観の源	読売	定藤規弘教授
76	2010/6/22	市民招待席—せいりけん市民講座— 科学は不思議がいっぱい!	東海愛知	
77	2010/6/22	深い眠り導くタンパク質を解明 新薬開発に期待	共同通信	山中章弘准教授
78	2010/6/23	深い睡眠を誘うたんぱく質解明 生理研	日本経済	山中章弘准教授
79	2010/6/23	「深い眠り」導くタンパク質 生理研のグループ特定	中日	山中章弘准教授
80	2010/6/23	眠り誘うたんぱく質 ニューロペプチド B 岡崎の生理研が解明	読売	山中章弘准教授
81	2010/6/23	脳の深い睡眠誘導 生理研、眠りたんぱく質解明	日経産業	山中章弘准教授
82	2010/6/23	快適睡眠導くタンパク質 生理学研究所、働き解明	東京	山中章弘准教授
83	2010/6/23	自然に深い眠りに 神経たんぱく質を解明 生理学研究所山中准教授ら	毎日	山中章弘准教授
84	2010/6/23	バスで「科学」巡り 生理研 夏休みに市民講座	中部経済	
85	2010/7/27	シーズを探る 皮膚役割解明 化粧品や薬剤開発期待 冬季の肌荒れ温度から研究	中部経済	富永真琴教授
86	2010/7/31	京大霊長研サル大量死 発症期間も外部提供	東京	伊佐正教授
87	2010/8/3	ウズラ脳内で光感知 名大、たんぱく質を特定	日刊工業	久保義弘教授
88	2010/8/3	ウズラ脳内で新物質発見 目隠ししても光を感知 名大院グループ	中日	久保義弘教授
89	2010/8/3	フロンティア㊦世界を変える研究者 川人光男さん 脳研究にロボット導入	毎日	川人光男客員教授
90	2010/8/6	平成 22 年度科学研究費補助金 トップ 300 機関ランキング	科学	
91	2010/8/20	理科教員向け講習「国研セミナー」岡崎で 100 回目	朝日	
92	2010/8/21	国研セミナー 100 回目 理科授業充実へ教師に知識	中日	
93	2010/8/21	国研セミナー 100 回目 理科教員らが受講	東海愛知	
94	2010/8/26	自然科学機構 教師セミナー 100 回目 岡崎 研究者招き好評	毎日	
95	2010/8/29	脳科学の最先端学ぶ 下京で市民ら体験講座	京都	
96	2010/9/3	「Neuro2010」 神戸で 9 月 2 日から 4 日まで	科学	
97	2010/9/15	「温度センサー」タンパク室解明 消えるミツバチ謎つかんだ!?	中日	富永真琴教授
98	2010/9/15	温度や化学物質に反応 発見 逃げるハチ	毎日	富永真琴教授
99	2010/9/16	温度・忌避物質を感知 ミツバチが持つたんぱく質特定 急減の原因解明へ	日刊工業	富永真琴教授
100	2010/9/16	ミツバチ失踪の解明につながる? カギ握るたんぱく質発見	読売	富永真琴教授
101	2010/9/16	ミツバチの謎 仕組みを解明 温度感知と忌避物質	朝日	富永真琴教授
102	2010/9/22	目覚めた状態維持の仕組み 生理研「オレキシン」の作用解明 不眠治療に応用期待	日本経済	山中章弘准教授
103	2010/9/24	光感知失わず網膜まるごと培養生理学研が実験成功	共同通信	小泉周准教授
104	2010/9/24	網膜の機能保持し培養 世界初、ネズミで成功 岡崎の生理研	中日	小泉周准教授

	日付	記事内容	新聞	該当者
105	2010/9/24	網膜組織ごと培養 生理学研、ネズミで成功 光を感じる能力保つ	日本経済	小泉周准教授
106	2010/9/24	「自然なウィルス」鮮明撮影	科学	永山國昭教授、 村田和義准教授
107	2010/10/1	ミツバチが温度や忌避物質を感じるメカニズム 名大、生理学研のグループ発見	科学	富永真琴教授
108	2010/10/6	体の電気信号体感しよう 中学生のグループ 募集	中日	小泉周准教授、 永田治技術係長
109	2010/10/8	目の網膜“まるごと”培養 様々な遺伝子導入も成功 生理学研	科学	小泉周准教授
110	2010/10/10	環境への取り組みも 岡崎市小中生 理科、技術・家庭科作品展	東海愛知	
111	2010/10/18	乾燥肌の仕組み解明 皮膚の温度低下 たんぱく質関与	日経産業	富永真琴教授
112	2010/10/18	先端科学 総研大の現場から 復活する脳の力 脳梗塞の患者らに希望	神奈川	小泉周准教授
113	2010/10/20	不整脈関与のたんぱく質 複合体の構造解明 生理研	日経産業	中條浩一助教
114	2010/10/21	インスリン分泌メカニズム解明 岡崎の研究所 糖尿病治療薬に期待	読売	富永真琴教授
115	2010/10/21	インスリン分泌仕組み解明 生理研 糖尿病新薬に弾み	毎日	富永真琴教授
116	2010/10/21	生理研が協定 ウズベク研究所と	中日	岡田泰伸所長
117	2010/10/22	糖尿病治療「注射なし」へ一歩 インスリン分泌促す仕組み解明	中日	富永真琴教授
118	2010/10/24	ウズベキスタンの研究所と学術協定 生理研	東海愛知	岡田泰伸所長
119	2010/11/5	「不整脈原因分子」数える 蛍光イメージング法使い成功 生理研、米国と共同	科学	中條浩一助教
120	2010/11/6	笑顔、怒った顔 赤ちゃん識別 写真見て脳活動に差	日本経済	柿木隆介教授、 仲渡江美研究員
121	2010/11/6	ママのご機嫌顔でわかるよ 生後6カ月で表情を判別 岡崎の研究者らが解明	中日	柿木隆介教授、 仲渡江美研究員
122	2010/11/6	ママの表情 赤ちゃんの脳活性化	毎日	柿木隆介教授、 仲渡江美研究員
123	2010/11/7	タウン通信 9日「心と体の科学」実験工房	東海愛知	
124	2010/11/8	赤ちゃん「笑」「怒」の顔識別 脳の血流量で確認 中央大と生理学研	日経産業	柿木隆介教授、 仲渡江美研究員
125	2010/11/9	素粒子や環境 20日にシンポ 大学共同利用機関協	日経産業	
126	2010/11/9	タウン通信 「心と体の科学」実験工房	東海愛知	小泉周准教授
127	2010/11/10	タウン通信 「心と体の科学」実験工房	東海愛知	小泉周准教授
128	2010/11/12	脳波で浮いた! 山県市大桑小で「科学フェス」	岐阜	小泉周准教授
129	2010/11/12	大学共同利用機関協議会主催・大学共同利用機関シンポジウム2010 「万物は流転する」	科学	
130	2010/11/16	大学利用機関シンポ 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・システム研究機構と宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所	日刊工業	
131	2010/11/19	乳児が「笑顔」と「怒り顔」見た時 脳反応の処理過程異なるー中央大、生理学研がNIRSで計測ー	科学	柿木隆介教授、 仲渡江美研究員
132	2010/11/23	脳を動かす光のスイッチ 神経系の病気治療法開発に期待	朝日	伊佐正教授、山 中章弘准教授
133	2010/12/8	消化管伸縮の謎解明 便通改善薬開発に期待	共同通信	富永真琴教授
134	2010/12/8	スムーズな食物運搬 消化管の仕組み解明 生理研「過敏性腸」新薬に期待	日本経済	富永真琴教授
135	2010/12/9	消化管の食物運搬「センサー役」筋肉伸ばす 生理研・富山大が解明 下痢治療などに応用	日経産業	富永真琴教授
136	2010/12/9	消化管「伸び」の働き解明 たんぱく質 TRPV2 岡崎・生理研と富山大の研究チーム	読売	富永真琴教授
137	2010/12/9	消化管「伸び」察知するたんぱく質 富山大などが働き解明 腸の病気治療寄与に期待	読売 富山版	富永真琴教授

	日付	記事内容	新聞	該当者
138	2010/12/9	生理学研・富山大 腸伸縮の仕組み解明 便秘薬開発に期待	北日本	富永真琴教授
139	2010/12/9	消化管伸縮の謎解明 便秘改善薬開発に期待	富山	富永真琴教授
140	2010/12/15	手指の動き、脊髄も重要 まひ治療やリハビリに期待	共同通信	関和彦元助教
141	2010/12/16	「脳神経科学」ブーム検証 岡崎 生理研など 18 日シンポ	中日	南部篤教授
142	2010/12/16	手指の動き 脊髄から指令 まひ患者治療に道	中日	関和彦元助教
143	2010/12/16	手の巧みな動き制御 精神・神経研 生理学研 新神経経路を解明	日刊工業	関和彦元助教
144	2010/12/16	母の顔で言語脳活性化 ある程度意味も理解か	中日	柿木隆介教授
145	2010/12/16	右脳型と左脳型・睡眠学習効果あり・・・脳科学の「神話」に NO ! 18 日、岡崎の生理学研究所がシンポ	朝日	南部篤教授
146	2010/12/16	脳の活動を解明 赤ちゃんの「人見知り」	読売	柿木隆介教授
147	2010/12/16	脳の血流量が変化 赤ちゃんママと他人識別 生理研、証拠見つける	日経産業	柿木隆介教授
148	2010/12/16	やっぱりママが好き 母見たときだけ右左脳活動 7.8 カ月の赤ちゃん調査 生理研グループ解明「人見知り」と関係か	毎日	柿木隆介教授
149	2010/12/17	脳科学の「神話」解説 「右脳型と左脳型」「語学学習の時期」	読売	南部篤教授
150	2010/12/17	わたしがママよ 分かるかな？ 乳児の認知を裏付け 生理研グループ	東海愛知	柿木隆介教授
151	2010/12/17	腸の収縮抑えて便秘もスッキリ 生理研 分子の働き解明	中日	富永真琴教授
152	2010/12/18	脳科学ブームの「神話」検証 きょう岡崎でシンポ 定員 200 人、参加無料	毎日	南部篤教授
153	2010/12/27	快便のカギ握る？ 食物運ぶセンサー役のたんぱく質	日本経済	富永真琴教授

第 VII 部

資料：規則、評価結果など

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19年3月30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 研究総主幹
- 三 主幹
- 四 研究施設の長
- 五 研究所運営会議の所外委員 4名
- 六 研究所の技術課長
- 七 その他委員会が必要と認めた者

3 前項第7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、研究総主幹をもって充てる。

2 委員長に事故があるときは、副所長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、平成16年4月1日から施行する。

附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。

附 則 この規則は、平成19年4月1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の平成 21 年度に係る業務の実績に関する評価結果

1 全体評価

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、「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物学研究所」、「生理学研究所」及び「分子科学研究所」の5つの大学共同利用機関(以下「機関」という。)を設置する法人である。

機構は、各分野の国際的拠点であると同時に、自然科学分野に関連する研究組織間の連携による学際的研究を推進するとともに、欧米、アジア諸国等との連携を進め、自然科学の長期的発展を見極めながら、国際的研究拠点の形成を推進している。

業務運営面については、機関における研究活動等の情報発信において、報道機関による迅速で内容の深い取材活動を支援するため、ウェブサイト上の会員制情報提供サービスであるプレスメンバーズブラウジ(バーチャル記者クラブ)を通じて情報提供を行っているほか、ウェブサイトへのアクセス元の解析や時系列の分析による情報をウェブサイトの充実へ活用するなど、積極的な取組を続けている。

また、国際戦略本部に国際アソシエイト等の専門的な人材を配置し、国際的な研究機関との窓口機能を強化したことにより、12件の国際協力協定を締結又は更新するなど、国際交流の積極的な推進を行っていることは評価できる。

教育研究等の質の向上については、自然科学研究の新分野創成を目指す機構の理念を具体化するために、「ブレインサイエンス研究分野」と「イメージングサイエンス研究分野」の2つの新たな研究分野の研究を行う「新分野創成センター」を設置し、「ブレインサイエンス研究分野」では複数の領域を横断した研究プロジェクトの策定、「イメージングサイエンス研究分野」では5機関の分野間連携による自然現象の研究データを用いた時間的空間的階層連結の手法の開発などの成果を上げていることは評価できる。今後は、新分野創成センターにおける研究活動を一層推進し、さらなる研究成果を創出することが期待される。

2 項目別評価

I. 業務運営・財務内容等の状況

(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 21 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構長のリーダーシップの下、「機構長裁量経費」を約 8 億 9,000 万円確保し、すばる望遠鏡制御システムの機能更新や大型ヘリカル装置の機能増強等、平成 20 年度に引き続き各機関の喫緊の懸案事項に対し予算を措置した。
- 生理学研究所では、サバティカル制度等を利用した長期滞在型共同利用・共同研究を行う研究者を客員教授、客員准教授又は客員助教として受け入れる流動連携研究室を多次元共同脳科学推進センターに新設し、長期滞在型の共同利用・共同研究を開始した。
- 核融合科学研究所では、社会活動の中核的組織の整備について検討した結果、広報体制の強化を図るため、広報管理室、地域連携室、教育連携室等の6室で構成する広報部を設置した。

【評定】 中期目標・中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 21 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(2) 財務内容の改善

- ①外部研究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 21 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 国立天文台では、引き続き、クレジットカードでの寄附も可能な「天文学振興募金」を運営し、広く一般国民から寄附を募るとともに、寄附金の受入れについて、外国の大学と協定を締結するなど、総額 3 億 4,300 万円の寄附を受入れた。

【評定】 中期目標・中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 6 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(3) 自己点検・評価及び情報提供

[①評価の充実、②情報公開等の推進]

平成 21 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 基礎生物学研究所では、連携・広報企画運営戦略室を改組し、より広報に特化した広報国際連携室を設置し、広報体制の強化に努めた。
- 核融合科学研究所では、運営会議の下に所外運営委員 9 名、所外専門家 13 名(外国人 4 名を含む)で構成する外部評価委員会を設置し、「核融合工学研究」の他、大学共同利用機関としては非常に重要な課題である「安全管理」に関しても、法人化後 6 年間の実績について評価を受けた。
- 分子科学研究所では、平成 21 年 10 月から 11 月にかけて、外国人運営顧問 2 名による業務運営全般に関するヒアリングを行い、「分子研りレポート 2009」にまとめた。また、平成 22 年 1 月末に、研究顧問(国内)2 名と所長による教員の研究計画の進捗状況等に関するヒアリングを行い、研究計画の見直し等の改善を促した。

【評定】 中期目標・中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 12 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(4) その他業務運営に関する重要目標

[①施設設備の整備・活用等、②安全管理]

平成 21 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構本部では、施設の効率的な利用を図るため、国立天文台において使用する見込みのなくなった野辺山地区の職員宿舍及び共同利用研究者宿泊施設の一部について、機構全体の研修施設として運用を始めた。

【評定】 中期目標・中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 9 事項すべて「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

II. 教育研究等の質の向上の状況

評価委員会が平成 21 年度の外形的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。

[①研究水準及び研究の成果等、②研究実施体制等の整備]

- 国立天文台では、ハワイ観測所のすばる望遠鏡により、太陽型星をめぐる惑星候補天体を直接撮像で発見することに世界で初めて成功した。また、恒星の自転に逆行して公転する惑星系が存在することを初めて観測的につきとめた。誕生から 8 億年後という初期の宇宙において、現在の銀河系円盤に匹敵する巨大な天体がすでに存在していることを明らかにした。また、岡山天体物理観測所では、天体観測史上最も遠い 131 億光年の光をガンマ線バーストによる残光で捉えることに成功した。また、精力的に進めている太陽系外惑星探査では、日韓共同研究により初めて褐色矮星の検出に成功した。
- 自然科学研究の新分野の創成を目指す機構の理念を具体化するために、「ブレインサイエンス研究分野」と「イメージングサイエンス研究分野」の 2 つの新たな研究分野の研究を行うことを目的とした、「新分野創成センター」を設置し、研究連携活動を推進した。
- 国立天文台では、ALMA 推進室において、日本が担当する主要装置であるアタカマ密集型干渉計(ACA)用 7 m アンテナ及び受信機カートリッジ、ACA システムの製造を推進するとともに、12m アンテナ等の製造完了した装置を用いた試験調整を継続し、平成 22 年 1 月、アタカマ砂漠の標高約 5,000m の高原において、日本製造のアンテナ 1 台と米国製造のアンテナ 2 台、合計 3 台による干渉実験に成功し、アンテナを含むシステムが「干渉計」として仕様どおり機能することを確認した。
- 分子科学研究所では、光分子科学研究領域、物質分子科学研究領域及び生命・錯体分子科学研究領域の連携によって、分子の回転運動の光制御の新手法の開発等に成功したほか、紫外光電子磁気円二色性に基づく顕微観測手法の開発では 2 光子観測に世界で初めて成功するなど、様々な分子物質、ナノ物質や表面の機能と動的過程の解明、及び制御のための、分光法・顕微鏡法、光制御法のさらなる高度化を進めた。
- 生理学研究所では、多次元共同脳科学推進センターにおいて、20 年後の脳科学の将来を論じるブレインストーミングを開催するとともに、「多次元トレーニング&レクチャー:運動制御回路の構造と機能」を開催し、脳科学以外の領域の若手研究者に基本的な脳科学の知識を提供した。
- 核融合科学研究所では、大型ヘリカル装置において、電子温度について 1 億 7,000 万度を達成し、高温無衝突プラズ

マの閉じ込め磁場の最適化が、この核融合条件を越えた領域でも成立することを実証した。また、高い中心イオン温度をもたらすプラズマ中心部でのイオン系エネルギー輸送の改善と不純物イオンの排除の両立という、将来の核融合炉にとって最も好ましい結果が得られた。さらに、従来の核融合条件の 10 倍を超える超高密度プラズマや高ベータ (5%) プラズマの準定常的な維持ができるようになるなどの大きな進展があった。

[③共同利用等の内容・水準、④共同利用等の実施体制]

- 分子科学研究所では、理化学研究所と共同して高輝度マイクロチップレーザーを用いた広帯域波長可変小型テラヘルツ光パラメトリック光源の開発に成功し、並行してさらなる高出力テラヘルツ光発生のためのエッジ励起マイクロチップレーザーのモードロック発振に成功した。
- 基礎生物学研究所では、研究支援施設を改組し、新たに生物機能解析センター、モデル生物研究センターを設置し、両センターを利用した次世代 DNA シーケンサーによるゲノム情報の解析等の研究技術開発を推進した。
- 基礎生物学研究所では、新たにマックスプランク植物育種研究所との国際共同研究協定を締結して第 1 回シンポジウム「進化と発生」をドイツで開催し、所内の研究者に加えて同研究所と共同研究を希望する研究者を全国から公募して現地に派遣した。

[⑤大学院への教育協力・人材養成]

- 機構本部では、運営費交付金に加え、外部資金を活用し、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に努めるとともに、修了生の進路先調査をはじめとする修了生の現状把握を行うなど、ポストドクトラル・フェローの今後の進路指導や修了生ネットワーク構築に向けた取組を行った。

[⑥社会との連携、国際交流等]

- 国立天文台では、プリンストン大学 (米国) 並びに中央研究院・天文天体物理研究所 (台湾) と協力協定に基づき、すばる望遠鏡 HyperSuprime-Cam の製作や系外惑星観測における共同研究を推進した。

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画(平成22年度)抜粋

1 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

- ① 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、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野(以下「各分野」という。)における拠点的研究機関(以下「機関」という。)において、以下の各計画のように、国際的に高い水準の学術研究を進める。
- ② 岡崎統合バイオサイエンスセンターが中心となり、基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所と連携を図りつつ、環境分子の受容・応答機構、高次生命現象の機能解析、生命機能分子の探索等に関する研究を行う。
- ③ ブレインサイエンス研究分野においては、国内の脳研究者コミュニティにより、今後の我が国の脳研究のあり方について討論する。また、公開シンポジウムを開催し、将来を見据えた国際的に高い水準の脳研究について討議する。更に、我が国の科学行政への提言のための研究動向の調査を行う。
- ④ イメージングサイエンス研究分野においては、各機関の持つイメージングデータを持ち寄り、それを4次元イメージ化する研究をスタートさせる。また、限られた情報を基にイメージを再構成する汎用性の高い技法の開発にも着手する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 生体機能を担う分子の動的構造と動作メカニズム、生体恒常性維持の分子・細胞メカニズム及び発達、破綻による病態等に関する研究を進める。
- ② 脳神経系における情報処理機構の分子・細胞的基盤及び病態への関わりに関する研究を行う。
- ③ 痛覚・視覚等の感覚・認知や四肢・眼球の運動制御等の脳内機構に関する研究、及び判断・感情や社会的行動等の神経科学的基盤を明らかにする研究を進める。特に機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)2台の同時計測による対人関係における脳機能等の研究を開始する。また、脳神経系障害や神経疾患の病態と代償・回復メカニズムに関する研究を進める。
- ④ 分子・細胞から個体にいたる各レベルでの生体機能の可視化を進める。また、可視化のためのプローブ作成等、技術開発・改良を行う。また、各レベルのデータの統合に向けての方策を検討する。

(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 個々の研究者が応募できる研究推進経費の充実、及び研究進捗状況の審査を踏まえた若手研究者への経費の重点配分など、効果的な経費の配分を行う。また、既存の専門性の高い研究を行う組織に加え、生物機能解析センター及びモデル生物研究センターを整備するなど、学術研究等の個人の自由な発想に基づく研究を進展させる。
- ② 大型研究プロジェクトに関しては、本中期目標・計画の達成に向けて既存の組織を見直し、各機関内の柔軟な研究連携が可能となる組織を構築する。
- ③ ブレインサイエンス分野では、国内の脳研究者コミュニティの中から客員教授及び運営委員を選び、教授会議及び運営会議を組織する。また、分科会を作り霊長類を中心とする研究センター設立について検討を始める。
- ④ イメージングサイエンス分野では、客員教授を中心として、各機関の教員が協力し、非常勤研究員が加わって自然現象のイメージング化の研究を推進する体制を構築する。

2 共同利用・共同研究に関する目標を達成するための措置

(1) 共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標を達成するための措置

- ① 各研究施設の高性能化・高機能化を図り、より国際的に高い水準の共同利用・共同研究を進める。
- ② 各機関において、その研究分野に応じた学術研究ネットワークの中核拠点としての共同利用・共同研究を実施する。

(中略)

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

脳研究ネットワークの拠点として、戦略的プロジェクト等の研究成果が広く研究者コミュニティで利用できる研究環境を整備する。分子から個体にいたる各レベルのイメージング技術を用いた共同利用研究を進展させる。サバティカル制度等を利用した長期滞在型の共同研究を行うための設備の充実化を図る。若手研究者を対象とした全国的な連携育成システム形成に向けての検討を行う。

ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) の一環として、ニホンザルの安定した供給を進める。供給の有償化を施行し、長期的安定供給体制の整備を検討する。供給ニホンザルの高品質化のために、諸検査結果等のデータベース化を進める。計画共同研究として遺伝子改変ラット・マウスの作製と供給を行う。ラット遺伝子改変技術の開発を継続して行う。

(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

(生理学研究所関係項目のみ)

- ④ 生理学研究所では、行動・代謝分子解析センターに、新たに代謝生理解析室を設置する。サバティカル制度等を利用した長期滞在型の共同研究を行うための制度の充実化を図る。
- ⑨ 生理学研究所では、日米科学技術協力事業「脳研究」分野の事業を継続し、研究交流の促進を図る。
- ⑬ 生理学研究所では、脳科学の研究領域における戦略的プロジェクト等の研究成果が、広く研究者コミュニティで利用できる体制を整備する。

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 高度な研究設備と国際的な研究環境を活かした研究を通じて、自然科学の広い視野と知識を備えた研究者を育成する。
- ② 総合研究大学院大学の教育に積極的に参加し、国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所において「組織的な大学院教育改革推進プログラム」事業を実施するなど、大学共同利用機関としての機能を生かした特色ある大学院教育を実施する。また、総合研究大学院大学に入学した大学院生に、指導体制を早期に周知させるためのガイダンスを充実させ、他専攻と協力して実施する合同セミナーを引き続き実施する。
- ③ 全国の国公立大学より特別共同利用研究員を受け入れ、大学院教育に協力する。また、東京大学大学院、名古屋大学大学院等との間で、単位取得互換制度を備えた教育協力の実施を図る。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

- ① 優秀な若手研究者を、国内外を問わず公募して、博士研究員として受入れを行う。また、リサーチアシスタント (RA) 制度を見直すことで優れた若手研究者の養成を図る。
更に、研究者としての質的向上を図るため、成果発表や研究者交流のための旅費支援制度を充実する。分子科学若手育成基金等により、優れた総合研究大学院大学院生を支援する。
- ② 各機関において、総合研究大学院大学の事業「夏の体験入学」及び「アジア冬の学校」を実施するとともに、総合研究大学院大学大学院生を対象とした「すばる望遠鏡観測実習」、「電波天文観測実習」、並びに大学院生一般を対象とした電波天文、数値シミュレーションなどのスクール (国立天文台)、国内研究者を対象とした「バイオインフォマティクストレーニングコース」(基礎生物学研究所)、「生理科学実験技術トレーニングコース」及び若手研究者を対象とした全国的な連携育成システムの形成に向けたレクチャーコース (生理学研究所)、日本学術振興会「アジア研究教育拠点」事業のセミナー (分子科学研究所) 等を実施し、大学院生を含む国内外の若手研究者の育成に取り組む。
また、日本学術振興会の優秀若手研究者海外派遣事業等について、若手研究者の積極的な応募を奨励する。

4 その他の目標を達成するための措置

(1) 社会との連携や社会貢献に関する目標を達成するための措置

(生理学研究所関連項目のみ)

- ④ 生理学研究所では、研究成果を積極的に社会に発信する。「せいらけん市民講座」の開催及び「せいらけんニュース」の発行を継続して行う。
- ⑥ 出前授業やスーパーサイエンスハイスクール事業等の理科教育に協力するとともに、自治体、公民館や医師会等との協力による市民講座やセミナー、科学イベントを通じて科学の普及活動を実施する。
また、国立天文台では、展示館の共同運営を通じて、天文学の広報普及活動を進めるとともに、ハワイ観測所では、文化の大使として地元との交流を推進する。
更に、基礎生物学研究所では、生物学オリンピック日本代表学生の特別教育を実施する。
- ⑦ 学術成果を社会に還元するため、研究成果・知的財産等の創出、管理、普及を行う。民間等との共同研究や受託研究等を適切に受け入れ、その成果の特許出願及び権利活用を行う。

また、特許収支を考慮した登録特許の管理(評価・PR・維持)システムの構築を進める。

(2) 国際化に関する目標を達成するための措置

- ① 我が国の自然科学分野における国際的学術拠点として、機構長のリーダーシップの下、国際戦略本部を中心に、欧州分子生物学研究所(EMBL)やプリンストン大学(米国)等との国際的な共同研究を積極的に実施する。
- ② 国立天文台におけるすばる国際研究集会、核融合科学研究所における国際土岐コンファレンス、基礎生物学研究所における基生研コンファレンス、生物学国際高等コンファレンス(OBC)、マックス・プランク植物育種学研究所(MPIZ)との学術交流シンポジウム、生理学研究所における生理研国際シンポジウム、及び分子科学研究所における分子科学に関する国際研究集会(岡崎コンファレンス)等を開催するとともに、Webページにおいて英語による研究者の採用情報を掲載し、海外からの応募を可能とする方策の充実を図る。

II 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 機構長のリーダーシップの下、役員会や外部委員を含む経営協議会、教育研究評議会等を開催して、研究の促進に向けた不断の点検を行う。
- ② 各機関の運営会議等において、研究計画や共同利用・共同研究の重要事項について、外部の学識経験者からの助言や意見を踏まえ、核融合科学研究所及び基礎生物学研究所における研究組織の再編等、各分野の特徴を踏まえた業務の改善を実施して効率的な運営を進める。また、核融合科学研究所及び分子科学研究所では、豊富な学識経験者を顧問に任命し、助言を受ける。
- ③ 機構長のリーダーシップの下、各機関が一体となって自然科学の新分野の創成を図るため、新分野創成センターの運営体制を充実させるとともに、萌芽的な分野間協力形成の支援等を行う。
- ④ 研究教育職員の採用は原則として公募制により実施し、その人事選考は外部委員を含む運営会議で行い、透明性・公平性の確保を図る。また、研究者の流動化による研究の活性化を図るため、分子科学研究所においては、内部昇格禁止を実施し、その他の機関においては、各分野の特徴を踏まえた任期制を実施する。
- ⑤ 技術職員、事務職員の専門的能力の向上を図るため、機構及び各機関主催の研修を計画的に実施しつつ、外部の研究発表会、研修等へも積極的に参加させる。
- ⑥ 各分野における、研究者や応募状況等の男女比率を調査・分析を実施する。

(中略)

III 財務内容の改善に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置

外部研究資金の募集等の情報を機構一体的に掲載する Web ページを開設し、応募、申請を促す。

(中略)

IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

- ① 各機関の特性に応じた研究及び共同利用・共同研究の実施状況や体制等について、自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開する。
- ② 機構全体としての業務運営の改善に資するため、自己点検及び外部評価の検討を行う。

2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

機構の活動、財務内容や共同利用・共同研究の状況等を、シンポジウムの開催及び Web ページの充実、報道発表の実施等により、一般社会へ分かりやすく発信する。

V その他業務運営に関する重要目標を達成するためにとるべき措置

(中略)

3 法令遵守に関する目標を達成するための措置

論文の捏造・改ざん・盗用の防止、職員の倫理、各種ハラスメントの防止、研究費の適切な執行等について講習会等を開催し、周知徹底する。

(後略)

2010 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

額原 嗣尚	長崎国際大学 薬学部・教授
狩野 方伸	東京大学 大学院 医学系研究科・教授
川上 順子	東京女子医科大学 医学部・教授
藤本 豊土	名古屋大学 大学院 医学系研究科・教授

(所外専門委員)

Seung U. Kim	カナダ British Columbia 大学・教授
Frederick Sigworth	アメリカ Yale 大学・教授
Rolf-Detlef Treede	ドイツ Heidelberg 大学・教授
村上 富士夫	大阪大学 大学院 生命機能研究科・教授
白尾 智明	群馬大学 大学院 医学系研究科・教授
難波 啓一	大阪大学 大学院 生命機能研究科・教授
曾我部 正博	名古屋大学 大学院 医学系研究科・教授
水村 和枝	名古屋大学 環境医学研究所・教授
飛松 省三	九州大学 大学院 医学研究院・教授

(所内委員)

池中 一裕	副所長・教授
井本 敬二	教授・研究総主幹 (委員長)
鍋倉 淳一	教授・共同研究担当主幹
南部 篤	教授・動物実験問題担当主幹
川口 泰雄	教授・安全衛生・研究倫理担当主幹
永山 國昭	教授・学術情報発信担当主幹
小松 英彦	教授・教育担当主幹
重本 隆一	教授・特別事業担当主幹
富永 真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
大河原 浩	技術課長

(敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画 第 18 号

2011 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 井本 敬二

発行 自然科学研究機構 生理学研究所 <http://www.nips.ac.jp>
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
tel: 0564-55-7000

印刷 ブラザー印刷株式会社 <http://www.brother-p.com>
©2011 生理学研究所
