

共同研究等

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研究をおこなう）および各種大型設備を用いた共同利用研究を行っている。別表に示すように、毎年多くの共同研究が行われており、21年度も計65件の共同研究と計35件の共同利用研究を行い、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学会である。21年度も計25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班会議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。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する予定であり、その成果に期待が寄せられている。

1. 一般共同研究

「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、20年度は60件、21年度は65件が行われている。

2. 計画共同研究

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。19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」の二つが行われた。20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。

さらに21年度からは「マウス・ラットの行動様式解析」が開始された。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。多くの共同研究の申請を期待している。

20年度から開始された2つの計画共同研究の詳細は、次の通りである。

「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」

2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、共同利用可能な機関は生理学会が国内唯一である。現在、2台の正立（*in vivo* 実験用）と2台の倒立（*in vitro* 実験用）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1μm以下の解像度で観察できる性能を構築している。深部観察技術に関しては、科学技術振興機構の産学協同プロジェクトにおいて光学顕微鏡メーカーと共同開発を行なった。また、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。

「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用」

永山國昭教授により生理学研究所で開発された位相差電子顕微鏡は、特に低温手法と組み合わせることで威力を発揮する。無染色の生物試料について生状態の構造を1nm分解能で観測可能である。過去数多くの部門内共同研究において、先端的な研究を拓いてきたが、その手法をさらに幅広い医学、生物学のフィールドで有効利用できるよう、計画共同研究をスタートすることとした。対象は、受容体やチャネルなどの膜蛋白質、各種ウイルス、バクテリア全細胞、そしてヒトの培養細胞である。特に、生きた細胞中の分子過程の高分解能観察が生物機能につながる研究に期待したい。

21年度からは「マウス・ラットの行動様式解析」が開始された。

遺伝子改変動物を用いて、遺伝子と行動を直接関連づけられることが明らかとなってきた。このような研究においては多種類の行動実験を一定の方法に則って再現性よく行うことが要求される。このような実験を各施設で独立して行うことは極めて困難であり、無駄が多い。生理学研究所では動物の行動様式のシステムティックな解析を全国の共同利用研究に供するために、行動・代謝分子解析センターに行動様式解析室を立ち上げた。この施設に日本におけるマウス行動学の権威である宮川博士を客員教授として迎え、平成21年度から計画共同利用研究「マウス・ラットの行動様式解析」を開始した。平成21年度はまずマウスの解析から行う。

3. 研究会

研究会も毎年件数は増加しており21年度は25件が採択され1,000名以上の参加者が予定されている。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」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（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、その後現在の「グリア神経回路網」の特定領域と発展した。また、バイオ分子センサー関係の生理研研究会が20年度から発足した特定領域研究「セルセンサー」に繋がった。この他、毎年行われるいわゆるシナプス研究会や ATP 関係、細胞死関係の研究会は、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。

4. 国際研究集会

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、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)」を新たに設置し、広く募集を行った。平成20年度は「From photon to mind: Advanced Nonlinear Imaging and Fluorescence-based Biosensors」を採択し、国外4名、国内9名の講演者および12題のポスター発表を行い、130名余りの参加者が、最新のレーザー技術、生体分子・構造および機能の可視化技術、新規蛍光分子の紹介とその応用技術の活発な討議を行った。

5. 超高圧電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所に超高圧電子顕微鏡(H-1250M 型)が、1982(昭和57)年3月に導入されている。生理学研究所の超高圧電子顕微鏡は、1,000kV 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。最近「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ている。設置以来の生理学研究所の超高圧電子顕微鏡の平均稼働率は、約80%に達している。全利用日数の約半分を所外からの研究者が使用しており、1,000kV 級超高圧電子顕微鏡の医学生物学領域における日本でのセンター的役割を果たしてきた。20年度も、13課題が採択され、所外66日、所内65日の利用があった。

6. 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。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倍の感度を持ち、特に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。さらに、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ようとしている。

7. 生体磁気測定装置共同利用実験

生理学研究所は1991(平成3)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、大学共同利用機関として、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利用研究を行い、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利用研究としては「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。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、経頭蓋磁気刺激(TMS)、近赤外線スペクトロスコーピー(NIRS)との併用をいかに行っていくが重要な問題になるとと思われる。

大学共同利用機関として、平成20年度は生理学及びその関連分野の研究者による、次のような共同利用研究を実施した。

1. 一般共同研究

研究所の共同利用研究事業として、所外の研究者が研究所の教授または准教授と共同して行う研究。

	研究課題名	氏 名
1	イオンチャネル・受容体の動的構造機能連関	柳(石原) 圭子(佐賀大・医)
2	G 蛋白質共役応答の調節に関する分子生物学的研究	齊藤 修(長浜バイオ大・バイオサイエンス)
3	比較ゲノムにもとづく哺乳類神経系機能素子の解析	岡村 康司(大阪大院・医)
4	高次脳神経機能構築を支えるニューロン移動と神経軸索投射の制御基盤	鹿川 哲史(熊本大・発生医学研究センター)
5	中枢神経系の修復過程におけるグリア細胞の解析	馬場 広子(東京薬科大・薬)

6	ニューロン樹状突起の維持・管理を担う分子基盤の解明	榎本 和生（国立遺伝学研究所）
7	海馬長期抑圧における AMPA 受容体細胞内移行動態の生化学的、細胞生物学的解析	向井 秀幸（神戸大・自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター）
8	脂肪細胞の細胞容積・肥大化をモニターする分子機構の解析	河田 照雄（京大院・農）
9	色の情報処理に関連するサル大脳皮質領域の線維結合の研究	一戸 紀孝（理化学研究所）
10	X11/X11L ダブルノックアウトマウスの電気生理学的解析	鈴木 利治（北海道大院・薬）
11	視床神経回路網におけるシナプス伝達修飾機構の電気生理学的解析	川上 順子（東京女子医科大・医）
12	大脳基底核の多角的研究—生理学的・解剖学的・工学的アプローチ—	高田 昌彦（東京都神経科学総合研究所）
13	選択的投射破壊法を用いた大脳基底核の情報処理機構の解明	宮地 重弘（京大・霊長類研究所）
14	脳の左右差に関する統合的研究—体軸形成に異常を示す変異マウスを用いたアプローチ	伊藤 功（九州大院・理）
15	情動関連神経回路における慢性痛誘発シナプス可塑性固定化機構の解明	加藤 総夫（東京慈恵会医科大・医）
16	遺伝子改変動物を利用した大脳皮質抑制性ニューロンにおける神経活動の解明	柳川 右千夫（群馬大院・医）
17	抑制性神経細胞の電顕計測データを用いた神経細胞シミュレータの構築と電気伝導特性の解析	野村 真樹（京大院・情報）
18	GABA のシナプス小胞取込みにおける濃度依存性の解明	桂林 秀太郎（福岡大・薬）
19	GABAB 受容体による神経回路の構造的・機能的可塑性の解明	神野 尚三（九州大院・医）
20	摂食行動の調節に関与するニューロンの同定とその機能の研究	福井 裕行（徳島大院・ヘルスバイオサイエンス）
21	視床下部弓状核、室傍核ニューロンにおける AMP キナーゼのシグナル伝達と摂食行動制御	矢田 俊彦（自治医科大・医）
22	随意運動発現を司る神経機構の研究	美馬 達哉（京大院・医）
23	癌における糖鎖関連新規腫瘍マーカーの開発	出口 章広（香川大・医）
24	ガラス化ブタ卵子の顕微授精後の胚発生	福井 豊（帯広畜産大・畜産）
25	新規電位感受性蛍光タンパク質を用いた、ゼブラフィッシュ神経回路の解析	宮脇 敦史（理化学研究所）
26	ゼブラフィッシュを用いた脳脊髄神経回路の成熟過程の生理学的・分子生物学的研究	小田 洋一（名古屋大院・理）
27	DNA およびクロマチンの電子顕微鏡を用いた構造解析	加藤 幹男（大阪府立大院・理）
28	脳機能画像法による自律神経系中枢の研究	森田 啓之（岐阜大院・医）
29	伴侶動物の鼻腔内腫瘍における組織型と生息環境との関連	中山 裕之（東大院・農学生命科学）
30	伴侶動物の樹立腫瘍細胞株における生物学的特性の解明	酒井 洋樹（岐阜大・応用生物科学）
31	伴侶動物における機能性腫瘍の検索および腫瘍細胞の系統保存	丸尾 幸嗣（岐阜大・応用生物科学）
32	中枢神経系の損傷修復過程におけるグリア細胞の動態解析	和中 明生（奈良県立医科大・医）
33	唾液腺分泌終末における細胞間結合の調節機構：細胞内信号系と神経系による調節	杉谷 博士（日本大・歯）
34	中枢性エネルギー代謝調節系における分子メカニズム基盤に関する生理学的研究	中里 雅光（宮崎大・医）
35	糖尿病関連新規ヘパトカインの中枢神経作用の解析	篁 俊成（金沢大・医薬保健）

2. 計画共同研究

- (1) 遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究
 (2) バイオ分子センサーと生理機能
 (3) 位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用
 (4) 多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析

	研究課題名	氏 名	課題名
1	位相差低温電子顕微鏡によるバクテリア細胞内核酸の動態観察	金子 康子 (埼玉大・教育)	(3)
2	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	井上 華 (東京医科大)	(2)
3	TRPM7と容積感受性クロライドチャネルの機能的相互作用とその分子同定	森 泰生 (京大院・工)	(2)
4	細胞容積センサーとして働く分子群の同定及び機能解析	川西 正祐 (鈴鹿医療科学大・薬)	(2)
5	ミツバチの社会性行動を担う新規温度受容センサーの生理機能の解析	門脇 辰彦 (名古屋大院・生命農学)	(2)
6	視床下部の摂食調節にかかわる生体分子センサーについての機能形態学的研究	塩田 清二 (昭和大・医)	(2)
7	視床下部における SIRT1 のエネルギー代謝制御機構の解明	北村 忠弘 (群馬大・生体調節研究所)	(2)
8	レプチン過剰発現トランスジェニックマウス (LepTg) やメタボリックシンドローム病態を示す種々の遺伝子操作マウスにおける OCT-1 の発現解析	益崎 裕章 (京大院・医)	(1)
9	凍結切断法を用いた一次嗅覚路の解析	高見 茂 (杏林大・保健)	(2)
10	運動学習記憶に関連するシナプス微細形態の検索	永雄 総一 (理化学研究所)	(1)
11	シナプス後膜におけるグルタミン酸受容体のトラフィック制御機構	柚崎 通介 (慶應義塾大・医)	(2)
12	GABA シグナリングにおける新奇分子 PRIP の役割解明	平田 雅人 (九州大院・歯)	(2)
13	多光子顕微鏡を用いた嗅覚障害とその回復時における嗅球ニューロンのターンオーバーの可視化解析	澤本 和延 (名古屋市立大院・医)	(4)
14	歯髄幹細胞を用いた血管新生・歯髄再生	中島 美砂子 (国立長寿医療センター研究所)	(4)
15	トランスジェニック動物作製への凍結乾燥精子の利用	保地 眞一 (信州大・繊維)	(1)
16	SERCA2a 遺伝子を導入したトランスジェニックラットの作製	高木 都 (奈良県立医科大・医)	(1)
17	CNR/プロトカドヘリン遺伝子ジーンターゲットマウスの作製と機能解析	八木 健 (大阪大院・生命機能)	(1)
18	ラット精子幹細胞を用いた顕微授精	篠原 隆司 (京大院・医)	(1)
19	抗酸菌における Ziehl-Neelsen 染色の機序に関する位相差低温電子顕微鏡を用いた検討	山田 博之 (結核予防会結核研究所)	(3)
20	微小管の位相差電子顕微鏡と質量顕微鏡での比較観察	瀬藤 光利 (浜松医科大・分子イメージング先端研究センター)	(3)
21	シリコンベース膜タンパクバイオセンサー製作のための、タンパク質発現・精製・集積技術開発	宇理須 恒雄 (分子科学研究所)	(2)
22	TRP チャネルファミリーの味覚受容および情報伝達における役割について	二ノ宮 裕三 (九州大院・歯)	(2)
23	運動時の呼吸・循環応答と遅発性筋痛に関わる受容器における TRPV1 と TRPA1 の役割	水村 和枝 (名古屋大・環境医学研究所)	(2)
24	2 光子 FRET 顕微鏡を用いた複雑機能を同時可視化する手法の開発と細胞死の分子メカニズムの解明	永井 健治 (北海道大・電子科学研究所)	(4)
25	2 光子顕微鏡による免疫細胞動態制御の解析	木梨 達雄 (関西医科大・附属生命医学研究所)	(4)
26	ハイブリッド顕微鏡用環境制御セルの開発	箕田 弘喜 (東京農工大・工)	(3)

27	慢性疼痛モデル動物における大脳皮質体性感覚野ニューロンの可塑性—電気生理学的解析と2光子励起を用いた形態学的研究の融合—	吉村 恵 (九州大院・医)	(4)
28	2光子顕微鏡による新奇分子を介した開口放出制御の解明研究	兼松 隆 (九州大院・歯)	(4)
29	黒質網洋部 GABA 作動性ニューロンの代謝依存的活動調節機構	山田 勝也 (弘前大院・医)	(2)
30	脳領域特異的なコンディショナルなメタスチンノックアウトマウスの作製とその解析	前多 敬一郎 (名古屋大院・生命農学)	(1)

3. 研究会

生理研及びその関連分野において緊急に発展させる必要のある重要な研究課題について、その分野の研究報告や現状分析を行い、具体的研究計画を討論する研究討論会。

	研究課題名	氏 名	開 催 日
1	イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能：学際的取り組みによる新戦略	古川 哲史 (東京医科歯科大・難治疾患研究所)	2008.11.19～2008.11.20
2	細胞機能を制御するシグナリング機構の普遍性と特異性	久野 みゆき (大阪市立大院・医)	2008.10.2～2008.10.3
3	膜機能分子ダイナミクスの分子機構解明に向けて	老木 成稔 (福井大・医)	2008.9.4～2008.9.5
4	糖鎖機能研究会・・・分子レベルでの解明を目指して	辻 崇一 (東海大・未来科学技術共同研究センター)	2008.5.22～2008.5.23
5	神経系の発生・分化・再生に関する研究の新展開	宮田 卓樹 (名古屋大院・医)	2009.3.12～2009.3.13
6	日本における脳科学研究および教育の現状と将来に関する検討会	川人 光男 (国際電気通信基礎技術研究所)	2008.4.16～2008.4.18
7	シナプス可塑性の分子基盤	大塚 稔久 (富山大院・医学薬学)	2008.6.5～2008.6.6
8	細胞死研究の多面的、包括的理解に向けて	清水 重臣 (東京医科歯科大・難治疾患研究所)	2009.3.17～2009.3.18
9	視知覚研究の融合を目指して—生理、心理物理、計算論	西田 眞也 (日本電信電話株式会社・人間情報研究部)	2008.6.12～2008.6.13
10	理論と実験の融合による神経回路機能の統合的理解2	深井 朋樹 (理化学研究所)	2008.12.4～2008.12.5
11	大脳皮質—大脳基底核連関と前頭葉機能	宮地 重弘 (京大・霊長類研究所)	2008.12.15～2008.12.16
12	シナプス成熟と可塑性のダイナミクス	渡部 文子 (東大・医科学研究所)	2008.12.4～2008.12.5
13	感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻	南 雅文 (北海道大院・薬)	2008.11.27～2008.11.28
14	大脳皮質機能単位の神経機構	金子 武嗣 (京大院・医)	2008.11.27～2008.11.28
15	Motor Control 研究会	五味 裕章 (NTT コミュニケーション科学基礎研究所)	2008.5.29～2008.5.30
16	認知神経科学の先端 動機づけと社会性の脳内メカニズム	松元 健二 (玉川大・脳科学研究所)	2008.9.11～2008.9.12
17	新たなコンセプトでシナプス伝達機構を考える	福田 敦夫 (浜松医科大・医)	2008.9.19～2008.9.20
18	病態と細胞外ブリン—治療標的としての可能性を探る	加藤 総夫 (東京慈恵会医科大・医)	2008.9.4～2008.9.5
19	上皮膜輸送制御の分子機構：体内環境恒常性維持機構解明を目指して	丸中 良典 (京都府立医科大・医)	2008.7.16～2008.7.17
20	中枢・末梢臓器間連携による摂食、エネルギー代謝調節	矢田 俊彦 (自治医科大・医)	2008.9.25～2008.9.26
21	電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用	臼田 信光 (藤田保健衛生大・医)	2008.12.20～2008.12.21
22	TRP チャネルの機能的多様性とその統一的理解	森 泰生 (京大院・工)	2008.6.5～2008.6.6
23	筋・骨格系と内臓の痛み研究会	水村 和枝 (名古屋大・環境医学研究所)	2009.1.22～2009.1.23

24	体温調節，温度受容研究会	小林 茂夫（京大院・情報学）	2008. 9.18～2008. 9.19
25	第二回伴侶動物の臨床医学研究会	丸尾 幸嗣（岐阜大・応用生物科学）	2008.12. 4～2008.12. 5

4. 国際研究集会

	研究課題名	氏 名	開 催 日
1	From photon to mind-advanced non-linear imaging and fluorescence-based biosensors	岡部 繁男（東大院・医）	2008. 4.18～2008. 4.19

5. 超高圧電子顕微鏡共同利用実験

研究所に設置されている医学生物学研究専用の超高圧電子顕微鏡を用いる特定の研究計画に基づく実験研究で昭和57年度から開始し，平成20年度は次のような共同利用実験を実施した。

	研究課題名	氏 名
1	Analysis of dendritic spine neck in normal hippocampal neuron culture and chemical LTP model.	RHYU, Im Joo (Korea University・College of Medicine)
2	神経細胞などにおける細胞骨格や膜タンパク質などの3次元構造解析	遠藤 泰久（京都工芸繊維大院・工芸科学）
3	細胞内亜鉛の分布に関する細胞化学的研究	野田 亨（藍野大・医療保健）
4	イソアワモチ veliger 幼生および孵化後の幼動物の眼にみられる photic vesicle 形成過程の超高圧電顕観察	片桐 展子（弘前学院大・看護）
5	嗅球ニューロン・グリアの三次元構造解析	樋田 一徳（川崎医科大）
6	電気シナプスを形成した網膜及び脳ニューロンの樹状突起の構造	日高 聡（藤田保健衛生大・医）
7	Three-dimensional analysis of ultrastructure of functionally-identified neurons in the mouse olfactory bulb.	清蔭 恵美（川崎医科大）
8	ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）感染細胞の3次元構造再構築	吉田 まりこ（岡山大院・医歯薬学総合）
9	精神疾患モデル動物を用いた脊髄内運動ニューロンの形態変化	坂本 浩隆（京都府立医科大院・医）
10	Study on the Bi-1 role in Mitochondria in C. elegans using RNAi	Young Rok SEO (Kyung Hee University・School of Medicine)
11	哺乳類神経前駆細胞からの神経細胞生成過程の観察	小曾戸 陽一（理化学研究所・発生再生科学総合研究センター）
12	3-D Reconstruction of Plastid Crystalline Bodies during C-4 Cellular Differentiation	InSun Kim (Keimyung University・Biology Department)
13	Ultrastructure in testis of mutant mip40 of Drosophila	Sung Sik HAN (Korea University・School of Life Sciences and Biotechnology)

6. 磁気共鳴装置共同利用実験

生体動態解析装置（MRIS）を用いた観測実験を昭和63年度から開始し，平成20年度は次のような共同利用実験を実施した。

	研究課題名	氏 名
1	コモン・マーモセットを用いた脳特異的レトロウィルスベクターの安全試験	清水 恵司（高知大・医）
2	第三次視覚野(V3)のMRIによる三次元構造観察	藤田 一郎（大阪大院・生命機能）
3	非侵襲統合脳機能計測技術を用いた高次視覚処理の研究	岩木 直（産業技術総合研究所）
4	磁気共鳴画像装置による脳賦活検査を用いたヒトの情動とストレス脆弱性に関する研究	飯高 哲也（名古屋大院・医）
5	呼吸困難感の中樞情報処理機構の解明	越久 仁敬（兵庫医科大）
6	非侵襲的脳機能検査による疲労・疲労感と学習意欲の評価法	渡辺 恭良（理化学研究所）

7	fMRI 信号を用いた視知覚像の再構成	神谷 之康（国際電気通信基礎技術研究所）
8	ヒトの視覚野における身体像形成過程	内藤 栄一（情報通信研究機構）
9	機能的 MRI を用いた非自国語模倣学習の神経基盤解明	吉田（日裏） 晴世（大阪教育大院・教育）
10	美しさを判断する脳—視覚と聴覚の複合刺激による脳賦活部位の解明	中村 浩幸（岐阜大院・医）
11	サルを用いた動脈硬化の観察および PET トレーサーの開発	外村 和也（浜松医科大・分子イメージング先端研究センター）
12	サル MRI 標準脳画像の PET 分子イメージング研究への応用	尾上 浩隆（理化学研究所）
13	予備情報の与え方の違いによる英語教授法効果の検討：ペーパーテスト結果と fMRI による脳活性状態の観測より	大石 晴美（岐阜聖徳学園大・経済情報）
14	磁気共鳴画像診断用新規造影剤の開発と評価	阪原 晴海（浜松医科大・医）
15	単語復唱時の脳賦活研究	萩原 裕子（首都大学東京・人文科学）

7. 生体磁気計測装置共同利用実験

	研究課題名	氏 名
1	誘発脳磁場のウェーブレット変換による時間周波数成分可視化に関する研究	川田 昌武（徳島大院・ソシオテクノサイエンス）
2	Williams 症候群およびその他の発達障害を持つ患者の認知機能研究	中村 みほ（愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所）
3	非侵襲統合脳機能計測技術を用いた高次視覚処理の研究	岩木 直（産業技術総合研究所）
4	脳磁場計測を用いたヒト脳内における感覚認知と脳内出力過程に関する研究	寶珠山 稔（名古屋大・医）
5	統合失調症の感覚情報処理機能異常の解明	元村 英史（三重大・医学部附属病院）
6	脳磁図を用いた発話時の聴覚フィードバック機構とヒト脳機能の研究	軍司 敦子（国立精神・神経センター・精神保健研）
7	前頭葉シータ波活動と脳高次機能	佐々木 和夫（生理学研究所）

平成21年度生理学研究所採択一覧表

1. 一般共同研究

	研究課題名	氏 名
1	比較ゲノムに基づく哺乳類神経系機能素子の解析	岡村 康司（大阪大院・医）
2	G 蛋白質共役応答の調節に関する分子生物学的研究	齊藤 修（長浜バイオ大・バイオサイエンス）
3	イオンチャネル・受容体の動的構造機能連関	柳（石原） 圭子（佐賀大・医）
4	脱髄後のミエリン再生過程におけるミクログリアの解析	馬場 広子（東京薬科大・薬）
5	グリア細胞の発生・再生過程の解析と、その脳高次機能における役割の探索	竹林 浩秀（熊本大院・医学薬学）
6	脳・神経系発生分化過程において時空間特異的な発現をする糖鎖解析と医療への応用	辻 崇一（東海大・糖鎖科学研究所）
7	海馬初代培養系を用いた学習期の神経可塑性における type-II カドヘリン分子の機能を調べる研究	松永 栄治（理化学研究所・脳科学総合研究センター）
8	ニューロン樹状突起の維持・管理を担う分子基盤の解明	榎本 和生（国立遺伝学研究所）
9	新規 Cl ⁻ チャネルファミリーTMEM16 の機能解析	酒井 秀紀（富山大院・医学薬学）

10	脂肪細胞の細胞容積・肥大化をモニターする分子機構の解析	河田 照雄（京大院・農）
11	色の情報処理に関連するサル大脳皮質領域の線維結合の研究	一戸 紀孝（弘前大院・医）
12	神経損傷による上位中枢における可塑性機構の解析	宮田 麻里子（東京女子医科大・医）
13	搔痒シナプス伝達機序の in vivo パッチクランプ解析	倉石 泰（富山大院・医学薬学）
14	微小管による記憶，神経回路の形成と維持に関する研究	光山 冬樹（藤田保健衛生大・医）
15	うつ病モデルラットにおける痛覚変容のメカニズムに関する研究—脊髄 in vivo パッチクランプ記録法を用いた集学的アプローチ—	神野 尚三（九州大院・医）
16	大脳基底核の多角的研究—生理学的・解剖学的・工学的アプローチ—	高田 昌彦（東京都神経科学総合研究所）
17	選択的投射破壊法を用いた大脳基底核の情報処理機構の解明	宮地 重弘（京大・霊長類研究所）
18	凍結切断法を用いた一次嗅覚路の解析	高見 茂（杏林大・保健）
19	脳の左右差に関する統合的研究—体軸形成に異常を示す変異マウスを用いたアプローチ—	伊藤 功（九州大院・理）
20	大脳皮質介在ニューロンにおけるセロトニン受容体の発現解析	渡我部 昭哉（基礎生物学研究所）
21	遺伝子改変動物を利用した抑制性ニューロンの特性についての研究	柳川 右千夫（群馬大院・医）
22	脊髄多極電気刺激による上肢運動誘発法の開発	鈴木 隆文（東大院・情報理工学）
23	霊長類の把握運動のシミュレーション技術の開発	荻原 直道（京大院・理）
24	皮質脳波の発生機構	長谷川 功（新潟大・医）
25	抑制性ニューロン単独培養標本を用いたシナプス小胞取込みのスイッチングモデルの確立	桂林 秀太郎（福岡大・薬）
26	中枢性エネルギー代謝調節系における分子メカニズム基盤に関する生理学的研究	中里 雅光（宮崎大・医）
27	アディポカインの摂食調節作用の仲介ニューロンと AMP キナーゼの役割	矢田 俊彦（自治医科大・医）
28	抑制性神経細胞の電顕計測データを用いた神経細胞シミュレータの構築と電気伝導特性の解析	野村 真樹（京大院・情報）
29	随意運動発現を司る神経機構の研究	美馬 達哉（京大院・医）
30	ゼブラフィッシュを用いた脳脊髄神経回路の成熟過程の生理学的・分子生物学的研究	小田 洋一（名古屋大院・理）
31	新規電位感受性蛍光タンパク質を用いた，ゼブラフィッシュ神経回路の解析	宮脇 敦史（理化学研究所・脳科学総合研究センター）
32	唾液腺分泌終末における細胞間結合の調節機構：細胞内信号系と神経系による調節	杉谷 博士（日本大・歯）
33	脳機能画像法による自律神経系中枢の研究	瀬尾 芳輝（独協医科大・医）
34	ミトコンドリアの機能制御による視床下部神経活動調節	中田 和人（筑波大院・生命環境科学）
35	伴侶動物の鼻腔内腫瘍における組織型と生息環境との関連	中山 裕之（東大院・農学生命科学）
36	犬血管肉腫細胞株を用いた SCID マウスにおける増殖および転移モデルの作出と VEGF 増殖機構を標的とした治療法の開発	酒井 洋樹（岐阜大・応用生物科学）
37	SCID マウス移植伴侶動物がんにおける遺伝子変異・過剰発現の検索と実験的分子標的治療	丸尾 幸嗣（岐阜大・応用生物科学）

2. 計画共同研究

- (1) 遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究
 (2) バイオ分子センサーと生理機能
 (3) 位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用
 (4) 多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析
 (5) マウス・ラットの行動様式解析

	研究課題名	氏 名	課題名
1	ラットバズプレシン産生ニューロンにおける酸感受性について	上田 陽一（産業医科大・医）	(2)
2	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	城田 華（東京医科大）	(2)
3	細胞容積センサーとして働く分子群の同定及び機能解析	赤塚 結子（鈴鹿医療科学大・薬）	(2)
4	TRPM7 と容積感受性クロライドチャネルの機能的相互作用とその分子同定	森 泰生（京大院・工）	(2)
5	シナプス後膜におけるグルタミン酸受容体のトラフィック制御機構	柚崎 通介（慶應義塾大・医）	(2)
6	中枢性摂食調節における PRIP-GABA シグナリングの役割解明研究	平田 雅人（九州大院・歯）	(2)
7	神経回路の発達・再編におけるバイオ CI モデュレータとしての GABA/タウリンの役割	福田 敦夫（浜松医科大・医）	(4)
8	慢性疼痛による一次体性感覚野の活動変化とその機序の解明	野田 百美（九州大院・薬）	(4)
9	多光子顕微鏡を用いた嗅覚障害とその回復時における嗅球ニューロンのターンオーバーの可視化解析	澤本 和延（名古屋市立大院・医）	(4)
10	多光子励起顕微鏡を用いた骨リモデリングのインビボ光イメージング	今村 健志（癌研究所）	(4)
11	視床下部の摂食調節にかかわる生体分子センサーについての機能形態学的研究	塩田 清二（昭和大・医）	(2)
12	RCAN2 遺伝子のノックアウトマウスを用いた機能解析	加納 安彦（名古屋大・環境医学研究所）	(5)
13	グルタミン酸欠失変異型アミロイド前駆体蛋白遺伝子のノックインマウスを用いた機能解析	森 啓（大阪市立大・医）	(5)
14	神経内分泌細胞から同定された新規ペプチドの機能解析	中里 雅光（宮崎大・医）	(5)
15	新規神経ペプチド QRFP 欠損マウスの行動解析	櫻井 武（金沢大院・医）	(5)
16	Cdk5 活性化サブユニット p39 ノックアウトマウスの行動様式解析	久永 眞市（首都大学東京大院・理工）	(5)
17	エピゲノム変異原性精神障害モデルマウスの行動解析	鹿川 哲史（熊本大・発生医学研究センター）	(5)
18	統合失調症関連遺伝子、メタボトロピックグルタミン酸受容体遺伝子 GRM3 のノックアウトマウスを用いた機能解析	服巻 保幸（九州大・生体防御医学研究所）	(5)
19	プロテインキナーゼ PKN1 遺伝子のキナーゼネガティブ変異ノックインマウスを用いた機能解析	向井 秀幸（神戸大・自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター）	(5)
20	光顕・電顕相関観察法による細胞内核酸分子動態の解明	金子 康子（埼玉大・教育）	(3)
21	ハイブリッド顕微鏡用環境制御セルの開発	箕田 弘喜（東京農工大院・共生科学技術）	(3)
22	抗酸菌における Ziehl-Neelsen 染色の機序に関する位相差低温電子顕微鏡を用いた検討	山田 博之（結核予防会結核研究所・抗酸菌レファレンス部）	(3)
23	位相差低温電子顕微鏡によるインフルエンザウイルスの構造解析	山口 正視（千葉大・真菌医学研究センター）	(3)
24	カイコの休眠誘導に関わる温度センサーの解明	塩見 邦博（信州大・繊維）	(2)

25	消化管に発現する化学物質受容細胞の発現動態に関する研究	桑原 厚和（静岡県立大・環境科学研究所）	(2)
26	黒質網様部 GABA 作動性ニューロンの代謝依存的活動調節機構	山田 勝也（弘前大院・医）	(2)
27	膜翅目昆虫特異的な温度応答性 HsTRPA チャネルの活性化メカニズムおよび生理機能の解析	門脇 辰彦（名古屋大院・生命農学）	(2)
28	筋機械痛覚過敏における TRP チャネルと ASIC チャネルの役割	水村 和枝（名古屋大・環境医学研究所）	(2)
29	CNR/プロトカドヘリン遺伝子ジーンターゲットマウスの作製と機能解析	八木 健（大阪大院・生命機能）	(1)
30	脳領域特異的なコンディショナルなメタスチンノックアウトマウスの作製とその解析	前多 敬一郎（名古屋大院・生命農学）	(1)
31	臓器欠損モデルラットを用いた臓器再生	中内 啓光（東京大・医科学研究所）	(1)
32	トランスジェニック動物作製への凍結乾燥精子の利用	保地 眞一（信州大・繊維）	(1)
33	ラット精子幹細胞を用いた顕微授精	篠原 隆司（京大院・医）	(1)
34	2光子 FRET 顕微鏡を用いた複数機能を同時可視化する手法の開発と細胞死の分子メカニズムの解明	永井 健治（北海道大・電子科学研究所）	(4)
35	SNAP23 膵臓外分泌細胞特異的欠損マウスを用いた SNAP23 の外分泌における機能の解明	原田 彰宏（群馬大・生体調節研究所）	(4)
36	2光子顕微鏡による PRIP 分子を介した開口放出機構の分子基盤解明研究	兼松 隆（九州大院・歯）	(4)
37	2光子顕微鏡による免疫細胞動態制御の解析	木梨 達雄（関西医科大・附属生命医学研究所）	(4)

3. 研究会

	研究課題名	氏 名	開 催 日
1	イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能：細胞機能の分子機序とその統合的理解	尾野 恭一（秋田大・医）	2009.11.25～2009.11.26
2	シグナル伝達の動的理解を目指す新戦略	廣瀬 謙造（東大院・医）	2009.10.1～2009.10.2
3	作動中の膜機能分子の姿を捉える ― 静止画から動画へ ―	相馬 義郎（慶應義塾大・医）	2009.9.3～2009.9.4
4	神経科学の新しい解析法とその応用	高橋 正身（北里大・医）	2009.9.3～2009.9.5
5	神経系の発生・分化・再生に関する研究の新展開	仲村 春和（東北大・加齢医学研究所）	2010.3.10～2010.3.12
6	シナプス可塑性の分子基盤	服部 光治（名古屋市立大院・薬）	2009.6.18～2009.6.19
7	視知覚研究の融合を目指して ― 生理，心理物理，計算論	西田 眞也（NTT コミュニケーション科学基礎研究所）	2009.6.18～2009.6.19
8	大脳皮質―大脳基底核連関と前頭葉機能	宮地 重弘（京大・霊長類研究所）	2009.12.3～2009.12.4
9	感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその波紋	南 雅文（北海道大院・薬）	2009.10.1～2009.10.2
10	シナプス機能と病態	高橋 琢哉（横浜市立大院・医）	2009.12.3～2009.12.4
11	大脳皮質局所回路の機能原理	宋 文杰（熊本大院・医学薬学）	2009.11.19～2009.11.20
12	神経科学の道具としての fMRI 研究会 脳機能画像解析中級編：領域間結合解析	河内山 隆紀（国際電気通信基礎技術研究所）	2009.9.24～2009.9.25
13	Motor Control 研究会	北澤 茂（順天堂大・医）	2009.5.28～2009.5.30

14	上皮組織における細胞外環境感受機構	丸中 良典（京都府立医科大院・医）	2009.11. 5～2009.11. 6
15	シナプス伝達 の概念志向型研究	澁木 克栄（新潟大・脳研究所）	2009.11～
16	中枢・末梢臓器間連携による摂食，エネルギー代謝調節	矢田 俊彦（自治医科大・医）	2010. 2.18～2010. 2.19
17	貧食細胞機能のイメージング	岡村 康司（大阪大院・医）	2009. 6. 1～2009. 6. 2
18	ゲノム DNA の凝縮 ―物理から生理まで	前島 一博（理化学研究所）	2009. 7. 6～2009. 7. 7
19	電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用	臼田 信光（藤田保健衛生大・医）	2009. 7.23～2009. 7.24
20	TRP チャネル群の生理機能と病態生理	金子 周司（京大院・薬）	2009. 6. 4～2009. 6. 5
21	痛みの病態生理と神経・分子機構	倉石 泰（富山大院・医学薬学）	2009.12.10～2009.12.11
22	体温調節，温度受容研究会	小林 茂夫（京大院・情報学）	2009. 9.17～2009. 9.18
23	医学生物学用超高压電子顕微鏡（H-1250M）の30年	有井 達夫（生理学研究所）	2010. 3.12～2010. 3.13
24	光を用いた神経活動の操作 ―操作法開発から神経回路研究への応用―	西丸 広史（筑波大院・人間総合科学）	2009. 9. 3～2009. 9. 4
25	第三回伴侶動物の臨床医学研究会	丸尾 幸嗣（岐阜大・応用生物科学）	2009.12. 3～2009.12. 4

4. 国際研究集会

	研究課題名	氏 名
1	Frontier of Cognitive Neuroscience: Neural Mechanisms of Consciousness	松元 健二（玉川大・脳科学研究所）

5. 超高压電子顕微鏡共同利用実験

	研究課題名	氏 名
1	Electron tomographic investigation of dendritic spine of whole mount cultured neuron on the silicon nitrate EM grid	RHYU, Im Joo (Krea University・Department of Anatomy, College of Medicine)
2	電気シナプスを形成した網膜及び脳ニューロンの樹状突起の構造	日高 聡（藤田保健衛生大・医）
3	細胞膜タンパク質や細胞骨格などの3次元構造解析	遠藤 泰久（京都工芸繊維大院・工芸科学）
4	細胞内亜鉛の分布に関する細胞化学的研究（継続）	野田 亨（藍野大・医療保険）
5	嗅球ニューロン・グリアの三次元構造解析	樋田 一徳（川崎医科大）
6	ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 感染細胞の3次元構造再構築	吉田 まり子（岡山大院・医歯薬学総合）
7	神経前駆細胞からの神経新生時の細胞微細構造の観察	小曾戸 陽一（理化学研究所・発生・再生科学総合研究センター）
8	昆虫脳の微小モジュール‘微小糸球体’の三次元構造解析	泰山 浩司（川崎医科大・医）
9	嗅覚系における新生ニューロンの遊走と分化に関する三次元的構造解析	清蔭 恵美（川崎医科大）
10	超高压電顕観察のために作製した生物試料の検討	片桐 展子（弘前学院大・看護）
11	精神疾患モデル動物を用いた脊髄内運動ニューロンの形態変化（継続）	坂本 浩隆（岡山大院・自然科学）
12	3-dimensional analysis of mitochondrial formation dependent on the status of p53 tumor suppressor protein in human colon cells	Young Rok SEO (Kyung Hee University・School of Medicine)
13	3-D Reconstruction of Plastid Crystalline Bodies During C-4 Cellular Differentiation	In Sun Kim (Keimung University・Biology Department)
14	Ultrastructure in mushroombody of Drosophilamelanogaster by High-voltage electron microscopy	Sung Sik HAN (Korea University・school of life Sciences and Biotechnology)

6. 磁気共鳴装置共同利用実験

	研究課題名	氏 名
1	コモン・マーマセットを用いた脳特異的レトロウイルスベクターの安全試験	清水 恵司（高知大・医）
2	第三次視覚野（V3）のMRIによる三次元構造観察	藤田 一郎（大阪大院・生命機能）
3	非侵襲統合脳機能計測技術を用いた高次視覚処理の研究	岩木 直（産業技術総合研究所）
4	非侵襲的脳機能検査による疲労・疲労感と学習意欲の評価法	渡辺 恭良（理化学研究所・神戸研究所分子イメージング科学研究センター）
5	磁気共鳴画像装置による脳賦活検査を用いたヒトの情動と社会性に関する研究	飯高 哲也（名古屋大院・医）
6	磁気共鳴画像診断用新規造影剤の開発と評価	阪原 晴海（浜松医科大・医）
7	機能的MRIを用いた非自国語模倣および繰り返し学習の神経基盤解明	吉田 晴世（大阪教育大院・教育）
8	意味プライミング効果による脳活性状態の変化	大石 晴美（岐阜聖徳学園大・経済情報）
9	視覚認識に基づく情動活動を実現している脳賦活部位の解明	中村 浩幸（岐阜大院・医）
10	カニクイサルを用いた動脈硬化モデルの作成および病態解明	河野 賢一（浜松医科大・医）
11	サルMRI標準脳画像のPET分子イメージング研究への応用	尾上 浩隆（理化学研究所・神戸研究所）
12	動作模倣学習に関する脳内基盤の解析：機能的MRIによる研究	三浦 直樹（高知工科大）
13	fMRI信号を用いたクロスモーダル情報の復号化	神谷 之康（国際電気通信基礎技術研究所・脳情報研究所）

7. 生体磁気計測装置共同利用実験

	研究課題名	氏 名
1	誘発脳磁場のウェーブレット変換による時間周波数成分可視化に関する研究	川田 昌武（徳島大院・ソシオテクノサイエンス）
2	脳磁図を用いた発話時の聴覚フィードバック機構とヒト脳機能の研究	軍司 敦子（国立精神・神経センター精神保健研究所・知的障害部）
3	非侵襲統合脳機能計測技術を用いた高次視覚処理の研究	岩木 直（産業技術総合研究所）
4	Williams症候群およびその他の発達障害を持つ患者の認知機能研究	中村 みほ（愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所）
5	脳磁場計測を用いたヒト脳内における感覚情報相互の処理過程に関する研究	寶珠山 稔（名古屋大・医）
6	脳波と脳磁図による聴覚の変化探知メカニズムの解明	元村 英史（三重大・医学部附属病院）
7	前頭葉シータ波活動と脳高次機能	佐々木 和夫（生理学研究所）

Joint Researches

Outline

National Institute for Physiological Sciences (NIPS), one of Inter-university Research Institutes, is conducting various types of cooperative studies such as (1) General collaborative project (2) Planned collaborative project focusing on several important themes at each period, and (3) Cooperative studies using large

facilities. As shown in the following tables, many cooperative studies have been done every year. In fact, 60 cooperative studies and 35 cooperative studies using large facilities in total are now being conducting this year, and excellent and fruitful results have been already gotten.

Another important main work of cooperative studies of NIIPS is NIPS research meeting. Twenty six NIPS research meetings will be held this year. The number of NIPS research meeting is much larger than other two institutes at Okazaki. Unlike usual congresses or meetings, oral presentations are mainly done with a

long time of Q & A. In addition, since the number of participants is relatively small, more detailed and focusing discussion can be done. Since several official big projects supported by Ministry of Education, Science, Sports, Culture and Technology of some official Academic Associations were founded based on the NIPS research meeting, NIPS research meeting is considered to be very important and useful by researchers community. NIPS International Workshop is beginning from last year. Inviting several guests from foreign countries, all talks are presented in English. This new style of workshop should be promising.

1. General collaborative project

General collaborative project and Planned collaborative project are the cooperative studies by researchers in other universities or Institutes with researchers at NIPS. Approximately 30 to 40 proposals were accepted previously, but with an increase of activities of cooperative studies, 60 and 65 proposals were accepted last year and this year, respectively.

2. Planned collaborative project

Planned collaborative projects are determined by NIPS considering requirements by researchers. “Physiological and neuroscientific research of gene-modified animal models” and “Biomolecular sensors and their physiological functions” have been established as first planned collaborative projects. “Medical and biological applications of phase-contrast cryoelectron microscopy” and “Functional and morphological analyses of cells and tissues by multi-photon microscopy” began 2008, and “Systematic analysis of behaviors of mice and rats” was added from 2009. These three themes are one of the hottest topics of sciences, and are that research activities at NIPS is considered to be very high and excellent. Many excellent new proposals are expected.

Two new Planned collaborative projects are as follows.

“Functional and morphological analyses of cells and tissues by multi-photon microscopy” provides the real images of various fine structures located in the deeper areas of the tissues and living animals with less damage.

Thus, this newly advanced imaging technique is rapidly attracted in the life science field and expected to be a breakthrough for innovative research findings especially in Europe, USA and Japan.

Although few laboratories are practically applying this tool because of the technical difficulties in its maintenance and adjustment, our institute (NIPS) is steadily running, and uniquely offering exciting collaborations by using this cutting-edge apparatus with academic and industrial laboratories in Japan.

Currently, we run two upright and two inverted two-photon microscopy, which provide the highest class imaging quality all over the world.

In addition, we have improved the laser light path as a joint project with an optics company under the support from Japan Technology and Science Agency. This achievement allowed it possible to observe fine structures in the areas up to 1 millimeter depth from the surface with resolution of less than 1 micrometer.

We also succeeded in *in vivo* Ca^{2+} imaging obtained from various neurons and glia, and in establishing a special equipment attached onto the skull to help long-term imaging of same fine structures over several weeks in the same animals.

“Medical and Biological Applications of Phase-Contrast Cryoelectron Microscopy”

A novel electron microscope recently developed in NIPS is world-wide unique as the one and only running phase-contrast electron microscope to date. Its imaging capability, particularly enhanced when combined with quick freezing sample preparation, enables us to shoot photos in a spatial resolution of 1nm for unstained structure-preserved biological specimens. Encouraged by past experiences of collaborative works managed inside the Nano-Structure Physiology Division, this planned joint study has started from 2007 and made the novel facility open to biological and medical societies. It is also powered up by a new capability of phase contrast electron tomography from 2009. Challenging researches are to be awaited in such applications as structural studies for receptors and channels, high resolution molecular processes in whole bacterial cells and nanometer morphology for mammalian cells and tissues.

Planned collaborative project on “Behavioral Analysis of Mouse and Rat” has been started from 2009.

It has become possible to correlate the gene expression with the behavior by using gene modified animals. However, to accomplish this, multiple behavioral tasks should be conducted in a reproducible manner. It is difficult to conduct these experiments independently by the individuals. The National Institute for Physiological Sciences has thus founded the Section of Behavior Patterns in the Center for Genetic Analysis of Behavior and invited Professor Miyakawa to become the first adjunct professor of the section. This section will be responsible for the Planned collaborative project on “Behavioral Analysis of Mouse and Rat”. In year 2009, only the analysis on mice will be available.

3. NIPS research meeting

Twenty five NIPS research meetings will be held and more than 1,000 participants will participate in them this year. Unlike usual congresses or meetings, oral presentations are mainly done with a long time of Q & A, focusing on concrete themes. In addition, since the number of participants is relatively small, more detailed and focusing discussion can be done. Since several official big projects supported by Ministry of Education, Science, Sports, Culture and Technology of some official Academic Associations

were founded based on the NIPS research meeting. NIPS research meeting is considered to be very important and useful by researchers community.

4. NIPS International Workshop

To promote NIPS research meeting more internationalized, NIPS International Workshop has been settled from 2008. In this workshop, several advanced scientists are invited from abroad and make an intense discussion with Japanese speakers and participant on the selected topics. All presentations and discussions will be held in English. In 2008, the workshop entitled by “From photon to mind: Advanced Nonlinear Imaging and Fluorescence-based Biosensors” was accepted and held at Okazaki Conference center. In this two-day workshop, 4 foreign and 9 Japanese speakers presented their recent achievements. In addition, 12 poster presentations were held by young researcher. More than 130 participants made an intense discussion on the topics of recent advanced laser apparatus, imagings of biomolecules, various structures in the brain and their functions, as well as newly developed fluorescent molecules.

5. Co-operative study by high voltage electron microscopy

The high voltage electron microscope (H-1250M) specially designed for the exclusive use for medical and biological field in Japan is available since 1982.

This is only a high voltage electron microscope in the biological field in Japan, the collaborative research programs are running from universities etc. on three projects: 1) three-dimensional analysis of fine structures of biological specimens till about 5 μ m thick 2) high resolution observation of biological specimens 3) observation of biological specimens in their natural conditions.

Average availability of the H-1250M is about 80% since installation. Almost half of the total number of days used since 1982 was utilized by researchers from other universities and institutes including from other countries. In these respects, the H-1250M has worked as a center of high voltage electron microscope in the medical and biological field in Japan.

In 2008, 13 projects were accepted and 66 days were used by researchers from outside of the institute, 65 days by researchers inside.

6. Co-operative study by functional magnetic resonance imaging

Collaborative studies using magnetic resonance imaging (MRI) have been undertaken for noninvasive three-dimensional structural and functional (hemodynamic and metabolic) changes of living organism, including brain activation studies, so called functional MRI. NIPS installed new 3 Tesla machine in 2000. The 3 Tesla machine is twice as sensitive as 1.5 Tesla standard one regarding the blood oxygen level dependent contrast, advantageous for functional MRI. The machine is equipped with the device that allows non-human primate studies both for anatomical and functional investigations. Particularly for functional MRI, whole procedures from experimental design, data collection, to statistical imaging analysis are systematically tailored to provide high quality service to the collaborators in the neuro-physiology / neuroscience community.

7. Co-operative study by magnetoencephalography

Since 1991 when the new MEG multi-channel MEG (magnetoencephalography) machine was installed at NIPS, NIPS have done good works using MEG and reported many excellent papers as the pioneer of MEG studies in Japan. In addition, many researchers in universities or institutes where MEG machine was not installed yet visited NIPS and did good cooperative studies. NIPS was and is still now only one institute which provides an opportunity to use MEG machine to researchers outside as cooperative studies using large facilities. NIPS installed new whole-head type MEG machine in 2002. This is used just for research objective, though MEG machines in other universities are used for both clinical and research works, mainly the former. At present, basic MEG studies at NIPS is evaluated as one of the best not only in Japan but also in the world. Cooperative studies using MEG are classified into two themes: (1) Investigation of higher brain functions such as judgment, memory and learning, and (2) Investigation of sensory and motor functions. One of the most important issues for MEG study at NIPS is corroborative studies using other neuroimaging methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), transcranial magnetic stimulation (TMS) and near infra-red spectroscopy (NIRS).

多光子励起イメージングの 最前線

概要：ニューロンとグリアの生体イメージング

非線形光学系である多光子励起法は、高出力超短パルスレーザーを用いて、顕微鏡対物レンズの焦点付近で光子密度の高い領域を作り、複数の光子を蛍光1分子に同時にあてることにより励起状態を作成する。そのため、光子密度の高いピンポイント領域の観察が可能である。また、通常より長波長の光（赤外光など）が使用できたため、組織侵襲性が少ないとともに、より深部の生体・組織の微細構造を高解像度で観察できる。我々は、光学系および対物レンズの改良を行い、脳表面から約1 mmの細胞、樹状突起・軸索およびシナプスをサブミクロンレベルでの解像度を保ったまま生体観察する技術を構築した。また、頭蓋骨に装着する特殊アタッチメントを作成し、例えばマウス大脳皮質錐体第5層錐体細胞の細胞体（細胞内構造物）・樹状突起・シナプス構造を全層にわたり長時間観察することが可能となった。現在、同一動物においてシナプスなどの同一微細構造の1ヶ月間以上の長期間繰り返し観察技術も構築しつつある。

この技術の応用例として、Iba1-GFPマウスを用いて、可視化したミクログリアの正常時および脳障害後の変化を観察した。正常脳ではミクログリアはシナプス構造に約1時間毎に約5分間接触を繰り返していることが明らかになった。また、その頻度は神経回路活動に依存して増減した。一方、虚血脳における障害周辺部位では、ミクログリアによるシナプスへのコンタクトは1時間以上と大きく延長すること、またしばしば長時間のコンタクト後にはシナプス構造の消失を伴うことが観察された。正常脳では非常に安定であるシナプスが障害脳では盛んにリモデリングを繰り返す原因の一つと考えられる。

そのほか、脳血流変化の2光子励起イメージングによる定量化法の確立や未熟脳のイメージング技術を確立し、種々の共同研究を行っている。

Recent Advance in Multiphoton Excitation Microscopy

Outline : in vivo imaging of neurons and glia

Multiphoton excitation of photo-sensitive molecules, e.g. fluorescent molecules, at a limited area is introduced by using a high power femtosecond pulse laser. The advantage of multiphoton excitation is to employ the light with longer wave length that reaches deeper into the tissue with less damage. In addition, multiphoton excitation could be occurred at a limited area having a high density of photon under the objective lens. Thus, this method allows us to observe various fine structures at deep tissues in an in vivo and in vitro preparation. We have improved the light-path and objective lens, and achieved the clear images of fine structures, e.g. dendrites, axon, postsynaptic spines and presynaptic boutons of the mouse brain as deep as 1mm from the surface. In addition, we also succeeded in repeatedly observed the same fine structures over a month in living mice.

Using this recent advanced technique on fluorescent labeled neurons and microglia we demonstrate that the resting microglial processes make brief (~5 min) and direct contacts with neuronal synapses at a frequency of about once per hour. These contacts are activity-dependent. Following transient cerebral ischemia, the duration of these microglia-synapse contacts are markedly prolonged (~1 hour). Our results demonstrate that at least part of the dynamic motility of resting microglial processes *in vivo* is directed towards synapses and propose that microglia vigilantly monitor and respond to the functional status of synapses. Furthermore, the striking finding that some synapses in the ischemic areas disappear following prolonged microglial contact suggests microglia contribute to the subsequent increased turnover of synaptic connections in the damaged circuits. Remodeling neuronal circuits by microglia may lead to novel therapies for treating brain injury that target microglia. In addition, we established the approach to make in vivo image of the mobility of peripheral immune cells, and of blood flow in the various vessels in size.