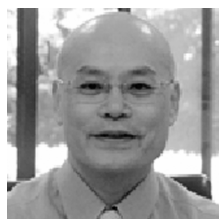


脳機能計測・支援センター SUPPORTIVE CENTER FOR BRAIN RESEARCH

センター長（併任）(Director)



教授 柿木 隆介

九州大学医学部卒、医学博士。佐賀医科大学
大学助手、ロンドン大学研究員、佐賀医科大学
講師を経て平成5年3月から生理研教授。
専攻：神経生理学、神経内科学。

Professor: KAKIGI, Ryusuke, MD, PhD

1978 Graduated from Kyusyu University, Faculty of Medicine. 1981 Clinical Associate, Department of Internal Medicine, Saga Medical School. 1983-1985 Research Fellow, The National Hospital for Nervous Diseases, University of London. 1992 Assistant Professor, Department of Internal Medicine Saga Medical School. 1993 Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

概要

本年度から、昨年度までの脳機能計測センターが脳機能計測・支援センターに改組された。センターは形態情報解析室、生体情報機能解析室、多光子顕微鏡室、電子顕微鏡室、機器研究試作室、伊根実験室の6室より構成される。昨年度に比し、機能情報解析室のネットワーク管理部門がネットワーク管理室として情報処理・発信センターに移った。また、生体情報解析室が多光子顕微鏡室と改名され、新たに電子顕微鏡室、機器研究試作室、伊根実験室の3室が加わった。この改組により、本センターは多分野における脳機能計測を支援するセンターとしての機能を一層深めることになった。

脳研究は自然科学研究の中で最もホットなトピックスの1つとして、世界的に関心が高まっており、研究の進展はまさに日進月歩である。もちろん、日本における近年の研究の進歩にも著しいものがある。生理研の研究者のほとんどが何らかの形で脳研究に関連していると考えられ、生理研は理研と並んで日本における脳研究の拠点の1つと位置づけられている。本センターの活動の一層の充実が、生理研における脳研究の進展の大きな支えとなることを目指して活動を続けている。

Outline

This center has been activated as the “Center for Brain Experiment” until the end of March 2008. Then, to expand its

role in supporting brain research at NIPS, the center was reorganized as the “Supportive Center for Brain Research” in April 2008. This center is comprised of six sections, Section of Brain Structure Information, Brain Function Information, Multiphoton Neuroimaging, Electron Microscopy, Instrument Design, and Ine Marine Laboratory. The latter three sections were combined with this center in this April.

Brain research is one of the hottest scientific topics worldwide, of course including Japan, and recent progress in brain research has been very surprising and attractive. Brain research is one of the main themes at NIPS and recently NIPS has been reorganized as one of the most advanced centers for brain research in Japan. The main objective of this center is to support brain research performed at NIPS. Following the reorganization of this center, we have become better able to support brain research in various fields at NIPS.

形態情報解析室 Section of Brain Structure Information

職員（Staff）



准教授 有井 達夫

東北大学理学部卒、名古屋大学大学院理学
研究科修士課程修了、同工学研究科博士
課程修了、工学博士。レーゲンスブルク大学
助手、名古屋大学助手を経て昭和54年10
月から現職。
専攻：電子顕微鏡学。

Associate Professor: ARII, Tatsuo, PhD

1967 Graduated from Tohoku University, Faculty of Science. 1972 Completed the doctoral course in Engineering, Nagoya University. 1972 Research Associate, Nagoya University. 1973 Research Associate, Regensburg University. 1976 Research Associate, Nagoya University. 1979 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Electron Microscopy



助教 古家 園子

東京大学薬学部卒、同大学院博士課程修了、
薬学博士。日本医科大学助手を経て昭和
53年3月から現職。
専攻：培養細胞の形態生理学。

Assistant Professor: FURUYA, Sonoko, PhD

1970 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Pharmacy. 1975 Completed the doctoral course in Pharmacy, University of Tokyo. 1975 Research Associate, Nihon Medical College. 1978 Research Associate, NIPS.
Speciality: Tissue Culture and Histology

研究内容

脳機能を脳神経系の微細構造や神経結合から研究することを目的としている。設備としては超高圧電子顕微鏡(H-1250M型:常用加速電圧 1,000kV)を備えている。本装置は医学・生物学専用としては国内唯一の超高圧電子顕微鏡であり、常に技術的改良が加えられると共に、画像解析方法や観察方法についても開発が行われている。この装置を用いた全国共同利用実験が行われている。この共同利用実験は(I)生体微細構造の三次元解析、(II)生物試料の高分解能観察、(III)生物試料の自然状態における観察の三課題を主な柱としている。

またよりマクロなレベルの形態研究用として、各種の細胞の初代培養や継代培養、脳スライスの培養、モノクローナル抗体の作成を行える設備および凍結切片やパラフィン切片等の標本作成用設備を備えている。これらの試料を観察するためにビデオ観察も行える各種の光学顕微鏡設備を備えている。

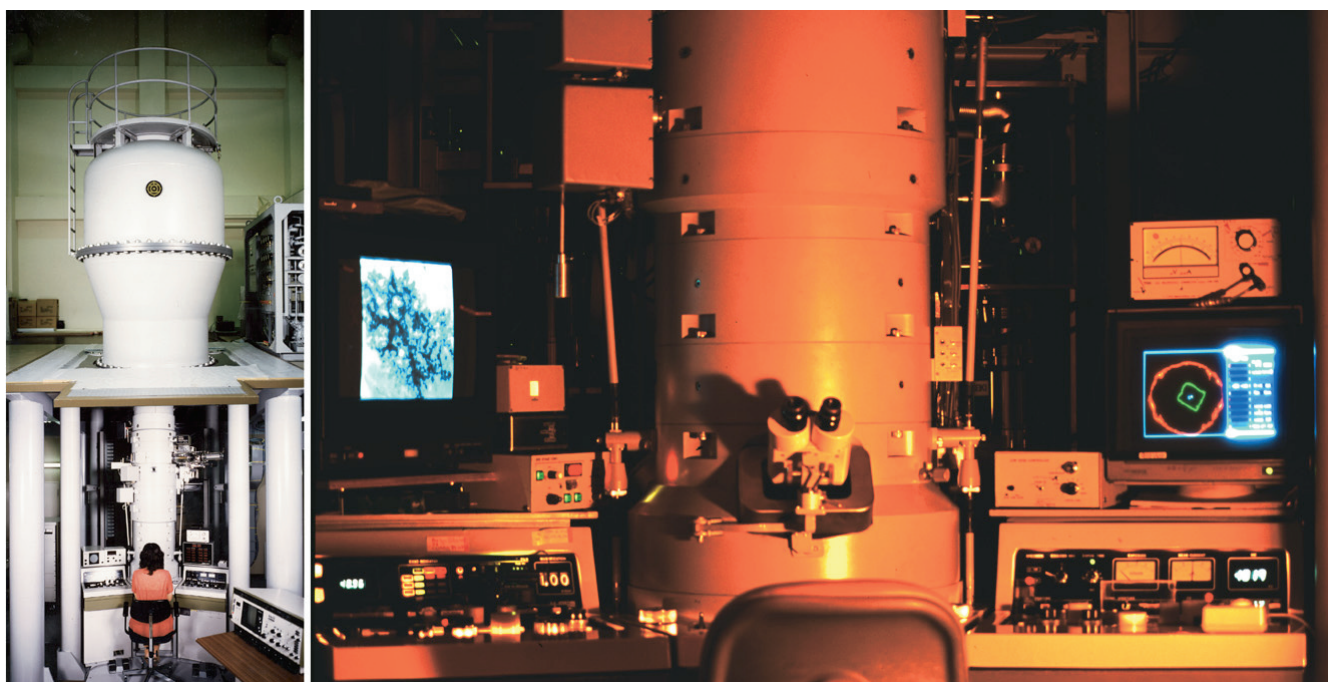
Research works

The ultimate object of this laboratory is to clarify the relations

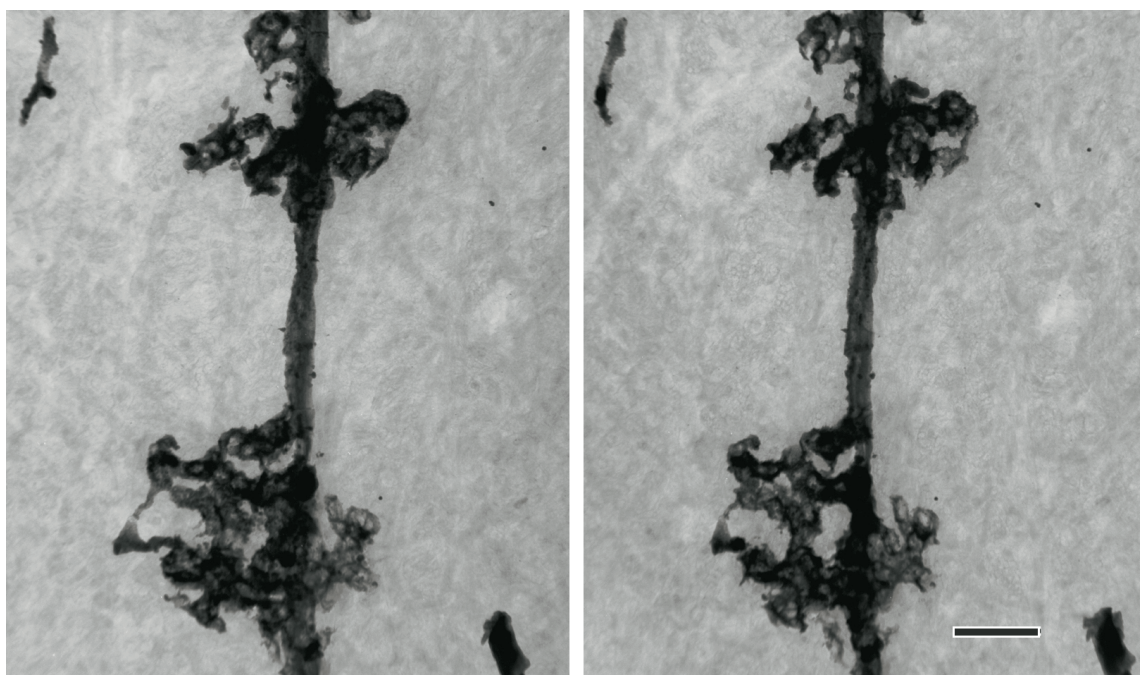
between structures and functions in the brain. To study them, a high voltage electron microscope (H-1250M) which is specially designed for biological and medical research is available since 1982. The daily accelerating voltage of the microscope is 1,000kV. The pressure near the specimen position is less than 7×10^{-6} Pa and the magnification ranges 1k to 1,000k times. Transmission images of thick specimens till about $5 \mu\text{m}$ can be taken.

Since this is the only high voltage electron microscope in the biological field in Japan, the collaborative programs are carried out by about 15 research groups from Universities etc. on three projects: 1) Three-dimensional analysis of fine structures of biological specimens 2) High resolution observation of biological specimens 3) Observation of biological specimens in their natural conditions.

Facilities for tissue culture and light microscopy are also provided. Cryostats, microtomes and fluorescence microscopes with a high-resolution colour cooled CCD camera system are prepared for immunohistochemistry. Inverted microscopes with a time lapse video system are prepared to observe cultured cells.



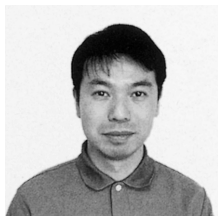
医学生物学用超高圧電子顕微鏡(H-1250M型:常用加速電圧 1,000kV)
High voltage electron microscope (H-1250M: 1,000kV)
 Specially designed for the exclusive use of medical and biological specimens



ゴルジ染色したラット小脳におけるパーグマンガリアの突起
ステレオ像(±8° 傾斜, 加速電圧 1,000kV にて撮影)。試料膜厚: 3 μm。スケールの長さ: 2 μm。
Cell processes of a Bergmann glia in the rat cerebellum revealed by Golgi staining
Stereo images taken at ±8° tilt at 1,000kV. Specimen thickness: 3 μm. Scale bar: 2 μm.

生体機能情報解析室 Section of Brain Function Information

職員 (Staff)



准教授 達本 徹

京都大学医学部卒, 同大学院医学研究科博士課程修了, 博士(医学)。彦根市立病院内科医長, 生理学研究所助手, 京都大学医学研究科助手を経て平成11年4月から現職。
専攻: 脳生理学。

Associate Professor: TSUJIMOTO, Toru, MD, PhD

1986 Graduated from Kyoto University, Faculty of Medicine. 1990 Completed the doctoral course in Medicine, Kyoto University. 1993 Research Associate, NIPS. 1994 Research Associate, Kyoto University. 1999 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

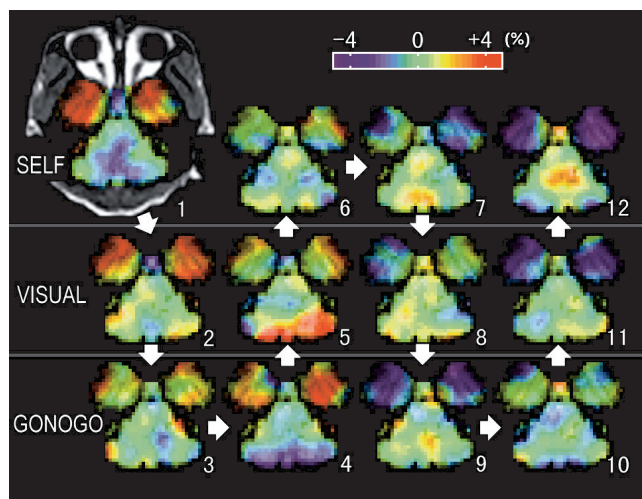


図1 3種類の運動をしている時の脳活動状態(1日分の計測例)
手でレバーを動かして報酬を得る次の3通りの課題をサルに学習させた。(1)自分のペースで動かす(SELF 課題)。(2)眼前で光がついたら動かす(VISUAL 課題)。(3)赤と緑の光がランダムな順序でつくので緑の時だけ動かす(GONOGO 課題)。これら3つの課題を图中的1から12の数字の順序で2分間ずつ計測した。脳活動状態は一見ランダムな変動を示すが、計測を繰返して統計学的に有意な変化を抽出し、脳の立体図上に表示したものが図2, 3, 4である。

Figure 1. Brain activity during three kinds of movement tasks (a specimen record in one day).

The monkey was engaged in hand movement tasks to get a reward in three different sets of circumstances; i.e. the self-initiated movement task (SELF), the visually-initiated movement task (VISUAL), and the color-discriminating go/no-go task with asymmetrical reinforcement (GONOGO). Arrows and numbers indicate the order in which they were taken. Although the activity fluctuates, a statistical analysis across repetitive measurements can extract the significant activity changes (Figures 2, 3, and 4)

研究内容

思考, 判断, 意志などを司る脳のしくみを明らかにするには, ヒトの脳を研究する必要がある, 近年発達した非侵襲的な脳機能検査法が有用である。しかしそれらによる情報だけでは不十分であり, 脳活動を直接的に記録あるいは操作できる動物実験を行うことも必要不可欠である。このような観点から, サルの研究とヒトの研究を相互に関連させながら進めている。研究手法としては, 大脳皮質電位の直接記録法, PET(陽電子断層撮影法), 脳磁図などを併用している。「注意集中」の神経機構について研究中。

Research works

In order to investigate the brain mechanism underlying our mental ability such as cognition, voluntary movement, thinking, or will, we have to experiment on the human brain. Some non-invasive techniques for measuring brain are certainly useful for the purpose. However, they are still insufficient in the quality of information. To overcome the limitations, researches on the brain are carried out here in both the human and monkey subjects using various techniques including direct recordings of cortical field potential, magnetoencephalography, and positron emission tomography.

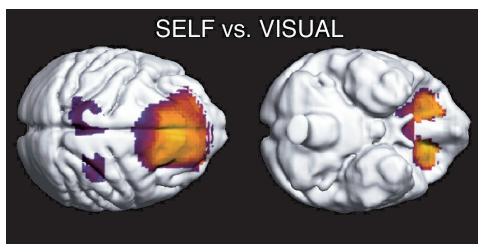


図2 SELF 課題のときに活性化する領域
Figure 2. Regions activated in SELF task.

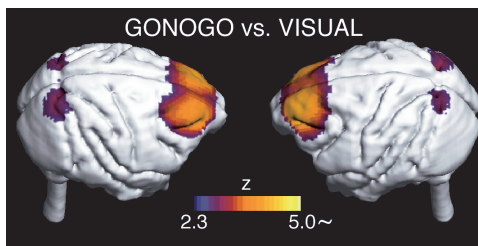


図3 GONOGO 課題のときに活性化する領域
Figure 3. Regions activated in GONOGO task.



図4 課題を1日に何度も繰返していると脳活動が漸減する領域
課題の種類とは無関係であり、「やる気」の減退と関係している可能性がある。

Figure 4. Regions of significant decrease in activity during task repetition in a day.

The decline in the activity of the limbic and prefrontal regions may be a reflection of a decline in the willingness.

多光子顕微鏡室 Section of Multiphoton Neuroimaging

職員 (Staff)



教授 (併任) 鍋倉 淳一

九州大学医学部卒, 医学博士, 東北大学医学部助手, 秋田大学医学部助教授, 九州大学医学研究院助教授を経て, 平成15年11月から生理研教授。
専攻: 神経生理学, 発達生理学。

Professor: NABEKURA, Junichi, MD, PhD

1980 Graduated from Kyushu University, School of Medicine. 1986 Completed the doctoral course in Medical Sciences, Kyushu University. 1986 Research Fellow, Washington University. 1991 Assistant Professor, Department of Neurophysiology, School of Medicine, Tohoku University. 1993 Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Akita University. 1995 Associate Professor, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences. 2003 Professor, NIPS.
Speciality: Neuroscience



准教授 根本 知己

東京大学理学部物理学科卒, 東京工業大学大学院博士課程修了, 博士(理学)。理化学研究所フロンティア研究員, 基礎科学特別研究員の後, 東京大学医学部生理学教室日本学術振興会研究員, 生理学研究所助手, 科学技術振興機構さきがけ研究21研究員(兼任)を経て, 平成18年1月から現職。
専攻: 細胞生理学, 生物物理学。

Associate Professor: NEMOTO, Tomomi, PhD

1991 Graduated from, Department of Physics, Faculty of Science, the University of Tokyo. 1996 Completed the doctoral course in Applied Physics in Tokyo Institute of Technology. 1996-1997 Frontier Researcher and Special Postdoctoral Researcher, RIKEN. 1997-1999 Research fellow, the University of Tokyo. 1999-2005, Assistant professor, NIPS. 2001-2004, Researcher, PRESTO, JST.
Specialty: Cell physiology, Biophysics

研究内容

世界で最も優れた性能の2光子顕微鏡を開発, 提供する日本唯一のバイオ分子イメージングのための共同利用拠点である。神経活動, ホルモン分泌, 生体防御などの生命活動に欠くことのできない生理機能や, 胚分化など発生学的な問題について研究を推進しており, 新たに, 「光・脳科学」, 「光・細胞生物学」を切り拓いている。

最先端のレーザー技術に加え, 電気生理学, 分子生物学, 光機能性分子や非線形光学など多岐にわたる技術を縦横に活用し, 生きた個体, 生体組織での *in vivo* イメージングや超解像

イメージングに成功してきた。特に, シナプスや分泌腺細胞の分泌機能=開口放出・溶液輸送の分子機構について「逐次開口放出」など新概念の提出に成功している(図1-3)。

本室の使命は, 生体や組織の機能がそれを構成する下部構造の要素である生体分子や細胞群のどのような時間的空間的な相互作用によって実現されているか, それを明らかにすること, そして, そのための手段を先導して開発していくことである。そのため, 光の持つ高い時空間分解能と生きた個体, 生体組織での, 「光による観察」と「光による操作」を同時に実現する新しい機能イメージングを創出する。

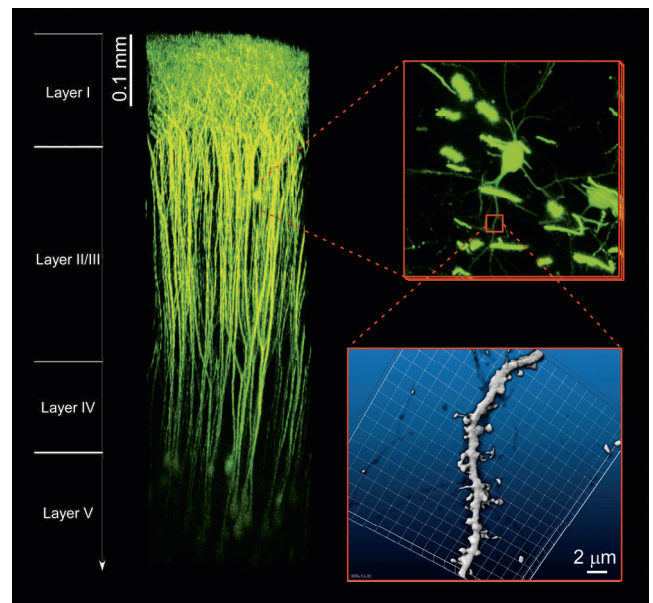


図1. 生きているマウスの大脳皮質の EYFP 発現神経細胞群の 3次元再構築。我々の新たに開発した“*in vivo*” 2光子顕微鏡法は世界で最も優れたもののひとつである。その優れた深部到達性は生体深部の微細な細胞の形態や活動を観察することを可能とする。マウス個体を生かしたまま, 空間分解能を損なうことなく大脳表面から 0.9mm 以上の深部の断層像が取得でき, 生きた大脳皮質全体を可視化する。(鍋倉淳一教授との共同研究)。

Figure 1. “*In vivo*” two-photon microscopy. The superior tissue penetration of our newly constructed “*in vivo*” two-photon microscopy can visualize neural activities in the living brain. EYFP fluorescence can be detected from layers deeper than 0.9 mm beneath the brain surface in an anesthetized mouse. 3D-reconstruction of individual neural cells spreading in the layers I-V is available without any degradation of sub-micron spatial resolution. (Collaborative research with Prof. J. Nabekura.)

Research works

We have developed one of the most advanced “two-photon microscopy” (Figs. 1-3). We support international or domestic collaborative researches using this novel microscopy. The microscopy has given us important insights into secretory functions in neural and secretory gland cells. We have especially proved the existence of “sequential compound exocytosis” (Fig. 2).

We explore two-photon microscopy by incorporation of photo-activated probes, molecular biology, patch-clamp techniques, and non-linear optical techniques. Our newly constructed “*in vivo*” two-photon microscopy enables us to obtain a complete picture of a living mouse neuron (Fig. 1). In addition, we have developed a new super-resolution method to accurately determine vesicle diameter below the diffraction limit of light.

The goal is to reveal “missing-links” underlying between molecular functions and physiological functions in a living body. Spatiotemporal dynamics of biomolecular interactions *in situ* should be demonstrated for the elucidation of physiological functions, including neural or glial activities, and secretion. Such investigation is also critical for the elucidation of biophysics or development.

We have thus advanced new optical methods of “visualization by photon” and “manipulation by photon”.

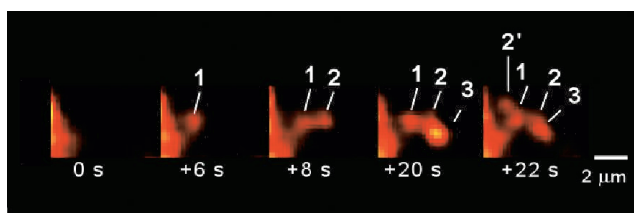


図3. 「逐次開口放出」の発見。2光子顕微鏡を用いた開口放出の定量的測定法を確立した。この方法論は、観察する平面内のすべての開口放出を検出し、融合細孔の動態をナノメートル（1-20nm）の解像で測定でき、また、すべての分泌臓器に適用可能である。この手法を用いることにより、小胞の動員が逐次的に細胞内に進む様式があることが明らかとなった。この様式は様々な細胞、組織で確認されており、極めて一般性が高い。

Figure 3. The discovery of “sequential compound exocytosis”. Two-photon microscopy has demonstrated sequential progression of exocytosis deep into the cytosol in exocrine glands. Such sequential compound exocytosis is now considered to be utilized commonly for physiological secretions in a wide variety of cells and organs (*Nature Cell. Biol.*, 3:253, 2001, *EMBO J*, 25:673, 2006).

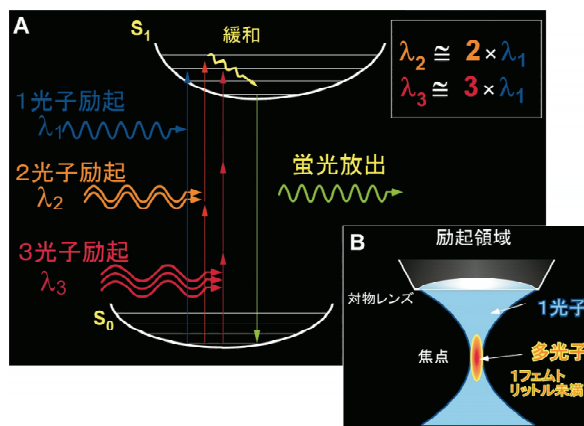
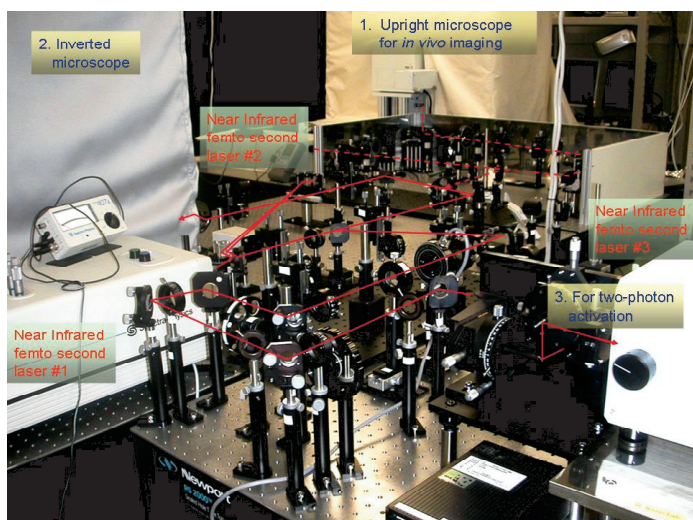


図2. 多光子励起とは、フェムト秒の近赤外レーザーパルス光を対物レンズで集光することにより、1個の分子が同時に、複数個の光子を吸収し第一電子励起状態へ遷移する現象である(A)。多光子吸収は焦点でしか起きないので、焦点以外での無駄な吸収が無い上(B)、深部到達性が高く、レーザーを走査することで断層像が取得できる。従って、生体臓器標本における分子・細胞機構を調べるのに最善の方法論である。多光子励起を用いた顕微鏡法(2光子顕微鏡)は、医・生物学に応用されてからまだ間がなく、その可能性の一部しかまだ使われていないことも魅力の一つである。今後、2光子顕微鏡はその高い定量性と空間解像によって、微小電極やパッチクランプ法と肩を並べる方法論になると我々は考える。

Figure 2. Multi-photon excitation process. By using near infrared femto-second laser, multi-photon excitation of molecules is elicited through simultaneous absorption of photons (A) at the focal point of an objective lens (B). Two-photon excitation imaging (two-photon microscopy) has deeper tissue penetration, little out-of-focal light absorption and least phototoxic effects. It is thus quite suitable for investigating molecular and cellular events within thick intact tissues. Moreover, it allows simultaneous multi-color imaging and fluorescence correlation measurement. The fusion pore opening and its dynamics can be resolved with nanometer order (*Nature Cell. Biol.*, 3: 253, 2001, *Science*, 297:1349, 2002).

電子顕微鏡室 Section of Electron Microscopy

97ページ参照 (See P.97)

機器研究試作室 Section of Instrument Design

97ページ参照 (See P.97)

伊根実験室 INE MARINE LABORATORY

かな環境に恵まれ、落ち着いた雰囲気の研究に専念できる。実験室には1階に水槽室、浴室、台所、居室、電気室、2階に電気生理実験室及び準備室、工作室、寝室などが設けられている。

〒626-0424

京都府与謝郡伊根町字亀島小字向カルビ道ノ下 1092 番地 2
電話 0772-32-3013 IP 電話 050-3040-9780



助教 (併任) 久木田 文夫
東京大学理学部物理学科卒、同大学院博士課程修了、理学博士。昭和52年12月から現職。
専攻: 神経の生物物理学, 神経生理学。

Assistant Professor (NIPS): KUKITA, Fumio, PhD

1971 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 1976 Completed the doctoral course in physics at the University of Tokyo, 1977 Research Associate, NIPS.
Speciality: Biophysics and Molecular Physiology



伊根実験室(京都府与謝郡伊根町)

概要

脳機能計測・支援センター伊根実験室は、生理学研究所の附属施設として京都府与謝郡伊根町に昭和61年に開設された。海生生物を用いた生理学の研究を目的とした臨海実験室として、世界的にもユニークな施設である。これまでヤリイカを中心としたイカ類を用いた神経生理学の研究で有名である。現在、ゲノム解析がされた尾索動物や動物性プランクトンの生理学実験にも活用されている。生理学研究所の研究者を窓口として施設の利用が可能である(ホームページ <http://www.nips.ac.jp/ine/>)。実験室は風光に恵まれた若狭湾国定公園と山陰海岸国立公園の境目の丹後半島北西端に位置する。宮津天橋立方面を望む実験室は伊根湾外湾に面し、水質の良い海水に恵まれており、実験室前の海は豊かな漁場となっている。四季を通じて豊富な日本海産動物を入手することができ、ヒトデ、ウニ、オタマボヤ、プランクトンなどの採集に適している。実験室は舟屋で有名な伊根町亀島(旧伊根村)の集落から 800m 程離れており、静