

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2015年度

第23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 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 22 |
| 3 新分野創成センター、ブレインサイエンスセンター | 24 |
| 4 中期計画・年度計画・評価 | 27 |
| 5 共同研究・共同利用研究 | 29 |
| 6 機構内研究連携 | 35 |
| 7 多次元共同脳科学推進センター | 37 |
| 8 国内研究連携 | 38 |
| 9 国際研究連携 | 39 |
| 10 大学院教育・若手研究者育成 | 44 |
| 11 技術課 | 48 |
| 12 労働安全衛生 | 51 |
| 13 研究に関わる倫理 | 53 |
| 14 男女共同参画 | 56 |
| 15 基盤整備 | 57 |
| 16 環境に関わる問題 | 62 |
| 17 動物実験関連 | 63 |
| 18 知的財産 | 68 |
| 19 生理科学実験技術トレーニングコース | 69 |
| 20 広報活動・社会との連携 | 71 |
| 21 日米科学技術協力事業「脳研究」分野 | 74 |
| 22 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」 | 76 |
| 23 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ) | 77 |

| | | |
|----------------------------------|--|------------|
| 24 | 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) | 78 |
| 25 | 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) | 80 |
| 26 | 国家課題対応型研究開発推進事業－革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳) | 81 |
| 27 | 新学術領域研究 | 83 |
| 第 II 部 所外専門委員による外部評価 | | 87 |
| 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 | 89 |
| 2 | 統合生理研究系 感覚運動調節部門 (柿木隆介教授) の評価 | 100 |
| 3 | 統合生理研究系 生体システム研究部門 (南部篤教授) の評価 | 115 |
| 第 III 部 本年度の研究活動 — 総括 — | | 123 |
| 1 | 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム | 125 |
| 2 | 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明 | 127 |
| 3 | 認知行動機能の解明 | 128 |
| 4 | より高度な認知行動機構の解明 | 130 |
| 5 | 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発 | 132 |
| 6 | 遺伝子改変動物技術の開発 | 133 |
| 第 IV 部 研究部門・センターの本年度の研究活動 | | 135 |
| 1 | 分子生理研究系 | 137 |
| 2 | 細胞器官研究系 | 140 |
| 3 | 生体情報研究系 | 142 |
| 4 | 統合生理研究系 | 146 |
| 5 | 大脳皮質機能研究系 | 149 |
| 6 | 発達生理学研究系 | 152 |
| 7 | 行動・代謝分子解析センター | 155 |
| 8 | 脳機能計測・支援センター | 158 |
| 9 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 160 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 第 V 部 | 業績リスト | 161 |
| 1 | 分子生理研究系 | 163 |
| 2 | 細胞器官研究系 | 163 |
| 3 | 生体情報研究系 | 166 |
| 4 | 統合生理研究系 | 168 |
| 5 | 大脳皮質機能研究系 | 170 |
| 6 | 発達生理学研究系 | 172 |
| 7 | 行動・代謝分子解析センター | 175 |
| 8 | 脳機能計測・支援センター | 176 |
| 9 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 178 |
| 10 | 動物実験センター | 178 |
| 11 | 個別研究 | 178 |
| 第 VI 部 | 資料：研究、広報など | 179 |
| 1 | 共同研究および共同利用による顕著な業績 | 181 |
| 2 | シンポジウム等 | 188 |
| 3 | 所内・機構内研究プロジェクト | 194 |
| 4 | 国際共同研究による顕著な業績 | 194 |
| 5 | 海外の学会等への招待講演 | 197 |
| 6 | 発明出願状況 | 199 |
| 7 | 受賞等 | 201 |
| 8 | 2015 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート | 203 |
| 9 | 広報活動、アウトリーチ活動 | 206 |
| 第 VII 部 | 資料：規則、評価結果など | 211 |
| 1 | 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則 | 213 |
| 2 | 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 26 年度に係る業務の実績に関する評価結果 | 215 |
| 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 27 年度) 抜粋 | 220 |

巻 頭 言

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” 学術研究のための大学共同利用機関です。この 2015 年度は、第 2 期中期目標・中期計画期間の最終年度にあたりますが、本書はその 2015 年度の点検・評価をとりまとめ、将来計画のための資料とするために作成したものです。第 I 部は研究所全体の運営に関する自己点検・評価、第 II 部はおよそ 5 年毎に 3 部門を対象として行われる外部評価、第 III 部と第 IV 部はそれぞれ研究所全体および各研究系・センター毎の研究活動に関する自己点検・評価、第 V～VII 部は関連資料類を収録しています。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。なお、部門評価にはそれぞれ 3 名の所外専門委員の方々にあたっていただきました。その内の 1 名ずつは、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国内研究者であり、残りの 1 名は所長が選ばせていただいた著名な海外研究者です。計 9 名の所外専門委員の方々にはサイトビジットをいただいた上で、評価を文書で提出いただいております。外部評価をしていただいた先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

生理学研究所は、第 1 に世界トップレベルの生理学・脳科学研究を創発的に推進すること、第 2 にこれを基礎にして全国の大学・研究機関の研究者との共同研究・共同利用実験を推進し、全国的なネットワークを形成すること、第 3 に学際性・国際性をもった若手生理学・脳科学研究者を育成すること、これら 3 つの使命を持っています。

第 1 の使命については、朝日新聞社の「2015 年度大学ランキング」によれば 2008～2012 年における論文引用度指数において、全分野総合および神経科学分野でそれぞれ国内第 4 位と第 1 位であり、国内的にはよく果たしているものと思っております。しかし、トムソン・ロイターによる最近の調査では、ハーバード大学をはじめとする海外の一流大学とは、量的な面だけでなく、相対被引用度においても圧倒的な差があります。この第 1 の使命を良く果たしていくことこそが、第 2・第 3 の使命の遂行のための不可欠の基盤を与えるもの

であり、今後とも持続的な研究のレベルアップに励んでいきたいと考えています。

第 2 の使命については、すべての種類の共同利用件数がこの数年間は毎年百数十件であり、年間来所されている共同利用研究者数はのべ 2 千数百名にのぼり、それらの成果は多くの優れた共著論文として結実（第 VI 部の 1 参照）しておりますので、よく果たしているものと考えます。第 3 の使命については、①総研大生理学専攻における大学院生教育、②全国の大学院生を受託しての特別共同利用研究員教育、③全国の大学から来所された共同利用研究者に帯同の学部学生・大学院生に対する共同利用研究を通じての教育、④全国の若手研究者・大学院生・学部学生に対する「生理学実験技術トレーニングコース」や「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」を通じての若手研究者の育成、⑤広報活動や様々な形でのアウトリーチ活動、などの取り組みによって果たしております。

2015 年度は、第 3 期への準備を行う改革加速期間の最終年度として、組織改編やマネジメント体制の強化を求められた年でした。生理学研究所では、先端的研究を発展させるとともに、一方ではより幅広い研究者にフレンドリーな共同利用・共同研究の体制を整備することを目指しており、2016 年度より組織を改編することになりました。今後とも、研究レベルの一層の向上と研究ネットワークのハブ機能の強化を目指して行きたいと考えています。

生理学研究所は、ヒトの体（脳を含む）と心の正常機能を病態との関連において解明することを目的としています。生理学研究所が、全国の大学・研究機関の研究者と協力しながら研究成果を生み出し、ヒトの体と心の病の問題の解決に向けてどのような貢献を長期的にもたらしていくか、大いに長い目でご期待下さいますようお願い申し上げます。生理学研究所の使命を果たすべく一丸となって歩を進めてまいりますので、更なるご支援とご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。次第です。

2016 年 3 月 生理学研究所長 井本 敬二

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

2015年度は井本敬二現所長が就任して3年目になり、これまでの生理学研究所の研究および共同研究体制を維持しつつ、将来に向けての大学共同利用機関としての体制を徐々に作り上げつつある年であった。国内の研究環境に関しては、我が国における学術研究のあり方が議論される一方で、大学改革の波が押し寄せ、大学共同利用機関についてもそのあり方の審議が進みつつある。基礎医学研究を研究の根幹とする生理学研究所においても、大きな改革の波が来つつある。

2015年には、線虫の寄生によって引き起こされる感染症に対する新たな治療法に関する発見により、大村智・北里大学特別栄誉教授にノーベル生理学・医学賞が授与され、またニュートリノが質量を持つことを示すニュートリノ振動の発見により、梶田隆章東京大学宇宙線研究所教授にノーベル物理学賞が授与された。このような嬉しいニュースとは裏腹に、我が国の科学技術の基盤的な力は低下傾向にあり、第5期科学技術基本計画^{*1}には、次のように述べられている(p. 4)。

こうした実績を生み出してきた反面、様々な問題点も存在する。まず重視すべき点は、我が国の科学技術イノベーションの基盤的な力が近年急激に弱まってきている点である。論文数に関しては、質的・量的双方の観点から国際的地位が低下傾向にある。国際的な研究ネットワークの構築には遅れが見られており、我が国の科学技術活動が世界から取り残されてきている状況にあると言わざるを得ない。また、科学技術イノベーション活動を担う人材に関して、若手が能力を十分に発揮できる環境が整備されていない、高い能力を持つ学生等が博士課程進学を躊躇しているといった問題点もある。今後、我が国の若年人口の更なる減少が想定される中で、科学技術イノベーション活動を担う人材を巡る諸問題の解決は喫緊の課題である。

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を研究する大学共同利用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、組織、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。

生理学研究所では2013年4月から井本敬二が所長として就任し3年目を迎えた。また、10月に長年生理研の研究を牽引してきた伊佐正教授が京都大学大学院医学研究科へ異動し、新たな展開を迎えることになった。

生理学研究所の目標・使命と今後の運営方針(2007年7月にまとめられ、2009年と2011年改訂)では、6つの研究領域を柱としている。この目標・使命および運営方針は今後も保持されるべきものであるが、具体的な施策は研究の進展などに伴って柔軟に考慮し実行して行かなくてはならない。所長のリーダーシップのもと、最終目標はヒトの理解であることを掲げ、我が国の基礎医学の推進のために以下の3つにまとめられている。

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(機構: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。

^{*1} <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/5honbun.pdf>

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能率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を構築するために組織改編を行い、次年度からの新たな組織体制を構築することになった。

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、論文引用度指数の大学ランキングで、総合で第4位、神経科学分野で第1位であることから伺える(朝日新聞出版発行「2015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(新規)もトップクラスを維持してきた。

2011年度 第2位(大学共同研究機関で1位)

2012年度 第24位(大学共同利用機関で3位)

2013年度 第6位(大学共同利用機関で1位)

しかし、2014年度は第30位以下となっている。採択率の向上のために原因の追及と対策の構築が求められる。

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」)。2014年度に在籍している専任教授15名は、多くが何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、また、バイオ分子センサーの研究に携わるものが9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」(代表富永真琴教授2006年～2010年度)や新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(代表池田一裕教授2013～2017年度)を中核的に推進し、特定領域研究「統合脳」(2010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・発展に貢献している。ヒトや霊長類の高次脳情報処理を対象とした研究も継続して進行している。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」(代表柿木隆介教授2008～2012年度)や「質感認知の脳神経メカニズムと高度質

感情情報処理技術の融合的研究」(代表小松英彦教授2010～2014年度)を推進した。2015年度に新たに2つの新学術領域研究:「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(代表富永真琴教授2015-2019年度)、「非線形共振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(代表南部篤教授2015-2019年度)が採択され、先駆的な学術研究の牽引に貢献する。

2008(平成20)年度から開始された文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの推進においても、課題A「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発」(2013年3月終了、南部篤教授が参加)、課題C「独創性の高いモデル動物の開発」(2013年3月終了、伊佐正教授が拠点長)、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」(代表藤規弘教授が参加)を積極的に推進するとともに、プログラムの事務局を岡崎に置き(2014年3月で終了)、全国的な研究の推進を支えている。2014(平成26)年度後半から開始した「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明(革新脳)」にも、南部教授が技術開発個別課題の代表機関業務主任として、伊佐教授が臨床グループの分担機関業務主任として参画している。

産学連携研究にも積極的に参画している。2013(平成25)年から革新的イノベーション創出プログラム(COISTREAM)の「精神的価値が成長する感性イノベーション拠点」(中核拠点:広島大学・マツダ株式会社)のサテライト機関(代表井本敬二)として参画している。

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要件である。

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圧電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、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。先端大型機器を多数(2011年度52件、2012年度51件、2013年度43件、2014年度35件、2015年度34件 公募採択)の「共同利用実験」に供している。また、2009年度の補正予算で導入された同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置(dual fMRI)を用いる本格的な実験が可能となり、以前から保有していたfMRIとともに

に共同利用実験に供している。fMRI を 3 台保有することにより、動物 (主にニホンザル) を用いた実験のために共同利用する機会を増やすことができた。加えて、2012(平成 24) 年度の補正予算で導入された超高磁場 (7 テスラ) MRI の導入・運用を今年度から開始し、我が国における同機器の高度運用技術の構築と人材育成のため、「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」事業を、同機器を運用中または導入を予定している 5 機関間の相互ネットワークの形成を開始した。

第 2 には、表面から深い部分 (1 mm 程度まで) 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・改良した高度の研究技術を中核に、多数 (2011 年度 84 件、2012 年度 88 件の公募採択、2013 年度 87 件、2014 年度 111 件、2015 年度 116 件) 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; マウス・ラットの行動様式解析; マウス・ラットの代謝生理機能解析; 先端電子顕微鏡の医学・生物学応用; 霊長類への遺伝子導入実験; 機能生命科学における揺らぎの研究; 脳情報の階層的研究) に供している。また数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に撮影可能な電子顕微鏡装置 (三次元走査電子顕微鏡 (3D-SEM); Zeiss 社製 Sigma および Merlin) を導入し稼働を開始し、共同研究に供している (2013 年度 12 件、2014 年度 33 件、2015 年度 26 件)。

加えて、**2014 年度**に日米政府間合意のもと**継続**が決定した「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ともに、全国の研究機関と米国研究機関との共同研究・若手研究者派遣・合同セミナー (毎年計 7-10 数件) を支援している。

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」(2011 年度 6 件、2012 年度 5 件、2013 年度 6 件、**2014 年度 5 件** 公募採択) に供している。また、ウィルスベクター開発室を設置し、所内外からの申請に応じて遺伝子改変に用いるウィルスベクターの作成とその提供を行っている (2013 年度 150 件、**2014 年度 180 件**、**2015 年度 189 件 (12 月現在)**)。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

度から担当し、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 年度と 2012 年度に 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。血小板減少症を起こす感染症のために 2010 年度は 23 頭と減少したが、病原ウィルスとその感染経路が明らかにされて、2011 年度 83 頭、2012 年度は 65 頭、2013 年度は 63 頭、**2014 年度は 100 頭**となり、これまでに国内 33 研究機関に合計 500 頭を超えるニホンザルを供給してきたことになる。文部科学省および京都大学霊長類研究所とともに、ニホンザルの安定した供給体制の構築のための体制について協議を続けている。近年、感染などに対するリスクマネジメントの重要性が浮上し、生理研が運営により積極的に係わる必要性が認識された。開始当初から代表として本事業に係わってきた伊佐正教授が京都大学へ転出するに当たり、南部篤教授が代表として就任することになった。

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 (2011 年度 23 件、2012 年度 21 件、2013 年度 20 件、2014 年度 19 件、2015 年度 19 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・共同研究の促進を図り、新たな研究分野の創出や特定領域研究や新学術領域研究などの立ち上げを生み出してきた。2008 年度からは新たに国際研究集会を発足させ、公募による研究会の国際化 (発表の英語化、外国からも講演者招聘) も図り毎年 1-2 件程度 (2013 年 2 件、2014 年度 2 件、2015 年度 1 件) 開催している。

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 (2011 年度 2,946 万件、2012 年度計 3,178 万件、2013 年度計 3,292 万件、2014 年度 3,216 万件、2015 年度 2,425 万件 (12 月現在)) を得ている。2007 年度から広報展開推進室を立ち上げ、自然科学研究機構で採択された文部科学省研究力強化促進事業の生理研における取り組みの一環として 特任助教 1 名と専門職員 1 名を URA として採用し、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「せいりけんニュース」の発行 (8,500 部を隔月で無料配布) した。

2014年度は、新たな視点での広報アウトリーチ活動のあり方を議論し、「せいりけんニュース」の内容の変更を行い、発信を on-line 版に変更した。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、小中学校教員向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・小中高校生に対する学術情報発信に努めている。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校生の見学の受入れを行っている。2013年度後半には耐震工事終了により広報展示室の運用を再開した。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)」(2012年度に改良)を開発し、「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。

今後は、一般への広報活動とともに、研究者コミュニティを対象とした広報活動の充実を計っていくことが重要である。

岡崎3機関では、一般公開を毎年回り持ちで行っており、2014年度に生理研が一般公開を行った。10月4日(土)に、改築した明大寺地区生理研施設と岡崎コンファレンスセンターにおいて「脳とからだのしくみ、サイエンスアドベンチャー」というタイトルで実施され、これまでの最高である1,648名の見学者が訪れた。今回は2017年度開催を予定している。

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・供給する使命を果たしている。総研大生理科学専攻には2015年12月現在40名の博士課程の大学院生が所属している。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、その数が増加している。2015年度には10名の外国人大学院生が学んでいる。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、他大学の大学院生を特別共同研究員として受け入れ(2015年度は6名)、教育・指導を行っている。生理研独自の奨学金制度をもうけて大学院生支援を行っている。岡崎市内の医療関係医療法人(2014年度から)および信用金庫から奨学金を定期的に受給しているが、今後奨学金制度の財源の確保が課題

である。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2010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。また、本プログラムの受講者に対して博士(脳科学)を授与できる体制が整えられた。脳科学専攻間融合プログラムは今後も継続するが、運用のための財源の問題が生じている。

生理学研究所では、准教授から教授への内部昇進を認めておらず、助教から准教授への内部昇進も外部の候補者に比較しても極めて優秀と認められた場合のみという厳しい条件を付けている。大学院生だけではなく若い研究者をも育成し、他大学等に転出することを勧めている。本年度は11名の研究教育職員等が新たなポジションへ異動した。この中には約20年間生理研の中心として研究を推進してきた伊佐正教授と西村幸男准教授が京都大学医学研究科へ、また行動様式解析室高雄啓三特任准教授が富山大学教授への異動が含まれる。一方で、生理研へはURAとして鹿川哲史特任教授や丸山めぐみ特任准教授、脳形態解析研究部門に泉裕士准教授など13名が研究教育職員として新たに参画した。

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多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー(以下、多次元脳トレーニング&レクチャー)を開催し、脳科学に興味を持っている他分野の若手研究者に基礎的な知識を提供する領域横断的な講義を行っている。2010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。2011年度からは毎年脳科学への参画を希望している大学院生や若手研究者を対象とした多

次元脳トレーニング&レクチャーを企画し、2015年度は「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から学習・認知の理解へ」を開催した。組織改革により 多次元共同脳科学推進センターはその機能を統廃合された。しかし、

脳科学研究へ参画を見希望している大学院生や若手研究者のために同様なレクチャーは今後も継続していく予定である。

生理学研究所研究組織体制
2015年度



図1 2015年度現在(組織改編前)の生理学研究所組織図

現在の管理体制

国立大学法人法(平成15年法律第112号)の施行により2004年4月に「大学共同利用機関法人自然科学研究機構」が設立され、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、分子科学研究所とともに自然科学研究機構を構成している。

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議(所外委員10名及び所内委員11名より構成)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年度から改組し、予算・企画立案を担当する1名の副所長と、点検評価・研究連携を担当する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、特別事業担当の6名の主幹がその任にあっている。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。2013年度に、研究力強化戦略室(室長を副所長が兼務)が自然科学研究機構各研究機関に設置された。生理研では所長の運営方針のもと、研究力強化戦略室を中心に研究力の強化を推進している。

生理学研究所では、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・研究総主幹と協議の上、問題点の解決に向けた企画・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。2013年から、所長、副所長および研究総主幹が諸問題を話し合う場を定期的に設定し、三役の密な連携体制の構築とともに、迅速な問題解決体制を構築した。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年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兼任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力で反映させ生理研運営の現状と問題点等を話し合う常設の企画立案委員会を設置し、副所長が委員長を務めている。また、運営会議の下に任期更新審査委員会を設け、任期更新の審査を行っている。2015年度は近々に5年任期を迎える3名の実績評価を行った。

現在の研究組織体制

生理学研究所の研究組織体制(図1)は、研究者コミュニティの要望に応え共同研究をより強力に進めることを目指して、改編されて来ている。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及び代謝機能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「行動様式解析室」、2010年度に「代謝生理解析室」、2012年度にウィルスベクター開発室と霊長類モデル動物室を立ち上げた。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。2009年度から計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解析」を担当している。宮川剛客員教授のものと行動様式解析室運営を担当していた高雄啓三准教授の富山大学への移動に伴い、行動解析に使用している機器を富山大学に徐々に移設する予定であり、完了すれば生理研でのその役目を終了する予定である。これは、生理研で確立した共同研究・共同利用研究の機能を所外にも拡充するという生理研所長のリーダーシップによるものである。2010年度に立ち上がった「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年度から計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を担当している。

2008年度に設置した「多次元共同脳科学推進センター」では異分野連携脳科学研究教育推進事業を推進し、多分野の全国の脳科学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することを目指している。新規研究領域の開拓のために研究動向の調査・把握を行うとともに、若手人材育成として特に異分野の若手研究者を対象とした教育活動である多次元脳レクチャー&トレーニングを行っている。

2012年度に、多次元共同脳科学推進センターの脳内情報抽出表現研究室、霊長類脳基盤研究開発室およびNBR事業推進室を廃止し、脳情報基盤研究開発室と社会的脳表現解析開発室を新設した。今後、生理研の組織改編により多次元共同脳科学推進センターの機能の統廃合を行い新たな組織で引き継がれることになる。多次元共同脳科学推進センターの動向調査に基づき将

来に向けての企画立案を行う組織機能は、研究力強化戦略室で行われることになる。

生理学研究所の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、現在選考予定・選考中の・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 1 名を採用、また 2011 年度より位相差電子顕微鏡の開発を目的として特任教授 1 名、2014 年度および 2015 年度に研究力強化戦略室の URA として、特任教授 2 名、特任准教授 1 名、特任助教 1 名を雇用し、目的に特化した人事を行っている。雇用制度を弾力的に運用することを目的として年俸制が導入され、特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教）は 2012 年 6 月から年俸制に移行した。年俸制職員には裁量労働制が適用される。文部科学省の指導に基づき、給与体系の弾力化のため一定割合の常勤承継職員への年俸制への適用が見込まれる。そのため、今年度から新規採用の助教は年俸制での採用となった。

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ともに、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 2015 年度の運営費交付金の予算配分額は、5 研究所、本部、特別経費を合わせて 28,756,286 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,279,927 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大学改革促進係数として、毎年 1% の減額がなされる。次年度からは毎年 1.6% の機能強化促進係数が大学共同利用機関には適用される予定である。また、特別経費については、「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」が継続して認められ、38,835 千円が配分されたほか、新規事業として「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」が認められ、32,001 千円が配分された。自然科学研究機構に配分された研究大学強化促進事業経費から生理研に 37,300 千円の配分された。また、機構における国際交流事業「自然科学における国際的学術拠点形成事業」に採択された「機能生命科学における揺らぎの研究」と「脳情報

の階層的研究所」等へ合計 34,300 千円が配分された。また、機構長裁量経費として 92,416 千万円の配分が生理研にあった。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 63% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 70% 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 2015 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 74,299 千円であった。大学院生へのリサーチアシスタント (RA) 経費として 22,611 千円を配分した。

総合研究大学院大学の 2014 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 53,220 千円であった。大学院生へのリサーチアシスタント (RA) 経費として 22,611 千円を配分した。

競争的資金

2015 年度の外部資金の獲得状況は、寄付金 41 件、科学研究費補助金 (厚生労働科研究含む)104 件、受託研究 24 件 (文部科学省 0 件、科学技術振興機構 9 件、その他 15 件)、共同研究 14 件、受託事業 1 件、医療研究開発推進事業費補助金が 2 件である。なお、生理学研究所 (統合バイオを除く) の 2014 年度の新規科研費の採択率は 37.8% であった。(獲得件数は 1 月現在)

法人化後、競争的資金の比率は増加しており、2004(平成 16) 年度では、運営費交付金 57%、競争的資金 43% であったのに対して、2010(平成 22) 年度以降では、運営費交付金と競争的資金の比率が逆転した。2015(平成 27) 年度は、運営費交付金 52%、競争的資金 48% であった。競争的資金の獲得は、研究業績等の高さを反映しており競争的資金の増加は好ましいことである。一方、長期的に維持していくべき事業、および機器の保持、さらには研究部門の維持は、短期的な競争的資金では不安定であり、減額が続く運営費交付金では困難になってきている。

概算要求

継続の特別経費の要求 (概算要求) としては、5 ヶ年計画の「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」が特別経費 (全国共同利用・共同実施分) として認められた (2011~2015 年度)。自閉症および統合失調症の発症に関連する遺伝子異常を持つモデル動物を用い、遺伝子型と表現型をつなぐ中間表現型を抽出するために、遺伝子・神経回路から行動レベ

ルまで一貫した画像化システムを確立することを目指す。2011年度と2012年度はこの経費により超高解像度を目指した多光子励起レーザー顕微鏡の増強を行った。関連する研究領域の補正予算として2012年度には霊長類大脳皮質からの多点電気活動記録・解析装置の導入、2013年度には脳磁計のデータ処理装置の高度化が図られた。

2012(平成24)年度の特設経費の要求としては、基盤的設備等整備分として「革新的コネクトミクスと超高圧電子顕微鏡による網羅的三次元再構成システム」が認められた。この措置により、長年の懸案であった超高圧電子顕微鏡画像取得装置のデジタル化が実現された。デジタル化によりこれまで煩雑であった3次元再構成などの処理が格段に迅速化される。また数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に取得し神経細胞間の線維連絡(コネクトミクス)の網羅的な解析を可能とする電子顕微鏡(三次元走査電子顕微鏡(3D-SEM)、Zeiss社製Merlin)が導入された。生理研では先立って下位機種(Zeiss社製Sigma)の導入を進めており、この導入により2台体制となり、2013年から幅広い共同研究を受け入れた。

2012(平成24)年度補正予算で「超高磁場(7テスラ)ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」が取り上げられた。巨大な装置であり、また同装置の国際的な価格の高騰のため、付帯備品などの見直しを行い入札を行った。2014年度に本格的導入を開始した。7テスラfMRIはまだ開発途上の領域であり、これまでの3テスラの機種とは全くレベルの違う知見を得ることが可能となると期待される。

機能をフルに発揮するためには、全国の研究者の共同利用研究を推進して行く必要があるとともに、我が国における超高磁場MRIを利用した研究の推進のため、同機器の設置済み(新潟大学脳研究所、岩手医科大学、情報通信研究機構、大阪大学CiNet)および設置予定(京都大学)の研究機関と連携して技術構築および人材育成のためのネットワーク形成のために2015年度に「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」事業が採択された。

なお、従来からの下記の事業も継続して行っている。

1. 「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」(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する)

2. 「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」(超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置(fMRI)、SQUID生体磁気測定システム(MEG)、多光子励起レーザー顕微鏡及び近赤外線分光法に関わる実験経費)

3. 「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」(日米脳科学共同研究に関わる経費)
「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」(日米脳科学共同研究に関わる経費)

の3事業は2010年度より一般経費化されている。

その他に、自然科学研究機構本部から申請された「自然科学研究における国際的学術拠点の形成」が継続して採択され、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(2015年度終了)を担っている。

研究大学強化促進事業

2013年度に研究大学強化推進事業により全国21カ所の大学および大学共同利用機関に研究体制構築のための資金が配分された。この経費はUniversity Research Administrator(URA)を雇用し、研究力の強化を行うものであり、文部科学省が選定した30機関によるヒアリングの結果、自然科学研究機構が採択された。年間3億円・10年間で配分される予定である。現在5名のURA(特任教授2名、特任准教授1名、特任助教1名、特任専門員1名)をその経費および運営費交付金で雇用し、動向調査、実験動物管理・動物実験センター改修・改築に向けた計画作成、評価、広報活動を通じて生理研の研究を支援している。

革新的イノベーション創出プログラム(COI Stream)

2013年の文部科学省(科学技術振興機構)から募集あった10年後を見据えたビジョン主導型の研究開発プログラム「戦略的イノベーション創出推進プログラム」にNTTデータ経営研究所と共同して応募し、複数の課題との調整の結果、広島大学とマツダを主拠点とする課題のサテライト拠点として生理学研究所が参画するに至った(予定期間:2013-2021年度)。生理学研究所は各種感性の脳内基盤の解明を目指して、ヒトおよび霊長類の研究4グループが中心となり研究を遂行している。アウトプットを主拠点である広島大学および自動車メーカーであるマツダにどのように提供するのかなど、今後の連携について密な議論を継続して行なっている。

生理学研究所の現在の研究の6本の柱

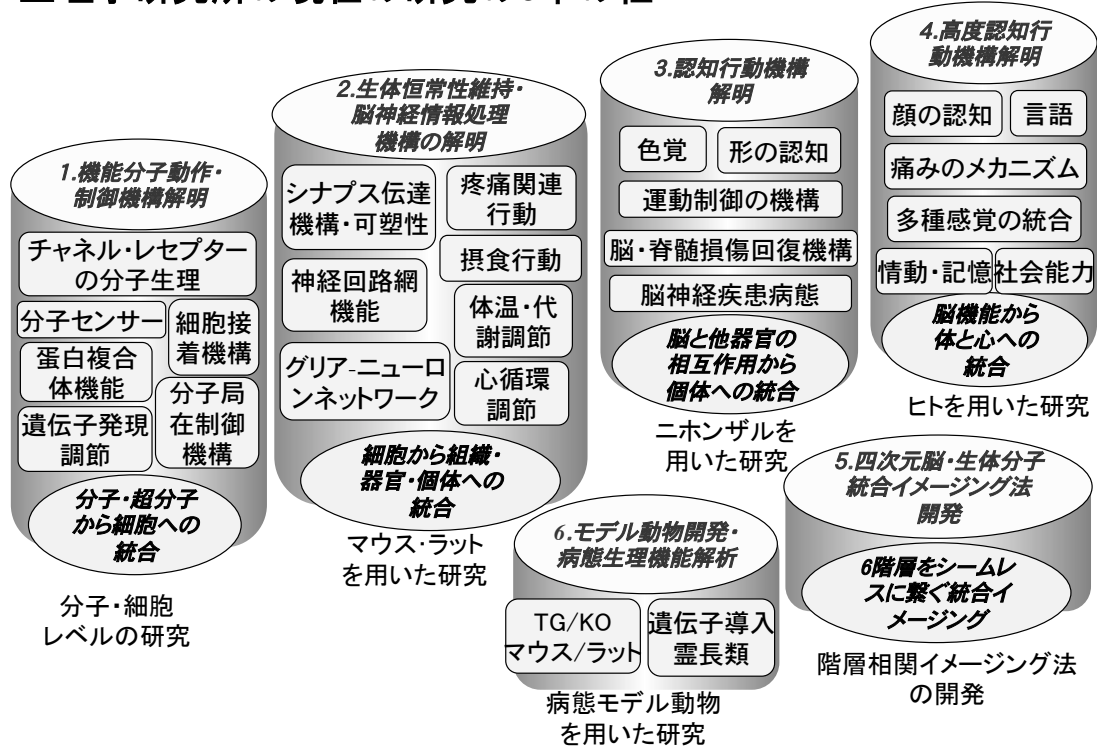


図2 研究の6つの柱

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、チャンネル、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い

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-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—

ヒトの高次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・インターフェース(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。革新脳事業に採択され、遺伝子改変が可能な霊長類であるマーモセットを用いた脳研究も開始した。

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ところから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—階層間相関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、超高圧電子顕微鏡(HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2光子励起レーザー顕微鏡、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ーピー(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的研究をしていくために、各階層レベルの動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相関法の開発を成し遂げていく(図3参照)。具体的には、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しう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ター分解能で可視化することができる低温位相差超高圧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相関法として、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行う。2015年度に運用を開始した7T超高磁場fMRIを用いた計測技術開発によってこれまで観察できなかった生体情報の可視化を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。

世界的な動向としては、脳内部の巨視的・微視的つながりを網羅的に探索する手法が、コネクトミクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的なつながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核としている。今後、画像の自動解析などの分野での進展が期待されている。また、静止時

の脳活動の想定データ (fMRI および MEG) を用いて、部位間での相関の大規模計算などから脳の局所の機能的結合を可視化する技術が発達してきており、有望な手段として期待される。

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見いだされている。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認知・学習などの高次脳機能の研究に適しているのに加え、脳が大きいため 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、2012 年にウィルスベクター室を設置し、遺伝子改変のための各種ウィルスベクターの作成を効率的に行う体制を整備した。このウィルスベクターを用いた霊長類への遺伝子導入が実現化し、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。現在、国内外に毎年 180 件以上の供給を行っている。

これらの病態モデルマウス・ラット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

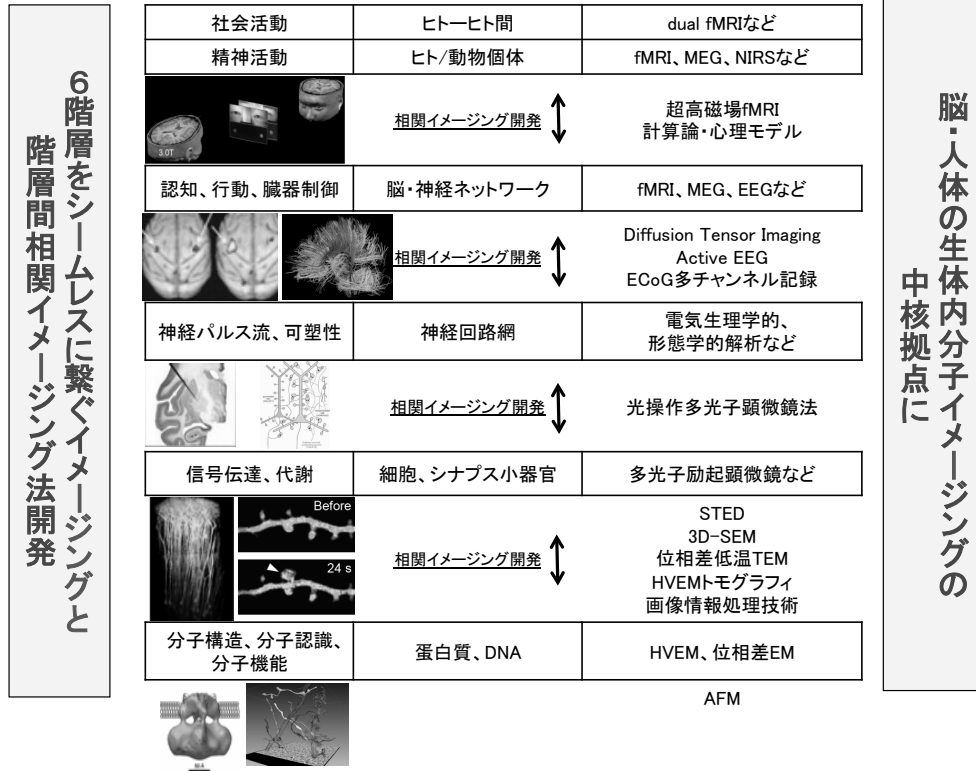


図3 統合イメージング法の開発

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」によって支えられているとともに、2013年には名古屋大学医学研究科との研究連携協定を締結し、相互の学術および人的交流を通してヒトの生理・病態の解明に研究体制を構築した。

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圧電子顕微鏡(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、同時計測用 dual 3 T 磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置(fMRI)、さらには超高磁場 7T MRI 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。なお HVEM については、研究者コミュニティから強い要望があり長年の念願であった撮像装置のデジタル化を 2012 年度に行った。このデジタル化により画像 3 次元再構築などの作業が大幅に迅速化される。さらに、HVEM に位相差電子顕微鏡法を適用し、その特性を検討中である。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(dualfMRI)は、2011 年度より「共同利用実験」が開始された。2016 年度からは 7 T 超高磁場 MRI を使った共同研究を開始する。

生体脳の表面から深い部分(1 mm 程度)をリアルタイム微小形態可視化を可能とした 2 光子励起レーザー顕微鏡や、その応用により細胞内微細構造内の分子活性動態をリアルタイムで観察できる蛍光寿命イメージングを我が国で唯一実用化している。また、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的連携が不可欠である。このような異分野連携的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、「脳科学新領域開拓研究室」では、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。また「脳情報基盤研究開発室」では、分子から個体・集団にいたる多階層にまたがる脳情報を対象とする基盤技術を開発する。「社会的脳表現解析開発室」では、価値判断やコミュニケーションを実現する脳の仕組みやその発達について、異分野の研究者間の共同利用研究を実施する。「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、分子からころ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。今後、設置後 8 年を経過した多次元共同脳科学推進センターの見直しを行う予定である。

共同利用実験 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供







| | | | | | |
|--|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| <p>超高圧電子顕微鏡 (HVEM) 世界唯一の生物試料専用機 厚い試料の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>超高磁場(7テスラ)機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) ヒトの脳の微細構造と、機能を可視化 2015年稼働開始</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の脳機能を可視化</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>多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>3D-走査型電子顕微鏡 自動ウルトラマイクロームを内蔵し、自動的に3次元再構築用の連続画像を得る。</p>  | | | | | |
| <p>モデル動物供給</p> <table border="1" data-bbox="491 891 1241 934"> <tr> <td data-bbox="491 891 770 934"> <p>遺伝子改変技術 KO/TGマウス・ラット開発・供給</p> </td> <td data-bbox="778 891 1074 934"> <p>ニホンザル供給 ニホンザル繁殖・供給 (NBR事業)</p> </td> <td data-bbox="1082 891 1241 934"> <p>ウイルスベクター供給</p> </td> </tr> </table> | | | <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> | <p>ウイルスベクター供給</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> | <p>ウイルスベクター供給</p> | | | |

図4 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

若手研究者育成のために、具体的にはレクチャー&トレーニングといったプログラムを実施するとともに、相互的にメリットのある研究教育機関と提携を進めている。2013(平成25)年に名古屋大学医学研究科と研究連携協定を締結し、新潟大学脳研究所と合同シンポジウムを毎年開催するなど、交流を深めている。また岡崎3機関としても、名古屋工業大学と一連の合同シンポジウムを開催しており、2012(平成24)年に「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結した。

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)

「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供給しており、

今後のさらなる安定供給のための体制構築を京都大学霊長類研究所と協議している。2012年度までは「多次元共同脳科学推進センター」NBR事業推進室が担当していたが、2013年度からは、より広い研究分野での利用を視野においた脳機能計測・支援センター「霊長類モデル動物室」を設置した。繁殖・供給業務等を推進するとともに、長期的な繁殖飼育施設の設置に向けて検討を重ねている。

更には、ウイルスベクターを用いたニホンザルやマーマモセットの脳の特定位点への遺伝子発現法が確立されたため、その技術と研究リソースを全国の研究者に提供するために脳機能計測・支援センターに「ウイルスベクター開発室」を設置した。専任の准教授がウイルスベクターの開発を進めており、2012年度よりウイルスベクターの供給を開始し、国内外の研究室に毎年150件を超える高品質のウイルスベクターの供給を行っている。

「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」に供している。

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」を全国の国公私立大学・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

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。さらなる国際共同研究の推進のため、2014年度に研究費と研究スペースの配分を行い外国人研究者が自らの研究を行う国際連携研究室を流動連携研究室内に新設した。

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。2014年度に日米政府協議により、同事業の継続が承認された。

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

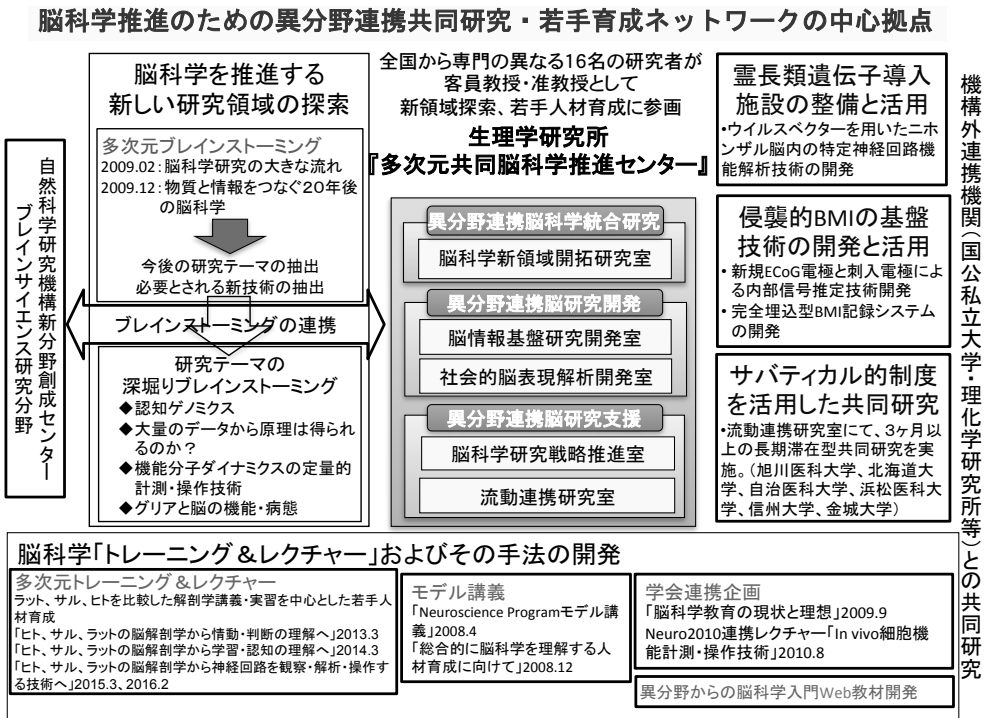


図5 異分野連携共同研究ネットワーク

データベース化しウェブサイトで公開している。今年度、データベースの件数は100件を越えた。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。

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)。脳科学専攻間融合プログラムを中心に担い、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。

総研大を含む日本の大学院生の多くは、経済的問題を抱えている。特に外国からの入学生は、日本学生支援機構の対象とならないため、さらに問題は深刻である。生理学研究所では、大学院生をリサーチアシスタント(RA)として雇用し、また生理学研究所奨学金の制度を設け、大学院生への経済的支援を行ってきた。奨学金の原資が減少しているため、その確保が急務である。今後、奨学金を寄附金として受け入れる制度を進めるなどして生理学研究所奨学金制度の安定化を図っていく。総研大生や受託大学院生に対し、毎年研究計画公募を行い、書面審査を行い研究費を配分している。

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、毎年公募を行い、書面およびヒアリング審査による採択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。総研大学生に対しても研究公募を行い、審査のうえ研究費の配分を行っている。

日本学術振興会特別研究員にも、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。また、「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」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・育成に多様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、「せいりけんニュース」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。2014年度は「せいりけんニュース」を冊子からonlineに変更して、研究者コミュニティへの情報提供を重視して発信内容の変更を行った。また岡崎市保健所との共催によるせいり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」を開催している。2014年度は「脳とからだのしくみ サイエンス・アドベンチャー」と題し生理研一般公開を行った。研究棟の耐震改修工事のために閉鎖していた「広報展示室」は、2013年度には改修工事終了後直ちに再開した。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の方向

生理学研究所の運営の方向は、これまでに整理されており、下記の6つの点に留意して運営していくことが明文化されている。国立大学のミッションの再定義が求められたことに関連して、大学共同利用機関法人においてもミッションの再定義に向けての作業が行われた。今年度は、個別の大学共同利用機関(研究所)に、ミッションの確認が求められた。従来の生理学研究所の運営の方向に大きな変更はないが、これまで以上に「社会への情報発信・社会との連携」が重視されている。生理学研究所のミッションの確認を資料 第七部 p. 225 に掲載した。

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

1) 生理学研究所は、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、そして全国の国公私立大学・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、ボトムアップ的な形を中心として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”、“霊長類動物脳遺伝子発現技術開発”、“社会行動神経基盤研究”、“精神神経疾患の病態理解のための基礎研究”などの脳科学研究にも求めていきたい(図5参照)。

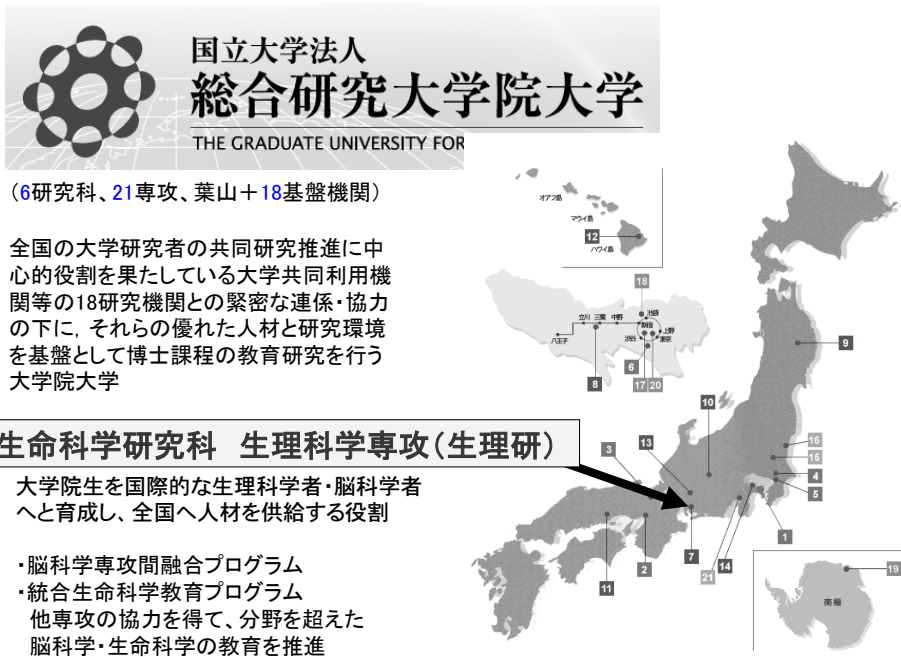


図6 総合研究大学院大学

さらに研究の発展には国内だけの連携にとどまるべきではなく、国際的研究拠点としての機能を一層強化しなくてはならない。そのために、外国人教授等による国際連携研究室の充実や、アジア諸国を中心とした若手研究者を対象としたトレーニングコースなどを実現化していく予定である。

3) 生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のために MEG・fMRI・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。さらに超高磁場 fMRI の導入により更なるヒトの構造・機能計測が飛躍的に推進されることが期待される。これに加えて、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、2 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、また新たに開発された装置から得られる大量のデータを用いて生体の様々な信号を読み取り解読する技術の開発も行っていく。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する(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く。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 は納税者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す。

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く。

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きたい。

2 岡崎統合バイオサイエンスセンター

2.1 概況

岡崎統合バイオサイエンスセンターは2000年に岡崎3研究所の共通施設として設立されて以来、新たなバイオサイエンス分野の開拓という趣旨のもと、質の高い研究を展開してきた。一方、この10年余りの間に、各種生物における全ゲノム配列の決定などの網羅的研究手法が大きく発展し、生物学の新たな発展が期待されている。すなわち、生命現象に関わる素子としての分子や細胞の同定を主としたこれまでの還元論的な方法論に加え、同定された分子や細胞群に関する情報を統合することにより、生命現象の本質の理解に新たに迫ることへの期待である。このことは、複雑な階層構造を持つ生命を、各階層に分断しそれぞれを詳細に調べる、という戦略に沿って進んできたこれまでの研究に対して、階層を超えたさまざまな視点からの統合的なアプローチによる研究方法の確立と展開が求められることを意味する。

このような状況は、分子科学から基礎生物学、生理学までをカバーする幅広い分野の研究者が結集する岡崎統合バイオサイエンスセンターの存在意義をより高めるものである。また、このような学問的要請に本センターが応えるためには、生命現象を理解する上で本質的に重要ないくつかの問題について焦点を当て、それらに統合的な研究方法を組み入れるとともに、階層を超えた研究協力体制を確立することが必要である。そこで2013(平成25)年度は、これまでの「時系列生命現象研究領域」「戦略的方法論研究領域」「生命環境研究領域」の3研究領域を「バイオセンシング研究領域」「生命時空間設計研究領域」「生命動秩序形成研究領域」へと発展的に改組した。さらに、この新たな生命科学の潮流を岡崎だけにとどまらず、全国の生命科学研究者と共有するために、概算要求を行い、特別経費「次世代の生命科学研究を牽引する創発型連携研究拠点の形成」を2014(平成26)年度より獲得した。

2.2 3つの研究領域とオリオンプロジェクト

「バイオセンシング研究領域」では、分子から個体までのセンシング機構を駆使して生存している生物の生命システムのダイナミズムの解明に迫るために、環境

情報の感知に関わるバイオセンシング機構研究を推進する。分子、細胞や個体が環境情報を感知する機構は様々であり、異なる細胞種や生物種におけるバイオセンシング機構の普遍性と相違性を明らかにするとともにセンサされた環境情報の統合機構も明らかにする。そのために、バイオセンサーの構造解析やモデリング解析、進化解析も含めた多層的なアプローチを実施する。

「生命時空間設計研究領域」では、生命現象の諸階層における時間と空間の規定と制御に関わる仕組みを統合的に理解することを目指す。短時間で起きる分子レベルの反応から生物の進化までの多様な時間スケールの中で起きる生命現象や、分子集合体から組織・個体に至る多様な空間スケールでの大きさや空間配置の規定や制御に関わる仕組みを研究する。そのために、分子遺伝学、オミックスによる網羅的解析、光学・電子顕微鏡技術を活用したイメージング、画像解析を含む定量的計測、などによる研究を展開し、さらに数理・情報生物学を駆使した統合的なアプローチを実施する。

「生命動秩序形成研究領域」では、生命体を構成する多数の素子(個体を構成する細胞、あるいは細胞を構成する分子)がダイナミックな離合集散を通じて柔軟かつロバスタな高次秩序系を創発する仕組みを理解することを目指す。そのために、生命システムの動秩序形成におけるマイクロ-マクロ相関の探査を可能とする物理化学的計測手法の開発を推進するとともに、得られるデータをもとに多階層的な生命情報学・定量生物学・数理生物研究を展開し、さらに超分子科学・合成生物学を統合したアプローチを実施する。

また、このオリオンプロジェクトでは岡崎3機関との連携を強め、3機関研究者がオリオンプロジェクトに参加するオリオン公募研究も順調に進行している。さらに、特任准教授を3人新たに採用して行うオリオン特別研究も、2014(平成26)年度前半には全て開始した。プロジェクト3年目の2015(平成27)年度においてオリオン公募研究は第1期を終了するため、研究成果報告会を兼ねて統合バイオリトリートを開催し、交互の情報交換を活発に行った。また6年間継続するオリオン計画研究・オリオン特別研究は、年度末にオリオン推進委員会において中間報告会を行い、その研究進捗状況を把握する。

2.3 バイオネクスト共同利用研究・特別共同利用研究

これらのオリオンプロジェクト3研究領域に加え、2014(平成26)年度より特別経費を利用してバイオネクストプロジェクトを開始した。特別経費として設備費は一切認められなかったが、2013(平成25)年度の補正予算でその設備費分が充当された。これを用いて2014(平成26)年度に超分子質量分析装置と高速ライブイメージングシステムを導入した。これらの機器の全国共同利用を進めるため、自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター「バイオネクスト共同利用研究」を新たに開始した。年度途中の募集開始にも拘わらず、2014(平成26)年度には6件の共同利用研究を採択し実施した。また、2014(平成26)年度には自助努力により「全反射顕微鏡システム」も導入し、共同利用実験に供するため、2015(平成27)年度は応募件数が7件に増加した。

バイオネクスト特別共同利用研究においては、岡崎3機関以外の研究者にプロジェクトを提案してもらい、特任准教授と研究員が常駐する研究室を運営して頂くこととした。この特別共同利用研究に対して3件の応募があり、塚谷裕一教授(東京大学)提案の「メタ

ボロミクスによる発生現象制御因子の解明」を採択した。2014(平成26)年度中に特任准教授の選考を終え、2015(平成27)年4月1日付けで川出健介氏が着任した。2015(平成27)年度にはすでに7件のバイオネクスト共同利用研究をこなしている。

以上のように岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、オリオンプロジェクト(2013(平成25)年度～2018(平成30)年度)とバイオネクストプロジェクト(2014(平成26)年度～2018(平成30)年度)の2本の柱を今後も積極的に進めていく。

2.4 次世代生命科学センター(仮称)の中核組織としての将来計画

自然科学研究機構では、機関の枠を超え異分野連携による新分野の創成が求められている。そのために自然科学研究機構新分野創成センターでは新しい分野の探索を行ってきた。第3期中期計画では、新分野創成センターのブレインサイエンス研究分野及びイメージングサイエンス研究分野を融合発展させた次世代生命科学センター(仮称)を2018(平成30)年度に創設し、岡崎統合バイオサイエンスセンターがこの新センターの中核組織として再編すること計画されている。

3 新分野創成センター、ブレインサイエンスセンター

3.1 全体的な状況

新分野創成センターは、2009年に設立され、イメージングサイエンスとブレインサイエンスの2つの研究分野が設置され、多岐にわたる活動を行ってきた。2013（平成25）年度には、それまで準備を進めてきた「宇宙における生命研究分野」が設置された。この研究分野は、アストロバイオロジーとして注目されている、地球外の生命の探査、生命発生の謎の解明、生命発生の普遍性と特殊性を明らかにすることなどを指すものである。2015（平成27）年度には、概算要求により獲得した予算を用いて、「宇宙における生命研究分野」が独立して、新たに、アストロバイオロジーセンターが設立され、研究活動を開始した。

また、イメージングサイエンスとブレインサイエンスの両分野については、機構の第三期中長期目標に「既存のブレインサイエンス研究分野およびイメージングサイエンス研究分野を融合発展させた次世代生命科学センター（仮称）を2018（平成30）年度に創設する」と盛り込み、機構外の客員教授を含む、両分野の融合発展に関する調査・検討ワーキンググループを立ち上げ、活動を開始した。生理研からは、鍋倉淳一副所長、久保義弘教授が加わっている。

新分野創成センターでは、アストロバイオロジー分野の独立等を踏まえ、2015（平成27）年度、次の新規研究分野の探査を行うことを目的として、岡田清孝理事（新分野創成センター長）を室長とする新分野探査室が設けられ、機構の若手研究者等に新分野探査に関する調査等の活動を行った。生理研からは久保教授が加わっている。また、新分野探査室では、特に、核融合科学研究所から提案のあったプラズマ生物学分野について検討するためのワーキンググループを立ち上げ、情報収集と検討を行った。生理研からは、久保教授が取りまとめ役として参加した。

3.2 イメージングサイエンス研究分野

現在、バイオイメージングおよびそのデータ解析は生命科学にとって不可欠な手法となりつつある。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分野においては、画像情報の定量化、ヒ

トの目視では検出困難な情報の顕著化、複雑な情報の分かり易い可視化などを実現し、生命科学と情報科学の境界領域に新しい学術分野を築くことを目指している。そのため、生物学・医学等の性質を考慮した新規の画像解析概念やアルゴリズムの開発、形状記述やモデリングのための数理理論の構築に関する研究、具体的には、イメージング手法の開発や数理形態学などによる定量化、可視化技術などの研究が進められている。一方、大学等研究機関では、先端の顕微鏡が高価であることなどから部局内に施設（室）を設置し、共通利用することが一般的となっている。しかしながら、顕微鏡開発は日進月歩であり、最先端研究の維持・発展に必要な機器更新は、予算面からままならないのが現状となっている。また、複雑な生物学的事象を数值的、定量的に理解するためには、様々な画像処理理論に基づくデータの解析が必須となるが、個々の施設で、画像取得から解析までの諸過程を一貫して行うことは事実上、不可能な状況であるといえる。効率的な研究発展のためには、各々のバイオイメージング施設の機能を強化することのみならず、各施設の特徴を生かし、それぞれの機能を相補するような、全国的なネットワークの形成が必要とされている。

新分野創成センター・イメージングサイエンス分野では、機構内のイメージングサイエンスの相互交流と新たなイメージング取得・解析技術の開拓推進、および全国のイメージングサイエンスの動向調査とニーズの掘り起こしを推進している。2015年度においては、新分野創成センター・イメージングサイエンス分野・内田誠一客員教授（九州大学教授）や同加藤輝特任助教らがオーガナイザーとなり「バイオイメージング・インフォマティクスワークショップ2015」を2015年6月18-19日、福岡で開催した。

また、生物画像データ解析トレーニングコースをイメージングサイエンス分野木森義隆特任助教を中心として2015年12月7日から3日間、基生研で開催した。コース内容は 1) 画像処理・解析の基礎に関する講義および ImageJ を用いた演習、2) ImageJ マクロによる画像処理の自動化について演習 3) 生物画像の定量化について演習を交えながら解説 4) 顕微鏡選択と画像取得の注意点について講義 5) 受講者自身が直面している課題等について議論・解決を設定した。

また、新たな発想や原理に基づくイメージングサイエンス研究の新たな手法および機器の開発、イメージングサイエンスのソフトウェア開発、異分野特に物理化学分野におけるイメージングサイエンス研究や計算科学の生物学研究への適用など新分野の創成につながる新規性・創造性の高い萌芽的な研究提案「新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野プロジェクト・研究会」を昨年度に引き続き機構内外に公募し（上限 200 万円・件）、20 件の応募があり、8 件（機構内 4 件、機構外 4 件）を採択した。また、昨年度採択課題に対して、成果報告会を行った。

3.3 ブレインサイエンス研究分野

脳神経科学の研究対象や研究手法が多様になってきており、新しいコンセプトの研究テーマが今後も生まれてくる状況となっている。こうした流れについて、全国の様々な視点を持つ研究者が集まるブレインストーミングの場を形成するために、生理研多次元共同脳科学推進センターと自然科学研究機構新分野創成センターブレインサイエンス研究分野の連携による脳科学新分野探索フォーラムを企画・実施している。ブレインサイエンス研究分野では、こうした新しいコンセプトの探索の中から、主にヒトの高次脳機能や精神・神経疾患にゲノムもしくは遺伝子がどのように関与するかを明らかにしようとする研究分野として「認知ゲノミクス」に着目し、その新しい目を育てる取り組みを実施している。その取組の一つとして、「認知ゲノミクス」をテーマとして若手研究者による研究を公募し、採択された課題の研究を支援している。2015（平成 27）年度は、川人光男博士（ATR 脳情報研究所）を新たに分野長に迎え、20 件の応募の中から、9 件を採択し、研究を支援した。

さらにブレインサイエンス研究分野所属の郷康広特任准教授は兼任する生理学研究所において、マカクザルおよびマーモセットを対象としたマルチオミクス解析を実施することで霊長類モデル動物の開発を行った（後述）。本プロジェクトは、ヒト脳との形態的・機能的類似性を持ち高次認知機能課題の遂行に優れているマカクザル、また、高度の社会性・認知機能を有し、かつ世代時間の短いマーモセットを対象とし、げっ歯

類でもヒトでも行えないエビデンスベースの因果律の解明を目指した霊長類精神・神経疾患モデルの作出を行う事为目标としている。このような研究を推進する一方で、郷特任准教授は自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト*2を活用し、国内外の研究者と共同研究体制を構築しつつある。

新分野創成センターブレインサイエンス研究分野は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域「包括型脳科学研究推進ネットワーク」（包括脳）の実施母体としての役割を果たしてきたが、今年度（2015 年度）でこの活動は終了する。支援事業は、異なる形で新学術領域「学術研究支援基盤形成」に引き継がれる。またこれまで包括脳が行ってきた脳科学関係の新学術領域の共同集会開催などについては、今後有志連合の形で行っていくことが計画されている。

1-1 公募研究プロジェクト

新分野創成センターブレインサイエンス研究分野では、分子生物学やゲノム科学に関する新しい方法論や情報生物学についての研究を含んだ、霊長類の認知ゲノミクスに関する研究に対して毎年 8~10 件程度の研究プロジェクトを実施している。2015 年度は、2014 年度の採択 11 件についての教授会での評価をまとめた上で公募を行い、20 件の応募の中から計 9 件の研究プロジェクトを採用した。*3

また、年度末（本年度は 2016 年 3 月 14 日）に自然科学研究機構本部において研究成果発表会を行い、研究の進捗状況の報告に加えて、認知ゲノミクス研究の方向性に関する議論を行った。

1-2 専任研究教職員による個別研究プロジェクト

1) ヒト精神疾患・高次認知機能解明のための霊長類モデル動物の開発

ヒトの高次認知機能やその破綻として現われる精神・神経疾患の本質的な理解には、マウスなどのげっ歯類に代わるヒトにより近縁な霊長類モデルの開発が必要不可欠である。ヒトの疾患、特に高次認知機能に関わる病態機序の解明には、そもそもヒト脳との形態や機能分化の程度において大きな差異があるマウス脳やラット脳で得られた結果を、ヒトに外挿する方法論の限界も指摘されている。一方、ヒトにおいては、病態と遺伝子・分子の相関関係は明らかにできるが、実験的な

*2 2013 年度「ヒト精神・神経疾患病態解明を目指した霊長類認知ゲノミクス研究～相関から因果律解明へ～」、2014 年度「脳とこころの個性・多様性の解明を目指した実験的認知ゲノミクス研究の展開」、2015 年度「脳とこころの多様性理解にむけた実験的イメージングゲノミクス研究の展開」（いずれも代表：郷康広）

*3 http://cnsi.nins.jp/brain/2015project_researcher/

操作や侵襲的な実験が不可能なため、因果律の解明まで踏み込む事が極めて難しい。そこで、新分野創成センターブレインサイエンス分野では、マカクザルおよびマーモセットを対象としたマルチオミックス解析を実施することで霊長類モデル動物の開発を行った。具体的には、①マカクザル 100 個体の全タンパク質コーディング遺伝子配列解析（エキソーム解析）、およびマカクザル（693 個体）・マーモセット（369 個体）の精神・神経疾患関連候補遺伝子（約 700 遺伝子）配列解析、②マカクザル末梢血における遺伝子発現解析、を行うことにより、遺伝子異常を持つ個体や家系の同定を行った。また、精神・神経疾患の分子基盤理解のための標準脳発現アトラス作製のために、マカクザル発達脳発現解析を行った。

2) 分野間連携による認知ゲノミクス研究関連コミュニティの形成および拡大

精神・神経疾患の病態解明や、脳やこころの個性・多様性を分子のことで明らかにしようとする認知ゲノミクス研究を進めるためには、分子・細胞・回路・組織（脳）・個体・行動などの諸階層で多面的な研究バックグラウンドを持つ研究者同士が、議論する場を共有し、問題意識の共有化を行うことが重要である。そのため仕掛けとして、上記の自然科学研究機構内 Grant・若手研究者による分野間連携研究プロジェクトとも連携し、多様な研究バックグラウンドを持つ中堅・若手研究者コミュニティの形成およびネットワークの拡大に取り組んだ。また、新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野の木森義隆特任助教と霊長類 MRI の画像解析に関する共同研究を行い、数理形態学に基づく脳構造情報に関する自動セグメンテーション手法の開発を行った。

4 中期計画・年度計画・評価

4.1 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。3.の個人業績評価は、今年度(2015年度)より開始されたものである。

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. 研究教育職員の個人業績評価
4. 研究教育職員の任期更新審査

4.2 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2014(平成26)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 観山正見自然科学研究機構理事、座長 金子修核融合研究所教授、生理研委員は南部教授、久保教授、丸山特任准教授)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30日に文部科学省に提出された。9月11日に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われ、11月6日付けで評価結果が公表された(評価結果の全文を第Ⅶ部 p.215 に資料として掲載)。自然科学研究機構の評価は、「業務運営の改善及び効率化に関する目標」、「財務内容の改善に関する目標」、「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」、「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、目標達成に向けて機構長のリーダーシップの下、自然科学研究のさらなる異分野融合・新分野創成を促進するため、従来の「新分野創成センター」を再編した「アストロバイオロジーセンター」の創設を決定するなど、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる、と評価されている。さらに、優れた人材

の流動化・活性化を目指した戦略的・意欲的な計画を定めて積極的に取り組んでおり、2014(平成26)年度においては、研究教育職員(承継職員)を対象とした年俸制を新たに導入し、2015(平成27)年度以降に採用する新規の助教は、年俸制とする等の結果、研究職員の年俸制適用者は9名となった。また、クロスアポイントメント制度等の混合給与の制度を導入するなど、人事給与システム改革を積極的に推進している点、機構の強みを生かした新分野の創成を促進する体制整備、「戦略会議」を中心とした研究システム改革、研究力強化を志向する大学等との連携強化など、我が国における大学全体の自然科学分野を中心とした研究力の強化に資する計画(2014(平成26)年度に中期計画を変更)を定めている点、2014(平成26)年度においては、「アストロバイオロジーセンター」の設置に向け、当該分野の第一線の若手研究者の採用を決定するなどの体制整備に向けた調査・検討等を行っている点、研究力強化推進本部において、米国並びに欧州を担当する海外駐在URA(リサーチ・アドミニストレーター)を雇用するとともに、欧州に関しては、ドイツのボン及びハイデルベルグに拠点(リエゾン・オフィス)を設置し、国際連携の推進体制を充実・強化するとともに、外国人研究者向けワンストップサービスを開始するなどの外国人研究者受入体制の充実・強化を図っている点、などが評価された。

また、特に生理学研究所に対しては、最先端のMRIを用いた双方向研究連携ネットワークの構築として、21世紀の学術の進展に大きく寄与すると期待されている超高磁場ヒト用MRI装置を導入し、同機器を運用中及び導入を予定している各機関間(岩手医科大学、新潟大学、京都大学、情報通信研究機構等)の双方向研究連携ネットワークを構築するなど当該分野の中核拠点として先導的な役割を果たしている点が評価された。

2015(平成27)年度は第2期中期目標・中期計画期間の6年目(最終年度)であり、年度計画を第Ⅶ部に資料として掲載した。現在、第2期中期目標・中期計画期間全体の評価として、「中期目標の達成状況報告書」、「学部・研究科等の現況調査表」、「研究業績説明書」を、2015(平成27)年度の評価として、「平成27年度に係る業務の実績および第2期中期目標期間に係る業務の実績に関する報告書」を、まとめつつある。また第3

期の中期目標・中期計画が設定され、それに基づいて2016(平成28)年度の年度計画も作成されつつある。

4.3 ミッションの再定義・ミッションの確認

2012年6月、文部科学省は「大学改革実行プラン」を公表した。わが国は急激な少子高齢化や国際的な競争激化に面しており、持続的に発展し活力ある社会を目指すには、変革を成し遂げなければならない。そのためには、激しく変化する社会における大学の機能の再構築と大学ガバナンスの充実・強化が求められる、という内容である。これに応える形で各国立大学法人で「ミッションの再定義」の作業が開始された。国立大学の動向を追って大学共同利用機関法人でも「ミッションの再定義」の作業が2012年の秋より開始された。自然科学研究機構では評価に関するタスクフォースが中心となり、各研究所が考えているミッションの取りまとめ作業を行った。その後文部科学省は各国立大学法人・大学共同利用機関法人と協議を重ねた上、2013年12月18日に、医学分野及び工学分野、2014年4月8日には理学分野、農学分野、人文科学分野、社会科学分野、4月21日には保健系分野(歯学、薬学、看護学・医療技術学)に係るミッションの再定義結果を公表した。

2015年度においては、各研究所にも「ミッションの確認」が求められ、個票様式、「強みや特色、社会的な役割」欄の解説などを文部科学省に提出した。もともと国立大学用に作られた内容なので、必ずしも大学共同利用機関にそぐわないと考えられる項目も含まれている。生理学研究所の「ミッションの確認」を、第七部p. 225に掲載した。

4.4 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。基本的には2つの内容から構成されているが、評価内容の詳細は状況に応じて変化している。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。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、研究活動を総括する章を設けている。

もう一つは、外部評価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、招聘費用を考慮し、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。

4.5 研究教育職員の個人業績評価

2016年4月1日の時点で、承継職員枠の研究教育職員の15%が年俸制に移行していること、という指導が文部科学省よりあった。年俸制に移行する理由としては、将来の退職金資金の枯渇の可能性、給与体系のフレキシビリティなどが挙げられている。年俸制の場合、定期昇給はなく毎年評価により年俸が決められる仕組みであるため、個人業績評価が必要となる。

現在、承継職員の年俸制への移行に関する制度整備が行われており、それに伴って、研究教育職員(特任も含めて全ての教授、准教授、助教)の個人評価が2015(平成27)年度より導入された。試行期間を経ての実施でないで、従来の制度からの変化があまり急激とならないように運用中である。

4.6 研究教育職員の任期更新審査

生理学研究所では、2002年から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とられている。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年とし、任期が更新された場合は、任期を定めない採用とすることになっている。なお、これまでの議論を踏まえて、1回目の任期更新に任期を2年と定めて更新することを可能とした。2011(平成23)年6月29日付)。

2015年度は、生理研運営会議の委員5名(所内3名、所外2名)により構成される任期更新審査委員会において、3名(准教授2名、助教1名)の審査を行った。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、「学術論文として発表された研究業績を基本的な指標とし、共同利用研究への貢献、新しい研究分野の開拓、新技術の開発、研究所運営への貢献等を考慮して、総合的に判断する」となっているが、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更に検討して行くことが望まれる。

5 共同研究・共同利用研究

5.1 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。別表に示すように、毎年多くの共同研究が行われており、着実な成果を挙げている。2015年度も表1に示すように計120件の一般および計画共同研究と、計34件の共同利用実験を行った。

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研究会である。2015年度は計19件が実施された。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科学研究費の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ており、その成果に期待が寄せられている。2015年度は、1件が実施された。

5.2 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、また、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡（SBF-SEM）を使用する計画共同研究の件数の増加に伴い、合計で2015年度は120件が行われた。

5.3 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。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」の二つが行われた。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（2011年度から「先端電子顕微鏡の医学・生

物応用」に改題）」が、2009年度からは「マウス・ラットの行動様式解析」が開始された。また、2011年度から「マウス・ラットの行動代謝解析」が、2012年度からは、「霊長類への遺伝子導入実験」、「機能生命科学における揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」が新設された。さらに、2013年度からは「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設された。2015年度には「霊長類への遺伝子導入実験」と「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」を統合して「ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入実験」とした。また、「先端電子顕微鏡」の中に、新しく導入された連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を使用する研究課題の採択を開始した。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つ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。

一般共同研究、計画共同研究の問題点は永年続く申請課題をどのように評価するかである。2012年度にこの問題を教授会および運営会議で話し合った結果、以下のことが決定された。2015年度分についても、この決定に従って採否が決定されたものである。

- 1) 申請計画は5年以内に終結する計画とし、明確な目的と実験計画を求める。ただし、5年間の進捗状況によりさらなる延長は可能である。
- 2) 申請課題名は具体的なものとし、大きなテーマでは採択しない。
- 3) また、部門ごとに受け入れ件数を限る。一般共同研究：各研究部門・研究施設ごとに5件以内とすることが望ましい。計画共同研究：担当課題ごとに5件以内とすることが望ましい。

計画共同研究の詳細は、次の通りである。

「遺伝子操作モデル動物の作製と生理学的・神経科学的解析」

生理学及び脳科学の研究を推進する上で個体レベルでの解析は重要であり、遺伝子操作モデル動物は非常に有効な実験材料となる。モデル動物開発のための発生工学的技術の革新は近年とくに目覚ましく、日々、発展・進歩を遂げている。生理学・脳科学と発生工学的

両方に精通した行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室が遺伝子操作モデル動物の作製技術を全国の研究者に提供することは、他機関の同種事業に比べても当該研究分野の発展に大きく貢献できる。共同利用研究に供するため、ラットとマウスにおいて、トランスジェニック (TG) 動物やノックアウト (KO) 動物のような有用モデルの開発を支援している。2015 年度は所外 5 件の計画共同研究を行い、合計で 37 系統の遺伝子改変マウス・ラットの作製を行い、共同研究先へ提供した。最近、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) や TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) を利用したゲノム編集 (任意の遺伝子の挿入や欠失) の成功例が、哺乳動物や培養細胞において報告され、標的配列の選択が可能であることから次世代の KO/KI 作製技術として注目されている。同作製室においても、迅速かつ効率的に KO 個体を作製する目的で、人工ヌクレアーゼ ZFN や TALEN を利用した新しいゲノム編集技術による KO ラット・マウスの作製に取り組み、数種類の遺伝子を対象にその欠失効果を検証した。

「マウス・ラットの行動様式解析」

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 2009 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」を継続して行っている。将来的にはラットの解析を行う予定であるが、現在はマウスの解析を実施している。2015 年度は、マウスの行動様式解析に関連して 11 件の計画共同研究が行われた。

論文出版されたマウス系統については行動解析で得られた生データをマウス表現型データベース URL^{*4}で公開している。また、行動様式解析室では実験のプロトコルを論文として発表することで、行動解析の効率化・標準化を推進している。これまで 4 種類の行動テストについて *Journal of Visualized Experiments* 誌に発表している。発表した論文に対応した行動解析用ソフトウェアは以下の URL から無償で入手すること

ができる：URL^{*5}。これらのソフトウェアを使用することで、取得画像に基づいた客観的な行動評価が手軽に行えるようになり、行動解析の効率化・標準化が進むことが期待される。

「マウス・ラットの代謝生理機能解析」

代謝生理解析室は、2010 年に発足、2011 年より計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を開始した。同室では、生理研内外の研究者が作成、保有する遺伝子改変動物を用いて以下の項目を測定している。

- 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) 摘出灌流心臓または麻酔マウスを用いた心機能、循環血流量の測定

2015 年度は、外部機関と 9 件の共同研究を実施した。成果も順調に発表されている。

「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」

細胞や組織標本のナノスケールの超微形態観察を行うためには、電子線を用いた電子顕微鏡が必要である。しかし、従来の電子顕微鏡法には大きく 2 つの弱点が存在する。①サブミクロン以下の非常に薄い試料でなければならぬことと、②生 (なま) の状態では観察できないことである。本計画共同研究では、他に類のない最先端の電子顕微鏡技術を用いてこれらの弱点を克服し、先進的構造研究を国内外から公募して推進する。その核となる先端機器が、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (以下 3D-SEM) と低温位相差電子顕微鏡 (以下位相差電顕) である。

3D-SEM は、ウルトラマイクロトームを備えた走査型電子顕微鏡である。これは、試料を含む樹脂ブロックの表面をダイヤモンドナイフで削りながら、その表面に現れる像を連続的に自動で記録する装置で、これまで厚くて解析できなかった細胞内の三次元構造や神経回路網の様子を立体的に可視化することができる。一

^{*4} (<http://www.mouse-phenotype.org/>)

^{*5} <http://www.mouse-phenotype.org/software.html>

方、低温位相差電子顕微鏡は、生理学研究所で独自開発された電顕用 Zernike 位相板を用い、無染色・無固定の生（なま）に近い状態の生物試料に十分な位相コントラストを与え、1 nm 以下の分解能で構造解析する。2015 年度は位相差電顕に関連して 5 件、SBF-SEM に関連して 20 件の計画共同研究が行われた。

「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」

2 光子励起蛍光顕微鏡システムは、非侵襲性で組織深部の微細構造を組織や細胞が生きた状態で観察することができる光学顕微鏡である。近年、光学メーカー各社が 2 光子システムを販売したことにより、国内外で急速に導入が進んでいる。しかしながら、2 光子顕微鏡システムを使いこなすためには、顕微システムだけでなく特殊な試料措置や経験が必要なケースが殆どである。このような事情から、顕微鏡システムだけでなく、試料準備やプローブ選択を含めた高度な技術提供ができる生理研が、共同利用可能な機関としては国内随一となっている。現在、3 台の 2 光子励起顕微鏡 (*in vivo* および組織切片実験用) と 2 台の 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡が安定的に稼動している。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 1 ミリメートルの深部構造を 1 マイクロメートル以下の高解像度で観察できることのみならず、分子間の相互作用や活性化をイメージングすることも可能となっている。このほかに、Q dot を利用した 1 分子イメージング観察システムの導入も可能になっており、蛍光顕微鏡を利用した多彩なイメージングの共同研究への供与に取り組んでいる。

特に、これまでに、生体内 Ca^{2+} イメージング技術の確立および同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察の技術の確立に成功おり、これらを利用し、脳、血管、骨組織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ている。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。2015 年度は 4 件の計画共同研究を行った。また、多光子励起顕微鏡システムの購入・自作の相談、および共同研究の可能性についての詳細な相談を多数行った。また、多光子励起顕微鏡システムの見学には 10 件を超える来所者があった。

「ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入実験」

1) ウイルスベクターの作製・供与

ウイルスベクターは、脳機能を解析するための強力なツールであるが、高品質なウイルスベクターを大量に精製することは容易ではない。ウイルスベクター開発室は、ベクターコアとしての役割を担い、各種血清型のアデノ随伴ウイルスベクター、従来型のレンチウイルスベクター、神経路特異的な機能操作を可能にする高頻度逆行性レンチウイルスベクターなどを提供することによって、共同研究を推進している。また、より有用な新規ウイルスベクターを開発するための共同研究にも取り組んでいる。2015 年度は、国内外の研究室に延べ数で 100 件を超えるウイルスベクターの提供を行い、共同研究を進めているところである。また、12 件の計画共同研究を行った。

2) ウイルスベクターの霊長類への遺伝子導入実験

ウイルスベクターを用いて霊長類の脳に遺伝子を導入し、機能分子の発現を制御したり神経活動を変化させたりする技術は有望であり注目されている。しかしこのような研究を遂行するには、ベクターの開発、ベクター注入のための実験室など、多くの技術、設備を要する。これらの技術、設備を共同利用に供することにより、高次脳機能やその病態の解明を目指し、2012 年度から計画共同研究を開始した。

2015 年度には 2 件の計画共同研究を行った。マカクサル運動皮質損傷後の機能回復にともなう代償的運動出力経路の解明では、このような代償的経路の解析にウイルスベクターを用いる方法の検討を行い、中脳における神経回路操作を行うための対照実験の結果、霊長類の脳の深部への注入方法を確立できた。また、遺伝子改変サルモデルを用いた大脳基底核の機能と病態の解明においては、ウイルスベクターとイムノトキシン法を用いて、大脳基底核の神経経路のうちハイパー直接路（大脳皮質→視床下核路）の選択的除去に成功した。霊長類脳遺伝子発現抑制実験への PET 分子イメージング法の応用では、ウイルスベクターを用いた RNA 干渉による遺伝子発現抑制を PET で観察することに成功した。

「機能生命科学における揺らぎの研究」

機構の「自然科学研究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、生理研が主として担当する「機能生命科学における揺らぎと決定」が開始された。

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」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と考えられる。本プロジェクトでは、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。これにより、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等の理解を目指す。

このゴールに向けて、生理研のみならず、統合バイオ2研究室、基生研1研究室、分子研2研究室の参画を得て、合計13研究室で、研究を推進した。

このプロジェクトの一貫として、2012年度より計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」を開始した。2014年度に続き、2015年度も3件を実施した。

「脳情報の階層的研究」

本課題は、自然科学研究機構事業「自然科学研究における国際拠点形成」の中で生理学研究所が担う2課題のうちの1つとして2010年度から開始された。目的は、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なう。そのために、イメージングなどの階層レベルや動物種をシームレスにつなぐ実験的手法を用いて、脳神経の情報処理機能を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。さらに、各国の研究者との交流をもとに、脳の戦略機構の理解を推進する国際拠点を形成する。2013年度は生理研における7部門・室と生理研外3研究室（基生研2，分子研1）参加した。また、著明な海外研究者の招聘と生理研研究者の海外派遣を行った。機構外からの招聘研究者を含めてシンポジウムを開催した。2012年度から計画共同研究として募集を開始し、2015年度は3件を実施した。

5.4 研究会

2015年度は19件が実施され、約1,000名の研究者が参加した。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議論が行われており、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」「新学術領域」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「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2008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痛みに関する研究会は、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。

研究会に関しても同じ内容で毎年開催されることの是非について討論された。その結果、2013年度開催申請分から下記の公募要項の下線部分を改訂した。2015年度分についても同様な基準で審査を行って、採否を決定した。

1) 研究会:本研究会をとおして、新分野の創成と新技術の創出を目指す比較的小人数(100名程度以内)の研究討論集会で、メンバーのうち少なくとも1名は生理学研究所の教授又は准教授の参加が必要です。

(旅費の一部を支給します。)

2) 期間:3日間を限度とします。

3) 開催場所:自然科学研究機構岡崎地区において実施していただきます。なお、岡崎コンファレンスセンターを利用することができます。

4) 研究報告書:研究会終了後、30日以内に提案代表者から所長へ提出していただきます。

5) その他:同一課題の研究会の継続は、3年で見直します。さらに継続をご希望される場合は、討論内容に新たな展開があることを求めます。

5.5 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、2008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)」を新たに開始した。2015年度には「TRPs and SOCs—Unconventional Ca²⁺ Physiology」の1件を採択し、活発な議論とともに国内外研究者の密な交流の場を提供した。詳細は、別ページに記載する。

5.6 超高压電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所では共同利用大型機器の一つとして国内唯一の医学・生物学専用超高压電子顕微鏡（H-1250M）を設置し、これを用いた共同利用実験を国内外から募集し実施している。加速電圧 1,000 kV の超高压電子顕微鏡は分解能が高いことに加えて、数ミクロンを越える厚い試料の観察が可能であるため、神経細胞間の入出力や細胞内小器官の形態を電子線トモグラフィーにより三次元的に構造解析することができる。凍結した試料の直接観察も可能である。2012 年度には、これにデジタルカメラが導入され、トモグラフィーによる三次元解析、凍結試料によるクライオ観察が効率よく行えるようになった。現在この性能を生かして、「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 つのテーマで共同研究を推進している。運用開始以来全利用日数の大半を所外からの研究者が使用しており、1,000kV 級超高压電子顕微鏡の医学生物学領域におけるセンター的役割を果たしている。2015 年度も 9 件の課題が採択され実施された。

5.7 生体機能イメージング共同利用実験

生理学研究所の大型生体機能イメージング機器は磁気共鳴装置と脳磁場計測装置があり、2011 年度まではそれぞれ独立して共同利用実験申請を受け付けて審査していた。しかし、両方の機器を使用する利用者が多いこと、また審査を共通にする方が効率的であることから、2012 年度からは両共同利用実験を統合して生体機能イメージング共同利用実験とすることが決定された。2015 年は、25 件が実施された。

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 倍の感度をもち、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あり、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。2010 年度には 3 テスラ磁気共鳴装置 2 台を連動させ、コミュニケーション時の脳活動を計測が可能な dual system を導入し、社会脳の研究への適用条件を吟味した上で共同利用研究を積極的に進めている。さらに、2012 年度補正予算により超高磁場（7 テスラ）ヒト用磁気共鳴装置の導入が決定され、設置プロセスが進行中である。高い静磁場のもたらす高解像度画像により新たな研究分野の開拓が期待されている。さらに、2014 年度に、ヒト用の 7 テスラという極めて高い磁場を持つ磁気共鳴装置が導入され、稼働準備中である。安定な稼働が確実となり次第、共同利用研究に供したい。

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。今年度は、最新のソフトウェアとハードウェアを導入し、時間分解能、空間分解能を飛躍的に高めることに成功した。脳磁図の有する高い時間分解能という最大の長所をさらに改良し、無意識下（サブリミナル）での脳機能活動の解析を進めていく予定である。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ピー（NIRS）との併用をいかに行っていくが重要な問題になると思われる。

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 | 生体機能 イメージ ング共同 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 | 特別プロ ジェクト | 計 |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------|
| 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 | 5 | 150 |
| 共同研究参加人員 | 165 | 127 | 365 | 13 | 73 | | 75 | 18 | 14 | 850 |
| 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 | 750,000 | 35,691,758 |
| 消耗品費配分額 | 4,950,000 | 7,156,000 | - | - | 1,050,000 | | 750,000 | 300,000 | - | 14,206,000 |
| 2011 年度 | | | | | | | | | | |
| 採択件数 | 41 | 43 | 23 | 1 | 19 | | 26 | 7 | 9 | 169 |
| 共同研究参加人員 | 187 | 151 | 386 | 10 | 76 | | 98 | 17 | 14 | 939 |
| 旅費予算配分額 | 8,654,774 | 8,714,130 | 11,982,360 | 450,000 | 3,035,450 | | 3,759,700 | 1,246,160 | 450,000 | 38,292,574 |
| 消耗品費配分額 | 4,950,000 | 6,942,000 | - | - | 850,000 | | 950,000 | 350,000 | - | 14,042,000 |
| 2012 年度 | | | | | | | | | | |
| 採択件数 | 44 | 44 | 21 | 1 | 18 | | - | - | 0 | 161 |
| 共同研究参加人員 | 183 | 158 | 356 | 15 | 70 | 130 | - | - | 0 | 912 |
| 旅費予算配分額 | 9,246,760 | 10,541,760 | 10,127,680 | 750,000 | 3,250,714 | 6,314,550 | - | - | 0 | 40,231,464 |
| 消耗品費配分額 | 5,700,000 | 9,952,000 | - | - | 900,000 | 1,400,000 | - | - | 0 | 17,952,000 |
| 2013 年度 | | | | | | | | | | |
| 採択件数 | 34 | 53 | 20 | 2 | 17 | 26 | - | - | 0 | 152 |
| 共同研究参加人員 | 173 | 190 | 298 | 19 | 58 | 92 | - | - | 0 | 830 |
| 旅費予算配分額 | 7,372,710 | 10,697,270 | 8,793,860 | 1,500,000 | 3,007,200 | 4,375,910 | - | - | 0 | 35,746,950 |
| 消耗品費配分額 | 4,950,000 | 11,302,000 | - | - | 850,000 | 1,200,000 | - | - | 0 | 18,302,000 |
| 2014 年度 | | | | | | | | | | |
| 採択件数 | 38 | 73 | 19 | 2 | 10 | 25 | - | - | 0 | 167 |
| 共同研究参加人員 | 190 | 256 | 339 | 18 | 36 | 84 | - | - | 0 | 923 |
| 旅費予算配分額 | 8,150,230 | 11,399,190 | 9,433,630 | 1,500,000 | 1,537,080 | 3,941,860 | - | - | 0 | 35,961,990 |
| 消耗品費配分額 | 5,250,000 | 11,602,000 | - | - | 400,000 | 1,100,000 | - | - | 0 | 18,352,000 |
| 2015 年度* | | | | | | | | | | |
| 採択件数 | 41 | 79 | 19 | 1 | 9 | 25 | - | - | 0 | 174 |
| 共同研究参加人員 | 195 | 266 | 314 | 21 | 34 | 88 | - | - | 0 | 918 |
| 旅費予算配分額 | 9,944,400 | 13,911,750 | 9,236,490 | 750,000 | 1,566,320 | 5,663,804 | - | - | 0 | 41,072,764 |
| 消耗品費配分額 | 6,000,000 | 13,252,000 | - | - | 450,000 | 1,200,000 | - | - | 0 | 20,902,000 |

* 2016 年 3 月 31 日 現在

6 機構内研究連携

6.1 自然科学における国際的学術拠点の形成

6.1.1 脳神経情報の階層的研究

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野形成」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している。今年度は最終年度の5年目にあたる。本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の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・ウズベキスタン、タイ、オーストラリアなど）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。

今年度は、2015年10月4-5日に研究連携協定締結機関であるドイツ国 Tübingen 大学から11名の教授・研究員・大学院生が来日し、明大寺地区生理研一階会議室において5th NIPS/CIN Joint Symposium を開催し非常に活発な議論が行われた。次回は2016年10月に Tübingen 大学で行うことが決定している。2015年11月22-25日には、タイで第8回アジアオセアニア生理学連合大会が行われた際に、生理研から参加した多くの研究者と学術連携協定を結んでいるタイ国チュラロンコン大学の研究者との交流を行い、今後の交流のあり方など活発な議論が行われた。次回は2016年末に日本での開催を予定している。オーストラリア国連邦ニューサウスウェールズ大学から研究連携協定の実質的な担当責任者である Housely 教授が2016年3月14-15日に生理研に来所し、今後の研究連携のあり方および交流資金確保の取り組みについて話し合いを行った。また、2016年1月に同大学から2名の若手PIが神経機能素子部門と感覚運動調節部門に1-3週

間滞在した。生理研からは准教授1名が次年度に同大学を訪問する予定である。

本年度は本事業の予算が削減されたため、生理研・基生研・分子研のメンバーには研究予算配分は行わず、派遣・招聘のみの公募を行った。また、外国人研究者が自らの研究を推進する「国際連携研究室」を昨年に引き続き支援し、研究成果の報告ヒアリングを行い、最終年度となる予定の次年度も支援することを決定した。度は生理研外から採択した3課題に対してのみ予算配分を行った。

本事業の終了に伴い、2016年3月10日に岡崎カンファレンスセンターにおいて、生理研が担当し今年度に終了する他の2つの概算要求事業、「自然科学研究における国際的学術拠点の形成：機能生命科学における揺らぎと決定」、「ヒトおよびモデル動物を用いた社会性の神経基盤の解明」と合同で終了シンポジウム（「次ステージ機能生命科学の展望」）を開催し、外部講師から講演とともに、今後生理研に期待することについて意見を頂いた。（プログラム：後述）

1. 派遣招聘

海外研究者招聘：

Thongchai Sooksawate 博士（Chulalongkorn 大学

タイ王国、受入研究室：認知行動発達機構研究部門）

Gary Housely 教授（New South Wales 大学 オーストラリア、教授、受入：生理研）

2. 「自然科学研究における国際的学術拠点の形成：機能生命科学における揺らぎと決定」「同：脳情報の階層的研究」「ヒトおよびモデル動物を用いた社会性の神経基盤の解明」3概算要求事業合同終了シンポジウム
「次ステージ機能生命科学の展望」

日時：2016年3月10日（木）

会場：岡崎カンファレンスセンター

詳細は、第VI部 p. 193の2.7に掲載。

6.2 「自然科学研究における国際的学術拠点の形成」

6.2.1 「機能生命科学における揺らぎと決定」プロジェクト

2010年度より、機構「自然科学研究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。

最終年度となる今年度（2015年度）は以下の活動を実施した。(1) 2014年度より加わった生理研・脳形態解析研究部門（古瀬教授研究室）を含め、以下に記すように、生理研の8研究室、岡崎統合バイオの2研究室、基生研の1研究室、分子研の2研究室の合計13研究室の参加を得た。また、外国人客員教授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た。(2) 今年度は、予算を、派遣、招聘等の国際交流活動そのものに重点的に使用し、生理研（統合バイオを含む）に加え、分子研、基生研の各研究室にも、研究費の配分は行わないこととした。すでに発掘したシーズに基づき、各研究室の経常研究費を使用して研究を推進した。(3) さらに、2011年度に開始した、国際研究拠点の形成に向けた国際共同研究の企画立案と推進等を目指す、海外で活躍している外国人研究者の短期招聘、およびプロジェクト内研究者の短期海外派遣の提案募集を、今年度も継続して実施した。寄せられた提案を審査し、下記の3名を招聘した。(4) 2012年度より、生理研計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの

研究」を開始したが、今年度は、下記の3件を採択して実施した。(6) ドイツ・チュービンゲン大学との第5回合同シンポジウムを、生理研に、チュービンゲン大学の若手を含む10名の研究者を迎えて、2015年11月5-6日に開催した。チュービンゲン大学との連携活動は、「脳階層」と「揺らぎ」で協力して進めている。

(5) タイ・チュラロンコン大学とのが学術交流に関しては、アジアオセアニア生理学会連合(FAOPS)のコンgresが、2015年11月22-25日にバンコクで開催されたため、その機会に今後の打ち合わせを行い、今年度は、別途のシンポジウム等は実施しなかった。コンgresには、揺らぎグループの久保研究室、南部研究室、富永研究室のメンバーが参加した。(7) 第46回生理研国際シンポジウム“Homeostatic mechanisms among interacting organ systems – Key to understanding obesity”を箕越教授がオーガナイズされ、2015年10月2-3日に、名古屋国際会議場にて、第36回日本肥満学会、第8回アジア・オセアニア肥満学会と合同で開催した。20名の講演者の内、海外からの講演者が7名で、総参加者は159名であった。視床下部における酵素分子の働きが、摂食行動の嗜好の揺らぎに影響を与える等、多くの興味深い講演が行われた。(8) さらに、2016年3月10日に、揺らぎプロジェクト（担当：久保義弘教授）、脳階層プロジェクト（担当：鍋倉淳一教授）、そして、生理学研究所概算要求プロジェクト「ヒトとモデル動物」（担当：定藤規弘教授）の3プロジェクト合同で、「次ステージの機能生命科学の展望」と題した終了シンポジウムを開催した。所外から10名の講演者においていただき、最先端の研究を紹介していただくとともに、機能生命科学の展望についても、お考えを伺った。また、プロジェクトメンバーの終了報告を、ポスターセッションにおいて実施した。

活動内容の詳細、および終了シンポジウムのプログラムは、第VI部の3.1(p. 194)、および2.7(p. 193)に掲載した。

7 多次元共同脳科学推進センター

7.1 概要

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。このような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、有機的に多層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。センター内には脳科学新領域開拓研究室、脳内情報抽出表現研究室、霊長類脳基盤研究開発室、NBR事業推進室、流動連携研究室の5室を配置している。2015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制度を利用した共同研究の実施
2. 多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」の開催

7.2 活動状況

まず、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）生理学研究所に滞在して共同研究を実施する客員教授・客員准教授、及び、客員助教を募集した。本年度は3名がこの制度を活用し、客員教授として生理研各研究室との共同研究、および研究室を主催し独自の研究を推進した。

脳科学戦略室においては、文部科学省脳科学研究戦

略推進プログラム事務局として、プログラム内部会議の運営、公開シンポジウムやサイエンスカフェなど一般国民向け行事の企画・運営、成果に関するプレスリリース支援、広報冊子物の発行などの活動を行ったが、平成27度より脳科学研究戦略推進プログラムの実施主体は日本医療研究開発機構（AMED）となり、AMED内の事務局に円滑に業務を引き継がれた。

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として、公募により全国から15名の若手研究者を選抜し、多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」を開催し、齧歯類、ニホンザル、ヒトの脳のマクロ・ミクロの解剖に関する講義及び実習、電気生理学の理論と脳電気活動記録のデモンストレーション、MRIの原理と応用について講義と参加者が自ら被験者となり脳画像取得のデモンストレーションを行った。光学顕微鏡の原理や2光子励起レーザー顕微鏡による局所回路の解析、3D-SEMを用いた局所神経回路の電子顕微鏡画像の3次元再構成システム、さらにはウィルスベクターによる特定神経回路の標識・操作技術に関する講義を実施した。プログラムは第VI部 p. 191に掲載した。

7.3 今後の計画

多次元共同脳科学推進センターは、もともと脳科学研究戦略推進プログラムと関連して設置されたが、新しい研究領域の調査を担当していた吉田明特任教授が理化学研究所転出（その後、AMEDに移動）した後は、活動が不十分であった。また来年度（2016年度）より新しい事業である「学術研究基盤支援形成」が開始されることから、事業を整理する意味もあり、2015年度末をもって多次元共同脳科学推進センターを廃止することとした。なお、トレーニング&レクチャーは今後も継続される。

8 国内研究連携

生理学研究所は、国内の大学、研究機関と研究連携を盛んに行っているが、とくに名古屋大学と新潟大学脳研究所とでは、定期的にシンポジウムを開催している。

8.1 第5回名古屋大学・生理学研究所合同シンポジウム

生理学研究所（明大寺地区1階 大会議室）において、9月19日（土）13:00～18:00に開催された。参加者数は、111名（生理研62名、名大ほか49名）と盛況であった。

「聴覚神経回路における入力依存的な活動制御機構」久場博司教授（名古屋大医学系研究科）、「発生期の細胞系譜に依存した神経結合形成メカニズム」吉村由美子教授（生理学研究所）の前半2講演のあと、ポスター発表者全員によるフラッシュトーク（ポスター数は63題、うち生理研26題、名大37題）が行われた。いずれも興味深い内容ではあったものの、1分間という限られた時間の中では自身の研究を最大限にアピールできている発表とそうでない発表の差が歴然と現れてしまい、若手研究者にとっても自分の研究を短い時間で如何に魅力的にアピールするかを考える良い機会になったと感じられた。

フラッシュトーク後のポスター発表では、若手研究者同士の質疑応答が休憩時間終了ギリギリまで活発に行われていた。ポスター終了後、「グリア細胞からみた神経変性疾患」山中宏二教授（名古屋大学環境医学研究所）、「上皮バリア機能を司る細胞間接着構造の分子基盤」古瀬幹夫教授（生理学研究所）の後半2講演が行われた。その後、生体システム研究部門（霊長類実験施設）と7T fMRI装置の見学が行われ、懇親会となった。

名古屋大学は、臨床医学も含めた総合大学であり、普段、私たちが触れることが少ない医療・医学の最先端の話題に触れることができる良い機会であり、基礎生理学と臨床をつなぐ新たな連携研究もこのシンポジウムから始まりつつある。こうした状況からも、今後とも連携を継続していく意義を強く感じた。プログラムは第VI部 p. 188に掲載。

8.2 第5回新潟脳研-生理研合同シンポジウムの開催

生理学研究所は、我が国で最初の脳神経に関する国立大学附置研究所として設立された新潟大学脳研究所と2011年度より毎年合同シンポジウムを開催している。この合同シンポジウムは、脳研究を中心課題とする両研究所の学術および人的な交流の活性化を目的としており、2015年度は、第5回を2016年3月1日～2日に岡崎コンファレンスセンターで実施した。今回は両研究所に加え、霊長類を用いた脳研究で生理学研究所と密に連携している京都大学霊長類研究所からも参加を得て、3研究所による学術集会となった。

新潟脳研と京大霊長研はいずれも文部科学省により認定された共同利用・共同研究拠点である。共同利用・共同研究拠点と大学共同利用機関は、連携して共同利用・共同研究体制を進展させ、わが国全体の研究力の向上に貢献することが求められている。

参加者は、新潟脳研から18名（教授5名、准教授以下教員8名、大学院生2名、医学部生1名、その他職員2名）、京大霊長研から5名（教授2名、准教授以下教員2名、研究員1名）、生理研から61名（教授12名、准教授以下教員21名、研究員16名、大学院生12名）の計84名であった。プログラム構成は特別講演1題（新潟脳研）、口頭発表10題（生理研5題、新潟脳研4題、霊長研1題）とポスター発表29題であった。口頭発表には若手研究者が含まれ、特に生理研からは助教、特任助教に加え、学位取得直後の大学院生1名も発表を行い活発な討論がなされた。ポスター発表は盛況で、若手発表者にPIも加わり熱心に議論が交わされ、規定時間を超えても若手研究者同士の討論が続く光景が見られた。基礎的な興味から脳科学へアプローチする生理研、病態を出発点として脳科学を進める新潟脳研それぞれの特徴が研究発表によく現れており、合同シンポジウムとして開催することは脳研究を多面的に考える上でも意義深いと考える。昨年度に生理研と新潟脳研の間で、また今年度にならぬ新潟脳研と霊長研の間でそれぞれ連携の協定が結ばれていることから、今回の霊長研の参加はタイムリーであり、3研究所の交流が一層深まることが期待される。プログラムは第VI部 p. 192に掲載。

9 国際研究連携

9.1 国際連携委員会と国際連携室

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、機構としての国際交流の推進を図ってきた。2013（平成 25）年度に機構本部において組織改編がなされ、新たに、小森彰夫理事（核融合科学研究所所長）を委員長とする国際連携委員会が設けられ、生理学研究所からは、久保義弘教授、伊佐正教授が委員として加わった。また、機構本部には、新規に研究力強化推進本部が立ち上がり、国際連携室は、推進本部に属することとなった。

機構の国際戦略に関するアクションプランでは、「(研究) 国際的な学術拠点として研究交流協定等を通じた包括的な学術機関・研究拠点活動の促進」「(人材) 国際研究協力を推進するための人材交流及び人材育成の制度、体制の整備」「(環境) 国際研究拠点としての環境整備及び国際的な情報発信力の強化」を柱としている。2013（平成 25）年度に、このアクションプランに立脚した年次計画等の今後の具体的な実行目標が討議され、日本語および英語の 2 言語の公用語化、主要規程等の英訳、サバティカル制度の整備等が、開始された。

2014（平成 26）年度は、外国人の受け入れを円滑に行うことを目的として、ワンストップ対応のための職員を岡崎 3 機関でそれぞれ一人ずつ新規に雇用することが決定した。生理研においても人事選考を進め、2015（平成 27）年 1 月 1 日付で、研究力強化戦略室所属の国際連携担当の特任専門員を採用し、現在に至っている。欧州海外拠点として、ボンおよびハイデルベルグ（EMBL 内）にオフィスを設置することを決定し手続きを進めた。また、国際交流時に使用できる、機構のコンパクト版英文パンフレットの作成を行った。

さらに、研究連携委員会及び研究連携室（担当理事：

岡田清孝）において、平成 24 年度より自然科学分野の研究の進行及び分野間交流を国際的な人材交流の活用化により促進することを目指し、共同研究者国際交流事業を実施している。この事業では、1 か月以内の緊急性の高い共同研究の実施（研究者派遣、招聘）について随時募集、迅速な審査によって対応することによって支援することを旨としている。2014 年（平成 26）年度については 5 件を採択した。生理学研究所からは 1 件の応募があったが、不採択となった。

2015（平成 27）年度より、国際連携委員会の委員長を、林正彦理事（国立天文台長）が、国際連携室の室長を、藤根和穂特任准教授（研究力強化推進本部 URA）が、それぞれ、務めることとなった。国際連携委員会が、方針の決定、役員会への提案・報告を行うのに対し、国際連携室は、委員会で決定された方針の下、実務面での連携と関連企画の推進を図ることが確認された。生理研からは、国際連携委員会の委員を久保義弘教授が務め、国際連携室の室員を伊佐正教授が務め、転出に伴い、10 月から久保義弘教授に交代した。

2015（平成 27）年度の戦略的国際研究交流加速事業の公募が行われ、8 件が採択された。生理研からは、伊佐正教授を代表者とする申請 1 件が採択された。同事業につき、2016（平成 28）年度に向け、第三期中期目標・中期計画を見据え「海外のトップクラスの研究機関との国際共同研究を発展させる、あるいは新たに開始するための人的相互交流を支援する」ものと、位置づけを明確化し、複数年度申請を可とすること、大学院生、ポスドクを含む若手研究者の 30 日以上派遣、受け入れを軸とすること等を盛り込んだ公募要領を策定し、公募を開始した。

2015（平成 27）年度には、また、新たな海外拠点として、米国プリンストン大学にオフィスを開設した。唐牛宏特任教授（国立天文台名誉教授）が駐在している。

9.2 国際交流協定

従来より生理学研究所は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、韓国 Korea 大学医学部及び Yonsei 大学医学部・歯学部、ドイツ国チュービンゲン大学 Werner Reichardt 統合神経科学センター（CIN）、タイ国チュラロンコン大学薬学並びにオースト

ラリアのニューサウスウェールズ大学と相互交流協定を結び、交流を続けてきた。特に平成27年度はチュービンゲン大学との合同シンポジウムを生理学研究所で開催した。また、2015年6月に開催した国際脳研究機構 (IBRO) の IBRO Advanced school においては、チュラロンコン大学とニューサウスウェールズ大学からの学生に対して2名ずつの特別枠を設けて受け入れを行った。

9.3 国際交流活動

9.3.1 チュービンゲン大学との交流

ドイツ国チュービンゲン大学 Werner Reichardt 統合神経科学センター (CIN) との交流は2012年に開始されて以来4年目を迎えた。研究交流とそれによる若手人材育成を一層強化するために「日独共同大学院プログラム」という日本学術振興会とDFGのマッチングファンドによる予算獲得に向けて、2015年はその前提となるドイツ側の“International Research Training Group (IRTG)”というプログラムに“Systems Neurophysiology—from microcircuits to large-scale networks”というタイトルで申請の共同で応募したが、残念ながら採択に至らなかった。理由は「ターゲットとする研究領域がやや広すぎる。また人材育成の具体的プランが不十分。」とのことであった。第5回の合同シンポジウムには、チュービンゲン側の教育担当URAである Horst Herbert 教授も参加され、プログラムを一層強化するとともに、日本学術振興会の研究拠点形成事業 (Core to Core Program) 中の「先端拠点形成型」など、他の枠組みへの申請も検討することとした。

第5回の合同シンポジウムは11月5-6日に生理学研究所で開催し、チュービンゲン側から10名が来日、参加した。開催概要は以下の通り。第VI部に記載 p. 188

9.3.2 タイ国チュラロンコン大学との交流

タイ国チュラロンコン大学薬学部とは2011年9月に交流協定を締結し、交流を行ってきた。これまで、2013年と2014年にバンコクのチュラロンコン大学で合同シンポジウムを開催したが、2015年については、アジア・オセアニア生理科学連合 (FAOPS) の第8回大会が11月22-25日にバンコクで開催され、それに次回(2019年)の大会を担当する生理学研究所のメンバーが数多く参加したことから、個別の研究室レベルでの交流は行われたが、機関同士の交流イベントは開催しなかった。2016年は交流協定の更新の年である。

交流の枠組みをより広げる可能性も含めて現在、交流のあり方に関する検討が進められている。

9.3.3 韓国との交流

生理学研究所は、韓国の高麗 (Korea) 大学医学部、延世 (Yonsei) 大学医学部・歯学部との国際交流協定を結んでおり、2~3年ごとに国際合同シンポジウムを開催している。前回は2014年度(7月1日~2日)に岡崎で開催したため、2015年度は活動をしていない。この合同シンポジウムをきっかけに共同研究も開始された(池中研究室-Bok 研究室(延世大学))。

Korea 大学および Yonsei 大学と生理研との協定(2011年に岡崎で調印)が2016年2月に期限を迎えることから、井本所長、西田教授、坂本特任助教が2月11日にソウルを訪れ、Korea 大学医学部にて、Korea 大学医学部、Yonsei 大学医学部・歯学部との協定の延長に調印した。次回の合同シンポジウムは、2017年の秋頃に Yonsei 大学にて開催することが話し合われた。



図7 Korea 大学において学術協定の延長に調印した。

9.3.4 オーストラリア連邦 ニューサウスウェールズ大学医学研究科との国際交流

過去10年間、ニューサウスウェールズ大学医学研究科からの研究者が 外国人客員教授、訪問研究員、学術振興会外国人特別研究員、外国人部門評価者として生理研を訪問・滞在し共同研究を進めてきたのを受けて、生理研が2014年8月に井本敬二生理学研究所・所長、鍋倉淳一同副所長がオーストラリア連邦のシドニーに位置するニューサウスウェールズ大学を訪問し、研究交流・人的交流を目的として5年間の研究協力協定を締結した。同研究科はイオンチャネル生理学において研究実績があり、近年は臨床医学研究とのトランスレーショナルな観点からの研究を推進しており、臨床医学研究との接点が必要な生理研にとっても有意義な研究交流が期待される。

2015年はオーストラリア側から国際交流のための

予算確保ができたので、学術協力協定に基づいてオーストラリアから2名の若手研究者の生理研への派遣、生理研から1名をオーストラリアへ招聘したい旨の連絡があった。来日する2名のPI研究者の希望により2016年1月の1-2週間、生理研久保義弘教授と柿木隆介教授の研究室に滞在し、研究交流を行う予定である。また、生理研からの派遣については、若手准教授・助教に対して公募を行い、立山充博准教授を派遣研究者として選出した。オーストラリア側から3名へのサポートでは金銭的には旅費・滞在費にはやや不足するため、補助的に不足分を生理研から滞在費を支出することを決定した。また、2016年3月に、生理研国際交流事業としてオーストラリア側の生理学主任教授1名を生理研に招聘する予定である。

9.3.5 今後の取り組み

昨今、日本の科学の国際競争力の低下が国家レベルの問題とされ、その原因のひとつとして、国際共同研究の少なさが指摘され、国際交流・国際共同研究の推進が日本のアカデミアの重要課題と認識されるようになってきている。それに呼応して文部科学省では科学研究費補助金に国際共同研究加速基金枠の新設、学術振興会の種々の国際交流事業、また自然科学研究機構においてもNINS国際研究加速事業など、様々なファンディングが用意されるようになった。生理学研究所においても、個々の研究者レベルでの交流からボトムアップ的に開始されることが多い様々な海外機関との交流を、より実質的で実り多い共同研究や若手人材の育成へと発展させていくためにも、このような外部・内部資金の獲得に繋げていくこと、そしてそれを研究所として支援していくような戦略性が今後一層必要になってくると思われる。

9.4 第46回生理学研究所国際シンポジウム

第46回生理研国際シンポジウムは、10月2日と3日の両日、名古屋国際会議場において開催した。本年度は、基礎研究者と臨床研究者が一同に介し、「肥満」という共通の研究テーマを議論するため、第36回日本肥満学会と第8回アジア・オセアニア肥満学会(AOCO)を合同で開催した。20名の演者の中で、海外からの演者が7名であった。7名の海外演者は、何れも、最近数年間でNature、Science、Nature Medicine、Cellなど、著名な科学雑誌に論文を発表した若手研究者である。また、日本からの演者も、海外演者に劣らない研究

成果を有する方々ばかりであった。そのため、日本肥満学会とAOCOの参加者を中心に、159名の登録者があり、盛況なシンポジウムとなった。日本肥満学会で特別講演を行って頂いた、リズム研究で著名な米国アカデミー会員Joseph S. Takahashi博士、摂食調節機構の研究で有名なRichard Palmiter博士もdiscussantとして参加して頂き、活発な討論が行われた。生理学研究所国際シンポジウムは、これまで岡崎において開催され、このように臨床の学会と合同で開催したことは初めてである。本シンポジウムのテーマが臨床と密接に関連することから、今回は特別に合同開催となったが、学術レベルだけでなく生理研の活動を広く知ってもらおう点においても、十分成果があったと考える。

本シンポジウムは、“Homeostatic mechanisms among interacting organ systems - Key to understanding obesity”をテーマとして、特に臓器間相互作用を中心に最先端の発表が成された。レプチンを始めとして様々なホルモン、サイトカインが脂肪細胞から分泌されることが明らかとなって以来、この分野は大きく発展している。本シンポジウムにおいても、新規脂質、microRNA、dsDNAなどが各種臓器から分泌され、代謝恒常性とその破綻に関わることが報告された。また、摂食調節に関わる脳内機構についても、興味深い研究成果が報告された。特に、視床下部弓状核の摂食促進ニューロン、AgRPニューロンの神経活動をreal timeでモニターした研究は、今後の研究に大きな影響を与えると思われる。AgRPニューロンは、生体の栄養状態をモニターするprimary neuronと考えられ、エネルギー飢餓によって活性化し、逆に摂食によってエネルギー飢餓が解消すると神経活動が抑制されると考えられてきた。しかし、実際には、摂食の開始直後に、エネルギー摂取量を予知するかのように早期に活動が抑制されることが明らかとなった。このことは、これまでprimary neuronと考えられてきたAgRPニューロンも、様々な脳領域、おそらく高次脳領域からの調節を受けることを示唆する。

最後に、本シンポジウムでは、技術課、研究力強化戦略室の多大な協力を得た。特に、海外招聘者の日程調整、旅費の支払いなど関係部署との調整において、関係機関の協力がなければ達成することは不可能であった。また、広報の方々には、シンポジウムの運営だけでなく、肥満学会会場において生理研のブースを設置して頂き、生理研の研究活動を紹介して貰った。臨床の学会には、まだ生理研の活動を知らない方も多く、共同

利用研究に関する質問も多数寄せられた。生理研国際シンポジウムを、必要に応じて臨床の関連学会と共同開催することは、生理研の活動を広く知ってもらうためにも、良い方策と思われる。開催概要は以下の通り。資料のVI部 p. 190 に記載。



図8 NIPS International symposium

9.5 生理研国際研究集会 TRPs and SOCs “Unconventional Ca²⁺ Physiology”

TRPs and SOCs “Unconventional Ca²⁺ Physiology”

TRP タンパク質は、多様な内外界からの刺激(光、熱、圧、化学物質)を感知し活性化する Ca²⁺ 透過型カチオンチャネルであり、生命における重要性に注目が集まっている。また、多くの遺伝子疾患が TRP チャネル関連で報告されることから病態生理との関わりも深い。



図9 TRP symposium

2015年(平成27年)6月4-5日の2日間、岡崎カンファレンスセンターにて上記名の TRPs and SOCs ~ Unconventional Ca²⁺ Physiology~と題して、生理研国際研究集会が開催された(代表者 森誠之 准教授 京都大学、世話人 西田基宏 教授)*⁶。国外6名と国内13名の最先端研究者による講演、16題のポスター発表、および96名の国内外からの参加者があった。企業からの参加もあり、多様な人材の交流の場を提供した。TRP channel と SOCs の生理的機能に関する研究や、病態との関連性について、比較的若手の研究者を中心に最新の発表が行われた。また、特別講演(岡田泰昌博士(国立病院機構 村山医療センター))と科学技術講演(成瀬恵治教授(岡山大学))では、呼吸、心臓生理学の最新かつ包括的な講演がそれぞれ行われ、現在及び将来の方向性について考える場を提供できた。

9.6 IBRO-APRC Advanced School

IBRO (International Brain Research Organization) とその支部である Asia Pacific Regional Committee (APRC) による、若手研究者育成のための Advanced School を生理研にて開催した(2015年6月15日-26日)。アジアを中心に170名を超える応募があり、審査の結果、イラン、インド、オーストラリア、タイ、台湾、トルコ、パキスタン、ペルー、モンゴル、ロシアから合計15名の受講生を受け入れた(オーストラリアの New South Wales 大学とタイのチュラロンコン大学の学生を含む)。School 期間中に、9回の特別講義と12コースの研究室実習を実施した。また、最終日に受講生全員が生理研で学んだ内容を中心に10分程度のプレゼンテーションを行い、質疑応答の時間を設けることで、実習内容の理解を深めた。受講生のみならず、生理研の若手研究者にとっても国際交流を図る良い機会になったと思われる。

*⁶ <http://www.nips.ac.jp/circulation/TRP2015workshop/>



☒ 10 IBRO-APRC Advanced School

10 大学院教育・若手研究者育成

10.1 現状

生理学研究所は、総合研究大学院大学（総研大）生命科学研究所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。2015年度の在籍者は、40名（2016年3月1日現在、うち5年一貫制17名、後期博士課程23名）である。このほか他大学より、毎年10名程度（2011年度8名、2012年度8名、2013年度16名、2014年度13名、2015年度6名）の神経科学や生理学を志す他大学の大学院生を特別共同利用研究員として受け入れている。2004年度に5年一貫制が導入されて以降、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、研究者を養成するという、総研大の目的に沿う基礎教育を達成することが難しくつつある。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。

このような状況に鑑み、2010(平成22)年度から、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。また、2010(平成23)年度からは、生物科学のみならず、物理科学、数理科学、情報科学などに通じる学際的かつ統合的な生命観を育てるために、「統合生命科学教育プログラム」が発足し、生理科学専攻が一翼を担っている。これら総研大脳科学専攻間融合プログラム、統合生命科学教育プログラムを如何に、長期的安定的に運用していくかが課題である。また、総研大全体として全学教育科目縦覧表が作成されつつあるが、生理科学専攻としても、更なる講義等の見直し、整理をする必要がある。

10.2 総研大脳科学専攻間融合プログラム

本プログラムは生理科学専攻が中心となって、総研大脳科学特別委員会（委員長 南部篤教授）によって運営されている。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いている。生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻が加わっている。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Web教材「一步一步学ぶ脳科学I」を提供している。また、各方法論の原理を理解して専門領域外の研究も批判的に解釈できることを目指す「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」なども行われている。今年度も各講義や演習が各専攻で開講され、集中講義として「生命科学のための統計入門」（2016年2月23、24日、生理学研究所）が行われた。

特別経費「脳科学における超大規模イメージングデータを用いた脳の機能と形態を解析できるブレインデータアナリストの人材養成プログラムの構築」を利用して、本年度は担当の特任助教1名を雇用し（総研大の予算を使用して、自然科学研究機構で雇用）、新たに「基礎生理解剖脳科学」、「基礎情報脳科学」を開始した。基礎生理解剖脳科学は、バックグラウンドが多様な学生に、脳科学の基礎を身につけさせるため、教科書（Bear, Connors & Paradiso, Neuroscience: Exploring the Brain, 4th ed.）を選定し、それに沿って神経科学の基礎を網羅的に学ぶと同時に、講義で学んだ事柄に関連した実験を実際に見学することでさらに理解を深めるものである。基礎情報脳科学は、今後益々必要となるであろう、膨大なデータを効率的に情報処理する技術を身につけるため、神経科学のデータ処理をコンピュータを使った演習を中心に学ぶものである。

目標は、Matlab を用いてデータ解析が行えるようになることと設定した。重点的に行われた演習では、定藤研究室のメンバーがディッチングに協力した。「基礎情報脳科学」受講者には、MacBook Air を貸与した。

また、「一步一步学ぶ脳科学 I」のアドバンスコースとして、Web 教材「一步一步学ぶ脳科学 II」を作製し、学生に公開した。講義は原則として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。

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。さらに、本コース受講者を中心に、修了証を発行しており(2013 年度 4 名、2014 年度 7 名、2015 年度 6 名)、また、博士(脳科学)を 2015 年 3 月から授与できるようになった。

10.3 統合生命科学教育プログラム

本プログラムでは、生命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いている。構造分子科学専攻、機能分子科学専攻、基礎生物学専攻、生理科学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻、極域科学専攻が加わっている。本プログラムは統合生命科学特別委員会(委員長富永真琴教授)によって運営されている。遠隔講義システムを用い、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。教育科目は、数理生物学、生体分子科学、シミュレーション科学、イメージング科学などの専攻担当教育科目、分子細胞生物学、生体熱力学などの専攻間融合教育科目、生物情報学、生命起源論、定量生物学、統合生物学などの研究科を越えた融合教育科目がある。講義・演習に加えて、国内外の大学院生と若手研究者を対象とした統合生命科学サマースクールも 1 年に 1 回実施しており、2015 年度は 8 月 12~13 日に「バイオセンシング領域」を開催した。また、IRC(Interdisciplinary Research Collaboration Grant)を設置し、大学院生の自由・自主的な発想・企画に基づいた異分野融合の研究プロジェクトをサポートしている。

10.4 他専攻、他大学との交流

総研大は全国に散らばっており、基礎生物学専攻以外との交流の機会は少なくなりがちであるが、以下のような機会を設け、他専攻、他大学との交流を行って

いる。

①葉山でのフレッシュマンコース。新入生が、入学式後、学生として身につけておくべき知識や、将来研究者として守るべきルール、さらには各専門の基礎を 3 日間で学ぶ。また、在校生が中心となって、学生セミナーが企画され、同時期に入学した学生同士の専攻を越えた交流も行われる。

②葉山での集中講義。

③生命科学リトリート。基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻の大学院生、教育職員が一同に集まり、研究内容について発表・議論し合い、相互の交流をはかっている。本年度は、2016 年 1 月 25~26 日に静岡県掛川市つま恋にて合宿形式で開催され 125 名(学生 75 名、若手研究者 1 名、教員 47 名、招聘講師 2 名)、うち生理研からは 34 名(学生 23 名、教員 11 名)が参加した。第 VI 部 p. 191

④ NAGOYA グローバルリトリート。名古屋大学大学院医学系研究科とは、先方のリトリートに参加するという形で交流をはかっている。本年度は 8 回目にあたり(生理研は 2 回目から参加)、2016 年 2 月 12~13 日にあいち健康プラザ(愛知県知多郡東浦町)において合宿形式で開催され 23 名(学生 11 名、若手研究者 5 名、教員 7 名)が参加した。

10.5 入学者のリクルート

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。少子化や各大学の学生囲い込みに伴う受験者の争奪合戦もあり、一時期、受験者の減少が心配されたが、広報や修学条件の改善などの対策を施し、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る。今後とも入学志望者を増やす努力が必要であり、以下のことを行っている。①春、夏の大学院説明会、②体験入学：国内の受験希望者に対して旅費と滞在費をサポートし、1 週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。実際に体験入学に参加した学生から数名が受験した。③修学条件の改善(以下の経済的サポートを参照)。さらに、facebook などの新たなメディアの利用、講演会でのスライドを使った地道な宣伝などを検討している。

10.6 経済的サポート

日本人大学院生への経済的サポートとして、全年次の大学院生について RA 雇用として年間 100 万円を支

給している。また入学者全員について、入学料相当額が生理学研究所奨学金から支給される。さらに顕著な業績を挙げた大学院生には、生理学研究所若手科学者賞が授与され、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。

10.7 メンタルヘルスケア

学生のメンタルヘルスについても、細かなケアが重要になっている。それに対して生理科学専攻としては、①担当教員による学生相談窓口、②産業医による健康相談、③メンタルヘルス・健康相談サービス、などを設けている。とくに生理科学専攻では入学後1ヶ月程度、他研究室での研修が必修で、その後も良い相談窓口となっているので、今後とも研修制度を励行していく必要がある。また、これ以外にも学生への日常的なインターアクションをとる方策が求められる。

従来からそれぞれの大学院生にはプロGRESS担当教員が割り当てられているが、ほとんど名目だけであり有効に機能していなかった。生命科学研究科の他の専攻では、プロGRESS担当教員との面談が単位取得の条件とされている。生理科学専攻でもこのような制度を参考として、インターアクションの増大・向上を図る予定である。

10.8 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。生命科学研究科では、以下のような措置をとり、国外からのリクルートに努めている。①国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラム「生命・情報科学分野の知の化学反応と循環を促すテラーメード教育」による留学生採用(2014年度から5年間。生理科学専攻として、5年一貫制度1人、博士後期課程1人程度受け入れ可能)②海外からの体験入学：海外の生理科学専攻受験希望者に対して、旅費と滞在費をサポートし、2週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。③生理科学専攻独自の奨学金：極めて優秀な私費留学生に対して、国費留学生と同等のサポートをする。④生理科学専攻独自の奨学金：優秀な私費留学生に対して、入学金免除、授業料の半額と年間140万円の奨学金を支給する。⑤英語による教育。⑥チューターによるサポート：日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生によるサポートを行う。⑦英語ホームページによる宣伝。⑧学術交流協

定：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大学との学術交流協定を積極的に締結する。

10.9 若手研究者の育成

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トドク雇用(NIPSリサーチフェロー)を研究所としてサポートしてきた。また、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ている。2015年度は、女性・若手研究者育成支援、一般男性研究者支援、総研大大学院生育成支援に分けて応募を行ったところ、女性・若手研究者45名、一般男性研究者5名、総研大大学院生31名の応募があった。女性・若手研究者、一般男性研究者は発表会形式による審査・指導、総研大大学院生は書面により審査を行い、支援額に差をつけて全員を支援することになった(女性・若手研究者：15~40万円；一般男性研究者：25~40万円；総研大大学院生：6~12万円)。

そのほか、外部の若手研究者の育成については、多次元共同脳科学推進センターによるトレーニング&レクチャー、生理学実験技術トレーニングコースなどを通じて行っており、詳細については、それぞれの項を参照されたい。

10.10 総研大をとりまく状況について

総合研究大学院大学も、他の国立大学同様、変革を求められており、大学院教育の実質化(文科省中央教育審議会の大学院答申)のひとつとして、コースワークおよび修士相当学力認定の充実が検討された。その結果、生理科学専攻としても、5年一貫制における2年次から3年次への進学資格の認定、修士号取得認定が制度化され、2014年度から施行されている。これで修士号取得認定を受けていれば、3年次以降、事情により退学する場合には修士号が自動的に授与されることになった。また、総研大と各基盤機関との、より一層の相互理解が必要とされ、それに向けた取り組みがなされている。

総研大は、国立大学のなかでも大学共同利用機関等を基盤機関とするという非常に特殊な形態の大学であり、総研大の運営には、大学共同利用機関法人との緊

密な関係（総研大と機構との人のつながりという意味で、「連携」ではなく「関係」が用いられる）が欠かせ

ない。第3期中期目標・中期計画では、総研大と4機構との関係強化が強く求められている。

11 技術課

11.1 技術課組織

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) 国際シンポジウム及び研究会の運営支援、(4) 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（11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、位相差電子顕微鏡、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、近年の研究および研究体制の高度化、多様化に対応するため、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、自然科学研究機構との連携、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、技術課のイメージング技術を向上させるため、2010(平成22)年度より四次元人体機能イメージングプロジェクト活動を開始し、2012(平成24)年度からメンバーを変更し、今年度も引き続き新しい表現方法の検討などを行った。

11.2 技術課人事異動

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。異動にあたり、すでに修得している

スキルを考慮することは勿論であるが、今後必要となるスキルの修得も勘案している。最近、研究支援として求められる専門性と技術職員の持つ専門性（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ている。今後も配置の検討が必要である。

今年度は、電子顕微鏡の支援体制強化のための配置換えと、生物系を強化するための新規採用を行った。

11.3 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1件の新規登録がありデータ数は110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。

11.4 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) 三頭会議、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に図った。

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。今年度も月一度、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および技術報告を行い、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。報告会には、研究総主幹、部門教

授、部門准教授の3名に出席を依頼し、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、未発表データが含まれるなどの理由から、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。今年度も引き続き課長、課長補佐、班長による三頭会議を開き、人事や技術課経費などの検討を行った。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。耐震改修工事後に狭くなったサプライショップ室で扱う物品と配置の見直しを行った。

11.5 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26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) 技術研修等受講を実施した。

研究所主催の第26回生理学実験技術トレーニングコース(8月3日-8月7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『生体アンプとバスターンバーの作製』と『C言語によるPICプログラミング』を企画し、各コースに3名ずつの若手研究者の受講があり、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、課員が科学研究補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。2015(平成27)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17名が申請し、次の2課題が採択された：前橋寛「新規光応答性シグナル伝達分子による神経細胞入出力関係の自動検出」、齊藤久美子「非放射性試薬におけるin vivo ナトリウム依存性グルコース輸送体活性測定法の開発」。

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、放送大学を活用した研修として次の科目を受講した。暮らしに役立つバイオサイエンス'15(1名)、統計学'13(1名)。また、企業等による技術講習会

にも積極的に参加し、特に微生物モニタリング技術を修得するために1ヶ月間にわたる長期研修を受講した。

11.6 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生は技術課が担当し、安全衛生に配慮した職場環境の実現が進められている。安全衛生の基本である巡視は、明大寺、山手地区を12名の安全衛生管理者で毎週行っている。また、月一回程度開催される安全衛生管理室会議の内容を技術課ミーティングなどで報告し、巡視内容や注意点の確認と意見交換を行っている。

安全衛生管理室では、室長(安全衛生担当主幹)、管理室技術職員(衛生管理者)、技術課長による月一回の安全衛生に関する打合せが行われ、安全衛生の充実に努めている。

最近法改正により特定化学物質や麻薬の指定などにより、多くの知識や高い専門性が必要となっており、安全衛生管理室から随時重要な情報が発信されている。また、年に2回毒劇物管理週間を設け、毒劇物とその管理に対する意識の高揚を図っている。

安全衛生に関する情報は安全衛生管理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。

生理学研究所職員の安全衛生に対する意識を高めるため各種講習会を開催した。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。

11.7 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各課課長補佐を交えて、岡崎3機関技術課の活動、各研究所の現状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(技術部長または副部長)、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10回の本研究会を2015(平成27)年6月18~19日に、生理学研究所担当により行った。口演発表21演題、参加者118名があり、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。次回は国立天文台で開催予定であり、開催に先立ち、開催目的や実施方法の見直しを行った。

11.8 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38回生理学技術研究会・第12回奨励研究採択課題技術シンポジウムを2016(平成28)年2月18~19日に開催した。第38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(40題)、口演発表(11題)、話題提供(1題)、参加者127名で行い、課から10題の発表があった。また、第11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67名で行なった。

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、金沢大学で電気・電子コース(8月25日~28日)研修会に課から1名が参加した。

11.9 中学生職場体験の受入れとアウトリーチ

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(4校、10名)の職場体験を受入れ、ネットワーク管理室、遺伝子改変動物室、機器研究試作室、電子顕微鏡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。今後も体験内容について検討が必要である。

技術課で開発されたマッスルセンサー教材は科学教

室などで使用されており、2012年販売開始から100台を数え、積極的にサポートを行った。

11.10 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、技術課設置後に行われた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と技術者の育成が重要である。

(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、専門性ある業務に従事する特任専門員(2名)、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(31人)、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(13人)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。

12 労働安全衛生

12.1 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。今年度の巡視は、明大寺地区が市川班長、前橋係長、竹島係長、吉村係長、山本主任、森係員、山手地区は小原課長補佐、山口係長、永田係長、福田係員主任、神谷係員、石原係員らによる衛生管理資格者 11 名で実施した。衛生管理者の資格取得者は、今年度で 15 名となった。産業医による巡視は、昨年を引き続き、後藤敏之先生にお願いした。

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、酸化ポリプレン、クロロホルム、四塩化炭素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挙げられる。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、組織上分かれていた方が望ましいと考えられ、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 年度より設置した。安全衛生管理室では、以下の業務を行う。

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、啓発
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

12.2 活動状況

安全衛生管理室技術職員と巡視担当者および技術課長が、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。安全衛生管理室長（安全衛生担当主幹）、安全衛生管理室技術職員、技術課長は、随時打ち合わせを行いながら、安全衛生管理を進めている。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時の教育
2015 年 4 月 13 日に岡崎コンファレンスセンターで行い、56 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、「安全衛生、研究倫理、ハラスメント」、「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. 安全衛生教育
毎年、安全衛生教育のために安全衛生講習会等を開催している。今年度は 2015 年 12 月 7 日に岡崎コンファレンスセンターで全所員を対象に安全衛生講習会を行い、消防署と相談し、救急救命講習を開催した。高磁場 MRI の取り扱いに関して、2015 年 4 月 16 日に関係者による MRI 安全講習会が開催された。
3. 安全衛生に関するホームページの充実
労働安全、作業環境管理、巡視計画、法改正などの情報、規則、マニュアルなどの掲載および申請書類の改訂を行なった。また、安全衛生関連情報のデータベース化についても充実させ、巡視結果による指摘事項や改善要請、転帰などの情報の閲覧機能など

も加え、安全衛生に関わる広範な情報の登録、閲覧、編集などをホームページ上から可能とし、業務の効率化を図った。

4. AED(自動体外式除細動器)の設置

緊急時の応急処置を行えるように生理研実験研究棟玄関、山手地区2号館玄関と4号館2階、三島ロτζおよび明大寺ロτζのエントランス、コンファレンスセンターエントランスにAEDを設置している。

5. 防災関係

2015年10月27日に、明大寺地区、山手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った。

6. 毒劇物管理週間

試薬管理毒劇物管理に対する意識を高めることを目的に、本年度より毒劇物管理週間を設け、保有する毒劇物への認識と理解を深めるとともに、定期的な保有量照合を促進させた。本年度は、6月及び12月に実施した。

7. 研究用微生物等安全管理委員会について

研究に用いる微生物等安全管理規定の制定とその審査を行うことを目的とする委員会を立ち上がり、2013年7月に研究用微生物等安全管理委員会(第1

回)が開催された。自然科学研究機構生理学研究所研究用微生物等安全管理規則にもとづいて生理学研究所(当該研究所が緊密な連携及び協力を行う岡崎共通研究施設を含む)において微生物等を用いた実験を計画し、実施する際の安全を確保する体制を整えた。

12.3 メンタルヘルス

労働安全衛生に関しては、労働環境の安全ということを中心にいろいろは事業が行われてきたが、それらに加えてメンタルヘルスの観点が必要となってきた。特に研究所という職場は、ストレス負荷がかかりやすい職場であり、注意を払う必要がある。最近、労働安全衛生法の改正により、ストレスチェックが義務化された(2014年6月25日公布、2015年12月1日施行)。自然科学研究機構では、数年前よりインターネットで質問に答える形式のストレスチェックが行われている。生理研では、一部でストレス度がやや高めの部署があるが、全体的にはストレス度は低めである。問題点としては、質問への回答が任意であり、回答率は70%程度であることがあげられる。

13 研究に関わる倫理

13.1 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

以前は、ヒトを対象とした研究は研究者自身の判断に任されていた。ある意味では規制無しの野放し状態であった。そのため、様々な問題が起こっていた可能性があるが、それらは、余程の事が無い限り、表面に出ることは無かった。しかし、1964年にフィンランドのヘルシンキにおいて開かれた世界医師会第18回総会で、医学研究者が自らを規制する為に採択された人体実験に対する倫理規範が採択された。正式名称は、「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」であるが、一般的にはヘルシンキ宣言と称されている。そのきっかけとなったのは、ナチスドイツによる人体実験であったが、その後、時代の影響を受け何度か修正、追加が加えられ、現在ではより一般的なものとなっている。さらに、2000年10月に、ヒトゲノム計画に関して、エディンバラでの総会で改定された。現在では、日本の全ての大学医学部、医科大学、および主要な研究機関に倫理審査委員会（IRB; Institutional Review Board）が自主的に設置されている。

生理学研究所では、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によって審査・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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（2001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人の方に入っており、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。

13.2 臨床研究に関する倫理問題

もう一つの専門委員会である、生理学研究所内部の倫理委員会は、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）ならびに「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）に対応して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及び弁護士に、女性の委員として吉村教授に入っている。

「疫学研究に関する倫理指針」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」が統合されて「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）2015年4月1日に施行されることが決定された。これを受けて、2015年2月20日に開催された倫理委員会において、その歴史的経緯ならびに旧指針との異同について解説することにより、その内容を周知徹底するとともに、2015年2月23日に開催された、研究者を対象とする生理学研究所倫理委員会と岡崎3機関生命倫理審査委員会合同の講習会においても解説を行い、周知徹底をはかった。

2015年度の「人を対象とする研究に関する講習会」としては、3月9日に中澤栄輔先生（東京大学大学院医学系研究科助教）による講習会「人を対象にした医学研究の倫理と社会」を開催した。医学研究の倫理に関する歴史的背景と基本的な考え方をわかりやすく講演していただいた。

13.3 倫理委員会の役割と実験の基本規則

研究上の倫理問題に関する倫理委員会の基本方針を示しておく。

1. 動物実験と、人間を対象とした研究は、全く異なることを周知徹底する。
2. 必要不可欠な実験であるか否かを議論する。「研究者の野心」に基づく「実験のための実験」であってはならない。また、身体にダメージを残す可能性のあ

る研究は、徹底的に議論の対象とする（特に健常小児、成人の場合）。

3. 生理学研究所は病院を有しない。したがって、緊急治療が必要となる可能性のある実験は、必ず病院（できれば大学病院）で行う。
4. 被験者の身元の特定がされる行為は、本人が了承している場合以外は絶対に許されない。
5. 心理的負荷も重要な審査の対象となる。
6. インフォームド・コンセントを徹底する。すなわち、実験内容をできるだけわかりやすく被験者に説明し、拒否する権利があることを周知徹底する（たとえ実験開始後でも）。その上で実験同意書を得る必要がある。
7. 健常乳児、幼児、児童を対象とする場合には、保護者の同席が必須。
8. 患者が対象の場合には、主治医ないしはそれに準じる立場の医師が、患者の移動中も実験中も同伴する。

13.4 研究活動上の不正行為の防止

研究活動における不正行為防止の取組は、研究者等（機構において研究活動する者、大学院学生、共同利用研究者、共同研究者その他研究所の施設設備を利用するすべての者）が、継続的に取り組む必要がある。取組事項として「不正行為への対応」と「不正行為を抑止する環境整備」に分けられる。

「不正行為への対応」については、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」を制定して、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行為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。文部科学省 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン（2014年8月26日決定）を受けて、2015年3月に改訂された。

「不正行為を抑止する環境整備」については、体制整備、研究倫理教育の実施、各種啓発活動、ならびに研究機関における一定期間の研究データの保存・開示等のカテゴリがあり（文部科学省 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン、2014年8月26日決定）、機構の不正行為防止委員会において組織的対

応を進めているところである。具体的には、自然科学研究機構研究者行動規範並びに各研究機関研究者行動規範を2015年3月に制定し、機構全体として不正行為を抑止する環境を着実に整備している。「研究データの保存・開示」についても、2015年3月に、研究所の特性に沿った規程を制定した（岡崎3機関研究資料等保存・開示規則）。なお、これらに先立ち、研究倫理教育・啓発の具体的な取り組みとして、文部科学省の「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」並びに「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン（実施基準）」に対応したCITI JAPANプロジェクトのe・ラーニング教材により、全ての構成員に対する「研究倫理養育」並びに「コンプライアンス教育」を実施（平成26年7月開始）している。

13.5 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等の不正使用へ対応に関する規程を制定し、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。また、岡崎3機関不正使用防止計画推進室を設置し、具体的な不正使用防止計画の推進に当たっている。具体的な研究資金の不正使用防止の仕組みとして、2009年2月1日に、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職員がチェックするシステムを作り、検収を行っている。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。

13.6 ハラスメントの防止

セクシュアル・ハラスメント防止のために、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、生理研の富永真琴教授、定藤規弘教授、山肩葉子助教の3名が委員として参加している。岡崎3機関ハラスメント防止委員会等に関する規則の一部改正に基づき、2014年5月19日の2014(平成26)年度第1回セクシュアル・ハラスメント防止委員会において、1) 委員会名の変更、2) 各研究所のアカデミック・ハラスメント及びパワー・ハラスメント防止委員会が対応していたハラスメントについて本委員会が対応すること、3) 相談員の増員、4) 防止活動協力員の廃止、が決定された。これにより、岡崎3機関ハラスメント防止

委員会として、ハラスメント全般を扱うこととなった。

生理研内では、明大寺地区および山手地区に相談員を設置している。また、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、ハラスメント防止活動説明会を実施した。また、以下のとおりハラスメント相談員向けの研修会を開催した。

ハラスメント相談員向け研修会

日時：2015年10月26日（月）13:30～15:30

場所：職員会館2階大会議室

ハラスメント防止研修会は、2回開催された。

2016年1月29日（金）

ハラスメントに関する基礎知識について

講師：櫻井敬子 弁護士（岡崎3機関ハラスメント防止相談員）

2016年2月8日（月）

研究不正とハラスメント

北仲千里 准教授（広島大学ハラスメント相談室）

14 男女共同参画

14.1 自然科学研究機構および生理学研究所での取り組み

女性も男性も研究と家庭が両立できる環境整備、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施するために、「男女共同参画推進委員会」（座長 大峯巖理事、生理研からは銅倉副所長、吉村教授が参加）が設置されており、昨年度に引き続き、意識改革、雇用・評価制度改革、人事応募促進、就労支援環境整備の4つを柱としたアクションプランに従い、長期的なビジョンでその実現に向けて努力している。第2期中期計画が終了するにあたり、これまでに整備された主な制度を下記にまとめる。

- 1) 子育て支援: 育児休業・育児部分休業制度、子供の看護休暇制度、就学前の子供がいる研究者を支援するためのアカデミックアシスタント制度、事業所内保育所の設置。
- 2) 介護支援: 介護休業・介護部分休業制度の設置
- 3) 育児休業・介護休業等を取得し、賃金が一定の水準を下回った場合に支給される休業給付金制度
- 4) 雇用・評価制度: 任期つき研究教育職員の産前産後休暇、育児・介護休業期間は任期期間から除外、業績評価に考慮する。女性研究者に非研究的業務が過度に集中しすぎないように配慮する。
- 5) 女性研究者雇用促進: 人事公募におけるポジティブアクションの実施
- 6) 相談窓口の設置

今年度は、機構内の意識改革を促し、上述したような、自然科学研究機構や岡崎3機関に整備された制度を周知する目的で男女共同参画推進の取組内容などを解説したパンフレットを作成した。また、第二期中期計画における男女共同参画の取り組み及び成果を広く周知し、男女共同参画の目的と意義の理解を増進すると共に、情報共有を図ることを目的としたシンポジウムを次の通り開催した。

名称: 自然科学研究機構男女共同参画推進総括シンポジウム

日時: 2016年2月4日(木) 13:30~17:00

本会場: TKP 新橋内幸町ビジネスセンター ホール(東

京都港区)

機関会場: 国立天文台(三鷹、水沢、岡山、野辺山の4会場)、核融合科学研究所、岡崎3機関

プログラム

- 1: 挨拶 [佐藤機構長]
 - 2: 第2期中期計画5年間の総括 [大峯 男女共同参画推進委員会委員長]
 - 3: われわれは、どのように活かして働いたのか? 新しく構築された制度・施設などを生かした職員の体験談
 - 4: 他機関での先進事例紹介
 - 5: さらに働きやすい機構のために - 第三期に向けて - パネルディスカッション及び自由討論
- 機関職員を対象にしており、本会場・機関会場を併せて100名程度が参加した。

14.2 現状分析と将来展望

生理学研究所における常勤・年棒制研究教育職員と非常勤研究職員(2015(平成27)年4月1日現在)の女性比率は、それぞれ、18.3%(総数82名、うち女性15名)、25.9%(27名中7名)である。機構全体の女性比率は常勤・年棒制研究教育職員は8.2%(584名中48名)、非常勤研究職員は25.3%(87名中22名)であることから、自然科学研究機構を構成する他の4研究機関と比較して高い傾向にある。しかしながら、政府により定められた男女共同参画基本計画の第3次計画における採用目標とは程遠い現状である。以前は、女性研究者がライフイベント等を乗り越えて研究を続けるためには、個人の多大な努力や周囲の理解・協力に負うところがかかなり大きかったが、現在は社会的な支援制度が、少しずつではあるが、充実してきており、男女共同参画推進の理解も深まりつつある。したがって、将来的には女性研究者の割合が増加すると予想されるが、管理職の女性比率増加までを視野に入れると、まだまだ時間のかかる問題である。引き続き男女共同参画推進に真摯に取り組むことが重要である。このような取り組みにより、女性のみならず男性にとってもワークライフバランスを保てる働きやすい環境が整備されると考えられる。また、さらなる制度の充実には、現在、子育て・介護中の研究者から現場のニーズを吸い上げて対応していくことが重要となるであろう。

15 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。

15.1 中長期施設計画

生理学研究所(生理研)は6つの柱として示された研究テーマと、6つの階層を研究対象に生理学基礎研究を推進している。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。また、全国の国公立大学をはじめとする国内外の研究機関と共同研究を推進するために、最先端研究施設、設備、データベース、研究方法、会議用施設等を整備している。生理研実験研究棟の耐震改修工事と設備改修工事が完了し、研究室と実験室の整備が行われた。今後、「四次元脳・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トル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。これらの三次元イメージングの統合的時間記述(四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。2012(平成24)年度の補正予算で導入が許可された7T-MRIは本年度から運用が開始され、サブミリメートル分解能を持つ新しいfMRI法に向けたイメージング法の開発が着実に進められている。

生理研の1,000 kV超高压電子顕微鏡は、生物試料専用機としては世界で唯一の装置である。2012年度に画像取得装置のデジタル化がおこなわれ、3次元再構成が比較的迅速に行えるようになってきている。しかし設置後35年を超えてメーカーの技術者がいなくなり、交換部品の入手も不可能となっている。2015年に大阪大

学超高压電子顕微鏡センターの生物試料にも利用出来る新しい物質・生命科学超高压電子顕微鏡が稼働をはじめたことにより、国内に代わりとなる装置ができたことになる。電子顕微鏡の研究者コミュニティからは、生理研の超高压電顕を出来る限り維持・稼働してほしいという要望があるが、使用実績を考慮しながら、運転停止を想定した計画(人員の配置なども含めて)が必要となってきた。

ヒト脳機能イメージングは生理研の重要な研究領域である。生理研には7テスラ機を含めて現在4台のMRIがあるが、一方、脳磁計(MEG)は2002年度の導入後10年以上経過している。近年、MEGで取得されたデータの処理方法については大きな進歩があるが、測定装置としての機能にはそれほど大きな技術的進歩は起きていないようである。生理研の現在の装置は老朽化してきているほか、ヘリウム回収装置がないなどの問題点もある。今後MEGをどのように扱っていくかについて検討が必要である。

15.2 図書

図書購読料の毎年の上昇が続いている。多くの雑誌を扱っているエルゼビア社に関しては、全雑誌を閲覧できるフリーダム・コレクション契約が不可能になり、専攻間で調整して選んだ雑誌のみについて購読契約を行い、それらのジャーナルのみ閲覧できるスタンダード・コレクションへと購読形態の大きな変更を2011(平成23)年度に行った。今年度は5年目を迎え、これまでほぼ混乱なく経過してきたが、雑誌価格の上昇は更に厳しい選択を求める状態になってきた。多くのジャーナルやデータベースは総研大図書館を通して契約が行われている。各専攻間で議論を密に進めて専攻の意志が反映されやすいようにという意図から、総研大附属図書館運営委員会電子資料専門部会が発足し、各専攻1名の委員が参加し、委員会が行われた。この委員会でSpringer ebookの契約継続のほか、これまで総研大として購読して各専攻からも負担を行ってきた学術文献データベースであるSCOUPUSについても、今後の継続をどうするか議論が行われていた。現在も雑誌購読料の上昇は続いている一方、新規に刊行されたScienceやNature関連のジャーナルの重要度が高まるなど、研究所の限られた図書予算をどのように割り振

るかを意思決定するためには、所員にとっての必要性を適切に把握することが必要である。そのため、各部門で選ばれている図書委員を集めた委員会を開催して情報を周知すると共に、必要に応じて研究所内でアンケートを実施して妥当性の高い意思決定が行えるよう努めている。

15.3 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、生物試料作製のための実験機器、電子顕微鏡等にて取得したデジタルデータの編集・加工に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、デジタルデータの編集・加工までの一連の工程が行える施設である。明大寺地区電子顕微鏡室は、透過型電子顕微鏡2台（うち電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は1台）の体制で耐震改修後の通常稼働を開始した。

山手地区電子顕微鏡室（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3台（うち電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は1台）、走査型電子顕微鏡が1台、三次元再構築用走査型電子顕微鏡（SBF-SEM：Serial Block-Face Scanning Electron Microscope）が2台設置されており、これまでと同様に研究目的に応じた利用ができるようになっている。

電子顕微鏡室の僅々の懸案事項としては、山手地区に常設とした走査型電子顕微鏡（走査型電子）の利用環境改善があげられる。本機はコンプレッサーやスクロールポンプ、チラーが本体と同室に設置されている関係から観察時は常に騒音や振動が大きく、特に高分解能での観察に悪影響が表れている。本機は利用者も増え、今後は新たな利用法の提案もなされていることから、移設の計画を早急に進めていきたいと考えている。加えて、利用開始から数年を経たことから本機の故障が頻発し、この費用の捻出も大きな問題となっている。

山手地区電子顕微鏡室に於いてはSBF-SEM（SIGMA、MERLIN）の2台体制が継続して維持されている。これまで同様、内外から多くの利用が見られ、現在は2台とも比較的安定に稼働している。しかし、1~1.5年毎の定期的なTFE-Tip（GUN）とAperture等の交換に加え、経年劣化による保守費用は年々増加しており、今後は、これら保守のための予算と故障に伴う費用の捻出が大きな課題となっている。

電子顕微鏡室の活動としては、これまで同様、継続

的に電子顕微鏡室講習会の開催、液体窒素取り扱い講習会の開催、ガラスナイフ作製器、ウルトラミクロトームの使用講習会の開催、酢酸ウラニル等の電子顕微鏡試料作製に必要な試料の払い出しや廃棄物の管理、電子顕微鏡室保有機器のマニュアル作成等を行っている。特に電子顕微鏡室保有機器のマニュアル作成等に関しては、SBF-SEMの試料作製法や機器使用法に関するマニュアルや走査型電子顕微鏡の様々な検出器に対応したマニュアルを充実させ、より多くの利用者の用に供することができるように整備中である。

最後に前年同様、SBF-SEMに関しては、所外からの利用者も多く、昨年度までの電子顕微鏡室の技術職員2名によるサポート体制では、不在または他の業務との係わりから本装置に対する迅速な対応が行き届かなくなっていた。今年度、1名が増員され3名のサポート体制になったが、改善されるまでには至っていない。今後、当室技術職員の定年退職等の問題もあり、電子顕微鏡室の円滑運営のために、専門の技術職員の新配置並びに技術支援員等との綿密な連携方法の模索が最重要課題である。

15.4 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、3Dプリンターを導入し利用を開始した。石膏ベースの3Dプリンターでは、脳の模型やMRI装置用のファントムの試作を行い、樹脂ベースの3Dプリンターでは、実験に使用される部品の製作を行っている。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で行うという観点から、『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 220 名を超える受講があり、機器研究試作室の利用拡大に効果を上げている。

2015(平成 27) 年度も、安全講習とフライス盤及び旋盤の使用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、合わせて 35 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、3 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。

15.5 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と事務センターの情報サービス係が連携し、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 機関共通で、「大学共同利用機関法人自然科学研究機構 ORION サイバーセキュリティ基本方針」及び「同 ORION サイバーセキュリティ運用基準」、「同 ORION サイバーセキュリティ実施手順書」を、並びに生理学研究所では「ネットワーク管理室 利用の手引き」定め、ユーザーの管理、接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、セキュリティソフトの配布、各種プロトコルの使用制限などの対応をとっている。2011 年度にはネットワーク増強の補正予算を頂き、ネットワーク機器の増強と老朽化機器の更新が行われた。これにより、例年問題となっていた下記のネットワーク機器に関する問題点(1)–(5)は解消されつつあったが、2009 年度の内部措置で導入した機器については老朽化が進み、更新が必要となってきている。また、(6)に示

される人員の増強は措置されないままである。

- (1) ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネットワークは 100Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応していない。(2009 年度に 1Gbps 対応のエッジスイッチに内部措置で更新)しかし、エッジスイッチのアップリンク速度は 1Gbps のままでスイッチ間の転送速度がボトルネックとなっている。(2011 年度にアップリンク速度 10Gbps 対応のエッジスイッチを増設して対応)別に 1995 年度に導入した 100Mbps 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、これの目処は立っておらず規格を超えた運用を行っている。(耐震改修工事とネットワーク増強補正予算をあわせて、2012 年度には情報コンセントを 1Gbps 対応に交換)
- (2) 5 年以上 24 時間運転してきたネットワーク機器の故障率の増加。(2009、2011 年度に対応)
- (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。(2009、2011 年度に対応)
- (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。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:AntiVirus、ネットワーク監視ソフト (2007 年度に更新)
2007 年度:メールサーバ等サーバーシステム (2007、2011 年度に更新)
2008 年度:ファイアウォール機器 (2008、2011 年度に更新)
2009 年度:基幹ノード装置 (2009、2011 年度に更新)
- (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。人員不足は深刻化している。

15.6 老朽対策と改修工事

明大寺地区には生理研実験研究棟、超高压電子顕微鏡棟、共通施設棟 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、MRI 実験棟がある。これらの多くは築後 30 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いる。昨年度までに生理研実験研究棟の耐震改修工事、共通施設棟Ⅰ（電子顕微鏡室）の改修工事が完了した。現在、動物実験センター棟について建て替えを含め改修計画の検討を進めている。設備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や漏水に対する改修工事がある。耐震補強は、岡崎3機関で順次進められ、2014(平成24)年度までに完了した。浸水や漏水については、今年も、台風ばかりでなく激しい降雨の後に実験室や廊下で浸水や漏水が見られた。特に地下通路では雨降りのたびに漏水が見られ、その都度対応している。改修工事未実施の建物では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生理研実験研究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、放送や電話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。改修工事未実施の建物では劣化による問題は今後も頻発が懸念される。また、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発電機がある。研究試料を保管する冷蔵庫や実験動物の換気などに使用されるもので、2011(平成23)年度にエネルギーセンター棟発電機の供給経路の見直しが行われ、2012(平成24)年度に動物実験センター棟発電機が更新され、生理研棟に供給されるようになった。発電機に過負荷をかけないように今年度も引き続き、非常用パッケージ発電機に接続されている機器の調査を行い、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等が引かれている。今年度も改修工事未実施の実験室では、冷却水配管や水道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、当面は漏水が起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おり、早急

な対応が望まれる。改修工事未実施の建物では今後も劣化による問題が引き続き懸念される。

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。生理研実験研究棟および共通実験棟Ⅰでは改修工事により機器が一新された。しかし、改修工事未実施の建物では、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数台ずつ行っている。2015(平成27)年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて修理を14基を行った。こうした経費も大きな負担となっている。また、劣化した配管の漏水事故問題があったパッケージ型空調機は、耐震改修工事に合わせて撤去を進めた。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機の劣化がひどく、その都度対応を取っている。特に動物飼育室では温度制御が不安定で、現在も一時対応で凌いでいる。これらも経年劣化によるもので、居室と実験室及び動物飼育室における空調機の計画的な更新が必要であるが、突発的な故障の対応も今後の検討事項である。改修工事未実施の建物でも古くなった設備は、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。これらは管理を担当する施設課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。今年度も、模様替えが行われた研究室における防火防災設備の見直しが行われた。

15.7 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。今年度も引き続き、研究室や実験室の整備がさらに進められた。

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。

15.8 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けられている。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。研究所でも、夏、冬期に省エネの啓蒙に努め、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、実験研究棟以外でも、廊下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。

15.9 生活環境整備

明大寺地区では今年度も、男子および女子休養室の整理、休憩室の整備を行い、生活環境の整備に努めた。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、進められている。今年度も引き続き、研究棟周辺の環境整備が行われた。

15.10 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界実験室として活用されてきたが、2010(平成 22) 年度をもって生理学研究所施設としての役割を終了した。2011(平成 23) 年度に施設の再利用が検討され、2012(平成 24) 年 4 月から「自然科学研究機構伊根実験室」として共同利用が開始された。今年度は職員の研修等で利用した。

16 環境に関わる問題

16.1 省エネルギーについて

二酸化炭素・温室効果ガス排出抑制とも関係して、事務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握して、毎月の場所ごとの使用状況を把握しホームページに掲載し、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) エレベータ使用の節減、(5) 帰宅時に部屋や廊下の電灯および冷暖房機器等の電源オフ、(6) 不使用時は電源プラグを抜くなど無駄な電力消費を防ぐ等を日常的に行うようにしている。2009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。2015年度も、8月14日を節電休暇日(全日エアコン原則使用禁止)、8月12~13日を定時退所日(17時半から翌始業開始時間までエアコン原則使用禁止)として、職員に協力をお願いした。その結果、節電休暇日の電力消費量はある程度削減され、節電効果が得られた。例年、山手地区の研究室単位のデータでは、研究室により節減の程度に大きなばらつきが見られる。来年度以降も、さらなる努力が必要と考えられる。

16.2 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、分別は現在のところ順調である。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。

16.3 駐車場問題

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、「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ジック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、災害時に緊急車両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、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、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。

16.4 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カードの着用を義務づけてきた。ネームカード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カードの着用率が高いようである。さらに防犯効果を上げるため、明大寺地区および山手地区ともに玄関に防犯カメラが設置され、不審者の侵入を防いでいる。

17 動物実験関連

17.1 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2015年度4月から新規あるいは継続して行う動物実験に関しては、実験計画書を2015年1月9日に締め切り、2月25日に審査を行った。また、その後も含めて申請・承認された動物実験計画は181件（うち生理学研究所125件）である（2015年12月末現在）。また、苦痛度スコア別では、軽度;50件、中等度;88件、重度;16件、両生類・魚類;27件（うち生理学研究所軽度;37件、中等度;70件、重度;15件、両生類・魚類;3件）である。

2) 施設等の承認

設置承認された飼養保管施設及び実験室は、5年毎に新たに承認することになっており、2015年度4月からの新規分も含めて、実地調査を経たのち5月1日以降5回の審査を行った。現在、認可されている飼養保管施設は45（うち生理学研究所24）、実験室は102（うち生理学研究所57）である（2015年12月末現在）。

3) 教育訓練講習会

2015年度には4月15日（参加者29名）、4月24日（参加者30名）、6月2日（参加者22名）、7月29日（参加者8名）、8月3日（生理学研究所トレーニングコース動物実験参加者：53名）、10月7日（参加者21名）、12月16日（参加者25名）の6回行った（2015年12月末現在）。

なお、昨年制作した日本語を解さない研究者のための英語版DVDをIBRO-APRC advanced school参加者15名に視聴してもらうとともに個人9名にも貸出して視聴してもらった。

4) 各飼養保管施設における実験動物飼養保管状況に関する調査

各飼養保管施設における実験動物飼養保管状況に関する調査を2015年度も5月に実施した。例年の調査内容に加えて緊急時対応のための項目も追加し計11項目について行った。その結果、動物実験委員会から改善措置を促す施設も無く、飼養保管状況が大きく改善されたと結論された。

5) 自然科学研究機構動物実験規程の改正

施行日を2015(平成27)年10月1日として自然科学研究機構動物実験規程が改正され、同時に自然科学研

究機構動物実験委員会等規程が新たに制定された。岡崎3機関動物実験委員会はこれまでと委員構成の変更は行わないものの、名称を自然科学研究機構動物実験委員会と改め、国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所、新分野創成センター、アストロバイオロジーセンターで行われる動物実験を管理する委員会となった。これにより、動物実験委員会の決定と担当責任所長の承認に基づき、迅速に議案の処理ができるようになった。委員の任期は2016(平成28)年3月31日までとした。自然科学研究機構動物実験委員会申し合わせの改正も行い、自然科学研究機構全体での動物実験の実施に対応できるようにした。また、動物実験センターおよび動物実験コーディネータ室の位置づけを再検討する必要があると思われ、議論を重ねていくことを話し合った。

6) サル委員会の位置付け

生理学研究所は、NBRP (National Bio Resource Project) におけるニホンザルの中心的施設であり、サル(マカクザルおよびマーモセット)を実験に用いる研究室が複数あることから、その実験内容を詳細に把握する必要があり、動物実験委員会を生理学研究所サル委員会の上位機関として位置付けるようにした。

7) 様式の変更

自然科学研究機構動物実験規程の改正に伴い、ワーキンググループを組織して様式の変更を行った。この変更は、動物実験計画の審議の迅速化とより正確な内容把握のために資すると考えられ、新しい様式は、2016(平成28)年度動物実験計画書の提出から適用されることになった。

17.2 動物実験コーディネータ室

「動物実験コーディネータ室」では、岡崎3機関における動物実験の管理・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（2010年度8回：受講者数135名、2011年度7回：受講者数194名、2012年度11回：受講者数202名、2013年度8回：受講者数110名、2014年度7回：受講者数148名、2015年度6回：受講者数188名「12月末現在」）。

17.3 動物実験等に関する 2014(平成 26) 年度の自己点検・評価について

「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 19 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」を制定施行して適正な動物実験の遂行に努めている。環境省所管の「動物愛護管理法」及び「実験動物の飼養保管等基準」が改正され 2014 年 9 月より施行されたが、動物実験や実験動物に関しては大きな改正がなかった。

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 26 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、26 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(27 年度 10 月から自然科学研究機構動物実験委員会)として、機構ホームページ上に公開した。^{*7}

17.4 本年度の問題点と対応について

1) 動物実験規程及び動物実験委員会規程の改正に伴う事項について

2) 実験動物管理者及び飼養者への教育訓練について
などであり、前年度取り上げられた事項も含まれている。

1) については、平成 27 年 10 月に改正されたが、岡崎 3 機関以外において動物実験を開始したいとの要望に対する対応(計画書の審査をはじめ飼養保管施設や動物実験室のチェック、実験動物の注文と確認等)をどうするか? 動物実験に係わる様式類の見直しが直近の問題である。また、岡崎 3 機関の共同利用施設である動物実験センターの位置づけや動物実験委員会規程が岡崎 3 機関から機構へとなったことから、動物実験コーディネータ室も委員会同様に岡崎 3 機関外の諸問題にも対応する必要性が生じている。動物実験コーディネータ室の実際上の役割・機能をどうするかなどの問題点がある。

2) については、改正飼養保管基準や日本学術会議か

ら出されているガイドライン等により、「実験動物管理者、実験実施者及び飼養者の別に応じて必要な教育訓練が確保されるよう努めること。」となっており、飼養保管基準を主とした実験動物管理者及び飼養者への教育訓練も強化する必要がある。

17.5 動物実験センター

[研究支援]

(1) 実験動物の特にマウス・ラットにおける微生物学的品質管理

明大寺及び山手地区で飼育される実験動物の適正な微生物学的品質管理を目的として、前年度と同様に、搬入時には全ての動物の検疫を、搬入後の飼育中の動物については定期的な微生物モニタリングを実施した。その結果、山手地区 SPF2 飼育室において *Pasteurella pneumotropica* が検出されたので、本菌に対する防除対策を実施した。以下に、本菌汚染の経緯と防除対策の概略を示した。その他に、小型サル類実験動物(マーモセット)の飼育環境の整備、微生物モニタリング自家検査業務の強化などを進めた。

1) マウスでの *Pasteurella pneumotropica* 汚染

① 経緯

2015 年 8 月 7 日に行った微生物モニタリングで、山手地区 SPF2 飼育室において、1/2 匹のマウスが *Pasteurella pneumotropica* 陽性と診断された。

② 防除対策

a. 汚染状況把握

SPF2 飼育室の利用部門はマウス一時保管室 2 にも利用していたことから、両室のマウス 15 匹の追加モニタリング検査を実施した。その結果、SPF2 飼育室のマウス 4 匹のみが陽性と診断された。

b. 汚染経路と飼育環境点検

SPF2 飼育室に関する空調設備、給排水設備、床敷等の飼育環境、及びモニタリングマウスを検査に供する際に関する輸送箱、輸送用飲水等、その他ソフト面も含めてチェックしたが、いずれからも問題点は見出せなかった。

c. 抗菌剤投与

SPF2 飼育室の利用部門のみマウス交配および搬出入の制限を行うと同時に、SPF2 飼育室のすべてのマウスに抗菌剤エンロフロキサシンの飲水投与を行った。

^{*7} <http://www.nins.jp/information/animal.php>

d. 除去成功

抗菌剤投与終了1ヶ月後の追加検査及び2015年11月の定期モニタリングの結果、すべて陰性であることが確認されたことから、本菌汚染は終息したと結論した。しかし、本菌の汚染源及び侵入経路は特定できなかった。

2) サル類の受入基準と検疫体制

奄美大島で繁殖・育成されているNBRのニホンザルは、京都大学霊長類研究所を経由した後当センターに搬入されることとなったため、当センターでのサル類の検疫体制と受け入れ基準を見直した。また、実験者及び飼育者はBCGワクチン接種歴、ツベルクリン検査結果または胸部レントゲン検査結果、麻疹罹患歴、麻疹予防接種歴、麻疹抗体価を実験動物管理者に自己申告することになった。

マーモセットのあらたな飼育管理室として、ネコの飼養保管室を改修し環境整備を行い、飼育管理作業のための専任の技術支援員を配置した。

3) サル類の定期的健康診断

全てのニホンザルを対象として、定期的健康診断、すなわち血液学的検査、血清生化学的検査、糞便検査（寄生虫、原虫）、麻疹抗体検査およびイベルメクチン予防投与を行った。定期的健康診断は今後も継続して進めることとした。

4) マウス検疫業務の強化

これまでは、マウス導入時の書類審査で導入基準に適合した場合は、直接飼養保管室に導入していた。本年度は、これらの検疫業務の強化を目的にして、導入基準に適合した場合でも隔離飼育し、糞便によるMHV検査を行った上で導入することとした。まず初めに、明大寺地区検疫室、クリーンアップ室では安全キャビネットを導入、山手地区検疫室では安全キャビネットと個別換気システムを導入するなどして飼育環境整備を行った上で、センターでMHVの糞便によるPCR自家検査実施した。

(2) 空調設備等の保守管理

1) 明大寺地区の主な工事修理

① 動物棟I（本館）の空調機は真夏及び真冬の時期に、経年劣化が原因となって、自動運転では安定した運転ができないため、バイパスを開けたり、温水槽に蒸気を直接入れたることにより、強制的に手動運転を行っている。今後、冷温水配管も含め空

調機の更新を検討する必要がある。

② 動物棟II（新館）の空調機は、冷水または温水運転しか出来ず中間期は外気に左右されるため、制御運転や切り替え時期の判断が難しい。また、冷温水の切り替えには業者が手動で機器の操作をおこなうが、制御装置側でも夏季・冬季の切り替えが必要となるなど、人的ミスの要因となっている。機器の異常だけでなく温湿度についても24時間の監視・警報の通報体制が必要であり、大きく変更するのは改修工事の時に、考えていく必要がある。

③ 動物棟I（本館）温水2次ポンプの4台中2台が、昇圧不足となっており、厳寒期に能力不足となる可能性があるため、交換作業を行った。

④ 動物棟I（本館）118室天井温水配管のめくら栓より水漏れ、補修作業を行った。

⑤ 台風や暴風雨時に動物棟II（新館）333室壁亀裂から雨水侵入があった。外壁の亀裂からの侵入と考えられ、大規模な補修が必要となる。

⑥ 動物棟II（新館）の1、2階の空調ダンパーが落ち、火災報知器が鳴動する誤報があった。

⑦ 明大寺ケージウォッシャーの温水温度が上がらず、洗浄・消毒効果が落ちている。蒸気配管のつまりが考えられ、更新が必要である。

⑧ 空調設備等を監視制御する中央監視装置のPCが故障したため、応急処置を施すと共にPCの更新作業を行った。故障したPCと同様に、温湿度等のセンサーや空調ダンパーなどが経年劣化のため誤動作をすることも多く、更新が必要である。

2) 山手地区の主な工事修理

① 1号館設備室の空調用熱交換器の蒸気配管漏れの修理作業を行った。

② オートクレーブ2号機モーターバルブの交換とオートクレーブ3号機のフレキシブル給水配管に穴があき、漏水修理を行った。山手地区で飼育動物が増加したことに伴い、一時的に滅菌機能が十分回らなくなる状態になった。汚染事故が起こった場合、感染拡大を防ぐため使用済み器材を滅菌処理する必要があるが、現状の滅菌器では日常交換用飼育器材のみで限界であるため、増設が必要である。

[教育訓練]

動物実験センター利用者へのサービスを充実させるため、今年度は以下の二つの教育訓練を実施した。

1) 山手地区利用者講習会：例年通り毎月1回の割合で開催した。受講者は合計19名であった。

2) マウスの取り扱い実技講習会：マウスの性別判定、個体識別、保定方法、投与、採血、解剖等の実技講習会について、今年度よりあらたに年2回開催した。受講者は合計7名であった。

[飼育管理方法等に関する研究]

飼育管理方法等に関する研究は以下のごとくである。これらの研究成果に対して、窪田美津子技術職員と神谷絵美技術職員は、それぞれ「マウスの取り扱い実技講習会」と「微生物モニタリング研修と自家検査準備」について、「安全で信頼できる動物実験の基盤形成における新しい取り組み」の特別賞を共同受賞した。

1) 利用者管理システムの構築

動物実験センターの運営を円滑に行っていくためには、利用者や職員の様々な個別情報を管理していく必要があることから、施設運営に関わる講習会案内や定期微生物モニタリング案内などをはじめ、各種点検や工事連絡など様々な業務で個々に必要な情報の共有化を進めている。明大寺地区のICカード導入に伴い、各種講習会の受講履歴、利用動物種、利用者メーリングリスト(ML)、センターMLなどこれらの大量な情報を簡便に一元管理ができるために、利用者管理システムの構築について検討を行った。

2) マウス凍結精子体外受精の技術習得および事例報告
近年、凍結受精卵以外に凍結精子による系統導入の相談が増えてきており、動物実験センターでも技術の導入を行った。そこで、マウス凍結精子体外受精の技術習得および事例報告に関して、FERTIUP精子凍結保存液を使用する場合と、使用しない場合の凍結精子の体外受精方法は異なる方法が推奨されており、比較検討を行った。

3) マウス取り扱い実技講習会

動物実験精度の向上や動物福祉への配慮、動物実験センター利用者へのサービスを充実させるため、岡崎三機関の教職員、研究員、支援員、総研大大学院生など動物実験初心者およびマウスの取り扱いに不慣れな方を対象として、マウスの取り扱い実技講習会を企画し、合計2回開催した。

4) 微生物モニタリング研修と自家検査準備

動物実験センターで3ヶ月に一度、実験動物中央研究所ICLASモニタリングセンターに検査依頼を行っていることについて、微生物汚染事故発生時に早急に調べることを目的として、技術職員1名(神谷)はICLASモニタリングセンターに長期間研修に微生物検査全般の手技(採材、鏡検、培養、抗体

検査、PCR検査など)を習得した。今後の自家検査に向けて検査室の整備と検査器材の準備について検討を進めた。

[社会貢献]

1) 研究所外での役員等

日本実験動物学会、ICLASモニタリングセンター運営検討委員会、NPO動物実験関係者連絡協議会、日本実験動物協会、国立大学法人動物実験施設協議会、全国医学部長病院長会議、日本実験動物技術者協会、日本大学動物実験委員会等の実験動物と動物実験に関係した種々の組織において、理事長、理事、委員等の役割を担って活動した。また、熊本大学、首都大学東京、中国・広東省医学実験動物中心、中国・中国医科大学において、名誉教授、客員教授として活動した。

2) 行政

文部科学省、厚生労働省、農林水産省、環境省、内閣府等との間で情報交換を行った。

17.6 2016年度以降の課題

再現性の高い正確な動物実験成績を得ることを目的として、今年度及びこれまでに蓄積された種々の感染症対策に関する実績を踏まえて、マウス・ラット・サル類を中心とした各種実験動物の特に微生物モニタリングとコントロールの方法を適宜見直した。この目的の実現に向けてのさらなる具体的な対応策の一つとして、ICLASモニタリングセンターにおいて約1か月間の研修を行い、微生物学的品質管理に関する技術と知識の習熟に努めた。今後は、当センターにおいて微生物モニタリングについて自家検査できるように、体制の再構築及び関連する機器等の整備を図ることが課題である。

さらに、微生物学的品質管理を含めた管理運営を適切に推進していくためには、施設や設備等のハード面の近代化は重要であり、特に老朽化した明大寺の建物の改修・改築工事は可及的速やかに実現しなければならない。これにより、マウス・ラットをSPFで維持することが可能となり、各部門での実験動物を用いた研究のみならず研究所の使命の一つである共同研究を強力に推進していくことも可能となる。このことは、センターを初めとして生理学研究所そして自然科学研究機構の研究力強化を推進していくことにもつながる。これを実現するためには、センター教職員のみならず、

生理研と機構全体の多くの関係者の尽力により、概算要求などの予算を獲得し、改修・改築工事を実現することが大きな課題である。

動物実験センター(明大寺)の改修・改築には、施設整備の予算と設備・事業の予算の両方の予算を獲得する必要がある。動物実験センター改修・改築の施設整備予算要求の順位は、岡崎3機関の中での基生研の継続事業について第2位であり、自然科学研究機構内でも高位に位置している。早ければ2017(平成29)年度予算で認められる可能性がある。一方、設備・事業経

費は総額10億円程度が必要であり、生理研が概算要求で努力していかなくてはならないが、機構本部の協力も不可欠である。

研究所の外部での活動をさらに展開することも極めて重要な課題である。研究所の外部での活動は、我が国の実験動物領域の最新情報の入手を可能とし、これによりセンターの管理運営の充実に貢献し、同時に生理学研究所の研究力強化にも大きく寄与し、さらには我が国全体の実験動物領域を向上することにもつながり重要な意義をもつ。

18 知的財産

18.1 知的財産とは？

近年の特許申請数の増加には目をみはるものがある。それと同時に、特許に関する訴訟も急速に増えてきた。大学や研究所においても、工学系学部は以前より特許申請が大きくなウエイトを占めていたが、最近では生物系学部においても同様の傾向が顕著となってきている。

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。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。

18.2 自然科学研究機構知的財産委員会

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。

18.3 生理学研究所での状況

2015年1月から12月までの特許申請状況は、第Ⅵ部の別表(p. 199)の通りである。申請は年々増加しており、知的財産委員会の役割は次第に増している。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。このよう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。

18.4 技術課データベース

特許に該当するものではないが、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、2012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。

18.5 課題

生理研では、COI STREAM 事業(p. 78)で、研究所としてNTTデータ経営研究所やマツダなどの企業と共同研究を行っている。当然のことながら、企業との共同研究の成果は、秘密とされて公表されることは少ない。基本的なことながら(やや青臭い議論であるが)、ほとんどの経費が税金由来の資金で運営されている大学共同利用機関が、特定の私企業のためにどのようにリソースを提供すべきか、という課題であり、今後、論点の整理と対応策を考えていく必要がある。

19 生理科学実験技術トレーニングコース

コース実習：8月3日(月)～8月7日(金)

19.1 概要

26回目になる生理科学実験技術トレーニングコースは、8月3日(月)より8月7日(金)までの5日間、生理学研究所の明大寺、山手両キャンパスで開催された(担当：南部篤教授)。生理学研究所は、分子・細胞から個体行動レベルまでの各階層を縦断する研究を行い、大型共同利用機器を保有している。これらの利点を生かして神経科学・生理科学に関する多彩な技術の普及や、それらを使った研究レベルの向上が、このコースの目的である。今年度は161名の応募があり、119名が採択され、下記のコースを受講した。受講者の6割程が大学院生で、他は学部学生や、大学や企業の研究者であった。開催にあたっては、日本生理学会から援助をいただいた。実習指導には生理研職員を中心として、他大学からの講師の先生も含めて、80人程の研究者があたった。

プログラム

第26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 2015年8月3日(月)～2015年8月7日(金)

講演：8月3日(月)13:35～

「質感認知の神経機構を探る」

小松英彦(感覚認知情報研究部門)

「筋肉のストレス適応と不適応の分子制御」

西田基宏(心循環シグナル研究部門)

「総合研究大学院大学の紹介と説明会の案内」 及び

「生理学研究所の紹介」

南部篤(生体システム研究部門)

「動物実験教育訓練：—生理学研究と動物実験—」

佐藤浩(動物実験コーディネータ室)

交流会：8月5日(水)18:00～(立食形式の懇親会で、各部門がポスターを使って研究内容の紹介を行った。)

1. 海馬神経初代培養法とその解析手法—生化学および細胞生物学的手法—
 2. 目的タンパク質に修飾されている糖鎖の精製および解析
 3. ジーンターゲットマウス作製の基礎から応用へ
 4. 2光子顕微鏡による細胞内分子活性化のFRETイメージング
 5. 連続ブロック表面SEMによる細胞の三次元形態解析
 6. 2光子励起顕微鏡による生体内微細構造・細胞活動イメージング
 7. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
 8. パッチクランプ法
 9. スライスパッチクランプ法
 10. In vivo およびスライスブラインドパッチクランプ法
 11. 神経性代謝調節研究法入門
 12. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析
 13. 行動下動物での実験・データ解析の基礎
 14. 慢性動物実験法入門
 15. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎
 16. ヒト脳機能マッピングにおけるデータ解析入門
 17. 高次心循環機能評価法
 18. 免疫電子顕微鏡法
 19. ウイルスベクターの作製とその応用
 - 20-1. 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)
 - 20-2. 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)
- 各コースの具体的内容については、生理学研究所のホームページをご覧ください。*8

*8 <http://www.nips.ac.jp/training/2015/index.html>

*9 <http://www.nips.ac.jp/training/2015/questionnaire/TC2015Q.pdf>

19.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時に、例年参加者にアンケート調査を行っている。主な質問項目に対する回答結果を第Ⅵ部 p.203–205 に掲載した。参加者の具体的コメントは、生理学研究所のホームページをご覧ください。^{*9}

参加動機は、「研究レベルを向上させたい」、「新たな分野を研究したい」、といったものが多く、実習内容に関する満足度も高いようで、「満足した」という回答がほぼ 100 % を占めていた。また、トレーニングコースをきっかけとして、参加者どうしや生理研スタッフとの交流も深まったようである。

今年度は、交流会の主な食事を弁当形式にし、参加者全員が平等に食べられるようにした。そのため会話、

討論の時間が増え、好評であった。また、要望が強かった、各コースの内容（日程）の通知については、一部ではあるがホームページ掲載するようにした。

19.3 今後の課題

生命科学、とくに生理科学・神経科学にとって実験技術は重要、不可欠なものである。それらは単にマニュアルに記載されれば済むのではなく、研究者から研究者へと生きた技術・知識として伝えられる必要がある。しかし、近年、大学などで生理学教室の規模が縮小し、実験技術が次の世代に伝えられることなく、失われていく傾向がある。生理研の本トレーニングコースは、最新の実験技術を広めるばかりでなく、過去の偉人たちの考案した実験技術を、若い世代に伝えていくという役割も担っていると思う。

20 広報活動・社会との連携

20.1 概要

生理学研究所のような大学共同利用機関法人において、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機関の責務である。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。広報活動の重要性が評価され、2014年4月の組織改組に伴い、広報展開推進室は研究力強化戦略室の1部門として活動することになった。室長は鍋倉淳一副所長が兼任し、坂本貴和子特任助教が中心となって活動を行い、柿木隆介学術情報発信担当主幹が指導を行っている。

ここ十年近く、広報は一般市民・学生・児童を主要なターゲットとして行われてきた。生理学研究所の名前は研究者コミュニティにはある程度知られているが、共同利用・共同研究の制度の内容についてはあまり知られていない。新しい共同研究者層を開拓するために、研究者を広報のターゲットの一つとすることを検討し、研究者・大学院入学希望者を考慮したパンフレット作り、学会でのブース展示などをはじめている。また来年度は生理研研究会を岡崎以外でも開催する準備をしている。

20.2 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。

1. プロモーションビデオ製作

2014年に生理学研究所のプロモーションビデオを製作した。約15分の研究所紹介ビデオは日本語版と英語版を製作し、さらに各研究室、研究センターの紹介ビデオを作成した。大変好評であり、各種行事やブース展示などで積極的に使用されている。YouTubeにもアップし、生理学研究所のプロモーションビデオは1,300回近い再生回数を得ている。また、各研究室の紹介ビデオも800回以上の再生回数を得ているものもあり、生理学研究所の研究内容の紹介に非常に有用なツールとなっている。

2015年には、岡崎市のケーブルテレビ「mics」によって、生理学研究所の紹介番組が製作され、岡崎市民の

皆さんに、生理学研究所に対してより親しみを持っていただくことに有用であった。

2. 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。2015年度のアクセス数は3,251万件に達する見込みである(図10参照)。

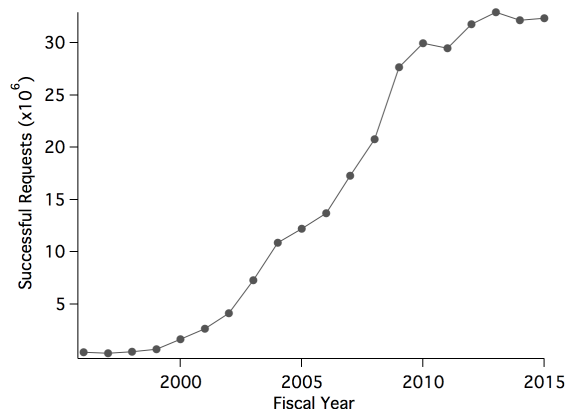


図11 年度別ウェブアクセス数 (Successful requests)。2015年度値は、12月までの値からの予測値。

3. 施設見学の受け入れ

大学共同利用機関として10回以上行われた。第VI部 p./ 206 参照。

4. 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を報告している。

5. 年報・要覧・パンフレット作成

年報・要覧と新しいパンフレットの作成を行った。

6. 文部科学省「土曜日教育ボランティア応援団」に参加

文部科学省では、全ての子供たちの土曜日の豊かな教育環境の実現に向け、学校教育法施行規則を改正し、土曜授業を行うことが可能であることを明確化した(2013年11月)。生理学研究所はこの試みに賛同し、2015年度

より「土曜日教育ボランティア応援団」として、全国の小・中・高校生に向け、生理学の面白さを伝えるため、出前授業を行っている。

7. 所内向けとして「せいりけんニュースオンライン版(毎週)」と「NIPS かわらばん(月刊)」を発行

8. 機構関係者への定期的情報提供

9. 自然科学研究機構シンポジウム対応

自然科学研究機構は毎年3月および9月に機構シンポジウムを開催している。今年度は9月22日に名古屋大学豊田講堂で、3月13日に東京一ツ橋の学術総合センターで開催された。両シンポジウムにおいてブース展示を行い、多くの参加者を得た。特に、「錯視」の紹介とその意味の解説、たくさんの脳の図を見せて、その動物を当てさせるクイズ、「逆さメガネ」をかけてもらったの図の作成実験などが好評であった。

10. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2015年度は、11月29日に大学共同利用機関全体のシンポジウムが東京・秋葉原にて行われ、生理学研究所もブース展示を行った。今回のシンポジウムは従来の講演会型から大きく変更され、ショートトークと展示を並行して行う形で行われた。開催場所が秋葉原であったこともあり、若い年代に呼びかけることに成功したと思われる。

11. 学会展示ブースへの出展

生理研の共同利用・共同研究の理解を深めてもらうために、関係学会でブース展示を行った。

- ・ 第36回日本肥満学会・The 8th Asia-Oceania Conference on Obesity・The 46th NIPS International Symposium (名古屋国際会議場) 10月2日～4日
- ・ 第89回日本薬理学会年会(パシフィコ横浜) 3月9日～11日

今後も年間2～3件程度の学会ブース展示を行う予定である。

12. 岡崎市スーパーサイエンススクール事業への協力

岡崎市は、2013年度より、市内の小学校3校、中学校3校をスーパーサイエンススクール推進校として、自然科学研究機構、岡崎高等学校(文部科学省スーパーサイエンスハイスクール事業指定校)、岡崎北高等学校(コスモサイエンスコース設置校)、岡崎工業高等学校との連携、地元企業などの地域科学資産を活用した理科教育(授業や行事など)を実践している。理科作品展において、市内学術機関のブースなどを設けて、市

内の小中学生が、最先端科学や日常に潜む科学に触れる機会を持つように努力している。生理学研究所も積極的に協力している。

13. 科学技術振興機構「スーパーサイエンスハイスクール:SSH」への協力

SSHは、全国の高等学校などを対象に、先進的な理数教育を実施するとともに、大学との共同研究や、国際性を育むための取り組みである。生理学研究所は、SSH指定校である岡崎高校と刈谷高校の理科部の学生さんと共に、年に一度岡崎げんき館にて市民講座を開催している。他にもSSH指定校による施設見学の受け入れや出前授業の他、「科学三昧 in あいち」へ岡崎三研究所(基礎生物学研究所・生理学研究所・分子科学研究所)合同で参画し、学生へのプレゼン指導などを行っている。

14. 3機関広報誌OKAZAKI編集

2008年より、岡崎高校・岡崎北高校を中心とした近隣の高校への教育アウトリーチを全面に押し出した編集方針に変更し、20,000部を配布している。

15. 岡崎医師会、歯科医師会、岡崎南ロータリークラブ等との連携

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。岡崎南ロータリークラブとの連携も行った。

16. メディア対応(新聞・TVなどの取材、記者会見など)

実績については資料(第VI部、新聞報道)p.207参照。多くの研究成果プレスリリースを行ってきた。

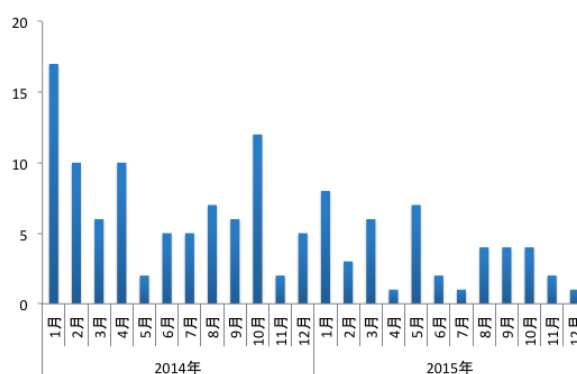


図12 2014年と2015年の新聞報道の月別件数。
2014年は月平均7件、2015年は月平均3.5件。

17. 自然科学研究機構「広報委員会」への参加

18. 岡崎3機関アウトリーチ活動連絡委員会への参加

分子科学研究所・基礎生物学研究所とともに、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。

19. 広報展示室の整備と見学受け入れ

生理学研究所耐震工事終了後、2014年4月から新しい広報展示室を整備し公開している。生理学研究所の紹介と最新研究のポスターに加え、錯視パネルを多く作成し、一般の見学者から大変好評であった。

20. 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。

21. 文部科学省への情報資料提供

新聞記事等をはじめ、生理学研究所の情報資料提供を行った。

22. 出前授業

県内高校への講演は2回、岡崎市近郊の小中学校への出前授業は6回行われた。第VI部 p./ 207 参照。

23. 教育機材 マッスルセンサーの開発と販売

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、「マッスルセンサー」を商標登録した。2014年度までには、累計250台超が販売され、全国の教育現場で活用されている。また、全国科学館連携協議会を通じて科学館などでの実験機材としても利用されている。現在、マッスルセンサー管理は技術課が行っている。

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) を中心とした「あいち科学技術教育推進協議会」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 (2015年12月25日)。愛知県下の高校生や高校理科教員に対しての科学情報の提供を行った。

25. せいりけん公式キャラクター「のう君」

2014年5月1日に誕生した「のう君」は、生理学研究所の職員には既におなじみのものとなり、各種冊子やイベントで使用され、知名度が急速に上がっている。

21 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

21.1 概要

脳科学領域における基礎から臨床研究に至る幅広い研究者層を対象として、日米2国間の研究協力と交流を推進することを目的として2000年度より行われている。日米科学技術協力協定（日米政府間協定）に基づき推進されている。脳一般に関する研究（[1] 細胞・分子、[2] 発達・可塑性・修復、[3] 行動・システム・認知、[4] 疾病の神経生物学）と定めて（1）特に若手研究者を対象とした共同研究者派遣、（2）著名研究者グループ間のグループ共同研究、（3）新規の研究領域を開拓するための情報交換セミナー、の3つの項目を継続して実施してきた。

相手国機関

国立保健研究所（NIH）傘下の国立神経疾患脳卒中研究所（NINDS）を含めて、脳科学に関係するNIH傘下の10研究所が参加している。日本国内においては、大学共同利用機関である生理学研究所が取りまとめを行っており、生理学研究所とNINDSの間で取り交わされた覚書により密接に連携を取って事業を進めている。

協力規模

日本側から毎年3名程度の若手研究者派遣、グループ共同研究を毎年6件程度、情報交換セミナーを毎年1～2件開催している。2000年度から2014年度までに計157件の研究申請が認められた。予算規模は年間予算1,300万円前後であり、研究者の旅費・会議費が主たる使途である。事務経費は生理学研究所で負担している。2014年までに92編の原著論文が刊行された。

協力によるメリット

研究者派遣により若手研究者がアメリカ側の研究に参加することが新しい考え方・技術を学ぶよい機会になり、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、様々な研究交流のきっかけとなった。米国側での本事業の申請は、NIH研究費取得者に限られているが、脳研究分野の著名な研究者は、殆どNIHより研究費を得ている。さらに、米国側事業担当である脳科学研究費配分の現場を

担当するNIHプログラム・オフィサーたちと15年に渡って培ってきた“太いパイプ”を有していることは、日本の脳科学研究を一層発展させるための、本事業の強みである。

21.2 本年度の経緯

日米科学技術協力事業「脳研究」分野の覚書は日米政府間協定が満了する2014年7月に10年間延長された。これを受けてNINDSが米国側の事業担当を継続する形で3年間の予算獲得を果たした。一方、日米双方の事業担当機関の緊密な連携により、2014年7月7日に東京で開催された日米科学技術協力合同委員会において、日本全体の脳科学に関する取組における本事業の意義を説明した。さらに2015年10月21日に日米合同委員会を米国にて開催し、将来展望について討論した。

21.3 成果公開

助成受領研究者の成果報告書は、英語版日本語版共にWEBにて公開している。^{*10} なお、研究計画委員会（2014.12.15開催）ならびに幹事会（2015.01.30開催）における討議と検討を踏まえて、前年度までの本事業の成果の一部を公開するために、神経科学研究者の集う国内最大学会であるNeuroscience2015（第38回日本神経科学大会、^{*11}）内で小規模シンポジウムを開催した。

開催内容

カテゴリ：ランチタイム ミニシンポジウム（第38回日本神経科学大会内）

タイトル：Introduction of Japan-U.S. Brain Research Cooperative Program (BRCP)

（日米脳：日米科学技術協力事業「脳研究」分野の紹介）

日時：2015.7.30（木）12:00～13:00

場所：神戸国際会議場 4F 401+402

使用言語：英語

^{*10} <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

^{*11} www.neuroscience2015.jnss.org/

講演者1: 夏目敦至 先生 (名古屋大学医学系研究科 脳神経外科 准教授)

2013-2015 年度 グループ共同研究事業 Senior investigator, Naoko Takebe. Investigational Drug Branch, Cancer Evaluation Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, NIH と共に)

「次世代シークエンサーによる悪性脳腫瘍幹細胞に対する Sonic Hedgehog 阻害剤の効果予測バイオマーカー探索」

Exploration of biomarkers to predict anti-glioma stem cells effect by a Sonic hedgehog inhibitor
Atsushi NATSUME (Associate Professor, Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine)

講演者2: 船曳 和雄 先生 (大阪バイオサイエンス研究所・システムズ生物学 研究副部長)

2011-2013 年度 グループ共同研究事業 Associate professor Jose Luis Pena. Albert Einstein College of Medicine と共に)

「顕微内視鏡を用いたメンフクロウ聴覚空間マップの解析」

A micro-endoscope system for in vivo imaging of populations of neurons in the avian auditory mid-brain.

Kazuo Funabiki (Vice Head, Affiliation Systems Biology, Osaka Bioscience Institute)

神経科学研究者コミュニティに対して、助成を受けた研究者自身にその研究内容を発表いただくことにより、本事業の成果をアピールすることができた。特

に、日米脳助成により研究の大きな展開がみられたことが報告され、本事業の神経科学学会員へのアピールは十分行われたと思量する。

21.4 将来展望

日本の脳科学研究の発展のため本事業の必要性は高まっている。脳科学が近年大きく発展する一方この領域において極めて高い学問水準を有する米国へ留学する研究者が減り、国際的な研究の動向の変化に必ずしも迅速に対応できていないことがしばしば起きている。このような状況を克服するために、若手の共同研究者派遣、グループ間の交流強化、最新の情報を共有するためのセミナーは大変有用である。実績ある本事業の枠組みを利用した交流支援規模の拡大により、次世代を担う基礎科学研究者の育成を進めると共に、日本の基礎科学の競争力を高めることが期待される。基礎脳科学研究の成果は、認知症克服、卒中後リハビリテーションや発達障害の解明等、複雑化・高齢化社会の安心安寧に大きく資するものであり、極めて有効な投資である。米国側には、同様の脳研究に関する二国間協定の申し込みが他国より多く寄せられてきたが、従来このような二国間協定は日米だけであった。しかし最近、米国はインド・中国と脳研究に関する二国間協定を結び協力事業を開始している。一方、日米の協力事業は、毎年の事業費の削減により、規模は縮小して来ている。わが国の脳研究の発展のために不可欠な本事業の予算規模拡大が求められる。具体的には、予算規模を 3,000 万円程度に拡張し、若手研究者を対象とした共同研究者派遣の適用を常勤研究者から大学院生に拡大することが、時宜にかなった方策と考えられる。

| 年度 | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 計 |
|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 共同研究者派遣 | 4 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 41 |
| グループ共同研究 情報交換セミナー | 6 | 8 | 12 | 8 | 9 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 103 |
| 計 | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8 | 9 | 9 | 6 | 5 | 162 |
| 分子・細胞 | 6 | 1 | 7 | 5 | 6 | 2 | 2 | 3 | 4 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 53 |
| 発達・修復・可塑性 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 20 |
| 行動・システム・認知 | 2 | 10 | 7 | 6 | 5 | 3 | 5 | 5 | 4 | 2 | 3 | 3 | 3 | 5 | 2 | 1 | 66 |
| 疾病 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 23 |
| 計 | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8 | 9 | 9 | 6 | 5 | 162 |

表1 日米科学技術協力事業「脳研究」分野における日本側の研究申請数

22 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

マカク属の中でニホンザルは比較的手先が器用でヒトに慣れやすいため、様々なタスクをこなす必要がある高次脳機能研究に欠くことのできないモデル動物として使用されてきた。ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」は病原微生物学的に安全で馴化の進んだ実験用モデル動物として、研究者へ安定した提供を行うことを目的として運営されている。本事業は2002年開始の文部科学省新世紀重点研究創世事業（RR2002）の中のナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）にフィージビリティスタディとして採択され、2003年度より本格的な稼働体制に移行した。発足当初は文部科学省からの委託事業であったが、2009年度から補助金事業となった。これまで自然科学研究機構（生理学研究所）が代表機関、京都大学（霊長類研究所）が分担機関として共同で業務運営をおこなっており、今年度NBRPは14年目（第3期4年目）を迎えた。本事業の2015年度予算として生理学研究所は99,718千円、霊長類研究所は87,822千円が配分されている。

飼育繁殖事業の成果として、2015年12月末の時点で、生理学研究所（外部委託施設）と霊長類研究所、それぞれに361頭と384頭を飼養するに至っている。ニホンザル提供事業に関しては、16件53頭の応募があった。7月に30頭、11月に30頭、2月に19頭が出荷された。これらの内、33頭が今年度申請に対して提供された。提供個体について、ユーザーからの希望として年齢、性別、形態、および指定された微生物学的検査を実施し、最大限応えることができたと考えている。また前年度に引き続き組織試料提供もおこなっている。なお、昨年の生理学研究所外部委託施設におけるサルレトロウイルス（SRV）感染症の発生のため、今年度は全頭が霊長類研究所からの提供となった。生理学研究所外部委託施設からの提供は、今後の全頭SRV血液検査の結果にて安全であることが確認された後に再開される予定である。この間、SRV感染対応マニュアルの作成、危機管理を含むマネジメント体制の整備等を通して、再発防止に取り組んできた。

委員会活動においては運営委員会を4回開催し、現状と将来の方向性について審議した。供給検討委員会では、応募書類を審議するとともに申請書類の訂正を

通して申請者のニホンザル実験・飼養環境の改善に貢献した。疾病検討委員会では特にSRV感染症について審議され、今後さらにSRV発生時の判断基準等を検討する予定である。

サル類を用いる実験的研究は、成果が期待される反面、動物実験反対運動の抗議対象になりやすい。しかしながら、医学・生命科学研究の発展には霊長類モデルの使用は必須である。そのため本事業が3Rに基づいた動物実験や適切な動物実験を推進していることを広く理解してもらうために、公開シンポジウム（12月11日開催）や、関連学会におけるポスター展示などの広報活動をおこなっている。また、メールマガジン、パンフレット、ホームページによる情報発信・情報公開にも積極的に努めている。

本事業の将来計画を考えてみると、ニホンザルを用いた研究が独自性と優位性を保ちつつ、更なる発展を遂げるためにも、本邦固有種であるニホンザルの重要性はますます高まると予測される。このような状況下で我々はその責務として実験用ニホンザルの安定した提供を果たさねばならないと考えている。そのために、生理学研究所と霊長類研究所でそれぞれ実施しているリソース事業の集約化を進める方針が策定された。ニホンザル繁殖・飼養・提供機関の一元化により、年間80～90頭を生産して70頭を提供する予定である。一方、撤退を予定しているニホンザル繁殖施設に残された繁殖母群は、終生飼養を条件に導入された個体群である。そのため、これらの繁殖からリタイヤした個体の終生飼養については、その方式や場所、および有効利用等について検討中である。また今後のバイオリソース提供事業で求められることが予想される「高品質なりソースの提供」のために、当事業においてはSRV感染症対策を強化する必要があり、NBRP追加予算によって高感度SRV検出系の作製がスタートしたところである。今後、ニホンザルの健康統御に関わる基礎データの蓄積によって、本邦固有の種であるニホンザルの活用と保護に貢献する。そして、これまで培われてきた日本の霊長類を用いた研究を発展させるために、ニホンザル提供をより安定的で継続性のある事業とし、NBRPニホンザルの推進に努めていきたい。

23 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ)

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、文部科学省では、2008(平成 20) 年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」を開始し、2013(平成 25) 年度までに、課題 A-G が実施された。6 年目の 2013(平成 25) 年度からは、新たに「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」を推進する研究開発プロジェクト、「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」を推進する研究開発プロジェクトが開始された。生理学研究所では現在、「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」に参画している。

- ・ 課題 A ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 (拠点長：川人光男)
- ・ 課題 B ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の研究 (個別研究)
- ・ 課題 C 独創性の高いモデル動物の開発 (拠点長：伊佐正)
- ・ 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 (拠点長：狩野方伸)
- ・ 課題 E 心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子 (拠点長：水澤英洋)
- ・ 課題 F 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究 (拠点長：尾崎紀夫、山脇成人、武田雅俊)
- ・ 課題 G 脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築 (拠点長：貝淵弘三)
- ・ BMI 技術 BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 (拠点長：里宇明元)

- ・ 霊長類モデル 霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備 (拠点長：佐々木えりか)

23.1 BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 (BMI 技術)

[目的]

「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 (BMI 技術)」は慶應義塾大学の里宇明元を拠点長となり、大阪大学の吉峰俊樹教授代表のグループの「BMI を用いた運動・コミュニケーション機能の代替」が 2013(平成 25) 年度 11 月に採択され、生理学研究所の西村幸男准教授のグループが、その分担機関として研究に参加することとなった。

本研究課題では医工連携と基礎臨床連携により、低侵襲・非侵襲 BMI 技術を応用した運動・コミュニケーション機能を代替するための機器・技術・システムを開発し、その技術を用いて動物実験による前臨床試験・臨床試験を行い臨床応用につなげる。更に技術開発の過程で得られるデータの解析により、脳情報処理過程・神経疾患の病態生理を解明し、脳科学の進歩に貢献する。生理学研究所では「BMI による運動・感覚の双方向性機能再建」を担当する。

[進捗状況]

2015(平成 27) 年度は大脳皮質に埋め込まれた多チャンネル脳活動から、複数の筋肉を独立に電気刺激できる DecNES 法を確立した。また、その DecNES 法を用いて、脳梗塞サルの麻痺した手の筋肉を刺激することによって、麻痺した手の随意運動を再建することに成功した。

24 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)

生理学研究所は、2013 年度より革新的イノベーション創出プログラム (Center of Innovation Science and Technology based Radical Innovation and Entrepreneurship Program ; COI STREAM) に、NTT データ経営研究所とともにサテライト拠点として参加している。本プログラムへの参加が契機となり、生理学研究所の学術的成果が産業界に提供されて活用されることが期待される。

24.1 COI STREAM の概要

本プログラムは、現在潜在している将来社会のニーズから導き出されるあるべき社会の姿、暮らしの在り方(“ビジョン”)を設定し、このビジョンを基に 10 年後を見通した革新的な研究開発課題を特定した上で、企業だけでは実現できない革新的なイノベーションを産学連携で実現することを目指したものである。このプログラムは、文部科学省科学技術・学術政策局のプログラムであり、科学技術振興機構 (JST) を通して実施される^{*12}。ビジョンには次の 3 つが設定されている。

- ビジョン 1 : 少子高齢化先進国としての持続性確保
- ビジョン 2 : 豊かな生活環境の構築 (繁栄し、尊敬される国へ)
- ビジョン 3 : 活気ある持続可能な社会の構築

24.2 これまでの経過

生理研・NTT サテライト拠点は、マツダ・広島大学チームが中核である“精神的価値が成長する感性イノベーション拠点 (以下、感性イノベーション拠点)”の一部である。感性イノベーション拠点は、プロジェクトリーダーが農沢隆秀マツダ技監、リサーチリーダーが山脇成人教授 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院、精神科) であり、感性を定量化することにより、従来、勘に頼っていた製品開発をより効率的に行おうとするものである。具体的なターゲットの一つは、ワクワク感のある車づくりである。感性イノベーション拠点には、生理研・NTT サテライト拠点の他に、浜松ホトニクス、静岡大学、浜松医科大学、光産業創成大学院大学

がチームとなった“時空を超えて光を自由に操り豊かな持続的社会を実現する光創起イノベーション研究拠点”がサテライト拠点として参加している。年間予算はサテライト拠点を含めて全体で 5 億円である。

生理学研究所では、感覚の可視化を進めており、伊佐研究室がサリエンシー、小松研究室が質感認知、定藤研究室が共有感をテーマとして研究を進めている。また柿木研究室は顔の表情認知を対象に研究を進めている。

2015 年度は、3 拠点の連携体制が次第に整備され、実質的な共同研究も行われ、成果も上がりつつある。9 月 10~11 日には 3 拠点の研究者が参加する研究会が静岡大学浜松キャンパスで開催され、特に若手を中心とするブレインストーミングが行われた。研究面では、特に生理学研究所とマツダの連携により、いくつかの課題に関して共同研究が進められ、成果が出てきている。またイメージングデバイスの開発を得意とする静岡大学とは生体計測での連携を目指して協議を行っている。

24.3 今後の方針など

2016 年 2 月にはプロジェクトのヒアリングがあり、また 6 月にはサイトビジットが行われる。この評価により、2016 年度以降のフェーズ 2 におけるプロジェクトの実施に関して、ビジョナリーリーダー・ビジョナリーチームより組織体制の改編も含めて指示があるもとの予想される。

生理研としては、きっちりとした基礎的研究を進めることが一番求められていることであり、今後も基礎的研究の成果を企業研究者を含めた幅広い研究者に提供していく方針である。

24.4 問題点

この COI プロジェクトにおいて、共同研究は比較的順調に進展しているが、感性イノベーション拠点全体において、知財の取り扱いに関する体制の整備が遅れている。研究所の研究者にとって知的財産の問題はそれほど大きな問題ではないが、製品化を目指す企業が関係してくると、秘密保持をどのように効果的なも

^{*12} <http://www.jst.go.jp/coi/>

のとするかなどの検討が不可欠である。ただ一方、国の税金で設立されている研究所がある特定の企業のために研究をしてもよいのか、という原則的な疑問もある。運営費交付金の減少を補うために、企業との連携

により外部資金を獲得することが推奨されているが、企業との連携に関する基本的なガイドラインが必要であろう。

25 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)

生理学研究所は、2015年度より、内閣府 革新的研究開発推進プログラム (Impulsing Paradigm Change through Disruptive echnologies Program, ImPACT) の、「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」(山川義徳プログラムマネージャー)に参加している。

25.1 研究開発プログラムの概要

これまで日本は製造業中心のイノベーションから豊かさを実現したが、近年は、いつ起こるともわからない未曾有の災害や人口減少による、先行きの見えない経済状況への不安など、心の豊かさが満たされない状況にある。その中で、企業では心を扱う脳情報の民生応用への期待が高まり、脳科学と事業の真の融合が求められている。このため本プログラムでは、多様な心の有り様を可視化する脳情報のデコーディング技術と自分が望む脳の状態へと整えるフィードバック技術、加えて大規模脳情報蓄積基盤の開発とその国際標準化を進め、2020年迄に共有可能なリソースとして提供することを目指している。これにより、脳の状態の予測アルゴリズムを用いたメンタルヘルスケアサービスや、専門家と自分の脳活動パターンマッチングを用いた暗黙知学習支援サービスを実現する。

25.2 生理学研究所の取り組み

本研究開発プログラムの概要は下図のとおりである。「脳ビッグデータ」、「携帯型BMI」、「脳ロボティクス」

の開発を目標とし、その実現のために、「情報」、「教育」、「健康」の3分野において研究を行っている。生理学研究所は、「脳ビッグデータ」の「教育」を担当する「脳エデュケーション」グループに属している。リーダーは、京都大学の原良憲教授で、東京大学の岡ノ矢一夫教授、京都大学の辻本悟史准教授、それに生理学研究所の井本敬二所長が本グループに属している。

生理学研究所は「おもてなし」を脳科学的に解明して、その精神を社会実装する事を目的としている。研究は、柿木隆介教授の研究室が担当している。

2015年の4月より、ほぼ1ヶ月に1度、京都にグループ構成員が集まって、現在の研究状況の報告、研究成果の発表、およびそれに基づく自由討論を行っている。

また、指定研究開発グループが進める研究開発に対して、補完と代替の観点から新たに実施した公募により、13グループの研究開発グループが選ばれた。生理学研究所の乾幸二准教授を代表とし、東海光学との連携によるチームが「汎用型脳計測応用」分野で採択された。

25.3 今後の活動

2015年12月15日にステージゲート審査会が行われ、現在の取り組みが高く評価された。未だ実質的に活動を開始して1年足らずの段階ではあるが、より早期の社会実装を目標として、活動を続けていく予定である。



図 13 ImPACT 山川プロジェクトの研究体制

26 国家課題対応型研究開発推進事業－革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳)

26.1 概要

文部科学省は、2014(平成 26) 年度より新しい国家課題対応型研究開発推進事業として「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」を開始した。近年、アメリカにおいてオバマ大統領が中心となって宣言した“Brain Initiative”計画及び、欧州で EU による flagship project として開始された“Human Brain Project”という、脳の神経回路の全容を解明していくとする大規模プロジェクトが立ち上がってきている。さらに中国をはじめとする各国でも同様な動きが加速している。

本プロジェクトは、これらに対応するものとして、日本においては、欧米が取り上げていないが重要な課題として、日本で独自に遺伝子改変動物の作製に成功した小型霊長類のコモンマーマセットを対象として、神経回路の全容解明とそのための技術開発を 10 年計画で行うこととした。まず、代表機関として、公募の結果、理化学研究所が選定された。その後、その成果をヒトの疾患理解に繋げる臨床研究グループ (3 グループ、当面 5 年) と個別技術開発課題 (17 件、当面 3 年間) が公募の上選定された。

26.2 生理学研究所が参画している研究課題

生理学研究所としては、個別技術課題に、南部教授が「多角的神経回路・構造解析法によるマーマセットの脳機能解析」という課題で、自然科学研究機構新分野創成センターと兼任の郷康広特任准教授が「霊長類脳の構造・機能をささえる分子基盤解明にむけたマーマセット全脳遺伝子発現動態・エピゲノム動態解析」という課題で採択された。

また伊佐教授が臨床研究グループの「脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発」(代表：高橋良輔京都大学教授) に「霊長類モデルを用いた脳血管障害後の運動麻痺・高次脳機能障害の発生機序と機能代償回路の同定、機能回復のトランスレータブル指標の確立」という課題で分担研究者として参画することになった。

また、認知行動発達機構研究部門の吉田正俊助教は、臨床研究グループ疾患研究チーム「大規模脳画像解析とヒト・霊長類を連結するトランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神疾患の病態神経回路解明」(代表笠井清登東大教授) に、分担研究者として参加している。

2015 年の成果として、伊佐グループは、霊長類に発展させる前段階としてのげっ歯類モデルにおいて、ウィルスベクター技術を駆使して、脳血管障害後の麻痺肢強制モデルにおいて大脳皮質運動野から脳幹の赤核にいたる経路の可塑的变化が機能回復の原因になっていることを実証した。また、伊佐、吉田は連携して、マーマセットの視線計測系を構築した。視線は精神疾患の重要なバイオマーカーとして注目されており、吉田のプロジェクトについては 2016 年度に大幅な増額措置がなされる予定である。

また、マーマセット、マカクザルとヒトを MRI イメージングで繋げていく必要性が高まり、2015 年度より心理生理学研究部門の定藤教授らのグループも新たに臨床研究統括チーム「精神・神経疾患患者および健康者の脳画像等データリソース統合にもとづく中核拠点霊長類回路マップと疾患研究チーム患者回路情報の連結」(代表笠井清登東大教授) に、「7TMRI を用いたヒト神経回路解明にむけた画像取得・解析技術の研究」という課題名で開発参加することになった。7 TMRI による高解像度広域脳機能ネットワークの解明のため、従来法より優れる空間解像度、時間解像度をもつ画像収集法を確立し、ヒトの広域脳機能ネットワーク解析に応用しうる安静時 fMRI データ、高解像度解剖情報解析のための高分解能脳構造画像、高解像度機能的 MRI の収集を実施し、適切な解析方法の選択と最適化を実施する。ヒトで確立した手法をマカクサルに対して適用し、ヒトとマカクサルの相同構造を対応付けたデータベースを生成する。これにより、マカクサルとマーマセットの比較へと展開するための技術基盤を確保することを目指す。

また、南部教授らのグループは、マカクサルの慢性実験の方法をマーマセットに応用して、マーマセットから覚醒下で神経活動を記録するとともに、微小電気刺激する方法を確立した。また、その方法を用いて、大

脳皮質の一次運動野、一次体性感覚野、運動前野、補足運動野などを体部位再現まで含めて同定した。さらに、その大脳皮質のマッピングに基づいて、神経標識物質の注入を行った。

さらに、郷特任准教授らのグループは、次世代シーケンサーを用いたマーマセット全脳レベルの網羅的遺伝子発現動態およびエピゲノム動態を解析するために、マーマセットの新生児とアダルト脳を対象とした、マイクロダイセクション法による 40 脳領域（神経核、皮

質各層）からの微量核酸（RNA および DNA）の安定的な回収法の開発、およびそれら核酸を用いた発現解析およびエピゲノム解析用ライブラリーの作製方法の技術開発を行った。

一方、2016 年度の途中で伊佐らの研究室が京都大学大学院医学研究科に異動することになる。異動に伴う研究の遅滞を最小限にとどめるための努力が必要とされる。

27 新学術領域研究

27.1 新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(グリアアセンブリ)^{*13}

新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(代表 池田一裕教授)は採択されてから3年目を迎えた。グリア細胞は従来、神経細胞を取り巻く単なる'にかわ'のような細胞であると認識されてきたが、近年、ニューロンと相互作用することにより脳高次機能を調節する作用が知られてきている。例えば元来、オリゴデンドロサイトは神経軸索を取り巻く単なる鞘と認識されていたが、ニューロンと相互作用することにより髄鞘形成後も神経軸索の伝導速度を調節する作用が知られてきている。そのため、グリア細胞自体の性質、およびニューロン-グリア間の相互作用を理解することは、脳の高次機能を理解する上で極めて重要である。またグリア細胞の異常による精神神経疾患や、その関与が想定されている疾病が多数存在することから、更なるグリア病の理解と効果的な治療法の開発が望まれている。

新学術領域グリアアセンブリでは、「グリアアセンブリによる脳機能制御」、「グリアアセンブリによる脳機能成熟」、「グリア病: グリアアセンブリ破綻による精神、神経疾患」の3班に分かれている。「グリアアセンブリによる脳機能制御」A01班は、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア、3種類のグリア細胞が脳機能に果たす役割を細胞レベル、分子レベルで調べており、「グリアアセンブリによる脳機能成熟」A02班は胎生期から生後にかけて発生のグリア細胞の局在や挙動を調べている。「グリア病: グリアアセンブリ破綻による精神、神経疾患」A03班には、精神疾患、ミクログリア依存的神経障害性疼痛、脱髄性疾患に関して、グリアアセンブリの破綻という視点から解析している。計画班員には日本を代表する著名な研究代表の先生が所属しており、3年目を迎えた今年度までに、既に数多くの秀逸な研究業績を学術雑誌に投稿するに至っている。公募班が加わってメンバーが増え、2年目を迎えた今年度は、班員間の連携が盛んに行われ

るようになった。またグリアアセンブリでは支援班が組織されており、ウイルスベクターの作製や、in situ hybridizationによる遺伝子発現解析、精神神経疾患のゲノム解析などの技術支援を通じて班員間の連携とサポート体制の強化を図っている。

今年度は、一般市民向けの講演として「神経細胞以外にも脳に必須の細胞がある! グリア細胞の多様な機能」というタイトルの市民講座を開催する。「グリアについてのイントロ」「発達段階のグリア」「正常脳のグリア」「病態脳のグリア」4つの項目からなる当該市民講座は、未だ一般の方々には馴染みの薄いグリア細胞の機能と、病態、疾病への関わりを広く世間の皆様に知っていただくために開催する。

また、今年度の活動の特長は、若手の教育支援に力を入れたことである。今年度のグリアアセンブリ夏のワークショップの前日には、若手の会を開催した。ドイツから著名な Kettenmann 教授をお招きして若手に向けた教育口演と、論文投稿のノウハウを解説していただいた。また若手参加者の各人が自分の研究を紹介しつつ、活発に意見交換を行った。グリア研究に対する理解を深めるとともに、グリア研究者間の親睦を大いに深めることができた。

さらに今年度、グリアアセンブリが国際共同研究加速基金(国際活動支援班)に採択され、2015年度から領域終了の2017年度の3年間予算が付いた。ドイツのグリアコンソーシアム(DFG Schwerpunkt - Glial Heterogeneity, SPP 1757)との連携を中心に据えて、若手研究者の交流や日独共同コンソーシアム設立を目指すことが決まり、当該国際グリア研究若手の会を「Young Glia」と命名した。早速、今年度にはドイツから若手の研究者を招待し、双方の連携研究を模索、協議した後に、優秀な共同研究提案には、一件あたり100万円までの資金援助を行う。このような活動を通じて、新学術領域グリアアセンブリから、新進気鋭の若手グリア研究者の輩出を目指している。

^{*13} <http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/>

^{*14} <http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>

27.2 新学術領域「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(温度生物学)^{*14}

細胞生理研究部門教授 富永真琴を代表として新学術領域研究「温度を基軸とした生命現象の統合的理解(略称 温度生物学)」が平成 27 年度に発足した。温度は、分子の存在状態と反応性を規定する最も基本的な物理量であり、生物においては、エネルギー産生、生体分子の生合成、細胞内外の情報伝達などの生命現象すべてにおいて、温度に影響される生化学的反応が必須の役割を果たしている。さらに、温度は、血圧、代謝、生体リズムをはじめとする様々な生理機能に影響を与えることから、生体の恒常性維持においても最も重要な因子の一つである。本新学術領域研究では、細胞膜と細胞内の温度センシング機構が協働して、細胞が温度を感知し機能発現にいたるメカニズムの解明を進めたいと考えている。そして、感知された温度情報が統合され、個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節、行動制御などの生理現象にいたる生体メカニズムも明らかにしたい。加えて、温度分布と温度感知の空間的不均一性と時間的変動の発生機序と生理的役割も明らかにしたい。このように、温度の感知・応答・生体調節・体温制御等、温度に関係する多様な分子や生命現象をこれまでに見えてきた視点から捉える「温度生物学」を確立して、生命機能における温度の新たな普遍的役割を追求したいと考えている。

本新学術領域研究は以下の組織で構成される。

総括班 代表者：富永真琴 「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」

計画研究 A01 代表者：富永真琴「TRP チャネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明」

計画研究 A01 代表者：今本尚子(理研)「細胞質・細胞核の温度センシング機構の解明」

計画研究 A01 代表者：梅田真郷(京都大学)「細胞内温度センシングとエネルギー代謝制御機構の解明」

計画研究 A01 代表者：原田慶恵(京都大学)「細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践」

計画研究 A02 代表者：中村和弘(名古屋大学)「体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構の解明」

計画研究 A02 代表者：土居雅夫(京都大学)「生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時

計機構の役割の解明」

計画研究 A02 代表者：南 雅文(北海道大学)「温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明」

27.3 新学術領域「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(オシロロジー)^{*15}

新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」、略称「オシロロジー」(代表 南部篤教授)が、2015 年度より発足した。オシロロジー oscillology とは、発振 oscillation に学問を表す ology をつけた新語で、発振現象、特に神経における非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以(ヒューマンネイチャー)や神経・精神疾患の病態を理解するとともに、これら疾患の治療へとつなげることを目指す。

ヒトも含め動物の脳には、様々な発振現象や共振現象が見られる。ミクロなレベルではニューロン内のカルシウムイオンや膜電位の振動現象であったり、ネットワークレベルでは活動電位や局所フィールド電位の発振現象であったり、またマクロなレベルでは頭蓋上から観察される脳波などである。周波数も活動電位で見られるように 100 Hz を超えるものから、概日リズムや性周期など日以上に渡るものまでと、非常に広範囲である。生体は、これらの発振現象をうまく制御することにより、正常な機能を果たしていると考えられる。一方、様々な神経・精神疾患の際には、正常な発振現象が破綻し、異常な発振現象、例えば、てんかん発作時の異常脳波や、パーキンソン病の際に大脳基底核で観察される β 帯域の発振・共振現象などが出現する。これらの発振現象は神経ネットワークの異常によって起こり、病態に深く関わっているため、これらの疾患は「ネットワーク病」とも言える。また、発振現象に介入し制御することで病気の治療が可能で、実際、パーキンソン病の際に脳深部刺激療法(DBS)を行うと β 発振が消失し、症状が軽快する。このように、発振現象という視点から、脳の正常な機能や、神経・精神疾患の病態を捉えることは有効な方法であり、新たな治療法開発にもつながると考えられる。

一方、ヒトが人たる所以であるヒューマンネイチャー(人間本性)を理解する上においても、オシロロジーの考え方が役に立つのではないと思われる。例えば、

^{*15} <http://www.nips.ac.jp/oscillology/>

人は常に合理的な判断をするとは限らず、時として非合理的な判断をし、それが社会や経済を動かしたりする。このような非合理さも脳の発振現象や非線形な性質から導き出されるのかもしれない。

以上のような観点から、生体における様々な発振現象を探索することが、本領域の第1の目的である。しかし、闇雲に発振現象を調べていたのでは、本質的なことは見えてこない。非線形数理学、複雑系科学、数理工学的な手法により、様々な生体の発振現象を統一的に理解するモデルを作成し、発振現象の基盤にある生体の性質を明らかにするのが、第2の目的である。さらに、生体の発振現象に介入することにより、生体の機能を制御し、病態を変化させる。それにより発振現象の因果的な意義を明らかにし、さらには治療法の開発を目指すのが第3の目的である。

これら3つの目的に対応してA探索班、B理論班、C介入班が、融合的に連携し、神経細胞、動物モデル、ヒト臨床研究という多様な実験・研究と解析・モデル化を行う。具体的には、A班では、細胞内現象、霊長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録、そしてヒト脳システムの先端的計測といった各班の取り組みから、多次元・多階層における新規発振現象を探索する。B班では、非線形振動・発振を伴う多次元・多階層の神経ネットワークの機能分化と自己組織化の数理モデルを推定・構築する。C班では、動物での遺伝子操作や光遺伝学を用いた発振現象への介入、ヒトでの非侵襲的脳刺激法を用いた動的な神経ネットワークへの人為的制御、神経・精神疾患などのネットワーク病態への治療的介入や、神経再組織化の誘導を研究することにより、介入による発振制御と臨床応用を目指す。総括班は、各班の共同研究がうまく進行するよう調整役を担う。さらに研究課題の公募も行い、人文・社会科学分野も含め、意欲的な若手研究者による研究計画を広く採択する予定である。

このように4班が融合的に取り組むことにより、オシロロジーという新領域を創設するとともに、オシロ

ロジーを理解・駆使できるような人材の育成を目指したい。

27.4 新学術領域研究(研究領域提案型)『学術研究支援基盤形成』先端バイオイメージング支援プラットフォーム^{*16}

2000年度より今年度(2015年度)まで、生命系3分野(がん、ゲノム、脳)には、科研費の特定領域研究/新学術研究の特別枠があった。脳研究の場合、特定領域研究C「脳科学の先端的研究」(先端脳)(2000~2004年度)、特定領域研究「脳機能の統合的研究」(統合脳5領域)(2005~2009)があり、また2010年度からは支援事業に限って新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」(包括脳)が続けられてきた。

これまでの事業の発展形として来年度から開始される「学術研究支援基盤形成」は、がん、ゲノム、脳という研究領域に限られるものではなく、横串的に生命科学全体を支援することが求められている。2015年10月に公募があり、ヒアリング、審査の結果、生理学研究所と基礎生物学研究所が中核となり実施する「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」がプロジェクトの一つとして採択された。代表者は、狩野方伸 生理研客員教授(東京大学大学院医学系研究科教授)であり、生理学研究所は電子顕微鏡と磁気共鳴画像を、基礎生物学研究所が光学顕微鏡と画像処理を担当する。

なお、「学術研究支援基盤形成」には、先端技術基盤支援プログラムとしてバイオイメージング以外に、「先端モデル動物支援プラットフォーム」(中核機関: 東京大学・医科学研究所)と「先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム」(中核機関: 国立遺伝学研究所)が採択された。また研究基盤リソース支援プログラムとして、「地域研究に関する学術写真・動画資料情報の統合と高度化」(中核機関: 国立民族学博物館)、「短寿命RI供給プラットフォーム」(中核機関: 大阪大学・核物理研究センター)、「コホート・生体試料支援プラットフォーム」(中核機関: 東京大学・医科学研究所)が採択された。

^{*16} <http://www.nips.ac.jp/bioimaging/>

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 Wendy B. Macklin 教授 (University of Colorado, USA)

October 12, 2015

Re: Review of the Division of Neurobiology and Bioinformatics

National Institute for Physiological Sciences

Reviewer: Wendy B. Macklin, Professor and Chair, Department of Cell and Developmental Biology,
University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

To whom it may concern:

Introduction: It is my pleasure to write the evaluation report for Professor Kazuhiro Ikenaka. I am a neuroscientist investigating the interactions of myelinating glia and neurons in the developing and adult nervous system. I have known Professor Ikenaka for close to thirty years and have followed his research carefully during this period, as his work has always been extremely relevant to my own research.

I visited the laboratory for three days in September, 2015, and heard extensive reports on the work by different investigators in the group. Based on a detailed report by Dr. Ikenaka, these interviews with the investigators in the laboratory, and the National Institute of Physiological Sciences (NIPS) Annual Report for 2015, I feel I have a strong understanding of the ongoing work, which is clearly excellent. The program in this group is very broad, addressing significant questions related to brain development and pathology. Dr. Ikenaka has an outstanding group of investigators, who are developing very effectively as a team and as independent researchers within the group.

Research Background: The research program in the Division of Neurobiology and Informatics is concentrated in two major areas, one focused on the development and function of glial cells and glial cell diseases, and the other on the function of glycans on glycoproteins expressed in the nervous system. In the first research area, they study how glial cells form

and function within the glial network that regulates major aspects of brain function. In the second research area, they have found that unique N-glycans are expressed in the nervous system, and they are investigating how these glycans regulate function.

Leadership: Professor Ikenaka is an excellent researcher, mentor and scientific colleague. He has always had outstanding investigators in his group and under his leadership, many have moved on to excellent academic positions. Nine investigators have their own laboratories and research programs, seven of whom are full professor and two are associate professors. One former postdoctoral fellow is now an assistant professor. Clearly this is an outstanding training environment for future academic researchers. Professor Ikenaka has extensive collaborative research projects within Japan and internationally. He is well known in the glial community for his important discoveries and his collaborative approach to research.

Current Research: During the visit, I reviewed detailed written information about the current research program, and interviewed Dr. Ikenaka, his assistant professors and many postdoctoral fellows and graduate students. This is a highly productive research group, with 46 papers published since 2010, and numerous papers in preparation. The scope of research in this group is quite broad. As noted above, there is a strong emphasis on glial development and

function in the central nervous system, but another longstanding interest of Professor Ikenaka has been on the structure and role of N-glycans in the central nervous system. His core goal is both to elucidate the essential roles of glial cells in the nervous system and to understand unique features of N-glycans, many of which are linked to glial membrane proteins and impact their function.

Presentations: Dr. Ikenaka discussed his vision for this research program, with an overview of the program, and he detailed many of the different projects that were subsequently more fully discussed by the individual investigators. Over the past 5 years, great progress has been made in both major research areas.

Professor Ikenaka's group is well known for their extensive studies on glial development and he discussed many of these projects. Dr. Ikenaka's group has developed a novel tracing method for determining the origin of glial cells in the chick spinal cord. His group has studied the glial lineage in mouse as well, and established that cells in one specific stem cell region of the embryonic brain provide cells that populate the adult cortex. He also has important studies on the regulation of oligodendrocyte development by several proteoglycans that bind to important morphogens in the developing brain, thereby regulating aspects of glial development. Some regulation of the early embryonic development of these cells is regulated by the Notch pathway, and Dr. Ikenaka has data that detail specific aspects of this regulation. They are also studying how changes in astrocytes impact brain development and how proteases and their inhibitors impact demyelination and remyelination in the adult brain. Other studies on how oligodendrocytes decide what axons to myelinate, and how they respond to mechanical stresses during development were subsequently expanded on by the assistant professor studying these problems. The work in this Division is impacting research in many laboratories, as Professor Ikenaka's group has often been the first to identify unique elements of glial development

and function.

In the area of N-glycan research, Dr. Ikenaka discussed their new work identifying a novel N-glycan and investigating its function. This work started when they observed that the content of N-linked oligosaccharides changed during brain development, but the gene expression of the enzymes responsible for generating such proteins did not, suggesting unique regulation of these enzyme activities during brain development. In other studies they are investigating how sulfation of N-glycans in peripheral myelin impacts peripheral nerve development. This work was also further detailed by the assistant professor who is investigating N-glycans.

The two assistant professors in the group, Dr. Takeshi Shimizu and Dr. Takeshi Yoshimura, direct their programs to the two major research areas of the laboratory. Dr. Shimizu discussed his exciting research program, which has several components, focused primarily on oligodendrocyte development and function. Much of his work is on the interactions of myelinating cells and neurons. One project allows visualization the selective myelination of axons by oligodendrocytes. They have developed important research approaches that allow selective imaging of a subset of single oligodendrocytes and of unique axons, and can demonstrate whether specific oligodendrocytes myelinate only one type of axon, for example, motor vs. sensory axons. This is very important research as it addresses an important question in the field about how oligodendrocytes identify axons to myelinate. This is a very active research area and this group is providing important answers. In other projects, Dr. Shimizu focuses on the domain of myelin that has direct contact with axons. This group has been studying a mouse model in which myelin paranodes, which directly associate with the axon, are disrupted. This project is now investigating how these changes alter neuronal gene expression. This project has great potential to elucidate many aspects of how myelinating cells impact neurons, a crucial element in the functioning ner-

vous system. In other studies on the interactions of oligodendrocytes and neurons, they are studying how oligodendrocytes sense axon movement, looking at mechanosensors in oligodendrocytes and the signaling pathways that they mediate. Finally, Dr. Shimizu is studying the role of non-canonical Wnt signaling in demyelinating disease. This is also an important project, as it shows that activation of this signaling pathway in neurons exacerbates demyelination in mouse models of multiple sclerosis.

Dr. Yoshimura discussed his work in the other major research area of the group, the function of N-glycans in the brain. They have developed very sensitive and unique analytic tools to quantify and identify specific N-glycans from brain. Dr. Yoshimura published this technique in 2012, and is using it to allow detailed determination of N-glycan structures. This work is now moving into establishing these structures and the changes in their content during cortical development in the mouse. It is also focused on how these oligosaccharides affect cell-cell interactions, in particular how the negatively charged sialylated N-glycans interact with positively charged proteins. One unique sialylated N-glycan structure, 6-sialyl Lewis C, dramatically changes its expression during brain development. This N-glycan is linked to an important neuronal protein, suggesting its importance for neuronal development. In other studies, Dr. Yoshimura is studying how N-glycans such as Lewis X and other fucosylated carbohydrates affect stem cell maintenance and differentiation. In a study of the peripheral nervous system, this group is also studying sulfation of N-glycans and found that N-glycan sulfation is particularly abundant on a major myelin protein, and is needed for normal peripheral nerve myelination.

All members of the group presented their own work,

(和訳)

2015年12月12日

生理学研究所・分子神経生理研究部門の審査報告書

and they were all quite accomplished in their knowledge of the field. The work this group is doing is highly regarded.

Research Environment: The National Institute for Physiological Sciences is an internationally recognized, high regarded research organization. The research facilities for the Division of Neurobiology and Bioinformatics in the Department of Molecular Physiology are first-rate. The laboratory has excellent molecular and cellular research equipment and the access to the core facilities, including the confocal microscopes, multiple photon microscopes and STED microscope, has enhanced the research activities.

The atmosphere in this group is clearly very collegial, which results in extensive collaborative support for the different research projects. The laboratory members all have excellent command of English, which results from Dr. Ikenaka's expectation that they all discuss journal articles and present their work in English. In the interviews, all laboratory members, including graduate students, were able to present and discuss their work effectively in English.

Summary: This is an outstanding, internationally recognized research group, centered on investigating the role of glia and glycoproteins in the developing and adult nervous system. This group is led very effectively by Professor Ikenaka, who has brought in strong investigators to address important questions in neuroscience. Professor Ikenaka will retire from NIPS within a few years, which is unfortunate, as this group has an outstanding international reputation, built over the years by the leadership of Professor Ikenaka.

審査員：Wendy B. Macklin, Professor and Chair, Department of Cell and Developmental Biology, コロラド大学医学部（アメリカ合衆国コロラド州オーロラ市）

担当者様へ

序論：池中一裕教授の評価報告書を作成することを光栄に思います。私は発達期と成体の神経系における髄鞘を形成するグリア細胞と神経細胞の相互作用を研究している神経科学者です。私は池中一裕教授と約30年間に渡る付き合いがあり、彼の研究をずっと見てきました。彼の研究テーマはいつも私の研究と極めて近い関係にあります。

私は2015年9月に3日間、池中研究室を訪問し、研究者達から詳細な研究内容を聞きました。池中教授が書いた詳細な報告書と研究室での研究者達との面談、および生理学研究所の年報に基づき、私は私自身が彼らの現在進行中の素晴らしい研究をしっかりと理解できていると感じています。分子神経生理研究部門の研究内容はとても幅広く、脳の発達と病態に関連した重要な問題の解決に取り組んでいます。池中研究室には極めて優れた研究者達が在籍しており、彼らはチームとしてもチーム内の個々の研究者としても効率的に切磋琢磨しています。

研究背景：分子神経生理研究部門は主に2つの研究領域の課題に取り組んでいます。1つ目は、グリア細胞の発生と機能およびグリア細胞が関わる疾患に関する課題です。2つ目は、神経系における糖蛋白質糖鎖の機能解明です。前者では、グリア細胞が脳機能を調節するグリアネットワークをどのように形成し、そこでどのような機能をしているのか、その解明に彼らは取り組んでいます。後者では、彼らは神経系に特有なN結合型糖鎖を発見してきました。現在、この糖鎖の機能解明に取り組んでいます。

リーダーシップ：池中教授は優れたリーダーであり、且つ、優れた指導者および研究者です。彼は研究室においていつも傑出した研究者であり、彼のリーダーシップの下で、今までに多くの研究者が素晴らしい大学の職を得て栄転していきました。今までに9人の出身者が彼ら自身の研究室を持ち、そのうち、7名は教授であり、残り2名は准教授です。また、以前に池中研究室でポストドクをしていた研究者は現在、助教になっています。この事実は疑いもなく、池中研究室には未来の研究者となる人材を育てる極めて優れた環境があるこ

とを示しています。また、池中教授は日本国内グループとだけでなく、海外の研究グループと広域に渡る共同研究プロジェクトを持っています。彼自身の研究における重要な発見および共同研究の姿勢によってグリア細胞研究領域で彼は著名な研究者です。

現在の研究：研究室を訪問中に、私は池中研究室が現在行っている研究について詳細に書かれた書類を審査し、池中教授と2名の助教、多くのポストドクや大学院生と面談を行いました。池中研究室はとても生産性の高い研究グループです。2010年までに46報の論文を報告し、投稿準備中の多数のテーマを持っています。彼らの研究範囲は広域に渡っています。上述の様に、彼らは中枢神経系におけるグリア細胞の発生と機能に重点を置いて研究を行っていますが、池中教授は中枢神経系におけるN結合型糖鎖の構造と機能にも長年に渡って興味を持っています。彼の主な目標は2つあり、神経系におけるグリア細胞の役割の解明とN結合型糖鎖の特性の理解です。彼らの調べているN結合型糖鎖の多くはグリア細胞の膜蛋白質と関連しており、糖鎖は膜蛋白質の機能に影響を与えています。

解説：池中教授と私に彼の研究計画の構想について話してくれました。池中教授は個々の研究者達と継続的に話し合いながら進めている多くの研究課題について詳しく説明してくれました。この5年間（2010～2015年）に渡り、主な2つの研究領域において大きな進展が見られました。

池中教授のグループはグリア細胞の発生に関する広範な研究でとても有名です。彼は私に多くの研究課題についてお話してくれました。ニワトリの脊髄においてグリア細胞の起源を決定するための新規追跡手法を池中教授のグループが開発してきました。彼のグループはマウスにおけるグリア細胞系譜を精力的に研究してきました。そして、胎仔脳の特別な幹細胞領域にある細胞が成体大脳皮質を作る細胞を供給していることを証明しました。脳発達期において、グリア細胞の発生を制御する重要なモルフォゲンと結合するプロテオグリカンによってオリゴデンドロサイトの発生制御が行

われていることを示す研究も行いました。グリア細胞の胎仔期初期発生の制御機構に Notch 経路が関わっており、池中教授は Notch 経路の関わる制御機構の詳細なデータを持っています。アストロサイトにおけるような変化が脳発達に影響を与えるのか、成体脳においてプロテアーゼやその阻害分子がどのように脱髄や再髄鞘化に影響を与えるのか、これらについても池中教授らは研究しています。また、別の研究として、オリゴデンドロサイトはどのように髄鞘化する軸索を決めているのか、脳発達期においてオリゴデンドロサイトはどのように機械的負荷に応答するのか、これらを彼らは研究しています。後者の課題は池中研究室の助教によって研究が進められています。池中教授のグループはグリア細胞の発生や機能に関する基本原理を世界に先駆けて見出してきており、分子神経生理研究部門の研究は世界の多くの研究室に影響を与えています。

N結合型糖鎖の研究領域について、池中研究室は新しい研究として新規N結合型糖鎖を同定し、その機能を解析中であると池中教授は私に説明してくれました。脳発達期においてN結合型糖鎖の発現量の変化を観察している時に、この研究は開始しました。糖鎖の発現量に変化していたにも関わらず、これを作る酵素の遺伝子発現は変化していなかったことから、脳発達期において酵素活性が特有の制御を受けていることが示唆されます。また、別の研究として、末梢神経系髄鞘においてN結合型糖鎖の硫酸化修飾がどのように末梢神経発達に影響を与えるのかについて彼らは調べています。この研究はN結合型糖鎖の解析を行っている池中研究室の助教によって遂行されています。

池中研究室には清水健史博士と吉村武博士の2名の助教が在籍しており、池中研究室の主な2つの研究領域の研究課題を遂行しています。清水助教は私に彼の面白い研究課題について説明してくれました。彼は主にオリゴデンドロサイトの発生と機能に焦点を当てた複数の研究を行っています。彼の研究の大半は、髄鞘を作る細胞と神経細胞の相互作用に関するものです。1つの課題として、オリゴデンドロサイトによる選択的髄鞘化の可視化があります。単離されたオリゴデンドロサイトと特有の軸索を同時に選択的可視化する重要な技術を彼らは開発しました。そして、この技術を用いて、特異的なオリゴデンドロサイトが例えば運動神

経もしくは感覚神経の軸索といったある特定の種類の軸索だけを髄鞘化するのか調べました。オリゴデンドロサイトがどのように軸索を認識して髄鞘を形成するのか、この重要課題に取り組むことは非常に大切な研究です。このような研究は脚光を浴びており、清水助教のグループは重要な答えを出しつつあります。別の研究課題として、清水助教は髄鞘の中の軸索と直接接している領域に着目しています。彼らは軸索と直接結合している髄鞘のパラノード領域が破壊されたマウスモデルを用いて研究しています。髄鞘のパラノードがないことで神経の遺伝子発現にどのような変化を与えるのかという課題に現在取り組んでいます。髄鞘を形成する細胞が神経にどのような影響を与えるのか、これは神経系の重大要素であり、この全貌を解明するほどの将来性をこの研究は秘めています。また、オリゴデンドロサイトと神経の相互作用に関する別の研究として、オリゴデンドロサイトがどのように軸索の動きを感知しているのか、それを研究するために彼らはオリゴデンドロサイトの機械受容器とその下流のシグナル伝達経路に注目しています。最後に、清水助教は脱髄性疾患における non-canonical Wnt シグナル経路の研究もしています。この研究もとても重要です。多発性硬化症モデルマウスを用いてこのシグナル伝達経路を神経において活性化させると、脱髄が悪化することを彼らは示しています。

池中研究室のもう1つの主な研究領域である脳におけるN結合型糖鎖の機能については吉村博士が説明してくれました。彼らは脳におけるN結合型糖鎖の定量化および同定のための超高感度で特有の糖鎖解析法を開発してきました。吉村博士はこの手法を2012年に論文として発表し、N結合型糖鎖の詳細な構造決定にこの手法を用いています。現在、彼らはマウス大脳皮質発達期に発現している糖鎖構造の同定とその糖鎖発現の変化を調べています。どのように糖鎖が細胞間相互作用に影響を与えるのか、特に、負の電荷を持つシアル酸化されたN結合型糖鎖が正の電荷を持つ蛋白質とどのように相互作用するのかについても焦点が当てられています。6-sialyl Lewis C というユニークなシアル酸化されたN結合型糖鎖構造は脳発達期に発現レベルを劇的に変化させます。この糖鎖が重要な神経の蛋白質に付加されていることから、神経発達にこの糖鎖が重要な役割を担っていることが示唆されます。別の研究として、吉村博士は Lewis X や他のフコシル化さ

れたN結合型糖鎖がどのようにして幹細胞の維持や分化に影響を及ぼしているのか調べています。また、末梢神経系の研究として、吉村博士のグループは糖鎖の硫酸化について研究しています。彼らは主要髄鞘蛋白質上に硫酸化されたN結合型糖鎖が豊富に存在していることを発見し、その硫酸化糖鎖が末梢神経系において正常に髄鞘が形成されることに必要であることを見出しました。

研究室のメンバー全員が私に自分達の研究内容を説明してくれました。全員が自分達の分野の学問を遂行していました。彼らが行っている研究を高く評価できます。

研究環境：生理学研究所は国際的に認められ、高く評価されている研究機関です。分子生理研究系・分子神経生理研究部門の研究設備は最上位レベルです。池中研究室は分子細胞生物学を行うための素晴らしい機器を所有しており、また、共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡、超解像蛍光顕微鏡を持つ主要機関へ簡単に行くことができることで研究活動を高めています。

池中研究室には研究者間にとっても平等な雰囲気があり、異なる研究課題に取り組む研究者達がお互いに広く助け合っています。研究室のメンバー全員が優れた英語力を有しており、池中教授の期待に応えて、全員が英語で学術論文を議論し、英語で研究発表を行っています。私が面談した際にも、大学院生を含む全ての研究室メンバーが私に対して英語で自分達の研究内容を説明し、私と意見を交わしていました。

要約：生理学研究所・分子神経生理研究部門（池中研究室）は極めて優れたグループであり、また、国際的に名の知れ渡った研究グループです。池中研究室は発達期および成体の神経系におけるグリア細胞および糖蛋白質の役割の解明に重きを置いています。分子神経生理研究部門は池中教授によってとても効率的に統制されており、池中教授は神経科学における重要な課題に取り組むために優秀な研究者達を採用してきました。池中研究室は国際的評価も極めて高く、それは池中教授のリーダーシップによって作られてきました。池中教授が残り数年間で生理学研究所を定年退職してしまうことを残念に思います。

1.2 五十嵐 道弘 教授 (新潟大学)

評価者：五十嵐 道弘 (新潟大学)

(研究概況の評価)

2015年11月30日の生理研で行われた評価会においては、まず池中教授より、研究室でこの5カ年間に
行われた全てのプロジェクトの成果について、1時間程
度の説明を受けた。この中には、現在他の研究機関に
異動した研究者の成果も含まれていた。これらに関す
る全体的な評価は、50編近くの原著論文発表も含めて
質・量ともに十分であり、研究のオリジナリティーも
特筆すべきものであった。但し、全体的に研究の内容
が多様性はあるものの、一方で多様化しすぎる部分
が感じられた。これは1人1テーマで教室員に研究テ
ーマを与えるという池中教授の方針であるほか、国立
大学共同研究機構での「紳士協定」で教員の内部昇格
昇任がほぼ全く行われなため、独立性の高いテーマ
での実施を行わざるを得ない、との説明を受けた。こ
れに関しては、研究室内の各研究者の自立性とオリジ
ナリティーは高まる反面、テーマが細分化されてマン
パワーが不足し、各研究のクオリティを高めることが
時間的に困難になるものと感じられた。実際、もう少
し研究室内のテーマ統一が図られればもっと世界的に
インパクトの高い仕事が輩出する可能性がいくつかあ
り、国際的な研究のリーダーシップが確立できると思
われるため、その点が今後の課題となろう。この方式
で、優れた人材が数多く独立して研究室を主宰するに
至っていることは、「グリア細胞」という池中教授の研
究室の根幹テーマが人材を育て、各研究者がそれを大
きく発展させていることを実感される。これはこの5カ
年で完結するものではないが、長期的に見て日本発の
グリア研究の先駆性が、当研究室からスタートしたも
のとして世界に受け入れられるものと推測された。

(各研究項目の評価)

池中教授、清水助教、吉村助教からそれぞれ1時間
程度の説明と質疑応答を行い、具体的な研究項目につ
いて、進行中のもも含めて評価を行った。

1. グリア細胞の機能に関する研究 (池中教授)
2. グリア細胞の発達に関する研究 (清水助教)
3. 脳での N-グリコシル型糖鎖の機能に関する研究 (吉村助教)

1. グリア細胞の機能に関する研究 (池中教授)

以下、詳細に説明を受けた以下の3項目についてコ
メントする。

1) シスタチン F の脱髄への寄与

グリア細胞の主要な意義の1つに髄鞘形成があり、
髄鞘は脱髄しても再生も可能である。ヒト疾患でも多
発性硬化症 (MS) があり、脱髄・再生を繰り返して再
生は次第に困難になる。そのモデル系として、池中教
授は生後6ヶ月以降に脱髄が生ずる PLP (proteolipid
protein) のトランスジェニック系マウスを使って、シ
ステインプロテアーゼの内因性阻害物質であるシスタ
チン F (CysF) の、脱髄時マイクログリアの機能調節を解
析した。このモデルは免疫系は関係しないが、脱髄時
期がユニークである。CysF: は正常では発現しないが、
髄鞘崩壊時にマイクログリアに発現して、remyelination
の停止で発現が抑制されることを池中グループが発見
した。その作用機序は、cathepsin C の阻害であり、こ
れによって proinflammatory cytokines の抑制が生じ
ていくことが見出された。

これらの研究はモデル系も独自性が高く、アストロ
サイト、オリゴデンドロサイト、マイクログリアの3種
類の関連性にも切り込んだ研究といえる。脱髄が再髄
鞘化を誘発する分子機構を発見したことで、今後の発
展が大いに期待できる。

2) 髄鞘形成時のオリゴデンドロサイトとアストロサイ トの相互作用

当研究室では、ヒトのグリア性疾患である白質ジス
トロフィー症の1つである megaencephalic leukodys
trophy with subcortical cysts の原因遺伝子 Mlc1 の
機能解析を行った。Mlc1 の過剰発現マウスは初期段
階で白質変性を起こし、髄鞘もアストロサイトも膨化
した変性病態像を示すことを見出した。このヒト疾患
は、アストロサイトの GFAP のミスセンス変異で生
ずる Alexander 病と同様の病態像である Rosenthal 織
維形成があることから、オリゴデンドロサイト、アス
トロサイト間の相互作用異常がある可能性に注目し
て、当研究室では研究対象としている。生化学的な研
究で、本グループは Mlc1 が $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase } \alpha 1$ サ
ブユニットと結合し、Mlc1 の過剰発現系では、膜表

在の Na⁺/K⁺-ATPase α1 は非常に増加してイオン輸送能も高まることを見出した。

この結果は Mlc1 がイオン輸送体の細胞内輸送に関わっている可能性を見出した点で注目される。現時点では、これが Mlc1 の生理的な機能、すなわち生理的な蛋白質間相互作用であることの証明が不十分であり、更なる角度からの検証が必要である。但し、イオン環境調節が異種細胞間コミュニケーションの基盤となるという仮説は魅力的であり、今後の発展が期待できる。

3) 初期発生におけるグリア細胞分化に対するグリコサミノグリカンの役割

池中研究室では脊髄の発生におけるグリア細胞の細胞系譜と転写因子のセグメント化(ドメイン構造)を解析している。特に morphogen の Shh を考える時、この分子で想定されている液性因子の濃度勾配は、自動的に形成されるのではなく、細胞外基質 (ECM) を介して形成されるとの仮説を池中教授が立て、特にグリコサミノグリカンの相互作用に着目した研究を進行させている。現状ではケラタン硫酸 (KS) の合成に必須の、硫酸転移酵素 GalNAc4,6 ST-1 の KO マウスを用いた研究を実施しており、KS 高硫酸化型と分布が類似している Shh の分布が、E12.5 で異常を生じていることを確認している。またヘパラン硫酸 (HS) を修飾する酵素 Sulf1/2 で Shh が HS との結合が切られて遊離すること、Shh が Sulf1 を誘導することなども確認された。

このような研究はまだ途上であり、定量化がかなり難しく、糖鎖パターンの形成が一過性であることなど、いくつか検証の問題点は指摘されるものの、提示された仮説がグリア細胞の細胞系譜を見出す上で重要な意義を持つことを示唆させる結果が得られているため、今後の発展が大いに期待できるものと判断された。

2. グリア細胞の発達時の動態に関する研究

清水助教の提案を中心になされた研究のうち、活性化されたオリゴデンドロサイトが軸索と相互作用する動態と機構について、評価を行った。

まず、1つの活性化オリゴデンドロサイトが多数の軸索を支配する原理について、その豪作用を可視化するため、ウイルスベクターを用いて、複数の蛍光蛋白質によるイメージングを行った結果、一部の脳領域で(例えば視交叉など)では正規分布でなく、片側性に相互作用が示された。さらに Barrel のような系を用いて、

軸索電気活動との関連性も調べられ、オリゴデンドロサイトとの相互作用には、活動性軸索の数が重要であることが示された。

この結果は、in vivo での髄鞘形成機構の新しい解釈を示す結果として注目される。ライブイメージングに発展できるよう、今後の発展が望まれる。

ニューロン・グリアの相互作用の分子機構解明を目指して、脱髄で生ずる paranodal lysis に着目し、IgSF 系の接着分子 NF155 の cKO をモデル系とした。この系で、ニューロン側で発現の高い遺伝子として Pttg1 を同定し、その解析を進めている。また機械的刺激をベースにした髄鞘形成・変性の機構解明のため、接着体の主要分子である p130Cas に着目した。

ミエリン形成が遅いモデル系を使って、変性時に non-canonical Wnt signaling の活性化、Ror2 を介した JNK 活性化が神経細胞で生じて神経細胞死に至るとの結論を導いた。

異種細胞間の相互作用を、単に生化学的な方向だけでなく、物理的な視点から着目した点は評価に値するユニークな視点である。もう少し実験結果が蓄積しないと、これらの経路が主要な経路なのか、複数の並行する経路の1つなのか、まだ確定できないが、これらの知見を突破口として異種細胞間相互作用の一般原理に迫る可能性もあろう。

3. 脳の N-グリコシド型糖鎖の機能に関する研究

糖蛋白質の N-グリコシド型糖鎖には多様性が存在するが、既に分化抗原として知られているものがある。この多様性を持つ糖鎖それぞれが機能を有するという、壮大な仮説を行け中教授が提案して、吉村助教を中心にそれに挑戦しつつある。まず糖鎖の複雑な多様性を持つ異性体の区別を可能とする糖鎖微量分析を HPLC にて、1 fmol で可能とする方法論を確立した。方法論の革新は、神経科学での新発見・新概念に先行するステップであることは明確であり、この方法論が今後前述の壮大な仮説のスタートになるものと理解できた。

このような中から、池中グループでは発生期のマウス大脳皮質から新規糖鎖構造 6-sialyl-LewisX を世界に先駆けて同定できた。シナプスのリモデリングに係すると想定される。また末梢性のミエリンに着目し、接着分子であり、主要蛋白質 P0 の糖鎖にこの方法論を適用し、動物種でも異なっている糖鎖の性状を明らかにできた。すなわち、新たな硫酸化糖鎖の局在を明らかにし、その責任遺伝子(硫酸転移酵素) GlcNAc6ST-1

を同定し、それが欠損すると末梢神経軸索の低髄鞘化と軸索変性がマウスモデルで起こることが実証された。

この研究は 6-O-硫酸化の糖鎖の役割が、微量糖鎖解析によって見出された研究であり、最近糖鎖合成に関わる酵素が細かく同定されたことと相俟って、今後の方向性が明示された研究の一例と評価される。これまで糖鎖は神経系の機能・構築機構にも関与が推測されているものの、あくまでも「脇役」であり、その個別の糖鎖の構造的差異が特段の機能を有するとまでは考えられていなかったが、今後はこの領域での新概念が期待できる結果と考えられた。

今後の課題

既に池中教授の定年までの任期は、通常の次回評価となる 5 か年を切っているため、研究室としてのテーマは現在進行中のプロジェクトのクオリティを高めて、集大成を目指す方向が推奨される。オリジナリティーの高い研究が数多く発表されたことは間違いがないが、それが学問的な優越性を確立できるためには、継続した研究結果が出て行くことが必要であり、完結性は高いが単発である部分が多いのは惜しまれるので、残った進行中の研究の中で、1 つでも多くこの課題が解決されるよう、池中教授の指導力とスタッフ、若手研究者の一体化した努力が望まれる。

1.3 田中 光一 教授 (東京医科歯科大学)

分子神経生理研究部門 評価報告書

評価者 田中 光一 (東京医科歯科大学)

訪問日 2015年11月30日

提出日 2015年12月3日

平成27年11月30日に、生理学研究所分子神経生理研究部門を訪問し、五十嵐道弘教授とともに外部評価を行った。分子神経生理研究部門の構成メンバーは、教授1名、助教2名、研究員2名、技術職員2名、大学院生5名である。教授および助教2名が、それぞれ独立した研究テーマでサブグループを構成し、池中教授が全グループの調整を行うという形で、研究が進められている。この研究スタイルは、若手研究者の育成という観点から見て、高く評価できる。

分子神経生理研究部門のテーマは、「グリア細胞の発生・機能・病態」と「糖タンパク質糖鎖の神経系における機能解析」である。両テーマとも神経科学にとって重要なテーマであるが、解析技術の開発が遅れていたため、不明な点が多い研究領域である。以下に、テーマをいくつかに分類し、本部門の活動状況を要約する。

(1) 大脳皮質オリゴデンドロサイトの起源

成体マウスの大脳皮質のオリゴデンドロサイトは、主に Gsh2 陽性細胞および Emx1 陽性細胞から産生されることが、Cre/loxP システムを用いた細胞系譜解析から示された。しかし、Emx1 陽性領域である大脳皮質の背側の脳室層の細胞を *in utero* electroporation (IUEP) 法により標識しても、オリゴデンドロサイトは検出できない。この矛盾を明らかにするため、様々な領域の神経幹/前駆細胞を IUEP 法により標識したところ、大脳皮質の背側領域と腹側領域の境界部という限局した領域から大脳皮質オリゴデンドロサイトが産生されることを明らかにした (Naruse et al., 2015)。この結果は、大脳皮質オリゴデンドロサイトの起源は、Emx1 陽性領域全体ではなく、限局した Emx1 陽性領域であることを初めて明らかにしたものであり、今後の大脳皮質オリゴデンドロサイトの詳細な発生機序の解明に大きな貢献をする。長年オリゴデンドロサイトの発生を研究してきた池中研究室だからこそ明らかにできた成果だと評価できる。

(2) オリゴデンドロサイトの髄鞘形成機序の解明

オリゴデンドロサイトの主要な機能は、軸索に髄鞘を形成し、跳躍伝導を可能にすることである。髄鞘の形成は、軸索の伸展中は抑制されており、伸展が終了した後に開始されることが知られている。しかし、オリゴデンドロサイトが髄鞘形成を開始する分子機序は不明である。オリゴデンドロサイトは、伸展中の軸索からメカニカルストレスを受けることに着目し、メカニカルストレスが髄鞘形成に及ぼす影響を解析した。オリゴデンドロサイト前駆細胞にメカニカルストレスを負荷すると、メカニカルストレス応答に関与する YAP, p130cas などの活性化が観察された。また、上記遺伝子をオリゴデンドロサイト特異的に過剰発現させるとオリゴデンドロサイトの突起の伸張が抑制され、小脳および線条体の白質の体積が減少することを明らかにしている。これらの結果は、髄鞘形成機序の解明に大きなブレイクスルーをもたらすと期待される。

また、軸索とその軸索に髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの関係を解析できる系を確立し、特定の神経細胞の軸索のみに髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトのサブタイプがあることを明らかにしている。

(3) 脱髄およびミエリン再生機序の解明

慢性脱髄モデルである PLP トランスジェニックマウスを用いた cDNA マイクロアレイ解析から、ミエリン再生時にだけ発現が増加するシスタチン F を同定した。シスタチン F はカテプシン C などのシステインインヒビターであることが知られているが、ミエリン再生時マイクログリアで発現が増加することを明らかにした。さらに、シスタチン F のノックダウンやカテプシン C の過剰発現が PLP トランスジェニックマウスの表現型に及ぼす影響を解析し、マイクログリアにおけるシスタチン F とカテプシン C のバランスがミエリン再生能に関与することを明らかにした。この結果は、ミ

エリン再生能の増強による脱髄巣の治療に役立つと期待される。

また、脱髄疾患において脱髄の他に神経細胞の変性が観察されるが、その機序は不明である。EAE 脱髄モデルを用い、活性化ミクログリア近傍の神経細胞では non-canonical Wnt シグナルが活性化をされ、Roar2/JNK 経路を介し、細胞死を誘導することを見つけた。この経路は、脱髄疾患の新規治療法の標的として期待される。

(4) アストロサイト特異的疾患モデルの作成・解析

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) は、アストロサイト特異的遺伝子である Mlc 1 の変異が原因で、アストロサイトの異常により白質が障害を受ける疾患である。Mlc1 欠損マウスおよび過剰発現マウスは、両者とも白質障害を示すが、障害が起きる時期が異なり、欠損では高齢から、過剰発現では早期から白質障害が観察される。両マウスとも、MLC のモデルとしては不完全であるが、アストロサイトとオリゴデンドロサイトの機能連関を解析するにはいいモデル系である。

(5) N 結合型糖鎖の構造解析システムの構築

3次元 HPLC システムを用い、細胞に発現する糖タンパク質の N 結合型糖鎖をすべて同定できる系を構築した。さらに、糖タンパク質から糖鎖を遊離させ、精製する方法を改良し、微量な生体試料をから N 結合型糖鎖の構造を決める系を確立した。現在、この方法を用い、疾患における血中あるいは脳脊髄液中の糖鎖パターンの変化を解析し、早期診断に役立つプロジェクトが進行中である。

クトが進行中である。

(6) 神経幹細胞における糖鎖エピトープ Lewis X の機能的役割

Lewis X の合成に関与する新規酵素 Fut10 (α 1,3-fucosyltransferase) を同定し、そのノックダウンマウスなどの解析から、Fut10 は神経幹細胞を未分化な状態に維持するために不可欠であることを明らかにした。

(7) 末梢神経系の髄鞘に発現する P0 蛋白質糖鎖に存在する硫酸基の機能的役割

末梢神経系の髄鞘に発現する P0 蛋白質糖鎖に硫酸基を付加する酵素として N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1 (GlcNAc6ST-1) を同定し、その欠損により髄鞘の低形成と軸索変性が起こることを明らかにした。

総括

「オリゴデンドロサイトの発生・機能・病態」と「糖タンパク質糖鎖の神経系における機能解析」を中心に多くの質の高い成果が挙げられている。池中教授が自身の研究テーマの効率的な遂行を犠牲にし、助教 2 人に独立したテーマを進めさせていることは、印象的であった。研究者にとって、研究成果をあげることはもちろん、次世代の若手研究者を育成することも重要な使命である。両者のバランスを保った研究室運営が成功していることは、池中研究室に在籍したスタッフの中から 7 名の教授が生まれたことが証明している。池中教授の退職までに、現在の助教 2 名が新しいポジションを得られることを期待する。

2 統合生理研究系 感覚運動調節部門 (柿木隆介教授) の評価

2.1 Thoru Yamada 教授 (University of Iowa, USA)

December 17, 2015

It was my great pleasure and honor to serve as a site visitor at the Department of Integrative Physiology, Laboratory of Sensory and Motor Function, National Institute for Physiological Sciences. The laboratory has been directed by Professor Ryusuke Kakigi, and I have known Professor Kakigi for many years and have followed his extraordinary progress, including advances and the expansion of research activities. By using EEG, MEG, fMRI and NIRS, their research covers various and complicated responses to visual, auditory and somatosensory stimuli. They further extend their research activities to human perception and the mechanism of higher brain functions in relationship with auditory, visual, and somatosensory inputs. Many of their research activities are unique and innovative by discovering new methods and devices. Their research activities are the result of collaboration with many capable and exceptional staff who have been successful in producing many interesting results, and publishing findings in reputable journals in English, most of them with high impact factors. I have no doubt that Professor Kakigi's leadership and direction have led to the recruitment of excellent staff and has helped foster promising researchers. Professor Kakigi has also been successful obtaining collaboration from other universities and research institutes, not only in Japan, but foreign countries, and to send young researchers abroad for the further advancement of their research abilities. Indeed, it is amazing that the institute has been publishing more than 30 papers in English journals every year for the last 5 years. There is little doubt that Professor Kakigi's laboratory has gained an international reputation and is considered to be a premiere leader in research of neurophysiological correlates of various sensory perceptions in human.

#1 (presented by Dr. Ryusuke Kakigi)

Itch perception in humans

Using innovative methods discovered by the authors (2008), which electrically induced "itchy" sensation, this study has convincingly shown that the itch sensation is carried through slow conduction fibers in the range of C fibers. This was established by measuring vertex response in EEG/EP recording. They further examined the pattern of brain activation revealed by fMRI and MEG (2009) showing bilateral activation of SII/Insula and precuneus. Their studies did not end here, and their curiosity continued to examine the neurophysiological substrates of subjective feeling (psychological aspect) of itch. Knowing that an itch feeling is contagious, which provokes the desire to scratch in others just by seeing an itchy skin lesion, the studies were conducted (2013) psychologically, as well as brain imaging. The study showed fMRI activation of insula, midbrain and basal ganglia even with an imaginary itch, which shared the same regions for real itching. The authors thought that these regions motivate to drive the motor response of scratching.

The next study (2014) involved physio-anatomical aspects induced by the pleasurable sensation (psychological) of scratching an itchy lesion. The fMRI showed activation in the Midbrain and Striatum, which was thought to be related to the reward system evoked by the pleasure sensation of scratching.

The most recent study (2015) introduced a new method of reducing the itchy sensation by transcranial direct current stimulation (tDCS). The delivery of a weak current (1-2mA) to the two electrodes placed over the scalp overlying the sensorimotor cortex (verified by MRI) on each hemisphere for 15 minutes significantly reduced the itch sensation.

This effect was more robust when the anodal electrode was placed over the contralateral hemisphere

to the side of the itchy arm.

As shown in the series of the above experimental studies, these researchers have provided a better understanding of the annoying itch sensation, which may even lead to a non-drug treatment that has less side-effect when compared to the commonly used anti-histamine drug. In my opinion, the most interesting research for possible future application is the evidence of fMRI activation even with an imaginary itch. Based on “mirror neuron concepts,” this technique may be expanded to patients diagnosed with Autism Spectrum Disorder, Schizophrenia, or Attention Deficit Hyperactivity Disorder to determine if fMRI activation in these patients is different from normal subject comparisons.

#2 (presented by Dr. Hidehiko Okamoto)

Human Auditory Perceptions

Dr. Okamoto’s presentation was mainly focused on the clinical research for patients with sudden sensorineural hearing loss. Based on the study results, they proposed an effective treatment for sudden hearing loss. Their clinical research is based on the extensive basic studies involving: 1) modulatory effect of lateral inhibition using N1m response by MEG (2013); 2) the differential effects of N1m responses between noise and silence (2011, 2013, 2014); 3) the effect of attention for N1m responses (2011, 2012) and; 4) hemispheric asymmetry using mismatch negativity of MEG finding. This showed that the spectral and the temporal deviants were predominantly processed in the right and left hemispheres, respectively (2012, 2015). This is in contrast to the behavioral and neurophysiological studies, which demonstrated speech processing dominance in the left hemisphere.

The sudden sensorineural hearing loss occurs without specific reason or etiology. The fMRI and MEG studies revealed that the patient with sudden sensorineural hearing loss loses hemispheric asymmetric dominance seen in normal subjects (left ear stimulation increases activation on the right hemisphere, or vice versa). In patients, however, they found that the auditory input to the intact ear activates both

hemispheres equally and no activation to the affected ear stimulation. Based on these findings, they postulated that the decrease of hearing input from the affected ear decreases the brain activation in both hemispheres leading to habitual use in the intact ear only, which activates both hemispheres equally. This habit eventually hampers the recovery of hearing loss. Based on evidence that a paretic limb improves by forced use of the affected limb in rehabilitation, they use a similar technique for hearing loss patients. The patients were asked to hear the music for 6 hours through the affected ear only through headphones by occluding the intact ear. Within 3 months of treatment, hearing acuity significantly improved when compared to conventional treatment of steroids only. Furthermore, MEG study (ASSR and N1m) supported the clinical improvement by revealing the improvement of the laterality (increase of the asymmetric index), more similar to the normal subject.

Their studies cover many aspects of human auditory functions, leading to innovative treatments of sudden sensorineural hearing loss. The effective treatment was further proven by neurophysiological (MEG) studies.

#3 (Presentation by Dr. Koji Inui)

Selective stimulation of skin pain receptor by surface electrical stimulation

There has not been a perfect and pure stimulation method that selectively stimulates pain receptors in the skin. The commonly used laser stimulation can selectively stimulate pain receptors, but the activation onset is relatively slow as compared to electric stimulation. Although the activation onset of electric stimulation is fast, this also activates touch sensation.

Earlier Dr. Inui and his group introduced the stimulus device consisting of a concentric needle with an anode at the outer ring and a cathode at the inner needle, which is inserted in the epidermis (2002, 2006). Using this stimulus device, they studied the EEG evoked potentials and MEP evoked fields, and measured the conduction velocities to examine the

effect of Lidocaine and Capsaicin in A δ and C fibers.

First, they measured A δ fibers using their stimulus method, which provoked sharp pain like a needle-sticking sensation, which could be abolished by Lidocaine and Capsaicin. The peripheral conduction velocity measured by evoked responses by EEG and MEG was 15m/sec, which was close to that obtained by CO₂ laser stimulation and consistent with A δ fibers conduction. Next, they challenged if the C-fiber can be stimulated by intradermal electrical stimulation (2014). They used weak 50 Hz current (0.07 mA) with 5 train of anodal stimulation. This induced the sensation of a light touch, pricking or slight burning, with a very slow reaction time of about 1 second, suggesting very slow conduction velocity. Indeed, the conduction velocity measure by EEG-evoked potential was about 1.5 m/sec., which was consistent with the C-fiber conduction and close to that measured by microneurography. A MEG study showed a similar activation pattern and localization as that by the A δ fibers activation (2014). Further proof that this stimulating method truly activates C-fiber was supported by a Lidocaine study, in which Lidocaine attenuated responses by the C-fiber but not A δ fibers stimulation (2014).

There has been no easily applicable diagnostic test to measure small fiber conduction. Based on their studies, however, the stimulating device is now commercially available (Nihon-Khoden). The device is cost-effective and can be used easily for clinical diagnostic tests without causing much discomfort, and can be applied anywhere on the body. It is expected to be used for the diagnosis of peripheral neuropathy, when the small fibers of the peripheral nerve are selectively or predominantly affected, such as diabetic neuropathy.

#4(Presented by Dr. Koji Inui)

Brain activation by nature of sensory changes

The characteristics of sensory change related potential are measured by event-related responses triggered by change of sensory character under non-attentive state to the stimulus. The latency and am-

plitude of this type of event potential may relate to the intensity of sensory memory function, which does not depend on attention, called “echoic memory.”

Their studies included sensory modalities of auditory (2009,2014), visual (2009) and somatosensory (touch) (2008, 2009) stimulations. The MEP dipole localization was the same for on-set and off-set responses for each modality, though off-set responses were smaller in amplitude than on-set responses. The amplitude of event off-set responses was positively correlated in logarithm with the degree of changes for both auditory (2010) and touch stimulation (2011).

In order to recognize deviant stimulation unconsciously, the preceding stimulus must be stored as memory or “echoic memory.” In touch and auditory modes, the longer the preceding stimulation was, the greater was the deviant/off-response amplitude (2010, 2011). Also, “echoic memory” was found to decay quickly after cessation of preceding stimulus (2010).

They have applied the technique to evaluate psychological function; the amplitude of deviant responses tended to be larger in subjects with greater anxiety (2015).

Another study relevant to the sensory change-related response (P50m) in auditory perception was conducted in order to investigate the inhibitory mechanism of sensory processing. Before delivering abruptly changed test stimulus, inserting a brief stimulation (5dB above the conditioning stimulus) decreased the amplitude of P50m as compared to the P50m elicited conditioning stimulation alone (2012). This was called “prepulse inhibition,” which may be related to sensory gating or inhibition in order to perceive the most salient stimulation under the various sensory environments.

They plan to use this method for clinical application with patients diagnosed with cognitive deficits or schizophrenia. Clinical application of this method to patients with dementia or impaired memory function, schizophrenia, ADHD or autism would be interesting.

#5(presented by Tetsuo Kida)

Multisensory-modulation processing by attention

We are constantly exposed to the environment where a multimodality of sensory inputs are occurring. To appropriately perceive pertinent sensory information and act accordingly, it is important to sort out relevant information by attention from multimodality sensory inputs.

This study started with interaction between visual and somatosensory (touch) inputs (2007). While delivering left and right visual fields and left and right finger (2nd digit) stimulations randomly, signal strength to somatosensory stimulation was measured by MEP under 4 different attentiveness conditions. The signal strength was largest when the visual attention was directed to the same side of the visual field as the sensory input. The same was observed when the sensory attention to left or right finger was directed to the same side of visual field (2011). In both vision and touch relevant conditions, MEG revealed high activity in posterior temporal region. These studies suggested the existence of cross-modal linkage among different sensory modalities.

In order to further explore the network systems of multi-modality sensory systems, they investigated changes of MEG signal prior to delivering auditory or tactile stimuli by giving visual cues to the side the stimulus will arrive (2013). This showed a decrease of beta activity in the sensory motor region, including premotor and posterior parietal region in the hemisphere contralateral to the attended side. Their most recent and preliminary studies showed the attentive control involved the anterior frontal lobe (2014).

Their analytical methods of using MEG and EEG signals may be applied to explore the dynamic network systems within the brain in relationship with sensory perception, cognitive function and behavioral science.

#6 (presented by Dr. Kiwako Sakamoto)

The effect of chewing motion/action upon brain function

This is an unusual research project which has received little attention in the past. Their earlier study (2009) showed the chewing motion/ mastication shortens the reaction time and latency of P300 event related potential by auditory stimulation. This raised the question whether repetitive motions such as bicycling, walking, or stepping can activate brain function or improve cognitive function. Their most recent study involved Go or No-Go task using somatosensory evoked potentials to find if mastication affects the task characters (2015). The mastication progressively shortened somatosensory N140 in both Go and No-Go tasks with the increased trails of mastication. These studies suggest mastication affects both auditory and somatosensory and this effect may speed up brain activation for Go and No-Go tasks.

They then measured the effect of mastication upon CNV (Contingent Negative Variation) for motion preparation. The study showed increased amplitude of CNV as the increased number of chewing gum.

These studies raise more interesting questions; why do many athletes like baseball players chew gum? Why do many football coaches chew gum during the game? Does chewing gum enhance the cognitive function or motor skill, or help to promote relaxation?

#7(presented by Dr. Megumi Kobayashi)

Neurophysiological substrates of facial recognition

These studies involved how and when infants can recognize faces by using NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy). Their earlier studies showed that an infant as young as 8month-old recognized the difference of upright and inverted face detected by the activation of right temporal lobe in NIRS (2007, 2009). Using the Arcimboldo images which appear as a “face“ when presented up-right, but look like collection of fruits and vegetables when presented as an inverted image, their study showed that the infants favor watching the upright image at 7-8 months, but not at 5-6 months (2012). NIRS study revealed the increase of oxy-Hb by NIRS in the left temporal area only when the upright figure was presented. Their

next question was to answer if and when infants can differentiate same or different faces (2011, 2012, and 2014). In 5- to 8-month-old infants, there was difference in NIRS with increase of oxy-Hb in both temporal regions when different faces were presented, but not when the same face was presented. However, increase of oxy-Hb in bitemporal regions were noted in 7-8 month infants, but not in 5-6 month, when the different faces were presented from different angles. The 7-8 month infants also showed increased oxy-Hb in bitemporal region in reaction to different facial expression in different persons but this was not observed in 5-6 month infants.

Their most recent study explored the discrimination ability of two different faces of adults and infants in both 3- and 9-month-old infants. The increase of oxy-Hb was noted in the right posterior temporal region only with presentation of adult face, but not of an infant face in a 9- month-old infant.

Their idea using NIRS instead of EEG or MEG is unique because EEG or MEG is technically difficult to apply in infants or even children. Their method can be used further for understanding and exploring the brain development and progress of facial recognition from infants to children. Also it would be interesting to see if the differences of facial recognition objectively shown by NIRS are different in children diagnosed with Autism Spectrum Disorder or cognitive deficits.

#8 (presented by Dr. Kensaku Miki)

Facial recognition by using EEG and MEG

Their first study (2011) involved the presentation of various face images and included upright contour with upright feature (normal feature) (U&U), upright contour with inverted feature (U&I) and inverted contour with inverted feature (I&I). Two face images (S1 and S2) with two gaze direction, S1 being straight gazing and S2 being left gazing, were presented. With S1 only stimulation (static perception), well defined evoked fields with latency around 150msec. were evoked in both hemispheres, focused in the fusiform area in all conditions. The latencies were shortest in U&U and significantly longer in

right hemisphere for U&I and I&I conditions, and in right hemisphere for I&I condition. They interpreted the results as the right fusiform area being affected by the inversion of the features, and the left fusiform area being affected more by the disruption of the spacial relation between the contour and features. With S2 stimulation, which implied eye movement (dynamic perception), evoked activities were focused in occipitotemporal regions bilaterally. In this condition, there were no latency differences among three different image presentations, but the amplitude was significantly higher in the right hemisphere only in I&I presentation. This suggested that the right occipitotemporal area was affected by the inversion of facial contour.

Using ERP, they then explored the age differences in reaction to seeing facial expressions change from a neutral to happy face, a neutral to angry face, and to the reverse of each condition (2011). ERPs consisted of robust negative deflection with latency of 150 300 msec maximally recorded at T5 and T6 electrode. They found that the ERP latency was significantly shorter and the amplitude was significantly smaller in adult than in younger children (7 to 10-year-olds) and also in older children (11 to 14-year-olds), and concluded that perceiving different facial expression was not matured by 14 years of age.

Based on the finding that N170 ERP was largest in response to the upright face as compared to the inverted face or eye alone in adults, they applied the method to school children to investigate the progress/changes of the facial recognition process across age span (2015). For the upright face, the morphology of N170 wave form changed from broad double peaks in 8-11 year to single peak in 12 to 13-year-old children. The peak latencies were progressively shortened across age span. There was no difference in N170 latency between upright and inverted face in 8 to 12-year-old children, but the latency was shortest for the upright face in 13-year-old children, similar to that of an adult.

Their studies provide a foundation for future research of facial recognition to better inform how individuals diagnosed with Autism Spectrum Dis-

order, schizophrenia, and neurodegenerative conditions perceive faces.

In conclusion, I have enjoyed reading and understanding their research, though admittedly some portions are difficult to fully comprehend. They have touched many aspects of the human sensory systems to find how these sensory systems work in protection of humans in our complex society. They have not explored olfactory and gustatory systems, but I expect they will eventually study these systems in near

Respectfully submitted

Thoru Yamada, MD Professor Emeritus

Department of Neurology

Carver College of Medicine The University of Iowa

(和訳)

2015年12月17日

山田 徹, MD, 名誉教授

Department of Neurology

Carver College of Medicine アイオワ大学

生理学研究所、統合生理研究系、感覚運動調節研究部門の site visitor をさせていただきましたことは、私の喜びであり、榮譽でもありました。この研究部門は柿木隆介教授が率いておられます。私は柿木教授のことは以前から知っておりまして、研究活動の進展や教授の業績の類まれな進展を見てきました。先生らの研究では、EEG や MEG、fMRI、NIRS を使うことで、視覚刺激や聴覚刺激、体性感覚刺激に対する多様で複雑な反応を明らかにしています。さらに、聴覚、視覚、体性感覚の入力との関係でヒトの知覚や高次脳機能の解明にまで研究活動の範囲を拡げられました。先生らの研究活動の多くは、新しい方法やデバイスを開発することで、ユニークかつ革新的なものとなっています。彼らの研究活動は、有能で傑出した多くのスタッフの共同作業の結果により得られたものであり、多くの興味深い結果を産み、英文の高名な論文誌に論文を発表しています。それらの論文誌の多くはインパクトファクターが高いものです。疑いもなく、柿木教授のリーダーシップと指導力により、優れたスタッフを集める

future.

However, I have heard that Professor Kakigi will retire in 3 years and it is my understanding that all staff has to leave the laboratory with his retirement. Because their research activities are promising to further advance and explore the human sensory system, it would be unfortunate that all current research will have to cease after years of hard work and seminal research and new projects will need to start from scratch when a new leader is appointed.

ことができ、将来有望な研究者の育成に役立ってきました。柿木教授は他の大学や研究機関との共同研究にも成功しました。これは、日本国内のものに限らず外国の大学・研究機関との共同研究も含まれています。さらに、研究能力をさらに高めるため、若い研究者を海外に送ることに成功しています。実際、驚くことに、この研究部門は、過去5年間、毎年30編を超える論文を英文雑誌に発表してきました。柿木研究室が国際的な名声を得ており、様々な感覚の知覚の神経生理学との関連を研究する第一級のリーダーとみなされていることに、ほとんど疑う余地はありません。

#1 (柿木隆介教授)

ヒトにおける痒みの認知

“痒み”知覚を電氣的に誘発させるという柿木研の研究者らが発見した新しい方法(2008)を用いて、本研究では、痒み知覚がC線維に属する、伝導速度の遅い細経線維を通じて伝達されることを高い説得力を持って示した。このことは、EEG/EP記録の頭頂部反応

(vertex response) を測定することで明らかになった。彼らはさらに、fMRI と MEG で明らかになった脳の活性化パターンについても調べ、SII/島、楔前部が両側性に活性化されることを示した。彼らの研究はここで終わるものではなく、彼らの好奇心はさらに、痒みの主観的気分（心理的側面）の神経生理学的基盤を調べることにまで続いた。痒みの感覚は他人に移りやすいものであり、痒みのある皮膚病変を見るだけで他人に掻きたいという願望を誘発させるものである。2013年の研究では、心理的研究と脳イメージングを行った。この研究で、仮想的な痒み (imaginary itch) を見ただけでも、島、中脳、大脳基底核が活性化されることがfMRI で明らかになった。これは、実際に（被験者に）痒みが生じた場合に活性化される領域と同じであった。これらの領域が、掻くという運動反応を引き起こすモチベーションを作っていると研究者らは考えている。

次の研究 (2014 年) は、痒みのある病変部を掻くことの心理的快感に関する生理解剖学的側面についてのものであった。fMRI では、中脳と線条体が活性化されることが示された。これらは、掻くことによる快感知覚により誘発された報酬系と関係していると考えられた。最近の研究 (2015 年) では、経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS) を使って、痒み知覚を軽減させる新たな方法が導入された。左右の大脳半球の感覚運動皮質 (MRI で確認) 上の頭皮上に 2 本の電極を設置しておいたものに、弱い電流 (1-2 mA) を 15 分間流すと、痒み知覚が有意に低減した。陽極電極を痒みのある腕とは対側の大脳半球上に設置すると、この効果がより強かった。一連の実験的研究で示されたように、彼らはやっかいな痒み知覚についてより深く解明することができた。このことにより、一般に使われている抗ヒスタミン薬よりも副作用の少ない非薬物治療への道がさらに拓かれる可能性がある。

私の見解としては、将来の応用分野として最も関心を持ったのは、例えば仮想的な痒み (imaginary itch) であったとしても fMRI での活性化を示す結果が得られたことである。いわゆる “mirror neuron concept” に基づき、この実験テクニックは、自閉症スペクトラム障害や統合失調症、注意欠陥・多動性障害と診断された患者にも応用範囲を広げて、これらの患者での fMRI による活性化パターンが、健常被験者のものと異なっているのかどうかについて明らかにできるものと思われる。

#2 (岡本秀彦准教授)

ヒトの聴覚

岡本准教授のプレゼンテーションは、突発性感音性難聴患者の臨床研究に主に焦点を絞ったものであった。研究結果をもとに、突発性難聴の効果的な治療法を提唱した。彼らの臨床研究は、以下のような広範な基礎研究に基づくものである：1) MEG による N1m response を用いた側方抑制のメカニズム；2) 雑音と静寂の間の N1m response の異なる効果 (2011 年, 2013 年, 2014 年)；3) N1m response に対する注意 (attention) の効果 (2011 年, 2012 年)；4) MEG 所見の mismatch negativity を使った半球非対称性。これらの結果、spectral deviant (スペクトル逸脱) と temporal deviant (時間的逸脱) が、それぞれ右半球と左半球で主に処理されていることがわかった (2012 年, 2015 年)。これは、音声処理が主に左半球で行われていることを示した行動研究や神経生理学的研究とは対照的な結果である。

突発性難聴は、特別な理由や病因なしに発症する。fMRI および MEG を使った研究で、健常者で見られる非対称的な半球優位性 (左耳を刺激すると右半球が活性化され、逆に右耳を刺激すると左半球が活性化される) が、突発性難聴の患者では失われることが明らかになった。しかし、患者では、正常な耳に対する聴覚入力で左右の半球が共に活性化され、罹患側の耳を刺激しても (左右の半球に) 活性化が生じないことを彼らは見出した。これらの知見にもとづき、罹患耳からの聴覚入力が低下することで、左右の半球の脳の活性化レベルが低下し、その結果、健康な耳だけを習慣的に使用することになり、それによって左右の半球が同じ程度に活性化されるという考えを彼らは提唱した。このような習慣が生じると、最終的には難聴の回復を阻害させることになる。リハビリテーションでは罹患側の肢を強制的に使うことで不全麻痺側の肢の機能が改善するというエビデンスに基づき、難聴患者にも同様のテクニックを彼らは使っている。患者には、健康側の耳に栓をして、罹患側の耳を通じて (1 日に) 6 時間音楽を聴くように求めた。3 ヶ月間治療することで、従来のステロイドのみの治療法と比較して、聴力が有意に改善された。さらに、片側優位性が改善 (非対称性指数が高まる) され、健常被験者のものにより近づくことを MEG スタディ (ASSR, N1m) で示すことで、臨床的改善が支持された。彼らの研究は、ヒトの聴覚機能の多くの側面をカバーしており、突発性感音性難聴の革新的な治療法をもたらしている。それが有効な治療法であることが、神経生理学 (MEG) 研究で

さらに立証された。

#3(乾幸二准教授)

表面電極刺激による皮膚の痛覚受容体の選択的刺激

皮膚の痛覚受容体を選択的に刺激する完璧かつ純粋な刺激法は、これまでなかった。広く使われているレーザー刺激法を使えば、痛覚受容体を選択的に刺激できるが、刺激の立ち上がり時間は電気刺激と比較すると遅い。電気刺激の立ち上がり時間は迅速であるが、触覚も活性化させてしまう。乾幸二准教授らのグループは、同心円ニードルからなる刺激デバイスを導入し、外側リングを陽極とし、中心のニードルを陰極としたものを表皮に刺入して刺激する方法を開発した(2002年, 2006年)。この刺激デバイスを用いて、彼らは誘発電位を研究し、伝導速度を測定して、A δ 線維とC線維でのリドカインとカプサイシンの効果について調べた。

まず、彼らの刺激法を使ってA δ 線維を測定した。この刺激法は、針に刺される感覚のような鋭い痛覚を誘発させ、これをリドカインやカプサイシンで消失させることができた。EEGとMEGで誘発された反応で測定した末梢伝導速度は15m/secであった。これは、CO₂レーザー刺激で得られた結果と近いものであり、A δ 線維による伝導であるという考えと合致している。次に、皮内電気刺激でC線維を刺激させることができるかどうか挑戦した(2014年)。彼らは、5トレインの陽極刺激による50Hzの弱い電流(0.07mA)を用いた。この刺激によって、ライトタッチ、プリッキング感覚、あるいは軽い焼灼感覚が誘発され、反応時間は約1秒と極めて遅かった。このことは、伝導速度が非常に遅いことを示唆している。実際、誘発電位で測定した伝導速度は約1.5m/sec.であり、C線維の伝導速度と合致しており、microneurographyで測定したものに近い値であった。MEG研究でA δ 線維の活性化と同様の活性化パターンと局在が示された(2014年)。

この刺激法が本当にC線維を活性化させていることが、リドカインを用いた研究でさらに示された。この実験では、リドカインはC線維による応答を低減させたが、A δ 線維の刺激は低減させなかった(2014年)。

細い線維の伝導を測定する、容易で応用可能な診断検査法はこれまでになかった。しかし、彼らの研究をベースに、現在では刺激デバイスが市販されている(日本光電)。このデバイスはコスト対効果に優れ、あまり大きな不快感を被験者に与えることなく臨床診断検査に容易に応用することができ、身体のどの部分にも用

いることができる。糖尿病性神経障害などの末梢神経の細い線維が選択的に、あるいは多く障害を受けた末梢神経障害の診断に使えるものと期待される。

#4(乾幸二准教授)

感覚変化の性質による脳の活性化

刺激に対して関心を持っていない状態下で、感覚変化の特性に関連する事象関連電位を測定した。このタイプの事象関連電位の潜時と振幅は“echoic memory”と呼ばれている、注意に依存しない感覚記憶機能の強度に関係しているものと考えられる。彼らの研究には、聴覚刺激(2009年,2014年)、視覚刺激(2009年)ならびに体性感覚(触覚)(2008年, 2009年)刺激の感覚モダリティが含まれている。MEGでのdipole局在は、それぞれのモダリティのon-set反応とoff-set反応で同じであったが、off-set反応のほうがon-set反応よりも振幅が少なかった。事象off-set反応の振幅は、聴覚刺激(2010年)および触覚刺激(2011年)の両方に関して、変化の程度の対数と正の相関関係を有していた。

通常とは異なる逸脱刺激を無意識に認識するには、通常刺激を記憶として、あるいは“echoic memory”として保存しなければならない。触覚と聴覚では、先行刺激が長いほど、逸脱(deviant) off-response振幅が大きかった(2010年, 2011年)。また、“echoic memory”は先行刺激が止むと急速に減衰することがわかった(2010年)。

彼らは、このテクニックを心理機能の評価に用いた；逸脱反応の振幅は、不安の強い被験者で大きい傾向があった(2015年)。感覚処理の抑制機序について調べるため、聴覚の知覚における感覚変化に関連する反応(P50m)に関係のある別の研究を実施した。急激に変化するテスト刺激を与える前に、短時間の刺激(条件刺激より5dB強い刺激)を挿入することで、条件刺激のみで誘発されたP50mと比較してP50mの振幅が低下した(2012年)。これは“prepulse inhibition(プレパルス抑制)”と呼ばれているもので、様々な知覚環境で最も目立つ刺激を知覚するための感覚抑制と関係しているものと考えられる。

彼らは、この方法を認知障害や統合失調症と診断された患者に臨床応用することを計画している。認知症や記憶機能障害、統合失調症、ADHD、あるいは自閉症の患者にこの方法を臨床応用することは興味深いものとなろう。

#5(木田哲夫特任准教授)

注意による Multisensory-modulation processing

われわれは、複数のモダリティの入力が生じている環境に常にさらされている。適切な感覚情報を適切に知覚し、それに従って行動するためには、マルチモダリティの感覚入力から注意によって関連する情報を選び分けることが重要である。

この研究は、視覚入力と体性感覚（触覚）入力の間の相互作用を調べることから始まった(2007年)。左右の視野への刺激と、左右の指（第2指）への刺激をランダムに与えながら、体性感覚刺激に対するシグナル強度を、4種の異なる注意条件下で MEP により測定した。視覚注意が、感覚入力と同じ側の視野に向けられると、シグナル強度が最も高かった。左手もしくは左手の指への感覚注意を視野と同じ側に向けた場合でも同じことが観察された(2011年)。視覚と触覚が関連している条件下では、MEG によって後側頭葉領域に高い活動が生じることが明らかになった。これらの研究は、異なる感覚モダリティの間に cross-modal linkage が存在することを示唆していた。

マルチモダリティ感覚系のネットワーク系をさらに調べるため、刺激が到達する予定の側に視覚キューを与えることで、聴覚刺激あるいは触覚刺激を与える前の MEG シグナルの変化について調べた(2013年)。この結果、注意側の対側半球の運動前野や後頭頂野を含む感覚運動野のベータ活動が低下することが示された。かれらの最近の予備的研究では、attentive control には前頭葉が関与していることが示された(2014年)。

彼らの MEG ならびに EEG シグナルを用いた分析法は感覚知覚や認知機能、行動科学との関係で脳内の動的なネットワーク系を調べることに応用できるであろう。

#6(坂本貴和子特任助教)

脳機能に対する咀嚼運動の影響

これは、以前にはほとんど関心が持たれていなかったユニークな研究プロジェクトである。彼女たちが行った先行研究(2009年)では、咀嚼運動を行うと、聴覚刺激による P300 イベント関連電位の反応時間と潜伏時間が短縮されることが示された。この結果、自転車に乗ることや歩行、ステッピングなどの反復運動を行うことで脳機能が活性化され、あるいは認知機能が改善されるかどうかという疑問が生じた。彼女たちの直近の

研究は、体性感覚事象関連電位を用いた Go もしくは No-Go タスクを用いたもので、咀嚼がタスク特性に影響を及ぼすか調べるものであった(2015年)。咀嚼の反復回数が増えるにつれて、咀嚼によって体性感覚 N140 が、Go タスクと No-Go タスクの両方で次第に短縮された。これらの研究は、咀嚼が聴覚と体性感覚の両方に影響を及ぼすことを示唆しており、この効果が Go タスクと No-Go タスクについての脳の活性化をスピードアップさせるものと思われる。彼女たちは次に運動準備のための CNV (随伴陰性変動) に対する咀嚼の影響を測定した。この研究では、ガムの咀嚼回数が増すにつれて CNV の振幅が増加することを示した。

これらの研究はさらに興味深い疑問を抱かせるものである；野球選手のように多くのアスリートがガムを噛むのはなぜか？ 多くのフットボールコーチがゲーム中にガムを噛むのはなぜか？ ガムを噛むことで認知機能あるいは運動スキルを高めるのか？ それともリラクゼーションを高めるのに役立つのか？

#7(小林恵 日本学術振興会特別研究員)

顔認識の神経生理学基礎

これらの研究は、乳児がどのようにいつ顔を認識するかを NIRS (近赤外分光法) を使って調べるものであった。彼女たちが先に行った研究では、生後8ヶ月の乳児では、正立した顔と逆さまの顔の違いを認識していることが示された。これは NIRS で調べて右側頭葉が活性化されることで明らかになった(2007年, 2009年)。正立像では“顔”のように見えるが、逆さまに示されると果物と野菜の集まりのように見えるジュゼッペ・アルチンボルドの絵を使って調べて、生後7-8ヶ月の乳児は、正立像を見るのが好きだが、生後5-6ヶ月の乳児ではそのような好みがないことを示した(2012年)。NIRS 研究では正立像を提示した場合にのみ左側頭葉の oxy-Hb が増加することが明らかになった。

次に彼女たちが問題にしたことは、乳児が同じ顔と違う顔を区別できるのか、できるとすればいつできるようになるのかという点であった(2011年, 2012年, 2014年)。生後5ヶ月から8ヶ月の乳児では、NIRS データに違いがあり、違う顔を提示すると、左右の側頭葉の oxy-Hb が増加したが、同じ顔を提示しても増加しなかった。しかし、違う顔を違う角度から提示した場合、生後7-8ヶ月の乳児では左右の側頭葉の oxy-Hb が増加したが、生後5-6ヶ月の乳児では増加しなかった。生後7-8ヶ月の乳児ではまた、異なる人物の異なる

る顔の表情への反応で、左右の側頭葉領域の oxy-Hb が増加したが、生後 5-6 ヶ月の乳児では増加しなかった。彼女たちの直近の研究では、成人と乳児の 2 つの異なる顔の弁別能力を生後 3 ヶ月と生後 9 ヶ月の乳児で調べた。生後 9 ヶ月の乳児では、成人の顔を提示した場合にのみ右後側頭葉領域の oxy-Hb の増加が認められたが、乳児の顔ではこのような増加は認められなかった。

EEG や MEG ではなく NIRS を使うというアイデアはユニークなものである。EEG や MEG は乳児に用いるのは技術的に困難であるし、小児に対してでさえも困難であるからである。彼女たちの方法を、脳の発達や、乳児から小児に至るまでの顔認識の進展について解明するのにさらに使うことができる。また、NIRS で客観的に示された顔認識の違いが、自閉症スペクトラム障害や認知障害と診断された小児では異なっているのかどうかを調べることも興味深いであろう。

#8 (三木研作助教)

EEG と MEG を使った顔認識

彼らの行った最初の研究 (2011 年) は様々な顔を提示するものであり、提示する顔としては、輪郭が正立し内部が正立したもの (正常像 (U&U)、輪郭が成立し内部は倒立したもの (U&I)、ならびに輪郭が倒立し内部も倒立したもの (I&I) を含めた。2 種の視線方向をもった 2 種の顔イメージ (S1 と S2) を提示した。S1 は視線が正面であり、S2 は視線が左方向であった。S1 のみの刺激 (静的認知) では、潜時が約 150msec. の明確な誘発電位が左右の半球に惹起され、全ての刺激条件で紡錘状回に活動が集中していた。潜時は U&U で最も短く、U&I と I&I 条件では右半球が有意に長く、I&I 条件では左半球が長かった。彼らはこれらの結果を、左紡錘状回は顔面像の倒立の影響を受け、左半球は輪郭と内部との空間的関係の位置関係の乱れの影響をより強く受けると解釈した。眼球運動を意味する S2 刺激 (動的認知) では、惹起された活動は、左右両半球の後頭側頭領域に集中していた。この条件では、3 種の顔イメージを提示しても、潜時に差がなかった。しかし、活動の大きさは、I&I 提示の場合にのみ右半球で有意に高かった。このことは、右後頭側頭領域が顔の輪郭の当地の影響を受けたことを示唆していた。

ERP を用いて、中立的な顔の表情から幸福な表情、中立的な表情から怒った表情、およびそれぞれの条件

の逆順の顔の表情を見ることに対する反応の年齢による違いについて彼らは検討した (2011 年)。ERP は、潜時が 150~300 msec のしっかりした陰性方向の振れ (negative deflection) からなり、T5 電極と T6 電極で記録が最大となった。年少小児 (7~10 歳) や年長小児 (11~14 歳) と比較して、成人では ERP 潜時が有意に短く、振幅が有意に小さいものであることを彼らは見出し、異なる顔の表情の認知は 14 歳までには成熟しないと結論づけた。

成人では、倒立顔や目のみの顔と比較して正立顔に対する反応としての N170 ERP が最も高いという知見のもとづき、彼らはこの方法を就学児童に適用して、年齢別の顔認知プロセスの進展/変化を調べた (2015 年)。正立顔については、N170 波形の形状が、8~11 歳では幅広い二峰性のものから、12~13 歳の小児では単峰性のものへと変化した。頂点潜時は、年齢が高まるにつれて次第に短くなった。8~12 歳の小児では、正立顔と倒立顔で N170 潜時に違いはなかったが、13 歳の小児では、成人の場合と同様、正立像の潜時が短かった。

彼らの研究は、自閉症スペクトラム障害や統合失調症、神経変性疾患と診断された患者が顔をどのように認知するかについてより多くの情報を得るための顔認知に関する今後の研究の基礎となるものである。

以上の評価をまとめますと、一部完全に理解するのが困難な研究もありましたが、彼らの論文を読み理解するのを楽しく行いました。私たちの複雑な社会からヒトを守るために、これらの感覚系がどのように機能しているかを解明するため、彼らはヒトの感覚系の多くの側面について調べてきました。彼らは嗅覚系や味覚系についてはこれまで調べていませんが、おそらく近い将来これらの感覚系についても研究されるであろうと予想しています。^{*1}

しかし、柿木教授は 3 年後には退職され、私の理解によると、柿木教授の退職にともなって全てのスタッフが研究部門を離れなければならないとのこと。彼らの研究活動は、さらなる進展とヒトの感覚系の研究に有望なものであるため、何年間も行ってきたハードワークと先駆的な研究があるのに、現在行われている研究が全て終了しなければならないこと、および、新しい指導者が任命されたら、新しいプロジェクトはゼロから出発する必要があることは残念なことだと思います。

*1 柿木 注: 今回はプレゼンテーションをしませんでしたが、嗅覚についても 3 編の英文原著論文を公表しています。

2.2 宇川 義一 教授 (福島県立医科大学)

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 (柿木隆介 教授) サイトビジット報告書

宇川 義一 (福島県立医科大学 医学部 神経内科学講座)

2015年10月12日に柿木隆介教授が主宰する生理学研究所・感覚運動調節部門を訪問し、柿木教授より研究概要の説明を受けた後、研究室のメンバーとディスカッションをして、施設見学も行った。この時の結果に基づき、以下の点に分けて私の意見をまとめる。

研究成果・研究内容

ヒトの脳機能に関する電気生理学的研究・機能画像研究が多方面におこなわれており、一年間におよそ20編英文論文が掲載されている。一部特許を取得した研究もあり、全体としては非常に活発な研究室と判断する。いくつかの研究について、以下に述べる。

電気刺激による痛み線維刺激法 を以前から報告しているが、この刺激法の特許を得て、企業により製品化されており、本研究室の特色的な研究と考える。痛み線維だけの刺激による反応というこれまで簡便に施行できなかった検査を、簡便に出来るようにした刺激方法の開発であり、徐々に臨床応用もされており、社会的なインパクトがあったと考える。

かゆみ刺激法の開発 痛み刺激の発展として、かゆみを電気刺激で誘発する刺激法を開発した。皮膚の広い範囲を浅いところだけ刺激することによりかゆみが誘発できることを世界で始めて報告した。かゆみと言う、これまで行動指標でしか判定出来なかった事象を客観的に評価できるようにして、科学的解析を可能とした。近年かゆみという現象を、脳の直流電気刺激により改善する研究も行っており、臨床応用へと道を開いている。

Change related response (CRR) の提唱 あらゆる刺激で、刺激状態が変化する事に反応する脳の活動を反映する脳の反応をCRRとして提唱し、その性質を検討している。本人の意識にのぼる前から脳が何かが違うと反応していることを示す反応であり、統合失調症など精神疾患での病態評価に用いられている。

音の認知機能の解析 音には、大きさ、周波数、リズムなどさまざまな要素がある。これらの要素の認識過程の解析を行っている。この手法を用いて、突発性難

聴の治療応用までに研究成果が使用されている。

顔認知の神経機構の解析 脳波・脳磁図に加えて、近赤外線脳血流測定を用いて、顔認知を解析している。子供の発達過程を解析しており、顔を認識する年齢、顔の表情を認識する年齢など、通常解析できないテーマに関して結果をだしている。顔認知の発達過程を解析している点が、本研究室の特色であり、画期的である

注意の生理学 カクテルパーティー現象として知られる認知過程での注意の機構を生理学的に解析している。モダリティの違うもの間での注意の効果、その時のネットワークとしての脳全体の変化、などを解析している。今後臨床応用が期待される。

咀嚼の生理学 咀嚼という automatic cyclic movement の覚醒・注意などに対する影響を、生理学的に長年研究してきている。運転中にガムをかむことがよいかというような社会的に興味のある現象につながる興味深い研究である。いくつかの新事実が得られて、論文として発表されている。

上述の研究では、刺激装置・行っているタスクの特徴が独創的であり、オリジナリティの高い研究を行っていると判断する。また、すべての研究で、脳波・脳磁図・fMRIなど用いられていて、この施設が所有する機械が十分に活用されている。

研究全体として、研究者個人の興味に合わせて、自発的に多方面の研究に従事している印象がある。また、それぞれの研究が国際的なレベルに達している、論文となっていることから生産的な研究室と思われる。

共同利用施設としての機能

様々な履歴の研究者を抱えていて、多くの施設と共同研究をしている。現在は、6施設と共同研究をしており、この施設の脳磁図をはじめとする施設を共同利用している事が明らかである。年間20の論文の内、約半分が共同研究による発表である点が、このことを示している。充分共同施設としての機能を果たしている。

教育・若手育成

助手、研究生などは本人の出身母体を生かし、本人の興味を研究として実現している印象がある。たとえば、精神科出身の方は統合失調症で異常とされる事に注目しテーマとしていて、耳鼻科出身の先生は突発性難聴に役立つ基礎研究を施行し、歯科出身の先生は咀嚼の研究を行っているという具合である。上司からテーマを与えるのではなく、本人から自発的に出てきたテーマを現実の実験に作り上げ、成果をだしている研究室である。この方針は、今後自立して研究計画を自分で立てて施行する、一人前の研究者を育てる最適な教育方針と考える。この施設は、それが現実におこなわれている施設と考える。

国際連携

多くの研究機関との共同研究もあり、海外からの留学生を育てた実績もある。一年間に数個の海外と共著

の論文がある。

今後の見込み、課題

上述の研究紹介からも解るように、これからも臨床応用にむけても発展が期待される研究分野を持つ領域の研究室である。今後も、多方面にわたり研究が発展すると予想される。脳磁図という空間分解能・時間分解能がすぐれた手法で生理学的反応を分析するのが本研究室の特色である。脳磁図は、他の方法で確認した現象を、空間的、時間的に詳細に研究できる唯一の研究手法であり、今後も必須な研究手法と考える。多くの施設で脳磁図を手放している現状では、共同利用としての脳磁図の装置は充分価値があると考ええる。

まとめ

ヒトの中枢神経生理を研究する優れた研究室であり、今後も大きく発展が期待される。

2.3 永福智志教授 (福島県立医科大学)

【評価書】生理学研究所 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門 (柿木隆介教授)

2010年～2015年

公立大学法人 福島県立医科大学
医学部 システム神経科学講座
永福智志

生理学研究所 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門 (柿木隆介教授) に対する外部評価委員としての評価にあたり、平成 27 年 10 月 12 日に同部門を訪問した。この Site Visit では同部門構成員から主に 2010 年～2015 年の研究成果について詳細な説明を受けた。

同部門は主にヒトを対象とした脳磁図 (Magnetoencephalography MEG) に基づく脳機能研究を行っている。生理学研究所には全頭型の 306 チャンネルの大型脳磁計が導入されており、同部門は MEG 計測の国内拠点の一つであるといつてよい。MEG には高い時間分解能で非侵襲的に脳内の活動を知ることができるという利点がある。加えて同部門では、脳波 (EEG)、近赤外光スペクトロスコピー (NIRS)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 等を用いた脳機能研究も活発に行っている。

研究内容 (技術開発を含む)

同部門で行われている研究内容は以下のとおりである。

1. MEG・fMRI を用いた「かゆみ」の脳内機構に関する研究 (柿木隆介 教授)

かゆみは临床上重要な症状だがその脳内機序は不明な点が残されている。かゆみを生じる電気刺激法を同部門で既に開発済みである (特許取得済)。また、かゆみの発生に第二次体性感覚野 (SII)/島および楔前部などが関与することについても、MEG・fMRI を用いた研究で既に報告済みである。今期、新たに二つの研究成果が得られている。(1) かゆみの伝搬に関わる脳領域の研究：他人がかゆみを感じているのを観察している状況では、自分自身がかゆいように感じることがある。このようなかゆみの伝搬に関わる脳領域を fMRI により検索したところ、中脳、線条体、補足運動野、蓮藤前野が関与することが明らかになった。(2) 経頭蓋直流刺激 (tDCS) によるかゆみの治療法開発：第一体性感覚野 (SI) かゆみ関連領域近傍の tDCS によってかゆみを減弱することが可能であることが明確になった。これらの研究は Pain

等複数の国際誌に発表された。

2. 表皮内電気刺激法の開発 (乾幸二 准教授)

皮膚侵害受容器を選択的に刺激することは容易でなかったが、電気刺激による選択的な刺激方法 (表皮内電気刺激法、IES) を同部門で独自に開発済 (特許取得済) である。IES により選択的に A δ 線維を刺激し鋭痛を生じることができる。また刺激パラメータの操作によっては C 線維を刺激することも可能である。今期、臨床利用として、同刺激法は、糖尿病を代表とする細径線維障害の検出に有用であることが示された。この研究は J Pain に発表された。また、同刺激法を使用した論文は 28 編 (2002-2015) にのぼる。

3. MEG・EEG による変化関連脳活動の研究 (乾幸二 准教授)

変化関連脳活動は、新奇感覚事象がもたらす変化により惹起されるイベント駆動型活動である。今期、上側頭回の、聴覚に基づく変化関連脳活動や第二次体性感覚野 (SII) の、触覚に基づく変化関連脳活動の大きさは、与えられた変化の大きさに依存し、また数秒間程度の過去の入力履歴の影響を受けることを示した。加えて聴覚変化関連脳活動のプレパルス抑制が生じることも報告した。以上の結果は Neuroimage 等複数の国際誌に発表された

4. MEG・EEG による聴覚の研究 (岡本秀彦 准教授)

基礎的研究として、健常者に対する MEG・事象関連電位により、聴覚における側方抑制、音に対する左右半球差、雑音・静寂が与える影響、注意の効果について一連の研究を行った。また臨床研究として疾患・環境・遺伝などが脳活動に与える影響を MEG・事象関連電位により検討した。具体的には、耳鳴りのバイオマーカー探索、携帯音楽プレーヤーの聴覚への影響、突発性難聴に対する音響療法について報告した。これらの結果は、Sci Rep 等複数の国際誌に発表された。

5. MEG・EEGによる顔認知研究（三木研作 助教）

三つの研究成果が得られている。(1) 顔の外部特徴（輪郭）と内部特徴（目や鼻などのパーツ）の相対的位置関係が顔認知に与える影響に関する研究：顔の外部特徴と内部特徴の相対的位置関係が異なる顔刺激呈示に対するMEGの解析により、左下側頭部の活動潜時および左紡錘状回の活動の大きさが、これらの相対的位置関係に影響を受けることを示した。(2) 顔認知の学童期における発達に関する研究：学童への正立顔および倒立顔刺激呈示に対するMEGの解析により、正立顔・倒立顔処理は13歳ごろに成人と同じになる（正立顔に対する側頭部N170の活動潜時短縮が起こる）ことを示した。(3) 表情認知の学童期における発達に関する研究：学童への表情変化のある顔刺激呈示に対するMEGの解析により、11-14歳では表情認知は成人と異なる可能性を示した。以上の結果はClin Neurophysiol等複数の国際誌に発表された。

6. NIRSと行動解析による顔認知発達の研究（小林恵 日本学術振興会特別研究員）

三つの研究成果が得られている。(1) 顔検出能力の発達時期に関する研究：これまで、顔検出能力の発達時期に関して一貫しない知見が得られてきたが、「アルチンボルドのだまし絵」呈示に対する注視行動の解析およびNIRSを用いた血流反応の解析から顔検出能力は、生後7-8ヶ月頃に発達し、左半球優位であることを示した。(2) 顔に基づく人物同定能力の発達に関する研究：NIRSを用いた血流反応の解析から、側頭領域が顔に基づく人物同定に関与すること、顔の大きさに対して不変な人物同定は、生後5ヶ月以降、向きおよび表情に依存しない人物同定は、生後7ヶ月以降に発達することを示した。(3) 生後経験による顔に対する知覚的狭小化（Perceptual narrowing）に関する研究：顔刺激呈示に対する注視行動の解析およびNIRSを用いた血流反応の解析から、成人顔への顔処理の狭小化は生後9ヶ月ごろにみられること、右後側頭領域が成人顔処理に特化することで生じることを示した。以上の結果はJ Exp Child Psychol等複数の国際誌に発表された。

7. EEG・行動解析による咀嚼の運動遂行/抑制過程に対する影響に関する研究（坂本貴和子 特任助教）

咀嚼が行動反応時間や事象関連電位P300潜時を短縮し、運動関連電位の振幅を増大させることは既に知られている。本研究では、体性感覚刺激を用いた

Go/Nogo課題遂行中の事象関連電位(N140)解析により、聴覚刺激だけではなく、体性感覚刺激を用いても同様の咀嚼の効果、すなわち、行動反応時間や事象関連電位P140潜時の短縮などの効果があり、咀嚼には運動遂行および運動抑制の両面を促進する効果があることを示した。以上の結果はClin Neurophysiol等複数の国際誌に発表された。

8. MEG・EEGを用いた注意の研究（木田哲夫 特任准教授）

二つの研究成果が得られている。(1) 注意の多感覚性に関する研究：多感覚的な状況下での注意機構を明確にするため視覚および体性感覚刺激がランダムに入力される状況下での空間的注意の効果をMEG・EEGを用いて検証したところ、①第二次体性感覚野(SII)の反応が触覚性および視覚性空間的注意の両方により増大すること、②高次視覚野の反応が触覚性および視覚性空間的注意の両方により増大すること、③空間的注意における触覚および視覚性間のクロスモダルリンクが生じ得ることを示した。(2) 脳内ネットワークにおける注意制御の起源：注意により誘発反応の増大を引き起こす注意制御信号は脳内ネットワークのどこから来るのかをグラフ理論解析を応用して検討したところ、空間的注意の制御中には脳内ネットワークの中で前頭前野が重要性を増し、局所的なつながりは低下することを明確にした。これらの結果は、J Neurophysiol等複数の国際誌に発表された。

上記の通り、同部門の各構成員の研究内容は多岐に及ぶものだが、みな主体的に研究に取り組んでいる一方、構成員間で密な連携があり、たいへん活発な研究室である印象を受けた。研究環境に関しては適切な設備と人的資源を備えており、研究遂行のための十分な体制が整っている。各項で記載したとおり、同部門のそれぞれの研究活動の生産性はたいへん高いものであり、成果の多くが国際的評価を受けていることから、国際的な競争力を十分に有していると評価できる。

共同利用機関としての役割

同研究部門は、過去5年、以下の通り、国内外の複数の研究室との共同研究を推進している。

国外：トロント大学（カナダ）、NIH（米国）、ローマ大学（イタリア）、キエッティ大学（イタリア）、カリフォルニア工科大学（米国）、ミュンスター大学（ドイツ）、

ハイデルベルグ大学（ドイツ）、テンブル大学（米国）国内：中央大学、大阪大学、国立精神神経センター、三重大学、広島大学、神戸大学、愛知医科大学、早稲田大学、東京大学、名古屋大学、千葉大学、奈良女子大学、名古屋工業大学、横浜国立大学、名古屋市立大学したがって同研究部門はこれまで国内外の MEG/EEG 研究における中核の一つとして、共同利用機関としての役割を積極的に果たしてきたといえる。

若手研究者育成・大学院生育成・国際連携

同研究部門では、現在、1名のポスドク研究員が在籍し、研究活動に専念している。また過去5年、3名のポスドク研究員（1名が外国人）、1名の大学院生（1名が外国人）が在籍した。（このうち1名が学位を取得した。）したがって同研究部門は若手研究者・大学院生の育成に十分貢献しているといえる。国際連携に関しては、上記のような国外研究機関との共同研究や外国人研究者に対する教育活動に加えて、新学術領域「顔認知」（柿木領域代表）（2008-2012）の企画で行われた国際シンポジウム、“Face perception and recognition”（2011年10月30日～11月3日、岡崎コンファレンスセンター）が特筆される。同シンポジウムでは、国内外の顔認知に関する第一線の研究者を一堂に集めてたい

へん活発な議論が行われた。このほかにも同部門では一線の外国人研究者によるセミナーを頻回開催している。したがって総合的に見て、同部門は国際連携の点でも優れた実績を持っているといえる。

まとめと今後の展望

同部門は MEG や EEG に基づく脳機能研究を、多領域にまたがり、たいへん活発に行っており、それぞれのプロジェクトの研究水準も高い。また同部門構成員は各プロジェクトに積極的に従事している。その一方で同部門は、共同利用機関としての役割、若手研究者育成・大学院生育成のための教育機関としての役割、あるいは研究・教育機関としての国際貢献も十分に果たしている、と結論できる。

今後の課題としては部門主任である柿木教授の定年退官に向けての、部門構成員の新しい活躍の場所の確保が挙げられるかもしれない。同部門が MEG に基づく脳機能研究において果たしてきた指導的役割を考えると、今後の国内 MEG 研究の展開を見据えた研究体制の構築が望まれる。同部門が今後も MEG/EEG 研究の国内拠点としての活動をさらに発展させていくことを期待させて頂く。

3 統合生理研究系 生体システム研究部門 (南部篤教授) の評価

3.1 Dr. Kevin W. McCairn (Korea Brain Research Institute)

External Review of Nambu Laboratory (Division of System Neurophysiology, Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

Review by: Dr. Kevin W. McCairn Ph.D. Principal Investigator, Systems Neuroscience and Movement Disorders Laboratory, Department of Neurological Disorders, Korea Brain Research Institute, Daegu, S.Korea

On the 25th of September 2015, Prof. Atsushi Nambu and his team in the Division of System Neurophysiology – NIPS, invited me to visit and tour their laboratory to discuss their ongoing research projects. The purpose for this visit was to provide an objective, external evaluation of the current state of the laboratory’s research facilities, and the scientific merit and progress of their ongoing research programs. This invitation was extended to me because I have over fifteen years’ experience working with non-human primates, electrophysiology, movement disorders and deep brain stimulation, these methods as well as others are practiced extensively by Prof. Nambu and his team.

The primary research direction of Prof. Nambu and the Systems Neurophysiology group is the elucidation of the anatomical pathways, transmitters and neuronal encoding of cortico-basal ganglia- cerebella circuits, with a particular emphasis on movement control in both normal and disease conditions such as Parkinson’s disease. The laboratory uses, and should be especially commended for, the utilization of multiple test platforms to address their research goals. This extends from small animal, e.g., mice and rats, to large, e.g., nonhuman primates. In light of the extensive use of animal test platforms, especially nonhuman primates, I am glad to report that the tour of the laboratory facilities, including both housing and experimental space, was extensive and fully transparent, with every part of the facility being open for inspection. Through my experience in working with nonhuman primates, I am confident

that the facilities operated by Prof. Nambu and his team are of the highest standard, and provide an exemplary example of how a neurophysiology lab should be implemented. Importantly, all of the monkeys were in excellent condition, the housing facilities were great, and animals undergoing experimental protocols were receiving excellent technical and veterinary care. This was particularly emphasized by the dedicated facilities for surgical and post-surgical care. It was also encouraging to see proper isolation protocols, i.e., hermetically sealed cages for the use of neurotoxin and viral based methodologies. All necessary safety protocols were evident from the tour of the facilities, including properly installed and clear instructional signage, to use of personal protective equipment when transitioning from one part of the facility to the other.

The excellent standards were also maintained in the experimental space used by researchers. The laboratory uses a wide array of experimental techniques including but not limited to, complex behavioral tasks for the study of kinematics, optogenetic manipulation of specific neural pathways, and electrophysiological recording and stimulation. The hardware used for these investigations was of the highest standards, with, from my experience, much of the electrophysiological recording apparatus being of the latest generation, thus allowing members of the laboratory to stay competitive in a rapidly advancing field. It was also interesting and encouraging to see that a portion of the equipment was entirely custom built from within the laboratory its self. This is par-

ticularly important as the Nambu laboratory has a large number of graduate students, and it is my opinion that in order for a developing scientist to really attain independence, they should be entirely comfortable with the design and machining of their own hardware and software, these vital skills were being readily implemented across the laboratory.

I believe it would be germane at this point to emphasize the types of recording experiments that are undertaken on nonhuman primates, as this is my specific area of expertise, and recording in nonhuman primates constitutes a very large part of the work occurring in the laboratory. It should not be underestimated the technical expertise and dedication required to conduct these experiments. Individual animals need to be trained and studied over very long time periods, daily experiments (including the pre-experimental preparation) on one animal can easily take a whole day, and it is not unusual for experiments on one animal to last several years. This is especially true if a large numbers of individual neurons need to be collected under specific behavioral conditions. Prof. Nambu and the members of his lab have a well-earned reputation for acquiring high-quality neural data, particularly single neurons, simultaneously from multiple sites, while expertly manipulating input and output pathways through either electrical or pharmacological methods. These experiments form the basis of a body of work that informs, and has had a major impact, on current theoretical models of cortico-basal ganglia-cerebella circuits, at both the basic science and clinical level. With such well respected and insightful experiments emerging from the laboratory and its members, it does seem a little presumptuous to engage in any criticism as asked for by the organizers of this evaluation. If I was to try and make some suggestions, and here I can only really speak to the electrophysiological experiments, it would be to increase the number of sites that are simultaneously recorded from within test animals, and perhaps try to implement more diverse analysis methodologies, e.g., phase coupling relation-

ships between anatomically segregated areas under the different experimental protocols. But these really are only minor criticisms and perhaps stem more from my own biases and research techniques.

As a consequence of the excellently run facilities, well executed experiments and insightful interpretation of the data acquired from their work; the Nambu lab has published in the last five years, in internationally recognized journals, twenty eight original research articles and reviews. The majority of these papers are based on results obtained in nonhuman primates, and because of the considerable time demands of such studies, this number of publications is an extraordinary achievement that the laboratory, department and institute can take great pride in. This published work of international significance is also supplemented by a steady stream of published articles in Japanese, and one hundred and twenty four posters and presentations. This excellent level of scientific productivity is also reflected in the laboratories ability to attract funding from multiple sources. In the same five year period, the laboratory has netted over 190 million yen in outside funding, with a significant contribution being made by key Ass. Professors and Post-docs. This team of researchers, including Prof. Hatanaka, Chiken, Sano, Kaneko, Darbin and Hasegawa, are a credit to the laboratory. I thoroughly enjoyed all the presentations they made, and the discussions relating to all their talks was informative and fun; they are all a credit to the laboratory and institution.

I therefore have no hesitation in relaying to all the readers of this report, that Prof. Nambu's lab and his team are producing research of the highest caliber. This work is being carried out in a highly professional manner, and I have no doubt the laboratory will maintain and extend its already impressive scientific contribution to the neuroscience field for the foreseeable future.

(和訳)

外部評価（南部篤研究室、生理学研究所、統合生理研究系、生体システム研究部門）

ケビン W マックケアン 主任研究員（韓国脳科学研究所、神経疾患研究系、システム神経科学・運動疾患研究部門）による評価

2015年9月25日、私は生理学研究所 生体システム研究部門の南部篤教授とチームメンバーにより招聘され、彼らの研究室を見学し、進行中の研究プロジェクトについて議論した。私のこの訪問の目的は、研究室の研究設備の現状と、科学的業績および進行中の研究プログラムについて、客観的な外部評価を行うことであった。私は霊長類（サル）を用いた実験、電気生理学、運動障害と脳深部刺激療法の研究において15年以上の経験があるが、南部教授と彼のチームは、これらの手法を他の手法とともに広く実験に用いているため、私が評価委員として招聘された。

南部教授と生体システムの主要な研究テーマは、大脳皮質－大脳基底核、大脳皮質－小脳回路の解剖学的神経経路、神経伝達物質、および、神経における情報の符号化について解明することであり、特に正常状態とパーキンソン病のような疾患の際の運動制御に重点を置いて研究を進めている。研究室では、これらの研究目的を達成するために多岐にわたる実験動物を用いており、これは特筆すべき点である。用いている実験動物は、マウスやラットなどの小動物から、サルといった大型動物までにわたる。多様な実験動物、特にサルを用いていることを考慮すると、飼育施設と実験施設の両方を含む研究室の全ての部分が、研究室見学の際に隠されることなく完全に公開されたことを報告することが出来、非常に嬉しい。私のサルの実験経験から、南部教授と彼のチームによって運営されている施設は最も高いレベルにあると自信をもって言うことが出来、まさに神経生理学の研究室がどのように整備されるべきかという模範例であると言える。すべてのサルは申し分ない状態にあり、飼育施設はすばらしく、実験に使用されている動物達はすばらしい技術的・獣医学的な処置を受けている。特に、手術および手術後の処置のための設備には最善が尽くされている。さらに、神経毒やウイルスを用いた実験に使用するための密閉されたケージにより、適切な隔離手段が講じられていることも確認できた。適切に設置された分かりやすい標

識の揭示や、ある区画から別の区画への移動の際に用いる個人用の防御装備の使用など、すべてにおいて不可欠な安全規定が整備されていることが、研究室見学によって明らかになった。

この申し分のないレベルは、研究者達が使用している実験区域においても維持されている。この研究室では、運動学を研究するための複雑な行動課題実験に加え、特定の神経経路を操作する光遺伝学的手法や、電気生理学的記録と刺激の実験など、広範囲にわたる実験手法を用いている。これらの研究に用いられている設備のレベルは高く、私の経験によれば、大部分は最新の電気生理学的記録装置を用いており、したがって、研究室のメンバーは急速に進歩している分野で競争力を保つことが出来る。一方、装置の一部は研究室内で自作されたものであったことが、興味深く、心強かった。南部研究室には多くの大学院生が所属しており、個人的に私は、独立を目指す発展途上の若い研究者は、彼ら自身が使う実験装置のハードウェアとソフトウェアの設計や工作をこなせるべきであると考えているため、これらの不可欠な技能が研究室に備わっていることは非常に重要であると思う。

サルにおける記録実験は、私の専門分野でもあり、これは研究室における仕事の大きい部分を占めているので、これについて言及しておく必要がある。これらの実験のための熟練した技能と実験を行うために要する努力は、過小評価されるべきではない。それぞれの動物を訓練し、非常に長期にわたって実験を行う必要があり、また、1頭の動物で行う日々の実験（実験前の準備も含んで）には容易く丸一日が費やされ、1頭の動物における実験が数年間続くことも珍しくない。特定の行動条件下において多数のニューロンからの記録を集めなくてはならないことも、まぎれもない事実である。南部教授と彼の研究室メンバーは、入力や出力経路を電気的あるいは薬理的に操作しながら、複数の脳部位から同時に高品質の神経活動データ、特に単

ニューロン活動データを取得できるという、高い評判を勝ち得ている。これらの実験は、基礎科学と臨床レベルの両方において、大脳皮質-大脳基底核-小脳回路の理論モデルに対して、情報を与える基盤となっており、これまでにすでに重大な影響を及ぼしている。研究室とそのメンバーによる行われた、非常に尊重されているすばらしい実験に対して、評価委員長の要求に応じて批判を述べることは僭越に思える。私があえて示唆するならば、電気生理学の実験についてのみの話になるが、実験動物から記録を行う際に同時記録する部位の数を増やして、例えば、異なる実験条件下における解剖学的に隔てられた領域間の位相同期性を解析するなどの、より多様な解析方法を用いると良いだろう。しかし、これらは本当に些細な批判であり、おそらく私自身の先入観と研究手法から生じたものだと思う。

申し分なく稼働されている設備、首尾よく行われている実験、得られたデータの適切な解釈の結果として、南部研究室は、過去5年間に世界的に認知された雑誌において、28報のオリジナル論文とレビューを出版している。これらの論文の主なものはサルにおいれ得られたデータに基づくものであり、これらの実験にはかな

りの時間を要することを考慮すると、この多数の出版は研究室、研究系および研究所が誇る並外れた功績である。これらの仕事のほかに、一連の日本語の論文と、124にもおよぶ学会発表がある。この申し分ないレベルの科学的生産力は、複数の供給源からの研究費の獲得能力にも反映されている。同じ過去5年間において、研究室は助教やポスドクの貢献も含めて、総計1億9千万円を越える外部資金を得ている。教授、畑中、知見、佐野、金子、Darbin および長谷川を含むこの研究者チームが、貢献者である。私は、とても彼らのプレゼンテーションを楽しみ、すべての発表に関連した議論は有益で楽しかった。彼らは全員、研究室と研究所の評価を高めることに貢献している。

したがって私は、この報告のすべての読者に対し、南部教授研究室と彼のチームが最高品質の研究を行っていることを報告することをためらわない。この評価は専門家としてふさわしい方法で行っており、この研究室は、すでに神経科学分野の発展に大きく貢献しているが、それを今後も維持・発展させることを私は確信している。

3.2 虫明元教授(東北大学)

1. 研究室のミッションの確認

南部篤研究室は、脳をシステムとして捉え、これらの脳領域がいかに関係して働くことによって随意運動を可能にしている生理的、病理的メカニズムを解明することを主目標としている。特に大脳皮質—基底核の回路に関する研究では、そして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研究を遂行している。サブテーマとしては、1) 神経解剖学的あるいは電気生理学的手法を用い運動関領域間の投射関係を確認する。2) 運動課題を遂行中の動物から神経活動を記録することにより、脳がどのように随意運動を制御しているのか明らかにする。3) 臨床的な側面としては、パーキンソン病やジストニアなどの疾患モデル動物から神経活動の記録を行い、病態の背景にあるメカニズムを解明する。さらに回路に操作を加えることで異常な神経活動を修飾して行動の改善に結びつけて臨床的に応用可能な治療方法を可能か検討している。4) 臨床研究のグループと協力してヒトの定位脳手術の際の神経活動のデータを解析することにより、実際に基礎研究で得た所見と照らしあわせてヒトの大脳基底核疾患の病態を解明し、治療方法の評価や改善を目指している。このように生理学解剖学を基盤として基礎研究から、動物を用いた病態生理学、さらに実際に臨床研究も含めた研究室の主なミッションは明確であり、外部評価の日の南部研究室の発表1つ1つに実感することが出来た。

2. 研究室の運営体制と外部発表、外部資金

南部研究室は、南部教授以下、助教に畑中 伸彦、知見聡美の2名、特任助教に佐野 裕美、近藤 秀樹の2名、NIPS リサーチフェローに金子 将也、ポスドク研究員に長谷川 拓、客員研究者に Oliver Darbin の体制である。さらに大学院3名 技術職員3名で、日本国内の研究室としては有数のスケールである。最近の論文の掲載された雑誌としては Cerebral Cortex, Cell Reports, Eur J Neurosci, J Neuroscience, J Neurochemi, Mov Disorder, Neuron, PLoS ONE 等であり、神経科学の分野における一流紙に掲載された原著論文が最近の活発な研究活動を反映している。また、国内での総説類も Clinical Neuroscience に多数寄稿しており、その他生体の科学、標準生理医学、カandel神経科学の翻訳

等がある。特にカandelの神経科学では 南部教授の発見したハイパー直接路が直接路、間接路と並び記載されており、世界的な教科書に掲載された事で、基底核での新たな回路の発見は今や世界的に認知されたといえる。外部資金の獲得状況も研究成果の国内評価が高く、期待が高いことを示している。新学術領域では「霊長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御」、基盤 A で「大脳基底核から視床・大脳皮質への出力様式」、脳科学研究戦略推進プログラムでの「動物実験によるブレイン・マシーン・インターフェースの開発に向けた研究」、CREST における「霊長類の大脳—小脳—基底核ネットワークにおける運動情報の分散と統合」、日独共同研究、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトによる「多角的神経回路・脳機能ネットワークによるマモセットの脳機能解明」と国内での主な大型研究プロジェクト複数に参加しており、国内における神経科学研究のリーダーシップを期待されている。

3. 外部評価の発表会と見学

外部評価の場では、成果発表と同時に評価員との間で活発な議論がされた。基本的には成果内容を確認するためであったが、発表と質疑でより深い理解が出来たことは有意義であった。以下に短く要点をまとめてみた。基底核の働きに関しては眼球運動を元に比較的わかりやすい脱抑制のモデルで理解されていることも多いが、多自由度の上肢運動などでは必ずしもこの単純なモデルが当てはまらないことが問題点として研究者を悩ませており、新たな機能仮説をたてるべく大脳皮質—基底核系の回路詳細な解明を行っている。1) 線条体の Phasically active neuron (PANs)、Tonically active neuron (TANs) が M1、SMA の皮質からどのような投射を受けているのか投射関係を同定しつつ、機能的に選択性や活動パターンを解明している。サルに3点から一つを選択する GO 課題と No-go 課題を組み合わせてそれぞれ、SMA 受容細胞と M1 受容細胞を比較している。両皮質は並列的な独自の経路と重複する経路があり、選択性も経路ごとに異なっていた。2) 基底核とくに淡蒼球への高周波刺激の効果の研究は人の脳深部刺激の効果を理解する上で重要であり、サルで研究を行っている。刺激に対して GABA_A に依存した GP_i の抑制が認められ、皮質—基底核の情報の遮断

が刺激効果として示唆された。3) 基底核内の直接路、間接路を個別に操作したマウスにおいて 皮質刺激による 3 相性の応答がそれぞれ、どの経路に依存し、かつ行動のどのような側面に関係しているのかを調べた。其の結果、最初の興奮性は運動の抑制に、続く抑制性の応答は、運動の脱抑制に、さらにその後の遅い興奮性応答は運動のストップに関わる可能性を示唆していた。それぞれがハイパー直接路、直接路、間接路に対応しており、このような 3 相性応答が重要である事が示唆されていた。一方では 自発的な発火頻度は必ずしも運動反応と乖離していることも多く、従来の単純な基底核モデルよりも、時間パターンによる新たなモデルに一致するように思われた。4) 淡蒼球は抑制性と興奮性の二つの入力を受けており、これらの入力のバランスとそれぞれの運動の選択性が問題となる。淡蒼球内節では選択性が抑制性入力と興奮性入力で一貫する傾向が大きく拮抗的な側面が有り、選択性のチューニングに直接関わる。一方で淡蒼球外節ではその傾向が弱く、選択性が内節に比べて高くなくことと対応しているようであった。5) ヒトにおける DBS のシステムに関しては その制御方法に closed loop 制御と open loop 制御が考案できるが、其の原理と同時に問題点と可能性を議論した。記録している電気信号から様々な特徴マーカーを検出して、その特徴に応じて最適な刺激を行うスマート・インテリジェント・コントローラが考案できる。特徴としては、ベータ波 ガンマ波、エントロピー量、バーストポーズなど様々な指標で捉えることができる。しかし、いくらよく出来ている制御システムでも閉回路制御の場合は不適切な制御になる可能性があり、それを補うためにオープンループ制御の方式も検討されていた。6) 経路選択的な操作方法と

してはイムノトキシンの方法以外にもアセチルコリンの受容体を改変した方法や、フリップフロップ型の 2 色の光操作を組み合わせた経路操作方法など、様々な分子生物学的手法を組み合わせた方法が考案応用されていることも印象的であった。神経科学における方法論の融合的な手法の導入は先端的であり、注目すべき点が多い。しかも全体としては一貫して最初に述べた研究室の方向性に合致しており、其の点でも南部教授のリーダーシップが発揮されていると感じられた。発表後の研究室のラボツアーでは、サル飼養施設と実験設備、遺伝子組み換え実験のための施設、マーマセットの飼養設備と実験設備システム、マウスの飼養設備と実験設備と複数の動物種をそれぞれ、飼養 実験できるシステムは保有している。P1, P2 遺伝子組み換え実験、衛生面、安全性等への配慮も十分されており、施設面で見ても国際的に見てもトップクラスの充実した設備である。

4. 最後に

以上、生体システム研究部門の研究を総括すると、明確なミッションのもとで、優秀なグループメンバーがそれぞれ独自の方法論や関心点を持ちながら研究を進めつつも全体に統合されて運営されており、南部教授の卓越したリーダーシップが発揮されていた。伝統的な生理学の手法もきちんと基盤として保持しつつ、動物種の点でも、方法論に関しても新規なものをいち早く導入し、新たな研究分野を開拓する積極性も十分評価できた。今後、南部研究室の大きな進展が期待でき運動システムの新たな機能仮説やさらには神経科学研究における新たなブレイクスルーが世界に発信されることが期待できる。

3.3 藤山 文乃 教授 (同志社大学)

藤山 文乃 (同志社大学大学院 脳科学研究科 神経回路形態部門)

2015年10月9日、南部篤教授が主宰する統合生理研究系 生体システム研究部門を訪問し、南部教授をはじめ7名の教室員から最近の研究成果について説明を受けた。南部教授の研究室のテーマは、2002年の発足当初から、大脳基底核内の複雑な神経回路を明らかにし、随意運動の機序とその神経基盤を明らかにすることにある。手法は異なるものの同じ大脳基底核の神経回路をテーマにし、常に南部教授の仕事から多くのものを学ばせていただいている私にとって、今回のサイトビジットは興奮に満ちた学びの機会でもあった。

南部教授といえば、大脳皮質運動野、補足運動野を電気刺激した時に淡蒼球や黒質のニューロンで観察される特徴的な反応パターン“早い潜時の興奮、それに続く抑制と興奮の三相性の活動パターン”が、それぞれ視床下核を通るハイパー直接路、線条体を通る直接路と間接路を経由する入力によって起こること (Nambu et al. 2000) を報告した、運動系の神経機構の世界的な権威である。今回改めて驚かされたのは、発表した教室員全員が、動物や手法を絶妙に変えながら、この三相性の活動パターンの検証を行っていることであった。サイトビジット時には教室のメンバーたちから、(1) 光化学的な方法で大脳皮質-視床下核経路を選択的に除去したマウスの電気生理学的反応と行動を解析した研究 (瀬藤)、(2) 遅延期間つき到達運動課題遂行中のサル の線条体において補足運動野からの入力を受けるニューロンと一次運動野からの入力を受けるニューロンの活動の違いを解析した研究 (畑中)、(3) 大脳基底核-視床投射と小脳-視床投射の機能の違いをサル の電気生理で解析した研究 (知見)、(4) 光遺伝学を応用してマウスの線条体を光刺激した場合の大脳基底核の電気生理学的な反応と運動を解析した研究 (佐野)、(5) 運動課題遂行中のサルを用いて淡蒼球のグルタミン酸作動性入力と GABA 作動性入力を比較した研究 (金子)、(6) パーキンソン病モデルサル の局所細胞外電位記録を解析した研究 (Darbin)、(7) ラットの視床下核をデザイナー受容体 (DREADD) によりブロックし、神経活動と症状を調べた研究 (長谷川) など、多彩な手法を用いた興味深い試みについて説明を受けた。

上記の三相性の活動パターンはもともと南部教授が霊長類 (サル) のユニット記録で明らかにしたものであるが、実験動物のケアやトレーニングはもとより、電気生理学実験の精度の高さと、データを正確に解析する緻密さが求められる。大脳基底核という特に複雑なネットワークを、膨大なノイズを丹念に取り除きながら解きほぐし、大脳基底核回路の真髄に迫った南部教授の実験の組み立てと実行は、システム神経科学の一つのあるべき姿であると思う。大脳基底核は興奮性のグルタミン酸入力と抑制性の GABA 入力 が混在して入出力しており、教室内で展開されている畑中氏や金子氏のサルを用いた GABA 受容体やグルタミン酸受容体に着目した仕事に関しても、その背景に南部教授が明らかにした回路の基盤があるからこそ、その結果に説得力がうまれている。これは Darbin 氏のパーキンソン病モデルサル の局所細胞外電位記録の仕事も同様である。また、瀬藤氏、佐野氏、長谷川氏の齧歯類に光遺伝学や DREADD を用いて神経回路の操作を行う仕事も、軸足を野生型の動物の回路において検証できるからこそ、偏りや逸脱のない神経回路の解釈が可能になっているのだと感じた。現在は知見氏の研究がこの軸足にあたる部分のように見受けられた。このように教室の若い研究者がほぼ同じと言っていい目標に向かって、しかもテーマがかぶることなく、全員が高いモチベーションを保って時間のかかる精緻な仕事に挑んでいる姿は圧巻であった。実験事実は多角的な検証を受けながらより洗練され、確実なものになるのは自明のことであるが、自らの教室全体をあげてこれを遂行するという体制は誰にでも敷けるものではない。南部教授の研究への情熱、科学者としての正しい姿勢、教室のメンバーの熱意と実験技術の高さに感銘を受けた。

研究室の構成は、前回 2011 年の評価時は南部教授、畑中、橘 助教、知見、佐野、瀬藤 特任助教、高良 研究員と 2 名の大学院生、2 名の技術職員の 11 名であり、2006 年の評価時より人数が増えていると記載されていたが、2015 年現在は南部教授、畑中、知見、佐野 助教、近藤プロジェクト助教、金子、長谷川 研究員、Darbin 客員研究員と、3 名の大学院生、4 名の技術職員の 15

名とさらに規模が拡大している。南部教授の研究に魅かれて集まる若い研究者を、南部教授の獲得する潤沢な外部資金（新学術領域研究、基盤 A、脳プロ、革新脳）も支えているのであろう。特に南部教授が代表を務める新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたニューマンネイチャーの理解」が本年度発足したことは、南部教授が学界から非常に大きな注目と評価を受けていることのあらわれである。2011 年以降の研究業績を見ても J. Neurosci.、Cerebral Cortex 誌をはじめとする国際的に評価の高い雑誌に研究成果が毎年コンスタントに掲載されており、31 本の Review（英文 14 本、和文 17 本）の執筆依頼がきていることも南部教授のグループの業績が国内外で高い評価を受けていることを示している。

訪問の最後に実験室を見学したが、研究環境の充実していることは特筆すべきである。サルやマーモセツ

トなどの霊長類、齧歯類各々に清潔かつ必要な設備が完備されており、1 名の技術職員、3 名の技術支援員と、研究を支える支援体制も充実している。ユニット記録からマルチニューロン記録までの電気生理学的手法に加え、光遺伝学や DREADD など神経回路を操作する実験環境も整備され、システム神経科学を志向する研究者にとって理想的な研究環境といえる。大脳基底核は運動の遂行と調節以外にも、報酬に関与する強化学習など、アプローチの仕方によって様々に表情の変わるミステリアスな領域である。私は形態学が専門だが、その組織を顕微鏡で観察するだけで、明らかに他の脳領域とは違う複雑さと曖昧さを感じる。大脳基底核を解明するのはおそらくどの分野の人間にとっても簡単なことではない。だからこそ、一足飛びに結論を急がず、一つ一つの神経路を最も信頼度の高い方法で検証していく南部研究室の姿勢と、その研究環境を支える生理学研究所の風土に心から敬意を表します。

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

1.1 研究全体の方向性

ヒトの体の生理機能は、イオンチャネル、受容体、分子センサー、酵素、接着分子などの機能タンパク質と、それらが形成するタンパク質複合体が基盤となり営まれている。生理学研究所では、主に神経機能素子研究部門、分子神経生理研究部門、生体膜研究部門、細胞生理研究部門、心循環シグナル研究部門、脳形態解析研究部門において、これら生体タンパク質の機能時の姿にアプローチし、それを土台に、分子、細胞、さらには個体における作動メカニズムと生理機能を理解することを目指している。

研究全体の方向性として着目すべきは、タンパク質の機能喪失実験 (loss of function analysis) において、従来の RNA 干渉法によるノックダウン実験からゲノム編集によるノックアウト実験への移行が着実に進んでいることが挙げられる。また、機能喪失実験に加え、機能分子の活性中心の変異やヒト疾患で見られる変異をマウス等の個体に簡便に導入 (ノックイン) することが可能となったことは、そのタンパク質の生理機能を理解する上で、非常に意義深いと言える。つまり、分子レベルでの異常を即座に個体レベルで評価できる状況が整ったと言える。また、アデノ随伴ウイルス (AAV) を代表とするウイルスベクターや LOV (Light-Oxygen-Voltage) 融合タンパク質を駆使して、標的タンパク質を時空間的に自在に ON-OFF することが可能となってきたことも重要な潮流といえる。

日進月歩を続ける先導的計測技術の発展も見逃せない。例えば、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析の飛躍的な分解能の向上により、タンパク質の状況依存的変化や柔軟性を含む構造と機能の動的変化を捉えることが可能となりつつある。最近報告された核膜孔の構造解析は^{*1}、構造生物学が巨大な生体分子複合体を扱う時代に入ったことを意味している。また、2光子顕微鏡や超解像顕微鏡、3次元計測操作電子顕微鏡 (3D-SEM) の普及により、これまで見逃されていた生体構造物の発見も相次いでいる。質量分析装置の飛躍的な感度と定量性の向上は、解析対象をタンパク質から糖鎖、脂質、低分子化合物へと著しく拡大し、生体

の微量な代謝産物の情報収集にも大いに貢献している。このような技術革新が進む中で、生理学研究所での今年度の特筆すべき研究成果として、以下が挙げられる。

1.2 研究の現状

(1) Kv4.2 - DPP10 チャネル複合体の量体数比の一分子イメージングによる解析

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容体、G タンパク質等の膜タンパク質の構造と機能に関する研究を推進している。本稿では「一分子イメージングによるサブユニットカウント法」に焦点を当て紹介する。Kv4.2 は膜電位依存性カリウムチャネルの一種であり、副サブユニットである DPP10 や KChIP と共にイオンチャネルを形成している。しかし、Kv4.2 と DPP10 が何対何の割合で結合し、イオンチャネルを形成しているかに関しては、従来の手法では決定することができなかった。今回、神経機能素子研究部門では全反射照明下で、一分子イメージングを行い、蛍光の消退ステップ数を計測することにより、4分子の Kv4.2 からなる Kv4.2 チャネルは、主に2つの DPP10 分子を含むことを明らかにした。また、この 4:2 という量体数比には DPP10 分子の細胞外領域の立体障害が重要な役割を果たしていることを見出した (J Biol Chem 誌に発表)。今回の先導的計測技術は従来の生化学的手法では解析が不可能であった「イオンチャネルと副サブユニットの量体数比」を正確に求めることのできる極めて有用な手法といえる。

(2) グリア細胞の生理機能とその破綻によるグリア病の病態解明

分子神経生理部門では、グリア細胞の発生・分化、および成体におけるグリア細胞の生理機能とその病態機構について研究を進めている。また、脳内における新しい糖鎖構造の生理学的意義を解明している。ここでは、中枢神経系のオリゴデンドロサイト (OL) と神経細胞間の相互作用に焦点を当て紹介する。今回、分子神経生理研究部門では、アデノ随伴ウイルスを巧妙に駆使して、OL-神経軸索の相互作用を *in vivo* (マウス脳内) で可視化できる技術を開発した。そして、脳領域依

^{*1} Lin et al, Science 352:aaf1015, 2016

存的および神経活動依存的な髄鞘形成様式を明らかにした。また、OLと神経軸索の相互作用依存的に発現が変化する一群の遺伝子群をマイクロアレイ法により同定し、それらの解析を進めている。一方、OLの異常により生じる脱随性疾患とアストロサイトの異常により生じるMLC (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) の病態解析も順調に進めている。いずれも疾患モデルマウスを樹立し、分子、システム、個体レベルでの研究を統合することにより、その分子病態を明らかにしている。

(3) てんかん関連タンパク質 LGI1-ADAM22 複合体解析によるシナプス伝達制御機構の解明

生体膜研究部門では、神経細胞における興奮性シナプスの代表的な足場タンパク質である PSD-95 に焦点を当て、「シナプス伝達制御機構」および「てんかん発症の病態機構」の解明を目指して研究を行っている。今年度はヒトのてんかん関連タンパク質 LGI1 とその受容体である ADAM22 の生理機能、およびヒトのてんかん患者で見られる ADAM22 の変異体解析を行った。UCSF の Nicoll 博士らとの共同研究にて、ADAM22 ノックアウトマウスにおいても LGI1 ノックアウトマウスと同様に AMPA 受容体を介したシナプス伝達が減弱していることを見出した。また、LGI1 ノックアウトマウスにおいては、足場蛋白質 PSD-95 の過剰発現やノックダウンで見られる AMPA 受容体機能変化が全く認められなかった。このことから、LGI1-ADAM22 は PSD-95 による AMPA 受容体の機能制御 (シナプス成熟) に必須であることが明らかとなった。また、ヘルシンキ大学の Lehesjoki 博士との共同研究にて、進行性の脳萎縮と痙攣、知的障害を呈する患者において、ADAM22 の compound heterozygous 変異を見出し、その分子病態を明らかにした。

(4) TRP チャンネルによる温度受容・痛み刺激受容・機械刺激受容・体温調節機構の解明

細胞生理研究部門では、TRP チャンネルファミリーに焦点を当てて温度受容・痛み刺激受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構に関して研究を展開している。とりわけ、温度が関わる様々な生命現象を「温度生物学」と標榜し、その統合的理解を目指している。今年度は、まず痛み関連の研究として、TRPV1 とアノクタミン 1 という 2 つのイオンチャンネルの連続した活性化が、カプサイシンが引き起こす痛みを増強することを

報告した。また、アノクタミン 1 の阻害が、疼痛緩和効果を示すことも明らかにした (PNAS 誌発表)。続いて、細胞生理研究部門では人工脂質二重膜計測システム (再構成系) を立ち上げ、TRPM3 チャンネルの活性化機構を検討した。そして、TRPM3 チャンネルの活性化には熱単独刺激だけでは十分ではなく、PIP₂ 等の環境因子が必要であることを突き止めた (FASEB 誌発表)。このように、様々な生物種や多様な器官における TRP チャンネルの解析を通じて、外界環境の感受機構の基本原則が今年度も次々と明らかになった。

(5) シグナル伝達、ケミカルバイオロジーを基盤とした新心血管生理学の樹立に向けて

心循環シグナル研究部門では、心臓・血管・筋肉の病態生理学研究に軸を据え、創薬標的タンパク質の同定、発掘にも取り組んでいる。また、ストレス適応から不適応へと変換するプロセスの中で生じるタンパク質の構造機能変異の分子機構の解明にも取り組んでいる。今年度は、まず免疫 B 細胞において、受容体刺激によって生じる MAPK シグナルにおける TRPC3 の役割を検討し、TRPC3 チャンネルの活性化が 2 層性 (急性期と持続期) の MAPK シグナルの switching に重要な役割を果たしていることを見出した (Biochem J 誌に発表)。また、GPCR 共役型受容体 P2Y₆ 受容体の血管平滑筋における役割を検討し、P2Y₆ 受容体欠損マウスでは、アンジオテンシン II による血圧上昇と血管肥厚作用が抑制されることを明らかにした。そして、P2Y₆ 受容体とアンジオテンシン受容体の相互作用やそれに引き続くシグナル伝達機構を解き明かした (Sci Signal 誌に発表)。このように、心循環シグナル研究部門では、シグナル伝達、ケミカルバイオロジー、創薬開発を基軸として、新しい心血管生理学を開拓しつつある。

(6) 上皮細胞における細胞間接着装置の分子基盤と調節機構の解明

脳形態研究部門は、上皮細胞生物学、つまり「上皮細胞のバリア機能と傍細胞輸送の制御を司る細胞間接着装置」に関する研究を進めている。特に、「タイトジャンクション形成を担う分子群の機能解析と 3 細胞結合部位 (トリセルラータイトジャンクション) の形成機構に関する解析を進めている。脳形態研究部門では TALEN や CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を積極的に活用し、様々な細胞間接着装置関連分子のノックア

ウト細胞を次々と作成している (一部の結果を PLoS One 誌に発表)。また、環境変化に対する上皮細胞の応答現象として、「静水圧による培養上皮細胞の重層化現象」という興味深い現象を発見した。つまり、培養上皮細胞の側底側から静水圧をかけると可逆的に上皮細胞が重層化するという現象である。さらに、この重層化に関わる分子機構の解明に着手し、その生理的意義、病態との関わりについて解析を進めている。このように、新たな技術を取り入れつつ、自らが同定した分子を中核に据え、上皮細胞生物学という学問を展開している。

1.3 将来の方向性と生理研の対応

生理学研究所は、上述のように分子・細胞レベルで研究を行っている研究部門だけを見渡してみても、非常に多種多様で高い専門性を有している研究部門を有している。今後も新たな研究技術の進展とともにその専門性は益々拡大していくことが必要であり、この高い専門性こそ大学共同利用研究所に求められている。また、個々の専門性を高めるだけでなく各研究部門間での情報交換、共同研究の推進を通して分子／細胞レベルでの研究ネットワークを形成し、このネットワークを共同利用に供していくことが重要と思われる。これら高い専門性を有機的に連携することができれば、生産性を向上させるだけでなく、新たな研究分野の創出も期待できると考えられる。

従来、生体现象を構成要素に分解・単純化して観察する要素還元論的研究が盛んに行われてきたが (例えば、分子の機能解析においては *in vitro* の単分子計測や結晶構造解析)、今後はより生体に近い環境下での機能を解析する研究 (例えば、「分子が動的に作動する際の実姿の解析」) が必要となる。これを実現させるためには、新たな高解像度の先端的計測機器 (高速原子間力顕微鏡、リアルタイム計測超光学分解能顕微鏡、光シート顕微鏡等々) の導入とともに、これら計測により得ら

れる大規模な経時記録と定量的解析データを適切に解析していく体制の整備が必要となる。

また、「分子・細胞・器官」を中心に研究を行ってきた当該研究グループのいずれもが各機能分子の個体レベルでの機能解析を行っている現状を鑑みると、今後は個々の機能分子が神経回路網のようなシステムの中で時空間的にどのようにその機能が制御され、どのように振る舞っているのかを研究することが益々重要になってくると考えられる。すなわち、機能分子とシステム、個体の各階層を埋めるような研究方法論の開発が今後より一層期待されると考えられる。また、分子・細胞から生体恒常性の理解に結びつけるためには、階層ごとを結びつけるシームレスなイメージング技術に加えて、各階層毎の単位分子をつなぐネットワークを捉えるワイドビューな計測技術が必要となる。例えば、イオンチャネル分子一つにしても、これまで細胞膜に発現したものしか見つめられてこなかったが、抗体染色・観察技術の向上により様々なオルガネラにも局在することがわかってきており、各オルガネラ機能におけるイオンチャネルの役割が注目されつつある。オルガネラは身体を構成する全ての細胞に存在しており、オルガネラ機能恒常性の理解が分子・細胞レベルでの普遍的な生体恒常性の理解に結びつく可能性は極めて高い。こうした状況を踏まえて、生理学研究所でも非侵襲的に細胞内オルガネラ機能を計測できる技術 (例：細胞外フラックスアナライザー XFe24/XFe96^{*2}など) を導入し、オルガネラネットワークのワイド計測技術を確立していく必要があると考えられる。

このように、新規方法論の習得や開発に向け柔軟な機動力を有する人材の育成と専門性の高い方法論を身に着けた人材の育成はこれまで以上に重要となってくる。言うまでもなく、「生理学」の本質である課題の発掘力 (何が重要で本質的か) と、問題の解決力 (方法論の開拓を含め、どうすれば解明できるか) を有する研究者の育成は当該研究グループに限らず、生理学研究所の将来に向けての最重要課題である。

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} SeahorseBioscience 社の製品。細胞の主要なエネルギー代謝経路である解糖、ミトコンドリアによる好気呼吸の状態を、細胞に対して無侵襲・高感度に経時的計測を行う。

脳神経系情報処理機構の解明には、分子、細胞、神経回路、システムの各レベルでの解析を行い、それらを統合的に理解することが重要である。マウスやラット等の小型モデル動物は、各レベルでの解析を組み合わせて行うのに適しており、得られた知見は、ヒトの認知行動機能の解明につながると考えられる。生理学研究所では脳神経系を中心に、上記の階層をシームレスにつなぐイメージング技術の開発が進められてきた。例えば、遺伝子改変動物やウイルスを使って特定の神経細胞種を標識し、その活動を光で操作できる技術が進展してきている。イメージング技術の進歩により生体脳活動を大域的に捉えながら単一細胞レベルで観察できるようにもなっている。今後は、特定の細胞タイプの可視化のみならず、トランスシナプストレーサー等により特定の機能に関する神経回路を可視化し、その回路を構成する細胞の活動を網羅的にイメージング・操作する解析も必要となる。機能イメージングとしては、カルシウムイメージングに加えて、電位感受性タンパク等を開発・導入し、高い時間分解能かつ細胞レベルの解像度で網羅的に神経活動を記録することも必要であろう。当面、高い時間分解能での2光子励起イメージングや蛍光イメージングカニューラを使用した脳深部からのイメージング装置の整備が重要と思われる。なお、2015年に論文発表された高感度電位センサーの開発^{*3}は、多数の神経細胞の電位測定を可能とする可能性があり、研究手法のドラスティックな転換が予想される。また、微小神経回路・シナプス構造解析には必須の集束イオンビーム走査電子顕微鏡の導入が必要とされている。一方、上記の先端的な解析のみでは階層を越えた統合的な理解は深めることは難しく、既に確立されている技術を複数組み合わせた解析も必

要である。このために、生理学研究所では共同利用施設として、イメージング、遺伝子改変動物作製、光・薬理遺伝学、電気生理学、神経回路可視化技術、電子顕微鏡等の解析が行えるプラットフォームを整備することが重要と考えられる。このように、生理学研究所がこれまでに積み上げてきた知識・経験をもとに、イメージング・遺伝改変技術・光遺伝学などに必要な先端的機器を整備しつつ、長く使われてきた電気生理学や電子顕微鏡の手法を継承し融合させることは極めて大切な事だと思われる。

その一方で、ヒトの全身恒常性を理解するためには、脳神経系だけの解析だけでは決して十分とはいえず、血液体肺循環や内分泌により制御される臓器連関なども意識したワイドビューイメージングを可能とする知識(人材)・技術(設備)の導入も必要となっている。そのためには、脳神経活動と連動した血行動態変化を非侵襲的に計測できる高性能の超音波測定技術や心電図・温度・血糖値変化などを経時的にモニタリングできるマイクロチップ計測技術の導入なども必要となっている。生理学研究所には脳磁場を計測する最先端技術(MagnetoEncephalography, MEG)が導入され、大きな実績を挙げてきたが、一方でより強い磁場を発生する心臓の生理機能解析には踏み込めていない。心臓や筋組織が作り出す磁場がもつ生理的意味については未だ謎にまつまれている。今後は脳だけでなく、末梢組織の磁場計測も可能となる技術の整備が必要になるとと思われる。こうした最先端技術を高度化していくためには、それを管理・維持できる有能な人材、特に専属の技術職員の育成・導入も必要となるため、人的配置・整備も検討していく必要があるだろう。

3 認知行動機能の解明

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学習、意志、注意・意識といった問題、さらにはこれらの機能を担う脳領域が障害された場合の病態や機能回復機構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用いた実験を中心に行っている。③時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法、とくに覚醒動物

^{*3} Gong Y et al. Science 350:1361-1366, 2015.

からのユニット記録という手法を基本としている。④それに加え、皮質脳波 (ECoG) 電極による広い領域からの多チャンネル記録、2光子レーザー顕微鏡観察、神経解剖学、ウィルスベクターによる遺伝子導入、fMRI、PET、ヒトを用いた神経刺激・神経活動記録など様々な方法を組み合わせて脳機能を総合的に研究している。

感覚認知情報部門は、視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象として、主にサルの視覚野から単一ニューロン活動記録法と機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、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 (色や明るさ及び質感) 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を取り上げて研究しており、またこれらの問題についてヒトで心理物理学的手法による分析と fMRI による脳機能イメージングの研究も行っている。平成 27 年度は高次視覚野におけるさまざまな素材を表現する脳活動が経験に依存して変化することをサルの fMRI で示した。

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サッケード運動と空間的注意の制御の中核である中脳上丘の局所神経回路、特に空間的注意発現の要となる視空間マップ上の側方抑制の機構をスライス標本と spiking neuron network による大規模シミュレーションと 2光子レーザー顕微鏡を組み合わせる解析している。②大脳皮質運動野 (V1) を損傷したサル (盲視モデル) の視覚誘導性の行動及び認知機能とそれを媒介する回路を解析している。③皮質から脊髄にいたる経路の詳細な機能、およびそれらが損傷した場合の手指の精密把持運動の機能回復メカニズム、特に最近では、モチベーションを司る側坐核などの辺縁系の関与、④さらにブレイン・マシン・インターフェース、特に人工神経接続と呼ばれる中枢や末梢神経系を外部機器を通じて相互に結合して機能を補綴するシステムに関する基礎と応用研究、⑤連合学習の神経機構、特に前頭眼窩野の機能や強化学習において報酬予測誤差を符号化している中脳ドーパミン細胞への皮質下を経由する感覚入力系の解析、および⑥これらの研究に必要となる、ウィルスベクターを用いた回路選択的な機能操作技術の開発などである。

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線維連絡と働き、大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害に対する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神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理解明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などを行っている。2015(平成 27) 年度は、パーキンソン病の治療に使われているゾニサミドがドーパミン作動性ニューロンに対して神経保護作用があること、大脳基底核の神経回路のうち、大脳皮質×線条体×淡蒼球内節路 (直接路) の神経伝達と、直接路を介した運動惹起に、ドーパミン D1 受容体が必須であることなどを示した。引き続き、大脳基底核を中心とした機能、病態、治療法に関する研究を継続していく計画である。

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」を代表として推進してきた。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、脳科学分野だけではなく、心理物理学や工学といった異分野間の研究者ネットワークで共同作業を行ってきた。この領域は 2015(平成 27) 年 3 月で終了したが、これを継承して更に発展させるべく組織された「多様な質感認識の科学的解明と革新的質感技術の創出」(西田真也代表) が新たに 2015(平成 27) 年度から新学術領域としてスタートした。この領域においても計画班として質感認知の神経機構研究の中核を担っている。認知行動発達機構研究部門は、脳科学研究戦略推進プログラムで 2013(平成 25) 年度に発足した更新・新規課題 (ブレイン・マシン・インタフェースの開発) に参加している。また、2014(平成 26) 年度より発足した新学術領域「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」の計画班の中核メンバーとして、学習や脳・脊髄損傷後の機能回復過程での大規模神経回路機能動態の変容を大規模神経活動記録と経路選択的機能操作技術を組み合わせるプロジェクトを展開している。生体

システム研究部門は、2015(平成 27) 年度より発足した新学術領域「非線形発振現象を基盤としたヒューマン・ネイチャーの理解」(オシロロジー)の代表として本領域を推進することになった。本領域では、基礎医学と臨床医学の実験研究者と理論研究者の3者が融合的に研究することにより、発振現象とくに神経における非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以(ヒューマン・ネイチャー)や神経・精神疾患の病態を理解するとともに、これら疾患の治療にもつなげることを目指す。また、文部科学省の委託事業「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」(革新脳)が2014(平成 26) 年度より開始している。本事業は、ヒトに比較的近い脳機能を持ち、また遺伝子改変技術を適用することができるマーマセトをモデルとしてマクロ・ミクロレベルの脳神経ネットワークの構造・機能マップを作成し、高次脳機能と精神・神経疾患における機能異常のメカニズム解明の強固な研究基盤を確立することを目指すものである。ヒトの精神・神経疾患等の原因究明・克服に向けた研究開発を行う「臨床研究グループ」に認知行動発達機構研究部門が、中核拠点・臨床研究グループが設定する目標の達成を補完・加速させるための技術開発を行う「技術開発個別課題」に生体システム研究部門と新分野創成センター(ブレインサイエンス)が参加している。

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大

4 より高度な認知行動機構の解明

4.1 背景と現況

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

きな課題である。

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ことから、脳研究の手段としても有用である。

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ことができる。特に、新規に開発された高効率に逆行性輸送されるウィルスベクターを活用することで、特定の経路の機能を選択的に操作することが可能になったことは、近年の大きな技術的進歩である。現在、光遺伝学と呼ばれる、光感受性膜タンパクを特定の神経細胞のウィルスベクターを用いて経路選択的に発現させることにより、高い時間・空間解像度でそれらの特定経路の活動を操作する研究パラダイムも技術的に可能となり、今後の展開が大いに期待されている。また、化学遺伝学という手法で、薬物の受容体を標的とする神経細胞の細胞膜に発現させ、生体に薬物を投与することでそれらの細胞の活動を制御する手法も積極的に活用している。

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が、さまざまな実験技術の蓄積を要する研究手法である。近年国内でサルのfMRI研究を立ち上げる研究室が増加しており、それらの研究室に実験のノウハウを提供している。

理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)や経頭蓋的直流電気刺激法(tDCS))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 新たな研究動向

生理学全体として、生体現象を構成する要素を分解・単純化して観察する還元論的研究から、より現実に近い条件での複雑な生体機能を統合的に解析する研究へのパラダイムシフトの必要性が顕著になり、これまで以上に複雑で規模の大きいデータを扱う方向へ向かいつつある。ヒト脳機能イメージングに於いても、社会相互作用における対象となりつつあるとともに、ヒトと動物モデルをスムーズに連結するためにイメージング手法を適用する方向へ進んでいる。

社会性発現の生物学的基盤を明らかにするためには、その破綻の理解から進める事が重要で、破綻の早期発症としての自閉症と成熟期発症の統合失調症をターゲットに、ヒトにおける行動的な特徴と類似性を示す各種遺伝子改変マウスを用いた研究が進められている。ヒトとモデル動物の種間の高次脳機能の違いは大きいことから、表現型の類似性だけではなく、脳活動領域、神経回路からシナプスおよび分子まで、各階層における社会性の中間表現型を見出していくことが必須であり、その際に各階層間をシームレスに繋いでいくための手法としてのイメージング科学が必要である。

脳活動領域、神経回路からシナプスおよび分子まで各階層における社会性の中間表現型の解析に果たす画像情報の役割は極めて大きい。社会能力を担う神経基盤は、マクロレベルからミクロレベルにおける脳領域間の関係性にあると想定されており、その機能的・解剖学的連結の網羅的解析(コネクトミクス)を、種間を越えて統合的に解析するためのシームレス・イメージング・プラットフォームを形成することが必要である。

【Dual fMRI】 2 個体間の社会的相互行動は観察と関与を同時に含んでおり 1 個体に還元できない過程である。2 個体同時計測 fMRI・EEG 計測により、ヒトの社会的相互行動を介した 2 個体脳の相互作用を 1 つの

ネットワークモデルとして定量し、ネットワークがどのように 2 個体間に特異的な認知・行動を創発するかを明らかにする。

【7TMRI】 近年超高磁場(7T)超電導磁石をもちいることで、非侵襲的に全身の組織を数百ミクロン程度(200~500 μm)の解像度で撮像し、3次元再構成することが可能となった。顕微鏡レベルでは、網羅的な神経結合の解析と機能分子局在や機能標識法を組み合わせることによって、機能共役型コネクトミクスという革新的な分野が拓かれつつある。このミクロレベルでの成果をヒト・マクロレベルの生理学へとスムーズに還元するためには、ヒトと動物を同じプラットフォームで観察・解析出来る「生体顕微鏡」としての超高磁場 MRI が必須である。社会能力などヒトに特有な認知活動の神経基盤を明らかにするために、機能的 MRI による神経活動パターンを超高解像度 MRI によるヒト生体の詳細構造と合わせて解析していくと共に、それらに対応する動物モデルを対象とした各種光学顕微鏡、電子顕微鏡など最先端のイメージング手法を組み合わせ、生体における包括的構造機能連関の解明を進める必要がある。ミクロレベル・コネクトミクスとのシームレスな連携を要する近未来の課題例としては、自閉症における大脳皮質-線条体回路の異常などが考えられ、正常マウスの神経回路とモデルマウスの神経回路を網羅的に比較することによって、これらの病態の構造基盤を明らかにし、霊長類(サル)を経由して、ヒトの疾患における神経回路異常の発見につなげることが期待される。ヒト白質の詳細解剖は、MRI をもちいた拡散強調画像法で初めて可能となったものであり、超高磁場(7T)MRI では、白質走行の方向を 800 μm 程度の解像度で描出することが出来る。さらに、ヒトにおいてマクロレベルのコネクトミクスを行うためには、大脳皮質領野地図を個人レベルで作成する必要があるが、これは 7TMRI によってのみ可能である。その最大の特徴として、信号雑音比が高く、これらのデータ解析を全て個体ベースで行うことが可能である。そのため、疾患研究には極めて有効と考えられる。

7TMRI を用いることで、ヒトを含む霊長類生体の大脳皮質構築と神経線維走行を数百ミクロンの解像度で 3 次元的に構築し、高次認知活動中の神経活動を描出・統合して解析する超高解像度脳情報画像化システムを開発し、マクロレベルでの神経回路解明を目指す。

シームレス・イメージング・プラットフォームにより可能となる広範囲の神経回路構築の全脳解析を含む

種々の画像解析手法の開発は、イメージング科学の重要な領域として今後の生理学研究に必須である。その展開には、生理学者・形態学者のみならず画像解析、ソフトウェア開発、理論モデル、画像表現、臨床画像診断に携わる画像診断医など共通の目標を持った多数の専門家・研究者の参画と共同利用研究が極めて重要である。

ヒト用超高磁場 (7T)MRI が、広範囲にわたる学際的研究を推進する大学共同利用機関としての生理学研究所に導入されることを契機として、イメージング科学を all-Japan 体制で展開するための適切な環境を整えていくことが期待される。上記シームレス・イメージング・プラットフォームの先の展望としては、脳以外のヒト生体における包括的構造機能連関の解明を進めるための網羅的人体三次元再構成システム (virtual human) への展開があり、そこに all-Japan 体制の必要性がある。

【MEG】 MEG 計測により、背景脳活動の周波数の詳細な分析が可能となる。何らかの脳活動の変化が起こった場合には、その部位の周波数に変化が起きるため、どの部位のどの周波数が変化したかを詳細に解析すれば、各脳部位の情報伝達、すなわちネットワークの解析が可能となる。MEG 計測により得られた結果は、脳神経細胞の生理学的反応を示しているため、血流変化よりも、より正確な結果を得ることができる。

4.3 共同利用機関として備えるべき機器等

生理学を包含する生命科学の研究領域において、形態・機能イメージングは分子・細胞・組織から個体にいたるまで汎用されており、その必要性は高まる一方、機器の多様化・高度化ならびに画像解析技術の高度化により、個々の研究機関において集中的な整備・運用を行うことは困難になってきている。最先端の光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI 等を導入し、生命科学領域への適用に向けて技術革新を行っている大学共同利用機関を中核として、各種の先端・特殊イメージング機器を運用している国内連携機関がプラットフォームを組

織して、先端イメージング研究を支援していくことが重要である。

【MRI】

(1) 制度整備 7テスラ以上の超高磁場 MRI を保有する生理学研究所以と国内4研究拠点の間で、基礎研究・機器開発から臨床画像研究に至る双方向型共同研究を推進するために、生理学研究所以と各研究拠点の間で包括的連携協定を結んだ。測定方法、解析手法、応用の範囲、安全性の検証、安全運転体制などの面で各拠点共通の基盤技術を確保し、脳高次機能の研究や臨床応用への道を確認しつつある。今後国際連携拠点との双方向性研究を推進していくため、制度上の整備が必要である。

(2) 設備整備 ヒトと非ヒト霊長類比較検討のため、7TMRI 動物実験用傾斜磁場コイル及び送信・受信コイルを要する。更にげっ歯類へ展開するために、16T 超のげっ歯類専用 MRI の配備が望まれる。

【MEG】

現有の脳磁計は 2003 年に導入された。既に 10 年以上が経過しており、この間の技術的進歩を考慮すれば看過できない問題である。新型の脳磁計の導入を考慮すべき時である。また、希少資源と化しつつある液体ヘリウムの液化循環装置の導入は喫緊の課題である。近年の MEG 研究の最大のトピックスは、その高い時間分解能を活用した「脳内情報ネットワークの詳細な解明」である。単なる、「部位と部位の機能の三次元的な結びつき」ではなく、「時間的な情報の流れ」も解明できるのが特徴であり、いわば四次元ネットワークの解明である。MEG はそれを可能にする唯一の手法であることは間違いない。

4.4 人材育成等

既存の共同利用研究に加えて超高磁場 MRI に関する連携研究の枠組みで、技術開発を含めた双方向性連携を推進し、超高磁場 MRI を駆使するとともに、生成される大量の画像データを統計数理学的に取り扱う手法を開発できる人材を養成する。

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。しかしコンピュータ的な固い論理機械に比べると、脳は外界に応答し自律的に神経セルアセンブリを形成するダイナミックな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。目的は脳科学の根源的問題「脳情報構造の自発的生成」問題の解決である。そのため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システムの構築を行う。

分子から脳神経回路までをシームレスに繋ぐイメージング法として、生理研では、低温位相差電子顕微鏡法、電子線トモグラフィ法、超高压電子顕微鏡法、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡法、光顕・電顕相関観察法が用いられる。低温位相差電子顕微鏡法では、天然に近い状態でのタンパク質分子複合体や細胞内高分子の構造解析を可能とする (Miyazaki et al, J Virology 2016)。そして、超高压電子顕微鏡を用いることで、細胞同士のつながりや細胞内でのオルガネラの超微形態を明らかにする (Sato et al, Neurosci Let 2015)。さらに、分子・細胞レベルにおける構造学的知見を高次脳機能に発展させる方法として、コネクトーム解析があり、これには連続表面ブロック走査電子顕微鏡が用いられる (Ichimura et al, Sci Rep 2015)。これらの手法を有機的に利用することにより、生理研がめざす4次元脳・生体分子統合イメージング法を実現する。

6 遺伝子改変動物技術の開発

6.1 霊長類

米国で2008年に初めて、マカクザルを用いて受精卵への遺伝子導入でハンチントン病モデルが作製 (Yang et al., Nature 2008) されて以降、中国においても自閉症モデルが作製 (Liu et al., Nature 2016) されるなど、トランスジェニック (TG) 霊長類を用いた研究が

2光子励起顕微鏡技術の展開は、引き続き生体における神経細胞やグリア細胞活動、および脳内微細構造の可視化が行われており、脳科学研究において先導的役割を確立するとともに、分子から個体までの多様な階層・部位への応用展開を進めている。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、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との共同研究により進めている。さらに最近、2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムの構築に成功しており、分子活性の測定を細胞から個体の多階層でイメージングすることを可能にした。これに加えて、新規蛍光タンパク質や光応答型タンパク質の開発も精力的に進めており、今後さらなる多階層イメージングの高度化が見込まれる。

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展開しており (Kobahashi et al. J Vis 2015; Inoue et al. PLoS One 2015)、新領域を拓きつつある。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て、共同注意に係わる神経基盤を明らかにした (Koike et al. Neuroimage 2016)。現在、さらに複雑な共同作業中の神経活動の計測が進行しており、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。

大きな流れになりつつある。一方、日本においては、よりライフサイクルの短いコモンマーマーセットを対象としてTG動物の作製が試みられ、2009年の実験動物中央研究所と慶應義塾大学のグループが、世界に先駆けてgerm line transmissionするトランスジェニックマーマーセットの作製に成功した (Sasaki et al. Nature 2009)。この技術は次第に広まっており、2014(平成26)年度より開始された「革新的技術による脳機能ネッ

トワークの全容解明プロジェクト」では複数種類の遺伝子改変による精神・神経疾患モデルマウスの作製が見込まれており、そのような動物を解析していく過程で生理学研究所の貢献が期待されている。

一方、中枢神経系に遺伝子導入を行うにはウィルスベクターを用いる方法がより簡便である。脳科学研究戦略推進プログラムの実施にあたり、生理学研究所では、2009年度より動物実験センターの一角に霊長類専用の遺伝子導入実験室(P2)を立ち上げ、霊長類(マカクザル、マーモセット)脳への遺伝子導入実験行ってきた。その結果、経路選択的・可逆的に神経伝達を遮断する技術の開発に成功し、世界で初めてマカクザルでの行動制御に成功した(Kinoshita et al. Nature 2012)。それ以外にも、イムノトキシン細胞標的法を利用した経路選択的除去(Inoue et al., PLoS ONE 2012)、チャンネルロドプシンなど光遺伝学あるいはDREADDなどの化学遺伝学を利用した選択的活性化・不活性化などにも適応されつつある。このような新規のウィルスベクターなどを広く国内で共同利用してもらうため、生理学研究所では2012年度より、脳機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室を設置し、小林憲太准教授の着任を得て、ウィルスベクターの作製・提供・技術移転などを開始し、現在国内外に数多くのベクターを提供して共同研究を進め、成果が出つつある(Wahl et al., Science 2014)。

6.2 げっ歯類

生理学研究所では、脳研究で歴史のあるラットと実験小動物として最も汎用されているマウスで、外来遺伝子導入や内在性遺伝子を破壊した遺伝子改変動物の作製技術を提供している。とくに、多くの技術的ノウハウが必要とされるラットにおいては、他の追随を許さない高い技術水準を誇っている。その作製サービスを提供するための実験室は、山手2号館2階胚操作室(ラット用; P1A)、2号館7階の行動・代謝分子解析セ

ンター 遺伝子改変動物作製室内 培養室・インジェクション室(マウス用; P1A)および一般実験室(分子生物学的実験用: P1)などから構成されており、多彩な機器を備えている。

内在遺伝子改変個体を作製する技術を開発するに当たり、遺伝子改変動物作製室ではラット多能性幹細胞の樹立に取り組み、生殖系列寄与能を持つ胚性幹(ES)細胞株や人工多能性幹(iPS)細胞株の樹立に成功し、これらES細胞を使って相同遺伝子組換え法により免疫不全、腎臓欠損、ならびにメタスチンニューロン欠損などのノックアウト(KO)個体の獲得、さらにラットROSA遺伝子座に蛍光蛋白遺伝子を相同組み換えさせたノックイン(KI)ラットの作製にも成功した。最近、人工ヌクレアーゼ(ZFNおよびTALEN)を利用したゲノム編集(任意の遺伝子の挿入や欠失)の成功例が、哺乳動物や培養細胞において報告され、標的配列の選択が可能であることから次世代のKO/KI技術として注目されている。またごく最近、切断したい標的塩基配列を含むguide RNA(crRNA: tracrRNA)とCas9タンパク質を導入することで、ゲノム上の任意の配列を切断することが可能で、標的配列のデザインが簡便かつ実験手法も比較的容易なゲノム編集技術も報告された。このゲノム編集は、第一世代においてホモ個体を得られることから従来の胚性幹(ES)細胞を用いた遺伝子ターゲティング法と比べて大幅に時間が短縮できるなど大きなメリットがある平成26年度は、迅速かつ効率的にKO個体が作製可能なCRISPR/Cas9システムにより、HoxN1(forkhead box N1)遺伝子を欠失させることで胸腺欠損ラットの作製に成功した。平成27年度は、Sall1(spalt-like transcription factor 1)遺伝子をはじめ数種類の遺伝子を対象にその欠失効果を検証した。

このように、生理学研究所 計画共同研究においてマウスおよびラットで内在遺伝子改変した個体の作製技術をルーチンに提供する準備が整った。

第 IV 部

研究部門・センターの本年度の研究活動

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) Family C に属する Orphan 代謝型受容体 Prrt3 のリガンドの同定と分子機能の解明に向けた解析、(2) G タンパク質結合型受容体の動的構造変化と機能調節機構、そしてシグナリングの多様性の解析、(3) Two pore Na⁺ チャネル TPC3 の膜電位依存性ゲート機構、および 2 つの膜電位センサーの寄与の解析、(4) ATP 受容体チャネル P2X₂ の示す膜電位と ATP に依存する動的構造変化の、非天然蛍光アミノ酸を用いた光生理学的記録による解析、(5) hERG チャネルの極めて緩徐な脱活性化の分子機構の解析、(6) KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の、KCNE1 による機能修飾のメカニズムと構造基盤の解析、(7) Kv4.2-KChIP4-DPP10 複合体の量体数比の状況依存性と、KChIP4 および DPP10 による機能調節機構の解析、(8) TRPA1 チャネルのリガンドおよび温度依存的活性化機構の解析、(9) メラノプシンのタンパク質の安定性と機能の種間差異の比較解析を、学際的アプローチにより進めている。2015 年に発表した論文、Kitazawa M, Kubo Y, Nakajo K (2015) Kv4.2 and Accessory Dipeptidyl Peptidase-like Protein 10 (DPP10) Subunit Preferentially Form a 4:2 (Kv4.2:DPP10) Channel Complex. *J Biol Chem* 290 (37): 22724-22733 の内容を以下に紹介する。

4 個のサブユニットからなる Kv4.2 チャネルは、副サブユニット KChIP および DPP と分子複合体を形成することが知られているが、その量体数比 (ストイキオメトリー) は、決定していなかった。我々は、蛍光タンパク質を付加したサブユニットを *Xenopus* 卵母細胞に発現させ、全反射照明下で一分子イメージングを行い、蛍光の消退ステップ数を数えることにより、複合体中に含まれるサブユニットを数える実験を行ってきた。これまでに、Kv4.2 と KChIP4 の複合体を対象として、解析を行い、両者の相対的な発現レベルの変化に応じて、量対数比が、4:1 から 4:4 まで確率的に変化することを観察した。すなわち、4 量体の Kv4.2 の 4 カ所の結合部位に KChIP4 が独立に結合することが明らかになった (Kitazawa et al. *J Biol Chem* (2014))。

本研究では、一分子イメージングによるサブユニットカウント法により、Kv4.2 と DPP10 の複合体の量対数比を解析した。その結果、Kv4.2/KChIP4 の場合とは異なり、両者の相対的な発現レベルを変化させると、量対数比の分布は変化するものの、いずれの場合も、量対数比 4:2 の分子が多く見られることを観察した (図 A)。すなわち、両者の結合は 4 カ所の結合部位に独立に起こるのではなく、4:2 に preference があることが明らかになった (図 B)。さらに、DPP10 に有する大きな細胞外領域を欠失させると、4:3, 4:4 の量対数比の複合体の形成が増加することが観察されたため、DPP10 は、Kv4.2 に、図 C の a のような様式で結合していること、DPP10 の細胞外領域の立体障害が 4:3, 4:4 の形成を阻害していることが示唆された。さらに、Kv4.2/KChIP4 複合体形成に対する DPP10 の寄与、Kv4.2/DPP10 複合体形成に対する KChIP4 の寄与について、2 者複合体と 3 者複合体を比較することにより解析した。その結果、Kv4.2 に対する、KChIP4 の結合と DPP10 の結合は、相互に干渉しないことが明らかになった。

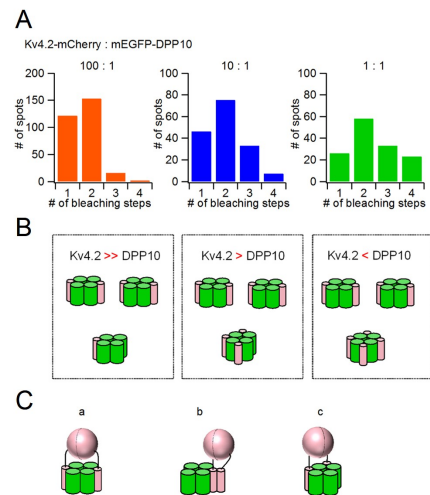


図 1 A. Kv4.2/DPP10 複合体中に含まれる DPP10 のサブユニット数を示す蛍光消退ステップ数の分布と、両者の相対的な発現比を変化に伴うその変化。いずれの場合も、4:2 にピークが見られる。B. Kv4.2/DPP10 複合体においては、両者の結合は確率的ではなく、4:2 の量体数比に preference がある。C. Kv4.2 と DPP10 の結合の様式。4:2 に preference があること、DPP10 の大きな細胞外領域を欠失させると 4:3, 4:4 の複合体が増えることから、(a) のような様式で結合していることが示唆された。

1.2 分子神経生理研究部門

分子神経生理部門では哺乳類神経幹細胞からのグリア細胞の発生・分化、および成体におけるグリア細胞の機能とその病態について研究を進めている。また、極めて微量な試料から糖蛋白質糖鎖構造解析法を開発し、脳内における新しい糖鎖構造の生理学的意義、末梢神経系髄鞘における硫酸化糖鎖の役割について検討している。

1. オリゴデンドロサイトの発生・分化・形態形成

中枢神経系のオリゴデンドロサイト (以下 OL) は、一つの細胞が複数の神経軸索に対してミエリンを形成することが知られている。近年、複数のニューロンが同調して OL による伝導速度調節を受けている可能性が報告されているため、脳の高次機能を理解する上で OL-ニューロン間相互作用の解明は重要な研究課題である。我々は、OL-ニューロン間で形成される paranodal junction に異常を呈するノックアウトマウスの電気生理学的な解析を行った。さらに OL-ニューロン間相互作用に依存して発現変動するニューロン遺伝子をマイクロアレイ法により複数個同定し、現在その中の特定の遺伝子の機能解析を行っている。また我々は、OL-神経軸索の相互作用をマウス生体内で可視化できる技術を新たに確立し、脳の領域依存のおよび神経活動依存の *in vivo* ミエリン形成様式を明らかにした。これらの手法と、培養 OL-DRG ニューロン共培養系を併用し、OL-ニューロン間相互作用の分子機構と生理機能の解明に取り組んでいる。

発生期の脊髄では、成長因子やモルフォゲンなどの分泌因子が OL の分化を制御しているが、この分泌因子は酸性の分子、特に酸性糖鎖と相互作用することが知られている。この相互作用が OL 発生過程をどのように制御しているか明らかにするために、酸性糖鎖の合成酵素を欠損したマウスを解析した。我々は酸性糖鎖として、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸そしてコンドロイチン硫酸に着目している。これまでに酸性糖鎖を欠失させることにより、OL の分化が異常になることを見出している。これは糖鎖が分泌因子の一つである Sonic hedgehog (Shh) の分布やシグナリングに関与することで、発生期脊髄のドメイン構造の変化や細胞分化を制御していることが原因と考えられた。そこで Shh 産生細胞が欠損しているマウスを入手し、Shh シグナル伝達に障害を呈する脊髄における OL の細胞分

化について解析を行っている。今後は、酸性糖鎖とモルフォゲンの相互作用について、より詳細な解析を行い、発生期脊髄における OL 分化メカニズムを明らかにする予定である。

2. グリア細胞の機能と病態

グリア細胞の病態としてオリゴデンドロサイト異常により生じる脱髄性疾患を取り上げている。脱髄性疾患の病態として重要なことは病状が進行すると再髄鞘化の抑制されることである。われわれは髄鞘再生時期に蛋白質分解酵素カテプシン C とその阻害因子シスタチン F がともにミクログリアに発現すること、また、慢性脱髄巣においてカテプシン C を抑制すると脱髄が軽減することを見出した。これらの結果、この両者の発現量のバランスが髄鞘再生を調節していることを明らかにした。本年度は慢性脱髄巣でなぜシスタチン F の発現が低下するのか検討した。テトラサイクリンによる誘導系を用いて、*in vivo* でシスタチン F をミクログリアに強制発現させたところ、もはやシスタチン F プロモーターを使っていないにも拘わらず、シスタチン F の発現量が減少することが分かった。しかし、アストロサイトに強制発現させても発現量の低下は認められなかった。このことはシスタチン F はミクログリアにおいて転写後修飾により発現量が調節されていることを示唆している。

われわれはアストロサイトの異常により発症する疾患として MLC 取り上げている。昨年度は MLC の病因遺伝子である Mlc1 を過剰発現させたところ、正常な遺伝子でも変異 Mlc と同じ症状の現れることを見出した。本年度は Mlc1 過剰発現マウスにおいて、パーグマンガリアの位置異常が認められること、またこの時シナプスプルーニングがうまく行かないことを見出した。

3. 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、細胞間相互作用や情報伝達に深く関わる。今年度は、糖鎖を硫酸化する硫酸転移酵素 GlcNAc6ST-1 に着目した。その3ヶ月齢ノックアウトマウスの末梢神経系髄鞘ではN結合型糖鎖の硫酸化は起こっておらず、また、髄鞘形成異常と軸索変性が見られた。これらの結果から GlcNAc6ST-1 はN結合型糖鎖の硫酸化を介して末梢神経系の髄鞘形成を制御することを示した。我々が見つけた脳内新規シアル酸化糖鎖構造 6-sialyl-LewisC

の役割を解明するために、この糖鎖構造と結合する分子の探索を行い、ミクログリア特異的に発現する Siglec-h を候補として得た。

糖鎖は疾患時の分子マーカーとしても期待されている。昨年度、正常圧水頭症患者の脳脊髄液中のN結合

型糖鎖を網羅的に解析し、特定の糖鎖構造が患者の髄液中で変化していることを見出した。今年度はサンプル数を増やして解析を行い、正常圧水頭症患者ではコントロールと比較してこの糖鎖の発現量が有意差を持って上昇するという結果を得た。

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門では、シナプス伝達の制御機構を解明し、その機能破綻がどのようにして‘てんかん’や認知症等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにすることを目指している。具体的には、私共が同定した1) てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 と、2) パルミトイル化脂質修飾酵素 DHHC 蛋白質を起点として、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の解明を目指している。今年度は国際共同研究を通じて発表した以下の2つの論文について紹介する。

LGI1-ADAM22 複合体は PSD-95 を介して、シナプスの成熟を制御する

近年の私共を含む研究から、神経分泌蛋白質 LGI1 の機能障害は、遺伝性側頭葉てんかんや、記憶障害やけいれんを主訴とする辺縁系脳炎を引き起こすことが明らかになってきた。すなわち、LGI1 はヒトの脳の興奮性制御や記憶形成に重要な役割を担っていると考えられる。これまでに、私共は分泌蛋白質 LGI1 がその受容体である ADAM22 を介してシナプス伝達を制御すること、そして、LGI1 を欠損させたノックアウトマウスでは、シナプス伝達異常により、生後 2-3 週間で致死性てんかんを必発することを報告してきた。また、他のグループにより ADAM22 を欠損させたノックアウトマウスでは、生後 2-3 週間で小脳失調と致死性てんかんが必発することが報告されている。

今年度は、まず LGI1 が神経細胞のどの領域(軸索、樹状突起のいずれか)から分泌されるのかを明らかにするために、LGI1 ノックアウトマウスの海馬歯状回の顆粒細胞のみに LGI1 を発現させたマウスを樹立した。このマウスにおいて LGI1 の組織染色を行ったと

ころ、LGI1 は顆粒細胞の軸索に相当する Mossy 繊維と、樹状突起が分布する分子層に特異的に発現していることを見出した(図1)。すなわち、LGI1 はプレシナプス(軸索側)とポストシナプス(樹状突起側)の両方から分泌されることが明らかとなった。次に、UCSF の Nicoll 博士らとの共同研究にて、ADAM22 ノックアウトマウスにおいても LGI1 ノックアウトマウスと同様に AMPA 受容体を介したシナプス伝達が減弱していることを見出した。興味深いことに、LGI1 ノックアウトマウスにおいては、足場蛋白質 PSD-95 の過剰発現やノックダウンで見られる AMPA 受容体機能変化が全く認められなかった。すなわち、LGI1-ADAM22 は PSD-95 による AMPA 受容体の機能制御(シナプス成熟)に必須であることが明らかとなった(Lovero K et al, PNAS 2015)。

ヒトにおける ADAM22 の compound heterozygous 変異の解析

私共は、ヘルシンキ大学の Lehesjoki 博士との共同研究にて、進行性の脳萎縮と痙攣、知的障害を呈する患者さんにおいて、ADAM22 の compound heterozygous 変異(すなわち異なる2つの変異を一人の患者さんが有する)を見出した。そして、一つの変異が LGI1 との結合能を欠損し、もう一方の変異が PSD-95 および LGI1 との結合能を欠損していることを明らかにした(Muona M et al, Neurology Genetics, in press)。本結果はヒトにおいて ADAM22 の変異と脳疾患との関連を初めて示した点で重要であり、また LGI1 と ADAM22 の結合不全が脳の形態形成にも重要であることを示した点で意味深いと言える。

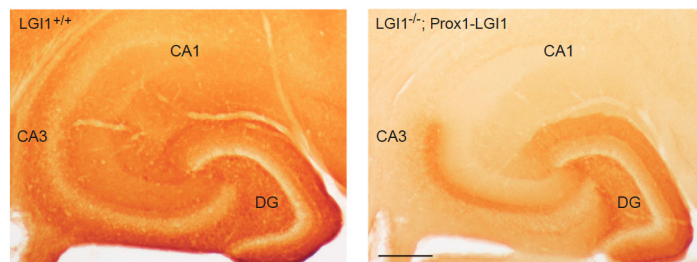


図2 野生型マウス(左)と海馬歯状回(DG)の顆粒細胞のみに LGI1 を発現させたマウス(右)における LGI1 蛋白質の発現分布。顆粒細胞に LGI1 を発現させると、LGI1 は Mossy 繊維と歯状回分子層の両方に発現が認められた。一方、細胞体が存在する顆粒細胞層には LGI1 の発現は殆ど認められなかった。

2.2 細胞生理研究部門

TRP チャンネルに焦点をあてて痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構の解析を進めている。

1. マウス感覚神経での TRPV1/anocetamin1 機能連関による痛み増強

マウス感覚神経細胞においてカプサイシン受容体 TRPV1 とカルシウム活性化クロライドチャンネル anocetamin 1 が複合体を形成し、TRPV1 を介して流入したカルシウムが TRPV1 と結合している anocetamin 1 を活性化することを見いだした。感覚神経は細胞内クロライド濃度が高いので、クロライドは流出してさらなる脱分極をもたらす。マウス感覚神経では、カプサイシンによる内向き電流の半分近くがクロライドの流出によってもたらされていることが明らかになった。anocetamin 1 阻害剤は、マウス感覚神経でのカプサイシンによる活動電位発生を有意に抑制し、カプサイシンによる疼痛関連行動を有意に抑制した。これは、全く新しい痛み増強メカニズムであり、TRPV1/anocetamin 1 複合体の形成阻害は新たな鎮痛療法となりうる (PNAS, 2015)。

2. 膵臓 β 細胞における TRPM2 のレドックス制御とインスリン分泌

以前に、TRPM2 の一つのメチオニン残基が過酸化水素によって酸化されて感作されることを報告した (PNAS, 2012)。この TRPM2 の感作はマウス腹腔マクロファージで機能し、温度依存的なマクロファージのサイトカイン産生能や貪食能に関与し、よく言われる「体温上昇による免疫能の増大」を説明する一つの分子メカニズムと考えられた。同じような過酸化水素による TRPM2 の感作はマウス膵臓 β 細胞でも観察された。膵臓は、還元酵素活性が非常に低いことが知られている。また、グルコースは膵臓での過酸化水素の産生をもたらす。グルコースによって産生された過酸化水素が温度依存的に膵島からのインスリン分泌を促進し、その温度依存的なコンポーネントは還元剤感受

性であることが分かった。膵臓はグルコース摂取時に過酸化水素を産生し、TRPM2 を感作させて活性を増強させ、インスリン分泌増大につなげていることが推測された (J Biol Chem, 2015)。

3. マウス膀胱上皮における TRPM7 による細胞接着能制御

マウス膀胱上皮、特に最上層のアンブレラ細胞に TRPM7 チャンネルが強く発現していることを遺伝子レベルおよびタンパク質レベルで確認した。そこで、アンブレラ細胞特異的に TRPM7 を欠損する conditional KO マウスを作成した。野生型膀胱上皮細胞でパッチクランプ法を用いて観察された細胞外マグネシウム依存性で酸で活性化される電流が TRPM7 欠損細胞で減少していた。TRPM7 conditional KO マウスでは、尿重量が減少し、膀胱間質に炎症が観察された。電子顕微鏡による観察で上皮間隙が大きく、接着能の低下が推測された。よって、TRPM7 機能低下による膀胱上皮間接着が尿等の膀胱間質への侵入をもたらす、炎症を惹起したものと考えられた (J Biol Chem, 2015)。

4. 人工脂質二重膜系を用いた温度感受性 TRPM3 の機能解析

TRPM3 の温度感受性には議論がある。そこで、人工脂質二重膜計測システムを立ち上げ、精製 TRPM3 タンパク質を導入して膜脂質とチャンネルタンパク質だけの再構成系で TRPM3 の機能を解析した。脳内グリア細胞から分泌される神経ステロイドの一つである硫酸プレグネロンによる TRPM3 チャンネルの活性化には PIP2 が必要であることがわかった。高血圧治療薬として広く一般に用いられているニフェジピンのみの働きで TRPM3 を活性化することがわかった。熱単独刺激による TRPM3 の活性化がほとんど観察されなかったことから、TRPM3 チャンネルが温度センサーとして機能を発揮するには、細胞や組織に存在する何らかの成分が必要であることが示唆された (FASEB J, 2015)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を主な研究対象としてきた。現在は色覚と質感を中心的なテーマとして研究を進めている。色覚に関しては本年度は異なる色空間を用いてサル V4 野ニューロン応答を調べた結果の比較を行った。質感に関しては、触覚経験が視覚的素材弁別に与える影響の研究を進めると共に、素材テクスチャに選択性を持つニューロンの情報表現について領野による違いの解析を行った。実験方法はこれまで主に無麻酔のサルからの単一ニューロン活動記録法が中心であったが、それに加えて特定の刺激選択性を持つ細胞が集まる領域間の結合を調べるための神経解剖学的方法や、サルを用いた機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) も併用して多面的に研究を進めている。

1. 異なる色空間を用いたニューロンの色選択性の比較

色情報処理は網膜で錐体信号の差分を計算することに始まり、それらの差分信号が脳視覚野でさまざまに組み合わせられることによって行われると考えられる。腹側高次視覚野では特定の色相や彩度に鋭い選択性を持つニューロンが見られる。色情報処理の全体像を理解するためには、網膜から高次視覚野にいたる各段階でどのように色選択性が変化していくかを一貫した方法でとらえることが重要と考えられる。しかしこれまでの研究では、低次レベルと高次レベルでは異なる色空間を用いてニューロンの色選択性を記述することが多く、色選択性を一貫した方法でとらえているとは言えない。そこで低次の段階で主に用いられている DKL (Derrington-Krauskopf-Lennie) 色空間で定義された刺激を用いて調べた色選択性と、CIE-xy 色度図を用いて調べた色選択性がどの程度一致するかを直接調べることを試みた。ニューロン活動の記録は2頭のサルの V4 野から行い、CIE-xy 色度図でマッピングした色選択性を DKL 色空間に座標変換して、実際に DKL 色空間で記録した応答と比較した。その結果、両者の反応

は多くの場合良く一致しており、双方の色空間で記録した応答は比較可能であることが示された。

2. 大脳視覚前野における素材テクスチャの表現

我々の視覚世界に存在する多くの物体表面は素材に固有な様々なテクスチャ (細かい凸凹模様) を持っている。テクスチャの識別は物体の素材の判断 (木材、金属、布など) や物体の状態の判断 (硬い、重い、新鮮である、など) に貢献する重要な働きをしている。近年の研究によりテクスチャを持つ素材画像を呈示したときに腹側視覚経路と呼ばれる大脳皮質経路が活動することが明らかにされているが、その一方でこの経路においてどのように視覚入力が処理されテクスチャや素材の知覚につながっているのか、そのメカニズムについてはまだよく分かっていない。我々はこれまでの研究でサルの腹側経路の中間段階に位置する V4 野のニューロンの素材テクスチャへの応答が、テクスチャ合成で用いられる画像統計量 (PS 統計量) の線形和である程度表されることを見出してきた。さらに PS 統計量のうち画像の方位と空間周波数の情報は第一次視覚野 (V1) でも表現されているが、V4 野の細胞はそれらを組み合わせた高次統計量を多く表現していた。このような高次統計量の計算がどこで始まるのかを調べるために、V1 と V4 の間に位置する V2 野において同じ刺激を用いてテクスチャへのニューロン応答を調べた。その結果、V2 野の多くのニューロンもテクスチャに選択的に応答し、高次統計量を表現していることが示された。V2 と V4 の応答を比較すると、V2 のニューロンの方が空間周波数と方位という低次の統計量に対する反応が強く、高次統計量の計算が腹側視覚経路の階層にしたがって徐々に進むことが示された。これらの結果は、素材識別の重要な構成要素であるテクスチャ処理が大脳皮質においてどのように行われているかについての理解を深めるものである。

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の知見を基盤に、より複雑な系である神経回路の生理的役割を統合的に理解することを目指して研究を進めている。本年度は、 Ca^{2+} チャンネルとグルタミン酸輸送体がシナプス伝達において担う役割、シナプシン I と神経活動の関係を調べた。また、高次脳機能の基盤となる神経回路解析のため疼痛の情動的側面を捉える実験系を立ち上げた。

1. 軸索終末 Ca^{2+} マイクロドメインの分子的基盤

Ca_v2 チャンネル作用薬 roscovitine と Ca^{2+} キレーター (EGTA-AM ならびに BAPTA-AM) を用いて、シナプス小胞の多重性放出と軸索終末 Ca^{2+} マイクロドメインの関係 (Satake et al., 2016) を追究した。ラット小脳皮質において、 $\text{Ca}_v2.1$ チャンネルが仲介する神経伝達物質放出過程は、顆粒細胞-プルキンエ細胞間グルタミン酸 (Glu) 作動性シナプスと分子層介在神経-プルキンエ細胞間 GABA 作動性シナプスの間で大きく異なることを示唆する結果を得た。顆粒細胞と分子層介在神経の軸索終末に発現する Ca^{2+} 結合タンパク質の違い (calretinin, parvalbumin) と関係があると推定し、さらに詳細な検討を進めている。

2. $Atp1a3^{+/-}$ マウス小脳プルキンエ細胞におけるグルタミン酸輸送体電流の減弱

グルタミン酸輸送体 (EAAT) が担う Glu 回収機構の役割を検討するため、caged-Glu (RuBi-Glu) の光遊離により EAAT の Glu 輸送機能を評価する実験系を構築した。この評価系をジストニアパーキンソニズム・小児交代性片麻痺の病態モデル Na^+ ポンプ $\alpha3$ サブユニット遺伝子ヘテロノックアウトマウス ($Atp1a3^{+/-}$) に適用し、プルキンエ細胞の EAAT 機能が野生型よりも有意に減弱していることを発見した。EAAT と Na^+ ポンプの間に強い機能的連関が存在することを示唆している。本課題は、兵庫医科大学ならびに自治医科大学との共同研究として実施した。

3. 持続てんかん発作活動時における脳内 ERK1/2 キナーゼの活性化とその基質蛋白シナプシン I の脱リン酸化

シナプシン I は神経終末におけるシナプス小胞結合蛋白のひとつで、複数のキナーゼ・フォスファターゼ

によってリン酸化・脱リン酸化を受け、リン酸化依存的にシナプス小胞の局在を制御する。我々はこれまで、様々な神経活動時におけるシナプシン I のリン酸化とそれを制御する複数のキナーゼの活性を解析してきた。本研究においては、持続てんかん発作モデルであるカイニン酸けいれん重積状態の脳を解析し、これまでの研究結果と合わせて、シナプシン I の site 4/5 のリン酸化とそのキナーゼである ERK1/2 の活性が、神経活動の強弱によってどのように制御されるのか、統一的な解析を試みた (Yamagata et al., 2015)。その結果、神経活動が軽・中・強度に上昇するに従って、site 4/5 の脱リン酸化・リン酸化・脱リン酸化が起こり、一方、ERK1/2 は中・強度の神経活動によって活性が上昇することが判明した。すなわち、生体内における基質蛋白のリン酸化は、神経活動に依存したキナーゼ・フォスファターゼの活性のバランスによって動的に制御を受けているものと考えられる。ERK1/2 の顕著な活性化にもかかわらず、シナプシン I の脱リン酸化が起こるような神経活動の興奮性の増大は、けいれん終息後の不可逆的变化を予測するものなのかもしれない。

4. 前帯状回皮質における疼痛発現機構の解析

痛みには、組織傷害を感知する生体警告系としての感覚に加え、感情や共感、記憶や予測とも密接に関連し、痛みの高次脳機能として形成される情動的側面がある。昨年度、脳幹の青斑核ノルアドレナリン神経が脊髄後角表層において下行性に鎮痛効果を現す機構を明らかにした。一方でウィルスベクター等を用いた検討から、青斑核神経は大脳皮質へも上行し、痛みの情動的側面に重要な役割を果たす前帯状回に投射することを観察した。そこで、疼痛の情動的側面を捉えるべく前帯状回痛覚回路の解析法の開発に着手した。まず、麻酔下ラット前帯状回ニューロンから in vivo パッチクランプ記録や細胞外記録を行い、種々の感覚刺激により誘発される神経活動の記録に成功した。この方法を用い、前帯状回の感覚応答は麻酔・覚醒レベルに依存すること、青斑核刺激によりその活動が調整されることなど新たな知見が得られた。今後は、電気生理学的手法による解析を更に発展させるとともに、形態学的解析も組み合わせ、疼痛発現と情動に参与する神経回路を同定する予定である。

3.3 視覚情報処理研究部門

視覚情報処理研究部門では、大脳皮質における感覚情報処理とその経験依存的調節の仕組みを神経回路レベルで理解することを目指し、主にラットやマウスの感覚野を対象に *in vivo* と *in vitro* 標本を用いた研究を行っている。これに関連して、分子によるシナプス標的認識あるいは生後の神経活動に基づいた神経回路・機能の発達についても解析している。今年度、最も進展があった研究内容を以下に記す。

1. 大脳皮質視覚野の空間周波数選択性の経験依存的発達

大脳皮質一次視覚野の個々のニューロンは様々な視覚刺激パラメーターに選択的に反応する。これまでに、眼優位性や方位選択性に関しては、その発達や可塑的变化について精力的に研究されているが、空間周波数選択性に関しては、あまり解析が進んでいない。我々は、麻酔したマウスの一次視覚野を対象に、様々な空間周波数の縦方位正弦波刺激により誘発される一次視覚野の活動をフラビン蛍光イメージングにより測定し、空間周波数選択性の発達過程とその経験依存性を調べた。正常な視覚環境下で飼育したコントロールマウスでは、生後3週齢では0.02 cycle/degreeの視覚刺激に最も強く反応したが、生後4週齢になると0.04 cycle/degreeに最も強く反応するようになった。この最適空間周波数は成熟動物と差異が認められなかったため、空間周波数選択性は生後4週齢で成熟レベルに達すると考えられる。空間周波数選択性発達の経験依存性を調べる目的で、両眼瞼の縫合による形態視遮断を各発達段階において一週間行った結果、生後4週齢から5週齢までの両眼遮蔽により、最適空間周波数が低周波数にシフトした。生後5週齢以降の両眼遮蔽は効果が顕著でなかったことから、空間周波数選択性の経験依存的調整には生後4週から5週にかけての視覚体験が重要であると考えられる。さらに、最適空間周波数を細胞レベルで解析するために、2光子励起 Ca^{2+} イメージングを行ったところ、生後3週から4週にかけて高空間周波数に反応するニューロンが増加し、その結果として様々な空間周波数を最適空間周波数とするニュー

ロンが一次視覚野に存在するようになることを見出した。さらに、生後4週から5週の両眼遮蔽により、高空間周波数刺激を最適刺激とするニューロンの増加が阻害された。Cre-loxP システムによりパルプアルブミン(PV)を発現する抑制性細胞を蛍光標識したマウスラインを用いた解析により、PV陽性抑制性細胞は興奮性細胞と同様な発達過程と経験依存性を示すことが分かった。以上の結果は、一次視覚野の空間周波数選択性の発達には正常な視覚体験が重要であり、様々な大きさの物体からなる視覚情報を処理するために、個々のニューロンの最適空間周波数の多様性が視覚体験依存的に形成・維持されることを示唆する。

2. 大脳皮質一次視覚野神経細胞における同期発火形成の視覚経験依存性

大脳皮質一次視覚野から他の領野に信号を効率よく伝達されるためには、複数のニューロンが同期的に発火することが必要である。これまでに我々は、ラット一次視覚野の浅層(2-4層)において、類似した視覚刺激特徴に反応する細胞群は比較的高い割合で同期発火すること、この視覚反応選択的な同期発火の発達には、生後の正常な視覚体験が必要であることを報告した。今年度は、一次視覚野深層(5-6層)において同様な解析を行った。深層ニューロンにおいても、開眼直後の未熟な視覚野では同期発火があまりみられず、発達に伴い同期発火率は上昇した。しかしながら、同期発火の視覚刺激特徴選択性は浅層に比して弱かった。また、浅層ニューロンとは異なり、深層ニューロンの同期発火性の発達は視覚体験遮断によって阻害されなかった。以上の結果は、一次視覚野における同期発火形成の視覚体験依存性は、浅層と深層において大きく異なることを示す。浅層ニューロンの方位選択性および同期発火の視覚特徴選択性は深層ニューロンに比べて高いことから、浅層ニューロン集団の同期的発火は詳細な視覚刺激特徴を高次視覚野に伝えるのに有効であり、一方、深層ニューロンは比較的大きな視覚刺激特徴を皮質下領域に伝えるのに重要であることが示唆された。

3.4 心循環シグナル研究部門

全身の血液循環恒常性は、心筋・平滑筋・骨格筋などの筋肉細胞によって支えられている。筋肉が血行力学的負荷に対して適応する機構または適応できずに機能不全に陥る機構に着目し、筋肉の形態構造変化を制御する重要なシグナル伝達分子として、電位非依存性 Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルである transient receptor potential canonical 3/6 (TRPC3/6) やプリン作動性 P2Y6 受容体 (P2Y6R) を見出してきた。今年度は、これら創薬標的分子のユニークな機能とその生理的役割を免疫B細胞や血管平滑筋組織を用いて明らかにした。また、タイ Mahidol 大学との共同研究により、交感神経過敏による心筋のインスリン抵抗性発症の分子機構についても明らかにした。以下にその概要を示す。

1. 免疫B細胞における TRPC3-PKC β 複合体形成を介した ERK 活性化機構

免疫B細胞において、B細胞受容体刺激に惹起される細胞内シグナル伝達はその増殖・分化・活性化に必須である。これまでに我々は、非選択的カチオンチャネル TRPC3 がB細胞受容体シグナルにおいてカルシウムシグナルと MAPK シグナルを統合するための形質膜上の基盤であることを明らかにしてきた。本研究において、我々はB細胞受容刺激に惹起される MAPK シグナルが急性期と持続層の2つに分けられ、TRPC3 チャネルの活性化がこの2層性 MAPK シグナルのスイッチ機構に重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究は、TRPC3 のようなカルシウム透過性イオンチャネルが形質膜上でのシグナル複合体形成という空間的制御だけでなく時間的なシグナルダイナミクスをも制御することを明らかにした。

2. P2Y6R によるアンジオテンシン II 誘発性高血圧発症の分子機構

P2Y6R は細胞外ヌクレオチドに応答する G タンパク質共役型受容体である。アンジオテンシン II (Ang

II) による血圧上昇と血管肥厚作用が、P2Y6R 欠損マウスで抑制されることを見出した。血管平滑筋細胞において、P2Y6R は Ang II 受容体 (AT1R) とヘテロ二量体を形成することで G タンパク質依存性の肥大応答を増強、逆に β アレスチン依存性の増殖応答を減弱させることを見出した。Ang II は胎児由来の血管平滑筋細胞においては増殖応答、成体由来の細胞においては肥大応答を引き起こす。P2Y6R は発生に伴って発現が上昇し、Ang II による増殖応答から肥大応答への表現型転換に関与することが明らかとなった。また、P2Y6R 阻害剤が AT1R-P2Y6R ヘテロ二量体化を抑制することで Ang II 誘発性高血圧を抑制することも明らかとなった。以上の結果より、加齢に伴う P2Y6R の発現上昇が、アンジオテンシン II 誘発性高血圧症の発症リスクに関与することが示唆された。

3. β 2 アドレナリン受容体シグナル活性化による心筋インスリン抵抗性発症のメカニズム

インスリン抵抗性はインスリンによる筋組織の糖取り込み促進作用が起きなくなった状態である。交感神経の過剰興奮による心筋アドレナリン受容体の持続的活性化は心機能低下とともに、インスリン抵抗性を発症する原因となる。ラット心臓において、交感神経系の過剰な活性化が β 2 アドレナリン受容体 (β 2AR) を介してインスリン刺激によるグルコース輸送体 (GLUT4) の発現増加および糖取り込みを著しく低下させることを新たに見出した。また、心筋細胞の β 2AR 持続的活性化が、cAMP-PKA 経路を介してインスリン刺激による GLUT4 の膜移行も顕著に抑制することも見出した。さらに、プロプラノロールやメトプロロールのような β 1/ β 2 blocker が心臓の交感神経刺激によるインスリン抵抗性発症を競合的に抑制することも明らかとなった。以上より、心筋の β 2AR-PKA 経路の持続的活性化がインスリン抵抗性の発症要因となる可能性が示された。

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

Nakagawa K., Mochizuki H., Koyama S., Tanaka S., Sadato N., Kakigi R (2015) A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. Clin Neurophysiol (in press)

大脳皮質感覚運動野を非侵襲的に刺激することで痛み知覚が抑制されるという現象に注目し、痒み知覚に対しても同様の抑制効果がみられるかどうか検討した。脳刺激には、微弱な電流を流すことで大脳皮質の興奮・抑制性をコントロールする経頭蓋直流電気刺激法 (transcranial direct current stimulation; tDCS) を用いた。その結果、tDCS を 15 分間施行したところ、ヒスタミン刺激に対する痒み知覚が減少し、痒みの持続時間も短縮することが分かった。今回の研究結果は、痒みの抑制に対する大脳皮質刺激の効果を実験的に検討した初めての報告であり、今後の新たな痒みの抑制法の開発につながる成果として期待できる。本研究は朝日新聞など多くのメディアで紹介された。

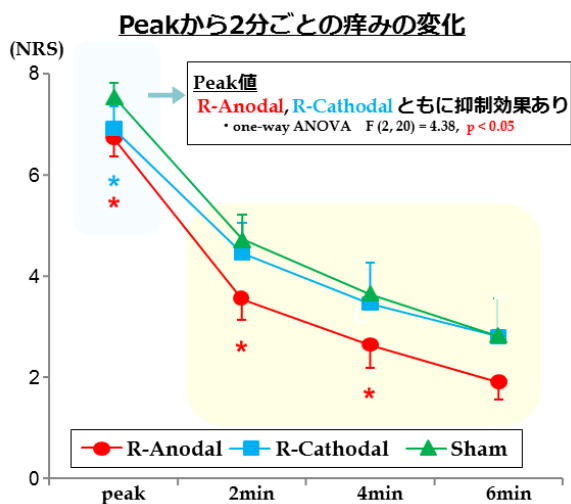


図3 ピーク値から2分ごとの痒み知覚の経時的変化 (1-9 のスコアで評価) を示す。痒みのピーク値は tDCS 刺激によって有意に抑制され、特に右陽極/左陰極刺激条件 (赤丸) では、刺激後痒みが早く減衰する結果となった。

Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R (2015) Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect. J Neurosci, 35(10):4268-4279.

人間は、顔が逆さまになっていると、それを正確に認知する事が大変困難になり、「倒立顔効果」として知られている。通常、顔認知機能は、他の物体認知機能とは独立して脳内に存在する事が知られている。今回の研究で、正立顔の認知の場合には、物体認知に関わる脳部位が抑制される一方、倒立顔ではこの抑制が行われておらず「顔か物体か分からない」状態になっていることが分かった。つまり、顔認知に不要な部位を抑制して、必要な部位だけを活動させるようにすることが、正常な顔認知にとって必要であることを世界で初めて明らかにした。相貌失認などの顔認知に障害のある疾患では、この脳ネットワークがうまく働いていないことが要因となっている可能性を示唆する所見であった。

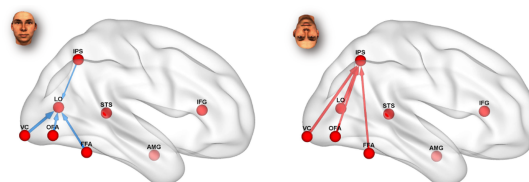


図4 正立顔 (右) を見る時には、顔認知中枢だけが活動するが、倒立顔 (左) を見る時には物体認知に関わる部位も活動する。

4.2 生体システム研究部門

脳をシステムとして捉え、大脳皮質・大脳基底核・小脳などが協調して働くことによって随意運動をコントロールしているメカニズムについて、霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせて解明しようとしている。また、これらの脳領域が侵された際の運動障害の病態生理を明らかにし、さらには治療法を開発することを目指して、霊長類やげっ歯類の疾患モデル動物、ヒト患者を用いて研究を行っている。具体的な課題としては、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理解明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などである。2015年に発表した論文を紹介する。

Sano H, Murata H, Nambu A (2015) Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 134: 371-381.

ゾニサミド (ZNS) は、元々てんかんの治療薬として日本で開発された薬であるが、パーキンソン病に対しても治療効果があることがわかり、現在は抗パーキンソン病薬としても認可されている。今回、ZNS のドーパミン神経細胞に対する保護作用を調べる目的で、生後2週から3ヶ月にかけて、ドーパミン神経細胞が異常に変性・脱落して行くパーキンソン病モデル遺伝子改変マウスに対して、ZNS を3ヶ月間投与した。その結果、ZNS を投与したパーキンソン病モデルマウスのドーパミン神経細胞の数は、正常なマウスよりも少なかったものの、ZNS 非投与のパーキンソン病マウスよりも多く認められた。さらに運動学習機能テストを行ったところ、ZNS 非投与のパーキンソン病マウスは、運動学習能力が劣っていたのに対し、ZNS を投与したマウスは、正常なマウスと同程度の運動学習能力を保持していた。さらに、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の脳内濃度を調べたところ、ゾニサミド投与群では、非投与群より増加していることがわかった。今回の研究成果から、ZNS にはドーパミン神経細胞を保護し、運

動学習能力を正常に保つ効果があること、その機序のひとつとして BDNF の関与が考えられることが明らかになった (図5)。

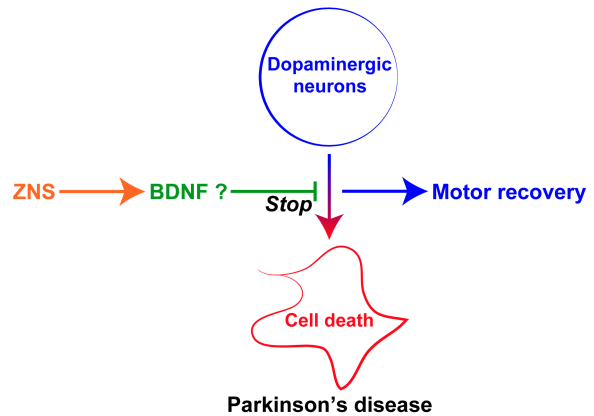


図5

Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 25: 4885-4897.

薬剤投与によって、脳内のドーパミン D1 受容体を (D1R) 一時的に作れなくなる遺伝子改変マウスを新たに開発した。このマウスの行動を D1 受容体がある時とない時、それぞれの場合で調べたところ、D1 受容体がない時にマウスの運動量は減少することがわかった。また、大脳皮質を電気刺激して大脳基底核の出力部である脚内核 (EPN、霊長類では淡蒼球内節 GPi に相当) での反応を観察すると、正常な場合は3相性 (興奮-抑制-興奮) の神経活動として観察される (図6左)。しかし D1 受容体をなくすと、3相性の神経活動のうち抑制が見られなくなった (図6右)。この抑制は、大脳基底核の神経経路のうち直接路 (Direct pathway) を通って伝えられ、運動を誘発するように働くことがわかっている。今回の結果から、ドーパミン D1 受容体を介する情報伝達は、大脳基底核の直接路を通る信号の伝達と、運動の発現に不可欠であると考えられた。

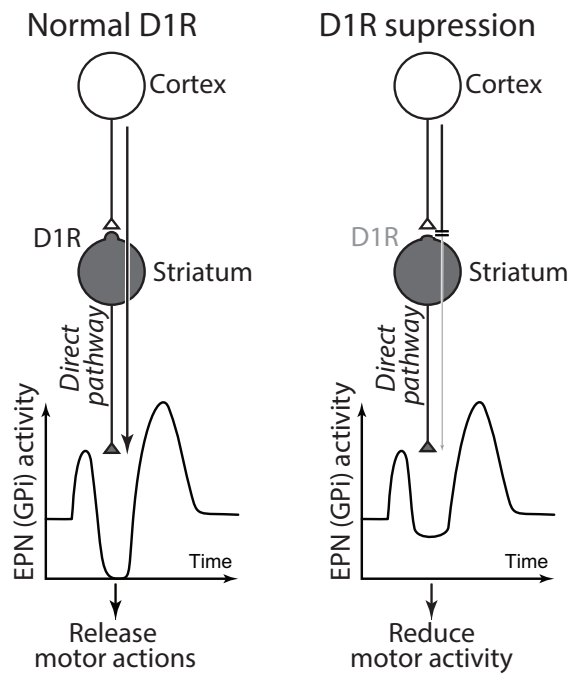


图 6

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

脳形態解析研究部門では、上皮のバリア機能と傍細胞輸送の制御を司る細胞間接着装置の分子基盤と調節機構について、自ら同定した細胞間接着装置構成分子とその相互作用分子の機能解析を中心とする研究を進めている。具体的な研究課題は、細胞間接着装置タイトジャンクションの接着分子クローディンファミリーの機能解析、3細胞結合部位に形成されるトリセルラータイトジャンクションの形成機構と生理機能の解明、タイトジャンクション関連分子による細胞骨格調節機構の解析、ショウジョウバエをモデルとした腸管バリア機能を担う細胞間接着装置の分子基盤の解明、細胞外環境変化に対する上皮の細胞生物学的応答の解析である。昨年度、当研究部門では、培養上皮細胞におけるタンパク質機能研究のための遺伝子発現抑制法としてTALENによるゲノム編集を導入し、今年度にかけて本法によるタイトジャンクションの接着分子、膜裏打ち分子の遺伝子破壊が従来のRNA干渉法と比較してはるかに切れ味よい結果をもたらすことを確認した。今年度は、より簡便で迅速なCRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集による遺伝子破壊法を導入し、様々な細胞間接着装置関連分子遺伝子の発現をそれぞれ完全に抑えた上皮細胞株を樹立して研究を進めつつある。2015年度に論文発表した研究を以下に紹介する。

静水圧による培養上皮細胞の重層化現象の発見

外界との境界、体内の様々な区画の境界を形成する上皮は、生理的条件下で温度、浸透圧、静水圧、栄養

素濃度等を含む様々な環境変化に晒されている。これらの環境変化に対する上皮の応答機構を研究する目的で、フィルター上に培養した単層上皮細胞株をモデルとして、上皮を挟む静水圧勾配が上皮に与える影響を調べた。十分な極性と細胞間接着を有するイヌ腎臓由来MDCKI細胞とヒト結腸ガン由来Caco-2細胞に側底側から6 mmH₂Oの静水圧をかけたところ、予想外の効果として両細胞が細胞増殖を伴って著しく重層化することを見出した。この重層化は途中で静水圧勾配をなくすと可逆的に解消された。また頂端側からの静水圧には細胞はこのような応答を示さなかった。側底側から静水圧をかけたMDCKI細胞をさらに解析したところ、この重層化は細胞死が抑制されたことに起因すること、細胞膜頂端膜に取り囲まれた閉じた管腔が細胞層内に形成されること、通常MDCKI細胞に発現していないクローディン2が発現誘導されタイトジャンクションに組み込まれ細胞シートの傍細胞輸送の電荷選択性が変化することがわかった。さらに、様々なシグナル伝達関連酵素の阻害剤、促進剤の効果を調べた結果、プロテインキナーゼAの活性がこの重層化に負に作用することが明らかになった。限られた上皮細胞株において新しく観察された本現象の生理的意義はまだ明らかでなく、そのメカニズムの理解には今後の検討が必要であるが、腫瘍や炎症により生ずる組織内静水圧変化が上皮組織に与える影響との関連に興味をもたれる(Tokuda et al. PLoS One in press. 京都大学との共同研究)

5.2 大脳神経回路論研究部門

新皮質の回路構成・機能を知るために、これまでに皮質投射・介在ニューロンを、軸索投射・発火・分子発現のパターンから分類し、電顕・電気生理を使ってシナプス結合解析してきた。最近では前頭皮質で、その多様な外部出力と関連させて、第5層錐体細胞サブタイプの結合階層性やサブネットワークの実体を明らかにしてきた。これらの知識に立って、興奮性サブネットワークの抑制細胞による選択的調節や皮質振動との関連、その発生様式を明らかにすることで、新皮質回路の機能を理解したいと思っている。本年度は、以下の仕事をまとめた。

1. 徐波振動における前頭皮質ニューロンの発火時系列

前頭皮質第5層の錐体細胞は、皮質外投射先・電気特性・樹状突起形態が異なる複数のサブタイプからできている。錐体細胞間のシナプス結合頻度や伝達特性は、シナプス前・後のサブタイプの組み合わせで大きく異なる。しかし、これらの内因的性質やニューロン間結合の違いが、実際に各サブタイプの神経活動に反映されているかどうかは不明である。これを明らかにするために、新皮質の基本的振動の一つである徐波での Up・Down と呼ばれる脱分極・過分極相や、Up の入れ子リズムであるガンマ波内での発火タイミングを、対側線条体投射錐体細胞 (CCS 細胞)、橋核投射錐体細胞 (CPn 細胞)、GABA 作働性 FS 細胞で調べ、以前に明らかにした視床細胞の発火様式と比較した。その結果、前頭皮質へ投射する視床細胞の発火に引き続き、皮質では FS 細胞、CCS 細胞、CPn 細胞の順で発火頻度を上げることが分かった。特に、2/3 層下部の FS 細胞には Up 早期で、5 層下部の CPn 細胞には Up 後半

で発火するものが多く見られた。ガンマ振動では CCS 細胞と CPn 細胞で発火位相の違いは見られなかったのに対して、FS 細胞のものはこれら錐体細胞と異なっていた。これらの事は、視床細胞が Up 生成に深く関与することや、Up での皮質ニューロン活動が投射サブタイプによって異なることを示している。

2. 大脳皮質 GABA 細胞の樹状突起分枝・スパイン選択的抑制

ラットの大脳皮質のスライス標本を用いて、FS バスケット細胞の発火により錐体細胞で観察される抑制性シナプス電流 (IPSC) を、ペア電気生理記録法、NeuroLucida を使った 3 次元解析、電子顕微鏡による 3 次元観察等の形態観察、さらにシミュレーション解析法を組み合わせ検討した。その結果、細胞体を多数のシナプスで神経支配するタイプ、細胞体を少数のシナプスで神経支配するタイプ、樹状突起のみを神経支配するタイプの 3 種類の抑制様式がある事がわかった。それらのシナプス結合を電子顕微鏡連続切片観察によって 3 次元再構築し、シナプス面積を測定したところ、細胞体に接着するシナプスの面積は大きく、樹状突起上のシナプス面積は小さく、棘突起上のシナプス面積はとても小さい事がわかった。モデル細胞を使ったシミュレーション解析の結果、細胞体を神経支配するシナプスは強い抑制効果を持つ事、樹状突起への抑制は小さく近傍のみに影響を与える事、棘突起への抑制はとても小さく棘突起頭部のみを抑制する効果がある事がわかった。FS バスケット細胞は、この 3 つの抑制様相を使って、ターゲットの錐体細胞の活動を効率よく抑制している事が推測できる。

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）を中心に、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。機能局在と機能関連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ことを目指した研究を紹介する。

1. 他者からもたらされる情報の統合に関する神経基盤
Takahashi HK, Kitada R, Sasaki AT, Kawamichi H, Okazaki S, Kochiyama T, Sadato N (2015) Brain networks of affective mentalizing revealed by the tear effect: The integrative role of the medial prefrontal cortex and precuneus. *Neurosci Res* 101:32–43.

他者の感情を推測する能力は社会生活に於いて重要である。他者から発せられる様々な情報統合に関連する脳部位を明らかにするために、fMRIを行った。他者が「悲しんでいる」と推測される状況に焦点を当て、他者の顔の表情と流れる涙という視覚情報を統合して悲しみ感情の推測過程に対応する脳活動を調べたところ、内側前頭前野と楔前部・後部帯状回が統合に関与していることがわかった。これらの領域は、「心の理論」と関連することが知られており、複数の情報をまとめ上

げて他者の心的状態に関する推測を行う interpreter としての役割をになうことが示唆された。

2. 双方向の視覚体動フィードバックによる無意識の体動同期現象

Okazaki S, Hirotsu M, Koike T, Bosch-Bayard J, Takahashi HK, Hashiguchi M, Sadato N (2015) Unintentional Interpersonal Synchronization Represented as a Reciprocal Visuo-Postural Feedback System: A Multivariate Autoregressive Modeling Approach. *PLoS One* 10:e0137126.

二者間における体動の同期がコミュニケーションを円滑にすることが知られているが、そもそも、なぜ同期が起こるのかは不明であった。静止立位時に生じる小さな体動に注目し、二者がただ見つめ合って立っているだけで、体動が二者の間で時間遅れなく同期すること、これを可能にしているのが、コミュニケーションを行う二者の視覚情報であり、視覚情報の体動制御へのフィードバックの程度が二者間で同程度になることにより時間的な遅れの無い同期が起こることを明らかにした。このことは、同期現象が見つめ合いによって二者間で発生する相互フィードバックにより創発することを示しており、社会的相互作用の基礎的なメカニズムの一つと考えられた。

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

1. 脊髄損傷からの機能回復過程における側坐核の役割
Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y (2015) Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science*, 350: 98-101.

今回、我々は“モチベーション”をつかさどる脳の神経核である「側坐核」と運動機能をつかさどる「大脳皮質運動野」との神経活動の因果関係に注目した。脊髄損傷前のサルは側坐核を薬剤で一時的に不活性化にしたところ、手指の巧緻運動には全く影響がなかったが、脊髄損傷からの回復初期（脊髄損傷後約1ヶ月）のサルでは、一旦直り始めていた手の巧緻性運動が障害されるとともに、大脳皮質運動野の神経活動が低下した。また、手の機能が完全に回復した脊髄損傷後約3ヶ月では、側坐核の不活性化による手の巧緻性運動への影響はなかった。これに対応して、回復初期において側坐核のフィールド電位から一次運動野の皮質脳波電位に対してグレンジャー因果性が一時的に高まることも明らかにした。これらの結果から、脊髄損傷後の運動機能回復の初期段階で、側坐核による運動野の活性化がリハビリテーションによる手の運動機能回復を支えていることがわかった。

2. 脳出血ラットの麻痺肢強制使用による上肢機能回復のメカニズム

Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, Isa T (2015) Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. *J Neurosci* (in press).

脳卒中後のリハビリテーションは運動機能の回復にとって重要である。これまでに、脳卒中後に集中的にリハビリテーションを行うことで、神経細胞の突起の伸びが良くなる事などが報告されていたが、リハビリテーションによる神経回路の変化と運動機能の回復との間に因果関係があるかに関しては解明されていなかった。今回、脳出血を生じさせたラットに集中的なリハビリテーションを実施させる事で、運動機能を司

る大脳皮質の「運動野」から進化的に古い部位である脳幹の「赤核」へと伸びる軸索が増加することを示した。そしてさらに、この神経回路の強化が運動機能の回復に必要である事を、最先端のウィルスベクターによる神経回路操作技術（ウィルスベクター二重感染法）を駆使して証明した。この研究結果は、脳損傷後のリハビリテーションの作用メカニズムの一端を示すものであり、より効果的なリハビリテーション法の開発に寄与するものと考えられる。

3. 盲視サルの「視覚的気づき」についての信号検出理論による解析

Yoshida M, Isa T (2015) Signal detection analysis of blindsight in monkeys. *Scientific Reports*, 5:10755.

これまで我々は、視覚野を損傷してから視覚機能が回復するまでのメカニズムを明らかにすることを目的として、脳の視覚野に障害をもったサルが、障害によって実際には「見えていない」はずの視野にある光点の位置に正しく目を向け、そしてその位置を記憶できることを明らかにしてきた。しかしこれは一見盲視と同じ現象に見えるが、本当にヒト患者でみられる盲視と同じ現象と言えるのかどうかの問題であった。本研究では、「視覚情報が見えているかどうか」を評価した。視覚野に障害のあるサルは、光点が「上下どちらにあるか」を答える課題（FC課題）では正しく答えることが出来たが、光点が「あるか無いか」を答える課題（YN課題）ではうまく答えられないことがわかった。さらにこの成績を「信号検出理論」という手法でこの二つの課題の処理能力（感度）を客観的に評価したところ、光点の上下を判別する課題（FC課題）の処理能力のほうが、光点のある・なしを判別する課題（YN課題）の処理能力よりも高いことが分かった。これにより、視覚野に障害のあるサルは、ヒトでの盲視と同じく、実際には視覚刺激として「見えていない」にも関わらず、刺激がどこにあるかを正しく当てる事が出来る、つまり刺激の位置が「分かる」ことが明らかになった。さらにこの結果は、意識を科学的に研究する上で、言葉を用いなくても行動を指標とすることで、意識を客観的に評価することが可能であることを示唆している。

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、および慢性疼痛などの病態発症の背景にあ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・障害にともなう大脳皮質回路変化の観察とグリア細胞による神経回路機能とシナプス再編の制御
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・障害にともなう大脳皮質回路変化の観察とグリア細胞による神経回路機能とシナプス再編の制御

生体2光子励起顕微鏡技術を利用して、本年は1) 昨年に引き続き慢性疼痛モデルマウスにおいて、大脳皮質体性感覚野 (S1) のにおけるシナプス再編についてアストロサイトの関与について、アストロサイトの活性化によりトロンボスポンジンが放出されシナプス新生を引き起こして、神経回路再編を促進ことが長期間持続する痛覚過敏の原因であること、2) 末梢神経損傷による対側大脳皮質活動の亢進は脳梁を介して、障害と同側の体性感覚野への投射活動の亢進を惹起し、同側皮質のアストロサイトの活性化と抑制性神経細胞の活性化を引き起こしている。薬理的に同側抑制性神経細胞の活動を抑制すると興奮性シナプス再編が起り、健常下肢に痛覚過敏を誘発することができ、ミラーイメージペインのメカニズムとして注目される。

また、3) 脳内免疫細胞であるミクログリアが正常脳では定期的にシナプスを接触監視することをこれまで報告した。このミクログリアの接触中にスパインの短時間のカルシウム上昇頻度が亢進していること、ミクログリアを薬理的に活性化させるとカルシウム上昇が消失する。遺伝子改変によりミクログリアを欠損さ

せると隣接する神経細胞の活動の同期性が消失するため、ミクログリアはそのテリトリー内の神経細胞活動の同調に関連していることがわかりつつある。また、発達期限定した期間において、S1 においてミクログリアの樹状突起へ接触によりシナプスが形成されること、幼若期ミクログリアの薬理的な不活性化やミクログリアの除去を行うと、S1 におけるシナプス形成が減少し、成熟後期において、第4層から第2/3層への局所神経回路形成が傷害されることが判明した。これによりミクログリアはシナプス除去だけではなく、神経細胞に接触することにより、局所回路の機能発達・活動調節を行っていることが示唆される。これに加えて、ミクログリアの圧受容体の解析や末梢免疫細胞とのコミュニケーションについても生体イメージング中心に検討を加えている。

2. 抑制性神経回路による神経機能可塑的制御

抑制性シナプスの形成時における抑制性神経伝達物質受容体の動態を検討するためにシナプス後膜のグリシン受容体の動態変化を検討した。グリシン性神経伝達の開始によって、シナプスにおけるグリシン受容体が抑制性神経終末下のシナプス後膜に側方移動してクラスターを形成することをグリシン受容体の一分子イメージングを用いて観察した。

また、幼若期および障害後には KCC2 の発現が低いため、しばしば GABA は脱分極応答を示す。しかし、この GABA 脱分極が回路発達や障害回路の再編に係わる可能性が示唆されているが、未だ直接的検証はされていない。GABA 応答を細胞および時期特異的に制御可能な CAMK2 tTA:: KCC2-tetO マウス (KCC2 マウス) を用いて、脊髄運動神経細胞軸索の障害直後の GABA 脱分極を阻害すると、軸索の骨格筋への再入力には阻害されず、長期間にわたり運動能力の回復が遅延した。これにより GABA 脱分極作用は脊髄内の回路の機能に関連している可能性が示唆された。

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摂食・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. 視床下部-交感神経系による脂肪組織マクロファージの調節機構

脂肪組織に存在するマクロファージ (M ϕ) は、脂肪組織内の微小環境において様々な調節を受け、組織内での機能を保つと考えられるが、その作用はいまだ不明な点が多い。本研究において、我々は、交感神経系が褐色脂肪組織 (BAT) と白色脂肪組織の M ϕ に作用を及ぼし、TNF- α mRNA 発現を抑制することを見出した。

摂食促進神経ペプチド AgRP をマウス脳室内に投与すると、副睪丸脂肪組織 (WAT) において、交感神経活動が抑制され TNF- α の mRNA 発現が亢進した。外科的神経切除、 β -AR 拮抗薬の投与により、WAT での TNF- α mRNA の発現が亢進した。一方、BAT では、AgRP を脳室内に投与しても交感神経活動に変化は無く、TNF- α の発現にも変化がないが、 β -AR 拮抗薬を投与すると、TNF- α mRNA の発現が亢進した。さらに、 β -AR 遺伝子欠損 (β -less) マウスでは、あまり肥満していないにも関わらず、両組織において TNF- α の mRNA 発現量が増加し、血中 TNF- α 濃度も肥満動物と同程度に増加していた。これらの実験結果から、交感神経は、脂肪組織において β 2-AR-PKA 経路を介して M ϕ からの TNF- α の発現を抑制することが分かった。この機構は、正常な脂肪組織において TNF- α の発現量を低値に保つ恒常性維持機構の一つと考えられる。(Tang L et al, Endocrinology, 2115)

2. 転写因子 Dmbx1 は AgRP による長期摂食調節作用に関与する

Dmbx1 は、胎生期に脳特異的に発現する転写因子である。このノックアウトマウスは摂食促進神経ペプチドである AgRP の摂食促進作用に異常を来し、成長後、やせの表現系を示す。本研究では、エネル

ギー代謝に及ぼす Dmbx1 の調節作用を明らかにするため、Synapsin-Cre を用いて、成長後に神経特異的に Dmbx1 をノックアウトし、AgRP の作用を解析した。その結果、Synapsin-Cre : Dmbx1loxP/loxP マウスは、AgRP による摂食促進作用が障害されて体重が低下した。そこで、Dmbx1 依存性に Tamoxifen によって Cre を発現する Dmbx1CreERT2/2 マウスを用いて Dmbx1 ニューロンの発現を調べたところ、外側脚傍核などいくつかの領域に発現していた。さらに、AgRP を投与した後、c-Fos の発現を調べたところ、外側脚傍核において c-Fos の発現が低下していた。この神経細胞は、Dmbx1、AgRP 受容体であるメラノコルチン 4 受容体ではなく神経ペプチド CGRP が発現していた。以上の実験結果から、LPB は、AgRP による摂食促進作用に関与することが明らかとなった。(Hirono, S et al, Endocrinology, 2015; 千葉大学、慈恵医科大学、北海道大学との共同研究)

3. 高脂肪食を摂取したインスリン受容体遺伝子変異マウスは脂肪細胞での脂肪分解亢進と共に肝糖新生の亢進と胆汁酸による調節作用の異常を引き起こす

高脂肪食がインスリン抵抗性と糖尿病を引き起こすことは良く知られている。しかし、それがどのようにしてリンクしているかは不明である。インスリン受容体遺伝子変異マウス [*Insr*^{P1195L/+}] に高脂肪食を摂取させると、グリセロールからの肝糖産生が亢進すると共に、同マウスは脂肪細胞からの脂肪分解が亢進していた。興味深いことに、このマウスに正常な脂肪組織を移植すると、これらの異常が正常化した。また、胆汁酸合成に関わる遺伝子発現を調べたところ、Cyp7a1 の発現がこのマウスで著しく低下していた。Cyp7a1 の発現低下は、脂肪組織の移植によって改善した。また、グリセロールをマウスに投与すると Cyp7a1 の発現が低下した。以上の実験結果から、*Insr*^{P1195L/+} マウスは、高脂肪食を摂取すると脂肪分解が亢進し、生成されたグリセロールによる糖産生と胆汁酸合成の低下を引き起こすことが明らかとなった。

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に挑戦しつつ遺伝子改変マウスを用いた脳機能解析も推進しており、同時に遺伝子改変動物作製に関わる情報ならびに技術の提供も行っている。ここでは2015年に発表した論文6編のうち、細胞核のみを可視化できるようにデザインしたラット ROSA 遺伝子と赤色蛍光遺伝子からなる融合蛍光タンパク遺伝子を相同組み換えさせたノックインラットに関する1編の概要を紹介する。

Goto T, Kobayashi T, Hara H, Sanbo M, Hochi S, Nakauchi H, Hirabayashi M (2015) Knock-in of a histone H2B-tdTomato reporter into the Rosa26 locus allows visualization of cell nuclei in rats. *Mol Reprod Dev* 82: 916-917.

ヒストン H2B 融合蛍光タンパクは、生細胞の核、ひいては染色体動態を可視化することを可能にし、Rosa26 遺伝子座に導入された外来導入遺伝子は安定的に発現する。本研究では卵子細胞核を可視化するためラット Rosa26 遺伝子座にヒストン H2B 遺伝子と赤色蛍光タンパク (tdTomato) 遺伝子の融合遺伝子を導入したノックイン (KI) ラットを作製した。上流と下流に Rosa26 遺伝子座の相同組換えアームをもつ直鎖状の histone H2B-tdTomato (RHT) 発現用ターゲティング

ベクターを作製し、エレクトロポレーション法によってラット ES 細胞に導入した。抗生物質処理下で組換え ES 細胞を選抜した後、蛍光顕微鏡下で tdTomato 陽性のコロニー 13 個を回収し、PCR 法によってゲノム中の相同組換えを解析した。ターゲティングベクターが相同性に導入されていた4株の内、1株を使って胚盤胞注入と胚移植によりキメララットを作製した。合計18匹(雌7匹、雄11匹)のキメラが生まれ、雄キメラと野生型雌ラットとの交配により、組換え ES 細胞由来の生殖寄与個体(以下 RHT ラット)を得た。ヘテロラット同士の交配により、ホモラットを作製したところ、表現型に異常が見られず繁殖障害も見られなかった。RHT ラットから採取した MII 期排卵卵に、薬剤による活性化処理を施して単為発生胚を作製し、蛍光顕微鏡下で体外発生の過程を観察したところ、MII 期、前核期、2細胞期、4細胞期、桑実期および胚盤胞期胚の全ステージにおいて、赤色蛍光が核に局在している様子を観察することができた。

以上、H2B-tdTomato 発現カセットを Rosa26 遺伝子座に導入することで細胞内の核を可視化できる KI ラットの作製に成功した。RHT ラットを用いることで、胚発生中の細胞核や染色体動態が追跡できることのみならず、体細胞クローンラット作製時に正確な除核操作も可能になる。

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、あるいは薬物投与マウスの行動解析を行う共同研究を本年度は13件実施した。2015年にはマウスの行動解析論文として6報を発表している。これらの中には運動障害モデルマウス (Ageta-Ishihara et al, Nat Commun 2015) や、各種精神疾患のモデルマウス (Shibasaki et al, Pflügers Archiv 2015; Nakao et al, Front Behav Neurosci 2015; Abbas et al, Front Behav Neurosci 2015; Imai et al, Cerebral Cortex, in press) となるような系統がある。論文出版されたマ

ウス系統については行動解析で得られた生データをマウス表現型データベース^{*1}で公開している。

マウスの行動解析を用いた研究の問題点として、行動解析の手法は研究室によって大きく異なっていることが多いということがあげられる。行動様式解析室では、実験のプロトコルを論文として発表することで、行動解析の効率化・標準化を推進している。これまで4種類の行動テストについて Journal of Visualized Experiments 誌に発表している。また、発表した論文に対応した行動解析用のソフトウェアはウェブサイト^{*2}から無償で入手することが出来るようになっている。

これらのソフトウェアを使用することで、取得画像に基づいた客観的な行動評価が手軽に行えるようになり、行動解析の効率化・標準化が進むことが期待される。

^{*1} <http://www.mouse-phenotype.org/>

^{*2} <http://www.mouse-phenotype.org/software.html>

7.3 代謝生理解析室

代謝生理解析室は、2010年に発足、2011年より計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を開始した。同室では、生理研内外の研究者が作成、保有する遺伝子改変動物を用いて以下の項目を測定している。

- 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。

本年度は、外部機関と9件の共同研究を実施し、以下の研究成果があった。

- a) 旭川医科大学・腎泌尿器外科との共同研究により排尿代謝ケージを用いて膀胱上皮特異的 TRPM7 欠損マウスの排尿行動を観察した。その結果、TRPM7 は欠損マウスでは被蓋細胞間の細胞間結合がうまく形成されず、上皮バリア機能が低下することによって間質性膀胱炎様の表現型を呈することが明らかになった。
- b) 兵庫医科大学との共同研究により CO₂ および O₂ 負荷における TRP チャネル欠損マウスの換気応答の変化を plethysmography 法にて解析した。その結果、一部の TRP チャネルにおいて換気応答の優位な違いを観察した。

- c) テトラヒドロピオプテリン (BH4) 生合成第3段階の酵素であるセピアプテリン還元酵素 (SPR) のノックアウトマウス (Spr-KO マウス) では、脳内モノアミン (ドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニン) 全てが野生型の10%以下に低下している。本モデルマウスの大脳基底核における情報処理の変化を解析するために、東京工業大学との共同研究により、大脳皮質運動野を電気刺激したときの淡蒼球内節および淡蒼球外節における神経活動を記録・解析した。
- d) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測装置を用いて、ミトコンドリア蛋白質 UCP1 欠損マウス、骨格筋選択的 AMPK (AMP-activated protein kinase) 活性抑制マウス、およびそれらを交配して UCP1 と骨格筋 AMPK の両方の機能を低下させたマウスにおける摂食時、寒冷曝露時のエネルギー消費量の変化を調べた。その結果、個体レベルでのエネルギー消費の調節に UCP1 と骨格筋 AMPK の両方が必要であることを見出した。また、糖・脂質代謝の恒常維持にも必須であることが明らかとなった。
- e) 閉塞性動脈硬化症 (PAD) の末梢循環障害の新たな治療標的として TRPC3/6 チャネルを同定している。今年度は、アカデミアおよび企業が同定した TRPC3/6 チャネル選択的阻害化合物の PAD 治療効果について検討を行い、その作用機序解析を行った。化合物投与マウスは TRPC6 欠損マウスと同程度の PAD 改善効果を示すこと、その機序として下肢虚血後の血管新生よりむしろ血管成熟が促進されることが明らかとなった。

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、生理研共同利用研究を中心として、医学・生物学専用超高压電子顕微鏡 H-1250M (日立製)、位相差低温電子顕微鏡 JEM2200FS (日本電子製を改造)、連続ブロック表面 SEM (Gatan 3View/Zeiss MERLIN & SIGMA/VP) などの先端電子顕微鏡機器を用いた三次元生体構造解析研究を行っている。

超高压電子顕微鏡においては近年デジタルカメラが導入され、連続傾斜像の撮影や凍結試料からのクライオ観察が容易に行えるようになった。2015(平成 27) 年度の超高压電子顕微鏡共同利用実験は、追加申請を含めて国内から 10 課題が採択され、1 μm に及ぶ厚い細胞切片試料や急速凍結水包埋試料によるトモグラフィー解析が行われた。

8.2 多光子顕微鏡室

多光子顕微鏡室では、現在 3 台の 2 光子励起蛍光顕微鏡と 2 台の 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を管理しており、所内外の共同研究を推進している。

特に最近、共同研究をさらに推進するために、世界最先端技術である 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムの構築を行った。この顕微鏡は 2 光子顕微鏡に蛍光寿命測定装置を組み込んだもので、組織深部の生きた細胞の形態だけでなく、分子間の相互作用や分子活性状態の可視化を可能にするものである。現在、この装置を用いた共同研究として、神経細胞での各種低分子量 G タンパク質の活性化イメージングや上皮細胞における微小管結合タンパク質活性化イメージング等を行っている。また現在までに、異なる 2 波長のレーザーによる 2 光子励起システム (ツインレーザーシステム) の高度化を行い、イメージングをしながら光感受性化合物の 2 光子励起による活性化を可能にするた

8.3 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で、透過型および走査型電子顕微鏡、生物試料作製機器、画像処理機器などが装備され、電子顕微鏡の試料作製から観察、画像処理、作画までの一連

位相差低温電子顕微鏡においては、エアロック式位相板ホルダーの導入により装置を停止させることなく半日程度で位相板交換が行えるようになったことから、位相差像撮影の効率化が図られた。追加申請を含めて国内外から 11 件の計画共同研究が採択され、膜タンパク質、巨大タンパク質複合体、ウイルス粒子などの高分解能三次元構造解析が行われた。

連続ブロック表面 SEM は、前年度から新しく計画共同研究として募集が始まり、追加も含めて当部屋だけで 10 件の課題が採択され実施された。細胞内オルガネラの三次元形態観察と神経細胞のネットワーク解析などが行われた。

めの技術構築を行ってきたが、これに加えて、独自に光制御可能なタンパク質分子や新規蛍光タンパク質を遺伝子工学的に作製することにも成功している。このような光応答性分子を 2 光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子操作を可能にすることを目指している。

機器に関する問題点として、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 6 台の高出力フェムト秒パルスレーザーの中で、初めに導入した物は 7 年を経過し、さらに、共同研究などによる使用時間が 1 万時間を超えている。そのため、頻繁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、大規模な修理が必要になることが予想される。

の工程が行えるようになっている。電子顕微鏡については、現在、明大寺分室には透過型電子顕微鏡 (TEM) が 2 台 (施設所有のものが 1 台) 稼働し、山手分室には TEM が 2 台 (施設所有のものが 1 台)、走査型電子

顕微鏡 (SEM) が 1 台、連続表面ブロック走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) が 2 台稼働している。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。

山手地区においては、2 台の SBF-SEM が共同利用研究の目玉装置として位置づけられているが、これに加えて膨大な数の組織の連続切片から自動で特定領域の画像取得ができるアトラスアレイトモグラフィーの

システムを通常の SEM に実装中である。これによりさらに、さらに広範なコネクトーム解析が可能になると期待される。

電子顕微鏡室の通常の活動としては、液体窒素の取り扱い、試料作製のための講習会などが行われた。また、電子顕微鏡室機器マニュアルの充実や外国人研究者のための利用改善、電子顕微鏡に関する最新技術の紹介等、利用者に対するサービス、インターネットからの機器予約などのサービスの充実も図っている。

8.4 ウィルスベクター開発室

現在、脳機能を解析するツールとして、レンチウイルス (LV) ベクターやアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターが頻繁に利用されている。ところが、高品質な LV ベクターや AAV ベクターの大量調整が可能な研究室は限られている。当研究室では、LV ベクターと AAV ベクターの大量精製系が確立されており、他研究室からの要望に応じてウイルスベクターの提供を行い、共同研究を推進している。また、ウイルスベクターを利用して、脳機能における低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho ファミリーシグナル伝達系の役割解明に取り組んでいる。本年の研究活動を以下に示す。

(1) 脳機能解析に有用なウイルスベクターの開発・提供
我々が独自に開発した新しいタイプの LV ベクター (高頻度逆行性遺伝子導入ベクター) を利用することによって、特定神経路の機能解析を行うことが可能

となった。国内外の多くの研究室からの要望に応じて、高頻度逆行性遺伝子導入ベクター、従来型 LV ベクター、AAV ベクターの提供を行い、共同研究を進めている。

(2) 脳機能における Rho ファミリーシグナル伝達系の役割

高頻度逆行性遺伝子導入ベクターと AAV ベクターを組み合わせた二重遺伝子導入システムを利用して、大脳皮質-線条体路で特異的に Rho シグナル伝達系の活性が抑制された遺伝子改変マウスを作製した。このマウスを解析したところ、皮質-線条体路を形成する皮質ニューロンが顕著に変性脱落していた。このことから、Rho シグナル伝達系は、皮質-線条体ニューロンの生存に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 生命時空間設計研究領域 神経分化研究室

本研究グループは、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た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。2015年度は、胸びれのリズム運動を司る神経回路の解析を中心に研究を行った。外転筋と内転筋の左右交互のシンプルな運動からなる、シンプルな胸びれの運動は、陸上脊椎動物四肢の運動のプロトタイプと考えることができる。すなわち、本研究により、屈筋伸筋の交互運動と左右の交互運動の協調運動からなる、脊椎動物四肢のリズム運動を司る神経回路の根本的な理解、およびその成立過程を明らかにすることができると期待される。

電気生理学的解析の結果、幼魚の仮想遊泳中には、(i) 外転筋運動ニューロン、(ii) 体幹運動ニューロン、(iii) 内転筋運動ニューロンの順に、リズムミックに活動する

ことが分かった。この胸びれ運動ニューロンの神経活動がどのようなシナプス入力を受けて作り上げられるかを調べるため、外転筋運動ニューロン、内転筋運動ニューロンの膜電位固定法による全細胞記録を行った。その結果、双方とも、それらの細胞が発火するフェーズにリズムミックな興奮性入力を受けており、それ以外のフェーズでは、抑制性の入力を受けていることが明らかとなった。すなわち、リズムミックに興奮性入力と抑制性入力が入り交錯することが、胸びれ運動ニューロンのリズムミックな神経活動の主たる原因と考えられる。この運動ニューロンへシナプス入力を与える介在ニューロンを明らかにするため、さまざまなクラスの介在ニューロンから電気生理学記録を行った。その結果、転写因子、En1, Chx10, Gata3, Evx2, Dmrt3を発現する神経細胞が、胸びれリズム運動の際にリズムミックに発火活動することが明らかとなった。現在、光遺伝学手法と電気生理学手法を組み合わせることにより、介在ニューロンと運動ニューロンとのシナプス結合様式を調べている。

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. 英文原著論文

1. Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, Tateyama M, Kubo Y, Saitoh O (2015) Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. *Chem Senses* 40: 27-46. doi: 10.1093/chemse/bju057.
2. Kitazawa M, Kubo Y, Nakajo K (2015) Kv4.2 and Accessory Dipeptidyl Peptidase-like Protein 10 (DPP10) Subunit Preferentially Form a 4:2 (Kv4.2:DPP10) Channel Complex. *J Biol Chem* 290: 22724-22733. doi: 10.1074/jbc.M115.646794.
3. Tsukamoto H, Kubo Y, Farrens DL, Koyanagi M, Terakita A, Furutani Y (2015) Retinal Attachment Instability Is Diversified among Mammalian Melanopsins. *J Biol Chem* 290: 27176-27187. doi: 10.1074/jbc.M115.666305.

C. 英文総説 (査読のあるもの)

1. Nakajo K, Kubo Y (2015) KCNQ1 channel modulation by KCNE proteins via the voltage-sensing domain. *J Physiol* 593: 2617-2625. doi: 10.1113/jphysiol.2014.287672.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. Fan K, Li D, Zhang Y, Han C, Liang J, Hou C, Xiao H, Ikenaka K, Ma J (2015) The induction of neuronal death by up-regulated microglial cathepsin H in LPS-induced neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 12:54. doi: 10.1186/s12974-015-0268-x.
2. Naruse M, Ishino Y, Kumar A, Ono K, Takebayashi H, Yamaguchi M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Hitoshi S (2015) The dorsoventral boundary of the germinal zone is a specialized niche for the generation of cortical oligodendrocytes during a restricted temporal window. *Cereb Cortex* (in press). doi: 10.1093/cercor/bhv141.
3. Takebayashi H, Ikenaka K (2015) Oligodendrocyte generation during mouse development. *Glia* 63: 1350-1356. doi: 10.1002/glia.22863.
4. Hoshino M, Seto Y, Nakatani T, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ono Y, Yamada M (2015) Spatiotemporal regulation of neural progenitor identities by transcription factors. *Int J Dev Neurosci* 47(Pt A):70-71. doi: 10.1016/j.ijdevneu.

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

A. 英文原著論文

1. Yokoi N, Fukata Y, Kase D, Miyazaki T, Jaegle M, Ohkawa T, Takahashi N, Iwanari H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Imoto K, Meijer D, Watanabe M, Fukata M (2015) Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial temporal lobe epilepsy. *Nat*

Med 21:19-26. doi: 10.1038/nm.3759.

2. Zhu D, Li C, Swanson AM, Villalba RM, Guo J, Zhang Z, Matheny S, Murakami T, Stephenson JR, Daniel S, Fukata M, Hall RA, Olson JJ, Neigh GN, Smith Y, Rainnie DG, Van Meir EG (2015) BAI1 regulates spatial learning and synaptic plasticity in the hippocampus. *J Clin Invest* 125:1497-1508. doi: 10.1172/JCI74603.
3. Suzuki M, Murakami T, Cheng J, Kano H, Fukata M, Fujimoto T (2015) ELMOD2 is anchored to lipid droplets by palmitoylation and regulates ATGL recruitment. *Mol Biol Cell* 15:26:2333-2342. doi: 10.1091/mbc.E14-11-1504.
4. Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, Fukata M, Nicoll RA (2015) The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E4129-E4137. doi: 10.1073/pnas.1511910112.
5. Muona M, Fukata Y, Anttonen A, Laari A, Palotie A, Pihko H, Lönnqvist T, Valanne L, Somer M, Fukata M, Lehesjoki A (2016) Dysfunctional ADAM22 implicated in progressive encephalopathy with cortical atrophy and epilepsy. *Neurol Genet* 2:e46. doi: 10.1212/NXG.000000000000046.

C. 英文総説

1. Fukata M, Sekiya A, Murakami T, Yokoi N, Fukata Y (2015) Postsynaptic nanodomains generated by local palmitoylation cycles. *Biochem Soc Trans* 43:199-204. doi: 10.1042/BST20140238.
2. Fukata Y, Murakami T, Yokoi N, Fukata M (2015) Local palmitoylation cycles and specialized membrane domain organization. *Curr Top Membr* (in press).

D. 研究関係著作

1. 横井紀彦, 深田正紀, 深田優子 (2015) ケミカルシャペロンを用いた蛋白質構造異常の修復はてんかんモデルマウスの上昇したけいれん感受性を軽減する. *細胞工学 (秀潤社)* 34: 512-513.

2.2 細胞生理研究部門

A. 英文原著論文

1. Aijima R, Wang B, Takao T, Mihara H, Kashio M, Ohsaki Y, Zhang J-Q, Mizuno A, Suzuki M, Yamashita Y, Masuko S, Goto M, Tominaga M, Kido AM (2015) The thermosensitive TRPV3 channel contributes to rapid wound healing in oral epithelia. *FASEB J* 29: 182-192. doi: 10.1096/fj.14-251314.
2. Ohara K, Fukuda T, Okada H, Kitao S, Ishida Y, Kato K, Takahashi C, Katayama M, Uchida K, Tominaga M (2015) Identification of Significant Amino Acids in Multiple Transmembrane Domains of Human Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) for Activation by Eudesmol, an Oxygenized Sesquiterpene in Hop Essential Oil. *J Biol Chem* 290: 3161-3171. doi: 10.1074/jbc.M114.600932.
3. Shibasaki K, Tominaga M, ishizaki Y (2015) Hippocampal neuronal maturation triggers post-synaptic clustering of brain temperature-sensor TRPV4. *Biochem Biophys Res Commun* 458: 168-173. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.087.
4. Takayama Y, Uta D, Furue H, Tominaga M (2015) Pain-enhancing mechanism through interaction between TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 112: 5213-5218. doi: 10.1073/pnas.1421507112.
5. Kashio M, Tominaga M (2015) Redox Signal-mediated Enhancement of the Temperature Sensitivity of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) Elevated Glucose-induced Insulin Secretion from Pancreatic Islets. *J Biol Chem* 290: 12435-12442. doi: 10.1074/jbc.M115.649913.

6. Hatakeyama Y, Takahashi K, Tominaga M, Kimura H, Ohta T (2015) Polysulfide evokes acute pain through the activation of nociceptive TRPA1 in mouse sensory neurons. *Molec Pain* 11: 24. doi: 10.1186/s12990-015-0023-4.
7. Yoshiyama M, Mochizuki T, Nakagomi H, Miyamoto T, Kira S, Mizumachi R, Sokabe T, Takayama Y, Tominaga M, Takeda M (2015) Functional roles of TRPV1 and TRPV4 in control of lower urinary tract activity: dual analysis of behavior and reflex during the micturition cycle. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F1128-F1134. doi: 10.1152/ajprenal.00016.2015.
8. Peng G, Kashio M, Morimoto T, Li T, Zhu J, Tominaga M, Kadowaki T (2015) Plant-Derived Tick Repellents Activate the Honey Bee Ectoparasitic Mite TRPA1. *Cell Rep* 12: 190-202. doi: 10.1016/j.celrep.2015.06.025.
9. Nishimoto R, Kashio M, Tominaga M (2015) Propofol-induced pain sensation involves multiple mechanisms in sensory neurons. *Pflüger Archiv Eur J Physiol* 467: 2011-2020. doi: 10.1007/s00424-014-1620-1.
10. Jang Y, Lee SH, Lee B, Jung S, Khalid A, Uchida K, Tominaga M, Jeon DJ, Oh U (2015) TRPM2, a Susceptibility Gene for Bipolar Disorder, Regulates Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in the Brain. *J Neurosci* 35: 11811-11823. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5251-14.2015.
11. Kurashina T, Dezaki K, Yoshida M, Sukma Rita R, Ito K, Taguchi M, Miura R, Tominaga M, Ishibashi S, Kakei M, Yada T (2015) The β -cell GHSR and downstream cAMP/TRPM2 signaling account for insulinostatic and glycemic effects of ghrelin. *Sci Rep* 5: 14041. doi: 10.1038/srep14041.
12. Suzuki N, Mihara H, Nishizono H, Tominaga M, Sugiyama T (2015) Protease-Activated Receptor-2 Up-Regulates Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Function in Mouse Esophageal Keratinocyte. *Dig Dis Sci* 60: 3570-3578. doi: 10.1007/s10620-015-3822-6.
13. Watanabe M, Suzuki Y, Uchida K, Miyazaki N, Murata K, Matsumoto S, Kakizaki H, Tominaga M (2015) Trpm7 Protein Contributes to Intercellular Junction Formation in Mouse Urothelium. *J Biol Chem* 290: 29882-29893. doi: 10.1074/jbc.M115.667899.
14. Kim M, Goto T, Yu R, Uchida K, Tominaga M, Kano Y, Takahashi N, Kawada T (2015) Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep* 5: 18013. doi: 10.1038/srep18013.
15. Yatsu R, Miyagawa S, Kohno S, Saito S, Lowers RH, Ogino Y, Fukuta N, Katsu Y, Ohta Y, Tominaga M, Guillelte LJ Jr, Iguchi T (2015) TRPV4 associates environmental temperature and sex determination in the American alligator. *Sci Rep* 5: 18581. doi: 10.1038/srep18581.
16. Uchida K, Demirkhanyan L, Asuthkar S, Cohen A, Tominaga M, Zakharian E (2015) Stimulation-dependent gating of TRPM3 channel in planar lipid bilayers. *FASEB J* (in press).

C. 英文総説

1. Saito S, Tominaga M (2015) Functional diversity and evolutionary dynamics of thermoTRP channels. *Cell Calcium* 57(3): 214-221. doi: 10.1016/j.ceca.2014.12.001.

D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2015) TRP チャネルのレドックス制御. “別冊「医学のあゆみ」レドックス UPDATE –ストレス制御の臨床医学・健康科学–” (淀井淳司, 平家俊男 監修; 生田宏一, 杉田昌彦, 塚原宏一, 豊國伸哉, 前田裕弘 編), 医歯薬出版, pp 80-84.
2. 富永真琴 (2015) TRP チャネル (TRPV1, TRPA1) と侵害刺激受容. *Journal of Neuroscience for Pain Research* 18: 1-5.

3. 富永真琴 (2015) 温度感受性 TRP チャンネルと疾患. *ファルマシア* 51(11): 1047-1052.

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著論文

1. Okazawa G, Tajima S, Komatsu H (2015) Image statistics underlying natural texture selectivity of neurons in macaque V4. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E351-E360. doi: 10.1073/pnas.1415146112.
2. Sasaki K.S., Kimura R, Ninomiya T, Tabuchi Y, Tanaka H, Fukui M, Asada YC, Arai T, Inagaki M, Nakazono T, Baba M, Kato D, Nishimoto S, Sanada TM, Tani T, Imamura K, Tanaka S, Ohzawa I (2015) Supranormal orientation selectivity of visual neurons in orientation-restricted animals. *Scientific Reports* 5:16712. doi: 10.1038/srep16712.
3. Suzuki W, Banno T, Miyakawa N, Abe H, Goda N, Ichinohe N (2015) Mirror neurons in a New World monkey, common marmoset. *Frontiers in Neuroscience* 9:459. doi: 10.3389/fnins.2015.00459.

D. 研究関係著作

1. 小松英彦 (2015) 質感がなぜ重要か. *Brain and Nerve* 67(6): 663-668.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Mori Y, Tomonaga D, Kalashnikova A, Furuya F, Akimoto N, Ifuku M, Okuno Y, Beppu K, Fujita K, Katafuchi T, Shimura H, Churilov LP, Noda M (2015) Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions. *Glia* 63: 906-20. doi: 10.1002/glia.22792.
2. Kase D, Uta D, Ishihara H, Imoto K (2015) Inhibitory synaptic transmission from the substantia nigra pars reticulata to the ventral medial thalamus in mice. *Neurosci Res* 97:26-35. doi: 10.1016/j.neures.2015.03.007.
3. Yamagata Y, Nairn AC (2015) Contrasting features of ERK1/2 activity and synapsin I phosphorylation at the ERK1/2-dependent site in the rat brain in status epilepticus induced by kainic acid in vivo. *Brain Res* 1625:314-323. doi: 10.1016/j.brainres.2015.08.023.
4. Tonomura S, Ebara S, Bagdasarian K, Uta D, Ahissar E, Meir I, Lampl I, Kuroda D, Furuta T, Furue H, Kumamoto K (2015) Structure-function correlations of rat trigeminal primary neurons: Emphasis on club-like endings, a vibrissal mechanoreceptor. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 91:560-576. doi: 10.2183/pjab.91.560.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Satake S, Inoue T, Imoto K (2016) Synaptic multivesicular release in the cerebellar cortex: Its mechanism and role in neural encoding and processing. *Cerebellum* 15:201-207. doi: 10.1007/s12311-015-0677-5.

D. 研究関係著作

1. 山田彬博, 古江秀昌 (2015) 神経障害性痛で生じる Cl⁻イオン濃度勾配は GABA で痛みが生じるほど大きな

変化なのですか. *Life Support and Anesthesia* 22:130-131.

3.3 視覚情報処理研究部門

A. 英文原著

1. Sugimura T, Yoshimura Y, Komatsu Y (2015) TNF α is required for the production of T-type Ca²⁺ channel-dependent long-term potentiation in visual cortex. *Neurosci Res* 96: 37-44. doi: 10.1016/j.neures.2015.02.005.

D. 研究関係著作

1. 石川理子 (2015) 視覚経験依存的な大脳皮質視覚野の微小神経回路網の形成. *日本神経回路学会誌* 22(1): 37-43.

3.4 心循環シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Gentry LR, Nishimura A, Cox AD, Martin TD, Tsygankov D, Nishida M, Elston TC, Der CJ (2015) Divergent Roles of CAAX Motif-signaled Posttranslational Modifications in the Regulation and Subcellular Localization of Ral GTPases. *J Biol Chem* 290: 22851-22861. doi: 10.1074/jbc.M115.656710.
2. Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Miura T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y (2015) Reactive Sulfur Species-Mediated Activation of the Keap1-Nrf2 Pathway by 1,2-Naphthoquinone through Sulfenic Acids Formation under Oxidative Stress. *Chem Res Toxicol* 28: 838-847. doi: 10.1021/tx500416y.
3. Torii M, Kojima D, Nishimura A, Itoh H, Fukada Y (2015) Light-dependent activation of G proteins by two isoforms of chicken melanopsins. *Photochem Photobiol Sci* 14: 1991-1997. doi: 10.1039/c5pp00153f.
4. Numaga-Tomita T, Nishida M, Putney JW Jr, Mori Y (2015) TRPC3 amplifies B cell receptor-induced ERK signaling via protein kinase D-dependent Rap1 activation. *Biochem J* (in press). doi: 110.1042/BJ20150596.
5. Mangmool S, Denkaew T, Phosri S, Pinthong D, Parichatikanond W, Shimauchi T, Nishida M (2016) Sustained β AR stimulation mediates cardiac insulin resistance in a PKA-dependent manner. *Mol Endocrinol* 30:118-132. doi: 10.1210/me.2015-1201.
6. Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems J-M, Kurose H, Tsuda M, Robaye B, Inoue K, Nishida M (2016) The purinergic P2Y6 receptor heterodimerizes with the angiotensin AT1 receptor to promote angiotensin II-induced hypertension. *Sci Signal* 9:ra7. doi: 10.1126/scisignal.aac9187.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Nishida M, Kuwahara K, Kozai D, Sakaguchi R, Mori Y (2015) TRP Channels: Their Function and Potentiality as Drug Targets. "Innovative Medicine: Basic Research and Development" (eds Nakao K, Minato N, Uemoto S), Springer Open, pp 195-218. doi: 10.1007/978-4-431-5561-0-17.
2. Fujii S, Sawa T, Nishida M, Ihara H, Ida T, Motohashi H, Akaike T (2016) Redox signaling regulated by an electrophilic cyclic nucleotide and reactive cysteine persulfides. *Arch Biochem Biophys* (in press).

3. Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T (2016) Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. *J Clin Biochem Nutr* (in press).

D. 研究関係著作

1. 西田基宏, 森泰生 (2015) RSS による G タンパク質/TRP シグナル制御. *細胞工学* 34: 366-371.
2. 西田基宏, 西村明幸 (2015) 心臓レジリエンスを制御する酸素シグナリング. *実験医学 (増刊)* 33:1562-1567.
3. 西田基宏, 島内司 (2015) ガス様シグナルの破綻と疾患. *医学のあゆみ* 254: 334-338.

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. Suzuki M, Nagae M, Nagata Y, Kumagai N, Inui K, Kakigi R (2015) Effects of refractive errors on visual evoked magnetic fields. *BMC Ophthalmol* 15:162. doi: 10.1186/s12886-015-0152-6.
2. Inoue T, Sakuta Y, Shimamura K, Ichikawa H, Kobayashi M, Otani R, Yamaguchi MK, Kanazawa S, Kakigi R, Sakuta R (2015) Differences in the pattern of hemodynamic response to self-face and stranger-face images in adolescents with anorexia nervosa: A near-infrared spectroscopic study. *PLoS ONE* 10:e0132050. doi: 10.1371/journal.pone.0132050.
3. Keceli S, Okamoto H, Kakigi R (2015) Hierarchical neural encoding of temporal regularity in the human auditory cortex. *Brain Topogr* 28:459-470. doi 10.1007/s10548-013-0300-3.
4. Okamoto H, Kakigi R (2015) Hemispheric asymmetry of auditory mismatch negativity elicited by spectral and temporal deviants: a magnetoencephalographic study. *Brain Topogr* 28:471-478. doi:10.1007/s10548-013-0347-1.
5. Miki K, Honda Y, Takeshima Y, Watanabe S, Kakigi R (2015) Differential age-related changes in N170 responses to upright faces, inverted faces, and eyes in Japanese children. *Front Hum Neurosci* 9:263. doi: 10.3389/fnhum.2015.00263.
6. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2015) Effects of task repetition on event-related potentials in somatosensory Go/No-go paradigms. *Neurosci Lett* 594:82-86. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.055.
7. Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Kakigi R (2015) Temporal dynamics of neural activity in motor execution and inhibition processing. *Eur J Neurosci* 41:1448-1458. doi: 10.1111/ejn.12889.
8. Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R (2015) Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect. *J Neurosci* 35: 4268-4279. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3960-14.2015.
9. Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Sadato N, Kakigi R (2015) Mastication accelerates Go/No-go decisional processing: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 126:2099-2107. doi: 10.1016/j.clinph.2014.12.034.
10. Sekiya K, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kakigi R, Pantev C, Okamoto H (2015) Neuro-rehabilitation approach for sudden sensorineural hearing loss. *J Vis Exp* e53264. doi:10.3791/53264
11. Noguchi Y, Kimijima S, Kakigi R (2015) Direct behavioral and neural evidence for an offset-triggered conscious perception. *Cortex* 65: 159-172. doi: 10.1016/j.cortex.2015.01.017.
12. Okamoto H, Kakigi R (2015) Encoding of frequency-modulation (FM) rates in human auditory cortex. *Sci Rep* .5:18143. doi: 10.1038/srep18143.

13. Nakagawa K., Mochizuki H., Koyama S., Tanaka S., Sadato N., Kakigi R. A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. *Clin Neurophysiol* 127(1):827-832. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.003.
14. Tanahashi M, Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Shiroyama T, Nishihara M, Kakigi R, Okada M (2015) Auditory change-related cerebral responses and personality traits. *Neurosci Res* (in press). doi: 10.1016/j.neures.2015.08.005.

C. 英文総説（査読あり）

1. Mochizuki H, Kakigi R (2015) Itch and Brain. *J Dermatol* 42:761-767. doi: 10.1111/1346-8138.12956.
2. Kida T, Kakigi R (2015) Neural mechanisms of attention involved in perception and action: From neuronal activity to network. *J Physic Fitn Spor Med* 4:161-169. doi:org/10.7600/jpfsm.4.161.
3. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2015) Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. *Front Psychol* 5:1489. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01489.
4. Kida T, Tanaka E, Kakigi R (2015) Multi-dimensional dynamics of human electromagnetic brain activity. *Front Hum Neurosci* (in press).

D. 研究関係著作

1. 柿木隆介 (2015) 中枢神経内における痛みの調節. “痛みの臨床テキスト” (小川節郎 編), 南江堂, 東京, pp 80-85.
2. 三木研作, 柿木隆介 (2015) 脳波・脳磁図を用いた顔認知機構の解明. “顔の百科事典” (日本顔学会 編), 丸善出版, pp 251-255.
3. 中田大貴, 柿木隆介 (2015) 運動による除痛効果. *ペインクリニック* 36: 592-600.
4. 柿木隆介 (2015) 大脳皮質を見る：脳磁図 (MEG). *Brain and Nerve* 67:451-466.
5. 柿木隆介 (2015) 神経イメージング手法を用いた痛みの脳内認知機構の解明 —特に運動による除痛効果について—. *Practice of Pain Management* 6: 49-53.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著論文

1. Sano H, Murata H, Nambu A (2015) Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 134: 371-381. doi: 10.1111/jnc.13116
2. Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 25: 4885-4897. doi: 10.1093/cercor/bhv209

C. 英文総説

1. Nambu A, Tachibana Y, Chiken S (2015) Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia* 5:1-6. doi: 10.1016/j.baga.2014.11.001
2. Chiken S, Nambu A (2015) Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist* (in press). doi: 10.1177/1073858415581986

D. 研究関係著作

1. 佐野裕美, 小林和人, 南部 篤 (2015) 大脳基底核による運動制御と病態生理. “分子脳科学：分子から脳機能と心に迫る” (三品昌美 編), 化学同人, pp 44-55.
2. 南部 篤 (2015) 強化学習. “神経科学の最前線とリハビリテーション：脳の可塑性と運動” (里宇明元, 牛場潤一 監修), 医歯薬出版, pp 31-36.
3. 南部 篤 (2015) 大脳基底核の機能解剖. “脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識. 脳神経外科診療プラクティス 6” (橋本信夫 監修), 文光堂, pp 75-76.

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. Yokouchi M, Kubo A, Kawasaki H, Yoshida K, Ishii K, Furuse M, Amagai M (2015) Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J Dermatol Sci* 77:28-36. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.11.007.
2. Tokuda S, Furuse M (2015) Claudin-2 knockout by TALEN-mediated gene targeting in MDCK cells: claudin-2 independently determines the leaky property of tight junctions in MDCK cells. *PLoS ONE* 10:e0119869. doi: 10.17171/journal.pone.0119869.
3. Higashi T, Katsuno T, Kitajiri S, Furuse M (2015) Deficiency of angulin-2/ILDR1, a tricellular tight junction-associated membrane protein, causes deafness with cochlear hair cell degeneration in mice. *PLoS ONE* 10:e0120674. doi: 10.1371/journal.pone.0120674.
4. Tokuda S, Kim YH, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Mishima M, Furuse M (2015) Effects of Hydrostatic Pressure on Carcinogenic Properties of Epithelia. *PLoS ONE* (in press).

D. 研究関係著作

1. 古瀬幹夫 (2015) タイトジャンクションと上皮バリア機能. *臨床免疫・アレルギー科* 64:1-6.
2. 古瀬幹夫, 岩本典子 (2015) タイトジャンクションの分子生物学. *G.I. Research* 23:473-478.

5.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Lübke J, Kawaguchi Y (2015) Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. *eLife* 4:e07919. doi: 10.7554/eLife.07919.
2. Morita K, Kawaguchi Y (2015) Computing reward prediction error: an integrated account of cortical timing and basal-ganglia pathways for appetitive and aversive learning. *Eur J Neurosci* 42: 2003-2021. doi: 10.1111/ejn.12994.
3. Ushimaru M, Kawaguchi Y (2015) Temporal structure of neuronal activity among cortical neuron subtypes during slow oscillations in anesthetized rats. *J Neurosci* 35:11988-12001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5074-14.2015.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Kubota Y (2015) New developments in electron microscopy for serial image acquisition of neuronal

profiles. *Microscopy* 64: 27-36. doi: 10.1093/jmicro/dfu111.

2. Sakakibara A, Hatanaka Y (2015) Neuronal polarization in the developing cerebral cortex. *Front Neurosci* 9:116. doi: 10.3389/fnins.2015.00116.

E. その他

1. 畠中由美子 (2015) 大脳皮質興奮性ニューロンの軸索伸長方向から見た、興奮性回路の形成のルール. *科研費 NEWS* 2:16.

5.3 心理生理学研究部門

A. 英文原著論文

1. Koyama S, Tanaka S, Tanabe S, Sadato N (2015) Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation over primary motor cortex enhances consolidation of a ballistic thumb movement. *Neurosci Lett* 588:49-53. doi: 10.1016/j.neulet.2014.11.043.
2. Kawamichi H, Kitada R, Yoshihara K, Takahashi H, Sadato N (2015) Interpersonal touch suppresses visual processing of aversive stimuli. *Front Hum Neurosci* 9:164. doi: 10.3389/fnhum.2015.00164.
3. Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M (2015) Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophr Bull* 41(4):909-918. doi:10.1093/schbul/sbu171.
4. Kawamichi H, Yoshihara K, Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N (2015) Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress. *Soc Neurosci* (in press). doi: 10.1080/17470919.2015.1049709.
5. Kawamichi H, Yoshihara K, Sasaki AT, Sugawara SK, Tanabe HC, Shinohara R, Sugisawa Y, Tokutake K, Mochizuki Y, Anme T, Sadato N (2015) Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences. *Soc Neurosci* 10(1):16-26. doi:10.1080/17470919.2014.954732.
6. Shimada K, Hirotsu M, Yokokawa H, Yoshida H, Makita K, Yamazaki-Murase M, Tanabe HC, Sadato N (2015) Fluency-dependent cortical activation associated with speech production and comprehension in second language learners. *Neuroscience* 300:474-492. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.045.
7. Mizuno K, Tanaka M, Tanabe H. C, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y, Tomoda A, Miike T, Imai-Matsumura K, Sadato N, Watanabe Y (2015) Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *NeuroImage: Clinical* 9:355-368. doi: 10.1016/j.nicl.2015.09.001.
8. Hayashi MJ, Ditye T, Harada T, Hashiguchi M, Sadato N, Carlson S, Walsh V, Kanai R (2015) Time adaptation shows duration selectivity in the human parietal cortex. *PLoS Biol* 13(9): e1002262. doi:10.1371/journal.pbio.1002262.
9. Okazaki S, Hirotsu M, Koike T, Bosch-Bayard J, Takahashi HK, Hashiguchi M, Sadato N (2015) Unintentional interpersonal synchronization represented as a reciprocal visuo-postural feedback system: a multivariate autoregressive modeling approach. *PLoS ONE* 10(9):e0137126. doi: 10.1371/journal.pone.0137126.
10. Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N (2015) Neural substrates of shared attention as social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 125:401-412. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.076.

11. Hayashi MJ, Ditye T, Harada T, Hashiguchi M, Sadato N, Carlson S, Walsh V, Kanai R (2015) Correction: Time Adaptation Shows Duration Selectivity in the Human Parietal Cortex. *PLoS Biol* 13(11):e1002296. doi: 10.1371/journal.pbio.1002296.
12. Takahashi HK, Kitada R, Sasaki AT, Kawamichi H, Okazaki S, Kochiyama T, Sadato N (2015) Brain networks of affective mentalizing revealed by the tear effect: The integrative role of the medial prefrontal cortex and precuneus. *Neurosci Res* 101:32-43. doi: 10.1016/j.neures.2015.07.005.
13. Mizuno K, Takiguchi S, Yamazaki M, Asano M, Kato S, Kuriyama K, Watanabe Y, Sadato N, Tomoda A (2015) Impaired neural reward processing in children and adolescents with reactive attachment disorder: A pilot study. *Asian J Psychiatr* (in press). doi: 10.1016/j.ajp.2015.08.002.
14. Harada T, Hayashi A, Sadato N, Iidaka T (2015) Neural correlates of emotional contagion induced by happy and sad expressions. *Journal of Psychophysiology* (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. Koike T, Tanabe HC, Sadato N (2015) Hyperscanning neuroimaging technique to reveal the "two-in-one" system in social interactions. *Neurosci Res* 90C:25-32. doi: 10.1016/j.neures.2014.11.006.

D. 研究関係著作

1. 定藤規弘 (2015) 脳科学より褒めの教育効果を考える. *LD 研究* 24(1):61-67.
2. 定藤規弘 (2015) 社会神経科学の諸課題と展望. *Clinical Neuroscience* 33(2):136-138.
3. 福永雅喜 (2015) fMRI の検出原理と脳機能解釈 - BOLD 信号の起源とその意味. *インナービジョン* 30:9:7-9.
4. 定藤規弘 (2015) 機能的 MRI(fMRI) の基本. “脳神経外科プラクティス 6. 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識” (橋本信夫 監修, 三國信啓, 深谷親 編集), 文光堂, 東京, pp153-154.

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. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y (2015) Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science* 350: 98-101. doi: 10.1126/science.aab3825.
2. Yoshida M, Isa T (2015) Signal detection analysis of blindsight in monkeys. *Sci Rep* 5:10755. doi: 10.1038/srep10755.
3. Kato K, Sasada S, Nishimura Y (2015) Flexible adaptation to an artificial recurrent connection from muscle to peripheral nerve in man. *J Neurophysiol* (in press). doi: 10.1152/jn.00143.2015.
4. Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H (2015) Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurosci* 35: 84-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1737-14.2015.
5. Kondo T, Yoshihara Y, Saito-Yoshino K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, Ushiba J (2015) Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res* 98: 35-44. doi: 10.1016/j.neures.2015.05.001.
6. Murata Y, Higo N, Oishi T, Isa T (2015) Increased expression of the growth-associated protein-

- 43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Neurosci Res* 98: 64-69. doi: 10.1016/j.neures.2015.04.007.
7. Watakabe A, Ohtsuka M, Kinoshita M, Takaji M, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Isa T, Yamamori T (2015) Comparative analyses of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 8 and 9 in marmoset, mouse and macaque cerebral cortex. *Neurosci Res* 93:144-157. doi: 10.1016/j.neures.2014.09.002.
 8. Carelli FN, Hayakawa T, Go Y, Imai H, Warnefors M, Kaessmann H (2016) The life history of retrocopies illuminates the evolution of new mammalian genes. *Genome Research* (in press). doi: 10.1101/gr.198473.115.
 9. Suzuki-Hashido N, Hayakawa T, Matsui A, Go Y, Ishimaru Y, Misaka T, Abe K, Hirai H, Satta Y, Imai H (2015) Rapid expansion of phenylthiocarbamide non-tasters among Japanese macaques. *PLoS ONE* 10:e0132016. doi: 10.1371/journal.pone.0132016.

D. 研究関係著作

1. Tadashi Isa (2015) Large-scaled network reorganization during recovery from partial spinal cord injury. “Clinical Systems Neuroscience” (eds. Kansaku K, Cohen LG, Birbaumer N), Springer, pp121-138.
2. 當山峰道, 伊佐正 (2015) 第1章神経科学の基礎, 3学習と再学習に関わる脳領域, (2) 可塑性の実態, 脊髄レベル. “神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動” (里宇明元, 牛場潤一 監修; 岡野ジェイムス洋尚, 大高洋平, 小池康晴, 辻哲也, 西村幸男, 長谷公隆, 花川隆, 藤原俊之, 正門由久, 森本淳 編), 医歯薬出版, pp 49-52.
3. 西村幸男 (2015) 第1章神経科学の基礎 3学習と再学習に関わる脳領域 (2) 可塑性の実態 大脳皮質レベル, 3章 リハビリテーション治療の今と未来 1 ニューロモデュレーション 神経活動依存的刺激. “神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動” (里宇明元, 牛場潤一 監修; 岡野ジェイムス洋尚, 大高洋平, 小池康晴, 辻哲也, 西村幸男, 長谷公隆, 花川隆, 藤原俊之, 正門由久, 森本淳 編), 医歯薬出版, pp 53-55.
4. 當山峰道, 伊佐正. (2015) 2章リハビリテーションによる脳の変化, 3手指の機能回復を可能にする神経回路の解明. “リハビリテーションのためのニューロサイエンス” (西条寿夫, 伊佐正 監修; 浦川将 編集), メジカルビュー社, pp 137-150.
5. 中尾弥起, 笹田周作, 西村幸男 (2015) 脊髄内神経回路網による歩行制御. *Clinical Neuroscience* 33(7): 772-775.
6. 笹田周作, 西村幸男 (2015) 磁気刺激-随意制御された経椎骨磁気刺激による脊髄損傷後の歩行機能再建に向けて. *Clinical Neuroscience* 33(7): 835-838.

E. その他

1. Yoshida M, Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Fukunaga M, Takeda M, Isa T (2015) Saliency-guided eye movement during free-viewing in schizophrenic patients. *J Vis* 15(12):61. doi: 10.1167/15.12.61.
2. Watanabe H, Takahashi K, Isa T (2015) Phase locking of β oscillation in electrocorticography (ECoG) in the monkey motor cortex at the onset of EMGs and 3D reaching movements. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2015 Aug*;2015:55-58. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318299.
3. Veale R, Isa T, Yoshida M (2015) Spatiotemporal dynamics in spiking simulations of superior colliculus fit via MCMC suggest disinhibition responsible for superlinear summation. *BMC NEUROSCIENCE* 16 (Suppl 1):P293.
4. Veale R, Isa T, Yoshida M (2015) Technical Implementation of a Visual Attention Neuro-Prosthesis. *Proceedings of the 2015 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)* (In press).

5. Veale R, Isa T, Yoshida M (2015) Applying Differential Evolution MCMC to Parameterize Large-scale Spiking Neural Simulations. Proceedings of the 2015 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC). pp1620-1627.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Takaki M, Goto K, Kawahara I, Nabekura J (2015) Activation of 5-HT₄ receptors facilitates neurogenesis of injured enteric neurons at an anastomosis in the lower gut. *J Smooth Muscle Res* 51:82-94. doi: 10.1540/jsmr.51.82.
2. Takatsuru Y, Nabekura J, Ishikawa T, Kohsaka S, Koibuchi N (2015) Early-life stress increases the motility of microglia in adulthood. *J Physiol Sci* 65(2):187-194. doi: 10.1007/s12576-015-0361-z.
3. Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Sasaki T, Kasai M, Isa T, Kato G, Nabekura J, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, Yamamori T (2015) In Vivo Two-Photon Imaging of Dendritic Spines in Marmoset Neocortex(1,2,3). *eNeuro* 2(4). doi: 10.1523/ENEURO.0019-15.2015.
4. Ijiro T, Nakamura K, Ogata M, Inada H, Kiguchi S, Maruyama K, Nabekura J, Kobayashi M, Ishibashi H (2015) Effect of rovatirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone analog, on the central noradrenergic system. *Eur J Pharmacol* 761:413-422. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.047.
5. Ieda N, Hishikawa K, Eto K, Kitamura K, Kawaguchi M, Suzuki T, Fukuhara K, Miyata N, Furuta T, Nabekura J, Nakagawa H (2015) A double bond-conjugated dimethylnitrobenzene-type photolabile nitric oxide donor with improved two-photon cross section. *Bioorg Med Chem Lett* 25:3172-3175. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.05.095.
6. Takihara Y, Inatani M, Eto K, Inoue T, Kreymerman A, Miyake S, Ueno S, Nagaya M, Nakanishi A, Iwao K, Takamura Y, Sakamoto H, Satoh K, Kondo M, Sakamoto T, Goldberg JL, Nabekura J, Tanihara H (2015) In vivo imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:10515-10520. doi: 10.1073/pnas.1509879112.
7. Hirao K, Eto K, Nakahata Y, Ishibashi H, Nagai T, Nabekura J (2015) Noradrenergic refinement of glutamatergic neuronal circuits in the lateral superior olivary nucleus before hearing onset. *J Neurophysiol* 114:1974-1986. doi: 10.1152/jn.00813.2014.

D. 研究関係著作

1. 和氣弘明, 加藤大輔 (2015) 神経・グリア細胞の生体イメージング. *CLINICAL CALCIUM* 25: 859-870.
2. 和氣弘明, 加藤大輔 (2015) 白質と脳機能. *BRAIN and NERVE* 67: 505-512.
3. 和氣弘明, 宮本愛喜子, 堀内 浩, 鍋倉淳一 (2015) ミクログリアによるシナプス修飾機構. *Clinical Neuroscience 別冊 (中外医学社)* 33: 1346-1349.
4. 江藤 圭, 鍋倉淳一 (2015) 2光子顕微鏡による大脳皮質のシナプス再編の生体内解析. *Clinical Neuroscience* 33(6): 634-638.
5. 高鶴裕介, 中村佳代, 戸田拓弥, 宮本愛喜子, 鍋倉淳一 (2015) 神経損傷後の神経回路再編成. *リハビリテーションのためのニューロサイエンス (9月号)* 75-88.
6. Tremblay ME, Paolicelli, RC, Stevens B, Wake H, Bessis A (2014) Developing and mature synapses. "Microglia in Health and Disease" (Eds Tremblay ME, Sierra A), Springer, pp 223-248. doi: 10.1007/978-1-4939-1429-6_9.

E. その他

1. 中畑義久, 石橋仁, 鍋倉淳一 (2015) ゲフィリン. “脳科学辞典”.
2. 中畑義久, 稲田浩之, 加藤 剛, 鍋倉淳一 (2015) 抑制性シナプス. “脳科学辞典”.

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Tang L, Okamoto S, Shiuchi T, Toda C, Takagi K, Sato T, Saito K, Yokota S, Minokoshi Y (2015) Sympathetic Nerve Activity Maintains an Anti-Inflammatory State in Adipose Tissue in Male Mice by Inhibiting TNF- α Gene Expression in Macrophages. *Endocrinology* 156:3680-3694. doi: 10.1210/EN.2015-1096.
2. Lee EY, Sakurai K, Zhang X, Toda C, Tanaka T, Jiang M, Shirasawa T, Tachibana K, Yokote K, Vidal-Puig A, Minokoshi Y, Miki T (2015) Unsuppressed lipolysis in adipocytes is linked with enhanced gluconeogenesis and altered bile acid physiology in *Insr*^{P1195L/+} mice fed high-fat-diet. *Sci Rep* 5:17565. doi: 10.1038/srep17565.
3. Hirono S, Lee EY, Kuribayashi S, Fukuda T, Saeki N, Minokoshi Y, Iwanaga T, Miki T (2016) Importance of adult *Dmbx1* in long-lasting orexigenic effect of agouti-related peptide. *Endocrinology* 157:245-257. doi: 10.1210/en.2015-1560.

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2015) 摂餌量・エネルギー代謝量の評価法. 日本糖尿病・肥満動物学会 NEWS LETTER 19:3.
2. 箕越靖彦 (2015) エネルギー代謝. “糖尿病学” (門脇孝, 荒木栄一, 稲垣暢也, 羽田勝計, 綿田裕孝 編), 西村書店, 東京, pp 29-38.

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. 英文原著論文

1. Goto T, Tomikawa J, Ikegami K, Minabe S, Abe H, Fukanuma T, Imamura T, Takase K, Sanbo M, Tomita K, Hirabayashi M, Maeda K, Tsukamura H, Uenoyama Y (2015) Identification of hypothalamic arcuate nucleus-specific enhancer region of *Kiss1* gene in mice. *Mol Endocrinol* 29: 121-129. doi: 10.1210/me.2014-1289.
2. Uenoyama Y, Nakamura S, Hayakawa Y, Ikegami K, Watanabe Y, Deura C, Minabe S, Tomikawa J, Goto T, Ieda N, Inoue N, Sanbo M, Tamura C, Hirabayashi M, Maeda KI, Tsukamura H (2015) Lack of pulse and surge modes and glutamatergic stimulation of luteinising hormone release in *Kiss1* knockout rats. *J Neuroendocrinol* 27: 187-197. doi: 10.1111/jne.12257.
3. Yashiro I, Tagiri M, Ogawa H, Tashima K, Takashima S, Hara H, Hirabayashi M, Hochi S (2015) High revivability of vitrified-warmed bovine mature oocytes after recovery culture with α -tocopherol. *Reproduction* 149: 347-355. doi: 10.1530/REP-14-0594.
4. Minabe S, Deura C, Ikegami K, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda K, Tsukamura H (2015) Pharmacological and Morphological Evidence of AMPK-Mediated Energy Sensing in the Lower Brain Stem Ependymocytes to Control Reproduction in Female Rodents. *Endocrinology*

156: 2278-2287. doi: 10.1210/en.2014-2018.

5. Goto T, Kobayashi T, Hara H, Sanbo M, Hochi S, Nakauchi H, Hirabayashi M (2015) Knock-in of a histone H2B-tdTomato reporter into the Rosa26 locus allows visualization of cell nuclei in rats. *Mol Reprod Dev* 82: 916-917. doi: 10.1002/mrd.22584.

7.2 行動様式解析室

A. 英文原著論文

1. Nakao A, Miki T, Shoji H, Nishi M, Takeshima H, Miyakawa T, Mori Y (2015) Comprehensive behavioral analysis of voltage-gated calcium channel beta-anchoring and -regulatory protein knockout mice. *Front Behav Neurosci* 9:141. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00141.
2. Shibasaki K, Sugio S, Takao K, Yamanaka A, Miyakawa T, Tominaga M, Ishizaki Y (2015) TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 467:2495-2507. doi:10.1007/s00424-015-1726-0.
3. Choi JK, Zhu A, Jenkins BG, Hattori S, Kil KE, Takagi T, Ishii S, Miyakawa T, Brownell AL (2015) Combined behavioral studies and in vivo imaging of inflammatory response and expression of mGlu5 receptors in schnurri-2 knockout mice. *Neurosci Lett* 609:159-164. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.037.
4. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M (2015) A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nat Commun* 6:10090. doi: 10.1038/ncomms10090.
5. Abbas MG, Shoji H, Soya S, Hondo M, Miyakawa T, Sakurai T (2015) Comprehensive behavioral analysis of Ox1r-/-mice showed implication of orexin receptor-1 in mood, anxiety and social behavior. *Front Behav Neurosci* 9:324. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00324.
6. Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Yu (2015) Dorsal forebrain-specific deficiency of Reelin-Dab1 signal causes behavioral abnormalities related to psychiatric disorders. *Cerebral Cortex* (in press).

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

A. 英文原著論文

1. Ichimura K, Miyazaki N, Sadayama S, Murata K, Koike M, Nakamura K, Ohta K, Sakai T (2015) Three-dimensional architecture of podocytes revealed by block-face scanning electron microscopy. *Sci Rep* 5: 8993. doi: 10.1038/srep08993.
2. Satoh, K, Takanami, K, Murata, K, Kawata, M, Sakamoto, T, Sakamoto, H (2015) Effective synaptome analysis of itch-mediating neurons in the spinal cord : A novel immunohistochemical methodology using high-voltage electron microscopy. *Neurosci Lett* 599:86-91. doi: 10.1016/j.neulet.2015.05.031.
3. Satoh K, Takanami K, Murata K, Kawata M, Sakamoto T, Sakamoto H (2015) Three-dimensional visualization of multiple synapses in thick sections using high-voltage electron microscopy in the rat spinal cord. *Data Br* 4:566-570. doi: 10.1016/j.dib.2015.07.005.
4. Miyazaki N, Taylor DW, Hansman GS, Murata K (2015) Antigenic and cryo-electron microscopy

structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J Virol* (in press). doi: 10.1128/JVI.02916-15.

D. 研究関係著作

1. 宮崎直幸, 村田和義 (2015) Serial Block-Face SEM (SBF-SEM) による細胞小器官の3次元形態観察 *Plant Morphology* 27: 9-13.

8.2 多光子顕微鏡室

A. 英文原著論文

1. Shibata AC, Maebashi KH, Nakahata Y, Nabekura J, Murakoshi H (2015) Development of a molecularly evolved, highly sensitive CaMKII FRET sensor with improved expression pattern. *PLoS ONE* 10:e0121109. doi: 10.1371/journal.pone.0121109.
2. Murakoshi H, Shibata AC, Nakahata Y, Nabekura J (2015) A dark green fluorescent protein as an acceptor for measurement of Förster resonance energy transfer by fluorescence lifetime imaging microscopy. *Scientific Reports* 5:15334. doi: 10.1038/srep15334.

D. 研究関係著作

1. 村越秀治 (2015) シナプス内シグナル分子動態イメージング. “ブレインサイエンスレビュー 2015” (ブレインサイエンス振興財団 編), クバプロ, 東京, pp 191-210.
2. 村越秀治 (2015) 二光子蛍光寿命イメージング顕微鏡によるシグナル分子活性計測. *顕微鏡* 50(2):106-110.

8.3 ウィルスベクター開発室

A. 英文原著

1. Nagai T, Nakamuta S, Kuroda K, Nakauchi S, Nishioka T, Takano T, Zhang X, Tsuboi D, Funahashi Y, Nakano T, Yoshimoto J, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Miura M, Nishi A, Kobayashi K, Yamada K, Amano M, Kaibuchi K (2016) Phospho-proteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as a reward signal in vivo. *Neuron* 89:550-565. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.019.

D. 研究関係著作 (和文総説など)

1. 小林憲太 (2015) ウィルスベクターを利用した神経科学研究. *実験医学* 33:3093-3095.

8.4 霊長類モデル動物室

E. その他

1. 東濃篤徳, 浜井美弥, 中村克樹, 南部篤, 伊佐正 (2016) ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の紹介. LABIO(日本実験動物協会) (in press).

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究室

A. 英文原著

1. Kawamura A, Ovara H, Ooka Y, Kinoshita H, Hoshikawa M, Nakajo K, Yokota D, Jujino Y, Higashijima S, Takada S, Yamasu K (2016) Posterior-anterior gradient of zebrafish *hes6* expression in the presomitic mesoderm is established by the combinatorial functions of the downstream enhancer and 3'UTR. *Developmental Biology* (in press). doi: 10.1016/j.ydbio.2015.11.010.
2. Marquart GD, Tabor KM, Brown MR, Strykowski JL, LaFave MC, Varshney GK, Mueller T, Burgess SM, Higashijima S, Burgess HA (2015) A 3d-searchable database of transgenic zebrafish Gal4 and Cre lines for functional neuroanatomy studies. *Frontiers in Neural Circuits* 9: 78. doi: 10.3389/fn-cir.2015.00078.

10 動物実験センター

D. 研究関係著作

1. 川辺正等美, 中村直子, 浦野徹, 中瀧直己 (2015) 熊本大学生命資源研究・支援センターにおける実験動物の微生物品質受託検査. *日本実験動物技術者協会九州支部会報* 39:15-19.

11 個別研究

11.1 村上准教授

A. 英文原著

1. Wei F, Wei MX, Murakami M (2015) Mechanism involved in Danshen-induced fluid secretion in salivary glands. *World J Gastroenterol* 21: 1444-1456. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1444.

D. 研究関係著作

1. 村上政隆 (2015) 唾液分泌. *日本歯科評論* 75(1): 135-142.

第 VI 部

資料：研究、広報など

1 共同研究および共同利用による顕著な業績

(神経機能素子研究部門)

共同研究者：塚本寿夫助教、古谷祐詞准教授（分子科学研究所）、小柳光正准教授、寺北明久教授（大阪市立大学）、Farrens DL 教授（オレゴン健康科学大学）

Tsukamoto H, Kubo Y, Farrens DL, Koyanagi M, Terakita A, Furtani Y (2015) Retinal Attachment Instability Is Diversified among Mammalian Melanopsins. *J Biol Chem* 290:27176-27187.

視覚ではない光受容に役割を果たす哺乳類のメラノプシンと、無脊椎動物のメラノプシンを対象として、赤外差スペクトル法および電気生理学的手法により比較解析を行い、哺乳類のメラノプシンは、光を受容するために必要なレチナルとの結合が不安定であることを見出した。さらに、種々の哺乳類のメラノプシンが、そのレチナル結合の安定性と機能において多様性を示すことを明らかにした。生理研・計画共同研究による成果である。

(分子神経生理研究部門)

Shibasaki K, Sugio S, Takao K, Yamanaka A, Miyakawa T, Tominaga M, Ishizaki Y (2015) TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Archiv* 467: 2495-2507.

TRPV4 が脳内温度を恒常的に感知して神経興奮性を常に高めていることを明らかにした。この脳内温度による TRPV4 活性化によって、恒温動物は高度で複雑な行動を可能にしていることを発見した。このため、TRPV4 遺伝子を欠損したマウスは統合失調症に類似した異常行動が認められた。これらの点より、TRPV4 が精神疾患の新たな創薬ターゲットとなり得ると考えられる。

Naruse M, Ishino Y, Kumar A, Ono K, Takebayashi H, Yamaguchi M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Hitoshi S (2015) The dorsoventral boundary of the germinal zone is a specialized niche for the generation of cortical oligodendrocytes during a restricted temporal window. *Cerebral Cortex* (epub Jun 23, 2015; in press).

成体大脳皮質のオリゴデンドロサイトの起源には不明な点が多いため、私たちは発生・発達期の脳において、神経幹細胞からオリゴデンドロサイトが分化するタイミングと場所を正確に特定することを試みた。その結果、脳の背側と腹側の境界部に存在する神経幹細胞から、胎生 16 日から生後 10 日目の期間にのみオリゴデンドロサイト系譜細胞が産生されることが判明した。神経幹細胞からオリゴデンドロサイトが分化するメカニズムが明らかになれば、脱髄疾患などの再生医療の開発にも有用だと考えられる。

Fukushima S, Nishikawa K, Furube E, Muneoka S, Ono K, Takebayashi H, Miyata S (2015) Oligodendrogenesis in the fornix of adult mouse brain; the effect of LPS-induced inflammatory stimulation. *Brain Res* 1627:52-69.

成体の脳弓におけるオリゴデンドロサイト新生における急性炎症刺激（リポポリサッカライド、LPS）の関与を調べた。LPS の 1 回投与で、脳弓で見られるオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の増殖は低下したが、持続投与では変化なかった。一方、OPC からオリゴデンドロサイトへの分化に、LPS の投与は影響しなかった。以上の結果から、LPS は一過性に脳弓の OPC の増殖を抑えることが明らかにされた。

(神経シグナル研究部門)

共同研究者：榎原智美准教授（明治国際医療大学）

Tonomura S, Ebara S, Bagdasarian K, Uta D, Ahissar E, Meir I, Lampl I, Kuroda D, Furuta T, Furue H, Kumamoto K (2015) Structure-function correlations of rat trigeminal primary neurons: Emphasis on club-like endings, a vibrissal mechanoreceptor. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 91:560-576.

三叉神経節からの *in vivo* 細胞内記録法を開発し、電極から注入した neurobiotin により記録細胞の神経終末の詳細な構造を共焦点レーザー顕微鏡や電子顕微鏡を用いて観察した。特に洞毛における club-like 終末と生理機能の関係を明らかにした。

(視覚情報処理研究部門)

Sugimura T, Yoshimura Y, Komatsu Y (2015) TNF α is required for the production of T-type Ca²⁺ channel-dependent long-term potentiation in visual cortex. *Neurosci Res* 96:37-44.

視覚反応感受性期の大脳皮質視覚野では T 型 Ca²⁺ チャネル依存性の長期増強が誘発される。本研究では、感受性期ラットやマウスから作製した視覚野スライス標本を用いて、その長期増強発生機構を解析したところ、その発生には tumor necrosis factor- α (TNF α) が必要であることを見出した。

(感覚運動調節研究部門)

中央大学文学部、独協医大との共同研究

Inoue T, Sakuta Y, Shimamura K, Ichikawa H, Kobayashi M, Otani R, Yamaguchi MK, Kanazawa S, Kakigi R, Sakuta R (2015) Differences in the pattern of hemodynamic response to self-face and stranger-face images in adolescents with anorexia nervosa: A near-infrared spectroscopic study. PLoS One 10:e0132050.

15名の神経性食欲不振症の女児と15名の健常女児に対して、自己顔と他人顔を見せた時の顔認知中枢付近の脳活動を、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて計測した。健常女児では、自己顔に対して有意に大きな活動を示したが、女児では有意差は見られなかった。神経性食欲不振症患者の「自己に対する陰性反応」を示唆する所見であった。毎日新聞、Yahoo Newsをはじめ多くのメディアで紹介された。

奈良女子大学との共同研究

Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Kakigi R (2015) Temporal dynamics of neural activity in motor execution and inhibition processing. Eur J Neurosci 41:1448-1458.

本研究では、時間分解能に優れた脳磁図と脳波を同時に用いることにより、運動遂行・運動制御に関わる神経活動について、特に脳活動部位の時間的ダイナミクスを明らかにすることを目的とした。実験の結果、運動遂行過程・運動抑制過程において、刺激後約100ミリ秒までは一次運動野、二次体性感覚野が同様の活動を示すが、刺激後150ミリ秒付近からそれぞれの処理に関わる脳活動部位が明瞭に異なることが示された。運動遂行過程では補足運動野と一次運動野が、運動抑制過程では前頭前野がそれぞれ特異的な活動を示すことが明らかとなった。

奈良女子大学との共同研究

Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2015) Effects of task repetition on event-related potentials in somatosensory Go/No-go paradigms. Neurosci Lett 594:82-86.

本研究では、体性感覚刺激 Go/No-go 課題中に脳波事象関連電位を計測し、課題の繰り返し効果に関する脳活動動態について検討した。その結果、体性感覚 N140 成分と P300 成分の振幅は課題を繰り返すことにより徐々に低下し、また P300 成分の潜時は繰り返し効果により徐々に遅延した。Go/No-go 課題は運動遂行過程・運動抑制過程をそれぞれ反映する課題であることから、運動遂行や運動抑制に関わる神経活動は、課題の繰り返し効果により影響を受けることが示唆された。

東海光学株式会社との共同研究

Suzuki M, Nagae M, Nagata Y, Kumagai N, Inui K, Kakigi R (2015) Effects of refractive errors on visual evoked magnetic fields. BMC Ophthalmol 15:162.

視覚誘発脳電位は、被験者の屈折状態に影響を受けることが知られている。このことは誘発脳活動を指標にして屈折誤差を測定できる可能性を示している。本研究では視覚誘発脳磁場を計測し、プラスレンズを負荷することで屈折誤差の影響を検討した。負荷は +1D、+2D、+4D としたが、誘発脳応答の潜時は負荷度数に比例して延長し、振幅は低下した。+1D の負荷でもコントロールと有意な差があり、視覚誘発脳応答を指標に個人の屈折状態を把握することができると考えられた。

神戸大学文学部との共同研究

Noguchi Y, Kimijima S, Kakigi R (2015) Direct behavioral and neural evidence for an offset-triggered conscious perception. Cortex 65: 159-172.

私たちは通常、目の前の画面に刺激が出現する (オンセット) ことによって、その刺激を意識的に知覚する。反対に刺激が画面から消えれば (オフセット)、刺激の意識表象も消える。今回我々は、ある刺激のオフセット信号が、その刺激の意識表象を (消滅ではなく) 発生させる現象を発見した。さらにその現象が起きている時の脳活動を脳磁計 (MEG) で測定したところ、従来は消滅信号と考えられていたオフセット信号が、逆に意識表象を誘発する新しい役割を持っていることが示された。

三重大学医学部、愛知医科大学医学部との共同研究

Tanahashi M, Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Shiroyama T, Nishihara M, Kakigi R, Okada M (2016) Auditory change-related cerebral responses and personality traits. Neurosci Res 103:34-39.

聴覚変化関連脳活動の振幅と性格傾向との相関を、誘発電位と125項目版 TCI を用いて検討した。被験者は大学生63人。変化関連脳活動の振幅は、TCI 評価項目のうち損害回避と正の相関、自己志向性と負の相関を示した。両項目ともに不安傾向の尺度で、変化関連脳活動の強度が不安傾向と相関することを示している。不安傾向は、うつ病やパニック障害の発症と関連するため、変化関連脳活動は、臨床的にも有用である可能性がある。

名古屋市立大学医学部との共同研究

Sekiya K, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kakigi R, Pantev C, Okamoto H (2015) Neuro-rehabilitation Approach for Sudden Sensorineural Hearing Loss. J Vis Exp e53264.

突発性難聴に対する病側耳集中音響療法は、神経活動の可塑性に基づく新しいリハビリテーション療法 (Okamoto et al., 2014

Sci Rep) である。しかしながら、実際の臨床現場で耳鼻咽喉科医が施行するには論文の Method だけでは内容の把握が難しかった。そのため、このオープンアクセス・ビデオ論文を通してどのように病側耳集中音響療法を施行するかをわかりやすく説明した。このビデオ論文は実際の臨床現場における病側耳集中音響療法の普及に大きく貢献すると考える。

(生体システム研究部門)

共同研究者：村田美穂（国立精神・神経医療研究センター）

Sano H, Murata H, Nambu A (2015) Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 134: 371-381.

元々てんかんの治療薬として日本で開発されたゾニサミドが、パーキンソン病モデル遺伝子改変マウスに対して、ドーパミン神経細胞の保護作用があり、また運動学習能力の低下も防止することを示した。

共同研究者：笹岡 俊邦（新潟大学脳研究所 動物資源開発研究分野）

Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 25: 4885-4897.

薬を投与することによって、脳内のドーパミン D1 受容体を一時的に作れなくなる遺伝子改変マウスを新たに開発し、D1 受容体がある時とない時、それぞれの場合で調べた結果、ドーパミン D1 受容体は、大脳基底核の直接路を通る信号伝達と、運動の発現に不可欠であることがわかった。

(心理生理学研究部門)

共同研究者：飯高哲也准教授（名古屋大学大学院医学系研究科）

Iidaka T, Harada, T (2015) Cultural values modulate emotional processing in amygdala. "Oxford Handbook of Cultural Neuroscience" (Eds, Chiao J, Turner R, et al.), Oxford University Press (in press).

嫌悪刺激に対する扁桃体の活動が、被験者の性格傾向（集団主義的または個人主義的）と相関することを、fMRI を用いて示した。また性格傾向にかかわる心理的プライミングにより、扁桃体活動が変化する可能性を示した。これらの実験ではいずれも、集団主義的性格傾向が高いほど、嫌悪刺激に対する扁桃体の活動が亢進していた。

共同研究者：飯高哲也准教授（名古屋大学大学院医学系研究科）

Harada T, Hayashi A, Sadato N, Iidaka T (2015) Neural correlates of emotional contagion induced by happy and sad expressions. *Journal of Psychophysiology* (in press).

感情伝染にかかわる脳機能を、笑顔または悲しみの表情を動画で呈示することで研究した。感情を表出した人物の真顔に対する脳反応と、感情を表出しない人物の真顔に対する脳反応を比較した。感情伝染はいわゆるミラー・ニューロン・システムの賦活を伴っていた。また喜びと悲しみでは、それぞれ関連する脳領域が異なっていた。

共同研究者：飯高哲也准教授（名古屋大学大学院医学系研究科）

Iidaka T (2015) Resting state functional magnetic resonance imaging and neural network classified autism and control. *Cortex* 63:55-67.

米国脳画像データベースから自閉症と定型発達者の安静時 fMRI データを取得し、判別解析に用いた。総数 600 例以上の脳画像データとニューラル・ネットワーク解析を用いて、両群を 90% の精度で判別することが可能であった。また自閉症の中でも、正しく判別できた群と判別できなかった群における臨床データの比較を行った。

共同研究者：荻野祐一助教（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Yoshihara K, Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N (2015) Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress. *Social Neuroscience* (in press).

コンピュータ上で他の参加者とキャッチボールを行う cyberball 課題を応用して、援助行動中の神経基盤を調べた。他の参加者をコンピュータプログラムにより仲間はずれにする条件において、参加者からの仲間はずれの参加者へのボルトスが増えることを通じて援助行動を確認した。援助行動中には、報酬系の一部である背側線条体と痛みの処理を行う前部帯状回の活動がみられた。さらには、前部帯状回の活動は、援助行動の効果が高いほど減弱した。これより、援助を受けることによる対象者の喜びへの共感が援助行動には重要で、援助を通じて援助対象者への共感的痛みが薄れることが示唆された。

共同研究者：荻野祐一助教（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Kitada R, Yoshihara K, Takahashi HK, Sadato N (2015) Interpersonal touch suppresses visual processing of aversive stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience* 9:164.

親しいひととの身体的接触の感情面での効果を検証するため、視覚による不快刺激に対する脳活動が手つなぎによってどのように変容するのかを検討した。fMRI 実験の結果、偽物の手と接触しているときより、親友の手とつないでいるときの方が、視覚野（後頭葉）の一部の活動が減弱することが明らかになった。ここで、刺激に対する不快さの評定には親友の手と偽物の手の間に変化がないことから、不快刺激に対する余分な神経活動の処理が減弱されたと解釈した。

共同研究者：萩野祐一助教（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Yoshihara K, Sasaki AT, Sugawara SK, Tanabe HC, Shinohara R, Sugisawa Y, Tokutake K, Mochizuki Y, Anme T, Sadato N (2015) Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences. *Social Neuroscience* 10:16-26.

傾聴は、他者の行動を変容することができる影響力の大きな社会的行動で、カウンセリングなどでも使用されている。傾聴の神経基盤を調べるために、fMRI を用いた実験的検討を行った。実験は二日間を実施し、初日に参加者が自己の体験談のスピーチを行った。二日目にそのスピーチを他者がどの程度共感できるかをダミーで評価する際の映像を流し、その際の脳活動を計測した。結果として、傾聴を受けると、報酬系の一部である腹側線条体が賦活し、さらには、体験談の印象がよりよくなるという結果を得た。これは、傾聴をうけることが報酬として働き、その報酬値の影響を受け、体験談の認知的再評価がなされることを示唆する結果である。

共同研究者：渡辺恭良センター長（国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター）

Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y, Tomoda A, Miike T, Imai-Matsumura K, Sadato N, Watanabe Y (2015) Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage: Clinical* 9: 355-368.

不登校の児童・生徒の多くが発症する小児慢性疲労症候群（CCFS）は、二つのことを同時に遂行する能力に相当する注意配分機能が著しく低下する。機能的 MRI（fMRI）を用いて注意配分機能低下の神経メカニズムを検討した結果、CCFS 患児は二重課題時に右中前頭回、前帯状回背側部と左中前頭回が特異的に活性化し、前頭葉の過剰活動、すなわち非効率的な活動は、さらなる疲労増強に繋がることを示唆する。

共同研究者：渡辺恭良センター長（国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター）

Mizuno K, Takiguchi T, Yamazaki M, Asano M, Kato S, Kuriyama K, Watanabe Y, Sadato N, Tomoda A (2015) Impaired neural reward processing in children and adolescents with reactive attachment disorder: a pilot study. *Asian Journal of Psychiatry* (in press).

虐待などの不適切な養育を受け、安定した愛着形成を困難とする反応性愛着障害（RAD）は、注意欠陥多動性障害（AD/HD）と類似症状を呈する。RAD 患児の報酬感受性に関わる神経基盤について fMRI を用いて検討した結果、AD/HD 患児は期待値よりも低い報酬知覚時のみ線条体と視床の活性度が低下するのに対し、RAD 患児は、低報酬と高報酬知覚時、いずれも両領域が活性化しなかった。これは、RAD 患児の報酬感受性に関わるドーパミン神経系の機能低下レベルは AD/HD よりも重症であることを示唆する。

共同研究者：松井智子教授（東京学芸大学国際教育センター）

中村太戯留, 松井智子 (2015) 言語. *脳科学辞典*. doi: 10.14931/bsd.5866.

「言語」の解説として次のポイントを記載した。脳科学が対象とする言語は、言語学の知見、神経心理学の知見、そしてイメージング研究の知見を総合して考える必要がある。言語学の主な分野としては、音韻論、形態論、統語論、意味論、語用論がある。神経心理学では、失語症の研究から言語中枢を明らかにした。イメージング研究では、加えて意味論や語用論の神経基盤にアプローチしているが統一見解には至っていない。

共同研究者：松井智子教授（東京学芸大学国際教育センター）

中村太戯留, 松井智子, (2015) 語用論. *脳科学辞典*. doi: 10.14931/bsd.5870.

「語用論」の解説として次のポイントを記載した。語用論とは、聞き手が「話し手が伝えたいと思っている意味」を理解できるのはどうしてかを研究する学問である。皮肉表現や比喩表現が重要な研究対象である。一般的な言語処理に関与する神経基盤に加え、内側前頭前野や、右半球、皮質下領域の関与が示唆されているが、一貫した見解は得られていない。また、語用論の障害は、言語の社会的使用の異常さとして特徴づけられている。

共同研究者：松井智子教授（東京学芸大学国際教育センター）

中村太戯留, 松井智子 (2015) 連想・比喩. *脳科学辞典*. doi: 10.14931/bsd.5871.

「連想・比喩」の解説を記載した。連想は語と語の組み合わせの記憶であり、内側の側頭葉に保持されており、海馬が重要な役割を果たすと考えられている。比喩はこの連想を意図的に破綻させ、新たな意味を想像し創造することを促す作用があり、大脳の左半球は意味的逸脱の検出や照合、内側前頭前野は意味的一貫性の推論、右半球や皮質下領域は比喩特有の処理に関与してい

る可能性が示唆されているが、一貫した見解は得られていない。

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Rita R, Dezaki K, Kurashina T, Kakei M, Yada T (2015) Partial blockade of Kv2.1 channel potentiates GLP-1's insulinotropic effects in islets and reduces its dose required for improving glucose tolerance in type 2 diabetic male mice. *Endocrinology* 156:114-123.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Ayush EA, Iwasaki Y, Iwamoto S, Nakabayashi H, Kakei M, Yada T (2015) Glucagon directly interacts with vagal afferent nodose ganglion neurons to induce Ca^{2+} signaling via glucagon receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 456:727-732.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Darambazar G, Nakata M, Okada T, Wang L, Li E, Shinozaki A, Motoshima M, Mori M, Yada T (2015) Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. *Biochem Biophys Res Commun* 456:913-918.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Iwasaki Y, Maejima Y, Suyama S, Yoshida M, Arai T, Katsurada K, Kumari P, Nakabayashi H, Kakei M, Yada T (2015) Peripheral oxytocin activates vagal afferent neurons to suppress feeding in normal and leptin-resistant mice: A route for ameliorating hyperphagia and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308:R360-R369.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Maejima Y, Rita RS, Santoso P, Aoyama M, Hiraoka Y, Nishimori K, Gantulga D, Shimomura K, Yada T (2015) Nasal oxytocin administration reduces food intake without affecting locomotor activity and glycemia with c-Fos induction in limited brain areas. *Neuroendocrinology* 101:35-44.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Iwasaki Y, Dezaki K, Kumari P, Kakei M, Yada T (2015) Ghrelin counteracts insulin-induced activation of vagal afferent neurons via growth hormone secretagogue receptor. *Neuropeptides* 52:55-60.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Kurita H, Xu KY, Maejima Y, Nakata M, Dezaki K, Santoso P, Yang Y, Arai T, Gantulga D, Muroya S, Lefor AK, Kakei M, Watanabe E, Yada T (2015) Arcuate Na^+, K^+ -ATPase senses systemic energy states and regulates feeding behavior through glucose-inhibited neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 309:E320-E333.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Suyama S, Kodaira-Hirano M, Otgon-Uul Z, Ueta Y, Nakata M, Yada T (2015) Fasted/fed states regulate postsynaptic hub protein DYNLL2 and glutamatergic transmission in oxytocin neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuropeptides* (in press).

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Kurashina T, Dezaki K, Yoshida M, Rita RS, Ito K, Taguchi M, Miura R, Tominaga M, Ishibashi S, Kakei M, Yada T (2015) The β -cell GHSR and downstream cAMP/TRPM2 signaling account for insulinostatic and glycemic effects of ghrelin. *Sci Rep* 5:14041.

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部）／生理学研究所環境適応機能発達研究部門 客員教授

Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Darambazar G, Okano H, Ozawa K, Yada T (2016) IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *Int J Obes (Lond)* 40:425-433.

（上記 10 件分の内容紹介）

視床下部オキシトシンの摂食抑制作用のメカニズムとして、室傍核オキシトシンニューロンが弓状核 POMC ニューロンに投射して活性化する新規神経回路を発見した。これは、教科書に記載されている「一次中枢弓状核→二次中枢室傍核」とは「逆向

きの神経伝達経路の発見」である。また、末梢オキシトシンによる過食・肥満症改善は、求心性迷走神経の活性化を介して、延髄孤束核から脳に伝達する経路によること、また経鼻と腹腔内の末梢オキシトシン投与ルートは同様に摂食を抑制することを明らかにした。

空腹時の食欲形成に関して、低血糖の重要な役割が過去半世紀にわたり示唆されてきたが、その実体は未知であった。私たちは、空腹時の低血糖/低グルコースは弓状核の ATP レベルを低下させて $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 特に $\alpha 3$ isoform を抑制して脱分極を起こし、NPY/AgRP ニューロンを選択的に活性化して食欲を創出することを解明した。

共同研究者：多賀巖太郎教授（東京大学大学院教育学研究科）

多賀巖太郎（2015）乳児における脳の機能的活動とネットワークの発達. “成長し衰退する脳 神経発達学と神経加齢学”（苧阪直行 編），新曜社，pp 49-67.

本プロジェクトにて、生理学研究所で成人を対象に計測した安静時の fMRI および NIRS の同時計測の成果を議論し、その知見からヒトの発達初期における脳の機能的活動とネットワークの発達について議論した。

(認知行動発達機構)

Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, Isa T (2016) Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. *J Neurosci* 36:455-467.

名古屋市立大学医学部、国立精神神経医療研究センター、福島県立医大との共同研究。脳出血モデルラットにおいて麻痺肢を強制使用させた時の機能回復に関与する神経回路を解析した研究。

Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y (2015) Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science* 350: 98-101.

京都大学脳神経外科、理化学研究所との共同研究。脊髄部分損傷サルの手指の機能回復に、側坐核から運動野への働きかけが重要な役割を果たすことを明らかにした研究。

Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Sasaki T, Kasai M, Isa T, Kato G, Nabekura J, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, Yamamori T (2015) In vivo two-photon imaging of dendritic spines in marmoset neocortex. *eNeuro* 2(4).

基礎生物学研究所、理化学研究所との共同研究。マーモセットの大脳皮質において 2 光子レーザー顕微鏡を用いて樹状突起のスパインを長期観察する手法を開発した研究。

Kato K, Sasada S, Nishimura Y (2016) Flexible adaptation to an artificial recurrent connection from muscle to peripheral nerve in man. *J Neurophysiol* 115:978-991.

慶應義塾大学理工学部、相模女子大学との共同研究。腕の筋活動によってその筋に入力する末梢の運動神経を刺激する「人工神経接続法」によって筋活動を増幅する手法と、それに対する適応過程を解析した研究。

Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. (2015) Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurosci* 35: 84-95.

産業技術総合研究所、理化学研究所、京都大学霊長類研究所、浜松ホトニクスとの共同研究。一次運動野を損傷したサルの手指の巧緻運動の回復過程における大脳皮質運動関連諸領域の関与を PET によるイメージングと薬物による機能阻害法によって解析した研究。

Kondo T, Yoshihara Y, Saito-Yoshino K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, Ushiba J (2015) Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res* 98: 35-44.

慶應義塾大学医学部、理工学部との共同研究。マーモセットの運動野からの皮質脊髄路と上肢筋運動ニューロンとの接続様式を解析した研究。

Murata Y, Higo N, Oishi T, Isa T (2015) Increased expression of the growth-associated protein-43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Neurosci Res* 98: 64-69.

産業技術総合研究所、京都大学霊長類研究所との共同研究。運動野損傷後のサルの大脳皮質のほかの領域での神経突起伸張因子である Gap-43 の発現を解析した研究。

(生殖・内分泌系発達機構)

共同研究者：三木隆司教授（千葉大学）

Antonio Vidal-Puig 教授（University of Cambridge）Lee EY, Sakurai K, Zhang X, Toda C, Tanaka T, Jiang M, Shirasawa T, Tachibana K, Yokote K, Vidal-Puig A, Minokoshi Y, Miki T (2015) Unsuppressed lipolysis in adipocytes is linked with enhanced gluconeogenesis and altered bile acid physiology in *Insr*^{P1195L/+} mice fed high-fat-diet. *Sci Rep* 5:17565.

高脂肪食を摂取したインスリン受容体遺伝子変異マウスが、脂肪細胞での脂肪分解亢進と共に肝糖新生の亢進と胆汁酸による調節作用の異常を引き起こすことを明らかにした。

共同研究者：三木隆司教授（千葉大学）、岩永俊彦（北海道大学）

Hirono S, Lee EY, Kuribayashi S, Fukuda T, Saeki N, Minokoshi Y, Iwanaga T, Miki T (2015) Importance of adult *Dmbx1* in long-lasting orexigenic effect of agouti-related peptide. *Endocrinology* en20151560.

転写因子 *Dmbx1* が成長後も外側脚傍核に発現し、摂食促進ペプチド AgRP による長期摂食調節作用に関与することを明らかにした。

(行動様式解析室)

共同研究者：木下専教授・上田奈津実助教（名古屋大学）

Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M. (2015) A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nat Commun* 6:10090.

CDC42EP4 は、シナプスを包み込むグリア細胞の突起の中に存在し、セブチン、ミオシンなど 10 種類以上の蛋白質成分を含む複合体を形成している。CDC42EP4 を欠損させたマウスでは、トランスポーターがシナプス周囲から遠ざかり、グルタミン酸浄化効率が低下し、運動能力が低下したことから、同遺伝子が小脳の運動制御機能に必須であることがわかった。

共同研究者：柴崎貢志准教授・石崎泰樹教授（群馬大学）

Shibasaki K, Sugio S, Takao K, Yamanaka A, Miyakawa T, Tominaga M, Ishizaki Y (2015) TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Archiv-Eur J Physiol* 467:2495-2507.

体温付近で活性化するチャネルタンパク質 TRPV4 脳内温度により恒常的に活性化し、神経細胞が興奮しやすい土台環境を産み出していることを明らかにした。そして、この TRPV4 を欠損させたマウスの行動を網羅的に解析したところ、このマウスでは社会性の低下やなどの精神疾患様の行動異常を示すことが明らかとなった。

共同研究者：森泰生教授（京都大学）

Nakao A, Miki T, Shoji H, Nishi M, Takeshima H, Miyakawa T, Mori Y (2015) Comprehensive behavioral analysis of voltage-gated calcium channel beta-anchoring and-regulatory protein knockout mice. *Front Behav Neurosci* 9:141.

電位依存性 Ca^{2+} チャネル調節因子として新たに同定した BARP (voltage-gated calcium channel beta-anchoring and-regulatory protein) の脳機能を網羅的に解析するため、BARP 欠損マウスを用いて網羅的行動テストバッテリーによる解析を行った。BARP 欠損マウスは、活動量の低下、プレパルス抑制の増加、作業記憶の増加などを示した。これらの行動的な特徴は統合失調症などの精神疾患患者に見られる行動異常のパターンとは逆であり、BARP 欠損マウスは精神疾患の発症機序を解明する上で有用なモデルになる可能性がある。

共同研究者：櫻井武教授（金沢大学）

Abbas M. G, Shoji H, Soya S, Hondo M, Miyakawa T, Sakurai T (2015) Comprehensive behavioral analysis of *Ox1r*^{-/-} mice showed implication of orexin receptor-1 in mood, anxiety and social behavior. *Front Behav Neurosci* 9:324.

オレキシンは、オレキシン 1 受容体とオレキシン 2 受容体に作用する神経ペプチドの一つであり、睡眠・覚醒、摂食、報酬系などの調節に関与することが知られている。本研究では、オレキシン 1 受容体の脳での機能を解析するため、オレキシン 1 受容体欠損マウスを用いて網羅的行動解析を行った。その結果、オレキシン 1 受容体欠損マウスは、活動量の低下、不安様行動の増加、社会的行動の減少、プレパルス抑制の減少などを示すことが見出された。これらの結果から、オレキシン 1 受容体は、気分や不安、社会的行動、感覚運動ゲーティングの調節に重要な役割を果たしていることが示唆された。

共同研究者：勝山裕教授（東北大学）・寺島俊雄教授（神戸大学）

Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y (2015) Dorsal forebrain-specific deficiency of *Reelin-Dab1* signal causes behavioral abnormalities related to psychiatric disorders. *Cerebral Cortex* (in press).

Reelin-Dab1 シグナルは発達期における脳の神経細胞の正常な移動・配置に重要な役割を果たしており、その異常は精神疾患

の発症に関与していると考えられている。本研究では、前脳での Dab1 の機能を網羅的に解析するため、前脳特異的 Dab1 欠損マウスを作製し、網羅的行動テストバッテリーによる解析を行った。Dab1 欠損マウスは、活動量の増加、不安様行動の低下、作業記憶の低下など、統合失調症や双極性障害などの精神疾患患者に見られる行動異常に類似した行動変化を示すことがわかった。前脳での Reelin-Dab1 シグナルの低下は、精神疾患のいくつかの症状の発症に関与していることが示唆された。

(形態情報解析室)

Ichimura K, Miyazaki N, Sadayama S, Murata K, Koike M, Nakamura K, Ohta K, Sakai T (2015) Three-dimensional architecture of podocytes revealed by block-face scanning electron microscopy. *Sci Rep* 5:8993.

順天堂大学医学部との共同研究。腎臓糸球体足細胞の三次元構造を SBF-SEM により明らかにした。その結果、足細胞の足突起は一次突起の基部表面から形成され、先端で枝分かれしていることがわかった。

Satoh K, Takanami K, Murata K, Kawata M, Sakamoto T, Sakamoto H (2015) Effective synaptome analysis of itch-mediating neurons in the spinal cord : A novel immunohistochemical methodology using high-voltage electron microscopy. *Neurosci Lett* 599:86-91.

岡山大学、京都府立医科大学との共同研究。免疫組織化学染色法と十分な重金属ブロック染色法を組み合わせるた厚切り切片の超高压電顕トモグラフィーにより、効率的に痒み神経のシナプス結合部位を三次元的に解析することができた。

(ウイルスベクター開発室)

共同研究者：貝淵弘三教授 (名古屋大学)

Nagai T, Nakamuta S, Kuroda K, Nakauchi S, Nishioka T, Takano T, Zhang X, Tsuboi D, Funahashi Y, Nakano T, Yoshimoto J, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Miura M, Nishi A, Kobayashi K, Yamada K, Amano M, Kaibuchi K (2016) Phospho-proteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as a reward signal *in vivo*. *Neuron* 89:550-565.

本研究によって、線条体に存在する中型有棘神経細胞のドーパミン D1 受容体-PKA-Rap1 GTPase シグナル伝達系が、報酬行動を制御することが明らかになった。数多くの AAV ベクターが有効利用された共同研究である。

2 シンポジウム等

2.1 第5回 名古屋大学医学系研究科・生理学研究所 合同シンポジウム

日時：2015年9月19日(土) 13:00～18:00

場所：生理学研究所 1階 会議室

13:00-13:10 開催の挨拶

生理学研究所 井本敬二・所長

名古屋大医学系研究科 高橋雅英・研究科長

13:10-14:10 講演(前半) 座長:生理学研究所 福永雅喜

13:10-13:35 名古屋大医学系研究科 教授 久場博司 「聴覚神経回路における入力依存的な活動制御機構」

13:35-14:10 生理学研究所 教授 吉村由美子 「発生期の細胞系譜に依存した神経結合形成メカニズム」

14:10-16:10 ポスター発表(フラッシュトーク、討論)

16:10-17:00 講演(後半) 座長:生理学研究所 小林憲太

16:10-16:35 名古屋大医学系研究科 教授 山中宏二 「グリア細胞からみた神経変性疾患」

16:35-17:00 生理学研究所 教授 古瀬幹夫 「上皮バリア機能を司る細胞間接着構造の分子基盤」

17:00-18:00 生理学研究所 見学

霊長類実験施設(7F) 担当:生体システム研究部門

7T fMRI 装置(玄関出て左) 担当:心理生理学研究部門 福永雅喜

18:00-19:30 情報交換会(職員会館 1階食堂)

2.2 第5回 生理研一チュービンゲン大学統合神経科学センター(CIN) 合同シンポジウム

日時：2015年11月5日(木) - 6日(金)

会場：生理学研究所明大寺研究棟 1階大会議室

プログラム(口演)

11月5日(木)

9:00 Greetings, Keiji Imoto (NIPS) & Peter Thier (CIN)

9:10 1. Horst Herbert (CIN)

The Tübingen Graduate Training Centre of Neuroscience (GTC)

9:40 2. Hidehiko Komatsu (NIPS)

How do the color and luminance signals relate in the visual cortex?

10:10 3. Peter Thier (CIN)

Toward the neuronal basis of gaze following.

10:40 Coffee Break

11:00 4. Ayako W Ishikawa (NIPS)

Visual experience-dependent development of fine-scale networks and synchronous firing in the rat primary visual cortex

11:30 5. Chih-Yang Chen (CIN)

Layer-specific influences of microsaccadic suppression on spatial vision in primate superior colliculus

12:00 6. Tadashi Isa (NIPS)

Dissecting the circuit for blindsight ; the role of pulvinar

12:30 Lunch

13:30–15:00 Flash talks for the poster session (1.5 min x 24)

Poster session

15:00 7. Klaus Scheffler (CIN)

The potential of ultra-high fields for brain imaging

15:30 8. Ryo Kitada (NIPS)

The effect of visual deprivation on brain networks underlying the recognition of face and body parts

16:00 9. Philipp Ehses (CIN)

High-resolution mapping of neuronal activation in humans using balanced SSFP at 9.4T

16:30 Coffee Break

16:50 10. Hiromi Sano (NIPS)

Physiological role of striatal projection neurons in voluntary movement.

17:20 11. Martin Giese (CIN)

Neural theory for the visual recognition of goal-directed actions and the perception of causality

17:50 12. Yumiko Hatanaka (NIPS)

Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth characteristics

18:30-20:30 Reception (at the Seminar room 1F)

11月6日(金)

9:00 13. Diljit Singh Kajal (CIN)

Training brain activity and connectivity using brain-computer interfaces: applications in healthy subjects and stroke patients

9:30 14. Yukio Nishimura (NIPS)

Causal link between mesolimbic system and motor system

10:00 15. Anna-Antonia Pape (CIN)

Motor cortex activity predicts response alternation during sensorimotor decisions

10:30 Coffee Break

10:50 16. Ken-ichi Inoue (Kyoto Univ, PRI)

Manipulation of primate neural networks by means of modified viral vectors.

11:20 17. Steffen Hage (CIN)

Cognitive control mechanisms underlying vocal communication in monkeys

11:50 18. Akiko Miyamoto (NIPS)

Microglia contribute to dendritic spine formation in postnatal mice somatosensory cortex

12:20 Closing remark (Tadashi Isa)

ポスター発表は合計 24 題 (生理研側から 16 題、チュービンゲン大学側から 8 題) の発表とそれに関連するフラッシュトークが行われた。

2.3 第 46 回生理学研究所国際シンポジウム

The 46th NIPS International Symposium

“Homeostatic mechanisms among interacting organ systems– Key to understanding obesity”

開催日程：2015 年 10 月 2–3 日

開催場所：名古屋国際会議場

開催主体：自然科学研究機構生理学研究所

オーガナイザー：箕越靖彦

(第 36 回日本肥満学会、The 7th Asia-Oceania Conference on Obesity 2015 と同時開催)

開催経費支援：大幸財団、アステラス製薬、サノフィ・ジャパングループ

参加登録者数：159 名

Session 1 [Chairs: Drs. Toshihiko Yada, FeiFan Guo]

The neurobiology of homeostatic hunger

Scott M. Sternson (The Howard Hughes Medical Institute)

Pathophysiological roles of adipokine and epigenome dysregulation in obesity

Toshimasa Yamauchi (The University of Tokyo)

Inter-organ neural network mediates the regulation of systemic energy metabolism

Tetsuya Yamada (Tohoku University)

Regulation of skeletal muscle mass and fat mass by myokines and origin of ectopic fat accumulation in skeletal muscle

Kunihiro Tsuchida (Fujita Health University)

Hepatokine selenoprotein P and skeletal muscle receptor LRP1 induce exercise-insensitivity by inhibition of ROS and AMPK

Hirofumi Misu (Kanazawa University)

Role of novel variants of PGC-1 α in the regulation of energy metabolism

Kazuhiro Nomura (Kobe University)

Session 2 [Chairs: Drs. Shin-Ichiro Imai, Michihiro Matsumoto]

AMP-activated protein kinase in CRH neurons in the PVH controls food selection behavior

Shiki Okamoto (NIPS)

Discovery and characterization of a novel class of endogenous lipids

Alan Saghatelian (The Salk Institute for Biological Studies)

Role of dsRNA-mediated immunometabolic regulation in obesity

Takahisa Nakamura (Cincinnati Children's Hospital Medical Center)

The transcriptional coregulator CITED2 regulates adipose tissue mass by enhancing preadipocyte proliferation and PPAR γ expression through Rb inactivation

Michihiro Matsumoto (National Center for Global Health and Medicine)

Session 3 [Chairs: Drs. Shingo Kajimura, Takahisa Nakamura]

Adipose tissue controls systemic NAD⁺ biosynthesis through the secretion of extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (eNAMPT)

Shin-ichiro Imai (Washington University)

Engineering fat cell fate to fight obesity and metabolic diseases

Shingo Kajimura (University of California)

Regulation of higher-order chromatin structure during thermogenesis in brown adipocytes

Takeshi Inagaki (The University of Tokyo)

Session 4 [Chairs: Drs. Tetsuya Yamada, Takeshi Inagaki]

Amino acid regulation of metabolism

FeiFan Guo (Shanghai Institute for Biological Sciences)

Regulation of hepatic glucose production by central insulin action through vagus and kupffer cells

Hiroshi Inoue (Kanazawa university)

Mechanisms by which PTP1B affects energy balance

Ryoichi Banno (Nagoya University)

Impact of successful leptin replacement therapy in Japan on adult and child, systemic and partial lipodystrophy

Kiminori Hosoda (Kyoto University)

Session 5 [Chairs: Drs. Masamitsu Nakazato, Hiroshi Inoue]

Neural dynamics underlying hunger

Zachary A. Knight (University of California)

Gut hormones regulating energy homeostasis

Masamitsu Nakazato (University of Miyazaki)

Na⁺,K⁺-ATPase in the arcuate nucleus senses systemic energy states to regulate feeding behavior Toshihiko Yada

(Jichi Medical University)

2.4 第12回 総合研究大学院大学 生命科学リトリート

2016年1月25日(月)～26日(火)

静岡県掛川市 ヤマハリゾートつま恋

1月25日(月)

13:00 開会

13:30 招待講演 I 谷中冴子 (分子科学研究所)

The analysis of structural dynamics using NMR for the understanding of the protein functions and for designing drugs.

14:45 ショートトーク A、ポスター発表 A

16:20 ショートトーク B、ポスター発表 B

19:20 ショートトーク C、ポスター発表 C

20:50 自由討論

1月26日(火)

9:00 招待講演 II 古谷晋一 (上智大学音楽医学研究センター)

音楽医科学—ニッチなのかユニークなのか?

10:20 ワークショップ “How to survive PhD”

12:45 ランチョンセミナー (自由討論)

14:30 閉会

2.5 第5回多次元共同脳科学推進センター トレーニング&レクチャー

「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」

開催場所：自然科学研究機構・生理学研究所 (愛知県岡崎市)

日程：2016年2月22日(月)～25日(木)

オーガナイザー：鍋倉淳一教授

日程

2月22日(月):統合バイオサイエンスセンター3号館2階西共通ミナ室 (山手地区)

13:30～14:30

講義「電子顕微鏡による3次元再構築」窪田芳之 (生理研・大脳神経回路論)

14:30～16:00

デモ「電子顕微鏡による3次元再構築」窪田芳之 (生理研・大脳神経回路論)

移動 (山手地区から明大寺地区へ) 生理学研究所 1階セミナー室 (明大寺地区)

16:50～18:00

講義「ウィルスベクターの脳科学へ応用」小林憲太 (生理研・ウィルスベクター開発室)

2月23日(火):生理学研究所 1階大会議室 大会議室 (明大寺地区)

9:00～10:30

講義「電気生理実験データを理解するための基本知識」井本敬二 (生理研・所長)

10:30～12:30

デモ「パッチクランプ法を用いた局所回路活動記録」石川理子 (生理研・視覚情報処理)

13:30~14:30

講義「2光子レーザー顕微鏡」和氣弘明（生理研・生体恒常性発達）

14:40~16:40

デモ「2光子レーザー顕微鏡を用いた生体イメージング」江藤 圭（生理研・生体恒常機能発達）

16:50~18:20

デモ「霊長類を用いた脳活動記録実験」横井 功（生理研・感覚認知情報）

2月24日(水):生理学研究所 生理学研究所 1階大会議室（明寺地区） 1階大会議室（明寺地区）

9:00~10:10

講義「脳の進化：神経科学の解剖学的基礎と機能別の神経路の概要」高田昌彦（京大・霊長研、生理研・多次元）

10:20~12:00

実習「霊長類とげっ歯類の比較神経解剖（マクロ実習1）」高田昌彦（京大・霊長研、生理研・多次元）

13:30~15:40

実習「霊長類とげっ歯類の比較神経解剖（マクロ実習2）」高田昌彦（京大・霊長研、生理研・多次元）

16:00~18:00

実習「霊長類とげっ歯類の比較神経解剖（マイクロ実習）」高田昌彦（京大・霊長研、生理研・多次元）

18:30~

研究交流会

2月25日(木):生理学研究所 生理学研究所 1階セミナー室（明大寺地区） 1階セミナー室（明大寺地区）

9:00~10:30

講義「MRIの原理に関する概説」北田 亮（生理研）

10:30~12:00

講義「Ultra high-field MRIによる脳画像研究」福永雅喜（生理研・心理生理）

13:00~15:00

見学「MRIによる参加者1名の一人のT1画像の撮像」北田 亮（生理研・心理生理）

15:00~ 総括

15:30~ 解散

2.6 第5回新潟脳研-生理研合同シンポジウム

日時：2016年3月1日（火）～3月2日（水）

場所：自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター

世話人：古瀬幹夫（生理学研究所・脳形態解析研究部門）柿田明美（新潟大学脳研究所・デジタル医学分野）

プログラム

3月1日（火）

開会の挨拶 井本敬二 生理学研究所長

セッション1

江藤 圭（生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門）慢性疼痛における一次体性感覚野神経回路の変容機構

内田仁司（新潟大学脳研究所・細胞神経生物学）神経障害性疼痛におけるRNA編集異常

セッション2

高田昌彦（京都大学霊長類研究所・統合脳システム分野）ウイルスベクターを用いた霊長類脳への外来遺伝子導入法とその応用

高桑徳宏（生理学研究所・認知行動発達機構研究部門）Visual input pathways for reward prediction signals in dopamine neurons of blindsight monkeys

特別講演

那波宏之（新潟大学脳研究所・分子神経生物学分野）サイトカインを用いた統合失調症モデリングとその課題

ポスターセッション

懇親会

3月2日（水）

セッション3

菱田竜一（新潟大学脳研究所・システム脳生理学分野）マウス頭頂連合野から一次視覚野への抑制投射とその機能

大塚 岳（生理学研究所・大脳神経回路論研究部門）皮質回路におけるオシレーション活動

笹岡俊邦（新潟大学脳研究所・動物資源開発研究分野）ドーパミン受容体遺伝子操作マウスを用いた運動制御の仕組みの解明

セッション4

吉村 武（生理学研究所・分子神経生理研究部門）髄鞘の糖鎖解析から見えてきた硫酸化糖鎖の役割
福多真史（新潟大学脳研究所・脳神経外科学分野）脳神経外科手術における術中モニタリング
富田拓郎（生理学研究所・心循環シグナル研究部門）運動を模倣する創薬
閉会挨拶 那波宏之 新潟大学脳研究所長

2.7 自然科学研究機構プロジェクト（自然科学研究における国際的学術拠点の形成）および、生理学研究所概算要求プロジェクト「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」

自然科学研究機構プロジェクト（自然科学研究における国際的学術拠点の形成）

「**脳神経情報の階層的研究**」（担当：鍋倉淳一）

「**機能生命科学における揺らぎと決定**」（担当：久保義弘）

生理学研究所概算要求プロジェクト

「**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**」（担当：定藤規弘、鍋倉淳一）

3 プロジェクト合同 終了シンポジウム「次ステージ機能生命科学の展望」

日時：2016年3月10日（木）AM 9:00 – PM 6:30

場所：岡崎コンファレンスセンター 中会議室（愛知県岡崎市）

講演タイトル、講演者氏名、所属

「**脊髄損傷後の回復過程における大規模回路の再編**」

伊佐 正

京都大学大学院医学研究科・神経生物学 教授

自然科学研究機構生理学研究所・認知行動発達機構 教授

「**脳内中間表現型：遺伝子と行動をつなぐためのキーコンセプト**」

宮川 剛

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門 教授

自然科学研究機構・生理学研究所・行動様式解析室 教授

「**オキシトシン分泌機構と自閉症**」

東田 陽博

金沢大学子どものこころの発達研究センター 特任教授

「**脳内シミュレーションの神経回路機構**」

銅谷 賢治

沖縄科学技術大学院大学 教授

「**ゆらぎと生命機能**」

柳田 敏雄

理化学研究所生命システム研究センター (QBiC) センター長

「**藍藻生物時計システムにおける分子動態と貫階層性**」

秋山 修志

分子科学研究所 協奏分子システム研究センター 教授

「**チャンネル研究のための人工膜法**」

老木 成稔

福井大学医学部分子生理 教授

「**脳の機能理解を目指したシナプス計測技術の開発**」

岡部 繁男

東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野 教授

「**微小神経回路におけるシナプス機能の異常と自閉症の病態生理**」

田淵 克彦

信州大学学術研究院医学系・分子細胞生理学教室 教授

「**多様な環境ストレスから生命を守る神経回路システム ～体温調節研究を通じて～**」

中村 和弘

名古屋大学大学院医学系研究科・統合生理学 教授

3 所内・機構内研究プロジェクト

3.1 自然科学における国際的学術拠点の形成：機能生命科学における揺らぎと決定

1. 実施研究課題 (予算配分無し)

生理学研究所

- ・「糖タンパク質糖鎖の揺らぎと機能の多様性」分子神経生理研究部門 (池中一裕教授研究室)
- ・「感覚入力の変化に伴う内因性痛覚伝達/抑制のスイッチング」神経シグナル研究部門 (古江秀昌准教授研究室)
- ・「膜機能蛋白の状況依存的な構造と機能の変化」神経機能素子研究部門 (久保義弘教授研究室)
- ・「あいまい性をもつ視覚情報の脳内処理メカニズム」感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授研究室)
- ・「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」生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授研究室)
- ・「[大脳基底核機能の正常・異常と揺らぎ] 生体システム研究部門 (南部篤教授研究室)
- ・「シナプス伝達制御における揺らぎと決定」生体膜研究部門 (深田正紀教授研究室)
- ・「傍細胞輸送を制御する細胞間接着構造の揺らぎ」脳形態解析研究部門 (古瀬幹夫教授研究室)

岡崎統合バイオサイエンスセンター (生理研)

- ・「温度感受性 TRPA1 チャンネルの活性化温度閾値の進化における変化 (揺らぎ) の解析」統合バイオサイエンスセンター (生理研) 細胞生理研究部門 (富永真琴教授研究室)
- ・「レドックス場形成による細胞内シグナリングの揺らぎと決定」統合バイオサイエンスセンター (生理研) 心循環シグナル研究部門 (西田基宏教授研究室)

基礎生物学研究所

- ・「マウス胚の着床する子宮の場の揺らぎと決定」基生研・初期発生研究部門 (藤森俊彦教授研究室)

分子科学研究所

- ・「膜蛋白質の構造揺らぎと機能連関の解明に資する各種分光計測法の開発」分子研・生体分子情報研究部門 (古谷祐詞准教授研究室)
- ・「時計タンパク質の機能・構造揺らぎ検出」分子研・生体分子情報研究部門 (秋山修志教授研究室)

2. 採択した短期招聘外国研究者

- ・ Caroline Sunggip 博士 (マレーシア、University Malaysia Sabah, Senior Lecturer (PI)) (西田基宏教授研究室)
- ・ Elena Gracheva 博士 (米国、Yale University, Assistant Professor (PI)) (富永真琴教授研究室)
- ・ Jianmei Ma (馬 堅妹) 博士 (中国、大連医科大学、教授) (池中一裕教授研究室)

3. 採択した生理研・計画共同研究

- ・ 研究課題：「哺乳類カリウムチャンネルにおける構造揺らぎと機能制御の連関」
研究代表者： 古谷祐二 (分子研・生体分子情報研究部門・准教授)
所内対応者： 久保義弘 (生理研・神経機能素子研究部門・教授)
- ・ 研究課題：「膜流動性と細胞信号伝達に関する研究」
研究代表者： 高木昌宏 (北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・教授)
所内対応者： 富永真琴 (統合バイオ・バイオセンシング研究領域細胞生理研究部門・教授)
- ・ 研究課題：「アノールトカゲにおける TRP イオンチャンネル受容体活性化温度閾値の種間比較」
研究代表者： 河田雅圭 (東北大学・大学院生命科学研究所・教授)
所内対応者： 富永真琴 (統合バイオ・バイオセンシング研究領域細胞生理研究部門・教授)

4 国際共同研究による顕著な業績

4.1 生理研で研究活動を行った外国人研究者との共同研究

(個別研究・村上准教授)

南京医科大学との共同研究

共同研究者：魏 睦新 (教授、南京医科大学)、魏 飛 (当時・総研大大学院生、現・助教、南京医科大学中西医结合研究所)

Fei Wei, Mu-xin Wei, Masataka Murakami (2015) Mechanism involved in Danshen-induced fluid secretion in salivary glands. World J Gastroenterol 21: 1444-1456. 唾液腺水分分泌を単独で誘発する丹参の分泌機構を解明し、xerostomia (dry mouth) の新しい治療法を提案した。

4.2 その他の国際共同研究による主な論文

(神経機能素子研究部門)

共同研究者：塚本寿夫助教、古谷祐詞准教授（分子科学研究所）、小柳光正准教授、寺北 明久教授（大阪市立大学）、Farrens DL 教授（オレゴン健康科学大学）

Tsukamoto H, Kubo Y, Farrens DL, Koyanagi M, Terakita A, Furtani Y (2015) Retinal Attachment Instability Is Diversified among Mammalian Melanopsins. *J Biol Chem* 290:27176-27187.

視覚ではない光受容に役割を果たす哺乳類のメラノプシンと、無脊椎動物のメラノプシンを対象として、赤外差スペクトル法および電気生理学的手法により比較解析を行い、哺乳類のメラノプシンは、光を受容するために必要なレチナールとの結合が不安定であることを見出した。さらに、種々の哺乳類のメラノプシンが、そのレチナール結合の安定性と機能において多様性を示すことを明らかにした。生理研・計画共同研究による成果である。

(生体膜研究部門)

共同研究者：Roger A Nicoll 教授 (UCSF, USA)

Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, Fukata M, Nicoll RA (2015) The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E4129-4137.

これまでの私共を含めた研究から、膜タンパク質 ADAM22 は分泌タンパク質 LGI1 の受容体として機能し、そのノックアウトマウスは致死性てんかん発作を引き起こすことが分かっていた。今回、私共は ADAM22 ノックアウトマウスの解析により、LGI1-ADAM22 結合が、足場蛋白質 PSD-95 による AMPA 受容体の機能制御に必須であることを明らかにした。

共同研究者：Anna-Elina Lehesjoki 教授、ヘルシンキ大学、フィンランド

Muona M, Fukata M, Anttonen A, Laari A, Palotie A, Pihko H, Lönnqvist T, Valanne L, Somer M, Fukata M, Lehesjoki A (2016) Dysfunctional ADAM22 implicated in progressive encephalopathy with cortical atrophy and epilepsy. *Neurobiol Genet* 2(1):e46.

私共は進行性の脳萎縮と痙攣、知的障害を呈する患者において、ADAM22 の compound heterozygous 変異を初めて見出し、ヒトにおける ADAM22 の機能欠損の分子機序を明らかにした。

(心理生理学研究部門)

南カリフォルニア大学が率いる 33 ヶ国・190 の研究機関が参加する画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M, Aribisala BS, Armstrong NJ, Bernard M, Bohlken MM, Boks MP, Bralten J, Brown AA, Chakravarty MM, Chen Q, Ching CR, Cuellar-Partida G, den Braber A, Giddaluru S, Goldman AL, Grimm O, Guadalupe T, Hass J, Woldehawariat G, Holmes AJ, Hoogman M, Janowitz D, Jia T, Kim S, Klein M, Kraemer B, Lee PH, Olde Loohuis LM, Luciano M, Macare C, Mather KA, Mattheisen M, Milanese Y, Nho K, Pampmeyer M, Ramasamy A, Risacher SL, Roiz-Santiañez R, Rose EJ, Salami A, Sämann PG, Schmaal L, Schork AJ, Shin J, Strike LT, Teumer A, van Donkelaar MM, van Eijk KR, Walters RK, Westlye LT, Whelan CD, Winkler AM, Zwiers MP, Alhusaini S, Athanasiu L, Ehrlich S, Hakobyan MM, Hartberg CB, Haukvik UK, Heister AJ, Hoehn D, Kasperaviciute D, Liewald DC, Lopez LM, Makkinje RR, Matarin M, Naber MA, McKay DR, Needham M, Nugent AC, Pütz B, Royle NA, Shen L, Sprooten E, Trabzuni D, van der Marel SS, van Hulzen KJ, Walton E, Wolf C, Almasy L, Ames D, Arepalli S, Assareh AA, Bastin ME, Brodaty H, Bulayeva KB, Carless MA, Cichon S, Corvin A, Curran JE, Czisch M, de Zubicaray GI, Dillman A, Duggirala R, Dyer TD, Erk S, Fedko IO, Ferrucci L, Foroud TM, Fox PT, **Fukunaga M**, Gibbs JR, Göring HH, Green RC, Guelfi S, Hansell NK, Hartman CA, Hegenscheid K, Heinz A, Hernandez DG, Heslenfeld DJ, Hoekstra PJ, Holsboer F, Homuth G, Hottenga JJ, Ikeda M, Jack CR Jr, Jenkinson M, Johnson R, Kanai R, Keil M, Kent JW Jr, Kochunov P, Kwok JB, Lawrie SM, Liu X, Longo DL, McMahon KL, Meisenzahl E, Melle I, Mohnke S, Montgomery GW, Mostert JC, Mühlisen TW, Nalls MA, Nichols TE, Nilsson LG, Nöthen MM, Ohi K, Olvera RL, Perez-Iglesias R, Pike GB, Potkin SG, Reinvang I, Reppermund S, Rietschel M, Romanczuk-Seiferth N, Rosen GD, Rujescu D, Schnell K, Schofield PR, Smith C, Steen VM, Sussmann JE, Thalamuthu A, Toga AW, Traynor BJ, Troncoso J, Turner JA, Valdés Hernández MC, van't Ent D, van der Brug M, van der Wee NJ, van Tol MJ, Veltman DJ, Wassink TH, Westman E, Zielke RH, Zonderman AB, Ashbrook DG, Hager R, Lu L, McMahon FJ, Morris DW, Williams RW, Brunner HG, Buckner RL, Buitelaar JK, Cahn W, Calhoun VD, Cavalleri GL, Crespo-Facorro B, Dale AM, Davies GE, Delanty N, Depondt C, Djurovic S, Drevets WC, Espeseth T, Gollub RL, Ho BC, Hoffmann W, Hosten N, Kahn RS, Le Hellard S, Meyer-Lindenberg A, Müller-Myhsok B, Nauck M, Nyberg L, Pandolfo M, Penninx

BW, Roffman JL, Sisodiya SM, Smoller JW, van Bokhoven H, van Haren NE, Völzke H, Walter H, Weiner MW, Wen W, White T, Agartz I, Andreassen OA, Blangero J, Boomsma DI, Brouwer RM, Cannon DM, Cookson MR, de Geus EJ, Deary IJ, Donohoe G, Fernández G, Fisher SE, Francks C, Glahn DC, Grabe HJ, Gruber O, Hardy J, Hashimoto R, Hulshoff Pol HE, Jönsson EG, Kloszewska I, Lovestone S, Mattay VS, Mecocci P, McDonald C, McIntosh AM, Ophoff RA, Paus T, Pausova Z, Ryten M, Sachdev PS, Saykin AJ, Simmons A, Singleton A, Soininen H, Wardlaw JM, Weale ME, Weinberger DR, Adams HH, Launer LJ, Seiler S, Schmidt R, Chauhan G, Satizabal CL, Becker JT, Yanek L, van der Lee SJ, Ebling M, Fischl B, Longstreth WT Jr, Greve D, Schmidt H, Nyquist P, Vinke LN, van Duijn CM, Xue L, Mazoyer B, Bis JC, Gudnason V, Seshadri S, Ikram MA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; CHARGE Consortium; EPIGEN; IMAGEN; SYS, Martin NG, Wright MJ, Schumann G, Franke B, Thompson PM, Medland SE (2015) Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature* 520:224-229.

33 ヲ国、190 の研究機関、300 名以上の研究者が参加する画像遺伝学研究コンソーシアムにて、50 のコホートに由来する 3 万人以上の磁気共鳴 (MRI) 画像から測定された 7 つの皮質下領域の体積と頭蓋内容積について全ゲノム関連解析を行った結果、被殻と尾状核体積に影響を及ぼす遺伝的バリエーション 5 つを発見した。被殻と小胞体輸送等を調節する発生関連遺伝子群の間に最も強い影響がみられ、ヒト発生の多様性に関連する可能性が示唆された。

ジョンスホプキンス大学、大阪大学との共同研究

Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M (2015) Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophr Bull* 41:909-918.

認知機能障害は、統合失調症にみられる主要な障害である。本研究では、統合失調症に伴う認知機能障害とその遺伝的要因について、健常者および統合失調症患者を対象に、ゲノムワイド関連解析 (GWAS: genome wide association study) を実施し、認知機能との関連について検討を行った。その結果、単独の遺伝子または遺伝的変異より、遺伝子ネットワーク解析において認知機能に関連性がみられ、それらはグルタミン酸受容体に関係するものであることが明らかになった。

4.3 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

Shan Chen (神経機能素子研究部門、特任助教)
Zenas Chao (認知行動発達機構、特任助教)
Tang Lijun (生殖・内分泌系発達機構研究部門、NIPS リサーチフェロー)
孫武平 (Sun Wuping) (細胞生理研究部門、博士研究員)
Derouiche Sandra (細胞生理研究部門、NIPS リサーチフェロー) (2015.11.1~)
Islam Md. Rafiqul (細胞生理研究部門、博士研究員) (2015.12.1~)
Richard Edmund Veale (認知行動発達機構、研究員)(2015.7.16~)
DARBIN, Olivier Eric (生体システム研究部門、研究員)(2015.11.1~)
WANG, Tsui-Chin (生体システム研究部門 研究員)(2016.1.19~)
SONG, Chihong (形態情報解析室)(2016.2.1~)

2. 外国人研究職員

外国人研究職員 (客員分)

Masako Hirotsu (Carleton University, Associate Professor, Canada)
Sabirov Ravshan (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan)
Merzlyak Petr (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan)

外国人研究職員 (特別分)

DARBIN, Olivier Eric (Department of Neurology, University South Alabama, Assistant Professor, USA)
Supachoke Mangmool (Mahidol University, Assistant Professor, Thailand)
Tsiferova Nargiza (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan)
Hassn Ahamed Ahmed Mohamed Younes (South Vally University, Lecturer, Egypt)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Denis Matrov (認知行動発達機構、日本学術振興会外国人特別研究員) (~2016.11.24)
Richard Edmund Veale (認知行動発達機構、日本学術振興会外国人特別研究員) (~2015.7.8)

Derouiche Sandra (細胞生理研究部門、日本学術振興会外国人特別研究員) (～2015.10.31)
Islam Md. Rafiqul (細胞生理研究部門、日本学術振興会外国人特別研究員) (～2015.11.28)

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)

Rizki Tsari Andriani (神経機能素子研究部門, 総研大生)
Griffin St. Clair (認知行動発達機構, 総研大生)
Krishna Reddy (University of South Florida, 大学院生)
Jian Wen (China)
Li Jiayi (China)
Kim Wheedong (Seoul University, 大学院生)
Choi Seunghwan (Kyung Hee University, 大学院生)
Imogen Brakspear (University of Bristol, 学部生)
Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Senior Lecturer)
Dwi Wahyu Indriani (総研大生)
Woranan Wongmassang (総研大生)
Eulalia Coutinho (生殖・内分泌系発達機構研究部門, 総研大生)
Nur Farehan Mohamed Asgar (生殖・内分泌系発達機構研究部門, 総研大生)
Gupta Rupali (細胞生理研究部門, 総研大生)
Kurganov Erkin (細胞生理研究部門, 総研大生)
Tianbang Li (細胞生理研究部門, 総研大生)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Raju Muruganath Kumar (大学院生, India)
馬 堅妹 (Dalian Medical University, 教授, 中国)
Alexander Wirth (Hannover Medical School, 博士研究員, Germany) 国際共同研究 (8月23日～9月1日)
Dies Meijer (The University of Edinburgh, 教授, UK) (所長招聘セミナー 9月18日)
Catherine Isabel Vergara Bird (University College London, 学部学生, UK)
Leonhard Schilbach (Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Consultant psychiatrist, Head of Clinic for Disorders of Social Interaction & Max-Planck research group leader, Germany)
Bert Timmermans (School of Psychology, King's College Aberdeen, Lecturer, UK)
Ravi S Menon (The University of Western Ontario, Professor, Canada)
Thongchai Sooksawate (Chlalongkorn 大学, 准教授, Thailand)
Kutub Uddin Muhammad Ashraf (University of Chittagong, 大学生, Bangladesh)
Gracheva Elena (Yale University, Assistant Prof, USA)
Tuminaite Inga (Lund University, 大学院生, Sweden)
Feng Xiaona (Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Research assistant, 中国)
Wang Xinyue (Xi'an Jiaotong-Liverpool University, 大学院生, 中国)

サバティカル制度で受け入れた研究員

笠井千勢 (岐阜大学地域科学部・准教授) (2015.5～)

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

加勢大輔 (Uni Bordeaux, France 留学中)
曾我部隆彰 (Univ of California Santa Barbara, USA 留学中)

5 海外の学会等への招待講演

(神経機能素子研究部門)

Yoshihiro Kubo (2015.6.25) Dynamic aspects of the function and stoichiometry of ion channel complexes. Invited Lecture at Institute of Neuroscience Colloquium, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences (Shanghai, China).

Yoshihiro Kubo (2015.6.29) Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor and the voltage dependent struc-

tural rearrangements. Kenote Lecture at The 5th International Ion Channel Conference (Luzhou, China).

(分子神経生理研究部門)

Kazuhiro Ikenaka (2015.7.15) How does an oligodendrocyte select axons to myelinate? XII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease Symposium (Bilbao, Basque, Spain).

(生体膜研究部門)

Masaki Fukata (2015.7.22) Regulatory mechanism for local palmitoylation cycles on PSD-95. FASEB Conference "Protein Lipidation, Signaling, and Membrane Domains" (Saxtons River, VT, USA).

Masaki Fukata (2015.12.15) Postsynaptic nanodomain regulated by PSD-95 palmitoylation machinery. Pacificchem 2015 (Honolulu, HI, USA).

(感覚運動調節研究部門)

Kakigi R, Mochizuki H (2015.9.27–29) Itch perception in humans. President-Invited-Lecture, 8th World Congress of Itch (Nara, Japan).

Kakigi R (2015.8.23) Face perception in humans. Invited Lecture. Advance Education Program in Clinical Neurophysiology (Kaohsiung, Taiwan)

(心理生理学研究部門)

Masaki Fukunaga, Norihiro Sadato (2015.11.6) Ultra High Field MRI of Human Brain Structure and Function. The 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology (Fukuoka, Japan).

(認知行動発達機構)

Yoshida M (2015.9.13-17) Vision and eye movements in blindsight. The 31st International Pupil Colloquium (Oxford, UK).

Yoshida M (2015.3.16-18) Saliency-guided eye movements in blindsight monkeys. Primate Neurobiology Meeting (Göttingen, Germany).

Nishimura Y (2015.9.24) Rewiring the interrupted neural pathways via a computer interface. The Frontiers in the Interdisciplinary Neuroscience and Technology 2015 (FINT 2015) (Hangzhou, China).

Nishimura Y (2015.12.2) Rewiring the damaged descending pathways via a neural interface. 2015 International Symposium on Neural Regeneration. (Pacific Grove, CA, USA).

Isa T (2015.2.4) Large-scaled network reorganization during recovery from spinal cord injury. IBRO Global Advocacy Workshop (Mumbai, India).

(生殖・内分泌系発達機構)

Minokoshi Y (2015.1) Regulatory role of hypothalamic AMPK in food selection behavior. Current Trends in Biomedical Science (Seoul, South Korea).

Minokoshi Y, Sato T, Okamoto S (2015.10) AMP-activated protein kinase in CRH neurons in the PVH controls food selection behavior. Keystone Symposia. Diabetes: New insights into molecular mechanisms and therapeutic strategies (Kyoto, Japan)

(心循環シグナル研究部門)

Nishida M (2015.9.1) Negative regulation of cardiac remodeling by S-polythiolation of G proteins. 2nd Symposium of SPU Innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecule. (Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan).

Nishida M, Numaga-Tomita T, Shimauchi T, Matsukane R, Nishimura A (2015.10.16) Imitation of kinesitherapy by

inhibition of TRPC6 channel activities. International Symposium on Chronic Inflammatory Diseases, Kumamoto (ISCIDK2015). (Kumamoto University, Kumamoto, Japan).

6 発明出願状況

1. 乾 幸二、竹島 康行
「ブレイン・マシン・インターフェース装置」
出願日：2015年3月10日
出願番号：特願 2015-046835
共同出願人：トヨタ自動車株式会社
2. 乾 幸二、竹島 康行
「ブレイン・マシン・インターフェース装置」
出願日：2015年3月10日
出願番号：特願 2015-046836
共同出願人：トヨタ自動車株式会社
3. 富永 真琴、内田 邦敏
「被験物質の評価方法」
出願日：2015年2月20日
出願番号：特願 2015-032318
共同出願人：株式会社マダム
4. 富永 真琴、内田 邦敏
「被験物質の評価方法および低浸透圧刺激抑制剤」
出願日：2015年2月20日
出願番号：特願 2015-032310
共同出願人：株式会社マダム
5. 乾 幸二、竹島 康行
「抑制性回路の評価方法及びその利用」
出願日：2015年6月18日
出願番号：特願 2015-122657
6. 郷田 直一、小松 英彦
「布帛の評価方法」
出願日：2015年6月24日
出願番号：特願 2015-126220
共同出願人：帝人フロンティア株式会社、奈良女子大学
7. 乾 幸二、竹島 康行、柿木 隆介
「脳活動検出システム、脳活動検出システムを使用した脳活動の解析方法、
そのような脳活動の解析方法による個人特性の評価方法及び個人の見え方の評価方法」
出願日：2015年9月30日
出願番号：特願 2015-193042
共同出願人：東海光学株式会社
8. 富永 真琴、内田 邦敏
「被験物質の評価方法」
出願日：2015年10月16日
出願番号：特願 2015-204838
共同出願人：株式会社マダム

9. 伊佐 正、吉田 正俊、Veale Richard
「視覚認知支援システムおよび視認対象物の検出システム」
出願日：2015年12月17日
出願番号：特願 2015 - 246061
共同出願人：マツダ株式会社
10. 南部 篤、知見 聡美、西村 幸男、高良 沙幸
「脳における電気的活動取得装置及びその利用」
移行日：2015年4月3日（国際出願日：2013年10月4日）
出願番号：14/433,431（米国）
※ 2012年10月5日 国内出願
11. 南部 篤、知見 聡美、西村 幸男、高良 沙幸
「脳における電気的活動取得装置及びその利用」
移行日：2015年4月1日（国際出願日：2013年10月4日）
出願番号：238094（イスラエル）
※ 2012年10月5日 国内出願
12. 乾 幸二、竹島 康行、柿木 隆介
「大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法」
移行日：2015年8月7日（国際出願日：2012年10月9日）
出願番号：15107646.6（香港）
共同出願人：東海光学株式会社
※ 2011年6月1日 国内出願
13. 鍋倉淳一、和氣弘明、平等拓範（分子研）、佐藤庸一（分子研）
「透光性生体留置デバイス及びその利用」
出願日：2015年11月27日
出願番号：PCT/JP2015/083492
※ 2014年11月28日 国内出願
14. 西田基宏
「D r p 1 重合阻害剤」
出願日：2015年11月20日
出願番号：PCT/JP2015/082688
共同出願人：味の素株式会社
※ 2014年11月21日 国内出願
15. 乾幸二、竹島康行
痛覚神経刺激装置（日本光電との共同出願）
特許 5806047（2015年9月11日登録）
16. 乾幸二、竹島康行
痛覚神経刺激装置（日本光電との共同出願）
中国 20110035314.1（2015年9月23日登録）
17. 箕越靖彦、横田 繁史
糖尿病による代謝異常を改善するための組成物
特許 5807919(2015年9月18日登録)
18. 富永真琴
被験試料による冷感制御作用の評価方法（マンダムとの共同出願）
特許 5859359(2015年12月25日登録)

19. 池前一裕
肝細胞癌マーカー
特許 5737761(2015 年 5 月 1 日登録)
20. 永山國昭、永谷幸則
対物レンズ系及び電子顕微鏡 (永山國昭との共同出願)
特許 5688632(2015 年 2 月 6 日登録)
21. 永山國昭、飯島寛文 (総研大生)
複合顕微鏡装置 (永山國昭との共同出願)
特許 5842308(2015 年 11 月 27 日登録)
22. 富永真琴、曾我部隆彰
皮膚バリア機能改善剤 (ポーラ化成工業との共同出願)
特許 5737663(2015 年 5 月 1 日登録)

注：

- 1) 10~14 は外国出願。
- 2) 10~12 は PCT 出願から指定国移行した案件。移行日が指定国に移行した日、後ろに記載してある国際出願日が PCT 出願日。
- 3) 13. は生理研と分子研の共同出願。

7 受賞等

横井紀彦 助教 (生体膜研究部門)
(2015.12.18) 2015 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム「若手優秀発表賞」

柿木隆介 (感覚運動調節研究部門)
第 5 回日本臨床神経生理学会 学会賞

木田哲夫 (感覚運動調節研究部門)
第 5 回日本臨床神経生理学会 奨励賞

西村幸男 准教授 (認知行動発達機構研究部門)
第 12 回日本学術振興会賞

鈴木迪諒 (認知行動発達機構研究部門、総研大生 D3)
第 50 回日本理学療法学会大会 大会企画英語ポスター賞 (2015 年 6 月 5-7 日)

箕越靖彦 教授 (生殖・内分泌系発達機構)
日本肥満学会賞 (第 36 回日本肥満学会) 10 月

岡本土毅助教 (生殖・内分泌系発達機構)
ポスター演題最優秀賞 (第 3 回生活習慣病の分子細胞病態学研究会) 3 月

西村明幸 特任助教 (心循環シグナル研究部門)
第 88 回日本薬理学会年会・優秀発表賞 (2015.3.18)
「Purinergic P2Y6 receptor orchestrates angiotensin II-induced hypertension in mice」

外山喬士 特別訪問研究員 (心循環シグナル研究部門)
第 88 回日本薬理学会年会・優秀発表賞 (2015.3.18)
「Inactivation of dynamin-related protein 1 underlies cardiomyocyte senescence in peri-infarct myocardial regions」

永井直杜 共同利用研究員 (心循環シグナル研究部門)

第 135 回日本薬学会年会・優秀発表賞 (2015.3.31)

「有機水銀の親電子性を利用した新規心不全治療薬の同定」

松金良祐 共同利用研究員 (心循環シグナル研究部門)

第 68 回日本薬理学会西南部会・優秀発表賞 (2015.11.21)

「心筋の低酸素ストレス適応における TRPC3 チャンネルの役割」

重松智博 共同利用研究員 (心循環シグナル研究部門)

第 68 回日本薬理学会西南部会・優秀発表賞 (2015.11.21)

「P2Y6 受容体のリガンド非依存的活性化の分子機構」

8 2015年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート

受講者 119名 (男性 82名 女性 37名)

アンケート回答者 111名 回答率 93% (全てネット経由にて回答)

参加者の身分 (%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 学部学生 | 6 | 7 | 10 | 13 | 9 | 19 |
| 大学院生 (修士) | 29 | 27 | 24 | 27 | 17 | 25 |
| 大学院生 (博士) | 30 | 35 | 38 | 33 | 35 | 31 |
| 大学等の研究員 (ポスドク) | 12 | 9 | 10 | 8 | 9 | 5 |
| 企業の研究者 | 9 | 8 | 7 | 9 | 12 | 9 |
| 国立研究所などの研究者 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| 助手・講師 | 8 | 8 | 7 | 6 | 11 | 5 |
| その他 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 |

1. 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)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| インターネット | 29 | 20 | 32 | 23 | 38 | 22 |
| 雑誌等の広告 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 友人・知人・先生の紹介 | 69 | 78 | 74 | 77 | 74 | 64 |
| ポスター | 10 | 9 | 12 | 14 | 5 | 9 |
| 以前参加したことがある | 9 | 6 | 6 | 3 | 6 | 2 |
| その他 | 1 | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 |

2. 何回目の参加ですか? (%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 初めて | - | - | 88 | 96 | 93 | 95 |
| 二回目 | - | - | 9 | 2 | 6 | 4 |
| 三回目以上 | - | - | 2 | 2 | 1 | 0 |

3. 参加動機は? (複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 自分の研究のレベル向上 | 89 | 84 | 87 | 84 | 88 | 100 |
| 新たな分野を研究したい | 49 | 48 | 55 | 47 | 47 | 43 |
| 他の研究者との交流 | 37 | 39 | 34 | 47 | 48 | 44 |
| 生理研や総研大に興味があった | 20 | 16 | 19 | 21 | 18 | 30 |
| その他 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 2 |

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は? (複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 便利でよかった | 95 | 100 | 98 | 98 | 99 | 86 |
| 日頃メールを使わないので不便だった | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| やり方がわかりにくかった | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 連絡があまり来なくて心配だった | 5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| 連絡が多すぎた | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| その他 | - | - | 2 | 0 | 4 | 0 |

5. ホームページの内容は? (%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 大変わかりやすかった | - | - | 19 | 32 | 29 | 19 |
| わかりやすかった | - | - | 61 | 46 | 56 | 40 |
| 普通 | - | - | 16 | 15 | 13 | 15 |
| わかりにくかった | - | - | 4 | 5 | 2 | 5 |
| 全然わからなかった | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |

6. 所属学会は？(複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 日本生理学会会員 | - | - | 5 | 7 | 4 | 3 |
| 日本神経科学学会会員 | - | - | 22 | 19 | 18 | 13 |
| 該当なし | - | - | 75 | 78 | 79 | 82 |

7. 受講料(10,500円)は？(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 高い | 7 | 7 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| ちょうどいい | 56 | 66 | 66 | 73 | 69 | 70 |
| 安い | 37 | 27 | 30 | 23 | 27 | 24 |

※2013年以前は、受講料10,200円

8. ロッジを利用しましたか？(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 利用できた | 19 | 21 | 27 | 27 | 24 | 23 |
| 希望したが利用できなかった | 46 | 41 | 33 | 42 | 40 | 36 |
| 希望しなかった | 34 | 36 | 40 | 31 | 35 | 40 |

9. トレーニングコースを利用するためにかかった交通費・宿泊費は？(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 負担が大きい | 15 | 12 | 7 | 7 | 12 | 13 |
| これくらいはやむを得ない | 69 | 70 | 80 | 76 | 73 | 73 |
| 大した負担ではない | 16 | 18 | 12 | 16 | 14 | 12 |

10. 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？(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| すべて自己負担 | 42 | 52 | 50 | 41 | 39 | 41 |
| 部分的に(およそ2/3まで)補助を受けた | 14 | 10 | 10 | 11 | 9 | 8 |
| ほとんど(およそ2/3以上)補助を受けた | 44 | 38 | 40 | 48 | 52 | 50 |

11. 初日の講演はいかがでしたか？(複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ためになった | 74 | 65 | 65 | 44 | 53 | 43 |
| 面白かった | 65 | 51 | 67 | 70 | 67 | 81 |
| 難しかった | 22 | 38 | 29 | 20 | 28 | 22 |
| 興味がない分野で退屈だった | 2 | 7 | 5 | 3 | 6 | 8 |
| 内容が簡単でつまらなかった | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 4 | 6 | 2 | 3 | 6 | 8 |

12. 初日の生理学研究所・総合研究大学院大学の紹介はいかがでしたか？(複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 参考になった | - | - | - | 66 | 67 | 75 |
| 有意義だった | - | - | - | 16 | 15 | 27 |
| 生理研・総研大に興味を湧いた | - | - | - | 25 | 28 | 19 |
| 退屈だった | - | - | - | 9 | 4 | 7 |
| 時間の無駄だった | - | - | - | 2 | 4 | 1 |
| その他 | - | - | - | 5 | 3 | 2 |

13. 実習期間は？ (%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 長い | 1 | 3 | 3 | 3 | 6 | 3 |
| ちょうどよい | 74 | 76 | 72 | 77 | 73 | 78 |
| 短い | 25 | 20 | 25 | 19 | 20 | 18 |

14. 実習内容 (%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 大変満足 | 63 | 64 | 58 | 59 | 69 | 69 |
| 満足 | 34 | 35 | 36 | 35 | 28 | 30 |
| まあまあ | 2 | 1 | 5 | 5 | 3 | 0 |
| 少し不満 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| かなり不満 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

15. 交流会は？ (複数回答可)(%)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 研究所スタッフとの交流ができた | 51 | 54 | 55 | 57 | 64 | 64 |
| 他の参加者との交流ができた | 68 | 71 | 78 | 69 | 64 | 79 |
| 有意義だった | 49 | 44 | 54 | 48 | 51 | 54 |
| 面白かった | 36 | 36 | 48 | 44 | 41 | 44 |
| 時間の無駄だった | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 不参加 | 14 | 13 | 6 | 10 | 8 | 3 |

9 広報活動、アウトリーチ活動

9.1 主催講演会等

| No. | 開催日 | 事項 | 場所 | テーマ | 参加者数 |
|-----|-----------|---------------|--------|---|------|
| 1 | 2015/6/13 | 第31回せいらけん市民講座 | 岡崎げんき館 | 市民講座「脳の不思議とサイエンス」講演：肥満を科学する（講師 岡本土毅 助教）サイエンスライブ：岡崎高校 and 刈谷高校 | 142 |

9.2 見学受入一覧

| No. | 見学日 | 見学者(団体名) | 人数(人) | 備考 |
|-----|--------------|---------------------|-------|----------------------------------|
| 1 | 2015/5/22 | 愛知県弁護士会 | 35 | 坂本貴和子特任助教（研究力強化戦略室） |
| 2 | 2015/5/27 | 愛知教育大学 | 29 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 3 | 2015/5/28 | 蒲郡市立西浦中学校（職場体験） | 1 | 佐治俊幸技術職員（機器研究試作室） |
| 4 | 2015/6/1 | 岡崎市立葵中学校（職場体験） | 3 | 山田元技術職員（電子顕微鏡室） |
| 5 | 2015/6/2 | 立命館高等学校 | 19 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 6 | 2015/7/21 | 東海大学付属高輪台高等学校 | 15 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 7 | 2015/7/24 | 西尾高等学校 | 10 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 8 | 2015/7/27 | 静岡県立浜松南高等学校 | 44 | 古江秀昌准教授（神経シグナル）菊地原沙織総研大生（分子神経生理） |
| 9 | 2015/7/29 | 山梨県立日川高等学校 | 44 | 坂本貴和子特任助教（研究力強化戦略室） |
| 10 | 2015/8/4 | 核融合科学研究所 土岐市プラズマ研究会 | 21 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 11 | 2015/8/10 | 名城大附属高等学校 | 7 | 坂本貴和子特任助教（研究力強化戦略室）・吉村研究室 |
| 12 | 2015/8/20 | 静岡県立榛原高等学校 | 44 | 坂本貴和子特任助教（研究力強化戦略室） |
| 13 | 2015/8/26-27 | 岡崎市立竜海中学校（職場体験） | 5 | 三宝誠技術職員（遺伝子改変動物作製室） |
| 14 | 2015/8/12 | 岡崎市環境保全課 ほか | 18 | 大河原浩技術課長（技術課） |
| 15 | 2015/9/18 | 大府東高校留学生 研究室訪問 | 5 | 柿木隆介教授（感覚運動調節研究部門） |
| 16 | 2015/11/17 | 岡崎市立額田中学校（職場体験） | 1 | 吉村伸明技術職員（ネットワーク管理室） |

2015年12月末現在判明分 合計 301名

9.3 生理学研究所講師派遣等一覧

| No. | 年月日 | 事項 | 場所 | 職種 | 氏名 | テーマ | 参加者 |
|-----|-------------|---------------------------------------|-----------------|------|------------|------------------------|-----|
| 1 | 2015/2/25 | 給食主任会 | 岡崎市総合学習センター | 特任助教 | 坂本貴和子 | 噛むことの脳科学 | |
| 2 | 2015/3/15 | 生理実実験研修（コア SSH) | 生理研 | 教授 | 柿木隆介 | 錯視の脳科学 | |
| 3 | 2015/4/28 | 岡崎ロータリークラブ例会での卓話 | 岡崎ニューグランドホテル | 特任助教 | 坂本貴和子 | 噛むことの脳科学 | |
| 4 | 2015/6/7 | しぶやよい歯のつどい区民向け講演会 | 東京都渋谷区 | 教授 | 柿木隆介 | 脳は不思議がいっぱい！！ 噛む事はとても大事 | 100 |
| 5 | 2015/6/18 | 総合学習 | 愛知工業大学名電高 | 特任助教 | 坂本貴和子 | | 232 |
| 6 | 2015/7/31 | 授業力アップセミナー | 岡崎市立愛宕小学校 | 教授 | 柿木隆介 | 錯視と脳科学 | 100 |
| 7 | 2015/7/3 | 国際ソプロチミスト岡崎主催/ 夢を開く：女子中高生のためのキャリアサポート | 光が丘女子高校 | 大学院生 | 菊地原沙織（池中研） | | 70 |
| 8 | 2015/8/22 | ロクトサイエンスレクチャー講演会 | 多摩六都科学館 | 特任助教 | 坂本貴和子 | 錯視および咀嚼の脳科学 | 40 |
| 9 | 2015/9/22 | 第 19 回自然科学研究機構シンポジウム | 名古屋大学豊田講堂 | | | ブース展示 | |
| 10 | 2015/9/30 | 岡崎歯科医師会月例会 講演会 | 岡崎歯科総合センター | 准教授 | 岡本秀彦 | | |
| 11 | 2016/10/2-3 | 第 3 6 回日本肥満学会 | 名古屋国際会議場 | | | ブース展示 | |
| 12 | 2015/10/20 | 出前授業 | 河合中学校 | 研究員 | 岡崎俊太郎 | みんなの神経科学 | 75 |
| 13 | 2015/10/23 | 出前授業 | 南中学校 | 助教 | 横井功 | 見ること不思議 | 35 |
| 14 | 2015/11/14 | 総研大 URA 研究会 企画その 2 総研大 URA カフェ | イオンコンパス東京八重洲会議室 | 特任助教 | 坂本貴和子 | | |
| 15 | 2015/11/17 | 出前授業 | 六ツ美北中学校 | 教授 | 柿木隆介 | 錯視の脳科学 | 306 |
| 16 | 2015/11/27 | 出前授業 | 東海中学校 | 助教 | 岡本土毅 | 消化の不思議 | 168 |
| 17 | 2015/11/29 | 大学共同利用機関シンポジウム 2015 | アキバ・スクエア | | 古瀬幹夫・坂本貴和子 | | 674 |
| 18 | 2015/12/4 | 出前授業 | 矢作中学校 | 教授 | 西田基宏 | 変化する心臓 | 33 |
| 19 | 2015/12/14 | 岡崎市医師会 生理学研究所講演会 | 岡崎市医師会 | 教授 | 古瀬幹夫 | | |
| 20 | 2015/12/18 | 出前授業 | 竜海中学校 | 特任助教 | 坂本貴和子 | 噛むことの脳科学 | 335 |
| 21 | 2015/12/25 | 科学三昧 2015 | 岡崎コンファレンスセンター | 教授 | 久保義弘 | 高校生へのポスター発表指導 | 682 |

2015 年 12 月末現在判明分

9.4 新聞報道

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|----------|----------------------------------|------------|------------------|
| 1 | 2015/1/1 | スーパーサイエンススクール推進事業 地域との連携を柱に | 東海愛知新聞 | 岡崎三機関 |
| 2 | 2015/1/4 | 相対性理論 宇宙研究開く | 日本経済新聞 | 自然科学研究機構 |
| 3 | 2015/1/7 | 脳損傷でも運動機能回復 別の部分が肩代わり 効果的なりハビリ期待 | 日本経済新聞（夕刊） | 伊佐正教授 西村幸男准教授 |

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|-----------|----------------------------------|-----------|------------------------------|
| 4 | 2015/1/7 | 脳一部損傷 別の部分が代役 産総研など 効果的リハビリに道 | 中日新聞 (夕刊) | 伊佐正教授 西村幸男准教授 |
| 5 | 2015/1/8 | 脳損傷で運動障害 機能回復機構を解明 | 日刊工業新聞 | 伊佐正教授 西村幸男准教授 |
| 6 | 2015/1/8 | 脳損傷 別部分肩代わり リハビリの効果解明 | 毎日新聞 | 伊佐正教授 西村幸男准教授 |
| 7 | 2015/1/9 | 脳、損傷に備え機能 サルで「肩代わり」確認 | 日経産業新聞 | 伊佐正教授 西村幸男准教授 |
| 8 | 2015/1/16 | 素材表面の質感知覚脳メカニズムを解明 | 科学新聞 | 小松英彦教授 岡澤剛起研究員 |
| 9 | 2015/2/2 | Q&A 「重力波の痕跡」どこが誤り? | 日本経済新聞 | 佐藤勝彦機構長 |
| 10 | 2015/2/17 | スマホ顕微鏡を商品化 | 中日新聞 | 永山國昭名誉教授 |
| 11 | 2015/2/27 | 奨学生の院生4人 5日に成果発表会 | 中日新聞 | 岡崎三機関 |
| 12 | 2015/3/5 | 新大脳研と生理学研究所(愛知) 脳科学研究連携へ協定 | 新潟日報 | 生理学研究所 |
| 13 | 2015/3/9 | ラボ通信:心筋と運動 関係に迫る | 読売新聞 | 西田基宏教授 |
| 14 | 2015/3/9 | 4人が成果を発表 自然科学研究機構 岡崎信金の制度奨学生 | 東海愛知新聞 | 岡崎3研究所 |
| 15 | 2015/3/12 | 正しい顔認識 仕組みは 不必要な脳活動「抑制」カギ | 朝日新聞 | 柿木隆介教授 松吉大輔特任助教 (東京大学) |
| 16 | 2015/3/12 | 顔の識別 脳内で役割分担 | 中日新聞 | 柿木隆介教授 松吉大輔特任助教 (東京大学) |
| 17 | 2015/3/12 | 顔認識 脳の働き必要最小限 | 毎日新聞 (夕刊) | 柿木隆介教授 松吉大輔特任助教 (東京大学) |
| 18 | 2015/4/24 | カプサイシンで痛み増強 TRPV1の活性化 アノクタミン1に波及 | 科学新聞 | 富永真琴教授 高山靖規特任助教 |
| 19 | 2015/5/2 | こどもは「目」で顔認識 | 中日新聞 | 柿木隆介教授 三木研作助教 |
| 20 | 2015/5/2 | 13歳で成人並みに 顔認知の発達明らかに | 東海愛知新聞 | 柿木隆介教授 三木研作助教 |
| 21 | 2015/5/12 | パーキンソン病薬 効く仕組み解明 | 日経産業新聞 | 南部篤教授 佐野裕美特任助教 |
| 22 | 2015/5/22 | 女性二人を表彰 国際ソロプチミスト岡崎 | 東海愛知新聞 | 総研大生 菊地原沙織 (池中研) |
| 23 | 2015/5/26 | 「脳の不思議」テーマに講演 | 朝日新聞 | 生理研 |
| 24 | 2015/5/26 | 岡崎の生理研に超高磁場MRI 国内4台目 | 中日新聞 | 定藤規弘教授 |
| 25 | 2015/5/27 | 脳内の詳細を観察 生理研 超高磁場MRIを導入 | 東海愛知新聞 | 定藤規弘教授 |
| 26 | 2015/6/5 | 生理研 7テスラ超高磁場MRI導入 | 科学新聞 | 定藤規弘教授 |
| 27 | 2015/6/11 | 岡崎南RC バーベキューで研究者らと交流 | 東海愛知新聞 | 三研究所 |
| 28 | 2015/7/5 | 盲視はヒトでもサルでも同じ 生理研 新たな視覚テストで明らかに | 科学新聞 | 吉田正俊助教 |
| 29 | 2015/8/13 | 頭皮に電極 かゆみ抑制 生理研発見 アトピー治療など期待 | 中日新聞 | 柿木隆介教授 中川慧研究員 (広島大学大学院) |
| 30 | 2015/8/13 | 脳に電気→かゆみ抑制 アトピーに効果期待 岡崎の生理学研が発表 | 朝日新聞 (夕刊) | 柿木隆介教授 中川慧研究員 (広島大学大学院) |

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------|
| 31 | 2015/8/14 | 脳に微弱電流 かゆみ抑制 アトピー治療に期待 生理学研グループ | 読売新聞 | 柿木隆介教授 中川慧研究員（広島大学大学院） |
| 32 | 2015/8/30 | 公開シンポジウム 自然科学研究機構 来月20日 名大で | 東海愛知新聞 | 自然科学研究機構 |
| 33 | 2015/9/2 | 脳に電極刺激 かゆみ抑制 アトピー性皮膚炎治療に期待 | 毎日新聞（夕刊） | 柿木隆介教授 中川慧研究員（広島大学大学院） |
| 34 | 2015/9/10 | 研究支えるコンピューター 20日、名大 役割紹介のシンポ | 中日新聞 | 自然科学研究機構 |
| 35 | 2015/9/17 | 自然科学研究機構の佐藤さん 名大でのシンポへ抱負 | 中日新聞 | 自然科学研究機構 |
| 36 | 2015/9/21 | コンピューターが果たす役割 名大で研究シンポ | 中日新聞 | 自然科学研究機構 |
| 37 | 2015/10/2 | 「やる気」スイッチ リハビリ後押し | 中日新聞 | 西村幸男准教授 |
| 38 | 2015/10/3 | リハビリ やる気カギ 生理学研など、サルの実験で確認 | 朝日新聞（夕刊） | 西村幸男准教授 |
| 39 | 2015/10/23 | 脳の領域「側坐核」がやる気や頑張り支配 | 科学新聞 | 西村幸男准教授 |
| 40 | 2015/10/30 | ドーパミン神経伝達 大脳基底核の運動情報伝達と運動発現に不可欠 | 科学新聞 | 南部篤教授 知見聡美助教 |
| 41 | 2015/11/15 | 重力波で迫る宇宙誕生 膨張の謎解く「究極の道具」 | 朝日新聞 | 佐藤勝彦機構長 |
| 42 | 2015/11/25 | 2人が見つめ合うと… まばたき 頻度似る？ 脳の血流に関係 自閉症治療に光 | 日本経済新聞（夕刊） | 小池耕彦特任助教 |
| 43 | 2015/12/5 | 見つめ合った2人 同じ作業すると… まばたきと脳の動き 似る | 毎日新聞（夕刊） | 小池耕彦特任助教 |

2015年1月分～12月分

9.5 ラジオテレビ

| No. | 番組名 | 出演先 | 事項 | 出演日 | 放映時間 | 該当者 |
|-----|---|-----------------|---------------------|------------|-----------------|--------------|
| 1 | 多田しげおの気分爽快 朝から P・O・N | CBC ラジオ | 物真似について | 2015/1/16 | 8:20～ | 柿木隆介教授 |
| 2 | BAZOOKA | BS スカパー (241ch) | 臨死体験について | 2015/1/19 | 21:00～ 22:00 | 柿木隆介教授 |
| 3 | ためしてガッテン | NHK 総合 | 痛みについて | 2015/1/21 | 20:00～20: 43 | 柿木隆介教授 |
| 4 | 木曜スペシャル 現場 に必ず証拠はある！実 録！ 科学調査 2015 | BS 日テレ | | | | 柿木隆介教授 |
| 5 | 人間とは何だ!?…脳と 心のミステリー・生命 38 億年スペシャル | TBS (関東地区のみ) | 脳波や MRI を 記録して解析 | 2015/2/7 | 15:00～16: 54 | 柿木隆介教授 |
| 6 | いっぶく | TBS | 痒みの特集 | 2015/2/10 | 8:00～9:55 | 柿木隆介教授 |
| 7 | Oha!4NEWSLIVE | 日本テレビ | 脳波を用いたう そ発見器 | 2015/4/1 | | 柿木隆介教授 |
| 8 | 穴があくほど定点観測 | TBS | | 2015/4/7 | 23:54～25: 09 | 柿木隆介教授 |
| 9 | 多田しげおの気分爽快 朝から P・O・N | CBC ラジオ | 痒みについて | 2015/5/1 | 8:20～ | 柿木隆介教授 |
| 10 | ソレダメ！ あなたの 常識は非常識 | テレビ東京 | | 2015/8/19 | 18:57～19: 45 | 柿木隆介教授 |
| 11 | 多田しげおの気分爽快 朝から P・O・N | CBC ラジオ | 記憶について | 2015/9/3 | 8:20～ | 柿木隆介教授 |
| 12 | 未来へ発信！ おかざ き人 岡崎に隠れた 人・もの・コトづくり | CATV mics | 岡崎 3 機関の紹 介 | 2015/9/28 | 18:40～ | |
| 13 | イッポウ | CBC テレビ | | 2015/11/19 | | 小池耕彦特任助 教 |
| 14 | ひるおび | TBS | | 2015/11/26 | | 小池耕彦特任助 教 |
| 15 | 多田しげおの気分爽快 朝から P・O・N | CBC ラジオ | | 2015/12/18 | 8:20～ | 柿木隆介教授 |
| 16 | カラダのヒミツ～美と 若さの新常識～ 「やわらか頭!脳のヒミ ツ」 | NHKBS プレミアム | 脳指紋検査 | 2015/12/17 | 21:00～ | 柿木隆介教授 |

2015 年 1 月分～12 月分

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 26 年度に係る業務の実績に関する評価結果

大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成26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。第2期中期目標期間においては、各機関が自然科学分野における学術研究の発展を担う拠点として、先端的・学際的領域の学術研究を行うとともに、その成果を発信する機能を果たすほか、特色ある大学院教育を推進するとともに、若手研究者の育成に努めること等を基本的な目標としている。

この目標達成に向けて機構長のリーダーシップの下、自然科学研究のさらなる異分野融合・新分野創成を促進するため、従来の「新分野創成センター」を再編した「アストロバイオロジーセンター」の創設を決定するなど、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる。

（戦略的・意欲的な計画の状況）

第2期中期目標期間において、次のような戦略的・意欲的な計画を定めて、積極的に取り組んでいる。

- 優れた人材の流動化・活性化を目指した戦略的・意欲的な計画を定めて積極的に取り組んでおり、平成 26 年度においては、研究教育職員（承継職員）を対象とした年俸制を新たに導入し、平成 27 年度以降に採用する新規の助教は、年俸制とすることとしているほか、7名の研究教育職員が月給制から年俸制に移行している。また、クロスアポイントメント制度等の混合給与の制度を導入するなど、人事給与システム改革を積極的に推進している。
- 機構の強みを生かした新分野の創成を促進する体制整備、「戦略会議」を中心とした研究システム改革、研究力強化を志向する大学等との連携強化など、我が国における大学全体の自然科学分野を中心とした研究力の強化に資する計画（平成 26 年度に中期計画を変更）を定めている。平成 26 年度においては、「アストロバイオロジーセンター」の設置に向け、当該分野の第一線の若手研究者の採用を決定するなどの体制整備に向けた調査・検討等を行っている。

（機能強化に向けた取組状況）

研究力強化推進本部において、米国並びに欧州を担当する海外駐在 URA（リサーチ・アドミニストレーター）を雇用するとともに、欧州に関しては、ドイツのボン及びハイデルベルグに拠点（リエゾン・オフィス）を設置し、国際連携の推進体制を充実・強化するとともに、外国人研究者向けワンストップサービスを開始するなどの外国人研究者受入体制の充実・強化を図っている。

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に関する目標

(①組織運営の改善、②事務等の効率化・合理化)

平成 26 年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ 機構内資源の戦略的・効果的な配分による研究力強化

国際的な研究力強化を図るため、新たに国際連携担当 URA (リサーチ・アドミニストレーター) や海外駐在 URA を配置するとともに、「『研究力強化に関する基本方針』に基づく行動計画」を策定して機構全体として重点化する取組を定めている。また、機構長裁量経費についてはほぼ倍増の約 9 億 4,100 万円 (対前年度比 4 億 4,400 万円増) 確保し、戦略的・効果的な資源配分を行っている。

○ 学問動向を見据えた組織の設置・改廃等の組織的流動性の確保

当該分野の学問動向を見据え、「新分野創成センター (宇宙における生命研究分野)」を改編し、平成 27 年 4 月からアストロバイオロジーセンターを設置することや、国立天文台では当初の目的を達成した「野辺山太陽電波観測所」を平成 27 年 4 月に廃止することを決定するなど、研究の促進に向けた不断の点検を行い組織的流動性の確保を図っている。

○ 萌芽的研究の支援等、恒常的に新分野の創成を促進する基盤の整備

若手研究者の萌芽的研究を支援しており、生化学、合成化学、計測科学を専門とする若手研究者による酸素発生型光合成の機能の理解及び模倣した新システムを創出することを目的とする挑戦的な研究等を推進するとともに、NINS Colloquium を開催し、恒常的に新分野の創成を促進する基盤を整備している。

○ アクションプランに基づく優秀な女性研究者の発掘・採用

男女共同参画推進に向けたアクションプランに基づき、機構長枠の女性研究者を新たに 5 名採用している。この公募は分野を特定せず幅広く募集を行っており、機構全体の人材戦略の下、学際的な分野も想定し幅広く人材を発掘することで、高い競争率により優秀な女性研究者を採用することにつながっている。

【評定】 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 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「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) 財務内容の改善に関する目標

(①外部研究資金、寄附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)

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

- 「国立天文台野辺山地区の職員宿舎等を転用して設置した「自然科学研究機構野辺山研修所」を機構全体の研修施設として運営する。また、国立天文台乗鞍コロナ観測所を転用して設置した「自然科学研究機構乗鞍観測所」及び生理学研究所伊根実験室を転用して設置した「自然科学研究機構伊根実験室」を全国のあらゆる自然科学分野の研究者のための共同利用施設として運営するとともに、第3期中期目標期間に向けて運営方法等の見直しについて検討を開始する。」(実績報告書 29 頁・年度計画【14-1】)については、自然科学研究の推進等のための共同利用施設として利用実績の増加が認められ、年度計画を十分に実施していると認められるが、第3期中期目標期間に向けて運営方法等の見直し方針が具体的になっているとはいえないことから、当該計画を上回って実施しているとまでは認められない。

【評定】 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5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・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標

(①評価の充実、②情報公開や情報発信等の推進)

平成26年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

- **共同利用・共同研究の成果を可視化するためのIR機能の強化**
共同利用・共同研究の成果を可視化し、それらを評価・分析し、今後の共同利用・共同研究体制の改善につなげるため、機構本部に評価担当の特任専門員を配置し、機構全体のIR (Institutional Research) 機能の強化のための体制を整備するとともに、米国の学術論文調査会社とも連携し、大学共同利用機関の大学への貢献度を表す指標とその可視化の確立に向け、他の大学共同利用機関法人においても利活用できるよう汎用性を持たせる形で検討を進めている。
- **国際科学情報配信サービスの日本語ポータル設立及び積極的な国際情報発信**
機構がこれまで培った米国科学振興協会 (AAAS) とのコネクションを生かし、機構が中心となり、同協会が提供する国際科学情報配信サービスに日本語ポータルを設立しているほか、同配信サービスを通じた国際プレスリリースの積極的な発信を行い、13件の投稿に対して、総閲覧数が55,754件に達している。

【評定】 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3事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「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、③法令遵守)

【評定】 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7事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められるほか、平成25年度評価において評価委員会が指摘した課題について改善に向けた取組が行われていることによる。

II. 教育研究等の質の向上の状況

平成26年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

(①研究水準及び研究の成果、②研究実施体制等の整備)

○ 大型電波望遠鏡「アルマ」による国際共同利用研究の推進

国立天文台のアルマ望遠鏡では、生まれたばかりの若い星を取り巻く「原始惑星系円盤」の撮影に成功し、複数の同心円状の円盤の空隙が発見されたことで従来の惑星形成の理論モデルの枠組みを大きく変える可能性が見いだされるなど、国際競争・協調の下、我が国の中核拠点として、当該分野の新たな発展に資する研究成果を上げている。

○ 超高性能プラズマの定常運転の実証

核融合科学研究所では、LHD（大型ヘリカル装置）計画において、電子サイクロトロン共鳴加熱用大電力マイクロ波発信管（ジャイロトロン）1基を新たに導入することにより、イオン温度7,000万度と電子温度8,800万度の同時達成に成功するなどLHDの最終目標値の1つであるイオン温度1億2,000万度達成に向けて大きく前進する成果を上げている。

(③共同利用・共同研究の内容・水準、④共同利用・共同研究の実施体制等)

○ 生物遺伝子資源の保存事業の拡充及び新たな保存技術の確立

基礎生物学研究所では、IBBP（Interuniversity Bio-Backup Project for Basic Biology）センターにおいて、生物遺伝子資源の保存事業を当初計画以上に拡充し、保管件数を107件（対前年度比61件増）とし、総保管検体数を約169万サンプルとするとともに、新規保存技術開発の共同利用研究を実施し、従来保存が困難であった植物種の超低温保存を可能とするなどの成果を上げている。

○ 最先端のMRIを用いた双方向研究連携ネットワークの構築

生理学研究所では、21世紀の学術の進展に大きく寄与すると期待されている超高磁

場ヒト用 MRI 装置を導入し、同機器を運用中及び導入を予定している各機関間（岩手医科大学、新潟大学、京都大学、情報通信研究機構等）の双方向研究連携ネットワークを構築するなど当該分野の中核拠点として先導的な役割を果たしている。

○ 国内最高性能のビームラインの整備による研究基盤の強化

分子科学研究所では、極端紫外光研究施設に新たに建設したスピン・角度・空間分解の光電子分光のビームラインにおいて、国内最高で世界水準以上の光子数、エネルギー分解能を達成し、物質の電氣的性質や磁氣的性質を決める電子の状態をより正確に分析することが可能となり、今後、磁性材料の電子状態評価研究等に関してより詳細な研究が実施できるものと期待される。

○ 異分野の大学間連携による共同研究環境の構築

核融合科学研究所では、従来の核融合分野の研究以外にも、大学等との連携による世界最高水準の共同研究を行っており、双方向型共同研究において、名古屋大学で開発されたプラズマ照射装置を東北大の放射線管理区域内に設置し、中性子照射材料をその場でプラズマに曝すことを可能にする世界で初めての最高水準共同研究環境を構築するなど、異分野の大学間連携を強力に主導している。

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27年度)抜粋

Ⅰ 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 研究に関する目標を達成するための措置

(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置

- 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 研究力強化戦略会議の下に、機構本部に設置した研究力強化推進本部と各機関に設置した研究力強化戦略室が連携して、行動計画に沿った活動を推進する。URA(University Research Administrator)職員の配置や組織改革等を行い、機構活動の広報普及、研究企画、研究支援、及び国際的共同研究などの活発化を図り、国際的に一層高い水準の学術研究を進める。
- ③ 岡崎統合バイオサイエンスセンターでは次世代の生命科学研究を牽引する創発型連携研究拠点の形成のため、平成26年度にバイオネクストプロジェクトを立ち上げ、公募プロジェクトの採択、プロジェクト人事選考を完了させたので、平成27年度はプロジェクトを軌道に乗せる。また、海外(特にアジア)との交流を盛んにするための準備を行うとともに、新たに開始した共同利用研究をさらに充実させる。
- ④ 新分野創成センター・ブレインサイエンス研究分野においては、本センターから申請し、採択された新学術領域(包括脳)終了後の計画について、我が国の脳研究の在り方を踏まえながら検討する。脳研究における新しい分野開拓について、若手を中心にブレインストーミングを行いながら将来計画を立案する。特に、ニホンザル及びマーモセットの発生工学を含むサルを用いた実験的脳研究課題を募集し、高次脳機能の解析とその分子生物学的基盤を探求する認知ゲノミクス研究を推進する。

新分野創成センター・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活用した3次元・4次元画像化を進める。情報科学と科学計測の融合を目指した新分野「画像科学」の創成に向け、引き続き、「画像科学コミュニティ」から課題を募集し、実績を積み上げる。情報交換や情報収集を行う。また、研究会/シンポジウム開催等の活動を通して、コミュニティの拡大を図り、「画像科学」の創成を図る。

さらに、上記2研究分野の融合発展による「次世代生命科学センター」(仮称)の設置に向けて、生命科学における膨大な情報に基づく新たな研究の展開による新たな学問分野創出の可能性について調査・検討する。

また、宇宙における生命研究分野においては、機構直轄の国際的共同研究拠点として「アストロバイオロジーセンター」を創設し、①系外惑星探査、②装置開発において、国内外の第一級の研究者を結集し、世界をリードする先端的研究を推進する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 生体の働きを担う機能分子の構造、動作・修飾・制御メカニズム、生体機能に果たす役割を解明するとともに、それらの機能が破綻した際の病態等に関する研究を進める。特に、シナプス可塑性にとって重要なタンパク質の機能について明らかにする。
- ② 生体恒常性の維持、脳神経における情報処理とその発達等のメカニズムを、分子レベル、ニューロン・グリアレベルで解明するとともに、それらの病態への関わりについて研究を進める。特に、神経細胞の結合の特異性のメカニズムについて明らかにする。
- ③ 痛覚・聴覚・視覚等の感覚・認知機構や四肢・眼球の運動制御機構に関する研究、これらが障害を受けた際の病態生理や治療法に関する研究、及び判断・感情や対人関係などヒトの高次機能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、一次視覚野を損傷された際におこる「盲視」のメカニズムや、注意共有の神経科学的基盤について研究を進める。
- ④ ウィルスベクターを用いた遺伝子発現によって特定神経回路機能を操作して機能を解析する研究手法や、ブレイン・マシン・インタフェースを応用し、脳神経系障害からの運動回復のメカニズムについて調べる。
- ⑤ 分子・細胞から個体に至る各レベルでの生体機能の可視化に関する研究を進める。可視化のためのプローブ・ベクターの作製、イメージング技術開発・改良等を行う。特に、マイクローム組込み型の三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)の2台稼働体制を維持し、神経結合の網羅的解析(コネクトミクス)を推進するとともに、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)導入完了に伴い、撮像を開始する。

(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助成もしくは重点配分など、効果的な経費の配分を行い、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させる。

各研究機関に置かれた研究力強化戦略室においては、多様な形態で研究者の研究支援を試みる。

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、研究者コミュニティの議論も踏まえつつ、研究力強化戦略室等を活用して、研究体制を適切に見直すなど、各機関内の柔軟な研究連携を、組織的に推進する。

③ ブレインサイエンス研究分野では、研究者コミュニティから若手研究者を登用し将来計画などを検討する組織及び認知ゲノミクス研究を推進する体制の整備を進める。

イメージングサイエンス研究分野では、関係する国内外の研究者との連携を深め、自然現象のイメージング化の研究を推進する体制をさらに充実させるとともに、生命科学分野における画像取得や画像データ解析のための新たなソフトウェアの開発、定量的解析手法の確立などの展開を進める体制を確立する。

さらに、上記2研究分野の融合発展による「次世代生命科学センター」(仮称)の設置に向けたワーキンググループの設置など、新分野の芽出しを恒常的に検討するための組織を設置する。

④ 機構長のリーダーシップの下、戦略会議を中心として研究システム改革を推進するとともに、新分野創成センターの再編により恒常的な新分野の創成を促進する体制を整備し、機構の既存機関とは独立した異分野融合によるアストロバイオロジーに係る新たな学際領域の研究を推進する国際的共同研究拠点(アストロバイオロジーセンター)を創設する。また、当該拠点に既存組織から研究者の再配置を行うとともに、プリンストン大学等を含む海外機関から最先端の研究者を招へいし、海外の大学・研究機関との連携強化を図る。

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 機構本部の研究力強化戦略会議の議論の下に、研究力強化推進本部が中心となって研究力強化(URA 職員の体制確立、国際共同、国内共同、広報、研究者支援など)の企画、実行、点検等を行う。また、研究力強化に関して大学や他の研究機構との連携を図る。

② 引き続き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。

③ 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・共同研究を引き続き実施する。

国立天文台では、大型観測装置を共同利用に供するほか、電波 VLBI 分野及び光赤外分野において、大学間連携の枠組み等により天文学研究ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。

核融合科学研究所では、双方向型共同研究における連携強化や一般共同研究におけるネットワーク型の推進を通じて共同研究に参画する大学間の交流を一層進めるとともに、研究力強化戦略室の下で各大学との個別の連携研究を推進する。

基礎生物学研究所では、平成 25 年度から開始した生物遺伝資源新規保存技術開発の共同利用研究を推進することで、多様な生物遺伝資源をバックアップ保管できる体制の整備とともに、国内外の関連研究者ネットワークの充実を図る。

生理学研究所では、脳科学・生理学研究に必要な実験動物やツール・技術の開発・供給、及び先端的研究機器の共同利用を通じて学術ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。特に、ウィルスベクターの供給体制の充実、三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)の2台稼働体制の維持による神経結合の網羅的解析の共同研究の充実を図り、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)を用いた双方向連携研究を開始する。

分子科学研究所では、各研究分野の研究動向・需要調査等に基づき各研究施設で整備している先端的研究設備を利用した共同利用研究を推進するとともに、中小型設備も含めて大学連携研究設備ネットワーク及びナノテクノロジー・プラットフォームに登録することで利用拡大を図る。また、活発な人事流動を生かした大学等との双方向の共同研究を、引き続き推進する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

① 分子から個体そして社会活動に至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発展させ、データ解析手法の開発も行う。特に、三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)の2台稼働体制を維持し、革新的なコネクティクス技術を応用した研究を継続充実させる。

② 超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)導入完了に伴い、撮像を行いつつ、前年度までに整備した研究会等を通じて双方向連携研究を開始する。

- ③ ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）によるニホンザルの供給について、疾病対策の強化、安定供給を引き続き行うとともに、臓器などのサンプル提供も含め、潜在的な要望に対応するための広報活動を充実させる。
- ④ 脳科学研究に最適化した、遺伝子導入効率や特異性のより高い高品質のウィルスベクターを開発し、迅速に提供できる体制を、引き続き整備する。
- ⑤ サバティカル受け入れ部門体制の充実化を引き続き行う。

（中略）

（2）共同利用・共同研究の実施体制等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、研究者コミュニティの意見を得て、計画共同研究等の改善を図る。特に、三次元走査型電子顕微鏡（3D-SEM）2台稼働体制を維持し、計画共同研究を充実させ規模を拡大するとともに、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置（fMRI）を用いて撮像を行いつつ、研究会等を通じて双方向連携研究を開始する。
- ⑨ 生理学研究所では、2014年7月に日米科学技術協定の延長されたことを受けて、米国側と緊密に連携して「脳研究」分野の事業を展開する。
- ⑭ 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ように、実験技術・研究リソース等の積極的な提供を図る。特に、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置（fMRI）の稼働開始に伴って、前年度までに整備した研究会等を通じ、実質的な双方向連携研究を進める。

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 引き続き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、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。
物理科学研究科の基盤機関である国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所においては総合研究大学院大学の特別経費による研究科を超えた教育プロジェクト「広い視野を備えた物理科学研究者を育成するためのコース別大学院教育プログラム」を実施し、個々の学生の個性を活かした特長のある大学院教育を行う。また、e-ラーニングの整備を含む基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。
生命科学研究所及び物理科学研究科の基盤機関である基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所においては、生命科学研究の多様化に対応できる分野横断的な研究者の育成を目指し、異なる研究科と専攻を横断する「統合生命科学研究プログラム」、「脳科学専攻間融合プログラム」を充実させ、研究者の育成を行う。また、専攻を超えた教育システムである「脳科学データ解析教育プログラム」を開始し、博士（脳科学）を授与できる体制を引き続き整備する。また、e-ラーニングの整備に基づいた基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。
- 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け入れる。また、各大学から委託された大学院生を受入れ教育指導を行う。総合研究大学院大学の大学院生に対しては、高いレベルのリサーチアシスタント（RA）制度等を維持し、研究に集中できる環境を整える。更に寄附金や基金なども活用し、研究発表の機会の提供等、若手研究者・学生支援の充実を図る。
- 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や野辺山または水沢の電波望遠鏡を利用した観測実習（国立天文台）、全国の高等専門学校に対する「核融合科学人材養成プログラム」（核融合科学研究所）、学部学生、大学院生一般を対象とした「N体シミュレーションの学校」、「すばるの学校」（国立天文台）、大学院生を含む「東アジア若手研究者招へい事業」や「国際インターンシッププログラム」（分子科学研究所）、国内研究者を対象にした「ゲノムインフォマティクストレーニングコース」、「生物画像データ解析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「異分野連携脳科学トレーニング&レクチャー」（生理学研究所）、更には、海外からの体験入学を受け入れる「インターンシップ」（基礎生物学研究所、生理学研究所）、海外若手研究者向けのトレーニングコースである「IBRO スクール」（生理学研究所）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。国外学生への認知度を高め、大学院生の国際化に取り組む。また、世界トップレベルの研究機関への若手研究者の派遣や、優秀な若手研究者に独立した研究室を主宰させる「若手独立フェロー制度」により、新たな研究を切り開く研究者の養成を引き続き進める。

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

- ① ホームページやメーリングリスト、広報誌を活用するとともに、プレスリリースを積極的に行い、社会に向けた最新の研究成果や学術情報の発信を行う。また、一般公開や市民向け公開講座を行い、自然科学における学術研究の重要性を直接的にかつ分かり易く社会・国民に訴える活動を展開する。
- ② 各機関において、出前授業・出前講義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、国立天文台での施設常時公開や定例観望会（月2回）、核融合科学研究所の研究者と中学校・高等学校の理科教員との科学コミュニケーション、生理学研究所の「せいらけん市民講座」や分子科学研究所の「市民公開講座：分子科学フォーラム」の実施など、地域の特性を活かしつつ、自治体、公民館、理科教育研究会や医師会等との協力による公開講座やセミナーの開催、理科・工作教室等の科学イベントの実施、クラブ活動への協力、医学生理学教材の開発及び展示館の運営等を通じて科学の普及活動を実施する。
- ③ 学術成果を社会に還元するため、民間等との共同研究や受託研究等を適切に受け入れるとともに、研究で得られた成果を公開し、その普及を促進する。また、知的財産等の創出として、所内研究者に対し特許出願までの所内手続きを周知することや特許の活用方法等に関するセミナーを開催するなどにより特許出願を支援するとともに、特許収支を考慮した登録特許の適切な管理（評価・PR・維持等）を実施する。

(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、研究力強化推進本部国際連携室を中心に、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。また、国際交流協定締結等を通じて国際的な研究成果の実現に貢献する。
- ② 各機関において、国際土岐コンファレンス（核融合科学研究所）、基生研コンファレンス（基礎生物学研究所）、生理研国際シンポジウム、生理研国際研究集会（生理学研究所）、岡崎コンファレンス（分子科学研究所）等の各機関主催の国際シンポジウムを開催し、国際交流を進める。更には、各機関が締結した国際学術交流協定などに基づき、アストロバイオロジーセンターにプリンストン大学等を含む海外機関から最先端の研究者を招へいするなど、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、留学生受入を推進することにより連携強化を図る。また、外国人研究者の採用を促進し、国際的研究・教育拠点を構築する。人事公募においては、ホームページに英語による研究者の採用情報の掲載（核融合科学研究所、生理学研究所では既に実施。）等によって、海外からの応募を可能とするとともに、機構で働く、もしくは機構を訪問する外国人研究者のために、就業規則等の必要な文書について英文化を計画的に進める。

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い、必要な改善を行う。また、機構長を議長とした戦略会議において、機能強化の方針の策定、資源の再配分を決定するとともに、新たな組織の運営の評価を行い、機能強化を強力に推進する。
- 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参考に、各研究分野の特性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、アストロバイオロジーセンターの充実、機構長裁量経費等による萌芽的な分野間協力形成の支援等を行い、機構内外での恒常的な分野間連携体制を強化する。
- 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、生理学研究所では教授への内部昇格禁止と任期制の併用、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など、優秀な研究者を確保するため、人事・給与システムの弾力化に取り組む。特に、年俸制については、適切な業績評価体制を整備し、退職手当に係る運営費交付金の積算対象となる研究教育職員について年俸制導入等に関する計画に基づき促進する。
- 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。また、機構内部の研修については、研修内容の見直しを行う。
- ⑥ 男女共同参画社会に適した環境整備を行うため、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施する。そのため、これまでの取組みを総括するシンポジウムを開催するとともに、パンフレットを作成して内部啓発や広報活動を行う。また、機構全体としてポジティブアクションを推進する。

(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

自己収入の増加を図るため、外部研究資金の募集等の情報を機構一体的に掲載するために開設した Web ページを見直し、充実させる。

2 経費の抑制に関する目標を達成するための措置

- ① 各分野の研究推進及び共同利用・共同研究の更なる強化を図るため、年俸制常勤職員制度等を活用して優秀な研究者を採用するなど、適正な人件費の管理を行う。
- ② 引き続き、水道光熱費、消耗品費、通信運搬費などの人件費以外の経費について、経年及び月単位の変化の増減分析の実施や機構内他機関の節減事例を参考にするとともに、契約方法を見直す等の節減方策の検討を行い、経費削減に努める。

3 資産の運用管理の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き、固定資産の管理及び活用状況を点検するため各機関の使用責任者に加えて資産管理部署による使用状況の確認も実施する。また、所期の目的を達成し、活用されていないものを公開した Web ページの情報内容について周知徹底を図り、有効活用を促進する。
- ② 国立天文台野辺山地区の職員宿舎等を転用して設置した「自然科学研究機構野辺山研修所」を機構全体の研修施設として運営する。
また、国立天文台乗鞍コロナ観測所を転用して設置した「自然科学研究機構乗鞍観測所」及び生理学研究所伊根実験室を転用して設置した「自然科学研究機構伊根実験室」を全国のあらゆる自然科学分野の研究者のための共同利用施設として運営するとともに、第3期中期目標期間に向けて運営方法等の見直しについて検討を行う。

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 研究体制及び共同利用・共同研究体制について、国際的見地から各機関の特性に応じた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とともに、必要に応じて見直しを行う。
- ② 機構全体としての業務運営の改善に資するため、年度計画に基づく実績の検証を行うとともに、平成24年度に実施した外部評価における意見を踏まえ、引き続き、組織運営の充実を図る。また、IR機能の強化に向けて体制を整備する。

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

研究力強化の一環として、機構の広報室と各機関の広報担当が連携し、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。また、国際情報発信を推進する体制を充実させる。

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

1 施設設備の整備・活用等に関する目標を達成するための措置

- ① 環境への影響が少なく安全性の高い将来の核融合発電の実現に向けた学術研究を推進するため、大型ヘリカル実験の基盤となる施設設備の整備を行うなど、研究の高度化に対応して緊急に研究環境を向上させる必要のある施設・設備等の整備を行う。
- ② 施設マネジメントポリシーに基づく、施設実態調査及び満足度調査を行うとともに、その結果に基づき重点的・計画的な整備並びに、施設の有効活用を推進する。
- ③ 施設・設備の維持・保全計画に基づいた維持保全を行う。

2 安全管理に関する目標を達成するための措置

- ① 防火、防災マニュアルの役職員への周知を徹底するとともに、防災訓練等を実施する。
- ② 職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、機構及び各機関で設置する安全衛生委員会等で検討し、必要な対策を講じる。また、メンタルヘルスケアのためにストレスチェックを行う。
- ③ 機構の情報システムや重要な情報資産への不正アクセス等に対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、情報セキュリティポリシーの周知や情報セキュリティセミナー等を開催して、セキュリティに関する啓発を行う。また、セキュリティに関する事例の機構内共有を促進する。

3 法令遵守に関する目標を達成するための措置

法令違反、論文の捏造・改ざん・盗用、各種ハラスメント、研究費の不適切な執行等の行為を防止するため、各種講習会やセミナー等を実施し、周知徹底を図る。

(以下省略)

3.1 ミッションの確認

| | |
|--|--|
| <p>センター等 組織の名称</p> | <p>大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所</p> <p>生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 多次元共同脳科学推進センター 脳機能計測・支援センター 情報処理・発信センター 研究力強化戦略室 岡崎共通研究施設 岡崎統合バイオサイエンスセンター 等</p> |
| <p>沿革</p> | <p>昭和 52 (1977) 年 生理学研究所設置 (基礎生物学研究所と共同で生物科学総合研究機構を形成)</p> <p>昭和 56 (1981) 年 分子科学研究所及び生物科学総合研究機構 (基礎生物学研究所、生理学研究所) が統合し、文部省所轄の国立大学共同利用機関として岡崎国立共同研究機構設立</p> <p>平成 12 (2000) 年 岡崎統合バイオサイエンスセンター設置</p> <p>平成 16 (2004) 年 大学共同利用機関法人自然科学研究機構設立 同機構の一研究所に再編</p> <p>平成 17 (2005) 年 行動・代謝分子解析センター設置</p> <p>平成 20 (2008) 年 多次元共同脳科学推進センター設置</p> <p>平成 20 (2008) 年 脳機能計測・支援センター設置</p> <p>平成 20 (2008) 年 情報処理・発信センター設置</p> <p>平成 25 (2013) 年 研究力強化戦略室設置</p> |
| <p>設置目的等</p> | <p>昭和 52 (1977) 年に、大学における学術研究の発展に資するため、生理学に関する総合的研究を行うことを目的として、生理学研究所が設置された。</p> <p>平成 12 (2000) 年に、基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所の協力体制のもと、生命現象の基本に関する諸問題を分子レベルから細胞、組織、個体レベルまで統合的に捉える新しいバイオサイエンスの基礎的研究を展開することを目的として、岡崎国立共同研究機構岡崎共通研究施設として岡崎統合バイオサイエンスセンターが設置された。平成 17 (2005) 年に、遺伝子改変動物について、代謝、生理機能及び行動様式を解析することを目的として、行動・代謝分子解析センターが設置された。</p> <p>平成 20 (2008) 年に、脳機能を多角的に理解するとともに、脳科学に関連する学術領域を統合的に理解する研究者を育成することを目的として、多次元共同脳科学推進センターが設置された。</p> <p>平成 20 (2008) 年に、脳機能研究の要として、分子から個体まで幅広く各階層の研究並びに必要な技術の開発や機器の試作を行うとともに、研究に必要な動物及びリソースの開発を推進することを目的として、脳機能計測・支援センターが設置された。</p> <p>平成 20 (2008) 年に、研究活動及び研究成果を広く社会に情報発信するとともに、蓄積した研究成果を所内外の研究者や教育者の利用に供し、未来の科学者の育成にも資することを目的として、情報処理・発信センターが設置された。</p> <p>平成 25 (2013) 年に、研究力強化を目的として、研究力強化戦略室が設置された。</p> |
| <p>次期中期目標・中期計画期間における機関としての強みや特色、社会的な役割</p> | <p>(前文)</p> <p>生理学研究所は、生体を対象に分子、細胞、器官、システム、個体、個体間のレベルの研究を推進し、究極において人体の機能を総合的に解明することを目標とする。脳機能を中心として人体のしくみを解明し、脳と他臓器、脳と心の相互作用等も研究対象とする。特に言語による記憶・思考等はヒトにおいて高度に進化した脳機能であり、その解明に向けて機構を超えた他機関との連携により、心理学・言語学や人工知能科学等も含めた総合人間科学を目指す。</p> <p>人体の機能の理解のために、様々な測定・イメージング装置を設置し、自ら先進的・挑戦的な研究を推進するとともに、これらを共同利用・共同研究に供し、大学等における研究の推進に貢献する。異分野連携を含む研究者ネットワークの形成、研究技術及び研究リソースの提供、</p> |

国際シンポジウム・研究会・トレーニングコース等の開催、国際共同研究の推進等の事業を、大学共同利用機関の特性を活かしてタイムリーに実施し、また大学等へ人材の供給することにより、大学等の研究力の強化に貢献する。また、研究成果の正確でわかりやすい情報発信を行う。

これらの活動をとおして、わが国における中核的研究拠点の機能を果たす。総合研究大学院大学の基盤機関として大学院生教育を行うとともに、他大学の大学院教育に貢献する。また、多様な制度で若手研究者を受け入れて育成する。

研究所の運営は、研究者コミュニティの意見を反映する形で、所長のリーダーシップのもとに行われている。組織改編については、従来は関係性が低かった研究領域の研究者にも共同利用・共同研究がしやすい体制を整備し、また、実験データの巨大化に対応できる研究体制を整備する。

第3期中期目標・計画期間においては、特に、超高磁場磁気共鳴画像装置を有する国内外の連携拠点と双方向型共同研究を進めヒト高次脳機能の解明に努めること、及び岡崎3機関等の協力により次世代バイオサイエンスの研究ネットワークの中核となるセンターを設立することを重点課題として取り組む。

(育成する人材像)

わが国における学術研究を担い、新たな研究の芽を育て、国際的に活躍することのできる研究者を育成することを目標とする。研究の飛躍的な進展は、異分野融合によりもたらされる可能性が高いことから、異分野の研究者による研究会の開催支援や、共同研究・国際共同研究を積極的に行い、広い視野と国際性を備えた人材育成を行う。

人事は公募制とし、教授・准教授の人事選考は外部委員を含めて行う。若手人材の流動性を高く保つために、新規採用者は5年の任期制(再任可)とし、また、教授への内部昇格は禁止し、准教授への内部昇格は特に優秀な者に限定する。人材の多様性の促進のために、女性研究者及び外国人研究者の増加に努める。また、外国人研究者の研究活動が支障なく行われる環境を整える。

将来の優秀な生理学・脳神経科学研究者人材の育成を目指し、研究成果をわかりやすい形で情報発信するとともに、学部教育、高校及び中学校教育に協力する。

(教育改革の方向性)

若手研究者が、早い時期から世界トップレベルの研究に参画し、成果を挙げることのできる環境を整える。外国人職員の採用や海外の主要研究機関との交流等により、さらに国際性を高める。また、国際学会での発表や、外国研究室への短期滞在も支援する。

一方、専門的領域に限定されない幅広い知識を得るために、若手研究者の積極的な共同研究へ参画を促す。また、総合研究大学院大学では、広い分野をカバーする授業科目、基本的なスキルの向上を目指す授業科目などを提供する。大学院生を含む全国の若手研究者を対象として、生理科学技術トレーニングコースを開催し、わが国の実験技術のレベルアップに貢献する。「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」を開催し、異分野の若手研究者が脳解剖などの脳科学の基礎的な知識を得る機会を提供し、異分野連携の促進を図る。

総合研究大学院大学と連携し、脳神経科学を中心とした異分野連携を促進するために、脳科学専攻間融合プログラムを実施し、さらに情報科学との融合の強化を目指す。

連携大学院制度を活用し、他大学の大学院教育にも貢献する。

(研究推進の方向性)

ヒトの脳機能の理解は、生命科学研究の大きな目標の一つである。生理学研究所では、創設後の比較的早い時期から中心的な研究の方向性を脳研究に据えてきた。今後も脳科学を中心として研究を展開する。

分子から個体、個体間に至るまでの機能計測のために設置されている電子顕微鏡からヒト脳機能イメージング装置に至る様々な装置を、今後もさらに高度化する。測定可能範囲を時間的・空間的に広げ、よりありのままに近い生体機能の計測を目指す。これらの装置を共同利用・共同研究に供し、大学等における研究の発展に貢献する。遺伝子改変動物や遺伝子導入用ウイルスベクターなどの技術的開発を進めるとともに、研究リソースを全国の研究者に提供する。

共同利用・共同研究拠点とも連携し、様々な共同研究・研究連携の仕組みを全国の研究者に提供し、わが国の学術研究のレベルの向上を図る。共同利用・共同研究拠点との連携を強化し、異分野融合の促進を図り、新しい学問領域の創成に貢献する。

先端バイオイメージング支援プラットフォーム（電子顕微鏡技術支援、機能的磁気共鳴画像技術支援等）の形成などを通じて、生命科学を包括した支援体制を構築し、我が国の当該分野の高度化を推進する。

共同研究やヒトに関する研究等の審査委員会には外部委員を加え、研究活動の安全性・公正性を確保する。

基礎生物学研究所、分子科学研究所との連携をさらに強め、学際的な研究の発展を図り、自然科学研究機構新分野創成センターのイメージングサイエンス研究分野及びブレインサイエンス研究分野を融合発展させるとともに、これまで岡崎3機関が共同運営してきた岡崎統合バイオサイエンスセンターの再編を含めて新センターの中核組織を形成する。

（社会への貢献等）

長期的な観点からすれば学術研究自体が、社会への貢献である。例えば、脳機能に関する研究成果は、教育や医療の方針を考える上での指針の一部となっている。

産学連携の研究を、地域企業を含めた多様な企業と行う。また、学術研究の成果は、産業界と連携して実用に応用する可能性を探る。ベンチャー企業に対して研究面での支援を行う。

研究成果をわかりやすく説明し市民の健康増進に貢献するために、岡崎保健所との共催で一般市民を対象とした市民講座を開催する。

中学校への出前授業や、高等学校におけるスーパーサイエンスハイスクールの指導などにより、初等中等教育に貢献する。

（社会人学び直し）

社会人が大学院に入り研究者となるための優れた教育環境を提供する。また、企業に在職のまま大学院課程を修了できる制度を有効に活用する。

生理科学実験技術トレーニングコースやトレーニング&レクチャーでは、積極的に企業研究者を受け入れ、産学連携を促進する。

（その他）

生理学研究所では、平成6年度から研究所の自己点検を行い、長所・短所を分析してきた。共同研究・共同利用の成果は毎年年報としてまとめ、ウェブ上にも掲載する。論文等のデータベースを活用して、IR機能の強化を図る。機器の共同利用による論文にはその旨を明記することを募集要項に記載している。

大学院生の経済的支援のために、奨学金制度を設けている。企業、医療機関などとの多様な連携により奨学金制度の財源の安定化を図る。

（5つの自己改革）

1) IR機能の強化

これまで行ってきた自己点検をより効果的なものとするため、論文等のデータベースを活用したIR機能を強化して活動状況を把握し、研究所の方向性等を検討する際の資料として利用する。

2) トップマネジメントの強化

生理学研究所における強い所長権限を活かすには、サポートする人材・組織が不可欠であり、研究力強化戦略室の体制整備を継続して行う。

3) 各機関等が保有する資源の積極的活用

生理学研究所の学術研究の成果は、COI STREAM等における産業界との連携で活用されており、今後も産業界との多様な連携を行う。

4) 共同利用・共同研究体制の情報発信力の強化

共同利用・共同研究をより広い研究領域の研究者に活用してもらうように、ウェブサイトの更新、広報用パンフレットの作成を行った。さらにウェブマガジン等を企画している。

5) 公正な研究活動の推進とリスクマネジメントの強化

研究所の構成員全員が、研究倫理教育のeラーニングを受講し研究不正に関する基礎的知識を持つ。論文データの検証が可能なデータ・試料等の保存体制を整備する。

2015(平成 27) 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

| | |
|-------|----------------------|
| 石川 義弘 | 横浜市立大学 大学院 医学研究科・教授 |
| 亀山 正樹 | 鹿児島大学 大学院 歯学総合研究科・教授 |
| 福田 敦夫 | 浜松医科大学 医学部・教授 |
| 持田 澄子 | 東京医科大学 細胞生理学講座・教授 |

(所外専門委員)

| | |
|------------------|---|
| Wendy B. Macklin | アメリカ University of Colorado・教授 |
| Thoru Yamada | アメリカ University of Iowa・名誉教授 |
| Kevin W. McCairn | 韓国 Korea Brain Research Institute・主任研究員 |
| 五十嵐 道弘 | 新潟大学 大学院 歯学総合研究科・教授 |
| 田中 光一 | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所・教授 |
| 宇川 義一 | 福島県立医科大学・教授 |
| 永福 智志 | 福島県立医科大学・教授 |
| 虫明 元 | 東北大学 大学院 医学系研究科・教授 |
| 藤山文乃 | 同志社大学 大学院 脳科学研究科・教授 |

(所内委員)

| | |
|-------|------------------------------|
| 鍋倉 淳一 | 副所長・教授 |
| 久保 義弘 | 研究総主幹・教授・共同研究担当主幹 (委員長) |
| 箕越 靖彦 | 教授・動物実験問題担当主幹 |
| 定藤 規弘 | 教授・安全衛生・研究倫理担当主幹 |
| 柿木 隆介 | 教授・学術情報発信担当主幹 |
| 南部 篤 | 教授・教育担当主幹 (編集委員長) |
| 富永 真琴 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授・特別事業担当主幹 |
| 池中 一裕 | 教授・岡崎統合バイオサイエンスセンター センター長 |
| 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 23 号

2016 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
編集委員長 南部 篤

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>
©2016 自然科学研究機構 生理学研究所

Formatted in up \LaTeX