

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2016年度

第24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	23
3 新分野創成センター	25
4 研究力強化戦略室	28
5 研究連携センター	29
6 中期計画・年度計画・評価	30
7 共同研究・共同利用研究	32
8 先端バイオイメージング支援	38
9 機構内研究連携	39
10 国内研究連携	43
11 国際研究連携	45
12 大学院教育・若手研究者育成	53
13 技術課	57
14 労働安全衛生	61
15 研究に関わる倫理	63
16 男女共同参画	66
17 基盤整備	68
18 環境に関わる問題	72
19 動物実験関連	73
20 知的財産	79
21 生理科学実験技術トレーニングコース	80
22 広報活動・社会との連携	82
23 日米科学技術協力事業「脳研究」分野	85

24	ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」	87
25	脳科学研究戦略推進プログラム	88
26	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	90
27	革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)	91
28	革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)	93
29	新学術領域研究	94
第Ⅱ部 所外専門委員による研究部門外部評価		97
1	分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授) の評価	99
2	基盤神経科学研究領域 生体恒常性発達研究部門 (鍋倉淳一教授) の評価	108
3	システム脳科学研究領域 感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授) の評価	117
第Ⅲ部 世界における各研究分野の最近の進展、動向		127
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズム	129
2	生体恒常性機能維持機構	131
3	脳神経系情報処理機構の解明	133
4	サル認知行動機能の解明	135
5	ヒト認知行動機構の解明	137
6	4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	140
7	遺伝子改変動物技術の開発	141
第Ⅳ部 研究部門・センター等の本年度の研究活動		143
1	分子細胞生理研究領域	145
2	生体機能調節研究領域	150
3	基盤神経科学研究領域	155
4	システム脳科学研究領域	159
5	脳機能計測・支援センター	166
6	行動・代謝分子解析センター	168
7	岡崎統合バイオサイエンスセンター	171

第Ⅴ部	業績リスト	173
1	分子細胞生理研究領域	175
2	生体機能調節研究領域	176
3	基盤神経科学研究領域	180
4	システム脳科学研究領域	182
5	脳機能計測・支援センター	188
6	行動・代謝分子解析センター	189
7	個別研究	192
8	旧生理研所属者	192
第Ⅵ部	資料：研究、広報など	195
1	共同研究および共同利用による顕著な業績	197
2	シンポジウム等	204
3	国際共同研究による顕著な業績	220
4	海外の学会等への招待講演	224
5	動物実験関連成果報告	226
6	発明出願状況	228
7	受賞等	229
8	2016 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート	231
9	広報活動、アウトリーチ活動	235
第Ⅶ部	資料：規則、評価結果など	239
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	241
2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 27 年度に係る業務の実績に関する評価結果	243
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 28 年度) 抜粋	251

巻 頭 言

生理学研究所には、3つの主要ミッションがあります。第1は、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は、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、そして第3は、学際性・国際性を具えた若手生理学・脳科学研究者を育成することです。

第1の使命については、少し古くなりますが、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。今後ともより幅広い研究者の方々に共同利用・共同研究の制度を利用していただけのように、制度、設備、サポート体制などを発展させていきたいと思っています。

第3の使命については、総研大生理科学専攻におけ

る大学院生教育、全国の大学院生を受託しての特別共同利用研究員教育、全国の若手研究者・大学院生・学部学生に対する「生理科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などの取り組みによって果たしております。ただ、最近、総研大学院生の数が減少してきています。大学院生の数の減少は全国的な現象でもあります。生理研としては若い人たちにとってより魅力的であるように努力していきたいと思っています。

2016年度は、第3期中期目標・中期計画期間の初年度であり、また機構長をはじめとする機構の執行体制が新しくなった年度でした。生理学研究所では、先端的研究を発展させるとともに、昨年度からは、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きましたが、2017年度もさらにその努力を続け、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にしています。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。

2017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

2016(平成 28) 年度は井本敬二現所長が就任して 4 年目になり、第 1 期 4 年任期の最終年度にあたる。また、新たに設定した 6 年間の第 3 期中期目標・中期計画の初年度にあたる。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、中長期の展望を踏まえて徐々に新たな体制の取り組みを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、わ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。

2016 年には、大隅良典 基礎生物学研究所名誉教授(1996-2009 年基礎生物学研究所在籍) が飢餓状態の細胞が自らのタンパク質を栄養源にする「オートファジー」の研究業績によりノーベル生理学・医学賞を単独受賞したことは、わが国の基礎研究のレベルの高さを改めて世界に発信した。また、地道な観察に基づいた一貫した研究がノーベル賞を受賞したことは、昨今の出口指向の研究が推進されるなか、基礎研究の重要性を社会が再認識する機会を与えるものと期待したい。

1.1 生理学研究所の現況の概要

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、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ともに、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、井本敬二が 2013 年 4 月所長に就任してから 4 年目を迎えた。国内外の研究分野の急速な融合発展に対応するため、研究動向調査に基づき、生理研組織体制を、これまでの研究系・支援センター体制(図 1) から、研究領域・支援センター体制に組織改編を行い、2016 年度から、所長のもと、研究力強化戦略室、4 研究領域・4 支援センター、および技術課の新たな体制でスタートした(図 2)。

4 月に関西医科大学から磯田昌岐教授が認知行動発達機構部門に着任し、社会的認知機能について主に霊長類を用いて研究を開始した。また、澤本和延客員教

授(名古屋市立大学) が山手地区に研究スペースを確保して神経発達・再生機構研究部門を開設し、生理学研究所の関連部門との共同研究を開始した。また、新学術領域研究・学術支援基盤形成事業に生理学研究所・基礎生物研究所が中核機関として応募・採択された先端バイオイメージング支援プラットフォームがスタートした。現在、生理学研究所がサテライト拠点として参画している産学連携事業である革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM) など、機関として各種事業に参画することは、研究領域を広げるとともに生理学研究所の財政的な面からも必要になることが予想される。

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ともに、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・生命科学研究科・生理科学専攻の担当のほか、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。

生理学研究所研究組織体制
2015年度

灰色：廃止、名称変更など

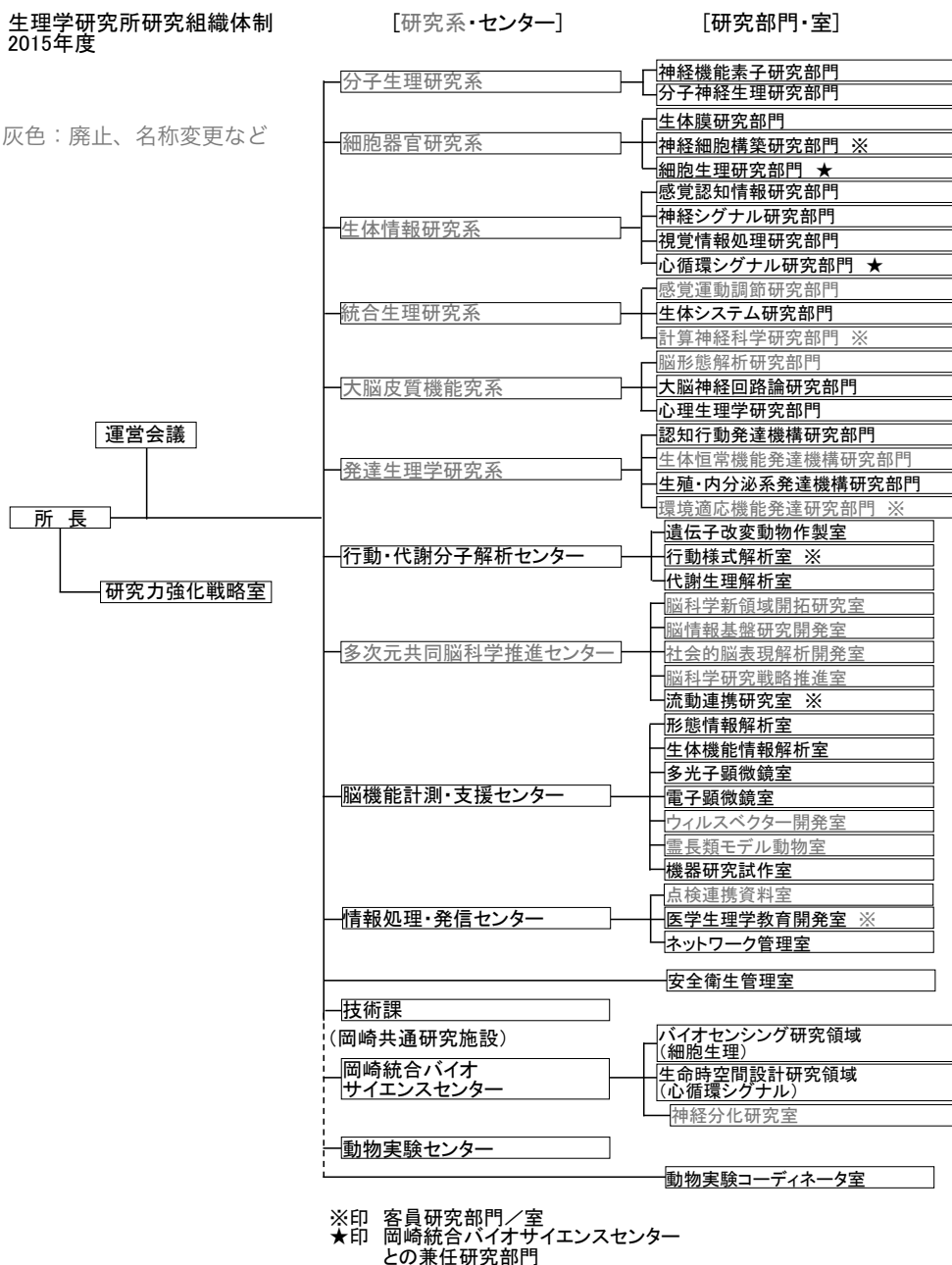


図1 2015年度(組織改編前)の生理学研究所組織図

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今年度に組織改変を行った。

生理学研究所研究組織体制
2016年度

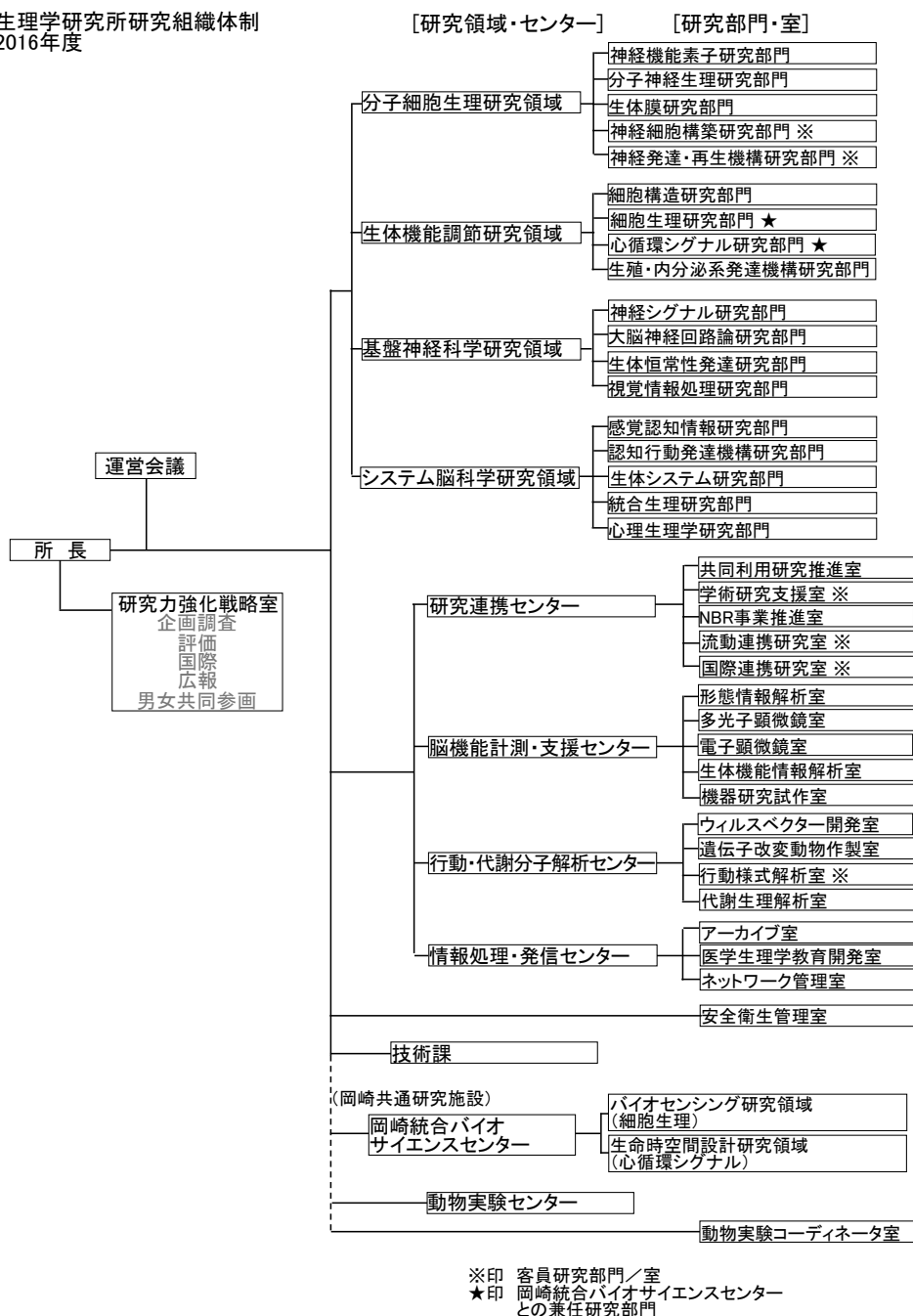


図2 2016年度現在(組織改編後)の生理学研究所組織図

1.2 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。

1.2.1 研究

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する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いる。2016年度第19位(大学共同利用機関で2位)

文科省国立大学法人評価委員会により、生理学研究所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」)。2015年度に在籍している専任教授15名の多くが何らかの形で脳・神経の研究に携わっているほかバイオ分子センサーの研究に携わるものが9名おり、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 池中一裕教授 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すほど、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)、「非線形発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している。

2008(平成20)年度より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」(平成25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」(平成25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」(定藤規弘教授が参加)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、全国的な研究の推進を支えている。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、南部篤教授が技術開発個別課題の代表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。平成25年から革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)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 井本敬二所長)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。

1.2.2 共同利用・共同研究

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(2012年51件、2013年53件、2014年度35件、2015年度34件、2016年41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、以前より保有していたfMRIととも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が許可された超高磁場(7テスラ)MRIの導入・運用を2015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」事業を概算要求・採択のもと、同機器を運用している5機関間の相互ネットワークの形成を推進している。

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・細胞活動観察を可能とした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の中核に、多数(2012年度88件、2013年度87件、2014年度111件、2015年度115件、2016年度101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; 多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析; ウィルスベクターの作成・供与、および霊長類への遺伝子導入実験; 生体超分子複合体の精製と質量分析による同定)を行っている。近年導入し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、2016年度24件)。「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」(2012年度5件、2013年度6件、2014年度5件、2015年度5件、2016年度5件)に供している。また、ウィルスベクター室を設置し、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)。計画共同研究に関しては、自然科学研究機構概算要求事業(自然科学における国際的学術拠点の形成)の前年度終了に伴い、連携して推進してきた「脳情報の階層的研究」および「機能生命科学における揺らぎ研究」を前年度で終了し、新たに「生体超分子複合体の精製と質量分析による同定」を今年度から開始した。また、担当教員の転出のため「マウス・ラットの行動様式解析」の新規募集は行わずに終了していない前年度既採択課題の共同研究を行った。生理研における本計画共同研究は今年度で終了し、今後は担当教員の転出機関での継続を期待したい。

第3には、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェクト」の中核機関を2002年度より担当し、実験動物としてのニホンザルを全国の実験研究者に供給することを2006年度より開始している。このプロジェクトは2007年度と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65頭、2013年度63頭、2014年度100頭、2015年度――頭、2016年度――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。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。本事業の中核拠点を次年度に生理研から京都大学霊長類研究所に変更するための準備を進めている。

第4には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設(「三島ロッジ」と「明大寺ロッジ」)をフル稼働させて、多数(2012年度21件、2013年度20件、2014年度19件、2015年度19件、2016年度19件)の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者から募集し、審査・採択を経て開催している。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。今年度は、生理研の周知活動の一環として岡崎以外での開催を初めて企画し、福岡市(九州大学医学部地区)で生理学研究所研究会「心臓・血管系の包括的な機能統合研究」を実施した。

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、2016年度2件)開催している。

第5には、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10数件以内程度)を支援している。

第6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3,292万万件、2014年度3,216万件、2015年度3,242万件、2016年度3,145万件)を得ている。2007年度より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助教 1 名と専門職員 1 名を DRA 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。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。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し、これまでの最高である 1,648 名の見学者が訪れた。次回は 2017 年度開催を予定している。

また、脳科学研究へ新たに参画を希望する大学・企業の若手研究者を対象として、多種動物の脳解剖についての講義と実習、および実験技術の見学・講義を行う生理研トレーニング&レクチャーを開催している。

1.2.3 大学院教育、若手研究者育成

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 2016 年 12 月現在 34 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。2016 年度には 9 名の外国人大学院学生が学んでいる。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 (2016 年度は 9 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) および金融機関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、このような取り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 8 名の研究教育職員が新たなポジションへ異動した。この中には生体恒常機能発達部門・和氣弘明准教授が神戸大学医学研究科教授に就任、統合生理研究部門・乾幸二准教授が愛知発達障害研究所部長に就任、神経シグナル研究部門・古江秀昌准教授が兵庫医科大学准教授へと異動し後に教授に昇進、などが含まれる。

さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約 150 名の若手研究者・大学院生・学部学生に対して多種の実験技術の教育・指導を行うなど、全国の若手研究者の育成に種々の形で取り組んでいる。2008 年度から新設した多次元共同脳科学推進センターにおいて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。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&レクチャーを実施している。生理研の組織改編により担当部署が多次元脳科学推進センターから新設の学術研究連携センターに移り、2016年度は生理研異分野融合脳科学トレーニング&レクチャーとして開催した。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。

1.3 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、分子科学研究所と共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年度より改組し、予算・企画立案・人事を担当する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たっている。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週1回程度、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、2016年度にアーカイブ室と名称変更した(研究総主幹が室長を併任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に

強力に反映させ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2カ月に1回程度開催し、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。2016年度は近々に5年任期を迎える6名の実績評価を行った。

1.4 現在の研究組織体制

生理学研究所の研究組織体制(図2)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き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年度より計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解析」を担当している。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異動に伴い、行動解析に使用している機器を富山大学に徐々に移設し、今年度で共同研究としての役割を終え、行動様式解析室を廃止する予定である。これは、生理学研究所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年度より計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を担当している。

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、生理学研究所の組織改編により多次元共同脳科学推進センターは廃止し、その機能の大部分は今年度の新設した研究連携センターに引き継がれることになった。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、研究力強化推進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 31、計 103 のポストがあり、現在選考中・今後選考予定の准教授・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を進めている。そのため、2015 年度から新規採用の常勤承継職員は原則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。

1.5 現在の財務状況

1.5.1 運営費交付金

自然科学研究機構への 2016 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 28,765,723 千円であり、その内生理学研究所へは総計

1,223,045 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機能強化促進係数として、毎年 1.6% の減額がなされている。

機能強化経費については、「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」が継続事業として認められ 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 48,400 千円の配分があった。

また、機構における「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成」に採択された「細胞・システム作動機構の理解に向けた、生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」へ 19,500 千円が配分された。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 58% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 73% 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 2016 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 66,689 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 20,179 千円を配分した。

1.5.2 概算要求

継続の機能強化経費（旧特別経費）の要求（概算要求）としては「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」が機能強化経費（プロジェクト分）として認められた（2015～2021 年度）。本事業においては、超高磁場 MRI を保有する大学共同利用機関である生理学研究所が、国内外の研究機関とネットワークを形成することで MRI 研究の基盤を構築し、全国の大学等の利用に供すると共に、超高磁場 MRI を駆使できる人材を養成することを目指す。本事業の中核となる超高磁場（7 テスラ）MRI は、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」として取り上げられ、2014 年度に本格的導入を開始した。7 テスラ fMRI はこれまでの 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、その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。本事業では、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、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を推進する。

生理学研究所の現状の最大の課題として、明大寺地区の動物実験センターの SPF 対策が挙げられる。これまで明大寺地区の動物実験室では、過去に感染問題が数回発生し、全マウスの入れ替えなどを余儀なくされてきた。また、SPF 化されていないため大学等へのマウス・ラットの供給が大きく制限されており、共同研究施設としての役割に支障があり、研究者コミュニティからも早期の SPF 化の要望が強い。昨年度および今年度の概算要求として、明大寺地区の動物実験施設の増築・改修を生理研概算要求(施設整備)の第1位として要求したが、残念ながら採択には至らなかった。今後、要求内容を精査して、次年度も引き続き要求していく。

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」(超高压電子顕微鏡、生理動態画像解析装置(fMRI)、SQUID 生体磁気測定システム(MEG)、多光子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)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機関間連携ネットワークによる拠点形成」が継続して採択され、その中で生理学研究所は「細胞・システム作動機構の理解に向けた、生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」の事業を担っている。

研究大学強化促進事業

2013年度に研究力強化事業により全国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。生理学研究所では、現在5名のURA(特任教授2名、特任

准教授1名、助教3名、特任専門員1名)をその経費および運営交付金で雇用し、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、国際連携支援を通じて生理研の研究を支援している。

1.5.3 競争的資金

2016年度の外部資金の獲得状況は、寄附金37件、科学研究費補助金(厚生労働科研費含む)95件、受託研究26件(文部科学省0件、日本医療研究開発機構12件、科学技術振興機構7件、その他7件)、共同研究17件、受託事業0件、である。なお、生理学研究所(統合バイオを除く)の2016年度の新規科研費の採択率は37.5%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。2016年度は、運営費交付金53%、競争的資金47%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。

革新的イノベーション創出プログラム(COISTREAM)

2013年の文部科学省(科学技術振興機構)から募集のあった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”革新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、広島大学とマツダ株式会社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株式会社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っている。

1.6 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3参照)。

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

どに關与する機能分子を見だし、その動作メカニズムを解明する。また、その分子異常による病態を明らかにする。

2) 生体恒常性維持・脳神経情報処理機構解明—主としてマウス・ラットを用いた研究によって細胞から組織・器官・個体への統合を—

生体恒常性維持と脳神経情報処理の働きは、不可分の関係を持ちながら人体の働きにおいて最も重要な役割を果たしている。それゆえ、生理学研究所ではそれらのメカニズムの解明に、最も大きな力を注いでいる。特に、疼痛関連行動、摂食行動、睡眠・覚醒と体温・代謝調節などの生体恒常性維持の遺伝子基盤及びそれらの環境依存性・発達・適応(異常)の解析を、そしてシナプス伝達機構とその可塑性や、神経回路網の基本的情報処理機構とその発達、およびニューロン-グリア-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。

生理学研究所の現在の研究の6本の柱

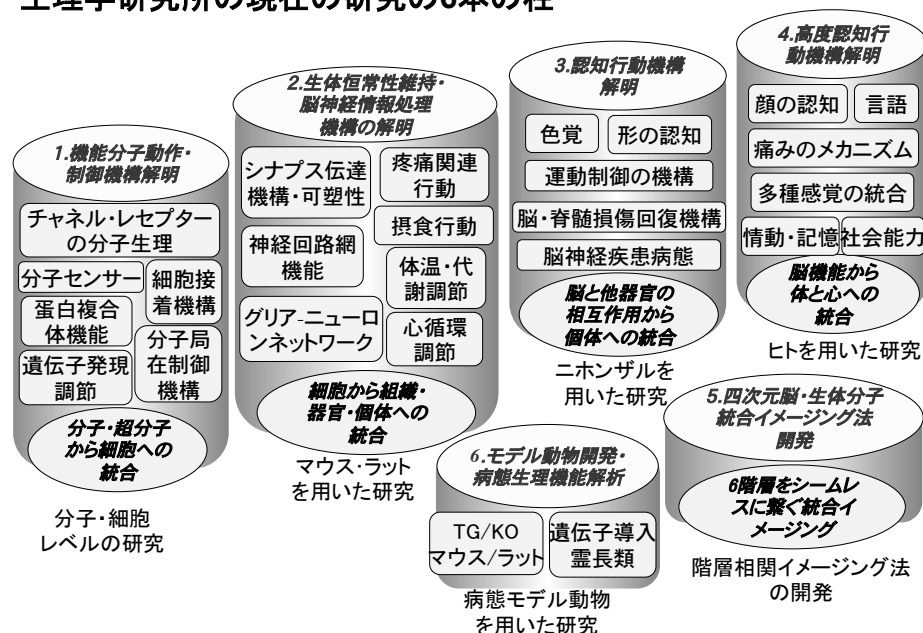


図3 研究の6つの柱

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。

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、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モセットを用いた脳研究にも参画している。

4) 高度認知行動機能解明—主としてヒトを対象とした

研究によって脳機能から体と心と社会活動への統合を—

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみにおいて特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。特に、ヒトにおける顔認知、質感などの感覚認知や多種感覚統合、言語、情動、記憶及び社会能力などのより高度な認知行動とその発達 (異常) についての研究は、ヒトを用いた非侵襲的な研究によってのみ成し遂げられる。これらの研究によってヒトのこころとからだの結びつきを解明する。また、ヒトの精神発達過程における感受性期 (臨界期) を明らかにし、脳・精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。更には、ヒトとヒトの脳機能の相互作用の解明から、ヒトの社会活動における脳科学的基盤を解明する。

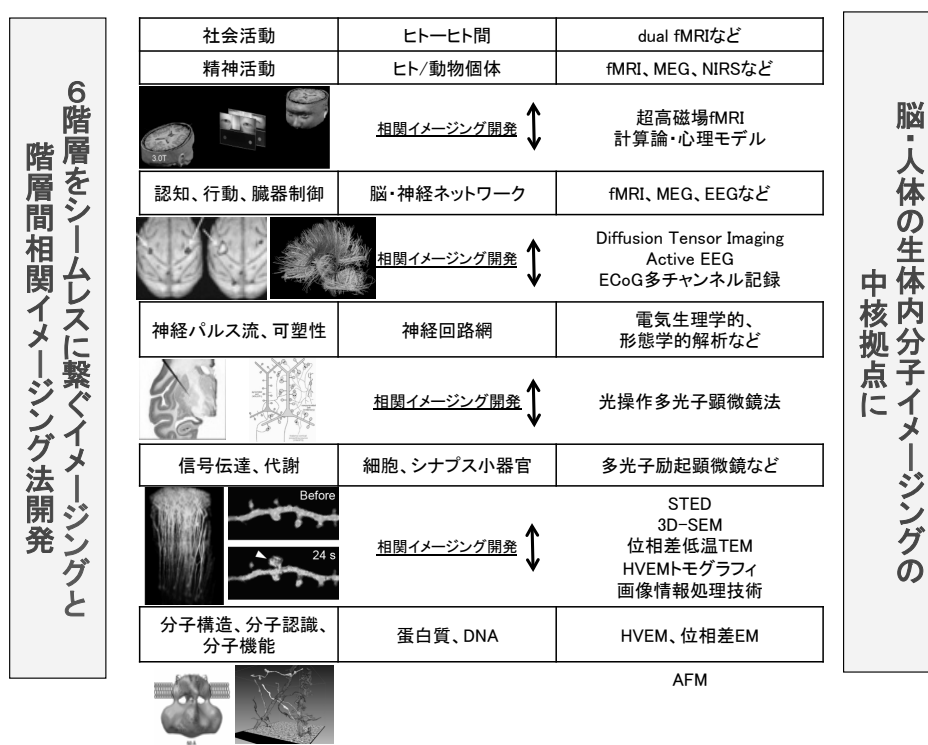


図4 統合イメージング法の開発

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次元の(空間的 + 時間的)なイメージング化を進める(図4参照)。

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、各階層レベルの働きを見る特異的イメージング法とその間をつなぐ数々の関連法の開発を行ってきた(図4参照)。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や、細胞内の機能分子の活性化やその動態を開始化する2光子蛍光寿命イメージング法の高度化を行い、分子・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した。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た。

一方、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、今後、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。第3期(2016~2021年度)はより高度な脳機能・生体機能の解明のために、計測機器の高度化とともに計算論的な研究戦略を取り入れる。

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なっている。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。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Crisper/Cas9の遺伝子改変新技術により遺伝子改変モデル動物の産生が加速され、病態表現型を示すものが多く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。

1.7 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 5 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。しかし、HVEM は装置自体が老朽化しており、今後大きな故障などが発生した場合はその継続が可能なのか不透明な部分もある。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 (dual fMRI) は、2011 年度より「共同利用実験」が開始された。2016 年度からは 7T 超高磁場 MRI を使った共同研究を開始した。



図 5 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

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 2 光子励起蛍光寿

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

「脳がいかにか形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による多次元の連携が不可欠である。このような異分野連携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きた。2016年度の組織改編により、その機能の大部分は研究連携センターに移行した。

研究連携センターでは、共同利用研究に対する問い合わせ窓口として共同研究推進室を設置した。「流動連携研究室」において、他機関の研究者が、サバティカル制度等を利用して、客員教授・客員准教授・客員助教として3～12ヵ月間岡崎に滞在し、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。学術研究支援室では、客員教授を配置し、2016年度から開始した新学術領域研究・学術研究支援基盤形成事業の1つである「先端バイオイメージング支援」の事務局を設置、また、これまで多次元共同脳推進センターで行ってきた異分野融合脳科学トレーニング&レクチャーの企画・実施を行うこととした。また、生理研が推進する国際連携の企画・運用を行う国際連携研究室を新設した。

若手研究者育成のために、生理研トレーニングコースや異分野融合脳科学レクチャー&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)年に研究連携協定を締結した名古屋大学医学研究科や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2012(平成24)年に「連携・協力の推進に関する基本協定書」を名古屋工業大学と締結したが、機関としての交流の継続が今後課題である。

また、生理学研究所は、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」の一翼を担い、基礎生物学研究所、分子科学研究所と連携協力しながら“分子-分子間相互作用と分子-環境間相互作用による生命体機能形成の統合的研究”を推進し、更には「機構内分野間連携事業」を積極的に担い、更に広い研究領域とも連携して異分野連携共同研究を推進している。2018年度に、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」は、自然科学研究機構に所属する「次世代生命科学センター」(仮称)に組織改編されることが決定しており、新たな展開を迎えることになる。

2016年に公募がおこなわれ、その審査結果が2017年2月に公表された日本学術会議 マスタープラン 2017では、日本脳科学関連学会連合などの共同で提案された事業計画「健康社会の創成に向けた多次元脳・生体イメージングセンターの構築:大規模ネットワーク解析によるヒトの知能の理解、革新的疾患予防・治療法開発・創薬に向けて」^{*1}が重点大型研究計画に採択された。本事業計画は、異なる階層をシームレスにつなぐ「多次元脳・生体イメージングセンター」を構築することを目指しており、中核となるセンターを生理学研究所に設置することを計画している。

^{*1} <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t241-1-2.pdf>

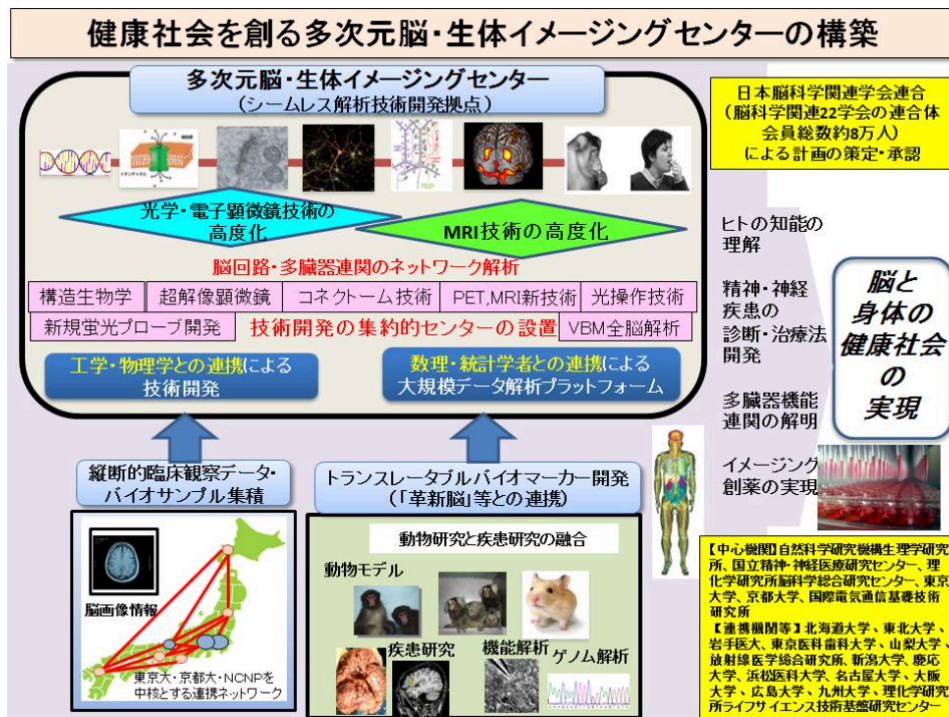


図6 マスタープラン重点大型研究計画に採択された「多次元脳・生体イメージングセンター」計画

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5参照)

「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。ナショナルバイオリソース NBR 事業の管理体制の強化のために、2013 年度に開設した脳機能計測・支援センター「霊長類モデル動物室」から、研究連携センター「NBR 推進室」に改組し、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た。その結果、次年度には NBR 事業の中核拠点を京都大学霊長類研究所に移し、生理研は引き続きその運用を共同で推進することになった。更には、ウィルスベクターを用いたニホンザルやマーマセットの脳の特定部位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「ウィルスベクター開発室」を設置した。専任の准教授がウィルスベクターの開発を進めており、2012 年度よりウィ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ィ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研究連携センターに設置した。現在の外国人客員教授によるプロジェクトは3年目の今年度が最終年度となる。次年度からは新たな外国人研究者の参画を予定している。

7) 日米脳科学共同研究の推進

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

1.8 若手生理科学者・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



図7 総合研究大学院大学

給している(図7参照)。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)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。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。学生支援機構からの奨学受給が5年次までであるため、大学院医学博士課程6年次大学院生に対し、申請・審査を経て年間授業料相当額の奨学金の支給を2014年度から開始した。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、書面審査の上、研究費の配分を行っている。

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名配置するとともに、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。総研大院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。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、「生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー(2015年度までは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・育成に多彩な形で取り組んでいく。

5) 最新の生理科学・脳科学研究・教育情報の発信と未来の若手研究者の発掘

「広報展開推進室」を中心にして、生理研ホームページから“人体と脳のはたらきとそのしくみ”について

の正しい情報の発信を行い、「せいらけんニュース」を通じて市民・小中学校教師・小中高校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「せいらけんニュース」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らけん市民講座を定期的に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新の生理科学・脳科学学術情報を発信している。3年に1回「一般公開」を開催している。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、未来の若手研究者としての子供達を発掘・育成している。

1.9 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。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「国際化」および「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置いて問題発掘的に研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公立大学・研究機関から萌芽の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、研究連携センターを中心として、全国的・国際的な研究者ネットワークを構築し、その中心拠点を担っていきたい。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。

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、国際連携研究室内の活動として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内の充実や、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7テスラ超高磁場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始めている。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。

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、「情報処理・発信センター」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いく。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「アーカイブ室」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。

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初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、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く。

2 岡崎統合バイオサイエンスセンター

【背景】

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。特に、「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 研究領域を設け、物理化学、分子生物学、生理学に渡る学際的な融合研究の発展を進めて来た。一方設立後 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、生命素子であるタンパク質の構造解析が飛躍的に進歩したことにより、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軸とした還元論的な方法論に立脚したこれまでの研究をさらに進め、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。

【オリオンプロジェクト】

そこで 2013 年度には、設立当初に設定された研究領域を組み替え、「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、研究方向をより明白にした「オリオンプロジェクト」を立ち上げた。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行い、順調に進行している。さらに、特任准教授を 3 人(宮成悠介氏、佐藤幸治氏、栗原顕輔氏)新たに採用して行うオリオン特別研究も、2013 年度前半には全て開始した。プロジェクト 3 年目の 2015 年度においてオリオン公募研究は第 1 期が終了したため、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。2016 年度は新たに公募班員を採択し、3 年間の研究活動を開始した。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、2015 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した。2016 年度も引き続き研究連携を盛んにするために、一泊の合宿形式で統合バイオリトリートを開催した。さらに、外部から先端イメージング技術に関する講師を招待し、研究の幅を広げた。

【バイオネクストプロジェクト】

この新たな生命科学の潮流(オリオンプロジェクト)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 年度より獲得した。この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、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 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 年度には 6 件の共同利用研究を採択し実施した。また、2014 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、共同利用実験に供した。その結果、2015 年度は応募件数が 7 件に、今年度は 9 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 年度中に特任准教授の選考を終え、2015 年 3 月 1 日付けで川出健介氏が着任し順調に連携研究・共同利用研究が進展している。

【将来計画および次世代生命科学センター(仮称)創設計画】

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 年度～2018 年度)とバイオネクストプロジェクト(2014 年度～2018 年度)の 2 本の柱を今後も積極的に進めていく予定であった。

しかし、岡崎統合バイオサイエンスセンターが岡崎 3 機関の連携・融合研究の中核となるだけに留まらず、自然科学機構 5 機関の連携研究中核となるため、さらには自然科学研究機構の枠をこえ、日本や世界のバイオサイエンスの新しい潮流の中心的な担い手となるため、組織改編が必要であると認識された。このため、機構の新分野創成センターのイメージングサイエンス・ブレインサイエンス研究分野との統合も視野に入れて概算要求を行い、「新規大規模 4 次元計測から生命システムの創成に迫る次世代統合生命科学研究拠点」の特別経費を今年度から獲得した。この申請において、2018 年度に岡崎統合バイオサイエンスセンターの発展的解

消・新センターの創設と、新分野創成センター 2 研究分野の新しいセンターへの統合が記載されている。また、第 3 期中期計画でもこのことが述べられている。現在さらに次世代生命科学センター（仮称）設置準備委員会において新センターの組織や研究内容に関して審議されているが、この新センターにおいても「生きているとは何か？」という大きな目標が掲げられており（2017 年度概算要求）、これは岡崎統合バイオサイエンスセンターの研究目標と合致する。岡崎統合バイオサイエンスセンターが中核組織としてこの再編に指導的な立場を持つことが望まれている。

3 新分野創成センター

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、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独立し、新たにアストロバイオロジーセンターが設立された。

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」と盛り込まれている。2015年度末には、「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の融合発展に関する調査・検討ワーキンググループ(WG長:岡田清孝理事(当時))」から、機構外委員を含む「次世代生命科学センター(仮称)設置準備委員会」に対し、とりまとめ報告が提出された。

2016(平成28)年度になり、井本敬二理事(生理学研究所所長)が、新分野創成センター長に着任され、下記3.1, 3.2, 3.3の活動を行った。次世代生命科学センター(仮称)については、岡崎3機関のメンバーによって構成される「組織運営および共同利用・共同研究に関するワーキンググループ(WG長:池田一裕・岡崎統合バイオセンター長)」が組織され、新センターにおける研究内容、組織体制等が議論され、また概算要求予算に向け準備が進められている。生理学研究所からは、鍋倉副所長、久保教授、富永教授がメンバーとして参加している。(詳細については第1部2.p.23を参照)

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、困難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研究分野では、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。その一環として、今年度から発足した、文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究・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(ABiS)」には、イメージングサイエンス研究分野・加藤輝、木森義隆両特任助教も参画し、画像解析支援および画像解析トレーニング支援を実施した。また、新分野創成センターが協賛し、本研究分野の大浪修一客員教授(理化学研究所生命システム研究センター・チームリーダー)がオーガナイザーを務める「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2016」が大阪で開催され(2016年6月22-23日、大阪大学吹田キャンパス)、本研究分野・上野直人教授(併任)(基礎生物学研究所・教授)、同内田誠一客員教授(九州大学教授)および同木森義隆特任助教が講演を行った。

さらに、「生物画像データ解析トレーニングコース」(新分野創成センター、ABiS主催)を加藤、木森両特任

助教を中心として2016年12月5日から3日間、基生研で開催した。58名の応募があり、そのうち21人を選抜して受講者とした。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の演習 3) 生物画像の定量化についての講義・演習、4) 顕微鏡選択と画像取得の注意点についての講義、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」を昨年度に引き続き機構内外に公募し(上限200万円/件)、31件の応募があり、6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、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、こうした新分野探索フォーラムを通じた新たなシーズとして、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、その新しい芽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、2011年度より「認知ゲノミクス」をテーマとして若手研究者による研究公募を継続しており、2016年度は8件を採択・支援した。本公募プロジェクトは開始から6年を経て、神経科学、ゲノム科学、分子生物学などを中心とした諸分野において認知度が年々向上しており、採択研究課題の研究レベルも年々向上している。

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マ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(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マセットを対象とし、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を目標としている。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・2013-2015(平成25-27)年度採択分「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～(2013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(2014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(2015年度)」 (いずれも代表:郷康広) や、2016年度に採択された科学研究費新学術領域研究「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」 (代表:大隅典子・東北大学教授) の計画研究「イメージングゲノミクス解析による個性創発機構の解明と細胞・脳の個性計測技術開発」代表として、国内外の研究者と共同研究体制を構築し、連携を深めている。

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。平成27年度の採択9件についての教授会での評価をまとめた上で新たな公募を行い、平成28年度は8件の研究プロジェクトを採用した^{*2}。

また、年度末(本年度は平成29年3月22日)に一橋講堂会議室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

^{*2} (http://cnsi.nins.jp/brain/2016project_researcher/)

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 (599 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、「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 (革新的)」により、精神・神経疾患の分子基盤理解のためのマクロ・メゾスケールマーモセット全脳標準発現アトラス作製業務に従事した。

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。そのための仕掛けとして、上記の自然科学研究機構内グラント・若手研究者による分野間連携研究プロジェクト、科学研

究費新学術領域研究とも連携し、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。

3.4 新分野探査室

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 (当時) を室長とする新分野探査室が設けられ、新分野探査に関する調査を行った。また、プラズマ生物学分野について検討する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。

2016(平成 28) 年度、井本敬二理事 (生理研所長) が新分野探査室長に着任した。生理研からは、ひきつづき久保教授が参加している。新分野創成センターの次のテーマの候補についてシーズ発掘のため、機構の研究者からいただいたアンケートの結果等を踏まえて議論を進めた。その結果、「光操作及び関連する光計測」、「自然科学研究におけるデータサイエンスの展開」、「核融合及び宇宙プラズマ物理研究の融合的展開」「Emergence(創発)」、「宇宙・重元素」(いずれも仮題) の各分野に焦点をあててさらなる検討を行うことになった。「光操作及び関連する光計測」および「自然科学研究におけるデータサイエンスの展開」については、外部講師を招き各機関から参加者を募って勉強会を開催した。具体化に向けて 2017(平成 29) 年度も引き続き検討を進める計画である。

4 研究力強化戦略室

世界水準の優れた研究活動を行う大学群を増強し、我が国全体の研究力の強化を図るため、大学等による、研究マネジメント人材（リサーチアドミニストレーター、URA）群の確保や集中的な研究環境改革等の研究力強化の取組の支援を目的に平成 25 年度に文部科学省が「研究大学強化促進事業」（を公募し、全国で 20 大学と 3 大学共同利用機関が採択された。そのうちの一つが自然科学研究機構であり、機構本部に研究力強化推進本部が置かれた。本事業における自然科学研究機構の目的は「国際共同研究を通じて世界最高水準の自然科学研究の推進」と「世界最先端の共同利用・共同研究環境を用いた我が国の大学等の研究力強化への寄与」であり、これらの目標を達成すべく 5 研究機関には研究力強化推進室が設置された。

生理学研究所では、生理学研究所長に直属し、副所長が室長、研究総主幹が副室長をつとめ、多角化する生

理学研究所の運用の効率化、男女共同参画や国際化の更なる推進に向けた具体的な研究戦略を企画する組織と位置付けている。生理学研究所の研究力強化戦略室には、2016 年度現在、6 つの担当を設置している。① 研究動向調査担当、② 評価担当、③ 実験動物担当、④ 広報担当、⑤ 国際連携担当 ⑥ 男女共同参画担当。さらに専門職員（DRA）として、研究動向調査担当・特任教授、実験動物担当・特任教授、評価担当・特任准教授、広報担当・助教および特任専門職員、国際連携・担当特任専門員、および事務支援員を配属した。国内外の研究動向調査に基づく新たな生理学研究所の研究戦略の設定、動物実験センターの改築・改修を含めた動物飼育・管理戦略、および生理学研究所での研究成果や取り組みを中心に研究者コミュニティへの発信や一般市民に向けたアウトリーチ活動、国際共同研究体制の強化、女性研究者支援を推進している。

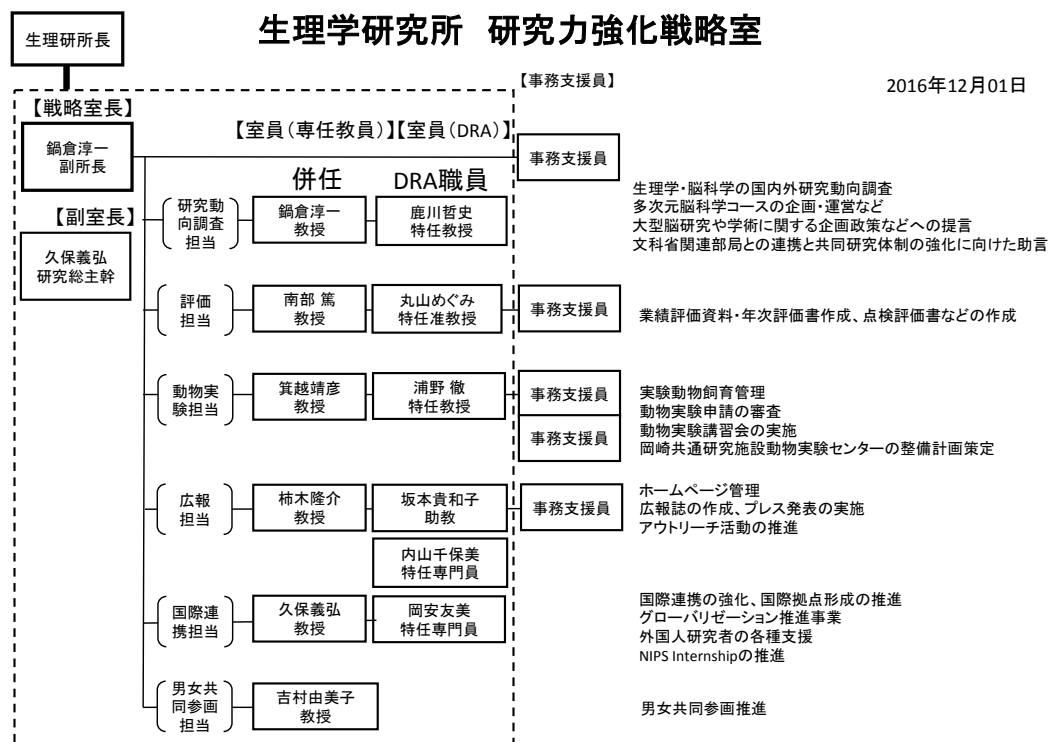


図 8 研究力強化戦略室の組織図。研究力強化促進事業により、評価、広報、動物実験管理などを組織的に行うことが可能となった。

5 研究連携センター

2016 年 4 月、新たに研究連携センターが設立された。このセンターは、共同利用研究推進室、学術研究支援室、NBR(National Bio-Resource) 事業推進室、流動連携研究室、国際連携研究室の 5 室により構成される。

5.1 共同利用研究推進室

共同利用研究推進室は、大学共同利用機関として生理学研究所の担う重要な役割である共同利用研究の推進を担う。具体的には、共同利用研究の実施希望者に対して対応できる研究手法や研究部門を紹介する等の、いわばコンシェルジュ的な役割を果たすことを目的とするものである。2016 年度、共同利用研究の公募要項にその問い合わせ先を明記するとともに、生理学研究所ホームページ上で告知した。さらに、新しい試みとして生理学研究所外の九州大学で開催された生理学研究所研究会において、共同利用研究の周知のための広報活動を行った。

5.2 学術研究支援室

(a) 生理学研究所は基礎生物学研究所と共に、2016 年度より新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」のひとつである「先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS)」事業を担当することとなった。その中で、生理学研究所は、光学顕微鏡、電子顕微鏡、機能的磁気共鳴装置等を用いた先端的技術支援を行う。学術研究支援室は、2016 年度、支援内容を紹介するホームページを立ち上げるとともに説明会を実施し、また種々の学会において告知のための活動を行った。さらに、公募の枠組み作り、募集、審査、支援の実施のサポートを行った。また、2017 年 2 月 19 日、20 日には、支援内容の紹介と、支援を受けた研究者の報告会を兼ねた第一回のシンポジウムを開催した。また、生命科学連携推進協議会において、他の学術研究支援基盤形成事業との調整を図った。

(b) 脳研究関係者の横断的集会の場として重要な役割を果たしていた「包括脳」の枠組みが終了した。2016

年度、新たに、脳神経科学分野の新学術領域研究 10 領域が協力して全体会合を行うための枠組み「次世代脳」プロジェクトを立ち上げ、学術研究支援室はその事務局を務めることとなった。新学術領域「グリアアセンブリ」の代表者の池中一裕教授 (生理学研究所) 全体代表として、シンポジウムを 12 月 19 日 - 21 日に実施した。

5.3 NBR 事業推進室

生理学研究所はこれまで実験用サルの供給事業を行ってきた。NBR 事業推進室は、この事業の担当部署を明確化し、これまでの脳機能計測・支援センターの霊長類モデル動物室を改変して新たに設けられた。2017 年度からは、中核機関が京都大学・霊長類研究所に変更されるため、円滑な移行を目指す。(参照 第 1 部 24.)

5.4 流動連携研究室

流動連携研究室は、国内の研究者のサバティカル滞在による研究の推進を目的とするもので、2015 年度末で閉鎖となった多次元共同脳科学推進センターから移設された。今年度は、応募がなく、活動は行われなかった。ポジションを保ったまま生理研に長期滞在することを可能とするための取り組みが求められる。

5.5 国際連携研究室

国際連携研究室は、外国人客員教授が長期滞在して運営する 3 年の時限付き研究室で、国際連携研究の推進を目的としている。2017 年 3 月で、現在の Sabirov 教授研究室が 3 年の任期の満了を迎えるため、次期の研究室の PI の選考等の体制づくりを行った。

このように研究連携センターは、共同利用研究や、新規プラットフォームによるイメージング技術支援、実験用サルの供給、国内外の流動的研究推進等の研究連携活動を推進する活動を実施した。

6 中期計画・年度計画・評価

6.1 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、昨年度 (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及び大学改革支援・学位授与機構による評価
 - (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

6.2 文部科学省国立大学法人評価委員会及び大学改革支援・学位授与機構による評価

前年度にあたる 2015(平成 27) 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、および 座長: 金子修核融合研究所教授 (平成 27 年度); 担当理事兼座長: 金子修理事 ((平成 28 年度)), 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、2016(平成 28) 年 6 月 30 日に文部科学省に提出された。8 月 24 日に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われ、11 月 15 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. 243 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」の項目で「中期計画の達成に向けて特筆すべき進捗状況にある」(5 段階評価の上から 1 番目) という評価を受け、残りの 3 項目「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 3 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) と評価された。

内容的には、特筆すべき進捗状況にあると評価され

た「業務運営の改善及び効率化に関する目標」に関しては、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、次世代の新分野となり得る研究活動の探索を行う「新分野探索室」及び研究システム改革、組織再編・資源配分の方針策定等を行う「研究基盤戦略会議」を設置したこと、さらに、新設された「アストロバイオロジーセンター」における、新たな学際領域の研究を推進する国際的共同研究拠点の形成に向けた体制整備などについて評価されている。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、平成 27 年度は、卓越した研究者や技術・事務の専門家を対象とした年俸制職員制度の適用者数について、過去最大の 229 名 (対前年度比 46 名増) の移行を実現しているほか、研究教育職員 (承継職員) を対象とした年俸制職員制度の適用者数についても、過去最大の 37 名 (対前年度比 30 名増) の移行を実現している。また、クロス・アポイントメント制度等の混合給与を 4 名に適用するなど、優れた人材の流動化・活性化の取組を一層推進している点、さらに、機構の機能強化に向けた研究力強化推進本部の取組に関して、これまでに設置した欧州拠点 (ボンオフィス及びハイデルベルクオフィス) 及び欧州駐在リサーチ・アドミニストレーター (URA) に加え、プリンストン大学 (米国) に北米拠点 (プリンストンオフィス) 及び北米駐在 URA を配置し、欧米の研究機関との一層の国際連携の推進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、(1) 心血管病の予防・治療につながる加齢に伴う高血圧の原因解明、及び (2) モチベーションがリハビリに与える影響の解明、など、教育研究等の質の向上に関する重要な研究成果が注目された。

なお、現在、平成 28 年度の評価に向けて「平成 28 年度に係る業務の実績に関する報告書」を、また平成 29 年度の年度計画を作成しつつある。

2010(平成 22) 年度から 2015(平成 27) 年度までの第 2 期中期目標期間 6 年間全体に関する評価は、研究教育以外の部分に関しては事業年度毎の評価と同様、文部科学省国立大学法人評価委員会によって実施される。教育研究の状況の評価については、評価委員会からの

要請を受けて、大学改革支援・学位授与機構により実施される。そのためのヒアリングが2017(平成29)年1月25日に行われた。

第2期全体の評価に向けて、「研究業績説明書」を5月31日に、「学部・研究科等の現況調査表」及び「中期目標の達成状況報告書」を6月30日に大学改革支援・学位授与機構に提出した。研究業績水準判定とは、各機関の「研究業績説明書」を分析し、学術的意義及び、社会、経済、文化的意義での判断基準について、SS：卓越している、S：優秀である、などの区分として判定される。一方、現況分析は、「学部・研究科等の現況調査表」に基づいて行われ、研究の水準や質の向上度が研究所ごとに分析される。また、中期目標の達成状況評価は機構全体の評価であり、「中期目標の達成状況報告書」に基づき、以下の4つの目標、(1)研究に関する目標、(2)共同利用等に関する目標、(3)教育に関する目標、(4)その他の目標に即して行われる。平成29年3～5月に報告書が確定され、各法人や文部科学省国立大学法人評価委員会へ提供、社会への公表がなされる予定となっている。

2016(平成28)年度は、第3期中期目標・中期計画期間の1年目(初年度)である。策定された第3期中期目標の全文及び中期計画と平成28年度の年度計画の抜粋を、それぞれ、第VII部p.251に資料として掲載した。

6.3 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は1993年より毎年行われている。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生理研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。

研究部門の国際評価は毎年行われているが、研究所全体の国際評価は、これまで不定期にしか行われていない。研究所全体の国際評価は、点検評価の不可欠な部分であるため、来年度より小規模ながら研究所全体の国際評価を定期的に行うことを計画している。

6.4 研究教育職員の個人業績評価

昨年度、承継職員の年俸制への移行が行われた。それに伴って、年俸制承継職員の個人評価が必要となった。年俸制承継職員は数が少ないため、それだけでは評価が難しいなどの理由により、研究教育職員(特任も含めて全ての教授、准教授、助教)の個人評価を2015(平成27)年度より導入した。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実施しており、今年度で2回目となるが、大きな問題なく実施している。

6.5 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)。

2016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、6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。

7 共同研究・共同利用研究

7.1 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。2016 年度も表 1 に示すように計 101 件の一般および計画共同研究と、計 41 件の共同利用実験を行った。なお 2016 年度は、熊本地震への対応として行われた共同利用研究の「特別プロジェクト研究」が 2 件（クライオ電顕と通常の電子顕微鏡）実施された。

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。2016 年度は計 20 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。2016 年度は、2 件が実施された。

7.2 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 2016 年度は 101 件が行われた。

7.3 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・生物学応用」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。なお、自然科学研究機構のプロジェクトの終了に伴い「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」は、2015 年度にて終了した。

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。2016 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。

(1) 「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・脳科学と発生工学の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している。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/ノックイン (KO/KI) 動物のような有用モデルの開発を支援している。2016 年度は、研究所外 5 件の要請があり、合計で 21 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、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 (CRISPR/Cas9) が報告され、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、迅速的かつ効率的に変異個体を作製する目的で、CRISPR/Cas9 法を利用した新しいゲノム編集技術による KO/KI 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。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^{*3}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 Ex-

periments 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^{*4}。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。なお、行動様式解析室の閉鎖予定に伴い、2016 年度は、新規申請の採択は行わず、既採択分の継続のみ実施した。

(2) 「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

2016 年度は、外部機関と 10 件の共同研究を実施した。成果も順調に発表されている。

(3) 「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ないことと、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

^{*3} (<http://www.mouse-phenotype.org/>)

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

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。2016 年度は位相差電顕に関連して 2 件、SBF-SEM に関連して 22 件の計画共同研究が行われた (両方合わせて 24 件)。

(4)「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。2016 年度は 8 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。

(5)「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。2016 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。

2016 年度には 1 件の計画共同研究を行った。マカ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。

(6)「生体超分子複合体の生成と質量分析法による同定」

生体内でのタンパク質の機能を理解するためには、生体内での超分子複合体の構成タンパク質を正確に同定することが必要不可欠である。そのために、組織や細胞からタンパク質複合体を、特異性を重視して精製し、質量分析装置により構成タンパク質の同定や、免疫性疾患の自己抗体の標的抗原の同定を行う研究手法に対するニーズが高まっている。そのニーズに応えるために、新たに本計画研究を立ち上げ公募を開始し、2016年度は、2件を実施した。

7.4 研究会

2016年度は20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。

生理学研究所の研究者コミュニティへの貢献、大学の機能強化への貢献の一環として、2016年度には試行的に岡崎地区以外での生理学研究所研究会の開催申込を1件採択し、開催した。

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。2016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:本研究会をととして、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。

7.5 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。2016年度には「Towards elucidation of memory engram」,「第4回ニールス・ステイセン記念国際唾液腺シンポジウム」の2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。

7.6 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1,000kV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。2016年度も10件の課題が採択され実施された。

7.7 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。2016 年度は、31 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 倍の感度を持ち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備しており、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしている。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、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、稼働中である。2016 年度は、撮像と画像処理に関する技術的検討・開発のための共同利用実験に供すること

となり、3 件が実施された。

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	33	-	-	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 年度										
採択件数	39	62	20	2	10	31	-	-	2	166
共同研究参加人員	166	224	336	23	37	125	-	-	3	914
旅費予算配分額	8,080,732	12,438,562	9,644,230	1,500,000	2,007,150	7,899,924	-	-	300,000	41,870,598
消耗品費配分額	5,850,000	8,850,000	-	-	500,000	1,450,000	-	-	0	16,650,000

* 2017 年 3 月 31 日 現在

8 先端バイオイメージング支援

本事業は、文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究・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 (ABiS)」として、2016 年度より開始されたものである。研究支援代表者は、研究連携センター・学術研究支援室の狩野 方伸 客員教授 (東京大学教授) である。3 年後に中間評価があるが、6 年間の活動 (2016~2021 年度) が予定されている。

【プラットフォームの目的】

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・組織から個体に至るまで汎用されており、その必要性は高まる一方、イメージング機器の多様化・先端化・高額化と操作技術の高度化、画像解析技術の高度化により、個々の大学等の研究機関において集中的に整備・運用する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、磁気共鳴装置等の導入を行い、生命科学領域への適用に向けた技術革新を行っている大学共同利用機関の生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関として、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本プラットフォームを組織し、我が国における生命科学を包括した先端イメージングの支援を行うことを目的とする。

【研究支援の内容】

下記の 4 つのそれぞれの支援活動において、研究者のレベルに合わせたオーダーメイド型のきめ細やかな支援活動を行うことを目指している。

- (1) 光学顕微鏡技術支援：分子や細胞、組織の時空間的な動態を高速、かつ高分解能で捉えるために、先端光学顕微鏡を用いた観察や、特殊観察技術に加えて、植物、海洋生物など特殊な試料調製、観察環境を要する対象について観察を支援する。
- (2) 電子顕微鏡技術支援：先端電子顕微鏡による生体高分子複合体の立体構造観察、組織・細胞の 3 次元微細構造の観察、蛍光顕微鏡観察と同一の視野の微細構造観察等を支援するとともに、必要な試料調製法から観察までの技術指導を行う。
- (3) 磁気共鳴画像技術支援：生体の構造と機能を、MRI を用いて可視化し定量解析する技術を標準化して提供

することにより、脳画像等の研究を手がけている研究を支援するとともに、個々の研究への最適化を支援する。

- (4) 画像解析技術支援：光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI などによって取得された画像から形態や動態に関する情報を抽出し、定量的な解析、可視化する技術を提供することにより、被支援者の目的や要望に応じて段階的に支援する。

【研究支援の実施体制】

生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関とし、生命科学研究の横断的技術として全国の 17 の大学・研究機関とともに、「先端バイオイメージング支援」に向けた体制を構築し、一般的な技術を超えた先端的なイメージング支援を行っている。

【2016 年度の活動状況】

オフィシャルサイト^{*5}上に支援相談窓口を構築し、年 2 回の公募のほか、随時応募も受け付ける体制を整えた。イメージング関連団体とも密に連携をとり、共同開催も含め、各種技術トレーニング・講習会を全国的に展開した。また、生命科学関係の学会において、ブース出展し、周知に努めた。2017 年 2 月には 2 日間にわたって、第 1 回 ABiS シンポジウム “Towards the Future of Advanced Bioimaging for Life Sciences” を岡崎コンファレンスセンターで開催した。プログラムは第 VI 部 p. 215 に掲載

なお、今年度の支援課題数は、185 件 (応募総数 237 件) となった。

【期待される効果・成果】

中核機関と国内のバイオイメージング施設および研究者が連携し、我が国の研究者に最先端技術を提供する支援プラットフォームを構築することにより、(1) 画像取得と画像からの情報抽出技術の向上、(2) 支援者間の技術交流・情報交換、(3) 先進技術の継承と後継者の育成、(4) 新たな研究課題の掘り起こし、等の効果が期待される。これらは、いずれも生命現象の本質的な理解につながるものであり、ひいては我が国の生命科学の発展に資する。

^{*5} <http://www.nibb.ac.jp/abis/>

9 機構内研究連携

9.1 研究連携委員会と研究連携室

自然科学研究機構では、金子修理事を委員長として研究連携委員会が組織され、生理学研究所からは定藤教授と久保教授が加わっている。継続して実施している「若手研究者による分野間連携研究プロジェクト」の申請の審査、成果報告発表会の実施等を行った。さらに、2016(平成 28) 年度、新たに機関をまたぐ共同利用研究として「自然科学研究機構分野融合型共同研究事業」が開始された。研究連携委員会は、その募集要項、審査要項等の作成、さらに申請の審査を行った。また、研究連携室では、下記 NOUS との関連で、評価指標の策定等について検討が行われた。生理学研究所からは、定藤教授と丸山特任准教授が参加している。

9.2 自然科学共同利用・共同研究統括システム作業部会 (NOUS)

NOUS は、NINS Open Use System(自然科学共同利用・共同研究統括システム) の略で、これまで機構内の各機関でバラバラに行われていた共同利用研究を統括するシステムを意味する。その構築と実施は、自然科学研究機構の第三期中長期目標に掲げられた重要課題である。2016(平成 28) 年 2 月に立ち上がった作業部会には、生理学研究所からは久保教授、丸山特任准教授、坂本助教が参加している。NOUS 立ち上げにはふたつの目的があり、ひとつは機構全体の共通の申請システムを構築すること、もうひとつは共同利用の結果得られた業績等の成果に関する情報を整理して抽出しやすい形で蓄積し評価等に役立てることである。当初は、後者により力点が置かれていたが、2016(平成 28) 年度には、早いタイミングでの開始を目指し、前者により力点をおいて検討を進めた。企画入札を行い、システムの作成にあたる請負業者を決定した。

9.3 自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業

2016(平成 28) 年度、機構本部の「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業」の募集が行われ、生理学研究所からは、久保教授を事業実

施責任者として「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」と題した申請を提出し、採択された。この枠組みは、機構内連携、国内連携、国際連携等の多様な機関間連携を含むものである。その内容を以下に記す。なお、来る 2017(平成 29) 年度には、「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業」が再編成され、より異分野融合に力点を置いた「分野融合ネットワーク型共同研究加速」と、より国際連携に力点を置いた「国際ネットワーク型研究加速」に分類されるため、生理学研究所からの本申請についても整理し直していずれかの枠組みで申請することになる。

「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」プロジェクト

2016(平成 28) 年度開始された本プロジェクトの目的は以下の通りである。

「本事業では、機能タンパク質を対象として、様々な方法論を駆使した“機能する姿”の描出、状況変化に依存する構造と機能のダイナミクスの探求、および様々な分子の総体により達成される細胞・生体システムの作動機構の理解を研究上の目的とする。その推進には学際的連携が必須であるため、機構内においては卓抜した方法論を有する分子研の研究グループとの連携を強化し、機構外国内機関については阪大院医、九大院薬、新潟大脳研等との連携を行う。また、GÉPROM(カナダ・モントリオール膜タンパク質研究拠点) 等の海外の研究機関との共同研究を推進する。上記の他、多岐にわたる国内外の研究機関と柔軟に共同研究を実施し、総体として太い研究連携を構築して当該分野の研究拠点を形成する。」

初年度である 2016(平成 28) 年度は、以下の活動を実施した。(1) 生理学研究所の 8 研究室、岡崎統合バイオ(生理研) の 2 研究室、分子科学研究所の 1 研究室、岡崎統合バイオ(分子研) の 1 研究室、合計 13 研究室の参画を得て開始した。各研究室に当該研究推進のための予算を配分した。(2) 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実施

した。寄せられた提案を審査し、下記の3名を招聘、3名を派遣した。(3) 2017(平成 29) 年度からの実施に向けて、生理研計画共同研究「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」を新たに立ち上げ公募を行い、6件を採択した。(4) チュラロンコン大学薬学部との第3回合同シンポジウムを、生理研から4名がチュラロンコン大学を訪問して2017年1月5日に開催した。(5) 本プロジェクトメンバーの深田教授がオーガナイズする第47回生理研国際シンポジウム “Decoding Synapses” が、2016(平成 28) 年 10 月 26～28 日に開催された。その中で、シナプスを連結する GluD 受容体を含む複合体の構造に関する発表等が行われた。(6) さらに、2017(平成 29) 年 3 月 13 日に、「機能タンパク質」プロジェクトの成果報告会を兼ねたシンポジウムを、外部講演者3名を招聘して開催した。(第Ⅵ部 資料編 2.14 p. 219 にプログラムを掲載)

「生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究」プロジェクトによる招聘・派遣

招聘

- ・Long Jun Wu (米国、New Jersey 州立大学、Assistant Professor) 《鍋倉教授研究室》
- ・Keith K Murai(カナダ、McGill 大学神経科学研究センター、Professor) 《久保教授研究室》
- ・Wilaiwan Durose(米国、Minnesota 大学小児血液学部門、post doc) 《池中教授研究室》

派遣

- ・下村拓史《久保教授研究室》Florian Lesage 教授研究室(フランス、ニース、CNRS)
- ・西村明幸《西田教授研究室》Thongchai Sooksawate 准教授研究室(タイ、バンコク、Chulalongkorn 大学)

「生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究」プロジェクト年度末シンポジウムの招待講演者
清中 茂樹 (京都大学 大学院工学研究科 合成・生物化学専攻・准教授)

南後 恵理子 (理化学研究所 放射光科学総合研究センター・研究員)

藤吉 好則 (名古屋大学大学院創薬科学研究科・創薬分子構造学講座：特任教授)

9.4 I-URIC/NINS コロキウム

「I-URIC フロンティアコロキウム」は、大学共同利用機関法人4機構共同の異分野融合・新分野創成の取組として、自然科学研究機構における NINS コロキウムの成果を継承・発展して2016年度に新たに開始されたものである。初回となる本年度は「ヒト・人・人間学」をテーマとして掲げ、人間・社会・文化に関する課題を異分野の共通の課題として捉え、人間理解に向けた階層を越えた包括的なアプローチを創造することを目指して、2017年3月2日(木)～3日(金)、ホテルアソシア静岡にて開催された。セッションは、基調講演4題、3つのサブグループに分かれての分科会(分科会1: 共生・共存と多様性の維持、分科会2: 知性と人工知能、分科会3: 性・ジェンダー・社会)、および全体統括で構成された。4機構からあらかじめ選抜された参加者と外部からの講演者が参加し、総参加者数は65人であった。生理研からは、郷田直一助教が分科会2の話題提供者として参加し、また、斎藤茂助教と久保義弘教授が、それぞれ分科会1および3に参加し、討論を行った。

また、終了後の3月3日(金)の午後には、自然科学研究機構の関係者のみで会合を行い、今後の NINS コロキウム等の自然科学機構内の研究連携促進のための機会を提供する種々の取組に関して意見交換を行った。(第Ⅵ部 資料編 2.13 p. 218 にプログラムを掲載)

9.5 自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

9.5.1 第21回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

第21回自然科学研究機構は、2016年10月10日(日)に東京工業大学蔵前会館にて、「地球にやさしいエネルギーの未来」をテーマとして開催された。朝日新聞社の後援をいただいた。今回は、核融合発電の実現への挑戦からはじまり、植物の光合成と金属錯体を用いた人工光合成研究の最前線、さらに太陽光発電など再生可能エネルギーや、海底資源開発まで含めた話題について、その基礎研究から応用可能性まで、「地球にやさしいエネルギーの未来」について幅広い発表が行われた。5名の研究者による講演が行われ、209名の参加者があった。

シンポジウムと並行して、展示会場において自然科学研究機構 機構本部及び機構に所属する5研究所(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)、総合研究大学院大学のパネル展示があった。生理学研究所は、広報室メンバーが中心となって、生理学研究所及び研究内容の紹介、錯視のデモ、各種動物の脳を当てるクイズなどを行い、多くの皆さんから好評を得た。

プログラムは以下のとおりである。

- ・開場：パネル展示 (展示会場にて研究所紹介など)
- ・機構長挨拶 小森彰夫 自然科学研究機構 機構長
- ・人工光合成への挑戦～植物に学ぶ分子デザイン～
正岡重行 自然科学研究機構分子科学研究所准教授
- ・しなやかな光合成
皆川純 自然科学研究機構基礎生物学研究所教授
- ・再生可能エネルギーの大量導入を目指した研究開発-
太陽光、風力、地熱からシステム統合技術まで
仁木 栄国立研究開発法人 産業技術総合研究所再生可能エネルギー研究センター長
- ・休憩：パネル展示 (展示会場にて研究所紹介など)
- ・海底熱水鉱床の探し方：科学的な研究の進展と将来展望
眞壁明子 国立研究開発法人海洋研究開発機構次世代海洋資源調査技術研究開発プロジェクトチーム
特任技術副主任
- ・核融合発電の早期実現に向けて
榊原悟 自然科学研究機構核融合科学研究所教授
- ・閉会挨拶 竹入康彦 自然科学研究機構核融合科学研究所長

9.5.2 第22回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

第22回自然科学研究機構は、2017年2月11日(土、祝日)、岡崎市民会館あいホールにて、「大隅良典 基礎生物学研究所名誉教授 ノーベル生理学・医学賞受賞記念講演」として開催された。主催は、自然科学研究機構、岡崎市、岡崎市教育委員会、総合研究大学院大学であり、岡崎信用金庫、岡崎商工会議所、岡崎南ロータリークラブに後援いただいた。約1,000名の方の参加があった。

プログラムは以下のとおりである。

- ・愛知県学術顕彰式 岡崎市民栄誉賞授賞式
- ・機構長挨拶 小森彰夫 自然科学研究機構 機構長
- ・大隅名誉教授の紹介
- ・ノーベル生理学・医学賞受賞記念講演「オートファジー 細胞のリサイクルシステム -観る、知る、解

く喜び-」大隅良典 自然科学研究機構 基礎生物学研究所名誉教授・総合研究大学院大学名誉教授・東京工業大学栄誉教授

- ・大隅名誉教授に聞いてみよう (学生代表による質問コーナー)
- ・子どもたちによる研究発表
- ・閉会挨拶 山本正幸 自然科学研究機構 基礎生物学研究所長 (理事・副機構長)

9.5.3 第23回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

第23回自然科学研究機構は、2017年3月5日(日)に東京国際交流館(プラザ平成)国際交流会議場にて、「現代天文学のフロンティア——第二の地球とダークな宇宙」をテーマとして開催された。今回は、天文学分野に焦点をあて、現代天文学の挑戦的な2つのテーマ、「太陽系外惑星とダークマター」が採り上げられた。国際協力の下、天文学的・素粒子物理的な手法で迫る宇宙の謎と最新の研究成果について、4名の研究者による講演が行われ、273名の参加があった。

今回は各研究所のパネル展示は行わなかった。

プログラムは以下のとおりである。

- ・開会挨拶
小森彰夫 自然科学研究機構 機構長
林正彦 自然科学研究機構 理事/国立天文台 台長
- ・講演1: 太陽系外地球型惑星を見つけよう
林左絵子 自然科学研究機構国立天文台ハワイ観測所准教授
- ・講演2: 系外惑星誕生の現場を見つけよう
武藤恭之 工学院大学 教育推進機構 基礎・教養教育部門准教授
- ・講演3: 広視野天体探査で調べるダークマターの分布
宮崎聡 自然科学研究機構 国立天文台 先端技術センター 准教授
- ・講演4: ダークマターの正体を探れ ～地上実験による直接探索～
末原大幹 九州大学理学研究院物理学部門/先端素粒子物理研究センター助教
- ・まとめ (15分)
- ・閉会挨拶 竹入康彦 自然科学研究機構 副機構長 (広報担当)/核融合科学研究所長

9.6 大学共同利用機関シンポジウム 2016

全国の大学共同利用機関が集まり、一般の方々に、大学共同利用機関とは何か、どのような事を研究しているのかを紹介するシンポジウムである。主催は、大学共同利用機関協議会。

開催日：2016 年 11 月 27 日 (日)

開催地：東京都千代田区外神田 アキバ・スクエア

アキバ・スクエアは J R 秋葉原駅のすぐ近くで交通の便も良く、700 名以上の参加者でにぎわった。また、若者の街として知られているためか、学生を含めた若い参加者が多く、終始、明るい雰囲気の中でイベントが行われた。

イベントは、各機関の紹介コーナーと、研究者トー

クの 2 つが並行して行われた。生理学研究所は、広報室メンバーが中心となって、生理学研究所及び研究内容の紹介、錯視のデモ、各種動物の脳を当てるクイズなどを行い、多くの皆さんから御好評を得た。時間によっては、多くの人が集まりすぎて、整理が困難になるほどの盛況であった。

研究者トークは、各機関が、組織の紹介や研究内容の紹介を 15 分ずつ自由に行った。生理学研究所は、「生理研でからだの仕組みを解き明かそう！」というタイトルで、知見聡美助教と坂本貴和子助教が発表した。両名が、まるで掛け合い漫才のような自由なトークを行うという斬新な発表で、非常に好評で、シンポジウム終了後に集計された参加者のアンケートでも絶賛されていた。

10 国内研究連携

10.1 第6回生理学研究所・名古屋大学医学系研究科合同シンポジウム

2016年9月24日(土)13時から、名古屋大学大学院医学研究科中央診療棟3階講堂にて開催された。両機関の教授による講演4題と若手中心のポスター発表72題(名古屋大学47題、生理学研究所25題)からなる盛況な学術集会となった。

前半は箕越靖彦教授(生理学研究所)「食物選択行動に関わる視床下部AMPキナーゼの調節作用」、菅波孝祥教授(名古屋大学)「メタボリックシンドロームと慢性炎症；細胞死を起点とする非感染性炎症の分子機構」の2題の講演に続き、ポスター演題の半数について発表者全員がフラッシュトークで研究を紹介し、引き続きポスター発表と討論を行った。後半は、磯田昌岐教授(生理学研究所)「自己と他者の報酬情報処理に関わるサルの皮質・皮質下ネットワーク」、勝野雅央教授(名古屋大学)が講演を行い、残りのポスター演題のフラッシュトーク、ポスター発表、討論と続いた。その後、情報交換会が行われた。

恒例のポスターフラッシュトークは、発表者全員から研究の概要を一通り聞く事ができることから好評である。最近、特に若手の間で同様の形式で発表する機会が増えていることもあり、1分間という限られた時間に合わせて工夫されたわかりやすいアピールが増えている。フラッシュトークに続くポスター発表は前半、後半とも45分が充てられ、ポスターの前で十分に議論することができた。

本シンポジウムの特徴として、カバーする分野が脳科学、神経科学の領域に留まらず、特に名古屋大学から臨床医学的観点を含む幅広い分野の医学研究が発表されることがあげられる。生理学研究所の参加者としては、病態から出発する研究、臨床応用を目指す研究に触れて視野を広げるよい機会となっている。また、生理学研究所だけで若手による25題ものポスター演題(昨年は26題)が一度に発表されることから、所内で進行中の研究をよく知る場としての役割も果たしている。

本合同シンポジウムも回を重ね、過去にはシンポジウムに合わせて各機関の研究施設の見学も実施されてきた。お互いを知るこれまでの取り組みが、地理的に近いメリットも活かした両機関間の研究交流に発展す

ることが期待される。第VI部 p. 204 に掲載。

10.2 第6回新潟大脳研-生理研合同シンポジウム

生理学研究所は、わ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。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が目的である。今年度は2017年3月9日～10日に新潟にて開催された。昨年度に引き続き、霊長類を用いた脳研究で生理研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。

新潟大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・共同研究体制を発展させ、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、生理研から27名(教授9名、准教授以下教員10名、その他研究員4名、大学院生4名)、新潟大脳研から30名(教授11名、准教授以下教員8名、その他研究員2名、大学院生8名、医学部学生1名)、そして京大霊長研から6名(教授2名、准教授以下教員2名、その他研究員2名)の計63名であった。プログラム構成(第VI部 p. 218 に掲載)は、口頭発表11題(生理研5題、新潟大脳研4題、京大霊長研2題)とポスター発表30題(生理研14題、新潟大脳研14題、京大霊長研2題)であった。生理研からは大学院生も口頭発表を行った。2日間をとおして活発な議論が交わされた。

基礎的な疑問・興味から脳科学へアプローチする生理研と、病態を出発点として脳科学へアプローチする新潟大脳研の特徴が研究発表によく表れており、本合同シンポジウムの開催は、脳研究を多面的に推進する上で極めて意義深いものである。2014年度には生理研と新潟大脳研との間で、また2015年度には新潟大脳研と京大霊長研との間で、それぞれ連携協定が締結されていることから、今後も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. 218 に掲載。

10.3 第6回生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー

2016年度まで5回にわたって多次元脳トレーニング&レクチャーとして毎年開催してきたが、生理研の組織改編により今年度からは「生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー」と名前を変えて、研究連携センターが担当して2017年2月27日から3月2日までの4日間実施した。このレクチャーは脳研究に興味を持っているが、これまで脳科学に触れる経験のなかった大学院生や若手研究者を対象に公募し、20名程度を採択している。このトレーニング&レクチャーは生理学研究所・研究連携センター・客員教授(京都大学・霊長類研究所)の高田昌彦教授の霊長類や齧歯類の脳解剖実習や講義を中核として、井本所長の電気生理についての講義に加え、生理研の准教授や助教の若い研究者が中心に講義やデモンストレーションを担当している。今年度は16名の応募があり、審査の結果16名全員を採択した。企業から2名応募があった。原則、参加者の岡崎までの交通費と宿泊費を生理研が負担している。プログラムは第VI部 p. 217に掲載

10.4 脳関係の新学術領域研究の合同シンポジウム(2016年度「次世代脳」冬のシンポジウム)

昨年度まで実施されていた新学術領域研究「包括型脳科学研究推進ネットワーク」を継承し、我が国の脳科学研究の更なる発展と次世代を担う中堅・若手研究者の育成を目指す、脳科学に特化した新たな学術集会、「次世代脳」シンポジウムの開催にあたり、研究連携センター・学術研究支援室が運営事務局を担った。

昨今の光遺伝学・化学遺伝学を利用した神経活動の操作技術や可視化技術をはじめとする、さまざまな最先端技術の開発により、多種多様の高次機能を司る神経ネットワークメカニズムの解明に向けた研究が飛躍

的に進展するなか、脳科学研究の中・長期的な展望に関し、コミュニティ全体で、情報共有と意見交換を行う機会を持つとともに、新学術領域研究をコアとしたさまざまなシンポジウムや実行委員会企画プログラムなど、多数の魅力的なイベントを企画した。^{*6}、プログラムは第VI部 p. 212に掲載

10.5 第63回中部日本生理学会

第63回中部日本生理学会は、生理学研究所(OCC大会議室)において11月4~5日に開催された。参加者数は、事前参加登録者126名および当日受付8名の合計134名と盛況であった。そのうち学生の参加は40名であった。演題数は、口演発表33題およびポスター発表21題で合計54題であった。広範な分野にわたる研究発表に対して活発な質疑応答が行われた。本大会ではなかなか聞きに行かない分野の発表を聞くことができ、普段狭くなりがちな視野を広げる良い機会になったと感じられた。また、生理学会を含む大きな学会の年会では若手研究者が口頭発表する機会が減っているため、地方会で発表の経験を積むことは重要であると思われる。今回の新しい試みとして、テクニカルレクチャー3題を企画した。老木成稔先生(福井大学医学部)には「カスタムメイド膜でのチャネル研究法」、喜多村和郎先生(山梨大学医学部)には「2光子イメージングによる小脳回路研究:発達から運動機能まで」、大野伸彦先生(生理学研究所)には「オルガネラ動態の生理機能に迫る最先端3次元微細構造解析法」というタイトルで、先導的な研究手法をわかりやすく紹介してもらった。また、ポスターセッションの前に1分ずつのフラッシュトークを行った。1日目の夜には懇親会を開催し、中部地区の生理学研究室との交流を深めた。学会の国際化や多様化に伴い、地方会の開催意義を問われることもあるが、地域の生理学教室との交流や連携の大切さを改めて感じることができる地方会であった。

次回は山梨大学で開催の予定。

^{*6} <http://www.nips.ac.jp/brain-commu/>

11 国際研究連携

11.1 国際連携委員会、国際連携室

生理学研究所を含め自然科学研究機構の各機関は、国際的な研究機関として実績があり、国際交流も盛んに行われている。自然科学研究機構では、機構長、理事、副機構長により構成される国際戦略本部と、その下部に実行組織としての国際連携室が設けられて、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、国際連携委員会が設けられた。また、機構本部には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に立脚して、これまでに、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、ワンストップ対応のための職員の雇用(岡崎 3 機関でそれぞれ 1 名)、欧州海外拠点として、ボンオフィスおよびハイデルベルグ(EMBL 内)オフィス(現在、閉鎖)の設置、機構のコンパクト版英文パンフレットの作成等が行われた。

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および国際連携室の室員、いずれも久保教授が務めている。2015(平成 27)年度には、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が開設された。

2016(平成 28)年度実施の「戦略的国際研究交流加速事業」について、第 3 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た。そして、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、公募および審査を行った。具体的には【タイプ A】海外トップレ

ベル研究機関との国際研究交流の加速、【タイプ B】各分野の将来を担う国際的な若手研究者の育成、【タイプ C】研究連携構築・加速に向けたワークショップ等への招へい・受入れ及び派遣の、3 タイプが設定された。

生理学研究所からは、鍋倉教授を事業実施責任者とし、Harvard 大学、Max Planck Florida 研究所、McGill 大学との交流および連携を主軸とする「(タイプ B) 先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能関連解析技術ネットワークの構築」、南部教授を事業実施責任者とする「(タイプ C) チュービンゲン大学との国際共同研究を見据えた研究交流」の 2 件を申請し、共に採択された。なお、2017(平成 29)年度についてはこの枠組みは「戦略的国際交流加速事業」として実施される。

国際連携室では、自然科学研究機構の 5 機関間で国際連携に関する取組状況等の差異があることから、情報共有、意見交換を目的として、2016(平成 28)年度、2 回の会合を行った。第 1 回は、4 月 6 日に核融合研で実施し、各機関が国際交流活動全般について紹介した。第 2 回は、7 月 21 日に機構本部で実施し、アジアにおける研究戦略等に焦点をあてて活動を紹介し、意見交換を行った。

11.2 戦略的国際研究拠点形成

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際研究交流加速事業」タイプ B に生理研から「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能関連解析技術ネットワークの構築」を応募し採択され、Harvard 大学(Jeff Lichtman 教授)と Max Planck Florida 研究所(安田亮平博士、ディレクター)、McGill 大学(Derek Bowie 博士、GÉPROM ディレクター)との交流を開始した。この事業は 3 年間(2016 年度予算 200 万円)で、若手研究者の 1 カ月以上の招へい・派遣を条件とするもので、短期間の派遣・交流はプログラム管理者(鍋倉、久保、古瀬)のみが可能である。2016 年度は鍋倉が Lichtman 博士の研究室、久保が Derek Bowie 博士の研究室を短期訪問し、また、Derek Bowie 博士と安田亮平博士が生理研に招へいし、今後の交流についての打ち合わせを行った。次年度から若手研究者の交流を開始する。

11.3 国際交流活動

11.3.1 チュービンゲン大学との交流

ドイツ・チュービンゲン大学統合神経科学センター (Center for Integrative Neuroscience, Universität Tübingen) との第 6 回合同シンポジウムが、約 100 名の参加を得て、チュービンゲン大学において 2016 年 10 月 10 日～11 日の 2 日間にわたって行われた。日本側からは 17 名 (うち生理研から 16 名) が参加し、システム神経科学を中心に 10 題の口演、6 題のポスター発表を行った。チュービンゲン大側からは 10 題の口演、15 題のポスター発表が行われた (プログラムは資料編を参照)。生理研の参加者のうち木田哲夫特任准教授、吉田正俊助教が引き続きチュービンゲン大学に滞在し、共同研究打ち合わせを行った。なお生理研メンバーは、自然科学研究機構戦略的国際研究交流加速事業の支援を得て参加した。プログラムは第 VI 部 p. 204 に掲載



図 9 合同シンポジウムのポスター会場

11.3.2 Neurospin 学術交流協定締結

2017 年 1 月 13 日、機構本部にて生理学研究所とフランス・ニューロスピン (Neurospin) の学術交流協定調印式が行われ、協定が締結された。ニューロスピンはフランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) 基礎研究部門ライフサイエンス局に属する研究所である。CEA はフランスのエネルギー行政を担う政府機関で職員総数約 15,000 人、4 部門からなる研究組織を持つ。2007 年にパリ郊外の Saclay に設置されたニューロスピンは、ヒト用 3 テスラ、7 テスラ装置を用いて脳科学研究を進める一方、ヒト用 11.7 テスラ装置の開発で最先端を走り、技

術レベルの極めて高い研究所である。

調印式の式次第は以下の通り。

生理学研究所とフランス・ニューロスピン (Neurospin) の学術交流協定調印式

日時：2017 年 1 月 13 日 (金) 11:00～13:00

会場：自然科学研究機構本部 (東京都港区虎ノ門 4-3-13)

出席者

フランス原子力・代替エネルギー庁：

Vincent Berger (基礎研究部門・部門長)

Denis Le Bihan (ニューロスピン・所長)

Maria Faury (基礎研究部門・国際連携ディレクター)

フランス大使館：Sunil Felix (核関係専門官)

自然科学研究機構生理学研究所：

井本敬二 (所長)

鍋倉淳一 (副所長)

定藤規弘 (教授)

坂本貴和子 (助教：共同利用研究推進室)



図 10 学術交流協定調印式後の記念撮影

11.3.3 GÉPROM および McGill 大学 (モントリオール、カナダ)

GÉPROM は、Groupe d'étude des protéines membranaires (膜タンパク質研究拠点) の略で、カナダ・モントリオールの 3 大学、McGill 大学、Montreal 大学、Concordia 大学が合同で組織する膜タンパク質研究グループである。生理学研究所では、McGill 大学の Derek Bowie 教授 (GÉPROM, Director) と久保教授の事前打ち合わせに基づき、「戦略的国際研究交流加速事業」の中に、GÉPROM との研究交流を盛り込んだ。今年度は、交流の第一歩としてお互いの機関の研究内容を知ることが目的として活動を行った。まず、久保教授が 2016 (平成 28) 年 10 月 17～18 日に McGill 大学を訪問し、25 人の研究者主催者と面会してその

研究内容の説明を受けた。また、GÉPROM の執行部メンバー、McGill 大学の研究担当副学部長、および脳研究グループチェアー、ケベック州研究ファンド組織 FRQS (Fonds de recherche du Québec - Santé) のプログラムディレクター等とも意見交換を行った。この折に、生理学研究所と McGill 大学が膜タンパク質研究を離れて神経科学分野でも大いに研究上の接点を有することが明らかになったため、膜タンパク質研究のみならず、脳神経科学分野全般に拡充して交流を模索することとした。その後、2017(平成 29) 年 1 月 30～31 日に McGill 大学の Derek Bowie 教授と Keith Murai 教授 (神経科学研究センター) が、機関間連携ネットワークによる拠点形成事業「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」の旅費支援を得て来所し、生理学研究所の各研究室の研究活動を紹介した。また井本所長と面談を行い、合同シンポジウムの企画、若手研究者の短期派遣・招聘を含めた共同研究の推進、研究協定の締結の可能性等について意見交換を行った。



図 11 McGill 大学より Bowie 教授と Murai 教授が来所

11.3.4 ハーバード大学

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際交流加速事業」タイプ B に生理研から応募・採択された「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」の活動として、鍋倉がハーバード大学・分子細胞生物学・Jeff Lichtman 教授の研究室を訪問し、研究室セミナーへの参加、研究機器の見学を行った。Jeff Lichtman 教授は 32 ビームで連続切片を撮像する multi-beam scanning electron microscopy の作成者で、米国 Connectomics プロジェクトの中心研究者です。また、電顕画像処理における segmentation の自動化を目指して、プログラ

ム作成について研究室で画像をもとに議論を行っている場に参加し、世界最先端の電子顕微鏡および解析技術の現場に触れることができ、同研究室との交流が生理研の電子顕微鏡共同利用の今後に大きな貢献をすることが確信された。2018 年度に生理研から 1 名の研究者の受け入れを承諾してもらった。

11.3.5 Max Planck Florida 研究所

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際交流加速事業」タイプ B に生理研から応募・採択された「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」の活動として、2016 年度から 3 年間、生理研と Max Planck Florida 研究所 (安田亮平博士 ディレクター) 間で、先端光学顕微鏡について技術・研究交流を行うことになった。初年度である 2016 年度に安田亮平博士を短期間招へいし、今後の若手研究者の派遣・招へいの相互了承を確認した。

11.3.6 チュラロンコン大学 (バンコク、タイ)

タイ国バンコクの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て交流を行ってきた。これまで、2013 年と 2014 年にチュラロンコン大学で合同シンポジウムを開催した。2016(平成 28) 年 9 月に協定締結後 5 年目を迎えたため更新について協議した結果、期間を 5 年間延長することとし、Memorandum of Understanding on the Academic and Scientific Co-operation を締結した。その中で、チュラロンコン大学の薬学部以外の生理科学に関連する学部との連携も盛り込んだ。さらに、2017(平成 29) 年 1 月 6 日に、バンコクのチュラロンコン大学において、第 3 回の合同シンポジウムを開催した。生理学研究所からは、井本所長、久保教授、石川助教、西村特任助教が出席し講演を行った。さらに、Rungpetch Sakulbumlungsil 薬学部長、Thongchai Sooksawate 准教授と、今後の交流の展開について意見交換を行った。(プログラムは、第 VI 部 p. 205 に記載。



図 12 Chulalongkorn 大学薬学部でのシンポジウム

11.3.7 オーストラリア連邦 ニューサウスウ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、鍋倉淳一副所長がオーストラリア国連邦のシドニーに位置するニューサウスウ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。2 名の若手研究者が生理研久保義弘教授と柿木隆介教授の研究室に滞在し、研究交流を行った。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。また日本側の経費負担で 2 名の教授を招へいするとともに、札幌で行われた日本生理学会で 聴覚情報処理に関する日豪合同シンポジウムを開催した。2016 年はオーストラリアの経費でオーストラリアから 1 名の大学院博士課程大学院生が 8 月から 11 月まで滞在し、epilepsy モデルマウスにおける大脳皮質神経細胞活動を生体 2 光子励起顕微鏡で記録を行った。また、12 月には本協定の中心研究者の一人である Moorhouse 博士が来日し今後の共同研究に向けての議論を行った。



図 13 NIPS 国際シンポジウムでの集合写真

11.4 国際シンポジウム

11.4.1 第 47 回生理学研究所国際シンポジウム

自然科学研究機構生理学研究所では、例年、特定の研究分野を設定し、第一線で活躍している国内外の研究者を招聘し、当該分野を深く議論することを目的とした「生理学研究所国際シンポジウム」を開催している。平成 28 年度は、「神経シナプス」分野に焦点を当て、「第 47 回生理学研究所国際シンポジウム～Decoding Synapses～」を 10 月 26 日から 28 日の 3 日間、岡崎コンファレンスセンターにて開催した。

本シンポジウムには、9 名の海外からの招待演者（米国 5 名、韓国 2 名、フランス 1 名、英国 1 名）、11 名の国内招待演者、および 3 名の所内講演者の合計 23 名から講演をいただいた。そのうち、3 講演は特別講演（David S Bredt 博士 Johnson & Johnson 社、Daniel Choquet ボルドー大学所長と狩野方伸教授 東京大学）として当該分野の第一人者に講演していただいた。参加者数は、総計で 121 名（内、外国人 12 名）であり、その内約半数（60 名）が生理研関係者であった（内、総研大関係者 16 名）。

本シンポジウムでは、前述のように、第一線の研究

者による 23 題の招待講演、若手研究者による 6 題の short talk、12 題の Flash talk、26 題のポスター発表が行われた。全ての招待講演において、10 分間の質疑応答の時間を設けることにより、忌憚のない活発な議論、意見交換が行われた。これらの発表演題は、分子細胞生物学的解析、生化学的解析、電気生理学的解析、神経解剖学的解析、構造生物学的解析、超解像イメージング、蛋白質の光操作技術等の多岐にわたる先導的研究手法を網羅しており、シナプス研究を多彩な角度から俯瞰するには絶好の機会であったと言える。

各講演者は、(1) シナプス伝達制御機構の最先端、(2) シナプス形成、維持、除去に関する分子機構、(3) シナプス内部構造の超解像イメージングと最先端イメージング技術、(4) 神経活動依存的な神経回路発達機構、(5) シナプス蛋白質の構造生物学、などについて最新の知見を紹介した。特に、未だ見解が定まっていない問題（例えば、シナプス形成・再構築の分子機構、やシナプス長期増強と記憶学習との関連性等）に対し、共通の理解が深まり、解決への道筋に通じる意見交換が十二分にできたことは大きな成果の一つであった。また、超解像顕微鏡を用いた 1 分子イメージングや光遺伝学プローブの開発を専門とする研究者を複数招聘したことにより、世界最先端の実験技術の共有が可能となり、新

たな実験技術の開発に向けた方向性が共有できたと考えられる。さらに、ポスターセッションや懇親会を通じて得られた人的交流は、新たな共同研究を生み出すシーズになり得ると考えられ、若手研究者にとっては国際感覚を身につける上で極めて有益な機会であったと思われる。すなわち、本国際シンポジウムは (1) 今後のシナプス研究の方向性を明確化し、(2) 新たな共同研究を生み出し、(3) 若手研究者を育成するという点で素晴らしい機会であったと考えられる。開催概要は資料の VI 部 p. 206 に記載。

最後に、本シンポジウムの開催、運営において、技術課、研究力強化戦略室および生理研関係者の皆様から多大なご支援を得ましたことに深謝いたします。

11.4.2 第 7 回国際神経回路会議- Recent advances in the analysis of cortical microcircuits -

窪田芳之 (生理研)、小林憲太 (生理研)、小林和人 (福島県立医大)

本国際会議は、欧米諸国、アジア、日本の先端的研究成果をあげている若手を含む研究者達に、最新の研究を発表していただき、交流を深めつつ議論し、情報をアップデートして、大脳皮質の局所神経回路研究分野の発展に寄与する事を目的として、2016 年 12 月 8 日 (木)~10 日 (土) に、岡崎コンファレンスセンターにて開催した。若手研究者達のために、ポスター発表の場を 9 日に設定した。また、懇親会やスピーカーディナー、excursion を盛り込むなど、今後の国際共同研究の進展につながる会議になるよう、交流の場を多く設定した。さらに、講師一人あたりの発表時間を 40-50 分間に設定し、発表とディスカッション時間を多くし、意見交換を活発にする事を目指したプログラム構成にした。

海外からの招待演者 8 名 (米国 3 名、韓国 1 名、ドイツ 1 名、スウェーデン 1 名、ハンガリー 1 名、スペイン 1 名)、国内招待演者 10 名 (日本在住の外国人研究者 2 名を含む)、および所内研究者 2 名の合計 20 名に講演をお願いした。参加者数は、総計で 78 名 (海外 8 名、国内 49 名、岡崎地区 21 名) であった。第一線の研究者による 20 題の講演、11 題のポスター発表が行われた。全ての招待講演において、発表中も含め、質問やコメントを積極的に奨励した。その結果、忌憚のない意見交換や議論が絶えず盛んに行われる雰囲気であった。さらに、大脳皮質の局所神経回路という共通の研究テーマの元に、電気生理、生体イメージング、形

態、遺伝子解析、行動、疾病など、多くの興味深い最先端の研究発表があり、参加者達から多くの事を学んだと好評を得た。例えば、局所結合解析に関しては、電子顕微鏡によるシナプスの機能的解析、光学顕微鏡によるシナプス結合の可視化の試み、遺伝子分布密度解析法を使った神経細胞サブタイプ分類の新たな方向性、in vivo imaging による運動学習過程における回路変化解析、PET を使った運動学習過程での活性化部位の同定など、領域局所や脳領域間の機能的な結合や、その動的変化を多角的な方法で解析することが、急速な勢いで進んでいることが実感できた。本国際会議は参加した研究者を大いに刺激し、彼らの交流が非常に深まったと思っています。プログラムは、第 VI 部 p. 208 に記載。

11.5 生理研国際研究集会

11.5.1 Towards elucidation of memory engram

近年、記憶の研究は大きな変貌を遂げている。10 年前には想像もつかなかった様々なツールが用いられるようになり、新たな概念が次々と提出されている。例えば、プローブや顕微鏡装置の技術革新により生化学反応や活動電位を生きた動物個体で可視化することが可能になり、またチャンネルロドプシンやそのファミリータンパク質の発展は、神経活動を操作することを可能とした。一方で、リプレー、リバースリプレー、プレプレー、格子細胞といった新しい概念も提案され、2014 年にノーベル医学・生理学賞が John O'Keefe、Moser 夫妻に授与されたのは耳目に新しい。

2016 年度の生理研国際研究集会 “Towards Elucidation of Memory Engram” と題し、海馬を中心として細胞からシステムレベルの研究に特意的を絞った。海外から場所細胞研究の一人者である Loren Frank (UCSF)、海馬二光子イメージングの一人者である Attila Losonczy (コロンビア大学) を基調講演者として招待した。また、一般講演者として大脳皮質細胞の記憶表現の異質性をイメージングで解析している Jisong Guan (清華大学)、睡眠と記憶の固定化を研究している龍野正美 (Lethbridge 大学)、嗅覚による海馬記憶の修飾を研究している五十嵐啓 (UC Irvine) も招待した。

いずれの発表も生体 2 光子イメージング、光操作技術、新たな指標プローブの開発など、最先端技術を応用して、記憶の本質に迫ろうとするもので、非常に質の高い報告をもとに、活発な議論が交わされた。生理研には 生体における記憶を主目的に研究を進めてい

る分野がないため、国内外の最先端の記憶研究に触れることができた。一方で、記憶の“engram”をどう定義すべきかなどの議論が活発になされた。

プログラムは、第VI部 p. 210 に記載。

11.5.2 第4回ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム

生理研国際集会 第4回ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム 1600年代、唾液は「脳から流れ落ちてくる排泄物」と考えられていた。そのような中、Niels Stensen(1638-1686)は1661年に「唾液を分泌する器官」、唾液腺を口腔に唾液を分泌する臓器として発見した。本シンポジウムは1995年フローレンス(イタリア)でその第一回目を行った。1997年に第二回目(カリアリ、イタリア)、2006年に第三回目(岡崎市、日本)が開催し、その後の唾液腺研究を大きく推進させる原動力となった。第四回目を2016年に岡崎市で開催し、アメリカ、イタリア、スウェーデン、デンマーク、イギリス、イスラエル、韓国、中国から11名の研究者を招聘し、国内研究者を含め、60名により唾液腺を中心に最新のデータ、将来の方向性について深く議論する事ができた。唾液分泌減少症(Xerostomia, dry mouth)は種々の疾患でおこり、疾病治療に用いられる一般投薬でも起きる。Andy Wolff氏は、これまでの膨大な研究発表から、投薬と唾液分泌減少症の関連を発表した。また彼が開発した簡易的な舌神経刺激装置を唾液分泌減少症の症状軽減に使われた事例も紹介した。Jörgen Ekström氏は、抗精神薬でおこる複雑な唾液分泌阻害の機構について、種々のレセプターが関与する機序と中枢を経由の唾液分泌の抑制、増加に関わる機構を発表した。Shmuel Muallem氏は、シェーグレン症候群と自己免疫性膵炎について、導管のCFTRのcorrectorやpotentiatorを利用しCFTRの働きを検討する手段を発表した。MinGoo Lee氏は、通過する重炭酸イオンの特性を分子レベルで検討し、陰イオンチャネルの荷電状態と透過性そして選択性に及ぶ議論を展開した。

タンパク分泌のセッションでは、Massimo Castagnola氏が唾液中に出現するタンパク質及びペプチドの質量分析法による詳細な分析を紹介した。我が国ではまだ多用されていない手法の威力は聴衆を魅了した。Martin Steward氏は、分泌腺の輸送体やチャネル、ポンプの特性を従来の測定より抽出しこれらを組合せてモデルを組み、コンピュータ上で分泌現象を再現させ

るin silicoの研究を発表した。また、相馬義郎氏は新しいCARS顕微鏡や高速原子間力顕微鏡により水の輸送を可視化する技術を紹介した。中本哲司氏はex vivo灌流系をノックアウトマウスの顎下腺に用いて得られた成果を総括し、holisticな研究の必要性を強調した。またATP等のpurine化合物のシグナル系のセッションではIvana Novak氏は、がん化と関連してP2X7受容体を観察する重要性を強調した。また古家氏は肺呼吸時のATP放出を画像化し、毛細血管との関連に世界で初めて言及した。

組織再生のセッションでは、Matthew Hoffman氏が、再生時に線維芽細胞の成長因子受容体が果たす役割について、単に機能する腺房細胞や導管細胞が成長するだけではなく周囲の結合組織内に存在する細胞との相互作用の重要性を3次元的に重ね合わせた再構成イメージを用い、説明した。ポスターセッションとして9演題が発表され、6演題はショートトークとポスターの二本立てで研究者と質問者の相互コミュニケーションが密にできるよう工夫した。その中で南京医科大学のWei Muxin氏は漢方薬「黄耆」の唾液分泌促進効果について発表し、橋本貞充氏は灌流腺の微小循環系を可視化する試みについて発表した。

細胞内シグナル伝達系の役割について、Indu Ambudkar氏はTRPC1の働きがOrai1とSTIM1と関係すること、TRP1の水分泌の関連を明らかにした。細胞内Ca²⁺の制御が行われない事が細胞障害に繋がる事も新しい概念として提出された。Ca²⁺細胞内流入についてCapacitative theoryを提出してこの原理の元祖となったJames W Putney氏はStore operated Ca²⁺ entryについてその歴史と涙腺及び乳腺への展開についてレクチュアした。その中でSTIMやOrai遺伝子のノックアウトにより生じる疾病の可能性にふれた。タンパク質の機能として調べられていた研究が疾病の発症機構にもアイデアを与える状況になりつつあることが示された。

最後のセッションではいかにしてボトルネックを通り抜けるかというテーマで、谷村明彦氏は個体レベルでマウスの顎下腺、耳下腺を蛍光顕微鏡で観察する手法を開発し、細胞ないし組織レベルで観察されてきていた現象を個体レベルでも同様に観察されるか否かを検討し、in vitroとは様子が異なる事が示された。血球を含む血液循環の存在する系での違いは大きな問題であり、これらを克服できたとき真の意味での生理学的観察となるであろう。村上は、水分泌についての考

え方の変遷を紹介し、30 年前に大阪医大の故今井雄介氏がイヌで実験した水分泌速度と導管からの逆行性の圧の関係が正比例する事から出発し、血流が細胞の周囲に増加し、静水圧が増加する事が傍輸送を考える場合に必要であるとした。唾液分泌の機構に多様な方法論で肉薄し、得られた情報を早期に交換し、次に伝える重要性が確認された。本シンポジウムは、生理学研究所国際研究集会、内藤記念科学振興財団、Novartis

科学振興財団、国際外分泌シンポジウムおよび参加者らの寄付により、海外よりの講演者招聘、国内講演者招聘、などを賄い、食事代金は参加者がまかなった。また岡崎市市制 100 周年事業が大藏流狂言「梟」の上演を市民公開として国際シンポジウムにおける日本古典芸能の紹介として行い、岡崎市民、海外よりの参加者と共に楽しんだ。

プログラムは、第Ⅵ部 p. 211 に記載。

12 大学院教育・若手研究者育成

12.1 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。2016年度の在籍者は、34名(2017年3月1日現在、うち5年一貫制12名、後期博士課程22名)である。このほか他大学より、毎年10名程度(2012年度8名、2013年度16名、2014年度13名、2015年度6名、2016年度9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。生理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おり、入学者もさまざまな分野のバックグラウンドを持つ。これは生理研が幅広い人材を育成できるという長所のあらわれであるが、一方生物系の基礎知識を必ずしも習得していない入学者が増加するという問題点も生んでいる。

このような問題に対応すべく2004年度に5年一貫制が導入されて以降、生理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。また2010(平成22)年度から、脳科学について、生理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」を生理学専攻が中心となって発足させた。また、2011(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、生理学専攻が中心的な役割を果たしている。これらのプログラムは総研大の特別予算の支援のもとに行われてきたが、来年度からは予算の枠組みが変化しこれまで同様の支援が得られるかどうか不透明な状況にある。今後これらのプログラムを如何に安定的に運用していくかが課題である。また、総研大全体として分野横断的な教育科目の見直しが進められており、生理学専攻としても、更なる講義等の見直し、整理を行っていく必要があると考えられる。

12.2 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学専攻が中心となって、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、情報学専攻が加わり、総研大脳科学専攻間融合プログラム委員会(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が講義や演習を担当している。生理学専攻、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ている。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」、そ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」、生命科学のための統計を学ぶ「生命科学のための統計入門」、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「基礎生理解剖脳科学」、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「基礎情報脳科学」など、特色ある講義・演習が行われている。とくに「基礎生理解剖脳科学」、「基礎情報脳科学」は、2015年度より担当の特任助教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)、開講したものである。「基礎生理解剖脳科学」は、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ことを目指した。「基礎情報脳科学」は、神経科学のデータ解析をMatlabを用いて行えるようになることを目指して、PCを使った演習を中心に行った。演習では、定藤研究室のメンバーがディメンチングに協力するとともに、受講者にはPCを貸与した。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、2016年度1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。予算が厳しくなる中、総研大からどれだけ支援が得られるか、また得られた支援をどのように有効に使うか、今後、大きな問題である。

12.3 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教育プログラム委員会(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、構造生体分子科学、機能生体分子科学、統合進化学などの専攻担当教育科目、バイオインフォマティクス演習、生体分子シミュレーション入門、イメージング科学、分子細胞生物学Ⅱ、基礎生体分子科学などの専攻間融合教育科目、統合生命科学入門、統合生命科学シリーズ、生物情報学、生命起源論、などの研究科を越えた融合教育科目がある。平成28年度は科目新設に重きを置かず、個々の科目の充実、特に「統合生命科学実践コース」のバージョンアップに重点を置いて進めた。岡崎統合バイオサイエンスセンターが進める「オリオンプロジェクト」「バイオ・ネクストプロジェクト」の特任准教授・客員准教授が中心となって行い、成功裏に終了した。参加者は6名であった。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、2016年度は8月18~19日に「Observe, Read, Create the Life」を開催した。講演、討議は総て英語で行った。日本、中国、タイ、韓国、フランス、カナダ、ベトナム、パレスチナ、ウズベキスタン、インドと様々な国籍の学生が参加し、講師や討論参加者を含めた参加者数は94名に達した。

12.4 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。4月、10月の入学式に合わせて、総研大新入生全員が4日間にわたって葉山に泊まり込み、大学院生として身につけておくべき知識、研究者に必要とされる基本的なルール等について、講演、講義、演習、グループ討論と発表といったさまざまな活動を通じて学ぶ。また、各専攻の在校生の代表が協力して学生セミナーを企画してフレッシュマンコースの中で実施する。

②葉山での集中講義。

③生命科学リトリート。生命科学研究科3専攻(生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻)および先導科学研究科生命共生体進化学専攻の大学院生と教員が一堂に会し、研究内容についての発表と議論をとおして相互の交流を図ることを目的としている。各専攻から選出された学生委員による企画と進行を特徴とする。本年度は、2016年10月24日(月)~25日(火)に、山梨県南都留郡富士河口湖町の光風閣くわるびにて、合宿形式で開催された。計80名(学生53名、教員27名)、うち生理研からは15名(学生11名、教員4名)が参加した。

④NAGOYA 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9回目にあたり(生理研は2回目から参加)、2017年2月10~11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た。生理研からは22名(学生8名、若手研究者4名、教員10名)が参加した。

12.5 入学者のリクルート

現在の生理科学専攻の年度あたりの定員は5年一貫制が3名、博士後期課程(3年次編入)が6名である。例年、概ね定員近くの入学者を受け入れてきたが、2016年度に行われた2回の入学試験の合格者は計3名に留まった。全国的な大学院志望者数の減少傾向の中で、特に5年一貫制について、学部を持たない総研大が優れた人材を大学院生として入学させるためになお一層の努力を続ける必要がある。

入学者確保のための取り組みとして、1) 春、夏の大学院説明会、2) 体験入学 (生理科学専攻の受験を検討中の国内学生に対して旅費と滞在費をサポートして一週間程度生理研での研究活動・大学院生活を体験してもらう)、3) 就学条件の改善 (以下の経済的サポートを参照) を実施している。また、生理研ホームページの充実、facebook を使った研究紹介を行ってきた。体験入学は参加者に好評であり、実際に受験生の確保につながっている。しかし、2016 年度に行った大学院説明会の参加者数は春夏とも 5 名前と少数であった。より多くの参加を促すために、例年 8 月初旬に行っていた夏の説明会の開催時期を、全国的に夏の大学院入試が終わる時期にずらすことを検討している。また、所外での講演等に際して総研大生理科学専攻を宣伝するなど、知名度をあげる地道な取り組みが必要である。

12.6 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リサーチアシスタント (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。外国人留学生には日本人学生と同等かそれ以上の支給を行い、入学試験で極めて優秀な成績を取った学生には国費留学生相当のサポートを行うこととなっている。また企業による総研大学生への経済支援を誘致しており、実際に支援が行われている。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。直接的な経済的サポートではないが、大学院生に安価な料金で住居を提供するため、2015(平成 27) 年度より大学院生用ロッジを設けた。これはもともと共同利用の宿泊施設として使われてきた三島ロッジの一戸建て施設を転用したものであり、現在 6 棟を大学院生用ロッジとして割り当てている。1 棟ごとに 2 名が入居し、1 年ごとに申請を行い 3 研究所による大学院生用ロッジワーキンググループによって入居者を決定する。決定にあたっては外国人留学生を優先することになっている。

12.7 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とされている。この制度は学生が所内で人的なネットワークを広げる意味があり、在学中の相談窓口を増やす役割をもっている。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グレス担当教員が割り当てられており、大学院生発表会等で研究発表に対してコメントやアドバイスをを行っている。しかし学生とのインタラクションをもっと増やして更に有効に機能する方策を今後考えていく必要があると思われる。

12.8 国外からのリクルート

最近では、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取り、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広報。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。今年度の体験入学では、海外から 100 人を超える応募があり、研究に対するモチベーションや学業成績、志望する研究部門の専門分野に関する基礎知識などを書面審査し、最終的に 10 名の留学生を採択した。体験入学に必要な予算が年々削減され、継続が厳しい状況であるものの、本プログラムが優秀な留学生の入学に大きく貢献してき

た実績があることから、今後は自助努力も含めて継続する予定である。

12.9 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ィ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。2016 年度は、女性・若手研究者育成支援と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 41 名、総研大大学院生 22 名の応募があった。女性・若手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：10～30 万円；総研大大学院生：5～8 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。

12.10 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。これまでに 5 名の学生が修士を取得している。研究者育成を当初の目的として設置した観点からは修士取得者の増加は望ましいこととは言えないが、さまざまな事情から新しい道に向かうことは常に起こりうることであり、要件を満たす学生に修士号を授与する制度の導入は学生にとってプラスの側面が大きいと考えられる。

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。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。

13 技術課

13.1 技術課長の適性検証

2009年度から、技術課長の適性について4年毎に検証することが決められた。2017年3月で4年となるため、資質適性の検証を行った。2012年度の教授連絡会で、所長、副所長、研究総主幹の3名が技術課長資質適性検証委員会を構成することが認められ、当委員会に技術課長から、4年間の技術課の状況、活動状況、問題点、今後の方針等を文書で提出してもらい、それを基にして適性を審査した。その結果、今後4年間、大河原浩氏に引き続き技術課長の職責を果たしていただくことになった。

13.2 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、研究領域を担当する研究領域技術班(14名)と施設・センターを担当する研究施設技術班(13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、自然科学研究機構内

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、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、活動を行っている。さらに、今年度からMRI部会の活動を開始し、MRI研究とその技術および関連技術の習得を行っている。

13.3 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。今後も引き続き配置の検討が必要である。

今年度は、MRI、パッチクランプ実験、安全衛生関係の技術の継承を考慮した配置換えを行った。

13.4 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。さらにより広く活用され、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。その編集は技術職員により更新が進められており、今年度までにデータ数は109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ている。

13.5 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を図った。

技術課ミーティングは毎週月曜日、明大寺地区で 8 時 40 分より全課員が出席し、研究所の動向の報告、課の組織運営上の情報交換、技術情報交換や技術研修を行う場として、活動した。今年度も月一度、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、教育担当主幹、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図った。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。今年度も技術課会議を月一回、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。今年度は極端に使用頻度の低い物品の見直しと配置の整頓を行った。

13.6 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 27 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 27 回生理学実験技術トレーニングコース(8 月 1~5 日)では、『生体アンプ回路工作と機械工作入門』と『PIC による回路工作とプログラミング』を企画し、各コースに 4 名づ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、

課員が科学研究費補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。2016(平成 28)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 16 名が申請し、次の 2 課題が採択された：永田治「理科第 2 分野(行動のしくみ)に活用する体験型実験プログラム製作の試み」、齊藤久美子「非放射性試薬による消化管のナトリウム依存性グルコース輸送体活性測定法の開発」。さらに、大河原浩は成茂神経科学研究助成基金に採択された。

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。心理統計法('11)(1 名)。また、企業等による技術講習会やビジネス講習会にも積極的に参加した。

13.7 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 10 名の衛生管理資格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、ストレスチェックなどにより、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。

13.8 自然科学研究機構内の連携事業

自然科学研究機構 5 機関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 11 回の本研究会を 2016(平成 28) 年 6 月 9～10 日に、国立天文台担当により行った。技術トピック 5 演題、口演発表 24 演題、参加者 69 名があり、各機関の技術職員の技術や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。次回は分子科学研究所で開催予定であり、開催に先立ち、開催目的や実施方法の見直しを行った。

13.9 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 39 回生理学技術研究会・第 13 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2017(平成 29) 年 2 月 16～17 日に開催した。第 39 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、研修講演(1 題)、ポスター発表(41 題)、口演発表(10 題)、参加者 133 名で行い、課から 11 題の発表があった。また、当研究会会期中に、第 13 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表(11 題)で行った。

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、富山大学で開催された生物・生命コース(8 月 8～10 日)研修会に課から 1 名が参加した。

13.10 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。

13.11 今後の課題

(1) 技術課の業務単位は、研究領域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、従来の研究領域単位で構成された技術係が実情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や各職階の業務の明確化について、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(3 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特任専門員と事務支援員(14 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。

14 労働安全衛生

14.1 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、明大寺地区が戸川班長、竹島係長、吉村係長、山本主任、森主任、山手地区は山口係長、永田係長、福田主任、神谷係員、石原係員らによる衛生管理資格者 10 名で実施した。衛生管理者の資格取得者は、今年度 15 名となった。産業医による巡視は、昨年に引き続き、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、化学物質リスクアセスメント、ストレスチェック、毒物劇物指定令の一部改正などが挙げられる。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

14.2 活動状況

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、安全衛生管理室会議を毎月開催し、問題点等の打ち合わせを行いながら、安全衛生管理を進めている。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、技術課ミーティング等で、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。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

2016 年 4 月 11 日に岡崎コンファレンスセンターで行い、48 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、メンタルヘルス」、「組換え DNA 実験について」、「動物実験」、「動物実験センターの利用について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」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 2016 年 7 月 25 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、「安全に実験を行うために」「物質管理とリスクアセスメント」の講演を実施した。高磁場 MRI の取り扱いに関して、2016 年 4 月 21 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

2016 年 11 月 1 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、はしご車による避難等の訓練を行った。

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、2011 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が立ち上がり、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。

15 研究に関わる倫理

15.1 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 (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で審査・承認された上で実施されている。このために、二つの専門委員会が置かれている。一つは、ヒト由来材料の遺伝子解析実験を審査する、岡崎3機関共通の生命倫理審査委員会である。文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省から出された「ヒトゲノム・遺伝子解析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。

15.2 臨床研究に関する倫理問題

「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日施行)にもとづいて、遺伝子解析などを伴わないヒト個体およびヒト由来の材料(生体材料や得られたデータも含む)を対象とした研究が適切に行われるように生理学研究所倫理委員会が設置されている。脳磁計、磁気共鳴画像装置による脳イメージング研究が主な審査対象であるが、ブレインバンク等から提供される脳標本等を用いた実験、ヒト個体から得られる生理学的データなどの解析にも広がっている。外部委員として岡崎市医師会会員および弁護士に、女性委員として吉村教授に参加頂いている。

2015年度からは高磁場(7T)MRIが本格稼働し、7TMRI双方向型連携研究推進委員会とともに倫理審査にあたっている。また2016年度には個人情報保護法の改正に伴う倫理指針改正があり、倫理委員としても対応していく必要がある。「人を対象とする研究に関する講習会」を2016年度も開催し、中澤栄輔先生(東京大学大学院医学系研究科助教)に「研究倫理の現在—個人情報保護と研究倫理指針改訂」という題で講演して頂き、23名が参加した(2017年3月16日)。

15.3 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。

15.4 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」を作成して、不正行為に対応している。岡崎3機関では、研究活動における不正行為の通報窓口を統合事務センター 総務部国際研究協力課(窓口責任者: 国際研究協力課長)に設置している。告発が起きた場合には、自然科学研究機構の不正防止委員会(委員長: 研究倫理担当理事)において、通報者・被通報者を保護しながら、専門家を入れて慎重に調査することになっている。

「不正行為を抑止する環境整備」については、文部科学省のガイドラインに沿って作成した「大学共同利用機関法人自然科学研究機構研究活動上の不正行為を防止するための基本方針」(2008年2月制定、2015年1月改正)に基づいて、不正行為防止委員会が行っている。委員会は研究者行動規範(2015年2月制定、2016年3月改訂)を作り、研究倫理教育や各種啓発活動を行っている。その一つとして、文部科学省ガイドラインなどに対応したCITI Japanプロジェクトのe-ラーニング教材を使った研究倫理養育とコンプライアンス教育を全ての構成員に対して実施している(2014年7月開始、通年利用)。岡崎3機関では不正行為防止のために新任

職員等オリエンテーション(2016年4月)と「研究における不正行為」に係る説明会(2016年10月)を行った。自然科学研究機構は意図しない盗用を防ぐために、論文の剽窃チェックツールである'i-Thenticate'を導入した。その利用講習会を2016年9月28日、10月12日、10月17日に実施し、12月2日から利用を開始した。自然科学研究機構では、黒木登志夫氏(日本学術振興会学術システム研究センター相談役)による研究倫理に関する講演会を2016年12月19日に東京で開催し、生理研から10名が参加した。

なお、信州大学が代表校となって運営されてきたCITI Japan プロジェクトは、2016年度末で終了する。事業は、一般財団法人「公正研究推進協会」(Association for the Promotion of Research Integrity; APRIN)*7に継承される。

研究データの保持について、岡崎3機関では2015年3月に「岡崎3機関研究資料等保存・開示規則」を作成し、資料保存などの基本的方針を決めた。その細則については今後検討していく予定である。2016年9月に、岡崎3機関は平成28年度不正行為防止計画を策定した。

15.5 研究費不正使用の防止

研究費の原資は大部分が税金であり、生理学研究所の研究活動は社会の信頼と負託に支えられている。公的研究費の管理を適正に行うために、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、岡崎3機関不正使用防止計画推進室が中心となって不正使用防止計画の推進に当たっている。不正防止の理解と意識向上のために、全職員を対象に研究不正に係る説明会、コンプライアンス研修会、e-ラーニングを利用した教育、新任職員オリエンテーション等を行っている。換金性の高い物品の取扱いや出張の事実確認、物品検収などについてさらに管理体制を強化し、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。

15.6 ハラスメントの防止

ハラスメント防止のために、岡崎3機関のハラスメント防止委員会が設置されており、生理研の深田正紀教授、富永真琴教授、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

*7 <https://www.aprin.or.jp>

等に関する規則の一部改正に基づき、2014 年 5 月 19 日の平成 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。

2016(平成 28) 年度は 6 月 29 日に岡崎 3 機関ハラスメント防止委員会が開催され、委員長の選出(深田正紀)、委員会及び相談員の任務、ハラスメント防止活動、2016 年度の研修会の予定について意見が交わされた。また、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。さらに、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防止研修会、ハラスメント相談員向けの研修会を開催した。

第 1 回岡崎 3 機関ハラスメント防止研修会

日時：2016 年 11 月 29 日(火)13：30～15：00

場所：岡崎コンファレンスセンター 1 階 中会議室

講師：澤田 尚美 氏(株式会社 フォーブレーン)

題目：ハラスメント防止研修～教育研究機関における近年のハラスメント事例を中心に～

第 2 回岡崎 3 機関ハラスメント防止研修会

日時：2017 年 2 月 13 日(月)13：30～15：00

場所：岡崎コンファレンスセンター 1 階 中会議室

講師：横山 美栄子 教授(広島大学ハラスメント相談室)

題目：パワハラ・アカハラの防止と対策－研究の現場で起こる事例を中心に－

ハラスメント相談員向け研修会

日時：2017 年 1 月 19 日(木)13：30～15：00

場所：職員会館 2 階大会議室

講師：棚瀬 朗太 氏(株式会社 フォーブレーン)

題目：ハラスメント相談員研修

16 男女共同参画

16.1 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 山本正幸理事、生理研からは鍋倉副所長、吉村教授が参加)が設置されており、意識啓発、雇用・評価制度改革、女性研究者の雇用促進、就労支援環境整備、ワークライフバランスの5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期中期目標期間が終了し、生理学研究所を含む自然科学機構の5研究機関において、設置したすべての行程が達成された。しかしながら、現状を考えると、引き続き積極的な活動が必要である。役員会・機構会議で決定された、第3期中期目標期間における男女共同参画推進アクションプランの項目を下記に示す。

A. 意識啓発

A.1. ホームページの充実

自然科学研究機構が行う取り組みや現状の分析結果を機構や各機関のホームページで公開し、毎年度アップデートする。

A.2. 内部啓発

各機関の教授会議や運営会議、職員懇談会等において男女共同参画推進委員会の報告を行うことなどをはじめ、委員会や研究力強化戦略室が中心となり、機関内の啓発活動に取り組む。

A.3. 講演会

男女共同参画推進に関する講演会を実施し、男女共同参画の理解を深める。

A.4. パンフレット改定

機構としての男女共同参画推進の取組内容や整備した制度などを解説したパンフレットを進捗に応じて改訂する。

A.5. 総括シンポ

機構として男女共同参画推進に関する今期の総括シンポジウムを開催する。

B. 雇用・評価制度改革

B.1. 産育介護休任期外化

任期付き研究教育職員の任期期間に、産前産後休暇、育児休業および介護休業の期間を含めない制度

を継続する。

B.2. 産育介護休評価考慮

人事選考および任期付き研究教育職員の評価において、産前産後休暇、育児休業および介護休業の期間を考慮する制度を継続すると共に、年俸制職員の評価にも適用する。

C. 女性研究者の雇用促進

C.1. 男女共同参画推進明記

人事公募の要項に、男女共同参画推進に取り組んでいる旨を明記することを継続する。

C.2. 産育介護休履歴考慮明記

人事公募の要項に、産前産後休暇、育児休業および介護休業を取得していた場合には履歴書に記載することでそれを考慮する旨を明記することを継続する。

C.3. ポジティブアクション

人事選考において、業績評価で同等と認められた場合には、女性を積極的に採用する制度を継続する。

16.2 現状分析と将来展望

自然科学研究機構における常勤研究教育職員(2016年4月1日現在)の女性比率は、それぞれ、教授1.9%(総数103名、うち女性2名)、准教授4.9%(123名中6名)、助教6.5%(199名中13名)である。全常勤研究教育職員では4.9%(451名中22名)となる。年俸制の研究職員における女性比率は、21.7%(138名中30名)、URA職員における女性比率は、23.1%(13名中3名)である。非常勤の研究職員(特任助教等を含む)における女性比率は、25.0%(88名中22名)、大学院生では25.6%(219名中56名)である。

生理学研究所の常勤研究教育職員、URA職員、年俸制研究職員、非常勤の研究職員及び大学院生を合計した女性比率は、24.3%(36/148)である。2014年度は29.1%(46/158)、2015年度は25.3%(38/150)であったため、女性比率の推移は横ばい状態あるいは若干低下していると考えられる。

本年度の国立天文台の女性比率は11.2%(31/278)、核融合科学研究所は5.0%(9/179)、基礎生物学研究所は22.6%(31/137)、分子科学研究所では15.8%(24/152)である。新分野創成センター20.0%(1/5)、アストロ

バイオロジーセンター 0.0%(0/7)、研究力強化推進本部 33.3%(1/3)を含め、合計すると 14.6%(133/909)であった。昨年度の女性比率と比べて、分子科学研究所では 5% 以上の増加がみられたものの、他の研究機関はほぼ横ばい状態で、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。

社会的な支援制度は、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。しかしながら、出産・子育て等のライフイベントは若

手研究者のキャリア形成に非常な重要な時期と重なるため、特にこの時期には、支援のさらなる充実や利用を促進するための環境整備が必要と考えられる。男女共同参画推進の枠からは若干外れるが、任期付きポジションの増加により、ライフイベント時に研究経歴が途切れてしまうことも懸念材料である。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を整備することが重要である。

17 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、教育研究の基盤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。

17.1 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2015(平成27)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)が必要となっている。

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15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。

17.2 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。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。

17.3 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）の体制で運用を行っている。

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 4 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、研究目的に応じた利用ができるようになっている。

昨年、電子顕微鏡室の懸案事項として挙げた、山手地区の走査型電子顕微鏡（SEM）の利用環境の改善であるが、電子顕微鏡の設置を前提とした部屋に空きができたことと、予算措置により移設が行われた。これにより、騒音や振動といった問題が排除でき利用環境が大きく改善された。同時に透過型電子顕微鏡（TEM）も同環境の部屋へ移設を行い、両装置の利用状況が大きく改善された。

一方、山手地区電子顕微鏡室の SBF-SEM（SIGMA/VP、MERLIN）、走査型電子顕微鏡（SIGMA）の経年劣化による保守費用増加の問題に関してはまだ改善してはいないため、今後保守契約に加入するなどの対応を検討中である。加えて、明大寺、山手両地区の透過型電子顕微鏡はともに老朽化が進み、故障頻度が上がるだけでなく、機器の部品供給が順次終了するなど、今後十分なサービスを提供するためにはこれらの機器の更新の必要が出てくると考えられる。

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、職場体験の受け入れ等を行っている。

最後に、電子顕微鏡室職員は両地区の電子顕微鏡室だけでなく、超高圧電子顕微鏡の保守管理、クライオ位相差電子顕微鏡に供給するための炭素薄膜位相板の作製も行っている。しかし、当室技術職員の定年退職、超高圧電子顕微鏡室の技術支援員の退職などが重なり、圧倒的にマンパワーが足りない状況になることが明らかである。今後、電子顕微鏡室の円滑運営のために、技術職員または技術支援員等の補充が最重要課題である。

17.4 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実験装置を製作している。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。さらに高度な加工に関しては、所内で試作した後に外注製作で対応している。これは、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のためでもある。そこで、簡単な機器製作は自身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 250 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。

2016(平成 28) 年度も、安全講習とフライス盤及び旋盤の使用方法を主体に簡単な器具の製作実習を行う

コースと CAD コースを開講した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果として、簡単な機器は自分で製作するユーザーが多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。また、所内のユーザーだけでなく、生理学研究所が実施している生理科学実験技術トレーニングコースにも「生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング(生体アンプとバスチェンバーの作製)」というテーマで参加し、4名の受講者を受け入れた。さらに、生理学研究所広報展開推進室が進めるアウトリーチ活動にも積極的に協力し、一般市民向けデモンストレーション用機材の開発も行っている。

17.5 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。生理学研究所では情報処理・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、運用などの実務的な業務を担当している。ネットワーク設備は 2011 年度に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。しかしこの設備も更新の時期となり、予算の内部措置により 2017 年度から稼働させる新設備を構築中である。

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きた。2016 年 9 月には文部科学省からの要請を受けて、「大学共同利用機関法人自然科学研究機構情報セキュリティ確保基本方針」等が決定され、これに対応すべく準備を進めている。しかし研究推進において妨げとなり得る規程も多く、どのように運用を行うのが良いのか議論を重ねている。

ネットワークインフラの整備や情報量の拡大、virus や spam などのセキュリティ脅威の増加、これらの対

応のためのルール作成やその実行等による運用人員不足は益々深刻化している。

17.6 老朽対策と改修工事

明大寺 A 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 1(電子顕微鏡室)、共通施設棟 2(機器研究試作室)、動物実験センター棟、磁気共鳴装置室棟等が建設されている。これらの多くは築後 30 年を越え、建物、電気設備、機械設備、防火・防災設備も劣化が進み、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。2013(平成 25) 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 1(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実験動物の SPF 飼育環境を含めた改修計画の検討を進めている。また、設備の老朽化対策や課題は次の通りである。

(1) 建物全般：

建物に関わることは、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必要である。耐震補強は、岡崎 3 機関内で順次計画を持って進められ、2012(平成 24) 年度までに完了した。浸水や漏水対策については、想定できる自然災害(台風)ばかりでなく局地的な激しい降雨の後に実験室や廊下で浸水や漏水が毎年見られる。特に生理研実験研究棟と動物実験センター棟との地下通路において雨降りのたびに浸水・漏水が見られ、また生理研実験研究棟と超高压電子顕微鏡棟の連絡通路では雨漏りがあり、その都度対応している。さらに、動物実験センター棟の污水配管は錆による詰まりが頻発し、こちらもその都度対応している。改修未実施の建物では劣化によるこうした問題は今後とも頻発が懸念される。

(2) 電気設備：

電気設備の基盤設備として生理研実験研究棟地階電気室内設置の変電設備の老朽化対応更新、照明器具の老朽化対策と環境負荷軽減である省エネルギー対応のための改修、放送や電話で使用している通信用配線工事などの老朽化更新は改修工事が完了しているが、動物実験センター棟等の未改修建物の老朽設備が挙げられ、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。また、事業継続の必要性から停電時に稼働する非常用自家発電機において、研究試料を保管する冷蔵庫や実験動物の換気などに供給している。2011(平成 23) 年度にエネルギーセンター棟発電機が

ら供給されるように配電経路が見直され、2011（平成23）年度に動物実験センター棟発電機の更新により、生理研実験研究棟にバックアップ電源として供給されるようになった。

(3) 機械設備：

機械設備も電気設備同様、経年劣化が見られる。各実験室には、空調用冷温水配管や給水管等が引かれている。今年度も改修未実施の実験室では、冷温水配管や給水管からの水漏れが発生したが、その都度の応急処置で対応した。配管の更新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状況である。しかし、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。

空調設備は、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1では改修工事により空調機が一新された。しかし、改修未実施の建物では、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数交換が必要な所を数台づつ行っている。2016(平成28)年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて9基の修理を行った。また、本年度は熱交換器や冷温水発生機の故障が相次ぎ、修理・修繕を余儀なくされた。こうした費用も大きな負担となっている。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機の劣化が最もひどく、その都度応急対応を行っている。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) 防火・防災設備：

建物の防火・防災設備として自動火災報知設備、非常放送設備、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。これらは自然科学研究機構岡崎3機関防火防災管理規則第12条に基づき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。

17.7 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。

17.8 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団地と山手団地が第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、毎月1日を省エネルギー普及活動の日として省エネ垂れ幕の掲示を行っている。研究所でも、夏、冬季に省エネの啓発に努め、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、廊下の照明器具に人感センサーを設け、省エネ対策を推進している。

17.9 生活環境整備

明大寺地区では、男子および女子休養室、休憩室を整理整頓し、生活環境の整備に努めている。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。

17.10 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。利用者数は限られており、閉鎖もしくは移管の方向で検討が開始されている。

18 環境に関わる問題

18.1 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、施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握して、毎月の場合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。2016 年度も、8 月 12 日を節電休暇日 (全日エアコン原則使用禁止)、8 月 15～16 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でのデータでは、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。

18.2 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・実験廃液の処理については、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。

18.3 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ッジ地区には余裕がある時間帯さえ、生理研の近くに平気で違反駐車する車両が目立っていたのである。人身事故の防止や、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、2009 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が、2016 年度については基生研改修工事等の事情から、一時的に駐車違反の増加が見られた。しかし、駐車場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。

18.4 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。山手地区と同様に、明大寺地区でもカードキーシステムのネームカードが採用されたため、ネームカードの着用率は次第に上がってきている。さらに防犯効果を上げるため、明大寺団地および山手団地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。また、2016 年度から、生理研実験研究棟玄関へのカードキーシステムの導入による夜間、土日祝日の入室制限の実施及び各外扉の番号錠の定期的な変更の実施によって、防犯対策を強化した。

19 動物実験関連

動物実験の管理は法人として行うことが法律で定められている。動物実験委員会は、以前は岡崎 3 機関の委員会であったが、事務手続きを迅速化することを目的として、2015 年度より自然科学研究機構の委員会として位置づけられている。

19.1 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2016 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 2016 年 1 月 8 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 182 件（うち生理学研究所 128 件）である（2016 年 12 月末現在）。また、苦痛度スコア別では、軽度; 46 件、中等度; 81 件、重度; 28 件、両生類・魚類; 27 件（うち生理学研究所軽度; 34 件、中等度; 66 件、重度; 25 件、両生類・魚類; 3 件）である。

2) 飼養保管施設・実験室（施設等）の更新作業

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、多くの施設等の期限が 2017(平成 29) 年 3 月末に切れることから、2016 年 11 月 28 日、11 月 29 日、12 月 7 日、12 月 8 日、12 月 16 日、12 月 14 日の計 6 日で 139 件の実地調査を行った。

3) 教育訓練講習会

2016 年度には 4 月 19 日（参加者 19 名）、4 月 27 日（参加者 19 名）、6 月 1 日（参加者 9 名）、8 月 3 日（参加者 13 名）、8 月 1 日（生理学研究所トレーニングコース動物実験参加者：69 名）、9 月 27 日（参加者 8 名）、12 月 12 日（参加者 24 名）の 6 回行った（2016 年 12 月末現在）。

なお、一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 を個人 19 名にも貸出し視聴してもらった。

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 2016 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、セキュリティ対策、飼養保管マニュアルの周知徹底等の項目も追加し計 12 項目について行った。その結果、今年も動物実験委員会から

改善措置を促す施設は無く、飼養保管の状況が改善された状況で続いているものと結論された。

5) 動物実験計画書の継続又は終了等の意向調査実施

次年度当初から行う動物実験計画について、現在承認され実施中の動物実験計画書の次年度への継続・変更又は終了等を確実に把握し、審査を円滑に行う観点から昨年度から調査を実施しており、本年度も実施した。

6) 実験用霊長類専門委員会（サル委員会）設置と申し合わせの改正

7) 動物実験 Q & A の見直しと動物実験関連 HP への掲載

8) 様式類の変更

様式 1 号は改訂を済ませた。他の様式の改訂作業を進めている。

9) 苦痛度検索表の作成

実験計画書作成時に記入する「苦痛度」判定の参考とするために苦痛度検索表を作成した。

19.2 動物実験コーディネータ室

【講習会開催関係】

動物実験コーディネータ室」では、本機構内で動物実験を行っている岡崎地区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、動物実験実施者や飼養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（23 年度 7 回：受講者数 194 名、24 年度 11 回：受講者数 202 名、25 年度 8 回：受講者数 110 名、26 年度 9 回：受講者数 211 名、27 年度 6 回、28 年度 6 回：受講者数 92 名）。また、毎年開催される生理学研究所のトレーニングコース動物実験参加者への講習会開催（28 年度 69 名）や短期滞在者（19 名）で日本語を解さない研究者のための英語版 DVD による講習会も例年通り行った。

【調査関係】

毎年実施している実験動物飼養保管状況調査を今年も 5 月に実施した。調査内容は、「実験動物飼養保管基準」や「動物愛護管理基本指針」の改正内容も盛り込んだ 12 項目、①飼養保管施設のステッカー掲示の有無、②施設への立入制限関係、③飼養保管マニュアル作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底の有無、④実験動物の逸走防止対策の有無、⑤実験動物の授受記録簿の整備状況と記録簿の写しの提出、⑥飼育履歴・病歴等

に関する飼育日報・月報、実験ノートなどの記録簿の整備状況と記録簿の写しの提出、⑦ 2016(平成 28) 年 5 月時点での飼育中の実験動物種と飼育頭数、⑧ 災害対策マニュアルの保管と即応体制、⑨ 災害対策マニュアルに則した飲水と飼料の備蓄状況、⑩ 2015(平成 27) 年度中の実験動物の逸走・咬傷・重度のアレルギーなどの発生状況、⑪ アニマルセンターが行う微生物モニタリング検査への協力、⑫ 遺伝子組換え動物の取扱いの適正化に関する部門関係者への情報共有と周知徹底、であった。これらの調査結果は動物実験委員会に報告された。なお、今回の調査においては、是正措置が必要となる飼養保管施設は見当たらず改善状態が続いているとされた。

【計画書予備審査関係】

動物実験を立案する研究者から申請される動物実験計画書(様式 1 号)の審査は予備審査と本審査の 2 段階方式で行われている。本機構では 24 年度 201 件、25 年度 203 件、26 年度 186 件、27 年度 190 件、28 年度 183 件(12 月末現在)が機構長の承認を受けている。予備審査においてカテゴリー B と判断された計画書を除くカテゴリー C～E に関しては本審査を行うことが定められている。動物実験コーディネータ室では事務局国際係で受付けた動物実験計画書を専門的にチェックし、予備審査や本審査が円滑に行われるように努めているが、この段階で約 7～8 割の動物実験計画書が修正・再提出の状況が続いている。

19.3 動物実験等に関する 28 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」、日本学会会議の「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 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」並びに「動物愛護管理基本指針」が改正され 2013(平成 25) 年 9 月より施行され、さらに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 28 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、2016(平

成 28) 年度も文部科学省の基本指針や「実験動物の飼養保管等基準」に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。一方、自主(機関)管理の一環として機構内使用保管施設の点検調査・巡視の結果、承認前に魚類が飼養保管されていた例が 1 件認められた。この件に関しては、「屋外の飼養保管施設で魚類を飼養する際の留意事項」を作成させるとともに、実験動物飼養保管施設設置承認申請書を管理者から早急に提出させ、承認手続きを取ることとした。自己点検・評価報告書は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。^{*8}

19.4 本年度の問題点と対応について

28 年度は、上記したように、承認前に飼養保管していた事例が発生したことから、上記の注意喚起を取ったが、さらに下記の問題点が残った。

- 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、2015(平成 27) 年 10 月 1 日より改正・施行されたものである。動物実験規程については、以前から機構の規程ではあったが、動物実験委員会規程は岡崎 3 機関の規程から自然科学研究機構の委員会へと位置づけが改定された。その結果、岡崎 3 機関以外の研究所(機関)から申請されうる動物実験計画書の審査等にも対応可能とした(27 年度、新分野創成センターから 1 件申請があった)。

また、各種様式類も改定作業中で、様式 1 号はすでに委員会でも承認され、2017(平成 29) 年度当初から使用する体制が整えられている。1 号以外の様式類も現在作業中であり、1 号と共に新年度当初から使用される予定である。

2) については、動物実験実施者向けの教育訓練講習会を例年行っているが、本機構は実験動物管理者の数が多数配置されている(部門の飼養保管施設が多い)特色があるので、飼養保管基準内容に則した教育訓練について検討中である。動物実験コーディネータ室として実験動物学会主催の講習会に参加しつつ準備を鋭意進めている。

^{*8} <http://www.nins.jp/information/animal.php>

19.5 本年度の問題点と対応について

- 1) 実験動物管理者及び飼養者への教育訓練について
- 2) 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
- 3) 2017(平成 29) 年度当初から使用する飼養保管施設及び動物実験室(施設等)の更新作業について
- 4) 動物実験計画書審査上の事例集の作成について
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、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。これらの背景から動物実験コーディネータ室としても準備を進めており、近い将来実施する予定である。

2) については、2015(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。

3) については、2017(平成 29) 年 3 月末に有効期限が切れるので、更新作業を動物実験委員会及び国際係とともに進めており、本年度末までにその作業を終了したのち 2017(平成 29) 年度当初からの研究開始に対応したい。

4) については、動物実験計画書の審査上有益と思われるので、本機構での審査事例集を作成したくただ今検討中である。

19.6 動物実験センター

[研究支援]

(1) 概算要求

明大寺地区の本館を中心として老朽化が著しく進んでいることから、改修・改築に向けて、概算要求を含めて今後の対応を検討した。

(2) 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。明大寺地区の検査件数はマウス 131 件とラット 31 件であった。山手地区の検査件数はマウス 102 件とラット 31 件であった。2016(平成 28) 年度は、明大寺地区ラットでの *Clostridium piliforme*(Tyzzer 菌) 及び山手地区マウスでの *Pasteurella pneumotropica* が検出されたので、汚染事故に対する防除対策を実施した。以下に、経緯と防除対策の概略を示した。その他に、サル類実験動物の検疫業務の強化と微生物検査室の整備などを進めた。

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 飼育室に関係する空調設備、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係する輸送箱、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。

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りすることにより、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。

19.7 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。

20 知的財産

20.1 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なウエイトを占めていたが、最近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。

20.2 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。

20.3 生理学研究所での状況

2016年1月から12月までの特許申請状況は、第Ⅵ部の別表(p. 228)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。

20.4 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。

20.5 今後の課題

特許出願はCOI STREAM事業や企業との共同研究との業績の一つであり、増加は好ましいことである。一方、大学共同利用機関が、特定の私企業のためにどこまでリソースを提供するのかという議論も重要であり、今後、論点の整理と対応策を考えていく必要がある。また、特許出願が増加している背景から、今後は、特許出願後に出願者が生理研から異動した場合の対応策などの検討も必要と考えられる。

21 生理科学実験技術トレーニングコース

コース実習：8月1日(月)～8月5日(金)

21.1 概要

27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1日(月)より8月5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：鍋倉淳一教授)。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2015名の応募があり、128名が採択、127名が下記のコースを受講した。受講者の大学院生で、他は学部学生や、大学や企業の研究者であった。参加者は北海道から鹿児島まで全国各地からの参加者があった。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27回生理科学実験技術トレーニングコース

日時:2016年8月1日(月)～2016年8月5日(金)

講演：8月1日(月)13:45～

「1 個体脳機能地図から2 個体ネットワーク解析へ：機能的MRIによるアプローチ」

(定藤規弘、心理生理学研部門)

「上皮のバリア機能を司る細胞間接着の分子機構」

(古瀬幹夫、細胞構造研部門)

「生理学研究所の紹介」

(鍋倉淳一、生体システム研部門)

「総合研究大学院大学の紹介と説明会の案内」

(古瀬幹夫、細胞構造研部門)

「動物実験教育訓練：－生理学研と動物実験－」

(佐藤浩、動物実験コーディネータ室)

交流会：8月3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. In vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
 2. 海馬神経初代培養法とシナプス超解像観察
 3. 成体マウス脳切片を用いた in situ hybridization 法
 4. 心臓の圧受容・適応シグナル評価法
 5. 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
 6. 免疫電子顕微鏡法によるタンパク質の細胞内局在の解析
 7. TEM トモグラフィーおよび SBF-SEM による三次元形態解析
 8. ウイルスベクターの作製と導入遺伝子の発現観察
 9. ゲノム編集技術による遺伝子改変動物作製のための発生工学技術
 10. 遺伝子改変マウスの基本的手技と学習・記憶行動解析入門
 11. パッチクランプ法を用いた温度感受性 TRP チャネル解析
 12. スライスパッチクランプ法を用いた神経活動・シナプス・回路解析
 13. In vivo パッチクランプ法等による神経・シナプス活動の解析
 14. 2 光子励起顕微鏡を用いた生体脳機能画像解析法
 15. 視床下部神経核への薬物微量注入法と摂食行動解析入門
 16. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析
 17. 覚醒下実験動物からの神経活動記録法入門
 18. SPM を用いたヒト脳の fMRI データ解析入門
 19. 脳磁図によるヒト脳神経活動の可視化
 20. 生体アンプ回路工作と機械工作入門
 21. PIC による回路工作とプログラミング
- 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。^{*9}

21.2 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

^{*9} <http://www.nips.ac.jp/training/2016/index.html>

は第Ⅵ部 p.231–234 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。

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。

今年度も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。各コースの内容(日程)の通知については、ホームページ掲載するようにした。

21.3 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。それらは単にマニユ

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、若い生理研の若手研究者につないでいく役割も担っている。トレーニングコース中に最終日翌日に開催する大学院説明会のアナウンスを頻繁に行ったが、トレーニングコース参加者の大学院説明会への参加者はなかった。興味を示す参加者もいたが岡崎滞在の期間が長すぎるのが原因の 1 つであると考えられる。

22 広報活動・社会との連携

22.1 概要

生理学研究所において行われている研究活動は、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国費により運営されている研究施設の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会との連携(アウトリーチ)」が2つの大きな柱となる。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。

生理学研究所の共同利用・共同研究などの活動は、これまで生理研を利用してきた研究者にはよく知られているが、分野が少し離れた研究者にはあまり知られておらず、大学共同利用機関を利用するメリットも十分理解されていない。生理研では広報の対象の重点を一般市民に置いてきたが、研究者に対する広報活動は不十分であった。この点を是正するために、2016年度に行った組織改編では、研究連携センターに新たに共同利用研究推進室を設け、研究者に対する広報活動を積極的に行うこととした。2016年度には、学会等の機会に生理学研究所における共同利用・共同研究の広報を行うとともに、生理研研究会を岡崎以外(九州大学)で行い、生理研の広報を行った。

22.2 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1,500回以上の再生回数を得ている。また、各研究室の紹介ビデオも1,000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. 生理研ホームページを用いた情報発信

生理研ホームページでは、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ての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。2016年度のアクセス数は3,000万件以上に達する見込みである。

3. 施設見学の受け入れ

12月末現在で14件、340名の受け入れを行った。第VI部 p./ 235 参照。

4. 研究成果の生理研ホームページによる発信

最新の研究成果をプレスリリースや研究報告として報告している。

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「土曜学習応援団」への参加

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「土曜学習応援団」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。2016年9月のシンポジウムにおいてはブース展示を行い、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」をかけてもらっての図の作成実験などが好評で

あった。

2017 年 2 月の特別シンポジウムと、2017 年 3 月の定例シンポジウムでは、諸般の事情により、ブース展示は行わなかった。

10. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2016 年度は、11 月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。

11. 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、市内の小中学校を (平成 28 年度は小学校 6 校、中学校 6 校を指定) 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。

12. 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。

13. 岡崎 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、15,000 部を配布している。

14. 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。

15. 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. 236 参照。

多くの研究成果プレスリリースを行ってきた。

16. 自然科学研究機構「広報委員会」への参加

17. 岡崎 3 機関アウトリーチ活動連絡委員会への参加

分子科学研究所・基礎生物学研究所とともに、岡崎市内の小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」の授与を行った。

18. 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 月より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。

19. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野の広報への協力

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

20. 文部科学省への情報資料提供

新聞記事等をはじめ、生理学研究所の情報資料提供を行った。

21. 出前授業

県内高校での講演は 1 回、岡崎市近郊の小中学校への出前授業は 11 回、県外での中学校での講演は 1 回行った。また、岡崎南ロータリークラブ主催の「中学生のための国研セミナー」では、岡崎市内の約 200 名の中学生を対象に講演を行った。また、一般市民を対象とした講演を 2 回行った (第 VI 部 p. / 235 参照)。

22. 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。2016 年度までには、累計 250 台超が販売され、全国で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。

23. 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 (2016 年 12 月 26 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。

24. 学会やシンポジウム、研究会などへの研究所紹介ブース展示出展

毎年、大学共同利用機関シンポジウム(年1回)と自然科学研究機構シンポジウム(年2回)に生理研を紹介するためのブース展示を行っている。その他にも2015年度より生理研の研究者が主催する国際学会やシンポジウム、研究会においてブース展示を行い、学部学生を対象とした総合研究大学院大学の紹介や、大学共同利用研究機関における生理研の役割を他機関の研究者へ積極的にPRしている。

2015年度は生理学研究所国際シンポジウムと第89回日本薬理学会に展示を行った。さらに2016年度は国立天文台野辺山観測所の一般公開と九州大学で開催された生理研研究会にて展示を行った。

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。

23 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

23.1 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、を継続して実施してきた。

23.2 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。

23.3 協力規模

日本側から毎年2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2015年度までに計162件の研究申請が認められた。予算規模は年間予算1,100万円前後であり、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。2016年までに112編の原著論文が刊行された。

23.4 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16年に渡って培ってきた“太いパイプ”を有していることは、本事業の強みである。

23.5 本年度の経緯

2016年11月16日に日米合同委員会を米国にて開催し、日米科学技術協力協定が2014年7月に10年間延長されたこと、ならびに2015年10月開催の同高級会議(東京)において本事業が取り上げられたことを踏まえて長期的展望につき議論した。NINDSは2014年に米国側の事業担当を継続する形で3年間の予算を獲得し事業を実施してきたが、次の3年間の予算獲得に向けて事業評価を行うことになり、日本側もこれに協力することになった。2016年12月16日に研究計画委員会を自然科学研究機構本部にて開催し、本年度事業の評価と来年度事業計画の策定を行った。

23.6 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(2015.12.14開催)ならびに幹事会(2016.02.01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Neuroscience2016(第39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。

カテゴリー ランチタイム ミニシンポジウム(第39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 2016.7.20(水)12:00-13:00

場所 パシフィコ横浜 Room I 311+312

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

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

使用言語 英語

講演者 1. 伊丹 千晶 先生 (埼玉医科大学・医学部 講師) Chiaki Itami (Assistant Professor, Department of Physiology, Saitama Medical University
2013-2015 年度 グループ共同研究事業 (Assistant Professor Hui-Chen Lu, The Cain Foundation Laboratories, The Jan and Dan Duncan Neurological Research Institute)
「発達期バレル皮質における異なる性質のスパイクタイミング可塑性」

Converging effects on network formation of distinct forms of spike timing-dependent plasticities onto L2/3 pyramidal in the barrel cortex.

講演者 2. 設楽 仁 先生 (群馬大学医学部附属病院整形外科 助教) Hitoshi Shitara (Gunma University Graduate School of Medicine)
2014 年度 共同研究者派遣事業 (Mark Hallett, National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Human Motor Control Section)
「リアルタイム fMRI ニューロフィードバックと非侵襲的脳刺激法による運動学習の増強」

Motor learning enhancement by combining real-time functional MRI-guides neurofeedback with non-invasive brain stimulation.

参加人数 100 名。

意義 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。

23.7 将来展望

近年世界各国において大規模な脳科学研究プロジェクトが開始されている状況の中で、2016 年 G7 伊勢志摩サミットでの言及をはじめとして、国際的な連携によって脳科学研究を推進する重要性が指摘されている。これを受けて、脳科学委員会に「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究推進に関する作業部会」が設置され、国際連携の方向性並びに具体的課題について議論が開始されている。このような状況を踏まえると、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、日本の基礎科学研究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。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。国際連携研究を進める主軸として米国との連携は今後益々重要となることから、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	16	計
派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	1	1	2	2	1	2	43
グループ	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	6	6	5	4	3	5	108
情報交換セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	1	1	2	1	2	2	0	1	3	21
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	162
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	2	3	1	1	2	0	53
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	1	2	2	1	1	2	2	0	3	23
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	4	2	3	3	3	5	2	1	3	69
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	2	2	1	1	2	4	27
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	172

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

24 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15年目(第3期最終年度)を迎えた。本事業の2016年度予算として生理学研究所は90,377千円、霊長類研究所は86,716千円が配分されている。

飼育繁殖事業の成果として、2016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304頭と382頭を飼養するに至っている。生理学研究所外部委託施設における全頭サルレトロウイルス(SRV)血液検査の結果、SRV感染症が終結したと判断し、今年度から同施設からの提供を再開した。ニホンザル提供事業に関して2016年度は25件55頭の新規応募があり、昨年度からの持ち越し、多年度申請も含めて、7月に25頭、11月に30頭、2月に21頭が出荷された(うち55頭が今年度申請分)。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、最大限応えるようにした。また前年度に引き続き組織試料提供もおこなっている。SRV感染対策については、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、提供先への情報提供等を通して、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、Bウイルス感染症、終生飼養保管施設検討委員会では、生理学研究所外部委託施設の母群の取り扱いについて検討を行った。

サル類を用いる実験的研究は、医学・生命科学研究の発展には必須であり、成果も期待される反面、広く国民の理解を得ることが重要である。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、また得られた成果を広く理解してもらうために、公開シンポジウム(2016年12月15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持続的で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2017年度から始まるNBRP第4期に向けて、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。具体的には、2017年度に代表機関を京都大学(霊長類研究所)に移行し、第4期中にニホンザル繁殖・飼養・提供機関を一元化し年間80~90頭を生産して70頭を提供する予定である。一方、生理学研究所外部委託施設に残された繁殖母群の取り扱いに関しては、現在、精力的に検討中である。また今後のバイオリソース提供事業で求められる「高品質なリソースの提供」のために、SRVをはじめとする感染症対策を強化するとともに、MRIや遺伝子情報など他データの提供なども行っていく。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。

25 脳科学研究戦略推進プログラム

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面するさまざまな課題の克服にむけて、脳科学にたいする社会からの期待が高まっている。このような状況をふまえ、『社会に貢献する脳科学』の実現をめざし、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の「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」が、2008(平成 20) 年度より文部科学省によって開始された。2013(平成 25) 年度までに課題 A - G(以下参照)が開始された。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(BMI 技術)」と「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備(霊長類モデル)」を推進する研究開発プロジェクトが開始された。2014(平成 26) 年度からは、本プログラムとは別に「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)」が開始されたが、これは脳プロ等の関連事業との連携・協力により実施することとされている。2015(平成 27) 年度より日本医療研究開発機構が発足したことに伴い、脳プロおよび革新脳は、認知症やうつ病等の精神疾患等の発症メカニズムの解明や、診断法と適切な治療法の確立をめざす『脳とこころの健康大国実現プロジェクト』の新たな枠組みのなかに位置づけられるようになった。2016(平成 28) 年度からは、脳プロとして「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳)」と「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発(BMI 技術拡充)」を推進する研究開発プロジェクトが開始された。さらに、調整費により「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(意思決定)」が開始された。今年度、生理学研究所は「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」と「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(意思決定)」に参画した。

- ・【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)
- ・【融合脳】臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(拠点長：山末英典、山脇成人、岩坪威)
- ・【BMI 技術拡充】BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発(拠点長：関和彦)
- ・【意思決定】柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(拠点長：伊佐正)

25.1 柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(意思決定)

[目的]

「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(意思決定)」は、京都大学大学院医学研究科の伊佐正を拠点長として、2016 年 11 月に開始された新規脳プロ課題である。生理学研究所からは、磯田昌岐教授が研究開発代表者となって参加し、「社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発」を担当するとともに、定藤規弘教授が「柔軟な意思決定の基盤となる神経回路に関するヒトと非ヒト科霊長類を用いた統合的研究」(代表：伊佐正)の分担研究開発として「二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化」を担当することになった。

本脳プロ課題は、ヒトを含む霊長類において特に発達した行動選択を実現する神経システムの解明を行うため、身体環境(内部環境)と社会環境(外部環境)の変化への適応のうち、外部環境の変化に柔軟に対応することを可能とする、意思決定と行動選択を支える神経システムの機能解明をめざしている。本課題は、①柔軟な意思決定・行動選択の解析・評価手法の開発、②意

思決定関連システムの機能検証技術の開発、③ヒトの行動選択の基盤となる神経システムの研究、という3領域から構成され、磯田教授と定藤教授が担当する上記課題はそれぞれ①と③に該当する。

[進捗状況]

「社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発」2016(平成28)年度は、自己と他者の報酬情報処理の脳皮質・皮質下ネットワーク機構を明らかにするため、多点同時記録法による神経活動記録・解析技術を、サルを用いて確立した。また、自己と、ビデオ内の他者とのインタラクティブな行動課題の開発を、サルを用いて行った。

「二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化」

fMRI 脳波 2 個体同時計測の実施準備として、MRI 装置内で利用できる脳波装置を設置し、特に電氣的雑音を最小限にするための電気シールドを含む技術検討により、MRI との同時計測に向け最適化を行った。高時間分解能で 2 個体同時計測機能的 MRI を行うために、収集されたデータを超高速で画像再構成する装置を導入し、見つめ合いという最小課題を用いた 2 個体同時計測機能的 MRI を実施した。7TMRI に関して、高解像度解剖情報取得の準備をおこなった。

26 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

26.1 革新脳

南部教授らのグループは、マカクサル慢性実験の方法をマーモセットに応用して、マーモ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い、皮質皮質間結合、視床との連絡、大脳基底核への投射などを調べた。また中核拠点である理化学研究所山森グループと協力して、前頭連合野のうち前頭眼野を同定、ウイルスベクターを注入し、前頭眼野の線維連絡について 2 光子・共焦点顕微鏡法で観察している。

定藤教授らのグループは、7TMRI 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を得るために T1 強調画像、T2 強調画像、T2 * 強調画像、拡散強調画像法の最適化を行い、時間的解像度を向上させるためにマルチバンド法を導入した。これらの要素技術を用いて、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検討している。ヒトで確立した手法を、同一装置を用いてマカクサルに対して適用し比較検討を行うために、マカクサル用にデザインされた信号検知コイルシステムを 7TMRI に導入し、その最適化を実施しつつある。

27 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 データ経営研究所をはじめとする企業や横浜国立大学とともに、“精神的価値が成長する感性イノベーション拠点”の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。

27.1 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 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

27.2 これまでの経過

生理研サテライト拠点は、マツダ・広島大学が中核である”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、ワクワク感の可視化技術を産業界における製品に応用することである。感性イノベーション拠点には、生理研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約 5 億円である。

生理学研究所では、知覚の可視化に関する研究とそのモデル化を進めており、磯田研究室の吉田助教がサリエンシー、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企業との共同研究を進めている。また柿木研究室は横浜国立大学と連携して、ヒューマンマシンインターフェース (HMI) への応用を目指した顔の表情認知を対象に研究を進めている。

フェーズ 2 の初年度となる 2016 年度は、フェーズ 1(2013 年～2015 年) の中間評価が行われ、感性イノベーション拠点は最高評価を受けた。産学連携の進め方や 3 拠点の連携体制が高く評価され、生理学研究所と企業における共同研究の進め方は基礎研究の社会実装という点で注目されている。研究面では、生理学研究所と企業の共同研究に複数の成果が出てきており、その成果は他業種の企業への応用がスタートしている。産学連携の研究を進める中で、改めて基礎研究の重要性が認められている。

27.3 今後の方針など

2017 年 3 月にはプロジェクトのヒアリングがあり、6 月にはサイトビジットが行われる。8 月には岡崎コンファレンスセンターで感性イノベーション拠点の夏の研究会を開催する。夏の研究会では COI に参加する若手研究者を中心に 2 日間に渡って、様々な研究交流を行う予定である。

生理学研究所としては、綿密な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。

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

27.4 問題点

この COI プロジェクトにおいて、共同研究は順調に進展しているが、多業種、多分野が連携している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はまだ遅れている。生理学研究所の研究者にとって知的財産はそれほど大きな問題ではな

いが、製品化を目指す企業や工学系の研究者が関係してくると、秘密保持をどのように効果的なも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。

28 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)

生理学研究所は、2014 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。

28.1 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、脳の健康状態の予

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。

28.2 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」、「サービス経済」、「高齢化」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「サービス経済」の中で、「おもてなし等のプロの脳を共有」をテーマとして、「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。

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。



図 14 ImPact への参画

29 新学術領域研究

29.1 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」は採択されてから4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。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と考えられる。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、3つの計画班に分かれている。「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期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班は、精神疾患、ミクログリア依存性の神経障害性疼痛、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方が所属しており、4年目を迎えた今年度までに、数多くの秀逸な原著論文が学術雑誌に掲載されている。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、引き続き班員間の連携とサポート体制の強化を行っている。

今年度は第2期目に突入し、公募班のメンバーが新たに加わった。グリアアセンブリ夏のワークショップでは、新しい公募班のメンバーが各々、自身の研究内容を紹介した。新しい公募班が加わって、今後益々、班

員間の連携が盛んに行われることが期待できる。また他領域との連携の先駆けとして新学術研究領域「温度生物学」の富永真琴代表、「適応回路シフト」の小林和人代表に御講演頂いたほか、日本国内の著名なグリア研究者をお招きして、グリア研究の多角的な理解に努めることができた。

また今年度も引き続き、若手の教育支援に力を入れている。今年度もグリアアセンブリ夏のワークショップの前日に、若手の会を開催した。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、若手グリア研究者相互の親睦を大いに深めることができた。

今年度、国際共同研究加速基金(国際活動支援班)に基づく国際グリア研究若手の会「Young Glia」は、2年目に突入した。ドイツのグリアコンソーシアム(DFG Schwerpunkt - Glial Heterogeneity, SPP 1757)との連携(日独共同コンソーシアム)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っている。今年度は、日本の若手研究者がドイツに渡航し、相互の国際研究交流を実施した。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。

29.2 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2015(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

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

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

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でない視点から捉える「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。

新学術領域「温度生物学ホームページ」^{*15}

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」

2016(平成 28)年度は、23 名(A01 10 名、A02 13 名)の公募班員を迎え、6 月 28、29 日の札幌で第 2 回領域会議を開催した。6 月 30 日に第 1 回若手の会を開催した。2017(平成 29)年 1 月 18 日に蒲郡で第 2 回若手の会、1 月 19、20 日に岡崎で第 3 回領域会議を開催する。

29.3 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)^{*16}

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」が 2015(平成 27)年度より発足し、研究を推進している。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で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、人は常に合理的な判断をすることは限らず、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。このような非合理性も脳の発振現象や非線形な性質か

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

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

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、A01-04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。B01-03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解モデルを推定・構築する。C01-03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。2016年度は広く異分野も含めて研究課題の公募を行い、A05班として11課題、B04班として6課題、C04班として6課題、合計23課題を採用した。

このように各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ている。

第 II 部

所外専門委員による研究部門外部評価

1 分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授) の評価

1.1 Professor Ian D. Forsythe (University of Leicester, UK)

Report on the laboratory of Professor Yoshihiro Kubo, Division of Biophysics and Neurobiology; National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan.

External Reviewer: Professor Ian D. Forsythe, Dept of Neuroscience, Psychology & Behaviour, College of Medicine and Biological Sciences, University of Leicester, Leicestershire LE1 9HN. UK.

I visited the laboratory on the 22nd and 23rd of September 2016, and it is with immense pleasure that I provide this document as a record and review of the high quality science conducted since their last laboratory review in November 2012. This laboratory has a broad research interest in understanding the gating and regulatory mechanisms of ion channels. There is a focus on voltage-gated ion channels, particularly potassium channels, but there are important complementary and harmonizing interests in studies of ligand-gated channel mechanisms, as mediated through G-protein signalling and with regard to ATP receptor ion channels. This includes an interest of how voltage can influence ligand-gating mechanisms (in the absence of a recognised voltage-sensor). These investigations are conducted with an impressive range of molecular techniques and include the application of cutting edge methods, including voltage clamp fluorometry.

The regulation of the function and stoichiometry of Kv4.2 voltage-gated potassium channels in combination with accessory subunits (KChIP4 & DPP10) provides some excellent insights into the mechanisms by which accessory proteins influence channel gating. This research was conducted by Masahiro Kitazawa and Koichi Nakajo. In common with all the potassium channel families, Kv4 channels possess four alpha subunits and influences action potential waveform in cardiac myocytes and neurons; providing repolarization drive which is moulded by the recent membrane potential history. The research demonstrated how these biophysical properties are further adapted by the stoichiometry of the associated complex, showing that inactivation was slowed, while the

rate of recovery from inactivation accelerated. Construction of recombinant tandem subunits and GFP labelling permitted elucidation of the stoichiometry using fluorescent bleaching, showing that it is not fixed (4:1, 4:2, 4:3 or 4:4) and depends on the relative expression levels of both subunits. A second focus concerned DPP10 which accelerated both the entry into and recovery from the inactivated state (with a preferred stoichiometry of 4:2). Interestingly, the complexes of Kv4 and KChIP4 or DPP10 were mutually independent. It was envisaged that the preferred stoichiometry arises from mutual affinity of the extracellular DPP10 C-terminus, while the KChIP4 can associate with one or more of the intracellular C-termini of Kv4 alpha subunits. These studies provide insights into the roles of these gene families in tuning excitability in the heart and brain, for example during diurnal rhythms.

Koichi Nakajo also went on to study the dynamics of stoichiometry and function of KCNQ1 and the KCNE1 potassium channel complexes. Increasing the ratio of expression of KCNE1 demonstrated an increased likelihood that the two subunits would associate up to a maximal ratio of 4:4 and that this shifted the activation voltage for the whole channel complex to the right (greater depolarization is required to open the channel) and also slowed the activation kinetics. The identification of two phenylalanine residues on the S4 and S5 transmembrane domains of KCNQ1, to which KCNE1 binds, shows not only the site of the interaction between the two subunits, but provides the insight that this interaction induces a steric hindrance that acts to destabilize the open state of the channel complex.

The third project reviewed concerns the work of Batu Keceli on structural rearrangements associated with voltage-dependent gating of the ligand-gated ATP receptor, P2X2 receptor and the transmission of the binding signal by two of the three channel subunits. The use of bridging by Cd^{2+} between two introduced cysteine mutations (at D315 and I67) suppresses the current in a voltage-dependent manner and showed that the interaction was between cysteine residues in different adjacent subunits (rather than the same subunit). They further showed that gating by the ligand and voltage requires ATP binding to 2 of the three subunits in each channel. These elegant studies required integration of in vitro mutagenesis with voltage clamp recording.

The theme of structure and functional analysis continues by development of voltage-clamp fluorometry to further assaying the effects of voltage and ATP gating on the P2X2 receptor by Rizki Tsari Andriani. The direct incorporation of non-naturally occurring fluorescent amino acids into the protein structure is expected to provide dramatic evidence of voltage-evoked changes and correlation with conventional electrophysiology. The results also show structural re-arrangement close to the probe residues and this work holds considerable promise for the future.

Michihiro Tateyama continues the major laboratory theme in studies of interactions between receptors and G-proteins and G-protein signalling, using intrasubunit FRET during ligand binding to the receptor in terms of muscarinic (type 1) P2Y1 and Adenosine A1 receptor signalling. The structural emphasis includes examination of the voltage-dependence of activation of G-protein coupled receptors, Gi/Go coupling in GIRK channels, and modulation of KCNK13 (THIK1) channel activity by $\text{G}\beta\gamma$ and diacylglycerol.

Allied to these studies was a detailed investigation of the orphan metabotropic receptor Prrt3 (proline-rich transmembrane protein 3) by Izumi Yamamoto

and Tomomi Yamamoto. It aimed at elucidating the physiological role of this G-protein coupled receptor by generation of a knockout mouse and subsequent behavioural tests which implicated a role in long term retention of spatial and fear memory. The studies suggested a presynaptic or extrasynaptic location and evidence of post-translational modification consistent with protease cleavage.

I-Shan Chen and Tomomi Yamamoto presented studies of the Prrt3 signalling pathway which demonstrated activation of GIRK currents via Gi/o G-protein signalling and not Gq signalling. Given the reported connection with proteolysis of this molecule it was interesting to see that Prrt3 was not activated by N-terminal cleavage (extracellular). An impressive 1081 ligand library screen suggested links with muscarinic agonists, but not ACh, via Prrt3, and confirmatory work is in progress. An interesting observation was made during this study - that ivermectin (roundworm infection therapeutic agent) directly activates GIRK channels. This mechanism was distinct from the physiological activation by G-protein but augmented cholinergic-induced GIRK, and studies of GIRK2 and GIRK4 chimeras are progressing to determine the possible ivermectin binding site on the GIRK protein.

The so-called two-pore sodium channels (TPCs) have a dimeric structure with each contributing two pore motifs and two voltage-sensing domains to the tetrameric structure. Takushi Shimomura reported that TPCs are thought to be associated with lysosomal homeostasis and fusion and NAADP signalling in intracellular calcium release for metabolic sensing and are potential therapeutic targets in Ebola disease. The studies have focussed on their asymmetrical voltage sensitive domains and insights into the pore selectivity for Na^+ ions. These studies have used conventional mutagenesis and voltage-clamp fluorometry to demonstrate the dominance of the second voltage-sensing domain in overall gating. Intriguingly, the induction requires a strong depolarization which primes the gating process, the mecha-

nisms of which are under investigation.

Shinichiro Kume presented a detailed study of human Ether-a-go-go related gene potassium channel (hERG). This channel is of fundamental importance in shaping the cardiac action potential. These types of channels show a counter-intuitive gating mechanism in which inactivation proceeds faster than channel opening, they are regulated by intracellular cyclic nucleotides and their pore structure is such that it is blocked by many agents which would otherwise have therapeutic potential (thus undermining the medical use of such drugs). This study focused on interactions between the C-linker domain and the nucleotide binding domain which influence deactivation kinetics and within which the Phenylalanine-860 acts as an endogenous ligand. Substitution with less bulky amino acids accelerated the deactivation kinetics. Other substitutes showed that electrostatic interactions between Asp727 and Arg696 also contribute to slowing deactivation and since these are not conserved, this mechanism is postulated to be unique to this family.

(和訳)

外部評価委員 : Ian D. Forsythe 教授

Dept of Neuroscience, Psychology & Behaviour

College of Medicine and Biological Sciences, University of Leicester,
Leicestershire LE19HN. UK.

私は 2016 年 9 月 22、23 日に当研究部門を訪問しました。2012 年 11 月の前回の部門評価時から現在までに行われてきた質の高いサイエンスを記録・評価する本文章を提出することは、私にとって大変光栄なことです。この研究部門は、イオンチャネルのゲーティングおよび制御メカニズムの理解について、幅広い興味を持って研究を行っています。電位依存性のイオンチャネル、特にカリウムチャネルに焦点を当てていますが、リガンド作動性チャネルの研究にも重要な補完的かつ協調的な興味を持っており、それは G タンパク質情報伝達の一連の研究を通じて、および ATP 受容体型イオンチャネル関連の研究により行われています。この中には、(明確な電位センサーを欠く) リガンド作動性メカニズムがどのように電位により影響を受

I was impressed by the scientific clarity of the English presentations from all the staff members. Indeed, the quality of the data and the breadth and sophistication of the investigations presented attested to a harmonious and stimulating environment where the laboratory members worked well together, this bodes well for their continued momentum as their projects advance over the next five years. The overall impression was of a laboratory where each member of staff took responsibility for their research project(s) and was encouraged and enabled to conduct their work to the highest levels of technical and scientific excellence. In my evaluation this is an world-class laboratory: it is conducting excellent international research and upholding the highest standards of scientific investigation into mechanisms of ion channel kinetics. It clearly deserves continued support both for its cutting-edge science and for the excellent training provided to the next generation of scientists.

Professor Ian D Forsythe. (17th October 2016).

けうるか、ということも含まれます。これらの研究は、非常に多岐にわたる分子生物学的技術を用いて遂行され、また膜電位固定下蛍光変化測定法 (voltage clamp fluorometry) を含めた最先端の手法の適応もなされています。

電位依存性カリウムチャネル Kv4.2 と補助サブユニット (KChIP4 と DPP10) との会合に関する機能とストイキオメトリの制御からは、補助タンパク質がチャネルのゲーティングに影響するメカニズムについて優れた知見が得られます。本研究は北沢和寛氏と中條浩一氏によって行われました。すべてのカリウムチャネルファミリーと同様に Kv4 チャネルは 4 つの α サブユニットを持ちます。Kv4 は心筋および神経細

胞において活動電位波形に影響を与え、直近の膜電位の状態に依存しつつ、電位を再分極させる要因となります。本研究は、こうした Kv4 の生物物理学的特性が結合複合体のストイキオメトリーによりどのようにさらなる修飾を受けるのかを説明し、不活性化からの回復速度が加速する一方で不活性化が遅延することを示しました。直列にサブユニットを連結した組み換えコンストラクトを作成し GFP によりラベルすることで、蛍光退色を利用してストイキオメトリーを明らかにすることが可能になり、その結果ストイキオメトリーは (4:1、4:2、4:3、4:4 といったように) 固定されているわけではなく、両サブユニットの発現レベル比に依存することを示しました。次なる焦点として、不活性化への遷移および回帰とともに加速する DPP10 に着目し、4:2 のストイキオメトリーをとる傾向を持つことを明らかにし、さらに、興味深いこととして、Kv4 の KChIP4 あるいは DPP10 との複合体形成が互いに独立であることを示しました。また、KChIP4 と Kv4 α サブユニットの結合には制約が無い一方、DPP10 のストイキオメトリーに関する傾向は、DPP10 の大きな細胞外 C 末端領域同士の高い親和性に由来することが予想されました。これらの研究から、例えば概日周期などにおける心臓等での興奮性の調節に対するこれらの遺伝子の役割が示唆されました。

中條浩一氏は KCNQ1、KCNE1 カリウムチャネル複合体のストイキオメトリーと機能のダイナミクスについての研究にも取り組みました。KCNE1 の発現量の比を増加させることで、2つのサブユニットが最大比 4:4 にまで会合しやすくなり、それによりチャネル複合体全体の活性化電位が右にシフト（チャネルを開くためにより大きな脱分極が必要となる）し、活性化の動態も遅延しやすくなることを実証しました。KCNE1 チャネルの結合相手である KCNQ1 上の膜貫通ドメイン S4 および S5 上の 2つのフェニルアラニン残基を同定することにより、これら 2つのサブユニットの相互作用領域を同定したのみならず、この相互作用がチャネル複合体の開状態の不安定化に作用するような立体障害を引き起こすという見識を明らかにしました。

3 番目の審査プロジェクトは、Batu Keceli 氏の研究である、リガンド作動性 ATP 受容体、P2X 受容体の電位依存的ゲーティングに伴う構造変化、およびその 3つのチャネルサブユニット中の 2つの結合シグナル

による伝達作用についてです。2つの導入されたシステイン変異 (D315 と I67) 間を Cd^{2+} により架橋する手法により、電位依存的な様式で電流が抑制されること、およびその相互作用は（同一サブユニットではなく）隣接する異なるサブユニットのシステイン残基間のものであることを示しました。さらにリガンドと電位によるゲーティングには、個々のチャネルにおいて 3つのサブユニットのうちの 2つへの ATP 結合が必要とされることを示しました。これらのエレガントな研究のためには、膜電位固定電流記録法と *in vitro* での変異導入実験を統合することが要求されました。

この構造・機能解析研究のテーマは、Rizki Tsari Andriani 氏の P2X 受容体の電位・ATP ゲーティングの作用を詳細に検定するための、膜電位固定下蛍光変化測定法の開発に引き継がれています。天然には存在しない蛍光アミノ酸をタンパク質構造に直接導入する手法からは、従来の電気生理学的手法との併用により、電位により誘発される変化と相関について著しい証拠を得られると期待されます。本研究の結果においてもプローブ残基近傍での構造変化が示されており、本研究が将来に向けて著しく有望なものであるといえます。

立山充博氏は主要な研究部門のテーマである G タンパク質とその受容体間の相互作用および G タンパク質情報伝達に関して、リガンドが受容体に結合する際のサブユニット内 FRET 法を用い、ムスカリン性 (1 型) P2Y1 受容体とアデノシン A1 受容体による情報伝達の観点から研究を継続しています。特に重点が置かれていることは、G タンパク質共役型受容体活性化の電位依存性の検証、GIRK チャネルにおける Gi/Go の共役および $\text{G}\beta\gamma$ とジアシルグリセロールによる KCNK13 (THIK1) チャネル活性の制御などです。

これらの研究と並行して、山本泉、山本友美両氏によるオーファン代謝型受容体 Prrt3 (Proline-rich transmembrane protein 3) の詳細な研究も行われました。本研究では、ノックアウトマウスの作製、およびそれに続く行動実験により、この G タンパク質共役型受容体の生理的役割を明らかにすることを目指しており、行動実験からは空間的記憶と恐怖記憶の長期持続に役割を果たすことが示唆されました。本研究からは、プレシナプス側あるいはシナプス外縁部にこの受容体が位置すること、およびプロテアーゼ切断であることと合

致するような翻訳後修飾が起こっている証拠が示唆されました。

陳以珊氏と山本友美氏は Prrt3 情報伝達経路に関する研究について発表し、Gq 型ではなく Gi/o 型 G タンパク質伝達経路により Prrt3 を介して GIRK 電流が活性化されることを示しました。この分子のタンパク質切断についての発表との関連を考えれば、N 末端（細胞外）側の切断による Prrt3 が活性化されないことが解ったのは興味深いことでした。大変印象的な 1081 分子ものリガンドライブラリースクリーニングからは、Prrt3 を介したアセチルコリン性ではなくムスカリン性の作動薬との関連がうかがえますが、確証を得るための実験は継続中です。本研究中に、イベルメクチン（回虫感染に対する治療薬）が直接 GIRK チャンネルを活性化するという、興味深い結果が観察されました。この作用メカニズムは G タンパク質による生理的な活性化メカニズムとは異なるものでしたが、コリンにより誘導される GIRK 電流を増強しました。GIRK タンパク質上の想定されるイベルメクチン結合領域を決定するため、GIRK2 と GIRK4 のキメラ実験が継続中です。

Two pore Na⁺ channel (TPC) と呼ばれるチャンネルは二量体構造を持ち、それぞれのサブユニットの 2 つのポアモチーフと 2 つの電位感受性ドメインが 4 量体構造に寄与しています。下村拓史氏の発表によると、TPC はリソソームの恒常性と、代謝状態を感知するための細胞内カルシウム放出における NAADP による情報伝達に関連し、またエボラ病の有望な治療標的であるとのことでした。本研究は TPC の非対称な電位感受性ドメインと Na⁺ イオンのポアでの選択性に対する知見に焦点を当てて行われてきました。これらの研究では、従来様の変異導入実験と膜電位固定下蛍光変化測定法を用いて、全体のゲーティングにおける 2 番目の電位感受性ドメインの主要性を実証しました。興味深いことに、TPC 電流の誘導には強い脱分極刺激を必要とし、これがゲーティング過程の予備的な刺激となります。このメカニズムについての研究は継続中です。

糸 慎一郎氏は、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

(hERG) カリウムチャンネルについての詳細な研究について発表しました。このチャンネルは心臓の活動電位の形成に決定的に重要です。このタイプのチャンネルは、不活性化がチャンネルの開放よりも速く進行するという直観に反するゲーティングメカニズムを示します。細胞内環状ヌクレオチドにより制御され、また治療薬としての潜在性を持つ数多くの薬剤により阻害されるポア構造を持ちます。本研究は、脱活性化の動態に影響を与え、また 860 番目のフェニルアラニン残基が内部リガンドとして作用するヌクレオチド結合部位類似領域、およびそれと C-linker 領域との相互作用に焦点を合わせました。このフェニルアラニンをよりかさの低いアミノ酸に置換すると脱活性化の動態が加速されました。その他のアミノ酸置換からは、727 番目のアスパラギン酸残基と 696 番目のアルギニン間の静電相互作用もまた脱活性化を遅くすることに寄与していること、および、これらの残基はスーパーファミリー全体においては保存されていないことから、このメカニズムは hERG チャンネルファミリー特有のものであることが示されました。

私は、スタッフ全員の英語発表の科学的明快さに感銘を受けました。実際のところ、発表されたデータの質および研究の広範さと洗練度は、研究部門のメンバーがうまく共同して働けるような協調的かつ刺激的な環境であることを証明しています。このことは、今後 5 年間に渡って、彼らの計画が前進するような勢いを維持続けることを予兆するものであります。研究部門の全体的な印象としては、個々のメンバーが自身の研究計画に責任を持ち、技術的および科学的に最高レベルの優秀さでもって仕事を遂行できるように推奨され、またそのように実行できていました。私の評価として、この研究部門は世界的な研究室であり、優れた国際的な研究活動を遂行し、最高水準のイオンチャンネル動態メカニズムの科学研究を支えております。本研究部門は、その最先端の科学と次代の科学者に提供される優れた教育訓練、その両面に対して継続した支援を行うに明確に値するものです。

Ian D Forsythe 教授

2016 年 10 月 17 日

1.2 亀山 正樹 教授 (鹿児島大学)

分子生理研究系 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授) の外部評価

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

亀山 正樹

このたび、外部評価委員として、久保研究室の研究内容とその進捗状況を聞かせて頂いた。会は、それぞれのプロジェクトを担当する研究者からその研究内容を説明して頂き、質疑を行うという形式で進められた。研究プロジェクトは、久保教授をはじめ、立山准教授、下村助教、陳特任助教と二人の大学院生、及び二人の技術系スタッフにより進められているが、過去に在籍した研究者の分も説明があった。長時間に及ぶ研究発表であったが、時間が経つのを忘れるくらい興味深く拝聴した。時間の都合で、研究設備などを拝見できなかったのは残念であるが、発表内容から十分な研究環境が整えられているという印象を得た。以下に、発表された各研究プロジェクトの概要を述べる。

1. Kv4.2/KC h IP/DPP 複合体の研究 (主著者：北沢和寛博士、久保教授が発表)

Kv4.2 チャンネルと補助サブユニットである KChIP4 や DPP10 との会合のモル比を、蛋白分子に蛍光蛋白色素を付加して発現させ、全反射顕微鏡下の単一分子イメージング下で蛍光の消光ステップを数えることにより調べた。その結果、分子数比が KChIP4 では可変的で DPP10 では 4:2 が多いことを示した。また、チャンネル電流のキネティックスがモル比が異なることで、相違することを見出した。

2. KCNQ/KCNE 複合体の研究 (主著者：中条浩一博士、久保教授が発表)

KCNQ1/KCNE1 のモル比を単一分子イメージング法で調べ、それが発現量に依存して 4:1~4 の可変的であることを示し、論争に終止符をうった。また、KCNQ と KCNE をタンデムに結合させた蛋白で、モル比を固定させてチャンネルの活性化のキネティックスを調べ、KCNQ/KCNE チャンネルの遅い活性化は S4 と S5 間の立体障害にあることを解明した。

3. P2X2 の活性化機構の研究 (1) (主著者：Batu Keceli 博士、久保教授が発表)

P2X2 は、ATP をリガンドとする 3 量体の受容体チャ

ネルであるが、膜電位依存性を示す。同チャンネルの膜電位依存性を、2 分子の Cys を導入した変異体の Cys 間を Cd^{2+} を架橋して解析し、膜貫通領域が膜電位に応答して構造変化を起こすこと、また、ATP 結合時の構造変化を、3 分子をタンデムに結合させたチャンネルに種々の変異を導入して解析し、2 分子の ATP 結合でチャンネルが開くこと、結合のシグナルが同じサブユニット内を伝わり、ポアレベルでチャンネル全体に広がることを示した。

4. P2X2 の活性化機構の研究 (2) (主著者：Rizki Tsari Andriani 院生)

P2X2 に蛍光非天然アミノ酸を導入して、膜電位固定下蛍光測定法 (VCF) により、ATP 作用および膜電位変化によるチャンネルの構造変化を解析し、VCF の有用性を示した。

5. GPCR の研究 (主著者：立山充博准教授)

種々の G 蛋白共役型受容体 (GPCR) の各アゴニストおよび G 蛋白 (G_q、Gi1、Go) 結合時の構造変化を FRET にて解析し、それぞれ異なる組み合わせで安定することを見出した。次に、P2Y1R の膜電位依存性に関与するアミノ酸を変異体を用いて特定した。さらに、GIRK チャンネルの Gi/o による活性化について FRET にて解析し、受容体、G 蛋白、チャンネルの複合体形成が重要であることを示した。最後に、2 ポア領域 K チャンネルである KCNK13 チャンネルの G_q および Gi/o による調節機構についても報告した。

6. Orphan GPCR Prrt3 の研究 (主著者：山本泉博士、久保教授が発表)

オーファン受容体 Prrt3 が脳、特に海馬、視床、大脳皮質、黒質に高発現していること、プロテアーゼ furin によって翻訳後修飾を受けることを見出した。また、質量分析法にて Go と結合することを見出した。さらに、ヘテロ KO マウスを用いて行動テストバッテリー解析を行い、Prrt3 が記憶の保持に関与することを見出した。

7. Prrt3, GIRK の研究 (主著者：陳以珊特任助教)
オーファン受容体 Prrt3 が Gi/o と共役することを確認した。また、同受容体のリガンドを検索するため、種々の物質（アミノ酸、ポリアミン、伝達物質）の作用を検討した（続行中）。また、ivermectin（寄生虫駆除薬）の GIRK 活性化機構についても解析した。

8. TPC の構造機能関係の研究 (主著者：下村拓史助教)

内部膜系の 2 ポア Na⁺ チャンネル TPC1 および TPC2 の isoform である TPC3 が細胞膜にも発現することを利用して、*xenopus* 卵母細胞に発現させ、膜電位固定法および VCF 法を用いてその構造機能関係を解析した。その結果、膜電位センサーおよび gating としての重要部位を同定した。また、長期高電位でチャンネルが活性化される現象（induction）の機構やイオン選択性に関与する部位についても検討した。

9. hERG の遅い脱活性化に関する研究 (主著者：糸慎一郎博士)

h ERG 型 K⁺ チャンネルの遅い脱活性化の分子機構について、細胞内 C 末領域に着目して検討した。CNG チャンネルの cyclic nucleotide 結合領域と相同の領域（CNB 領域）にある Phe 残基に変異を導入して解析し、同部位が遅い脱活性化に重要であることを明らか

にした。また、C-linker（C 末領域 N 端側）と CNB 領域との間のアミノ酸の相互作用も重要であることを見出した。また、これらの相互作用は同一サブユニット内で起こることも見出した。

感想と評価

これらの研究は、一見ばらばらのように見えるが、全体的に見ればイオンチャンネルや受容体（およびそれらの調節タンパク）の分子機能のメカニズムと動的構造機能連関を明らかにするという一貫した目標を持っていることが分かる。しかも、それぞれが最先端レベルで研究されているという印象を得た。これらの成果は、イオンチャンネルや受容体の生理学的課題を解決するのみならず、分子創薬、臨床医学など他の研究領域にも貢献できる可能性を持っている。

このように、久保研究室は、膜蛋白という機能素子を共通テーマとして、最先端の技法を用いた研究が進められている。研究室の運営も、明るい雰囲気の研究が進められているという印象から、うまくいっている様子が感じられ、その点からも今後も重要な研究成果が出ることが大いに期待できる。ただ、一つ注文を付けるとすれば、研究の先にある関連分野や社会への貢献をもう少しアピールしてもいいのではと思う点である。ともあれ、久保研究室が、生理学研究所において、今後とも研究の推進と新たな優秀な人材の育成に貢献するものと確信できる会であった。

1.3 高橋 琢哉 教授 (横浜市立大学)

分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授) の外部評価

横浜市立大学医学部生理学 高橋琢哉

総評

Kv4.2, KCNQ, P2X2, GPCR etc. と多岐に渡り精力的に研究を進めている。研究室に参加してくる研究者の興味を尊重した選択であり、多様性のある研究展開と人材育成が行われていると考える。基礎研究としての quality は非常に高い。特にチャネルの構造機能相関は極めて深く研究されており、世界的にもトップクラスであると思われる。最近の出口志向を重視した研究は、理想的には基礎研究の強固な裏づけに基づいたものであるべきであり、そのような出口研究を支えていく研究はこのような基礎研究である。AMED のグラントを獲得していく戦略として、生体機能との関連に興味がある研究グループ、臨床応用へ興味がある研究グループ等との連携を模索することも選択肢として考えて欲しいと考える。今後のさらなる推進を期待したい。

各論

Regulation of the function and stoichiometry of Kv4.2/KchIP4/DPP10 complexes Kv4.2 と Kchip4 や DPP4 との結合と channel 機能との相関について詳細に解析されている。特に stoichiometry の解析は elegant なものである。Oocyte を用いた系での解析であるので、in vivo でどのようなようになっているのか？ どのような生理的意義があるのか？ について踏み込むとさらに発展すると思われる。神経細胞における状態、心筋細胞における状態との差があるのか？ 等、今後の発展についても大きな期待が持てる。

Dynamic aspects of the stoichiometry and KCNQ1/KCNE1 channel function

まず、KCNQ1 と KCNE1 の stoichiometry についての解析が詳細になされている。世界的にも競争が厳しい領域の中で stoichiometry の仮説の違いについての論争を展開している。KCNQ family は家族性てんかんにおいても変異が見つかっており、興味深い field である。その中で非常に正確に実験系を組んで行っており、結論には説得力がある。次に、KCNQ1 の機能が KCNE1 との結合によりどのように channel function

が変わるかということを検討している。KCNE1 により KCNQ1 は開きにくくなる（膜電位がより高くないと開かなくなる）。その効果がどのアミノ酸が関与しているのかという点についても詳細に検討している。結果はクリアであり説得力がある。イオンチャネル一般論であるが、co-receptor による機能の修飾が生理的にどういう意味を持っているのか？ という点について今後の研究の展開を期待したい。

Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor and the voltage dependent structural rearrangements

最近 ATP 受容体の分野は結晶構造解析から channel 開閉のメカニズムが明らかにされつつあり、急速に進展している。その中で、膜電位依存的な変化があるかどうかの検証を行っている。Cys 残基を mutagenesis により導入し、Cys modifying reagents による反応を調べた。カドミウムを Cys 変異体に加えたところ電流が下がることを示した。さらに過分極のときのほうがカドミウムによる修飾が強いことを示した。この修飾はリガンドである ATP に依存したものである。Voltage sensor がない一方で電位依存的变化が起きるという本結論は非常に興味深い。この方法は極めて elegant であると考える一方で、Cys 導入による構造変化の可能性も捨てきれず、その他の方法でも検証も必要であると考ええる。

Analysis of Structural rearrangements of P2X2 receptor by voltage-camp fluorometry

Alexa ラベル技術を応用した本技術 (ANAP) はチャネルの構造変化を検出する elegant な方法である。構造変化は様々な生理機能を反映すると思われるが、その差も検出できるようになることを期待したい。さらに、チャネルの構造変化を経時的に観察できるという点で日興味深い。また、他のイオンチャネルにも応用が可能と考えられ、今後の展開が広いと思われる。

Conformational changes of GPCR and GPCR signaling

GPCR の構造変化を FRET を用いて解析している。様々な GPCR に応用が可能な技術である。一方で、FRET で検出した変化がシグナル活性とどのような相関があるのかという点については今後の課題であろう。

さらに GPCR の構造変化が電位依存的なものかどうかを FRET で検出している。GPCR が電位依存的に構造変化を起こすか否かははっきりしておらず、命題として意義あることであると考ええる。M1R 受容体、KCNK13 channel、human P2Y1R 受容体等多岐に渡り解析している。S/N 比も結果によってははっきりしており、他のグループとの連携等を模索し、single spine レベルの解析等今後の応用を期待したい。

GPCR と GIRK channel の活性相関を FRET で観察している。データはしっかりしており興味深い。他の関連蛋白が FRET の結果に影響を与えるか否か？この実験は HEK で行われているが、他の細胞種でどうなのか？という検討がなされると広く展開できると考える。

An investigation of post-translational cleavage of an orphan metabotropic receptor, Prrt3

オーファン代謝型受容体である Prrt3 の解析を行った。Prrt3 は視床に多く発現している。海馬においては pyramidal neuron の細胞体ではなく、axon, dendrite に局在している。PSD fraction には存在していない。Pre の terminal に多く発現していると考えられる。Prrt3 のノックアウトマウスの解析を行った。Barnes maze test において顕著に Memory retention が障害されていた。GαO 受容体が effector であることも明らかになった。新たなオーファン受容体が生体内で重要な役割を果たしていることが明らかになり、興味深い。GIRK の活性を Prrt3 が仲介している (Gi/o-mediated signaling)。N 末が furin に仲介されて cleavage されているが、GIRK の活性化には関与していないと考えられる。リガンドのスクリーニングも行い、候補が見つかった。さらに機能に踏み込むためにはリガンドの同定が課題であろう。特にホモで lethal なものが多く、ヘテロでも行動異常が発現して

いるところが興味深い。重要な分子であるということと redundancy が働いていないということを示唆していると考えられる。

Activation mechanisms of ivermectin on GIRK channels

寄生虫治療薬として 2015 年にノーベル賞受賞対象になった ivermectin (IVM) が GIRK に作用していることが明らかになった。IVM は Ach-induced GIRK1/2 currents を増強する。IVM のターゲットタンパク質の一つである可能性が高く、寄生虫に対する作用との関連 (特に効果の寄与率) を明らかにすると次世代の薬剤開発につながると思われる。

Structure-function relationship of TPC3

Two pore sodium channel は 12 回膜貫通型のイオンチャネルである。エボラウィルスの細胞内への entry を仲介していることが報告されている。電位依存的な構造変化の characterize を行った。TPC3 はヒトでは pseudogene になっている。一度開くと閉じないという非常に特異な性質を持っており、通常の sodium channel と大きく異なるので、構造機能相関は学術的に非常に興味深い。また、げっ歯類にも発現していないことや特異なチャネルの性質を利用して biotechnological な応用ができる可能性もあると考えられる。

Structural determinants in the C-terminal cytoplasmic region for the slow deactivation of hERG K⁺ channel

hERG はヒトの心臓機能に重要な K チャネルである。QT 延長症候群の原因遺伝子ということも知られている。構造解析を用いてチャネルの property を検証した。deactivation に関わるアミノ酸も特定した。アミノ酸変異を用いた構造機能解析は非常に精密に行われている。QT 延長症候群患者の hERG では C 末端端の変異により slow deactivation が早くなるということが知られており、本研究で解析したアミノ酸においての変異も関連している。本研究は drug screening に応用できると考えられる。

2 基盤神経科学研究領域 生体恒常性発達研究部門 (鍋倉淳一教授) の評価

2.1 Dr. Ryohei Yasuda (Max Planck Florida Institute for Neuroscience, USA)

Group of Dr. Nabekura (2011-2016)

Dr. Nabekura has been leading an extremely active and productive group in National Institute for Physiological Science (NIPS) since 2003. His group established their reputation in outstanding work on the mechanisms underlying developmental plasticity with a particular focus on the switching of inhibitory neurotransmitters during development, developmental plasticity of intracellular Cl^- regulation and developmental plasticity of GABA receptor expression. In addition to these seminal work, Dr. Nabekura's group recently shifted their focus to the roles of glia-neuron interactions in circuit rewiring and the mechanisms underlying circuit rewiring in somatosensory cortex by peripheral neuropathetic chronic pain using cutting-edge 2-photon microscopy techniques. The group continues to be productive, publishing 34 peer-reviewed original papers mostly in high profile journals. In addition to these important studies, Dr. Nabekura's group extensively collaborates with outside groups, producing many important results. This is consistent with the mission of NIPS and provides great resources to many research institutes worldwide.

Research Highlights

A. Regulation of circuit rewiring and plasticity through microglia-neuron interactions

Dr. Nabekura is one of the pioneers who started to study the function of neuron-microglia interaction in neuronal circuit development and rewiring. Microglia has been traditionally thought to play exclusive roles in brain infection and disease by phagocytosing debris and secreting factors to modify disease progression. However, recent studies, including ones from Dr. Nabekura's group, have suggested that they are also critical in the homeostasis

of the brain by regulating cell death, synapse elimination, neurogenesis, and neuronal surveillance, thus influencing development and plasticity of neuronal circuit. In particular, the Nabekura group found that microglia-neuron interactions prevent excess depolarization of neurons and reduces excitotoxicity using two-photon imaging in combination with patch clamping in cortical brain slices prepared from Iba-1 eGFP mice, in which microglia are specifically labeled with eGFP. In these experiments, they examined the axonal swelling induced by repetitive action potentials, which is followed by a large, sustained (minutes) depolarization of the somatic voltage. They observed that microglial processes migrated to and wrapped these swollen axons. This is associated with repolarization of the membrane potential. Furthermore, when the microglial migration is pharmacologically inhibited, the activity-induced depolarization continued, leading to cell death. These experiments demonstrate that the microglia-axon interaction is important for preventing excitotoxicity induced by somatic depolarization (Kato et al., 2016).

In addition, the group further extended the technique to in vivo multiphoton imaging of layer 2/3 pyramidal neurons in the developing somatosensory cortex, and demonstrated that microglial contact with dendrites directly induces filopodia formation in the developing cortex (P8-P10). Interestingly, they found that, when microglia process contacts to a dendrite of a pyramidal neuron, local Ca^{2+} elevation occurs, and actin is accumulated at the contact site, which is followed by filopodia formation. Furthermore, genetic ablation of microglia decreases subsequent spine density, functional excitatory synapses and reduces the relative connectivity from layer 4 neurons. These data suggests

that microglia-dendrite interactions promote synaptogenesis during early development of the cortex (Miyamoto et al., 2016).

B. The role and mechanisms of rewiring of the primary somatosensory cortex in chronic pain

Another focus of the group is to study the role of astrocytes in the somatosensory cortex in chronic pain behaviors. Using 2-photon Ca^{2+} imaging, the group found that the neuronal connectivity in the somatosensory cortex increases under chronic inflammatory pain condition. Pharmacological activation and inhibition of neuronal activity in the somatosensory area altered chronic pain behaviors in the same direction, suggesting that the circuit remodeling contributes to chronic pain. They further found that the rewiring of the somatosensory cortex regulates the activity of anterior cingulate cortex, leading to the chronic pain behaviors. Thus, this work suggest for new therapeutic strategies against chronic pain by focusing on the sensory cortex and anterior cingulate cortex (Eto et al., 2011).

The group further studied the mechanisms underlying cortical rewiring during this process. They found that dendritic spines exhibit acute and transient increases in their turnover in the somatosensory cortex following peripheral nerve injury. Moreover, new spines are formed in the early post-injury phase and these become persistent and substantially larger during the later time point. This circuit rewiring is associated with both an increased excitability in the somatosensory cortex and chronic pain behavior (Kim and Nabekura 2011).

The work was further extended to probe the regulation of the activity of somatosensory cortex by astrocytes during chronic pain behaviors. They found that peripheral nerve injury causes somatic Ca^{2+} transients in astrocytes of the somatosensory cortex. Photolysis of Ca^{2+} in astrocytes induced spine turnover in surrounding area, suggesting that astrocytic Ca^{2+} contributes to the cortical rewiring. The

accelerated spine turnover was found to be mediated by synaptogenic thrombospondin 1 (TSP-1) release from the astrocyte. Blocking and activating the astrocytic mGluR5-signaling pathway suppressed and activating long-term chronic pain behavior. Overall, the study showed that activation of astrocytes is a key trigger for circuit rewiring in the somatosensory cortex and that this contributes to neuropathic pain (Kim et al., 2016).

C. GABA-Glycin switch

Finally, the Nabekura group continues on their work on the behavior of GABA and glycin receptors in development and plasticity. They recently studied the basic mechanisms underling glycinergic synapse formation. Using optical and electrophysiological tools in dissociated neurons, they found that postsynaptic glycine receptor clustering and immobilization at the synapses requires the receptor activation via Ca^{2+} -independent manner in mature stage (Nakahata et al., In Press).

Future researches

Dr. Nabekura has exciting future plans. First, collaborating with Dr. Taira, the group seeks for new biological application of the micro-chip laser technology. They will combine the technique with holographic laser stimulation of the brain by replacing the mouse skull with artificial bone made of transparent apatite, which acts as a light source. Second, the group will continue working on glia-neuron interaction and its effects on circuit rewiring. They plan to focus on 1) the roles of glia in circuit rewiring during adaptation to the surrounding environment in developing animals, 2) imaging peripheral neuron and microglia communication in vivo to understand the mechanisms underlying neurological complication in autoimmune disorders, and 3) rescuing chronic pain by regulating glial activity. These researches are the front-end of cutting-edge research on glia-neuron interaction and will provide many insights into the mechanisms underlying neurological

diseases.

Research Productivity

Dr. Nabekura has been extremely productive and published 34 original papers and 6 review papers during 2011 - 2016. Most of them are published in high profile journals such as Nature Communications, Journal of Neuroscience and Journal of Clinical Investigation. Importantly, some of these publications are results of national and international col-

(和訳)

発達生理学部門における研究活動の評価

鍋倉教授グループ (2011-2016)

鍋倉教授は、2003 年から生理学研究所 (NIPS) で活動的で生産性の高いグループを率いてきています。彼のグループで行われている発達期の可塑性のメカニズムについての著明な研究として抑制性神経伝達物質のスイッチ、細胞内 Cl^- 調節機構の発達変化、および GABA 受容体発現の可塑性が挙げられます。これらの研究成果に加えて、鍋倉博士のグループは最近、神経回路再編成におけるグリア-ニューロン相互作用の役割と、最先端 2 光子顕微鏡技術を用いた末梢神経損傷慢性痛発症にともなう大脳皮質体性感覚皮質における回路編成のメカニズムに焦点をあてています。このグループの生産性は引き続き高く、5 年間で主要な科学雑誌に 34 の査読原著論文を掲載しています。これらの重要な研究に加えて、鍋倉博士のグループは、国内外のグループと幅広く協力し、多くの重要な成果を生み出しています。これは生理研の使命と一致し、世界中の多くの研究機関に大きなリソースを提供しています。

研究のハイライト

A. ミクログリア-ニューロン相互作用による神経回路再編および可塑性の調節

鍋倉博士は神経回路の発達および再編におけるニューロン-ミクログリア相互機能連関についての研究のバイオニアの一人です。ミクログリアはこれまで、脳の感染症や疾患での残渣物の貪食や病態因子を分泌すると考えられてきました。しかし、鍋倉博士のグルー

laborations. The lab has been successful in obtaining external funding, including AMED-CREST.

Summary

Dr. Nabekura has been internationally recognized with his outstanding work in neurophysiology and neuro-glia interactions as well as peripheral neuropathic chronic pain. Dr. Nabekura's scientific leadership and productivity has been crucial for the success of National Institute for Physiological Science.

プを含む最近の研究では、細胞死、シナプス除去、神経細胞発生や神経回路監視を調節し、ニューロン回路の発達と可塑性に影響を及ぼすことにより、脳の恒常性調節に重要であることが示唆されています。特に、鍋倉グループは、ミクログリア-ニューロン相互作用がニューロンの過剰脱分極を抑制することを、Iba-1eGFP マウス大脳皮質から作成した脳スライスに二光子イメージングを適用して報告しました。これらの実験では、痙攣様高頻度の活動電位によって誘発された軸索腫脹が、持続的 (数分) な脱分極を引き起こしました。彼らは、ミクログリアのプロセスがこれらの腫脹した軸索に集まり、それらを包み込むことを観察しました。これは、膜電位の再分極に関連しています。さらに、ミクログリアの移動を薬理的に阻害すると、脱分極が継続し細胞死をもたらしました。これらの実験は、ミクログリア-軸索相互作用が脱分極によって誘発される細胞毒性を防止するために重要であることを実証しています (Kato ら、2016)。

さらに、体性感覚皮質 2/3 層錐体ニューロンの生体多光子イメージングを用いて、幼若期の大脳皮質 (P8-P10) において、ミクログリアが樹状突起に接触しフィロポディア形成を誘導することを実証しました。興味深いことに、ミクログリアに接触すると、樹状突起に局所的な Ca^{2+} 上昇が起こり、アクチンが接触部位に集積し、その後にフィロポディア形成が起こることが分かりました。さらに、ミクログリアを遺伝子操作によって除去すると、その後、興奮性シナプス密度を減少

させ、第4層ニューロンからの結合性を低下させました。これらのデータは、ミクログリアと樹状突起相互作用が、大脳皮質の初期発生におけるシナプス形成を促進することを示唆しています (Miyamoto ら、2016)。

B. 慢性疼痛における一次体性感覚皮質の再配線の役割とメカニズム

このグループの別の焦点は、慢性疼痛行動における体性感覚皮質におけるアストロサイトの役割を研究することです。このグループは、2光子 Ca^{2+} イメージング法を利用して、体性感覚皮質におけるニューロンの結合の組み換えが慢性疼痛病態で増加することを見出しました。体性感覚野におけるアストロサイトを薬理的に不活性化したり、ニューロン活性を阻害すると、慢性疼痛行動の減弱へと変化させ、回路再編が慢性疼痛に寄与することを示唆しました。彼らはさらに、体性感覚皮質の再編成が前帯状皮質の活動を調節し、慢性疼痛行動に影響を与えることを発見しました。この研究は、大脳皮質感覚野および前帯状皮質に焦点を当てて、慢性疼痛に対する新しい治療戦略を提案しています (Eto ら、2011)。

グループは、このプロセス中に起こる大脳皮質再編成のメカニズムをさらに研究しました。彼らは、末梢神経損傷後の体性感覚皮質において、樹状突起のスパインが急速かつ一過性の増加を示すことを発見しました。さらに、脊髄損傷の初期段階で新たなスパインが形成され、これらは維持され、その後でより大きくなることを見出しています。この回路の再配線は、体性感覚皮質における興奮性の増大と慢性疼痛行動に関連します (Kim and 鍋倉 2011)。

この研究はさらに、慢性疼痛行動に対するアストロサイトによる体性感覚皮質の活性の調節の検討へと拡大しました。彼らは、末梢神経損傷が体性感覚皮質のアストロサイトの Ca^{2+} 応答の上昇を引き起こすことを見出しました。アストロサイトにおいて光活性化による Ca^{2+} 増加は近接する樹状突起においてフィロポディア新生を誘発し、アストロサイトの Ca^{2+} が皮質再編に寄与することを示唆しました。増加したシナプスターンオーバーは、アストロサイトから放出されるシナプス形成因子トロンボスポンジン1 (TSP-1) によって引き起こされることを見出しました。アストロサイトの mGluR5 シグナル伝達経路の阻害・活性化

は、慢性疼痛行動を長期的に抑制・活性化します。結果として、この研究はアストロサイトの活性化が皮質体性感覚における回路再編の重要な誘因であり、これが神経因性疼痛に寄与することを示しました (Kim ら、2016)。

C. GABA-Glycine スイッチ

最後に、鍋倉グループは、発達可塑性における GABA 受容体と GABA 受容体の働きについて引き続き研究しています。彼らは最近、グリシン作動性シナプス形成の基礎となる基本的機構について研究しています。単離培養したニューロンにおいて光学および電気生理学的ツールを用いて、シナプス後細胞のグリシン受容体のクラスターリング、およびシナプス部位における固定化は、成熟期において Ca^{2+} 非依存的な受容体活性化があることを見出しました (Nakahata ら、In Press)。

今後の研究

鍋倉博士は、将来の計画が魅力的です。まず、平等博士と共同で、マイクロチップレーザー技術の新しい生物学的応用を模索しています。彼らは、光源としての役割を果たす透明なアパタイトで作られた人工骨でマウス頭蓋骨を置き換えることによって、この技術を脳のホログラフィックレーザー刺激と組み合わせる予定です。第2に、グリア-ニューロンの相互作用とその回路再編成への影響の解明に引き続き取り組んでいます。彼らは、1) 発達期の周囲環境への適応過程における回路再編におけるグリアの役割、2) 自己免疫疾患における精神神経症状の発生機序を理解するために、生体で末梢免疫細胞とミクログリアの相互連関を画像化すること、3) 慢性的なグリア活性を調節することによって痛みを軽減することなどです。これらの研究は、グリア-ニューロン相互作用に関する最先端の研究の最前線であり、神経疾患の根底にあるメカニズムについての多くの知見を提供します。

研究の生産性

鍋倉博士は非常に生産的で、2011年～2016年に34の原著論文と6つのレビュー論文を発表しました。それらのほとんどは Nature Communications、Journal of Neuroscience、Journal of Clinical Investigation な

どの著名な学術誌に掲載されています。重要なことに、これらの出版物のいくつかは、国内および国際的な共同作業の結果です。研究室は AMED-CREST を含む外部資金調達に成功しています。

まとめ

鍋倉博士は、神経生理学および神経グリア相互作用ならびに末梢神経損傷による慢性疼痛における傑出した研究で国際的に認められています。鍋倉博士の科学的リーダーシップと生産性は、生理学研究所の発展のために重要です。

2.2 本間 さと 教授 (北海道大学)

外部評価

評価者 北海道大学脳科学研究教育センター 客員教授・招聘教員 本間さと

生理学研究所 基礎神経科学研究領域 生体恒常性発達研究部門

2016 年 11 月 22 日、生体恒常性発達研究部門を訪問し、鍋倉淳一教授をから研究室の運営、研究室独自の研究成果や共同研究の推進状況、今後の展開についての抱負等を伺うと共に、研究室の教員、大学院生などから、研究成果について説明を受けた。

1. 研究成果について

本研究部門では、2011 年からの 5 年間、大きく 3 つのテーマについて研究を進め、いずれも優れた成果を上げている。

1) グリアによる神経回路再編研究では、ミクログリアによるシナプス監視、障害シナプスの回復、発達期におけるシナプス新生、神経回路構築への関与などを明らかにした。生体外では形態や機能を変化させるグリアの研究には、*in vivo* での観察が必須となる。鍋倉研究室では、グリア機能を追求するため、2 光子顕微鏡を用いた *in vivo* 観察を駆使し、生後 1 日からのライブイメージングを行うなどの技術開発を行い、成果を上げた。

2) 慢性疼痛の発症メカニズムとシナプス回路再編についての研究では、主にアストロサイトと障害神経との関係を検討した。慢性疼痛による大脳感覚野 S1 におけるアストロサイトが関わる神経回路改編に関わるメカニズムについては、成獣では消失している mGluR5 が再び発現し、Glutamate—mGluR5—ATP—TrkB—Bospondine 放出により、という一連のメカニズムを明らかにしたものの、常識を覆す現象であったことから、論文発表までに数年を要した。これらの困難にも関わらず、最終的に mGluR5 の発現の確認を経て、*J. Clin. Invest.* に Article を掲載した点は、尊敬に値する。

3) GABA/グリシン応答の発達変化と、細胞内 Cl⁻ 調節機構に関する研究では、幼若期における細胞内 Cl⁻ 平衡電位の変化と GABA の興奮性伝から抑制性への変換と回路形成について、KCC チャネルの操作、受容体分子のイメージング等を介して検討し、成獣における障害時の逆行性の変化や、神経の Pre 側だけでなく Post 側についても研究を進めた。研究成果は、順調に高イ

ンパクトのジャーナルに掲載され、5 年間での英文原著論文は 34 編にのぼり、*Nat. Commun.* や *J. Clin. Invest.* をはじめとして次々と成果が発表され、国際的な注目度も高い。

鍋倉研究室の研究を特徴づけているのは、2 光子顕微鏡を駆使した *in vivo*, *in vitro* イメージングによる機能解析であり、特に、グリア—神経連関を、高空間解像、高時間分解能で、長期に渡り追及し、有無を言わぬデータを得て、まさに *Seeing is believing* であることを示す点にある。これまでのイメージングでは *causality* を示すことが困難であり、単に相関関係から状況証拠を示すにとどまってきたが、昨今の鍋倉研究室の研究では、Tet-On/Off システムの導入、Rescue 実験などで、分子操作を駆使して *causality* を明らかにすることで *mechanistic* な役割までを明らかにしている点が、先駆的である。また、イメージングの技術開発にも熱心で、最新プローブの導入、機器開発についても、研究室独自の開発に加え、異分野・他領域との共同研究を進めることで、特にライブイメージングの限界に挑戦している。これらの Time-lapse イメージングは、若手研究者の執念の賜物であるが、鍋倉教授が CREST 研究代表者、基盤研究 A をはじめ、多くの外部資金を獲得し、2 光子顕微鏡を 4 台そろえ、*in vivo* イメージングによる生体内の生理機能解明と *in vitro* イメージング、さらには電気生理学的手法を加えてのメカニズム研究を自由に行えるという恵まれた研究環境を維持し、若手研究者や大学院生が熱意をもって研究に没頭することができる研究室を運営した結果と思われる。

2. 人材育成について

2011 年からの 5 年間に、本部門から准教授 2 名が教授に就任した点は賞賛に値する。また、若手研究者が文部科学省や学会の賞を受賞している点も、人材育成に積極的であり、かつ成果があがっている証拠である。大学院生、JSPS や CREST 等外部資金による研究員も、成果を論文にまとめ、順調に研究職を得ている。鍋

倉研究室では、教員はすべて電気生理学的技術をマスターし、かつ指導できるようにしている。昨今、国内の教育・研究機関の多くでは、時間のかかる技術指導を行う余裕がなく、すぐに論文を出せる方法論、キットを使った実験にシフトしている。このような状況にあって、必要な実験技術を伝達していく使命を担っている点は大変に心強い。大学院における研究でも、イメージングの専門家を育てるだけでなく、大学院生に電気生理学的技術をマスターさせるなど、手間暇をかけて一人前の生理学研究者を育てあげる点で優れた教育システムを推進している。

3. 共同研究について

生理学研究所では、大学共同研究機関として、2光子顕微鏡を用いた各種共同研究を引き受け、研究指導を行っている。研究範囲は、末梢臓器における二光子イメージング、新たなプローブ開発、マーマセットのイメージング等、多岐に渡り、5年間に14編の共同研究成果の原著論文を発表しており、国内での二光子イメージング研究推進のための拠点となっている。

4. 外部資金獲得について

鍋倉教授は、CREST研究代表、基盤研究Aの連続獲得、新学術領域研究、先端バイオイメージング支援プラットフォームなどを代表するなど、継続して外部資金を獲得に成功している。また、教室の若手研究者も科研費基盤研究を得て、各個人が、自らの研究テーマを、責任をもって計画的に推進するほか、新学術領域研究の公募研究に採用され、研究の幅を広げる機会を得ている。

5. その他、知財など

過去5年に透光性生体留置デバイスについての特許を出願し、さらに、独自の研究および、共同研究で知財のシーズを多数擁しており、今後に期待がかかる。

6. 将来に向けて、さらに希望する点について

1) 鍋倉研究室で、今後さらに検討して頂きたい点は以下の3点である。

(1) 異分野・他分野との共同研究の更なる推進：イメージングにおいて機器開発、解析プログラム開発、プロー

ブ開発は、研究におけるブレークスルー、大きなステップアップに繋がる。中京地区は我が国のものづくりの中心であり、光学機器開発でも、我が国において、中心的な位置にある。また、近くの豊橋技科大でも各種イメージング技術開発、特殊電極やファイバーオプティクスの開発に取り組んでいる。全国の複数の研究・教育機関とすでに、多くの共同研究が進んでいるようであるが、さらに異分野との共同研究を展開してほしい。そのためには、他分野・異分野出身の大学院生、研究員の受け入れを積極的に進めてほしい。

(2) 統計・数学・情報関連研究の推進：イメージング研究領域では、未だに見えたことだけで研究を完了させる傾向が残り、統計解析、客観的な解析が不足しているように感じる。数学、統計、情報などの研究者との連携を深め、イメージングを統計的な有意差をもって示すことのできる研究領域に発展させてほしい。

(3) イメージング研究の普及のための機器開発、アウトリーチ：現状では、優れた若手研究者の名人芸と執念が、研究推進の鍵となっている。鍋倉教授をはじめ、教室員、教室出身者は、各種技術セミナー等で二光子イメージング技術の普及に励み、また、サマースクールや共同研究を通じて、技術の伝達に熱心である。一方、名人芸や執念がないとできない領域は、大きく発展することはない。そこで、超絶技巧や、解像度、測定深度を極めるだけでなく、敷居を低くし、だれでも入れる研究領域となるような機器開発を指導してほしい。

2) 生理学研究所の今後の発展のため、検討して頂きたいこととして、助教から講師、あるいは准教授への内部昇進を認める内規の変更がある。

生理学研究所では、現在、再任はあるものの、助教から講師、あるいは准教授への内部昇進ができない仕組みになっている。内部昇進がなければ、若手がじっくりと腰を据えて生理研で研究に取り組むことができない。また、せめて講師となれば、教授に応募することが可能となる。

若手研究者本人のためだけでなく、生理研の研究を持続的に発展させ、かつ、国内の共同研究拠点として技術指導ができ、その技術を次世代に伝えるためにも、ぜひ、助教から講師や准教授への内部昇進の道がひらけるよう、検討をお願いしたい。

2.3 和田 圭司 部長 (国立精神・神経医療研究センター)

和田圭司 (国立精神・神経医療研究センター)

生体恒常性発達研究部門 評価報告書 評価者 和田圭司

訪問日 2016 年 11 月 22 日

提出日 2016 年 12 月 16 日

全体総括

訪問時における構成は教授 1 名、兼任教授 1 名、助教 1 名、特任助教 1 名、JSPS 特別研究員 1 名、NIPS リサーチフェロー 1 名、CREST 研究員 1 名、特別協力研究員 1 名、総研大大学院生 4 名、訪問研究員 2 名であった。教授、その他主要メンバーから研究成果について詳細な説明を受け、また研究施設・設備等の見学も行った。研究室は機能的に整備されており、その運営、指導方針も理にかなったもので、教授のリーダーシップを感じさせる内容であった。それぞれの研究メンバーは主体的に研究を行い、この 5 年間で着実な発展を遂げている。二光子レーザー顕微鏡を駆使した神経科学研究室として、日本の核に成長したと言える。神戸大教授などの人材を輩出するなど若手の育成においても優れた成果を上げた。蓄積された研究実績を反映し外部競争的研究資金も増加している。さらにそれが好循環となり今後の展開も大きな期待が持てる状況となっている。基礎研究のみならず、医薬品開発等実用化研究においても着実な進展が見込める成果が上がっている。また、顕微鏡開発について企業と共同研究を深めるなど、産業界との連携においても実績を上げている。研究成果の蓄積は、換言すれば、研究活動における多様な展開の可能性を意味する。今後はその方向性を吟味し、ブレイクスルーにつながる研究を行うなど常にチャレンジングな試みを続けていっていただきたい。

個別研究評価

1. ミクログリアによる神経回路再編

2009 年に発表したミクログリアのシナプス監視に関する研究成果を継続的に発展させ、新たに神経軸索への接着と包括を通したミクログリアによる神経細胞死防御機構を見いだした。また、発達期におけるシナプス活動、神経回路形成にミクログリアが関わることを示した。これらの成果はミクログリアが局所的神経回路活動の制御に関わることを示唆するもので、基礎研

究成果として申し分ないだけでなく、脳疾患に関して新たな予防戦略、治療戦略を提示できる。

2. アストロサイトと慢性疼痛

神経因性疼痛に関する研究はこれまで脊髄レベルのものが多く、皮質レベルで解析を行った研究は少なかった。鍋倉教授らは体性感覚野に注目し、痛覚過敏増悪時にはアストロサイトの 5 型代謝型グルタミン酸受容体が再発現し、アストロサイトからトロンボスポンジン 1 が放出され、その結果シナプスが再編され異常な神経回路が形成されることを見いだした。さらに、対側体性感覚野におけるアストロサイトの役割解明から自発痛、ミラーイメージ痛の分子機序解明につながる成果を上げている。最近では、アストロサイトを介入点とした神経因性疼痛治療法の構築をめざしており、大きな期待が持てる。前項同様、基礎研究成果として申し分ないだけでなく、脳疾患に関して新たな予防戦略、治療戦略の提示が期待出来る。

3. GABA/グリシン応答と発達変化

鍋倉教授が従前より行っていた研究であるが、前二項同様に着実な発展を認めた。overexpression マウス解析などを通した KCC2 の新たな機能解明、分子イメージングによるグリシン受容体動態の分析などの優れた成果が上がっている。

4. その他

非標識神経伝達物質イメージングセンサの開発とその応用に関する研究など、従来の鍋倉研究室の枠を超えた取り組みも共同研究として意欲的に行っている。今後の発展が楽しみな状況となっている。

共同研究など対外的活動

日本における二光子レーザー顕微鏡を駆使した神経科学研究の拠点として、密な共同研究の他、多数の研

究室からの解析依頼にも対応するなど、その優位性と独自性を反映した素晴らしい実績を上げている。前項に記載した非標識神経伝達物質イメージングについては、豊橋技術科学大学との間で共同研究成果があがっている。顕微鏡開発についても企業から相談があるなど、技術開発においてもその貢献は大である。

人材の育成

教授 2 名、助教・特命助教 1 名、国外機関 assistant professor 1 名を輩出するなど人材が育った。研究者教育においては電気生理学技術の取得を必須とするなど次代の人材育成に配慮した試みが続けられている。大学院生教育においても同様である。

外部競争的資金

AMED-CREST、基盤研究（A）を取得するなど素晴らしい実績を上げている。さらに、教室メンバーが科研費を多数取得しており、安定した財政基盤が構築された。

論文等成果発表

J. Clin. Invest. を始め多数の一流誌に多くの論文が掲載された。学会発表等も申し分なく、成果の発信においてはリーディングラボにふさわしい内容となっている。一般を対象としたアウトリーチ活動も活発に行われた。

今後の課題

二光子レーザー顕微鏡は高額でかつその保守費用等も膨大なものである。また、常に更新を必要とする機器でもある。従って、研究費の継続的獲得が要求される。二光子レーザー顕微鏡を駆使した神経科学研究室として屈指のものとなったが、換言すれば、注意を払わないと二光子レーザー顕微鏡に依拠しない新たなチャレンジが行いづらい環境に陥る可能性が存在することになる。今後は、研究室の将来の方向性を良く吟味し、次世代の神経科学研究の核となるよう発展を期待する。

3 システム脳科学研究領域 感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授) の評価

3.1 Dr. Barry J. Richmond (NIMH/NIH, USA)

Review Komatsu lab. Visit: 3 Oct 2016

I have been asked to review Dr. Hidehiko Komatsu's research group based on a visit to the laboratory and a review of their research accomplishments over the past 4 years. I am a senior investigator and Chief of the Section on Neural Coding and Computation in the Laboratory of Neuropsychology in the National Institute of Mental Health at the US National Institutes of Health with 40 years of experience and standing in the neurophysiology of vision.

Dr. Komatsu's laboratory studies important aspects of what is often referred to as 'middle vision', steps between early visual transformation of images into neural responses of the retina and primary visual cortex and high level processes such as recognition and categorization. This middle level vision is that level at which perceptions are thought to arise, and action planning begins. The Komatsu laboratory studies important aspects of what are considered to be physiological correlates of basic visual perception at this so-called middle level. This is considered important because it forms the basis for all visually-guided goal directed behavior.

One central focus over the past several years has been to learn how the material properties of objects inferred by looking at them, i.e, that is, how do we look at a stone, and estimate its weight and texture from the object's surface properties. Will the stone be relatively light in weight, and feel granular and crumbly as with a piece of sandstone, or will it be heavy, cold, and smooth as with a piece of polished marble? The work carried out by this group addressing this general topic is important. At first it might even seem obscure or somewhat arcane, but as they have so ably shown in the publications during this review period, the neuronal response properties needed to make subjective judgments about the ma-

terial properties of objects, and colors of objects, are encoded at several levels throughout the visual system, and that the surface properties are considerably more widely represented than might have been imagined.

Dr. Goda's work using functional magnetic resonance shows that the encoding of the material properties depends on experience is perhaps not surprising, but it is certainly striking. In their outstanding report they show that the activation patterns of PITC changed as the monkeys were able to touch the materials they were viewing. As a further step they compared the responses across two sets of exemplars and found that the sets did not generalize, making it seem that the haptic experience modified responses in an exemplar-based manner, not by category. A mystery arose here. They found that areas V3 and PITC showed changes in neural activity as the monkeys gained haptic experience, but the activity in V4 did not change. This implies that the two brain regions each learn the haptic representation independently because of the lack of change in V4; the visual hierarchy is sequentially connected, V3 to V4 to PITC. To expand on this work the group is working to determine how categorical information about haptic experience modifies neural activity. To this end they have been working to get a general ranking of surface properties, showing for example that fur and smooth stainless steel are at opposite ends of this spectrum. This work, led by Dr. Yokoi, depends critically on their development of a very clever device to present different haptic experiences and some very clever ways for manufacturing the needed objects. This work is truly fascinating, and I look forward to see how such information is coded and categorized.

The second main theme is the thorny issue of how

color is represented within the visual system. The main approach is physiological. They use single neuronal recording and functional magnetic resonance imaging. Their work on color is of interest because it raises a new question: they found posterior inferior temporal cortex (PITC) has color/luminance coding of signals in single neurons that seem to closely match what is known about the influence of luminance on color perception, but the anterior inferior temporal cortex (AITC), which might be thought to be even ‘closer’ to holistic perception has color signals that interact less with luminance than what seems to happen in human perception: does this imply that perceptual read-out comes from PITC? If so, what is the function of the signal in AITC? What an interesting question they have raised here.

In the course of this work the group was trying to compare their findings about color responses in ‘middle’ and high level visual areas, V4, PITC and AITC to work on early stages of vision. Led by Dr. Sanada, was whether the data can be compared because two different color maps have been used, Derrington-Krauskopf-Lennie (DKL) color space, versus the standard CIE-xy color space. The DKL was developed to describe color space in terms of color opponent cone mechanisms, whereas the CIE space was developed to represent the psychophysical perceptions of color. Because of the shapes of color spaces it is not necessarily true that these are completely mapable. What they found was the in most cases the single cell recording results in V4 are comparable. However, for some neurons the DKL space

seems too limited, failing to capture the color selectivity of the neural responses in responses to stimuli with very strong or very weak color saturation values. Thus, it is possible that working in the DKL color space would underestimate color selectivity by overlooking the responses to deeply saturated colors.

This group is first rate. Dr. Komatsu has recruited 3 very talented young researchers to lead aspects of the work, Drs. Goda, Yokoi, and Sanada.

Their focus on material properties as inferred from visual inspection takes a great deal of computational sophistication. This is a problem that has occupied engineers and physicists, so there is a considerable body of mathematically sophisticated work in this area. The other area of emphasis, color vision, is also computationally sophisticated. The group assembled by Dr. Komatsu shows high level mastery of the experimental techniques needed to do the physiology. They have strong theoretical/computational expertise for designing meaningful experiments analyzing the data, and for modeling the results. The coordination between these two levels of experimentation, single neurons and fMRI, is exemplary. The single neuronal recording studies reveal low-level circuit properties and the imaging gives a large-scale overview. One only wishes that there were more groups who could combine these levels of investigation with such mastery. The laboratory has a distinguished world-wide reputation, so the outstanding quality is no surprise.

(和訳)

Barry J Richmond 博士による小松研究室のレビュー日本語訳

小松研究室への訪問 2016 年 10 月 3 日

私は小松英彦教授の研究グループを訪問して過去 4 年間の研究活動の成果についてレビューを行うことを依頼された。私は 40 年にわたり米国の国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health) の神経符号化及び計算セクション (Section on Neural Coding and Computation) のシニア研究者兼代表をつとめ視覚の神経生理学研究を行ってきた経験を有する。

小松博士の研究室は網膜および一次視覚野で行われる画像から神経応答への変換と、高次視覚野で行われる認知やカテゴリゼーションの中間に位置する一般に“視覚の中間段階 (middle vision)” とよばれる重要な部分の研究を行っている。この視覚の中間段階は、視知覚が生じ行動のプランが始まるレベルである。小松研究室はこの中間段階において、基本的な視知覚の生理的な対応と考えられる重要な側面について研究している。何故重要と考えられるかというのは、これが目的に向けた視覚に基づくすべての行動の基礎になっているからである。

過去数年間における研究の一つの焦点は、物体を見た時にその素材の特性をどのように知るかという問題であった：例えばどのように石を見るか、その重さやテクスチャをどのように物体の表面特性から評価するかということである。石は砂岩のかげらのように比較的軽くざらざらしてもろい物なのか、あるいは磨かれた大理石のように重く冷たくつるつるした物なのか？このグループがこのような普遍的な問題について行った研究は重要なものである。最初はこのような問題はあいまいかつ困難に見えるかも知れないが、彼らがこのレビュー期間中の論文刊行で非常に巧妙に示したことは、素材の特性や物体色の判断を行うために必要な神経応答の特性が視覚系のいくつかの段階にわたって符号化されており、想像されてきたよりずっと広範に表面特性が処理されているということである。

郷田博士の機能的 MRI を用いた研究で示された、経験によって素材の特性の符号化が変化するという知見は恐らく意外なことではないが、間違いなく目を見張るような仕事である。この素晴らしい論文では PIT (下

側頭皮質後部) の活動パターンがサルが目で見えた素材を触るようになって変化することを示した。更に彼らは二つの実物刺激セットへの反応を比較して、片方の触経験が汎化しないことを見出し、触覚経験が物体への反応をカテゴリ的に変化させるのではなく見本ごとに変化させられることを示した。ここで謎が生じる。彼らはサルが触覚経験を持った後には V3 野と IT では神経活動に変化が生じるが、V4 野では生じないことを見出した。V4 野で変化が起きなかったので、このことは二つの脳領域がそれぞれ独立に触覚の表現を学習したことを意味する。何故なら視覚領域は V3, V4, PIT と階層的に結合しているからである。この研究を進展させるため、このグループはどのように触覚経験のカテゴリカルな情報が神経活動を変化させるかを調べるための仕事を行っている。このために、彼らは素材表面特性の全体的なランキングを調べており、例えば毛と滑らかなステンレスがランキングの両端に位置することを示した。この仕事は横井博士が主導しており、異なる触覚経験を呈示できる非常に巧妙な装置の開発と共に必要な物体を制作する手際の良い方法が鍵となっている。この研究は真に興味深いものであり、それらの情報がどのように符号化されカテゴリ化されているかが明らかにされることを楽しみにしている。

二つ目の主要な研究テーマは視覚系において色がどのように表現されているかという重要な問題である。ここでの主要なアプローチは生理学的なものである。彼らは単一ニューロン活動記録と機能的 MRI を用いている。彼らの色についての研究は新しい問題を提起する興味深いものである。彼らが見出したことは下側頭皮質後部 (PITC) の単一ニューロンが色と輝度の両方の情報を表現しており、それは色知覚への輝度の影響について知られていることとよく一致しているのに対して、下側頭皮質前部 (AITC) は全体的な知覚とより近いと考えられているにもかかわらず、ヒトの知覚と異なり色信号は輝度とより少ない程度しか相互作用しないということである。このことは知覚的な色の読み出しが PITC から起きることを意味するのだろうか？もしそうであれば AITC の信号の機能は何だろうか？彼らがここで提起した問題は非常に興味深い問題である。

この研究の一環としてこのグループは彼らが行っている V4 野、PITC、AITC といった中間段階および高次段階の視覚領野の色応答を、初期視覚段階での研究と比較する試みを行った。この研究は眞田博士が主導しており、ニューロンの色応答のデータが Derrington-Krauskopf-Lennie (DKL) 色空間と標準的な CIE-xy 色空間の間で比較できるかを調べるというものである。DKL 色空間は反対色の錐体メカニズムにもとづいて色空間を記述するために開発されたものであるのに対し、CIE 色空間は色の心理物理的特性を表現するために開発されたものである。色空間の形の違いのために、これらの色空間の間でデータが変換可能であるとは必ずしも言えない。彼らは多くの場合 V4 野からの単一ニューロン記録のデータは変換可能であることを見出した。しかし DKL 色空間では限界があり、非常に高い彩度や低い彩度の色刺激へのニューロンの応答がうまくとらえられない場合があることも分かった。したがって、DKL 色空間を用いて研究を行う場合には、非常に深い彩度の色への応答を見過ごしてしまい、色選択性を過小評価する可能性があるということである。

このグループは第一等のグループである。小松博士は郷田博士、横井博士、眞田博士の3人の非常に優れた若手研究者を集めて各方面の研究を任せている。彼らが焦点におくことから素材の特性を推測するという問題は高度な計算論の素養が必要である。これは工学者や物理学者をとらえてきた問題であり、この分野には非常に多くの数学的に洗練された仕事が存在する。もう一つの焦点である色覚の分野も計算論的に洗練されている。小松博士が束ねるグループは生理学的研究を行うための高度な実験技術を持つ。彼らは意味のある実験を計画し、データを解析し、結果をモデル化する強力な理論的・計算論的な専門技術を持つ。単一ニューロン記録と機能的 MRI の二つの実験技術の組み合わせは模範となるものである。単一ニューロン記録の研究は低レベルの回路の特性を示し、イメージングは大きなスケールの全体像を与える。これらの異なるレベルの研究をうまく組み合わせることができるグループが増えることが望まれる。この研究室は世界的に高い評価を得ている研究室であり、質の高さが際立っていることは驚くにはあたらないものである。

3.2 西条 寿夫 教授 (富山大学)

平成 28 年 11 月 7 日に生理学研究所感覚認知情報研究部門を、外部評価委員として訪問し、小松英彦教授、郷田直一助教、横井功助教および眞田尚久特任助教からこれまでの研究成果と、今後の研究展開について説明を受けた。従来の視覚研究では、視覚物体の形、色、明るさ、動き等の視覚情報処理について多くの優れた研究成果が報告されている。しかし、光沢や透明感、金属感などの、いわゆる物体表面の状態やその材質についてヒトが感じ取る様々な感覚や印象（例えば、表面の光沢、素材感、凹凸感など）（質感 *shitukan*）に関する神経機構については、現在に至るまであまり研究されていない。さらに、高次視覚野において質感がどのように再現されているか、例えば質感情報の次元やその空間構造等は全く不明である。そこで小松研では、視覚の心理的特性をより反映していると考えられる質感認知の、大脳皮質における神経機構を明らかにするため、1) 質感認知における光沢知覚に関する研究、2) 質感認知における材質識別に関する研究、3) 質感認知における自然テクスチャー識別に関する研究、および 4) 色覚に関する研究等を行なっている。以下に、小松研における研究の概要と私見を述べさせて頂く。

1. 質感認知における光沢知覚に関する研究

質感認知の重要な機能の一つは、光沢を含む物体表面の反射特性の認知である。小松研では、光沢情報が脳内のどの領域で処理されているかを調べるため、注視課題を行っているサルに鏡面反射（光沢）を有する物体や艶消し物体の画像を呈示し、脳活動を fMRI で解析した。その結果、V1 → V2 → V3 → V4 及び後部下側頭皮質に至る腹側視覚経路の脳領域が、鏡面反射を有する物体に応答することが観察され、特に下側頭皮質では限局した領域に活動が認められることが明らかになった。

さらに光沢情報が下側頭皮質においてどのように再現されているか明らかにするため、光沢に関わる三つの物理的パラメータ（拡散反射率、鏡面反射率、鏡面反射の広がり）によって規定される光沢の知覚的指標（物体のハイライト部分のコントラスト、ハイライトの鋭さ）及び明るさを様々に変化させた物体画像をサルに呈示し、下側頭皮質ニューロンの応答性を解析した。その結果、上側頭溝下壁の限局した領域に、物体の形状や照明に関わらず光沢に選択的に応答するニューロ

ン（光沢選択性ニューロン）が存在することを明らかにしている。さらに、これら上側頭溝ニューロンの集団としての活動性は、光沢の知覚的指標である 1) ハイライト部分の「コントラスト」、2) ハイライト部分の「鋭さ」、および 3) 物体の「明るさ」を高精度に符号化していることが明らかにされた。現在、光沢制御技術は工学的にも日本で開発が進行中であり、このような心理特性を反映している質感の神経メカニズム研究は、これら工学的研究に必須の重要な基礎になると考えられる。

2. 質感認知における材質識別に関する研究

材質認知も、リアリティや臨場感を感じずる上で重要な要因である。小松研では、視覚野で材質の識別がどのように行われているかを明らかにするため、9 種の素材（金属、ガラス、セラミックス、石、木目、樹皮、皮革、布、毛）の「円柱状物体の CG」を被験者に呈示し、ヒトの脳活動を fMRI で計測した。その結果、腹側経路に属する視覚領野において、素材が脳活動パターンにより有意に識別可能であることが判明した。さらに、これら視覚野における活動性が何に依存しているのか明らかにするため、1) 脳活動パターン（マルチボクセルパターン）、2) 低次の画像特徴量（空間周波数、輝度・色ヒストグラム統計量）、および 3) 心理的な画像の印象を比較・解析した。その結果、初期視覚野（V1/V2）の活動パターンは低次の画像特徴量を、腹側視覚経路の高次視覚野（FG/CoS）の活動パターンは心理的な印象を反映していることが判明した。

一方、上記の素材識別は、手触りなど触覚と密接に結びついている。このような触覚体験が視覚性素材識別に及ぼす影響を明らかにするため、数ヶ月にわたりサルに 9 種の素材で作られた円柱状物体を見て掴む視触覚経験課題を行わせた。この視触覚経験課題の前後において、これら 9 種の素材の画像をサルに呈示して脳活動を fMRI により解析した結果、後部下側頭皮質の応答パターンが、視触覚経験後に素材の触覚的特性（硬さ、重さなど）を反映するように変化することが判明した。直接的な触覚入力を受けない下側頭皮質の視覚応答性が触覚体験により変化することは大変興味深いデータである。異種感覚間連合に関与する扁桃体等の関与も推測され、脳における情報表現が経験によりどのように最適化されるのか今後の研究が期待される。

3. 質感認知における自然テクスチャー識別に関する研究

木目、樹皮、皮革、布、毛など様々な素材の物体表面には、何らかの規則性（画像特徴）があり、素材を見分ける手がかりとなっていると考えられる。小松研では、Portilla と Simoncelli (2000) が考案した 740 の画像特徴を組み合わせた様々なテクスチャ画像をサルに提示し、視覚野ニューロンの応答性を解析した。その結果、V4 野のニューロンの応答は高次画像特徴の比較的少数の組み合わせで説明できることが明らかとなった。ついで V1 と V4 野の中間段階に位置するサルの V2 野を解析した結果、V2 野には V4 野と比較して、より低次の特徴（スペクトル統計量）に反応するニューロンが多いことが判明した。これらの結果は、V2 から V4 野に向かう腹側視覚経路においてテクスチャ情報が階層的に処理されていることを示唆している。さらに、これら V4 ニューロンのテクスチャ識別特性は、ヒトのテクスチャ弁別や素材分類能に非常に類似していることが判明し、本研究はテクスチャ知覚の神経機構を初めて明らかにしたものであると評価される。

4. 色覚に関する神経生理学的研究

色知覚は、輝度に影響される。このような色知覚における輝度コントラスト（背景との比較による明るさ）の影響を解析するため、サル視覚皮質 V4 野、下側頭皮質後部、および下側頭皮質前部の色選択性ニューロンの色と輝度コントラストに対する応答性を解析した。その結果、下側頭皮質後部は、色知覚における輝度コントラストの心理物理的特性と類似した特性を有するが、下側頭皮質前部は、輝度とは独立して色情報を符号化していることが明らかになった。特に下側頭皮質前部の応答特性は興味深く、その意義についても新たな仮説が立てられており、今後は色の意識的知覚の仕組み解明等の研究が計画されているとのことであった。一方、遺伝学的に 2 色型のサル（遺伝学的に色盲であ

るサル）の色に対する行動反応を解析し、表現型においても 2 色型であることを報告している。

5. 総括

このように小松研では、質感認知の神経機構において、独創的な業績を上げており、PNAS、Current Biology、Journal of Neuroscience、J. Vision、Cerebral Cortex、Scientific Reports、NeuroImage などの著名な国際誌に 16 報の論文が発表されている。同研究室では、小松教授の指導の元に多くの研究が平行して行なわれているが、心理学的研究と工学的研究を神経生理学的研究にうまく融合させており、上述のようにクオリティーの高い研究となっている。これら質感研究は、国内外の神経生理学的研究をリードしており、さらには質感計測技術、ならびに VR や高質感映像など工学的応用への貢献が大いに期待される。特に国内では、新学術領域研究「質感脳情報学」(H22-26 年度)の領域代表者として当該分野の研究を牽引してきており、日本の本分野におけるリーダーとして国際的にも日本の存在感を高めていることは注目に値する。また同領域研究では、その半数が若手研究者であり、国立研究機関の代表者として他研究機関の若手育成においても大きな波及効果をもたらしたものと評価される。尚、小松研内では当該 5 年の期間において 4 人の若手研究者を育成し、このうち 2 人は現在大学などの研究機関において助教として、残り 2 人は海外でポスドクとして活躍しているとのことであった。これらの研究は国内だけでなく、インドネシア等の国外研究者と共同研究が積極的に進められており、今後とも、生理研において国際的にも神経科学的研究を牽引していかれることが大いに期待される。最後に、実際に研究室を見学させて頂いたが、サル用の神経生理学的研究セットアップが 4 セットならびにヒト用心理学的研究セットアップが 1 セット整備されており、限られた空間をうまく利用して効率的に研究を行っている印象を受けた。

3.3 長谷川 功 教授 (新潟大学)

生理学研究所 感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授) 外部評価報告書
長谷川 功 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生理学分野)

2016 年 11 月 7 日に、小松教授が主宰する生理学研究所・感覚認知情報研究部門を、外部評価のため西条教授とともに訪問した。今回の外部評価の対象期間は、2012 年から 2016 年までの 4 年間である。当日はまず小松教授から、当該期間の研究のバックグラウンド、研究室の研究戦略とアプローチ、および研究の概要について、2012 年より前に発表した論文の研究内容も含めて、質疑応答を適宜交えながら、紹介があった。次いで、研究室の郷田直一助教、横井功助教、眞田尚久特任助教から、当該期間に発表した研究と、現在進行中の個別研究の内容について、詳しい説明を受け、最後に研究室の見学をおこなった。

小松教授は、過去には一貫して視知覚の脳内メカニズムを研究テーマとして、主にマカクザル動物モデルを用いた電気生理学的なアプローチで実験研究をおこなってきた。これまでに、特に色の知覚のニューロンメカニズムについて、常に本質に迫る問題設定、シャープな切り口のアプローチ、精緻な解析、高品位の論文発表、を積み重ねることで、すでに国内外において、視覚のシステム神経科学分野における第一人者として、確固たる評価を得ている。最近では、脳機能イメージング (fMRI) や、心理物理、工学、計算神経科学の手法も取り入れ、学際的な視点のアプローチを拡張しながら、研究を進展させているように見受けた。当該期間 (2012 年から 2016 年まで) の 4 年間では、計 15 本の英文原著論文を発表した。これらの論文は、神経科学分野のトップジャーナルである Journal of Neuroscience 誌に 5 報掲載されたのをはじめ、Proc Nat Acad Sci USA 誌、Current Biology 誌、Cerebral Cortex 誌、Neuroimage 誌、Journal of Vision 誌、Journal of Neurophysiology 誌など、いずれも斯界の一流誌に掲載されているものばかりである。一般にサルを対象とした慢性実験のターンオーバーは長く、人材養成にも長い期間を要すること、実質的に 4 名程度の少数精鋭のスタッフを中心に研究を行っていることを勘案すると、4 年間という期間で発表したこれらの論文の質と量は大変に充実しており、効率良く、組織的に、質の高い研究活動を行っていることは、極めて高く評価できる。

小松教授の研究室の現在の中心的テーマは、物を見て鮮度やリアリティを感じとるための手がかりとなる『質感』の脳内情報処理の神経メカニズムである。質感は心理的空間および脳内空間において、高次元の情報表現 representations を持っているはずだが、先行研究では、そもそも質感を構成する空間の次元や基軸について知られておらず、特定の次元における情報表現のパラメータの定式化についてもなされていなかった。そこで小松教授は、第一に高次元空間と脳空間において質感がどのように表現されているかの次元構造を推定し、第二に部分空間における特定の質感パラメータに関する機能構築について定量的な解析をおこなう、という二段階のアプローチで、戦略的に研究を進めた。当該期間には、前者では素材の認識に関わる高次元空間の構造を明らかにする研究、後者では脳の腹側視覚連合野と初期視覚野における、光沢やテクスチャの神経表現を明らかにする研究を進めた。これに加えて、従来からの色覚に関する研究も継続し、精力的に成果を発表している。

以下、研究の各論について、当該期間の進捗を概観する。

・光沢知覚の研究

質感の認知にとって極めて重要な、物の表面の視覚属性として、光沢、すなわち物体の表面反射特性が挙げられる。そこで、まず研究員の西尾らは、サルの下側頭皮質からの単一細胞活動記録をおこない、下側頭皮質の背側部にあたる上側頭溝の下壁に、視覚提示した物体の様々な光沢に選択的に応答するニューロンが存在していることを明らかにした (Nishio et al J Neurosci 2012)。これと並行して大学院生 (研究員) 岡澤らは、覚醒下のサルを被験者とした BOLD-fMRI 実験をおこない、その結果、『艶消し』に比べて表面反射の強い『鏡面的輝き』に特異的に反応する脳部位が、下側頭皮質の一部に局限して存在することを示した (Okazawa et al Neuroimage 2012)。さらに西尾らは、電気生理実験の続報において、光沢に選択的応答をするニューロン

集団が、全体として、光沢の知覚に重要なパラメータである、ハイライトのコントラストおよびハイライトのシャープさを、精度よくコードしていることも明らかにした (Nishio et al J Neurosci 2014)。これらの一連の仕事は、光沢の脳内表現 (マップ) および単一ニューロンの光沢に対する応答の特徴、知覚との関係、種間の相関性、という問題に答えを与えた先駆的な実験研究として、意義深い。

・素材認知の研究

皮・金属・木目・ガラスなどの材質を見た目で識別するための基盤となる脳の神経機構を調べるため、郷田助教らは、サルを被験者として、各素材の視覚刺激を呈示しながら BOLD-fMRI 実験をおこなった。9 種類の素材に対する複数の視覚野の視覚応答の類似度を、心理実験で得られたヒトの印象の類似度と比較したところ、4 次視覚野 (V4 野) や下側頭皮質のような高次の視覚野の応答は、初期視覚野の応答と比べて心理的印象との相関が高く、ヒトと同様にサルにおいても腹側視覚経路が素材の情報表現形成に役割を果たすことがわかった (Goda et al J Neurosci 2014)。次に、郷田らは、今までに一度も触れたことのない素材に対する視覚応答は、実際にその素材を見て触るという (視覚と触覚の間の連合) の経験を積むことにより変わるかどうかを調べた。その結果、下側頭皮質の後部 (PIT 野) における fMRI 信号のパターンは視覚-触覚間の連合の経験により可塑的に変わり、素材の触覚的属性の類似度をよく反映するようになることを見出した (Goda et al Curr Biol 2016)。これらの仕事は、素材の識別に関する視覚的 (画像に内在する) パラメータと、触覚や視覚の印象形成に関わる心理的パラメータと、脳の神経活動の関係を明らかにすることによって、脳内情報処理のメカニズムに示唆を与えるものとして重要である。

・テクスチャ知覚の研究

素材識別の重要な手がかりとして、視覚的テクスチャ、すなわち画像の規則性・繰り返し構造 (模様) が挙げられる。岡澤らは、これらを定量的に画像から抽出した少数の高次特徴量の組み合わせによって、V4 野のニューロンが示す視覚応答の選択性をよく説明できることを明らかにし (Okazawa et al PNAS 2015)、さらに V4 野ニューロンの応答を V2 野のニューロン応答と比較することにより、これらのテクスチャ弁別、素材識別の基礎となっているニューロン特性が、低次の

特徴に対する応答から、腹側視覚経路に沿って階層的に育ってくることを示唆した (Okazawa et al Cereb Cortex, in press)。

・色覚の研究

従来から小松教授の中心的研究テーマである色覚の研究についても、継続的に論文を発表している。大学院生の波間らは、色の知覚における輝度コントラストが色選択的ニューロンの応答に与える影響を電気生理学的に調べた。その結果、V4 野と PIT 野では輝度コントラストの影響は大きく、下側頭皮質の前部 (AIT 野) では小さいことを明らかにした (Namima et al J Neurosci 2014)。この結果は、PIT のニューロンが輝度コントラストの色知覚に対する心理的効果を最も反映した応答特性を呈し、AIT では輝度に関わらず色を同じように処理することを示唆し、興味深い。また、横井助教は小松教授の研究室の助教から豊橋技術科学大学の准教授に転出した鯉田らと共同で、この研究グループが過去に報告した、網膜において長波長の錐体細胞が遺伝的に欠損した「2 色型」のマカクザルを対象とした行動実験をおこない、通常の 3 色型のサルに比べて、遺伝学的に「2 色型」と同定されたサルでは、赤色光の検出能力や色相の識別能力が低下し、表現型においても 2 色型色盲であることを明らかにした (Koida et al J Vision 2013)。

これらの研究を進めると並行して、小松教授は大学院生の学位取得を指導して、各人に十分な英文論文の業績を挙げさせ、出身者は大学院生からポスドクへ、ポスドクから大学や研究機関の faculty position に進む、というキャリアパスを辿って、ほぼ全員が研究職に就いており、若手研究者の育成についても成功していると言える。

小松教授は、生理学研究所で『視覚研究会』を長年主催している。この集いにおいては、視覚を研究する実験生理学者のみならず、心理学、理論神経科学、工学等、多分野の専門家の横断的ネットワークを形成した。この異分野交流を母体として、小松教授は科学研究費の新学術領域「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」を代表として発足した。この領域は 5 年間の活動を経て 2015 年 3 月に終了後、直ちに領域「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) として継承され、小松

教授も引き続き計画班として、質感の神経メカニズム研究を牽引している。このように、共同利用施設としての生理学研究所の研究集会をきっかけに、二つの新学術領域を立ち上げ、これらを通して、国内外に「質感学」と呼ぶべき新しい分野融合的学問領域の創出をおこなっていることは、特筆に値する。

質感とは、鮮度・活きの良さ、リアリティ、食べ物や異性の魅力を感じるためにも不可欠な要素であり、生物の生存や社会活動に関わる価値判断に直結する、極めて重要な概念である。それにもかかわらず、質感の神経機構の解明は、未だ端緒に就いたばかりである。

質感を表す高次元空間の全貌はどのように構成されており、光沢やテクスチャ以外にどんな基軸があるのか、それらがどのような相互作用をするのか、多種の感覚モダリティーがいかにして統合されて質感の認知に至り、脳の情動・記憶・運動システムを活性化するのか、など謎は尽きない。質感研究は、発展性に富む、奥深い研究対象で、小松教授らの学際的研究グループが、異分野の連携の中から、今後どのように研究を展開するかは大変興味深く、より大きな成果が継続的に得られることが期待できる。

第 III 部

世界における各研究分野の最近の進展、動向

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

私たちの体の生理機能はゲノムにコードされた種々のタンパク質分子のはたらきによって営まれている。生理学研究所では、イオンチャネル、温度センサー、化学受容体、接着分子といった機能膜タンパク質、その活性や局在を制御する修飾酵素や相互作用分子に焦点をあて、機能分子単位の作動原理から、細胞・個体における動態、機能および異常に起因する病態まで、様々なレベルでの解明を目指して研究を推進している。

生理学的手法によって機能が解明されたタンパク質分子の真の作動原理を理解するためには分子の三次元構造を解き明かす必要がある。しかし、チャネルなどの膜タンパク質は膜貫通部位を含む結晶化が容易でなく、その多くはまだ構造が解明されていない。その中で、特殊な脂質環境下での膜タンパク質の結晶化法による構造解析に加え、2016年にはクライオ電子顕微鏡による単粒子解析法により、脂質ナノディスク中のTRPV1チャネルの構造が解かれた。機能する姿に近いチャネル分子の構造が得られたという点で極めて画期的な進展であり、この研究手法が今後も重要になると思われる。また、感覚生理において、温度や機械刺激といった物理刺激を受容するチャネルの作動メカニズムの詳細はいまだ不明であり、解明すべき重要な課題となっている。

一方、機能分子が生理活性を発揮するためには翻訳後修飾や相互作用分子による活性制御、細胞内局在化が必要な場合も多く、従来から行われてきたタンパク質の修飾、相互作用分子の同定は継続して取り組むべき課題である。検出感度が向上した質量分析法に加え、最近では一時的なタンパク質間相互作用、これまで扱いが困難であった不溶性画分におけるタンパク質間相互作用を解析する手法が開発されている。これら新しいアプローチは、検出感度の高さと引き換えにバイオフィォーマティクスによる候補分子の絞り込みを要する。また、機能分子、相互作用分子等の細胞培養系における機能検証には、この数年で急速に普及したCRISPR/Casによるゲノム編集が画期的な成果をあげつつある。発現抑制が不完全なRNA干渉法では解明できなかった既知分子のあらたな機能がゲノム編集によるノックアウト実験から明らかになっており、今

後欠かせない汎用技術となるとともに、その解析から従来の知見の少なくとも一部は見直されると思われる。

機能分子のはたらきを個体レベルで調べるための遺伝子改変マウスの研究では、単なるノックアウトにとどまらず、ゲノム編集技術を応用することによりヒト遺伝子疾患の変異を模したノックインマウスを簡便に作製することが可能となりつつある。これにより、分子の機能異常に起因する病態のメカニズムの理解が一層進むだろう。さらに、光操作プローブ等を応用した組換え分子をマウスに導入することにより、機能分子の活性を時空間的に操作して行動に与える影響をリアルタイムで追跡することまでが可能になりつつあることは大きな技術革新と言える。

1.2 研究の現状

機能分子の働きとその動作・制御メカニズムに関する今年度の研究成果を以下にまとめる。

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル・受容体の構造と機能の動的側面に *in vitro* 発現系を用いてアプローチしている。中でも、蛍光を発する非天然アミノ酸を導入し構造変化に伴う蛍光強度変化とイオンチャネル電流の同時記録を行う voltage-clamp fluorometry の研究手法の確立を進めてきた。今年度は、この手法を適用して、「ATP 受容体チャネル P2X2 の膜電位とリガンドに依存するゲーティング」「2 ポア型 Na⁺ チャネル TPC3 の 2 つの voltage sensor の異なる役割」に関する研究を推進した。

分子神経生理部門では、グリア細胞の機能と病態、グリア細胞の発生、N結合型糖鎖の神経系における機能に関して研究を行っている。今年度は、1. 髄鞘再生の制御にカテプシン C の発現量とその阻害作用を有するシスタチン F の発現量のバランスが重要な役割を果たしていること、2. オリゴデンドロサイトの発生に必要なソニックヘッジホッグ (Shh) のシグナリングに関して、Shh がヘパラン硫酸に結合し、そこから Sulfatase 1, 2 の活性により Shh が遊離され、遠隔的にその強力な入力が行われること、3. 末梢神経系、特に髄鞘が多く含有する硫酸化糖鎖の硫酸化が GlcNAc6ST-1 酵素により担われ、この酵素遺伝子の欠損により軸索変性が引き起こされることを明らかにした。

生体膜研究部門では、神経細胞における興奮性シナ

ブ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」の解明を目指して研究を行っている。今年度はセリン加水分解酵素ファミリーの中から、PSD-95 を脱パルミトイル化する活性を有する ABHD17 酵素を見出した。また、パルミトイル化された蛋白質の量比を検出することができる新しい手法 (APEGS 法と命名) を開発し、神経細胞における ABHD17 の効果を検討した。ABHD17 を海馬培養神経細胞に過剰発現させると、パルミトイル化された PSD-95 の量が大幅に減少し、逆に、ABHD17 酵素の発現を抑制すると、PSD-95 の脱パルミトイル化反応が大きく遅延することから、ABHD17 が PSD-95 脱パルミトイル化酵素であることを明らかにした (J Neurosci 誌に発表)。

細胞生理研究部門では、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。電気生理学的手法によるチャンネルの機能測定、チャンネル遺伝子改変マウスの機能解析に加え、多様な生物種に保存された TRP チャンネルの活性と構造の連関から、チャンネル分子の活性制御部位を特定し、制御機構を解明する研究にも力を入れている。今年度は、マウス褐色細胞の熱産生や分化における TRPV2 の機能の解明 (EMBO Rep 誌、Pflüger Archiv European J Physiol 誌に発表) 生息温度域の異なる 2 種のカエルの TRVP1 の温度感受性と構造の連関の解明 (J Biol Chem 誌に発表)、TRPA1 にその阻害剤 HC-030031 が結合する結合部位の同定 (Sci Rep 誌に発表) を行った。

心循環シグナル研究部門では、筋細胞の機械的伸展刺激 (メカニカルストレス) を感知し活性化する膜タンパク質とその病態生理的役割の解明を目指した研究を進めている。今年度は、加齢依存的に発現増加するプリン作動性 P2Y6 受容体が別のメカノ感受性 G タンパク質共役型受容体 (アンジオテンシン受容体) とヘテロ多量体を形成し、Ang II 刺激に対する平滑筋細胞の肥大化シグナルを増大することを明らかにした (Science Signaling 誌発表)。また、心臓に流入する血液が増加することで誘発される容量負荷 (伸展刺激) を感知し、心臓の線維化 (硬化) を促進する分子実体が TRPC3 チャンネルであることを見出した (Sci Rep 誌発表)。TRPC3 は NADPH オキシダーゼ (Nox2) と複合体を形成し、Nox2 を安定化することで、活性酸素生成依存的な線維化応答 (コラーゲン産生や心線維芽細胞の筋分化) を誘導することも明らかにしている (Sci Rep 誌に発表)。

細胞構造研究部門では、上皮の傍細胞経路輸送を制御する分子機構の解明を目指し、細胞間接着装置の構成分子の機能と動態の研究を推進している。今年度は、ゲノム編集技術により細胞間接着装置の構成分子を完全に不活化させた培養上皮細胞の解析から、タイトジャンクションの裏打ちタンパク質 ZO-1/ZO-2 が、上皮細胞極性の形成に必要なことを見出した。また、ショウジョウバエ腸管バリア機能モデルに必須の細胞間接着装置であるセプテートジャンクションの新規構成分子として、脊椎動物も含めて多細胞生物に広く存在する膜タンパク質であるテトラスパニンファミリーに属する Tsp2A を同定し、この分子が腸管バリア機能に必須であることを報告した (J Cell Sci 誌に発表)。

1.3 将来の方向性と生理研の対応

上述したように、生理学研究所における機能分子に着目した研究は、一分子あるいは単位分子複合体の作動原理の解明、細胞における機能分子の修飾と動態、細胞内構造の形成、器官や個体における生理機能という様々な視点で行われている。各研究部門はその専門性の中で課題に必要な解析手法を開発するとともに、世界最先端の解析技術を積極的に取り入れて研究のフロンティアを常に広げていくことが求められる。

まず、膜機能タンパク質の作動原理については、結晶化あるいは単粒子解析による三次元構造の解明により研究を大きく進展させられると思われるが、得られる情報はあくまでスナップショットであり、真の作動原理の理解には不十分である。すでに神経機能素子研究部門で着手されているように、作動時に起こる構造変化の動画的データを各種分光法等によりリアルタイムで取得することがもう 1 つの研究の柱であり続けられる。温度、機械刺激といった物理刺激を受容するチャンネル分子の開口のメカニズムの解明にはこれまでにない新しい実験手法が必要となる。また、様々な環境因子が分子 (特に膜タンパク質) や細胞の応答を変化させることが明らかにされつつある。今後は、細胞外基質成分や細胞接着面の硬さ、酸素 (レドックス)・温度・pH 環境などを変化させた状態で膜タンパク質のリガンド受容・応答性が変容する機構を明らかにしていくことで、例えば受容する側の環境がリガンドを選ぶという新規概念の提案が期待できる。こうした研究を推進するため、ケミカルバイオロジーを駆使した分子イメージング技術の開発や高感度計測機器の整備、数理科学分野との融合発展などが必要であろう。

シナプスや細胞間結合など、細胞の特定の構造における機能分子の解析では、超解像顕微鏡による従来の光学顕微鏡を越えた分解能による観察が新たな知見をもたらすことが期待できる。特に、データ処理速度の向上により、超解像技術による生細胞イメージングが可能となりつつあり、このような最新イメージング装置を導入して細胞構造における機能分子複合体の配置、動態の解析を積極的に推進する必要がある。実際に、最新のシナプスや細胞間結合の研究においては、サブミクロンレベルの細胞膜内構造の動態変化に興味に向きつつある。このような研究対象をこれまでにない高解像度で可視化することが求められる。

2 生体恒常性機能維持機構

2.1 研究全体の方向性

生体恒常性は、主に脳神経系を介したネットワーク(神経ネットワーク)と血液体肺循環(血液循環ネットワーク)によって制御されており、この維持機構を統合的に理解するためには、分子・細胞・臓器・組織の各階層における相互作用を解析し、これらをシームレスにつなげることで、多階層生体相互作用を解明することが必要である。生理学研究所では、生殖・内分泌系発達機構研究部門、心循環シグナル研究部門、細胞構造研究部門、細胞生理研究部門において、内分泌代謝や血液循環の機能調節にかかわる多臓器連関や、細胞接着や感覚感知・適応を制御する分子・オルガネラ・細胞間相互作用を解明すべく、独創的かつ最先端の技術・手法を駆使した研究を展開している。互いの知識・情報を共有し、有機的な所内連携体制を構築することで、生体恒常性機能維持機構を読み解こうとしている。

2.2 研究の現状

(1) 多臓器連関による内分泌代謝調節機構の解析(生殖・内分泌系発達機構研究部門)

生殖・内分泌系発達機構研究部門では、多臓器連関による内分泌代謝調節機構の解明を目指して、4つの研究テーマを遂行している。

A) 視床下部による糖代謝調節機構の解析

視床下部腹内側核ニューロンをDREADD法で活性化すると、骨格筋と肝臓において糖の利用、インスリン

生理学研究所における機能分子の研究は、その分子の性質の理解に留まらず、最終的には個体もしくは細胞の機能解明につながることを望ましい。従来、遺伝子改変による機能分子のノックアウトマウスもしくは過剰発現マウスといった正常でない動物の表現型から、個体におけるこれら機能分子の正常な働きを類推してきたが、加えて正常時にこれら分子が機能する姿を理解することが重要となる。そのためには、将来的に、正常個体を用いたin vivo一分子イメージングなどの技術開発を目指し、個体内で正常な機能分子の挙動を知ることが必要であろう。

感受性が著しく亢進することを見出し、その機構を解析している(論文revise中)。

B) 視床下部室傍核CRHニューロンによるAMPKを介した食物嗜好性調節機構の発見

視床下部室傍核CRHニューロンが、AMPK活性を介して炭水化物食と脂肪食の選択に必要な且つ十分な調節作用を及ぼすことを見出した。

C) 骨格筋AMPKとマイカインによる糖代謝調節機構の解析

骨格筋AMPKとマイカインが1型糖尿病における代謝異常の発現に必須であること、また、その異常を改善することによって1型糖尿病の代謝異常の多くが改善することを見出した。

D) non-RI法によるグルコース輸送担体SGLT活性測定法の開発

グルコース輸送担体SGLT活性をnon-RI法を用いて測定する方法を開発した。(特願済み)

(2) 筋-筋連関による心循環恒常性制御機構の解析(心循環シグナル研究部門)

心循環シグナル研究部門では、様々な環境因子の曝露がもたらしうる心血管病リスクを、分子・オルガネラ・細胞・臓器の階層別相互作用の視点から読み解くための研究を進めている。

A) 膜タンパク質相互作用による心血管リスク制御機構の解析

TRPC3チャネルがNADPH酸化酵素(Nox2)と複合体を形成し、活性酸素の産生を増加することで、圧負荷による心臓硬化に寄与することをマウスで見出した

(Sci. Rep. 2 編)。加齢に伴って発現増加する P2Y6 受容体がアンジオテンシン受容体とヘテロ 2 量体を形成することで、高血圧リスクを増加しうることをマウスで見出した (Science Signal.)。

B) ミトコンドリアー細胞骨格相互作用による心臓リスク制御機構の解析

ミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 が低酸素など様々な環境ストレス依存的にアクチン結合タンパク filamin と相互作用することでミトコンドリアの分裂を促進し、これを抑制する既承認薬が心疾患リスクを軽減することを見出した (特許取得済、論文投稿中)。

C) 多細胞間相互作用による末梢循環調節機構の解析

低酸素による内皮・骨格筋細胞の活性化が平滑筋幹細胞の分化を促進し、下肢虚血後の血管成熟および末梢血液循環を促進することを見出した (論文投稿中)。

D) 心臓ー骨格筋相互作用を基盤とした運動模倣薬の分子標的の同定

自発運動による心血管病リスク低下のメカニズムに TRPC3/6 チャンネルの抑制が関与することを見出した (論文投稿中)。

(3) 上皮の傍細胞経路輸送を制御する分子機構の解明 (細胞構造研究部門)

細胞構造研究部門では、上皮の傍細胞経路輸送を制御する分子機構の解明を目指し、細胞間接着装置の構成分子の機能と動態の研究を推進している。前年度に引き続き、今年度もゲノム編集技術を用いて細胞間接着装置タイトジャンクション、トリセルラータイトジャンクションの構成分子を完全に発現抑制させた培養上皮細胞を作製し、詳細な解析を実施した。その結果、従来の RNA 干渉法による研究では知られていなかった新しい知見が得られつつある。その 1 つに、タイトジャンクションの裏打ちタンパク質の欠失による上皮細胞極性形成の異常があげられる。また、腸管バリア機能に寄与する細胞間接着装置のショウジョウバエモデルであるセプテートジャンクションの研究から、その形成と腸管バリアに必須である新規構成分子として、脊椎動物にも広く存在する膜タンパク質ファミリーに属する Tsp2A を同定し、報告した。

(4) TRP チャンネルを介した温度受容・侵害刺激受容の分子機構 (細胞生理研究部門)

細胞生理研究部門では、温度受容・機械刺激受容・侵害刺激受容の分子機構の解明を目指して、温度感受性

TRP チャンネルや piezo チャンネル等のイオンチャンネルの解析を進めた。TRPV2 チャンネルがマウス褐色脂肪細胞で UCP1 の発現調節を介して熱産生の制御や分化抑制に関わることを報告した。また、温度感受性 TRPV1 チャンネルの機能進化解析を進め、近縁のカエル種 (アフリカツメガエルと西ツメガエル) の TRPV1 の熱感受性の違いをもたらすアミノ酸を同定した。さらに、侵害刺激受容チャンネル TRPA1 の種による阻害剤感受性の違いに着目して、阻害剤 HC-030031 の作用アミノ酸を同定した。分子研との共同研究での分子動力学的解析によって、HC-030031 と同定アミノ酸の安定的な結合を確認した。

2.3 将来の方向性と生理研の対応

上述のように、生体恒常性機能維持機構の研究は幅広い階層で研究が推進されており、今後それぞれの研究を融合し、更に発展させることで、階層を越えた生体相互作用のしくみを理解することが可能になると期待される。その一方で、ヒトの全身恒常性を統合的に理解するためには、特定の臓器・細胞・分子に焦点を当てた研究を推進するだけでなく、より広視野に、多くの分子種・細胞種・臓器種の動的変化を同時計測できる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) の導入が必要になってきている。脳神経活動と連動した血行動態や代謝機能を同時計測するためには、心電図・温度・血糖値変化を経時的にモニタリングする既存のマイクロチップ計測技術では侵襲性が強い、非侵襲性の高性能超音波測定技術を導入し、整備していく必要がある。

代謝分野においては、中枢を含む臓器間による調節機構の解析が今後主流になる。例えば、レプチンなどによる中枢神経系を介した糖尿病改善効果は、1 型糖尿病をも改善することが分かっており、その機能の解明は糖尿病治療を多く変化させる可能性がある。しかし、その調節作用は、ホルモン、サイトカイン、神経系など様々な調節因子が関与していることから、王道となる解析方法は現在も見つかっていない。解析方法として、臓器毎では無く、イメージングなどによる個体全体を解析する方法の開発が必須である。

心臓・血管・骨格筋など筋細胞で構成される組織の恒常性維持を理解するためには、筋細胞の物理化学的刺激に対する応答・適応機構を分子レベルで解明し、遺伝子改変やケミカルバイオロジー等の最先端技術を駆使して個体レベルでその生理的意義を示していく必要

がある。現在はマウスを主体に解析を進めているものの、マウス心拍数はヒト心拍数の約 10 倍あり、マウスでの心血管生理機能解明がそのままヒトの心循環恒常性維持機構の理解につながるとは考えにくい。今後は、ヒト心拍数に近い動物 (遺伝子改変ラットなど) を用いた心血管機能解析を可能とする飼養保管施設・動物実験室・計測技術の整備も必要であろう。各動物種の心臓がそれぞれ異なる心拍数で生命活動を営む理由については未だ不明である者の、脳機能 (知能発達) や代謝機能 (寿命) と深く関連する可能性が古くから指摘されている。今後は、休眠の制御因子である活性イオウ生成酵素の遺伝子改変マウスを用いた脳機能・代謝機能解析を進めることで、心臓の電氣的興奮と脳・代謝機能との関連解明にも迫れるかもしれない。

細胞間接着装置のように多くの膜タンパク質、膜裏打ちタンパク質の複合体である細胞構造の研究法として、その構成分子を発現抑制させた培養上皮細胞の解析が欠かせない。ここ数年で大きく進歩したゲノム編集技術による確実な発現抑制は培養細胞にも適用でき、従来の RNA 干渉法における発現の漏れの問題を克服できる点で優れている。少なくとも細胞間接着装置の構造タンパク質の解析には極めて有効であると見られ、RNA 干渉法では観察できなかった知見が得られつつある。ここ数年間、ゲノム編集技術の適用による従来の知見の見直しが進められるものと思われる。また、

恒常性維持のための上皮バリア機能の研究領域では、細胞間接着装置のマクロな動態変化による物質の漏れの経路の制御とその異常による病態の関連が注目されてきている。精緻な解析が容易ではない課題であるが、超解像顕微鏡と生細胞イメージングの組み合わせがどこまでそのメカニズムに迫れるか注目される。

感覚生理、特に物理刺激受容の分子メカニズムは、不明の点が多い。温度受容は温度感受性 TRP チャネルの解析によって大きく進んだが、機械刺激感受性はほとんど明らかになっていない。近年、piezo チャネルや TMEM150c チャネル等の遺伝子クローニングが行われ、今後、大きく進展するものと期待される。温度感受性 TRP チャネルは複数のチャネルの原子レベルでの構造が明らかになったものの、未だに、いかにして温度がイオンチャネルの開口をもたらすかは明らかになっておらず、新しい実験手法を用いた解析が注目される。また、イオンチャネルの開口を可視化する試みも重要である。温度という物理量がいかに生体機能に関わるかについて、物理学研究者や理論の研究者との共同研究が望まれる。一方、生理学と免疫学の共同研究が感覚生理学の進展に大きく寄与するものと期待される。上記の共同研究のセンターを作ること、新しい解析法の開発を進めること、また、共同研究推進のプラットフォームを作ることが生理学研究所の使命の一つと考える。

3 脳神経系情報処理機構の解明

3.1 研究全体の方向性

脳神経系の大きな特徴として、多種多様な細胞からなる膨大な神経結合により構築されており非常に複雑であること、発達段階や学習過程および障害からの回復過程において神経回路が柔軟に書き換えられることが上げられる。神経回路を基盤とした情報処理メカニズムを明らかにするためには、細胞、神経回路、機能の各階層におけるデータを蓄積し、それらの多階層データを統合的に理解することが重要である。最近の神経回路研究では、ウィルスを変化した神経トレーサの利用や電子顕微鏡によるコネクトーム等により、細胞種を同定した神経細胞が形成する構造的な神経結合を見出す研究が精力的に進められている。また、電気生理学的手法や Ca^{2+} イメージングにより、機能的な神

経結合の特性が調べられ、神経結合強度や信号の加算則等、神経結合のダイナミクスに関する多くのデータが蓄積されている。さらに、神経回路を構成する細胞の機能を明らかにした上で、それぞれの細胞が形成する結合特性の解析も進められている。例えば大脳皮質においては、個々の細胞の感覚反応性や機能が類似した神経細胞あるいは投射先が共通している神経細胞は選択的に神経結合を形成することが報告されており、生理学研究所もこの分野の進展に大きく貢献している。

EU の大型プロジェクトにおいて、大脳皮質神経細胞の細胞種、細胞数やシナプス数、シナプス結合特性を反映させた神経回路形成のアルゴリズムを構築し、スーパーコンピュータによって再現された微小回路の挙動を実際の *in vivo* での計測データを照合する解析が行われている。長年の研究により蓄積された、神経細胞タイプ、構造的・機能的神経結合特性のデータを統合

的に理解するには、シミュレーションによる回路再現は非常に有効であると考えられる。一方、神経結合に関するデータは、遺伝子のシーケンス等とは異なり、観察方法や実験環境、動物の個体差や細胞の個性等によりばらつきが大きい。この中には現時点では我々がまだ知らない重要なパラメータが含まれている可能性もあるため、絶えず実験的観測に立ち戻ることが必要と考えられる。

3.2 研究の現状

生理学研究所においては、脳神経系情報処理機構の解明を目指して、マウスやラットの様々な脳領域を対象に、主に神経シグナル研究部門、大脳神経回路論研究部門、生体恒常性発達研究部門、視覚情報処理研究部門の4部門が研究に取り組んでいる。

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、神経伝達物質グルタミン酸回収におけるニューロングリアの相補作用、学習・記憶に対するカルモジュリンキナーゼ II の役割を明らかにした。また、覚醒下に感覚的情動的側面を捉える記録法の開発に取り組んだ。

生体恒常性発達研究部門では、発達期や障害回復期、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機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年度は、多光子励起顕微鏡を用いた、覚醒動物からのイメージング法により、発達・障害に伴う大脳皮質回路変化、グリア細胞によるシナプス新生の制御メカニズムについての新たな成果を得た。また、抑制性神経回路機能の発達及び障害による変化を、特に GABA やグリシン作動性神経回路の発達・再編成に関する制御因子とその機序について、分子生物学的、電気生理学的、行動学的手法を組み合わせた解析を進めた。

大脳神経回路論研究部門では、大脳新皮質の回路構成・機能を知るためにこれまでに、錐体細胞・GABA細胞の両方において、樹状突起形態・軸索投射・発火・分子発現のパターンから定量分類し、電顕・電気生理的手法を併用してシナプス結合解析してきた。第5層においては、興奮性回路の再帰結合特性・サブタイプ間階層性や、その垂直方向分化を明らかにしている。本年度は、これらの知見に立って5層錐体細胞のサブタイプについて、発生様式の違いと主要外部入力の一つである視床シナプス分布の差を明らかにした。

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て研究を行っている。本年度は胎生期に同じ神経前駆細胞から発生した姉妹細胞が、生後に神経結合を選択的に形成するために必要な新たな分子機構を見出した。また、発達期に左右の眼からの視覚入力をアンバランスにした時に生じる、視覚野細胞の局所神経結合の変化を特徴づけた。

4部門のいずれの研究も、複数の技術を組み合わせ、機能素子、構造的・機能的神経結合、行動に至るまで階層を越えた解析を展開している。本年度は2つの研究部門により、大脳皮質の領野間および皮質下への遠距離神経結合や局所神経結合が発生期に規定されることが報告された。これらは、胎生期に神経細胞が生まれた時点で、すでに生後に形成する神経回路構造があらかじめ決められていることを示す成果である。このような初期状態の回路を基盤として、発達期、学習・記憶時、神経障害からの回復期にみられる、神経活動に依存した神経回路形成と再編が生じると考えられる。生理学研究所では、このような神経回路書き換え機構について、記憶の分子機序やシナプス可塑性、神経-グリア相互作用に着目した研究を精力的に進めている。また、覚醒したマウスの神経細胞の形態変化や神経活動を観察する技術に長けており、今後はこのような覚醒動物を用いた解析が一層重要になると考えられる。

3.3 将来の方向性と生理研の対応

脳神経系は非常に複雑であるので、細胞タイプを踏まえた神経回路のデータを蓄積することは引き続き重要な課題である。神経回路構造を明らかにするとともに、機能的神経結合の重みや活性化する結合の時空間パターン等のダイナミクスを調べることにより、動的な神経回路を理解できると考えられる。個々の細胞が持つ機能と神経結合を対応付ける実験的研究として、現時点では2個あるいはごく少数の細胞間の結合を対象としているが、今後は多細胞からなるネットワークを対象を広げることが重要であろう。情報が多細胞ネットワークを介して、どのように伝播・増幅・統合・変換されるかを明らかにする解析が今後はより進むと考えられる。

生理学研究所は電子顕微鏡観察やコネクトーム解析、ホールセル記録を用いて、構造的、機能的な多細胞ネットワークを明らかにする実験設備やノウハウを有している。また、2光子励起顕微鏡による観察や多チャネル

ル電極による神経活動記録等、多細胞集団の活動解析に優れた技術を持つ。これら既存の技術を生かしながら、新たに開発された先端技術の導入し、細胞種を特定した多細胞集団のダイナミックな神経活動を調べる事が重要と思われる。Ca²⁺ プローブよりも時間分解能が高い電位感受性プローブを利用した記録や内視鏡による脳深部からの記録は欠かせない技術になると予想される。また、引き続き、越シナプス性トレーサーにより神経結合している細胞群を同定した上で、細胞群の機能を調べる解析も重要であろう。ウイルスを利用した形態学的トレース法は遺伝子改変動物の作製を必要としない。したがって、サルなど遺伝子改変動物の作成が難しいモデル動物にも適用できる可能性があり、汎用性が高い技術であるため、開発が一層進むと考えられる。

上述した、EU の大型プロジェクト、現時点で行われている多くの神経回路解析は、ある一時点での静的な状態の神経回路、言わばスナップショットとしての神

経回路を対象としている。今後は発達・再編期、可塑的变化、グリアなどによる局所的な環境調節、脳活動の up state/down state やオシレーション発生時などダイナミックな挙動を踏まえた神経回路解析が重要と考えられる。病態時における神経素子の変化や脳活動を特徴づけることも重要であろう。

ライフサイエンスの研究は、多様な技術を用いて、階層を越えた多面的な解析が主流となっている。また、それぞれの研究者の独創的なアイデアに基づいた比較的小規模の研究も新たなシーズを見つけるためには非常に効果的である。世界的にみてもライフサイエンスの分野では、物理学、天文学等のような多くの研究機関が協調して行うビックプロジェクトのみならず、スモールサイエンスにおいても独創性の高い成果が多く報告されている。生理学研究所はそれぞれの研究部門が高い実験技術を有している点や機動性に優れた利点を生かし、共同利用研究機関として、日本の生命科学研究を底上げする研究支援ができると考えられる。

4 サル認知行動機能の解明

4.1 生理研におけるサル研究の体制

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、いずれの部門においてもマカクザルを主な対象とした研究を行っているという共通点があることが大きな特徴である。マカクザルは脳の高次機能を対象とした生理学的研究におけるモデル動物として中心的な役割を果たしてきたが、生理学研究所は我が国においてこの分野での中心的な拠点の一つとなっている。

昨年度認知行動発達機構研究部門を長年主宰してきた伊佐正教授が京都大学に転出したが、研究所の方針としてマカクザルを対象とした研究を行う3部門の体制を維持することが示され、この部門の新しい教授として磯田昌岐教授が4月に赴任した。上で述べた背景からこれら3部門には以下のように研究課題や手法に共通点も多い。①感覚・認知・行動・運動といった高次脳機能やそれに関係する学習、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、神経解剖学、薬物注入による神経活動操作、ウィルスベクターによる遺伝子導入、局所電場電位の多点同時記録、fMRI 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、視覚覚および視覚認知の神経機構を研究対象として、主にサルの視覚野から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。2016(平成 28) 年度は異なる色の組み合わせに応答する細胞が視覚野に存在することをサルのニューロン活動記録で示した。

認知行動発達機構研究部門は、様々な認知・行動制御の神経機構を解明するため、主にサルの関心脳領域を

標的とした単一ニューロン活動記録や、全脳を対象とした fMRI による安静時自発脳活動のネットワーク解析を行っている。具体的には、①社会的コンテキストにおける報酬情報処理の皮質・皮質下機構の解明、②遺伝子変異を同定した自閉症様サル個体の神経生理学的解析、③半側空間無視のサルモデルの作出とその神経機構の解明を行っている。2016(平成 28) 年度は、自閉症様サル個体では他個体の行為に応答する内側前頭前野細胞が健常個体と比べて有意に少ないことを報告した。

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。2016(平成 28) 年度は、パーキンソン病モデル動物の大脳基底核神経活動のパターン変化を捉えるのに、近似エントロピーという指標が有効なこと、運動異常を示すミュータントマウスの筋電図活動の解析を行い、ジストニア症状を示すことなどを明らかにした。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。

4.2 関連分野の進展と動向

サルを対象として社会的認知機能の神経機構を明らかにする研究は、ヒトを対象とした同様の研究と比べて遅れをとっている。この要因として、社会的認知機能の重要側面を客観的に評価できるタスクが、サルでは十分に確立されていないことが挙げられる。現在、複数のサル個体を同時に用いて電気生理学的研究を行っている研究機関は、国内では生理学研究所のみである。海外をみても、米国の 3 機関 (ペンシルベニア大学、イェール大学、ハーバード大学) と EU の 3 機関 (イタリア・パルマ大学、イタリア・ローマ大学、フランス・国立科学研究センター) にほぼ限られる。ヒトを含む霊長類は複雑な社会構造を有しており、集団社会を生き抜くには他個体との適切な相互交渉が必要である。また、様々な精神障害の診断基準には共通して、社会

的な機能の障害が含まれる。これらの背景から、社会的認知機能のメカニズムを解明し、それを精神・神経疾患の病態理解につなげることは、社会的ニーズのきわめて高いものといえる。本来的に社会的動物であるサルをモデルとして、社会的認知機能の神経機構を時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法により明らかにしていくことが期待される。また、生理学研究所が主催する研究会をととして、関連コミュニティの学際的連携を強化していくことも重要であろう。

感覚認知情報部門が研究対象としてとりあげている視覚による物体認知の仕組みの研究は、コンピュータビジョンの研究とテーマ的に重なりが大きい分野である。コンピュータビジョンの分野では、一枚の画像からそこに写った物体が何であるかを答える一般物体認識といわれる研究が盛んに行われている。画像は変化に富み、膨大な種類の物体カテゴリが存在するために、この問題をコンピュータに解かせることは容易ではない。一方ヒトは高い正答率で正しく答えることができ、その仕組みを明らかにすることが物体認知の神経機構の重要な問題になっている。数年前までは、コンピュータビジョンの分野では、研究者が独自に考え出したさまざまな画像特徴を用いて、画像の中にそれらの特徴がどの程度含まれているかを統計手法で調べるという方法が一般的であった。しかし 2012 年にディープニューラルネットを用いることで正答率が驚異的に上がるということが示されこの分野で革命的な変化が起こった。この新たな展開は物体認識にとどまらず今日の AI ブームの一つの大きなきっかけになったと考えられる。視覚の生理学の分野においてもディープニューラルネットは興味深い展開を生みつつある。多くの画像の識別を学習させたニューラルネットの高次の層のユニットの活動状態が、実験的にサルの高次視覚野のニューロン活動とよく対応することを MIT のグループは実験的に示している。このことはディープニューラルネットの動作の理解が、脳の情報処理の理解につながる可能性を示していると思われる。

生体システム研究部門が研究対象としている随意運動の脳内メカニズムは、正確で巧緻な、また複雑な運動課題ができること、ヒトに近い脳構造であることから、従来はマカクザルを中心とした霊長類で行われることが多かった。しかし、げっ歯類とくにマウスは遺伝子改変技術が利用しやすいこと、げっ歯類に適した様々な運動課題が開発、見直されたことにより、げっ歯類を用いた運動制御メカニズムの研究が盛んになってい

る。具体的には、チャンネルロドプシンなどを用いた光遺伝学や DREADD などの化学遺伝学により、経路・部位・細胞特異的に神経活動を興奮・抑制させ、行動の変化を調べることににより、脳の機能を因果的に明らかにしようというものである。さらに、カルシウムインディケータなどを分子生物学的手法により発現させ、イメージングにより多数のニューロンから神経活動を同時記録する方法も含まれる。しかし、げっ歯類では運動の正確な統制が難しいこと、大脳皮質を中心に脳の構成が霊長類とは異なり、行動が同じでも同じ脳部位を使っていない可能性があるなど、げっ歯類で得られた結果がどれほどヒト脳の理解につながるか、疑問の点もある。一方、ウィルスベクターの開発、光刺激方法の改良などにより、マカクザルにおいても光遺伝学や化学遺伝学的手法が実用段階に入り、今後の展開が期待される。ところで、本研究部門では、運動異常症をはじめとする神経・精神疾患の病態解明や治療法開発も研究対象としており、臨床応用にもつながるものである。このような疾患の病態生理に関する研究は、げっ歯類、霊長類などの疾患モデル動物、あるいは定位脳手術中のヒト患者からの神経活動記録などによって行われている。しかし、欧米に比べて日本での研究はやや低調であり、このような神経・精神疾患が今後、重要な社会問題になっていくことを考えると、推進が望まれる。

それぞれの研究室は上で述べた関連分野の発展と対応してさまざまな研究プロジェクトに参画して活動を行っている。感覚認知情報研究部門は、2015(平成 27)年度に発足した科研費新学術領域「多様な質感認識の科学的解明と革新的質感技術の創出」(西田眞也代表)の活動を総括班員・計画代表者として推進している。この領域は、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おり、ディープニューラルネットとも関係の深いデータ駆動型の研究も進めている。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している。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ウモセッ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)が参加した。また認知行動発達機構研究部門は、今年度発足した脳科学研究戦略推進プログラムの新規課題『柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究(意思決定)』に参加し、“社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発”を進めている。

5 ヒト認知行動機構の解明

5.1 背景と現況

生体現象を直接観察し、画像化する技術(イメージング技術)の革新が、現代の生命科学・医科学分野の発展の強力な原動力となっている。広い領域で起きている現象を高解像度イメージで高速に取得し、そのデータ

を大型計算機で解析することで、単に視野内の各部位で起きている現象を別々に捉えるだけでなく、その間の因果関係を推定し、生体現象を「機能ネットワークの動態」として捉えることが可能になってきている。人間を対象とした脳研究も例外ではなく、近年の科学技術の進歩に伴う検査法の急速な進歩により、様々な高次脳機能、特に認知機能が解明されるようになってき

た。電気生理学的には脳波と脳磁図 (MEG)、脳血流解析ではポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) と近赤外線分光法 (NIRS) が利用可能であり、これらの手法は、非侵襲的脳機能イメージングと総称されている。また、頭皮上から磁気を与えることにより脳内に電気刺激を与え、脳内の様々な部位の機能を興奮あるいは抑制することにより、その機能をより詳細に知る検査法 (経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) や経頭蓋的直流電気刺激法 (tDCS)) の研究も進んでいる。

5.2 新たな研究動向

生理学全体として、生体现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。これと並んで、究極的にヒトの理解を目的とする脳研究において重要な問題として種間比較があり、ヒト脳機能イメージングに於いても、社会相互作用が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 (種間比較) 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。

【7T MRI】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 7T MRI 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。

7T MRI 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。

【dual MRI】生理研においては、さらに個体を超えて、1 個体に還元できない過程としての 2 個体間の社会的相互行動を 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方向性を打ち出している。今度電気生理学的計測との統合的なアプローチが必須になる領域と考えられ、同時計測と統合的データ解析手法の開発が望まれる。

【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。

5.3 共同利用機関として備えるべき機器・制度等

【制度】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のみならず、イメージングというビッグデータを介した観察—計算—検証実験という一連の研究パラダイムを可能にする拠点形成が必須である。さらに、昨今の国際的な研究潮流を考慮すると、そのような拠点においては、国際連携に必須の機能を担うことになるための整備が必要となる。即ち、米国では NIH により 2009 年より開始された Human Connectome Project (HCP) においてヒト脳機能画像の大規模なデータベース化が進行中である。一方、オバマ大統領が主導する Brain Initiative においては、脳の回路解析とそのため技術開発に巨額の予算が投下されている。欧州では大規模な研究計画としての Human Brain Project (HBP) が 2013 年 1 月に European Flagship Project に選定され、開始された。米国と欧州の大型研究計画はどちらも莫大なデータ取得を目指すものである。このため、国際連携研究を対等にかつ生産的に進めるためには、国内にイメージングデータの技術開発・収集・解析の拠点を形成することが必須である。

拠点の要件としては、イメージングを介した観察—計算—検証実験という一連の研究パラダイムを可能にするために、MRI を始めとするイメージングデータ取得技術をさらに高度化するための物理学者・工学者と生命科学・医学研究者の連携に加えて、そうして得られる大量のデータを解析して仮説を抽出する数理学・統計学者との共同作業を行う場を提供することが挙げられる。日本では 2014 年度より、マーマセットを中心とする霊長類の脳回路解明と精神神経疾患の理解と治療法開発を目指した「革新的技術による脳機能ネットワーク全容解明プロジェクト (革新脳)」が開始されているが、欧米で複数箇所に設置されているような、ヒトの脳を対象とし、物理・工学者、数理・統計学者、そして生命科学者・臨床家が共同して新しいイメージング技術開発に取り組むような「イメージングセンター」設置に関して、日本は出遅れており、その設置が急がれるところである。

【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立しつつある。更に国際連携拠点との双方向性研究を推進していくため、2016年10月5日に、フランスの原子力・代替エネルギー庁基礎研究部門ライフサイエンス局 (CEA) に属する NeuroSpin と学術研究協力に関する覚書を交わした。CEA はフランスのエネルギー行政を担う政府機関で職員総数約 15,000 人、4 部門からなる研究組織を持つ。基礎研究部門/ライフサイエンス局に属する NeuroSpin は超高磁場 MRI を用いて脳研究を実施している研究機関で、2007 年に設置、ヒト用 3T、7T 装置を用いて脳科学研究を進める一方、ヒト用 11.7 T 装置の開発で最先端を走り、技術レベルの極めて高い研究所である。生理研において中期計画に基づきヒト用 7 テスラ装置を導入して脳科学研究に適用するにあたり、双方の強みを活かした連携研究を進める。今後国際連携を更に推進するために、国内のイメージングデータ取得・解析拠点としての展開が望まれる。

(2) 設備整備 種間比較を目的として、ヒトと非ヒト霊長類比較検討のため、7T MRI 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。大量のデータの生成・保持・計算に必要な計算機資源へのアクセスも、今後の重要な課題である。

【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。

5.4 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論学的に取り扱う手法を開発できる人材を養成する。また国際連携拠点として、技術トレーニング等に資する国際的な人材交流を促進することが望まれる。

6 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。そのために各階層の脳内信号の時空記述と情報生成の基本である階層間統合を可視化し得

るシームレスイメージングシステムの構築を行う。

階層化ネットワークシステムの中で分子から高次生命機能への階層間を統合するイメージングシステムとして、電子顕微鏡を用いたイメージング手法がある。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、超高圧電子顕微鏡法、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 (Haga et al. PNAS 2016)。そして、超高圧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三次元超微形態を可能にする (Murata et al. Sci. Rep. 2016)。さらに、これらを高次脳機能に発展させる方法として、連続表面ブロック走査電子顕微鏡が用いられる (Negishi et al. eLife 2016)。これらの手法を有機的に活用することにより、生理研がめざす 4 次元脳・生体分子統合イメージング法が可能となる。

分子・神経回路から個体動物脳機能をシームレスに観察・計測するための手法として、2 光子励起顕微鏡技

術の高度化を展開している。特に、生体における神経細胞やグリア細胞活動 (Miyamoto et al. Nature Com 2016)、および脳内微細構造の可視化 (Kim et al. J Clin Invest 2016) を推進しており、脳科学研究における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 (Kato et al, eNeuro 2016)。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が可能になっている (Hedrick et al, Nature 2016)。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 (Murakoshi et al, Scientific reports 2015, Nakahata et al, 2016) 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. Dev Sci 2016)、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 システムを生理学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。一方、ヒトイメージングから動物へ至るシームレスイメージングの端緒として、7 テスラ MRI を用いた種間比較プロジェクトを開始している。MRI データに高度な統計画像処理を行うことにより、ヒトとサルの大脳皮質構築の異同を明らかにするもので、種間比較にブレイクスルーをもたらさう。

7 遺伝子改変動物技術の開発

7.1 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 (Yanget 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モ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モ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・神経疾患モデルマーモセット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 (P2A) 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を開発し、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)。また、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) も行った。それ以外にも、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・不活性化も霊長類で急速に実用化されるつある。また、P1A 施設でも利用できるよう AAV ベクターの利用も進んだ。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ており、多くの研究成果も出て来

ている。

7.2 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、倒立顕微鏡、マイクロマニピュレーター、遺伝子導入装置など遺伝子改変動物作製に必要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27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) 遺伝子およびSall1(spalt-like transcription factor 1) 遺伝子を欠失させることで胸腺および腎臓を欠損するラットの作製に成功した(Goto et al., Transgenic Res. 25:533-544, 2016; Goto et al., Exp Anim. 65:S114, 2016)。平成28年度は、ラット Prdm14 (PR-domain-containing 14) 遺伝子をはじめ、マウスでも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・センター等の本年度の研究活動

1 分子細胞生理研究領域

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 Prt3 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) G タンパク質結合型 K⁺ G タンパク質結合型 K⁺ チャネルに対する Ivermectin の作用機構とその構造基盤の解析、(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) 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、(6) 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、(7) 赤外分光法を用いた膜機能タンパク質の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、(8) 新規イソギンチャク毒素の膜電位依存性 K⁺ チャネルに対する作用の解析を、学際的アプローチにより進めている。2016 年に発表した論文、Tateyama M, Kubo Y (2016) Stabilizing effects of G protein on the active conformation of adenosine A1 receptor differ depending on G protein type. *Eur J Pharmacol* 788: 121-131 の内容を以下に紹介する。

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は細胞膜に存在し、細胞外におけるリガンドを感知して細胞内に情報を伝える。GPCR には多くの種類があり、多様な神経伝達物質やホルモンなどをそれぞれ選択的に感知できることから、薬剤の標的タンパク質としても捉えられ

ている。私たちの研究グループは GPCR の構造変化を可視化する目的で、受容体の細胞内第 3 ループと C 末端に異なる色の蛍光タンパク質を付加し、両者の間で起こる Forster resonance energy transfer (FRET) の効率を経時的に計測してきた。FRET 効率は、蛍光タンパク質間の距離 (10 nm 以内) に強く依存するため、その変化は GPCR の構造変化に対応するものと考えられる。これまで、ムスカリン性アセチルコリン受容体や代謝型プリン受容体など Gq 共役型受容体でリガンド結合による受容体構造変化を FRET 効率の変化として捉えることに成功してきた。今回、Gi/o 共役型受容体であるアデノシン受容体 1 型 (A1 受容体) について FRET 解析を行ったところ、作用薬である NECA との結合のみでは FRET 効率がほとんど変化しないという結果を得た (図 1 左、alone)。この FRET コンストラクトは NECA 投与により下流のシグナルを活性化したことから、リガンド結合により G タンパク質と結合できる活性型構造を取るにもかかわらず、FRET 変化を起こさない程度の構造変化しか示さない、あるいは、活性型構造が不安定であると考えられた。そこで、多様な G タンパク質を FRET コンストラクトと共発現させて FRET 計測を行ったところ、Gi1 や Gq5 存在時にリガンド結合による大きな FRET 変化が観察された (図 1 右、+ 三量体 G タンパク質)。これらの結果から、リガンドと結合した A1 受容体の活性型構造は不安定であり G タンパク質との結合により安定化すること、G タンパク質の作用はその種類により異なることが明らかとなった。

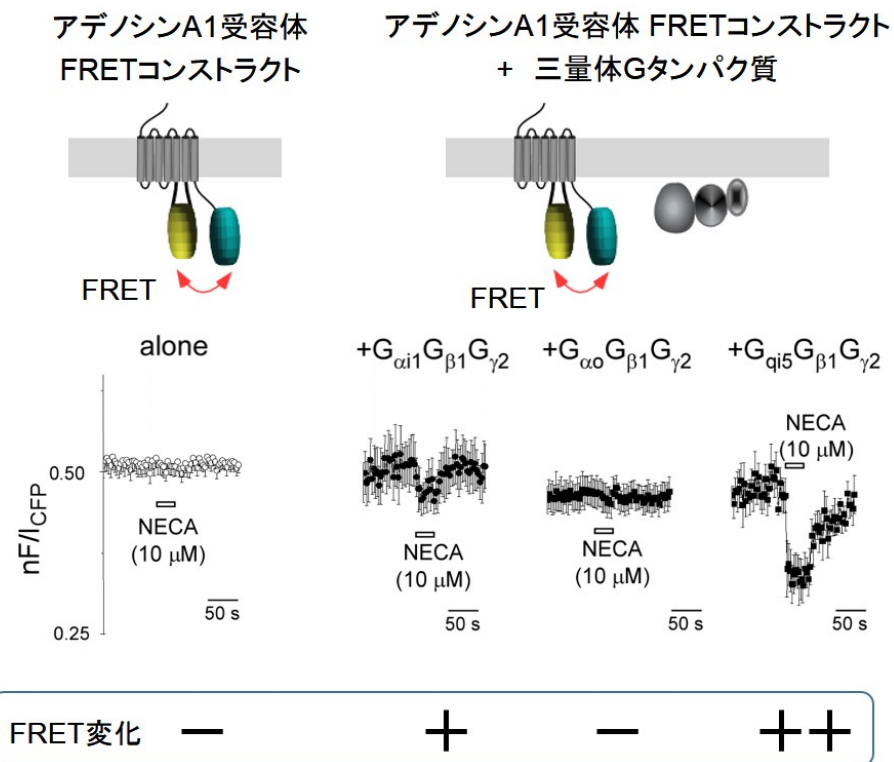


図1 アデノシン A1 受容体 FRET コンストラクトを細胞膜上に発現させ、G タンパク質との結合ができない条件下 (左 の alone) と結合しうる条件下 (右の +G タンパク質) にて蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) 効率を計測した。トレースは作用薬 NECA の投与による FRET 効率の経時変化を示す。G タンパク質との結合がない条件下では、FRET 効率の変化は認められなかった。一方、G タンパク質と結合しうる条件下では、結合する G タンパク質の種類に依存して大きさの異なる FRET 効率の減少が観察された。

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生理機能・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、*paranodal junction* に異常を呈するノックアウトマウスを用いることにより、OL-ニューロン相互作用の異常に伴い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同定した。候補遺伝子の中の *Pttg1* と *Aquaporin3* の機能解析を行い、これまでに *Aquaporin3* が *paranodal junction* の異常に起因する細胞障害性ストレスを増悪させることを見出した。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、ミエリン形成が神経活動依存的に変化するか解析した。その結果、神経活動を低下させた神経軸索にミエリンを形成する OL では、野生型の対照群と比較して、その形態とミエリン構造に変異が認められた。

さらに我々は、生体の運動に伴う進展・圧縮刺激など、生物に影響を与える機械刺激 (メカニカルストレス) に注目し、OL に対する作用を調べた。細胞が受けたメカニカルストレスを細胞内の生化学的なシグナルとして変換するメカノトランスデューサー YAP に着目した。OL 細胞に機械的刺激を加える実験や、YAP 因子の活性を操作できる遺伝子改変マウスを新たに作製し、解析した。その結果、メカニカルストレスを受けた YAP 因子が、オリゴデンドロサイトの形態や成熟の度合いを制御していることが明らかになった。今回の研究結果から、オリゴデンドロサイトが髄鞘を形成する際には、従来から知られていた化学的な因子だけでなく、メカニカルストレスが影響を与えていることが示唆された。

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。再髄鞘化が起こっているシャドーブランクにおいて蛋白質分解酵素阻害因子シスタチン F はミクログリアに発現しているが、脱髄巢中心部分にシスタチン F の発現は見られない。慢性脱髄巢ではどのような機序でシスタチン F の発現が低下するのか不明である。

我々は FAST (Flexible Accelerated STOP Tetracycline Operator Knockin) システムを用いて、内在性プロモーターから *tetO* プロモーターに変えた場合でも、ミクログリアにおけるシスタチン F の発現量の減少を認めた。しかし、アストロサイトにシスタチン F を強制発現させた場合には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。本年度、我々はシスタチン F 遺伝子のミクログリアにおける転写後修飾調節のメカニズムを調べた。メッセンジャー RNA 安定化蛋白質の一つ HuR の発現は *CysF-tetO::Iba-tTA* マウスにおいて三週間齢より 2.5 ヶ月齢において低下し、一方、メッセンジャー RNA 不安定因子の一つ *miR29a* の発現は増加する。In vitro で、HuR と *miR29a* はシスタチン F の発現を制御していることも明らかにした。

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。昨年度から引き続き今年度は、糖鎖を硫酸化する硫酸転移酵素 *GlcNAc6ST-1* に着目した。今年度は電子顕微鏡を用いて *GlcNAc6ST-1* ノックアウトマウスの末梢神経系髄鞘では髄鞘形成異常と軸索変性を観察した。故に、*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-LewisX の役割を解明するために、この糖鎖と結合する分子の探索を行い、in vitro 結合実験からミクログリア特異的に発現する Siglec-h がこの糖鎖と結合することを見出した。この糖鎖は神経細胞のシナプスに集積することから、ミクログリアによるシナプスの認識にこの結合が関与するか調べている。

糖鎖は疾患のバイオマーカーとしても期待されている。今年度、アルツハイマー病患者の脳脊髄液中のN結合型糖鎖を網羅的に解析し、アルツハイマー病の新規バイオマーカーになり得るN結合型糖鎖を特定しつつある。

4. 慢性進行性の脱髄における軸索の変化

髄鞘は脊椎動物の神経系において軸索を被覆する多重の細胞膜からなり、速い跳躍伝導を可能にするだけでなく、軸索の長期的な生存にも重要な役割を果たしている。髄鞘疾患における軸索の変性と喪失には、軸索のエネルギー代謝の破綻が深く関わると考えられてきたため、我々は軸索の主なエネルギー産生場であるミトコンドリアの分布や動態が、髄鞘の形成と喪失によって変化し、軸索の機能と生存に影響を及ぼす可能性について検討を進めてきた。髄鞘の喪失(脱髄)は軸索終末部のシナプスの構造と機能にも影響を及ぼす可能性が指摘されていることから、脱髄によるシナプスとそのミトコンドリアの変化について、小脳灰白質に焦点を絞り解析を行った。慢性脱髄モデルマウス的小脳組織の微細な構造を3次元的に解析できる、マイクローム組み込み式走査型電子顕微鏡(SBF-SEM)を用いて、シナプスの数、シナプス内のオルガネラを詳細に検討した。その結果、小脳プルキンエ細胞と登上線維間のシナプスが、慢性脱髄期に正常と比較して減少することが分かった。また一方で、シナプス伝達に重要な役割を果たすミトコンドリアの体積がシナプス内で増加することがわかった。現在、こうした変化のメカニズムや、ミトコンドリアの生合成の促進が及ぼす役割について検討を進めている。

また小胞体はミトコンドリアと相互作用し、脂質合成などを介してミトコンドリア機能維持に重要な役割を果たしている。こうした相互作用やミトコンドリアの恒常性維持の破綻は、ミトコンドリアの機能異常を介して、軸索の正常な機能や生存を障害する可能性が高い。したがって、そこで軸索におけるミトコンドリアと小胞体の相互作用を担う、Mitochondria associated membrane(MAM)の変化をSBF-SEMを用いて解析した。その結果、脱髄に伴って、MAMが大きく増加することが分かった。詳しい形態学的解析から、MAMはミトコンドリア単位面積あたりの数は変化していな

かったが、個々のMAMのサイズが大きくなることによって、MAMの総量が増加することがわかった。現在、MAMの変化を担う分子メカニズムとその役割について解析を進めている。

5. ミクログリアのミトコンドリアの機能と形態

ミクログリアの活性化は脱髄疾患を初めとする中枢神経系の様々な病態に関わっている。これまでの研究からミトコンドリアの生合成や代謝が末梢のマクロファージや単球の振る舞いに影響することが知られていたが、脳内のミクログリアにおけるミトコンドリアの変化については良くわかっていなかった。そこでSBF-SEMを用いて、脱髄モデルのミクログリアにおけるミトコンドリアの変化を解析した。その結果、髄鞘蛋白PLPの過剰発現による慢性脱髄モデルでは、ミクログリアの活性化に伴って、ミトコンドリアの短縮が認められた。実際、マウスの脳より単離された培養ミクログリアをlipopolysaccharideで活性化させると、ミトコンドリアの短縮とともに活性化酸素種(ROS)の増加が認められた。またミトコンドリア分裂を担うDrp1を抑制することで、この断片化は抑制され、同時にROSの発生も抑制された。現在、こうしたミクログリアの表現型の変化が生体内でおよぼす影響について、実験を進めている。

6. 有髄軸索におけるミトコンドリアの動態と機能

ミトコンドリアの大部分は髄鞘間部に静止して存在するが、それらが長い時間の間にどのように振る舞い、またその機能が維持されているのかということは分かっていなかった。そこで、ラットの脊髄神経節を用いた神経細胞とシュワン細胞による有髄軸索の培養系で、軸索のミトコンドリアに局在する蛍光蛋白を用いて長時間、ライブイメージングを行った。その結果、これらの軸索ミトコンドリアの多くは数時間以上の長期にわたって軸索の特定部位に安定して静止することがわかった。また色変換可能な蛍光蛋白を用いることで、これらの静止したミトコンドリアが輸送されているミトコンドリアとの分裂・融合を介して常にターンオーバーを繰り返していることがわかった。こうしたターンオーバーはミトコンドリア輸送に依存的であり、輸送を亢進させる処理によってターンオーバーも促進されることがわかった。

1.3 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) パルミトイル化脂質修飾制御酵素と 2) てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 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。今年度は以下の論文について紹介する。

PSD-95 脱パルミトイル化酵素 ABHD17 の同定と性状解析

神経シナプス後膜は、シナプス後肥厚部 (PSD: Post-synaptic density) と呼ばれる特殊化した膜領域を有しており、神経伝達物質の受容体やその裏打ちタンパク質などが集積する。中でも PSD-95 は PSD の中核的な足場タンパク質として、AMPA 型グルタミン酸受容体の裏打ちに主要な役割を果たし、シナプス伝達を制御している。重要なことに PSD-95 が PSD に局在するには、パルミトイル化脂質修飾が必須である (図 2)。最近、私共は PSD が PSD-95 を核とするナノメートルサイズのナノドメインの集合体として構成されていることを見出した。このナノドメインの構築には PSD-95 の持続的なパルミトイル化・脱パルミトイル化のサイクルが必須であり、パルミトイル化酵素 DHHC2 がその一翼を担うことを明らかにした。本研究では PSD-95 脱パルミトイル化酵素を同定し、PSD ナノドメイン構築を担う分子基盤を解明することを目的とした。

私共は、これまで十分に機能が解明されていないセリン加水分解酵素に着目し、PSD-95 を脱パルミトイル

化する活性を有する候補遺伝子として α/β -hydrolase domain-containing protein (ABHD)17A、17B、17C を見出した。また、パルミトイル化されたタンパク質の量比 (stoichiometry) を検出することができる acyl-PEGyl exchange gel shift 法 (APEGS 法) を開発し、神経細胞における ABHD17 の効果を検討した。具体的には、パルミトイル化タンパク質のパルミトイル基を高分子ポリマー分子である PEG 分子と置換することにより、タンパク質のパルミトイル化状態 (部位数と量比) を電気泳動上のバンドの移動度の変化として検出するという方法を構築した。本 APEGS 法により、私共は初めて内在性 PSD-95 の大部分が 2 カ所でパルミトイル化修飾を受けていることを見出した。また、パルミトイル化された PSD-95 の大部分が恒常的にパルミトイル化と脱パルミトイル化からなるパルミトイル化サイクルを受けていることを定量的に証明した。さらに、ABHD17 を過剰発現させることにより、PSD-95 のパルミトイル化レベルが激減することを明らかにした。細胞生物学的手法でも同様に、ABHD17 を過剰発現させると、PSD-95 のシナプス局在が大幅に減少することを見出した。最後に、ABHD17A、17B、17C のノックダウンを行い、PSD-95 の脱パルミトイル化過程が影響を受けるか否かを検討した。その結果、ABHD17 のノックダウンにより、PSD-95 の脱パルミトイル化の半減期が大きく遅延することを見出した。このように、私共は PSD-95 脱パルミトイル化酵素の同定に成功し、新たなシナプス後膜ナノドメインの制御因子を見出すことに成功した (Yokoi, Fukata Y et al, J Neurosci 2016)。

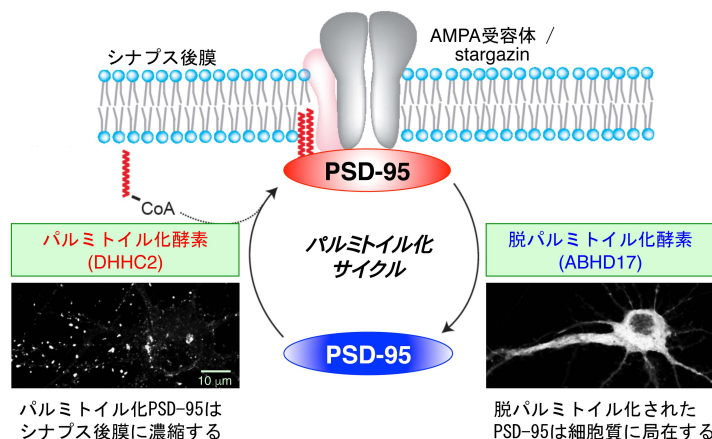


図 2 シナプス後肥厚部 (PSD) の中核分子 PSD-95 はパルミトイル化酵素 DHHC2 と脱パルミトイル化酵素によりそのシナプス局在が動的に制御されている。今回、新たに ABHD17A、17B、17C が PSD-95 脱パルミトイル化酵素として同定された。

2 生体機能調節研究領域

2.1 細胞構造研究部門

細胞構造研究部門では、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を明らかにすることを目的として、自ら同定した細胞間接着装置構成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、1) 任意のクローディングファミリーのサブタイプの組み合わせによるタイトジャンクションの再構成と機能の解析、2) 3細胞結合部位形成と上皮バリア機能におけるトリセルラータイトジャンクションの膜タンパク質アンギュリンファミリーの機能の解析、3) タイトジャンクションの膜裏打ちタンパク質 ZO-1/ZO-2 による上皮細胞形態と細胞骨格の調節機構の解析、4) 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セプテートジャンクションの分子基盤の解明、5) 環境変化に対する上皮細胞の生理学的・細胞生物学的応答の解析である。本年度に進展を見せた研究を紹介する。

1. タイトジャンクションの裏打ちタンパク質 ZO-1/ZO-2 の上皮細胞極性における機能の解析

傍細胞輸送を制御する細胞間接着装置タイトジャンクションは、その構造と機能の鍵を握る接着分子クローディングファミリーを含む膜タンパク質と細胞質側膜直下でこれら膜タンパク質に結合する裏打ちタンパク質群の複合体である。裏打ちタンパク質の中で、MAGUK ファミリーに属する ZO-1, ZO-2 は、クローディングに直接結合し、アクチン細胞骨格を制御することが知られている。さらに ZO-1, ZO-2 をそれぞれ遺伝子ノックアウト、RNA 干渉によって同時に発現抑制させたマウス乳腺由来培養上皮細胞の観察から、これらの裏打ち分子がタイトジャンクション形成に必要であり、上皮細胞極性形成には必要ないとの結論が得られていた。一方、タイトジャンクション研究で最もよく用いられるイヌ腎臓由来培養上皮細胞 MDCKII 細胞では、RNA 干渉法による ZO-1 と ZO-2 の二重発現抑制によってもタイトジャンクションは形成されると報告されている。この乖離の理由を理解するために、ゲノム編集により ZO-1, ZO-2 の両遺伝子をノックアウトした MDCKII 細胞を作製して解析した結果、この細胞ではタイトジャンクション形成が阻害されることを確認した。ところが、この細胞では本来細胞膜のバソラテラル膜に局在する膜タンパク質、裏打ちタンパ

ク質の複数がアピカル膜にも局在し、上皮細胞極性が失われていることが明らかになった。細胞極性は、上皮輸送に関わる種々のトランスポータタンパク質の正常な局在の基盤となる上皮細胞の本質的な特徴である。タイトジャンクションがアピカル膜とバソラテラル膜の境を形成して細胞極性形成に寄与するという、近年あまり支持されなくなった有名な仮説について再検討する必要がある。現在、ZO-1, ZO-2 の細胞極性形成の機能が、タイトジャンクションの形成を介するものか、タイトジャンクション形成とは別の機能を介するものか、解明を進めつつある。

2. ショウジョウバエの腸管バリア機能を担う細胞間接着装置の新規構成分子の同定と機能解析

腸管バリア機能は、腸管の消化吸収における上皮輸送の基盤となるだけでなく、体外である腸管腔からの感染を妨げる生体防御の意味でもきわめて重要であり、その破綻は炎症性腸疾患の原因となる。腸管バリア機能の意義とその破綻による病態をモデル動物であるショウジョウバエで研究するうえで、腸管上皮細胞同士の隙間の漏れを制限する細胞間接着装置セプテートジャンクションの分子構築の解明は大きな意味をもつ。我々は、先に同定していたショウジョウバエ中腸のセプテートジャンクション構成分子 Mesh の局在を指標として、発生過程でセプテートジャンクション形成に異常が生ずるショウジョウバエ染色体欠失系統をスクリーニングした。そして、得られた系統の染色体欠失に含まれる遺伝子群の中から、新規セプテートジャンクション構成分子である Tsp2A を同定した。Tsp2A は、脊椎動物も含めて広く生物界に保存され様々な機能をもつ膜タンパク質テトラスパンニンファミリーの 1 つであった。Tsp2A は、他の 2 種のセプテートジャンクション構成膜タンパク質である Ssk, Mesh と複合体を形成した。さらに、Tsp2A, Ssk, Mesh には相互依存性があり、Tsp2A を欠くと Ssk, Mesh の局在が乱れ、中腸のセプテートジャンクション形成に異常が生じ、腸管バリア機能が破綻することを明らかにした。これら分子を発現抑制させるツールを駆使することにより、今後、ショウジョウバエにおいて人為的に腸管バリアを破綻させるモデルをつくることができる。(Izumi et al., J Cell Sci 129:1155-64, 2016)

2.2 細胞生理研究部門

TRP チャ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。

マウス褐色細胞での TRPV2 の機能

マウス褐色脂肪細胞に、他の温度感受性 TRP チャネルと比較して TRPV2 が遺伝子レベル、たんぱく質レベルとも強く発現することが分かった。マウス褐色脂肪細胞の分化の進展に従って TRPV2 電流が大きくなることも分かった。TRPV2 欠損マウスの褐色脂肪細胞では、UCP1 を含む熱産生に関わる分子の発現が減弱しており、 β 受容体刺激による発現量増加も小さかった。TRPV2 欠損マウスの褐色脂肪細胞は大きく、脂肪蓄積が多かった。TRPV2 欠損マウスでは、冷環境下で体温が維持できず、冷刺激による UCP1 の発現増加も小さかった。また、 β 受容体刺激による褐色脂肪での熱産生が著しく低下していた。TRPV2 は褐色脂肪細胞で活性化して、UCP1 の発現増加から熱産生の促進もたらしめていることが明らかになった。さらに、マウス褐色脂肪細胞の分化初期においては、TRPV2 活性はカルシニューリン経路を介して、むしろ分化を抑制することも明らかになった。(EMBO Rep, 2016; Pflüger Archiv European J Physiol, 2016)。

進化におけるカエルの温度感受性変化と TRPV1 の熱感受性の変化

アフリカツメガエルと西ツメガエルはともにアフリカに生息するが、生息域の環境温度が異なり、アフリカツメガエルはより高温刺激への感受性が強い。アフリカツメガエル熱センサー TRPA1 の熱感受性は西ツメガエル TRPA1 より強かった。今一つの熱センサー TRPV1 の熱感受性も 2 つのカエルで異なり、アフリ

カツメガル TRPV1 は繰り返し熱刺激で脱感作し、西ツメガエル TRPV1 は逆に感作して、その活性が次第に大きくなった。アフリカツメガル TRPV1 と西ツメガエル TRPV1 のキメラ体解析および点変異体解析によって、この機能の違いに関わるアンキリンリピートドメインの 3 つのアミノ酸残基を同定した。アフリカツメガル TRPV1 と西ツメガエル TRPV1 では、カプサイシン感受性も異なり、それに関わる 1 つのアミノ酸残基も同定した (J Biol Chem, 2016)。

阻害剤 HC-030031 の TRPA1 への結合部位の同定

HC-030031 は、ヒト、マウス、ニワトリ、グリーンアノールトカゲの TRPA1 活性を阻害するがカエル TRPA1 には効果がない。そこで、ヒト TRPA1 とカエル TRPA1 のキメラ体を作製して解析したところ、第 2 細胞内ループから第 6 膜貫通ドメインにかけての部位が関与することが分かった。その領域でのヒト、マウス、ニワトリ、グリーンアノールトカゲの TRPA1 で保存されていてカエル TRPA1 で異なるアミノ酸のヒト TRPA1 点変異体をスクリーニングして、ヒト TRPA1 の第 2 細胞内ループ (第 4,5 膜貫通ドメイン間) の 855 番目のアスパラギンを同定した。カエル TRPA1 ではセリンであった。カエル TRPA1 にアスパラギンを導入した点変異体は HC-030031 感受性であった。ゼブラフィッシュ TRPA1 も HC-030031 感受性がなく、同部位のアミノ酸はアルギニンであった。ヒト TRPA1 の 855 番目のアスパラギンとカルボキシル末端が相乗的に HC-030031 感受性に関わることも分かった。分子動力学的解析によって、ヒト TRPA1 の 855 番目のアスパラギンと HC-030031 の安定的な結合が観察された (Sci Rep, 2016)。

2.3 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。当部門では、筋肉が血行力学的負荷に対して適応あるいは不適応する機構に着目し、TRPC3/6 チャンネルやプリン作動性 P2Y6 受容体 (P2Y6R) が筋肉の柔軟性や老化を制御するシグナル伝達分子であることを見出してきた。今年度は、TRPC3 が心臓の機械的・化学的ストレスにより惹起される活性酸素産生を仲介する機構を明らかにした。また、ミトコンドリアの品質管理が心血管病リスクの規定因子となることを見出し、ミトコンドリア分裂を促進する Drp1 が環境因子により活性化される新たな分子機構を明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

1. TRPC3-Nox2 機能連関による心臓の硬さ制御

組織の線維化は多くの疾患において機能不全を起こした終末期における病態として認識される。心臓においても、長期的な機械負荷刺激が間質の線維化を惹起することが知られている。本研究において、我々は、カルシウム透過性カチオンチャンネルである transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) が NADPH oxidase 2 (Nox2) と安定複合体を形成し、機械的伸展誘発性の ROS 産生に寄与することを明らかにした。ラット単離心筋細胞において、TRPC3 阻害剤 Pyr3 および siRNA 処置は、機械伸展刺激に惹起される Nox2 の活性化を抑制した。TRPC3 は Nox2 と複合体を形成することにより Nox2 タンパク質を安定化させた。TRPC3 欠損マウスを用いた結果、大動脈狭窄による圧負荷で惹起される心肥大は全く抑制されなかったものの、心臓の酸化ストレスと線維化 (硬化) がほぼ完全に抑制されていた。以上のことから TRPC3-Nox2 機能的連関は、圧負荷による心臓の硬度 (線維化) を誘導する重要な創薬標的となりうることが示唆された。Kitajima et al., Scientific Reports 2016 6:37001, Numaga-Tomita et al., Scientific Reports 2016 6:39383.

2. ドキソルビシン心筋症における TRPC3-Nox2 複合体の役割

ドキソルビシン (DOX) は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍薬である一方で、重篤な心毒性が副作用として問題視されている。DOX 誘発性の左心室拡張には NADPH oxidase 2 (Nox2) を介した活性酸素生成の関与が示唆されているが、その詳細な制御機構はわかっていなかった。TRPC3 欠損マウスまたは TRPC3-NOX2 複合体形成阻害剤投与マウスに DOX を投与したところ、野生型マウスで観察される重篤な心機能低下と心重量低下が、TRPC3 欠損または心筋細胞特異的 TRPC3-NOX2 複合体阻害ペプチド発現によってほぼ完全に抑制された。DOX 投与マウス心臓では TRPC3 と Nox2 の発現量が増加しており、Nox2 発現増加率と心重量低下が正に相関していた。DOX 投与マウス心臓では低酸素シグナルが活性化しており、低酸素ストレスが TRPC3-Nox2 複合体形成を促進している可能性が示された。以上の結果より TRPC3-NOX2 複合体阻害が DOX による心毒性軽減につながる新たな分子標的となることが強く示唆された。

3. Drp1-細胞骨格の相互作用による心筋ミトコンドリアの品質管理の分子機構

分裂と融合を繰り返すミトコンドリアの動的形態変化はその品質管理に重要である。私たちは、心筋梗塞処置マウスの梗塞周辺領域において、心筋細胞の早期老化が起こる前段階にミトコンドリアの過剰分裂が起こることを見出した。この過程において、低酸素シグナルとミトコンドリア分裂促進 GTP 結合蛋白質 Dynamin-related protein 1 (Drp1) が有意に活性化されていた。また、ジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬の一つであるシルニジピンが低酸素誘導性のミトコンドリア分裂と心筋老化を抑制することを明らかにした。シルニジピンの作用機序を検討したところ、シルニジピンは Drp1 に直接結合し、細胞骨格蛋白質 Filamin A と Drp1 の相互作用を抑制することで、低酸素ストレス誘発性の Drp1 活性化及びミトコンドリア分裂を抑制することを見出した。以上の結果より、Drp1 と Filamin A の相互作用が低酸素誘導性のミトコンドリア過剰分裂に関与することが示唆された。

2.4 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. ストレス依存性炭水化物摂食促進作用に及ぼす視床下部 CRH ニューロンの AMPK の調節機構

心理的なストレスは、炭水化物、特に蔗糖など甘味な炭水化物の摂取を増加させることがある。我々は、これまでに、視床下部室傍核のコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 含有ニューロン (CRH ニューロン) が AMP キナーゼ (AMPK) を介して食餌選択行動を制御することを明らかにしてきた。CRH ニューロンは、ストレスによって活性化するため、室傍核 CRH ニューロンの AMPK が、ストレス時の食餌選択行動の変化にも関与する可能性がある。本研究では、ストレスによる食餌選択行動の変化に、室傍核 CRH ニューロンに発現する AMPK がどのような作用を及ぼすかを調べた。

C57BL/6J マウスに social defeat stress を負荷し、高脂肪食、高炭水化物食を同時に与えた時にどちらを選ぶかを、ストレス負荷前後で測定した。その結果、ストレス負荷前、マウスは高脂肪食を多く摂取したが、ストレス負荷後、高炭水化物食の選択が有意に増加することを見出した。総カロリー摂取量に変化はなかった。レンチウイルスを用いて CRH に対する shRNA を室傍核に発現させる (CRH-Cre:shCRHf/f)、或いは DREADD 法を用いて室傍核の CRH ニューロンの活動を抑制すると、ストレスによる食餌選択行動の変化が消失した。さらに、CRH 選択的 Cre recombinase 発現マウスとレンチウイルスを用いて、CRH ニューロン特異的に AMPK に対する shRNA を発現させた時 (CRH-Cre:shAMPKf/f) も、ストレスによる食餌選択行動の変化が完全に抑制された。反対に、CRH ニューロン特異的に持続活性化型 AMPK を発現させると、ストレスと同様に、高炭水化物食の摂取量が増加した。CRH ニューロンの AMPK 活性を変化させても血中コルチコステロン濃度に変化はなかった。神経ペプチド Y(NPY) を室傍核に投与すると、AMPK が活性化し炭水化物の摂取が増加した。NPY を室傍核に投与した時の炭水化物食の摂取増加作用も、CRH-Cre:shCRHf/f マウスにおいて抑制された。そこで視床下部弓状核と背内側核での NPY の発現を調べた。その結果、スト

レス後に視床下部背内側核の神経ペプチド Y(NPY) の発現が増加することを見出した。室傍核に NPY の Y1 受容体アンタゴニストを投与すると、ストレスによる食餌選択行動の変化が部分的に抑制された。以上の結果から、室傍核 CRH ニューロンが、AMPK を介してストレスによる食餌選択行動を制御することが明らかとなった。また、AMPK の活性化に背内側核 NPY ニューロンが関与している可能性がある。一方、室傍核 CRH ニューロンの AMPK は視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系の制御には関与しないと考えられる。

2. 高脂肪食摂取による萎縮性胃炎の進展にレプチン受容体が関与する

肥満は、様々な組織において発がん性を高める。前癌性変化を伴う萎縮性胃炎もまた肥満に伴い増加することが知られている。しかしながら、そのメカニズムは全く分かっていない。レプチンは脂肪組織と共に胃粘膜から分泌されることが知られており、胃癌との関連が報告されている。本研究では、肥満の萎縮性胃炎の進展にレプチンとそのシグナルがどのように関与するかを調べた。その結果、高脂肪食をマウスに摂取させると、胃粘膜の過形成と共に胃においてレプチンの発現が増加した。レプチン受容体のリン酸化、STAT3、Akt、ERK などレプチン関連シグナルも増加していた。胃粘膜の過形成は、Ki67 陽性増殖細胞の著しく増加、炎症反応、胃腺細胞の萎縮を伴っていた。また、萎縮性胃炎と良く似た胃粘膜形態の異常、ヒト消化管異形成で認められる Muc2 と Cdx2 の発現が増加していた。これに対して、レプチン受容体遺伝子を欠損した db/db マウスやレプチン欠損マウス ob/ob マウスではこのような異常はほとんど認められなかった。以上の実験結果から、高脂肪食摂取による萎縮性胃炎の進展にレプチン受容体が関与することが示唆される。(Inagaki-Ohara K et al, Nutr Metab, 2016)

3. 骨格筋細胞株 C2C12 の筋分化に及ぼす AMPK の調節作用

AMP-activated protein kinase (AMPK) は、骨格筋において脂肪酸酸化、糖の取込、autophagy、ミトコンドリア合成の調節に関与することが明らかとなっている。しかし、筋分化にどのような調節作用を営むかはほとんど明らかとなっていない。本研究では、

AMPK α 1 サブユニットと α 2 サブユニット、及びその両方の shRNA を恒常的に発現した C2C12 細胞を用いて AMPK による分化への調節作用を調べた。その結果、 α 1 サブユニットは初期分化に必須であること、これに対して α 2 サブユニットは後期の分化とミトコンドリア機能に必須であることを見出した。さらに、 α 2

サブユニットは、核移行シグナルによって核移行をすることによりミトコンドリア機能の調節に必須である転写共役因子 PGC1 α の発現を促進することを見出した。このように、AMPK α 1 サブユニットと α 2 サブユニットが骨格筋の分化に各々異なる作用を有することが明らかとなった。

3 基盤神経科学研究領域

3.1 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、神経伝達物質グルタミン酸回収におけるニューロングリアの相補作用、学習・記憶に対するカルモジュリンキナーゼ II の役割、また、覚醒下に感覚の情動的側面を捉える記録法を開発した。

細胞外グルタミン酸の回収システムにおけるニューロングリア相補作用

興奮性アミノ酸輸送体 (excitatory amino acid transporter, EAAT) は、シナプス放出された神経伝達物質グルタミン酸 (Glu) の回収を担うタンパク質で、細胞種により発現するサブタイプが異なる。例えば小脳では、プルキンエ細胞において EAAT4 が、バグマングリア (アストロサイトの一種) では EAAT1 が豊富に発現している。EAAT は、Na ポンプ (Na,K-ATPase) によって作り出される、形質膜内外の Na^+/K^+ 電気化学勾配を駆動力として利用しており、1 分子の Glu^- を輸送するために、3 つの Na^+ と 1 つの H^+ を共輸送するとともに 1 つの K^+ を逆輸送する。したがって、EAAT は Glu 輸送と共役した起電性を示す。

こうした特性から、caged-Glu(RuBi-Glu) の光遊離に伴い記録される電流から、その細胞の Glu 回収能 (EAAT の機能) を評価することができると考えた。小脳スライス標本をモデルに実験系を確立し、Na ポンプ $\alpha 3$ サブユニット遺伝子ヘテロノックアウトマウス (*Atp1a3*^{+/-}) に適用した。*Atp1a3*^{+/-} では、プルキンエ細胞において EAAT 電流が野生型よりも顕著に減弱していた。EAAT4 と Na ポンプ $\alpha 3$ サブユニットの間に強い機能的連関が存在することを示している。一方、バグマングリアの EAAT 電流は増大していた。*Atp1a3*^{+/-} では、プルキンエ細胞において減弱した EAAT4 の機能をグリア細胞の EAAT1 が補償する「Glu 回収の恒常性維持機構」が働いていると考えられる。*Atp1a3*^{+/-} は、急性発症性ジストニアパーキンソニズム (RDP、遺伝性ジストニア DYT12) と小児交互性片麻痺 (AHC) の病態モデルである (Ikeda et al., 2013)。こうした神経疾患において EAAT が担う役割に焦点を当てて、引き続き検討を進めている。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。

学習・記憶の分子メカニズムーカルモジュリンキナーゼ II 活性による制御ー

Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II α (CaMKII α) は、中枢神経系に多く存在する蛋白質リン酸化酵素のひとつで、海馬シナプス可塑性の主要な担い手と考えられている。我々は、CaMKII α のキナーゼ活性をなくした不活性型ノックインマウス (CaMKII α -KI) を用いて、CaMKII α 活性が制御する脳機能について調べている。これまでに、CaMKII α 活性が海馬依存性の学習・記憶の成立に必須であり、扁桃体依存性の学習・記憶に対しては部分的に関与することがわかってきた。一方、それ以外の学習・記憶のメカニズムへの関与については不明な点が多い。そこで今回、ロータ・ロッド、十字迷路テスト等、小脳・線条体依存性の手続き記憶について解析を行ったところ、明らかな障害は認められなかった。これらの結果は、CaMKII α が海馬依存性の学習・記憶の分子メカニズムに特化した分子であることを示唆している。現在さらに、ヘテロ変異型の CaMKII α -KI マウスを用いて、CaMKII α 活性の量的必要性について、検討を進めている。

大脳辺縁系における感覚情報変換機構の解明

感覚情報、特に痛み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する情動的側面がある。大脳辺縁系の帯状回に着目し、昨年度まで麻酔下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・解析を行ってきた。今年度は、更に生理的条件下に感覚情報処理機構の解明を行うため、覚醒下の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法の開発を行った。覚醒下に皮膚へ von Frey などの軽度の機械的刺激を加えると、帯状回ニューロンはシナプス応答の発生頻度が増加し、発火頻度が上昇するなど、覚醒下の感覚応答の記録に成功した。今後、ウィルスベクター等を用いた光遺伝学的手法を組み合わせ、覚醒に関与する青斑核ノルアドレナリンニューロンの役割などを詳細に解析する予定である。

3.2 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、錐体細胞・GABA細胞の両方において、樹状突起形態・軸索投射・発火・分子発現のパターンから定量分類し、電顕・電気生理の手法を併用してシナプス結合解析してきた。第5層においては、興奮性回路の再帰結合特性・サブタイプ間階層性や、その垂直方向分化を明らかにしている。本年度は、これらの知見に立って5層錐体細胞のサブタイプについて、発生様式の違いと主要外部入力の一つである視床シナプス分布の差を明らかにした。

(1) 皮質5層錐体細胞の発生時期・初期軸索形成と外部投射多様化

大脳皮質では様々な投射パターンを示す興奮性神経細胞が層毎に並んでいる。深層細胞は主に皮質下に、浅層細胞は同側・対側皮質に投射する。これら細胞の発生並びに投射形成過程を調べることは回路形成を理解するのに重要であるがその詳細は明らかではない。そこで発生時期特異的に細胞を標識し、これらの過程を解析した。その結果、これら細胞は皮質板への移動中に中間帯で軸索を形成する共通性があることがわかった。さらに、軸索の伸長方向は外側または内側の2者択一であること、外側伸長が内側伸長よりも先に現れることがわかった。これら投射はマーカー発現からそれぞれ将来の皮質下投射と交連線維に対応すると考えられる。また、両者の切り換えは深層細胞の産生時期に起こると予想され、実際、同じ5層内でも皮質下投射細胞がより早い時期に誕生のピークを迎えることがわかった。以上より、皮質興奮性神経細胞の初期軸索形

成には共通性があること、その伸長方向から、先に生じる外側投射と後から生じる内側投射細胞の2グループに分類できることがわかった。5層の皮質下投射細胞と交連細胞は微小回路における役割が異なることを明らかにしているが、発生学的な点からこれらは異なるグループに属すること明らかにした。

(2) 錐体細胞への視床入力層・サブタイプ・表面領域依存性

シナプス前・後ニューロンタイプに依存した興奮性シナプス形成則を明らかにすることは、新皮質回路の理解にとって本質的なことである。前頭皮質への主要な興奮性入力の一つに、基底核や小脳出力を伝える複数の視床核からの視床皮質投射がある。前頭皮質の視床終末は3層と5層下部(5b層)で特に密度が高く、そこにある多様なニューロンサブタイプにシナプスを作ると考えられる。そこで、視床細胞軸索が3層や5b層のニューロンサブタイプ、あるいは単一ニューロン上の細胞表面部位ごとに特異的に選ばれるのか、それとも局所での興奮性終末全体の中での視床終末の割合に比例して皮質ニューロンとシナプスを作るのかどうかを調べた。その結果、視床入力形成は同じ局所でのニューロンサブタイプや、その表面領域ごとに大きく異なり、同じサブタイプであっても、その入力様式は3層と5b層で異なることが分かった。本研究で、前頭皮質ニューロンによる視床入力選別様式をいくつか特定することができ、視床シナプス形成が視床入力層ごとに特異的に作られることが分かった。

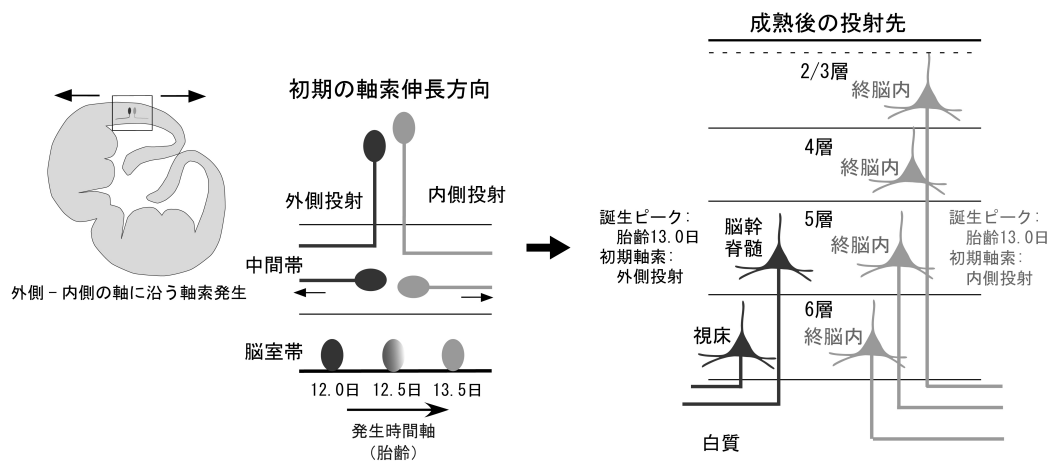


図2 第5層錐体細胞の投射サブタイプの発生初期決定過程

3.3 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、大脳皮質体性体感覚野 (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 (Kim et al J Clin Invest 2017)、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 (投稿中)。

また、3) 脳内免疫細胞であるミクログリアが障害脳では障害シナプスに長時間接触することをこれまで報告した。脳スライス標本において、大脳皮質錐体細胞からパッチクランプ法により同細胞に痙攣様過剰活動を惹起させるとその後、同細胞の軸索の膨張と異常脱分極が発生する。膨張した軸索の容量依存性クロールイオンチャネルからATPが細胞外に放出され、ミクログリアの突起が膨張した軸索に集積すると、神経細

胞の膜電気は静止状態に回復した。薬物によりミクログリアの集積を阻害すると、神経細胞はさらに脱分極し、細胞死を引き起こした。このことは、ミクログリアは痙攣などによる興奮性毒性を抑制している可能性が示唆された (Kato et al eNeuro 2016) 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 (Miyamoto et al Nature Com, 2016)。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 (Nakahata et al eNeuro in press)。

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 (投稿準備中)。

3.4 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) 細胞系譜に依存した、大脳皮質の興奮性シナプス結合の形成過程

大脳皮質において、胎生期に同じ神経前駆細胞から発生した興奮性ニューロンは、生後、選択的にシナプス結合を形成することが報告されている。我々の研究室では、細胞系譜が標識されたマウス大脳皮質バレル野より作製した切片標本を用いて、4 層細胞ペアの興奮性シナプス結合を同時ホールセル記録法により解析している。これまでに、細胞系譜が同じであるクローン細胞ペアでは、非クローン細胞ペアに比べて、双方向性シナプス結合の割合が顕著に高いこと、細胞接着因子の一つであるクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) を欠損すると、細胞系譜依存的な双方向性結合の形成が阻害されることを見出している。

本年度は、細胞系譜に依存したシナプス結合の発達過程を詳細に解析した。4 層細胞間の興奮性シナプス形成が始まる時期 (生後 9–11 日齢) では、記録したクローン細胞ペアの内、約 20% のペアでシナプス結合が観察された。生後 13–16 日齢になると、シナプス結合するペアの割合が 2 倍に上昇し、それに伴い双方向性結合ペアも増加した。生後 18–20 日齢までに一方方向性にシナプス結合するペアの割合が選択的に低下し、シナプス結合するペアのほとんどが双方向性に結合するようになった。このような発達過程における一過性のシナプス増加と、それに引き続く一方方向性結合の選択的低下は、非クローン細胞ペアでは見られなかった。したがって、バレル野 4 層の細胞系譜に依存した興奮性結合は、一旦、シナプス結合を増やすことにより双方向性結合の割合を高め、引き続いて双方向性結合のみを選択的に維持する機構により構築されると考えられる。さらに、cPcdh 遺伝子を欠損させると、生後 9–11

日齢ですでに 40% のクローン細胞ペアにおいてシナプス結合が形成されており、その後、シナプス結合の割合は低下するものの、双方向性結合が選択的に維持されることはなかった。以上の結果は、cPcdh が細胞系譜依存性のシナプス結合形成の全過程を調整していることを示唆する。

2) 片眼遮蔽により視覚野の興奮性シナプス伝達に誘発される可塑的变化

発達期の片眼遮蔽による眼優位性の可塑的变化は経験依存的発達の神経機構の解析に広く使われてきた。しかしながら、視覚野のシナプス伝達に生じる可塑的变化は未だとらえられていない。ラット視覚野では、感受性期に片眼遮蔽すると遮蔽 3 日目には遮蔽眼刺激に対する視覚反応が減弱し、遮蔽 6 日目には非遮蔽眼刺激に対する反応が増強する。本研究では、片眼遮蔽が大脳皮質細胞の興奮性シナプス伝達にどのような可塑的变化を与えるかを明らかにするために、非遮蔽眼あるいは遮蔽眼のどちらの眼の視覚刺激に対して優位に反応するかを同定した視覚野細胞において、それぞれの細胞の興奮性シナプス伝達を解析した。神経活動依存的な遺伝子発現プロモーターを用いて、非遮蔽眼刺激に反応する視覚野細胞をあらかじめ蛍光標識した視覚野よりスライス標本作製した。視覚野 2/3 層錐体細胞からのホールセル記録とケージドグルタミン酸を用いるレーザースキャン光刺激法を組み合わせ、2/3 層錐体細胞への興奮性シナプス伝達を網羅的に調べた。遮蔽 3 日で見られる主な変化は、遮蔽眼に優位に反応したと思われる細胞に出現し、2/3 層及び 4 層細胞刺激により誘発される unitary EPSC (uEPSC) の数の減少であった。遮蔽 6 日で見られる主な変化は非遮蔽眼刺激に優位に反応した細胞に出現し、2/3 層細胞刺激により誘発される uEPSC の数の増加と、2/3、4、5 層細胞刺激により誘発される uEPSC の振幅の増大であった。また、EPSC の量子振幅に顕著な変化は見られなかったが、遮蔽 6 日で 4 層細胞刺激により非遮蔽眼に優位に反応する細胞に誘発される EPSC の量子振幅が増大した。以上の結果から、片眼遮蔽により 2/3 層錐体細胞への興奮性シナプス伝達に生じる可塑的变化は主にシナプスの数あるいは伝達物質の放出確率の変化によるものと考えられる。

4 システム脳科学研究領域

4.1 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を組み合わせた刺激に対するサル V4 野ニューロン応答を調べた。質感に関しては、触覚経験が素材を画像から見分ける脳活動に与える影響の研究を進めると共に、プロジェクションマッピング技術を行動実験に応用する試みも行っている。更に光沢を見分けるニューロン活動の時間的な特性の解析を進めた。

1. 異なる色を組み合わせた刺激への応答

これまでの色に関する生理学研究では単色に対する神経応答を調べてきたが、自然界には異なる色が組み合わせられた模様がいくつも存在し、特定の色の組み合わせが物体の同定に役立つ場合がある。そこで異なる二つの色を組み合わせた刺激に対する神経応答を定量的に調べ、単一色に対する応答とどのように関係するかを調べた。同じ彩度で色相の異なる 8 色から 2 色を選び同心円状に配置した刺激に対する、サル V4 野の応答を調べた。その結果約半数の細胞が 2 色刺激に強く応答し、多くのニューロンではその応答特性は単色に対する応答からでは説明できないことが分かった。このことは、色の組み合わせに選択的な処理が視覚野で行われることを示唆する。

2. 素材の脳内表現に及ぼす視触覚経験の影響

サル V4 及び後部下側頭皮質 (PIT) の活動は素材の多感覚的印象を反映していることをこれまでに明らかにしてきたが、さらにこれらサル脳領域の素材情報表現がどのように形成されるのかを明らかにするための実験を行った。数ヶ月にわたり、サルに 9 種の素材で作られた棒状の実物体を掴む視触覚経験課題を課し、この視触覚経験課題の前後において、サルがそれら 9 種の素材を観察しているときの脳活動を計測した。マルチボクセルパターン解析法を用いて、脳の情報表現を調べたところ、下側頭皮質後部 (PIT) の活動パターンが視触覚経験によって大きく変化していることが明らかとなった。視触覚経験後においては、PIT の情報表現は、素材の触覚的特性 (硬さ、重さなど) の類似度を良く反映していた。このことは触覚入力を直接受け

ないサル高次視覚野の情報表現が、長期的な視触覚経験によって触覚特性を反映するように変化することを示すと考えられる。

3. プロジェクションマッピングによる画像素材刺激を用いたマカクザルの行動実験

視知覚の神経メカニズムの解明を目的とした行動実験および生理実験ではディスプレイ上に呈示した画像刺激が一般的に用いられる。画像刺激は作成や呈示などの操作について簡便であるが、実物に含まれる質感は少なからず失われる。一方、実物刺激はリアルな質感を持っているが、操作が容易ではない。プロジェクションマッピング (PM) 技術を用いて画像を実物のように立体に表示する視覚刺激呈示システムを開発し、サルの行動実験において評価を行った。実物素材把持課題を遂行中のサルに、素材画像を円柱形の物体に投影した PM 刺激 (8 素材カテゴリー: 金属、陶器など) を呈示した。実物素材刺激を呈示したときに低い成功率を示す素材カテゴリー (毛) において、PM 刺激は成功率の低下と反応時間の延長を生じた。この結果は PM 刺激が実物に近い質感を表現していることと、PM 技術が視知覚の研究領域において有用な実験ツールとなり得ることを示唆する。

4. サル下側頭皮質における光沢選択的細胞の応答のダイナミクス

サルの下側頭皮質中央部の上側頭溝下壁皮質には光沢に選択性を持つニューロンが限局して存在しており、これらのニューロンは、光沢知覚空間の軸を作るハイライトのコントラスト (c) とハイライトの鮮明さ (d) を正確に表現することが分かっている。そこで、光沢知覚に関する情報処理のダイナミクスを明らかにするために、光沢選択的細胞集団の時間応答について調べた。光沢知覚パラメータ (c と d) とニューロン集団応答との相関値の時間変化を調べた結果、c と d でわずかに時間差が見られた。そこで個々のニューロンの時間毎の応答と刺激パラメータとの相互情報量解析を行ったところ、c に選択的に応答する細胞と d に選択的に応答する細胞では情報表現の時間特性が異なっていた。これらの結果は、光沢のコントラスト (c) と鮮明さ (d) で情報処理の過程が異なることを示唆している。

4.2 認知行動発達機構研究部門

(磯田 G)

当部門では、おもに (1) 社会的認知機能の神経機構の解明と、(2) 盲視および半側空間無視の神経機構の解明をすすめるため、霊長類動物をモデルとした実験研究を行っている。本年度は、以下の 3 項目を中心に研究を展開した。

1. 自閉症様サル個体をモデルとした認知ゲノミクス研究の推進 (郷、磯田)
2. 自己と他者の報酬情報処理における中脳ドーパミン神経細胞の役割の解明 (磯田)
3. 半側空間無視の霊長類モデルの作出とその詳細な行動学的評価 (吉田)

1. 自閉症様サル個体をモデルとした認知ゲノミクス研究の推進

ヒトの自閉スペクトラム症と類似した行動特性を示す 1 頭のニホンザルを見出し、そのサルの詳細な行動解析、脳活動解析、遺伝子解析を、認知ゲノミクスとシステム神経生理学的手法を適用して行った。

行動学的には、親和行動の欠如と、自分自身の爪を噛むという反復的行動を認めた。また、定型個体と対面させて社会的意思決定と行動選択を行わせるタスクを開発することにより、他者の行動を注意深く観察したり、他者の行動を自己の行動選択に生かしたりする能力を発揮していないことや、他の定型個体とは異なる独自の意思決定ルールを設定し、それに固持していることを明らかにした。神経生理学的には、他者の行動情報の処理を担うとされる内側前頭前野において、定型個体とは異なり、他者の行動に応答する神経細胞 (他者型神経細胞とミラー型神経細胞) がほとんど存在しないことを明らかにした。さらに、エクソーム解析とコピー数多型解析を行い、ヒトの自閉スペクトラム症や精神障害との関連が指摘される 2 つの遺伝子、すなわち HTR2C 遺伝子と ABCA13 遺伝子に、“稀な変異”を同定した。

今回の研究は、自閉スペクトラム症様個体の自然発生病例を、ヒト以外の霊長類動物において世界で初めて発見した点で画期的である。自閉スペクトラム症の病態を解明する重要な足がかりになると期待される。

2. 自己と他者の報酬情報処理における中脳ドーパミン神経細胞の役割の解明

中脳のドーパミン神経細胞は、自己の報酬情報、とくに報酬予測誤差を表現し、行動の動機づけや学習において重要な役割を担う。一方、他者の報酬情報処理への関与については明らかにされていない。我々は、対面する 2 頭のサルを用い、条件刺激に対して自己と他者の報酬確率を独立に関連づけた“社会的古典的条件づけ”を開発した。行動学的解析の結果、自己の報酬確率が一定であっても、他者の報酬確率が増すほど、条件刺激提示期間中の予測的リッキング運動が減少した。このことより、他者の報酬獲得機会が増すと、自己の報酬に対する主観的価値評価が低下することが示唆された。

つづいて、上記の条件づけ課題を遂行中のサルの黒質緻密部と腹側被蓋野から、ドーパミン神経細胞のスパイク活動を記録・解析した。その結果、ドーパミン神経細胞の活動パターンは、リッキング運動の活動パターンと類似することがわかった。このことより、ドーパミン神経細胞は、自己と他者の報酬情報を統合し、自己報酬の主観的価値を表現することが示唆された。実験環境に他者を導入することにより、ドーパミン神経細胞の新たな機能的側面が明らかになったと考えられる。

3. 半側空間無視の霊長類モデルの作出とその詳細な行動学的評価

半側空間無視とは主に右大脳半球の損傷によって引き起こされる、損傷と反対側の空間の感覚刺激 (視覚、聴覚、体性感覚) に対する反応が欠如・低下する現象のことを指し、感覚障害や運動障害だけでは説明できない認知的障害である。

本研究では、3 頭のマカクザルの右上側頭回に全身麻酔下で損傷を作成することで半側空間無視モデル動物を作成した。行動評価法としてはヒト半側空間無視患者のテストで用いられる線分抹消課題を動物用にアレンジした「標的選択課題」を用いた。動物は頭部無拘束条件下で、複数提示されたアイテムの中から標的を到達運動で選択するよう学習した。損傷部位と反対側に標的が提示された場合には、同側に提示された場合と比べて応答潜時は術後 3 ヶ月に渡って有意に延長していた。もう一つの行動評価法として、同じ個体において視線計測を行った。サルはモンキーチェアに座り、ディスプレイ上に提示された静止画を見る。このとき

の視線位置を頭部無拘束下で計測した。右上側頭回損傷後3ヶ月に渡って視線位置が損傷側と同側に偏位することを見出した。以上の結果から、右上側頭回損傷によって、半側空間無視患者で見られるような左側空間への無視症状を到達運動および視線計測の二つの行動指標において見出した。以上のことから本研究は動物モデルを用いた半側空間無視の脳内メカニズムの解明を可能とする実験系の確立に成功したといえる。

(伊佐 G)

1. 2 光子レーザー顕微鏡を用いたマウス上丘浅層における側方抑制の可視化

Kasai Masatoshi, Isa T (2016) Imaging population dynamics of surround suppression in the superior colliculus. *Eur J Neurosci.* 44:2543-2556.

マウス中脳上丘において *in vivo* 2 光子カルシウムイメージング手法をもちい、上丘浅層の数百個の神経細胞の視覚応答を同時に記録する手法を確立し、従来の単一細胞に焦点を当てた電気生理学的な手法では、調べるのが難しかった視覚応答の空間的な相互作用を細胞集団レベルで明らかにした。

特に、神経回路内の離れた場所の応答がもたらす抑制効果 (側方抑制, 周辺抑制) に着目し、その効果を定量的に示すことに成功した。さらに、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンにおける抑制効果を比較したところ、どちらのタイプのニューロンも類似した抑制効果を持つことを明らかにした。この結果は、上丘における周辺抑制には、層内の離れた場所からの、長い神経突起を有するニューロンを介した抑制が重要であることを示唆している。

2. 脊髄損傷後早期に、運動機能の回復に重要な役割を果たす脊髄神経細胞を同定

—サル皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復における脊髄

固有ニューロンの寄与—

Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114: 604-609.

過去の研究により、皮質脊髄路を第4〜5頸髄のレベルで損傷したサルは、運動麻痺により手指の細かい運動ができなくなっても1〜3か月後には回復することから、損傷を免れた脊髄固有ニューロンが回復に関わる可能性について言及されていた。しかし、その因果関係は明らかでなく、技術的にも証明することが困難だった。そこで今回、我々は、近年開発された2種類のウイルスベクターを用いた神経回路操作技術を、第4〜5頸髄のレベルで皮質脊髄路損傷をしたサルの脊髄固有ニューロンに適用し、2種類の異なるタイミングで脊髄固有ニューロンを阻害し、脊髄固有ニューロンを介する神経経路がいつ、どのように回復に影響を及ぼすかを調べた。まず、皮質脊髄路を損傷させてから手指の細かい運動がある程度回復した時に脊髄固有ニューロンを一時的に阻害したところ、手指の細かい運動は部分的に障害されましたがすぐに回復した。次に、皮質脊髄路損傷を行う前から損傷後3〜4か月半まで継続して阻害し続けたところ、手指の細かい運動は回復しかけた途中で止まってしまった。これらの結果から、回復過程には少なくとも2段階があり、最初の段階に重要な役割を果たす脊髄固有ニューロンがうまく働かないと回復がよく進まなくなることが分かった。一方で、一旦回復が進むと、おそらく他のニューロン群も回復に関わることになり、脊髄固有ニューロンの重要度は相対的に低下してしまうことがわかった。このように損傷後の時期に依存して、回復に主として貢献するニューロン群が変化することが明らかになった。

4.3 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。

2016年に発表した論文を紹介する。

Darbin O, Jin X, Von Wrangel C, Schwabe K, Nambu A, Naritoku DK, Krauss JK, Alam M (2016) Neuronal entropy-rate feature of entopeduncular nucleus in rat model of Parkinson's disease. *Int J Neurol Syst* 26: 1550038.

パーキンソン病は中脳黒質のドーパミン作動性ニューロンが変性・脱落することにより、無動、筋強剛、振戦などの症状を示す神経疾患である。ドーパミンの低下により、どのように神経活動が変化するかを調べることは、パーキンソン病の病態を解明するには重要である。ドーパミン神経毒である6-OHDAを投与したパーキンソン病モデルラットの脚内核(大脳基底核の出力核、霊長類では淡蒼球内節に相当)から神経活動を記録し、発火頻度とイベントの不規則性を評価する指標である近似エントロピー(Approximate entropy, ApEn)を計測した(図3)。その結果、パーキンソン病において、脚内核の発射頻度が上昇すると同時にApEnも上昇していること(図3a, b)、とくに発射頻度が高いニューロンにApEnが高い傾向にあること(図3c, d)がわかった。今回の研究により、ApEnが発射パターンの変化を捉えるのに適していること、パーキンソン病の病態に、大脳基底核とくにその出力核の発射頻度や発射パターンの変化が深く関わっていることが示された。

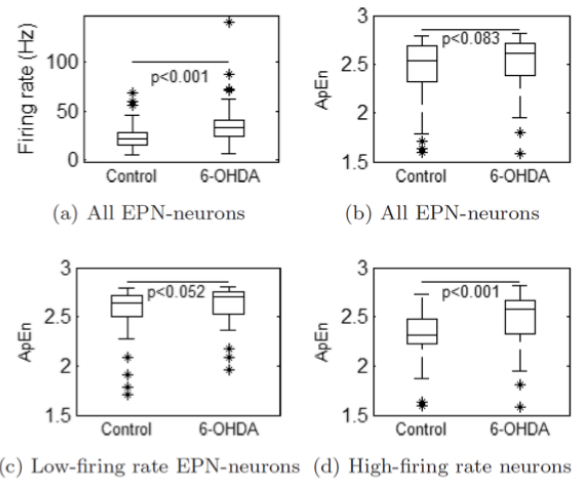


図3 図1脚内核 (EPN) の (a) 発射頻度、(b) 近似エントロピー (ApEn)、(c) 発射頻度が低い (25Hz以下) ニューロンの ApEn、(d) 発射頻度が高い (25Hz以上) ニューロンの ApEn を、コントロール群と6-OHDA投与群で示す。

Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H (2016) Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis* 96: 271-283.

ジストニアは、主動筋と拮抗筋が同時収縮することにより緩徐な異常運動や異常姿勢を示す神経疾患であるが、その病態生理は不明なことが多い。以前、ジストニアの原因遺伝子とされるジストニン (*Dst*) 遺伝子異常のマウスの解析を行ったが、今回は、それと類似の症状を示す自然発症ミュータントマウスの筋電図解析と組織学的解析を行った。その結果、*Dst* 遺伝子異常マウスほど強くはないが筋肉が同時収縮すること(図4)、原因遺伝子が *Dst* 遺伝子の近傍にあること、また、前庭核、網様核、赤核などに異常ニューロフィラメントが蓄積することが観察された。これらのことにより、本ニュータントマウスがジストニアのモデルとして使えることがわかった。

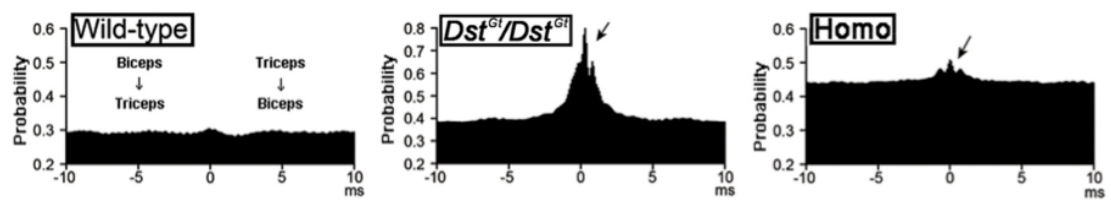


図4 野生型 (Wild-type)、 Dst 遺伝子異常ホモマウス (Dst^{Gt}/Dst^{Gt})、本ミュータントホモマウス (Homo) の上腕二頭筋と三頭筋の筋電図の相互相関グラフ。

4.4 統合生理研究部門

Sekiya K, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kakigi R, Pantev C, Okamoto H (2016) Neuro-rehabilitation Approach for Sudden Sensorineural Hearing Loss. J Vis Exp 107:e53264.

突発性難聴は、通常片側に急激な感音難聴をきたす原因不明の疾患である。本邦ではステロイド療法が一般的に施行されるがその科学的根拠は乏しい。本研究では、感音難聴発症後はある程度音刺激を受けた方が聞こえの回復が良いという現象に注目し、突発性難聴発症耳に音刺激として音楽を聞かせた。また環境音も病側耳に聞くよう誘導するため、健常耳には耳栓をして聞こえにくい状態にした。その結果、通常のステロイド療法単独より音響療法も加えて施行した方が、聴力がより改善することが分かった。今回はその手法に関して、動画を用いてわかりやすく解説し、誰でも無料で視聴できるようビデオ論文として発表した。今後は、副作用のほとんどない新たな突発性難聴の治療法としての普及が期待できる。

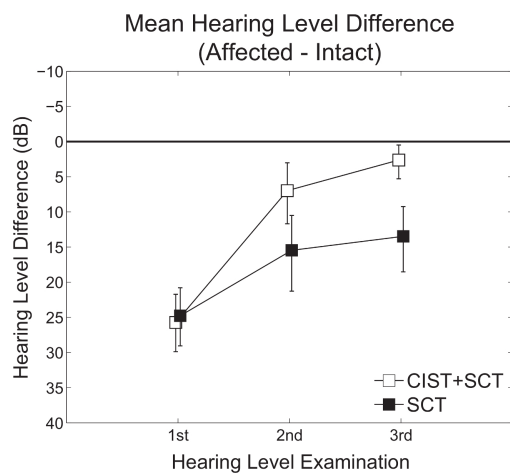


図5 突発性難聴発症直後(1st)、退院時(2nd)、2-3か月後(3rd)の平均聴力左右差の経時的変化を示す。白い四角は通常のステロイド療法と音響療法を行った群、黒い四角は通常のステロイド療法のみを行った群を示している。0に近いほど聴力が回復したことを示しており、音響療法併用群のほうが聴力の回復が有意に良い結果となった。

Kobayashi M, Macchi Cassia V, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2016) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: a behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. Dev Sci (in press).

成人は目にする機会の少ない自分とは異なる年齢群の顔(例えば乳児の顔)の区別が困難であることから、顔処理システムは社会環境の中で視覚経験の多い顔(成人の顔)に特化していることが示唆されている。乳児を対象とした研究では、このような顔処理能力の特化が生後3~9ヶ月の間に生じることが報告されてきたが、その神経基盤は未検討であった。本研究ではこの神経基盤を検討するため、成人顔と乳児顔を観察中の乳児の脳血流反応を近赤外分光法(NIRS)によって計測した。

まず実験1では、生後3ヶ月と9ヶ月の日本人乳児の成人顔と乳児顔の区別を注視行動から検討した結果、生後3ヶ月児は成人顔と乳児顔の両方を区別できたが、生後9ヶ月児は乳児顔の区別は困難で成人顔のみ区別することが示された。この結果をもとに実験2では、成人顔と乳児顔を観察中の生後9ヶ月児の後側頭領域の脳血流反応を、NIRSによって計測した。その結果、成人顔観察中にのみ右半球の後側頭領域の活動が上昇した一方、左半球では活動の上昇は見られなかった。本研究は、生後9ヶ月ごろに顔処理システムが視覚経験の多い顔に特化する背景に、右半球後側頭領域の処理が関与していることを示した初めての研究である。

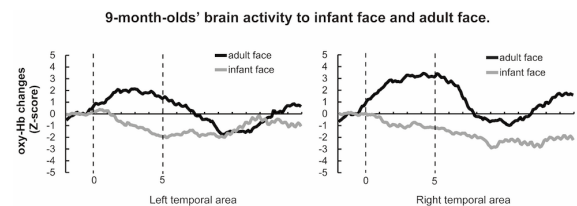


図6 乳児顔および成人顔観察中の生後9ヶ月児の脳血流変化。右半球の後側頭領域(右)では、成人顔観察中にのみ活動が上昇した。

4.5 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、社会能力を含む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。具体的には、2 台の MRI を用いた二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化を進めている。ヒトの柔軟な意思決定は対人関係に於いて最も顕著かつ重要である一方で相手の意思決定により自己の意思決定が影響を受けるという点で1 個体に還元できない過程である。このことから、個体脳内過程を含む 2 個体脳の相互作用 (brain-to-brain coupling) を 1 つのネットワークモデルとして定量化することを目指す。さらに、7 テスラ (7T) 超高磁場 MRI を用いた超高解像度の解剖学的情報を制約条件として、2 個体脳により形成される神経ネットワークの動的・解剖学的詳細を明らかにする。一方、コミュニケーションに於いて重要な役割をもつ主観的な情動価値の神経表象を明らかにする取り組みを、脳機能計測・支援センター 生体機能情報解析室の近添准教授と共に開始している。そのような取り組みの 1 例を紹介する。

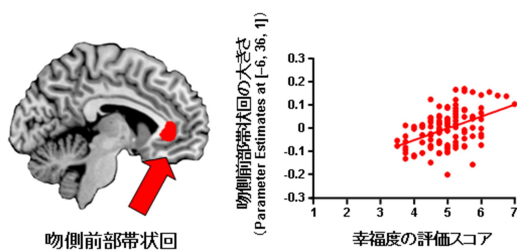


図 7 吻側前部帯状回 (左) の灰白質密度は幸福度の評価スコアと正相関する (右)

主観的な「幸せ」の神経基盤

幸せには、好きなものが得られた時などに経験する「幸せな気持ち (幸せ感情)」としての一時的な側面と、自分は幸せである、と比較的長期にわたり安定して認知される「幸福度」としての長期的な側面のあることが知られており、幸福度が高い人は日常生活の中で幸せ感情を感じやすく、逆に日常生活において幸せ感情を多く経験すればするほど幸福度が上がっていくというように、幸せの 2 つの側面は相互に関連していることが心理学的研究から分かっていた。しかし、なぜ 2 つの側面が関連するのか、その生理学的基盤は不明であった。MRI を用いて、幸せに関連する脳領域を構造面・機能面から調べたところ、幸福度が高い人ほど吻側前部帯状回の皮質体積が大きく、その大きさはポジティブな出来事を想起している際の吻側前部帯状回の活性化と相関していることが判明した。即ち幸福の二側面が共通の神経基盤 (吻側前部帯状回) を持ち、持続的な幸福はその体積に、一時的な幸福はポジティブな出来事を想起している最中の神経活動に関係していると解釈された。

Matsunaga M, Kawamichi H, Koike T, Yoshihara K, Yoshida Y, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N (2016) Structural and functional associations of the rostral anterior cingulate cortex with subjective happiness. *Neuroimage*. 134:132-141.

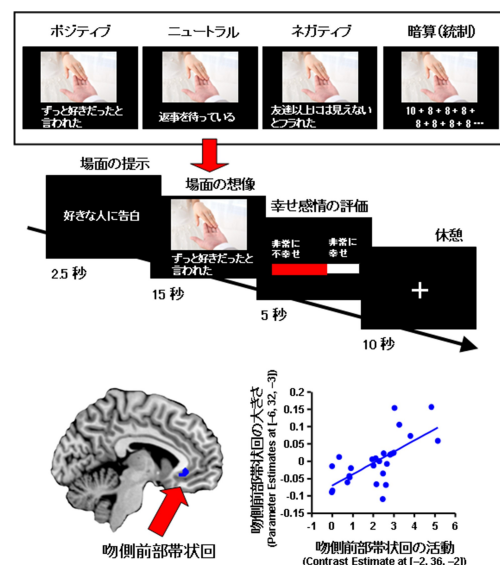


図 8 機能的 MRI で用いた課題 (上)。吻側前部帯状回 (左下) の灰白質密度とポジティブな出来事を想起する際の神経活動は正相関する (右下)。

5 脳機能計測・支援センター

5.1 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 & Σ IGMA/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、クライオ超高压電顕トモグラフィーを用いて、シアノバクテリアの氷包埋試料から細胞分裂に伴う DNA 凝集構造を直接立体解析し、その結果を Scientific Reports に発表した (Murata et al. Sci Rep, 2016)。これは世界で最初のクライオ超高压電顕観察の論文となった。平成 28 年度の超高压電子顕微鏡共同利用実験は、国内外から 10 課題が採択され、バクテリア以外でも全長が 1 μm を超える巨大ウイルスの急速凍結氷包埋試料によるトモグラフィー解析などが行われた。

位相差低温電子顕微鏡では、マウスノロウイルスキャ

プシドの高分解能単粒子構造解析が行われ、同じ年に共同研究先で発見された感染受容体分子との結合部位を推定し、その結果を PNAS に発表した (Haga et al. PNAS, 2016)。共同研究は、熊本震災の特別プロジェクトの追加申請を含めて国内外から 10 件採択され、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、計画共同研究として当研究室だけで 7 件の課題が採択され実施された。主に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。

当研究室は、平成 27 年度から JST ERATO 百生位相イメージングプロジェクトの分担機関として、新規位相差電子顕微鏡の開発をスタートさせた。本年度は、前年度に納入された開発用電子顕微鏡 (JEOL JEL2100F) に光学系の改造として転送レンズと位相変調装置導入のための追加収束レンズを組み込んだ。

5.2 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。今後の展開としては、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、分子操作を行い、同時に分子活性をモニターすることによって細胞機能の基礎となる分子動態を明らかにしていく。

5.3 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をはじめとして、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、

作画までの一連の工程が行える。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 3 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、これに加えてアレイトモグラフィーのシステムを通常の SEM に実装した。これにより、さらに広範な三次元超微形態解析が可能となった。また、画像解析ではセグメンテー

ションソフトウェアの整備に加えて、液晶タブレットを導入して画像セグメンテーションの効率化を図った。

電子顕微鏡室の通常の活動としては、機器の取り扱い講習をはじめとして、液体窒素の取り扱い、試料作製のための講習会などを行った。また、電子顕微鏡室機器マニュアルの作成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、インターネットからの機器予約など、利用者に対するサービスの充実も日々行っている。

5.4 生体機能情報解析室

生体機能情報解析室では、心理生理部門と共同で 1 台の 7 テスラ MRI システムと 3 台の 3 テスラ MRI システムを管理しており、所内外の共同研究を推進している。7 テスラ MRI システムにおいては、従来から前頭眼窩野や側頭葉のアーチファクトが大きく、問題となっていた。これを改善する方法のひとつとして、多重エコー法により、短いエコータイムで信号が大きく減衰する前に撮像することで、アーチファクトを抑える方法がある。今期はこの撮像シーケンスを導入し、

現在は、この撮像法によりどの程度まで信号が回復させられるかの評価を行っている。また、今後の展開としては、深層学習と機能的 MRI を組み合わせることによる、ハイブリッド人工知能の開発を行う。このための設備として、GPGPU ワークステーションを導入し、大規模な並列演算を可能な計算機システムを構築した。このシステムを用いて、生物固有の機能と考えられてきた、『価値判断』を行うことができる人工知能の開発を進める。

6 行動・代謝分子解析センター

6.1 ウイルスベクター開発室

ウイルスベクターは、脳機能を解析するための非常に優れた実験ツールであり、主に、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターとレンチウイルス (LV) ベクターが研究利用されている。ところが、高品質な AAV ベクターや LV ベクターを大量に調整出来る技術を持つ研究室は限られている。当研究室では、AAV ベクターと LV 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、脳機能におけるシグナル伝達分子群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高頻度逆行性遺伝子導入 LV ベクターや、最近新たに開発された逆行性 AAV ベクター等を利用することによって、特定神経路の機能解析が可能となった。国内外の研究室からの要望に応じて、高頻度逆行性遺伝子導入 LV ベクター、逆行性 AAV ベクター、従来型の LV ベクター及び AAV ベクター等の提供を行い、共同研究を推進している。

(2) 皮質一線条体ニューロンにおける Rho ファミリーシグナル伝達系の役割

我々が独自に開発した二重ウイルスベクター導入システムを利用して、皮質一線条体ニューロンの生存に、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho シグナル伝達系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。現在、他の主要な Rho ファミリータンパク質である Rac1 と Cdc42 に着目し、皮質一線条体ニューロンが有する生理機能における Rac1 あるいは Cdc42 シグナル伝達系の役割を解析している。

(3) 線条体一黒質投射ニューロンにおけるキナーゼシグナル伝達系の役割

最近、我々は、線条体に存在するドーパミン D1 受容体陽性ニューロン (線条体一黒質投射ニューロン) において特異的に導入遺伝子の発現を誘導する新しいウイルスベクターシステムの開発に成功した。現在、このシステムを駆使して、線条体一黒質投射ニューロンが有する生理機能における protein kinase A あるいは MAPK/ ERK kinase シグナル伝達系の役割を解析している。

6.2 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 2016 年に発表した論文 8 編のうち、CRISPR/Cas9 法により作出した *Foxn1* 遺伝子ノックアウトラットの解析に関する 1 編の概要を紹介する。

Goto T, Hara H, Nakauchi H, Hochi S, Hirabayashi M (2016) Hypomorphic phenotype of *Foxn1* gene-modified rats by CRISPR/Cas9 system. Transgenic Res 25: 533-544.

再生医療研究において、臓器欠損ラットの初期胚に幹細胞を導入することで、幹細胞が欠損臓器の発生ニッチを補完し、幹細胞由来臓器をラット体内に作製

できる。本研究では、ゲノム編集技術として注目される CRISPR/Cas9 システムを用いてヌードマウスの原因遺伝子で胸腺の発生に関わる *Foxn1* 遺伝子を欠失させたラットの表現型を調べた。Crlj:WI ラット由来受精卵の雄性前核にゲノム上の *Foxn1* 遺伝子を認識するガイド RNA (20 ng/ μ l)/Cas9 mRNA (20 or 50 ng/ μ l) を顕微注入後、生存卵子 158 個から 50 匹 (32%) の産仔が獲得でき、うち 5 匹 (10%) は *Foxn1* 遺伝子の Δ 44 bp 欠失、 Δ 60 bp 欠失、+4 bp 挿入のいずれかの変異を片側アレルに、あるいは 2 つの変異をキメラカモザイクの状態を持っていた。CD3、CD45 および CD161 の抗体を用いた FACS 解析により、交配により得られた Δ 44 bp/ Δ 44 bp、 Δ 60 bp/ Δ 60 bp、あるいは Δ 44 bp/ Δ 60 bp のいずれの *Foxn1* 遺伝子ホモ欠失個体の末梢血リンパ球 T 細胞が著しく減少し、B 細胞や NK

細胞は野生型ラットと同程度存在することがわかった。いずれのホモ欠失個体も胸腺が欠損していたが、 $\Delta 44$ bp/ $\Delta 44$ bp 個体は無毛（ヌード）ではなく、分娩能力ならびに哺育能力が正常だった。胸腺原器および皮膚の *Foxn1* RNA 構造を RACE 法により決定した。皮膚において、塩基欠失の程度によって *Foxn1* mRNA の splice variant が存在し、無毛の程度にバラつきが生

じたと考えられた一方、胸腺組織の RNA 構造は一貫して *Foxn1* 機能ドメインが欠失しているためにいずれの *Foxn1* 遺伝子ホモ欠失個体も胸腺欠損となったと示唆された。以上、幹細胞補完による胸腺再生のための有用モデル動物となる *Foxn1* 遺伝子ノックアウトラットを CRISPR/Cas9 システムによって作出できた。

6.3 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。
- 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

本年度は、外部機関と 10 件の共同研究を実施し、以下の研究成果があった。

- a) 京都大学農学研究科および国立循環器病研究センターとの共同研究により、温度感受性 TRP チャネルの 1 つである TRPV2 を欠損したマウスを作成し、個体のエネルギー代謝を解析した。その結果、褐色脂肪細胞における熱産生能が減弱していることがわかり、TRPV2 が褐色脂肪細胞の機能に重要な役割を果たしていることが明らかになった。
- b) 山口大学医学研究科との共同研究により、脳損傷時の局所脳冷却における温度感受性 TRP チャネルの関与を解析した結果、一部の TRP チャネルにおいてその効果の有意な違いを観察した。

c) 東京慈恵会医科大学との共同研究で、線条体の特定のニューロンに channelrhodopsin 2(ChR2) を発現させ光刺激をする目的のため、マウス線条体に脳定位固定下でウィルスベクターの注入を行なった。また線条体の GABA 作動性中型有棘ニューロンに ChR2 を発現しているマウスの線条体に光刺激を与えて、アセチルコリン作動性ニューロンから IPSC を記録し、ムスカリン受容体を介する抑制を見出した。

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、視床下部腹内側核 SF-1 ニューロンを DREADD 法で活性化した時のマウスの摂食量の変化、エネルギー消費の変化を調べた。さらに、Hyperinsulinemic-euglycemic clamp 法と併用して、糖代謝に及ぼす効果を調べた。その結果、SF-1 ニューロンを活性化すると、摂食が低下してエネルギー消費が亢進すると共に、骨格筋での糖利用が促進すること、肝臓において糖産生が抑制されることを見出した。

e) 九州大学大学院医学研究院、京都大学大学院工学研究科との共同研究により、心不全における TRPC3 チャネルの役割解析を行った。TRPC3 チャネルタンパク質は活性酸素生成酵素である NADPH オキシダーゼと複合体を形成し、活性酸素を生成することで、高血圧負荷で惹起されるマウス心臓の線維化（硬化）を仲介することを新たに見出した。さらに、自発運動が TRPC3-Nox2 共役を抑制することで、心不全の発症・進展を抑制することをマウスレベルで明らかにした。

6.4 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についての共同研究を本年度は 16 件実施した。2016 年にはマウスの行動解析論文として 4 報を発表している (Ohashi R et al., Sci Rep 2016; Ip JY et al., Sci Rep 2016; Morishita Y, et al., ASC nano 2016; Okamoto K et al., PLoS One 2016)。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。また、行動解析されたマウスの生データを大規模データとして解析し、各種の実験に関わるパラメーターの効果を調べることも行っており、2016 年には実験時における

マウス週齢 (Shoji et al., Mol Brain 2016)、および実験を行う際にマウスをケージから取り出す順番 (Takao et al., Front Behav Neurosci 2016)、が行動実験の結果に及ぼす影響について論文として出版した。

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 岡崎統合バイオサイエンスセンター

(背景)

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。特に、「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 研究領域を設け、物理化学、分子生物学、生理学に渡る学際的な融合研究の発展を進めて来た。一方設立後 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、生命素子であるタンパク質の構造解析が飛躍的に進歩したことにより、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軸とした還元論的な方法論に立脚したこれまでの研究をさらに進め、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。

(オリオンプロジェクト)

そこで 2013 年度には、設立当初に設定された研究領域を組み替え、「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、研究方向をより明白にした「オリオンプロジェクト」を立ち上げた。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行い、順調に進行している。さらに、特任准教授を 3 人(宮成悠介氏、佐藤幸治氏、栗原顕輔氏)新たに採用して行うオリオン特別研究も、2013 年度前半には全て開始した。プロジェクト 3 年目の 2015 年度においてオリオン公募研究は第 1 期が終了したため、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。2016 年度は新たに公募班員を採択し、3 年間の研究活動を開始した。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、2015 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した。2016 年度も引き続き研究連携を盛んにするために、一泊の合宿形式で統合バイオリトリートを開催した。さらに、外部から先端イメージング技術に関する講師を招待し、研究の幅を広げた。

(バイオネクストプロジェクト)

この新たな生命科学の潮流(オリオンプロジェクト)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 年度より獲得した。この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、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 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 年度には 6 件の共同利用研究を採択し実施した。また、2014 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、共同利用実験に供した。その結果、2015 年度は応募件数が 7 件に、今年度は 9 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 年度中に特任准教授の選考を終え、2015 年 4 月 1 日付けで川出健介氏が着任し順調に連携研究・共同利用研究が進展している。

(将来計画および次世代生命科学センター(仮称)創設計画)

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 年度～2018 年度)とバイオネクストプロジェクト(2014 年度～2018 年度)の 2 本の柱を今後も積極的に進めていく予定であった。

しかし、岡崎統合バイオサイエンスセンターが岡崎 3 機関の連携・融合研究の中核となるだけに留まらず、自然科学機構 5 機関の連携研究中核となるため、さらには自然科学研究機構の枠をこえ、日本や世界のバイオサイエンスの新しい潮流の中心的な担い手となるため、組織改編が必要であると認識された。このため、機構の新分野創成センターのイメージングサイエンス・ブレインサイエンス研究領域との統合も視野に入れて概算要求を行い、「新規大規模 4 次元計測から生命システムの創成に迫る次世代統合生命科学研究拠点」の特別経費を今年度から獲得した。この申請において、2018 年度に岡崎統合バイオサイエンスセンターの発展的解

消・新センターの創設と、新分野創成センター 2 領域の新しいセンターへの統合が記載されている。また、第 3 期中期計画でもこのことが述べられている。現在さらに次世代生命科学センター（仮称）設置準備委員会において新センターの組織や研究内容に関して審議されているが、この新センターにおいても「生きているとは何か？」という大きな目標が掲げられており（2017 年度概算要求）、これは岡崎統合バイオサイエンスセンターの研究目標と合致する。岡崎統合バイオサイエンスセンターが中核組織としてこの再編に指導的な立場を持つことが望まれている。

7.1 バイオセンシング研究領域 生体制御シグナル (オリオンプロジェクト)

1. 匂い受容における嗅粘液構成成分の機能解明

嗅覚器の表面に分布する嗅神経細胞には嗅覚受容体が発現しており、匂い物質と結合した嗅覚受容体がある下流のシグナル伝達系を活性化することで、匂いの情報が高次脳中枢へと送られる。哺乳類の嗅覚受容体は G タンパク質共役型受容体に属し、動物ごとに少なくとも 300 種以上の遺伝子を持っている。これらの受容体遺伝子や関連遺伝子を培養細胞に発現させることで、人工的に嗅覚機能を再現できる。しかし、このような再構成系ではリガンド選択性や感度が生体とは異なっており、生体の嗅覚器が持つ超感受性を実現する分子基盤は不明であった。

嗅覚器の持つ超感受性に関わる分子を明らかにし、その生理的機能を解明することを目指し、当研究部門では嗅粘液に着目し、気液界面を介した物質輸送と匂い応答に関与する物質を探索した。本年は、粘液中に匂い応答を増大する物質を見出し、その効果を様々な物質と受容体での組み合わせで検討した。さらに気液界面を介した物質輸送を測定するための、培養細胞に気体状匂い刺激を行う装置の開発や、サイクリックボルタンメトリー法と光イオン化法による匂い物質の直接検出を試みている。

2. 幹細胞から誘導される腸管オルガノイドのイメージング法の確立

細胞外マトリックスを用いた腸管幹細胞の三次元培養で得られる腸管オルガノイドは、生体の持つ腸管上皮細胞の機能を反映したモデル器官として注目されている。しかし細胞外マトリックスを介した薬物刺激が

実現できていないため、その利用は分子生物学的な手法に留められていた。

オルガノイドを用いた細胞生理学的実験を可能とするため、培養条件を検討したところ、ポリマーを含んだ液体培地を介して、蛍光色素で染色することに成功し、カルシウムイメージングを行うことに成功した。現在、オルガノイドの形態を制御することで、オルガノイドが持つ管腔構造の内部に薬液還流を行う、新規な 3 次元培養法を開発中である。

3. 光活性型カルシウムチャネル BACCS を利用した、光によるカルシウムシグナル伝達機構の制御

本研究部門ではオリオンプロジェクト共同利用研究により、光で活性化されるカルシウムチャネル BACCS を開発した。このチャネルは特に哺乳類培養細胞において、これまでに開発された類似の手法より遥かに高い活性を示す特徴がある。現在までに遺伝子改変マウスやショウジョウバエ培養細胞において、BACCS が機能的に発現できることを確認した。

オプトジェネティクスは様々な動物の細胞機能を解析する強力なツールであるが、ナトリウムに対してストレスを持つ植物の研究には適用されていなかった。植物におけるカルシウムシグナルと代謝生理機能を解析するため、本研究では植物で BACCS を機能させるための最適化を行っている。現在、プロトプラストを用い、遺伝子発現の条件検討と、カルシウム感受性タンパク質である GCaMP を用いたカルシウムイメージング法を開発を行っている。

第Ⅴ部

業績リスト

1 分子細胞生理研究領域

1.1 神経機能素子研究部門

A. 英文原著

1. Tateyama M, Kubo Y (2016) Stabilizing effects of G protein on the active conformation of adenosine A1 receptor differ depending on G protein type. *Eur J Pharmacol* 788: 121-131. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.025.
2. Oda M, Kurogi M, Kubo Y, Saitoh O (2016) Sensitivities of Two Zebrafish TRPA1 Paralogs to Chemical and Thermal Stimuli Analyzed in Heterologous Expression Systems. *Chem Senses* 41: 261-272. doi: 10.1093/chemse/bjv091.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. Hashimoto H, Ishino Y, Jiang W, Yoshimura T, Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Ikenaka K (2016) Keratan Sulfate Regulates the Switch from Motor Neuron to Oligodendrocyte Generation During Development of the Mouse Spinal Cord. *Neurochem Res* 41: 450-462. doi: 10.1007/s11064-016-1861-9.
2. Shimizu T, Smits R, Ikenaka K (2016) Microglia-induced activation of non-canonical Wnt signaling aggravates neurodegeneration in demyelinating disorders. *Mol Cell Biol* 36: 2728-2741. doi: 10.1128/MCB.00139-16.
3. Liang J, Li N, Zhang Y, Hou C, Yang X, Shimizu T, Wang X, Ikenaka K, Fan K, Ma J (2016) Disinhibition of cathepsin C caused by cystatin F deficiency aggravates the demyelination in a cuprizone model. *Front Mol Neurosci* 9:152. doi: 10.3389/fnmol.2016.00152
4. Thai TQ, Nguyen HB, Saitoh S, Wu B, Saitoh Y, Shimo S, Elewa YHA, Ichii O, Kon Y, Takaki T, Joh K, Ohno N (2016) Rapid specimen preparation to improve the throughput of electron microscopic volume imaging for three-dimensional analyses of subcellular ultrastructures with serial block-face scanning electron microscopy. *Med Mol Morphol* 49: 154-162. doi: 10.1007/s00795-016-0134-7.
5. Nguyen HB, Thai TQ, Saitoh S, Wu B, Saitoh Y, Shimo S, Fujitani H, Otake H, Ohno N (2016) Conductive resins improve charging and resolution of acquired images in electron microscopic volume imaging. *Scie Rep* 6: 23721. doi: 10.1038/srep23721.
6. Naruse M, Ishino Y, Kumar A, Ono K, Takebayashi H, Yamaguchi M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Hitoshi S (2016) The Dorsoventral Boundary of the Germinal Zone is a Specialized Niche for the Generation of Cortical Oligodendrocytes during a Restricted Temporal Window. *Cerebral Cortex* 26: 2800-2810. doi: 10.1093/cercor/bhv141.

1.3 生体膜研究部門

A. 英文原著

1. Yokoi N, Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata M (2016) Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *J Neurosci* 36:6431-6444. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0419-16.2016.

2. 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.0000000000000046.

C. 英文総説

1. Fukata Y, Murakami T, Yokoi N, Fukata M (2016) Local palmitoylation cycles and specialized membrane domain organization. *Curr Top Membr* 77:97-141. doi: 10.1016/bs.ctm.2015.10.003.
2. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* (in press). doi: 10.1016/j.neures.2016.09.011.

D. 研究関係著作

1. 深田優子, 横井紀彦, 宮崎裕理, 深田正紀 (2016) 記憶・学習とメンブレントラフィック. “メンブレントラフィック” (福田光則, 吉森保 編), 化学同人, 11 章:pp 157-175.

2 生体機能調節研究領域

2.1 細胞構造研究部門

A. 英文原著

1. Izumi Y, Motoishi M, Furuse K, Furuse M (2016) A tetraspanin regulates septate junction formation in *Drosophila* midgut. *J Cell Sci* 129:1155-64. doi: 10.1242/jcs.180448.
2. Tokuda S, Hirai T, Furuse M (2016) Effects of Osmolality on Paracellular Transport in MDCK II Cells. *PLoS ONE* 11:e0166904. doi: 10.1371/journal.pone.0166904.
3. Yokouchi M, Atsugi T, Logtestijn MV, Tanaka RJ, Kajimura M, Suematsu M, Furuse M, Amagai M, Kubo A (2016) Epidermal cell turnover across tight junctions based on Kelvin's tetrakaidecahedron cell shape. *Elife* 5:e19593. doi: 10.7554/eLife.19593.
4. Nagaoka T, Kishi M (2016) The planar cell polarity protein Vangl2 is involved in postsynaptic compartmentalization. *Neurosci Lett* 612: 251-255. doi: 10.1016/j.neulet.2015.12.009.

2.2 細胞生理研究部門

A. 英文原著

1. Takaishi M, Uchida K, Suzuki Y, Matsui H, Shimada T, Fujita F, Tominaga M (2016) Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermo-sensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J Physiol Sci* 66: 143-155. doi: 10.1007/s12576-015-0427-y.
2. Sun W, Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Kim M, Takayama Y, Takahashi N, Goto T, Wakabayashi S, Kawada T, Iwata Y, Tominaga M (2016) Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue. *EMBO reports* 17: 383-399. doi: 10.15252/embr.201540819.
3. Uchida K, Demirkhanyan L, Asuthkar S, Cohen A, Tominaga M, Zakharian E (2016) Stimulation-dependent gating of TRPM3 channel in planar lipid bilayers. *FASEB J* 30: 1306-1316. doi: 10.1096/fj.15-281576.
4. Yoshida A, Furube E, Mannari T, Muneoka S, Kotani E, Takayama Y, Kittaka H, Tominaga M, Miyata S (2016) TRPV1 is crucial for proinflammatory STAT3 signaling and thermoregulation-associated

- pathways in the brain during inflammation. *Sci Rep* 6: 26.88. doi: 10.1038/srep26088.
5. Saito S, Ohkita M, Saito C, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2016) Evolution of Heat Sensors Drove Shifts in Thermosensation between *Xenopus* Species Adapted to Different Thermal Niches. *J Biol Chem* 291: 11446-11459. doi: 10.1074/jbc.M115.702498.
 6. Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada K, Youssefian S, Shioi H, Domon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tominaga M, Takahashi T, Koizumi A (2016) Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS ONE* 11(5): e0154827. doi: 10.1371/journal.pone.0154827.
 7. Dong X, Kashio M, Peng G, Wang X, Tominaga M, Kadowaki T (2016) Isoform-specific modulation of the chemical sensitivity of conserved TRPA1 channel in the major honeybee ectoparasitic mite, *Tropilaelaps mercedesae*. *Open Biol* 6 (6): 160042. doi: 10.1098/rsob.160042.
 8. Kaimoto T, Hatakeyama Y, Takahashi K, Imagawa T, Tominaga M, Ohta T (2016) Involvement of transient receptor potential A1 channel in algescic and analgesic actions of the organic compound limonene. *Eur J Pain* 20 (7): 1155-1165. doi: 10.1002/ejp.840.
 9. Zhong J, Amina S, Liang M, Akther S, Yuhi T, Nishimura T, Tsuji C, Tsuji T, Liu H-X, Hashii M, Furuhashi K, Yokoyama S, Yamamoto Y, Okamoto H, Zhao YJ, Lee HC, Tominaga M, Lapatina O, Higashida H (2016) Cyclic ADP-Ribose and Heat Regulate Oxytocin Release via CD38 and TRPM2 in the Hypothalamus during Social or Psychological Stress in Mice. *Front Neurosci* 10: 304. doi: 10.3389/fnins.2016.00304.
 10. Yamamoto A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2016) Two different avian cold-sensitive sensory neurons: Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-dependent and -independent activation mechanisms. *Neuropharmacology* 111:130-141. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.039.
 11. Peng G, Kashio M, Li T, Dong X, Tominaga M, Kadowaki T (2016) TRPA1 channels in *Drosophila* and honey bee ectoparasitic mites share heat sensitivity and temperature-related physiological functions. *Front Physiol* 7: 447. doi:10.3389/fphys.2016.00447.
 12. Sun W, Uchida K, Takahashi N, Iwata Y, Wakabayashi S, Goto T, Kawada T, Tominaga M (2016) Activation of TRPV2 negatively regulates the differentiation of mouse brown adipocytes. *Pflüger Archiv Eur J Physiol* 468 (9): 1527-1540. doi: 10.1007/s00424-016-1846-1.
 13. Gupta R, Saito S, Mori Y, Itoh S, Okumura H, Tominaga M (2016) Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences. *Sci Rep* 6: 37460. doi: 10.1038/srep37460.
 14. Mihara H, Suzuki N, Boudaka AA, Muhammad JS, Tominaga M, Tabuchi Y, Sugiyama T (2016) Transient receptor potential vanilloid 4-dependent calcium influx and ATP release in mouse and rat gastric epithelia. *World J Gastroenterol* 22: 5512-5519. doi: 10.3748/wjg.v22.i24.5512.
 15. Sato-Numata K, Numata T, Inoue R, Okada Y (2016) Distinct pharmacological and molecular properties of the acid-sensitive outwardly rectifying (ASOR) anion channel from those of the volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channel. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* 468: 795-803. doi: 10.1007/s00424-015-1786-1.

D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2016) わさびで「つーん」とするのはなぜですか? *Clinical Neuroscience* 34(4): 483.
2. 富永真琴 (2016) 温度感受性 TRP チャネルと脳機能. *日本神経精神薬理学雑誌* 36: 37-41.
3. 富永真琴 (2016) 温度感受性 TRP チャネルと亜鉛による制御. *亜鉛栄養治療* 7(1): 14-19.
4. 富永真琴 (2016) 辛み感覚と TRP チャネル/anoctamin 1 の機能連関. *日本味と匂学会雑誌* 23(2): 111-117.

2.3 心循環シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems JM, 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. *Science Signaling* 9: ra7. doi: 10.1126/scisignal.aac9187.
2. Numaga-Tomita T, Nishida M, Putney JW Jr, Mori Y (2016) TRPC3 amplifies B-cell receptor-induced ERK signalling via protein kinase D-dependent Rap1 activation. *Biochemical Journal* 473:201-210. doi: 10.1042/BJ20150596.
3. 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. *Molecular Endocrinology* 30:118-132. doi: 10.1210/me.2015-1201.
4. Sawamura S, Hatano M, Takada Y, Hino K, Kawamura T, Tanikawa J, Nakagawa H, Hase H, Nakao A, Hirano M, Rotrattanadumrong R, Kiyonaka S, Mori MX, Nishida M, Hu Y, Inoue R, Nagata R, Mori Y (2016) Screening of Transient Receptor Potential Canonical Channel Activators Identifies Novel Neurotrophic Piperazine Compounds. *Molecular Pharmacology* 89:348-363. doi: 10.1124/mol.115.102863.
5. Hagimori M, Murakami T, Shimizu K, Nishida M, Ohshima T, Mukai T (2016) Synthesis of radioiodinated probes to evaluate the biodistribution of a potent TRPC3 inhibitor. *Medicinal Chemistry Communications* 7:1003-1006. doi: 10.1039/c6md00023a.
6. Unoki T, Abiko Y, Toyama T, Uehara T, Tsuboi K, Nishida M, Kaji T, Kumagai Y (2016) Methylmercury, an environmental electrophile capable of activation and disruption of the Akt/CREB/Bcl-2 signal transduction pathway in SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 6:28944. doi: 10.1038/srep28944.
7. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2016) TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. *Sci Rep* 6:37001. doi: 10.1038/srep37001.
8. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2016) TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Sci Rep* 6:39383. doi: 10.1038/srep39383.

C. 英文総説（査読あり）

1. 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. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 595:140-146. doi: 10.1016/j.abb.2015.11.008.
2. Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T (2016) Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 58:91-98. doi: 10.3164/jcbrn.15-111.
3. Putney JW Jr, Steinckwich-Besanon N, Numaga-Tomita T, Davis FM, Desai PN, D'Agostin DM, Wu S, Bird GS (2016) The functions of store-operated channels. *Biochim Biophys Acta pii: S0167-4889(16)30323-8*. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.11.028.

D. 研究関係著作

1. 西村明幸, 西田基宏 (2016) プリン作動性シグナルの心血管系における役割. 日本薬理学雑誌 (in press).
2. 西村明幸, 西田基宏 (2016) プリン作動性 P2Y6 受容体はアンジオテンシン AT1 受容体とヘテロ二量体化を形成してアンジオテンシン II 誘発性高血圧を促進する. Japanese Scientists in Science Signaling 2016「シグナリングに載った日本人研究者」 (in press).

2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. 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.
2. Inagaki-Ohara K, Okamoto S, Takagi K, Saito K, Arita S, Tang L, Hori T, Kataoka H, Matsumoto S, Minokoshi Y (2016) Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. *Nutrition & Metabolism* 13:7. doi: 10.1186/s12986-016-0066-1.

D. 研究関係著作

1. 梶村慎吾, 箕越靖彦 (2016) 肥満症：いま、何をすべきか？ 何をするべきか？ 実験医学 増刊 (「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス) 34:176-182.
2. 箕越靖彦 (2016) 食欲の中枢制御. 実験医学 増刊 (「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス) 34: 260-268.
3. 箕越靖彦 (2016) 摂食と食物嗜好性の分子機構. *Clinical Calcium* 26:405-411.
4. 箕越靖彦 (2016) 自律神経による脂肪組織マクロファージ機能の調節. *医学のあゆみ* 257:695-702.
5. 箕越靖彦 (2016) 中枢性食欲調節のフロンティア. *Diabetes Frontier* 27:325-330.
6. 箕越靖彦 (2016) 食欲調節にかかわる末梢と中枢シグナル. *医学のあゆみ* 259:1083-1090.

E. その他

1. 箕越靖彦 (2016) 第 36 回日本肥満学会を終えて. *日本医事新報* 1/2:90-91.

2.5 神経細胞構築研究部門

A. 英文原著

1. Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Mouri Y, Yanagimoto K, Hayamizu K, Hashimoto K, Sasaki T, Sano M, Yata T, Urano T, Setou M, Unno N, Moriyama T (2016) Adipocyte in vascular wall can induce the rupture of abdominal aortic aneurysm. *Sci Rep* 6: 31268. doi: 10.1038/srep31268.
2. Hiraide T, Ikegami K, Sakaguchi T, Morita Y, Hayasaka T, Masaki N, Waki M, Sugiyama E, Shinriki S, Takeda M, Shibasaki Y, Miyazaki S, Kikuchi H, Okuyama H, Inoue M, Setou M, Konno H (2016) Accumulation of arachidonic acid-containing phosphatidylinositol at the outer edge of colorectal cancer *Scientific Reports* 6: 29935. doi: 10.1038/srep29935.
3. Konno A, Ikegami K, Konishi Y, Yang H.-J, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Yao I, Shiba K, Inaba K, Setou M (2016) *Ttll9*^{-/-} mice sperm flagella show shortening of doublet 7, reduction of doublet 5 polyglutamylation and a stall in beating. *J Cell Sci* 129: 2757-2766. doi: 10.1242/jcs.185983.
4. Xu D, Omura T, Masaki N, Arima H, Banno T, Okamoto A, Hanada M, Takei S, Matsushita S, Sugiyama E, Setou M, Matsuyama Y (2016) Increased arachidonic acid-containing phosphatidylcholine

is associated with reactive microglia and astrocytes in the spinal cord after peripheral nerve injury. *Sci Rep* 6:26427. doi: 10.1038/srep26427.

3 基盤神経科学研究領域

3.1 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Naitou K, Nakamori H, Shiina T, Ikeda A, Nozue Y, Sano Y, Yokoyama T, Yamamoto Y, Yamada A, Akimoto N, Furue H, Shimizu Y (2016) Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defecation centre causes propulsive colo-rectal contractions in rats. *J Physiol* 594: 4339-50. doi: 10.1113/JP272073.
2. Kurabe M, Furue H, Kohno T (2016) Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis. *Sci Rep* 6: 26253. doi: 10.1038/srep26253.
3. Kozuka Y, Kawamata M, Furue H, Ishida T, Tanaka S, Namiki A, Yamakage M (2016) Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons after spinal cord hemisection revealed by analysis using in vivo patch-clamp recording. *Mol Pain* 12: 1-14. doi: 10.1177/1744806916665827.
4. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Yamada A, Hata Y, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura K, Takao T, Ito S (2016) Involvement of brain-enriched guanylate kinase-associated protein (BEGAIN) in chronic pain after peripheral nerve injury. *eNeuro* 3: 0110-16. doi: 10.1523/ENEURO.0110-16.2016.
5. Choi S, Yamada A, Kim W, Kim SK, Furue H (2016) Noradrenergic inhibition of spinal hyperexcitation elicited by cutaneous cold stimuli in rats with oxaliplatin-induced allodynia: electrophysiological and behavioral assessments. *J Physiol Sci* (in press). doi: 10.1007/s12576-016-0505-9.
6. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day J.W, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee K-Y, Swanson MS, De Munain AL, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N (2016) Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 7: 11067. doi: 10.1038/ncomms11067.

C. 英文総説（査読あり）

1. Yoshimura M, Furue H (2016) In vivo electrophysiological analysis of pain mechanisms using whole animals. *Pain* (in press).

D. 研究関係著作

1. 御領憲治, 古江秀昌 (2016) 脳幹における痛みの抑制と慢性疼痛発現の機構. *医学のあゆみ* (in press).

3.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. Villa KL, Berry KP, Subramanian J, Cha JW, Oh WC, Kwon H-B, Peter So PTC, Kubota Y, Nedivi E (2016) Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. *Neuron* 89: 756-769. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.010.
2. Hatanaka Y, Namikawa T, Yamauchi K, Kawaguchi Y (2016) Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth characteristics. *Cereb Cortex* 26: 2257-2270. doi: 10.1093/cercor/bhv077.
3. Shigematsu N, Ueta Y, Mohamed AA, Hatada S, Fukuda T, Kubota Y, Kawaguchi Y (2016) Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. *Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. Cereb Cortex*: 26: 2689-2704. doi: 10.1093/cercor/bhv124.
4. Sohn J, Okamoto S, Kataoka N, Kaneko T, Nakamura K, Hioki H (2016) Differential inputs to the perisomatic and distal-dendritic compartments of VIP-positive neurons in layer 2/3 of the mouse barrel cortex. *Front Neuroanat* 10:124. doi: 10.3389/fnana.2016.00124.

C. 英文総説（査読あり）

1. Hatanaka Y, Zhu Y, Torigoe M, Kita Y, Murakami F (2016) From migration to settlement: the pathways, migration modes and dynamics of neurons in the developing brain. *Proc Jpn Acad Ser B* 92: 1-19. doi: 10.2183/pjab.92.1.
2. Kubota Y, Karube F, Nomura M, Kawaguchi Y (2016) The diversity of cortical inhibitory synapses. *Front Neural Circuits* 10:27. doi: 10.3389/fncir.2016.00027.

D. 研究関係著作

1. Kubota Y (2016) Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. “Neuromethods Vol 110, Receptor and ion channel detection in the brain” (Luján R, Ciruela F, eds), Springer, pp 277-309.
2. Barth A, Burkhalter A, Callaway EM, Connors BW, Cauli B, DeFelipe J, Feldmeyer D, Freund T, Kawaguchi Y, Kisvarday Z, Kubota Y, McBain C, Oberlaender M, Rossier J, Rudy JB, Staiger JF, Somogyi P, Tamas G, Yuste R (2016) Comment on 'Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex'. *Science* 353: 1108. doi: 10.1126/science.aaf5663

3.3 生体恒常性発達研究部門

A. 英文原著

1. Goto K, Kawahara I, Inada H, Misawa H, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M (2016) Activation of 5-HT4 receptors facilitates neurogenesis from transplanted neural stem cells in the anastomotic ileum. *J Physiol Sci* 66(1):67-76. doi: 10.1007/s12576-015-0396-1.
2. Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Inada H, Roh SE, Kim SJ, Lee G, Bae H, Moorhouse AJ, Mikoshiba K, Fukazawa Y, Koizumi S, Nabekura J (2016) Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest* 126(5):1983-1997. doi: 10.1172/JCI82859.
3. Kato G, Inada H, Wake H, Akiyoshi R, Miyamoto A, Eto K, Ishikawa T, Moorhouse AJ, Strassman AM, Nabekura J (2016) Microglial Contact Prevents Excess Depolarization and Rescues Neurons from Excitotoxicity. *eNeuro* 3(3). doi: 10.1523/ENEURO.0004-16.2016.
4. Miyamoto A, Wake H, Ishikawa AW, Eto K, Shibata K, Murakoshi H, Koizumi S, Moorhouse AJ,

Yoshimura Y, Nabekura J (2016) Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat Commun* 7:12540. doi: 10.1038/ncomms12540.

5. Nakahata Y, Nabekura J, Murakoshi H (2016) Dual observation of the ATP-evoked small GTPase activation and Ca^{2+} transient in astrocytes using a dark red fluorescent protein. *Sci Rep* 6:39564. doi: 10.1038/srep39564.

3.4 視覚情報処理研究部門

A. 英文原著

1. Oishi K, Nakagawa N, Tachikawa K, Sasaki S, Aramaki M, Hirano S, Yamamoto N, Yoshimura Y, Nakajima K (2016) Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cortex. *Elife* 5:e10907. doi: 10.7554/eLife.10907.
2. Sunaga Y, Yamaura H, Haruta M, Yamaguchi T, Motoyama M, Ohta Y, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Yoshimura Y, Ohta J (2016) Implantable imaging device for brain functional imaging system using flavoprotein fluorescence. *Jpn J Appl Phys* 55:03DF02. doi: 10.7567/JJAP.55.03DF02.
3. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, Yagi T, Yoshimura Y (2016) Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 14(1):103. doi: 10.1186/s12915-016-0326-6.

4 システム脳科学研究領域

4.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著

1. Tajima C, Tajima S, Koida K, Komatsu H, Aihara K, Suzuki H (2016) Population code dynamics in categorical perception. *Sci Rep* 6: 22536. doi: 10.1038/srep22536.
2. Goda N, Yokoi I, Tachibana A, Minamimoto T, Komatsu H (2016) Crossmodal association of visual and haptic material properties of objects in the monkey ventral visual cortex. *Current Biology* 26(7):928-934. doi: 10.1016/j.cub.2016.02.003.
3. Mochizuki Y, Onaga T, Shimazaki H, Shimokawa T, Tsubo Y, Kimura R, Saiki A, Sakai Y, Isomura Y, Fujisawa S, Shibata K, Hirai D, Furuta T, Kaneko T, Takahashi S, Nakazono T, Ishino S, Sakurai Y, Kitsukawa T, Lee J W, Lee H, Jung M, Babul C, Maldonado P, Takahashi K, Arce-McShane F, Ross C, Sessle B, Hatsopoulos N, Brochier T, Riehle A, Chorley P, Gruen S, Nishijo H, Ichihara-Takeda S, Funahashi S, Shima K, Mushiake H, Yamane Y, Tamura H, Fujita I, Inaba N, Kawano K, Kurkin S, Fukushima K, Kurata K, Taira M, Tsutsui K, Ogawa T, Komatsu H, Koida K, Toyama K, Richmond B, Shinomoto S (2016) Similarity in neuronal firing regimes across mammalian species. *J Neurosci* 36: 5736-5747. doi:10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016.
4. Kato D, Baba M, Sasaki KS, Ohzawa I (2016) Effects of generalized pooling on binocular disparity selectivity of neurons in the early visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371(1697):20150266. doi: 10.1098/rstb.2015.0266.
5. Sanada TM, Namima T, Komatsu H (2016) Comparison of the color selectivity of macaque V4 neurons

in different color spaces. *J Neurophysiol* 116(5): 2163-2172. doi: 10.1152/jn.00108.2016.

6. Okazawa G, Tajima S, Komatsu H (2016) Gradual development of visual texture-selective properties between macaque areas V2 and V4. *Cerebral Cortex* (in press).

D. 研究関係著作

1. 小松英彦 (2016) 大脳視覚野. “光と生命の事典” (日本光生物学協会 光と生命の事典編集委員会 編), 朝倉書店, pp 276-277.
2. 小松英彦 (2016) 質感とは何か. “質感の科学” (小松英彦 編), 朝倉書店, pp 2-23.
3. 小松英彦 (2016) 質感を見分ける脳の働き. “質感の科学” (小松英彦 編), 朝倉書店, pp 89-104.

E. その他

1. Spillmann L, Saito K, Komatsu H (2016) Hajime Ouchi - a mystery resolved. *Perception*. vol. 45, (4), 371-374, doi: 10.1177/0301006616637433
2. 小松英彦 (2016) 色と質感、浮世絵と国絵図から見えてくるもの. 色の博物誌. 169-172, 目黒区美術館

4.2 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Tian X, Yoshida M, Hafed ZM (2016) A Microsaccadic Account of Attentional Capture and Inhibition of Return in Posner Cueing. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10:23. doi:10.3389/fnsys.2016.00023.
2. Yoshida K, Go Y, Kushima I, Toyoda A, Fujiyama A, Imai H, Saito N, Iriki A, Ozaki N, Isoda M (2016) Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Science Advances* 2(9): e1600558. doi:10.1126/sciadv.1600558.
3. 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 Res* 26: 301-314. doi: 10.1101/gr.198473.115.

C. 英文総説

1. Veale R, Hafed ZM, Yoshida M (2016) How is visual saliency computed in the brain? Insights from behaviour, neurobiology, and modeling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (in press).
2. Isoda M (2016) Understanding intentional actions from observers' viewpoints: A social neuroscience perspective. *Neurosci Res* 112:1-9. doi:10.1016/j.neures.2016.06.008.

D. 研究関係著作

1. Isoda M (2017) Self-other differentiation and monitoring others' actions in the medial prefrontal cortex of the monkey. “The Prefrontal Cortex as an Executive, Emotional, and Social Brain” (Watanabe M ed), Springer (in press).

伊佐教授研究室

A. 英文原著

1. 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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-15.2016.
2. 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. doi: 10.1152/jn.00143.2015.PMID: 26631144.
3. Kasai M, Isa T (2016) Imaging population dynamics of surround suppression in the superior colliculus. *Eur J Neurosci* 44:2543-2556. doi: 10.1111/ejn.13371.
 4. Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa T, Higo N (2017) Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: Changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 1655:168-175. doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.030.
 5. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2016) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).

4.3 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. Darbin O, Jin X, Von Wrangel C, Schwabe K, Nambu A, Naritoku DK, Krauss JK, Alam M (2016) Neuronal entropy-rate feature of entopeduncular nucleus in rat model of Parkinson's disease. *Int J Neural Syst* 26: 1550038. doi: 10.1142/S0129065715500380 .
2. Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H (2016) Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis* 96: 271-283. doi: 10.1016/j.nbd.2016.09.016.
3. Darbin O, Gubler C, Naritoku D, Dees D, Martino A, Adams E (2016) Parkinsonian balance deficits quantified using a game industry board and a specific battery of four paradigms *Fronti Human Neurosci* 10:431. doi: 10.3389/fnhum.2016.00431.

D. 研究関係著作

1. 南部篤, 知見聡美 (2016) DBS のメカニズム. *Clinical Neuroscience* 34: 210-214.

4.4 統合生理研究部門

A. 英文原著

1. Nakagawa K, Mochizuki H, Koyama S, Tanaka S, Sadato N, Kakigi R (2016) A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. *Clin Neurophysiol* 127:827-832. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.003.
2. 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* 103:31-39. doi: 10.1016/j.neures.2015.08.005.
3. Sekiya K, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kakigi R, Pantev C, Okamoto H (2016) Neuro-rehabilitation approach for sudden sensorineural hearing loss. *J Vis Exp* e53264. doi:10.3791/53264.
4. Morita T, Kosaka H, Saito DN, Fuji T, Ishitobi M, Munesue T, Inohara K, Okazawa H, Kakigi R, Sadato N (2016) Neural correlates of emotion processing during observed self-face recognition in individuals with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 26: 16-32. doi:10.1016/j.rasd.2016.02.011.
5. Motogi J, Sugiyama Y, Laakso I, Hirata A, Inui, K, Tamura M, Muragaki Y (2016) Why intra-epidermal

electrical stimulation achieves stimulation of small fibres selectively: A simulation study. *Physic Med Biol* 61:4479-4490. doi: 10.1088/0031-9155/61/12/4479.

6. Inui K, Nakagawa K, Nishihara M, Motomura E, Kakigi R (2016) Inhibition in the human auditory cortex. *PLoS ONE* 11:e0155972. doi: 10.1371/journal.pone.0155972.
7. Kobayashi M, Cassia V M, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2016) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: A behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Devel Sci* (in press). doi: 10.1111/desc.12498.
8. Sekiya K, Takahashi M, Murakami S, Kakigi R, Okamoto H (2016) Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients. *J Neurophysiol*, in press.
9. Kida T, Tanaka E, Kakigi R (2016) Multi-dimensional dynamics of human electromagnetic brain activity. *Frontiers in Human Neuroscience* 9: 713. doi: 10.3389/fnhum.2015.00713.

D. 研究関係著作

1. Tobimatsu S, Kakigi R eds (2016) “Clinical Applications of Magnetoencephalography”, Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-55729-6
2. Okamoto H (2016) Auditory System, Clinical application. “Clinical Applications of Magnetoencephalography” (Tobimatsu S, Kakigi R eds), pp 113-128, Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-55729-6_6.
3. Miki K, Kakigi R (2016) Visual System, Basic function. “Clinical Applications of Magnetoencephalography” (Tobimatsu S, Kakigi R eds), pp 129-144, Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-55729-6_7.
4. Nakagawa K, Inui K, Kakigi R (2016) Somatosensory System, Basic function. “Clinical Applications of Magnetoencephalography” (Tobimatsu S, Kakigi R eds), pp55-72, Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-55729-6_3.
5. 市川寛子, 仲渡江美, 島村圭一, 金沢創, 山口真美, 作田亮一, 柿木隆介 (2016) 発達障害研究への応用 — スパースモデリングによる NIRS を用いた脳活動計測におけるチャンネル選択 —. *電子情報通信学会誌* 99: 428-433.
6. 望月秀紀, 柿木隆介 (2016) かゆみの脳内認知機構. *脊髄外科* 30: 53-57.
7. 柿木隆介 (2016) ヒトにおける痛覚の脳内認知機構. *臨床評価* 43: 516-522.
8. 柿木隆介 (2016) 痛みに伴う脳活動変化. “口腔顔面痛の診断と治療”, 医歯薬出版, 東京, pp 24-28.
9. 柿木隆介 (2016) 疼痛の脳内認知機構. “高齢者の感覚障害: 慢性疼痛を中心に”, 長寿科学振興財団 pp41-52,
10. 岡本秀彦 (2016) 脳科学辞典: 誘発電位および誘発脳磁界. <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/誘発反応>. doi: 10.14931/bsd.6692.

4.5 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. Franke B, Stein JL, Ripke S, Anttila V, Hibar DP, van Hulzen KJ, Arias-Vasquez A, Smoller JW, Nichols TE, Neale MC, McIntosh AM, Lee P, McMahon FJ, Meyer-Lindenberg A, Mattheisen M, Andreassen OA, Gruber O, Sachdev PS, Roiz-Santianez R, Saykin AJ, Ehrlich S, Mather KA, Turner JA, Schwarz E, Thalamuthu A, Yao Y, Ho YY, Martin NG, Wright MJ; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Psychosis Endophenotypes International Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Enigma Consortium (Fukunaga M et al.), O'Donovan MC, Thompson PM, Neale BM, Medland SE, Sullivan PF (2016) Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat Neurosci* 19:420-431. doi: 10.1038/nn.4228.

2. Gomez-Tames J, Sugiyama Y, Laakso I, Tanaka S, Koyama S, Sadato N, Hirata A (2016) Effect of microscopic modeling of skin in electrical and thermal analysis of transcranial direct current stimulation. *Phys Med Biol* 61(24):8825-8838. doi: 10.1088/1361-6560/61/24/8825.
3. Harada T, Hayashi A, Sadato N, Iidaka T (2016) Neural correlates of emotional contagion induced by happy and sad expressions. *Journal of Psychophysiology* 30: 114-123. doi: 10.1027/0269-8803/a000160.
4. Hashimoto R, Nakazawa T, Tsurusaki Y, Yasuda Y, Nagayasu K, Matsumura K, Kawashima H, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Takeda M, Matsumoto N, Hashimoto H (2016) Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder. *J Human Genetics* 61: 199-206. doi: 10.1038/jhg.2015.141.
5. Hirotani M, Terry JM, Sadato N (2016) Processing load imposed by line breaks in English temporal Wh-questions. *Front Psychol* 7:1465. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01465.
6. Kaiser LG, Hirokazu K, Fukunaga M, B Matson G (2016) Detection of glucose in the human brain with 1 H MRS at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 76(6):1653-1660. doi: 10.1002/mrm.26456.
7. Kawakami S, Sato H, Sasaki AT, Tanabe HC, Yoshida Y, Saito M, Toyoda H, Sadato N, Kang Y (2016) The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses. *Front Hum Neurosci* 9:720. doi: 10.3389/fnhum.2015.00720.
8. Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Kochiyama T, Sadato N (2016) Increased frequency of social interaction is associated with enjoyment enhancement and reward system activation. *Sci Rep* 6:24561. doi: 10.1038/srep24561.
9. Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Matsunaga M, Tanabe HC, Ogino Y, Saito S, Sadato N (2016) Being in a romantic relationship is associated with reduced gray matter density in striatum and increased subjective happiness. *Front Psychol* 7:1763. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01763.
10. Kawamichi H, Yoshihara K, Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N (2016) Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress. *Soc Neurosci* 11(2):109-122. doi: 10.1080/17470919.2015.1049709.
11. Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N (2016) 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.
12. Kosaka H, Okamoto Y, Munesue T, Yamasue H, Inohara K, Fujioka T, Anme T, Orisaka M, Ishitobi M, Jung M, Fujisawa TX, Tanaka S, Arai S, Asano M, Saito DN, Sadato N, Tomoda A, Omori M, Sato M, Okazawa H, Higashida H, Wada Y (2016) Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. *Transl Psychiatry* 6(8):e872. doi: 10.1038/tp.2016.152.
13. Laakso I, Tanaka S, Mikkonen M, Koyama S, Sadato N, Hirata A (2016) Electric fields of motor and frontal tDCS in a standard brain space: A computer simulation study. *Neuroimage* 137:140-151. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.032.
14. Matsui T, Nakamura T, Utsumi A, Sasaki AT, Koike T, Yoshida Y, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2016) The role of prosody and context in sarcasm comprehension: Behavioral and fMRI evidence. *Neuropsychologia* 87:74-84. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.031.
15. Matsunaga M, Kawamichi H, Koike T, Yoshihara K, Yoshida Y, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N (2016) Structural and functional associations of the rostral anterior cingulate cortex with subjective

- happiness. *Neuroimage* 134:132-141. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.020.
16. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 21(10): 1460-1466. doi: 10.1038/mp.2015.209.
 17. Pornpattananankul N, Hariri AR, Harada T, Mano Y, Komeda H, Parrish TB, Sadato N, Iidaka T, Chiao JY (2016) Cultural influences on neural basis of inhibitory control. *Neuroimage* 139:114-126. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.061.
 18. Tanaka SC, Yamada K, Kitada R, Tanaka S, Sugawara SK, Ohtake F, Sadato N (2016) Overstatement in happiness reporting with ordinal, bounded scale. *Sci Rep* 6:21321. doi: 10.1038/srep21321.
 19. Tsurugizawa T, Tokuda S, Harada T, Takahashi T, Sadato N (2016) Pharmacological and expectancy effects of a low amount of alcohol drinking on outcome valuation and risk perception in males and females. *PLoS ONE* 11(4):e0154083. doi: 10.1371/journal.pone.0154083.
 20. Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N (2016) Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate. *Neuroimage* 134:522-531. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.040.
 21. Adams HHH et al. (著者 342 名; Fukunaga M を含む) (2016) Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci* 19: 1569-1582. doi:10.1038/nn.4398.
 22. Mathur VA, Cheon BK, Harada T, Scimeca JM, Chiao JY (2016) Overlapping neural response to the pain or harm of people, animals, and nature. *Neuropsychologia* 81: 265-273. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.025.

D. 研究関係著作

1. 田邊宏樹 (2016) 英語教育への脳科学的アプローチ 4 外国語学習における小脳の役割. *英語教育* 64(11): 68-69.
2. 定藤規弘, 横川博一 (2016) 第 5 回社会脳—英語教育研究への新たな挑戦. *英語教育* 64(12):68-69. (分担執筆)
3. 定藤規弘 (2016) 間主観性の脳の基盤. *臨床精神病理* 37(1):21-27.
4. 定藤規弘 (2016) 脳科学と精神病理 司会まえがき. *臨床精神病理* 37(1):29-30.
5. Fox J, Hirotani M (2016) Detecting incremental changes in oral proficiency in neuroscience and language testing: advantages of interdisciplinary collaboration. “Trends in Language Assessment Research and Practice” (Aryadoust V, Fox J eds). Cambridge Scholars Publishing, pp 89-120.
6. 定藤規弘 (2016) PET・機能的 MRI によるアプローチ 機能地図からネットワーク解析へ 「私たち」の脳科学に向けて: 2 個人同時計測 MRI 研究. *脳神経外科ジャーナル* 25(5):421-426.
7. 恵飛須俊彦, 福永雅喜 (2016) Functional Connectivity による脳血管障害回復期の評価. *Clinical Neuroscience* 34:6:701-703.
8. 椎野智子, 穴戸恵美子, 飯尾明生, 尾崎紀夫 (2016) 統合失調症と発達障害の関連 (特集 統合失調症はどこへ行くのか (2)) The association between schizophrenia and developmental disorder. *臨床精神医学* 45(9):1169-1175.
9. 中村晋之介, 尾崎紀夫, 定藤規弘, 井本敬二, 穴戸恵美子, 福村直博 (2016) 曲線をなぞる運動におけるサッケード位置の解析 An analysis of saccade positions in tracing tasks. *信学技報* 116(343): 19-24.

10. Chikazoe J, Konishi S (2016) Functional neuroimaging approaches to human memory, “Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society” (Tsukiura T, Umeda S eds), Springer (in press).

5 脳機能計測・支援センター

5.1 形態情報解析室

A. 英文原著論文

1. Sakaguchi M, Miyazaki N, Fujioka H, Kaneko O, Murata K (2016) Three-dimensional analysis of morphological changes in the malaria parasite infected red blood cell by serial block-face scanning electron microscopy. *J Struct Biol* 193: 162–171. doi: 10.1016/j.jsb.2016.01.003.
2. Kobayashi C, Watanabe T, Murata K, Kureha T, Suzuki D (2016) Localization of Polystyrene Particles on the Surface of Poly(N -isopropylacrylamide- co -methacrylic acid) Microgels Prepared by Seeded Emulsion Polymerization of Styrene. *Langmuir* 32: 1429–1439. doi: 10.1021/acs.langmuir.5b03698.
3. Oshima A, Matsuzawa T, Murata K, Tani K, Fujiyoshi Y (2016) Hexadecameric structure of an invertebrate gap junction channel. *J Mol Biol* 428:1227–1236. doi: 10.1016/j.jmb.2016.02.011.
4. Kaji T, Kakui K, Miyazaki N, Murata K, Palmer AR (2016) Mesoscale morphology at nanoscale resolution: serial block-face scanning electron microscopy reveals fine 3D detail of a novel silk spinneret system in a tube-building tanaid crustacean. *Front Zool* 13:14. doi: 10.1186/s12983-016-0146-0.
5. Takeuchi M, Karahara I, Kajimura N, Takaoka A, Murata K, Misaki K, Yonemura S, Staehelin LA, Mineyuki Y (2016) Single microfilaments mediate the early steps of microtubule bundling during preprophase band formation in onion cotyledon epidermal cells. *Mol Biol Cell* 27:1809–1820. doi: 10.1091/mbc.E15-12-0820.
6. Yamaguchi M, Yamada H, Higuchi K, Yamamoto Y, Arai S, Murata K, Mori Y, Furukawa H, Uddin MS, Chibana H (2016) High-voltage electron microscopy tomography and structome analysis of unique spiral bacteria from the deep sea. *Microscopy* 65:363–369. doi: 10.1093/jmicro/dfw016.
7. Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N (2016) Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife* 5:e16550. doi: 10.7554/eLife.16550.
8. Okamoto K, Miyazaki N, Larsson DS, Kobayashi D, Svenda M, Mühlhlig K, Maia FR, Gunn LH, Isawa H, Kobayashi M, Sawabe K, Murata K, Hajdu J (2016) The infectious particle of insect-borne totivirus-like Omono River virus has raised ridges and lacks fibre complexes. *Sci Rep* 6:33170. doi: 10.1038/srep33170.
9. Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Doan YH, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A, Katayama K (2016) Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine noroviruses to infect cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(41):E6248–E6255. doi: 10.1073/pnas.1605575113.
10. Murata K, Hagiwara S, Kimori Y, Kaneko Y (2016) Ultrastructure of compacted DNA in cyanobacteria by high-voltage cryo-electron tomography. *Sci Rep* 6:34934. doi: 10.1038/srep34934.
11. Watanabe T, Kobayashi C, Song C, Murata K, Kureha T, Suzuki D (2016) Impact of Spatial Distribution of Charged Groups in Core Poly(N - isopropylacrylamide)-Based Microgels on the Resultant Composite Structures Prepared by Seeded Emulsion Polymerization of Styrene. *Langmuir* 32:12760–12773. doi: 10.1021/acs.langmuir.6b03172.
12. Miyazaki N, Taylor D.W, Hansman G.S, Murata K (2016) Antigenic and cryoelectron microscopy

structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. J Virol 90: 2664-2675. doi: 10.1128/JVI.02916-15

E. その他

1. 小林千玲, 村田和義, 鈴木大介 (2016) 球状ウィルス様高分子複合ゲル微粒子の創製. 新学術領域研究「動的秩序と機能」ニュースレター 30:4.
2. 村田和義, 片山和彦 (2016) マウスノロウイルスのタンパク質感染受容体を発見. 新学術領域研究「動的秩序と機能」ニュースレター 39:3.

5.2 多光子顕微鏡室

A. 英文原著

1. Fujiwara TK, Iwasawa K, Kalay Z, Tsunoyama TA, Watanabe Y, Umemura YM, Murakoshi H, Suzuki KG, Nemoto YL, Morone N, Kusumi A (2016) Confined diffusion of transmembrane proteins and lipids induced by the same actin meshwork lining the plasma membrane. Mol Biol Cell 27:1101-1119. doi: 10.1091/mbc.E15-04-0186.
2. Miyamoto A, Wake H, Ishikawa AW, Eto K, Shibata K, Murakoshi H, Koizumi S, Moorhouse AJ, Yoshimura Y, Nabekura J (2016) Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. Nat Commun 7:12540. doi: 10.1038/ncomms12540. xxR 要調整
3. Hedrick NG, Harward SC, Hall CE, Murakoshi H, McNamara JO, Yasuda R (2016) Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity. Nature 538:104-108. doi: 10.1038/nature19784.
4. Phengchat R, Takata H, Morii K, Inada N, Murakoshi H, Uchiyama S, Fukui K (2016) Calcium ions function as a booster of chromosome condensation. Sci Rep 6:38281. doi: 10.1038/srep38281.
5. Nakahata Y, Nabekura J, Murakoshi H (2016) Dual observation of the ATP-evoked small GTPase activation and Ca^{2+} transient in astrocytes using a dark red fluorescent protein. Sci Rep (in press).

D. 研究関係著作

1. Murakoshi H, Yasuda R (2016) Imaging signal transduction in dendrites using genetically-encoded fluorescent proteins. Dendritets: development and disease. Springer-Verlag, p139-154
2. 柴田明裕, 村越秀治 (2016) 細胞内発現パターンを劇的に改善した高精度 FRET センサーの開発. 生物物理 56(3):181-184.

5.3 生体機能情報解析室

D. 研究関係著作

1. Chikazoe J, Konishi S (2016) Functional neuroimaging approaches to human memory. "Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society" (Tsukiura T, Umeda S eds), Springer (in press)

6 行動・代謝分子解析センター

6.1 ウィルスペクター開発室

A. 英文原著

1. 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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-15.2016.
2. 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) Phosphoproteomics 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
3. Sugaya Y, Yamazaki M, Uchigashima M, Kobayashi K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M (2016) Crucial roles of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the suppression of epileptic seizures. *Cell Rep* 16:1405-1415. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.083.
4. Kobayashi K, Sano H, Kato S, Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K (2016) Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway. *Neurosci Lett* 630:45-52. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.020.

C. 英文総説

1. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, Kobayashi K (2016) Altering entry site preference of lentiviral vectors into neuronal cells by pseudotyping with envelope glycoproteins. *Methods Mol Biol* 1382:175-186. doi: 10.1007/978-1-4939-3271-9_12.

6.2 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著

1. Hara H, Tagiri M, Hirabayashi M, Hochi S (2016) Multiple aster formation is frequently observed in bovine oocytes retrieved from 1-day stored ovaries. *Zygote* 24: 115-120. doi: 10.1017/S096719941400080X.
2. Hara H, Goto T, Takizawa A, Sanbo M, Jacob HJ, Kobayashi T, Nakauchi H, Hochi S, Hirabayashi M (2016) Rat blastocysts from nuclear injection and time-lagged enucleation and their commitment to embryonic stem cells. *Cellular Reprogramming* 18: 108-115. doi:10.1089/cell.2015.0084.
3. Hayama T, Yamaguchi T, Kato-Itoh M, Ishii Y, Sanbo M, Mizuno N, Umino Y, Sato H, Hamanaka S, Masaki H, Hirabayashi M, Nakauchi H (2016) Practical selection methods for rat and mouse round spermatids without DNA staining by fluorescence-activated cell sorting. *Mol Reprod Dev* 83: 488-496. doi: 10.1002/mrd.22644.
4. Goto T, Hara H, Nakauchi H, Hochi S, Hirabayashi M (2016) Hypomorphic phenotype of Foxn1 gene-modified rats by CRISPR/Cas9 system. *Transgenic Res* 25: 533-544. doi:10.1007/s11248-016-9941-9.
5. Kaneko R, Sato A, Hamada S, Yagi T, Ohsawa I, Ohtsuki M, Kobayashi E, Hirabayashi M, Murakami T (2016) Transgenic rat model of childhood-onset dermatitis by overexpressing telomerase reverse transcriptase (TERT). *Transgenic Res* 25: 413-424. doi:10.1007/s11248-016-9939-3.
6. Masaki H, Kato-Itoh M, Takahashi Y, Umino A, Sato H, Ito K, Yanagida A, Nishimura T, Yamaguchi T, Hirabayashi M, Era T, Loh KM, Wu SM, Weissman IL, Nakauchi H (2016) Inhibition of apoptosis overcomes stage-related compatibility barriers to chimera formation in mouse embryos. *Cell Stem Cell* 19: 587-592. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.013.
7. Yamanaka T, Tashima K, Takahashi R, Takashima S, Goto T, Hirabayashi M, Hochi S (2016) Direct comparison of Cryotop® vitrification and Bicell® freezing on recovery of functional rat pancreatic

islets. *Cryobiology* 73: 376-382. doi: 10.1016/j.cryobiol.2016.09.003.

8. Nakamura S, Uenoyama Y, Ikegami K, Mingdao D, Watanabe Y, Takahashi C, Hirabayashi M, Tsukamura H, Maeda K (2016) Neonatal kisspeptin is steroid-independently required for defeminisation and peripubertal kisspeptin-induced testosterone is required for masculinisation of the brain: A behavioural study using Kiss1 KO rats. *J Neuroendocrinol* (in press). doi: 10.1111/jne.12409.
9. Hasegawa S, Kumagai M, Hagihara M, Nishimaru H, Hirano K, Kaneko R, Okayama A, Hirayama T, Sanbo M, Hirabayashi M, Watanabe M, Hirabayashi T, Yagi T (2016) Distinct and cooperative functions for the protocadherin- α , - β and - γ clusters in neuronal survival and axon targeting. *Front Mol Neurosci*. 9: 155. doi: 10.3389/fnmol.2016.00155
10. Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh Y.-S, Kuwata H, Tomita K, Goto T, Takahashi N, Kawada T (2016) Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310: E676-E687. doi: 10.1152/ajpendo.00028.2015.

6.3 行動様式解析室

A. 英文原著

1. Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y (2016) Dorsal Forebrain-Specific Deficiency of Reelin-Dab1 Signal Causes Behavioral Abnormalities Related to Psychiatric Disorders. *Cereb Cortex* pii:bhv334. doi: 10.1093/cercor/bhv334.
2. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T (2016) Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. *Mol Brain* 9:11. doi: 10.1186/s13041-016-0191-9.
3. Matsuda I, Shoji H, Yamasaki N, Miyakawa T, Aiba A (2016) Comprehensive behavioral phenotyping of a new Semaphorin 3 F mutant mouse. *Mol Brain* 9:15. doi: 10.1186/s13041-016-0196-4.
4. Ohashi R, Takao K, Miyakawa T, Shiina N (2016) Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci Rep* 6:20775. doi: 10.1038/srep20775.
5. Hagihara H, Horikawa T, Nakamura HK, Umemori J, Shoji H, Kamitani Y, Miyakawa T (2016) Circadian Gene Circuitry Predicts Hyperactive Behavior in a Mood Disorder Mouse Model. *Cell Rep* 14(12):2784-2796. doi: 10.1016/j.celrep.2016.02.067.
6. Naganuma T, Takagi S, Kanetake T, Kitamura T, Hattori S, Miyakawa T, Sassa T, Kihara A (2016) Disruption of the Sjögren-Larsson Syndrome Gene *Aldh3a2* in Mice Increases Keratinocyte Growth and Retards Skin Barrier Recovery. *J Biol Chem* 291:11676-11688. doi: 10.1074/jbc.M116.714030.
7. Ip JY, Sone M, Nashiki C, Pan Q, Kitaichi K, Yanaka K, Abe T, Takao K, Miyakawa T, Blencowe BJ, Nakagawa S (2016) Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine. *Sci Rep* 6:27204. doi: 10.1038/srep27204. PMID: 27251103.
8. Takao K, Shoji H, Hattori S, Miyakawa T (2016) Cohort removal induces changes in body temperature, pain sensitivity, and anxiety-like behavior. *Front Behav Neurosci* 9:10. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00099.
9. Sakai K, Shoji H, Kohno T, Miyakawa T, Hattori M (2016) Mice that lack the C-terminal region of Reelin exhibit behavioral abnormalities related to neuropsychiatric disorders. *Sci Rep* 6:28636. doi: 10.1038/srep28636.
10. Morishita Y, Yoshioka Y, Takimura Y, Shimizu Y, Namba Y, Nojiri N, Ishizaka T, Takao K, Yamashita F, Takuma K, Ago Y, Nagano K, Mukai Y, Kamada H, Tsunoda SI, Saito S, Matsuda T, Hashida M, Miyakawa T, Higashisaka K, Tsutsumi Y (2016) Distribution of silver nanoparticles to

breast milk and their biological effects on breast-fed offspring mice. *ACS Nano* 10(9):8180-8191. doi: 10.1021/acs.nano.6b01782.

11. Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T (2016) QRFP-deficient mice are hypophagic, lean, hypoactive and exhibit increased anxiety-like behavior. *PLoS ONE* 11(11):e0164716. doi: 10.1371/journal.pone.0164716.

7 個別研究

7.1 村上准教授

A. 英文原著

1. Seo E, Sazi T, Togawa M, Nagata O, Murakami M, Kojima S, Seo Y (2016) A portable infrared photoplethysmograph: Heartbeat of *Mytilus galloprovincialis* analyzed by MRI and application to *Bathymodiolus septemdierum*. *Biol Open* 5(11):1752-1757. doi: 10.1242/bio.020909.

D. 研究関係著作

1. 村上政隆 (2016) 第 III 章 唾液腺の基礎. “唾液・唾液腺 徹底レクチャー” (日本唾液腺学会 編), 総ページ 209, 金原出版, pp 73-113.

8 旧生理研所属者

A. 英文原著

1. Sakata S, Miyawaki N, McCormack TJ, Arima H, Kawanabe A, Özkucur N, Kurokawa T, Jinno Y, Fujiwara Y, Okamura Y (2016) Comparison between mouse and sea urchin orthologs of voltage-gated proton channel suggests role of S3 segment in activation gating. *Biochim Biophys Acta* 1858: 2972-2983. doi:10.1016/j.bbamem.2016.09.008.
2. Matsuno H, Kudoh M, Watakabe A, Yamamori T, Shigemoto R, Nagao S (2016) Distribution and structure of synapses on medial vestibular nuclear neurons targeted by cerebellar flocculus purkinje cells and vestibular nerve in mice: Light and electron microscopy studies *PLoS ONE* 11:e0164037. doi: 10.1371/journal.pone.0164037.
3. Suyama S, Maekawa F, Maejima Y, Kubota N, Kadowaki T, Yada T (2016) Glucose level determines excitatory or inhibitory effects of adiponectin on arcuate POMC neuron activity and feeding *Sci Rep* 6:30796. doi: 10.1038/srep30796.
4. Nakata M, Gantulga D, Santoso P, Zhang B, Masuda C, Mori M, Okada T, Yada T (2016) Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology* 157: 2322-2332. doi: 10.1210/en.2015-2082.
5. Suyama S, Kodaira-Hirano M, Otgon-Uul Z, Ueta Y, Nakata M, Yada T (2016) Fasted/fed states regulate postsynaptic hub protein DYNLL2 and glutamatergic transmission in oxytocin neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuropeptides* 56: 115-123. doi: 10.1016/j.npep.2015.08.008.
6. Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Gantulga D, Okano H, Ozawa K, Yada T (2016) IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *International Journal of Obesity* 40: 425-433. doi: 10.1038/ijo.2015.201.

7. Nagayama K, Onuma T, Ueno R, Tamehiro K, Minoda H (2016) Cathodoluminescence and Electron-Induced Fluorescence Enhancement of Enhanced Green Fluorescent Protein. *J Phys Chem B* 120: 1169-1174. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b08138.
8. Takeuchi S, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, Mima T, Tsujimoto T (2016) Spatiotemporal organization and cross-frequency coupling of sleep spindles in primate cerebral cortex *Sleep* 39: 1719-1735. doi: 10.5665/sleep.6100.
9. Chou M-Y, Amo R, Kinoshita M, Cherng B-W, Shimazaki H, Agetsuma M, Shiraki T, Aoki T, Takahoko M, Yamazaki M, Higashijima S-i, Okamoto H (2016) Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. *Science* 352: 87-90. doi: 10.1126/science.aac9508.
10. Kawamura A, Ovara H, Ooka Y, Kinoshita H, Hoshikawa M, Nakajo K, Yokota D, Fujino Y, Higashijima SI, 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. *Devel Biol* 409: 543-554. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.11.010

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：斎藤修教授、織田麻衣博士課程大学院生、黒木麻湖研究員（長浜バイオ大学）

Oda M, Kurogi M, Kubo Y, Saitoh O (2016) Sensitivities of Two Zebrafish TRPA1 Paralogs to Chemical and Thermal Stimuli Analyzed in Heterologous Expression Systems. *Chemical Senses* 41:261-272.

ゼブラフィッシュの2種のTRPA1チャネルの化学物質刺激感受性および温度刺激感受性をin vitro発現系を用いて解析した。その結果、zTRPA1aは化学物質刺激に対しzTRPA1bより高い感受性を示し、zTRPA1bは温度刺激に対しzTRPA1bより高い感受性を示すことが明らかになった。zTRPA1bは、急速な低温刺激に応答するとともに、高温刺激に対しても、明確な閾値なしに電流の増加を示した。研究内容は、*Chemical Senses* 誌掲載号に highlighted article として取り上げられた。

《分子神経生理研究部門》

共同研究者：共同研究者：柴崎貢志准教授、細井延武講師、金子涼輔助教、石崎泰樹教授、（群馬大学大学院医学系研究科）、山田勝也（弘前大学准教授）

Shibasaki K, Hosoi N, Kaneko R, Ishizaki Y, Yamada K (2017) Glycine release from astrocytes via functional reversal of GlyT1. *J Neurochem* 140:395-403.

大脳皮質アストロサイトがドーパミン受容体を発現しており、神経末端から放出されるドーパミンを受け取り興奮することを見出した。これに伴い、アストロサイト代謝変動が生じ、細胞内グリシン濃度が上昇することで、アストロサイトのグリシントランスポーター・GlyT1が逆回転を生じ、アストロサイトからグリシンが放出し、周囲のニューロン活動を調節している新規機構を同定した。

共同研究者：杉尾翔太研究員、長澤雅弘助教、小島至教授、石崎泰樹教授、柴崎貢志准教授（群馬大学大学院医学系研究科）

Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, Ishizaki Y, Shibasaki K (2016) TRPV2 activation by focal mechanical stimulation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility. *FASEB J* (in press).

細胞膜上の機械刺激感知センサー・TRPV2は機械刺激が付加された場所へと数10ミリ秒以内にクラスターリングし、機械刺激信号を増幅できることを見出した。また、TRPV2はアクチンと結合しており、細胞膜上にかかる機械刺激がアクチン骨格を変動させることでTRPV2の活性化が促され、その結果神経軸索の伸長がもたらされることを明らかにした。

共同研究者：共同研究者：成瀬雅衣助手、石崎泰樹教授（群馬大学大学院医学系研究科）、等誠司教授、田中葵（滋賀医科大学医学部）

Naruse M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Tanaka A, Hitoshi S (2016) Origin of oligodendrocytes in mammalian forebrains: a revised perspective. *J Physiol Sci* (in press).

成体大脳皮質のオリゴデンドロサイトの起源について、歴史的な文献から最近の報告までを網羅したレビューである。これまで広く信じられてきた概念に対する問題点を指摘し、我々の最新の研究成果を基に、新たな視点を紹介した。

共同研究者：共同研究者：後藤仁志助教、野村真准教授、小野勝彦教授（京都府立医科大学大学院医学研究科）

Gotoh H, Nomura T, Ono K (2016) Glycogen serves as an energy source that maintains astrocyte cell proliferation in the neonatal telencephalon. *J Cereb Blood Flow Metab* (in press).

グリコーゲン代謝系は成体アストロサイトの機能を支える細胞内代謝基盤である。発生期のアストロサイトもグリコーゲンを持っているが、その生理的意義は不明であった。本論文では、発生期の終脳のアストロサイトにおいてグリコーゲンが豊富に存在すること、発生期のグリコーゲン代謝はアストロサイトの細胞増殖を維持するためのエネルギーとして用いられることを明らかにした。

《細胞生理研究部門》

Takaishi M, Uchida K, Suzuki Y, Matsui H, Shimada T, Fujita F, Tominaga M (2016) Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermo-sensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J Physiol Sci* 66: 143-155.

（株）マンダムとの共同研究により、本来TRPM8を活性化するメントールがTRPV1活性を、TRPV1を活性化するカプサイシンがTRPM8活性を阻害することを明らかにした。1,000年以上にわたって鎮痛薬として使われてきたメントールの作用メカニズムの一つと推定される。

共同研究者：河田照雄先生のグループ（京都大学大学院農学研究科）、若林繁夫先生のグループ（国立循環器病センター）

Sun W, Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Kim M, Takayama Y, Takahashi N, Goto T, Wakabayashi S, Kawada T, Iwata Y, Tominaga M (2016) Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue. *EMBO reports* 17:

383-399.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載

共同研究者：アメリカ イリノイ大学 Zakharian 教授の研究室との共同研究

Uchida K, Demirkhanyan L, Asuthkar S, Cohen A, Tominaga M, Zakharian E (2016) Stimulation-dependent gating of TRPM3 channel in planar lipid bilayers. *FASEB J* 30: 1306-1316.

人工脂質二重膜系を用いて、温度感受性チャネルに分類される TRPM3 の温度による制御機構の詳細を明らかにした。

共同研究者：宮田清司教授の研究室 (京都工芸繊維大学)

Yoshida A, Furube E, Mannari T, Muneoka S, Kotani E, Takayama Y, Kittaka H, Tominaga M, Miyata S (2016) TRPV1 is crucial for proinflammatory STAT3 signaling and thermoregulation-associated pathways in the brain during inflammation. *Sci Rep* 6: 26.88.

マウス脳室周囲のグリア細胞に発現する TRPV1 が、LPS 投与時の脳内炎症と体温上昇に関わることを明らかにした。

共同研究者：太田利男教授の研究室 (鳥取大学)

Saito S, Ohkita M, Saito C, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2016) Evolution of Heat Sensors Drove Shifts in Thermosensation between *Xenopus* Species Adapted to Different Thermal Niches. *J Biol Chem* 291: 11446-11459

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載

共同研究者：小泉昭夫教授の研究室 (京都大学)、高橋勉教授の研究室 (秋田大学)

Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada K, Youssefian S, Shioi H, Domon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tominaga M, Takahashi T, Koizumi A (2016) Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS ONE* 11(5): e0154827

小児の疼痛症候群家系の遺伝子解析から電作動性 Na チャネル遺伝子の変異を発見した。

共同研究者：門脇辰彦教授の研究室 (中国のジアトン・リバプール大学) との国際共同研究

Dong X, Kashio M, Peng G, Wang X, Tominaga M, Kadowaki T (2016) Isoform-specific modulation of the chemical sensitivity of conserved TRPA1 channel in the major honeybee ectoparasitic mite, *Tropilaelaps mercedesae*. *Open Biol* 6 (6): 160042.

研究の詳細は、「国際共同研究」に記載

共同研究者：太田利男教授の研究室 (鳥取大学)

Kaimoto T, Hatakeyama Y, Takahashi K, Imagawa T, Tominaga M, Ohta T (2016) Involvement of transient receptor potential A1 channel in algescic and analgesic actions of the organic compound limonene. *Eur J Pain* 20: 1155-1165. TRPA1 の limonene 感受性のメカニズムの研究。

共同研究者：東田陽博教授の研究室 (金沢大学)

Zhong J, Amina S, Liang M, Akther S, Yuhi T, Nishimura T, Tsuji C, Tsuji T, Liu H-X, Hashii M, Furuhashi K, Yokoyama S, Yamamoto Y, Okamoto H, Zhao YJ, Lee HC, Tominaga M, Lapatina O, Higashida K (2016) Cyclic ADP-Ribose and Heat Regulate Oxytocin Release via CD38 and TRPM2 in the Hypothalamus during Social or Psychological Stress in Mice. *Front Neurosci* 10: 304.

マウス視床下部の神経細胞が CD38 (TRPM2 のリガンド産生に関わる酵素) と TRPM2 (温かい温度を感知する温度感受性 TRP チャネル) 依存的下垂体後葉からのオキシトシン産生に関わることを明らかにした。

共同研究者：太田利男教授の研究室 (鳥取大学)

Yamamoto A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2016) Two different avian cold-sensitive sensory neurons: Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-dependent and -independent activation mechanisms. *Neuropharmacology* 111:130-141.

鳥類の 2 つの冷刺激感受性神経が冷刺激受容体 TRPM8 依存のおよび非依存のメカニズムで活性化することを明らかにした。

共同研究者：門脇辰彦教授の研究室 (中国のジアトン・リバプール大学) との国際共同研究

Peng G, Kashio M, Li T, Dong X, Tominaga M, Kadowaki T (2016) TRPA1 channels in *Drosophila* and honey bee ectoparasitic mites share heat sensitivity and temperature-related physiological functions. *Front Physiol* 7: 447.

研究の詳細は、「国際共同研究」に記載

共同研究者：河田照雄先生のグループ（京都大学大学院農学研究科）、若林繁夫先生のグループ（国立循環器病センター）

Sun W, Uchida K, Takahashi N, Iwata Y, Wakabayashi S, Goto T, Kawada T, Tominaga M. Activation of TRPV2 negatively regulates the differentiation of mouse brown adipocytes. *Pfl ü ger Archiv. Eur. J. Physiol.* 468 (9): 1527-1540, 2016. doi: 10.1007/s00424-016-1846-1.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載

共同研究者：奥村久士准教授の研究室（分子科学研究所）

Gupta R, Saito S, Mori Y, Itoh S, Okumura H, Tominaga M (2016) Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences. *Sci Rep* 6: 37460.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載

《心循環シグナル研究部門》

共同研究者：津田誠教授（九州大学大学院薬学研究院）

Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems JM, 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. *Science Signaling* 9:ra7.

アンジオテンシン II 誘発性高血圧における血管平滑筋プリン作動性 P2Y6 受容体のリガンド依存性を調べた。アンジオテンシン II は血中ウリジンヌクレオチド量を増加させず、P2Y6 受容体依存的に高血圧リスクを増大させることを明らかにした。

《生殖・内分泌系発達機構》

共同研究者：稲垣教授（広島大学）

Inagaki-Ohara K, Okamoto S, Takagi K, Saito K, Arita S, Tang L, Hori T, Kataoka H, Matsumoto S, Minokoshi Y (2016) Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. *Nutrition & Metabolism* 13:7

高脂肪食摂取による萎縮性胃炎の進展にレプチン受容体が関与することを明らかにした。

共同研究者：三木隆司教授（千葉大学）

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

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。

《神経シグナル研究部門》

共同研究者：志水泰武（岐阜大学）

Naitou K, Nakamori H, Shiina T, Ikeda A, Nozue Y, Sano Y, Yokoyama T, Yamamoto Y, Yamada A, Akimoto N, Furue H, Shimizu Y (2016) Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defecation centre causes propulsive colorectal contractions in rats. *J Physiol* 594: 4339-4350.

下行性の感覚調節系の 1 つであるドパミンが脊髄の副交感節前ニューロンに作用してその興奮性を高め、消化管機能を亢進して排便を強く促すことを見だし、便秘や過敏性腸症候群の病態解明に向けた重要な手掛かりとなる神経機構を明らかにした。

《視覚情報処理研究部門》

共同研究者：仲嶋一範教授（慶応義塾大学医学部）

Oishi K, Nakagawa N, Tachikawa K, Sasaki S, Aramaki M, Hirano S, Yamamoto N, Yoshimura Y, Nakajima K (2016) Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cortex. *Elife* 5:e10907.

発生期マウスの大脳皮質 4 層興奮性細胞のプロトカドヘリン 20 をノックダウンすると、本来、4 層にとどまるはずの細胞が 2/3 層に移動し、環境の影響を受けて、2/3 層錐体細胞に似た分子発現や形態学的な特徴を示すことを見出した。従って、細胞の個性は細胞誕生時にすべてが決められているのではなく、発生期の環境要因の影響を強く受けると考えられる。

共同研究者：太田 淳 教授（奈良先端科学技術大学院大学）

Sunaga Y, Yamaura H, Haruta M, Yamaguchi T, Motoyama M, Ohta Y, Takehara H, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Yoshimura Y, Ohta J (2016). Implantable imaging device for brain functional imaging system using flavoprotein fluorescence. *Jpn J Appl Phys* 55:03DF02.

マウス等の小型動物の脳活動を持続的に記録することができる、内因性イメージング用の小型埋め込みデバイスの開発に成功

した。このデバイスは自由行動下のマウスの脳活動を長期にわたりモニタリングするのに役立つと考えられる。

《生体システム研究部門》

共同研究者：堀江正男、染谷拓郎、齋藤慶介、ホサイン イブラヒム、行田正晃、崎村建司、竹林浩秀、（新潟大学）目加田和之（岡山理科大学）吉川欣亮（東京都医学総合研究所）、阿部訓也、吉木 淳（理化学研究所）小野勝彦（京都府立医科大学）

Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H (2016) Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis* 96: 271-283.

ジストニン（*Dst*）遺伝子異常のマウスと類似の症状を示す自然発症ミュータントマウスの筋電図解析と組織学的解析を行った。その結果、*Dst* 遺伝子異常マウスほど強くはないが筋肉が同時収縮すること、原因遺伝子が *Dst* 遺伝子の近傍にあること、また、前庭核、網様核、赤核などに異常ニューロフィラメントが蓄積することが観察された。

《統合生理研究部門》

共同研究者：中央大学文学部、東京女子大学との共同研究

Kobayashi M, Macchi Cassia V, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2016) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: a behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Dev Sci* (in press)

生後 3 ヶ月と 9 ヶ月の日本人乳児の成人顔と乳児顔の区別を注視行動から検討した結果、生後 3 ヶ月児は成人顔と乳児顔の両方を区別できたが、生後 9 ヶ月児は乳児顔の区別は困難で成人顔のみ区別することが示された。成人顔と乳児顔を観察中の生後 9 ヶ月児の後側頭領域の脳血流反応を、NIRS によって計測した。その結果、成人顔観察中にのみ右半球の後側頭領域の活動が上昇した。本研究は、生後 9 ヶ月ごろに顔処理システムが視覚経験の多い顔に特化する背景に、右半球後側頭領域の処理が関与していることを示した初めての研究である

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* 103:31-39.

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 (2016) 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。

（心理生理学研究部門）

共同研究者：飯高哲也教授（名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻 作業療法学講座）

Pornpattananangkul N, Hariri AR, Harada T, Mano Y, Komeda H, Parrish TB, Sadato N, Iidaka T, Chiao JY (2016) Cultural influences on neural basis of inhibitory control. *Neuroimage* 139:114-126.

日本在住日本人、北米在住日本人、北米在住白人の 3 群の健常者において、反応抑制にかかわる脳機能を Go/NoGo 課題と fMRI を用いて比較検討した。課題遂行中に 3 群で同様に見られた脳活動は、下前頭回や前部帯状回などに存在した。一方で左下前頭回の活動は、日本在住日本人において北米在住の日本人と白人より有意に強かった。この結果は人種よりも文化による脳活動の差を示すものと考えられた。

共同研究者：飯高哲也教授（名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻 作業療法学講座）

Harada T, Hayashi A, Sadato N, Iidaka T (2016) Neural correlates of emotional contagion induced by happy and sad expressions. *J Psychophysiol* 30:114-123.

感情伝染とは、相手の表情と同様の感情が自分の中に生成される現象である。その神経基盤について fMRI を用いて検討した。画面に呈示される喜びまたは悲しみの表情動画を見た時に、同一人物の感情を表出していない写真に対する脳活動を計測した。その結果、喜びには左前部帯状回が、悲しみには右上側頭回と下頭頂小葉がかかわっていた。さらに右下前頭回は、喜びと悲し

みの両方の感情に共通して関与が認められた。

共同研究者：川道拓東（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Matsunaga M, Tanabe HC, Ogino Y, Saito S, Sadato N (2016) Being in a Romantic Relationship Is Associated with Reduced Gray Matter Density in Striatum and Increased Subjective Happiness. *Front Psychol* 7:1763.

他者と恋愛関係にあることはヒト社会において広く認められるものであり、ヒトの日々の生活に大きな影響を与える。我々は、脳の構造に与える影響を調べるために、MRI を用いて In-relationship 群（交際相手有）、No-relationship 群（交際相手無）の脳構造を計測した。In-relationship 群では、報酬系の一部である右背側線条体の灰白質密度の減少を認めた。さらには、In-relationship 群における主観的幸福感の上昇も認めた。これらの結果から、交際相手を有することはヒトの社会的報酬の認識に影響を与える可能性が示唆された。

共同研究者：川道拓東（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Kochiyama T, Sadato N (2016) Increased frequency of social interaction is associated with enjoyment enhancement and reward system activation. *Sci Rep* 6:24561.

他者との社会的交流を持つことはヒトにとって重要なものである。そこで、我々は、他者との社会的交流中の報酬系の活動が他者との関係性を持つ際の嗜好性と連関すると考え、単純な社会的交流の一つであるボール回し課題遂行中の脳活動を fMRI により計測した。結果として、ボール回しが増える（すなわち、社会的交流が増す）と参加者は楽しみを感じ、それに並行して報酬系の活動が増強した。この活動は他者との関係性を持つ際の嗜好性を示す集団主義尺度と有意な相関を示した。これより、他者との関わりを通じて感じる楽しみが、人との関係性を構築するための動機付けとして働いていると考えた。

共同研究者：川道拓東（群馬大学医学部）

Kawamichi H, Yoshihara K, Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N (2016) Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress. *Soc Neurosci* 11:109-122.

他者に対する援助行動は、共感的配慮によって動機付けられていると考えられる。一方で、他者に対する共感反応は援助ではなく苦悩に結びつくことも知られている。そこで、我々は、共感に起因する苦悩を表象する前部帯状回の活動が、援助行動により減弱されると考え、fMRI による実験的研究を実施した。他者がボール回し課題で仲間外れにされる際の脳活動を計測すると、pain matrix の一部である前部帯状回の活動が増強した。この活動は、仲間外れの他者へのボール回しを増やすことで、当該他者の感情的改善が得られた、被験者が考えることで減弱した。これらの結果により、共感に基づく援助行動と苦悩の間には相互連関があることが示唆された。

共同研究者：穴戸恵美子特別訪問研究員（名古屋大学医学系研究科精神医学分野）

椎野智子, 穴戸恵美子, 飯尾明生, 尾崎紀夫 (2016) 統合失調症と発達障害の関連 (特集 統合失調症はどこへ行くのか (2)) *The association between schizophrenia and developmental disorder. 臨床精神医学* 45(9):1169-1175.

統合失調症、自閉スペクトラム症、緊張病の関係には多くの指摘がなされている。DSM-5 では統合失調症の分類から緊張病型は除外された。ASD の特性は定型発達との間で連続性が存在するため、定量化が難しい徴候も多いが、視線をはじめとする眼球運動を解析することにより定量化を試みる研究が報告されている。病態解明・分子メカニズムの解明には、その診断的特徴・徴候的側面からの研究とともに、ゲノム解析研究も重要であり、コピー数多型に着目したゲノム解析も実施されている。

共同研究者：穴戸恵美子特別訪問研究員（名古屋大学医学系研究科精神医学分野）

中村晋之介, 尾崎紀夫, 定藤規弘, 井本敬二, 穴戸恵美子, 福村直博 (2016) 曲線をなぞる運動におけるサッケード位置の解析 *An analysis of saccade positions in tracing tasks. 信学技報* 116(343): 19-24.

ヒトが線を正確になぞるためには、視覚と手先位置の情報を協調させて腕を制御していると考えられる。本研究では、この協調制御を調べるために、異なる個数の経由点を持つジャーク最小軌道を手本軌道として、なぞり運動時のペン先位置と視線位置を同時計測したデータを解析した。ペン先が手本軌道上の曲率が大きくなる部分を通過し終えたタイミングで Saccade の発生頻度が高くなることが分かった。この Saccade の発生傾向は、2 つの経由点を持つ軌道で見られ、直線や 1 つの経由点を持つ軌道では見られなかった。これは、描くのが難しい曲率の大きな部分を描き終わった後に Saccade が起こっているためと考えられる。

共同研究者：田邊宏樹教授（名古屋大学大学院環境学研究科心理学講座）

Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N (2016) Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate. *Neuroimage* 134:522-531.

恐怖刺激による末梢体温の変化に関連する脳内機序を検討するため、指先の体温を測定しながらホラー映像と対象映像を視聴

している際の脳活動を機能的 MRI により調べた。MRI 撮像後に同じ映像を視聴し、3 秒ごとに最初に見たときに感じた恐怖感を 9 点尺度で評定してもらった。解析の結果、恐怖映像を見ている際に扁桃体と前部帯状回、扁桃体と前部島の機能的結合が高まること、また左扁桃体と前部帯状回の機能的結合は恐怖の程度により修飾されることが示された。

共同研究者：田邊宏樹教授（名古屋大学大学院環境学研究科心理学講座）

田邊宏樹 (2016) 英語教育への脳科学的アプローチ 4 外国語学習における小脳の役割. 英語教育 64(11): 68-69.

言語の学習における小脳の役割についての概説である。まずヒトの一般的な小脳の構造と機能を紹介し、高次認知過程における小脳の役割は「自動化による処理の効率化」というキーワードで括れることを示した。次に実際におこなった未知言語の学習についての機能的脳イメージング研究を取り上げ、学習時のみならず想起時にも小脳が重要な役割を果たすことを示した。最後に外国語運用能力の熟達化への小脳の関わりについて論じた。

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）

Matsui T, Nakamura T, Utsumi A, Sasaki AT, Koike T, Yoshida Y, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2016) The role of prosody and context in sarcasm comprehension: Behavioral and fMRI evidence. *Neuropsychologia* 87:74-84.

皮肉は、話し手が発話した文字通りの意味とは反対の意味を聞き手に伝える話法である。聞き手が皮肉に気づくきっかけは、発話の内容と論理的にかみ合わない文脈や口調などを脳が感知することによる。ただ、口調の処理過程は明らかにされていないのが現状である。そこで、口調は発話の内容を変調するという仮説を立て、機能的核磁気共鳴装置を用いて調べたところ、左下前頭前野が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門）

Nakata M, Gantulga D, Santoso P, Zhang B, Masuda C, Mori M, Okada T, Yada T (2016) Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology* 157:2322-2332.

視床下部室傍核の NUCB2/nesfatin-1 の発現を shRNA 処理により特異的に阻害したマウスは、室傍核オキシトシン発現低下と明期過食およびその後の肥満を呈し、また、高食塩食による高血圧とバゾプレッシン発現誘導から免れた。室傍核の NUCB2/nesfatin-1 は、オキシトシンを介してエネルギー代謝を、また、バゾプレッシンを介して体液バランスを調節している。

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門）

Otogon-Uul Z, Suyama S, Onodera H, Yada T (2016) Optogenetic activation of leptin-and glucose-regulated GABAergic neurons in dorsomedial hypothalamus promotes food intake via inhibitory synaptic transmission to paraventricular nucleus of hypothalamus. *Molecular Metabolism* 5(8):709-715.

背内側核 GABA ニューロンの光遺伝学を用いた活性化は摂食を亢進する。その機序は、摂食抑制中枢の室傍核への抑制性シナプス伝達による。背内側核 GABA ニューロンはグルコース濃度低下により活性化され、レプチン添加により抑制される。背内側核 GABA ニューロンを摂食亢進性ニューロンとして同定した。

共同研究者：矢田俊彦教授（自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門）

Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T (2016) Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. *Endocr J* 63(7):611-619.

最近、膵島 β 細胞増殖因子として報告された Betatrophin の肝臓及び脂肪組織での発現は、肥満およびインスリン抵抗性の 2 型糖尿病マウスで亢進しており、これらの病態での膵島 β 細胞の増生に関わる病態生理学的な役割が示唆される。一方、 β 細胞破壊により誘導した 1 型糖尿病マウスではむしろ減少している。

《形態情報解析室》

共同研究者：上野直人研究室（基生研）

Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N (2016) Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife* 5: e16550.

ホヤ初期胚の細胞分裂では、隣接する細胞からの突起状の細胞膜の貫入により、細胞分裂の方向が制御されていることを発見した。共同研究では、この隣接細胞からの細胞膜突起構造の詳細を SBF-SEM を使って調べた。結果、隣接細胞からの細胞膜突起が、核のそばにある中心体の位置を制限することで、細胞分裂の方向が決定されることがわかった。

共同研究者：片山和彦研究グループ（国立感染研）

Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Doan YH, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A, Katayama K (2016) Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine

noroviruses to infect cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: E6248–E6255.

マウスノロウイルスの感染受容体が CD300ld および CD300lfであることを発見した。共同研究では、マウスノロウイルスのキャプシドの構造をクライオ電子顕微鏡単粒子解析により 7.9 Å分解能で決定し、ホモロジーモデリングによる分子構造を使って、キャプシドと CD300lf との結合領域をコンピュータシミュレーションにより推定した。

《多光子顕微鏡室》

共同研究者：Ryohei Yasuda (Max Planck Florida Institute)

Hedrick NG, Harward SC, Hall CE, Murakoshi H, McNamara JO, and Yasuda R (2016) Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity. *Nature* 538:104-108.

細胞内シグナル分子である Rac1 の FRET センサーを新規に開発し、海馬神経細胞のシナプス可塑的变化時における Rac1 の時空間パターンを明らかにした。

《ウイルスベクター開発室》

共同研究者：貝淵弘三 先生 (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. 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。

共同研究者：狩野方伸 先生 (東京大学)

Sugaya Y, Yamazaki M, Uchigashima M, Kobayashi K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M (2016) Crucial roles of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the suppression of epileptic seizures. *Cell Rep* 16:1405-1415.

主要な内因性カンナビノイドである 2-アラキドノイルグリセロールがてんかんの症状であるけいれん発作を強力に抑制していることが明らかになった。AAV ベクターが有効利用された共同研究である。

《行動様式解析室》

共同研究者：椎名伸之准教授 (基礎生物学研究所)

Ohashi R, Takao K, Miyakawa T, Shiina N (2016) Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci Rep* 6:20775.

RNG105 は、輸送される伝令 RNA に結合するタンパク質として椎名らにより発見された。RNG105 遺伝子を破壊したマウスでは、樹状突起への伝令 RNA の輸送が低下し、その結果として樹状突起のシナプスが減少、樹状突起は短縮し、本来樹状突起と軸索が繋がって密に発達するはずの神経ネットワークが、貧弱に退化してしまうことを示した。これにより、樹状突起への伝令 RNA 輸送とそれに伴う局所的タンパク質合成が、シナプスの強化のみならず、正常な神経ネットワーク構築に必須であることが分かった。

共同研究者：堤康央教授 (大阪大学)

Morishita Y, Yoshioka Y, Takimura Y, Shimizu Y, Namba Y, Nojiri N, Ishizaka T, Takao K, Yamashita F, Takuma K, Ago Y, Nagano K, Mukai Y, Kamada H, Tsunoda SI, Saito S, Matsuda T, Hashida M, Miyakawa T, Higashisaka K, Tsutsumi Y (2016) Distribution of Silver Nanoparticles to Breast Milk and Their Biological Effects on Breast-Fed Offspring Mice. *ACS Nano* 10(9):8180-8191.

ナノ粒子の次世代影響評価研究において、母体が経口、経血管的に曝露した銀ナノ粒子は母乳へ移行し、母乳を介して乳幼仔へと移行し得ることを明らかとした。さらに、ナノ粒子の母乳移行性が、粒子径・素材などにより規定されること、銀ナノ粒子は母乳を介して仔の脳に移行する一方で、現実の曝露量の数十～数百倍程度を母体が摂取した場合においても、仔の情動認知機能には影響を与えないことなど、を明らかにした。

共同研究者：櫻井武教授 (金沢大学)

Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T (2016) QRFP-deficient mice are hypophagic, lean, hypoactive and exhibit increased anxiety-like behavior. *PLoS ONE* 11(11):e0164716.

GPR103A および GPR103B の内因性リガンドである QRFP は視床下部より発現し、受容体は脳辺縁系や線条体に発現している。QRFP をマウスでノックアウトしたところ食欲減退や体重減少という QRFP の脳内投与と逆の現象が見られたほか、活動性の低下や不安様行動などの行動異常も見られた。

2 シンポジウム等

2.1 第6回生理学研究所・名古屋大学医学系研究科 合同シンポジウム

日時：2016年9月24日（土）

場所：名古屋大学医学系研究科 中央診療棟 3階講堂

13:00-13:10 開催の挨拶

名古屋大学医学系研究科 高橋 雅英・研究科長

生理学研究所 井本 敬二・所長

13:10-14:00 講演（前半）座長：名古屋大学医学系研究科 教授 有馬 寛

13:10-13:35 生理学研究所 教授 箕越 靖彦

「食物選択行動に関わる視床下部 AMP キナーゼの調節作用」

13:35-14:00 名古屋大学環境医学研究所 教授 菅波 孝祥

「メタボリックシンドロームと慢性炎症；細胞死を起点とする非感染性炎症の分子機構」

14:00-14:10 休憩

14:10-15:30 ポスター発表（奇数番号）（フラッシュトーク 35分、討論 45分）

15:30-16:20 講演（後半）座長：名古屋大学環境医学研究所 教授 竹本 さやか

15:30-15:55 生理学研究所 教授 磯田 昌岐

「自己と他者の報酬情報処理にかかわるサルの皮質・皮質下ネットワーク」

15:55-16:20 名古屋大学医学系研究科 教授 勝野 雅央

「運動ニューロン・骨格筋システム変性の分子シグナル病態」

16:20-16:30 休憩

16:30-17:50 ポスター発表（偶数番号）（フラッシュトーク 35分、討論 45分）

18:00-19:30 情報交換会（鶴友会館）

2.2 The 6th Joint CIN – NIPS Symposium

10 – 11 October 2016

Lecture Hall, Institute for Medical Virology, Elfriede-Aulhorn-Str. 6

Tübingen University, Tübingen, Germany

Day 1: Monday, 10 October 2016

Welcome Addresses by Peter Thier (CIN) and Atsushi Nambu / Tadashi Isa (NIPS)

Masaki Fukunaga (NIPS)

Resting State fMRI Network Analysis of Anesthetized Monkey Brain

Olga Garaschuk (CIN)

The Role of in Vivo Calcium Signaling of Microglia for Monitoring Their Activation State

Junichi Chikazoe (NIPS)

Human Gustatory Cortex Revealed by Multivoxel Pattern Analysis

Andrea Burgalossi (CIN)

Microcircuits and Plasticity of Hippocampal Spatial Representations

Naokazu Goda (NIPS)

Visuohaptic Experience Alters Neural Representation in the Monkey Visual Cortex

Martin Giese (CIN)

Phenomenological Model for the Adaptation of Shape-Selective Neurons in Area IT

Klaus Scheffler (CIN)

Ultra-High Resolution Functional BOLD Imaging: Do We Really See More?

Masaki Isoda (NIPS)

Phenotype-Driven Cognitive Genomics in the Macaque: A Naturally Occurring Case of Autistic Disorder

Markus Siegel (CIN)

Cortical Information Flow during Flexible Sensorimotor Decisions

Hiromi Sano (NIPS)

Physiological Roles of Cortico-Striatal Neurons in the Basal Ganglia

Day 2: Tuesday, 11 October 2016

Antimo Buonocore (CIN)

Alteration of the Microsaccadic Velocity-Amplitude Main Sequence, Relationship after Visual Transients:
Implications for Models of Saccade Control

Masatoshi Yoshida(NIPS)

Attention in Blindsight Monkey

Ziad Hafed (CIN)

Sharper, Stronger, Faster Upper Visual Field Representation in Primate Superior Colliculus

11:30 Junichi Nabekura (NIPS)

Cortical Synapse Remodeling in Vivo; Neuron-Glia Interaction

LIGHTNING TALKS

POSTER SESSION AND LUNCH SNACKS

Tetsuo Kida (NIPS)

MEG Analysis of Attentional Modulation and Control

Takashi Sato (CIN)

Reciprocal Connectivity Streamlines Sensory-Motor Communication in Mouse Fronto-Parietal Cortex

Yasuhiro Go (NIPS)

Spatiotemporal Gene Expression Trajectory in the Human and Non-Human Ape Brains

Cornelius Schwarz (CIN)

The Slip Hypothesis - Tactile Perception and Its Neuronal Bases

Thomas Euler (CIN)

Interplay of Excitation and Inhibition Decorrelates Visual Feature Representation in the Mammalian Inner
Retina

2.3 第3回 チュラロンコン大学 (CU) - 生理学研究所 (NIPS) 合同シンポジウム

日時： 2017 (平成 29) 年 1 月 6 日

場所： チュラロンコン大学薬学部、バンコク、タイ

プログラム：

Opening Lecture:

“NIPS, an inter-university research institute for physiology and neuroscience”

Keiji Imoto (Director General, NIPS)

Special Lecture I:

“Regulation of the function and stoichiometry of Kv4.2/KChIP4/DPP10 channel complexes”

Yoshihiro Kubo (NIPS)

Special Lecture II:

“Control of neural activities and behaviors using genetic tools”

Thongchai Sooksawat (CU)

Symposium I: “Neurophysiology and Neuropharmacology”

“Developmentally upregulated P2Y6 receptor promotes angiotensin II-induced hypertensive signaling”

Akiyuki Nishimura (NIPS)

“Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex

Ayako Ishikawa (NIPS)

“Neuroprotective effects of medicinal plant extracts and natural products”

Tewin Tencomnao (CU)

Special Lecture III:

“Neural control of limb movement and its disorder: multidisciplinary approach”

Kazuhiko SEKI (National Center of Neurology and Psychiatry, Japan)

Special Lecture IV:

“Epigenetic editing human repetitive sequences: Novel model for cancer treatment”

Apiwat Mutirangura (CU)

Symposium II: “Cancer biology and drug discovery”

“Cancer stem cells”

Pithi Chanvorachote (CU)

“Oxidative stress epigenetically up-regulates LINE-1 Retrotransposon elements”

Chanchai Boonla (CU)

“Herbal medicines for cancer therapy”

Chatchai Chaotham (CU)

2.4 第 47 回生理学研究所国際シンポジウム

The 47th NIPS International Symposium “Decoding Synapses”

Okazaki Conference Center (OCC), Okazaki, Aichi October 26 – 28, 2016

October 26 (Wed)

Opening remarks Keiji Imoto (Director General, NIPS, Japan)

Introduction Masaki Fukata (NIPS, Japan)

Session 1: Regulation of receptor trafficking

Masaki Fukata (NIPS, Japan)

“Regulatory mechanisms for AMPA receptors through PSD-95”

Katherine W Roche (NIH/NINDS, USA)

“PSD-95 plays diverse roles in regulating synaptic NMDA receptors”

Akihiko S Kato (Lilly Research Laboratory, USA)

“Selective pharmacological modulation of forebrain AMPA receptors: Success in the development of TARP γ -8-dependent AMPA receptor antagonist, TDAA”

Special Lecture 1:

David S Bredt (Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson, USA)

“Discovery of NACHO: An essential chaperone for presynaptic and postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors in brain”

Luncheon Satellite Seminar

Ryohei Yasuda (Max Planck Florida Institute, USA)

“Biochemical computation in single dendritic spines: implication in synaptic plasticity”

Session 2: Trans-synaptic regulation

Eunjoon Kim (KAIST, Korea)

“Regulation of neuronal synapses by the SALM/Lrfr family of synaptic adhesion molecules”

Katsuhiko Tabuchi (Shinshu Univ, Japan)

“Distortion of the synaptic functions in the microcircuit of the brain in model mice for neurodevelopmental disorders”

Michisuke Yuzaki (Keio Univ, Japan) “Synaptic M é nage à Trois—A Bridge Over Troubled Synapses”

Session 3: Synaptic dynamics and plasticity 1

Toshihisa Ohtsuka (Univ of Yamanashi, Japan)

“Decoding short-term synaptic plasticity: implication of CAST phosphorylation in control of synaptic plasticity at the excitatory synapses”

Shigeo Okabe (The Univ of Tokyo, Japan)

“Maturation-dependent regulation of synaptic density and dynamics”

Naoki Matsuo (Osaka Univ, Japan)

“Visualization and manipulation of memory engram”

Eisuke Koya (Univ of Sussex, UK)

“Enhanced excitability of nucleus accumbens, but not orbitofrontal cortex neuronal ensembles following sucrose memory recall: reversal by extinction”

Kazuhiko Yamaguchi (RIKEN, Japan)

“Reassessment of synaptic plasticity in mutant mice carrying mutated GluA2-CT with normal ability in motor learning: revival of LTD hypothesis”

Flash talk for poster presentations (2 min x 12 persons, FT1-FT12)

October 27 (Thu)

Special Lecture 2:

Masanobu Kano (The Univ of Tokyo, Japan)

“Multiple phases of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum”

Session 4: Synaptic dynamics and plasticity II

Keiko Tanaka-Yamamoto (KIST, Korea)

“Timely regulated late endosome sorting for the maintenance of cerebellar long-term depression”

Masahiko Watanabe (Hokkaido Univ, Japan)

“Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring in Purkinje cells”

Kazuo Emoto (The Univ of Tokyo, Japan)

“Spatio-temporal regulation of dendrite development and remodeling”

Special Lecture 3:

Daniel Choquet (CNRS-Bordeaux Univ, France)

“The various roles of nanoscale AMPA receptor dynamics in synaptic plasticity”

Session 5: Synaptic imaging and manipulation I

Hideji Murakoshi (NIPS, Japan)

“Spatiotemporal manipulation and imaging of signaling molecules in dendritic spines”

Matthew J Kennedy (Univ of Colorado Denver Sch of Med, USA)

“Novel approaches for controlling synaptic and cellular function with light”

Shigeki Kiyonaka (Kyoto Univ, Japan)

“Visualization of native AMPA receptors in live neurons by a novel chemical approach”

Session 6: Structural aspects of synaptic proteins

Shuya Fukai (The Univ of Tokyo, Japan)

“Structural basis of splice insert-dependent synaptic adhesion mediated by receptor protein tyrosine phosphatase”

A Radu Aricescu (Univ Oxford, UK)

“Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes”

Haruka Munezane (The Univ of Tokyo, Japan)

“The elucidation of the physiological function of CLAC-P/collagen XXV in neuromuscular development”

William P Dempsey (Univ of South California, USA)

“In vivo single-cell labeling by confined primed conversion”

October 28 (Fri)

Session 7: Synaptic imaging and manipulation II

Junichi Nakai (Saitama Univ, Japan)

“in vivo calcium imaging with genetically encoded calcium indicators and optogenetics”

Don B Arnold (Univ of South California, USA)

“Visualizing and ablating synapses in vivo using novel recombinant probes”

Alvaro Carrier-Ruiz (The Univ of Tokyo, Japan)

“Dentate granule cell activity during fear memory retrieval and extinction in freely moving mice”

Session 8: Synaptic circuit

Yumiko Yoshimura (NIPS, Japan)

“High reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is established under the guidance of epigenetic

regulation”

Haruhiko Bito (The Univ of Tokyo, Japan)

“A critical role for activity-dependent Arc expression in long-term memory via inverse synaptic tagging”

Closing remarks

Masaki Fukata (NIPS, Japan)

Poster Presentations

2.5 第7回国際神経回路会議

- Recent advances in the analysis of cortical microcircuits -

開催日程：2016年12月8日-10日

開催場所：岡崎コンファレンスセンター

開催主体：国際神経局所回路会議事務局（生理学研究所共催）

オーガナイザー：窪田芳之（生理研）、小林憲太（生理研）、小林和人（福島県立医大）

開催経費支援：科学研究費新学術領域「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」益財団法人 井上科学振興財団

講演者数：20名（外国人8名）

参加者数：78名（海外8名、国内49名、岡崎地区21名）

December 8th

Part 1

Adaptive Circuit Shift International Workshop on the Strategy for Neuroscience

Viral Vector Technology for Neural Circuit and Pathology Research

13:30 - 13:40 Opening remark Kazuto Kobayashi

Session I, Chairman Kenta Kobayashi

13:40 - 14:10 T1 Fumitaka Osakada (Nagoya University)

Neural Circuit Tracing with Rabies Viral Vectors for Neural Circuit Research

14:10 - 14:40 T2 Kazunari Miyamichi (The University of Tokyo)

Dissecting Higher Olfactory Neural Circuits by Viral and Genetic Technology in Mice

14:40 - 15:10 T3 Shigeki Kato (Fukushima Medical University)

Pathway-selective Manipulation of Neural Function by Using HiRet/NeuRet Vector System

15:10 - 15:40 T4 Kenichi Inoue (Kyoto University)

Studying the Function of Primate Neural Networks by Using Viral Vectors

15:40 - 16:10 Coffee break

Session II, Chairman Kazuto Kobayashi

16:10 - 16:50 T5 Hiroaki Mizukami (Jichi Medical University)

Current Status of AAV-mediated Gene Transfer and Gene Therapy

16:50 - 17:30 T6 Jos é Luis Lanciego (University of Navarra, Spain)

Gene Therapy with Beta-glucocerebrosidase for the Treatment of Parkinson's Disease and Related Synucleinopathies

17:30 - 17:40 Part 1 closing remarks : Yoshikazu Isomura

December 9th

Part 2 The Seventh International Neural Microcircuit Conference

- Recent Advances in the Analysis of Cortical Microcircuits -

Session III, Chairman Allan Gullledge

8:30 - 9:10 T7 Takuya Sasaki (The University of Tokyo, Japan)

Hippocampal Network Dynamics for Memory-based Planning of Future Behavior

9:10 - 10:00 T8 Attila I Guly á s (Institute of Experimental Medicine, Hungary)

Switch among Healthy Brain States and Pathological Activity is Driven by Modulation of Cell Excitability and Synaptic Transmission

10:00 - 10:20 Get together photo & coffee break

Session IV, Chairman Attila I Guly á s

10:20 - 11:00 T9 Yoshiyuki Kubota (National Institute of Physiological Sciences, Japan)

The Diversity of Cortical Inhibitory Synapses

11:00 - 11:40 T10 Allan Gullledge (Dartmouth College, U.S.A.)
 Reciprocal Control of Corticofugal Output by Serotonin and Acetylcholine

11:40 - 12:20 T11 Michael J. Higley (Yale School of Medicine, U.S.A.)
 Circuit-dependent Balancing of Excitation and Inhibition in the Neocortex

12:20 - 14:00 Lunch & Poster
 Session V, Chairman Jens Hjerling-Leffler

14:00 - 14:50 T12 Marlene Bartos (University of Freiburg, Germany)
 Somatostatin-Positive Interneurons in the Dentate Gyrus of Mice Provide Local- and Long-range Septal Synaptic Inhibition

14:50 - 15:40 T13 Jinhyun Kim (Korea Institute of Science & Technology (KIST), Korea)
 mGRASP for Mapping Mammalian Synaptic Circuit at Multiple Scales

15:40 - 16:00 Coffee break
 Session VI, Chairman Marlene Bartos

16:00 - 16:40 T14 Masanori Matsuzaki (The University of Tokyo, Japan)
 Dynamics of Thalamocortical Activities in the Motor Cortex during Motor Learning

16:40 - 17:20 T15 Yasuo Kawaguchi (National Institute of Physiological Sciences, Japan)
 Layer 5 GABAergic Circuits in the Frontal Cortex

17:20 - 18:00 T16 Xiaolong Jiang (Baylor College of Medicine, U.S.A.)
 Three Principles Governing the Assembly of Cortical Microcircuit

18:30 - 20:30 Banquet (Myodaiji Campus, Shokuin Kaikan 1F Cafeteria)

December 10th

Session VII, Chairman Haruhiko Bito

8:30 - 9:10 T17 Bernd Kuhn
 (Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST), Japan)
 Neural Substrate of Dynamic Bayesian Inference in the Cerebral Cortex

9:10 - 9:50 T18 Yilong Cui¹ and Susumu Setogawa²
 (1. RIKEN-CLST, Japan; 2. Fukushima Medical University, Japan)
 Small-animal Neuroimaging-based Integrated Approaches for Brain Science

9:50 - 10:10 Coffee break
 Session VIII, Chairman Jinny Kim

10:10 - 11:00 T19 Haruhiko Bito (The University of Tokyo, Japan)
 Illuminating Activity-dependent Signaling and Circuits

11:00 - 11:50 T20 Jens Hjerling-Leffler (Karolinska Institute, Sweden)
 Single Cell Transcriptomics in Telencephalic Interneurons

11:50 - 12:00 Concluding remark Yoshiyuki Kubota

2.6 第13回 総合研究大学院大学 生命科学リトリート

2016年10月24日(月)~25日(火)

山梨県南都留郡富士河口湖町 ホテル光風閣くわるび

10月24日(月)

13:30 開会
 13:45 口演発表 I
 14:40 ショートトーク & ポスター発表 I
 16:05 ショートトーク & ポスター発表 II
 19:30 ショートトーク & ポスター発表 III

10月25日(火)

9:00 口演発表 II
 9:55 ショートトーク & ポスター発表 IV
 11:30 閉会

2.7 生理研国際研究集会-Towards Elucidation of Memory Engram-

Dec 5 13:00 - Dec 7 12:00, 2016

National Institute for Physiological Sciences (Myodaiji Area), Okazaki, Japan

Organizer

Yasunori Hayashi: Department of Pharmacology, Kyoto University Faculty of Medicine/RIKEN Brain Science Institute

Junichi Nabekura: National Institute for Physiological Sciences

Dec 5, 2016

Opening remarks

13:00-13:05 Yasunori Hayashi Kyoto University/RIKEN BSI

Session 1 Chairperson: Yasunori Hayashi

13:05-14:05 Loren Frank UCSF Encoding, retrieving and consolidating memories for the continuous stream of experience

14:05-14:50 Thomas McHugh RIKEN BSI Local circuit interactions shape hippocampal timing & excitability

14:50-15:05 Coffee break

15:05-15:50 Kenji Mizuseki Osaka City University Information processing in the entorhinal-hippocampal circuit

15:50-16:35 Naoki Matsuo Osaka University Visualization and manipulation of memory engram

16:35-16:50 Coffee break

16:50-17:35 Kazumasa Tanaka RIKEN BSI Physiology of Hippocampal Memory Engram

17:35-19:35 Reception and poster

Dec 6, 2016

Session 2 Chairperson: Thomas McHugh

09:00-09:45 Takuma Kitanishi Osaka City University Inter-regional interactions during novel experiences

09:45-10:30 Yukinori Hirano Kyoto University A mechanism of the memory trace arising in *Drosophila*

10:30-10:45 Coffee break

10:45-11:30 Joshua Johansen RIKEN BSI Multiplexed signaling across distinct noradrenaline cell populations coordinates opposing emotional learning functions

11:30-12:00 Shin Hayase Hokkaido University Accumulation of vocal experience regulates the critical period of vocal learning in songbirds

12:00-12:55 Lunch (own)

Session 3 Chairperson: Josh Johansen

12:55-13:55 Attila Losonczy Columbia Dissecting hippocampal circuits for navigation and learning

13:55-14:40 Kei Igarashi UC Irvine Olfactory-hippocampal coordination during associative learning

14:40-14:55 Coffee break

14:55-15:40 Kaoru Inokuchi Toyama University Engram dynamics underlying memory association

15:40-16:25 Toshiyuki Hirabayashi Molecular Imaging Center Cortical microcircuit and large-scale network for visual object memory in primates

16:25-16:40 Coffee break

16:40-17:25 Ji-Song Guan Tsinghua University Hippocampus-mediated memory trace formation in mouse neocortex

17:25-17:55 Kotaro Mizuta RIKEN BSI Representation of reward event by cell assemblies in hippocampal CA1 area

Dec 7, 2016

Session 4 Chairperson: Kaoru Inokuchi

09:00-09:45 Kazuo Kitamura Yamanashi University Representation of cerebellar climbing fiber signals during goal-directed behavior and learning

09:45-10:30 Shin Ishii Kyoto University Machine learning-based methods for extracting network structures

10:30-10:50 Coffee break

10:50-11:35 Masami Tatsuno Lethbridge Information-theoretic analysis of long-term memory reactivation

11:35-11:55 Poster Talk 1 selected from posters

11:55-12:15 Poster Talk 2 selected from posters

12:15-12:20 Concluding remark Junichi Nabekura National Institute of Physiological Science

2.8 第4回ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム

会場：自然科学研究機構岡崎カンファレンスセンター

2016/11/30(水) 会議1日目、12/1(木) 会議2日目・市民公開狂言鑑賞、12/2(金) 会議3日目

プログラム：

30th November 2016

Opening

9.00-9.10 Masataka Murakami (Okazaki): Development of salivological view through the Stensen symposia for 20 years.

Session I. From Basic Research to Clinical Application. Chair by Satoru Naruse and Hiroshi Ishiguro

9.10-9.45 Andy Wolff (Tel-Aviv): Medication-induced salivary gland dysfunction.

9.45-10.20 Jörgen Ekström (Göteborg): Experimental studies on secretory effects of some atypical antipsychotics with special reference to the clozapine-induced sialorrhea.

10.40-11.15 Shmuel Muallem (Bethesda): Sjögren's syndrome and autoimmune pancreatitis: Fixing the duct fixes the acini.

11.15-11.50 Min Goo Lee (Seoul): Bicarbonate permeation through anion channels.

Session II. Protein secretion. Chair by Hiroshi Sugiyama

13.10-13.45 Massimo Castagnola (Rome): The application of mass spectrometry to the study of the intact human salivary proteome.

13.45-14.20 Junko Fujita-Yoshigaki (Matsudo): Mechanism for selective transport of secretory proteins into secretory granules of parotid acinar cells.

14.20-14.45 Osamu Katsumata-Kato (Matsudo): The role of membrane microdomains for granule maturation in the rat parotid gland. (also P-12)

Session III. Electrolyte and Fluid secretion. Chair by Makoto Tominaga

15.15-15.50 Martin Steward (Manchester): Computational modelling of epithelial ion transport - is it worth the trouble?

15.50-16.25 Yoshiro Sohma (Tokyo): What two direct observation methods show us in membrane transport physiology: CARS microscopy and high-speed AFM.

16.25-17.00 Tetsuji Nakamoto (Matsumoto): Analysis of electrolyte and water transport by the ex vivo mouse submandibular gland perfusion technique in genetically modified mice.

1st December 2016

Session IV. Purinergic Signals. Chair by Yoshiyuki Shibukawa

9.00-9.35 Ivana Novak (Copenhagen): Purinergic signaling in pancreas in health and disease.

9.35-10.10 Kishio Furuya (Nagoya): Real-time imaging of ATP release induced by alveolar inflation in the rat lung ex-vivo.

Session V. Regeneration of salivary gland. Chair by Masanori Kashimata

10.10-10.35 Toru Hayashi (Sagamihara): Dynamics of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine in fetal submandibular gland development. (also P-11)

10.35-11.10 Matthew Hoffman (Bethesda): Fibroblast Growth Factor Receptor function in salivary gland progenitor populations during development.

11.25-11.50 Tetsuya Akamatsu (Tokushima): Sexual difference in the regeneration model of the rat submandibular gland. (also P-15)

11.50-12.25 Yuichi Kadoya (Sagamihara): Basement membrane dynamics in developing salivary gland. (also P-10)

Session VI. Posters. Chair by Masataka Murakami

13.25-14.30:

P-1. Rei Nakao (Fujisawa): PKC ϵ regulates MEK/ERK signaling pathway in fibroblasts.

P-2. Chenjuan Yao (Tokushima): Induced expression of a subtilisin-like proprotein PACE4 in the regulation model of rat submandibular gland.

P-3. Makoto Yamaguchi (Nagoya): Simulation of intracellular pH change caused by NH_4^+ and AcO^- pulses in pancreatic duct cell.

P-4. Yoshinori Sahara (Morioka) V-ATPase $\alpha 3$ subunit KO mouse shows decreased salivation.

P-5. Yoshiyuki Shibukawa (Tokyo) The expression patterns of clock genes in rat submandibular acinar and ductal cells.

P-6. Muxin Wei (Nanjing) Effects of Chinese herb HQ on salivary fluid secretion by isolated and perfused rat submandibular glands.

P-7. Sadamitsu Hashimoto (Tokyo): Visualization of microcirculation and paracellular pathway in the perfused submandibular gland.

P-8. Akihiko Nezu (Tobetsu): Simultaneous monitoring of Ca^{2+} response and salivary secretion reveals the threshold level of intracellular Ca^{2+} concentration for salivary secretion in rat submandibular gland.

P-9. Takao Morita (Tobetsu): Enhancement of salivary secretions and gene expressions in the submandibular gland and the brain by preadministration of pilocarpine.

during 14.30-16.00 The short talks are also displayed at P-10, P-11, P-12, P-13, P-14 and P-15

16.00-17.00 Kyogen “Fukuroh” (Owl)

2nd December

Session VII. Calcium homeostasis and further linkage to secretion. Chair by Akihiko Tanimura

9.00-9.40 Indu Ambudkar (Bethesda): Plasma membrane Ca^{2+} entry in regulation of salivary gland function and dysfunction.

9.40-10.20 James W. Putney (Research Triangle Park): Physiological functions of store-operated calcium channels in exocrine glands.

10.40-11.05 Sandra Derouiche (Okazaki): Functional interaction between TRPV4 and TMEM16A/ to stimulated saliva and tear secretion. (also P-13)

11.05-11.30 Keitaro Satoh (Mizuho): Involvement of MARCKS phosphorylation and translocation in amylase release in exocrine gland acinar cells. (also P-14)

11.30-12.00 Hiroshi Sugiya (Fujisawa) NF- κ B regulates MEK/ERK signaling pathway in fibroblasts.

Session VIII. How to break a bottleneck. Chair by Yoshiteru Seo

13.30-14.10 Akihiko Tanimura (Tobetsu): Roles of muscarinic receptors on the functions of salivary glands.

14.10-14.35 Masataka Murakami (Okazaki) Microcirculation and paracellular fluid secretion in the isolated perfused submandibular gland of rat.

14.35-14.40 Closing by Masanori Kashimata.

主催者（共催）： 自然科学研究機構 生理学研究所 （生理学研究所国際研究集会、内藤記念科学振興財団、Novartis 科学振興財団、国際外分泌シンポジウム、狂言大蔵流篠基会、岡崎市制 100 周年チャレンジ 100）

講演者数（内、外国人）：23（11）

2.9 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2016

日時：2016 年 12 月 19 日（月）-12 月 21 日（水）

場所：一橋大学 一橋講堂 学術総合センター 2F

学術集会代表：池中一裕（生理学研究所）（グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態 代表）

主催：次世代脳プロジェクト （project supported by 新学術領域研究）

喜田領域 マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出（マイクロ精神病態）

池中領域 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）

北澤領域 こころの時間学

長谷川領域 共感性の進化・神経基盤（共感性）

齊藤領域 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理（記憶ダイナミズム）

祖父江領域 脳タンパク質老化と認知症制御（脳タンパク質老化）

小林領域 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構（適応回路シフト）

富永領域 温度を基軸とした生命現象の統合的理解（温度生物学）

南部領域 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）

笠井領域 脳・生活・人生の統合的理解にもとづく思春期からの主体価値発展学（自己制御精神/思春期主体価値）

共催：自然科学研究機構 生理学研究所

新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」（加藤領域）

■ 2016 年 12 月 19 日（月）

13:00 - 17:30 【一橋講堂】

新学術領域研究「グリアアセンブリ」「温度・物性」「動的秩序と機能」公開合同シンポジウム

合同シンポジウム概要の紹介 池中一裕（自然科学研究機構・生理学研究所/ 統合バイオ）

「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」

生命分子システムの秩序形成のダイナミクス 加藤晃一（自然科学研究機構・統合バイオ/ 分子科学研究所）

タンパク質の集合・離脱と力の発生による神経軸索の伸長とガイダンスのメカニズム 稲垣直之（奈良先端科学技術大学院大学）

「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」

温度感知の分子メカニズム 富永真琴（自然科学研究機構・統合バイオ/生理学研究所）

環境温度・環境ストレスから生命を守る神経回路 中村和弘（名古屋大学）

「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態 池田一裕（自然科学研究機構・生理学研究所/統合バイオ）

ショウジョウバエのグリア細胞から見たグリア細胞の進化 伊藤啓（東京大学）

13:00 - 15:50 【中会議場 3-4】

新学術領域研究「脳タンパク質・化」公開シンポジウム—脳タンパク質の老化と神経変性—

領域概要の紹介 祖父江元（名古屋大学）

脳タンパク質老化：タンパク質老化と神経回路破綻の可視化 祖父江元（名古屋大学）

タウのタンパク質老化と毒性機序 高島明彦（学習院大学）

Neurological/Psychiatric Diseases Modelling and Brain Mapping using Common Marmoset 岡野栄之（慶應義塾大学）

タンパク質の老化基盤と病原性タンパク質の伝播機 長谷川成人（東京都医学総合研究所）

タンパク質の凝集化に着目した新規な精神障害発現機構の解明 田中元雅（理化学研究所）

■ 2016 年 12 月 20 日（火）

09:10 - 12:00 【一橋講堂】

AMED 企画シンポジウム「革新的技術開発と治療戦略の最前線」

【革新脳】「脳機能の読み出しと操作の広域化・高解像度化を目指して」

司会：大塚稔久（山梨大学）・村山正宜（理化学研究所）

光を利用する脳の構造・機能の解析技術 宮脇敦史（理化学研究所）

皮膚感覚の知覚とその記憶の固定化に必要な領野間相互作用 村山正宜（理化学研究所）

広域・高速カルシウムイメージングによる細胞レベルの機能マッピング 大木研一（東京大学）

in vivo 多光子顕微鏡の高解像化・超解像化 根本知己（北海道大学）

【脳プロ】「オキシトシンをターゲットとした ASD の病態解明と治療法の開発」司会：柚崎通介（慶應義塾大学）

マルチモダリティ MRI 指標を活用した自閉スペクトラム症のオキシトシン治療の開発 山末英典（浜松医科大学）

ASD 病態と OXT の薬効メカニズム解明を目指した齧歯類モデル動物の作成と解析：マウス及び Prairie Vole モデル 西森克彦（東北大学）

ASD 病態と OXT の薬効メカニズム解明を目指した齧歯類モデル動物の行動解析技術 掛山正心（早稲田大学）

◆オープンディスカッション◆

「動物研究をどのように臨床研究と連動させるかーオキシトシンの場合」

指定討論者：古藤日子（東京大学）・東田陽博（金沢大学）・矢田俊彦（自治医科大学）

13:00 - 18:15 【一橋講堂】

「次世代脳」実行委員会企画プログラム

学術集会代表挨拶 池田一裕（生理学研究所）

新規採択された新学術領域研究の概要説明 各領域代表者

脳構築における発生時計と場の連携 影山龍一郎（京都大学 ウイルス研究所）

スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御 榎本和生（東京大学 大学院理学系研究科）

人工知能と脳科学の対照と融合 銅谷賢治（沖縄科学技術大学院大学 神経計算ユニット）

多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解 大隅典子（東北大学 大学院医学系研究科）

意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進 桜井武（筑波大学 医学医療系）

脳・生活・人生の統合的理解にもとづく思春期からの主体価値発展学 笠井清登（東京大学 大学院医学系研究科）

「先端技術基盤支援プログラム」に関わる概要説明 高田昌彦（京都大学）

科研費の制度変更に関わる概要説明 鍋倉淳一（生理学研究所）

「日本の神経科学～温故知新～」企画担当 古屋敷智之（神戸大学）

新企画プログラム「日本の神経科学～温故知新～」について 高田昌彦（京都大学 霊長類研究所）

脳の可塑性研究の開拓者、塚原伸晃先生の業績と思い出 村上富士夫（大阪大学）

塚原先生を夢見た神経科学者として：発達期のシナプス刈り込みの研究 狩野方伸（東京大学 医学系研究科）

障害運動機能の再生・再建に向けて：リハビリテーション基礎研究と細胞移植研究からの挑戦 飛田秀樹（名古屋市長立大学 医学研究科）

「脳科学に活かす人工知能」企画担当 磯村宜和（玉川大学）司会：池谷裕二（東京大学）
「次世代脳」実行委員会企画プログラム「脳科学に活かす人工知能」について 磯村宜和（玉川大学）

知能の汎用性は脳に学ぶるか 山川宏（ドワンゴ人工知能研究所／全脳アーキテクチャ・イニシアティブ）
人工知能とロボティクスによる生命科学の自動化 高橋恒一（理化学研究所生命システム研究センター）
脳型人工知能 石井信（京都大学・ATR 認知機構研究所）
人工知能と脳科学 川人光男（ATR 脳情報通信総合研究所・理化学研究所革新知能統合研究センター）
パネルディスカッション「脳科学に活かす人工知能」
池谷裕二・山川宏・高橋恒一・石井信・川人光男

■ 2016 年 12 月 21 日（水）

9:10 - 12:00 【一橋講堂】

新学術領域研究「こころの時間学」「オシロロジー」公開シンポジウム

領域概要の紹介 北澤茂（大阪大学）、南部篤（生理学研究所）
ネットワーク自己再組織化による機能分化の数値モデル 津田一郎（北海道大学）
刺激の時間変調による周波数引き込みを利用した、時間知覚の脳内機序の検証 四本裕子（東京大学）
機能的 MRI 信号に含まれる種々の振動現象 麻生俊彦（京都大学）
海馬シタ波位相前進による時間順序の表現 藤澤茂義（理化学研究所）
グリア細胞による神経系発振状態制御機構の解明 松井広（東北大学）
過去と未来をブリッジする海馬鋭波 池谷裕二（東京大学）

10:00 - 11:00 【中会議場 3-4】

「次世代脳」実行委員会企画プログラム「論文カバーレターとアブストラクト書き方講座」

チャールズ横山（理化学研究所 脳科学総合研究センター・研究業務担当）

13:00 - 18:00 【一橋講堂】

「適応回路シフト」「記憶ダイナミズム」「マイクロ精神病態」三領域合同若手シンポジウム

行動適応における海馬場所細胞の活動パターンの解析 佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室）
マウス反復社会挫折ストレスによる情動変化における自然免疫分子の役割 北岡志保（神戸大学大学院医学研究科 薬理学分野）
恐怖記憶の形成と消去における青斑核ノルアドレナリン神経の役割 植松朗（理化学研究所 脳科学総合研究センター）
自由行動下での脳温度操作・細胞内膜電位記録が明らかにする歌のタイミング制御機構 濱口航介（京都大学医学研究科 生体情報科学講座）
シナプス分子群がもたらす運動記憶ダイナミズムの解明 掛川渉（慶應義塾大学医学部生理学教室）
線条体投射ニューロンによる運動調節機構の解明 佐野裕美（生理学研究所生体システム研究部門）
統合失調症患者由来神経幹細胞の分化異常に関わる miRNA の分子病態 豊島学（理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム）
Psychosis in a Dish: Analysis of iPSC-derived Neural Cells from a Pair of Discordant Monozygotic Twins 澤田知世（理化学研究所 脳科学総合研究センター）
大脳新皮質のグランドデザイン解読を目指して 日置寛之（京都大学 大学院医学研究科）
レム睡眠の意義とメカニズム～遺伝学・発生学からのアプローチ～ 林悠（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構）
神経発達障害モデル poly(I:C) マウスにおける LINE-1 動態の解析 村田唯（熊本大学分子脳科学分野・東京大学精神医学分野）
代謝機能による記憶システムの恒常性維持機構 殿城亜矢子（千葉大学薬学研究院）

13:00 - 16:00 【中会議場 3-4】

「共感性・自己制御」合同次世代育成シンポジウム

領域概要の紹介・シンポジウムのねらい 長谷川壽一・笠井清登
社会性昆虫アリの行動制御機構の解明 古藤日子（東京大学）
言語発達と思春期の自己制御 - 東京ティーンコホートより - 安藤俊太郎（東京都医学総合研究所）
ラットの援助行動 佐藤暢哉（関西学院大学）
ラットにおけるメタ認知の成立要件 結城笙子（東京大学）
マーマセットの社会行動と PET 画像解析 横山ちひろ（理化学研究所）
思春期の自己制御と脳構造・脳機能・脳代謝に関する検討 岡田直大（東京大学）
講評 菊水健史・福田正人

2.10 The 1st ABiS Symposium Towards the Future of Advanced Bioimaging for Life Sciences

日時：2017年2月19日（日）-2月20日（月）

場所：自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター（OCC）

主催：新学術領域研究・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（ABiS）」

共催：自然科学研究機構 生理学研究所・基礎生物学研究所・新分野創成センター

新学術領域研究「レゾナンスバイオ」・新学術領域研究「植物新種誕生原理」

新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「生命科学連携推進協議会」

■ 2017年2月19日（日）

09:40 - 12:25 【大会議室】

トーク I

Development and application of super-resolution and single-molecule microscopes for high-speed imaging in living cells. 岡田康志（理化学研究所/東京大学）

Caged Compounds as Optochemical Tools 古田寿昭（東邦大学）

Imaging protein activity by 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy 村越秀治（生理学研究所）

トーク II

Automatic Classification of Biomedical Images Using Active Learning Algorithm: CARTA 朽名夏磨（東京大学）

Image processing for quantitative biological microscopic data analysis 脳 加藤輝（自然科学研究機構・新分野創成センター）

13:35 - 15:10 【大会議室】

新学術領域研究「植物新種誕生原理」セッション

New Fluorophores for Imaging 山口茂弘（名古屋大学）

ITbM Live Imaging Center as a joint use imaging facility for a beginner to a skilled researcher 佐藤良勝（名古屋大学）

Visualization of Plant Reproduction and Its Key Molecules 東山哲也（名古屋大学）

15:10 - 16:10 【大会議室ホワイエ】

ポスター プレゼンテーション

P 1 Immunoelectron Microscopy 3D Reconstruction Analysis of Septin Subunits in the Cerebellum 上田（石原）奈津実（名古屋大学）

P 2 Cell Membrane Segmentation in *C. elegans* Embryos 東裕介（理化学研究所）

P 3 Structural Analyses of Murine Norovirus by Single Particle Cryo-Electron Microscopy Song Chihong（生理学研究所）

P 4 Disruption of Balance Between Excitation and Inhibition in the Primary Somatosensory Cortex Contributes to Chronic Pain 江藤圭（生理学研究所）

P 5 Common and Unique Ultrastructural Rules across Axospinous Synapses in the Mouse Brain Revealed by FIB-SEM Imaging 深澤有吾（福井大学）

P 6 Seebest: Novel Tissue Optical Clearing Method Preserving Lipid Structure 麓伸太郎（長崎大学）

P 7 Identification and Characterization of Novel Smooth Septate Junction Proteins in *Drosophila* 古瀬幹夫（生理学研究所）

P 8 Where Does Cactus Synthesize Florigen and Where Do Florigens Pass? 長谷川菜月（横浜市立大学）

P 9 Efficient Gene Delivery into Neuronal Cells using Adeno-Associated Virus Vector Equipped with the Tet-Off System 日置寛之（京都大学）

P10 Con Imaging ductive Resins Improve Charging and Resolution of Acquired Images in Electron Microscopic Volume Imaging Nguyen Huy Bang（生理学研究所）

P11 Development of Four Dimensional Histology for Live Imaging. 今西彩子（京都大学）

P12 Microglial Contact Prevents Excess Depolarization and Rescues Neurons from Excitotoxicity 稲田浩之（生理学研究所）

P13 A New Single-Cell Gene Induction Microscope Technology Using Light 亀井保博（基礎生物学研究所）

P14 Hair Cell Stereocilia Rootlets Hypoplasia in *TRIOBP5* Deficient Mouse 勝野達也（京都大学）

P15 Rapid and Comprehensive Analysis of Autophagy-related Structures in the Yeast, *Saccharomyces Cerevisiae* 河岡辰弥（東京大学）

P16 Identification of Novel Microtubule-associated Proteins that Contribute to the Regulation of the Wnt/PCP

- Signaling Pathway. 菊池浩二 (熊本大学)
- P17 Biomedical Image Processing Based on Mathematical Morphology: Contrast Enhancement, Segmentation, and Quantitative Description 木森義隆 (自然科学研究機構・新分野創成センター)
- P18 Quantitative Imaging of Cytoplasmic Flow and Microtubules to Understand the Mechanisms of Cytoplasmic Streaming in the *Caenorhabditis elegans* Zygote 木村暁 (国立遺伝学研究所)
- P19 Single Particle Analysis of V-type ATP Synthase 岸川淳一 (京都産業大学)
- P20 Purkinje Cells are More Vulnerable to the Specific Depletion of Cathepsin D than to that of ATG7 小池正人 (順天堂大学)
- P21 Quantification of Endogenous Protein Concentration by CRISPR/Cas9-mediated Knock-in and Fluorescence Correlation Spectroscopy 小松原晃 (京都大学)
- P22 A Highly Sensitive FRET Biosensor for AMP-activated Protein Kinase Reveals Heterogeneous Cellular Responses in vitro and in vivo. 小長谷有美 (京都大学)
- P23 ClearSee: A Rapid Optical Clearing Reagent for Whole-Plant Fluorescence Imaging 栗原大輔 (名古屋大学)
- P24 Multiplexed Imaging of ERK and Akt Activities and Cell Cycle 真流玄武 (基礎生物学研究所)
- P25 Fluorescence Detection of Histone Deacetylase Activity Using DNA-Binding Chemical Probe 簗島維文 (大阪大学)
- P26 STEM and Ultra-High Voltage TEM Imaging for Cryo-Tomography 光岡薫 (大阪大学)
- P27 Development of spontaneously Blinking Fluorophores Based on Nucleophilic Addition of Intracellular Glutathione for Super-Resolution Imaging 両角明彦 (東京大学)
- P28 Screening of Factors Regulate Noradrenergic Neurons in the Locus Coeruleus by Calcium-Imaging in Mouse Acute Brain Slice 向井康敬 (名古屋大学)
- P29 3-Dimensional Analyses of Microtubule Organization in Cortical Arrays of Plant Cells 村田隆 (基礎生物学研究所)
- P30 Live Imaging Analyses of Polar Nuclear Fusion in Wild-type and Mutant *Arabidopsis* Ovules 西川周一 (新潟大学)
- P31 Application of Two-photon Microscopy and Glutamate Uncaging with Gene Silencing to Reveal the Regulatory Mechanism of Dendritic Spine Structure Liu Pin Wu (理化学研究所)
- P32 Rapid Specimen Preparation to Improve Throughput of Electron Microscopic Volume Imaging. Truc Quy Thai (National Institute for Physiological Sciences)
- P33 Microscopic and LC-MS Analyses of Lipid Metabolism Abnormality in Proximal Renal Tubule of Diet Induced Obesity Mice 齋藤成 (生理学研究所)
- P34 Electron Microscopy Studies of ER Glycoprotein Folding Sensor Enzyme and Archaeal Homolog of Proteasome Assembly Chaperone 佐藤匡史 (名古屋市立大学)
- P35 Fluorescence Nanoscopy of mRNA Localization and Dynamics in Stress Granules 菅原皓 (東京大学)
- P36 Tracking and Movement Principle Estimation of Centrosome 杉本潤 (九州大学)
- P37 Analysis on the Injury of Glomerular Basement Membrane in Human Glomerular Diseases Using SBF-SEM Method. 高木孝士 (東北大学)
- P38 Development of a FRET Biosensor for TAK1 Activity 高岡沙織 (京都大学)
- P39 Supports of Image Processing and Analysis of Electron Micrographs 高崎寛子 (九州工業大学)
- P40 Neural Mechanisms Associated with Emergent Interpretations in Metaphor Comprehension 寺井あすか (公立はこだて未来大学)
- P41 Application of Eos (Extensible Object-Oriented System) to Electron Microscopy of Huge and Complex Microtubule-Associated Proteins 鳥羽栞 (大阪市立大学)
- P42 Imaging Florigen Distribution in the Shoot Apical Meristem 辻寛之 (横浜市立大学)
- P43 Single Particle Analysis of EhV-ATPase by Phase-contrast Cryo-Electron Microscopy 角田潤 (生理学研究所)
- P44 Imaging Support in Nikon Imaging Center at Hokkaido University 堤元佐 (北海道大学)
- P45 Live-cell Imaging of Zygote Polarization in *Arabidopsis* 植田美那子 (名古屋大学)
- P46 Near-Infrared Fluorescent Deep Imaging of Mouse Airway in the OTN-NIR Biological Window 梅澤雅和 (東京理科大学)
- P47 Nanosensor for In Vitro Temperature Sensing Laura Wortmann (Tokyo University of Science)
- P48 Relation between Direction of Elastin Fibers and Principal Stress in the Aortic Media 山田麻加 (名古屋工業大学)
- P49 Quantitative Evaluation of Two-Photon Laser Ablation for Single Neural Processes in Living Mouse Brains 山口和志 (北海道大学)
- P50 Development of Multi-point Scanning Two-photon Microscopy and Application for In Vivo Imaging of Pancreas

山中祐実 (北海道大学)

P51 Foster Resonance Energy Transfer (FRET) as a Tool for Detection of Strain in Elastic Polymers Gil Yeroslavsky
(東京理科大学)

P-MRI1 拡散 MRI 解析支援 下地啓五、青木茂樹 (順天堂大)

P-MRI2 機能的 MRI 計測技術・解析支援 福永雅喜、定藤規弘 (生理学研究所)

P-MRI3 構造/安静時機能的 MRI 解析支援 岡田直大、笠井清登 (東京大学)

16:10 - 18:40 【大会議室】

新学術領域研究「レゾナンスバイオ」セッション

International Symposium on “Resonance Biology for Innovative Bioimaging”

Astrocytes-mediated synaptic rewiring in the mouse S1 cortex for peripheral neuropathic pain: In vivo two-photon imaging study Sun Kwang Kim (Kyung Hee Univ.)

Visualization of transcriptional activities in living fish Kenta Terai (Kyoto Univ.) Detection of LacZ – Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution Mako Kamiya (The Univ. of Tokyo)

Rapid, Large-scale, Three-Dimensional Super-Resolution Microscopy using Spontaneously Blinking Dyes with Light-Sheet Illumination Peilin Chen (Academia Sinica)

■ 2017 年 2 月 20 日 (月)

09:00 - 10:30 【大会議室】

トークⅢ FIB/SEM: A Novel Electron Microscope For Three-dimensional Ultrastructural Analysis 中村 桂一郎 (久留米大学)

SBF-SEM Assisted Quantitative Analysis for Structural Organization of Axospinous Synapses in Normal and Disease-Model Mice 深澤有吾 (福井大学)

Single Particle Analysis of V-ATPase from Thermus Thermophilus by Cryo-Electron Microscopy 光岡薫 (大阪大学)

10:45 - 12:15 【大会議室】

Global Cooperation in Bioimaging The European research infrastructure Euro-BioImaging and the Global BioImaging project in vivo Jan Ellenberg and Antje Keppler (EMBL/ Euro-BioImaging)

The Centre for BioImaging Sciences Paul Matsudaira (Natl. Univ. Singapore)

2.11 第 6 回 生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー

2016 年度まで 5 回にわたって多次元脳トレーニング&レクチャーとして毎年開催してきたが、生理研の組織改編により今年度からは「生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー」と名前を変えて、研究連携センターが担当して 2017 年 2 月 27 日から 3 月 2 日までの 4 日間実施した。このレクチャーは脳研究に興味を持っているが、これまで脳科学に触れる経験のなかった大学院生や若手研究者を対象に公募し、20 名程度を採択している。このトレーニング&レクチャーは生理学研究所・研究連携センター・客員教授 (京都大学・霊長類研究所) の高田昌彦教授の霊長類や齧歯類の脳解剖実習や講義を中核として、井本所長の電気生理についての講義に加え、生理研の准教授や助教の若い研究者が中心に講義やデモンストレーションを担当している。今年度は 16 名の応募があり、審査の結果 16 名全員を採択した。企業から 2 名応募があった。原則、参加者の岡崎までの交通費と宿泊費を生理研が負担している。

プログラム:

2017 年 2 月 27 日 (月)

- ・講義「イントロダクション」鍋倉淳一 (生理研)
- ・講義「脳の進化、神経科学の解剖学的基礎、機能別神経路の概要」高田昌彦 (生理研・学術研究支援室, 京大霊長研)
- ・デモ「霊長類を用いた脳活動記録実験」畑中伸彦 (生理研・生体システム研究部門)
- ・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 (生理研・学術研究支援室, 京大霊長研)
- ・研究交流会

2 月 28 日 (火)

- ・講義「電子顕微鏡による 3 次元再構築」大野伸彦 (生理研・分子神経生理研究部門)
- ・デモ「電子顕微鏡による 3 次元再構築」齊藤 成 (生理研・電子顕微鏡室)
- ・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 (生理研・学術研究支援室, 京大霊長研)
- ・実習「霊長類とげっ歯類の比較神経解剖 (ミクロ実習)」高田昌彦 (生理研・学術研究支援室, 京大霊長研)

3 月 1 日 (水)

- ・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)
- ・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・視覚情報処理研究部門)
- ・講義「光学顕微鏡による生体イメージング」江藤 圭 (生理研・生体恒常性発達研究部門)

- ・デモ「2光子励起レーザー顕微鏡を用いた生体イメージング」稲田浩之(生理研・生体恒常性発達研究部門)
- ・講義「ウィルスベクターの脳科学への応用」小林憲太(生理研・ウィルスベクター開発室)

3月2日(木)

- ・講義「MRIの原理に関する概説」近添淳一(生理研・生体機能情報解析室)
- ・講義「Ultra high-field MRIによる脳画像研究」福永雅喜(生理研・心理生理研究部門)
- ・見学「MRIによる参加者1名の一人のT1画像の撮像」福永雅喜(生理研・心理生理研究部門)
- ・総括

2.12 第6回新潟脳研-生理研合同シンポジウム

日時：2017年3月9日(木)～10日(金)

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 6F セミナーホール

プログラム

3月9日(木)

13:00～ 受付 ポスター掲示

14:00～ 開会の挨拶 那波宏之 新潟大学脳研究所長

14:05～15:05 セッション1 座長：南部篤(生理研)

- 1 辻田実加 (脳研・統合脳機能研究センター) 白質消失病モデルマウスの発見と解析
- 2 佐野裕美 (生理研・生体システム) ジストニア様症状を示す遺伝子改変マウスの生理学的解析(仮題)

15:05～15:20 写真撮影・コーヒーブレイク

15:20～16:20 セッション2 座長：高田昌彦(霊長研・統合脳システム)

- 3 中村克樹 (霊長研・高次脳機能) (未定)
- 4 二宮太平 (生理研・認知行動発達) 霊長モデルを用いた運動異常症の統合的解析(仮題)

16:20～17:20 セッション3 座長：崎村建司(脳研・細胞神経生物)

- 5 中村佳代 (生理研・生体恒常性発達) $K^+ - C1^-$ 共輸送体(KCC2)の過剰発現は運動学習とシナプスリモデリングを促進する
- 6 金澤雅人 (脳研・神経内科) 脳梗塞後遺症の機能回復を目指した低酸素低糖刺激 M2 化 ミクログリア移植療法

17:20～18:20 ポスターセッション

18:30 意見交換会会場へ移動

19:00～21:00 意見交換会

「ネルソンの庭」 新潟市中央区営所通2番町 692-6 TEL: 025-224-7851

3月10日(金)

8:45～10:15 セッション4 座長：磯田昌岐(生理研・認知行動発達)

- 7 大野信彦 (生理研・分子神経生理) オルガネラ動態の役割に迫る3次元微細構造観察
- 8 清水 宏 (脳研・病理) Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA): 剖検例における鉄代謝とオートファジーの異常

10:15～10:30 コーヒーブレイク

10:30～12:00 セッション5 座長：笹岡俊邦(脳研・動物資源開発)

- 9 近添淳一 (生理研・心理生理) 主観的価値・味覚の神経基盤
- 10 井上謙一 (霊長研・統合脳システム) ウィルスベクターを利用した霊長における神経ネットワーク操作
- 11 松井秀彰 (脳研・脳病態解析) 魚のドーパミン神経とパーキンソン病

12:00 閉会の挨拶 井本敬二 生理学研究所長

2.13 「I-URIC フロンティアコロキウム」

(大学共同利用機関法人4機構共同の異分野融合・新分野創成の取組)

日時：2017年3月2日(木)～3日(金)

場所：ホテルアソシア静岡

基調講演1

岸上 伸啓(人間文化研究機構国立民族学博物館 教授)

「人類社会における自然環境や異文化との共生・共存について：アラスカ先住民イヌピアットの捕鯨文化を事例として」

基調講演2

大倉 務(グーグル合同会社 ソフトウェアエンジニア/技術リード兼マネージャー)

「かしこいサービスを作る人の話」

基調講演 3

久木田 水生（名古屋大学大学院情報学研究科 准教授）

「人工知能と科学の過去・現在・未来」

基調講演 4

斉藤 成也（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授）

「性・人種・異種をめぐって」

分科会

① 共生・共存と多様性の維持

座長

小磯 花絵（人間文化研究機構国立国語研究所 准教授）

雨宮 健太（高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 教授）

富川 喜弘（情報・システム研究機構 国立極地研究所 准教授）

話題提供者

原山 浩介（人間文化研究機構国立歴史民俗博物館 准教授）

川口正代司（自然科学研究機構基礎生物学研究所 教授）

宇佐美徳子（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 講師）

伊村 智（情報・システム研究機構国立極地研究所 教授）

② 知性と人工知能

座長

小泉 周（自然科学研究機構 特任教授）

磯 暁（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所 教授）

小山 慎介（情報・システム研究機構統計数理研究所 准教授）

話題提供者

相田 満（人間文化研究機構国文学研究資料館 准教授）

郷田 直一（自然科学研究機構生理学研究所 助教）

武田 英明（情報・システム研究機構国立情報学研究所 教授）

高橋 徹（広島大学大学院先端物質科学研究科 准教授）

③ 性・ジェンダー・社会

座長

菊池 百里子（人間文化研究機構総合情報発信センター 研究員）

真野 昌二（自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教）

コメンテーター

佐久間 康夫（東京医療学院大学 学長） 話題提供者

話題提供者

宇田川 妙子（人間文化研究機構国立民族学博物館 准教授）

成瀬 清（自然科学研究機構基礎生物学研究所 特任教授）

竹内 秀明（岡山大学大学院自然科学研究科 准教授）

2.14 自然科学研究機構「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業」

生理研プロジェクト「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」 年度末成果発表シンポジウム

日時：2017年3月13日（月）

場所：生理研（明大寺）大会議室

プログラム

西田 基宏（心循環シグナル研究部門・教授）

「膜タンパク質複合体形成の分子制御機構とその生理的意義の解析」

加藤 晃一（岡崎統合バイオ（分子研）・生命動秩序形成研究領域・教授）

「タンパク質の運命決定と機能発現の分子構造ダイナミクス研究」

村越 秀治（脳機能計測・支援センター・准教授）

「神経細胞内シグナル伝達の光操作と分子活性イメージング」

清中 茂樹（京都大学 大学院工学研究科 合成・生物化学専攻・准教授）

「化学的アプローチによるグルタミン酸受容体の可視化および活性制御法の開発」

南後 恵理子（理化学研究所・放射光科学総合研究センター・研究員）

「X線自由電子レーザーで捉えたバクテリオロドプシンの三次元動画」

藤吉 好則（名古屋大学大学院創薬科学研究科・創薬分子構造学講座、名古屋大学細胞生理学研究センター・細胞生理学研究部門・特任教授）

「構造生物学の激変」

下村 拓史（神経機能素子研究部門・助教）「Two pore Na⁺ channel 3 (TPC3) の電位依存的活性化メカニズム」

古谷 祐詞（分子研・生命・錯体分子科学研究領域・准教授）

「赤外分光法によるイオンチャネルタンパク質の分子機構解析」

富永 真琴（細胞生理研究部門・教授）

「TRPA1 チャネルの構造と機能」

深田 正紀（生体膜研究部門・教授）

「シナプス伝達制御におけるタンパク質のダイナミクス研究」

3 国際共同研究による顕著な業績

3.1 生理研で研究活動を行った外国人研究者との共同研究

（細胞生理研究部門）

ミツバチに寄生するダニの TRPA1 の温度感受性

ミツバチに寄生するダニ *Tropilaelaps mercedesae* の TRPA1 (TmTRPA1) を遺伝子クローニングしてその発現および機能を解析した。アミノ末端が異なる TmTRPA1 の 3 つの isoform は化学物質感受性は異なるが熱感受性は共通していることが分かった。 α -terpineol は同じくミツバチに寄生する別のダニ *Varroa destructor* の TRPA1 (VdTRPA1) と同様に TmTRPA1 機能を阻害し、ミツバチ TRPA チャネルには作用しないことから、ミツバチ巣のダニ駆除に有効なことが示された。TmTRPA1 と VdTRPA1 は同様の熱感受性を有し、異所的に導入することによって TRPA1 欠損ショウジョウバエの温度応答性異常を改善させることが明らかになった (Open Biol., 2016; Front. Physiol., 2016)。

- (1) Dong X, Kashio M, Peng G, Wang X, Tominaga M, Kadowaki T. Isoform-specific modulation of the chemical sensitivity of conserved TRPA1 channel in the major honeybee ectoparasitic mite, *Tropilaelaps mercedesae*. Open Biol. 6 (6): 160042, 2016. doi: 10.1098/rsob.160042.
- (2) Peng G, Kashio M, Li T, Dong X, Tominaga M, Kadowaki T. TRPA1 channels in *Drosophila* and honey bee ectoparasitic mites share heat sensitivity and temperature-related physiological functions. Front. Physiol. 7: 447, 2016. doi:10.3389/fphys.2016.00447.

（心循環シグナル研究部門）

共同研究者：Supachoke Mangmool (Mahidol University, Associate Professor)

Mangmool S., Denkaew T., Phosri S., Pinthong D., Parichatikanond W., Shimauchi T., and Nishida M. (2016) Sustained β AR Stimulation Mediates Cardiac Insulin Resistance in a PKA-Dependent Manner. Molecular Endocrinology 30(1):118-32. doi: 10.1210/me.2015-1201.

ラット心臓において、交感神経系の過剰な活性化が図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) の発現増加と糖取り込みを低下させることを見出した。

共同研究者：Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Senior Lecturer)

Nishimura A., Sunggip C., Tozaki-Saitoh H., Shimauchi T., Numaga-Tomita T., Hirano K., Ide T., Boeynaems JM., Kurose H., Tsuda M., Robaye B., Inoue K. and Nishida M. (2016) The purinergic P2Y6 receptor heterodimerizes with the angiotensin AT1 receptor to promote angiotensin II-induced hypertension. Science Signaling 9, ra7. doi: 10.1126/scisignal.aac9187.

P2Y6 受容体欠損マウスを用いて、アンジオテンシン II 誘発性高血圧が血管平滑筋細胞に発現する P2Y6 受容体依存的に起こることを見出した。

（大脳神経回路論研究部門）

Villa KL, Berry KP, Subramanian J, Cha JW, Oh WC, Kwon H-B, Peter So PTC, Kubota Y, Nedivi E (2016) Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. Neuron 89: 756-769.

マウス視覚野錐体細胞の興奮性・抑制性シナプスが同時入力するスパインにおいて、抑制性シナプスが視覚入力に依存して可塑的に出現・消失することを見つけた。

(生体システム研究部門)

外国人研究者：Olivier Darbin（米国 South Alabama 大学）

Darbin O, Jin X, Von Wrangel C, Schwabe K, Nambu A, Naritoku DK, Krauss JK, Alam M (2016) Neuronal entropy-rate feature of entopeduncular nucleus in rat model of Parkinson's disease. *Int J Neural Syst* 26: 1550038. DOI: 10.1142/S0129065715500380

ドーパミン神経毒である 6-OHDA を投与したパーキンソン病モデルラットの脚内核（大脳基底核の出力核）から神経活動を記録し、発火頻度とイベントの不規則性を評価する指標である近似エントロピー（Approximate entropy, ApEn）を計測した。その結果、ApEn が発射パターンの変化を捉えるのに適していること、パーキンソン病の病態に、脚内核の発射頻度や発射パターンの変化が深く関わっていることが示された。

(心理生理研究部門)

1. Hirotani M, Terry JM and Sadato N (2016) Processing Load Imposed by Line Breaks in English Temporal Wh-Questions. *Front. Psychol.* 7:1465. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01465..

During the silent reading of text, readers hear their “inner” voice. This work hypothesizes that line breaks in text induce boundaries in the reader's inner voice, which, in turn, biases English speakers' interpretations of ambiguous English wh-questions. The reported questionnaire and self-paced reading study have provided evidence for the proposed hypothesis.

2. Fox J & Hirotani M (2016) Detecting Incremental Changes in Oral Proficiency in Neuroscience and Language Testing: Advantages of Interdisciplinary Collaboration. In V. Aryadoust & J. Fox (Eds.), *Current Trends in Language Testing in the Pacific Rim and the Middle East: Policies, Analyses, and Diagnoses* (pp. 89-120), Cambridge, UK: Cambridge Scholars Publishing.

Japanese speaking learners of English engaged in intensive computerized English lessons. Their lessons focused on listening and speaking English. In the course of their English learning lessons, they were given an assessment test multiple times to track their progress. The tests were given within an MRI scanner and the learners' brains were scanned. The neuroscience researchers analyzed the brain imaging data and those in the area of language testing evaluated the learners' test results. The subtle differences in the test results recognized by the language testers were likely reflected in the activation of the bilateral insula. This may be interpreted as the learners' increased metalinguistic awareness towards English, resulting in the activation of the brain region mentioned above. This is our first attempt at highlighting the importance of a collaborative project across different disciplines.

(多光子顕微鏡室)

Hedrick NG, Harward SC, Hall CE, Murakoshi H, McNamara JO, and Yasuda R (2016) Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity. *Nature* 538:104-108. doi: 10.1038/nature19784.

(行動様式解析室)

共同研究者：Benjamin J. Blencowe（トロント大学）

Ip JY, Sone M, Nashiki C, Pan Q, Kitaichi K, Yanaka K, Abe T, Takao K, Miyakawa T, Blencowe BJ, Nakagawa S (2016) Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine. *Sci Rep* 6:27204.

長鎖ノンコーディング RNA の Gomafu は、網膜細胞や幹細胞の分化、並びに特定の選択的スプライシングを制御していると考えられている。Gomafu ノックアウトマウスは発生異常を全く示さなかったが、各種行動実験から自発運動活性が上昇していることが明らかになった。この表現型は覚醒剤メタンフェタミンの投与により顕著に増強され、その際、側坐核におけるドーパミン放出が増加していることが分かった。

3.2 その他の国際共同研究による主な論文

(統合生理研究部門)

Milano-Bicocca 大学（イタリア）との共同研究

Kobayashi M, Cassia V M, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2016) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: A behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Devel Sci*, in press.

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。

(心理生理研究部門)

オランダラドバウド大学医療センター、大阪大学、南カリフォルニア大学が率いる国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Franke B, Stein JL, Ripke S, Anttila V, Hibar DP, van Hulzen KJ, Arias-Vasquez A, Smoller JW, Nichols TE, Neale MC, McIntosh AM, Lee P, McMahon FJ, Meyer-Lindenberg A, Mattheisen M, Andreassen OA, Gruber O, Sachdev PS, Roiz-Santianez R, Saykin AJ, Ehrlich S, Mather KA, Turner JA, Schwarz E, Thalamuthu A, Yao Y, Ho YY, Martin NG, Wright MJ; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Psychosis Endophenotypes International Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Enigma Consortium (Fukunaga M et al.), O'Donovan MC, Thompson PM, Neale BM, Medland SE, Sullivan PF (2016) Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. Nat Neurosci., 19:420-431. doi: 10.1038/nn.4228.

統合失調症は、高い遺伝性を持つ精神疾患であり、脳構造および機能に健常者との違いが見られる。本研究では、統合失調症 33,636 名、健常 43,008 名による common variant 研究と 11,840 名の MRI 画像研究の統合を試みた。その結果、遺伝子の共通変異構造、単一遺伝子マーカーによる統合失調症リスクと皮質下構造の体積に重複の証拠を見出さなかった。

オランダエラスムス大学医療センター、大阪大学、南カリフォルニア大学が率いる国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Adams HH, et al. (著者は、Fukunaga M を含めて総数 342 名) (2016) Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. Nat Neurosci., 19(12):1569-1582. doi: 10.1038/nn.4398.

頭蓋内容積は、発達とともに増加するが、最大化後安定し、その後の変動は大きくない。遺伝性が高いことが知られるが、根底にある遺伝子は特定されていない。本研究では、32,438 人の成人を対象としたゲノムワイド関連研究 (GWAS) を実施し、MRI 計測による頭蓋内容積との検討から、細胞周期や成長因子シグナルに係わる遺伝子に相関がみられ、表現型としての認知機能やパーキンソン病にも相関を見出した。これらの知見は、頭蓋内容積の生物学的基盤と、生理学的・病理学的形質との関係を示すものである。

マックスプランク心理言語学研究所、大阪大学、南カリフォルニア大学が率いる国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Guadalupe T et al. (著者は、Fukunaga M を含めて総数 161 名) Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex. Brain Imaging Behav. doi: 10.1007/s11682-016-9629-z . (in press)

左右の脳半球は、機能的にも構造的にも異なるが、その非対称性と性別、利き手、年齢や遺伝的要因との関連は、依然、議論の余地がある。52 の研究機関の 15,847 人の MRI をもとに、メタ分析法を用いて、皮質下構造の容積非対称性を評価した結果、淡蒼球および被殻の非対称性に性差があり、うち 1170 人から得た遺伝性推定では、これらに加え海馬および視床の非対称性に相加的な遺伝的要因が影響することを明らかにした。

3.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

I-Shan Chen (神経機能素子研究部門、特任助教)

Fransiscus Adrian Agahari (大脳神経回路論研究部門、研究員)

孫在隣 (大脳神経回路論研究部門、研究員)

孫武平 (Sun Wuping) (細胞生理研究部門 博士研究員) (～2016.9.30)

Derouiche Sandra (細胞生理研究部門 NIPS リサーチフェロー)

Islam Md. Rafiqul (細胞生理研究部門 博士研究員)

Gupta Rupali (細胞生理研究部門 博士研究員) (2016.10.1～)

SONG, Chihong (形態情報解析室、研究員)

Nur Farehan Binte Mohamed Asgar (心循環シグナル研究部門、研究員)

Wang Tsui-chin (生体システム研究部門、研究員)

Dwi Wahyu Indriani (生体システム研究部門、研究員)

2. 外国人研究職員

外国人研究職員 (客員分)

Sabirov Ravshan (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan) (細胞生理研究部門)
Merzlyak Petr (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan) (細胞生理研究部門)
Masako Hirotani (Carleton University, Canada, Associate Professor) (心理生理研究部門)

外国人研究職員 (特別分)

Tsiferova Nargiza (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan) (細胞生理研究部門、外国人研究職員)
Olivier Darbin (University South Alabama, USA, Assistant Professor) (生体システム研究部門、外国人研究職員)
Alsayed Abdelhamid Mohamed Alsayed (South Valley University, Egypt, Lecturer) (大脳神経回路論研究部門)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Ahmed Abdel-Wahab Mohamed Khalaf (Minia University, Egypt, Lecturer) (大脳神経回路論研究部門、特別訪問研究員)
Matrov Denis (University of Tarfu, Estonia) (認知行動発達機構研究部門、外国人特別研究員)
Veale Richard (Indiana University, USA, PhD.Candidate) (認知行動発達研究部門、外国人特別研究員)
Khalaf Ahmed Abdel-Wahab Mohamed (Minia University, Egypt, Lecturer) (大脳神経回路論研究部門 特別訪問研究員)
Moorhouse Andrew (University of New South Wales, Australia, Senior Lecturer) (生体恒常性発達研究部門 特別訪問研究員)
Goulton Chelsea Sarah (University of New South Wales, Australia, Associate Professor) (生体恒常性発達研究部門 特別訪問研究員)
Cheung Dennis Lawrence (University of New South Wales, Australia, Graduate Student) (生体恒常性発達研究部門 特別訪問研究員)
Nur Farehan Mohamed Asgar (心循環シグナル研究部門、特別協力研究員)

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)
Li Jiayi (分子神経生理研究部門) (China)
Nguyen Huy Bang (分子神経生理研究部門) (Vietnam)
Thai Truc Quynh (分子神経生理研究部門) (Vietnam)
Sui Yang (分子神経生理研究部門) (China)
Gupta Rupali (細胞生理研究部門、総研大生) (India) (~2016.9.30)
Kurganov Erkin (細胞生理研究部門、総研大生) (Uzbekistan)
Li Tianbang (細胞生理研究部門、総研大生)
Feng Xiaona (細胞生理研究部門、総研大生) (2016.10.1~)
Woranan Wongmassang (生体システム研究部門、総研大生) (Thailand)
Zlata Polyakova (生体システム研究部門、総研大生) (Russia)
Suzuka Nakagawa (University of Edinburgh, undergraduate student) (心理生理研究部門)
Nur Farehan Mohamed Asgar (生殖・内分泌系発達機構研究部門、総研大生) (Singapore)
Shimaa Abdelazeem Abuelwafa Mousa (総合研究大学院大学、研究生)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Matthew Swire Edinburgh University, UK)
Ian Forsythe (Lester University, UK, Department of Neuroscience, Professor)
Thongchai Sooksawate (Chulalongkorn University, Thailand, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor)
Derek Bowie (McGill University, Canada, Department of Pharmacology & Therapeutics, Professor; GÉPROM, Director)
Keith Murai (McGill University, Canada, Department of Neurology & Neurosurgery, Professor)
Suchinda Malaivijitnond (Chulalongkorn University, Thailand, Faculty of Science, Professor)
Bas Erhan (Howard Hughes Medical Institute, USA, software engineer)
仙波和恵 (Dalhousie University, Canada, Professor)
José L. Lanciego (University of Navarra, Spain, Staff Scientist & Associate Professor)
Attila Gulyas (Institute of Experimental Medicine HAS, Hungary, Associate Professor)
Allan Gullledge (Geisel School of Medicine at Dartmouth College, USA, Associate Professor)

Michael Higley (Yale University, USA, Associate Professor)
 Jens Hjerling-Leffler (Karolinska Institutet, Sweden, Senior Researcher)
 Jinhyun Kim (Korea Institute of Science and Technology, Korea, PI)
 Marlene Bartos (University of Freiburg, Germany, Professor)
 Xiaolong Jiang (Baylor College of Medicine, USA, Assistant Professor)
 Bernd Kuhn (OIST Graduate University, Japan, Associate Professor)
 崔 翼龍 (理化学研究所, Japan, Unit Leader)
 Zannatun Nayema (University of Chittagong, Bangladesh, Student)
 Bagriantsev Sviatoslav (Yale University, USA, Assistant Prof.)
 Yokoyama Shozo (Emory University, USA, Prof.)
 Lemonier Loïc (Lille University, France, Principal Investigator)
 Lau Quintin (Australia, 総合研究大学院大学 学振研究員)
 Tuminaite Inga (Lund University, Sweden, Graduate Student)
 Ozdemir Hatice Nur (Suleyman Demirel University, Turkey, School of Medicine, Student)
 Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Malaysia, Senior Lecturer)
 Supachoke Mangmool (Mahidol University, Thailand, Assistant Professor)
 Kim Woojin (Kyung Hee University, Korea, Department of Physiology, College of Korean Medicine, Assistant Professor)
 Stefan Hirschberg (University of Bristol, UK, School of Physiology and Pharmacology, Graduate Student)
 Anthony Edward Pickering (University of Bristol, UK, School of Physiology and Pharmacology, Reader and Honorary Consultant)
 Britta Robbertson (Karolinska Institutet, Sweden, Research Engineer)
 Carolina Bengtsson Gonzalez (Karolinska Institutet, Sweden, Graduate Student)
 Gilad Silberberg (Karolinska Institutet, Sweden, Associate Professor)
 Nathan Skene (Karolinska Institutet, Sweden, Associated Professor)
 Arvind Kumar (KTH Royal Institute of Technology, Sweden, Assistant Professor)
 Jens Hjerling-Leffler (Karolinska Institutet, Sweden, Associate Professor)
 Yanyan Wang (University of Illinois, Urbana-Champaign, USA, Research Associate Professor)
 Denis Le Bihan (NeuroSpin, France, Director)
 Pradeep Bhandari (Institute of Science and Technology Austria, Austria, PhD Student)
 Pornsiri Suwannapaporn (Chulalongkorn University, Thailand, Graduate Student)

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
 曾我部隆彰 (米国カリフォルニア大学サンタバーバラ校)
 額額大輔 (生体システム研究部門、研究員、米国ワシントン大学より帰国)
 帰国一関野陽子 (University of London, 日本学術振興会 特別研究員)

4 海外の学会等への招待講演

(神経機能素子研究部門)

1. Yoshihiro Kubo (2016.3.26) Dynamic aspects of the structure and function of membrane proteins. Plenary Lecture. The 31 st Joint Annual Conference of Biomedical Science (Taipei, Taiwan)
2. Yoshihiro Kubo (2016.4.15) Stoichiometry and function of Kv4.2/KChIP4/DPP10 complexes. The International Elite Forum for Cardiovascular Research (Luzhou, China)
3. Yoshihiro Kubo (2016.9.28) Regulation of the function and stoichiometry of Kv4.2/KChIP4/DPP10 ion channel complexes. In Symposium “Dynamic aspects of structure, function, regulation and physiological relevance of ion channels” International Conference of Physiological Sciences 2016 (Beijing, China)
4. Yoshihiro Kubo (2016.10.17) Dynamic aspects of the function and stoichiometry of membrane proteins. Invited lecture by Groupe d'étude des protéines membranaires (GEPROM) at McGill University (Montreal, Canada)

(生体膜研究部門)

1. Masaki Fukata (2016. 7.5) Postsynaptic nanodomains regulated by local palmitoylation machinery. 10th Forum of Neuroscience (FENS) (Copenhagen, Denmark).

2. Masaki Fukata (2016. 7.8) Molecular mechanisms of PSD95 (de)palmitoylation. Invited Lecture at Medizinische Hochschule Hannover (Hannover, Germany).
3. Masaki Fukata (2016. 7.11) Postsynaptic nanodomains regulated by local palmitoylation machinery. Invited Lecture at Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) (Magdeburg, Germany).
4. Yuko Fukata (2016. 7.11) Genetic and acquired brain disorders due to dysfunction of an epilepsy-related LGI1. Invited Lecture at Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) (Magdeburg, Germany).

(細胞構造研究部門)

Mikio Furuse (2016.9.10) Tricellular tight junction and its associated proteins. 3rd Meeting on Molecular Structure and Function of The Tight Junction in Berlin: Tight Junctions and Their Proteins (Berlin, Germany)

(心循環シグナル研究部門)

1. Nishida M, Shimauchi T, Nishimura A and Numaga-Tomita T. TRPC channels in cardiovascular stress resilience. International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research”. July 11-13, 2016. Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.
2. Nishida M. New strategy for the treatment of heart failure. Jan 23, 2017. Medical Research Seminar in Malaysia Sabah University, Kota Kinabalu Sabah, Malaysia.

(生殖・内分泌系発達機構)

1. Minokoshi Y (2016.9) Hypothalamic control of dietary carbohydrate and fat preference. Global Summit on Obesity and Diet Management (Los Angeles, USA)
2. Minokoshi Y (2013.11) Involvement of myokines in metabolic abnormalities of streptozotocin-induced diabetes. Novo Nordisk Diabetes Innovation Summit (Kyoto, Japan).

(大脳神経回路論研究部門)

Yoshiyuki Kubota (2016.9.26-30)

Electron microscopy course for Master of Science Experimental & Clinical Neuroscience University of Regensburg, Germany Three lectures:

- Sep 28, 3D Methods from serial electron micrographs,
- Sep 29, EM applications in neuroscience I: Cortical microcircuits
- Sep 30, EM applications in neuroscience II: Structural plasticity of cortical synapses

(認知行動発達研究部門)

Yoshida, M. “Awareness in Blindsight in Man and Monkey”, Symposium, “The Visual Brain: Order and Disorder” at the 8th annual meeting of The United Kingdom Neuro-Ophthalmology Special Interest Group (UKNOSIG) (2016/3/15, London, UK)

(統合生理研究部門)

1. Miki K, Honda Y, Takeshima Y, Watanabe S, Kakigi R. (2016.10.1-6) Differential age-related changes in N170 responses to upright faces, inverted faces, and eyes in Japanese children. The 20th international conference on biomagnetism (Biomag2016), Seoul, South Korea
2. Kida T, Tanaka E, Kakigi R. (2016.10.1-6) Selectivity of tactile attention: an MEG study. The 20th international conference on biomagnetism (Biomag2016), Seoul, South Korea
3. Okamoto H, Kakigi R (2016.10.1-6) Auditory evoked fields elicited by frequency-modulated sweeps. The 20th international conference on biomagnetism (Biomag2016), Seoul, South Korea.
4. Kakigi R (2016.9.25) Pain and itch perception in humans. Special Lecture, “Brain and New Pain Mechanisms: What We Know So Far and Where We’re Heading”, Satellite Symposium of 16thW World Congress of Pain, Tokyo, Japan
5. Kakigi R (2016. 9. 24) Pain and itch perception in humans. Special Lecture, 16th Scientific Meeting of Asian Academy of Craniomandibular Disorders. Yokohama, Japan

5 動物実験関連成果報告

1. Oda M, Kurogi M, Kubo Y, Saitoh O (2016) Sensitivities of Two Zebrafish TRPA1 Paralogs to Chemical and Thermal Stimuli Analyzed in Heterologous Expression Systems. *Chem Senses* 41: 261-272.
2. Hashimoto H, Ishino Y, Jiang W, Yoshimura T, Takeda-Uchimura Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Ikenaka K (2016) Keratan Sulfate Regulates the Switch from Motor Neuron to Oligodendrocyte Generation During Development of the Mouse Spinal Cord. *Neurochem Res* 41: 450-462.
3. Shimizu T, Smits R, Ikenaka K (2016) Microglia-induced activation of non-canonical Wnt signaling aggravates neurodegeneration in demyelinating disorders. *Mol Cell Biol* 36: 2728-2741.
4. Yokoi N, Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata M (2016) Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *J Neurosci* 36:6431-6444.
5. Sun W, Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Kim M, Takayama Y, Takahashi N, Goto T, Wakabayashi S, Kawada T, Iwata Y, Tominaga M (2016) Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue. *EMBO Reports* 17: 383-399.
6. Saito S, Ohkita M, Saito C, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2016) Evolution of Heat Sensors Drove Shifts in Thermosensation between *Xenopus* Species Adapted to Different Thermal Niches. *J Biol Chem* 291: 11446-11459.
7. Okuda H, Noguchi A, Kobayashi H, Kondo D, Harada K, Youssefian S, Shioi H, Domon Y, Kubota K, Kitano Y, Takayama Y, Hitomi T, Ohno K, Saito Y, Asano T, Tominaga M, Takahashi T, Koizumi A (2016) Infantile pain episodes associated with novel Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families. *PLoS ONE* 11(5): e0154827.
8. Sun W, Uchida K, Takahashi N, Iwata Y, Wakabayashi S, Goto T, Kawada T, Tominaga M (2016) Activation of TRPV2 negatively regulates the differentiation of mouse brown adipocytes. *Pfl ü ger Archiv Eur J Physiol* 468 (9): 1527-1540.
9. Gupta R, Saito S, Mori Y, Itoh S, Okumura H, Tominaga M (2016) Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences. *Sci Rep* 6: 37460.
10. Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems JM, 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. *Science Signaling* 9: ra7.
11. 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. *Molecular Endocrinology* 30:118-132.
12. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2016) TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. *Sci Rep* 6:37001.
13. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2016) TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Sci Rep* 6:39383.
14. 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.
15. Inagaki-Ohara K, Okamoto S, Takagi K, Saito K, Arita S, Tang L, Hori T, Kataoka H, Matsumoto S, Minokoshi Y (2016) Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. *Nutrition & Metabolism* 13:7.
16. Choi S, Yamada A, Kim W, Kim SK, Furue H (2016) Noradrenergic inhibition of spinal hyperexcitation elicited by cutaneous cold stimuli in rats with oxaliplatin-induced allodynia: electrophysiological and behavioral assessments. *J Physiol Sci* (in press).
17. Hatanaka Y, Namikawa T, Yamauchi K, Kawaguchi Y (2016) Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth characteristics. *Cereb Cortex* 26: 2257-2270.
18. Shigematsu N, Ueta Y, Mohamed AA, Hatada S, Fukuda T, Kubota Y, Kawaguchi Y (2016) Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. *Cereb Cortex*: 26: 2689-2704.
19. Kubota Y, Karube F, Nomura M, Kawaguchi Y (2016) The diversity of cortical inhibitory synapses. *Front*

20. Kubota Y (2016) Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. *Neuromethods* Vol 110, Receptor and ion channel detection in the brain (Luján R, Ciruela F, eds), Springer, pp 277-309.
21. Goto K, Kawahara I, Inada H, Misawa H, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M (2016) Activation of 5-HT₄ receptors facilitates neurogenesis from transplanted neural stem cells in the anastomotic ileum. *J Physiol Sci* 66(1):67-76.
22. Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Inada H, Roh SE, Kim SJ, Lee G, Bae H, Moorhouse AJ, Mikoshiba K, Fukazawa Y, Koizumi S, Nabekura J (2016) Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest* 126(5):1983-1997.
23. Kato G, Inada H, Wake H, Akiyoshi R, Miyamoto A, Eto K, Ishikawa T, Moorhouse AJ, Strassman AM, Nabekura J (2016) Microglial Contact Prevents Excess Depolarization and Rescues Neurons from Excitotoxicity. *eNeuro* 3(3).
24. Miyamoto A, Wake H, Ishikawa AW, Eto K, Shibata K, Murakoshi H, Koizumi S, Moorhouse AJ, Yoshimura Y, Nabekura J (2016) Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat Commun* 7:12540.
25. Nakahata Y, Nabekura J, Murakoshi H (2016) Dual observation of the ATP-evoked small GTPase activation and Ca²⁺ transient in astrocytes using a dark red fluorescent protein. *Sci Rep* 6:39564.
26. Oishi K, Nakagawa N, Tachikawa K, Sasaki S, Aramaki M, Hirano S, Yamamoto N, Yoshimura Y, Nakajima K (2016) Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cortex. *Elife* 5:e10907.
27. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, Yagi T, Yoshimura Y (2016) Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 14(1):103.
28. Tajima C, Tajima S, Koida K, Komatsu H, Aihara K, Suzuki H (2016) Population code dynamics in categorical perception. *Sci Rep* 6: 22536.
29. Goda N, Yokoi I, Tachibana A, Minamimoto T, Komatsu H (2016) Crossmodal association of visual and haptic material properties of objects in the monkey ventral visual cortex. *Current Biology* 26(7):928-934.
30. Mochizuki Y, Onaga T, Shimazaki H, Shimokawa T, Tsubo Y, Kimura R, Saiki A, Sakai Y, Isomura Y, Fujisawa S, Shibata K, Hirai D, Furuta T, Kaneko T, Takahashi S, Nakazono T, Ishino S, Sakurai Y, Kitsukawa T, Lee J W, Lee H, Jung M, Babul C, Maldonado P, Takahashi K, Arce-McShane F, Ross C, Sessle B, Hatsopoulos N, Brochier T, Riehle A, Chorley P, Gruen S, Nishijo H, Ichihara-Takeda S, Funahashi S, Shima K, Mushiake H, Yamane Y, Tamura H, Fujita I, Inaba N, Kawano K, Kurkin S, Fukushima K, Kurata K, Taira M, Tsuitsui K, Ogawa T, Komatsu H, Koida K, Toyama K, Richmond B, Shinomoto S (2016) Similarity in neuronal firing regimes across mammalian species. *J Neurosci* 36: 5736-5747.
31. Kato D, Baba M, Sasaki KS, Ohzawa I (2016) Effects of generalized pooling on binocular disparity selectivity of neurons in the early visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371(1697):20150266.
32. Sanada TM, Namima T, Komatsu H (2016) Comparison of the color selectivity of macaque V4 neurons in different color spaces. *J Neurophysiol* 116(5): 2163-2172.
33. Okazawa G, Tajima S, Komatsu H (2016) Gradual development of visual texture-selective properties between macaque areas V2 and V4. *Cerebral Cortex* (in press).
34. Yoshida K, Go Y, Kushima I, Toyoda A, Fujiyama A, Imai H, Saito N, Iriki A, Ozaki N, Isoda M (2016) Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Science Advances* 2(9): e1600558.
35. 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.
36. Kasai M, Isa T (2016) Imaging population dynamics of surround suppression in the superior colliculus. *Eur J Neurosci* 44:2543-2556.
37. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2016) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).
38. Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H (2016) Characterization of novel dystonia musculorum

- mutant mice: implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis* 96: 271-283.
39. Nakahata Y, Nabekura J, Murakoshi H (2016) Dual observation of the ATP-evoked small GTPase activation and Ca^{2+} transient in astrocytes using a dark red fluorescent protein. *Sci Rep* (in press).
 40. Kobayashi K, Sano H, Kato S, Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K (2016) Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway. *Neurosci Lett* 630:45-52.
 41. Hara H, Goto T, Takizawa A, Sanbo M, Jacob HJ, Kobayashi T, Nakauchi H, Hochi S, Hirabayashi M (2016) Rat blastocysts from nuclear injection and time-lagged enucleation and their commitment to embryonic stem cells. *Cellular Reprogramming* 18: 108-115.
 42. Hayama T, Yamaguchi T, Kato-Itoh M, Ishii Y, Sanbo M, Mizuno N, Umino Y, Sato H, Hamanaka S, Masaki H, Hirabayashi M, Nakauchi H (2016) Practical selection methods for rat and mouse round spermatids without DNA staining by fluorescence-activated cell sorting. *Mol Reprod Dev* 83: 488-496.
 43. Goto T, Hara H, Nakauchi H, Hochi S, Hirabayashi M (2016) Hypomorphic phenotype of Foxn1 gene-modified rats by CRISPR/Cas9 system. *Transgenic Res* 25: 533-544.
 44. Kaneko R, Sato A, Hamada S, Yagi T, Ohsawa I, Ohtsuki M, Kobayashi E, Hirabayashi M, Murakami T (2016) Transgenic rat model of childhood-onset dermatitis by overexpressing telomerase reverse transcriptase (TERT). *Transgenic Res* 25: 413-424.
 45. Nakamura S, Uenoyama Y, Ikegami K, Mingdao D, Watanabe Y, Takahashi C, Hirabayashi M, Tsukamura H, Maeda K (2016) Neonatal kisspeptin is steroid-independently required for defeminisation and peripubertal kisspeptin-induced testosterone is required for masculinisation of the brain: A behavioural study using Kiss1 KO rats. *J Neuroendocrinol* (in press).
 46. Hasegawa S, Kumagai M, Hagihara M, Nishimaru H, Hirano K, Kaneko R, Okayama A, Hirayama T, Sanbo M, Hirabayashi M, Watanabe M, Hirabayashi T, Yagi T (2016) Distinct and cooperative functions for the protocadherin- α , - β and - γ clusters in neuronal survival and axon targeting. *Front Mol Neurosci*. 9: 155.
 47. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T (2016) Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. *Mol Brain* 9:11.
 48. Ohashi R, Takao K, Miyakawa T, Shiina N (2016) Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci Rep* 6:20775.
 49. Ip JY, Sone M, Nashiki C, Pan Q, Kitaichi K, Yanaka K, Abe T, Takao K, Miyakawa T, Blencowe BJ, Nakagawa S (2016) Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine. *Sci Rep* 6:27204.
 50. Takao K, Shoji H, Hattori S, Miyakawa T (2016) Cohort removal induces changes in body temperature, pain sensitivity, and anxiety-like behavior. *Front Behav Neurosci* 9:10.
 51. Morishita Y, Yoshioka Y, Takimura Y, Shimizu Y, Namba Y, Nojiri N, Ishizaka T, Takao K, Yamashita F, Takuma K, Ago Y, Nagano K, Mukai Y, Kamada H, Tsunoda SI, Saito S, Matsuda T, Hashida M, Miyakawa T, Higashisaka K, Tsutsumi Y (2016) Distribution of silver nanoparticles to breast milk and their biological effects on breast-fed offspring mice. *ACS Nano* 10(9):8180-8191.
 52. Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T (2016) QRFP-deficient mice are hypophagic, lean, hypoactive and exhibit increased anxiety-like behavior. *PLoS ONE* 11(11):e0164716.

6 発明出願状況

1. 永谷 幸則
「位相差走査透過電子顕微鏡装置」
出願日 2016 年 3 月 30 日
出願番号 特願 2016-068958
2. 永谷 幸則
「位相差透過電子顕微鏡装置」
出願日 2016 年 3 月 30 日
出願番号 特願 2016-069638
3. 箕越 靖彦、斉藤 久美子
「細胞内 α -メチルグルコシド (AMG) の定量方法」

出願日 2016 年 5 月 10 日
出願番号 特願 2016-094724

4. 伊佐 正、吉田 正俊、Veale Richard
「わき見状態判定装置」

出願日 2016 年 6 月 14 日
出願番号 特願 2016-117654
共同出願人：マツダ株式会社

5. 伊佐 正、吉田 正俊、Veale Richard
「わき見状態判定装置」

出願日 2016 年 6 月 14 日
出願番号 特願 2016-117655
共同出願人：マツダ株式会社

6. 小松 英彦、郷田 直一
「質感評価システム」

出願日 2016 年 6 月 14 日
出願番号 特願 2016-117656
共同出願人：マツダ株式会社

7. 小松 英彦、郷田 直一
「感性評価システム」

出願日 2016 年 11 月 29 日
出願番号 特願 2016-231119

8. 乾 幸二、竹島 康行
「抑制性回路の評価及びその利用」

出願日 2016 年 6 月 17 日
出願番号 PCT/2016/068144
共同出願人：東海光学株式会社

※ 2015 年 6 月 18 日 国内出願（国内出願時は機構単独出願。PCT 出願時に東海光学に権利一部譲渡）
注）8 は外国出願

7 受賞等

横井紀彦 助教（生体膜研究部門）(2016.6.5) 「第 5 回自然科学研究機構若手研究者賞」

村野友幸（行動様式・総研大生）

若手優秀発表賞

「歯状回顆粒細胞における神経細胞過剰興奮と脱成熟現象」

穂吉亮平（生体恒常・総研大生）

第 93 回日本生理学会大会学生ポスター賞

「ミクログリアはシナプス活動を制御することにより神経活動の区間的なパルスターンを修飾する」

戸田拓弥（生体恒常・総研大生）

第 93 回日本生理学会大会学生ポスター賞

「坐骨神経損傷後の機能回復に対する KCC2 発現低下の役割」

富田拓郎 助教（心循環シグナル研究部門）

第 9 回国際 NO 学会/第 16 回日本 NO 学会, Travel Award（2016 年 5 月 22 日）

「ROS-generating TRPC channels in cardiac remodeling.」

富田拓郎助教 (心循環シグナル研究部門)

International and Interdisciplinary Symposium 2016, Best Poster Award (2016 年 7 月 11 日)

「TRPC3 underlies ROS-mediated cardiac remodeling.」

島内司 共同利用研究員 (心循環シグナル研究部門)

第 130 回日本薬理学会近畿部会・優秀発表賞 (2016.11.19)

「ドキシソルビシン心筋症における TRPC3-Nox2 複合体の役割」

佐藤達也 松尾研究奨励賞 (第 13 回 GPCR 研究会) 5 月 (生殖・内分泌系発達機構)

佐藤達也 若手研究奨励賞 (第 43 回日本神経内分泌学会学術集会) 10 月 (生殖・内分泌系発達機構)

8 2016 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 127 名 (男性 87 名 女性 40 名)

アンケート回答者 111 名 回答率 87 % (全てネット経由にて回答, 内 1 名直前キャンセル者)

アンケート

01. 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) (%)
02. 何回目の参加ですか? (%)
03. 参加動機は? (複数回答可)
04. 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) (%)
05. ホームページ・ポスターの内容は? (%)
06. 受講料 (10,500 円) は? (%)
07. 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? (%)
08. 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? (%)
09. 初日の講演はいかがでしたか? (複数回答可)
10. 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)
11. 実習期間は? (%)
12. 実習内容は? (%)
13. 全体の交流会 (8 月 3 日開催) は? (複数回答可)
14. 交流会の飲食はいかがでしたか?
15. その他、交流会について自由にご意見お聞かせください。
16. 受講コースに○をつけ、コース別の感想を自由にご記入ください。
17. トレーニングコーステキストに関する改善点・要望をご記入ください。
18. 生理学研究所およびトレーニングコースの感想・要望などをご記入ください。
19. 総合研究大学院大学について (学部生、修士課程の方のみ回答)
 - ①総合研究大学院大学についてご存知でしたか?
 - ②進学候補として考えていますか?
 - ③、②で考えていないと回答した方へ、差し支えなければその理由をお聞かせください。
 - ④大学院説明会 (8/6(土) 開催) に参加しますか?
 - ⑤、④で参加しないと回答した方へ、差し支えなければその理由をお聞かせください。

参加者の身分 (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
学部学生	6	7	10	13	9	19	15
大学院生 (修士)	29	27	24	27	17	25	31
大学院生 (博士)	30	35	38	33	35	31	41
大学等の研究員 (ポスドク)	12	9	10	8	9	5	14
企業の研究者	9	8	7	9	12	9	11
国立研究所などの研究者	1	2	1	2	2	1	1
助手・講師	8	8	7	6	11	5	9
その他	4	3	4	3	4	4	5

※ 2006 年以降は、参加者全体の統計

所属学会は? (複数回答可) (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
日本生理学会会員	—	—	5	7	4	3	7
日本神経科学学会会員	—	—	22	19	17	13	21
該当なし	—	—	75	78	79	82	—

上記以外の所属学会 (2016 年度参加者回答分、順不同)

AAAL、AASD、ARVO、EASD、IEEE、日本矯正歯科学会、日本健康心理学会、日本行動分析学会、日本高血圧学会、日本高次脳機能障害学会、Society for Neuroscience、アメリカ人工知能学会 (AAAI)、日本私立医科大学理学療法研究会、日本視覚学会、てんかん学会、日本歯科保存学会、応用物理学会、日本磁気共鳴医学会、外国語メディア学会、日本耳鼻咽喉科学会、

関西英語教育学会、日本循環器学会、顔面神経学会、日本心身医学会、気管食道科学会、日本心理学会、計測自動制御学会、日本心理臨床学会、言語聴覚学会、日本神経化学会、口腔外科学会、日本神経学会、喉頭科学会、日本神経治療学会、再生医療学会、日本神経心理学会、細胞をつくる会、日本人間行動進化学会、歯科基礎医学会、日本生化学会、耳鼻咽喉科臨床学会、日本生体医工学会、質量分析学会、日本生体磁気学会、実験動物学会、日本生物学的精神医学会、情報処理学会、日本精神神経学会、神経回路学会、日本摂食嚥下リハビリテーション学会、神経内分泌学会、日本組織培養学会、進化学会、日本大学英語教育学会、人工知能学会、日本畜産学会、腎臓学会、日本糖尿病学会、生物物理学会、日本内科学会、精神神経学会、日本内分泌学会、全国英語教育学会、日本認知症学会、全日本鍼灸学会、日本発達障害学会、全日本鍼灸学会、日本不整脈心電学会、電気情報通信学会、日本分子生物学会、糖尿病肥満動物学会、日本麻酔科学会、頭痛学会、日本薬学会、日本 NO 学会、日本薬理学会、日本ヒト脳機能マッピング学会、日本理学療法士協会、日本マインドフルネス学会、妊娠高血圧学会、日本ヨーガ療法学会、認知症学会、日本医学心身症学会、認知神経リハビリテーション学会、日本栄養・食糧学会、肥満学会、日本英語教育学会、臨床精神薬理学会、日本化学会、臨床発達心理士会、日本顎口腔機能学会、嚥下医学会

アンケート 回答

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	2016 年
インターネット	29	20	32	23	37	22	26
雑誌等の広告	1	0	0	0	0	0	1
友人・知人・先生の紹介	69	78	74	77	75	64	81
ポスター	10	9	12	14	5	9	7
以前参加したことがある	9	6	6	3	6	2	7
学会の案内	-	-	-	-	-	-	0
その他	1	2	1	0	3	1	1

2. 何回目の参加ですか？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
初めて	-	-	88	96	93	95	93
二回目	-	-	9	2	6	4	5
三回目以上	-	-	2	2	1	0	1

3. 参加動機は？(複数回答可)(%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
自分の研究のレベル向上	89	84	87	84	86	101	96
新たな分野を研究したい	49	48	55	47	49	43	39
他の研究者との交流	37	39	34	47	48	44	47
生理研や総研大に興味があった	20	16	19	21	18	30	16
その他	1	4	1	1	3	2	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	2016 年
便利でよかった	95	100	98	98	99	86	103
日頃メールを使わないので不便だった	3	0	1	0	0	0	0
やり方がわかりにくかった	1	0	2	1	0	3	2
連絡があまり来なくて心配だった	5	1	2	2	3	6	2
連絡が多すぎた	0	0	2	0	1	2	5
その他	-	-	2	0	4	0	2

5. ホームページの内容は？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
大変わかりやすかった	-	-	19	32	28	19	32
わかりやすかった	-	-	61	46	57	40	50
普通	-	-	16	15	14	15	14
わかりにくかった	-	-	4	5	2	5	4
全然わからなかった	-	-	0	0	0	0	0

6. 受講料 (10,500 円) は？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
高い	7	7	4	5	5	5	5
ちょうどいい	56	66	66	73	69	70	69
安い	37	27	30	23	26	24	25

※ 2013 年以前は、受講料 10,200 円

7. ロッジを利用しましたか？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 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	39	36	-
希望しなかった	34	36	40	31	36	40	-

8. 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	2016 年
負担が大きい	15	12	7	7	12	13	11
これくらいはやむを得ない	69	70	80	76	74	73	76
大した負担ではない	16	18	12	16	14	12	14

9. 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	2016 年
すべて自己負担	42	52	50	41	40	41	40
部分的に（およそ 2/3 まで）補助を受けた	14	10	10	11	9	8	8
ほとんど（およそ 2/3 以上）補助を受けた	44	38	40	48	51	50	52

10. 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	2016 年
ためになった	74	65	65	44	53	43	59
面白かった	65	51	67	70	68	81	78
難しかった	22	38	29	20	29	22	19
興味が無い分野で退屈だった	2	7	5	3	5	8	7
内容が簡単でつまらなかった	0	0	0	0	0	0	0
その他	4	6	2	3	6	8	3

11. 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	2016 年
参考になった	-	-	-	66	68	75	72
有意義だった	-	-	-	16	14	27	23
生理研・総研大に興味を湧いた	-	-	-	25	29	19	26
退屈だった	-	-	-	9	4	7	6
時間の無駄だった	-	-	-	2	4	1	2
その他	-	-	-	5	3	2	2

12. 実習期間は？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
長い	1	3	3	3	6	3	5
ちょうどよい	74	76	72	77	72	78	76
短い	25	20	25	19	22	18	17

13. 実習内容は？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
大変満足	63	64	58	59	69	69	71
満足	34	35	36	35	27	30	35
まあまあ	2	1	5	5	3	0	4
少し不満	1	0	0	0	1	0	0
かなり不満	0	0	1	0	0	0	0

14. 全体の交流会は？（複数回答可）(%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
研究所スタッフとの交流ができた	51	54	55	57	64	64	72
他の参加者との交流ができた	68	71	78	69	65	79	78
有意義だった	49	44	54	48	50	54	56
面白かった	36	36	48	44	41	44	46
時間の無駄だった	0	1	0	0	2	1	0
不参加	14	13	6	10	8	3	9

15. 交流会の飲食はいかがでしたか？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
大変満足	-	-	-	-	-	-	17
満足	-	-	-	-	-	-	46
まあまあ	-	-	-	-	-	-	23
少し不満	-	-	-	-	-	-	5
かなり不満	-	-	-	-	-	-	1

19. 総合研究大学院大学について（学部生、修士課程の方のみ回答）

①総合研究大学院大学についてご存知でしたか？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
知っていた	-	-	-	-	-	-	40
知らなかった	-	-	-	-	-	-	38

②進学候補として考えていますか (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
考えている	-	-	-	-	-	-	15
考えていない	-	-	-	-	-	-	34
進学しない	-	-	-	-	-	-	22

③大学院説明会（8/6 開催）に参加しますか？ (%)

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
参加する	-	-	-	-	-	-	3
参加しない	-	-	-	-	-	-	58
知らなかった	-	-	-	-	-	-	5

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	2016/7/23	第 32 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：(講師)「きものの色 変化する 「伝統」と美」：立命館大学非常勤講師 山本真紗子」；色彩を科学する～色知覚 を作り出す脳の仕組み～：眞田尚久； サイエンスライブ：岡崎高校 and 刈谷 高校	155

9.2 見学受入一覧

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2016/2/3	多摩六都科学館	1	見学(超高压電子顕微鏡:村田和義准教授、7テ スラ超高磁場 MRI:福永雅喜准教授、二光子励起 顕微鏡:和氣弘明准教授)
2	2016/5/20	愛知県弁護士会	28	講演「脳波を使った嘘発見器：脳指紋について」 柿木隆介教授
3	2016/5/25	愛知教育大学	29	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
4	2016/5/27	東国大学附属女子高校(韓国)	40	講演「錯視の脳科学」柿木隆介教授
5	2016/6/7・8	湘南中学	2	職場体験(電子顕微鏡室、山田技術職員)
6	2016/6/14・15	竜海中学	6	職場体験(遺伝子改変動物作製室、三宝技術職 員)
	2016/7/21	東海大附属高輪台高等学校	47	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
7	2016/7/25	静岡県立浜松南高等学校	43	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
8	2016/8/5	新潟県立高田高等学校	42	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
9	2016/8/23	山梨県立日川高等学校	41	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
10	2016/8/23	愛知県立千種高等学校	2	(日川高等学校の見学に同席)
11	2016/10/6.7	岡崎市立東海中学校	1	職場体験(電子顕微鏡室：山田技術職員)
12	2016/11/15.16	岡崎市立竜南中学校	1	”職場体験(機器研究試作室：佐治技術職員 ネットワーク管理室：吉村技術職員)”
13	2016/11/9	愛知県立芸術大学	12	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教
14	2016/12/5	愛知県労働者社会福祉協議会	45	講演「嗜むことの脳科学」坂本貴和子助教

2016 年 12 月末現在判明分 合計 340 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	2016/3/19	出前授業	東京都港区 広尾学 園	教授	柿木隆介	錯視の脳科学	200
2	2016/4/16	市民講座	服部公益財団「暮ら しの学校」	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱ い！！	70
3	2016/7/13	出前授業	岡崎市新香山中学校	教授	柿木隆介	錯視の脳科学	277
4	2016/7/27	岡崎歯科医師会定例 会 講演会	岡崎 歯科 総合 セン ター	教授	柿木隆介	記憶と脳の真実～最 新脳科学による解明 ～	60
5	2016/8/9	国研セミナー	岡崎市立美合小学校	教授	柿木隆介	記憶力の脳科学	89
6	2016/8/23	中学生のための国研 セミナー	岡崎カンファレンス センター	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱ い！！	200

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
7	2016/9/13	出前授業	岡崎市立岩津中学校	助教	江藤圭	変化する脳	34
8	2016/9/28	出前授業	岡崎市立北中学校	助教	岡本土毅	消化の不思議	39
9	2016/10/13	出前授業	西尾市立一色東部小学校	助教	毛利達磨	ウニの受精を体験しよう	50
10	2016/10/17	出前授業	岡崎市立南中学校	教授	西田基宏	成長する心臓	35
11	2016/10/19	出前授業	岡崎市立常磐中学校	特任准教授	大野伸彦	ミクロの世界の不思議	59
12	2016/10/20	出前授業	岡崎市立額田中学校	助教	坂本貴和子	噛むことの脳科学	64
13	2016/10/22	出前授業「県民文化大祭典 2016、ふれ愛、ときめき、西三河フェスティバル安城会場「夢の学校」	安城学園高校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい！！	50
14	2016/11/27	大学共同利用機関シンポジウム 2016 研究者トーク	アキバ・スクエア(東京 秋葉原)	助教	坂本貴和子・知見聡美	生理研でからだの仕組みを解き明かそう！	700
15	2016/11/29	出前授業	岡崎市立竜海中学校	教授	磯田昌岐	感覚と運動の仕組み	292
16	2016/11/30	出前授業	岡崎市立甲山中学校	教授	古瀬幹夫	からだをつくる細胞シート	40
17	2016/12/6	学校保健委員会	岡崎市立東海中学校	助教	岡本土毅	脳と食欲と肥満	530
18	2016/12/27	科学三昧 2016	岡崎コンファレンスセンター	教授	吉村由美子	高校生へのポスター発表指導	842

2016 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	2016/1/1	第 12 回日本学術振興会賞に 25 氏 優れた若手研究者を顕彰	科学新聞	西村幸男准教授
2	2016/1/7	国と自治体 頭脳の連携 自然科学研究機構と岡崎市	中日新聞	自然科学研究機構
3	2016/1/12	皇居で「講書始の儀」名大名誉教授ら講義	中日新聞（夕刊）	佐藤勝彦機構長
4	2016/1/14	脳卒中リハビリ代替神経で伝達	中日新聞	伊佐正教授
5	2016/1/14	リハビリ効果 科学で解明 脳出血でまひ 神経回路増強 生理研と名古屋市大	読売新聞	伊佐正教授
6	2016/1/14	脳出血後のリハビリ 仕組み解明 神経増強で機能回復	日本経済新聞	伊佐正教授
7	2016/1/14	脳出血によるまひ 改善のしくみ判明 リハビリで神経新ルート	朝日新聞（夕刊）	伊佐正教授
8	2016/1/14	脳出血後 集中リハビリ効果 代替神経で運動機能回復	毎日新聞（夕刊）	伊佐正教授
9	2016/1/14	リハビリ効果の仕組み解明 生理学研と名古屋市大 脳出血後、代替神経が増強	中部経済新聞	伊佐正教授
10	2016/1/17	全国初 教育分野などで連携 岡崎市 自然科学研究機構と協定締結	東海愛知新聞	自然科学研究機構
11	2016/1/15	温度で雌雄決まる ワニの仕組み解明	科学新聞	富永真琴教授
12	2016/1/20	「加齢による高血圧」仕組みの一端解明	朝日新聞	西田基宏教授 西村明幸特任助教
13	2016/1/20	加齢高血圧の原因 タンパク質を特定	中日新聞	西田基宏教授 西村明幸特任助教
14	2016/1/21	加齢による高血圧 解明 生理学研、治療に一助	日経産業新聞	西田基宏教授 西村明幸特任助教

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
15	2016/1/21	自然科学研究機構 岡崎市と連携協定 教育支援など	中日新聞	自然科学研究機構
16	2016/1/23	「加齢高血圧」要因たんぱく質確認 自然科生理研チーム「新たな降圧剤開発に」	毎日新聞（夕刊）	西田基宏教授 西村明幸特任助教
17	2016/1/29	リハビリで脳の配線変化 軸索増加で機能回復 生理研と名古屋市立大が共同で実証	科学新聞	伊佐正教授
18	2016/1/29	温度感受性チャンネル 機能特性の一端解明	科学新聞	富永真琴教授 内田邦敏助教
19	2016/2/28	活用の場広がる超電導 MRI やリニアに利用	中日新聞	福永雅喜准教授
20	2016/3/4	褐色脂肪細胞で脂肪燃焼を促す新たなメカニズム発見	科学新聞	富永真琴教授 内田邦敏助教 Sun Wuping 研究員
21	2016/3/4	日本学術振興会賞の受賞者「生物系」	科学新聞	西村幸男准教授
22	2016/3/14	「高血圧」	中日新聞（夕刊）	西田基宏教授
23	2016/3/19	天文講座 刻む半世紀 都内私立高が一般公開 600 回目	日本経済新聞（夕刊）	佐藤勝彦機構長
24	2016/4/10	「私が編集長」コーナー 科学の発展記者も一役	中日新聞	坂本貴和子助教 原田宗子特任助教
25	2016/4/13	慢性疼痛 メカニズム解明 生理研など 脳の回路再編原因	中日新聞	鍋倉淳一教授
26	2016/4/13	慢性疼痛 原因は脳内に 岡崎の生理学研が仕組み解明	朝日新聞	鍋倉淳一教授
27	2016/4/13	慢性疼痛の仕組み解明 生理研 神経の回路に異常	日本経済新聞	鍋倉淳一教授
28	2016/4/13	慢性疼痛の仕組み解明 生理学研など 治療法開発に道	日経産業	鍋倉淳一教授
29	2016/4/13	「慢性痛」メカニズム解明	毎日新聞（夕刊）	鍋倉淳一教授
30	2016/4/14	慢性疼痛の仕組み解明 神経損傷で脳皮質過剰反応 生理学研	日刊工業新聞	鍋倉淳一教授
31	2016/5/1	「先端人」まひした体 再起後押し	朝日新聞	西村幸男准教授
32	2016/5/1	核融合発電 40 年目標 名大 プラズマ拠点、開所講演	中日新聞	小森彰夫機構長
33	2016/5/20	グリア細胞がつくる脳内回路 難治性慢性疼痛の原因に	科学新聞	鍋倉淳一教授
34	2016/6/7	「言語と脳」を科学的に解明	岐阜新聞	心理生理学研部門
35	2016/7/21	「次世代の先導者」陸上の夢、脳科学に託す	日経産業新聞	西村幸男准教授
36	2016/8/3	学術研究 6 件に助成決定	中日新聞	木村梨絵特任助教
37	2016/8/16	アート×科学 トリエンナーレ協力事業	東海愛知新聞	岡崎 3 研究所
38	2016/8/24	脳の不思議を学ぶ 岡崎南 RC 中学生向け国研セミナー	東海愛知新聞	柿木隆介教授
39	2016/8/26	脳内神経回路を構築 免疫細胞の働き解明	中日新聞	鍋倉淳一教授
40	2016/8/26	発達期の神経回路形成 脳内免疫細胞が担う	日刊工業新聞	鍋倉淳一教授
41	2016/8/30	脳内神経回路 形成促す 免疫細胞「ミクログリア」	読売新聞	鍋倉淳一教授
42	2016/9/8	「やる気」が動かした左腕 リハビリで脳の神経再編か	朝日新聞	定藤規弘教授
43	2016/9/30	“ものの見え方” 脳波で可視化	中部経済新聞	乾幸二准教授
44	2016/10/5	免疫細胞が脳回路形成 発達障害の原因解明に	毎日新聞（夕刊）	鍋倉淳一教授
45	2016/10/20	多発性硬化症解明に道 グリア細胞を可視化 特定神経に髄鞘形成	日刊工業新聞	池中一裕教授 清水健史助教 長内康幸研究員
46	2016/10/24	神経難病の解明に道 脳細胞実験 髄鞘、仕組み突き止め	日経産業新聞	池中一裕教授 清水健史助教 長内康幸研究員
47	2016/10/29	岡崎の文化学べるかるたです	中日新聞	機構
48	2016/11/3	秋の叙勲	読売新聞	小幡邦彦名誉教授

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
49	2016/11/3	秋の叙勲 4151 人受賞	朝日新聞	小幡邦彦名誉教授
50	2016/11/3	秋の叙勲受章者	毎日新聞	小幡邦彦名誉教授
51	2016/11/3	秋の叙勲受章者	日本経済新聞	小幡邦彦名誉教授
52	2016/11/4	秋の叙勲受章者	中日新聞	小幡邦彦名誉教授
53	16/11/04	秋の叙勲	科学新聞	小幡邦彦名誉教授
54	16/11/16	ヒト染色体 バクテリア 似た構造	毎日新聞（夕刊）	村田和義准教授
55	16/11/19	自閉症のサル初確認	中日新聞（夕刊）	磯田昌岐教授
56	16/11/19	サルにも自閉症 岡崎の研究所などメカニズム解明に期待	毎日新聞（夕刊）	磯田昌岐教授
57	16/11/19	自閉症のサル確認 自然科学機構、世界で初	日本経済新聞（夕刊）	磯田昌岐教授
58	16/11/20	自閉症 ニホンザルも 人間以外で初確認	読売新聞	磯田昌岐教授
59	16/11/29	山本、井本氏を再任 基生研、生理研の両所長	東海愛知新聞	井本敬二所長
60	16/11/29	所長 2 人再任	読売新聞	井本敬二所長
61	16/12/02	鎮痛薬開発の重要な標的 ワサビ受容体 TRPA1	科学新聞	富永真琴教授
62	16/12/05	新鎮痛薬 開発に期待 痛覚阻害の仕組み解明	中日新聞	富永真琴教授
63	16/12/08	大人の顔の見分け 9 カ月までに発達	中日新聞	柿木隆介教授 小林恵研究員
64	16/12/14	機械的刺激で働き弱く 脳細胞、生理研が解明	日経産業新聞	池田一裕教授 清水健史助教
65	16/12/15	生理研教授 盲点を解説 岡崎・竜海中で出前授業	中日新聞	磯田昌岐教授
66	16/12/16	生後 9 カ月児の興味深い発達過程 右脳が担当	科学新聞	柿木隆介教授 小林恵研究員
67	16/12/20	心臓の硬化 仕組み解明 生理学研など	朝日新聞	西田基宏教授
68	16/12/20	拡張機能障害での心不全しくみ解明	中日新聞	西田基宏教授
69	16/12/26	心臓の硬化 仕組み解明 治療薬の開発に期待	読売新聞	西田基宏教授
70	16/12/27	心臓硬化機構を解明 生理研など 関与たんぱく質特定	日刊工業新聞	西田基宏教授

2016 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

(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 27 年度に係る業務の実績に関する評価結果

平成 27 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

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、機構長のリーダーシップの下、恒常的に新分野創成を促進する体制の整備、効果的な資源の再配分を行う研究システム改革、人事給与改革を行うなど、「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。

「戦略性が高く意欲的な目標・計画」の取組状況について

第 2 期中期目標期間においては、次のような「戦略性が高く意欲的な目標・計画」を定め、積極的に取り組んでいる。

- 優れた人材の流動化・活性化を目指した計画を定めている。

平成 27 年度は、卓越した研究者や技術・事務の専門家を対象とした年俸制職員制度の適用者数について、過去最大の 229 名（対前年度比 46 名増）の移行を実現しているほか、研究教育職員（承継職員）を対象とした年俸制職員制度の適用者数についても、過去最大の 37 名（対前年度比 30 名増）の移行を実現している。また、クロス・アポイントメント制度等の混合給与を 4 名に適用するなど、優れた人材の流動化・活性化の取組を一層推進している。

- 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、「研究基盤戦略会議」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等、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を定めている。

平成 27 年度は、新たに設置された「研究基盤戦略会議」において、新たな学問分野の創出や研究システム改革等、機構の機能強化に関する方針を策定するとともに、当該方針に基づく資源の再配分に関する方針の策定を行っている。また、新分野創成センターの「宇宙における生命」研究分野を発展的に改組し、機構長直属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、当該分野でトップレベル研究機関であるアリゾナ大学（米国）から著名な外国人研究者を採用し、共同研究を推進している。

機構の機能強化に向けた取組の状況について

研究力強化推進本部では、これまでに設置した欧州拠点（ボンオフィス及びハイデルベルクオフィス）及び欧州駐在リサーチ・アドミニストレーター（URA）に加え、プリンストン大学（米国）に北米拠点（プリンストンオフィス）及び北米駐在URAを配置し、欧米の研究機関との一層の国際連携の推進を図っている。また、分子科学研究所では、総合研究大学院大学の基盤機関として、チュラロンコン大学（タイ）との協定の下、新たに構築した複数学位取得システムを通じて、チュラロンコン大学からの学生を5年一貫制博士課程の3年次に受け入れることを決定するなど、人材・システムのグローバル化に向けた取組を進めている。

2 項目別評価

<評価結果の概況>

	特 筆	順 調	おおむね 順調	やや遅れ	重大な 改善事項
(1) 業務運営の改善及び効率化	○				
(2) 財務内容の改善		○			
(3) 自己点検・評価及び情報提供		○			
(4) その他業務運営		○			

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

【評定】中期計画の達成に向けて特筆すべき進捗状況にある

(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」と認められるとともに、新分野の創成を促進する体制の整備を行っていること等を総合的に勘案したことによる。

平成27年度の実績のうち、下記の事項が**特筆**される。

○ 新分野の創成を促進する体制の整備

機構長のリーダーシップの下、次世代の新分野となり得る研究活動の探査を行う「新分野探査室」及び研究システム改革、組織再編・資源配分の方針策定等を行う「研究基盤戦略会議」を新たに設置している。また、機構長の迅速な意思決定による資源再配分により新たに設置した「アストロバイオロジーセンター」では、当該分野の国内外の最先端の大学等研究機関（NASAアストロバイオロジー研究所、東京工業大学地球生命研究所）と連携し、国際的なネットワークを構築するとともに、クロス・アポイントメント制度を活用し当該分野の著名な外国人研究者等を採用するなど、新たな学際領域の研究を推進する国際的共同研究拠点の形成に向けた体制整備を行っており、評価できる。

平成27年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ 教育研究組織の見直しに向けた体制整備

PDCAサイクルを確立し、機構の強みを生かした機能強化を図るため、新分野創成センター新分野探査室等の新たな組織の運営に係る評価を行うなど、第3期中期目標期間における教育研究組織の見直しに向けた体制整備を着実に進めている。

○ アクションプランに基づく計画的な男女共同参画の推進

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し、第2期中期目標期間における男女共同参画に関するアクションプランの総まとめとして総括シンポジウムを開催している。また、新たに育児支援ネットワークの整備や出張帯同支援制度の検討等の取組を含む第3期中期目標期間における男女共同参画に関するアクションプランを男女共同参画推進委員会において策定するなど、男女共同参画社会に適した環境整備を着実に進めている。

(2) 財務内容の改善に関する目標

①外部研究資金、寄付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

【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」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(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行う。」(実績報告書39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柔軟な運用管理、利用実績の増加や第3期中期目標期間に向けて運用方法等の見直しの検討を行っており、年度計画を十分に実施していると認められるが、運営方法等の見直しの内容が明確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。

(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

【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」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

平成27年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ 自己評価に基づく共同利用・共同研究体制等の改善

文部科学省研究大学強化促進事業の前半5年間の中間年に当たる平成27年度において、「研究大学強化促進事業中間自己評価委員会」を設置し、外部有識者からの意見聴取を含め、自発的に中間自己評価を実施し、抽出された課題等については、平成28年度に検討を行い、本事業の遂行のみならず、機構としての研究体制及び共同利用・共同研究体制の改善を図るために生かすこととしている。なお、本事業の取組状況は、文部科学省研究大学強化促進事業推進委員会によるフォローアップにおいて「特筆すべき進捗状況にある」と、5段階の最高レベルの評価を受けている。

○ 国際科学情報配信サービスによる国際情報発信力の強化

各機関において英文エディターを雇用するなど、英文による情報発信の体制の強化により、米国科学振興協会(AAAS)が提供する国際科学情報配信サービスを活用した海外への情報発信については、投稿件数が45件(対前年度比32件増)に対して、総閲覧数が98,303件(対前年度比42,549件増)となり、前年度からほぼ倍増しており、機構の海外での認知度の向上が着実に図られている。

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

- 「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。」(実績報告書44頁・年度計画【16-1】)については、大学の機能強化への貢献度を把握するためのシステム構築に向けた作業部会を立ち上げるなど体制の整備を行い、年度計画を十分に実施していると認められるが、体制を整備したことによる具体的な成果が出ているとまで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。

(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」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

平成27年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ 情報セキュリティ強化に向けた取組

文部科学省からの注意喚起及び機構内で発生した情報セキュリティインシデントを踏まえ、情報セキュリティインシデント発生時の機構内及び関係機関との連絡体制の見直しを行い、情報共有を更に迅速に行える体制の整備を図っている。特に核融合科学研究所では、電子メールサーバへの本人認証にワンタイムパスワードを導入することを決め、利用者の携行が容易なカード型のワンタイムパスワード生成装置(トークン)を配付し、通常のユーザパスワードに加え、カードが表示するワンタイムパスワードにより二要素認証を実現することでセキュリティを大幅に向上させるなど、更なるセキュリティ対策を行っている。

平成27年度の実績のうち、下記の事項に**課題**がある。

○ 予期せぬ火災事故発生へのリスクマネジメント

核融合科学研究所において、火災事故が発生したことについて、研究所の安全対策はとられていたものの重大な事故につながったことを踏まえ、研究所が請負業者に対して行う事前指導(適切な消火機器の種類と数の準備等)を含むマニュアルの総点検を平成28年度末に開始する重水素実験も踏まえ実施しており、機構全体で事故の未然防止をはじめとする再発防止に向けたより積極的な取組が望まれる。

Ⅱ. 教育研究等の質の向上の状況

平成27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等、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

国立天文台が日米欧の国際共同プロジェクトとして行っている大型電波望遠鏡「アルマ」において、日本は複数の受信機を利用して高分解能の情報を集める開口合成技術について高い経験を有する職員等 11 人を、アルマ国際天文台に国際職員として派遣している。それによって望遠鏡の性能向上に寄与した結果、その高い感度の受信機と高精度の電波望遠鏡を駆使することで視力 2,600 を実現し、117 億光年の銀河の観測に成功している。さらに重力レンズ現象を利用した場合においては、その視力を 13,000 にまで高めることに成功している。

○ 重力波の直接検出への貢献

国立天文台の重力波プロジェクト推進室は米欧との共同研究の一環として、特に高性能鏡の実現という点において米国の重力波検出装置LIGOの性能向上に寄与し、世界で初めての重力波の直接検出に貢献し、かつそれが2つのブラックホールの合体により発生した事を示している。本成果は、日本の大型低温重力波望遠鏡（KAGRA）計画の性能向上にも寄与するものであり、重力波天文学の発展の可能性を示唆するものである。

○ 核融合工学研究における技術的に困難だった課題の克服

核融合科学研究所では、将来の核融合炉において高温プラズマの熱負荷を受け止める機器（ダイバータ）について、タングステンと銅合金の中間層を用いない接合は十分な強度を得られないことから、技術的に適用困難とされていたが、今回、中間層を用いない新たなロウ付け接合法を確立することにより、強力で壊れにくい強靱な接合を実現している。これにより、将来の核融合炉を見据えた除熱性能の高い高性能なダイバータの試験体の製作に成功している。

○ 心血管病の予防・治療につながる加齢に伴う高血圧の原因解明

生理学研究所では、加齢に伴ってより多く発現するプリン作動性P2Y6受容体（P2Y6R）は細胞膜上に存在する受容体（AT1R）と複合体を形成することでアンジオテンシンII（血圧を上昇させるホルモン）による血圧上昇を増強することを明らかにしている。本研究成果を踏まえAT1R-P2Y6R複合体の活動を制限することで、副作用の少ない心血管病治療薬の開発が期待されるとともに、加齢に伴う高血圧の原因解明だけでなく、加齢高血圧による心血管病リスクの予防・治療法開発にもつながると考えられる。

○ モチベーションがリハビリに与える影響の解明

生理学研究所では、脊髄損傷後のサルの運動機能回復過程において、「側坐核（前脳に存在する神経細胞の集団であり、いわゆるモチベーションを高める機能があるとされている部位）」が、運動機能をつかさどる「大脳皮質運動野」の活動を活性化し、運動機能の回復を支えることを明らかにしている。本研究成果により脊髄損傷患者のリハビリテーションにおいて、「側坐核」の働きを活発にすることにより、運動機能回復を効果的に進めるための技術開発やそれを活用した臨床応用につながると期待されている。

○ 光合成反応の最初のステップを人工分子で再現

分子科学研究所では、人工分子で光合成を実現する研究（植物に頼らないエネルギーや食料の確保をするために必要な水を分解して酸素を発生する触媒分子の研究）を行い、鉄イオンを含む人工分子（触媒）によって天然分子の4倍以上の速度で水からの酸素発生反応を実現している。この触媒は、植物の光合成を超える極めて高い活性を有しており、将来のエネルギー・環境問題の解決を導く人工光合成の実現に大きく貢献することが期待される。

〔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〕

○ 研究者コミュニティのニーズに応じた共同利用・共同研究体制の整備

基礎生物学研究所では、第2期中期目標期間を通じてコミュニティのニーズに応じた共同利用・共同研究の新規カテゴリーの追加・拡充に努めた結果、共同利用・共同研究課題の件数は過去最大の224件（対前年度比30件増）、共同研究者数は830名（対前年度114名増）となっている。特に新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野と連携して、イメージングによる定量化手法や解析手法に関する「生物画像処理・解析共同利用研究」を新たに実施するなど、より幅広い分野の研究者コミュニティを対象とした異分野融合・新分野創成を図っている。

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 28 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。）の役割と機能を更に充実させ、国際的に高い水準の研究成果を上げる。

- ・【1-1】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、その役割と機能を更に充実させ、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。
- ・【1-2】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。平成 27 年度に実施した中間自己評価の結果を踏まえ、国際的先端研究の推進支援、国内の共同利用・共同研究の推進支援、国内外への情報発信・広報力強化、若手・女性・外国人研究者の支援及び大学研究力強化ネットワークの構築に取り組む。

【2】アストロバイオロジーセンターにおいて、第一線の外国人研究者の招へい、若手研究者の海外派遣に取り組むとともに、大学等と連携して国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し、当該分野の国際的研究拠点を形成する。（戦略性が高く意欲的な計画）

- ・【2-1】宇宙生命探査に向けた研究を行うための外国人研究者を招へいする。また、アストロバイオロジー関連の研究機関や国際研究会等に若手研究者を派遣する。
- ・【2-2】系外惑星探査及び宇宙生命探査のための大学の拠点と連携するとともに、NASA アストロバイオロジー研究所とも連携した国際的研究拠点の形成を進める。

【3】機関の枠を超え、異分野連携による新分野の創成を恒常的に担う新分野創成センターにおいて、新分野の萌芽促進及び分野間連携研究プロジェクト等を通じた次世代の学問分野の育成を行う。また、既存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）を平成 30 年度に創設する。併せて、機構の 5 機関による機関間連携ネットワークによる共同利用・共同研究事業を推進し、新分野の萌芽を見出す基盤を整備するとともに、新たな研究者コミュニティの形成を促す。

- ・【3-1】新分野創成センター新分野探査室において、次世代の新分野となり得る研究活動の探査を進めるとともに、分野間連携研究プロジェクトを通じて新たな学問分野の創出を視野に入れた発展的な異分野連携の取組を推進する。
- ・【3-2】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の融合発展を促進するための研究プロジェクト等を実施する。また、岡崎 3 機関の融合領域形成を目指したオリオンプロジェクト、及び岡崎 3 機関外からの活動を取り込んだバイオネクストプロジェクトを推進し、次世代生命科学センター（仮称）創設に向けた準備を開始する。
- ・【3-3】機関間連携ネットワークによる共同研究事業を推進し、ネットワークの構築及び若手研究者の育成について具体的方策を検討し実施する。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）

【16】生体の働きを担う機能分子の構造と動作・制御メカニズム及び細胞機能への統合、代謝調節・循環調節等の動的適応性の遺伝子・分子・細胞的基盤、循環や脳神経情報処理機構の構造的及び分子・細胞的基盤等の解明を目的とする研究を行うとともに、これらの病態への関わりを研究する。

- ・【16-1】生体機能分子の構造と作動機構及び細胞における役割の解明を目指す研究を進める。特に、シナプス可塑性に寄与するリン酸化酵素分子の働き、膜タンパク質の修飾機構について明らかにする。
- ・【16-2】代謝調節、循環調節及び神経情報処理の、動的側面と分子細胞機構の解明を目指す研究を進める。特に、膜タンパク質の発現量の変化に伴うシグナリングの変化及び病態との関連、摂食嗜好性の脳内メカニズムについて明らかにする。

【17】認知・行動・感覚などの高次脳機能の脳内メカニズム、心理現象のメカニズムや社会的行動等の神経科学的基盤の解明に迫る。そのための革新的脳情報抽出手法及び神経活動やネットワーク機能の操作手法の導入・改良を行う。

- ・【17-1】認知・行動・感覚などの高次脳機能の脳内メカニズム、心理現象のメカニズムや社会的行動等の神経科学的基盤の解明を目指す研究を進める。特に、質感の脳内表現、顔認知の生後発達について明らかにする。
- ・【17-2】革新的脳情報抽出手法及び神経活動やネットワーク機能の操作手法の導入・改良 のため、神経細胞の広範囲な3次元再構築を可能とするアレイトモグラフィーの導入や、高効率逆行性遺伝子導入ウィルスベクターの開発を行う。

【18】脳－人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器連関の統合的理解のため、7テスラ超高磁場MRIによるイメージング等の生体情報計測技術の高度化を行う。また、新規パラメータの取得法や、大規模データ解析法の開発を行う。

- ・【18-1】脳－人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器連関の統合的理解を目指す研究を進める。そのため、昨年度始動した7テスラ超高磁場MRIの共同利用を開始するとともに、新規パラメータの取得法や、大規模データ解析法の開発に着手する。

(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

【22】学術研究推進の基本である各研究者の自由な発想による挑戦的な研究活動を促進するため、新たな方向性を探る研究や学際的研究を推進する研究グループの形成支援、若手研究者の支援、競争的資金の獲得支援、国際的環境の整備等を強化する。

- ・【22-1】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助成、学際的研究への重点配分などを行い、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させる。

【23】該当する各機関が行う大型プロジェクトに関しては、プロジェクトを適切に推進するための体制構築及びその不
断の点検を実施するとともに、リーダーやプロジェクトマネージャーなど推進体制を見直す。また、プロジェクトの
達成目標に関し、研究者コミュニティの意見を踏まえ、各機関の運営会議等において迅速且つ適切な意思決定を行う。
また、プロジェクトの推進に当たっては、立地する地元自治体や地元住民の理解を得て進めることが必要不可欠である
ことから、市民との懇談会や地元自治体との密な協議を通したリスクコミュニケーションを着実に実施する。

- ・【23-1】研究者コミュニティの意見を反映させつつ、プロジェクト間の連携強化や、主任研究員制度（仮称）の導入等により、研究推進体制を見直すとともに、柔軟な組織運営を推進する。
- ・【23-2】プロジェクトの達成に関し、研究者コミュニティの意見を踏まえ、各機関の運営会議等において迅速且つ適切な意思決定を行う体制を整備する。
- ・【23-3】市民との懇談会など地元住民等との情報共有を行い、適切なリスクコミュニケーションを図る。

【24】アストロバイオロジーセンターにおいては、系外惑星探査、宇宙生命探査、装置開発の各プロジェクト推進のために、海外機関から最先端の研究者を招へいするなど、国内外の第一線の研究者の配置及び研究支援体制の構築により、国際的かつ先端的な研究を推進できる体制を整備する。当該研究拠点の外国人研究者の割合を、第3期中期目標期間終了時まで20%以上とする。新分野創成センターにおいては、恒常的な新分野の萌芽促進及び育成の仕組みを整備する。また、既存の研究分野について、新たな学問動向を踏まえて融合発展を図る等の見直しを行うことができる体制を整備する。（戦略性が高く意欲的な計画）

- ・【24-1】宇宙生命探査プロジェクト室を新設し、生命科学との連携を図る。系外惑星探査プロジェクト室では、観測装置を保守・運用し、系外惑星研究を推進する。アストロバイオロジー装置開発室ではTMT望遠鏡等のためのハビタブル地球型惑星観測装置の概念設計を進める。以上の研究・開発のために、特任教員・研究員・事務員の体制整備を進める。
- ・【24-2】アストロバイオロジー装置開発のための外国人数員を混合給与により雇用し、ハビタブル地球型惑星観測装置に関連するコロナグラフ及び超補償光学の基礎開発を行う。
- ・【24-3】新分野創成センター新分野探査室において、次世代の新分野となり得る研究活動の探査に必要な体制を検討するとともに、機構本部に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の融合発展後の新分野に関する検討組織を立ち上げ、組織形態及び事業内容の検討を開始する。

2 共同利用・共同研究に関する目標を達成するための措置

(1) 共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標を達成するための措置

【25】各機関の我が国における各研究分野のナショナルセンターとしての役割を踏まえ、国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し、一層の機能強化につなげる。公募型の共同利用・共同研究については、申請から審査、採択、成果報告・公表、分析に至るまでを統合的に管理する自然科学共同利用・共同研究統括システム（NINS Open Use System: NOUS）（仮称）の基盤を平成 31 年度までに整備し、第 3 期中期目標期間終了時までには共同利用・共同研究の成果内容・水準を把握するとともに、大学の機能強化への貢献度を明らかにする。（戦略性が高く意欲的な計画）

- ・【25-1】各機関の研究施設の高性能化・高機能化を進め、より国際的に水準の高い共同利用・共同研究を推進する。
- ・【25-2】自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）の基本設計、外部データベースとの連携について検討する。

【26】自然科学大学間連携推進機構（NINS Interuniversity Cooperative Association: NICA）（仮称）を構築し、各機関における個別の大学間連携を集約し、より広くかつ柔軟に大学の研究力強化を推進する。

- ・【26-1】自然科学大学間連携推進機構（NICA）の構築を目指し、関係大学の長または研究担当理事等との従来の各機関における個別の大学間連携を集約する仕組みについての協議を開始する。

【27】頭脳循環拠点の機能を強化し、優秀な若手研究者の育成と活発な人材交流を通して新たな分野を大学で展開させるなど、大学の機能強化に貢献する。

- ・【27-1】運営会議等において、大学と連携しつつ研究分野の動向を調査し、萌芽的分野を育成するために、若手研究者を大学から採用するとともに、育成した人材を大学に輩出することで新たな分野の拡大を図る。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）

【31】分子から細胞、組織、システム、個体にわたる機能生命科学（生理学）及び脳科学分野の共同利用・共同研究拠点としての機能を強化する。年間、共同研究件数 100 件、生理研研究会 20 件を維持する。自然科学大学間連携推進機構（仮称）の一環としての 7 テスラ超高磁場 MRI 装置等を用いた脳・人体機能イメージングネットワークを構築し、全国の大学等研究機関との共同研究体制を確立する。先端光学・電子顕微鏡を用いた共同研究は、新規の共同研究者を開拓する。研究者へのニホンザルの提供については、安全でユーザーのニーズに沿った付加価値の高い個体の提供を目指し、他機関と協力し、品質信頼性の更なる向上に取り組むとともに、長期的供給体制の整備を継続する。遺伝子改変に用いるウィルスベクターの作成と提供についても更に推進する。また、共同利用研究の国際公募を実施し、国際共同研究を推進する。さらに、共同利用機能を持続的かつ高いレベルで提供するため、7 テスラ超高磁場 MRI 装置の共同利用率を 60 % に維持する。また、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。

- ・【31-1】年間、共同研究件数 100 件、生理研研究会 20 件を維持する。
- ・【31-2】7 テスラ超高磁場 MRI 装置による計画共同研究を開始し、初年度において共同利用率 60 % を目指すとともに、次年度の本格的実施に向けて全国の大学等研究機関との連携ネットワークの整備を進める。
- ・【31-3】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、運営体制を見直し、疾病も含めた危機管理対策の強化を行い、安定供給につなげる。プロジェクトの一本化、繁殖からリタイアしたサルの飼養について検討を始める。
- ・【31-4】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、引き続き維持する。
- ・【31-5】三次元走査型電子顕微鏡（3D-SEM）を用いた、革新的なコネクタミクス技術を応用した研究を継続する。さらに、神経細胞などを広範囲に追跡して 3 次元再構築することのできるアレイトモグラフィーのシステム構築を進める。
- ・【31-6】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）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とともに、脳科学研究分野の基盤となる取組についてその構築の検討を進める。

（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

【34】自然科学共同利用・共同研究統括システム: NOUS（仮称）を構築し、大学の機能の強化への貢献度を把握するため、各機関の IR 機能の連携による機構全体の IR 機能体制の整備を行う。（戦略性が高く意欲的な計画）

- ・【34-1】自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）作業部会を中心とする機構全体にわたる研究評価・IR 担当

職員の連絡体制を整備する。

- ・【34-2】各機関の研究力強化戦略室において、共同利用・共同研究等を通じた大学の機能強化への貢献度を把握するため、共同利用・共同研究の成果等の収集・分析を行う。
- ・【34-3】各機関における共同利用・共同研究については、外部委員を含む共同利用委員会による審査のほか、電子申請システムの活用、相談窓口の設置など、共同利用研究者のニーズを踏まえた共同利用・共同研究体制を整備する。

【35】自然科学大学間連携推進機構：NICA（仮称）を通じ、大学との緊密な連携の下に、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野における大学の研究力強化に貢献するため、平成30年度までに、資源配分や支援内容の総合的な意見集約のシステムを構築する。

- ・【35-1】自然科学大学間連携推進機構（NICA）の構築に関する各大学等との協議体制を整備する。
- ・【35-2】各機関における双方向型、大学連携型、ネットワーク型等の共同利用・共同研究については、相手機関の実態調査を行うなど、更なる連携強化を図る。

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

【36】総合研究大学院大学（以下「総研大」という。）との関係協力に関する協定に基づき、また、機構長の経営協議会への参加、教育担当理事のアドバイザーボードへの参加等を通じて緊密に連携し、大学共同利用機関としての最先端の研究設備、各分野の基礎研究を支える基盤的設備等の研究環境を活かし、世界の一線で活躍できる若手研究者を育成すると同時に、学術の広範な知識を備え将来様々な分野で活躍するための総合的な能力及び高い研究倫理を大学院生に涵養する。そのため、下記の基盤機関において、それぞれ特色ある大学院教育を実施する。

- ◆国立天文台（天文科学専攻）
- ◆核融合科学研究所（核融合科学専攻）
- ◆基礎生物学研究所（基礎生物学専攻）
- ◆生理学研究所（生理科学専攻）
- ◆分子科学研究所（構造分子科学専攻・機能分子科学専攻）

- ・【36-1】総合研究大学院大学（以下「総研大」という。）の経営協議会への機構長の参加、教育担当理事のアドバイザーボードへの参加等を通じ、機構本部と総研大葉山本部の緊密な連絡体制を構築する。
- ・【36-2】総研大の基盤機関として最先端の研究環境を活かした特色ある大学院教育を行うとともに、研究科や専攻の枠を越えた分野横断型の教育プログラムを実施し、学術の広範な知識を備え、世界の一線で活躍できる若手研究者を育成する。

【37】全国の国公私立大学の大学院教育に寄与するため、特別共同利用研究員、連携大学院などの制度を通じて大学院教育を実施する。

- ・【37-1】全国の国公私立大学より特別共同利用研究員を受け入れるとともに、連携大学院などの制度を通じて、大学院教育に協力する。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

【38】総研大との密接な関係・協力によって、国内外より優秀な大学院生の受け入れを促進するとともに、国費の支援を受けた学生以外の学生に対するリサーチアシスタント制度の適用率を90%以上に維持する。海外の大学・研究機関と協定し、国際インターンシップなどにより、第3期中期目標期間において第2期を上回る学生、若手研究者を受け入れる。また、総研大の学生及びこれに準じた体系的な教育プログラムを履修する学生は、学位取得までの間に1回以上、海外での国際会議への参加又は研修を受けることとする。さらに、外国人留学生や若手研究者の就学、研究のサポート体制を充実するため、英語による就学・研究活動に関する各種情報提供及び外部資金獲得に関する支援を行う。

- ・【38-1】リサーチアシスタント制度の充実等を通じて国内外より優秀な大学院生の受け入れを促進する。
- ・【38-2】海外の大学・研究機関からの国際インターンシップによる受け入れ等を通じて、若手研究者の受け入れを促進する。
- ・【38-3】総研大の学生及びこれに準じた体系的な教育プログラムを履修する学生が、学位取得までの間に1回以上、海外で開催される国際会議や研修へ参加するための学生の渡航費・滞在費の確保に努めるなど支援体制を充実させるとともに、海外連携機関との交流を通じてその機会の拡大を図る。
- ・【38-4】外国人留学生等に対して、寄附金等を用いた経費支援や外国人サポートデスクの活用により支援を行うとともに、若手研究者に対しては、外部資金獲得のトレーニングや海外渡航費の支援等により、就学・研究のサポート体制を充実する。

【39】海外の学生、若手研究者に教育・研究の場を提供するため、サマー・ウィンタースクールなどの研修会・教育プログラム等を毎年度5回以上実施する。また、中高生などの次世代の科学への関心を高めるため、毎年度5名程度、選考によって選んだ若手研究者による公開講演会を行う。

- ・【39-1】海外の学生、若手研究者に教育・研究の場を提供するため、総研大事業「夏の体験入学」、「アジア冬の学校」をは

じめとしたサマー・ウィンタースクールなどの研修会、教育プログラムを5回以上実施する。

- ・【39-2】研究者人材の獲得を見据え、中高生などの次世代の科学への関心を高めるため、選考によって選んだ各機関1名ずつの若手研究者による公開講演会を行う。

【40】世界トップレベルの研究機関への若手研究者の派遣や、30歳前後の若手研究者に独立した研究室を与える「若手独立フェロー制度」や研究費助成を通じた若手研究者支援により、人材育成の取組を一層強化する。

- ・【40-1】機構内の国際協力プログラムや、競争的研究資金による国際連携事業を活用し、若手研究者を世界トップレベルの研究機関へ派遣する。
- ・【40-2】若手独立フェロー制度をはじめとした若手研究者の研究費支援制度の充実により、人材育成の取組を強化する。

4 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

【41】機構及び各機関がそれぞれの地域などと協力して、出前授業、各種の理科・科学教室への講師派遣を行うなど、理科教育を通して、国民へ科学の普及活動を強化するとともに、地域が求める教育研究活動に貢献する。

- ・【41-1】各機関において、小中学校を対象とした出前授業や文部科学省等が主導する理科教育事業への協力を通じて、科学の普及を進めるとともに、市民講座や地元自治体と連携した実験教室の開催を通じて、地域が求める教育研究活動に貢献する。

【42】社会人学び直しなどの生涯教育を通じた社会貢献を目的として、専門的技術獲得のためのトレーニングコースや、小中学校の理科教員を対象とした最新の研究状況を講演するセミナーを実施する。

- ・【42-1】小中学校や高等学校の理科教員を対象としたセミナーや見学の受入、社会人入学の受入、及び専門的技術獲得のためのトレーニングコースの実施などにより、生涯教育を通じた社会貢献を果たす。

【43】民間等との共同研究や受託研究等を受け入れるとともに、最先端の研究成果や活用可能なコンテンツについて、産業界等との連携を図り技術移転に努めるとともに、第3期中期目標期間終了時において、基礎的な自然科学が産業界のイノベーションに如何に貢献したかに関する実績を取りまとめ、社会へ発信する。

- ・【43-1】民間等との共同研究や受託研究等を受け入れるとともに、民間等との窓口を広げ、最先端の研究成果や活用可能なコンテンツについて、産業界等との連携を図り技術移転に努める。

5 その他の目標を達成するための措置

(1) グローバル化に関する目標を達成するための措置

【44】機構長のリーダーシップの下、機構が締結した国際交流協定等に基づき、グローバル化の進展に対応した国際的拠点形成のための研究者交流事業や国際共同事業を推進する。

- ・【44-1】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、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。

【45】各機関においては、各機関が締結した国際交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、国際シンポジウム及び国際研究集会等をそれぞれ毎年度1回以上開催し、連携を強化する。

- ・【45-1】各機関が締結した国際交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、国際シンポジウム及び国際研究集会等の実施を通じて連携を強化する。

【46】国内外の優秀な研究者を集め、国際的な研究機関として広い視点を取り込むため、外国人研究者の採用を促進し、外国人研究者の割合を第3期中期目標期間終了時まで8%に引き上げる。

- ・【46-1】海外の連携機関との間で混合給与を活用し、国際公募を積極的に実施することにより、外国人研究者の採用を促進する。

【47】国際間の研究交流を促進するため、及び第一線の国際的研究者の能力を活用するため、外国人研究者の招へいを6年間で約20%増加させる。

- ・【47-1】外国人客員制度の見直しや戦略的国際研究交流加速事業により、外国人研究者の招へいを促進する。

【48】機構の研究活動の国際的評価や国際共同事業等の推進のため、ネット会議等の利用を含めた国際的な会議・打合せの回数を6年間で約20%増加させる。

- ・【48-1】機構の研究活動の国際的評価や国際共同事業等の推進のため、ネット会議等の利用を含めた国際的な会議・打合せを積極的に行う。

【４９】本機構のグローバル化を推進するための基盤を整備するため、来訪外国人の要望にきめ細かく対応した外国人研究者の宿泊施設の確保やサポートスタッフの拡充などを行う。

- ・【49-1】グローバル化を推進するための基盤を整備するため、会議における同時通訳等のサポートの拡充、滞在時の各種手続き支援、アンケート調査の実施などを通して、外国人研究者へのサービスの改善を図る。

（２）大学共同利用機関法人間の連携に関する目標を達成するための措置

【５０】４大学共同利用機関法人間の連携を強化するため、大学共同利用機関法人機構長会議の下で、計画・評価、異分野融合・新分野創成、事務連携などに関する検討を進める。特に、４機構連携による研究セミナー等の開催を通じて異分野融合を促進し、異分野融合・新分野創成委員会において、その成果を検証して次世代の新分野について構想する。また、大学共同利用機関法人による共同利用・共同研究の意義や得られた成果を４機構が連携して広く国民や社会に発信する。

- ・【50-1】大学共同利用機関法人機構長会議の下での評価検討委員会、異分野融合・新分野創成委員会及び事務連携委員会において４機構が連携して各種検討を進める。
- ・【50-2】４機構連携による研究セミナー等を開催するとともに、異分野融合・新分野創成委員会においてその成果を検証する。
- ・【50-3】大学共同利用機関法人による共同利用・共同研究の意義や得られた成果を４機構が連携して広く国民や社会に発信するため、ターゲットを絞った戦略的な内容とするなどパンフレットの作成過程において一層の検討を加える。

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

【５１】社会のニーズを的確に反映し、幅広い視点での自立的な運営改善に資するため、経営協議会及び教育研究評議会からの指摘事項等への対応を１年以内に行うとともに、フォローアップを毎年度実施する。

- ・【51-1】役員会や経営協議会、教育研究評議会等を開催して、研究の促進や運営改善に向けた不断の点検を行う。特に、外部委員の意見・指摘事項等についての対応を１年以内に行うとともに、フォローアップを実施し、必要な改善を行う。

【５２】専門分野ごと又は境界領域・学際領域ごとに、外部評価における提言や外部の学識経験者からの指導・助言に基づき、指摘から１年以内に、研究活動計画、共同利用・共同研究等における重要事項の改善を行う。

- ・【52-1】各機関の運営会議等や外部評価において、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１年以内に実施し、効率的な運営を進める。また、分子科学研究所では、豊富な学識経験者を顧問に任命し、その指導・助言に基づき改善を進める。

【５３】機構長のリーダーシップの下で機構の強みや特色を生かし、教育、研究、社会貢献の機能を最大化できるよう、権限と責任が一致した意思決定システムの確立や、法人運営組織の役割分担を明確化するとともに、新たに対応が求められる事案については、担当理事を明確化する。また機構長を補佐する体制の強化を図る。

- ・【53-1】権限と責任が一致した意思決定システムの確立や法人運営組織の役割分担を明確化するための関係規程の見直しを検討する。また、新たに対応が求められる事案については、担当理事を明確化することにより機構長を補佐する体制の強化を図る。

【５４】監事機能の強化を図るとともに、サポート体制を強化するため、監事が機構長選考方法や法人内部の意思決定システムをはじめとした法人のガバナンス体制等についても監査するとともに、内部監査組織と連携する。

- ・【54-1】監事機能の強化を実効的なものとするため、監事と機構長の定期的な意見交換の機会を検討する。また、監事と内部監査組織が連携して機構全体の監査を行うとともに、情報共有が図れる体制の構築を検討する。

【５５】優秀な若手・外国人の増員や研究者の流動性向上などにより教育研究の活性化を図るため、クロスアポイントメントを含む混合給与及び研究教育職員における年俸制の活用による人事・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、業績評価体制を明確化し、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し、年俸制職員の割合を第３期中期目標期間終了時まで全研究教育職員の２５％以上に引き上げる。また、若手研究者の割合は、第３期中期目標期間中において全研究教育職員の３５％程度を維持する。

- ・【55-1】混合給与の導入を進めるとともに、年俸制導入に関する計画等に基づき年俸制の活用を進める。

【56】職員の研究に対するインセンティブを高めるため、職員の適切な人事評価を毎年度行い、問題点の把握や評価結果に応じた処遇を行う。また、URA（University Research Administrator）などの高度な専門性を有する者等、多様な人材の確保と、そのキャリアパスの確立を図るため、URA と研究教育職員等との相互異動など多様な雇用形態のロールモデルを構築する。

- ・【56-1】職員の適切な人事評価を行い、問題点の把握や評価結果に応じた処遇を行う。また、URA のキャリアパスの確立に向けた検討を行う。

【57】技術職員、事務職員の資質と専門的能力の向上を図るため、職能開発、研修内容を充実するとともに、自己啓発の促進並びに研究発表会、研修等への積極的な参加を促す。事務職員については、機構全体を対象として、各役職・業務に応じた研修を毎年度5回以上実施する。

- ・【57-1】技術職員については、技術研究会の内容の見直しを行い、技術交流を発展させる。事務職員については、機構全体を対象として、各役職・業務に応じた研修を5回以上実施する。

【58】女性研究者を積極的に採用し、女性研究者の割合を第3期中期目標期間終了時までに13%に引き上げる。また、新たな男女共同参画推進アクションプログラムを設定・実行することにより、男女共同参画の環境を整備・強化する。さらに、出産、育児、介護支援など様々なライフステージにおいて柔軟な就労制度を構築する。

- ・【58-1】新たな男女共同参画推進アクションプランの策定と実行を通して、男女共同参画の環境を整備・強化し、女性研究者を積極的に採用する施策を講じる。また、ライフステージにおける柔軟な就労制度の構築を進める。

2 教育研究組織の見直しに関する目標を達成するための措置

【59】各分野の研究動向の詳細な把握の上で、機構長のリーダーシップの下、機構長を議長とした研究基盤戦略会議において、機能強化及び資源の再配分の方針の策定を行うとともに、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。

- ・【59-1】各分野の最新の研究動向を踏まえ、研究基盤戦略会議において、機能強化及び資源の再配分の方針を策定するとともに、アストロバイオロジーセンターの運営の評価を行う。

【60】研究基盤戦略会議における機能強化の方針、資源の再配分を始めとした組織改革の方針に基づき、各機関等において、教育研究組織の再編・改革等を行う。

- ・【60-1】研究基盤戦略会議における機能強化や組織改革の方針、及び運営の評価に基づき、アストロバイオロジーセンターにおいて組織の見直し等を行うとともに、各機関において研究動向を踏まえた組織の改編を行う。

3 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置

【61】事務局と各機関及び他機構の事務部門との連携を強化し、事務の共同実施等による事務処理の効率化を進める。また、テレビ会議システムによる会議開催を促進し、機構内会議に占めるテレビ会議の比率を、前年度比1以上とする。さらに、経費の節減と事務等の合理化を図るため、第3期中期目標期間終了時までに、すべての機構内会議においてペーパーレス化を導入する。

- ・【61-1】経費の節減と事務等の合理化を図るため、職員向け Web サイトの充実による情報共有の効率化や、テレビ会議システムによる会議開催を促進する。また、役員会及び機構会議等の各種会議において、ペーパーレス化を導入する。

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

(中略)

IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

【66】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、様々な機構外の者の意見を反映させ、定期的に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、当該意見に応じて見直しを行う。

- ・【66-1】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、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。

【67】本機構の業務運営を改善するため、各機関の IR 機能の連携により機構全体の IR 機能を強化するとともに、平成30年度に機構全体の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。

- ・【67-1】従来の研究分析ツールに加え、研究者ごとの分析や将来的な NOUS との連携を見据えた新たな分析ツールを導入

するとともに、当該分析ツールを機関間の連携を密にして活用することにより、業務運営を改善するための機構全体の IR 機能を強化する。

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

【68】機構シンポジウムを毎年度2回実施するとともに、ホームページ、プレスリリース、定期刊行物などの充実や、一般公開の実施を通して、本機構の研究を含む諸活動の状況を、積極的に社会に発信する。特に、国際化の観点から、英文のホームページを更に充実させ、そのアクセス数を増やすとともに、海外へのプレスリリース件数を6年間で20%増加するなど、多様な伝達手段を活用し、海外への情報発信をより積極的に行う。

- ・【68-1】機構本部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、シンポジウムや一般公開の開催、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。また海外への発信力を強化するため、積極的に海外へプレスリリースを行うとともに、英文による情報発信の強化方策を検討する。

V その他業務運営に関する重要目標を達成するためにとるべき措置

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

【69】グローバル化の推進やイノベーションの創出など教育研究の質の向上の観点から、国の財政措置の状況を踏まえ、キャンパスマスタープランの年次計画に沿った研究施設・設備等の充実を図る。

- ・【69-1】教育研究の質の向上に対応するため、各機関のキャンパスマスタープランの年次計画に沿った研究施設・設備等の充実のための計画的な整備並びに予算確保を図る。

【70】施設マネジメントポリシーの点検・評価に基づき、重点的かつ計画的な整備を進め、施設整備の見直しを毎年度実施し、施設の効率的かつ効果的な活用を図る。

- ・【70-1】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。

【71】施設・設備の安全性・信頼性を確保し、所要の機能を長期間安定して発揮するため、計画的な維持・保全を行う。

- ・【71-1】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

【72】施設・設備及び機器の安全管理、教育研究及び職場環境の保全並びに毒物劇物、放射性同位元素、実験動物、遺伝子組み換え生物等の適正な管理を行うため、既存の安全管理・危機管理体制を検証し、体制の見直しを行う。また、関係行政機関との防災に係る相互協力体制を確立させ、毎年度、連携した訓練を行う。

- ・【72-1】施設・設備及び機器の安全管理を徹底し、事故・故障の未然防止に努めるとともに、毒物劇物、放射性同位元素、実験動物、遺伝子組み換え生物等の適正な管理を徹底する。また、防災マニュアルの見直しを行い、役職員への周知を徹底するとともに、関係行政機関と連携した防災訓練を行う。

【73】職員の過重労働及びそれに起因する労働災害を防止するため、労働災害の要因調査・分析を行うとともに、メンタルヘルスケアのためのストレスチェック及び講習会を毎年度実施する。

- ・【73-1】職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、安全衛生委員会等で検討し、長期間に渡る過重労働が見られる部署に対する是正指導など、必要な対策を講じる。また、メンタルヘルスケアのためのカウンセリングやストレスチェックを行う。

【74】情報システムや重要な情報資産への不正アクセスなどに対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、セキュリティに関する啓発を行う。また、本機構のセキュリティポリシーや規則などを毎年度見直し、それらを確実に実行する。

- ・【74-1】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い、セキュリティの向上に努めるとともに、情報セキュリティポリシーの周知徹底やセキュリティセミナーの実施を通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有用な情報やセキュリティインシデントの迅速な機構内共有を図る。

3 法令遵守等に関する目標を達成するための措置

【75】職員就業規則などの内部規則の遵守を徹底するため、幹部職員を含む全職員を対象とした服務規律やハラスメント等に関する研修を毎年度実施する。

- ・【75-1】職員就業規則などの内部規則の遵守を徹底するため、幹部職員を含む全職員を対象とした服務規律やハラスメント等に関する研修を実施し、周知徹底を図る。

【76】研究活動における不正行為及び研究費の不正使用を防止するため、組織の管理責任体制を明確化し、eラーニングによる研究倫理教育、各種啓発活動の実施、競争的資金等の不正使用防止に係るコンプライアンス教育等を毎年度実施するとともに、その効果を定期的に検証し、実効性を高める。

- ・【76-1】研究活動における不正行為及び研究費の不正使用を防止するため、各機関の管理責任者による不正行為防止計画及び不正使用防止計画の実施状況の検証を行う。また、eラーニングによる研究倫理教育を実施するとともに、各種啓発活動の実施、競争的資金等の不正使用防止に係るコンプライアンス教育等を実施する。

2016(平成 28) 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

岡部繁男	東京大学 大学院 医学系研究科・教授
門松健治	名古屋大学 大学院 医学系研究科・教授
加藤総夫	東京慈恵会医科大学 医学部 総合医科学研究センター・教授
藤田一郎	大阪大学 大学院 生命機能研究科・教授

(所外専門委員)

Ian Forsythe	University of Leicester, UK・Professor
Ryohei Yasuda	Max-Planck Florida Institute for Neuroscience, USA・Scientific Director
Barry J. Richmond	NIMH/NIH/DHHS, USA・Section on Neural Coding and Computation・Chief
亀山正樹	鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科・教授
高橋琢哉	横浜市立大学 大学院 医学研究科・教授
本間さと	北海道大学 大学院 医学研究科・特任教授
和田圭司	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所・部長
長谷川功	新潟大学 大学院 医歯学総合研究科・教授
西条寿夫	富山大学 大学院 医学薬学研究部・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 (委員長)
定藤 規弘	教授・共同研究担当主幹
箕越 靖彦	教授・動物実験問題担当主幹
深田 正紀	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
小松 英彦	教授・教育担当主幹
古瀬 幹夫	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 24 号

2017 年 3 月

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

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 大日印刷株式会社 <http://www.p-dainichi.com>
©2017 自然科学研究機構 生理学研究所

Formatted in upL^AT_EX