生理学研究所の 点検評価と将来計画

2014年度

第22号



目 次

| 巻 顕言 | | 1 |
|-------------|--------------------------------|----|
| 第I部 | 生理学研究所の現状と将来計画 | 3 |
| 1 | 生理学研究所の現状ならびに将来計画 | 5 |
| 2 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 22 |
| 3 | 中期計画・年度計画・評価 | 24 |
| 4 | 共同研究・共同利用研究 | 26 |
| 5 | 機構内研究連携 | 33 |
| 6 | 多次元共同脳科学推進センター | 38 |
| 7 | 国際研究連携 | 39 |
| 8 | 大学院教育・若手研究者育成 | 45 |
| 9 | 技術課 | 48 |
| 10 | 労働安全衛生 | 51 |
| 11 | 研究に関わる倫理 | 53 |
| 12 | 男女共同参画推進 | 56 |
| 13 | 基盤整備 | 57 |
| 14 | 環境に関わる問題 | 62 |
| 15 | 動物実験関連 | 63 |
| 16 | 知的財産 | 67 |
| 17 | 生理科学実験技術トレーニングコース | 68 |
| 18 | 広報活動・社会との連携 | 70 |
| 19 | 生理研一般公開 | 73 |
| 20 | 日米科学技術協力事業「脳研究」分野 | 75 |
| 21 | ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」 | 77 |
| 22 | 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ) | 78 |
| 23 | 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) | 80 |

| 24 | 国家課題対応型研究開発推進事業 - 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳) | 82 |
|--------|---|-----|
| 25 | 新学術領域研究 | 83 |
| 第Ⅱ部 | 3 所外専門委員による外部評価 | 85 |
| 1 | 生体情報研究系 視覚情報処理研究部門 (吉村由美子教授) の評価 | 87 |
| 2 | 大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門 (川口泰雄教授) の評価 | 95 |
| 3 | 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門 (定藤規弘教授) の評価 | 111 |
| 第Ⅲ部 | 部 本年度の研究活動 — 総括 — | 123 |
| 1 | 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム | 125 |
| 2 | 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明 | 127 |
| 3 | 認知行動機能の解明 | 129 |
| 4 | より高度な認知行動機構の解明 | 131 |
| 5 | 4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発 | 132 |
| 6 | 遺伝子改変動物技術の開発 | 133 |
| 第 IV 部 | 部の本年度の研究活動 | 135 |
| 1 | 分子生理研究系 | 137 |
| 2 | 細胞器官研究系 | 139 |
| 3 | 生体情報研究系 | 141 |
| 4 | 統合生理研究系 | 145 |
| 5 | 大脳皮質機能研究系 | 147 |
| 6 | 発達生理学研究系 | 150 |
| 7 | 行動・代謝分子解析センター | 153 |
| 8 | 脳機能計測・支援センター | 156 |
| 9 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 158 |
| 第Ⅴ部 | 『 業績リスト | 159 |
| 1 | 分子生理研究系 | 161 |

| 2 | 細胞器官研究系 | 162 |
|-------|---|-----|
| 3 | 生体情報研究系 | 164 |
| 4 | 統合生理研究系 | 167 |
| 5 | 大脳皮質機能研究系 | 170 |
| 6 | 発達生理学研究系 | 174 |
| 7 | 行動・代謝分子解析センター | 176 |
| 8 | 脳機能計測・支援センター | 178 |
| 9 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター | 179 |
| 10 | 動物実験センター | 179 |
| 11 | 個別研究 | 180 |
| 第 VI | 部の資料:研究、広報など | 181 |
| 1 | シンポジウム等 | 183 |
| 2 | 所内・機構内研究プロジェクト | 188 |
| 3 | 共同研究および共同利用研究による顕著な業績 | 189 |
| 4 | 国際共同研究による顕著な業績 | 193 |
| 5 | 学会、研究会、シンポジウム主催状況 | 197 |
| 6 | 海外の学会等への招待講演 | 198 |
| 7 | 発明出願状況 | 199 |
| 8 | 受賞等 | 200 |
| 9 | 2014 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート | 202 |
| 10 | 広報活動、アウトリーチ活動 | 205 |
| 第 VII | 部 資料:規則、評価結果など | 211 |
| 1 | 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則 | 213 |
| 2 | 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 25 年度に係る業務の実績に関する評価結果 | 215 |
| 3 | 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画 (平成 26 年度) 抜粋 | 218 |
| 4 | 自然科学研究機構 ミッションの再定義 (抜粋) | 223 |
| 5 | 総合研究大学院大学 ミッションの再定義 (抜粋) | 225 |

巻 頭 言

生理学研究所は、"人体・脳の働きとそのメカニズム を解明する"学術研究のための大学共同利用機関です。 この 2014 年度は、法人化されて 11 年目にあたります が、本書はその2014年度の点検・評価をとりまとめ、 将来計画のための資料とするために作成したものです。 第Ⅰ部は研究所全体の運営に関する自己点検・評価、第 Ⅱ部はおよそ5年毎に3部門を対象として行われる外 部評価、第Ⅲ部と第Ⅳ部はそれぞれ研究所全体および 各研究系・センター毎の研究活動に関する自己点検・ 評価、第V~Ⅵ部は関連資料類を収録しています。皆 様からの忌憚のない御意見をいただければ、大変あり がたく存じます。なお、部門評価にはそれぞれ3名の 所外専門委員の方々にあたっていただきました。その 内の1名ずつは、日本生理学会および日本神経科学学 会から推薦いただいた国内研究者であり、残りの1名 は所長が選ばせていただいた著名な海外研究者です。 計 9 名の所外専門委員の方々にはサイトビジットをい ただいた上で、評価を文書で提出いただいております。 外部評価をしていただいた先生方に、この場を借りて 厚く御礼申し上げます。

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

第1の使命については、朝日新聞社の「2015年度大学ランキング」によれば2008~2012年における論文引用度指数において、全分野総合および神経科学分野でそれぞれ国内第4位と第1位であり、国内的にはよく果たしているものと思っております。しかし、トムソン・ロイターによる最近の調査では、ハーバード大学をはじめとする海外の一流大学とは、量的な面だけでなく、相対被引用度においても差があります。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 ものと信じています。第3の使命については、①総研 大生理科学専攻における大学院生教育、②全国の大学 院生を受託しての特別共同利用研究員教育、③全国の 大学から来所された共同利用研究者に帯同の学部学生・ 大学院生に対する共同利用研究を通じての教育、④全 国の若手研究者・大学院生・学部学生に対する「生理科 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、⑤未来の研究者の育成を目指し た種々の形でのアウトリーチ活動や広報活動、などの 取り組みによって果たしております。

2014年度は、国立大学・大学共同利用機関の改革が強く求められた年でした。2013年11月に文部科学省が発表した国立大学改革プランによると、第3期への準備を行う2014~2015年度は、改革加速期間として、機能強化、グローバル化、イノベーション機能強化、人事・給与システムの弾力化を進めるように求められています。生理学研究所では岡田前所長のリーダーシップの下に、研究所の機能強化の向けて、いろいろな組織改編や事業の立ち上げを行ってきましたが、今後とも、研究レベルの一層の向上と研究ネットワークのハブ機能の強化を目指して行きたいと考えています。

生理学研究所は、ヒトの体(脳を含む)と心の正常機能を病態との関連において解明することを目的にしています。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、お願い申し上げる次第です。

2015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

2014年度は、我が国における学術研究のあり方が議論される一方で、大学改革の波が押し寄せ、大学共同利用機関についてもそのあり方の審議が進みつつある。基礎医学研究を研究の根幹とする生理学研究所においても、今後大きな改革の波が来ることが予想される。生理学研究所では、井本敬二所長が就任して2年目となり、これまでの生理学研究所の研究および共同研究体制を維持しつつ、徐々に新たな体制の取り組みを作り上げるとともに、第3期中期目標・中期計画期間およびそれ以降に向けて、今後の研究所の方向性について色々な面から検討を開始した年であった。

2014年には、赤崎勇終身教授 (名城大学)、天野浩教授 (名古屋大学)、中村修二教授 (カリフォルニア大学) の3名の日本人が高効率青色 LED の発明でノーベル物理学賞を受賞し、粘り強い基礎研究の重要性が認識されたが、一方、STAP 細胞事件をはじめとする様々な研究不正行為や研究費の不正使用が発覚し、研究者のモラルが問われた。

1.1 生理学研究所の現況

生理学研究所は人体基礎生理学を研究する大学共同 利用機関として全国唯一のものであり、人体の生命活 動の総合的な解明を究極の目標としている。ここでは 分子から細胞、組織、器官、システム、個体にわたる各 レベルにおいて先導的な研究を行うと共に、それらの レベルを有機的に統合する研究を行うことを使命とし ている。

生理学研究所では 2013 年 4 月から井本敬二が所長 として就任し 2 年目を迎えた。また、4 月に神戸大学 医学部から総合研究大学院大学生理科学専攻出身者で ある古瀬幹夫教授が就任し、上皮細胞間結合の構造・ 機能について電子顕微鏡を用いた研究を進める研究部 門が発足した。

生理学研究所の目標・使命と今後の運営方針 (2007年7月にまとめられ、2009年と2011年改訂)では、6つの研究領域を柱としている。この目標・使命および運営方針は今後も保持されるべきものであるが、具体的な施策は研究の進展などに伴って柔軟に考慮し実行して行かなくてはならない。井本敬二所長のリーダーシップのもと、最終目標はヒトの理解であることを掲げ、我が国の基礎医学の推進のために以下の3つにま

とめられている。

- 1. 世界トップレベル研究推進: 生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究、世界トップレベルの研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き (機能)とその仕組み (機構:メカニズム)を解明することを第1の使命とする。この第1の使命の遂行・達成こそが、次の第2、第3の使命の達成のための前提条件となる。
- 2. 共同利用研究推進: 生理学研究所は、全国の国公私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や、トレーニングコース、各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給すること、更には人体の働き(機能)とその仕組み(メカニズム)についての学校教育パートナー活動や学術情報発信活動によって未来の若手研究者を発掘することを第3の使命とする。

これらの使命をすべて全うするためには、現在の部門・施設数やスタッフ数では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(スクラップ&ビルド的な改組を適宜行いながら)作るようにしている。

生理学研究所の研究教育活動の概況

現在の生理学研究所の活動状況を上記の使命ごとに 要約した。

1) 生理学研究所は分子から個体に至る各レベルでの研究者を擁し、人体の機能とそのメカニズムに関する国際的トップレベルの研究を展開し、先導的研究機関としての使命を果している。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位であることからも伺える (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) もトップクラスである。

2011 年度: 第 2 位 (大学共同利用機関で 1 位) 2012 年度: 第 24 位 (大学共同利用機関で 3 位) 2013 年度: 第 8 位 (大学共同利用機関で 1 位) 2014 年度: 新規採択率 37.8%

なお 2014 年度からは、分野別で過去 5 年間の新規採 択累計数の高い機関が公表されているが、生理学研究 所は、次のカテゴリーでランクインしている。認知科 学 (第 8 位)、基盤・社会脳科学 (第 3 位)、脳計測科学 (第 2 位)、神経生理学・神経科学一般 (第 5 位)、(旧) 神 経・筋肉生理学 (第 1 位)、生理学一般 (第 1 位)、疼痛 学 (第 3 位)。

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

現在在籍している専任教授 15 名は、多くが何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、またバイオ分子センサーの研究に携わるものが 9 名であり、この 2 つを主軸にして研究が進行している。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」(代表 富永真琴教授 2006(平成18)年~2010(平成22)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(平成25)~2017(平成29)年度)を中核的に推進し、特定領域研究「統合脳」(2010(平成22)年3月終了)」においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献している。

一方、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(平成20)~2012(平成24)年度)と「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(平成22)~2014(平成26)年度)が実施された。

更に、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」(2013(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」(2013(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」(2014(平成 26) 年3月終了 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。2014(平成 26) 年度後半から開始した「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (革新脳)」にも、南部教授が技術開発個別課題の代表機関業務主任として、伊佐教授と吉田助教がそれぞれ臨床研究グループの分担機関業務主任として参画している。

産学連携研究にも積極的に参画している。2013(平成25)年から革新的イノベーション創出プログラム (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:マツダ・広島大学)のサテライト拠点(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。

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

第1に、世界唯一の生物専用の超高圧電子顕微鏡や、 脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、また ヒトや実験動物において計測可能な3 テスラ磁気共 鳴装置である機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) など、 他の機関には配備されていないような優れた特徴をも つ。先端大型機器を多数の「共同利用実験」に供して いる (2011 年度 52 件、2012 年度 51 件、2013 年度 43 件、2014年度35件、いずれも公募により採択)。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 テスラー)MRI の導入・整備を今年度から開 始し、我が国における同機器の高度運用技術の構築と 人材育成のため、同機器を運用中および導入を予定し ている各機関間の相互ネットワークの形成の準備を始 めた。

第2には、表面から深い部分 (1 mm 程度まで) における生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした 2 光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標 本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温 位相差電子顕微鏡などの装置と、生理学研究所自らが 開発・改良した高度の研究技術を中核に、多数 (2011 年度84件、2012年度88件の公募採択、2013年度87 件、2014年度12月現在105件)の「一般共同研究」お よび各種「計画共同研究」(遺伝子操作モデル動物の生 理学的、神経科学的研究; マウス・ラットの行動様式 解析; マウス・ラットの代謝生理機能解析; 先端電子顕 微鏡の医学・生物学応用: 霊長類への遺伝子導入実験: 機能生命科学における揺らぎの研究; 脳情報の階層的 研究: ウィルスベクターを用いた神経系への遺伝子導 入) に供している。また数千枚の電子顕微鏡画像を自 動的に撮影可能な電子顕微鏡装置 (3次元走査電子顕微 鏡 (3D-SEM); Zeiss 社製 Σigma および Merlin) を導 入し稼働を開始し、共同研究に供している (2013年度 13件、2014年度18件)。

加えて、2014年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共に、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・情報交換セミナー (毎年計7~10数件件)を支援している。

第3には、「行動・代謝分子解析センター」の「遺 伝子改変動物作製室」において、遺伝子改変マウスや ラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」(2011年度 6件、2012年度5件、2013年度6件、2014年度5件 公募採択) に供している。また、ウィルスベクター室 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12月現在124件)。更に は、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェ クト」の中核機関を2002年度より担当し、実験動物と してのニホンザルを全国の実験研究者に供給すること を 2006 年度より開始している。このプロジェクトは 2007 年度と 2012 年度に 5 年間更新され、供給数を増 加させる体制も整った。実績として 2008 年度には 51 頭、2009年度には66頭供給を行った。血小板減少症 を起こす感染症のために 2010 年度は 23 頭と減少した が、病原ウィルスとその感染経路が明らかにされて、 2011 年度 83 頭、2012 年度は 65 頭、2013 年度は 63 頭、2014年度は100頭(予定)となり、これまでに国内 33 研究機関に合計 518 頭のサルを供給してきたことに なる。文部科学省および京都大学霊長類研究所ととも に、ニホンザルの安定した供給体制の構築のための体 制について協議を続けている。

第4には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設(「三島ロッジ」と「明大寺ロッジ」)をフル稼働させて、多数(2011年度23件、2012年度21件、2013年度20件、2014年度19件公募採択)の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者からの希望を募って開催している。これらを通じて全国的な共同利用・共同研究の促進を図り、新たな研究分野の創出や特定領域研究や新学術領域研究などの立ち上げを生み出してきた。2008年度からは新たに国際研究集会を発足させ、公募による研究会の国際化(発表の英語化、外国からも講演者招聘)も図り毎年1-2件程度(2013年2件、2014年度2件)開催している。

第5には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研 ホームベージから発信し、高い国民からのアクセス数 (2011年度 2,946万件、2012年度計 3,178万件、2013 年度計 3,292 万件、2014 年度 11 月現在 2,198 万件) を 得ている。2007年度より広報展開推進室を立ち上げ、 専任の研究教育職員を配置し、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た。その結 果、ややマンネリ化の感があった一般向け冊子「せい りけんニュース」を夏で休刊とし、より体系的な情報 の発信を目指して検討することとした。岡崎市保健所 と連携した「せいりけん市民講座」、医師会・歯科医師 会における学術講演会、中学校等への出前授業、小中 学校教員向けの国研セミナーや、スーパーサイエンス ハイスクール (SSH) への協力などを行っており、こう した活動を通じて、市民・医師・歯科医師・小中学校 教師・小中高校生に対する学術情報発信に努めている。 2008年には広報展示室を開設、年間500名を超える市 民や小中高校生の見学の受入れを行っている。2013年 度後半には耐震工事終了により広報展示室の運用を再 開した。また、2010年には、中高校生向けの理科教材 「マッスルセンサー (簡易筋電位検知装置)」(2012年度 に改良)を開発し、「体の動く仕組み」の体験教材とし て教育現場で広く活用されている。

2013 年度から文部科学省研究大学強化促進事業に自然科学研究機構が採択され、また広報担当准教授が自然科学研究機構本部へ転任したのに伴い、新たに広報担当者の特任助教を採用した。今後は、一般への広報活動とともに、研究者コミュニティーを対象とした広

報活動の充実を図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 年度は生理研が一般公開を行った。10 月 4 日 (土) に、改築した明大寺地区生理研施設と岡崎コンファレンスセンターにおいて「脳とからだのしくみ、サイエンスアドベンチャー」というタイトルで実施され、1,648 名の見学者が訪れた。

3)総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果している。総研大生理科学専攻には2014年12月現在45名の博士課程の大学院生が所属している。2014年度は11名(予定者を含む)が学位を取得する予定である。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。2014年度には13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 (2014 年度は 13 名、うち他国機関大 学院生1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。奨 学金制度の財源の確保が課題である。また、生理学研 究所では広い知識を有する若手生理科学研究者の育成 にも重点を置いており、生理科学研究者のキャリアパ スの場としても重要な役割を果たしている。また、生 理科学専攻が主体となって総合研究大学院大学より申 請した運営費交付金特別経費において、「脳科学研究の 社会的活用と人間倫理の双方を見据えることができる 分野横断的な研究者の養成」が2010年度より認められ た。これを受けて「脳科学専攻間融合プログラム」を 開始し、様々な専攻が一緒になって脳科学およびその 関連領域分野の講義を行った。これには生理科学専攻 以外の大学院生も参加した。脳科学は今後幅広い知識 を有する人材を育成しなければならないため、このよ うな取組みは注目されている。また、本プログラムの 受講者に対して博士(脳科学)を授与できる体制が整え られた。

生理学研究所では、准教授から教授への内部昇進を 認めておらず、助教から准教授への内部昇進も外部の 候補者に比較しても極めて優秀と認められた場合のみ という厳しい条件を付けている。大学院生だけではなく若い研究者をも育成し、他大学等に転出することを勧めている。本年度は11名の研究教育職員等の異動があった。特任教授1名は理化学研究所脳科学総合研究センターへ、准教授1名・助教1名は臨床に、助教1名は大阪医科大学准教授に、特任助教の5名はそれぞれ信州大学助教、生理研助教、米国ワシントン大学研究員、愛知県立研究所研究員、日本医療研究開発機構へ異動し、助教1名・特任助教1名は退職した。

さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコー ス」を開催し、毎回約 150 名の若手研究者・大学院生・ 学部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。2010 年度は Neuro2010 連携 レクチャー:「In vivo 細胞機能計測・操作技術」を開催 し、専門分野が少し違う学会発表に対して質問できる 人材を育成した。2011年度は3月21-23日に多次元脳 トレーニング&レクチャー「感覚情報処理の神経回路 の構造と機能」、2012年度は3月12-14日に「ヒト、サ ル、ラットの脳解剖学から情動・判断の理解へ」、2013 年度は3月11-14日に「ヒト、サル、ラットの脳解剖学 から学習・認知の理解へ」を開催した。多次元共同脳 科学推進センターの業務を担当している特任教授が理 化学研究所に転出したため、後任の公募を行っている。

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 名により構成) 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・労務管理を担当する 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

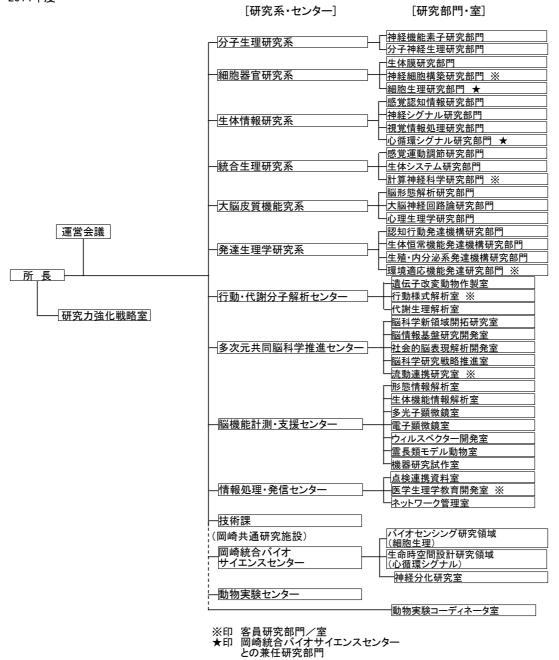


図1 2014年度現在の生理学研究所組織図

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、研究力強化戦略室に研究力の強化を推進している。

生理学研究所では、研究総主幹を委員長とする点検 評価委員会を設置し、評価を実施している。この点検 評価報告書に基づき、所長は副所長・研究総主幹と協 議の上、問題点の解決に向けた企画・立案作業を進め、 運営会議に諮りながら所長のリーダーシップのもとに 評価結果を活かした管理運営を行っている。2013 年か ら、所長、副所長および研究総主幹が諸問題を話し合う 場を定期的に設定し、三役の密な連携体制の構築とともに、迅速な問題解決体制を構築した。点検評価においてはそのための資料の整理蓄積が重要であり、2007年度これを強化するため点検連携資料室を設置した(研究総主幹が室長を併任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力に反映させていくために、常設の企画立案委員会を設置し、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。

現在の研究組織体制

生理学研究所の研究組織体制 (図 1) は、研究者コ ミュニティの要望に応え共同研究をより強力に進める ことを目指して、改編されて来ている。2005年に新設 した「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所 における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活 動などのデータに基づいて行動様式及び代謝機能を解 析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動 物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目 的にしている。2005年度に「遺伝子改変動物作製室」、 2009 年度に「行動様式解析室」、2010 年度に「代謝生 理解析室」、2012年度に「ウィルスベクター開発室」お よび「霊長類モデル動物室」を立ち上げた。遺伝子改 変動物作製室では遺伝子改変マウスのみならず遺伝子 改変ラットを作製し、計画共同研究「遺伝子操作モデル 動物の生理学的、神経科学的研究」を通じて全国大学共 同利用に供している。また、行動様式解析室ではマウ スの行動様式を多角的・定量的に解析している。2009 年度より計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解 析」を担当している。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。また、脳機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室と霊長類モデル動物室を新設した。これらの改変は、多次元共同脳科学推進センターは主に将来に向けての企画立案を行う組織であり、一方、脳機能計測・支援センターは研究や事業を実際に実行する組織である、という考えに基づくものである。

生理学研究所の常勤職員としては所長 1、専任教授 17、准教授 20、助教 36、技術職員 29、計 103 のポストがあり、現在選考予定・選考中の・准教授・助教若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に 2005 年度から、数名の特任助教を、2007 年度から特任准教授を、2008 年度より「多次元共同脳科学推進センター」に特任教授 1 名を採用、また 2011 年度より 3 年間、位相差電子顕微鏡の開発を目的として特任教授 1 名採用するなど、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)を2012 年 6 月に採用した。年俸制職員には裁量労働制が適用される。(文部科学省の指導に基づき)給与体系の弾力化のため一定割合の常勤承継職員への年俸制への適用が見込まれる。

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

現在の財務状況

自然科学研究機構への 2014 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 30,518,538 千円であり、そのうち、生理学研究所へは総 計 1,325,119 千円の配分があった。運営費交付金の人 件費と物件費には大学改革促進係数として、毎年 1% の 減額がなされる。また、特別経費については、「ヒトと モデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の 解明」が継続して認められ、51,780 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 40,255 千円の当初配分があった。ま た、機構における国際交流事業「自然科学における国 際的学術拠点形成事業」に採択された「機能生命科学 における揺らぎの研究」と「脳情報の階層的研究」へ合計 42,500 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 56% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 68% 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 2014 年度運営費交付金からの 生理学研究所への配分は 53,220 千円であった。大学院 生へのリサーチアシスタント (RA) 経費として 22,611 千円を配分した。

競争的資金

2014年度の外部資金の獲得状況は、寄附金43件、科学研究費補助金(厚生労働科研費含む)95件、受託研究25件(文部科学省2件、科学技術振興機構16件、その他7件)、共同研究10件、受託事業1件、研究開発施設共用等促進費補助金が2件である。なお、生理学研究所(統合バイオを除く)の2014年度の新規科研費の採択率は37.8%であった(2013年度は41,1%全国第8位)。(獲得件数は1月現在)

法人化後、競争的資金の比率は増加しており、2004(平成 16)年度では、運営費交付金 57%、競争的資金 43%であったのに対して、2010(平成 22)年度では、運営費交付金 48%、競争的資金 52%と比率が逆転した。2013(平成 25)年度は、運営費交付金 54%、競争的資金 46%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来ている。

概算要求

継続の特別経費の要求 (概算要求) としては、5ヶ年計画の「ヒトとモデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解明」が特別経費 (全国共同利用・共同実施分) として認められた (2011~2015 年度)。自閉症および統合失調症の発症に関連する遺伝子異常を持つモデル動物を用い、遺伝子型と表現型をつなぐ中間表現型を抽出するために、遺伝子・神経回路から行動レベルまで一貫した画像化システムを確立することを目指す。2011 年度と 2012 年度はこの経費により超高解像度を目指した多光子励起レーザー顕微鏡の増強を行っ

た。関連する研究領域の補正予算として 2012 年度に は霊長類大脳皮質からの多点電気活動記録・解析装置 の導入、2013 年度には脳磁計のデータ処理装置の高度 化が図られた。

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

2012(平成 24) 年度補正予算で「超高磁場 (7 テスラ) ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」が取り上げられた。巨大な装置であり、また同装置の国際的な価格の高騰のため、付帯備品などの見直しを行い入札を行った。2014 年度に本格的導入を行い、年度末に設置が完了した。人体に使用するためには委員会の設置、委員会での審査などのステップが必要であるが、2015 年度の早い次期に、ヒトの計測を始められる予定である。7 テスラ fMRI はまだ開発途上の領域であり、これまでの3 テスラの機種とは全くレベルの違う知見を得ることが可能となると期待される。

機能をフルに発揮するためには、全国の研究者の共同利用研究を推進して行く必要があるともに、我が国における超高磁場 MRI を利用した研究の推進のため、同機器の設置済み (新潟大学脳研究所、岩手医科大学、情報通信研究機構・大阪大学 CiNet) および設置予定(京都大学)の研究機関と連携して技術構築および人材育成のためのネットワークが急がれる。2015 年度には、特別経費として「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」が認められた。計画当初は、各拠点に人員を配置することを想定していたが、予算額が大幅に縮小されたため、小額の研究費の配分のみとなった。本特別経費は1年間限りであるが、2016 年度も引き続き概算要求を行う予定ある。

なお、従来からの下記の事業も継続して行っている。

- 1. 「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成」(生理学研究所に全国の異分野研究者が参加し、共通の目標に向かって研究と教育を行うネットワーク機構を構築し、研究プロジェクトを推進するとともに人材養成を行うことを目的とする)
- 2. 「統合ニューロイメージングシステムによる生体機能解析共同利用実験」(超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置 (fMRI)、SQUID 生体磁気測定システム (脳磁計、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国際的学術拠点の形成」が継続して採択され、その中で生理学研究所は「脳神経情報の階層的研究」と「機能生命科学における揺らぎと決定」の2事業を担っている。

なお、第3期の中期目標・中期計画期間に入る2016年度からは、各研究所からの個別の概算要求は認められず、機構の機能強化に関連付けられた予算要求のみが考慮の対象となるとのことであり、岡崎3機関では2014年秋よりワーキンググループを立ち上げて、岡崎3機関ならびに岡崎統合バイオサイエンスセンターで共同提案に向けて検討を重ねている。

研究大学強化促進事業

2013 年度に研究大学強化促進事業により全国 22 機関の大学および大学共同利用機関に研究体制構築のための資金が配分された。この経費は University Research Administrator(URA) を雇用し、研究力の強化を行うものであり、文部科学省が選定した 30 機関によるヒアリングの結果、自然科学研究機構が採択された。年間 3 億円・9 年間が配分される予定である。生理学研究所では、当面、本経費を用いて若手研究者の育成のための多次元脳科学センタートレーニング&レクチャーの開催と広報の充実、および動物実験センターの管理強化を行う予定である。

革新的イノベーション創出プログラム (COI Stream) 2013 年度に文部科学省 (科学技術振興機構) から募集あった 10 年後を見据えたビジョン主導型の研究開発プログラム "戦略的イノベーション創出推進プログラ

ム"に NTT データ経営研究所と共同して応募し、複数の課題との調整の結果、広島大学とマツダを主拠点とする課題のサテライト拠点として生理学研究所が参画するに至った (予定期間:2013-2021)。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グループが中心となり研究を遂行している。アウトプットを主拠点である広島大学および自動車メーカーであるマツダにどのように提供するのかなど、今後の連携について密な議論を継続して行なっている。

1.2 生理学研究所における研究の当面の柱

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

1)機能分子動作・制御機構解明一主として分子・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一

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

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

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

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

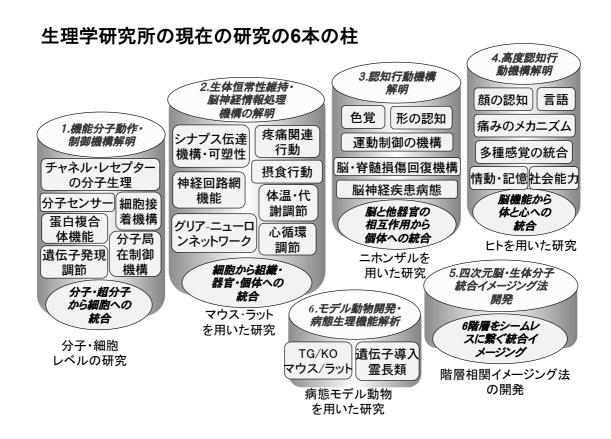


図2 研究の6つの柱

情報処理機構とその発達、およびニューロン-グリア-血管ネットワーク連関などの解析から、脳の可塑性 (とその異常による病態) の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

3)認知行動機構解明一主としてニホンザルを用いた研究によって脳と他器官の相互作用から個体への統合を

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

的解明は、生理学の目標の1つであるが、マシン表現可能な脳内情報抽出の基礎研究や、霊長類動物脳への改変遺伝子発現法の開発によって、これを実現する大きなステップを与える。革新脳事業に採択され、遺伝子改変が可能な霊長類であるマーモセットを用いた脳研究も開始した。

4) 高度認知行動機能解明―主としてヒトを対象とした 研究によって脳機能から体と心と社会活動への統合を

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみにおいて特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。特に、ヒトにおける顔認知、各種の感覚認知や多種感覚統合、言語、情動、記憶及び社会能力などのより高度な認知行動とその発達(異常)についての研究は、ヒトを用いた非侵襲的な研究によってのみ成し遂げられる。これらの研究によってヒトの'こころ'と'からだ'の結びつきを解明する。また、ヒトの精神発達過程における感受性期(臨界期)を明らかにし、脳・

精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。更に は、ヒトとヒトの脳機能の相互作用の解明から、ヒト の社会活動における脳科学的基盤を解明する。

5)4次元脳・生体分子統合イメージング法開発一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一

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次元的(空間的+時間的)なイメージング化を進める(図3参照)。

法人化後の第1期(2004~2009年度)においては、超高圧電子顕微鏡(HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2光子励起レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像装置(fMRI)、近赤外線スペクトロスコピー(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dualfMRI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 $(2010 \sim 2015$ 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相関法の開発を成し遂げていく(図 3 参照)。この目標に向けて、3 次元走査電子顕微鏡(3D-SEM) が導入され、幅広く共同利用に供されており、2014 年度末には 7 テスラ fMRI の設置が完了している。

今後の具体的展望としては、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化して細胞・分子活性を光操作しながら観察しうる多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、細胞・シナプスレベルから神経回路網レベルの接続を実現する。また、無固定・無染色のレーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる低温位相差超高圧電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続するための相関法として、分子イメージングを可能とするための相関法として、分子イメージングを可能とするMRI分子プローブ法を開発していく。分子レベルから脳・神経ネットワークレベルへの接続は、当面は網羅

的行動様式解析によって行い、将来的には (プロトンのみならず炭素やリンのイメージングも可能な) 小動物用超高磁場 fMRI の導入・計測技術開発によって実現することを計画している。これらの 3 次元イメージングの統合的時間記述 (4 次元脳・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。また、これらの装置から得られる実験データは、これまでの手法では処理できないサイズのものであり、データ解析技術の開発も重要な要素である。

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、構造的および機能的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、安静時の脳活動のデータや、注意などにともなう脳活動データ (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解析する技術が発達してきている。すでに生理研でもこの手法を用いた研究成果が発表されてきており、今後さらに発展する手段として期待される。

6) モデル動物開発・病態生理機能解析―主として病態モデル動物を用いた研究によって病態生理機能の解明を―

統合的な生理学研究を推進していくために、病態基礎研究も組み込んだ研究を進めていく。この研究を、遺伝子改変マウス・ラットや遺伝子導入サルにおける病態表現型を用いて進めるとともに、ヒトの病態に関する知見とも照らし合わせていくことも必要である。これによって、分子からヒトの個体そして社会活動に至る6階層を繋ぐ研究が可能となる。

生理学研究所では、これまで多数のトランスジェニック (TG) マウスやノックアウト (KO) マウスを作製・供給してきたが、これらにおいて病態表現型を示すものが多く見いだされている。生理学研究所ではこれらの遺伝子改変マウスの他に、TG ラットの作製・供給にも大きな実績があったが、更に 2010 年には待望の KO ラット作製技術の確立も「遺伝子改変動物作製室」によって実現された。今後、これらの遺伝子改変ラットにおいても、病態表現型を示すものが得られてくると考えられる。ラットはマウスよりも認知・学習などの

高次脳機能の研究に適しているのに加え、脳が大きいため in vivo 電気生理学的研究の対象ともしやすく、これまでの生理学的研究成果の積み重ねも多いため、病態生理学的研究に優れたモデルとなる。また、CRISPRに代表される新しい遺伝子改変技術を導入し、遺伝子改変動物作成の迅速化を図っている。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。

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ともに、2013 年には 名古屋大学医学研究科との研究連携協定を締結し、相 互の学術および人的交流を通してヒトの生理・病態の 解明に研究体制を構築した。

1.3 生理学研究所における共同利用研究

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

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

世界唯一の生物専用機であり常時最高性能に維持されている超高圧電子顕微鏡 (HVEM)、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計 (MEG)、ヒトやニホンザルにおいて計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置 (fMRI) など、他の国内機関では配備されていないような優れた特徴を持つ最高度大型イメージング機器を、「共同利用実験」に供する。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た。さらに、HVEM に位相差電子顕微鏡法を適用し、その特性を検討中である。ヒトの社会的相互作用時におけ

| 6階層をシームレスに繋ぐイメージングと |
|---------------------|
|---------------------|

| 社会活動 | ヒトーヒト間 | dual fMRIなど |
|--------------------|------------|--|
| 精神活動 | ヒト/動物個体 | fMRI、MEG、NIRSなど |
| and the second | 相関イメージング開発 | 超高磁場fMRI 計算論・心理モデル |
| 認知、行動、臓器制御 | 脳・神経ネットワーク | fMRI、MEG、EEGなど |
| | 相関イメージング開発 | Diffusion Tensor Imaging Active EEG ECoG多チャンネル記録 |
| 神経パルス流、可塑性 | 神経回路網 | 電気生理学的、 形態学的解析など |
| | 相関イメージング開発 | 光操作多光子顕微鏡法 |
| 信号伝達、代謝 | 細胞、シナプス小器官 | 多光子励起顕微鏡など |
| Before 24 s | 相関イメージング開発 | STED 3D-SEM 位相差低温TEM HVEMトモグラフィ 画像情報処理技術 |
| 分子構造、分子認識、 分子機能 | 蛋白質、DNA | HVEM、位相差EM |
| | | AFM |

・人体の生体内分子イメージングの

図3 統合イメージング法の開発

大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

共同利用実験

超高圧電子顕微鏡 (HVEM)

世界唯一の生物 試料専用機 厚い試料の3次元再構築



脳磁計(MEG) ヒトの脳機能を可 視化 時間的解像度



機能的磁気 共鳴画像装置(fMRI) ヒトの脳機能を可視化 複数領域



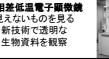
同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI)

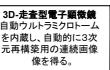
ヒト・ - ヒト間コミュニケ -ションの脳機能を可視化



計画共同研究

位相差低温電子顕微鏡 見えないものを見る 新技術で透明な







多光子励起レーザ-顕微鏡 生きた神経細胞の 最深部可視化



行動様式 · 代謝生理 機能の網羅的解析

遺伝子改変マウスの行動レベル ・代謝生理機能レベル 表現型解析





モデル動物供給

遺伝子改変技術 KO/TGマウス・ラット開発・供給

ニホンザル供給 ニホンザル繁殖・供給(NBR事業) ウイルスペクタ-供給

図 4 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

る神経活動描出のために 2009 年度に配備した 2 台の fMRI で構成される同時計測用高磁場磁気共鳴画像装 置 (dualfMRI) は、2011 年度より「共同利用実験」が 開始されたが、この事業をさらに発展させる。新しく 導入された 7 テスラ MRI については、2015 年度は装 置の安全稼働とさまざまな計測技法の確立を目指し、 順調に行けば 2016 年度より共同利用が可能となる見 通しである。

生体脳の表面から深い部分(1 mm 程度)をリアルタ イム微小形態可視化を可能とした 2 光子励起レーザー 顕微鏡や、その応用により細胞内微細構造内の分子活 性動態をリアルタイムで観察できる蛍光寿命イメージ ングを我が国で唯一実用化している。また、無固定・無 染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能 とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所 が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技 術をコミュニティにオープンし、その使用を特定した 形の「計画共同研究」を、全国の研究者からの公募に よって実施している。

これら生理学研究所が具有するイメージング技術・ 設備・装置を、全国の国公私立大学・研究機関の研究者 からの公募によって実施する「一般共同研究」にも広

く供し、発掘された問題への解答や萌芽的な研究の育 成にも資するように努めている。

2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形 成 (図5参照)

「脳がいかに形成され、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的連携が不可欠である。こ のような異分野連携的脳科学研究を推進するために、 2008年4月に設置した「多次元共同脳科学推進セン ター」において、全国の多様な分野の脳科学研究者の 共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を 担っている。

この「多次元共同脳科学推進センター」に多数の客 員教授と併任教授を迎え、「脳科学新領域開拓研究室」 では、わが国における今後の脳科学研究のあり方を考 究して新しい研究領域を開拓する。また「脳情報基盤 研究開発室」では、分子から個体・集団にいたる多階 層にまたがる脳情報を対象とする基盤技術を開発する。 「社会的脳表現解析開発室」では、価値判断やコミュニ ケーションを実現する脳の仕組みやその発達について、 異分野の研究者間の共同利用研究を実施する。そして

更には、「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。

全国の脳科学者と討論して「多次元共同脳科学推進センター」の今後の運営方針を決定し、「文理融合」的なアプローチによる情動、社会能力などの「からだとこころの相互関係」の解明を異分野連携的に推進する中核拠点ともなっていく。新しい 4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発によって、分子からこころへと脳機能を統合的に理解し、脳科学に求められている種々の社会問題・教育問題からの要請にも異分野連携的共同研究の展開で応えていくことができる。

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

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

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

「ニホンザル・ナショナルバイオリソース (NBR) プロジェクト」の中核機関として、脳科学研究用実験動物としてのニホンザルを全国の研究者に供給しており、今後のさらなる安定供給のための体制構築を京都大学霊長類研究所と協議している。2012 年度までは「多次元共同脳科学推進センター」NBR 事業推進室が担当していたが、2013 年度からは、より広い研究分野での利用を視野においた脳機能計測・支援センター「霊長類モデル動物室」を設置した。繁殖・供給業務等を推進するとともに、長期的な繁殖飼育施設の設置に向けて検討を重ねている。

更には、ウィルスベクターを用いたニホンザルやマー モ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

脳科学推進のための異分野連携共同研究・若手育成ネットワークの中心拠点

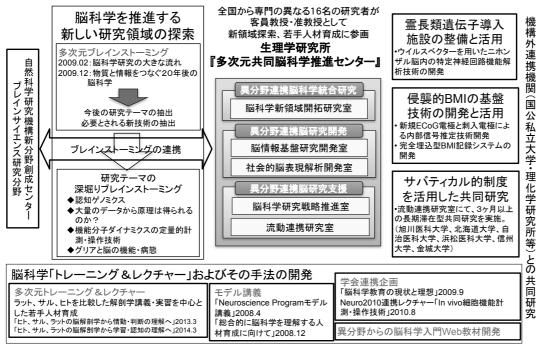


図 5 異分野連携共同研究ネットワーク

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、2013(平成25) 年度には提供を一層加速させた。

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

4) 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

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

7) 日米脳科学共同研究の推進

「科学技術における研究開発のための協力に関する日本国政府とアメリカ合衆国政府との間の協定」に基づき、日米科学技術協力事業の非エネルギー分野の一つ

として、脳科学に関する共同研究を実施し、我が国の脳科学分野の研究水準の向上と、日米間の共同研究関係をさらに発展させるために、共同研究者派遣、グループ共同研究、情報交換セミナーの3事業を、全国からの公募によって推進する。2014年度に日米政府協議により、同事業の継続が承認された。

8) 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

生理学研究所が持っている最先端で高度の研究技術や研究手法や研究ソフトウエ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。

1.4 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・世界に人材を供給している(図6参照)。脳科学専攻間融合プログラムを中心的に担い、他専攻(基礎生物学、遺伝学、情報学、統計科学、生命共生体進化学、メディア社会文化等)の協力を得て、新たなカリキュラムを作成・実施し、分野を超えた脳科学教育を推進している(図6参照)。更には、他大学からの受託によっても多数の大学院生の教育・指導を行っていく。

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

を行い、書面審査を行い研究費を配分している。

なお、2014年4月より、前生理研所長の岡田泰伸先生が、総研大の第5代学長に就任され、大学改革に取り組んでおられる。

2)博士研究員制度の充実

生理学研究所独自の博士研究員である NIPS リサーチフェローを各部門・施設に1名配置し、特任准教授、特任助教などの若手研究者も増員し、毎年公募を行い、書面およびヒアリング審査による採択の形で若手研究者育成のための研究費や研究発表のために旅費(国内外)の支援を行っている。日本学術振興会特別研究員にも、同様の若手育成措置を講じている。

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

多様な分野に精通した若手脳神経科学者の育成のために、全国の国公私立大学・研究機関に分散した、(基礎神経科学、分子神経生物学、工学、計算論的神経科学、計算科学、臨床医学、心理学などの)多くの異なる分野の優れた脳科学研究者を集結して、大学の枠を超えたネットワーク的「異分野連携脳科学研究者育成プ

ログラム」を推進する中心拠点を担っていく (図 5 参照)。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指していく。

4)各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催する。また、「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」も開催する。これらによって、全国の若手研究者・大学院生・学部学生の教育・育成に多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、「せいりけんニュース」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きた。2014年度は、今後の「せいりけんニュース」のあり方を検討するために、一時休刊とした。広報の基本的考え方として、こ



図 6 総合研究大学院大学

れまで手薄であった研究者コミュニティーへの情報提 供にも配慮することとし、発信内容の変更を行った。 また、岡崎市保健所との共催によるせいりけん市民講 座を定期的に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会 との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医 師・歯科医師へも最新の生理科学・脳科学学術情報を 発信している。3年に1回「一般公開」を開催してい る。2014年度は「脳とからだのしくみ サイエンス・ アドベンチャー」と題し生理研一般公開を行った。研 究棟の耐震改修工事のために閉鎖していた「広報展示 室」は、2013年度の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」、岡崎高校の 「スーパーサイエンスハイスクール」への協力や、岡崎 市内小中学校理科教員を対象とした「国研セミナー」の 担当などを積極的に引き受けていき、未来の若手研究 者としての子供達を発掘・育成している。

1.5 今後の生理学研究所の運営の方向

生理学研究所の運営の方向は、これまでに整理されており、下記の6つの点に留意して運営していくことが明文化されている。国立大学のミッションの再定義が求められたことに関連して、大学共同利用機関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。自然科学研究機構のミッション再定義を第VII部 p. 223 に掲載した。

文部科学省 科学技術・学術審議会 学術分科会 研究環境基盤部会においてわが国における共同利用・共同研究体制の議論が行われてきたが、2015 年 1 月に審議のまとめが公表された。大学共同利用機関の今後の方針を決める上で考慮する必要がある事項が多く指摘されている。概要を資料として第 VII 部 p. 227 に掲載した。

生理学研究所の使命を果たし、その目標に近づくた めに、今後の運営において

1) 生理学研究所は、研究者個人の自由発想に重きをおいて基本的・根本的課題に挑戦する研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公私立大学・研究機関から萌芽的研究課題提案を広く受け入れて共同研究を行うという研究所方針においても、ボトムアップ的な形を中心として研究を推進していきたい。 2) 本来、生理学は閉鎖的な学問ではなく、多くの異な

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

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

3) 生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のために MEG・fMRI・NIRS などのイメージング装置を先駆 けて導入・配備して来た。さらに超高磁場 fMRI の導 入により更なるヒトの構造・機能計測が飛躍的に推進 されることが期待される。これに加えて、低温位相差 電子顕微鏡法の開発に成功し、更にこれを発展させて 低温位相差超高圧電子顕微鏡法の開発へと歩を進めて いる。また、2光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生 体内で生きたままの脳のイメージングを世界最高深部 において可能とする技術を開発し、更にこれを発展さ せて人体の任意の組織・器官における生体内イメージ ングと生体機能光操作を可能とする新しい多光子励起 レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。今後 は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメー ジングを可能とする MRI 分子プロープの開発や、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 も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装置や 技術の整備とその共同利用化によって、生理学研究所 を我が国における脳・人体の生体内分子イメージング の一大センターとして確立したい(図3参照)。

4) 生理学研究所の3つの使命の遂行が、コミュニティ や国民からよりよく見える形で行われるように、「広報 室」が中心となって学術情報の発信や広報活動に力を 入れていきたい。その対象の第1はコミュニティの研 究者であり、第2は他分野を含めた大学院生や若手研 究者であり、第3は生理学を学ぶ種々の学部の学生で あり、第4は未来のサイエンティストを育成する初等・ 中等・高等学校の理科・保健体育の教員であり、第5 は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きたい。それらの 広報をより効率的かつ視覚的なものとするために、「技 術課」と「点検連携資料室」が中心となって、各種の研 究・教育・技術情報をデータベース化する取り組みを 推し進めている。更には、「技術課」と「点検連携資料 室」と「広報展開推進室」が中心となって、将来的に空 間軸に時間軸を加えた4次元脳イメージングをまず構 築し、それをステップにして 4 次元人体イメージング の構築を目指したい。

- 5) 生理学研究所は、広範な生理科学分野や脳神経科学 分野の研究者コミュニティによって支えられている。 研究所運営は、これまで通りこれらの研究者コミュニ ティの意向を踏まえて行っていく。更には、研究者コ ミュニティによる今後の学術研究の方向やプロジェク トの策定、並びに新しい研究資金の獲得方法の構築な どにおいても、生理学研究所は合意形成の場・プラッ トホームとしての役割やハブ機関としての役割を果た していきたい。
- 6) 生理学研究所の使命の遂行は、研究者のみによって成し遂げうるものではなく、技術サポートを行う人々、事務サポートを行う人々、そして大学院生の方々など、研究所を構成するすべての職種の人々の協力によってはじめて成し遂げられるものである。全ての構成員が、それぞれの職務に自覚と誇りをもちながら、お互いに協力できる活気に満ちた職場環境を作り、広く研究者コミュニティに開かれた運営を行っていきたい。

2 岡崎統合バイオサイエンスセンター

2.1 概況

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

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

2.2 新しい3つの研究領域

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

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

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

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

2.3 オリオンプロジェクト

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開始し、順調に進行している。さらに、特任准教授を 3 人新たに採用して行うオリオン特別研究も、2014(平成 26) 年度前半には全て開始した。プロジェクト 2 年目の 2014(平成 26) 年度は、統合バイオリトリートを開催し、研究の進行状況をチェックするとともに交互の情報交換を活発に行った。

2.4 バイオネクストプロジェクト

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

実験に供するため、2015(平成27)年度は応募件数がさらに増加する見込みである。

バイオネクスト特別共同利用研究においては、岡崎3機関以外の研究者にプロジェクトを提案してもらい、特任准教授と研究員が常駐する研究室を運営して頂くこととした。この特別共同利用研究に対して3件の応募があり、塚谷裕一教授(東京大学)提案の「メタボロミクスによる発生現象制御因子の解明」を採択した。2014(平成26)年度中に特任准教授の選考を終え、2015(平成27)年3月1日着任済みである。

以上のように岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、オリオンプロジェクト (2013(平成 25) 年度~2018(平成 30) 年度) とバイオネクストプロジェクト (2014(平成 26) 年度~2016(平成 28) 年度も引き続き概算要求を行う予定) の 2 本の柱を今後も積極的に進めていく。

3 中期計画・年度計画・評価

3.1 はじめに

生理学研究所では、下記の点検評価作業が行われて いる。

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

3.2 文部科学省国立大学法人評価委員会による評価

前年度にあたる 2013(平成 25) 年度の業務実績に関 する評価は、ほぼ例年通りに行われた。この評価は主 に研究以外の業務の評価を行う。業務実績報告書とそ の付属資料は、自然科学研究機構の評価に関するタス クフォース (担当理事 観山正見自然科学研究機構理事、 座長 青野重利分子科学研究所教授、生理研委員は南部 教授、久保教授)が中心となって作成され、機構の諸会 議で審議・改訂された後、6月30日に文部科学省に提 出された。9月2日に文部科学省評価委員会のヒアリ ングが行われ、11月5日付けで評価結果が公表された (評価結果の全文を第Ⅵ部 p. 215 に資料として掲載)。 自然科学研究機構の評価は、「業務運営の改善及び効率 化に関する目標」、「財務内容の改善に関する目標」、「自 己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する 目標」、「その他業務運営に関する重要目標」の4項目 で、いずれも「中期計画の達成に向けて順調に進んでい る」(5段階評価の上から2番目)という評価であった。

今回の評価では、「その他業務運営に関する重要目標」の項目で、2つの課題を指摘された。一つは、核融合科学研究所で起きた勤務中に所内の PC を用いて他のウェブサイトへの投稿を行った事例であり、危機管理に対するガバナンスが求められた。もう一つは、国立天文台野辺山観測所での避雷ケーブルの落下した事例であり、安全管理体制の見直しや再発防止に向けた取り組みが求められた。

内容的には、機構全体の取り組みとして、目標達成 に向けて機構長のリーダーシップの下、自然科学研究

の新分野の創生を目指し、新たな研究分野「宇宙にお ける生命」を設置するなど、「法人の基本的な目標」に 沿って計画的に取り組んでいることが認められる、と 評価されている。さらに、優れた人材の流動化・活性 化を目指した戦略的・意欲的な計画を定めて積極的に 取り組んでおり、2013年度における年俸制職員の総数 は 124 名 (対前年度比 19 名増) なっているほか、女性 研究者の採用促進のため、機構長枠の女性研究者を公 募し、新たに5名(機構における女性研究者数計36名) の採用を行うなどの取組を実施している点、自然科学 研究の新分野の創成を目指すため、機構に設置された 新分野創成センターにおいて、新たな研究分野として 「宇宙における生命」を設置し、宇宙における生命の探 査、地球外での生命の発生可能性、生命の起源等を研 究する「アストロバイオロジー」に関する13件の研究 プロジェクトを推進している点、機構全体の研究力強 化の推進体制を構築するため、機構全体としての研究 連携等を担う URA(リサーチ・アドミニストレーター) 2名、各分野における共同利用・共同研究の環境整備、 研究者支援等を担う URA11 名を配置している点など が評価された。一方、全国のあらゆる自然科学分野の ための共同利用施設として、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」に ついては、利用件数が2件にとどまっていることなど も指摘された。

2014(平成 26) 年度は第 2 期中期目標・中期計画期間の 5 年目であり、年度計画を第VII部に資料として掲載した。文部科学省国立大学法人評価委員会が今後行う評価については、第 2 期中期目標・中期計画期間の評価は、今までの枠組みで行われる予定であるが、実際の事務作業はかなり軽減されている。毎年の年度評価は、報告書の記載事項が簡素化され、終了時にのみ第 1 期の期間と同じ程度の記載が必要となる。研究業績に関しては、第 1 期と同様に大学評価・学位授与機構が評価を行うことになる予定である。評価の制度が適切に簡素化されることは研究者の負担を軽減するという観点からは好ましいことであるが、研究に関しては 6 年目の最終年度に向けて、今後、必要なデータを着実に整理・蓄積して行く必要がある。

3.3 ミッションの再定義

2012 年 6 月、文部科学省は「大学改革実行プラン」 を公表した。わが国は急激な少子高齢化や国際的な競 争激化に面しており、持続的に発展し活力ある社会を 目指すには、変革を成し遂げなければならない。その ためには、激しく変化する社会における大学の機能の 再構築と大学ガバナンスの充実・強化が求められる、と いう内容である。これに応える形で各国立大学法人で 「ミッションの再定義」の作業が開始された。国立大学 の動向を追って大学共同利用機関法人でも「ミッショ ンの再定義」の作業が2012年の秋より開始された。自 然科学研究機構では評価に関するタスクフォースが中 心となり、各研究所が考えているミッションの取りま とめ作業を行った。その後文部科学省は各国立大学法 人・大学共同利用機関法人と協議を重ねた上、2013年 12月18日に、医学分野及び工学分野、2014年4月8 日には理学分野、農学分野、人文科学分野、社会科学 分野、4月21日には保健系分野(歯学、薬学、看護学・ 医療技術学) に係るミッションの再定義結果を公表し た。自然科学研究機構は理学分野に分類され、自然科 学研究機構の「ミッション再定義」の抜粋を、第Ⅶ部 p. 223 に掲載した。

3.4 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は 1993 年より毎年行われている。基本的には 2 つの内容 から構成されているが、評価内容の詳細は状況に応じて変化している。その一つは、研究所全体の活動を総括し、問題点の抽出と解決策の模索を行うことである。所内の研究教育職員等が課題を分担して報告書案を作成し、点検評価委員会ならびに運営会議にて審議していただく。生理学研究所で行われている研究の概要および方向性が把握しやすいように、研究活動を総括する章を設けている。

もう一つは、外部評価者による研究部門の業績評価 である。毎年、3研究部門の外部評価を行うので、そ れぞれの研究部門は 4~5 年毎に外部評価を受けることになる。外部評価者は、1 研究部門あたり国内有識者 2 名、国外有識者 1 名を基本としている。国内の外部評価者の選択においては、日本生理学会、日本神経科学学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用を考慮し、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。

3.5 研究教育職員の仟期更新審査・個人評価

生理学研究所では、2002年より任期制をとっているが、2004年4月の法人化の際に任期制の制度が変ったため、2004年から現行の任期制が行われている。生理研の任期制は、採用される教授、准教授、助教に適用され、任期は5年とし、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。

2014 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、2 名 (准教授 2 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。

なお、これまでのいろいろな場での議論を踏まえて、2011(平成 23) 年 6 月 29 日付で 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。

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。

現在、承継職員の年俸制への移行に関する制度整備が行われており、それに伴って、研究教育職員の個人評価が2015(平成27)年度より行われることとなった。評価は、特任も含めて全ての教授、准教授、助教に対して行われる。本来このような制度は、試行期間を経て実施されるのが好ましいが、その時間的余裕はない。従来の制度からの変化があまり急激とならないように制度を導入していく予定である。

4 共同研究·共同利用研究

4.1 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。2014年度も表1に示すように計111件の一般および計画共同研究と、計35件の共同利用実験を行った。

生理学研究所の共同利用研究のもう1つの重要な柱は生理研研究会である。2014年度は計19件が実施された。岡崎3機関の中でも、生理学研究所の研究会の数は飛びぬけて多い。通常の学会とは異なり、口演が主体で発表時間と質疑応答時間が余裕を持って取られており、また少人数であるため、非常に具体的で熱心な討論が行われている。この研究会が母体となって科学研究費の研究班が構成された場合や、学会として活動を開始した場合もあり、その意義は大きい。2008年度からは「国際研究集会」が開始された。海外の研究者を招き英語で研究会を開催しており、その成果に期待が寄せられている。2014年度は、2件が実施された

自然科学研究機構の機関である国立天文台や核融合科学研究所では、共同研究・共同利用の公募は国際公募であり、特にすばる望遠鏡を用いる共同利用などでは、国内・国外の関係なく科学的見地から採択が決められているとのことである。これまで生理学研究所の共同利用・共同研究は、主として国内研究者を対象としたものであった。例外的に海外の研究者が共同利用・共同研究に参加しているが、この場合はホストとなる所内研究者が、申請書などの作成を手伝っている場合が多い。生理研における共同利用・共同研究を海外に向けてどの程度オープンにするかについて、生理研運営会議などで議論されたが、少なくとも現時点においては、ほぼ現状維持がよいのではないか、という意見が多数であった。

4.2 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 もしくは 3D-SEM) を使用する計画共同研究の件数の増加に伴い、合計で 2014 年度は 111 件が行われた。

4.3 計画共同研究

計画共同研究は,研究者の要請に基づいて生理学研 究所が自らテーマを設定する。2007年度までは、「遺 伝子操作モデル動物の生理学的,神経科学的研究」と 「バイオ分子センサーと生理機能」の二つが行われた。 2008年度からは、「多光子励起法を用いた細胞機能・形 態の可視化解析」と「位相差低温電子顕微鏡の医学・生 物学応用 (2011 年度から「先端電子顕微鏡の医学・生 物応用」に改題)」が、2009年度からは「マウス・ラッ トの行動様式解析」が開始された。また、2011年度か ら「マウス・ラットの行動代謝解析」が、2012年度か らは,「霊長類への遺伝子導入実験」,「機能生命科学に おける揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」が 新設された。さらに、2013年度からは「ウィルスベク ターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設され、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っている分野でもある。多く の共同研究の申請を期待している。

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。2014 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が限る。一般共同研究:各研究部門・研究施設ごとに5件以内とすることが望ましい。計画共同研究:担当課題ごとに5件以内とすることが望ましい。

計画共同研究の詳細は、次の通りである。

「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」

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できる。共同利 用研究に供するため, ラットとマウスにおいて, トラン スジェニック (TG) 動物やノックアウト (KO) 動物の ような有用モデルの開発を支援している。2014年度は 所外 4 件の計画共同研究を行い、合計で 28 系統の遺伝 子改変マウス・ラットの作製を行い、共同研究先へ提 供した。最近, ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) や TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) を利用 したゲノム編集 (任意の遺伝子の挿入や欠失) の成功例 が,哺乳動物や培養細胞において報告され、標的配列の 選択が可能であることから次世代の KO/KI 作製技術 として注目されている。同作製室においても、迅速的 かつ効率的に KO 個体を作製する目的で、人工ヌクレ アーゼ ZFN や TALEN を利用した新しいゲノム編集 技術による KO ラット・マウスの作製に取り組み、数 種類の遺伝子を対象にその欠失効果を検証した。

「マウス・ラットの行動様式解析」

遺伝子改変動物を用いて、遺伝子と行動を直接関連づけられることが明らかとなってきた。このような研究においては多種類の行動実験を一定の方法に則って再現性よく行うことが要求される。このような実験を各施設で独立して行うことは極めて困難であり、無駄が多い。生理学研究所では動物の行動様式のシステマ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。

2014年度は、研究所外との11件の計画共同研究、そして1件の所内共同研究を行った。マウス系統数とし

ては7系統のマウスに対して網羅的行動テストバッテリーによる解析を行ったのに加え、8系統の遺伝子改変マウスあるいは薬物投与マウスについて、複数の行動テストによる解析を行った。論文出版されたマウス系統については行動解析で得られた生データをマウス表現型データベースURL*1で公開している。また、行動様式解析室では実験のプロトコルを論文として発表することで、行動解析の効率化・標準化を推進している。これまで4種類の行動テストについて Journal of Visualized Experiments 誌に発表している。発表した論文に対応した行動解析用ソフトウェアは以下のURLから無償で入手することができる:URL*2。これらのソフトウェアを使用することで、取得画像に基づいた客観的な行動評価が手軽に行えるようになり、行動解析の効率化・標準化が進むことが期待される。

「マウス・ラットの代謝生理機能解析」

代謝生理解析室は、2010年に発足、2011年より計画 共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を開始 した。同室では、生理研内外の研究者が作成、保有す る遺伝子改変動物を用いて以下の項目を測定している。 1)運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動

- 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。

2014年度は、外部機関と9件の共同研究、生理研内部において9件の共同研究を実施した。成果も順調に発表されている。しかし、遺伝子改変動物では代謝・生理機能に多くの変化が観察されるにもかかわらず、その解析は個別機能の検討に留まっている。今後、これらの変化を統合的に解析し、共通の分子基盤を明らかにする解析システムの開発が課題である。

「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」

細胞や組織標本のナノスケールの超微形態観察を行うためには、電子線を用いた電子顕微鏡が必要である。 しかし、従来の電子顕微鏡法には大きく2つの弱点が 存在する。①サブミクロン以下の非常に薄い試料でな いといけないことと、②生(なま)の状態では観察でき

 $^{^{*1}}$ http://www.mouse-phenotype.org/

^{*2} http://www.mouse-phenotype.org/software.html

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、ウルトラミクロトームを備えた走査型電子顕微鏡で、現在、欧米地区を除けば生理研にしかない。これは、試料を含む樹脂ブロックの表面をダイヤモンドナイフで削りながら、その表面に現れる像を連続的に自動で記録する装置で、これまで厚くて解析できなかった細胞内の3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ることで、1 nm 以下の分解能で構造解析する。2014年度は位相差電顕に関連して8件、SBF-SEM に関連して25件の計画共同研究が行われた。

「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」

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

特に、これまでに、生体内 Ca²⁺ 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。2014年度は3件の計画共同研究を行った。さらに、将来の共同研究の可能性を検討するための予備的実験を4件行った。また、多光子励起顕微鏡システムの購入・自作の相談、および共同研究の可能性についての詳細な相談を多数行った。また、多光子励起顕微鏡システムの見学には10件を超える来所者があった。

「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。

2014 年度には 3 件の計画共同研究を行った。マカクサル運動皮質損傷後の機能回復にともなう代償的運動出力経路の解明では、このような代償的経路の解析にウイルスベクターを用いる方法の検討を行った。遺伝子改変サルモデルを用いた大脳基底核の機能と病態の解明においては、ウイルスベクターとイムノトキシン法を用いて、大脳基底核の神経経路のうちハイパー直接路 (大脳皮質–視床下核路) の選択的除去に成功した。霊長類脳遺伝子発現抑制実験への PET 分子イメージング法の応用では、ウイルスベクターを用いた RNA干渉による遺伝子発現抑制を PET で観察することに成功した。

「機能生命科学における揺らぎの研究」

機構の「自然科学研究における国際的学術拠点の形成」 プロジェクトの一つとして、生理研が主として担当する 「機能生命科学における揺らぎと決定」 が開始された。

その目的は以下の通りである。ヒトの意思決定や進化をイメージすると「安定・平衡を保つこと」と「時折変わる力を持つこと」の両方が重要である。「揺らぎ」は、「安定」と「時折の変化」の両方を可能とする有効なシステムと考えられる。本プロジェクトでは、単分子、多分子相互作用系から細胞系、生体システムまでの世界を「揺らぎと決定」というキーワードで捉え、生

命の各階層に存在する揺らぎを知り、また揺らぎの果たす役割を明らかにすることにより、機能生命科学における「決定とその跳躍」に関する原理を探る。これにより、生体機能分子の揺らぎとそれらの相互作用がいかにして複雑な生命現象を生み出し、そして究極的にはヒトの意思の創発をもたらすのか等の理解を目指す。2014年度は、新たに、脳形態解析(古瀬研)の1研究室の参加を得て、活動を行った。

このプロジェクトの一貫として、2012 年度より計画 共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」を開 始した。2013 年度 3 件、2014 年度 3 件を実施した。 「脳情報の階層的研究」

本課題は、自然科学研究機構事業「自然科学研究における国際拠点形成」の中で生理学研究所が担う2課題のうちの1つとして2010年度から開始された。目的は、人や各種モデル動物を用いて分子一細胞一回路一脳の階層をつなぎながら脳神経系の情報処理過程について研究を行なう。そのために、イメージングなどの階層レベルや動物種をシームレスにつなぐ実験的手法を用いて、脳神経の情報処理機能を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。さらに、各国の研究者との交流をもとに、脳の戦略機構の理解を推進する国際拠点を形成する。また、著明な海外研究者の招聘と生理研研究者の海外派遣を行った。機構外からの招聘研究者を含めてシンポジウムを開催した。2012年度から計画共同研究として募集を開始し、2014年度は2件を実施した。

「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」

ウイルスベクター開発室は、2012 年度に新設された 研究室であり、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。

2014年度までに、生理学研究所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、現在、共同研究を推進しているところである。すでに、非常に興味深い研究結果が得られつつある共同研究も出て来ており、来年度のさらなる進展が期待される。また、2013年度は2件、2014年度は5件の計画共同研究を行い、こちらに関しても興味深い研究結果が得られつつある。

今後は、本研究室で大量精製された高品質なウイルス

ベクターをより多くの研究機関に提供することによって、さらに活発な共同研究を推進する予定である。

4.4 研究会

2014 年度は 19 件が実施され、約 1,000 名の研究者 が参加した。各研究会では, 具体的なテーマに絞った 内容で国内の最先端の研究者を集め活発な討論が行わ れており、これをきっかけとして新たな共同研究が研 究所内外で進展したり、科学研究費補助金「特定領域」 「新学術領域」が発足したりすることも多い。たとえ ば、1994~1996(平成6~8)年に「グリア研究若手の 会」として行われた研究会はその後,特定領域(B)「グ リア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり, その後「グリア神経回路網」の特定領域と発展した。ま た,バイオ分子センサー関係の生理研研究会が2008年 度から発足した特定領域研究「セルセンサー」に繋がっ た。この他,毎年行われるいわゆるシナプス研究会や 痛みに関する研究会は、それぞれの日本における研究 者コミュニティを形成する上で大いに役に立っており, 新分野の創成にも貢献している。

研究会に関しても同じ内容で毎年開催されることの 是非について討論された。その結果、2013 年度開催申 請分から下記の公募要項の下線部分を改訂した。2014 年度分についても同様な基準で審査を行って、採否を 決定した。

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

(旅費の一部を支給します。)

- 2) 期間: 3日間を限度とします。
- 3) 開催場所:自然科学研究機構岡崎地区において実施していただきます。なお、岡崎コンファレンスセンターを利用することができます。
- 4) 研究報告書:研究会終了後、30 日以内に提案代表者から所長へ提出していただきます。
- 5) その他: 同一課題の研究会の継続は、3年で見直します。さらに継続をご希望される場合は、討論内容に新たな展開があることを求めます。

なお、これまで研究会は岡崎で開催することが前提とされていたが、全国の研究者の生理研研究会への幅広い参加のためには、場合によっては岡崎以外での開催もありうるのではないか、という議論が行われてい

る。

4.5 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。

2014 年度には「A quarter century after the direct and indirect pathways model of the basal ganglia and beyond」および「Conference on Neural Oscillation」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、p. 39 に記載する。

4.6 超高圧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・生物学専用超高圧電子顕微鏡 (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 高圧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試料を傾斜さ せることによって 3 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 3 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3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 級超高圧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。2014年度も海外か らの1件を含む10件の課題が採択され実施された。

4.7 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。2014年は、25件が実施された。

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊 3 次元 観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連 続観察(含む脳賦活検査)」というそれぞれ2つの研究 テーマを設定し募集している。現在の装置は 2000(平 成12)年に導入されたもので、3テスラという高い静 磁場により通常の装置 (1.5 テスラ) に比較して 2 倍の 感度をもち,特に脳血流計測による脳賦活実験におい ては圧倒的に有利である。また,特別な仕様を施して サルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点 が,他施設にない特色である。さらに,実験計画,画 像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手 法を体系的に整備してあり, 単に画像撮影装置を共同 利用するにとどまらない,質の高い研究を共同で遂行 できる環境を整えて,研究者コミュニティのニーズに 応えようとしている。2010年度には2台を連動させ、 コミュニケーション時の脳活動を計測が可能な dual system を導入し、社会脳の研究への適用条件を吟味し た上で共同利用研究を積極的に進めている。さらに, 2012年度補正予算により超高磁場 (7テスラ) ヒト用磁 気共鳴装置の導入が決定され、設置プロセスが進行中 である。高い静磁場のもたらす高解像度画像により新 たな研究分野の開拓が期待されている。さらに、2014 年度に、ヒト用の7テスラという極めて高い磁場を持 つ磁気共鳴装置が導入され、稼働準備中である。安定 な稼働が確実となり次第、共同利用研究に供したい。

生理学研究所は 1991(平成 3) 年に 37 チャンネルの 大型脳磁場計測装置 (脳磁計) が日本で初めて導入され て以後, 日本における脳磁図研究のパイオニアとして, 質量共に日本を代表する研究施設として世界的な業績 をあげてきた。同時に、大学共同利用機関として、脳 磁計が導入されていない多くの大学の研究者が生理学 研究所の脳磁計を用いて共同利用研究を行い、多くの 成果をあげてきた。現在, 脳磁計を共同利用機器とし て供用している施設は, 日本では生理学研究所のみで ある。2002(平成14)年度には基礎脳科学研究用に特化 した全頭型脳磁計を新たに導入し, 臨床検査を主業務 として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない 高レベルの基礎研究を行っている。今年度は、最新の ソフトウェアとハードウェアを導入し、時間分解能、空 間分解能を飛躍的に高めることに成功した。脳磁図の 有する高い時間分解能という最大の長所をさらに改良 し、無意識下(サブリミナル)での脳機能活動の解析を 進めていく予定である。脳磁計を用いた共同利用研究

としては「判断,記憶,学習などの高次脳機能発現機序」「感覚機能及び随意運動機能の脳磁場発現機序」という2つの研究テーマを設定し募集している。また今後は,他の非侵襲的検査手法である,機能的磁気共鳴画像 (fMRI),経頭蓋磁気刺激 (TMS),近赤外線スペ

クトロスコピー (NIRS) との併用をいかに行っていく が重要な問題になると思われる。また、MEG の多量 のデータを計算処理して脳機能を解析する手法も進ん できており、新たな展開が期待されている。

表 1 生理学研究所共同利用研究年度別推移

| | | | 八 工工 | E 3 1917 B/717 | 門門用仰九 | | | | | I |
|---------------------------|------------|------------|------------|----------------|------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|------------|
| 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 | 超高圧電子 顕微鏡共同 利用実験 | 生体機能イメージング共同 | 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 |
| 9009 年度 | | | | | | 利用実験 | | | | |
| 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 | 3,431,300 | 370,710 | 12,004,000 | | 001,240 | | 2,030,420 | 041,040 | | 20,241,020 |
| 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 | 22 | | | | 10 | | - 10 | _ | | |
| 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 2008 年度 | 6,059,270 | 2,721,340 | 10,575,860 | | 1,678,080 | | 726,960 | 420,160 | | 22,181,670 |
| 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 | 11,320,400 | 700,000 | 650,000 | | 650,000 | 350,000 | | 10,350,000 |
| 2009 年度 | 1,000,000 | 1,200,000 | | | 030,000 | | 000,000 | 330,000 | | 10,000,000 |
| 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 | 0.4 | F0 | 200 | 2 | | 22 | | | | 150 |
| 採択件数 | 34 | 53 | 20 | 2 | 17 | 26 | - | - | 0 | 152 |
| 共同研究参加人員 | 173 | 190 | 298 | 1 500 000 | 2.007.200 | 92 | - | - | 0 | 830 |
| 旅費予算配分額 消耗品費配分額 | 7,372,710 | 10,697,270 | 8,793,860 | 1,500,000 | 3,007,200 | 4,375,910 | - | - | 0 | 35,746,950 |
| | 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 | 2,400,000 | 1,000,000 | 400,000 | 1,100,000 | _ | - | 0 | 18,352,000 |
| 有耗品質配分額 * 2015 年 2 日 21 日 | , , | 11,002,000 | _ | _ | 400,000 | 1,100,000 | | | 1 0 | 10,302,000 |

^{* 2015} 年 3 月 31 日 現在

5 機構内研究連携

5.1 新分野創成センター

5.1.1 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、その多岐にわたる活動を行ってきた。2013年にはそれまで準備を進めてきた「宇宙における生命研究分野」が設置された。この研究分野は、Astrobiolgyとして注目されている研究分野であり、地球外の生命の探査、生命発生のなぞの解明、生命発生の普遍性と特殊性を明らかにすることなどを目指すものである。組織改革を強く求められた2015(平成27)年度概算要求では、この「宇宙における生命研究分野」を独立させてセンター化(Astrobiology Center, ABC)することを計画し、そのための予算が部分的に認められた。また、イメージングサイエンスとブレインサイエンスの2つの研究分野を融合して、新しい研究センターを設立するための検討が開始されている。

5.1.2 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・医科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、先端的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値的、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。

2014年度においては、「全国大学等バイオイメージ ング連携体制の今後のあり方を考える会」第2回会議 を昨年度に引き続き開催した (2014年12月22日、基 礎生物学研究所)。ネットワークの枠組みの将来や、情 報提供の拠点となるポータルサイトの設置、そして各 施設にて個別に行われているトレーニングコースの合 同開催の可能性や大規模画像データストレージなど、 ネットワークが果たすべき役割についてより具体的な 議論が交わされた。また、生物画像データ解析初心者 を対象とした実践的な講習会「生物画像データ解析ト レーニングコース 2014」(2014年12月10~12日、基 礎生物学研究所)、ブレインサイエンス研究分野と共 催の自然科学研究機構新分野創成センターシンポジウ ム「生命現象を全体として理解する新しい科学の創成」 (2015年1月17日、岡崎コンファレンスセンター)を 開催した。

5.1.3 ブレインサイエンス研究分野

脳神経科学の研究対象や研究手法が多様になってき ており、新しいコンセプトの研究テーマが今後も生ま れてくる状況となっている。こうした流れについて、 全国の様々な視点を持つ研究者が集まるブレインス トーミングの場を形成するために、生理研多次元共同 脳科学推進センターと自然科学研究機構新分野創成セ ンターブレインサイエンス研究分野の連携による脳科 学新分野探索フォーラムを企画・実施している。ブレ インサイエンス研究分野では、こうした新しいコンセ プトの探索の中から、主にヒトの高次脳機能や精神・ 神経疾患にゲノムもしくは遺伝子がどのように関与す るかを明らかにしようとする研究分野として「認知ゲ ノミクス」に着目し、その新しい目を育てる取り組み を実施している。その取組の一つとして、「認知ゲノミ クス」をテーマとして若手研究者による研究を公募し、 採択された課題の研究を支援している。2014(平成26) 年度は25件の応募の中から、11件を採択し、研究を 支援した。

さらにブレインサイエンス研究分野所属の郷康広特 任准教授は兼任する生理学研究所において、マカクザ ルおよびマーモセットを対象としたマルチオミックス 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モセットを対象とし、げっ歯 類でもヒトでも行えないエビデンスベースの因果律の 解明を目指した霊長類精神・神経疾患モデルの作出を 行う事を目標としている。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(平成 25) 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~」(代 表:郷康広)を活用し、国内外の研究者と共同研究体制 を構築しつつある。2014(平成26)年度は、2015年3 月25日に東京大学において「霊長類認知ゲノミクス」 ワークショップを開催した。

また、将来構想として、第 3 期中期目標期間中に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両分野を統合して新しい研究センターを設立する構想が検討されている。そこでそれに向けて、2014(平成 26) 年度は、両分野合同のシンポジウム「生命現象を全体として理解する新しい科学の創成」を2015(平成 27) 年 1 月 17 日に岡崎コンファレンスセンターにおいて開催した (p. 35 参照)。

2010(平成 22) 年度発足の新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」は、新分野創成 センターの客員教授である木村實教授(玉川大学)が、自然科学研究機構より応募し採択されたものである。がん・ゲノムとともに生命科学系 3 分野支援活動ということで、科研費を得ている研究者の支援事業として行われている。具体的には、研究交流の場の提供(シンポジウムや合同班会議など)、研究リソースの提供(モデルマウス、抗体、ブレインバンクなど)などが行われている。本ネットワークは研究交流の場として機能し、神経科学関連分野で多くの新学術研究が立ち上がったことなどから、この事業は高く評価されている。2014年度で終了の予定であったが、1年間の延長となり、現在、その機能を今後どうするか、議論が進められている。

1-1 公募研究プロジェクト

新分野創成センターブレインサイエンス研究分野では、分子生物学やゲノム科学に関する新しい方法論や情報生物学についての研究を含んだ、霊長類の認知ゲノミクスに関する研究に対して毎年8~10件程度の研究プロジェクトを実施している。2014(平成26)年度は、2013(平成25)年度の採択7件についての教授会での評価をまとめた上で公募を行い、25件の応募の中から計11件の研究プロジェクトを採用した。*3また、年度末(本年度は平成27年3月24日-25日)に東京大学において研究成果発表会を行い、研究の進捗状況の報告に加えて、認知ゲノミクス研究の方向性に関する議論を行った。

1-2 専任研究教職員による個別研究プロジェクト

1) ヒト精神疾患・高次認知機能解明のための霊長類モデル動物の開発

ヒトの高次認知機能やその破綻として現われる精神・ 神経疾患の本質的な理解には、マウスなどのげっ歯類 に代わるヒトにより近縁な霊長類モデルの開発が必要 不可欠である。ヒトの疾患、特に高次認知機能に関わ る病態機序の解明には、そもそもヒト脳との形態や機能 分化の程度において大きな差異があるマウス脳やラッ ト脳で得られた結果を、ヒトに外挿する方法論の限界 も指摘されている。一方、ヒトにおいては、病態と遺伝 子・分子の相関関係は明らかにできるが、実験的な操 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・マーモセットの数百個体規模 の全遺伝子配列解析 (エキソーム解析) および精神・神 経疾患関連候補遺伝子ターゲット配列解析、②マカク ザル末梢血における遺伝子発現解析、を行うことによ り、遺伝子異常を持つ個体や家系の同定を行った。ま た、精神・神経疾患の分子基盤理解のための標準脳発 現アトラス作製のために、マカクザル発達脳発現解析 を行った。

2) 分野間連携による認知ゲノミクス研究関連コミュニティーの形成および拡大

精神・神経疾患の病態解明や、脳やこころの個性・多 様性を分子のことばで明らかにしようとする認知ゲノ

 $^{^{*3}\ \}mathrm{http://cnsi.nins.jp/brain/2014project_researcher/}$

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、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「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(代表研究者:郷康広)」とも連携し、「認知ゲノミクスワークショップ」と題した研究会を開催(本年度は平成27年3月25日を予定)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ー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開始した。

2 新分野探索フォーラム (ブレインストーミング)

2014(平成 26) 年度は「離散的・確率的変動による神経系の情報表現」を森郁恵教授(名古屋大学大学院理学系研究科;多次元共同脳科学推進センター客員教授)をコーディネーターとして開催した。

3 新分野創成センターシンポジウム

「生命現象を全体として理解する新しい科学の創成」

日時: 2015年1月17日(土) 10:00~17:30

場所:自然科学研究機構岡崎カンファレンスセンター

共催:自然科学研究機構新分野創成センター ブレイン

サイエンス研究分野・イメージングサイエンス研

究分野

【開催趣旨】

自然科学研究機構新分野創成センターでは、将来の新しい研究分野の創成に向けて、多様な専門性をもつ研究者による議論を行っている。近年、生命現象に対する計測技術が、時間空間的に大規模な情報を捉えることができるようになってきていおり、単一要素の計測に元づく要素還元的な研究スタイルではなく、多数の要素を計測し空間的に広い範囲で起こる現象の全体像を把握し解析する研究スタイルが広がりつつある。

このような潮流は今後ますます拡大するものと考えられ、それにより細胞、臓器、個体などの様々な階層で見られる生命現象を全体として理解するとともに、それらの階層をつないだより大きな総体としての生命現象を理解する科学が、将来の展望として予想される。

本シンポジウムでは、こうした生命現象を全体とし

て理解する科学に向けて、大規模な計測・解析技術開発や階層を超えて生命現象を理解しようとする研究の現状と展望について、講演者、聴衆を含めた活発な議論を行いたい。プログラムの詳細は、第 VI 部 p. 186 参照。

5.2 自然科学における国際的学術拠点の形成

5.2.1 脳神経情報の階層的研究

機構の中期目標の1つとして開始した自然科学研究 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」プロジェクトを推進するために、機構から予 算配分を頂いて「機能生命科学における揺らぎと決定」 とともに「脳神経情報の階層的研究」を生理研が中心 となり実施している。今年度は5年目にあたる本研究 の概要を以下に記載する。

生理研は人や各種モデル動物を用いて分子一細胞一回路一脳の階層をつなぎながら脳神経系の情報処理過程について研究を行っている。しかし、階層間のギャップを埋めるほどの異なる手法間の相関はまだ十分にとれていない。本提案では階層レベルをシームレスにつなぐ実験的手法を開発し、脳神経情報過程を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。これらの研究は、新たな手法の開発や若い自由な発想を取り入れた体制が必要とされる。とくに、生理学研究所とアジアを中心とした各国(中国・韓国・インド・ウズベキスタン、タイなど)の大学との間に学術交流協定を締結しており、日本がアジア内で指導的立場になることが求められており、生理学一般を含めて国際学術拠点形成を行う。

今年度は、2014(平成 26) 年 7 月 1~2 日に研究連携協定締結機関である韓国 Korea 大学・Yonsei 大学から研究者を招いて合同シンポジウムを岡崎カンファレンスセンターで開催した。また、2014(平成 26) 年 10 月 6 ~ 7 日に研究連携協定締結機関であるドイツ国 Tübingen 大学を 16 名の教授・研究員・大学院生が訪問し、同大学で開催された 4th NIPS/CIN Joint Symposium において生理研から 7 名が講演、9 題のポスター発表を行い非常に活発な議論が行われた。現在、生理研 (生理科学専攻)と Tübingen 大学と間で連携大学院を構築するための申請手続きを進めているところである。

2014(平成 26) 年 12 月 22~23 日には、同じく研究連携協定締結機関であるタイ王国 Chulalongkorn 大学薬学部を生理研から教授ら研究教育職員、および生理研に在籍していた教授・准教授 9 名が訪問し、2nd

Cu-NIPS Symposium(第 18 回タイ神経科学会との同時開催)が開催された。生理研・国立精神真剣センターからの参加者 8 名の講演発表と Chulalongkorn 大学や Mahidol 大学を中心にタイ国の神経科学に携わった研究者の講演が行われた。両大学の大学院生や学部学生 も多く参加し、非常に活発な交流が行われた。

昨年まで、生理研、基生研および分子研の階層研究の本目的の趣旨に合致した研究課題公募を行い、研究費配分を行っていたが、階層の全体予算削減に伴い、今年度は生理研外から採択した3課題に対してのみ予算配分を行った。

今年度は、階層のメンバーからの個別の招聘・派遣助成への申請はなかったため、生理研としての国際交流が主たる助成事業であった。2015年3月11日に本研究課題参画者による研究成果報告および所外研究者による招聘講演を揺らぎ研究と合同で行った。

詳細は、第 VI 部 p. 187 に掲載。

5.2.2 機能生命科学における揺らぎと決定

2010 年度より、機構「自然科学研究における国際的学術拠点の形成」のひとつとして、「機能生命科学における揺らぎと決定」を生理研が実施することとなった。 その目的は以下の通りである。

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

5年目となる今年度は以下の活動を実施した。

(1) 新たに、生理研・脳形態解析研究部門 (古瀬教授研究室が着任) の参加を得て、以下に記すように、生理研の8研究室、岡崎統合バイオの2研究室、基生研の1研究室、分子研の2研究室の合計13研究室の参加を得た。また、外国人客員教授を含む外国人研究者の参加

を得て、分子からシステムまでの機能生命科学の多様 な観点から「揺らぎ」に関する研究を推進した。

- (2) ただし、今年度は、予算を、派遣、招聘等の国際交流活動そのものに重点的に使用し、生理研 (統合バイオを含む) の各研究室への研究費の配分は実施しないこととした。すでに発掘したシーズに基づき、各研究室の経常研究費を使用して研究を推進した。なお、分子研、基生研の研究室には、研究課題の提案書の提出を求め、審査の上で採択し、研究費を配分した。
- (3) さらに、2011 年度に開始した、国際研究拠点の形成に向けた国際共同研究の企画立案と推進等を目指す、海外で活躍している外国人研究者の短期招聘、およびプロジェクト内研究者の短期海外派遣を、今年度も継続して実施した。寄せられた提案を審査し、下記の2名を招聘し、また下記の3件5名を派遣した。
- (4)2012 年度より、生理研計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」を開始したが、2014 年度は、2013 年度に続き、合計 3 件を採択して実施した。
- (5) タイ・チュラロンコン大学において、タイ国神経科学学会大会の一部として 2014 年 12 月 22~23 日に、チュラロンコン大学・生理研合同シンポジウムを開催した。このシンポジウムに「揺らぎ」プロジェクト研究グループのメンバー 3 名を派遣し、講演と、生命科学における揺らぎ関連研究の情報交換を行った。(詳細は p.41 ならびに第 VI 部 p.185 に記載。)
- (6) ドイツ・チュービンゲン大学との第 4 回合同シンポジウムを、チュービンゲン大学にて、2014 年 10 月 6~7日に開催した。チュービンゲン大学との連携活動は、「脳階層」 と 「揺らぎ」で協力して進めているが、今年度は揺らぎプロジェクトメンバーの派遣は無かった。(詳細は p. 40 に記載する。)
- (7) "Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms of membrane proteins" と題した第 45 回生理研国際シンポジウムを、The Journal of Physiology(英国生理学会)の共催を得て実施した。10人の海外招聘者による講演、13人の国内招聘者による講演、3人の生理研「揺らぎ」グループメンバーによる講演、36題のポスター発表が行われ、参加者総数は、106人であった。膜機能タンパク質の構造と機能の揺らぎおよび動的変化は、この分野の重要課題であるため、"Dynamic aspects and movies #1, #2"と、2つのセッションを設けて、6人の招待講演者に講演をいただいた。このセッション以外の多くの講演においても、膜機能タンパク質の揺らぎに関連する発表がなされた。

(講演者リスト等の詳細は第 VI 部 p. 183 に記載。) (8) さらに、2015 年 3 月 11 日に、プロジェクト内メンバーに加え、2 名の国内の「揺らぎ」研究者を招いて、機構プロジェクト「脳階層」と合同で、成果発表および

情報交換の会を開催した。(プログラムは、第 VI 部 p. 187 に記載。)

活動状況のデータは、第 VI 部 p. 188 に記載した。

6 多次元共同脳科学推進センター

6.1 概要

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

2014年度においては、下記の事業を行った。

- 1. 流動連携研究室を活用したサバティカル的制度を 利用した共同研究の実施
- 2. 脳科学戦略室による脳科学研究戦略プログラム事 務局活動の実施。
- 3. 自然科学研究機構新分野創成センターとの連携 による脳科学の将来の重要分野を探るブレインス トーミングの実施。
- 4. 多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、 ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操 作する技術へ」の開催

6.2 活動状況

まず、研究テーマの転換を図ろうとする研究者や新たな技術を習得して研究の展開を図ろうとする研究者を支援するため、サバティカル制度等を活用し長期間(3ヶ月から1年)生理学研究所に滞在して共同研究を実施する流動連携研究室の客員教授・客員准教授、及

び、客員助教を募集した。本年度は1名(タイ国チュラロンコン大学 Sooksawate 准教授)がこの制度を活用し、共同研究が実施された。

脳科学戦略室においては、文部科学省脳科学研究戦略プログラム事務局として、プログラム内部会議の運営、公開シンポジウムやサイエンスカフェなど一般国民向け行事の企画・運営、成果に関するプレスリリース支援、広報冊子物の発行などの活動を行った。尚、平成27度より脳科学研究戦略推進プログラムの実施主体は日本医療研究開発機構(AMED)となるため、生理学研究所に設置されてきた脳科学研究戦略プログラム事務局の活動は平成26年度末をもって終了し、AMED内の事務局に円滑に業務を引き継ぐ予定である。

また、多次元センターと自然科学研究機構新分野創成センターは連携して、将来脳科学研究の方向性を探るため、全国の様々な専門家からインタビューを行い、そこで得られた情報にもとづきブレインストーミングを実施してきた。2014(平成26)年度は「離散的・確率的変動による神経系の情報表現」を森郁恵教授(名古屋大学大学院理学系研究科;多次元共同脳科学推進センター客員教授)をコーディネーターとして開催した。

さらに、異なる複数の視点から研究に取り組める若手人材育成として、公募により全国から12名の若手研究者を選抜し、多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」を開催し、齧歯類、ニホンザル、ヒトの脳のマクロ・ミクロの解剖に関する講義及び実習、Voxel-based morphometry (VBM) に関する基本的原理の概説とデータを用いた解析の実演、2光子レーザー顕微鏡による局所回路の解析、3D-SEM を用いた局所神経回路の電子顕微鏡画像の3次元再構成システム、さらにはウィルスベクターによる特定神経回路の標識・操作技術に関する講義を実施した。プログラムは第VI部p.187に掲載した。

7 国際研究連携

7.1 国際連携委員会と国際連携室

生理学研究所を含め自然科学研究機構の各機関は、 国際的な研究機関として実績があり、国際交流も盛ん に行われている。自然科学研究機構は、2005(平成 17) 年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化 事業」(2009(平成 21) 年度までの 5 年間) に大学共同 利用機関法人として唯一採択された組織であり、この 事業の実行にも当たった。

自然科学研究機構では、機構長、理事、副機構長により構成される国際戦略本部と、その下部に実行組織としての国際連携室が設けられて、機構としての国際交流の推進を図ってきた。2013(平成25)年度に機構本部において組織改編がなされ、新たに、小森彰夫理事(核融合科学研究所所長)を委員長とする国際連携委員会が設けられ、生理学研究所からは、久保義弘教授、伊佐正教授が委員として加わっている。また、機構本部には、新規に、研究力強化戦略会議、そしてその中に、研究力強化推進本部が立ち上がった。小森理事を室長とする国際連携室は、推進本部に属している。国際連携委員会は、国際交流及び国際連携に関する企画の立案を業務とし、国際連携室は、具体的計画の策定と実施を業務としている。

小森理事を中心として、国際戦略に関するアクションプランの作成が進められてきたが、2012(平成 24) 年度末に完成した。その中では、「(研究) 国際的な学術拠点として研究交流協定等を通じた包括的な学術機関・研究拠点活動の促進」「(人材) 国際研究協力を推進するための人材交流及び人材育成の制度、体制の整備」「(環境) 国際研究拠点としての環境整備及び国際的な情報発信力の強化」を柱としている。

2013(平成 25) 年度に、このアクションプランに立脚した年次計画等の今後の具体的な実行目標が討議された。2013(平成 25) 年度は、日本語および英語の 2 言語の公用語化、主要規程等の英訳、サバティカル制度の整備等が、開始された。今年度は、外国人の受け入れを円滑に行うことを目的として、ワンストップ対応のための職員を岡崎三研究所でそれぞれ一人ずつ新規に雇用することが決定した。生理研においても人事選考を進め、2015(平成 27) 年 1 月 1 日付で、研究力強化戦略

室所属の国際連携担当の特任専門員を採用した。また、Max-Planck 協会との連携を視野に、自然科学研究機構と金沢大学等の国立大学法人の幹部が、訪問を行った。生理研からは井本所長が参加した。さらに、欧州海外拠点として、ボンオおよびハイデルベルグ (EMBL内) にオフィスを設置することを決定し手続きを進めている。また、国際交流時に使用できる、機構のコンパクト版英文パンフレットの作成を行った

さらに自然科学研究機構では、研究連携委員会及び研究連携室(担当理事:岡田清孝理事)において、2012(平成24)年度より自然科学分野の研究の進行及び分野間交流を国際的な人材交流の活用化により促進することを目指し、共同研究者国際交流事業を実施している。この事業では、1か月以内の緊急性の高い共同研究の実施(研究者派遣、招聘)について随時募集、迅速な審査によって対応することによって支援することを旨としている。2014年(平成26)年度については、2015(平成27)年1月15日の時点で、各研究所からあった8件の申請のうち、5件を採択し、既に3件が実施済である。生理学研究所からは1件応募があったが、不採択となった。

7.2 国際交流協定

従来より生理学研究所はウズベキスタン科学アカデミー生物有機化学研究所、韓国 Korea 大学医学部及び Yonsei 大学医学部・歯学部、ドイツ国 Tübingen 大学 Werner Reichardt 統合神経科学センター (CIN) 並びにタイ国チュラロンコン大学薬学部と相互交流協定を結び、交流を続けてきた。特に 2014(平成 26) 年度は韓国との合同シンポジウムを生理学研究所で、チュービンゲンで、チュラロンコン大学との合同シンポジウムをチュービンゲンで、チュラロンコン大学との合同シンポジウムをバンコクにて開催した。そして 2014(平成 26) 年度新たにオーストラリアのニューサウスウェールズ大学 University of New South Wales (UNSW) と相互交流協定を締結した。



図7 第4回 生理研ー Tübingen 大学合同シンポジウム

7.3 国際交流活動

7.3.1 ドイツ Tübingen 大学

2012 年に締結した相互交流協定に基づき、今年で4回目になる生理学研究所とドイツ・チュービンゲン大学ウェルナーライハルト統合神経科学研究センター(CIN)との合同シンポジウムを10月6-7日にチュービンゲンで開催した。生理研側の参加者は16名。教授層からは南部、吉村、伊佐。准教授層からは窪田、和気、福永、古江、西村。助教層からは畑中。ポスドク層から石川、牛丸、加藤、菅原、Veale。大学院生は澤田、高桑の合計16名が参加した。

シンポジウム当日は、朝 9 時前からシンポジウム開始。CIN を代表して Thier 教授。生理研側を代表して伊佐教授が挨拶と生理研の簡単な紹介を行った後、生理研側から 7 名。CIN 側から 6 名がそれぞれ持ち時間30 分で講演を行った。そして昼の12:30 から15 時までの間はポスターセッション (生理研から9題、CIN側から12題)が行われた。口演は、CIN側がほぼ全員がPIであるのに対し、生理研側は准教授、助教、大学院生も発表を行った。皆高いレベルで十分に聴きごたえのあるシンポジウムだった。参加者も多く、最大

時には100名を超える聴衆があり、会場はほぼ満員 となっていた。このシンポジウムの質の高さが CIN 側にも認知されてきたことを示していると思う。スケ ジュールがやや過密であったという反省はあるが、大 いに盛り上がったシンポジウムであったと思う。ポス ターセッションでも議論が活発に行われ、そのまま研 究室見学に移行するなど、知己を得る役割を果たした と言える。翌日は2グループに分かれて研究室見学を 行った。午前中は Cornelius Schwartz 教授 (齧歯類の 皮質機能と行動学習)、Christoph Braun 教授 (MEG)、 Ziad Hafed 博士 (サル認知機能)、Martin Giese 教授 (計算論)。一方、南部教授、伊佐教授は Peter Thier 教 授、Andreas Nieder 教授とともに、今後計画している 連携大学院構想に向けてそれぞれ学術振興会、DFGへ の申請内容(後述)について協議を行った。翌日は生憎 ドイツ鉄道のストライキに当たってしまったが、CIN 側がフランクフルト空港までのタクシーを手配してく れたため、滞りなく帰国することができた。

今回のシンポジウムを終えて、4回目を迎えた本シンポジウムも双方において評判がかなり定着してきたように思われる。先方のホスピタリティは相変わらずで、往路についても駅への出迎えだけでなく、シュツッ

トガルト経由で来る人たちへのタクシーの手配。3回の夕食(2回の昼食)。日本語ガイドツアー。帰国日のスト対策のタクシーの手配など、きめ細かい心遣いには恐れ入るばかりであった。参加者からは時差ボケの中で夜の懇親会が遅くまであるのが辛いという感想もあったが、国際的な慣習がどういうものであるかを知るという意味で、そういうことも含めて若い人が色々経験をするのは良いことである。

今回、若手中心の口演者で臨んだが、前もって予行演習を出発前に行った甲斐もあって、生理研の若手の発表は皆大変立派であった。対象となる分野がどうしてもシステム寄りになることは、先方の要望もあるのである程度やむを得ないことであるが、今回、吉村研、鍋倉研に加わっていただいたのは、幅が広くなった。一方、今後このようなイベントを継続的に実施するのであれば、それを主に担当する国際連携担当の URA(ないしは広報担当職員の兼務) が必要ではないかということを先方の体制を見るにつけ実感する次第である。

上記の合同シンポジウム以外にも共同研究が開始されている。認知行動発達機構の吉田正俊助教は、チュービンゲン大学の Ziad Hafed 博士と共同で日独計算神経科学プロジェクト (日本側は科学技術振興機構 (JST)、ドイツ側は DFG が担当) に「マイクロサッカードを視覚的注意の計算論モデルで解明する:健常および第一次視覚野損傷のマカクザル及びヒトを用いた検証」という課題名で申請し、2013 年に採択され、双方向的に共同研究を行っている。また、認知行動発達機構の西村幸男准教授は Niles Birbaumer 教授と brain computer interface について、伊佐教授は Takashi Sato 博士とマウスを用いた眼球運動制御系についての共同研究を行っている。その他にも共同で大学院コースを運営する日独共同大学院プロジェクトの申請に向けて準備を開始している。

7.3.2 タイ Chulalongkorn 大学

2011年に締結した相互交流協定に基づく第2回のチュラロンコン大学薬学部と生理研との合同シンポジウムを2014年12月22-23日にバンコク市のチュラロンコン大学において、タイ国神経科学学会の中のシンポジウムとして開催した。日本側からは、生理研から鍋倉、南部、久保、伊佐の4名の教授と福永、西村の2名の准教授が参加し、口演を行った。今回の目的のひとつに交流の相手先をタイ国内で広げることがあった

が、タイ神経科学会との共催として行ったため、協定の締結先であるチュラロンコン大学薬学部以外にも同大学医学部やマヒドン大学やその他の大学の研究者も多く参加し(参加者合計 148 名)、タイ神経科学会としては近年になり盛会であったと聞いている。プログラムは第 VI 部 p. 185 に掲載した。

7.3.3 2014 NIPS-KU/YU Symposium の開催について

生理学研究所は、韓国の Korea 大学 (KU) 医学部、 Yonsei 大学 (YU) 医学部・歯学部との国際交流協定を 結んでおり、2~3年ごとに国際合同シンポジウムを 開催している。2014年度は、若手研究者の交流活性化 と共同研究拠点の確立を目指して、7月1~2日にジョ イントシンポジウム 'NIPS-KU/YU Symposium' を 岡崎コンファレンスセンターで開催した。韓国側から 7名の PI 研究者 (うち 6 名が口頭発表) と 15 名の大学 院生(全員ポスター発表)が参加し、生理研からは76 名 (教授 15 名、准教授 6 名、助教・特任助教 9 名、ポ スドク4名、大学院生、共同利用研究員その他42名) が参加した。特に、若手教員に発表の場を設けるとい う相互の理解に基づき、生理研側の口頭発表は准教授・ 助教クラスの若手教員を中心に構成し、ポスドクや大 学院生はポスター発表者として参加した。全体で98名 の参加があり、口頭発表 12 題 (生理研 6 題、KU 3 題、 YU 3 題)、ポスター発表 34 題 (生理研 19 題、KU 12 題、YU3題)がなされた。教授も座長またはディス カッションリーダーとして討論に参加し、活発な議論 が交わされた。ポスター会場では、将来的な共同研究 の可能性についても議論され、大盛況であった。シン ポジウムのプログラムは、第 VI 部 p. 183 に掲載した。

7.3.4 今後の取り組み

チュービンゲン大学ウェルナーライハルト統合神経科学研究センター(CIN)とは、現在「日独共同大学院プログラム」という学術振興会とDFGのマッチィングファンドによる予算獲得に向けて準備を進めている。現在検討中のテーマは「マイクロサーキットから大規模回路まで」。これに向けて共同で相互の大学院生の指導を行うための研究者同士のペアリングを行っている。

ドイツ側の予算は通れば 4.5 年×最長 2 回= 9 年間 で、その間の大学院生のポジションが確保できる (10 名まで) のが大きなアドバンテージであるとのこと。生



図8 タイ国神経科学学会-生理研合同シンポジウム



図 9 KUYUSymposium

理研としても予算を獲得することができた場合の利点 は非常に大きいので是非とも推進したい。

一方、チュラロンコン大学薬学部との相互交流協定は2016年で最初の5年間が終了する。その際に、チュラロンコン大学全体やマヒドン大学などより枠を広げた協定としていく可能性を視野に入れながら準備を進めていきたいと考えている。

また、オーストラリアのニューサウスウェールズ大学との相互交流協定については、今後、手研究者の相互訪問を開始するとともに、合同シンポジウムを企画する。また、これまで行ってきた国際共同研究をさらに推進する。次年度は生理研で行う IBRO Advance

School の時期にニューサウスウェールズ大学からの若手研究者及び大学院生を受け入れる予定である。

7.4 生理研国際シンポジウム

第 45 回生理学研究所国際シンポジウム 「膜タンパク質の作動機構への先導的アプローチ」 The 45th NIPS International Symposium "Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms of membrane proteins" 開催日程 2014 年 11 月 25 日- 28 日

11月25日: 参加受付およびレセプションパーティ

11月26日: AM 9:00 - PM 6:00



図 10 第 45 回 生理研国際シンポジウム (The 45th NIPS International Symposium)

11月27日: AM 9:00 - PM 6:30 11月28日: AM 9:00 - PM 3:00

開催場所:愛知県岡崎市 (岡崎コンファレンスセンター)

開催主体: 自然科学研究機構生理学研究所

共催:英国生理学会 The Journal of Physiology

開催経費支援:井上科学振興財団

国別参加者数:米国 4 人、カナダ 2 人、英国 1 人、フランス 1 人、オーストラリア 1 人、イスラエル 1 人、日本 96 人

第45回生理研国際シンポジウムは、英国生理学会の刊行する The Journal of Physiology との共催シンポジウムとして、また、井上科学振興財団からの助成を得て、2014年11月26日から28日までの3日間、岡崎コンファレンスセンターにて開催された。参加者は、総計で106名であった。神経機能素子研究部門の久保義弘教授が企画を担当し、技術課の多岐に渡る支援を得て、神経機能素子研究部門が中心となって実施した。

特別講演者の Lily Jan 教授 (カリフォルニア大学サンフランスシスコ校)をはじめとする 10 名の海外からの招待講演者 (USA 4, Canada 2, UK 1, France 1, Israel 1, Australia 1)、13 名の国内の招待講演者、および 3 名の所内講演者の、合計 26 名から講演をいただいた。イオンチャネル・受容体等の膜機能タンパク質の機能のメカニズムの理解に向け、分子機能とその調節機構、構造機能連関、結晶構造、動的構造変化、構造機能連関、生理機能等の様々なトピックスに関する最前線の研究成果が紹介された。また、これらのトピックスに関連する 36 題のポスター発表をいただい

た。講演セッション、ポスターセッションとも、充分な 討論時間を確保し、活発な質疑応答や意見交換が行わ れた。なお、本シンポジウムの講演者の中の 6人の シンポジウム講演に関連した Review が、The Journal of Physiology 誌の Symposium issue に出版される。

cDNA クローニングによる分子実体解明、点変異導入による構造機能連関研究、結晶構造生物学による構造解析により、膜機能タンパク質研究は着実に進展を遂げてきたが、機能発揮メカニズムの理解というゴールに向けては、数多くの課題が残されている。以下に、今後の膜機能タンパク質研究の展開の非常に重要と考えられる点を、本シンポジウムの内容に関連付けて記す。

第1の点として、より機能時の姿、すなわち動的構造変化と機能の連関を知ることにより、機能のメカニズムの理解を目指すことが挙げられる。本シンポジウムでは、金結晶ラベルを用いた単一膜機能タンパク質分子の構造変化の解析、高速原子間力顕微鏡解析、単一モーター分子の回転の直接解析、多状態の結晶構造解析、多状態の NMR 構造解析、膜電位固定下蛍光強度解析、分子動力学解析等の、先導的方法論を用いて機能時の姿にアプローチする講演が行われた。

第2の点として、種々の新しい機能調節機構、すなわち状況依存的構造変化の理解を目指すことが挙げられる。本シンポジウムでは、細胞膜上発現密度の変化や、細胞外 pH の変化によるイオンチャネルポアの性質の変化、性ホルモン、魚に含まれる不飽和脂肪酸、酸素等による心臓や血管のイオンチャネルの機能修飾といった、極めて斬新な知見が紹介された。

第3の点として、膜機能タンパク質が必ずしも、一分子単独で機能しているわけではないため、分子複合体を対象として、その構造と機能の理解を目指すことが挙げられる。本シンポジウムでは、単一分子複合体観察による会合の量体数比の決定や、共発現する分子間の相互作用による機能連関に関する講演等が行われた。

第4の点として、システム生理学的理解、病態生理学的理解、臨床との懸け橋研究が挙げられる。本シンポジウムでは、ワインのブショネ (Bouchonne、コルク由来の風味阻害) の原因物質の同定とその作用機構に関する講演、厳密な分子構造に基づいた新しいドラッグデザインに関する講演等が行われた。

このように、本シンポジウムでは、第一線の研究者の講演およびポスター発表と、徹底した討論により、膜機能タンパク質の機能メカニズムの理解に向けた研究の、最新の知見と今後の方向性について理解を深める機会になったと考える。また、ポスターセッションや懇親会も含めたこのシンポジウムでの機会に得られた人的な交流も、特に若い研究者にとって、有益なものであったと考える。

プログラムの詳細は、第 VI 部 p. 183 に掲載した。

7.5 生理研国際研究集会

7.5.1 神経オシレーション:共振とディスリズミア Conference on Neural Oscillation

2014年7月17~18日

代表・世話人:池田 昭夫 (京都大学)

所内対応者:南部 篤 (生体システム研究部門)

「神経オシレーション: 共振とディスリズミア」は、神経活動の特徴の一つである律動性、即ちオシレーションに着目した研究会である。本研究会は文科省科研費補助金「包括脳」の支援を受け、2014年7月17~18日の2日間、岡崎コンファレンスセンターにおいて開催した。

一昨年、昨年に引き続いて3回目の開催となり、本年は学生20人を含む計83人が参加した。

本研究会では、回路モデルから単一神経細胞記録や スライス実験、ヒトでの研究、臨床応用に至る異なる 分野の研究者が領域横断的かつ有機的に連携すること で、その機能的意義を統一的に理解し発展させるとともに、次世代の研究者を育成することを目指している。

今年は2名の海外からの講演者および15名の国内からの講演者を招待し、皮質・基底核ネットワーク、神経調節、てんかんと高次脳機能、神経回路の律動制御をテーマとした口演と討論、および数理モデリングから見た神経振動現象について教育講演が行われた。また、主に若手研究者による計15題のポスター発表が行われ、ベテラン・若手を交えた活発な意見交換がなされた。

7.5.2 大脳基底核の直接路・間接路モデルから 25 年: A Quarter Century after the Direct and Indirect Pathways Model of the Basal Ganglia and Beyond.

2014年9月8日

代表,世話人:藤山文乃(同志社大学)

所内対応者:南部 篤 (生体システム研究部門)

大脳基底核の神経連絡を説明する標準的なモデルで ある「直接路・間接路モデル」が提唱されてから四半世 紀が過ぎようとしている。このモデルによって、大脳 基底核の機能、パーキンソン病をはじめとする基底核 疾患の病態生理、脳深部刺激療法 (DBS) を含む定位脳 手術のメカニズムなどの理解が飛躍的に進んだ。しか し、その一方、多くの矛盾点、解決できない問題が指 摘され、見直すべき時期にきている。そこで国内外の 神経生理学、神経解剖学、数理モデルの成果を結集し て、新しい基底核研究の戦略を構築することを目的に、 Neuroscience 2014 のサテライトシンポジウムとして、 戦略的国際科学技術協力推進事業,包括脳、日本学術 振興会二国間交流事業からの支援得て、本研究集会を 2014年9月8日に生理学研究所 (明大寺キャンパス) にて開催した。12の講演(講演者としては、スウェー デン、ベルギー、独、米から5名、国内から7名)と13 のポスター発表があり、58名 (海外 12名、国内 46名) が参加した。「直接路・間接路モデル」に関して関連周 辺領域も含め、より大きな視野で、講演者同士が活発 に議論し問題点を深めることができた。また、比較的 ゆったりした雰囲気の中で、参加者と講演者との交流 もはかれた。

8 大学院教育·若手研究者育成

8.1 現状

生理学研究所は、総研大生命科学研究科生理科学専 攻の基盤機関として、5年一貫制および後期博士課程 (3年) における大学院教育を行っている。2014年度の 在籍者は、45名(2015年3月1日現在、うち5年一貫 制 21 名、後期博士課程 24 名) である。このほか他大 学より、毎年 10 名程度 (2010 年度 10 名、2011 年度 8 名、2012年度8名、2013年度16名、2014年度13名) の神経科学や生理学を志す大学院生を特別共同利用研 究員として受け入れている。2004年度に5年一貫制が 導入されて 10 年が経過したが、この間、生理科学専門 科目や神経科学や細胞感覚学などの e-learning 科目を 新たに追加し、修士レベルの教育の充実を図ってきた。 しかし入学者のバックグラウンドが多様で必ずしも生 物系の基礎知識を習得していないことや、一般的な知 識レベルの低下などから、現在でも研究者を養成する という、総研大の目的に沿う基礎教育が十分達成でき ているとは言い難い。また、生理科学専攻の中心的な 分野である脳科学分野では、医学生理学はもとより、よ り広範な生物学、工学、薬学、情報学、社会科学などの 基礎知識と広い視野を持つ研究者が求められている。

このような状況に鑑み、2010(平成22) 年度から、脳科学について、生理科学以外にも基礎生物学、遺伝学、数理統計学など、脳科学の基本となるべき基礎科目の充実と新たな共通専門科目の開発を行うために、「総研大脳科学専攻間融合プログラム」を生理科学専攻が中心となって発足させた。また、2010(平成23)年度からは、生物科学のみならず、物理科学、数理科学、情報科学などに通じる学際的かつ統合的な生命観を育てるために、「統合生命科学教育プログラム」が発足し、生理科学専攻が一翼を担っている。これら「総研大脳科学専攻間融合プログラム」、「統合生命科学教育プログラム」の長期間の安定的な運用を目指して、方策を検討中である。また、総研大全体として全学教育科目縦覧表が作成されつつあるが、生理科学専攻としても、更なる講義等の見直し、整理をする必要がある。

8.2 総研大脳科学専攻間融合プログラム

本プログラムは生理科学専攻が中心となって、総研 大脳科学特別委員会 (委員長 富永真琴教授) によって 運営されている。本プログラムでは、脳科学に関する 広い分野から、総研大内外の専門家に講義や演習を担 当していただいている。生理科学専攻、基礎生物学専 攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統計科学専 攻、情報学専攻が加わっている。また「高い専門性と 国際的に活躍できる能力を養成する」という総研大教 育の基本理念にもあるとおり、英語でこれらの広い領 域を理解・議論・表現する能力を涵養するために、本プ ログラムでは原則としてすべての講義・演習は英語で 行われる。本プログラムでは、各専攻で行われている 脳科学関連の共通科目や専門科目を活用するとともに、 様々なバックグラウンドを持つ学生の参加を促すため に、ほとんど予備知識のない学生を対象とした Web 教 材「一歩一歩学ぶ脳科学」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」(主に 日本語で講義)、脳科学を取り巻く社会や倫理的問題を 視野にいれた「脳科学と社会」などの新しい科目も行 われている。今年度も各講義や演習が各専攻で開講さ れ、集中講義として「脳科学と社会」(2015年2月23、 25 日、生理学研究所)、「生命科学のための統計入門」 (2015年2月19、26日、生理学研究所)が行われた。 講義は原則的に遠隔講義システムによって受講生のい る機関に配信した。また講義履修に際しキャンパス間 の移動により所用の経費がかかる場合は、学生移動経 費による支援として交通費(宿泊を伴う場合は宿泊費 の一部を含む) のサポートを行った。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)、また、博士(脳科学)を平成27年 3月から授与できるようになった。

2014 年度において本プログラムが 5 年経過し文科省からの継続した支援は得られなかった。しかし、2015年度から 1 年間だけではあるが、生物系の基礎知識と工学・情報学に特化した「脳科学における超大規模イメージングデータを用いた脳の機能と形態を解析できるブレインデータアナリストの人材養成プログラムの構築」が特別経費として採用されたので、 脳科学研究

で得られる膨大なデータを解析できる「ブレインデータアナリスト」を育成し、それを基盤とした学術研究教育を推進する計画である。さらに、多様な専門分野での深い専門性を活かした「脳科学研究者のキャリア開発プログラム」を開発し、研究科横断型学位の仕組みを実現していきたい。

8.3 統合生命科学教育プログラム

本プログラムでは、生命科学に関する広い分野から、 総研大内外の専門家に講義や演習を担当していただい ている。構造分子科学専攻、機能分子科学専攻、基礎 生物学専攻、生理科学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進 化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻、極域科学専攻 が加わっている。本プログラムは統合生命科学特別委 員会 (委員長 加藤晃一分子研・統合バイオ教授、プロ グラム長 藤沢敏孝総合研大・学融合推進センター特任 教授) によって運営されている。遠隔講義システムを 用い、本プログラムでは原則としてすべての講義・演 習は英語で行われる。教育科目は、数理生物学、生体 分子科学、シミュレーション科学、イメージング科学 などの専攻担当教育科目、分子細胞生物学、生体熱力 学などの専攻間融合教育科目、生物情報学、生命起源 論、定量生物学、統合生物学などの研究科を越えた融合 教育科目がある。講義・演習に加えて、国内外の大学 院生と若手研究者を対象とした統合生命科学サマース クールも1年に1回実施しており、2014年度は8月27 ~28 日に「生命現象における時間と空間を制御する仕 組み/Biological Time and Biological Space」を開催 した。また、IRC(Interdisciplinary Research Collaboration Grant) を設置し、大学院生の自由・自主的な 発想・企画に基づいた異分野融合の研究プロジェクト をサポートしている。なお、本プログラムは本年度が 最終年度にあたるため、継続・発展の方策について検 討中である。

8.4 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在校生が中心となって入学式後に学生セミナーが企画され、同時期に入学した学生同士の専攻を越えた交流が行われている。②生命科学リトリートを開催し、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専

攻の大学院生、教育職員が一同に集まり、研究内容について発表・議論し合い、相互の交流をはかっている。本年度は、2014年10月16~17日に静岡県掛川市つま恋にて合宿形式で開催され31名(学生22名、若手研究者1名、教員8名)が参加した。③名古屋大学大学院医学系研究科とは、先方の"NAGOYAグローバルリトリート"に参加するという形で交流をはかっており、本年度は、2015年2月13~14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21名(学生10名、若手研究者6名、教員5名)が参加した。

8.5 入学者のリクルート

生理科学専攻の定員は現在5年一貫制が年間3名、後期博士課程が年間6名である。少子化や各大学の学生囲い込みに伴う受験者の争奪合戦もあり、一時期、受験者の減少が見られたが、広報や修学条件の改善など対策をうち、ほぼ毎年のように定員を超える入学者数を受け入れている状況である。また、今後とも入学志望者を増やす対策が必要であり、具体的には以下のことを行っている。①春、夏の大学院説明会、②体験入学:国内の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たうえで1週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。実際に体験入学に参加した学生から数名が受験した。③修学条件の改善(以下の経済的サポートを参照)。

8.6 経済的サポート

日本人大学院生への経済的サポートとして、全年次の大学院生について RA 雇用として年間 100 万円を支給している。また入学者全員について、入学料相当額が生理学研究所奨学金から支給される。また特に優秀な学生に対するインセンティブを高める目的で、入学試験第 1 位および第 2 位の合格者については、初年度の半期分授業料が免除されている。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。

8.7 国外からのリクルート

最近は、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とり、国外からのリクルートに努 めている。①国費外国人留学生の優先配置を行う特別 プログラム「生命・情報科学分野の知の化学反応と循 環を促すテーラーメード教育」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たうえで2週間程度、生理 研に滞在し研究活動を体験する。②生理科学独自の奨 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。③生理科学独自の奨学金: 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。④英語による 教育。⑤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。 ⑥英語ホームページによる宣伝。⑦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。

8.8 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ドク雇用 (NIPS リサーチフェロー)を研究所としてサポートしてきた。また、若手研究者の独自のアイデ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。2014年度は、女性・若手研究者育成支援、一般男性研究者支援、総研大大学院生育成支援に分けて応募を行ったところ、女性・若手研究者 41名、一般男性研究者 3名、総研大大学院生 32名

の応募があった。女性・若手研究者、一般男性研究者 は発表会形式による審査・指導、総研大大学院生は書 面により審査を行い、支援額に差をつけて全員を支援 することになった (女性・若手研究者:15~40万円; 一 般男性研究者:35~50万円; 総研大大学院生:5~15 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、生理科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。

8.9 総研大をとりまく状況について

総研大も他の国立大学同様、変革を求められている。 例えば、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迫られおり、総研大全体とし て、どのように取り組んでいくべきか議論がされてい る。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、実際に施行されている。これ で修士号取得認定を受けていれば、3年次以降、事情 により退学する場合には修士号が自動的に授与される ことになった。また、現在果たしている役割とともに、 将来ビジョンに立って、特色や強みを伸ばし、社会的 機能を今後どのように果たしていくかの方向性を明確 にするための「ミッションの再定義」についても、総研 大と文部科学省との間で、設定された(抜粋を、第 VII 部 p. 225 に掲載)。一方、総研大と基盤機関との、より 一層の相互理解にむけて取り組みがなされている。

9 技術課

9.1 技術課組織

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

技術課は、課長、課長補佐、班長、係長、主任、係員の職階制による運営を行い、研究系を担当する研究系技術班 (16名)と施設・センターを担当する研究施設技術班 (11名)の2班で構成されている。課員は各部門・施設・センターに出向し、各自の専門性を背景に研究現場で大型実験装置(超高圧電子顕微鏡、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組織の活性化と運営体制の整備を行っている。前年度に引き続き、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、自然科学研究機構本部との連携、大学等と連携による新たな技術拠点形成、職場体験の受入事業、アウトリーチ活動の積極的支援を推進した。また、技術課のイメージング技術を向上させるため、2010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年度からメンバーを変更し、新しい表現方法の検討などを行った。

9.2 課内人事異動

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

している。最近、研究支援として求められる専門性と 技術職員の持つ専門性 (大きく分類し工学系と生物系) が不均衡となり、適材適所の異動が困難となってきて いる。今後も配置の検討が必要である。

今年度は、脳形態解析室研究部門と動物実験センターの支援体制強化のための人員配置、国際連携研究室、点検連携資料室、医学生理学教育開発室への業務付加による対応を行った。

9.3 業務成果のデータベース化の促進

技術課員の出向先研究部門での業務成果は、技術課内での業務報告会による共有化、技術課主催の生理学技術研究会、出向先部門での学会発表により所外に発信されているが、より広く活用され、即時的に発信するために、優れた業務成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め、現在、生理学研究所ホームページ上で広く公開されている。その編集は技術班長により更新が進められており、今年度4件の新規登録がありデータ数は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た。

9.4 組織運営体制の充実

技術課の業務は、出向先での日常の研究支援業務が 主体であるが、その業務を組織的、機動的に進めるため、(1)技術課ミーティング、(2)技術課業務報告会、 (3)三頭会議、技術課会議、係長会、主任会、(4)サプライショップ運営、(5)共通機器運営により体制の充実 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。昨年度と同様に報告会に、研究総

主幹、共同研究担当主幹、点検連携資料室の准教授に 出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による 課外評定も行い、個々の業務の理解と活用が研究所内 でさらに進むように努めた。その報告内容を技術課業 務報告集として編集した。ただし、未発表データが含 まれるなどの理由により、報告書は所外へ公開してい ない。技術職員の多種多様な業務のなかで、より公平 に評定するために、課長、課長補佐、班長、係長、主任 に評定担当を割り振り、より客観的な業務の評定を進 め、業務の点検と向上を行った。今年度から課長、課 長補佐、班長による三頭会議を開き、人事や技術課経 費などの検討を行った。技術課会議、係長会、主任会 では、課の組織運営の課題や企画立案について意見交 換、審議、決定を行っている。技術課会議を月一回程 度、係長会および主任会を随時開催し、議論を進めた。 サプライショップでは20年を越す実績のもと、利便性 の高い運用を技術課と短時間契約職員で引き続き行っ た。耐震改修工事後に狭くなったサプライショップ室 で扱う物品と配置の見直しを行った。

9.5 研究活動への技術的支援の強化

研究技術開発や技術力の充実向上と研究活動への展開を推し進めるため、(1) 第 24 回生理科学実験技術トレーニングコース、(2) 各種研究費の申請、(3) 放送大学受講を実施した。

研究所主催の第 25 回生理科学実験技術トレーニングコース (7月 28日-8月1日)では、生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミングコース『生体アンプとバスチェンバーの作製』と『C 言語による PICプログラミング』を企画し、全コースに 2 名の若手研究者の受講があり、指導にあたった。

各種研究費の申請について、研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。2014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3課題が採択された:前橋寛「細胞内シグナル伝達分子光操作ツールの開発」、佐治俊幸「生物学研究者のためのDIY機器で作る実験装置の製作テキストの作製」、齊藤久美子「非放射性試薬によるナトリウム依存性グルコース輸送体(SGLT)の活性測定法の開発」。

技術課員の専門性の向上と研究活動の拡充への対応を進めるため、企業や大学の技術講習会等に参加した。

9.6 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生は技術課が担当し、安全衛生に配慮した職場環境の実現が進められている。安全衛生の基本である巡視は、明大寺、山手地区を11名の安全衛生管理者で毎週行っている。また、月一回程度開催される安全衛生管理室会議の内容を技術課ミーティングで報告し、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。

最近は法改正により特定化学物質や麻薬の指定などにより、多くの知識や高い専門性が必要となってきており、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。

9.7 自然科学研究機構の連携事業

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

岡崎 3 機関技術課長会では、月 1 回、3 研究所技術課長、岡崎統合事務センター各課課長補佐を交えて、岡崎 3 機関技術課の活動、各研究所の現状等に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所(技術部長または副部長)、国立天文台(技術職員会議代表)、岡崎 3 機関(技術課長)による各機関の動向、企画事業等の意見交換を TV会議で月 1 回行った。自然科学研究機構技術研究会では、自然科学研究機構の技術組織の連携事業である第9回の本研究会を 2014 年 6 月 19~20 日に、基礎生物

学研究所担当により行った。口演発表 20 演題、参加者 107 名があり、各機関の技術職員の業務内容について 理解を深めることが出来た。また、その報告書を刊行した。次回は生理学研究所で開催予定である。

9.8 大学等と連携による新たなる拠点形成

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 37 回生理学技術研究会・第 11 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2015 年 2 月 19~20 日に開催した。第 37 回生理学技術研究会は基礎生物学研究所技術課と合同で、教育講演 (1 題)、ポスター発表 (46 題)、口演発表 (12 題)、参加者 152 名で行い、課から12 題の発表があった。また、第 11 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表 (12 題)、参加者 70 名で行い、課から2 題の発表があった。

東海北陸地区大学等の技術職員との連携、技術研修拠点形成、技術組織の確立を進めるため、東海北陸地区技術職員研修会の企画や実施などの意見交換や、本研修会に積極的に参加している。本年度は、名古屋工業大学で複合領域コース(8月27日~29日)研修会に課から1名が参加した。

9.9 中学生職場体験の受入れとアウトリーチ

地域活動支援として広報展開推進室と協力し、岡崎 周辺の中学校生徒 (5 校、12 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、動物実験センター等の技術職員が 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。 出前授業における技術支援やマッスルセンサー教材の 提供を積極的に行った。今年度開催された一般公開で は技術課のブースを設置し、3D プリンターの応用を例 にして、技術課の技術支援活動と情報発信に努めた。

9.10 今後の課題

- (1) 技術課の業務単位は、研究系に対応した技術係で構成されているが、技術課設置後に行われた 3 研究センターの設置や研究部門の明大寺・山手両地区への分離により、従来の研究系単位で構成された技術係が実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による業務遂行の明確化は、引き続き検討が必要となっている。
- (2) 技術職員の平均年齢は上がっており、そうした点を 踏まえた人材活用や再教育を行うことや、研究支援業 務と技術職員のスキルに相応した内部異動が今後の課 題である。
- (3) 最先端の研究を支えるための新技術の習得は必須である。現在、生理学研究所が推進する研究の多くにバイオイメージング技術が登場する。バイオイメージングについてはハード、ソフトを含めて技術課として取り組むべき分野であり、将来、生理学研究所のひとつとして、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターを確立していくことを考えれば、それを担える技術を習得し、技術力を向上していくことと技術者の育成が重要である。
- (4) 生理学研究所の研究支援体制は、技術課の技術職員 以外に、専門性ある業務に従事する特任専門員 (2名)、 研究部門に配置され技術補助業務に従事する技術支援 員 (26人)、研究所の経理や共同研究、研究会の事務を 行う事務支援員 (12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。

10 労働安全衛生

10.1 概要

生理学研究所では、安全衛生管理者や産業医による 巡視と、安全衛生講習会開催と安全衛生雇入れ教育の 実施で安全衛生管理を進めている。今年度の巡視は、 明大寺地区が市川班長、前橋係長、竹島主任、吉村主 任、山本係員、森係員、山手地区は小原課長補佐、山口 係長、福田係員、神谷係員、石原係員らによる衛生管理 資格者 11 名で実施した。衛生管理者の資格取得者は、 今年度で 13 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

10.2 活動状況

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

1. 生理研オリエンテーションにおける安全衛生雇入れ時の教育平成26年4月14日に岡崎コンファレンスセンターで行い、54名が出席した。「安全衛生の手引き」「危機管理・対応マニュアル」「Guidance of "Health and Safety" Affairs」を配布し、「安全衛生、研究倫理、ハラスメント」、「組換えDNA実験について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」、「動物実験センターの利用について」などの講演を行った。

2. 安全衛生教育

毎年、安全衛生教育のために安全衛生講習会等を開催している。今年度は平成26年7月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う計画をしたが、台風の影響で実施できなかった。平成27年3月、部門等安全衛生管理担当者を対象に安全衛生小委員会を開催し、年間巡視報告、事故報告、法改正等の報告と意見交換を行う予定である。高磁場MRIの取り扱いに関して、2014年4月18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、三島ロッジおよび明大寺ロッジのエントランス、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

2014年12月4日に、明大寺地区、山手地区に於いて防災訓練を実施し、放送、避難・誘導、救護、初期消火、消火器取扱等の訓練を行う予定であったが、悪天候のため延期となった。その他、救急救命講習、自衛消防講習などに積極的に参加している。

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、昨年度より毒劇物管理週間を設け、保有する 毒劇物への認識と理解を深めるとともに、定期的な 保有量照合を促進させた。本年度は、6 月及び12 月 に実施した。

7. 研究用微生物等安全管理委員会について

研究に用いる微生物等安全管理規定の制定とその審査を行うことを目的とする委員会を立ち上げることになり、2013年7月に研究用微生物等安全管理委員会(第一回)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。

11 研究に関わる倫理

11.1 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人の方に入っていただ いており、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。

11.2 臨床研究に関する倫理問題

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

2014 年度は、臨床研究に関する講習会を 2015 年 1 月に開催予定である。倫理委員長 (南部篤教授) から、研究上の倫理問題について説明し、以下のような基本 方針を示す。また、京都大学美馬達哉先生に講演をい ただく予定である。

11.3 新しい「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の制定

人を対象とする医学系研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1号)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415号)により適正な実施が図られてきたが、二つの指針を統合して新しく「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3号)が作成され、2014年 12月 22日に告示されました。本指針は 2015年 4月 1日より実施される。

基本的な考え方に変更はないが、法人の長(すなわち機構長)に研究に対する総括的な監督義務が課されること、倫理委員会に関する情報を公開することなどが大きな変更点である。また、侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴い、介入を行う研究に係る情報等は、研究終了後5年又は結果の最終公表後3年のいずれか遅い日までの保管が必要となった。

11.4 倫理委員会の役割と実験の基本規則

- 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。

11.5 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、不正行為に対処することになった。具体的には、研究活動上の不正行為に関する通報窓口を各研究所に設置するなどしている。告発が起きた場合には、自然科学研究機構不正防止委員会において、専門家を入れて慎重に調査することになっている。文部科学省「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」(2014年8月26日決定)を受けて、2015年1月に改訂を予定している。なおこのガイドラインは、対象とする不正行為(特定不正行為)を、捏造、改ざん、盗用としている。

「不正行為を抑止する環境整備」については、体制整

備、研究倫理教育の実施、各種啓発活動、ならびに研 究機関における一定期間の研究データの保存・開示等 のカテゴリがあり(文部科学省 研究活動における不 正行為への対応等に関するガイドライン、2014年8月 26 日決定)、機構の不正行為防止委員会において組織的 対応を進めているところである。具体的には、自然科 学研究機構研究者行動規範並びに各研究機関研究者行 動規範を 2015 年 1 月に制定し、機構全体として不正行 為を抑制する環境を着実に整備する。「研究データの保 存・開示」についても、2015年1-3月中に、研究所の 特性に沿った規程を作成する予定である。なお、これ らに先立ち、教育・啓発の具体的な取り組みとして、文 部科学省の「研究機関における公的研究費の管理・監 査のガイドライン (実施基準)」に基づき岡崎 3機関で 策定された不正使用防止計画 (2014年7月改正) の当 該ガイドラインに従って、全ての構成員に対するコン プライアンス教育 (e-ラーニング教材) を実施している

11.6 研究費不正使用の防止

文部科学省「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)」は、2014年2月18日に改正され、①不正を事前に防止するための取組、②組織としての管理責任の明確化、③国による監視と支援について新たな基準を整備するとともに、④これまでの各機関の取組状況や近年の研究不正の発生要因も考慮しつつ、従来のガイドラインの具体化・明確化が図られた。

生理学研究所の研究は、多くの研究費補助金によって支えられている。その多くは税金によりまかなわれている。大学共同利用機関法人自然科学研究機構における競争的資金取扱規程を作成し、不適切な研究費使用が行われる事を事前に防ぐよう周知徹底している。具体的な研究資金の不正使用防止の仕組みとして、2009年2月1日に、新たに物品検収室を設置し、全ての納入される物品を第三者である事務官がチェックするシステムを作り、検収を行なっている。実質的に、研究費の不正使用ができないシステムを確立し、効果を上げている。

11.7 ハラスメントの防止

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

生理研内では、明大寺地区および山手地区に相談員を設置している。また、ハラスメント防止活動として、 生理研に新規採用となった全職員に対し、ハラスメン ト防止のためのパンフレットを配布し、ハラスメント 防止活動説明会を実施した。また、以下のとおりハラ スメント相談員向けの研修会を開催した。

ハラスメント相談員向け研修会

日時: 2014年8月4日(月) 13:45~14:45

場所:職員会館2階大会議室

ハラスメント防止研修会

日時: 2015年3月19日(木)、3月20日(金)

両日とも 13:30~15:00

場所:岡崎コンファレンスセンター 中会議室

12 男女共同参画推進

12.1 生理学研究所の現状分析と将来展望

生理学研究所における常勤研究教育職員 (2014(平成26)年4月1日現在)の女性比率は、それぞれ、教授6.7%(総数15名、うち女性1名)、准教授6.3%(16名中1名)、助教13.6%(22名中3名)である。全常勤研究教育職員では9.4%となる。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、30.0%(30名中9名)、大学院生では45.7%(46名中21名)である。また、2011(平成23)年7月から年俸制職員制度、2013(平成25)年10月からURA職員制度が導入されており、それぞれの女性比率は、38.5%(26名中10名)、33.3%(3名中1名)である。上記を合計した全構成員の女性比率は29.1%(46/158)であった。

生理学研究所の女性比率は、自然科学研究機構を構成する他の4研究機関と比較して高い傾向にある。しかしながら、政府により定められた男女共同参画基本計画の第3次計画における、女性研究者の採用目標値(自然科学系)は30%であり、目標に達しているとは言いがたい現状である。生理学研究所におけるここ3年間の女性比率の推移をみたところ、ほぼ横ばいであった。

生理学研究所の主な関連学会は日本生理学会と日本神経科学会である。日本生理学会の女性会員の比率は、一般会員 19.9%、学生会員 37.0% である。日本神経科学会においては、一般会員 19.8%、学生会員 30.3% である。一般会員と学生会員における女性比率はまだ隔たりがあるものの、4年前の調査結果と比して、どちらの学会も一般会員の女性比率が 6-7%、学生会員の女性

比率は 10% 程度上昇している。このことから、生理学研究所の研究に関連した分野の女性研究者は全般的に増加していると考えられる。したがって、生理学研究所においても、将来、非常勤研究員や大学院生が常勤職員のポジションに応募する年齢に達する頃には、常勤職員における女性比率が上がっていくことが期待される。このためには、引き続き男女共同参画推進に真摯に取り組むことが重要と考えられる。

12.2 自然科学研究機構および生理学研究所での取り組み

女性も男性も研究と家庭が両立できる環境整備、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施するために、「男女共同参画推進委員会」(座長大峯巌理事、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、昨年度に引き続き、意識改革、雇用・評価制度改革、人事応募促進、就労支援環境整備の4つを柱としたアクションプランに従い、長期的なビジョンでその実現に向けて努力している。昨年度に佐藤勝彦機構長のリーダーシップの元、女性に限定した研究職員の公募を行い、本年度、生理研は一名の特任助教を採用した。また、機構内の意識改革を促す目的で男女共同参画推進の取組内容などを解説したパンフレットを作成し、配布をおこなった。現在、岡崎3研究所共同で、一般の研究教育職員・事務職員を対象とした講演会を企画している。

13 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、特に最近は財政も逼迫し、研究の進歩にともなった施設整備が十分に進められなくなってきている。

13.1 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、全国の国公私立大学を 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、研究手 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および、共通棟 I 電子 顕微鏡室の改修工事が完了し、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ター分解能で可視化す ることができる極低温位相差超高圧電子顕微鏡トモグ ラフィーを開発する。昨年度、サブミリメートル分解 脳の fMRI 法開発が期待される 7T-MRI 装置が導入さ れ、その設備整備を行った。これらの3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。

13.2 図書

図書購読料の毎年の上昇が続いている。多くの雑誌 を扱っているエルゼビア社に関しては、全雑誌を閲覧 できるフリーダム・コレクション契約が不可能になり、

専攻間で調整して選んだ雑誌のみについて購読契約を 行い、それらのジャーナルのみ閲覧できるスタンダー ド・コレクションへと購読形態の大きな変更を 2011(平 成23)年度に行った。今年度は4年目を迎え、これまで ほぼ混乱なく経過してきたが、雑誌価格の上昇は更に 厳しい選択を求める状態になってきた。多くのジャー ナルやデータベースは総研大図書館を通して契約が行 われていることから、今年度各専攻から間で議論を密 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11月までに5 回の委員会が行われている。この委員会では Springer ebook の契約を来年度も続けることが決められたほ 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、今後の継続をどうするか議論が行われてい る。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。

13.3 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、2013年度に始まった改修工事が完了し、明大寺地区超高圧電子顕微鏡棟と山手地区電子顕微鏡室に移設されていた機器が明大寺地区に戻された。

山手地区電子顕微鏡室 (山手 2 号館 3 階西 電子顕微鏡室) には透過型電子顕微鏡が 3 台 (うち電子顕微鏡を所有の電子顕微鏡は 1 台)、走査型電子顕微鏡が 1 台、3 次元再構築用走査型電子顕微鏡が 2 台設置され、

研究目的に応じて利用できるようになっている。

電子顕微鏡室の変更点としては、先述のとおり明大寺地区電子顕微鏡室の改修工事完了後に走査型電子顕微鏡(∑IGMA)を明大寺地区に移設予定であったが、山手地区で引き続き利用したいという要望が有り、明大寺地区の利用者の同意が得られたため、山手地区にこのまま設置することとなった。ただ、当初山手地区には一時的な設置ということでコンプレッサーやチラーが本体と同室に設置されている関係から観察時は常に騒音が大きく、今後の利用を考慮すると機械室を備えた静寂な部屋への移設が必要になると思われる。

山手地区電子顕微鏡室に於いては3次元再構築走査型電子顕微鏡(ΣIGMA/VP、MERLIN)の2台体制が本格的に稼働した。これに伴い内外から多くの利用が見られ、設置後1年程度にはよく見られた故障が頻発するということが少なくなり、現在は2台とも比較的安定に稼働している。今後は、故障に伴う費用と毎年1台分のTFE-Tip(GUN)交換費用の捻出が大きな課題となっている。

これらに関しては走査型電子顕微鏡 (Σ IGMA) に関しても同様の問題が想定される。

電子顕微鏡室の活動としては、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、電子顕微鏡室所有機器のマニュアル作成等を行った。特に電子顕微鏡室所有機器のマニュアル作成等に関しては凍結試料作製の為の機器など電子顕微鏡室に移設された機器が多くあったため、その使用法のみならず試料の作成方法を継承するためにも特に重要であると考える。

また明大寺地区電子顕微鏡室においては機器の搬出、 不要物品の廃棄等を行うとともに、新しい電子顕微鏡 室の設計の作業も引き続き行っている。

最後に前年同様、3次元再構築用走査型電子顕微鏡に関しては、所外からの利用者も多いが、現在電子顕微鏡室の技術職員2名でのサポートでは、不在または他の業務との係わりから本装置に対する迅速な対応が行き届かなくなっている点等は改善されていない。今後の3次元再構築用走査型電子顕微鏡の円滑な運営のために、専門の技術職員と研究教育職員の配置が必要である。

13.4 機器研究試作室

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

最近では、MRI や SQUID 装置用に金属材料を使用できない装置や器具も多々あり、3D プリンターを導入し利用を開始した。しかし、技術職員数は近年非常に限られているため、1996(平成 8) 年 4 月以降は技術職員 1 人で研究支援を行っており、十分に工作依頼を受けられないという問題を抱えている。そこで、簡単な機器製作は自分で行うと言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000(平成 12) 年から、医学・生物学の実験研究に使用される実験装置や器具を題材にして、機械工作の基礎的知識を実習主体で行う機械工作基礎講座を開講している。これまでに200 名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。

2014(平成 26) 年度も、安全講習とフライス盤及び 旋盤の使用方法を主体に簡単な器具の製作実習を行う コースと CAD コースを開講し、合わせて 23 名が参加 した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果とし て、簡単な機器は自分で製作するユーザーか多くなり、 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、2 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。

13.5 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ワーク管理室を中心に、各研究所の計算機室と事務センターの情報サービス係が連携し、管理運営に当たっている。生理研では情報処理・発信センター ネットワーク管理室の技術課職員2名が、ネットワークの保守、運用などの実際的な業務を担当している。

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎 3 機関で共通で、「大学共同利用機関法人自然科学研究機構 ORION サイバーセキュリティ基本方針」及び「同ORION サイバーセキュリティ運用基準」、「同ORION サイバーセキュリティ実施手順書」を、並びに生理学研究所では「ネットワーク管理室利用の手引き」定め、ユーザーの管理、接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、セキュリティソフトの配布、各種プロトコルの使用制限などの対応をとっている。2011年度にはネットワーク増強の補正予算を頂き、ネットワーク機器の増強と老朽化機器の更新が行われた。これにより、例年問題となっていた下記のネットワーク機器に関する問題点(1)-(5)は解消されつつある。しかしながら、(6)に示される人員の増強は措置されないままである。

- (1) ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネットワークは 100Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応していない。(2009 年度末に 1Gbps 対応のエッジスイッチに内部措置で更新)しかし、エッジスイッチのアップリンク速度は 1Gbps のままでスイッチ間の転送速度がボトルネックとなっている。(2011年度末にアップリンク速度 10Gbps 対応のエッジスイッチを増設して対応)別に 1995年度に導入した100Mbps までしか保証できない情報コンセントやLANケーブルの交換工事が必要であるが、これの目処は立っておらず規格を超えた運用を行っている。(耐震改修工事とネットワーク増強補正予算を併せて、2012年度末には情報コンセントを1Gbps対応に交換)
- (2)5 年以上 24 時間運転してきたネットワーク機器の 故障率の増加。(2009、2011 年度に対応)
- (3) 無停電電源装置の電池寿命により瞬時停電に対応できない。(2009、2011 年度に対応)

- (4) ハードウェア、ソフトウェアのメーカーサポート打ち切り。サービスを停止しないように内部措置にて 更新を行っている。
 - 2006 年度:AntiVirus、ネットワーク監視ソフト (2007 年 2 月に更新)
 - 2007 年度:メールサーバ等サーバーシステム (2007 年度末に更新)
 - 2008 年度:ファイアウォール機器 (2008 年度 10 月に 更新)
 - 2009 年度:基幹ノード装置 (2009 年度末に更新)
- (5) 新旧機器の協調的運用による複雑化したネットワークのため、保守作業は増加し、同時にネットワークの停止が多発している。
- (6) ネットワークインフラや情報量の拡大、virus や spam などの脅威の増加、これらの対応機器導入等に よる運用人員不足。2009 年度末には新たに総合研究 大学院大学より遠隔講義システムとセミナー配信システムを導入し遠隔講義を開始。人員不足は深刻化 している。

13.6 老朽対策と改修工事

明大寺地区には生理研実験研究棟、超高圧電子顕微鏡棟、共通施設棟 I (電子顕微鏡室)、共通施設棟 I (機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI 実験棟がある。これらの多くは築後30年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も劣化が進み、大型改修または設備の更新が必要になっている。しかし、その経費の確保が難しく、事故や故障への一過性の処理対応に終始している。昨年度までに生理研実験研究棟の耐震改修工事、共通施設棟 I (電子顕微鏡室)の改修工事が完了した。現在、動物実験センター棟について建て替えを含め改修計画の検討を進めている。

設備の処理対応や今後の課題は次の通りである。

(1) 建物全般:

建物に関わることでは、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ある。耐震補強は、岡崎3機関で順次進められ、平成24年度までに完了した。浸水や漏水については、今年も、台風ばかりでなく激しい降雨の後に実験室や廊下で浸水や漏水が見られた。特に地下通路では雨降りのたびに漏水が見られ、その都度対応している。改修工事未実施の建物では劣化によるこうした問題は今後も頻発が懸念され、その場合の経費の確保が引き続き問題となっている。

(2) 電気設備:

電気設備においては、施設課が担当する研究所等の 基盤設備として生理研実験研究棟地階変電設備の更新 工事、照明設備老朽化と省エネ対策のための工事、放 送や電話の配線工事などが挙げられ、その必要性、重 要性、優先度を考慮して順次計画的に進められている。 改修工事未実施の建物では劣化による問題は今後も頻 発が懸念される。また、実験研究における重要な設備 として、停電時に稼働する緊急用電力供給設備として の非常用パッケージ発電機がある。研究試料を保管す る冷蔵庫や実験動物の換気などに使用されるもので、 (平成 23 年度にエネルギーセンター棟発電機の供給経 路の見直しが行われ、) 平成 24 年度に動物実験セン ター棟発電機が更新され、生理研に供給されるように なった。発電機に過負荷をかけないように今年度も引 き続き、非常用パッケージ発電機に接続されている機 器の調査を行い、適正な運用を図った。

(3) 機械設備:

機械設備の経年劣化が進んでいる。各実験室には、空調機用の冷却水配管や水道管等が引かれている。今年度も改修工事未実施の実験室では、冷却水配管や水道管からの水漏れが発生したが、応急処置で対応した。配管の交換工事は相当な経費を必要とするため、当面は漏水が起きた場所での一時的対処とならざるを得ない。老朽化した配管は深刻な問題となっており、早急な対応が望まれる。改修工事未実施の建物では今後も劣化による問題が引き続き懸念される。

空調機は、基本的設備として居室を含め実験研究棟だけで300 基近くが設置されている。生理研実験研究棟および共通実験棟Iでは改修工事により機器が一新された。しかし、改修工事未実施の建物では、経費のこともあり計画的な整備が進んでいない。そうした中で、経年劣化による故障修理と部品供給の停止による一式全交換を数台づつ行っている。平成26年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて修理を10基行った。こうした経費も大きな負担となっている。また、劣化した配管の漏水事故問題があったパッケージ型空調機は、耐震改修工事に合わせて撤去を進めた。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機の劣化がひどく、その都度対応を取っている。特に動物飼育室では温度制御が不安定で、現在も一時対応で凌いでいる。これらも経年劣化によるもので、現在、動物実験センター棟について建て替えを含め改修計画の検討を進めているが、突発的な故障の対応も今後の検討事

項である。改修工事未実施の建物でも古くなった設備 は、そのメンテナンスもままならない。こうした設備 についても年次的な交換計画が必要となっている。

(4) 防災·防火設備:

建物の防災・防火設備として自動火災感知器、防火 扉、消火栓、消火器、非常照明、非常口誘導灯が備えられている。これらは管理を担当する施設課により毎年 定期的に点検整備され、維持管理されているが、こう した設備の劣化も進んでおり、更新計画が必要となっている。今年度も、模様替えが行われた研究室における防火防災設備の見直しが行われた。

13.7 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。昨年度までに生理研実験研究棟と共通施設棟Iの耐震改修工事および改修工事が完了したことにより、今年度は研究室や実験室の整備がさらに進められた。

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

13.8 省エネ対策

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

13.9 生活環境整備

明大寺地区では耐震改修工事が終わり、男子および 女子休養室、休憩室を整備し、生活環境の整備に努め た。山手地区では、研究支援センターの設置の見通しがつかないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山 手地区連絡協議会で議論され、進められている。今年 度も引き続き、研究棟周辺の環境整備が行われた。

13.10 伊根実験室

本施設は建設以来 24 年にわたり数多くの共同研究 者に利用され、海生生物のための臨界実験室として活 用されてきたが、2010(平成 22) 年度をもって生理学研究所施設としての役割を終了した。2011(平成 23) 年度に施設の再利用が検討され、2012(平成 24) 年 4 月から「自然科学研究機構伊根実験室」として共同利用が開始された。今年度は出前授業等で利用された。

14 環境に関わる問題

14.1 省エネルギーについて

二酸化炭素・温室効果ガス排出抑制とも関係して、事 務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握 して、毎月の場所ごとの使用状況を把握しホームペー ジに掲載し、省エネ目標を達成するように努力してい る。その結果は、年度末に環境報告書にまとめている。 『温室ガスの排出抑制のために実行すべき措置に関する 計画』への取り組みとしては、(1) 冷暖房温度の適切な 調整、(2) 昼休みの一斉消灯、(3)OA 機器等の不使用 時のシャットダウン、(4) エレベータ使用の節減、(5) 帰宅時に部屋や廊下の電灯および冷暖房機器等の電源 オフ、(6) 不使用時は電源プラグを抜くなど無駄な電力 消費を防ぐ等を日常的に行うようにしている。2009 年 度末より、明大寺地区の廊下及びトイレ等の照明器具 を、人感センサーによる自動点灯式に交換し、節電を 行った。2007年度からは、夏季に節電休暇日を設けて いる。2014年度も、8月15日を節電休暇日(全日エア コン原則使用禁止)、8月13~14日を定時退所日(17時 半から翌始業開始時間までエアコン原則使用禁止)と して、職員に協力をお願いした。その結果、節電休暇日 の電力消費量はある程度削減され、節電効果が得られ た。例年、山手地区の研究室単位のデータでは、研究 室により節減の程度に大きなばらつきが見られる。来 年度以降も、さらなる努力が必要と考えられる。

14.2 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・ビンペットポトル;(3)古紙類;(4)可燃類(生ゴミを含む);(5)不燃類(ガラス・金属・陶器及び飲料用以外のカン・ビンを含む);(6)蛍光管乾電池類。統一化と分別基準を周知したことで、分別は現在のところ順調である。実験廃棄プラスチック・感染性廃棄物の処理については、別途収集し、安全な分別処理が現在行われている。家電および使用済み

パソコンのリサイクルについても、代行業者を通じて 行うようにしている。

14.3 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でさえ、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(平成21)年度からは「駐車場のワー キンググループ」は「岡崎3機関構内交通規制管理運 営委員会」と名称を改めて活動を行っている。その結 果、駐車スペースの増加が図られ、同時に規則の再確 認と見回りの徹底、さらに罰則の実施が行われてきた。 そうした努力の結果、違反駐車は目に見えて減少して きた。しかし、駐車問題は永遠の課題であり、今後も いっそうの努力が必要であることは言うまでもない。

14.4 防犯一般

岡崎3機関では機構内および研究所内への不審者の 侵入を防止する目的で、機構内関係者全員にネームカー ドの着用を義務づけてきた。ネームカードの着用率は 次第に上がってきている。特に山手地区では、カード キーシステムが採用されているため、明大寺地区に比 較してネームカードの着用率が高いようである。さら に防犯効果を上げるため、明大寺地区および山手地区 ともに玄関に防犯カメラが設置され、不審者の侵入を 防いでいる。明大寺地区においてもセキュリティ向上 を図るため、2015年度中にカードキーシステムを運用 する予定である。

15 動物実験関連

15.1 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2014 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 2014 年 1 月 17 日に締め切り、2 月 24 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 179 件 (うち生理学研究所 118 件) である (2014 年 12 月末現在)。また、苦痛度スコア別では、B 52 件、C 88 件、D 14 件、F 25 件 (うち生理学研究所 B 37 件、C 64 件、D 14 件、F 3 件) である。

2) 施設等の承認

設置承認された実験動物飼養保管施設及び動物実験室 (施設等) は、5年毎に新たに承認することになっており、2014年度4月からの新規分も含めて、実地調査を経たのち5月1日以降5回の審査を行った。現在、認可されている飼養保管施設は43(うち生理学研究所23)、動物実験室は99(うち生理学研究所57)である(2014年12月末現在)。

3) 教育訓練講習会

2014年度には4月18日(参加者17名)、4月23日(参加者35名)、6月17日(参加者13名)、8月6日(参加者18名)、9月30日(参加者21名)、11月11日(参加者22名)、12月19日(参加者22名)の7回行った(2014年12月末現在)。

日本語を解さない研究者への教育訓練のために、英語の DVD を作成した。

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2014年度5月に実施した。2013年に記録簿の写しの添付を要求したために、2012年度中の実験動物の授受の記録簿及び2012年度中の飼育日報・月報などの飼育保管に関する記録簿がない研究部門が複数みられたが、2013年度中の各飼養保管施設における実験動物飼養保管状況は大きく改善した。

5) 動物実験委員会委員構成と主要な飼養保管施設の名 称の公表

国立大学法人動物実験施設協議会からの要請 (動物 実験に関する情報公開に関する更なる取組について) に基づき、平成 26 年度動物実験委員会委員構成 (個人 名を含め3通りの役割ごとの各委員の所属及び専門分野)を公表した。また、動物実験センターを岡崎における主要な飼養保管施設として名称を公表した。

6) 実験動物飼養保管施設、動物実験室災害対応マニュ アル作成

実験動物飼養保管施設、動物実験室の災害対応マニュアル作成のために基本指針を定め、講習会を行い、各実験動物飼養保管施設、動物実験室の災害対応マニュアルを提出された。そして、災害対応マニュアルの周知徹底、水・餌の確保に関する調査を行い、不備がある施設、実験室には改善を指導した。

7) 感染事故対策

感染対策の強化のために、動物実験委員会として 2012 年度に以下のことを決めて実施してきた。① 各 部門の飼養保管施設に対する強制力を持った微生物モニタリング、② モニタリング結果の公表、③ 個別案件 に関するワーキンググループの設置。

2014 年度中 (2014 年 12 月末現在)、5 月に明大寺 地区動物センターのラット室で Clostridium piliforme (ティザー菌)、11 月に山手地区動物実験センターマウ ス室で非病原性原虫の感染が発覚したが、繰り返し検 査の実施、消毒、除菌等を行い、陰性化を確認した。

15.2 動物実験コーディネータ室

「動物実験コーディネータ室」では、岡崎 3 機関における動物実験の管理・指導を行うとともに、教育訓練のための講習会を開催し、新規動物実験開始者や 3 年更新を迎える動物実験実施者への便宜を図るとともに、より適正な動物実験の遂行に努めた (2010(平成 22) 年度 8 回:受講者数 135 名、2011(平成 23) 年度 7 回:受講者数 194 名、2012(平成 24) 年度 11 回:受講者数 202 名、2013(平成 25) 年度 8 回:受講者数 110 名、2014(平成 26) 年度 7 回:受講者数 148 名「12 月末現在」)。

例年行っている実験動物飼養保管状況調査と3年ごとに実施する動物実験室使用状況調査も今年5月に実施した。飼養保管状況の調査内容は、従来からの調査内容である①飼養保管施設のステッカー掲示の有無、②飼養保管マニュアル作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底の有無、③実験動物の逸走防止対策の有無、④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、⑤飼育日報・月報、実験ノートなどの飼養保管記

録簿の整備状況と記録簿の写しの提出、⑥平成26年5 月時点での飼育中の実験動物種と飼育頭数、⑦平成25 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 に追加して、⑧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、 ⑨緊急時の対応 計画、⑩遺伝子組換えマウスの他機関での問題事例に 関する部門関係者への情報の共有と周知徹底 であっ た。一方、動物実験室の使用状況調査内容は、①動物 実験室のステッカー掲示の有無、②動物実験室利用マ 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、③実験動物の逸走防止対策の有無、④動物実験室 の室内汚染に対する衛生管理状況、⑤周辺環境への悪 影響防止対策状況、⑥平成25年度中の事故(実験動物 の逸走・咬傷・重度のアレルギーなどの発生状況)の有 無、⑦管理中の動物実験室における施設・設備の改善 必要事項の調査であり、これらの調査結果は動物実 験委員会に報告されたうえ、是正措置の必要がある施 設等については全て改善を図った。

15.3 動物実験等に関する 2013(平成 25) 年 度の自己点検・評価について

「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養保管等基準」、文部科学省の「基本指針」、日本学術会議の「ガイドライン」の法令等の整備を受け、自然科学研究機構においても2007(平成19)年度から「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定施行して適正な動物実験の遂行に努めている。環境省所管の「動物愛護管理法」及び「実験動物の飼養保管等基準」が改正され昨年9月より施行されたが、動物実験や実験動物に関しては大きな改正がなかった。

文科省の基本指針や規程第9章「自己点検」、第10章「情報の公開」に基づき、前年度に引き続き2013(平成25)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、2013(平成25)年度も文部科学省の基本指針に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。これらは自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会として、機構ホームページ上に公開した。

http://www.nins.jp/information/animal.php

15.4 前年度問題点とされた事項に関する対応策について

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

- 1) 飼養保管状況調査に関連して、授受記録簿や飼養保 管記録簿の実際の確認がまだ実施されておらず、そ れらの確認について
- 2) 生理学研究所の耐震改修工事への対応について
- 3) 動物実験計画書申請の際の使用動物数の記載について
- 4) 動物実験結果報告書についてなどである。

1)については、実験動物飼養保管状況調査時に今回は記録簿の写しの提出を求めた。その結果、動物実験委員会として改善措置が必要である部門があり、是正を求めた。2)に関しては、第2期目の耐震改修工事(明大寺地区実験棟北側部分:約7ヶ月間の工事期間)が終了したことから、飼養保管施設および動物実験室の再立ち上げに対応した。3)については、動物愛護管理法に謳われている3Rの一つの配慮事項であることから、使用数をなるだけ削減する指導として、25年度に計画書を改訂したうえ実施した。4)についても、様式2(動物実験結果報告書)を改訂した上、当年度の殺処分数の記載も求めるべく実施した。

15.5 本年度の問題点と対応について

- 1)「動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進 するための基本的な指針」の一部改正に伴う事項に ついて
- 2) 改正飼養保管基準に対する対応について
- 3) 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、2013(平成 25) 年 8 月に改正され 9 月より施行された事項中、(6) 実験動物の適正な取扱いの推進、②講ずべき施策で、「国は、実験動物の飼養保管等基準の遵守状況について、緊急時に対応するための計画作成状況も含め、定期的な実態把握を行うこと。」と下線部が追加された。このことから、緊急時、特に災害対応マニュアルの作成に

ついて指導強化する必要性があり、従来の緊急連絡網 の整備程度ではなく、災害対応マニュアルの作成を飼 養保管施設及び動物実験室所有の各部門に依頼する必 要がある。さらに、マニュアルの周知徹底状況と飲水・ 飼料の備蓄状況の調査を実施して担保を図る必要性が ある。2)については、「①実験動物及び飼養施設を管 理する者は、定期的に当該基準や基準に則した指針遵 守状況について点検を行い、その結果について適切な 方法により公表すること。② 点検結果について、可能 な限り、外部の機関等による検証を行うように努める こと。③ 飼養及び保管の方法として、適切な給餌・給 水に加え、必要な健康の管理及び動物の種類、習性等 を考慮した飼養環境の確保を行うこと。」が加わった。 3) については、改正飼養保管基準や学術会議から出さ 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。

15.6 動物実験センター

1) 研究支援 (特に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、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ている。

2014(平成 26) 年度は、明大寺地区ラット飼育室において Clostridium piliforme が検出され防除対策を実施したので、以下に経緯と防除対策の概略を示した。その他に、サル類実験動物の受入基準と検疫体制の作成、マウス検疫業務の強化などを進めた。

(1) ラットでの Clostridium piliforme 汚染

経緯

2014 年 4 月 21 日に行った微生物モニタリングで、 205 室のラットから *Clostridium piliforme* 偽陽性が 検出されたと報告があり、確認検査を行ったところ 陽性と診断された。②防除対策

a. 汚染状況把握

205 室は 204 室と前室が同じ飼養保管室となっている。そこで、205 室と 204 室の汚染状況を把握するために、両室のラットと関連する部門飼養保管室のラット、マウス 1 匹/ケージについて検査した。

b. 疫学調査

施設全体の疫学調査をするため、各飼養保管室に囮

動物としてマウスは CBA/NSlc の 3 週齢、ラットは Slc:SD の 3 週齢 2 匹を搬入し、病原微生物の検出感度を上げるため、全ケージから糞便を採取した後に 囮動物に暴露させるトランスファーベディングによる飼育を行った。一か月ごと二ヶ月間、部分採血を行い、Clostridium piliforme の有無を調べた。

c. 汚染物消毒と動線管理

飼育室の入口に長靴、踏み込み槽を設置した。白衣、マスク、手袋、キャップを着用して、マスク、手袋、キャップはディスポで廃棄した。白衣は前室に掛けてその都度着脱し、床換え時に滅菌缶に入れて滅菌・洗濯した。消毒薬は塩素系消毒薬を使用し、使用器材や廃棄物は滅菌缶に入れて、高圧蒸気滅菌後に洗浄や廃棄を行った。Clostridium piliforme の感染が終息するまで、ラットの搬入、搬出は禁止し、205室の動線は最後とした。

d. 除去成功

2014年8月まで施設全体を対象にして毎月実施していた微生物モニタリングで Clostridium piliforme が全て陰性であることが確認されたことから同年8月に本菌汚染は終息したと結論した。しかし、Clostridium piliforme の汚染源及び侵入経路は特定できなかった。

(2) マウスでの非病原性原虫汚染

2014年11月18日に行った微生物モニタリングにおいて、山手地区動物実験センターSPF2飼育室のマウス1匹から、非病原性の原虫が検出された(同定中)。現在、隔離体制を実施するのと同時に、詳細な疫学調査及び飼育管理体制の見直し等を行っている。今後の対応策については、所長及び動物実験委員会と協議しながら進める。

(3) サル類実験用動物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実験用動物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。

(4) マウス検疫業務の強化

マウス導入時に書類審査で導入基準に適合した場合, これまでは直接飼養保管室に導入していたが, 検疫強 化の一環として, 導入基準に適合した場合でも, 隔離 飼育し、糞便による MHV (mouse hepatitis virus) 検査を行った上で導入することとした。しかし、MHV の糞便検査は外注しており、時間と費用がかかることから、センターで MHV の糞便による PCR 自家検査の検討を行った。

2)教育訓練

山手地区利用者講習会を例年通り毎月開催し、受講者 は約24名で推移している。

3) 飼育管理方法に関する研究

- (1)Windows XPのサポート終了に伴い、Windows PCの更新を行う必要が生じたため、センターで動物発注や施設予約などの各種サービスを行っているサーバーPCも更新することとした。現在、今後のサーバー保守・管理を考慮し、ブログ形式ホームページを作成できるツールを利用する有効性について検討を行った。
- (2) 明大寺施設は改築・改修が計画されており、齧歯類 SPF 化を検討している。SPF 化にあたり、業務の増加が予想され、労力軽減の一環として、自動給水導入を考えており、給水瓶との比較検討を行った。
- (3)「個別換気ケージシステム使用の検討について」 と題し、検疫飼育への利用に向けて、個別換気ケージ システムおよび現在使用している通常のケージの飼育 環境データの収集を行い、比較検討を行った。

4) 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、農林水産省、環境省、内閣府等との間で 情報交換を行った。

15.7 2015 年度以降の課題

この数年間の感染症の被害を受け、SPF施設における定期モニタリングの内容を見直したことより、病原体を検出するセンター職員の知識と技術が向上した。そこで、センター内におけるソフト面での今後の課題としては、山手及び明大寺地区における利用者講習会と実務講習会による教育面での充実、及び、実験動物の日常飼育管理と動物実験の実技の向上を図るための講習会も必要であろう。

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、今年度摘発された Clostridium piliforme 及び非病原性原虫、さらには近年の MHV 等の幾つかの病原微生物汚染事故での成績等を踏まえて、マウス・ラット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見直し、さらに適切な微生物学的品質管理を目指すことが課題である。

同時に、微生物学的品質管理を含めた環境管理を適切に行うためには、施設や設備等のハード面について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する必要がある。この課題を実現するためには、センター教職員を初めとして、生理学研究所そして自然科学研究機構の多くの関係者のご尽力が必須である。

他方、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、すなわち、我が国全体の実験動物領域を向上することにつながり、これらによる活動の成果は生理学研究所そして自然科学研究機構の実験動物領域の向上にフィードバックされることが期待され重要な意義をもつ。

動物実験センターの改修・改築工事は、引き続き計画中である。動物実験センター本館は、築 35 年で建て替えの対象とはならないため、増築を含む改修計画を作成し、文部科学省との調整を試みている。

16 知的財産

16.1 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は、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。

16.2 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。

16.3 生理学研究所での状況

2014年1月から12月までの特許申請状況は第VI部 の別表の通りである。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、特許の可能性がある発明については出願し、 共同研究等を実施する企業等を探す。もし審査請求ま でに共同研究等を希望する企業等が現れない場合、学 術的な価値が極めて高い場合を除いては、それ以上の コストをかけて権利の保有を追求しない。これまでの 例では、企業と出願を行っている場合が多い。この様 な考え方を含めて管理方針を整理し、2011年2月14 日開催の知的財産委員会で「生理学研究所知的財産管 理方針」を定めた。

今年度の発明出願状況は、第VI部 p.199 に掲載した。

16.4 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、2010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。

17 生理科学実験技術トレーニングコース

17.1 概要

生理学研究所の生理科学実験技術トレーニングコー スは、今年で25回目を迎え、7月28日(月)より8月 1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した (担当:南部篤)。生理学研究 所は、分子・細胞から個体・システムレベルまでの各 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生理科学・神経科 学に関する多様な技術の普及や、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。今年度も、 159 名の応募があり、116 名の方々が採択され実際に 下記のコースを受講された。受識者の8割程が大学院 生で、他は学部学生と、大学や企業の研究者の方達で あった。開催にあたっては、日本生理学会からご援助 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

生理学研究所 第 25 回 生理科学実験技術トレーニング コース

"生体機能の解明に向けて"

- 分子・細胞レベルからシステムまで-

日時 2014 年 7 月 28 日 (月) ~ 2014 年 8 月 1 日 (金) 講演: 7 月 28 日 (月)13:30 ~

「神経回路の再編とグリアー2光子励起顕微鏡による生体内観察-」

鍋倉淳一(生体恒常機能発達機構研究部門)

「大規模神経回路の機能シフト」 及び 「生理学研究 所の紹介」

伊佐正 (認知行動発達機構研究部門)

「総合研究大学院大学の紹介と説明会の案内」

富永真琴 (細胞生理研究部門)

「動物実験教育訓練:-生理学研究と動物実験 -」

佐藤浩 (動物実験コーディネータ)

(動物実験を行うコース参加者を対象)

交流会:7月30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。)

コース実習:7月28日(月)~8月1日(金)

- 1. 海馬神経初代培養法とシナプス超解像イメージング
- 2. in situ hybridization 法
- 3. ジーンターゲティングマウス作製の基礎から応用へ
- 4. 2 光子顕微鏡による細胞内分子活性化の FRET イメージング
- 5. TEMトモグラフィーおよび連続ブロック表面 SEM による細胞の三次元形態解析
- 6.2 光子励起顕微鏡による生体内微細構造・細胞活動 イメージング
- 7. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の 機能解析
- 8. パッチクランプ法
- 9. スライスパッチクランプ法
- 10. In vivo およびスライスブラインドパッチクラン プ法
- 11. 神経性代謝調節研究法入門
- 12. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析
- 13. 行動下動物での実験・データ解析の基礎
- 14. 慢性動物実験法入門
- 15. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎
- 16. ヒト脳機能マッピングにおけるデータ解析入門
- 17. 心臓の圧受容・適応シグナル評価法
- 18-1. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング (1)

(生体アンプとバスチェンバーの作製)

18-2. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング (2)

(C言語によるPICプログラミング)

各コースの具体的内容は、生理学研究所のホームページに公開*4してある。

17.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時には、例年参加者からアンケートをいただいている。主な質問項目に対する回答結果を第VI部 p. 202-204 にのせた。参加者の具体

^{*4} http://www.nips.ac.jp/training/2014/index.html

^{*5} http://www.nips.ac.jp/training/2014/questionnaire/TC2014Q.pdf

的コメントはインターネットで公開*5している。

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97%を占めた。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。各コースの内容を事前に知りたいとの要望もあり、これは今後の課題である。

今年度は、昨年度に引き続き交流会において、各部 門がポスターを使って研究内容の紹介を行い、好評で あった。

17.3 今後の課題

今年度で 25 回ということで、合計すると 2,000 名 弱の人が受講したことになり、日本における生理学や 神経科学の手法の普及に確実に役立ってきたと自負し てもよいであろう。現在でこそ、多くのトレーニング コースが他施設で実施されているが、その中で、生理 研の本コースは老舗としての質、規模を保ちつつ、今後とも継続していくことは有意義であると考えられる。

18 広報活動・社会との連携

18.1 概要

近年、研究に対する倫理観が厳しく問われるようになり、税をもって行われている研究は、当然ながら国民に対する説明責任を有している。それはいわゆる「評価」とは別の次元における国立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、4月の組織改組に伴い、広報展開推進室は研究力強化戦略室の1部門として活動することになった。室長は鍋倉淳一副所長が兼任し、坂本貴和子特任助教が中心となって活動を行い、柿木隆介学術情報発信担当主幹が指導を行っていく。

以下 2014 年度の活動の概要を示す。

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。岡崎げんき館(岡崎市保 健所) との提携にもとづく「せいりけん市民講座"から だの科学"」を 5月 24日に開催、岡崎市民だけでなく 愛知県下より 136 名が参加した (第 VI 部 p. 205)。ま た、10月4日には、生理学研究所一般公開に合わせて、 岡崎コンファレンスセンターにおいて 2 名の外部講師 による市民講座を行い、満員の盛況であった。2008年 1月より創刊した科学情報誌「せいりけんニュース」 は、隔月で8,500部を無料配布し、地元岡崎市民だけ でなく全国からの問い合わせが増えるなど、科学情報 誌としての役割を果たしてきた。しかし、その役割を 十分に果たしたと判断し、2014年6月、40号をもっ て休刊とした。現在、新たな刊行物の内容を討議して いる。また、2014 年度は年間 270 名の見学があった。 他の2研究所と共に発行している市民向けの広報誌 「OKAZAKI」は岡崎市内の中学校に対して行っている 出前授業や、優秀な夏休みの自由研究から優秀な作品 を選出し表彰する未来の科学者賞、愛知県の SSH 参加 校が理数教育の情報発信や成果発表などを行っている 科学三昧 in あいち、などといった、岡崎3研究所が参 画しているさまざまなアウトリーチ活動について紹介 した。また、2009年11月に開発した簡易筋電位検知 装置「マッスルセンサー」は、中学校における理科教材として、全国で 100 台が販売され、教育現場で使用されている。

機構との広報・アウトリーチ活動の連携についても、 坂本特任助教と柿木担当主幹をコーディネータとして、 精力的に行われてきた。機構に設置された「広報に関 するタスクフォース」を中心として、自然科学研究機構 の存在と、そこで行われている研究内容を、どのように 世間にアピールしていくか、について引き続き討議し ている。春と秋に行われる自然科学研究機構シンポジ ウムは、一定の成果をあげている。9月23日(日)は生 理学研究所が担当し、「記憶の脳科学 - 私達はどのよ うにして覚え忘れていくのかー」というテーマのもと に7名の演者が発表した(東京・一橋講堂)。500名近 い参加者を得て好評を博した。また 2010 年より毎年 秋に開催されている大学共同利用機関全体でのシンポ ジウムを、11月22日に開催(東京・国際フォーラム) し、盛況であった。愛知県・岡崎市との連携について は、2008年度に設置された岡崎3研究所「アウトリー チ活動連絡委員会」を中心に、愛知県教育委員会や岡 崎市教育委員会との協力を進め、小中学生の科学的な 視点を育み奨励する「未来の科学者賞」の授賞や、中学 校における出前授業、職場体験の受け入れ、2014年度 で6回目となる「科学三昧 in あいち」への参加など幅 広い活動を展開している (第 VI 部 p. 205 参照)。

18.2 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

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 1000 回近い 再生回数を得ている。また、各研究室の紹介ビデオも 400 回近い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。

2 ホームページを用いた情報発信

各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、プレスリリース、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。最近は研究者のみならず一般の方からのホームページ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。2014年度のアクセス数は3,000万件に達する見込みである(図11参照)。

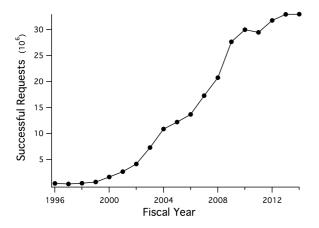


図 11 生理研ウェブサイトへのアクセス数は急激な 増加を示している。ここでは Successful requests の 数を示した。単位は requests。2014 年度の数値は、 4 月から 10 月までの数値からの予測値。

3. 施設見学の受け入れ

大学共同利用機関として10回以上行われた。

4. 研究成果の WEB による発信

最新の研究成果をプレスリリースや研究報告として 報告している(資料参照)。

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製を行った。

6. 外部向け科学情報冊子「せいりけんニュース」発行 隔月で 8,500 部を発行。岡崎市をはじめとする小中 学校や高校、一般市民に対して、無料で配布している。 医師会や歯科医師会との提携に伴い、岡崎市内のクリ ニック等にも置かせてもらっている。さらに、中央官 庁やファンディングエイジェンシー、全国の教育機関、 個人からの HP を通じての購読申込に郵送での配布も 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」を発行している。

8. 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10月に機構シ

ンポジウムを開催している。両シンポジウムにおいて ブース展示を行い、多くの参加者を得た。9月23日(日)の機構シンポジウムは生理学研究所が担当し、「記憶の脳科学 - 私達はどのようにして覚え忘れていくの かー」というテーマのもとに7名の演者が発表した(東京・一橋講堂)。500名近い参加者を得て好評を博した。

9. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2014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・国際フォーラムにて行われ、生理学研究所もブース展示を行った。

10. 岡崎市スーパーサイエンススクール事業

岡崎市は、2013 年度より、市内の小学校 3 校、中学校 3 校をスーパーサイエンススクール推進校として、自然科学研究機構、岡崎高等学校 (文部科学省スーパーサイエンスハイスクール事業指定校)、岡崎北高等学校(コスモサイエンスコース設置校)、岡崎工業高等学校との連携、地元企業などの地域科学資産を活用した理科教育 (授業や行事など)を実践している。理科作品展において、市内学術機関のブースなどを設けて、市内の小中学生が、最先端科学や日常に潜む科学に触れる機会を持つように努力している。生理学研究所も積極的に協力し、2014 年度は新香山中学校でサイエンスセミナーを行った。

11. 3 機関広報誌 OKAZAKI 編集

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

12. 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。

13. 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.206 参照。 多くの研究成果プレスリリースを行ってきた。 2013 年 は月平均 11 件、2014 年は月平均 7 件であった。

14. 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、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。

15. 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。

16. 文部科学省への情報資料提供

新聞記事等はじめ、せいりけんニュース等、生理学 研究所の情報資料提供を行った。

17. 出前授業

県内高校への出前授業は1回、岡崎市内の中学校への出前授業は7回行われた(資料参照)。

18. 教育機材 マッスルセンサーの開発と販売

小中学生向け教材である簡易筋電位検知装置「マッ

スルセンサー」を開発し、「マッスルセンサー」を商標登録した。2014年度までには、累計100台が販売され、全国の教育現場で活用されている。また、全国科学館連携協議会を通じて科学館などでの実験機材としても利用されている。

19. 愛知県教育委員会「科学三昧 in 愛知」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 (2014年12月25日)。愛知県下の高校生や高校理科教員に対しての科学情報の提供を行った。

19 生理研一般公開

2014(平成 26) 年 10 月 4 日 (土) に「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、明大寺地区生理学研究所と岡崎コンファレンスセンターを会場として生理学研究所一般公開が行われた。明大寺地区の耐震工事が終わり、新しくなった建物のお披露目も兼ねて、明大寺地区の研究室は各研究室内および会議室で、山手地区の研究室は岡崎コンファレンスセンターで展示を行った。

前回とほぼ同様の予算を研究所から得て、日本生理学会を通した文部科学省研究成果公開促進費を加えて運営を行った。日にちの決定には様々な関連行事を考慮したものの、近隣の小中学校の行事と重なってしまった。それでも 1,648 名の一般見学者の参加があった。

講演は、生理学研究所の箕越靖彦先生、定藤規弘先生、東京大学医科学研究所の渡辺登喜子先生、同じ自然科学研究機構に属する国立天文台の井口聖先生にお願いした。今回は研究所や大学の方々にのみ講師をお願いしたが、一般の方にもわかりやすく話をしてくださり、どの講演も立ち見が出るほど盛況であった。いずれの講演でも活発な質疑が行われ、研究者と一般市民の距離が縮まり相互理解が深まる良い機会だったと言える。

各研究室からの企画も、体験型の展示を多く取り入れる等の工夫がなされた。前回の一般公開よりも総参加数は少なかったものの、それぞれの企画担当者から「前回よりも途切れることなく見学者が訪れたように思う」との意見が多く聞かれたことから、一人ひとりの見学者が比較的長い時間を費やして展示をみられたと考えられる。入念な準備と全員の協力が一般公開を成功へと導いたと思われる。以下に企画を示す。(番号はパンフレット上の企画番号)

明大寺地区

- 1.「ようこそ生理研へ」
- 2.「脳の細胞たちを撮ってみよう-蛍光たんぱく質で 脳を光らせる-」(生体恒常機能発達機構研究部門・ 多光子顕微鏡室)
- 3. 「肥満の不思議を科学する」(生殖・内分泌系発達機 構研究部門)
- 4.「脳の分子の働きをカエルの卵で調べる」(神経機能素子研究部門)

- 5.「視覚と運動を支える脳内メカニズム」(視覚情報処理研究部門・神経分化研究部門)
- 6. 「脳波を使ったうそ発見器の実演」(感覚運動調節研 究部門)
- 7.「ウイルスベクターって何だろう」(ウイルスベクター 開発室)
- 8.「君は何を見ているのか?」(認知行動発達機構研究 部門)
- 9.「脳が見ている世界-あなたが見ている世界は本物 か-」(感覚認知情報研究部門)
- 10. 「人の『こころ』を見る fMRI 研究 」(心理生理 学研究部門)
- 11. 「遺伝子・脳・行動 遺伝子改変マウスを用いた研究 」(行動様式解析室)
- 12.「体感しよう、運動学習」(生体システム研究部門)
- 13.「自分の心臓、血流の音を聞いてみよう!」(医学生 理学教育開発室)
- 14.「脳の中で神経の電気信号はどうやって伝わっていくか、調べてみよう!マッスルセンサー体験教室」
- 15.「生理学実験の技術開発と公開」(技術課)
- 16.「超高圧顕微鏡の見学とスマホ顕微鏡の体験実験」」 (形態情報解析室・電子顕微鏡室)

岡崎コンファレンスセンター

- 17.「細胞を部品に分けてみよう」(生体膜研究部門)
- 18.「顕微鏡で見る脳の神経細胞」(大脳神経回路論研究 部門)
- 19. 「ドキドキ体験! ♡見 てみよう! 動く心臓♡」 (心 循環シグナル研究部門)
- 20.「感じ方・考え方・覚え方のしくみ:神経細胞の働きから解き明かす」(神経シグナル研究部門)
- 21. 「生殖医療を支える発生工学技術
 - ーネズミの体外受精や iPS 細胞を見てみよう-」(遺伝子改変動物作製室 & 動物実験センター)
- 22.「色がついた脳細胞を観察してみよう」(分子神経生理部門)
- 23.「「温度」と「におい」ってどうやって感じるの? においと温度の意外な関係」(細胞生理研究部門)
- 24.「生理研紹介ビデオ」「錯視」(研究力強化戦略室)
- 25A.「体の恒常性を司る脳-肥満とやせの不思議を探る-」(講演会)

- 25B.「褒めを科学する」(講演会)
- 25C.「鳥インフルエンザウイルスパンデミックの可能性」(講演会)
- 25D.「アルマ望遠鏡、ついに始動! -天文学の新時代 の扉が開かれる-」(講演会)

参加者のうち 1,247 名からアンケートの回答を得た。 以下にアンケートの解析から明らかになった主なこと を記す。

1) 岡崎市内からの参加が多かったが、愛知県外を含む 市外からも 300 名を越える参加があった。

- 2) 40 代が 260 名 (21%) と最多で、10 代、30 代、50 代がそれぞれ 15% 前後であった。
- 3) 今回、初めて参加された人数は 52% であり、残り の約半数がリピーターであった。
- 4) 76% の回答者から「また来たい」との回答があった。

自由意見欄には多くが書かれており、おおむね好意 的な感想が多かった。アンケート等により参加者から 指摘された問題点、また内部から上がった反省点等を 真摯に受け止めて検討を行い、次回の一般公開に役立 てたい。

20 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

20.1 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(平成12)年度より行われている。日米科学技術協力協定(日米政府間協定)に基づき推進されている。脳一般に関する研究([1]細胞・分子、[2]発達・可塑性・修復、[3]行動・システム・認知、[4]疾病の神経生物学)と定めて(1)特に若手研究者を対象とした共同研究者派遣、(2)著名研究者グループ間のグループ共同研究、(3)新規の研究領域を開拓するための情報交換セミナー、の3つの項目を継続して実施してきた。

相手国機関

国立保健研究所 (NIH) 傘下の国立神経卒中研究所 (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。ている。

協力規模

日本側から毎年 3 名程度の若手研究者派遣、グループ共同研究を毎年 6 件程度、情報交換セミナーを毎年 1~2 件開催している。2000 年度から 2014 年度までに計 157 件の研究申請が認められた。予算規模 は年間予算 1,400 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。2013 年までに 81 編の原著論文が刊行された。

協力によるメリット

研究者派遣により若手研究者がアメリカ側の研究に参加することが新しい考え方・技術を学ぶよい機会になり、また日米共同研究開始のきっかけとなった。複数年度サポートであるグループ共同研究は安定した研究協力関係を形成するのに大きく役立った。情報交換セミナーは新たな研究領域の開拓と共に、様々な研究交流のきっかけとなった。米国側での本事業の申請は、NIH 研究費取得者に限られているが、脳研究分野の著名な研究者は、殆ど NIH より研究費を得ている。さら

に、米国側事業担当である脳科学研究費配分の現場を 担当する NIH プログラム・オフィサーたちと 14 年に 渡って培ってきた"太いパイプ"を有していることは、 日本の脳科学研究を一層発展させるための、本事業の 強みである。

本年度の経緯

日米科学技術協力事業「脳研究」分野の覚書は日米政府間協定が満了する 2014 年 7 月に 10 年間延長された。これを受けて NINDS が米国側の事業担当を継続する形で 3 年間の予算獲得を果たした。一方日米双方の事業担当機関の緊密な連携により、2014 年 7 月 7 日に東京で開催された日米科学技術協力合同委員会において、日本全体の脳科学に関する取組における本事業の意義を説明した。さらに 2014 年 11 月 19 日に日米合同委員会を NIH にて開催し、将来展望について討論した。2014 年 12 月 15 日に研究計画委員会を文部科学省にて開催し、本年度事業の評価と来年度事業計画の策定を行った。

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。*6 なお、研究計画委員会 (2013.12.26 開催) ならびに幹事会 (2014.01.27 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 Neuro2014(第 37 回日本神経科学大会、http://www.neuroscience2014.jp/) 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 37 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: 2014.9.12(金)(大会第二日目)12:00-13:00

場所: パシフィコ横浜 I 会場 (311+312)

使用言語: 英語

講演者 1: 山中章弘 先生 (名古屋大学環境医学研究所 教授、2012-2014 年度 グループ共同研究事業、Associate Prof. Edward S. Boyden. Department of

^{*6} http://www.nips.ac.jp/jusnou/

Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology と共に)

「機能的コネクトームによる本能行動制御に関わる神 経機構の解明」

The analysis of neural mechanism which regulates instinctive behaviors using functional connectome Akihiro YAMANAKA(Professor, Research Institute of Environmental Medicine(RIEM), Nagoya University)

講演者 2: 五十嵐道弘 先生 (新潟大学・医歯学系・教授 2012 年度 情報交換セミナー 日本側代表者, Univ. Miami School of Medicine の Dr. Vance Lemmon と共に)

「成長円錐、神経成長と軸索再生の分子原理:システムバイオロジーの観点からのアプローチ」

Growth cones and axon regeneration: entering the age of informatics Michihiro IGARASHI(Professor, Niigata University)

神経科学研究者コニュニティーに対して、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。

20.2 将来展望

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

| 年度 | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 計 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 共同研究者派遣 | 4 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 40 |
| グループ共同研究 | 6 | 8 | 12 | 8 | 9 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 4 | 100 |
| 情報交換セミナー | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 17 |
| 計 | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8 | 9 | 9 | 6 | 157 |
| 分子・細胞 | 6 | 1 | 7 | 5 | 6 | 2 | 2 | 3 | 4 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 | 1 | 51 |
| 発達・修復・可塑性 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 20 |
| 行動・システム・認知 | 2 | 10 | 7 | 6 | 5 | 3 | 5 | 5 | 4 | 2 | 3 | 3 | 3 | 5 | 2 | 65 |
| 疾病 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 21 |
| 計 | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8 | 9 | 9 | 6 | 157 |

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

21 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

実験的研究に使用される動物種の中で最もヒトに近 縁であるサル類の中でも、ニホンザルはとくに我が国 の高次脳機能研究に欠くことのできないモデル動物と されてきた。人獣共通感染症リスクの回避、個体情報 などの付加価値がますます求められるようになった昨 今の状況を踏まえ、有志の神経科学者が霊長類研究者 と共同で日本国内に研究用ニホンザルの繁殖・安定供 給を行うシステムの確立を求める運動を展開した結果、 2002(平成 14) 年開始の文部科学省新世紀重点研究創 生事業 (RR2002) の中のナショナルバイオリソースプ ロジェクト (NBRP) に本事業はフィージビリティスタ ディとして採択され、2003(平成15)年度より本格的な 稼動体制に移行した。当初は文部科学省からの委託事 業であったが、2009(平成21)年度から補助事業となっ た。これまでの経緯から、生理学研究所の伊佐教授が 代表申請者となり、代表機関である自然科学研究機構 (生理学研究所) と分担機関である京都大学 (霊長類研 究所) が共同で業務を行っている。 今年度 NBRP は 13 年目 (第3期3年目)を迎えたが、ニホンザル事業は 中核的拠点整備プログラムとして継続され、2014(平成 26) 年度事業経費として、生理学研究所 (代表機関) は 1億円、霊長類研究所 (分担機関) は1億385万8千2 百円の予算配分を受けている。

飼育繁殖事業の成果として、2014(平成 26) 年 12 月 末の時点で、生理学研究所 (民間繁殖施設に委託) と霊 長類研究所、それぞれに 246 頭と 205 頭のサルが繁殖 用母群として保有され、今後提供対象になる育成個体 については、生理学研究所 109 頭、霊長類研究所 193 頭を飼育するに至っている。

ニホンザル提供事業に関しては、34 件 100 頭の応募があったが、生理学研究所の繁殖コロニーにおいてサルレトロウィルス感染症が発生したため、3 回目の出荷を延期した。そのため、年度内の提供は58 頭となった。残りについては、新年度に検疫が終了し次第、可能な限り供給する予定です。

利用者からの年齢や性別に関する要望に対しては可

能な限り対応した。特に年齢に関してはすべての個体が3歳以上であり、利用者のニーズに応えられたと考えている。また、かねてより要望のあった組織試料提供も試験的運用ではあるが開始した。

委員会活動においては、運営委員会を年5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共に申請書類の訂正・質問をとおして申請者のニホンザル実験・飼育環境の改善に貢献した。出荷検査に関して疾病検討委員会の委員の意見を聴取して、提供動物の品質の維持・向上に努めた。これらの委員会活動を通し、課題に向けて一定の成果が達成できたと考える。

サルを用いる実験的研究は、成果が期待される反面、動物実験反対団体からの抗議運動の標的とされやすい。こうした運動に対しては、適切な実験動物管理、感染症対策などを推し進めていることをアピールし、広く社会の理解を得ることが重要である。また、医学・生命科学研究の発展には霊長類モデルが必要不可欠であること、3Rにもとづいた動物実験の推進に力点を置いていることを広く理解していただくため、公開シンポジウム開催(12/5)、関連学会におけるポスター展示などの広報活動にも力を入れ、ニュースレター、パンフレットなどの作成・配布、ホームページ*7による情報発信と情報公開に努めている。

このように事業は安定化してきたが、実際の提供頭数が当初予定を下回っているという現実があり、昨年度、目標を再設定することを NBRP 推進委員会より求められ、それに対して生理研と霊長研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向で方針を策定した。このように集約化していくことにより、さらなる効率化を図り、2017(平成29)年度の第4期開始時点で年間80~90頭を生産して年間70頭を出荷する体制へと移行したい。このようにしてこれまで培われてきた日本での霊長類を用いた研究を発展させつつ、様々な領域との研究交流も含め、より安定的に継続的のある事業の推進に努めていきたい。

 $^{^{\}ast 7}$ http://www.nihonzaru.nips.ac.jp/

22 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ)

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する 様々な課題の克服に向けて、脳科学に対する社会から の期待が高まっている。このような状況を踏まえ、『社 会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用 を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、 文部科学省では、2008(平成20)年度より「脳科学研究 戦略推進プログラム」を開始し、2013(平成25)年度ま でに、課題 A-G が実施された。A, B, C, D は既に終 了しており、6年目の2013(平成25)年度からは、新た に「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の 克服に向けた研究開発」を推進する研究開発プロジェ クト、「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」を 推進する研究開発プロジェクトが開始された。生理学 研究所では現在、「BMI 技術を用いた自立支援、精神・ 神経疾患等の克服に向けた研究開発」に参画するとと もに、事務局が設置され、脳科学研究戦略プログラム の活動全体を支援している。

- 課題 A ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 (拠点長:川人光男)
- 課題 B ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の研究 (個別研究 6件)
- ・ 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)

尚、プログラムの詳細についてはオフィシャルウェ ブサイト*8を参照されたい。

*8 http://brainprogram.mext.go.jp/

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

[目的]

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

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

[進捗状況]

2014(平成 26) 年度は脳梗塞モデルサルと脊髄損傷モデルサルの運動・体性感覚の麻痺症状を神経生理学的に検証し、大脳運動皮質への電気刺激による運動閾値の上昇と末梢電気刺激による体性感覚誘発電位が減弱していることを確認した。多チャンネルに ECoG 電極を通じて DecNES をする装置をベンチ上で開発した。サルの大脳皮質の広域に埋め込まれた ECoG 電極を通じた大脳皮質への電気刺激により、四肢の知覚を誘発でき、また、四肢の運動・眼球運動を制御することが出来ることを確認した。

22.2 脳科学研究戦略推進プログラム事務局

脳科学研究戦略プログラムの活動全体を支援する事務局が、生理学研究所 多次元共同脳科学推進センター 脳科学研究戦略推進室に設置され、本プログラム全体 の研究進捗状況の確認、成果の取りまとめ及びプログ ラムの運営管理に必要な連絡調整等を行うとともに、 社会への成果の発信、脳科学研究と社会との関係を意 識した普及・啓発活動及び科学コミュニケーションに 関する活動に力を発揮している。2014(平成 26) 年度に ついては、以下のような項目について実施した。

●内部向け会議の運営

- · 第 13 回運営委員会 (2014.5.15 東京)
- ・ 平成 26 年度生命倫理ワーキンググループ (2014.9.17 東京)
- · 第 14 回運営委員会 (2014.11.4 東京)
- ・ 平成26年度脳プロ成果報告会(2014.11.4-5東京)
- ・ 脳プロ・革新脳 霊長類研究関連委員会の共同設置に 関する設立準備会 (2014.12.3 東京)
- ・ 脳プロ・革新脳 動物実験の適正な推進に関する委員 会 (2015.3.3 東京)
- ●外部向け行事の開催

<研究者向け>

- ・第37回日本分子生物学会年会 アカデミア展示 (2014.11.25-27 横浜)
- ・ 平成 26 年度 包括脳ネットワーク 冬のシンポジウム アカデミア展 (2014.12.11-13 東京)
 - <一般国民向け >
- ・ 公開シンポジウム in HIROSHIMA/第 11 回日本う つ病学会市民公開講座
 - 「うつ病の起源から未来医療へ」(2014.7.19 広島)
- ・ 脳プロ出張授業 in 江戸川区子ども未来館 子どもア カデミー 脳の不思議を大研究! 「味覚マップと触覚 マップをつくろう」(2014.8.6-7 東京)
- · 自然科学研究機構 生理学研究所見学 対象:新潟県 立高田高等学校 (2014.8.21 岡崎)
- ・出張授業·東京大学ラボツアー (樹徳高等学校)(2014.8.29-30 群馬·東京)

- ・第 10 回サイエンスカフェ「愛情と絆の脳科学」 (2014.10.4 東京)
- · 出張授業 in 茨城高等学校 (2014.10.28 茨城)
- サイエンスアゴラ 2014 ブース出展「脳科学が創る未来 ~人とマシンをつなぐ新しい技術~」(2014.11.7-9東京)
- ・第7回公開シンポジウム「育ち・暮らし・老い 人生を支える生涯健康脳」(2015.2.7 東京)
- 第11回サイエンスカフェ「光が導く脳科学の最 先端 ~神経ネットワークの謎を解き明かそう~」 (2015.2.28 岡崎)

●冊子物発行

- ニューズレター・第 10 号 (2014.5)
- · 成果報告書 課題 D(2014.6)
- · 研究者要覧 BMI 技術 (2014.6)
- ・ 研究者要覧 霊長類モデル (2014.6)
- 事業案内パンフレット BMI 技術・霊長類モデル (2014.7)
- ・ 第6回公開シンポジウム報告書 (2014.7)
- ニューズレター・第 11 号 (2014.8)
- ・ ニューズレター・第 12 号 (2014.10)
- ・ 公開シンポジウム in HIROSHIMA 報告書 (2015.2)
- ・ ニューズレター・第 13 号 (2015.2)
- ●ホームページの維持・管理、更新
- ●特許に関する取組の支援
- ●成果発表 (プレスリリース) に関する支援 (38件)

なお、2015年4月の日本医療研究開発機構 (AMED) 発足に伴って、脳科学研究戦略プログラムは AMED に移行する。またこれまで生理研で行ってきた脳プロ事務局も AMED に移り、場所の東京となるため、生理研の事務局は閉じることとなる。

23 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。

23.1 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*9。ビジョンには次の3つが設定されている。

ビジョン1:少子高齢化先進国としての持続性確保 コンセプト function(Medical health, Mental health, Motivation, Sports, Food, Ties)= Happiness ⇒ 健全な心身の実現及び自己実現による安寧 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)

コンセプト function(勘 ing thinking, Active thinking, Serendipity, Six senses) \Rightarrow 新しい思考方法が 導く革新的な価値創造

ビジョン3:活気ある持続可能な社会の構築 コンセプト function(Personalization, Resilience, Sustainability, Functionalization, Flexibility)-Waste ⇒ 多様・分散・無駄の徹底的排除による 持続的新生活システムの実現

23.2 これまでの経過

もともと COI への応募は、NTT データ経営研究所・ 生理学研究所を中心とする研究チームで申請したが、 審査の結果、マツダ・広島大学チームの"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)"のサテライト拠点として採択された。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術研究所長 (現在は技監)、リサーチリーダーが山脇成人教授 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院、精神科)であり、感性を定量化することにより、従来、勘に頼っていた製品開発をより効率的に行おうとするものである。具体的なターゲットの一つは、ワクワク感のある車づくりである。感性イノベーション拠点には、NTT・生理研のサテライト拠点の他に、浜松ホトニクス、静岡大学、浜松医科大学、光産業創成大学院大学がチームとなった"時空を超えて光を自由に操り豊かな持続的社会を実現する光創起イノベーション研究拠点"がサテライト拠点として参加している。年間予算はサテライト拠点を含めて全体で5億円である。

生理学研究所では、感覚の可視化を進めており、伊 佐研究室、小松研究室、柿木研究室、定藤研究室がこの プログラムを推進している。

2014 年度は、3 拠点の連携体制が次第に整備され、 実質的な共同研究も行われ、成果も上がりつつある。9 月 4~5 日には 3 拠点の研究者 143 名が参加する研究 会が岡崎コンファレンスセンターで開催され、特に若 手を中心とするブレインストーミングが行われた。研 究面では、特に生理学研究所とマツダの連携により、い くつかの課題に関して共同研究が進められ、成果が出 てきている。またイメージングデバイスの開発を得意 とする静岡大学とは生体計測での連携を目指して協議 を行っている。

23.3 今後の方針など

2016 年度にはプロジェクトの中間評価があるため、それに向けて着実に成果を上げていく必要があるが、生理研が基礎研究として貢献できる部分は、これまでに十分貢献してきたと考えら、成果としてまとめていく必要がある。また浜松グループとの連携により、生体計測技術の開発などを今後進めていく予定である。

学術研究を行っている生理研の研究者と企業の研究者とは、目的とするところが異なっており、共同研究を行うことは必ずしも容易ではない。この COI プログラムが現在のところ順調に進行しているのには、いく

 $^{^{*9}}$ http://www.jst.go.jp/coi/

つかの理由が考えられる。それには、次のような理由 が考えられる。

- 1) 生理研の研究レベルが高く、また基礎研究といえど も応用に近いところまで進んでいた。
- 2) 企業側も積極的であり、研究を研究所側に丸投げせ るようにした。
- 3) 研究者側の過度な負担を出来るだけ避けるように
- 4) 各拠点に研究コーディネータが配置された。

これらの条件を整え、互いにリスペクトする関係を ず、企業側に積極的に取りこみ、自分たちでも行え 築くことが産学連携には不可欠であると考えられる。

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

文部科学省は、2014(平成 26) 年度より新しい国家課題対応型研究開発推進事業として「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」を開始した。近年、アメリカにおいてオバマ大統領が中心となって宣言した"Brain Initiative"計画及び、欧州でEUによるflagship project として開始された"Human Brain Project"という、脳の神経回路の全容を解明していこうとする大規模プロジェクトが立ち上がった。

本プロジェクトは、これらに対応するものとして、日本においては、欧米が取り上げていない目標として、日本で独自に遺伝子改変動物の作製に成功した小型霊長類のコモンマーモセットを対象として、神経回路の全容解明とそのための技術開発を10年計画で行うこととした。まず、代表機関として、公募の結果、理化学研究所が選定された。その後、その成果をヒトの疾患理解に繋げる臨床研究グループ(3グループ、当面5年)と個別技術開発課題(17件、当面3年間)が公募の上選定された。生理学研究所としては、個別技術課題に、南部教授が「多角的神経回路・構造解析法によるマーモセットの脳機能解析」という課題で、自然科学研究機構

新分野創成センターと兼任の郷康広特任准教授が「霊 長類脳の構造・機能をささえる分子基盤解明にむけた マーモセット全脳遺伝子発現動態・エピゲノム動態解 析」という課題で採択された。また伊佐教授が臨床研 究グループの「脳血管障害とパーキンソン病における 脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレー タブル脳・行動指標の開発」(代表:高橋良輔京都大学 教授) に「霊長類モデルを用いた脳血管障害後の運動麻 痺・高次脳機能障害の発生機序と機能代償回路の同定、 機能回復のトランスレータブル指標の確立」という課 題で分担研究者として参画することになった。吉田正 俊助教は、臨床研究グループ疾患研究チーム「大規模 脳画像解析とヒトー霊長類を連結するトランスレータ ブル脳・行動指標開発にもとづく精神疾患の病態神経 回路解明」(代表 笠井清登東大教授) に、分担研究者と して参加している。

これにより、神経回路を解析する技術開発がさらに 進むことと、その成果をヒトの高次脳機能の理解と精 神神経疾患の克服を目指す研究を進展させることを目 指したい。

25 新学術領域研究

25.1 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」(略称 質感脳情報学)

新学術領域「質感脳情報学」は 2010(平成 22) 年度 ~2014(平成 26) 年度の期間で実施されている。この領域では、日常生活において極めて重要であるにもかかわらず、これまであまり科学のメスが入れられてこなかった質感認知の仕組みについて分野横断的に解明を進めている。

人間は多様な質感の知覚を通して、目の前にある事 物の素材や状態など、生存に不可欠な情報を得ている。 例えばどのような物体であるかを認識したり、表面の 摩擦を判断して把持運動の制御に役立てたりする。ま た質感認知は快・不快の情動の生成と密接につながっ ており、物の価値判断にも大きく影響する。質感の情 報は、視覚、聴覚、触覚などさまざまな感覚により得ら れると共に、例えば見ただけで触った感じが分かると いうようにクロスモーダルな性質をもつ。しかし、感 覚刺激に含まれるどのような特徴が質感認知に用いら れているかはまだよく分かっていない。例えば視覚の 場合、網膜画像は物体の反射特性、3次元形状、照明 環境が相互作用して形成されるが、そのような画像か ら質感に最も密接に関わる反射特性の情報だけをどの ように取り出すことができるのかは、理論的にも脳科 学的にもまだよく分かっていない。またそのような情 報処理がどのような学習過程で獲得されるのか、どの ように運動制御に用いられているかも明らかではない。 これらの問題を理解するためには、質感の計測と合成 を実現する工学、人間の知覚・認知特性を解明する心 理物理学、神経情報処理を解明する脳科学の連携が不 可欠であると考えられる。本領域ではこれらの分野の 力を結集して、人間の質感認知のメカニズムを解明し、 質感情報工学の発展を推進することを目的としている。

このような学際的な研究グループの立ち上げにあたって、生理学研究所の共同利用研究会が大きな役割を演じた。視覚に関する生理学、心理物理学、計算論の研究者が集まる研究会を過去15年にわたってさまざまに形を変えながら行ってきたが、そのような異分野が集まる場は国内には他に見られないものである。そこでの議論から質感の問題の重要性が浮かび上がり、ま

たそこで築かれた人的ネットワークが異分野領域を作る上で有効に働いた。

この領域からすでに質感認知の仕組みについてさま ざまな新しい知見が生み出されている。光沢や素材認 知に関するメカニズムの解明が進むと共に、大脳腹側 高次視覚野が質感認知に重要な役割を果たすことが示 され臨床的にもこの部位の損傷により素材認知の障害 が見いだされている。質感認知は近年国際的にも研究 が活発になり 2012 年にはヨーロッパでEUの研究費に もとづいて質感研究の若手を育成する PRISM といっ た組織も生まれているが、本領域はそのような世界の 流れをリードしている。2014年7月には海外で質感に 関係の深い工学、心理物理学、脳科学の最先端の研究 を行っている9人の研究者を招聘して国際シンポジウ ムを東大で行い極めて活発な交流が行われた。本領域 の研究により、質感の脳科学的な理解が深まると共に、 質感の計測や操作、再現に関する工学が進み、また多く の若手研究者が育ちつつある。質感は衣食住のあらゆ る側面で物の価値と密接に関係しているので、広範な 産業とも関係しており、また芸術や工芸など感性・情 緒的な側面ともつながりが深い。私たちの領域の活動 の発展によりこれら社会の広範な活動に寄与すること ができると信じている。

25.2 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」(略称 グリアアセンブリ)

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2013(平成25)年度に採択され、2017(平成29)年度まで活動する。われわれの脳内には神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間での情報伝達が脳機能発現に重要な働きをしていることは良く知られている。ところが脳内には神経細胞以外にもグリア細胞があり、これらも相互に連絡を取り合っていることは最近になって分かって来た。この連絡は神経細胞間と比べて緩慢で、アナログ的交信を用いおり、またその交信範囲は脳の特定領域全体に及ぶ広範囲なものである。われわれはこの巨大グリアネットワークを「グリアアセンブリ」と名付け、脳機能発現における役割を明らかにすることを目的とした。グリア間交信は神経活動がなくても自発的に起きるものであり、

神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは独立し て活動できる。そのためグリアアセンブリは神経回路 の活性制御を通して、主体的に脳機能を調節している、 ということも考えられる。これは今までにない概念で、 ぜひとも本研究領域でその真偽を確かめたい。またミ クログリアやアストロサイトなどのグリア細胞は発達 過程において、シナプスの形成を制御しているが、シ ナプスが形成され刈り込みが行われる時期はグリアア センブリが形成される時期と重なっている。またシナ プスの刈り込みは「臨界期」と深く関連しているため、 グリア細胞がグリアアセンブリを形成して相互連絡す ることが、脳の発達過程においても極めて重要な役割 を果たしていることが十分考えられる。さらに、自閉 症スペクトラムと統合失調症ではグリア細胞の増殖・ 分化期に一致してシナプス密度の異常が発生するため、 グリアアセンブリは精神・神経疾患の発症にも深く関 与する可能性がある。本研究領域ではグリアアセンブ リの異常による病態を「グリア病」と名付け、それが精 神・神経疾患の中でどのようなサブグループを形成し ているのかも明らかにする。

2013(平成 25) 年度は計画班員だけの活動だったが、 2014(平成 26) 年度は公募班員も加わり、班員だけの 活動に加え、一般公開の国際シンポジウムを開催しグ リア細胞の重要性を広報した。また、脳神経系の疾患 を取り扱っている5領域と合同シンポジウムを包括脳シンポジウムの場を借りて開催し、5領域がそれぞれどのような特徴を持って脳神経系疾患の病態解明に取り組んでいるのか討論した。上記脳神経系疾患を取り扱っている新学術領域とは下記の5領域である。

「シナプス・ニューとサーキットパソロジーの創成」 (岡澤均代表)

「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」(門松健治代表)

「脳内環境:恒常性維持機構とその破綻」

(高橋良輔代表)

「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」(喜田聡代表)

「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」 (池中一裕代表)

さらに 2014(平成 26) 年度に新たに採択された新学 術領域「脳タンパク質老化と認知症制御」(祖父江元 代表)も加えた 6 新学術領域で連携協力体制の構築を 行った。目的は、「脳疾患に関連した研究を行っている 新学術領域の間で、異なる領域に属する班員間の共同 研究を活発化し、支援事業の有効活用を図る。」である。 このように、脳神経系の疾患を取り扱っている新学 術領域研究グループの連携を促進し、拠点形成に貢献 している。

第 II 部 所外専門委員による外部評価

1 生体情報研究系 視覚情報処理研究部門 (吉村由美子教授) の評価

1.1 Donggen Luo 教授 (Peking University, China)

External review of Yoshimura Laboratory (Division of Visual Information Processing, Department of Information Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

Review by: Dr. Donggen Luo, IDG-McGovern Institute for Brain Research, Peking University, Beijing, China

Invited by Professor Keiji Imoto, the Director General at the National Institute for Physiological Sciences, I visited the Yoshimura Laboratory on December 9, 2014, and provided my following evaluation of the research activity in Dr. Yoshimura's laboratory.

During my visit, Professor Yumiko Yoshimura introduced her research interest, and then presented a summary of the research projects in the laboratory, which is followed by presentations from individual laboratory members, including four assistant professors, three post docs, and one Ph.D. student.

The general interest of the Yoshimura laboratory is to understand the circuitry mechanisms of visual information processing and how brain circuits/functions mature. In Salk Institute, together with Dr. Callaway, Dr. Yoshimura made milestone discoveries in the visual cortex, revealing a fine-scale circuit involving both inhibitory and excitatory components. Recently, her laboratory published a piece of work of how the circuit is established. After moved from Nagoya University to NIPS, her laboratory continues to pursue in this direction, but also extend to study the link between brain circuits and functions. To this end, her laboratory combined whole-cell patch-clamp recording, photostimulation using caged-glutamate, and optogenetic methods in acute slice preparation. Because in-vivo recordings in live animals are critical to crack circuitry mechanisms underlying brain functions, the Yoshimura Laboratory has thus developed, in NIPS, multichannel-electrode recordings and Ca-imaging with two-photon microscopy in anesthetized or awake rodents, which are challenging. Indeed, the Yoshimura laboratory is among the few laboratories in the world that can perform such tasks. Obviously, developing such tools takes time. However, two pieces of work started in NIPS have been already published this year (Ishikawa et al., JNS, 2014; Horibe et al., Neurosci. Res., 2014). There are many more exciting findings that have been made with these advanced techniques. For example, another three pieces of work from her laboratory are ready for publication. In addition, the Yoshimura Laboratory keeps productive collaborations in neuroscience field.

Below I will make summaries of individual presentations by other lab members.

Presentation 1: Ayako Ishikawa (PostDoc, since 2009-)

Dr. Ishikawa examined experience-dependent maturation of neural circuits and visual response selectivity in the rat visual cortex. She found that patterned vision was required for establishment of fine-scale networks of excitatory neurons in the visual cortex during development, and for the synchronized firing of neurons with similar visual responsiveness. Thus, early visual experience may establish fine-scale networks based on feature-selective synchronization.

Presentation 2: Nana Nishio (PostDoc, since 2012-)

Dr. Nishi studied the experience dependence of spatial frequency tuning in the primary visual cortex. After binocular deprivation, neurons tuned to visual stimulation with a high spatial frequency could be reduced. Furthermore, she found that deprivation for 2 weeks is necessary for the induction of the tuning shift. However, ocular dominance shift is induced by monocular deprivation for only a shorter period. Her results thus suggest that visual responses of different features are shaped by different mechanisms in the visual cortex.

Presentation 3: Hiroshi Yamaura (PostDoc, since 2013-)

Dr. Yamaura has found that nitric oxide can suppresse T-type Ca2+ channel-dependent LTP in visual cortical slices. Next, he would like to examine whether nitric oxide can affect ocular dominance plasticity in live animals.

Presentation 4: Mariko Yamamoto (Graduate student, since 2014-)

To elucidate the role of hydrogen sulfide, one molecule that modulates interactions between neurons and glia cells, on visual cortex, she studied ocular dominance plasticity in mice lacking H2S synthetase in the brain.

Presentation 5: Rie Kimura (Assistant professor, since 2014-)

To correlate neural activities with visual perception, she trained adult rats with visual discrimination task, and recorded neural activities during the task from primary visual cortex and higher-order association cortex.

Presentation 6: Etsuko Tarusawa (Assistant professor, since 2009-)

Dr. Tarusawa examined cell-lineage specific connections in the barrel cortex. She has generated chimeric mice with neurons from the same progenitor cells labeled by GFP in E10, and found that clonal neurons preferentially established reciprocal synaptic connections. Interestingly, this reciprocal connection was abolished in clonal cells lacking DNA methyltransferase 3b (Dnmt3b), which determines DNA methylation of progenitor cells during corticogenesis. In addition, the reciprocal connection was also impaired in clonal cells lacking clustered cell-adhesion molecules of protocadherins (cPcdhs). These findings suggest that the reciprocal connections in clonal neurons are predetermined by epigenetic regulation during embryonic development.

Presentation 7: Toshio Miyashita (Assistant professor, since 2012-)

Dr. Miyashita has set up a 2-photon microscope for Ca-imaging on live rodents. He has successfully recorded visual responses from individual neurons in the visual cortex. Very interestingly, the strength of visual responses was lower in Dnmt3b knock-out cells than in wild-type cells based on his preliminary results.

Presentation 8: Takuma Mori (Assistant professor, since 2009-)

Dr. Mori is developing modified-rabies-virus tracer system to visualize monosynaptic inputs in the brain. To visualize monosynaptically-connected presynaptic neurons, he developed retrograde staining methods using glycoprotein-deleted rabies virus. With this technique, he examined parvalbumin positive interneurons (PV-INs) and calretinin-positive interneurons (CR-INs), and visualized their presynaptic neurons in hippocampal CA1. Importantly, he found that each interneuron receives synaptic inputs from distinct sources of cells.

Conclusion

After the seminar work by Hubel and Wiesel in the 1960s, visual cortex has been a favorite model to study brain circuits and functions, especially the visual experience-dependence of ocular dominance columns. However, until the work by Dr. Yoshimura in 2005, the fine-scale neural circuit in the primary visual cortex remained unknown. Dr. Yoshimura's finding opens up a great opportunity to study how such circuit is formed, how it is shaped by visual experience, and how it is related to visual functions. The answers to these important questions would transform our understanding of the brain. The Yoshimura laboratory plays a world-leading role in this research field. Some influential work has been already published, with many more ready for publication.

The members in the Yoshimura Laboratory gave very clear presentations, answered my questions quite well, and showed high motivation for scientific excellence. Based on my interactions with the individuals, I understand that Dr. Yoshimura provides solid training and effective guidance to her laboratory members. I also noticed that Dr. Yoshimura is the only one female PI in the whole institute. In fact, many female members in the Yoshimura Laboratory are very inspired by Dr. Yoshimura. Apparently, NIPS has provided good supports and will continue to provide strong supports for the growth of female scientists.

(和訳)

外部評価 (生理学研究所、視覚情報処理研究部門)

評価者: Donggen Luo 博士、中国、北京大学、IDG-McGovern 脳研究所

私は生理学研究所所長、井本敬二教授に招かれ、2014年12月9日に吉村研究室を訪問しました。吉村博士の研究室の研究活動評価を以下に示します。

私の訪問中に、吉村由美子教授が研究の興味を紹介し、研究室における研究計画の概要を発表しました。引き続いて、4名の助教、3名の博士研究員、1名の大学院生を含むそれぞれの研究室メンバーからの発表がありました。

吉村研究室の一般的な興味は、視覚情報処理の神経 回路メカニズムやどのようにして脳の神経回路・機能 が成熟するかを理解することです。ソーク研究所では Callaway 博士と一緒に、吉村博士は興奮性と抑制性コ ンポーネントの両方が関与した微小神経回路を明らか にしました。これは視覚野において画期的な発見でし た。最近、彼女の研究室は、この回路がどのように形成 されるのかについての研究論文を発表しました。名古 屋大学から生理学研究所に移った後、彼女の研究室は この方向で研究を進めるのみならず、脳神経回路と機 能を結びつける研究へと研究範囲を広げました。 この 目的を達成するために、彼女の研究室は、急性スライス 標本において、ホールセルパッチクランプ記録とケー ジドグルタミン酸による光刺激、光遺伝学的手法を組 み合わせました。動物を対象とした in vivo 記録は脳 機能の基礎を成す回路メカニズムを解くためには決定 的に重要であるため、吉村研究室は、麻酔あるいは覚 醒下のげっ歯類における多チャンネル電極記録、2光子 励起顕微鏡による Ca イメージングの系を生理学研究 所で立ち上げました。それはチャレンジングなことで す。実際、吉村研究室はこのような仕事を実行できる、 世界で数少ない研究室のひとつです。 このような手法 を立ち上げるには明らかに時間がかかります。しかし ながら、生理学研究所で研究を開始してからの研究が 2報の論文として今年すでに発表されました(石川ら JNS 2014, 堀部ら Neurosci Res 2014)。これらの高度 な技術を用いて、多くの面白い発見がなされています。 例えば、他に3つの研究を発表する準備が整っていま

す。さらに吉村研究室は、神経科学の分野で生産的な 共同研究を続けています。

以下に、他の研究室員による発表の概要を示します。

発表1:石川 理子(博士研究員、2009年より在籍)石川博士は、ラット視覚野の神経回路と視覚反応選択性の経験依存的な成熟について解析しています。彼女は、発達期一次視覚野において興奮性ニューロンによる微小神経回路網の形成や類似した視覚反応性を持つニューロンの同期発火には、形態視の経験が必要なことを見出しました。したがって、初期の視覚体験が、特徴選択的な反応同期性の基盤となる微小神経回路網を構築するのかもしれません。

発表 2: 西尾 奈々(博士研究員、2012 年より在籍) 西尾博士は、一次視覚野の空間周波数チューニングの 経験依存性について研究しています。 両眼遮蔽後、高い空間周波数の視覚刺激にチューニングするニューロンが減少しました。 さらに、このチューニングシフトの誘発には 2 週間の両眼遮蔽が必要であることを見出しました。一方、眼優位性シフトはより短期間の片眼遮蔽により誘発されます。従って彼女の結果は、一次視覚野において異なる特性の視覚反応は異なるメカニズムによって形成されることを示唆します。

発表3:山浦洋(博士研究員、2013年より在籍) 山浦博士は、視覚野切片標本において、一酸化窒素がT型 Ca²⁺ 依存性長期増強を抑制することを見出しました。次に、彼は一酸化窒素が、動物の眼優位可塑性に影響を与えうるかについて解析したいと考えています。 発表4:山本 真理子(大学院生、2014年より在籍) 硫化水素はニューロンとグリア細胞の相互作用を修飾する分子のひとつです。硫化水素の視覚野における役割を明らかにする目的で、脳内の硫化水素合成酵素を欠損したマウスの眼優位可塑性を研究しています。

発表 5: 木村 梨絵 ((特任)助教、2014年より在籍)神経活動と視覚認知機能を関連付けるために、成熟マウスに視覚弁別課題を訓練し、課題遂行中の神経活動

を一次視覚野と高次連合野から記録しています。

発表 6: 足澤 悦子 ((特任)助教、2009年より在籍) 足澤博士は、バレル野の細胞系譜特異的な神経結合を 解析しました。胎生 10 日目の前駆細胞から発生した ニューロンが GFP 標識されたキメラマウスを作製し、 クローンニューロン間選択的に双方向性結合が形成さ れることを見出しました。興味深いことに、皮質発生 期に前駆細胞の DNA メチル化を決定することが知られている、DNAメチル化酵素 (Dnmt3b)を欠損したクローン細胞間には、このような双方向性結合は、細胞接着因子であるクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh)の欠損したクローン細胞においても障害されていました。これらの発見は、胎生期のエピジェネティックな調節によりクローンニューロン間の双方向性結合が予め決定されることを示唆します。

発表 7:宮下 俊雄 ((特任)助教、2012年より在籍) 宮下博士は、麻酔したげっ歯類を対象にした Ca イメー ジングのための 2 光子励起顕微鏡をセットアップしま した。彼は、視覚野の個々のニューロンから視覚反応 を順調に記録しています。非常に興味深いことに、彼 の予備実験においては、Dnmt3b 欠損細胞では野生型 細胞と比較して、視覚反応強度が低下していました。

発表 8:森 琢磨 ((特任)助教、2009年より在籍) 森博士は、脳の単シナプス性入力を可視化するために、 改変型狂犬病ウイルストレーサーを開発しています。 単シナプス性に結合しているシナプス前細胞を可視化 するために、糖蛋白を欠損した狂犬病ウイルスを使用 した逆行性染色法を開発しました。この技術を用いて、 パルブアルブミン陽性の介在ニューロン (PV-INs) と カルレチニン陽性の介在ニューロン (CR-INs)を解 析し、海馬 CA1 においてそれらのシナプス前細胞を可視化しました。重要なこととして、それぞれの介在ニューロンは、異なるソースの細胞からシナプス入力を受けていることを見出しました。

結論

1960年代の Hubel と Wiesel による研究の後、眼優位カラムの視覚経験依存性に代表されるように、視覚野は脳神経回路と機能を研究するために好んで使用されるモデルです。一方、2005年の吉村博士による研究が出るまで、一次視覚野の微小神経回路については不明なままでした。吉村博士の発見は、この回路がどのようにして形成されるか、またどのようにして視覚経験により形作られるのか、視覚機能にどう関与するのかを研究する重要な機会を開拓しました。これらの重要な問いに対する答えは、脳に対する我々の理解を変えるであろうと考えられます。吉村研究室はこの研究分野で世界をリードする役割と果たしています。影響力を持つ研究がすでに発表されており、さらに多くの研究の発表準備が整っています。

吉村研究室のメンバーは、非常に明確な発表をし、私の質問に非常によく答え、卓越した科学のための高い意欲を示しました。個々の研究者と私との交流によって、吉村博士は研究室員に充実したトレーニングと効果的な指導を行っていることがわかりました。私はまた、吉村博士が研究所全体で唯一の女性 PI であることに気づきました。実際、研究室の多くの女性メンバーが吉村博士から非常に刺激を受けています。見たところ生理学研究所は良く支援しており、女性科学者育成のために強い支援が継続されることでしょう。

1.2 八尾 寛 教授 (東北大学)

視覚情報処理研究部門 評価報告書 評価者 八尾 寛 訪問日 2014 年 12 月 1 日 提出日 2014 年 12 月 16 日

現況評価

我々の視覚世界は、脳の活動が作り出したものである。これほど精緻な情報の抽出と構築がいかなる仕組みで実現されているのかは、生理学、生物学の重要な課題である。視覚情報処理のメカニズムは、Hubel、Wiesel らの 1970 年代の研究にはじまる膨大な研究の積み重ねがあるにもかかわらず、現象の基盤となるニューラルネットワークに関する研究はほとんどなされていなかった。さらに、その発達に関しては、さらに膨大な未知の領域といえよう。本部門においては、マウス・ラットをモデル動物として、電気生理、カルシウムイメージング、オプトジェネティクスを統合的に駆使することにより、空間認知機構に関わる局所ニューラルネットワークとその発達の解明を目標としている。本目標達成における同部門の活動は、以下に要約できる。

- (1) 大脳皮質スライスを用いた局所回路と分析および 可塑性に関するシナプスメカニズムの解明 ケージド グルタミン酸による光刺激法と2個の細胞からの同時 ホールセル記録法を組み合わせ、微小回路網の発達と その視覚依存性を研究した。その結果、開眼直後の未 熟な視覚野には構築されていないこと、その形成には 生後の正常な視覚体験が必要であり、生後直後からの 暗室飼育により全視覚入力が遮断されたラットや、開 眼直前に両眼の眼瞼を縫合し形態視が遮断されたラットの一次視覚野においては微小神経回路網が欠損する という興味深い結果を得ている。
- (2) In vivo 動物の多点電気生理学的解析 視覚刺激として、さまざまな空間周波数の明暗ストライプを提示し、V1 の複数細胞から多チャンネル電極を用いて細胞外記録を行い、視覚反応を解析している。暗室飼育や眼瞼縫合したラットにおいては、空間周波数の反応特性が変わるという興味深い結果を得ている。
- (3) In vivo 動物のフラビン蛋白蛍光イメージング 空間周波数選択性の可塑的変化に必要な期間を調べる ことを目的として、発達期の様々な期間に両眼を縫合

したマウスと正常な視覚体験を経たコントロールマウスにおける一次視覚野の空間周波数特性を、フラビン蛍光イメージングを用いてマクロレベルで解析している。その結果、可塑性に生ずる臨界期の同定に成功している。

- (4) In vivo 動物の大脳皮質ニューロン Ca2+ イメージング(大阪大学との共同研究) 細胞接着分子の一群であるクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) は、極めて高い多様性を示す特徴がある。 DNA メチル化酵素 3b(Dnmt3b) は、cPcdh の発現制御に機能している。本研究においては、Dnmt3b 欠損 iPS 細胞を用いて作成したキメラマウスの V1 において、KO マウス由来と宿主由来の神経細胞間で視覚刺激に対する Ca2+応答を比較している。その結果、Dnmt3b 欠損細胞は野生型細胞に比べて視覚刺激に対して高頻度に活動する割合が少ないという傾向を見出している。
- (5) 遺伝子改変動物を用いた細胞系譜依存的な神経細胞間結合の分子メカニズムの解明(大阪大学との共同研究) Dnmt3b 欠損マウスから作製した iPS 細胞によるキメラマウスを用いて神経細胞間結合を調べた。その結果、Dnmt3b を欠損したクローン細胞間に双方向性結合がみられる割合は野生型クローン細胞ペアに比べて著しく減少するという興味深い結果を得ている。(6) 越シナプスウイルストレーサーによる形態学的解析 狂犬病ウイルスを改変し、感染したニューロンにシナプスを形成するニューロンを逆行性に同定する巧妙な手法を開発している。
- (7) 水迷路を用いた視覚弁別課題による視力テスト
- (8) 覚醒ラットを用いた視覚弁別学習

それぞれの活動について、適宜に設備と人材を整え、研究を遂行する体制が整っている。また、一部については成果が得られている。他研究機関との共同研究も順調に経過している。以上は、同部門が立ち上げ期間にあることを考慮に入れれば、良好な経過であり、それぞれの研究について論文等の成果が得られることが

見込まれる。

今後の課題

論文等の目に見える成果だけにとらわれると、研究が進歩しているような錯覚にとらわれ、単なる寄せ集めになりかねない。吉村教授がリーダーシップを発揮し、次の3~5年の暫定的な研究戦略を具体的に立案し、そこに設備や人材をどのように配置するかを明確にすることが重要である。とくに、検証可能な作業仮

説を設定することが望ましい。さらに、その研究戦略をラボのメンバー全員で共有することが不可欠である。しかし、このような研究戦略があくまでも暫定的なものであることを忘れてはならない。研究の進展にともない科学的に重要と思われる発見やアイデアが発生した時に、戦略を変更する勇気が求められる。したがって、日頃からブレインストーミングなどの機会を設け、ラボのメンバーとのコミュニケーションを欠かさないことが大切である。

1.3 大木 研一 教授 (九州大学)

平成 26 年 12 月 15 日に、生理学研究所視覚情報処理研究部門の吉村由美子教授を訪問し、外部評価委員としてサイトビジットを行った。メンバー 9 名全員から個別に、研究成果について詳細な説明を受け、5 時間にわたって活発な議論を行った。視覚情報処理研究部門の構成メンバーは、教授 1 名、特任助教 4 名、ポスドク 3 名、大学院生 1 名であり、それぞれが独立したテーマをもって主体的に研究を進めており、全体として非常に活発な印象を受けた。

視覚情報処理研究部門のメインの研究テーマは、大脳皮質視覚野の局所神経回路の発達についてであり、そのテーマを巡って、スライス電気生理、vivoでの細胞外記録、2光子カルシウムイメージング、行動実験、薬理学的実験、ウイルスによる神経トレーシングなど、非常に多岐にわたる技術を組み合わせて集学的に、局所神経回路の発達の問題を攻略しようとしており、そのような多彩なアプローチが有機的に繋がって、分子、細胞から、回路、個体に至るまで統合的な理解が得られ始めており、そのレベルの高さに大変感銘を受けた。以下、テーマをいくつかに分類してその概要を説明する。

1. 開眼後の視覚経験に依存した神経回路・神経機能の発達

開眼後の視覚経験の有無は、視覚野の機能の発達に 影響を及ぼすだろうか? それに対応して、神経回路 の発達へも影響がみられるだろうか? これらの問題 に答えるために、動物に視覚刺激を全く与えない(暗 闇飼育)条件と、動物に明暗だけの刺激は与えるがパ ターンのある刺激は与えない (眼瞼遮蔽) 条件で飼育 した動物を、正常な条件で飼育した動物と比較した。 まず視覚野の神経細胞の機能について、細胞外記録法 により方位選択性・方向選択性・空間周波数などを調 べ、開眼後の視覚経験の有無がこれらの機能に影響を およぼすことを見出した。また同期活動にも影響を及 ぼすことを見出した。以上の神経細胞の機能への影響 に対応して、神経回路の発達にも影響があるかどうか を、スライス電気生理を用いて検証したところ、対応す るような影響が見出された。この研究の一部はすでに J. Neuroscience 誌に発表されている (Ishikawa et al., $2014)_{\circ}$

開眼後の視覚経験が視覚野の機能の発達に影響を及

ぼすかどうかを調べた研究は、以前からいくつか報告があるが、それに対応した神経回路の発達の研究は、最近世界中で活発に始まったばかりである(Ko et al., 2013, Nature など)。現在、世界的に非常に競争の激しい分野であるが、着実にかつ先陣を切って重要な結果を得ているので、他のグループに先んじて成果が公表されることを期待する。神経細胞の機能の発達には、その基盤となる神経回路の発達が伴うはずであり、そのメカニズムの解明は本質的である。現在、回路の発達の研究が進展しているところであるが、その発達をもたらす可塑性のメカニズムについても研究が進展することを期待したい。実際次の項で述べるように既にその方面にも研究が進展して始めている。

2. 臨界期における神経可塑性とその分子メカニズム 眼優位性の可塑性とその臨界期については、Wiesel & Hubel 以来、多くの研究があるが、空間周波数につ いても臨界期があることを見出しつつある。

また、神経可塑性を制御する分子として、気体分子 に着目して研究を進めており、眼優位性の可塑性への 効果も見出されている。

これらの研究が、項目1で見たような開眼後の視覚 経験に依存した神経回路・神経機能の発達のメカニズ ムの研究へと、今後繋がっていくことを期待したい。

3. 細胞系譜に依存した神経回路の構築と、それに対するエピゲノム、細胞接着分子の役割

この研究は、大阪大学の八木研究室との共同研究になる。最近、細胞系譜が初期の神経回路の構築に大きな影響を及ぼしていることが提唱されているが、その分子メカニズムとして、エピゲノム、細胞接着分子などが関与しているかどうかを検証している。体性感覚野(バレル野)の4層において、同一神経幹細胞由来の細胞が特異的に双方向的な結合をもっていることを見出した。その分子メカニズムを検証するため、DNAメチル化酵素や細胞接着分子の細胞レベルでのノックアウトを用い、これらの細胞では、双方向性の結合が失われることが示された。したがって、細胞系譜に依存した双方向性の神経回路の形成には、DNAメチル化や細胞接着分子が関与していることが強く示唆される。また、DNAメチル化酵素の細胞レベルでのノックア

また、DNAメチル化酵素の細胞レベルでのノックアウトにより、視覚野の細胞の反応性が低下することが

見出されつつあるが、上記の体性感覚野の回路レベル での発見との関係については不明である。

細胞系譜が初期の神経回路の構築に大きな影響を及ぼしていることについてはすでにいくつか報告があるが、その分子メカニズムについてはギャップ結合が提唱されているだけで、細胞系譜に対する特異性がどのような分子によって担われているかは、現在のところ全く未知である。このメカニズムの解明は、大脳皮質の神経回路が如何にして構築されているかを理解する上で本質的であり、その解明が進むことを強く望む。

4. ウイルスを用いた神経回路のトレーシング

改変型狂犬病ウイルスを用いた単一細胞レベルでの神経回路のトレーシングは、最近非常に大きな進歩を遂げたが、増殖不可能なように改変されているとはいえ、日本国内で自由に使うことは依然として難しい。人ワクチン株の狂犬病ウイルスを用いることにより、より安全なウイルスが開発され、海馬、大脳皮質などへの応用が開始されている。

山手地区でのウイルスの使用が困難であったため研究の進展が遅れたが、生理学研究所本所への研究室の移転により障害は取り除かれたと思われるので、今後研究が発展し、特に視覚野の神経回路への応用が進む

ことを期待する。

総括 大脳皮質視覚野の局所神経回路の発達について、 スライス電気生理、vivo での細胞外記録、2光子カル シウムイメージング、行動実験、薬理学的実験、ウイ ルスによる神経トレーシングなど、非常に多岐にわた る技術を組み合わせて、分子、細胞から、回路、個体 に至るまで統合的な理解が得られ始めており、研究レ ベルの高さ、先進性については世界的にみてトップレ ベルにあることは間違いない。各メンバーが独立した テーマをもって主体的に研究を進めており、それであ りながら研究内容がお互いに有機的に繋がっていて、 メンバー間の活発な議論を通して、多角的に研究が進 行している様子が伺えた。いくつかの研究項目におい て、おそらくテストケースとして視覚野以外の領野が 対象となっていたが、できるだけ視覚野に焦点を絞っ たほうが、相互の研究が連関して研究がより深いレベ ルで進展すると思う。大脳皮質の発達を考える上で最 も本質的なテーマを扱っているので、世界的に非常に 競争が激しいと思われるが、着実にかつ先陣を切って 重要な結果を得ているので、他のグループに先んじて 成果が公表されることを期待する。

2 大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門 (川口泰雄教授) の評価

2.1 Hannah Monyer 教授 (Heidelberg University, Germany)

Prof. Dr. Hannah Monyer, Department of Clinical Neurobiology at the University Medical Hospital and the Cancer Research Institute in Heidelberg

Evaluation of the Division of Cerebral Circuitry in å the National Institute for Physiological Sciences headed by Prof. Yasuo Kawaguchi

A one day long visit to the lab on July 18th 2014 gave me ample chance to talk to Professor Yasuo Kawaguchi and several senior and junior scientists in the department. I would like to start by pointing out that eight presentations were given to me, they had all been excellently prepared and were delivered exceptionally well. Thus, it was a unique and special experience to listen to the recent achievements and discuss the data with different scientists of the department.

Over the last days, before writing this review, I studied carefully the publications from the department and must emphasize that I appreciated even more what I judged as excellent science during my lab visit. It was a special treat to read these papers, follow the logic of research development in the department. In the end it is I who has to thank for having obtained the opportunity to be exposed to this very fine research. Some of the papers belong already now to what can be considered 'classic literature' that every student must read when working in this field of research.

The main research focus in the department is the characterization of the components (i.e. specific neurons) within defined micro- and macrocircuits (most often in the frontal cortex) using a multidisciplinary approach that often includes anatomical, molecular/immunocytochemical and electrophysiological techniques. The lab has an exquisite track record that goes back in time much longer than the last five years. Internationally the lab as an excel-

lent reputation as it has set standards that cannot be met by many.

Below I will address most of their achievements and significance thereof one by one. I first discuss publication referring to the inhibitory system and subsequently publication homing in on excitatory communication.

Studies regarding inhibition

Important factors for the three-dimensional reconstruction of neuronal structures from serial ultrathin sections (Kubota et al., Front. Neural Circuits, 2009). This technical paper proposes a new approach to overcome the limitations that lead to an erroneous estimation of synaptic contacts in EM studies. The study directly exemplifies that the proposed methodology leads to a significantly higher synaptic density when evaluating one of the most studied inhibitory interneurons, the parvalbumin-positive cells. For me, as a nonspecialist in EM studies, this paper was a revelation since it clearly indicated that much of the quantitative EM data produced so far is very likely less exact than we would like to think. Moreover, and most importantly, this study is of extreme significance since it touches onto one major large enterprise in neuroscience, namely the reconstruction of micro- and macrocircuits at the EM level in several brain areas. All attempts that are based on automated reconstruction processes will have to take into consideration studies like this one and their results will be measured against results obtained by Kubota and colleagues. Personally I believe that all endeavors regarding circuit reconstruction based on automated reconstruction has a long way to go before we can lend credence to such results.

Cortical Inhibitory Cell Types Differentially Form Intralaminat and Interlaminar Subnetworks with Excitatory Neurons (Otsuka and Kawaguchi, J Neurosci 2009). This work is a logical extension of a previous elegant study in which the authors show that the connectivity between L2 pyramidal cells and L5 pyramidal neurons depends on L5 pyramidal cell subtypes and their local connectivity (Otsuka and Kawaguchi, 2008). It stands to reason to investigate the same intra- and interlaminar connectivity when including interneurons in the network and the authors concentrated on the two major interneuron subtypes in L5, namely FS (parvalbumin+) and non FS (Martinotti cells). They made several important findings: First, they found that in L5 FS and non-FS are differentially connected with neighbouring pyramidal cells. Thus, whilst frequent reciprocal connections were detected in pairs of FS-pyramidal cells, non-FS cells were found to be targeted by closely located pyramidal cells, but the opposite connection was extremely rare. Interestingly, there was a considerable difference when investigating the input from L2/3 pyramidal neurons onto the two types of L5 interneurons. Thus, the connection probability from L2/3 pyramidal neurons to non-FS cells was higher than that between L2/3pyramidal cells and FS cells. In analogy to what the authors studied before for the excitatory L5 cell types, namely whether the interlaminar connectivity is affected by the intralaminar connectivity, they investigated also for the two types of interneurons whether and how the L2/3 input correlates with their connectivity in L5. Thus, the question is, whether a cell pair consisting of a pyramidal neuron and an interneuron are more likely to receive a common input if they are connected. Interestingly, a non-FS cell and a neighbouring pyramidal cell when they are connected are more likely to be coinnervated by a common L2/3 pyramidal. This dependence was not found for pairs of FS-pyramidal cells. This distinct intra- and interlaminar connectivity scheme makes non-FS cells ideally suited to provide lateral inhibition onto neighbouring L2/3-L5 interlaminar modules.

Four elegant studies touch upon important questions regarding the inhibitory system. In one of them textbf(Puig et al., J Neurosci 2010), the authors investigated one of the most powerful modulatory systems. They studied the effect of serotonergic activation onto the prefrontal cortex. They identified distinct serotonin receptors expressed on fast-spiking interneurons that are likely to mediate the network effects, i.e. oscillations in the slow and gamma range. Studies like this one are vey welcome and extremely important, because there is a wealth of information that we have when it comes to glutamatergic and GABAergic transmission in the brain, but very little is known about the major modulatory systems. There is good reason to believe that future studies regarding modulatory systems like the serotonin system hold great potential and will help us understand underlying mechanisms for some psychiatric illnesses such schizophrenia and depression.

The second study (Kubota et al., Cerebral Cortex, 2011) pertains to the classification of GABAergic interneurons and is for me the best proof for the excellence of this Japanese group in this field of research. Despite the fact that many researchers, including myself, have for long investigated whether GABAergic interneurons can be divided into clearcut subclasses or whether their diversity is a continuum, an answer has not emerged so far. The significance of this study is twofold: firstly, the authors focus on the prefrontal cortex thus enabling the comparison with other much studied areas such as the hippocampus, secondly, they perform a meticulous study adding to the well known and most often studied markers yet other markers that may help in a meaningful classification.

The third study (Otsuka and Kawaguchi, J Neurosci 2013) dealing with inhibition is closest to my own interest since it is related to ongoing research in my own lab. It relates to the function of gap junction coupling between FS interneurons. Here too the authors focus on L5 interneurons and this is very helpful because they know the intra- and interlaminar connectivity scheme and can hence investigate this new parameter, i.e. gap junction coupling between FS interneurons, on a rich background of information that they derived from previous studies. Some findings constitute a logical extension of other investigations from other labs. Thus, like in other brain regions, also in L5 gap junctions between FS interneurons are reciprocal but cannot be detected between FS and non-FS interneurons. Remarkably, pairs of FS cells were more likely to receive common input from L5 pyramidal cells when the interneurons were electrically coupled. A most interesting part of the study relates to the function of gap junctions between FS cells for spike transmission. Notably, the authors investigated how evoked excitatory input onto FS cells affects neighboring FS cells in a network of electrically or electrically and chemically coupled FS network. Importantly, the authors investigated experimentally and in computer simulations how the transmitted potentials affected neighbouring cells when the interneurons of the network were either in a depolarized or hyperpolarized state. Thus, activity transmission between FS cells via gap junctions is bidirectional, i.e. spike discharges in FS cells can produce excitatory or inhibitory effects on surrounding electrically connected FS cells depending on the membrane potential state. This finding is of great importance if one is to understand how activity spreads within a network in vivo where distinct behaviors are clearly associated with brain states characterized either by more depolarized (up states) or hyperpolarized (down sates) membrane potentials.

The fourth study finally (Kubota et al., Scientific Reports 2011) represents a meticulous and thorough EM study in which the authors investigated the dendritic tree of four distinct types of interneu-

rons with the aim to uncover common organizational principles that help us understand how dendrites influence synaptic integration and neuronal excitability. The four cell types differ significantly in morphology and function, and thus some of the properties that the authors identified point to common features that very likely extend beyond the four cell types analyzed here. The features identified by the authors were proposed to facilitate the uniform retrograde distribution of molecules and electrical signals into dendritic trees and at the same time enhance the anterograde signal conduction and limit the effect of dendritic topology on action potential output.

Studies regarding excitatory connections

The lab addressed a highly interesting question concerning the intra- and interlaminar connectivity of L5 neurons that project to the contralateral hemisphere (Otsuka and Kawaguchi, J Neurosci 2011). They term these neurons L5 COM (commissural) neurons. This was a logical extension after having previously investigated how the different L5 neuron subtypes are connected locally with inhibitory cells and how they are innervated by L2/3 neurons. Also in this study a clear wiring rule emerged. The authors had previously shown that L5 neurons are heterogenous and based on their firing pattern they can be divided into three subtypes. Combined with retrograde tracing studies a complex picture became apparent according to which there is a relationship between L5 neuron COM projecting to defined target areas (i.e. neurons projecting to the contralateral and ipsilateral hemisphere versus neurons projecting only to the contralateral side) and the spiking pattern. Interestingly, in contrast to L5 COM neurons, L2/3 COM neurons were homogenous with respect to their firing properties and could be distinguished from the former based on certain electrophysiological (sag) and morphological properties. If L5 COM cells are heterogenous, the obvious question to ask was, whether this is reflected in some way in the local wiring and the answer is yes.

Thus, based on dual whole-cell recordings the authors demonstrated that pairs of L5 COM neurons of the same type exhibit higher connectivity compared to pairs comprising heterogenous cell types. This clearly points to a functional segregation of L5 COM neurons into specialized subnetworks. Noteworthy is finally the investigation regarding the interlaminar connectivity of these neurons with their upstream input cells. The authors had demonstrated already previously (2008) that L2/3 pyramidal cells innervate L5 pyramidal cells in a subtype-specific manner. In this study they went a step further and wondered whether the input that L5 COM cells receive stems preferentially from L2/3 COM cells which is indeed the case. Finally the authors demonstrated that the connection specificity from L2/3 to L5 neurons depends on projection cell types. The authors determined the connection specificity by analyzing the probability that two L5 cells receive synaptic input from the same L2/3 neuron. Pairs of neurons belonging to the same subtype were more likely to receive common input from L2/3 neurons compared to cell pairs comprising neurons of different subtypes. The overall wiring pattern that emerged indicates that L5 COM cells are embedded in intra- and interlaminar subnetworks that reflect corticocortical and subcortical projection patterns. These results are at odds with some reports from other labs that focused on the mouse somatosensory and visual cortex. The other studies propose that L5 neurons constitute a homogenous cell population, at least when based on physiological parameters. This discrepancy may be due to differences in brain area or species, but personally I believe that the heterogeneity of L5 neurons as revealed by the Japanese group is more likely to hold also for other brain regions than the frontal cortex.

Yet another relevant study (Morishima et al, J Neurosci 2011) relates to whether two distinct L5 output cells ⊠ projecting either to the ipsi- and contralateral striatum (CCS cells) or to the ipsi-lateral pontine nuclei (CPn cells) can be differentiated based on their synaptic transmission and in-

tracortical connectivity. The authors also assessed morphological parameters in relation to thalamic input. The paper contains a plethora of important data demonstrating convincingly that the connectivity of CCS and CPn cell pairs differs with respect of reciprocal coupling, synaptic strength, and short-term plasticity. Specifically, CPn but not CCS cell pairs are reciprocally coupled. Furthermore, CPn-CPn connections are stronger than CCS-CCS connections. Finally, in CPn pairs facilitating responses were found more often and this short-term plasticity can be accounted for changes in release probability of the presynaptic neuron.

One study that was of great interest for me (Hirai et al, J Neurosci 2012), because it is of relevance to my own work, expands the complex scheme of differentially connected frontal cortex neurons by linking them to the parahippocampal areas (i.e. perirhinal cortex and amygdala) and hence to a brain region strongly involved in declarative memory formation and retrieval. Like in several studies mentioned above, some of the connections have been known since long, but this is the first in depth study to provide insight into the morphological and electrophysiological properties of the cortical projecting neurons, and their intra- and interlaminar connectivity. Thus, there are two major types of neurons projecting from the frontal cortex to the perirhinal cortex. They are located in L2/3and L5, and they can be distinguished based on a number of morphological and functional properties. PRC-projecting neurons L2/3 PRC-projecting neurons and L5 PRC-projecting neurons differ with respect of their downstream target area. The former innervate area 35 and the latter area 36 of perirhinal cortex. L2/3 PRC-projecting neurons also send axons to the amygdala whereas L5 PRC-projecting neurons exhibit an overlap with CCS but not with CTh or CPn neurons. Already based on the anatomy there is a clear functional segregation of subnetworks in which these neurons participate. There is a difference also regarding the intracortical connectivity, with L2/3 PRC-projecting neurons exhibiting similar connection probability with L5 PRC-projecting neurons and CTh neurones, while connectivity in the opposite direction was restricted to L5-L2/3 PRC-projecting neurons. Based on their own study and other published work, the authors discuss how the two distinct channels of frontal cortex-perirhinal may differentially support the transmission of information that will ultimately reach the entorhinal cortex, i.e. the gate to the hippocampus, in a state-dependent way.

Another important extension of the lab's research pertains to linking functionally distinct L5 neurons and the segregated networks they participate in within cortical circuits with the dopaminergic system and reinforcement learning. Both a modeling paper (Morita et al., J Neurosci 2013) and a comprehensive review are the result of this work (Morita et al., TINS 2012).

Not directly linked with these studies are an intriguing developmental study and a related review (Hatanaka and Kamauchi, Cerebral Cortex, 2013; Hatanaka et al., Develop. Growth Differ., 2012) in which the authors demonstrate that neuronal polarity in excitatory cortical neurons is established in the intermediate zone before the cells migrate radially into the cortical plate. This idea had been forwarded before by others based on in vitro data. The authors do not only provide in vivo evidence, but also suggest that direct formation of axons from a nonpolarized stage may be a more common mechanism as there is indication that a broader population may exhibit this intrinsic mechanism.

I have followed the scientific work from this department for many years and would like to summarize the achievements and point out their uniqueness. Firstly, I would like to mention that both in the field of GABAergic inerneurone research (i.e. my own field of research), as well as the field of frontal cortex circuit research, members of the department

have produced a number of studies that are reference points for everyone working in these fields. There are a number of characteristics that make these studies special. It is the accurate, highly reliable (large cell numbers are always studied) high quality (wonderful reconstructions, excellent quality stainings) data that distinguish these studies from many others. Secondly, many studies provide an in depth analysis of structures (connections) that were known to exist, but were never analyzed, as such studies are challenging and not many labs can provide this combinatorial approach (anatomy and electrophysiology) at the absolute best level. Thirdly, and I must confess, this impressed me almost most, and it became apparent to me only now when I read every paper carefully, the oeuvre from this department reveals a certain working style/approach that is not often found in the world. Let me explain more precisely what I refer to. The working style in experimental labs has changed drastically over the last two decades, and unfortunately it is characterized by an opportunistic selection of research topics and a quick publication practice. Thus, many labs embark on what is fashionable and change their focus of research every few years. This is not the case in the department headed by Dr. Kawaguchi. Reading their publications one after another it is easily apparent that one study builds on the next, every new work is another stone leading to the construction of a complex building. The significance of this work is maybe not so easily apparent if reading a single study (that is maybe one reason why none of the excellent studies were published in an even higher ranking journal), but becomes evident when judging the work as a whole.

My overall judgement is as positive as it can get, I give the department and its members the highest recommendation, to review the department and discuss with everyone was a wonderful experience and a great pleasure, and finally, to read the studies carefully again was an utter delight.

(和訳)

Hannah Monyer 教授

Department of Clinical Neurobiology at the University Medical Hospital and the Cancer Research Institute in Heidelberg

大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門(川口泰雄教授)の評価

2014年7月18日、私は大脳神経回路論研究部門を訪ね、川口泰雄教授ならびに部門研究者と丸一日話し合いをする機会を得ました。彼らが行った8つの発表はどれもよく準備され、非常に良かったことをまず指摘したいと思います。それによって、現在の研究成果を知ることができ、それぞれの発表者とその研究データについて討論できたのは代え難い特別な経験でした。

研究室滞在中にこの部門の研究が優れていることがわかりましたが、この報告書を用意するあたり、部門から発表された論文をここ数日丁寧に読んだ結果、なお一層その真価を認めたということを強調しなければなりません。彼らの論文を読み、部門における研究が論理的に進展していく様子を理解することは特別楽しいことでした。結果的に、非常に優れた一連の研究に触れられる機会を得たことで感謝しなければならないのは私です。既にいくつかの論文は、この研究分野で研究を行うすべての学生が読むべき「標準文献」になっています。

この部門の主たる研究の焦点は、ある特定のマイクロおよびマクロ回路(ほとんどの場合前頭皮質内の)の構成要素(すなわち、特定のニューロン)の特性を明らかにすることで、多くの場合、解剖学的、分子/免疫組織化学的および電気生理学的技術を含む総合的なアプローチを用いています。過去5年をはるかに遡る素晴らしい研究業績があり、国際的にみても、多くの研究は到達できないレベルの高い評価を得ています。

以下、彼らの研究成果とその意義について論文を1つずつ取り上げていきます。最初に抑制系に関する論文について、次に興奮性回路に的をしぼった論文について検討します。

抑制系に関する研究

連続超薄切片から神経細胞形態を3次元再構築する際に重要な手法(窪田ら, Front Neural Circuits,

2009). この技術開発に関する論文では、電子顕微鏡に よるシナプス結合数の解析時に引き起こされる誤推定 を克服するための新しい方法論を提案しています。こ れまで最も研究されている抑制性介在神経細胞のうち、 パルブアルブミン陽性細胞を評価する際の具体例をあ げ、彼らの提案手法を用いることで、これまでより有意 に高いシナプス密度となることを示しています。電子 顕微鏡研究の非専門家である私にとっても、この論文 は啓示となるものでした。というのは、私たちが、正 しいであろうと予測する値に比べ、それまでに電子顕 微鏡で得られた多くの定量的データは低い値であった ことを明らかにしたからです。さらに、そして非常に 重要なことに、この論文は、神経科学における主たる大 事業の一つ、すなわち複数の脳領域で、ミクロやマク 口次元の回路を電子顕微鏡の解像度をもって3次元再 構築するという研究のまさに根本になる技術的論文で あるいう点で大きな意味をもっています。自動化され た再構築作業に基づくすべて試みは、この論文の様に 配慮されたものでなければならないでしょうし、得ら れた結果は、この論文によって得られた結果と比較検 討されることになるでしょう。個人的見解として、自 動再構築による神経回路3次元再構成の試みに関して、 信憑性の高い結果を得るまでには、まだ相当長い道の りがあると思います。

皮質抑制性神経細胞はタイプ毎に錐体細胞と異なる層間ならびに層内サブネットワークを形成する (大塚と川口、J Neurosci 2009). 大塚らは以前の研究(大塚と川口、2008)で、2/3層と5層錐体細胞間の結合性は5層錐体細胞のサブタイプならびにその局所結合性に依存していることを見事に明らかにしましたが、この論文はその研究をさらに論理的に展開させています。2/3層と5層錐体細胞が形成している層間層内の局所回路に、抑制性神経細胞が形成している層間層内の局所回路に、抑制性神経細胞がどの様に関与するのかを調べるため、5層の主要な2種の抑制性神経細胞、FS細胞(パルブアルブミン陽性)と非FS細胞(Martinotti細胞)に焦点をあて解析を行いました。彼らはいくつかの重要な発見をしています。第一に、5層内におい

て、FS 細胞と非 FS 細胞は隣接する錐体細胞と異なる 結合性を示すことです。すなわち、FS 細胞-錐体細胞 間では高頻度で双方向結合がみられましたが、非 FS 細 胞は隣接する錐体細胞に対して一方向の結合で、その 錐体細胞からの逆結合は極めて稀でした。さらに興味 深いことに、2/3 層錐体細胞からこれら5層の抑制性 細胞に対する入力様式が有意に異なりました。すなわ ち、2/3 層錐体細胞から非 FS 細胞への結合確率のほ うが、FS 細胞へのそれより高かったのです。彼らは以 前、5層錐体細胞の結合をタイプ毎に解析し、5層内結 合性が 2/3-5 層間結合性と関連することを見いだして いますが、これと同様に、彼らは 2/3 層からの入力が 5層内の錐体細胞と2つの抑制性細胞タイプ間の結合 性にも相関しているかもしれないと考えました。つま り錐体細胞と抑制性細胞のペアを考えたとき、もしこ れらが結合していれば、共通入力を受けている可能性 が高いのではないかということを検討したのです。そ の結果、非 FS 細胞と隣接錐体細胞が結合していると き、2/3層の錐体細胞によって共通入力を受ける可能 性が有意に高いことがわかりました。しかし、この依 存性は、FS 細胞-錐体細胞の結合ペアでは見つかりま せんでした。この特徴ある層内層間の結合方式は、非 FS 細胞が隣接する 2/3-5 層錐体細胞結合のモジュール を側抑制する可能性を示唆するものです。

その他、抑制系の問題に関する4つの素晴らしい論文 があります。その中の一つでは、最も強力な調節シス テムの1つに関して研究を行っています(Puigら、J **Neurosci 2010**)。彼らは、前頭前野でセロトニン 作動系を活性化したときの効果を調べました。彼らは ネットワーク効果、すなわち徐波やガンマ振動を仲介 すると考えられている FS 細胞(抑制性神経細胞の1 つ)上に特定のセロトニン受容体が発現していること を同定しました。このような研究は、大歓迎であると ともに、とても重要です。なぜなら、主要な調節シス テムについての情報はまだまったく乏しいですが、グ ルタミン酸ならびに GABA 作動性伝達に関連づけら れれば、私たちはすでに多くの情報を持ち合わせてい るからです。セロトニン系のような調節システムに関 する今後の研究は非常に大きな期待を持たせるもので あり、統合失調症やうつ病などいくつかの精神疾患の メカニズムを理解する際にも役に立つであろうと考え られます。

第二の研究(窪田ら、Cerebral Cortex、2011)は GABA 作動性介在ニューロンの分類に関するもので、この部門がこの研究領域で卓越していること示す最高 の証となるものです。 GABA 作動性介在ニューロンは 明確なサブクラスに分類できるのか、あるいはその多様性は連続体であるのかについて、私を含め多くの研究者が長いあいだ研究を行ってきたにも関わらずその 答えはわからないままでした。本研究の意義は 2 つあります。第一に、彼らは前頭前皮質に焦点をあてたので、海馬など他によく研究されている領域と比較することが可能であること、第二に、彼らはこれまでよく知られ最もよく研究されているマーカーに加え、有意義な分類に役立つと思われる他のマーカーを併用することで、非常に精緻に研究を行ったことです。

第三の研究(大塚と川口、J Neurosci 2013)は、抑 制系に関する研究で、私自身の研究室で進行中の研究 に関連していることから、私が最も関心を寄せるもの です。論文は、FS 細胞間のギャップ結合による電気的 結合性の機能に関するものです。彼らはすでに層内お よび層間の結合性を解析しており、以前の研究で得ら れた豊富な情報の背景の上に、この新しいパラメータ、 すなわち FS 細胞間のギャップ結合を介した電気的結 合性を導入し、再び5層の抑制性神経細胞の解析を行 うという有効な方法を使っています。いくつかの発見 は、他のラボで行われた研究を論理的に展開すること で構成されています。すなわち、他の脳領域同様に、5 層内 FS 細胞間のギャップ結合もまた双方向的に電気 的結合性を示しますが、FS と非 FS 細胞間ではそれは 検出することができません。注目すべきことに、FS細 胞ペアは電気的に結合しているときに 5 層錐体細胞か ら共通の入力を受ける可能性が高いことを示しました。 この研究で最も興味深い部分は、FS 細胞間のギャップ 結合が興奮伝達に対して果たす役割です。とりわけ彼 らは、誘発された興奮性入力が FS 細胞に入った時、電 気的または電気的、化学的に結合している FS 細胞ネッ トワーク内で隣接 FS 細胞にどの様に影響を与えるか 調べました。重要なのは、そのネットワーク内細胞が 脱分極または過分極状態であるかによって、隣接細胞 への伝導性どのように変化するかを、実験的およびコ ンピュータ・シミュレーションを用いて検討している ことです。このようにして、ギャップ結合を介した FS 細胞間の活動伝導には二方向性があり、FS 細胞のスパ イク放電は、周囲の電気的に結合した FS 細胞に対し、

膜電位依存的に興奮性にも抑制性にも効果を及ぼすことが出来ることが示されました。この発見は非常に重要です。というのも、生体内のネットワークにおいて、どの様に神経活動が広がるかを理解しようとするとき、行動毎に膜電位がより脱分極状態(アップステート)であったり過分極状態(ダウンステート)であったりと脳中状況はそれぞれ異なるからです。

最後に、第四の研究(窪田ら、Scientific Reports、 2011) は、樹状突起形態の共通原理を明らかにするこ とを目的におき、電子顕微鏡を用いて細心かつ詳細な 解析を行った研究で、4つの異なる介在ニューロンタ イプの樹状突起ついて解析をし、樹状突起はどのよう にシナプス信号を統合し神経の興奮性に影響を与える のかに関する我々の理解を深めました。解析した4つ の細胞タイプは、形態的にも機能的にも大きく異なっ ています。この事から、彼らがみいだした樹状突起に 共通の形態的特徴のいくつかは、ここで解析した4つ の細胞タイプだけでなく、おそらく神経細胞全般に適 応出来ると考えられます。その形態的特徴は、様々な 分子が細胞体から逆行性に樹状突起全体に均一に分布 すること、電気信号が同様に樹状突起全体に均一に伝 導すること、さらに、樹状突起に数多く入力するシナ プスからの順行性の信号伝導を効率良くし、神経細胞 の活動電位出力に対する樹状突起の形の影響を最小限 に抑える事に役立っていると考えられます。

興奮性結合に関する研究について

この部門では、対側半球に投射する5層錐体細胞の層内層間結合性関する非常に興味深い問題を取り上げています(大塚と川口、J Neurosci 2011)。彼らは、これらのニューロンを5層 COM (交連) 細胞と名付けています。この研究は、5層錐体細胞サブタイプが抑制性細胞とどのように局所的結合しどのように 2/3層錐体細胞から入力を受けているかを調べた以前の研究をもとに論理的に展開したものです。この研究でも新たな結合法則が明らかになりました。彼らは5層錐体細胞が不均一であることを以前に示していますが、発火パターンに基づき、これを3つのサブタイプに分類しました。逆行性標識法により、5層 COM 細胞の投射先(つまり、両側投射細胞と対側投射細胞)と発火パターンに明らかな関連性があることがわかりました。興味深いことに、5層 COM 細胞とは対照的に、

2/3層 COM 細胞は発火特性に関して均質であり、電 気生理学的(サグ)および形態学的特性に基づいて5 層 COM 細胞からも区別されます。もし5層 COM 細 胞が不均一だとすると、当然浮かび上がる疑問は、そ の局所回路にも何らかの差があるであろうということ ですが、確かに答えはイエスでした。2細胞同時ホー ルセル記録を行ったところ、同タイプ5層 COM 細胞 ペアは異タイプ COM 細胞ペアよりも高い結合性を示 したのです。この結果は、5層 COM 細胞が特定のサ ブネットワークに機能的に分化していることを示しま す。注目すべきは、さらに上流の入力細胞とこれらの 細胞の層間結合性に関する解析です。2/3 層錐体細胞 が5層錐体細胞にサブタイプ特異的に結合することは すでに2008年に報告しています。本研究では、さらに 一歩進み、5層 COM 細胞が 2/3層 COM 細胞から優 先的に入力を受けているかどうかを調べ、実際にその 通りであることを示しました。 さらに 2/3 層 COM 細 胞から 5 層 COM 細胞への結合特異性は、5 層 COM 細胞の投射先に依存することを示しました。また、5 層 COM 細胞が、2/3 層 COM 細胞から共通入力を受 け取る確率を調べ、結合特異性を解析しました。その 結果、同じサブタイプ間5層 COM 細胞ペアは、異な るサブタイプ間 5 層 COM 細胞ペアと比較して、2/3 層からの共通入力を受け易くなっていました。これに より全体的な結合パターンが明らかになりました。5 層 COM 細胞は、それぞれ皮質間投射及び皮質下投射 パターンで規定される層内層間のサブネットワーク内 に埋め込まれているのです。これらの結果は、他のい くつかの研究室でマウス体性感覚野や視覚野において 行われた研究結果と対立するものです。これらは、少 なくとも生理学的パラメータを用いた場合、5層神経細 胞は均質であると報告しています。この不一致は、脳 領域または動物種の違いに起因するかもしれませんが、 個人的にはこの部門よって示された5層神経細胞の不 均一性は前頭皮質以外の脳領域でもある可能性のほう が高いと考えています。

関連する研究として、二つの異なる 5 層出力細胞—両側線条体に投射する CCS 細胞と同側脳橋核へ投射する CPn 細胞—がシナプス伝達と皮質内結合に基づいて機能分化しているかことを調べた論文があります(森島ら、J Neurosci 2011)。ここではさらに視床入力に関連した形態学的パラメータも調べています。非常に多くの重要なデータを用い、CCS 細胞ペアと CPn

細胞ペアの結合性について、双方向性やシナプス強度、短期可塑性の点から異なることを高い信頼度で示しています。CPn 細胞ペアには見られない双方向性結合が CCS 細胞ペアあること、CPn 細胞ペアの結合性は CCS 細胞ペアの結合性よりも強いこと、最後に、CPn 細胞ペアの促通応答がより頻繁に検出できることから、この短期可塑性によって、シナプス前ニューロンの放出確率の変化を引き起こしていると考えることができます。

私自身の仕事に関連性があることから、大変大きな興 味を引いた論文がありました。それは、複雑な結合様 式を持つ前頭皮質の神経細胞を、さらに海馬傍領域(嗅 周皮質と扁桃体) との結合性との観点から調べたもの で、これはつまり陳述記憶形成や記憶想起に関わる脳 領域との関係性の解析ということになります(平井ら、 J Neurosci 2012)。上述の研究同様、一部の結合に ついては以前から知られていますが、この論文で初め て、形態学的また電気生理的性質について深く掘り下 げ、層内層間の結合についても解析しています。その 結果、前頭皮質から嗅周皮質に投射する神経細胞 (PRC) 細胞)は主に2タイプあることがわかりました。これ らは2/3及び5層に分布しており、いくつもの形態学 的および機能的特性に基づいて区別することができま す。 まず 2/3 層の PRC 細胞と 5 層 PRC 細胞はその 標的領域が異なります。前者は嗅周皮質の35野へ、後 者は36野へ投射します。2/3層 PRC 細胞は扁桃体へ も投射するのに対し、5層 PRC 細胞は CCS 細胞と重 なりますが CTh(皮質視床投射) 細胞や CPn 細胞とは 別です。この様に解剖学的解析から、すでにこれら神 経細胞が寄与するサブネットワークには明らかな機能 的に異なることがわかります。また、層間結合につい ても差が見られ、2/3 層 PRC 細胞は 5 層 PRC 細胞 や CTh 細胞に対して同等の結合確率を示しますが、逆 方向の結合は5層 PRC 細胞からに限られていました。 これらの結果と先行研究を考え合せ、2つの前頭皮質 から嗅周皮質に出力する2つのチャネルが最終的に海 馬へ入り口となる内嗅皮質に到達する過程でどのよう に状態依存的に情報の伝達を助けるのかを議論してい ます。

この部門の研究はさらに独立して重要な展開も見せています。機能的に異なる5層錐体細胞を、ドーパミン作動系や強化学習に関する皮質回路に関連づけしよう

という研究です。これらはモデル系の論文として(森田ら、J Neurosci 2013)あるいはその論文の包括的総説として発表されています(森田ら、TINS 2012)

これらの研究と直接に関連性はまだありませんが、魅力的な神経発生の研究とその総説も発表されています(畠中と山内、Cerebral Cortex 2013; 畠中ら、Develop Growth Differ 2012)。この論文の中で、興奮性皮質細胞は皮質板に移動する前に中間帯で神経細胞としての極性を形成することを報告しています。これは in vitro で考えられてきた極性形成のアイデアを前進させるものです。 in vivo の証拠を提出するだけでなく、無極性状態から極性を獲得するのは様々な神経細胞において内在的な機構で起こる可能性について論じています。

過去数年に渡るこの部門の研究成果をたどってきまし たが、ここでその成果を要約し、その独自性を指摘し たいと思います。第一に、GABA 作動性介在ニューロ ン研究の分野(すなわち私自身の研究分野)、ならびに 前頭皮質回路研究の分野の両方において、部門のメン バーは、これらの分野で研究を行うすべての者にとっ て参照基準となるような多くの論文を発表してきたこ とを述べたいと思います。多くの特徴によってこれら 研究は特別なものとなっています。正確で、信頼性が 高く(多くの細胞数が常に検討される)、高品質な(素 晴らしい神経細胞の再構築、優れた質の染色) データか ら得られる研究成果は他の多くの研究成果と一線を画 するものです。第二に、多くの研究が、すでに存在す ることは知られているもののその取り組みは挑戦的で あることから研究されてこなかった回路について、深 く掘り下げた解析を行っているところで、多くの研究 室はこの部門で行っている様な、確かな最高レベルの 形態学的そして電気生理学的な総合アプローチによっ て研究をすることは出来ません。第三に、これが私を 一番感動させたと白状しなければなりませんが、個々 の論文を今注意深く読んで初めて、この部門の全仕事 は世界中を探してもまれに見るある種独特な仕事スタ イルとアプローチがあるということがわかりました。 何を言っているのか、もう少し詳しく説明しましょう。 過去20年間に実験系研究室での仕事のスタイルは大 きく様変わりし、残念ながら、流行に便乗した研究課題 の選択や、手っ取り早い論文作成術で特徴づけされる

ものになってきました。それゆえ、多くの研究室は時流を乗り遅れない様に数年毎に研究の焦点を変えています。しかし、これは川口博士を長とするこの部門にはあてはまりません。この部門からの論文は、一つの研究が次の研究へと、一連の研究として構築されており、個々の新しい研究は次の新しい研究の布石となって重層構造を形成しているのです。おそらくこの仕事の重要性はたった一つの論文を読んだだけではわかりにくいでしょうが(そしておそらくこれが部門の優れた研究が、いずれもより上位の雑誌に掲載されなかっ

た理由の一つでしょう)、全体としては明確にわかるのです。

私は、総合的にこの研究部門は充分な実績を出していると判断します。私はこの部門とメンバーに最高の賞賛を送ります。今回部門評価のために、メンバー全員と議論したことは、素晴らしい経験と大きな喜びでした。そして最後に、丁寧に彼らの研究論文を読み返すことはこの上なく楽しい作業となりました。

2.2 礒村 宜和 教授 (玉川大学)

平成 26 年 11 月 17 日

【評価書】 生理学研究所 大脳神経回路論研究部門 2009 年~2014 年

玉川大学 脳科学研究所 基礎脳科学研究センター 礒村 宜和

研究経歴

川口泰雄教授は、1980年に東京大学医学部を卒業後、1985年に医学博士(東京大学)を取得。1984年に生理学研究所助手、米国テネシー大学への出張を経て、1989年に理化学研究所研究員、1993年に同研究所チームリーダー、1999年に生理学研究所の教授に就任し、現在に至る。その間、一貫して齧歯類(ラット)の大脳皮質や大脳基底核の微細な回路構造の形態学的解析に精力的に取り組む。2009年、時實利彦記念賞を受賞。

研究内容と成果

長年、川口教授の主宰する大脳神経回路論研究部門では、高度な形態学的手法と電気生理学的手法を緻密に組み合わせて、ラットの大脳皮質前頭野(特に運動野)のグルタミン酸作動性(興奮性)の錐体細胞と GABA作動性(抑制性)の各種介在細胞から構成される皮質内回路および皮質-皮質下回路の全容の解明に挑戦し続けている。過去5年間(2009-2014)にも以下に挙げる目覚ましい研究成果を国際一流誌に次々に発表しており、大脳皮質回路の研究分野では間違いなく世界のトップをゆく研究室の一つである。

(1) 大脳皮質の錐体細胞サブタイプ

近年、同研究部門の森島助教は、脳スライス標本のパッチクランプ記録により、運動野第 5 層の錐体細胞サブクラスである橋核投射(CPn)細胞と対側線条体投射(CCS)細胞(交連細胞)の形態学的および生理学的特徴を比較し、CPn細胞は CCS細胞よりも尖頭樹状突起の先端部分が豊富に分岐し、CCS細胞から CPn細胞へのシナプス結合が強いことを示した(Morishima,2006)。その続報として、森島は、CPn細胞と CCS細胞それぞれで樹状突起や軸索の形態が第 5 層内の深さ(5a層~5b層)でも異なること、CPn細胞同士のシナプス結合ではユニタリー EPSP 応答は時として非常に大きな振幅のものが観察されること、CPn細胞同士

のシナプス結合では連発入力で促通(PPF)がみられ CCS 細胞同士では抑圧 (PPD) がみられること、など を示した (Morishima, 2011)。特に、錐体細胞サブタ イプに応じたシナプス結合の強度や可塑性の違いは、 サブタイプの機能分担を示唆する重要な発見として学 界に大きな反響を呼んだ。

大塚助教は、脱分極時の発火順応の違いから第5層の交連細胞をさらに FA タイプ (順応しやすい) と SA タイプ (順応しにくい) に分類して解析したところ、第5層の交連細胞は同じタイプ (FA 同士または SA 同士) の場合に結合しやすく、第2/3層の交連細胞からも入力を受けやすいことなどを示した (Otsuka, 2011)。また、体性感覚野や後部頭頂野など同側の遠隔領野にも投射する交連細胞は FA タイプであることも判明した(同)。

(2) 大脳皮質の介在細胞サブタイプ

窪田准教授を中心として、大脳皮質の GABA 作動性の介在細胞サブタイプの研究が精力的に進められている。窪田は、大脳皮質の介在細胞の各サブクラスに特異的な計 10 種類のタンパク質/ペプチドマーカー (PV,CR,AAc,SOM,VIP,CCK,CRF,NPY,SPR,NOS)の発現の有無を皮質層別に集計し解析した(Kubota, 2011)。このような介在細胞サブタイプのマーカー発現の特異性に形態学的および生理学的な考察も加えた優れた総説を発表した(Kubota, 2014)。また、川口と窪田は、GABA 作動性介在細胞の分類をウェブでの多数の専門家の判断に基づいて理論的に試みるという興味深い研究にも参加し、国際的に通用する客観的な介在細胞の分類に成功している(DeFelipe, 2013)。

(3) 錐体細胞と介在細胞の相互結合

大塚助教は、錐体細胞サブタイプと介在細胞サブタイプがサブネットワークを構成するという仮説を検証した。運動野の第5層では、錐体細胞と Fast-spiking(FS)

介在細胞の双方向のシナプス結合は頻繁に観察されたが、錐体細胞と non-FS 介在細胞の双方向結合はまれであった(Otsuka, 2009)。また、双方向結合を示す錐体細胞と non-FS 介在細胞は、第 2/3 層の錐体細胞から共通入力を受ける確率が高かった(同)。FS 細胞同士が電気的結合(ギャップ結合)を形成している場合、それらの間には相互の GABA 作動性シナプスが存在する確率が高くなり、それらは錐体細胞からの共通入力を受けやすいことも示した(Otsuka, 2013)。このように、大塚は錐体細胞と介在細胞はサブタイプの組み合わせに特異的なサブネットワークを形成していることを解き明かした。

(4) 運動野の錐体細胞の領域間投射

大脳では、特定の領域内の局所回路だけが役割を果たしているわけではなく、複数の領域が相互に協調して機能を発揮していると考えられる。従って、錐体細胞サブタイプの領域間投射を調べることは非常に有益である。総研大院生(当時)の平井氏は、記憶に関与する嗅皮質へ投射する運動野の錐体細胞サブタイプの特性を調べた。嗅皮質 35 野(扁桃体も)へ投射するのは運動野の第 2/3 層の錐体細胞であり、嗅皮質 36 野へ投射するのは運動野の第 5 層上部の CCS 錐体細胞であった(Hirai, 2012)。一方、運動野の第 5 層の視床投射細胞(CTh 細胞)は CPn 細胞と重複していると考えられた(同)。

植田研究員は、運動野を中心とする領域間結合を体 系的に検索する大変素晴らしい研究を完成させた。ま ず、二次運動野を中心として同側の他領域(一次運動 野、眼窩前頭皮質、嗅皮質 35 野・36 野、後部頭頂野)と の間に、どの層のどんな錐体細胞が相手領域のどの層 に投射するのかを、順行性および逆行性トレーサー観 察と非交連細胞マーカー Ctip2 (CTh 細胞、CTc 細胞、 CPs 細胞を含む全 CPn 細胞に発現) の免疫細胞染色を 駆使して詳細に調べ上げた(Ueta, 2013)。次に、同側 の一次運動野と二次運動野の錐体細胞サブクラスと相 互結合の関係性に注目し、二次運動野からは第 2/3b 層 と第5a層の錐体細胞が一次運動野の第1層上部に終止 し、一次運動野からは第 2/3a 層から第 5b 層までの広 範に分布する錐体細胞が二次運動野の第2/3層に主に 終止することを明らかにした (Ueta, 2014)。両領野と も視床に投射する CPn 細胞 (CTh 細胞) は両領野間 の相互結合に関与し、脊髄に投射する CPn 細胞 (CSp 細胞) は関与がなかった (同)。一方、両領野の交連細 胞は相互に結合を形成していた(同)。錐体細胞サブクラスはそれぞれに特徴的な皮質間および皮質下投射先の組み合わせを有するという極めて有意義な知見である。

(5) 運動野細胞の機能的意義

では、かくも精巧な大脳皮質回路はどのように機能して行動発現を実現するのであろうか? 同研究部門では、脳スライス標本を対象とするインビトロ実験系の研究だけではなく、生きた個体の脳を対象とするインビボ実験系の研究や、実験データを活かした理論モデル化にも挑んで大きな成果を挙げている。

Puig 研究員 (当時) は、麻酔下のラットの背側縫線核 を電気刺激することにより放出されるセロトニンが、前 頭前野の細胞活動にどのような影響を与えるのかを調 べた。内側前頭前野の局所フィールド電位記録により、 セロトニンは徐波(2 Hz 程度)やガンマ波(30-80 Hz) 活動を修飾することが示された (Puig, 2010)。 ジャ クスタセルラー記録法により、このセロトニンの作用 は、セロトニン受容体(5-HT2A, 5-HT1A)を介した FS 細胞の活動の変化によるものと示唆された(同)。 牛丸研究員は、麻酔下のラットの CTh 細胞と視床細 胞(VL 核、VA/VM 核、網様核)の発火が、徐波活 動(UP/DOWN振動)や紡錘波活動とどのような関連 性を示すのかを調べた。ジャクスタセルラー記録法と 局所フィールド電位記録法により、視床の VA/VM 核 (大脳基底核より入力) や網様核の細胞は UP 状態の初 期に発火が亢進すること、CTh 細胞は紡錘波周期のト ラフ(底部)で発火し、視床細胞はいずれも紡錘波周期 のピーク(頂部)で発火することを示した(Ushimaru, 2012).

東京大学の森田賢治講師との共同研究では、大脳皮質の CPn 細胞と CCS 細胞の特性と大脳基底核(線条体)の直接路細胞と間接路細胞の特性を考慮に入れた強化学習モデルを理論的に提案し検証した(Morita, 2012; 2013)。解剖学的、生理学的知見に基づいて大脳皮質(CPn 細胞と CCS 細胞)および大脳基底核(直接路と間接路)の特性を十分に活かした強化学習モデルは非常に斬新かつ挑戦的な理論的試みである。

(6) 樹状突起の微細構造

窪田准教授は電子顕微鏡を使用した樹状突起の微細構造の研究でも大きな成功を収めている。例えば、電子顕微鏡による樹状突起スパインの鋭敏な観測技術を

開発した研究(Kubota, 2009)や、樹状突起の太さと分岐の関連性の法則を見出した研究(Kubota, 2011)は、電子顕微鏡の確かな技術と豊富な経験を有する熟練研究者のみがなし得る貴重な仕事である。また、樹状突起スパインの可塑的変化に関する国際共同研究は、ネイチャー・ニューロサイエンス誌とニューロン誌に論文が掲載された(Chen, 2011; 2012)。

(7) その他

同研究部門では大脳皮質回路の形成過程にも目を向けている。畠中研究員は、大脳皮質の発達形成において、興奮性の皮質細胞が軸索を下側方に伸長し、樹状突起を上方へ伸長した後に、細胞体を上方へ移動する様子を連続撮影で捉えた(Hatanaka, 2013)。その他にも、いくつかの共同研究の成果が報告されている(Shino, 2011; Kamijo, 2014)。

競争的資金の獲得状況

同研究部門では、川口、窪田、大塚、森島、畠中らが、科学研究費補助金(基盤研究 (A)(B)(C)、新学術領域研究 (公募)、若手研究 (B)) や CREST などの競争的研究資金や、シンポジウム開催費(日本学術振興会国際研究集会など)・海外渡航費(日本学術振興会特定国派遣研究者など)などをコンスタントに獲得しており、それぞれの活発な研究活動に対して学界から常に高い評価を得ていることがうかがえる。

若手研究者・大学院生育成

現在、同研究部門では日本人3名と外国人1名のポスドク研究員が在籍して研究活動に専念している。上述のように、植田、牛丸、畠中研究員が優れた研究業績を挙げていることは、同研究部門の少数精鋭の指導体制のもとで若手研究者が着実に育ってきている証左である。大学院生も数名(総研大生2名(日本人、外国人)、委託学生1名(外国人))が実地の研究を熱心に学んでおり、将来、神経科学を背負って立つ国際的な研究者としての活躍が期待される。

共同利用機関の役割(共同研究と学術交流)

同研究部門は、国内の複数の研究室との共同研究 を積極的に推進している。国内の連携先として、基礎 生物学研究所 (Puig, 2010)、理化学研究所 (Kubota, 2011)、群馬大学 (Shino, 2011)、東京大学 (Morita, 2012; 2013)、大阪大学 (Hatanaka, 2013)、玉川大学 (Kamijo, 2014) との共同研究が実施されてすでに実を 結んでいる。(国際共同研究は次項に述べる。)

毎年、生理学研究所で「大脳皮質局所回路」を主題とする研究会を主催しており、全国より多数の研究者(毎回 40 名以上)が参加して活発な議論をおこなっている。また、日本神経科学大会、日本生理学会大会、日本解剖学会総会においても、大脳皮質局所回路や電子顕微鏡解析に関するシンポジウムをたびたび主催し、いずれも成功させた実績を有する(参加者約 100~150 名)。(国際研究集会は次項に述べる。)

これらのことは、同研究部門が大脳皮質局所回路の 研究中核となって共同利用機関の役割を積極的に担っ てきたことを示している。

国際連携

前述のように、同研究部門は外国人のポスドク研究 員や大学院生を積極的に受け入れて研究指導している。 もちろん川口と窪田は、研究室内にとどまらず、国際的 な共同研究や学術交流の活動を積極的に展開している。 海外との連携先として、Dartmouth Medical School (米国)と Carl Zeiss NTS GmbH (ドイツ) (Kubota, 2011)、Massachusetts Institute of Technology (米国) (Chen, 2011; 2012)との共同研究の成果がすでに挙 がっている。また、両名は日本を代表して、GABA 作 動性介在細胞の分類の統一見解を得るために組織され た国際研究チームに参加し、介在細胞の客観的な分類 法の検討に貢献した(Defelipe, 2013)。

さらに、毎年、大脳皮質局所回路を主題とした国際研究会や国際シンポジウムを主催し、国内外の専門家を多数招へいして最先端の研究発表と活発な議論の機会を各地で設けた(京都 2009 年、沖縄 2010 年、スペイン・バルセロナ 2012 年、中国蘇州 2012 年、岡崎 2013年、東京 2013年)。これほど国際会議を成功させた事実は、彼らの研究活動が世界的に敬意をもって認められていることの証であるといえよう。

社会貢献

川口と窪田は、文部科学省、日本学術振興会、科学技 術振興機構などの各種委員を歴任し、神経科学界の健 全な発展に大きく貢献している。また、一般社会に対 しても、周辺地域の中学校・高等学校や一般市民向け の講演や啓蒙活動を引き受けて社会的責務を十分に果 たしている。

結論

21世紀に入り、大脳の神経回路の構造と機能を探る研究分野は、世界的な神経科学の潮流の一つとなっている。川口教授は、一貫して大脳皮質回路の機能的構造の解明を目標に掲げ、形態学的手法と生理学的手法を駆使して、数々の重要な学術的発見を成し遂げてきた。いうなれば、今日の世界の潮流を作り上げてきた立役者の一人である。過去5年間においても、同研究部門の生産性は質量ともに極めて高く、共同利用施設

の責務を見事に果たし、若手育成と国際連携の期待に も十分に応えている。今後も、このまま研究に対する 信念と哲学を貫き、大脳皮質回路の作動原理の解明へ の比類なき足跡を残してほしいと願っている。

このたび、川口泰雄先生の研究活動の評価に携わる機会を賜りましたことを深く感謝いたします。誠に畏れ多く、大変光栄に感じ、一層の尊敬の念を覚えるに至りました。

2.3 平田たつみ 教授 (国立遺伝学研究所)

国立遺伝学研究所 脳機能研究部門 平田たつみ

2014年10月1日、川口泰雄教授が主催する大脳神経回路論研究室を訪問して、過去5年間の研究や将来展望についての説明を受けた。その後、研究室構成員9名と個別に面談して、各々の研究成果や進捗状況について報告を受け議論した。

川口研究室の使命は、大脳皮質の構築原理の解明である。そのために、大脳皮質を構成する神経細胞全サブタイプの同定を進めている。電気生理学的ならびに解剖学的手法を駆使して、正確に綿密に仕事を進め、論文をコンスタントに一流国際雑誌に発表している。抑制性細胞の同定をほぼ終え、興奮性細胞の解析へと仕事の軸足をシフトしたことが、ここ5年間における大きな変化であろう。ともすれば流行りの研究がもてはやされる中で、このような地道で焦点の絞られた研究が一定の評価を受け続けていることは、科学界の健全性を示している。また、他の人がやらないことをコツコツ続ける姿勢が、世界における「大脳皮質神経細胞の分類の大家」というオンリーワン的な高評価につながっている。このような歴史ある研究室をもつことは、生理学研究所にとってたいへん意義深いと思われる。

現在、川口研究室では、同定された大脳皮質神経細胞 の素子同士をつなぐ試みが精力的に行われている。と りわけ、興奮性細胞の長距離投射パターンと皮質内局 所での結合パターンとの関連性について集中的に解析 され、様々な「傾向」が明らかになりつつある。このよ うな成果は、個別研究としてもちろん興味深いが、そ の本当の価値は、回路の全体像が見えて初めてわかる という側面がある。その点もどかしくもあるが、微視 的研究をボトムアップ的に積み重ねて全体像に迫ると いう方向の研究だけに、時間がかかるのはやむを得な い。とはいえ、今回の訪問で、そろそろ川口教授の頭 の中では全体像が見え始めているという印象を受けた。 既にネットワークモデルを用いた研究も進行しており、 システムとしての大脳皮質の理解がいよいよ現実味を 帯びてきている。今後数年間で次のステージに研究を 進めて、川口研究を集大成してほしい。そうすれば、今 はまだ断片的にみえる個別研究の成果も、また新たな 輝きを得て、大きく再評価されるはずである。

私の専門である神経発生学的観点からみると、川口研究室の成果は、新たな研究の芽の宝庫のように感じられる。局所回路の発生原理はほとんど何も分かっておらず、川口研究室で見つかった局所回路の結合法則が、いったいどのような発生機構で保証されているのかは大変興味深い。神経回路ができるしくみを念頭におくことは、出来上がった神経回路のつながり方を理解する上でも役に立つだろう。川口研究室では、既に発生学観点を取り入れた研究も行われているようであり、今後の展開に大いに期待したい。発生学的な手法を取り入れることで、研究上の技術的革新も期待できる。

今回の訪問で私が抱いた一番の感想は、各構成員が つかず離れず補いあって非常に良いバランスで研究し ているということであった。通常は専門性の高い研究 になると、皆が同じ方向に向かって類似の研究を遂行 し、お互いの利害が衝突し合い、テーマの棲み分けに 苦労するものである。しかし、川口研究室では、各構 成員がそれぞれ別の観点をテーマとしており、それぞ れが少しずつ違う方向に向いて、独自のゴールをめざ しているように感じた。それなのに、全体としてみる と、お互いに補い合って絶妙な組み合わせを作りだし、 シームレスで均整のとれた研究室を構成している。こ の研究室運営は誰でも真似できるものではない。いっ たいどうやって研究テーマを与えているのかたいへん 興味をもった。留学生や他研究室出身の人材が多いと いう人的多様性も貢献しているのだろう。決して強引 なリーダーシップを得意としない川口教授であるが、 多様な興味をもつ人材をうまく配置して、焦点の絞ら れた専門分野を作り上げる柔和な手腕は賞嘆に値する。

今後の川口研究室の大きな課題として、川口教授の 定年に向けて、構成員達の新たな活躍の場の獲得があ げられるであろう。みな研究生産性も高く、独自の興 味を持った将来有望な構成員達であるが、現在の研究 者の就職難を考えると決して楽観視はできない。今回 の面談にあたって、少し離れた分野の私から見ると、研究内容はわかるが、その価値のすごさがわからない、と残念に思うことが幾度かあった。問題意識を共有した専門家集団の間の議論では問題にならないだろうが、少し分野の離れた研究者にも研究内容を正当にアピールできる必要がある。評価をさらに上げて将来展望を開くには、構成員一人一人が少し意識して、広い分野

の研究者と議論する機会を持つようにすると良いかも しれない。せっかく独自視点を持った研究者たちであ るので、大脳皮質回路の理解という研究室全体の大き な目標の中で自分の研究を捉えるだけでなく、自分独 自の問題意識を前面に打ち出した個人研究の売り込み も、工夫次第では十分可能であると感じた。

3 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門 (定藤規弘教授) の評価

3.1 Ben Seymour 博士 (情報通信研究機構)

External Review of Norihiro Sadato Laboratory, National Institute of Physiological Sciences, Okazaki, Japan.

Reviewed by Ben Seymour, Center for Information and Neural Networks, National Institute of Information and Communications Technology, Osaka, Japan; Computational and Biological learning Laboratory, Department of Engineering, University of Cambridge, UK.

Introduction

I was delighted to be able to visit and review the research activities of the Sadato Laboratory on 22nd October 2014. The Laboratory is one of the first dedicated cognitive neuroimaging facilities in Japan, and was established in 1999, initially with spectroscopy, but subsequently with the installation of a 3T MRI scanner in 2001. At the time, 3T was considered very high resolution, and as principle investigator Professor Norihiro Sadato established a comprehensive research program orientated around the broad themes of human cognition, communication, and development. Since its foundation, the lab has steadily grown, enhanced by a series of grants orientated around specific themes. The lab has, and continues to provide substantial research training to Masters level and doctoral students, with a strong track record of success. Furthermore, the lab is well known as an internationally outlooking lab, welcoming numerous overseas researchers, typically JSPS funded post-doctoral fellows, several of whom are known to myself. On this background, the lab has a substantial and strong track record of research outputs as measured by publications, with numerous medium to high impact papers, generating a strong reputation in Japan and abroad. This has helped in the recruitment of high quality young researchers and students, and the lab continues in good health based on established strengths.

Research background

The foundational research program of the lab concentrated on human development and communication, and covered non-invasive physiological and neural measurement in children and adults. Over the last 5 years, there has been a substantial amount of successful research into perception of animacy, and recognition of self and other movements. This is a critical and core function in social cognition, subserving many modalities and domains for example evegaze, face recognition, body movement, language, and semantics of communication. Together with related projects into 'higher' aspects of social cognition (for example lying, sarcasm, empathy), this has led to a basic neurobiological model of self-other interactions centered on the extrastriate body area, inferior frontal region, and tempero-parietal junction. This model has set one of the main foundations for the research currently being undertaken in the lab.

Current research

I was fortunate enough to review presentations of a number of current projects from lab members, as well as demonstrations of experimental and facilities. Although the scientific scope of the lab has been relatively broad, at the heart of the current research program is a very specific core goal to understand the dynamics of social interaction. This is best illustrated by the unique hyperscanning facility, in which two individuals can be consecutively scanned in adjacent scanners with real-time face-to-face video-camera projection, and microphone-audio communication. This allows the audiovisual social

communication through facial expression and spontaneous speech. I should point out this is technologically challenging (mostly because of noise artifacts), but the group have overcome this to produce a fantastic and unique facility, which opens up a huge variety of new experimental possibilities. For example, the group have used this to study between-brain connectivity, revealing highly exciting findings about the potential role of the inferior frontal gyrus.

The complexity of real-time face-to-face processing highlights the importance of fast dynamics, and the group have established other facilities to explore this further. In particular, they have implemented a multi-person motion capture room to study dynamic motor interactions through natural interactions. Here, the challenge is primarily analytical, and the group have developed sophisticated algorithmic approaches to understanding the synchronicity and causality of subtle body movements. Again, this facility has enormous potential, especially when integrated with other experimental paradigms (e.g. game theoretic interactions). This potential to shift from the conventional and very stereotyped social exchange paradigms of social psychology, to naturalstic settings, without losing experimental vigour, is a very intelligent and powerful development, which elevates the standing of the lab above most of its peers.

One of the much less well studies modalities of interaction is through touch. Studying the dynamics of haptic communication is enormously challenging, but the lab have established a novel program to explore the basics of haptic inference with exploratory studies using 3D printed objects and developing novel textures. In addition to these domains, the lab continues to do core work on human language communication, and the development of communication abilities in children. Furthermore, the research has yielded significant clinical translational capabilities with applications to the individuals with autistic spectrum disorders.

In summary, the current research program is technologically and methodologically sophisticated, scientifically novel and exciting, well-focused around the strong core scientific vision, whilst at the same time incorporating a an open-mindedness that allows the exploitation of translational research opportunities and other possible collaborations.

Research environment

The lab is part of the National Institute of Physiological Sciences, which is one of Japan's leading research institutes, and well known for its international standing and high quality research output. The basic facilities are comfortable and in keeping with an internationally competitive lab. It was clear to me that the lab benefits from scientifically strong leadership from Norihiro Sadato, with leadership generated by a non-hierarchical team approach built around of research and ideas, and not seniority. This has permitted a friendly and relaxed lab, freedom for young researchers, but with effective scientific discipline and a supportive and learning-orientated culture. The lab is also very outward-looking (to collaborations with other NIPS labs, and with other Japanese labs) and internationally friendly, with most talks and presentations held in English.

A key new facility being installed when I visited was the 7T scanner. This has particular value to the lab because there is a substantial focus on the specific functions of subregions of frontal cortex. For many future experiments, it will be critical to establish at high resolution the distinct functions performed, for example, along the axis of the inferior frontal gyrus.

Conclusions

Since its instantiation, and especially in the last 5 years, the Sadato lab has developed substantial scientific strength built around a strong core scientific vision to understand the dynamics of human social interaction. It is characterised by the way in which it develops novel technological and methodological

methods in parallel with exciting and important research questions. Indeed, it is fairly unique in having strengths in both social psychology and imaging technology. This has made it the go-to lab for aspir-

ing students and international researchers. In summary, it has exceeded expectations, and offers a high chance of very substantial research outcomes in the next 5 years.

(和訳)

生理学研究所 定藤研究室(日本、愛知県岡崎市)の外部評価

評価者:Ben Seymour

独立行政法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター(日本、大阪府)

ケンブリッジ大学 Computational and Biological learning Laboratory, Department of Engineering (英国)

はじめに

2014年10月22日、私は光栄にも定藤研究室を訪 れ、その研究活動の評価にあたることができた。日本 における認知に関するニューロイメージング施設の中 で、最も貢献度の高い一つである定藤研究室は、1999 年、当初スペクトロスコピーとともに設立され、その 後 2001 年に 3T MRI スキャナを導入した。この当時、 3T は非常に高い分解能だと考えられており、定藤規弘 教授は研究責任者 (principle investigator) として、ヒ トの認知、コミュニケーション、および発達といった 幅広いテーマを指向する包括的な研究プログラムを構 築してきた。設立以来、定藤研究室は着実に発展を遂 げ、また特定のテーマを重視した一連の補助金により 拡充されてきた。定藤研究室は、その成功を収めたこ れまでの多大な業績により、これまでまた現在も、修 士・博士課程の学生に、研究に関わる実のある研鑚の 機会を提供し続けている。さらに、定藤研究室は非常 に多くの海外の研究者らを受け入れ、国際的な展望を もつ研究室としてよく知られている。海外の研究者と は、典型的には日本学術振興会(JSPS)から資金提供 を受けたポスドク研究員であり、そのうち幾人かは私 自身が知っている人物である。こうした背景の下、定 藤研究室は、中~高レベルのインパクトをもつ極めて 多数の論文発表が示すとおりの重要かつ強固な研究成 果を挙げ、日本国内外で高い評判を集めている。また このことが高い資質を備えた若手研究者と学生の採用 につながっており、定藤研究室は培われた強みを礎に、 健全な状態を保っている。

研究の背景

定藤研究室の基礎的な研究プログラムは、ヒトの発達とコミュニケーションに集中しており、かつ小児およ

び成人を対象とした身体・神経の非侵襲的測定をカバーしている。直近5年間で、生き物らしさ(animacy)の知覚ならびに自己および他者の動きの認識について、相当な数の研究が成功している。この機能は、社会的認知における極めて重要かつ中核的な機能であり、多くのモダリティおよび領域(例:視線、顔の認知、身体の動き、言語、およびコミュニケーションがもつ意味)のために働いている。この研究の成功が、「より高次な」社会的認知の側面(例えば、嘘、皮肉、共感など)に取り組む関連プロジェクトと合わさって、extrastriate body area(有線領外身体領域)、下前頭領域、および側頭頭頂接合部を中心とした自己一他者の相互作用の基礎的な神経生物学的モデルにつながった。このモデルは、現在同研究室で進められている研究の一つの基盤を築くものである。

現在の研究

私は幸運にも、研究室メンバーから現行の数多くのプロジェクトについてプレゼンテーションを受けるとともに、実験施設のデモンストレーションを受け、これらを評価することができた。定藤研究室の科学的スコープは、比較的広い範囲に置かれてきたが、現在の研究プログラムの核心は、社会的相互作用のダイナミズムを理解するための、非常に具体的な中核的目標に置かれている。このことを最もよく体現しているのが、2人の個人を連続してスキャンすることができるユニークなハイパースキャニング施設である。この施設では、隣接したスキャナに、リアルタイム・対面ビデオカメラプロジェクションに加え、マイクロフォンーオーディオコミュニケーションが備えられている。これにより、顔の表情と自発音声を通じた視聴覚的な社会的コミュニケーションが可能となった。私は、これが技術的に

困難であるという事実を指摘しなくてはならない。その最大の理由は、ノイズ・アーチファクトが生じるためである。しかし、この研究グループはこの問題を克服し、見事かつユニークな施設を創り出した。そしてこれにより、実に多様な実験可能性が新たに切り拓かれた。例えばこの研究グループでは、この施設を脳と脳のコネクティビティを調べるために使用し、下前頭回の潜在的役割に関する非常にエキサイティングな所見をもたらしてきた。

リアルタイムの対面処理の複雑さの下では、迅速な ダイナミクスの重要性が強調されるが、研究グループ は、これをさらに探究するためこの他の施設を構築し てきた。具体的には、然な相互作用を通じた動的運動 の相互作用を調べるため複数の個人の動きをとらえる 部屋を導入した。ここでの課題は、第一に分析的な点 にあるが、これに対し研究グループは微かな身体の動 きのシンクロニティおよび因果関係を理解するための 高度なアルゴリズム的アプローチを開発した。繰り返 しになるが、この施設は莫大な可能性を有している。 これは特に他の実験パラダイム (例:ゲーム理論的な 相互作用)と統合されたときに顕著である。社会心理 学における従来型かつ極めてステレオタイプな社会的 交換パラダイムから、実験がもつ力を低下させること なく、自然なセッティングにシフトするこの潜在能力 は、非常にインテリジェントかつパワフルな発展であ り、同業者の中における定藤研究室の立ち位置を向上 させるものである。

あまり研究がされていない相互作用のモダリティの一つに、触覚を通じたものがある。触覚コミュニケーションのダイナミクスの研究は極めてチャレンジングなものであるが、定藤研究室は 3D プリントで作成した物体を使用し、新規な質感を開発することで、触覚的な推論の基礎を探究する新規なプログラムを構築してきた。これらの領域に加えて、定藤研究室は、ヒトの言語コミュニケーション、および小児のコミュニケーション能力の発達に関する中核的研究を継続している。さらに、その研究は、自閉症スペクトラム障害をもつ人への応用とともに、重大な臨床的な橋渡しを実現するための能力を生みだしてきた。

要するに、定藤研究室の現在の研究プログラムは、技術的および方法論的に高度であるとともに、科学的に新規かつエキサイティング、かつ強固な中核的科学的ビジョンにしっかりとフォーカスされている。それと同時に、オープンなマインドを取り込み、これにより橋渡し研究およびその他の可能性がある連携の機会を

探索することが可能となっている。

研究環境

定藤研究室は生理学研究所の一部である。生理学研 究所は、日本の主導的研究機関のひとつであり、その 国際的な立ち位置と高い品質の研究成果によってよく 知られている。基礎的な設備は快適で、国際的な競争 力をもつ研究室にふさわしいものである。定藤研究室 が、定藤規弘教授の力強い科学的リーダーシップに加 え、年功ではなく、研究とアイディアを重視した階層 的なチーム編成により生まれるリーダーシップから恩 恵を受けていることは私の目に明らかであった。これ により、研究室にフレンドリーでリラックスした雰囲 気が醸成され、若手研究者は自由を得つつも、効果的 な科学的鍛練とサポートが充実した、学び指向のカル チャーがもたらされている。定藤研究室はまた、非常 に外向き (NIPS 内の他の研究室や他の日本の研究所と の協力に対して)の視野をもつ研究室であり、大半の 講義とプレゼンテーションが英語で行われる国際的に フレンドリーな研究室である。

私が訪れた時に新しく導入が進められていた重要な設備が7Tスキャナである。前頭葉の下位領域がもつ特有の機能に大きなフォーカスを置く定藤研究室にとって、この設備は特別な価値を有するものである。この設備は今後、(例えば下前頭回の軸に沿って)発揮される別個の機能を高い分解能で確立するための多くの実験において極めて重要な役割を果たすことだろう。

結論

設立以来、そして特にこの5年間、定藤研究室はヒトの社会的相互作用のダイナミクスを理解するための 強固なコア・ビジョンを軸に、科学的な強みを大きく 発展させてきた。定藤研究室の特徴として、新規な技 術的および方法論的手法の開発に、エキサイティング かつ重要な研究課題と並行して取り組む、その手法が 挙げられる。事実、定藤研究室は、社会心理学および イメージング技法の双方において強みを持つ点におい て、大変ユニークである。そしてこのことから、同研 究室は意欲的な学生および海外の学生にとって頼りに なる存在となっている。まとめるに、定藤研究室のパ フォーマンスは期待を上回っており、今後5年間に非 常に大きな研究成果を生む高い可能性を示していると 言える。

3.2 Robert Turner 博士 (Max-Planck Institute, Germany)

Division of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki

Peer review, 31st October 2014

Reviewer: Robert Turner (Director Emeritus, Max-Planck Institute for Human Cognitive and Brain Science, Leipzig, Germany)

1) Structure of Evaluation

This evaluation is based on four sources of information. These are:

- a) Written Materials for External Evaluation Fiscal Year 2014
- b) NIPS Annual Report 2014
- c) Interviews and discussions with Professor Norihiro Sadato and other DCI staff.
- d) CD of papers published 2009-2014

The interviews and discussions took place during the week of 27-31 October, 2014. The evaluation covers the track record of the laboratory and future plans, focusing largely on the intended deployment and application of the 7T whole-body MRI scanner.

2) Summary of DCI Objectives

The Division of Cerebral Integration is focused on experimental research on humans, in the areas of cognition, memory, behaviour, emotions, and social interaction. The main research techniques employed are non-invasive, including MEG, EEG, NIRS and MRI. The Division has been a pioneer in Japanese neuroimaging, installing a head-only 3T MRI scanner in 2000, and adding a pair of whole-body 3T scanners in 2009 for the purpose of "hyperscanning", that is, the simultaneous functional MRI scanning of two individuals while they interact with each other via electronic devices. The Division will shortly add a whole-body 7T MRI scanner, which will provide a dramatic improvement in spatial resolution and the precise localization of brain areas involved in specific tasks and brain networks. This combination of MRI equipment is unique in Japan, and in the world, to this reviewer's knowledge. There is a strong emphasis on brain plasticity, especially in the development of social skills. The Division is headed by Professor Norihiro Sadato, a brain researcher of international standing.

3) Review of Written Materials

The Written Materials document for the years 2009-2014 mainly summarizes the scientific development of the lab. In general, DCI is a highly productive research laboratory, with approximately twenty members, including about 10 PhD students. For the size of the lab, the annual output is impressive, comprising about 15-20 published papers, many in highimpact journals, and 30 conference presentations. The Written Materials document describes the increasing focus on the brain science of human interaction, and underlines the important role of studies of ASD subjects, who have reduced interaction skills. Additionally, of particular interest, is the increasing deployment of the head-only 3T MRI scanner for the study of primate brain, specifically Japanese macaque. These innovative studies use the techniques of dMRI tract-tracing and BOLD fMRI, and involve effective collaborations with Dr Yoshida and Dr Goda, who are based in other NIPS laboratories. A further potentially very important link is with the Primate Research Institute of Kyoto University, located at Inuyama, where world-class research is conducted on marmosets, rhesus monkeys and chimpanzees. This research would benefit greatly from improved access to cutting-edge MRI facilities.

Worthy of further mention is the national role of DCI-NIPS in the training of fMRI techniques. This is highly commendable. There are few labs in Japan with equivalent competence and experience in fMRI experimental design and analysis. DCI hosts regular training sessions in the use of the most popular analysis technique, Statistical Parametric Mapping (SPM). Experiments are conducted with laudable scientific rigour and thoroughness, and analyzed according to the highest standards.

4) Interviews and Discussions

Over the course of four days, I met personally with about half of the DCI research team, who provided presentations of their research and joined in extensive discussions. Professor Sadato, with whom I had lengthy and rewarding discussions, ably put DCI' s research programme in the context of the overall remit of NIPS, and described his broad and ambitious objectives in the field of social neuroscience. He is one of the mostly highly cited researchers in neuroimaging, and NIPS is fortunate to have him on the staff. His approach to social neuroscience is nuanced, appropriately critical, and extremely wellinformed. As head of the Division, he is an inspiring leader and highly competent organizer. He has recently been joined by Dr Masaki Fukunaga, a brilliant MRI researcher with 7T MRI experience at NIH and Osaka University, who will be largely responsible for directing 7T research at Okazaki.

Other members of the laboratory gave articulate and interesting presentations on their respective research projects. These range from studies of brain networks in early blind subjects for identification of facial and bodily expressions (Kitada), to an fMRI hyperscan study of interpersonal synchrony (Koike). Some of the presentations were in the form of posters that were presented at a social neuroscience conference which took place in Okazaki on October 30-31, with Professor Sadato as a major organizer.

5) Prospectives

The main topic for discussion was the imminent installation (beginning on 1st November 2014) of the Siemens Magnetom 7T MRI scanner. I have exten-

sive experience of the capabilities and requirements of 7T MRI, and the two discussions in which I participated were substantive and productive. In the context of dual-subject hyperscan projects, Professor Sadato plans to use the high spatial resolution of 7T MRI to improve cortical parcellation and the identification of subcortical structures, together with accurate white matter tractography, as powerful additions to the simultaneous 3T recording of brain function using BOLD contrast. These represent highly appropriate and forward-looking uses of this equipment. The scanner is also intended to be available for collaborative research with other labs in Japan.

The NIPS 7T scanner is one of three 7T scanners sited in relatively close proximity, the other two located in Osaka (already running), and Kyoto (estimated handover in summer 2015). I am an adviser for the Kyoto 7T programme, and I have conducted in-depth discussions with Professor Fukuyama and his research associates regarding the use of this system. A useful discussion was held during my week at NIPS, including Professor Sadato, Dr Fukunaga, two senior Siemens Japan technical sales staff (Takizawa and Kuribayashi), and the research manager of the NICT 7T MRI programme, Dr Guoxiang Liu. It was agreed to establish a Japanese 7T User Group. In particular this would support a joint training programme for PhD students intending to make use of 7T, in the potential form of one-year assignments to successful 7T labs in Germany or the UK, in order to develop hands-on skills. The Siemens support staff, apparently aware of the unique status of the DCI lab nationally and internationally, appeared to be highly committed to the successful installation of the NIPS 7T scanner.

6) Recommendations

a) In order to ensure the continued optimal operation of the 7T MRI scanner, at least one more postdoctoral researcher with extended tenure should be recruited. This is vital, to provide continuity in regard to local expertise, and to enable constructive local dialogue regarding MRI technique implementation. Although the research

team under development at NICT promises to be strong and active, the research goals there are not perfectly matched with those of DCI, and DCI should therefore not be entirely dependent of NICT support. It is also likely that the vendor, Siemens, will be more willing to provide work-in-progress software and hardware upgrades if they can expect the NIPS installation to provide useful feedback.

- b) In addition to the staff position(s) just mentioned, funding should be made available for PhD students to spend a year of their PhD training at a 7T site in Europe, to gain hands-on experience and to become trained in MRI sequence programming. There is an acute shortage of sequence programming competence in Japan one estimate is that in the entire population only about ten individuals have this important skill.
- c) Given the increasing international prominence of Professor Sadato's social neuroscience research, his wide international network, and the remarkable scanning facilities that he has built up at Okazaki, an even stronger focus on social neuroscience (perhaps extending to cultural neuroscience) would be worth considering. At present the range of research topics seems unnecessarily broad, and includes some projects of little relevance to the main thrust of the programme. As national research interest in using the NIPS 7T facility increases, it will be advantageous to ensure an intensive coverage of social neuroscience topics – for instance, the in-vivo exploration of the cortical subdivisions of the insula, and the tractography of mirror-system and theory-ofmind networks
- d) 7T MRI hardware. (i) It is recommended to purchase prospective motion correction equipment (Emmotrac, Leipzig?) in order to take full advantage of 7T spatial resolution. (ii) RF coils.

- It is desirable to purchase a high performance 8-channel transmit, 32 channel receive RF coil, when an appropriate coil becomes available. In the meantime, the DCI 7T team should investigate the use of high-permittivity dielectric RF shimming pads (Teeuwisse WM, 2012).
- e) fMRI acquisition techniques. Cerebral blood volume measurement using slab-selective VASO promises improved spatial localization, compared with BOLD (Huber L, 2014). Assuming that researchers will wish to explore the cortical layer dependence of fMRI signals, DCI staff are recommended to investigate this technique and implement it in the near future.
- f) Web site. The DCI web site is already of a high standard, with good navigation and plenty of useful detail. However, DCI staff are urged to update and maintain the site more frequently, and especially to remove typographic and grammatical errors.

SUMMARY

The Division of Cerebral Integration, under the leadership of Professor Sadato, is a highly successful laboratory, internationally competitive in regard to research questions, methods, and standards of analysis. In this reviewer's opinion, it is the most impressive imaging neuroscience laboratory in Japan. The links with strong neuroimaging programmes at Kyoto University and world class primate research at the Primate Research Institute are highly promising as the neuroscientific study of human social capabilities continues to deepen. In order to maintain this remarkable success, continued generous funding will be required, especially in building up 7T MRI expertise that can explore the full potential of this field strength as a game-changer for human brain science.

生理学研究所 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門

2014 年 10 月 31 日付けピアレビュー 評価者: Robert Turner

1) 評価の構成

今回の評価は、以下の4つの情報源に基づいて行った。

- a) 2014 年度外部評価のための書面資料
- b) 生理学研究所(NIPS) 年報 2014 年度版
- c) 定藤規弘教授およびその他の大脳皮質機能研究 系心理生理学研究部門 (DCI) スタッフとのイ ンタビューおよびディスカッション
- d) 2009-2014 年に発表された論文が納められた CD

インタビューおよびディスカッションは 2014 年 10 月 $27\sim31$ 日の週に行われた。評価対象には、同研究室の業績および将来計画を含み、また評価にあたっては計画されている 7T (テスラ) 全身型 MRI スキャナの導入および活用に大きく焦点を置いた。

2) DCI の目的(概要)

大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門(DCI)は、 人間の認知、記憶、行動、感情、および社会的相互作 用の分野における実験的研究にフォーカスしている。 DCIでは主要な研究技法として、MEG、EEG、NIRS および MRI などの非侵襲的手法を採用している。日 本におけるニューロイメージングのパイオニアである DCI は、頭部のみの 3TMRI スキャナを 2000 年に導 入した後、2009年には「ハイパースキャニング」を 行うべく、全身型 3T スキャナを導入している。ハイ パースキャニングとは、2個体が電子デバイスによる 相互作用を行っている間に、この2個体を同時に機能 的 MRI でスキャンするというものである。また DCI は間もなく全身型 7T MRI スキャナを追加導入する。 これにより、空間分解能に加えて特定のタスクや脳の ネットワークに関与する脳の領域の正確な位置特定に、 飛躍的な進歩がもたらされるであろう。この MRI 装 置の組み合わせは、評価者の知る限りにおいては日本 および世界において唯一のものである。 DCI は脳の可 塑性、特に社会能力の発達におけるそれに大きな重点 を置く。DCI は国際的に活躍する脳研究者である定藤

規弘教授が率いている。

3) 書面資料に基づく評価

2009~2014 年の書面評価資料には、主に DCI の科 学的な進歩がまとめられている。総じて、DCI は生産 性が非常に高い研究室である。メンバー数は10人の 博士課程の学生を含めて約20人であり、研究所のサイ ズから見て、毎年の成果は驚くべきものである。毎年、 影響力の大きいジャーナルをメインに 15-20 本の論文 発表をし、30の学会発表を行っている。書面資料にお いては、人間の相互作用に関する脳科学を以前にも増 して重要視していることが説明されている他、人との 相互作用能力が低い ASD 患者についての研究が重要 な役割を果たす旨が強調されている。加えて、特に興 味深いのは、霊長類(特にニホンザル)の脳研究のため の頭部のみの3T MRI スキャナの配備増強である。こ れらの革新的な研究は、dMRI による繊維連絡解析お よび、血液酸素化レベル依存性 (BOLD) fMRI の技法 を採用し、NIPS 内他研究室に基盤をもつ吉田教授およ び郷田助教と効果的な連携を行っている。さらに非常 に重要たりえるものとして、京都大学の霊長類研究所 (愛知県犬山市) との連携が挙げられる。この連携の下 で行われているマーモセット、アカゲザル、およびチ ンパンジーに関する世界レベルの研究は、最先端 MRI 施設を利用しやすくなったことから大きな恩恵を蒙る だろう。

さらに言及すべきは、fMRI 技術の研修において DCI-NIPS が果たす国家的な役割である。これは高い 称賛に値する。日本には fMRI の実験の設計・分析に 関し、同等の能力および経験をもつ研究室はほとんど 存在しない。DCI は最も普及している分析手法である 統計的パラメトリックマッピング(SPM)について、定期的な研修セッションを主催している。また実験は 称賛に値する科学的厳密さと綿密性完璧さをもって実施され、さらに最高の水準により分析されている。

4) インタビューおよびディスカッション

4日間の間に私は、DCIの研究者チームのおよそ半

数に直接会った。彼らは自らの研究についてプレゼン テーションを行い、多岐にわたる議論に参加した。定 藤教授とは長時間にわたって実りある議論を交わした。 NIPS 全体のミッションの中に DCI の研究プログラム を巧みに織り込む定藤教授は、神経科学の分野におけ る自らの広範囲かつ野心的な目標について説明してく れた。彼はニューロイメージングの分野で非常によく 引用される研究者の一人であり、NIPS は彼をスタッ フにできたことは幸運である。彼の社会神経科学に対 するアプローチは月並みでなく、的確に批判的であり、 かつ極めて多くの情報に基づくものである。同部門の 長として、定藤教授はメンバーを奮起させるリーダー であるとともに高い能力をもつオーガナイザーである。 彼は最近、米国 NIH および大阪大学で 7TMRI を取り 扱った経験をもつ素晴らしい MRI 研究者、福永雅喜准 教授を迎えた。福永准教授はこの岡崎の地で 7TMRI 研究を方向づける大きな役割を果たすだろう。

研究室の他のメンバーは、彼らの代表的な研究プロジェクトについて明確かつ興味深いプレゼンテーションをしてくれた。これらのプロジェクトは、早期失明者の顔および身体による表現の認知に関する脳のネットワークの研究(北田)から個人間の同調性のfMRIによるハイパースキャン研究(小池)にわたるものであった。プレゼンテーションのうちのいくつかは、定藤教授を主要オーガナイザーとして10月30~31日に岡崎にて開催された生理研研究会におけるポスター形式で行われた。

5) 今後の見込み

ディスカッションの主なトピックは間近(2014年11月1日)に迫った Siemens Magnetom 7T MRI スキャナの導入であった。私は7T MRI の能力と要件について豊富な経験をもつが、参加した2つの議論は本質的かつ生産的なものであった。2個体ハイパースキャンプロジェクトに関して定藤教授は、BOLD コントラストを用いた3Tの脳機能同時記録を強力に補強するものとして7TMRIを導入し、その高い空間分解能を利用して皮質の区分け(parcellation)を改善し、皮質下構造を解明し、また白質トラクトグラフィーの精度向上を図ることを計画している。これらは、この機器の利用に伴う高い正確性と先見の明を示すものである。このスキャナはまた日本国内の他の研究室との共同研究にも使用される予定である。

NIPS の 7T スキャナは比較的近接する 3 つの 7T ス

キャナのうちの1つである。他の2つは、大阪(すで に稼動中)および京都(2015年夏に納品見込み)にあ る。私は京都の 7T プログラムのアドバイザーであり、 このシステムの使用について福山教授と彼の研究員と ともに徹底的な議論を行ったことがある。私の滞在し た期間中、NIPS では定藤教授、福永教授、Siemens Japan の 2 名のテクニカル・セールス・スタッフ (滝沢 氏および栗林氏)、および NICT の 7T MRI プログラ ムの研究管理者である Guoxiang Liu 博士とともに有 益な議論をもった。日本の 7T ユーザーグループを立 ち上げることについて、意見が一致した。特にこれは、 7TMRI を使用したいと考える博士課程の学生への共 同研修プログラムを支援するものとなるだろう。これ は実践的なスキルを身に付けさせるため、ドイツまたは 英国の成功を収めている 7T 関連研究所に 1 年間博士 課程の学生を派遣するという形がありえる。Siemens のサポートスタッフは、国内および世界における DCI のユニークな地位を理解していると見られ、NIPS の 7T スキャナの導入を成功させるため非常に大きく関 わっているようであった。

6) 提言

- a) 7T MRI スキャナの最適な運用を確実に継続するため、ポスドク研究者を最低でももう 1 人、長期契約で採用すべきである。ローカルな専門性についての連続性を担保し、また MRI 技術に関するローカルな議論を建設的に行う上で、これは極めて重要である。NICT の発展の下、DCI の研究チームの活動は強力かつ活発なものとなることは確実ではあるが、NICT の研究の目標は DCI のそれとは完全に一致するわけではないため、DCI は NICT のサポートに完全に依存するべきではない。また、ベンダーである Siemens は、NIPS から有益なフィードバックが得られると見込んだ場合、制作中のソフトウェアおよびハードウェアのアップグレードを提供したいとより強く希望するだろう。
- b) 上述したスタッフの採用に加えて、博士課程における学習期間中に学生を1年間、欧州における7T研究サイトに派遣し、現場での経験を得させるとともに MRI シーケンスプログラミングのトレーニングを受けさせるための資金が提供されるべきである。日本におけるシーケンスプログラミングの人材不足は深刻である一日本の全人口の中でこの重要なスキルを持っている者はわずかに10人程度との試算が

出ている。

- c) 定藤教授の社会神経科学研究に国際的な注目が高 まっている現状に加え、彼がもつ広範な国際的ネッ トワーク、および彼が岡崎に構築した素晴らしい スキャン施設に鑑みれば、社会神経科学(おそらく Cultural Neuroscience: 文化神経科学に至る) にさ らに大きなフォーカスを置くことを検討する価値 があるだろう。現時点では研究課題の範囲は不必 要なまでに広範なものとなっているように見える。 また、プロジェクトの中には、プログラムのメイン フォーカスとの関係性が希薄なプロジェクトがいく つか含まれているようである。NIPS の 7TMRI を 利用することに対する関心が国内の高まっている 中、社会神経科学に関するトピックス - 例えば、島 皮質の下位領域の生体内探索ならびにミラーシステ ムおよび心の理論のネットワークを対象としたトラ クトグラフィー―の集中的なカバーを確保すること は有益となるだろう。
- d) 7T MRI ハードウェア: (i) 7T の空間分解能を余すところなく活用するため、プロスペクティブな体動補正機器 (Emmotrac、Leipzig?) を購入することを推奨する。(ii) RF コイル。適切なコイルが入手可能となった時点で、高性能の8チャネル送信、32チャネル受信 RF コイルを購入することが望ましい。それまでの間は DCI の7T チームは高誘電率誘電体の RF シミングパッド (Teeuwisse WM, 2012) の利用可能性を探索すべきである。
- e) fMRI 取得技術:スラブ選択的 VASO を用いた脳

- 血液量の計測は、BOLDと比較して、空間位置確認の精度向上を約束するものである (Huber L, 2014)。研究者らが fMRI の皮層依存度を探究したいと願うとの仮定に立てば、DCI スタッフにはこの手法をよく研究し、近い将来これを実践することを推奨する。
- f) ウェブサイト: DCI のウェブサイトはすでに高い 水準にある。ナビゲーションに優れ、かつ有用な詳 細情報が豊富である。しかし、DCI のスタッフはサ イトをより高頻度に更新・メンテナンスするととも に、特に誤植や文法上の誤りを修正することが急務 である。

まとめ

定藤教授のリーダーシップの下、大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門は、研究の課題設定、研究手法、および分析の水準において大いに成功し、国際的な競争力を備えた研究室である。評価者の私見では、DCIは日本で最も優れたイメージング脳科学の研究室である。人間の社会的能力に関する脳科学研究が深化を続ける中、京都大学が進める強力なニューロイメージングプログラムおよび霊長類研究所における世界レベルの霊長類研究との連携は非常に有望といえる。この目覚ましい成功を維持するために、またとりわけ人間の脳科学における「ゲームチェンジャー」であり、この分野に宿る可能性を最大限探索することができる7TMRIについての専門的知見を確立するため、継続的かつ惜しみない資金提供が必要である。

3.3 須原哲也博士(放射線医学総合研究所)

自然科学研究機構 生理学研究所 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門(定籐規弘 教授)サイトビジット報告書

須原哲也 プログラムリーダー(放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター)

平成26年10月22日午前より生理学研究所において 定籐規弘教授より心理生理学研究部門の研究概要の説明を受けた後、昼食をとりながら研究室のメンバーと ディスカッションを行った。午後は研究室のメンバーによるポスター発表と施設の見学を行った。

1. 研究成果

心理生理学研究部門では認知,記憶,思考,行動,情動などに関連する脳活動を中心に,ヒトを対象とした研究を行っており、研究の中心は機能的MRIと定量的行動解析手法を用いた研究である。

発達過程で出現する社会能力の要素過程の神経基盤に関する研究では「自己への関心」と「自己評価」は右側前頭領域において独立な神経基盤をもつこと、自己顔認知に伴う自己意識情動に島が関与すること、自閉症患者でその反応の低下することを見いだし、多様な情動経験に関わる右側島皮質の機能障害が、自閉症患者の自己像への自己意識情動の欠如の一因となっていることを明らかにした。また相互模倣時の「自己の動作と他者の動作の同一性の認識」に関わる神経活動が、人間の身体部分に特異的に反応する視覚領野である Extrastriate body area で見られ、その強度が自閉症患者では減弱していることなど、社会性の障害を呈する自閉症の脳内メカニズムに関して、重要な知見を得ている。

複数個体での視線・行動計測法と2個体間fMRI同時計測は、研究室の持つ2台のMRIを結んで被験者同士が相互にコンタクトできる独特の優れたシステムの上に達成され、アイコンタクト中"脳活動共鳴"が右下前頭回において見られ、この領域が2者間の内部モデル(記憶)形成に関与していること、意図の共有に関与していること、自閉症患者においてはこの共鳴が消失することを見いだし、脳の社会性を定量する優れた方法論を提供している。

これらの成果は多くの若手研究員の熱心な取り組み により得られていることが、若手研究員とのディスカッ ションから感じ取られた。英文原著論文も過去5年間 で Proc Natl Acad Sci USA や J Neurosci などを含み、年間 14~19 と高い水準を保っており十分な業績を上げていると評価できる。外部資金も脳プロなど大型の外部資金を得ており、さらに若手も科研費を獲得しており獲得状況は良好である。

2. 研究環境

3T dual fMRI は他の施設にはない研究環境であり、この環境で得られた 2 個体同時計測のデータは世界をリードできるものである。またサイトビジット中に説明のあった 7T MRI の導入は超高解像度の解剖学的情報を得ることを可能にする。さらに若手研究者の手による多様な定量的行動解析手法の開発は、先進的なイメージング機器との融合研究による新たな研究領域の開拓を予感させる。

3. 教育

総研大の大学院システムがうまく機能しており最近 の5年間で10名の大学院教育を行っている。それ以 外にも他大学院の学生を特別共同利用研究員として研 究指導をする制度もあり、大学院教育はうまく機能し ていると評価できる。

4. まとめ

心理生理学研究部門では定籐教授を中心に若手が活発に新しい研究に取り組んでいる姿勢が感じられた。また総研大もうまく機能しており、研究所にありがちな閉鎖性がなく開かれた研究室として若手研究者間のコミニュケーションもよく組織としてよくまとまっているという印象を受けた。

ただ今後 7T MRI が導入されてくると装置の維持管理という研究以外の仕事や維持管理に関連するコストの増大にどう対応するのか。さらに 3T と 7T と異なる場所で人を対象とした実験が遂行されることから、緊急に医学的な対応が必要になった時の体制をどう構築するかなど、今後 7T MRI 稼働に当たって検討を要する課題もあると感じられた。

第 III 部

本年度の研究活動 ― 総括 ―

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

1.1 研究全体の方向性

ヒトの体の生理機能は、イオンチャネル、トランス ポーター、レセプター、センサー、酵素、接着分子など の機能分子と、それらが形成する分子複合体が基盤と なり営まれている。生理学研究所では、主に神経機能 素子研究部門、分子神経生理研究部門、生体膜研究部 門、細胞生理研究部門、心循環シグナル研究部門、脳形 態解析研究部門において、これら生体タンパク質の機 能時の姿にアプローチし、それを土台に、分子、および 細胞・器官等の作動メカニズムを理解することを目指 している。具体的には、先導的計測技術により、分子 の状況依存的変化や柔軟性を含む構造と機能の動的変 化に関する情報、分子や細胞の高空間解像度の形態情 報、分子複合体の構造に関する情報、シグナル伝達系 の発動に関する情報を収集する。そして、得られた情 報に基づいて、分子の機能メカニズムを明らかにする とともに、神経シナプス、グリアネットワーク、ラフ ト、細胞接着部位等の高解像度形態情報や操作攪乱プ ローブによる応答の解析結果と併せて、細胞・器官の ダイナミックな作動メカニズムにアプローチする。さ らに、in vitro 再構成系や単離生体標本で得られた知 見は、ゲノム編集マウス・ラットの個体機能解析等と 併せることにより、神経・シナプス機能、心循環調節、 上皮膜輸送機能といったシステム生理レベルでの理解 にも直結させる。このような各階層における作動メカ ニズムの解明こそが最大の目的であることは言うまで もないが、同時に、研究の成果は、遺伝子異常等に起因 する機能破綻によるヒトの疾患の病態生理学的理解に もつながりうるものである。

1.2 研究の現状

今年度の特筆すべき研究成果および取り組みとして、 以下が挙げられる。

(1) KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の、KCNE1 による機能の修飾メカニズムと構造基盤の解明

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容体、G タンパク質等の細胞機能の基盤となる機能分子の構造と機能に関する研究を推進している。本稿では

「KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の、KCNE1 による 機能の修飾メカニズムと構造基盤に関する研究」に焦 点を当て紹介する。KCNQ1 は膜電位依存性カリウム チャネルの一種であり、心臓では附属サブユニットで ある KCNE1 と共にイオンチャネルを形成している。 KCNQ1-KCNE1 は心臓の「遅い」カリウム電流を担 い、心臓の電気的活動に必要不可欠な役割を果たして いるが、この「遅い」性質を 作りだす分子メカニズム は長らく不明であった。今回、当部門では KCNQ1 の S4 セグメント上の 232 番目のフェニルアラニン残基 (Phe232) が、KCNQ1 チャネルの活性化時にポアドメ インに存在する別のフェニルアラニン残基 (Phe279) とぶつかることで、KCNQ1 チャネルを開きにくくし ていることを見出した。さらに、voltage-clamp fluorometry (VCF) 法を導入することにより、電位セン サードメインの動きを直接測定し、KCNQ1/KCNE1 チャネルにおいては、 電位センサードメインの動きと イオンチャネル活性 (電流)の間に大きな遅延があり、 この遅延はこれらフェニルアラニン残基が原因である ことを突き止めた。本研究結果は、KCNQ1/KCNE1 チャネルの異常により発症する QT 延長症候群など の心疾患に対する薬剤開発にも貢献すると期待される (Nat Commun).

(2) グリアアセンブリによる脳機能発現の制御とその破綻によるグリア病の病態解明

分子神経生理部門では、グリア細胞の発生・分化、お よび成体におけるグリア細胞の生理機能とその病態機 構について研究を進めている。また、脳内における新 しい糖鎖構造の生理学的意義を解明している。今年度 は、まず「中枢神経系のオリゴデンドロサイト (OL) がどのようにして髄鞘を形成する軸索を選択するのか」 という根源的な疑問に答えるため、異なる領域から伸 展してくる軸索を個別に標識すると同時に髄鞘形成す る OL をまばらに標識する方法を開発し、領域依存的 および神経活動依存的な髄鞘形成様式の解析を行った。 また、OLと神経軸索の相互作用依存的に発現が変化 する一群の遺伝子群をマイクロアレイ法により同定し た。さらに、発生期の脊髄において酸性糖鎖 (ヘパラ ン硫酸、ケラタン硫酸、HNK-1) が OL の発生・分化 に必須の役割を担うことを in vivo レベルで明らかに し、酸性糖鎖の新たな生理機能を明らかにした。一方、

OLの異常により生じる脱随性疾患とアストロサイトの異常により生じる MLC (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) の病態解析を進めた。いずれも疾患モデルマウスを樹立し、個体、システムレベルでの研究を統合することにより、その分子病態を明らかにした。とりわけ、蛋白質分解酵素カテプシン C とその阻害因子シスタチン F の発現量のバランスが髄鞘再生の可否を決定するという分子機構は脱随性疾患の治療に今後大いに貢献すると考えられる。さらに、N-結合型糖鎖の構造決定と機能解析を推し進め、6-sialylLewis C 構造がミクログリアによるニューロン貪食に関与することを示唆する結果を得た。このように、グリア細胞と糖鎖を軸に、グリア細胞と神経細胞の相互作用からなるシステムに着眼して、グリア細胞の相互作用からなるシステムに着眼して、グリア細胞ネットワークの生理機能、病態機構に迫っている。

(3) てんかん関連タンパク質 LGI1 の変異体解析によるてんかん分子病態の解明

生体膜研究部門では、神経細胞における興奮性シナ プスの代表的な足場タンパク質である PSD-95 に焦点 を当て、「シナプス伝達制御機構」、および「てんかん 発症の病態機構」の解明を目指して研究を行っている。 今年度はヒトのてんかん関連タンパク質 LGI1 リガン ドの変異体解析を行い、その分子病態を解明すること により、新たなてんかんの治療戦略を提案した。具体 的には、ヒトの家族性てんかん患者で見られる 22 種類 の LGI1 ミスセンス変異を体系的に解析し、それらを分 泌型および分泌不全型に分類し、分泌型変異 (S473L) あるいは分泌不全型変異 (E383A) を有する変異マウス を作成した。結果、分泌型変異マウスでは、LGI1 は細 胞外に分泌されるものの、受容体である ADAM22 と の結合が特異的に阻害されていることを見出した。一 方、分泌不全型変異マウスでは、LGI1 はタンパク質の 構造異常のために小胞体内で分解されてしまい、脳で 正常に機能する LGI1 が減少することを見出した (タ ンパク質構造病)。いずれの場合も LGI1 は本来の作用 点 である ADAM22 と結合することができず、このこ とが本てんかんの分子病態であると考えられた。さら に、タンパク質の構造を修復しうる低分子化合物 (化学 シャペロン) が分泌不全型 LGI1(E383A 変異) の構造 異常を改善させ、LGI1 変異マウスのてんかん感受性が 改善することを見出した (Nat Med)。

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

細胞生理研究部門では、TRP チャネルファミリーに

焦点を当てて痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・ 体温調節の分子機構に関して研究を展開している。今 年度は、まず脈絡叢上皮細胞に強く発現する TRPV4 に着目して、TRPV4により特異的に活性化されるク ロライドチャネルとして anoctamin 1を発見した。そ して、活性化された TRPV4 がクロライドと水の流出 を促進することにより、脳脊髄液の分泌を制御すると いう新規の分子メカニズムを発表した (FASEB J)。ま た、細胞生理研究部門ではカイコ TRPA1 の性状解析 を進め、カイコ卵が TRPA1 を介して環境温度を感知 し、次世代卵の休眠性を決定していることを明らかに した (PNAS 誌)。さらに、GABAA 受容体作動性の静 脈麻酔薬であるプロポフォールが血管痛を引き起こす ことに着眼し、プロポフォールがヒト TRPA1 を特異 的に直接活性化することを電気生理学的手法を用いて 明らかにした。また、マウスの後根神経節細胞におい ては、プロポフォールが GABAA 受容体を介して脱分 極を引き起こし、L型、T型電位依存性カルシウムチャ ネルを活性化することも痛みの発生に寄与しているこ とを見出した (Pflüger Archiv)。このように、様々な 生物種や多様な器官における TRP チャネルの解析を 通じて、外界環境の感受機構の原理が次々と明らかに なってきている。

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

心循環シグナル研究部門は、2013年8月に西田基宏 教授が着任しスタートした新しい研究部門であり、心 臓・血管の病態生理学研究から病気の原因となる創薬 標的タンパク分子の動きに着目し、ストレス適応から 不適応へと変換するプロセスの中で生じるタンパク分 子の構造機能改変の分子機構の解明を目指している。 今年度は、非代償性心肥大の分子メカニズムの解明等 に取り組み、TRPC3 チャネルやミトコンドリア GTP 結合タンパク質 Dynamin-related protein 1(Drp1) が 筋細胞の修復・再生を司る鍵分子であることを突き止 めた。具体的には、心臓の圧負荷時に誘発される心臓 間質の繊維化は TRPC3 と NADPH オキシダーゼの 機能的共役により生じることを明らかにした。さらに、 心筋梗塞後に見られる心筋老化の分子メカニズムとし て、電子顕微鏡を用いた観察により、一過的な Drp1 を 介したミトコンドリアの分裂促進と、それに続く分裂 抑制が心筋老化の中核機構であることを見出した。こ のように、心循環シグナル研究部門では、シグナル伝 達、ケミカルバイオロジー、創薬開発をキーワードと

して掲げ、新しい心血管生理学を開拓しつつある。

(6) 上皮細胞における細胞間接着装置の分子基盤と調 節機構の解明

脳形態研究部門は、2014年4月に古瀬幹夫教授が着 任し、上皮細胞の生物学、つまり「上皮細胞間における 細胞間接着装置の分子基盤と調節機構の解明」を目指 して研究を行っている。今年度は研究室の異動、立ち 上げを行いつつ、3細胞結合部位(トリセルラータイト ジャンクション:tTJ) の構成分子の機能解析を行った。 具体的には、tTJの特異的構成蛋白質の一つである4 回膜貫通タンパク質トリセルリンが低分子量 G タンパ ク質 Cdc42 の活性化因子 (GEF) である Tuba を介し て Cdc42 を活性化することで、tTJ におけるアクトミ オシン形成を制御し、上皮細胞の形態形成を制御する ことを明らかにした (J Cell Sci 誌)。さらに、tTJ の構 成タンパク質として同定していた1回膜貫通タンパク 質アンギュリン 2/ILDR1 のノックアウトマウスの解 析を通じて、外有毛細胞と内有毛細胞に変性が生じて いることを明らかにした。アンギュリン 2/ILDR1 や トリセルリンの変異が家族性の無症候性難聴で多く報 告されていることから、本研究成果は家族性難聴の分子 病態の一端を明らかにしたと考えられる。さらに、近 年注目を集めているゲノム編集技術を用いて、MDCK 上皮細胞において TJ の中核足場タンパク質 ZO-1 欠 損細胞の樹立に成功した (PLoS One)。このように、上 皮細胞における tTJ の生理機能とその異常による病態 機構に関して、着実に研究が展開している。

1.3 将来に向けての展望

従来、生体現象を構成要素に分解・単純化して観察 する要素還元論的研究が盛んに行われてきたが (例え ば、分子の機能解析においては in vitro の単分子計測 や結晶構造解析)、今後はより生体に近い環境下での機能を解析する研究 (例えば、「分子が動的に作動する際の実姿の解析」)が必要となる。これを実現させるためには、新たな高解像度の先端的計測機器 (高速原子間力顕微鏡、リアルタイム計測超光学分解能顕微鏡、光シート顕微鏡等々)の導入とともに、これら計測により得られる大規模な経時記録と定量的解析データを適切に解析する技術の開発とその体制の整備が必要となる。

また、「分子・細胞・器官」を中心に研究を行ってきた 当該研究グループのいずれもが、各機能分子の個体レベ ルでの機能解析を遺伝子改変マウスなどを用いて行っ ている現状を鑑みると、今後は個々の機能分子が神経 回路網のようなシステムの中で時空間的にどのように その機能が制御され、どのように振る舞っているのか を研究することが益々重要になってくると考えられる。 すなわち、機能分子とシステム、個体の各階層を埋め るような研究方法論の開発が今後より一層期待される と考えられる。これらを実現するためには、ゲノム編 集技術、ウィルスベクターや操作攪乱プローブの開発 といった先導的技術を適宜取り入れると同時に、従来 の電気生理学 (パッチクランプ法や細胞内・外神経活動 記録法) や基本的な形態観察技術 (電子顕微鏡の取り扱 いなど) をレベルアップしつつ発展させていくことも 重要である。

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

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明

2.1 研究の現状

生体はその恒常性を維持しながら機能を柔軟に調整し、外的変化や環境に適応している。生理学研究所では、これを実現している脳・神経系や代謝・心血管系のメカニズムを解析している。個体における恒常性維持機構を理解するには、中枢神経系と末梢臓器を統合的

に解析する必要がある。更に、中枢神経では、脳部位ごとに生体機能との関係を明らかにするだけでなく、各脳部位に固有な、多様な神経細胞からなる局所回路の構造・機能から、個体の行動発現を理解していく必要がある。そのために、個体の行動解析、ユニット記録・ホールセル記録などの電気生理学技術に加えて、先端的な蛍光顕微鏡・電子顕微鏡観察法、多光子顕微鏡による生体イメージング法を用いている。その上で、特

定の細胞・神経回路に可変的な操作を加えて、各要素の機能と個体としての脳機能発現との間の因果関係を明らかにすることを目指している。本年度は、以下のような多様な階層の研究が行われた。

(1) TRP チャネルによる末梢循環制御

閉塞性動脈硬化症における末梢循環障害における骨格筋 TRP チャネルの役割を調べるために、その選択的阻害化合物を新たに同定した。大腿動脈結紮後に、その阻害剤を投与したところ、下肢虚血 3 週間以降の末梢血流量が有意に回復した。この阻害剤は末梢血管平滑筋細胞の成熟だけでなく、骨格筋細胞の修復も促進し、運動能力を上げることで末梢循環を著しく改善することがわかった。

(2) ミトコンドリア脱共役蛋白質と骨格筋 AMPK によるエネルギー消費調節作用

個体全体のエネルギー消費量に及ぼすミトコンドリア脱共役タンパク質 (UCP1、uncoupling protein 1) と 骨格筋 AMPK (AMP-activated protein kinase) の調節作用を、これらの遺伝子改変マウスと、野生型マウスを比較して調べた。その結果、マウスにおいて食事による熱産生が正常に惹起されるためには、UCP1 と 骨格筋 AMPK の両方が必要であることが分かった。

(3) 小脳顆粒細胞からの興奮性伝達におけるシナプス 前抑制機構の多様性

小脳の顆粒細胞から分子層介在細胞への興奮性伝達では、多重性放出 (multivesicular release) が見られる。このシナプスの前抑制には、複数の伝達物質が関与している。そのシナプス前抑制機構を調べると、代謝型グルタミン酸受容体・GABAB 受容体によるものと、カンナビノイド受容体によるものでは、多重性放出への抑制が異なり、複数のシナプス前抑制発現メカニズムが存在することが考えられた。

(4) 網膜から視床へ動きの情報を伝える特殊な神経 経路

マーモセットの網膜への遺伝子導入法を開発することで、これまであまり研究されていなかった神経細胞の可視化に成功した。その結果、網膜の狭棘状細胞と呼ばれる細胞が視床 (外側膝状体) の特殊な層 (K1 層) に投射することが分かった。K1 層には物体の動きに反応する細胞があり、更に動きの情報処理を行う MT 野に軸索を送ることから、狭棘状細胞から K1 層への経路は動きの検出に特化した経路と考えられた。

(5) 視覚経験に依存した微小皮質回路形成

生後の視覚体験が視覚野神経回路の発達に与える影響を調べるために、異なる視覚環境で育ったラットの視覚野神経回路を、電気生理学的手法と光スキャン刺激法を組み合わせて比較解析した。その結果、全ての視覚情報を遮断した場合では、開眼直後の未成熟な一次視覚野と同様、シナプス結合があまり存在せず、また形態視を遮断した場合では、シナプス結合は形成されるものの独立した微小神経回路網の形成が阻害された。これらの結果は、視覚野の情報処理に必要な神経回路形成が、生後発達期の視覚体験の種類によって左右されることが分かった。

(6) ノルアドレナリンによる痛覚抑制の光遺伝学的 解析

青斑核ノルアドレナリンニューロンは脊髄へ投射し、そこで痛みの伝達を抑制すると考えられている。この経路を光遺伝学的に刺激すると脊髄後角の抑制性介在ニューロンが賦活化され、GABA などを介した抑制性シナプス後電流の発生頻度・振幅が著名に増大すること、 α_2 作動薬が、この痛み抑制回路を利用して鎮痛効果を現すことを明らかにした。

(7) CRISPR/Cas9 システムによるノックイントラ ンスジェニックフィッシュの高効率作製

CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集は、従来方法に比べて簡便であることから急速に利用が広がっている。最近、ゼブラフィッシュにおいて、CRISPR/Cas9 システムを介した長鎖 DNA 断片ノックインが可能であることが報告された。この方法を改変して、初めて細胞種特異的にレポーター遺伝子を発現する複数系統のノックインゼブラフィッシュを作製したところ、25%以上という高い効率で次世代にノックインフィッシュを得ることができた。このノックインフィッシュ作製法は簡便、かつ高効率であり、今後、トランスジェニックフィッシュ作製の標準的な手法の一つとなると予想される。

2.2 今後の展望

上記のように、恒常性維持機構や生体情報処理機構の解明のために、分子、細胞、局所回路、システムの各レベルでの解析が進められている。現在、遺伝子改変動物やウイルスベクターを使って、特定の神経細胞種を標識したり、その活動を光で操作できる技術が進展してきている。イメージング技術の進歩により生体脳活動を大域的に単一細胞レベルで観察できるようにもなってきている。回路構造解析においても、電子顕微

鏡データ取得方法の大規模な改良により、局所のシナプス結合が網羅的に解析されている。従って、細胞種、ミクロ回路、マクロ回路の各階層を統合的に解析することで、恒常性維持・情報処理機構を理解することが可能な時期になってきた。そのためには、先端的な大規模神経活動記録法・イメージング法などと、既に確

立されている高精度の機能・形態解析 (パッチクランプなどの電気生理学的手法や電子顕微鏡) 技術を組み合わせる必要がある。生理学研究所がイメージング・遺伝改変技術・光遺伝学などに必要な先端的機器を整備するとともに、長く使われてきた電気生理学や電子顕微鏡の手法を継承することも大切な事だと思われる。

3 認知行動機能の解明

3.1 総括

生理学研究所においては、脳機能のシステム的理解 を目指して、主に感覚認知情報研究部門、認知行動発達 機構研究部門、生体システム研究部門の3部門が取り 組んでいる。それぞれの研究室で独自の研究を行なっ ているが、以下のように研究課題や手法に共通点も多 い。①感覚・認知・行動・運動といった高次脳機能やそ れに関係する意志、注意・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 や回復過程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、皮質脳波 (ECoG) 電極による広い領域からの多 チャンネル記録、2光子レーザー顕微鏡観察、神経解剖 学、ウィルスベクターによる遺伝子導入、fMRI、PET、 ヒトを用いた神経刺激・神経活動記録など様々な方法 を組み合わせて脳機能を総合的に研究している。

(1) 感覚認知情報部門は、視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象として、主にサルの視覚野から単一ニューロン活動記録法と機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)を用いて、視覚情報の脳内表現や、認知による行動制御のメカニズムを調べている。具体的には、①物体の表面の属性 (色や明るさ及び質感) の脳内表現、②それらの情報がどのように知覚や行動に関係しているのかを取り上げて研究しており、またこれらの問題についてヒトで心理物理学的手法による分析と fMRI による脳機能イメージングの研究も行っている。2014 年度は高次視覚野で色と明るさの情報がどのように表現されているかについてサルの V4 野と下側頭皮質で単一

ニューロン活動記録法を用いた比較を行い、領域間での違いを明らかにした。また視覚的な素材識別がサルにおいてもヒトと同様に腹側視覚経路での情報処理によって行われることをサルのfMRIで明らかにすると共に、数理科学を専門とする外部共同研究者と共に素材識別に重要な役割を果たすテクスチャの情報がサルの視覚野でどのような画像特徴処理によって行われるかを示した。

- (2) 認知行動発達機構研究部門は、脳による運動制御、 とくに眼球のサッケード運動と手指の精密把持運動を 対象として、神経回路の構造と機能、および神経回路 が損傷された後の機能代償機構について研究を進めて いる。具体的には、①サッケード運動と空間的注意の 制御の中枢である中脳上丘の局所神経回路、特に空間 的注意発現の要となる視空間マップ上の側方抑制の機 構をスライス標本と spiking neuron network による大 規模シミュレーションと2光子レーザー顕微鏡を組み 合わせて解析している。②大脳皮質運動野 (V1) を損 傷したサル (盲視モデル) の視覚誘導性の行動及び認知 機能、③皮質から脊髄にいたる経路の詳細な機能、お よびそれらが損傷した場合の手指の精密把持運動の機 能回復メカニズム、④さらにブレイン・マシーン・イン ターフェース、特に人工神経接続と呼ばれる中枢や末 梢神経系を外部機器を通じて相互に結合して機能を補 綴するシステムに関する基礎と応用研究、⑤連合学習 の神経機構、特に前頭眼窩野の機能や強化学習におい て報酬予測誤差を符号化している中脳ドーパミン細胞 への皮質下からの感覚入力系の解析、および⑥これら の研究に必要となる、ウィルスベクターを用いた回路 選択的な機能操作技術の開発などである。
- (3) 生体システム研究部門は、随意運動の脳内メカニ ズムを明らかにするために、正常な動物における大脳 基底核を中心とした運動関連脳領域の線維連絡と働き、 大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害に 対する治療メカニズムなどについて研究を行なってい

る。具体的には、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理解明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などを行っている。2014年度は、ジストニアモデルマウスを調べることにより、本モデルがジストニアに特徴的な筋電図を示すことを明らかにした。引き続き、神経活動を記録することにより、ジストニアの病態に迫る計画である。

3.2 研究プロジェクト等

感覚認知情報部門は、科研費新学術領域「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」を代表として推進している。本領域は、日常生活で極めて重要だがこれまで研究が進められてこなかった「質感認知」の機能を取り上げ、その性質やメカニズムの理解を分野融合的に進めることを目的として、脳科学分野だけではなく、心理物理学や工学といった異分野間の研究者ネットワークで共同作業を行っている。

認知行動発達機構研究部門は、脳科学研究戦略推進プログラムで 2013(平成 25) 年度に発足した更新・新規課題 (ブレイン・マシン・インタフェースの開発) に参加することとなった。また、2014(平成 26) 年度より発足した新学術領域「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」の計画班の中核メンバーとして、学習や脳・脊髄損傷後の機能回復過程での大規模神経回路機能動態の変容を大規模神経活動記録と経路選択的機能操作技術を組み合わせて解明することを目的とするプロジェクトを展開する。

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)年度より開始した。本事業は、ヒトに比較的近い脳機能を持ち、また遺伝子改変技術を適用することができるマー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) が参加している。

3.3 展望

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

さらに、以下のような新たな手法も積極的に用いて いる。

1)神経活動から情報を抽出して外部機器を操作したり、逆に情報を注入して脳活動を操作するブレイン・マシーン・インターフェイス (BMI) の開発にかかわる基礎研究を行っている。情報抽出は神経情報の脳内表現そのものであり、多点同時記録などの記録技術も有用である。また、情報注入により、因果関係の実証にも踏み込めることから、脳研究の手段としても有用である。

2) ウィルスベクターを用いて霊長類の脳での遺伝子 発現を操作することにより、特定の神経回路の活動性 を変化あるいは除去したり、受容体などの物質発現を 操作することができる。特に、新規に開発された高効 率に逆行性輸送されるウィルスベクターを活用するこ とで、特定の経路の機能を選択的に操作することが可 能になったことは、近年の大きな技術的進歩である。 現在、光遺伝学と呼ばれる、光感受性膜タンパクを特定 の神経細胞のウィルスベクターを用いて経路選択的に 発現させることにより、高い時間・空間解像度でそれ らの特定経路の活動を操作する研究パラダイムも技術 的に可能となり、今後の展開が大いに期待されている。 3)fMRIのサルへの適用は、広い脳領域で特定の刺激 や行動に関わる活動をマッピングする上で極めて有効 な手段であり、高次脳機能研究に広く応用可能である。 生理学研究所は動物実験のできる MRI 装置があると いう国内では数少ない環境であり、将来的に共同利用 の一つの有力なリソースとして期待される。

4 より高度な認知行動機構の解明

4.1 背景と現況

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

4.2 新たな研究動向

生理学全体として、生体現象を構成する要素を分解・ 単純化して観察する還元論的研究から、より現実に近 い条件での複雑な生体機能を統合的に解析する研究へ のパラダイムシフトの必要性が顕著になり、これまで 以上に複雑で規模の大きいデータを扱う方向へ向かい つつある。ヒト脳機能イメージングに於いても、社会 相互作用における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ための手

法としてのイメージング科学が必要である。

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

【Dual fMRI】2個体間の社会的相互行動は観察と関与を同時に含んでおり1個体に還元できない過程である。2個体同時計測 fMRI・EEG 計測により、ヒトの社会的相互行動を介した2個体脳の相互作用を1つのネットワークモデルとして定量し、ネットワークがどのように2個体間に特異的な認知・行動を創発するかを明らかにする。

【7TMRI】近年超高磁場 (7T) 超電導磁石をもちいるこ とで、非侵襲的に全身の組織を数百ミクロン程度 (200 - 500 µm) の解像度で撮像し、3 次元再構成することが 可能となった。顕微鏡レベルでは、網羅的な神経結合 の解析と機能分子局在や機能標識法を組み合わせるこ とによって、機能共役型コネクトミクスという革新的 な分野が拓かれつつある。このミクロレベルでの成果 をヒト・マクロレベルの生理学へとスムーズに還元す るためには、ヒトと動物を同じプラットフォームで観 察・解析出来る「生体顕微鏡」としての超高磁場 MRI が必須である。社会能力などヒトに特有な認知活動の 神経基盤を明らかにするために、機能的 MRI による 神経活動パターンを超高解像度 MRI によるヒト生体 の詳細構造と合わせて解析していくと共に、それらに 対応する動物モデルを対象とした各種光学顕微鏡、電 子顕微鏡など最先端のイメージング手法を組み合わせ て、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 $800~\mu m$ 程度の解像度で描出することが出来る。さらに、ヒトにおいてマクロレベルのコネクトミクスを行うためには、大脳皮質領野地図を個人レベルで作成する必要があるが、これは 7TMRIによってのみ可能である。その最大の特徴として、信号雑音比が高く、これらのデータ解析を全て個体ベースで行うことが可能である。そのため、疾患研究には極めて有効と考えられる。

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。

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。さらに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) への展開を目指す。

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

4.3 共同利用機関として備えるべき機器等

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

【MEG】現有の脳磁計は2003年に導入された。既に10年以上が経過しており、この間の技術的進歩を考慮すれば看過できない問題である。新型の脳磁計の導入を考慮すべき時である。また、希少資源と化しつつある液体へリウムの液化循環装置の導入は喫緊の課題である。

4.4 人材育成等

既存の共同利用研究に加えて超高磁場 MRI に関する連携研究の枠組みで、技術開発を含めた双方向性連携を推進し、超高磁場 MRI を駆使できる人材を養成する。

5 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

社会的機能まで含めたヒト脳は最も高度かつ複雑な生物器官である。その複雑さは空間的、時間的階層構造と各階層における構成ユニット間のネットワーク構造に起因する。一方脳の働き(機能)を見ると階層毎に

個別機能はあるものの統合されれば知覚などに見られるように高次単一機能として立ち現われる。ある意味で単純である。超複雑システムとしての脳階層ネットワーク構造に支えられた脳機能の統合的単純さを最先

端脳科学は脳内信号の情報処理機構として理解する立場を取っている。しかしコンピュータ的な固い論理機械に比べると、脳は外界に応答し自律的に神経セルアセンブリを形成するダイナミックな創発系のように見える。この創発系は外部入力に応答し内部状態を再定義し変容する階層化ネットワークシステムである。

生理学研究所では、このような階層化ネットワークシステムを解析する手法の一つとして、4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発を目指している。目的は脳科学の根源的問題「脳情報構造の自発的生成」問題の解決である。そのため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。

分子から脳回路をシームレスに繋ぐイメージング法 として, 生理研では, 低温位相差電子顕微鏡法, 電子線 トモグラフィー法, 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では, 天然に近 い状態でのタンパク質分子複合体や細胞内オルガネラ の形態観察を可能とする (Nishimura et al, Plant Cell Physiol. 2014)。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 の形態を明らかにする (Murata et al. Ultramicros. 2014)。さらに、分子・細胞レベルにおける知見を高次 脳機能に発展させる方法として、コネークトーム解析 があり,これには連続表面ブロック走査電子顕微鏡が 用いられる (Miyazaki et al. JSB 2014)。これらの手 法を有機的に利用することにより、生理研がめざす4 次元脳・生体分子統合イメージング法を実現する。

2光子励起顕微鏡技術の展開は、引き続き鍋倉らに

より行われており、脳科学研究において先導的役割を確立するとともに、分子から個体までの多様な階層・部位への応用展開を進めている。得られた各階層レベルのイメージの統合化手法については、自然科学研究機構新分野創成センター・メージングサイエンス研究拠点との共同研究により進めている。さらに最近、2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムの構築に成功しており、分子活性の測定を細胞から個体の多階層でイメージングすることを可能にした。

これに加えて、新規蛍光タンパク質や光応答型タンパク質の開発も精力的に進めており、今後さらなる多階層イメージングの高度化が見込まれる。

マクロレベルにおいては、ヒトの高次脳機能を動的 かつ大局的に理解することを目指して、機能的 MRI、 近赤外線分光法, 脳磁図などの非侵襲的脳機能イメー ジング法を駆使して,研究を進めている。その重要な 対象のひとつとして、社会能力がある。これは他者と 円滑に付き合う能力をさし、言語性・非言語性のコミュ ニケーション能力を基盤とした高次脳機能である。そ の重要な要素のひとつである顔認知処理の発達過程を 明らかにするため, 近赤外線分光法を用いて乳幼児の 神経活動計測を展開しており (Ichikawa, et al. 2014), 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、3 T装置2台から構成される同時 計測用 MRI システムを生理研研究棟地階に導入して, 異なるタイプの共同注意に係わる神経基盤を明らかに した。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。

6 遺伝子改変動物技術の開発

6.1 霊長類

大型の霊長類であるマカクザルにおいて、海外(米国)では、受精卵への遺伝子導入でトランスジェニック動物を作成したという報告があるが、世代交代に時間を要する(生殖年齢に達するのに4~5年)ので、実際にはあまり現実的ではない。そこで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トランスジェニック(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、自然科学研究機構においても生理研の伊佐教授が拠点長であった脳科学研究戦略推進プログラムによって、基礎生物学研究所においても TG 動物を作製・維持する体制が開始され、現在も新しいプロジェクトにおいて整備されている。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 (P2) を立ち上げ、霊長類 (マカ クザル、マーモセット) 脳への遺伝子導入実験行ってき た。その結果、福島県立医科大学の小林和人教授、京都 大学の渡邉大教授との共同で、新たに開発された高頻 度逆行性レンチウィルスベクターと、順行性アデノ随 伴ウィルスベクターに2重感染したニューロンにおい てのみ、新規開発された高感度 Tet-ON 系によって増 強型破傷風毒素を発現することで、経路選択的・可逆的 に神経伝達を遮断する技術の開発に成功し、世界で初 めてマカクザルでの行動制御に成功した (Kinoshita et al. Nature 2012)。現在、この技術は、霊長類、げっ歯 類における様々な経路に適用されつつある。このよう な新規のウィルスベクターなどを広く国内で共同利用 してもらうため、生理学研究所では2012年度より、脳 機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室を 設置し、小林憲太准教授の着任を得て、ウィルスベク ターの作製・提供・技術移転などを開始し、現在国内外 に数多くのベクターを提供して共同研究を進めている。

6.2 げっ歯類

生理学研究所では、マウスでは外来遺伝子導入なら びに内在遺伝子改変した個体の作製技術を、ラットで は外来遺伝子導入した個体の作製技術をルーチンに提 供している。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) および 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) などからなっている。

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 疫不全ラットおよび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、ジンク フィンガーヌクレアーゼ (ZFN) や TAL エフェクター ヌクレアーゼ (TALEN) を利用したゲノム編集 (任意 の遺伝子の挿入や欠失)の成功例が、哺乳動物や培養 細胞において報告され、標的配列の選択が可能である ことから次世代の KO/KI 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の簡便さや実験手法の容 易さから、ZFNや TALENと並び注目されるゲノム編 集技術も報告された。平成26年度は、迅速的かつ効率 的に KO 個体を作製する目的で、CRISPR-Cas9 シス テムを利用した KO ラットの作製に取り組み、Hoxn1 (forkhead box N1) 遺伝子をはじめ数種類の遺伝子を 対象にその欠失効果を検証した。

このように、生理学研究所 計画共同研究において ラットでも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を整えつつある。

第 IV 部 本年度の研究活動

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容 体、G 蛋白質等の構造と機能に関する研究を展開して いる。具体的には (1) Family C に属する Orphan 代謝 型受容体 Prrt3 の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) KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の、KCNE1 による機能修飾 のメカニズムと構造基盤の解析、(4) ATP 受容体チャ ネル P2X2 の、膜電位依存性ゲーティングの分子機構、 およびチャネル分子内における活性化シグナルの流れ の解析、(5) Kv4.2-KChIP4-DPP10 複合体の量体数 比の状況依存性と、KChIP4 および DPP10 による機 能調節機構の解析、(6) hERG チャネルの極めて緩徐 な脱活性化の分子機構の解析、(7) 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、(8) メラ ノプシンのタンパク質の安定性と機能の種間差異の比 較解析を、学際的アプローチにより進めている。

2014 年に発表した論文、Nakajo K, Kubo Y (2014) Steric hindrance between S4 and S5 of the KCNQ1/KCNE1 channel hampers pore opening. Nat Commun 5: 4100 の内容を以下に紹介する。

KCNQ1 は心臓などで機能している電位依存性カリウムチャネルである。心臓では KCNQ1 とその修飾サブユニット KCNE1 がイオンチャネル複合体を形成しており、その非常に開きにくい性質が、心拍の制御に重要な働きをしていると考えられている。今回我々は、KCNE1 が結合することで KCNQ1 の活性化の膜電位

依存性 (G-V カーブ) が脱分極側に大きく(約50 mV) シフトするという性質に注目し、KCNQ1 チャネル電 位センサードメインの S4 セグメント上に存在する 232 番目のフェニルアラニン (Phe232) と、ポアドメイン の S5 セグメント上に存在する Phe279 が、それぞれ KCNE1 結合時の G-V カーブシフトに重要な役割を 果たしていることを見出した。これらのアミノ酸を他 のさまざまなアミノ酸に変異させてみたところ、G-V カーブの電位依存性が導入したアミノ酸側鎖の大きさ に依存して変化した。すなわち、アミノ酸の側鎖が大 きいほどチャネルが開きにくくなっており、Phe232 お よび Phe279 の嵩張った側鎖がチャネル活性化時に物 理的に相互作用することで、KCNQ1 チャネルが開き にくくなっていることが明らかとなった(図)。この 相互作用がチャネル活性化時のどのステップで起きる かを調べる目的で、蛍光物質で S4 セグメントの動き を検出する Voltage clamp fluorometry (VCF) 法を導 入した。野生型 KCNQ1/KCNE1 チャネルにおいては VCF の変化(電位センサーの動き)と電流の変化の間 に大きな遅延がみられたが、フェルニアラニンをアラ ニンに置換した F232A あるいは F279A 変異体におい ては VCF 変化と電流変化がほぼ同じキネティクスで 変化した。以上の結果から、Phe232 と Phe279 の干渉 により、電位センサーが動いた後 (pre-open)、チャネ ルが開く (open) までのステップが遅くなっていること が示唆された。

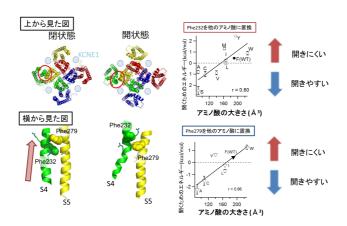


図 1 Phe232 と Phe279 がぶつかることで KCNQ1/KCNE1 チャネルが開きにくくなる KCNQ1/KCNE1 チャネル活性化時、すなわち閉状態から開状態に遷移する際、S4 セグメント上の Phe232 と S5 セグメント上の Phe279 は物理的に干渉するような位置関係にある。アミノ酸側鎖の大きさ(体積)が大きいほど、チャネルが開くためのエネルギーは大きくなる。

1.2 分子神経生理研究部門

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

1. オリゴデンドロサイトの発生・分化・形態形成

中枢神経系の オリゴデンドロサイト (以下 OL) は 複数のニューロン軸索に対して髄鞘を形成する。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が、OLが髄鞘形 成時にどのような原理に則って軸索を選択しているの か明らかでない。我々は異なる領域から伸展してくる 軸索を効率よく標識すると同時に髄鞘形成する OLを まばらに標識する方法を開発し、領域依存的および活動依存的な髄鞘形成様式の解析を行った。また我々は、OL-ニューロン間相互作用が減弱するノックアウトマウスを用いて、OL 依存的なニューロン遺伝子の発現変化をマイクロアレイ法により解析し、軸索が髄鞘の僅かな変化をも検知していることを明らかにした。

発生期の脊髄においては、成長因子やモルフォゲンなどの分泌因子が OL の分化を制御する。OL 発生過程に酸性糖鎖(ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、HNK-1)がどのように機能しているか研究した。各酸性糖鎖の合成酵素を欠損したマウスを解析し、正常な酸性糖鎖を欠失することで OL への分化が異常になることを見出した。これはモルフォゲンによるシグナリングの変化や発生期脊髄のドメイン構造の形成への影響であることを示した。現在、酸性糖鎖とモルフォゲンの相互作用を詳細に解析し、その分子機構の解明をめざしている。

2. グリア細胞の機能と病態

グリア細胞の病態としてオリゴデンドロサイト異常により生じる脱髄性疾患とアストロサイト病の一つとしての MLC を取り上げている。MLC の病因遺伝子である Mlc1 を過剰発現させたところ、正常な遺伝子でも変異 Mlc 同じ症状の現れることを見出した。

脱髄性疾患の病態として重要なことは病状が進行す

ると再髄鞘化の抑制されることである。われわれは髄 鞘再生時期に蛋白質分解酵素カテプシン C とその阻害 因子シスタチン F がともに発現することを見い出して いる。カテプシン C を過剰発現させるか、シスタチン F 発現を抑制すると脱髄症状が悪化することを明らか にした。また、慢性脱髄巣においてカテプシン C を抑 制すると脱髄が軽減することを見い出した。これらの 結果、この両者の発現量のバランスが髄鞘再生を調節 していることを明らかにした。

グリア細胞の重要な機能の一つとして伝達物質を放出することによってシナプス伝達を調節することがあげられる。しかし個々の放出イベントの時間的空間的な動態と放出メカニズムを明らかにするために、ルシフェリン反応による発光を高感度カメラで観察する方法を開発し、培養大脳皮質アストロサイトのATP放出を観察した。グルタミン酸添加により、持続時間の長いATP放出イベントの数が増加した。開口放出や様々なチャネルの阻害剤添加実験により、我々の観察しているアストロサイトからのATP放出には開口放出が関与しないことが示唆された。

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、細胞間相互作用やシグナル伝達に深く関与している。今年度は糖鎖への硫酸基転移酵素である GlcNAc6-sulfotransferase1 のノックアウトマウスの末梢神経系において髄鞘形成異常を観察した。ここから、硫酸化糖鎖が髄鞘構造の形成または維持に関わる可能性を示した。また、6-sialyl-LewisC 構造付加糖蛋白質の候補であるカルレティキュリンがニューロンのシナプス周辺に発現していることを示唆する結果を得た。

糖鎖は疾患時の分子マーカーとしても期待されている。正常圧水頭症患者の髄液中の N 結合型糖鎖を網羅的に解析し、特定の糖鎖構造が患者の髄液中で変化していることを明らかにした。また、肝硬変患者と肝がん患者の血清中に含まれる N 結合型糖鎖構造を比較し、肝がん患者で発現量が多い糖鎖構造を同定した。これは従来難しかった肝硬変から肝がんへの移行を検出するマーカーとして糖鎖を使用できることを示唆している。

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門ではシナプス伝達の制御機構を統合的に解明し、その機能障害がどのようにして 'てんかん'等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにすることを目指している。具体的には、独自に同定した 1) てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22と 2) パルミトイル化脂質修飾酵素 DHHC 蛋白質を起点として、シナプス可塑性の根幹を成すと考えられている AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス 伝達の制御機構の解明を目指している。2014年に発表した以下の論文について紹介する。

LGI1 変異によるてんかん発症機序の解明と新たなて んかん治療戦略の提案

LGI1 は 1) その変異が遺伝性側頭葉てんかんを引き 起こすこと、2) LGI1 に対する自己抗体が生じると記 憶障害やけいれんを主訴とする辺縁系脳炎が引き起こ されることから、ヒトの脳の興奮性制御や記憶形成に 重要な役割を担っていると考えられている。これまで に、私共は分泌タンパク質 LGI1 がその受容体である ADAM22 を介してシナプス伝達を制御すること、そ して、LGI1を欠損させたノックアウトマウスではシ ナプス伝達異常により、生後2-3週間で致死性てんか んを必発することを報告してきた。今年度はヒトの側 頭葉てんかん患者で見られる 22 種類の LGI1 ミスセン ス変異を体系的に解析し、それらを分泌型、および分 泌不全型に分類し、その病態機構を明らかにした。ま ず、LGI1 の変異がどのようにしててんかんを引き起 こすのかを明らかにするために、分泌型変異 (S473L) あるいは分泌不全型変異 (E383A) を有する変異マウ ス (ヒトてんかんモデルマウス)を作成した。分泌型変 異 LGI1 は細胞外に分泌されるものの、受容体である ADAM22 との結合が特異的に阻害されていることを 見出した。一方、分泌不全型変異 LGI1 はタンパク質 の構造異常のために、細胞内で分解されてしまい、脳内 で正常に機能する LGI1 が減少することを見出した (タ ンパク質構造病)。いずれの場合も LGI1 は本来の作用 点である ADAM22 と結合することができず、このこ

とが本てんかんの分子病態であると考えられた。さらに、私共はタンパク質の構造を修復しうる低分子化合物(化学シャペロン)が分泌不全型 LGI1(E383A 変異)の構造異常を改善させ、分泌を促進することを突き止め、LGI1 変異マウスのてんかん感受性が改善することを見出した。本研究により、タンパク質の構造異常を修復する一連の薬剤がある種のてんかんの治療に有効である可能性が示唆された(Yokoi N et al, Nat Med 21: 19-26 (2015))。

自己免疫性脳炎における GABA_A 受容体自己抗体の 同定と作用機序の解明

私共はこれまで、国内の自己免疫性神経疾患患者の血清を網羅的に解析し、けいれんや記憶障害をきたす自己免疫性脳炎の病因となる自己抗体の種類とその頻度を明らかにしてきた。今回、私共は新たに自己免疫性脳炎の新規自己抗体として GABAA 受容体を同定し、GABAA 受容体抗体が脳内の抑制性シナプス伝達の中核を担う GABAA 受容体機能を低下させることを突き止めた (Ohkawa T et al, J Neurosci 34: 8151-8163 (2014))。

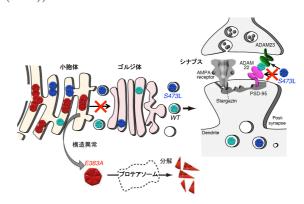


図 1 分泌不全型変異 LGI1 (E383A) は小胞体内で異常タンパク質として認識され、速やかに分解される。一方、分泌型変異 LGI1(S473L) はシナプスで分泌されるが、受容体である ADAM22 との結合能が欠損している。いずれの場合も LGI1 は受容体である ADAM22 と結合することができず、このことが本てんかんの分子病態であると考えられた。

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。

脈絡叢上皮細胞での TRPV4/anoctamin1 機能連関 によるクロライドイオン流出

脳脈絡叢上皮細胞において、apical 膜で TRPV4 と Ca^{2+} 活性化クロライドチャネル anoctamin1 が物理 的結合を介して機能連関し、TRPV4 を通って流入した Ca^{2+} が anoctamin1 を活性化してクロライドイオン流 出をもたらしていることを見いだした。この TRPV4 との機能連関は anoctamin1 特異的で、脳脈絡叢上皮 細胞での遺伝子発現が観察された anoctamin4、anoctamin6、anoctamin10 では起こらなかった。そして、このクロライド流出は水の移動を駆動して、著しい細胞容積減少をもたらした。この TRPV4/anoctamin1 機能連関は、脳脊髄液分泌の分子機構の一つと考えられた (FASEB J, 2014)。

カイコ TRPA1 を介した環境温度感知による次世代卵の休眠性決定

カイコは卵の環境温度によって次世代卵に休眠卵と 非休眠卵ができ、25 度以上の温度で培養された卵からかえったカイコが産んだ卵は休眠ホルモンの作用 によって休眠卵となってハッチしない。RNAi knockdown によるスクリーニングでカイコ TRPA1 を knocdown すると 25 度で培養された卵からかえったカイコ メスが産んだ卵が一部、非休眠卵となった。カイコ TRPA1 は電気生理学的な解析によって、他種 TRPA1 と同様の化学物質感受性をもち、活性化温度閾値約 21 度の熱センサーとして機能することが分かり、カイコ TRPA1 遺伝子は、休眠、非休眠の決定に重要な温度暴 露時期特異的に発現することが明らかとなった。さら に、カイコ TRPA1 を活性化する化学物質刺激によっ ても休眠、非休眠がコントロールできた。カイコ卵は TRPA1 によって温度を感知して次世代卵の休眠性を 決定しているものと考えられた (PNAS, 2014)。

マウス膀胱上皮に発現する piezo1 による機械刺激感 知と ATP 放出

マウス膀胱上皮は機械刺激感受性 piezol チャネルを発現して、細胞内 $\mathrm{Ca^{2+}}$ 濃度上昇を介して ATP を放出していることが分かった。マウス膀胱上皮は TRPV4 チャネルも発現しているが、piezol の方が機械刺激感知感度が高く、より小さな機械刺激によっても活性化して細胞内 $\mathrm{Ca^{2+}}$ 濃度上昇を介して ATP を放出することが明らかになった。この piezol 応答はクモ毒 $\mathrm{GsMTx4}$ によって抑制され、ヒト膀胱上皮でも強く発現していた。Piezol の調節を介して膀胱機能を制御できる可能性がある (J Biol Chem, 2014)。

静脈麻酔薬プロポフォールによるヒト TRPA1 チャネルの活性化

プロポフォールは GABAA 受容体作動性の静脈性 麻酔薬であるが、静脈注射時に強い血管痛を引き起 こすことが知られている。プロポフォールはマウス TRPA1 を活性化するが、ヒト TRPA1 をより強く活 性化することが分かり、ヒト TRPV1 活性化能はほ とんどないことが判明した。また、パッチ膜だけの inside-out 単一チャネル電流記録でも、チャネル開口 を観察でき、プロポフォールによってヒト TRPA1 が 直接活性化されるであろうことが分かった。さらに、 野生型マウス、TRPV1 欠損マウス、TRPA1 欠損マウ ス、TRPV1, TRPA1 ダブル欠損マウスの後根神経節 細胞を用いた Ca^{2+} -imaging 解析から、プロポフォー ルによる GABAA 受容体活性化が感覚神経では脱分極 をもたらし、その結果、電位作動性 L 型、T 型 Ca^{2+} チャネル活性化からも痛みの発生につながることが明 らかになった (Pflüger Archiv Eur J Physiol, 2014)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を主な研究対象としてきた。現在は色覚と質感を中心的なテーマとして研究を進めている。色覚に関しては本年度は輝度コントラストの極性が色選択性に与える影響を調べた。質感に関しては、触覚経験が視覚的素材弁別に与える影響の研究を進めると共に、光沢選択性ニューロンの情報表現や素材テクスチャに選択性を持つニューロンの情報表現について定量的な解析を行った。実験方法はこれまで主に無麻酔のサルからの単一ニューロン活動記録法が中心であったが、それに加えて特定の刺激選択性を持つ細胞が集まる領域間の結合を調べるための神経解剖学的方法や、サルを用いた機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) も併用して多面的に研究を進めている。

サル高次視覚野の色選択性応答に対する輝度コントラスト極性の影響

色刺激の輝度コントラスト極性の変化は色の見え に影響を与えることがあり、このような色知覚におけ る輝度コントラストの関係を明らかにすることは色 の見えの神経基盤を理解する上で重要である。色知覚 に深い関係があると考えられているサル腹側視覚経 路の高次視覚野である V4 野と下側頭皮質後部色領域 (PITC) および下側頭皮質前部色領域 (AITC) の色選 択性ニューロンの応答に色刺激の輝度コントラストの 極性変化が与える影響を比較した。これらの領域から 多数の色選択ニューロンを記録し、背景より明るい色 刺激に対する各領域のニューロン集団の活動と暗い色 刺激に対する活動を多次元尺度構成法 (MDS) を用い て解析し比較した。その結果、三つの領域いずれにお いても色相は規則正しく表現されていたが、輝度と色の 表現の関係には領域間で差がみられた。V4 野と PITC では明るい色と暗い色が明瞭に分かれて表現されてい るのに対して、AITCでは輝度コントラストに関わり なく、色の情報のみが表現されていた。 更に、PITC で は彩度の低い色において輝度コントラストの影響が最 も大きくみられ、この領域が輝度コントラストの影響 を受けて変化する色知覚に最もよく対応する活動を示 すことが明らかになった。

光沢選択性ニューロンが表現する情報

我々はすでにサルの下側頭皮質にさまざまな光沢を見分けるニューロンが存在することを見出し報告してきた (Nishio et al. J Neurosci, 2012)。しかし、これらのニューロンが光沢に関するどのような情報を表現しているかは知られていなかった。そこで光沢が2つの指標 (ハイライトのコントラストと鋭さ)によって知覚されているという心理実験の結果に注目し、これらの指標を変化させた画像を作成し、それらの画像に対するサルの下側頭皮質の光沢選択性ニューロンの応答を詳細に調べた。その結果、これらのニューロンの応答がハイライトのコントラスト、鋭さ、および物体の明るさの線形和で良く表されることが分かった。また記録したニューロンの活動強度をもとに、それらの指標を正確に再現できることが分かった。

V4 野における素材テクスチャの表現

我々の視覚世界に存在する多くの物体表面は素材に 固有な様々なテクスチャ (細かい凸凹模様) を持ってい る。テクスチャの識別は物体の素材の判断(木材、金 属、布など) や物体の状態の判断 (硬い、重い、新鮮で ある、など) に貢献する重要な働きをしている。近年 の研究によりテクスチャを持つ素材画像を呈示したと きに腹側視覚経路と呼ばれる大脳皮質経路が活動する ことが明らかにされているが、その一方でこの経路に おいてどのように視覚入力が処理されテクスチャや素 材の知覚につながっているのか、そのメカニズムにつ いては多くは知られていなかった。そこで本研究では ディスプレイを注視するサルにテクスチャ画像を呈示 中に、腹側視覚経路の中間段階に位置する脳領域であ る V4 野から神経細胞活動を記録し、V4 野の細胞がテ クスチャ画像中のどのような成分に応答しているのか を同定した。様々な素材から得た多量のテクスチャ画 像を用いたところ、V4野の個々の神経細胞は特定のテ クスチャに対して強い応答を示していた。解析の結果、 このような V4 野の細胞応答は、従来テクスチャ画像 を人工的に生成する画像工学的手法として知られてい るテクスチャ合成と呼ばれるアルゴリズム (Portilla & Simoncelli 2001) が抽出する画像特徴量に対応した応 答であることが明らかとなった。またこの応答がヒト のテクスチャ弁別能を説明できることも分かった。

3.2 神経シグナル研究部門

当部門では国内外との研究室とも積極的に共同研究を実施し、脳神経系の機能的素子の知見を基盤として、より複雑な系である神経回路の機能を理解することを目指して研究を進めている。今年度行った研究として、神経系の機能的素子である Gi/o 共役型受容体とシナプス前調節の関係と、より生理的な系として in vivo で解析した神経回路の作動機構 (下行性痛覚抑制系や自律神経調節系)を紹介する。

1) Gi/o 共役型受容体が仲介するシナプス前抑制に おける多様性

ラット小脳顆粒細胞 (上行性線維) のペアパルス刺 激 (30~100 ミリ秒間隔) に伴い、分子層介在神経 (籠 細胞)から記録される興奮性シナプス後電流 (EPSC) は、2 発目の振幅値と減衰時定数 (τ) が刺激間隔に依 存して一過性に増大する。これまでに、この減衰時間 のペアパルス増強 (paired pulse prolongation of the EPSC decay, PPPdecay) が、多重性放出 (multivesicular release) の促進に伴う、神経伝達物質グルタミン 酸のシナプス間蓄積によって引き起こされていること を報告した (Satake et al., J Physiol, 2012)。顆粒細 胞シナプスにおける多重性放出は、①複数の Cav2.1 チャネルを介して軸索終末に流入した Ca²⁺ が流入部 位から周囲に拡散して蓄積すること、②蓄積した Ca²⁺ がチャネル近傍に局在するシナプス小胞の Ca^{2+} セン サーのみならず、③遠位の小胞/Ca²⁺ センサー複合体 にも作用することによって惹起されたと推定している (Satake & Imoto, J Neurosci, 2014).

前シナプス性 Gi/o 共役型受容体の活性化に伴い、小脳顆粒細胞シナプスにおいて EPSC の振幅が減弱すること、またこのとき同時に振幅のペアパルス比が増大することは広く知られている。PPPdecay の発現機構を追究する過程で、Gi/o 共役型受容体が仲介するシナプス前抑制には複数の様式が存在することを発見した。mGluR 受容体 (group III) 作用薬 L-AP4 ならびに GABA_B 受容体作用薬 baclofen は、PPPdecay の減弱を伴うシナプス前抑制を惹起した。一方、カンナビノイド CB1 受容体の作用薬 WIN55212-2 は、PPPdecay

に影響しない様式でシナプス前抑制を引き起こした。これらの結果は、Gi/o 共役型受容体が仲介するシナプス前抑制には、多重性放出の抑制の有無により区別される、複数の発現メカニズムが存在することを示唆している。引き続き、内因性カンナビノイドや多重性放出が、脳の情報処理プロセスにおいて担う役割について検討している。

2) In vivo パッチクランプ法を用いたノルアドレナリン痛覚抑制回路と副交感神経回路による内臓機能調節機構の解析

痛みを中枢性に制御する機構の1つである青斑核ノ ルアドレナリンニューロンは下行性に脊髄へと軸索を 投射し、痛みを強烈に抑制すると考えられている。昨 年度から引き続き、光遺伝学的にこの神経回路を作動 させると、脊髄後角の抑制性介在ニューロンが賦活化 され GABA などを介した抑制性シナプス後電流の発 生頻度と振幅が著名に増大すること、α2 作動薬がこの 内因性の痛みの抑制回路を利用して、鎮痛効果を現す ことを明らかにしてきた (Funai et al., Pain 2014)。ま た、これらの研究で用い、神経回路の機能を生理的環境 下に明確にする in vivo パッチクランプ法を自律神経 中枢にも適用し、その解析に着手した。内臓、特に下部 尿路機能を調節する副交感神経系に着目し、腰仙部副 交感節前ニューロンからの in vivo パッチクランプ記 録に成功した。次いで、膀胱と尿道機能(内圧)も同時 にモニターし、排尿に対する副交感神経系の調節機構 を解明した。副交感節前ニューロンは tonic と phasic の何れかの発火特性を有し、膀胱内圧がある程度上昇 すると burst 状の活動電位を発火した。この burst 発 火は閾値下の脱分極性の膜電位 oscillation により発生 し、その oscillation は尿道からのネガティブフィード バックにより調節されることが示唆された。以上の様 に、開発した副交感神経系からの in vivo パッチクラン プ記録法は、内蔵と脊髄を含む中枢神経系と関連を明 確できるため、今後、病態時の自律神経中枢との機能 連関の破綻や可塑的変化を明らかにする上で極めて有 用であることが示された。

3.3 視覚情報処理研究部門

当研究部門では、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しく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。本年度は、視覚誘発性の行動課題を遂行中のラット大脳皮質からスパイク活動を記録する実験系を立ち上げた。最も進展があった研究内容を以下に記す。

1) 大脳皮質視覚野ニューロンにおける T 型 Ca^{2+} チャネルの機能解析

発達期の大脳皮質視覚野ニューロンの視覚反応選択 性は、感受性期の視覚体験に依存して可塑的に調整さ れる。その基礎過程として神経活動に依存したシナプ ス可塑性が考えられている。これまでに我々は、視覚 反応感受性期には T型 Ca²⁺ チャネル依存性長期増 強が誘発されることを報告した。本年度は、様々な発 達段階のラットおよび生後直後からの暗室飼育により 感受性期を延長させた成熟ラットの視覚野から切片標 本を作成し、高い可塑性を示す 2/3 層錐体細胞と対象 に、 Ni^{2+} 感受性の T 型 Ca^{2+} チャネルを通る電流を ホールセルパッチクランプ法により解析した。感受性 期前にあたる開眼直後の視覚野において Ni²⁺ 感受性 T型 Ca²⁺ チャネル電流はほとんど観察されなかった が、感受性期に達すると顕著な電流が記録された。成 熟するとこの電流は著しく減弱したが、暗室飼育した 成熟ラットでは、年齢に伴う減弱が抑えられ、感受性 期とほぼ同様の電流が記録された。以上の結果は、視 覚反応可塑性の感受性期に限局して Ni²⁺ 感受性 T 型 Ca²⁺ チャネル電流が増大することを示しており、感受 性期は T型 Ca²⁺ チャネル自体によって調節されてい る可能性が示唆された。

2) 細胞系譜に依存した大脳皮質バレル野の神経結合 形成

大脳皮質において胎生期に同じ神経前駆細胞から発 生したニューロンは、生後発達過程において選択的に 神経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、同じ神経幹細胞から発生した細胞群を、蛍光 蛋白遺伝子を組み込んだ iPS 細胞をマウス胚に移植し て作成したキメラマウスにより可視化し、そのキメラ マウスから作製した切片標本を用いて、神経結合の細 胞系譜依存性を解析している。これまでに、大脳皮質 バレル野 4 層の興奮性細胞ペアの神経結合を同時ホー ルセル記録法により解析したところ、細胞系譜が同じ であるクローン細胞ペアには、非クローン細胞ペアに 比べて、双方向性結合の割合が顕著に高いことを見出 している。本年度は、細胞系譜が同じニューロンがシ ナプス形成するための標的認識機構を明らかにする目 的で、胎生期の幹細胞で高い発現を示し、遺伝子発現 をエピジェネティックに調節する Dnmt3b メチル化酵 素に着目して解析を行った。Dnmt3b ノックアウトマ ウスから樹立した iPS 細胞を用いてキメラマウスを作 成し、Dnmt3b を欠損したクローン細胞間の神経結合 を解析した結果、細胞系譜特異的な双方向性結合が観 察されなかった。昨年に我々は、遺伝子クラスター構 造を有するクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) の ランダムな遺伝子発現は Dnmt3b により調節される ことを報告している。Dnmt3b を欠損するとすべての cPcdh 遺伝子が発現し、cPcdh の発現パターンによっ て作り出される、それぞれのニューロンの個性が消失 する。cPcdh ノックアウトマウスを用いて、細胞系譜 依存性を解析した結果、Dnmt3b を欠損したクローン 細胞ペアと同様に、cPcdh 欠損クローン細胞ペアにお いても神経結合の細胞系譜特異性が消失していた。以 上の結果は、同じ細胞系譜に由来するニューロン群が シナプス結合を形成するパートナーを認識する機構に、 Dnmt3b とそのターゲットである cPcdh 分子が関与 することを示す。cPcdh は4量体を形成し、ホモフィ リックな細胞接着活性を持つことが知られているので、 細胞の個性を決める多様な cPcdh 発現パターンが細胞 系譜に依存した神経結合形成のパートナー認識機構と して機能していると考えられる。

3.4 心循環シグナル研究部門

心循環シグナル研究部門では、心血管組織が血行力学的負荷に対して適応する機構または適応できずに機能不全に陥る機構を、シグナル伝達の視点から明らかにしようとしている。筋肉細胞に物理的負荷がかかると、筋細胞は負荷に打ち勝つべく代償的に肥大する。しかし、過度な負荷に対して適応できなくなると、筋肉は拡張し、やがて機能不全に陥る。今年度は非代償性肥大のメカニズム解析を行い、非古典的 Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルである transient receptor potential canonical $3(\mathrm{TRPC3})$ やミトコンドリア GTP 結合タンパク質 Dynamin-related protein $1(\mathrm{Drp1})$ が筋細胞の修復・再生を制御する重要タンパク分子であることを見出した。各タンパク分子の役割を以下に示す。

1. TRPC3 チャネルー NADPH オキシダーゼ機能 的共役による心臓の線維化シグナル制御

TRPC3 欠損マウスにおいて、心臓の圧負荷により誘発される心肥大は抑制されないものの、間質の線維化がほぼ完全に抑制されることを見出した。そこで、ラット新生児心筋細胞に機械的伸展刺激を与え、炎症メディエーターである活性酸素(Reactive Oxygen Species; ROS)生成を調べたところ、伸展誘発性の ROS 生成がTRPC3 阻害により完全に抑制されることが分かった。このメカニズムとして、TRPC3 がチャネル活性非依存的に ROS 生成酵素(NADPH オキシダーゼ)の発現をタンパクレベルで安定化させることを明らかにした。さらに、TRPC3 を介した局所的な Ca^{2+} 流入が NADPH オキシダーゼの活性化に必須となることも明らかにした。 Ca^{2+} 流入から ROS 生成へのシグナル変換が、TRPC3 が特異的に線維化を誘導する機序となる可能性が示された。

2. TRPC6 チャネルによる末梢循環制御

閉塞性動脈硬化症 (Peripheral Arterial Disease; PAD) の末梢循環障害における骨格筋 TRPC3/6 チャネルの役割解析を進めている。今年度は、TRPC3/6 チャネルに対する選択的阻害化合物 (1-BP) を新たに同定した。この化合物は多くの TRPC チャネル阻害薬に共通して見られる store-operated Ca²+ channel (SOC) 阻害作用は全く持たなかった。大腿動脈結紮 1 週間後から 1-BP を投与したところ、下肢虚血 3 週間以降の末梢血流量が有意に回復した。1-BP は、末梢血管平滑筋細胞の成熟だけでなく、骨格筋細胞の再生・修復も促進し、運動能力を上げることで末梢循環を著しく改善することがわかった。TRPC6 欠損マウスにおいても著しい末梢循環改善効果が観察されたことから、1-BP は TRPC6 を阻害することで抗 PAD 治療効果を示す可能性が示された。

3. ミトコンドリア分裂による心筋老化制御

心筋梗塞後の左室リモデリングの原因として新規院 早期老化が示唆されている。心筋老化は、主に梗塞周 辺領域の心筋細胞で起こっていることを新たに見出し た。そこで心筋老化の前段階で起こる心筋細胞の形態 変化を、電子顕微鏡を用いて観察したところ、ミトコ ンドリア分裂が促進していることに気づいた。梗塞周 辺部位では血液は普通に灌流されているものの、一過 的な低酸素状態となっており、これが Drp1 を活性化 するトリガー刺激となることが示唆された。その一方 で、低酸素から解除された心筋細胞では再酸素化刺激 に伴う ROS 生成により Drp1 がジスルフィド 2 量体 を形成し、むしろミトコンドリア分裂活性が抑えられ ることで心筋老化が誘導されることが明らかになった。 さらに、国が安全性を保証する既承認薬の中から Drp1 阻害作用をもつ新たな薬を同定し、これが慢性心不全 を抑制することをマウスレベルで明らかにした。

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

Okamoto H, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kitahara T, Inohara H, Kakigi R, Pantev C (2014) Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing loss—behavioral and neurophysiological outcomes. Sci Rep 4: e392.

突発性難聴は原因不明の疾患であり、既存の治療法が有効か否かも明らかではない。本研究では、突発性難聴患者の正常な耳を耳栓で塞ぎ聞こえにくくしたうえで、難聴になった耳には音楽をたくさん聞かせるリハビリテーション療法を試みた(図 3)。その結果、通常の治療に加えリハビリを行った患者の聴力は、通常治療のみの患者に比べて良く回復した。また生体磁気計測装置を使い脳の反応を記録したところ、リハビリ後は健常人と同様の脳活動を認めた(図 4)。これまでの薬物療法とは異なり、副作用が少ない新しい突発性難聴の治療法として期待されている。本研究は、大阪大学、ミュンスター大学(ドイツ)との共同研究によるもので、中日新聞、読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、CBCテレビなど多くのメディアで紹介された。



図2 突発性難聴のリハビリ治療の方法

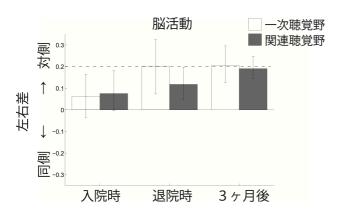


図3 脳磁計で測定したリハビリ治療の効果

Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, Wasaka T, Sadato N, Kakigi R (2014) The cerebral representation of scratching-induced pleasantness. J Neurophysiol 111:488-498.

痒いところを掻くと快感が生じるが、その脳内メカニズムは不明だった。手首に痒みを誘発し、その近辺を掻くことによって快感を生じさせ、そのときの脳の活動を、磁気共鳴断層画像装置(fMRI)を使って調べた。その結果、中脳や線条体といった報酬系と呼ばれる脳部位が強く反応することを明らかにした(図 5)。すなわち、報酬系の活性化が掻破による快感を引き起こす原因と考えられる。アトピー性皮膚炎患者など痒みで苦しむ人々にとっては、掻破による快感は深刻な問題であり、この部位の活動を上手にコントロールできれば、過剰掻破を抑えることができる可能性がある。

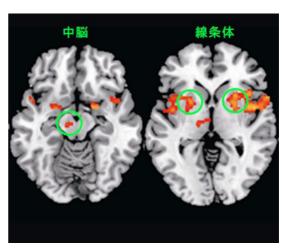


図4 痒みで強く反応する脳の部位

4.2 生体システム研究部門

脳をシステムとして捉え、大脳皮質・大脳基底核・小脳などが協調して働くことによって随意運動をコントロールしているメカニズムについて、霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせて解明しようとしている。また、これらの脳領域が侵された際の運動障害の病態生理を明らかにし、さらには治療法を開発することを目指して、霊長類やげっ歯類の疾患モデル動物、ヒト患者を用いて研究を行っている。具体的な課題としては、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理解明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などである。

2014年に発表した論文を紹介する。

Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, Takebayashi H (2014) Disruption of actin-binding domaincontaining Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. Eur J Neurosci 40: 3458-3471.

これは新潟大学で開発されたジストニアモデルマウスの電気生理学的解析を行ったものである。ジストニアは筋緊張亢進と不随意運動を特徴とし、治療も難しいことが多い神経難病である。適切なモデル動物がいないことからも、病態解明が遅れている。一方、ジストニンは細胞接着に関係するタンパク質であり、神経・筋組織、上皮組織に広く分布する。今回、新潟大学竹林研究室で、ジストニン遺伝子のアクチン結合部位を阻害した遺伝子変異ホモマウスを作成したところ、不随意運動を生じることがわかった。しかし、単に観察するだけでは、不随意運動の性質を特定することが難しいため、当部門で筋電図の解析を行った(図 6)。

その結果、主動筋と拮抗筋の同時収縮が観察され、本 モデルマウスがジストニア症状を示していることが明 らかになった。また、組織学的な解析により、異常ジ ストニンタンパクが末梢神経、中枢神経に広く発現し ており、最初期遺伝子の解析で小脳図視床図線条体路 の活動性低下が示唆された。今後、本モデルマウスを 解析することにより、ジストニアの病態に迫りたい。

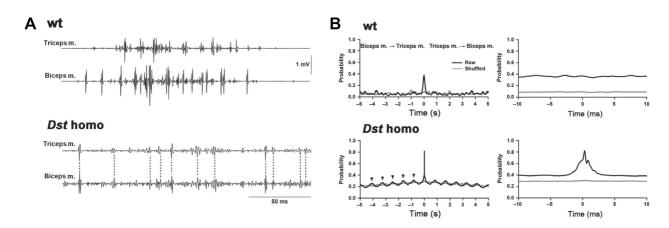


図 5 \mathbf{A} , 野生型マウス(wt)とジストニン変異ホモマウス(Dst homo)の上腕三頭筋(Triceps m.)と上腕二頭筋(Biceps m.)からの筋電図記録。ジストニン変異ホモマウスにおいて、同期した筋活動(点線)が認められる。 \mathbf{B} , 野生型マウスとジストニン変異ホモマウスの上腕三頭筋と二頭筋の筋電図の相互相関図を遅い時間スケール(左)と早い時間スケール(右)で示す。灰色線はシャッフル後の相互相関図。ジストニン変異ホモマウスにおいて、上腕三頭筋と二頭筋の発振性収縮と同時収縮が観察された。

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

脳形態解析研究部門では、上皮のバリア機能と傍細胞輸送の制御を担う細胞間接着装置の分子基盤と調節機構について研究を進めている。3細胞結合部位の構成分子の機能解析により得られた研究成果を中心に紹介する。

1. 3細胞結合部位におけるアクチン細胞骨格制御

上皮細胞シートの中で3つの細胞の角が接する3細 胞結合部位には、細胞間接着装置タイトジャンクショ ンの特殊な形態であるトリセルラータイトジャンク ション(以下 tTJ)とよばれる構造が存在し、この領 域の細胞外空間を閉じて漏れを防ぐことにより十分な 上皮バリア機能に寄与している。tTJの特異的構成分 子の一つである4回膜貫通タンパク質トリセルリンは、 強い上皮バリア機能と正常な tTJ 形成に必要である。 我々は、マウス乳腺由来培養上皮細胞において、トリ セルリンの発現を抑制させると細胞接着形成時に細胞 辺縁の張力低下を介して細胞形態が変化することを見 出し、トリセルリンが上皮細胞の角の領域をつなぐア クトミオシン束の形成に重要な役割を果たすことを明 らかにした。この領域と結合するタンパク質を探索し た結果、低分子量 G タンパク質 Cdc42 の活性化因子 である Tuba を同定した。哺乳類培養細胞における共 沈実験、大腸菌で作製した組換えタンパク質による試 験管内結合実験から、トリセルリンと Tuba の相互作 用は、トリセルリンの N 末端細胞質領域に存在するプ ロリンのクラスターと Tuba の C 末端に存在する SH3 ドメインの直接結合によるものであった。さらに哺乳 類培養細胞において、トリセルリンは Tuba との結合 を介して実際に Cdc42 を活性化した。このように、3 細胞結合が膜タンパク質トリセルリンを起点としてア クチン繊維を直接制御することにより上皮細胞の形態 形成に関与することを明らかにした。

アンギュリン 2/ILDR1 欠失による内耳有毛細胞 死と難聴

我々のグループが独自に同定して研究を進めている トリセルラータイトジャンクションの構成膜タンパク 質アンギュリンファミリーの3つのサブタイプの一つ であるアンギュリン 2/ILDR1 について、ヒトでその 遺伝子の変異が家族性の無症候性難聴 DFNB42 の原 因であることが報告されていた。そこで、ILDR1 欠失 マウスを詳しく解析したところ、ホモマウスは重度の 難聴を示した。このマウスにおいて、生後10日まで内 耳有毛細胞は正常に分化するが、生後12日では外有毛 細胞の一部が変性し、外有毛細胞、内有毛細胞ともに アポトーシスのマーカーが検出された。さらに生後15 日で外有毛細胞のほとんどが失われ、生後35日では外 有毛細胞は完全に消失し、内有毛細胞は線毛構造が大 きく変性していた。野生型マウスでは、コルチ器にお いてアンギュリン 2/ILDR1 が優位な一方、アンギュリ ン1/LSR はほとんど検出できない。ところが、ILDR1 欠失マウスのコルチ器では、アンギュリン 1/LSR が代 償的にトリセルラータイトジャンクション領域に濃縮 し、アンギュリンファミリーによってリクルートされ る膜タンパク質トリセルリンもその領域に局在してい た。本研究により家族性難聴 DFNB42 の病態のメカ ニズムの一端が明らかになるとともに、アンギュリン ファミリーはサブタイプ間で機能的に等価でないこと が示唆された。

3. ゲノム編集技術による培養上皮細胞におけるタイト ジャンクション構成分子遺伝子の破壊

培養上皮細胞は上皮バリア機能における細胞間接着装置の機能解析において依然重要な実験系であり、発展の著しいゲノム編集技術を培養上皮細胞に適用して特定の遺伝子を不活化させる具体的な方法の普及が望まれる。我々は、培養上皮細胞として広く用いられている MDCK 細胞において、タイトジャンクションの裏打ちタンパク質である ZO-1 の遺伝子を TALEN により完全に不活化させたクローンを複数樹立することに成功し、その方法を報告した。この ZO-1 ノックアウト MDCK 細胞では、従来の RNAi 干渉法による ZO-1 の発現抑制では見られなかったアクチン細胞骨格の顕著な表現型が見られたことから、細胞間接着装置の構造タンパク質の機能解析におけるゲノム編集技術によるノックアウトの優位性が確認された。

5.2 大脳神経回路論研究部門

新皮質の回路構成・機能を知るために、これまでに 皮質投射・介在ニューロンを、軸索投射・発火・分子発 現のパターンから分類し、電顕・電気生理を使ってシ ナプス結合解析してきた。最近は前頭皮質で、その多 様な外部出力と関連させて、第5層錐体細胞サブタイ プの結合階層性やサブネットワークの実体を明らかに してきた。更に興奮性シナプス・回路構造を明らかに しつつ、その知識に立って、興奮性サブネットワーク の抑制細胞による選択的調節や皮質振動との関連、そ の発生様式を明らかにすることで、新皮質回路の機能 を理解したいと思っている。本年度は、以下の仕事を まとめた。

(1) 前頭皮質領野間結合に関与する 5 層錐体細胞の多 様性

前頭皮質は齧歯類でも複数の部位からできているが、 各領野の機能的同定や、皮質間結合則はあまり分かっ ていない。そのために先ず、運動関連領野を客観的に 同定する方法を確立した。脊髄投射するラット前頭皮 質は、皮質内微小電流刺激から低閾値で運動が引き起 こされる一次運動野 (M1) と引き起こされない二次運 動野 (M2) に分けられ、この運動誘発が異なる二領域 はニューロフィラメントに対する免疫組織化学染色の 違いで区別できた。この方法で、M2と眼窩前頭皮質 の境界も明確に定義できた。運動関連領野 M1/M2 は M1 の運動マップに対応するトポグラフィックな投射 で繋がっていた。皮質脊髄路細胞の脱分極発火応答は どちらの領野でも順応が弱く、最初にダブレット発火 するタイプが多かった。一方、脊髄投射様式は二領域 で異なり、M1の前肢・後肢部位がそれぞれ頚髄・腰髄 へ脊髄投射するのに対して、M2では部位によらず頚髄 への投射は見られたが、腰髄への投射は見られなかっ た。。以上の結果から、M2 はより間接的に運動発現に 関与する高次前頭皮質と考えられる。齧歯類の二つの 運動関連領野を明確に定義し、初めて脊髄投射の違い を明らかにした。

二つの領野間結合をみると、起始細胞・軸索終末の層分布が非対称であった。M1 へ投射する M2 細胞は主に 2/3 層下部と 5 層上部にあるのに対して、M2 へ投射する M1 細胞は主に 2/3 層と 5 層全体にわたって分

布していた。これに対応する軸索終末を比べると、M2 から M1 への入力線維は大脳基底核出力を中継する視 床入力が強い1層上部に多く見られたのに対して、逆 方向である M1 から M2 への線維は小脳出力を伝える 視床入力が強い 2/3 層に多かった。この皮質間結合に は、複数の5層錐体細胞サブタイプが方向選択的に加 わっていた。視床へ軸索を伸ばす5層上部橋核投射細 胞は M2 から M1 への投射に強く関与していた一方、 脊髄まで軸索を伸ばす5層下部橋核投射細胞は皮質間 投射していなかった。5層の対側皮質投射細胞は両方 向の結合に関与していた。さらに、生理的性質・遠隔 投射が異なる、複数の対側皮質投射細胞サブタイプが M2 から M1 へ投射することが分かった。この結果、運 動領野間結合の起始細胞や終末分布は方向選択的に決 まっており、視床入力の多様性と密接に関連している ことが分かった。

(2) 大脳皮質 FS バスケット細胞の抑制様式

新皮質 GABA 作働性細胞は、錐体細胞の細胞体、樹 状突起シャフト、棘突起、軸索等のいろいろな表面ド メインに抑制性シナプスを作る。そして、ドメインご とに異なる GABA 作働性細胞サブタイプが関与する ことが想定されている。しかし、私たちは以前に、細 胞体を抑制するバスケット細胞でも、その多くの軸索 終末が樹状突起のシャフト・棘突起にシナプスを作る ことを明らかにした。それをふまえて、錐体細胞とパ ルブアルブミン陽性 FS 細胞で、ペアー記録・細胞内染 色、シナプス前・後細胞の樹状突起・軸索の光顕での再 構築、シナプス構造の電顕による立体再構築で、抑制性 神経支配ルールの解明を目指している。これまでのと ころ、単一バスケット細胞においてもシナプス後の錐 体細胞によって、細胞体とその近傍の樹状突起だけに シナプスを作る場合、遠位の樹状突起シャフト・スパ インだけに作る場合、その両方に作る場合というふう に、標的選択性が多様化していることがわかった。さ らに、細胞体近傍だけにシナプスを作るペアーで、そ のシナプス電流と電顕再構築したシナプス構造から求 めた単一接合部面積あたりの抑制コンダクタンスの値 から、個々の抑制性シナプスのコンダクタンス値を明 らかにした。

5.3 心理生理学研究部門

認知, 記憶, 思考, 行動, 情動, 社会能力などに関連する脳活動を中心に, ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメーシング(機能的 MRI)を中心に, 高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指している。機能局在と機能連関のダイナミックな変化を画像化することにより, 自己と他者との関係(社会的認知)にかかわる神経基盤を明らかにする。触覚による社会認知と素材認知についての研究を紹介する。

(1) 動作の理解や模倣の神経基盤に及ぼす視覚脱失の 影響

Kitada R, Yoshihara K, Sasaki A, Hashiguchi M, Kochiyama Tand Sadato N (2014) The Brain Network Underlying the Recognition of Hand Gestures in the Blind: The Supramodal Role of the Extrastriate Body Area. J Neurosci 34:10096-10108.

他者の身体を認識する能力は、動作の理解や模倣のために不可欠である。ヒトの高次視覚野には、身体の画像に対し最も強く反応する領域 (EBA) が存在する。本研究は機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、視覚脱失が EBA の発達に与える影響を検討した。晴眼者と視覚障害者が触覚を用いて、手・車・急須を識別した。両群とも 9 割以上の高い成績を示した。さらに

EBA上部(中側頭回・角回)と縁上回は、晴眼者だけでなく中途失明者や先天盲でも、手に対し最も強い反応を示した。これらの結果は、高次視覚野を含む手の認識に関与する脳内ネットワークは、視覚経験に依存することなく発達・形成されることを示している。

(2) 素材の視触覚比較に関わる脳部位

Kitada R, Sasaki AT, Okamoto Y, Kochiyama T, Sadato N (2014) Role of the precuneus in the detection of incongruency between tactile and visual texture information: A functional MRI study. Neuropsychologia 64:252-262.

身の回りの製品には、見た目と中身の素材が異なるものがある。そのような場合、私たちは見た目と触感を比較することで、素材の真贋を見抜くことができる。本研究ではfMRIを用いて、素材の視触覚比較に関わる脳部位を同定した。素材の情報は形・方位のような空間情報と異なり視触覚の間で共有されていない。そのため素材の視触覚比較には、記憶の想起に重要な脳部位が関与する可能性がある。方位に比べて素材の視触覚比較では、側頭葉内側部が活動した。楔前部は素材の視触覚情報が同じ条件よりも異なる条件で強い活動を示した。これらの結果は、楔前部が側頭葉内側部と協調することで、素材の見た目と触感の違いを検出することを示している。

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

認知行動発達機構研究部門では、眼球や手指の巧緻な運動を制御する神経回路の構造と機能、そしてその一部が損傷を受けた際の機能代償機構について研究している。特に眼球運動については中脳上丘に関連する神経回路機構をげっ歯類を用いて解析するとともに、一次視覚野を損傷した「盲視」モデルのサル、さらには精神神経疾患患者の視線の制御機構を調べている。一方で、手指の制御については皮質脊髄路とその損傷後の機能回復機構。さらにはその特定経路をウィルスベクターで操作して機能回復への貢献を検証する研究をサルやげっ歯類で行うとともに、「人工神経接続」という新しい考え方のブレイン・コンピューター・インターフェースをサルやヒトに応用して障害の機能補綴やその際の可塑性誘導機構について解析している。2014年の代表的な業績は以下のとおり。

Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y (2014) Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man. J Neurosci 34:11131-11142.

従来、腰髄の硬膜外電極による持続的刺激によって 歩行が誘発できるという報告はあったが一部の被験者 に限られていた。今回、健常人において上肢の筋電図 活動によって人工神経接続回路を駆動し、腰髄にリズ ミックな磁気刺激を加えた。すると全例において下肢 の歩行運動が誘発された。この方法の利点は、歩行の リズムを自分で調節できることと、ほぼ全員で確実に 歩行を誘発できることであり、今後脊髄損傷患者の歩 行再建に有用な技術であると考えられる。

Phongphanphanee P, Marino R, Kaneda K, Yanagawa Y, Munoz DP, Isa T (2014) Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate

layers of the rodent superior colliculus. Eur J Neurosci 40:2329-2343.

空間的注意の重要な性質として、特定の顕著性 (サ リエンシー) の高い視覚対象をハイライトするととも に、他の対象への注意を抑制することがある。このよ うな周辺抑制は視覚情報処理の様々な段階で観察され るが、特に注意を引く対象へ視線を向ける行動におけ る周辺抑制には中脳の上丘が重要な役割を果たすとい う仮説が提唱されてきたが、中脳の上丘における周辺 抑制機構の詳細は明らかではなかった。そこで今回、 上丘における周辺抑制機構を調べるため、マウスの上 丘の浅層、中間層それぞれの水平断切片を作成した。 このスライス標本においては、各層の空間マップの構 造がそのまま維持されている。そしてこのスライス標 本を $150 \mu m$ 間隔で $8 \times 8 = 64$ 極の刺激電極が配置さ れている皿の上に載せ、中央の1個の細胞からホール セル記録を行いつつ、各点の刺激効果を調べたところ、 視覚入力部位である浅層においては、記録細胞直下の 刺激では興奮、その周辺からは抑制という顕著なメキ シカンハット型の中心興奮一周辺抑制の構造が見出さ れた。そして、浅層においては近傍同士の刺激は非線 形的に相互促通効果を示すのに対し、離れた点同士で は顕著な相互抑制作用が見られた。一方、運動出力部 位である中間層においては、広い範囲から主に興奮だ けが観察されたが、これは興奮と抑制が重複している が、興奮作用の方がより強く、範囲も広いことに起因 することがわかった。そして異なる2点の刺激は単純 に線形加算されることがわかった。以上に結果は、浅 層が単一の顕著性の高い刺激を抽出するのに適してい るのに対し、中間層は意思決定のための信号を蓄積す ることに適していることを示唆する。このように、上 丘の浅層と中間層はそれぞれの目的に応じた全く異な る情報処理機構を有していることが明らかになった。

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期、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。
- 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

これまでに、高出力近赤外線超短パスルレーザーを 利用した多光子励起法を生体に適用して、各種細胞に 蛍光蛋白質が発現している遺伝子改変マウスにおいて、 大脳表面から 1 mm 以上の深部の大脳皮質全層にわた る全体像および 1 μm 以下の微細構造のイメージング 法を確立するとともに、2ヶ月以上の長期間にわたる 繰り返し観察を可能とした。これらの技術を利用して、 本年は、昨年に引き続き慢性疼痛モデルマウスにおい て、大脳皮質体性体制感覚野 (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 する。これにより末梢感覚刺激に対して過剰応答する 回路が形成・固定化されることが、長期間持続する痛 覚過敏の原因であることが示された。加えて、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 の活性化も伴っていることが判明した。薬理学的に同 側抑制性神経細胞の活動を抑制すると、同部位における興奮性シナプスのターンオーバーが亢進した。その結果、障害末梢側と対側の健常下肢に痛覚過敏を誘発することができた。この結果は、障害末梢の対側末梢四肢の相同部位に痛覚過敏が発せするミラーイメージペインのメカニズムとして注目される。

2. 抑制性神経シナプスの可塑的変化、その制御因子に よる神経回路再編制御

神経伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチ ングのメカニズム解明の一環として、GABA とグリ シンが共放出されている脊髄培養細胞を用いた検討を 行った。伝達物質が GABA からグリシンへの変化に 際しておこるシナプス後膜のグリシン受容体の動態変 化を検討するため、Q-dot(量子ドット)を用いたライ ブセルイメージングを行った。脊髄培養神経細胞を対 象に選択的グリシン受容体阻害剤を用いて検討したと ころ、たとえ成熟した神経細胞であっても、グリシン 性神経伝達の有無に応じて、シナプスにおける同受容 体の動態が変化する結果をグリシン受容体の一分子イ メージングにより得た。従来、同受容体の局在は発達 期における受容体の活性の有無や神経活動によって規 定されると考えられていたが、我々の研究から、成熟 した神経細胞においても受容体の局在が変化すること が示唆されたことから、今後はそのメカニズムについ て明らかにしたいと考えている。

また、GABAの脱分極一過分極を細胞特異的および 時期特異的に制御可能な KCC2-tetO マウスを用いて、 KCC2 過剰発現による行動変化の評価、および 2 光子 励起顕微鏡による大脳皮質運動野の錐体細胞における スパイン (シナプス) の新生・消失 (ターンオーバー) の 長期観察を開始した。

6.3 生殖·内分泌系発達機構研究部門

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

1. 消化管粘膜特異的 SOCS3 欠損マウスにおける胃 癌発症機構

SOCS3 はレプチンや IL-6 の細胞内抑制シグナル として知られている。本研究では、消化管粘膜特異的 に SOCS3 をノックアウトしたマウスが、生後すぐに 100% 胃腫瘍を発症すること、その作用が胃粘膜にお いて産生されるレプチンシグナルの亢進によることを 明らかにした。胃粘膜ではレプチンが産生されている ことが知られている。消化管粘膜特異的に SOCS3 欠 損マウスの胃粘膜ではレプチンシグナルが亢進してお り、さらにレプチンの発現も高まっていた。IL-6 など のサイトカインはレプチンシグナルが亢進し、胃粘膜 過形成が出来た後に高まった。レプチン抗体をマウス に投与すると、胃癌の発症は有意に抑制された。以上 のことから、SOCS3 は胃粘膜においてレプチンシグナ ルを抑制しており、この機能が障害されることによっ て胃癌が発症すると考えられる。本研究は、胃癌発症 機構の研究において重要な動物モデルになると考えら れる (Inagaki-Ohara K et al, Oncogene 2114; 琉球大 学、国際医療センター、慶應義塾大学との共同研究)。

2. 視床下部 SIRT1 によるエネルギー代謝調節機構

NAD+ 依存性脱アセチル化酵素 Sirt1 は、近年、マウスにおいて寿命調節に関与する酵素として注目されている。本研究では、視床下部 Sirt1 によるエネルギーバランス調節への役割を検討するために、摂食調節神経ペプチドである POMC もしくは AgRP 発現ニューロンでの SIRT1 コンディショナルノックイン (KI) マウスを作製・解析した。その結果、POMC ニューロン

の Sirt1 は交感神経系を介してエネルギー消費を促進し、AgRP ニューロンの Sirt1 は摂食を抑制してエネルギーバランスを負に制御することを見出した。また、食事性肥満は視床下部 Sirt1 による抗肥満効果を抑制することを明らかにした (Sasaki T et al, Diabetologia 2114; 群馬大学との共同研究)。

ミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP1 と骨格筋 AMPK によるエネルギー消費調節作用

ヒトを含む哺乳動物において、個体のエネルギーバ ランスは厳密に調節されており、長期間に渡って一定 に保たれる。そのため摂取エネルギー量とエネルギー 消費量 (EE) を正確に測定することは、エネルギーバ ランス調節機構を明らかにするために重要である。本 研究では、個体全体のエネルギー消費量 (total EE) に 及ぼすミトコンドリア脱共役タンパク質 (UCP1; uncoupling protein 1) と骨格筋 AMPK (AMP-activated protein kinase) の調節作用を調べた。実験には、UCP 1遺伝子ノックアウトマウス (UCP1-KO)、骨格筋特異 的 dominant negative AMPK 発現マウス (dnAMPKmTg)、これらのマウスを交配して得た UCP1-KO × dnAMPK-mTg マウス (KO-Tg) を用いた。その結果、 野生型マウス (WT)、UCP1-KO、dnAMPK-mTg に 比べ KO-Tg では、高エネルギー食である高脂肪食を 与えた時の total EE の増加量が有意に少ない事を見出 した。そこで、高脂肪食を長期間各群同じ量だけ摂取 させて体重変化を調べると、KO-Tg は、WT に比べて 体重が有意に増加した。さらに、KO-Tgでは、インス リン抵抗性、高脂肪酸血症など、糖・脂質代謝に異常を 来すことも見出した。以上の実験結果から、マウスに おいて食事による熱産生が正常に惹起されるためには、 UCP1 と骨格筋 AMPK の両方が必要であることが分 かった。

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

遺伝子改変動物作製室では、ラットにおける遺伝子 改変技術の革新に挑戦しつつ遺伝子改変マウスを用い た脳機能解析も推進しており、同時に遺伝子改変動物 作製に関わる情報ならびに技術の提供も行っている。 ここでは2014年に発表した論文5編のうち、多分化能 や生殖寄与能を有している単為発生胚由来の胚性幹細 胞(pESCs) 樹立に関する1編の概要を紹介する。

Hirabayashi M, Goto T, Tamura C, Sanbo M, Hara H, Kato-Itoh M, Sato H, Kobayashi T, Nakauchi H, Hochi S (2014) Derivation of embryonic stem cell lines from parthenogenetically developing rat blastocysts. Stem Cell Dev 23:107-114.

単為発生胚から多分化能や生殖寄与能を有している胚性幹細胞 (pESCs) が樹立できるという結果は、マウスでのみ報告されている (Cell Research 17, 2007)。本実験では単為発生させたラット胚盤胞から pESCs株を樹立しようと試みた。CAG/Venusトランスジェニックラットから採取した排卵卵子にイオノマイシンおよびシクロヘキシミドによって活性化処理を施し、仮腹雌ラットの卵管内で胚盤胞へと発育させた。MEK活性化阻害剤と GSK3 阻害剤 (2i) に加えてフォルスコリンとラット LIF を添加した N2B27 培地を用い、計10 個の胚盤胞をマウス繊維芽細胞上に播種した。7日

後に増殖した ICM を単離し、トリプシン処理によって 数回継代できた4ラインの pESCs を獲得した。うち3 ラインの pESCs について、Oct4、Nanog、Fgf4、Rex1 の各遺伝子について RT-PCR を行うことで未分化性 維持を確認したところ、3 ライン全てにおいて受精卵由 来ラット ES 細胞と同程度の発現を示した。またゲノ ム DNA を調製し、インプリント遺伝子 (H19、Igf2r、 Meg3IG、Peg5、Peg10) のメチル化状態を COBRA 法 によって解析したところ、高メチル化状態を維持して いるはずの雌性インプリント遺伝子が低メチル化状態 を呈しており、受精卵由来ラット ES 細胞と同様の現象 であった。さらに胞胚腔内細胞注入法によってキメラ 個体の作出を試み、G1 産仔における CAG/venus 遺伝 子の発現から樹立した pESCs 株の多分化能・生殖寄与 能について調べたところ、pESCs 注入胚盤胞からの産 仔率は 47% (52/110)、Venus 陽性キメラの作出効率は 65% (34/52) であり、34 匹のキメラ産仔のうち 14 匹 が雌だった。pESCs の各ラインから3匹ずつ計9匹の 雌キメラ個体について G1 産仔を作出したところ、1 キ メラ個体に由来する 23 匹の G1 産仔中の 3 匹が Venus 陽性であった。以上、未分化能を維持し、多分化能や 生殖寄与能も備えた単為発生胚由来の ES 細胞株を樹 立することに、ラットで初めて成功した。

7.2 行動様式解析室

行動様式解析室では、各種遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで精神疾患様行動を示すマウスを同定し、そのマウスの脳を解析することによって遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現系を明らかにすることを目指している。

本年度は研究所外 11 件、所内 1 件の共同研究を行っている。マウス系統数としては、7 系統のマウスに対して網羅的行動テストバッテリーによる解析を行ったのに加え、8 系統の遺伝子改変マウスあるいは薬物投与マウスについても複数の行動テストによる解析を行っている。2014 年にはマウスの行動解析論文として 8 報を発表しているが、これらの中には統合失調症モデルマウス (Fujioka et al., Mol Brain 2014; Onouchi et al., Mol Brain 2014) やうつ病モデルマウス (Zheng et al., Stem Cell Reports 2014) など精神疾患のモデル動物となるような系統も含まれている。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*1で公開している。

マウスを用いた実験がヒト疾患のモデルとして適当 であるかどうかについては、しばしば議論の対象となる。一昨年、ヒトの炎症性疾患とそれらに対応するマウスモデルで血中の遺伝子発現を比較したところ、ヒトとマウスの間で遺伝子発現に類似性がなく、マウスはヒト炎症性疾患のモデルにはならないという論文が米国の研究者を中心とした国際コンソーシアムにより発表 された (Seok et al., Proc Natl Acad Sci USA 2013)。この報告はマウスをヒト疾患のモデル動物として使うことの有効性や妥当性などについて大きな議論を巻き起こした。この論文に使用されたデータは公開されていたため、行動様式解析室では公開されたデータを用いて、ヒト炎症性疾患とマウスモデル間の遺伝子発現の類似性について改めて解析を行った。再解析の結果、炎症性疾患に対応する実験操作を受けたマウスモデルで見られた遺伝子発現の変化倍率は、ヒト炎症性疾患患者で見られる遺伝子発現の変化倍率と相関が非常に高く、ヒトとマウスはよく似ている部分があるということを明らかにした (Takao & Miyakawa, Proc Natl Acad Sci USA 2014)。これにより、マウスはヒトの炎症性疾患のモデルになり得ることが改めて確認された。

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無償で入手することが出来るようになっている*2。

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

^{*1} http://www.mouse-phenotype.org/

 $^{^{*2}}$ http://www.mouse-phenotype.org/software.html

7.3 代謝生理解析室

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

- 1)運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動などの神経活動の計測。
- 2) 自由行動下における脳内特定部位での神経伝達物質の分泌計測。
- 3)フラビン及びヘモグロビン由来の内因性シグナル を利用した脳領域活動と膜電位感受性色素を用いた 回路活動のイメージング。
- 4) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。
- 5) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。

本年度は、外部機関と9件の共同研究、生理研内部において1件の共同研究を実施した。その中で、旭川医科大学・泌尿器科との共同研究により、in vivo cys-

tometry 法と排尿代謝ケージを用いて、膀胱上皮特異 的 TRP チャネル欠損マウスにおける排尿行動を観察 し、膀胱の伸展刺激受容への影響を調べた。また、兵 庫医科大学との共同研究により、 CO_2 および O_2 負荷 における各種 TRP チャネル欠損マウスの換気応答の 変化を plethysmography 法にて解析した。その結果、 ある種の TRP チャネル欠損マウスにおいて CO2 およ び O_2 負荷による換気応答の違いを観察した。さらに、 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測装置 を用いて、ミトコンドリア蛋白質 UCP1 欠損マウス、 骨格筋選択的 AMPK(AMP-activated protein kinase) 活性抑制マウス、およびそれらを交配して UCP1 と骨 格筋 AMPK の両方の機能を低下させたマウスにおけ る摂食時、寒冷曝露時のエネルギー消費量の変化を調 べた。その結果、個体レベルでのエネルギー消費の調 節に UCP1 と骨格筋 AMPK の両方が必要であること を見出した。

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

形態情報解析室は、超高圧電子顕微鏡 H-1250M (日立製)、位相差低温電子顕微鏡 JEM2200FS (日本電子製)、連続ブロック表面 SEM ($Gatan~3View/Zeiss~MERLIN&<math>\Sigma$ IGMA/VP) などの先端電子顕微鏡機器を用いた生体構造解析研究を行っている。

超高圧電子顕微鏡においては、デジタルカメラが導入され、これにより連続傾斜像の撮影や凍結試料からのクライオ観察が容易に行えるようになった。2014年度の超高圧電子顕微鏡共同利用研究は、外国からの課題を含む合計 11 課題が採択・実施され、1 μ m に及ぶ

厚い細胞切片試料のトモグラフィー解析と急速凍結氷 包埋試料によるクライオ観察が行われた。

位相差低温電子顕微鏡においては、8件の計画共同研究が採択され、膜タンパク質、巨大タンパク質複合体、ウイルス粒子などの高分解能三次元構造解析が行われた。

連続ブロック表面 SEM は、今年度から計画共同研究として募集が始まり、追加も含めて 24 件の課題が採択され実施された。細胞内オルガネラの三次元形態観察と神経細胞のネットワーク解析などが行われた。

8.2 生体機能情報解析室

運動制御や学習や睡眠などの中枢神経機構を解明する目的で、無麻酔のサルの脳活動を様々な状況下で記録解析した。まず、ケージ内で自由睡眠中のサルの大脳皮質フィールド電位をテレメーターによって記録する研究を行った。目的は、霊長類における睡眠紡錘波の時間空間的な分布構造を調べることである。睡眠紡錘波は学習や記憶の固定に関係するという説があるが、そのリズム発生源や皮質電流発生源の分布などの基本的な性質についてすら未知の点が多く、その発生の神経機構は解明されていない。これらを解明するためには脳内電極による研究が最適であるが、ヒトでは癲癇患者などの限られた例でのデータしか得られないため、サルでの研究が有意義であると考えられた。記録解析の結果、睡眠紡錘波を発生する皮質領野が複数あること、その皮質領野毎に中心周波数が異なること、複数の

皮質領野の睡眠紡錘波が一定の法則の下に相互に関連したタイミングで発生していること等の新知見が得られた。結果は日本神経科学学会において発表した。これらの結果からすぐに睡眠紡錘波の発生機構が全解明されるものではないが、その端緒となり得る結果であり、今後さらに実験を継続する予定である。また、この研究と平行して、覚醒中の運動課題遂行時の大脳皮質活動を記録し、判断や評価などに関する脳活動を解析する実験を行った。成功と失敗、報酬の多寡などを評価し判断することは、霊長類が生きて行くにあたり避けることの出来ない必須の作業である。このような評価に関係した脳活動が大脳皮質のどの部分にどのように出現するかを研究した。現在、結果を解析中である。このように、霊長類の脳で直接電気記録しなければ解明が困難と思われる事案について、研究を行ってきた。

8.3 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。

多光子顕微鏡室として、これまでに脳内血管・血流のイメージング技術の確立を行い、血流の広範囲同時観察や血流定量的解析法による血管作薬の評価法の確立を行ってきた。さらに最近、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。この顕微鏡は従来の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、心筋細胞における低分子量Gタンパク質の活性化や上皮細胞における微小管結合タンパク質活性化のイメージング、神経細胞内での輸送RNA構造変化の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。このような光応答性分子を 2 光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子操作を可能にすることを目指している。

機器に関する問題点として、多光子励起法を用いたイメージングや操作の精度・効率の心臓部機器である6台の高出力フェムト秒パルスレーザーの中で、初期に導入した物は7年を経過し、さらに、共同研究などによる使用時間が1万時間を超えている。そのため、頻繁にレーザー内部の調整を試みているが次第に出力レーザーパワーが落ちてきている。近々、コア部品の取り替えなど、大規模な修理が必要になることが予想される。

8.4 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設で、透過型および走査型電子顕微鏡、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ようになっている。現在、明大寺分室には透過型電子顕微鏡が2台(施設所有のものが1台)稼働している。山手分室には透過型電子顕微鏡2台(施設所有のものが1台)と走査型電子顕微鏡1台が稼働している。本施設は、両研究所の超微形態解析の中心として多くの研究者に利用され、脳科学をはじめとする最先端の研究成果を挙げている。

明大寺分室では、昨年度までで改修工事が終了し、新

しいレイアウトで装置を稼働させた。

山手地区においては、高精細ウルトラミクロトーム 部を備えた 3 次元再構築用走査型電子顕微鏡システム が 2 台 (Σ IGMA/VP、MERLIN) 安定に稼働してお り、多くの共同研究に利用されている。

電子顕微鏡室の活動としては、液体窒素の取り扱い、 試料作製のための講習会などが行われた。また、電子 顕微鏡室機器マニュアルの充実や外国人研究者のため の利用改善、電子顕微鏡に関する最新技術の紹介等、利 用者に対するサービス、インターネットからの機器予 約などのサービスの充実も図っている。

8.5 ウィルスベクター開発室

レンチウイルス (LV) ベクターやアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターに代表されるウイルスベクターは、脳機能を解析するための非常に有用な遺伝子導入ツールである。高品質な LV ベクターや AAV ベクターを大量に調整するためには、特殊な作業行程が必要であり、国内でこの作業を実行出来る研究室は限られている。当研究室では、LV ベクターと AAV ベクターの大量精製系が確立されており、他研究室からの要望に応じてウイルスベクターの提供やウイルスベクター大量精製の技術提供を行うことによって、共同研究を推進している。また、ウイルスベクターを利用して、脳機能における低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho ファミリーシグナル伝達系の役割解明に取り組んでいる。本年の研究活動を以下に示す。

(1) 脳機能解析に有用なウイルスベクターの開発・提供 我々が開発した新しいタイプの LV ベクター (高頻度 逆行性遺伝子導入ベクター)を利用することによって、特定神経路の機能解析を行うことが可能となった。国内外の多くの研究室からの要望に応じて、高頻度逆行性遺伝子導入ベクター、従来型 LV ベクター、AAV ベクターの提供をそれぞれ行い、共同研究を進めている。
(2) 脳機能における Rho ファミリーシグナル伝達系の役割

これまでに、AAVベクターと高頻度逆行性遺伝子導入ベクターを組み合わせた二重遺伝子導入システムの開発に成功した。このシステムを利用して、大脳基底核ループに属する大脳皮質–線条体路で特異的に Rho あるいは Rac シグナル伝達系の活性が抑制された遺伝子改変マウスをそれぞれ作製した。現在、これらのモデル動物を利用して、大脳皮質–線条体路における Rho あるいは Rac シグナル伝達系の機能解析を進めている。

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 生命時空間設計研究領域 神経分化研究室

本研究グループは、体制が比較的単純な脊椎動物であ るゼブラフィッシュを用いて、脊髄神経回路の発生機構 および回路機能の解析を行っている。胚期、幼生期初期 には、ゼブラフィッシュの体はほぼ透明である。この利 点を生かし、蛍光タンパク質を特定のクラスの神経細胞 に発現させ、それら神経細胞を生きたまま可視化するこ とを研究手法の中心に据えて研究を進めている。2014 年度は、CRISPR/Cas9 システムを用い、相同組み換 え非依存的な DNA 修復を介したノックイントランス ジェニックフィッシュの作製の系の開発を中心に研究 を行った。ノックインフィッシュを作製する際には、 ゲノムの目的配列を標的とする sgRNA1 と、ドナープ ラスミドを標的とする sgRNA2、熱ショックプロモー ターを含むドナープラスミド、Cas9 mRNA を受精卵 に注入した。効率の良い sgRNA を用いた場合には、 5-10%の注入胚で、レポーター遺伝子の発現が、内在性 遺伝子の発現領域において幅広く観察された。これらの胚を選択して育てたところ、25%以上という高い効率で次世代にノックインフィッシュを得ることができた。4種類の内在性ゲノム配列を標的としたノックインを試み、それぞれ、特定の神経細胞群にレポーター遺伝子を発現するノックインフィッシュ系統を複数得ることに成功した。今回の我々の結果は、CRISPR/Cas9システムを用いて、レポーター遺伝子を内在性ゲノム配列にノックインしたトランスジェニックフィッシュ作製の初めての報告である。CRISPR/Cas9システムを用いたノックインフィッシュの作製は、簡便、かつ高効率であり、今後、トランスジェニックフィッシュ作製の標準的な手法の一つとなると予想される。また、他の動物種にも広く応用されることが期待される。

第V部

業績リスト

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

A. 英文原著論文

- Nagase M, Takahashi Y, Watanabe AM, Kubo Y, Kato F (2014) On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. J Neurosci 34:2605-2617. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4687-12.2014
- 2. Kitazawa M, Kubo Y, Nakajo K (2014) The stoichiometry and biophysical properties of the Kv4 potassium channel complex with K⁺ channel-interacting protein (KChIP) subunits are variable, depending on the relative expression level. J Biol Chem 289:17597-17609. doi: 10.1074/jbc.M114.563452
- 3. Keceli B, Kubo Y (2014) Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor. J Gen Physiol 143:761-782. doi: 10.1085/jgp.201411166
- 4. Nakajo K, Kubo Y (2014) Steric hindrance between S4 and S5 of the KCNQ1/KCNE1 channel hampers pore opening. Nat Commun 5:4100. doi: 10.1038/ncomms5100
- 5. Keceli B, Kubo Y (2014) Voltage and ATP dependent structural rearrangements of the P2X2 receptor associated with the gating of the pore. J Physiol 592:4657-4676. doi: 10.1113/jphysiol.2014.278507
- Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, Tateyama M, Kubo Y, Saitoh O (2014) Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. Chem Senses 40(1):27-46. doi: 10.1093/chemse/bju057.

D. 研究関係著作

1. 立山充博, 久保義弘 (2014) GPCR の構造変化を FRET により捉える. 日本薬理学雑誌 143:249-253.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

- Torii T, Yoshimura T, Narumi M, Hitoshi S, Takaki Y, Tsuji S, Ikenaka K (2014) Determination
 of major sialylated N-glycans and identification of branched sialylated N-glycans that dynamically
 change their content during development in the mouse cerebral cortex. Glycoconj J 9:671-83. doi: 10.
 1007/s10719-014-9566-2.
- 2. Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue YU, Inoue T, Miyashita S, Fujiyama T, Yamada M, Chapman H, Campbell K, Magnuson MA, Wright CV, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M (2014) Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. Nat Commun 5:3337. doi: 10.1038/ncomms4337.
- 3. Ishino Y, Hayashi Y, Naruse M, Tomita K, Sanbo M, Fuchigami T, Fujiki R, Hirose K, Toyooka Y, Fujimori T, Ikenaka K, Hitoshi S (2014) Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells. J Neurosci 34:3067-3078. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3832-13.2014.
- 4. Ono K, Clavairoly A, Nomura T, Gotoh H, Uno A, Armant O, Takebayashi H, Zhang Q, Shimamura K, Itohara S, Parras CM, Ikenaka K (2014) Development of the prethalamus is crucial for thalamocortical projection formation and is regulated by Olig2. Development 141:2075-12084. doi: 10.1002/glia.22681.

- 5. Yamazaki Y, Fujiwara H, Kaneko K, Hozumi Y, Xu M, Ikenaka K, Fujii S, Tanaka KF (2014) Short-and long-term functional plasticity of white matter induced by oligodendrocyte depolarization in the hippocampus. Glia 62:1299-1312. doi: 10.1002/glia.22681.
- 6. Fujii S, Tanaka KF, Ikenaka K, Yamazaki Y (2014) Increased adenosine levels in mice expressing mutant glial fibrillary acidic protein in astrocytes result in failure of induction of LTP reversal (depotentiation) in hippocampal CA1 neurons. Brain Res 1578:1-13. doi: 10.1016/j.brainres.2014.07.005.

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

A. 英文原著論文

- Kegel L, Jaegle M, Driegen S, Aunin E, Leslie K, Fukata Y, Watanabe M, Fukata M, Meijer D (2014)
 Functional phylogenetic analysis of LGI proteins identifies an interaction motif crucial for myelination.
 Development 141:1749-1756. doi: 10.1242/dev.107995.
- Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M (2014) Identification and characterization of GABA_A receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci 34:8151-8163. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014.
- 3. Gory-Fauré S, Windscheid V, Brocard J, Montessuit S, Tsutsumi R, Denarier E, Fukata Y, Bosc C, Delaroche J, Collomb N, Fukata M, Martinou J, Pernet-Gallay K, Andrieux A (2014) Non-microtubular localizations of Microtubule Associated Protein 6 (MAP6). PLoS One 9:e114905. doi: 10.1371/journal.pone.0114905.
- 4. Yokoi N, Fukata Y, Kase D, Miyazaki T, Jaegle M, Ohkawa T, Takahashi N, Iwanari H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Imoto K, Meijer D, Watanabe M, Fukata M (2014) Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. Nat Med (in press). doi:10.1038/nm.3759

C. 英文総説

1. Fukata M, Sekiya A, Murakami T, Yokoi N, Fukata Y (2014) Postsynaptic nanodomains generated by local palmitoylation cycles. Biochem Soc Trans (in press).

D. 研究関係著作

1. 横井紀彦, 深田優子, 深田正紀 (2014) ケミカルシャペロンによるタンパク質の構造異常の修復はてんかんモデルマウスにおいてけいれん感受性を軽減する. ライフサイエンス新着論文レビュー (in press).

2.2 細胞生理研究部門

A. 英文原著論文

- 1. Takaishi M, Uchida K, Fujita F, Tominaga M (2014) Inhibitory effects of monoterpenes on human TRPA1 and the structural basis of their activity. J Physiol Sci 64(1):47-57. doi: 10.1007/s12576-013-0289-0, 2014.
- 2. Hirai T, Enomoto M, Kaburagi H, Sotome S, Yoshida-Tanaka K, Ukegawa M, Kuwahara H, Yamamoto M, Tajiri M, Miyata H, Hirai Y, Tominaga M, Shinomiya K, Mizusawa H, Okawa A, Yokota

- T (2014) Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1 attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury. Molecular Therapy 22(2):409-419. doi: 10.1038/mt.2013.247.
- 3. Kurganov E, Zhou Y, Saito S, Tominaga M (2014) Heat and AITC activate green anole TRPA1 in a membrane-delimited manner. Pflüger Archiv Eur J Physiol 466(10):1873-1884. doi: 10.1007/s00424-013-1420-z.
- 4. Saito S, Banzawa N, Fukuta N, Saito TC, Takahashi K, Imagawa T, Ohta T, Tominaga (2014) Heat and noxious chemical sensor, chicken TRPA1, as a target of bird repellents and identification of its structural determinants by multispecies functional comparison. Molec Biol Evol 31(3):708-722. doi: 10.1093/molbev/msu001.
- Terada Y, Horie S, Takayama H, Uchida K, Tominaga M, Watanabe T (2014) Voacangine, an alkaloid contained in *Voacanga africana*, is menthol-competitive and stimulus selective TRPM8 antagonist. J Nat Prod 77(2): 285-297. doi: 10.1021/np400885u.
- Sato A, Sokabe T, Kashio M, Yasukochi Y, Tominaga M, Shiomi K (2014) Embryonic thermosensitive TRPA1 determines transgenerational diapause phenotype of the silkworm, *Bombyx mori*. Proc Natl Acad Sci USA 111(13): E1249-1255. doi: 10.1073/pnas.1322134111.
- Takayama Y, Shibasaki K, Suzuki Y, Yamanaka A, Tominaga M (2014) Modulation of water efflux through functional interaction between TRPV4 and TMEM16A/anoctamin 1. FASEB J 28:2238-2248. doi: 10.1096/fj.13-243436.
- 8. Tabuchi S, Tsunematsu T, Wurts Black S, Tominaga M, Maruyama M, Takagi K, Minokoshi Y, Sakurai T, Kilduff T, Yamanaka A (2014) Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: A new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. J Neurosci 34(19):6495-6509. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0073-14.2014.
- 9. Shibasaki K, Ikenaka K, Tamalu F, Tominaga M, Ishizaki1 Y (2014) A novel subtype of astrocytes expressing TRPV4 regulates neuronal excitability via release of gliotransmitters. J Biol Chem 289(21):14470-14480. doi: 10.1074/jbc.M114.557132.
- 10. Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, Kira S, Watanabe M, Takayama Y, Suzuki Y, Koizumi S, Takeda M, Tominaga M (2014) Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in urothelial cell cultures. J Biol Chem 289(23):16565-16575. doi: 10.1074/jbc.M113.528638.
- 11. Mizuno H, Suzuki Y, Watanabe M, Sokabe T, Yamamoto T, Hattori R, Gotoh M, Tominaga M (2014) Potential role of transient receptor potential (TRP) channels in bladder cancer cells. J Physiol Sci 64:305-314. doi: 10.1007/s12576-014-0319-6.
- 12. Yamawaki H, Mihara H, Suzuki N, Nishizono H, Uchida K, Watanabe S, Tominaga M, Sugiyama T (2014) Role of Transient Receptor Potential Vanilloid 4 activation in indomethacin-induced intestinal damage. Am J Physiol Gstrointest Liver Physiol 307(1):G33-40. doi: 10.1152/ajpgi.00105.2013.
- 13. Okada Y, Shirai K, Reinach P, Kitano A, Miyajima M, Flanders K, Jester J, Tominaga M, Saika S (2014) TRPA1 is required for TGF β -signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma. Laboratory Investigation 94:1030-1041. doi: 10.1038/labinvest.2014.85.
- 14. Yoshida M, Dezaki K, Uchida K, Kodera S, Lam NV, Shimomura K, Ishikawa E, Sugawara H, Kawakami M, Tominaga M, Yada T, Kakei M (2014) Involvement of cAMP-EPAC activation in glucose-and incretin-induced insulin secretion. Diabetes 63(10):305-314. doi: 10.2337/db13-1868.
- 15. Yamaoka M, Maeda N, Takayama Y, Sekimoto R, Tsushima Y, Matsuda K, Mori T, Inoue K, Nishizawa H, Tominaga M, Funahashi T, Shimomura I (2014) Adipose Hypothermia in Obesity and Its Association with Period Homolog 1, Insulin Sensitivity, and Inflammation in Fat. PLoS ONE 9:e00112813. doi:

- 10.1371/journal.pone.0112813.
- 16. Banzawa N, Saito S, Imagawa T, Kashio M, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2014) Molecular basis determining inhibition/activation of nociceptive receptor TRPA1: A single amino acid dictates species-specific actions of the most potent mammalian TRPA1 antagonist. J Biol Chem 289(46): 31927-31939. doi: 10.1074/jbc.M114.586891.
- 17. Aijima R, Wang B, Takao T, Mihara H, Kashio M, Ohsaki Y, Zhang J-Q, Mizuno A, Suzuki M, Yamashita Y, Masuko S, Goto M, Tominaga M, Kido AM (2014) The thermosensitive TRPV3 channel contributes to rapid wound healing in oral epithelia. FASEB J. 29(1):182-92. doi:10.1096/fj.14-251314.

C. 英文総説

- 1. Tominaga M, Takayama Y (2014) Interaction between TRP and Ca²⁺-activated chloride channels. Channels 8:3.
- 2. Uchida K, Tominaga M (2014) The role of TRPM2 in pancreatic β -cells and the development of diabetes. Cell Calcium 56:332-339. doi: 10.1016/j.ceca.2014.07.001.

D. 研究関係著作

- 1. 富永真琴 (2014) TRP チャネルと疼痛. ファインケミカル 43(1):6-11.
- 2. 富永真琴 (2014) TRP チャネルの新たな役割. 脳 21 17(2):39-43.
- 3. 富永真琴 (2014) 脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻. "脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究 遺伝子医学 MOOK 26 号" (高橋良輔, 漆谷真, 山中宏二, 樋口真人 編), メディカルドゥ, 大阪, pp.136-141.
- 4. 加塩麻紀子, 富永真琴 (2014) レドックス・センサー TRP チャネルと炎症. 臨床免疫・アレルギー 62(6):649-653.

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著論文

- 1. Fujisaki W, Goda N, Motoyoshi I, Komatsu H, Nishida S (2014) Audiovisual integration in the human perception of materials. J Vis 14(4):12, 1-20. doi: 10.1167/14.4.12.
- Goda N, Tachibana A, Okazawa G, Komatsu H (2014) Representation of the material properties of objects in the visual cortex of nonhuman primates. J Neurosci 34:2660-2673. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2593-13.2014
- 3. Nishio A, Shimokawa T, Goda N, Komatsu H (2014) Perceptual gloss parameters are encoded by population responses in the monkey inferior temporal cortex. J Neurosci 34:11143-11151. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1451-14.2014.
- 4. Sanada TM, Gregory C. DeAngelis (2014) Neural representation of motion-in-depth in area MT. J Neurosci 34:15508-15521. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1072-14.2014.
- Namima T, Yasuda M, Banno T, Komatsu H (2014) Effects of luminance contrast on the color selectivity of neurons in the macaque area V4 and inferior temporal cortex. J Neurosci. 34:14934-14947. doi:10.1523/JNEUROSCI.2289-14.2014.
- 6. Okazawa G, Tajima S, Komatsu H (2014) Image statistics underlying natural texture selectivity of neurons in macaque V4. Proc Natl Acad Sci USA (in press). doi: 10.1073/pnas.1415146112.

D. 研究関係著作

1. 小松英彦 (2014) 質感認知の情報学の進展と将来. 光学 43(7):298-306.

E. その他

1. 郷田直一 (2014) カンデル神経科学 第 21 章 感覚の符号化 (訳). メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp. 443-467.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

- 1. Satake S, Imoto K (2014) $Ca_v 2.1$ channels control multivesicular release by relying on their distance from exocytotic Ca^{2+} sensors at rat cerebellar granule cells. J Neurosci 34:1462-1474. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2388-13.2014.
- 2. Nakao A, Miki T, Shimono K, Oka H, Numata T, Kiyonaka S, Matsushita K, Ogura H, Niidome T, Noebels JL, Wakamori M, Imoto K, Mori Y (2014) Compromised maturation of GABAergic inhibition underlies abnormal network activity in the hippocampus of epileptic Ca²⁺ channel mutant mice, tottering. Pflügers Arch. 2014 Jun 20. doi: 10.1007/s00424-014-1555-6
- 3. Takeuchi Y, Asano H, Katayama Y, Muragaki Y, Imoto K, Miyata M (2014) Large-scale somatotopic refinement via functional synapse elimination in the sensory thalamus of developing mice. J Neurosci 34:1258-1270. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3865-13.2014.
- 4. Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y, Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, Aiba A (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. J Neurosci 34:2702-2712. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3542-13.2014.
- 5. Funai Y, Pickering AE, Uta D, Nishikawa K, Mori T, Asada A, Imoto K, Furue H (2014) Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. Pain 155:617-628. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.018.
- 6. Hickey L, Li Y, Fyson SJ, Watson TC, Perrins R, Hewinson J, Teschemacher AG, Furue H, Lumb BM, Pickering AE (2014) Optoactivation of locus ceruleus neurons evokes bidirectional changes in thermal nociception in rats. J Neurosci 34:4148-4160. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4835-13.2014.
- 7. Kon N, Yoshikawa T, Honma S, Yamagata Y, Yoshitane H, Shimizu K, Sugiyama Y, Hara C, Kameshita I, Honma K, Fukada Y (2014) CaMKII is essential for the cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms. Genes Dev 28 (10): 1101-1110. doi: 10.1101/gad.237511.114.
- 8. Nishida K, Matsumura S, Taniguchi W, Uta D, Furue H, Ito S(2014)Three-dimensional distribution of sensory stimulation-evoked neuronal activity of spinal dorsal horn neurons analyzed by in vivo calcium imaging. PLoS One 9:e103321. doi: 10.1371/journal.pone.0103321. eCollection 2014.

D. 研究関係著作

- 1. 古江秀昌 (2014) 下行性制御機構:セロトニン系、ノルアドレナリン系. 日本医師会雑誌 143 巻特別号 (1) 痛みのマネジメント update 42-3.
- 2. 古江秀昌, 歌 大介, 秋元 望 (2014) 脊髄における侵害受容機構. ファインケミカル 43(1):17-21.

E. その他

1. 山肩葉子 (2014) シナプシン. 脳科学辞典 doi: 10.14931/bsd.5428

3.3 視覚情報処理研究部門

A. 英文原著

- Ishikawa AW, Komatsu Y, Yoshimura Y (2014). Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. J Neurosci 34:12576-12586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1346-14.2014.
- 2. Horibe S, Tarusawa E, Komatsu Y, Yoshimura Y (2014) Ni²⁺-sensitive T-type Ca²⁺ channel currents are regulated in parallel with synaptic and visual response plasticity in visual cortex. Neurosci Res 87:33-39. doi: 10.1016/j.neures.2014.07.001.
- 3. Mizuno H, Luo W, Tarusawa E, Saito YM, Sato T, Yoshimura Y, Itohara S, Iwasato T (2014) NMDAR-regulated dynamics of layer 4 neuronal dendrites during thalamocortical reorganization in neonates. Neuron 82:365-379. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.026.

3.4 心循環シグナル研究部門

A. 英文原著

Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Kamakura S, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K (2014) Inhibition of N-type Ca²⁺ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. Cardiovasc Res 104:183-193. doi: 10.1093/cvr/cvu185.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Nishida M, Toyama T, Akaike T (2014) Role of 8-nitro-cGMP and its redox regulation in cardiovascular electrophilic signaling. J Mol Cell Cardiol 73:10-17. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.003.
- 2. Nishida M, Kuwahara K, Kozai D, Sakaguchi R, Mori Y (2014) TRP Channels: Their Function and Potentiality as Drug Targets. "Innovative Medicine: Basic Research and Development" Springer (in press).

D. 研究関係著作

- 1. Nishida M, Toyama T, Kumagai Y, Numaga-Tomita T (2014) Establishment of a novel therapeutic strategy for heart failure based on the mechanism underlying maintenance of redox homeostasis by reactive sulfur species. Yakugaku Zasshi 134:1239-1243.
- 2. 森泰生, 森誠之, 西田基宏 (2014) カルシウムシグナルの基本機構とその可能性. Clinical Calcium (in press).

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

A. 英文原著

- 1. Okamoto H (2014) Neural adaptation to silence in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. Brain Behav 4:858-866. doi: 10.1002/brb3.290.
- 2. Hirai M, Gunji A, Inoue Y, Kita Y, Hayashi T, Nishimaki K, Nakamura M, Kakigi R, Inagaki M (2014) Differential electrophysiological responses to biological motion in children and adults with and without autism spectrum disorders. Res Aut Spectr Disord 8:1623-1634. doi: org/10.1016/j.rasd.2014.08.014.
- Ichikawa H, Nakato E, Kanazawa S, Shimamura K, Sakuta Y, Sakuta R, Yamaguchi MK, Kakigi R (2014) Hemodynamic response of children with attention-deficit and Hyperactive disorder (ADHD) to emotional facial Expressions. Neuropsychologia 63:51-58. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.010.
- 4. Okamoto H, Kakigi R (2014) History of silence affects auditory evoked fields regardless of intervening sounds: a magnetoencephalographic study. Eur J Neurosci 40:3380-3386. doi: 10.1111/ejn.12718.
- Nishihara M, Inui K, Morita T, Kodaira M, Mochizuki H, Otsuru N, Motomura E, Ushida T, Kakigi R (2014) Echoic memory: Investigation of its temporal resolution analyzed by auditory offset cortical responses. PLoS One 9:e106553. doi: 10.1371/journal.pone.0106553.
- 6. Nakagawa K, Inui K, Yuge L, Kakigi R (2014) Inhibition of somatosensory-evoked cortical responses by a weak leading stimulus. NeuroImage 101:416-424. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.035.
- 7. Kondo E, Jinnouchi O, Ohnishi H, Kawata I, Nakano S, Goda M, Kitamura Y, Abe K, Hoshikawa H, Okamoto H, Takeda N (2014) Effects of aural stimulation with capsaicin ointment on swallowing function in elderly patients with non-obstructive dysphagia. Clin Interv Aging 9:1661 ⊠ 1667. doi: 10.2147/CIA.S67602.
- 8. Ichikawa H, Kitazono J, Nagata K, Manda A, Shimamura K, Sakuta R, Okada M, Yamaguchi MK, Kanazawa S, Kakigi R (2014) Novel method to classify hemodynamic response obtained using multichannel fNIRS measurements into two groups: Exploring the combinations of channels. Front Human Neurosci 8:480. doi: 10.3389/fnhum.2014.00480.
- 9. Kobayashi M, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2014) The processing of faces across non-rigid transformation develops at 7 Month of age: A fNIRS-adaptation study. BMC Neurosci 15:81. doi: 10.1186/1471-2202-15-81.
- 10. Otsuru N, Hashizume A, Nakamura D, Endo Y, Inui K, Kakigi R, Yuge L (2014) Sensory incongruence leading to hand disownership modulates somatosensory cortical processing. Cortex 58C:1-8. doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.005.
- 11. Motogi J, Kodaira M, Muragaki Y, Inui K, Kakigi R (2014) Cortical responses to C-fiber stimulation by intra-epidermal electrical stimulation: an MEG study. Neurosci Lett 570C:69-74. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.001.
- 12. Okamoto H, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kitahara T, Inohara H, Kakigi R, Pantev C (2014) Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing loss ⊠ behavioral and neurophysiological outcomes. Sci Rep 4:3927. doi: 10.1038/srep03927.
- Teismann H, Wollbrink A, Okamoto H, Schlaug G, Rudack C, Pantev C (2014) Combining transcranial direct current stimulation and tailor-made notched music training to decrease tinnitus-related distress a pilot study. PLoS One 9:e89904. doi: 10.1371/journal.pone.0089904.

- Kodaira M, Inui K, Kakigi R (2014) Evaluation of nociceptive A-delta and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. Clin Neurophysiol 125:1870-1877. doi: 10.1016/j.clinph.2014.01.009.
- 15. Yokoyama T, Noguchi Y, Koga H, Tachibana R, Saiki J, Kakigi R, Kita S (2014) Multiple neural mechanisms for coloring words in synesthesia. NeuroImage 94:360-371. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.039.
- 16. Nakagawa K, Otsuru N, Inui K, Kakigi R (2014) Change-related auditory P50: A MEG study. NeuroImage 86:131-137. doi: 10.1016/j.neuroimage.
- 17. Tsuruhara A, Inui K, Kakigi R (2014) Steady-state visual-evoked response to upright and inverted geometrical faces: A magnetoencephalography study. Neurosci Lett 562:19-23. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.001.
- 18. Matsumoto A, Kakigi R (2014) Subliminal semantic priming changes the dynamic causal influence between the left frontal and temporal cortex. J Cognitive Neurosci 26:165-174. doi: 10.1162/jocn_a_00472.
- 19. Suzuki M, Noguchi Y, Kakigi R (2014) Temporal dynamics of neural activity underlying unconscious processing of manipulable objects. Cortex 50:100-114. doi: 10.1016/j.cortex.2013.09.005.
- 20. Morita T, Tanabe HC, Sasaki AT, Shimada K, Kakigi R, Sadato N (2014) The anterior insular and anterior cingulate cortices in emotional processing for self-face recognition Soc Cogn Affect Neurosci 9:570-579. doi: 10.1093/scan/nst011.
- 21. Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, Wasaka T, Sadato N, Kakigi R (2014) The cerebral representation of scratching-induced pleasantness. J Neurophysiol 111:488-498. doi: 10.1152/jn.00374.2013.
- 22. Noguchi Y, Kimijima S, Kakigi R (2014) Direct behavioral and neural evidence for an offset-triggered conscious perception. Cortex (in press).
- 23. Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R (2015) Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect. J Neurosci(in press)
- 24. Keceli S, Okamoto H, Kakigi R (2014) Hierarchical neural encoding of temporal regularity in the human auditory cortex. Brain Topogr (in press)
- 25. Okamoto H, Kakigi R (2014) Hemispheric asymmetry of auditory mismatch negativity elicited by spectral and temporal deviants: a magnetoencephalographic study. Brain Topogr (in press)
- 26. Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Sadato N, Kakigi R (2014) Mastication accelerates Go/No-go decisional processing: An event-related potential study. Clin Neurophysiol (in press)
- 27. Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Kakigi R (2014) Temporal dynamics of neural activity in motor execution and inhibition processing. Eur J Neurosci (in press)

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Nakata H, Sakamoto K (2014) Relative age effects in Japanese athletes. J Physical Fitn Sports Med 3:467-476. doi: 10.7600/jpfsm.3.467.
- 2. Miki K, Kakigi R (2014) Magnetoencephalographic study on facial movements. Front Human Neurosci 8: 550. doi: 10.3389/fnhum.2014.00550.
- Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Kakigi R (2014) Somato-motor inhibitory processing in humans: evidence from neurophysiology and neuroimaging. J Physiol Sci 64:233-252. doi: 10.1007/s12576-014-0320-0.
- 4. Kakigi R, Yamaguchi M.K. (2014) Editorial: Face perception and recognition. Jpn Psychol Res 56:1-1. doi: 10.1111/jpr.12037.
- 5. Miki K, Kakigi R (2014) Studies of face perception in humans using magneto- and electro-encephalography. Jpn Psychol Res 56:46-57. doi: 10.1111/jpr.12023.

- Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2014) Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. Front Psychol (in press). doi: 10.3389/fpsyg.2014.01489.
- Mochizuki H, Kakigi R: Central mechanisms of itch. Clin Neurophysiol (in press). doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.019.

D. 研究関係著作

- 1. 望月秀紀, 柿木隆介 (2014) 超の世界 痒いところと掻くと気持ちよくなる脳内メカニズム. 自動車技術会論 文集 68:80-83.
- 2. 乾幸二, 柿木隆介 (2014) 特集 ニューロフィードバック: 精神疾患治療への応用 気になる脳部位 前部帯状回. 分子精神医学 14:40-43.
- 3. 柿木隆介 (2014) fMRI による痛みの画像. 日本医師会雑誌 第 143 巻・特別号 S13-16. S104-105.
- 4. 乾幸二 (2014) 電気生理学的検査. 日本医師会雑誌 第 143 巻・特別号 痛みのマネジメント update. 94-96.
- 5. 柿木隆介 (2014) 脳における痛覚受容機構, 新春特集 疼痛研究の最前線. 月刊ファインケミカル 43:22-28.
- 6. 柿木隆介 (2014) 「痛み」と「心の痛み」の脳内認知機構, 特集 痛みの臨床 心身医療からのアプローチ. 内科系総合雑誌 Modern Physician 34:9-12.
- 7. 柿木隆介 (2014) 知覚障害. "脳神経外科医のための脳機能と局在診断" (三國信啓, 深谷親 編), 文光堂, 東京, pp. 21-26.
- 8. 岡本秀彦 (2014) 聴覚中枢の伝達と可塑性: 新しい耳鳴と難聴治療. "脳 21" (遠山正彌 編), 金宝堂, 京都, pp. 22-27.
- 9. 乾幸二 (2014) 基礎編 D. 脳 9 前頭前野, 10 運動野. "痛み診療キーポイント" (川真田樹人 編), 文光堂, 東京, pp. 68-69.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著論文

- Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, Takebayashi H (2014) Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. Eur J Neurosci 40:3458-3471. doi: 10.1111/ejn.1271.
- 2. Miyachi S, Hirata Y, Inoue K, Lu X, Nambu A, Takada M (2013) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to hand and mouth representations of the monkey primary motor cortex. Neurosci Res 76:141-149. doi: 10.1016/j.neures.2013.04.004.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Chiken S, Nambu A (2014) Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? Front Syst Neurosci 8:33. doi: 10.3389/fnsys.2014.00033.
- Nambu A, Tachibana Y (2014) Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: some considerations based on our recent work. Front Syst Neurosci 8:74. doi: 10.3389/fnsys.2014.00074.

D. 研究関係著作

1. Nambu A (2014) Functional circuitry of the basal ganglia. "Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders" (Ed. Itakura T), Springer, pp. 1-11.

- 2. Nambu A, Chiken S (2014) Mechanism of DBS: Inhibition, Excitation, or Disruption? "Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders" (Ed. Itakura T), Springer, pp. 13-20.
- 3. 橘吉寿, 彦坂興秀, 南部篤 (2014) 大脳基底核の神経回路と行動選択. Clinical Neuroscience 32:33-35.
- 4. 佐野裕美, 南部篤 (2014) 無動、寡動、舞踏運動の病態生理. Clinical Neuroscience 32:80-82.
- 5. 南部篤, 橘吉寿 (2014) パーキンソン病と脳のオシレーション. Clinical Neuroscience 32:768-771.
- 6. 畑中伸彦 (2014) DBS. Clinical Neuroscience 32:777-779.

E. その他

1. 南部篤 (2013) 真のオリジナリティとは? -私が大学院生だった頃-. "国立大学法人総合研究大学院大学創立 25 周年記念誌: 1988-2013", pp. 19-20.

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

A. 英文原著

- Oda Y, Otani T, Ikenouchi J, Furuse M (2014) Tricellulin regulates junctional tension of epithelial cells at tricellular contacts via Cdc42. J Cell Sci 127:4201-4212. doi: 10.1242/jcs.150607.
- Tokuda S, Higashi T, Furuse M (2014) ZO-1 knockout by TALEN-mediated gene targeting in MDCK cells: involvement of ZO-1 in the regulation of cytoskeleton and cell shape. PLoS One 9:e104994. doi: 10.1371/journal.pone.0104994.
- Nakatsu D, Kano F, Taguchi Y, Sugawara T, Nishizono T, Nishikawa K, Oda Y, Furuse M, Murata M (2014) JNK1/2-dependent phosphorylation of angulin-1/LSR is required for the exclusive localization of angulin-1/LSR and tricellulin at tricellular contacts in EpH4 epithelial sheet. Genes Cells 19:565-81. doi: 10.1111/gtc.12158.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Furuse M, Izumi Y, Oda Y, Higashi T, Iwamoto N (2014) Molecular organization of tricellular tight junctions. Tissue Barriers 2:e28960. doi: 10.4161/tisb.28960.
- 2. Izumi Y, Furuse M (2014) Molecular organization and function of invertebrate occluding junctions. Semin Cell Dev Biol 36C:186-193. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.09.009.

5.2 旧 脳形態解析研究部門 (重本隆一教授)

A. 英文原著

- 1. Wang W, Nakadate K, Masugi-Tokita M, Shutoh F, Aziz W, Tarusawa E, Lorincz A, Molnár E, Kesaf S, Li YQ, Fukazawa Y, Nagao S, Shigemoto R (2014). Distinct cerebellar engrams in short-term and long-term motor learning. Proc Natl Acad Sci USA 111:E188-93. doi: 10.1073/pnas.1315541111.
- 2. Aziz W, Wang W, Kesaf S, Mohamed AA, Fukazawa, Shigemoto R (2014). Distinct kinetics of synaptic structural plasticity, memory formation, and memory decay in massed and spaced learning. Proc Natl Acad Sci USA 111:E194-202. doi: 10.1073/pnas.1303317110.
- 3. Matsukawa H, Akiyoshi-Nishimura S, Zhang Q, Luján R, Yamaguchi K, Goto H, Yaguchi K, Hashikawa T, Sano C, Shigemoto R, Nakashiba T, Itohara S (2014) Netrin-G/NGL Complexes Encode Functional

- Synaptic Diversification. J Neurosci 34:15779-15792. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1141-14.2014.
- 4. Chen T, Wang W, Dong YL, Zhang MM, Wang J, Koga K, Liao YH, Li JL, Budisantoso T, Shigemoto R, Itakura M, Huganir RL, Li YQ, Zhuo M (2014) Postsynaptic insertion of AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury. Mol Brain 7:76. doi: 10.1186/s13041-014-0076-8.
- 5. García-Negredo G, Soto D, Llorente J, Morató X, Galenkamp KM, Gómez-Soler M, Fernández-Dueñas V, Watanabe M, Adelman JP, Shigemoto R, Fukazawa Y, Luján R, Ciruela F (2014) Coassembly and coupling of SK2 channels and mGlu5 receptors. J Neurosci 34:14793-14802. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2038-14.2014.
- Edamura M, Murakami G, Meng H, Itakura M, Shigemoto R, Fukuda A, Nakahara D (2014) Functional deficiency of MHC class I enhances LTP and abolishes LTD in the nucleus accumbens of mice. PLoS One 9:e107099 doi: 10.1371/journal.pone.0107099.
- Rubio ME, Fukazawa Y, Kamasawa N, Clarkson C, Molnár E, Shigemoto R (2014) Target- and inputdependent organization of AMPA and NMDA receptors in synaptic connections of the cochlear nucleus. J Comp Neurol 522:4023-4042. doi: 10.1002/cne.23654.
- 8. Mandikian D, Bocksteins E, Parajuli LK, Bishop HI, Cerda O, Shigemoto R, Trimmer JS (2014) Cell type-specific spatial and functional coupling between mammalian brain Kv2.1 K⁺ channels and ryanodine receptors. J Comp Neurol 522:3555-3574. doi: 10.1002/cne.23641.
- Hatakeyama J, Wakamatsu Y, Nagafuchi A, Kageyama R, Shigemoto R, Shimamura K (2014)
 Cadherin-based adhesions in the apical endfoot are required for active Notch signaling to control neurogenesis in vertebrates. Development 141:1671-1682. doi: 10.1242/dev.102988.
- 10. Beppu K, Sasaki T, Tanaka KF, Yamanaka A, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K (2014) Optogenetic countering of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. Neuron 81:314-320. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.011.
- 11. Ballesteros-Merino C, Watanabe M, Shigemoto R, Fukazawa Y, Adelman JP, Luján R (2014) Differential subcellular localization of SK3-containing channels in the hippocampus. Eur J Neurosci 39:883-92. doi: 10.1111/ejn.12474.
- 12. Nakamura Y, Harada H, Kamasawa N, Matsui K, Rothman JS, Shigemoto R, Silver RA, DiGregorio DA, Takahashi T (2014) Nanoscale Distribution of Presynaptic Ca²⁺ Channels and Its Impact on Vesicular Release during Development. Neuron (in press). doi: 10.1016/j.neuron.2014.11.019.
- 13. Mansouri M, Kasugai Y, Fukazawa Y, Bertaso F, Raynaud F, Perroy J, Fagni L, Kaufmann WA, Watanabe M, Shigemoto R, Ferraguti F (2014) Distinct subsynaptic localization of type 1 metabotropic glutamate receptors at glutamatergic and GABAergic synapses in the rodent cerebellar cortex. Eur J Neurosci (in press). doi: 10.1111/ejn.12779.
- 14. Gómez-Gonzalo M, Navarrete M, Perea G, Covelo A, Martín-Fernández M, Shigemoto R, Luján R & Araque A (2014) Endocannabinoids Induce Lateral Long-Term Potentiation of Transmitter Release by Stimulation of Gliotransmission. Cereb Cortex (in press).

5.3 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

 Ueta Y, Otsuka T, Morishima M, Ushimaru M, Kawaguchi Y (2014) Multiple layer 5 pyramidal cell subtypes relay cortical feedback from secondary to primary motor areas in rats. Cereb Cortex 24:2362-2376. doi:10.1093/cercor/bht088. Kamijo TC, Hayakawa H, Fukushima Y, Kubota Y, Isomura Y, Tsukada M, Aihara T (2014) Input integration around the dendritic branches in hippocampal dentate granule cells. Cogn Neurodyn 8:267-276. doi.org/10.1007/s11571-014-9280-6.

C. 英文総説(査読あり)

1. Kubota Y (2014) Untangling GABAergic wiring in the cortical microcircuit. Curr Opin Neurobiol 26:7-14. doi.org/10.1016/j.conb.2013.10.003.

D. 研究関係著作

1. 窪田芳之 (2014) 大脳皮質の神経細胞と局所神経回路. 日本神経回路学会誌 21:122-131.

E. その他

 Kawaguchi Y, Kano M (2014) Neural Circuits: Japan. Front Neural Circuits 8:135. doi:10.3389/fncir.2014.00135.

5.4 心理生理学研究部門

A. 英文原著論文

- Anme T, Tokutake K, Tanaka E, Watanabe T, Tomisaki E, Mochizuki Y, Wu B, Shinohara R, Sugisawa Y, Okazaki S and Sadato N (2014) Validity and Reliability of the Interaction Rating Scale Advanced (IRSA) as an Index of Social Competence Development. Public Health Research 4(1):25-30. doi:10.5923/j.phr.20140401.05.
- 2. Anme T, Tanaka E, Tokutake K, Watanabe T, Tomisaki E, Mochizuki Y, Wu B, Shinohara R, Sugisawa Y, Okazaki S and Sadato N (2014) Assessing Gender Differences in Sociability Towards Strangers Over Time Using the Interaction Rating Scale Advanced (IRSA). International Journal of Applied Psychology 4(2): 50-56. doi:10.5923/j.ijap.20140402.02.
- 3. Morita T, Tanabe HC, Sasaki AT, Shimada K, Kakigi R, Sadato N (2014) The anterior insular and anterior cingulate cortices in emotional processing for self-face recognition. Soc Cogn Affect Neurosci 9(5):570-579. doi: 10.1093/scan/nst011.
- 4. Jung M, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Asano M, Arai S, Munesue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T (2014) Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. Mol Autism 5:35. doi:10.1186/2040-2392-5-35.
- Pascual-Marqui RD, Biscay RJ, Bosch-Bayard J, Lehmann D, Kochi K, Kinoshita T, Yamada N and Sadato N (2014) Assessing direct paths of intracortical causal information flow of oscillatory activity with the isolated effective coherence (iCoh). Front Hum Neurosci 8:448. doi: 10.3389/fnhum.2014.00448.
- Kitada R, Yoshihara K, Sasaki A, Hashiguchi M, Kochiyama Tand Sadato N (2014) The Brain Network Underlying the Recognition of Hand Gestures in the Blind: The Supramodal Role of the Extrastriate Body Area. J Neurosci 34(30):10096-10108. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0500-14.2014.
- 7. Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Munesue T, Ishitobi M, Saito DN, Yanaka HT, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Sasaki AT, Morita T, Itakura S, Kosaka H, Sadato N (2014) Attenuation of the contingency detection effect in the extrastriate body area in Autism Spectrum Disorder. Neuroscie Res 87:66-76. doi: 10.1016/j.neures.2014.06.012.

- Okazaki S, Mori K, Okada M (2014) Principal component analysis reveals attentional modulation of the vocal response to pitch perturbation. Journal of Acoustical Society of America 136(1):334-340. doi: 10.1121/1.4881921.
- Kawamichi H, Yoshihara K, Sasaki AT, Sugawara SK, Tanabe HC, Shinohara R, Sugisawa Y, Tokutake K, Mochizuki Y, Anme T, Sadato N (2014) Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences. Soc Neurosci 10(1):16-26. doi:10.1080/17470919.2014.954732.
- 10. Nakajima K, Minami T, Tanabe HC, Sadato N, Nakauchi S (2014) Facial color processing in the face-selective regions: An fMRI study. Hum Brain Mapp 35(9):4958-4964. doi: 10.1002/hbm.22535.
- 11. Iidaka T, Harada T, Sadato N (2014) False memory for face in short-term memory and neural activity in human amygdala. Brain Res 1591C:74-85. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.003.
- 12. Kitada R, Sasaki AT, Okamoto Y, Kochiyama T, Sadato N (2014) Role of the precuneus in the detection of incongruency between tactile and visual texture information: A functional MRI study. Neuropsychologia 64:252-262. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.028.
- 13. Mueller JL, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, Nakamura A (2014) Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language. Front Psychol 5:1209. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01209.
- 14. Sakai H, Uchiyama Y, Tanaka S, Sugawara SK, Sadato N (2014) Prefrontal transcranial direct current stimulation improves fundamental vehicle control abilities. Behav Brain Rese 273:57-62. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.036.
- 15. Sugawara SK, Tanaka S, Tanaka D, Seki A, Uchiyama HT, Okazaki S, Koeda T, and Sadato N (2014) Sleep is associated with offline improvement of motor sequence skill in children. PLoS ONE, 9(11): e111635. doi: 10.1371/journal.pone.0111635.

C. 英文総説(査読あり)

1. Shishido E, Aleksic E, Ozaki N (2014) Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences 68(2):85-95. doi: 10.1111/pcn.12128.

D. 研究関係著作

- 1. 北田亮 (2014) 触覚認知の心理学. Clinical Neuroscience 32(2):183-186.
- 2. Hiroaki Kawamichi, Kazufumi Yoshihara, Ryo Kitada, Masahiro Matsunaga, Akihiro Sasaki, Yumiko Yoshida, Haruka Takahashi, Norihiro Sadato (2014) Sense of Acceptance: Key Factor of Social Learning. "Dynamics of Learning in Neanderthals and Modern Humans Volume 2" (ed. Akazawa T, Ogihara N, Tanabe HC, Terashima H), Springer Japan, pp. 217-220.
- 3. 島田浩二, 定藤規弘 (2014) 外国語の産出と理解プロセスの熟達化に関わる脳内メカニズム: fMRI による検討. "外国語運用能力はいかに熟達化するか: 言語情報処理の自動化プロセスを探る"(横川博一, 定藤規弘, 吉田晴世 編), 松柏社, pp. 253-267.
- 4. 中川恵理 (2014) 外国語学習者の文産出プロセスにおいて語彙検索処理の負荷はどのように影響するか. "外国語運用能力はいかに熟達化するか:言語情報処理の自動化プロセスを探る"(横川博一,定藤規弘,吉田晴世編),松柏社,pp. 136-153.
- 5. 宍戸恵美子 (2014) ゲノム関連の最新のトピック. 分子精神医学 14(2):40-46.
- 6. 定藤規弘 (2014) 機能的 MRI による社会能力発達における神経基盤の解明. 脳神経外科ジャーナル 23(4):318-324.
- 7. 定藤規弘 (2014) 「私たち」の脳科学に向けて: 2 個人同時計測 MRI 研究. 臨床神経科学 32(7):797-799.

- 8. 福永雅喜 (2014) fMRI/VBM ―臨床応用への展望と課題. インナービジョン 29:15-18.
- Mrazek AJ, Harada T, Chiao JY (2014) Cultural Neuroscience of Identity Development. "The Oxford Handbook of Identity Development" (ed. McLean KC, Syed M), Oxford University Press. New York, pp. 423-436.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

- Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y (2014) Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man. J Neurosci 34:11131-11142. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4674-13.2014.
- 2. Phongphanphanee P, Marino R, Kaneda K, Yanagawa Y, Munoz DP, Isa T (2014) Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus. Eur J Neurosci 40:2329-2343. doi: 10.1111/ejn.12579.
- 3. Umeda T, Watanabe H, Sato MA, Kawato M, Isa T, Nishimura Y (2014) Decoding of the spike timing of primary afferents during voluntary arm movements in monkeys. Front Neurosci 8:97. doi: 10.3389/fnins.2014.00097.
- 4. Watanabe H, Sakatani T, Suzuki T, Sato MA, Nishimura Y, Nambu A, Kawato M, Isa T (2014) Reconstruction of intracortical whisker-evoked local field potential from electrocorticogram using a model trained for spontaneous activity in the rat barrel cortex. Neurosci Res 87:40-48. doi: 10.1016/j.neures.2014.06.010.
- 5. Chen C, Shin D, Watanabe H, Nakanishi Y, Kambara H, Yoshimura N, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y (2014) Decoding grasp force profile from electrocorticography signals in non-human primate sensorimotor cortex. Neurosci Res 83:1-7. doi: 10.1016/j.neures.2014.03.010.
- 6. Wanakhachornkrai O, Umeda T, Isa K, Tantisira M, Tantisira B, Isa T (2014) Reorganization of sensory pathways after neonatal hemidecortication in rats. Neurosci Res 79: 94-98. doi: 10.1016/j.neures.2013.11.003.
- Yoshida M, Veale R (2014) Saliency-guided neural prosthesis for visual attention: design and simulation. Neurosci Res 78:90-94. doi: 10.1016/j.neures.2013.07.007.
- 8. Umeda T, Isa T, Nishimura Y (2014) Proprioceptive information coded by populational sensory afferents. J Phys Fitness Sports Med 3(5):477-482. doi:10.7600/jpfsm.3.477.
- 9. Watanabe H, Tsubokawa H, Tsukada M, Aihara T (2014) Frequency-dependent signal processing in apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal cells. Neuroscience 278:194-210. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.069.
- 10. Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H (2014) Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. J Neurosci (in press).
- 11. Watakabe A, Ohtsuka M, Kinoshita M, Takaji M, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Isa T, Yamamori T (2014) Comparative analyses of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 8 and 9 in marmoset, mouse and macaque cerebral cortex. Neurosci Res pii: S0168-0102(14)00213-2. doi:10.1016/j.neures.2014.09.002.

B. 和文原著論文(查読有) B. 和文原著

1. 澤田真寛, 加藤健治, 尾上浩隆, 伊佐正, 西村幸男 (2014) 脊髄損傷からの回復期における側坐核の役割. 脊髄 外科 28(1):77-79.

C. 英文総説(査読あり)

- Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F, Moore H, Healy DG, Lynch T, Walsh C, Butler J, Reilly RB, Walsh R, O'Riordan S (2014) Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. Front Neurol 5:54. doi: 10.3389/fneur.2014.00054.
- 2. Isa T, Nishimura Y (2014) Plasticity after partial spinal cord injury –Hierarchical organization. Neurosci Res 78:3-8. doi:10.1016/j.neures.2013.10.008.
- 3. Umeda T, Funakoshi K (2014) Reorganization of motor circuits after neonatal hemidecortication. Neurosci Res 78:30-37. doi: 10.1016/j.neures.2013.08.011.

D. 研究関係著作

- 1. 加藤健治, 西村幸男 (2014) 脳と脊髄との神経結合を人工的に強化する. BRAIN and NERVE 66(12):1481-1486.
- 2. 西村幸男 (2014) 再生・再建の工夫 人工神経接続による神経補綴. JOHNS 30(10):1483-1487.
- 3. 西村幸男, 伊佐正 (2014) 大脳皮質と筋肉での振動性活動から脊髄損傷からの機能回復をみる. Clinical Neuroscience 32(7):773-776.
- 4. 吉田正俊 (2014) 視覚顕著性 (視覚サリエンシー) の神経ネットワーク. 神経心理学 30(4):268-276.
- 5. 吉田正俊 (2014) 盲視の神経現象学を目指して. 東北大学倫理学研究会 MORALIA 20-21:171-188.
- 6. 吉田正俊 (2014) 意識の神経相関. Clinical Neuroscience 32(8): 856-860.
- 7. 吉田正俊 (2014) サリエンシー・マップの視覚探索解析への応用. 日本神経回路学会誌 21(1):3-12.
- 8. Veale RE, Isa T, Yoshida M (2014) Large-scale spiking circuit simulation of spatio-temporal dynamics in superior colliculus. BMC Neuroscience 15(1):1-2.
- 9. Watanabe H, Takahashi K, Nishimura Y, Isa T. (2014) Phase and magnitude spatiotemporal dynamics of β oscillation in electrocorticography (ECoG) in the monkey motor cortex at the onset of 3D reaching movements. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc2014:5196-9. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944796.
- 10. Higo N, Isa T (2014) Strategies to understand and overcome brain/spinal cord injury. Neurosci Res 78:1-2. doi: 10.1016/j.neures.2013.11.001.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

- Zhao H, Aoshi T, Kawai S, Mori Y, Konishi A, Ozkan M, Fujita Y, Haseda Y, Shimizu M, Kohyama M, Kobiyama K, Eto K, Nabekura J, Horii T, Ishino T, Yuda M, Hemmi H, Kaisho T, Akira S, Kinoshita M, Tohyama K, Yoshioka Y, Ishii KJ, Coban C (2014) Olfactory plays a key role in spatiotemporal pathogenesis of cerebral malaria. Cell Host Microbe 15(5):551-563. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.008.
- Takatsuru Y, Nabekura J, Koibuchi N (2014) Contribution of neuronal and glial circuit in intact hemisphere for functional remodeling after focal ischemia. Neurosci Res 78:38-44. doi: 10.1016/j.neures.2013.07.004.
- 3. Takatsuru Y, Nabekura J, Ishikawa T, Kohsakae S, Koibuchi N (2014) Early-life stress increases the motility of microglia in adulthood. J Physiol Sci (in press).

C. 英文総説(査読あり)

- Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim SS, Lynch G, Nave KA, Nedergaard M, Perez R, Sejnowski T, Wake H (2014) Glial Biology in Learning and Cognition. Neuroscientist 20:5. doi: 10.1177/1073858413504465.
- 2. Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J (2014) The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. Front Neurosci 8:387. doi: 10.3389/fnins.2014.00387

6.3 生殖·内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

- Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, Minokoshi Y, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Matsuzaki G, Yoshimura A (2014) Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. Oncogene 33:74-84. doi: 10.1038/onc.2012.540.
- Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T (2014) Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. Diabetologia 57: 819-831. doi: 10.1007/s00125-013-3140-5.

D. 研究関係著作

- 1. 箕越靖彦 (2014) 食欲制御の分子機構. アンチ・エイジング医学 日本抗加齢医学会雑誌 10:200-205.
- 2. 箕越靖彦 (2014) 視床下部研究の進歩. 日本臨床増刊号最新肥満症学 72:109-114.
- 3. 箕越靖彦 (2014) 視床下部と骨格筋における AMPK の代謝調節作用. 医学のあゆみ 250:766-772.
- 4. 箕越靖彦 (2014) 血糖値制御. Clinical Neuroscience 32:1379-1382.
- 5. 箕越靖彦 (2014) 肥満と摂食調節機構. Surgery Frontier 21:381-384.

E. その他

1. 箕越靖彦 (2014) 巻頭言「解明したい今後の研究課題」. 日本糖尿病・肥満動物学会 NEWS LETTER 18:1-2.

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著論文

- 1. Hara H, Yamane I, Noto I, Kagawa N, Kuwayama M, Hirabayashi M, Hochi S (2014) Microtubule assembly and in vitro development of bovine oocytes with increased intracellular glutathione level prior to vitrification and in vitro fertilization. Zygote 22:476-482. doi: 10.1017/S0967199413000105.
- 2. Hirabayashi M, Goto T, Tamura C, Sanbo M, Hara H, Kato-Itoh M, Sato H, Kobayashi T, Nakauchi H, Hochi S (2014) Derivation of embryonic stem cell lines from parthenogenetically developing rat blastocysts. Stem Cell Dev 23:107-114. doi: 10.1089/scd.2013.0200.
- 3. Hirabayashi M, Goto T, Tamura C, Sanbo M, Hochi S (2014) Effect of leukemia inhibitory factor and forskolin on establishment of rat embryonic stem cell lines. J Reprod Dev 60:78-82. doi:

- 0.1262/jrd.2013-109.
- 4. Toyoda S, Kawaguchi M, Kobayashi T, Tarusawa E, Toyama T, Okano M, Oda M, Nakauchi H, Yoshimura Y, Sanbo M, Hirabayashi M, Hirayama T, Hirabayashi T, Yagi T (2014) Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered protocadherin genes, generating single neuron diversity. Neuron 82:94-108. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.005.
- 5. Hara H, Tagiri M, Hwang IS, Takahashi M, Hirabayashi M, Hochi S (2014) Adverse effect of cake collapse on the functional integrity of freeze-dried bull spermatozoa. Cryobiology 68:354-360. doi: 10.1016/j.cryobiol.2014.04.005.
- 6. Hayama T, Yamaguchi T, Kato-Itoh M, Hamanaka S, Kawarai M, Sanbo M, Tamura C, Lee YS, Yanagida A, Murayama H, Mizuno N, Umino A, Sato H, Yamazaki S, Masaki H, Kobayashi T, Hirabayashi M, Nakauchi H (2014) Generation of functional oocytes by xeno-ectopic transplantation of primordial germ cells. Biol Reprod 91:89. doi: 10.1095/biolreprod.114.121640.

7.2 行動様式解析室

A. 英文原著論文

- Kobayashi M, Nakatani T, Koda T, Matsumoto K, Ozaki R, Mochida N, Takao K, Miyakawa T, Matsuoka I (2014) Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. Mol Brain 7:12. doi: 10.1186/1756-6606-7-12.
- Koshimizu H, Takao K, Matozaki T, Ohnishi H, Miyakawa T (2014) Comprehensive behavioral analysis of cluster of differentiation 47 knockout mice. PLoS One 9(2):e89584. doi: 10.1371/journal.pone.0089584.
- 3. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T (2014) Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. J Vis Exp 1;(85)e50871. doi: 10.3791/50871.
- 4. Onouchi T, Kobayashi K, Sakai K, Shimomura A, Smits R, Sumi-Ichinose C, Kurosumi M, Takao K, Nomura R, Iizuka-Kogo A, Suzuki H, Kondo K, Akiyama T, Miyakawa T, Fodde R, Senda T (2014) Targeted deletion of the C-terminus of the mouse adenomatous polyposis coli tumor suppressor results in neurologic phenotypes related to schizophrenia. Mol Brain 7:21. doi: 10.1186/1756-6606-7-21.
- Fujioka R, Nii T, Iwaki A, Shibata A, Ito I, Kitaichi K, Nomura M, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Fukumaki Y (2014) Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes. Mol Brain 7:31. doi: 10.1186/1756-6606-7-31.
- 6. Hagihara H, Ohira K, Takao K, Miyakawa T (2014) Transcriptomic evidence for immaturity of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia. Mol Brain 7:41. doi: 10.1186/1756-6606-7-41.
- 7. Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki J, Mishina M, Funabiki K, Nabeshima Y (2014) Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. Mol Brain 7:44. doi: 10.1186/1756-6606-7-44.
- Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, Tanaka Y, Xia H, Kalinke U, Kudo K, Kanba S, Ikenaka K, Sawamoto K (2014) Mechanisms for Interferon-α-Induced Depression and Neural Stem Cell Dysfunction. Stem Cell Reports 3(1)73-84. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.015.
- 9. Takao K, Miyakawa T (2014) Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci USA 112(4):1167-72. doi: 10.1073/pnas.1401965111.
- 10. Watanabe S, Ageta-Ishihara N, Nagatsu S, Takao K, Komine O, Endo F, Miyakawa T, Misawa H,

Takahashi R, Kinoshita M, Yamanaka K (2014) SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system. Mol Brain 7:62. doi: 10.1186/s13041-014-0062-1.

11. Yasumura M, Yoshida T, Yamazaki M, Abe M, Natsume R, Kanno K, Uemura T, Takao K, Sakimura K, Kikusui T, Miyakawa T, Mishina M (2014) IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. Sci Rep 4:6613. doi:10.1038/srep06613.

D. 研究関係著作

1. Hagihara H, Shoji H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T (2014) Immaturity of brain as an endophenotype of neuropsychiatric disorders. 日本神経精神薬理学雑誌 34(3):67-79.

E. その他

1. Takao K, Hagihara H, Miyakawa T (2014) Reply to Davis et al. and Shay et al. Commonalities across species do exist and are potentially important. Proc Natl Acad Sci USA 112(4):347-348. doi:10.1073/pnas.1417369111.

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

A. 英文原著論文

- Yoshioka-Nishimura M, Nanba D, Takaki T, Ohba C, Tsumura N, Morita N, Sakamoto H, Murata K, Yamamoto Y (2014) Quality control of photosystem II: direct imaging of the changes in the thylakoid structure and distribution of FtsH proteases in spinach chloroplasts under light stress. Plant Cell Physiol 55:1255-1265. doi: 10.1093/pcp/pcu079.
- 2. Murata K, Esaki M, Ogura T, Arai S, Yamamoto Y, Tanaka N (2014) Whole-cell imaging of the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* by high-voltage scanning transmission electron tomography. Ultramicroscopy 146:39-45. doi:10.1016/j.ultramic.2014.05.008.
- 3. Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K (2014) Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. J Struct Biol 187:187-193. doi:10.1016/j.jsb.2014.05.010.

D. 研究関係著作

- 1. 村田和義 (2014) 超高圧電子顕微鏡による分析. "マイクロビーム アナリシ ス・ハンドブック" (日本学術振興会 マイクロビームアナリシス第 141 委員会 編), 東京, オーム社, pp. 459-464.
- 2. 村田和義 (2014) 電子顕微鏡によるバイオイメージング. 画像ラボ 25(4):6-13.

8.2 多光子顕微鏡室

D. 研究関係著作

1. Murakoshi H, Shibata AC (2014) Optogenetic imaging of protein activity in the synapse by using 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy. "Optogenetics" (ed. Candor H, Yawo H, Koizumi

A), Springer-Verlag, (in press).

E. その他

1. 村越秀治 (2014) うちのとくいわざ 組織深部の細胞内シグナル伝達を可視化する -2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法-. 免疫ニュースレター 23(1):p13.

8.3 ウィルスベクター開発室

A. 英文原著

- Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K (2014) Improved transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene transfer by optimizing the junction of fusion envelope glycoprotein. J Neurosci Methods 227:151-158. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.02.015.
- 2. Wahl AS, Omlor W, Rubio JC, Chen JL, Zheng H, Schröter A, Gullo M, Weinmann O, Kobayashi K, Helmchen F, Ommer B, Schwab ME (2014) Asynchronous therapy restores motor control by rewiring of the rat corticospinal tract after stroke. Science 344:1250-1255. doi: 10.1126/science.1253050.

D. 研究関係著作

1. 小林憲太 (2014) レンチウイルス. "遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発"技術情報協会, pp. 224-227.

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究室

A. 英文原著

- 1. Amo R, Fredes F, Kinoshita M, Aoki R, Aizawa H, Agetsuma M, Aoki T, Shiraki T, Kakinuma H, Matsuda M, Yamazaki M, Takahoko M, Tsuboi T, Higashijima S, Miyasaka N, Koide T, Yabuki Y, Yoshihara Y, Fukai T, Okamoto H (2014) The habenulo-raphe serotonergic circuit encodes an aversive expectation value essential for adaptive active avoidance of danger. Neuron 84:1034-1048. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.035.
- Kimura Y, Hisano Y, Kawahara A, Higashijima S (2014) Efficient generation of knock-in transgenic zebrafish carrying reporter/driver genes by CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. Scientific Reports 4:6545. doi: 10.1038/srep06545.
- 3. Okigawa S, Mizoguchi T, Okano M, Tanaka H, Isoda M, Jiang Y, Suster M, Higashijima S, Kawakami K, Itoh M (2014) Different combinations of Notch ligands and receptors regulate V2 interneuron progenitor proliferation and V2a /V2b cell fate determination. Dev Biol 391:196-206. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.04.011.

10 動物実験センター

E. その他

1. 浦野徹 (2012) 動物愛護管理法見直しに関する現状分析と今後の課題. LABIO21 50:7-12.

11 個別研究

11.1 村上准教授

A. 英文原著

- Seo E, Ohishi K, Maruyama T, Imaizumi-Ohashi Y, Murakami M, Seo Y (2014) Testing the constantvolume hypothesis by magnetic resonance imaging of *Mytilus galloprovincialis* heart. J Exp Biol 217:964-973, doi: 10.1242/jeb.092577.
- 2. Seo E, Ohishi K, Maruyama T, Imaizumi-Ohashi Y, Murakami M, Seo Y (2014) Magnetic resonance imaging analysis of water flow in the mantle cavity of live *Mytilus galloprovincialis*. J Exp Biol 217: 2277-2287, doi: 10.1242/jeb.101949.
- 3. Wei F, Wei M-X, Murakami M (2014) Mechanism involved in Danshen-induced fluid secretion in salivary glands. World J Gastroenterol (in press).

D. 研究関係著作

1. 村上政隆 (2015) 唾液分泌. 口腔の生理から考える臨床像 (1) 日本歯科評論 75(1):1-8.

E. その他

1. 村上政隆 (2014) IADR Distinguished Scientist on Salivary Research 2013 を受賞して. 日本生理学雑誌 76(2):43-57.

11.2 毛利助教

D. 研究関係著作

1. Mohri T, Kyozuka K (2014) Mitochondrial activation and nitric oxide (NO) release at fertilization in echinoderm eggs. "Sexual Reproduction in animals and plants" (eds. Sawada H, Inoue N, Iwano M) Springer, Japan, pp.187-197.

第VI部

資料:研究、広報など

1 シンポジウム等

1.1 Korea 大学/Yonsei 大学・生理研 合同シンポジウム

日時: 2014年7月1~2日

場所: 岡崎コンファレンスセンター

担当:西田教授、池中教授

Schedule of NIPS-KU/YU Symposium

July 1

15:00 Resistration and official announcement

(Motohiro Nishida)

15:20 Welcome

(Keiji Imoto, Director-General, NIPS)

15:30 Excursion

(lab tour in NIPS and Yamate-area)

17:30 Poster display

(Venue: Okazaki Conference Center)

18:00 Poster viewing

July 2 (Venue: Okazaki Conference Center)

9:00 Opening remarks(Director-General Keiji Imoto & Prof. Im Joo Rhyu)

Session 1 Molecular and Cellular Physiology(Chairs: Profs. Fukata and Tominaga)

9:10 Evlutionary genomics for discovering novel neuropeptides and their G protein coupled receptors. Jae Young Seong(KU)

9:40 Molecular dissection of epithelial tridellular contacts. Mikio Furuse(NIPS)

10:10 Decording mutifacet of AMPK: molecular understanding of diabetes and cancer. Hyeon Soo Kim(KU)

10:40 Coffee break

10:55 Stoichiometry and gating of KCNQ1/KCNE1 ion channel complex. Koichi Nakajo(NIPS)

Session 2 Neuronal Structure and Function (Chairs: Profs. Furue and Yoshimura)

11:25 Hedgehog signaling in auditory neurosensory organ development. Jinwoong Bok(YU)

11:55 Activity dependent myelination and impaired motor learning as its disruption. Hiroaki Wake(NIPS)

12:25 Photograph

12:30 Lunch(buffet)& Poster viewing

14:00 Local mRNA translation in axons. Hosung Jung(YU)

14:30 AMPK in the paraventricular hypothalamus regulates food selection behavior in mice. Shiki Okamoto(NIPS)

Session 3 In vivo systems(Chairs: Profs. Isa and Nambu)

15:00 Circadian basis of mood regulation. Gi Hoon Son(KU)

15:30 Coffee break

15:45 Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing loss. Hidehiko Okamoto(NIPS)

16:15 Role of mGluR5 in stress resilience. Chul Hoon Kim(YU)

16:45 Causality analysis for reciprocal social interaction. Shuntaro Okazaki(NIPS)

1.2 第 45 回生理学研究所国際シンポジウム

「膜タンパク質の作動機構への先導的アプローチ」

The 45th NIPS International Symposium

"Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms of membrane proteins"

開催日程: 2014年11月25日~28日

開催場所: 愛知県岡崎市 (岡崎コンファレンスセンター)

オーガナイザー: 久保義弘教授

Session 1 Potassium channel #1

KCNE1 facilitates interaction between the S4 and S5 segments and slows the gating in KCNQ1/KCNE1 channel Koichi Nakajo (NIPS)

Polyunsaturated fatty acid analogues act anti-arrhythmic on the cardiac IKs channel

Peter Larsson (Univ Miami, USA)

Getting to the heart of hERG K⁺channels: A translational perspective

Jamie Vandenberg (Victor Chang Cardiac Res Inst, Australia)

Session 2 Special Lecture

Recent studies of potassium channels and calcium-activated chloride channels

Lily Jan (Univ Calif San Francisco, USA)

Session 3 Dynamic aspects and movies #1

Let's "See" ATP-dependent gating of CFTR channels

Yoshiro Sohma (Keio Univ, Japan)

Channel function reconstitution and re-animation: Single-channel strategy in the post-crystal age

Shigetoshi Oiki (Univ Fukui, Japan)

Mechanics of novel motors revealed under advanced optical microscopes

Takayuki Nishizaka (Gakushuin Univ, Japan)

Session 4 Dynamic aspects and movies #2

Excitability tuning by two-P-domain channels: from inhibitory potassium-selective channels to excitatory cationic channels

Florian Lesage (Univ Nice Sophia Antipolis, France)

NMR study of membrane proteins

Ichio Shimada (Univ Tokyo, Japan)

Structure-function of bacterial mechanosensitive channels MscL and MscS: from tension sensing to channel-opening and -inactivation: experimental and modeling approaches

Masahiro Sokabe (Nagoya Univ, Japan)

Session 6 Regulation and physiology #1

Local control of neurohormonal signaling regulation in cardiac ion channels

Junko Kurokawa (Tokyo Med Dent Univ, Japan)

Potent inhibition of olfactory transduction channels by natural compounds may degrade the quality of foods and beverages

Takashi Kurahashi (Osaka Univ, Japan)

Session 7 Ligand-gated channel

Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor and the voltage dependent structural rearrangements Yoshihiro Kubo (NIPS)

What mechanism underlies the apparent dynamic selectivity of P2X receptor channels?

Shai Silberberg (NIH, USA)

The danger sensing P2X7 receptor: Diversity of structure and function

Ruth Murrell-Lagnado (Cambridge Univ, UK)

Defining the structural basis of ionotropic glutamate receptor activation

Derek Bowie (McGill Univ, Canada)

Session 8 Poster session

36 posters

Session 9 Crystal structure

Molecular Mechanisms of Membrane Channel and Transporter

Osamu Nureki (Univ Tokyo, Japan)

Structural physiology of Adhennels

Yoshinori Fujiyoshi (Nagoya Univ, Japan)

Session 10 Proton channel

Gating mechanisms of voltage-gated proton channel

Yasushi Okamura (Osaka Univ, Japan)

Proton influx mechanisms in the plasma membrane of osteoclasts

Miyuki Kuno (Osaka City Univ, Japan)

Session 11 Regulation and physiology #2

Functional Interaction between TRP channels and anoctamin1

Makoto Tominaga (NIPS)

TRP Channels in redox biology

Yasuo Mori (Kyoto Univ, Japan)

Regulation of cellular calcium homeostasis by SARAF

Eitan Reuveny (Weizmann Inst, Israel)

1.3 Chulalongkorn 大学薬学部との合同シンポジウム

18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2nd CU-NIPS Symposium "Frontier in Neuroscience Research"

December 22-23, 2014

Room 1002, 10th Floor, Pharmaceutical Sciences Innovation Building

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Bangkok, Thailand

Sunday, December 21, 2014

16.00-18.00 Registration

18.00-21.00 Welcome party for guest speakers

Monday, December 22, 2014

08.15-08.45 Registration

par08.45-09.15 Opening Ceremony

Dean, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University Vice Director, National Institute for Physiological Sciences President, Thai Neuroscience Society

09.15-09.45 Group Photo and Coffee Break/ Poster Viewing

09.45-10.20 Roongtham Ladpli Lecture

Assoc. Professor Dr. Naiphinich Kotchabhakdi National Research Council of Thailand

10.20-11.00 Special Lecture I: Skilled reaching relies on a V2a propriospinal internal copy circuit

Professor Dr. Bror Alstermark

Department of Integrative Medical Biology, Ume å University, Sweden

11.00-12.00 Symposium I : Motor control of hand movement

11.00-11.30 Subcortical control of voluntary movement

Professor Dr. Kazuhiko Seki

Department of Neurophysiology, National Institute of Neuroscience, Japan

11.30-12.00 Causal link between motor system and limbic system Associate Professor Dr. Yukio Nishimura Division of Behavioral Development, National Institute for Physiological Sciences, Japan

 $12.00\text{-}12.15 \ \text{Introducing National Institute for Physiological Sciences, Japan $Professor Dr.$ Tadashi Isa National Institute for Physiological Sciences, Japan$

12.15-14.00 = Lunch and Poster Viewing =

14.00-14.40 Special Lecture II: Neuroinflammation and Migraine Professor Dr. Anan Srikiatkhachorn Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand

14.40-15.20 Special Lecture III: Cortical synapse remodeling in chronic pain Professor Dr. Junichi Nabekura Division of Homeostatic Development, National Institute for Physiological Sciences, Japan

15.20-15.30 = Coffee Break =

15.30-17.00 Symposium II: Disorders of motor system and recovery mechanisms

15.30-16.00 Neural mechanism of recovery of forelimb movements after stroke *Professor Dr. Tadashi Isa Division* of Behavioral Development, National Institute for Physiological Sciences, Japan

16.00-16.30 Cortico-basal ganglia loop and movement disorders *Professor Dr. Atsushi Nambu Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, Japan*

 $16.30\text{-}17.00 \ \ \text{Glycinergic inhibition of the ipsilateral cortical excitation to forelimb motoneurons in monkeys} \ \textit{Dr.} \\ Tatsuya \ \textit{Umeda Department of Neurophysiology, National Institute of Neuroscience, Japan}$

17.00-17.30 Annual Meeting of Thai Neuroscience Society

18.00-21.00 Reception

Tuesday, December 23, 2014

08.00-08.30 Registration

- 08.30-09.10 Special Lecture IV: Implications of stem cell therapy in hearing restoration Assist. Prof. Dr Nopporn Jongkamonwiwat Faculty of Health Sciences, Srinakharinwirot University, Thailand
- 09.10-10.40 Symposium III: Neuroscience of Behaviors
- 09.10-09.40 Regulatory role of hypothalamic AMP-activated protein kinase (AMPK)in food selection behavior *Professor Dr. Yasuhiko Minokoshi Division of Endocrinology and Metabolism, National Institute for Physiological Sciences, Japan*
- 09.40-10.10 Ultra high field MRI of human brain structure and function Associate Professor Dr. Masaki Fukunaga Division of Cerebral Integration, National Institute for Physiological Sciences, Japan
- 10.10-10.40 Regulation of orientating behaviors by viral vector technique in mice Associate Professor Dr. Thongchai Sooksawate Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand

10.40-11.00 = Coffee Break =

- 11.00-11.40 Special Lecture V : Activation of signal transmission within the trimetric ATP receptor channel P2X2 and the voltage-dependent structural rearrangements *Professor Dr. Yoshihiro Kubo Division of Biophysics and Neurobiology, National Institute for Physiological Sciences, Japan*
- 11.40-11.50 Best Poster Award
- 11.50-12.10 Closing Ceremony

Vice Director, National Institute for Physiological Sciences, Japan President, Thai Neuroscience Society

1.4 自然科学研究機構新分野創成センターシンポジウム 「生命現象を全体として理解する新しい科学の創成」

日時: 2015年1月17日(土) 10:00~17:30

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】自然科学研究機構 新分野創成センター

オーガナイザー:吉田 明 教授

開催趣旨

自然科学研究機構新分野創成センターでは、将来の新しい研究分野の創成に向けて、多様な専門性をもつ研究者による議論を行っている。近年、生命現象に対する計測技術が、時間空間的に大規模な情報を捉えることができるようになってきていおり、単一要素の計測に元づく要素還元的な研究スタイルではなく、多数の要素を計測し空間的に広い範囲で起こる現象の全体像を把握し解析する研究スタイルが広がりつつある。 このような潮流は今後ますます拡大するものと考えられ、それにより細胞、臓器、個体などの様々な階層で見られる生命現象を全体として理解するとともに、それらの階層をつないだより大きな総体としての生命現象を理解する科学が、将来の展望として予想される。 本シンポジウムでは、こうした生命現象を全体として理解する科学に向けて、大規模な計測・解析技術開発や階層を超えて生命現象を理解しようとする研究の現状と展望について、講演者、聴衆を含めた活発な議論を行いたい。

開会挨拶 岡田 清隆 (自然科学研究機構 理事/新分野創成センター センター長)

- 1. 「シナプス可塑性と記憶をつなぐ摂食コマンドニューロン」吉原 基二郎(情報通信研究機構・未来 ICT 研究所)
- 2. 「報酬学習のシナプス可塑性基盤」柳下 祥(東京大学大学院・医学系研究科)
- 3. 「2光子カルシウムイメージングによる神経細胞活動データの解析」松崎 政紀(自然科学研究機構・基礎生物学研究所)
- 4. 「超解像ライブイメージング 図2D,3D そして 4D へー」岡田 康志(理化学研究所・生命システム研究センター)
- 5. 「ジャイアントマイクロフォトニクスと透明人工骨」平等 拓範(自然科学研究機構・分子科学研究所)
- 6. 「バイオイメージ・インフォマティクスとビッグデータ」大浪 修一(理化学研究所・生命システム研究センター)
- 7. 「生命の複雑ネットワークシステムを数理的に解明する」望月 敦史(理化学研究所・基幹研究所)
- 8. 「新しい医学研究のツール マルチスケール心臓シミュレータ "UT-Heart"」 杉浦 清了 (東京大学大学院・新領域創成科学 研究科)
- 9. 「マルチスケール MR イメージングによる生体システムの可視化」福永 雅喜(自然科学研究機構・生理学研究所)
- 10.「画像情報学研究の実例と今後予想される動向について」内田 誠一(九州大学大学院・システム情報科学研究院)

閉会挨拶 伊佐 正 (自然科学研究機構 生理学研究所/新分野創成センター)

1.5 多次元共同脳科学推進センター トレーニング&レクチャー

「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」

開催場所:自然科学研究機構生理学研究所(愛知県岡崎市)

オーガナイザー: 伊佐教授

| | タイトル | 講師 |
|-------|---------------------------------|-----------------------|
| 3月10日 | (火) | |
| 講義 | 「大脳の進化:神経科学の解剖学的基礎と機能別の神経 | 高田昌彦 (京大霊長研、生理研多次元) |
| | 路の概要1」 | |
| 講義 | 「大脳の進化:神経科学の解剖学的基礎と機能別の神経 | 高田昌彦 (京大霊長研、生理研多次元) |
| | 路の概要2」 | |
| 実習 | 「げっ歯類・サルの解剖 (マクロ)」 | 高田昌彦 (京大霊長研、生理研多次元) |
| 3月11日 | (水) | |
| 講義 | 「MRI の原理に関する概説 | 北田亮 (生理研心理生理) |
| 見学 | 「MRI による参加者 l 名の一人の T1 画像の撮像」 | 北田亮 (生理研心理生理) |
| 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) |
| 実習 | 「げっ歯類・サルの解剖 (ミクロ)1」 | 高田昌彦 (京大霊長研、生理研多次元) |
| 実習 | 「げっ歯類・サルの解剖 (ミクロ)2」 | 高田昌彦 (京大霊長研、生理研多次元) |
| | 研究交流会 | |
| 3月12日 | (木) | |
| 講義 | 「2光子レーザー顕微鏡」 | 和氣弘明 (生理研生体恒常性発達) |
| デモ | 「2光子レーザー顕微鏡1」 | 和氣弘明 (生理研生体恒常性発達) |
| デモ | 「2光子レーザー顕微鏡2」 | 和氣弘明 (生理研生体恒常性発達) |
| 講義 | 「電子顕微鏡による3次元再構築」 | 窪田芳之 (生理研大脳神経回路論) |
| デモ | 「電子顕微鏡による3次元再構築」 | 窪田芳之 (生理研大脳神経回路論) |
| 3月13日 | (金) | |
| 講義 | 「ウィルスベクターによる経路選択的操作・基礎編」 | 小林憲太 (生理研ウィルスベクター開発室) |
| 講義 | 「ウィルスベクターによる経路選択的操作・応用編」 | 伊佐 正 (生理研認知行動発達機構) |

1.6 自然科学研究機構プロジェクト「脳神経情報の階層的研究」「機能生命科学における揺らぎと決定」合同シンポジウム

日時: 2015年3月11日(水)

場 所: 生理学研究所 (明大寺地区)1 階 大会議室

世話人:「脳神経情報の階層的研究」鍋倉淳一(生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門) 「機能生命科学における揺らぎと決定」久保義弘(生理学研究所・神経機能素子研究部門)

「挨拶」井本敬二 所長

第1部 「脳神経情報の階層的研究」

「イントロダクション」鍋倉淳一 (生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門)

「大脳皮質錐体細胞棘突起へ入力する抑制性シナプスの動態」 窪田芳之 (生理学研究所・大脳神経回路論研究部門)

「サリエンシーを検出する神経回路について」 伊佐 正(生理学研究所・認知行動発達機構研究部門)

「大脳皮質の細胞系譜に依存した神経結合形成」 吉村由美子(生理学研究所・視覚情報処理研究部門)

「複雑なニューラルネットワーク形成のメカニズム:クラスター型プロトカドへリンによる神経細胞の個性化」八木 健 (大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座 心生物学研究室)

「共有の記憶: 2個体動時計測 MRI 研究」 定藤規弘(生理学研究所・心理生理学研究部門)

第2部 「機能生命科学における揺らぎと決定」

「イントロダクション」久保義弘 (生理学研究所・神経機能素子研究部門)

「力計測から見えてきた分裂期紡錘体の可塑性と安定性」 島本勇太 (遺伝学研究所定量メカノバイオロジー研究室 JST さきがけ) 「生細胞のナノスケールでの形状イメージングを実現する走査型イオンコンダクタンス顕微鏡の開発」 高橋康史 (東北大学 原 子分子材料科学高等研究機構、東北大学 環境科学研究科、JST さきがけ)

「赤外差分光法によるイオンチャネルタンパク質の分子機構研究」 古谷祐詞(分子科学研究所 生体分子情報研究部門、JST さきがけ)

「新しいゲノム編集技術による遺伝子改変動物の作製」平林真澄(生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作 製室)

「傍細胞輸送を制御する細胞間接着構造の揺らぎ」 古瀬幹夫(生理学研究所 脳形態解析研究部門)

「痛みシグナルの揺らぎと、その中枢性制御機構」古江秀昌、井本敬二(生理学研究所 神経シグナル研究部門)

2 所内・機構内研究プロジェクト

2.1 自然科学における国際的学術拠点の形成:機能生命科学における揺らぎと決定

実施期間: 2010 年度~2014 年度

1. 実施研究課題 (予算配分無し)

生理学研究所

- ・「糖タンパク質糖鎖の揺らぎと機能の多様性」分子神経生理研究部門(池中一裕教授研究室)
- ・「感覚入力の変化に伴う内因性痛覚伝達/抑制のスイッチング」 神経シグナル研究部門(井本敬二教授研究室)
- ・「膜機能蛋白の状況依存的な構造と機能の変化」 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授研究室)
- ・「あいまい性をもつ視覚情報の脳内処理メカニズム」 感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授研究室)
- ・「視床下部 AMPK 脂肪酸代謝活性の揺らぎと食物選択行動に関する生理学的研究」 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕 越靖彦教授研究室)
- ・「大脳基底核の機能異常と揺らぎ」 生体システム研究部門 (南部篤教授研究室)
- ・「シナプス伝達制御における揺らぎと決定」 生体膜研究部門 (深田正紀教授研究室)
- ・「傍細胞輸送を制御する細胞間接着構造の揺らぎ」脳形態解析研究部門(古瀬幹夫教授研究室)

岡崎統合バイオサイエンスセンター (生理研)

- ・「温度感受性 TRPA1 チャネルの活性化温度閾値の進化における変化 (揺らぎ) の解析」統合バイオ (生理研) 細胞生理研究部 門 (富永真琴教授研究室)
- ・「レドックス場形成による細胞内シグナリングの揺らぎと決定」統合バイオ (生理研) 心循環シグナル研究部門 (西田基宏教授研究室)

2. 実施研究課題 (予算配分有り)

基礎生物学研究所

・「マウス胚の着床する子宮の場の揺らぎと決定」基生研・初期発生研究部門 (藤森俊彦教授研究室)

分子科学研究所

- ・「膜蛋白質の構造揺らぎと機能連関の解明に資する各種分光計測法の開発」分子研・生体分子情報研究部門 (古谷祐詞准教授研究室)
- ・「時計タンパク質の機能・構造揺らぎ検出」分子研・生体分子情報研究部門(秋山修志教授研究室)
- 3. 採択した短期招聘外国研究者
- · Caroline Sunggip 博士 (マレーシア、University Malaysia Sabah, 上級講師 (PI))(西田基宏教授研究室)
- ・ Mangmool Supachoke 博士 (タイ、Mahidol University, Thailand, 助教 (PI))(西田基宏教授研究室)
- 4. 採択した短期海外派遣者
- ・ 橘髙裕貴 (ポスドク研究員・富永真琴教授研究室)(米国 University of California Davis)
- ・ 池中一裕 (教授)、橋本和弘 (ポスドク研究員)、江文 (総研大大学院生)(韓国 延世大学医学部)
- ・ 西本れい (総研大大学院生・富永真琴教授研究室)(米国 Johns Hopkins University)
- 5. 採択した生理研・計画共同研究
- ・ 研究課題:「メラノプシンの構造揺らぎと機能発現の相関研究」研究代表者:古谷祐二(分子研・生体分子情報研究部門・准教授)、所内対応者:久保義弘(生理研・神経機能素子研究部門・教授)
- ・ 研究課題:「膜流動性と細胞信号伝達に関する研究」研究代表者: 高木昌宏 (北陸先端科学技術大学院大・教授), 所内対応者: 富永真琴 (総合バイオ/生理研・細胞生理研究部門・教授)
- ・ 研究課題:「アノールトカゲにおける TRP イオンチャネル受容体活性化温度閾値の種間比較」研究代表者: 河田雅圭 (東北

大院・生命・教授), 所内対応者: 富永真琴(総合バイオ/生理研・細胞生理研究部門・教授)

6. 生理研-チュラロンコン大学 (タイ) 合同シンポジウムへの派遣者

- ・ 南部 篤 (生体システム研究部門・教授)
- · 箕越 靖彦 (生殖·内分泌系発達機構研究部門·教授)
- · 久保 義弘 (神経機能素子研究部門·教授)

3 共同研究および共同利用研究による顕著な業績

(神経機能素子研究部門)

東京慈恵会医科大学との共同研究

共同研究者: 加藤総夫教授、永瀬将志研究員他

Nagase M, Takahashi Y, Watanabe AM, Kubo Y, Kato F (2014) On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. J Neurosci 34:2605-2617. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4687-12.2014.

シナプス伝達はエネルギーを消費する現象であり、そのエネルギーソースの同定は重要な課題である。本研究で、モノカルボン酸トランスポーターを介した、アストロサイトから神経細胞への乳酸の供給が、極めて重要な役割を果たしていることが明らかになった。生理研・共同利用研究による成果である。

長浜バイオ大学との共同研究

共同研究者: 斎藤修教授、黒木麻湖研究員他

Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, Tateyama M, Kubo Y, Saitoh O (2015) Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. Chem Senses 40:27-46. doi: 10.1093/chemse/bju057.

渋みの味覚に関する研究を進め、緑茶に含まれる主要カテキンそのものではなく、酸化して出来る二量体 (テアシネンシン) が 感覚神経細胞に発現する TRPA1 チャネルと TRPV1 チャネルを活性化することを明らかにした。Chemical Senses 誌掲載号 に、highlighted article として取り上げられ、また表紙を飾った。 生理研・共同利用研究による成果である。

(分子神経生理研究部門)

京都府立医科大学との共同研究

Ono K, Clavairoly A, Nomura T, Gotoh H, Uno A, Armant O, Takebayashi H, Zhang Q, Shimamura K, Itohara S, Parras CM, Ikenaka K (2014) Development of the prethalamus is crucial for thalamocortical projection formation and is regulated by Olig2. Development 141:2075-2084.

転写因子の Olig2 はニューロン・グリアの分化に必須の転写因子である。一方、Olig2 は発生段階の脳でも発現しているがその機能は不明であった。我々は、脳での Olig2 の機能を解析した。Olig2 欠損マウスでは、間脳の Olig2 系譜細胞が prethalamus から thalamic eminence の細胞へと運命転換し、prethalamus の低形成が認められた。

さらにこの変化により軸索ガイダンス分子発現も変化し、視床皮質線維の走行が乱れていた。以上の結果から間脳の Olig2 は、Prethalamus の正常な形成に必要であり、prethalamus の正常な形成は視床皮質投射の正常な形成に必須であることが明らかとなった。

群馬大学との共同研究

Shibasaki K, Ikenaka K, Tamalu F, Tominaga M, Ishizaki Y (2014) A novel subtype of astrocytes expressing TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) regulates neuronal excitability via release of gliotransmitters. J Biol Chem 289:14470-14480.

アストロサイトの中に、TRPV4 陽性と陰性の 2 種類の細胞が存在しており、TRPV4 陽性アストロサイトは約 20% 程度のマイナーなサブタイプを構成していることを発見した。さらに、TRPV4 陽性アストロサイトは TRPV4 の活性化に伴い、グリオトランスミッターである ATP を遊離し、周りのアストロサイトに興奮を伝播していることを突き止めた。そして、それらの興奮したアストロサイトがグルタミン酸を放出することでシナプス活動を増大させていることを見いだした。

(視覚情報処理研究部門)

名古屋大学環境医学研究所との共同研究

Horibe S, Tarusawa E, Komatsu Y, Yoshimura Y (2014) Ni^{2+} -sensitive T-type Ca^{2+} channel currents are regulated in parallel with synaptic and visual response plasticity in visual cortex. Neurosci Res 87:33-39. doi: 10.1016/j.neures.2014.07.001.

視覚反応感受性期の大脳皮質視覚野では T 型 Ca^{2+} チャネル依存性の長期増強が誘発される。本研究では、様々な発達段階の

ラットおよび暗室飼育により感受性期を延長した成熟ラットの視覚野細胞から測定した T 型 Ca^{2+} チャネル電流を評価したところ、感受性期に限局して顕著な電流が発生することを見出した。

(感覚運動調節研究部門)

中央大学文学部との共同研究

Ichikawa H, Nakato E, Kanazawa S, Shimamura K, Sakuta Y, Sakuta R, Yamaguchi M K, Kakigi R (2014) Hemodynamic response of children with attention-deficit and hyperactive disorder (ADHD) to emotional facial expressions. Neuropsychologia 63:51-58.

ADHD(注意欠陥多動性障害)をもつ児は、他者の表情、なかでも怒り表情の認知が困難であることがこれまでに報告されていた。本研究では、ADHD 児および定型発達児が表情を観察している時の脳活動を近赤外分光法 (NIRS)を用いて計測した。その結果、ADHD 児では怒り顔観察時に脳活動の上昇が見られなかったことから、ADHD 児の表情認知を支える神経基盤が定型発達児と異なることを示唆する所見であった。

中央大学文学部との共同研究

Ichikawa H, Kitazono J, Nagata K, Manda A, Shimamura K, Sakuta R, Okada M, Yamaguchi M K, Kanazawa S, Kakigi R (2014) Novel method to classify hemodynamic response obtained using multi-channel fNIRS measurements into two groups: Exploring the combinations of channels. Frontiers in Human Neuroscience 8:480.

ASD(自閉症スペクトラム障害) 児と ADHD(注意欠陥多動性障害) 児では、母親の顔を観察している時の脳活動が異なることが、近赤外分光法 (NIRS) を用いた脳活動計測から明らかとなった。この知見に基づき、脳血流反応から ASD と ADHD を精度よく識別する計測チャネルの組み合わせを、機械学習を用いて探索した。その結果、ADHD 児と ASD 児を最大で 84% の正答率で識別するチャネルの組み合わせを発見できた。

中央大学文学部との共同研究

Kobayashi M, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M K., Kakigi R (2014) The processing of faces across non-rigid facial transformation develops at 7 month of age: A fNIRS-adaptation study. BMC Neuroscience 15:81.

本研究では、生後 5-8 ヶ月児の後側頭領域が表情変化に依存せずに人物情報を処理しているか検討を行った。神経順応パラダイムを用いて、表情変化に関わらず同一人物の顔提示時に後側頭領域で脳活動の低下 (順応) がみられるか計測を行った結果、生後 7-8 ヶ月児でのみ順応が生じた。この結果から、表情に依存しない人物同定は、生後 7 ヶ月頃に発達することが示唆された。

広島大学医学部との共同研究

Otsuru N, Hashizume A, Nakamura D, Endo Y, Inui K, Kakigi R, Yuge L (2013) Sensory incongruence leading to hand disownership modulates somatosensory cortical processing. Cortex 58:1-8.

自分の体が自分自身のものであるという「自己身体所有感」は、視覚、固有受容覚および触覚の多感覚統合により成り立っていると考えられている。慢性疼痛患者において、この自己身体所有感の異常が報告されている。本研究では健常者を対象に、視覚と固有受容覚の情報が矛盾する状況を作り、自己身体所有感の喪失状況における体性感覚情報処理を脳磁場計測装置を用いて調べた。結果、自己身体所有感の喪失は一次体性感覚野の活動増大を引き起こすことが示された。

信州大学医学部との共同研究

Kodaira M, Inui K, Kakigi R(2014). Evaluation of nociceptive $A\delta$ - and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. Clin Neurophysiol 125:1870-1877.

表皮内電気刺激法 (IES) により皮膚 $A\delta$ 、C 線維を選択的に刺激することが可能となった。IES の皮膚 $A\delta$ 、C 線維機能障害評価法としての有用性を、リドカインテープを用いた small fiber neuropathy の実験モデルを用いて検査したところ、 $A\delta$ 、C 線維刺激ともに経時的に感覚閾値は上昇し、痛み閾値と誘発脳電位の振幅は低下した。IES は末梢神経障害患者における皮膚細径神経線維障害の評価に有用である可能性がある。

神戸大学文学部・京都大学大学院人間環境学研究科との共同研究

Yokoyama T, Noguchi Y, Koga H, Tachibana R, Saiki J, Kakigi R, Kita S (2014) Multiple neural mechanisms for coloring words in synesthesia. NeuroImage 94:360-371.

「共感覚 (synaesthesia)」は限られた人にのみ見られる稀有な能力で、ある刺激に対して通常は起こり得ない感覚 (無彩色の文字に対する幻の色など) が共起される現象を指す。本実験では共感覚者を対象に、様々な文字や単語に対する脳磁場反応を記録した。その結果、物体認識に関わる腹側高次視覚野に加え、左半球の言語野の活動も共感覚の発生に関与していることが示された。

神戸大学との共同研究

Suzuki M, Noguchi Y, Kakigi R (2014) Temporal dynamics of neural activity underlying unconscious processing of manipulable objects. Cortex (in press).

視覚腹側経路の顔ニューロンと同じく、視覚背側経路にはナイフやハンマーといった道具刺激 (manipulable objects) に強い 反応を示すニューロンの存在が示唆されている。先行研究は主に脳損傷患者を対象としてきたが、本研究では健常人を対象とし、この道具選択的反応の有無を検討した。脳磁場信号を誘発波形・周波数信号の両面から解析したところ、背側経路の道具選択性を支持する結果を得た。

愛知医科大学医学部との共同研究

Nishihara M, Inui K, Morita T, Kodaira M, Mochizuki H, Otsuru N, Motomura E, Ushida T, Kakigi R (2014) Echoic memory: investigation of its temporal resolution by auditory offset cortical responses. PLoS One 9(8):e106553.

感覚記憶には刻々と変化する周囲の状況を判断するため、高い時間分解能が必要である。本研究ではクリック音連発刺激終了後に発生する OFF 反応の潜時を利用して感覚記憶の時間分解能を調べた。 OFF 反応の潜時はクリック音の間隔を 5ms に至るまで正確に反映しており、注意の影響は少なかった。また ABR を用いて調べたところ潜時の変化は見られず、聴覚性感覚記憶は中脳から聴覚野皮質の間に情報として付加されると考えられた。

東京女子医科大学先端生命医科学研究所との共同研究

Motogi J, Kodaira M, Muragaki Y, Inui K, Kakigi R (2014) Cortical responses to C-fiber stimulation by intra-epidermal electrical stimulation: An MEG study. Neurosci Lett 570C:69-74.

複数の表皮内刺激電極と陽極刺激により C 線維が選択的に刺激できるようになったが、加算平均が必要な脳活動計測は難しい状況だった。本研究では、電極の外筒からの針の突出し長さを $0.1 \mathrm{mm}$ から $0.02 \mathrm{mm}$ に短くすることで、C 線維を安定的に刺激できることを脳磁図 (MEG) 計測により確認した。また、被験者が感じる感覚は、pricking が多かった。

徳島大学医学部との共同研究

Kondo E, Jinnouchi O, Ohnishi H, Kawata I, Nakano S, Goda M, Kitamura Y, Abe K, Hoshikawa H,Okamoto H, Takeda N (2014) Effects of aural stimulation with capsaicin ointment on swallowing function in elderly patients with non-obstructive dysphagia. Clin Interv Aging 9:1661-1667.

高齢者において誤嚥は大きな問題であるが、その治療・予防は簡単ではない。本研究では外耳刺激時に生じる咳嗽反射を利用することで誤嚥の治療を試みた。カプサイシンを外耳に塗布することで、機能的誤嚥を有する高齢者の嚥下機能の改善を認めた。 安価で比較的安全に施行することができる誤嚥治療法として今後の発展が期待される。

(生体システム研究部門)

共同研究者:竹林浩秀教授(新潟大学大学院医歯薬総合研究科)

Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, Takebayashi H (2014) Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. Eur J Neurosci 40:3458-3471. doi: 10.1111/ejn.1271

新潟大学で開発されたジストニアモデルマウスの電気生理学的解析を行い、本モデルがジストニアに特徴的な筋電図を示すことを明らかにした。

(心理生理学研究部門)

豊橋技術科学大学との共同研究

Nakajima K, Minami T, Tanabe HC, Sadato N, Nakauchi S (2014) Facial color processing in the face-selective regions: An fMRI study. Hum Brain Mapp 35:4958-4964. doi: 10.1002/hbm.22535.

fMRI を用いて、脳内のどの部位が顔色処理に関係しているのかを同定した。全体脳の解析を行った結果、顔処理に関係する左右の紡錘状回と後頭顔領域で活動が得られた。これら 4 つの領域について ROI 解析を行い、顔色の処理について検討した結果、左の紡錘状回に、形 (顔かどうか) と色 (肌色か青色か) の交互作用が見られ、自然な顔色により強い活動を示していることが分かった。

名古屋大学との共同研究

Iidaka T, Harada T, Sadato N (2014) False memory for face in short-term memory and neural activity in human amygdala. Brain Res 1591:74-85. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.003.

ヒトの記憶は不正確なものである。例えば見知らぬ人の顔も、しばしば見知った人のように感じられる。このような顔の虚記憶の神経基盤については、まだ分からない点が多い。われわれは顔の短期記憶課題とfMRIを用い、虚記憶に関する脳科学的研究を行った。わずか数秒の時間でも顔の虚記憶が生じ、その神経基盤として扁桃体が重要であるという知見を得た。この結

果は扁桃体が、記憶に関して顕著な刺激に強く反応することによると考えられた。

豊田中央研究所との共同研究

Sakai H, Uchiyama Y, Tanaka S, Sugawara SK, Sadato N (2014) Prefrontal transcranial direct current stimulation improves fundamental vehicle control abilities. Beharioural Brain Research 273:57-62. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.036. 運転において右前頭葉が担う注意機能は重要と考えられる。これまで fMRI 研究によって運転における右前頭葉の寄与が示唆されてきた。これをより直接的に示すため、ドライビングシミュレータ運転中に経頭蓋直流電気刺激を加える実験を行った。右前頭葉を陽極で電気刺激した条件では sham 条件より車間距離維持成績と車線維持成績が向上した。このことから運転において右前頭葉が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

(認知行動発達機構)

カナダ・クイーンズ大学との共同研究

Phongphanphanee P, Marino R, Kaneda K, Yanagawa Y, Munoz DP, Isa, T (2014) Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus. Eur J Neurosci40:2329-2343.

Human Frontier Science Program の共同研究でカナダ・クイーンズ大学の Douglas Munoz 教授と大学院生 (当時) の Robert Marino 氏と共同で行った研究。中脳上丘の層ごとの局所回路構造の違いを解明した。

タイ国チュラロンコン大学との共同研究

Wanakhachornkrai O, Umeda T, Isa K, Tantisira M, Tantisira B, Isa T (2014) Reorganization of sensory pathways after neonatal hemidecortication in rats. Neurosci Res 79: 94-98.

タイ国チュラロンコン大学大学院生 (当時) の Wanakhachornkrai 氏と共同し、幼若時に片側の大脳皮質が損傷された際におきる可塑性機構を調べた研究。

米国インティアナ大学との共同研究

Yoshida M, Veale R (2014) Saliency-guided neural prosthesis for visual attention: design and simulation. Neurosci Res 78: 90-94. doi: 10.1016/j.neures.2013.07.007.

米国インティアナ大学大学院生 (当時) の Veale 氏と共同し、上丘に刺激を与えることで注意障害の機能補綴を行うシステムのデザインを提案した研究。

(生体恒常機能発達機構)

大阪大学との共同研究

Zhao H, Aoshi T, Kawai S, Mori Y, Konishi A, Ozkan M, Fujita Y, Haseda Y, Shimizu M, Kohyama M, Kobiyama K, Eto K, Nabekura J, Horii T, Ishino T, Yuda M, Hemmi H, Kaisho T, Akira S, Kinoshita M, Tohyama K, Yoshioka Y, Ishii KJ, Coban C (2014) Olfactory plays a key role in spatiotemporal pathogenesis of cerebral malaria. Cell Host Microbe 15:551-563. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.008.

大阪大学免疫フロンティア Coban 准教授との共同研究。マラリア脳症の原因であるマラリア原虫の脳内侵入経路について、生体 2 光子励起顕微鏡などを用いて検討。マラリア原虫は嗅球に侵入し、脳内に移動することが判明した。

(行動様式解析室研究部門)

共同研究者:服巻保幸教授(九州大学)

Fujioka R, Nii T, Iwaki A, Shibata A, Ito I, Kitaichi K, Nomura M, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Fukumaki Y (2014) Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes. Mol Brain 7:31. doi: 10.1186/1756-6606-7-31.

代謝型グルタミン酸受容体 3 型 (mGluR3) ノックアウト (KO) マウスを作出し、網羅的な行動解析を行った。このマウスでは作業記憶および参照記憶の低下、さらに運動過多が認められた。マイクロダイアリシス法により、メタンフェタミンで誘導される側坐核の遊離ドーパミン量を測定したところ、野生型に比較し遊離量が有意に増加することが観察された。以上の結果から、ドーパミンとグルタミン酸伝達系の相互作用が、mGluR3 KO マウスにおける行動異常の分子機構に関与していることが示唆された。

共同研究者:木下専教授、上田奈津実助教(名古屋大学)

Watanabe S, Ageta-Ishihara N, Nagatsu S, Takao K, Komine O, Endo F, Miyakawa T, Misawa H, Takahashi R, Kinoshita M, Yamanaka K (2014) SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system. Mol Brain 7:62. doi: 10.1186/s13041-014-0062-1.

長寿遺伝子産物「サーチュイン」として知られる脱アセチル化酵素 SIRT1 の働きを脳で高めることにより、神経難病 ALS(筋

萎縮性側索硬化症) モデルマウスの延命効果をもたらすことを明らかにした。

共同研究者:三品昌美教授(立命館大学)、安村美里助教(山梨大学)

Yasumura M, Yoshida T, Yamazaki M, Abe M, Natsume R, Kanno K, Uemura T, Takao K, Sakimura K, Kikusui T, Miyakawa T, Mishina M (2014) IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. Sci Rep 4:6613. doi:10.1038/srep06613.

IL1RAPL1 遺伝子が欠損したマウスでは空間記憶学習、長期恐怖記憶、行動柔軟性が減弱していることが明らかとなった。さらに、このマウスでは自発活動の増加や空間・高さに対する不安様行動の減弱といった表現型が見られ、IL1RAPL1 は様々な脳機能に関与していることが明らかになった。

(形態情報解析室研究部門)

岡山大学との共同研究

Yoshioka-Nishimura M, Nanba D, Takaki T, Ohba C, Tsumura N, Morita N, Sakamoto H, Murata K, Yamamoto Y (2014). Quality control of photosystem II: direct imaging of the changes in the thylakoid structure and distribution of FtsH proteases in spinach chloroplasts under light stress. Plant Cell Physiol 55:1255-1265. doi: 10.1093/pcp/pcu079. ほうれん草の葉緑体にあるチラコイド膜の間隔が光ストレスによって変化することをクライオ電子線トモグラフィーにより明らかにした。

熊本大学との共同研究

Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K (2014). Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. J Struct Biol 187:187 \boxtimes 193. doi:10.1016/j.jsb.2014.05.010.

酵母 Cdc48p 変異株におけるミトコンドリアの形態変化を連続ブロック表面 SEM により明らかにした。

(ウイルスベクター開発室)

共同研究者: Dr. Anna-Sophia Wahl, Dr. Martin E. Schwab (University of Zürich)

Wahl AS, Omlor W, Rubio JC, Chen JL, Zheng H, Schröter A, Gullo M, Weinmann O, Kobayashi K, Helmchen F, Ommer B, Schwab ME (2014) Asynchronous therapy restores motor control by rewiring of the rat corticospinal tract after stroke. Science 344:1250-1255. doi: 10.1126/science.1253050.

脳卒中モデルラットを利用して、新しい効率的な運動機能回復の治療法を提案した画期的な研究。当研究室から提供された高頻度逆行性遺伝子導入ベクターと AAV ベクター (二重遺伝子導入システム) が有効利用された共同研究である。

4 国際共同研究による顕著な業績

4.1 生理研で研究活動を行った外国人研究者との共同研究

(神経機能素子研究部門)

共同研究者:Batu Keceli (当時・生理研研究員、現・米国テキサス大学ポスドク)

Keceli B, Kubo Y (2014) Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor. J Gen Physiol 143:761-782. doi: 10.1085/jgp.201411166.

ATP 受容体チャネル P2X2 は 3 量体であるが、 2 分子の ATP の結合により活性化される。その非対称な活性化シグナルの流れを、 3 量体中に変異の数と部位をコントロールして導入することにより解析した。その結果、活性化シグナルが、 2 つの ATP 結合サブユニット上をリンカー領域まで伝達され、ポア領域では 3 つのサブユニットに等しく拡散することを明らかにした。

共同研究者:Batu Keceli (当時・生理研研究員、現・米国テキサス大学ポスドク)

Keceli B, Kubo Y (2014) Voltage and ATP dependent structural rearrangements of the P2X2 receptor associated with the gating of the pore. J Physiol 592:4657-4676. doi: 10.1113/jphysiol.2014.278507

ATP 受容体チャネル P2X2 は典型的な膜電位センサー部位を有しないにも関わらず、膜電位依存的活性化を示す。膜電位変化に依存する構造変化を、状態に依存する Cys 残基の修飾による電流変化の速度の違いとして捉えることを試みた。その結果、膜貫通部位から離れたリンカー領域で、膜電位変化によって、また、ATP 結合の有無によって、チャネルのゲートに随伴する動的構造変化が起こることが明らかになった。

(神経シグナル研究部門)

共同研究者: Prof. Anthony E Pickering (University of Bristol, UK)

Hickey L, Li Y, Fyson SJ, Watson TC, Perrins R, Hewinson J, Teschemacher AG, Furue H, Lumb BM, Pickering AE (2014) Optoactivation of locus ceruleus neurons evokes bidirectional changes in thermal nociception in rats. J Neurosci 34:4148-4160. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4835-13.2014.

痛みをコントロールする青斑核ニューロンの活動を光遺伝学的に制御し、in vivo 標本からの電気生理学的手法を用いて脊髄における侵害性熱感覚の伝達への影響や疼痛行動の変化を明らかにした。

(行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室)

共同研究者: Ulrich Kalinke 教授 (ドイツ、ヘルムホルツ感染研究センター)

Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, Tanaka Y, Xia H, Kalinke U, Kudo K, Kanba S, Ikenaka K, Sawamoto K (2014) Mechanisms for Interferon-α-Induced Depression and Neural Stem Cell Dysfunction. Stem Cell Reports 3:73-84. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.015.

インターフェロンαを投与したマウスではうつ様行動の亢進が見られた。このうつ様行動の亢進は中枢神経系に発現するインターフェロンを欠損したマウスでは見られない。これらのことからインターフェロンが中枢神経系に発現する受容体を介して 海馬におけるニューロン新生の低下と抑うつ症状を引き起こすことを明らかとなった。

共同研究者: Riccardo Fodde 教授 (オランダ エラスムス医学センター)

Onouchi T, Kobayashi K, Sakai K, Shimomura A, Smits R, Sumi-Ichinose C, Kurosumi M, Takao K, Nomura R, Iizuka-Kogo A, Suzuki H, Kondo K, Akiyama T, Miyakawa T, Fodde R, Senda T (2014) Targeted deletion of the C-terminus of the mouse adenomatous polyposis coli tumor suppressor results in neurologic phenotypes related to schizophrenia. Mol Brain 7:21. doi: 10.1186/1756-6606-7-21.

大腸がん抑制蛋白質として知られる APC (adenomatous polyposis coli) の C 末端側を欠損させたマウスは統合失調症様の行動異常を示した。さらにこのマウスの脳では、樹状突起スパインの形態異常、海馬 CA1 領域での長期増強の障害、ドーパミンやセロトニンの分布異常など統合失調症に関連する表現型がみられた。

4.2 その他の国際共同研究による主な論文 (in press を含む)

(生体膜研究部門)

研究テーマ:ミエリン形成に関わる LGI ファミリー分子の機能解析

共同研究者: Meijer Dies 教授、エラスムス大学、オランダ

Kegel L, Jaegle M, Driegen S, Aunin E, Leslie K, Fukata Y, Watanabe M, Fukata M, Meijer D (2014) Functional phylogenetic analysis of LGI proteins identifies an interaction motif crucial for myelination. Development 141:1749-1756. doi: 10.1242/dev.107995.

これまで私共を含めた研究から膜タンパク質 ADAM22 は分泌タンパク質 LGI1 と LGI4 の受容体として機能することが報告されていた。今回、私共は抹消神経のミエリン形成に関わる LGI4 と ADAM22 の結合様式を詳細に解析し、LGI ファミリーの中でも LGI4 にのみ見られる固有の ADAM22 結合ドメインを明らかにした。

(感覚運動調節研究部門)

大阪大学・ミュンスター大学 (ドイツ) との共同研究

Okamoto H, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kitahara T, Inohara H, Kakigi R, Pantev C (2014) Constraint-induced sound therapy for sudden sensorineural hearing loss – behavioral and neurophysiological outcomes. Sci Rep 4:3927

突発性難聴は急激に聴力が低下する原因不明の疾患であるが、どの治療法が有効かいまだ判明していない。今回、我々は突発性難聴を発症した患者に、病側耳を積極的に活用する「病側耳集中音響療法」を追加で行うことで、聴力がより回復すること、また患者の聴覚誘発脳磁場反応が健常者の反応に近づくことを明らかにした。安価で安全な突発性難聴治療方法に結びつくのではないかと考える。

ミュンスター大学 (ドイツ) との共同研究

Teismann H, Wollbrink A, Okamoto H, Schlaug G, Rudack C, Pantev C (2014) Combining transcranial direct current stimulationt and Tailor-Made notched music training to decrease tinnitus-related distress - a pilot study. PLoS One. 9:e89904.

耳鳴りは非常に患者数の多い疾患であるが、そのメカニズムに関しては不明な点が多い。本研究では以前我々が行った周波数除去音楽療法の効果を高める目的で経頭蓋直流刺激を併用して治療を行った。その結果、周波数除去音楽療法が耳鳴りを軽減

する効果は認められたが、経頭蓋直流刺激による有意な治療効果は認めなかった。経頭蓋直流刺激による耳鳴りの治療効果に関してさらなる研究が必要であると考える。

(心理生理研究部門)

チューリヒ大学、キューバ神経科学研究センターとの共同研究

Pascual-Marqui RD, Biscay RJ, Bosch-Bayard J, Lehmann D, Kochi K, Kinoshita T, Yamada N and Sadato N (2014) Assessing direct paths of intracortical causal information flow of oscillatory activity with the isolated effective coherence (iCoh). Front Hum Neurosci 8:448. doi: 10.3389/fnhum.2014.00448.

局所間機能結合をより良く評価するための手法として、多変数自己回帰モデルに基づいた"isolated effective coherence"を開発し、従前頻用されてきた" partial directed coherence"法と比較した。その結果、局所間の coherence の強さ、方向性、伝達されるゆらぎの周波数特性のいずれもより良くモデル化されることが明らかとなった。

マックス・プランク研究所(ライプチヒ)、ヨーク大学との共同研究

Mueller JL, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, Nakamura A (2014) Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language. Front Psychol 5:1209. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01209. 外国語習得において単語の意味と文法構造から発生する意味を理解することはともに重要であるが、それらの神経基盤の異同については知られていなかった。単語学習と文法学習に関与する神経基盤を明らかにする目的で、日本語を母語とする被験者にドイツ語学習を行わせ、機能的 MRI により脳活動を計測した。学習初期においては新しい単語を含む文と新しい文法構造を含む文は、共に作業記憶に関連する領域の活動をもたらしたことから、語彙ならびに文法構造学習における作業記憶の重要性が明らかとなった。

(認知行動発達機構)

アイルランド、ダブリン大学との共同研究

Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F, Moore H, Healy DG, Lynch T, Walsh C, Butler J, Reilly RB, Walsh R, O'Riordan S(2014)Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. Front Neurol 5:54 (review).

アイルランド・ダブリン大学神経内科の Hutchinson 教授との共同で、頸部ジストニアの発症機構に上丘局所回路における抑制系の低下が関わっているという仮説を提案した論文。

(生体恒常機能発達機構)

大阪大学との共同研究

Zhao H, Aoshi T, Kawai S, Mori Y, Konishi A, Ozkan M, Fujita Y, Haseda Y, Shimizu M, Kohyama M, Kobiyama K, Eto K, Nabekura J, Horii T, Ishino T, Yuda M, Hemmi H, Kaisho T, Akira S, Kinoshita M, Tohyama K, Yoshioka Y, Ishii KJ, Coban C (2014) Olfactory plays a key role in spatiotemporal pathogenesis of cerebral malaria. Cell Host Microbe 15:551-563. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.008

(脳機能計測・支援センター ウィルスベクター開発室)

チューリッヒ大学(スイス)との共同研究

Wahl AS, Omlor W, Rubio JC, Chen JL, Zheng H, Schröter A, Gullo M, Weinmann O, Kobayashi K, Helmchen F, Ommer B, Schwab ME (2014) Asynchronous therapy restores motor control by rewiring of the rat corticospinal tract after stroke. Science 344:1250-1255. doi: 10.1126/science.1253050.

4.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

Batu Keceli (神経機能素子研究部門、研究員)

Wilaiwan Wisessmith (Mahidl University; Thailand)(分子神経生理研究部門、研究員)

周一鳴 (Zhou Yiming) (細胞生理研究部門、研究員)

孫武平 (Sun Wuping) (細胞生理研究部門、研究員)

唐麗君 (Tang Li jun)(生殖・内分泌系発達機構、NIPS リサーチフェロー)

2. 外国人研究職員

外国人研究職員 (客員分)

Masako Hirotani (Carleton University, Canada, Associate Professor)

Sabirov Ravshan (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan)

Merzlyak Petr (Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan)

Bror Alstermark (Umea University, Sweden)

Thongchai Sooksawate(Chulalongkorn University, Thailand)

外国人研究職員 (特別分)

Olivier Darbin (Department of Neurology, University South Alabama, USA, Assistant Professor)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Keceli Sumuru(日本学術振興会外国人特別研究員, Turkey)

Matrov Denis(日本学術振興会外国人特別研究員, Estonia)

Alsayed Abdelhamid Mohamed Alsayed (特別訪問研究員、Egypt)

Hassan Ahmed (特別訪問研究員、Egypt)

Motohide Miyahara (日本学術振興会 外国人招へい研究者、University of OTAGO)

Derouiche Sandra (日本学術振興会外国人特別研究員、France)

Islam Md. Rafiqul (日本学術振興会外国人特別研究員、Bangladesh)

Vishal Jain (特別協力研究員 (7/10-10/10), Department of Neurobiology, Defence Institute of Physiology and Allied Science, Defence Research & Development Organisation (DRDO), India)

Richard Veale (米国 Indiana University 大学院生、2014 年 7 月 9 日-2015 年 7 月 8 日,日本学術振興会外国人特別研究員,USA)

Stevenson Kato Tamara (日本学術振興会外国人特別研究員. USA)

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)

JIANG Wen (分子神経生理研究部門、China)

Li Jiayi (分子神経生理研究部門、China)

Yovita Astuti Djohan (生体膜研究部門 NIPS インターンシップ、Bandung Institute of Technology, Indonesia)

Dwi Wahyu Indriani (総研大生)

Woranan Wongmassang (総研大生)

Luna Wahab (総研大生)

孫武平 (総研大生)

Gupta Rupali (総研大生)

Kurganov Erkin (総研大生)

WEI,Fei (生殖·内分泌系発達機構研究部門、総研大生)

COUTINHO, Eulalia Annette (生殖·内分泌系発達機構研究部門、総研大生)

CHANG,Wen hsin (細胞生理研究部門、総研大生)

MOHAMED ASGAR Nur Farehan Binte (生殖·内分泌系発達機構研究部門、総研大生)

PRAMANIK, Gopal (視覚情報処理研究部門、総研大生)

ST CLAIR, Griffin Thomas (認知行動発達機構研究部門、総研大生)

Oleg Solopchuk (細胞生理研究部門、NIPS Internship)

Yuri Downing (心理生理学研究部門、NIPS Internship)

Te Su (神経機能素子研究部門、NIPS Internship)

Ayan Saha (生殖·内分泌系発達機構研究部門、NIPS Internship)

Thidarat Yodsakulpeth (認知行動発達機構研究部門、NIPS Internship)

STEVENSON Tamara (生体恒常、RA: 2013/12/1-2014/3/15、JSPS 研究員: $2014/7/1\sim$ 、Michigan University 大学院生)

Mohamed Mostafa Kamal Eltabbal (生体恒常、NIPS Internship:9/27-10/28、Otto von Guericke University Magdeburg, Germany)

Tri Anisa Septiyani (生体恒常、NIPS Internship:10/29-11/28、Bandung Institute of Technology)

Emiel Geeraerts (認知行動発達、6/21-7/5、Katholieke Universiteit Leuven 大学院生、Belgium)

Pascaline Vancraeyenest (認知行動発達、8/28-9/9、Katholieke Universiteit Leuven 大学院生、Belgium)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Suchinda Malaivijitnond (タイ Chulalongkorn University 理学部教授、タイ霊長類研究所所長)

Said Ghandour (CNRS/Université Louis Pasteur, Stasbourg, France 教授)

Angus C. Nairn (Yale University, USA)

Anthony E Pickering (University of Bristol, UK 教授)

Alexander J Davies (Seoul National University, 韓国)

Seunghwan Choi (Kyung Hee University, 韓国)

Roland Philipp (UCL Institute of Neurology, Sobell Department of Motor Neuroscience & Movement Disorders, UK 研究員)

Henrik Jörntell (Lund University, Sweden,教授)

Fred Hamker (Chemnitz University of Technology, Germany, 教授)

Javier Baladron Pezoa (Chemnitz University of Technology, Germany, 研究員)

Henning Schroll (Chemnitz University of Technology, Germany, 研究員)

Steven R. Vincent (University of British Columbia, Canada, Professor)

Benjamin Titze (Max-Planck Institute for Medical Research, Germany; postdoctoral fellow)

Hannah Monyer (University of Heidelberg, Germany, Professor)

Daniel Berger (Harvard University, USA, postdoctoral fellow)

Richard Schalek (Harvard University, USA, technical officer)

Yuri Downing (University College London, 学部学生)

Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Senior Lecturer)

Supachoke Mangmool (Mahidol University, Assistant Professor)

Solopchuk Oleg(Uzgorod University, Ukraine 大学生)

Tuminaite Inga(Lund University, Sweden 大学院生)

Guangda Peng(Xi'an Jiaotong-Liverpool University, China 研究員)

Kim Sung Kwang (Kyung Hee University, 韓国 助教)

サバティカル制度で受け入れた研究員

Thongchai Sooksawate (Chulalongkorn University, Thailand 薬学部、准教授)

小林弘幸 (Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), Université de Montréal 研究員)

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

吉村 武 (Baylor College of Medicine, USA から帰国)

加勢大輔 (Uni Bordeaux, France へ留学中)

曽我部隆彰 (University of California Santa Barbara, USA 留学中)

内田邦敏 (University of Illinois, USA 2013.9.7~2014.2.6 帰国、総合研究大学院大学による若手教員海外派遣事業 江藤 圭 (University of North Carolina, USA 帰国、生体恒常機能発達機構研究部門 特任助教)

5 学会、研究会、シンポジウム主催状況

(大脳神経回路論)

【第 91 回日本生理学会大会シンポジウム】

「電子顕微鏡連続断面微細構造観察による3次元再構築イメージ解析」

主催者: 窪田芳之 (生理研) · 太田啓介 (久留米大学)

講演者数: 5 名 (内、外国人 0)

開催日時・場所: 2014/3/18 鹿児島大学

(感覚認知情報研究部門)

新学術領域研究「質感脳情報学」国際シンポジウム

質感の科学の未来 (Future of Shitsukan Research)

主催:新学術領域研究「質感脳情報学」

講演者数 17人 (内 海外から 10人)

開催日時場所: 2014 年7月16日~17日

東京大学生産技術研究所コンベンションホール

【第37回日本神経科学大会シンポジウム(横浜バシフィコ)】

脳広域ネットワークの機能構築イメージングにむけた挑戦 定藤 規弘 (自然科学研究機構 生理学研究所 心理生理学) 林拓也 (理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター 機能構築イメージグユニット) (2014.9.11)

神経シグナルの放出と受容の新規分子機構 久保 義弘 (生理学研究所 神経機能素子研究部門) 森 泰生 (京都大学大学院工学研究科 分子生物化学分野) (2014.9.12)

直接路・間接路モデルから 25 年:大脳基底核の包括的理解を目指して 南部 篤 (生理学研究所、生体システム研究部門) 藤山 文乃 (同志社大学大学院 脳科学研究科 神経回路形態部門) (2014.9.13)

注意の脳内ネットワーク

吉田 正俊 (自然科学研究機構・生理学研究所 認知行動発達)

Ziad Hafed(Physiology of Active Vision Group, Centre for Integrative Neuroscience, Tübingen University) (2014.9.13)

脳での痛みのメカニズム

富永 真琴 (自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター (生理学研究所) 細胞生理研究部門) (2014.9.13)

(神経機能素子研究部門)

第 45 回生理研国際シンポジウム

"Cutting-edge approaches towards the functioning mechanisms of membrane proteins"

主催:生理研、共催: The Journal of Physiology (英国生理学会)

講演者数: 日本人 16 人、外国人 10 人、合計 26 人、参加者総数: 106 人 開催日時、場所: 2014 年 11 月 26 日- 28 日、岡崎コンファレンスセンター

(認知行動発達機構)

NBR ニホンザル 第 11 回 公開シンポジウム (2014 年 12 月 5 日、場所: 秋葉原 UDX) なぜニホンザル? だからニホンザル! 歴史が刻まれた遺伝学的特徴とバイオリソースとしての可能性 高次脳機能研究への貢献

6 海外の学会等への招待講演

(神経機能素子研究部門)

Yoshihiro Kubo (2014.8.23) Dynamic aspects of the function and stoichiometry of KCNQ1/KCNE1 ion channel complex. In Symposium "Perspectives on transembrane proteins" The Scandinavian Physiologial Society's Annual Meeting (Stockholm, Sweden)

Yoshihiro Kubo (2014.12.2) Signal transmission within the P2X2 trimeric receptor and the voltage dependent structural rearrangements. In Symposium "Frontiers of molecular mechanisms of ligand recognition and activation of receptor channels" The Australian Physiological Society Meeting 2014 (Brisbane, Australia)

(生体膜研究部門)

Masaki Fukata (2014.9.12) Postsynaptic nanodomains generated by local palmitoylation cycles. Biochemical Society Focused Meeting "Protein Acylation: from Mechanism to Drug Discovery" (Edinburgh UK)

Masaki Fukata (2014.11.16) Synaptic organization regulated by palmitoylating and depalmitoylating enzymes of PSD-95. The 44th annual meeting of Society for Neuroscience. (Washington DC, USA)

(感覚運動調節研究部門)

Ryusuke Kakigi (2014.3.23) Pain and itch perception in humans. The 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN2014) (Berlin, Germany)

Ryusuke Kakigi (2014.5.18) Pain and itch perception in humans. The 1st Congress of Clinical Neurophysiology of Taiwan (Taipei, Taiwan)

(生体システム研究部門)

Nambu A (2014.6.12) Distinct pathways of information flow within the basal ganglia. The International Parkinson and Movement Disorder Society's 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm, Sweden)

Nambu A (2014.12.18) Motor functions of the basal ganglia. New ideas, perspectives and applications in functional neurosurgery (Rome, Italy)

(心理生理研究部門)

Sadato N (201.4.24) How the blind "see" braille: Lessons from PET/fMRI on the cross-modal plasticity, integration, and learning. NINDS Symposium –Human Motor Control: 30 years of Research at NIH and Beyond (MD, U.S.A).

(認知行動発達機構)

Tadashi Isa (2014.5.6) Pathway-selective blocking technique with double viral vectors for dissecting large-scaled neural network. A Segerfalk Pufendorf Symposium "Emerging technologies for exploring the normal and epileptic brain" Lund, Sweden

Tadashi Isa (2014.6.12) Large-scaled network reorganization through functional recovery after partial spinal cord injury; spinal cord, cortex and beyond. Elaine GCF Tso Memorial Lecture at 100th year anniversary symposium of Department of Physiology, Hong Kong University, Hong Kong

Tadashi Isa (2014.10.3) Large-scaled network reorganization through post-injury functional recovery. The 2nd INT Neuroscience Conference, Marseille, France

Tadashi Isa (2014.11.17) The Brain is need to cure spinal cord injury. Special Lecture at the Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2014), Washington DC, USA

(心循環シグナル研究部門)

Motohiro Nishida (2014.7.13-18). Covalent modification of H-Ras by nitric oxide-derived reactive species underlies development of chronic heart failure in mice. The 17th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology (WCP2014), Cape Town, South Africa

7 発明出願状況

1. 小松英彦、 西尾亜希子、

発明名:画像データ処理装置、画像処理方法および画像処理プログラム

出願日:2014年7月10日 出願番号:特願2014-142252号

2. 西田基宏

発明名:「Drp1 重合阻害剤」 出願日: 2014 年 11 月 21 日 出願番号: 特願 2014-236941

3. 岡崎俊太郎、定藤規弘、伊藤嘉邦、小池耕彦

「コミュニケーション能力の評価を支援する方法及び当該能力の評価システム」

出願日 2014年3月31日 出願番号 特願2014-071335

4. 鍋倉淳一、和氣弘明

「透光性生体留置デバイス及びその利用」

出願日 2014年11月28日 出願番号 特願2014-242148

5. 乾幸二、竹島康行

「ブレイン・マシン・インターフェース装置」

出願日 2015 年 3 月 10 日 出願番号 特願 2015-046835

6. 乾幸二、竹島康行

「ブレイン・マシン・インターフェース装置」

出願日 2015 年 3 月 10 日 出願番号 特願 2015-046836

7. 富永真琴、内田邦敏

「被験物質の評価方法」

出願日 2015年2月20日 出願番号 特願2015-032318

8. 富永真琴、内田邦敏

「被験物質の評価方法および低浸透圧刺激抑制剤」

出願日 2015年2月20日 出願番号 特願2015-032310

8 受賞等

中條浩一助教 (神経機能素子研究部門) 第 3 回自然科学研究機構若手研究者賞 (2014.6.16)

大川都史香 (生体膜研究部門 総研大生 D4) 平成 25 年度 総合研究大学院大学長倉研究奨励賞 (2014.3.20)

関谷敦志 (生体膜研究部門 総研大生 D5) 第 87 回日本生化学会大会 若手優秀発表賞 (2014.10.18)

岡本秀彦 (感覚運動調節研究部門)

平成 26 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2014.4.15)

岡本秀彦 (感覚運動調節研究部門) 2014 年 (第 4 回) 日本臨床神経生理学会 奨励賞

西田基宏 (心循環シグナル研究部門) アステラス病態代謝研究会 最優秀理事長賞受賞 (2014.10.18)

田淵紗和子 (細胞生理研究部門) 平成 26 年度 (第 5 回) 総合研究大学院大学 学長賞

田淵紗和子 (細胞生理研究部門)

2014 年度第9回ロレアルーユネスコ女性科学者日本奨励賞

和氣弘明 (生体恒常機能発達機構) 平成 26 年度 文部科学大臣表彰 若手科学賞 (2014.4.15)

中村佳代 (生体恒常機能発達機構) 平成 26 年度 (第 5 回) 総合研究大学院大学学長賞受賞

澤田真寬 (認知行動発達機構) 第 29 回日本脊髄外科学会学術研究優秀賞

田淵紗和子 (細胞生理研究部門) 平成 26 年度 (第 20 回) 長倉研究奨励賞

9 2014 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 116 名 (男性 84 名 女性 32 名) アンケート回答者 107 名 回答率 92% (全てネット経由にて回答)

参加者の身分 (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|----------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 学部学生 | 7 | 6 | 7 | 10 | 13 | 9 |
| 大学院生 (修士) | 25 | 29 | 27 | 24 | 27 | 17 |
| 大学院生 (博士) | 27 | 30 | 35 | 38 | 33 | 35 |
| 大学等の研究員 (ポスドク) | 7 | 12 | 9 | 10 | 8 | 9 |
| 企業の研究者 | 11 | 9 | 8 | 7 | 9 | 12 |
| 国立研究所などの研究者 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 助手 · 講師 | 16 | 8 | 8 | 7 | 6 | 11 |
| その他 | 5 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 |

1. このトレーニングコースを何で知りましたか? (複数回答可)(%)

| | (| , (, | | | | |
|-----------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
| インターネット | 29 | 29 | 20 | 32 | 23 | 38 |
| 雑誌等の広告 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 友人 ・ 知人 ・ 先生の紹介 | 70 | 69 | 78 | 74 | 77 | 74 |
| ポスター | 17 | 10 | 9 | 12 | 14 | 5 |
| 以前参加したことがある | 5 | 9 | 6 | 6 | 3 | 6 |
| その他 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| | | | | | | |

2. 何回目の参加ですかは? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 始めて | - | - | - | 88 | 96 | 93 |
| 二回目 | - | - | - | 9 | 2 | 6 |
| 三回目以上 | - | - | - | 2 | 2 | 1 |

3. 参加動機は? (複数回答可)(%)

| ((() () () () () | | | | | | |
|-------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
| 自分の研究のレベル向上 | 86 | 89 | 84 | 87 | 84 | 88 |
| 新たな分野を研究したい | 53 | 49 | 48 | 55 | 47 | 47 |
| 他の研究者との交流 | 41 | 37 | 39 | 34 | 47 | 48 |
| 生理研や総研大に興味があった | 20 | 20 | 16 | 19 | 21 | 18 |
| その他 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 |

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)(%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|-------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 便利でよかった | 99 | 95 | 100 | 98 | 98 | 99 |
| 日頃メールを使わないので不便だった | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| やり方がわかりにくかった | 7 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| 連絡があまり来なくて心配だった | 3 | 5 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| 連絡が多すぎた | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| その他 | - | - | - | 2 | 0 | 4 |

5. ホームページの内容は? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 大変わかりやすかった | - | - | - | 19 | 32 | 29 |
| わかりやすかった | - | - | - | 61 | 46 | 56 |
| 普通 | - | - | - | 16 | 15 | 13 |
| わかりにくかった | - | - | - | 4 | 5 | 2 |
| 全然わからなかった | - | - | - | 0 | 0 | 0 |

6. 所属学会は? (複数回答可)(%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 日本生理学会会員 | - | - | - | 5 | 7 | 4 |
| 日本神経科学学会会員 | - | - | - | 22 | 19 | 18 |
| 該当なし | - | - | - | 75 | 78 | 79 |

7. 受講料 (10,200円) は? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 高い | 8 | 7 | 7 | 4 | 5 | 5 |
| ちょうどいい | 52 | 56 | 66 | 66 | 73 | 69 |
| 安い | 41 | 37 | 27 | 30 | 23 | 27 |

8. ロッジを利用しましたか? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|---------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 利用できた | 16 | 19 | 21 | 27 | 27 | 24 |
| 希望したが利用できなかった | 51 | 46 | 41 | 33 | 42 | 40 |
| 希望しなかった | 33 | 34 | 36 | 40 | 31 | 35 |

9. トレーニングコースを利用するためにかかった交通費 ・ 宿泊費は? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|--------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 負担が大きい | 9 | 15 | 12 | 7 | 7 | 12 |
| これくらいはやむを得ない | 76 | 69 | 70 | 80 | 76 | 73 |
| 大した負担ではない | 15 | 16 | 18 | 12 | 16 | 14 |

10. 受講料 · 交通費 · 旅費の補助を、研究費 · 研究室 · 会社などから受けましたか? (%)

| | - | | () | | | |
|--------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
| すべて自己負担 | 41 | 42 | 52 | 50 | 41 | 39 |
| 部分的に (およそ 2 / 3 まで) 補助を受 | 16 | 14 | 10 | 10 | 11 | 9 |
| ほとんど (およそ2/3以上) 補助を受け | 43 | 44 | 38 | 40 | 48 | 52 |

11. 初日の講演はいかがでしたか? (複数回答可)(%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|---------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| ためになった | 73 | 74 | 65 | 65 | 44 | 53 |
| 面白かった | 67 | 65 | 51 | 67 | 70 | 67 |
| 難しかった | 29 | 22 | 38 | 29 | 20 | 28 |
| 興味がない分野で退屈だった | 2 | 2 | 7 | 5 | 3 | 6 |
| 内容が簡単でつまらなかった | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 3 | 4 | 6 | 2 | 3 | 6 |

12. 初日の生理学研究所・総合研究大学院大学の紹介はいかがでしたか? (複数回答可) (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|----------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 参考になった | - | - | - | - | 66 | 67 |
| 有意義だった | - | - | - | - | 16 | 15 |
| 生理研・総研大に興味が湧いた | - | - | - | - | 25 | 28 |
| 退屈だった | - | - | - | - | 9 | 4 |
| 時間の無駄だった | - | - | - | - | 2 | 4 |
| その他 | - | - | - | - | 5 | 3 |

13. 実習期間は? (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 長い | 4 | 1 | 3 | 3 | 3 | 6 |
| ちょうどよい | 76 | 74 | 76 | 72 | 77 | 73 |
| 短い | 20 | 25 | 20 | 25 | 19 | 20 |

14. 実習内容 (%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 大変満足 | 62 | 63 | 64 | 58 | 59 | 69 |
| 満足 | 34 | 34 | 35 | 36 | 35 | 28 |
| まあまあ | 4 | 2 | 1 | 5 | 5 | 3 |
| 少し不満 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| かなり不満 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

15. 交流会は? (複数回答可)(%)

| | 2009 年 | 2010年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014年 |
|-----------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
| 研究所スタッフとの交流ができた | 51 | 51 | 54 | 55 | 57 | 64 |
| 他の参加者との交流ができた | 71 | 68 | 71 | 78 | 69 | 64 |
| 有意義だった | 43 | 49 | 44 | 54 | 48 | 51 |
| 面白かった | 33 | 36 | 36 | 48 | 44 | 41 |
| 時間の無駄だった | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 不参加 | 9 | 14 | 13 | 6 | 10 | 8 |

10 広報活動、アウトリーチ活動

10.1 主催講演会等

| No. | 開催日 | 事項 | 場所 | テーマ | 参加者数 |
|-----|-----------|-----------------|---------|---------------------|------|
| 1 | 2014/5/24 | 第 30 回せいりけん市民講座 | 岡崎げんき館 | みらいの科学者大集合 13 脳の不思議 | 136 |
| | | | | とサイエンス講演:噛むことの脳科学 | |
| | | | | (講師 坂本貴和子 特任助教) 大実験 | |
| | | | | ショー : 岡崎高校 and 刈谷高校 | |
| 2 | 2014/10/4 | 2014 生理学研究所一般公開 | 岡崎コンファレ | 体の恒常性を司る脳 -肥満とやせの不 | 250 |
| | | 特別講演 | ンスセンター | 思議を探る- (講師 箕越靖彦 教授) | |
| 3 | 2014/10/4 | 2014 生理学研究所一般公開 | 岡崎コンファレ | 褒めを科学する (講師 定藤規弘 教 | 250 |
| | | 特別講演 | ンスセンター | 授) | |

2014 年 12 月末現在

10.2 見学受入一覧

| No. | 見学日 | 見学者 (団体名) | 人数 (人) | 備考 |
|-----|---------------|---------------|--------|------------------------|
| 1 | 2014/4/18 | 愛知県弁護士会 | 30 | 柿木隆介教授 (感覚運動調節研究部門) |
| 2 | 2014/4/23 | 静岡県立磐田南高等学校 | 41 | 南部篤教授 (生体システム研究部門) |
| 3 | 2014/5/28 | 愛知教育大学 | 30 | 北田亮 小池耕彦 (心理生理学研究部門) |
| 4 | 2014/5/27-28 | 安城市立安祥中学校 | 1 | 窪田美津子技術職員 (山手動物実験センター) |
| 5 | 2014/6/2 | 立命館高等学校 | 49 | 柿木隆介教授 (感覚運動調節研究部門) |
| 6 | 2014/7/22 | 東海大学付属高輪台高等学校 | 18 | 森島美絵子助教 (大脳神経回路論) |
| 7 | 2014/7/23 | 愛知教育大学附属岡崎中学校 | 1 | 坂本貴和子特任助教 (研究力強化戦略室) |
| 8 | 2014/7/25 | 静岡県立浜松南高等学校 | 43 | 小松英彦教授 (感覚認知情報研究部門) |
| 9 | 2014/7/28 | 愛知教育大学附属岡崎中学校 | 1 | 柿木隆介教授 (感覚運動調節研究部門) |
| 10 | 2014/8/20-21 | 岡崎市立葵中学校 | 2 | 山田元技術職員 (電子顕微鏡室) |
| 11 | 2014/8/21 | 新潟県立高田高等学校 | 39 | 丸山めぐみ特任准教授 (脳プロ) |
| 12 | 2014/8/26-27 | 岡崎市立竜海中学校 | 4 | 三宝誠技術職員 (遺伝子改変動物作製室) |
| 13 | 2014/8/2 | 愛知教育大学附属岡崎中学校 | 1 | 坂本貴和子特任助教 (研究力強化戦略室) |
| 14 | 2014/8/14 | 愛知教育大学附属岡崎中学校 | 1 | 岡本秀彦准教授 (感覚運動調節研究部門) |
| 15 | 2014/10/20 | 岡崎市立甲山中学校 | 2 | ネットワーク管理室 |
| 16 | 2014/11/18-19 | 岡崎市立額田中学校 | 2 | 機器研究試作室 |
| 17 | 2015/1/23 | 岡崎市立矢作北中学校 | 5 | 広報展示室 |

2015 年 3 月末現在 合計 270 名

10.3 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 | 2014/6/17 | 脳科学に係る課題研 | 名城大学附属高等 | 教授 | 柿木隆介 | 脳は不思議がいっぱ | 50 |
| | | 究の事前学習 | 学校 | | | w! | |
| 2 | 2014/7/4 | 出前授業 | 岡崎市立翔南中学 | 特任助 | 坂本貴和子 | かむと頭が良くなるっ | 164 |
| | | | 校 | 教 | | て本当ですか? | |
| 3 | 2014/7/22 | 医療法人鉃友会宇野 | 宇野病院 | 准教授 | 和氣弘明 | 脳の恒常性を維持する | 120 |
| | | 病院 市民公開講座 | | | | 細胞たち | |
| 4 | 2014/7/31 | 授業力アップセミ | 岡崎市立細川小学 | 教授 | 柿木隆介 | 脳は不思議がいっぱい | 100 |
| | | ナー | 校 | | | П | |
| 5 | 2014/9/21 | 設立 50 周年記念岡 | 岡崎コンファレン | 教授 | 柿木隆介 | 脳は不思議がいっぱ | 150 |
| | | 崎小児科医会学術講 | スセンター | | | w! | |
| | | 演会 学術講演 | | | | | |

| No. | 年月日 | 事項 | 場所 | 職種 | 氏名 | テーマ | 参加者 |
|-----|------------|------------------------------|--------------------|-------|---------------------------|--|------|
| 6 | 2014/9/23 | 第 17 回自然科学研 究機構シンポジウム | 学術総合センター (一橋講堂) | 教授 | 柿木隆介 | 記憶と脳指紋 | 448 |
| 7 | 2014/9/26 | 出前授業 | 岡崎市立福岡中学 校 本社 | 教授 | 池中一裕 | 脳内にあるいろいろな 細胞とそれらの働き: 神経細胞だけでは脳は 働かない! | 117 |
| 8 | 2014/9/29 | イングリッシュ・コ ミュニケーション研 修 | 岡崎高等学校 | 教授 | E.Ravshan | 前半: ウズベキスタ ンについて後半: Ion Channels: Amaz- ing Plasmalemmal Gates of Living Cells | 35 |
| 9 | 2014/10/1 | 出前授業 | 岡崎市立額田中学 校 | 教授 | 吉村由美子 | ものを見る脳のしくみ | 72 |
| 10 | 2014/10/12 | 第 61 回岡崎市小中 学校理科作品展 | 岡崎市中央総合公 園 | 特任助 教 | 坂本貴和子 | ポスター・のう君アプ リ展示 | 8222 |
| 11 | 2014/10/16 | 出前授業 | 岡崎市立常盤中学 校 | 教授 | 小松英彦 | 見ることの仕組み | 215 |
| 12 | 2014/10/17 | 出前授業 | 岡崎市立東海中学 校 | 教授 | 富永真琴 | 温感を感じるメカニズ ム | 160 |
| 13 | 2014/10/25 | 西三河医師会役員連 絡協議会 | | 教授 | 柿木隆介 | 聴覚研究と顔認知研究 の最近の進歩 | 60 |
| 14 | 2014/11/14 | 出前授業 | 岡崎市立南中学校 | 助教 | 岡本士毅 | 脳と肥満 | 25 |
| 15 | 2014/11/20 | 岡崎市医師会生理学 研究所講演会 | 岡崎市医師会館 | 教授 | 西田基宏 | 慢性心不全の新たな治 療戦略 | 40 |
| 16 | 2014/11/27 | 出前授業 | 岡崎市立甲山中学 校 | 准教授 | 西村幸男 | やる気の脳科学 | 34 |
| 17 | 2014/12/16 | 岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業 | 岡崎市立新香山中 学校 | | 柿 木 隆 介 吉村由美子 坂本貴和子 | 「錯視の脳科学」「逆さメガネと左右反転メガネ」「噛む事の脳科学とブレインリスポンダーの実習」 | 326 |
| 18 | 年 12 日本 | 科学三昧 in あいち | 岡崎コンファレン スセンター | 教授 | 西田基宏 | 高校生へのポスター発 表指導 | 660 |

2014年12月末

10.4 新聞報道

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|-----------|---------------------------------|-------|----------|
| 1 | 2014/1/10 | かゆみかくと・・・恋の快感? 「皮膚の症状改善 役立つ可能性」 | 朝日 | 柿木隆介教授 |
| | | 生理学研、脳の反応解明 | | 望月秀紀特任助教 |
| 2 | 2014/1/10 | かく快感 褒められた時と同じ 岡崎・生理研 脳の仕組み解明 | 中日 | 柿木隆介教授 |
| | | | | 望月秀紀特任助教 |
| 3 | 2014/1/10 | 「かいた時の快感」解明 脳内の部位が活性化 アトピー治療に期待 | 日本経済 | 柿木隆介教授 |
| | | t | | 望月秀紀特任助教 |
| 4 | 2014/1/10 | かいて快感、脳構造解明 生理研「報酬系」が活発化 | 東海愛知 | 柿木隆介教授 |
| | | | | 望月秀紀特任助教 |
| 5 | 2014/1/10 | 「かくと気持ちよい」仕組み解明 岡崎の生理研 アトピー治療応用 | 読売 | 柿木隆介教授 |
| | | に期待 | | 望月秀紀特任助教 |
| 6 | 2014/1/11 | 「かゆみかく快感」伝わる部位特定 岡崎の研究機関 アトピー治療 | 毎日 夕刊 | 望月秀紀特任助教 |
| | | に光 | | |

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|-----------|--|-------|-----------------|
| 7 | 2014/1/14 | 名大に脳研究新拠点 女性教授ら米計画と競う | 中日 | |
| 8 | 2014/1/28 | 二つの出来事別々に記憶 神経細胞群 マウスで発見 | 読売 | 伊佐 正教授 |
| 9 | 2014/1/29 | 脳細胞の破壊、解明に一歩 生理研など 脳梗塞治療に期待 | 朝日 | 松井 広元助教 |
| 10 | 2014/1/30 | 突発性難聴に音楽の力 1日6時間 脳の反応・聴力向上 岡崎・生理 | 朝日 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 11 | 2014/1/20 | 研 | 中日 | 四十禾玄柱片州耕城 |
| 11 | 2014/1/30 | 突発性難聴に音楽鑑賞療法 生理研など考案 | - | 岡本秀彦特任准教授 |
| 12 | 2014/1/30 | 原因不明の「突発性難聴」クラシック音楽効果 生理研チームが実験 安価な治療法に期待 | 日本経済 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 13 | 2014/1/30 | 音楽療法で突発性難聴解消へ 生理研・岡本特任准教授ら研究発表 | 東海愛知 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 14 | 2014/1/30 | 音楽聞いたら♪ 突発性難聴回復 クラシックが脳活性化 生理学研 | 北日本 | 岡本秀彦特任准教授 |
| | | 「新たな治療法に」 | | |
| 15 | 2014/1/30 | クラシック音楽で突発性難聴回復 生理研 安価で副作用なし | 毎日 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 16 | 2014/1/30 | 脳の「錯覚」で新ビジネス | 日本経済 | 生理学研究所 |
| 17 | 2014/1/31 | 突発性難聴の治療法を開発 生理学研、音楽を活用 | 日経産業 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 18 | 2014/2/5 | 「脳の不思議」講座 22 日・岡崎げんき館 | 東海愛知 | 柿木隆介教授 |
| 19 | 2014/2/6 | 突発性難聴に音楽療法 岡崎・生理学研「脳の機能」再活性化 | 読売 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 20 | 2014/2/7 | ニワトリのワサビ受容体 高温センサー機能判明 変温動物と類似 | 科学 | 富永真琴教授 齋藤 茂助教 |
| 21 | 2014/2/12 | 最新脳科学ミステリー CBC テレビ | 中日 | 小泉 周特任教授 |
| 22 | 2014/2/12 | テレビ未来遺産生命38億年スペシャル最新脳科学ミステリー"人 | 日本経済 | 柿木隆介教授 |
| | | 間とは何だ・・・!?" | | 小泉 周特任教授 |
| 23 | 2014/2/14 | 音楽を聞かせて突発性難聴治療 難聴の耳を積極的に活用 生理研 新リハビリ両方で聴力回復 | 科学 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 24 | 2014/2/14 | 脳虚血時の細胞死誘導機構 グリア細胞の新たな機能発見 東北大 | 科学 | 松井 広元助教 |
| | | と生理研などの研究グループー | 113 | 12177 7217 371 |
| 25 | 2014/2/25 | 脳脊髄液の分泌 生理研、仕組み解明 水頭症治療に道 | 日経産業 | 富永真琴教授 |
| 26 | 2014/2/25 | 市民招待席 せいりけん市民講座 基礎医学からみたパーキンソン 病 | 東海愛知 | 南部 篤教授 |
| 27 | 2014/2/26 | 脳腫瘍治療に光明 神経幹細胞維持の仕組み解明 生理研と滋賀医科 | 東海愛知 | 池中一裕教授 |
| | | 大グループ | | 等 誠司元准教授 |
| 28 | 2014/3/5 | 神経幹細胞の成長抑制 遺伝子の仕組み解明 生理研など | 日経産業 | 池中一裕教授 |
| | | | | 等 誠司元准教授 |
| 29 | 2014/3/16 | なるほどランド 「突発性難聴」に音楽効いた | 中日 | 岡本秀彦特任准教授 |
| 30 | 2014/3/18 | 宇宙誕生時の重力波観測 | 毎日 夕刊 | |
| 31 | 2014/3/19 | 中日春秋 佐藤勝彦機構長関連 | 中日 | |
| 32 | 2014/3/20 | 産学官で感性養う音で居眠り防止 | 日経産業 | 生理学研究所 |
| 33 | 2014/3/27 | くらしナビ科学「原子重力波」って何 | 毎日 | 2 1 4 334 11 12 |
| 34 | 2014/4/3 | スマホ顕微鏡に変身 | 毎日 | 永山名誉教授 |
| 35 | 2014/4/3 | スマホ顕微鏡の開発 微生物の撮影も OK | 日本経済 | 永山名誉教授 |
| 36 | 2014/4/4 | 日本のイノベーター 佐藤勝彦機構長 (若手時代の環境・志) | 日経産業 | |
| 37 | 2014/4/7 | 宇宙誕生の謎「原子重力波」 | 中日新聞 | |
| 38 | 2014/4/11 | 温度感受性チャネル TRPA 1の活性化がカイコの卵の休眠性を決定 | 科学新聞 | 富永真琴教授 |
| 39 | 2014/4/13 | 宇宙の歴史と重力波の観測 | 日本経済 | |
| 40 | 2014/4/15 | 第四回ものづくり岡崎フェア 2014」 | 東海愛知 | |
| 41 | 2014/4/18 | 第3の神経経路発見 | 科学新聞 | 小泉周特任教授 |
| 42 | 2014/4/18 | 若手科学者賞受賞者 | 科学新聞 | 岡本秀彦准教授 |
| 43 | 2014/4/21 | 科学の扉 インフレーション理論 | 朝日 | 和氣弘明准教授 |
| 43 | 2014/4/21 | 付ナツ那 コンフレーンコン性調 | 判口 | |

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|----------------------|---|---------|-------------|
| 44 | 2014/5/10 | 新しい神経細胞増→古い記憶忘却 | 読売 | 鍋倉淳一教授 |
| 45 | 2014/5/28 | 岡崎南 RC50 周年 石の「なかよし像」機構に寄贈・除幕式 | 東愛知 | |
| 46 | 2014/6/1 | スマホで体感 ミクロの世界 | 朝日 | 永山名誉教授 |
| 47 | 2014/6/6 | 遺伝子「Brela」活用 | 日経産業 | 池中一裕教授 |
| | | | | 等誠司准教授 (現 滋 |
| | | | | 賀医科大教授) |
| 48 | 2014/6/13 | 心臓ポンプ機能を調節作用のタンパク質解明 | 中日 | 中條浩一助教 |
| 49 | 2014/6/24 | せいりけん市民講座「脳の不思議とサイエンス」 | 東海愛知 | |
| 50 | 2014/6/27 | 心臓ポンプ機能を支えるイオンチャネル | 科学新聞 | 中條浩一助教 |
| 51 | 2014/7/4 | 名大・八木さんら奨励賞 (ロレアル・ユネスコ女性科学者日本奨励 | 中日新聞 | 田淵紗和子 |
| | | 賞) | | (富永研・総研大生) |
| 52 | 2014/7/4 | 女性科学者賞 4 人決まる (ロレアル・ユネスコ女性科学者日本奨励 | 読売新聞 | 田淵紗和子 |
| | | 賞) | | (富永研・総研大生) |
| 53 | 2014/7/6 | 突発性難聴 音楽聞かせる新療法 | 赤旗新聞 | 岡本秀彦准教授 |
| 54 | 2014/7/12 | 市民公開講座 脳細胞はすごい (22 日 宇野病院) | 東愛知新聞 | 和氣弘明准教授 |
| 55 | 2014/7/26 | STAP 問題で「関係者処分を」学術会議が声明 | 毎日新聞 | |
| 56 | 2014/8/1 | 自閉症スペクトラム障害者 まねされたことの認知苦手 | 科学新聞 | 定藤規弘教授 |
| 57 | 2014/8/14 | 手の信号、足を動かす脊髄損傷治療へ人工回路 | 朝日新聞 夕 | 西村幸男准教授 |
| | | | 刊 | |
| 58 | 2014/8/14 | 腕振り信号 脚動かす 脊髄損傷でも歩行可能へ | 中日新聞 夕 | 西村幸男准教授 |
| | | | 刊 | |
| 59 | 2014/8/14 | 腕の振りで脚動かす 下半身まひ 歩行機能回復に道 | 日本経済新聞 | 西村幸男准教授 |
| | | | 夕刊 | |
| 60 | 2014/8/15 | 人工神経回路で歩行機能再建へ | 東海愛知新聞 | 西村幸男准教授 |
| 61 | 2014/8/15 | 腕振ると脚動く 脳の指令読み取り成功 | 読売新聞 | 西村幸男准教授 |
| 62 | 2014/8/19 | 腕の動き 刺激に変換→足動く | 毎日新聞 | 西村幸男准教授 |
| 63 | 2014/9/5 | 下肢の歩行パターン 随意的に制御 | 科学新聞 | 西村幸男准教授 |
| 64 | 2014/9/11 | 一般公開で科学を身近に | 東海愛知新聞 | |
| 65 | 2014/9/12 光沢評価の仕組み解明 | | 東海愛知新聞 | 小松英彦教授 西尾 |
| | | | | 亜希子研究員 |
| 66 | 2014/9/16 | 多様な物・動きを見る体験 脳の認知力に影響 | 日本経済新聞 | 吉村由美子教授 |
| 67 | 2014/9/17 | 暗室育ちのラット 脳認知力低下 | 毎日新聞 | 吉村由美子教授 |
| 68 | 2014/9/26 | 物の光沢どう評価 脳が使う指標解明 | 科学新聞 | 小松英彦教授 西尾 |
| | | | | 亜希子研究員 |
| 69 | 2014/10/5 | 生理研一般公開 | 東海愛知新聞 | |
| 70 | 2014/10/5 | マウスは有効な実験動物か? 米学術誌を舞台に論争 | 日本経済新聞 | 高雄啓三特任准教授 |
| 71 | 2014/10/18 | 生理研出前授業「温度感覚のフシギ」岡崎市東海中 | 東海愛知新聞 | |
| 72 | 2014/10/24 | 文化勲章受章者・文化功労者 主な業績 | 毎日新聞 (夕 | |
| | | | 刊) | |
| 73 | 2014/10/24 | 科研費から見る各大学の強み | 科学新聞 | |
| 74 | 2014/10/24 | 文化功労者 略歴と業績 | 中日新聞 (夕 | |
| | 004 - 1 - 1 | | 刊) | |
| 75 | 2014/10/24 | 天野氏らに文化勲章 | 朝日新聞 (夕 | |
| | 0011/15/5 | //_D. | 刊) | |
| 76 | 2014/10/24 | 竹本住大夫氏ら7人に文化勲章 功労者に樋口久子氏ら | 日本経済新聞 | |
| | 0014/10/05 | → 11. 番 女 で 女 サ → 11. TL W. サ ン ト 3世 (dat | (夕刊) | |
| 77 | 2014/10/25 | 文化勲章受章者・文化功労者 主な業績 | 毎日新聞 | |
| 78 | 2014/10/25 | 文化勲章に天野氏ら7氏 | 中日新聞 | |
| 79 | 2014/10/27 | 文化勲章に天野氏ら7人 | 日刊工業新聞 | |

| No. | 報道日 | 記事内容 | 新聞名 | 該当者名 |
|-----|------------|---------------------------------|--------|-----------|
| 80 | 2014/10/31 | 自然科学系 文化勲章天野・中村・國武氏 文化功労者佐藤・田中・ | 科学新聞 | |
| | | 山川・山本氏ら6人 | | |
| 81 | 2014/11/15 | 東海中の一年生が生理研の特別授業 | 岡崎ホームニ | 富永真琴教授 |
| | | | ュース | |
| 82 | 2014/11/30 | 脳指紋 未来の科学捜査 | 日本経済新聞 | 柿木隆介教授 |
| 83 | 2014/12/9 | 遺伝性てんかん 新薬も | 中日新聞 | 深田正紀教授 深田 |
| | | | | 優子准教授 |
| 84 | 2014/12/9 | 遺伝性てんかん 原因を解明 | 日本経済新聞 | 深田正紀教授 深田 |
| | | | | 優子准教授 |
| 85 | 2014/12/17 | 面白いぞ理科実験 岡崎市新香山中 3研究所が協力 | 東海愛知新聞 | |
| 86 | 2014/12/25 | 素材の違い 表面凹凸、模様で識別 | 中日新聞 | 小松英彦教授 岡澤 |
| | | | | 剛起研究員 |
| 87 | 2014/12/25 | 素材表面模様を知覚する脳の仕組み解明 | 東海愛知新聞 | 小松英彦教授 岡澤 |
| | | | | 剛起研究員 |

2014年1月分~12月分

注) 元職員は、生理学研究所での研究成果について取り上げられたものを掲載

10.5 ラジオテレビ

| No. | 出演日 | 番組名 | 出演先 | 事項 | 該当者 |
|-----|--------------|------------------------------|--------------------|---|-------------------|
| 1 | 2014/1/13 | イッポウ | CBC テレビ | なぜ痒いところを掻くと気持ちよく なるのか? | 柿木隆介教授 |
| 2 | 2014/1/14 | TBS ニュース バード | TBS テレビ | 痒いところを掻くと快感のメカニズ ム解明 | 柿木隆介教授 |
| 3 | 2014/1/15 | アサデス | KBC(九 州 朝 日) 放送 | 三日坊主の解消法 | 柿木隆介教授 |
| 4 | 2014/1/24 | 多田しげおの気分 爽快 朝から P・ O・N | CBC ラジオ | 脳の不思議 15 | 柿木隆介教授 |
| 5 | 2014/1/30 | ZIP(NEWS24) | 日本テレビ | 音楽を用いた新しい突発性難聴の治 療法 | 岡本秀彦特任准 教授 |
| 6 | 2014/2/12 | テレビ未来遺産 | TBS テレビ | 生命 38 億年スペシャル 最新脳 科学ミステリー "人間とは何 だ!?" | 小泉周特任教授 柿木隆介教授 |
| 7 | 2014/2/21-28 | 市民招待席 | チャンネルおか ざき | "せいりけん市民講座 基礎医学から みたパーキンソン病" | 南部 篤教授 |
| 8 | 2014/4/25 | 多田しげおの気分 爽快 朝から P・ O・N | CBC ラジオ | 脳の不思議 16 | 柿木隆介教授 |
| 9 | 2014/5/13 | 林修の今でしょ! 講座 | テレビ朝日 | | 柿木隆介教授 |
| 10 | 2014/5/19-23 | | ラジオ日経 2(RN2) | 脳科学について | 柿木隆介教授 |
| 11 | 2014/8/27 | 丹野みどりのより どりっ! | CBC ラジオ | | 西村幸男准教授 |
| 12 | 2014/8/29 | 多田しげおの気分 爽快 朝から P・ O・N | CBC ラジオ | 脳の不思議 1 7 | 柿木隆介教授 |
| 13 | 2014/11/23 | ガリレオX | BS フジ | 「血液脳関門の謎 〜脳の防御網を 突破せよ! 〜」 | 古瀬幹夫教授 |
| 14 | 2014/11/13 | イッポウ | CBCテレビ | 音楽を用いた突発性難聴の治療法 | 岡本秀彦特任准 教授 |
| 15 | 2014/12/7 | 所さんの目がテン | 中京テレビ | 「ざわちんのメーク術で、なぜ人は だまされるのか? 顔認識システム はだませるか?」etc | 柿木隆介教授 |

2014年1~12月分

第 VII 部

資料:規則、評価結果など

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成16年4月1日 生研規則第3号 最終改正平成19年3月30日

(目的)

第1条 この規則は、自然科学研究機構生理学研究所(以下「研究所」という。)の設置目的及び社会的使命を達成するため、研究所の運営、研究及び教育等の状況について自己点検・評価及び外部の者による評価(以下「外部評価」という。)を行い、もって研究所の活性化を図り、中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

(点検評価委員会)

- 第2条 研究所に、前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会(以下「委員会」という。)を置く。
 - 2 委員会は、次に掲げる者をもって組織する。
 - 一 副所長
 - 二 研究総主幹
 - 三 主幹
 - 四 研究施設の長
 - 五 研究所運営会議の所外委員 4名
 - 六 研究所の技術課長
 - 七 その他委員会が必要と認めた者
 - 3 前項第7号の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(委員長)

- 第3条 委員会に委員長を置き、研究総主幹をもって充てる。
 - 2 委員長に事故があるときは、副所長がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

- 第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。
 - 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
 - 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
 - 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
 - 四 中期計画及び年度計画に関すること。
 - 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
 - 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

- 第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。
 - 一 研究所の在り方,目標及び将来計画に関すること。
 - 二 研究目標及び研究活動に関すること。
 - 三 研究所の運営に関すること。
 - 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
 - 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
 - 六 研究組織及び研究施設に関すること。
 - 七 研究支援体制に関すること。
 - 八 事務処理体制に関すること。
 - 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
 - 十 国際研究交流に関すること。
 - 十一 学術団体との連携に関すること。
 - 十二 社会との連携に関すること。

- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項
- 2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

- 第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。
 - 2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努める ものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑町)

- 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 25 年度に係る業務の実績に 関する評価結果

1 全体評価

自然科学研究機構(以下「機構」という。)は、我が国の天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学分野の中核的研究拠点として、「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物学研究所」、「生理学研究所」及び「分子科学研究所」の5つの大学共同利用機関(以下「機関」という。)を設置する法人である。第2期中期目標期間においては、各機関が自然科学分野における学術研究の発展を担う拠点として、先端的・学際的領域の学術研究を行うとともに、その成果を発信する機能を果たすほか、特色ある大学院教育を推進するとともに、若手研究者の育成に努めること等を基本的な目標としている。

この目標達成に向けて機構長のリーダーシップの下、自然科学研究の新分野の創生を目指し、新たな研究分野「宇宙における 生命」を設置するなど、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる。

(戦略的・意欲的な計画の状況)

(機能強化に向けた取組状況)

第2期中期目標期間において、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25年度における年俸制職員の総数は124名(対前年度比19名増)となっているほか、女性研究者の採用促進のため、機構長枠の女性研究者を公募し、新たに5名(機構における女性研究者数計36名)の採用を行うなどの取組を実施している。

自然科学研究の新分野の創成を目指すため、機構に設置された新分野創成センターにおいて、新たな研究分野として「宇宙における生命」を設置し、宇宙における生命の探査、地球外での生命の発生可能性、生命の起源等を研究する「アストロバイオロジー」に関する13件の研究プロジェクトを推進している。

2 項目別評価

I. 業務運営・財務内容等の状況

(1) 業務運営の改善及び効率化に関する目標

①組織運営の改善、②事務等の効率化・合理化

平成25年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構長のリーダーシップの強化を図るために、機構長裁量経費を約4億9,700万円確保し、国際的学術拠点形成事業、若手研究者の育成等に充てるなど、戦略的・効果的な資源配分を行っている。
- 機構全体の研究力強化の推進体制を構築するため、機構全体としての研究連携等を担う URA(リサーチ・アドミニストレーター)2 名、各分野における共同利用・共同研究の環境整備、研究者支援等を担う URA 11 名を配置しているほか、特に、海外の研究機関との国際連携を密接に図るため、海外の連携拠点等に現地駐在型 URA 2 名配置することを決定している。
- 出産や育児に係わる女性研究者の実質的な研究時間を確保するため、アカデミック アシスタント制度を整備し、本制度 を利用して補助員を雇用するなど、男女共同参画 に向けたアクションプランを計画的に実施している。
- 優秀な研究者等を確保するため、年俸制について、教員等においては達成度・貢献度を評価して年俸額の改訂に活用するシステムの運用を開始しているほか、事務職員等においては、民間企業での職務経験者を採用するなど、様々なノウハウを導入し、人事マネジメントや海外拠点における事務の強化を図っている。特に、国立天文台チリ観測所では、海外経験豊富な人材を事務マネジメント職員として雇用することで、国際化に向けた体制を整備している。
- 技術職員、事務職員の専門的能力の向上を図るため、機構内部にとどまらず機構外 の研究発表会や研修等への積極的な 参加を促しているほか、機構が主催する課長補佐 研修では、機構の枠を越えて、人間文化研究機構及び情報・システム 研究機構からの 参加者も受け入れるなど、外部との積極的な交流を推進している。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 9 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は 「年度計画を十分 に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(2) 財務内容の改善に関する目標

- ①外部研究資金その他の自己収入の増加、②経費の抑制、
- ③資産の運用管理の改善

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

○「国立天文台野辺山地区の職員宿舎等を転用して設置した「自然科学研究機構野辺山研修所」を機構全体の研修施設として運営し、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」等を全国のあらゆる自然科学分野のための共同利用施設として運営する」(実績報告書 30 頁・年度計画【14-1】)については、野辺山研修所等では自然科学研究推進等のための共同利用施設として使用実績の増加が認められ、年度計画を十分に実施していると認められるが、伊根実験室については、利用件数が2件にとどまっていることから、当該計画を上回って実施しているとまでは認められない。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載5事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等 を総合的に勘案したことによる。

(3) 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標

①評価の充実、②情報公開や情報発信等の推進

平成25年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構の広報体制の強化を図るため、機構本部に広報委員会を設置するとともに、機構長を"顔"とした広報やメディアとの定期的な情報交換・発信の場として機構長プレス懇談会を実施している。また、機構本部に広報担当 URA を配置し、海外のメディア関係者の講演による勉強会等を実施し、国内並びに国際情報発信力の強化を図っている。
- 核融合科学研究所では、知的財産の創出・管理・普及のため、研究所ウェブサイトに産学連携による「特許の状況」や 「技術開発情報一覧」を掲載し、情報発信に努めている。また、連携研究の裾野を拡げることを目的に「大学見本市」等 に積極的に参加し、研究所の持つ技術やシーズに関心を示した企業や大学と共同研究の実施に向けた検討を進めている。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載3事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分 に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(4) その他業務運営に関する重要目標

①施設・設備の整備・活用、②安全管理、③法令遵守

平成25年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 各機関における施設実態調査及び満足度調査の結果に基づいた研究室や実験室スペース等の再配分と重点的・計画的な整備により、プロジェクトごとに研究室の配置をまとめた結果、研究者同士のコミュニケーションがより密になり、個人ベースで行っていた共同研究が、プロジェクト全体での共同研究に発展し、「日露月惑星ワークショップ」の実現等につながっている。

平成25年度の実績のうち、下記の事項に課題がある。

- 核融合科学研究所においては、研究所職員が所内の PC を私的に用いて、他のウェブサイトへ不適切に投稿を行う事例が発生していることから、職員就業規則等を改めて周知徹底し再発防止に努めるとともに、組織としての管理責任をより明確化し、危機管理に対するガバナンス体制の強化に向け、さらなる積極的な取組が望まれる。
- 国立天文台において、避雷ケーブルが落下する事例が発生していることについて、 状況によっては人的被害に及ぶ可能 性があることから、当該区域を含む機構内のすべての施設について改めて、安全管理体制及び危機管理体制の見直しや 総点検を実施するなど、機構全体として再発防止に向けたより積極的な取組が望まれる。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 7 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」と認められるが、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

II. 教育研究等の質の向上の状況

平成25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]

○ 核融合科学研究所では、大型ヘリカル装置 (LHD) 計画において、イオン温度を 8,500 万度から 9,400 万度まで上昇させることに成功し、ヘリカル方式による世界最高値を更新しているほか、2,300 万度の温度を持つプラズマの 48 分間の定常保持に成功している。この時のプラズマへの注入エネルギーは 3.4 ギガジュールとなり、これまで LHD が保持していた世界記録 1.6 ギガジュールを大幅に更新するなどの研究成果を上げている。

③共同利用・共同研究の内容・水準、④共同利用・共同研究の実施体制等

- 〇 日本、米国、カナダ、中国、インドの5か国が国際共同でハワイ・マウナケア山頂に口径30mの光学赤外線望遠鏡を設置する次世代超大型望遠鏡(TMT)計画では、国立天文台が日本の中心機関として参加しており、平成25年度においては、日本が主鏡・望遠鏡本体構造製作等を担当することが決定するなど、次世代の共同研究のための施設整備に向けて準備を進めている。
- 基礎生物学研究所では、生物遺伝資源を集中バックアップ保管することで、全国の研究者の利用に供する国内唯一のプロジェクトである「大学連携バイオバックアッププロジェクト」を実施し、平成 25 年度は 38 件の申請を採択し、当初計画の 140 万サンプルを超える 150 万サンプル以上の保管を達成している。また、新規凍結保存技術を開発・研究する共同利用研究においては、我が国で独自に樹立されたモデル植物であるゼニゴケを安定的に超低温保存できる無性芽ガラス化凍結保存法を確立するなどの成果を上げている。

「 ⑤大学院への教育協力、⑥人材養成]

- 大学院教育では、生命科学研究の多様化に対応できる分野横断的な研究者の育成を目指し、異なる研究科と専攻を横断するプログラムや、物理科学研究科と高エネルギー加速器科学研究科による研究科・専攻を横断する取組として、物理科学の学問分野において高度の専門的資質とともに幅広い視野と国際通用性を備えた研究者の育成を目指すプログラム等を実施するなど、高度な研究者の育成を目指した教育プログラムを展開している。
- 分子科学研究所では、国際共同研究において国際研究集会の強化を図り、「岡崎コンファレンス」、「アジア連携分子研研究会」等を開催しているほか、海外から 31 名の大学院生を受け入れ、1 か月から半年の教育研究訓練を行っている。また、チュラロンコン大学(タイ)との数年にわたる交流実績に基づき、大学院博士後期課程学生に関して、平成 26 年度以降の受入れに向け、新たな合同学位プログラムを構築している。
- 分子科学研究所では、新たな分子科学を切り開く研究者を養成することを目的として、新設の協奏分子システム研究センター等において、新たに採用した教授、准教授、若手独立フェローに、所長のリーダーシップ経費によるスタートアップ予算の重点配分を実施している。
- 分子科学研究所では、スーパーサイエンスハイスクール (SSH) 指定校の生徒に対し、国際化学オリンピックに向け、機構所属の研究者が延べ 140 時間程度を費やし、実験指導、講義等を行い、銀メダル受賞に貢献している。

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画 (平成 26 年度) 抜粋

- I 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置
- 1 研究に関する目標を達成するための措置
- (1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置
 - ① 大学共同利用機関法人自然科学研究機構(以下「本機構」という。)は、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野(以下「各分野」という。)における拠点的研究機関(以下「機関」という。)において、以下の各計画のように、国際的に高い水準の学術研究を進める。
 - ② 研究力強化のために新たに設置された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、本格的な活動を推進する。URA(University Research Administrator)職員の配置や組織改革等を行い、機構活動の広報普及、研究企画、研究支援、及び国際的共同研究などの活発化を図り、国際的に一層高い水準の学術研究を進める。
 - ③ 岡崎統合バイオサイエンスセンターでは次世代の生命科学研究を牽引する創発型連携研究拠点の形成を目指す。そのため に、岡崎統合バイオサイエンスセンター独自の共同利用研究を行える体制を整備し、共同利用研究により全国の研究者を対象に、新拠点における異分野融合型次世代生命科学研究を確立することを検討する。
 - ④ 新分野創成センター・ブレインサイエンス研究分野においては、本センターから申請し、採択された新学術領域(包括脳)終了後の計画について、我が国の脳研究の在り方を踏まえながら検討する。脳研究における新しい分野開拓について、若手を中心にブレインストーミングを行いながら将来計画を立案する。特に、ニホンザル及びマーモセットの発生工学を含むサルを用いた実験的脳研究課題を募集し、高次脳機能の解析とその分子生物学的基盤を探求する認知ゲノミクス研究を推進する。新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野においては、各機関の持つイメージングデータを活用した3次元・4次元画像化を進める。情報科学と科学計測の融合を目指した新分野「画像情報科学」の創成に向け、引き続き、「画像科学コミュニティ」から課題を募集し、実績を積み上げる。情報交換や情報収集を行うとともに、研究会/シンポジウム開催等の活動を通して、コミュニティの拡大を図り、「画像科学」の創成を図る。

新分野創成センター・宇宙における生命研究分野においては、自然科学の幅広い分野を包含する機構の特色を生かして、 特に天文学と生命科学の両面から、我が国において、「宇宙における生命(アストロバイオロジー)」という新しい学際領域 の研究を推進し、研究者コミュニティの形成を図る。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 生体の働きを担う機能分子の構造、動作・修飾・制御メカニズム、生体機能に果たす役割を解明するとともに、それらの機能が破綻した際の病態等に関する研究を進める。
- ② 生体恒常性の維持、脳神経における情報処理とその発達等のメカニズムを、分子レベル、ニューロン・グリアレベルで解明するとともに、それらの病態への関わりについて研究を進める。
- ③ 痛覚・聴覚・視覚等の感覚・認知機構や四肢・眼球の運動制御機構に関する研究、これらが障害された際の病態生理や治療法に関する研究、及び判断・感情や対人関係などヒトの高次機能や社会的行動等の神経科学的基盤を明らかにする研究を進める。
- ④ ウィルスベクターを用いた遺伝子発現によって特定神経回路機能を操作して機能を解析する研究手法を発展させ、脳機能の解析や病態生理についての研究を行う。
- ⑤ 分子・細胞から個体に至る各レベルでの生体機能の可視化に関する研究を進める。可視化のためのプローブ・ベクターの作製、イメージング技術開発・改良等を行う。ミクロトーム組込み型の三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)を用いた神経結合の網羅的解析(コネクトミクス)を推進する。脳磁計(MEG)に、最新の記録・解析装置とそのソフトウェアを導入し、時間分解能、空間分解能を飛躍的に高め、無意識下(サブリミナル)での脳機能活動の解析を進める。

(中略)

(2) 研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置

- ① 個々の研究者が応募できる研究推進経費の充実、及び研究進捗状況の審査を踏まえた若手研究者への経費の助成もしくは 重点配分など、効果的な経費の配分を行い、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させる。各研究機関に置かれた研 究力強化戦略室においては、多様な形態で研究者の研究支援を試みる。
- ② 大型研究プロジェクトに関しては、本中期目標・計画の達成に向け、研究者コミュニティの議論も踏まえつつ、研究力強

化戦略室等を活用して、研究体制を適切に見直すなど、各機関内の柔軟な研究連携を、組織的に推進する。

③ 新分野創成センター構成員の拡充を図るなど組織運営を充実する。

ブレインサイエンス研究分野では、研究者コミュニティから若手研究者を登用し将来計画などを検討する組織及び認知ゲノミクス研究を推進する体制の整備を進める。

イメージングサイエンス研究分野では、関係する国内外の研究者との連携を深め、自然現象のイメージング化の研究を推進する体制をさらに充実させるとともに、生命科学研究分野における画像取得や画像データ解析のための新たなソフトウェアの開発、定量的解析手法の確立などの展開を進める体制を確立する。

宇宙における生命研究分野では、教授会議を中心に活動方針を策定して、アストロバイオロジーに関する研究者コミュニティ育成のためプロジェクトの公募、ワークショップの開催、懇話会を実施する。

2 共同利用・共同研究に関する目標を達成するための措置

- (1) 共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標を達成するための措置
 - ① 機構本部の研究力強化戦略会議の議論の下に、研究力強化推進本部が中心となって研究力強化(URA 職員の体制確立、国際共同、国内共同、広報、研究者支援など)の企画、実行、点検等を行う。また、研究力強化に関して大学や他の研究機構との連携を図る。
 - ② 引き続き各研究施設の高性能化・高機能化を図り、より国際的に高い水準の共同利用・共同研究を進める。
 - ③ 各機関において、その研究分野に応じた学術研究ネットワークの中核拠点としての共同利用・共同研究を引き続き実施する。

国立天文台では、大型観測装置を共同利用に供するほか、電波 VLBI 分野及び光赤外分野において、大学間連携の枠組み等により天文学研究ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。

核融合科学研究所では、研究力強化戦略室の方策も受け、双方向型共同研究における連携強化や一般共同研究におけるネットワーク型の推進など、中核拠点として、共同研究に参画する大学間の交流を一層進め、大学の研究活性化に貢献する。

基礎生物学研究所では、平成 25 年度から開始した生物遺伝資源新規保存技術開発の共同利用研究を推進し、多様な生物 遺伝資源をバックアップ保管できる体制の整備を進める。

生理学研究所では、脳科学・生理学研究に必要な実験動物やツール・技術の開発・供給、及び先端的研究機器の共同利用を通じて学術ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。特に、ウィルスベクターの供給、三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)を用いた神経結合の網羅的解析の共同研究を充実させるとともに、双方向型共同研究に向けて超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)の設置を進める。

分子科学研究所では、化学分野における先端的研究設備を利用した共同研究を推進するとともに、そのノウハウを大学でも活かせるように、大学内外での相互利用を支援する取組を継続して実施する。また、活発な人事流動を生かした大学等との双方向の共同研究を、引き続き推進する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 分子から個体そして社会活動に至る各レベルのイメージング技術を用いた共同利用研究を発展させ、データ解析手法の開発も行う。特に、革新的なコネクトミクス技術を応用した研究を継続充実させる。
- ② 超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)導入・稼動のための準備を進めるとともに、稼動に向けた研究会等を立ち上げて、双方向連携研究の核とする。
- ③ ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) によるニホンザルの供給事業の将来を見据え、毎年の提供頭数の適切な見積もりとそれに基づく飼育・繁殖体制の見直しを行う。一方で、より広い研究分野の要望に対応できるように、また提供回数を毎年複数回行うようにして、ユーザーの要望により柔軟に対応できるような態勢を整える。
- ④ ウィルスベクターの供給について、提供先の研究者の用途(対象動物、注入部位、搭載する遺伝子など)に応じて、より遺伝子導入効率の高いベクターを開発し、迅速に提供できる体制をさらに整備する。

(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

(生理学研究所関係項目のみ)

④ 生理学研究所では、研究者コミュニティの意見を得て、計画共同研究等の改善を図る。特に、三次元走査型電子顕微鏡

(3D-SEM)を用いた計画共同研究を充実させ、規模を拡大する。

- ⑨ 生理学研究所では、7月に予定されている日米科学技術協定の延長を見越し、「脳研究」分野の事業を若手支援に重点をおいて拡張を図るための計画を策定する。
- ④ 生理学研究所では、脳科学の研究領域における戦略的プロジェクト等の研究成果が、広く研究者コミュニティで利用できるように、実験技術・研究リソース等の積極的な提供を図る。特に、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)の稼動に向けた研究会等を立ち上げて双方向連携研究の核とする。

3 教育に関する目標を達成するための措置

(1) 大学院への教育協力に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き高度な研究設備と国際的な研究環境を活かした研究を通じて、自然科学の広い視野と知識を備えた研究者を育成する。
- ② 総合研究大学院大学の教育に積極的に参加し、大学共同利用機関としての機能を生かした特色ある大学院教育を実施する。物理科学研究科の基盤機関である国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所においては総合研究大学院大学の特別経費による研究科を超えた教育プロジェクト「広い視野を備えた物理科学研究者を育成するためのコース別大学院教育プログラム」を更に強化し、個々の学生の個性を活かした特長のある大学院教育を行う。また、e-ラーニングの整備を含む基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。

生命科学研究科及び物理科学研究科の基盤機関である基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所においては、生命科学研究の多様化に対応できる分野横断的な研究者の育成を目指し、異なる研究科と専攻を横断する「統合生命科学教育プログラム」をさらに充実させ、研究者の育成を行う。また、専攻を超えた教育システムである「脳科学専攻間融合プログラム」の受講者を中心に博士(脳科学)を授与できる体制整備を受け、引き続き本プログラムを推進する。また、e-ラーニングの整備に基づいた基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。

③ 全国の国公私立大学より特別共同利用研究員を受け入れ、大学院教育に協力する。また、東京大学大学院、名古屋大学大学院等との間で、単位取得互換制度を備えた教育協力の実施を図る。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

① 優秀な若手研究者を、国内外を問わず公募して、博士研究員として受け入れる。また、リサーチアシスタント (RA) 制度等を充実させ、優れた若手研究者の養成を図る。

更に寄附金や基金なども活用し、研究発表の機会の提供等、若手研究者・学生支援の充実を図る。

② 各機関において、総合研究大学院大学の事業「夏の体験入学」及び「アジア冬の学校」を実施するとともに、総合研究大学院大学大学院生を対象としたすばる望遠鏡や野辺山 45 m電波望遠鏡を利用した観測実習(国立天文台)、全国の高等専門学校に対する「核融合科学人材養成プログラム」(核融合科学研究所)、学部学生、大学院生一般を対象とした「N体シミュレーションの学校」、「すばる春・秋(冬)の学校」(国立天文台)、大学院生を含む「東アジア若手研究者招へい事業」や「国際インターンシッププログラム」(分子科学研究所)、国内研究者を対象にした「ゲノムインフォマティックストレーニングコース」、「生物画像データ解析トレーニングコース」(基礎生物学研究所)、「生理科学実験技術トレーニングコース」及び「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」(生理学研究所)、更には、海外からの体験入学者を受け入れる「インターンシップ」(基礎生物学研究所、生理学研究所)、「TLL-NIBB インターナショナルプラクティカルコース」(基礎生物学研究所)等を実施し、大学院生を含む国内外の若手研究者の育成に取り組む。国外学生への認知度を高め、大学院生の国際化に取り組む。

4 その他の目標を達成するための措置

(1) 社会との連携や社会貢献に関する目標を達成するための措置

- ① ホームページやメーリングリスト、広報誌を活用するとともに、プレスリリースを積極的に行い、社会に向けた最新の研究成果や学術情報の発信を行う。また、一般公開や市民向け公開講座を行うとともにアウトリーチ活動のための広報スペースを確保するなど、自然科学における学術研究の重要性を直接的にかつ分かり易く社会・国民に訴える活動を展開する。
- ② 各機関において、出前授業・出前講義やスーパーサイエンスハイスクール事業等の理科教育に協力するとともに、国立天文台での施設常時公開や定例観望会(月 2 回)、核融合科学研究所の理科教育研究会等での教員との科学コミュニケーション、生理学研究所の「せいりけん市民講座」や分子科学研究所の「市民公開講座:分子科学フォーラム」の実施など、地域の特性を活かしつつ、自治体、公民館、理科教育研究会や医師会等との協力による市民講座やセミナーの開催、理科・工作教室等の科学イベントの実施、クラブ活動への協力、医学生理学教材の開発及び展示館の運営等を通じて科学の普及活動を実施する。
- ③ 学術成果を社会に還元するため、民間等との共同研究や受託研究等を適切に受け入れるとともに、研究で得られた成果を公開し、その普及を促進する。また、知的財産等の創出としての特許出願を支援するとともに、特許収支を考慮した登録特許の適切な管理(評価・PR・維持等)を実施する。
- ④ 研究力強化の取組の一環として、機構の広報体制の充実を図るとともに、国際情報発信を推進する。

(2) 国際化に関する目標を達成するための措置

- ① 我が国の自然科学分野における国際的学術拠点として、機構長のリーダーシップの下、研究力強化推進本部を中心に、欧州分子生物学研究所(EMBL)やプリンストン大学(米国)等との国際的な共同研究を積極的に実施する。また、国際交流協定締結等を通じて国際的な研究成果の実現に貢献する。
- ② 各機関において、国際土岐コンファレンス(核融合科学研究所)、基生研コンファレンス(基礎生物学研究所)、生理研国際シンポジウム(生理学研究所)、岡崎コンファレンス(分子科学研究所)等の各機関主催の国際シンポジウムを開催し、国際交流を進める。更には、各機関が締結した国際学術交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、留学生受入を推進するとともに、外国人研究者の採用を促進し、国際的研究・教育拠点を構築する。人事公募においては、ホームページに英語による研究者の採用情報の掲載(核融合科学研究所では既に実施。)等によって、海外からの応募を可能とするとともに、機構で働く、もしくは機構を訪問する外国人研究者のために、就業規則等の必要な文書について英文化を計画的に進める。

Ⅱ 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 機構長のリーダーシップの下、役員会や外部委員を含む経営協議会、教育研究評議会等を開催して、研究の促進に向けた 不断の点検を行い、必要な改善を行う。
- ② 各機関の運営会議等において、研究計画や共同利用・共同研究の重要事項について、外部の学識経験者からの助言や意見を参考に、各研究分野の特性を踏まえた業務の改善を実施して効率的な運営を進める。また、核融合科学研究所及び分子科学研究所では、豊富な学識経験者を顧問に任命し、助言を受ける。
- ③ 機構長のリーダーシップの下、各機関が一体となって自然科学の新分野の創成を図るため、新分野創成センターの体制を 充実させる。また、若手研究者による萌芽的な分野間協力形成の支援等を行うとともに、研究者交流の活性化を図り、研究 力強化を進める。
- ④ 研究教育職員の採用は原則として公募制により実施し、その人事選考は外部委員を含む運営会議で行い、透明性・公平性の確保を図る。また、研究者の流動化による研究の活性化を図るため、分子科学研究所においては、内部昇格禁止を実施し、生理学研究所では教授への内部昇格禁止と任期制の併用、その他の機関においては、各分野の特徴を踏まえた任期制を実施する。
- ⑤ 技術職員、事務職員の専門的能力の向上を図るため、機構及び各機関主催の研修を計画的に実施しつつ、外部の研究発表 会、研修等へも積極的に参加させる。また、機構内部の研修については、研修内容の見直しを行う。
- ⑥ 男女共同参画社会に適した環境整備を行うため、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施する。また、 機構全体としてポジティブアクションを推進する。

(中略)

Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置

自己収入の増加を図るため、外部研究資金の募集等の情報を機構一体的に掲載するために開設した Web ページを見直し、充実させる。

2 経費の抑制に関する目標を達成するための措置

- ① 各分野の研究推進及び共同利用・共同研究の更なる強化を図るため、年俸制常勤職員制度等を活用して優秀な研究者を採用するなど、適正な人件費の管理を行う。
- ② 引き続き、水道光熱費、消耗品費、通信運搬費などの人件費以外の経費について、経年及び月単位の変化の増減分析の実施や機構内他機関の節減事例を参考にする等して、契約方法を見直す等の節減方策の検討を行い、経費削減に努める。

3 資産の運用管理の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き、固定資産の管理及び活用状況を点検するため各機関の使用責任者に加えて資産管理部署による使用状況の確認 も実施する。また、所期の目的を達成し、活用されていないものを公開した Web ページの情報内容について周知徹底を図 り、有効活用を促進する。
- ② 国立天文台野辺山地区の職員宿舎等を転用して設置した「自然科学研究機構野辺山研修所」を機構全体の研修施設として 運営する。

また、国立天文台乗鞍コロナ観測所を転用して設置した「自然科学研究機構乗鞍観測所」及び生理学研究所伊根実験室を 転用して設置した「自然科学研究機構伊根実験室」を全国のあらゆる自然科学分野の研究者のための共同利用施設として運 営するとともに、第3期中期目標期間に向けて運営方法等の見直しについて検討を開始する。

Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

- ① 研究体制及び共同利用・共同研究体制について、国際的見地から各機関の特性に応じた自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、必要に応じて見直しを行う。
- ② 機構全体としての業務運営の改善に資するため、年度計画に基づく実績の検証を行うとともに、平成 24 年度に実施した外部評価における意見を踏まえ、引き続き、組織運営の充実を図る。

2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

研究力強化の一環として、機構の広報体制を充実し、機構の活動、財務内容や共同利用・共同研究の状況等を、シンポジウムの開催及び Web ページの充実、報道発表の実施等により、一般社会へ分かりやすく発信する。

V その他業務運営に関する重要目標を達成するためにとるべき措置

1 施設設備の整備・活用等に関する目標を達成するための措置

- ① 大規模地震による天井崩落等の災害から、職員等の安全確保のみならず、核融合エネルギーの実現に資する最先端の学術研究用実験装置等を保護するための整備を行うなど、各機関において研究の高度化に対応して緊急に研究環境を向上させる必要のある施設・設備等の整備を行う。
- ② 施設実態調査及び満足度調査を行うとともに、その結果に基づき重点的・計画的な整備並びに、施設の有効活用を推進する。
- ③ 施設・設備の維持・保全計画に基づいた維持保全を行う。

2 安全管理に関する目標を達成するための措置

- ① 防火、防災マニュアルの役職員への周知を徹底するとともに、防災訓練等を実施する。
- ② 職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、各機関で設置する安全衛生委員会等で検討し、必要な対策を講じる。また、メンタルヘルスケアのためにストレスチェックを行う。
- ③ 機構の情報システムや重要な情報資産への不正アクセス等に対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、情報セキュリティポリシーの周知や情報セキュリティセミナー等を開催して、セキュリティに関する啓発を行う。また、セキュリティに関する事例の機構内共有を促進する。

3 法令遵守に関する目標を達成するための措置

法令違反、論文の捏造・改ざん・盗用、各種ハラスメント、研究費の不適切な執行等の行為を防止するため、各種講習会やセミナー等を実施し、周知徹底を図る。

(以下省略)

4 自然科学研究機構 ミッションの再定義 (抜粋)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構 理学分野

○大学共同利用機関及び大学共同利用機関法人の設立経緯

我が国では、特定分野の研究を行うことを目的とする研究所は、従来、特定大学に附置する形で設置されてきたが、学術研究の発展に伴い、個々の大学の枠を越え、全国の大学から研究者が集って、 大規模な施設設備等を共同で利用し、効果的な共同研究を進める組織が求められるようになった。そのため、昭和 46 年に初めて、特定大学に附置しない大学の共同利用の機関として、高エネルギー物理学研究所が設置された。以後、種々の学術分野の要請に基づき順次拡大され、各々の分野において高度な学術研究を進める我が国の中核的な研究拠点として発展。平成 16 年度の国立大学法人化の際、大学共同利用機関法人 4 機構に再編され、上記に加え、各機構における共同研究等を通じ、時代が要請する新たな学問分野創出への戦略的な取組等を実施。(4 機構 17 大学共同利用機関(平成 25 年度現在))

- ○大学共同利用機関法人とは 我が国の学術研究の向上と均衡ある発展を図るため、大学共同利用機関を設置することを目的として、国立大学法人法に基づき設立された法人。
- ○大学共同利用機関とは
 - ・大規模な施設・設備や大量の学術情報・データ等を、個々の大学の枠を越え、全国の大学の研究者の共同利用に供し、効果的な共同研究を進めるための組織。
 - ・研究者コミュニティの意見を反映した運営により、研究者の自由な発想を源泉とする 学術研究を推進。
 - <主な機能> 大型施設・設備の提供、学術資料 (情報) の収集・保存・提供、学術情報流通 基盤の整備、共同利用・共同研究の場の提供
 - ・大学院学生の受入れを行うなど、研究と教育を一体的に実施し、人材養成に貢献。
- 置目的等 │ 法令上の規定

(国立大学法人法 別表第二 (第二条関係))

【自然科学研究機構】

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に関する研究 ※新分野創成に関する研究を行う新分野創成センターを設置。

(国立大学法人法施行規則 別表第一(第一条関係))

【国立天文台】

天文学及びこれに関連する分野の研究、天象観測並びに暦書編製、中央標準時の決定及び現示並びに時計の検定に関する事務

【核融合科学研究所】

核融合科学に関する総合研究

【基礎生物学研究所】●

基礎生物学に関する総合研究

【生理学研究所】●

生理学に関する総合研究

【分子科学研究所】●

分子の構造、機能等に関する実験的研究及びこれに関する理論 的研究

※上記●印の3機関の共通の研究施設として、バイオサイエンスの学際領域にまたがる諸問題に対し、分野横断的な観点と方法論を適用し、新しいバイオサイエンスを切り開く研究を行う岡崎統合バイオサイエンスセンターを設置。

強みや特色、社会的な 役割 自然科学研究機構は、宇宙、エネルギー、物質、生命等に関わる自然科学分野の拠点的研究機関を設置・運営することを目的としており、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大学共同利用機関で構成され、各機関の特色を生かしながら、更に各々の分野を超え、広範な自然の構造と機能の解明に総合的に取り組み、自然科学の新たな展開を目指して新しい学術分野の創出とその発展を図るとともに、若手研究者の育成に努める。また、大学共同利用機関としての特性を生かして、大学等との連携の下、我が国の大学の自然科学分野を中心とした研究力強化を図る。自然科学研究機構は、以下の強みや特色、社会的な役割を有している。

設置目的等

○総合研究大学院大学の基盤機関として緊密な連係・協力を進めるほか、国内外の大学から大学院生を特別共同利用研究員等として、またポスドクなど若手研究者を多数受入れ、最先端の研究環境を生かした特色ある教育・指導を実施するなど、他大学との連携により学際的・国際的視野を有する若手研究者を育成する。

※総合研究大学院大学個票参照

○それぞれの機関の第一線級の研究者を育成することが従来の基本であった。今後は、世界最 先端の研究が可能な大型装置や特殊実験装置を有する環境を生かして、国際的にリーダシップを発揮することが出来る研究者の育成が新たな方向性である。これを踏まえて、総合研究 大学院大学、特別共同利用研究員、連携大学院の大学院生、ポスドクを含めた若手研究者への教育指導を実施する。また、研究成果を国際舞台で積極的に評価を受けるため、海外への 渡航費の補助などを実施するとともに英語による成果発表の能力の向上に各機関とも努めて いる。若手の研究者育成については、グローバル化と同時に、広い視野を持つことが重要 で、学際領域分野への視点が重要である。このため、生命科学分野では、総合生命科学教育 プログラムなどを実施している。この面で、新分野創成センターなども若手教育に関与する ことも検討課題と考える。

※総合研究大学院大学個票参照

強みや特色、社会的な役割

- ○天文学、核融合科学、基礎生物学、生理学、分子科学に関する世界の卓越した研究拠点として各分野の先端的・学際的領域の学術研究を推進するとともに、研究者コミュニティの総意に基づき全国の大学等が個別に整備し得ない「すばる」、「ALMA」、「大型へリカル装置」など世界的レベルの大型装置、プラズマシミュレータ、放射光施設や様々なイメージング装置等共同利用・共同研究のための先端施設・装置を整備し全国の大学等の研究者の利用に供するほか、研究データ、ナショナル・バイオリソースを提供するなどして共同研究を推進し、我が国の大学の自然科学分野の発展に寄与する。また、各分野の我が国における国際的窓口として国際共同研究・研究者交流を促進するとともに、自然科学の新たな展開を目指して、バイオサイエンスのほかブレインサイエンス、イメージングサイエンス、アストロバイオロジーの分野において研究機関間の分野間連携、新たな学際領域の創造を進める。更に、自然科学の将来像についての検討や研究交流の場を提供する NINS Colloquium を開催し、自然科学研究分野全体のコミュニティの発展に寄与している。
- ○シンポジウムの開催や研究施設公開、研究成果の社会への積極的な発信を行うなど、自然科学に対する国民の理解を深める活動を通じて学術の進展に寄与する。また、暦の作成や中央標準時の現示等、 国民の生活に必要不可欠な業務の遂行により社会的な貢献を果たす。更に、研究成果を基に企業と共同による最先端の観測・実験機器の開発を通じて産業界の技術開発力の向上と人材育成に貢献している。
- ○社会人向け講座の実施のほか、社会人入学制度や小中学校の理科教員に対しセミナーを開催 し教員の見識を広めることに貢献している。
 - ※総合研究大学院大学個票参照

5 総合研究大学院大学 ミッションの再定義 (抜粋)

| | 総合研究大学院大学 理学分野 |
|--------------|--|
| 設置目的等 | 総合研究大学院大学は、大学共同利用機関の優れた研究機能を活用して大学院教育を行い、学術研究の新しい流れに先導的に対応できる、幅広い視野を持った国際的で独創性豊かな研究者を養成することを目的として昭和63年に設置された。平成9年に、学融合により従来の学問分野の枠を超えた先導的な学問分野の開拓を創出しうる国際的に通用する高度な専門性と広い視野を有する人材を養成することを目的として、先導科学研究科が設置された。緊密な専門学問分野に再編することにより、学生への教育研究の質的向上を目的として、平成16年に数物科学研究科を物理科学研究科、高エネルギー加速器科学研究科、複合科学研究科の3研究科に再編した。多様な学修歴や経験を有する優れた学生の確保を可能とする弾力的な博士課程(3年次編入学定員を設定した5年一貫制)に、生命科学研究科(平成16年)、物理科学研究科、高エネルギー加速器科学研究科、複合科学研究科(平成18年)、先導科学研究科(平成19年)が順次移行した。 |
| 強みや特色、社会的な役割 | 総合研究大学院大学は、自然科学研究機構、情報・システム研究機構、高エネルギー加速器研究機構、宇宙航空研究開発機構等に設置されているそれぞれの分野で我が国を代表する研究所を基盤機関とする博士課程のみの研究大学院大学として、理学の分野においては自然科学あるいは人と社会のための科学に関する理論及び応用を教授研究し、その深奥をきわめることを通じて文化の進展に貢献することを目指し教育、研究、社会貢献に取り組んできたところであり、以下の強みや特色、社会的な役割を有している。 〇基盤機関が有する優れた人的・物的環境を活用して国際的にも最先端の研究現場で博士課程教育を直接実施し高い専門性と国際的な通用性を付与するとともに、全学的には精選のためた科学あるいは人と社会のための科学の発展に必要となる視野の広きを付与することによって、高い専門性と広い視野ならびに国際的通用性を兼備してグローバル化社会を牽引できる博士研究者を育成する役割を果たす。 〇①博士後期課程から5年一貫制博士課程の移行をより定着させるため、教員による教育についての相互の積極的な議論及び、3年次進級判定、研究計画書審査などの博士学位取得にいたるまでのロードマップの明確化・授業科目の構造化、②新たな学問分野、学生・社会へのニーズ及び柔軟なキャリアバスへ対応する専攻・研究科を横断する特別教育プログラムによる国際的通用性の確保、④研究科間合同セミナー・滞在型の新入生合同セミナー「科学と社会」関連科目の開講による視野の広さの確保を軸に世界的にもユニークでかつ最高水準にある基盤機関を拠点とした、「分散」と大学全体として分野を横断した「総合」の大学院教育を追求する。 ○本学の理学は、国際的にトップレベルにある遺伝、生理、基礎生物、進化、統計、情報、素粒子原子核、物質構造、加速器、機能分子、構造分子、天文、核融合、宇宙、極域の15 研究領域から構成されているが、基盤機関や大学共同利用機関法人の研究・ッションの推進に加えて、本学は本の研究現場に大学院生を参画させそこで実施する学位研究を通してそれぞれの分野の創造的かつ持続的な発展に資するとともに、総合的な観点から人文諸分野も加えて、本学は本部のある神奈川県を押のな学術分野の創出を積極的に図ることによって世界を牽引する研究の推進に寄与する。 |

強みや特色、社会的な 役割

- ○本学が当初博士後期課程のみの大学院として発足した背景には、大学院生の流動化を促進することのほかに、急速に発展する自然科学をリカレント教育する社会的なニーズが高まってきたことがあり、この設置理念に基づき引き続き社会人学生を積極的に受け入れ知識基盤社会の高度化に資するとともに多彩な人材養成を通じて産業界との連携を強化する。
- ○地元横須賀高校との高院接続協定書に基づいて高校生に対する人文・理科教育に貢献しつ つ、在校生の 25% に達した留学生のより積極的な受け入れ並びに日本学術振興会と共催し て欧米先進 5 か国の博士候補者やポスドク (年約 100 名) との国際交流を推進する。

6 文部科学省 科学技術・学術審議会学術分科会研究環境基盤部会 審議のまとめ (概要)

共同利用・共同研究体制の強化に向けて(審議のまとめ)【概要】

(平成27年1月28日 科学技術・学術審議会 学術分科会 研究環境基盤部会)

はじめに ~なぜ今、「共同利用・共同研究体制」の改革なのか~

- 共同利用・共同研究体制は、<u>大学共同利用機関と、国公私立大学に置かれる附置研究所等に端を発する共同利用・共同研究拠点</u>(以下、「拠点」という。)<u>を中心に構成。個々の大学の枠を越え、全国の研究者の知を結集し、</u>効率的・効果的な先端研究を展開してきた、我が国の学術研究の中核的システム。
- 今般の国立大学改革の流れにおいて、<u>各国立大学の機能強化の視点が重視されているが</u>、共同利用・共同研究などの大学の枠を越えた取組や、その取組を通じた大学の機能強化という視点も重視することが必要。
- 共同利用・共同研究体制全般を俯瞰し、その強み・特色・社会的役割を含む今後のあるべき姿を探り、大学 共同利用機関法人、大学共同利用機関、共同利用・共同研究拠点(以下、「各機関等」という。)の<u>改革に向け</u> た体制の見直しと、その重要性等について、大学の執行部が理解し支えていく姿勢が必要。
- 本報告では、今後10年程度を見通した共同利用・共同研究体制の在り方と今後の施策の方向性をとりまとめ。

1. 共同利用・共同研究体制によるこれまでの成果

・我が国における学術研究のナショナルセンター・ハブ的機能

○ <u>大学共同利用機関は、</u>人文学・社会科学から自然科学まで、幅広い学問領域をカバーし、当該分野における<u>ナショナルセンターとしての位置を占める。拠点は広い分野を網羅し、全国に分布し、各地域の多様な研究</u>シーズの発掘・形成に貢献。双方とも、当該分野における国際的な頭脳循環ハブとして機能。

・学術研究水準の維持・向上

○ 大学共同利用機関、拠点、<u>いずれも論文数の状況などから高い研究水準を維持。その研究成果は大学の</u>研究機能全体の強化に貢献。また、拠点においては、属する大学の強み・特色を研究面で強化。

・学術研究のボトムアップ型研究体制の構築への貢献

○ 学術コミュニティと連携した運営体制の確保が図られ、当該コミュニティの活性化、コミュニティを基盤とした 我が国のボトムアップ型研究体制の構築に貢献。

・学術研究の大型プロジェクトの推進

○ <u>国際的な競争と協調の中で我が国がリーダーシップを発揮し、世界に貢献</u>。またプロジェクト推進を通じて、 共同利用・共同研究体制構築の気運が醸成されるほか、国民・社会の学術研究に対する関心を惹起。

2. 共同利用・共同研究体制の意義・ミッション、役割について

(1)現代の学術研究とこれからの共同利用・共同研究体制

○ 共同利用・共同研究は、学術研究の本旨の実現と一体のもの。共同利用・共同研究体制においては、現代の学術研究に求められる方向性や役割と調和を図りながら、学術研究自体のもつ可能性を広げ、社会課題解決に向けた価値の創出が強化されるよう、あるべき姿の模索が必要。

(2)共同利用・共同研究体制の意義・ミッションについて

○ <u>個々の大学の枠を越え、装置や資料を共同利用しつつ、最先端の学術研究を研究者の知を結集して共同で推進すること</u>で、<u>分野や研究者コミュニティの統合、深化</u>によって学術研究の推進を促すもの。そして、研究者コミュニティ全体及び大学、社会に対して様々に貢献。

(3)共同利用・共同研究体制における各機関等の役割について

- 大学共同利用機関:全国で複数確保することが困難な大規模装置や貴重資料などの学術研究基盤についての共同利用を利用者である研究者とともに、持続的・発展的に推進。基本的に当該分野において全国に1カ所の研究機関。
- 拠点: 大学共同利用機関よりも専門的な分野・領域を主たる対象とし、当該地域又は全国規模の共同利用・ 共同研究のハブとして機能。研究分野の裾野拡大に貢献するほか、当該大学の強み・特色、機能強化に貢献。
- 大学共同利用機関法人(各機構): 大学共同利用機関と比して、分野を越えた大きな領域を対象として、<u>共</u> 同利用・共同研究体制の推進、異分野融合・新分野創成の戦略的推進等について存立意義。

3. 共同利用・共同研究体制の現況と直面する課題

強み・特色が見えにくくなっていないか

○ 共同利用・共同研究体制を支える機関としてのミッションや戦略性が必ずしも十分には理解されておらず、一部の各機関等においては共同利用・共同研究体制としての強み・特色が見えにくくなっているのではないか。

・大学改革の流れの中で意義が十分評価されているか

○ 個々の大学の機能強化を目指すダイナミックな国立大学改革の中で、大学の枠を越えた取組の意義が十分 <u>評価されない場合があるのではないか</u>。また、機能強化の取組に拠点の取組を位置付けている大学は一部に とどまっている現状にあり、大学執行部において、その意義が十分に理解されているとは言い難い。

・他分野との連携及び組織的流動性は十分か

- 共同利用・共同研究体制は、学術の動向を踏まえた柔軟な運営・組織体制が指向されるものであり、異分野融合などの意義を十全に果たすためにも、他分野との連携・協力体制の構築に特に留意することが重要。
- 研究者コミュニティの意向を受けて分野に応じて形成される各機関等は、<u>形成されると固定化する傾向</u>が強く、学術研究の動向を踏まえた柔軟な組織体制を模索するような動きは、機関内部、機構内部、又は一部の大学内部にとどまっており、組織的流動性の確保に課題がある。

4. 具体的な取組の方向性

○ こうした現況と課題を改善するため、時間的フェーズ(短期・中期)ごとに、各ステークホルダーによる迅速な取組が必要。短期的には、①各機関等による自己改革(「点」の改革)を図った上で、②その自己改革を加速し、各機関等の連携を強化・ネットワーク化し、個々の取組にとどまらない横断的取組(「面」の改革)に広げ、さらに中期的に③共同利用・共同研究体制の構造的課題を解決する抜本的改革(「立体」の改革)を推進する。

(1)共同利用・共同研究体制を構成する各機関等における改革・機能強化の推進

○ 各機関等の機能強化に当たっては、①IR(インスティテューショナル・リサーチ)機能の強化、②トップマネジメントの強化、③各機関等が保有する資源の積極的活用、④共同利用・共同研究体制の情報発信力の強化、⑤公正な研究活動の推進とリスクマネジメントの強化、に自ら取り組む。これらの取組は、各機関等の発意と自主性に基づいて行われることが重要。その中で、各機関等の意義やミッションの確認、大学共同利用機関法人においては、全体での意義やミッションの総括を行う。

(2)各機関等の自己改革・機能強化を促進するための基盤整備

- <u>強み・特色を強化するためには、自己改革が各機関等の個々の取組にとどまらず、体制全般で横断的に取り組むことが必要</u>。
- 各機関等が、自己改革の取組の際、留意すべき共通の方向性として、①マネジメント、広報、知財管理、IR機能等に係る、機関を越えた一元的組織の構築、②各機関等の枠を越えた連携による異分野融合・新分野創成のための組織の設置、③大学共同利用機関と拠点の連携促進、④国際的頭脳循環ハブとしての機能強化を指摘
- 各機関等においては、人事制度改革として、共同利用・共同研究体制を構成する人事制度をオープンかつ 各機関等の実態に適合化した形で、<u>中期目標・中期計画に設定するなど、自らルール化を検討。</u>
- 共同利用・共同研究体制の特質を踏まえた評価軸を確立し、共同利用・共同研究体制を発展させる<u>多様な</u> 観点からの財政支援を実施。

(3)共同利用・共同研究体制の構造的課題を解決するための抜本的改革

- 中期的課題として、共同利用・共同研究体制そのものの柔軟性・流動性を高める組織再編等の改革を行い つつ、他分野等との連携、学術研究の大型プロジェクトの推進等、課題を改善する改革を推進。
- 各機関等において、組織の在り方を平成27年度末までに自主的に検討。大学共同利用機関として備えるべき条件や基準、大学の附置研究所等を大学共同利用機関化する等の柔軟で新しい仕組みを検討。なお、検討に当たっては、各分野の研究動向を踏まえながら「スクラップ・アンド・ビルド」も視野に入れる。
- マスタープランとロードマップの連携の担保、プロジェクト支援年限の確定及び進捗管理の厳格化。
- 大学と共同利用・共同研究体制の機能強化による好循環の実現のため、大学共同利用機関と拠点等の連携組織の設置、共同利用・共同研究で得られた成果の可視化と成果発信のルール化等を推進。

2014(平成 26) 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

石川 義弘 横浜市立大学 大学院 医学研究科·教授 亀山 正樹 鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科·教授

福田 敦夫 浜松医科大学 医学部·教授

持田 澄子 東京医科大学 細胞生理学講座·教授

(所外専門委員)

Donggen Luo 中国 Peking University・教授 Hannah Monyer ドイツ Heidelberg University・教授

Robert Turner ドイツ Max-Planck Institute・名誉ディレクター

 八尾 寛
 東北大学 大学院 生命科学研究科・教授

 大木 研一
 九州大学 大学院 医学研究院・教授

 礒村 宜和
 玉川大学 脳科学研究所・教授

平田 たつみ 国立遺伝学研究所・教授

Ben Seymour 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター・特別招聘研究員

須原 哲也 放射線医学総合研究所・プログラムディレクター

(所内委員)

鍋倉 淳一 副所長·教授

 伊佐 正
 教授・研究総主幹 (委員長)

 久保 義弘
 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

 定藤 規弘
 教授・安全衛生・研究倫理担当主幹

 柿木 隆介
 教授・学術情報発信担当主幹

 南部 篤
 教授・教育担当主幹 (編集委員長)

富永 真琴 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授・特別事業担当主幹 池中 一裕 教授・岡崎統合バイオサイエンスセンター センター長

大河原 浩 技術課長

(敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画 第 22 号

2015年3月

編 集 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所 点検評価委員会 編集委員長 南部 篤

発 行 自然科学研究機構 生理学研究所 http://www.nips.ac.jp 自然科学研究機構 岡崎統合事務センター 総務部総務課 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 tel: 0564-55-7000

印刷 ブラザー印刷株式会社 http://www.brother-p.com ②2015 生理学研究所

> Formatted in up LaTeX