

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2006年度

第14号



目 次

巻頭言	1
第Ⅰ部 生理学研究所の現状と将来計画	3
1 生理学研究所の現況	5
2 中期計画・年度計画・評価	9
3 共同研究・共同利用研究	12
4 研究連携	20
5 大学院教育・若手研究者育成	25
6 労働安全衛生	28
7 研究にかかわる倫理	30
8 技術課	33
9 基盤整備	37
10 動物実験関連	42
11 知的財産	45
12 トレーニングコース	48
13 国際交流	50
14 広報活動・社会との連携	59
15 外部への研究紹介	62
16 日米科学技術協力「脳研究」分野	64
17 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」	66
第Ⅱ部 運営会議外部委員の意見	69
1 研究所全体の方向性	71
2 人事制度（任期制、内部昇進）	72
3 研究水準	73
4 共同利用研究	74

5	若手研究者育成	74
6	国際交流	75
7	社会貢献	76
8	広報活動	76
9	外部評価のあり方	77
第 III 部 外部専門委員による評価		79
1	生体情報研究系神経シグナル研究部門（井本敬二教授）の評価	81
2	統合生理研究系生体システム研究部門（南部篤教授）の評価	92
3	岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門（永山國昭教授）の評価	102
第 IV 部 各研究室の本年度の活動内容		111
1	分子生理研究系	113
2	細胞器官研究系	116
3	生体情報研究系	117
4	統合生理研究系	119
5	大脳皮質機能研究系	121
6	発達生理学研究系	124
7	脳機能計測センター	127
8	行動・代謝分子解析センター	129
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	130
第 V 部 業績リスト		133
1	分子生理研究系	135
2	細胞器官研究系	138
3	生体情報研究系	139
4	統合生理研究系	140
5	大脳皮質機能研究系	143

6	発達生理学研究系	145
7	脳機能計測センター	147
8	行動・代謝分子解析センター	147
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	148
10	動物実験センター	151
11	所長	152
第 VI 部 資料		153
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	155
2	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 年度計画（平成 18 年度） 抜粋	157
3	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 17 年度に係る業務の実績に関する評価結果	161
4	「科学技術」と「学術」 — 学術研究とは？	167
5	大学共同利用機関って何？	168
6	自然科学研究機構生理学研究所倫理委員会規則	169
7	動物愛護管理法の改正にともなう新たな指針、基準の制定について	171

巻 頭 言

「生理学研究所の点検評価と将来計画 2006 年度 (第 14 号)」を刊行する運びとなりました。大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所は、従来通り、生理学の先導的な研究所としての使命の遂行はもとよりの事として、さらに、法人化後の新制度に適応し、法人化の目的を達成するべく、(1) 大学共同利用機関としての機能の拡充、(2) 効率的な研究所運営、(3) 若手研究者の育成、(4) 広報活動の拡充、等に特に力を注いでまいりました。生理学研究所はその法人化後も着実に前進しております。

先ず、「業績リスト」からも明らかのように、**2006 年度の研究・学術活動**は例年度に優るとも劣らないものであります。プロトンチャネルは生体にとって極めて重要であるにもかかわらず、その実体が知られていませんでしたが、それがこれまでに類を見ない新しいタイプの電圧感受性フォスファターゼ (VSOP) であることが神経分化研究部門の岡村康司教授等によって明らかにされたのをはじめとして (Sasaki, Takagi, Okamura: Science 312, 589-592, 2006)、その他多くの世界的な研究成果が得られております。また、本年度の生理学研究所国際シンポジウムとして、(1) 大脳皮質・海馬の局所神経回路研究、(2) ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム、(3) 膜電位—化学シグナルの新展開：多様性とメカニズム、の 3 件の国際シンポジウムが行われました。さらに、大学共同利用機関としての共同利用研究の本年度の件数も、一般共同研究 36 件 (所外の研究者から研究テーマを公募し、その中から選ばれたテーマについて、所外の研究者が所内の教授または助教授の協力のもとに行う共同研究)、計画共同研究 27 件 (生理研で定めた研究テーマについて、所外から共同研究者を公募して行う共同研究)、共同利用実験が 34 件 (所内の大型機器を利用して所外と所内の研究者が共同して行う研究)、以上合計 97 件であり、昨年度と比べて 7 件増加しています。

大学共同利用機関としての機能の拡充をするべく、2005 年 11 月に組織改編によって新たに立ち上げた共同実験施設「行動・代謝解析センター」については、さらに本年度はその遺伝子改変動物作製室に富田助手を迎えることができました。また、脳機能計測センターでは、2006 年 1 月より生体情報解析室に根本助教授を迎えるとともに、内外からの共同利用

の要望がますます増しつつある 2 光子顕微鏡室の整備が行われ (部屋の移動、室温湿度調節系と陽圧系の設営等)、共同利用に向けて大きな前進がみられました。さらに、ナノ形態生理研究部門では島津製作所との共同研究により新しい質量顕微鏡が開発され、この研究により瀬藤助教授が日本学術振興会第 141 委員会榊奨励賞を受賞されました。この質量顕微鏡には、同じくナノ形態生理研究部門で開発された位相差電子顕微鏡や脳機能計測センターの 2 光子顕微鏡と並んで、新しい共同利用研究機器の一つとしての発展が期待されます。

生理学研究所では**効率的な研究所運営**を目指して、これまでも運営会議、点検評価委員会、共同利用研究に関わる種々の委員会、倫理委員会等の外部委員のご意見を研究所運営に出来るだけ反映するべく努力してきましたが、本年度は運営会議の外部評価委員からのご意見を聞く機会を一層多く設けるとともに、アンケートにご回答いただく方法をも試みる等、外部評価委員の忌憚のないご意見を得ることに努めました。また、研究所運営一般に関する外部評価以外に、われわれが現在行っている研究そのものについての評価については、われわれの研究を深く理解するとともに、その学問的意義を適格に指摘していただける一流の研究者に特にお願いしたいということで、従来どおり、重点領域を定めてその領域の専門家の先生方に評価をお願い致しました。すなわち、本年度は生体情報研究系神経シグナル研究部門、統合生理研究系生体システム研究部門、およびナノ形態生理研究部門 (岡崎共通研究施設岡崎統合バイオサイエンスセンター) の 3 部門について外国人研究者を含む外部の先生方をお願いして先生方のご都合のつくかぎり、研究室を視察していただき、質疑応答の時間をも設けさせていただきました。

生理学研究所では**若手研究者の育成**にも従来より力を注いでおり、特に大学院教育については、外部の大学院からの委託学生の教育を担当する以外に、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して参りました。生理科学専攻では 2004 度より博士後期課程 (3 年課程) に加えて 5 年一貫制博士課程を導入しましたが、5 年一貫制博士課程導入後 3 年目となる本年度、この課程に在籍する生理科学専攻の総研大学院生は 21 名となりました。生理科学

専攻後期博士課程に在籍する大学院学生 40 名と併せると、生理科学専攻総研大学院生の総数は 61 名となっております（博士課程の学生 40 名の内 6 名は外国人留学生）。毎年夏に約一週間行っている「生理科学実験技術トレーニングコース」は本年度で 17 回目を迎えましたが、本年度は「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」ということで希望者を公募し、約 200 名の応募者の中から 140 名を採択して開講されました。また、各部門で希望者を募って生理研の研究生活の実際を体験していただく「体験入学」も本年度は約 2 ヶ月にわたって行われました。これら「トレーニングコース」や「体験入学」の経験が動機となって生理科学専攻へ入学してくる学生も増しているようです。これまでに生理科学専攻で学位を取得した研究者は合計 112 名（この内の 3 名は外国人研究者）を数えており、これらの人達の多くが既に研究者として身を立てています。2006 年度第一回「ロレアル・ユネスコ女性科学者日本奨励賞」を受賞された佐々木真理博士（神経分化研究部門の非常勤研究員）も生理科学専攻後期課程の卒業生であります（2006 年 3 月卒業）。所外の諸研究機関からの希望者を集めて行われる「生理学技術研究会」は本年度で第 28 回目となりましたが、本年

度も例年どおり多数の希望者の参加を得ることが出来ました。

法人化後の大学利用機関にとって、**広報活動の拡充**が重要な度を増しております。生理学研究所では先ずホームページの充実に意を用いてきましたが、本年度は生理研ホームページへのアクセス数が 1,400 万件を超える見込みとなりました。このアクセス数は 1,200 万件であった昨年度のそれを大きく上回っております。さらに、生理学研究所は社会との交流・連携にも努めており、これまでも「世界脳週間講演会」、「スーパーサイエンスハイスクール授業」、「親子おもしろ科学教室」、「岡崎市教育委員会国研セミナー講演」、「岡崎市出前授業」、等々に積極的に協力参加して地域社会との交流を計ってきましたが、本年 4 月には永山國昭教授（ナノ形態生理研究部門）が科学技術に関する知識の普及と科学技術に対する関心・理解の増進に寄与した功績によって文部大臣表彰科学技術賞（理解増進部門）を受賞されました。

われわれの自己点検評価書である「生理学研究所の点検評価と将来計画」の持つ意味は近年ますます大きくなるようです。この自己点検評価書を自省の糧として、われわれ全員一致協力してわれわれの使命を達成するべく努力を続けようではありませんか。

2007 年 3 月

生理学研究所長 水 野 昇

第 I 部

生理学研究所の現状と将来計画

1 生理学研究所の現況

生理学研究所は唯一の人体基礎生理学研究・教育のための大学共同利用機関であり、人体の生命活動の総合的な解明とそれを推進する国際的研究者の育成を目標としている。生理学研究所ではそれに向けて、分子から細胞、組織、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すると共に、それらのレベルを有機的に統合する研究を行い、生体の機能とそのメカニズムを解明することを使命にしている。また、生理学研究所は大学共同利用機関として、全国の国公立大学をはじめとする他研究機関との各組織の枠を越えての共同研究を推進し、配備されている最先端の研究施設・設備のみならず、新たに開発した高度の研究技術や、ニホンザルや遺伝子改変ラット・マウスなどの実験動物や、配備されている会議室・宿泊施設や、鋭意蓄積している最新の生理科学研究・教育情報のデータベースを、全国的な共同利用に供することを使命にしている。更には、生理学研究所は総合研究大学院大学生命科学研究科の生理科学専攻を担当し、国際的な生理科学研究者を育成することも使命にしている。これらの使命をすべて全うするためには、現在の研究部門・施設数やスタッフ数ではもちろん充分とはいえないが、限られた力を有機的に発揮することによって能率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を、改組を適宜行いながら、取るようにしている。

1.1 生理学研究所の研究教育活動の概況

生理学研究所は分子から個体までの各レベルでの研究者を擁し、人体の機能とそのメカニズムに関する国際的トップレベルの研究を展開し、**先導的研究機関としての使命**を果たしている（第 IV 部参照）。その研究の質の高さは、生理学研究所がカバーする生物学・医学分野や神経科学分野において岡崎の研究者が論文引用度ランキング 1 位を占め続けていることからもうかがえる。現在在籍している専任教授 16 名の内で、何らかの形で脳・神経の研究に携わるものは 15 名、バイオ分子センサーの研究に携わるものは 11 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（詳細は第 I 部第 3 章 p.12 参照）。まず第 1 に、世界唯一の生物専用の超高压電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計や、3 テスラの磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置などの最高度の大規模機器を多数の共同利用研究に供している。第 2 には、世界最高深部における生体内リアルタイム微小形態観察が可能な 2 光子励起レーザ顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界ではじめて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所自らが開発した高度の研究技術を「共同研究」（「一般共同研究」および「計画共同研究」）に供している。加えて、「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を共同利用的に支援している（第 I 部第 16 章 p.64）。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」（後述）を立上げ、遺伝子改変マウスやラットを「計画共同研究」に供している。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」の中核機関として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本年度より開始している（第 I 部第 17 章 p.66）。このプロジェクトは来年度からさらに 5 年間更新されるよう準備中であり、この事業の推進をさらに充実させるための組織体制の整備が望まれている。第 4 には、配備されている「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「山手ロッジ」）をフル稼働させて、多数の「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。これを通じて新たな研究分野の創出や特定領域研究の立ち上げなどを生み出してきた。第 5 には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数（昨年度 1,220 万件以上、本年度 11 月時点で 933 万件以上）を得ている（p.59 参照）。また、各種市民講座や医師会講演や国研セミナーや岡崎寺子屋教室およびスーパーサイエンスハイスクール（SSH）などを通じて、市民・開業医師・小中高生・小中学校教

師にも学術情報発信につとめている。来年度からは、これらの学術情報発信業務を更に充実するための組織的裏付けを与えることが必要となっている。

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する使命**を果している（第Ⅰ部 第5章 p.25 参照）。ちなみに、2005 年度は 16 名の学位取得者を生み、2006 年度は少なくとも 12 名が同様の見込みである。これらの修了者等は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。また、他大学からの大学院生の教育・指導も多数受託している。また、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・学部学生の教育・指導を行っている。

1.2 現在の管理体制

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議（所外及び所内委員より構成）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。その実施は、予算や労務管理や所長補佐を担当する 1 名の副所長と、共同研究担当、動物実験問題担当、安全衛生担当、研究連携担当、広報渉外担当、教育担当の 6 名の主幹がその任にあたっている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。

運営会議では、点検評価委員会を設置し、評価を実施している。その実施の責任者には、研究連携担当主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所長は副所長と協議の上、問題点の解決にむけた企画・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。

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、来年度においてはこれを強化するための組織的裏付けを与える必要性が生じている。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・立案委員会や担当副所長などを設けるなどの改善措置が、来年度にお

いてとられることが期待される。

1.3 現在の研究組織体制

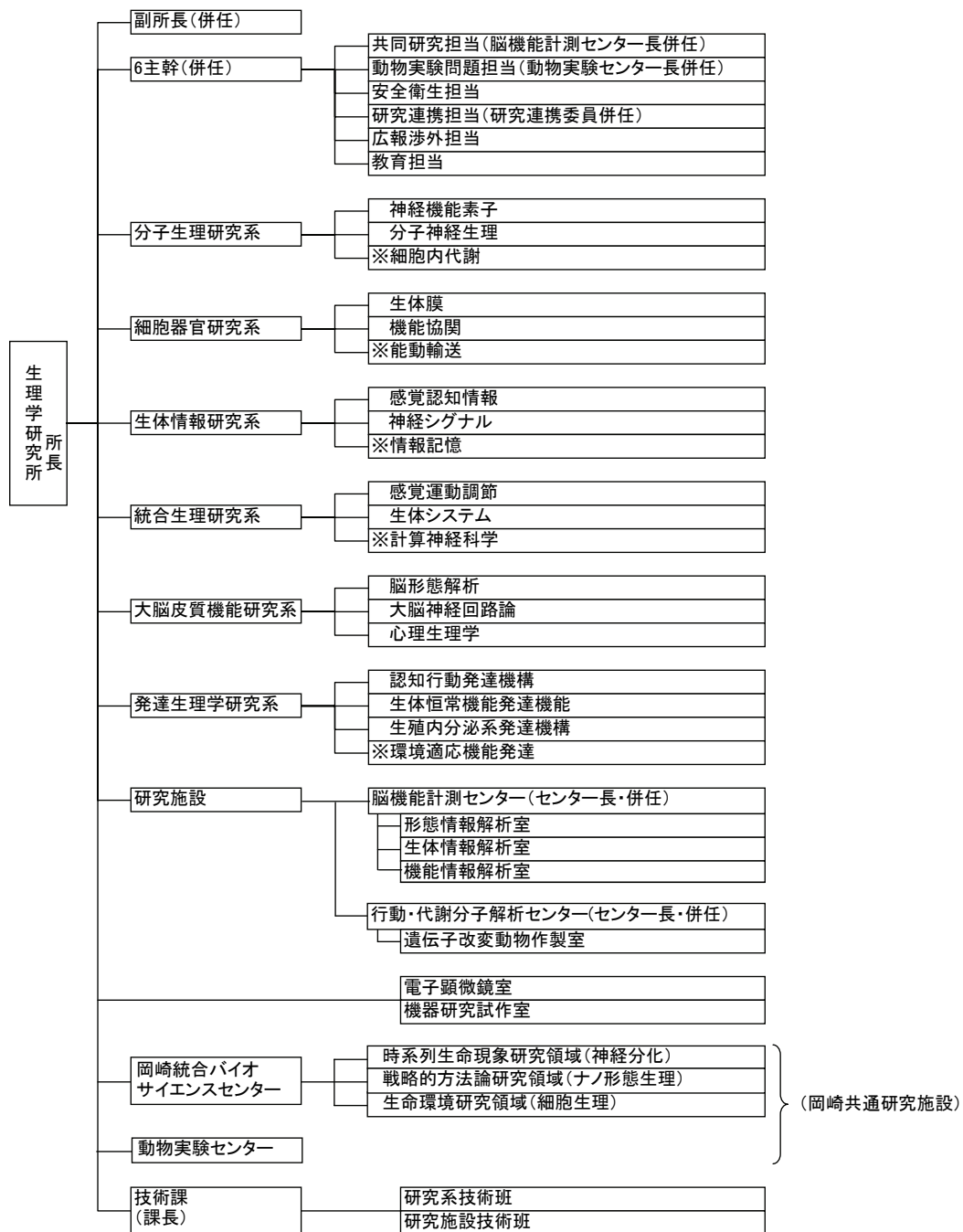
国立大学法人法（平成 15 年法律第 112 号）の施行により、「大学共同利用機関法人」が 2004 年 4 月より設立され、生理学研究所は国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所、基礎生物学研究所と共に自然科学研究機構を構成している。

生理学研究所の研究組織体制は、2005 年 11 月 1 日に「行動・代謝分子解析センター」を新設・改組して付表のような体制となっている（p.7）。「行動・代謝分子解析センター」は遺伝子改変動物を作製し、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式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（第Ⅰ部 第 10.3 章 p.43）。現在、すでに「遺伝子改変動物作製室」を立上げ、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始めている。遺伝子改変動物作製が軌道に乗り始めた現在、その行動様式を多角的・定量的に解析し、これを共同利用研究に供するための組織体制の整備が緊急の課題となっている。今後の課題として残されていた「行動様式解析室」と「代謝・生理解析室」の立上げのうちで、前者は来年度中にも実現される必要がある。

常勤職員としては所長 1、専任教授 17、助教授 20、助手 36、技術職員 31、計 105 のポストがあり、現在選考中の教授・助教授・助手若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に 2005 年度から、数名の特任助手を採用している。

技術課は付表のように、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。

組織図



1.4 職員と就業体制

2004 年度からの法人化に伴い生理学研究所の就業体制は、常勤職員（研究教育職員、技術職員）につい

ては『職員就業規則』、週 40 時間勤務の非常勤の職員については『特定契約職員就業規則』、概ね週 30 時間を超えない勤務の非常勤の職員については『短時間契約職員就業規則』のもとで行われている。

現在の労務別職員数（2006 年 12 月 1 日現在）は、

研究教育職員が 69 名、技術職員が 30、特定契約職員が 15 名、短時間契約職員が 128 名で、各労務階層から過半数代表者が 1 名ずつ選出されているが、自然科学研究機構および岡崎 3 機関での労使交渉の場とともに、所内に労使懇談会を設け、労務上の問題に当たっている。なお、過半数代表者の選出にあたっての全職員への選出発議の周知は使用者側が行うことと申し合わされている。また全職員が一同に会する機会が難しいことや過半数代表者と各階層職員との連絡、意見交換が必要なことから、各階層のメーリングリストを作成して活用している。

2005 年度には、三就業規則に『不服申し立て』、特定契約職員就業規則に『退職手当』が新たに規則化された。また土・日曜日に緊急の出勤が生じた時、これまでの 1 週間の起算日が月曜日では休日振り替えが困難であったが、2005 年度から 1 週間の起算日を土曜日に変更し、休日振り替えがしやすい体制に整備している。その他、就業上の問題として、生理学研究が共同利用機関として中心業務の 1 つとして開催している各種の共同研究、研究会、生理研コンファレンス等の準備・受付・事務などの業務の多くは短時間契約職員、特に事務支援員により行われているが、これらの業務が契約時間内で収まらない状況が出てきたので、事務支援員等の勤務時間調整等による就業変更を 2006 年度より可能とした。また、任期付研究教育職員の再任問題は 2009 年 3 月から発生するが、その再任評価作業は所内外の委員によって構成される「再任評価委員会（仮称）」が 2007 年度からあたることとなった。どのような基準で再任評価を行うかは、今後の大きな検討課題である。

1.5 現在の予算

自然科学研究機構への 2006 年度の運営費交付金の予算配分額は、5 研究所、本部、特別教育研究経費、施設費を合わせて 30,702,262 千円であり、その内生理学研究所へは（施設費を除いては）総計 1,473,922 千円の配分があった。若手研究者育成のための経費として機構長裁量経費から 2006 年度は 3,500 千円の追加配分が行われた。運営費交付金の人件費と物件費には効率化係数がかかり、2004 年度に比して 2005 年度は 48,682 千円の、2006 年度は 2005 年度より更に 4,460 千円の減額となっており、2007 年度にも更に相当の減額が予定されている。しかし、分野間連携経費としての配分の結果、2005、2006 年度とも

ほぼ 2004 年度並という結果となったが、2007 年度には分野間連携経費が 15% 減額される予定であり、2004-2006 年度（およびそれ以前）に比べて 2007 年度はかなり厳しい財政状況となるものと予測される。ここ 2 年間の運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 56-57% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費がおおよそ 64-65% 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 2006 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 63,251 千円であり、これらはすべて（大学院生の研究費以外の）大学院教育関係経費に支出された。特に、RA 経費として平成 18 年度に 25,666 千円を配分した。

1.6 概算要求

特別教育研究経費の概算要求は、継続事項の超高压電子顕微鏡、生理動態画像解析装置（fMRI）及び SQUID 生体磁気測定システム（MEG）に関わる実験経費としての「多次元ニューロイメージングによる生体機能解析共同利用実験」と、日米脳科学共同研究に関わる「脳機能の要素的基礎と統合機構共同研究」は採択されたが、新規事項の採択は行われなかった。但し、これらの継続事項についての 2006 年度の配分額は、これまでの 1% 減となった。焦眉の「動物実験センター本館改修（SPF 化）」については、施設設備費要求の形で申請してきたが、採択が行われなかったため、2005 年度から 3 年計画で行うことになった。自然科学研究機構全体から申請された「分野間連携による学術的・国際的研究拠点形成」は 2005 年度から採択され、その中で生理学研究所は「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」事業を担っている。

1.7 外部資金の獲得状況

2006 年度（10 月現在）の外部資金の獲得状況は、委任経理金 32 件、産学連携研究費 13 件、科学研究費補助金（科研費）107 件、科学技術振興機構研究費 12 件、ナショナルバイオリソースプロジェクト 2 件である。なお、生理学研究所（統合バイオを除く）の 2006 年度の新規科研費の採択率は 34.7%（全国 8 位）であった。

2 中期計画・年度計画・評価

2.1 概要

大学共同利用機関法人自然科学研究機構は、平成16年4月に発足したので、今年度は法人として3年目となる。自然科学研究機構では、評価担当の理事である本島理事（核融合科学研究所所長）の下、『評価に関するタスクフォース』（以下、評価TF、第2期 座長：井本生理研教授）が中心となり、多くの職員と協力して評価に関する作業を進めてきた。

この1年間の主な作業は、平成18年度の年度計画の作成と平成17年度業務実績報告書の作成であった。年度計画の作成はこれまでどおり年末頃から本格的な作業を開始し、年度末に文部科学省に提出した。また業務実績報告書は、6月末に完成させ提出した。8月に文部科学省大学法人評価委員会のヒアリングが行われた。評価の結果は、9月29日に公表された。年度評価に関する作業は、全体的に比較的順調に行われたと思われる。

平成18年11月からは、第3期の評価TF（座長：福島国立天文台副台長）が、平成19年度年度計画の作成、平成18年度業務実績報告書の作成を開始している。

一方、生理学研究所の点検評価作業は、本点検評価書の作成を含めて、ほぼ例年通り点検評価委員会を中心として行われている。来年度からは各種の評価に対応する作業が一層増加することが予想されることから、来年度に向けた体制の整備が検討されている。

2.2 「各事業年度に係る業務の実績に関する評価」

各事業年度に係る業務の実績に関する評価（以下、年度評価と略す）は、文部科学省 国立大学法人評価委員会が行う評価であり、年度計画の年度計画の「II 業務運営の改善及び効率化」、「III 財務内容の改善」、「IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供」、「V その他の業務運営に関する重要事項」、ならびに財務諸表等が、主要な評価対象である。「I 研究機構の教育研究等の質の向上」の項目は、直接の評価の対

象とはなっていないが、コメントが与えられている。

「行政改革の重要方針」

平成17年度末にかけて行われた年度計画の作成は、今回が3度目であったこともあり、比較的問題なく進められた。この間の大きな出来事は、平成17年12月24日に閣議決定された「行政改革の重要方針」である。この決定の前文には次の目的が記されている。

「小さくて効率的な政府」を実現し、財政の健全化を図るとともに、行政に対する信頼性の確保を図ることは、政府にとって喫緊かつ最重要課題の一つである。… 今後、「小さくて効率的な政府」への道筋を確かなものとするためには、… これまで以上に事業の仕分け・見直しなどを行いつつ、行政のスリム化、効率化を一層徹底することが必要である。

項目と関係部分を以下に記す。

-
- 1 政策金融改革
 - 2 独立行政法人、公営競技関係法人、その他政府関係法人の見直し
 - 3 特別会計改革
 - 4 総人件費改革の実行計画等
- (1) 総人件費改革の実行計画
- ア 公務員の定員の純減目標
 - イ 給与制度改革等
 - ウ その他の公的部門の見直し
- ① 独立行政法人及び国立大学法人法に基づく法人
- (ア) 主務大臣は、国家公務員の定員の純減目標（今後5年間で5%以上の純減）及び給与構造改革を踏まえ、独立行政法人及び国立大学法人法に基づく法人について、各法人ごとに、国家公務員に準じた人件費削減の取組を行うことを中期目標において示すこととする。
- (イ) 各法人は、中期目標に従い、今後5年間で5%以上の人件費（注）の削減を行うことを基本とする（日本司法支援センター及び沖縄科学技術研究基盤整備機構を除く）。これに加え、役職員の給与に関し、国家公務員の給与構造改革を踏まえた見直しに取り組むものとする。各法人の長は、これらの取組を含む中期計画をできる限り早期に策定し、主務大臣は、中期計画における削減目標の設定状況や事後評価等を通じた削減の進捗状況等を的確に把握するものとする。
- (ウ) 上記の（イ）の取組を踏まえ運営費交付金等を抑制する。
- (エ) 各省庁の独立行政法人評価委員会及び国立大学法人評価委員会は、各法人の人件費削減の取組状況や国家公務員の水準を上回る法人の給与水準の適切性等に関し厳格な事後評価を実施するとともに、総務省の

政策評価・独立行政法人評価委員会においても2次評価を行うこととし、これらの結果を公表する。

② 特殊法人及び認可法人

(以下略)

この閣議決定に対する対応は、評価 TF ではなく機構会議等で審議され、中期計画変更の手続きが取られ、「業務運営の改善及び効率化 人事の適正化に関する目標」の項に、次の計画が付け加えられた。またこの中期計画に対応する年度計画の項目も入れられた。

【中期目標】「行政改革の重要方針」(平成 17 年 12 月 24 日閣議決定)において示された総人件費改革の実行計画を踏まえ、平成 21 年度までに概ね 4% の人件費の削減を図る。

【平成 18 年度年度計画】「行政改革の重要方針」(平成 17 年 12 月 24 日閣議決定)において示された総人件費改革の実行計画を踏まえ、概ね 1% の人件費の削減を図る。

平成 18 年度年度計画は 2006 年 3 月末に提出され、また実績報告書は 6 月末に提出された。7 月下旬に国立大学評価委員会から業務実績報告書に関する約 30 の質問が寄せられ、それらに対する回答を提出した。8 月 25 日に行われた国立大学法人評価委員会によるヒアリングは、主にこの質問とその回答をめぐって行われた。

2.2.1 評価結果

評価結果は p.161 に掲載した。全体評価としては、中核的研究拠点としての役割を評価する一方、法人化後の共同利用の方向性を議論し実践していくことを求めている。項目別には、(1)「教務運営の改善および効率化」、(2)「財務内容の改善」、および (4)「その他業務運営に関する重要事項」、には『順調に進んでいる』の評定を、また (3)「自己点検・評価及び情報提供」には『達成に特筆すべき進捗状況にある』との評定を得た。教育研究の質の向上に関しても、細かいコメントがなされている。

なお、国立大学法人・大学共同利用機関法人の全体評価の中で、自然科学研究機構が次の 2 点で具体取組例として取り上げられている。

(自己点検・評価及び第三者評価結果)

毎年自己点検・外部評価を行い、結果を外部委員が約半

数を占める運営会議に諮るとともに、評価で指摘された改善点については、次年度に実行し、次の評価で検証を行うサイクルを確立している。

(国際交流、国際貢献の推進)

機構長を本部長とする「国際戦略本部」を設置し、国際活動の情報を一元化するとともに、自然科学研究者コミュニティの国際的中核拠点形成を主軸とする機構の国際戦略を策定・公表している。

今回の平成 17 年事業年度にかかわる業務実績報告書の作成は、全体を通して比較的問題なく進められた。その理由としては、次のことが挙げられる。(1) 2 回目であり制度としても安定してきた。例えば、報告書本体以外の資料などで、提出を求められるものが比較的早期に示されていた。(2) 昨年度に指摘された問題点に対する対策を十分に行った。(3) 作業分担の改め、研究に直接関係するところ以外は、事務サイドが分担した。(4) 前もって論点が整理され、その結果に従ってヒアリングが行われた。(5) 評価委員会のメンバーが研究所を視察し、その機会にいろいろな課題に関する意見交換をすることができた。(6) 評価委員会のメンバーおよび文科省の担当者が大幅に変わり、それに伴い評価の視点がある程度変わった。

しかしながら今後評価はより厳格になっていくことが予想されることを考えると、十分な対策が必要である。特に注意すべきことは、次の通りである。(1) 1、2 年目は、体制の整備が主な記載事項であったが、今後は実際的な成果を問われることになる。(2) 財務関係のデータが蓄積し、経年変化の検討が要求されることが予想される。(3) 危機管理など、まだ制度自体が不十分であると考えられる事項が残っている。

11 月 27 日に発表された総務省 政策評価・独立行政法人評価委員会の意見でも、学長などによる経営方針の明確化、戦略的資源配分とその事後チェック、財務内容の経年比較、危機管理、人件費削減の進捗状況、公的研究費の不正使用等防止、などが指摘されており、これらに関係した事項に関しては、特に注意を払う必要があると考えられる。

2.3 生理学研究所の点検評価

生理学研究所では、1993 年度以来、毎年、点検評価の作業を行ってきた。評価の方法は年々変化してきているが、最近数年は、研究所全体の諸事項に関

する現状分析と対策案の作成を所内で分担して行い、それを点検評価委員会に諮ってきた。また研究業績の評価に関しては、毎年3部門程度の評価を外部専門委員（各研究部門あたり3名程度；外国人研究者を含む）に依頼して行ってきた。

この方式での点検評価の手法は、研究所全体の問題点を整理し今後どのように対応していくかという面では優れているが、研究所全体の方向性が不明確、外部委員の意見を汲み取る努力が十分でない、といった問題点が指摘されている。このために今年度は運営会議の委員の先生方に、生理学研究所運営に関するアンケートを行った。また研究部門の研究業績の評価に関しては、比較的無難なコメントで終わっていることが多い。これは評価結果がどのように使用されるか不明、という状況で、評価者としても踏み込んだ記載を避ける傾向にあるためと思われる。わが国では評価の歴史が浅いことも影響しているのであろう。

10月11日に、文部科学省 科学技術・学術政策局 評価推進室らの視察ならびに研究開発評価活動に関する意見交換が行われた。この評価の視点は、大きなプロジェクトの評価ということに重点を置いているようであり、彼らの意見が生理研に適應できるか疑問に感ずるところもあった。しかし評価体制を有効に活用し研究所の存在感を高めていくべきだという指摘は、生理学研究所の評価体制を再検討するよいきっかけとなった。コメントの一部を引用しておく。

評価を意識した計画立案の必要性について、言及があったが、組織がそれに対応できていない部分を感じられた。従来のように、個々の研究者の集合体が組織として位置づけられているようであり、評価書等には個別所員の研究の実績が詳細に列記されているが、組織として研究成果をまとめ、分析したのが見あたらなかった。これは研究の自由度を高める意味で重要であるが、当該研究所が国内外でどのような位置づけにあり、どのような方向性を目指しているのか、競合する組織との差別化をどのように図っていくのかを考える際、まとまりのある組織データと個々の所員のデータをバランスよく分析する必要がある。そのようなデータ収集の体制と組織戦略の立案は、小さな組織であればなおさら必要性が高いものと思われ、基礎研究の拠点としてより活躍の場を広げる手段として取り入れたらよいのではないかと感じた。

2.4 今後の対応策

評価の作業は、生理学研究所の活動の大部分が税金によってまかなわれている限り、必要なものである。現在、研究所評価は、自己点検・外部評価、年度計画にかかる評価、中期計画にかかる評価の3本立てになっている。一方この3年間の評価作業から、どのようなデータがどのような形で必要か、ということに関してもかなりのノウハウの蓄積が出来てきている。従来はこれらのデータを基礎とする計画・報告書を作成する度に、担当者が過去のデータを集め直すというあまり効率的でない方法が取られていた。より多くのデータがよりすばやく要求される状況となった現在、これまでの個人に頼るやり方では対応できなくなっていることは明らかである。少なくとも重要なデータの集積に関して、そのルートと場の明確化を急ぐ必要がある。生理学研究所のような小規模な組織で、どのようにすれば効率的な体制に出来るかを検討していくべきであろう。

これまでの生理研の評価体制は、運営会議を中心に考えられていた。しかし「運営会議メンバーが行った評価は、果たして外部評価といえるか？」という疑問が呈されている。このような批判に 대응するためには、たとえば生理学会や神経科学会に評価を依頼するといった働きかけが必要である。

（補足）この評価点検報告書を作成中に、中期計画にかかる評価の概要がかなり明らかになってきた。この評価は本来中期計画の期間が終わった後に行われるべきものであるが、次期中期計画の作成などを考慮して、4年次終了後に（すなわち2008（平成20）年度に）行われることになった。研究に関する部分は、文部科学省の評価委員会が評価を行うのではなく、大学評価・学位授与機構が目標の達成度、研究水準、質の向上度といった観点から評価を行う。その実施要項の作成はほぼ終了しており、研究水準に関しては主要な業績から判断するということになる。実施要項は2007年の2月頃に決定される予定である。実際の業務実績報告書を作成するまでには1年あまりの余裕があるため、今後そのための対策を十分に講じていく必要がある。

3 共同研究・共同利用研究

3.1 概要

生理学研究所は大学共同利用機関として、大型設備（超高压電子顕微鏡、生体磁気測定装置、磁気共鳴装置など）を用いた共同利用の促進とこれを通じた大学および関係機関との共同利用研究を発展させることをその使命の一つとしている。近年、大学および関係機関の連携の動きが強まる中、研究ネットワークの中心としての役割は今後とも一層重要になると考えられる。生理学研究所はこのような役割を果たすべく、毎年「一般共同研究」、「計画共同研究」、超高压電子顕微鏡、生体磁気測定装置、磁気共鳴装置などの大型機器を用いた「共同利用実験」、および自然科学研究機構主催の「研究会」などを全国に公募し、研究者コミュニティの便宜を図るとともに、共同研究活動の高度化と新しいシーズの発掘に努めている。この他、毎週のように行われる国内外の著名研究者による所長招聘セミナーや毎年行われる生理研国際シンポジウムなども共同研究の促進に役立っている。

3.2 共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学および関係機関の常勤研究者が所内の教授または助教と共同して行う研究であり、合計で従来 30-40 件が採択されていたが、共同研究活動の活性化に伴い本年度の採択は合計 63 件に及んでいる。計画共同研究は研究者コミュニティのニーズに基づいて生理学研究所で自ら設定したテーマである「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」と「バイオ分子センサーと生理機能」の二つのテーマについて、一般共同研究はそれ以外の所外の研究者の主導によるテーマについての共同研究である。「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」の成果として 5 件の論文発表を行い、とくに京都大学大学院医学研究科・篠原隆司教授との共同研究では、ラット由来生殖細胞がマウスの精巣環境下で成熟し、生殖細胞が正常に精子細胞へ分化し、かつ正常に産仔発生に寄与することを初めて証明した。また 3 件の遺伝

子操作モデル動物を既に作製し、とくにヒト成長ホルモン遺伝子を全身および脂肪細胞に特異的に発現させたトランスジェニックラットは、ヒト小人症治療および肥満症治療のモデルとして期待されている。昨年度から特にバイオ分子センサー連携プロジェクトの発足に伴い「バイオ分子センサーと生理機能」のテーマでの共同研究件数が伸びていたが、本年度も例年の約 3 倍にあたる 27 件が採択された。平成 18 年度にはこの共同研究から論文が生まれ、国立循環器病センターとの共同研究では、未熟脳に発現しているカルシウムセンサー蛋白質が神経細胞死防御作用を示すことが明らかとなった（Journal of Cell Biology, 2006）。これら「一般共同研究」および「計画共同研究」に参加している国内の大学および関係機関の研究者は 2006 年度だけで延べ 359 名を数える。

3.3 超高压電子顕微鏡共同利用実験

「共同利用実験」は研究所内外の研究者が協力して、大型特殊設備を用いた研究を進めるもので、例年 30 件程度が採択されているが、本年度も計 34 件が採択されている。超高压電子顕微鏡については「生体微細構造の三次元解析」「生物試料の高分解能観察」「生物試料の自然状態における観察」の 3 つの研究テーマを設定し公募を行っている。生理学研究所の超高压電子顕微鏡は、医学生物学分野への応用を目的に昭和 57 年 3 月に搬入され、同年 9 月より全国に課題を公募して共同利用が開始された。装置は、各部の劣化に伴う修理改造を伴いながらも、現在も高い真空度のもとに高い解像度を保って安定に運転されている。この超高压電子顕微鏡は、世界でも唯一の医学生物学専用機であり、これまでの 24 年間に全国の医学生物学分野の研究者などによる 400 件を超える課題が採択され、160 編を超える英文和文の論文を生み出してきた。この中には東京大学、カリフォルニア大学との共同研究で超高压電子顕微鏡による三次元断層撮影を用いたアストログリア細胞の精細な形態計測を行った業績がある。

Hama K, Arie T, Katayama E, Marton M & El-

lisman MH (2004) Tri-dimensional morphometric analysis of astrocytic processes with high voltage electron microscopy of thick Golgi preparations J Neurocytol. 33:277-285.

このような業績を生み出してきた生理学研究所の超高圧電子顕微鏡の稼働率は平均約 80 % に達しており、世界最高レベルである。しかしながら設置以来 24 年が過ぎ装置の経年劣化は避けられない。また近年のこの分野の研究者コミュニティの三次元断層撮影に対する強いニーズに応えていくためには、近年の技術発展を取り入れた電子顕微鏡のデジタル化を進め、迅速で自動化されたデータ取得およびデータ解析を可能とすることが不可欠である。このような点を考慮すれば、今後とも一層成果を挙げていくために近い将来の装置の更新ないし大規模改造が絶対に必要である。

3.4 生体磁気測定装置共同利用実験

生理学研究所は 1991 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、大学共同利用研究施設として、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。平成 14 年度には基礎脳科学研究用に特化した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主業務として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない高レベルの基礎研究を行っている。

脳磁計を用いた共同研究としては「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。生体磁気計測装置共同利用実験の共同利用の件数は 5 ないし 6 件、外部の施設からの参加人数は 15-20 人程度で推移している。平成 14 年度に新型機器に更新される前は、2 ないし 3 件であったので、新型機器への更新の効果が出ているものと思われる。本年度も 7 件の採択があり 25 名が外部機関から参加している。今後の問題点として約 5 年後に予想される現有機器の老朽化にどう

対応するかということが挙げられる。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。

本年度の共同研究の成果として英文原著論文を 8 編発表した。第 1 著者の所属は、名古屋大学医学部 (3 編)、愛知県身障者コロニー、中央大学文学部、群馬大学医学部、国立精神神経センター、それにカナダのトロント大学である。

3.5 磁気共鳴装置共同利用実験

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊三次元観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連続観察（含む脳賦活検査）」というそれぞれ 2 つの研究テーマを設定し募集している。本年度の共同研究件数は 13 件、外部機関からの参加者は延べ 47 名である。現在の装置は平成 12 年に導入されたもので、3 テスラという高い静磁場により通常の装置 (1.5 テスラ) に比較して 2 倍の感度を持ち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備しており、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしている。平成 12 年の機器導入以来の共同利用による英文原著論文発表数は既に 12 報に達している。共同研究の一例として、セロトニントランスポーターに関連する遺伝子多型の違いが、顔刺激に対する辺縁系の反応の違いとして反映されることを明らかにした研究 (名古屋大学との共同研究 Iidaka et al. 2005) は、人間の脳神経活動が表現型 (phenotype) として計測しうることを示した点で画期的であった。

Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T & Sadato N (2005) A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. J Neurosci 25:6460-6466.

現在装置の状態は良好であるが、問題点として所内対応研究教育職員の不足が挙げられる。最近研究人口の増大している脳賦活検査は、主に人間を対象としている関係上、倫理委員会の検討が必須であることから、共同利用には、所内対応研究教育職員との共同研究が前提となる。脳賦活検査の適用は認知科学全般に広がりつつあるため、共同利用の申込は増加することが期待できる一方で、所内対応研究教育職員の守備範囲は限られており、現在の教授、助教授、助手各一名による対応には限界がある。また、画像撮影用スタッフの確保も課題であり、これらの点を今後どう解決していくかが問題である。

3.6 位相差電子顕微鏡を用いた共同研究

生理研の保有する極低温位相差顕微鏡 (300 kV) は、現在世界で稼動する唯一の位相差顕微鏡で、あらゆる生体試料に対し、“生” 状態 (急速凍結) でかつ無染色の高コントラスト高分解能観察を可能にする。またエネルギーフィルターを装着し無染色試料の元素イメージングを可能にする。具体的には生体分子やオルガネラ、ウィルス、バクテリア等の微生物に対して数 μl (マイクロリットル) の顕濁液を電顕グリッド上に担持し、専門の装置で急速凍結を行い即電顕観察を行う。脳器官等の組織についても凍結切片を用い即電顕観察を行う。これは従来の試料調整法を大幅に簡易化、そして時間短縮するもので、高コントラスト、高分解能という特色以上に研究者に歓迎されている。これらの特色は生理学、解剖学、微生物学、ウィルス学、植物生理学、構造生物学、高分子化学、ナノテクノロジーなどの分野の多くの研究者に利用され過去 5 年間に 25 を超える共同研究が行われた。その結果以下のような成果が得られた。

1. バクテリアに関し、全載無染色像により細胞内オルガネラ “生” 構造がはじめて示された。
2. シアノバクテリアのポリリン酸体の機能 (DNA 合成への関与) がはじめて示された。
3. ウィルスにつきアディウィルス、ポリオウィルス等の “生” 構造が高コントラストで示された。
4. 培養全載細胞についてミトコンドリア、ペルオキシゾーム、微小管、アクチン骨格等のオルガネラ “生” 構造がはじめて示された。
5. 神経細胞軸索の微小管や微小スパインの “生” 構

造がはじめて示された。

6. 生体膜と結合する蛋白質との複合体構造がはじめて示された。
7. 高分子複合体の “生” の微細構造がはじめて示された。
8. 人工脂質複合体の構造転移がはじめて示された。

こうした成果を踏まえ、今後の共同研究は「培養細胞無染色電顕観察によるナノ形態生理学」、「無染色電顕観察法の凍結組織切片への応用」の 2 つのテーマを中心に行っていきたい。

3.7 2 光子レーザー顕微鏡を用いた共同研究

2 光子顕微鏡システムを安定的に運用しており共同利用可能な組織は、全国的に見ても生理学研究所以外存在しない。その性能は、世界トップの生体深部到達性と分解能を有する。その低侵襲性は人体、臓器における細胞機能やその分子基盤の定量的な可視化解析を可能たらしめている。2 光子顕微鏡室は 2006 年 1 月、生体情報解析室に根本知己助教授が着任したことにより共同利用可能な施設としての整備が開始された状況にあり、正式に共同利用研究という枠を設定して共同研究は行っていない。また一般共同利用研究の募集も間に合わなかった。しかし、バイオ分子センサープロジェクトの助力を受け、その整備や所外との共同研究 (2 件) を開始した。さらに、生理学研究所としての共同利用研究という形ではなく、2 光子顕微鏡を担当する生体情報解析室や、生体恒常性発達機構研究部門が実施している共同研究という形では、上記以外に、準備段階のものを含めて 5 件以上実施している。また科学技術振興機構の支援を受けて産学協同プロジェクトを開始し、光学顕微鏡メーカーも利用している。その他、大学国立研究所等のみならず、企業からもその利用に関する問い合わせが多く寄せられているが、2 光子顕微鏡装置の絶対数が不足しており、マシンタイムも限界に近い上、適切な運用が可能な人的資源も限られているため、すべてを受けることは不可能な状態である。また、所内外の若手研究者を集め、バイオ分子イメージングに関するセミナーを定期的に行っており、その知識や技術の普及のための教育活動も積極的に行っている。

3.8 研究会

研究会も毎年件数は増加しており本年度は 24 件が採択され、合計 1,500 名余りの研究者、大学院生などが参加している。各研究会では、具体的なテーマに絞った内容で国内の最先端の研究者を集め活発な未発表データについての討論が行われており、これをきっかけとして新たな共同研究が研究所内外で進展したり、科学研究費補助金「特定領域」が発足したりすることも多い。たとえば、平成 6－8 年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会はその後、特定領域 (B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり、その後現在の「グリア神経回路網」の特定領域と発展した。また、バイオ分子センサー関係の生理研研究会が今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。6 回に渡って行われた「視覚の生理・心理物理・計算論」の研究会では視覚における異なる分野の学際的な交流が進み、心理物理と生理が融合した研究が進展し、3 回行われた「マルチニューロン活動と脳内情報処理」

の研究会は、多ニューロン同時記録と解析についての情報交換の機会を作り、現在ブームとなっている BMI (Brain-Machine-Interface) 研究の萌芽を育てることに寄与した。この他、毎年行われるいわゆるシナプス研究会や ATP 関係、細胞死関係の研究会は、それぞれの日本における研究者コミュニティを形成する上で大いに役に立っており、新分野の創成にも貢献している。細胞死生理学という分野の創成を象徴する出来事として機能協関研究部門から以下の論文 2 編が 2000－2005 年の引用回数で世界トップ 1% に入ったことが挙げられる。

1. Maeno E, Ishizaki Y, Kanaseki T, Hazama A & Okada Y (2000) Normotonic cell shrinkage due to disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9487-9492.
2. Okada Y, Maeno E, Shimizu T, Dezaki K, Wang J & Morishima S (2001) Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol* 532:3-16.



3.9 共同研究および共同利用実験による顕著な業績

平成 18 年に生理研から発表された論文のうち所外との共同研究によるものは計 87 報であり、このうち約半数が所外の研究者が第一著者となっている論文である。また 87 報のうち「共同研究」あるいは「共同利用実験」によってサポートされた論文は計 45 報

に及んでいる。これ以外にも海外からの外国人研究員や客員教授との共同研究論文が 10 報程度ある。これらの共同利用および共同実験による成果のうち特に顕著な業績と考えられるものを下に挙げる。

特に顕著な共同研究・共同利用研究の業績

1. Fujioka T, Ross B, Kakigi R, Pantev C & Laurel T (2006) One year of musical training affects development of auditory cortical evoked fields in young children. *Brain* 129:2593-2608.

この論文はカナダのトロント大学との共同研究で、4-6 歳児における 1 年間の音楽訓練が聴覚の発達に影響することを示したものの。Times、Washington Post などの欧米のプレスで研究紹介された。

2. Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Watanabe S & Kakigi R (2006) Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy. *Neuroimage* (in press) .

この論文は中央大学との共同研究で、近赤外分光法 (NIRS) によって乳児の顔認知に半球間機能差を発見したものの。

日本の多くの新聞で研究紹介された。

3. Nakamura T, Jeromin A, Smith G, Kurushima H, Koga H Nakapeppu Y Wakabayashi S & Nabekura J (2006) Novel role of neuronal Ca^{2+} sensor-1 as a survival factor up-regulated in injured neurons. *J Cell Biology* 172:1081-1091.

この論文は九州大学および国立循環器センターとの共同研究で、細胞内 Ca^{2+} 結合蛋白の一つである Neuronal Calcium Sensor 1 (NCS-1) が神経障害によって増加し、神経保護因子として作用することを明らかにしたもので、News section で報じられた。

4. Sasaki M, Takagi M & Okamura Y (2006) A voltage sensor-domain protein is a voltage-gated proton channel. *Science* 312:589-592.

この論文は産業技術総合研究所との共同研究で、長い間不明であった電位依存的水素イオンチャネル分子を発見したもの。多くの新聞で報道され、第一著者の佐々木真理は第1回ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞を受賞した。

5. Sakuma K, Fujimoto I, Hitoshi S, Tanaka F, Ikeda T, Tanabe K, Toyokuni S, Wada H, Mio T, Mishima M & Ikenaka K (2006) An N-glycan structure correlates with pulmonary metastatic ability of cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 340:829-835.

この論文は京都大学との共同研究で、癌の肺への転移能とN-結合型糖鎖発現様式に関する研究である。

6. Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N & Lederman SJ (2006) Multi-sensory activation of the intraparietal area when classifying grating orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:7491-7501.

この論文はカナダのクイーンズ大学との共同研究で、人間が格子の方向弁別を視覚および触覚で行う際、いずれも右頭頂間溝が活動することを示したもので、通説に対する反証である。

7. Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y & Craigen WJ (2006) Genetic demonstration that the plasma membranemaxi-anion channel and voltage-dependent anion channels (VDACS) are unrelated proteins. *J Biol Chem* 281:1897-1904.

この論文はウズベキスタン国立大学との学術交流協定に基づく国際的共同研究で、VDAC タンパクがマキシアニオンチャネルの分子実体であるという通説を覆した。

8. Lee EL, Shimizu T, Ise T, Numata T, Kohno K & Okada Y (2006) Impaired activity of volume-sensitive Cl channel is involved in cisplatin resistance of cancer cells. *J Cell Physiol* (in press) .

この論文は産業医科大学との共同研究で、アニオンチャネル活性欠失が抗ガン剤耐性の新しいメカニズムであることをはじめて明らかにした。

9. Kulik A, Vida I, Fukazawa Y, Guetg N, Kasugai Y, Marker CL, Rigato F, Bettler B, Wickman K, Frotscher M & Shigemoto R (2006) Compartment-dependent colocalization of Kir3.2-containing K^{+} channels and GABA_B receptors in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 26:4289-4297.

この論文はドイツのフライブルグ大学との共同研究で、生理研で開発が進められた高解像度の免疫電子顕微鏡法によって GABA_B 受容体とカリウムチャネルがシナプス近傍にのみ共存することを示したもので。

10. Isa T, Ohki Y, Seki K & Alstermark B (2006) Properties of propriospinal neurons in the C3-C4

segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95:3674-3685.

この論文は杏林大学およびスウェーデン王国ウメオ大学との共同研究で、サルの頸髄において皮質脊髄路の入力を手指の運動ニューロンに伝達する脊髄固有ニューロン系を同定し、霊長類で間接経路が存在することを初めて明らかにした。

11. Shirahata E, Iwasaki H, Takagi M, Changqing Lin Vann Bennett, Okamura Y & Hayasaka K (2006) Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Nav1.6. *J Neurophysiol* 96:1347-1357.

この論文は山形大学との共同研究で、ankyrin-G が、神経系の興奮に重要な電位依存性ナトリウムチャネルの特性を制御していることを明らかにしたもの。脱髄疾患などの異常を理解する基礎となる。

12. Nakamura M, Watanabe S, Gunji A & Kakigi R (2006) The MEG response to upright and inverted face stimuli in a patient with Williams syndrome. *Pediatric Neurol* 34:412-414.

この論文は愛知県身障者コロニーとの共同研究で、特異的な視覚障害を呈する Williams 症候群患者の顔認知機構を脳磁図を用いて検討したものである。

13. Hoshiyama M, Kakigi R, Takeshima Y, Miki K & Watanabe S (2006) Differential priming effects of color-opponent subliminal stimulation on visual magnetic responses. *Hum Brain Mapp* 27:811-818.

この論文は名古屋大学との共同研究で、subliminal 刺激に対する顔認知機構を脳磁図を用いて詳細に検討したものである。

14. Liu H, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y & Sabirov RZ (2006) Roles of two types of anion channels in glutamate release from mouse astrocytes under ischemic or osmotic stress. *Glia* 54:343-357.

この論文は中国医科大学とウズベキスタン国立大学との共同研究で、グリアからの虚血性グルタミン酸放出に 2 種類のアニオンチャネルが通路を与えることをはじめて明らかにした。

15. Itoh, M, Nagatomo, K, Kubo, Y & Saitoh, O (2006) Alternative splicing of RGS8 gene changes the binding property to the M1 muscarinic receptor to confer receptor type-specific Gq regulation. *J Neurochem* 99:1505-1516.

この論文は長浜バイオ大学および東邦大学との共同研究で、神経特異的 G 蛋白質応答調節因子 RGS8 が、M1 ムスカリニック受容体と直接相互作用することにより機能抑制することを明らかにした。

16. Mizokami A, Kanematsu Ti, Ishibashi H, Yamaguchi T, Tanida I, Takenaka K, Nakayama K, Fukami K, Takenawa T, Kominami E, Moss S, Yamamoto T, Nabekura J, Hirata M. Phospholipase C-related inactive protein is involved in trafficking of gamma2 subunit containing GABA_A receptor to cell surface. *J Neurosci* (in press).

この論文は九州大学との共同研究で、Phospholipase C-Related Inactive Protein (PRIP) が GABA_A 受容体に結合し、細胞膜への移動および組み込みを担い、受容体機能の増強を引き起こすことを明らかにした。

17. Kaneko Y, Danev R, Nagayama K & Nakamoto H (2006) Intact carboxysomes in a Cyanobacterial cell visualized by Hilbert differential contrast transmission electron microscopy *J Bacteriol* 188:805-

808.

この論文は埼玉大学との共同研究で、位相差電子顕微鏡によりシアノバクテリアにおいて光合成にかかわるルビスコ蛋白質の微結晶像を初めて観察した。

18. Ohta A, Danev R, Nagayama K, Mita T, Asakawa T & Miyagishi S (2006) Transition from nanotubes to micelles with increasing concentration in dilute aqueous solution of potassium N-acyl phenylalaninate. *Langmuir*, AGS Publications Web Release 08/24/2006 (Research Article)

この論文は金沢大学との共同研究で、フェニルアラニン脂質における会合体形成において、通常とは逆の順序でチューブ構造からミセル構造への転移を初めて観察した。

19. Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A (2006) Origins of GABA_A and GABA_B receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J Neurosci* 26: 6554-6562.

この論文は米国テネシー大学とのサルを用いた一連の共同研究で、実験は生理研で行われた。線条体と淡蒼球外節から大脳基底核の出力部である淡蒼球内節への GABA 性入力の詳細について明らかにした。

20. Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, Zhuang H, Tominaga M & Matsunami H (2006) TRP family members, PKD1L3 and PKD2L1, form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:12569-12574.

この論文は米国デューク大学との共同研究で、TRP チャネルファミリーに属する PKD1L3 と PKD2L1 がヘテロマーを形成して味細胞で酸味を受容することを明らかにした。

21. Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, Tominaga M, Shimizu S, Sato Y & Mori Y (2006) Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nat Chem Biol* 2:596-607.

この論文は京都大学との共同研究で、TRPC5 チャネルが NO によるニトロシル化という全く新しいメカニズムによって活性化することを発見し、その構造基盤も明らかにした。

生理学研究所共同利用研究年度別推移

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	超高压電子 顕微鏡共同 利用実験	磁気共鳴装 置共同利用 実験	生体磁気計 測共同利用 実験	計
平成 13 年度							
採択件数	28	6	17	12	10	3	76
共同研究参加人員	169	28	323	35	48	12	615
旅費予算配分額	10,276,000	1,871,080	8,100,000	1,116,280	1,777,000	1,000,000	24,140,360
消耗品費配分額	4,200,000	900,000	0	600,000	500,000	150,000	6,350,000
平成 14 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
消耗品費配分額	4,950,000	600,000	0	500,000	550,000	250,000	6,850,000
平成 15 年度							
採択件数	28	7	17	11	17	6	86
共同研究参加人員	220	33	364	30	79	18	744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100	1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,581,840
消耗品費配分額	4,200,000	1,050,000	0	550,000	850,000	300,000	6,950,000
平成 16 年度							
採択件数	26	10	21	12	18	5	92
共同研究参加人員	180	33	333	26	73	16	661
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
消耗品費配分額	3,900,000	1,500,000	0	600,000	900,000	250,000	7,150,000
平成 17 年度							
採択件数	34	29	26	10	11	6	116
共同研究参加人員	197	126	434	29	42	19	847
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,823,000	1,304,000	2,046,020	1,352,000	31,095,540
消耗品費配分額	5,100,000	4,350,000	0	500,000	550,000	300,000	10,800,000
平成 18 年度*							
採択件数	36	27	24	14	13	7	121
共同研究参加人員	248	111	409	45	47	25	885

* 12 月 20 日現在

4 研究連携

4.1 概要

2004年4月に自然科学研究機構は発足した。それに伴い、各研究機関間での連携研究の重要性が指摘されている。中期目標には「自然科学分野の関連する研究組織間の連携による学際的研究の推進を図る」と、また中期計画には「統合バイオサイエンスセンターにおける研究の推進など、研究所間の連携による新たな分野形成の可能性を検討する」と書かれている。分野間研究連携を促進するために、機関の所長らにより構成される研究連携委員会と、その下部組織として研究連携室（室長は勝木理事）が設けられている。2006年度は、生理学研究所からは、井本教授と永山教授が研究連携室員として参加している。

これまでの活動としては、研究連携室の企画として「イメージングサイエンス」と「科学における階層と全体」の2つのテーマで研究連携が模索されている。また『国際的研究拠点形成』と『学際的研究拠点形成』という機関が中心となる企画とともに、研究者グループレベルの『新分野創成連携プロジェクト』が推進されている。生理学研究所が主体として進められている「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」は、『学際的研究拠点形成』の1つのプロジェクトである。また『新分野創成連携プロジェクト』9件のうち、「イメージング・サイエンス“超高圧位相差電子顕微鏡をベースとした光顕・電顕相関3次元イメージング”」、「自然科学における階層と全体1“生物系における情報統合と階層連結”」、「新規光プローブによる生物現象の解明」の3プロジェクトに、生理学研究所（統合バイオを含む）の研究者が参加している。

4.2 機構連携プロジェクト「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同利用研究」

2005（平成17）年度より、生理研を中心として基生研・分子研・統合バイオサイエンスセンターが加わって、機構連携プロジェクト「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同利用研究」が進められている。水野昇所長、岡田泰伸副所長を含む生理研、岡崎統合

バイオサイエンスセンター、基生研、分子研の11人のメンバーによる運営推進委員会がプロジェクト推進の企画、運営を行っており、5年計画2年目の本年は、昨年始まった連携研究をいかに発展させるかに特に焦点が当てられている。さらに、平成18年には文部科学省特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」が機構内研究者を中心として発足し、バイオ分子センサーを「分子連関とモーダルシフト」という新しい視点から追求する研究グループとの連携を推進する好機となり、「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同利用研究」がさらに進展することが期待される。

すべての細胞は細胞内外の多様な環境情報を受容して、その情報を他のシグナルに変換し、それを当該細胞内や周辺細胞に伝達することによって、環境変化にも時々刻々対応しながら生きている。そのために生体には多様な情報を迅速に検知するセンサーが多種配置されている。これらのバイオ分子センサーの生理機能を物質・分子の性質から解明するためには、バイオサイエンスのみならずナノテクノロジーをはじめとする多くの異なる学問分野からの参入による分野を超えた学際的研究が不可欠となっている。そこで、岡崎においてバイオ分子センサーの基礎的研究を展開する開かれた学際的・分野連携的研究拠点を形成することを目指している。

その活動の柱は平成17年度と変更なく、1. 分野連携的・学際的な計画共同研究の展開、2. 本分野形成のための自己再教育と人材養成の推進、3. バイオ分子センサー研究・教育関連情報の広報・ネットワーク活動、であり、具体的内容は以下のとおりである。

1. 分野連携的・学際的な計画共同研究の展開

バイオ分子センサーの基礎的・多次元的研究を、自然科学研究機構内の各研究所の研究者間の分野連携的な個人提案型計画共同研究を中核にして展開し、これを基礎にして全国の大学や研究所や民間研究機関、更には外国研究機関との学際的共同研究をも進める。特に、機構内各研究所のマインドとスキルを交流・共有化することによって、バイオ分子センサーの多次元的研究の推進をはかり、これまでの縦割的研究で

は成し遂げ得なかった新しい質の基礎的研究を生み出す拠点を形成する。そのために特任助手を数名採用し、今年度は、温度センサー、電位センサー、Na⁺センサー、浸透圧センサー、容積センサー、メカノセンサー、アミノ酸センサー、レドックスセンサーなどを中心に、FRET法、パッチクランプ法、二光子レーザー顕微鏡法、免疫電顕法、動物行動解析法など多彩な技術を駆使して、これらのバイオ分子センサーの構造と機能に関する研究を分野連携的に展開する。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- ・ バイオ分子センサー連携プロジェクトを担う若手研究者を育成するために11件の研究費サポートを行った。
- ・ バイオ分子センサー連携プロジェクトの強力な推進のために、バイオ分子センサー関連研究を行う研究室に4人の特任助手を雇用して研究を推進した。

井上華 細胞器官研究系

渡部美穂 発達生理学研究系

鈴木敦 発達生理学研究系

稲田仁 統合バイオ 生命環境研究領域

- ・ 生理学研究所計画共同研究（バイオ分子センサーと生理機能）に機構内から3件、機構外から21件の応募があり、選考の結果、計23件が採択された。さらに、本プロジェクト固有の機構内共同研究を公募により9件を採択し、計12件の機構内連携共同研究を中核に、機構外とも活発な共同研究が行われている。

2. 本分野形成のための自己再教育と人材養成の推進

個々の分野のマインドやスキルに閉じ籠ったままの縦割的研究の殻を破るためには、本研究を担う研究者自らの再教育が必要である。また、このような新分野形成を持続的に推進するためには、マルチな視点と技術を持った新しいタイプの次代の研究者を養成することも必要である。そのために、毎夏にレクチャーコースと実験技術講習会を開催する。生理科学のアプローチと対照させる形でのレクチャーコースを開催し、機構内各研究所などが有する最先端スキルとそれを支えるマインドの共有化を目指したレクチャーコースも開催する。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- ・ 第17回生理研トレーニングコースとタイアップし

て、平成18年7月31日 - 8月4日に以下のバイオ分子センサー法のトレーニングコース「パッチクランプ基本法とその応用」「in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析」を開催し、それぞれ24名、8名の参加者を得て活発な技術研修、情報交換が行われた。

- ・ 9月8日 - 9日に山手3号館2階大会議室で「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」レクチャーコースを開催し、「微生物・植物のバイオ分子センサーに学ぶ」というタイトルのもと、14名13題（植物と微生物のセンサー12題、動物センサー1題）の講演が行われた。100名を越える参加があり、講演の後、活発な討論が行われた。また、1日目の夜には懇親会がもたれた。平成19年度以降は物理科学のアプローチを、生理科学のアプローチと対照させる形でのレクチャーコースを開催する予定である。
- ・ 若手育成のために若手研究者から斬新なアイデアの研究を募り、応募のあった11課題に対して支援を行った。

3. バイオ分子センサー研究・教育関連情報の広報・ネットワーク活動

共同研究や、レクチャーコース、技術講習会の周知などの広報活動にとどまらず、新設したウェブサイトを通じて、上記の研究・教育活動とその成果について全国に情報発信する。更には、バイオ分子センサー研究とその周辺の国際的な関連情報を収集し、これを発信して全国的ネットワークのセンターとしての役割を担っていく。

今年度は具体的に以下の活動を行った。

- ・ ホームページ (<http://www.nips.ac.jp/biomol/>) では、連携プロジェクトの内容紹介や種々の研究会、レクチャーコース等について広く宣伝を行うとともに、連携プロジェクトで行われた研究成果を伝えた。
- ・ 生理研研究会の1つとして、「バイオ分子センサー研究会」を平成18年6月26 - 27日に岡崎カンファレンスセンターで開催し、58名の参加を得てバイオ分子センサーに関する成果発表、情報交換を活発に行った。

4.3 イメージングサイエンス

昨年は、連携研究として各研究所ごとの個別研究の他、8月（2005年）に2日間のシンポジウムを開き、大きな盛り上がりを見た。今年度は、永山教授（岡崎統合バイオサイエンスセンター）が代表となり、岡崎の3研究所を中心に「超高圧位相差法をベースとした光顕・電顕相関3次元イメージング」をテーマに連携研究をスタートさせた。連携研究参加者は以下の通りである。

<機構外>

◎永山國昭

岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授

高田慎治

岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授

瀬藤光利

岡崎統合バイオサイエンスセンター 助教授

片岡正典 計算科学研究センター 助手

川口泰雄 生理学研究所 教授

重本隆一 生理学研究所 教授

小澤岳昌 分子科学研究所 助教授

佃 達哉 分子科学研究所 助教授

野田昌晴 基礎生物学研究所 教授

新谷隆史 基礎生物学研究所 助手

長山好夫 核融合科学研究所 教授

<機構外>

岩間尚文 大同工業大学情報学部 教授

Dr. Youn-Jong Kim

韓国基礎科学研究所（KBSI）電子顕微鏡部

この研究の目標は、生物試料の動態を光学顕微鏡で、構造を電子顕微鏡で観察し相関をとること。100万ボルト以上の超高圧加速を持つ位相差電子線トモグラフィーを開発すること。これにより細胞活性を光学顕微鏡でとらえ、急速凍結法で固定し、超高圧電顕で構造を分子レベルで記述することにある。

短期間であったが、次の成果が出た。

1. 神経細胞シナプスの電顕解析において前方、後方の弁別が可能となった。
2. 分泌性シグナルタンパク質 Wnt の細胞局在を蛍光法で行い、apical 側局在が確かめられた。
3. Ptk2 細胞内の微小管、アクチンファイバーの光顕・電顕相関イメージングを行い、“生”状態で細

胞骨格を同定できた。

4. 神経軸索の伸長過程の位相差電顕観察を行い微小管と微小スパインの直接同定をした。
5. RNA 専用の光プローブ法開発を GFP と FRET 法の結合で行った。
6. 韓国 KBSI の 100 万ボルト電顕を位相差用にアップグレードし、800 kV 加速の全載バクテリア位相差像を世界ではじめて観察した。
7. DNA in vivo 観察用の光顕・電顕共用プローブの合成を行った。
8. 電顕用の水溶性金クラスターの合成を行った。
9. 神経細胞シナプスの光顕・電顕相関イメージング法を開始した。

また、昨年に続くイメージングサイエンスシンポジウムを核融合科学研究所の第16回国際土岐コンファレンスと共同開催で行った（The 16th International Toki Conference; ITC-16）。コンファレンスタイトルにもイメージングの言葉を入れ、“Advanced Imaging and Plasma Diagnostics”とした。12月5日-8日の4日間、土岐市のセラトピア会議場で約250人を集め、3つの基調講演のシンポジウムが開かれた。特にイメージングサイエンスに関するシンポジウムは以下の通りである。

Tomography, Electron Microscopy, Medical Imaging, Plasma Imaging, Biological Imaging

ITC-16 の proceedings は “Plasma and Fusion Research” に掲載予定である。

4.4 機構連携プロジェクト「自然科学における階層と全体」

2005（平成17）年度より、分子研・核融合研を中心として、機構連携プロジェクト「階層と全体」が進められている。2005年度の第2回シンポジウムにおいて2006（平成18）年度以降の活動方針を検討した結果、「プラズマ系におけるシミュレーション」と「生物系における情報統合と階層連結」との2つの副課題を設定して、それぞれの内容を分担すると共に、研究成果の報告と議論を行う全体の研究会を継続して行い、全体をとりまとめるという方針でプロジェクトをさらに推進することとなった。

以下、生理研から久保義弘（神経機能素子研究部門 教授）と箕越靖彦（生殖・内分泌発達機構研究部

門 教授) がコアメンバーとして参加している「生物系における情報統合と階層連結」について記す。

生体機能の成り立ちを知るためには、各階層において「階層を構成する素子(エレメント)についての理解」から始まり、「階層内でのエレメントの複合体化と情報のやりとりによる機能創出機構」の解明、さらには「上位階層への連結機構」を明らかにすることが必要である。分子・細胞の階層を例にあげると、各分子の機能を明らかにするだけではなく、分子複合体形成による新規機能の創出、分子間の情報伝達による機能統合を知ることにより、細胞機能の仕組みが理解できると考えられる。そこで、遺伝子や蛋白質など分子レベルの情報が、細胞機能のようなマクロなレベルへ伝達される過程を理解することと、分子が担う情報がよりマクロな階層で統合され細胞や組織さらには個体の振る舞いが創発される過程を理解することを目標として活動を開始した。今年度、各研究所より参加したコアメンバーとその担当課題は以下のとおりである。いずれも、「情報統合」を共通のキーワードとし、「情報統合」が生物系における「階層連結」にどのように寄与しているかを明らかにすることを目指している。

具体的には、久保グループは、代謝型グルタミン酸受容体の分子複合体形成による G 蛋白質応答の種類の切り換え、ATP 受容体チャネルの発現状況依存的な構造と機能の変化、細胞長伸縮に寄与するプレシチンの分子複合体の同定とその機能的意義の解析を行った。箕越グループは、空腹等の生体情報や、脂肪細胞由来の液性調節因子レプチン等による情報が視床下部で統合されて、摂食行動やエネルギー消費行動に結びつく機構を明らかにするために、重要な役割を果たす酵素 AMP キナーゼ遺伝子を改変した実

験動物等を用いて解析を行った。

今年度推進した研究の成果について情報交換するために、小澤、青野、久保、箕越、望月、野中の 6 研究グループが集まって、12 月 25 日に、岡崎にて研究発表会を行った。生命科学のそれぞれ異なる対象、異なる階層で研究を進めながらも、接点を共有していることを確認した。いくつかの具体例を挙げると以下のとおりである。(1) 箕越グループの AMP キナーゼを主軸とした energy 代謝の恒常性維持の機構に対し、望月グループが行ってきた生体リズム形成のフィードバックモデル解析を発展させて、数理的・定量的アプローチを行うことにより、メカニズムの新知見を得ることができると可能性がある点。(2) 青野グループと久保グループが、分子活性化時における構造変化の解析を通して、分子の作動原理を知ることを目指しているという点。(3) 小澤グループが開発中の生体情報伝達系の新規プローブが、久保グループでの、受容体応答測定に適用できる可能性がある点。しかしながら、現時点では、例えば (1) については、モデリングに耐えるだけの十分な実験データがまだ蓄積しておらず、他の異分野連携によるブレークスルーに到るためには、時間が必要と考えられた。それ以外の項目でも、直ちに実質的連携研究を開始出来るという結論には到らなかった。新しいシードを生み出す連携研究を行うことは、実際的には、かなりの困難があることを改めて認識した。しかし、いくつかの接点があることは確かであり、その発掘という意味で、情報交換には大きな意義を見いだしている。今後も連携に向けて時間をかけて情報交換を進めていく計画である。

なお、7 月 19, 20 日に、箱根にて第 3 回のプロジェクト全体のシンポジウムが開催された(発表者と演題は下を参照)。

機構連携プロジェクト「階層と全体」コアメンバー

小澤岳昌(分子研)	生体内における情報統合および機能統合を解析するための新規ツールの開発
青野重利	分子間情報伝達による情報統合および機能統合の分子機構解明
(統合バイオ、分子研)	
久保義弘(生理研)	分子階層における情報の統合による細胞階層での機能の解析
箕越靖彦(生理研)	生体情報の統合による個体階層での行動の規定の解明
望月敦史(基生研)	情報が統合され機能が創出される過程の、数理的手法による解析
野中茂紀(基生研)	分子キラリティ等の情報が、上位階層の情報に展開されていく過程の解明

第3回のプロジェクト全体のシンポジウム 2006年7月19日－20日

「第1部: プラズマ・重力多体系のシミュレーション」

牧野淳一郎 (国立天文台) 「GRAPE-DR 計画」

Piet Hut (Institute for Advanced Study) 「Open Knowledge: An Open Source Approach to Computational Science」

田 光江 (核融合研) 「太陽地球結合系におけるマクロとミクロの現象について ?宇宙環境の観点から」

藤堂 泰 (核融合研) 「プラズマの粒子?流体連結モデル」

洲鎌英雄 (核融合研) 「プラズマ粒子運動論の効果を取り入れた流体クロージャーモデル」

松本倫明 (法政大人間環境) 「適合細分化格子 (AMR) を用いた重力収縮する磁気雲の数値シミュレーション」

「第2部: 生物系における情報と階層」

石原秀至 (基生研) 「Morphogenesis by Network motifs」

桑島邦博 (東大理) 「蛋白質フォールディングの階層性と協同性」

箕越靖彦 (生理研) 「レプチン・シグナルの多様性がもたらす動物の体重維持機構」

永山國昭 (統合バイオ) 「生物における情報と構造」

三浦 岳 (京大医) 「個体発生における自発的パターン形成」

平田文男 (分子研) 「『生命』と『物質』の謎を解く鍵、『分子認識』」

5 大学院教育・若手研究者育成

生理学研究所の重要な使命の一つは生理学研究の次代を担うすぐれた若手研究者を育成して大学・研究機関に送りだし、日本および世界の生理学研究の発展に貢献することである。そのために、生理学研究所は大学院生の教育と学位取得後の若手研究者の育成に力を注いでいる。以下では最初に大学院教育について述べ、次に若手研究者の育成について述べる。

5.1 専攻の理念と体制

生理学研究所は、総合研究大学院大学（以下「総研大」という）生命科学研究科生理科学専攻の基盤機関である。生理学の研究は分子から細胞、個体にいたる幅広い領域から成る融合的な学問分野である。本研究科では分子・細胞レベルの実験からヒトを使った非侵襲計測まで広い領域をカバーして先端的な生理学研究を行っており、その環境を生かして生理学研究の人材養成に努めることは社会的責務であると考えられる。幅広い視野と先見性を持った生理学研究者の養成に貢献するために、平成元年より博士後期課程の大学院生の受け入れを始め、平成 18 年 12 月現在までに 109 名の修了生を送りだしてきた。これらの修了生の大部分は国内外の大学、研究所等において研究の第一線で活躍しており、今後の生理学研究の発展に寄与するものと期待される。我が国の科学技術に関わる人材育成の政策に関して述べられた総合科学技術会議による「科学技術関係人材の育成と活用について」（平成 16 年 7 月）という文書においても、融合的学問分野における人材育成の重要性がうたわれている。本専攻の取り組みはまさにそのような国の方針を先取りするものである。

さらに生命科学研究科では平成 16 年より大学学部卒業生の受入れを行う博士課程 5 年一貫制をスタートさせた。これにより大学卒業後早期に最先端の研究現場で広範な専門領域の研究者集団と接触をもつことを可能とした。また、従来の博士後期課程についても 3 年次編入という形で存続した。これにより国内外の多様な学問的背景をもつ学生を積極的に受

け入れることを可能にした。総合科学技術会議による上記文書においても学部卒業時と異なる大学院に進学し異なる組織に接することにより、新しい分野の創出が促進されることが現在社会的に強く期待されているが、5 年一貫制と後期 3 年次編入の併設はこのような契機を得たシステムであると考えられる。平成 18 年度は 5 年一貫制課程 7 名、3 年次編入 14 名が入学した。

5.2 カリキュラムの充実

5 年一貫制課程の導入にともない、生理学の広範な分野の基礎的な知識を体系的にかつ効率的に修得させるための新しいカリキュラムを平成 16 年度よりスタートさせた。このカリキュラムでは分子、細胞、システム、個体などの異なるレベルを専門とする教員が外部講師の招聘も含めて、講義形式で毎年、本専攻で開設している授業科目のうち、3 科目を開講している。このために 2 ヶ月間講義を担当する期間を年 3 回設けている。平成 18 年度は「神経機能分子学」（久保義弘教授担当）を 4 - 6 月、「細胞機能学」（鍋倉淳一教授担当）を 9 - 12 月、及び「行動脳科学」（南部篤教授担当）を 1 - 3 月に開講する。また所内の教授・助教授が各自の専門分野における基礎から最先端までを解説する特別講義を 8 月を除く毎月行っている。総研大では 5 年一貫制導入時より E-ラーニング^{*1}教材の作成を積極的に支援している。現在、生命科学研究科で履修可能な E-ラーニング科目は「発生生物学 I」（2004 年から開講）「神経科学（2006 年から開講）」で、それぞれのべ 69 名、18 名が受講している。これらに加えて現在「分子細胞生物学 I」と「バイオインフォマティクス概論」を作成中である。また総研大全体にわたる総合教育科目としては「科学論文の書き方」「生命科学と社会」が E-ラーニングで開講されている。12 月にはすぐれた E-ラーニングシステムである WebELS を開発している総研大情報学専攻の上野晴樹教授からこのシステムについて生理研で解説していただいた。このようなシステムを利用

^{*1} E-ラーニングとは、コンピュータネットワークを利用した学習システムである。教育科目を学生が自分の都合に合わせた場所や時間で学習したり、教員が学生の学習状況を確認したりできるなど、さまざまな機能を持たせることができる

して今後 E-ラーニング教材を充実させていく予定である。

5.3 英語教育

国際的に通用する研究者の育成には英語教育が極めて重要であるという観点から、総研大特定教育研究経費の制度を活用し、平成 16 年度から英会話講義を実施してきた。これまで、外部の英会話学校教室の専属教師に委嘱してきたが、本年度は専任の講師を公募の上、採用した。このことにより、より科学英語に特化した教育および教育の継続性を期待できることとなった。しかし、総研大特定教育研究経費に頼っているのが、今後、どのように継続していくかが、課題である。英語論文書き方に関しては、平成 16 年度に行った外部の専門家による講習会を E-ラーニングの一環として学習できるように、ネット上にアップロードした。

5.4 経済的支援

学生の大学院進学を妨げる一つの要因は経済的問題である。優れた学生が安心して学業に専念できるようには経済的なサポートが重要であり、日本学生支援機構や日本学術振興会などによる支援に加えて、各大学による奨学金などの経済的支援の充実が求められている。このため本専攻では本年度より 5 年一貫制 1 年次大学院生全員について月 3 万円の奨学金の支給を行っている。また博士後期課程の入学試験第一位合格者について、入学金及び初年度の授業料相当額の奨学金を支給することにより、優れた学生の進学が経済的負担に妨げられることができるだけ少なくなるように試みている。外国人留学生については入学試験第一位合格者について、国費留学生に推薦、あるいはそれと同等の経済的サポートを与えているほか、その他の留学生についても月 5 万円の奨学金の支給を行っている。さらに、大学院生は教育の一環として実際に研究に参加することが求められるが、この活動の研究協力としての側面を正当に評価し、経済的にもその評価を反映させるために大学院生を RA（リサーチアシスタント）として雇用し、給与支給を行っている。

5.5 他専攻との交流

総研大生命科学研究科は生理科学専攻に加え、基礎生物学専攻（基盤機関：基礎生物学研究所）及び遺伝学専攻（基盤機関：遺伝学研究所）の 3 専攻から成り立っている。これらの 3 専攻は生命科学の広範な学問領域の中で重なりを持ちつつ、お互いに異なる分野に重点をおいた研究を行っている。このような広がりを生かして、視野の広い研究者を育てるために総研大特定教育研究経費の支援により 3 専攻間の合同セミナーを平成 16 年から毎年 1 回行っている。平成 18 年度は静岡県掛川市に会場を設け、3 専攻から約 150 名の教員、学生が集まり、3 日間にわたり研究発表、講演をはじめとする交流を行った。今年度は総研大先導科学研究科からも数名の教員の参加を得た。先導科学研究科では来年度より生命体共生進化化学専攻がスタートし、生命科学の新しい分野が総研大に加わることになっている。そのメリットを生かし更に広い視野を得ることを可能にするため、来年度は先導科学研究科とも共催で合同セミナーを行うことを予定している。

5.6 他大学の大学院生の受入れ

生理学研究所は、生理学の研究者を養成するために、各大学からの要請に応じて、大学院生の受入れを行い、総研大の学生と同様の質と内容で指導を行っている。これらの受託した大学院生には、生理研では特別共同利用研究員という身分が与えられ、所内のさまざまな施設の利用を可能としている。受け入れ対象は生理学および関連分野を専攻する大学院在学者で、受入れ期間は原則 1 年である。各大学から申請のあった者について、審査委員会において審査の後、所長が受入れを決定する。平成 18 年度は 18 名の大学院生を他大学から受け入れた。

5.7 中教審答申への対応

平成 17 年 9 月 5 日に中央教育審議会が「新時代の大学院教育―国際的に魅力ある大学院教育の構築に向けて―」という答申を出した。これは大学院教育の実質化ということがキーワードになっており、これが適切に行われることを保証するためのさまざまな取り組みが大学に求められている。また大学院の

認証評価が平成 19 年度に実施されるが、そこにおいてもこれらの取り組みの具体的な状況が評価の対象となるものと考えられる。そこで中教審答申への対応のための作業が平成 18 年度の前半にかけて行われた。具体的には、1) 研究科・専攻の人材養成目的の明確化、2) シラバスの作成、3) 年間授業計画の作成、4) アドミッションポリシーの提示、5) ファカルティーデベロップメント (FD) の検討、である。これらの内容は生理研ホームページや学生便覧に掲載された。また生命科学研究科合同セミナーにおいて、3 専攻の教育担当者がミーティングを行い、各専攻での教育への取り組みについて情報交換を行ったが、このようにさまざまな機会をとらえて、教育の充実をはかることが重要であると考えられる。

5.8 若手研究者の育成

学位取得後の若手研究者は、非常勤研究員やポスドクとして短期の研究職につくことが普通である。ポスドクは研究所にとって戦力として非常に重要である。それと同時に若手研究者本人にとっては、シニアの研究者との共同研究において良い指導を受けることにより、研究能力や論文作成能力を高め、質

の高い研究成果を生み出し、次へのステップアップにつなげていく極めて重要な期間である。このサイクルがうまく回ることによって、質の高い自立した研究能力をもつ研究者が生み出され、生理学の発展につながる。このように学位取得後の若手研究者に対して、高い質のキャリアパスとしての場所を提供することが、生理学研究所の重要な使命の一つである。このために生理学研究では運営交付金を用いて、各専任部門に 1 名非常勤研究員を配置できるようにしている。各研究室から推薦のあった候補に対して、教授会議で審議を行い採用する。雇用期間は 1 年毎の更新で最大 3 年である。またこれ以外にも、さまざまな研究費により数多くの研究員が雇用されており、生理研がキャリアパスとして利用されると共に、数多くの研究成果を生み出す重要な原動力の一つとなっている。これらの研究員が自立した研究能力をつける上で、自分自身の発想により研究プロジェクトを立案し、それを実行することは極めて重要である。そのような契機を支援するために、生理研では運営費交付金の配分によって若手研究者の立案した研究計画に対して、研究費のサポートを行っている。平成 17 年度は 45 人に対して 3,099 万円、平成 18 年度は 63 人に対して 2,603 万円の支援を行った。

6 労働安全衛生

6.1 概要

研究現場の安全衛生も制度化されて3年目に入り、研究現場の研究活動の把握による安全衛生に関する体系化も進み、手直しはまだ必要なものの、安定した運用を進めている。

生理学研究所の安全衛生は、岡崎3機関安全衛生委員会および生理学研究所安全衛生小委員会の開催、安全衛生管理者による巡視により行われている。

安全衛生の基本である安全衛生管理者による毎週の巡視は、これまでの巡視状況の結果、定期点検事項、研究現場で問題となった事例をもとに年度計画を立て、行われている。必要があれば、その場において改善の指導を行うとともに、問題によってはメールによる周知を行っている。巡視の結果は、岡崎3機関安全衛生委員会に報告され、研究現場での事故・問題点が報告、協議され、必要な規則の制定、注意の喚起など行われている。その議事録は岡崎統合事務センターのホームページに掲載され、開示されている。また生理学研究所教授会議にも報告され、研究現場への具体的な改善喚起が行われている。

職員の精神面でのケアは、インターネットによるカウンセリング（随時）および対面カウンセリング（月1回）の場を設け、相談を受け付けている。セクシュアルハラスメントの防止に関しては、防止委員会委員会の元、相談員、防止活動協力員を配置し、相談と啓蒙活動にあたっている。

6.2 整備事項

特に、本年度は、以下の点について整備を行った。

1. 動物実験の麻酔の際、使用される塩酸ケタミンが麻薬指定されたのに伴い、研究所として統一管理するため、使用する研究室毎に麻薬研究者を申請するとともに、麻薬保管庫、麻薬受払簿などの整備を行った。
2. 「人に病原性を有する微生物及び毒素」及び「動物に病原性を有する微生物」の管理が主にテロ対策として必要とされてきている。所内での取り扱いルールを決めると共に、各研究室を巡視の上、管

理の徹底を図った。

3. 特定化学物質、レーザー、放射線業務者を対象に特殊健康診断が行われているが、研究所の動物実験業務に係わるサル実験業務者を対象にBウイルス感染対策として血清の保存を、ネコ実験業務者を対象にトキソプラズマ感染の検査を実施し、職員の健康管理に努めた。
4. 床材の一部がアスベストを含有しており、破損の際、飛散する恐れがあるので、注意喚起を行った。また非飛散性アスベスト部品を使用した実験機器（遠心機、オートクレーブ）に注意喚起シールを貼付した。
5. 研究室からの実験廃液の適正化について、とくに廃液のpH調整について指導を行った。
6. 社会的に問題となったガス湯沸器事故に対応して、機種の確認と測定器による測定を行い、安全の確認と使用時の注意喚起を行った。
7. 生理学研究所では今年度（4月、12月）2件の労働災害があり、うち1件は労務中の災害である。動物ケージに指を挟まれたもので、特に新任者は経験者と共に作業するなど注意喚起を行った。また、構造的な問題もあるのでケージの改良などを検討中である。
8. 大規模地震や火災の際の体制に関しては、自然科学研究機構全体の方針が策定されたので、それに基づいて防災備品の購入など整備を始めた。
9. 新任者オリエンテーションの一環として、①研究・実験を安全に行うための方法、②設備等の使用の注意を中心に安全衛生に関する研修を4月13日に行った。
10. 平成18年度安全衛生講習会を、①安全衛生概論、②前年度の巡視からの注意事項、③自動体外式除細動機器の取扱を中心に5月31日に行った。
11. 山手地区の職場環境整備の一環として、休憩室の整備が進みつつある。
12. 衛生工学衛生管理者（1名）、第1種衛生管理者（2名）、特定化学物質等作業主任者（2名）、普通第1種圧力容器取扱作業主任者（1名）の資格を取得するとともに、職場巡視・点検セミナーとリスクアセスメント実務研修会に参加し安全衛生に

関する理解を深めた。

6.3 課題

特に大規模地震に関しては対応体制が未整備なことが多い。地震警報発令時の対応（特に職員の待機体制など）、食料・飲料水の備蓄、最低限のエネルギー確保、コンピュータネットワークなどの通信手段の確保、実験動物の管理などの具体的対策について整

備する必要がある。また生理研には緊急医療チームがあるが、大規模地震時にも対応できるよう体制を整えたい。生理学研究所実験研究棟、動物実験センター棟は、「長期的に耐震改修を進める予定の建物」に指定されているので、今後どのような予定で改修していくのかを検討すべきである。海外からの研究者への対応として電話器の緊急連絡先シールの英語版を配布したが、労働安全衛生マニュアル等の英語版化も必要である。

7 研究にかかわる倫理

研究所における倫理にかかわる問題には、様々な種類のものが含まれる。研究を実際に行う場合には、人を対象とする研究に関する倫理問題、ヒトゲノム・遺伝子解析に伴う倫理問題、動物実験の倫理問題などが関係する。また一般の職場でも起こりうるセクシュアルハラスメント・パワーハラスメントに加えて、研究教育の場で起きうる一種のパワーハラスメントとしてアカデミックハラスメントが知られている。さらに最近少なからぬ事例が発生している研究活動の不正行為の問題がある。これらの一部は明らかに犯罪行為であり、倫理問題という枠内で論じるべきものではないが、ここでは便宜上まとめて扱う。

7.1 ヒトを対象とする研究に関する倫理問題

生理学研究所で行われているヒトを対象とする実験は、MEG（脳磁計）やfMRI（機能的磁気共鳴画像装置）を用いて、脳の活動を非侵襲的に測定する実験が主である。MEGは脳自体が発生する微小な磁場変化を検出するものであり、測定により外的な要因が加わることはない。fMRIは外から磁場をかけるが、特に身体的問題がないとされている。

また近年、経頭蓋磁気刺激（TMS; Transcranial Magnetic Stimulation）を用いて外的刺激を与える方法が用いられている。TMSは、頭の上にコイルを置き、150 ms程度の短いパルス状の大電流を流してパルス磁場を作り、脳機能を一時的に抑制する方法である。

これらの研究を行う場合は、生理学研究所の倫理委員会に実験計画書を提出し、許可を求めることとなっている。倫理委員会規程を第VI部 p.169に掲載した。MEG、fMRI、TMSに加えてPET（ポジトロン断層撮影法）、神経心理的研究を含む非侵襲的研究については、2001年1月に日本神経科学会研究倫理委員会（委員長 宮下 保司 東大教授）が指針を発

表しており、倫理委員会での審査はこの指針に従って行われている。委員会の審査結果では、承認する場合においてもほとんどの場合に「医師の立会いのもとに実験を行うこと」という条件を付けている。

一方、「ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータに関する研究を含む」とするヘルシンキ宣言の精神に鑑み、平成18年度よりヒトより採取された細胞・組織などのサンプルを対象とする実験・研究も倫理委員会で扱う対象とすることとし、所定の申請書を整備して審査を受け付けることとした。

倫理委員会には、所内メンバーに加えて岡崎市医師会の先生に加わっていただき、助言をいただいている。国際的な共同研究を行う場合、相手国の規程に倫理委員会の構成メンバーのガイドラインを含めている場合がある。例えばアメリカの場合、委員会のメンバーに、女性、マイノリティ、（医師等の専門職でない）一般人などが含まれていなくてはならない。また、近年の研究動向から、研究の過程で得られる様々な個人情報（特定の個人がある種の刺激に対してどのような反応を示すのか？といった個人の性格・性向などを反映する情報も含む）やそれらに関する研究者守秘義務をどのように扱うのか、また脳の活動の操作を伴うような実験手法をどのように考えるのかといったいわゆる「神経倫理（Neuroethics）」の問題がクローズアップされてきているように、既存の学会の倫理規定だけでは対応しきれない問題が生じてきている。このような研究の国際化と今後の研究内容の変化を考え、倫理委員会の構成を今後も検討していく必要があると考えられる。

7.2 ヒトゲノム・遺伝子解析研究

ヒトゲノム・遺伝子解析研究^{*2}については、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の指針が平成13年に告示され、平成16年12月28日にその改正指針が

^{*2} 提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究をいう。本研究に用いる試料等の提供のみが行われる場合も含まれる。遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究については、原則として本指針の対象としない。ただし、このような研究であっても、子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにする目的で研究が実施される場合には、本指針の対象とする。なお、本指針の対象としないこれらの体細胞変異、遺伝子発現及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究においても、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。（指針より抜粋）

告示されている。この指針では、試料・検査結果の管理、試料の匿名化が重要なポイントとなっている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究の審査のために、岡崎3機関では自然科学研究機構岡崎3機関生命倫理審査委員会を設置している。

生理学研究所の場合、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関係する状況は比較的限られている。これまでに岡崎3機関であった事例は、すでに匿名化されている試料の解析などである。このような場合は、解析の依頼元での手続きが的確に行われているかをチェックすることが、審査の要点となる。

指針では、遺伝子解析に関しては取扱いを厳しく定めているが、他の材料に関しては詳細には言及していない。しかしながらヒトの試料の解析は、遺伝子だけではなくタンパク、糖鎖などを対象とすることが考えられる。これらの検査結果が疾病素因などに結びつく可能性がある限り、タンパク等の試料に関しても遺伝子解析に準じた取扱いをすべきであるという考えに立っている。これらの試料については、遺伝子解析に準じた実験計画書を委員長に提出し、問題がある場合にはしかなるべき対応を取るよう助言を与えるようにしている。

7.3 動物実験

動物実験に関しては、第10章 p.42 を参照。

岡崎3機関ならびに岡崎共通研究施設においては諸法案や規程を参照しつつ動物実験の妥当性に関して厳格な審査を行ってきている。動物実験を行う場合は、必ず前もって実験計画書を動物実験委員会に提出し、承認を得なくてはならない。動物実験委員会は動物実験や実験動物の専門家、各研究所の教授の他、研究の専門家以外の委員により構成されており、年間約300件の申請書を審査している。審査の点で特に重視されるのは、動物実験の必要性、苦痛の程度、苦痛軽減方法の妥当性である。個々の申請に対して不適切な取り扱いがある場合は実験方法について調査を行い、適切な実験計画となるよう指導している。また、動物実験の施設や設備についても検査を行い、実験動物の飼育環境にも配慮している。

また動物実験を行う者が、動物実験にかかわる倫

理問題を再認識する機会として、動物慰霊祭を毎年1回行っている。

7.4 モラルハラスメントの防止

職場におけるハラスメント（嫌がらせ）には、いろいろな種類がある。セクシュアルハラスメントとパワーハラスメントがその代表的なものである。ハラスメントをまとめてモラルハラスメントと呼ぶことが多くなってきている様である。

セクシュアルハラスメントの防止に関しては、自然科学研究機構「セクシュアルハラスメントの防止等に関する規程」の下に自然科学研究機構岡崎3機関「セクシュアルハラスメント防止委員会等に関する規則」があり、委員会等の具体的事項が定められている。現在、岡崎3機関のセクシュアルハラスメント防止委員会を設置し、さらに相談員、防止活動協力員を置いて防止活動を行っている。

セクシュアルハラスメントが実際に生じた場合、プライバシーの問題があり機構内あるいは研究所内の委員が調査することは困難である。このため、外部の専門機関と契約を結び、外部の専門家によって問題を解決することも出来るようにしている。

現在のところ、セクシャルハラスメント防止委員会がパワーハラスメント、アカデミックハラスメント^{*3}も取り扱うようになっているが、それぞれのハラスメントは明確な分類が出来ないことが多いため、より総合的にハラスメントに対処できる体制に改編していくことを検討すべきであろう。

7.5 研究活動の不正行為の防止

新聞等で研究者の不正が報道されている。これらの不正には、研究内容に関する不正と科学研究費補助金等の使途に関する不正がある。文部科学省は不正事件の頻発という事態を重視し、平成18年2月科学技術・学術審議会に「研究活動の不正行為に関する特別委員会 Special Committee on Scientific Misconduct」を設けた。委員会が8月に出した答申には、ガイドラインを示している。その中で、不正行為の定義がされている。

^{*3} 研究教育の場における権力を利用した嫌がらせ。具体的な例としては、(1) 研究テーマを与えない、(2) 自主的研究を認めない、(3) 研究の妨害をする、(4) 研究成果を奪う、(5) 学会や論文などで研究成果を発表することを禁じたり妨害したりする、(6) 教育・研究に無関係の雑務を強要する、(7) 卒業や進学、昇任などを妨害する、(8) 指導を拒否する、(9) 侮辱的な言動を行う、などがある。

1. 捏造 存在しないデータ、研究結果等を作成すること。
2. 改ざん 研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ、研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工すること。
3. 盗用 他の研究者のアイディア、分析・解析方法、データ、研究結果、論文又は用語を、当該研究者の了解もしくは適切な表示なく流用すること。

またガイドラインでは、告発等の受付体制、告発等の取扱い、告発者・被告発者の取扱い、調査を行う機関についても書かれている。

一方、科学研究費補助金等の不正使用等防止については、文部科学省の説明会が開かれるなどいろいろな指導・対策がなされている。私的流用等は論外であるが、支払時の不注意により結果的に不正使用となってしまうことがあることを注意しなくてはならない。

生理学研究所では、これまでに研究の不正行為が問題になった事例はない。しかしそのような疑いが生じた場合に迅速に対応できる体制をとるため、来年度から安全衛生担当主幹を安全衛生研究倫理担当主幹に変更し、研究倫理を担当させることを検討中である。

8 技術課

技術課は、生理学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、共同利用実験等を行う大型実験機器の維持管理及び運用支援、国際シンポジウム及び研究会の運営支援、研究基盤設備等の維持管理、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技術課独自の活動を行い、さらに全国の技術者の技術交流事業を推進する研究支援組織である。

技術課は、課長の下に研究系を担当する研究系技術班（17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。技術課員は各部門・施設・センターに出向し、各自の専門性を背景に研究現場で大型実験装置（超高压電子顕微鏡、脳磁気計測装置、磁気共鳴画像装置）の運用、遺伝子・胚操作、細胞培養、電子顕微鏡、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。また技術課は課長、班長、係長、主任、係員の職階制による運営を行っている。

技術課は、この数年、生理学研究所が中期計画目標により進めている研究体制の整備、研究活動の拡充、安全衛生体制の確立等への対応、さらには技術課組織の社会的責任を果たすために、技術課体制の整備、研究活動への技術的支援の強化、安全衛生体制の向上、自然科学研究機構の連携、大学等と連携による新たな技術拠点形成、地域企業との連携等の事業を推進している。

1. 技術課体制の整備

行動・代謝分子解析センター・遺伝子改変動物作製室及び脳機能計測センター・生体情報解析室の2光子励起レーザー顕微鏡研究の立ち上げに対応するために課員の異動による支援体制の整備を行った。

2. 技術課の活動

技術課の業務は、上に記したように出向先での日常の研究支援業務が主体であるが、その他にも様々な活動を行っている。

(1) 技術課ミーティング：毎週月曜日、8時40分より全技術課員が出席し、その週の研究所の動向の報

告、技術課の組織運営上の情報交換、技術研修を行う。このミーティングは技術課の重要な活動基盤となっている。特にこの数年はこの時間を活用し、主として所内の研究者を講師として招いて最新技術の動向を研修している。その研修内容から今後技術課が推進すべき技術課題を決め、その課題解決を図る技術部会を立ち上げ、2年を限度に活動を進め、一定の成果を上げてきた。しかし技術課を取り巻く研究環境も大きく変化しており、現在、研究所の中期計画目標に沿った技術部会のあり方についても検討を進めている。

(2) 技術課業務報告会：課員の出向先での1年間の主要業務報告（11月27—28日、2日間）を行い、研究所の技術情報の共有化と研究支援力の向上さらに課員の職務評定を図っている。また報告集録として技術課業務報告集を作成している。

(3) 知的財産データベース：技術課は、電気回路、機械工作、脳組織図譜など、生理科学領域の実験を行う上で基礎となる様々なデータを有している。これらのデータは、大学共同利用機関の知的財産として貴重で、研究者に広く活用されるべきものである。現在これらの技術的蓄積をデータベース化する知的財産データベースプロジェクトを進めており、来年度には一部公開を予定している。

(4) 第17回生理科学実験技術トレーニングコース：研究所主催の標記事業に、技術課で最も得意とする電気回路・工作機械分野で、『生理学実験のための電気回路・機械工作“PICマイコンによる温度コントローラとバスチェンバーの作製”』をテーマに若手研究者教育指導（4名）を行った（7月31日—8月4日）。受講者のアンケート調査からC言語によるPICプログラミングのコース立ち上げの希望が出でおり、検討を進めている。

(5) 日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究申請：技術課では研究支援力の強化を目的に、技術課員が自ら企画して技術開発等を行うために、技術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。平成18年度は、技術課員27名が科学研究費補助金・奨励研究申請し、下記の6課題が採択された。

- 1) ポストゲノム膜タンパク質機能解析法の教育用デジタルコンテンツの制作
- 2) セキュアなファイル転送のためのプロトコール変換式暗号化ソフトウェアの開発
- 3) 2光子励起顕微鏡による in vivo 観察のための固定具の開発
- 4) 位相差電子顕微鏡用位相板の材質を変えて性能向上を図る
- 5) 脳高次機能研究でMEG計測を行うための技術情報サポートデータベースの構築
- 6) 非放射性化合物を用いた in vivo 脂肪酸利用速度測定法の開発

3. 研究支援の強化事業

- (1) 技術課研修セミナー：技術課ミーティングにおいて、所内研究者による研究体制、最新技術の動向等の講演（4月3日－5月15日、7回）と分子科学研究所、基礎生物学研究所、核融合科学研究所の技術職員による専門技術講演（6月5日－6月26日、4回）を行い、各分野の技術的課題について理解を深め、新たな課題解決型の技術部会の立ち上げの検討をしている。
- (2) 放送大学研修：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、課研修として放送大学を活用し、下記の科目を受講した。脳科学の進歩（4名）、分子生物学（1名）、統計学入門（2名）、光電子技術とIT社会（2名）、ベンチャー企業論（1名）。
- (3) 実験動物関係教職員高度技術研修：動物実験センターの施設業務の拡充、充実を進めるために、熊本大学生命資源研究・支援センターで行われた『生殖工学技術』（11月6日－10日、1名）、富山大学生命科学先端研究センターで行われた『実験動物の疾病管理』（11月28日－12月1日、1名）を受講した。
- (4) 文部科学省研修：動物愛護管理法の制定に対応するために、順天堂大学で開催された『研究機関等における動物実験の実施に関する基本指針』等に関する説明会（11月17日、3名）に参加し、法改正への理解を進めた。

4. 安全衛生体制の整備

生理学研究所の安全衛生体制は技術課が担当している。特に安全衛生の基本である毎週の巡視は、技

術課長、班長、研究現場の技術課員の協力により行われ、巡視結果による問題の改善も技術課員が当たっている。また技術課長、班長は岡崎3機関安全衛生委員会に委員として出席し、巡視および改善報告を行っている。さらに技術課員の安全衛生に対する認識を深め、実務を担当するために技術課員の資格取得等を計画的に進めた。

(1) 下記の資格取得と研修会参加

・資格取得：衛生工学衛生管理者（1名）、第1種衛生管理者（2名）、特定化学物質等作業主任者（2名）、普通第1種圧力容器取扱作業主任者（1名）。

・研修会：職場巡視・点検セミナー（1名）、リスクアセスメント実務研修会（1名）。

(2) 労働安全衛生に関する情報交換会：核融合科学研究所・技術部で行われた情報交換会（2月8、9日、3名）に参加し、大学等で実施されている安全衛生の事例が研修できた。

5. 自然科学研究機構の連携事業

(1) 岡崎3機関技術課長会：岡崎3機関の技術課の活動等の意見交換会を月1回、3研究所技術課長、岡崎統合事務センターの総務課長、施設課長を交えて行っている。

(2) 核融合科学研究所・国立天文台・岡崎3機関技術会議：核融合科学研究所（技術部長）、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各機関持ち回りで月1回開催している。

(3) 法人化後、自然科学研究機構の技術組織の連携事業となっていた第1回自然科学研究機構技術研究会を、国立天文台で、イメージング技術をテーマに、24演題、参加者59名で行った（5月22、23日）。またその報告書を刊行した。今後この研究会は年1回、各研究機関の持ち回りで開催することになっている。次回は分子科学研究所である。

(4) 核融合科学研究所技術部は部活動の外部評価を行うことになり、その外部評価の専門委員の依頼を技術課長が受け、その外部評価作業に他大学の委員とともに進めている。こうした作業を通して研究所における技術組織の在り方の違い、技術職員の社会的責任、技術職員の技術交流等を考える機会となった。

6. 大学等と連携事業

技術課は、大学等の技術職員の技術交流を、多年に亘り、進めてきたが、法人化とともに大学では技術職員の組織化、技術組織の立ち上げも進み、また技術支援業務も高度化され、技術交流、技術研修も再考を求められるなか、奨励研究採択課題の発表の場を設け、大学との新たな技術拠点形成を進めるとともに、東海北陸地区の技術職員で進められている技術研修拠点形成への支援も進めている。

(1) 第29回生理学技術研究会・第3回奨励研究採択課題技術シンポジウム：第29回生理学技術研究会を基礎生物学研究所技術課と合同（2月15—16日）で研修講演（1題）、ポスター発表（40題）、口演発表（8題）、参加者120名で行い、生理研技術課から7題を発表した。また第3回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表（15題）、参加者60名で行い、課内から6題発表した。この会の開催経費の一部を成茂神経科学研究助成基金から助成を受け、研究会発表者の招聘経費に活用している。また奨励研究採択者の技術ネットワーク名簿の作成を進めている。

(2) 東海北陸地区技術職員合同研修：東海北陸地区では大学の技術職員の連携と技術組織の確立を進めるために、研修会の研修企画と実施を技術職員で進めているが、その中・長期的研修計画を検討する場として東海・北陸地区技術職員合同研修事務連絡協議会（世話人校：名古屋大学、金沢大学）、個別研修計画の策定の場として東海・北陸地区技術職員合同研修実施委員会（当番校）を設けることになり、その企画委員を2名推薦し、実施の協力を行った。本年はその研修会が金沢大学と富山大学で行われ、富山大学で開催された電気・電子コース（9月6日—8日、1名）を受講した。岡崎3機関は平成20年度に開催することになっている。

7. 地域企業との連携事業

岡崎商工会議所では岡崎地域のものづくり事業の活性化のために、岡崎ものづくり推進協議会を設け、産学官連携活動を推進しているが、その一環として課に技術交流事業の申し入れがあり、協議会主催の技術講座で技術課長が研究所のものづくり現場の紹介講演を行った（12月4日）。引き続き、課でも、技術課ミーティングに企業の技術担当者を招聘し、セミナーを開催（1月—3月、5回）し、地域企業との連携を進めた。

8. 課題

(1) 技術課の職階は、課長、班長、係長、主任、係員体制で運用されているが、山手地区での研究展開により研究系内の部門も両地区に分離され、従来の研究系単位で構成された技術課の職階制が機能しなくなっており、両地区の研究活動に対応した再編および職階業務の見直しによる職階の整備と検討が必要となっている。また技術課長は岡崎統合事務センターとの調整業務、また技術班長は部門業務を抱えての研究所、課業務をこなしており、技術課長、班長の専任業務の検討も合わせ必要となっている。

(2) 研究体制の流動化、高度化、多様化の中で、技術職員の配置も適材適所が一層重要となっている。これまで技術職員の配置換えも、研究体制の改組や新設、部門責任者の移動により行われてきたが、技術職員の移動は研究教育職員のような公募体制のないなかでは、固定化が進みがちとなっている。こうしたなかで今ある人材の経験と活力を研究所内で活かす工夫を制度として設ける必要がある。また技術職員の年齢も上がっており、そうしたことを踏まえ組織運営が必要となっている。

(3) 職員の給与は、今年度から普通昇給と特別昇給が統合され、勤務成績にもとづく昇給制度が導入された。技術課では7年前から技術課業務報告会で係長以上に課員の業務報告の評定を求め、課長による業務評定と合わせ課員の業務評定をしてきた、また今年度からはこうした制度の導入を見越し、『自己価値設計』、『業務目標・設計・評価表』を新たに作成し、業務の自己評価を求めるシステムを試行中である。こうした作業を通じて課員個々の特性を公平に評価する方法の検討を進めている。

(4) 生理学研究所の研究支援体制は、技術課以外に、研究部門に配置され技術課員とともに技術補助業務に従事する技術支援員（15人）と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（10人）にも支えられている。こうしたなかには多くの優れた人材が見られながら、労働基準法の下での雇用年数制限のために優れた人材を継続して雇用するに労が多い現状がある。また実験動物を取り扱う現場では人材確保が難しいことが多い。研究所に有用な人材確保の方策を採用、再雇用において検討が必要である。

(5) 研究所の管理体制は岡崎統合事務センターによ

り支えられている一方で、岡崎統合事務センターと生理学研究所との地政学的距離から技術課長はその代行役として、また両者の調整役と位置されている。本来なら事務センターが進めるべき業務が研究所に委託されることが多く、また研究所の内情をよく理

解したものでしか進められない業務にしても、技術課組織がありながら、技術課長を支える課内体制が不十分である。こうした状況は、法人化後、一段と増した。こうした現状を考える時、技術課の長としての本来の位置づけの検討が必要である。

9 基盤整備

9.1 研究基盤

研究所の研究基盤に係わる問題点を、1. 老朽対策、2. 安全対策、3. スペースマネジメント、4. 新たな整備手法の導入、5. ネットワーク設備、6. 省エネルギー、7. その他、の観点から報告し、今後の点検と整備計画に資したい。

1. 老朽対策

明大寺地区には研究実験棟、超高圧電子顕微鏡棟、共通棟Ⅰ（電子顕微鏡室）、共通棟Ⅱ（機器研究試作室）、動物実験センター棟、MRI 実験棟があるが、これら棟は築後 20 年を越えたり、迎える時期に当たり、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も経年劣化による修繕が必要になっている。山手地区はまだ新築ではあるが、長期的視点からの点検と整備計画が必要である。

① 建築全般：建物に関することでは、地震に対する建物強度と雨水の浸水がある。前者は、施設課による昭和 56 年に制定された新耐震基準により耐震診断調査が行われ、岡崎 3 機関には耐震改修の必要とする建物が一部にみられるため、その改修を、1. 早急に、2. 優先的に、3. 計画的に、に 3 分類し、その改修が講じられることになっている。生理学研究所関連では明大寺地区研究実験棟、動物実験センター棟が、“計画的に”、に分類され、順次改修が検討されている。後者については、研究実験棟地階の生体磁気計測室の壁面からの浸水による室の恒常的な床貯水、装置ボックスの床シールドが錆び付くことがおきた。その原因は壁面に埋められた雨水排水溝の劣化によるもので、壁を取り壊し、排水溝を補修する大がかりな工事となった。また明大寺地区研究実験棟の側面壁からの浸水が強雨の時には起きやすく、数年前に止水材の塗布による補修工事を一部行ったが、原発場所の不明な浸水も今持ってみられる。建物劣化による今後の最大の問題はこうした浸水で、今後も頻発が懸念され、発生した場合にはその工事費の支出が大きいだけに費用の確保が問題となる。

② 電気設備：電気設備においては、非常用パッケージ発電機の問題がある。この装置は動物実験センターの飼育環境や研究部門のディープフリーザー等の停

電時の緊急用電力供給を行うもので、昨年度この装置は大がかりな故障が起き、応急処置により、現在、稼働させており、いつまた再故障が起きてもおかしくない状態にあるので、早急な全面交換の更新が必要である。

それに関連してこの発電機による自家発電系統（G 回路）への接続機器はこれまでディープフリーザー等に限られていたが、研究現場によっては、停電時に電力供給を必要とするレーザー機器の発信器のような特殊な機器も現れ、その系統の配電が必要となっている。こうした事態に対して既存の系統の移設工事も問題として出てきている。また、ディープフリーザーの保有が増えたことにより停電時の G 回路への電力供給の容量越えがおきており、省エネ型の機器の設置の推進、部門への供給の制限と部門間での融通が必要となっている。

③ 機械設備：各実験室には、空調機（一般空調機とパッケージ型空調機）が設置され、給水、給湯、ガス、吸引、冷却水、純水（イオン交換水）、排水の配管が必要に応じてなされている。

特に一般空調機は、居室を含めれば研究実験棟だけで 300 基近くが設置されている。これまでは基幹整備により順次交換されてきたが、法人化後そうした整備計画も頓挫した。経年劣化による故障修理、さらには部品供給の停止による一式全交換が毎年 10 基近く起きているが、その経費の負担も大きく、未修理、未交換の基も出るに至っていて、研究所に大きな負担を強いている。また、パッケージ型空調機（15 基）は、創設時、恒温実験室用として設置されたが、実験機器の改良もあり、こうした室での実験も減少し、今では室の狭隘、利用の障害、不便さのもとになっていることが多く、撤去さらに新規の空調機の設置も必要なため、その経費も大きく、思うように進まない状況にある。

研究実験棟には各種の配管が全館にくまなく張り巡らされているが、配管漏れや詰まり等の障害が生じた時の対処的な修理の他に、特に給水や冷却水を循環させる稼働ポンプの経年劣化もおき、新規交換により安定稼働が必要であるが、経費のこともあり、一時的な修理の間に合わせによる対処が多く、そのた

め経費が嵩む要因となっている。こうした稼働に関わる設備については年次の交換計画が必要である。

④ 防災・防火設備：建物の防災・防火設備として火災発生感知器、防火扉、消火栓、消火器、非常扉（口）、火災受信盤が備えられている。これらは岡崎統合事務センター施設課およびエネルギーセンターにより毎年定期的に点検され、管理されているが、点検管理費は研究所の支出である。今後火災受信盤の更新が必要となってくる。

2. 安全対策

施設整備と言うと今までは既存設備の修理、改修、更新として言われることが多かったが、安全の観点で導入されてからは施設整備に新たな広がりをもたらされた。その代表的な施設整備が建物の耐震対策や高圧ガスボンベ立ての固定で、その必要性は理解されやすいが、研究現場に常備されている本棚、保管庫の類の耐震対策は見落とされがちである。研究現場の個々では数量は知れているが、研究所での総数から言えば相当数になる。そうした整理は個々の研究現場の裁量に任せるのではなく、安全対策の観点からの一括した施設整備計画としてとして扱うことが効率的でもある。今後こうした観点が研究現場には必要である。

3. 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有効な活用が実験室等に求められている。岡崎3機関は施設整備委員会を設け、室を有効な利用を進めているが、それに当たり各実験室の利用者が、室の種類、使用人数、使用用途、使用設備、使用者の使用満足度等を Web 上で入力できる NetFM 施設管理システムを導入し、室の状況のデータベース化から問題点の把握と改善の対応が進められている。こうした調査から大学院生等の若手研究者の居室と職員の休養室の確保が課題となっている。こうしたことから山手地区では各研究室のミーティングスペースに加え、全職員的な休憩室の整備があった。

4. 新たな整備手法の導入

施設整備を進めるには、整備を行うためのデータと予算的裏付けが必要であるが、これまでは、特に客観的データもなく、また修理等の予算執行も対処的に行われてきたが、最近では上記の NetFM 施設管理システムに見られるように実験室等の使用状況データ、安全衛生巡視による研究現場の設備把握も可能

になり、客観的データも揃い、施設整備の年度計画も立てやすくなっている。こうした計画を進めるにはその計画に合わせた予算の事前確保とその執行を保証する手法の導入が施設整備には必要となっている。

5. ネットワーク設備

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機関の情報ネットワーク管理室を中心に、各研究所のネットワーク室が連携し、管理運営に当たっている。生理研では脳機能計測センター・生体情報処理室の技術課職員2名が、ネットワークの保守、運用などの実務的な業務を担当している。

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎3機関で共通の対応がなされ、接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、アンチウイルスソフトの配布、各種プロトコルの使用制限などの対応がとられている。下記が現在の問題点で、機器、設備の更新、人員の増強が必要となっている。

1. ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1 Gbps に対応しているのに、提供しているネットワークは 100 Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応していない。
2. 情報コンセントの老朽化。1995 年度の敷設で、ケーブルの規格がカテゴリ 5 のため 1 Gbps 通信が保証できない。
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。
4. 5 年間 24 時間運転してきたため、ネットワーク機器の故障率の増加。
5. 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。
2006 年度: Anti Virus, ネットワーク監視ソフト
2007 年度: メールサーバ等ワークステーション
2008 年度: ファイアウォール機器
6. 保守すべき機種数の増加、新旧機器の協調的運用による新旧機器の混在ネットワークの保守作業の増加。
7. 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、迷惑メールに対応するための SPAM フィルタの導入等による運用人員不足

生理学研究所の情報発信の手段として、ホームページ

ジは中心的な役割を果たしている。その重要性を考え、生理研では 2002 年より広報・ホームページ担当職員を設け、各種情報を発信してきている。今後の課題としては、研究者だけを対象とするのではなく一般向けの情報をも増やしていくこと、英語ページの充実などが挙げられる。

6. 省エネルギーについて

省エネ法（エネルギーの使用の合理化に関する法律）の制定により、エネルギーの省力化と資源やエネルギーの効率的な利用が求められている。岡崎 3 機関の明大寺、山手両地区は第 1 種エネルギー管理指定事業所（原油換算エネルギー使用量 3,000 キロリットル以上）に指定され、エネルギー管理と目標設定が義務づけられ、その活動のために両地区に省エネルギー推進部会が設けられた。その部会のもと研究所毎の毎月の電気使用量とその省エネ率が把握され、教授会に報告されるとともに、毎月 1 日を省エネルギーの日と定め、省エネルギーの普及活動が行われているが、山手地区では省エネ率を上げることが課題となっている。また生理学研究所では技術課長を省エネルギー推進責任者として、実験室等の節電、空調機の高効率型への更新、居室の温度、二酸化炭素濃度の測定による適切な冷暖房等の省エネルギー活動を行っている。またそれに関連して自然科学研究機構では環境マネジメントシステム等をまとめた『環境報告書』を発行し、環境保全への寄与を進めている。

7. その他

上記では基盤整備の現状と問題点とを中心に指摘してきたが、一方で研究所の研究活動を拡充していくための基盤整備として明大寺地区動物実験センター地階の実験室の SPF 化を 3 年計画で推進している。本年はその 2 年目に当たる（詳細は動物実験関連参照）。

9.2 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、共焦点レーザー顕微鏡、生物試料作製のための実験機器、写真処理・スライド作成に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、写真処理・作画までの一連の過程を行えるように考えられた施設である。電子顕微鏡室は検鏡室、顕微画像解析室、試料作製

室、暗室、写真作画室に大別される。明大寺地区（共通施設棟地下電子顕微鏡室）には、透過型電子顕微鏡

日本電子 JEM-100CX（100 kV）、JEM-1200EX（120 kV）2 台、走査型電子顕微鏡日立 S-800（電解放射型 30 kV）1 台があり、共焦点レーザー顕微鏡（ツァイス LSM-510）がある。山手地区（山手 2 号館 3 階電子顕微鏡室）には、透過型電子顕微鏡日本電子 JEM-1010（100 kV）、フィリップス Tecnai 12（120 kV）、Tecnai 10（100 kV）、EM 208S（100 kV）、日立 H-7000（125 kV）の 2 台を設置し、研究目的に応じて利用できるようになっている。電子顕微鏡の利用率については、2 年ぐらい前からよく利用される装置と利用されない装置とに分かれ、利用される装置については利用率の高いときで 1 月に使用時間が 150 時間を越え、使用フィルム枚数も 780 枚を上回っている。利用されない原因は、装置の老朽化と地区による利用部門の片寄りがある。

電子顕微鏡室で利用申請される年間の研究の総件数は、ここ 2 年間の平均で、48 件である。うち 36 件は機構内、6 件は国内の大学、研究所で、残り 6 件は国外の研究者のものである。電子顕微鏡室の予算が平成 15 年度から削減されたことに伴い、保守契約費を切り詰め、4 台保守契約していたものを 2 台に減らし、その内容も年 2 回から年 1 回の点検とした。また、両地区で 1 台ずつ保守契約を行っている装置があるようにした。保守契約をしていない装置については原則として部品を取り寄せて自前で交換している。機器の増設については、利用部門からの設置により充実をはかっている。最近では、電子顕微鏡用の CCD カメラシステムが設置されたことが挙げられる。

電子顕微鏡室の問題点としては、技術職員が 1 名であるため、山手地区と明大寺地区を往復する必要があることである。その為、連絡がとりにくいこと、即時に対応ができないなどである。また、記録装置は現在フィルムが主流であるが、画像計測の面においても CCD カメラが必要である。CCD カメラが付属していない装置にさらに高解像度の CCD カメラ（2000 × 2000 ピクセル以上）をつける必要がある。また老朽化した電解放射形走査電子顕微鏡が現在明大寺地区に 1 台しかない。新しい高分解能タイプの走査電顕を 1 台設置すべきであると考えられる。

9.3 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、昭和 56 年 5 月に洗浄室（地下）とあわせて共通施設棟 II として完成した。当施設は、床面積 400 m² で、規模は小さいが、生理学医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、放電加工機、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。使用する材料は、金属、プラスチック、木材、ガラス、セラミック等と多種類にわたっている。これらの資材の置場および物置を有し、ゆとりのある作業スペースで効率良い作業を可能にしている。しかし技術職員数は近年非常に限られているため、平成 8 年 4 月以降は機械工作担当技術職員一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。

『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 年度から、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 100 名を超える参加があり、機器研究試作室の利用拡大にも効果を上げている。2006 年度は、安全講習と汎用工作機械の使用方法を主体に実習する初級コースと応用コース（アクリル樹脂製パッチクランプ用チェンバー、簡易型一軸式マニピュレータ、レンズ及びフィルターホルダーの 3 テーマから受講希望者が選択）の二コースを開講した。参加者は、二コース合わせ生理研 12 名、基生研 7 名で、初級コースは半日を 1 回、応用コースはガイダンスの後、マンツーマンで 3 ～ 4 回の安全講習および機械工作実習を行った。また、生理学研究所では、山手地区に移転した研究室のために、2005 年 4 月に工作室を開設し、利用者のための安全及び利用講習会を、毎年機器研究試作室が依頼を受けて実施したり、工作室点検維持の補助を行っている。

9.4 伊根実験室

1. 伊根実験室の現状

伊根実験室はヤリイカを始めとする海洋生物を用いた生理学研究を円滑に遂行するために、1986 年に設立された。宮津天橋立に近く風光明媚な丹後半島先端部に位置する鉄筋コンクリート 2 階建の実験室である。伊根湾に面しているため、塩害風雪に耐える構造物として建築された。内部には生理実験室のほか、宿泊施設、風呂、工作室、食堂などを整備している。室長は、初代山岸教授の定年退官後、1999 年に岡田教授に代わり、2003 年より岡村教授が担当している。2000 年からは生理学研究所動物実験施設の機構動物実験センターへの変更に伴い、伊根実験室は生理学研究所に直属することとなった。

運営は伊根実験室室長、副室長及び生理学研究所技術課長、数名の運営委員（生理研教授）から構成される伊根実験室運営委員会により行われ、建物管理は岡崎統合事務センター、技術課、動物実験センターおよび利用者の全面的な協力により行われている。

研究はこれまでイカ巨大神経線維を用いたイオンチャネルの電気生理学的研究（山岸、久木田）、イカ軸索シュワン細胞の研究（Brown、Abbot、井上、筒井、久木田）と海生プランクトンの筋肉の機能進化に関する研究（井上、筒井、Bone、Brown）を中心に行われてきた（山岸、久木田、筒井は内部利用者）。イカ軸索シュワン細胞や海生プランクトンを用いた電気生理学的解析は、国際共同研究によりイギリスからの著名生理学者数名が来訪し現在に到るまで共著論文が発表されている。ここ数年はホヤの全遺伝子情報を活用した、ゲノム生物学に基づく新たな視点から脊索動物のイオンチャネル及び運動の原理を解明する研究（西野、岡村）も行われている（西野は日本学術振興会から）。

利用状況は、平成 16 年度は、延べ日数 82 日、延べ人数 19 人、平成 17 年度は、延べ日数 165 日、延べ人数 35 名と伸びてきている。所内では、神経分化研究部門を中心として利用され、平成 17 年度の所外の利用機関は、徳島大学、一橋大学、北海道大学、岡崎共通研究施設・動物実験センター、基礎生物学研究所と広がっている。

平成 17 年度より実験室のホームページを開設し、実験室を広く紹介し共同利用の拡大に努力している。

インターネットの環境も整備され、遠隔地である欠点は解消されつつある。更に、伊根実験室は地元では「イカ研究所」の愛称で親しまれ小学校の社会見学先となっており、運営面でも管理人を伊根町の住民に依頼するなど、地元の援助により実験室の維持が可能になっている点も当実験室の特色である。

2. 伊根実験室の問題点

伊根実験室をめぐる最も重大な問題は、時代の推移とともに生理学研究所のミッションの中での位置づけを明確にし、それに見合った内部設備の更新をしなくてはならない点であろう。ここ数年は利用者が一時的に増えているものの、従来のように生理学実験のためのモデル系として海洋生物を用いる需要が減ってきており、また、イカなどを電気生理実験に用いる研究は世界的にも減少している。一方では、オワンクラゲ由来の蛍光蛋白 GFP の生理学への応用やホヤゲノムからの新規遺伝子の発見（岡村ら）に代表されるように、ゲノム生物学や生物多様性などの観点から海洋生物の利用が医学研究に重要である例も出てきている。ここ数年は研究所内での有効な利用に努めるとともに、研究の範囲を広げるべく自然科学研究機構内または外との共同利用を積極的に進め、その一方で 10 年レベルの中期的将来計画を検

討すべき重要な時期にあると言える。

もうひとつの問題は、常駐するスタッフがいなことである。本来、管理運営を臨機応変に行えるスタッフの存在は遠隔地の実験施設を安全に効率よく運営するために重要である。臨時に臨海実習に利用される臨海施設を除き、日本国内をみても非常駐型の実験所は稀である。海洋での生物採取は岡崎への連絡を義務づけるなど工夫をしているものの、安全面では多くの問題が存在している。今後、研究機関が労災補償等を行わない非常勤研究者（派遣研究者）、大学院学生、外部利用研究者などの安全確保や制度的保障の仕組みを再度慎重に検討するとともに、遠隔モニターシステムの導入などハード面での検討も行うべきであろう。その意味で、現在の住民の理解による運営の意義は大きい。

また、遠隔地の実験施設としては実験室の管理や研究利用に関しての出張旅費等の予算の見直しや財源の確保の方法なども検討が必要であろう。

更に、設備の老朽化とともに毎年設備更新が必要になってきている。平成 16 年度の台風の被害では敷地周辺部での倒木や地盤の崩れなどがあり、これらは保険でまかなわれたもの、今後益々、定期的な維持管理の継続が必要になると思われる。

10 動物実験関連

10.1 概要

動物実験を伴う生命科学研究は、人の健康・福祉・先端医療の開発展開のみならず、動物の健康増進等においても必要な手段である。岡崎3機関ならびに岡崎共通研究施設においてはその取り扱いには充分注意を払っており、昭和48年に制定された「動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号）」等を参考に機関内規程を制定してきた。平成18年6月には「改正動物の愛護及び管理に関する法律」が施行され、文部科学省から「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」、日本学術会議から「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」が示された。これに伴い、現在鋭意機関内規程を改定中であり、来年度からは新たな機関内規程に従って動物実験が実施できる予定である。今回の改訂により、動物実験の進め方が大きく変更され、従来より厳密な管理下で動物実験を計画し、施行することが求められているが、新たな機関内規程は充分この変化に対応するよう十分に検討を行っている。

今回の法改正の背景には動物実験反対運動の活性化がある。反対派は動物実験そのものを管理する必要性を訴えていたが、改正法案では研究者の自主管理に任されている。この決定は動物を用いる実験の必要性を認めた点と研究の自由度を確保した点において極めて適切な判断であったと考えられる。しかし、動物実験を行うそれぞれの実施機関が責任をもって自主管理し、動物実験の精神に反さないように研究を進められることを前提としているので、われわれは新たな規程を作成しそれを遵守することにより、動物実験反対運動そのものが不必要であるとの国民の合意を得られるようにしなくてはならない（第VI部 第7章 p.171 参照）。

10.2 動物実験センター

1. 法律改正に対する対応

2005（平成17）年から2006（平成18）年にかけて、実験動物を取り巻く法令は大きく変わった。この法令改正を遵守するために、動物実験センターは

エネルギーを注ぎ、機構内の動物実験遂行に支障が起こらないようにした。

法令の改正と対応を以下に示す。

1. 特定外来生物による生態系に係わる被害の防止に関する法律（外来生物法）：アカゲザル、カニクイザル、タイワンザルの飼育施設の許可を申請した。
2. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則（新感染症法）：動物の輸入届出制度の対応を図った。
3. 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（遺伝子組換え生物等規制法）：第二種使用等において、適切な拡散防止措置等に関する手続きおよび適切な情報提供等についての対応を図った。
4. 動物の愛護及び管理に関する法律（動物愛護管理法）：3R〔苦痛の削減（Refinement）、代替法の活用（Replacement）、使用数の削減（Reduction）〕の周知徹底、特定動物の飼養保管の許可申請をした。
5. 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（基準）、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（基本指針）：機関内規定の制定および下記必要書類の整備を現在進めている。この機関内規定に基づく動物実験を平成19年度より開始する。

書式1 動物実験計画書

書式2 動物実験結果報告書

書式3 動物実験計画変更・追加承認申請書

書式4 飼養保管施設設置承認申請書

書式5 実験室設置承認申請書

書式6 施設等廃止届

書式7 動物実験終了・中止報告書

自己点検・評価項目

機関内規定

機関内規定の補足・細則

標準操作手順書

6. 麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令」の一部を改正する政令：塩酸ケタミンの麻薬指定に伴い、麻薬研究者の資格

免許を取得する予定である。

2. 明大寺地区の地下 SPF 化

昨年度から、3 か年計画で明大寺地区地下 SPF (Specific Pathogen Free 特定病原体不在) 化を開始し、本年度は第二期工事に当たる。可能な限り投資額を減らし、さらに普通環境下の実験動物(イヌ、ネコ、サルなど)も同じ敷地内で飼育することを考慮して、個別換気ケージシステム (Individually Ventilated Cage System) による地下の SPF 化に踏み切った。生理学研究所および基礎生理学研究所のご協力を得て、予定より飛躍的に改修工事が進展した。

フロアおよび各部屋の清浄化を維持するとともに、各ケージ単位で SPF 環境を個別維持する個別換気ケージシステムを導入した。また山手地区の SPF 飼養保管施設と異なり、飼養保管室と動物実験室が隣合わせの SPF 動物実験ラボ(ただし飼養保管室と動物実験室は明確に区切られた設計である)と考え、その場で細かい実験処置も SPF レベルの広い実験室で行えるようにした。データの解析や外部との情報通信も可能である。敷料の交換はチェインジングステーション内で済まし、動物への実験処置はバイオクリーンベンチで行う。以上のような方式をとるため、微生物汚染は幾重にもブロックされることになる。仮に有害微生物が何重ものブロックをかいくぐりケージに侵入してしまった場合でも、その該当ケージ内だけに被害を食い止めることができる。万が一病原微生物が侵入した場合でも、他のケージ内は SPF 環境が維持された状態に保たれる。この個別換気ケージシステムによる SPF 施設を平成 19 年度の早期に完成させ、9 月までに利用者の募集、利用法の講習などを行い、全面的にオープンする予定である。

第 1, 2 期工事の進捗状況

SPF エリア (飼養保管施 2 室および動物実験室 2 室)

コンベンショナルエリア (飼養保管施 1 室および動物実験室 1 室)

個別換気システムおよび飼養管理機器の導入
廊下の区画扉の設置

焼却炉の撤去

シャワー室、洗濯室の改装

第 3 期工事：来年度完成

クリーンストックルームの設置

地下の小部屋の整備 (可能であれば、高圧蒸気滅菌器の設置)

2007 年度秋には第 3 期工事が終了し、明大寺地区においてマウス・ラットの SPF 飼育を開始できる予定である。現在、山手地区動物棟では SPF、明大寺地区動物棟ではコンベンショナル (CV) の飼育が行われ、山手地区の SPF 環境が絶えず危機的な状況におかれている。この完成によって両地区の環境が近いものとなり、岡崎地区全体として SPF バリアを張ることができ、SPF 環境の維持は行いやすくなる。しかし、明大寺地区の SPF 施設はコストの関係上簡易なものであり、両地区の環境が完全に一致しているとは言い難い。さらに予算獲得に向けて努力し、完全 SPF 化を図るべきである。

3. その他

SPF 化と併せて、焼却炉を早期に撤去して石綿およびダイオキシン問題を解決し、動物実験センター利用者および職員の健康にも配慮した。

明大寺地区の動物実験棟が耐震基準を満たしていないことが明らかとなった。今後早急に基準に合致するよう改善していく必要がある。

10.3 行動・代謝分子解析センター

遺伝子機能の個体レベルにおける生理学的意義の研究は、急速に拡大している遺伝子改変マウスの作製と解析によってなされつつある。しかし現状では、マウスを用いて行う実験そのものの制約から、この方法論が脳の高次機能解明や代謝機構の根本的な解明、特にヒトに結びつけられる解明、には至っていない。そこで、より行動・代謝解析を簡便に行えて情報量も多く、これまでのデータの蓄積の多いラットを用いることが望まれる。また、生理学研究所は世界にさきがけて遺伝子改変ラット作製を進めて、遺伝子の発現のタイミングを人為的に調節する技術の導入によって、発達期のみで遺伝子変化をもたらすことも可能としているので、ラットを用いて遺伝子の高次脳機能における働きを知る上で有利である。

遺伝子改変ラットもしくはストレス環境下で飼育したラットの行動様式を規格化された多種類のパラメータを用いて解析すると同時に、生きたまま神経

系の活動および代謝活性をモニターし、センターが管理する施設設備を研究所の内外の研究者の利用に供することを目的として、「行動・代謝分子解析センター」を平成 17 年 11 月 1 日に発足させた。このセンターは平成 17 年度においては遺伝子改変動物の作製を中心とした活動に限局しているが、概算要求などで施設要求や人員要求をして行き、本来計画している機能は果たせるようにすることが望まれていた。

遺伝子改変動物作製室は平成 18 年度に新たに助手 1 名を採用し、順調にラットおよびマウスの遺伝子改変を行えるように整備されてきた。しかし、2 度にわたる概算要求がうまく通らず、また研究所内の予算にも限りがあるため、行動様式を規格化された多種類のパラメータを用いて解析すると同時に、生きたまま神経系の活動および代謝活性をモニターする研

究に関しては全く進展がない。今後さらに本案件の実現に向けて努力していかなければならない。

10.4 遺伝子組換え生物

平成 17 年度の時点において十分な対応がなされ、現在遺伝子組み換え生物の取り扱いについては特に問題なく進行している。

病原体微生物および細菌等に由来する毒素の取扱いは、遺伝子組換え生物の取扱いとは異なり、生物兵器やテロの対策の一環として規定が定められている。病原性微生物および毒素の調査を行った結果、生理学研究所では現在病原体微生物は用いられていない。もし使用する場合は、遺伝子組換え生物に準じた取扱いをすることとした。一方、毒素は実際に用いられており、毒物に準じた取扱いとすることとした。

11 知的財産

11.1 全体的な動向

総合科学技術会議の『諮問第5号「科学技術に関する基本政策について」に対する答申』（平成17年12月27日）を踏まえ、第3期の科学技術基本計画（平成18年度～平成22年度）が平成18年3月28日に閣議決定された。

知的財産に関しては、「独創的かつ革新的な研究開発成果を生み出しそれを社会・国民に還元していくためには、知的創造活動を刺激・活性化し、その成果を知的財産として適切に保護し、それを有効に活用する、知的創造サイクルの活性化が不可欠である」と述べられている。また「大学等における知的財産体制等の整備」が求められており、特に「大学知的財産本部やTLOの体制整備を支援するとともに、知的財産に関する紛争の解決に適切に対応できるよう大学等における体制整備を支援する」、と書かれている。

知的財産に関しては、従来の方針と多少とも変化していると感じられるところがある。例えば、「質の高い基本特許の取得につながるよう、量から質への特許戦略の転換を促す」、「大学等における研究の自由度との適切なバランスにも配慮した検討を行い、必要に応じて知的財産制度やその運用の整備を図る」、「地域の核として、地域の振興につながる新たな知的財産を生み出すことが期待される」といった記載が見られる。

これらの方針の調整は、これまでの知的財産を推進する運動により、知的財産に関する意識が高まり、それに応じて（発明・特許が期待される領域からは）出願数が伸びた、といった一応の成果をあげたが、一方、知的財産の創出に伴う収支バランスが大きく宣伝されたようにはいかないことが明確になってきたためと思われる。量から質への転換は、重要なポイントである。知的財産的に価値の低い特許は、本来無償で使えるはずの技術の利用を妨げるものである。今後、知的財産の新規性・進歩性の評価はより重要になっていくであろう。

11.2 大学共同利用機関知的財産本部整備事業

法人化前の平成15年度に開始された本事業は、今年で4年目を迎えた。本事業は平成19年度で終了するため、終了後どのようにしていくかに関しては、（機構の）知的財産委員会で意見交換が行われた。機構発足当時の制度整備のためには、知的財産本部の助けによるところが非常に大きかった。しかしその後の知的財産の発掘や、その後の方策については、各研究機構が独自に工夫しなくてはならないことがほとんどであり、この傾向は今後も変わらないであろうと予測される。従って、整備事業終了後は、4機構で共通の知的財産本部を持つのではなく、4機構の間で情報を交換し合う連絡会の様なシステムを考え、問題点の解決を図っていくのがよいであろう、という意見が大半を占めている。

11.3 生理学研究所での取り組み

今年度も発明届けの数は順調である。しかし特許の取得・ロイヤリティ収入の取得というステップにはなかなか達していない。この問題はどの機関でも遭遇している一般的な問題である。その対策として、公開されている出願をJSTのウェブサイトなどに掲載してもらっているが、それだけで解決になるとは考えられない。

また生理研に蓄積された実験技術に関するデータをデータベース化し、それらを公開する企画は少しずつ進展している。期待したほど速く進捗しないのは残念である。今後、良質のデータベースを出来るだけ早期に作成したい。

11.4 MTA

MTAはMaterial Transfer Agreementの略で、遺伝子サンプル、細胞株、微生物株、マウスなどを受け渡しする際に交わす契約のことである。定まった和訳はないが生物資源移転同意書などと呼ばれている。生理学研究所では、所外の研究者と組換えDNA実験に用いるDNA（断片）のやり取りが行われている。

る。現在、そのような遺伝子材料の譲与・取得の際に用いる MTA の書式は整備されており、必要な場合はそれを使用することになっている。しかし譲与する場合であっても、相手側は相手側の書式の MTA で契約することを求めて譲らないという事例を経験した。派生する裁判もすべて相手国で行うという内容まで含まれており、当然認められるものではなかった。専門家にも相談したが、このような事例は他機関でも起きており、対処の仕方がないということであった。現在、DNA 断片を実験的に得ることは容易であり、特に塩基配列が既知である場合は、PCR を用いて得ることは比較的短時間で可能である。このような状況を考えると、研究者間での DNA のやり取りにおいては、必要あれば MTA で契約するが、通常は譲与、取得の確かな記録だけでもよいと思われる。

11.5 問題点ならびに対策

これまでの発明・特許を推進する国家的方針は、研究者が知的財産に関する理解を深める上で大きな役割を果たしてきた。生理研でも特許出願数は当初の予想を超えるものであり、実際ロイヤリティ収入に結びつきそうな例も出てきている。しかし経理面から見ると、見込めるロイヤリティは収入特許出願に要する経費を大幅に下回っている。今後、出願を選んで行い、出願した後も不必要に保持しないことが、より重要になってくると考えられる。

このように発明・特許という路線が必ずしも成功していないとすれば、大学共同利用機関としての知財とはなになのだろうか？ という問題を改めて考えるべきである。特許戦略にだけ集中するのではなく、科学という人類共通の知的財産を積極的に社会還元していくことにも注意を払っていくべきである。



11.6 特許出願状況

2005 年度点検評価報告書（第 13 号）以降のもの

1. 瀬藤光利・古橋治・小河潔・吉田佳一
「質量分析装置」
出願日 2005 年 12 月 14 日
出願番号 特願 2005-359847
2. 瀬藤光利・新間秀一・竹内貞夫・小河潔・吉田佳一
「質量分析装置」
出願日 2006 年 2 月 21 日
出願番号 特願 2006-043237
3. 瀬藤光利・小河潔
「質量分析装置」
出願日 2006 年 2 月 27 日
出願番号 PCT/JP2006/303614
4. 瀬藤光利・新間秀一・小河潔・原田高宏
「質量分析装置」

- 出願日 2006 年 3 月 20 日
出願番号 特願 2006-076686
5. 瀬藤光利・竹下建悟・吉田佳一
「MALDI 用サンプル調製方法及び質量分析装置」
出願日 2006 年 5 月 22 日
出願番号 特願 2006-140991
6. 瀬藤光利・新間秀一・杉浦悠毅・古田大・原田高宏
「質量分析用試料調整方法」
出願日 2006 年 6 月 7 日
出願番号 特願 2006-158597
7. 永山國昭・金子康子
「有機物における目的分子の位置を特定するための方法」

出願日 2006 年 9 月 11 日
出願番号 特願 2006-245077

8. 富永真琴・藤田郁尚・岡田文裕・辻野義雄

「パラベン類の刺激を抑制する物質のスクリー
ニング方法」

出願日 2006 年 9 月 27 日
出願番号 特願 2006-262037

12 トレーニングコース

第 17 回生理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—

平成 18 年度で第 17 回を迎える生理学実験技術トレーニングコースは 7 月 31 日（月）より 8 月 4 日（金）まで生理学研究所の明大寺、山手両キャンパスにて開催された。下記の 16 個のコースを設定し、受講者の公募を行ったところ、約 200 名の応募を受けた。本来全員を採択して受講していただきたいところであるが、キャパシティに限りがあることからそのうち 146 名を採択して受講していただいた。

プログラム

7 月 31 日（月）

13:00 挨拶

13:05 受講者全員を対象とする講演：「膜電位情報はどのように細胞の中へ伝えられるか？：膜電位感受性タンパクの多様性と原理」

講演者：岡村康司教授（岡崎統合バイオサイエンスセンター・神経分化研究部門）

15:00 各部門の研究紹介

8 月 1 日（火）—4 日（金）

各コースに分かれて実習

うち 8 月 2 日（水）18:00 より交流会

実習内容

1. 位相差電子顕微鏡の原理と実践
2. 免疫電子顕微鏡法
3. N-結合型糖鎖の解析
4. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
5. パッチクランプ基本法とその応用
6. 2 光子顕微鏡による観察の基礎
7. スライスパッチクランプ法（基礎コース）
8. スライスパッチクランプ法（応用コース）
9. 局所神経回路の形態的解析法
10. マウス・ラットの発生工学技術

11. 生理学実験のための電気回路・機械工作

12. 摂食・飲水行動発現機構入門

13. 麻酔下動物での電気生理実験

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. 脳機能画像解析入門

また、例年通りコースの終了後、受講者にアンケートをとってその意見を次回以降に活かすようにしている。主な意見は以下の通り。尚、アンケートの全内容は生理学研究所のホームページで公開されている（<http://www.nips.ac.jp/training/2006/TC2006Q.pdf>）ので、そちらを参照されたい。

アンケート結果

受講者 146 名、うち回答者 109 名（回収率 75%）

1. 参加者の身分（%）
学部学生 10, 大学院生（修士） 25, 大学院生（博士） 30, 大学等の研究員（ポスドク） 8, 企業の研究者 7, 国立研究所などの研究者 1, 助手・講師 15, その他 4
2. このトレーニングコースは何で知りましたか？（複数回答可）（%）
インターネット 38, 雑誌などの広告 0, 友人・知人・先生の紹介 61, ポスター 7, 以前参加したことがある 13, その他 1
3. 参加動機は？（複数回答可）（%）
自分の研究レベルの向上 81, 新たな分野を研究したい 46, ほかの研究者との交流 37, 生理研や総研大に興味があったため 18, その他 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について（複数回答可）（%）
便利でよかった 98, 不便だった 0, やり方がわかりにくい 1, 連絡が来なくて心配だった 5, 連絡が多すぎた 0, 特になし 0
5. 受講料（10,200 円）は？（%）
高い 2, ちょうどよい 61, 安い 38, 無回答 0
6. 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？（%）
負担が大きい 15, これぐらいはやむをえない 71,

- たいした負担ではない 15, 無回答 0
7. 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? (%)
- すべて自己負担 44, 部分的に (おおよそ 2/3 ま
で) 補助を受けた 10, ほとんど (おおよそ 2/3 以
上) 補助を受けた 46, 無回答 0
8. 講演はいかがでしたか? (複数回答可) (%)
- ためになった 65, 面白かった 68, 難しかった 29,
興味の無い分野で退屈だった 2, 内容が簡単でつま
らなかった 0, その他 7, 無回答 1
9. 実習期間は? (%)
- 長い 2, ちょうどよい 83, 短い 15, 無回答 0
10. 自習内容 (%)
- 大変満足 69, 満足 28, まあまあ 2, 少し不満 1, かな
り不満 2, 無回答 0
11. 交流会に関して (複数回答可) (%)
- 研究スタッフと交流できた 51, 他の参加者と交流
できた 69, 有意義だった 40, 面白かった 36, 時間

の無駄だった 0, 不参加 6, 無回答 0

既にこのトレーニングコースは国内の若手生理学研究者、神経科学者の間で広く浸透している。アメリカでは Marine Biology Lab や Cold Spring Harbor など、実験手技を実際に学ぶコースが開催されている。しかしながらわが国ではそのようなコースは比較的まれである。生理学研究所のトレーニングコースでは、ほとんどのコースで実際に第一線の研究に用いられている実験設備を実習に提供し、実験のエキスパートが直接教えている。このようにして、新しい実験手法を紹介するだけでなく、他ではなかなか得ることができない実験のコツや実験データの解釈といったことも重要な要素となっている。若手研究者育成の重要性が指摘されている今、生理学研究所としては、今後とも研究者コミュニティの核となる研究所として、若手研究者の育成のためにこのコースをより継続、発展させていきたいと考えている。

13 国際交流

13.1 国際戦略本部と国際連携室

「大学国際戦略本部強化事業」は、国内外の優秀な研究者を惹きつける国際競争力のある研究環境の実現をするため、文部科学省により平成 17 年度から開始された事業である。公募を経て選考が行われた結果、20 機関が選定された（大学共同利用機関法人では、自然科学研究機構のみ）。

この事業を推進するために、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た。国際連携室は、勝木理事（基生研所長）が室長となり、生理研からは井本教授と永山教授が室員として参加している。国際連携室は、ほぼ月 1 回の頻度で会合を持ち、国際連携のあり方及びその具体策の検討を行っている。

これまでに国際連携室で行ったことを列挙すると、

- ・ 国際戦略ポリシーの策定
 - ・ 国際戦略本部リーフレットの作成
 - ・ 国際交流協定締結に関する手続きの整理
 - ・ 国際活動調査および調査結果の分析
- などがあげられる。

企画当初は、もう少し規模の大きな事業を想定しており、岡崎にも専門の職員を配置し、国際関係の事務の強化を計画していた。しかし事業の予算規模が小さく、職員の配置は本部事務局のみとなった。しかしながら、国際交流関係の英文のチェックをしてもらえるシステムなどが整備されてきており、われわれとしても活用していきたい。

13.2 生理学研究所の国際交流活動

生理学研究所は設立当初より、「日本を代表し国際的にもトップレベルである研究所」を目標として活動を行ってきた。具体的には先ず、毎年 1 ないし 2 回開催され、今年度で 37 回目となる生理研国際シンポジウムがあげられる。これは生理学研究所の研究教育職員（主として専任教授）が主催し、外国より 10-20 名、国内からもほぼ同数の当該分野の一流研究者を招聘して行うものである。他の一般参加者はポ

スター発表を行い、総参加者の平均は 100-150 名程度に達する。なお、今年度開催シンポジウムの詳細は当該ページを参照されたい。

研究レベルでも同様に、生理学研究所の規模を考慮すれば国際交流は極めて盛んである（以下のリストを参照）。生理学研究所では常に 6 名程度の外国人客員研究教育職員の枠を確保しており、これまでも世界一流の多くの研究者が共同研究を行い生理学研究所に多大な貢献をしてこられた。現在もほとんどの研究室に常に外国人研究者や留学生が在籍しており、近年は総研大に入学して学位を得る研究者が次第に増えてきている。また、研究教育職員あるいは学生の留学も同様に生理学研究所の規模を考慮すれば、非常に多いと思われる。他大学に比してやや異なる点をあげるとすれば、私費留学生が非常に少なく、留学生のほとんどが文部科学省等からの援助を得て研究を行っていることがあげられる。

生理学研究所は今後も上記のような高いレベルの国際交流を継続していく。さらに必要な事は、講義、セミナー等の英語化であろう。既に実施している研究室もあるが、今後は生理学研究所で行われる学術活動の全てを英語で行うことが必須となると考えられる。

現在の生理学研究所の国際交流は、研究者あるいは研究室レベルで行われているのが一般的である。しかし今後は、研究所レベルあるいは機構レベルで諸外国の大学あるいは研究所全体を対象とした国際交流が必要となってくる。同じ自然科学研究機構内では、国立天文台や核融合科学研究所はその研究の性格上、上記のような国際交流は日常的なものとなっている。岡崎地区では、基礎生物学研究所が近年、EMBL（欧州分子生物学研究所）と緊密な交流を行っている。幸い、機構本部には国際連携室が設置され全面的なサポートを得る体制も整っている。生理学研究所としても、研究所の将来構想を明確にして、その実現のために必要な国際交流を行っていかなければならない時期にきている。

13.3 外国との学術交流協定

Brain Korea 21 に基づく日韓共同研究

統合バイオ 富永真琴教授の研究室に、8月19日－9月2日福見-富永知子助教授との共同研究で韓国人学生1人、9月18日－23日に富永教授との共同研究で韓国人学生2人が来日した。富永教授と Dr. Hwang との共同研究の研究テーマは、Activity of TRPA1, the polymodal nociceptive sensor and related pain behavior under prostaglandin-induced inflammation、福見-富永知子助教授と Dr. Kee との共同研究のテーマは、Role of Dia and its related signaling pathways for E-cadherin mediated cell-cell adhesion である。

分子神経生理研究部門池中一裕教授の研究室に、Dr. Woong Sun が6月5日-7日と9月8日-9日の2度にわたり池中教授との研究打ち合わせを行う

ため来日した。池中一裕教授・小野勝彦助教授のもとで共同研究実施のため韓国人大学院生1名が7月5日-18日と8月3日-8日の2度に渡り来日した。池中研究室と Dr.Sun 研究室との共同研究のテーマは、Control of Programmed cell death and mitochondrial morphology by Bax during embryonic development である。

13.4 国際研究活動

(1) 国際学術雑誌での研究発表（業績リスト参照）

(2) 国際学会での発表（延べ回数）

国内開催 30 件

国外開催 60 件

13.5 生理研国際シンポジウム

生理研が主催する国際シンポジウムは、生理研コンファレンスとして1977年からほぼ毎年1～2回行われた。海外からも講演者を招待して行う国際的な会議であることを明確にするために、生理研国際シンポジウムという名称を使用することにした。

1. 第35回生理研国際シンポジウム

Recent Advances in Cortical and Hippocampal Microcircuits

大脳皮質・海馬の局所神経回路研究

オーガナイザー：窪田芳之（生理研）、吉村由美子（名古屋大学）

2006年7月24日-26日の3日間、岡崎コンファレンスセンターにおいて、124名（うち、外国人14名）の参加者を得て開催されました。本会合は、日本神経科学大会サテライトワークショップ、統合脳国際シンポジウム併催という形をとり、より多くの参加者を募りました。

大脳皮質の神経回路構築の解析は、現在、大きな飛躍の時を迎えていると言っても過言ではないと思います。今まで未知であった多くの事実が分子脳科学や多電極記録法等の新しい多様な手法で、今まさに、明らかになろうとしております。今回、最先端の情報を一流の科学誌に発信している欧米の第一線の大脳皮質研究者の諸先生方にお集まり頂き、最新の研究成果を発表して頂き、知識を深める事ができました。さらに、日本の大脳皮質神経回路研究の諸先生方にも、秀でた研究をご発表していただき、活発な質

疑応答を交えた有意義な会合となったと考えています。シンポジウムでは、下記の通り、外国人研究者8名、日本人研究者10名の計18名のお話を聞く事ができました。また、2日目夕方に行ったポスター発表にも海外からの参加者3名を含む31演題が集まり、日本の若き神経科学研究者や大学院生達も、第一線を走っておられる研究者と直接ディスカッションする機会を得た事で、大いに刺激を受けたと考えております。

発表演者

Edward M Callaway (Salk Inst, USA)

Takao K Hensch (Harvard Univ, USA/理研-BSI)

Sacha B Nelson (Brandeis Univ, USA)

Victoria M Puig (NIPS/MIT, USA)

Kathleen Rockland (理研-BSI)

Jackie Schiller (Technion, Israel)

Yitzhak Schiller (Technion, Israel)
Gabor Tamas (Univ of Seged, Hungary)
池谷裕二 (東京大学)
川口泰雄 (生理研)
木村文隆 (大阪大学)
窪田芳之 (生理研)
小松由紀夫 (名古屋大学)
重本隆一 (生理研)
神野尚三 (Oxford 大学、UK)
福田孝一 (九州大学)
藤田一郎 (大阪大学)
吉村由美子 (名古屋大学)

本会合のメッセージとして言える事は、大脳皮質の神経回路研究は、今や、個々の神経細胞のサブタイプを同定した上で解析していく事がまず求められている事です。最先端の研究の多くが、それを踏まえた上で、回路の構成や個々の要素の形態的、生理的、機能的な解析が、質的量的両側面から行われている事が印象的でした。詳細で正確なデータに基づいて初めて評価の高い仕事として受け入れられる事が、現在の皮質神経回路研究の潮流と言えると考えます。その中で、今後の研究の方向性をかいま見せてくれた仕事をいくつかあげておきます。まず、ウイルス

を使ってマーカー蛋白や、on-off スイッチを導入する仕事は、おそらく、これからの研究の1つの大きな柱となっていく事でしょう。また、遺伝子の解析の仕事も今後の研究の飛躍を期待できる仕事と言えます。また、カルシウムの動向や、錐体細胞の基底樹状突起からのホールセル記録等を使って細胞の機能を見ようとする発表も、会場に興奮をもたらしておりました。また、より詳細に正確に解析する事で、これまでの常識とは異なる結果をだした仕事もいくつか見うけられました。このように正確な実験事実に基づいて、回路の新たな概念の提案は、皮質回路解析にとって、とても大事な知識となります。皮質回路解析をめぐる技術はどんどん発展しております。今後が多いに楽しみです。

本会合は、参加していただいた諸先生方から、大変満足したとの声を多くいただいており、苦勞して開催した甲斐があったと考えております。ご参加いただいた諸氏との交流も深まり、多くの意味で非常に有意義であり、大変楽しい会合であった事をご報告致します。大学共同利用機関として、世界中から優秀な研究者を集め活発に議論する場を設けた事は、今後の大脳皮質神経回路研究の発展において、多大な貢献を残したと考えています。

2. 第36回生理研国際シンポジウム

ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウム
オーガナイザー：村上 政隆 (統合バイオ)

概要

第36回生理研国際シンポジウムは、日本学術振興会平成18年国際学術集会助成事業として、第3回ニールス・ステンセン記念国際唾液腺シンポジウムおよび生理研研究会と合同で10月20日から23日の会期で自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンターにて開催された。

本会は対象を唾液腺に限定し、形態学、生理学、生化学、薬理学、病理学、細胞生理学の研究者達の成果のすりあわせを同じテーブルで行い、新しい概念を模索し臨床応用へ連結する芽を育むことを目的とした。14ヶ国から50名、国内から70名の唾液腺分野の第一線研究者が集い講演40題、ポスター60題が発表された。

学術的成果

A. 唾液による化学診断と分泌蛋白のプロテオミクス：唾液を臨床データとして取扱うための重要な合意として、唾液分泌速度と唾液中の基質濃度の関係図を作成し、この相関から評価すべきことが議論された。分泌蛋白/ペプチドの分析がこの5年間のマスマスプロトコルの技術革新で本格的に稼働し始めた。分泌蛋白は細胞内分泌顆粒内で貯蔵され、細胞から分泌され、導管を通る間にも修飾をうけ、さらに口腔内でも修飾を受けることが議論され、数多くのフラグメントについても将来の研究課題として残された。

B. 唾液機能を付与するための遺伝子治療：喉頭がん、咽頭がんなどの放射線治療により唾液腺の腺房など分泌終末の機能が失われる。腺房の機能を導管に肩

代わりさせ、水分分泌機能を加えるプロジェクトが本年アメリカ保健研究所 (NIH) で開始された。基礎研究が具体的な臨床応用に発展した希有の例であり、聴衆を大きく勇気づけた。

C. 環境変化に応じた唾液分泌調節の神経機構：従来あまり問題にされていなかった唾液腺からの求心性信号の存在が確定され、これがどのように中枢に作用し、唾液分泌を統御するか次に探索することとなった。唾液減少症に用いられるピロカルピンが脳室周囲系を刺激し「口渇」を誘導することが示された。このため、体液量調節の観点から、本葉の唾液分泌作用との関連が複雑になることが指摘され、本葉を含む研究の問題点が明らかになった。

D. 唾液腺構造分化と機能発現：唾液腺が発達段階で枝をはり、管腔を形成する。唾液腺での幹細胞を探索し、これを唾液腺機能不全患者に自己移植し機能を回復させてゆくことは唾液腺分野の組織工学者の目標である。本会では幹細胞の探索の成果、接着分子の細胞内骨格の制御が討議された。

E. 分泌顆粒の機能形態：分泌顆粒が均一ではなく下部構造をもつことは既に報告されてきたが、今回、グリコーゲンの沈着が幼少期の唾液腺分泌顆粒の傍らに発見され、顆粒の成熟との関係が注目された。また顆粒のアクアポリン 6 は陰イオン輸送を介し分泌顆粒内物質の濃縮を制御することが議論された。

F. 経/傍細胞輸送調節：細胞からの水分分泌と細胞の間を通過する傍細胞輸送による水分分泌について、アクアポリン 5 を浸透圧受容体としてその信号により傍細胞経路が開閉する説が初めて国際学会で高く評価され、具体的な実験プランも直接研究者間で相談された。

G. 分泌開始を誘導する細胞内信号系：Ca 信号系について 12 年前に岡崎で開催された唾液腺ワークショップからの研究史が総括され、細胞内 Ca ストアの実態として連結した小胞体のアイデアが提出、今後細胞内信号系の実態を微細形態学で観測する手法が話し合われた。

開催意義：社会的成果

生理学研究所は来年創立 30 周年を迎えるが、これまで岡崎市民には大きな支援を受けてきた。今回その恩返しと基礎研究を市民に理解していただくため、市民公開講座と市民公開演奏会を開催し、歴史的な

学問の基盤と国際的な広がりを感じていただいた。会場の岡崎コンファレンスホールにシンポジウム参加者と岡崎市民、岡崎 3 研究所の職員、高校生ら約 200 名が参加し、講演とリュートの演奏を味わった。講座は、講演時間が長くなったことと英語の翻訳が行き届かなかったことが次の課題となった。演奏会では曲の解説も必要であった。

将来に向けての展望

本会議が単に一学会の分科会ではなく、従来の学会を横断し唾液腺学の世界的な集大成として開催できたことは、専門技術の上に立脚深化してきた近年の学問分野とは異なり、一つの目的のために専門技術が融合し将来への広がることを期待させた。本会ではできるだけ多くの国内参加者が無理なく参加できるよう一日目二日目を土日に設定した。そのため、研究所の技術職員、技術補佐員、事務補佐員の協力は一日目二日目は非常に限られた。しかし、国内参加のポスドク・大学院生が会議に参加しながらも大いにその任を担ってくれ、会議は順調に運営できた。これは本会に参加したポスドク・大学院生が学術交流の意義と方法論を十分に理解し活躍する能力を持つことの証左であり、ここまで教育してきた教育研究者に敬意を評すとともに、将来に明るい希望を持つことができた。問題は土日の出席を厭う場合であり、国内参加者が予測を下回らせた原因と考えられる。

海外よりポスドク・大学院生 10 名が発表、国内からは 14 名のポスドク・大学院生が参加し 12 名が発表した。若手の発表を促進奨励するため、海外からの若手発表者への補助を行い、優秀なポスター発表者 14 名を選び Poster Award を授与した。現在では生理学、解剖学、生化学、薬理学、病理学の科学者は同じ基礎医学であっても実験の主観がことなるため、互いの議論が浮き上がってしまう傾向があった。しかし本会ではこのことを武器に変え、各分野での思考過程や技術をお互いの薬籠中のものとし新しい概念、思考を切り開くことを企図していた。本会はこのことに成功し、まだ学問分野が専門分化されていないルネッサンス期の討論を彷彿とさせる生の議論が飛び交う、重要な会議になった。続く第 4 回は 5 年後にオーストラリアでの開催に手が挙がっている。本会のコンセプトは継続されることを信じている。

3. 第 37 回生理研国際シンポジウム

Electro-Chemical Signaling by Membrane Proteins: Biodiversity & Principle

膜電位—化学シグナルの新展開：多様性とメカニズム

オーガナイザー：岡村 康司（統合バイオ）

概要

本コンファレンスは、総合研究大学院大学国際シンポジウムとして、大阪大学蛋白質研究所—岡崎統合バイオサイエンスセンターとの連携研究シンポジウム、生理学会サテライトシンポジウムを兼ねて平成 19 年 3 月 14 日から 16 日までの会期で自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンターにて開催が予定されている。

本会は、Electro-Chemical Signaling by Membrane Proteins: Biodiversity & Principle「膜電位—化学シグナルの新展開：多様性とメカニズム」と題し、近年新しい発見が著しい膜蛋白のシグナル伝達について、生理学、構造生物学、細胞生物学、ゲノム科学の複数の分野での第一線の国際的研究者を集め、電気化学連関機構に関わる膜蛋白質を中心として学際的融合的な研究・教育の発展を目指すものである。海外 4 カ国（イギリス、スウェーデン、カナダ、アメリカ）から外国人研究者 12 名と、国内から 8 名の研究者が英語での講演を行う予定で、これに加えて国内参加者と海外参加者によるポスターセッションを予定している。2 つの口演のセッションでは、プロトン輸送に関する演題を予定し阪大蛋白研と統合バイオサイエンスセンターの連携研究の国際シンポジウムを兼ねており、阪大蛋白研からの講演者も含まれている。世界で最初に電位依存性蛋白の構造変化を電気生理学的に検出することに成功した Bezanilla 博士と、膜蛋白のトポロジーを網羅的に解析する新たな手法を開発した von Heijne 博士には、special lecture をお願いしている。一般講演者には、カリウムチャネルのポアの構造を 3 次元結晶化により世界で最初に明らかにしてノーベル化学賞受賞の対象となった研究をおこない、現在もカリウムチャネルの構造を明らかにしている Doyle 博士、電位依存性プロトンチャネルを血球細胞で世界に最初に記載した DeCoursey 博士、イオンチャネルのゲーティングの際の構造変化を光学的に検出してきた Isacoff 博士を含んでいる。

期待される学術的成果

電気情報を化学情報に転換する機構は、エネルギーの産生、神経情報伝達、活性酸素の代謝をはじめとする生命秩序の維持に本質的役割を担っている。ここ数年、イオンチャネルやトランスポーターを始めとする膜蛋白の詳細な動作原理が明らかになり、またゲノム情報との連携により新しい膜蛋白分子群が発見されるなど、細胞膜での電気化学連関機構について新しい研究展開がみられている。蛋白の構造機能連関の解析は、ここ数年は、3 次元結晶化の構造生物学の成果や GFP の応用に見るように、哺乳類だけでなくそれを取りまく様々な生物の多様性にもとづく研究に基盤の置くブレークスルーが目立ってきており、ゲノム情報と蛋白科学と生理機能を横断した統合的研究アプローチの有効性が高まってきた。本会では、バクテリアからヒトに到るまで膜蛋白機能の解明にアグレッシブに取り組んでいる研究者が一同に会することで、新たな研究分野の萌芽が期待されるとともに、若手研究者への活気づけや学会の活性化が期待できる。

注目点

近年発展の目覚ましい膜蛋白の構造生物学分野の研究者が集まる。とくに、カリウムチャネルの新たな構造基盤を明らかにした Doyle 博士、カリウムチャネルサブユニットの酵素活性を明らかにした Zhou 博士、酸素センサーとイオンチャネルの共役について研究を展開している Kemp 博士、膜電位感知機能がないと考えられてきた 7 回膜貫通型受容体 GPCR がイオンチャネルと同様なゲート電流を出すことを報告した Bezanilla 博士、Ca 依存性カリウムチャネルが細胞内 2 価イオンの作用で活性化される仕組みをアミノ酸レベルで明らかにしつつある Cui 博士らの最近の知見は注目される。また、本会では、ここ数年来明らかに成りつつある新たな膜電位化学シグナル機構にも焦点をあわせている。岡崎統合バイオサイエンスセンターと生理研において見出された電位センサードメインをもつ新たな膜蛋白についても議論も活発に行われる。プログラムは質問時間を多くとり、フォーラム的な自由議論が交わされるよう計

画している。また、組織委員には生理研教授だけでなく、統合バイオサイエンスセンター、阪大蛋白研の教授が参加しており、融合分野への意欲のもとに計画がなされているのも本会の特徴である。

開催意義と将来の展望

本会は、総合研究大学院大学の国際シンポジウムを中核としているので、他分野で研究する大学院生が参加し学習する場としても位置づけられている。そこで、各外国人研究者の承諾の上で、講演をビデオクリップとしてデジタルコンテンツ化し、e-ラーニング大学院教育の教材を作る作業を予定している。特

に特別講演の二題は、予め初心者 of 大学院生にも内容が分かるような平易な講演をお願いし、英会話、プレゼンテーションのトレーニングにも役に立つ内容を予定している。岡崎の外の総研大生の参加は、本部から旅費のサポートがなされ、既に総研大本部主導で広く参加が呼びかけられている。本会のひとつの問題点として、4つの国際シンポジウム（総研大国際シンポジウム、生理研国際シンポジウム、阪大蛋白研—統合バイオ連携研究、生理学会サテライトシンポジウム）を兼ねているため、アカデミックなテーマが必ずしもひとつではなく複数であり、スケジュール的にもぎつものになっている。

13.6 生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者等

1. 生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者（3ヶ月以上）

Dr. Young-Bum Kim (Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, USA)

Dr. Hitoshi Kita (喜多 均) (Department of Anatomy and Neurobiology, The University of Tennessee-Memphis, College of Medicine, Memphis, USA)

Dr. 田 風 (厦門大学医学院, 厦門, 中国)

Dr. 王 曉宏 (中国医科大学, 瀋陽, 中国)

Dr. Malcom Brodwick (University of Texas, USA)

Dr. Yi Wang (Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, China)

Dr. Andrea Lorincz (Division of Cerebral Structure, NIPS)

Dr. Mate Gergely Sumegi (Division of Cerebral Structure, NIPS)

Dr. Walter Kaufmann (University of Innsbruck, Austria)

Dr. Wen Wang (Forth Military School of Medicine, Xian, PR China)

Dr. Miklos Antal (University of Debrecen, Hungary)

Dr. Thongchai Sooksawate (Chulalongkorn University, Thailand)

Dr. Christian Altmann (University-Clinics Frankfurt, Germany)

Dr. Thomas McCormack (Section of Developmental Neurophysiology, Okazaki Institute for Integrative Bioscience, NINS)

Dr. Allan Gullledge (Australian National University, Australia)

Dr. Stanislav Hucek (Parasitology Institute, Czech Republic)

Dr. Minkov Dorian (Sofia University, Bulgaria)

Dr. Tachev Krassimir (Sofia University, Bulgaria)

Dr. Radostin Danev (Sofia University, Bulgaria)

Dr. Peter Kralchevsky (Sofia University, Bulgaria)

Dr. Theodor Gurkov (Sofia University, Bulgaria)

Dr. Vasily Kuvichkin (Russian Academy of Sciences, Russia)

Dr. Sravan Mandadi (Sydney University, Australia)

Dr. Ding Lei (Division of Neurobiology and Bioinformatics, NIPS)

Dr. Elbert L. Lee (Division of Correlative Physiology, NIPS)

Dr. Hongtao Liu (Division of Correlative Physiology, NIPS)
Dr. Ravshan Sabirov (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)
Dr. Li Shu-zhuang (Dalian Military Medical College, China)

2. 生理学研究所で研究活動を行った外国人留学生（総研大生含む）

Batu Keceli（トルコ、総研大）
Dr. Wenbiao Gan (New York University, USA)
Dr. George Augustine (Duke University, USA)
Dr. Karl Kandler (Pittsburg University, USA)
Dr. Andrew Moorhouse (University of South Wales, Australia)
Dr. Doris Tsao (University of Bremen, Germany)
Dr. Angus Silver (University College of London, UK)
Dr. Francesco Ferraguti (University of Innsbruck, Austria)
Penphimon Phongphanphanee（タイ、総研大）
David Berg (University of Southern California, USA)
Aneliya Zdravkova (Sofia University, Bulgaria)
Nikolay Christov (Sofia University, Bulgaria)
Israil Hossain (Bangladesh)
Alexandre Loukanov (Sofia University, Bulgaria)
Soon Young Kim (Korea University College of Medicine, Korea)
Woon Ryoung Kim (Korea University College of Medicine, Korea)
Hae Ung Lee（韓国、総研大）
Akhilesh Kumar（インド、総研大）
Abduqodir H. Toychiev（ウズベキスタン、総研大）

3. 生理学研究所を訪問した外国人研究者

Dr. Christopher Loretz (University of Buffalo, USA)
Dr. Robert Harington (Vice President, Blackwell Publishing, USA)
Dr. Kyong Soo Park (Seoul National University, South Korea)
Dr. Lars-Gunnar Pettersson (University of Goteborg, Sweden)
Dr. Steve Perlmutter (University of Washington, USA)
Professor Eberhard Fetz (University of Washington, USA)
Dr. Laurent Itti (University of Southern California, USA)
Dr. Stuart Baker (University of Newcastle, UK)
Dr. Andrew Jackson (University of Washington, USA)
Professor Yehezkel Ben-Ari (INSERM/INMED, France)
Professor Matthew C. Walker (Institute of Neurology, Queen Square, UK)
Professor Matthew Wilson (MIT, USA)
Professor Anthony Grace (University of Pittsburgh, USA)
Dr. Edward M. Callaway (The Salk Institute for Biological Studies, USA)
Dr. Gabor Tamas (University of Szeged, Hungary)
Dr. Sacha B. Nelson (Brandeis University, USA)
Dr. Jackie Schiller (Technion Medical School, Israel)

Dr. Victoria M. Puig (Human Frontier Science Program Organization, USA)
 Dr. Yitzhak Schiller (Technion Medical School, Israel)
 Dr. Robert Glaeser (Lawrence Livermore National Laboratory, USA)
 Dr. Wilma Olson (University of New Jersey, USA)
 Dr. Kurt Wüthrich (ETH-Zürich, Switzerland)
 Dr. Rasmus R. Schröder (Max-Planck Institute, Germany)
 Dr. Thomas L. James (University of California San Francisco, USA)
 Dr. Holger Wille (University of California San Francisco, USA)
 Dr. Keith A. Nugent (The University of Melbourne, Australia)
 Dr. Max Haider (CEOS GmbH, Germany)
 Dr. Wolfgang Baumeister (Max-Planck Institute, Germany)
 Dr. Kenneth H. Downing (Lawrence Berkeley National Laboratory, USA)
 Dr. Stan Burgess (University of Leeds, UK)
 Dr. John Heuser (Washington University, USA)
 Dr. Dorit Hanein (The Burnham Institute, USA)
 Dr. Kenneth C. Holmes (Max-Planck Institute, Germany)
 Dr. Mark Kuehnelt (European Molecular Biology Laboratory)
 Dr. John E. Rash (Colorado State University, USA)
 Dr. Wah Chiu (Baylor College of Medicine, USA)
 Dr. David J. DeRosier (Brandeis University, USA)
 Dr. Mark H. Ellisman (University of California San Diego, USA)
 Dr. Charles L. Brooks III (The Scripps Research Institute, USA)
 Dr. Willy Wriggers (The Scripps Research Institute, USA)
 Dr. Chyongere Hsieh (Wadsworth Center, USA)
 Dr. Brad J. Marsh (University of Colorado at Boulder, USA)
 Dr. Michael Marko (Wadsworth Center, USA)
 Dr. Michael K. Reedy (Duke University, USA)
 Dr. Roger Craig (University of Massachusetts, USA)
 Kim, Shi-Mun Kim (Student, Korea University, Korea)
 Sangsu Bang (Student, Korea University, Korea)
 Kyoung Kim (Student, Korea University, Korea)
 Dr. Jian Mei Ma (Dalian Medical University, China)
 Dr. Woong Sun (Korea University College of Medicine, Korea)
 Dr. Klaus-Armin Nave (University of Heidelberg, Germany)
 Dr. Cecile Gouget-Zalc (Centre National de la Recherche Scientifique, France)
 Dr. Frank Wehner (Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Germany)
 Dr. Andrew F. James (University of Bristol, UK)

4. 現在留学中あるいは今年帰国した日本人研究者

藤原祐一郎 (University of California San Francisco, USA に留学中)
 溝口義人 (Pittsburgh University, USA に留学中)
 春日井 雄 (Oxford University, UK に留学中)
 納富拓也 (University of Sheffield, UK に留学中)

坂谷智也 (Oxford University, UK に留学, そして帰国)
遠藤利朗 (Karolinska Institute, Sweden に留学中)
渡邊雅之 (Queens University, Canada に留学)
中田大貴 (University of Chieti, Italy に留学, そして帰国)
坂本貴和子 (University of Chieti, Italy に留学, そして帰国)
田村洋平 (NIH, USA に留学, そして帰国)
藤岡孝子 (Toronto University, Canada に留学中)
岡本英彦 (Munster University, Germany に留学中)
和坂俊昭 (NIH, USA に留学中)
清水貴浩 (Katholieke Universiteit Leuven, Belgium に留学中)
児玉貴史 (Salk Institute, USA に留学中)

14 広報活動・社会との連携

かつては大学や研究所、特に自然科学系の施設は「象牙の塔」とも称され、独立した施設として（意地悪く言えば「閉鎖空間」として）、世間とは隔絶した存在となっていた。しかし、研究に対する倫理観が厳しく問われるようになり、また血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（accountability）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研究施設の当然の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会との連携」が2つの大きな柱となる。

自然科学研究機構および生理学研究所がどのような活動を行っているかを、一般の方々に広く知っていただく事、すなわち広報活動は、近年非常に重要となってきた。機構ではまずホームページの充実をはかり一定の成果をあげている。さらに「広報に関するタスクフォース」を設置して、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を討議している。本年は「科学技術と基礎技術」（p.167）と「大学共同利用機関って何？」（p.168）という2点を最重要項目としてあげ、パンフレットを作成した。

生理学研究所では、岡崎地区の他の2研究所と共に市民向けの広報誌「OKAZAKI」を年4回発行し、岡崎地区3研究所の活動をわかりやすく説明している。既に発行開始後6年近くが経過し、岡崎地区の皆さんにも広く知られるようになってきた。生理学研究所独自の広報活動としては、やはりホームページの充実があげられる。各研究室の紹介はもちろん、最新の研究内容の紹介、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おり、最近ではポスターや雑誌での広告などに比して、はるかにホームページを利用しての生理学研究所へのアクセスが増加しており、2004年度に年間1,000万件を超え、さらに増加し続けている（図参照）。

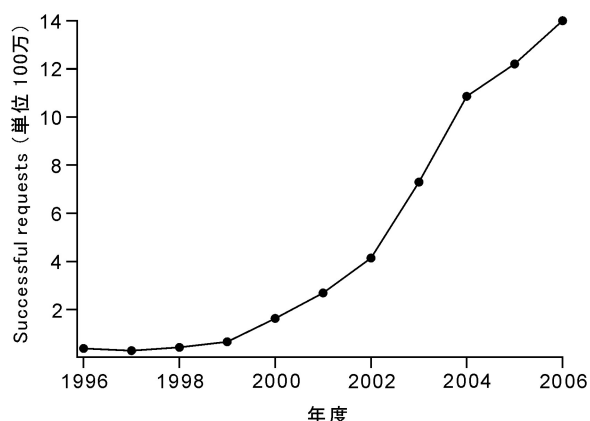


図. 過去10年間に生理研ウェブサイトへのアクセス数は急激な増加を示している。アクセス数の数え方にはいくつかの方法があるが、ここでは Successful requests の数を示した。単位は100万 requests。2006年度の数値は、4月から11月までの数値からの予測値。

社会との連携も研究所の重要な仕事の1つである。今年は以下のように様々な方法で社会との連携を行ってきた。

1. 群馬県高崎高校 SSH 授業（高崎）（2006年1月16日）

「先人たちの見たミクロの世界」（統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授）

2. JST 主催 “科学と音楽の夕べ”（東京）（2006年1月20日）

「文化としての科学を楽しむ」（統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授）

3. 生理学研究所国研セミナー（2006年2月21日）

国研セミナーは、岡崎地区の中学、高校理科の教師を対象として毎年行っているセミナーである。今年は、30数名の参加者に対して、発達生理学系生殖・内分泌系研究部門の箕越靖彦教授が「肥満と糖尿病の科学 ―内分泌器官としての脂肪細胞の新たな機能―」というタイトルで講演を行った。最近の健康、メタボリックシンドロームに対する関心の高まりを受けて、先生方にも大変有益なセミナーとなり、講演後も多くの質問が出された。

4. NINS シンポジウム（東京）（2006 年 3 月 21 日）

「もう 1 つの宇宙：脳の神秘が見えてきた 脳は不思議がいっぱい」（統合生理研究系感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授）、「位相電子顕微鏡で見えてきた生き物のナノ世界」（統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授）

5. 世界脳週間講演会

「世界脳週間」は国際脳研究機構（International Brain Research Organization=IBRO）が、“Brain Awareness Week”として、世界各地で、脳研究に対する市民の理解を広げるために行なっている行事である。日本国内では「特定費営利活動法人 脳の世紀推進会議」が主催者として毎年開催されており、今年で 14 回目を迎える。今年も全国 13 箇所で開催された。

（1）広島会場（2006 年 3 月 26 日）

広島大学医学部霞広仁会館（広島市）にて開催された。統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授は、「人間はどのようにして他人の顔を認知できるのか？」というタイトルで、脳波、脳磁図、機能的 MRI、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）などを使った研究を紹介し、視線認知、表情認知、などに関する最新の知見をわかりやすく紹介した。

（2）岡崎会場（2006 年 5 月 20 日）

岡崎コンファレンスセンターにて開催された。

統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授は、「脳研究が開く新しい世界」というタイトルで、最新の検査機器を用いた人間の脳機能研究を紹介した。脳波を用いた嘘発見器、脳の可塑性（柔らかさ）、痛み認知、などに関してわかりやすく紹介した。

統合バイオサイエンスセンター細胞生理研究部門の富永真琴教授は、「感覚神経や皮膚で温度を感じるメカニズム」というタイトルで講演を行い、感覚神経や皮膚に発現する温度感受性 TRP チャネルがどのようにして温度を感じているか、その分子メカニズムを最新のデータを交えて分かりやすく説明した。

6. JST 協催 “New Education EXPO2006 in Tokyo”（東京）（2006 年 6 月 2 日）

「科学者としての選択」（統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授）

7. 愛知県弁護士会の見学（2006 年 6 月 9 日）

愛知県弁護士会に所属する弁護士、司法修習生約 30 名が、生理学研究所を見学した。統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授による研究所紹介の後、発達生理学研究系生殖・内分泌系発達機構研究部門の箕越靖彦教授が「肥満の生理学」というタイトルで講演を行った。次いで、明大寺地区超高压電子顕微鏡（脳機能計測センター形態情報解析室 有井達夫助教授）、機能的磁気共鳴画像装置（大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門 定藤規弘教授）、発達生理学研究系認知行動発達機構研究部門（伊佐正教授）を見学した。参加した弁護士、司法修習生の方々は、日常生活に密接に関わる最先端の研究に触れ、医学・生理学の進歩の速さを実感されたようである。

8. 岡崎寺子屋教室（2006 年 6 月 24 日）

生体情報研究系感覚認知情報研究部門の小松英彦教授は、岡崎市青年会議所と共同で、市内の小学 5、6 年生の親子 40 組を対象として 岡崎コンファレンスセンターにおいて「見ることの不思議を探るプロジェクト」と題した体験教室を行った。参加者は視覚に見られるさまざまな不思議な現象のデモンストレーションを見たり、自分で刺激を作って体験することにより、普段何気なく行っている「見る」という生体の機能が思いがけない働きをもつことを実感した。そのような機能が脳のどのような働きによって支えられているかの解説を通して、参加者は科学の面白さと大切さを大いに体験した。

9. 平成 18 年文部科学省ナノバイオサースクール（諏訪）（2006 年 8 月 26-27 日）

「電顕による生細胞観察」（統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授）

10. 「脳！ -内なる不思議の世界へ」展での実演（2006 年 10 月 7—9 日）

統合生理研究系感覚運動調節研究部門の柿木隆介教授の研究室は、名古屋市科学館で行われた「脳！ -内なる不思議の世界へ」展で、3 日間、計 6 回にわたって、一般参加者の皆さんを対象にして、「脳波を用いた嘘発見器」の実演を行った。

11. 日本せきずい基金イベント “WALK AGAIN” (2006 年 10 月 9 日)

認知行動発達機構研究部門の伊佐正教授は、横浜ランドマークホールで開催された脊髄損傷者支援イベント「Walk Again 2006」(主催：特定非営利活動法人日本せきずい基金)の第一部「脳科学から運動機能再建へ；新しいアプローチ」において「動物モデルを用いた脊髄損傷からの機能回復研究」と題して講演を行った。参加者は脊髄損傷患者とその家族、また介護支援者やリハビリテーション関係者ならびにマスコミ関係者など合計 400 名。脊髄損傷モデルのサルでの機能回復メカニズムについての最新の研究結果を解説するとともにパネル討論で今後の研究や治療の目指す方向について議論を行った。

12. 甲府南高校 SSH 授業 (甲府) (2006 年 10 月 3 日)

「先人たちの見たミクロの世界」 (統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授)

13. 掛川西高校見学 (2006 年 10 月 13 日)

掛川西高校の生徒約 40 名が見学に来、心理生理学研究部門の田邊宏樹助手が「脳機能イメージング最前線」というタイトルで講演を行った。田邊助手は脳科学の概要と脳を研究する様々なアプローチを紹介し、その中で非侵襲的にヒトの脳を調べる脳機能イメージングに焦点を当てて講義を行った。ヒトを対象としたイメージング研究の歴史を概観し、次に磁気共鳴画像法 (MRI) の簡単な原理と、どのようにして脳の機能を画像化するのかについて解説した。最後に MRI を用いた機能的マッピングの研究例として、定藤研が過去に行った実験の中から、視覚野・運動野賦活実験、脳の可塑的变化に注目した一連の研究について紹介した。生徒たちはその後、超高压電子顕微鏡 (担当：有井助教授) と水生動物室 (担当：木村助教授) を見学した。

14. 岡崎商工会議所情報文化部会講演会 (岡崎)

(2006 年 10 月 13 日)

「色に見る科学と芸術の出会い」(統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授)

15. JST 理解増進事業統括視察見学と講演会 (2006 年 10 月 18 日)

松山市中島南小学校視察見学 (松山)、松山市味酒小学校視察見学と講演会「色に見る科学と芸術との出会い」(統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授)

16. 岡崎市 PTA 連合会女性役員の会 (2006 年 10 月 26 日)

認知行動発達機構研究部門の伊佐正教授は岡崎市福祉会館ホールで開催された岡崎市 PTA 連合会女性役員の会において、「脳の発達とこころの発達」と題して招待講演を行った。主に、子供のこころの発達について、脳科学から生まれた「臨界期」という概念は幼児教育に多大なインパクトを与えたが、実際には基本的な感覚運動機能と、コミュニケーションなどのより高次な認知機能とでは発達する時期が異なるため、教育は本来子供がそれぞれの時期に獲得すべき能力に合わせて行われなくてはならない、という内容であった。参加者は 104 名だった。

17. 生物物理学会市民講演 (那覇) (2006 年 11 月 12 日)

「顕微鏡で見えてきた生き物のナノ世界」(統合バイオ ナノ形態生理 永山國昭教授)

18. 特定領域研究「移動知」一般公開シンポジウム (2006 年 12 月 1 日)

理化学研究所鈴木梅太郎ホールにおいて開催された特定領域研究「移動知」の一般公開講演において、認知行動発達機構研究部門の伊佐正教授は、「サルの脊髄レベルでの皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の回復機構に関する研究」と題して招待講演を行った。参加者は研究者と一般からの参加者を合わせて 100 名。

15 外部への研究紹介

15.1 新聞での研究紹介

1. てんかんの発作 神経伝達に異常 岡崎・生理研の教授ら解明 新薬開発に光
(神経シグナル研究部門 井本敬二教授の研究室) 2006 年 3 月 16 日 中日新聞
2. てんかん要因突きとめる 生理学研究所の井本教授グループ 薬剤開発に期待
(神経シグナル研究部門 井本敬二教授の研究室) 2006 年 3 月 16 日 東海愛知新聞
3. てんかん発作の一因を解明 脳への興奮抑制信号が低下
(神経シグナル研究部門 井本敬二教授の研究室) 2006 年 3 月 16 日 共同通信
4. てんかん症状のマウス 抑制性信号が低下 岡崎の生理学研グループ発表 視床から脳へ 伝達過程に異常
(神経シグナル研究部門 井本敬二教授の研究室) 2006 年 3 月 17 日 毎日新聞
5. 新たんぱく発見、膠原病リウマチに関連
(統合バイオ 神経分化研究部門 岡村康司教授の研究室) 2006 年 3 月 24 日 読売新聞
6. 免疫細胞調節のたんぱく質特定
(統合バイオ 神経分化研究部門 岡村康司教授の研究室) 2006 年 3 月 24 日 日本経済新聞
7. 動物ゲノムでウィルス殺菌
(統合バイオ 神経分化研究部門 岡村康司教授の研究室) 2006 年 3 月 24 日 日刊工業新聞
8. インスリン分泌あらたな仕組み
(統合バイオ 細胞生理研究部門 富永真琴教授の研究室) 2006 年 5 月 3 日 日本経済新聞ほか
9. “Musical training aids child’s memory”, “Music lessons help young child memories”, “Study finds music lessons improve the mind”, “How music lessons hold the key to brainier children”, “Preparing for a Test? Here’s Music to Your Ears”, “Music training boosts the brain” 等のタイトルで掲載
(統合生理研究系感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 9 月 20 日 - 22 日
The Globe and Mail, Washington Post, The Herald Sun (Australia) , Toronto 24 Hours, The Japan Times, Evening Standard (London, UK) , Daily Telegraph (UK) , Times On Line (UK) , The Guardian (UK) , Toronto Star, The National Post, Hamilton Spectator, The Ottawa Citizen, The Vancouver Sun, The Calgary Herald, The Daily Gleaner (NB) , The Edmonton Journal, The Evening News (New Glasgow NS) , The Daily News (Halifax, NS) , The Whig Standard (Kingston, ON) 等
10. 5 ヶ月乳児 顔認識
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 朝日新聞
11. ママの顔 ちゃんとわかるよ
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 毎日新聞
12. 5 ヶ月赤ちゃん 人の顔わかるよ
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 読売新聞
13. 赤ちゃん 半年で顔認識
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 中日新聞
14. 人の顔 赤ちゃんも認識
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 日刊工業新聞
15. 生後 6 ヶ月で顔を認識か 脳のヘモグロビン濃度測定
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 神戸新聞, 茨城新聞, 徳島新聞, 日経産業新聞

16. 似た色をグループ化する神経 生理学研 サルで発見
(感覚認知情報研究部門 小松英彦教授の研究室) 2006 年 12 月 19 日 日刊工業新聞 (東京版)
17. 似た色をグループ化 サルの神経から発見 生理学研
(感覚認知情報研究部門 小松英彦教授の研究室) 2006 年 12 月 20 日 日刊工業新聞 (名古屋版)
18. 大まか分類の脳細胞 生理学研など 色覚異常の解明へ
(感覚認知情報研究部門 小松英彦教授の研究室) 2006 年 12 月 19 日 日経産業新聞
19. 訓練で特定音に敏感：発育時の能力開発へ一石
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 26 日 日刊工業新聞

15.2 テレビでの研究紹介

1. 脳波を用いた嘘発見器
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) CBC テレビ「ユーガッタ！ CBC」2006 年 3 月 24 日 放送

15.3 その他の媒体での研究紹介

1. 新たんぱく発見、膠原病リウマチに関連
(統合バイオ 神経分化研究部門 岡村康司教授の研究室) 2006 年 3 月 24 日 Yomiuri Online (読売新聞 ホームページ), Science 'Perspective', Nature Structural & Molecular Biology 'News and Views', Nature Chemical Biology 'News and Views'
2. "Music training boosts the brain"
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 9 月 21 日 英国 BBC News など
3. 生後 5 ヶ月で人の顔認識 愛知・生理研が初実証
(感覚運動調節研究部門 柿木隆介教授の研究室) 2006 年 12 月 5 日 Yahoo ニュース, Excite ニュース

15.4 学術的受賞

1. 第 20 回 2005 年度 塚原仲晃記念賞
「運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償」
行動認知発達機構研究部門 伊佐正教授
2. 平成 18 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞 理解増進部門
「理解増進活動への貢献及び先駆的アウトリーチ活動による普及啓発」
統合バイオ ナノ形態生理学研究部門 永山國昭教授
3. 第 51 回日本顕微鏡学会 学会賞 (瀬藤賞) 顕微鏡法基礎部門
「位相差電子顕微鏡法の開発と生物学への応用研究」
統合バイオ ナノ形態生理学研究部門 永山國昭教授
4. 2006 年 第 1 回 ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞
佐々木真理 (統合バイオ 神経分化研究部門 岡村康司教授の研究室)

16 日米科学技術協力「脳研究」分野

日米科学技術協力事業は両国政府間の協定にもとづいて 1979 年から行われている事業であり、このうちの「脳研究」分野は平成 12 年度（2000 年）に開始された。日本側が生理学研究所、米国側は NIH 傘下の神経疾患卒中研究所（NINDS）が担当機関となって両国研究者の協力事業を支援する。事業のための費用はそれぞれの国で負担するのが原則になっており、日本学術振興会から交付される経費のほとんどはわが国の研究者の米国への渡航、滞在費に充てられている。事業は、1) 共同研究者派遣、2) グループ共同研究、3) 情報交換セミナー、4) その他の情報交換に大別される。毎年、全国研究者に各事業について計画を募集し、研究計画委員会でその申請書を審査して採択している。募集はホームページ <http://www.nips.ac.jp/jusunou/> や学会誌等で公告して、7－9 月に受け付けを行っている。生理学研究所が担う本事業は、日本の神経科学研究者が米国研究者と共同研究を開始し展開することを促進する役目を果たしており、大学共同利用機関としてわが国の神経科学研究者コミュニティに大きな貢献をしている。

日本側においては、2000 年度から 2006 年度までに、計 87〔採択率約 60%〕の研究申請が認められた。領域別では、分子・細胞が 33%、発達・修復・可塑性が 10%、行動・システム・認知が 44%、そして疾病の

神経生物学が 13% であった（表 1）。計 57 報の学術雑誌への原著論文が報告された（Nature 1（報）、Science 1、PNAS 3、Nat Neurosci 2、Neuron 1、J Neurosci 3、J Neurophysiol 4 を含む）。研究者派遣により若手研究者の研究意欲を増進させ、また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、さまざまな研究交流のきっかけとなった。

2003 年度より米国側に予算がつき、相互交流が本格化した。年に一度、日米 Joint Committee を持つことにより、意見交換セミナーの審査、今後の方針などの議論を深めている。今後の課題として、(1) 広報活動を強化することにより、研究者コミュニティに周知徹底すること、(2) 意見交換セミナーの審査は日米共同で行うことから、申請書の企画・準備をサポートする必要がある。(3) 米国側における旅費支給の問題から、意見交換セミナーを日本国内で開催することが困難であった。これを解決する方向で、米国側に働きかけてゆく。

全体として、サポートは成功裏に進んでおり、全国の研究者に広く活用していただき、脳研究が進展することと共に日米研究交流の深まることが期待される。平成 18 年度事業は以下のとおりである。

年度	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	合計	
派遣	4 100%	6 100%	4 100%	4 38%	2 40%	2 50%	3 50%	25 65%	
グループ	6 100%	8 100%	12 100%	8 33%	9 40%	7 29%	6 25%	56 49%	
情報交換セミナー	0	0	2 100%	1 100%	2 100%	1 100%	0	6 100%	
計	10 100%	14 100%	18 100%	13 39%	13 50%	10 42%	9 33%	87 59%	
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	29	33%
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	9	10%
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	38	44%
疾病	2	3	1	1	0	2	2	11	13%

表 1. 2000 ～ 2006 年度の採択件数、採択率（下段）および採択計画の領域内訳

1. 共同研究者派遣

所属・職・氏名	研究分野・研究課題名	派遣先	派遣期間
筑波大学大学院人間総合科学研究科・感性認知脳科学専攻・小島奉子	(2) 運動の発現・制御の神経機構：サッケード適応の神経機構	Department of Physiology and Biophysics, National Primate Research Center, University of Washington/ Professor Albert F. Fuchs	9 ヶ月
ATR ネットワーク情報学研究所コミュニケーション創発研究室・研究員・Norberto Eiji Nawa	(4) その他：社会的環境における報酬獲得について青年と成人の処理機構に関する研究	Section of Developmental and Affective Neuroscience, Mood and Anxiety Disorders Program (MAP), National Institute of Mental Health, NIH/ Monique Ernst, M. D., Ph. D.	3 ヶ月半
群馬大学大学院医学系研究科・助手・高安幸弘	(4) その他：虚血性神経細胞死におけるグルタミン酸トランスポーターの機能的役割の解明	Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine/ Professor R. Suzanne Zukin	9 ヶ月

2. グループ共同研究

日本側代表者	研究分野・研究課題名	米国側代表者	研究期間
京都大学大学院医学研究科・教授・河野憲二	(2) 運動の発現・制御の神経機構：視覚的眼球運動の制御機構	National Eye Institute, NIH/ Section chief MILES, Frederick A	16.4.1-19.3.31 (3 年間)
東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所・部門長・池田 和隆	(3) 情動・記憶の神経機構：快・不快情動発現制御の神経回路機構	Department of Neuropharmacology, The Scripps Research Institute/ Associate Professor MARKOU, Athina	17.4.1 - 20.3.31 (3 年間)
東北大学大学院医学系研究科・教授・曾良一郎	(3) 情動・記憶の神経機構：ヒトゲノム解析および遺伝子改変動物モデルを用いた薬物依存の分子遺伝学的研究	Molecular Neurobiology, National Institute on Drug Abuse / Intramural Research Program, NIH/ Branch Chief UHL, George R.	17.4.1 - 20.3.31 (3 年間)
玉川大学学術研究所 脳科学研究施設・助教・星 英司	(2) 運動の発現・制御の神経機構：小脳と大脳基底核の機能統合における解剖学的基盤の解明	University of Pittsburgh/ Professor Peter L. Strick	18.4.1 - 21.3.31 (3 年間)
東京大学大学院理学系研究科・教授・岡良隆	(3) 情動・記憶の神経機構：嗅覚系に対するペプチド神経修飾の細胞生理学的研究	Michigan State University/ Associate Professor Heather Eisthen	18.4.1 - 21.3.31 (3 年間)
自然科学研究機構生理学研究科・教授・南部 篤	(2) 運動の発現・制御の神経機構：トランスジェニックマウスモデルによるジストニアの病態に関する研究	Mount Sinai School of Medicine/ Associate Professor Pullanipally Shashidhara n	18.4.1 - 21.3.31 (3 年間)

17 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

ニホンザルは侵襲的処置を伴う実験的研究において使用される動物種の中で最もヒトに近縁種であることから、特に高次脳機能の生理学的研究において欠くことのできない動物とされてきた。従来、国内には研究用のニホンザルの繁殖・供給を担う施設はなく、野生由来で有害鳥獣駆除によって捕獲されたサルに対して飼養許可を得て研究に使用するか、動物園などで過剰繁殖となったサルを、取り扱い業者を経て購入することで現場の研究者はサルを入手してきた。しかし、動物園の過剰繁殖動物の供給は不安定であった上、近年環境省の鳥獣保護計画事業での捕獲動物の取り扱いの方針が変更されたことから、野生由来のサルの入手も極端に困難になった。このような現状を打開するため、有志の神経科学者が霊長類研究者と共同して日本国内に安定して研究用ニホンザルの繁殖・供給を行うシステムを確立するための運動が2000年頃より開始された。

その結果、2002年より文部科学省が開始した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に「マカクザルなど霊長類」の繁殖・供給プロジェクトを申請し、当初フィージビリティスタディとして採択された。その後平成15年度より、プロジェクトは本格的な稼働体制に移行している。

この計画は、それまでの運動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、生理学研究所を中核機関とし、全国の実験研究者、霊長類専門の獣医師、霊長類の生態学の専門家から構成される委員会を設置し、全体の計画の策定・運営を行うこととしている。そしてサブ機関として京都大学霊長類研究所と民間企業の2箇所にサルの飼育・繁殖を委託し、その結果として繁殖されたサルを運営委員会を通じて国内の研究者に供給することを計画している。一方これらのサルの事業と併せて、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターに委託して、BACライブラリーの作成など、ニホンザルのゲノム情報の解析、情報提供も行なってきた。事業全体の経費として、中核機関である生理研とサブ機関をあわせて平成14年度は8000万円、平成15年度は1億6713万1千円、平成16年度は2億55万7千円、平成17年度は2億

2055万3千円、平成18年度は2億2060万円の予算配分を受けてきた。平成18年11月の時点で委託先の民間企業の施設において517頭の母群を確保して繁殖事業を開始しており、平成15,16,17,18年度に出生したコザルがそれぞれ18,46,48,93頭の合計205頭が飼育されている。一方、京都大学霊長類研究所では現在母群58頭、コザル14頭が飼育されている。平成17年度、京都大学霊長類研究所においても繁殖施設を建設する計画の予算が認められ、第一期工事が平成18年度末に完成の予定である。このようにして両施設による繁殖体制の基礎が整い、これまでのところ、本プロジェクトは順調に進捗している。平成18年度、第一回の試験的供給事業を実施した。この試験的供給には7件40頭の申請があったが、厳正な審査の末、4件7頭分の申請を採択し、12月までに全頭の供給を終えることができた。申請にあたっては申請者全員がプロジェクトで開催している講習会を受けることを義務付けている。現在この試験的供給のプロセスを検証し、今後の本格的供給の開始に向けて体制を整えているところである。第一回の申請には間に合わなかった研究者も多かったがこれまでに4回の講習会を実施し、合計48研究室の219名の研究者が受講している。これは国内でニホンザルを用いて研究している研究者のほぼ8割を既にカバーできていると考えている。次回以降、多数の応募があることが予想される。

一方、サルを用いた実験研究は、動物実験に反対する団体などからの抗議運動の標的とされやすい。そこで運営委員会としてはこの計画が動物実験における倫理の確立という観点からも、また、野生ニホンザルの保護という観点からもより適切な環境を構築するためのものである、ということをより広い範囲の人々に理解していただくことが必要であると強く感じ、広報活動に力を入れることにしている。そして現在当プロジェクトでは平成15年11月には犬山市、平成16年3月、10月、平成17年10月にはいずれも東京で公開シンポジウムを開催した。現在平成19年2月2日の公開シンポジウムの実施に向けて準備を進めている。また事業のパンフレットの作成と配布、またホームページ (<http://www.macaque.nips.ac.jp/>)

も立ち上げ、情報公開に務めている。また研究者コミュニティにもニュースレターを配布し、サルをめぐる研究に関する様々な情報を提供している。

現在このプロジェクトは国からの委託事業のプロジェクトとして進められている。平成 18 年度で第一期が終了し、現在平成 19 年度からの新しいプロジェクトへの申請に向けて準備を進めている。この事業活動は、もともとサルを実験に用いる研究者の強い要望により開始されたものであった。NBR プロジェクトを生理研の事業の柱としての位置づけを明確にするためにこれまでのニホンザルバイオリソース委員会は研究者コミュニティの委員会としてそのまま維持し、かつその上部に生理学研究所の委員会としてニホンザルバイオリソース運営委員会を設けた。

そして双方の委員会の委員長に伊佐教授が就くこととした。この体制は、第 1 期のプロジェクトが終了する平成 19 年 3 月末までの期限となっているため、それ以降の体制を現在検討中であるが、ほぼ同じ委員会体制を予定している。今後大学共同利用機関法人である生理学研究所の共同利用の一環として研究用ニホンザルの供給事業を進めていきたいと考えている。そのために新規に所内にまた NBR ニホンザル推進室（仮称）を設けて、生理学研究所として研究者コミュニティの支援を得つつ、関係各方面に働きかけながらこれまで築き上げてきた飼育・繁殖体制から生産されたサルを本格的に安定して供給していく恒久的なシステムの構築を進めていきたいと考えている。

第 II 部

運営会議外部委員の意見

生理学研究所では、運営会議、点検評価委員会、各種の共同利用研究のための委員会などを通して、外部の先生方のご意見を研究所の運営に反映するように努力をしています。今年度はその一環として運営会議外部委員の先生方に下に付したアンケートにご協力をお願いし、外部委員 10 名全員の先生方からご回答いただきました。ご協力いただきました先生方に厚くお礼申し上げます。

1 研究所全体の方向性

今後の生理学研究所の方向性を考える場合、どのような研究領域を重点的に取り上げていくべきかとお考えでしょうか？

なお、研究所の方向性を決める上で、教授の人事選考が一番大きな要素となります。1990 年代半ばより、生理学研究所の人事は神経科学を中心に進められてきました。またここ数年の間には、発達や恒常性に重点を置いた人事選考が行われてきています。

- 添付資料によればすべての領域をカバーしているという過言でないと思われるが、実際の人事は神経科学中心である印象も否めない。脳が人体全体を支配しようとする、鬱病や自殺を生み出すことになる。生理学研究所では、できるだけ広範な生理学分野をカバーし、牽引車としての役割を期待する。ただし、共同研究を含む世界的に高水準な研究基盤を発展強化する視点は維持されなければならないと考える。
- 研究所の規模からして、生理学全体に視野を広げ、バランス良く研究者を集めようとする方針には無理があることは明白なので、生理学の多分野から人材を集めようとするのはやめたほうが良いと思います。分野の空白を埋めるために、世界の最先端とはいえない研究を入れることは、最も避けるべき方向だと思います。むしろ研究所全体の方向性として、重点分野に絞ることが良いと考えます。

ひとつの選択は、脳研究を行う研究所という方針を採ることだと思います。そのほうが、外から見て生理学研究所は何をしようとしているかが見えやすいし、研究所全体のリソースの構築・維持の観点からも有利だと思います。当然批判と反対意見はあると思いますが、それを押し切るだけの主張ができるように、脳科学の中での位置づけを考え、理化学研究所には無い特色を生み出すことも必要になるでしょう。
- 将来の日本の生理学を背負って立つ後継者を育てることが、生理学研究所を作った目的ですので、生理学のあらゆる分野で出来うれば優れた人を教授にすることが理想だと思います。しかし現実的には、日本の生理学の歴史的状況がありますので、全ての生理学の分野で優れた研究者がいるわけでは有りません。そうすると、やはり世界的に十分評価されるような研究者を選ばざるを得ない訳ですから、ある程度分野が偏るのはやむを得ないと考えます。余り分野を決めて必ずしも高いレベルでない人を集めるのではなく、優れた研究者を選んでいくという方向でやむをえないと考えます。
- その時代に勢いのある生理学分野から、人を選ぶことで良いのではないのでしょうか？ しかし、良い人を選ぶことが基本であるとしても、生命科学領域としてあまりに一般化しては他の研究施設との区別が付かなくなる恐れがあります。生理学研究所は、医学との関わりを大きくは外れない事が重要だと思います。
- わが国唯一の生理学研究の共同利用施設としては、ある領域にあまりに偏りすぎるのは問題かもしれません。生理学研究の動向を見極めつつ、わが国の得意分野で世界的に見ても第一級の人材を擁する分野からの選考が望ましいのではないかと考えます。
- 「恒常性に関わる自律系諸機能とその調節」のシステムレベルの研究が、最近の生理学分野ではかなり弱体化しているように思われます。分子レベルの研究の結果を個体レベルで見るという研究はされているが、その間をつなぐ研究が特に弱体化している。そちらを積極的に推進していくべきだと思う。
- 生理学の網羅する範囲は広く、その中で神経生理学に集中している観は強いとおもいます。これは生理学全般から観て、ややバランスを欠いているように思います。発足当初は高次統合機能分野の研究が時代的にも要求されていたので、そのような配分になったのは致し方なかったと思いますが、生理学の将来を考えると、バランスの取れた発展が望まれるので、部門の配置もそのように修正を加えていく必要があるように思います。ただ、生理学研究所の使命には「先端科学を担う」こともあると思いますので、これから先の 10 年

は神経科学に限らず、積極的に新しく発展しつつある分野と入れ替えていくことが必要と思います。ただ、具体的にどの分野がいいかと問われますと、いま、明快には答えられませんが……。それと、もし余力があれば、現在は立ち遅れているが将来望まれる分野を積極的に取り込み、前進させていく気概があってもいいかと思います。

- ヒト及び動物の生体の機能を解明するためには、一般生理学（神経生理学以外）も重要です。
- 神経系を分子レベルから個体レベル（行動）まで包括的に研究する組織という現在の方向性で良いかと思います。
- 神経科学、発達や恒常性は今後の生命科学医学の中心になると予想され、これらに重点を置いた人事は今後もし正しいと思う。

2 人事制度（任期制、内部昇進）

人事制度、特に任期制の審査に関してのご意見をお書きください。

生理学研究所では、5年間の任期制をとっています。5年目の審査（実際は4年目に審査）にクリアすれば、テニュアの地位を与えるというものです。この制度は、2003年度以降に採用されたすべての研究教育職員（教授、助教授、助手）に適用されますが、それ以前に採用された研究教育職員に任期制はありません。また、統合バイオサイエンスセンター所属の研究教育職員に、任期制はありません。なお生理学研究所では、内部昇進を基本的には禁止しています。

- この制度はある意味では reward を与える positive な任期制審査といえる。従って、一定の成果を挙げているればクリアできると思われるのでそれほど厳しい制度とは思われない。よほどの怠け者でない限りは恵まれた生理学研究所の環境でクリアできない人はいないのではないかと？ 審査にあたっては受ける側の異議申し立てが十分できるシステムを作る必要がある。また、生理学研究所は若手研究者の育成も実質的に行っているためこの評価も入れる必要がある。後継者育成は高く評価されねばならないと思う。
- 現在、任期制は当然と思われず。規模の大きな国立大学ですでに任期制を導入していますし、任期制を取るのであれば、（原則として）全教官を対照にすることも当然だと思います。生理学研究所で、今頃任期制を全教官に広げることの是非を議論しているのは、かなり遅れていると思います。任期制導入にあたって必然的に生ずる問題点に関する議論は、先行的に任期制を導入した大学では、数年以上前に、多岐に渡って議論されているはずなので、その先行例に学ぶところが多いと思います。法的問題など、発生する諸問題についても、可能な対策とその限界については考えられているはずです。
- 「5年目の審査（実際は4年目に審査）にクリアすれば、テニュアの地位を与えるというものです。」この点は極めて問題だと考えます。生理学研究所を作った目的は、若い将来性のある研究者を、ある時期研究に専念出来る環境を与えて、そこで業績を上げさせ経験を積んだ後、日本全国の医科大学に就職させ、そこで生理学教授として日本の生理学の将来を担う後継者を育てることをしてもらう、そのことが日本の生理学発展に必要であるという考えであったと理解しています。

現在、国立大学は、独法化したため経済的だけでなく様々な面で厳しい状況に置かれています。そのような中で、生理学研究所は例外的に極めて恵まれた立場にあると思います。ですから、現在の教授の中には、外の大学に移ることをのぞまなくなっている感じが致します。此は、当初10年くらいのうちに外の大学に移るようと言う研究所の不文律の方針とは違っていると思います。我々の先輩や我々が、生理学研究所に望んでいることとは違うと思います。

決して、研究者にここに終生いて優れた研究をしてもらうことを望んでこの研究所が出来たわけではないと思いますし、少なくとも十分長い間この方針で研究所は運営されてきたと思います。

独法化の際に、他の研究所を含めてこのような5年後のテニュア制が導入されたことは解りますが、生理学研究所は当初の目的を貫くべきだと、多くのこれまで評議員を務めるこられた方は考えておられます。ですからこの5年後はテニュアにすると云う方針で研究所を運営したいのであれば、これまで評議員をされて

きた方々や生理学会に意見を問い、それによって方針を変えるという手続きを取るべきと考えます。

- 2003 年度以前からおられる先生方も、2003 年度以降採用の方々と同等の審査は行うべきでしょう。任期制の契約が無いので、仮に不的確であっても、職は維持出来るのですが、本人および関係者の自覚を促すためにも、審査は必要でしょう。
- ある程度安定した環境での研究遂行を保証することは必要だと思います。この点でテニユア制度には賛成です。ただ、生理学研究所創設時には、教授でも 10 年前後で動くという考えがあったようです。生理学研究所での恵まれた環境で、特筆すべき業績を伸ばした後は、全国の大学へとその人材を送り出すことも必要なのでは？ とも考えます。できれば、研究所の教授連がそのような意識をもって生理学研究所での研究活動に従事していただければと思います。実際には、研究所の運営に関わる人材の必要性や、教授就任時の年齢などによって難しいことが多いかもしれませんが、、、
- 内部昇進禁止の上でのテニユア制度は、テニユア制なしの任期制よりは良いと思う。任期制のないポジションについても、研究意欲を高める方向での評価を実施したら良いのではないかな。審査は、その研究者の専門領域の、外部（分野によっては外国）の研究者を必ず入れる必要がある。その選定にあたっては、審査される研究者に忌避したい人を挙げさせておく（研究上対立している人を除外できるように）。
- 良い制度だと思います。ただ、5 年はやや短いように思います。5 年の任期で、再任を 1 回まで可能とする、という程度に緩和しないと、助教授に厳しいように思います。助手は再任 2 回程度までとし、それ以上の任用の場合には、説明しう理由を必要とする、としたらいかがでしょうか？
- 最近、台湾の中央研究院生物医学科学研究所の研究員のテニユア付上級研究員への昇格の審査を依頼されました。その経験から、教授、助教授は任用時点でテニユアを付与し、助手にとどまる限りは付与すべきではないと考えます。内部昇進は、厳格な審査（上記研究所では 6 名の外部委員を含む審査）を条件に認めても良いと思います。
- 採用時に任期制の審査基準を応募者に提示できれば、内部昇進を認めても良いと思います。
- 生理学研究所では、5 年間の任期制とっていて、一方、統合バイオサイエンスセンター所属の研究教育職員に任期制はない、というアンバランスには素直な疑問がある。生理学研究所では、内部昇進を基本的には禁止しています、とありますが、助手から助教授はあってもよいのでは；時間のかかるスケールの大きな研究が生まれるのでは。

3 研究水準

生理学研究所は、生理学・神経科学の分野で最先端の研究を活発に行うことが求められています。生理学研究所の研究は、質・量の面でその要望に応えているとお考えですか？

- 東大・京大・阪大以外の他大学と比べれば質・量の面で最先端の研究を活発に行っていると思う。生理学研究所は条件が整備され学部教育の義務もなく、ある意味当然だとは思いますが。
- 教授に限定すれば、質的に極めて優れている研究者も少なくないですし、研究はおおむね最先端レベルで行われていると判断されます。しかし助教授及び助手の一部には、最先端はおろか、先端的研究を行っているとは思えない例もあると思います。そのような例が発生することを防ぐ対策が必要でしょう。
- この点は十分かなえていると思います。
- 総合力で判断する限り、生理学研究所は充分応えていると思います。
- 現在のところ小生の関係する分野では、質・量ともかなりの部分で要望に応えていると考えてよいと思う。
- かなり良く要望に応えていると思う。
- ほぼ期待に沿う成果を挙げていると思います。
- 私が関心を持っている分野で判断すると、充分に応えていると考えます。
- そう思います。

- 生理学・神経科学の分野で要望に応じていると思います。さらにスコープを広げるとすれば基礎～臨床トランスレーショナル生理学。

4 共同利用研究

共同利用研究は、大学共同利用機関としてのミッションの大きな柱です。生理学研究所では、代謝・行動分子解析センターを立ち上げ、将来的には遺伝子改変ラットの行動解析を共同利用として行えることを目指しています。今後、共同利用研究のためにどのような施設・制度を整えていくべきであるとお考えですか？

- 共同利用をしたくても、人員削減や卒後研究制度の改悪で人手が圧倒的に足りません。たとえば、遺伝子改変ラットの作製ももっと生理学研究所のほうで人的援助をいただけるのであれば多に利用したいところです。共同利用研究をすすめるための障害は、研究費もさることながら人手不足の影響が一番大きいのではないのでしょうか？
- 研究所の方向性を定め、その方向性に照準を合わせて、共同研究も絞ったほうが良いと思われます。その方針に沿って、遺伝子改変ラットの解析、あるいは感染動物実験室などを設定していくことが考えられます。
- 共同利用のために機能することは、生理研に求められている大事な役目と考えます。その点将来の生理学に必要な実験動物の確保は生理研にしかできない役目と考えます。実験動物としてのサルの繁殖供給事業は是非やっていただきたい。
- 1) 遺伝子改変ラットの行動解析センターは重要と思います。他に、2) イメージング解析センター (in vitro の分子、細胞機能および in vivo の細胞機能イメージ)、3) 抗体、蛍光蛋白質などの分子マーカー、および FRET などを用いた機能性分子マーカーの開発および応用のセンター、4) バイオ-シミュレーション・センター、などが在って、共同研究あるいは研究の相談に応じられるのでしたら私も利用したいと思います。
- 行動・代謝分枝解析センターによる各種遺伝子改変動物の作製は、その個体を使用するような研究において、共同研究利用の拡大につながり結構だと思います。従来からも実施されているとは思いますが、研究所の広報誌、ホームページだけでなく、関連学会誌に準備状況、利用状況などの広報も、新しい機器のみでなく、既に配備されているものに付いても広報周知されると利用者の便宜を図ることになるのでは？ また、そのような機会を通して研究者からの要望もアンケート調査されることも必要ではないかと思います。
- 来所しての共同利用研究（しかも期間の長いもの）がどのくらいあるのか実態がわからないが、それが増えるべきではないのか。ここ数年、全国的に大型機器が買いにくくなっている。そのような機器にどのようなものが在るか、生理学会などを介して調査して、申請準備を整えるのは、机上の空論にすぎないか。ラット等の小動物用 fMRI、PET があると良い。
- 特にアイデアがありません。
- 特になし。
- 研究成果をヒトに応用できる可能性が高い霊長類を用いた共同利用研究が充実すれば良いかと思います。

5 若手研究者育成

生理学研究所では、若手の研究教育職員、ポスドク、大学院学生（総研大）、特別共同利用研究員（他大学の大学院生）などの各種若手研究者の育成に取り組んでいます。また毎夏、1 週間のトレーニングコースを開催しています。若手研究者育成のために生理学研究所が果たすべき役割に関してお考えをお書きください。

- 恵まれた研究環境で育成された若手は将来優秀な研究者に育っていく期待がもてます。量的にたくさんの若手研究者の育成に携わっていただきたいと思うと同時に、独創的な研究ができるように指導していただきたい。生理学研究所で行われるトレーニングコースに送り出す人材が枯渇している状況ではありますが、できれば実習を含めたもっと長期の企画をお願いしたい。

- 現行の研究者育成は、それぞれ意義があるので、推進すべきと思います。育成分野についても、ターゲットを絞って特色を出し、文部科学省の予算を請求する方向が良いと思われます。
- 種々のトレーニングコースは、有効に機能している感じがします。
- 研究所では多数のセミナー、研究会などが既に開かれている。若手研究者には広い領域の情報に接する機会でもある。そうした機会に枠を取って、大学院生および若手研究者にも発表の場を与えることで、若手研究者を育てることができると思う。戦う意欲を持った積極的な若手の育成に、利用して欲しい。
- 生理学研究所の若手研究者養成に関してはこれまでも着実な成果が挙がっていると考えます。毎夏のトレーニングコースも大学院生、ポスドクにとっても貴重なものだと思います。現在のスタイルで良いと思います。
- トレーニングコースの実施は大変重要だと思います。さらに充実することを期待しています。
- 各大学では、特に医学部において大学院進学者が減少しています。そのため、医学部外からの人材開発を余儀なくされています。生理学若手研究者のなかで医学部学生的重要性はだれもが認識しているのですが、なかなか人材が得られません。医師への課題が多すぎるものがこうした状況を生み出していると思いますが、加えて待遇改善がないと若者の目は基礎研究にはむかないと思います。魅力ある研究をすればいいと短絡的に考えても、目線も視点も違うので、なかなか目的にあわせられないのが実情だと思います。
基本的には、生理学研究所に大学院制度を設けることは私は反対で、各大学からの大学院生派遣を要求するのがスジだと思いますが、いずれにしても全体数が減少している中で、若手を育成することは大切で、そのためにいろんな試みをするのは賛成です。最先端の研究をできることを各大学にアピールし、さらに大学院生の待遇を改善（優遇）するようにしたらどうでしょうか？
- 研究活動を鼓舞するために、Gordon Conference のような時間的にゆっくりした会議を開く。
- 学部学生を対象とした初歩的なトレーニングコースの開催も研究者人口を増やす点では一考かと思います。（教職員の方は大変ですが）
- 私の研究室から 1 週間のトレーニングコースを受講した大学院生も、その経験により自発性が増したので、有効である。

6 国際交流

海外研究者との共同研究、外国人研究員・外国人客員教授の受け入れ、外国人大学院生の受け入れ、生理研国際コンファレンスの開催など、国際交流に取り組んでいます。これらに加えて、新たに取り組むべき企画などがあればお書きください。

- 此方の努力も足りないのかもしれませんが、生理研国際コンファレンスなどは気がついたら締め切りが過ぎていたりしています。もっと宣伝活動を広範囲（口コミも重要）にしていだけたらと思います。また、外国人研究員・外国人客員教授・外国人大学院生の受け入れは生理研で積極的にやっていただくと同時にユニークな研究をしている地方大学への受け入れも生理研との共同研究という形で行っていただけるとありがたい。
- 海外の有力大学と協定を結び、大学院の単位互換と交換授業などが考えられますが、それなりにエネルギーを要しますので、目的性と Motivation が必要条件となります。
- 生理研主催の国際シンポジウムは、昨今、国際会議を開くのが経済的に難しくなっている状況では、若手の人たちに外国の一流の研究者と接して学ぶ機会をあたえる貴重な存在で、今後とも是非国際会議を開いて頂きたいと思います。
- 常時滞在している外国人の数を有る程度以上に維持することが、国際化あるいは国際交流としては重要なことだと思います。
- 積極的な国際交流が実施されていると思います。小生の不勉強で的外れかもしれませんが、アジア、環太平洋地域への重点的な働きかけが、今後生理科学のアジアでの人材養成、リーダーシップを取る意味で今後ま

すまず重要になってくるのではと考えます。特に、英語を共通語としているエリア（インド、シンガポール etc）とのつながりを強化する必要があるのでは、、、

- 特にないです。
- 特にありません。
- 充分行われていると思います。
- 現地指導体制の導入。

7 社会貢献

生理学研究所は、専門職向け、あるいは一般向けの講演会などを開催しています。今後、生理学研究所として行うことを考えるべき企画などがあればお書きください。

- 生理学とは何かを普及する社会的な活動を今後も期待したい。又、恵まれた研究環境を公開し、若い人々に夢を与えていただきたい。実習の体験をさせるのも理科系への関心を高める上で必要かもしれません。
- 一般向けは必要ないでしょう。
- 社会貢献が、社会からのサポートの増大につながるような企画ができれば良いと思います。例えば、寄付を募って生理研基金の創設を行う。基金を原資として、外国人留学生のサポート、一般公開、講演会の開催などを行う。
- 現在は少子高齢化で健康ブームだと思います。人体の構造と機能に関しての正しい理解を社会へ還元する必要があると思います。特に近年の脳ブームの中で不確かな、怪しげな解釈がいかにも学会などで認められているように受け取られているものもあります。そのような、誤解や誤った理解を訂正するための啓蒙活動も必要かと思います。これは、市民への講演会でも、ホームページ上でもかまいませんが、、、
- 随分たくさんやっているの、感心しています。小・中・高校生対象のサイエンススクールなどもできると良い（既にやっていたかもしれないですね）。
- 生理学研究所の設立理念を考えると、中部生理学会への積極的参加を切望します。上記、若手研究者の養成とも関連すると思うのですが、地方会に積極的に参加し、若い人たちに世界の第一線で活躍している姿を見せることは、論文の価値にさらに大きなインパクトを与えたいと思います。一般向け講演会は論文を読んで勉強したひとが紹介すればいいことであって、研究者はあまり講演会や専門外の人たちへのサービスに体力を消耗すべきではないと考えます。年に1度の記念講演会に話題提供する程度のことでしたらいいかもしれませんが・・・。
- 特に思い当たりません。

8 広報活動

現在、生理学研究所の広報活動としては、要覧、年報、ウェブサイトが主な柱となっています。質・量ともに改善すべき点があると思いますが、気付かれたことをお書きください。

- 要覧、年報等はずいぶん立派なものが作られていると思います。ウェブサイトで見ただけではやはり実感がない（年齢的なもの？ かもしれませんが）ので、オープンラボなどはより有効な広報活動になると思います。
- 生理研の一般公開で研究を見たことが刺激になって、生命科学研究をしたいと言って、医学修士を受験した学生が居ました。したがって、広報あるいは、一般公開などの社会貢献は重要でしょう。
- 研究所自体のものとしては現在のもので特別気の付いた個所はありません。4. で記載したように、関連学会誌、広報誌へも積極的に活動を広報するのも一方かと思います。
- 報告だけでなく読み物としても十分おもしろいものを作ってください。例えば名古屋大学理学部が作っている広報誌“理 philosophia”は、よんで楽しく、毎号楽しみにしているくらいです。それを作る前段階で開催

される講演会（一般公開）もおもしろいです。これを読むと、その研究に興味を持ちますし、その研究領域への理解も深まる気がします。

- 生理学研究所の最大の宣伝は、良い雑誌に良い研究成果を発表することであると思っております。マスコミに載ることだけが宣伝の方法ではなく、研究者のなかに「生理学研究所の研究レベルは高い」ということを認識させることが必要ではないでしょうか？ 生理学雑誌に研究所の成果を定期的に発表するとか、生理学研究所の研究発表会を公開で行うなどするといったいいかもしれません。
- 現在でも、質・量共にかなりのレベルかと思えます。

9 外部評価のあり方

中期計画、年度計画にかかわる評価とは別に、生理学研究所の全体としての在り方、研究グループの研究水準、研究者個人の業績などといった事は、適切に評価されるべきであると考えます。従来、運営会議の外部委員の先生方の協力を得て、点検評価を行ってきました。しかし運営会議の外部委員は内部のメンバーであるという批判があり、外部評価の体制を変えていく必要があります。例えば、日本神経科学学会や日本生理学会に外部評価を依頼することを考えております。このような外部評価をするにあたって、どのような体制が好ましいのでしょうか？

- 外部評価委員会のメンバーとして、書類評価と各部署の代表者によるプレゼンテーションの評価を行ったことがあります。書類評価では研究グループの研究水準、研究者個人の業績（論文数、インパクトファクターなど）、研究費の獲得状況、共同研究の実績などを行いその評価を行った後プレゼンテーションの評価を行い、研究所全体としてのあり方について意見を述べるということを行いました。外部評価委員会の意見が実際の人事に活かされたという経験があります。問題は、外部評価委員会のメンバーにどんなヒトを選ぶかです。
- 学会に外部評価を求めるのは良い方向だと思います。また、困難は伴っても、外国人を含めて評価委員会による国際的な評価は必要でしょう。
- あまり無駄な事をしないで、本来の研究に従事して優れた業績を上げ、若手を育てれば良いでしょう。形式的で無駄な評価ばかりやる時間があつたら、もっと他の事に金とエネルギーを注げば良いでしょう。
- 学会に外部評価を依頼することは、実現すれば一番好ましい事だと思います。しかし、学会の側にも、受ける体制ができてないので、始めにそうした体制を研究所と学会が共同で作り上げる必要があるように思います。
- 本来的には、運営会議以外のメンバーを中心に行うべきかも知れません。学会への依頼は結構だと思います。
- 日本神経科学学会や日本生理学会に外部評価を依頼するのは良いと思います。
- 研究成果、研究体制、運営など、どれをとっても他人の評価をすることは、「公平に」行おうとすると難しいものだと思います。外部委員が内部のメンバーであるという批判の真意が良くわかりません。ある程度研究成果を理解できる人が評価しないと適正な判断ができにくいので、関連分野の人が多くなるということなのではないでしょうか？

研究成果が一番の評価点だとは思いますが、それ以外の点での評価も必要となってくるので、専門外の人や、さらには生理学以外の分野（化学、物理、工学など）の委員を加えることも必要かもしれません。あるいは文系の人が加わるのもいいかもしれません。政治家や官僚（事務屋さん）は要らないと思います。

- 2. と関連しますが、研究者個人の評価が重視されるべきだと考えます。その場合研究分野の近い外部委員を国内・国外から選ぶ必要があると考えます。
- 恒常的に研究者の質的向上に繋がる評価（形成的評価）の仕組みも重要かと思えます。
- 運営会議の外部委員は、個人によっても相違があると思いますが、半分内部、半分外部のメンバーです。半分内部であることで、建設的意見を出しますが、完全に突き放せませんので、評価が甘くなる面はあります。その意味で、外部評価はより鋭い分析が期待され、メリットはあります。しかし意見の分散が大きくなると予想されるので複数の審査員の意見を合わせて全体的評価とする必要があると思います。

第 III 部

外部専門委員による評価

1 生体情報研究系神経シグナル研究部門（井本敬二教授）の評価

1.1 University of Texas, Dr. Malcolm Brodwick

A Review of the Laboratory of Dr. Keiji Imoto — 2006

Dr. Malcolm S. Brodwick

Department of Neuroscience and Cell Biology
University of Texas, Galveston Medical Branch
Galveston, TX 77555-0641, U. S. A.

Ion channels and receptors play a central role in the processing of information in health and disease. Dr. Imoto's laboratory is one of the world's leaders in this enterprise. In the following paragraphs I will briefly describe some the studies conducted by this group in the preceding five year period. I will then describe possible future directions anticipated by this group. And finally I will summarize what appears to me to be the laboratories particular strength and how this laboratory might fit within the larger aims of NIPS.

Diseases and normal properties of calcium channels constitute one of the main themes of this laboratory. For example certain mutations of the calcium channel thought to participate in transmitter release, lead to cerebellar ataxia. Several members of Dr. Imoto's laboratory demonstrated that indeed the excitatory transmission between parallel fibers and Purkinje cells was reduced, especially in adult ataxic mice. Climbing fiber EPSCs were paradoxically increased. The glutamate concentration in the cleft was the same, but the sensitivity of the postsynaptic AMPA receptors was increased. These studies show that a given mutation on one system, in this case calcium channels can have consequences for other systems such as the post synaptic receptors such as AMPA receptor expression. Moreover on the same cell different classes of synapses can have different consequences.

Follow up work performed by several members of the laboratory show that the rocker calcium channel mutation $Ca_v2.1$ results in a modest decrease of calcium current with a major decrease in paral-

lel fiber to Purkinje cell transmission. Surprisingly the result is not due to presynaptic effects where one would expect a decrease in calcium dependent transmitter release. Rather, the decrement appears to be due to a loss of postsynaptic AMPA receptors. Even more surprising is the fact that the dendritic arborization of developing cerebella are markedly truncated. Thus not only is receptor density decreased but the entire cellular structure is severely impaired. Mechanisms mediating these phenomena are presently under study.

Dr. Sachie Sasaki, a postdoctoral fellow, is studying absence epilepsy in the tottering mouse model. The epilepsy is thought to result from an imbalance of excitation and inhibition. Dr. Sasaki has found in a brain slice preparation of somatosensory thalamocortical projection that GABAergic IPSCs in layer IV pyramidal cells is disproportionately decreased compared to EPSCs at later stages of development. This IPSC decrement was not observed in younger animals before the onset of absence seizures. These results implicate the decrement with the development of seizure activity as originally predicted. The laboratory is now trying to determine the mechanisms of these changes by studying the spontaneous postsynaptic currents and membrane properties of the layer IV neurons in this mouse model. An understanding of the cellular mechanism of this deficit may lead to new treatment strategies for this form of epilepsy.

The nature of the connections between the thalamus and the somatosensory cortex is the focus of Dr. Inoue's studies. The thalamus sends excita-

tory input to the cortex and also excitatory input to inhibitory interneurons which then synapse to the same target cells with “feed forward” inhibition. This circuitry turns out to be critically important for the responsiveness of layer 4 cortical neurons to nearly synchronous thalamic inputs. Dr. Inoue first determined the divergence-convergence of presynaptic inputs to cortical neurons by studying pairs of cells while stimulating individual thalamic inputs. This study showed that individual thalamic fibers synapse on principal cells and adjacent inhibitory interneurons. Moreover when two thalamic fibers converged onto a single principal cortical neuron, they also converged to adjacent inhibitory neurons. Using this circuit information, they could show that the nature of the synchronous firing, coincident (with a narrow window) or time-lagged, have variable effects on the target cortical neuron depending on the membrane potential of the inhibitory interneuron. The laboratory plans to pursue these connectivity studies to other layers of the cortex and show how this relates to models of the absence seizure (see above) in the tottering mouse. In particular they hope to show how hyper-synchronous thalamic bursting leads to hyper excitation in cortical target neurons. The investigation of functional convergence and divergence leads naturally to a more generalized study of neural networks, an approach the laboratory anticipates for the future.

The heterosynaptic crosstalk resulting from the diffusion of transmitter from one terminal to another, is the subject of Dr. Satake’s research. The fundamental observation is that when the climbing fiber-Purkinje cell synapse is repetitively activated the released glutamate can spill over to adjacent inhibitory basket cell interneuron. This heterosynaptic presynaptic inhibition is interestingly mediated by AMPA receptors. What is particularly interesting about this synapse is that the Bergmann glial cells and the post synaptic membranes contain transporters for the active removal of glutamate from the synaptic cleft. The results indicate

that the EAAT4 transporter in the postsynaptic membrane is the important player. The vigor of the inhibition varies regionally and correlates well with the distribution of the transporter in different areas of the cerebellum. Transport blockers also increase the inhibition. These results point to an important role of glial cells in the signaling properties of neurons especially in situations favoring large release of transmitter. But even more important are the transporters in the postsynaptic membrane. In particular these results are important in ischemic conditions that lead to cell death. The neuron-protective role of such transmitter transporters is clearly significant and may constitute a new avenue for pharmaceutical intervention in trauma and stroke.

Dr. Yoko Yamagata has been studying the functions and properties of Ca/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). She has found that the protein, which normally is activated by Ca^{2+} increase, aggregates into complex multimeric form at high calcium thus rendering it relatively unavailable for target phosphorylations. Thus the efficacy of calcium in regulating this important kinase has a bell-shaped form. These CaMKII studies have also focused on regulation during *in vivo* seizure activity. Recent work utilizes genetically engineered CaMKII knock-in mouse model that lacks kinase activity. In such a system long term potentiation is absent. Experiments are being performed to show that spine enlargement and glutamate receptor mobilization are inhibited. Finally, as a collaborative effort, behavioral analysis related to memory and learning in this mouse model, is being performed. What is so gratifying about this study is the range of analyses being utilized: biochemistry, molecular biology, cell biology, morphology, electrophysiology and behavioral analyses.

The role of metabotropic glutamate receptors in the activation of phospholipase C (PLC) in the ventral posterolateral thalamic nucleus (VPL), a key relay station in the pain pathway was investigated by Dr. Miyata and colleagues. They found

that in knock-out mice missing a particular isoform of PLC, responded to acute pain normally but that later challenges that involved the inflammatory response were markedly reduced. They were further able to demonstrate that metabotropic receptors activation in the VPL enhanced this late phase pain response in wild type mice, but was absent in the knock-out mouse. These results are consistent with the hypothesis that metabotropic glutamate receptor activation of the PLC pathway is involved in mediating the inflammatory pain response.

In another study by Dr. Miyata and Dr. Imoto the glutamate receptors of the corticothalamic and the lemniscal synapses in the ventral basal thalamic nucleus were found to be of different types. For example, the NMDA receptors contributed more to the EPSC than did non-NMDA types in the corticothalamic synapses compared to those of the lemniscal inputs. Also NMDA receptor 2B containing NMDA receptors and kainite receptors were only found in the corticothalamic synapses. The authors then demonstrated that the summation properties of these synapses differed and accounts for the late persistent firing of corticothalamic neurons. For lemniscal synapses the onset transient response was mediated mostly by AMPA receptors. These results show how the orchestration of various membrane proteins can result in important physiological consequences.

In addition to neuronal tissues, channel pathologies are significant for cardiac muscle as well. In collaboration with investigators from Kanazawa University, Dr. Imoto has investigated Brugada syndrome. In this syndrome, a genetic defect in the gene encoding for the sodium channel can lead to ventricular fibrillation and sudden death. By expressing this mutant gene in HEK cells they were able to demonstrate that the voltage dependence of activation was shifted by +16mV and the intermediate component of inactivation was enhanced. Tonic block by pilsicainide, a class 1c antiarrhythmic drug, was unchanged, but use dependent block was abolished. In contrast the mutant channel

showed enhanced use dependent block with quinidine (class 1a). These results not only characterize the nature of the channelopathy but also show that the use of antiarrhythmic drugs may exert unpredictable effects in actual patients.

The laboratory's publication record has been adequate with 26 publications of which about half represent collaborative enterprises. Much new exciting work has been accomplished and publications are soon to follow. The granting situation in Japan, as well as the United States, has become difficult. I am told that disease related research is now taking the forefront over basic science. Dr. Imoto will be in a good position since many of his projects concern clinical problems such as epilepsy, faulty synaptic transmission, and even cardiac arrhythmias.

Dr. Imoto has expressed an interest in a relatively new direction for the laboratory, namely the analysis of neural networks. I support this reorientation because further understanding of brain functions requires the simultaneous monitoring of many cells. Such an analytical approach is an extension of much of the research already taking place in the laboratory. For example the research regarding the connections between the thalamus and the cortex or the connections within different layers of the cortex itself, allow for the elucidation of small circuit modules. But ultimately the massively parallel processing nature of the brain will be missed. Issues of divergence and convergence become especially important. The truth is at this point we don't even know the right questions to ask. Progress in neural network analysis is limited by microelectrode techniques for the simple reason that space does not permit more than four or five simultaneous recordings. Moreover such impalements can seldom be maintained for long periods of time. I, therefore, recommend that the laboratory consider using optical techniques for monitoring population of cells. Such an approach should be particularly fruitful here at NIPS because several laboratories have already begun to use tech-

niques such as two photon scanning microscopy and the use of fluorescent probes to identify individual molecular species, ion concentrations, and voltage itself. Moreover, I note that the complex information that may be generated from such experiments could profit from the computational expertise available at NIPS from such groups as the Section for Information Processing.

The laboratory facilities certainly meet the present needs of the projects being conducted. These include six patch clamp electrophysiology rigs, one capable of multiple simultaneous recordings, a tissue culture facility, a complete molecular biology laboratory, a chemical preparation room and adequate computer support. No doubt that future directions will require additional equipment especially if the laboratory opts for optical recording. One of the impressive features of the laboratory is the willingness of investigators to collaborate with other laboratories to provide new approaches and areas of expertise. Such an attitude is important because it allows the laboratory to advance in the directions dictated by the discoveries, rather than by the techniques at hand.

In addition to the purely experimental activities described above, Dr. Imoto also provides a rather rigorous program of education for the grad-

uate students in the laboratory. This includes one-on-one review of basic physiology from standard textbooks, reviews of current research, and practical laboratory exercises that precede actual experimental work. My interviews with two of the students reveal that these educational activities are indeed useful and conducted in a collegial atmosphere. Dr. Imoto tells me that he tries to instill a creative problem spirit in these students that goes beyond the mere information itself.

In summary, Dr. Imoto heads a world class laboratory at the forefront of neuroscience. Investigations into synaptic connectivity, role of CaMkinases, calcium channelopathy, and cardiac arrhythmias have already proven fruitful. Most importantly, the research coming from this laboratory is very solid and can be relied upon. And one senses that research projects generate naturally out of preceding studies rather than merely responding to the latest scientific fads. Dr. Imoto's plans for the future include branching out into the relatively unknown area of neural networks seems promising and particularly apt for the NIPS environment. In view of his past and present accomplishments, and his future plans Dr. Imoto's laboratory, in my judgment, deserves high accolades.

(和訳)

井本敬二博士研究室のレビュー — 2006

イオン・チャネルと受容体は、健常と疾病のいずれの場合にも情報の処理に中心的な役割を果たしている。井本博士の研究室は、この研究領域の世界的リーダーの一つである。以下のパラグラフで、私はこのグループによって過去5年間になされた研究を概説し、その後、私はこのグループの将来の方向性に関して述べたい。また最後に私は生理学研究所の持つ強みとそこにこの研究室がどのようにあてはまるかを要約したい。

健常および疾病におけるカルシウムチャネルの特性は、この研究室の主要テーマの1つである。例えば、神経伝達物質放出に係わるカルシウムチャネル

の変異により小脳性運動失調が起こるが、井本博士の研究室のメンバーは、小脳並行線維-プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達が、特に成長した失調マウスで減少していることを実証した。しかし登上線維のEPSCは逆説的に増加していた。シナプス間隙のグルタミン酸濃度に変化はなかったが、シナプス後部のAMPA受容体の感受性が増強していた。これらの研究は、1つのシステムに与えられた変化（この場合カルシウムチャネル）は、例えばシナプス後部AMPA受容体の様に他のシステムに影響を与えることを示している。さらに同じ細胞においても、異なるシナプスは異なる影響を受けるのだ。

この仕事を発展させた研究で、カルシウムチャネルの rocker 変異を持つマウスでは、カルシウム電流の減少は軽度であるが、並行線維—ブルキンエ細胞シナプスの伝達が顕著に減少する。カルシウムに依存する神経伝達物質放出の減少が予期されたが、驚いたことに、シナプス前部に原因は見当たらなかった。シナプス伝達の減少は、シナプス後部の AMPA 受容体の消失によるように考えられる。さらに驚くべきことに、成長している小脳の樹状突起が著しく切り詰められる。したがって、受容体の密度だけではなく、神経細胞全体の構造が顕著に障害を受けるのだ。これらの現象を起こすメカニズムは、現在研究中である。

ポスドク研究員の佐々木幸恵博士は、tottering マウスの欠神発作の研究している。てんかんは興奮と抑制の不均衡に起因すると考えられている。佐々木博士は、体性感覚の視床—大脳皮質投射の脳スライスを用いて、成長したマウスでは layer 4 の錐体細胞の GABA 作動性 IPSC が EPSC と比較して、不釣り合いに減少することを明らかにした。この IPSC の減少は、欠神発作発症前の幼弱マウスでは観察されないことから、シナプス伝達の減少とてんかんの発症に関係があることを示唆する。今、研究グループではこのモデルマウスの layer 4 神経細胞で観察される自発的シナプス電流と膜特性を解析し、これらの変化のメカニズムを探っている。この障害の細胞的機序が理解できれば、新しい形のてんかん治療に結びつくかも知れない。

視床と大脳皮質体性感覚野の結合の性質は、井上剛博士の研究の焦点である。視床は大脳皮質へ興奮性の信号を送るとともに、抑制性介在ニューロンへの興奮性信号を送り、それを介してフィード・フォワード抑制の信号を同じ標的細胞に送っている。この神経回路は、視床から大脳皮質への同時入力がある場合、layer 4 神経細胞の反応性にとって決定的に重要である。井上博士は、まず個々の視床刺激に対するペアの神経細胞の応答を研究することにより、大脳皮質神経細胞への入力の収束・発散の程度を明らかにした。この研究は、視床からの神経線維は、主標的神経細胞とそれに隣接する抑制性介在神経細胞にシナプスをつくることを示した。さらに視床からの 2 本の神経線維が一つの主標的神経細胞に収束する場合、これらの線維は必ず近傍の抑制性神経細胞に

も収束していた。この神経回路の知見を用いて、同時（短い時間幅での）や時間ずれのある入力は、標的細胞の発火の同期性に影響を与え、その影響は抑制性神経細胞の膜電位に依存して変わること示した。研究グループでは、さらに他の layer での神経結合様式を検討し、tottering マウスのてんかんとどのように関係するかを調べようとしている。特に、視床の過剰な同期発火が大脳皮質の標的細胞の過興奮に結びつくのではないかと考えている。当然のことながら神経回路の収束・発散は、この研究グループが意図している様に、より一般的な神経回路の研究に結びつくであろう。

神経終末から他の神経終末に神経伝達物質が拡散することにより生じる異なるシナプス間のクロストークが、佐竹伸一郎博士の研究テーマである。基本となる現象は、登上線維が繰り返し刺激されると、放出されたグルタミン酸は近傍の抑制性バスケット細胞へ溢れ出すというものである。興味あることにこの異シナプス抑制は、AMPA 受容体を介している。このシナプスで特に興味深いことは、Bergmann グリアと後シナプス側の Purkinje 細胞の両方がシナプス間隙からグルタミン酸を取り除く機能を持っているが、実験によりシナプス後側の Purkinje 細胞の EAAT4 が重要であることが示されている。異シナプス抑制の強さは小脳の部位により異なり、トランスポータの分布と相関している。トランスポータ阻害薬は、抑制を強める。多量の神経伝達物質が放出される場合、グリアがシナプス伝達の特性を決める上で重要であるといわれているが、神経細胞のトランスポータがより重要な役割を果たしているのである。これらの結果は、細胞死に結びつく脳虚血の場合に特に重要である。このようなトランスポータの神経細胞保護作用は大変意義深いものであり、外傷や脳血管障害における薬物治療の新しい方向かもしれない。

山肩葉子博士は、Ca/Calmodulin 依存性タンパクキナーゼ II (CaMKII) の研究を行っている。彼女は、正常の場合カルシウムの増加により活性化されるこのタンパクが、カルシウム濃度が高い場合に複雑な多量体を形成しリン酸化活性を失うことを発見した。従ってカルシウム濃度は CaMKII の活性にベル型の効果を与える。これらの CaMKII の研究では、生体でけいれん時に起きる活性調節も調べてい

る。より最近の研究は、遺伝子改変で活性をなくした CaMKII ノックインマウスを用いている。この系では長期増強が欠損し、スパインの増大やグルタミン酸受容体の動員が抑制されていることが、最近の研究で明らかになってきている。この研究で素晴らしいことは、生化学、分子生物学、細胞生物学、形態学、電気生理学、行動解析といった様々な解析がなされていることである。

宮田麻理子博士は、痛覚の主要経路である視床 VPL 核で、代謝性グルタミン酸受容体がホスホリパーゼ C (PLC) の活性化に果たす役割を研究した。PLC の 1 アイソフォームを欠損させたノックアウトマウスでは、急性の痛覚刺激に対しては正常に反応したが、炎症に伴う後から生じる疼痛に対しては反応が低下していた。さらに正常の場合、代謝性受容体刺激により後期疼痛が増強するが、ノックアウトマウスでは増強がみられなかった。この結果は代謝性グルタミン酸受容体が PLC を活性化し、炎症性疼痛の伝導に関与しているという仮説と合致するものである。

別の研究で、宮田博士は視床腹側核で皮質視床シナプスと内側毛帯シナプスでグルタミン酸受容体が異なることを見いだした。例えば、皮質視床シナプスでは内側毛帯シナプスに比較して、NMDA 受容体が非 NMDA 受容体よりも EPSC に大きく寄与する。しかも NMDA 2B サブユニットを含む NMDA 受容体とカイニン酸受容体は、皮質視床シナプスにだけある。二つのシナプスで EPSP の重なり具合が異なるために、皮質視床シナプスでは、late persistent firing が起るのに対して、内側毛帯シナプスでは、AMPA 受容体により onset transient firing が起きる。これらの実験結果は、様々な膜タンパクが調和的に組み合わせることにより重要な生理的結果を引き起こすことを示している。

神経系以外でチャンネル異常は心筋で重要である。金沢大学の研究者との協力により、井本博士は Brugada 症候群を研究した。この症候群では、ナトリウムチャンネルの遺伝子異常により心室細動や急死がおこる。変異遺伝子を HEK 細胞に発現させてチャンネルの機能を解析したところ、活性化の電位依存性が +16 mV シフトし、中間型の不活性化が増強していることが明らかとなった。クラス 1c 抗不整脈剤である pilsicainide による tonic block には変化がな

かったが、use-dependent block は消失していた。対照的に、この変異チャンネルはクラス 1a 抗不整脈剤である quinidine に対しては増強した use-dependent block を示した。これらの結果は、変異はチャンネルの性質変化を示すだけではなく、実際の患者において抗不整脈が予測できない効果を与える可能性があることを示している。

研究グループの論文業績は 26 報、そのうちおよそ半分が共同研究によるものであり、妥当なものであろう。より画期的な研究が現在なされており、論文も続けて発表されることであろう。アメリカの場合と同様に、日本でも研究費獲得は困難になってきている。疾病関係の研究が基礎研究を上回ったということを知っている。てんかん、シナプス伝達異常、不整脈といった臨床に関連する研究をおこなっているので、研究費獲得に関して井本博士は優位な立場にたつてであろう。

井本博士は、研究グループとして神経回路の解析という比較的新しい研究領域に進むことを考えていると語った。脳の機能を更に理解するためには、多くの神経細胞を同時にモニターする必要があるので、私はこの進路変更はよいことだと思う。このような解析の多くは、これまでこの研究グループで行われてきた研究の延長上にある。例えば、視床と大脳皮質を結ぶ神経回路や、大脳皮質の層の間を結ぶ神経回路の研究は、小さい領域の神経回路モジュールの理解につながるであろう。しかし、最終的には、脳の基本的な性質である多数の並列処理を研究しなくてはならない。発散と収束の問題は特に重要となるが、現時点において、実際のところ、我々はどうのような問題設定をすればよいのかさえわからない。しかし、微小電極による神経回路の解析は、単に空間的な問題から数個の神経細胞しか同時に記録できないことから、明らかに限界がある。それに微小電極による記録は長時間の記録をすることができない。そこで私は、この研究グループが光学イメージングの手法を取り入れることを勧めたい。生理研のいくつかの研究室では既に 2 光子励起レーザー顕微鏡などが稼働しており、また分子、イオン濃度、膜電位などをモニターする物質をいろいろ使用することが出来るから、このアプローチは特に有望であるはずだ。さらに、これらの実験から得られる複雑な情報は、情報処理グループの計算神経科学の専門家との共同研究で

より有益なものとなるであろう。

研究室の設備は現在行われている研究に見合ったものである。パッチクランプ用電気生理セットアップ6セット、その内1セットは複数の同時記録が可能である。組織培養室。分子生物学実験設備。試薬室。妥当な計算機環境。将来目指している研究には、加えて光学測定 of 機器が必要となるであろう。研究グループの印象的な特徴は、新しいアプローチや他領域の専門技術のために他の研究グループと積極的に共同研究を行っていることである。このような姿勢は、手持ちのテクニックで研究の方向を決めるのではなく、発見によって研究の方向を決めていくこと可能にするので重要な要素である。

上に述べた実験面における活動に加えて、井本博士は研究室に属する大学院生にかなり厳しい教育プログラムを与えている。これにはマンツーマンでの標準的生理学教科書を読むことや、最新の研究論文の解説、本格的な研究に先立つ実際的な実験技術の訓練などが含まれる。私がインタビューを行った2

名の大学院生よれば、これらの教育活動は現実的に有用であり、大学的な雰囲気で行われているとのことである。井本博士が言うには、単に知識を与えるのではなく、創造的な問題意識を学生に植え付けたとのことであった。

要約すると、井本博士は神経科学の最前線の世界レベルの研究グループを率いている。シナプス結合、CaMKII、チャネル異常、不整脈等の研究はいずれもよい成果を上げている。特に重要なことは、この研究グループの業績はいずれも堅実で信頼できるものであることだ。また単に研究の流行ではなく、これまでの積み重ねの上に研究プロジェクトが成り立っていると感じられる。比較的未知の領域である神経回路の研究を含む井本博士の将来的な研究プランは、特に生理学研究所の環境にふさわしく期待できるものだと思われる。彼の過去・現在の研究業績および将来計画から考えて、私の判断では、井本博士の研究グループは賞賛に値する。

1.2 名古屋大学 小松 由紀夫教授

井本研究室の研究評価

名古屋大学 環境医学研究所 教授

小松 由紀夫

井本教授は 1995 年に生理学研究所に研究室を開設し、最初の 5 年ほどはそれまで行ってきた、 Ca^{2+} チャネルを中心にした分子生物学的研究を続けた。 Ca^{2+} チャネルのクローニングは 1998-1999 年に報告された T 型を最後として完了し、 Ca^{2+} チャネルの一次構造等に関する研究は峠を越えた。このような背景があり、井本教授は 2000 年以降大きく方針を転換し、スライス標本を用いる電気生理学的方法によるシナプス伝達や神経回路の研究に着手した。研究室の教官もスライス標本を用いて電気生理学的研究を行ってきた研究者に入れ替えて研究室の体制を一新した。近年、電気生理学的研究に取り組む者が減少している中で、すでに優れた業績をあげ、これからの活躍が期待される 3 人の教官を集めることに成功している。従来行ってきた Ca^{2+} チャネルの研究を踏まえて、この 5 年間 P/Q 型 Ca^{2+} チャネルの突然変異により運動失調症状を示すマウスを用いる実験を中心に研究を進めてきた。そのマウスの主症状である運動失調の原因部位と考えられる小脳と付随して見られる欠神発作の原因部位と想定されている視床皮質回路を主な研究対象として以下に記す成果を上げた。

1. 小脳の研究

P/Q 型 Ca^{2+} チャネルの突然変異によりそのチャネル機能が低下して小脳失調症状を示すマウスが何種類か知られている。3 種類のそのようなマウスの小脳プルキンエ細胞 (PC) におけるシナプス伝達の解析を行い、3 者に共通した変化を見出した。最初に tottering マウスと rolling マウスを解析し、登上線維 (CF) -PC シナプスはほぼ正常であるが、平行線維 (PF) -PC シナプスに異常があることを明らかにした。PF-PC シナプス伝達は、運動失調が出現するまでは異常を示さないが、その出現時期に一致して減弱する。この結果は、PF-PC シナプス伝達の減弱が運動失調の主因であることを強く示唆している。続いて行った、rocker マウスの研究でも同様な障害

を見出し、シナプス前機構に異常はないが、シナプス後部の AMPA 受容体の数が減少していることを明らかにした。P/Q 型 Ca^{2+} チャネルのようにシナプス伝達に欠くことができない重要な分子に変異が生じて、同じサブファミリーに属する N 型あるいは R 型 Ca^{2+} チャネルによる補償が起こり、ほぼ正常なシナプス前機能が保たれるのは、興味深い所見である。プルキンエ細胞の細胞体・樹状突起の Ca^{2+} チャネル電流が減少していることから、その 2 次的変化として PF-PC シナプス伝達の減弱が生じることが示唆された。シナプス後細胞において P/Q 型 Ca^{2+} チャネル変異に対する補償が起きない理由は不明であるが、この研究は P/Q 型 Ca^{2+} チャネルが AMPA 受容体の発現やシナプスへの輸送の制御に深く関わっていることを示唆している。この制御はシナプス機能の発達と維持に重要な役割を果たすと考えられ、今後の重要な研究課題である。マウスを用いたこの研究は、ヒトに見られる P/Q 型 Ca^{2+} チャネルの変異による小脳失調症の病態と予防・治療の研究に重要な情報を提供するものである。

2. 視床皮質神経回路の研究

tottering マウスはヒトに見られるものと類似した欠神発作を起こすので、そのモデル動物と考えられている。その病変は視床あるいは大脳皮質にあると考えられているので、視床と皮質の神経結合が保たれている体性感覚の視床皮質スライスを用いて検討された。その結果、4 層において抑制性介在細胞から興奮性の錐体細胞への抑制性伝達に著しい減弱が、欠神発作が出現する時期に発生することを見出した。この結果は、視床だけでなく、そこから直接入力を受ける皮質 4 層における変化も欠神発作の発生に寄与することを示唆している。抑制性シナプス伝達の減弱も、小脳の PF-PC シナプスの場合と同様に P/Q 型 Ca^{2+} チャネルの変異により 2 次的に発生する可能性が強いが、両シナプスで共通した変化が起きているかを明らかにすることは重要である。4 層外の

神経細胞も P/Q 型 Ca^{2+} チャネルを発現しているにもかかわらず、4 層細胞に局限して変化が見出された。この所見は、機能障害の発生メカニズムを考える上で重要な意味を持つと思われる。

視床は感覚情報を大脳皮質に中継し、その信号をゲートする役割を持つと考えられている。しかし、その機能の理解は十分なものとはいえない。特に、大脳皮質から視床へフィード・バック信号を送る神経線維は、末梢から感覚入力を伝える求心線維に比してはるかに数が多いにもかかわらず、その役割は良く分かっていない。視床細胞の 2 種類の興奮性シナプスにおける伝達の基本的特性の相違すら十分には解析されていない。視床皮質スライスの利点を生かして、視床細胞への末梢からの入力は大部分 AMPA 受容体を介しているのに対して、大脳皮質からの入力では AMPA 受容体とともに NMDA 受容体を介する成分が大きいことを明らかにした。この受容体の相違は、2 つのシナプスにおける信号伝達特性の相違の基盤であり、大脳皮質から視床細胞への神経結合の役割を明らかにするための鍵となるであろう。体性感覚系の視床細胞には I 型の代謝型グルタミン酸受容体が存在し、それが炎症時の痛覚過敏に関与することを宮田助教授等は明らかにしている。視床皮質スライスを用いる研究により痛覚過敏の分子細胞機構の解明が期待される。

視床皮質神経回路の解析を 2 つの皮質細胞からの同時ホールセル記録等の手法を用いて始めている。これまでに、4 層の抑制性細胞の膜電位レベルにより

視床細胞から 4 層錐体細胞への結合で行われる信号処理様式が変化することを示唆する結果を得ている。この視床皮質神経回路の研究は井本研究室の主要なものとして今後進められるようである。

井本研究室では、研究の方向を変えてほぼ 5 年が経ち、人的にも、設備の面においても充実した状態になり、一時減少していた発表論文数も 2006 年には回復し、上記のような高いレベルの研究成果を挙げている。大学院生の教育も充実しており、最初の 1 年程度を神経科学の基本的な知識と実験技術の習得に割いている。5 年一貫制大学院の導入が、このような教育を可能にしていると思われる。研究成果を早くあげるために、基本的知識が十分でない状態で実験を始める傾向が強いなかで、このような研究者の育成方針は見習うべきところが多い。今後の研究では、特定のニューロン間のシナプス結合の特性を明らかにし、それらの結合から構成される神経回路の動作特性やそこで行われる情報処理を、理論的研究も考慮しながら、解明することを目指しており、その進展が楽しみである。 Ca^{2+} チャネルは神経系の信号伝達とその調整に極めて重要な役割を果たしている。井本教授は、そのチャネルの分子生物学的研究に重要な貢献をしてきたので、その経験と知識を生かして、当初から電気生理学的解析を行ってきた研究者とは別の観点から研究を推進し、中枢神経系の機能解析に独自の貢献をすることを期待したい。

1.3 大阪大学 狩野 方伸 教授

神経シグナル研究部門（井本敬二教授）の外部評価

大阪大学 大学院 医学系研究科 細胞神経科学分野 教授
狩野 方伸

1996 年頃から 2001 年にかけて、井本研究室は、分子生物学と分子生理学を主体とした強力なメンバーによって電位依存性 Ca^{2+} チャネルの変異と機能異常解析、TRP チャネルの構造と機能的解析、および蛋白性 Ca^{2+} センサーの開発において、目覚ましい世界的な成果をあげてきた。これらの研究を強力に推進した森助教授、若森助手、中井助手が 2001 年から 2003 年にかけて栄転・転出したことから、研究室のメンバーが一新した。2002 年 8 月に宮田助教授、2002 年 9 月に佐竹助手、2003 年 4 月に井上研究員（7 月より助手）が着任した。さらに、CaMKII の機能解析の専門家である山肩助手が参加した。宮田助教授、佐竹助手、井上助手は、脳スライスおよび丸ごとの動物を対象にした電気生理学的研究の専門家である。したがって、2002 年以降の井本研究室は、分子レベルの研究からシナプスおよび神経回路の機能解析に教室のテーマが移ったといえる。これも、分子レベルの異常が神経系全体および個体の機能異常にどのように結びつくかを明らかにしたいという、井本教授の強い意向の反映と思われる。

2002 年以降、現行のメンバーは、J. Neuroscience, J. Physiology, J. Neurophysiology, European J. Neuroscience などの国際誌に質の高い論文を着実に発表しており、研究室全体としての activity は相当に高い。そのうちのいくつかの研究について、以下に述べる。

A. 視床におけるシナプス情報処理

宮田助教授と井本教授は、体性感覚を司るマウスの視床 VB 核内の大脳皮質投射ニューロンにおいて、2 種類のグルタミン酸作動性の興奮性シナプスの性質を詳細に調べた。すなわち、末梢からの体性感覚入力である内側毛帯シナプスと大脳皮質から視床への投射シナプスである。まず、皮質視床シナプスの EPSC には NMDA 受容体成分がきわめて多かったが、内側毛帯シナプスの EPSC には少なく、AMPA 受容体成分が主体であった。また、皮質視床シナプス

の連発刺激により VB 核投射ニューロンは刺激のタイミングより遅延して持続発火応答（late-persistent firing）を示したが、これには NMDA 受容体の活性化が必要であった。対照的に、内側毛帯シナプスを連発刺激すると、刺激の初期にのみ発火する初期発火型応答を示し、これには AMPA 受容体成分が必須であった。これらのシナプス特性は、内側毛帯シナプスが感覚入力のタイミングをコードし、皮質視床シナプスは投射細胞の脱分極によって、末梢からの感覚入力のゲーティングに関与すると考えられた。オーソドックスではあるが、精密な実験によって、視床投射細胞の感覚情報処理のシナプス気所が明らかにした仕事で、高く評価できる。

また、井上助手と井本教授は、大脳皮質第 4 層の複数（2 個から 4 個）の細胞から同時記録を行い、視床—大脳投射線維の minimal stimulation と組み合わせることにより、視床神経細胞集団から大脳皮質第 4 層細胞集団へのシナプス配置を明らかにした。さらに、ダイナミッククランプ法のシステムを確立し、従来の電気生理学的手法では解明困難であった神経回路の機能解明に取り組もうとしている。

B. tottering mouse の大脳皮質機能異常と欠伸発作

P/Q タイプの電位依存性カルシウムチャネルに変異を持つ *tottering mouse* は小脳失調を呈するが、その原因と考えられる小脳のシナプス伝達異常は、井本研究から 2002 年に論文発表された。*tottering mouse* は小脳機能異常以外に特徴的な欠伸発作を起こすが、佐々木大学院生、井本教授らは、欠伸発作が大脳皮質の抑制性シナプス伝達の異常に起因する可能性を示した。視床と大脳皮質の線維連絡を保存したスライス標本を用いて電気生理学的解析を行ったところ、*tottering mouse* では、視床-大脳皮質間の興奮性シナプス伝達はほぼ正常であったが、2 シナプス性の抑制性シナプス伝達が著明に低下していた。欠伸発作の成因に関しては、長い論争の歴史が

あり、視床起源説が有力であるが、井本教授らの研究は、欠伸発作の一因として大脳皮質内の feed forward inhibition の低下の可能性を明確に示したもので、きわめて意義深い。

C. 興奮性シナプスからの拡散グルタミン酸による抑制性シナプス伝達の修飾

佐竹助手は三菱生命科学研究所在籍中に、小脳スライスにおいて、興奮性の登上線維シナプスから拡散するグルタミン酸が同じプルキンエ細胞のバスケット細胞シナプス前終末に作用して、GABA の放出を減弱させることを見出していた。井本研究室に参加して以降もこの研究を継続発展させ、この異種シナプス抑制はバスケット細胞シナプス前終末の AMPA 受容体を介して生ずることを薬理学的に示した。さらに、AMPA 受容体の低親和性競合阻害剤である γ -DGG によって登上線維 EPSC よりも異種シナプス抑制が強く阻害されたことや、dextran を細胞外液に加えて物質拡散を抑制すると、異種シナプス抑制も減弱することを発見した。また、グルタミン酸トランスポーターを薬理学的に阻害すると、異種シナプス抑制は顕著に増強した。これらの結果から、グルタミン酸の拡散は通常はグルタミン酸回収機構によって抑えられているが、高い放出確率を持つ登上線維シナプスから放出されたグルタミン酸は、条件によっては、拡散してバスケット細胞終末に到達して GABA 放出の抑制を起こしうることが明らかになった。独自の視点で研究を進め、異シナプス間の干渉の機構を明らかにした点で評価できる。

D. 脳における新たな CaMKII 制御機構

山肩助手は、急性けいれんモデルを用いて、神経

活動の一過性の上昇時および回復後の脳ホモジェネート中の CaMKII の活性状態を比較するという strategy により、CaMKII の自己リン酸化が可逆的なキナーゼ活性の低下を引き起こすという、新たな CaMKII 活性調節機構を発見した。また、CaMKII α を不活性型に置換したノックイン型遺伝子改変マウスを作成し、その表現形の解析を行っている。このマウスでは、CaMKII α 自体は存在するが、キナーゼ活性のみが消失しており、他の研究室で作られた CaMKII α ノックアウトマウスと比較してどのような違いがあるか興味深い。

このように、井本研究室のメンバーはそれぞれが自らの興味に応じてのびのびと研究を推進し、国際誌に評価の高い論文を発表している点は高く評価できる。一方では、教室の方向性という観点からすると、研究テーマがやや発散気味であるという印象も受ける。5 年ほど前にメンバーの大半が入れ替わり、分子生物学から電気生理学へと、研究室の主たる方法論が大きく転換したということもあって、ある意味では避けられないことかもしれない。今後の 5 年間で、井本教授の強力なリーダーシップと優秀なスタッフの努力によって、研究室全体の目指すところが明確になり、世界的な成果をあげられることを期待したい。現在、電気生理学を専門とする若手研究者の不足が深刻な状況にあるが、井本研究室は電気生理学に主眼を置いており、井本教授自らが多くの時間をかけて直接大学院生の指導にあたるなど、時代の電気生理学者養成の観点からも非常に高く評価できる。また、井本研究室はダイナミッククランプ法を取り入れている日本で数少ない研究室である。今後とも、是非この方向性を維持していただくことを期待する。

2 統合生理研究系生体システム研究部門（南部篤教授）の評価

2.1 Emory University, Dr. Thomas Wichmann

Evaluation of the Research Activities in the Department of Integrative Physiology, Division of System Neurophysiology (Chairperson Prof. Atsushi Nambu)

Thank you for giving me the opportunity to comment on the research activities in the Division of System Neurophysiology. While my evaluation will cover some aspects of the division as a whole, the research is very much the brain child of Dr. Nambu. This document is therefore mostly written as a description and evaluations of his research activities. I will provide a brief background regarding his past accomplishments, followed by an evaluation of the current research in the laboratory.

Past accomplishments

I first met Dr. Atsushi Nambu in the fall of 1991. At that time he had just concluded his postdoctoral research with Dr. Rodolfo Llinas, and came to Emory University to present some of his results. He spoke to a large audience in the Department of Neurology, and I still remember his talk very well. He had investigated in detail the properties of pallidal neurons in a guinea pig slice preparation, and it was obvious to everybody in the room that he was poised for a stellar career in Japan. Over the following years (prior to assuming his current position in the Division of System Neurophysiology), he engaged in a highly interesting series of primate experiments, all with strong anatomical grounding. He was part of a team of researchers carrying out detailed tracing studies of the corticosubthalamic system. These studies, described the anatomical connections of specific cortical regions and sub-regions with specific areas within the subthalamic nucleus. These studies have remained very interesting to me. In my own postdoctoral work I had investigated a few years earlier with electrophysiologic studies the so-

matotopic organization of the body representation in the subthalamic nucleus. We had found a fairly crude representation of face, arm and leg representations. Dr. Nambu's detailed anatomic studies showed that this was only half of the truth ? his group showed that there is not only one somatotopy, but several partially overlapping ones, emanating from different areas of cortex. The finding that multiple areas of cortex project to the subthalamic nucleus in highly specific ways has strong implications for our understanding of parkinsonian pathophysiology. This nucleus is an important part of most models of parkinsonism. A compartmentalized subthalamic representation of cortical inputs from various source regions suggests that abnormalities in different areas of this nucleus may be involved in the development of different motor problems in this disorder.

Another discovery, made by Dr. Nambu and his group in the mid-late 1990s, was that cortical stimulation results in distinct patterns of neuronal activity in the basal ganglia. He described that pallidal neurons in the primate respond with a specific triphasic pattern of changes in discharge to electrical stimulation of cortex. The pattern consists of an initial short-lasting excitatory response, followed by an inhibition, and a late excitation. This important experiment showed that cortex has a direct influence on basal ganglia activity, and it has opened the door to multiple follow-up observations, in which the fate of the 'injected' electrical signal in the basal ganglia can be traced.

Logistics and Work in the Division of System Neurophysiology at the NIPS

Logistics and lab characteristics. Many of the studies described above were done in the limited research space at the Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. In 2003, Dr. Nambu moved his lab to the large research space at the NIPS, where he heads the Division of System Neurophysiology. The new environment gave him the resources to build a lab that now ranks among the top basal ganglia recording labs in the world. I have personally visited his lab during a brief visit in Japan in the fall of 2005, and have been very impressed with the physical space of his laboratory, as well as with the quality and quantity of the work that is going on in it. It is simply amazing to me how quickly Dr. Nambu has firmly established himself in the new environment.

Beside the ample space available to him, one of the significant benefits of his current environment is the immediate availability and proximity of primates. Primate recording studies can be very difficult and frustrating if certain key logistics are not in place. These include a steady supply of suitable animals, the availability of qualified veterinary care, good surgery space, and convenient access of the researchers to the monkeys. Other important factors, such as a well thought-out health surveillance program for workers, and an experienced animal ethics committee need to be in place as well. All of these significant logistical steps appear to have been taken successfully at the NIPS, resulting in an excellent research environment that has definitely benefited Dr. Nambu and his group.

It is a sign of a highly qualified laboratory leader that he/she can inspire others to work in the lab. Over the last few years, Dr. Nambu and his group have significantly expanded, attracting a cohesive group of highly talented researchers who in a very short amount of time have generated results in a large number of fascinating studies. During my visit at the NIPS it became very clear to me that the fellows, students and technical staff in this laboratory are all extremely well trained, and appear to be highly motivated and ‘driven’. All of these

qualities are difficult to find (at least here in the US), and I think that it is a testament to Dr. Nambu’s leadership qualities that he has been able to generate such a superb group.

Experimental work. The above-mentioned triphasic response of pallidal neurons to electrical stimulation of the motor cortex or the supplementary motor area continues to be at the heart of many of the experiments done in the Nambu lab. In recent years, he has added a crucial technique to his electrophysiologic experiments, i.e., an electrode which allows him to record the activity of single neurons during local pressure-injections of drugs in the immediate vicinity of the recording device. Experiments with this method are exciting, as they allow the study of micro-pharmacologic responses of neurons in brains of living primates. For instance, injections of neurotransmitter blockers or agonists into the basal ganglia, can be used to inform us about the background levels of transmitters acting at the corresponding receptors, and may allow teasing apart the interactions of different portions of the basal ganglia circuitry. Observations of the effects of injections of GABAergic antagonists into the subthalamic nucleus have been used to determine the contribution of GABAergic neurotransmission to the spontaneous activity or stimulation-induced activity in the subthalamic nucleus. This technique of intracerebral microinjections has been used in Dr. Nambu’s lab to clarify the nature of different portions of the triphasic pallidal response. Results in the lab have demonstrated that the initial response is due to a direct cortical input to the subthalamic nucleus (the so-called hyperdirect pathway of the basal ganglia), while later phases of the response result from interactions between the globus pallidus, the subthalamic nucleus and the striatum via the classic direct and indirect pathways of the basal ganglia.

These findings have had a strong impact on the field of basal ganglia research. One of the reasons for this is that the studies beautifully confirm the

previous anatomic studies. The previous studies had identified the direct, hyperdirect and indirect pathways of the basal ganglia, but had not provided clear data regarding the timing of processing in this circuitry. Dr. Nambu's work shows that the physiologic significance of these pathways may, in fact, result from the fact that they shape the response properties of single neurons in the output nuclei of the basal ganglia. However, these studies also go beyond mere confirmation of the previous anatomic results. Thus, they provide important evidence regarding the functional importance of the individual pathways. Dr. Nambu's papers have helped to popularize and fortify a model of basal ganglia function in which the individual basal ganglia pathways interact with one another to assist the cortical areas they are connected to in 'focusing'. In terms of the frequently discussed motor functions of the basal ganglia, the focusing function of the basal ganglia can be interpreted as an activity by which the basal ganglia help cortex to select appropriate motor actions, and, importantly, to suppress other (unintended) activities. The focusing hypothesis has obvious implications for our understanding of movement disorders. Thus, Dr. Nambu has argued that in Parkinson's disease, the selection process may be disturbed in favor of the suppression of unintended movements, so that intended motor acts cannot appropriately be selected. This would result in phenomena such as akinesia. In hyperkinetic disorders, such as chorea, the opposite may be true, the 'focus' is too wide, with too little inhibition, so that competing movements become possible and are carried out. This model of the role of the basal ganglia in motor control and in disease states is obviously an oversimplification, however, at the very least, these hypotheses have provided a nice framework for future experiments.

Other studies in his laboratory have also been very influential. Among these are studies that have looked at the effects of striatal stimulation on pallidal activity. These studies have particu-

lar relevance for the assessment of the relevance of the direct and indirect pathways in shaping basal ganglia output from the pallidum. These studies were also combined with the aforementioned injection/recording technology, which have helped to generate a model of the interactions between the different GABAergic mechanisms in the pallidum, including the GABA-A receptor and GABA-B receptor systems. In papers published over the course of the last few years, he has also provided evidence for a background GABAergic 'tone' that inhibits neurons in the primate basal ganglia.

In addition, Dr. Nambu has recently started a new line of studies, using electrophysiologic *in vivo* recordings in transgenic mice. These animals are, anatomically and perhaps also physiologically, somewhat remote from the human, but have the advantage of providing data in genetically homogeneous populations of cells, and, of course, in genetically altered animals. Recording in the basal ganglia of such animals is a very attractive proposition, as this may help Dr. Nambu's group to find out some of the factors and mechanisms that underlie those movement disorders for which there is currently no reliable animal model available. One such movement disorder is dystonia. Dr. Nambu is currently evaluating a genetically altered mouse that shows a movement disorder, akin to dystonia in humans. The results in this model of the enigmatic human movement disorder are still preliminary, but very promising. He has also entered a collaboration with a group at Mt Sinai Hospital in New York to record in mice with genetic mutations in the DYT-1 gene which is responsible for many cases of generalized dystonia in humans. Adding experimentation in rodents to his research is a highly powerful approach that may yield interesting results that are specifically relevant for human disease states.

Just like any other laboratory, Dr. Nambu's group will have to deal with some challenges in the future. These include the continued need for adequate funding and material support (monetary,

as well as research animals), and the need to find highly qualified collaborators, postdoctoral fellows and students. He seems currently in an excellent position to obtain all of these prerequisites for continued success with his research. His expansion into work with genetically modified animals is a very positive move that will help to secure the viability of the lab in the future.

Overall, Dr. Nambu's work at the NIPS has had a substantial impact on the field of systems basal ganglia research, as evidenced from his many high-

quality publications, which are widely known in our field. He is one of only a handful of strong primate electrophysiologists who are dealing with basal ganglia physiology. He has been able to use the space and funding he has received over the last years to conduct well thought-out hypothesis-driven high-quality research. I have no doubts that he will continue to be highly productive, as long as he is provided with the generous support he is currently receiving. Simply put, this is an excellent laboratory in a fantastic work environment.

Thomas Wichmann, M.D.

Associate Professor

Department of Neurology, Emory University

Yerkes National Primate Research Center

954 Gatewood Road, NE, Atlanta, GA 30329, USA

(和訳)

統合生理研究系生体システム研究部門（部門責任者 南部 篤教授）の研究実績評価

生体システム研究部門の評価をする機会を得て嬉しく思います。私は生体システム部門全体の評価をするつもりですが、研究の多くは南部博士の頭脳の所産であるので、主に彼自身の研究の評価となっています。まず初めに南部博士の過去の業績に触れ、次に現在の研究室の活動状況に関して述べたいと思います。

過去の業績

私が南部博士に始めて出会ったのは、1991年の秋です。彼はちょうどロドルフォ・リーナス博士の研究室でのポストドクを終えたばかりで、エモリー大学に実験結果を紹介しに来ていました。彼は神経学教室の多くの聴衆の前で講演を行い、その話の内容を私は今でも良く憶えています。モルモットのスライスを使って淡蒼球ニューロンの性質を詳細に調べた仕事で、その場にいる人全員が、彼の研究がその後日本においても順調に進展していくであろうとの印象を受けました。それ以降（現在の生体システム研究部門のポジションに至るまで）、南部博士は霊長類を用いた一連の興味深い実験を、確固たる解剖学的な基盤に基づいて行ってきました。彼は研究チームの

一員として、大脳皮質視床下核投射の詳細な解剖学的研究を行いました。この仕事は、大脳皮質の特定の部分と視床下核の特定の領域の解剖学的な連絡を扱ったもので、私にとって興味深いものでした。というのは、この時より2、3年前になりますが私もポストドク時代に、視床下核の体部位局在について電気生理学的に研究したことがあったからです。その結果、顔、手、足などの大まかな局在を得ることはできたのですが、南部博士たちの詳細な解剖学的仕事によれば、これは半分しか正しくないことがわかりました。彼らのグループによれば、体部位局在がひとつあるだけではなく、異なる皮質領野に由来する複数のしかも部分的に重複する体部位局在があります。複数の皮質領野から視床下核へ体部位局在を保つような特異的な投射があることは、パーキンソン病の病態生理を考える上において、大きな意味を持っています。というのは、パーキンソン病を説明する多くのモデルにおいて、視床下核は重要な位置を占めているからです。異なる皮質からの入力、視床下核の異なるコンパートメントで処理されているということは、視床下核における様々な領域の異常が、パーキンソン病の様々な運動異常を引き起こすということ

を意味します。

南部グループの1990年代中頃から終わりにかけての、もうひとつの発見は、大脳皮質刺激によって大脳基底核が特徴的な反応パターンで応答するというものです。彼は霊長類の大脳皮質を電気刺激すると、淡蒼球が3相性の発射パターンの変化で応答することを示しました。このパターンは、初めの短い興奮、引き続く抑制と、その後の遅い興奮から成り立っています。これは大脳皮質が直接、大脳基底核の活動に影響を与えることを示した重要な実験であるとともに、大脳基底核に注入された電気信号が追跡できるという、その後の研究への扉を開くものでした。

生理学研究所生体システム研究部門における支援体制と業績

支援体制と研究室の特徴。これまでに述べた仕事の多くは、東京都神経科学総合研究所の限られたスペースで行われました。南部博士は2003年に生理学研究所生体システム研究部門の長となるに伴い、同研究所に移動し広いスペースを使えるようになりました。この新しい環境の下で大脳基底核の生理学的研究において、今や世界有数の研究室を築くことができました。私自身が2005年の秋に日本を訪れた際に、彼の研究室を短期間ですが訪問し、研究室の設備やそこで行われている研究の質と量に強い感銘を受けました。また、南部博士が新しい環境の中でこれほど早いスピードで研究室を確立したことにも驚きました。

十分なスペースとともに生理研の特筆すべき環境は、霊長類を使った実験のし易さであります。もしいくつかの重要な支援体制が整わなければ、霊長類を用いた研究は大変困難で苛々するものです。ここでいう支援体制とは、適切な実験動物のスムーズな供給、良質の獣医学的なケア、十分な手術スペース、必要な際に実験動物にアクセスできることなどです。他の重要なファクターとしては、実験従事者の健康チェックや、経験を積んだ動物実験委員会などです。生理研においては、これら全ての実験支援体制がうまく整備されており、南部博士とその研究グループは、よい研究環境の恩恵に浴しています。

研究室の良き指導者の条件は、その人が他のメンバーに研究意欲を与えられるかどうかです。過去数年にわたって南部博士と彼のグループは、沢山の素

晴らしい業績を短期間に挙げてきた非常に有能な研究者グループを引きつけ、着実に大きくなってきました。私が生理研を訪れた時、南部博士の研究室の研究者・学生・技術職員は全て良くトレーニングを積んでおり、高い意欲と士気が感じられました。こういった質の高さは（少なくとも合衆国内においては）多くあることではなく、このような素晴らしいグループを作りあげたことは、南部博士のリーダーとしての素質の証でもあります。

研究活動。先に述べた運動野あるいは補足運動野刺激によって淡蒼球で観察される3相性の応答は、南部研においてなされた数多くの実験の核心部分です。最近、彼は電気生理学の実験にニューロン活動を記録しながら、その近傍に薬物を圧注入するという極めて重要なテクニックを付け加えました。この方法は生きている霊長類の脳において微小薬理実験が行えるというもので、エキサイティングなものです。例えば、神経伝達物質の拮抗薬や作動薬を大脳基底核に注入することにより、特定のレセプターに働いている神経伝達物質のバックグラウンドレベルの作用を調べたり、大脳基底核の神経回路を任意の場所で切断することができる訳です。GABAの拮抗薬を視床下核に注入しその効果を調べることによって、視床下核の自発発射や刺激によって誘発される活動へのGABA性神経伝達の役割がわかってきました。また、この脳内微小注入法は、淡蒼球における3相性パターンのそれぞれの由来を解明するのに使われました。その結果、初めの反応は大脳皮質から視床下核への直接投射（いわゆる大脳基底核のハイパー直接路）、後の反応は淡蒼球、視床下核、線条体などの相互作用による古典的な大脳基底核の直接路と間接路によるものであることがわかりました。

これらの発見は、大脳基底核研究に大きなインパクトを与えました。その理由のひとつは、この一連の仕事が過去の解剖学的工作を見事に検証したからです。過去の仕事では、大脳基底核の直接路、ハイパー直接路、間接路の存在は示されましたが、それぞれの回路に要する処理時間や時系列などのデータは不明でした。南部博士の仕事は、これらの経路が大脳基底核の出力核の神経細胞の反応様式を形作ることによって、生理学的機能を果たすことを明らかにしました。これらの仕事は過去の解剖学的工作の検

証に留まらず、それぞれの経路の機能的重要性を証明しています。南部博士の論文は、大脳基底核の各経路が相互作用することにより、大脳皮質が特定の機能を「絞り込む」のに役立っているという大脳基底核のモデルを広く普及させるのに役立ちました。大脳基底核を運動機能という側面から考えると、大脳基底核による絞り込みというのは、大脳皮質が必要な運動を選択するのを助けると共に、さらに重要なことには他の意図しない運動を抑制するのに役立っていると解釈することができます。この「絞り込み仮説」は、大脳基底核疾患の理解において大きな意味を持ちます。南部博士によれば、パーキンソン病ではこの選択過程がうまく働かず、意図しない運動を抑制する機能の方が強く出過ぎるために、意図した運動までもが適切に選択できなくなった結果、無動などの症状を引き起こすことになります。舞蹈病など不随意運動を伴う疾患においては、反対のことが起こり「焦点」がぼやけ抑制が少なくなった結果、競合する運動が同時に起こり実行されることになります。このような正常および疾患時の大脳基底核の機能に関するモデルは、明らかに簡略化しすぎているのですが、これらの仮説は少なくとも今後の実験に重要な指針を与えています。

上記以外にも南部研では重要な仕事が行われています。その中のひとつに、線条体刺激による淡蒼球の活動を見ているものがあります。これらの仕事は、直接路と間接路が淡蒼球からの大脳基底核の出力を如何に形作っているかというものです。この仕事にも上記の注入・記録の方法を使っており、GABA_AあるいはGABA_B レセプターなど淡蒼球におけるGABA伝達の相互作用に関してモデルを作るのに役立っています。これらの仕事の一環として、バックグラウンドレベルのGABAが、霊長類の大脳基底核を絶えず抑制しているということも示しました。

さらに南部博士は最近、トランスジェニックマウスからの *in vivo* 記録という新たな実験を始めました。マウスは解剖学的に、そしておそらくは生理学的にもヒトとは幾分か離れていますが、遺伝学的に統御された個体から記録できる上に、遺伝学的に

改変した動物から記録できるというメリットがあります。このような動物の大脳基底核から記録を行うというのは魅力的な計画であり、適切な動物モデルが無い大脳基底核疾患、例えばジストニアなどの病態を明らかにするのに役立ちます。現在、南部博士はヒトのジストニアに近い運動障害を示す遺伝子変異のあるマウスを調べています。この謎に満ちたヒトの大脳基底核疾患のモデル動物からの結果は、まだ予備的な段階ですが大変期待の持てるものです。彼はまたニューヨークのマウントサイナイ医科大学のグループとも共同研究を開始し、ヒトの全身性ジストニアの責任遺伝子とされている DYT1 遺伝子を改変したマウスから記録を行っています。げっ歯類の実験を研究に加えたことは極めて有力で、ヒト疾患の病態を反映する興味ある結果をもたらすでしょう。

他の研究室同様、南部博士のグループも近い将来、新たな試練に対処していかななくてはならないでしょう。適切な研究費と物質的サポート（実験動物を含めた財政的や金銭的なもの）は持続的に必要ですし、有能な共同研究者、ポスドク、学生たちも必要です。彼は、現在のところ彼の実験を継続し成果を挙げて行くのに必要な条件を得られる地位にいるように思います。遺伝子改変動物を用いた仕事は、将来における研究室の活動を高める上において、大変良い方向への一歩だと思います。

以上をまとめると、生理研における南部博士の研究は彼の多くの質の高い論文が示すように、大脳基底核のシステム研究において重要な役割を果たしており、このことは広く私たちの研究分野で知られています。彼は霊長類の大脳基底核を研究している数少ない実力を備えた電気生理学者の一人です。彼はここ数年間に得られたスペースと資金を十分に活用して、よく考えられた仮説に基づいた高度な研究を行ってきました。彼が現在のようなサポートを得られる限り、今後も現在のような高い生産性を保っていけることに疑いはないと思います。一言で言えば、理想的な環境の中での素晴らしい研究室であると言えます。

米国エモリー大学 神経学教室・ヤーキース国立霊長類センター

準教授

トーマス・ウィックマン、医学博士

2.2 京都府立医科大学 木村 實 教授

南部篤教授の研究室の研究評価にあたって

京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授

木村 實

南部教授の研究室は2002年に発足し、その後の4年間で大きく発展して、現在では運動系機能を中心に大脳皮質、大脳基底核と視床をつなぐシステムのはたらきに関する独自の神経科学研究を活発に展開している。南部教授は大脳皮質、大脳基底核、視床、小脳や脳幹によって実現される歩行や咀嚼などの半ば自動化された運動から手指、眼球や口の微細なコントロールまで幅広い運動の脳内機構についての研究を推進している。システムとしての脳機能を調べる研究には、解剖学、電気生理学や薬理学の手法によって脳の領野の神経接続を同定する研究、行動課題を行っている実験動物の脳の神経細胞の放電活動を記録して情報処理過程を調べる研究、分子生物学の手法を用いて脳の機能を支える分子や遺伝子を調べる研究、ヒトを対象とする脳機能イメージングの研究など多岐にわたる。南部教授の研究を際立たせているのは、伝統的な電気生理学を基本にしながら多くの異なる研究手法を導入して独創性の高い成果を得ている点である。

南部教授は、東京都神経科学総合研究所の高田昌彦博士らとの共同研究によって、サルの大脳運動系皮質から線条体や視床下核への投射様式を、微小電気刺激によって皮質に再現される体部位を丁寧に同定した上で、トレーサー法によって詳細な投射マップを明らかにした。一連の研究によって一次運動野、運動前野、補足運動野、帯状回運動皮質などからの部位依存的な投射様式が始めて明らかにされた。これは南部教授が、基底核に再現される神経情報とその処理様式を明らかにする上で大脳皮質と基底核との詳細な対応関係、更にはニューロンレベルでの神経接続の同定が必須であるという強い信念に基づくものであり、研究者としての優れた個性が表われている。

大脳皮質と基底核とを結ぶループ神経回路は、線条体から淡蒼球内節・黒質網様部に投射する直接路、および線条体から淡蒼球外節、視床下核を介して淡蒼球内節・黒質網様部に投射する間接路があり、直

接路が強力な基底核出力を解除することによって運動が生じる一方間接路は抑制を増強することによって不要な運動を抑えるという仮説が支配的であった。南部教授のグループは淡蒼球外節・内節や視床下核のニューロンが大脳皮質から受け取る興奮性、抑制性投射を丹念に解析することによって、皮質から視床下核を経由して淡蒼球内節・黒質網様部に投射するハイパー直接路が最も早く皮質の情報を基底核神経回路の最終ステージに伝達することを示した。基底核の出力を担う淡蒼球内節ニューロンへの収束様式を電気生理学的に丹念に調べることによって初めて明らかにされた重要な知見である。直接路、間接路とハイパー直接路がどのように使い分けられることによって大脳皮質―基底核系の機能が現れるのかを明らかにすることが基底核研究の大変重要な課題であるが、南部教授はパーキンソン病の固縮や振戦などの病態を対象にこの課題に取り組んでいる。ドーパミン特異的な神経毒MPTPをサルに投与して片側性パーキンソン病症状発現させ、直接路、間接路とハイパー直接路の機能低下、高進や異常活動に関する新しい発見がなされている。更に淡蒼球内節ニューロンの放電頻度が異常に上昇することが固縮や寡動の原因であるという従来の説には改訂が必要であることを示す知見も得ている。この基底核疾患の治療法の開発にも繋がる重要な課題に多くの新しい知見を提供する上で、南部教授のグループが世界中で最も近い位置にいたので、今後の研究の発展が大変期待される。

南部研究室は4名の教官、3名の大学院生に2名の技術職員から構成される比較的小さな研究室であるが、実験動物を対象とした神経科学研究によって大脳基底核の作動原理を調べると共に、人間の基底核疾患の病態や治療法の開発に繋がりたいという南部教授の基本姿勢に共感して、若い研究室員のコミュニケーションも豊かで活発な研究が進められている。また、基底核疾患の患者さんのニューロン活動の記録、破壊術と脳深部電気刺激療法の臨床生理、ジスト

ニアの病態モデルマウスを使った新しい研究にも意欲的に取り組んでいる。一連の研究はいずれも独創性の高いものであり、今後の展開に高い期待をもてる研究である。

2.3 三重大学 山本 哲朗 教授

生理学研究所生体調節研究系生体システム研究部門 南部 篤教授の外部評価

三重大学医学系研究科神経感覚医学講座システム神経科学 教授

山本 哲朗

今回、南部教授の研究業績外部評価の依頼を受け、3名の外部評価委員の一人として、11月28日に研究所を訪問し、実験施設の視察とともに研究成果の説明を受けて外部評価の参考にした。

南部教授は平成14年11月に生体システム研究部門の教授として着任し、新たに研究室を立ち上げ、現在で丸4年経過したことになる。前半の約2年間で、前任地で展開して来た霊長類を用いた大脳皮質-基底核連関による随意運動の制御機構解明の研究体制を整備し、2人の助手を採用して本格的な研究を展開し、本年4月からはもう一名の助手ポストにも人材を得て一応フルスタッフが揃った状況となった。このような研究スタッフの充実に伴い、南部教授がその重要性を再発見した皮質-視床下核投射の基底核内情報処理への関与と、従来から知られている、線条体を介した直接経路、間接経路の動作機構の解明を柱として、ヒトの疾患治療での共同研究や、dystoniaモデル動物の探索により、研究対象をげっ歯類にまで広げつつある。このように基底核機能に中心を置いた運動制御機構の解析は、他施設との共同研究という形で一層の広がりや深みを持つことになる。

南部研究室では、霊長類を用いた生理・形態学的研究において、テネシー大学の喜多 均教授、東京都神経科学総合研究所の高田昌彦博士との共同研究には長い歴史を持ち、多くの成果をもたらしている。また、ヒトの定位手術に関しては和歌山医科大学の脳神経外科学教室 板倉 徹教授との共同研究を行っている。また、げっ歯類のミュータント、ノックアウト動物を用いた疾患モデルでの研究では、米国マウントサイナイ病院の Dr. Shashidharan との共同研究も本年度から本格的に始めている。さらに基底核運動制御機構のシミュレーションモデル解析でも理化学研究所の深井朋樹博士との共同研究を展開中である。

外部評価当日は、以上のような研究内容に関して南部教授、畑中助手、橘助手の3名から現在の進捗状況を含めて説明を受けた。南部教授が全体的な総括とげっ歯類での研究の現状を説明し、畑中助手が、被

殻内の細胞活動とランプ手がかり行動課題で上肢運動遂行中の関係について知見を述べた。今後、筋電図による筋活動との対応の必要性が指摘されたが、大脳皮質の運動野、補足運動野から入力を受ける線条体ニューロン間で遅延期間中の発火様式が異なることを報告した。また、南部教授らが開発した、記録電極に薬物注入用の微細チューブを装着した装置による GABA_A 受容体 blocker、Glutamate 受容体 blocker 投与による選択的なニューロン活動ブロック法により機能解剖学的な所見を提示した。また、線条体内介在ニューロン活動に関しても今後の研究展開に興味深い所見を示した。橘助手は、淡蒼球内節ニューロン活動に対する blocker の影響を調べ GABA_A 受容体 blocker の投与により oscillation の出現を報告した。このような oscillation とパーキンソン病患者での所見を比較するために、コントロールと MPTP 処理パーキンソンモデルサルを用いた実験によりパーキンソン病モデルサルでは淡蒼球内節ニューロンが β バンドの oscillation を示すことを明らかにし、この oscillation の発生に大脳皮質が関与していることを示唆するデータを示した。

最後に、知見助手が取り組んでいるげっ歯類を用いた実験に関して南部教授が最近のデータを示した。これまで dystonia に関しては適切な動物モデルが知られていないが、知見らは Wriggle mouse Sagami という異常運動を示す動物で中枢神経系ニューロンの活動を調べ、基底核関連細胞には異常が見つからなかったが、小脳プルキンエ細胞の発火様式の異常な減少を報告した。また、DYT1 transgenic mouse を用いた共同研究を米国マウントサイナイ病院の Dr. Shashidharan と現在進行中であるが、その解析結果ではヒト、霊長類の淡蒼球内節、外節に対応する、脚内核と淡蒼球でニューロン発火頻度の低下を見つけている。このようなげっ歯類モデル動物での研究は今後の分子レベルでの基底核機能異常の解析に糸口を与えるものとして興味深いものである。

以上のように、南部教授らのグループは研究室創

設4年目にして着実な成果を上げつつあるとの印象を強く抱いた。生理学研究所という恵まれた環境での研究展開によるものではあるが、ヒトの神経疾患の病態生理学的解明というしっかりした視点を持ち、そのゴールへ向かって、電気生理学的手法を中心としつつも、解剖学的手法、行動学的手法という幅広い観点から、必要な共同研究は国内、国外を問わず積極的に展開している。他の研究部門の年次報告数と比べると、南部研究室の研究報告数は決して多いとは

言えないが、その理由は着任後の年数、研究手段によるものが大きいと考えられる。今後、研究体制が完全に整備された折には、基底核研究の日本の中心的研究室としての面目を施すような研究報告の質、量を維持されるものと期待できるものであるとの印象を持った。なお、開示資料中に、最近の研究費獲得実績なども添付されていると外部評価に一層有効な情報を与えるのではないかと考えました。

3 岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門（永山國昭教授） の評価

3.1 Max-Planck-Institute of Biophysics, Dr. Rasmus Schröder

Official reviewing report of the group of Prof. Kuniaki Nagayama,
Okazaki Institute for Integrative Bioscience, NIPS, NINS

Dr. Rasmus R. Schröder
Group Leader
Department of Structural Biology

The Programme of Prof. Nagayama's laboratory

The laboratory headed by Prof. Nagayama combines different groups with work ranging from different fields of biology (as represented by the independent associate professors Drs. Murakami and Setou) to the core interests of the laboratory, i.e. the advancement of imaging techniques in electron microscopy. In the latter field the group is well known for the realisation of imaging of biological weak phase objects (such as native biological complexes embedded in vitreous ice layers) by film-phase-plate mediated phase contrast. The objective of Prof. Nagayama's work has always been to improve the usable information in images of native biological samples and to apply the novel techniques in most important areas of biology. After the successful development of the film-phase-plate imaging his group of scientists is now actively involved in applying this technique to studies in structural biology, cell biology and medicine, and novel analytical developments.

Progress in the last years

The technical progress of the group's work is well documented by high-impact publications and reviews. Starting a few years ago from an image processing view of the problem (correction of the Contrast Transfer Function by "complex reconstruction") the work has clearly changed to the development of a completely new contrast mechanism, the phase plate mediated object contrast of weak

phase objects. The excellent work of the group in the last five years has overcome all the technical problems of this new imaging mode. In very detailed studies the group investigated different effects, which hampered the use of film-phase-plates in the past. Prof. Nagayama and his group will rightly be remembered as the scientists who made this new imaging technique work. His laboratory is currently the world-leading group for imaging by Zernike- and Hilbert-type phase contrast. His seminal work on phase plates has in the meantime given rise to an increasing number of groups worldwide following his studies.

More recently the group has expanded its scope and proves its concepts now in a variety of applications, ranging from polymer science to medicine. Encouraging results have already been published, and excellent examples of the novel image information available now have most recently been presented at international conferences.

Current developments and orientation of research group

In a well-focussed program the group's activities are now split in further technical development (field-phase-plate on the basis of the Aharonov-Bohm effect) and applications of the Zernike- and Hilbert-type film-phase-plate imaging.

Field-phase-plates are — in contrast to the so far studied carbon film phase plates — free of additional interactions of electrons with matter and will thus allow high-resolution imaging of weak

phase objects (i.e. at a resolution better than 5 Å), which will permit high-resolution applications e.g. in materials science. The research on field-phase-plates has developed rapidly worldwide, and the study of the magnetic Aharonov-Bohm phase plate is well timed and most important. In terms of applications a variety of very important work is currently performed in the laboratory. In the field of structural biology Drs. Danev and Shigematsu are combining Zernike-type phase contrast imaging with single particle processing of images of their protein complexes. In a unique study Dr. Danev proves the advantage of the improved phase contrast, allowing him to reconstruct his protein complex with much less images than under conventional imaging conditions. Additional improvements, such as a better particle identification and selection, are currently under investigation. Dr. Shigematsu's work is also highly original. During my visit he presented in a seminar the first 3D reconstruction of a complex (ion channel) of unknown structure. His preliminary reconstruction from Zernike-type images looks very promising. These results are very important and - once published - will have a high impact on the single particle and image processing field.

Imaging by Hilbert-phase contrast is currently being studied on cell biological and medical samples (Dr. Nitta in collaboration with external groups). The image contrast in images of vitrified whole cells is stunning and the amount of detailed information has still to be investigated. From the data available so far it is indicated that the now available low-resolution phase information allows the identification of cellular organelles or compartments, which was not possible in conventional preparations.

Last but not least I would like to mention the engagement of the group in some further studies, e.g. in correlative microscopy (combining light and electron microscopy). It is fascinating to see all these activities, and I hope that these studies will be as successful as those on the phase contrast.

Overall recommendation for future directions

In the last few years the group of Prof. Nagayama has performed exceptionally well and has provided the community with unique developments in the field of film-phase-plates. As is recognized by the group itself, it is now also necessary to convince the community worldwide of the advantages of the new imaging technique. Therefore the group is currently opening its activities to the field of biology and also to the field of advanced image processing. It will therefore be most advantageous for the group to strengthen the interactions and collaborations with external experts to make external expertise e.g. in sample preparation and data processing readily available for the lab. Interdisciplinary journal clubs and group seminars should be more frequent to engage people in work outside their own core-expertise. Group members should be more actively searching for opportunities to take part in international courses and visiting international conferences.

It should also be considered in the next few years to expand the applications from simple model systems (such as studied for single particle processing now) to more complex systems. This is already provided in some respect by the work of Dr. Ohashi in the group. His excellent and highly original work on endocytosis and protein sorting could now be a very interesting showcase for the improved imaging of cellular organelles and 3D reconstructions of identified protein complexes. It is obvious for me that therefore additional resources (financial resources as well as graduate students and PostDocs) need to be provided. This will allow work on an interesting biological problem by applying the available imaging expertise.

Besides these apparent suggestions there is also the question of the long-term perspectives of the laboratory. Some of the instruments seem to approach their end-of-life date soon or should be replaced or upgraded to facilitate additional appli-

cations. At present, state-of-the-art tomography is not possible or is strongly limited by the available instrumentation. One obvious field of studies, Hilbert-phase contrast applied in electron tomography, is therefore not feasible.

Concluding my report I want to stress that the visit to Prof. Nagayama's laboratory was most enjoyable and informative. The work on novel imaging and analytical techniques is excellent and at the forefront of developments. Concerning the use of film-phase-plates for the TEM Prof. Nagayama is the leading world expert and heads a group of en-

thusiastic engineers and young and promising scientists. I hope that the group can in future expand into different fields of applications, and I am in particular looking forward to the expected developments in field-phase-plates. A special asset to the reviewed work is Prof. Nagayama's involvement into different industrial developments, which make the group's ideas and work available to a large community. In particular I want to single out the cooperation with JEOL, which has already lead to a commercially available phase-contrast TEM.

Rasmus R. Schröder
Max-Planck-Institute of Biophysics
Department of Structural Biology
Group Leader Microscopy Development
Max-von-Laue Str. 3
D-60438 Frankfurt am Main
Germany

(和訳)

マックスプランク生物物理学研究所 R. Schröder 博士

岡崎統合バイオサイエンスセンター 永山國昭教授グループの公式調査報告

Dr. Rasmus R. Schröder
グループリーダー
構造生物学部門

永山教授研究室の研究概要

永山教授の研究室は、中心は電子顕微鏡技術の開発だが、村上助教授、瀬藤助教授の独立グループに代表されるように、異なる生物学分野からなるいくつかの研究グループから構成されている。永山グループは、氷に封入された生物“生”試料の観察を可能とする薄膜位相板を用いた生物イメージング法の実現で名が知られている。永山教授は、“生”試料の有効画像情報を増やすための新規技術の開発を常に目指している。薄膜位相板の成功をもとに、彼のグループは構造生物学、細胞生物学、医学において研究を活発に行っている。

過去数年間の成果

永山グループの研究は、論文、総説として発表さ

れ大きな影響を与えた。数年前の“複素観測法”の問題提起以来、研究のフォーカスは、弱い散乱体の位相観測という新規コントラスト機構研究にシフトした。過去5年間、グループの努力で、この新技術にまつわる多くの困難が解決され、長い間位相差法を暗礁に乗り上げさせた種々の効果が解明された。永山教授とその協力者は、この新イメージング法実現により記憶されることになるだろう。彼のグループは、現在ゼルニケ位相法、ヒルベルト微分法で世界をリードしており、他の多くの研究グループがその方法を後追いしはじめた。

特に最近では応用対象を拡げ、新技術を高分子や医学を含む多方面に応用しはじめた。期待の持てるこれら結果がすでに発表されており、そのほとんどが2006年に開かれた顕微鏡国際会議（札幌）で報告

された。

現在の研究状況

現在グループの研究フォーカスは、先端的技術開発（アハラノフーボーム効果を用いた磁場位相板開発）とゼルニケ法、ヒルベルト法の応用研究に分かれている。

物質との相互作用がない点で磁場位相板は薄膜位相板に比べすぐれ、弱い位相物体の高分解能イメージング（5 Å 以上）を可能にし、多分材料科学への応用も約束されよう。場を使う位相板は世界的開発競争が始まっており、アハラノフーボーム効果の利用はタイムリーでありかつ重要である。

応用研究に関しては、二人のポストドク（Danev, 重松）が構造生物学において、ゼルニケ法の蛋白質単粒子解析への応用を開始した。Danev は、位相差法の従来法に比する有利さをその効率性（少数の粒子像で可）で示し、さらにすぐれた同定能力と弁別能力を実証しようとしている。重松博士の研究は極めて独創的である。私の滞在中に彼の「イオンチャネル 3 次元再構成」に関するセミナーに出席したが、その初期構造はとても将来性のあるものであった。これらの結果は、皆重要であり、もし出版されれば単粒子解析分野において高いインパクトファクターを与えると期待される。

ヒルベルト法の応用（新田博士の外部共同研究）は、細胞生物学および医学分野のサンプルについて行われている。氷包埋全載細胞の像コントラストは驚くべきものでその詳細情報は研究に値する。これまで得られた像データから類推して、位相差法で得られる低分解能位相情報は、従来法では不可能だった細胞内の小器官やコンパートメントの同定を可能にするだろう。最後に永山グループが行おうとしている新分野への進出、すなわち相関顕微鏡法（光顕と電顕の場合）の開発は、とても好ましいものに映る。私は、位相差法と同じようにその成功を願うものである。

将来方向に関する全体的展望

過去数年間の永山グループの成果は極めてすぐれ

ており、電顕コミュニティに薄膜位相板を提供した。グループも認識しているように、今はこの新手法が真に役に立つことを電顕コミュニティに理解させる必要がある。従って、これからはサンプルの点で、また解析手法の点で、すぐれた外部研究者との共同研究を強化することが特に重要と思われる。そのために学術的なジャーナルクラブやグループセミナーを頻繁に行い、自分達の専門外に目を向けるべきだ。グループ成員は、機会を見つけ国際的トレーニングコースや会合に出席したほうが良い。次の数年間の発展として、応用範囲を単粒子解析のような単純系から複雑系に広げるべきである。たとえば、独立研究している大橋グループにはこうした方向の芽がある。彼のエンドサイトーシスと蛋白質選択におけるすぐれた独創研究は、細胞器官のイメージングと超分子複合体 3 次元再構成法の応用の興味あるモデルケースとなろう。従って、彼に対し研究資源（資金的、人的）をもっと与えるべきである。専門化されたイメージ法により 1 つの生物的問題が解決されるだろう。

こうした助言の他、更に長期的には研究室自体の問題がある。多くの装置が耐用年限に近づいており、新規更新またはアップグレードする必要がある。現在、トモグラフィー法は装置的制約のため、移動していない。従って、有望なヒルベルト法トモグラフィーも動いていない状況である。報告を終るにあたり、今回の永山研への訪問が極めて愉快かつ有用だったことを付け加える。新規イメージング法と分析手法の開発はすぐれたフロンティアである。透過電顕への薄膜位相板の適用は世界トップを走っており、多くの若手研究者、技術員を先導している。願わくば将来、応用研究が花開き大きく進展すること、そして磁場位相板の成功を心待ちにしている。報告された成果の社会的還元は永山教授のいくつかの産業開発プログラムで実現しており、その中でも日本電子との共同研究による位相差電顕の製品化が特筆に値する。

Rasmus R. Schröder

3.2 大阪大学 難波啓一 教授

評価対象：岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理研究部門 担当教授 永山國昭

大阪大学 大学院 生命機能研究科 教授
難波 啓一

ナノ形態生理部門では主として4つのグループがそれぞれ研究活動を推進している。永山國昭教授率いるグループは位相差電子顕微鏡と呼ばれる装置とそれによる生体の観察技術の開発を、村上政隆助教授のグループは唾液腺による唾液分泌メカニズムの研究を、瀬藤光利助教授のグループは質量分析イメージング技術の開発を、大橋正典助手のグループはエンドサイトーシス経路を中心とした細胞内膜系生理機能の研究を、それぞれお互いに協力しながらも比較的独立に実施していることが特徴である。

永山グループの位相差電子顕微鏡開発については、その理論的裏付けと有効性が数十年前に提唱されたものの、実質的に使える装置として開発が行われたのはこのグループによる開発研究が世界で初めてである。このグループの開発した位相差電子顕微鏡は、中心に約1ミクロン径の穴の空いたカーボン薄膜を位相版として用い、それを対物レンズのバックフォーカルプレーンに置くことにより、試料を透過した電子線は位相を変えず、試料で散乱された電子線の位相をずらせることにより、通常のサイン関数型コントラスト伝達関数をコサイン関数型に変換し、像の低空間周波数成分の振幅をほぼゼロから1にすることで、結果として10～20倍ものコントラスト増強が得られるというものである。それにより生体試料観察に必要な underfocus による低空間周波数成分のコントラスト増強が必要なくなり、just focus に近い条件での像観察が可能になるため、コントラスト伝達関数による空間周波数依存の位相反転や振幅の減衰を全く気にしなくて良くなるという画期的な技術である。

ナノテクノロジー分野でさまざまな技術が発達し、FIB（集束イオンビーム）による微細加工技術が進歩したために、ここで使われているようなカーボン薄膜の位相版も作成可能になった。実際のところ、良い位相版の作成には特殊な職人技的ノウハウが必要とのことで、安価に量産するレベルにはまだ至っていない。ただし、高い再現性は得られているとのこ

とで、汎用技術としての発展が楽しみである。ここで言う良い位相版とは、チャージングなどによる像のドリフトが起こらないもので、そのため位相版は常に150℃程度に加熱してあり、コンタミネーションを防ぐ工夫がされている。ここ数年の技術開発期間中にさまざまな細かい技術的ノウハウの蓄積を重ねた結果、最近ではヒルベルト微分コントラストを実現し、細菌などの細胞内微細構造観察に威力を発揮して、これまで見えていなかった微細構造とその元素分布までを視覚化できるまでに進歩した。細胞レベルの微細構造を観察する研究者にとってはこれほど有効な観察技術はなく、広い研究分野での応用が期待される。

また、この技術開発の成果を評価する上でもう一つの重要な点、すなわち観察対象物の高分解能構造情報がどの程度まで損なわれることなく、この位相差電子顕微鏡で観察できるかという点については、急速凍結してガラス状の氷薄膜に包埋した蛋白質複合体、例えばGroELの14量体複合体の単粒子像を数千個収集して画像解析することにより、得られる分解能の定量的解析と確認を急いでいるところである。膜蛋白質や多量体蛋白質複合体など、結晶化が困難であるために高分解能での構造解析が困難な生体試料にとっては、単粒子像解析で原子レベルの分解能を達成することが残された可能性であり、この位相差電子顕微鏡がその目的に威力を発揮することがおおいに期待され、その方向での研究も進められている。

永山グループはこの位相差電子顕微鏡を用いて、DNAの塩基配列を画像から高速かつ並列に読み出すための研究開発も推進しており、そのための塩基判別用プローブの開発も進めている。テラベースと名付けたベンチャーも起こして積極的に研究開発を推進していることは高く評価できるが、このプロジェクトの成否に関しては、前途にたちはだかる高度な技術的困難を今後どれだけ解決できるかしだいである。

村上グループによる唾液腺の研究では、純粋な生

理学的研究に解剖学や分子生物学を組み合わせ、唾液分泌における paracellular control と transcellular control の寄与を見極めることによってそのメカニズムの解明に挑んでおり、その研究成果は国際的にも高い評価を得ている。タイトジャンクションが果たすバリアとしてだけでなく重要な役割、唾液の分泌速度を十分に考慮すれば血清中の化学物質の各成分量を採血することなく唾液成分から高い信頼度で推測できる可能性、唾液分泌制御に関する医療応用など、今後の成果に大きな期待がかけられている。

瀬藤グループの研究テーマのうち、質量分析イメージング技術の開発は、メタボロームというポストゲノム科学の重要な分野に革新的進歩をもたらすものである。脳など臓器切片の各微小部位に直接レーザーを照射して構成成分をソフトイオン化し、その質量スペクトルを計測することにより各部位の構成物質を同定することが可能で、これまで全く入手不可能と思われたような生命システムの機構解明にとって大変貴重なデータが、比較的ハイスループットで手に入るようになっている。すでに、マウスの脳切片から特殊な脂質や糖鎖の脳内空間分布など興味深いデータが得られているとのこと。イメージの分解能も、現在はレーザービームの焦点サイズ 50 ミクロン

で制限を受けているが、原理的には光の回折限界である 0.3 ミクロン程度にまで高分解能化が可能であり、今後の技術進歩が極めて楽しみであり、大きな期待がかけられている。

大橋グループはエンドサイトーシスを研究テーマとしている。細胞膜の受容体膜タンパク質がエンドソームからゴルジへ搬送されるのにコレステロールが必要なこと、コレステロールを供給する合成酵素が細胞内脂肪滴表面に存在して後期エンドソーム選別機能に何らかの役割を果たしていること、エンドソームの運動性とコレステロールの輸送がコレステロールの細胞内プールに依存することなどを解明し、細胞内脂肪滴が単なる貯蔵庫ではなく、その表層が代謝・輸送および細胞内膜系の分子選別まで制御するプラットフォームであるという斬新なモデルを提案しており、今後のさらなる研究展開が楽しみである。

以上、今回のナノ形態生理部門のサイトビジットとヒアリングから、それを構成する 4 つのサブグループの研究成果と今後の展開にかかる期待度について受けた評価者の率直な印象を記述したが、どのサブグループの研究テーマも興味深く、それぞれに今後の研究成果が期待されるものであった。

3.3 浜松医科大学 寺川 進 教授

ナノ形態生理研究部門活動評価

浜松医科大学 副学長
寺川 進一

概要： 先端的な研究用の機器開発を主体に、その応用により新しい研究分野を拓こうという意欲がある。研究結果の発表については、IF が著しく高いとはいえないが、国際的な専門誌への出版数は十分といえる。発表雑誌のランクを問題としないような、研究それ自体の価値が認められる。研究室の外部への公開もなされており、新聞等の報道への働きかけもある。産学連携に関しては、過去2年間に10件の特許申請、また、島津製作所や日本電子を中心にした共同研究などがあり、産業界への貢献の努力が認められる。実際、共同開発した装置は、日本発の先端研究向けの戦略製品として十分な価値がある。

位相差電子顕微鏡の開発と応用： 永山國昭教授のグループが過去10年以上かけて進めてきた電子顕微鏡における位相差法の追求がこの数年で立派に実を結んでいる。無染色氷包埋標本における高いコントラストはこれまでの電顕では得られない素晴らしいものである。これによって、GroEL (Danev ら) や TRPV4 (重松ら) などの膜タンパクの単粒子解析が進み、シアノバクテリアの核様構造の謎が解け (新田ら)、細胞内現場でのミトコンドリアやペルオキシゾームの動態に関わる結果が得られた (藤田保健衛生大の白田ら)。これらに対し、2006年度の日本顕微鏡学会賞が授与されている。さらに、電場や磁場を用いた無損失位相板の開発、共焦点位相差法の着想など、この先の発展の道も途切れなく続くものがあり、電顕における位相差法という新しい世界を拓いたといえる。最近、電顕の有用性が低下する印象があったが、クライオ電顕法に続き、久しぶりの電顕の威力の復権がアピールされたことは賞賛に値する。光顕のデータが分子生物学の中で重要視されるようになった理由は、分子を特定して分布や代謝を追えるところにあり、同様の機能が電顕にも求められるであろう。電顕位相差法はこれに対する一つの解答であるが、すでに光顕の位相差法の価値が蛍光法に比して大きく低下したことは、この研究進路に対す

る将来の警鐘となる。分子の動態の追跡ができるような蛍光法に比肩する新しい電顕技法の開発も期待されるところである。「歴史的な」とも表現できる電顕の新しい技術が、新しい統合バイオサイエンスセンターにおいて樹立されたことは、基盤技術に対するこのような研究施設の存在意義を再確認させるものである。

外分泌細胞における傍細胞水輸送の研究： 村上正隆助教授らは、唾液腺の水分泌を多面的に解析し、従来からの難問であった水輸送の経路配分に関する新たな解析結果を得た。単層上皮構造である唾液腺細胞の細胞間隙を通過する水と細胞そのものを通過する水のどちらであるか、また、両方であるならば分配率はどうかというものである。これに対して、村上らは巧妙な方法で経細胞的な道があることを、初めて実験的に (共焦点蛍光法で) 示した。また、灌流顎下腺を用いた実験で、アクアポリン5が浸透圧に応じて水透過性を変える制御性を持つことを示した。実験の手法は革新的なものとはいえないが、生理学的な課題を丹念に追求している。中国、イタリアなどとの共同研究も進め、多数の外国人を招いたシンポジウムを組織しており、その国際的な活動は高く評価できる。唾液腺細胞の分子動態に直接迫るような研究への発展が望まれる。

質量顕微鏡の開発と応用： 瀬藤光利助教授らは、組織切片上の生体分子を分子の質量を基に同定しながら画像を作る質量顕微鏡という、新しい手法を着想しその開発に着手した。企業と共同であるが、この手法のパイオニアの一人としての活動を進め、実用的な装置を作り上げるのに貢献した。切片の厚さの最適化、タンパク質分解処理の最適化、マトリックス塗布法の工夫などを重ね、高分解の分子分布イメージング装置を開発している。チュブリンの翻訳後修飾酵素の発見もしており、この新しいタンパクに対して質量分析法を応用することで、その高い有用性

を示した。実際に、新しい装置を用いた脳組織切片のきれいな画像が得られており、これからの応用の広がりが期待される場所である。日本生理学会より、委員会奨励賞を授与されている。質量イメージング法の開発とその神経科学への応用が高く評価できる。幅広い分子種の追跡ができる点は光顕では得られない強みであるが、分子動態をどこまで追跡できるかという将来的な限界を視野に入れた開発の継続が望ましいであろう。

エンドサイトーシス経路の研究：大橋正人助手は、エンドサイトーシスに関わる機構を、蛍光色素標識法による FRET 法、また独創的な工夫をこらした培養細胞系を用いて解析した。エンドソームの選択輸送系の変異株において、コレステロール代謝を進める Nsdhl 酵素の運動性と局在性を観察し、細胞体のコレステロール合成系からの供給がエンドソームの機能を制御している知見を得た。また、多重ベジクル体からゴルジ装置への顆粒の移動にもコレステロールが制御因子となっていることを見出した。従来、研究の進んでいなかった細胞内の微小器官の働きのひとつを、現代分子生物学の主流となっている

手法を駆使して明らかにしたことは、高く評価できる。

核酸塩基の新規解析法と合成の研究：片岡正典助手らは、カーボン膜に金を蒸着し、それを核として DNA を成長させる手法を開発した。塩基に金やパラジウムなどの特異的な標識を入れることで、電顕での DAN のシーケンシングができる。相対する塩基が特定の塩基でなくても DNA 二重鎖の形成を維持する新しい核酸塩基も開発した。この人工塩基は、相対する塩基に呼応して構造変化し、ATGC のすべてと塩基対を形成する。様々な生化学的ツールとしての利用が期待される。

いずれも、盛んな研究活動をしているが、敢えて難を言えば、大学の研究室との差がそれほど大きくないという印象が残る。研究所というものの存在意義が、もうひとつの大学研究室であってはならないはずであり、その点で、どのような新しい機軸を建てていくかを、研究所全体で常に自問しなければならないであろう。

第 IV 部

各研究室の本年度の活動内容

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) 内向き整流性 K^+ チャネルの内向き整流性を決定している構造基盤の機能的検証、(2) グルタミン酸受容体の持つ多価陽イオン感受性の生理的意義、(3) 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化とシグナリングの多様性、(4) KCNQ K^+ チャネルの機能調節機構と構造機能連関、(5) ATP 受容体チャネルの発現状況に依存する構造と機能の動的変化、(6) 内耳外有毛細胞のモーター蛋白プレスチンの分子コンプレックスの同定等を主たる研究対象とし、学際的アプローチにより研究を進めている。2006 年に発表した論文のうち代表的なもの、**Fujiwara Y & Kubo Y (2006)** Functional roles of charged amino acid residues on the wall of the cytoplasmic pore of Kir2.1. *J Gen Physiol* 127:401-419. の内容を以下に紹介する。

内向き整流性 K^+ チャネル Kir2.1 のイオン透過路(ポア)は、細胞内領域に大きく張り出していること、そしてその細胞内領域ポアの内側表面に負電荷や正電荷を持ったアミノ酸が存在することが、これまでの結晶構造生物学的解析により明らかにされている。しかしながら、内向き整流性の成立に寄与していることが報告された E224, E299 以外のアミノ酸残基については、イオンの透過やブロックについてどのような機能的意義を果たしているのか、知られていなかった。そこで、我々は、細胞内領域ポアの内側表面に存在する電荷を有するアミノ酸残基の機能的意義を探ることを目的として、これらのアミノ酸残基の 1 重、2 重の変異体を系統的に作成し、内向き整流性、スペルミンや Mg^{2+} 等の細胞内ブロッカーに対する感受性、ブロッカー非存在下での内因的整流性、単一チャネルコンダクタンスとチャネルノイズ

等に着目して、変異体の機能変化を網羅的に解析した。その結果、貢献度の強弱はあるものの、細胞内領域ポアの電荷を帯びたアミノ酸残基群が、全体として負電荷を帯びた環境を構成していること、そして、この負電荷をおびた環境が、 K^+ イオンとスペルミン等の細胞内ブロッカーの両方の、この部位における局所濃度を高めることに寄与していることを明らかにした。この効果が、 K^+ イオンのブロッカー非存在下での外向き電流を促進すると共に、この外向き電流の細胞内ブロッカーによるブロックに対する感受性を高め、結果として内向き整流性 K^+ チャネルに特有な、メリハリの効いた膜電位依存的な外向き電流のブロックを可能にしていると推察された。

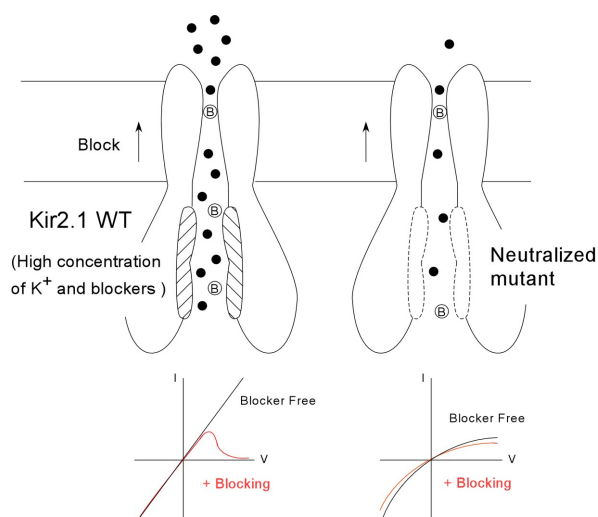


図 1. Kir 2.1 細胞内領域ポアの機能的役割

細胞内領域ポアは、全体として負電荷を帯びることにより、 K^+ イオンと細胞内ブロッカーの両方の濃度を高めている(図左)。そのため、ブロッカー非存在下では、外向き電流が促進され、ブロッカー存在下では、メリハリの効いた膜電位依存的ブロックが観察される(図左)。変異により、負電荷を減弱させると、この特徴が失われる(図右)。

1.2 分子神経生理研究部門

哺乳類神経系の発生・分化、特に神経上皮細胞（神経幹細胞）から全く機能の異なる細胞種（神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど）が分化してくる機構を研究している。近年、成人脳内にも神経幹細胞が存在し、神経細胞を再生する能力を有することが明らかとなった。この成人における神経幹細胞数の維持機構についても研究している。また、得られた新しい概念や技術は臨床研究への応用を視野に入れながら、病態の解析にも努力している。

糖蛋白質糖鎖の解析法を開発し、その生理学的意義について検討している。

1. 神経幹細胞の発生

哺乳類脳において神経幹細胞が発生してくる分子機構の解析を行っている。早期胚から培養下で神経幹細胞を誘導する実験系および種々のノックアウトマウスを用い、*gcm1/2* 遺伝子の役割を解析中である。

2. 中枢神経系の細胞分化

発達期脳内の細胞分化を制御する転写因子 *Olig2* を発現する細胞の分化特性を、タモキシフェン誘導型 Cre-loxP 系を用いて解析している。その結果、胎生期中期の前脳領域で *Olig2* を発現する細胞の一部はコリン作動性ニューロンに分化することを明らかにした。胎齢に依存して GABAergic ニューロン、ついでアストロサイトに分化することも見い出しており、さらに解析を続けている。(Masahira et al, Dev Biol; Furusho et al, Dev Biol)

3. 神経回路網形成の制御機構

脊髄-脊髄神経節の回路網形成の過程で、分泌性軸索誘導分子 *netrin1* が抑制的ガイドすることにより、後索を適正な領域に形成されることを明らかにした。(Watanabe et al, Development)

4. 成体脳における神経幹細胞の維持機構

慢性ストレスや向精神薬投与下での神経幹細胞の維持機構を解析することにより、成体脳における神経幹細胞の存在意義を調べている。*Nestin promoter-CreER* や *GFAP promoter-CreER* などのトランスジェニックマウスを作製し、解析中である。

5. 脱髄機構の解析

proteolipid protein (plp) はミエリン構成タンパクをコードする遺伝子である。当研究室で作製した *plp* 過剰発現マウスは、非常に良い脱髄モデルマウスである。(Ma et al, Neuron Glia Biol) 病態解析により、アストロサイト・ミクログリアの活性化が、脱髄が明らかになるよりも早い段階で起こっている事、オリゴデンドロサイト前駆細胞が脱髄期にも存在する事を明らかにした。また、マイクロアレイ解析により脱髄に伴って変動する遺伝子群を同定し、カテプシンやシスタチン遺伝子発現が上昇することから、プロテアーゼ活性の変動が病態の進行に関与していることが示唆された。(Ma et al, Neurochem Res)

6. アストロサイトの機能解析

アレキサンダー病は *GFAP* 遺伝子の突然変異により引き起こされ、アストロサイトにおける *Rosenthal fiber* の形成を病的な特徴としている。平成 18 年度は本病態のモデルマウスを作製し、*Rosenthal fiber* の出現を確認した。本モデルマウスを用いてアストロサイトの機能を研究している。

7. 脳内の糖鎖解析

平成 18 年度までに糖蛋白質糖鎖の蛍光標識法および精製法の改良により、脳内糖鎖のシアル酸情報まで簡易に解析する方法を確立した。(Tanabe & Ikenaka, Anal Biochem) 本年度は脳内で $\alpha 2-6$ 結合しているシアル酸含有糖鎖構造を解析した。この構造は脳内ではほとんどが *GlcNAc* の 6 位に結合している分岐型の構造をしていた。現在この構造の生合成過程および生理的意義を検討中である。

1.3 細胞内代謝研究部門

細胞内代謝研究部門（客員部門）では、主として機械刺激受容時や受精時における細胞内シグナリング機構、あるいは破骨細胞におけるプロトンシグナリングを電気生理学とライブイメージング法を用いて調べています。また近未来に機械受容と神経機能を関連づけるシーズ研究として神経ステロイドとシナプス可塑性の研究も始めています。

1. 細胞における機械刺激受容機構の研究

主要課題の一つは、細胞メカノセンサーの代表格である機械受容（MS）チャネルのゲーティング機構の解析です。今年度は細菌の MS チャネルである MscS について、膜張力の感知部位の同定を行いました。その結果、感知部位は脂質膜の外葉と内葉のグリセロール近傍に位置する疎水性アミノ酸残基であることが分かりました。この2箇所は膜が伸展したときに最も大きな張力が発生する部位であり、MscS が極めて合理的な構造を有することが判明しました（Nomura et al, Biophys J 2006）。一方昨年度張力感知部位を同定したもう一つの細菌 MS チャネル MscL について、分子動力学を用いた詳細な研究を行い、ゲーティング機構の主要なプロファイルを原子レベルで明らかにしつつあります（曾我部）。

接着性細胞は細胞内外の力学環境（細胞が発生する収縮力や基質の硬さなど）に応じて細胞骨格や接着構造を変えて最終的に形態の変化を惹起します。しかしこのときの力学環境の感知機構は不明で、最終応答に至るシグナル機構は謎のままです。我々は、アクチン重合の調節タンパク質である zyxin の接着斑への局在と、接着斑でのアクチンの重合が、力学環境変化に応答して変化することを発見しました。現在、zyxin と接着斑タンパク質との相互作用を解析しながら、形態変化時におけるメカノシグナリング機構を明らかにしようとしています（平田）。

2. ウニ卵受精時の一酸化窒素の増加とその役割

ウニ受精時の卵活性化シグナルとして一酸化窒素（NO）の増加が注目され報告されましたが、その役割についてはいまだ不明です。受精時の活性化電流とカルシウムとの関係は以前報告しましたが、NO との関係は明らかではありません。そこで、活性化電流

と NO の同時測定を行い、NO の増加は活性化電流のピークすなわちカルシウムのピークの直後から増加することを見い出しました。また NO 合成酵素の阻害剤を作用後、活性酸素種（ROS）の測定を行った結果、正常卵に比べて増加を認めたことから NO は受精時の酸素爆発の抑制に働いていることが示唆されました。更に詳細に測定を進めると同時にさらなる証拠を集めこの呼吸抑制仮説の証明を進めています（毛利）。

3. プロトンシグナリング機構の研究

破骨細胞は大量の酸を分泌しカルシウムを含む骨基質を溶解します。酸分泌の主体は骨面に接する細胞膜に高密度で発現するプロトンポンプ（空胞型 H^+ -ATPase）ですが、これまで、このポンプ活性をリアルタイムで定量的に解析する有効な手段がありませんでした。私達は、ポンプ（プロトン）電流の検出に成功し、細胞自身が分泌した酸や骨から溶出したカルシウムによってネガティブフィードバック調節を受けることを明らかにしました（Sakai et al, J Physiol 2006）。現在、この手法を活用し開口放出やエンドサイトーシスに伴うプロトンポンプ活性の制御メカニズムを解析しています（久野）。

4. 神経ステロイドとシナプス可塑性

近年種々のステロイドホルモンが中枢で合成され、様々な機能を発揮することが分ってきました。特に学習記憶行動の促進やアミロイド・脳虚血による神経障害の保護作用が注目を集めていますが、その分子・シナプス機構は不明です。我々は、海馬スライス標本に膜電位イメージングを適用して、代表的神経ステロイドであるエストロゲンや DHEAS などの作用機序を詳細に解析しています。その結果、DHEAS は sigma-1 受容体を介して、シナプス可塑性（LTP）を著しく促進するのみならず、脳虚血による形態的・機能的神経障害を保護する作用があることを見いだしました（Chen et al., Neuropharmacol 2006a, 2006b; Li et al, 2006）。一方、エストロゲンはエストロゲン受容体を介して虚血性の細胞死だけではなく LTP 誘導不全をも回復させる機能があることが分かりました（Dai et al, in press）。

2 細胞器官研究系

2.1 機能協関研究部門

私達の部門は1992年以来、容積調節や吸収・分泌機能や環境情報受容などのようにすべての細胞種が持っている最も一般的で基本的な細胞機能とそのメカニズムを、チャネル、トランスポーター、レセプターなどの膜機能分子の働きとして統合的に解明すると共に、細胞死誘導のメカニズムをそれらの異常として把握することを目標に研究している。2006年度は、主として次の3研究課題に取り組んだ。

1. 細胞容積調節の分子メカニズムと膜伸展感受性カチオンチャネル及び容積感受性アニオンチャネル

細胞はその容積を正常に維持する能力を持ち、膨張後の調節はRegulatory Volume Decrease (RVD)、縮小後の調節はRegulatory Volume Increase (RVI)と呼ばれる。これらのメカニズムには種々のチャネルやトランスポーターやレセプターの働きが関与する。上皮細胞においてRVDをもたらすKCl流出路は、Ca²⁺依存性K⁺チャネル (IK1) と容積感受性外向整流性Cl⁻チャネル (VSOR) であるが、前者活性化のために必要なCa²⁺の流入路は膜伸展感受性カチオンチャネルによって与えられることが知られている。本年度は長年の懸案であったこのカチオンチャネルの分子同定 (TRPM7) に成功した (Numata et al, 2006 Am J Physiol; Cell Physiol Biochem)。VSORの分子同定について内外の研究を総括し、これまで提出されたP糖タンパク説、pI_{Cl_{in}}説、ClC-3説のすべてが正しくないことを明確にした (Okada 2006 Karger 出版書)。

2. 細胞死の誘導メカニズムと細胞容積調節破綻

アポトーシスの初期過程に伴われる持続性の容積縮小はApoptotic Volume Decrease (AVD)、ネクローシスに伴われる持続性膨張はNecrotic Volume Increase (NVI) と呼ばれ、これらのメカニズムにも種々のチャネルやトランスポーターが関与する。ミトコンドリア仲介性アポトーシス刺激の場合も、デスレセプター仲介性アポトーシス刺激の場合も、抗癌剤シスプラチンによる癌細胞のアポトーシスの場合にも、AVDを実現するための細胞外Cl⁻流出を担うアニオンチャネルはVSORであることをこれまで明らかにしてきた。本年度は類上皮癌細胞のシスプラ

チン耐性の獲得は、VSOR機能欠失化に起因することをはじめて明らかにした (Lee et al, 2006 J Cell Physiol)。

アポトーシス細胞においてはAVDがなぜ持続するのかは疑問のままであったが、本年度の研究の結果、これはアポトーシス時にはRVIが抑制されていることに原因することを明らかにした (Maeno et al, 2006 FEBS Lett)。事実、RVIのメカニズムの1つである細胞縮小時に活性化されるカチオンチャネルの機能を抑制しておくと、浸透圧性細胞縮小は持続し、遂にはアポトーシス死に到ることを証明した (Shimizu et al, 2006 FEBS Lett)。

アポトーシス誘導における持続性細胞縮小の意義に関する研究を本年度に行った。その結果、細胞外Cl⁻減少による細胞縮小の持続によっても (Maeno et al, 2006 Acta Physiol)、細胞外Na⁺除去による細胞縮小持続によっても (Nukui et al, 2006 J Physiol Sci)、特別なアポトーシス刺激を行うことなくアポトーシス死が誘導されることを明らかにし、AVD持続がアポトーシス誘導の必要条件のみならず十分条件たりうることを示した。

細胞外強酸性条件下で多くの細胞はネクローシス死に陥る。このときのNVI誘導をもたらすCl⁻流入路を本年度において検討した。その結果、新たな酸感受性・外向整流性アニオンチャネルが活性化されることによってCl⁻流入がもたらされることを明らかにした (Wang et al, 2006 Pflügers Arch)。

3. ストレスシグナル伝達と細胞外シグナル放出性アニオンチャネル

ストレス時に細胞から放出されたATPが細胞間シグナル伝達に重要な役割を果たすことは、多くの組織で知られている。その放出機序としてはエキソサイトーシス性のものとそうでないものがあるが、後者へのマキシアニオンチャネルの関与を2005年度までに証明した。本年度は、グリア細胞においてはこのマキシアニオンチャネルが虚血時におけるグルタミン酸の放出の主たる通路をも与えることを、世界ではじめて証明した (Liu et al, 2006 Glia)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

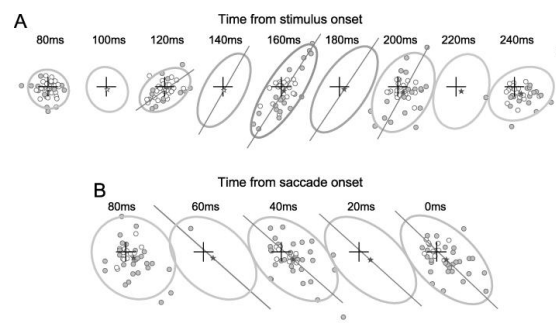
感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象としている。主に無麻酔のサルの視覚野に微小電極を刺入してニューロン活動を記録し、ニューロンの刺激選択性や、異なる種類の刺激への反応の分布を調べることで、視覚情報の脳内表現を明らかにすることを試みると共に、さまざまな行動課題時のニューロン活動を分析することにより、それらの視覚情報が知覚や行動にどのように関係しているかを調べている。これに関しては具体的な課題として、(1) 初期視覚野における輪郭とその折れ曲がりの表現、(2) 選択的注意による視覚および眼球運動関連領野ニューロン活動の変容、(3) 下側頭皮質における色情報の表現、(4) 視覚関連領野における要素的な刺激のグルーピングのメカニズムなどに関する研究を行った。また数年前より脳の広い範囲において特定の視覚刺激呈示時にどのような分布で活動が生じるかを可視化するために、サルの fMRI 実験を準備してきたが、安定して視覚野から信号が取れるようになり、視覚野の視野地図の可視化に成功した。

2006 年に上記の (2) について発表した論文を紹介する。

Ogawa T & Komatsu H (2006) Neuronal dynamics of bottom-up and top-down processes in area V4 of macaque monkeys performing a visual search. *Exp Brain Res* 173:1-13.

この研究ではサルが視覚探索を行っている時に大脳視覚野の V4 野のニューロン活動を調べ、刺激呈示から目標を探してそれを捕捉するまでの短い時間の間に、視覚的注意の二つの異なる側面に関する活動がダイナミックに変化していくことを示した。視覚探索では少なくとも二つの異なる起源をもつ注意機構が働いていると考えられている。第一に周囲の物体と色や形の特徴次元で異なる物体は目立ち我々の注意を自動的に引き付ける。これは視覚刺激そのものの特性によって駆動される注意であり、ボトムアップ型の注意とよばれる。もう一つはトップダウン型の注意と呼ばれるものであり、予備的な知識や意図によって特定の空間位置や刺激特徴に関心を向け

ることを可能にする能動的な注意過程である。多くの物体からなるシーンから特定の物体を探すといった日常生活で頻繁に起こる事態では、これらの二つの注意過程が共同して働くと考えられる。そのような時にボトムアップ性とトップダウン性信号が、どのような時間的特性で作用するかを調べるため、各注意成分を分離することが可能な多次元視覚探索課題をサルに行わせ、V4 野より単一ニューロン活動を記録、解析した。その結果、同一のニューロン集団が両方の種類の注意の影響を受けていること、またそれぞれの注意の影響の現れるタイミングが異なることが分かった。ボトムアップ性の効果 (図 A、右上がりの楕円) は視覚刺激を呈示した直後の早い期間において優位であるが、トップダウン性の効果 (図 B、右下がりの楕円) は目標刺激にサッカード眼球運動する直前の遅い期間において優位に作用していた。一方、同じタスクで眼球運動の司令に関わる前頭眼野のニューロン活動を記録すると、ボトムアップの注意の効果は見られず、トップダウンの注意の効果のみ観察された。更に、トップダウンの注意の効果は前頭眼野の方が V4 野よりも早く現れ、前頭眼野の方が V4 野よりも早く現れ、前頭眼野からのフィードバックにより V4 野のトップダウンの注意の効果が作り出される可能性が示唆された。



図の説明：多次元視覚探索活動時の V4 野ニューロン集団の活動。小さい丸が一つのニューロンの情報表現を表す。A は刺激呈示後 80 ms から 240 ms の活動で、ボトムアップの注意の効果が見られる。B は目標刺激へのサッカードの 80 ms から 0 ms 前の活動で、トップダウンの注意の効果が見られる。

3.2 神経シグナル研究部門

従来われわれのグループでは、分子生物学と細胞レベルの電気生理学を中心とした研究を進めてきたが、数年前にスタッフのほとんど全員が入れ替わったのを契機に、研究テーマをよりシステム側に設定し、局所神経回路の情報処理機能とその異常を電気生理学的な手法で解析することを主な研究テーマとしている。視床と大脳皮質の関係を扱った論文を3編紹介する。

Inoue T & Imoto K (2006) Feedforward inhibitory connections from multiple thalamic cells to multiple regular-spiking cells in layer 4 of the somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 96:1746-1754.

感覚情報は視床を経由し大脳皮質へと運ばれる。体性感覚経路において、視床リレー細胞 (TC) は、大脳皮質4層における興奮性の regular-spiking cell (RS) とある種の抑制性の介在細胞である fast-spiking cell (FS) と機能的に結合していることがこれまで分かっていた。本研究では、複数の TC が複数の大脳皮質4層細胞と機能的にどのように結合しているのか、神経回路配線の発散性と収束性に関して検討した。視床と大脳皮質が連結したマウス脳スライス標本において、3つの大脳皮質4層細胞からの同時パッチクランプ記録下において、複数の TC の単一繊維刺激を行った。その結果、以下の神経回路配線が明らかとなった。(1) RS に投射する TC は、近接した FS に非常に高い確率で発散的結合を形成していた。(2) 複数の TC は、FS に収束し、複数の RS に抑制的に発散していた。

Miyata M & Imoto K (2006) Different composition of glutamate receptors in corticothalamic and lemniscal synaptic responses and their roles in the firing responses of ventrobasal thalamic neurons in juvenile mouse. *J Physiol* 575:161-174.

視床リレー細胞 (TC) は、末梢から内側毛帯を介して感覚情報を伝えるシナプスと、大脳皮質からの feedback シナプス (皮質視床シナプス) から入力を受けている。これらのシナプスはともにグルタミン酸作動性であるが、シナプス特性は十分明らかに

されていなかった。本研究では、視床 VB 核で末梢内側毛帯シナプスと皮質視床シナプスの比較検討を行った。皮質視床シナプスでは、NMDA 受容体成分が AMPA 受容体成分に比べて極めて多く存在し、kinate 受容体成分も存在していた。一方、内側毛帯シナプスは、AMPA 受容体成分が NMDA 受容体成分より顕著に多く存在し、kinate 受容体成分は観察されなかった。皮質視床シナプスを連発刺激すると、TC は NMDA 受容体成分に依存的な遅延した持続発火応答を示した。一方、内側毛帯シナプスを連発刺激すると、TC は AMPA 受容体成分に依存的な初期発火型応答を示した。従来、皮質視床シナプスの役割は、投射細胞を脱分極させることで、末梢からの感覚入力をゲーティングし、大脳皮質に伝えると考えられてきた。本研究の結果は、皮質視床シナプスによる TC の脱分極には kinetics の遅い NMDA 受容体・kinate 受容体が寄与し、一方、内側毛帯シナプスは kinetics の速い AMPA 受容体により感覚入力のタイミングをコードしていることを示した。

Sasaki S, Huda K, Inoue T, Miyata M & Imoto K (2006) Impaired feedforward inhibition of the thalamocortical projection in epileptic Ca^{2+} -channel mutant mice, tottering. *J Neurosci* 26:3056-3065.

tottering マウスは、CaV2.1 (P/Q 型) 電位依存性 Ca^{2+} チャネルの $\alpha_12.1$ サブユニット遺伝子内に変異を持つマウスであり、生後3週ごろから欠神発作を示す。てんかんの一種である欠神発作の原因は、大脳皮質と視床を相互に結ぶ神経ネットワークの異常により生ずると考えられてきているが、その詳細は不明であった。大脳皮質4層錐体細胞は、視床から興奮性の入力を受けるとともに抑制性介在ニューロン介する feedforward 抑制を受ける。本研究で、tottering マウスでは、興奮性の入力が保たれているのが、feedforward 抑制機能に著明な障害があることが明らかとなった。大脳皮質4層での抑制性シナプス伝達減少はてんかん発症前の tottering マウスで認められないことから、欠神発作発症時期と抑制性シナプス伝達の減弱が相関していることが示された。

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

各種感覚（視覚、聴覚、体性感覚、痛覚、嗅覚）に対する脳反応、高次脳機能（顔認知、音楽認知、言語認知など）に関連する脳反応、運動に関連する脳反応、などを、各種ニューロイメージング手法（脳波、脳磁図、機能的fMRI、近赤外線スペクトロスコピー、経頭蓋磁気刺激）を用いて研究している。2006年に発表した論文のうち代表的な3編を紹介する。

Noguchi Y, Kakigi R (2006) Time representations can be made from nontemporal information in the brain: An MEG study. *Cereb Cortex* 16:1797-808.

ヒトが持つ時間感覚は必ずしも正確でないことが知られている。この不正確さの原因を探るため、ヒト視覚野における神経反応を脳磁計（MEG）を用いて計測した。被験者は2連発の視覚刺激を見せられた後、2番目の刺激の提示時間（出現してから消滅するまでの時間）が1番目の刺激の提示時間より長い、短いかを判断した。この状況において、2番目の刺激に対する脳反応を比較したところ、刺激の出現と消滅を捉えた時間は同じだった。だが被験者が「長い」と答えた時は、「短い」と答えた時より、刺激の出現に対する脳反応が有意に強い傾向が見られた。この結果は、脳に強い神経反応が引き起こされたとき、人はその刺激をより「長い」と感じる傾向があることを示しており、ヒトが持つ時間感覚の不正確さを説明する1つの原因として考えられた。

Inui K, Kakigi R (2006) Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 96: 775-784.

脳磁図を用いて視覚野での情報処理機構を詳細に検討し、これまで行ってきた触覚、聴覚及び痛覚情報処理と比較した。右眼へのフラッシュ刺激により、非常に早い段階で9箇所（V1、V2、V3、V3A、V3B、V3C、V3D、V3E、V3F）の皮質部位が時間的に重畳しながら活動することが明らかとなった。左第一次視覚野（V1、立ち上り潜時27.5ミリ秒）、後頭頭頂溝内側部（DM、31.8）、両側背側V2（MOd、32-33）、両側腹側V2（MOv、32-33）、左MTV5（hMT、37.8）、及び両側V4（VO、46-47）に活動が見られ、V1を起

始点とする少なくとも二つの階層連鎖（V1-V2-V4、V1-DM、V1-V2 or DM-MTV5）が推定された。連続する皮質活動の時間差は4-6ミリ秒であり、触覚及び聴覚処理と類似した。また、V1、MOd、DM、MTV5の活動はいずれも約10ミリ秒間隔で2回活動の向きを逆転させる三相構造を示し、全ての感覚系に共通した初期活動パターンである。これらの結果より、並列階層処理の概念はヒト感覚情報処理に広く適用できること、全ての感覚系に共通した初期情報処理様式があること、が示唆された。

Fujioka T, Ross B, Kakigi R, Pantev C, Trainor LJ (2006) One year of musical training affects development of auditory cortical evoked fields in young children. *Brain* 129:2593-2608.

バイオリンの音、およびノイズ音を刺激として聴覚誘発脳磁反応を4-6歳児より1年間4回にわたり記録した。子供のグループは、半分为1年間音楽教室（スズキメソッド）に通い自宅練習を行ったが、あとの半分は学校の授業以外の音楽訓練は行わなかった。聴覚誘発脳磁場のピーク潜時は1年の間に有意に変化した。これは被験者の脳が1年間で発達していることの証拠であり、聴覚誘発脳磁場がその発達の様子をわずか1年間内に見ることが可能であることを示す。反応は左聴覚野のほうが右よりも大きかった。これはこの年齢の子供の脳では左半球のほうが先に発達していることと関係していると考えられた。グループ間の差、つまり音楽訓練の効果も観測された。音楽訓練グループの左半球反応は、他方に比べ、バイオリン音に特定してより潜時が早く、また振幅が大きかった。すなわち、反応波形の1年間による発達変化は、音楽訓練児の反応においてバイオリン音に対するものに限定されていたが、非訓練児においては、刺激音にかかわらず同程度の発達変化が起きていた。音楽訓練グループにおける、刺激音に特定して起こっているこの発達変化は、脳内での音に対するカテゴリー処理や注意を音や刺激に向ける処理に関わっていると考えられた。なお、本研究はトロント大学との共同研究によるものである。

4.2 生体システム研究部門

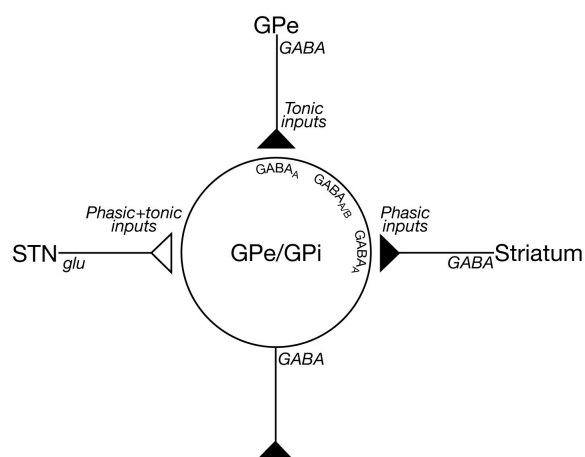
本研究部門は、「随意運動の脳内機序の解明」を主要な課題として、大脳皮質・大脳基底核・小脳・脳幹などを中心に、手指を精緻に動かすような随意性の高い運動から、歩行や咀嚼のように半ば自動化されたものまで、幅広い運動の脳内機構について、包括的に明らかにするという目的で、主に霊長類を用いた神経生理学的手法、あるいは神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせる研究を行っている。また、これらが障害を受けた際の疾患の病態、さらにこれらの疾患の治療法のメカニズムについての研究も進めている。これら霊長類を用いた研究に加えて、様々な疾患モデルを扱えるという利点を生かして、げっ歯類を用いた神経生理学的研究も行っている。

2006年に発表した論文を紹介する。

Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A (2006) Origins of GABA_A and GABA_B receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J Neurosci* 26:6554-6562

淡蒼球外節 (GPe) と淡蒼球内節 (GPi) は、大脳基底核の入力部である線条体から強力な GABA 作動性入力を受けている。また、GPe は GPe-GPi 投射を介して GPi に、また核内軸索側枝を介して GPe 自身に強力な GABA 作動性投射をしている。これらの GABA 作動性投射は、正常および大脳基底核疾患時の GPe/GPi の発射頻度や発射パターンをコントロールしていると考えられるが、これまで *in vivo* においては十分、研究されてこなかった。今回、覚醒下のサルを用いて、線条体の単発および連続刺激による GPe/GPi ニューロンの応答を検討した。GPe/GPi からの単一ニューロン活動記録と記録部位への薬物

注入、および GPe/GPi への主要なグルタミン酸入力源である視床下核 (STN) を化学的にブロックしたところ以下のような結論を得た。STN をブロックすると線条体単発刺激で、GPe では長い (持続時間約 400 ms)、GPi では短い (約 60 ms) 抑制が惹起され、これらは gabazine (GABA_A 受容体拮抗薬) の記録部位への局所注入により消失した。線条体のバースト刺激では、CGP55845 (GABA_B 受容体拮抗薬) 感受性の抑制反応が GPe/GPi で記録された。この GABA_B 反応は GPe 由来で、線条体由来ではないと考えられる。CGP55845 局所注入を行うと、GPe/GPi ニューロンの自発発射頻度が上昇することから、GPe ニューロンから放出された GABA は、GPe/GPi ニューロンの GABA_B 受容体に作用し、これらニューロンの発射頻度をコントロールしていると考えられた。



図の説明：淡蒼球外節・内節ニューロン (GPe/GPi) は、線条体 (Striatum) と GPe から GABA 作動性、および視床下核 (STN) からグルタミン酸 (glu) 作動性入力によって、発射頻度や発射パターンがコントロールされている。

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

脳形態解析部門では、脳の神経細胞膜上の受容体やイオンチャネルなどの機能分子の機能と局在や動態を電気生理学的方法と電子顕微鏡レベルでの免疫標識法などによって定量的に明らかにし、神経伝達調節メカニズムを追及してきた。具体的な研究内容をいくつか列挙する。

1. 小脳単一シナプスにおける AMPA 型受容体数と密度

AMPA 型グルタミン酸受容体は興奮性シナプスの速い神経伝達を担う主な受容体であるが、我々はラットの成獣の小脳において、AMPA 型受容体の数と密度を推定した (Masugi et al, J Neurosci)。苔状線維-プルキンエ細胞シナプスと平行線維-介在神経シナプスでは AMPA 型受容体チャネル数はシナプス面積に比例し、異なるシナプスにおいてもほぼ一定の密度 (平方ミクロンあたり約 1,500-2,000 個) を示した。これに対し、平行線維-プルキンエ細胞シナプスでは金標識の数や密度がシナプスごとに大きく異なり、シナプス内においても不均一な局在が見られた。これらの結果は、AMPA 型受容体数がシナプスの入力と標的細胞の違いの両方によって、異なる調節を受けていることを示唆している。

2. 海馬における長期増強現象とグルタミン酸受容体の密度変化

シナプス伝達の長期的な機能変化は学習・記憶の細胞レベルの素過程と考えられており、その分子メカニズムについて内外で精力的に研究されている。しかし、シナプス機能の変化に伴い個々のシナプス膜上の機能分子の局在や量がどの様に変化するのかは、技術的制約により、殆ど明らかになっていない。そこで SDS 凍結割断レプリカ標識法を用いて長期増強現象を誘導した海馬シナプスの AMPA 型や NMDA 型グルタミン酸受容体等の定量的な解析を行った結果、

LTP 誘導によりシナプス内 AMPA 受容体密度が増加し、NMDA 受容体密度が減少する事が明らかとなり、また、シナプス外細胞膜上に存在する AMPA 受容体がシナプスへ組み込まれる AMPA 受容体の供給元になっていることが示唆された。

3. シナプス-グリア複合環境の動的変化による情報伝達制御

シナプス前終末部から放出された伝達物質は細胞外空間を拡散し、その広がり方によって、神経細胞間の情報伝達の特性は決定される (Matsui & von Gersdorff, 2006)。伝達物質の拡散を制御し、学習や記憶に重要とされるシナプス辺縁の受容体の活性化を制御できる格好の位置に、グリア細胞が存在する。これまで、シナプス前細胞からグリア細胞のほうに向けて異所性のシナプス小胞放出があり、これがニューロン-グリア間の素早い情報伝達を担っていることを示してきた (Matsui & Jahr, 2006)。この情報伝達によってグリア細胞の形態や機能が制御されている可能性を、2 光子励起イメージングによって解析している。グリア細胞によるシナプスの包囲率の相違が、シナプス伝達にどんな影響を与えるのかを、電気生理学・電子顕微鏡法も組み合わせて解明する。

4. 前脳基底核のシナプス伝達機構

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり、記憶、学習、注意等の生理的機能と密接に関係するとともに、その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。現在アセチルコリン性ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構の生後発達変化につき、ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ、電気生理学的解析、形態学的解析を行なっている。

5.2 大脳神経回路論研究部門

大脳機能を支える局所神経回路の構成を調べることを目標にし、これまでに前頭皮質や線条体の介在ニューロンのタイプを、軸索投射・発火・物質発現のパターンから同定してきた。現在は、同定してきた構成要素（投射・介在ニューロンサブタイプ）から皮質回路がどのような原則で組み上げられているかを明らかにすることを目指している。今年度は、前頭皮質5層の錐体細胞サブタイプを同定してそれらの神経結合特異性について調べるとともに、アセチルコリンの短期的作用を皮質細胞サブタイプごとに検討した。

大脳基底核の線条体に投射する錐体細胞には、同側の脳幹にも軸索を伸ばすものと、対側線条体にいくものがあり、ラット前頭皮質では多くの脳幹投射錐体細胞が、線条体で側枝を出すと考えられている。そこで、同側橋核、対側線条体へ異なる蛍光トレーサーを注入して逆行性標識法により、二種類のサブタイプ、CPn細胞（corticopontine cell）と両側線条体に軸索を出す CCS 細胞（crossed corticostriatal cell）を同定し、錐体細胞サブタイプの形態的・生理的特徴とそれらの間のシナプス結合様式を調べた。CCS 細胞と CPn 細胞では樹状突起形態・発火様式が異なるだけでなく、同じ種類の錐体細胞でも皮質内の深さ方向に依存して形態が異なること、二種類の細胞の結合には方向選択性・細胞表面領域選択性があることがわかった。これら2種類の錐体細胞から出る軸索は、基底核内で機能的役割が異なる細胞に結合すること、線条体コンパートメント構造への

入力パターンが皮質の深さ方向に依存していることが報告されており、それと合わせて考えると、大脳皮質の中で既に基底核内部回路の多様性に対応した神経分化が生じており、異なる錐体細胞間の結合には機能的階層性がある可能性が明らかになった。

アセチルコリンの大脳皮質ニューロンへの作用については、研究グループ間によって異なる考え方が出されている。今回、皮質ニューロンタイプへのアセチルコリンの一過性応答を再検討した。どの皮質領域にいても、ムスカリン性過分極は錐体細胞では5層のものに限られ2・3層では見られず、GABA細胞では CCK 陽性の大型バスケット細胞でみられた。しかし、過分極に関わる受容体は5層錐体細胞では m1 型であったのに対して、CCK バスケット細胞では m2 型であり、その誘発機構は異なると考えられた。ニコチン性脱分極は、VIP 細胞やニューログリア様細胞で起こすことができた。FS 細胞、ソマトスタチン細胞では、他のグループによる報告とは異なり、一過性応答は殆ど観察できなかった。これらと私たちの以前の持続的投与結果と合わせると、アセチルコリンは皮質下構造に投射する5層錐体細胞を一過性に直接抑制する一方、抑制性ニューロンではニコチン受容体による脱分極・ムスカリン受容体による過分極・ムスカリン受容体による緩徐な持続的脱分極がサブタイプごとに異なる組み合わせで発現し、これらを介して抑制性回路活動を調節していることが明らかになった。

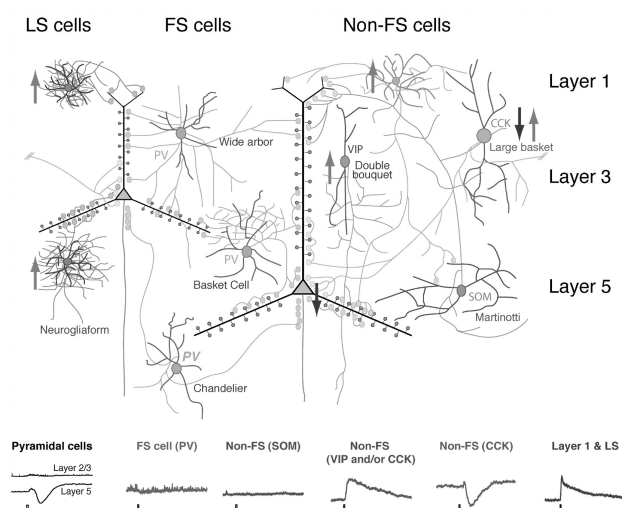


図. アセチルコリンの大脳皮質ニューロンサブタイプに対する一過性作用。上、大脳皮質ニューロンタイプと、アセチルコリンによる興奮性効果（上向き矢印）と抑制性効果（下向き矢印）。下、アセチルコリン短時間投与に対する反応。

5.3 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、社会能力などに関連する脳活動を中心に、ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメージング（機能的MRI）と、時間分解能にすぐれた電気生理学的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ている。特に、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、感覚脱失に伴う神経活動の変化や発達および学習による新たな機能の獲得など、高次脳機能の可塑性のメカニズムに迫ろうとしている。2006年に発表した論文のうち代表的な2編を紹介する。

Aramaki Y, Honda M & Sadato N (2006) Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 141:2147-2153.

同名筋が同時に活動する両手協調運動（鏡像運動）は、それらが交互に活動する場合にくらべてより安定であることが知られている。この現象は優位半球の運動領が、非優位半球からの運動支配に対して干渉すること（cross-talk）で、同側の手指運動に関与することによる可能性が示唆されてきた。そこで機能的MRIを用いて、鏡像運動遂行時の左右半球間の相互作用を調べた。13名の右利き被験者が参加した。課題は3Hzの示指中指の交互タッピング（auditory cued）で右手のみ、左手のみ、両手鏡像、両手非鏡像の4条件であった。右一次運動皮質は左手のみにくらべて両手鏡像のときに活動が減少し、非非鏡像条件では減少しなかった。この所見は左一次運動皮質にはみられなかった。右一次運動皮質から左手運動への対側支配の減少により、左一次運動皮質から左手運動への同側支配の割合が増加し、cross-talkの増加をきたすものと解釈された。

Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N & Lederman SJ (2006) Multisensory activation of the intraparietal area when classifying grating orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:7491-7501.

格子の方向弁別（grating orientation discrimination）は触覚、視覚のいずれにても可能であるが、その神経基盤は明らかではない。方向弁別は多感覚領域が関与しているとの仮説のもと、機能的MRI実験を遂行した。右手および左手に格子が受動的に提示され、その方向を弁別する課題を用いた。同様の格子方向弁別課題を視覚条件においても行った。触覚による方向弁別課題では、右手左手のいずれにおいても、右中心後溝と頭頂間溝に活動が見られた。視覚による方向弁別課題では左の中後頭回ならびに右頭頂間溝に活動が見られた。このことから右頭頂間溝は格子方向弁別においては多感覚空間処理に関与すると考えられた。

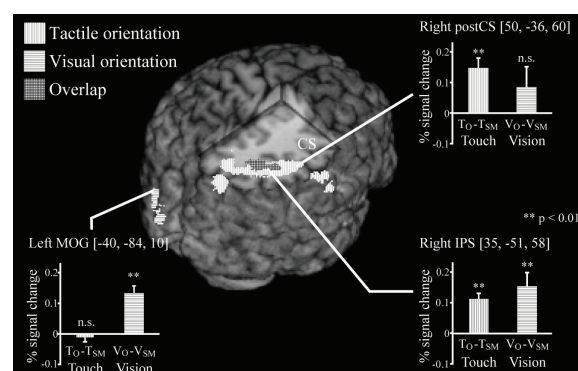


図1. 頭頂間溝（IPS）における触覚、視覚による活動。視覚性格子方向弁別課題と対照課題の比較（ $V_O - V_{SM}$ ）により活動した場所（縦縞）と触覚性格子方向弁別課題と対照課題の比較（ $T_O - T_{SM}$ ）により活動した部位（横縞）ならびに、その両者の共通部分（格子縞）を、高解像度MRI画像に重畳した。棒グラフはそれぞれの場所における課題に関連した活動の強度を表し、16名の平均 ± 標準誤差でしめした。**統計的に有意（ $p < 0.01$, one-sample t -test）。CS, 中心溝。MOG, 中後頭回。

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

当部門では手の運動と眼球のサッケード運動を制御する神経回路の機能とその損傷後の機能代償機構について研究を進めている。

手の巧緻運動制御については、

1. 脊髄レベルでの皮質脊髄路切断後の手指の巧緻運動の機能回復過程の解析
2. 手指の精密把持運動遂行中の脊髄介在ニューロンの活動様式
3. 随意運動遂行時の末梢感覚入力の制御機構
4. 新生児期の脳皮質の片側除去後の機能代償機構
1-3 はマカクザル、4 はラットを用いて行っている。

眼球のサッケード運動系については、

1. 一次視覚野片側損傷後のサル、2 は主にマウス、ラットなどのげっ歯類の脳スライス標本を用いて研究している。
2. 中脳上丘の局所神経回路
3. マウスのサッケード観察を通してサッケード制御神経回路の分子機構 1 はサル、2 は主にマウス、ラットなどのげっ歯類の脳スライス標本を用いて研究している。

以下の 2006 年の主要な発表論文の内容を記す。

1. Isa T, Ohki Y, Seki K & Alstermark B (2006) Properties of propriospinal neurons in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95:3674-3685.

これまで霊長類においては、皮質脊髄路から脊髄運動ニューロンにいたる経路については、単シナプス性の興奮性経路と 2 シナプス性の抑制経路のみが報告されており、ネコなどで既によく知られている脊髄固有ニューロン系を介する 2 シナプス性以上の興奮性経路については報告されてこなかった。本研

究では麻酔・非動化されたマカクザルを用いて、皮質脊髄路からの単シナプス性興奮入力を上肢筋運動核に伝達する中継ニューロンを C3-C4 髄節で探索した。すると、我々のこれまでの運動ニューロンからの記録実験 (Alstermark et al, 1999) で間接的に存在が推定されていた介在ニューロンを実際に C3-C4 髄節で記録することができた。これらのニューロンは C3-C4 髄節の VII 層外側部に主に分布し、側索腹側部を下行して運動神経核に投射する。そして皮質脊髄路より単シナプス性の興奮に加えて 2 シナプス性の強いフィードフォワード抑制を受けていることから、通常は皮質脊髄路刺激に対して発火応答しにくいことも明らかになった。

2. Sooksawate T & Isa T (2006) Properties of cholinergic responses in neurons in the intermediate gray layer of rat superior colliculus. *Eur J Neurosci* 24:3096-3108.

中脳上丘は指向運動を制御する中枢で、その中間層は運動指令の出力を脳幹、脊髄に投射する。そして中間層には脚橋被蓋核由来のコリン作動性入力が投射することが知られていたがその機能は明らかでなかった。今回、ラット上丘中間層ニューロンにおいて多数のニューロンからランダムに whole cell 記録を行い、アセチルコリンのアゴニストであるカルバコールの投与に対する効果を解析した。その結果、(1) ニコチン受容体 (主に $\alpha 4\beta 2$ 受容体) を介する内向き電流、(2) M3 型ムスカリン受容体を介する内向き電流、(3) M2 型ムスカリン受容体を介する外向き電流が、様々なかたちで組み合わせられた応答が記録された。中でも多数のニューロンは (1) - (3) のすべて、ないしは (1) と (2) の応答パターンを示した。以上の結果からアセチルコリンは上丘からの出力に対して主として促進的に作用す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におけ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 抑制性神経回路の発達および障害における変化

GABA およびグリシン作動性回路の発達、抑制性回路再編成制御因子の発達変化、および細胞内クロールイオン調節機構の発達・障害による変化と機能発現機構。

2 多光子励起顕微鏡を用いた脳回路の in vivo イメージング法の確立

1. 抑制性神経回路の発達および障害における変化

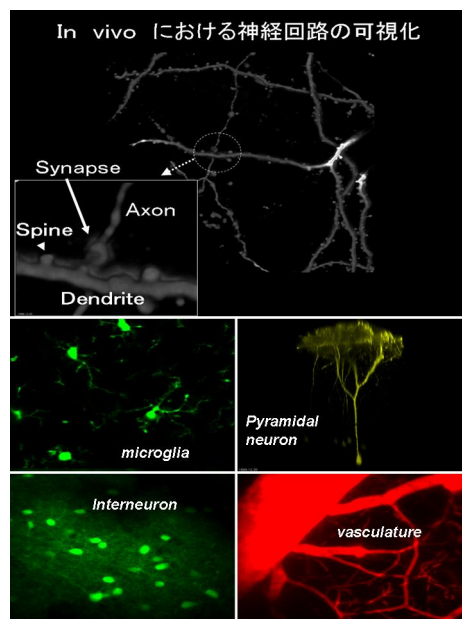
聴覚中継路外側上オリブ核に入力する抑制性回路で観察される伝達物質の GABA からグリシンへの発達スイッチングの意義として、同核における GABA_B 受容体機能の変化を観察した。幼若期には、外側上オリブ核神経細胞自体、および抑制性入力神経終末には GABA_B 受容体が機能的に発現している。発達に伴い減少し、聴覚発生後ラットでは、両部位から GABA_B 受容体機能が消失する。幼若期にのみ GABA_B 受容体が発現している意義について、GABA_B 受容体ノックアウト動物を用いて検討を行っている。

海馬錐体細胞への抑制性入力終末 GABA_B 受容体は GABA 作動性入力の抑制に係わっている。脳由来成長因子 (BDNF) はこの終末 GABA_B 受容体機能に対し、蛋白リン酸化酵素 (PKC) 活性を介してその作用を未熟期において抑制するが、発達に伴いその作用は消失する。その時期特異性機能発現のメカニズムを検討している。細胞内 Cl⁻ 濃度調節主要因子 (くみ出し分子) である K⁺-Cl⁻ 共役担体 (KCC2) は、傷害、酸化ストレス、脳由来成長因子や神経細胞の過剰興奮負荷によって、急速な機能消失が起こる。これは KCC2 の脱リン酸化によって、まず細胞膜表面の発現が消失し、その後蛋白発現自体が時間単位で消失する。そのため、GABA は障害後早期から神経細胞に脱分極を引き起こす。KCC2 を過剰発現し

た細胞では、各種障害後に細胞死が抑制されたことから、KCC2 機能消失は細胞死を促進する可能性がある。

2. 多光子励起顕微鏡を用いた脳回路の in vivo イメージング法の確立

今年から、神経回路の再編成を生体で直接観察する技術開発、および長期連続観察法の確立に取り組んだ。具体的には、高出力超短パルス赤外線レーザーを用いた多光子励起法により、各種細胞に蛍光蛋白が発現している遺伝子改変マウス大脳皮質の全体構築、および個々の微細構造の可視化を試み、現在、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、さらには 1 μm 以下の微細構造の安定したイメージング取得に成功している。レーザー光路、光学導入系の改良、レーザー導入のための生体マウス頭蓋骨アダプターの改良を行っている。また、長期連続観察技術として、同一動物において、脳内同一微細構造の2ヶ月以上にわたる繰り返し観察技術も確立した。現在、イメージング技術の向上とともに、障害および発達期における樹状突起や軸策、シナプスの可塑的变化、グリアの動態、細胞移動についてデータ取得を行っている。順次、論文として発表していく予定である。



6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

当部門では、生体恒常性維持に関わる視床下部の調節機能、レプチンやBDNFの代謝作用に焦点を当て研究を展開している。以下に述べるように、徐々にではあるが研究成果も蓄積しており、来年にはこれらの多くを発表できると考えている。以下、主たる研究内容をあげる。

1. 糖・脂質代謝に及ぼす視床下部-交感神経系の調節作用

オレキシンは、様々な動機付け行動の発現に関わる視床下部神経ペプチドの一つである。私どもは、最近、オレキシンを視床下部腹内側核に作用させると、行動発現作用とは独立に骨格筋におけるグルコースの利用を促進することを見出した。また、オレキシンによる骨格筋での代謝調節作用は、カテコラミン β 受容体ノックアウトマウスにおいて消失すること、また electroporation 法を用いてカテコラミン $\beta 2$ 受容体をこのマウスの下肢骨格筋に発現・回復させると、オレキシンの代謝調節作用がその骨格筋で選択的に回復することを見出した。オレキシンは、行動発現そのものを制御するだけでなく、交感神経 β 作用を介して骨格筋の代謝を同時に調節することで、動機付け行動の発現に寄与すると考えられる。

2. 視床下部 AMP キナーゼによる食餌嗜好性の調節作用

私どもは、視床下部 AMP キナーゼが、レプチンやグルコースなどのシグナル分子として摂食行動に調節作用を及ぼすことを明らかにしている。今回私どもは、レンチウイルスベクターを用いて constitutively-active AMP キナーゼをマウス視床下部室傍核 (PVN) に選択的に発現させると (synapsin I プロモーター)、そのマウスは過食となり肥満することを見出した。興味深いことに、このマウスは高炭水化物食を好み、高脂肪食を好まないことも明らかとなった。しかも、脂肪酸阻害薬である etomoxir を PVN に作用させると、その食餌嗜好性は逆転した。これらの事実から、AMP キナーゼは、PVN で

の脂肪酸代謝を亢進させることで食餌嗜好性を調節している可能性がある。現在、PVN における代謝の変化と食餌嗜好性との関連を調べている。

3. AMP キナーゼ活性を調節するレプチンの調節作用とシグナル伝達機構

レプチンは、骨格筋において AMP キナーゼを活性化し、視床下部においては AMP キナーゼ活性を抑制することによってエネルギー代謝を制御している。私どもは、レプチンが、骨格筋細胞株において calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase を通して AMP キナーゼを活性化し、脂肪酸酸化を促進することを見出した。また、活性化した AMP キナーゼの一部は、核に移行して様々な脂肪酸関連遺伝子の発現に関与する PPAR α の発現を高めることを見出した。さらに、核に移行した AMP キナーゼが、SP1 の転写活性を促進することで PPAR α の発現を促進することを見出した (投稿中)。

4. BDNF による代謝調節作用の解析

BDNF は、神経栄養因子として知られている。しかし、BDNF は近年、免疫機能にも調節作用を営むなど、多様な調節作用を有することが明らかとなっている。私どもは、BDNF と受容体 TrkB が、脂肪組織や肝臓で発現していること、しかも、肥満・糖尿病モデル動物においてその発現が大きく亢進することを見出した。また、脂肪組織や肝臓で発現する TrkB は、TrkB-T1 と呼ばれる、これまで機能がほとんど明らかにされていないタイプであることをみいだした。私どもは、TrkB-T1 が 3T3-L1 脂肪細胞株に発現していることを見出し、これを用いて BDNF-TrkB-T1 の機能を調べた。その結果、BDNF が、Akt、MAPK を長時間活性化することを見出した。しかも、BDNF が動脈硬化を促進する adipokine の一つ、PAI-1 遺伝子の発現を抑制することを見いだした。このことから BDNF は、中枢神経系において神経細胞の成長因子として働くだけでなく、末梢組織での代謝調節因子としても調節作用を営んでいると考えられる。

7 脳機能計測センター

脳機能計測センターは、機能情報解析室、形態情報解析室、生体情報解析室の3室からなり、各室はそれぞれ核磁気共鳴装置、超高压電子顕微鏡、2光子レーザー顕微鏡の管理・運用を行っている。これらは、大型機器であったり高度に専門的な管理が必要な機器であったりすることから、共同利用のために全国の大学の研究者に開放され、広く使用されている。毎年、公募されている共同利用実験や一般共同研究を通じて所外の研究者と所内の研究者との共同研究が活発に行われている。また、センターでは所内の共通利用のための組織培養室、ネットワークサービス、生体情報解析システムの運用を行っている。これらの共通業務のほか、各室の助教授、助手はそれぞれ独自の研究テーマを持ち、以下のような研究活動が行われている。

7.1 機能情報解析室

脳の「意志システム」を神経回路レベルで解明することを目指して、サル脳の活動を大脳皮質フィールド電位記録法や陽電子断層撮影法を用いて解析する研究を継続している。

シータ周波数領域での神経活動は多種多様な状況で観察される。我々の知識は不十分で、この神経活動の意義を統一的に理解できる段階ではない。それでも現在までに多くの努力がなされ、シータ周波数での神経活動のある種のものがヒトや動物において「記憶」や「認知」や「注意」などと関係しているらしいことが示唆されてきた。ヒトの前頭葉周辺で観察されるシータ波はFrontal midline theta (Fmシータ) 波と呼ばれ、「注意集中」を要求される状況下でしばしば観察される。Fmシータ波は「注意」や「意志」を含む脳の基礎的なメカニズムに関係していると考えられ、その発生領域や発生メカニズムなどの生理学的な基盤の解明が期待される場所である。しかし、ヒトを対象としてそれらを解明することは、侵襲的な実験に限られた状況下でしか許されないために、極めて困難であると考えられる。当研究室では、この難点を克服するために、サルにおけるFmシータ波のモデルの作成を試みた。サルのモデルがあれば、単一細胞記録実験、破壊実験、電気刺激実

験、薬物投与実験など種々の手法を用いた研究への道が開けるからである。そして、運動課題を行うサルの前頭前野(9野)と前帯状野(32野)の大脳皮質フィールド電位に認められる特徴的なシータ波は、その周波数分布、空間分布、出現状況の類似性から、ヒトのFmシータ波に相同と考えて矛盾ないことを見出した(Tsujimoto et al, 2006)。サルのこの皮質領域は、先に報告した「やる気」に相関して局所脳血流変化を示す大脳皮質領域とも一致する(Tsujimoto et al, 2000)。この皮質領域が「注意」や「意志」のシステムに関係していると解釈して矛盾ない。現在は、このサルのモデルを用いて、シータ周波数領域での皮質間相互作用について研究を進めている。

7.2 形態情報解析室

形態情報解析室は、形態に関連する超高压電子顕微鏡室(別棟)と組織培養標本室(本棟2F)から構成される。

超高压電子顕微鏡室では、医学生物学用超高压電子顕微鏡(H-1250M型; 常用1,000 kV)を、昭和57年3月に導入して同年11月よりこれを用いての共同利用実験が開始されている。平成18年度は共同利用実験計画が25年目に入ったことになる。本年度には本研究所の超高压電顕の特徴を生かした応用研究の公募に対して全国(外国を含む)から応募があり、中途採択の1件を加えて合計14課題が採択されている。このうち7件は、韓国、米国、ドイツの外国からの研究者を代表または共同研究者に含む課題であり、それぞれの大学または研究所と生理学研究所は学術交流協定を結んでいる。これらは、厚い生物試料の立体観察と3次元解析の研究が主である。超高压電子顕微鏡室では、上記の共同利用実験計画を援助するとともに、これらの課題を支える各種装置の維持管理及び開発、医学生物学用超高压電子顕微鏡に関連する各種基礎データの集積および電子顕微鏡画像処理解析法の開発などに取り組んでいる。電子線トモグラフィーによる手法には、UCSD-NCMIRによる方法及びコロラド大で開発されたIMODプログラムでの方法を用いて解析を進めている。装置は、試料位置で 10^{-6} Pa台の高い真空度のもとに、各部

の劣化に伴う修理改造を伴いながらも、高い解像度を保って安定に運転されている。

組織培養標本室では古家園子助手による「メカノセンサーとしての小腸絨毛上皮下線維芽細胞に関する研究」が発展している。今年度は、小腸絨毛上皮細胞の中間系フィラメントの発現が小腸と大腸では、生後発達に伴って異なってくることをヴィメンチン、デスミン、 α -smooth muscle actin などの各種モノクローナル抗体やポリクローナル抗体を用いて明らかにした。

7.3 生体情報解析室

2006 年 1 月 1 日付けで根本知己が細胞器器官系生体膜研究部門助手から当室助教授に転出し、当室を担当することとなった。当室は、共通の 2 光子顕微鏡室と生理学研究所内の生体情報解析用コンピュータシステム、所内情報ネットワークの維持管理を担当することが任務である。2 光子顕微鏡室は共通棟地下の電子顕微鏡施設から本棟 5F511 号室に移動させ、室温湿度制御系や陽圧系などを設営するなど大幅な整備を実施し、近赤外超短光パルスレーザーを用いたシステムに適したクリーンルームとした。さらにバイオ分子センサープロジェクトの支援を受け、広帯域高出力型の超短光パルスレーザーシステム Maitai HP (Spectra Physics 社) を導入し、さらに生体恒常機能発達機構研究部門と共同して個体 *in vivo* イメージング用正立型 2 光子顕微鏡システムを構築した。本システムでは麻酔下のマウス大脳新皮質の表面から 0.9 mm 以上深部においても断層像を得ることが可能であり、世界でトップクラスの深部解像の実現に成功した (図)。これらの成果に基づき、科学技術振興機構産学共同シーズイノベーション事業を開始した。また現在、機能協同研究部門の倒立型 2 光子顕微鏡システムにも Maitai HP のレーザー光を導入できるように改良を加え、カルシウムイメージング

から光活性化、長波長蛍光タンパク質の利用といった様々な 2 光子励起法を活用した細胞機能アッセイが可能となりつつある。特に、2 光子顕微鏡を用い開口放出に関して新たな知見を得ることに成功した (Kishimoto et al, EMBO J 2006; Hatakeyama et al, J Physiol 2006; Kasai H et al, Adv Drug Deliv Rev, 2006)。また、基礎生物学研究所、東京医科歯科大学、日本大学と共同研究を実施し、初期発生、電解質輸送などにおける新たな Ca^{2+} 依存性細胞機能の分子機構の解明を進めた。また、生理学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所を横断して若手研究者の参加を募り、月に 1 回程度の定期的なバイオイメージング・セミナーを主催した。

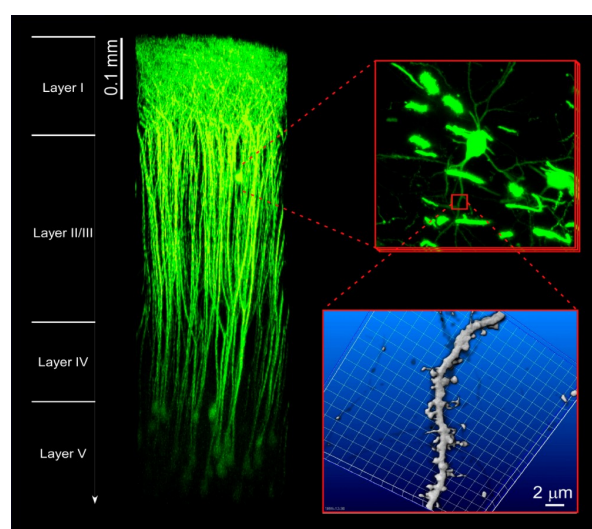


図. 生きているマウスの大脳皮質の GFP 発現神経細胞群の 3 次元再構築

2 光子顕微鏡の優れた深部到達性は、生体深部の微小細胞形態や活動を観察することを可能とする。新たに構築した “*in vivo*” 2 光子顕微鏡は、大脳表面から 0.9 mm 以上の深部を観察することが可能であり、マウス個体を生かしたまま大脳皮質全体を可視化し得る世界トップクラスの顕微鏡である。(鍋倉淳一教授との共同研究)。

8 行動・代謝分子解析センター

8.1 遺伝子改変動物作製室

2006 年 7 月、助手に富田江一先生を迎えて遺伝子改変動物作製室のスタッフは漸く充実し、ノックアウト (KO) マウス作製に向けての準備も整いつつある。研究内容もこれまでのラットの発生工学的研究に留まらず、マウスを用いた遺伝子ターゲッティングによる脳神経系遺伝子等の機能解明も推進していく予定である。

われわれはマウスおよびラットで遺伝子改変動物の作製技術を提供しつつ、遺伝子ターゲッティングによって KO ラットを作製することを目指している。これまでにトランスジェニック (Tg) ラットの作製効率改善や精原細胞株の樹立を試みるとともに、核移植や顕微授精など、ラットにおける発生工学技術の高度化に取り組んできた。以下に 2006 年に発表した論文 8 編のうち代表的な 1 編を紹介する。

Shinohara T, Kato M, Takehashi M, Lee J, Chuma S, Nakatsuji N, Kanatsu-Shinohara M & Hirabayashi M (2006). Rats produced by interspecies spermatogonial transplantation in mice and in vitro microinsemination. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13624-13628.

精原細胞の精子形成を研究するためには精細管移植が必須で、生殖幹細胞の分化能を評価するためにも有効な手段となる。しかしながら、異種動物間の環境下で成熟した生殖細胞が正常に分化し、かつ雄性配偶子として正常に機能するかどうか、証明されていなかった。そこでラット精原細胞をマウス精細管に移植することで精子細胞へと分化させ、それらをラット卵子に顕微授精して産仔発生能を検討した。生後 2 週齢の EGFP-Tg ラット精巣から酵素処理により精子幹細胞を採取し、予めブスルファンを投与することで内因性の精細胞を枯渇させたヌードマウスの細精管内に移植した。移植 5 ヶ月後のヌードマウス精巣にはラット生殖細胞由来の EGFP 発現が見られ、円形精子細胞、伸張精子細胞および成熟精子が観察された。これらの精子細胞を顕微授精した結果、239 個の移植胚から 13 匹 (5.4%) の産仔が誕生し、うち 7 匹が EGFP を発現していた。これらの産仔は妊孕性および正常なゲノム刷り込みパターンを保持していた。種間生殖細胞移植と顕微授精による産仔獲得は、遺伝子改変動物の作製ならびに絶滅危惧種の保護に有効な手段となり得る。

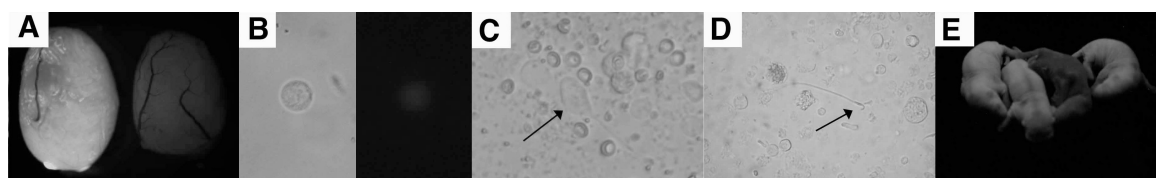


図. A, ラット精原幹細胞を移植したマウス精巣 (左). B, ラット円形精子細胞 (右; UV 下). C, ラット伸張精子細胞. D, 成熟精子. E, 顕微授精由来の EGFP 産仔.

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 ナノ形態生理研究部門

1. 位相差電子顕微鏡の開発と応用

位相板の開発と位相差法の改良を行っている (Sugitani & Nagayama, JPSJ 2006; 2006 年日本顕微鏡学会賞)。薄膜位相板を使う位相差法はコントラストを高めるが、分解能が下がる弱点を持っていた。この問題は無損失位相板の開発で解決する。そのためには電場、もしくは磁場を用いればよい。われわれは 1980 年代に日立の外村が証明したアハラノフーボーム効果をヒルベルト微分法に応用する着想を得、予備的実験を行い効果を実証した。そのほか共焦点位相差電子顕微鏡を着想し理論的考察を行った。

数年来幅広く共同研究を行い、種々の生物試料を観察してきたが (Kaneko et al, JB 2006; Tosaka et al, Polymer 2006; Ohta et al, Longmuir 2006)、医学生物学への応用として以下のテーマに絞り込んだ。i) 膜蛋白質の単粒子解析 (岡崎での共同研究としてチャネル類), ii) バクテリアのその場観察と核酸動態 (シアノバクテリアの DNA 可視化など), iii) 培養細胞のその場観察とオルガネラの細胞内動態 (特にミトコンドリア、ペルオキシゾームなど)。i) に関しては、位相差法と従来法の比較のため Gro EL を標準蛋白質として解析を行った。また富永研との共同研究で TRRV4 の 30 Å 立体像を得た。ii) については DNA の局在観察手法 (10 nm 分解能)、電子多色イメージング、の開発を始め、シアノバクテリアの DNA 局在について新知見を得た。iii) については、厚い樹脂包埋試料、氷包埋試料の位相差法応用の問題を研究した。

2. 傍細胞の水輸送研究

灌流顎下腺実験により AQP5 が浸透圧を感知し傍細胞水輸送を制御するフィードバック 制御の存在を実験的に支持した (Murakami et al, JMB 2006)。唾液分泌を増加するとして用いられている漢方薬が直接唾液腺に効果があるか否かを 20 種類の漢方薬について南京医科大学と共同実験を実施した。灌流顎下腺から分泌される蛋白質の質量分析をカトリック大学ローマ校と開始した。

3. 質量顕微鏡の開発と応用

質量顕微鏡は組織切片上の生体分子を同定する新しい手法である (2006 年 JSPS141 委員会 榊奨励賞)。島津製作所との共同研究で、切片の厚さの最適化 (Sugiura et al, JMSSJ 2006)、蛋白質分解処理のプロトコル最適化 (Shimma et al, SIA in press)、特殊フィルムの使用 (Sugiura et al, JMSSJ 2006)、マトリックスの塗布方法の工夫 (Sugiura et al, Anal Chem in press) を行い、検出感度を向上させた。現在までに質量顕微鏡はプロトタイプ 2 号機が完成している (島津評論 2006)。

チューブリンの観察と解析による細胞内輸送の研究においてチューブリン蛋白質が形成する微小管を位相差電子顕微鏡で観察し報告した (Setou et al, MMM 2006)。また、三菱化学生命科学研究所と共同で、チューブリン蛋白質の翻訳後修飾酵素を発見、質量分析での解析を行った (Shimma et al, JMSSJ 2006)

4. エンドサイトーシス経路の研究

Dartmouth Medical School との共同研究で、細胞でのエンドソームの運動性とエンドソーム系でのコレステロールの輸送が、その細胞内で生合成されるコレステロールのプールに依存していることを示唆した (Sugii et al, JBC 2006)。

5. 核酸塩基の新規デザインと合成の研究

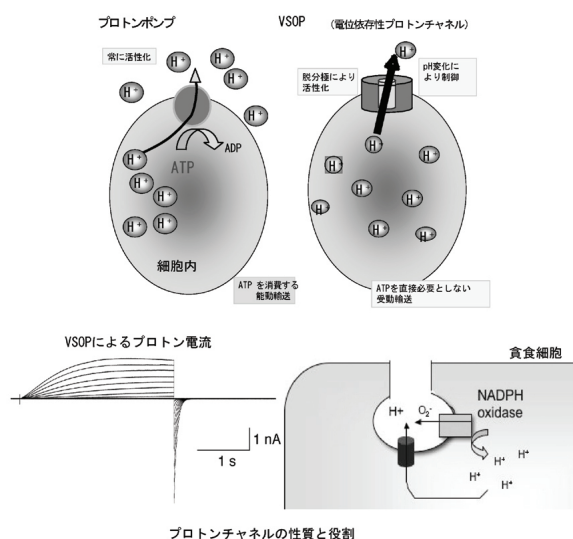
相対する塩基が特定の塩基でなくとも DNA 二重鎖の形成を維持する核酸塩基、pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7- (1H, 3H, 6H, 8H) -tetraone を開発した。この人工の核酸塩基は分子内水素移動による迅速なケト-エノール互変異性化と、プリン型-ピリミジン型塩基構造の配座異性化によって、相対する塩基に呼応して構造変化し、アデニン、グアニン、シトシン、チミンのすべてと塩基対を形成する。概念的に全く新規な核酸塩基であり、様々な生化学ツールとしての利用が期待される。

9.2 神経分化研究部門

主として、発現系細胞を用いた電位感受性タンパクの機能解析を中心に行い、トランスジェニックフィッシュを用いた神経回路機構の解析や、海産無脊椎動物の運動機能に関する研究も行っている。

1. 新規電位センサー蛋白の解析

昨年度見出した電位感受性酵素 Ci-VSP について、基礎的な動作メカニズムの解明を進めた。とくに、酵素活性を調節する膜電位依存性の定量的解析と、ホスファターゼ活性の基質特異性を明確にした。更に電位センサードメインのみから成る新たな電位センサー蛋白を同定した。これがポアドメインを欠くにも関わらずイオンの透過性を示し、これまでマクロファージなどの食細胞の食機能に関わることが示唆され分子実体が明らかでなかった電位依存性プロトンチャネルであることが明らかになった (Sasaki et al, Science 2006)。(図)



2. トランスジェニックゼブラフィッシュによる脊髄介在ニューロン機能の解析

脊髄介在ニューロンのサブタイプに特異的に GFPを発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作成し、*in vivo* パッチクランプ法により解析し、運動のモードに対応する神経回路を明らかにした (Kimura et al, J. Neurosci 2006)。

3. 尾索動物を用いたイオンチャネルの解析

発生過程での電位依存性 Ca^{2+} チャネルの役割を明らかにするため、単一の Ca_v2+ チャネル β サブユニット遺伝子が発現する尾索動物ホヤ胚の筋細胞を用いて gene knockdown を行った。筋細胞のマイクロフィラメントの螺旋状の配向に異常が生じ、電位依存性 Ca^{2+} チャネルが筋収縮に重要であるだけでなく機能形態の統合に重要であることを示した (Ohtsuka, Okamura, Dev. Biol 2006:産総研との共同)。ゲノム情報をもとに運動機能とイオンチャネル分子発現パターンとの関係を解析している。

4. 中枢神経細胞の電気的興奮性の分子的基盤

これまで神経系の電位依存性 Na^+ チャネルのうち神経軸索のアイソフォームについては不明な点が多かった。有髄軸索の興奮伝搬に重要な $\text{Na}_v1.6$ チャネルを発現系で解析し、従来チャネルのクラスター化に関わることが知られてきたアンキリン G が、クラスター化のみならず $\text{Na}_v1.6$ の不活性化機構の制御に関わることを明らかにした (Shirahata et al, J Neurophysiol 2006)。脱髄時の神経の異常な興奮性との原因の可能性として注目される。

9.3 細胞生理研究部門

痛み刺激受容・温度受容・体温調節の分子機構の解析を富永真琴が中心となっており、細胞接着・細胞運動の分子機構の解析を富永知子が中心となっており進めている。また、神経細胞発生に関わる Ca^{2+} 動態と TRP チャンルの解析を柴崎貢志が進めている。

1. 抗リン酸化 TRPV1 抗体の解析

800 番目のセリン残基がリン酸化した TRPV1 を特異的に認識する抗体を作成し、リン酸化 TRPV1 が TRPV1 感作時および脱感作からの回復時にその量が増加することを見いだした (Pain, 2006)。

2. 痛み刺激受容の分子機構の解析

痛み冷刺激やワサビの主成分等で活性化される TRPA1 チャンルの新規有効刺激をスクリーニングし、複数種類の新規刺激を見いだして、解析を進めている (投稿中)。

3. 中枢神経における温度感受性 TRPV チャンルの機能解析

海馬神経細胞およびアストロサイトにて温度感受性 TRP チャンル TRPV4 が発現していることを明らかにした。海馬神経細胞の TRPV4 は深部体温において恒常的に活性化して神経細胞を脱分極させ、神経の興奮性の制御に関わっていることを明らかにした (投稿中)。

4. 新規温度感受性 TRP チャンル TRPM2 の解析

TRPM2 が温かな温度によって活性化される新たな温度受容体であることを見だし、膵臓 β 細胞にて TRPM2 が強く発現して膵臓からのインスリン放出に関わることを発見した (EMBO J, 2006)。温度上昇によって、体温近傍で TRPM2 単一チャンネル電流の活性化が観察された (図 1)。さらに、TRPM2 の

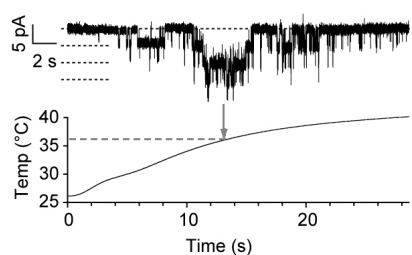


図 1

機能制御物質をスクリーニングして新たな阻害物質を発見した (投稿中)。

5. 免疫細胞での温度感受性 TRP チャンルの発現と機能

免疫細胞での TRP チャンルの発現プロファイルを解析し、温度感性チャンネルを含む多くの TRP チャンネルが特異的な発現パターンを示すことが分かった (Biochem Biophys Res Commun, 2006)。

6. 酸味受容体の発見

TRP チャンルファミリーに属する PKD2L1 と PKD1L3 がヘテロマーを形成して味蕾細胞に発現して酸味受容に関わることを明らかにした (図 2 は、クエン酸による活性化電流) (Proc Natl Acad Sci USA, 2006)。

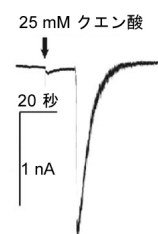


図 2

7. 表皮ケラチノサイトに発現する温度受容体 TRPV3, TRPV4 の解析

TRPV4 がケラチノサイトで細胞骨格蛋白質と結合してケラチノサイトの細胞接着ひいては皮膚のバリアー機能に関与することを明らかにした (投稿中)。また、ケラチノサイトで感知された温度情報が拡散性分子を介して感覚神経に伝達されると仮定して、バイオセンサーを使って温度刺激によってケラチノサイトから放出される分子を同定した (投稿中)。

8. 細胞運動の分子機構の解析

低分子 G 蛋白質 Rho の標的蛋白質である mDia を介する新たな情報伝達経路の解析によって、細胞運動の時・空間的制御機構を解明することを目指している。MDia と結合することを見いだした DIP のノックアウトマウスの解析を進めている。

第 V 部

業績リスト

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

英文原著

1. **Tateyama M & Kubo Y** (2006) Dual signaling is differentially activated by different active states of the metabotropic glutamate receptor1 α . *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1124-1128.
2. **Misaka T, Murate M, Fujimoto K & Kubo Y** (2006) The dynamin-related mouse mitochondrial GTPase OPA1 alters the structure of the mitochondrial inner membrane when exogenously introduced into COS-7 cells. *Neurosci Res* 55:123-133
3. **Fujiwara Y & Kubo Y** (2006) Functional roles of charged amino acid residues on the wall of the cytoplasmic pore of Kir2.1. *J Gen Physiol* 127:401-419.
4. **Fujiwara Y & Kubo Y** (2006) Regulation of the desensitization and ion selectivity of ATP-gated P2X₂ channels by phosphoinositides. *J Physiol* 576:135-149.
5. **Itoh M, Nagatomo K, Kubo Y & Saitoh O** (2006) Alternative splicing of RGS8 gene changes the binding property to the M1 muscarinic receptor to confer receptor type-specific Gq regulation. *J Neurochem* 99:1505-1516.
6. **Tateyama M & Kubo Y** (2006) Coupling profile of the metabotropic glutamate receptor 1a is regulated by the C-terminal domain. *Mol Cell Neurosci* (in press).

その他

1. 久保義弘 (2006) イオンチャネル・受容体の“機能する姿”の解明へ向けて. *細胞工学* 25:228-230.
2. 立山充博 & 久保義弘 (2006) 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化とシグナリングの多様性. *細胞工学* 25:247-250.

1.2 分子神経生理研究部門

英文原著

1. **Sakuma K, Fujimoto I, Hitoshi S, Tanaka F, Ikeda T, Tanabe K, Toyokuni S, Wada H, Mio T, Mishima M & Ikenaka K** (2006) An N-glycan structure correlates with pulmonary metastatic ability of cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 340:829-835.
2. **Ito S, Kawano Y, Katakura H, Takenaka K, Adachi M, Sasaki M, Shimizu K, Ikenaka K, Wada H & Tanaka F** (2006) Expression of MAGE-D4, A novel MAGE family antigen, is correlated with tumor-cell proliferation of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 51:79-88.
3. **Watanabe K, Tamamaki N, Furuta T, Ackerman SL, Ikenaka K & Ono K** (2006) Dorsally derived netrin-1 provides an Inhibitory cue & elaborates the “waiting period” for primary sensory axons in the developing spinal cord. *Development* 133:1379-1386.
4. **Tanabe K & Ikenaka K** (2006) In-column removal of hydrazine and N-acetylation of oligosaccharides released by hydrazinolysis. *Anal Biochem* 348:324-326.
5. **Nakahira E, Kagawa T, Shimizu T, Goulding MD & Ikenaka K** (2006) Direct evidence that ventral forebrain cells migrate to the cortex and contribute to the generation of cortical myelinating oligodendrocytes. *Dev Biol* 291:123-131.

6. **Ma J, Matsumoto M, Tanaka KF, Takebayashi H & Ikenaka K** (2006) An animal model for late onset chronic demyelination disease caused by failed terminal differentiation of oligodendrocytes. *Neuron Glia Biol* 2:81-91.
7. **Furusho M, Ono K, Takebayashi H, Masahira N, Kagawa T, Ikeda K & Ikenaka K** (2006) Involvement of the Olig2 transcription factor in cholinergic neuron development of the basal forebrain. *Dev Biol* 293:348-357.
8. **Masahira N, Takebayashi H, Ono K, Watanabe K, Ding L, Furusho M, Ogawa Y, Nabeshima Y, Alvarez-Buylla A, Shimizu K & Ikenaka K** (2006) Olig2-positive progenitors in the embryonic spinal cord give rise to not only to motoneurons and oligodendrocytes, but also to a subset of astrocytes and ependymal cells. *Dev Biol* 293:358-369.
9. **Tanaka KF, Ochi N, Hayashi T, Ikeda E & Ikenaka K** (2006) Fluoro-Jade: New fluorescent marker of Rosenthal fibers. *Neurosci Lett* 407:127-130.
10. **Tao H, Ono K, Kurose H, Noji S & Ohuchi H** (2006) Exogenous FGF10 can rescue an eye-open at birth phenotype of FGF10-null mice by activating activin and TGF α -EGFR signaling. *Dev Growth Differ* 48:339-346.
11. **Nagata I, Ono K, Kawana A & Kimura-Kuroda J** (2006) Aligned neurite bundles of granule cells regulate orientation of Purkinje cell dendrites by perpendicular contact guidance in two-dimensional and three-dimensional mouse cerebellar cultures. *J Comp Neurol* 499:274-289.
12. **Wada T, Haigh JJ, Ema M, Hitoshi S, Chaddah R, Rossant J, Nagy A & van der Kooy D** (2006) Vascular endothelial growth factor directly inhibits primitive neural stem cell survival but promotes definitive neural stem cell survival. *J Neurosci* 26:6803-6812.
13. **Alexson TO, Hitoshi S, Coles BL, Bernstein A & van der Kooy D** (2006) Notch signaling is required to maintain all neural stem cell populations ? irrespective of spatial or temporal niche. *Dev Neurosci* 28:34-48.
14. **Naruse M, Nakahira E, Miyata T, Hitoshi S, Ikenaka K & Bansal R** (2006) Induction of oligodendrocyte progenitors in dorsal forebrain by intraventricular microinjection of FGF-2. *Dev Biol* 297:262-273.
15. **Hasegawa A, Naruse M, Hitoshi S, Iwasaki Y, Takebayashi H & Ikenaka K** (2006) Regulation of glial development by cystatin C. *J Neurochem* (in press).
16. **Ma J, Tanaka KF, Yamada G & Ikenaka K** (2006) Induced expression of cathepsins and cystatin C in a murine model of demyelination. *Neurochem Res* (in press).

その他

1. **池中一裕, 成瀬雅衣** (2006) オリゴデンドロサイトの分化シグナル, 特集 ミエリン化の機構とその異常. *生体の科学* 57:158-161.
2. **鳥居知宏, 池中一裕** (2006) 糖鎖研究におけるバイオインフォーマティクスの現状, 特集 1 脳機能解析にバイオインフォーマティクスは有効か? *脳* 21 9:33-38.
3. **渡辺啓介, 小野勝彦** (2006) 脳の形態解析テクノロジー; 19 世紀から 21 世紀まで. *バイオテクノロジージャーナル* 6:92-96.

1.3 細胞内代謝研究部門

英文原著

1. **Nomura T, Yoshimura K & Sokabe M** (2006) Lipid-protein interaction of the MscS mechanosensitive channel examined by scanning mutagenesis. *Biophys J* 91:2874-2881.
2. **Yokoyama S, Yokoyama Y, Kawai T, Kobayashi S, Nagimo M, Oda K, Nimura Y & Sokabe M** (2006) Biphasic activation of liver regeneration associated signals at an early stage after portal vein branch ligation. *Biochem Biophys Res Comm* 349:732-739.
3. **Kobayashi S, Nagino, M, Yokoyama Y, Nimura T & Sokabe M** (2006) Evaluation of hepatic interleukin-6 secretion following portal branch ligation using a minimal surgical stress model. *J Surg Res* 135:27-33.
4. **Takeda H, Komori K, Nishikimi N, Nimura Y, Sokabe M & Naruse K** (2006) Bi-phasic activation of eNOS in response to uni-axial cyclic stretch is mediated by differential mechanisms in BAECs. *Life Sci* 79:233-239.
5. **Kuge T, Van Meerveld GB & Sokabe M** (2006) Stress-induced breakdown of intestinal barrier function in the rat: reversal by wood creosote. *Life Sci* 79:913-918.
6. **Chen L, Yamada K, Nabeshima T & Sokabe M** (2006) $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β -amyloid infused rats. *Neuropharmacol* 50:254-268.
7. **Chen L, Dai XN & Sokabe M** (2006) Chronic application of DHEAS enhances long-term potentiation in rat hippocampal CA1 via sigma 1 receptor. *Neuropharmacol* 50:380-392.
8. **Chen L, Miyamoto Y, Dai XN, Mori N & Sokabe M** (2006) Chronic DHEAS administration facilitates hippocampal long-term potentiation through the Src family kinase-dependent activation of ERK. *Neuropharmacol* 51:659-670.
9. **Li Z, Zou R, Cui S, Xei G, Cai W, Sokabe M & Chen L** (2006) DHEAS prevents LTP impairment following forebrain ischemia in rat hippocampal CA1 by regulating tyrosine phosphorylation of NMDA receptor. *Neuropharmacol* 51:958-966.
10. **Sakai H, Kawawaki J, Moriura Y, Mori H, Morihata H & Kuno M** (2006) pH dependence and inhibition by extracellular calcium of proton currents via plasmalemmal vacuolar-type H^+ -ATPase in murine osteoclasts. *J Physiol* 576:417-425.
11. **Miyashita T, Tatsumi H, Hayakawa K, Mori N & Sokabe M** (2006) Quantitative estimation of Na^+ - K^+ ATPase activity in the endolymphatic sac epithelial cells of guinea-pig. *Pflügers Arch* (in press).
12. **Dai S, Chen L & Sokabe M** (2006) Neurosteroid estradiol rescues ischemia-induced deficit in the long-term potentiation in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropharmacol* (in press).

その他

1. **Furuya K, Furuya S & Sokabe M** (2006) Mechanosensing in intestinal villi: ATP signaling in subepithelial fibroblasts network. "Biomechanics at Micro and Nano-scale Levels, Volume II" (Ed Wada H), World Scientific Publishing, Hackensack, NJ, pp 72-84.
2. **曾我部正博** (2006) 単一細胞内シグナリングの時空間特性：シナプス可塑性のモデルとしての細胞力覚機構. "ニューロインフォマティクス" (臼井支朗 編), オーム社, 東京, pp 13-21.
3. **高橋賢, 曾我部正博** (2006) カリウムチャネルの比較生物学. 生体の科学「生物進化の分子マップ」 57:472-473.
4. **吉村健二郎, 野村健, 曾我部正博** (2006) 細胞メカノセンサーの実体と機能. 物理学雑誌 (in press).

2 細胞器官研究系

2.1 機能協関研究部門

英文原著

1. **Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y & Craigen WJ** (2006) Genetic demonstration that the plasma membrane maxi-anion channel and voltage-dependent anion channels (VDACS) are unrelated proteins. *J Biol Chem* 281:1897-1904.
2. **Maeno E, Shimizu T & Okada Y** (2006) Normotonic cell shrinkage induces apoptosis under extracellular low Cl⁻ conditions in human lymphoid and epithelial cells. *Acta Physiologica* 187:217-222.
3. **Liu H, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y & Sabirov RZ** (2006) Roles of two types of anion channels in glutamate release from mouse astrocytes under ischemic or osmotic stress. *Glia* 54:343-357.
4. **Nukui M, Shimizu T & Okada Y** (2006) Normotonic cell shrinkage induced by Na⁺ deprivation results in apoptotic cell death in human epithelial HeLa cells. *J Physiol Sci* 56:335-339.
5. **Numata T, Shimizu T & Okada Y** (2006) TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* (in press, doi:10.1152/ajpcell.00367.2006).
6. **Numata T, Shimizu T & Okada Y** (2006) Direct mechano-stress sensitivity of TRPM7 channel. *Cell Physiol Biochem* (in press).
7. **Shimizu T, Wehner F & Okada Y** (2006) Inhibition of hypertonicity-induced cation channels sensitizes HeLa cells to shrinkage-induced apoptosis. *Cell Physiol Biochem* 18:295-302.
8. **Maeno E, Takahashi N & Okada Y** (2006) Dysfunction of regulatory volume increase is a key component of apoptosis. *FEBS Lett* 580:6513-6517.
9. **Lee EL, Shimizu T, Ise T, Numata T, Kohno K & Okada Y** (2006) Impaired activity of volume-sensitive Cl⁻ channel is involved in cisplatin resistance of cancer cells. *J Cell Physiol* (in press).
10. **Wang H-Y, Shimizu T, Numata T & Okada Y** (2006) Role of acid-sensitive outwardly rectifying anion channels in acidosis-induced cell death in human epithelial cells. *Pflügers Arch Eur J Physiol* (in press).

その他

1. **Okada Y** (2006) Cell volume-sensitive chloride channel: Phenotypic properties and molecular identity. "Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation" (Ed. F Lang), Karger, Basel, pp 9-24.
2. **Okada Y** (2006) Foreword: Ion channel roles in cell death induction. *J Membrane Biol* 209:1-2.
3. **Okada Y, Shimizu T, Maeno E, Tanabe S, Wang X & Takahashi N** (2006) Volume-sensitive chloride channels involved in apoptotic volume decrease and cell death. *J Membrane Biol* 209:21-29.

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

英文原著

1. **Matsumoto M, Togawa M & Komatsu H** (2006) Air-driven eye shutter system for vision experiments using awake behaving animals. *J Neurosci Methods* 153:130-134.
2. **Ogawa T & Komatsu H** (2006) Neuronal dynamics of bottom-up and top-down processes in area V4 of macaque monkeys performing a visual search. *Exp Brain Res* 173:1-13.
3. **Amano K, Goda N, Nishida S, Ejima Y, Takeda T & Ohtani Y** (2006) Estimation of the timing of human visual perception from magnetoencephalography. *J Neurosci* 26:3981-3991.
4. **Kawawaki D, Shibata T, Goda N, Doya K & Kawato M** (2006) Anterior and superior lateral occipito-temporal cortex responsible for target motion prediction during overt and covert visual pursuit. *Neurosci Res* 54:112-123.
5. **Koida K & Komatsu H** (2006) Effects of task demands on the responses of color-selective neurons in the inferior temporal cortex. *Nat Neurosci* (in press).

その他

1. **Komatsu H** (2006) The neural mechanisms of perceptual filling-in. *Nat Rev Neurosci* 7:220-231.
2. **Ogawa T & Komatsu H** (2006) A neural pooling hypothesis for target selection in visual search. "Brain-Inspired IT II: Decision and behavioral choice organized by natural and artificial brains" (Ed Ishii K, Natsume K & Hanazawa A), Elsevier, Amsterdam, pp. 69-72.

3.2 神経シグナル研究部門

英文原著

1. **Satake S, Song SY, Cao Q, Satoh H, Rusakov DA, Yanagawa Y, Ling EA, Imoto K & Konishi S** (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci* 26:2278-2289.
2. **Sasaki S, Huda K, Inoue T, Miyata M & Imoto K** (2006) Impaired feedforward inhibition of the thalamocortical projection in epileptic Ca^{2+} channel mutant mice, tottering. *J Neurosci* 26:3056-3065.
3. **Tallini YN, Ohkura M, Choi BR, Ji G, Imoto K, Doran R, Lee J, Plan P, Wilson J, Xin HB, Sanbe A, Gulick J, Mathai J, Robbins J, Salama G, Nakai J & Kotlikoff MI** (2006) Imaging cellular signals in the heart in vivo: Cardiac expression of the high-signal Ca^{2+} indicator GCaMP2. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:4753-4758.
4. **Itoh H, Horie M, Ito M & Imoto K** (2006) Arrhythmogenesis in the short-QT syndrome associated with combined HERG channel gating defects: a simulation study. *Circulation J* 70:502-508.
5. **Yamagata Y, Imoto K & Obata K** (2006) A mechanism for the inactivation of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II during prolonged seizure activity and its con-

sequence after the recovery from seizure activity in rats in vivo. *Neuroscience* 14:981-992.

6. **Inoue T, Murakami M, Watanabe S, Inokuma Y & Kirino Y** (2006) In vitro odor-aversion conditioning in a terrestrial mollusk. *J Neurophysiol* 95:3898-3903.
7. **Miyata M & Imoto K** (2006) Different composition of glutamate receptors in corticothalamic and lemniscal synaptic responses and their roles in the firing responses of ventrobasal thalamic neurons in juvenile mice. *J Physiol* 575:161-174.
8. **Inoue T & Imoto K** (2006) Feedforward inhibitory connections from multiple thalamic cells to multiple regular-spiking cells in layer 4 of the somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 96:1746-1754.
9. **Kodama T, Itsukaichi-Nishida Y, Fukazawa Y, Wakamori M, Miyata M, Molnar E, Mori Y, Shigemoto R & Imoto K** (2006) A $\text{Ca}_v2.1$ calcium channel mutation rocker reduces the number of postsynaptic AMPA receptors in parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Eur J Neurosci* 24:2993-3007.

その他

1. 宮田麻理子 (2006) 炎症性疼痛と代謝型グルタミン酸受容体. *Clinical Neuroscience* 24:180-184.

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

英文原著

1. **Kida T, Wasaka T, Nakata H & Kakigi R** (2006) Centrifugal regulation of task-relevant somatosensory signals to trigger a voluntary movement. *Exp Brain Res* 169:289-301.
2. **Ihara A & Kakigi R** (2006) Oscillatory activity in the occipitotemporal area related to the visual perception of letters of a first/second language and pseudoletters. *Neuroimage* 29:789-796.
3. **Hashimoto A, Watanabe S, Inui K, Hoshiyama M, Murase S & Kakigi R** (2006) Backward-masking: The effect of the duration of the second stimulus on recognition of the first stimulus. *Neuroscience* 137:1427-1437.
4. **Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Kida T & Kakigi R** (2006) The characteristics of the nogo-N140 component in somatosensory go/nogo tasks. *Neurosci Lett* 397:318-322.
5. **Noguchi Y & Kakigi R** (2006) Time representations can be made from non-temporal information in the brain: an MEG study. *Cereb Cortex* 16:1797-1808.
6. **Nakamura M, Watanabe S, Gunji A & Kakigi R** (2006) The MEG response to upright and inverted face stimuli in a patient with Williams syndrome. *Pediatric Neurol* 34:412-414.
7. **Inui K, Sannan H, Miki K, Kaneoke Y & Kakigi R** (2006) Timing of early activity in the visual cortex as revealed by simultaneous MEG and ERG recordings. *Neuroimage* 30:239-244.
8. **Inui K, Tsuji T & Kakigi R** (2006) Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* 16:355-365.
9. **Inui K, Okamoto H, Miki K, Gunji A & Kakigi R** (2006) Serial and parallel processing in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex* 16:18-30.
10. **Miyanari A, Kaneoke Y, Ihara A, Watanabe S, Osaki Y, Kubo T, Kato A, Yoshimine T, Sagara Y & Kakigi R** (2006) Neuromagnetic changes of brain rhythm evoked by intravenous olfactory stimulation in humans. *Brain Topogr* 18:189-199.

11. **Hoshiyama M, Kakigi R, Takeshima Y, Miki K & Watanabe S** (2006) Differential priming effects of color-opponent subliminal stimulation on visual magnetic responses. *Hum Brain Mapp* 27:811-818.
12. **Tsuji T, Inui K, Kojima S & Kakigi R** (2006) Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* 123:322-331.
13. **Kida T, Wasaka T, Nakata H, Akatsuka K & Kakigi R** (2006) Centrifugal regulation of a task-relevant somatosensory signal triggering voluntary movement without a preceding warning signal. *Exp Brain Res* 173:733-741.
14. **Watanabe S, Kakigi R, Miki K & Puce A** (2006) Human MT/V5 activity on viewing eye gaze changes in others: A magnetoencephalographic study. *Brain Res* 1092:152-160.
15. **Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Akatsuka K, Kida T & Kakigi R** (2006) Higher anticipated force required a stronger inhibitory process in go/nogo tasks. *Clin Neurophysiol* 117:1669-1676.
16. **Inui K & Kakigi R** (2006) Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 96:775-784.
17. **Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K & Kakigi R** (2006) Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 16:1289-1295.
18. **Hoshiyama M, Kakigi R, Takeshima Y, Miki K & Watanabe S** (2006) Priority of face perception during subliminal stimulation using a new color-opponent flicker stimulation. *Neurosci Lett* 402:57-61.
19. **Kida T, Wasaka T, Inui K, Nakata H, Akatsuka K & Kakigi R** (2006) Centrifugal regulation of human cortical responses to a task-relevant somatosensory signal triggering voluntary movement. *Neuroimage* 32:1355-1364.
20. **Kida T, Wasaka T, Nakata H, Akatsuka K & Kakigi R** (2006) Active attention modulates passive attention-related neural responses to sudden somatosensory input against a silent background. *Exp Brain Res* 175:609-617.
21. **Wasaka T, Kida T, Nakata H & Kakigi R** (2006) Pre-movement modulation of tibial nerve SEPs caused by a self-initiated dorsiflexion. *Clin Neurophysiol* 117:2023-2029.
22. **Fujioka T, Ross B, Kakigi R, Pantev C & Laurel T** (2006) One year of musical training affects development of auditory cortical evoked fields in young children. *Brain* 129:2593-2608.
23. **Kaneoke Y & Kakigi R** (2006) Spatial integration of visual motion with separate speed and direction information. *Neuroreport* 17:1841-1845.
24. **Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Watanabe S & Kakigi R** (2006) Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy. *Neuroimage* (in press).
25. **Gunji A, Ishii R, Chau W, Kakigi R & Pantev C** (2006) Rhythmic brain activities related to singing in humans. *Neuroimage* (in press).
26. **Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R & Goto F** (2006) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* (in press).
27. **Akatsuka K, Wasaka T, Nakata H, Kida T, Hoshiyama M, Tamura Y & Kakigi R**

(2006) Objective examination for two-point stimulation using a somatosensory oddball paradigm: an MEG study. Clin Neurophysiol (in press).

28. **Hoshiyama M, Okamoto H & Kakigi R** (2006) Priority of repetitive adaptation to mismatch response following un-discriminable auditory stimulation: A magnetoencephalographic study. Eur J Neurosci (in press).

その他

1. **Miki K, Watanabe S & Kakigi R** (2006) Cortical activities elicited by viewing mouth movements: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol (Supplement 59) 27-34.
2. **Inui K, Wang X, Qiu Y, Tsuji T, Nakata H & Kakigi R** (2006) Cortical processing of noxious information in humans: a magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol (Supplement 59) 127-133.
3. **Hoshiyama M & Kakigi R** (2006) Functional changes in cortical components of somatosensory evoked responses by stimulus repetition. Clin Neurophysiol (Supplement 59) 149-157.
4. **Kaneoke Y** (2006) Magnetoencephalography: In search of neural processes for visual motion information. Prog Neurobiol (in press).
5. **柿木隆介, 秋云海, 野口泰基, 本田学, 中田大貴, 田村洋平, 田中悟志, 定藤規弘, 王曉宏, 乾幸二** (2006) C 線維を上行する信号によって賦活される脳部位: 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究. 日本疼痛学会誌 21:1-8.
6. **藤岡孝子, 柿木隆介** (2006) 聴覚野からはじまる音楽認知. 臨床脳波 48:25-30.
7. **乾幸二, 柿木隆介** (2006) 痛みの脳内機構. 脳と神経 58:5-15.
8. **軍司敦子, 柿木隆介, 寶珠山稔** (2006) 発声時の聴覚誘発反応. 臨床脳波 48:355-359.
9. **成富博章, 柿木隆介, 大平貴之, 梶田泰一, 鎌田恭輔, 川口秀明, 千葉喜英, 飛松省三, 吉峰俊樹** (2006) 脳血管障害患者に対する脳磁図検査ガイドライン. 脳卒中 27:445-456.
10. **寶珠山稔, 柿木隆介** (2006) 意識閾値以下の顔刺激による脳反応. 臨床脳波 48:468-473.
11. **藤岡孝子, 柿木隆介** (2006) 聴覚性認知 (1) 音を聞き分ける - MEG による局在. 臨床神経科学 24:1200-1201.
12. **柿木隆介, 秋云海, 野口泰基, 本田学, 中田大貴, 田村洋平, 田中悟史, 定藤規弘, 王曉宏, 乾幸二** (2006) C 線維を上行する信号によって賦活される脳部位: 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究. Pain Research 21:95-102.
13. **乾幸二, 柿木隆介** (2006) 感覚情報の階層的处理. 臨床脳波 48:697-703.
14. **柿木隆介** (2006) 特集「痛みの中枢機構」によせて. ペインクリニック 27:1503-1504.
15. **乾幸二** (2006) ヒト侵害受容系の電気生理学的検索. ペインクリニック 27:1505-1517.
16. **野口泰基, 柿木隆介** (2006) ヒト視覚腹側路における神経順応効果の時間的動態. 臨床脳波 48:761-766.

4.2 生体システム研究部門

英文原著

1. **Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A** (2006) Origins of GABA_A and GABA_B receptor mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. J Neurosci 26:6554-6562.
2. **Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A & Takada M** (2006) Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. Neurosci Res

56:300-308.

3. **Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A** (2006) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. *J Neurosci* (in press).

その他

1. 南部篤 (2006) DBS に神経生理学が寄与できること. *臨床脳波* 48:327-336.

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

英文原著

1. **Lujan R & Shigemoto R** (2006) Localization of metabotropic GABA receptor subunits $GABA_{B1}$ and $GABA_{B2}$ relative to synaptic sites in the rat developing cerebellum. *Eur J Neurosci* 23:1479-1490.
2. **Inamura M, Itakura M, Okamoto H, Hoka S, Mizoguchi A, Fukazawa Y, Shigemoto R, Yamamori S & Takahashi M** (2006) Differential localization and regulation of stargazin-like protein, gamma-8 and stargazin in the plasma membrane of hippocampal and cortical neurons. *Neurosci Res* 55:45-53.
3. **Kulik A, Vida I, Fukazawa Y, Guetg N, Kasugai Y, Marker CL, Rigato F, Bettler B, Wickman K, Frotscher M & Shigemoto R** (2006) Compartment-dependent colocalization of Kir3.2-containing K^+ channels and $GABA_B$ receptors in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 26:4289-4297.
4. **Vigot R, Barbieri S, Brauner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang YP, Lujan R, Jacobson LH, Biermann B, Fritschy JM, Vacher CM, Muller M, Sansig G, Guetg N, Cryan JF, Kaupmann K, Gassmann M, Oertner TG & Bettler B** (2006) Differential compartmentalization and distinct functions of $GABA_B$ receptor variants. *Neuron* 50:589-601.
5. **Shaban H, Humeau Y, Herry C, Cassasus G, Shigemoto R, Ciochi S, Barbieri S, van der Putten H, Kaupmann K, Bettler B & Luthi A** (2006) Generalization of amygdala LTP and conditioned fear in the absence of presynaptic inhibition. *Nat Neurosci* 9:1028-1035.
6. **Momiyama T & Zaborszky L** (2006) Somatostatin presynaptically inhibits both GABA and glutamate release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *J Neurophysiol* 96:686-694.
7. **Brewster AL, Chen Y, Bender RA, Yeh A, Shigemoto R & Baram TZ** (2006) Quantitative analysis and subcellular distribution of mRNA and protein expression of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels throughout development in rat hippocampus. *Cereb Cortex* (in press).
8. **Toth K, Wittner L, Urban Z, Doyle WK, Buzsaki G, Shigemoto R, Freund TF & Magloczky Z** (2006) Morphology and synaptic input of substance P receptor-immunoreactive interneurons in control and epileptic human hippocampus. *Neuroscience* (in press).
9. **Luyt K, Slade TP, Dorward JJ, Durant CF, Wu Y, Shigemoto R, Varadi A & Molnar E** (2006) $GABA_B$ receptors are expressed in developing oligodendrocytes. *J Neurochem* (in press).
10. **Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnar E, Fujimoto K & Shigemoto R** (2006) Number and density of AMPA receptors in individual synapses in the rat cerebellum as

revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labeling. J Neurosci (in press).

その他

1. 重本隆一, 深澤有吾 (2006) 凍結割断レプリカ免疫標識法. 生体の科学 57:273-280.
2. 棚山俊彦 (2006) 線条体 GABA 性シナプス伝達修飾とその生後発達. “GABA:最新の話題 New Frontiers of Neurotransmitter Research” (佐藤公道, 辻省次 et al. 編), Excerpta Medica/Elsevier Japan, Tokyo, pp 37-56.
3. **Matsui K & von Gersdorff H** (2006) The great escape of glutamate from the depth of presynaptic invaginations. Neuron 50:669-671.
4. **Matsui K & Jahr CE** (2006) Exocytosis unbound. Curr Opin Neurobiol, 16:305-311.
5. **Fukazawa Y, Tokita-Masugi M, Tarusawa E, Hagiwara A & Shigemoto R** (2006) SDS-digested freeze-fracture replica labelling (SDS-FRL). “Modern Cryo-preparation Methods for Transmission Electron Microscopy”, CRC press (in press).

5.2 大脳神経回路論研究部門

英文原著

1. **Kawaguchi Y, Karube F & Kubota Y** (2006) Dendritic branch typing and spine expression patterns in cortical nonpyramidal cells. Cereb Cortex 16:696-711.
2. **Morishima M & Kawaguchi Y** (2006) Recurrent connection patterns of corticostriatal pyramidal cells in frontal cortex. J Neurosci 26:4394-4405.
3. **Gulledge AT, Park SB, Kawaguchi Y & Stuart G** (2006) Heterogeneity of phasic cholinergic signalling in neocortical neurons. J Neurophysiol (in press).

5.3 心理生理学研究部門

英文原著

1. **Aramaki Y, Honda M & Sadato N** (2006) Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroscience 141:2147-2153.
2. **Aramaki Y, Honda M, Okada T & Sadato N** (2006) Neural correlates of the spontaneous phase transition during bimanual coordination. Cereb Cortex 16:1338-1348.
3. **Iidaka T, Matsumoto A, Nogawa J, Yamamoto Y & Sadato N** (2006) Frontoparietal network involved in successful retrieval from episodic memory. Spatial and temporal analyses using fMRI and ERP. Cereb Cortex 16:1349-1360.
4. **Iidaka T, Matsumoto A, Haneda K, Okada T & Sadato N** (2006) Hemodynamic and electrophysiological relationship involved in human face processing: evidence from a combined fMRI-ERP study. Brain Cogn 60:176-186.
5. **Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T & Sadato N** (2006) Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. Brain Res. (in press)
6. **Kansaku K, Carver B, Johnson A, Matsuda K, Sadato N & Hallett M** (2006) The role

- of the human ventral premotor cortex in counting successive stimuli. *Exp Brain Res.* (in press)
7. **Kansaku K, Johnson A, Grillon ML, Garraux G, Sadato N & Hallett M** (2006) Neural correlates of counting of sequential sensory and motor events in the human brain. *Neuroimage* 31:649-660.
 8. **Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N & Lederman SJ** (2006) Multisensory activation of the intraparietal area when classifying grating orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:7491-7501.
 9. **Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K & Sadato N** (2006) The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 16:669-675.
 10. **Tanaka M, Sadato N, Okada T, Mizuno K, Sasabe T, Tanabe HC, Saito DN, Onoe H, Kuratsune H & Watanabe Y** (2006) Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: a fMRI study. *BMC Neurol* 6:9.
 11. **Uchiyama H, Seki A, Kageyama H, Saito DN, Koeda T, Ohno K & Sadato N** (2006) Neural substrates of sarcasm: A functional magnetic-resonance imaging study. *Brain Res* 1124:100-110.

その他

1. **Sadato N** (2006) Cross-modal plasticity in the blind revealed by functional neuroimaging. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:75-79.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

英文原著

1. **Isa T, Ohki Y, Seki K & Alstermark B** (2006) Properties of propriospinal neurons in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95:3674-3685.
2. **Tanaka H, Ikenaka K & Isa T** (2006) Electrophysiological abnormalities precede apparent histological demyelination in the central nervous system of mice overexpressing proteolipid protein. *J Neurosci Res* 84:1206-1216.
3. **Sooksawate T & Isa T** (2006) Properties of cholinergic responses in neurons in the intermediate gray layer of rat superior colliculus. *Eur J Neurosci* 24:3096-3108.

その他

1. **Isa T & Sparks DL** (2006) Microcircuit of the superior colliculus: A neuronal machine that determines timing and endpoint of saccadic eye movements. "Microcircuits. The interface between neurons and global brain function" (Ed Grillner S & Graybiel AM), MIT Press, Cambridge, MA, pp 5-34.
2. **Kiehn O, Büschges A, Duch C, Grillner S, Isa T, Lansner A, Pflüger H-J, Richter DW, Sillar KT, Smith JC & Sparks DL** (2006) Group report: Microcircuits in the motor system. "Microcircuits. The interface between neurons and global brain function" (Ed Grillner S

& Graybiel AM), MIT Press, Cambridge, MA, pp 77-104.

3. **Alstermark B, Isa T, Pettersson L-G & Sasaki S** (2006) The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal premotoneuronal centre for voluntary motor control. *Acta Physiol Scand* (in press).
4. **Pettersson L-G, Alstermark B, Blagovechtchenski E, Isa T & Sasaki S** (2006) Skilled digit movements in feline and primate — descending control and motor recovery after spinal cord injuries. *Acta Physiol Scand* (in press).
5. **Isa T, Ohki Y, Alstermark B, Pettersson L-G & Sasaki S** (2006) Direct and indirect cortico-motoneuronal pathways and control of hand/arm movements. *Physiology* (in press).
6. **西村幸男, 伊佐正** (2006) 手の巧緻運動を支える皮質脊髄路とその損傷後の機能回復. *実験医学* 24(No.15 増刊号):200-207.
7. **伊佐正** (2006) 脳の損傷からどう立ち直るか. “2005 世界脳習慣の講演より 子どもの脳から大人の脳へ” (脳の世紀推進会議 編), クバプロ, 東京, pp 69-104.
8. **伊佐正** (2006) 「ニホンザル」バイオリソースプロジェクトについて. *遺伝* 60: 30-31.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

英文原著

1. **Nakamura T, Jeromin A, Smith G, Kurushima H, Koga H, Nakapeppu Y, Wakabayashi S & Nabekura J** (2006) Novel role of neuronal Ca^{2+} sensor-1 as a survival factor up-regulated in injured neurons. *J Cell Biol* 172:1081-1091.
2. **Matsumoto N, Noda E & Nabekura J** (2006) Run down of GABAergic depolarization during metabolic inhibition of rat hippocampal CA1 neurons. *Life Sci* 79:1021-1026.
3. **Kanematsu T, Yasunaga A, Mizoguchi Y, Kuratani A, Kittler JT, Jovanovic JN, Takenaka K, Nakayama KI, Fukami K, Takenawa T, Moss SJ, Nabekura J & Hirata M** (2006) Modulation of GABA_A receptor phosphorylation and membrane trafficking by phospholipase C-related inactive protein/protein phosphatase 1 and 2A signaling complex underlying brain-derived neurotrophic factor-dependent regulation of GABAergic inhibition. *J Biol Chem* 281:22180-22189.
4. **Mizoguchi Y, Kitamura A, Wake H, Ishibashi H, Watanabe H, Nishimaki T & Nabekura J** (2006) BDNF occludes GABA_B receptor-mediated inhibition of GABA release in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci* 24:2135-2144.
5. **Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Ito M, Nabekura J, Iinuma K & Tsuchiya S** (2006) Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsy* (in press).
6. **Kanematsu T, Fujii M, Mizokami A, Kittler JT, Nabekura J, Moss SJ & Hirata M** (2006) Phospholipase C-related inactive protein is implicated in the constitutive internalization of GABA_A receptors mediated by clathrin and AP2 adaptor complex. *J Neurochem* (in press).

その他

1. **鍋倉淳一** (2006) 神経回路の発達—子どもの脳から大人の脳へ. “こどもの脳から大人の脳へ” (脳の世紀推進会議 編), クバプロ, 東京, pp 41-68.

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

その他

1. 箕越靖彦 (2006) 中枢における食欲・エネルギー代謝調節機構と肥満による障害. *BIO Clinica* 21:355-360.
2. 箕越靖彦 (2006) AMP キナーゼとエネルギー代謝調節作用. *医学のあゆみ* 217:120-126.
3. 箕越靖彦 (2006) 抗肥満シグナル：レプチン- AMP キナーゼ経路による摂食・代謝調節作用. *実験医学* 24:2458-2466.
4. 箕越靖彦 (2006) AMPK と脂肪酸による中枢性摂食調節作用. *BIO Clinica* 21:2458-2466.
5. 箕越靖彦 (2006) AMP キナーゼとエネルギー代謝調節作用. “糖尿病学 2006” 診断と治療社, 東京, pp 49-59.
6. 箕越靖彦 (2006) AMP キナーゼによる代謝調節作用. “糖尿病学の進歩 第 40 集” (日本糖尿病学会 編), 診断と治療社, 東京, pp 193-201.

7 脳機能計測センター

英文原著

1. **Tsujimoto T, Shimazu H & Isomura Y** (2006) Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 95:2987-3000.
2. **Ikkai T, Ariei T & Shimada K** (2006) Excimer fluorescence as a tool for monitoring protein domain dynamics applied to actin conformation changes based on circularly polarized fluorescence spectroscopy. *J Fluoresc* 16:367-374.
3. **Kishimoto T, Kimura R, Liu TT, Nemoto T, Takahashi N & Kasai H** (2006) Vacuolar sequential exocytosis of large dense-core vesicles in adrenal medulla. *EMBO J* 25:673-682.
4. **Hatakeyama H, Kishimoto T, Nemoto T, Kasai H & Takahashi N** (2006) Rapid glucose sensing by protein kinase A for insulin exocytosis in mouse pancreatic islets. *J Physiol* 570:271-282.

その他

1. **Kasai H, Kishimoto T, Nemoto T, Hatakeyama H, Liu TT & Takahashi N** (2006) Two-photon excitation imaging of exocytosis and endocytosis and their spatial organizations. *Adv Drug Deliv Rev* 58:850-877.

8 行動・代謝分子解析センター

英文原著

1. **Kobayashi T, Amemiya K, Takeuchi K, Tsujioka T, Tominaga K, Hirabayashi M, Ishikawa H, Fukui Y & Hochi S** (2006). Contribution of spermatozoal centrosomes to microtubule-organizing center in Antarctic minke whale (*Balaenoptera bonaerensis*). *Zygote* 13:45-51.
2. **Iwanami Y, Kobayashi T, Kato M, Hirabayashi M & Hochi S** (2006). Characteristics of rat round spermatids differentiated from spermatogonial cells during co-culture with Sertoli cells,

assessed by flow cytometry, microinsemination and RT-PCR. *Theriogenology* 65:288-298.

3. **Hirabayashi M, Kato M, Kaneko R, Hirabayashi T, Morita M & Hochi S** (2006). No effect of recombinase-mediated DNA transfer on production efficiency of transgenic rats. *Exp Anim* 55:131-135.
4. **Fujihira T, Kobayashi M, Hochi S, Hirabayashi M, Ishikawa H, Ohsumi S & Fukui Y** (2006). Developmental capacity of the Antarctic minke whale (*Balaenoptera bonaerensis*) vitrified oocytes following in vitro maturation and parthenogenetic activation or intracytoplasmic sperm injection. *Zygote* 14:89-95.
5. **Ito J, Kaneko R & Hirabayashi M** (2006). The regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II during oocyte activation in the rat. *J Reprod Dev* 52:439-447.
6. **Shinohara T, Kato M, Takehashi M, Lee J, Chuma S, Nakatsuji N, Kanatsu-Shinohara M & Hirabayashi M** (2006). Rats produced by interspecies spermatogonial transplantation in mice and in vitro microinsemination. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13624-13628.
7. **Amemiya K, Hirabayashi M, Ishikawa H, Fukui Y & Hochi S** (2006). The ability of whale haploid spermatogenic cells for inducing calcium oscillations and its relevance to oocyte activation. *Zygote* (in press).
8. **Ito J, Shimada M, Hochi S & Hirabayashi M** (2006). Involvement of Ca^{2+} -dependent proteasome, not calpain, in the degradation of both cyclin B1 and Mos during spontaneous activation of rat matured oocytes. *Theriogenology* (in press).

その他

1. **Hirabayashi M, Kato M & Hochi S** (2006). Transgenesis via intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in rodents (Mini review). *J Mamm Ova Res* (in press).

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 ナノ形態生理研究部門

英文原著

1. **Kaneko Y, Danev R, Nagayama K & Nakamoto H** (2006) Intact carboxysomes in a cyanobacterial cell visualized by Hilbert differential contrast transmission electron microscopy. *J Bacteriol* 188:805-808.
2. **Tosaka M, Tsuji M, Ogawa T, Kitano H, Nakano K, Kohjiya S, Danev R & Nagayama K** (2006) Self-assembly of nano-sized arrays on highly oriented thin films of poly(tetrafluoroethylene). *Polymer* 47:951-955.
3. **Sugitani S & Nagayama K** (2006) Complex observation in electron microscopy. VI. Comparison of information transfer reliability between Zernike complex observation and transport of intensity equation method. *J Phys Soc Jpn* 75:084401:1-7.
4. **Ohta A, Danev R, Nagayama K, Mita T, Asakawa T & Miyagishi S** (2006) Transition from nanotubes to micelles with increasing concentration in dilute aqueous solution of potassium N-acyl phenylalaninate. *Langmuir* 22:8472-8477.
5. **Fukuda Y, Kawano Y, Tanikawa Y, Oba M, Koyama M, Takagi H, Matsumoto M, Nagayama K & Setou M** (2006) In Vivo imaging of the dendritic arbors of layer V pyramidal

cells in the cerebral cortex using a laser scanning microscope with a stick-type objective lens. *Neurosci Lett* 400:53-57.

6. **Setou M, Radostin D, Atsuzawa K, Yao I, Fukuda Y, Usuda N & Nagayama K** (2006) Mammalian cell nano structures visualized by cryo Hilbert differential contrast transmission electron microscopy. *Med Mol Morph* 39:176-180.
7. **Murakami M, Murdiastuti K, Hosoi K & Hill AE** (2006) AQP and the control of fluid transport in a salivary gland. *J Membr Biol* 210:91-103.
8. **Sugiura Y, Shimma S & Setou M** (2006) Thin sectioning improves the peak intensity and signal-to-noise ratio in direct tissue mass spectrometry. *J Mass Spectrom Soc Jpn* 54:45-48.
9. **Shimma S, Furuta M, Ichimura K, Yoshida Y & Setou M** (2006) A novel approach to in situ proteome analysis using a chemical inkjet printing technology and MALDI-QIT-TOF tandem mass spectrometer. *J Mass Spectrom Soc Jpn* 54:133-140.
10. **Sugiura Y, Shimma S & Setou M** (2006) Two-step matrix application technique to improve ionization efficiency for matrix-assisted laser desorption/ionization in imaging mass spectrometry. *Anal Chem* 78:8227-8235.
11. **Shimma S, Furuta M, Ichimura K, Yoshida Y & Setou M** (2006) Direct MS/MS analysis in mammalian tissue sections using MALDI-QIT-TOFMS and chemical inkjet technology. *Surf Int Anal* (in press).
12. **Sugii S, Lin S, Ohgami N, Ohashi M, Chang CC & Chang TY** (2006) Roles of endogenously synthesized sterols in the endocytic pathway. *J Biol Chem* 281:23191-23206.

その他

1. 永山國昭 (2006) 自己組織化と自己集積化. 表面科学 (日本表面科学会) 27:1.
2. 永山國昭 (2006) 複素光学への道-究極の位相差法 V-AB 効果利用位相版. *O plus E (新技術コミュニケーションズ)* 1月号, pp 94-96.
3. 永山國昭 (2006) 複素光学への道-3次元結像法 I-2次元理論の拡張. *O plus E (新技術コミュニケーションズ)* 2月号, pp 201-204.
4. 永山國昭 (2006) 複素光学への道-3次元結像法 II-無収差位相差法への応用. *O plus E (新技術コミュニケーションズ)* 3月号, pp 309-312.
5. 永山國昭 (2006) 複素光学への道-閑話休題-位相をめぐって. *O plus E (新技術コミュニケーションズ)* 5月号, pp 529-531.
6. 永山國昭 (2006) 複素光学への道-閑話休題-複素数の感性. *O plus E (新技術コミュニケーションズ)* 6月号, pp 629-633.
7. 永山國昭 (2006) 生命科学の終焉と新しい科学 — 50年後の世界. *蛋白質拡散酵素* 51:1712-1714.
8. **Danev R & Nagayama K** (2006) Applicability of thin film phase plates in biological electron microscopy. *BIOPHYSICS* 2:35-43.
9. 曾我美勝, 恵良聖一, 平松宏一, 村上政隆, 瀬尾芳輝, 加藤一夫, 藤本守 (2006) 生理現象と高分子排除体積効果 (Excluded Volume Effect) — 高分子活量係数 (I). *日本生理学会誌* 68:4-14.
10. 曾我美勝, 恵良聖一, 平松宏一, 村上政隆, 瀬尾芳輝, 加藤一夫, 藤本守 (2006) 生理現象と高分子排除体積効果 (Excluded Volume Effect) — 高分子活量係数 (II). *日本生理学会誌* 68:47-57.
11. 瀬藤光利, 杉浦悠毅 (2006) マスイメージングを用いた脳のマルチディメンジョンメタボロミクス. *脳* 21 9:6-11.
12. 小河潔, 竹内貞夫, 出水秀明, 原田高宏, 吉田佳一, 瀬藤光利 (2006) 顕微質量分析装置の開発. *島津評論*

62:125-135.

13. 新聞秀一, 瀬藤光利 (2006) 研究紹介 顕微質量分析装置のバイオナノテクノロジーへの応用. 表面科学 27:79-85.
14. 新聞秀一, 杉浦悠毅, 瀬藤光利 (2006) ASMS Conference レポート 透明導電性シートを用いたイメージング質量分析用試料作成法. J Mass Spectrom Soc Jpn 54:210-211.
15. 古田大, 新聞秀一, 中西豪, 瀬藤光利, 安藤英治 (2006) ケミカルプリンタの MALDI - Imaging への応用. 島津評論 63:93-99.
16. 瀬藤光利, 向井政博 (2006) 顕微質量分析装置の開発. Medical Science Digest (in press).
17. 新聞秀一, 杉浦悠毅, 瀬藤光利 (2006) バイオイメージングの新展開質量分析顕微鏡の開発と応用. 細胞工学 (in press).
18. 大橋正人 (2006) エンドサイトーシス経路における選別輸送. “先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー: ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料, 技術, 方法論の新たな展開 (遺伝子医学 MOOK 5 号)” (原島秀吉, 田畑泰彦 編), メディカルデュ, 大阪, pp 180-185.

9.2 神経分化研究部門

英文原著

1. Sasaki M, Takagi M & Okamura Y (2006) A voltage sensor-domain protein is a voltage-gated proton channel. Science 312:589-592.
2. Shirahata E, Iwasaki H, Takagi M, Changqing Lin, Vann Bennett, Okamura Y & Hayasaka K (2006) Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Na_v1.6. J Neurophysiol 96:1347-1357.
3. Kimura Y, Okamura Y & Higashijima S (2006) *alx*, a zebrafish homolog of *Chx10*, marks ipsilateral descending excitatory interneurons that participate in the regulation of spinal locomotor circuits. J Neurosci 26:5684-5697.
4. Ohtsuka Y & Okamura Y (2006) Voltage-dependent calcium influx mediates maturation of myofibril arrangement in ascidian larval muscle. Dev Biol (in press).

その他

1. 岡村康司, 村田喜理, 岩崎広英, 佐々木真理 (2006) 膜電位を感じて活性を変化させるイノシトールリン脂質脱リン酸化酵素. 蛋白質核酸酵素 51:18-26.
2. 岡村康司 (2006) 電位センサーの動作原理と電位感受性酵素 VSP. 細胞工学 25:231-235.
3. 佐々木真理, 高木正浩, 岡村康司 (2006) 電位依存性プロトンチャネルはポア (孔) 構造をもたない分子である. 実験医学 24:1785-1788.
4. 岡村康司 (2006) 細胞膜電位センサー. Bionics (in press).
5. Okamura Y (2006) Biodiversity of voltage-sensor domain proteins. Pflügers Arch (in press).

9.3 細胞生理研究部門

英文原著

1. Togashi K, Hara Y, Tominaga T, Higashi T, Konishi Y, Mori Y & Tominaga M (2006) TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion.

EMBO J 25:1804-1815.

2. **Mandadi S, Tominaga T, Numazaki M, Murayama N, Saito N, Armati PJ, Roufogalis BD & Tominaga M** (2006) Increased sensitivity of desensitized TRPV1 by PMA occurs through PKC ϵ -mediated phosphorylation at S800. *Pain* 123:106-116.
3. **Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, Zhuang H, Tominaga M & Matsunami H** (2006) TRP family members, PKD1L3 and PKD2L1, form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:12569-12574.
4. **Inada H, Iida T & Tominaga M** (2006) Different expression patterns of TRP genes in murine B and T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 350:762-767.
5. **Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, Tominaga M, Shimizu S, Sato Y & Mori Y** (2006) Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nat Chem Biol* 2:596-607.
6. **Morita A, Iwasaki Y, Kobata K, Iida T, Higashi T, Oda K, Suzuki A, Narukawa M, Sasakuma S, Yokogoshi H, Yazawa S, Tominaga M & Watanabe T** (2006) Lipophilicity of capsaicinoids and capsinoids influences the multiple activation process of rat TRPV1. *Life Sci* 79:2303-2310.
7. **Denda M, Sokabe T, Fukumi-Tominaga T & Tominaga M** (2006) Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* (in press).

その他

1. **Tominaga M** (2006) Gating, sensitization and desensitization of TRPV1. "The Nociceptive Membrane" (Ed Oh U), Elsevier, San Diego, pp 181-197.
2. **Tominaga M** (2006) The role of TRP channels in thermosensation. "TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades" (Ed Liedtke WB & Heller S), CRC Press, Boca Raton, pp 271-286.
3. **Tominaga M** (2006) Nociception and TRP channels. "Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 179" (Ed Flockerzi V), Springer, Heidelberg, pp 489-505.
4. 富永真琴 (2006) 培養細胞での cDNA 導入によるチャネル・受容体機能の検討法. "痛み研究のアプローチ" (河谷正仁 編), 真興交易医書出版部, 東京, pp 97-102.
5. 富永真琴 (2006) TRP チャネル. "痛み研究のアプローチ" (河谷正仁 編), 真興交易医書出版部, 東京, pp 146-152.
6. 富永真琴 (2006) TRP チャネルと痛み. "日本薬理学雑誌 くすりとからだ" 127:128-132.
7. 富永真琴 (2006) 消化管における TRPV1 の発現と機能. "日本薬理学雑誌 くすりとからだ" 128:78-81.
8. 富永真琴 (2006) 痛みと温度受容の分子・細胞メカニズム. *実験医学* 24(15 増刊): 54-59.
9. 富永真琴 (2006) 痒みに関わる分子に迫る. *科学* (岩波書店) 12:1234-1235.

10 動物実験センター

英文原著

1. **Kimura T** (2005) Effects of fasting therapy in obese dogs on body weight, and hematological, blood coagulation and serum biochemical values. *West Ind Vet J* 5:10-20.
2. **Kimura T** (2006) Dermal melanocytosis in Japanese monkeys. *Comp Med* (in press).
3. **Kimura T** (2006) Contact hypersensitivity to stainless steel cages (chromium metal) in hairless

descendants of Mexican hairless dogs. Environ Toxicol (in press).

11 所長

英文原著

1. **Pang YW, Li J-L, Nakamura K, Wu S, Kaneko T & Mizuno N** (2006) Expression of vesicular glutamate transporter 1 immunoreactivity in peripheral and central endings of trigeminal mesencephalic nucleus neurons in the rat. J Comp Neurol 498:129-141.
2. **Li J, Xiong K, Pand Y, Dong Y, Kaneko T & Mizuno N** (2006) Medullary dorsal horn neurons providing axons to both the parabachial nucleus and thalamus. J Comp Neurol 498:539-551.

第 VI 部

資料

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17年3月18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 主幹
 - 三 研究施設の長
 - 四 研究所運営会議の所外委員 4名
 - 五 研究所の技術課長
 - 六 その他委員会が必要と認めた者
- 3 前項第6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、副所長をもって充てる。

- 2 委員長に事故があるときは、主幹（研究連携担当）がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。

- 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
- 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
- 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
- 四 中期計画及び年度計画に関すること。
- 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
- 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。

- 一 研究所の在り方、目標及び将来計画に関すること。
- 二 研究目標及び研究活動に関すること。

- 三 研究所の運営に関すること。
- 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
- 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
- 六 研究組織及び研究施設に関すること。
- 七 研究支援体制に関すること。
- 八 事務処理体制に関すること。
- 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
- 十 国際研究交流に関すること。
- 十一 学術団体との連携に関すること。
- 十二 社会との連携に関すること。
- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、16年4月1日から施行する。

附 則 (平成16年生研規則第20号) この規則は、17年3月18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 年度計画（平成 18 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

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、物質科学、エネルギー科学、生命科学等（以下「各分野」という。）、自然科学分野における研究所等（本機構が設置する大学共同利用機関をいう。以下同じ。）の役割と機能を一層充実させる。また、各分野間の連携を積極的に行い、学際的・国際的研究拠点形成を目指す。

研究所等に置かれた運営会議は、共同研究計画に関する事項、研究者人事等に関する事項、組織の改編に関する事項及びその他研究所等に関する重要事項で研究所長等が必要とする事項について諮問を受け、答申する。

各分野において研究の進展、公表の状況、研究者等の大学や研究機関との交流の状況等をまとめ、外部委員を含む委員会で自己点検を行う。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

分子生物学、細胞生理学、生物物理学、神経解剖学、神経生理学、神経発生学、感覚情報生理学、認知行動学、病態生理学等広範な生理学分野及び関連分野において、ヒト及び動物の生体の機能とメカニズムを解明するため、共同研究を含む世界的に高水準な研究基盤を発展強化する。

- ① 機能的磁気共鳴画像診断装置（MR I）や脳磁計等の非侵襲的脳機能計測装置を用いて、ヒト・霊長類の高次脳機能及びその発達や機能代償に関わる研究を進める。
- ② 位相差電子顕微鏡等の超分子機能解析技術の向上を図るとともに、応用範囲の拡大を目指す。バイオ分子センサー等の生体機能分子の超分子構造と機能及び活動依存的動態を解析する研究を進める。
- ③ 生体恒常性維持のメカニズム及びその発達、破綻による病態等の分子・細胞メカニズムに関する基盤的研究を進める。
- ④ 大脳皮質、大脳基底核等の神経回路の発生学的・形態的・機能的解析を推進する。パーキンソン病等の神経疾患モデル動物の病態解析を進める。

(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 本機構の研究連携委員会及び研究連携室において、研究所等間の研究連携並びに研究交流の促進を図る。また、研究連携室の主導で、機構内分野間の連携による新分野形成に向けた活動を実施する。
- ② 知的財産委員会を中心に知的財産の創出・取得・管理・活用を積極的に行うためのシステム整備について、検討する。
- ③ 各研究所等は、引き続き自己点検、外部評価等のあり方について検討を行い、運営会議に諮る。
- ④ 各研究所は、ポストドクトラル・フェローシップを維持して、若手研究者の育成に更に努める。
- ⑤ 他研究機関、大学、企業との研究者交流等の促進のため、研究連携委員会及び研究連携室において、広く開放されたシンポジウム等を企画・実施する。
- ⑥ 本機構内の共通施設、センターとの兼担制度をさらに充実させる。
- ⑦ 各分野間連携の更なる進展を目指して、岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、膜蛋白質・生命環境等を統合的に捉えるバイオサイエンス研究を継続して展開し、研究所等間及び他研究機関との研究連携を更に強化する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 新領域開拓を目指す討論の場として生理学研究所研究会等を開催する。予想以上に急速な展開をした若手研究者の研究に対する支援を行う。
- ② 発展が期待される研究テーマについて一般共同研究を広く公募によって設定するとともに、特に重要と考えられる研究領域には計画共同研究として設定し共同利用研究を強力に推進する。
- ③ 新たな研究領域の開拓のために、研究組織体制の整備を行う。行動・代謝分子解析センターの整備、充実を図る。

2 共同利用等に関する目標を達成するための措置

(1) 共同利用等の内容・水準に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き、共同利用・共同研究（以下「共同利用等」という。）の内容や水準を向上させるための基本的方策（募集の内容、周知の方法、フィードバックシステムを含む）を策定し、具体的運営に関して、運営会議に諮りつつ推進する。
- ② 大型装置や大型施設を活用した共同利用等を推進する公募、審査、報告のスケジュールの決定、並びに募集要項等を引き続き整備する。また、共同研究の相手方機関の設備・研究環境も活用できるよう、必要に応じて本機構研究者を派遣する等、双方向性のある研究体制の整備を更に進め、実施する。
- ③ 共同利用公募に関して必要分野ごとに審査委員会を設置して、審査によりテーマを採択する。共同利用等の運用全般について外部委員を含む委員会で検証し運用に反映させる。
- ④ 国際戦略本部における各分野の国際的窓口機能を向上させ、国際共同研究及び国際協定に基づいた様々な研究活動の積極的な展開を図るとともに、成果の分析等によって、更なる活動の強化を図る。
- ⑤ 共同利用等の実施、募集、成果等について本機構全体及び各研究所等のホームページをより整備するなど情報公開を積極的に行い、新たな利用者や研究者の発掘に努めるとともに、利用者の便宜を更に図る。
- ⑥ 情報ネットワーク等インフラストラクチャーの改善を行い、共同利用等の環境整備を行う。また、分子科学研究所においては化学系汎用機器共同利用ネットワークの各地域拠点・全国拠点の組織化に向けた活動を行う。
- ⑦ 各分野の研究者コミュニティの参画を得て、利用者の要望を一層取り入れた共同利用等の計画の具体的検討を行う。
- ⑧ 分野間連携における学際的・国際的研究拠点の形成に向けて、国内外との共同利用等を通じて学際的な研究を推進する。
- ⑨ 高度な実験装置・観測装置の開発整備、増強、改良を進め、共同利用等に提供する。
各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 共同利用施設である明大寺地区動物飼育施設の S P F（Specific Pathogen Free＝特定病原体に感染していない）化等の実験動物飼育環境の整備を行う。
- ② 計画共同研究の一環としてトランスジェニックラット、遺伝子ノックアウトマウスを作成する。また、遺伝子欠失ラット作成のための技術開発を進める。
- ③ 文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を得て、研究用ニホンザルの繁殖・供給体制を整備し、供給を開始する。

(中略)

(2) 共同利用等の実施体制等に関する目標を達成するための措置

本機構全体として、活発な共同利用等の実施体制に関して以下のような措置をする。

- ① 実験・観測のための機器開発を行える環境を引き続き整備する。大学・学会等と広く協力して、共同利用等の計画の採択、実施体制の検討を行うために、外部委員を含んだ委員会を設置して、資源配分の公平性と透明性の向上を図る。
 - ② 共同利用等の計画の採択の際に萌芽的研究の推進の観点も充分考慮する。
 - ③ 共同利用等の成果は、学術雑誌、出版物、ホームページ等多様なメディアを利用して公表し、年度の成果をまとめた形で広く社会に周知する。
 - ④ 分野間連携に係るシンポジウム等を引き続き企画・実施する。
 - ⑤ 共同利用等の外部評価の結果について、今後の運用に反映させる。
 - ⑥ 技術職員の技術力向上のため、研修等の充実を図る。
 - ⑦ 特別共同利用研究員等若手研究者に対する研究支援を強化する。
 - ⑧ 共同利用者用の宿泊施設について、付帯設備等の充実を検討し利便性の向上を図る。
 - ⑨ 国内外の共同研究者に対して実験・観測データの公開を進める。
- 各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

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 各研究所等に設置された総合研究大学院大学の各専攻会議において、大学院教育を一層充実させるための検討を継続して行う。全ての専攻で5年一貫制大学院教育を導入し新しい入試制度とカリキュラムを実施する。これによって、自然科学の広い視野と知識を備えた若手研究者の育成を強化する。
- ② 8専攻の教員約330名が学生170名に対し、講義、単位認定、学位授与に加えて、各種セミナーによる総合的大学院教育を行う。
- ③ 東京大学大学院理学系研究科、名古屋大学大学院理学研究科、同工学研究科、北海道大学大学院工学研究科等との間で、緊密な連携のもとに大学院教育を行う。
- ④ 各研究所等の研究教育職員は、要請に応じて特別共同利用研究員として学生を受託し、大学院教育を行う。
(平成18年度は、100名程度)
- ⑤ 約160名の大学院生をリサーチアシスタントとして採用し、高度な研究能力を備えた研究者育成を行う。
- ⑥ 他専攻との単位互換制度を維持する。
- ⑦ カウンセリングを相談窓口で実施する。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

本機構は以下のように、各種ポストドクトラル・フェローシップを整備し、若手研究者の育成と流動化の促進に一層努める。

- ① ポストドクトラルフェローの進路先について調査し、各年度に公表する。
- ② ホームページなどで求人(公募)一覧を掲載するなど、広い分野から人材発掘を可能にするように取り組む。
- ③ 外部資金獲得に努力し、大学院生・博士号取得者支援を充実させる。各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

生理科学分野の実験技術の向上を目指し、2006年7～8月に第17回生理科学実験技術トレーニングコースを開催する。

(中略)

4 その他の目標を達成するための措置

(1) 社会との連携、国際交流等に関する目標を達成するための措置

以下のように、社会との連携や国際協力等に関して具体的な計画を推進する。

- ① 本機構及び各研究所等のホームページ、広報誌等を更に充実する。大学共同利用機関の理解を深めるための広報活動を充実する。
- ② 知的財産、利益相反等に関する事項を検討する体制を引き続き整備するとともに、職員の知的財産等に関する理解を深めるための活動を行い、産学官連携を促進する。
- ③ 各種審議会や学会・地方公共団体の委員会等に積極的に参加する。講演会、ホームページ、各種資料等を通じて広く一般社会への情報発信に努める。情報発信の状況及び効果についても調査を行う。
- ④ 一般向けの講演会を開催するとともに、スーパーサイエンスハイスクール及びサイエンスパートナープロジェクトの取り組み等に協力する。また、教員、各分野の専門家の生涯教育に貢献する。
- ⑤ 研究成果は学術雑誌に論文として発表するとともに、様々な情報発信媒体（ホームページ、パンフレット、解説資料等）を通じて積極的に公表する。
- ⑥ 研究所等間の連携を考慮しつつ、国際シンポジウム・国内研究会を積極的に実施し、国内研究者の研究活動を更に支援する。
- ⑦ 海外の国際的な中核研究機関との連携を強化するとともに、科学技術協力事業、二国間、多国間事業等、いろいろなレベル・規模の国際共同研究事業を更に推進する。その状況を調査し年度報告として公表する。
- ⑧ 海外研究者、留学生等の受入れに関する情報の英語化等、広報活動の一層の充実を図るとともに、生活環境の整備を行う。

(2) その他

- ① 他の大学共同利用機関法人並びに総合研究大学院大学と連携し、アクセス可能な電子ジャーナル利用の更なる充実を図る。各分野の情報センターとしての機能を拡充する。
 - ② 本機構、研究所等間のネットワーク等の整備を行い、情報連絡の効率的運用を図る。情報セキュリティを向上させるための体制を引き続き整備する。
- (以下略)

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 17 年度に係る業務の実績に関する評価結果

1 全体評価

大学共同利用機関法人自然科学研究機構（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、従来は別々の組織であった「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物科学研究所」、「生理科学研究所」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。）を設置する法人として、平成 16 年 4 月に発足した。大学共同利用機関は、大学における学術研究の発展等に資するために設置される大学の共同利用の研究所であり、全国の研究者に最先端の研究の場を提供する中核的研究拠点として、我が国の学術研究の発展に重要な役割を果たしている。

機構は、各機関の特色を活かしながら、先端的・学際的研究を進めるとともに、我が国の自然科学研究の拠点として、大学及び大学附置研究所等との連携、自然探求における新たな研究領域の開拓と育成及び当該分野における大学院教育協力等の人材育成機能の強化等を積極的に推進することを目指している。

平成 17 年度は、平成 16 年度の評価結果を踏まえ、教育研究評議会と合同で開催していた経営協議会を、個別に開催するとともに、経営協議会の指摘を機構運営に反映させるための取組も行っており、経営協議会が実質的に機能していることは、評価できる。また、機構発足後 2 年が経過することから、今後の運営の改善・充実を図るため、外部有識者からなる「組織運営に関する懇談会」を設置して検討を行い、報告を踏まえた具体的な対応も行いつつあり、評価できる。

また、同じく平成 16 年度の評価結果も踏まえ、機構としての「施設マネジメント・ポリシー」を策定し、取組状況を公表するとともに、機構全体の広報の在り方を検討し、その充実を図るなど、機構としての取組が確実に進んでいる。

研究面においては、機構として統合した利点を活かし、各機関が連携して新しい学問分野の創成と体系化を目指す「研究連携」について、平成 16 年度に整備した体制の下で検討を進め、各機関の共通課題として抽出した「イメージング・サイエンス」等のテーマの下、新たに分野間連携による学際的・国際的研究拠点形成に向けた研究プロジェクトやシンポジウム等を実施した。今後、時間をかけて醸成される新領域の開拓という機構の目標の実現に向け、各機関の若手研究者の交流等を通じたボトムアップによる分野間連携を促進するための環境作りに、機構長のリーダーシップがさらに発揮されることが期待される。

機構の設置する各機関においては、それぞれの分野の自然科学研究の中核的拠点として、特性を活かした共同利用を着実に推進し、最先端の研究に取り組んで国際的にも第一級の研究成果を創出・公表することで、大学共同利用機関としての役割を十分果たしている。各機関の運営会議に研究者コミュニティを代表する外部委員を加え、当該分野のコミュニティの意向を反映させるとともに、外部委員を含む評価委員会において自己点検・評価を行い、常に研究体制の改善を図っている。

機構は、大型の研究施設・設備を共同利用に供し、大規模な研究プロジェクトを推進する機関と、比較的小規模な共同利用・共同研究を推進する機関の双方を有しており、今後、それぞれの特性を踏まえつつ、機構として法人化後の共同利用の方向性を十分に議論し、実践していくことが期待される。

性格の異なる機関間の連携は容易ではないが、統合のメリットを活かし、各機関がこれまで蓄積してきた基盤に立脚し、機構としての最適な連携の在り方を検討することが期待される。

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

① 運営体制の改善

- ② 教育研究組織の見直し
- ③ 人事の適正化
- ④ 事務等の効率化・合理化

平成 17 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 平成 16 年度の評価結果を踏まえ、教育研究評議会と合同で開催していた経営協議会を、個別に開催するとともに、経営協議会の指摘を機構運営に反映させるための取組も行っており、実質的に機能していることは、評価できる。
- 機構発足後 2 年が経過することから、機構の運営の検証を行うべきとの経営協議会の指摘を踏まえ、今後の運営の改善・充実を図るため、外部有識者からなる「組織運営に関する懇談会」を設置し、法人設立当初の制度設計、実際の運営状況、業務実績に関する評価等を踏まえ、今後の組織及び運営のあり方について検討結果の報告を受けた。報告の内容を踏まえ、経営協議会の民間委員の増員といった具体的な対応も行いつつあり、評価できる。
- 機構長裁量経費を確保し、研究環境の整備及び若手研究者の育成のための各種事業を継続して実施した。また、新たに各機関間で連携して行う研究課題を分野間連携経費として予算化し、機構長のリーダーシップの下、戦略的・弾力的に資源配分を行った。
- 各機関において、自己点検・外部評価の結果等を踏まえ、研究組織の再編の実施や、平成 18 年度からの実施に向けた検討・準備を行い、研究体制の改善を図ったことは、評価できる。
- 研究教育職員の採用について、各機関において、公募制、内部昇格の禁止などの特徴のある制度を実施している。人事の流動化、活性化を図りつつ、最先端の研究を推進するための有能な人材を確保すべく、今後機構として一層の議論を尽くし、現状を分析しながら、より良い制度を検討することが望まれる。
- 一部の機関で行っていた科学研究費補助金に係る支払い業務を、財務会計システムにより本部事務局に一元化することによって、機関での業務の効率化と振込手数料の削減（63 万 9,000 円）を図った。
- 技術職員及び事務職員について、国家公務員の勤務評定制度をベースとし、法人の業務遂行上重視すべき要素を加味して勤務評価を行ったことは評価できる。また、教員も含めた全職員について、評価結果の処遇面への反映も含めたより適切な勤務評価制度の在り方についての検討も行っており、スケジュールどおりの実施に向け、引き続き、検討を進めることが期待される。

【評定】中期目標・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 22 事項すべてが「年度評価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

- ① 外部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

平成 17 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 各機関の自己収入確保のため、宿舍や共同研究者宿泊施設等の資産の活用状況、稼働率等について常に把握する体制を構築している。その他の資産についても、研究活動の活性化の観点や資産の有効活用の観点から、関係団体等に有償により貸付けを行った。

- 電子ファイル、電子メール等の活用によるペーパーレス化の促進や両面印刷の奨励等を行い、対前年度比 104 万 5,000 円の経費の削減を図った。また、省エネルギー及び経費削減に対応するため、夏・冬季における空調設備の温度管理を徹底するとともに、時間外勤務の縮減による夜間光熱水料の軽減等を行い、対前年度電気使用量で 20 万キロワットの削減等、1,500 万円の経費削減が図られた。
- 財務会計システムにより、動産・不動産データを一元的に管理することにより、適正な資産管理を行ったことは、評価できる。
- 監事及び監査法人の意見、指摘事項に対応するため、計画的予算執行を図るための各機関への予算配分の迅速化や、執行手続きにおける教員発注を可能とするなどの弾力化、発注者以外の納品検収の徹底による内部牽制確保等の事務手続きの見直しを行ったことは、評価できる。
- 平成 16 年度の財務諸表等の総利益分析等、各機関横断的な財務分析を行った。今後、分析結果を踏まえ、具体的な財務内容の改善を検討することが期待される。
- 中期計画において、総人件費改革を踏まえた人件費削減目標値が設定されている。なお、今後、中期目標・中期計画の達成に向け、着実に人件費削減の取組を行うことが期待される。

【評定】中期目標・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 6 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・評価及び情報提供

- ① 評価の充実
- ② 情報公開の推進

平成 17 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 各機関とも、毎年自己点検・外部評価を行い、結果を外部委員が約半数を占める運営会議に諮っている。評価で指摘された改善点については次年度に実行し、次の評価で検証を行うなど、実質的に機能しており、高く評価できる。
- 平成 16 年度の評価結果及び経営協議会における指摘を踏まえ、機構全体の広報の在り方について、広報に関するタスクフォースで検討を行い、社会における自然科学に対する理解を深めるため、「自然科学研究機構シンポジウム」を開催した。また、学術の重要性を訴えるとともに大学共同利用機関の役割を宣伝するための資料として、「学術研究とは？」と「大学共同利用機関って何？」の策定を決定し、内容について検討を行った。我が国の自然科学研究の中核として基礎研究を推進する機構が、このように一般の理解を求めるための努力を行っていることは、高く評価できる。
- 国立天文台では平成 17 年 8 月より新天体情報の窓口を天文情報センター広報室に一本化し、運用を開始した。また同センターでは、天体観望会や各種講習会、公開天文台ネットワーク (PAONET) 等の対外協力活動を行ったほか、4 次元デジタル宇宙シアターを用いて広報活動に努めた。

【評定】中期目標・中期計画の達成に特筆すべき進捗状況にある

(理由) 年度計画の記載 12 事項すべてが「年度評価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」と認められるほか、評価及び広報に関して先進的な取組が行われていること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事項

- ① 施設設備の整備・活用等
- ② 安全管理

平成 17 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構における「施設マネジメント・ポリシー」を策定し、施設整備に関する具体的計画を明確化して中長期的な施設マネジメントに取り組むこととともに、施設マネジメントの取組状況をウェブサイトで公表した。平成 16 年度の評価結果における指摘事項にも対応した取組であり、評価できる。
- 各機関において、施設利用の実態調査や満足度調査を行い、有効スペースの再配分や共同利用スペースの確保を行ったことは、評価できる。今後一層の有効活用を期待する。
- 国立天文台では、効率的な管理運営のため、エネルギー削減施策を策定するとともに、東京都環境条例による地球温暖化対策計画書を作成した。核融合科学研究所では、省エネルギー設計、リサイクル建材の利用、雨水再利用等に努め、基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所では、バリアフリーに配慮した環境整備を実施するなど、各機関において、環境に配慮した施設の整備、管理運営に努めた。
- 危機管理に関し、機構本部において、機構全体の防災基本規程及び防火管理規程を策定し、災害時の対応方法を確立するとともに、各機関においては、情報管理、バイオハザード等への対応も含め、必要な安全マニュアル、英文マニュアルを整備しており、評価できる。今後、薬品管理等も含めた全機構的・総合的な危機管理ポリシーの策定が期待される。

【評定】中期目標・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。

II. 教育研究等の質の向上

評価委員会が平成 17 年度の外形的・客観的進捗状況について確認した結果、下記の事項が注目される。

- ① 研究水準及び研究の成果等
- ② 研究実施体制等の整備

- 機構本部の研究連携室において、機関間の研究連携及び研究交流の具体的方策について引き続き検討を行い、新たに分野間連携による学際的・国際的研究拠点形成に向けた研究プロジェクト（9 件）やシンポジウム等（5 件）を実施した。これらは 5 つの大学共同利用機関を統合した機構のメリットを活かし、新しい学問分野の創成と体系化を目指す機構の取組として評価できる。新しい学問の創成には地道な努力と長い時間が必要であり、各機関の意思疎通が図られるシステムを作り、各機関の共通項である課題を抽出して連携活動を進めることが、機構の基本的スタンスであり、「イメージング・サイエンス」もその一環として取組が進展している。今後、各機関の若手研究者の交流等を通じたボトムアップによる分野間連携を促進するための環境作りに、機構長のリーダーシップがさらに発揮されることが期待される。
- 機構の設置する各機関は、それぞれの分野において、共同利用・共同研究により独創的・先端的な学術研究を推進し、大学共同利用機関としての役割を果たしている。内外の研究者をひきつける魅力を備えた世界最高水準の研究拠点として、一層の研究活動の推進が期待される。
 - ・ 国立天文台の主要装置であるすばる望遠鏡は、光学赤外線天文学において国際的な成果を多くあげ、電波天文学の天文広域精測望遠鏡（VERA）計画は非常に高い角度精度を達成しさらに高い当初の目標の達成を目指し進められている。アタカマ大型ミリ波サブミリ波干渉計計画（アルマ計画：南米チリに設置する 80 台の電波望遠鏡で深宇宙を探索する国際協力事業として推進するもの）では、欧州、北米の機関と協力して推進し、我が国の分担部分の製作を推進した。
 - ・ 核融合科学研究所は、世界最大の超伝導大型ヘリカル装置（LHD）を用い、炉心プラズマの実現に必要な、1 億度を超える無電流・定常プラズマに関わる物理的、工学的課題の解明を目指した研究を引き続き推進

した。LHD においては、54 分余りの長時間放電に成功し、総入力エネルギーの世界記録を更新、急峻な密度勾配と高い中心密度の実現等により、プラズマの閉じ込めと安定性に関する物理研究などの学術研究を推進した。

- ・ 基礎生物学研究所では、モデル生物を活用し、遺伝子や細胞の動態から発生、器官形成等の個体形成、生物高次機能の発現に働く基本機構等を統合的に理解する先導的研究を実施した。
 - ・ 生理学研究所では、電位センサーを持つ酵素タンパク及び長年分子実体が不明であった電位依存性プロトンチャンネルを発見した。
 - ・ 分子科学研究所では、文部科学省の産学連携研究プロジェクト「超高速コンピュータ網形成 (NAREGI)」及び「ナノテクノロジー総合支援プロジェクト」に参加し、ナノサイエンスの立場からアプリケーション開発研究拠点としてのグリッド実証研究事業及び分子・物質総合設計・解析支援プログラムを引き続き展開した。
- 核融合科学研究所では、共同利用において「テーマグループ制」を採用し、研究体制・共同利用の充実を図った。国立天文台では、平成 16 年度に導入した「プロジェクト制」を効果的に推進するために、すべてのプロジェクト・センターの成果報告会及び評価ヒアリングを行う「プロジェクト・ウィーク」を実施し、研究者間の理解の共有を得るなどの効果をあげている。これらは各機関における独自の取組として評価できるが、今後、機構内部で、各機関の意見交換を行い、それぞれの機関の特徴に応じたより適切な体制を構築することが期待される。

③ 共同利用等の内容・水準

④ 共同利用等の実施体制

- 機構が設置する各機関は、全国の関連研究者の要請・要望を踏まえ、それぞれの分野の特性に応じた共同利用を推進しており、国内外の大学・研究機関等合計 592 機関、共同利用・共同研究者数 8,136 名（国立天文台：3,053 名、核融合科学研究所：1,284 名、基礎生物学研究所：538 名、生理学研究所：1,221 名、分子科学研究所：2,040 名）の利用があった。
- 各機関は、我が国を代表する中核的研究拠点として、国際研究協力・交流等、国際的研究拠点としての役割を担っている。各機関で合計 13 回の国際シンポジウムを開催したほか、外国の研究機関からの共同利用・共同研究者として、機構全体で 516 名を受け入れた。
- 国立天文台において、新たに VERA 観測所の共同利用を開始し、核融合科学研究所において、共同研究者がインターネットを用いて遠隔地からデータにアクセスできるシステムを利用できるようにし、分子科学研究所において、UVSOR の施設整備を進め、高性能の高輝度小型放射光リングへ改良するなど、各機関において、共同研究者へ提供する研究環境の充実を図った。
- 核融合科学研究所は、新たな共同利用・共同研究の方策として平成 16 年度に構築した双方向型の共同研究を充実し（52 件の研究課題を採択）、九州大学における新しいプラズマ実験施設「プラズマ境界力学実験装置」の建設計画を開始した。
- 機構の経営協議会及び教育研究評議会に各機関の専門分野と同一の研究に従事する国公立大学の学長・教授や外部有識者・学識経験者を加えるとともに、各機関の運営会議に研究分野コミュニティを代表する外部委員を加え、当該分野のコミュニティの意向を機構及び機関の運営に反映させている。
- 共同利用者の利便性の向上のため、各機関において、宿泊施設に関する外部評価や、共同利用者の宿泊施設に関する窓口の一元化（ワンストップサービス）等の取組を行った。また、海外研究者や留学生等の利便性の向上を図るため、各機関において、宿泊施設の利用案内や安全ハンドブック等の英語化、クレジットカード決済のできる電話の導入等を行った。
- 機構は、大型の研究施設・設備を共同利用に供し、大規模な研究プロジェクトを推進する機関と、比較的小

規模な共同利用・共同研究を推進する機関の双方を有しており、今後、それぞれの特性を踏まえつつ、機構として法人化後の共同利用の方向性を十分に議論し、実践していくことが期待される。

⑤ 大学院への教育協力・人材養成

- 総合研究大学院大学の8専攻の大学院教育に協力（187名）するとともに、特別共同利用研究員としての受け入れ（96名）、リサーチ・アシスタントの採用（206名）等、最先端の研究環境を活かした人材養成が行われている。
- 国立天文台では、すばる望遠鏡を高校生自身の研究目的で利用する「すばるマカリィ・スクール」を開催し、高校生に最先端の研究施設・設備を利用させる取組を行った。

⑥ 社会との連携、国際交流等

- 機構及び各機関において一般市民向けに合計71回のシンポジウムや公開講演会等を実施するとともに、体験型の催しを取り入れた研究施設の一般公開等を積極的に実施した。また、国立天文台の「三鷹ネットワーク大学」への参加、核融合科学研究所の「賢材塾」（岐阜県主催）の開講をはじめ、小中学校での講演会の開催やスーパーサイエンスハイスクールへの協力などの地域社会への貢献にも積極的に取り組んだ。研究成果や知の蓄積の社会への還元に向けた取組として評価できる。今後は、さらに知的財産による社会貢献も視野に入れ、一層の研究成果の発信のための方策を検討することが期待される。
- 機構として組織的かつ戦略的な国際活動を推進するため、機構長を本部長とする「国際戦略本部」を設置し、国際活動の情報を一元化するとともに、自然科学研究者コミュニティの国際的中核拠点形成を主軸とする機構の国際戦略を策定・公表した。
- 機構長のリーダーシップの下、平成16年度合意した欧州分子生物学研究所（EMBL）との国際協定を締結した。具体的には、基礎生物学研究所を中心にEMBLの国際共同プロジェクト（バイオイメーjing、エピジェネティクス、構造生物学のプロジェクト）を推進するため「バイオイメーjing研究室」を新設して研究活動を開始したことは、高く評価される。

4 「科学技術」と「学術」 — 学術研究とは？

自然科学研究機構

「学術研究」とは自然、人間、社会におけるあらゆる現象の真理や基本原理の発見を目指して、人間が自由な発想、知的好奇心・探求心をもって行う知的創造活動です。古来、人類は「宇宙とは何か、それを問う我とは何か」を問い続けてきました。これらはすべて人類に内発する「知る」ことへの飽くことのない欲求に由来しています。この問いかけに対して、人類は、新しい原理や法則を発見し、分析や総合の方法論を開発し、新しい技術や知識を体系化してきました。これらを礎にして、先端的な学問領域を開拓すると共に、自然観を拡大し、偏見や束縛のない幸福な人類社会の構築を目指して、人類の知の地平をさらに切り拓いていかねばなりません。

昨今よく耳にする「科学技術」という言葉は、「科学の成果に基づいて開発される技術」の意味で使われています。これに対して、「学術」は学問そのものを意味し、自然科学的「学術研究」は、技術的応用を直接の視野に置かない基礎科学の研究を意味します。したがって学術研究は、実用を目的とする科学技術とは異なり、短期間に目に見える形の効果を与えることはまれです。その成果は長期にわたり社会に根本的な変革をもたらします。20世紀初頭の量子力学の発見が今日のエレクトロニクスの基礎をなし、量子力学の基礎が19世紀の数学の発展に依っていると例は枚挙にいとまがなく、これは過去の歴史からも明らかです。すなわち、学術研究の成果は次に来る学術の発展のための基礎となり、その蓄積は新しい「文化」の形成の礎となるものです。

このように学術研究はその性格から、問題解決型ではなく問題発掘型の研究に重心を置いており、年限に限った問題解決型のプロジェクト研究よりも遥かに息の長い研究が要求されます。そのような息の長い掘りと深さをもった学術研究の中からこそ真に新しい科学技術の「種」が生まれるのです。「知」の世紀といわれる21世紀においては、学術の振興により蓄えられる知的資産こそが国力の重要な源泉であり、国民の生活や経済活動を持続的に発展させ、希望ある未来を切り拓く原動力となるものと言えます。

学術研究は、小規模で萌芽的なものから大規模な研究チームを組んで行われるものまで多様ですが、どのような形態であっても、基本的には研究者個々人の独創的な発想が基礎とな行われるものです。それが更なる新しい発見へと繋がって行くことは歴史が証明しています。また、この個人の独創的な発想は、周囲の研究者との日常的な討論や共同作業の中で生み出されるということを忘れてはなりません。学術研究を推進するためには、研究者が互いに討論を重ね、共同作業を行える場を整備し、それを息の長い施策で支援することが重要です。

問題発掘や新分野の形成が異なる学問領域が触れ合うときに達成されてきた歴史的事実を鑑みると、学術の研究者は単に自分の学問分野を掘り下げることのみに専念するのではなく、積極的に他分野との交流を深め、新しい複眼的視点を持つ努力をすることが重要です。本自然科学研究機構は、まさにこの様な観点から、天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学等、多様な自然科学分野における世界最高水準の学術研究を行うと共に、異なる分野間の垣根を越えた連携のもとで新たな先端的融合領域を開拓することにより、21世紀の新しい学問を創造し、社会へ貢献することを目指しています。

5 大学共同利用機関って何？

自然科学研究機構

大学共同利用機関は、世界に誇る我が国独自の「研究者コミュニティによって運営される研究機関」であり、全国の研究者に共同利用・共同研究の場を提供する中核拠点として組織されました。このような機関としては、京都大学の一施設であった基礎物理学研究所（湯川記念館）が1953年に全国の理論物理学者の要望に応えて開放され、共同利用施設となったのが最初です。重要な研究課題に関する先導的研究を進めるのみならず、全国の最先端の研究者が一堂に会し、未来の学問分野を切り拓くと共に新しい理念の創出をも目指した活動を行う拠点として、個別の大学では実施困難な機能と場を提供するのがその特色です。その後、自然な流れとして、「大型施設の共同利用」や「学術資料等の知的基盤の整備」など、共同利用の新しい概念が加わり、研究者コミュニティによる運営方式を堅持しつつ、特定の大学には属さない多くの大学共同利用機関が設立されました。このような発展過程を経てきた大学共同利用機関は、世界最高水準の学術研究を行う中核拠点として、以下に掲げる役割のいずれかを担っているのです。

- 独創的・先端的な学術研究を推進すると共に、全国の大学等の研究者コミュニティの高等研究機関として学術の進展に資する、
- 個別の大学では持ち得ない大規模な施設や設備を設置・運営し、先導的研究を推進すると共に、全国の大学等の研究者の利用に供する、
- 学術資料・情報の組織的調査・研究、収集、整理、提供を行い、知的基盤の充実に貢献する。

大学共同利用機関である自然科学研究機構の4研究機関（研究所）は、それぞれの分野において次のような特徴的な共同利用・共同研究を行っています。

生理学研究所

人間がよりよい健康な生活を送れるように、医学の基本である「正常な人体の機能の仕組み」を解明するとともに、その異常としての各種疾患の「病態生理のメカニズム」を明らかにすることを目指しています。大型施設としては、磁気共鳴画像測定装置（MRI）、脳磁場測定装置（MEG）及び、超高圧顕微鏡を有しており、「施設利用」という形でこれらの施設を、当該分野コミュニティの研究者の利用に供しています。また、「一般共同研究」に加え、「計画共同研究」を設けて、時代の要請に応じたテーマを定めるなど、当該分野の研究ネットワークの中心としての役割を果たしており、毎年30-40件の共同研究が行われています。

さらに、当該分野の特定の課題に関する討論を深め、更なる新しい発展を探るための有効な手段として、所外の研究者の提案を基にしたワークショップである「生理研研究会」を毎年開催しています。更には、当該分野のCOE研究機関として海外研究者との協力の推進及びインターフェイスとしての役割をも果たしており、毎年、10名以上の外国人研究者を招聘して国際研究集会（生理研シンポジウム）を開催しています。

（国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所の説明文は省略）

6 自然科学研究機構生理学研究所倫理委員会規則

平成16年4月1日

生研規則第5号

最終改正 平成18年7月10日

自然科学研究機構生理学研究所倫理委員会規則

(目的及び設置)

第1条 自然科学研究機構生理学研究所（以下「研究所」という）において、ヒトを直接対象とする生理学及びこれに関連する分野の研究（以下「研究」という）がヘルシンキ宣言（1964年第18回世界医師会採択、1975年第29回同会東京総会改正）の趣旨に沿って倫理的配慮のもとに行われることを目的として、自然科学研究機構生理学研究所倫理委員会（以下「委員会」という）を置く。

2 委員会の英文名称は、Ethics Committee for Human Research of National Institute for Physiological Sciences とする。

(審査の対象)

第2条 委員会は、次に掲げる事項に留意して、審査を行うものとする。

- 一 研究の対象となる個人の人権の擁護のための配慮
- 二 当該個人（必要がある場合はその家族を含む）に理解を求め同意を得る方法
- 三 研究によって生じる当該個人への不利益及び危険性に対する配慮

2 委員会は、申請がない研究計画についても必要と認めたときは、その申請を求めることができる。

(組織)

第3条 委員会は、生理学研究所長（以下「研究所長」という）、副所長、主幹、研究施設長及び教授若干名をもって組織する。

2 前項の規定にかかわらず、委員会が必要と認めた場合は、研究所の職員以外の学識経験者を加えることができる。

3 前項の委員は、研究所長が委嘱する。

4 委員の任期は、2年とする。ただし、再任を妨げない。

(委員長)

第4条 委員長は、委員の互選による。

2 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。

3 委員長に事故がある場合は、あらかじめ委員長が指名した委員がその職務を代行する。

(定足数及び議決数)

第5条 委員会は、委員の過半数の出席によって成立し、審査の判定は、出席者の3分の2以上の合意によって決する。

(申請手続)

第6条 研究を実施しようとする者（以下「申請者」という）は、別記様式第1号の審査申請書に別記様式第4号の被験者同意書を添えて、研究所長に提出しなければならない。実験計画を変更しようとする場合も同様とする。ただし、共同研究者の追加のみの場合は、別記様式第1の2号の共同研究者追加申請書を提出することにより、実験計画の変更に代えることができる。

2 研究所長は、前項の申請があった場合は、速やかに委員会に諮るものとする。

(審査の判定)

第7条 審査の判定は、次に掲げる区分により行うものとする。

- 一 承認

二 条件付承認

三 変更の勧告

四 不承認

五 非該当

2 承認及び条件付承認の判定を受けた場合は、研究を実施することができる。ただし、条件付承認の場合は、委員会の指示した条件に従わなければならない。

(判定の通知)

第8条 委員長は、審査終了後、速やかに審査の結果を研究所長に文書により報告しなければならない。

2 研究所長は、前項の報告に基づき、直ちに申請者に別記様式第2号の審査結果判定書を交付しなければならない。

(再審査)

第9条 申請者は、審査の判定結果に異議のある場合は、審査結果判定書を受領した日の翌日から起算して2週間以内に再審査を請求することができる。

2 再審査の請求は、別記様式第3号の再審査申請書により行わなければならない。

(審査の証明)

第10条 研究論文を学術雑誌等に掲載する際に必要な倫理審査に関する証明は、第8条第1項の報告に基づき、研究所長が行う。

(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国際研究協力課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則の施行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 (平成18年生研規則第3号)

この規則は、平成18年7月10日から施行する。

7 動物愛護管理法の改正にともなう新たな指針、基準の制定について

日本神経科学学会 動物実験・倫理委員会 委員長

伊佐 正

(生理研ニュースより転載。一部改変)

「改正動物愛護管理法」が本年6月より施行されました。今回の法改正により、いわゆる「3Rの原則」が明確に規定され、これにより「実験動物の福祉向上」という、動物実験に対して動物愛護管理法が果たすべき役割に一定の整理が行われたと考えられます。そしてこの法改正を受けて関係行政機関や団体等において動物実験適正化についての指針、基準、ガイドライン等が作成されました。本稿では、これらを整理して学会員の皆さんにお伝えし、各機関・研究室などにおいて適切な対応が取られるよう注意を喚起したいと思います。

「実験動物の福祉向上」と「動物実験の適正化」とは基本的に異なる事項です。実験動物の福祉向上については、環境省によって制定された『動物の愛護及び管理に関する法律』（以下、動物愛護管理法）と『実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準』（以下、基準）によって規定されています。一方、動物実験の適正化は、文部科学省の『研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』と厚生労働省の『厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針』（以下、併せて『基本指針』）によって規定されています。そして日本学術会議は、両省からの依頼をうけ、上記の基本指針を踏まえて、各研究機関が動物実験等に関する機関内規程を整備する際のモデルあるいは参考となる共通ガイドライン『動物実験の適正な実施に向けたガイドライン』を作成し、本年6月1日に公表しました。各研究・教育機関は、『動物愛護管理法』、『基準』、『基本指針』に基づき、『ガイドライン』を参考にして、「実験動物の福祉向上」と「動物実験の適正化」を併せた具体的な機関内規定を定めなくてはなりません。

1. 改正動物愛護管理法^{*4}

動物愛護管理法の対象となっている動物は家庭動物（いわゆるペット、愛玩動物）から、動物園等で展示されている展示動物、実験動物、畜産等の産業動物など、対象範囲（利用目的）が広くおかれています。そのなかで、実験動物や産業動物では、致死の利用が主になるため苦痛の軽減等に重点が置かれています。つまり、同法は、動物の利用について、実験利用を否定しているものではなく、実験動物の福祉向上に特化した法律であるといえます。今回の改正で、動物愛護管理法にこれまで明記されていた苦痛の削減（Refinement）に、代替法の活用（Replacement）、使用数の削減（Reduction）が追加され、「3Rの原則」全てが明記されることになりました。追加された「代替法の活用」、「使用数の削減」は、主として科学研究としての適正な動物実験という観点からその遵守指導が行われることが妥当とされ、「配慮事項」とされました。一方、「苦痛の軽減」については『基準』が策定され、努力義務が課せられることとなりました（第41条）。なお実験動物であっても、科学的合理性なしにみだりに殺し、傷つけ虐待したものには本法によって罰則が適用されます（第44条）。

2. 『実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準』・・・実験動物の福祉向上^{*5}

『基準』は、動物愛護管理法第41条（動物を科学上の利用に供する場合の配慮）第4項と第7条（動物の所有者又は占有者の責務等）第4項に基づき定められています。今回の『基準』のポイントの一つは、「実験動物の苦痛の削減」に関する基準という性格の明確化です。「動物を科学上の利用に供することは、生命科学の進展、医療技術等の開発のために必要不可欠」「動物に対する感謝の念と責任を持って適正な飼養及び保管並びに科学上の利用に努めること」、「3Rの原則」と明示されました。また、今回加えられた「周知」の項目に、「実験動物の飼養及び保管並びに科学上の利用が、客観性及び必要に応じた透明性を確保しつつ動物の愛護及

^{*4} http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/law_series/law.pdf

^{*5} http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/law_series/nt_h180428_88.html

び管理の観点から適切な方法で行われるように、管理者は、本基準の遵守に関する指導を行う委員会の設置本基準に則した指針の策定等の措置を講じる等により、施設内における本基準の適正な周知に努めること。当該周知が効果的かつ効率的に行われる体制の整備に努めること。」とされています。

第1 一般原則

1 基本的な考え方

動物を科学上の利用に供することは、生命科学の進展、医療技術等の開発等のために必要不可欠なものであるが、その科学上の利用に当たっては、動物が命あるものであることにかんがみ、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限り利用に供される動物の数を少なくすること等により動物の適切な利用に配慮すること、並びに利用に必要な限度において、できる限り動物に苦痛を与えない方法によって行うことを徹底するために、動物の生理、生態、習性等に配慮し、動物に対する感謝の念及び責任をもって適正な飼養及び保管並びに科学上の利用に努めること。また、実験動物の適正な飼養及び保管により人の生命、身体又は財産に対する侵害の防止及び周辺的生活環境の保全に努めること。

上記以外に、今回「基準」に付け加えられた主な配慮事項や努力義務は、以下の通りです。

- 飼養及び保管の方法：実験動物が、実験等の目的に関わらない疾病・傷害を得た場合の適切な治療等の措置。飼養環境への順化・順応を図るための措置など。
- 施設の構造等：実験等の目標に支障を及ぼさない範囲で、個々の実験動物が日常的な動作を容易に行うための広さと空間、温度、湿度、換気、明るさ、衛生管理の容易な構造など。
- 教育訓練の確保。
- 危害等の防止：動物が逸走しない強度・構造の施設。実験実施者と飼養者が安全に作業ができる施設の構造と飼養保管の方法の確保。実験動物の数と状態の確認（施設の保守点検や定期的な巡回など）。
- 有毒動物の飼養保管：緊急時の対応体制作りと危害の発生防止措置。
- 逸走時の対応と緊急時の対応：関係機関への連絡等や地震火災等において採るべき措置などの計画をあらかじめ作成するなど。
- 人獣共通感染症に関する知識の修得
- 実験動物の記録管理の適正化（その方法：入手先、飼育履歴、病歴等に関する記録台帳の整備など、個体識別措置）
- 施設廃止時の取扱い
- 実験等に供する期間をできるだけ短くする等、実験終了の時期に配慮。
- 繁殖：幼齢又は高齢の動物を繁殖の用に供さない、みだりに繁殖に用いることでの動物への負担を避ける（ただし、系統の維持など特別の事情がある場合は、除外）

3. 「基本指針」と「ガイドライン」…動物実験の適正化

- (1) 『研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』（文部科学省）^{*6}
- (2) 『厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針』（厚生労働省）^{*7}
- (3) 『動物実験の適正な実施に向けたガイドライン』（日本学術会議）^{*8}

「動物実験の適正化」については、研究機関による自主規制との方針が選択され、3R 全体を網羅した動物実験指針（いわゆる「基本指針」）が、科学技術を所管する行政機関（文部科学省、厚生労働省）によって新たに策定されました。各研究機関はこれを基に機関内規程を策定することになりますが、基本指針は適正な動物実験を行うための基本的枠組みのみを示しています。そこで各研究機関が機関内規程を整備する際の参考とな

^{*6} http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06060904.htm

^{*7} <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/doubutsu/0606sisin.html>

^{*8} <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-k16-2.pdf>

る、共通ガイドライン（いわゆる詳細指針）の作成が両省より日本学術会議に依頼され、『動物実験の適正な実施に向けたガイドライン』（以下、『ガイドライン』）が作成されました。

今回、文部科学省の指針の策定にあたっては、旧文部省の局長通知「大学等における動物実験について」を参考に、これに加筆修正する形で議論が進められました。例えば、機関の体制整備については責任の主体が明確にされました。動物実験等の実施に関する最終的な責任を有するのは機関の長であり、動物実験委員会と機関内規程を策定する。動物実験責任者が作成した動物実験計画は、機関の長の諮問により動物実験委員会によって審査される。その審査の報告をもとに、機関の長は動物実験計画を承認または却下するかを決定し、また動物実験計画の実施の結果について報告を受け、把握する、ということです。さらに、動物実験実施者、実験動物の飼養・保管に従事するものの資質向上のための教育訓練、自己点検評価、情報公開なども責務とされました。動物実験委員会の役割と委員構成、動物実験の必要性の説明の記述、透明性確保のための自己点検とその評価、情報公開については、多くの時間を割いて議論がされた、とのことでした。

ガイドラインは、研究目的によって条件が一樣でないため、実験動物の飼育などについての数値基準は示していません。あげられている項目としては、機関等の長の責務、動物実験委員会、動物実験計画の立案および実験操作、供試動物の選択並びに授受、実験動物の飼養および保管、実験動物の健康管理、施設等、安全管理、教育訓練等の実施、その他（情報公開などについて）です。

4. まとめ

最後に、「基準」の親法である「動物愛護管理法」の今回の改正では、改正を検討する「あり方検討会」、各政党の委員会（動物愛護管理法は議員立法による法律であるため）、愛護部会などで、3Rの原則を実効あらしめるための許認可制度について、議論されたことも付け加えておきたいと思います。最終的に許認可制度は導入されませんでした。これは動物実験の適正化方策として、行政による許認可指導ではなく、「自主管理」によることがより妥当であると判断されたと考えられます。つまり規制を講じる必要性があるほどの著しい公益性の侵害が認められなかったと考えられます。ただし動物実験における「自主管理」とは、「自由放任という意味の自主管理」ではなく、行為の管理プロセスのみが「自主管理」という理解が重要です。5年後には、再び「動物愛護管理法」が改正の時期となり、その1-2年前から再度改正の議論が開始されると思われます。今回の「基準」や「動物実験指針」は、研究者、実験動物の専門家、動物福祉団体の代表者、法律の専門家など多くの人が長い期間、真摯に議論を重ねて策定したものです。私は、神経科学学会の代表としてヒアリングに呼ばれ委員会で説明を致しましたが、ここで各委員会の委員が貴重な時間とエネルギーをかけこの策定に取り組まれたことに、深く感謝の意を示したいと思います。そしてこのような努力が水泡に帰するといったことにならないよう、本学会に所属される研究者の皆様には、今後とも適正な動物実験が行なわれる体制が継続できるよう、一人一人のご理解とご努力を切に願うものです。

生理学研究所点検評価委員会委員名簿

(所外)

伊藤 和夫	岐阜大学 大学院 医学研究科 教授
篠田 義一	東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 教授
水村 和枝	名古屋大学 環境医学研究所 教授
矢田 俊彦	自治医科大学 医学部 教授

(所外専門委員)

Malcolm S. Brodwick	Associate Professor, University of Texas, Galveston Medical Branch, USA
小松 由紀夫	名古屋大学 環境医学研究所 教授
狩野 方伸	大阪大学 大学院 医学系研究科 教授
Thomas Wichmann	Associate Professor, Emory University School of Medicine, USA
木村 實	京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授
山本 哲朗	三重大学 大学院医学系研究科 教授
Rusmus R. Schröder	Group Leader, Max-Planck-Institute for Biophysics, Germany
難波 啓一	大阪大学 大学院生命機能研究科 教授
寺川 進	浜松医科大学 副学長・光量子医学研究センター 教授

(所内)

岡田 泰伸	副所長・教授
重本 隆一	教授・共同研究担当主幹
池中 一裕	教授・動物実験問題担当主幹
南部 篤	教授・安全衛生担当主幹
井本 敬二	教授・研究連携担当主幹
柿木 隆介	教授・広報渉外担当主幹
小松 英彦	教授・教育担当主幹
富永 真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
大庭 明生	技術課長

(敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画

2007 年 3 月

編 集 大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
生理学研究所
点検評価委員会
委員長 岡田 泰伸

発 行 生理学研究所

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
電話 0564-55-7000

印 刷 ブラザー印刷株式会社
<http://www.brother-p.com>

Formatted in L^AT_EX 2_ε by ki

2007 年 3 月 27 日 訂正版

(この印刷物は再生紙を使用しています)