

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2007年度

第15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と将来計画	5
2 中期計画・年度計画・評価	15
3 共同研究・共同利用研究	18
4 研究連携	24
5 大学院教育・若手研究者育成	28
6 労働安全衛生	32
7 研究にかかわる倫理	34
8 技術課	36
9 基盤整備	40
10 環境	45
11 動物実験関連	46
12 知的財産	48
13 トレーニングコース	51
14 国際交流	53
15 広報活動・社会との連携	56
16 外部への研究紹介	60
17 日米科学技術協力「脳研究」分野	62
18 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現状	63
第Ⅱ部 外部専門委員による全体評価	65
1 Prof. Ole Petersen による評価	67
第Ⅲ部 外部専門委員による評価	77

1	分子生理研究系 神経機能素子研究部門（久保義弘教授）の評価	79
2	生体情報研究系 感覚認知情報研究部門（小松英彦教授）の評価	89
3	発達生理学研究系 生体恒常機能発達機構研究部門（鍋倉淳一彦教授）の評価	98

第Ⅳ部 各研究室の本年度の活動内容 113

1	分子生理研究系	116
2	細胞器官研究系	120
3	生体情報研究系	122
4	統合生理研究系	124
5	大脳皮質機能研究系	126
6	発達生理学研究系	130
7	脳機能計測センター	134
8	行動・代謝分子解析センター	136
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	137

第Ⅴ部 業績リスト 141

1	分子生理研究系	143
2	細胞器官研究系	145
3	生体情報研究系	147
4	統合生理研究系	148
5	大脳皮質機能研究系	151
6	発達生理学研究系	153
7	脳機能計測センター	156
8	行動・代謝分子解析センター	156
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	157
10	動物実験センター	161

第Ⅵ部 資料：研究関係 163

1	共同研究および共同利用研究による顕著な業績	165
2	国際共同研究	167
3	超高圧電子顕微鏡の国際共同研究（外国からの共同利用実験）	176
4	生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者等	177
5	階層と全体シンポジウム	180
6	分野間連携研究事業「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」	182
7	第 37 回 生理研国際シンポジウム プログラム	182
8	日本実験動物学会からの基本検査項目（Minimum requirement）案	184
9	日米科学技術協力「脳研究」分野 平成 19 年度事業	185
第 VII 部 資料：規則、評価結果等		187
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	189
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 19 年度） 抜粋	191
3	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 18 年度に係る業務の実績に関する評価結果	195

巻 頭 言

生理学研究所は2007年度に創立30周年を迎えました。そして、毎年発行しているこの「生理学研究所の点検評価と将来計画」も第15号の刊行となりました。生理学研究所は“人体と脳の働きとそのメカニズム”を解明するために、先導的な研究を展開し、国内外の研究機関との共同利用研究を推進し、更には若手研究者の育成をするという使命を持っています。本年度においても、力一杯それらの使命を果たす努力をしてまいりましたが、果たしてその首尾はどうであったかを問うたのが本書であります。皆様の忌憚のない御意見がいただければ幸いです。

この“点検・評価”は「生理学研究所運営会議」のもとに置かれた所外委員4名を含む「生理学研究所点検評価委員会」で行われ、研究所全体の運営に関する評価には、本年は特に外部専門委員として英国のOle Petersen教授にサイトビジットを含めてお願いしました。また、研究部門の業績評価には、例年の通り対象3部門それぞれに対して3名の所外専門委員（うち1名は海外研究者）にお願いしました。

本年は、私から「生理学研究所の目標・使命と今後の運営方向」（いわゆる“生理研グランドデザイン”^{*1}）を7月に提出し、その趣旨に沿った形での自己点検評価の実施も可能となりました。しかし、私達の研究所は、基礎研究をボトムアップ的にじっくり腰を据えて行っておりますので、自己点検評価の本格的な実施は少し時間をおいて、次年度以降に行いたいと考えております。

研究の進め方には、戦略的な研究課題を時限を設けてトップダウン的に行う問題解決型のものと、基盤的・基礎的な研究を内発的に時限を設けることなくボトムアップ的に行う問題発掘型のものの2種があり、それらは相補的關係にあります。私達の研究所は、基本姿勢として後者の立場を取っております。従って、“グランドデザイン”で示された「現在の研究の5本の柱」も特定の課題にシャープに特化したものでも、人目をひく派手なものでもありません。しかし、これらの柱のもとでこの1年間行われた研究の成果は、1つ1つすばらしい輝きを示しています。以下、それらの内のいくつかの代表例を簡略に列記いたします（詳しくは第部「各研究室の本年度の活動

内容」と第部「業績リスト」を御参照下さい）。

“機能分子の動作・制御機構の解明を分子・細胞レベルの研究で行う”という第1の柱にあたるものとしては、不整脈や難聴に関与するカリウムチャネルの2つのサブユニットがそれぞれ異なるメカニズムで本チャネルの電位センサーを調節すること、脳ニューロンの過興奮毒性の誘導と回復の両方に容積センサーアニオンチャネルが関与すること、単一シナプス中の2種のグルタミン酸レセプターの密度が長期増強によってそれぞれ逆に変化すること、脳ストレス時の神経細胞死にトランスポータKCC2の脱リン酸化が関与すること、等の発見がありました。

“脳神経情報処理機構と生体恒常維持機構の解明を主としてマウス・ラットを用いた研究で行う”という第2の柱にあたるものとしては、シナプス伝達の調節に新規タンパク質scraperが関与すること、海馬神経の興奮性に温度センサーTRPV4カチオンチャネルが正常体温下で関与すること、錐体細胞スパイクの興奮性入力には皮質からのものと視床からのものがあるが、後者には非錐体細胞からの抑制性入力をも受けるものがあること、アレキサンダー病モデルマウスではカイニン酸によって痙攣が誘発されやすくなっていること、レプチンが骨格筋において脂肪酸酸化を促進するメカニズムにはAMPキナーゼの2つの働きによること、等の発見がありました。

“認知行動機能の解明をニホンザルを用いた研究で行う”という第3の柱のもとに、下側頭皮質ニューロンは3原色の弁別を行うばかりか、同じ色カテゴリーでの色調の違いの区別も行っていること、随意運動に関与する大脳基底核淡蒼球内節の自発発射パターンの調節に、これに入力する3つの経路が異なった役割をしていること、脊髄（皮質脊髄直接路）損傷からの回復に皮質脊髄間接路と両側の運動野と運動前野の働きが関与すること、等の発見が行われました。

“より高度な認知行動機構の解明をヒトを用いた研究によって行う”という第4の柱のもとでは、「心の痛み」が「本当の痛み」と同じ脳部位の活動によってもたらされていること、「自己顔認知」には右側運動前野が、「自己顔評価」には右側下前頭回の脳活動が

^{*1} <http://www.nips.ac.jp/annai/gd/index.html> 参照

関与すること、等の発見が得られました。

また、“四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発”という第5の柱にあたるものとしては、二光子顕微鏡法によって in vivo の脳ニューロンの世界最高深部における観察に成功したこと、位相差電子顕微鏡法の開発に成功したこと、そしてこれを用いてエンドサイトーシス膜陥凹部を取り巻く分子構造の可視化に成功したこと、等が挙げられます。これらの成果の多くが、内外の他大学・他研究機関との共同研究によって得られたものであります。

生理学研究所が行っている共同利用研究には、「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」などがあり、これらは本年度は125件と過去最高となりました。これに加えて、「日米科学技術協力“脳研究”分野」の枠組で10件、「機構内分野間連携プロジェクト」“イメージング”や“バイオ分子センサーの学際的・融合

的共同研究”の枠組で10数件の共同研究も行われました。また、脳科学推進のための異分野間連携的な研究・教育ネットワークの構築に向けた全国的な努力にも、私達は現在、力を入れて参加しています。

本年度は、組織改編を行い、「点検連携資料室」と「広報展開推進室」を新設しました。それによって、データベースの蓄積と情報発信・広報の機能が大きく高まりました。殊に、「せいらけんニュース」の定期的・対外的刊行、所長記者会見の定期的実施、市民講座の実施などによって、外からも生理研がより見えるものとなってまいりました。

最後に、外部評価委員の Petersen 教授から、生理研が世界最高レベルの傑出した研究所であるとの評価（例えば、p.71（和訳 p.76）の「最終結論」参照）を受けたことを励みに、所員一同、更に努力をしてみたいと考えております。皆様方からの更なる御鞭撻と御支援を賜りますようお願い申し上げます。

2008 年 3 月

生理学研究所長 岡 田 泰 伸

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と将来計画

1.1 生理学研究所の現況

生理学研究所は人体基礎生理学研究機関として唯一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を究極の目標としている。ここでは分子から細胞、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行うと共に、それらのレベルを有機的に統合する研究を行うことを使命としている。

2007 年度には所長の交代があり、岡田泰伸が新たに所長に就任した。これを機に生理学研究所の使命が見直され、以下のように明確化された。

生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き（機能）とその仕組み（機構：メカニズム）を解明することを第 1 の使命とする。

生理学研究所は、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の他研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている最先端研究施設・設備・データベース・研究手法・会議用施設等を全国的な共同利用に供することを第 2 の使命とする。

生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究所・生理科学専攻の担当や、トレーニングコースや各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給すること、更には人体の働き（機能）とその仕組み（メカニズム）についての初等・中等教育パートナー活動や学術情報発信活動によって未来の若手研究者を発掘・育成することを第 3 の使命とする。

これらの使命をすべて全うするためには、現在の部門・施設数やスタッフ数では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）作るようにしている。

生理学研究所の研究教育活動の概況

現在の生理学研究所の活動状況を上記の使命ごとに要約した。

1) 生理学研究所は分子から個体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。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^{*2}を占め続けていることからもうかがえる。最近発刊された「学問前線 2006 “理科系 100 分野” 大学ランキング 生命誕生からユビキタスまで」（河合塾）によれば、生理学研究所は神経科学分野でトップレベルにランクされ、特に神経生理学では日本で第 1 位、世界でも 10 位以内にランクされている。現在在籍している専任教授 17 名の内で、何らかの形で脳・神経の研究に携わるものは 16 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。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」を中核的に推進し、また特定領域研究「統合脳」や「神経グリア回路網」においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献してきた。このように最先端の実験装置・技術を配備・駆使しながら優れた生理科学研究を行う世界的トップランナーであり続けることが、大学共同利用機関としてのミッションを真に果たしていくための前提要件である。

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

第 1 に、世界唯一の生物専用の超高圧電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、またヒトや実験動物において計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置

^{*2} <http://www.nips.ac.jp/news/15.pdf> を参照

など、他の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ最高大型機器を多数（2006 年度 34 件、2007 年度 37 件公募採択）の「共同利用実験」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を可能とした二光子励起レーザ顕微鏡や、無固定・無染色水包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所自らが開発した高度の研究技術の中核に、多数（2006 年度 59 件、2007 年度 56 件公募採択）の「一般共同研究」および「バイオ分子センサー計画共同研究」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（毎年 7-8 件）を共同利用的に支援している。

第 3 には、「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物室」を立上げ、遺伝子改変マウスやラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」（2006 年度 4 件、2007 年度 4 件公募採択）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」の中核機関を 2002 年度より担当し、実験動物としてのニホンザルを全国の実験研究者に供給することを 2006 年度より開始している。このプロジェクトは 2007 年度からさらに 5 年間更新され、供給数を増加させる体制も整った。

第 4 には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設（「三島ロッジ」）をフル稼働させて、多数（2006 年度 25 件、2007 年度 26 件公募採択）の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者からの希望を募って開催している。これらを通じて全国的な共同研究の促進をはかり、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（2005 年度 1,220 万件、2006 年度 1,369 万件、2007 年度推計 1,700 万件以上）を得ている。また、各種市民講座や医師会講演や国研セミナーや「生理研サイエンスレンジャー」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・医師・小中学校教師・小中高校生にも学術情報発信につと

めている。このような広報活動機能をさらに強化するため、2007 年度より広報展開推進室を立ち上げ、准教授を新たに 1 名採用した。

3) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果している。ちなみに、2006 年度は 12 名の学位取得者を生み、今年度は少なくとも 10 名が同様の見込みである。過去 10 年間の学位取得者 100 名のうちの 24 名が留学生であり、そのうちの 18 名がアジアからの留学生だった。これらの修了者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。さらには、他大学からの大学院生の教育・指導も多数受け持っている。また、生理学研究所では若手生理科学研究者の育成にも重点を置いており、生理科学研究者のキャリアパスの場としても重要な役割を果たしている。例えば、過去 10 年間における生理研から全国の大学や研究機関の研究・教育ポストへの転出は、教授・部長として 19 名、助教授・講師・室長・研究リーダ 42 名、助手クラス 31 名にのぼっている。さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約 150 名の若手研究者・大学院生・学部学生に対して多種の実験技術の教育・指導を行うなど、全国の若手研究者の育成に種々の形で取り組んでいる。

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。その実施の役割分担を昨年度より改組し、さらに今年度より研究総主幹を設けた。運営の実施には、予算と企画立案を担当する 1 名の副所長、点検評価と労務管理を担当する 1 名の研究総主幹、および共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当の 5 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（図 1）。

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、研究総主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所

長は副所長と協議の上、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、今年度これを強化するため点検連携資料室を設置した（研究総主幹が室長を併任）。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力に反映させていくために、常設の企画立案委員会を設置した。副所長が委員長を務めている。なお、企画立案委員会の設置は、昨年度の外部評価により企画立案と点検評価の体制を区分すべきであるという指摘を受けて行なわれたものである（図1）。

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自然科学研究機構」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、基礎生物学研究所、分子科学研究所と共に自然科学研究機構を構成している。

生理学研究所の研究組織体制は、2005年11月1日に「行動・代謝分子解析センター」を新設・改組して図1のような体制となっている。「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式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。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成し、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。遺伝子改変動物作成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。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、前者については、客員教授となっていた宮川剛教授のご指導を得ながら来年度中の実質的な可動を目指している。また図1にあるように“点検連携資料室”と“広報展開推進室”の2室を新設した。

常勤職員としては、所長1、専任教授17、准教授20、助教36、技術職員31、計105のポストがあり、

現在選考中の教授・准教授・助教若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に2005年度から、数名の特任助手（2007年度から特任助教に改称）を採用している。

従来、助教等の研究教育職員（常勤研究スタッフ）の研究部門への配置は、教授採用時の条件を尊重することが基本的な考え方とされてきた。しかし研究部門数の増加に助教のポストの増加が伴わなかったため、もともと基本的な研究部門の人員構成とされてきた教授1、准教授1、助教2という配置を行うことができない状況が続いていた。今年度より、基本人員構成を教授1、准教授1、助教1および特任助教1とすることとした。また生理研非常勤研究員の配置の方法を変更し、各研究部門に1名（ただし終了後、採用期間の半分の期間は新たな研究員を生理研経費で雇うことはできない）とした。（研究教育職員の任期制については、p.16を参照。）

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。

現在の財務状況

自然科学研究機構への2007年度の運営費交付金の予算配分額は、5研究所、本部、特別教育研究経費を合わせてそれぞれ30,558,225千円であり、その内生理学研究所へは総計1,486,002千円の配分があった。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2007年度は1,800千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、2005年度に比して2006年度は4,460千円の、2007年度は2006年度より更に22,920千円の減額となっており、2008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60%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69%を占め

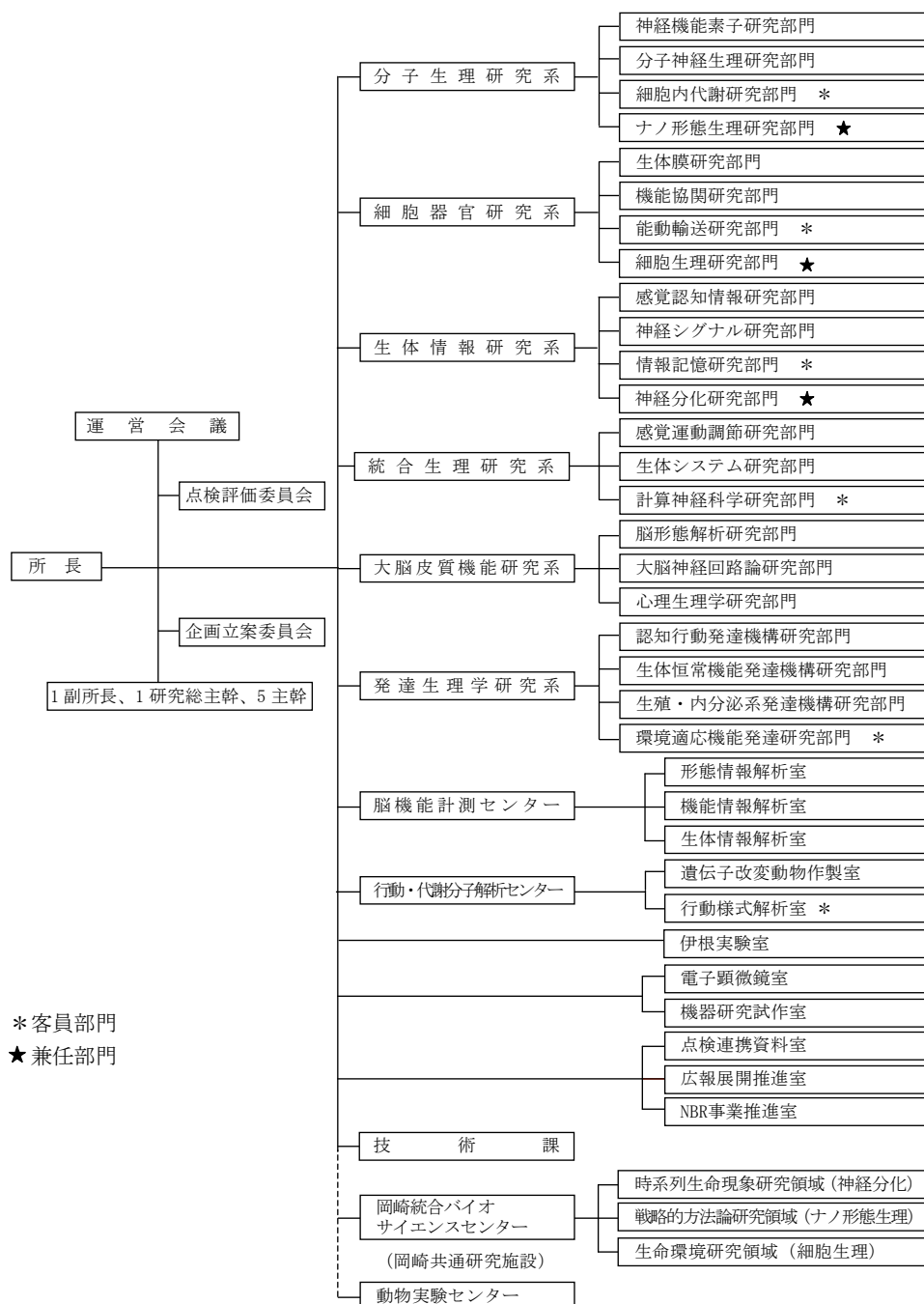


図 1. 2007 年度 生理学研究所組織図

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 2007 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 60,474 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 19 年度に 21,108 千円を配分した。

競争的資金

2007 年度の外部資金の獲得状況は、委任経理金 34 件、産学連携研究費 23 件、科学研究費補助金 (科研費) 123 件、科学技術振興機構研究費 10 件、ナショナルバイオリソース 3 件である。なお、生理学研究所 (統合バイオを除く) の 2007 年度の新規科研費の採択率は 50.8% (全国 2 位、理系では 1 位) であった。

概算要求

特別教育研究経費要求（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 2007 年度の配分額は、これまでの 1% 減となった。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。また、他の研究所が担っている事業にも生理学研究所の多くの研究者が参加している。

1.2 生理学研究所における研究の当面の柱

生理学研究所はその第 1 の使命を果たすために、当面の間、次の 5 つを柱にして脳と人体の機能と仕組みの研究を推進していく（図 2）：

1. 機能分子の働きとその動作・制御機構の解明

一分子・超分子から細胞への統合を一

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

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

2. 生体恒常性維持機構と脳神経情報処理機構の解明

一主としてマウス・ラットを用いて、細胞から組織・器官・個体への統合を一

生体恒常性維持と脳神経情報処理の働きは、不可分の関係を持ちながら人体の働きにおいて最も重要な役割を果たしている。それゆえ、生理学研究所ではそれらのメカニズムの解明に、最も大きな力を注

いでいる。

特に、疼痛関連行動、摂食行動、睡眠・覚醒と体温・代謝調節などの生体恒常性維持の遺伝子基盤及びそれらの環境依存性・発達・適応（異常）の解析を、そしてシナプス伝達機構や、神経回路網の基本的情報処理機能、およびニューロン・グリア・血管ネットワーク連関の解析から、脳の可塑性（とその異常による病態）の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

3. 認知行動機能の解明

一主としてニホンザルを用いて、脳と他器官の相互作用から個体への統合を一

ヒトの脳機能の多くと相同性を示すのは、ニホンザルなどのマカクザル以上の霊長類であり、生理学研究所はニホンザルを用いての脳研究に力をいれている。

特に、視覚、聴覚、嗅覚、他者の認知、注意や随意運動などの認知行動機能の解明には、ニホンザル（などのマカクザル）を用いた脳と他の感覚器官や運動器官との相互関係に関する研究が不可欠である。これらは、パーキンソン病などの病態解明や、脊髄損傷・大脳皮質一次視覚野損傷後の回復機構の解明や、ブレイン-マシン・インターフェイス（BMI）の基盤技術の開発につながる基礎研究となる。

4. より高度な認知行動機構の解明

一主としてヒトにおける脳機能から、からだところの相互関係への統合を一

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみにおいて特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。

特に、ヒトにおける顔認知、各種の感覚認知や多種感覚統合、言語、情動、記憶及び社会能力などのより高度な認知行動とその発達（異常）についての研究は、ヒトを用いた非侵襲的な研究によってのみ成し遂げられる。これらの研究によってヒトのこころとからだの結びつきを解明する。また、ヒトの精神発達過程における感受性期（臨界期）を明らかにし、脳・精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。

5. 四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

一遺伝子・分子から脳・個体への統合とその時空的変容の可視化を

生理学研究所では、人体と脳に適用可能な各種イ

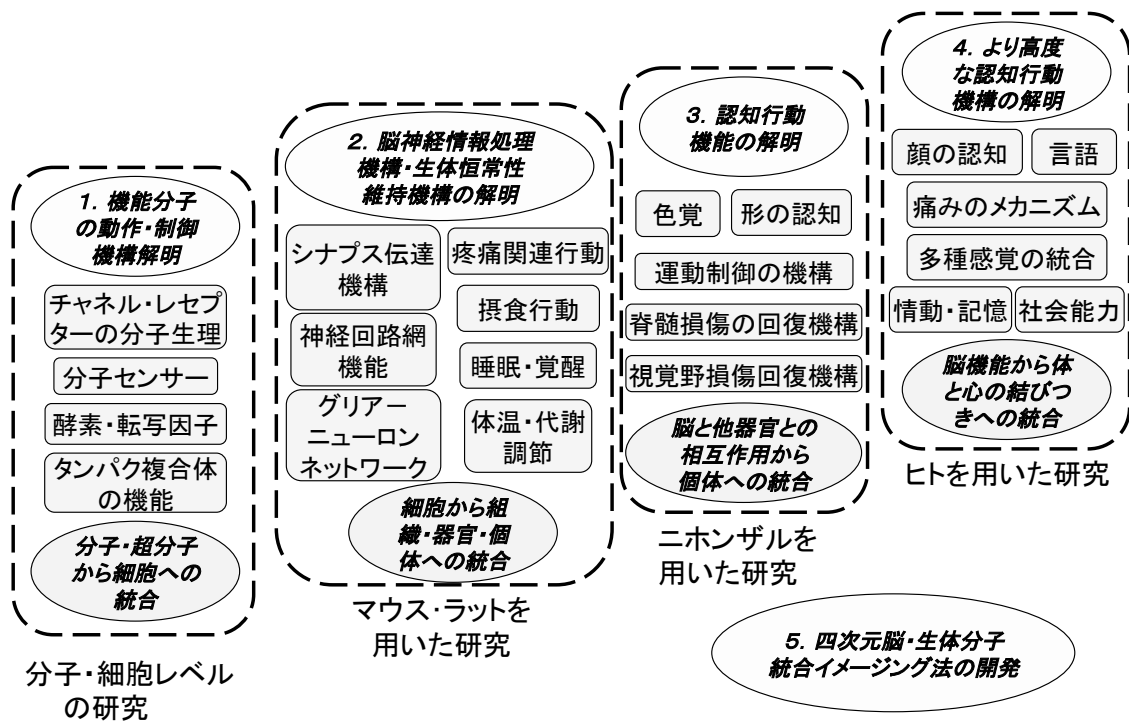


図 2. 生理学研究所の現在の研究の 5 本の柱

メージング装置を配備した唯一の共同利用機関であり、脳と人体の働きとその仕組みを分子のレベルから解明し、それらの発達過程や病態変化過程との関連において、その四次元的（空間的＋時間的）なイメージング化に努力してきた。

今後、分子、細胞、脳のスケールを超えた統合をしていくためには、各階層レベルの働きを見る特異的イメージング法とその間をつなぐ相関法の開発が不可欠である（図 3）。特に、神経情報のキャリアである神経電流の非侵襲的・大域的可視化はその重要性が指摘されながらも未踏である。サブミリメートル分解能を持つ新しい fMRI 法や MEG 法（マイクロ MRI 法／マイクロ MEG 法）がこの未踏技術に最も近い。この開発を中心に無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー顕微鏡用標本をそのままナノメートル分解能で可視化することができる極低温位相差超高压電子顕微鏡を開発して、これに接続させる。一方ヒト脳へと接続させる相関法としては分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブ法を開発する。これらの三次元イメージングの統合的時間記述（四次元統合イメージング）によって、精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの統合

化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。

1.3 生理学研究所における共同利用研究

生理学研究所はその第 2 の使命を果たすために、次の 5 つを柱にした共同利用研究を推進していく：

1. 最高度大型イメージング機器と最新開発イメージング機器による共同利用研究

世界唯一の生物専用機であり、常時最高性能に維持されている超高压電子顕微鏡（HVEM）や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計（MEG）や、ヒトやニホンザルにおいて計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置（fMRI）など、他の国内機関では配備されていないような優れた特徴を持つ最高度大型イメージング機器を、国内「共同利用実験」、および「日本科学技術協力事業脳研究分野（日米脳）共同研究」に供する。

世界最高深部における生体脳内リアルタイム微小形態可視化を可能とした二光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技術をコミュニティにオープンし、

5. 四次元脳・生体分子 統合イメージング法の開発

遺伝子・分子から
脳・個体への統合

その時空的変容の
可視化

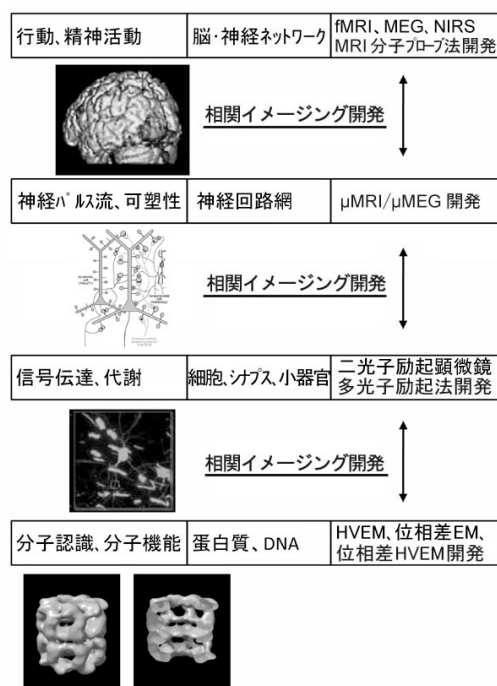


図 3. 脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターに

その使用を特定した形の「計画共同研究」を、全国の研究者からの公募によって実施していく。

これら生理学研究所が具有するイメージング技術・設備・装置を、全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募によって実施する「一般共同研究」にも広く供し、発掘された問題への解答や萌芽的な研究の育成にも資するように努めたい。

2. 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

生理学研究所が持っている最先端で高度の研究技術、研究手法や研究ソフトウェアなどのデータベース化を行いはじめています。また、脳と人体の働きと仕組みに関する科学的に正しい教育用の情報についてもデータベース化していく。これらのデータベースはすべてホームページ上で公開し、共同利用に供していく。

3. 実験動物の共同利用的供給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」に供していく。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、脳科学研究実験動物としてのニホンザルを全国の研究者に安定的に供給する。

4. 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

保有している各種会議室、共同利用研究者宿泊施設をフル稼働させて、多数の「研究会」、「国際研究

集会」、「国際シンポジウム」を全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募・審査採択によって開催していく。これらを通じて、新しい人材の生理学・神経科学分野への参入の促進と、全国的・国際的共同研究の更なる促進をはかると共に、全国の研究者による新たな研究分野の創出にも寄与していく。また、生理学研究所は、研究者コミュニティによる今後の研究方向や研究プロジェクトの策定においても、合意形成の場・プラットフォームとしての役割を果たしていく。

5. 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成

「脳がいかに形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による連携が不可欠である。このような異分野連携的脳科学研究を推進するために、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究ネットワークの中心拠点を将来的に担っていく。また、脳科学の多様な分野を理解することができる若手脳科学研究者育成も極めて重要な課題である。このため2008年度の概算要求として「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成」を提出した。これはまさにこのような内外のニーズに応えるためのものであった。幸いにもこの課題は採択され

たので、生理学研究所は新たに「多次元共同脳科学推進センター」を設立することを決め、全国の脳科学推進と若手研究者育成の拠点となる準備をしている(図4)。

当面、実用化を目指した異分野連携の有用な例としては、BMIの「医工連携」的開発に不可欠の基礎研究を行う「脳内情報抽出表現研究プロジェクト」と、ニホンザル脳への遺伝子発現技術の開発を進める「霊長類脳基盤研究開発プロジェクト」を取り上げる。更には、「脳科学新領域探索研究プロジェクト」を立ち上げるにより、脳科学を軸に新たな共同利用方式を検討し、新たな領域を開拓していくと同時に、脳科学に関連する多くの領域を統合的に理解する若手脳科学研究者育成も行う。

また、生理学研究所は、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」の一翼を担い、膜タンパク質構造・機能解析研究における異分野連携的共同研究を推進し、更には「機構内分野間連携事業：バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」を担当することによって、この研究領域においても異分野連携共同研究を推進していく。

1.4 若手生理科学者・若手脳科学者の育成

生理学研究所はその第3の使命を果たすために、次の5つの取り組みを推進していく：

1. 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

総合研究大学院大学(総研大)の基盤機関として、めぐまれた研究教育基盤とマンツーマン教育を可能とする豊富な教員数を生かして、5年一貫制大学院教育を行い、国際的生理科学研究者を育成し、全国・世界に人材供給していく。更には、他大学からの受託によっても多数の大学院生の教育・指導を行っていく。

2. 異分野連携大学院脳科学教育プログラムの中心拠点の形成

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

育プログラムを推進する中心拠点を担っていく(図4)。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指したい。これは先の項で述べた「脳科学新領域探索研究プロジェクト」を担当する脳科学新領域開拓研究室(設置予定)により推進する。

3. 各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催

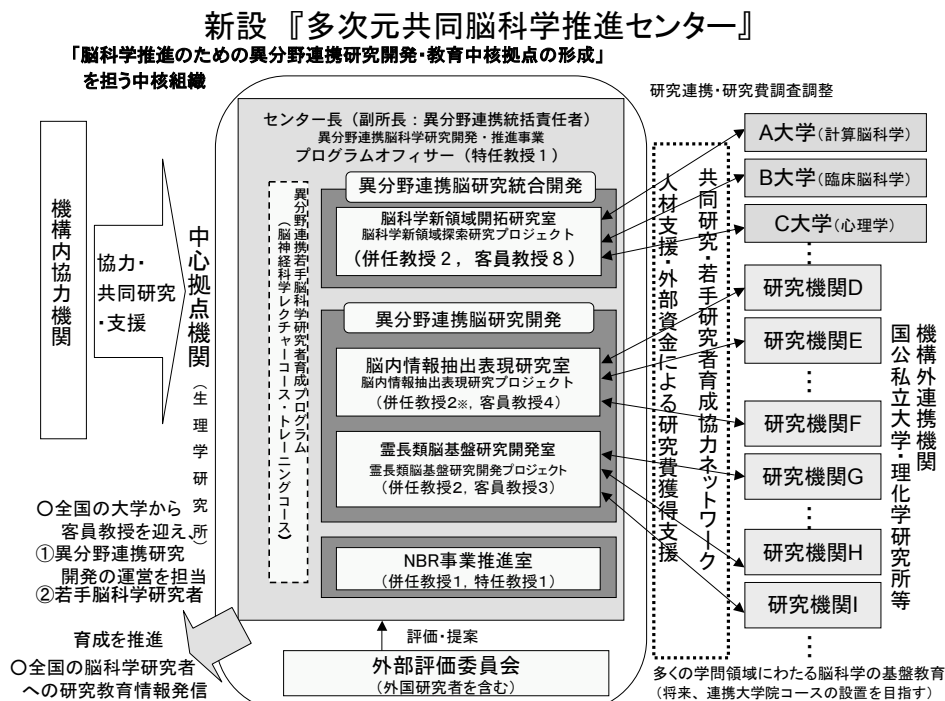
「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催すると共に、「バイオ分子センサーレクチャーコース」も開催する。また、「異分野連携脳科学実験技術レクチャーコース」や「同トレーニングコース」も近い将来開催する。これらによって、全国の若手研究者・大学院生・学部学生の教育・育成に多彩な形で取り組んでいく。

4. 博士研究員制度の充実化

生理学研究所独自の博士研究員を各部門・施設に最低1名配置し、特任助教や連携研究フェローなどの若手研究者も増員し、毎年公募採択の形で若手研究者育成のための研究費や研究発表のために旅費(国内外)の支援を行っていく。科学研究費補助金(科研費)や日本学術振興会(JSPS)や科学技術振興機構(JST)などの研究費雇用の博士研究員にも、同様の若手育成措置を講ずる。

5. 未来の若手研究者の発掘・育成のためのサイエンスパートナー事業

岡崎市の小中学校の「出前授業」や、岡崎高校の「スーパーサイエンスハイスクール」への協力や、岡崎市内小中学校理科教員を対象とした「国研セミナー」の担当を、これまでと同様に引き受けていき、最新の生理科学・脳科学の学術情報の発信に努める。更には、「人体の働き(機能)とその仕組み(メカニズム)」についての正しい教育をサポートするために、全国の初等・中等・高等学校の教員を対象とするサマースクールを開催する。また、全国の大学教員による初等・中等・高等学校教育へのサイエンスパートナー活動に対する協力・支援も大学共同利用の一環として行なうことを計画中である。これらの活動によって、未来の若手研究者としての子供達を発掘・育成していきたい。



1.5 今後の生理学研究所の運営方向

上記の生理学研究所の使命を果たし、その目標に近づくために、今後の運営において次の 5 つの点に留意していく：

生理学研究所は、分子から個体へと統合していくという研究姿勢においても、研究者個人の自由発想に重きをおいて問題発掘的に研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公立大学・研究機関から萌芽的研究課題提案を広く受け入れて共同研究を行うという研究所方針においても、あくまでボトムアップ的な形で研究を推進していきたい。

本来、生理学は閉鎖的な学問ではなく、多くの異なる分野との交流によって絶えず自身を革新してゆくべき学問である。また、事実これまでの「ノーベル生理学・医学賞」の対象となった研究の多くは、異分野との交流や、異分野における研究・実験手法の導入によって成し遂げられてきた。従って、生理学や生理学研究所の将来の発展の道は、異分野との交流によって切り拓かれるものと考えられる。今後、異分野連携の全国的なネットワークを構築し、その中心拠点を担っていきたい。幸いにも 2008 年度に特定教育研究経費として「脳科学推進のための異分野連携

研究開発・教育中核拠点の形成」が採択されたので、「多次元共同脳科学推進センター」を設置し、本課題を強力に推進していく（図 4 参照）。異分野連携の接点の場として、“膜タンパク質研究”や“バイオ分子センサー研究”などの分子レベルの研究分野のみならず、新しい“四次元脳・人体分子イメージング法開発”というイメージングサイエンスの領域や、更に幅広く、“脳の形成や作動原理の解明”に広げ、特に“BMI 開発のための基礎研究”や“ニホンザル脳遺伝子発現技術開発”などの脳科学研究にも求めている。そして、ニホンザルにおける研究で発掘された問題を解決するために、遺伝子改変の可能なマウスモデルにおける脳研究にも歩を進めて行きたい。

生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のために MEG や fMRI や近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) などのイメージング装置を先駆けて導入・配備して来た。これに加えて、最近、極低温位相差電子顕微鏡法の開発に成功し、更にこれを発展させて極低温位相差超高压電子顕微鏡法の開発へと歩を進めている。また、多光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生体内（即ち生きたままの）脳イメージングを世界最高深部において可能とする技術を開発し、更にこれを発展させて人体の任意の組織・器官における生体内イメージングを可能とする新しい多光子励起

レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブの開発も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装置や技術の配備とその共同利用化によって、生理学研究所を我が国における脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターとして確立したい（図3参照）。

生理学研究所の3つの使命の遂行が、研究者コミュニティや国民からよりよく見える形で行われるように、「広報展開推進室」が中心となって学術情報の発信や広報活動に力を入れて行きたい。その対象の第1はコミュニティの研究者であり、第2は他分野を含めた大学院生や若手研究者であり、第3は生理学を学ぶ種々の学部学生であり、第4は未来のサイエンティストを育成する初等・中等・高等学校の理科・保健体育の教員であり、第5は納税者としての国民である。いずれの階層をも対象とできるように、ホームページを多層化して充実させ、人体と脳の働きとその仕組みについての、最新で正確でわかりやすい学術情報発信をして行きたい。それらの広報をより効率的かつ視覚的なものとするために、「技術課」と「点検連携資料室」が中心となって、各種の研究・教育・技術情報をデータベース化する取り組みを推

し進めている。更には、「技術課」と「点検連携資料室」と「広報展開推進室」が中心となって、空間軸に時間軸を加えた四次元イメージングをまず脳について構築し、それをステップにして、四次元人体イメージングの構築を目指したい。

生理学研究所は、広範囲な生理科学分野や脳神経科学分野の研究者コミュニティによって支えられている。研究所運営は、これまで通りこれらの研究者コミュニティの意向を踏まえて行っていく。更には、研究者コミュニティによる今後の学術研究の方向やプロジェクトの策定、並びに新しい研究資金の獲得方法の構築などにおいて、生理学研究所は合意形成の場・プラットホームとしての役割やハブ機関としての役割も果たしていきたい。

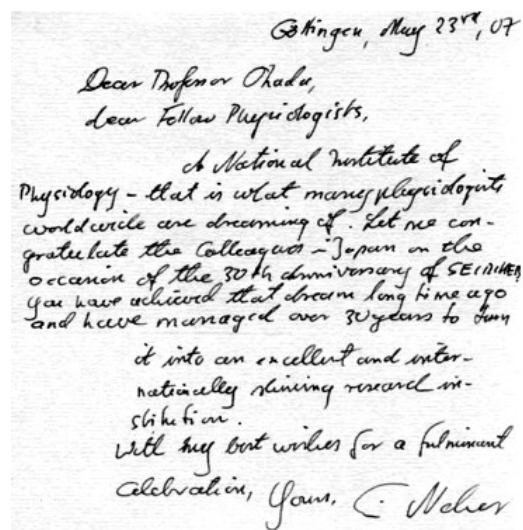
生理学研究所の使命の遂行は、研究者のみによって成し遂げうるものではなく、技術サポートを行う人々、事務サポートを行う人々、そして大学院生の方々など、研究所を構成するすべての職種の人々の協力によってはじめて成し遂げられるものである。全ての構成員が、それぞれの職務に自覚と誇りを持ちながら、お互いに協力する活気に満ちた職場環境を作り、広く研究者コミュニティに開かれた運営を行っていきたい。

（付言）

生理学研究所は創設来よりこの30年間、多くの諸先輩および研究者コミュニティの皆様のご努力・ご尽力と、多方面の方々の強力なご支援により、数々の優れた成果をおさめながら着実な発展を遂げてきました。その結果、次の Erwin Neher 教授（1991 年ノーベル生理学・医学賞受賞者）の祝辞（図5）にもあるように、国際的に高い評価を受けてきました。

A National Institute of Physiology - that is what many physiologists world wide are dreaming of. Let me congratulate the Colleagues in Japan on the occasion of the 30th anniversary of SEIRIKEN. You have achieved that dream long time ago and have managed over 30 years to turn it into an excellent and internationally shining research institution.

この伝統と成果を基礎に、私達所員一同更に励み、生理学研究所を今後益々、世界に光り輝く研究所として発展させてまいります。



Göttingen, May 23rd, 07
Dear Professor Ohtsuka,
Dear Fellow Physiologists,
A National Institute of Physiology - that is what many physiologists world wide are dreaming of. Let me congratulate the Colleagues in Japan on the occasion of the 30th anniversary of SEIRIKEN. You have achieved that dream long time ago and have managed over 30 years to turn it into an excellent and internationally shining research institution.
With my best wishes for a fulminant celebration, Yours, E. Neher

図5. 30周年記念式典に寄せられた Neher 教授の手紙

2 中期計画・年度計画・評価

現在、生理学研究所では、異なる制度に従って異なる目的の複数の評価が行なわれている。それぞれ評価はお互いに関係しているが、目的が異なるために、観点、内容、評価者等が異なる。

1. 事業年度の業務実績に関する評価
2. 中期目標期間の評価
3. 生理学研究所の点検評価
4. 研究教育職員の再任評価

今年度は生理研の管理体制の変更にともない、副所長に代わり新しく設けられた研究総主幹が評価作業の統括を行なう事となった。また、評価に関する資料の収集・整理・分析のために新たに点検連携資料室が設けられた。点検連携資料室により共同研究や研究会に関する追跡調査が行なわれた（第Ⅰ部 p.18）。

2.1 事業年度の業務実績に関する評価

文部科学省国立大学法人評価委員会（以下、評価委員会）が行なう中期計画の年度毎の業務実績評価である。中期計画が開始されたのが2004（平成16）年4月であり、この年度評価は2007年度で3回目である。これまでと同様に自然科学研究機構の評価に関するタスクフォース（座長は福島国立天文台副台長、生理研委員は井本、南部）が中心となっており昨年度（平成18年度）の実績報告書（案）及びその付属資料を作成し、自然科学研究機構の諸会議で審議、改訂した後、報告書は6月末に文部科学省に提出された。その後の評価委員会からの書面による質問、評価委員会によるヒアリングも、特に大きな問題なく進められた。2007年10月5日に公表された評価委員会の評価は、評価の4項目のすべてに関して順調に進行しているというものであった（資料に掲載 第Ⅶ部 p.195）。しかしながら、「新分野開拓に繋がるアイディアの芽」、「統合のメリット」、「監査機能が充実」、「研究成果を広く社会に公開するための効果的な取組」などいろいろな項目に関して、「期待される」というコメントが付けられており、今後の対応が必要である。なお、評価書と同時に発表された「国立大学法人・大学共同利用機関法人の改革推進状況（平成18年度）」の中で、自然科学研究機構に関連する

項目としては、「分野関連プロジェクト」と「機構事務局の国際アソシエイト」が取り上げられている。

本点検評価報告書を作成する時期は、次年度の年度計画を立てる時期でもある。中期計画の5年目にあたる来年度の年度計画は、従来の年度計画から大きく変更する必要はないと考えられるが、これからの2年間は次期中期計画への橋渡しとなる期間である事を考えると、ある程度先を見通した上で年度計画の調整を諮っていく必要があると思われる（2007年度の年度計画は、第Ⅶ部 p.191を参照）。

2.2 中期目標期間の評価

本来、中期計画は終了後に評価が行なわれるべきなのであるが、そのようにすると次期の中期目標・中期計画に評価結果を活かせないことになってしまう。その点を考慮して、中期目標期間の評価を、4年次終了後に行なう事となっている。この評価は、「暫定評価」と呼ばれた事もあるが、最近では「平成20年度に行なわれる評価」と呼ばれる事が多いようである。

この「平成20年度に行なわれる評価」では、大学評価・学位授与機構が研究・教育面での評価を行ない、評価委員会が研究教育の部分以外の実績評価を行なう。評価委員会は、大学評価・学位授与機構の評価結果を考慮して最終的な評価結果を平成21年度に出す予定となっている。大学評価・学位授与機構が行なう教育・研究の評価内容は、これまでにかんがりの紆余曲折を経て、2007年の初頭にほぼ定まった。この評価は、すべての国立大学法人与大学共同利用機関法人の評価を一気に行なう評価であり、評価対象の多様性を考慮に入れているが、基本的に業績は論文発表を中心に制度設計されている。この評価に体する準備作業は、まだ開始したところである。何分初めての評価であるため、ポイントを絞ることが困難で、2008年1月の時点では準備を進めながらも他の機関の動向を伺っているという状況である。

「平成20年度に行なわれる評価」のための報告書は、機構で作成する部分と、研究所で作成する部分がある。前者はこれまでの年度毎の報告書と同様に評価タスクフォースが報告書案を作成していく予定である。後者の研究所関連の報告書は、評価を担当

することになっている研究総主幹が中心となり作成していく予定であり、既に資料収集などの作業を行っている。

大学共同利用機関においては、教育は評価の対象ではない（生理科学専攻として総研大の一部として評価されるが）。評価の対象となる研究業績は生理研内での研究だけではなく、共同研究・共同利用による研究も含まれる。大学共同利用機関としての役割を的確にアピールしていく事が重要と思われる。

2.3 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は1993年より毎年行なわれている。評価内容の詳細は毎年変化しているが、基本的には、2つの内容からなっている。その一つは、研究所全体の活動を総括し問題点の抽出と解決策の模索である。所内の研究教育職員が課題を分担し報告書案を作成し、点検評価委員会ならびに運営会議にて審議していただく。もう一つは外部有識者による研究部門業績評価である。毎年、3-4つの研究部門の外部評価を行なうので、それぞれの研究部門は3-4年毎に外部評価を受けることになる。

研究所活動の点検

研究所全体の活動を総括し問題点の抽出と解決策の模索を図る事は、法人化後重要性を増している。この点検の作業を有益なものとするには、いわゆるPDCAサイクル^{*3}を踏まえたものであることが好ましい。しかし計画を立てても予算上の制限で実行が出来ない事項が多くあることも事実である。

研究活動のマネジメント上、今年度の大きな動きは“研究の当面の柱”として研究所のグランドデザインが示されたことである（p.9）。このグランドデザインでは、現在研究所で行なわれている研究活動を大きく5つの領域に分類し、それぞれの目指す方向性を表したものである。個々の基盤的学術研究がある程度束になることにより一層優れた研究となることを目指したものであり、いわゆるトップダウン的研究マネジメントと同じものではない。研究領域ごとの研究活動の評価も自己点検の一部として行なうべきであるとの指摘を受けているが、今年度はグランドデザインが定まってからの時間的な余裕がな

かったため、まとまった評価活動を行うことは出来なかった。来年度は研究所内での研究発表会等を通じて評価を行い、それぞれの研究がより発展するような制度を作り上げていくことを課題としたい。

外部評価

昨年度までは外部評価委員の選考は、各方面の意見を参考にしながらも所長が行なっていた。実際的にはこの選考方法で問題ないと考えられるが、外部評価の透明性をより高めるために、今年度からは外部評価委員を関係学会に推薦していただく事となった。この方法は、生理学研究所運営会議での議論に基づくものであり、日本生理学会と日本神経科学会にそれぞれ3名の外部評価委員の推薦をしていただいた。理想的には、外国人研究者による評価も学会推薦で選ばれた研究者により行なわれる事が好ましいが、現在の研究所の財政では外国より評価者を招聘することは難しい。これまで学会等で日本を訪れた研究者や、生理研外国人客員教授に評価を依頼してきたが、外国研究者による評価は今年度も例年通りに行なった。

外部有識者に研究成果・研究水準に関する外部評価をしていただく事は、容易ではないにせよ、いろいろ役立つ批判をしていただける。外部評価で困難な事は、研究所全体に関する意見をいただく事である。忌憚ない意見を出していただく事自体がなかなか難しいし、また理想的な意見であっても、諸事情からそのコメントを活かせない場合が多い。一つの試みとして、昨年度は生理研運営会議の外部委員の先生方全員（10名）にアンケートをお願いした（昨年度の報告書に掲載）。今年度は、国際生理学会の重鎮であるPetersen教授に来所いただき、研究所全体の評価をしていただいた（第II部 p.67）。

2.4 研究教育職員の再任評価

生理学研究所では、2002年より任期制をとっているが、2004年4月の法人化の際に任期制の制度が変わったため、実質的には2004年からということになる。生理研の任期制は、採用される教授、准教授、助教に適用され、任期は5年とする。任期更新は任期を定めずに採用とする。

2004年4月からの任期は、2009年3月に終了す

^{*3} PDCA サイクル：マネジメントの用語で、Plan（計画）、Do（実行）、Check（評価）、Act（改善）のプロセスを順に実施する。

るため、2008 年の中頃までには任期更新可否の判断を行なう必要がある。このため 2007 年 3 月に開催された生理学研究所運営会議で再任評価委員会の設置が決められ、運営会議委員から所外 3 名、所内 3 名計 6 名が選ばれた。

再任評価委員会では、審査方法等について議論を行った結果、論文の発表数を基本的な指標にする、今回は対象者が多いために予備調査を行なう事が必要である、との合意が得られた。夏から秋にかけて 2004 年以降に発表された論文数を調査し、その調査結果により予備審査を行なった。その結果、更なる検討（本審査）が必要な再任評価審査対象者は 7 名となった（このうち 2 名は、他の職場への異動のため退職）。本審査対象者には、2004 年からの研究の状況、論文の準備状況、将来のキャリアについての考え方、を書類として再任評価委員会に提出していただいた。書類から、対象者全員はいずれも十分に研究に励んでいること、論文の投稿の準備も進んでいる事が明らかであったため、この時点で面談調査を行なう必要はないと判断された。論文発表が十分出なかった理由として、レベルの高い仕事を狙っているうちに、時間がかかってしまったということが多いようである。

この再任評価の制度には、いろいろな問題点が指摘されている。

(1) まず任期制がすべての研究教育職員に適用されているわけではない事である。統合バイオサイエンスセンター所属の研究職員が採用される時には適用されない。また任期制導入前に採用された研究教育職員には適用されていない。論文発表数の予備調査は、任期制が適用されていない研究職員も対象にして行

なわれたが、論文の発表数という指標で見た場合、任期制導入以前に採用された研究職員（准教授、助教）に基準値に達しない者が多かった。

(2) 論文発表数を基本的な指数とする場合、生理学・神経科学といった比較的狭い研究領域でも、専門領域によって“論文の出やすさ”は異なる。今回の予備審査でもその点のある程度考慮に入れたが、数値の根拠は“まあこの程度”といった決め方で客観性に欠いている。言うまでもないが、論文発表以外にも審査で顧慮すべき点はいろいろあるが、そのような点をどのように反映していくかも今後の課題であろう。

なお、「再任評価」という用語は、現在の雇用の状態と照らし合わせて適切な表現ではない、という指摘を受けているが、本点検評価書では、慣用的に使われている表現をそのまま使う事とした。

2.5 効果的な評価制度を目指して

生理学研究所の運営資金の大部分は税金に由来するものであり、国民の期待に沿う研究成果があげられているかを外部評価者に公正に評価していただく事は、極めて重要な事である。幸い外部評価者の評価は、われわれの自己評価を上回るものであり、いろいろなコメントを活かして今後も研究の更なる発展に努力しなくてはならない。

一方、このように評価が多重に行なわれる事は、それぞれに目的があるから仕方がないことではあるが、研究所の活動に大きな負担となっている。これらの評価作業を専任で受け持つ専門職員がいる訳ではなく、研究職員への負担も大きい。評価作業による研究活動への悪影響が懸念される。

3 共同研究・共同利用研究

3.1 概要

大学共同利用機関である生理学研究所は、一般共同研究、計画共同研究（必要に応じて適宜、最も重要と思われるテーマを選択して集中的に共同研究をおこなう）および各種大型設備を用いた共同利用研究を行っている。別表（p.23）に示すように、毎年多くの共同研究が行われており、本年度も計 60 件の共同研究と計 39 件の共同利用研究を行い、着実な成果をあげている。

生理学研究所の共同研究のもう 1 つの重要な柱は生理研研究会である。本年度も計 26 件が実施あるいは予定されている。岡崎 3 機関の中でも、生理学研究所の研究会の数は飛びぬけて多い。通常の学会とは異なり、口演が主体で発表時間と質疑応答時間が余裕を持って取られており、また少人数であるため、非常に具体的で熱心な討論が行われている。この研究会が母体となって班会議が構成された場合や、学会として活動を開始した場合もあり、その意義は大きい。また来年度からは、「国際研究集会」も開催されることが決定し、公募が開始された。海外の研究者を招き英語で研究会を開催する予定であり、その成果に期待が寄せられている。

3.2 共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教授と共同して行う研究であり、合計で従来は 30–40 件が採択されていたが、共同利用研究の活性化に伴い、昨年度は 63 件、今年度は 60 件が行われている。

計画共同研究は、研究者の要請に基づいて生理学研究所が自らテーマを設定する。今年度は、「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」と「バイオ分子センサーと生理機能」の二つが行われた。来年度からは、「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」と「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用」が開始される。いずれも現在最も高い関心を寄せられている領域であると同時に、生理学研究所が日本における研究の最先端をいつている分

野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。

来年度から開始される 2 つの計画共同研究の詳細は、次の通りである。

3.2.1 「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」

2 光子励起顕微鏡システムは、低侵襲性で生体および組織深部の微細構造および機能を観察する装置であり、近年国内外で急速に導入が進んでいる。しかし、安定的な運用を行うためには高度技術が必要であるため、共同利用可能な機関は生理研が国内唯一である。現在、2 台の正立（*in vivo* 実験用）と 2 台の倒立（*in vitro* 実験用）の 2 光子励起顕微鏡が安定的に稼動している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約 1 mm の深部構造を 1 μm 以下の解像度で観察できる性能を構築している。深部観察技術に関しては、科学技術振興機構の産学協同プロジェクトにおいて光学顕微鏡メーカーと共同開発を行なった。また、生体内神経細胞の Ca^{2+} 動態イメージング技術の確立および長時間連続イメージングのための生体固定器具の開発を行うとともに、同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察技術の確立を行った。

2007 年度は正式な生理研共同研究という形はとっていないが、現在は生体恒常機能発達機構および生体情報解析室が研究室単位での共同研究を受け入れている。来年度から生理研計画共同研究として多くの共同研究を受け入れる予定である。今年度は 6 件の共同研究を行った。また、2 光子顕微鏡システムの観察には 20 件を超える来所者があった。また、所内外から約 20 名の研究者が参加する 2 光子励起法・レーザー基本知識勉強会をほぼ毎週、共同研究を見据えた所外講師を招いたイメージングセミナーをほぼ毎月おこなっている。更に、特定領域研究「細胞感覚」の支援班として領域内共同研究にも供している。今後、更に共同研究申請数の増加が見込まれる。

一方、2 光子励起システムはクラス IV の高出力フェムト秒パルスレーザーを使用するとともに、光学系調整に熟練技術を要するため厳重な安全管理が必要であり、基本的に所内の対応人材の数が不足してい

る。今後、レーザー維持管理、および共同研究に対応できる人員の確保、および大容量画像処理システム構築が大きな課題である。

3.2.2 「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用」

永山國明教授により生理学研究所で開発された位相差電子顕微鏡は、特に低温手法と組み合わせることで威力を発揮する。無染色の生物試料について生状態の構造を1 nm 分解能で観測可能である。過去数多くの部門内共同研究において、先端的な研究を拓いてきたが、その手法をさらに幅広い医学、生物学のフィールドで有効利用できるよう、計画共同研究をスタートすることとした。対象は、受容体やチャネルなどの膜蛋白質、各種ウィルス、バクテリア全細胞、そしてヒトの培養細胞である。特に、生きた細胞中の分子過程の高分解能観察が生物機能につながる研究に期待したい。

共同研究の内容は以下の形をとる。

- i) 生物試料：共同研究者が生試料を持参するか、簡単なアッセイ系は、生理研で行えるようにする。
- ii) 電顕消耗品：生理研で全て用意する。
- iii) 事前資料：1～2回の観察で答えが出てしまうケースが多く、電顕像の解釈のために事前打ち合わせ、事前資料が不可欠。特に従来法の電顕像は比較の上ですぐれた参考資料となる。
- iv) 300 kV 位相差電顕観察：基本的に1日を試料調整、1日を電顕観察にあてる。電顕観察は位相差電子顕微鏡オペレーターが行い、条件を共同研究者が指示。データはCDの形で手渡す。
- v) アフターケア：位相差像は従来像と見え方が異なるので、電子顕微鏡経験のある医系、生物系のコンサルタント（ナノ形態生理の従来の共同研究者）との相談の機会を用意する。

3.3 超高压電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所に超高压電子顕微鏡（H-1250M 型）が、1982（昭和57）年3月に導入されている。生理学研究所の超高压電子顕微鏡は、1,000 kV 級の装置で、医学生物学用に特化した装置として我が国唯一であるので、設置当初より全国に課題を公募して共同利用実験を行ってきた。最近「生体微細構造の三次元解析」「生物試料の高分解能観察」「生物試料の自然状態における観察」の3つのテーマを設定して

いる。

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。2007（平成19）年度には、この全国共同利用実験の実施計画は26年目に入っている。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、全国から積極的な応募がある。2007年度は「生体微細構造の三次元解析」に関連する課題が主であり、合計13課題が採択されている。この中で外国の研究者がメンバーとして正式に参加している課題は、韓国から4件、米国から1件の計5件あり、国際的にも利用されている。今年度は、これまでに論文が5件報告されている。韓国高麗大学関連のもの3件、京都工芸繊維大関連のもの2件である。

設置以来の生理学研究所の超高压電子顕微鏡の平均稼働率は、約80%に達している。全利用日数の約半分を所外からの研究者が使用しており、1,000 kV 級超高压電子顕微鏡の医学生物学領域における日本でのセンター的役割を果たしてきた。今年度も11月末現在で、所外27日、所内37日の利用があり、全利用日数の約42%を所外からの研究者が使用している。

しかし設置以来25年半が経過しており各部の劣化も進んでいる。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も、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も必要である。このような点を考慮すれば、今後、より一層成果を挙げていくためには、更新または、大規模な修理改造が望まれる。

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。2002（平成14）年度には基礎脳科

学研究用に特化した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主業務として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない高レベルの基礎研究を行っている。

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6件の採択があり14名が外部機関から参加している。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像（fMRI）、経頭蓋磁気刺激（TMS）、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）との併用をいかに行っていくが重要な問題になると思われる。

本年度の共同研究の成果として英文原著論文を14編発表した（印刷中を含む）。第1著者は、名古屋大学医学部、日本大学医学部、大阪大学医学部、東京大学農学部、愛知県身障者コロニー、中央大学文学部、群馬大学医学部、海外では、カナダのトロント大学、ドイツのミュンスター大学、フランクフルト大学、米国のNIH、カリフォルニア工科大学、英国のパーミンガム大学、イタリアのキエッティ大学である。

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18件、外部機関からの参加者は延べ59名である。現在の装置は2000（平成12）年に導入されたもので、3テスラという高い静磁場により通常の装置（1.5テスラ）に比較して2倍の感度を持ち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備しており、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに

応えようとしている。2000（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16報に達している。

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り、共同利用の申込は人文系（特に言語・心理領域）からの増加が顕著である。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、現在の教授一名、准教授一名、助教二名による対応には限界がある。その負担を軽減するため、生理研トレーニングコース、生理研研究会を積極的に組織して、機能的MRIについての、最新の撮像、実験デザインならびにデータ解析手法の周知と共有化を図っている。特に、本年は神経科学としての機能的MRI研究会（生理研研究会）において、画像統計処理のアドバンストコースを設置した。また、画像撮影用人員の確保も課題であったが、リサーチアシスタント（大学院生）の業務として、スタッフの監督下に画像撮影を行うことにより、対処している。

3.6 共同研究・共同利用実験の追跡調査

共同研究・共同利用実験は多くの場合単年度であり、年度内に研究成果が論文として発表されるとは限らない。このため、共同研究・共同利用実験による研究成果を把握するためには追跡調査が必要であり、生理学研究所では数年毎にアンケートによる追跡調査を行ってきた。2007年夏に、2004年度～2006年度に行なわれた共同研究・共同利用実験の提案者にアンケートをeメールで送り、共同研究・共同利用実験による成果と関連した成果についての回答をいただいた。アンケートを送付した262通に対して154通の回答があった。

アンケート調査の結果明らかになったことは、共同研究等の成果は2～3年してから論文としてまとまる場合がかなりあるということである。そのように3年後まで数えると、1課題につきおよそ論文1報が出されていることになる（アンケート調査なので値は実際より低い）。このように論文として出るまでに時間がかかっているのは、多くの課題が萌芽的な研

究であり、成果をまとめるまでに時間を要しているためと考えられる。

また今回の調査で回答いただいた情報は、研究がどのように発展していつているかを知る上で貴重な情報となる。アンケートの際の情報のウェブサイトでの公開の可否について尋ねたところ、ほぼ全員の回答者から可の回答を得ている。発表された論文情報を、生理学研究所年報（ウェブページ版）に追加していくことを検討中である。

3.7 研究会

研究会も毎年件数は増加しており本年度は 26 件が採択され 1,000 名以上の参加者が予定されている。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、1994-1996(平成 6-8) 年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会はその後、特定領域 (B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり、その後現在の「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。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。

3.8 研究会の追跡調査

研究者コミュニティが生理学研究所研究会をどのように捉えているかを知るために、研究会提案者、講演者等を対象にアンケート形式の調査を 2007 年秋に行った。アンケートの eメール発送数は、1,214 通であり、それに対して 422 通の回答があった。

大多数の回答者から、研究会が有用であるとの意見をいただいた。内容的にはかなり共通しており、次のような回答が多数あった。

- ・ 共通の興味を持ちながら分野の異なる研究者がかなりの規模で集まることができる研究会
- ・ 異なる分野との融合を探るよい機会となる
- ・ 臨床系の研究者が基礎系研究者と交流できる貴

重な機会

- ・ 質疑応答に十分な時間をとることができる
- ・ マイナーな領域にも光をあてている
- ・ 新たな研究の交流のきっかけとなる
- ・ 研究材料・技術の交換
- ・ 人事交流のきっかけともなる

しかしながら批判的な意見もあった。

- ・ マンネリ化している
- ・ ほとんど同じメンバーの場合が少なからずある
- ・ シナプス関係等、同じ内容の研究会が多すぎる
- ・ 同じ内容の発表の場合がある

これらの批判は生理研内でも問題にされているところである。研究会の提案は公募され、その採択は外部委員を含む共同研究小委員会で検討された後運営会議で決定される。今後より広い研究分野の研究者から、新しい研究領域を拓くことを目指して研究会の提案を募っていく努力が必要である。

またアンケートでは、研究会の広報・企画・運営に関しても提案をいただいた。

- ・ 研究会お知らせメール
- ・ 参加申し込みを WEB で一括管理
- ・ WEB サイトで追加・追跡情報を流す
- ・ 学会のサテライトとして開催
- ・ 夜の部があってもよい
- ・ 企業からの参加がもっとあってもよい
- ・ 生理研内部の研究者の合同発表会をしてはどうか
- ・ 大学院生等がポスター発表などでもっと参加できる様に
- ・ 研究所の見学をもっと積極的に
- ・ 予算が厳しくなってきたようであるが、若手研究者にチャンスを与えてほしい
- ・ 外国からの研究者にも予算措置が取れるとよい
- ・ 人材交流のため岡崎以外（九州、東北、北海道）での開催を希望

これらの提案のうち、外国研究者の参加については 2008 年度より生理研国際研究集会を開催していくことになっている。

3.9 共同研究および共同利用研究による顕著な業績

本年度に生理学研究所から発表された論文のうち、非常に多くの論文が国内外の施設との共同研究によってなされたものであり、大学共同利用機関としての役割は十分に果たしていると自負している。国内での共同研究の成果のうち、本年度に顕著な業績をあげたものを別掲した（第 VI 部 p.165）。

3.10 国際共同研究

生理学研究所では、国内だけではなく海外の研究施設とも幅広い共同研究を行っている。外国人客員教授、外国人客員研究員の制度により、外国人研究者を受入れている他、JSPS 研究員、総研大大学院生等を含めると、かなり多くの数の研究者が常時生理研で研究活動を行っている。また共同利用研究でも外国人研究者を受入れている。国際共同研究で最も多いのは、研究者レベルでの共同研究であり、盛んに国際的な共同研究が行なわれていることは、共著論

文の数の多さから知ることができる。

このように国際的な共同研究が盛んに行なわれているのにもかかわらず、外部から見た場合、生理研の国際性はそれほど広く認識されていない様に思われる。その理由としては、生理学研究所が大学共同利用機関として主に国内の研究者コミュニティに対して広報活動を行い、海外向けの広報活動が充実していなかったことがあげられる。実際、生理研ウェブサイトの場合、英語ページは日本語ページに比べて充実度が低い。また、共同研究等の制度がもともと国内の研究者コミュニティを対象としたものであり、海外研究者の参加に関しては十分な配慮がなされていないこともあると思われる。

今後、国際的な共同研究がさらに重要になっていくことは確実である。生理研が国際的な拠点として発展していくためには、国際的なプレゼンスを確立していくことが必要である。そのためには優れた研究業績を出していくことが第 1 の条件であるが、その他にも一層の制度改善と広報活動の強化が必要であろう。

海外との共同研究の具体例は、第 VI 部 p.167 において詳細に紹介した。

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	195	41	271	27	90	16	640
旅費予算配分額	9,406,000	2,285,000	8,500,000	1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,641,000
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	201	126	439	29	42	19	856
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,650,000	1,304,000	2,046,020	1,352,000	30,922,540
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	25	14	13	7	122
共同研究参加人員	266	108	449	41	45	25	934
旅費予算配分額	9,667,554	3,690,802	11,500,000	1,639,180	1,520,840	1,403,460	29,421,836
消耗品費配分額	7,000,000	5,000,000	0	650,000	450,000	350,000	13,450,000
平成 19 年度*							
採択件数	33	27	26	13	19	7	125
共同研究参加人員	205	109	415	44	62	16	851

*2008 年 2 月 20 日現在

4 研究連携

各研究機関間での連携研究は、自然科学研究機構発足の一つの目的とされている。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」と記載されている。分野間研究連携を促進するために、機関の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。2007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が、会議の回数から見るかぎり研究連携室の活動は前年度に比較してやや低調であった。これは下記のサブグループの活動や機構連携研究が軌道に乗ってきているためと考えられる。

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。

4.1 機構連携プロジェクト「イメージングサイエンス」

2005（平成17）年度より、生理研、基生研を中心として機構連携研究「イメージングサイエンス」が進められている。2007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、前年同様「超高压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」をテーマに研究を行った。連携研究参加者は、以下の通りである。

<機構内>

◎永山國昭

岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授

Danev, Radostin

岡崎統合バイオサイエンスセンター 特任助教

瀬藤光利

岡崎統合バイオサイエンスセンター 准教授

池中一裕 生理学研究所 教授

重本隆一 生理学研究所 教授

川口泰雄 生理学研究所 教授

窪田芳之 生理学研究所 准教授

小野勝彦 生理学研究所 准教授

福見-富永知子 生理学研究所 准教授

深澤有吾 生理学研究所 助教

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 助教

片岡正典 計算科学研究センター 助教

<機構外>

原島秀吉 北海道大学大学院薬学研究院 教授

Dr. Youn-Jong Kim

韓国基礎科学研究所（KBSI）電子顕微鏡部

光顕・電顕相関イメージング法の創出を行うことがこのプロジェクトの目的である。この新手法は、生物試料において、同一サンプル同一視野に対し、動態を光学顕微鏡でとらえ、超微細構造を電子顕微鏡で観察することを可能とする。2007（平成19）年度は、2006（平成18）年度の研究成果の上に立ち、研究を深化させるため次の目標を置いた。

- 1) 光顕-電顕相関法の手法開発の徹底
- 2) 細胞内特定蛋白質の同定のための相関標識剤開発
- 3) 細胞内DNAの同定のための相関標識塩基の開発
- 4) 上記標識剤の代謝的細胞内取り込み法 (metabolic tagging) の開発
- 5) 研究材料として人工ウィルス系、培養神経細胞、培養ガン細胞、脳組織（マウス）を使うが、共通の研究テーマとして神経活動変化に伴う細胞内外の形態変化を探究。

この中で、1)～5)の研究に進展があった。特に光学用染色剤で染色した試料の位相差電顕観察において、光顕染色剤が予想以上に高コントラストで電顕位相差像を与えることが発見され、光顕電顕相関に大きな希望を与えた。

昨年に引き続き、イメージングサイエンスのシンポジウムを共催の形で行う事を計画した。岡崎で毎年開かれる生理研国際シンポジウムは2007年度で38回目を迎えるが、今年は分担者の一人生理研重本隆一が世話人となり、“Stock and Flow of Functional

Molecules in Synapse” が 3 月 17 日から 19 日に開かれる。イメージングサイエンスの共通の研究対象が神経系であり、上記シンポジウムの開催内容と合致したため、共催で行うこととした。本連携研究からは、永山國昭、重本隆一、窪田芳之、小野勝彦、瀬藤光利、新谷隆史、片岡正典らが参加予定である。

4.2 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。2006（平成 18）年度以降、「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推進している。

生理研からは、久保義弘教授（神経機能素子研究部門）と箕越靖彦教授（生殖・内分泌発達機構研究部門）が、コアメンバーとして、それぞれ「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」および「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」という課題で参加している。

「生物系における情報統合と階層連結」の目標は以下の通りである。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する。

今年度、これまでの活動のとりまとめとして、国内シンポジウムおよび国際シンポジウムを開催した。

国内シンポジウム

5 月 16, 17 日に、岡崎にて第 4 回のプロジェクト全体の国内シンポジウムを開催した。このシンポジウムでは、プラズマ系と生物系に分かれず、全講演をプラズマ・生物両系の共通セッションとして行い、分野を横断する討論を行った。生理研関連としては、曾我部正博教授（名古屋大学、生理研客員教授）が特別講演を行い、久保義弘教授と富永真琴教授（岡崎統合バイオ、生理研）が一般講演を行った。講演者リストは別表（第 VI 部 p.180）のとおりである。

国際シンポジウム

2008（平成 20）年 2 月 21–23 日に、岡崎にて“Hierarchy and Holism（階層と全体）”と題した国際シンポジウムを開催した。このシンポジウムは、全体を横断する討論を行うことを目指して、プラズマ・生物両系共通で行う Plenary session と、より密度の濃い討論を行うために両系に分かれて行う Parallel session とで構成している。

本シンポジウムの目的は、次のように述べられている。

The aim of this symposium is to bring together natural scientists working in the vast and diverse scientific fields and discuss what the hierarchy in natural sciences is, and how we can understand natural systems as a whole, from the cross-cultural and interdisciplinary viewpoint. The symposium consists of several plenary talks and several parallel session talks. All presentations will be given by prominent scientists in various natural scientific fields spanning from biology to astrophysics.

本シンポジウムの目的は、自然科学の様々な異なる領域の研究者を集め、自然科学における階層とは何か、どのようにして自然を全体として理解できるか、を文化横断的に多領域の視点から議論することにある。シンポジウムは、数題のプレナリーレクチャーと数題の（平行して行われる）発表講演からなっている。発表は、生物学から天文学にいたる様々な自然科学領域の著名な科学者によって行われた。

Plenary session では、下記 10 名の講演者が講演を行った。生理研関連としては、Rutgers University (USA) の György Buzsáki 教授が、“Integration and Segregation of Neuronal Assemblies by Oscillatory Synchrony in the Brain”と題する講演を行い、また、国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所 (ATR Computational Neuroscience Laboratories) の川人

光男所長（生理研客員教授）が、“Hierarchy of Computation and Brain Machine Interface”と題する講演を行った。

Parallel session では、計 9 の講演者が講演を行った。生理研関連としては、京都大学大学院理学研究科の平野丈夫教授が、“Motor Learning Mechanism: From Molecules to an Animal”と題する講演を行い、また大阪大学大学院情報科学研究科の四方哲也教授が、“Fitness-induced Attractor Selection”と題する講演を行った。講演者リストは、第 VI 部 p.181 を参照。

4.3 分野間連携研究事業「バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」

2005（平成 17）年度に発足した本研究事業は 3 年目を迎え、バイオ分子センサーの基礎的・多次的研究を、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た。またこれらを基礎として全国の大学や研究所や民間研究機関、更にはマックスプランク研究所やウズベキスタン国立大学などの外国研究機関との学際的共同研究を進めた。そして、岡崎 3 研究所及び岡崎統合バイオサイエンスセンターの研究者が精力的に解析しているバイオ分子センサーである電位センサー、Na⁺ センサー、温度センサー、浸透圧センサー、容積センサー、グルコースセンサー、侵害刺激センサー、アミノ酸レセプター等のセンサー膜タンパク質を中心に、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した。

生理研からは、岡田所長（機能協同研究部門）、井本（神経シグナル研究部門）、永山（ナノ形態生理研究部門）、重本（脳形態解析研究部門）、鍋倉（生体恒常機能発達機構研究部門）、箕越（生殖・内分泌系発達機構研究部門）、岡村（神経分化研究部門）、富永（細胞生理研究部門）がコアメンバーとなり、基礎生物学研究所 野田昌晴教授（統合神経生物学研究部門）、分子科学研究所 宇理須恒雄教授（生体分子情報研究部門）も加わって研究を推進した。研究推進のために数名の特任助教を採用した。

2007 年度は、本連携研究推進の研究課題を機構内

研究者（共同研究も含めて）から主に設備備品補助を目的として公募を行い、以下の 10 件を採択して研究を推進した。

- ・ 繊毛の作るノード流が個体レベルの左右性に変換される分子機構の可視化解析
- ・ VacA 自己集合体の構造とリガンド作用機構の解析
- ・ 新規 leucine-rich repeat (LRR) 分子による微小管形成制御機構
- ・ バソプレッシン-GFP ニューロンにおける浸透圧感受性メカニズム
- ・ 脳虚血時における KCC2 動態の生体内可視化
- ・ タンパク質のコンフォメーション変化を応用した細胞内レドックスバイオ分子センサーの開発
- ・ 生体内栄養状態および細胞外環境をセンシングする AMPK および関連因子 ARK5 の活性機構／生理機能解析
- ・ シリコンベース膜タンパクバイオセンサー製作のためのタンパク質発現・精製・集積技術開発
- ・ ワニ温度受容体のクローニングと機能解析
- ・ 成体脳における神経新生を定量検出するトランスジェニックマウスの作製

また、本連携研究に関わる若手研究者（特任助教、博士研究員、大学院学生）の育成に必要な消耗品費、旅費の支援を目的として公募を行い、以下の 13 件を採択して研究を推進した。

- ・ 新規 leucine-rich repeat (LRR) 分子による微小管形成制御機構
- ・ タンパク質チロシン脱リン酸化酸素による細胞容積感受性イオンチャネル活性化制御の解析（2 件）
- ・ チトクローム c 酸化酵素の反応機構に関する研究
- ・ 肥満動物の脂肪細胞における BDNF の発現変化とその生理学的意義の解明
- ・ バソプレッシン-GFP ニューロンにおける浸透圧感受性メカニズム
- ・ 血球系細胞の活性酸素産生における膜電位計測
- ・ Investigation of the 3D structure of *Helicobacter pylori* VacA toxin by phase contrast cryo-electron microscopy
- ・ カリウム-クロライド共役担体 KCC2 の機能発現制御
- ・ グリアーニューロン活動連関に係わる機能分子の

解明

- 体温による TRPM2 を介したインスリン分泌制御機構の研究
 - シリコンベース膜タンパクバイオセンサー製作のためのタンパク質発現・精製・集積技術開発
 - 成体脳における神経新生を定量検出するトランスジェニックマウスの作製
- 加えて、本連携研究推進に関連する国際共同研究推進のために、外国人研究員招聘の公募を行い、以下の3件を採択した。本連携研究推進に関連する国際共同研究推進のために、外国人研究員招聘の公募を行い、以下の3件を採択して研究を推進した。
- Petr G. Merzlyak (ウズベキスタン国立大学 助教授) (生理学研究所)、マキシアニオンチャネルの分子同定
 - Toychiev Abduqodir (ウズベキスタン国立大学 研究員) (生理学研究所)、マキシアニオンチャネルの活性化分子メカニズムの解明
 - Wang Changshum (Shanghai Jiao Tong 大学 教授) (分子科学研究所)、シリコンベース膜タン

パクバイオセンサー製作のためのタンパク質発現・精製・集積技術開発

その他の催し物としては、下記の活動を行った。

2007(平成 19) 年 8 月 30、31 日に岡崎カンファレンスセンターで「五感に関わる分子センサーの多彩な機能」と題したレクチャーコースを開催し、9 人の機構外講演者によるレクチャーの後、活発な討論を行った。総参加者 135 名。講演者リストは第 VI 章、p.182 を参照。のとおりである。

2007(平成 20) 年 7 月 23-27 日に岡崎で開催された「第 18 回生理科学実験技術トレーニングコース生体機能の解明に向けてー分子・細胞からシステムレベルまでー」で、以下の3つのコースを支援した。総参加者 31 名。

- in vitro 発現系を用いたイオンチャネル受容体の機能解析
- 2 光子顕微鏡によるバイオイメーjingの基礎と応用
- パッチクランプ法

5 大学院教育・若手研究者育成

5.1 概要

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。生理学・神経科学の広い視野を持つ優れた人材を育成するためにどのような教育を行っているかについては、これまでの点検評価報告書にも詳しく書いてきた通りである。大学院教育において現在我々が最も重要と考えている課題は、いかにして優れた素質をもつ学生を集めるかということである。生理学研究所は、総合研究大学院大学（総研大）生命科学研究科に属する生理科学専攻の基盤機関であり、生理学研究所で研究指導を受けて学位取得をめざす学生は総研大に入学することになる。総研大は全国各地に分散する主に大学共同利用機関を中心とした国立学術研究機関を基盤として、1988年に日本で最初に設立された大学院大学であるが、いまだに知名度が高いとはいえない。知名度をあげるためには、研究所のすぐれた研究活動や成果の内容を、この分野に進むことを考えている学生にもっと目に見える形で示すことが重要であろう。これについての生理研の取り組みは、広報についての項目で書かれている通りである。その際、生理研という名前だけでなく総研大という名前を表に出すことが重要であると考えられる。またこの分野に進むことを考えている学生が、生理研での実際の活動に触れる機会を提供することも重要であると考えられる。そのために、**体験入学**による学生の受入を行っている。また、国内だけでなく外国から優れた**留学生を受け入れる**ことも極めて重要であると考えられる。そのために積極的に留学生の受け入れやすい環境の整備や、すぐれた留学生の発掘に努めている。以下には、それらの試みについて項目を分けて記述する。次にすでに行っている教育や学生指導についての問題点を探るために、**学生を対象に実施したアンケート**について記述する。最後に生命科学研究科において広い視野をもつ学生を育てるために行っている**研究科**

合同セミナーを今年は生理科学専攻主催で実施したので、それについて記述する。

5.2 体験入学

大学院進学先を探している学部学生、大学院修士課程学生を対象に生理学研究所での大学院生活、研究生活がどのようなものか実地体験する「体験入学プログラム」を2004年度から行っている。学生は、希望した部門と相談の上、7月-9月の中で1週間程度滞在した。北海道から沖縄まで幅広い地域や学部から21名の参加があった。学生の滞在費（宿泊費）と旅費は、総研大の予算「特定教育研究経費」よりサポートを行っている。このような活動は、急な効果は望めないかもしれないが、長い目でみて学部学生や院生の間での生理研（総研大）の認知度が向上することにつながるものと考えている。また、今年度は新たな試みとして、海外からの学生の募集も行った。ネパール、中国、韓国から合計3名が、約1ヶ月間滞在し実際の研究活動を見学したり、一部の実験に参加した。行われている研究の内容を理解する事は必ずしも容易ではないが、生理研に備えられている多くの実験機器は最先端のものが多く、海外の学生には新鮮に映ったようである。また、このような環境で既に大学院生活を送っている留学生と話す事で、研究生活の実態についてよく理解できたと思われる。受け入れ側にとっても学生との議論を通じて彼らの希望や潜在的能力を知る機会として有用であった。このように海外体験入学は国外のこれから研究者を目指そうとする若手に生理学研究所の紹介を行えるばかりでなく、海外からの生理学研究所への留学を身近に実感させることが可能であり、またそれぞれの学生の可能性を知る上でも非常に有意義であった。より多くの優秀な学生を大学院に受け入れるためにも、今後も是非継続をするべきである。人選に関しては書面などで、あらかじめ審査し選抜することも必要である。また、ビザなどの関係で、必ずしも上記期間に限らない方が良いと思われる。

5.3 留学生関係

総研大生命科学研究科では、従来より英語による国際大学院コースを実施していたが、本年度より文部科学省の「国費外国人留学生（研究留学生）の優先配置を行う特別プログラム」の実施が認められ、毎年3名の国費留学生が配置されることになった。特に生理科学専攻では、過去に最も多くの外国人留学生を受け入れてきた実績があり、今年度は国費留学生1名を含む3名（ネパール、パキスタン、中国より各1名）が5年一貫性のプログラムに入学した。本プログラムではすべて英語による教育を行う事になっており、講義やeラーニングについても英語化が進んでいる。また日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生のチューターによるサポートや人的交流促進のための催しも数多く行われている。また十分な経済的サポートが得られる国費留学生はもちろん、それ以外の優秀な私費留学生についても、生理学研

究所奨学金による授業料の補助や毎月5万円の支給を行い、勉学、研究活動に専念できるよう配慮している。

また、本年度はこの特別プログラムの実施に伴い、優秀な留学生の受け入れに向けて英語のホームページを拡大、充実させた。特に国費留学生が毎年配置されることや生理学研究所奨学金によるサポートの具体的内容を明記した結果、今年度だけでアジアを中心とする多くの国から50件を超える問い合わせがあった。また、中国、ハンガリー、インドなどで生理科学専攻の教授による現地面接を実施し、それぞれ4-5名の留学希望者と直接面談することによって、優秀な候補者を選抜している。これらの現地面接、電子メールのやり取り、電話による会談等を通じ、最終的に来年度の特別プログラム受験者4-5名を絞り込み、所長招聘による来日と留学生試験の実施を2月に予定している。



5.4 学生アンケート

学生のおかれている状況を把握し、適切な対応をするための基礎データを得るために、2006年12月から1月にかけて総研大が在学生に対してアンケート調査を実施した。生理科学専攻について教育に関

しての結果を以下に要約する。在学生61名に対してアンケートを行い、回答者は34名（55.7%）であった。このうち5年一貫制課程は18名、後期3年次編入は16名である。

Q. 一般科目（基礎科目、総合科目などの専門科目以外）について、十分なだけの種類の科目が開講されていると思いますか

1. 強く思う	3人	8.8%
2. 思う	7人	20.6%
3. どちらともいえない	16人	47.1%
4. 思わない	5人	14.7%
5. 全く思わない	1人	2.9%
6. 判断できない	2人	5.9%
計	34人	100.0%

Q. 一般科目（基礎科目、総合科目などの専門科目以外）について、これまで履修した科目の内容には満足していますか

1. すべての科目について満足している	6 人	17.6%
2. ほとんどの科目について満足している	11 人	32.4%
3. 満足した科目は、ほぼ半分くらいである	7 人	20.6%
4. ほとんどの科目について不満である	3 人	8.8%
5. すべての科目について不満である	1 人	2.9%
6. まだ 1 科目も履修していない	2 人	5.9%
計	30 人	88.2%
未回答	4 人	

Q. 専門科目について、研究をすすめていく上で十分なだけの種類の科目が開講されていると思いますか

1. 強く思う	4 人	11.8%
2. 思う	9 人	26.5%
3. どちらともいえない	10 人	29.4%
4. 思わない	8 人	23.5%
5. 全く思わない	1 人	2.9%
6. 判断できない	1 人	2.9%
計	33 人	97.1%
未回答	1 人	

Q. 専門科目について、これまでに履修した科目の内容には満足していますか

1. すべての科目に満足している	6 人	17.6%
2. ほとんどの科目に満足している	9 人	26.5%
3. 満足した科目は、ほぼ半分くらいである	9 人	26.5%
4. ほとんどの科目について不満である	3 人	8.8%
5. すべての科目について不満である	0 人	0.0%
6. まだ 1 科目も履修していない	2 人	5.9%
計	29 人	85.3%
未回答	5 人	

Q. 現在受けている研究指導に満足していますか

1. 大いに満足している	11 人	32.4%
2. 満足している	9 人	26.5%
3. どちらかといえば満足している	6 人	17.6%
4. どちらとも言えない	4 人	11.8%
5. どちらかといえば不満である	3 人	8.8%
6. 不満である	0 人	0.0%
7. おおいに不満である	0 人	0.0%
計	33 人	97.1%
未回答	1 人	

研究指導全体については約 8 割がある程度以上満足していると見なされるが、個々の内容については必ずしも満足度が高いとは言えず、今後具体的にどのような点に問題があるかも含めて検討し改善をはかっていく必要があるものと思われる。

またこれとは別に生理学研究所・基礎生物学研究所・分子科学研究所の総研大生と特別共同利用研究員を対象に、メンタルヘルス関係のアンケートも行った。2007 年 8 月に無記名で WEB サイト上で回答を行ってもらったところ、回収率は 21% であった。研究の進行状況や、自分の能力や可能性、卒業後の進路、研究テーマなど研究関係の悩みが多いが、研究

環境や人間関係、セクハラやアカハラなどの悩みを抱えている人もいた。悩みの相談先としては、先輩、友人、家族などが多いが、相談する人がいないとの回答もあった。一方、メンタルヘルス相談に関しての認知度は高いが、留学生には知られていないようである。今後、更なる所属研究室での細やかなサポートや、メンタル相談の充実（英語での対応など）、とくに相談しやすい環境をつくる必要があると思われる。また、他専攻との交流が盛んではないので、これからの交流の増加が望むとの声も多かった。一方、施設・設備や経済的支援に関しては、十分であるとの意見が多い傾向にあった。



5.5 生命科学・先導科学研究科合同セミナー

2007 年 10 月 30・31 日、第 4 回生命科学・先導科学研究科合同セミナーが岡崎コンファレンスセンターにて開催された。本年度は生理科学専攻が運営を受け持った。生理学研究所、基礎生物学研究所、国立遺伝学研究所、先導科学研究科の 4 専攻の教員・学生、合計 232 名が参加した。第 3 回までは生命科学研究所の 3 専攻による研究科内の合同セミナーであったが、今年度は生命共生体進化学専攻が学生受入を開始して実質的に立ち上がったこともあり、先導科学研究科も加わり、総研大で生命科学に関わるすべての専攻が合同で行うセミナーとなった。学生による口頭発表、教員・外部講師による講演に加え、ポスター発表が行われた。136 題のポスター発表があり、活発な意見交換が行われた。ポスター発表ではまた、本年初めて各自のポスター内容を数分で説明するポスターツアーが実施された。さらに、企業によるポスター展示も行われ、企業の研究活動や企業が必要とする人材などについて紹介された。企業

への参加の呼びかけが 9 月下旬に決まったこともあり、参加企業は 1 社のみであったが、今後、このような企業との連携は学生の卒業後の進路を決定するための重要な手助けになると期待される。また、31 日には 4 専攻の学生教育担当教員が集まり、学生教育の現状、問題点などが話し合われた。

セミナー終了直後に回収したアンケートでは、今回の合同セミナーは概ね良い評価が得られた。特にポスター発表は高い評価であった。しかし、留学生が参加するポスター発表においてポスター発表を英語で行うことが決められていたにもかかわらず、そのことが徹底されていないなど、問題点も指摘された。合同セミナーの英語化は今後の重要な検討課題である。

合同セミナーは、生命科学の様々な分野の発展を学生並びに教員が直接接することにより、広い視野を持つ学生を育成するとともに、共同研究の機会を作ることによって最終的には新しい研究分野の創出を目指すものである。普段接することの少ない 4 専攻が一同に集い、最新の研究を紹介する合同セミナーは今後ますますその重要性を増すと考えられる。

6 労働安全衛生

6.1 概要

研究所の安全衛生管理も、4年目に入り、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着実な運用が進められている。今年度から、(1)3名の衛生管理者資格の取得による巡視体制の充実、(2)毎週月曜日には5名の衛生管理者によるミーティングによる巡視の打ち合わせ等、(3)毎月第3火曜日には、安全衛生担当主幹を交えての安全衛生に関する意見交換等を行い、安全衛生への取り組みをさらに充実させた。また、産業医による定期的な巡視と指摘による安全衛生の改善も進めた。

職員の精神面でのケアについては、インターネットを用いたカウンセリングの場と、月一回の対面カウンセリングの場を設け、相談の体制の充実を行った。セクシャルハラスメントの防止については、防止委員会の元、相談員、防止活動協力員を配置し、面談と、教育ビデオを配布する等の啓蒙活動にあっている。また相談員に第5回中部地区セクシュアル・ハラスメント防止研修リーダー養成コースを受講させ、相談員の意識向上に努めた。

6.2 整備事項

安全衛生の確保と整備を進めるために、今年度も、具体的な巡視目標の年間計画を策定し、山手、明大寺両地区の毎週の巡視による問題点の指摘と改善の指導を行った。その指摘、改善事項は、毎月、岡崎3機関安全衛生委員会および生理学研究所教授会において、報告されているが、昨年度の巡視報告の中の特記事項等を受けて、今年度は、以下のような活動を行った。

1. 2006(平成18)年度、第2回の健康診断において、肝機能検査値に異常値がやや多く見られたため、再検査の受診を促し、その再検査の結果に注意を払ったところ、特に問題はない状況と考えられた。しかし、検査値の異常値が、エチレンオキシドガス滅菌器を使用している部署に多くみられたため、直接の因

果関係は報告されていないとはいえ、以下の注意喚起等を行った。すなわち、エチレンオキシドガス滅菌器の使用についてのガイドラインを作成し、機器の使用手順を確認し、また、換気を徹底させ、作業環境測定の実施を図るとともに、エチレンガスオキシドガス漏洩器と防毒マスクの設置を行った。

2. 2006(平成18)年度、サルを実験動物として使用する実験室で、飼育ケージに指をはさむ事故と、サルによる咬傷の事故があった。そこで、関連研究室のメンバーに対し具体的な注意を喚起するために、実験用サル委員会によるサル業務従事者を対象に安全衛生教育を行った(開催日:4月25日、参加者数:57名)。

3. 注射等の接合部から飛び出た固定試薬が目にはいる事故、実験具の刃で指を切る事故、容器先端から飛び出した瞬間接着剤が目に入る事故の、3件の事故があったが、後遺症等の大事には至らなかった。これらを岡崎3機関安全衛生委員会に報告すると共に、再発を繰り返さないために、事故状況分析と防止策について、安全衛生メールを全所員に送付し、注意を喚起した。

4. 耐震対策の強化として、(1)ガスボンベ立ての固定作業を完了し、(2)固定具を使った棚等の固定を進め、(3)耐震用固定用具、毛布等の防災用品、緊急時食品等を安全衛生管理室と備蓄倉庫に常備した。

5. 新任者に対する生理学研究所オリエンテーションを開催し、研究・実験を安全に行うための方法、試薬・設備等の使用上の注意点等の、安全衛生教育を行った。(開催日:4月16日、参加者数:26名)。

6. 全職員を対象に労働安全衛生講習を実施した。主たる内容は、(1)東南海地震の近未来の発生の可能性を想定し、岡崎消防署の石橋予防課長による地震発生時にとるべき行動についての講演、(2)安全衛生概論、(3)平成18年度巡視に基づく注意事項であった。(開催日:7月13日、参加者数:186人)。

7. 岡崎3機関の後藤敏之産業医による定期巡視を行い、産業医としての立場から、指導と改善を行った。(第1回:6月19日、第2回:10月16日、第3回:1月15日)

8. 労働安全衛生講習会において、安全衛生概論テ

キストと各種の資料をこれまで配布してきたが、これらの配布資料をまとめ、「労働安全衛生マニュアル」を作成した。来年度からの生理学研究所オリエンテーションや労働安全衛生講習会で配布、使用する予定である。また、そのダイジェスト版の英語版を基生研と共同で作成した。

9. 地震、火災を含む各種の緊急時における対応をまとめた「緊急時対応マニュアル」を作成した。来年度からのオリエンテーションや労働安全衛生講習会で配布、使用する予定である。

6.3 課題

1. 地震対策として、転倒防止策の必要な棚等の物品の固定を、危険度の高いものから優先して進めているが、まだ未完了である。早期完了を目指して、今後進めていく必要がある。
2. 今年度作成した緊急時対応マニュアルについても、英語版の作成を行う必要がある。
3. エチレンオキシドガスの件については、今後も特殊健康診断の受診、およびその度の要再検者の再検査受診を徹底させ、異常値者の出現を注意深く見守っていく必要がある。

7 研究にかかわる倫理

7.1 ヒトを対象とする研究に関する倫理問題

生理学研究所ではヒトの脳活動の研究が行われているため、倫理委員会においてヒトを対象とする実験計画を審査してきた。主な実験は、脳磁計、磁気共鳴画像装置による脳イメージングである。また最近では、経頭蓋磁気刺激により脳機能を局所的に短時間低下させる方法が用いられている。これらの測定方法を用いた研究のガイドラインは、日本神経科学学会において「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針（2001年1月20日）としてまとめられている。生理学研究所の倫理委員会ではこの指針を基準とし、さらにその他いろいろな条件を考慮し、実験計画の可否を判断している。

生理学研究所倫理委員会には、外部委員として岡崎市医師会会長等の先生に長年ご参加していただいていた。しかし昨今の考え方として、倫理委員会の構成員には医療関係者以外の外部委員が含まれることが好ましいとされている。また女性が委員に含まれていることが望ましいとされている。構成員の変更については検討していく必要がある。

脳の研究の進歩は、人類に恩恵をもたらすと期待されているが、一方、倫理的な問題を引き起こす可能性もあると指摘されている。神経科学の倫理的側面をあつかう神経倫理 Neuroethics は、特に数年前より注目されてきている。生理学研究所でも今後ブレイン・マシン・インターフェイスなどの研究を進めるに当たっては、神経倫理の領域にも近づくこととなり、倫理委員会のシステムも検討する必要があるかも知れない。

7.2 ヒト由来の材料を用いる研究

ヒトの遺伝子解析に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年3月）が文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省から出されている。この指針は、遺伝子情報を扱う場合の管理、匿名化に重点が置かれている。この指針に対応するために、岡崎3機関では、生命倫理審査委員

会を設置している。生理学研究所でヒトゲノムを扱う場合は、既に匿名化された試料の解析なので、依頼元での手続きが的確に行われているかが審査の要点となる。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」は、遺伝子解析に関しては取り扱いを厳しく定めているが、タンパク・糖鎖などについては詳細には言及していない。生理学研究所では、ゲノム以外のヒト材料を使用する場合も把握しておく必要があるとの考え方から、ヒト材料を研究に用いる場合には、生理学研究所 倫理委員会 委員長にゲノム研究に準じた書類を届け出ること、としてきた。

文部科学省・厚生労働省から出されていた「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日）が平成19年8月16日に全部改正された。この指針では、倫理的妥当性の確保、個人情報の保護、インフォームド・コンセントの受領等が強調されており、また人体から採取された試料を用いる場合の手続きが定められており、倫理委員会での審査が求められている。ゲノム以外のヒト材料を用いる研究計画の審査を、どのように行うか現在検討中である。

7.3 研究活動上の不正行為の防止

2006（平成18）年8月に文部科学省から「競争的資金に係る研究活動における不正行為対応ガイドライン」が出された。このガイドラインは、捏造、改ざん、盗用などの不正行為を扱ったものである。これに基づき、自然科学研究機構では「研究活動上の不正行為の防止に関するタスクフォース」が立ち上げられた。メンバーは、勝木元也理事（研究者倫理担当）を主査とし、唐牛宏教授（国立天文台）、須藤滋教授（核融合）、長濱嘉孝教授（基生研）、久保義弘教授（生理研）、西信之教授（分子研）である。

2007（平成19）年10月10日に、第1回のタスクフォース委員会が開催され、今後、作成を進める「文部科学省のガイドラインに基づく取り組み」、「不正行為を防止するための基本方針」、「不正行為への対応に関する規程」、「不正行為に関する通報窓口規程」、「不正行為防止委員会規程」に関する議論を行った。

その議論に基づき、生理研では、10月26日の運

営会議および11月13日の教授会議において、そもそも不正行為はなぜ起こるのか、未然に防ぐためには何を行うべきか、大学等共同利用機関という性質ゆえに特に考慮すべき点は何かについて、運営会議の外部委員を交えて議論した。その結果を、2008（平成20）年1月23日の第2回タスクフォース委員会にて報告した。

7.4 研究費の不正使用防止

生理学研究所で用いられている研究費の多くは税金に由来するものであり、その使用は厳正に行なわれなくてはならない。新聞報道等によると、いまだに研究費の不正使用が行なわれている大学等があるとのことである。

研究費を私的に流用することは論外であることは言うまでもないが、報道されている研究費の不正使用は、次年度の研究資金を確保するために、不正を行ったという場合が多い。消耗品を購入したことにして伝票の処理を行ない、その研究費を次年度に使用するという、いわゆる業者への“預け金”という方法である。科研費等の使用が可能となるのは年度が始まってから数ヶ月してからであるため、その間の空白を埋めるために、“預け金”の行為が行なわれていた様である。このような制度的な問題をなくすために、自然科学研究機構では、運営費交付金による支払いを年度始めから出来る様になっている。また文部科学省の科研費の次年度への繰り越しについては、いろいろな制限があるものの、条件さえそろえば繰り越しができるように制度が整備されてきている。

研究費の不正使用が防止のため、自然科学研究機構では、競争的資金等取扱規程、競争的資金等の不正使用防止委員会規程等を2007年10月に定めた。

事務監査の結果導入された調達課による検収の制度は、研究費の不正使用防止のために、業者が物品を納入する場合に調達課にて確認の印を得るシステムである。業者にとっては手間がかかるシステムであるが、不正防止のためには仕方がない措置であろう。ただし郵送・宅急便等で直接研究室に配送される物品はこのシステムからは外れているため、調達課では様々な努力を行なっている。最近、オンラインで発注する機会が増加していること等を考えると、効果的で効率的な検収システムの工夫が重要となってくると思われる。

以前、科研費の使途は限られていた。現在は学会

参加費を含め使途がかなり拡大されているのは研究者にとってありがたいことである。しかしながら不正でなければ研究費をどのように使用してもよいということではない。無駄を省いて研究費を有効に使用し、研究成果を上げるように努力するが期待されている。生理学研究所には多額の競争的資金を獲得している研究者が多くいるが、単に不正使用をしないという以上の厳しい考えと実践が要求される。

なお府省庁研究開発システム（e-Rad）の準備が現在進められている。競争的資金の配分は、各省庁がお互いほとんど無関係に行なわれてきた。他の競争的資金の獲得状況は、自己申請により把握されていた。研究計画書では一見内容の異なる研究計画であっても、実際はかなりの部分が重複するような場合、それをチェックすることは不可能であった。本システムは競争的資金の出願、採択、実績の状況を一元的に把握するものである。競争的資金の大型化が進むとともに、研究費の集中化が最近特に進行しているが、過度の集中化を是正するために設けられたシステムであると理解される。このシステムは2008年1月から運用される。

7.5 セクシュアルハラスメントの防止

2007（平成19）年度には、3回の岡崎3機関セクシュアル・ハラスメント防止委員会（委員長：西村幹夫基生研教授）を開催し、セクシュアル・ハラスメント（SH）防止活動協力員の指名を含む相談体制の向上を検討した。また、SHに対する意識および動向の把握のため、岡崎3機関の構成員全員に対し、前回（2002（平成14）年度）に引き続き匿名アンケート調査を行なった。現在アンケートの集計分析を進めている。また、一層のSH防止に向けて、防止ビデオの閲覧の徹底をおこなうため研究室での回覧を実施した。また、外来講師（お茶の水大学教授 戒能民江氏）によるSH防止活動協力員への研修会を行なった。

7.6 モラルハラスメントの防止

ハラスメントにはいろいろな種類があり、パワーハラスメント（パワハラ）、アカデミックハラスメント（アカハラ）などと呼ばれるものが比較的良好に知られている。このようなハラスメントの相談窓口が9月より開設された。相談員は生理研名誉教授、分子研名誉教授であり、週2回開いている。

8 技術課

8.1 技術課の概要

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、さらには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（19名）と施設・センターを担当する研究施設技術班（10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）の維持管理、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、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、共同利用等の実施、教育目標の達成、社会との連携と交流事業、広報展開事業、安全衛生管理事業を支援するために、出向体制の整備、組織運営体制の改善、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、を推進している。

8.2 出向体制の整備

4月に研究体制の組織再編による①点検連携資料室と広報展開推進室の設置、②行動・代謝分子解析センター・行動様式解析室の立ち上げ、③生体膜研究部門の教授の着任があり、課員の異動を行い、研究支援体制の整備を行った。また技術支援員を未配置の研究部部門（6部門）に新たに配置し、広報展開推進室には既籍者の異動を行い、事務支援員を副所長

室と点検連携資料室の立ち上げにより新たに配置し、研究支援体制の充実を行った。

8.3 組織運営体制の改善

技術課の業務は、出向先での日常の研究支援業務が主体であるが、その業務を組織的、機動的に進めるために独自の組織運営体制による組織活動を進めた。

(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。技術課の重要な活動基盤である。この時間を使い、技術課研修セミナーの開催、技術部会の活動を進めた。

(A) 技術課研修セミナー：

毎年3-4月に、岡崎3機関の研究者を中心に招聘し、生理科学分野の最新技術の動向を聴講するセミナーを開催しているが、今年度は岡田新所長による所長講演（4月16日）を、『技術課への提言』をテーマに行い、講演において『実験技術データベース』と『4次元人体機能イメージング』を、点検連携資料室、広報展開推進室と連携し、課プロジェクトとして立ち上げと課員の技術的成果の優れたデータベース化を表彰する所長技術賞の設置の提言があり、その準備を進めた。

(B) 技術部会：

研修セミナーから、課の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活動をこれまで進め、活動報告冊子の作成を活動成果としてきたが、この数年、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、また所長提言を受け、今年度、これまでの部会も含め再編し、下記の部会を立ち上げ、活動を始めた。

①研究所の目標と使命の達成を目的に活動する

(a) 生理科学実験技術データベース・4次元人体機能イメージング作成部会

目標：点検連携室、広報展開推進室とともに研究・教育・技術情報のデータベース化と4次元人体イメージングの構築を目指す。

(b) 生理科学実験技術トレーニング（電気回路・機械工作）・コンサルティング部会

目標：これまでの実績と受講者のニーズを元に生理学に新たな価値を加えた内容の充実を検討し、実施する。所内外の電気回路・機械工作の相談窓口を整備する。

(c) PIC プログラム部会（生理科学実験技術トレーニングコース）

目標：トレーニングコースの受講者から要望のあった情報科学のコースとして立ち上げていく。

(d) サイエンスパートナー・産学連携部会

目標：岡崎ものづくり推進協議会との連携実績をもとに今後の計画を企画し、実施する。また核融合科学研究所技術部が実施している工業高校生の受け入れによる電気回路、機械工作講座を検討してみる。

(e) 安全衛生巡視推進・安全衛生推進室ホームページ作成部会

目標：研究所に相応しい安全衛生を考え、啓蒙していく。

②全国の技術職員の技術拠点となる

(a) 生理学技術研究会・奨励研究採択課題技術シンポジウム部会

目標：地域企業、初等・中等、高等学校のサイエンスパートナーへの参加の呼びかけ、今後の研究会テーマを視野に入れた参加基盤を把握し、研究会の質的転換を図る。

③技術課の活動成果を発信する

(a) 技術課報告（30 周年記念誌と今後の報告誌）作成部会

目標：技術課の 30 年の活動を記念誌としてまとめ、今後の課の活動を要覧的、年報的、点検評価的報告書として作成し、発信する。

(b) 技術課ホームページ作成部会

目標：要覧的、年報的、点検評価的、技術報告的な内容を枠組みとしたウェブ編集を行う。

④課員個々の研修研鑽に努める

(a) 教育・学習研修部会

目標：機構技術研究会・東海北陸地区技術研修の質的向上と国際研究機関拠点に相応しい英語授業の配信を検討し、整備する。

⑤研究所・課の互助の職場環境を形成する

(a) サプライショップ部会

目標：利便性を考えた運営を行う。

(b) 総務部会

目標：課員のコミュニティーを深める企画を検討し、実施する。

(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を、毎年、行い、課員の技術情報の共有化と研究支援力の相互の向上を図り、課員の業務評価を進めている。今年度は報告会に所長、研究総主幹、点検連携資料室と広報展開推進室の准教授に出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による課外点検評価を行い、個々の業務の理解と活用が研究所内でさらに進むように努めた。また優れた業務報告者 3 名に所長より表彰があり、技術賞、教育賞、努力賞が授与された。課員の報告内容は、技術課業務報告集として編集している。

(3) 班長会、係長会、施設会の開催

技術課の組織運営は、技術課ミーティング以外に、技術課の企画を立案する班長会を随時、企画案の意見交換を行う係長会を月 1 回行い、進めている。またセンター（脳機能計測センター、動物実験センター）と共通施設（電子顕微鏡室、機器研究試作室）について、現場の管理業務を把握する報告会を月 1 回それぞれ行っている。

8.4 研究活動への技術的支援の強化

(1) 生理科学実験技術データベースの作成

技術課員の保有する技術的成果を、所内外で活用してもらうために、技術分野を①動物、②形態、③プロトコル、④実習ビデオ、⑤工作、⑥プログラムに分類したデータベースを作成中で、技術課ホームページで所内に試験公開した。

(2) 第 18 回生理科学実験科学トレーニングコース

研究所主催の標記事業（7 月 23-27 日）に、電気回路・工作・プログラミングコースで、『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（2 名）に指導を行った。また今年度は、受講者の希望のあったテーマ『C 言語による PIC プログラミング』を新コースとして立ち上げ、若手研究者（1 名）に指導を行った。

(3) 日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究の申請

研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究補助金等

の申請を行うことを積極的に奨励している。2007(平成 19)年度は、技術課員 27 名が科学研究費補助金・奨励研究を申請し、下記の 2 課題が採択された。

(1) 加藤勝己：実験機材制作時の非金属材料選定指針の検討

(2) 佐治俊幸：マウス・ラット用飲水量連続計測装置の開発

また成茂神経科学研究助成基金に採択され、生理学技術研究会開催経費として活用した。

(4) 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。実験科学とその応用 (2 名)、基礎生物学 (3 名)、人体の構造と機能 (3 名)、人間情報科学と eーラーニング (1 名)、精神分析入門 (1 名)。

8.5 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生体制は技術課が担当している。安全衛生の基本である毎週の巡視は、昨年度技術係長 3 名の第 1 種衛生管理者の資格取得があり、班長 (2 名)、係長 (3 名) による体制に充実させ、安全衛生推進室を設け、毎週月曜日にその週の巡視内容を確認する安全衛生ミーティングと安全衛生担当主幹との月 1 回の安全衛生に関する懇談会を行い、体制の向上を図った。今年度の巡視では、耐震対策を課題として、ガスボンベ立てと保管庫等の固定を進めた。また職員の安全衛生への意識を高めるために安全衛生講習会 (7 月 13 日) を開催し、特に地震防災の理解を深めるために岡崎消防署担当相者による講演を行った。安全衛生推進室のホームページの開設、危機管理マニュアル等の作成を行った。

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) 資格取得

①第 1 種酸素欠乏危険作業主任者技能 (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 (3 月 12 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。

8.6 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た。

(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 回開催した。

(3) 自然科学研究機構の技術組織の連携事業である第 2 回自然科学研究機構技術研究会を、分子科学研究所で、21 演題、参加者 100 名で行った (6 月 25、26 日)。またその報告書を刊行した。各機関の技術職員の業務の内容の理解が進んだ。次回は核融合科学研究所である。

8.7 大学等と連携による新たな技術拠点形成

大学等の技術職員との技術交流も、大学での技術職員の組織化、技術組織の確立と技術支援業務も高度化されなか、奨励研究採択課題の発表による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た。

(1) 第 30 回生理学技術研究会・第 4 回奨励研究採択課題技術シンポジウム

第 30 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 14-15 日) で 30 周年記念講演 (1 題)、ポスター発表 (40 題)、口演発表 (8 題)、参加者 120 名で行い、課内から 7 題発表した。また第 4 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表 (12 題)、参加者 60 名で行い、課内から 2 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、特に女性技術職員演題公募からの発表者の招聘経費に活用した。また奨励研究採択者の名簿を作成し、技術研究会参加の拡大に努めた。また岡崎商工会議所を通して地元企業へも研究会案内の送付を行った。

(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大学等から推薦された技術職員で進めているが、本年はその研修会が浜松医科大学で生物・生命コース（9月5-7日）、静岡大学で情報処理コース（9月25-27日）があり、課からそれぞれ1名が受講した。岡崎3機関は来年度（平成20年度）に開催を担当する。

8.8 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、昨年度はセミナーを開催したが、こうした活動は分子科学研究所技術課でも行われており、分子科学研究所で行われた見学交流会（10月2日）に課からサイエンスパートナー・産学連携部会が参加し、また生理学技術研究会と岡崎商工会議所ものづくりフェアへの相互案内を行い、連携を引き続き行った。

8.9 課題

(1) 技術課は、課長、班長、係長、主任、係員の職階制と研究系に対応した技術係で構成されているが、研究体制の拡充、改編、研究部門の明大寺・山手両地区への分離により、技術係の無い研究系が現れ、従来の研究系単位で構成された技術係が機能しなくなっており、研究活動の実情に応じた技術係の再編と技術係の名称の見直し、職階制特に係長の位置づけの見直しによる業務遂行の明確化が必要となっている。また技術課長は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は、研究体制の新設や改編、部門責任者の異動、技術職員の1研究部門2名配置から1名体制により行われてきたが、そうした

方法による配置換えも、技術職員の異動が研究教育職員のような公募体制のないなかでは、固定化しがちであり、また既籍者を異動させるにしても、本人の専門性と研究部門が必要とする専門性と合わない事例が多くなっている。こうした事例は大型実験動物を扱う研究部門や施設に見られる。こうした実情を見ると研究所に技術職員必須の教育研修制度を設け、採用ばかりに頼らない人材養成が必要である。また技術職員の平均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、勤務評定に基づいて決められる。課では、その評定を、技術課業務報告会での課長と係長以上の職階者による業務評定及び技術課長が作成した『業務目標・設計・評価表』による業務の課員各自の自己評価により行っている。また今回の技術課業務報告会に所長等に出席を求め、業務の講評を受けたが、このような講評の評定への反映方法など、技術職員の多種多様な業務の一律の評定が難しいなかで、より公平に評定する方法の検討が必要になっている。

(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（20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（12人）にも支えられている。こうした非常勤職員の労務問題を今年度から研究総主幹のもとで進める体制整備が行われ、現在、高齢者雇用のあり方について検討が必要となっている。

(5) 研究所の管理体制は事務センターにより支えられている一方で、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。こうした代行役を軽減するために岡崎3機関技術課長会に総務、施設両課長にも参加を依頼し、意見交換を進めているが、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も多く、やはり、技術課長を支える課内体制の整備が必要であり、技術課長の本来の位置づけの検討も必要である。

9 基盤整備

9.1 基盤施設

研究所の研究基盤には様々な施設・設備があり、それらの設置、保守、更新にはいずれもかなりの財政的措置を必要とするため、基盤整備の計画は長期視点をもって行なわれなくてはならない。特に近年は全国的に建物関係の基盤整備が耐震改修に重点が置かれているため、研究の進歩にともなった施設整備が不十分にしか行なわれていない傾向がある。今年度も、研究所の研究基盤に係わる問題点を、1. 老朽対策、2. スペースマネジメント、3. 中長期施設計画、4. ネットワーク設備、5. 省エネルギー、6. その他、の観点から報告し、今後の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、超高压電子顕微鏡棟、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 25 年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も経年劣化により、大型改修または機器の更新が必要になっている。山手地区は築後 5 年ではあるが、維持保全のため、精密点検と整備が必要となっている。

①建築全般:

建物に関わることで、地震に対する耐震補強と雨水の浸水、漏水がある。前者は、施設課による 1981(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 機関には耐震補強を必要とする建物が一部にみられるため、その耐震補強を、1. 早急に、2. 優先的に、3. 計画的に、に 3 分類し、その耐震補強と改修が基礎生物学研究所から始まっているが、生理学研究所関連では明大寺地区研究実験棟が、3. の“計画的”に分類され、順次耐震補強と改修が進められる事になっている。(実際の工事は 2～3 年後に開始される見通し。) 後者については、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、その浸水が実験室で時に見られたりする。こうしたなかで生理学研究所の玄関に雨水排水溝劣化による漏水があり修繕を行った。建物劣

化によるこうした問題が、今後も増加すると思われる。その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引き続き問題となっている。今年度の新たな問題は、築後まだ数年の山手地区においても強雨による機器増設用のスリーブ等からの浸水が見られたことであり、建物の調査が進められた。

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更新計画がある。この自家用発電装置は動物実験センターの飼育環境の維持や研究部門の試料保存用ディープフリーザー（超低温冷凍庫）等の停電時の緊急用電力供給を行うもので、先年装置の故障が起き、応急処置により、現在も、稼働させている状態である。いつまた再故障が起きてもおかしくない状態である。概算要求を通して早急な更新を計画している。

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増えている。こうした事態に対して既存の系統の融通で対処している。また山手地区では分子、細胞レベルの研究が主をなしている事もあり、ディープフリーザーの保有が増えたことによる自家発電機による停電時の電力供給の容量越えがおきており、接続機器の制限が必要となっている。

こうした設備の他に、施設課の管理下で実験棟地階の変電設備の精密点検と更新が 5 ケ年計画で進められているが、この経費も大きな負担となっている。

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）、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、現在そうした整備計画も頓挫したままで、経年劣化による故障修理と部品供給の停止による一式全交換が、今年度合わせ

14 基（全交換 6 基、修理 8 基）が起き、更新と修理をそれぞれ 2 基行い、その他は保留としている。こうした経費の支出は、大きな負担となっている。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い。これらの空調機を天井埋め込み型に更新する必要があるが、その経費も大きく、思うように進まない状況にある。

山手地区の空調システムのうち、オープンラボの実験・研究ゾーンに係るマルチシステム空調機の故障が去年と今年で数件発生した。マルチシステム空調機とは、複数台の室内機が 1 台の室外機に対応する空冷の空調機である。そのため、施設課と空調機メーカーや施工業者で原因究明のための調査を実施したが、明確な原因把握には至らなかった。メーカーの保証期間も過ぎていること、今後も突発的な故障が考えられること、更には空調機の稼働状況によって、寿命からくる故障も考えられることなどから、継続的な修理経費の支出が考えられ、大きな負担となってくる事が懸念される。

この他にも、山手地区には SPF 動物飼育施設など年間を通じ稼働している空調機も数多く、稼働率が高いため劣化が進行し、機器寿命が早まるのが心配される。日常の予防保全に努め、フィルター清掃やグリースアップ、V ベルトの交換等、こまめなメンテナンスにより寿命を延ばすことが重要である。

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おきな問題になってきている。新規交換による安定稼働が必要となっている。その他の設備として、実験棟には低温室を 2 室設けているが、今年度その 1 室の扉が腐食化により交換を余儀なくされた。こうした設備については年次的な交換計画が必要となっている。

④防火設備：

建物の防災・防火設備として自動火災感知器、防火扉、消火栓、消火器、非常照明、非常口誘導灯が備えられている。これらは事務センター・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整備され、

維持管理されているが、今年度消火栓の給水管から経年劣化による漏水があり、こうした設備の劣化も進んでおり、修繕が必要となっている。

2. スペースマネジメント

研究活動の変化に対応した円滑な利用とその効率的な活用が実験室使用に求められているが、岡崎 3 機関は施設整備委員会を設け、室の効率的な利用を進めている。それに当たり、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 上で随時入力できる 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。こうした結果から、大学院生室（2 室）の整備があった。また NetFM 施設管理システムにより、使用者からの要望を汲み取りやすくなり、施設整備の年度計画も立てやすくなっている。

3. 中長期施設計画

岡崎 3 機関では、施設整備委員会のもとに長期計画検討作業部会を設け、長期計画の基本方針と具体的な施設計画を検討しているが、生理学研究所は、その部会に、ヒトを含む霊長類の非侵襲的脳機能計測と MRI を用いた分子イメージングの研究を推進するために実験棟地階実験室の大規模改修、マウスの全館 SPF 化と霊長類実験を推進するために明大寺地区動物実験センター（機器研究試作室を含む）の大規模改修と改築の計画を提出し、新たな研究活動に対応した基盤整備を目指している。

4. 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、各研究所の計算機室が連携し、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・生体情報解析室の技術課職員 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、機能増強は見送り機能の現状維持を基本に対応せざるをえない。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 対応にもかかわらず、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。これには、2001 年度に導入した岡崎 3 機関で 100 台を超えるエッジスイッチの更新と、1995 年度に導入した 100Mbps までしか保証できない情報コンセントの改修工事を必要とする。
2. 6 年間 24 時間運転してきたネットワーク機器の故障率の増加。
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. ハードウェア、ソフトウェアのメーカーサポート打ち切り。サービスを停止しないように内部措置にて更新を行っている。
2006 年度:Anti Virus、ネットワーク監視ソフト:
2007 年 2 月に更新運用開始
2007 年度:メールサーバ等ワークステーション:
2007 年度末に運用開始予定
2008 年度:ファイアウォール機器
5. 保守すべき機種種の増加、新旧機器の協調的運用による新旧機器混在ネットワークの保守作業の増加。
6. ネットワークインフラや情報量の拡大、ウイルスやスパム等の脅威の増加、これらの対応機器導入等による運用人員不足。

5. その他

上記以外の基盤整備として、明大寺地区の動物実験センターでは、実験室の SPF 化、冷水ポンプ等の修繕、地下飼育室の改修、耐震補強、山手地区の実験動物センターでは冷却水用補給水の配管修繕が行われた。また実験棟 2 階の旧 RI 室を行動・代謝分子解析センター・行動様式解析室として使用するために空調機の整備が行われた。

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が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が 3 台、走査型が 1 台あり、共焦点レーザー顕微鏡(正立)が 1 台ある。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が 6 台設置され、研究目的に応じて利用できるようになっている。

電子顕微鏡の利用率については、3 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 150 時間を越え、使用フィルム枚数も 780 枚を上回る。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偏りがある。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 43 件である。うち 30 は機構内、7 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するようにしている。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図っている。最近では、CCD カメラ付きの電子顕微鏡の設置が上げられる。

昨年度、電子顕微鏡室として問題点を以下の 3 点上げた。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為連絡がとりにくく、即時に対応ができない。記録装置の CCD カメラ(2000 × 2000 ピクセル以上)化が必要である。走査型電子顕微鏡が老朽化していて、明大寺地区にしかないため、1 台設置すべきである。

しかし、どれも解消されていない。それは、利用者数が年々減少の傾向が見られ、研究課題の中心的役

割となっていないことが考えられる。これらを、解消するために、平成 19 年 2 月-3 月に電子顕微鏡講習会（計 9 名の参加）を行ったが、さらに継続して電子顕微鏡講習会を開き、処理過程の自動化、マニュアル化を行い、利用における敷居を低くして、利用者を増やす必要がある。

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、1981(昭和 56) 年 5 月に洗浄室（地下）とあわせて共通施設棟として完成した。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、1996(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。そこで、簡単な工作は自分でと言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000(平成 12) 年度から、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。2007(平成 19) 年度も、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の二コースを開講し、二コース合わせ生理研 7 名、基生研 2 名が参加した。講習会、工作実習や工作環境の整備の成果として、簡単な工作は自分で工作する人が多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。

また、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(平成 17) 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。

最近では、実験手法が変化し、金属材料を使用できない装置や器具も多々あり、情報のあまりない樹脂材料等についての特性についても調査を開始しており、準備が整い次第、順次ホームページの機械工作に関する知識を情報開示していく予定である。

9.4 伊根実験室

生理学研究所伊根実験室は、生理学研究所の附属施設として京都府与謝郡伊根町に 1986(昭和 61) 年に開設された。海生生物を用いた生理学の研究を目的とした臨海実験室として、ユニークな施設である。従来はヤリイカを中心としたイカ類を用いた神経生理学の研究に利用されてきた。現在、ゲノム解析がされた尾索動物や動物性プランクトンの生理学実験にも使用されている。

実験室は若狭湾国定公園と山陰海岸国立公園の境目の丹後半島北西端に位置する。宮津天橋立方面を望む実験室は伊根湾外湾に面し、水質の良い海水に恵まれており、実験室前の海は豊かな漁場となっている。四季を通じて豊富な日本海の高産動物を入手することができ、ヒトデ、ウニ、オタマボヤ、プランクトンなどの採集に適している。

実験室は舟屋で有名な伊根町亀島（旧伊根村）の集落から 800 m 程離れている。実験室には 1 階に水槽室、浴室、台所、居室、電気室、2 階に電気生理実験室及び準備室、工作室、寝室などが設けられている。生理学研究所の研究者を窓口として施設の利用が可能である（ホームページ <http://www.nips.ac.jp/ine/>）。

最近の使用頻度は、下記の表のとおりであり、使用の実績にはあまり大きな変化はない。

年度	2004	2005	2006	2007
利用延べ日数	82	165	66	114
利用延べ人数	19	35		12

課題としては、研究環境の変化による伊根実験室の必要性の低下と老朽化に伴う維持費用の増加があげられる。神経生理学の発展の基礎となった Hodgkin & Huxley の実験はイカの巨大軸索を用いて行なわれ

た事はよく知られている。イカは人工的に飼育する事が難しく、また神経軸索を材料として用いる場合鮮度が重要なため、伊根実験室は重要な研究拠点であった。しかし cDNA からチャネル蛋白を発現させる技術が一般的になったことも影響し、実験材料としてのイカの重要性は低下し、またイカ神経軸索を用いる研究者数も非常に少なくなっている。海に面

した研究所は、海洋プランクトン等の海性生物の研究には必要なものであろうが、生理学研究所のミッションからは外れていると考えられる。また建設後 20 年を経て建物・施設の老朽化がすすんでいる。使用する研究者数の減少により更に管理は難しくなると予想される。これらの要素を考えると、閉鎖もしくは他大学等への委譲を今後検討していく必要がある。

10 環境

10.1 省エネルギーについて

地球温暖化が急速に進むことが懸念される現在の社会にあって、生理学研究所においても CO₂ 排出の削減に努めなくてはならない。岡崎 3 機関では、事務センター施設課が中心となって、電気・ガス・水道の使用量の把握と節減への取り組み等を行なうとともに環境報告書をまとめ事業所としての環境対策を行なっている。

岡崎 3 機関の明大寺地区、山手地区は第 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ている。そのために省エネルギー推進部会のもと研究所の毎月の電気・ガス・水道使用量とその省エネ率が把握され、教授会議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。

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た。また今夏 8 月 13 日を節電休曜日、8 月 14、15 日を定時退所日として、節電休暇、定時退所の協力を省エネルギー対策として呼びかけた。8 月 13 日（月）を節電休曜日として設定することにより、確かにエネ

ルギー消費量が日曜日並みに低下する事が明らかになったが、一方、省エネルギー日に職員全員が有給休暇をとることは困難である等の問題点も明らかになった。

電気使用量の把握については、新しく建てられた山手地区では各研究室の電気使用量は個別に集計できているが、明大寺地区では総使用量だけの把握であり、各階もしくは研究室毎の使用量の把握はできていない。以前より使用量の詳細を把握するために、研究部門毎の使用量の把握が出来ないか検討してきたが、そのような電気回路の整備だけで数百万円の費用がかかることから、使用量把握のための設備導入は先延ばしになっている。生理研の本館は、数年後に耐震改修工事が行なわれる予定であるが、その機会に使用量把握のシステム導入を考える必要があるであろう。

節電にはこまめに消灯する等の日常の心がけが大切であるが、一方、比較的多くの電気を消費する機器の省エネ化も重要である。特に大型の冷蔵庫、冷凍庫、超低温槽等は常時使用しているため、省エネ化が有効であると期待される。大型の冷凍庫等の買換えは経費がかかるため、短期間に行なうことは困難であるが、省エネタイプへの買換えによりどれだけ省エネ、省経費となるかを示す資料があれば、今後の機器購入の参考資料となるであろう。

11 動物実験関連

11.1 「大学共同利用 機関法人自然科学研究機構動物実験規程」の制定について

2006（平成 18）年度に、「動物の愛護及び管理に関する法律」（動物愛護管理法）が改訂され、それ従って「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）および「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（詳細ガイドライン）が発表された（詳細は、2006 年度点検評価書 第 14 号参照）。自然科学研究機構においても機関内規定を全面的に改め、「大学共同利用 機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定した。大きな変更点としては、

1. 機構長の責任の明確化
2. 動物実験室、飼養保管施設の許可制
3. 動物実験計画書等は、機構長に提出する。審査は機構長の付託を受けて岡崎 3 機関動物実験委員会が行う。
4. 実験動物の福祉の向上および動物実験の適正化の基本理念を明文化：3R（代替法の検討、実験動物数の削減、苦痛の軽減）への努力
5. 講習会等の開催
6. 動物実験に関しての情報公開
7. 実験動物の定義の明確化（ほ乳類、鳥類、は虫類。両生類、魚類は実験動物に準じて扱う）。

などである。

講習会等の開催、動物実験に関しての情報公開など細部が決まっていないこともあるが、2007（平成 19）年度の動物実験より、全てこの規定に従って行われている。

今後の問題点について

上記のような機関内規定の制定により、新たな岡崎 3 機関動物実験委員会が発足し、ほぼ 1 年、活動を続けてきたが、以下のような新たな問題や対応が遅れている点も目立ってきた。

1. 新たな機関内規定の制定に伴い、専門知識を伴う事務量の増大。例えば講習会の開催・受講者の管理、動物実験に関する情報公開など

2. 研究室に直接搬入する実験動物のクリーン度のチェック体制
 3. 動物実験室、飼養保管施設の審査後のチェック体制
- などである。

また、岡崎 3 機関の動物実験施設が、動物実験センターと形質転換生物研究施設に分かれていることも事態を複雑にしている。これらの点を解決するため、岡崎 3 機関に動物実験担当責任所長を設置するとともに、動物実験委員会の下に動物実験コーディネータ室を設置することで検討が進んでいる。

11.2 動物実験センターの業務

1. 「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」に基づく動物実験の実施

平成 19 年 2 月 23 日に機関内規程「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を定めた。本規程は、動物の愛護及び管理に関する法律（動物愛護管理法）、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）および動物実験の適正な実施に向けたガイドライン（詳細ガイドライン）に基づく規程である。

平成 19 年度から行われる動物実験は、すべて本規程に則った内容となり、事前に 3 回に分けて説明会を実施した。4 月からは、新しい動物実験計画書が審査され、動物実験室および動物飼養保管施設も改めて申請許可を受けた。本年度からしばらくは動物実験委員会の整備等に注力しなければならない。

2. 明大寺地区地下 SPF 化

本年度は、明大寺地区地下 SPF 化計画の第三期工事にあたり、完了する予定である。個別換気ケージシステムによる SPF 施設と実験室を併せ持つ新しいタイプの動物実験設備である。当初、2007 年 9 月オープンを目指していたが、ソフトウェアの面で整備が大幅に遅れてしまった。そのため、山手地区 SPF 管理の人員を振り当てて、2008 年春期稼働開始に計画を変更した。それまでの間に、利用者への説明会を開き、その上で実際に利用を希望する人たちの募集

をする。

3. 新館3階クリーン化

明大寺地区の普通環境施設における病原微生物・寄生虫の清浄化を目的として、新館3階クリーン化を目指している。平成19年6月から、半年間一名胚操作技術をトレーニングし、クリーンアップ業務に備えた。本年度からクリーン化を進める予定で、第一に施設の汚染状況を調査し、その結果を踏まえて今後の清浄化方法を見極めることにする。

4. 日本実験動物学会からの基本検査項目 (Minimum requirement) 案

2007年11月に、日本実験動物学会が、微生物検査について基本検査項目 (Minimum requirement) 案

を提示した。この趣旨は、実験動物の健康管理、飼育者の安全確保、施設の衛生管理のために最小限実施すべき基本検査項目を改めて周知させることである。実験動物の特性、施設の衛生管理を考慮して、検査項目の提示に当たっては、対象とする動物を次の二種類に分けている：1. 感染防御能が正常な動物と、2. 免疫不全等感染防御能に欠陥があることが明らかな易感染性動物 (ヌードマウスや scid マウス、TLR やサイトカインの機能欠損動物など)。

以下に、2種類の基本検査項目 (Minimum requirement) 案を記す。動物実験センターとしては、この案を参考にして独自の SPF 施設モニタリング検査項目を定める予定である (第 VI 部 p.184 参照)。

12 知的財産

12.1 全体的な動向

2002 年 11 月に知的財産基本法が制定され、2003 年 3 月には内閣に知的財産戦略本部が設置される等、政府の主導により知的財産の創出・取得・管理・活用の推進が進められてきた（詳細に関しては、第 12 号以降の点検評価報告書参照）。その具体的な内容は、時々の政府の意向によりかなりの変化が見られる。2007 年 5 月 31 日に内閣府知的財産戦略本部より発表された「知的財産推進計画 2007^{*4}」によると、特許審査の迅速化、模倣品・海賊版対策、アニメ、マンガ、食文化等のコンテンツなどが重視されているように見受けられる。また計画ではこれまでに指摘されてきた具体的な問題点に対処しようとする姿勢が伺われる。参考までに、計画の本編から、関係深いと思われる部分のタイトルを引用しておく。

第 1 章 知的財産の創造

2. 大学等の知的財産活動の現場の課題を解決する
 - (1) 大学等の知的財産活動に係る情報交換を促進する
 - (2) 大学等における知的財産関連活動を促進する
 - ①共同研究における学生等の位置付けを明確化する
 - ②共同研究・受託研究のルールを明確化する
 - ③利益相反に関するマネジメントを強化する
 - (3) 大学発ベンチャーを支援する
 - (4) 大学における株式等の取得・売却の円滑化を図る
 - (5) 研究ノートの導入を奨励する

計画書が発表された 5 月以降、内閣が変わるなど状況が大きく変化しているために、これらの計画が重点的に実施されるかは確かではないが、生理学研究所として実施すべき事項に関しては取り組んでいく必要がある。

なお利益相反の問題は、研究者倫理とも関係があるが、知的財産との関係がより深いと考えられるの

で、この章に記述する。

12.2 大学共同利用機関知的財産本部整備事業

大学共同利用機関知的財産本部事業は、2003 年度より 5 年間の予定で開始した 4 大学共同利用期間法人の合同の事業であり、国立情報学研究所に本保を置き、知的財産の専門家による諸規定の整備、知財管理システム（知財データベース＋特許出願システム）の構築、教育（1 各種セミナーの実施等）を行ってきた。本事業は 2007 年度で終了するため、この事業に代わる制度に関して、自然科学研究機構の知的財産委員会等で今後の方針が検討された。その結果、今後も 4 機構での情報交換は必要であるが、これまでのような合同の組織は特に必要がない、との結論に至った。

大学共同利用機関知的財産本部の存在意義は、特に制度整備の段階で非常に大きかった。知的財産に関する知識を十分に有している職員がほとんどいないという状況で、知的財産に関する諸規定を作る事は困難であり、知財本部が雛形をつくり各機構がそれを基に規定を制定するという手法は、無駄を省く上で有効であった。また数字上、特許出願数の増加も見られた。これらの成果は、知財本部知財マネージャー（企業出身者）のリーダーシップによるところが大きいと思われる。しかし知財マネージャーが予想した程にはロイヤリティ収入の増加には結びつかなかったのも事実である。

12.3 生理学研究所での取り組みと課題

生理学研究所では、いろいろな研究成果の特許として出願することを促してきた。2004 年以来、科学技術振興機構（JST）の専門家による特許発明相談を行ない、その助言に従って年間約 10 件の特許出願を行ってきた。しかし出願後の状況は一般的にはあまり芳しくなく、実用化の見込みのある例は少数である。今後の手続き費用と見込まれる収入のバランスを考え、審査請求の時期までに引き合いのない申

^{*4} <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/kettei/070531keikaku.pdf>

請は、特に理由がない場合は権利を放棄することとしている。

このような事態は、技術移転の努力が足りないためであると言えそれまでであるが、現状では研究所としてそのような活動をするだけの人的・経済的余裕はない。従来、大学等での特許出願は企業とタイアップして行なうというのが常識であったように思われるが、現状ではそのような方法が無難である様に思われる。

大学共同利用機関としての知的財産の創出は発明・特許に限ったことではない。むしろ社会に共有できる知識・情報の提供にもっと重点が置かれるべきである。技術課を中心として開発が進められている生理工学技術データベースは、コンテンツの充実が進んでおり、今年度中に一般公開が予定されている。

12.4 利益相反マネジメント

特許等の知的財産を実用化していく場合、産業界等との連携は不可欠である。そのような場合に、本来の職務との兼ね合いが問題となってくる。利益相反マネジメントの基本的な考え方は、産業界等との連携活動を否定するのではなく、社会一般の常識から考えて妥当と考えられる範囲で産業界等との連携活動を促し、知的財産の活用を促進するものである。

利益相反マネジメントの体制は、知的財産関係の体制整備の中でも最後まで残った課題であった。その理由としては、自然科学研究機構の研究が基本的

には基盤研究であり、早急な実用化とあまり関係がないこと、本来主導的役割を果たすべき機構本部の機能が十分発揮されなかったこと等があげられる。

利益相反マネジメントは、自然科学研究機構利益相反ポリシー（平成 16 年 4 月 1 日制定、平成 18 年 3 月 31 日一部改正）に基づいて行なわれる。このポリシーの下に自然科学研究機構利益相反委員会規定（平成 18 年 3 月 30 日）がある。機構の委員会は個別の事例を扱うのではなく、各機関の利益相反ガイドラインの承認等をその任務としている。従ってガイドラインの作成から個別の事例の判断は、各機関に委ねられていることとなる。

生理学研究所では、2007（平成 19）年 1 月 24 日に生理学研究所利益相反委員会で利益相反ガイドラインを作成し、翌 1 月 25 日に機構利益相反委員会にて一部修正の上承認された。

生理学研究所で利益相反マネジメントの対象となったのは、株式会社テラベースである。テラベースは、永山國昭教授が開発した位相差電子顕微鏡（テラベース所有）を用いるベンチャービジネスである。テラベースに、研究室を賃貸すること、自然科学研究機構発の呼称を認めること等が利益相反委員会の審議内容であった。

なお特許の事業化とかベンチャービジネスというと、巨額な利益が個人の懐に入る様に一般的に思われているようであるが、そのような場合は少ないのが現実である。



12.5 発明出願状況

2006 年度点検評価報告書（第 14 号）以降のもの

1. 永山國昭

「電子顕微鏡用位相板及びその製造方法」

出願日 2006 年 11 月 1 日

出願番号 特願 2006-298292 号（永山 IP へ譲渡済）

2. 箕越靖彦・斉藤久美子・志内哲也

「2-デオキシグルコースの代謝速度の測定方法」

出願日 2007 年 2 月 6 日

出願番号 特願 2007-026616 号

3. 永山國昭

「細胞などの有機物内の目的分子の位置を特定する方法」

出願日 2007 年 2 月 7 日

出願番号 特願 2007-027692 号

4. 片岡正典

「架台ユニット、組み立て架台及び脚注付き組み立て架台」

出願日 2007 年 6 月 15 日

出願番号 特願 2007-158869 号

5. 片岡正典・永山國昭

「核酸塩基置換修飾法、核酸塩基選択的置換修飾
法及び核酸塩基置換修飾体」

出願日 2007 年 8 月 8 日

出願番号 特願 2007-207083 号

6. 片岡正典・永山國昭

「修飾ポリヌクレオチド及びその製方」

出願日 2007 年 9 月 10 日

出願番号 特願 2007-233592 号

7. 富永真琴

「評価方法」

出願日 2007 年 9 月 28 日

出願番号 特願 2007-254938 号

8. 瀬藤光利

「質量分析装置」

出願日 2006 年 2 月 27 日

PCT 出願番号 PCT/JP2006/303614

13 トレーニングコース

第 18 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”ー分子・細胞レベルからシステムまでー

2007（平成 19）年度で第 18 回を迎える生理学トレーニングコースは、7 月 23 日（月）より 7 月 27（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（担当：伊佐正教授）。下記のコースを設定し、受講者の公募を行ったところ、217 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 148 名を採択して受講していただいた。

プログラム

7 月 23 日（月）

13:00 所長挨拶

13:05 講演 久保義弘 生理学研究所・神経機能素子研究部門・教授「イオンチャネル・受容体の機能制御機構と動的構造変化」

15:00 各部門の研究紹介

7 月 24 日（火）ー 27 日（金）

各コースに分かれて実習

うち 7 月 25 日（水）18:00 より交流会

実習内容

1. 生物試料の位相差低温電子顕微鏡観察（3 名）
2. in situ hybridization 法を用いた二重染色法（6 名）
3. 遺伝子改変動物作製（マウス）（4 名）
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（6 名）
5. 2 光子顕微鏡によるバイオイメーキングの基礎と応用（3 名）
6. パッチクランプ法（21 名）
7. スライスパッチクランプ法（基礎・応用）（13 名）
8. 大脳皮質ニューロンの解析（大脳皮質スライスでのホールセル記録・大脳皮質の免疫電顕観察法）（3 名）

9. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング（3 名）
10. 摂食・飲水行動発現機構入門（3 名）
11. 麻酔下動物での電気生理実験（6 名）
12. 慢性動物実験法入門（11 名）
13. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析（4 名）
14. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎（6 名）
15. 脳機能画像解析入門（56 名）

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ので、そちらを参照されたい。^{*5} アンケート結果：受講者 148 名、うち回答者 116 名（回収率 78%）

1. 参加者の身分（%）

学部学生 11, 大学院生（修士）26, 大学院生（博士）33, 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 4, 助手・講師 7, その他 3
（昨年より、助手・講師が若干減り（15→7%）、学生が増加した）

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 30, 雑誌などの広告 1, 友人・知人・先生の紹介 66, ポスター 16, 以前参加したことがある 13, その他 2
（昨年とほぼ同様な傾向）

3. 参加動機は？（複数回答可）（%）

自分の研究レベルの向上 80, 新たな分野を研究したい 57, ほかの研究者との交流 40, 生理研や総研大に興味があったため 24, その他 3
（生理研や総研大への興味が若干増加（18→24%））

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 95, 不便だった 3, やり方がわかりにくい 0, 連絡が来なくて心配だった 11, 連絡が多すぎた 0, 特になし 2

^{*5} <http://www.nips.ac.jp/training/2007/TC2007Q.pdf>

- (昨年とほぼ同様な傾向)
5. 受講料 (10,200 円) は? (%)
高い 5, ちょうどよい 65, 安い 30, 無回答 0
(昨年とほぼ同様な傾向)
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 8, これぐらいはやむをえない 81, たいした負担ではない 11, 無回答 0
(「負担が大きい」が減少 (15→8%)、「やむをえない」が増加 (71→81%))
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 46, 部分的に (おおよそ 2/3 まで) 補助を受けた 11, ほとんど (おおよそ 2/3 以上) 補助を受けた 43, 無回答 0
(昨年とほぼ同様な傾向)
8. 講演はいかがでしたか? (複数回答可) (%)
ためになった 66, 面白かった 65, 難しかった 9, 興味の無い分野で退屈だった 4, 内容が簡単でつまらなかった 0, その他 3, 無回答 1 (「難しかった」が減少 (29→9 %))
9. 実習期間は? (%)
長い 6, ちょうどよい 70, 短い 23, 無回答 0
(「長い」(2→6 %), 「短い」(15→23 %) がともに増加)
10. 実習内容 (%)
大変満足 55, 満足 40, まあまあ 5, 少し不満 0, かなり不満 0, 無回答 0
(「大変満足」が減 (69→55%), かわりに「満足」が増加 (28→40%))

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 49, 他の参加者と交流できた 72, 有意義だった 41, 面白かった 31, 時間の無駄だった 1, 不参加 5, 無回答 1

アンケートの結果は驚くほど昨年と酷似しており、国内での研究者コミュニティでの評価が定着しているように思われる。このように、既に生理学研究所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。

今回の反省点としては、参加申し込みをオンラインで行えるようにしているためか、残念なことに一旦採択した後のキャンセルが目立った。代わりに不採択になった人たちのことを考えると、来年以降は安易なキャンセルが出来ないような方策を講じる必要があると感じている。

14 国際交流

14.1 国際戦略本部と国際連携室

生理学研究所を含め自然科学研究機構の各機関は、国際的な研究機関として実績があり、国際交流も盛んに行われている。自然科学研究機構では、機構長、理事、副機構長により構成される国際戦略本部と、その下部に実行組織としての国際連携室が設けられており、これらの組織により機構としての国際交流の推進を図っている。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、年数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い、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等を行ってきた。

国際連携室には、国際アソシエイトという職を設け、協定締結に際する場合などの英文チェックの体制を整えた。このことは文部科学省国立大学評価委員会の年度評価にも取り上げられている。

○ 国際戦略本部は、国際交流協定締結に関する取扱要領を策定し、機構内の国際交流協定に関する情報を一元化する体制を整備した。また、日本語が堪能な英語のネイティブスピーカーを国際アソシエイトとして機構事務局に配置し、各機関における協定締結に必要な支援を行うなど、国際的な研究機関との窓口機能を強化した。

自然科学研究機構は、平成 17 年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化事業」に大学共同利用機関法人として唯一採択された組織であり、この事業の実行にも当たっている。特に平成 19 年度は中間評価が行われたために、これまでの業務実績報告書の作成等の作業が行われた。中間評価の結果は、一層の努力が必要という評価であった。全体的には、20 機関の内、順調に進捗しているが 17 機関、一層の努力が必要が 3 機関であった。評価の文章をそのまま引用しておく。

機構を構成する各研究所は、もともと強い国際指向性を持っており、それらの活動自体が国際化されていることは理解できる。しかし機構全体としての国際化推進については、新分野創成を目指すという目標に重点があることから、

2 年間で本事業の具体的な成果が見えるまでに至っていないことはやむを得ないものの、残りの事業期間においては、国際化推進のための活動を、シンポジウム開催等に止まらない、具体的な成果につなげることが必要である。この際、各研究所ではなく、機構としての統一的国際戦略が構築・実行されているか再考し、他の機関の参考となるモデルを示せるよう一層の努力を期待したい。また、海外への情報発信のあり方を工夫することも検討されたい。

「大学国際戦略本部強化事業」は、従来の国際研究協力ではなく機構として取り組む事業実績をモデルケースとして求めており、その点でハードルが高かったと考えられる。今後、本事業としては、ハワイに事業所を有するという特徴を活かし、事務職員等の海外研修などを行う予定である。

14.2 生理学研究所の国際交流活動

生理学研究所の主要な国際交流活動として、まず生理研国際シンポジウムがあげられる。毎年 1 ないし 2 回開催され、今年度で 37 回目となる。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 14.5 (p.54) を参照されたい。国際共同研究も極めて盛んである (3.10, p.22 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。今後、講義、セミナーなどを含む学術活動の英語化が重要な課題である。

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ために、研究者あるいは研究室レベルで行われている活動を組織的にサポートすることが重要である。その一助として、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の枠組みが必要となるだろう。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。また機構本部には国際連携室が設置され、協定文のチェック等のサポート体制も整ってきている。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ねばならない時期にきている。また大学共同利用機関として、研究者コミュニティに裨益する国際交流活動を率先して行う必要があり、その具体的な取り組みとして Brain Korea 21 に基づく日韓共同研究、日米科学技術協力「脳研究」分野（17 章、p.62 参照）を推進している。

14.3 外国との学術交流協定

Brain Korea 21 に基づく日韓共同研究

BK21 の一環として昨年度スタートした分子神経生理部門池中一裕教授と Dr. Sun Woong との共同研究が、引き続き行われた。Woon Ryoung Kim が 2007(平成 19) 年 1 月 3 日から 4 日まで滞在し研究を行った。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。

生体恒常機能発達機構研究部門・鍋倉純一教授は、韓国 Kyungpook 国立大学歯学部 Jang Iison 助教授との共同研究で、以下の研究を行った。対側耳からの音情報を聴覚中経路核外側上オリブ核に伝達する抑制性終末において、未熟期には代謝型グルタミン酸受容体が発現しており、同側耳からの音情報を伝える経路グルタミン酸入力活動によってヘテロシナプス性にその活動が抑制されている。発達とともに抑制性シナプス終末の代謝型グルタミン酸受容体は発現および機能が消失していくことが共同研究の結果判明した (Nishimaki T, Jang IL, Yamaguchi J, Ishibashi H, Nabekura J (2007) J. Neurosci 26: 323-330)。

また、痛覚中経路脊髄後角細胞において、細胞外カルシウムを除去した条件下で抑制性神経終末を脱分極させると伝達物質の放出が増強した。このカル

シウム流入に依存しない伝達物質の放出は、PLC γ 、細胞内カルシウムストアー阻害薬および細胞内カルシウムキレーターによって阻害されたため、膜の脱分極による細胞内カルシウムストアーからのカルシウム放出によって起こる新しい伝達物質放出経路である可能性が示唆された。(Ishibashi H, Jang IS, Nabekura J (2007) Neuroscience 146:190-201) そのほか、聴覚中経路における伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチングについて、同氏と共同研究を継続している。

14.4 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 59 件

国外開催 95 件

14.5 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 回行われてきた。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。

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）

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「膜電位—化学シグナルの新展開：多様性とメカニズム Electro-Chemical Signaling by Membrane Proteins: Biodiversity & Principle」は、自然科学研究機構・岡崎コンファレンスセンターにおいて 2007（平成 19）年 3 月 14–16 日の 3 日間で開催された。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、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。特に水素は最も数が多い生体原子であり、その制御はエネルギー産生や生体防御などを始め、生体内環境に本質的な役割を担っている。膜蛋白に関して生理学、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・教育の発展を目指した。第37回生理学研究所国際シンポジウム、阪大蛋白研―統合バイオサイエンスセンター「膜蛋白質国際研究フロンティア形成：第2回国際シンポジウム」との共催で行われた。

15名の研究者が口演し、事前登録者150名を含む約200名が参加した（うち企業から5名）。特に参加が多かったのは、阪大蛋白研、京都大学藤吉研究室、

名古屋工業大学神取研究室、岡崎統合バイオサイエンスセンターであった。意図したとおり幅の広い研究領域からの参加となり質問や議論も分野の垣根を越えたものであった。ひとつのハイライトは電位センサーの動きに関するセッションで、ここ数年Nature誌などで熱い議論が続いてきた電位センサーの動作原理について白熱した議論が交わされた。1日目、2日目のポスターセッションでは40件ものポスター発表が行われ、また、アメリカナショナルアカデミーの会員でもあるDr. Francisco Bezanilla（シカゴ大学）とDr. Gunnar von Heijne（ストックホルム大学）による特別教育講演も行われた。すべてのセッションで活発な議論が交わされ、特に総研大生をはじめとして学生からの質問が多くなされたのは総研大国際シンポジウムとしても大きな成果であった。

プログラムの詳細は、第VI部 p.182 参照。

15 広報活動・社会との連携

15.1 概要

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、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。機構では先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。本年は昨年度パンフレットを作成した「科学技術と基礎技術」と「大学共同利用機関って何？」を 機構ホームページに掲載する際のレイアウトについて検討した。さらに、自然科学研究機構の紹介パンフレットのみならず他の4機構パンフレット作成にも関与した。

岡崎地区では、生理学研究所は他の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。

15.2 生理研での取り組み

生理学研究所独自の広報活動を組織的に推進するため、本年度より、広報展開推進室を設置した。その目的は、

『人体の機能とその仕組みを解明する学問としての生理学を研究する生理学研究所から、社会へ向けた適切な生理学研究・教育情報の発信を企画・遂行すること。WEB サイト・出版物・シンポジウムなどを通じての情報発信、ならびに人体生理学

についての教育・啓蒙などをおこなう。』

ことである。室長（学術情報発信担当主幹・教授）のもと、専任准教授1名、技術職員1名、事務補佐員1名で構成される。専任准教授の赴任（2007年10月1日）より、実質的な活動を開始し、分散して行われてきた広報・社会との連携にかかわる業務を一本化しつつある。具体的な業務内容は以下のように、極めて多岐にわたる。

1. ホームページの管理・維持

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た生理学研究所へのアクセスが増加しており、2004年度に年間1,000万件を超え、さらに増加し続けている（図1）。

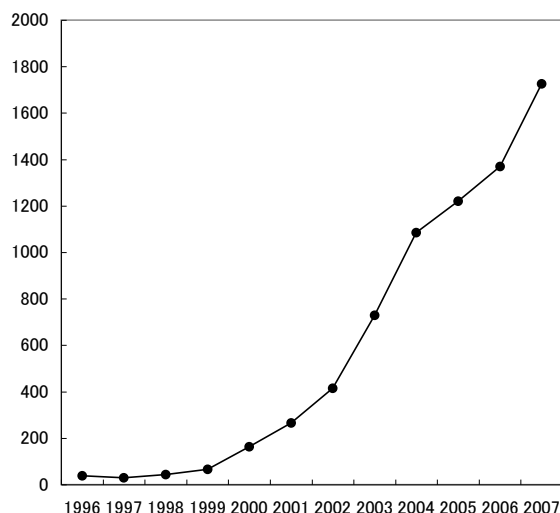


図1. 過去10年間に生理学研究所ウェブサイトへのアクセス数は急激な増加を示している。ここでは年度毎の Successful requests の数を示した（単位は万件）。2007年度の数値は、4月から11月までの数値からの予測値。

2. 施設見学依頼の受付

3. 研究成果のデータベース化とWEBによる発信

4. 年報・要覧・パンフレット作成
5. 外部向け「せいりけんニュース」発行
2008 年 1 月より新たに一般広報誌「せいりけんニュース」を創刊し、7,000 部を市内の小中学校や高校、さらに文部科学省や関連諸施設、全国の大学や研究機関に配布した。2008 年度も隔月で発行予定である。
6. 内部向け「せいりけんニュース」掲載情報の自動メーリング配信
7. 機構関係者への定期的情報提供
8. 機構シンポジウム対応
9. 人体生理学教育パートナーシップ共同利用プラットフォーム
10. 岡崎 3 機関広報誌 OKAZAKI 編集
11. 市民講座の開催
12. 岡崎医師会等地域との連携
13. メディア対応（新聞・TV などの取材、記者会見など）

2007 年 10 月の准教授着任時より、地元岡崎市政記者クラブにて、所長の定例記者会見（隔月）ならびに臨時記者会見を開始した。これによって、10 月以前は月平均 2.2 件だった新聞報道も、10 月以降、月平均 9 件にまで新聞報道数が急速に増

加した（図 2）。

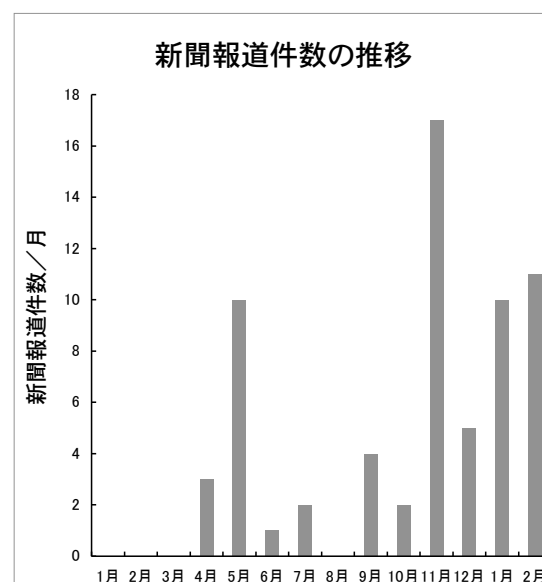


図 2. 新聞発表の件数。広報展開推進室の発足により、新聞発表が恒常的となり、その数も飛躍的に伸びている。

14. 機構広報連絡会への参加
15. 機構内他研究所一般公開への協力
16. 岡崎地区 3 機関アウトリーチ活動委員会への参加
17. 研究所一般公開の開催

15.3 社会との連携

社会との連携について、今年は以下のように様々な方法で社会との連携を行った。

施設見学受入一覧（平成 19 年度実績）

	見学者（団体）名	人数（人）	見学日	備考
1	愛知教育大学	31	5/9	
2	岡崎市役所	5	6/7	山手地区
3	下石陶磁器工業組合（核研）	42	7/18	山手地区
4	豊田西高等学校	3	8/7	職場訪問（生-山手地区）
5	岡崎市立六ツ美中学校	2	8/20～21	職場体験
6	KBSI 所長	3	10/5	国研で対応
7	愛知県警	2	11/12	施設視察
8	岡崎市立六名小学校	6	12/11	職場体験
9	科学技術振興機構	2	2/5	施設視察
10	光が丘女子高等学校	36	2/13	施設訪問
11	浜松地域テクノポリス	60	2/15	「ものづくり」見学会
	計	192		

生理学研究所講師派遣等一覧

年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ
19.2.15	岡崎市出前授業	下山小学校	教授	箕越靖彦	食べた物は体の中でどうなるの — 体の不思議な働き —
19.11.26	医師会講演会	生理研	教授	鍋倉淳一	脳機能の発達と回復 — 神経回 路の再編成 —
20.2.5	第 92 回国研セミナー	生理研	教授	鍋倉淳一	脳回路の発達変化
20.2.5	岡崎市出前授業	東海中学校	教授	深田正紀	細胞の動く仕組み

主催講演会等

年月日	事項	場所	テーマ	参加者数
19.5.19	世界脳週間 2007 (愛知県岡崎地区) 講演会	岡崎コンファレンスセンター	脳研究者達の道 — 私が歩んできた道、歩んでいる道 —	134 人
20.1.12	第 1 回 せいりけん市民講座	岡崎コンファレンスセンター	リハビリテーションの科学 — 脊髄損傷や脳梗塞と、脳の働き —	85 人

15.4 世界脳週間 2007 講演会 「脳研究者達の道」

「世界脳週間」とは、脳科学の科学としての意義と社会にとっての重要性を一般に啓蒙することを目的として、国際脳研究機構が世界的な規模で行っているキャンペーンである。日本では、「脳の世紀実行委員会 (現・特定非営利活動法人 脳の世紀推進会議)」が主体となり、高校生を主な対象として 2000 年より参画してきている。

2007 (平 19) 年度の「世界脳週間」岡崎地区講演会は、脳の世紀推進会議と生理研の主催で、5 月 19 日 (土)、岡崎コンファレンスセンターにて開催された。今年度は、「脳研究者達の道 — 私が歩んできた道、歩んでいる道 —」と題して、所長挨拶に続き、5 題の講演が行われた。

松井広 (生理研・脳形態解析) は、数理的に精神・脳を理解することを目指して、心理学分野から現在の道を選んだことと、研究者の日常について、講演

した。東島眞一 (統合バイオ・神経分化) は、陸上競技に明け暮れていた学生時代から一転して、脳研究に打ち込むようになった道について講演した。新聞秀一氏 (阪大・院理) は、素粒子物理から質量分析顕微鏡を用いた脳研究へという大胆な転身について語られた。宮田麻里子 (生理研・神経シグナル) は、基礎研究に強い興味があつて脳生理学の道を選んだことと、女性研究者をとりまく現況について講演した。等誠司 (生理研・分子神経生理) は、神経内科医と基礎研究者を歩きつ戻りつしてきた経緯と、臨床に貢献できる基礎研究を目指したいということを講演した。

多数の高校生を含め 134 名のご参加をいただき、活発な質問、討論が行われ、熱気に充ちた会となった。プログラムは以下のとおりである。

挨拶	岡田泰伸（生理学研究所・所長）
講演 1	「心理学から脳科学へ」 松井 広（生理学研究所・脳形態解析・助教）
講演 2	「ふまじめ大学生から生命科学研究者へ」 東島真一（岡崎統合バイオサイエンスセンター・神経分化・准教授）
講演 3	「異端児的研究生活－素粒子物理学から脳科学へ－」 新間秀一（大阪大学・大学院理学研究科・ポスドク）
講演 4	「それでもチャレンジする私の脳」 宮田麻理子（生理学研究所・神経シグナル・准教授）
講演 5	「神経内科医と脳研究者の狭間を彷徨って 20 年」 等 誠司（生理学研究所・分子神経生理・准教授）

16 外部への研究紹介

16.1 新聞での研究紹介

No.	記事内容	該当者	日付	新聞など	記者発表
1	今年度ナショナルバイオリソースプロ 京大など 20 件採択		4 月 5 日	日刊工業	
2	ニホンザル 7 匹研究用試験供給		4 月 9 日	朝日	
3	日本人の研究課題 12 件採択	岡村康司 教授	4 月 12 日	日刊工業	
4	「みどりの日」大臣表彰 岡崎の大平さん 市長に受賞報告	大平仁夫 名誉技官	5 月 1 日	朝日	
5	写真見て連想・・・痛い！ 脳内メカニズム解明	柿木隆介 教授	5 月 1 日	朝日	
6	痛みを想像 実際の痛み 脳内でほぼ同じ活動	柿木隆介 教授	5 月 1 日	読売	
7	「心の痛み」を解明 脳活動の血流変化比較	柿木隆介 教授	5 月 1 日	上毛	
8	企業からの観察受託 高性能電子顕微鏡	永山國昭 教授	5 月 10 日	日本経済	
9	物質を内側に取り込み 細胞膜陥入を解明	永山國昭 教授	5 月 19 日	日経ネット	
10	素材解析の受託を開始	永山國昭 教授	5 月 21 日	日経産業	
11	細胞の分子取り込解明 理研など	永山國昭 教授	5 月 21 日	日経産業	○
12	細胞による外部分子取り込み 機能たんぱく質を解明	永山國昭 教授	5 月 21 日	日刊工業	○
13	理化学研究所など、細胞外から細胞内へ分子を取り込む細胞膜陥入機構を解明	永山國昭 教授	5 月 21 日	日本経済新聞デジタルメディア	
14	創立 30 年で記念式典		6 月 2 日	読売, 朝刊	
15	基礎生物学研究所と生理学研究所 30 年の歩み振り返る		6 月 2 日	中日, 朝刊	
16	今後も世界最高水準を 基礎生物学研と生理学研 創設 30 年祝う		6 月 3 日	東海愛知	
17	物質を内側に取り込み 細胞膜陥入を解明	永山國昭 教授	6 月 4 日	科学	
18	細胞に物質取り込む仕組み タンパク質が一役	永山國昭 教授	7 月 11 日	福井新聞	
19	細胞の物質摂取仕組みを解明 弓状のタンパク質 巻き付き膜絞り込む	永山國昭 教授	7 月 16 日	山陽新聞	
20	生理学研究所設立 30 周年		7 月 27 日	科学	
21	指定席：自然科学研究機構・生理学研究所に 6 代目所長 岡田泰伸さん	岡田泰伸 所長	9 月 5 日	読売朝刊	
22	神経伝達物質の放出調節 シナプスに“壊し屋たんぱく質”	瀬藤光利 准教授	9 月 7 日	日刊工業	○
23	窓：9 月 7 日発行の米科学雑誌『セル』に脳内情報伝達を制御するたんぱく質を見つけた成果が掲載される	瀬藤光利 准教授	9 月 7 日	日本経済	○
24	脳内の“壊し屋”蛋白質発見	瀬藤光利 准教授	9 月 14 日	科学新聞	○
25	「脳と心と体のしくみを知ろう！」身近な理科の講習会	岡田泰伸所長	10 月 21 日	毎日	
26	がん細胞の酵素電圧で制御も	岡村康司 教授	10 月 29 日	日経産業	
27	生きたマウスの脳撮影	根本知己 准教授	11 月 2 日	毎日	
28	脳の頑張り画像で確認	伊佐正 教授	11 月 16 日	朝日	○
29	リハビリで脳機能活性化 脊髄損傷のサルで実験	伊佐正 教授	11 月 16 日	毎日	○
30	脊髄損傷で体のまひ回復 脳の働きサルで解明	伊佐正 教授	11 月 16 日	日経産業	○
31	脊髄損傷後の指先リハビリ回復過程 脳の活動部位に変化	伊佐正 教授	11 月 16 日	日刊工業	○
32	リハビリで脳活動拡大	伊佐正 教授	11 月 16 日	中日	○

33	脊髄損傷脳がカバー（東京版）	伊佐正 教授	11 月 16 日	読売	○
34	脊髄損傷回復へ脳ががんばる（東京版）	伊佐正 教授	11 月 16 日	朝日	○
35	大切な音は左脳が聞き分け 生理学研究所の実験結果	柿木隆介 教授	11 月 16 日	Web 共同通信	○
36	サル脊髄損傷実験で実証 リハビリ法開発へ弾み	伊佐正 教授	11 月 17 日	愛知東海	○
37	脊髄の機能損傷 脳が回復カバー	伊佐正 教授	11 月 17 日	日本経済	○
38	大事な音 左脳で聞き分け	柿木隆介 教授	11 月 17 日	毎日	○
39	雑踏中の声や音 左脳で聞き取り	柿木隆介 教授	11 月 18 日	読売	○
40	重要な音は左脳が認識	柿木隆介 教授	11 月 21 日	日経	○
41	愛・知・人	小泉周 准教授	11 月 30 日	朝日	
42	左脳に雑音抑える働き	柿木隆介 教授	12 月 7 日	朝日	○
43	科学への関心持って ―一般向けの情報誌創刊―		12 月 20 日	中日	○
44	情報冊子を 1 月創刊		12 月 20 日	東海愛知	○
45	ネット動画使い学術論文を発表		12 月 20 日	日経	○

16.2 学術的受賞

1. 平成 19 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞研究部門「位相差電子顕微鏡の開発」
ナノ形態生理研究部門 永山國昭 教授
2. 文部科学省科学技術振興週間パネル展―科学技術における「美」 表彰作品
脳機能計測センター 生体情報解析室 根本 知己 教授

17 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^{*6}や学会誌等で公告して、7-9 月に受け付けを行っている。

日本側においては、2000 年度から 2007 年度までに、計 97〔採択率約 65%〕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 9%、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。計 57 報の学術雑誌への原著論文が報告された（2006 年 12 月集計：Nature 1 報, Science 1 報, PNAS 3 報, Nature Neuroscience 2 報, Neuron 1 報, J Neuroscience 3 報, J Neurophysiology 4 報を含む）。研究者派遣に

より若手研究者の研究意欲を増進させ、また日米共同研究開始のきっかけとなった。複数年度サポートであるグループ共同研究は安定した研究協力関係を形成するのに大きく役立った。情報交換セミナーは新たな研究領域の開拓と共に、さまざまな研究交流のきっかけとなった。

2003 年度より米国側でも予算措置が執られる様になり、相互交流が本格化した。さらに 2007 年より、NIH 傘下の、神経科学研究に研究費を配分する 10 研究所が参加したことにより、領域の拡大が進んだ。年 1 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。意見交換セミナーの審査は日米共同で行っていることから、申請書の企画・準備をサポートすることに努めた。米国側の予算システムの変更により、米国側における旅費支給の問題が解決して、意見交換セミナーを日本国内で開催することが可能となった。今後の課題として、広報活動を強化することにより、学会等研究者コミュニティに周知徹底することを目指す。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 19 年度事業の詳細は、第 VI 部 p.185 を参照。

年度	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	合計	
採択申請数										
派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	27	
グループ	6	8	12	8	9	7	6	6	62	
情報交換セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	8	
計	10	14	18	13	13	10	9	10	97	
採択率										
派遣	100%	100%	100%	38%	40%	50%	50%	67%	68%	
グループ	100%	100%	100%	33%	40%	29%	25%	33%	57%	
情報交換セミナー			100%	100%	100%	100%		100%	100%	
計	100%	100%	100%	39%	50%	42%	33%	56%	65%	
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	3	32	33%
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	9	9%
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	43	44%
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	13	13%

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

18 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現状

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、野生由来のサルの入手も極端に困難になったため、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2003(平成15)年度より、プロジェクトが本格的な稼働体制に移行している。

この事業は、京都大学と共同で業務を行い、2011(平成23)年度までには、年間200頭程度の病原微生物学的にも安全で、馴化の進んだ実験用動物としてのニホンザルを国内の研究者に安定して供給する計画である。こ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運営委員会を設置し、全体の計画の策定・運営を行うこととしている。全体方針を検討する委員会の委員長には研究者コミュニティを代表して日本大学の泰羅雅登教授に就任していただいた。そして供給申請の採否に係わる専門的事項の調査審議は、運営委員会のもとに設けた供給検討委員会が行い、その審査結果に基づき運営委員会が採否を決定することとなっている。供給検討委員会の委員長には国立精神神経センターの中村克樹部長に就任していただいた。また今年度

より、事業の実務を担当するNBR事業推進室を生理学研究所に設置して、運営体制の強化を行った。事業の経費として2007(平成19)年度は、中核機関である生理研は1億8866万円、サブ機関(京都大学霊長類研究所)は5079万円の予算配分を受けている。

繁殖用母群については、2007(平成19)年9月の時点で委託先の民間企業と京都大学霊長類研究所で、それぞれ500頭と55頭のサルが飼育されている。そこから出生したコザルについては、民間業者で265頭、京都大学霊長類研究所で20頭を飼育している。

2007(平成19)年度は、前年度と同様に「供給の試行」を実施した。この試験的供給の目的は、供給申請の審査方法の検討や前回の供給で問題となった特定動物飼養施設の確認、サルの輸送方法など検証し、動物愛護管理法と文部科学省のガイドラインに遵守した供給体制を確立することにある。そのために、募集要項の改訂や審査要項の策定を行い、供給申請の審査を動物実験の原則である3R(Replacement, Reduction, Refinement)にもとづき厳密に行った。今回の募集には、23件65頭の申請があったが、審査の末、13件38頭の申請を採択、3件を不採択とした。また、動物実験に係わる機関内規定の不備などから7件20頭が不採択となったが、機関内規定が整備されるなど条件が整えば再申請を可能とした。

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、この事業が適切な実験動物の管理と3Rにもとづいた動物実験の実施という観点からも、必要不可欠な事業であること広い範囲の人々に理解していただくために、広報活動に力を入れてきた。現在、2008(平成20)年2月15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^{*7}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。

2002(平成14)年にスタートしたナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」は、繁殖・育成体制の基礎はほぼ整ったが、さらに基盤を強化して

^{*7} <http://www.macaque.nips.ac.jp/>

本格的供給を始めなければならない。また、供給の有償化や恒久的な事業化については、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を進めていく予定である。

第 II 部

外部専門委員による全体評価

1 Prof. Ole Petersen による評価

MRC Professor Ole H. Petersen FRS
The Physiological Laboratory
School of Biomedical Sciences
University of Liverpool
Crown Street
Liverpool L69 3BX, UK
E-mail: o.h.petersen@liv.ac.uk
Telephone: +44 151 794 5342
FAX: +44 151 794 5323

21st December 2007

Report on Evaluation of NIPS

Introduction

At the request of Professor Yasunobo Okada, Director-General of the National Institute for Physiological Sciences (NIPS), I visited NIPS on 10th and 11th December 2007 and made an overall assessment of the scientific quality of the work carried out at the Institute. The following evaluation is based on oral presentations by the Director-General as well as the Group Leaders, visits to selected laboratories involving discussions with senior scientists in these groups and study of a selection of the many original articles produced by the institute staff in recent years, which were given to me during my visit.

Introduction

Limitation of evaluation exercise It is clearly impossible for me to provide an in-depth assessment of the work carried out by every laboratory in the Institute. No single person can have expertise in all the many areas of activity at NIPS that would allow authoritative assessment in all fields of study. Furthermore, there was inevitably insufficient time - during my relatively short visit - to go into detail to the extent that I would ideally have liked. The aim of this report is to give a short overview and evaluation of what I consider to be the most im-

portant features of the Institute and to state my opinion about the scientific level of the Institute in comparison with other research organizations that I have been assessing in recent years.

The background for my comparative assessment of NIPS

In order to understand the comparative basis for my assessment, it may be helpful here very briefly to outline a selection of my most important recent experiences with regard to scientific assessment. I am currently a member of the national expert panel, assessing the research work in all UK University Departments in the fields of Pre-Clinical and Human Biological Sciences for the UK Government's 2008 Research Assessment Exercise (RAE). The 2008 RAE will determine the distribution of all research funding in all UK universities from 2009. I am also currently (since 1995) a member of the Scientific Advisory Board at the Max-Planck-Institute for Molecular Physiology in Dortmund, Germany. Furthermore, in 2006 and 2007 I have been a member of international Site-Visit Evaluation Panels to the following institutions: University of Padua, Italy; University of Copenhagen, Denmark; Royal College of Surgeons of Ireland; University of Dundee, Scotland; CNRS Unit in Marseille, France; Catholic University of Leu-

ven, Belgium as well as the EU post-graduate and post-doctoral research training network concerned with work on Ca^{2+} channels (CavNet). Another aspect of scientific assessment is editorial work for international journals. I am a member of numerous international editorial boards, but the most important position in this respect is my chairmanship (since 2003) of the European Editorial Committee for Physiological Reviews, consistently the top-rated journal in the physiological sciences with regard to Impact Factor and currently in the top ten of all scientific journals in this respect.

Overall description of NIPS

According to the Institute's Mission Statement, the first mission is to carry out cutting-edge research in the physiological sciences from the molecular to the systems level and indeed the whole organism. The second mission is to be an inter-university research institute conducting joint studies with researchers from domestic or foreign universities and research institutes, providing in many cases the special facilities that are not necessarily present in the universities. Finally a third important mission is to educate graduate students and train young scientists in the Graduate University of Advanced Studies as well as contribute to training and education of graduate students from other universities and research institutes by providing training courses including the organization of scientific meetings. To carry out these very important missions the Institute has a substantial research staff led by 16 Professors and 21 Associate Professors, excellent space and an enviable amount of relevant state-of-the-art equipment. The Director-General is a world leader in the field of cellular and molecular physiology and provides outstanding Institute Leadership with a clear vision of the direction for future scientific studies.

Overall research output

I was provided with the publication lists for the

last 3 years. They show very considerable activity with a large number of papers in competitive peer-review journals and an inevitably smaller, but nevertheless very substantial, number of papers in what is generally considered to be the top-quality journals (often assumed to be journals with Impact Factors >10). In 2007, for example, I noted papers from the Institute published in *Science* (2), *Cell*, *Nature*, *Nature Neuroscience*, *PNAS* (4), *Current Biology*, *EMBO J*, *Cell Metabolism* (2) and *J Clin Invest*. It is extremely difficult to get papers accepted for publication in these very highly ranked journals and this result is therefore a major achievement of which the Institute can be justifiably proud. I am not suggesting that publication in these top-ranking journals is the only or even the most important quality criterion (certain fields are much more 'fashionable' than others), but such publications clearly help enormously to signpost the Institute internationally and are in reality a requirement for being regarded as an internationally competitive scientific institution. Overall, it is my considered opinion – based on comparisons with many other highly regarded international institutions that I know well – that the publication record of NIPS is very satisfactory with very substantial elements of truly outstanding and original science. It is also clear from the many joint publications with staff in many different universities that there is a very well-functioning interaction with the 'normal university world', which actually leads to concrete results. Brief comments on a few selected laboratories working in areas where I have at least some relevant background and knowledge. It is VERY important to stress that there is absolutely NO negative judgement involved in not mentioning a particular laboratory here. I simply do not have knowledge and experience in many areas of investigations carried out in the Institute and cannot therefore make authoritative judgements in those fields. The brief descriptions and comments that follow here are NOT meant to be real assessments of these individual laboratories, but simply

serve as good EXAMPLES of the very interesting and important work, which I have encountered during my visit to NIPS.

Biophysics & Neurobiology – Kubo

Dr. Kubo is a highly regarded scientist, who has made major and internationally well recognized contributions to our knowledge about the mechanisms by which K^+ channels function. He presented an elegant study, recently published in the respected J Gen Physiol, in which a combination of molecular and electrophysiological techniques demonstrated novel features of the mechanism by which the auxiliary KCNE proteins influence the gating mechanisms of the important voltage-dependent K^+ channels of the KCNQ1 type. He also showed the results of a structural biology study in collaboration with the Sato laboratory at AIST, very recently published in J Biol Chem, in which the motor protein prestin - localized in the outer hair cells – was shown to be a bullet-shaped molecule with inner cavities. ***A strong group doing cutting edge research.***

Cell Signaling – Tominaga

TRP channels constitute an extremely active and competitive field of research. Dr. Tominaga presented results demonstrating that one class of these ion channels, TRPV4, regulates neuronal excitability at body temperature in the hippocampus. Activation of this channel type at 37 degrees C depolarized hippocampal neurons by allowing cation influx and as a control it was shown that this effect was absent in TRPV4-deficient (KO) cells. This nice study was published this year in the respected J Neurosci. Another interesting development presented was that another TRP channel type, TRPM2, is involved in the regulation of insulin secretion at body temperature. These important studies demonstrate the crucial importance of carrying out in vitro studies at body temperature – a point often ignored in very many studies by other groups! ***High quality work.***

Developmental Neurophysiology – Okamura

Dr. Okamura published a very prominent paper in Science last year in which he showed that a voltage sensor-domain protein is a voltage-gated proton channel. He presented to me recent studies published this year in J Physiol following up a sensational paper he had published in Nature in 2005 demonstrating phosphoinositide phosphatase activity coupled to an intrinsic voltage-sensor. He has published a very valuable review this year in Pflügers Arch on biodiversity of voltage sensor domain proteins. ***These are highly original studies that already have had a considerable international impact.***

Correlative Physiology – Okada

The Director-General's group is of particular importance because of the crucial research area of cell volume regulation and cell death that plays such an exceedingly important role in modern cell biology. This is a large and extremely active research group with a superb publication record. In 2007 alone, this group has, just to cite a few examples, published papers demonstrating the important role of volume-sensitive Cl^- channels in excitotoxic neuronal injury (J Neurosci), the role of the stretch and swelling-activated TRPM7 channels in volume regulation in human epithelial cells (Am J Physiol [Cell Physiology]), the spatial distribution of maxi-anion channels on cardiomyocytes using the 'Smart-Patch' technique (Biophys J) and the role of acid-sensitive outwardly rectifying anion channels in acidosis-induced cell death in human epithelial cells (Pflügers Arch). Some of the new ideas being explored are highly original and are likely to have very considerable impact on the future of the huge apoptosis field. I was, for example, intrigued to see data showing Ca^{2+} -dependent glycolysis activation mediating apoptotic ATP elevation (in HeLa cells). This could be of huge general significance. There are also potentially

very important studies on volume-sensitive Cl^- channels involved in the resistance of cancer cells to the widely used platinum-based drug cisplatin. *This is a world leading laboratory that has consistently come up with new and creative ways of investigating cell volume regulation and now is at the very forefront of studies investigating the crucially important relationship between cell death and cell volume.*

Endocrinology and Metabolism – Minokoshi

Dr. Minokoshi has contributed to an exceptionally strong set of publications in 2007 including two papers in Cell Metabolism and a paper in PNAS. In his presentation to me, he illustrated the wide-ranging regulatory role of the adipokine-AMPK system in body energy metabolism both in the control of energy expenditure at the level of the hypothalamus as well as skeletal muscle and in the control of energy intake at the level of the G-I tract and liver; both of these control system aspects converging on the adipose tissue. *is a crucially important area for further studies and Dr. Minokoshi is very well placed to take full advantage of the recent developments in this rapidly advancing field.*

Sensory and Cognitive Information – Komatsu

Dr. Komatsu gave me an extremely interesting talk on the architecture and function of color selective neurons in higher visual areas of the monkey. This complex work depends on a range of advanced methodologies including the tracing of neural connections with fluorescent probes, single-unit electrophysiological recordings, fMRI and psychophysical assessments. It is an impressive feature of NIPS that such a broad range of techniques are available and can be brought to focus on important physiological problems studied in primates. In an important paper published earlier this year in Nature Neuroscience, Dr. Komatsu has demonstrated

that judgement of color category by color-selective inferior temporal cortical neurons is facilitated during the categorization task and suppressed during the discrimination task as a consequence of task-dependent modulation. Dr. Komatsu has also last year published an impressive and well written review article in Nature Reviews Neuroscience on the neural mechanisms of what he calls ‘perceptual filling-in’ . *A world-leading laboratory operating at the very highest level.*

Behavioural Development – Isa

Dr. Isa’s work has been spectacularly successful, particularly this year, with high-profile publications in 2007 in Science and PNAS. The Science paper, just published last month, deals with the time dependent compensatory mechanisms of finger dexterity after lesion of the corticospinal tract. This intriguing work combines brain imaging and reversible pharmacological inhibition of motor cortical regions and will no doubt have very considerable world-wide impact. I would also like to highlight this study on macaque monkeys, because it clearly represents work requiring very special facilities, which therefore cannot be done in most institutions. Being very familiar with the enormous difficulties in pursuing this kind of work in the UK (because of the extremely strict and complex rules governing this type of animal work), I see clearly that NIPS has a considerable competitive advantage here. *A world-leading laboratory operating at a very high international level.*

Nanostructure Physiology – Nagayama

Dr. Nagayama gave me a most fascinating talk on ‘Innovative Micro-Imaging’ dealing principally with the development and applications of phase contrast electron microscopy, the noble motto of the laboratory being ‘nothing added, nothing subtracted’ . A detailed assessment of the many technical aspects of this work is clearly outside the scope of this report, but it does seem to me that the development of Zernike phase contrast transmis-

sion electron microscopy (J Struct Biol 2007) has very real potential. Some of this potential has been demonstrated in a study of the EFC/F-BAR domain of PCH proteins published this year in Cell. ***An outstanding laboratory doing extremely innovative work.***

Homeostatic Development – Nabekura

A couple of years ago, Dr. Nabekura demonstrated a crucial developmental switch from GABA to glycine release in single central synaptic terminals (Nature Neuroscience 2004). Now, Dr. Nabekura presented another exciting set of results demonstrating what he termed the ‘GABA excitation-inhibition switch’. During development or recovery from injury, activation of a KCC2 transporter (exporting K^+ and Cl^- from the neurons) lowered the cytoplasmic Cl^- concentration, causing a change in the effect of GABA from depolarization (due to Cl^- efflux) to hyperpolarization (due to Cl^- influx). Dr. Nabekura had also examined the control of the KCC2 expression by tyrosine phosphorylation and showed that oxidative stress or induction of seizure activity (by BDNF) resulted in rapid dephosphorylation of KCC2 that preceded the decrease in KCC2 protein or mRNA expression (J Neurosci 2007). These are exciting results and an interesting mechanistic demonstration of the interplay between control of ion transporters and channels. ***An excellent laboratory doing very original and innovative work.***

General Comment on the Technical Expertise and Facilities in the Institute

There is no doubt that the Institute has very impressive state-of-the-art equipment in very many areas of crucial importance to modern physiological research. As an example of this can be mentioned the enormous range of equipment, some of it very expensive, devoted to various kinds of imaging at all levels from the nano-scale to the whole body. It is also evident that the level of technical

expertise to deal with these very complex machines is extremely high. I was very much impressed by the competence of staff at all levels of seniority. The Institute has the capability of performing at the very highest international level and – as my selected examples illustrate – indeed does so over an impressive range of studies. Substantial investments in very good equipment have been made over the years and it would clearly be sensible to exploit this investment by providing increased resources for future work. In my view the facilities at the Institute are outstanding, as is indeed the competence of the research and support staff.

General Outlook for the Future

I am convinced that the Institute has a great future. It is well led by a very highly regarded Director-General and the senior staff is composed of many world-leading scientists who regularly publish their work in the most respected, most competitive and most highly cited international journals. The plans for future work are exciting and focussed on very important fields that are also of considerable medical importance.

Value-for-Money

Without detailed knowledge of the budget breakdown and cost levels in Japan, as compared with Europe, it is difficult for me to make a very clear judgement about the ‘Value-for Money’, but a superficial assessment indicates to me that the ‘Value-for-Money’ is very high by international standards (Max Planck Society in Germany and MRC in the UK). Certainly, the Japanese government gets very good ‘Value-for-Money’ in terms of publications in top international journals and therefore international recognition of NIPS.

Final Conclusion

NIPS is an outstanding institution doing cutting-

edge research over a wide range of very important areas of physiological sciences. It is one of the most visible, effective and highly regarded research institutions in Japan and compares well with the best research institutes run by, for example, the Max Planck Society in Germany and the Medical

Research Council in the UK. It deserves all possible support from the Japanese government and it would be sensible to exploit the enormous potential for future work by an increase in the budget allocation to the Institute.

(signature)

Ole H. Petersen MD FRCP FMedSci FRS

George Holt Professor of Physiology

MRC Professor

President of The Physiological Society (UK)

Secretary General of the International Union of Physiological Sciences (IUPS)

はじめに

私は、生理学研究所 (NIPS) の所長 岡田泰伸教授の要請により、2007 年 12 月 10 日、11 日に NIPS を訪問し、研究所の活動の科学的な質に関する総合的な評価を行ないました。以下の評価は、所長とグループリーダー (教授) により口頭で発表された研究所概要と研究活動概要、研究室訪問と指導的研究者とのディスカッション、及び最近研究所の職員により発表された原著論文に基づいています。

外部評価の限界

研究所のすべての部門で行なわれている研究を細部にわたって評価することは、いうまでもなく不可能なことです。独りでは誰であろうと、NIPS の幅広い研究領域すべてに専門的知識を有し、全分野で権威ある評価を行うというわけにはいきません。その上、比較的短時間の訪問では、しかるべき程度にまで詳細に立ち入るには、時間が足りませんでした。このレポートの目的は、研究所の最も重要な点を概観し全体的評価を行なう事、そして私が近年評価を

行なった他の研究組織との比較において本研究所の科学的レベルに関する自分の意見を明らかにすることです。

NIPS の相対評価のためのバックグラウンド

私の相対評価がいかなる比較対象基盤によって行われたものなのかを知っていただくために、私が最近経験した科学的評価のうち、重要なものを簡単に述べておくことが役立つと思われます。現在、私は英国の専門家パネルのメンバーであり、イギリス政府の評価システムである 2008 Research Assessment Exercise (RAE) のために、イギリスの大学の前臨床 (pre-clinical) 分野とヒト生物科学 (Human Biological Sciences) 分野の全ての学部における研究を評価しています。2009 年からイギリスの全大学におけるすべての研究基金の分配は、2008RAE に基づいて決定されます。また、私は現在 (1995 年以来) ドルトムント (ドイツ) にあるマックス・プランク分子生理学研究所の科学諮問委員会のメンバーです。さらに、2006 年と 2007 年に、私は国際評価パネルの一員として下記の組織を訪問し評価を行ないました：パド

ヴァ大学 (イタリア)、コペンハーゲン大学 (デンマーク)、アイルランド王立外科医科大学、ダンディー大学 (スコットランド)、フランス国立科学研究センター (CNRS) マルセイユユニット (フランス)、リユーベーンカトリック大学 (ベルギー)、Ca²⁺ チャネル研究のための EU 大学院生・ポスドクトレーニングネットワーク (CavNet)。私の科学的評価活動のもう一つの側面は、国際的なジャーナルの編集です。私は多数ジャーナルの国際編集委員をしていますが、その中でも最も重要な職は、Physiological Reviews (生理学レビュー) のヨーロッパ編集委員会の編集委員長です (2003 年以来)。このジャーナルは、インパクトファクターでは持続的に生理科学分野のトップクラスにあり、現在、インパクトファクターではすべての科学雑誌の 10 位以内に入っています。

生理学研究所の概要

研究所の目標・使命を表した声明書によると、第一の使命は分子レベルからシステムレベルあるいは実際の個体レベルにわたる、生理科学における最先端の研究を推進することです。2 番目の使命は、大学共同利用研究所として、国内・海外の大学研究所の研究者と共同研究を行なうことです。多くの場合、大学では備わっていない特別な装置を提供しています。そして最後の 3 番目の使命は教育です。総合研究大学院大学の大学院生と若手研究者を教育するとともに、科学的ミーティングを企画開催するとともにトレーニングコースを提供することによって、他の大学や研究所の大学院生のトレーニングと教育に貢献しています。これらの非常に重要な使命を遂行するために、研究所は 16 名の教授と 21 名の准教授をはじめ、かなりの数の研究スタッフ、素晴らしいスペースとうらやましい量の関連最先端の設備を擁しています。所長は、細胞分子生理学分野の世界のリーダーであり、傑出したリーダーシップを発揮して、科学的研究の将来の方向性を明確に示しています。

全体的な研究業績

私は過去 3 年間の論文業績リストを提供してもらいました。リストによると、査読のある競争的な

ジャーナルに数多くの論文を活発に発表している他、数が少ないのは仕方ありませんがそれでもかなりの数の論文を、一般的に最上級ジャーナル (Impact Factors が 10 以上という基準がよく用いられる) に発表しています。例えば、2007 年には、Science (2)、Cell、Nature、Nature Neuroscience、PNAS (4)、Current Biology、EMBO Journal、Cell Metabolism (2)、および Journal of Clinical Investigation に論文を発表しています。これらの非常に高く格付けされたジャーナルに論文を受容される事は極めて困難であり、したがってこれらの結果は研究所が誇ってしかるべき大きな業績です。これらトップジャーナルでの論文発表が唯一の、もしくは最も重要な評価基準であると、私は言いたい訳ではありませんが (ある研究分野は、他のものよりはるかに“時流”にのっています)、そのような論文発表は、研究所を国際的に知らしめるためにかけがえなく重要ですし、また実際、国際的に競争力がある科学学術団体と見なされるための必要条件なのです。全体的に見て、いろいろ考察した上での私の意見は、一私がよく知っている他の多くの高く評価されている国際的な研究機関と比較して一、NIPS の論文業績は本当に傑出しオリジナリティの高い科学的要素がかなりあり、非常に満足できるものであるということです。また、多くの異なった大学の研究者との共著論文が多くあることから、“一般の大学世界”との協力関係が非常によく機能していることがよく分かります。そしてこの事により確固たる業績を生み出しています。

私が少なくとも何らかのバックグラウンドと知識を持っている研究領域の研究室に関する感想

まず明確にしておきますが、特定の実験室に言及しないのは、否定的な判断のためでは全くありません。私は研究所で行なわれている研究の多くの領域で十分な知識と経験がないので、それらの研究領域では権威をもって評価をすることが出来ないというだけの事です。下記の簡単な記述とコメントは、個々の研究室の評価と言うものではなく、私が NIPS に伺った際に出会った面白く重要な研究のよい例として示すものです。

神経機能素子研究部門 – 久保

久保博士は、カリウムチャネルが機能するメカニズムの理解への多大で国際的によく知られた貢献で高く評価されている研究者です。彼は、分子生物学と電気生理学を組み合わせ、補助タンパク質 KCNE が、重要な KCNQ1 タイプの電圧依存性カリウムチャネルの開閉機序に影響を及ぼすメカニズムの新しい特徴を明らかにした研究（最近、高く評価されている Journal of General Physiology に発表された）を紹介しました。また彼は、内耳の外側有毛細胞に局在しているモータータンパク prestin は、内部に空洞がある弾丸形をしている、という最近 Journal of Biological Chemistry に発表された構造生物学的研究の結果を示しました。この研究は AIST（産業技術総合研究所）の佐藤主税研究室との共同によるものです。最先端の研究を行う強力なグループ。

細胞生理研究部門 – 富永

TRP チャネルは、極めて活発で競争的な研究分野です。富永博士は TRP チャネルの 1 つである TRPV4 が、体温の温度で海馬の神経細胞の興奮性を調節するという実験結果を示しました。37℃でのこのチャネルの活性化は、カチオンを流入させることにより海馬神経細胞を脱分極させます。またコントロール実験として、TRPV4 ノックアウト細胞では、この効果はありませんでした。この優れた研究は今年、評価の高い Journal of Neuroscience に掲載されました。提示された他のおもしろい研究の展開は、他の TRP チャネルである TRPM2 が、体温の温度でインスリン分泌の調節にかかわるということでした。これらの重要な研究は、in vitro の実験を体温の温度で行なう事の重要性（多くのグループの研究では無視されていますが）を示すものです。高品質の研究。

神経分化研究部門 – 岡村

岡村博士は昨年、電圧センサードメインタンパクが、電位依存性プロトンチャネルであるという非常に際立った論文を Science に発表しました。彼は、内在性の電位センサーにカップルするホスホイノシチドホスファターゼ活性を示した 2005 年のセンセーショナルな Nature 論文につづく Journal of Physiology に掲載された最近の研究を説明してくれました。彼

は今年、電位センサードメインタンパクの生物の多様性に関する大変価値ある総説を Pflügers Archives に発表しました。これらは、極めて独創性の高い研究業績であり、既にかかなりの国際的にインパクトを与えています。

機能協同研究部門 – 岡田

所長のグループは、現代の細胞生物学できわめて重要な役割を果たす細胞容積調節と細胞死という研究領域のために特に重要です。この研究グループは、ずば抜けた論文発表実績を有している大きく非常に活発な研究グループです。少しばかり例を示すなら、このグループは 2007 年だけで次のような論文を発表しました。すなわち、過興奮による神経細胞障害時の細胞容積感受性クロライドチャネルの重要性 (Journal of Neuroscience)、ヒト上皮細胞の容積調節における伸展及び容積感受性 TRPM7 チャネルの役割 (American Journal of Physiology [Cell Physiology])。"Smart Patch" テクニックを用いた心筋細胞におけるマキシアニオンチャネルの分布解析 (Biophysical Journal)、アシドーシスにより引き起こされるヒト上皮細胞細胞死における酸感受性外向整流性アニオンチャネルの役割 (Pflügers Archives)。ためされたアイデアのいくつかは非常に独創性の高いものであり、アポトーシスという巨大な研究分野の将来にかかなりのインパクトをあたえるであろうと思われます。例えば、私は、(HeLa 細胞において) Ca^{2+} 依存性の解糖系活性化が ATP 濃度を上昇させてアポトーシスを起こすという実験データに興味をそそられました。広く使用されている白金錯体薬のシスプラチンに対する癌細胞の薬剤耐性に容積感受性クロライドチャネルが関与する、というかなり重要なかもしれない研究もありました。この研究室は、世界をリードする研究室で、細胞容積調節に関する新しく創造的な研究を常に行なってきました。そして今、細胞死と細胞容積の重要な関係を研究している世界の最先端にいます

生殖・内分泌系発達機構研究部門 – 箕越

箕越博士は、2007 年には 2 報の Cell Metabolism と 1 報の PNAS など類を見ない強力な一連の論文に貢献しました。私へのプレゼンテーションで、彼は視床下部および骨格筋のレベルにおけるエネルギー

消費のコントロールと、胃腸管と肝臓のレベルにおけるエネルギー摂取のコントロールの両方の体内エネルギー代謝において、adipokine-AMPK システムが広範囲の調節機能を持ち、両方のコントロールは脂肪組織に収束する事を説明してくれました。この分野は将来の研究として極めて重要な研究領域であり、箕越博士はこの急速に進んでいる分野での発展を十分に活用できる位置にいます。

知覚認知情報研究部門 – 小松

小松博士は、サルの高次視覚野の色覚選択性神経細胞の構築と機能に関する非常におもしろい話を私にしてくれました。この複雑な仕事は、蛍光プローブを用いた神経連絡の解析、神経細胞活動のシングルユニット解析、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、および心理物理的な検査といった幅広い技術に基づいています。この様に幅広い技術を使え、それらを霊長類の重要な生理学的問題に集中して利用できるのは、NIPS の印象的な特徴です。今年の初めに Nature Neuroscience に発表された重要な論文で、小松博士は、下側頭葉の色選択性の脳皮質神経細胞による色のカテゴリの判断が、タスク依存的な修飾の結果、分類タスクの間は促進され、区別タスクの間は抑圧されるのを示しました。また小松博士は昨年、“知覚の充填”と彼が名付けている現象についての神経機構に関する印象的でよく書かれた総説を Nature Reviews Neuroscience に発表しています。最も高いレベルで活動している世界の主導的な研究室。

認知行動発達機構研究部門 – 伊佐

伊佐博士の業績は、特に今年、Science と PNAS に高レベルの論文発表をするなど、圧倒的にすばらしいものです。先月に発表されたばかりの Science の論文は、皮質脊髄路の傷害の後に見られる指の細かい運動の時間依存的代償機構を扱ったものです。この好奇心をそそる仕事は、運動皮質領域の脳イメージングと薬剤を用いた可逆的抑制を併用しています。また、この研究はほとんどの施設では出来ない非常に特殊な施設を必要とする研究なので、私はこのマカザルを用いた研究に注目したいと思います。イギリスでは（このタイプの動物実験を定める非常に厳しくて複雑な規則があり）この種の研究を行うことが極めて難しいことを知っているのです、NIPS がこ

の分野でかなり有利な立場にいるのがよくわかります。非常に高い国際的なレベルで活動する世界を導く研究室。

ナノ形態生理研究部門 – 永山

永山博士は、“何も足さない、何も引かない”を研究室の標語とし、主に位相差電子顕微鏡の開発と応用を扱った“革新的なマイクロイメージ”に関する最も魅力的な話を私にしてくれました。この仕事の多くの技術的側面の詳細に渡る評価は、明らかにこのレポートの範囲外ですが、ゼルニケ位相差法を用いた透過型電子顕微鏡の開発は (Journal of Structural Biology, 2007) 本当に将来の可能性があるように思えます。その可能性の一部は、今年 Cell で発表された PCH タンパク質の EFC/BAR ドメインの研究で示されました。非常に革新的な仕事をする傑出している研究室。

生体恒常機能発達機構研究部門 – 鍋倉

2 年前、鍋倉博士は、単一の中枢神経系シナプスで GABA からグリシンへ放出するアミノ酸が変化するという発達の重要な変換を発見しました (Nature Neuroscience, 2004)。今、鍋倉博士は、彼が“GABA 興奮抑制スイッチ”と呼ぶもう 1 つのおもしろい実験結果を示してくれました。発達過程もしくは障害からの回復時には、KCC2 トランスポータ (神経細胞からカリウムイオンとクロライドイオンを送り出す) が活性化して、細胞質のクロライドイオン濃度を下げ、GABA の効果を脱分極 (クロライドイオンが流出する) から過分極 (クロライドイオンが流入する) に変えるのです。鍋倉博士は、また、チロシンリン酸化で KCC2 発現が調節されることを調べており、酸化的ストレスやてんかん発作による誘導 (BDNF による) により、KCC2 のタンパク量や mRNA 発現の減少に先立って急速に KCC2 の脱リン酸化がおこることを示しています (Journal of Neuroscience, 2007)。これらは面白い結果であり、トランスポーターとイオンチャネルの間の協調作用のメカニズムを示しています。非常に独創性があり、そして革新的な仕事をする素晴らしい研究室。

技術的専門知識と研究所における施設に関する概評

疑いもなく研究所は現代の生理学研究に不可欠な最先端の設備を非常に多くの研究領域で有しています。例えば、ナノスケールから個体にいたるすべてのレベルでの様々なイメージング装置があげられます。これらのいくつかは非常に高価な装置です。また明らかに、これらの極めて複雑な機器を扱う技術力は非常に高いものです。私はすべての職層のスタッフの能力にたいへん感動しました。研究所はまさしく最高の国際的レベルで働く能力があり、－私の選んだ例が示す様に－、本当に、様々な領域の研究を行っています。長年にわたって非常に良い設備へのかなりの投資が行なわれてきましたが、今後の活動のために増額したリソースを提供することによってこの資産を活用していく事は賢明なことであるでしょう。私の意見としては、研究所の設備は傑出しており、研究スタッフとサポートスタッフの能力も素晴らしいものです。

将来への展望

研究所にはすばらしい未来があると私は確信しています。研究所は非常に高く評価されている所長により導かれ、中心的なスタッフは、高く評価され競争的でありかつ引用の多い国際的なジャーナルに彼らの仕事を定期的に発表している世界一流の研究者で構成されています。将来の研究計画は、興味あるも

のであり、医学的にかなり重要な分野にも焦点が合わせられています。

VFM^{*8}

ヨーロッパとの比較において、日本の予算削減や費用レベルについての詳細な知識なしに、VFM に関する明確な判断をすることは困難ですが、一通りの評価の結果として、国際的な基準 (ドイツのマックス・プランク協会やイギリスの MRC) からすると、VFM は非常に高いように思えます。確かに、日本の政府は、トップレベルの国際的ジャーナルでの業績発表と、それ故の生理研の国際的な認識という高い VFM を得ていることになります。

最終結論

生理研は、生理科学の非常に重要な領域の広範囲にわたる最先端の研究行なっている傑出した研究所です。生理研は、日本における最も目立ち効率的で高く評価されている研究所の一つであり、例えば、ドイツのマックス・プランク協会やイギリスの MRC により運営されている最高レベルの研究所と肩を並べるものです。生理研は、日本政府から可能なあらゆるサポートに受けるに値しますし、また研究所への予算配分増加により将来の研究活動の計り知れない可能性を利用していくのは賢明であると思われます。

^{*8} Value for Money の略。経済政策用語。VFM は事業の選定等に使用される考え方で、単純に価格だけではなく利便性の向上などの定性的側面からの評価も含んだ上で、一定の支払額に対してどの程度の価値あるサービスが提供できるかという考え方のこと。

第 III 部

外部専門委員による評価

1 分子生理研究系 神経機能素子研究部門（久保義弘教授）の評価

1.1 Dr. Ravshan Z. Sabirov, National University of Uzbekistan

Reviewing Report

for the Division of Biophysics and Neurobiology, Department of Molecular Physiology, National Institute for Physiological Sciences.

Dr. Ravshan Z. Sabirov
Department of Biophysics
National University of Uzbekistan

This report is based on my visit of the laboratory headed by Professor Yoshihiro Kubo on 26th of October 2007.

My main area of interests is the molecular physiology and biophysics of ion channels and transporters. I have been following publications by Dr. Kubo for many years and I was happy to accept an offer to visit his laboratory at NIPS. The visit has been very exciting for me, and I was overwhelmed by new discoveries and findings of the laboratory. Professor Kubo was very kind to organize a series of PowerPoint presentations on every aspect of the research projects run in his laboratory. Some of them were presented by Prof. Kubo himself and some by the key authors. In all cases, I had a chance to discuss the results with the researchers involved in these studies, and this was very helpful both in clarifying some details and in getting acquainted with the staff members, postdocs and students of the laboratory. Followings are my impressions and thoughts on the studies of Prof. Kubo's laboratory.

The projects of Prof. Kubo's laboratory are divided in several different directions. One group of projects comprises the studies of ion channels structure and function. Yoshihiro Kubo is well known for his cloning of several members of a very important family of potassium channels, which are responsible for anomalous rectification, a classical phenomenon in cardiac and skeletal muscle physiology, as well as in physiology of many other tissues and organs. I had a chance to use some of these

cloned channels in my previous studies, and therefore I was happy to learn that this line of research is continued in the lab with special emphasis on the molecular determinants of permeation and gating of the inwardly rectifying potassium channels (Fujiwara and Kubo).

Several other ion channels are also subjects of research in the laboratory. Thus, voltage-gated potassium channels of KCNQ family and their regulation by PKC and beta-subunit proteins, KCNE1-3 was extensively studied by Dr. Koichi Nakajo using large-scale mutagenesis including state-of-the-art cysteine-scan technique.

A very impressive project concerning the biophysical properties of ionotropic purinergic receptor, P2X2, was run by Dr. Fujiwara, a former Ph.D. student, who has left recently for USA for postdoctoral training. The authors made an unexpected discovery of pore dilatation dependent on the density of the expressed channel protein. The P2X2 channel turned out to be even more enigmatic since high agonist (ATP) concentration induced a voltage-dependent gating phenomenon, which has not been described previously. The molecular mechanism of such gating is still illusive and is currently being dissected by a doctor course student from Turkey, Batu Keceli, using extensive mutagenesis of the ATP-binding extracellular sites of the channel pore. Prof. Kubo teamed up with a very successful group of Dr. Chikara Sato of AIST in Tsukuba to visualize the trimeric P2X2 channel pore using single-particle analysis of negatively

stained EM images.

And finally, yet another ion channel has been incorporated into the Program of Prof. Kubo's research team. This resulted from an *ab initio* cloning of a putative caffeine-receptor in an intestinal epithelial cell line, a doctoral project of Katsuhiro Nagatomo. This researcher provided compelling evidences that TRPA1 is differentially expressed in gastro-intestinal tract and serves as a plasma membrane ionotropic receptor protein for caffeine, a well-known antagonist of adenosine receptors and ryanodine receptor activator.

Second group of projects deals with metabotropic glutamate receptors. Although I knew about these studies from Prof. Kubo's laboratory from meeting presentations, I was very much impressed after learning the whole story from Dr. Kubo himself and Dr. Michihiro Tateyama, an associate professor and a key present investigator in these studies. The authors used a cutting-edge technique of FRET in combination with site-directed mutagenesis and their own very wealthy fantasy and imagination to make an unpredicted discovery of multiple signaling pathways triggered by the very same receptor protein, mGluR, depending on the environment and coupling part-

ners. The studies of the glutamate-ergic responses in brain slices are currently underway in the lab (Dr. Ishii) providing new important evidences of the *in vivo* involvement of the phenomena found in the cloned receptors.

Professor Kubo keeps widening his area of interests. It was surprising for me to learn that the laboratory started new projects on the structure-functional analysis of prestin, a mechanosensor protein of hear cells in the ear. Given close relationship of this unique protein to the anion transporters of SLC family, I anticipate that these studies will result in unpredicted new discoveries.

My overall evaluation of Professor Kubo's laboratory is very positive. In the conclusion of my visit, I was offered a laboratory tour and had a chance to talk to the most of the members of the Department including postdocs and doctoral course students. Yoshihiro Kubo gathered young and very enthusiastic team of active researcher and inspired them with his deep knowledge and passion for fundamental neuroscience. I wish the laboratory will develop further and be successful in enthralling investigations in the field of ion channels, transporters and receptors.

Ravshan Z. Sabirov, Ph.D., D. Sc.
Professor and Chair
Department of Biophysics
National University of Uzbekistan
Adjunct Professor, Department of Molecular Physiology
Institute of Physiology and Biophysics
Academy of Sciences of Uzbekistan

レビュー報告

生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研究部門

このレポートは、私が2007年10月26日に久保義弘教授の研究室を訪問した際の評価に基づくものである。

私の主な学問的興味の対象は、イオンチャネルとトランスポーターの分子生理学と生物物理学である。私は久保博士の論文・出版物を長年にわたってフォローしてきており、今回生理学研究所の彼の研究室を訪問する機会を得て嬉しく思う。今回の訪問はとてもエキサイティングなものであり、私は研究室の新たな発見の数々に圧倒された。久保教授は研究室で走っている研究プロジェクトのすべてについて、パワーポイントを使ったプレゼンテーションで順序良く紹介してくれた。プロジェクトのいくつかは久保教授自ら、残りはそれぞれのプロジェクトの主要メンバーによって紹介された。すべてのプロジェクトについて、研究に実際に携わった研究者と結果について議論する機会が設けられ、研究の詳細を把握することだけでなく、研究室のスタッフ、ポスドク、学生を知る上で大いに役立った。以下久保研究室の研究について、私の印象と考えを述べたい。

久保教授の研究室のプロジェクトはいくつかの異なる方向性をもっている。第一のプロジェクトグループはイオンチャネルの構造と機能に関する研究を行っている。久保義弘氏は、心筋や骨格筋あるいは多くの組織や器官で昔から知られていた特徴的な整流性を示す電流の分子実体である、カリウムチャネルの大変重要なファミリーを世界に先駆けてクローニングしたことでよく知られている。これまでの私自身の研究においても彼によってクローン化されたチャネルを使う機会があり、それゆえにこの種の研究、特に内向き整流性カリウムチャネルのイオン透過とゲーティングの分子基盤の決定（藤原、久保）が継続されていることを知り、嬉しく感じた。

その他の種類のイオンチャネルも研究の対象になっている。電位依存性カリウムチャネルであるKCNQファミリーのPKCによる制御、 β サブユニットであるKCNE1-3による制御は、システインスキャンを含んだ大規模な変異体の作成を用いるこ

とで、中條浩一博士によって研究されている。

イオンチャネル型プリン受容体P2X₂の生物物理学的性質に関するプロジェクトは特に印象的であった。プロジェクトはかつて研究室の博士課程の学生であった藤原博士によって行われていたが、彼は最近ポスドクとして渡米し、すでに研究室を離れている。彼らはP2X₂のポアの拡張が発現密度に依存するという驚くべき発見を行った。P2X₂チャネルのさらに不思議な現象として、高い濃度のアゴニスト(ATP)に対して電位依存的なゲーティングを示すという、これまでに記載されていない現象も見出している。このようなゲーティングの分子機構はいまだ解明されていないが、ATPが結合する細胞外領域の広範囲な変異体作成を行うことで、現在トルコからの博士課程留学生であるBatu Keceli氏により解析が進められている。さらに久保教授はつくばの産業技術総合研究所の佐藤主税博士のグループとチームを作り、陰性染色による電子顕微鏡観察像の単分子解析によって三量体P2X₂チャネルの可視化に成功した。

そして最後に、さらにもう一つのイオンチャネルが久保教授の研究チームのプログラムに組み入れられている。これはもともと腸上皮細胞のセルラインから推定上のカフェイン受容体をクローニングするという、博士課程の長友克広氏のプロジェクトから始まっている。彼は、アデノシン受容体のアンタゴニストそしてリアノジン受容体のアクチベーターで知られるカフェインの細胞膜上のイオンチャネル型受容体がTRPA1であるという、説得力のある証拠を示してくれた。

第二のプロジェクトグループは代謝型グルタミン酸受容体を扱っている。私は学会発表から久保研究室のこれらの研究内容について知ってはいたが、それでも久保博士自身と研究の中心人物である立山充博准教授からすべての研究内容についての話を聞き、とても感銘を受けた。彼らは最新の技術であるFRETを変異体作成技術と併せて用い、また豊かな想像性を発揮することで、mGluRという同一の受容体が環

境や相互作用するタンパク質によって複数のシグナリングパスウェイを活性化するという、驚くべき発見を行った。脳スライス標本におけるグルタミン酸応答も研究されており（石井）、クローン化された受容体で発見された現象が生体内でも起こっているという新しい重要な証拠を提供しつつある。

久保教授はさらに興味の領域を広げ続けている。耳の有毛細胞の機械受容タンパク質であるプレスティンの構造機能連関を解析する新たなプロジェクトが研究室で始まったと聞いて、私は驚いた。このユニークなタンパク質と陰イオントランスポーターであるSLCファミリーが分子的に近い関係にあることを考えると、この研究も予測できないような新しい発見

につながるのではないだろうか。

私の久保研究室の全体的な評価はとてもポジティブなものである。今回の訪問の最後に、私は研究室ツアーに案内され、ポスドクと博士課程の学生を含む部門のほとんどのメンバーと話す機会を得た。久保義弘氏は活気のある研究者で構成される若くてとても情熱的なチームを作りあげ、彼の深い知識と基礎神経科学に対する情熱によってチームを刺激している。研究室がさらなる発展をとげ、イオンチャネル・トランスポーター・受容体の分野における心奪われるような研究によって成功されるよう、お祈りしたい。

1.2 東京大学 狩野方伸教授

神経機能素子研究部門（久保義弘教授）の外部評価

東京大学大学院医学系研究科

神経生理学分野

狩野方伸

神経細胞の機能は、その興奮性を決定する様々なイオンチャネル、受容体、GTP 結合蛋白質等の膜関連蛋白質によって支えられている。久保義弘教授は、1990 年代初頭に内向き整流性カリウムチャネルをクローニングし、また 1990 年代後半には代謝型グルタミン酸受容体が細胞外カルシウムによって活性化されるという意外な事実を発見するなど、この分野で常に世界をリードしてきた。2003 年 12 月に東京医科歯科大学から生理学研究所に着任し、以来 4 年間、イオンチャネル、受容体、GTP 結合蛋白質の構造機能連関をメインテーマに順調に研究を発展させている。現在の研究室は、久保教授、立山准教授、中條助教をはじめ、1 名のポスドク、4 名の大学院生、1 名の技術職員、1 名の技術支援員の 10 名から構成されている。研究手法としては、神経機能素子分子の卵母細胞、HEK293 細胞、CHO 細胞などへの再構成と、2 本刺し膜電位固定法、パッチクランプ法、細胞内カルシウム測定法を用いた機能解析を主体にしている。さらに全反射照明下での FRET 計測を取り入れ、神経機能素子分子の構造機能連関を解析している。現行のメンバーは、Nature Struct & Molec Biol, PNAS, などの一流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 はきわめて高い。今回の研究室訪問において、特に印象深かったいくつかの研究について、以下に紹介する。

A. ATP 受容体チャネル P2X₂ に関する研究

藤原祐一郎研究員（現カリフォルニア大学サンフランシスコ校）と久保教授は、ATP をリガンドとするイオンチャネル型受容体である P2X₂ 受容体のユニークなチャネル特性に注目してその機構を研究してきた。P2X₂ をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、2 本刺し膜電位固定法によって ATP 投与後の定常状態における P2X₂ 受容体電流を記録した。整流性のばらつきの解析から、P2X₂ 受容体の発現密

度の上昇に伴って整流性が減弱することを発見した。さらに、リガンド感受性やイオン選択性などの種々の性質を精査した結果、膜上に存在する「開状態」のチャネル密度に依存して P2X₂ 受容体のポアの上部の構造変化が起こり、ポアの性質やリガンド感受性が動的に変化することを明らかにした。また、アフリカツメガエル卵母細胞発現系と 2 本刺し膜電位固定法の実験手法を用いて、P2X₂ 受容体チャネルには膜電位に依存したゲート機構が存在し、過分極側でチャネルが開口しやすいことを明らかにした。この活性化相は細胞外の ATP 濃度に依存しており、ATP 濃度が低いと活性化が遅く、濃度依存的に活性化は早まった。すなわち、P2X₂ 受容体チャネルは ATP が細胞外に存在する定常状態では、膜電位と ATP 濃度に依存するゲート機構を持つことを明らかにした。これらの研究は、手法はオーソドックスではあるが、精密な実験によって、P2X₂ 受容体チャネルのユニークな特性を明らかにした点で、高く評価できる。

さらに、産総研の三尾、小椋、佐藤研究員らとの共同研究により、P2X₂ 受容体の単粒子構造解析を行った。バキュロウイルスベクターを用いて昆虫細胞 Sf9 に、P2X₂ 受容体の N-末端に FLAG tag を付加した蛋白を発現させ、その膜分画分から、FLAG tag 抗体によるアフィニティ精製とゲルろ過により精製した。精製産物を用いたグルタルアルデヒドによる架橋実験により、P2X₂ 蛋白が 3 量体であることを明らかにした。精製産物を用いて、酢酸ウランで負染色して電子顕微鏡撮影を行い、多数の単一蛋白粒子像を取得した。単粒子構造解析によって、P2X₂ 蛋白が 3 量体であることを確認し、また大きな細胞外領域を持つ逆ピラミッド状をしていることが示唆された。この研究は、P2X₂ 受容体の分子構造を解明するために、積極的に共同研究を行って、新たな手法にチャレンジし、着実に成果を挙げている点を評価したい。

B. 代謝型グルタミン酸受容体の分子構造と活性化

機構およびその生理的意義に関する研究

久保教授は約 10 年前に代謝型グルタミン酸受容体が細胞外カルシウムによって活性化されるという意外な事実を発表した。それ以来、代謝型グルタミン酸受容体は久保研究室の主要な研究対象のひとつであり、立山准教授のグループが研究を推進してきた。代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) はホモ 2 量体を形成しているが、立山准教授らは、mGluR1 にグルタミン酸が結合することによってこの 2 量体サブユニット間の配置に変化が細胞内領域で起こることを、全反射顕微鏡と FRET 法を巧みに用いて示した。この結果、1) サブユニットの内部では構造変化は起こらない、2) 2 量体サブユニットの細胞内ループ 1 が相互に遠ざかる、3) 2 量体サブユニットの細胞内ループ 2 が相互に近づく、という配置の変化が起こることが想定された。

また、 Gd^{3+} が mGluR1 を活性化することと、点変異 E238Q によって、mGluR1 のグルタミン酸に対する感受性は変わらず、 Gd^{3+} に対する感受性が消失することを久保教授らが示していたが、 Gd^{3+} は細胞外液中に存在しないため、その生理的機能は不明であった。そこで、点変異 E238Q を持つ遺伝子改変マウスを作製して、現在解析中である。

mGluR1 は Gq のみならず、Gs、Gi とも共役して多様な細胞応答をもたらすこと知られていたが、立山准教授らは細胞内 Ca^{2+} 濃度と cAMP 濃度を同時に測定することで、mGluR1 の Gq と Gs への機能的共役の度合いを評価する実験系を確立した。そして、リガンドの種類によって mGluR1 の活性化構造が異なり、これが原因で共役しうる G 蛋白質の種類が異なることを明らかにした。さらに、mGluR1 α の C 末端の系統的な deletion を行うことにより、C 末端の 1126 から 1129 番の EEDE 配列が mGluR1 の Gs 応答に必須であることを同定した。また、細胞内骨格蛋白質の一種の 4.1G が mGluR1 の C 末端の 1131 から 1135 番の EEEED 配列と相互作用して、Gq 応答には影響せず、Gs 応答を特異的に阻害することを発見した。

以上のように、代謝型グルタミン酸受容体の分子構造と活性化機構の研究は、立山准教授と久保教授によって大きく進展しており、問題解決のために全反射顕微鏡、FRET 法、遺伝子改変マウスなどの手法を積極的に取り入れている姿勢は高く評価できる。

in vitro の発現系を用いた研究に加え、最近では小脳スライスを用いた mGluR1 による slow EPSC の解析にも着手している。E238Q を持つ遺伝子改変マウスの機能解析では、当然のことながら、急性スライスでの実験や行動解析が必要になる。この場合、研究室内のスタッフ・学生が解析に取り組むのも重要であるが、研究所内外の専門家との共同研究も考える必要があると思われる。

C. カフェインによる TRPA1 チャンネルの活性化

大学院生の長友克広氏は、小腸上皮細胞 STC-1 の細胞膜上に、カフェインに対する感受性を持つ分子が存在することを示した。数 mM のカフェインの投与により、STC-1 の細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、この上昇が PLC inhibitor で消失することから、カフェインは膜受容体を介して Gq から PLC 活性化を引き起こすのだらうと、予想した。しかし、その後の実験で、細胞外の Ca^{2+} を除去すると、カフェイン投与による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が消失することを見だし、カフェインに応答する分子は、Gq 結合型の受容体ではなく、PLC inhibitor により機能が抑制される Ca^{2+} 透過性チャネルであろうと考えた。候補分子として、TRP チャンネルファミリーメンバーを想定して、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて機能解析を行い、細胞膜上の TRPA1 チャンネルがカフェイン感受性を持つことを明らかにした。また、TRPA1 チャンネルを HEK 細胞に発現させて、 Ca^{2+} イメージングを行った実験によっても、数 mM のカフェインが TRPA1 チャンネルを活性化することを確認した。

この研究は、機能的解析によって未知の分子の存在を示し、その分子実体を明らかにし、さらに発現系によってその分子の機能を解析するという、いわば生理学の王道に沿った研究であり、高く評価できる。

以上、今回の研究室訪問で特に印象に残った 3 つの研究について紹介したが、久保教授の研究室では、中條浩一助教による KCNQ チャンネルの構造機能連関に関する研究、伊藤研究員や学振サマースチューデントの Kristin Rule 氏 (Caltech) らによる膜電位一細胞長変換素子プレスチンの研究など、その他にも注目すべき研究が行われている。このように多様な研究が行われているのは、研究員・学生の独自性を

尊重して、それぞれが興味を持つ分子・現象を追求させようという久保教授の方針に基づいている。一見すると、教室員のテーマがばらばらで、教室全体としてまとまりがないような印象もないわけではないが、「神経機能素子の分子としての機能のメカニズムと動的構造機能連関に関する研究」という点では一貫している。今後は神経素子の生理学的意義の追及のためにスライスや丸ごとの動物を対象にした研究をどう取り入れていくかが課題であろう。研究リソース

とマンパワーを集約する努力が必要になるかもしれない。久保教授は教室員と密にディスカッションの機会を持ち、教室員も自由で明るい雰囲気の中でのびのびと研究している印象を受けた。着実に研究成果を挙げており、これまでの教室運営は順調であり、高く評価することができる。今後とも、この方向性を維持し、次世代を担う若手生理学者・神経科学者を多く育てていただくことを期待する。

1.3 慶應義塾大学 柚崎通介教授

分子生理研究系 神経機能素子研究部門（久保義弘教授）の外部評価

慶應義塾大学医学部生理学
柚崎通介

このたび外部評価委員の一人として、久保研究室におけるプロジェクトの概要と進行状況を改めて包括的に聞く機会を得た。7つのプロジェクトについて5時間を越えるプレゼンテーションであったが、時間の過ぎるのを忘れるほど、何れも興味深くかつレベルの高い仕事であった。最初に総括的な評価を記し、次に個々のプロジェクトについての所感を示す。

【総論】

久保研究室の特徴は、まさに部門の名前（神経機能素子研究部門）が表しているように、機能素子としてのイオンチャネルの構造・活性相関に関する電気生理学および分子生物学的解析を、さまざまな素子に関して幅広く行っている点である。近年では、FRETを含むイメージング技術や、産総研の佐藤研究室との共同研究として単粒子解析にまで手法が広がっている。現在研究対象としている素子としては、Kチャネル、代謝型グルタミン酸受容体 mGluR1、内耳有毛細胞のモーター蛋白プレスチン、ATP受容体チャネル P2X2、TRPチャネル TRPA1 にわたっている。したがって、久保研究室の仕事を評価する際に、問題とされる可能性が高いのは、研究室全体としてのプロジェクトの収束性、統一性が見えにくいことであろう。この点については、久保教授も十分認識されており、冒頭に研究室の方向性について説明があった。確かに一つの素子、例えばKチャネルなど、に集中して深く掘り下げるタイプの研究の進め方もあると思う。しかし、素子レベル、特に膜タンパク質に対するアプローチ方法には共通のものが多くことから、さまざまな神経機能素子を横断的に研究する久保研究室のようなアプローチ方法も非常に有効である。実際に今回紹介された7つのプロジェクトでは、見事に久保研究室の実力がそれぞれ発揮されている。現在日本国内で、神経機能素子、特にイオンチャネルを、このようなレベルの高さで研究できる研究室は他にはほとんど見あたらず、久保研究室はユニークかつ非常に貴重な地位を占めており、是非、生理学研究所に存続させるべきであると強く

信じる。

久保研究室の将来の方向性については、何の危惧もない。しかし、敢えて留意していただきたい点を挙げるとするならば、やはり横断的アプローチをとる以上、対象とする素子を広げすぎてしまうと、一つのプロジェクトについての人的資源が手薄になる可能性であろう。これまでのところは、久保教授の適切な指導と研究者個々の高い能力により顕在化していなかったものの、場合によっては、戦略的にみて非効率になることもあるであろう。関連する問題として、横断して広げた各素子の解析をどのレベルまで掘り下げるかという問題がある。素子レベルの知見をさらに推し進めて個体レベルの知見と関連づけていくためには遺伝子変異マウスを作成し、その行動や回路レベルでの解析を進める必要がある。しかし、このような解析をそれぞれの素子レベルでのプロジェクトで展開することは、人的資源の吸い込み口の一つとなってしまう可能性がある。最後に、イオンチャネルなどの神経機能素子の構造・活性相関研究の大きな流れは、おそらく構造生物学との融合領域であろうと思う。久保研究室は前述のように、近年は単粒子解析を手がけている。今後も是非この方向の研究をさらに発展させ、より解像度の高い構造解析へと進めて行かれることを期待している。

【各論】

1. P2X2のイオン選択性機構とゲート機構

4量体構造を取るグルタミン酸受容体、5量体構造のアセチルコリン受容体などのイオンチャネル型受容体とは全く異なり、ATP受容体チャネル P2X は3量体構造を取るユニークなファミリーである。イオン選択性が時間経過に依存して変化する興味深い現象がこれまでに知られていたが、その分子基盤は不明であった。藤原・久保らはこの問題にアプローチし、イオン選択性が開口状態にある P2X2 チャネルの密度により規定されていることを明らかにした (J Physiol, 2004)。このイオン選択性はおそらくチャ

ネルのポアサイズの変化そのものによるものと考えられ、P2X2 チャネルの C 末端領域がリン脂質と結合することがその原因の一つであることを明らかにした (J Physiol, 2006)。さらに、構造的基盤に迫るために単粒子解析を行い、P2X2 チャネルが 3 回対称構造を取ることを明らかにした (BBRC 2005)。今後、さらに ATP 結合や開口密度によるチャネルポアのサイズの変化の構造解析と分子基盤の解明に進むための第一歩として非常に重要な仕事である。

一方、P2X2 は ATP 作動性チャネルでありながら膜電位依存的なゲーティングを受けることを藤原・久保らは見出している。電位依存性チャネルにみられる膜電位センサー構造はなく、かつスperlミンなどの細胞内荷電粒子による膜電位感受性ではないことから、新しい様式の膜電位依存的ゲーティング機構と考えられる。P2X2 チャネルの ATP 結合部位に対する点変異体の解析から、ATP 結合部位そのものが膜電位感受性を生み出していると推論している。非常に興味深い新しい膜電位感受性機構であると思うが、ATP 結合部位そのものへの変異体の解析からはこれ以上推論の域を越えないため、今後の研究の進め方にさらに一工夫が必要であるように感じた。

2. mGluR1 の構造活性相関

立山・久保らは、グルタミン酸結合に伴う mGluR1 の構造変化について全反射顕微鏡と FRET を用いて報告した (Nature Structural & Molecular Biology, 2004)。さらに mGluR1 が通常の Gq 経路のみでなく、Gs 経路を活性化して細胞内 cAMP 濃度を上昇させることを FRET により明らかにした。かつて久保らは mGluR1 がグルタミン酸のほかに Ca^{2+} イオンそのものや Gd^{3+} イオンによっても活性化されることを報告したが (Science, 1998)、 Gd^{3+} の結合部位の構造変化により Gs 経路への活性化が起きなくなることを発見した (PNAS, 2006)。さらに mGluR1 の C 末端部も Gs 経路の活性化に必要であり、この部位を欠くスプライスバリエント mGluR1 β では Gq 経路のみを活性化させる。面白いことに通常は Gs 経路を活性化しうる mGluR1 α でも、C 末端部分に 4.1G タンパク質が結合すると mGluR1 β と同様に、Gs 経路を活性化しないことも発見した (MCN, 2007)。また mGluR1 α も β も細胞種によっては Gi 経路すら活性化することがあるが、これも C 末端領域の配列

によることを発見した。これらの業績は、mGluR1 の構造と機能を考える上で極めて重要であり、第一級の仕事であると思う。

3. KCNQ チャネルの構造活性相関

ムスカリニック受容体 mAChR の活性化により抑制される M 電流の実体は K^+ チャネル KCNQ である。中條・久保らは、mAChR によるプロテインキナーゼ C 活性化経路とリン脂質 PIP2 分解経路により、それぞれ KCNQ を別々の機構で制御していることを明らかにした (J Physiol, 2005)。また個々のアミノ酸残基をシステイン残基に置換し、化学修飾剤への反応速度を見る SCAM 法を用いることにより、KCNE1 は KCNQ の電位センサードメインの動きを遅くし、KCNE3 は逆に速くすることにより、KCNQ チャネルの活性化ゲートを調節していることを解明した (J Gen Physiol)。さらに KCNQ チャネルの細胞内の coiled-coil ドメインの役割について解析し、このドメインは Shaker における T1 ドメインとは異なり、サブユニット間の会合そのものには関与しないこと、しかしイオン結合を介して適切なヘテロマー形成を安定化することを発見した。このような一連の KCNQ チャネルの構造活性相関に関する研究も、派手さはないものの非常にしっかりした研究であり、久保研究室の実力を示していると思う。

4. 膜電位一細胞長変換素子プレスチンの分子構築と動的構造変化

プレスチンは内耳有毛細胞に発現している 12 回膜貫通構造を持つ Cl^- トランスポータに属するタンパク質である。機能素子としての大きな特徴は、10 kHz におよぶ膜電位変化に応答して細胞長を変化させるという点である。久保研究室では、この特徴がどのような構造と分子基盤によるのかを明らかにするために、単粒子解析法 (JBC, 2007)、FRET 法による動的構造変化の解析、さらに共役沈降法と酵母 2 ハイブリッド法を用いて結合タンパク質の探索、という 3 つのアプローチを行っている。

FRET についてはいくつかの技術的困難点はあるが、おそらく久保研究室のことなので、何れ何らかの結果は出してくると思う。しかし、FRET によりプレスチン分子間の距離が膜電位により小さくなることを証明できたとしても、この素子の性質には迫り

切れないだろう。FRET の速度上の制限があるからである。また、結合タンパク質を同定しても、そこからプレスチンの構造・機能に繋げるには一筋縄ではいけないと思う。結局、プレスチンによる速い細胞長変換を in vitro 系でアッセイできるシステムの開発が重要になってくるように思う。

5. カフェインによる TRPA1 の活性化

TRPA1 が、未知のカフェインの細胞膜受容体として働いていることを、HEK 細胞を用いた Ca^{2+} イメージング法および電気生理学により初めて明らかにした、画期的な業績である。TRPA1 が味蕾に発現していない点については議論が若干残るところではあるが、最初の小さな発見を掘り下げて発展させていく点において、やはり久保研究室の実力を感じる仕事である。

6. 小脳第 X 葉における外向き電流

小脳平行線維を高頻度刺激すると、シナプス後部の細胞であるプルキンエ細胞において、mGluR1 の活性化によるゆっくりとした興奮性シナプス電流 slow EPSC が観測されることが知られている。石井・久保らは、マウス小脳の第 X 葉においては、この slowEPSC に先立って、外向き電流が観測されることを新たに発見し、この電流は GABA_B 受容体の

活性化によることを示した。

久保研究室にこれまでにあまり蓄積のなかった分野において、実質的に一人の研究者の手によってよくここまで研究を進めたことに感銘を受けた。同時に、前述したように、このような形のプロジェクトを広げていくことについては若干の危惧を覚えた。また、他のプロジェクトのような素子レベルの解析とは異なり、シナプスレベルでの現象の解析からスタートしている以上、なぜ第 X 葉（と一部 III, IX 葉）で特異的に見られるのか、GABA はどの細胞から放出されるのか、さらにはどのような生理学的意義があるか、などの疑問点に答えることが必要となってくるであろう。

7. mGluR1 と GABA_B の相互作用

GABA_B は mGluR1 と共役して機能し、mGluR1 のアゴニストに対する感受性を亢進せよとの報告がある。松下・立山・久保らは、HEK 細胞を用いることにより、この相互作用の分子機構の解明を試みている。ただし、現在のところ 293 細胞においては、 GABA_B と mGluR1 は共役免疫沈降するものの、mGluR1 の DHPG に対する感受性の変化は観察されていない。このプロジェクトに関しては、これからの発展に期待したい。

2 生体情報研究系 感覚認知情報研究部門（小松英彦教授）の評価

2.1 Prof. Shinsuke Shimojo, California Institute of Technology, USA

The Division of Sensory and Cognitive Information: Review and Evaluation, 2000-2007

Shinsuke Shimojo

(California Institute of Technology; JST.ERATO Shimojo Implicit Brain Function Project)

The Division of Sensory and Cognitive Information at NIPS has been led by a strong leader, Professor Hidehiko Komatsu. With one associate professor (Dr. Minami Ito), two assistant professors, three research associates and quite a few graduate students (currently), they have been actively conducting electrophysiological studies on the functions of the (mainly) monkey visual cortices. Their specific research interests include visual surface representation, feature extraction, and color vision.

To my knowledge, Prof. Komatsu and his team has been well recognized for their solid work, in particular their significant contributions to understanding of neurophysiological bases of perceptual filling-in and completion on one hand, and color vision itself on the other hand. Their finding on the cortical organization related to the representation of uniform surface, for instance (J. Neurophysiol., 2003), is right on the cross-section of these two lines of interest, vigorously demonstrating their strength – i.e. solid technical skills, raising simple yet essential question which the other researchers in the field have missed, and coming up with significant findings from careful experimental design and recording.

This time after reviewing their recent publications, however, I personally realized that they did not just stop there. They have extended their research focus into several ‘hot’ directions in neuroscience of sensory cortical system, such as selective attention, representation of visual feature (color) in higher-level cortical areas, extracting shape information, and integration of features i.e. perceptual group-

ing, etc. In particular, their attempts to identify the feature detection/abstraction processes for shapes, and to understand how features such as color and shapes are “bound” in the brain, may critically contribute to one of the current hottest issues in the sensory and computational neuroscience, i.e. the feature binding problem. On the technical side, they even move onto a challenge of applying fMRI to awake behaving monkey.

As a result, their publication list is quite impressive, both quantitatively and qualitatively. The journals in which Komatsu’ group have published in the last 6-7 years include; Neuroscience Research, Journal of Neuroscience, Proceedings of the National Society of Science USA, Journal of Neurophysiology, Nature Review Neuroscience, and Nature Neuroscience, just to name a few. This is obviously way beyond average accomplishment even with the top-notch international standard, particularly considering that this is a relatively small, and on-average young research group. Just as a side note, I would like to add my own observation that their studies have been frequently cited in papers and talks by other research groups in the field.

Having all these said, I now would like to comment on some of their significant contributions. In the series of studies on filling-in and completion in and across the blind spot, Prof. Komatsu and his colleagues demonstrated that neurons in deep layers of the V1 which have their receptive fields corresponding the blind spot location responded only when a perceptual extension or completion of a bar stimulus occurred across the blind spot. Their ad-

ditional evidence supported the notion that these neurons are indeed the neural correlates of completion of the blind spot. This series of work has been regarded (by myself and other researchers) as a very unique and solid contribution.

There are always distinctive signatures in the research style of Prof. Komatsu and his colleagues/students, which in my opinion is still very rare in Japan. That is, they always start from deep understanding of biological significance of visual perception, with a clear awareness and scholarship on phenomenological and psychophysical findings in human perception, and attempt to identify neural correlates of not just elementary sensation but rather ecologically meaningful perceptual functions. As a result, their research outcome is almost always highly relevant to the human perception which is behaviorally adaptive to the real world.

I do find this quality in a variety of their studies concerning surface brightness in the visual cortex, functional organization related to the representation of a uniform surface, neural correlate of metacontrast masking, surface texture by shading in V4, 3D structure from motion in the MSTd, and interaction between bottom-up and top-down signals related to selective attention, etc. As for the selective attention, they applied the singleton detection task to various levels of the visual hierarchy, from V4, LIP and FEF, and not only recording from electrodes, but also utilizing their latest technique of fMRI in the alert monkey. The results will no doubt shed a new light on how complex attentional modulation is made possible via bottom-up /top-down interactions. Perhaps this quality of their research, i.e. a strong motivation to understand perception as an integrated biological function as opposed to elementary and reductionistic elements, can be pointed out for their on-going projects on modulation of color selectivity by task, neural correlates of surface qualities, etc.

Most recently, I was particularly impressed by their findings on task-dependent modulation of color selectivity of IT neurons (Nat. Neurosci., 2007). They showed that activity of most of IT neurons was enhanced when the monkey was engaged in a categorization task, but suppressed in a discrimination task. The findings nicely bridge the gap between the “neuronal doctrine” (H. Barlow) which may be interpreted that all the important perceptual functions are based on feature selectivity of single neuron on one hand, and the amazing capability that the human as well as the monkey has to flexibly adjust its perceptual ability to be optimal for the task and other contexts. Here again, I do see the strong signature of Komatsu’s work – always trying to, and successfully, be relevant to scientific account of the adaptive perceptual/cognitive functions in the real world.

Their on-going projects are even more extensive and ambitious. While continue to work on higher-level color representations, they are aiming to identify local functional specialization within the same area (say, IT), to focus on another important aspect of color vision, i.e. surface quality, to identify information extraction process for shape, to identify neural correlates of perceptual grouping, etc. This project also shows the strength of this research group that I mentioned above, that is, to be highly relevant to the richness of human perception which is behaviorally adaptive to the real world. Their latest attempt to apply fMRI to awake behaving monkey is certainly challenging, but once succeeded, it would yield many significant new data sets.

Thus all together, the research group showed very steady progresses in what they are good at (neural correlates of color and other feature encoding) with their solid skills. At the same time, however, they seem to shift towards more global understanding of visual perception as an integrated biological

function in the real-world. I found this very natural and sound, and I judge that overall they are in the right direction for future. In particular, I do have a high expectation for their outcome in the next few years, particularly by the combination of monkey fMRI and electrophysiology.

Finally, let me just add that Komatsu group's contribution is very impressive also in education. The ex-assistant professors and the graduates from the laboratory seem to have been very active and prosperous. A couple of them were already appointed as an associate professor at a prestigious univer-

sity or a newly established neurophysiology laboratory, another as a lecturer at a top-class university/laboratory, and quite a few graduates are currently trained as a posdoc either abroad or in Japan, etc. Such a great contribution to education and to the field in general should be attributed to a combination of several factors; Prof. Komatsu's strong leadership, his warm and encouraging personality, and the rather unique structure of the NIPS which is specifically designed for maximum mutual facilitations between research and education.

(和訳)

感覚認知情報研究部門：レビューと評価、2000-2007 年

下條信輔（カリフォルニア工科大学；JST、ERATO 下條潜在脳機能プロジェクト）

生理学研究所の感覚認知情報研究部門は強力なリーダーである小松英彦教授に率いられている。一人の準教授（伊藤南博士）、二人の助教、3 人の研究員と何人もの大学院生（現時点で）とで、彼らは（主として）サルの視覚皮質の機能の電気生理学的な研究を活発に行っている。彼らの研究テーマは視覚的な面の表現、特徴抽出および色覚を含んでいる。

私の知識によると、小松教授と彼のチームはその堅実な仕事、特に知覚的重充填や補完の神経機構の理解や色覚の理解に関する仕事でよく認知されている。例えば彼らの一様な面の表現に関する皮質構築についての発見（J. Neurophysiol., 2003）は、これら二つの興味の軸のちょうど交点にあたり、彼らの強力さを非常によく示している — すなわち、堅実な実験技術、この分野の他の研究者が見のがしていた単純かつ本質的な問題を取り上げること、そして注意深い実験でデザインと記録により重要な発見に到達する、ということである。

しかし、今回彼らの最近の出版物をレビューした後、私は彼らが単にそこに留まっていないことを認識した。彼らは研究の焦点をいくつかの皮質感覚システムの“ホットな”方向、例えば選択的注意、高次視覚野における視覚特徴（色）の表現、形情報の抽出や特徴の統合、知覚的グルーピングなどに拡張している。特に、彼らが形の特徴検出／抽出の過程を同

定しようとする試みや、色や形が脳でどのように統合されるかを理解する試みは、感覚や計算論の神経科学における現在の最もホットな問題、つまり特徴結合の問題に非常に重要な貢献をするかも知れない。技術的な側面については、彼らは更に無麻酔の行動下のサルに fMRI を適用するという挑戦に向けて進んでいる。

結果として、彼らの論文出版リストは質量ともに極めて印象的である。小松グループが過去 6-7 年間に発表したジャーナルは、いくつかあげるだけでも Neuroscience Research, Journal of Neuroscience, Proceedings of the National Society of Science USA, Journal of Neurophysiology, Nature Review Neuroscience および Nature Neuroscience などを含んでいる。これは明らかに標準を越え、特に比較的小さく平均的には若い研究グループとしては世界のトップクラスの標準に伍するものである。彼らの研究がこの分野の他の論文や講演において頻繁に引用されていることも私自身の観察として述べておきたいと思う。

これらのことを述べた上で、彼らの重要な貢献についてコメントしたいと思う。盲点内およびその周辺における充填や補完に関する一連の研究で、小松教授と彼の共同研究者は盲点の場所に受容野をもつ V1（一次視覚野）の深層のニューロンが盲点を横切

るバー刺激の知覚的な延長や補完が起きる時にだけ活動することを示した。彼らの追加的な証拠は、これらのニューロンが実際に盲点における補完の神経対応であることを支持している。この一連の研究は（私自身にも他の研究者にも）非常にユニークで堅実な貢献であると見なされている。

小松教授と彼の共同研究者／学生の研究には常にはっきりした特徴があり、それは私の意見ではいまだに日本においては非常にまれなものである。それは、彼らが常に視知覚の生物学的な意味についての明確に意識と知識にもとづく深い理解から出発し、単純な感覚要素の神経対応だけでなく生態学的に意味のある知覚機能の神経対応を同定しようと試みるというものである。その結果として、かれらの研究成果はほとんど常に実世界に対して行動上適応したヒトの知覚に非常に関連したものとなっている。

視覚皮質における面の明るさ、一様な面の表現に関する機能構築、メタコントラストマスキングの神経対応、V4における陰影からできる表面テクスチャ、MSTdにおける運動からの3次元構造、選択的注意におけるボトムアップとトップダウンの注意の相互作用など、色々な彼らの研究において、このような性質を見い出すことができる。選択的注意に関しては、彼らはシングルトン検出課題をV4、LIPからFEFにいたるさまざまなレベルの階層に適用し、電極による記録に留まらず、無麻酔サルでfMRIという彼らの最新の技術を用いている。その結果は疑いなく、どのようにしてボトムアップとトップダウンの複雑な注意の効果が可能になっているかについて新しい光を投げかけるものとなろう。恐らく彼らの研究のこのような性質、つまり知覚を単純で還元的な要素としてではなく統合された生物学的機能として理解するという強い動機づけは、彼らが現在進めている色選択性の課題依存性や表面特性の神経対応などの研究にも指摘することができるであろう。

最も最近、私はIT（下側頭皮質）ニューロンの色選択性のタスクに依存した変容についての彼らの発見（Nature Neurosci, 2007）に強い印象を受けた。彼らは大部分のITニューロンがサルがカテゴリ課題を行っている時には活動を増強し、弁別課題を行っている時には抑制されることを示した。この発見はすべての重要な知覚機能は単一ニューロンの特徴選択性にもとづいているという“ニューロン主義”（H.

Barlow）という一方の考えと、ヒトやサルが課題や他の文脈に最適になるよう知覚能力を柔軟に変化させる驚くべき能力をもつというもう一方の事実の間のギャップをうまくつないでいる。ここでも、実世界における適応的な知覚／認知機能についての科学的な説明に関係付けようと常に試み、そして成功する、小松の仕事の力強いサインを見ることができる。

彼らの現在進めているプロジェクトは更に広範囲で野心的なものである。高次レベルの色表現に関する研究を続けつつ、もう一つの色覚の重要な側面である表面特性に焦点を当てて同じ領野（つまりIT）内の機能的局在を調べることや、形の情報抽出過程の同定や、知覚のグルーピングの神経対応の同定、などを目指している。このプロジェクトも私が上で述べたようなこの研究グループの強さを示している。それは、実世界において行動的に適応しているヒトの知覚の豊かさとの関係をできるだけ付けようとしている、ということである。彼らのfMRIを無麻酔行動下のサルに適用しようとする最新の試みは、間違いなく挑戦的なものであるが、ひとたび成功すれば多くの新しい重要なデータセットを生み出すであろう。

このように全体として、この研究グループは彼らの得意な（色の神経対応や他の特徴の符号化）問題で彼らのしつかりした技術で非常に着実な進歩を見せている。しかし同時に、彼らは視知覚を実世界における統合された生体機能としてより包括的に捉える方向にシフトしつつあるように思われる。私はこれは非常に自然でかつ健全なことであると思う。そして全体として彼らは将来に向かって正しい方向に進んでいると判断する。特にこの先数年の間に、サルのfMRIと電気生理を組み合わせる彼らが出す成果に非常に期待している。

最後に小松グループの教育面での貢献も非常に印象的であることだけ付け加えておきたい。この研究室の過去の助手や卒業生は非常に活動的で成功しているように見える。それらのうち2人はすでに名門大学の准教授や、新しく創設された神経生理の研究室の准教授に指名され、他のもう一人はトップクラスの大学／研究室の講師になり、何人もの卒業生が外国や日本のポスドクとして現在トレーニングを受けている。そのような教育とこの分野への大きな貢献はいくつかの要因、すなわち小松教授の強力なリー

ダーシップ、彼の暖かく人を元気付ける人柄、そして
研究と教育を相互に最大限促進するように設計され

た生理学研究所のもつかなりユニークな構造といっ
たものに帰せられるだろう。

2.2 京都大学 河野憲二 教授

感覚認知情報研究部門の評価報告
京都大学大学院医学研究科 教授 河野憲二

小松英彦教授の研究室は、1995年に発足し、2003年に現在の「感覚認知情報研究部門」へと名称が変更されている。研究室の名前の変更に関わらず、このラボでの研究は、教授の着任当初から一貫して霊長類の視知覚と視覚認知の神経機構を対象としていて、国際的にも評価の高い成果を挙げてきている。

小松教授の視覚研究の中でも最も特色をもち、独創性の高いのは色覚の研究である。小松教授が研究を始める以前の色覚研究では、様々な波長の光刺激に対するニューロン活動を調べるという方向での実験が主に行われてきており、そのため高次視覚野における色情報処理についての研究にはあまり進展がみられなかった。小松教授は、CIE-xy色度図上で様々な色度をもつ刺激をコンピュータディスプレイに呈示するという実験パラダイムを採用することにより、ヒトが実際に経験しているような色知覚をもたらす情報処理機構の生理学的解明の端緒を開いたといえる。この色刺激を用いる実験パラダイムは、いくつかの重要な研究成果を生み出しており、さらに現在でも小松教授の色覚研究の展開に大きく貢献してきている。2007年にNature Neuroscience誌に掲載された論文も、この刺激呈示法を採用することによって、サルが色範疇化課題と色弁別課題を交互に行ったときに起こる下部側頭皮質のニューロン活動の課題依存的な変動を観察し、興味深い報告となっている。現在、この研究の延長として色弁別課題中の下部側頭皮質のニューロン活動とサルの行動との相関を調べることで、色の弁別の神経機構の解明を目指す研究を進め、興味深い成果がでてきている。また、下部側頭皮質において色選択性細胞がどのように分布し、どのような選択性を持つかについての詳細な研究も進められており、色認知のための情報処理の構造的基盤の解明が進むと期待できる。

色覚の研究と同等に高く評価できるのは、並行して進められている物体の表面の視知覚の研究で、この領域でも優れた成果が出ている。小松教授の盲点での充填の神経機構の研究が国際的にも高く評価されていることは、教授の総説が2006年のNature

Review Neuroscience誌に掲載されたことにも示されている。最近の研究では、V1野で記録された輪郭のない状況でも明るさの違いに反応するニューロンの存在や、表面の陰影の方向に選択的に反応するV4野のニューロン活動パターンは、ヒトが実際に物体を見る時の知覚に関わる情報処理機構の理解に大きく貢献するものと考えられる。さらに現在進められている下部側頭皮質ニューロンの表面の陰影に対する反応の選択性についての研究も大いに期待できる。

視知覚と視覚認知の研究で見逃すことができないのは、注意の問題であるが、この点についても小松教授は十分に認識しており、2006年まで助手としてこのラボに所属していた小川正博士との研究では、動物が形に注目している時と、色に注目しているときにV4野のニューロン活動に違いがあることを報告しており、この結果は視知覚の基盤となる情報処理の理解に欠かせない知見であるといえる。

伊藤南准教授の初期視覚系における輪郭線の折れ曲がりの表現についての研究は、今までの研究ではとくく見逃される傾向のあった図形の要素抽出におけるV2野の役割を定量的に解析していこうとするもので、小松教授の研究とは相補的な関係にあり、同じラボでこの二つの方向の研究を推進することが相乗的な効果を生み、視覚情報処理の研究の発展に貢献していると考えられ、今後の発展も期待できる。

最近新たに開始した研究では、覚醒サルへのf-MRI計測の適用研究が注目できる。近年ヒトのf-MRI計測研究は急速に進んでいるが、その結果と40年程度の長い歴史を持つ覚醒サルのニューロン活動記録研究との対応が大きな問題となっている。この間隙を埋めるものとして期待されるのが覚醒サルへのf-MRI計測の適用であるが、実験自体の困難さ、計測機器の高価さなどから、実験が実施でき、さらに意義のある成果を出しているラボは国際的にもきわめて少ない。小松教授のラボではこの覚醒サルへのf-MRI計測の導入に成功しており、いくつかの興味深い画像を見ることができた。今後、このシステムを使った研究が視知覚、視覚認知の神経機構の解明

に大きく貢献すると考えられる。また、生理学研究所という共同利用研究機関で覚醒サルの f-MRI 計測が可能になったということは、小松ラボの視覚研究にとどまることなく、日本の高次脳機能研究の推進にも大きな力を与えてくれるものと期待している。

以上、感覚認知情報研究部門の研究を概観し、小松教授の視覚認知の神経機構の理解への熱意、研究展開の方向性の的確さ、優れた実験のデザイン力に強く印象づけられました。研究の今後の更なる発展を期待します。

2.3 理化学研究所脳科学総合研究センター 田中 啓治 博士

小松英彦研究室における 2000-2007 の研究活動の評価

小松研究室での研究成果については、従来より、学会大会、シンポジウム、研究会などで結果を聞かせていただいていたが、この機会にお送りいただいた報告書を読み、10月22日の研究室訪問により、さらに代表的な数篇の論文を読み直して評価させていただいた。

小松研究室では視覚の主に中期過程に関わるいくつかの重要な問題に焦点を当て、主にサルを実験動物として使った実験により数々の重要な成果を挙げてきた。

中心テーマのひとつは面の知覚の神経メカニズムである。物体の知覚においては輪郭の知覚とともに輪郭により囲まれる面の性質の知覚が大事であるが、面の知覚の神経メカニズムはこれまでほとんど分かっていなかった。小松研究室では面の知覚を、補完、色・テクスチャーなどの表面特徴の知覚のふたつの切り口から精力的に研究してきた。

補完では網膜上の盲点における補完をうまく使った。まず、盲点内に受容野を持つ多くの第一次視覚野細胞が補完を起こす刺激配置において知覚と対応する反応を示すこと、この性質は6層の細胞で顕著であることを示した。さらに盲点の一方の外側から盲点へ向かって徐々に侵入し、さらに反対側の外側に届くような棒刺激のセットを用いて、知覚と定量的によく対応する神経細胞の反応を見いだした。

面の性質としては、ひとつには面の明るさに注目し、明るさの変化に対応して線型に反応の大きさを変える神経細胞を第一次視覚野に見だし、さらにその約1/3において周辺部の明るさの影響が知覚のそれと対応することを見いだした。

面の性質としては色も重要である。小松研究室ではCIE色度図を使った独創的な解析法を開発し、これを用いて外側膝状体、第一次視覚野、V4野、下側頭葉皮質の神経細胞の反応を系統的に調べてきている。外側膝状体からV1にかけて選択性が鋭くなること、非線形な選択性を持った細胞が現れることなどを示した。小松英彦氏の以前の下側頭葉皮質における研究と合わせて、極めて貴重な系統的データを提供した。

これと平行して、小松研究室では、色に選択性を持った神経細胞がTEO野と下側頭葉皮質において特定の亜領域に固まって存在することを示した。この発見の糸口は微小電極法で得たが、さらにサルのfMRIを導入して系統的に調べ、結果を確立した。TEO野においては色に選択的な細胞が固まって存在する亜領域とは別に、質感や照明による輝度勾配などに反応する神経細胞が固まって存在する亜領域を見だし、この領域における機能分化の可能性を示した。TEO野が面の性質の解析において独特の機能構造を持ち、重要な働きを持つ可能性を示した。

輪郭の形の知覚のメカニズムに関しては、下側頭葉皮質での複雑な形の表出の研究が比較的よく進んだのに対し、第一次視覚野から下側頭葉皮質に至る経路において複雑な形に対する選択性が出来上がっていく過程についての研究が遅れていた。この研究分野においても、小松研究室は顕著な貢献をしている。V2野の多くの細胞が特定の方向を向いた特定の角度の角に反応しているとの発見である。現在は、この選択性が現れるメカニズムをリバース相関法などを用いて調べている。結果はこの分野の進展に大きく貢献するものと期待する。

小松研究室におけるもう一つの大きな貢献は、注意におけるボトムアップとトップダウンの相互関係に関する発見である。6個の刺激の中から色で他と異なる刺激あるいは形で他と異なる刺激を探す課題でサルを訓練した。色か形かは固視点の色で示した。他の刺激を異なる色（また形）を持った刺激は目立つので、ボトムアップに注意を引く。これに対し、色で目立つ刺激を選ぶ／形で目立つ刺激を選ぶはまったく人為的であり、またブロックごとに切り替わるので長期記憶によって固定した体制を作るわけにもいかない。もっぱらトップダウン操作でしか対処し得ない。V4野の神経細胞を記録し、ボトムアップ注意の影響と、トップダウン操作の影響の両方を記録することに成功した。前頭眼野ではトップダウン操作の影響を受けた細胞活動だけが記録されたので、ボトムアップとトップダウンの相互作用はV4野で起こっていることが示唆された。

この他、行動課題の切り替えが下側頭葉皮質細胞の色刺激への反応に与える影響を調べた研究、明るさに反応する神経細胞のネコ視覚領域における分布を光計測法で調べた研究なども大変良い結果を出している。

小松研究室におけるこれらの研究成果は世界のトップを行く成果である。いずれもユニークな一貫した思索のもとに生み出された研究であり、独創性

が高い。最新のヒトの心理物理学的知見を取り入れ、またサルの変動との対応を考慮した、意義の深い成果である。小松研究室では、微小電極法の手法を改良し、さらに光計測法、fMRI 法などの最新の技術を取り入れながらこれらの研究を進めている。若い研究者、学生もよく育っており、成果の出る勢いも加速してきている。これからの研究によりさらに素晴らしい大きく活気的な研究成果が期待される。

平成 19 年 12 月 30 日

理化学研究所脳科学総合研究センター 領域ディレクター 田中啓治

3 発達生理学研究系 生体恒常機能発達機構研究部門（鍋倉淳一彦教授）の 評価

3.1 Professor Hitoshi Kita, University of Tennessee, USA

An Evaluation of the Research Activity in the Department of Developmental Physiology; Dr. Nabekura group.

Writing an evaluation of the highly active and very productive laboratory headed by Dr. Nabekura is a great joy for me. Dr. Nabekura was a student about 30 years ago when I was a young staff scientist at Kyushu University. He was a bright and active student then, and now he is an energetic professor at the National Institute for Physiological Science (NIPS) organizing a cutting-edge and productive laboratory. He was an associate professor at the Department of Physiology at Kyushu University before taking the current position at NIPS in November of 2003. The main research target of his group for the last 10 years is to elucidate the mechanisms that underlie the developmental plasticity of nervous system. He has continued to study this main research focus in NIPS. His group has demonstrated that the central nervous system experiences massive remodeling and that similar plasticity takes place shortly after brain injuries and stress such as ischemia and epilepsy. These are exciting and important findings in understanding the detailed basic mechanisms governing the development of the central nervous system and also in the formulation of therapeutic treatment strategies of various neuronal damages. Because one of the missions of NIPS is to offer research facilities and perform collaborative studies with other institutions, Nabekura group also performs a wide range of collaborative studies. Many of these collaborative researches are yielding important results. I will highlight some of the research activity of the Nabekura group.

A. Research Highlights

a. The main research focus

Dr. Nabekura has a long-standing interest in understanding the mechanisms that underlie developmental plasticity of the central nervous system. The central nervous system experiences extensive remodeling during early stage of development. In many places, excessive neuronal connections, excessive numbers of axons with synapses, and large expanded dendritic processes are initially formed in early stage of development, which is by the end of first postnatal week in rodents. The excessive connections are eliminated and adult versions of connections are formed during the next postnatal week in rodents. Interestingly, a similar plastic changes take place during recovery after various injuries of nervous systems. One can formulate a number of important questions on these interesting developmental changes.

b. Switching of inhibitory neurotransmitters during development

When Dr. Nabekura was a postdoctoral fellow at Washington University at St. Louis, an attractive hypothesis that the excessive excitation at the early stage is involved in the elimination/selection processes was formed. This hypothesis was based on the observation that many GABAergic and glycinergic synapses in various loci in CNS switch from depolarizing excitatory to hyperpolarizing inhibitory synapses in an early stage of development.

Properly testing this hypothesis requires a preparation that allows activation of GABAergic or glycinergic inhibitory synapses independently to glutamatergic excitatory synapses. In most brain areas, inhibitory and excitatory synapses intermingle with each other and separate activa-

tion is not possible. After searching for such preparations, Dr. Nabekura began to use the lateral superior olivary nucleus (LSO) in rats. LSO is an auditory relay centre in the brain stem that encodes interaural pressure level differences for sound localization. LSO integrates GABA/glycinergic inputs from the contralateral ear via the medial nucleus of the trapezoid body (MNTB), and glutamatergic inputs from the ipsilateral ear via the ventral cochlear nucleus (VCN). Thus, stimulation of MNTB or VCN selectively activates GABA/glycinergic and glutamatergic input to LSO.

It was found in his early experiments that MNTB to LSO synapses in rats switch from GABAergic to glycinergic inputs during postnatal day 8 to 14. Various possible mechanisms can be considered for the switching, including the development of glycinergic synapses and elimination of GABAergic synapses, switching of postsynaptic receptors, and switching of transmitters released from same synaptic boutons. The Nabekura group has investigated this important question using neurons dissociated by a unique enzyme-free, mechanical dissociation procedure in which functional terminals remained adherent to the neurons. He found that the switching from GABAergic to glycinergic inputs to LSO neurons occurs at the level of a single presynaptic terminal. Before postnatal day 8, only GABA release can be observed. At postnatal day 8 to 14, each synaptic vesicle contains both GABA and glycine (Nabekura et al., *Nat Neurosci.*, 2004). Both physiological and immunohistochemical experiments confirmed these results. These findings are exciting because the switching of the transmitter is a novel form, not elimination or selection, of developmental plasticity at the level of a single central synapse and suggests the possibility that this could be one of mechanisms involved in the plasticity in neural circuit development.

What could be the mechanisms underlying the switching and why is the switching required? The

Nabekura group has recently found that MNTB-LSO inhibitory synapses express GABA_B receptors only when GABA is used as the transmitter, and activation of the receptor suppresses GABA release. Furthermore, the normal development of synaptic adaptation mechanism is impaired in GABA_B receptor knockout mice. These results suggest that GABA_B receptor activation is required for normal development of MNTB-LSO inhibitory synapses, and GABA is necessary to stimulate GABA_B receptors. They have also found that VCN-LSO glutamatergic inputs heterosynaptically suppress MNTB-LSO inhibitory synaptic inputs (Nishimaki et al., *Eur J Neurosci* 26: 323-330, 2007). The suppression is due to a decrease of transmitter release probably by activation of group II metabotropic glutamate receptor (mGluR2/3) existing on MNTB-LSO presynaptic terminals. The suppression and the immunohistochemical staining of mGluR2/3 in the LSO can be observed only at postnatal day 4-8. These results suggest that mGluR-mediated heterosynaptic modulation of MNTB-LSO GABAergic/glycinergic transmission might also contribute to the development of appropriate adult auditory circuits. Nabekura is testing several other ideas to answer the question why GABAergic synapses are required in the early stage of development.

c. Developmental plasticity of intracellular Cl⁻ regulation

GABAergic and glycinergic synapses in various sites in CNS switch from depolarizing excitatory to hyperpolarizing inhibitory synapses in an early stage of development, as mentioned previously. This switch has been demonstrated to be due to a developmental decrease in the intracellular Cl⁻ concentration. One of the research aims of the Nabekura group is to reveal the cellular and molecular mechanisms that underlie this switch. Using mechanically dissociated neurons, his group has demonstrated that this change is due to developmental switch of intracellular Cl⁻ regula-

tors, K^+ , Cl^- cotransporter2 (KCC2) and Na^+ , K^+ Cl^- cotransporter1 (NKCC1). Interestingly, recovery processes after cellular damages involve plastic changes similar to this developmental plasticity. Immediately after neuronal damages, KCC2 rapidly down-regulated their expression and function, resulting in an increase in intracellular Cl^- and GABA-induced excitation in injured neurons similar to that seen in immature neurons. These are very important findings that have significant implications on the maturing and recovery processes of nervous systems. The next research target is to find mechanisms that govern the expression and function of KCC2. Some of the recent results of this challenge are highlighted below.

The Nabekura group has investigated the hypothesis of whether or not KCC2 activity is directly modulated by changes in phosphorylation during neuronal stressors. Examination of tyrosine phosphorylation of KCC2 in rat hippocampal neurons in vitro revealed that various neuronal stresses, such as oxidative stress and induction of seizure activity, instigated a rapid dephosphorylation of KCC2 and internalization of KCC2. These initial changes were followed by decreases in KCC2 protein or mRNA expression. Dephosphorylation of KCC2 was correlated with a reduction of transport activity and a decrease in intracellular Cl^- . They have also found that manipulation of the KCC2 tyrosine phosphorylation site resulted in altered neuronal viability in response to oxidative stress. During continued neuronal stress, a late phase of functional KCC2 down regulation with a decrease in KCC2 protein expression level took place. These results suggested that neuronal stress induces a rapid loss of tyrosine phosphorylation of KCC2 that results in translocation of the protein and functional loss of transport activity (Wake et al., J Neurosci 27: 1642-1650, 2007). These findings are important because detailed understanding of the mechanisms involved in KCC2 regulation may provide a means for manipulating the extent of irreversible injury resulting from various neuronal

stressors. The Nabekura group's KCC2 related research is expanding to include detailed structural analysis of KCC2 and factors governing the internalization.

The Nabekura group has tested another hypothesis that excitatory inputs can regulate KCC2 function and control intracellular Cl^- concentration in both mature and immature neurons. To test this hypothesis, they have examined whether the Cl^- equilibrium potential (ECl) shifts following glutamate application. Using the gramicidin perforated-patch technique to hippocampal dissociated cultured neurons, they have found that the Ca^{2+} influx through the activated NMDA receptors causes sustained down-regulation of KCC2 and shifts the ECl in a positive direction. The results suggested that the ECl shift is likely to contribute to postsynaptic excitability, LTP, and epileptiform discharges (Kitamura et al. *sfm abstr* 2007).

d. Developmental plasticity of GABA receptor expression

The expression of both $GABA_A$ and $GABA_B$ receptors on the neuronal membrane are tightly regulated. It was found that the regulation mechanism switches during early development. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) rapidly up regulates the surface $GABA_A$ receptor and induces long term enhancement of GABA-induced currents in amplitude in developing visual cortex and hippocampus of rat and mouse. BDNF action switches to rapid down-regulating surface $GABA_A$ receptor in the mature mouse. The switching involved phosphorylation of PRIP (PLC-related but catalytically inactive protein) through activation of PKC (Mizokami et al. J. Neurosci 2007). Collaboration with Dr. Hirata at Kyushu University, investigation on underlying mechanisms, including neural activity and $GABA_A$ receptor associated protein, are underway.

e. Presynaptic modulation of GABAergic

synapses

A rich array of developmental plasticity also seems to occur at presynaptic sites. The Nabekura group has made significant contributions in this research area.

As mentioned above, BDNF rapidly modulates GABAergic responses through a postsynaptic mechanism during the development of the rat hippocampus. While a number of studies have revealed rapid effects of BDNF on GABA_A receptor-mediated responses, the interactions between GABA_B autoreceptors and BDNF are less clear. The Nabekura group has recently demonstrated that BDNF rapidly and reversibly occludes baclofen-induced suppression of GABA_A receptor-mediated transmissions in mature rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. In hippocampal CA1 pyramidal neurons isolated from postnatal day 7 rats, BDNF failed to occlude the GABA_B receptor-mediated inhibition of GABA release. The effect of BDNF in mature neurons was mediated via the activation of presynaptic TrkB receptor tyrosine kinases and subsequent activation of phospholipase C and protein kinase C. These results demonstrate a novel aspect of the role of BDNF in the induction of developmental plasticity of inhibitory transmissions in hippocampus and pathophysiology of epilepsy (Mizoguchi et al., Eur J Neurosci 24: 2135-2144, 2006).

B. New Research Direction

In addition to the plasticity of GABAergic and glycinergic synapses in developmental and in recovery after injuries, Nabekura lab has initiated a new direction of research using two-photon laser-scanning microscopes. The research aim is the examination of structural remodeling and functional integration of the cortex. The two-photon microscopy can be a powerful tool to visualize the neuronal circuits and the fine structure of the central nervous system in vivo. The Nabekura lab has acquired a two photon microscope and set it up for in vivo use in 2006. Because the system is unique,

the set up itself requires various experiments. For instance, they have developed four-direction head fix bars to alleviate heartbeat and breathing of mice. They also developed a thin skull method to improve the resolution of signal and contrast. In a short period, they have succeeded in overcoming technical hurdles and is now acquiring images with astonishing resolution from living animals. Below are some of the recent results on remodeling of cortical structures during development and after neuronal damages.

a. Axonal structural plasticity of pyramidal neurons and microglia in damaged cerebral cortex of living mice

It has been shown that peripheral neuronal networks undergo characteristic structural remodeling after injury. The Nabekura lab suspects that structural remodeling of the nervous system also takes place in the central nervous system during recovery after various neuronal damages. They also suspect that the remodeling is similar to the developmental remodeling. In this year's Neuroscience meeting, the Nabekura group demonstrated that the appearance and disappearance of synaptic bouton-like structures of cerebral pyramidal neurons increased within 2 weeks and returned to the control level at 4 weeks after the ischemic damage of mice cerebral cortex. Focal cell damage caused by a laser also introduced a rapid change of processes movement of microglia following the transposition of their cell bodies toward the damaged cells (Wake et al., sfn abstr 2007). The study on the microglia movements is expanding with incorporation of a new method to induce focal short duration ischemia by occluding and reopening a blood vessel by two laser beams. The preliminary results show very interesting movements of microglia foot process toward synaptic boutons on spines. It appears the glial processes are contacting and testing synaptic sites to determine their conditions. These are very interesting observations that can be shown only using high-resolution two

photon microscopes.

b. Migration of cortical interneurons during postnatal development

It has been known that most GABAergic interneurons of the rodent cortex originate from the ganglionic eminences. During perinatal days, the interneurons migrate tangentially through the marginal zone (MZ) as well as intermediate zone/subventricular zone towards the cortex. After reaching the cortex, they migrate into the cortical plate and incorporate into the proper laminar position. To visualize the movement of the migrating interneurons in living intact immature animal, Nabekura lab has developed in vivo time-lapse imaging of mice GABA-positive interneurons expressing Venus with two-photon microscopy. Immunohistochemical examination confirmed that over 97% GABA-positive interneurons in the transgenic mice express Venus. For the first time, the Nabekura lab has succeeded in visualizing the migration of GABAergic interneurons in the MZ of a living animal. Interestingly, four-dimensional reconstruction revealed that when analyzed in a short segment of time, the direction of movement of each interneuron is not unidirectional. Each cell moved to a certain direction but the direction of each cell was not correlated with direction of movement of others. Thus, each cell must make zigzag movements before reaching the cortical plate. This is a very interesting observation that can also only be made only by high-resolution two-photon microscopes. They now have proof that two-photon microscopy is a powerful tool for understanding neural activity in the developing intact brain (Inada et al., *sfn abstr* 2007).

C. Research Productivity

Dr. Nabekura has published 23 papers in last five years including 8 papers in 2007 alone. Some of these publications are results of collaborative studies with Kyushu University, his previous in-

stitution, and other national and foreign institutions. Many of these papers appeared in highly regarded journals such as *Nature*, *Neuroscience*, *Journal of Neuroscience*, and *Journal of Neurophysiology*. During my visit, I was introduced to more exciting recent results by his group, indicating that much more will be accomplished and publications are soon to follow.

D. Laboratory staff and laboratory facilities:

Dr. Nabekura's active and positive thinking attitude and logical manner of attacking scientific questions appear to attract many excellent people to join his laboratory. The graduate students, fellows, and staff in the laboratory are highly motivated and very knowledgeable. During past four years, already two staff members and 4 postdoctoral fellows took new positions in different research institutions. Newly added staff include Dr. Ishibashi, an associate professor since 2007. New graduate students join the laboratory every year. The high rate of staff turnover is a very good indication of successful laboratory education and management.

Overall, the facilities meet the present needs of the projects being conducted. The laboratory includes 3 electrophysiology rooms equipped with 5 patch clamp electrophysiology rigs capable of multiple simultaneous recordings, a well-equipped tissue culture room, and a molecular biology room. Two two-photon microscopes for in vivo preparations and two other two-photon microscopes for in vitro preparations are currently available. One of the missions of the NIPS is to promote and accept collaborative studies with other institutes. Dr. Nabekura is receiving a wide range of new exciting collaborative study proposals using these microscopes, and some collaborative studies have been already initiated. I think that additional institutional support of properly trained maintenance staff and a computer programmer specializing in image analysis are required to expand further collaborative studies using these two-photon

microscopes.

E. Summary

Dr. Nabekura is a highly regarded and internationally recognized senior neurobiologist, with an excellent track record of publications. The publication record as well as their future plans clearly indicated to me that the Nabekura laboratory has a clear research focus. The laboratory is very ac-

tive, and the enthusiastic staff and students enjoy their research. Their accomplishments are evidenced by a large number of publications. In my judgment, Nabekura laboratory deserves high accolades. Finally, I would like to express my sincere thanks for giving me the opportunity to write this review. I have learned a lot about the developmental plasticity of nervous system.

(和訳)

発達生理学研究生生体恒常機能発達機構研究部門（鍋倉教授研究室）の研究活動に関する評価

鍋倉博士の担当する大変活気のある研究室の評価をする機会を得たいへん嬉しく思います。鍋倉博士は30年前に私が九州大学の若手研究者であったときの学生でした。現在、彼は生理学研究所の活気に満ちた教授であり、最先端の研究成果をあげている研究室を担当しています。彼は、2003年11月に九州大学医学部生理学教室の助教授からNIPSに現職として着任しました。彼のグループの最近10年間のターゲットは、神経系の発達可塑性のメカニズムを解明することにあります。彼のグループは、中枢神経系が大規模な神経ネットワークの再編成を経験していることや、同様の可塑性が虚血やてんかんなどの病気やストレスの後に再現することを明らかにしてきました。そのなかには、中枢神経系の発達を支配する詳細なメカニズムを理解するとともに、種々の神経疾患のための治療の戦略を公式化するための、エキサイティングで重要な発見があります。NIPSの任務の1つには、研究設備を提供して他の研究期間と共同研究を遂行することがあるので、鍋倉グループも広範囲の共同研究を行っています。これらの共同研究から多くの重要な成果が得られていますが、鍋倉グループのいくつかの研究活動に焦点をあてみます。

A. これまでの主な研究の概要

a. 主な研究の焦点

鍋倉博士は中枢神経系の発達可塑性のメカニズムを解明することに長年にわたって興味を持っている。

中枢神経系は未熟期には神経ネットワークの広範囲な再編成を行える。多くの脳部位で、過剰な神経回路結合（過剰な数の軸索と大きく広がった樹状突起）が発達の初期の段階で形成される。その後、過剰な結合は除去され、成熟型の結合が形成される。面白いことに、種々の神経傷害からの回復過程で同様の可塑的变化が起こる。これらの興味ある発達変化に関して多くの重要な問題があることは誰の目にも明らかである。

b. 発達期における抑制性伝達物質のスイッチング

研究室では、未熟期のGABA活動が興奮が神経線維の脱落／選択に重要であるという魅力的な仮説を立てている。この仮説は、発達初期の中枢神経系の様々な部位で、多くのGABA作動性およびグリシン作動性シナプスが興奮性から抑制性にスイッチするという知見に基づいている。この仮説を適切に検証するためには、GABA作動性またはグリシン作動性の抑制性シナプスをグルタミン酸作動性の興奮性シナプスから分離して記録する標本が必要であるが、多くの脳領域では、抑制性と興奮性のシナプスはお互いに混在しており、それらをお互いに分離して活性化することは不可能である。

そこで、鍋倉博士は独自に見出した音源定位機能に関連するラット上オリーブ核（LSO）をモデル回路として用いている。LSOは内側台形体核（MNTB）を経由する反対側の耳からのGABA／グリシン入力と蝸牛神経核腹側核（VCN）を介する同側の耳か

らの興奮性入力を統合しています。従って、MNTBを刺激することによりLSOに入力するGABA/グリシン作動性神経線維を、VCNを刺激することによりLSOに入力するグルタミン酸作動性神経線維を選択的に活性化することができ、この研究目的に最適な回路です。彼の初期の実験で、ラットのMNTBからLSOへのシナプスは生後8日から14日にかけてGABA作動性からグリシン作動性へスイッチすることが明らかとなった。このスイッチングには、グリシン作動性シナプスが強化とGABA作動性シナプスの脱落、1つの神経終末部から放出される神経伝達物質自体のスイッチなど、種々のメカニズムの可能性が考えられた。この重要な研究課題について、酵素を使用せずに機械的処理のみによって、神経終末部が付着した状態で単離した神経細胞を使用して研究を行ってきた。その結果、LSOへのGABA作動性からグリシン作動性への入力のスイッチングが単一神経終末部レベルで起こっていることを生理学的小および免疫組織化学的な実験により明らかにした。(鍋倉ら、Nat Neurosci., 2004)。神経伝達物質のスイッチングは中枢神経系ではまったく新たな回路再編成の概念であるとともに神経回路の発達可塑性に関する1つのメカニズムである可能性を示唆しており、これらの発見は大変興味深いものである。

このスイッチングの基盤となるメカニズムがどのようなもので、なぜスイッチングが必要なのだろうか。最近、鍋倉グループは、GABAが神経伝達物質として使用されている未熟期には、MNTB-LSO抑制性シナプスはGABA_B受容体を発現しており、これらのGABA_B受容体を活性化するとGABA放出が抑制されることを発見した。さらに、GABA_B受容体ノックアウトマウスでは、シナプスの高頻度入力に対する適応機構の正常な発達が阻害されることを明らかにしている。これらの結果から、GABA_B受容体の活性化はMNTB-LSO抑制性シナプスの正常な発達に必要であり、GABAはそのGABA_B受容体を刺激するために必要であると考えられる。

彼らは、VCN-LSOの興奮性入力がMNTB-LSOの抑制性シナプス入力を抑制することを明らかにした(西巻ら、Eur J Neurosci, 26:323-330, 2007)。この抑制は、MNTB-LSOの抑制性シナプス終末部に存在するグループII代謝型グルタミン酸受容体(mGluR2/3)の活性化によって、神経伝達物質放出

が減少したことにより起こる。この現象は生後4-8日齢のみで認められている。これらの結果から、mGluRによるMNTB-LSOのGABA/グリシン作動性シナプス伝達の修飾もまた聴覚神経回路の適切な発達に寄与していると考えられる。鍋倉は、なぜGABA作動性シナプスが発達の初期段階で必要なのかという疑問に答えるために、他のいくつかのアイデアについても検討を行っている。

c. 細胞内Cl⁻濃度の発達による制御

前述の様に、GABA作動性シナプスとグリシン作動性シナプスは、中枢神経系の多くの部位で発達初期に興奮性から抑制性にスイッチする。このスイッチは、発達により細胞内Cl⁻濃度が減少することにより起こることが証明されている。鍋倉グループの研究目的の1つとして、このスイッチングの細胞レベル・分子レベルでのメカニズムの解明がある。彼のグループは、この変化が細胞内Cl⁻を調節するK⁺, Cl⁻共輸送体2(KCC2)とNa⁺, K⁺, Cl⁻共輸送体1(NKCC1)の発達スイッチにより発生していることを証明してきた。面白いことに、細胞傷害の後の回復過程でもこの発達可塑性と同様の可塑的变化が認められる。神経傷害の直後、KCC2の発現と機能はすぐに低下し、傷害を受けたニューロンでは、幼若期のニューロンと同様に、細胞内Cl⁻濃度の増加とGABAによる興奮が見られる。これらは、神経系の成熟と回復過程に関する大変重要な発見である。次の研究のターゲットはKCC2の発現と機能を制御するメカニズムを発見することであり、この取り組みに関する最近の結果を以下に示す。

また、KCC2のチロシンリン酸化を検討することにより、酸化ストレスやけいれん活動によってKCC2の素早い脱リン酸化とその内在化を起こすことを明らかにした。KCC2の脱リン酸化は、トランスポーター活性の減少と細胞内Cl⁻濃度の増加と相関していた。彼らはまた、KCC2のチロシンリン酸化部位を操作することにより、KCC2機能の低下を証明しています。この変化により、神経細胞の生存率を変化することを示唆した(和氣ら、J Neurosci 27:1642-1650, 2007)。KCC2の制御メカニズムを詳細に理解することにより、種々の神経ストレスによって引き起こされる不可逆的な傷害の程度を操作する手法を開発できるかもしれないので、これらの発見は重

要である。鍋倉グループの KCC2 に関する研究は、KCC2 の詳細な構造解析や内在化を支配する因子に関する研究へと広がっている。さらに、興奮性入力 が KCC2 の機能を制御して細胞内 Cl^- 濃度を制御し得るのではないかという仮説についても検証している。この仮説を検討するため、彼らは、 Cl^- イオンの平衡電位 (ECl) が NMDA 受容体を介して流入する Ca^{2+} によって KCC2 の機能が持続的に低下し、 ECl が正の方向にシフトすることを発見した。この結果は、 ECl のシフトがシナプス後細胞の興奮性、LTP やけいれん波の発生等に関与している可能性を示唆している (北村ら、sfm abstr 2007)。

d. GABA 受容体発現の発達可塑性

GABA_A 受容体と GABA_B 受容体の神経細胞の細胞膜上への発現は厳密に制御されている。その制御メカニズムは発達初期の間にスイッチすることが明らかとなっている。脳由来神経栄養因子 (BDNF) を発達期の脳皮質視覚野の神経細胞や海馬の神経細胞に投与すると、GABA_A 受容体の細胞膜上の発現が急速に増加し、GABA 誘発電流の長期にわたる増加が見られる。一方、成熟したマウスでは、BDNF により GABA_A 受容体の細胞膜上での発現は低下する。このスイッチングには PKC による PRIP (PLC-related but catalytically inactive protein) のリン酸化が関与している (溝上ら、J Neurosci 2007)。九州大学の平田博士との共同研究により、神経活動と GABA_A 受容体関連蛋白質に関する研究が、進行している。

e. GABA 作動性シナプスのシナプス前修飾

発達期には多くの可塑的変化がシナプス前神経終末部でも起こっている様である。BDNF の GABA_A 受容体応答に対する素早い作用は多くの研究が報告されているが、GABA_B オートレセプターと BDNF の相互作用はほとんど明らかになっていない。鍋倉グループは最近、成熟ラットの海馬 CA1 錐体細胞における GABA 作動性シナプス伝達のバクロフェンによる抑制が BDNF によって急速かつ可逆的に減少することを明らかにした。生後 7 日齢のラットから単離した海馬 CA1 神経細胞では、GABA_B 受容体による GABA 放出の抑制は BDNF で影響を受けなかった。成熟した神経細胞における BDNF の

効果は、シナプス前神経終末部の TrkB 受容体チロシンキナーゼの活性化とそれに続くホスホリパーゼ C およびプロテインキナーゼ C の活性化が関与している。これらの結果は、海馬における抑制性シナプス伝達の発達可塑性やてんかんの病態生理における BDNF の新たな役割を明らかにしている (溝口ら、Eur J Neurosci 24: 2135-2144, 2006)。

B. 新しい研究の方向性

発達期や傷害からの回復期における GABA 作動性シナプスとグリシン作動性シナプスの可塑性に加え、鍋倉研究室は 2 光子レーザー顕微鏡を用いて新たな研究を始めている。この研究の目的は、脳皮質の構造的な再構成と機能的な統合を調べることで、2 光子顕微鏡はインビボにおいて神経回路や中枢神経系の詳細な構造を可視化するための強力な道具です。鍋倉研究室は、2006 年に 2 光子顕微鏡を取得してインビボ観察のためにセットした。システムが独特であるため、セットアップ自体は多様な経験が要求される。例えば、マウスの心拍や呼吸を楽にする 4 方向頭部固定棒の開発や、シグナルの解像度やコントラストを改善した状態で観察が可能になる様に頭蓋骨を薄く削る手法の開発を行なっている。短期間のうちに、彼らは技術的なハードルを克服することに成功し、現在では、生きた動物からびっくりするような解像度の画像を得ている。発達期と傷害後の脳皮質構造の再編成に関する最近の研究成果の一部を以下に示します。

a. 傷害を受けた脳皮質における錐体細胞軸索の構造的可塑性とミクログリア ～生きているマウスでの観察～

神経細胞が傷害を受けると構造的な再編成が起こることが末梢神経系で報告されてきた。鍋倉研究室では、種々の神経傷害後の回復期において、同様な構造的な再編成が中枢神経系でも起こっているのではないかと推測している。マウス脳皮質を虚血にして傷害を与えると、その後 2 週間以内では、脳皮質錐体細胞のシナプスブートン様の構造の出現と消失の頻度が増加しており、4 週間にはそれがコントロールのレベルまで戻っていることを示した。また、レーザーによる局所的な細胞傷害によって、ミクロ

グリアの突起の運動がすぐに変化し、ミクログリアの細胞体が傷害を受けた細胞の方向へ移動することを紹介した (和氣ら, sfn abstr 2007)。

レーザー光を用いることにより血管を閉塞し、さらに別の波長のレーザー光により血管の閉塞を解除することが可能で、この方法によって局所的で短時間の脳虚血を起こすことが出来る。この手法をミクログリアに関する研究に取り入れることによって、ミクログリアの運動に関する研究は広がりを見せている。予備実験では、ミクログリアの突起がスパイン上のシナプスブートンに向かって動いているという大変興味深い結果を得ている。それは、あたかもそのグリアの突起がシナプスに接するとともにシナプスの状態を検証している様である。これらは、高い分解能を有する 2 光子顕微鏡を使うことでのみ示すことが出来る非常に興味深い知見である。

b. 生後発達の期間における大脳皮質介在ニューロンの移動

齧歯動物大脳皮質のほとんどの GABA 作動性介在ニューロンは基底核原基に由来する。周産期には、介在ニューロンは、中間帯／脳室下帯と同様に、辺縁帯 (MZ) を皮質半球接線方向に大脳皮質に向かって移動する。大脳皮質に到着すると、介在ニューロンは大脳皮質板に移動し、固有の位置に組み込まれる。生きている幼若動物において移動している介在ニューロンの動きを可視化するために、鍋倉研究室は、GABA 陽性介在ニューロンが Venus を発現しているマウスを用いて、インビボにおける介在ニューロンの動きを 2 光子顕微鏡で経時的に観察する方法を開発した。免疫組織化学的な検討により、この遺伝子改変マウスでは、97% 以上の GABA 陽性介在ニューロンが Venus を発現していることを確認している。鍋倉研究室は生きた動物の MZ で GABA 作動性の介在ニューロンの動きを可視化することに成功した。面白いことに、短時間の観察を 4 次元で再構成することによって、介在ニューロンの動きの方向が単一ではないことが明らかとなった。それぞれの細胞は決まった方向に動いたが、その方向は他の細胞の動きの方向と相関がなかった。従って、それぞれの細胞は大脳皮質板に到達するまでジグザグ運動をしていると考えられた。これは高分解能の 2 光子顕微鏡を用いることによって初めて可能となる非

常に興味深い観察で、2 光子顕微鏡が発達期の脳の神経細胞の活動を理解するための強力な道具となっていることを証明している (稲田ら, sfn abstr 2007)。

C. 研究の生産性

最近の 5 年間で 23 報の原著論文を、2007 年単独でも 8 報の原著論文を発表している。これらの論文の中には、九州大学やその他の国内外の研究機関との共同研究による論文も含まれている。これらの論文の多くは Nature Neuroscience、Journal of Neuroscience や Journal of Neurophysiology など高い評価を受けている学会誌に出版されている。私の滞在期間中、彼らのグループによって行われているより興味深い最新の研究成果を紹介された。すなわち、これまで以上の研究成果が達成されて論文もまもなく出版されるだろうと考えられる。

D. 研究室のスタッフと研究設備

鍋倉博士の活発でポジティブな考え方と科学的な課題に対する論理的な態度は、多くの優秀な人材をひきつけて彼の研究室へ参加させていると考えられる。研究室の大学院生、博士研究員と職員は意欲が高く知識も豊富である。最近までの 4 年間で、2 人の研究教育職員と 4 人の博士研究員が異なった研究機関の新しいポジションに異動した。2007 年からは、新しく石橋博士が准教授として研究室に加わった。新しい大学院生も毎年研究に参加している。高い頻度で研究者の入れ替わりがあることは、研究室の教育と運営を成功させるために非常に良いことである。

全体的にみて、研究設備は現在行われているプロジェクトに必要なものを満たしており、3 部屋の電気生理測定室には 5 台のパッチクランプ装置があり、その他に、必要なものが良く揃っている組織培養室と分子生物学的実験室がある。インビボ標本のための 2 光子顕微鏡が 2 台と、その他にインビトロ標本のための 2 台の 2 光子顕微鏡が現在利用可能である。NIPS の任務の一つに、他の研究機関との共同研究を受け入れてその研究を推進することがあるが、新たな興味深い共同研究の提案を広く受け入れるとともに、すでに開始した共同研究もある。私の意見として、これらの 2 光子顕微鏡を使用して共同研究をさらに拡大するには、十分に訓練を受けた整備スタッフとイメージングの解析を専門とするコンピュータ

プログラマーを研究機関からサポートしてもらう必要がある。

E. 要約

生体恒常機能発達機構研究部門は、これまで素晴らしい論文を発表してきました。彼らの将来の計画と同様に、発表論文からも、同研究室が明確な研究方針を有していることが明確に理解できました。研究

室は大変活気があり、研究に熱中しているスタッフや学生は彼らの研究を楽しんでいます。彼らが目的を果たすであろうことは、多数の発表論文から明らかであります。私の判定では、同研究室は高い称賛を得るのに値すると考えられます。最後になりましたが、この論評を書く機会を与えて頂いて大変感謝しています。私は神経系の発達可塑性に関する多くのことを学ぶことができました。

3.2 慶応義塾大学 岡野栄之 教授

外部評価（生体恒常機能発達機構研究部門）

評価者 岡野栄之 （慶応義塾大学医学部 教授）

鍋倉教授は 2003 年 11 月に新設された発達生理学研究系 3 部門の一つの担当教授として着任し、約 4 年経過している。その間、人事として 2004 年 4 月に着任した張一成助教授、前島隆司助手は既に転出し、2007 年 1 月から石橋仁准教授が着任するなど、スタッフの流動性も良好である。また、博士研究員および総研大大学院生も毎年は受け入れるなど、研究・教育体制は順調に整いつつある。

研究に関しては、鍋倉教授の主たる課題である「抑制性神経回路機能の発達変化」を着任後も継続しておこなっている。更に、近年は障害回復期と発達期の変化を対比し、回復と発達との類似性について、細胞機能および回路レベルでの検討を加えている。その中でも、特に GABA 機能をダイナミックに変化させる細胞内 Cl^- 濃度の発達・障害細胞における変化に注目し、その主な制御機構である Cl^- くみ出し分子 KCC2 の機能発現変化を電気生理学・分子生物学的手法を用いて検討している。

GABA 受容体機能の発達・障害時変化

未熟期には神経細胞内 Cl^- くみ出し分子である KCC2 発現が低く、汲み入れ分子 NKCC1 の機能が相対的に高いため、細胞内 Cl^- 濃度は高く維持されている。そのため GABA は Cl^- 流出を引き起こし脱分極作用を示す。発達に伴う KCC2 発現・機能増加と細胞内 Cl^- 濃度低下により、GABA は成熟期の過分極作用を獲得する。この KCC2 機能の発達変化は鍋倉教授の研究グループなどが明らかにしてきた。近年、同グループは、酸化ストレスや機械的障害などの急性障害時、過剰興奮および BDNF 投与によって KCC2 の脱リン酸化が起こり、KCC2 の内在化により細胞膜上の発現が減少することを明らかにした。その後、KCC2 蛋白質自体の発現低下が起こり、障害細胞の細胞内 Cl^- 濃度の更なる上昇、それともなう GABA 脱分極が再現することを報告している。また、KCC2 の細胞膜上分布の特徴として、リン酸化 KCC2 は Lipid Raft で oligomer を形成しクラスターを作っていること、また、C-terminal deletion

mutant では機能消失とともに raft における発現が消失するなど、同分野における新しい知見を得つつある。今後は、細胞内結合蛋白の同定、およびリン酸化 KCC2 との関連を明らかにすることを期待したい。

また、GABA 受容体の発達機能制御においては、幼若期には BDNF が細胞内 $\text{PLC}\gamma$ を介して GABA_A 受容体自体を内在化させ、GABA 機能を長期に抑制することを報告している。また、BDNF による GABA 受容体 γ サブユニットの内在化には PRIP (PLC-related catalytically inactive protein) 分子が関与することなど、GABA 受容体の動態を中心に国内外の共同研究を行っている。障害による未熟特性の再出現について、GABA 受容体以外にも神経伝達物質放出や K^+ イオンチャネル機能制御に関連する分子である Neuronal Ca^{2+} sensor1 が障害により再びその発現が増加し、細胞死を抑制していることなど興味深い成果を出している。

抑制性神経伝達物質の発達スイッチング

適当な生体内モデル回路が少ないために解明の遅れている抑制性神経回路の発達変化について、対側耳からの音情報を内側台形体核から外側上オリブ核へ伝える抑制性入力回路にいち早く注目し、その発達変化の解析をおこなっている。注目すべき成果として、この抑制性シナプスにおいて、伝達物質自体が幼若期の GABA からグリシンへと発達スイッチすることを報告している。伝達物質自体が同一シナプス終末内で変化する報告は中枢神経回路では今までなく、新たな発達可塑性の提案であり非常に興味深い。更に、共に Cl^- チャネルを開口する伝達物質間でスイッチが起こる理由について、グリシン受容体には存在が確認されていない代謝型 GABA_B 受容体に注目し解析を進めている。その結果、 GABA_B 受容体自体も伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチと同時期に発達消失することを確認している。現在、幼若期のみに GABA_B 受容体が発現している理由について、 $\text{GABA}_B\text{-R1}$ サブユニット KO マウ

スを用いて検討を行っており、幼若期の GABA_B 受容体は同抑制性回路の抑制性伝達物質放出確率の発達安定化に関与している結果を得ている。今後、同回路が関連する音源定位の行動実験を組み合わせ、生理学的な意義付けを期待したい。

また、同抑制性神経終末に存在する代謝型グルタミン酸受容体も発達に伴い消失することを報告し、GABA_B 受容体消失および開口時間の短いグリシンへ伝達物質の発達変化とともに、音源定位というタイミングが重要な機能抽出のために可塑性の少ない機能回路が発達とともに形成されていく過程を観察していることは興味深い。

多光子励起法を利用した脳回路の生体内観察

鍋倉教授の研究室では、これまでそれぞれの時期に対応したモデル動物から得られた *in vitro* 標本を用いて検討してきているが、発達および障害回復という長期的変化の本質的な検討は、生体での経時的観察が不可欠である。そのため、2006 年に、多光子励起法を用いた生体観察用顕微鏡システムの構築に着手した。その後、レーザー光学系および生体動物への装着器具の技術改良を行い、世界最高レベルの深部解像度を持つシステムを作り上げている。現在、細胞微細構造およびカルシウム感受性色素を用いた細胞活動記録の技術的な確立をおこなうとともに、いくつかの研究課題を遂行している。一つの課題である「障害後のシナプス構造のリモデリング」に関しては、レーザーを用いた虚血作成法と組み合わせ、障害領域のシナプス構造が障害後 2 週間にわたり発現・消失を繰り返し、その後安定化することを観察している。また、Iba-1 GFP マウスと Thy1 GFP マウスを交配させたマウスにおいて、ミクログリアとシナプス連関を明らかにしつつある。正常状態では、静止ミクログリアはシナプス構造を分単位の一定時間で接触を繰り返すが、障害後には接触時間が飛躍

的に増加するなど興味深い結果が得られている。また、多光子観察技術の未熟動物への適用技術確立とへ並行して行っている「未熟期における大脳皮質表面の GABA ニューロンの遊走観察」について、速度および方向性などの *in vivo* における基本情報を得つつある。現在は、長期イメージング技術の改良・最適化が一段落した段階であり、今後大脳皮質の回路構造・可塑性についてテーマを絞って集中的に行うことを期待する。共同研究機関としての役割として、生理研の 2 光子室で 2 台の正立顕微鏡（生体用）と 2 台の倒立顕微鏡（スライス・培養用）を用いて、他機関から神経科学・その他の分野からの多くの共同研究を受け入れている。来年度から生理研の計画共同研究として、更なる大学や他機関との共同研究が発展するものと思われる。今後、多光子励起法の需要は飛躍的に増大すると思われ、同機器を取り扱える人材の育成も含めた姿勢が望まれる。

総括と感想

鍋倉教授は、産婦人科医としての臨床経験をもつという、神経生理学者としてユニークなキャリアを有する。その独特な慧眼に基づき、胎児の動きの発達過程における変化の観察からヒントを得て、発達過程における抑制性伝達物質への応答が脱分極性から過分極性へと転換することを記載し、そのメカニズムの分子レベルの解明へと至った一連の研究成果は、見事で生理研へ着任後、研究が順調に発展していることが確認された。抑制性伝達物質への応答性の変化は、成体ニューロン新生や損傷後の修復反応においても起きていることが示されており、今後神経系の再生医学における機能的な側面においても極めて大きなインパクトを持つであろう。神経再生の研究者との共同研究など、今後の展開が大いに期待できるものとする。

3.3 東京大学 河西 春郎 教授

生体恒常性機能発達部門の評価

生体恒常性機能発達部門は鍋倉教授が2003年11月に着任して始まり、現在まで約4年間が経過したところである。鍋倉教授は着任後も以前からの研究を継続し、神経回路発達、特に抑制性神経回路発達変化に力点を置いて研究を行ってきた。なかでも、「神経伝達物質の発達スイッチング」という発見に基づいた神経終末のリモデリング機構の研究は他に類例がない独創的な研究である。また、シナプス後細胞のGABA受容体応答の変化については、その機能のダイナミックな変化をもたらす細胞内 Cl^- 濃度の変化に注目し、細胞内 Cl^- 濃度調節分子、なかでも発達期変化の著しいKCC2について、機能特性および制御機構を電気生理および分子生物学的手法を用いて解析している。発達期の抑制性シナプス変化とともに、再生・回復において未熟機能の再現および発達期と類似した過程が繰り返される可能性についても、抑制性伝達を中心に検討してきた。これまでのin vitro系での検定系に加え、発達・回復時に起こる変化を生体で観察するために、2006年から2光子励起法によるin vivo観察システムの構築を開始、技術改良を重ねて実用化し、生体における神経回路の形態および機能変化の観察を順調に進めている。人事は、2004年4月に着任した張一成助教授、前島隆司助手が、既に栄転・転出し、2007年1月から石橋仁准教授が参画するなど、研究スタッフの入れ替えが盛んに行われている。

以下に、抑制シナプスにおける発達変化と2光子励起法を用いた生体微細構造観察のそれぞれについて活動状況を概説する。

1. 抑制性シナプスにおける発達変化

抑制性回路モデルとして、聴覚中継路核である外側上オリブ核に入力する抑制性シナプスを使用している。このモデル回路は同側耳からの音入力を興奮性として、対側音入力を内側台形体核(NMTB)から成熟期にはグリシン入力として受けている。そのため、発達期の回路リモデリング調節要因であるシナプス伝達活動を制御でき、特に抑制性シナプス活動を生体で選択的に制御可能な最適回路である。こ

の抑制性回路において伝達物質自体がGABAからグリシンへ発達スイッチすることを、中枢神経系で始めて報告している。これは、これまで多くの報告のある受容体の発達変化、伝達物質の放出効率の変化、およびシナプス除去などのシナプス連絡自体の変化と並ぶ新たな回路発達変化のカテゴリーであり、その後、多くの部位で伝達物質のスイッチが国外の研究室から報告されるなど大きなインパクトを与えてきた。現在、同回路において代謝型GABA_B受容体に注目し、幼若期におけるGABA伝達・GABA_B受容体発現の意義を検討するため、GABA_B受容体ノックアウトマウスを用いて解析をおこなっている。同ノックアウト動物では成熟後も伝達物質放出確立の幼若期の性質が残存していることを見出し、GABA_B伝達の回路機能発達における重要性を提示しつつある。また、同抑制性終末における代謝型グルタミン酸受容体の発達消失も見出しており、音源定位という厳格なタイミングが求められる回路において、応答持続の長い各種代謝型伝達物質受容体の消失、更には、GABAから開口時間のより短いグリシン伝達へと変化することにより、この回路の生体機能抽出のための最適な特性の獲得過程を記述できたことは高く評価される。今後は、個体における行動との対応を検討することを期待したい。シナプス後細胞のGABA／グリシン応答の発達変化については細胞内 Cl^- 濃度変化に注目している。GABA／グリシンは Cl^- チャネルを開口させるため、細胞内 Cl^- 濃度変化はその機能にダイナミックな変化を与える。特に、細胞内 Cl^- 汲みだし分子であるKCC2の機能が発達増加することは、これまで同研究室などから報告されているが、加えて、障害時にはKCC2の脱リン酸化による細胞膜からの消失、その後の蛋白自体の消失によってKCC2機能消失がおり、その結果、GABAは幼若期と同様の興奮性を再獲得することを明らかにしている。さらに、KCC2機能の発現に、そのリン酸化とリビッドラフトにおけるクラスターリングが必要であることを明らかにしつつある。今後、KCC2のクラスターリングにおける細胞内結合蛋白の同定など更なる検証をおこなうとともに、生理学的

意義について、回路機能変化の解明に立った研究を行うことが期待される。

2007年1月に着任した石橋准教授は、中枢神経細胞の急性単離法および各種穿孔パッチクランプ法などを用いて、*in vitro*におけるシナプス伝達および各種イオンチャネル機能への高い技術を用いたアプローチを行っている。着任して間もないが、現在、研究室のメインテーマの一つである「GABAとグリシンの伝達物質のスイッチング」の背景にあるメカニズムとして、終末内の伝達物質濃度決定機構について検討を行い、神経終末における抑制性伝達物質（GABAおよびグリシン）の濃度の予測という、いままですべてブラックボックスであった分野についてチャレンジを行っており、いくつかの興味深い予備結果を出している。

2. 多光子励起法を用いた生体微細構造観察

2光子励起法を利用した生体脳内微細構造観察に特化したシステム構築を、根本准教授と共同で2006年に行い、以後スムーズに稼働している。その後、生体装着機器の改良および光学系の改良をすすめ、その深部微細構造の観察技術は優れたものを達成している。また、同一動物における同一微細構造の長期繰り返し観察技術の改良も行い、現在1ヶ月以上のフォローが可能となっている。同システムを利用した現在の研究課題として、「発達期におけるGABA細胞の移動」および「障害後の神経回路の変化」の解析が進みつつある。「発達期におけるGABA細胞の移動」については、新生児マウスにおいて長時間の生体観察をおこなうため、観察部位の厳密な温度コントロールをおこなえる生体装着チェンバーの作成を独自におこない、VGAT-GFPマウスにおいて大脳皮質GABAニューロンの遊走の観察に成功し、移動の方向性および速度など、これまでの*in vitro*における報告と異なる結果も得ている。まだ、データとしては予備実験程度であるが、今後、同分野における主流となる実験系の確立をおこなったことは評価される。

「障害後の神経回路の変化」については、この課題開始後、いち早くクリプトンおよびYAGレーザー照射による血管閉塞—再還流モデル作成技術の確立を行い、安定した脳梗塞モデル動物の作成に成功している。このモデルに2光子励起技術を適用し、脳梗塞障害後の脳内回路および各種細胞構造の生体内イメージングをおこなっている。現段階では、障害後2週間にわたり神経終末ブートン様構造の発現・消失リモデリングが起こる可能性を示唆する結果を得ている。今後、シナプス後構造であるスパインとの対応を解決することが期待される。加えて、障害により活性化されるミクログリアの生体内動態の解析をおこなっている。その中で、今まで殆ど不明であった静止状態のミクログリアの役割について、その突起動態とシナプスの関連を検討するために、ミクログリアにGFPが発現しているIba1-GFPマウスと大脳皮質錐体細胞にGFPが発現しているthy1-GFPマウスを交配させた動物を作成し、大脳皮質シナプスに対するミクログリアの突起のアプローチを経時的に観察できる系を確立した。これにより、静止ミクログリアの動態とシナプスの関連が初めて明らかになりつつある。更に脳虚血作成技術を組み合わせ、障害時には、ミクログリアのシナプスに対する接触時間が飛躍的に延長することなど数々の興味深い成果が得られつつある。今後、シナプスのリモデリングに対するミクログリアの役割などについて、更なる検討を加え、得られる新たな知見を早期に論文として報告することが期待される。

この様に、生体恒常性機能発達部門では、抑制性シナプス結合の発達を*in vitro*及び、*in vivo*の両方において進める独創的な研究室であり、この分野で世界をリードする研究を行っている。*in vivo*イメージングは、世界的に見てもまだ黎明期にあり、多くの技術的困難を解決しなければならない。このような開発の波の好機を捕らえて、今後は、*in vitro*の実験課題と*in vitro*の課題をより融合させ、個体から細胞・分子までのすべての階層に渡る研究が順調に進むことが期待される。

平成19年12月1日 河西 春郎

東京大学大学院医学系疾患生命工学センター教授

第 IV 部

各研究室の本年度の活動内容

研究活動の概要

生理学研究所は、生理学・神経科学の領域における幅広い研究分野において、以下に示すように基盤的学術研究を展開し、脊髄損傷により生じた手の運動障害の機能回復に大脳皮質が深く関与することを発見する等の研究成果をあげた。

(1) 機能分子の働きとその動作・制御メカニズムの解明

電位依存性酵素 VSP が脱分極により酵素活性が上昇すること、通常の電位依存性チャネルの動作原理と共通の機構が存在することを見いだした (Murata & Okamura, *J Physiol*)。

KCNQ チャネルの膜電位センサーの動きが、付加サブユニット KCNQ により、固定されることを明らかにした (Nakajo & Kubo, *J Gen Physiol*)。

(2) 生体恒常性維持機構と脳神経情報処理機構の解明

容積センサーアニオンチャネル活性化による細胞膨張が、過興奮毒性時における脳ニューロンのネクロシス死の誘導に関与することを明らかにした (Inoue & Okada, *J Neurosci*)。

温度感受性チャネル TRPV4 が海馬神経細胞に発現して体温下で恒常的に活性化し、神経細胞の興奮性に関与することを明らかにした (Shibasaki et al., *J Neurosci*)。

侵害刺激受容に関わる TRPA1 の新たな活性化機構を明らかにした (Dai et al., *J Clin Invest*)。

レプチンが AMP キナーゼの細胞内局在を変化させることによってその作用を引き起こすこと、並びにその分子機作を明らかにした (Suzuki et al., *Mol Cell Biol*)。

胎生期に転写因子 Dmbx1 が脳幹において一過性発現することが成長後の摂食調節に必須であることを明らかにした (Fujimoto et al., *Proc Natl Acad Sci USA*)。

聴覚中経路核において興奮性入力による抑制性入力の制御機構の発達変化を明らかにした (Nishimaki et al., *Eur J Neurosci*)。

SDS 凍結切断レプリカ標識法により小脳シナプスにおける AMPA 受容体の数と密度を測定した (Masugi-Tokita et al., *J Neurosci*)。

(3) 認知行動機能の解明

大脳基底核のうち淡蒼球の発射活動が、GABA、グルタミン酸、セロトニンなどにより調節されるメカニズムを明らかにした (Tachibana et al., *Eur J Neurosci*)。

黒質網様部から中脳上丘の抑制性介在ニューロンへの GABA 作動性抑制性投射を明らかにし、大脳基底核の新しい機能を提唱した (Kaneda et al., *J Neurosci*)。

皮質脊髄路を頸髄レベルで切断したサルにおける手指の精密運動機能の回復過程を、PET イメージング等を用いて解析し、障害された手の反対側の一次運動野の拡大した領域と両側の運動前野腹側部が回復に寄与することを明らかにした (Nishimura et al., *Science*)。

(4) より高度な認知行動機構の解明

実際の痛み刺激ではなく痛そうな画像を見て感じる「心の痛み」の発生機序を機能的磁気共鳴画像を用いて検討し、帯状回、島などの痛覚認知に特有な部位の血流が増加し、「心の痛み」が本当の痛みと類似の脳内反応をおこすことを明らかにした (Ogino et al., *Cereb Cortex*)。

対面コミュニケーションをはじめとする社会能力の基盤としての自己認知と自己評価の神経基盤を明らかにした (Morita et al., *J Cogn Neurosci*)。

(5) 四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

位相差電子顕微鏡により、エンドサイトーシスの膜陥入時に蛋白質ポリマーが紐状に膜に巻きつき絞り込む機構を直接画像として示すことに成功した (Shimada et al., *Cell*)。

質量顕微鏡 (Imaging mass spectrometry) により組織の特定の脂質・蛋白分解物等の分布を定量的に画像化することが可能となった (Shimma et al., *Anal Chem*)。

(6) 遺伝子改変動物作製技術の開発

長期に保存した凍結乾燥精子を用いて卵細胞質内顕微注入による産仔作出に成功した (Hochi et al., *Mol Reprod Dev*)。

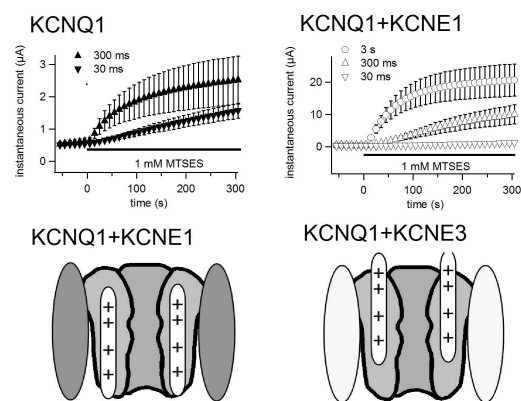
1 分子生理研究系

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) 膜電位センサーを持たない ATP 受容体チャネルの膜電位と ATP 濃度に依存するゲート機構の解析、(2) 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、および、GABA_B 受容体との分子会合による機能修飾の解析、(3) KCNQ K⁺ チャネルの機能調節機構と構造機能連関、(4) 内耳有毛細胞のモーター蛋白プレスチンの単粒子構造解析、および分子複合体の同定、(5) 細胞膜上に発現するカフェイン受容体の分子同定、(6) 小脳 lobule 10 において特異的に見られるシナプス電流の解析等を主たる研究目標とし、学際的アプローチにより研究を進めている。2007 年に発表した論文のうち代表的なもの、Nakajo K & Kubo Y (2007) KCNE1 and KCNE3 stabilize and/or slow voltage sensing S4 segment of KCNQ1 channel. J Gen Physiol 130:269-281. の内容を以下に紹介する。

KCNQ1 は電位依存性カリウムチャネルの α サブユニットをコードし、不整脈や難聴の原因遺伝子としても知られている。KCNQ1 のユニークな性質として、共発現する β サブユニット KCNE の種類によって電流の性質が著しく変化することが挙げられる。心臓では KCNE1 (KCNQ1 と同様に不整脈の原因遺伝子) と複合体を構成して IKs と呼ばれる活性化・不活性化が著しく遅い電流を担い、腸管では KCNE3 と複合体になって常時開状態のカリウムチャネルを構成する。本研究では KCNQ1 チャネルの電位センサードメインに注目し、KCNE サブユニットが電位センサーの動きに与える影響を調べた。脱分極時、す

なわち電位センサーが “up state” にあるときのみ細胞膜外に露出する場所である 226 番目のアラニンにシステイン変異を導入し (A226C)、システイン残基を修飾する MTS 試薬を細胞外より投与して、その修飾速度を指標に KCNQ1 の電位センサードメインの動きを調べた。その結果、KCNE1 存在下では MTS による修飾速度が約 13 倍遅くなることが明らかとなった。それに対して KCNE3 と KCNQ1 の複合体では修飾速度は膜電位に依存しなかった。以上の結果は KCNE1 が KCNQ1 の電位センサーを “down state” に、KCNE3 が “up state” にそれぞれ安定化していることを示唆している。



図の説明: (上)MTSES 投与による KCNQ1 電流の修飾速度に対する KCNE1 の作用。左が KCNQ1 のみ、右が KCNQ1 と KCNE1 の複合体で、30 ms, 300 ms, 3 s の脱分極パルスを与えた際の MTSES 投与による電流量増加のグラフ。同じ長さの脱分極パルスで比べた場合、KCNE1 存在下では修飾速度が遅くなっている。(下) KCNE1 は KCNQ1 の電位センサーを “down state” に、KCNE3 は “up state” にそれぞれ安定化する。

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。また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。

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未分化神経幹細胞を単離し、神経幹細胞へと誘導する実験系を開発したので、この系を用いて未分化神経幹細胞から神経幹細胞への分化過程で働いている遺伝子を探索した。その結果、*glial cells missing (gcm)* 遺伝子がこの段階に重要な役割を担っている可能性が示唆された。*Gcm1* および *gcm2* のノックアウトマウスを用い、*gcm1/2* 遺伝子の役割をさらに解析中である。

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。

3) 神経回路網形成の制御機構：脊髄背側部に由来す

るニューロン前駆細胞が、腹側方向に移動する際に *netrin1* が誘因性に作用することを明らかにした。軸索伸長と細胞移動とが同時に制御されている可能性が示唆された。

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/enhancer-CreER* やテトラサイクリンシステムを用いたトランスジェニックマウスを作製し、神経幹細胞の動態や動物の行動変化の解析を行っている。

5) 脱髄機構の解析：多発性硬化症 (MS) などの脱髄性疾患においては髄鞘の再生不良が大きな問題である。当研究室で作製した *plp* 過剰発現マウスは、非常に良い MS モデルマウスである。このマウスの病態解析により、ミクログリアが髄鞘成分をどん食するとシスタチン F を発現するようになること、また髄鞘の再生が抑制される時にはその発現のなくなることが観察された。以上のことから、活性化ミクログリアは髄鞘再生時に特徴的な遺伝子発現を行っていることが明らかとなった。

6) アストロサイトの機能解析：アストロサイト原発的に発症する病気としてアレキサンダー病が知られている。昨年度作製したモデルマウスを詳細に解析したところ、脳血管関門などは保たれているが、カイン酸投与により誘発される痙攣の閾値が低くなっていることが明らかとなった。しかし、他の主な神経症状は観察されなかった。

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。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、あるいは細胞の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を行っています。

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 のゲーティングにおける膜貫通ドメインと細胞質ドメインの相互作用について解析しました。MscS の開口にはこれら両ドメインの構造変化が必要ながことが示唆されていましたが、詳細は不明でした。今回の我々の研究で、両ドメイン間には反対極性の荷電性アミノ酸の静電的相互作用があり、膜張力による細胞ドメインの拡張に続いてこの静電相互作用を介した細胞質ドメインの拡張が生じて、最後に膜貫通ドメインのポアが開口することが示唆されました (Nomura et al, Biophys J, in press)。現在 FRET 法を用いて、細胞質ドメインがチャネル開口に伴って本当に拡張するのか、またどの程度拡張するのかを解析中です (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、力学的負荷により、接着斑でのアクチンの重合が活性化することを発見しました (Hirata et al, 投稿中)。また、このアクチン重合の活性化には、接着斑タンパク質 zyxin の力学的負荷に応答しての接着斑へのリクルートが関わっていることを明らかにしました。現在、zyxin と他の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)。

ウニ卵受精時の NO の増加と受精膜硬化

ウニ受精時には一酸化窒素 (NO) 増加が見られます。最初は卵活性化シグナルとして注目されましたが、その後否定されて、その役割については不明でし

た。卵活性化時の内外イオンの動態と NO 増加の関係を調べるために卵活性電流と蛍光色素による NO 増加の同時測定を行いました。その結果 NO の増加は細胞内カルシウム増加のピークの直後から増加することがわかりました。新たな NO 増加の役割を調べるために NO 吸収剤 (PTIO) を用いて NO 増加を阻害した時の酸素消費や代謝の重要な補酵素である NAD(P)H (NADH および NADPH) の変化を測定しました。NO 増加の阻害により NAD(P)H の増加が抑制されることまた受精膜を硬化させるための過酸化水素の産生も抑制されることおよび硬化そのものも抑制されることを発見しました。結論として NO 増加の役割は NAD(P)H の増加および受精膜の硬化の促進という事実を見つけました。現在この研究について論文を投稿中です。(毛利)

プロトンシグナリング機構の研究

プロトンは重要なシグナルイオンとして多様な機構によって制御されていますが、組織障害はしばしば pH バランスの異常を伴います。臨床的に良く知られた乳酸アシドーシスに対して神経組織の免疫に関わるマイクログリアがどのように応答するかを、電位依存性プロトンチャネルの持つ内在性 pH メータとしての特性を利用して調べました。初期の細胞内アシドーシスに加え、乳酸への持続暴露による細胞容積・膜電位の変化やリン酸化酵素の作用を介してプロトンチャネルが強く活性化されることが明らかになり (Moriyama et al, in press)、同時にこのチャネルが細胞 pH 環境をモニターする上で有効であることも実証されました (久野)。

神経ステロイドによるシナプス可塑性の誘導とメタ可塑性

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, PREGS などの作用機序を調べています。本年度は PREGS の急性投与による海馬歯状回の LTP 誘導を解析しました。その結果 PREGS による LTP は、早期に立

ち上がるシナプス前膜由来の STP と緩慢に立ち上がるシナプス後細胞（顆粒細胞）由来の LTP という独立した 2 成分からなることが分かりました。この LTP は、Src 依存的な NR2B（NMDA 受容体のサブユニット）のチロシンリン酸化の促進に基づく増強された細胞内 Ca^{2+} 流入と、引き続く ERK/CREB シグナル系の活性化で導かれることが分かりました

（Chen et al, J Neurophysiol, 2007）。またこの状態では活動依存性 LTP の誘導が促進され、通常では閾値下の低周波数刺激で LTP が誘導されるとともに、20 - 30 Hz の条件刺激で最大の LTP が誘導されるという帯域特性が現れました。現在このメタ可塑性のシナプス・分子機構を解析しています（曾我部）。

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門は 2007 年 6 月に新たな研究体制（深田正紀教授）となった。本研究部門では脳の情報処理メカニズムを分子レベルで解明し、また、その破綻がどのようにして‘てんかん’や‘アルツハイマー病’等の疾患をもたらすのかを明らかにする。

AMPA 型グルタミン酸受容体は神経活動に応答してダイナミックにシナプ스에 輸送され、脳内の主要な興奮性神経伝達を司る。この AMPA 受容体のシナプスでの発現量の変化がシナプ스에 可塑的变化をもたらす。したがって、AMPA 受容体がどのようにしてシナプス膜へ輸送され、その機能が制御されているかは現在の神経科学における重要な命題である。当研究部門では最近独自に同定した 1) パルミトイル化脂質修飾酵素 P-PAT、および 2) てんかん関連新規リガンド LGI1 を起点として AMPA 受容体を介したシナプス伝達の制御機構を統合的に解明することを目指している。

1. パルミトイル化脂質修飾酵素 P-PAT による AMPA 受容体動態制御機構の解明

私たちは AMPA 受容体をシナプ스에 アンカリングする足場蛋白質 PSD-95 に焦点を当て研究をおこなっている。最近、私たちは PSD-95 のシナプス膜への局在を制御するパルミトイル化脂質酵素 (P-PAT) を同定し、P-PAT が PSD-95 のパルミトイル化を介して AMPA 受容体のシナプス膜での発現量を調節することを明らかにした。2007 年は P-PAT 酵素の活性が神経活動により制御されるかどうかを検討し、その活性制御機構について研究をおこなった。海馬培養神経細胞を用いてパルミトイル化 PSD-95 を測定、可視化する方法を開発し、パルミトイル化修飾を受けた PSD-95 の変動および AMPA 受容体の動態を検討した。P-PAT の活性は神経活動により負に調節され、AMPA 受容体の恒常性維持に関わっていることを明らかにした。すなわち、「神経活動の抑制→P-PAT の活性化→PSD-95 のパルミトイル化レベルの上昇→ポストシナプス PSD-95 量増加→AMPA 受容体のシナプスへの集積→神経活動の維持」というフィードバック機構が存在することを明らかにした。

2. てんかん関連新規リガンド LGI1 による AMPA 受容体制御機構の解明

私たちは最近、PSD-95 に結合する蛋白質をラット脳から精製し、LGI1、ADAM22 および Stargazin を同定した。これら 3 つの蛋白質は遺伝学的にいずれもてんかんに関連した蛋白質であった。また、分泌蛋白質 LGI1 は ADAM22 と結合することにより AMPA 受容体の機能を促進することを明らかにした。2007 年は LGI1 の作用機構を明らかにする目的で LGI1 複合体を脳内から精製し、Mud-PIT(Multidimensional Protein Identification Technology) 法にて高感度、高い特異性でもって LGI1 複合体構成蛋白質を複数同定した。さらに、LGI1 の個体レベルでの機能を明らかにする目的で LGI1 のノックアウトマウス作成に着手し、現在キメラマウスを得ている。このように、生化学的な側面と遺伝学的な側面から新規リガンド LGI1 による AMPA 受容体制御機構とてんかん発症メカニズムにアプローチする基盤が整いつつある。

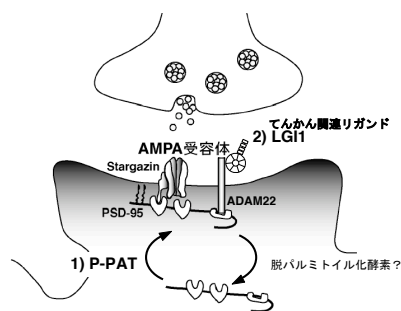


図 AMPA 受容体動態制御モデル

(1) パルミトイル化酵素 P-PAT は PSD-95 のパルミトイル化を介して PSD-95 のシナプス後部膜（ポストシナプス）局在を規定する。PSD-95 は足場蛋白質として stargazin を介して AMPA 型グルタミン酸受容体の足場となり、AMPA 受容体のシナプス後部膜での発現量を制御している。最近、P-PAT の活性は神経活動により制御され、AMPA 受容体の恒常性維持に重要な役割を担っていることを明らかにした。(2) 一方、新規リガンド・受容体 LGI1/ADAM22 は、PSD-95 と結合して AMPA 受容体機能を制御するが、その分子機構は解析中である。

2.2 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。2007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高浸透圧誘導性カチオンチャネル

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。RVIをもたらすNaCl流入路は、高浸透圧刺激によって活性化されるカチオンチャネル Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC)、 Na^+/H^+ アンチポーター (NHE) と $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ アンチポーター (AE) によって与えられることがわかっている。本年度はこのHICCの活性化に関与するシグナルメカニズムを調べ、チロシンキナーゼ、p38-MAPキナーゼ、蛋白質キナーゼCやホスホリパーゼCなどの関与を明らかにした (Wehner et al, 2007 Cell Physiol Biochem)。また、このHICCの新しいブロッカー (2-APB) を発見した (Numata et al, 2007 J Physiol Sci)。

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容積感受性外向整流性 Cl^- チャ

ネル (VSOR) であることをこれまで明らかにしてきた。本年度は、一過性前脳虚血によって海馬CA1ニューロンにもたらされる遅発性神経細胞死にもVSORが関与し、そのブロッカーのin vivo投与によってこれが救済されることを明らかにした (Inoue et al, 2007 J Neurosci Res)。更には、アポトーシス死時に生ずる細胞内ATP濃度の増加が解糖系反応の亢進によることを証明した (Zamaraeva et al, 2007 Biochem Biophys Res Commun)。そして、これまでの私達の研究結果を総括して、持続的細胞縮小化そのものがアポトーシス誘導に本質的かつ不可欠の条件を与えることを明確にした (Shimizu et al, 2007 Acta Physiol Sinica)。ニューロンのグルタミン酸過興奮毒性によるネクローシス死にもNVIが伴われることが知られている。このときに発生する細胞体膨張や樹状突起 varicosity 形成によって活性化されるVSORは、グルタミン酸除去後にはRVDをもたらして細胞死救済的に働くが、グルタミン酸刺激持続下ではグルタミン酸レセプター活性化によってもたらされる脱分極によって Cl^- 流入の経路を与えることになって細胞死誘導的に働くことをはじめて明らかにした (Inoue & Okada, 2007 J Neurosci)。

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これまでに証明してきた。本年度は、グリア細胞においても、マキシアニオンチャネルが虚血性ATP放出にも (Liu et al, 2007 Purinergic Signal)、低浸透圧性ATP放出にも (Liu et al, 2007 Cell Res) 関与することを明らかにした。心筋細胞のマキシアニオンチャネルの分布は、ATP放出サイトの分布とよく一致すること、そして成熟ラット心筋細胞の場合にはT管開口部に局限することをスマートパッチ法を用いて明らかにした (Dutta et al, 2007 Biophys J)。

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。主に無麻酔行動下のサルの大脳視覚野ニューロン活動を調べている。本年度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) 下側頭皮質における色情報の表現、(3) 刺激をどのような行動に用いるかによる視覚野ニューロン活動の課題依存修飾、(4) 視覚関連領域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。またサルの fMRI 実験を進めており、(5) 色刺激、形刺激に選択的に活動する領域の同定、(6) 周囲と異なる刺激に位置選択的に活動する領域の同定を試みた。

2007 年に上記の (2) について発表した論文を紹介する。

Koida K & Komatsu H. Effects of task demands on the responses of color-selective neurons in the inferior temporal cortex. *Nature Neuroscience* 10: 108-116, 2007

同じ名前でも、さまざまに異なる色を含む。例えば我々は枝豆の色もホウレン草の色もどちらも「緑色」という同じカテゴリーとして扱う。一方、食べ物や洋服を選ぶ時のように、よく似た同じ名前の色でも細かく見分ける場合もある。必要に応じて、これら二つの色の見方、つまりカテゴリー判断と細かい弁別の機能を我々は使い分けている。

色覚におけるこれら二つの働きが脳内でどのように行われているかを調べるために、同じ色刺激のセットに対してカテゴリー判断または細かい弁別を行っているときのニューロン活動を測定し比較した。われわれは二頭のサルにカテゴリー課題、弁別課題の二種類の認知課題を訓練し、記録は下側頭皮質の色選択ニューロンから行った。いずれの課題でも赤から緑まで等間隔で分布した 11 個の色刺激セットを用いた。カテゴリー課題では、11 色のうちの 하나가 サンプル色刺激として呈示された後、サンプル色刺激が赤のカテゴリーの色なら NO-GO 応答（固視を続ける）緑なら GO 応答（目を動かす）をすることでカテゴリー判断を行わせた。弁別課題では、サンプ

ル色刺激の後に二つのわずかに異なる色のターゲット刺激が呈示され、最初に呈示された色と同じターゲット刺激に目を向ける必要がある。そのためにサルは同じカテゴリー内でもサンプル色刺激の色を細かく識別する必要がある。

下側頭皮質からサンプル色刺激に選択的な応答を示した 124 個のニューロンを記録し、サンプル色刺激呈示期間中の活動を課題間で比較したところ、多くの細胞が課題に依存して有意な活動の変化を示した ($n=79/124$; 64%)。そしてその多くはカテゴリー課題を行っているときに活動が強かった ($n=61/79$; 77%)。また、カテゴリー課題で強く活動する細胞は、赤または緑といったそれぞれのカテゴリーを最もよく表す両極端の色で最大応答を示すことが多かった。課題間で応答強度に違いが見られた細胞では、色選択性そのものには課題間ではっきりした違いは見られなかった。

これらの結果は、動物のおかれた状況を表現する内的な信号によって、視覚野の感覚情報を表現するニューロン活動が制御されていることを示している。そのような制御は下側頭皮質の色選択ニューロンにおいては、色のカテゴリー判断を行う時に活動を増強し、細かい識別を行う時には抑制するように働いていた。このことは下側頭皮質が色のカテゴリー判断に重要な役割を果たすことを示唆している。

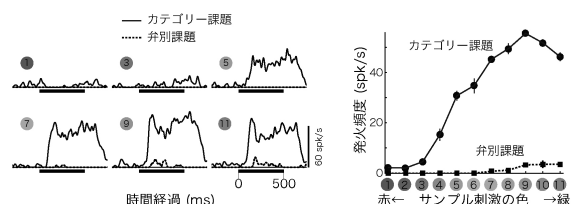


図 課題依存的な活動変化を示した色選択性ニューロンの例

(左) 6 つのグラフはそれぞれサンプル刺激 (1: 赤 ~ 11: 緑) への神経応答の時間変動 (ヒストグラム) を示している。(右) 色選択性と課題依存性のまとめ。サンプル刺激に対する応答強度を、50 ms から 550 ms までの期間の平均発火頻度であらわした。

3.2 神経シグナル研究部門

神経シグナル部門では、神経回路機能の理解をめざしてボトムアップ的な研究を行っている。主な研究手法は、脳スライスを用いた電気生理学であるが、遺伝子改変マウスを用いた機能分子、シナプス機能、行動の解析や、生体マウス脳からのシングルユニット記録等も行なっている。具体的なターゲットは、視床、大脳皮質、小脳、海馬など幅広い領域にわたるが、基本的方針として、分子の細部に入っていくのではなく、個体との関係においてできるだけ生理学的意義のある現象を追うことにしている。残念ながら、今年は論文発表にまでいたった研究がなかったが、下記の研究はいずれも学会発表をおこない現在論文を準備中あるいは投稿中のものである。

Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II による海馬シナプス可塑性の制御

海馬 CA1 領域におけるシナプスの長期増強 (LTP) は、高次脳機構のひとつである学習・記憶の細胞・分子メカニズムを解明するための基本モデルと考えられ、LTP に関与する分子について、多くの研究が進められてきた。中でも、Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) は LTP に必要な分子として注目を集めている。私たちは、CaMKII α の ATP 結合に必要なアミノ酸残基を置換することにより不活性型としたノックインマウス (K42R) を新たに開発し、このマウスを用いて CaMKII が上記機能に果たす役割について、検討を進めている。具体的には、海馬組織を用いた生化学的解析、海馬スライス標本を用いた電気生理学的解析、海馬培養神経細胞を用いた細胞生物学的解析、マウスの行動学的解析といった多方面からのアプローチを駆使することにより、総合的な理解を目指している。

小脳顆粒細胞一介在ニューロン間興奮性シナプス伝達のペアパルス増強

小脳スライス - パッチクランプ法を用いて、顆粒細胞軸索 (上向性線維および平行線維) の電気刺激に伴い分子層介在ニューロンから記録される興奮性シナプス後電流 (EPSC) の性質を調べている。30 ~ 100 ms 間隔で 2 発のペアパルス刺激を与えると、2 発目 EPSC の振幅値と減衰時定数が著しく増大し

た。薬理的検討や量子解析を行い、EPSC 振幅増大はシナプス小胞の放出確率および放出多重性の増強、減衰時間増大は遅延したシナプス小胞放出の増強により惹起されたことを示唆する結果を得ている。皮質視床シナプスによる視床投射細胞への興奮性-抑制性の調節機構

皮質視床シナプスは視床投射細胞に興奮性シナプスを形成すると同時に、その側枝は、抑制性細胞である網様体細胞にシナプスを形成し、網様体細胞から視床投射細胞に抑制性シナプスを作ることで、皮質視床シナプスは視床に対し feed forward inhibition も与える。皮質視床シナプスの興奮性-抑制性入力 of 精巧なバランス調節が、感覚情報処理に重要と考えられているが、その調節機構はシナプスレベルで殆ど明らかになっていない。私たちは皮質視床シナプスのカイニン酸受容体によるシナプス前性機構に着目し、視床投射細胞と網様体細胞から皮質視床シナプス EPSC を同時に記録した。外液に極薄い濃度のカイニン酸投与すると、カイニン酸受容体を介するシナプス前性作用が、投射細胞に対してはシナプス伝達を抑制し、網様体細胞に対しては促進した。

2種類の同期タイミングを識別する神経回路

神経回路は、神経細胞とシナプスによって構築される。神経回路における信号処理能力は、そのシナプス配線ルールに強く依存する。すなわち、どのようなシナプス配線図が、どのような信号処理能力を有しているのか対応させていくことは重要である。私たちは、視床-大脳皮質神経回路に着目し、視床由来の 2 種類の同期的入力 (同時入力と時間のずれた入力) を識別することが可能な神経回路の配線ルールを探索した。その識別は、収束性と発散性が組み合わさった特徴的なフィードフォワード抑制回路で達成可能であることがわかった。その神経回路配線図において、もし大脳皮質抑制神経細胞である fast-spiking (FS) 細胞が脱分極していた場合、同時入力の方がより強く大脳皮質 4 層主要細胞を興奮させた。しかしながら、同一神経回路にもかかわらず、もし FS 細胞が比較的過分極していた場合、時間のずれた入力の方がより強く大脳皮質 4 層主要細胞を興奮させた。

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

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、各種感覚（視覚、聴覚、体性感覚、痛覚、嗅覚）に対する脳反応、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MRI、近赤外線分光法、経頭蓋磁気刺激）を用いて研究している。2007年に発表した論文のうち代表的な3編を紹介する。

Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F (2007) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cerebral Cortex* 17:1139-1146.

以前から「心の痛み」といった表現が良く使われてきたが、その実態は不明であった。機能的MRI (fMRI) を用いて、痛みを想像したときの脳活動を計測したところ、それは本当に痛みを与えられたときとほぼ同一の場所であった（図1）。また、恐怖の画像を呈示した時には扁桃体に活動が見られ、同じような不快な画像に対しても、心が痛い時とは異なる脳活動が見られた。本研究により、確かに「心は痛む」ことを、最新の脳科学機能画像を用いて初めて科学的に証明することに成功した。

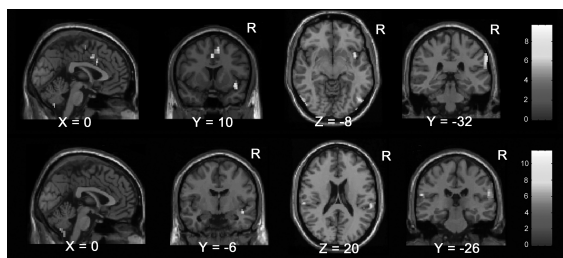


図1. 心の痛みを感じたときの脳活動：帯状回前部と両側半球の島に特異的な活動が見られ、それは実際に針などで痛みを与えたときとほぼ同様の部位であった。

Miki K, Watanabe S, Honda Y, Nakamura M, Kakigi R (2007) Effects of face contour and features on early occipitotemporal activity when viewing eye movement. *NeuroImage* 35:1624-1635.

被験者に運動が知覚される仮現運動を利用した4

条件の視覚刺激を用いて誘発脳磁場を測定した。(1) CDL: 模式的な顔の絵（輪郭、目、口）の中で目の部分が動く刺激。(2) CD: CDLより口を取り除いた刺激。(3) DL: CDLより輪郭を取り除いた刺激。(4) D: CDLより輪郭と口を除いた刺激。D条件では単なる2つの点の動きにしか見えないが、他の条件、特にCDL条件では顔に見えるため、目の動きとして認知される。脳磁場反応の活動の大きさは、CDL条件時に有意に大きかった。動きそのものの自体は条件間で違いがないにもかかわらず、条件によって活動の大きさに差がみられた。このことより、ヒトのMT/V5野では、運動そのものに対する反応に加えて、「目の動き」に対する特異的な活動が起こり、その際、顔の輪郭とパーツの情報が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

Okamoto H, Stracke H, Ross B, Kakigi R, Pantev C (2007) Left hemispheric dominance during auditory processing in noisy environment. *BMC Biol.* 5, 52. (Online Journal) <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7007-5-52.pdf>

日常生活において私達は、自分達にとって意味のある音信号と同時に、自分達にとって意味のない雑音に晒されている。音信号処理の過程で、これら音信号と雑音によって引き起こされた神経活動は互いに干渉しあうと考えられる。今回の実験では脳磁図を用いて、雑音と信号音によって引き起こされる神経活動を計測した。音信号と雑音の相互干渉作用により、音信号により惹起された脳神経活動の有意な減少がみられたが、左半球の神経活動の低下は右半球に比し、有意に小さかった。この結果より、騒音環境下においては、左半球の方が右半球より音信号処理に重要な働きをすると考えられる。今回私達が発見した、騒音環境下における左半球の優位性は、声のような複雑な音声刺激処理における、左半球優位性に繋がるのではないかと考えられる。（ドイツ ミュンスター大学・カナダ トロント大学との共同研究）。

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、さらに治療法のメカニズムについての研究も進めている。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。

2007年に発表した論文を紹介する。

Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. *J Neurosci* 27:75-83.

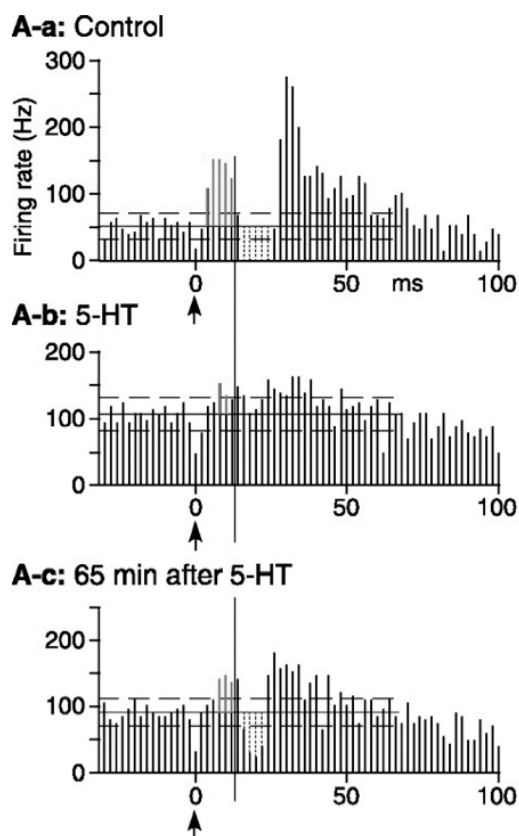
縫線核のセロトニン作動性ニューロンは、淡蒼球内節・外節に投射しており、また淡蒼球にはセロトニン受容体が存在する。セロトニンが大脳基底核の運動機能に関わっていると考えられているが、淡蒼球におけるセロトニンの生理学的機能については不明なことが多い。他の脳部位におけるこれまでの神経解剖学的検索や脳スライス実験によって、以下のような可能性が考えられる。

1. セロトニンは、シナプス前膜にある 5-HT_{1B} 受容体を介して、GABA 作動性の抑制を減弱させる。
2. セロトニンは、シナプス後膜にある 5-HT_{1A} 受容体を介して、ニューロンの発射頻度を減少させる。
3. セロトニンは、シナプス後膜にある 5-HT_{2C}、5-HT₄、5-HT₇ 受容体を介して、ニューロンを興奮させる。

上記の可能性を確かめるため、覚醒下サルを用い、局所にセロトニンの作動薬や拮抗薬を注入し、淡蒼球ニューロンの自発発射や大脳皮質運動野を電気刺激した際の反応に与える効果について調べた。このような *in vivo* 実験では、受容体のタイプや作動部位の決定までは難しいが、以下のような可能性が示唆された。

1. セロトニンは、5-HT_{1B} 受容体を介して、GABA 作動性の抑制を強く減弱した。
2. この減弱は、淡蒼球外節では、それ以外の受容体や機序も関与している可能性がある。
3. セロトニンは、5-HT_{1A} 受容体を介して、グルタミン酸作動性の興奮作用を減弱させた。
4. 本実験においては、セロトニンのニューロンに対する強い直接作用は観察できなかった。

これらの実験結果は、セロトニンが淡蒼球内節・外節へのシナプス伝達を変化させることにより、運動制御にも関わっていることを示唆するものである。



図の説明

大脳皮質運動野刺激（矢印）に対する淡蒼球外節ニューロンの反応を、刺激後時間ヒストグラムで示す。セロトニン（5-HT）の局所投与により、皮質由来の興奮と抑制が減弱していることがわかる。

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免疫電子顕微鏡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研究してきた。具体的な研究内容をいくつか挙げる。

1) シナプス内グルタミン酸受容体局在とシナプス応答との関係: これまでの AMPA 受容体局在解析から、AMPA 受容体のシナプス内局在にはほぼ均一にシナプス全体に分布するパターンとモザイク状に分布するパターンの 2 つがあり、このパターンが入力線維の種類に依存して形成されることがわかって来た。例えば外側膝状体の中継細胞に形成される 2 種のシナプス（視神経—中継細胞シナプスと大脳皮質—中継細胞シナプス）のうち前者は全体分布型、後者はモザイク型であることが分かった。そこで観察されたシナプス内で起こるグルタミン酸素量放出と AMPA 受容体応答のシミュレーションを行うことでシナプス応答を推定したところ、どちらのシナプスでも受容体数の増加に比例した安定したシナプス応答が得られることが予想された。この結果は個々のシナプスは、受容体配置にかかわらず受容体数の変化が忠実に応答強度に反映されるように形成され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が、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。そこで定量的な細胞膜上分子の局在解析が可能な SDS 凍結切断レプリカ標識法を導入し、神経伝達物質受容体の局在を個々のシナプスレベルで解析できるように改良した。この方法を用いて長期増強現象を誘導したところ、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。また、シナプスが形成される樹状突

起スパインとシナプスのサイズ及び受容体局在との関係を解析し、シナプス機能の増強に伴いスパインの形態変化と受容体増加及びシナプス面積増加が短時間で起き、受容体増加には GluR1 サブユニットを含む受容体が関与することを示す結果を得た。一方、動物が探索行動を行う事により上記 LTP 実験で得られた受容体レベルの変化が起きることも確認した。

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、その広がり方に従って、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。我々は、シナプス-グリア複合環境の動的変化が、伝達物質濃度の時空間特性にどう影響するのか調べている。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、二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と大脳基底核シナプス再生機構: 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。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、電気生理学の解析および形態学的解析を行ない、アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離制御におけるドーパミン D1 型受容体と P/Q 型カルシウムチャネルとの選択的共役を明らかにした。現在その生後発達変化について検討を加えている。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の詳細は不明である。現在、実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて、傷害された線条体神経細胞、シナプス再生経

過および再生機構を明らかにする目的で、形態学的および電気生理学的解析を行なっている。本プロジェクトによる基礎的データが、脳梗塞等の疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

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が目標とし、これまでに大脳皮質のニューロンタイプを、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、(1) 錐体細胞スパインへの興奮・抑制入力の関係、(2) アセチルコリンの新皮質及び海馬錐体細胞への作用を解析した。

アセチルコリンの錐体細胞への作用を、新皮質の層ごとに、海馬内の領域ごとに比較した。新皮質では領野によらず、一過性のアセチルコリン投与に対して5層のものは著明に過分極するのに対して、2・3層のものでは電位変化はみられなかった（図1）。アセチルコリンを海馬錐体細胞の細胞体付近に一過性に与えたところ、CA3領域では過分極は見られなかったが、CA1領域では、M1型ムスカリン受容体、細胞内カルシウム上昇を介したSKチャネルによる過分極が起きた（図2）。新皮質では2・3層から5層錐体細胞への結合が主要な興奮性経路の一つなのに対して、海馬ではCA3からCA1錐体細胞へのシナプスが主な興奮経路である。皮質外への投射については、それぞれ5層とCA1錐体細胞が担っている。従って、アセチルコリンは、層構造下位の興奮性細胞の発火を一過性に抑制し、皮質外への出力を遮断する可能性がある。アセチルコリン作用・皮質内経路・皮質外投射様式を合わせて考えると、新皮質2・3層錐体細胞はCA3錐体細胞に、5層のはCA1のものに対応すると考えられた。

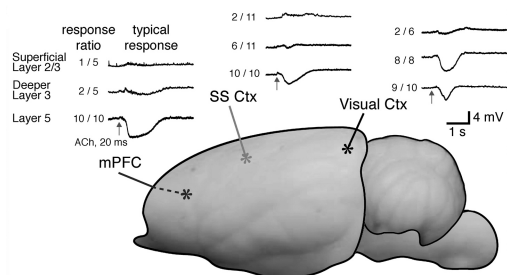


図1. 複数の皮質領域での一過性アセチルコリン応答の比較。どの領野でも深層の錐体細胞だけにSKチャネルによる過分極応答が見られた。

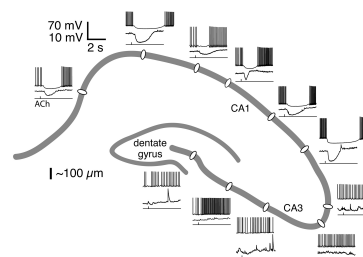


図2. アセチルコリンは海馬CA1の錐体細胞を一過性に過分極させ、スパイク発火時にはそれを抑制した。この過分極・発火抑制はCA3錐体細胞にはみられなかった。この反応性は、CA1やCA3領域内での細胞体位置には依存していなかった。

錐体細胞への興奮性入力の多くは樹状突起のスパインにシナプスを作る。スパインへの興奮・抑制性入力パターンを電顕で解析した。生理的・化学的・形態的に同定した非錐体細胞軸索のシナプス標的構造を超薄切片像から3次元的に再構築して調べたところ、複数のGABA細胞サブタイプの軸索がスパインにシナプスを作り、その同じスパインに興奮性終末がみられた。視床と皮質からの終末をそれぞれの特異的な抗体で同定し、そのシナプス後構造を超薄切片像から再構築すると、視床入力を受けるスパインの一部に同時にGABA作働性入力があることがわかった。非錐体細胞の複数のサブタイプが、視床からのスパインへの興奮性入力の一部を選択的に抑えることを明らかにできた（図3）。

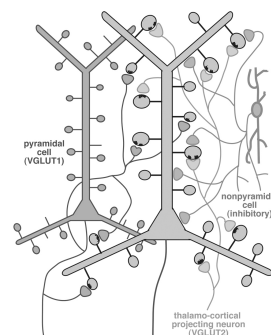


図3. 皮質錐体細胞由来の軸索終末には主にVGLUT1が、視床からのものにはVGLUT2が発現している。多様な皮質細胞のサブタイプが錐体細胞のスパインにGABA作働性終末をつくるが、同じスパインへの興奮性入力はVGLUT2陽性であった。

5.3 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、社会能力などに関連する脳活動を中心に、ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメージング（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。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る一方、近年は特に 自己と他者との関係（社会的認知）にかかわる神経基盤に重点を置いて研究している。

2007 年に発表した論文のうち代表的な 1 編を紹介する。

Morita T, Itakura S, Saito DN, Nakashita S, Harada T, Kochiyama T, Sadato N (in press) The Role of the Right Prefrontal Cortex in Self-Evaluation of the Face: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. J Cogn Neurosci.

ヒトは 1 歳半頃になると、鏡に映る自分の顔を見てそれが自分であることに気付く。いわゆる自己顔認知ができるようになる。それに対して、自分で自分についての評価をおこない、その評価に伴った自己意識感情（例：恥ずかしさ、罪悪感）が生起するのは 2 - 3 歳ごろといわれている。自己顔の認知プロセスには右側前頭一頭頂ネットワークが重要であることが示されてきたものの自己顔の評価に関わる脳

領域については明らかにされていない。そこで、自己顔認知と自己顔評価に関わる神経基盤の違いを明らかにすることを目的として機能的 MRI を 19 名の被験者に対して行った。ビデオ画像から切り出された不自然な顔写真を用い、自己顔および他者顔を評価しているときの脳活動を fMRI を用いて計測した。自己顔に対する写真写り評価の低下に伴い、恥ずかしさの増大が見られたのに対して、他者顔についてはそのような関係は見られなかった。他者顔を評価している時に比べて、自己顔を評価している時に、右側前頭前野、両側の島、帯状回および両側の後頭葉の活動が有意に増加していた。右側前頭前野の活動のピークは、運動前野付近および、より前方の下前頭回付近にそれぞれ見られ、これら 2 領域の活動は異なる様相を示していた。運動前野の活動量は、公的意識尺度の強度に伴い変化していた。この結果は右側運動前野が自己顔認知に関連していることを示唆するものである。また、この領域はミラーシステムの一部ともいわれており、他者顔の観察時に賦活することが知られており、自己顔認知とミラーシステムの密接な関連を裏付ける結果といえる。一方、右側下前頭回は、自己顔評価時のみ有意な活動が見られた。また、この領域の活動量は、自己顔に対する恥ずかしさの低下に伴い活動が増加していた。これらの結果より、右側の下前頭回は、基準となる自己像との関連性に基づく自己評価において重要な役割を果たしていると考えられる。

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、手指の巧緻運動と眼球のサッケード運動を制御する神経回路機構とその部分的損傷の後の機能代償機構について研究を行っている。特に前者については、マカクザルを用いて、頸髄レベルで皮質脊髓路を損傷した際に、手指の精密把持運動は一次的に損傷を受けるが訓練によって2-3週から1-3ヶ月で回復するというモデルを用い、その機能回復に関わる大脳皮質などの上位中枢の関与、脊髄レベルでの神経回路の再編などについてPET（陽電子断層撮影装置）による脳機能イメージング、電気生理学、行動の解析、神経解剖学的手法、さらには遺伝子発現の網羅的検索などを組み合わせて研究している。一方、後者のサッケード運動系については、その制御の中核を担う中脳上丘の局所神経回路をスライス標本を用いて解析するとともに、覚醒マウスのサッケード運動の解析、さらには覚醒マカクザルにおいてサッケード運動に反映される注意や意識などの認知機能の神経基盤の解明を目的とする研究を行っている。以下に2007年に発表した主要な発表論文の概要を記す。

1. Nishimura Y, Onoe T, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T (2007) Time-dependent central compensatory mechanism of finger dexterity after spinal-cord injury. *Science* 318: 1150-1155.

大脳皮質の運動野からの主たる運動指令の出力システムである皮質脊髓路は反対側の脊髄側索背側部を下行し、ヒトやサルなどの霊長類においては運動ニューロンと直接結合する。これまで、皮質脊髓路を損傷されたサルにおいて親指と第二指の対立把持で小さな物体をつまむ「精密把持」が永久に失われるといった所見などから、皮質脊髓路と運動ニューロンの間の直接結合が霊長類における手指の巧緻性の基盤であると考えられてきた。しかし、最近我々は霊長類において皮質脊髓路から運動ニューロンに至る経路には、直接経路の他に、運動ニューロンより吻側の頸髄C3-C4髄節に存在する中継ニューロンを介する間接的な経路が存在することを明らかにした。これら間接経路が脊髄の白質内で皮質脊髓路と

は異なる部位を走行することから、間接経路は残して直接経路のみを選択的に切断して、サルの行動を観察した。すると切断後手指の精密把持運動は一過性に障害されるが、訓練によって1-3ヶ月以内にはほぼ完全に回復することが明らかになった。このような回復過程は脳による学習であると考え、機能回復の際の大脳などの上位中枢の活動様式に変化をPETによるイメージングによって解析した。3頭のサルでの解析結果から、損傷後の回復初期（1ヶ月前後）においては両側の一次運動野の活動が増加すること、そしてそれに対して回復過程が安定してくる3ヵ月後では同側の一次運動野の活動増加は消失する一方で反対側の一次運動野の活動領域が増大、さらに両側の運動前野の活動が増加することが明らかになった。さらにこれらの活動領域が実際に機能回復に貢献しているかどうかを明らかにするためにこれらの領域にムシモルを微量注入して効果を調べたところ、回復してきた精密把持運動に障害が見られたことから、これらの領域が実際に機能回復に寄与していることが証明された。

2. Lee PH, Sooksawate T, Yanagawa Y, Isa K, Isa T, Hall WC (2007) Identity of a pathway for saccadic suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 6824-6827.

本研究において、我々は上丘からのサッケード運動指令の出力層である中間層に存在する抑制性ニューロンが直接、浅層の視覚系視床への投射細胞を抑制することが明らかにした。まずSooksawate、伊佐らは、柳川らによって作成された、GABA作動性ニューロンがGFP蛍光を発するGAD67 GFPノックインマウスの上丘のスライス標本作製し、中間層においてGABA作動性ニューロンからホールセル記録を行い、細胞内にバイオサイチンを注入し、細胞の形態を解析したところ、一部のニューロンは浅層に向けて軸索を投射し、そこで終止していることを明らかにした。そこでLeeとHallは中間層のニューロンの細胞体ないしは樹状突起をケージドグルタミン酸のレーザー光によるアンケーシング法によって選択的に刺激、活性化したところ、その背側部の浅層

において、動きの情報を検出し、視覚系視床へ投射することが知られている wide field vertical cell において GABA_A 受容体を介する抑制性シナプス電流が検出された。しかし一方、興奮性シナプス電流はほとんど観察されなかった。このようにして洗練された遺伝子改変及び電気生理学の実験技術と高解像度の神経細胞の染色法の組み合わせによって、これまで明らかでなかった上丘中間層から浅層出力細胞へ

の抑制性経路を初めて明確に示された。サッケード遂行中に網膜上に生じる物体の動きの視覚刺激がさらにサッケードを誘発することはないが、本研究はこのような「サッケード抑制」が、運動出力系が内部フィードバック経路によって視覚入力を比較的初期の段階で抑制することによって実現されていることを強く示唆するものである

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期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. 抑制性神経回路機能の発達および障害による変化。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. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察。

1. 抑制性神経回路の発達および障害における変化

音源定位に係わる聴覚中性路核である聴覚中継路外側上オリーブ核には、同側内耳音情報がグルタミン酸作動性として、反側音情報を未熟期には GABA として入力しており、発達とともにグリシンへとスイッチする。幼若期には、外側上オリーブ核神経細胞自体、および抑制性入力神経終末には GABA_B 受容体および代謝型グルタミン酸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。伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチングの意義の解明のため、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。また、未熟期において、興奮性入力から放出されたグルタミン酸によって、ヘテロシナプス的に抑制性終末に存在する代謝型グルタミン酸型が活性化し、GABA/グリシン放出を抑制する。この抑制は発達とともに、終末の代謝型グルタミン酸型の発現消失によって減少・消失する。これは、タイミングが重要な音源定位機能回路の特性を獲得することが考えられる (Nishimaki et al. Eur J Neurosci 2007)。

シナプス後細胞における抑制性シナプス応答制御である細胞内クロールイオン濃度調節主要因子であ

るカリウムクロール共役担体 (KCC2、神経細胞内クロールイオンくみ出し分子) 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 (Wake et al. J Neurosci 2007)。現在、KCC2 細胞膜局在と機能連関について検討を加えている。

2. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察

高出力近赤外線超短パルスレーザーを利用した多光子励起法を生体に適用して、生きたマウスの脳内微細構造および細胞活動の観察法を確立した。さらに、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い、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において、大脳表面から 1 mm 以上の深部の大脳皮質全層にわたる全体像、さらには 1 μ m 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。また、同一微細構造の長期間観察を試み、現在マウスにおいて 2 カ月までの繰り返し観察することが可能となった。また、細胞活動をカルシウム動態として生体内で観察している。この技術を利用して、現在、1) ミクログリアによるシナプス監視動態、および急性脳障害時における変化、2) ミクログリアの障害部位への突起伸展と遊走、3) 未熟期における大脳 GABA ニューロンの細胞移動の観察、4) 障害時におけるスパイン構造の変化などを、生体内で観察している。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

当研究部門では、生体恒常性維持に関わる視床下部の調節機能、レプチンやアディポネクチンの代謝調節作用に焦点を当て研究を行っている。以下、2007年の主要な発表論文の内容を記す。

1. AMP キナーゼ (AMPK) 活性を調節するレプチンの作用とその伝達機構

レプチンが、レプチン受容体を介して $\alpha 2$ AMPK を活性化し、脂肪酸酸化を促進することを、骨格筋細胞株 C2C12 細胞を用いて証明した。また $\beta 2$ サブユニットを持つ $\alpha 2$ AMPK が、活性化すると核に移行して PPAR α など脂肪酸代謝関連遺伝子の発現を高めることを見出した。これに対して、 $\beta 1$ サブユニットを持つ $\alpha 2$ AMPK はミリスチル化によってミトコンドリア膜に留まり、ミトコンドリアにおいて脂肪酸酸化を促進することを見出した (Suzuki A et al. Mol Cell Biol 27:4317-4327, 2007)。

2. 骨格筋 AMPK 活性に及ぼす脳内メラノコルチン受容体の調節作用

私どもはこれまでに、レプチンが視床下部—交感神経系を介して骨格筋の AMPK を活性化し、その結果脂肪酸酸化を促進して骨格筋での過剰な脂肪の蓄

積を防ぐことを明らかにしている。今回、このレプチンの作用に脳内メラノコルチン受容体が関与することを見出した。また、その作用はレプチンと異なり、レプチン抵抗性を持つ肥満マウスにおいても正常に機能することを見出した (Tanaka T et al. Cell Metabolism 5:395-402, 2007)。

3. 視床下部 AMPK 活性と摂食行動に及ぼすアディポネクチンの調節作用

脂肪細胞産生ホルモンであるアディポネクチンが、視床下部に調節作用を及ぼして AMPK を活性化し、摂食量を亢進させることを明らかにした (Kubota N et al. Cell Metabolism 6:1-14, 2007)。

4. 摂食調節神経回路の発達に及ぼす転写因子 Dmbx1 の調節作用

AgRP は、摂食を強力に促進する視床下部神経ペプチドである。AgRP の摂食促進作用が成長後正常に作動するためには、転写因子 Dmbx1 が胎生期に脳幹において一過性に発現することが必須であることを見出した。 (Fujimoto W et al. Proc Natl Acad Sci USA 104:15514-15519, 2007)。

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、超高圧電子顕微鏡、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解放され、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、各室の准教授、助教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 形態情報解析室

形態情報解析室は、形態に関連する超高圧電子顕微鏡室（別棟）と組織培養標本室（本棟 2F）から構成される。超高圧電子顕微鏡室では、医学生物学用超高圧電子顕微鏡（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 19 年度は共同利用実験計画が 26 年目に入ったことになる。本研究所の超高圧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、本年度は、中途採択の 1 件を加えて合計 13 課題が採択されている。このうち 5 件は、韓国、米国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、それぞれの大学に所属する関係部の長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。超高圧電子顕微鏡室では、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、医学生物学用超高圧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おり、11 月の時点で、今年度は共同利用実験として 5 件の英文論文が報告されている。

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、小腸絨毛上皮下線維芽細胞の中間系フィラメントの発現が crypt-villus axis に沿って異なってい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。

7.2 機能情報解析室

脳の「意志システム」や「運動システム」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行っている。その一つが前頭葉シータ波活動についての研究である。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。

7.3 生体情報解析室

当室は、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、新たな広帯域高出力型の近赤外超短光フェムト秒パルスレーザー、顕微鏡用オートコリレーター、レーザービーム分析装置、及びチャープ補正装置の導入を行った。文部科学省科学研究費補助金や科学技術振興機構産学共同シーズイノベーション事業等の支援を受け、生物個体 *in vivo* イメージング用正立型2光子顕微鏡システムを生体恒常機能発達機構研究部門と共同開発を継続した。これらの成果から、平成19年度文部科学省科学技術週間写真展「科学技術の「美」」への出展品が表彰を受け、

毎日新聞（平成19年11月2日尾張版、三河版）に記事が掲載された。またカルシウム依存性細胞機能の可視化解析についても研究を進め、特に、開口放出に関して新たな知見を得ることに成功した。これらの成果は、

Hatakeyama H, Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T & Kasai H (2007) Two cAMP-dependent pathways differentially regulate exocytosis of large dense-core and small vesicles in beta cells. *J Physiol* 582:1087-98.

Wei C, Nagai T, Wei W, Nemoto T, Awais M, Niwa O, Kurita R & Baba Y (2007) New advances in Nanomedicine: Diagnosis and Preventive Medicine. *Med Clin N Am* 91:871-879.

等に報告した。バイオ分子センサープロジェクトの支援を受け、基礎生物学研究所とマウス胚発生の身体左右差決定過程において Ca^{2+} 波動の存在を実証した。機構内連携プロジェクトの支援を受け、生体恒常機能発達機構研究部門、分子科学研究所、基礎生物学研究所と共同して新たなレーザーバイオロジーの可能性の検討を開始した。また、関西医科大学、名古屋大学、九州大学との共同研究においては、免疫細胞機能や開口放出の分子機構の解明を進めた。ソニー（株）との共同研究も開始した。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。

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

遺伝子改変動物作製室では、ラットにおける遺伝子改変技術の革新、遺伝子改変マウスを用いた脳機能解析を推進すると同時に、これら発生工学技術の提供も行っている。遺伝子改変ラット作製技術に関しては、未だ報告の無いノックアウト (KO) ラットの世界で初めての作製を目指し、精原細胞株を用いて技術開発を行っている。加えて、トランスジェニック (Tg) ラットの高度化にも取り組み、現在まで数多くの Tg ラットを作製している。遺伝子改変マウス作製技術、とくに KO マウスにおいては、ターゲティングされた遺伝子を生殖細胞にまで伝えたキメラマウスの作製に成功している。以下に 2006 年に発表した論文 6 編のうち代表的な 1 編を紹介する。

Hochi S, Watanabe K, Kato M & Hirabayashi M (2007). Live rats resulting from injection of oocytes with spermatozoa freeze-dried and stored for one year. *Mol Reprod Dev* (in press).

フリーズドライ (FD) マウス精子の卵細胞質内顕微注入 (ICSI) による産仔作出が報告されて以来、ウサギとラットにおいても FD 精子由来の産仔が得られている。しかし、長期間に渡って顕著な産仔率の低下なしに精子の FD 保存ができていたのはマウスのみである。そこで、真空度を段階的に制御できる凍結乾燥機を用いて FD ラット精子を調製し、1 年間異なる温度で保存した後に ICSI して産仔作出を試みた。

対照区の凍結融解精子を ICSI した場合、79% の正常受精率、63% の卵割率、36% の産仔発生率が得られた。FD 後の保存温度によって正常受精率に大きな違いは認められなかったが、卵割率は +25 °C、+4 °C、- 196 °C 保存区でそれぞれ、1、38、36%、産仔発生率はそれぞれ、0、7、14% になり、+ 25 °C 保存区での成績低下が顕著だった。FD 精子を +4 °C と - 196 °C で保存した場合の産仔発生率には有意差は認められなかった。一方、ICSI 卵子の染色体異常 (切断型) の発生頻度は +25 °C、+4 °C、- 196 °C 保存区でそれぞれ、100、65、35% だったが、凍結乾燥行程を省いた凍結融解精子を ICSI したときも 41% の卵子に染色体異常が認められた。以上、冷蔵庫温度 (+4 °C) で長期保存したフリーズドライラット精子が正常な産仔発生に寄与できることを証明した。

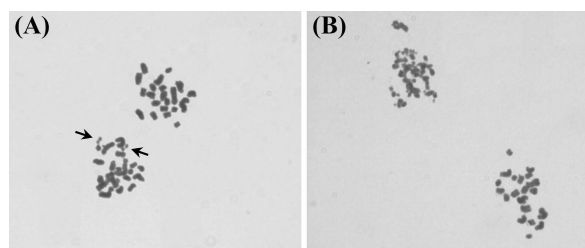


図. 凍結乾燥ラット精子を ICSI した卵子に見られた染色体異常像。(A) 染色体軽度断片化像 (矢印)、(B) 精子由来の重篤な染色体異常像 (上)、卵子由来の正常な染色体像 (下)。

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 (永山 G)

位相板の開発と位相差法の生物応用を行い評価を得た (永山、Danev、大河原、新井、細川：2007 年度文部科学大臣表彰)。昨年に引き続き、アハラノフォーブム (AB) 効果を利用する無損失位相板の開発に注力した。2006 年 10 月から開始した CREST プロジェクト「ns-nm 分解能電子光子ハイブリッド顕微鏡の開発」の事実上の初年度として、新規電子顕微鏡の要素技術、光電子顕微鏡、電子光子ハイブリッド顕微鏡などの開発を行った。また、同一試料、同一視野、同一倍率での電顕と光顕の客観的比較を行い、興味ある知見を得た。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 (Shimada et al, Cell (2007); Yui et al. Langmuir (2007))、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, ii) バクテリアのその場観察と核酸動態, iii) 培養細胞のその場観察と細胞内動態 (特に細胞骨格)。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い、位相差法の優位性を示した (Danev & Nagayama, J Stru Biol (2008))。ii) については DNA の局在観察手法 (10nm 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 (Kaneko et al. J. Plasma and Fusion Res. (2007))。iii) については、電顕光顕観察用神経細胞系の開発を開始した。また、位相差法を百万ボルト電顕に拡張する試みを韓国の基礎科学研究所との共同研究として開始した。

2. 唾液分泌機構 (村上 G)

傍細胞輸送調節の基盤として存在するタイト結合の変化を凍結切断標本の電子顕微鏡観察を継続した。唾液分泌増強を増強するとされる漢方薬 20 種類について南京医科大学と共同で摘出灌流顎下腺を用い調査し 15 種類に唾液腺に直接作用があること、5 種類は神経/内分泌などの制御を介すことを示した。増強パターンは 3 種類に分類され、漢方薬の分類を反映した。現在引き続き増強機序を実験的に検討して

いる。カトリック大学ローマ校との唾液蛋白の共同研究も継続している。

3. 質量顕微鏡の開発と多次元メタボローム脳解剖への応用 (瀬藤 G)

質量顕微鏡は組織切片の観察機能、その組織切片へレーザーを直接照射することによって切片上に存在する生体分子を同定する機能、それらを組み合わせた装置である。現在、生物学的、病理学的なサンプルへの検討に力を入れている。大腸癌組織切片の解析では、癌部位における生体分子の特異的な蓄積が明らかとなった。さらにこの生体分子について多段階質量分析を行った結果、Sphingomyelin であることが判明した。この結果は、他の研究によって明らかにされてきた結果を支持すると同時に、我々が開発してきた質量顕微鏡を用いた生体試料からの直接分析方法が、生体上において起こっている現象を正確に捕えることに有用であることを証明した。また、これらの検討と同時に独自に開発してきた質量顕微鏡プロトタイプ機は 2 号機まで作成され、現在の規格では MALDI イオン化部を大気圧環境にすることができるようになっている。これによって“生のまま試料を観察する”ことが可能になった。

4. エンドサイトーシス後期の分子過程 (大橋 G)

細胞外分子取り込みや生物の発生過程において、エンドソーム-ゴルジ細胞内膜系の担う生理機能についての研究を行った。

5. 構造変化型ユニバーサル塩基の開発 (片岡 G)

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

1. 電位感受性酵素の動作原理

Ci-VSP (*Ciona* voltage-sensing phosphatase) はイオンチャネルの電位センサードメインとホスファターゼドメインを併せ持ち、膜電位依存的に酵素活性を変化させる。これまでイオンチャネルの中に built-in されイオンの透過に特異的に関わると考えられてきた膜電位センサーが、独立した機能ユニットであり、その役割がイオンの透過に留まらず幅広い生理現象に関わる可能性を初めて示した (Murata et al, 2005)。2007 年度は、この分子の動作原理の解析を進め、PH ドメイン GFP を用いた PIP2 のイメージングと K チャネルの強制発現による電気生理を並行して行い、脱分極で PIP2 のレベルが減少することを明らかにした (Murata & Okamura, J. Physiol.)。また、酵素ドメインの基質特異性をマラカイトグリーンアッセイと TLC 解析により行い、これまで明らかになっていた PIP3 だけでなく PIP2 が脱リン酸化されることが明らかになった (図)。これらの結果から、VSP には多くの電位依存性チャネルと同様に (1) 脱分極により下流の分子機能を活性化する、(2) 膜電位センサーの動きを翻訳して、下流の活性をチューニングできる、という「電位センサー蛋白」に共通する原理があてはまることが示唆された。

さらに、通常蛋白ドメイン間の相互作用は一方方向性ではなく双方方向性であることが知られているので、電位センサーの動きが細胞内ドメインの構造変化によりどのように影響を受けるかを検討したところ、活性中心の変異の導入、またはホスファターゼの阻害剤による酵素活性の抑制時に、ゲート電流の動きが有意に速くなるという現象を見出した。このことは電位センサードメインが酵素ドメインと強くカップルして構造変化を生じていることを示唆しているとともに、今後ホスファターゼのダイナミクスを明らかにする端緒になると期待される (Israil ら、Biophysical Society meeting)。

更に VSP がどのような生物現象の文脈での膜電位変化に対応して機能するのか、哺乳類に固有の生理機能の進化とどのような関係があるか、などを明らかにするため、各動物のオルソログ分子の発現様式と分子機能を解析している (村田、岩崎、佐々木、

Hossain、岡村)。

2. 電位依存性プロトンチャネルの動作原理と生理機能

VSOP は電位センサードメインのみを有しポア領域をもたない (VSOP=voltage sensor-only protein) にも関わらず、電位依存性プロトンチャネル活性をもつ。VSOP はマクロファージなど免疫系の細胞に多く発現し、膜電位を介する活性酸素の産生や細胞内環境の制御に関わっていると考えられる。VSOP は、今後感染防御機構や膠原病、アレルギー、神経疾患などにおける細胞内 pH や膜電位シグナルの役割を解析する上で重要なターゲット分子と考えられる。更に VSOP のシンプルな構造と機能のユニークさから、この分子動作原理の解析はイオンチャネルの動作原理一般や、様々な生命現象に関わるプロトンの透過機構一般を理解することにつながる。プロトンチャネルが膜電位を感知する機構を明らかにするため、陽電荷をもつ S4 を変異させ膜電位依存性の変化を検討した。3つのアミノ酸のうち細胞外側に近いアルギニンである R1 と R2 が重要な働きをしていること、またアルギニンを塩基性アミノ酸であるリジンに変化させると大きな膜電位依存性のシフトが起こり、単に静電的な電荷の貢献からは説明できないなどが明らかになった。その機構はこれまで知られてきた電位依存性の電位センシングとは異なる可能性が示唆された。更に、VSOP の生物学的役割を明らかにするため、特異抗体を作成して発現様式を解析し、これまでの RNA の発現が検出されていた組織 (脾臓など) でシグナルが検出された。現在細胞内局在を明らかにする実験を行っている (大河内、黒川、佐々木、高木、岡村)。

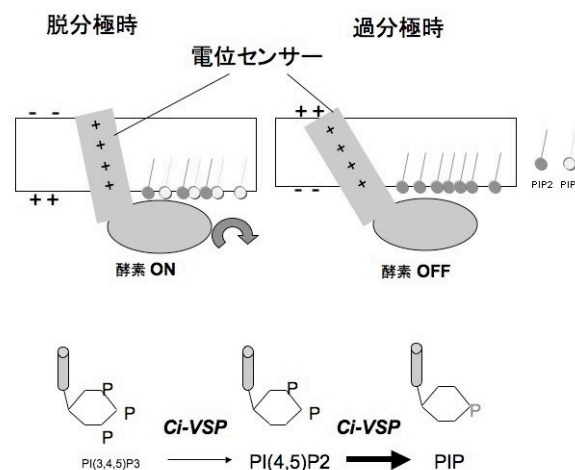
3. ゼブラフィッシュの脊髄神経回路の形成と動作原理の解明

ゼブラフィッシュを用いて、脊椎動物の脊髄神経回路の発生機構と生理機能を解析している。特定のクラスの神経細胞を、蛍光タンパク質を用いて生きたまま可視化し、それら神経細胞の発生過程を追跡することを研究手法の中心に据えて研究が続けている。平成19年は、転写因子 vsx1 を発現する細胞の発生に関する研究を中心に行った。その結果、vsx1 は、神経前駆体細胞の最終分裂の直前で発現する遺伝

子であり、また、その最終分裂で生じる2つのニューロンは常に互いに異なるクラスの神経細胞へ分化することが分かった。これは、脊椎動物中枢神経系において、異なるクラスの神経細胞が再現的に不等分裂で生じうることを示す最初の例である。

4. 脊索動物型運動機能の分子基盤

無脊椎動物であるホヤのオタマジヤクシ幼生は、魚類などの脊椎動物に似た遊泳運動を行うが、その筋肉細胞が約20対しかないなど体制が著しく単純である。カタウレイボヤ幼生の遊泳に関わる分子機構を知るため、幼生筋で発現するnAChRを同定し、その電気特性を定めた。すると脊椎動物の筋肉型nAChRとは異なり、ホヤ幼生筋nAChRは顕著な内向き整流性と高いCa²⁺イオン透過性を示した。この分子特性が変更される変異型nAChRを作製し、これと幼生に内在するものを大幅に入れ替えると、幼生の運動パターンは明確に変化した。この結果は、筋肉nAChRのチャネル特性がホヤ幼生遊泳に本質的な役割を持つことを示し、脊椎動物の生理特性の成立に関わる分子進化的理解につながる機構を提示している。



図：Ci-VSPの動作原理を図示した。脱分極時に、電位センサーの構造変化が起こり、この情報が細胞内ドメインのホスファターゼに伝わり、脱リン酸化活性（PIP₃からPIP₂およびPIP₂からPIPへ）がONとなり、PIP₃とPIP₂の濃度が減少する（上図）。VSPのホスファターゼは、おそらくこれまで知られてきたPIP₃だけでなくPIP₂に対しても基質として脱リン酸化を起こすと考えられる（下図）。

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福見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。

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(論文準備中)。そのうち、防腐剤として食品や化粧品に広く用いられているメチルパラベンが TRPA1 チャンルの特異的の刺激剤として機能すること発表した (Br J Pharmacol 2007)。

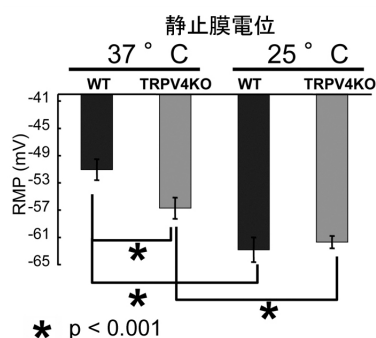


図1: メチルパラベンで用量依存的に活性化される TRPA1 電流

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 (J Neurosci 2007)。行動解析・脳波解析・海馬神経細胞の長期増強解析を行っている。

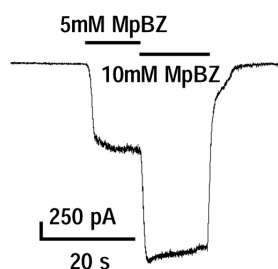


図2: 25度では海馬神経細胞の静止膜電位 RMP に差はないが、37度では TRPV4 欠損細胞に比べて野生型細胞で有意により脱分極している。

新規温度感受性 TRP チャンル TRPM2 の解析

膵臓 β 細胞に発現してインスリン分泌に関わっていることを明らかにした TRPM2 の機能制御物質をスクリーニングして、2-APB が強い TRPM2 阻害活性を示し、膵臓からのインスリン分泌も阻害することを発見した (Br J Pharmacol, in press)。TRPM2 欠損マウスの解析を進めている。

酸味受容体の構造・機能解析

PKD2L1/PKD1L3 ヘテロマーが酸刺激 (pH 3.0 以下) に暴露されないと活性化しないが、チャンネル開口は酸刺激を off にしたときに起こる (off channel) ことを明らかにした (論文投稿中)。

ショウジョウバエ Painless の解析

ショウジョウバエで侵害性熱刺激受容に関わると推定されている TRPA1 ホモログ Painless が 42 度以上の熱によって活性化する熱活性化チャンネルであり、細胞内 Ca^{2+} 濃度によって活性が制御されることを明らかにした (論文準備中)。

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機能に関与することを明らかにした (論文投稿中)。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 (論文投稿中)。

神経発生における温度感受性 TRP チャンルの役割の解析

マウス胎生期脊髄および後根神経節における温度感受性 TRP チャンルの発現解析を行い、異なった時期に発現することを見いだした。また、温度受容以外の胎生期特異的な機能を有することも判明した (論文準備中)。

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

A. 英文原著

1. **Tateyama M & Kubo Y** (2007) Coupling profile of the metabotropic glutamate receptor 1 α is regulated by the C-terminal domain. *Mol Cell Neurosci* 34:445-452.
2. **Nakajo K & Kubo Y** (2007) KCNE1 and KCNE3 stabilize and/or slow voltage sensing S4 segment of KCNQ1 channel. *J Gen Physiol* 130:269-281.
3. **Mio K, Kubo Y, Ogura T, Yamamoto T, Arisaka F & Sato C** (2008) The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities. *J Biol Chem* 283:1137-1145.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. **Hasegawa A, Naruse M, Hitoshi S, Iwasaki Y, Takebayashi H & Ikenaka K** (2007) Regulation of glial development by cystatin C. *J Neurochem* 100:12-22.
2. **Ma J, Tanaka KF, Yamada G & Ikenaka K** (2007) Induced expression of cathepsins and cystatin C in a murine model of demyelination. *Neurochem Res* 32:311-320.
3. **Ishii A, Ikeda T, Hitoshi S, Fujimoto I, Torii T, Sakuma K, Nakakita S, Hase S & Ikenaka K** (2007) Developmental changes in the expression of glycogenes and the content of N-glycans in the mouse cerebral cortex. *Glycobiology* 17:261-276.
4. **Dromard C, Bartolami S, Deleyrolle L, Takebayashi H, Ripoll C, Simonneau L, Prome S, Puech S, Tran VB, Duperray C, Valmier J, Privat A & Hugnot JP** (2007) NG2 and Olig2 expression provides evidence for phenotypic deregulation of cultured central nervous system and peripheral nervous system neural precursor cells. *Stem Cells* 25:340-353.
5. **Tanaka KF, Takebaysashi H, Yamazaki Y, Ono K, Naruse M, Iwasato T, Itohara S, Kato H & Ikenaka K** (2007) Murine model of Alexander disease: analysis of GFAP aggregate formation and its pathological significance. *Glia* 55:617-631.
6. **Mo Z, Moore AR, Filipovic R, Ogawa Y, Ikenaka K, Antic SD & Zecevic N** (2007) Human cortical neurons originate from radial glia and neuron-restricted progenitors. *J Neurosci* 27:4132-4145.
7. **Karpowicz P, Inoue T, Runciman S, Deveale B, Seaberg R, Gertsenstein M, Byers L, Yamanaka Y, Tondat S, Slevin J, Hitoshi S, Rossant J & van der Kooy D** (2007) Adhesion is prerequisite, but alone insufficient, to elicit stem cell pluripotency. *J Neurosci* 27:5437-5447.
8. **Miyoshi G, Butt SJ, Takebayashi H & Fishell G** (2007) Physiologically distinct temporal cohorts of cortical interneurons arise from telencephalic Olig2-expressing precursors. *J Neurosci* 27:7786-7798.
9. **Hitoshi S, Maruta N, Higashi M, Kumar A, Kato N & Ikenaka K** (2007) Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *J Neurosci Res* 85:3574-3585.

10. **Ishii A, Ikenaka K & Pfeiffer SE** (2007) The N- glycan profile of mouse myelin, a specialized central nervous system membrane. *J Neurochem* 103:25-31.
11. **Langer D, Ikehara Y, Takebayashi H, Hawkes R & Zimmermann H** (2007) The ectonucleotidases alkaline phosphatase and NTPDase2 are associated with subsets progenitor cell populations in the mouse embryonic, postnatal and adult neurogenic zones. *Neuroscience* 150:863-879.
12. **Sasaki N, Okishio K, Ui- Tei K, Saigo K, Kinoshita-Toyoda A, Toyoda H, Nishimura T, Suda Y, Hayasaka M, Hanaoka K, Hitoshi S, Ikenaka K & Nishihara S** (2007) Heparan sulfate regulates self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *J Biol Chem* (in press).

D. 研究関係著作

1. 田中謙二, 李海雄, 池中一裕 (2007) 特集 情報伝達処理におけるグリアの機能と異常 グリア細胞機能異常動物の開発. *Brain Nerve* 55:747-753.

1.3 細胞内代謝研究部門

A. 英文原著

1. **Chen L, Miyamoto Y, Furuya K, Mori N & Sokabe M** (2007) PREGS Induces LTP in the Hippocampal Dentate Gyrus of Adult Rats via the Tyrosine Phosphorylation of NR2B Coupled to ERK/CREB Signaling. *J Neuropysiol* 98:1538-1548.
2. **Dai S, Chen L & Sokabe M** (2007) Neurosteroid Estradiol Rescues Ischemia-Induced Deficit in the Long-Term Potentiation in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropharmacol* 52:1124-1138 .
3. **Miyashita T, Tatsumi H, Hayakawa K, Mori N & Sokabe M** (2007) Quantitative estimation of Na⁺ K⁺ ATPase activity in the Endolymphatic Sac Epithelial Cells of Guinea-Pig. *Pflügers Arch* 453:905-913.
4. **Toyota M, Furuichi T, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Hypergravity stimulation induces intracellular calcium transients in Arabidopsis seedlings. *Adv Space Res* 39:1190-1197.
5. **Hirata H, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Dynamics of Actin Filaments during Tension-Dependent Formation of Actin Bundles. *Biochim Biophys Acta* 1770:1115-1127.
6. **Nakayama Y, Fujiu K, Sokabe M & Yoshimura K** (2007) Mechanosensitive channel with a latch mechanism is present in the cytoplasm and chloroplast of Chlamydomonas. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:5883-5888.
7. **Nakagawa Y, Katagiri T, Shinozaki K, Qi Z, Tatsum H, Furuichi T, Kishigami A, Sokabe M, Sato S, Kato T, Tabata S, Kojima I, Iida K, Terashima A, Ikeda M, Yamanaka T & Iida H** (2007) Stretch-activated calcium channel component required for touch sensing in Arabidopsis roots. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:3639-3644 .
8. **Shi F, Chiu YJ, Cho Y, Sokabe M & Fujiwara K** (2007) Down-regulation of ERK- But Not MEK-Phosphorylation in Cultured Endothelial Cells by Repeated Changes in Cyclic Stretch. *Cardiovas Res* 73:813-822.
9. **Nakanishi M, Mori T, Nishikawa K, Sawada M, Kuno M & Asada A** (2007) The effects of general anesthetics on P2X7 and P2Y receptors in a rat microglial cell line. *Anesthesia Analgesia* 104:1136-1144.
10. **Nomura T, Sokabe M & Yoshimura K** (2007) Interaction between the cytoplasmic and trans-

membrane domains of the mechanosensitive channel, MscS. *Biophys J* (in press).

11. **Hayakawa K, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Stress fiber acts as a force-transmitting and -focusing structure to activate MS channels in endothelial cells. *J Cell Sci* (in press).
12. **Toyota M, Furuichi T, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Cytoplasmic calcium increases in response to changes in the gravity vector in hypocotyls and petioles of Arabidopsis seedling. *Plant Physiol* (in press).
13. **Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, Nakashima K, Heller S, Ushida T, Sokabe M, Miyasaka N, Suzuki M, Ezura Y & Noda M** (2007) Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Deficiency Suppresses Unloading-Induced Bone Loss. *J Cell Physiol* (in press)
14. **Ito S, Kume H, Naruse K, Kondo M, Takeda N, Iwata S, Hasegawa Y & Sokabe M** (2007) A novel Ca^{2+} influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* (in press).
15. **Hirano Y, Ishiguro N, Sokabe M, Takigawa M, & Naruse K** (2008) Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. *J Biotechnol* 133:245-252.
16. **Morihata H, Kawawaki J, Okina M, Sakai H, Notomi T, Sawada M, & Kuno M** (2008) Early and late activation of the voltage-gated proton channel during lactic acidosis through pH-dependent and -independent mechanisms. *Pflügers Archiv* 455:829-838.

D. 研究関係著作

1. **Furuichi T, Kawano T, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Roles of Ion Channels in Environmental Responses of Plants. “Sensing with Ion Channels” (Ed. Martinac B), Springer-Verlag, Berlin, pp 47-67.
2. **Lim CT, Rajagopal G, Hunziker W, Lane B & Sokabe M** (2007) Role of external mechanical forces in cell signal transduction. “Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, III” (Ed. Wada H), World Sci Pub, Singapore, pp 80-104.
3. **Hirata H, Tatsumi H & Sokabe M** (2007) Biophysical mechanisms of tension-dependent formation of stress fibers from actin meshwork. “Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, IV” (Ed. Wada H), World Sci Pub, Singapore, pp 72-81.
4. **吉村健二郎, 野村健 & 曾我部正博** (2007) 細胞メカノセンサーの実体と機能. *日本物理学会誌* 62:9-15.
5. **曾我部正博** (2007) 細胞はどのようにして“力”を感じるのか：細胞力覚の多様性. *Medical Bio* 9:32-39.
6. **曾我部正博** (2007) 器官のサイズは力学で決まる？ (訳) / 細胞のメカノセンサーとメカノバイオロジーの黎明 (解説). *Parity (パリティ)* 09:37-41.
7. **曾我部正博 & 陳玲** (2007) シナプス可塑性に対するアミロイド β と神経ステロイドの効果：標的分子と作用機序の解析. *PharmaVISION NEWS* 10:6-11.
8. **曾我部正博** (2007) 機械刺激受容チャネル. “生物物理学ハンドブック” (石渡他 編), 朝倉書店, 東京, pp 276-278.

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

D. 研究関係著作

1. 則竹淳, 深田優子, 深田正紀 (2007) PSD-95 パルミトイル化脂質修飾酵素による AMPA 受容体動態制御メカニズム. 蛋白質核酸酵素 (増刊号) (in press).

2.2 機能協関研究部門

A. 英文原著

1. **Numata T, Shimizu T & Okada Y** (2007) TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C460-C467.
2. **Numata T, Shimizu T & Okada Y** (2007) Direct mechano-stress sensitivity of TRPM7 channel. *Cell Physiol Biochem* 19:1-8.
3. **Lee EL, Shimizu T, Ise T, Numata T, Kohno K & Okada Y** (2007) Impaired activity of volume-sensitive Cl^- channel is involved in cisplatin resistance of cancer cells. *J Cell Physiol* 211:513-521.
4. **Wang H-Y, Shimizu T, Numata T & Okada Y** (2007) Role of acid-sensitive outwardly rectifying anion channels in acidosis-induced cell death in human epithelial cells. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 454:223-233.
5. **Inoue H & Okada Y** (2007) Role of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 27:1445-1455.
6. **Wehner F, Numata T, Subramaniam M, Takahashi N & Okada Y** (2007) Signalling events employed in the hypertonic activation of cation channels in HeLa cells. *Cell Physiol Biochem* 20:75-82.
7. **Inoue H, Ohtaki H, Nakamachi T, Shioda S & Okada Y** (2007) Anion channel blockers attenuate delayed neuronal cell death induced by transient forebrain ischemia. *J Neurosci Res* 85:1427-1435.
8. **Numata T, Wehner F & Okada Y** (2007) A novel inhibitor of hypertonicity-induced cation channels in HeLa cells. *J Physiol Sci* 57:249-252.
9. **Zamaraeva MV, Sabirov RZ, Manabe K & Okada Y** (2007) Ca^{2+} -dependent glycolysis activation mediates apoptotic ATP elevation in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 363:687-693.
10. **Dutta AK, Korchev YE, Shevchuk AI, Hayashi S, Okada Y & Sabirov RZ** (2007) Spatial distribution of maxi-anion channel on cardiomyocytes detected by smart-patch technique. *Biophys J* (in press).
11. **Liu H-T, Toychiev AH, Takahashi N, Sabirov RZ & Okada Y** (2007) Maxi-anion channel as a candidate pathway for osmosensitive ATP release from mouse astrocytes in primary culture. *Cell Res* (in press).
12. **Liu H-T, Sabirov RZ & Okada Y** (2007) Oxygen-glucose deprivation induces ATP release via maxi-anion channels in astrocytes. *Purinergic Signalling* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Shimizu T, Maeno E & Okada Y** (2007) Prerequisite role of persistent cell shrinkage in apoptosis of human epithelial cells. *Acta Physiol Sinica* 59:512-516.

D. 研究関係著作

1. 沼田朋大, 岡田泰伸 (2007) パッチクランプ法—イオンフローの解析— “実験医学別冊 実験ハンドブックシリーズ 「生命科学のための機器分析実験ハンドブック」 ” (西村善文 編), 羊土社, 東京 pp. 292-299.
2. 井上華, 岡田泰伸 (2007) 細胞内の水の調節 “水とからだの事典” (佐々木成, 石橋賢一 編) 朝倉書店 (in press).

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著

1. **Koida K & Komatsu H** (2007) Effects of task demands on the responses of color-selective neurons in the inferior temporal cortex. *Nature Neurosci* 10:108-116.
2. **Shibata K, Yamagishi N, Goda N, Yoshioka T, Yamashita O, Sato M & Kawato M** (2007) The effects of feature attention on pre-stimulus cortical activity in the human visual system. *Cerebral Cortex* (in press).

D. 研究関係著作

1. **Ejima Y, Takahashi S, Yamamoto H & Goda N** (2007) Visual perception of contextual effect and its neural correlates. “Representation and Brain” (Ed. Funahashi S), Springer-Verlag, Tokyo, pp 3-20.
2. **Komatsu H** (2008) Lightness perception and Filling-in. “The Sense: A Comprehensive Reference, Vol 2 - Vision” (Eds. Dallos P, Hoy R, Shepherd GM, Basbaum AI, Kaneko A, Westheimer G), Elsevier, Amsterdam, pp 1-7.

E. その他

1. 小松英彦 (2007) 生理学研究所研究会「視知覚の融合を目指して—生理, 心理物理, 計算論」報告. 日本神経回路学会誌 14:244-245.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. **Itoh H, Tsuji K, Sakaguchi T, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Ashihara T, Ito M, Horie M & Imoto K** (2007) A paradoxical effect of lidocaine for the N406S mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 121:239-248.
2. **Lee KJ, Jung JG, Ariei T, Imoto K & Rhyu IJ** (2007) Morphological changes in dendritic spines of Purkinje cells associated with motor learning. *Neurobiol Learn Mem* 88:445-450.

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Miyata M** (2007) Distinct properties of corticothalamic and primary sensory synapses to thalamic neurons. *Neurosci Res* 59:377-382.

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

A. 英文原著

1. **Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Watanabe S & Kakigi R** (2007) Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 34:399-406.
2. **Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R & Goto F** (2007) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17:1139-1146.
3. **Gunji A, Ishii R, Chau W, Kakigi R & Pantev C** (2007) Rhythmic brain activities related to singing in humans. *Neuroimage* 34:426-434.
4. **Akatsuka K, Wasaka T, Nakata H, Kida T, Hoshiyama M, Tamura Y & Kakigi R** (2007) Objective examination for two-point stimulation using a somatosensory oddball paradigm: an MEG study. *Clin Neurophysiol* 118:403-411.
5. **Hoshiyama M, Okamoto H & Kakigi R** (2007) Priority of repetitive adaptation to mismatch response following un-discriminable auditory stimulation: A magnetoencephalographic study. *Eur J Neurosci* 25:854-862.
6. **Wang X, Inui K & Kakigi R** (2007) Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. *Exp Brain Res* 180:481-489.
7. **Miki K, Watanabe S, Honda Y, Nakamura M & Kakigi R** (2007) Effects of face contour and features on early occipitotemporal activity when viewing eye movement. *Neuroimage* 35:1624-1635.
8. **Kida T, Inui K, Wasaka T, Akatsuka K, Tanaka E & Kakigi R** (2007) Time-varying cortical activations related to visual-tactile cross-modal links in spatial selective attention. *J Neurophysiol* 97:3585-3596.
9. **Noguchi Y, Tanabe HC, Sadato N & Kakigi R** (2007) Voluntary attention changes the speed of perceptual neural processing. *Eur J Neurosci* 25:3163-3172.
10. **Akatsuka K, Wasaka T, Nakata H, Kida T & Kakigi R** (2007) The effect of stimulus probability on the somatosensory mismatch field. *Exp Brain Res* 181:607-614.
11. **Honda Y, Watanabe S, Nakamura M, Miki K & Kakigi R** (2007) Interhemispheric difference for upright and inverted face perception in humans: an event-related potential study. *Brain Topogr* 20:31-39.
12. **Okamoto H, Kakigi R, Gunji A & Pantev C** (2007) A symmetric lateral inhibitory neural activity in the auditory system: A magnetoencephalographic study. *BMC Neuroscience* 8:33.
13. **Miyanari A, Kaneoke Y, Noguchi Y, Honda M, Sadato N, Sagara Y & Kakigi R** (2007) Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odorants. *Neurosci Lett* 423:6-11.
14. **Tanaka E, Noguchi Y, Kakigi R & Kaneoke Y** (2007) Human cortical response to various apparent motion: A Magnetoencephalographic study. *Neurosci Res* 59:172-182.
15. **Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C & Kakigi R** (2007) Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)*

47:409-414.

16. **Wasaka T, Kida T, Nakata H, Akatsuka K & Kakigi R** (2007) Characteristics of sensorimotor interaction in the primary and secondary somatosensory cortices in humans: an MEG study. *Neuroscience* 149:446-456.
17. **Noguchi Y, Shimojo S, Kakigi R & Hoshiyama M** (2007) Spatial contexts can inhibit a mislocalization of visual stimuli during smooth pursuit. *J Vision* 7:13, 1-15.
18. **Okamoto H, Stracke H, Ross B, Kakigi R & Pantev C** (2007) Left hemispheric dominance during auditory processing in noisy environment. *BMC Biol* 5:52 (online journal)
19. **Noguchi Y & Kakigi R** (2007) Knowledge-based correction of Flash-lag illusion. *J Cogn Neurosci* (in press).
20. **Hashimoto A, Inui K & Kakigi R** (2007) Discrepancy between reaction time and visual evoked magnetic response latency under priming. *Neurosci Res* (in press).
21. **Altmann CF, Nakata H, Noguchi Y, Inui K, Hoshiyama M, Kaneoke Y & Kakigi R** (2007) Temporal dynamics of adaptation to natural sounds in the human auditory cortex. *Cereb Cortex* (in press).
22. **Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X & Kakigi R** (2007) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. *Pain* (in press).
23. **Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M, Watanabe S & Kakigi R** (2007) When do infants differentiate profile face from frontal face? A near-infrared spectroscopic study. *Hum Brain Mapp* (in press).
24. **Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Bai O, Vorbach S, Kakigi R & Hallett M** (2007) Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord* (in press).
25. **Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R & Romani GL** (2007) Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. *Neuroimage* (in press).
26. **Akatsuka K, Noguchi Y, Harada T, Sadato N & Kakigi R** (2007) Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: An fMRI study. *Neuroimage* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Kakigi R, Inui K, Hoshiyama M, Watanabe S, Naka D, Miki K, Yamasaki Y, Tran DT, Qiu Y & Wang X** (2007) Magnetoencephalography in assessment of pain in humans. "Encyclopedia of Pain" (Eds. Schmidt RF, Willis WD), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 1090-1094.
2. **Kakigi R, Wang X, Inui K & Qiu Y** (2007) Modulation of Pain-Related cortical activity by sleep and attention. "Sleep and Pain" (Eds. Lavigne Gillers, Sessle J. Barry, Choiniere Manon, Soja J. Peter), IASP PRESS, pp 175 -187.

D. 研究関係著作

1. 乾幸二 (2007) 脳磁場計測を用いた研究－感覚情報の階層的処理－. *神経内科* 66:559-564.
2. 柿木隆介, 渡邊昌子, 三木研作, 本多結城子, 寶珠山稔, 中村みほ, 大塚由美子, 仲渡江美, 山口真美 (2007) 脳と脳磁図を用いた顔認知機構の解明. *神経心理学* 23:31-40.

3. 柿木隆介 (2007) クイックペインとスローペインの脳内メカニズム. 神経内科 67:397-403.
4. 荻野祐一, 斉藤繁, 後藤文夫, 乾幸二, 柿木隆介 (2007) 痛みの内的体験. 神経内科 67:416-419.
5. 柿木隆介 (2007) 痛みは脳でどのようにして認知されるか. 医学のあゆみ 223:717-722.
6. 柿木隆介 (2007) 乳児の顔認識における脳内活動の発達. 日本顔学会誌 7:3-9.
7. 荻野祐一, 根本英徳, 斉藤繁, 後藤文夫, 乾幸二, 柿木隆介 (2007) 痛みの内的体験一心で痛みを感じる仕組み. 臨床脳波 49:424-427.
8. 赤塚康介, 柿木隆介 (2007) 二点識別に関連する脳機能の解明. 臨床脳波 49:745-749.
9. 柿木隆介 (2007) 2006 世界脳週間の講演より 脳は不思議がいっぱい, (編集: NPO 法人 脳の世紀推進会議), クバプロ, 東京, pp 39-97.
10. 柿木隆介 (2007) 第4章生体電気・磁気で体内の機能をみる. 第5節 脳磁図 (MEG) で何が分かるか. “非侵襲・可視化技術ハンドブック -ナノ・バイオ・医療から情報システムまで” (小川誠二・上野照剛監修), エヌ・ティー・エス, pp 438-453.
11. 柿木隆介 (2007) 各種ニューロイメージング手法を用いたヒトの脳内痛覚認知機構の解明. “ブレイン・デコーディング” (「脳を活かす」研究会 編), オーム社, 東京, pp 24-41.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. J Neurosci 27:75-83.
2. Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A & Takada M (2007) Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. Eur J Neurosci 25:2374-2382.
3. Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M & Nambu A (2007) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. Eur J Neurosci (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Nambu A (2007) Globus Pallidus internal segment. “GABA and the Basal Ganglia: From Molecules to Systems” Prog Brain Res 160 (Eds. Tepper JM, Abercrombie ED, Bolam JP), Elsevier, Amsterdam, pp135-150.
2. Nambu A (2007) Basal ganglia: physiological circuits. “New Encyclopedia of Neuroscience” (Ed. Squire L), Elsevier, New York (in press).

D. 研究関係著作

1. 南部篤 (2007) 大脳基底核をめぐる6つの問題. “Annual Review 神経”, 中外医学社, 東京, pp 15-26.
2. 南部篤 (2007) 脳の損傷・病態モデルによる研究: パーキンソン病を中心に. “ブレイン・マシン・インターフェース: 脳と機械をつなぐ”, オーム社, pp 126-138.
3. 南部篤 (2007) 大脳基底核の神経回路から大脳基底核疾患の病態を理解する. “神経変性疾患のサイエンス”, 南山堂, 東京, pp 156-169.

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

A. 英文原著

1. **Toth K, Wittner L, Urban Z, Doyle WK, Buzsaki G, Shigemoto R, Freund TF & Magloczky Z** (2007) Morphology and synaptic input of substance P receptor-immunoreactive interneurons in control and epileptic human hippocampus. *Neuroscience* 144:495-508.
2. **Luyt K, Slade TP, Dorward JJ, Durant CF, Wu Y, Shigemoto R, Varadi A & Molnar E** (2007) GABA_B receptors are expressed in developing oligodendrocytes. *J Neurochem* 100:822-840.
3. **Kuramoto E, Fujiyama F, Unzai T, Nakamura K, Hioki H, Furuta T, Shigemoto R, Ferraguti F & Kaneko T** (2007) Metabotropic glutamate receptor 4-immunopositive terminals of medium-sized spiny neurons selectively form synapses with cholinergic interneurons in the rat neostriatum. *J Comp Neurol* 500:908-922.
4. **Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnár E, Fujimoto K & Shigemoto R** (2007) Number and density of AMPA receptors in individual synapses in the rat cerebellum as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labeling. *J Neurosci* 27:2135-2144.
5. **Brewster AL, Chen Y, Bender RA, Yeh A, Shigemoto R & Baram TZ** (2007) 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* 17:702-712.
6. **Toyono T, Kataoka S, Seta Y, Shigemoto R & Toyoshima K** (2007) Expression of group II metabotropic glutamate receptors in rat gustatory papillae. *Cell Tissue Res* 328:57-63.
7. **Boyes J, Bolam JP, Shigemoto R & Stanford IM** (2007) Functional presynaptic HCN channels in the rat globus pallidus. *Eur J Neurosci* 25:2081-2092.
8. **Bender RA, Kirschstein T, Kretz O, Brewster AL, Richichi C, Rüschenschmidt C, Shigemoto R, Beck H, Frotscher M & Baram TZ** (2007) Localization of HCN1 channels to presynaptic compartments: novel plasticity that may contribute to hippocampal maturation. *J Neurosci* 27:4697-4706.
9. **Whitaker GM, Angoli D, Nazzari H, Shigemoto R & Accili EA** (2007) HCN2 and HCN4 isoforms self-assemble and co-assemble with equal preference to form functional pacemaker channels. *J Biol Chem* 282:22900-22909.
10. **Ladera C, Godino MD, Martín R, Luján R, Shigemoto R, Ciruela F, Torres M & Sánchez-Prieto J** (2007) The coexistence of multiple receptors in a single nerve terminal provides evidence for pre-synaptic integration. *J Neurochem* 103:2314-2326.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Masugi-Tokita M & Shigemoto R** (2007) High-resolution quantitative visualization of glutamate and GABA receptors at central synapses. *Curr Opin Neurobiol* 17:387-393.
2. **Fukazawa Y, Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Hagiwara A & Shigemoto R** (2007) SDS-digested freeze-fracture replica labeling (SDS-FRL). "Handbook of Cryo-Preparation Methods for Electron Microscopy". (Eds. Cavalier A, Spohner D, Humbel BM), CRC Press, Boca Raton, USA, pp 559-576.

5.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. **Kubota Y, Hatada S, Kondo S, Karube F & Kawaguchi Y** (2007) Neocortical inhibitory terminals innervate dendritic spines targeted by thalamocortical afferents. *J Neurosci* 27:1139-1150.
2. **Gulledge AT, Park SB, Kawaguchi Y & Stuart G** (2007) Heterogeneity of phasic cholinergic signalling in neocortical neurons. *J Neurophysiol* 97:2215-2229.
3. **Gulledge AT & Kawaguchi Y** (2007) Phasic cholinergic signaling in the hippocampus: functional homology with the neocortex? *Hippocampus* 17:327-332.

5.3 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. **Hagura N, Takei T, Hirose S, Aramaki Y, Matsumura M, Sadato N & Naito E** (2007) Activity in the posterior parietal cortex mediates visual dominance over kinesthesia. *J Neurosci* 27:7047-7053.
2. **Kansaku K, Carver B, Johnson A, Matsuda K, Sadato N & Hallett M** (2007) The role of the human ventral premotor cortex in counting successive stimuli. *Exp Brain Res* 178:339-350.
3. **Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N & Yanai K** (2007) Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: a human fMRI study. *Neuroimage* 36:706-717.
4. **Naito E, Nakashima T, Kito T, Aramaki Y, Okada T & Sadato N** (2007) Human limb-specific and non-limb-specific brain representations during kinesthetic illusory movements of the upper and lower extremities. *Eur J Neurosci* 25:3476-3487.
5. **Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe HC, Willingham DT & Cohen LG** (2007) Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Curr Biol* 17:1896-1902.
6. **Morita T, Itakura S, Saito DN, Nakashita S, Harada T, Kochiyama T & Sadato N** (2007) The role of the right prefrontal cortex in self-evaluation of the face: a functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* (in press).
7. **Nakashita S, Saito DN, Kochiyama T, Honda M, Tanabe HC & Sadato N** (2007) Tactile-visual integration in the posterior parietal cortex: a functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Bull* (in press).
8. **Toyoda H, Kashikura K, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A & Sadato N** (2007) Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Sadato N, Nakashita S & Saito DN** (2007) Pathways of tactile-visual crossmodal interaction for perception. *Behav Brain Sci* 30:218-219.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

1. **Seki K, Kizuka T & Yamada H** (2007) Reduction in maximal firing rate of motoneurons after 1-week immobilization of finger muscle in human subjects. *J Electromyogr Kinesiol* 17:113-120.
2. **Lee PH, Sooksawate T, Yanagawa Y, Isa K, Isa T & Hall WC** (2007) Identity of a pathway for saccadic suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:6824-6827.
3. **Sakatani T & Isa T** (2007) Quantitative analysis of spontaneous saccade-like rapid eye movements in C57BL/6 mice. *Neurosci Res* 58:324-331.
4. **Sato A, Nishimura Y, Oishi T, Higo N, Murata Y, Onoe H, Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T & Kojima T** (2007) Differentially expressed genes among motor and prefrontal areas of macaque neocortex. *Biochem Biophys Res Commun* 362:665-669.
5. **Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Tsukada H & Isa T** (2007) Activation of parieto-frontal stream during reaching and grasping studied by positron emission tomography in monkeys. *Neurosci Res* 59:243-250.
6. **Nishimura Y, Onoe T, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H & Isa T** (2007) Time-dependent central compensatory mechanism of finger dexterity after spinal-cord injury. *Science* 318:1150-1155.
7. **Ikeda T & Hikosaka O** (2007) Positive and negative modulation of motor response in primate superior colliculus by reward expectation. *J Neurophysiol* 98:3163-3170.
8. **Kaneda K, Phongphanphanee P, Katoh T, Isa K, Yanagawa Y, Obata K & Isa T** (2008) Regulation of burst activity through pre- and postsynaptic GABA_B receptors in mouse superior colliculus. *J Neurosci* 28:816-827.

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Isa T, Ohki Y, Alstermark B, Pettersson L-G & Sasaki S** (2007) Direct and indirect corticomotoneuronal pathways and hand/arm movements. *Physiology* 22:145-152.
2. **Pettersson L-G, Alstermark B, Blagovechtchenski E, Isa T & Sasaki S** (2007) Skilled digit movements in feline and primate—recovery after selective spinal cord lesions. *Acta Physiol (Oxf)* 189:141-154.
3. **Alstermark B, Isa T, Pettersson L-G & Sasaki S** (2007) The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control. *Acta Physiol (Oxf)* 189:123-140.
4. **Sakatani T & Isa T** (2007) Superior colliculus and saccade generation in mice. “Eyes, Retina and Visual System of the Mouse” (Eds. Calupa Leo M, Williams R), MIT Press (in press).

D. 研究関係著作

1. **関和彦** (2007) 随意運動の制御におけるシナプス前抑制の役割. “ブレインサイエンスレビュー 2006”, クバプロ, 東京, pp 155-178.
2. **西村幸男, 伊佐正** (2007) 皮質脊髓路損傷後の手指の巧緻運動の機能回復メカニズム—霊長類モデルでの研究—. *Brain Nerve* 59:511-520.

3. 伊佐正 (2007) 脳・脊髄損傷後の機能回復に関する研究の動向. “ブレイン・マシン・インタフェース 脳と機械をつなぐ”, 「脳を活かす」研究会編, オーム社, 東京, pp 102-124.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Wake H, Watanabe M, Moorhouse AJ, Kanematsu T, Horibe S, Matsukawa N, Asai K, Ojika K, Hirata M & Nabekura J (2007) Early changes in KCC2 phosphorylation in response to neuronal stress results in functional downregulation. *J Neurosci* 27:1642-1650.
2. 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 H (2007) Phospholipase C-related inactive protein is involved in trafficking of gamma2 subunit containing GABA_A receptor to cell surface. *J Neurosci* 27:1692-1701.
3. Kanematsu T, Fujii M, Mizokami A, Kittler JT, Nabekura J, Moss SJ & Hirata M (2007) Phospholipase C-related inactive protein is implicated in the constitutive internalization of GABA_A receptors mediated by clathrin and AP2 adaptor complex. *J Neurochem* 101:898-905.
4. Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K & Tsuchiya S (2007) Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 48:837-844.
5. Nishimaki T, Jang IS, Ishibashi H, Yamaguchi J & Nabekura J (2007) Reduction of metabotropic glutamate receptor-mediated heterosynaptic inhibition of developing MNTB-LSO inhibitory synapses. *Eur J Neurosci* 26:323-330.
6. Shimada H, Uta D, Nabekura J & Yoshimura M (2007) Involvement of Kv channel subtypes on GABA release in mechanically dissociated neurons from the rat substantia nigra. *Brain Res* 1141:74-83.
7. Eto K, Arimura Y, Nabekura J, Noda M & Ishibashi H (2007) The effect of zinc on glycinergic inhibitory postsynaptic currents in rat spinal dorsal horn neurons. *Brain Res* 1161:11-20.
8. Takatsuru Y, Iino M, Tanaka K & Ozawa S (2007) Contribution of glutamate transporter GLT-1 to removal of synaptically released glutamate at climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neurosci Lett* 420:85-89.
9. Ishibashi H, Jang IS & Nabekura J (2007) High potassium-induced facilitation of glycine release from presynaptic terminals on mechanically dissociated rat spinal dorsal horn neurons in the absence of extracellular calcium. *Neuroscience* 146:190-201.

D. 研究関係著作

1. 鍋倉淳一 (2007) 神経回路の発達—子供の脳から大人の脳へ. “子供の脳から大人の脳へ”, NPO 法人 脳の世紀推進会議編, クバプロ, 東京, pp 43-68.
2. 鍋倉淳一 (2007) 発達する脳を光で見よう. “爆発する光科学の世界” (立花隆 監修), クバプロ, 東京, pp 195-213.

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. **Fujimoto W, Shiuchi T, Miki T, Minokoshi Y, Takahashi Y, Takeuchi A, Kimura K, Saito M, Iwanaga T & Seino S** (2007) Dmbx1 is essential in AgRP action. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:15514-15519.
2. **Nara N, Nakayama Y, Okamoto S, Tamura H, Kiyono M, Muraoka M, Tanaka K, Taya C, Shitara H, Ishii R, Yonekawa H, Minokoshi Y & Hara T** (2007) Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance. *J Biol Chem* 282:30794-30803.
3. **Arai N, Masuzaki H, Tanaka T, Ishii T, Yasue S, Kobayashi N, Tomita T, Noguchi M, Kusakabe T, Fujikura J, Ebihara K, Hirata M, Hosoda K, Hayashi T, Sawai H, Minokoshi Y & Nakao K** (2007) Ceramide and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase are two novel regulators of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity in cultured preadipocytes. *Endocrinology* 148:5268-5277.
4. **Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto O, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y & Kadowaki T** (2007) Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6:1-14.
5. **Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, Ishii T, Arai N, Kobayashi N, Tomita T, Kusakabe T, Noguchi M, Fujikura J, Miyanaga F, Ebihara K, Hirata M, Hosoda K, Shiuchi T, Yamamoto H, Hayashi T, Minokoshi Y & Nakao K** (2007) Activation of the central melanocortin system mediates the restoration of skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed high fat diet. *Cell Metabolism* 5:395-402.
6. **Miura S, Kawanaka K, Kai Y, Tamura M, Goto M, Shiuchi T, Minokoshi Y & Ezaki O** (2007) An increase in murine skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) mRNA in response to exercise is mediated by beta-adrenergic receptor activation. *Endocrinology* 148:3441-3448.
7. **Suzuki A, Okamoto S, Lee S, Saito K, Shiuchi T & Minokoshi Y** (2007) Leptin stimulates fatty acid oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene expression in mouse C2C12 myoblasts by changing the subcellular localization of the alpha2 form of AMP-activated protein kinase. *Mol Cell Biol* 27:4317-4327.

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2007) 摂食代謝調節と肥満 –レプチンによるエネルギー代謝調節機構とその異常–. *Adiposcience* 4:261-269.
2. 箕越靖彦 (2007) メタボリックシンドロームはなぜ起こる. *総研大ジャーナル* 12:40-45.
3. 鈴木敦, 箕越靖彦 (2007) AMP キナーゼとエネルギー代謝調節. “解明が進むメタボリックシンドローム” (春日雅人, 伊藤裕, 箕越靖彦 編) *実験医学* 25:2298-2305.
4. 鈴木敦, 箕越靖彦 (2007) AMP キナーゼによるエネルギー代謝調節作用. “特集 メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線” *医学のあゆみ* 220:1099-1104.

5. 箕越靖彦 (2007) エネルギー燃焼メカニズム. “カラー版 糖尿病学 基礎と臨床” (門脇孝 他 編), 西村書店, 東京, pp 470-474.
6. 箕越靖彦 (2007). AMP キナーゼ. “カラー版 糖尿病学 基礎と臨床” (門脇孝 他 編), 西村書店, 東京, pp 534-540.

7 脳機能計測センター

7.1 形態情報解析室

A. 英文原著

1. **Mun JY, Arii T, Hama K & Han SS** (2007) Rhabdomere formation in late pupal stage of *Drosophila melanogaster*; Observation using high-pressure freezing and freeze-substitution, and high-voltage electron microscopy. *Korean J Electron Microsc* 37:35-42.
2. **Nishida T, Arii T, Takaoka A, Yoshimura R & Endo Y** (2007) Three-dimensional, computer-tomographic analysis of membrane proteins (TrkA, caveolin, clathrin) in PC12 cells. *Acta Histochem Cytochem* 40:93-99.
3. **Nishida T, Nishikawa Y, Jinnai H, Arii T, Yoshimura R & Endo Y** (2007) Ultrastructural localization of the neurotrophin receptor (TrkA) in cultured rat pheochromocytoma PC12 Cells: three-dimensional image analysis by high voltage electron microscopy. *Biomed Res* 28:161-167.

C. 英文総説 (査読あり)

1. **Furuya S & Furuya K** (2007) Subepithelial fibroblasts in intestinal villi: roles in intercellular communication. *Int Rev Cytol* 264:165-223.

7.2 生体情報解析室

A. 英文原著

1. **Wei C, Nagai T, Wei W, Nemoto T, Awais M, Niwa O, Kurita R & Baba Y** (2007) New advances in Nanomedicine: Diagnosis and Preventive Medicine. *Med Clin N Am* 91:871-879.
2. **Hatakeyama H, Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T & Kasai H** (2007) Two cAMP-dependent pathways differentially regulate exocytosis of large dense-core and small vesicles in beta cells. *J Physiol* 582:1087-1098.

D. 研究関係著作

1. **根本知己** (2007) 2光子顕微鏡による in vivo 可視化技術. “別冊化学「分子イメージング最前線：蛍光プローブが拓くライフサイエンスの未来」, 化学同人, pp 77-82.

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

A. 英文原著

1. **Amemiya K, Hirabayashi M, Ishikawa H, Fukui Y & Hochi S** (2007) The ability of whale haploid spermatogenic cells for inducing calcium oscillations and its relevance to oocyte activation. *Zygote* 15:103-108.
2. **Ito J, Shimada M, Hochi S & Hirabayashi M** (2007) 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* 67:475-485.
3. **Ito J, Kato M, Hochi S & Hirabayashi M** (2007) Effect of enucleation on inactivation of cytostatic factor activity in matured rat oocytes. *Cloning Stem Cells* 9:257-266.
4. **Fukui Y, Iwayama H, Matsuoka T, Nagai H, Koma N, Mogoe T, Ishikawa H, Fujise Y, Hirabayashi M, Hochi S, Kato H & Ohsumi S** (2007) Attempt at intracytoplasmic sperm injection of in vitro matured oocytes in common minke whales (*Balaenoptera acutorostrata*) captured during the Kushiro Coast Survey. *J Reprod Dev* 53:645-952.
5. **Hochi S, Watanabe K, Kato M & Hirabayashi M** (2007) Live rats resulting from injection of oocytes with spermatozoa freeze-dried and stored for one year. *Mol Reprod Dev* (in press).
6. **Hirabayashi M, Kato M, Amemiya K & Hochi S** (2007) Direct comparison between ICSI-mediated DNA transfer and pronuclear DNA microinjection for producing transgenic rats. *Exp Anim* (in press).

D. 研究関係著作

1. 平林 真澄, 保地 眞一 (2007) ラットの ICSI (卵細胞質内精子注入法) を利用して -外来遺伝子の導入ならびに精子の凍結乾燥-。 *実験動物技術* 42:51-56.

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

A. 英文原著

1. **Sugiura Y, Shimma S, Moriyama Y & Setou M** (2007) Direct analysis of cultured cell with matrix-assisted laser desorption/ionization on a transparent conductive film. *J Mass Spectrom Soc Jpn* 55:25-31.
2. **Setou M, Ageta H, Sugiura Y & Shimma S** (2007) Towards the mass microscopic analysis of human brain: Expectation to the expansion of brain bank. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:S21.
3. **Suzuki Y, Miseki K, Shimma S, Setou M, Suzuki A, Nagae N & Suzuki M** (2007) Separation of pyridylaminated oligosaccharides by high performance liquid chromatography on a C30 reversed-phase column. *BUNSEKI KAGAKU* 56:191-194.
4. **Shimada A, Niwa H, Tsujita K, Suetsugu S, Nitta K, Hanawa-S K, Akasaka R, Nishino Y, Toyama M, Chen L, Liu Z J, Wang B C, Yamamoto M, Terada T, Miyazawa A, Tanaka A, Sugano S, Shirouzu M, Nagayama K, Takenawa T & Yokoyama S** (2007) Curved EFC/F-BAR-Domain Dimers Are Joined End to End into a Filament for Membrane Invagination in Endocytosis. *Cell* 129:761-772.
5. **Kaneko Y, Nitta K & Nagayama K** (2007) Observation of in vivo DNA in ice embedded whole cyanobacterial cells by Hibert differential contrast transmission electron microscopy (HDC-TEM). *J Plasma Fusion Res* (in press).

6. **Minkov D & Nagayama K** (2007) Chemical Changes of Evaporated a-C Films upon UV Ashing, Hydration, and Drying. *Z Phys Chem* 1:21-22.
7. **Yui H, Minamikawa H, Danev R, Nagayama K, Kamiya S & Shimizu T** (2007) Growth Process and Molecular Packing of a Self-assembled Lipid Nanotube: Phase-contrast Transmission Electron Microscopy and XRD Analyses. *Langmuir* (in press).
8. **Furuhata M, Danev R, Nagayama K, Yamada Y, Kawakami H, Toma K, Hattori Y & Maitani Y** (2007) Decaarginine - PEG - artificial lipid/DNA complex for gene delivery: nanostructure and transfection efficiency. *J Nanosci Nanotechnol* (in press).
9. **Shimma S, Sugiura Y, Hayasaka T, Hoshikawa Y, Noda T & Setou M** (2007) MALDI-based imaging mass spectrometry revealed abnormal distribution of phospholipids in colon cancer liver metastasis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 855:98-103.
10. **Shimma S & Setou M** (2007) Mass microscopy revealed the distinct localization of heme B (m/z 616) in colon cancer liver metastasis. *J Mass Spectrom Soc Jpn* 55:145-148.
11. **Shimma S, Sugiura Y, Hayasaka T, Zaima N, Matsumoto M & Setou M** (2007) Mass imaging and identification of biomolecules with MALDI-QIT-TOF-based system. *Anal Chem* (in press).
12. **Lee RHK, Iioka H, Ohashi M, Iemura S, Natsume T & Kinoshita N** (2007) XRab40 and XCullin5 form a ubiquitin ligase complex essential for the noncanonical Wnt pathway. *EMBO J* 26:3592-3606.
13. **Geden SE, Gardner RA, Fabbrini M, Ohashi M, Phanstiel O & Teter K** (2007) Lipopolyamine treatment increases the efficacy of intoxication with saporin and an anti-cancer saporin conjugate. *FEBS J* 274:4825-4836.
14. **Hirano T, Kuroda K, Kataoka M & Hayakawa Y** (2007) Binding affinity of a peptide-nucleic acid containing pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H,3H,6H,8H)-tetraone as a nucleobase for oligonucleotides. *Nucleic Acids Symp Ser* 51:257 - 258.
15. **Hirano T, Kuroda K, Kodama H, Kataoka M & Hayakawa Y** (2007) Preparation of an artificial ribonucleoside with pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H,3H,6H,8H)-tetraone as a base and its discriminating ability for natural nucleosides. *Letters in Organic Chemistry* 4:530 - 534.

D. 研究関係著作

1. 永山國昭, 竹岡敬和 (2007) ゲルの体積相転移 (1978 年: 田中豊一). *高分子* 56:26-27.
2. 永山國昭, 喜多山篤 (2007) 見えないものを見る 一位相差顕微鏡の生物学への応用. *バイオサイエンスとインダストリー* 65:25-27.
3. 永山國昭 (2007) 見えなかったものを見る: 位相差顕微鏡. *細胞工学* 26:1074-1081.
4. 瀬藤光利, Ron M. A. Heeren, Markus Stoeckli, 新聞秀一, 松本峰男 (2007) 質量分析顕微鏡の進歩. *生化学* 79:874-879.
5. 瀬藤光利, 松本峰男, 細川直史, 杉浦悠毅, 早坂孝宏 (2007) 質量顕微鏡の開発. *顕微鏡学会誌* (in press).
6. 村上政隆, 丁ウエイ (2007) 漢方薬の唾液分泌増強機構の調査研究. *日中医学* 22:55-55.
7. 新聞秀一, 杉浦悠毅, 瀬藤光利 (2007) 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* 2月号:192-195.
8. 瀬藤光利, 上田洋司, 杉浦悠毅, 新聞秀一, 松本峰男 (2007) 顕微質量分析装置で生命をはかる. *バイオニクス* 2月号:53-57.
9. 瀬藤光利, 新聞秀一, 早坂孝宏 (2007) 糖脂質のマスイメージング. *Functional Glycomics News Letter*

9:63-67.

10. 浅井さやか, 瀬藤光利 (2007) 開発が進む質量分析顕微鏡. 現代化学 434(5月号):51-55.
11. 瀬藤光利, 向井政博 (2007) 顕微質量分析装置の開発. Medical Science Digest New Technology 33(13):1205-1206.

E. その他

1. 瀬藤光利 (2007) 神経科学とアートの出会い. Ohm Bulletin (in press).
2. 瀬藤光利 (2007) 質量分析で分子の局在を見る. 科学新聞 BMB2007 特集・ワークショップ紹介 (in press).
3. 瀬藤光利 (2008) 質量顕微鏡というイノベーション. バイオインダストリー, 2月号 67-75.
4. 永山國昭 (2007), 解説, モルフォブルーに見る科学と芸術の出会い. 色材協会誌 79:539-544.
5. 村上政隆, M.R. Bonati, A. Riva (2007) ファブリキウスの「静脈弁」について:ハーベイ没後 350 年を記念して. 日生誌 69:54-70.
6. 瀬藤光利 (2007) 荒木作品が世界最高の学術誌の表紙を飾るまで. ユリイカ 11 月臨時増刊号 78-83.

9.2 神経分化研究部門

A. 英文原著

1. Murata Y & Okamura Y (2007) Depolarization activates the phosphoinositide phosphatase Ci-VSP, as detected in *Xenopus* oocytes coexpressing sensors of PIP2. J Physiol 583:875-889.
2. McLean DL, Fan J, Higashijima S, Hale ME & Fetcho JR (2007) A topographic map of recruitment in spinal cord. Nature 446:71-5.
3. Ohtsuka Y & Okamura Y (2007) Voltage-dependent calcium influx mediates maturation of myofibril arrangement in ascidian larval muscle. Dev Biol 301:361-73.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Okamura Y (2007) Biodiversity of voltage sensor domain proteins. Pflügers Archiv 454:361-71.

D. 研究関係著作

1. Fetcho JR, Higashijima S & McLean DL (2007) Zebrafish and motor control over the last decade. Brain Res Rev (in press).
2. 岡村康司, 佐々木真理 (2007) ファゴサイトーシスと膜電位変化. 生化学 79:454-458.
3. 木村有希子, 佐藤千恵, 東島真一 (2007) in vivo イメージングのためのプローブ〜ゼブラフィッシュの蛍光イメージング. 実験医学増刊号 蛍光・発光試薬の選び方と使い方, 羊土社, 東京, pp 125-130.
4. 西野敦雄 (2007) 海産無脊椎動物の発生と進化. “動物の形態進化のメカニズム” (佐藤矩行, 倉谷滋 編) 「シリーズ 21 世紀の動物科学」 第 3 巻所収, 日本動物学会, 培風館, 東京, pp 75-107.
5. 西野敦雄, 和田 洋, 倉谷 滋 (2007) 無脊椎動物から脊椎動物を導く. “動物の形態進化のメカニズム” (佐藤矩行, 倉谷滋 編) 「シリーズ 21 世紀の動物科学」 第 3 巻所収, 日本動物学会, 培風館, 東京, pp 108-116.

9.3 細胞生理研究部門

A. 英文原著

1. **Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A & Tominaga M** (2007) Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by TRPV4. *J Neurosci* 27:1566-1575.
2. **Fujita F, Moriyama T, Higashi T, Shima A & Tominaga M** (2007) Methyl *p*-hydroxybenzoate (methyl paraben) causes pain sensation through TRPA1 activation. *Br J Pharmacol* 151:134-141.
3. **Dai Y, Wang S, Tominaga M, Yamamoto S, Fukuoka T, Higashi T, Kobayashi K, Obata K, Yamanaka H & Noguchi K** (2007) Potentiation of TRPA1 activity by PAR-2 through PLC/PIP₂-dependent mechanisms contributes to inflammatory pain. *J Clin Invest* 117:1979-1987.
4. **Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, Obuse C, Togashi K, Tominaga M, Kita N, Tomiyama K, Iijima J, Nabeshima Y, Fujioka M, Asato R, Tanaka S, Kojima K, Ito J, Nozaki K, Hashimoto N, Ito T, Nishio T, Uchiyama T, Fujimori T & Nabeshima Y** (2007) α -Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 316:1615-1618.
5. **Togashi K, Inada H & Tominaga M** (2007) Inhibition of TRPM2 channels by 2-APB. *Br J Pharmacol* (in press).

B. 和文原著

1. 浅野豪文, 張振龍, 宇野秀隆, 手老龍吾, 鈴井光一, 中尾聡, 皆藤孝, 柴崎貢志, 富永真琴, 内海裕一, 宇理須恒雄 (2007) SOI 基盤を用いたブレーナー型パッチクランプバイオセンサーの製作. *表面科学* 28:385-390.

D. 研究関係著作

1. **Tominaga M** (2007) TRPV1 Modulation by P2Y Receptors. “Encyclopedia of Pain” (Eds. Schmidt RF, Willis WD), Springer-Verlag, Berlin, pp 2565-2568.
2. **Tominaga M** (2007) Vanilloid Receptor Pathways. “Handbook of Contemporary Neuropharmacology” Vol. 2 (Eds. Sibley D et al), John Wiley & Sons, Hoboken, pp 727-744.
3. **Tominaga M** (2007) Nociception and TRP Channels. “Handbook of Experimental Pharmacology” Vol. 179 (Eds. Flockerzi V, Nilius B), Springer, Heidelberg, pp 489-505.
4. 富永真琴 (2007) 感覚神経や皮膚で温度を感じるメカニズム. “脳は不思議がいっぱい”(NPO 法人脳の世紀推進会議 編), クバプロ, pp 99-137.
5. 富永真琴 (2007) 細胞膜センサーとは. *バイオニクス* 26:28-29.
6. 曾我部隆彰, 富永真琴 (2007) 細胞膜温度センサー. *バイオニクス* 26:44-50.
7. 富永真琴 (2007) アレルギー疾患における温度感受性 TRP チャネルの役割. *アレルギー・免疫* 14:11-15.
8. 稲田仁, 富永真琴 (2007) 温度・辛味・酸味センサー: TRP チャネルの多様性. *細胞工学* 26:878-882.
9. 富永真琴 (2007) cyclic ADP-ribose による TRPM2 の活性化とインスリン分泌. *内分泌・糖尿病科* 25:273-278.
10. 富永真琴 (2007) TRP チャネルと侵害刺激受容. *医学のあゆみ* 223:663-667.
11. 稲田仁, 富永真琴 (2007) TRP チャネルによるインスリン分泌制御. “分子糖尿病学の進歩”, 金原出版 (in press).
12. **Tominaga M** (2007) Peripheral Nociceptors. “Pain Gene, synapse and disease” (Ed. Zhuo M), Elsevier, San Diego (in press).

10 動物実験センター

A. 英文原著

1. **Kimura T, Koike T, Matsunaga T, Sazi T, Hiroe T & Kubota M** (2007) Evaluation of a medetomidine-midazolam combination for immobilizing and sedation in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). J Am Assoc Lab Anim Sci 46:33-38.
2. **Kimura T** (2007) Dermal melanocytosis in Japanese monkeys. Comp Med 57:305-310.
3. **Kimura T** (2007) Contact hypersensitivity to stainless steel cages (chromium metal) in hairless descendants of Mexican hairless dogs. Environ Toxicol 22:176-184.
4. **Kimura T, Yamada H, Tsubouchi K & Doi K** (2007) Accelerating effects of silk fibroin on wound healing in hairless descendants of Mexican hairless dogs. J Appl Sci Res 3:1306-1314.
5. **Kimura T & Doi K** (2007) An experimental animal model for photoallergic contact dermatitis. Res J Med Med Sci (in press).

D. 研究関係著作

1. **木村透** (2007) 動物とヒトの比較腫瘍学: 特集にあたって. アニテックス 19:3-4.
2. **木村透** (2007) 伴侶動物の腫瘍バンクの意義. アニテックス 19:5-12.

第 VI 部

資料：研究関係

1 共同研究および共同利用研究による顕著な業績

1. Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, Ishii T, Arai N, Kobayashi N, Tomita T, Kusakabe T, Noguchi M, Fujikura J, Miyanaga F, Ebihara K, Hirata M, Hosoda K, Shiuchi T, Yamamoto H, Hayashi T, Minokoshi Y & Nakao K (2007) Activation of the central melanocortin system mediates the restoration of skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed high fat diet. *Cell Metabolism* 5:395-402.

この論文は京都大学との共同研究で、実験は一部生理研で行われた。骨格筋の AMPK 活性が中枢神経系のメラノコルチン受容体によって制御されることを初めて明らかにした。

2. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto O, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y & Kadowaki T (2007) Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6:1-14.

この論文は東京大学との共同研究で、実験は一部生理研で行われた。脂肪細胞産生ホルモン・アディポネクチンが視床下部 AMPK を介して摂食を促進することを初めて明らかにした。

3. Fujimoto W, Shiuchi T, Miki T, Minokoshi Y, Takahashi Y, Takeuchi A, Kimura K, Saito M, Iwanaga T & Seino S (2007) Dmbx1 is essential in AgRP action. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 15514-15519.

この論文は神戸大学との共同研究で、実験は一部生理研で行われた。胎生期に脳幹において一過性に発現する Dmbx1 転写因子が神経ペプチド AgRP の摂食促進作用に必須であることを初めて明らかにした。

4. Mun JY, Ariei T, Hama K & Han SS (2007) Rhabdomere formation in late pupal stage of *Drosophila melanogaster*; Observation using high-pressure freezing and freeze-substitution, and high-voltage electron microscopy. *Korean J Electron Microsc* 37, 35-42.

ショウジョウバエ複眼網膜のラブドメアを形成する過程を観察するために、高圧急速凍結法と凍結置換法を用いてサナギ末期の試料を作成し、超高圧電子顕微鏡により観察を行った結果、形成過程において新たに中間体を見出したのでその形成過程を考察している。

5. Nishida T, Ariei T, Takaoka A, Yoshimura R & Endo Y (2007) Three-dimensional, computer-tomographic analysis of membrane proteins (TrkA, caveolin, clathrin) in PC12 cells. *Acta Histochem. Cytochem.* 40:93-99.

この論文は京都工芸繊維大学との共同研究で、臨界点乾燥法により培養神経細胞 (PC12 細胞) の全載試料を作成しこの細胞内の膜蛋白質 (TrkA, caveolin, clathrin) の 3 次元的配置を超高圧電子顕微鏡コンピュータモ グラフィー手法を用いて解析したものである。神経栄養受容体 TrkA 免疫反応はカベオラではなくクラスリンにより構成される膜陥入部位に局在していることを示した。

6. Nishida T, Nishikawa Y, Jinnai H, Ariei T, Yoshimura R, Endo Y (2007) Ultrastructural localization of the neurotrophin receptor (TrkA) in cultured rat pheochromocytoma PC12 Cells: three-dimensional image analysis by high voltage electron microscopy. *Biomed Res* 28 :161-167.

この論文は京都工芸繊維大学との共同研究で、臨界点乾燥法により培養神経細胞 (PC12 細胞) の全載試料を作成しこの細胞内の膜蛋白質 (TrkA) の 3 次元的立体配置を免疫細胞化学的に染色して、超高圧電子顕微鏡コンピュータトモグラフィーを用いて解析したものである。

7. Nishida T, Nishikawa Y, Jinnai H, Ariei T, Yoshimura R & Endo Y (2007) Ultrastructural localization of the neurotrophin receptor (TrkA) in cultured rat pheochromocytoma PC12 Cells: three-dimensional image analysis by high voltage electron microscopy. *Biomed Res* 28:161-167.

京都工芸繊維大学との共同研究で、臨界点乾燥法により培養神経細胞 (PC12 細胞) の全載試料を作成し

この細胞内の膜蛋白質 (TrkA) の 3 次元的立体配置を免疫細胞化学に染色して、超高压電子顕微鏡コンピュータトモグラフィーを用いて予測したものである。

8. Lee KJ, Jung JG, Arai T, Imoto K & Rhyu IJ (2007) Morphological changes in dendritic spines of Purkinje cells associated with motor learning. *Neurobiol Learn Mem* 88:445-450.

Hama, Arai, Kosaka (J Electron Microsc Tech 12:80-87,1993) の論文をバックグラウンドに、運動に伴う小脳のプルキニエ神経細胞樹状突起スパインの三次元的形態変化を超高压電子顕微鏡を用いて定量的に解析したもの。立体観察解析をして運動に伴ってスパインの数、長さなどが増加することを明らかにした応用研究である。

9. Ohtsuka Y & Okamura Y (2007) Voltage-dependent calcium influx mediates maturation of myofibril arrangement in ascidian larval muscle. *Dev Biol* 301:361-373.

筋発生における電位依存性 Ca チャネルと膜電位変化の役割に関する産総研 (大塚幸雄博士) との共同研究である。電位依存性 Ca チャネルが発生過程で発現することが知られているが、その役割については明確でなかった。哺乳類の発生過程は時間がかかりカスケードも複雑であること、電位依存性 Ca チャネルの数が多いため、複数の遺伝子産物の関与により分子と機能の関連を解析することが困難であることなどの問題点があった。産総研の大塚博士と共同で、遺伝子重複の少ない尾索動物ホヤをモデル系として用い、発生初期から発現する Ca チャネルの遺伝子発現をアンチセンスオリゴ DNA により抑制させ、効果を解析した。その結果、Ca チャネルの機能を阻害すると筋細胞におけるミクロフィラメントの配向に異常が生じることが明らかになった。Ca チャネルの活性を介する収縮そのものが筋の形態成熟に重要であることが明らかになった。

10. Lu X, Miyachi S, Ito Y, Nambu A & Takada M (2007) Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur J Neurosci* 25:2374-2382.

この論文は順天堂大学、東京都神経科学総合研究所との共同研究で、小脳から大脳皮質運動野への投射様式を、狂犬病ウイルスを用いて調べたものである。

11. Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Watanabe S & Kakigi R (2007) Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 34:399-406.

この論文は中央大学文学部との共同研究で、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて乳児の顔認知に関する脳活動を検索したものである。正立顔に対しては、野菜や倒立顔に比して右半球の頭頂・側頭部の血流が有意に増加しており、既に 5 ヶ月程度の乳児でもきちんと顔を認識していることを明らかにした。この研究は朝日、読売、毎日など多くの新聞で紹介された。

12. Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M, Watanabe S & Kakigi R (2007) When do infants differentiate profile face from frontal face? A near-infrared spectroscopic study. *Hum Brain Mapp* (in press).

この論文は中央大学文学部との共同研究で、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて乳児の顔認知に関する脳活動を検索したものである。この研究では、横顔を見極める能力がいつ頃から身につくかを調べるために、5 ヶ月と 8 ヶ月の 2 つの月齢の乳児グループに対して、正面顔、横顔、野菜を示したところ、5 ヶ月では横顔に対しては血流は増加しなかったが、8 ヶ月では右半球の頭頂・側頭部の血流が有意に血流が増加しており、5 ヶ月から 8 ヶ月の間に横顔認知能力が獲得されることが示唆された。

13. Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R & Goto F (2007) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17:1139-1146.

この論文は群馬大学医学部麻酔科との共同研究で、機能的 MRI を用いて注射などのような痛そうな画像を

見せた時の脳活動を調べたものである。すると、実際に痛み刺激を与えた場合とほぼ同様の部位の脳血流の上昇が見られ、「心の痛み」という感覚が実際に存在することが示唆された。この研究は朝日など多くの新聞で紹介された。

14. Hoshiyama M, Okamoto H & Kakigi R (2007) Priority of repetitive adaptation to mismatch response following un-discriminable auditory stimulation: A magnetoencephalographic study. *Eur J Neurosci* 25:854-862.

この論文は名古屋大学医学部保健学科との共同研究で、脳磁図を用いて意識下での聴覚野の活動をミスマッチ反応という特殊な反応を用いて解析したものである。区別することが困難な数種類の聴覚刺激を用いて、ミスマッチ反応を調べたところ、反復刺激に対する反応に対する慣れの効果が明瞭に示された。

15. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C & Kakigi R (2007) Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47:409-414.

この論文は日本大学医学部脳神経外科との共同研究である。治療困難な脳血管障害後の痛みに対して、運動野の刺激が効果的であるが、最も効果的な部位の同定は容易ではない。運動野を刺激して脊髄から記録される反応を詳細に解析することにより、最適刺激部位の同定が容易となることを明らかにした。

16. Hagura N, Takei T, Hirose S, Aramaki Y, Matsumura M, Sadato N & Naito E (2007) Activity in the posterior parietal cortex mediates visual dominance over kinesthesia. *J Neurosci* 27:7047-7053.

この論文は京都大学との共同研究で、機能的 MRI を用いて、身体図式を保つ上で頭頂葉後部領域が重要な役割をはたすことが示された。

17. Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnár E, Fujimoto K & Shigemoto R (2007) Number and Density of AMPA Receptors in Individual Synapses in the Rat Cerebellum as revealed by SDS-Digested Freeze-Fracture Replica Labeling. *J Neurosci* 27:2135-2144.

凍結割断レプリカ標識法の開発者である、福井県立大学の故 藤本和教授との共同研究によりこの方法を改良し小脳に適用することによって、グルタミン酸受容体の数と密度を精密に測定したもの。

18. Shimada A, Niwa H, Tsujita K, Suetsugu S, Nitta K, Hanawa-S K, Akasaka R, Nishino Y, Toyama M, Chen L, Liu Z J, Wang B C, Yamamoto M, Terada T, Miyazawa A, Tanaka A, Sugano S, Shirouzu M, Nagayama K, Takenawa T, Yokoyama S (2007) Curved EFC/F-BAR-domain dimers are joined end to end into a filament for membrane invagination in endocytosis, *Cell* 129:761-772.

この論文は、理化学研究所、東京大学との共同研究で、細胞表面からの物質の取り込み初期過程（エンドサイトシス）における、蛋白質、脂質膜複合体構造を明らかにしたものである。位相差低温電顕により、脂質の周りに約 4 nm の間隔で蛋白質フィラメントが連続的に巻きつき、チューブ化を行っている示された。

2 国際共同研究

2.1 生理学研究所に長期滞在した外国人研究者との共同研究

(A) 統合生理研究系生体システム研究部門

共同研究者：喜多 均 教授 (テネシー大学医学部, USA)

研究テーマ：霊長類を用いた大脳基底核の機能に関する研究

喜多博士は大脳基底核における世界的な研究者の一人であり、主にラットを用いて電気生理学的手法や神経解剖学的手法など、幅広い方法を駆使して、大脳基底核について機能と形態の両面から明らかにする研究を行っている。なかでも喜多博士らが提唱した、視床下核が大脳基底核全般に影響を与え、大脳基底核全体のドライビングフォースになっているという概念は、広く受け入れられ高く評価されている。喜多博士と生体システム研究部門の南部教授らは、十年近く大脳基底核の機能について共同研究を行ってきた。喜多博士は、米国

テネシー大学において、ラット・マウスの脳スライス標本を用いて、大脳基底核の単一のニューロンの性質について調べており、一方、本研究部門は、生理学研究所において、主に霊長類の大脳基底核からニューロン活動を記録することにより、脳というシステムの中で大脳基底核が、どのように働いているかを中心に検索している。そして、それぞれの成果を基に仮説を立て、毎年 1~3 ヶ月間ほど霊長類を用いた共同実験を生理学研究所にて行っている。

Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. J Neurosci 27:75-83.

(B) 統合生理研究系生体システム研究部門

共同研究者：田 風 博士 (講師, 厦門大学医学院, 中国)

研究テーマ：GAD ノックアウトマウスを用いた大脳基底核の機能に関する研究

これまで生体システム研究部門では、大脳基底核の機能、基底核疾患の病態生理について、主に霊長類の脳から神経活動を記録することにより研究を行ってきた。一方、げっ歯類とくにマウスなどにおいては、大脳基底核疾患のモデル動物が多く作成されてきている。基底核疾患の病態生理の理解のためには、このようなげっ歯類のモデル動物からの記録が不可欠であるとの考えから、生体システム研究部門においてもげっ歯類からの記録を始めている。一方、大脳基底核の神経細胞の多くは、抑制性の神経伝達物質である GABA 作動性である。この GABA の機能を探るため、田博士は平成 18 年初めより 7 ヶ月間、当研究部門において、GABA 合成酵素である GAD をノックアウトしたマウスを用い実験を行ってきた。今回、この研究を更に進めるため、2007(平成 19) 年 6 月 14 日から 9 月 15 日までの 3 ヶ月間、生理学研究所外国人研究員として当研究部門において実験を行った。その結果、このマウスにおいては基底核の途中の情報処理が障害されているが、最終段階では正常化しているという所見が得られた。これは、本マウスが重篤な運動障害を示さないことと符合していると考えられる。現在、これらの実験のデータ整理を行っているところである。

(C) 岡崎統合バイオサイエンスセンター細胞生理研究部門 生理学研究所細胞器研究系細胞生理研究部門

共同研究者：Dr. Violeta Ristoiu (Reader, ブカレスト大学, ルーマニア)

研究テーマ：TRPV1 を介した侵害刺激受容の分子機構

ブカレスト大学 動物生理学講座は、温度感覚・痛みの研究を古くから行っている。Dr. Violeta Ristoiu は、ラット単離感覚神経細胞を用いて侵害刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度変化、膜電流変化の研究を進め、高ブドウ糖・低酸素濃度下で感覚神経細胞を培養するとカプサイシン刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が増強されることを見いだした。この現象の分子メカニズムを解析するために、平成 19 年 7 月 1 日から 10 月 31 日までの 4 ヶ月間、生理学研究所客員教授として細胞器研究系細胞生理研究部門において実験を進めた。ラットカプサイシン受容体 TRPV1 を強制発現させた HEK293 細胞では、コントロールと高ブドウ糖・低酸素濃度下でカプサイシン活性化電流を比較すると、電流密度に差は見られないものの、細胞外 Ca^{2+} 依存性の脱感作が高ブドウ糖・低酸素濃度下で有意に小さい（従って電流が大きい）ことが分かった。この現象に TRPV1 のリン酸化が関与するかどうかを調べるために、TRPV1 の PKC によるリン酸化の基質となるセリン残基をアラニンに置換した変異体を用いて実験を行った。その結果、変異体では高ブドウ糖・低酸素濃度下での脱感作の減弱がみとめられず（コントロールと差がない）、高ブドウ糖・低酸素濃度下での細胞外 Ca^{2+} 依存性脱感作に TRPV1 の PKC によるリン酸化が関与することが明らかとなった。また、高ブドウ糖・低酸素濃度下で培養するとリン酸化された TRPV1 量が顕著に増加することがわかり、電気生理学的解析結果を支持する所見と解釈された。高ブドウ糖・低酸素濃度下は糖尿病患者での感覚神経細胞の状態と似ていると推定され、TRPV1 の Ca^{2+} 依存性脱感作の減弱は高い TRPV1 活性の維持をもたらすことから、糖尿病性神経症の発症に関わっている可能性があると考えられる。この内容に関して論文を準備している。

(D) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Dr. Christian Altmann (Associate Professor, Johann-Wolfgang-Goethe 大学, Frankfurt, Germany)

研究テーマ：自然な音に対するヒト聴覚野の慣れ (adaptation) の解明

Dr. Christian Altmann は、ドイツ Johann-Wolfgang-Goethe 大学 (フランクフルト) の心理学教室で、主として機能的 MRI (fMRI) を用いてヒトの聴覚野機能を研究している。2004 年に柿木教授の研究室から発表した論文 (Noguchi Y, Inui K, Kakigi R (2004) Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream. *J Neurosci* 24:6283-6290) に感銘を受け、高い時間分解能を有する脳磁図を用いて聴覚野における adaptation 効果を研究するため、日本学術振興会の外国人研究員に採択されて 2006 年 8 月より 2007 年 1 月までの 6 ヶ月間、私の研究室で共同研究を行った。

動物の声と単なるノイズを様々なタイミングで与えて聴覚誘発脳磁場を計測したところ、刺激提示の約 100 ms 後に生じる N1m 成分 (主に lateral Heschl's gyrus の神経活動に由来) と、提示後約 200 ms 後に生じる P2m 成分 (主に superior temporal gyrus の神経活動に由来) の両方において有意な adaptation 効果がおこることを明らかにした。ただしこれら 2 つは性質的に異なり、前者の adaptation が全く異なる 2 つの聴覚刺激の間でも生じたのに対し、後者の adaptation は 2 つの音が同じ周波数成分を含んでいる時のみに生じた。すなわち時間的に遅れた脳磁場反応ほど刺激への高い選択性を示しており、聴覚野における階層的処理を時間的な観点から描出した結果と言える。この研究は *Cerebral Cortex* 誌に掲載予定である。

Altmann CF, Nakata H, Noguchi Y, Inui K, Hoshiyama M, Kaneoke Y, Kakigi R (2007) Temporal dynamics of adaptation to natural sounds in the human auditory cortex. *Cereb Cortex* (in press).

(E) 細胞器官研究系機能協同研究部門

共同研究者：Prof. Maria V. Zamaraeva (Bialystok 大学, ポーランド), Prof. Ravshan Z. Sabirov (ウズベキスタン国立大学, ウズベキスタン)

研究テーマ：アポトーシス時の細胞内 ATP 増のメカニズムの解明

岡田教授の部門は、学術相互交流協定を結んで長年にわたってウズベキスタン国立大学の Sabirov 教授の研究室との間で共同研究を行っているが、2007 年度はポーランド Bialystok 大学の Zamaraeva 教授を加えた 3 機関間共同研究を行った。

私達は、アポトーシス死誘導過程においては驚いたことに、細胞内 ATP 濃度は正常以上に上昇することを見出している。しかしそのメカニズムは未だ不明である。そこで今回、HeLa 細胞のアポトーシス死をスタウロスポリン (STS) によって誘導した時の細胞内 ATP 増への酸化的リン酸化と解糖系の役割を調べた。その結果、STS で誘導される持続性 ATP 増は、酸化的リン酸化によるミトコンドリア ATP 産生の阻害剤では何ら影響を受けないのに対し、解糖系の阻害剤によって完全に阻害されることを見出した。この STS 誘導性 ATP 増は細胞内 Ca^{2+} に強く依存し、カルシウムイオノフォアであるイオノマイシンによって同様の ATP 増がもたらされることが明らかとなった。

Zamaraeva MV, Sabirov RZ, Manabe K, Okada Y (2007) Ca^{2+} -dependent glycolysis activation mediates apoptotic ATP elevation in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 363:687-693.

(F) 細胞器官研究系機能協同研究部門

共同研究者：Dr. Hongtao Liu (講師, 中国医科大学, 中国), Prof. Ravshan Z. Sabirov (ウズベキスタン国立大学, ウズベキスタン)

研究テーマ：グリア細胞からの ATP 放出におけるマキシ・アニオンチャネルの役割の解明

ウズベキスタン国立大学と自然科学研究機構との学術相互交流協定にもとづく長年にわたる Sabirov 教授との共同研究に、2007 年度は中国医科大学の Liu 博士が加わり、3 機関間共同研究を行った。マキシ・アニオン

チャンネルは 400 pS という大型単一チャンネルコンダクタンスを示し、そのポアの大きさはアニオン型 ATP を透過させるに十分であることを、私達は多くの細胞で報告してきた。脳グリア細胞アストロサイトは、脳内細胞外シグナルとして働くグルタミン酸や ATP を放出することが知られている。それゆえ、アストロサイトの ATP 放出路にもマキシ・アニオンチャンネルが関与している可能性がある。本研究の結果、アストロサイトは虚血刺激や低浸透圧刺激に対して、細胞外への ATP の放出で応答するが、このときにマキシ・アニオンチャンネルの活性化が伴われていること、ATP 放出はマキシ・アニオンチャンネル阻害剤であるガドリニウムで抑制されることが明らかとなった。アストロサイトは、これまでに ATP 放出路の候補分子として示唆されてきたコネキシン、パネキシン、P2X7 レセプター、MRP1、MDR1 などを発現しているが、これらの阻害剤によっては ATP 放出が抑制されないことも明らかとなった。従って、アストロサイトの虚血性及び浸透圧性 ATP 放出の通路は、主としてマキシ・アニオンチャンネルによって与えられることが結論された。

Liu H-T, Sabirov RZ, Okada Y (2007) Oxygen-glucose deprivation induces ATP release via maxi-anion channels in astrocytes. *Purinergic Signalling* (in press).

Liu H-T, Toychiev AH, Takahashi N, Sabirov RZ, Okada Y (2007) Maxi-anion channel as a candidate pathway for osmosensitive ATP release from mouse astrocytes in primary culture. *Cell Res* (in press).

(G) 細胞器官研究系機能協同研究部門

共同研究者：Prof. Yuri E. Korchev (インペリアル大学 MRC 臨床科学センター, UK), Prof. Ravshan Z. Sabirov (ウズベキスタン国立大学, ウズベキスタン)

研究テーマ：心筋細胞マキシ・アニオンチャンネルの局在に関するスマートパッチ法による研究

自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学との学術相互交流協定にもとで、私達は長年にわたって Sabirov 教授との間で共同研究を行ってきたが、2007 年度において Imperial College London の Korchev 教授を加えた 3 機関間共同研究を行った。私達は、既に新生仔ラット心室筋細胞にマキシ・アニオンチャンネルが発現し、虚血性 ATP 放出の通路を与えることを明らかにしている。一方、成熟ラット心室筋細胞においてはこれまでマキシ・アニオンチャンネルの発現はないものと考えられて来た。しかしながら、成熟細胞においても ATP 放出がみられるところから、マキシ・アニオンチャンネルの微小部位局在が疑われた。走査コンダクタンス顕微鏡法とパッチクランプ法を組み合わせたスマートパッチ法を用いてこの可能性を検討したところ、マキシ・アニオンチャンネルは成熟細胞の T 管開口部の狭い領域にのみ局在することが明らかとなった。

Dutta AK, Korchev YE, Shevchuk AI, Hayashi S, Okada Y, Sabirov RZ (2007) Spatial distribution of maxi-anion channel on cardiomyocytes detected by smart-patch technique. *Biophys J* (in press).

(H) 生体恒常機能発達機構研究部門

共同研究者：Prof. Andrew Moorhouse (New South Wales 大学, Australia)

研究テーマ：抑制性シナプスの機能変化の解明

Dr. Andrew Moorhouse は抑制性シナプス機能、特にグリシン受容体機能の生物物理学的解析に精通している。特に、近年発達による抑制性受容体機能の可塑的变化を受容体レベルで研究している。Dr. Andrew Moorhouse の研究室で行っている受容体サブユニット変化とともに、細胞内クロールイオンの発達および障害にともなう変化を解明するために、当部門の研究テーマである KCC2 の機能変化について同氏のもつ標本での検討をおこなうために、JSPS 長期研究員として生理学研究所に 3 ヶ月間 (2007(平成 19) 年 9 月 1 日–11 月 30 日) まで滞在した。発達および障害時における KCC2 の機能発現制御について、当部門で作成したリン酸化部位のミュータント KCC2 を発現した培養細胞でその機能消失を確認し、障害時および回路過剰興奮時における KCC2 機能消失が、早期の脱リン酸化とそれに引き続く蛋白消失によって起こることを電気生理学的手法をもちて検討した。更に、リピッドラフトに局在することが同分子の機能発現に重要であることを証明するために、リピッドラフト破壊標本において細胞内 Cl^- 濃度の上昇とグリシン受容体応答の脱分極作用をグ

ラミシジン穿孔パッチ法を用いて検討した。さらに、神経細胞の機械的損傷法および、グリシン受容体の単一チャネルレベルでの解析法について当部門の研究員に指導を行った。さらに、グリシン作動性伝達と GABA 作動性伝達間の可塑性を調べるために、脊髄神経細胞の培養技術の確立を行い、神経前細胞に GABA 注入またはグリシン注入を行った。その結果、GABA およびグリシン伝達はシナプス前終末内のそれぞれの濃度により、容易にスイッチすることを電気生理学的に確認した。これらの結果は、当研究室および同氏の研究室での継続課題となり、今後相補的に実験を行うこととなった。

(I) 大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門

共同研究者：Li Yun-Qing 教授 (西安第四軍医大学, 中国)

研究テーマ：脊髄後角における侵害刺激関連受容体の局在

中国、西安第四軍医大学、解剖学講座は、侵害刺激・痛みの研究を古くから行っている。特に Prof. Li Yun-Qing は、ラットの脳と脊髄における痛み関連の神経投射について主に形態学的研究を進め、中脳中心灰白質、三叉神経感覚核、縫線核等からの上行性投射、脊髄への下行性投射についての報告を数多く行っている。今回、8月27日から11月26日までの3ヶ月間、生理学研究所客員教授として大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門において、脊髄後角における痛み関連受容体の電子顕微鏡的解析を進めた。Postembedding 法によって、Substance P と Endmorphine 陽性の小胞を持つ神経終末が、 μ -opioid 受容体を持つ脊髄後角神経細胞にシナプスしている様子を3重標識法によって明らかにした。また、脊髄後角神経細胞のシナプスに存在する AMPA 型グルタミン酸受容体 GluR1 サブユニット、NMDA 型受容体 NR1 サブユニットについて、当部門で改良の進められた凍結切断レプリカ免疫電子顕微鏡法を適用し、非常に均一な受容体分布を持っている事が観察できた。今後、この数や密度が神経因性疼痛などを引き起こした際に認められる、wind up 現象に伴ってどのように変化するのかを引き続き共同研究によって調べていく予定である。

(J) 大脳皮質研究系大脳神経回路論研究部門

共同研究者：Dr. Allan Gullledge (JSPS Fellow、国籍 USA)

研究テーマ：The function of reciprocal chemical and electrical connections in neocortical interneuron subtypes (大脳皮質内在神経細胞間の化学的・電気的相互結合の機能)

2006年5月より2007年4月まで生理研にて研究を行う。コリン作動性の入力、大脳皮質・海馬の神経細胞の興奮性に大きな影響を与える。この研究期間中に、ムスカリン作動性アセチルコリン受容体の活性化が、海馬の錐体細胞に直接的な抑制を与えるかどうかについて検討した。アセチルコリンは海馬に様な効果を与えるのではなく、CA1の細胞に選択的に抑制効果を与える事が示された。大脳皮質錐体細胞においても同様の効果が認められた。抑制効果は、細胞内カルシウムの放出と Ca^{2+} 依存性 K^{+} チャネルを介する。

Gullledge AT, Park SB, Kawaguchi Y & Stuart G (2007) Heterogeneity of phasic cholinergic signalling in neocortical neurons. J Neurophysiol 97: 2215-2229.

Gullledge AT & Kawaguchi Y (2007) Phasic cholinergic signaling in the hippocampus: functional homology with the neocortex? Hippocampus 17: 327-332.

2.2 その他の国際共同研究による論文 (in press を含む)

(A) 細胞器研究系機能協同研究部門

共同研究者：Dr. Haiyan WANG (王海燕) (助教, 中国第四軍医大学, 中国)

研究テーマ：酸毒性細胞死におけるアニオンチャネルの役割の解明

最近、細胞外酸性化によって活性化される酸感受性外向整流性アニオンチャネル (ASOR) の活性が多くの細胞で見出されているが、その役割については不明であった。そこで私達は、酸性条件下でのネクロシス性細胞死への関与の可能性をヒト上皮細胞 HeLa 株を用いて検討した。細胞外 pH を 5 以下に下げると、強度外向

整流性、陽電圧下時間依存的活性化、低フィールド型アニオン選択性、小単一チャネルコンダクタンス、DIDS 及び phloretin 感受性などの典型的な ASOR 電流の活性化が見られた。1 時間以上にわたって強酸性条件下に細胞をおくとネクロシス死が観察されたが、その前に細胞は持続性膨張を示した。このネクロシス性容積増加 (NVI) もネクロシス死も、共に DIDS や phloretin により著しく抑制された。従って、ASOR 活性化を介してのアニオンの細胞内流入が NVI とそれに続く酸毒性ネクロシス細胞死をもたらすことが明らかになった。本研究は、当部門が長年にわたって共同研究関係を持っている西安第四軍医科大学から派遣された王海燕医師との 2007 年度共同研究によって行われた。

Wang H-Y, Shimizu T, Numata T, Okada Y (2007) Role of acid-sensitive outwardly rectifying anion channels in acidosis-induced cell death in human epithelial cells. *Pflügers Arch* 454:223-233.

(B) 細胞器官研究系機能協同研究部門

共同研究者：Prof. Frank Wehner (マックス・プランク分子生理学研究所, Germany)

研究テーマ：高浸透圧誘導性カチオンチャネル (HICC) の活性化メカニズムとその阻害剤の研究

機能協力研究部門は、長年にわたってマックス・プランク分子生理学研究所 (ドルトムント市) の Wehner 教授との間で HICC に関する共同研究を行っているが、2007 年度はこの活性化のシグナルメカニズムと新しいブロッカーに関する研究を行った。

高浸透条件下における浸透圧性細胞縮小時において多くの細胞で活性化される Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC) は、細胞容積調節のみならず、細胞増殖やアポトーシス死防御にも関与することがわかっているが、その分子実体も活性化分子メカニズムも未だ不明である。今回はまず、薬理的アプローチによってその活性化シグナルメカニズムの検討を行い、チロシンキナーゼ、p38-MAP キナーゼ、C キナーゼ、ホスフォリパーゼ C などの関与を明らかにした。また、その分子実体の同定を阻んでいる一つの要因に、特異的ブロッカーが見出されていない点があることを考慮し、ブロッカーのサーチも行った。その結果、2-amino-ethoxydiphenyl borate (2-APB) が比較的低濃度で HICC チャネル電流を抑制することを始めて明らかにした。

Wehner F, Numata T, Subramaniam M, Takahashi N, Okada Y (2007) Signalling events employed in the hypertonic activation of cation channels in HeLa cells. *Cell Physiol Biochem* 20:75-82

Numata T, Wehner F, Okada Y (2007) A novel inhibitor of hypertonicity-induced cation channels in HeLa cells. *J Physiol Sci* 57:249-252.

(C) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Prof. Gian Luca Romani (キエッティ大学, ITAB 研究所, イタリア)

研究テーマ：機能的 MRI(fMRI) を用いた脳機能の解明

イタリア、キエッティ大学、ITAB 研究所は、脳波、脳磁図、fMRI などの最新鋭の非侵襲的脳機能測定機器が設置されている、イタリア最大規模の神経イメージングセンターである。柿木は、チーフである Prof. Gian Luca Romani とは以前より面識があり、fMRI 研究を希望する大学院学生 2 名 (中田大貴、坂本貴和子) を 2005 年より派遣し、共同研究を行ってきた。中田大貴は「体性感覚刺激による Go/NoGo 関連脳活動」について、世界で初めて詳細に研究し、従来より行われてきた聴覚あるいは視覚刺激による Go/NoGo 関連脳活動とほぼ同じ部位が活動することを明らかにした。また、坂本貴和子は、歯科医としての経験を生かし、舌の前部と後部の刺激に対する脳活動部位を詳細に検討した。

Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R, Romani GL (2007) Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. *NeuroImage* (in press)

(D) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Prof. Mark Hallett (NIH, USA)

研究テーマ：機能的 MRI(fMRI) を用いた脳機能の解明

米国、NIH の Prof. Mark Hallett の研究室は、神経内科の臨床教室であるが、脳波、脳磁図、fMRI などの最新鋭の非侵襲的脳機能測定機器が設置されており、基礎研究でも高いレベルを誇っている。特に不随意運動を呈する患者の臨床研究及び感覚運動連関に関する基礎研究では世界一の研究室である。柿木は、Prof. Mark Hallett とは 20 年来の面識があり、運動に関連する研究を希望する博士研究員 3 名（田村洋平、和坂俊昭、木田哲夫）を 2004 年より派遣し、共同研究を行ってきた。田村洋平は神経内科医である利点を生かし、不随意運動の代表的疾患である dystonia、特に手に限局した dystonia を呈する患者さんの病態を電気生理学的に明らかにし、この患者さん達では第 1 次体性感覚野の抑制機能が低下していることを明らかにした。

Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Bai O, Vorbach S, Kakigi R, Hallett M (2007) Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Movement Disord (in press).

(E) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Prof. Bernard Ross, Prof. Christo Pantev (トロント大学ロットマン研究所, Canada)

研究テーマ：聴覚誘発脳磁場解析による脳機能の解明

カナダ、トロント大学ロットマン研究所は、聴覚誘発脳磁場の研究では世界最先端の施設として知られている。柿木は、初代チーフの Prof. Christo Pantev（現在はドイツ、ミュンスター大学に移動）と、現在のチーフである Prof. Bernard Ross とは以前より面識があり、聴覚研究を希望する若手研究者や大学院学生を 2001 年よりロットマン研究所に派遣し、共同研究を行ってきた。これまで、軍司敦子（現在、国立精神・神経センター室長）、藤岡孝子（現在、ロットマン研究所博士研究員）、岡本英彦（現在、ドイツ、ミュンスター大学博士研究員）の 3 名が共同研究を行ってきた。主な研究内容としては、発声や歌唱に関連する脳機能（軍司）、音楽認知に関連する脳機能（藤岡）、聴覚野の周辺抑制に関する研究（岡本）などがあげられる。代表的な研究としては、藤岡孝子が行った「幼児期の音楽訓練が及ぼす脳機能の変化」について紹介したい。日本の Suzuki Method によってバイオリンの練習を開始したカナダの幼児グループ（4-6 歳）と、同年齢で練習をしていないグループを対象として、1 年間、経時的に聴覚誘発脳磁場を記録した。すると、練習グループはバイオリンの音に対する脳反応は雑音に対する脳反応とは有意な差が見られ、しかも徐々にその傾向が強くなったのに比し、非練習グループではそのような有意な変化は見られなかった。幼児期に集中して楽器練習を行うことにより、脳が可塑的变化を示すことを世界で初めて明らかにした。この研究は BRAIN 誌に 2006 年に発表され、Times, Washington Post などの世界の主要な新聞で紹介され、英国の BBC 放送でも紹介された。

Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, Pantev C (2007) Asymmetric lateral inhibitory neural activity in the auditory system: A magnetoencephalographic study. BMC Neurosci 8: 33 (Online journal)

Gunji A, Ishii R, Chau W, Kakigi R, Pantev C (2007) Rhythmic brain activities related to singing in humans. Neuroimage 34:426-434

(F) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Dr. Louisa Edwards (博士研究員, バーミンガム大学, UK)

研究テーマ：動脈の圧受容器の機能変化と痛覚認知との関連の解明

動脈の圧受容器 (arterial baroreceptor) の変化は、ヒトの様々な機能に影響を及ぼすことが知られているが、痛覚認知に影響するか否かはいまだ不明であった。Dr. Louisa Edwards は、私の研究室では痛覚関連誘発脳波を精力的に研究していることを知り、共同研究を申し込んでこられた。Tulium-YAG レーザー光線（熱線）を痛覚刺激として用い、心電図を同時に記録して、どのタイミングで痛み刺激が与えられた時に、痛覚関連誘発脳波の波形が有意に変化するかを詳細に解析した。実験は生理学研究所で行い、データはバーミンガム大学で解析された。その結果、収縮期には脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下している事がわかり、動脈の

圧受容器が痛覚認知に影響を及ぼすという仮説が立証された。この研究は痛覚研究のトップジャーナルである Pain 誌に掲載予定である。

Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X, Kakigi R (2007) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. Pain (in press).

(G) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：Prof. Christo Pantev (ミュンスター大学, Germany)

研究テーマ：脳磁図を用いた聴覚野の機能解明

Prof. Christo Pantev とは、カナダ、トロント大学、ロットマン研究所のチーフを務めていた頃より共同研究を行っており、2005 年に現在のドイツ、ミュンスター大学に移動後も共同研究を続けている。現在は、私の研究室の大学院生（大阪大学からの受託）であった岡本英彦が博士研究員として在籍している。これまでは聴覚野における周辺抑制の研究を行ってきたが、現在はさらに研究の幅を広げてきている。岡本が最近発表した研究を紹介したい。この研究は online journal である BMC Biology 誌に発表され、同誌が非常に優秀な論文として press release を行い、ロイター通信社によって、ABC News を初めとする世界中のメディアに紹介された。

Okamoto H, Stracke H, Ross B, Kakigi R, Pantev C (2007) Left hemispheric dominance during auditory processing in noisy environment. BMC Biology (Online journal).

Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, Pantev C (2007) Asymmetric lateral inhibitory neural activity in the auditory system: A magnetoencephalographic study. BMC Neurosci 8: 33 (Online journal).

(H) 統合生理研究系感覚運動調節研究部門

共同研究者：下條信輔 教授 (California Institute of Technology, USA)

研究テーマ：視覚機能の解明

米国、カリフォルニア工科大学、下條信輔教授の研究室は、心理学をベースにして、ヒトの視覚機能を詳細に研究している。最近には特に経頭蓋的磁気刺激 (TMS) を用いた研究や、眼球運動について興味ある研究結果を次々に発表している。柿木は、下條信輔教授とは以前より面識があり、類似の研究を行ってきた博士研究員である野口泰基を 2006 年より派遣し、共同研究を行ってきた。

追従性眼球運動中に視覚刺激を瞬間提示すると、その刺激の位置は眼球運動を行っている方向にずれて知覚される (smooth-pursuit mislocalization)。従来は視覚刺激が脳内に到達するのにかかるラグがこの位置ずれ現象を生み出していると考えられてきたが (時間説)、我々の研究では当該視覚刺激がずれる方向にもう 1 つ別の視覚刺激 (障害物) を提示することで、この位置ずれが抑制されることを見出した。この結果は従来の時間説では説明できず、視覚刺激同士の位置関係という空間的な要因も、位置ずれ現象に関与していることを示した。

Noguchi Y, Shimojo S, Kakigi R, Hoshiyama M (2007) Spatial contexts can inhibit a mislocalization of visual stimuli during smooth pursuit. J Vis 7:1-15

(I) 発達生理学研究系認知行動発達機構研究部門

共同研究者：Dr. Thongchai Sooksawate (Assistant professor, チュラロンコン大学, タイ国)、Prof. William C. Hall, Dr. Psyche Lee (Research fellow) (Duke University, USA)

研究テーマ：中脳上丘局所神経回路の解析

中脳上丘は眼球のサッケード運動などの「指向運動」を制御する中枢として知られている。われわれの研究室は 1996 年以來げっ歯類の上丘スライス標本においてパッチクランプ法と細胞内染色法を組み合わせ、上丘の局所神経回路の構造と機能を明らかにしてきた。タイ国チュラロンコン大学の Thongchai Sooksawate

博士は 2003-2004 年に生理学研究所に外国人客員研究員として来日して以来、再三来日して共同研究を行い、これまでに上丘中間層から反対側橋網様体へ出力する細胞群の電気生理学的性質の解析 (Sooksawate et al, Neurosci Res 2005)、中間層ニューロンのコリン作動性入力に対する応答様式 (Sooksawate & Isa, Eur J Neurosci 2006) などの成果を発表してきたが、最近では GABA 作動性ニューロンが GFP の蛍光を発するトランスジェニックマウス (GAD67-GFP ノックインマウス) を用いて上丘の GABA 作動性ニューロンの性質を解析している。その中で運動出力層から視覚入力層にフィードバック的な抑制を送る一群にニューロンを見出し、その機能について米国 Duke 大学の Hall 教授のグループと共同研究を行った。Hall 教授らはレーザー uncaging 法を用いて中間層を化学的に刺激して浅層ニューロンで抑制性シナプス電流を記録した。この中間層から浅層への抑制性投射はサッケードの最中には視覚入力は遮断され、その結果としてサッケード中の視覚入力によってさらなるサッケードが誘発されることはない、という「サッケード抑制」を担うメカニズムとしてこれまで想定されていたニューロンの存在を実証したものと米国科学アカデミー紀要に発表した。

Lee PH, Sooksawate T, Yanagawa Y, Isa K, Isa T, Hall WC (2007) Identity of a pathway for saccadic suppression. Proc Natl Acad Sci USA 104:6824-6827.

(J) 発達生理学系認知行動発達機構研究部門

共同研究者：スウェーデン王国、ウメオ大学、イエテボリ大学 Prof. Bror Alstermark (Umeå Univ), Dr. Lars-Gunnar Pettersson (Docent; lecturer), Dr. Sergei Perfiliev (Research fellow; Univ. Göteborg)

研究テーマ：皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構

皮質脊髄路から手指の筋の運動ニューロンにいたる経路については、霊長類では直接経路が発達し、手指の巧緻運動の制御に関わっているとされているが、我々は 1997 年以来共同研究を継続しており、マカクザルにおいても、直接経路が存在しないネコと同様に、頸髄 C3-C4 髄節に存在する脊髄固有ニューロン系を介する間接経路が存在することを麻酔下のサルでの急性電気生理実験で明らかにし (Alstermark et al. J Neurophysiol 1999; Isa et al. J Neurophysiol 2006)、運動制御に関する間接経路の重要性について主張してきた (Isa and Alstermark, Adv Exp Med Biol 2002 (review))。そしてこの間接経路の機能を行動実験で検証するために、マカクザルの C4/C5 髄節で側索背側部を切断することで皮質脊髄路を遮断し、皮質脊髄路から運動ニューロンに至る直接経路は遮断しつつ間接経路を残すようにしたところ、1, 2 週から 1-3 ヶ月で精密把持運動や個々の指の独立制御が回復することから、間接経路も手指の巧緻な運動を制御できることを明らかにした (Sasaki et al. J Neurophysiol 2004)。これらの成果については以下の総説として発表した。また、さらにこのような回復過程における大脳皮質運動関連諸領域の機能を PET による脳機能イメージング法とムシモル局所注入による可逆的機能ブロック実験を組み合わせることで検証し、その成果を Science 誌に発表した。後者の実験の一部に 2004 年に外国人客員教授として来日していたイエテボリ大学の Perfiliev 博士も参加した。業績

Nishimura Y, Onoe T, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T (2007) Time-dependent central compensatory mechanism of finger dexterity after spinal-cord injury. Science 318: 1150-1155.

Alstermark B, Isa T, Pettersson L-G, Sasaki S (2007) The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey; a spinal premotoneuronal centre for voluntary motor control. Acta Physiol Scand 189:123-140. Pettersson L-G, Alstermark B, Blagovetchchenski E, Isa T, Sasaski S(2007) Skilled digit movements in feline and primate — descending control and motor recovery after spinal cord injuries. Acta Physiol Scand 189:141-154.

Isa T, Ohki Y, Alstermark B, Pettersson L-G, Sasaki S (2007) Direct and indirect cortico-motoneuronal pathways and control of hand/arm movements. Physiology 22:145-152.

(K) 脳形態解析研究部門

共同研究者：Elek Molnar 教授 (ブリストル大学, UK)

研究テーマ：グルタミン酸受容体と GABA 受容体の局在

イギリス、ブリストル大学の Elek Molnar は、生化学的手法と細胞生物学的手法を用いて、グルタミン酸受容体と GABA 受容体の動態や機能を研究してきた。当部門の重本は、彼がオックスフォード大学でポスドクとして研究していた頃から面識があり、グルタミン酸受容体や GABA 受容体に特異的な抗体の作製を共同で行ってきた。これまで、当部門に在籍した田中淳一（現在、東京大学、助教）、Wu Yue（現在、NIH、ポスドク）、馬杉一時田美和子（現在、京都府立医科大学、助教）などが、この共同研究に関わり論文を共同で発表している。主な研究内容としては、幼弱ラットや成獣ラット小脳シナプスにおける AMPA 型グルタミン酸受容体の数と密度の決定、オリゴデンドロサイトにおける GABA_B 受容体の機能と局在などがあげられる。受容体数の正確な測定には、高品質の抗体が欠かせない。Elek Molnar は、生化学的手法を用いて精製した AMPA 型受容体の抗体を継続的に当部門に供給し続けており、一方、当部門で作製された GABA_B 受容体を用いた細胞染色は Elek Molnar の生化学的データによるオリゴデンドロサイトの機能発現を裏付けている。現在も脳の記憶形成に伴うシナプス受容体数の変化について、共同研究を行っており今後も共同研究論文が発表される事が期待できる。

Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnár E, Fujimoto K, Shigemoto R (2007) Number and Density of AMPA Receptors in Individual Synapses in the Rat Cerebellum as revealed by SDS-Digested Freeze-Fracture Replica Labeling. *J Neurosci* 27:2135-2144.

Luyt K, Slade TP, Dorward JJ, Durant CF, Wu Y, Shigemoto R, Varadi A, Molnar E (2007) GABA_B receptors are expressed in developing oligodendrocytes. *J Neurochem* 100:822-840.

(L) 脳機能計測センター形態情報解析室

共同研究者：韓盛植 (HAN Sung-Sik) 教授（高麗大学, 生命工学院生命科学部）韓国）

研究テーマ：ショウジョウバエ複眼網膜のラブドメアを形成過程の研究

韓教授は、韓国昆虫研究所長も兼務しているバイオテクノロジーの研究者である。米国で超高压電子顕微鏡を使用した経験から、平成 6 年に生理学研究所超高压電子顕微鏡室を訪問したときより、超高压電子顕微鏡を使用したいとの希望をもっておられた。平成 14 年 8 月に機会を得て生理学研究所超高压電子顕微鏡共同利用実験に参加されたときより、超高压電子顕微鏡を利用してショウジョウバエ複眼網膜のラブドメア形成過程の研究を一貫して進めてこられた。この論文は、高压凍結法と凍結置換法を用いてショウジョウバエのサナギ末期のエポン包埋試料を作成し、超高压電子顕微鏡により観察を行った結果、形成過程において新たに中間体を見出したのでその形成過程を考察したものである。生理学研究所では超高压電子顕微鏡 (H-1250M) を用いて作製した試料の切片 (0.25 μm) を撮影するとともに $\pm 60^\circ$ 範囲内で 2° おきに試料を傾斜させて超高压電子顕微鏡写真を撮影した。その後、解析を進めて得られた結果を考察して韓国の電顕学会誌に報告したものである。

Mun JY, Arie T, Hama K, Han SS (2007) Rhabdomere formation in late pupal stage of *Drosophila melanogaster*; Observation using high-pressure freezing and freeze-substitution, and high-voltage electron microscopy. *Korean J Electron Microsc* 37:35-42.

3 超高压電子顕微鏡の国際共同研究（外国からの共同利用実験）

生理学研究所に導入されている超高压電子顕微鏡 (H-1250M 型) は、医学生物学用に特化されている。そこで設置の翌年度 (昭和 57 年度) 後半より共同利用実験として全国の医学生物学研究者に公募している。いままでも医学生物学分野の研究者に利用されてきて、多くの成果を挙げてきた。有効に使用できることから、最近、外国から、直接問い合わせがある場合がある。そのときには、国内の共同利用実験の応募方式に準じて受け入れている。

超高压電子顕微鏡共同利用実験として受け入れている研究課題で、今年度は、外国の研究者がメンバー

として正式に参加している課題が、5件ある。課題1は、井本教授を代表とするものである。韓国の Korea University 医学部からの応募である。他は、課題8, 10, 11, 12 で有井准教授が所内対応者となっている。課題8は、米国 University of Maryland 医学部からの応募である。課題10は、韓国 Kung Hee University, 医学部、課題11は、韓国 Korea University, Life Sciences and Biotechnology, 課題12は、韓国 Keimyung University 理学部からの応募である。昨年度までは、課題9も共同研究者にドイツのマックスプランク研究所 ドレーズデンの研究者が加わっていた。

国内からの応募方式と異なるところは、申請者からの課題に関係する申請書類（所属長名の応募用紙は不要、所内対応教官名は記入）のみで超高压電子顕微鏡共同利用実験委員会（所外委員を含む）で審査され、採択可と判断されれば、その後、最終的には所長名による採択通知が受け入れ担当研究職員に通知されることである。その後、先方の大学または研究所などの責任者（所属長）と学術交流協定を結ぶ方式をとっている。学術交流協定は、5年間有効としている。旅費等は、国内の共同利用実験者と同様な基準で、年度当初に配分されて、国内旅費と滞在費が予算の範囲内で、使用されている。先方から日本までの渡航費用は、配分されない。

4 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. Allan T. Gullledge (Dartmouth Medical School, USA)
Dr. Andy Moorhouse (South Wales university, Australia)
Dr. Andrew James (University of Bristol, UK)
Dr. Christian Altmann (University-Clinics Frankfurt, Germany)
Dr. Elbert Lee (Division of Correlative Physiology, NIPS)
Dr. Hongtao Liu (Division of Correlative Physiology, NIPS; China Medical University, China)
Dr. Petr Merzlyak (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Uzbekistan)
Dr. Ravshan Sabirov (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)
Dr. Shu-zhuang Li (Dalian Military Medical College, China)
Dr. Subramanyam Veere-Venkata Muthangi (Bangalore University, India)
Dr. Hitoshi Kita (テネシー大学医学部, アメリカ合衆国)
Dr. 田 風 (厦門大学医学院, 中国)
Dr. Li Yun-Qing (西安第四軍医大学, 中国)
Dr. Mate Sumegi (ハンガリー科学アカデミー実験医学研究所, ハンガリー)
Dr. Andrea Lorincz (ハンガリー科学アカデミー実験医学研究所, ハンガリー)
Dr. Violeta Ristoiu (University of Bucharest, Romania)

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）

Akhilesh Kumar(インド; 総研大生)
Alexandre Loukanov (Bulgaria)
Abduqodir Toychiev (Uzbekistan; 総研大生)
Euan R. Brown (Stazione Zoologica Anton Dohrn, Villa Comunale, Italy)
Israil Hossain (Bangladesh)
Kristin Rule (Caltech, USA)
Lee Hae Ung (韓国; 総研大生)
Md. Israil Hossain (バングラディッシュ; 総研大生)
Robert Marino (Queens University, Canada)

Thomas McCormack (University of Florida, USA)
Vanessa Krause (Heinrich Heine University of Düsseldorf, Germany)
Yiming Zhou (Shenyang University, China; 総研大生)
Dong Yulin (西安第四軍医大学, 中国)
Wajeeha Aziz (パキスタン; 総研大生)
Laxmi Kumar Parajuli (ネパール; 総研大生)

3. 生理学研究所を訪問した外国人研究者

Dr. Beth Stevens (Stanford University School of Medicine, USA)
Dr. Hong Jun Lee (Brain Research Institute, Ajou University School of Medicine, Korea)
Dr. Seung U Kim (Brain Research Institute, Ajou University School of Medicine, Korea)
Dr. Douglas Fields (NIH, USA)
Dr. Joel M. Levine (SUNY at Stony Brook, USA)
Dr. Mitradas M. Panicker (National Center for Biological Sciences (TIFR), India)
Dr. Said Ghandour (Université Louis Pasteur Faculté de Médecine, France)
Dr. Ai-Sun Tseng (Harvard School of Dental Medicine, USA)
Dr. Andy Spencer (University of Alberta, Canada)
Dr. Anusara Vattanajun (Phramongkutklao College of Medicine, Thailand)
Dr. Attila I. Gulyas (Hungarian Academy of Sciences Budapest, Hungary)
Dr. Bror Alstermark (Umeå University, Sweden)
Dr. Byron Yu (Stanford University, USA)
Dr. Byung-Il Min (Kyung Hee University)
Dr. Christopher A. Loretz (University at Buffalo, USA)
Dr. Colin Wraight (University of Illinois, USA)
Dr. Daniela Riccardi (Cardiff School of Biosciences, UK)
Dr. Douglas Munoz (Queens University, Canada)
Dr. Barbara Armbruster (JEOL USA, Inc, USA)
Dr. Chiu Wah (Baylor College of Medicine, USA)
Dr. Edward Domino, (University of Michigan, USA)
Dr. Im-Joo Rhyu (Korea University, Korea)
Dr. Kaushala P. Mishra (Bhabha Atomic Research Centre, India)
Dr. Luis Comolli (Lawrence Berkeley National Laboratory, USA)
Dr. Michael Marko (Wadsworth Center, USA)
Dr. Prabha Tiwari (Bhabha Atomic Research Centre Radiation, India)
Dr. Smith Ian C. P. (Director General, Institute for Biodiagnostics, National Research Council Canada)
Dr. Edward Cooper (University of Pennsylvania, USA)
Dr. Ehud Isacoff (University of California at Berkeley, USA)
Dr. Erik Lindahl (Stockholm University, Sweden)
Dr. Francisco Bezanilla (University of Chicago, USA)
Dr. Gisela Wilson (University of Michigan, USA)
Dr. Gunnar von Heijne (Stockholm University, Sweden)
Dr. Jianmin Cui (Washington University, USA)
Dr. Jingyi Shi (Washington University, USA)

Dr. Lars-Gunnar Pettersson (Goteborg University, Sweden)
 Dr. Laurinda Jaffe (University of Connecticut, USA)
 Dr. Mark Terasaki (University of Connecticut, USA)
 Dr. Ming Zhou (Columbia University Medical Center, USA)
 Dr. Andrew Martin (University of Melbourne, Australia)
 Dr. Paul Kemp (Cardiff School of Biosciences, UK)
 Dr. Peter Larsson (Oregon Health & Science University, USA)
 Dr. Peter Thier (Hertie-Institut für Clinical Brain Research, Germany)
 Dr. Praphan Wanakhajornkrai (Chulalongkorn University, Thailand)
 Professor Frank Wehner (Max-Planck-Institute of Molecular Physiology, Germany)
 Professor Ole Petersen (University of Liverpool, UK)
 Dr. Robert Marino (Queens University, Canada)
 Dr. Thomas DeCoursey (Rush University Medical Center, USA)
 Dr. Thongchai Sooksawate (Chulalongkorn Univ, Thailand)
 Dr. Warren Gallin (Univ. Alberta, Canada)
 Dr. Woon Ryoung Kim (Korea University, Korea)
 Dr. In-Kyu Lee (Kyungpook National University, Korea)
 Dr. Kyong Soo Park (Seoul National University, Korea)
 Dr. Young-Bum Kim (Harvard Medical School, Korea)
 Dr. Jae Bum Kim (Seoul National University, Korea)
 Dr. Sung Hee Choi (Seoul National University, Korea)
 Dr. Minseon Kim (University of Ulsan College of Medicine, Korea)
 Dr. Minho Shong (Chungnam National University, Korea)
 Dr. Young Min Cho (Seoul National University Hospital, Korea)
 Dr. Chen-Yu Zhang (Nanjing University, China)
 Dr. Min Zhou (University of Toronto, Canada)
 Dr. Rolf-Detlef Treede (the Johannes Gutenberg University, Germany)
 Dr. Akos Kulik (Freiburg University, Germany)

4. 現在留学中あるいは今年帰国した日本人研究者

清水貴浩 (Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)
 田中謙二 (Center for Neurobiology & Behavior Columbia University, USA)
 渡邊雅之 (Queens University, Canada)
 藤原祐一郎 (University of California San Francisco, USA)
 木田哲也 (NIH, USA)
 和坂俊昭 (NIH, USA)
 遠藤利朗 (カロリンスカ医科大学, スウェーデン)
 岩崎広英 (Harvard University, USA)
 萩原明 (Harvard University, USA)
 春日井雄 (Innsbruck University, Austria)
 児玉貴史 (Salk Institute, USA)
 田村洋平 (NIH, USA から帰国、東京慈恵会医科大学)
 石橋智子 (NICHD/NIH, USA から帰国、東京薬科大学薬学部・助教)

森誠之 (Johns Hopkins University, USA から帰国、福岡大学医学部・助教へ)
 納富拓也 (ロンドン大学・シェフィールド大学, UK から帰国、大阪市立大学へ)
 戸田知得 (Harvard Medical School, USA、総研大の短期派遣)

5 階層と全体シンポジウム

5.1 階層と全体国内シンポジウム

特別講演		
曾我部 正博	(名大)	「細胞の形づくりから見た構造の階層性と情報の統合機構」
草野 完也	(地球シミュレーションセンター)	「ミクロとマクロの競合と協調 -連結階層シミュレーションで探る複合 ダイナミクス-」
一般講演		
野中 茂紀	(基生研)	「発生における対称性の破れ」
中村 哲也	(阪大)	「個体発生における左右非対称性の確立機構」
手老 篤史	(北大)	「単細胞生物に学ぶ迷路の解き方」
石黒 静児	(核融合研)	「多階層シミュレーション手法」
中溝 葵	(九大)	「太陽圏グローバルシミュレーションモデルの開発」
中村 浩章	(核融合研)	「ソフトマターにおける自己凝集構造」
田 光江	(核融合研)	「宇宙天気予報とリアルタイム宇宙天気シミュレーター」
小久保 英一郎	(国立天文台)	「太陽系の起源 -ガスとダストから惑星へ-」
末松 芳法	(国立天文台)	「太陽観測衛星「ひので」の初期成果」
堀内 利得	(核融合研)	「ミクロとマクロの架け橋としての磁気リコネクション」
久保 義弘	(生理研)	「代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化と機能制御機構」
富永 真琴	(生理研、岡崎統合バイオ)	「温度刺激受容と細胞応答」
城 宜嗣	(理研播磨研究所)	「二成分情報伝達系における分子内、分子間情報伝達機構」
青野 重利	(分子研、岡崎統合バイオ)	「気体分子による生体機能制御の分子機構」

5.2 階層と全体国際シンポジウム

The International Symposium on Hierarchy and Holism (ISHH) - Bridging across Different Hierarchies in Natural Sciences

2008 年 2 月 21-23 日、岡崎コンファレンスセンター

講演者リストは以下のとおりである。

Plenary session	
György Buzsáki	(Rutgers University, USA) Integration and Segregation of Neuronal Assemblies by Oscillatory Synchrony in the Brain
Philippe Escoubet	(European Space Agency, the Netherlands) Cluster: First Observations of Space Physics Phenomena in 3D
James A. Glazier	(Indiana University, USA) Multiscale Simulations of Embryonic Development
Yoh Iwasa	(Kyushu University, Japan) Modeling Morphogenesis in Development
Mitsuo Kawato	(ATR Computational Neuroscience Laboratories, Japan) Hierarchy of Computation and Brain Machine Interface
Junichiro Makino	(National Astronomical Observatory of Japan) Hierarchy and Structure Formation in Gravitational Many-body Systems
Tetsuya Sato	(Earth Simulator Center, Japan) Simulation Culture
Eugene Shakhnovich	(Harvard University, USA) Understanding Hierarchical Biological Evolution from First Principles
Constantino Tsallis	(Brazilian Center for Research in Physics) Entropy, A Unifying Concept
Motonari Uesugi	(Kyoto University, Japan) Chemical Biology of Synthetic Small Molecules
Parallel session	
Sumiyoshi Abe	(Mie University, Japan)
Tomoo Hirano	(Kyoto University, Japan)
Ritoku Horiuchi	(National Institute for Fusion Science, Japan)
Hiroyuki Noji	(Osaka University, Japan)
Satoshi Sawai	(Japan Science and Technology Agency)
Satoshi Takahashi	(Osaka University, Japan)
Takashi Tanaka	(Kyushu University, Japan)
Hiroshi Yamada	(National Institute for Fusion Science, Japan)
Tetsuya Yomo	(Osaka University, Japan)

6 分野間連携研究事業「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『五感に関わる分子センサーの多彩な機能』

日程：2007 年 8 月 30 日（木）13：00 より 31 日（金）12：05

場所：愛知県岡崎市 自然科学研究機構 カンファレンスセンター

8 月 30 日	
河村 正二	（東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻人類進化システム分野） 魚類と霊長類の多様な色覚進化
蟻川謙太郎	（総合研究大学院大学 先端科学研究科 生命共生体進化学専攻） 昆虫視細胞の分光感度決定機構
七田 芳則	（京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 生物物理学教室） ロドプシン類の機能発現と多様性
日下部裕子	（農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 食品機能研究領域食認知科学ユニット） 味覚受容伝達機構に関する分子生物学的研究とその利用
岩槻 健	（味の素ライフサイエンス研究所 生理機能研究） 味乳頭形成期における Wnt-Shh の相互作用
鳥居 邦夫	（味の素ライフサイエンス研究所 生理機能研究） 生体における栄養素摂取の認知と脳による恒常性維持の仕組み
8 月 31 日	
和田 仁	（東北大学大学院 工学研究科 バイオロボティクス専攻） タンパク質モータ'Prestin'により我々の聴覚は鋭敏なものになっている
倉橋 隆	（大阪大学大学院 生命機能研究科 生理学研究室） ナノスケール嗅覚繊毛における情報変換システムの実時間定量
山岸 公子	（東京都臨床医学総合研究所 一分子プロジェクト/三次元脳病態プロジェクト） 脊椎動物におけるフェロモンセンサーの多様な発現形態と機能

7 第 37 回 生理研国際シンポジウム プログラム

Electro-chemical signaling by membrane proteins – biodiversity and principle –

SOKENDAI International Symposium, 37th SEIRIKEN International Symposium, 2nd Symposium on
the Partnership Project on "Frontiers of Membrane Protein Research" (IPR-OIIB)

March 14-16, 2007

National Institutes of Natural Sciences, Okazaki Conference Center, Okazaki, Japan

March 14	
Kenjiro Yoshimura	(Tsukuba University) "Mechanosensitive channel responds to and resists the membrane stretch"
Yoshinori Fujiyoshi	(Kyoto University) "Significance of multifunctional channels"

Francisco Bezanilla	(University of Chicago) Special Lecture 1: "The operation of the voltage sensor "
Ehud Y. Isacoff	(University of California at Berkeley) "Sensing voltage"
Peter Larsson	(Oregon Health & Science University) "Mechanisms of voltage activation in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels"
March 15	
Hideki Kandori	(Nagoya Institute of Technology) "Mechanism of light-driven proton and chloride-ion pumps"
Takeshi Murata	(JST ERATO Iwata project) "Ion transport mechanism of V-ATPase"
Tomitake Tsukihara	(Institute for Protein Research, Osaka University) "Proton pumping coupled with dioxygen reduction of cytochrome c oxidase"
Gunnar von Heijne	(Stockholm University) Special Lecture2: "Membrane protein assembly"
Andy Spencer	(University of Alberta) "Potassium channel diversity in lower metazoans - relating structure to voltage sensitivity and physiological function"
Yasushi Okamura	(Okazaki Institute for Integrative Bioscience, NIPS, NINS) "Biodiversity of voltage sensor domain proteins"
Yoshihiro Kubo	(NIPS, NINS) "Voltage and [ATP]- dependent "gating" of ATP receptor channel P2X2"
March 16 (Fri)	
Thomas DeCoursey	(Rush University Medical Center) "pH- and voltage-dependent gating enables voltage-gated proton channels to perform their physiological functions"
Ai-Sun Tseng	(Forsyth institute and Harvard School of Dental Medicine) "Biophysical control of tail regeneration in Xenopus"
Paul Kemp	(Cardiff School of Biosciences) "Potassium channel protein partners: gas sensing in the nervous system"
Makoto Tominaga	(Okazaki Institute for Integrative Bioscience, NIPS, NINS) "Thermosensitive TRP channels: their structure- function relationship and physiological significance"
Gisela Wilson	(University of Michigan) "EAG potassium channels: new functions for voltage-sensing"
Poster session	
Jianmin Cui	(Washington University) "Interaction between the Voltage-Sensor and Cytosolic Domain in BK Channels "
Ming Zhou	(Columbia University) "Functional Coupling between Voltage-Dependent Potassium Channel and Aldo-keto Reductase"

8 日本実験動物学会からの基本検査項目（Minimum requirement）案

【正常な動物の Minimum requirement】

カテゴリー	検査項目	マウス	ラット
A	Hantavirus		○
	LCM virus	○	
	Salmonella spp.	○	○
B	Ectromelia virus	○	
	Mouse hepatitis virus	○	
	Mycoplasma pulmonis	○	○
	Sendai virus	○	○
C	Clostridium piliforme (Tyzzer)	○	○
	Corynebacterium kutscheri	○	○
	Sialodacryoadenitis virus		○

【易感染性動物の Minimum requirement】

カテゴリー	検査項目	マウス	ラット
A	Hantavirus		○
	LCM virus	○	
	Salmonella spp.	○	○
B	Ectromelia virus	○	
	Mouse hepatitis virus	○	○
	Mycoplasma pulmonis	○	○
	Sendai virus	○	○
C	Clostridium piliforme (Tyzzer)	○	○
	Sialodacryoadenitis virus		○
D	Pasteurella pneumotropica	○	○
	Pneumocystis carinii	○	○
	Pseudomonas aeruginosa	○	○
	Staphylococcus aureus	○	○

カテゴリーの区分

A: 動物からヒトに感染し、ヒトを発病させる恐れがある。

B: 動物を致死させることができる高度病原微生物で、伝染力も強い。

C: 動物を致死させる力はないが、発病の可能性があり、生理機能を変化させる。

D: 健康なマウスやラットの体内にしばしば存在するが、実験処置いかんでは病気を誘発する恐れがある（日和見病原体）。

E: 通常は病原性を示さない。飼育環境の微生物統御の良否を判断する指標として有用である。

9 日米科学技術協力「脳研究」分野 平成 19 年度事業

平成 19 年度事業は以下のとおりである。

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
生理学研究所 研究員 木田哲夫	(2) 運動の発現・制御の神経機構：感覚運動調節におけるヒト頭頂連合野の役割	National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, USA / Mark Hallett, M.D.	9 ヶ月
東京大学大学院情報理工学系研究科 講師 増田直紀	(4) その他：注意による行動性能の向上に関する理論的研究	Center for Neural Science, New York University / Dr. Brent Doiron	1 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
東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所 研究ディレクター 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, National Institutes of Health / Branch Chief UHL, George R.	17.4.1-20.3.31 (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)
生理学研究所 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 Shashidharan	18.4.1-21.3.31 (3 年間)
生理学研究所 助教 松井 広	(1) 認知と学習の神経機構：小脳運動学習における神経細胞－グリア細胞間相互作用の役割	Vollum Institute, Oregon Health and Sciences University/Professor Craig E. Jahr	19.4.1-22.3.31 (3 年間)
理化学研究所・脳科学総合研究センター 研究員 Gepshtein Seregi	(4) その他：運動適応効果の矛盾の解明にむけて	Department of Pharmacology, University of California at Davis / Professor James S. Trimmer	19.4.1-21.3.31 (2 年間)

3. 情報交換セミナー

所属・職・氏名	研究分野・研究課題名	派遣先	派遣期間
東京大学・大学院医学系研究科 准教授 尾藤晴彦	(3) 情動・記憶の神経機構：シナプス発達と神経伝達物質受容体トラフィックに関するワークショップ	ニューヨーク大学・医学部 教授 Edward Ziff	20.2.24 ～ 20.2.27
東京薬科大学・生命科学部 名誉教授(客員教授) 工藤佳久	(4) その他：日米合同グリア研究会議	Department of Neuroscience, University of Pennsylvania School of Medicine / Professor Philip G.Haydon	2007.9 ～ 2008.1 ま での間 3 日間

第 VII 部

資料：規則、評価結果等

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成16年4月1日

生研規則第3号

最終改正 平成19年3月30日

(目的)

第1条 この規則は、自然科学研究機構生理学研究所（以下「研究所」という。）の設置目的及び社会的使命を達成するため、研究所の運営、研究及び教育等の状況について自己点検・評価及び外部の者による評価（以下「外部評価」という。）を行い、もって研究所の活性化を図り、中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

(点検評価委員会)

第2条 研究所に、前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会（以下「委員会」という。）を置く。

2 委員会は、次に掲げる者をもって組織する。

- 一 副所長
- 二 研究総主幹
- 三 主幹
- 四 研究施設の長
- 五 研究所運営会議の所外委員 4名
- 六 研究所の技術課長
- 七 その他委員会が必要と認めた者

3 前項第7号の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(委員長)

第3条 委員会に委員長を置き、研究総主幹をもって充てる。

2 委員長に事故があるときは、副所長がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。

- 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
- 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
- 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
- 四 中期計画及び年度計画に関すること。
- 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
- 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。

- 一 研究所の在り方、目標及び将来計画に関すること。

- 二 研究目標及び研究活動に関すること。
- 三 研究所の運営に関すること。
- 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
- 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
- 六 研究組織及び研究施設に関すること。
- 七 研究支援体制に関すること。
- 八 事務処理体制に関すること。
- 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
- 十 国際研究交流に関すること。
- 十一 学術団体との連携に関すること。
- 十二 社会との連携に関すること。
- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則この規則は、16年4月1日から施行する。

附 則この規則は、17年3月18日から施行する。

附 則この規則は、19年4月1日から施行する。

2 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 年度計画（平成 19 年度） 抜粋^{*9}

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。

研究所等で得られた研究成果を、国内外の学会等において積極的に公表をする。

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、研究水準・成果の検証を行うため、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（fMRI）や脳磁計等の脳イメージング技術を用いて、ヒト・霊長類の高次脳機能の解明に取り組む。障害時の代償機構や社会能力の発達に関する研究を進める。
- ② 位相差電子顕微鏡、質量顕微鏡等の超分子機能解析技術の向上を図る。バイオ分子センサーの超分子的メカニズムの研究を推進する。
- ③ 恒常性維持あるいは病態の基礎・原因となる分子・細胞メカニズムの基盤的研究を進め、発達、病態におけるこれら分子群の生理学的意義に関する研究を進める。
- ④ 大脳皮質、大脳基底核、視床等における神経回路の機能、グリアの働き等を、多面的に解析する。脱髄、てんかん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とともに、これまでの進展状況の検証を行い、さらなる活動の強化を図る。
- ② 知的財産委員会及び利益相反委員会において、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の整備を行う。
- ③ 各研究所等は、自己点検、外部評価を実施し、研究の質の向上に努める。
- ④ 各研究所等は、ポストドクトラル・フェローシップを維持して、引き続き若手研究者の育成に努める。
- ⑤ 他研究機関、大学、企業との研究者交流等の促進のため、分野間連携に係るシンポジウム等、引き続き広く

^{*9} 全文は、自然科学研究機構ウェブサイトの掲載。<http://www.nins.jp/pdf/h19keikaku.pdf>

開放された研究会等を企画・実施する。

- ⑥ 各分野間連携の進展を目指して、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発展させ、研究所等間及び他研究機関との研究連携を引き続き強化する。

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。顕著な成果をあげた若手研究者に、研究推進のための支援を行う。
- ② 発展が期待される研究テーマを、広く公募して一般共同研究として設定するとともに、重要と考えられる領域には計画共同研究を設定する。「バイオ分子センサー」事業を強力に推進し、その成果を発信する。
- ③ 新たな研究領域の開拓を検討するために、企画立案委員会（仮称）を設置する。行動・代謝分子解析センターの充実のため、新たに行動様式解析室を設置する。

(中略)

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 大型の装置や施設を活用した共同利用等を推進する。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、必要分野ごとの審査委員会の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 国際戦略本部及び各研究所等において、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、国際協力活動を強化する。
- ⑤ 共同利用等の実施、募集、成果等について、ホームページ等を通じて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、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、引き続き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、化学系研究設備有効活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、引き続き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た共同利用等を、引き続き実施するとともに、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 引き続き、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 明大寺地区の地下動物飼養保管施設の SPF 化（Specific Pathogen Free；特定病原体不在）を完了する。
- 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製する。新しいノッ

クアウトラットの作製法等の技術開発を行う。

- ③ ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBR）「ニホンザル」を強力に推進するために、新たに NBR 推進室（仮称）を設置する。また、実務体制を強化し、ニホンザルの供給事業を本格化させる。

（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 共同利用等に供するための機器開発を行える環境を引き続き整備し、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において、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、ホームページ等の多様なメディアを活用して公表する。
- ④ 引き続き共同利用等の外部評価を行うとともに、その結果について、今後の運用に反映させる。
- ⑤ 技術職員の技術力向上のため、引き続き研修等の充実を図る。
- ⑥ 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。
- ⑦ 共同利用者用の宿泊施設について、引き続き付帯設備等の充実を検討し利便性の向上を図る。
- ⑧ 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 総合研究大学院大学の教育に積極的に参加するなど、大学院教育を実施する。総合研究大学院大学の５年一貫制大学院教育等によって、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推進する。また、大学院教育を検討する組織を機構に設置する。
- 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 19 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の育成を行う。
- ⑥ 大学及び総合研究大学院大学その他専攻との単位互換制度を継続する。
- 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 引き続き、外部資金獲得に努めるとともに、大学院生・博士号取得者の支援を充実させる。

（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、第 18 回生理科学実験技術トレーニングコースを開催する。

(後略)

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 18 年度に係る業務の実績に関する評価結果^{*10}

1 全体評価

自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、我が国の天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学分野の中核的研究拠点として、「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物学研究所」、「生理学研究所」及び「分子科学研究所」の5つの大学共同利用機関（以下「機関」という。）を設置する法人である。

本機構は、各分野の国際的研究拠点であると同時に、分野間連携による学際的研究拠点及び新分野形成の国際的中核拠点としての活動を展開するために、欧米、アジア諸国等との連携を進め、自然科学の長期的発展を見通した国際共同研究組織の主体となることを目指している。

業務運営面については、外部有識者を機構の非常勤理事として招へいするとともに、経営協議会の外部委員の人数を増やしたほか、新たに外部有識者との自然科学懇談会を開催するなど、外部の意見を運営に取り入れる努力がなされた。また、各機関において、それぞれ外部評価等を実施し、評価結果を踏まえて組織の見直し等の具体的な対応が行われており、評価できる。講演会の開催や施設の常時公開、プレスリリース等の活動により、積極的な広報活動を幅広く行っていることも評価できる。

教育研究面については、各機関が、それぞれの学問分野の中核的研究拠点として、分野の特性に応じた共同利用・共同研究を推進することで、最先端の学術研究に取り組んでおり、大学共同利用機関としての役割を十分に果たしている。これらの活動については、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、定期的な外部評価を行い、コミュニティとの緊張感ある関係を保っている。

機構においては、分野間連携による学際的・国際的研究拠点形成のための分野間連携プロジェクトを推進するとともに、分野間連携のテーマである「自然科学における階層と全体」や「イメージングサイエンス」に関するシンポジウムの開催により、異分野間の研究連携、研究交流の場を提供している。新領域の創成については、時間をかけて醸成されるものであり予測できるものではないが、各機関に属する若手研究者が分野を越えて交流し、自由に議論できるサロンのような場を設けることで、新分野開拓に繋がるアイデアの芽が出てくることが期待される。

機構発足後3年が経過し、異なる性格の機関が統合したメリットを活かして取り組んできた様々な試みが実を結びつつある。各機関の独自性・独創性を担保しつつ、協力できる部門の競争と協調を加速することにより、統合のメリットがより具体的な形として見えてくることが期待される。

2 項目別評価

1. 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 18 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

^{*10} 2007 年 10 月 5 日公表。文部科学省ウェブサイトに公開されている。

http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/houjin/07103010/002/004.pdf

- 外部有識者からなる「組織運営に関する懇談会」の審議報告書の意見を踏まえ、平成 18 年度から、外部有識者を非常勤理事として招へいするとともに、経営協議会の委員に外部から民間人の経営実務者を増やした。また、新たに外部有識者との自然科学懇談会を催すなど、外部の意見を運営に取り入れる体制を整え、実際に具体的な意見を踏まえた取組も行っており、評価できる。今後の更なる成果が注目される。
- 国立天文台では、水沢・VERA 観測所の統合や RISE プロジェクトの位置付けの変更を行い、基礎生物学研究所では、イメージングサイエンス研究領域に発生ダイナミクス客員研究部門を新設するなど、各機関において、外部評価結果等を踏まえて組織の見直しを行い、制度改革を実施している。
- 核融合科学研究所では、管理部組織の改組を行い、共同利用者の利便性の向上を図るため、ユーザーズオフィスの新設し、支援サービスの窓口を一元化した。
- 子育て世代の職員に対し、仕事と育児が両立できる職場環境を提供するため、岡崎地区に事業所内保育所を設置し、運用を開始した。
- 機構長裁量経費を活用して若手研究者育成事業を行うとともに、新たに、機構内分野間連携事業の強化、「自然科学研究機構シンポジウム」の年 2 回開催等を実施した。特に、平成 18 年度においては、地震により損害を被った国立天文台すばる望遠鏡の緊急修理、被災した国立天文台の諸施設（石垣島、小笠原父島）の迅速な災害対策を実施することにより、共同利用・共同研究の早期再開を可能とした。
- 監査体制の確立のため、機構長直属の監査室の設置を決めたことは評価できる。監事監査、会計監査人監査、内部監査が連携することにより、監査機能が充実す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 24 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

（2）財務内容の改善

- 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 18 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構事務局で一元管理している資金管理について、メインバンクと交渉し、元本の安全性を確保したうえで短期的な資産運用を図り、約 700 万円の増収となった。また、機構としての更なる自己収入増加の観点から、平成 19 年度以降に長期的な資金運用を図るため「資金管理方針」の作成に着手し、元本の安全性を確保した上での効果的な資金運用を図ることとした。
- 中期計画における総人件費改革を踏まえた人件費削減目標の達成に向けて、着実に人件費削減が行われている。今後とも、中期目標・中期計画の達成に向け、教育研究の質の確保に配慮しつつ、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広報及び情報公開等の推進

平成 18 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 各機関で自己点検と外部評価が実施されており、評価結果を受けて組織の見直しを行うなど運営への反映も適切に行われており、評価できる。また、多くの機関で国際的な外部評価も行われている。
- 一般市民を対象として、科学への理解・関心を高めるとともに機構の研究活動の周知を図るため、機構外の大学・研究機関の研究者・学生も企画等に多数参画し、「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、大学共同利用機関の役割についての理解を深め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？」を作成し、ウェブサイトに掲載するとともに全国の大学等に配布した。
- 機構及び各機関において、一般市民向けのシンポジウムや公開講演会などを合計 71 回実施し、ウェブサイトの充実により 9,690 万件のアクセス件数を上げ、サイエンスコミュニケーターの養成も検討するなど、広報活動・普及活動を活発に行ったことは評価できる。今後、費用対効果の高い広報の実施が期待される。
- 国立天文台に 11 テラバイトの観測アーカイブ、核融合科学研究所に 17,000 件のアーカイブ登録が行われるなど、各機関で、資料保存に努めており、独自の記録・保存データベースを構築している。将来的にも効率的なアーカイブズあるいは研究活動記録の整備シナリオを検討していくことが期待される。
- 報道機関へのプレスリリースやウェブサイトを活用し、研究成果を広く社会に公開する努力を行っていることは評価できるが、機関によって取組に差がみられる。機構全体でノウハウを共有し、効果的な取組は他の機関でも取り入れ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 12 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況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 18 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 研究施設等の耐震診断を実施し、緊急度のランクの高い施設に対しては、施設担当理事らが自ら施設を視察した上で、耐震補強年次計画を策定し、計画に基づき、耐震補強工事を実施した。
- 施設マネジメント・ポリシーに基づき、施設実態調査を実施し、機構におけるキャンパス年次計画を策定するとともに、施設の有効活用を行った。また、平成 18 年度の施設マネジメントの取組状況を機構のウェブサイトで公表した。
- 数値目標を含む「温室効果ガス排出抑制等のための実施計画」を策定し、機構の事業によって排出される温室効果ガスの削減に向けて具体的な取組に着手した。
- 研究設備等の輸出管理業務の確実な実施を図り、国際的責任を果たすことを目的に、「安全保障輸出管理規程」を制定し、輸出管理の体制を整備した。
- 核融合科学研究所では、全職員及び研究所で作業を行う外注業者を対象とした安全講習会の開催、研究教育職員と技術部職員を対象とした「危険予知訓練 (KYT) トレーナー研修」の実施等により、さらなる安全水準の向上に努めた。
- 国際的な研究拠点として、日本語を十分に理解できない外国人に対する安全衛生管理も重要である。各機関

において、英文マニュアル等の整備が進みつつあるが、機構全体として、取組を徹底す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 9 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況を総合的に勘案したことによる。

II. 教育研究等の質の向上の状況

評価委員会が平成 18 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

- 分野間の連携による学際的・国際的研究拠点形成のため、国内外の研究者が参加する分野間連携プロジェクト（16 件）を採択し、総額 5 億 1,100 万円を措置した。実施した研究プロジェクトについては、プロジェクトを公正に評価し、今後のプロジェクトの実施に活用するため、外部評価者を含む報告会を開催し、研究成果等の報告を受けた。
- 連携企画室において、分野間連携のテーマである「自然科学における階層と全体」及び「イメージングサイエンス」について、シンポジウムを開催し、機構内外の研究者の連携・交流を図った。
- 機構内の異分野交流を促進するため、機構長裁量経費により、異なる機関に属する研究者による共同研究を募集し、優れた計画に経費を配分する「新分野領域創成型連携プロジェクト」を実施した。
- 機構の設置する各機関は、それぞれの分野における中核的研究機関として、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。各機関の平成 18 年度における成果の一例は以下のとおりである。
 - ・ 国立天文台では、すばる望遠鏡によるこれまで知られていなかった最も遠い銀河の発見、野辺山宇宙電波観測所の 45m 電波望遠鏡による渦巻銀河についての世界最多の電波写真集の完成、JAXA の太陽観測衛星「ひので」による太陽の精密可視光映像の取得等の実績を上げた。
 - ・ 基礎生物学研究所では、神経回路形成等に必須なチロシンリン酸化酵素 Eph の機能を制御するメカニズムを世界で初めて解明し、受容体型タンパク質チロシン脱リン酸化酵素（RPTP）である Ptpro の網膜における発現量や活性を人為的に変化させることによって、網膜から視蓋への視神経の投射において、視蓋上の投射部位を自在に変えることが可能であることを示した。
 - ・ 生理学研究所では、色をカテゴリー的に判断する時と細かく識別する時の神経細胞の活動を研究することにより、色覚の異なる働きが下側頭皮質の神経活動の調整により起きていることを明らかにした。
 - ・ 分子科学研究所では、分子の中にできた二つの原子波（振動波束）が衝突してすり抜けるわずか 100 フェムト秒程度の間だけ現れるピコメートルスケールのさざ波を可視化し、制御することに成功した。
 - ・ 核融合科学研究所では、炉心プラズマの実現に向け、電子密度が 12 兆個/cc で中心イオン温度 6,000 万度を達成するとともに、経済的な核融合炉の実現に必要なプラズマと磁場の圧力比（ベータ値）5 %を我が国独自のアイディアに基づく大型ヘリカル装置で達成した。また、中心密度が 1,000 兆個/cc の超高密度プラズマを生成することに成功し、従来の「高温高密度」に代わる「低温超高密度」というシナリオを新たに提案した。
- 分子科学研究所では、国立大学の化学系研究設備を全国規模で相互利用するためのネットワークの試行的運用を目指した準備を行った。

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・共同研究を推進しており、国内外の大学・研究機関等合計 504 機関、共同利用・共同研究者数 10,156 名（国立天文台：5,738 名、核融合科学研究所:1,623 名、基礎生物学研究所：408 名、生理学研究所：1,173 名、分子科学研究所：1,214 名）の利用があった。
- 国立天文台では、太陽観測衛星「ひので」による観測データの共同利用を平成 19 年度中に開始すべく、観測結果速報システムの立ち上げ等、体制整備を進めた。
- 核融合科学研究所では、双方向型共同研究の一層の拡大を図るため、双方向型共同研究推進専門部会を設置し、体制を整え、研究分野ごとに研究内容や具体的な促進方法を専門の見地から調査・検討した。
- 分子科学研究所では、核磁気共鳴装置の測定技術を高めると共に測定可能な試料の範囲を大幅に拡充した。また、極端紫外光研究施設でアンジュレータを利用した分光装置を整備し、また、3.5 世代技術のトップアップ運転実現のための施設整備を進めた。
- 基礎生物学研究所では、新たに「モデル生物・技術開発共同利用研究」制度を設定し、公募を開始した。
- 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、専門を異にする優れた研究者間の挑戦的かつ触発的な議論を通したユニークな問題発掘の場として比較的小規模な共同研究・共同利用を推進する機関の双方を有しており、それぞれの分野のコミュニティの意向を踏まえた共同利用・共同研究を展開している。引き続き、各機関がその特性とミッションに応じた共同利用・共同研究により国内外の研究者をひきつける最先端の研究を実施し、世界に誇れる研究成果を上げていくことで、日本全体の学術研究の発展をリード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基盤機関として、8 専攻 193 名の大学院学生の教育を行い、うち 35 名に博士の学位を授与した。また、他大学に所属する学生を特別共同利用研究員制度により 99 名、連携大学院制度により 17 名受け入れるなど、大学院教育に協力している。さらに、リサーチアシスタント 204 名を採用した。
- 基礎生物学研究所では、従来、国内の受講生を対象としていたバイオサイエンストレーニングを国際化し、外国人にも開いたトレーニングコースを行った。
- 国立天文台では、すばる望遠鏡による総合研究大学院大学の学生観測実習を初めて実施した。

⑥社会との連携、国際交流等

- 機構全体で取り組む「自然科学研究機構シンポジウム」の開催をはじめ、各機関における一般向けの普及活動や地域と連携した教育活動を通じ、積極的な社会貢献を行った。国立天文台はすべての観測所の置かれた地区で、天文学や科学一般の普及のため、常時施設公開を行い、石垣島では月間約 1,000 名の一般参加者を得た。核融合科学研究所は核融合研究の理解を得るため地域住民向け説明会を 24 会場で実施した。
- 知的財産や技術移転の問題に適切に対処するため、機構として、平成 19 年度に「知的財産室」を設置することを決定した。人材の育成も含め、効果的に機能することが期待される。
- 国際戦略本部は、国際交流協定締結に関する取扱要領を策定し、機構内の国際交流協定に関する情報を一元化する体制を整備した。また、日本語が堪能な英語のネイティブスピーカーを国際アソシエイトとして機構

事務局に配置し、各機関における協定締結に必要な支援を行うなど、国際的な研究機関との窓口機能を強化した。

- 国立天文台では、国際協力事業として「アルマ計画」を推進している。日本担当部分の高分散相関器は、平成 18 年 12 月の国際技術審査会で高い評価を得た。

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)

Ravshan Sabirov	Professor, National University of Uzbekistan, Uzbekistan
Shinsuke Shimojo	Professor, California Institute of Technology, USA
Hitoshi Kita	Professor, University of Tennessee Memphis, USA
柚崎 通介	慶應義塾大学 医学部 教授
狩野 方伸	東京大学 大学院 医学系研究科 教授
河野 憲二	京都大学 大学院 医学研究科 教授
田中 啓治	理化学研究所 脳科学総合研究センター グループディレクター
河西 春郎	東京大学 大学院 医学系研究科 教授
岡野 栄之	慶應義塾大学 医学部 教授

(所内)

池中 一裕	副所長・教授
井本 敬二	教授・研究総主幹
柿木 隆介	教授・共同研究担当主幹
伊佐 正	教授・動物実験問題担当主幹
久保 義弘	教授・安全衛生・研究倫理主幹
定藤 規弘	教授・学術情報発信
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

2008 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 井本 敬二

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>