

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2012年度

第20号



大学共同利用機関法人
自然科学研究機構 生理学研究所
2013年 3 月

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2012年度

第20号

目 次

巻頭言	1
第Ⅰ部 生理学研究所の現状と将来計画	3
1 生理学研究所の現状ならびに将来計画	5
2 中期計画・年度計画・評価	20
3 共同研究等	22
4 機構内研究連携	28
5 多次元共同脳科学推進センター	31
6 国際交流	32
7 大学院教育・若手研究者育成	36
8 技術課	39
9 労働安全衛生	42
10 研究に関わる倫理	44
11 男女共同参画推進	46
12 基盤整備	48
13 環境に関わる問題	53
14 動物実験関連	54
15 知的財産	58
16 生理科学実験技術トレーニングコース	59
17 広報活動・社会との連携	61
18 日米科学技術協力事業「脳研究」分野	64
19 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現況	66
20 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム	67
第Ⅱ部 所外専門委員による外部評価	73
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	75

2	細胞器官研究系 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価	84
3	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	91
第 III 部 本年度の研究活動 — 総括 —		99
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズム	101
2	生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明	102
3	認知行動機能の解明	103
4	より高度な認知行動機構の解明	104
5	4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	106
6	遺伝子改変動物技術の開発	107
第 IV 部 本年度の研究活動		109
1	分子生理研究系	111
2	細胞器官研究系	113
3	生体情報研究系	116
4	統合生理研究系	119
5	大脳皮質機能研究系	121
6	発達生理学研究系	124
7	行動・代謝分子解析センター	127
8	脳機能計測・支援センター	129
9	特別研究	131
第 V 部 業績リスト		133
1	分子生理研究系	135
2	細胞器官研究系	136
3	生体情報研究系	138
4	統合生理研究系	140
5	大脳皮質機能研究系	143
6	発達生理学研究系	146

7	行動・代謝分子解析センター	148
8	脳機能計測・支援センター	150
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	150
10	動物実験センター	150
11	特別研究	151
第 VI 部 資料：研究、広報など		153
1	共同研究および共同利用研究による顕著な業績	155
2	機構内連携	159
3	国際共同研究による顕著な業績	160
4	発明出願状況	165
5	2012 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート	166
6	広報活動、アウトリーチ活動	169
第 VII 部 資料：規則、評価結果など		177
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	179
2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 23 年度に係る業務の実績に関する評価結果	181
3	大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画 (平成 24 年度) 抜粋	184
4	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 外部評価報告書 (平成 25 年 3 月) 抜粋	189
5	生理学研究所ミッションの再定義 (案)	192

巻 頭 言

自然科学研究機構生理学研究所は、大学共同利用機関の1つとしての研究機関であり、しかも国立大学法人総合研究大学院大学（総研大）の基盤機関の1つとしての教育機関でもあります。大学共同利用機関は、自由な発想に基づく内発的・創造的（創発的）な知的活動である学術研究を、「集中と分散」の原理に則って効率的・ネットワーク的に推進するための機関であり、我が国独自の優れたシステムです。トップサイエンティスト・マンパワーが全国の大学・研究機関の研究者との共同研究の推進にあたりると共に、配備された大・中型研究装置、系統的な実験プログラムや種々のモデル動物の共有を可能としている研究施設、蓄積された最先端の実験技術や各種データベース、などを共同利用に供するための機関です。

生理学研究所は、“人体・脳の働きとそのメカニズムを解明する”学術研究のための大学共同利用機関です。この2012年度は、創設されて35年目、法人化されて8年目にあたりますが、本書はその2012年度の点検・評価をとりまとめ、将来計画のための資料とするために作成したものです。第Ⅰ部は研究所全体の運営に関する自己点検・評価を、第Ⅱ部にはおよそ5年毎に3部門を対象として行われる外部評価を、第Ⅲ部と第Ⅳ部にはそれぞれ研究所全体および各研究系・センター毎の研究活動に関する自己点検・評価が、第Ⅴ～Ⅶ部には関連資料類が収録されています。皆様からの忌憚のない御意見をいただければ、大変ありがたく存じます。なお、部門評価にはそれぞれ3名の所外専門委員の方々にあたっていただきました。その内の1名ずつは、日本生理学会および日本神経科学学会から推薦いただいた国内研究者であり、残りの1名は所長が選ばせていただいたそれぞれ著名な海外研究者です。計9名の所外専門委員の方々にはサイトビジットをいただいた上で、評価を文書で提出いただいております。

生理学研究所は、第1に世界トップレベルの生理学・脳科学研究を創発的に推進すること、第2にこれを基礎にして全国の大学・研究機関の研究者との共同研究・共同利用実験を推進し、全国的なネットワークを形成すること、第3に学際性・国際性を具えた若手生理学・脳科学研究者を発掘・育成すること、これら3つの使命を持っています。第1の使命については、最近のトムソン・ロイターの調査では2006－2011年論文の相対被引用度において生理学の分野でハーバード大学や

チュービンゲン大学と並んで（ケンブリッジ大、東大、京大、理研などより上位の）トップレベルにあることがわかり、朝日新聞社の「大学ランキング」によれば2005－2008年および2007－2011年における論文引用度指数において神経科学分野でそれぞれ国内第1位と第3位であり、全分野総合においてもそれぞれ第4位と第3位であることから見て、大変よく果たしているものと思っております。この第1の使命を良く果たしていくことこそが、第2・第3の使命の遂行のための不可欠の基盤を与えるものであると考えています。第2の使命については、すべての種類の共同利用件数がこの数年間は毎年百数十件であり、年間来所されている共同利用研究者数はのべ2千数百名にのぼり、それらの成果は多くの優れた共著論文として結実（第Ⅵ部の1参照）しておりますので、よく果たしているものと信じています。第3の使命については、①総研大生理学専攻における大学院生教育、②全国の大学院生を受託しての特別共同利用研究員教育、③全国の大学から来所された共同利用研究者に帯同の学部学生・大学院生に対する共同利用研究を通じての教育、④全国の若手研究者・大学院生・学部学生に対する「生理科学実験技術トレーニングコース」や「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」を通じての若手研究者の育成、⑤未来の若手研究者の発掘を目指した種々の形でのアウトリーチ活動や広報活動、などの取り組みによって果たしております。特に①における教育成果は、上記の朝日新聞社の「大学ランキング」において、総研大が2007－2011年論文引用度指数が神経科学分野で第4位、全分野総合でも第10位にランクされていることにも表れています。

その他、2012年度の生理学研究所において特記されるべきこととして、次の7点があります。まずその1としては、特別経費「革新的コネクトミクスと超高压電子顕微鏡による網羅的三次元再構成システム」が国から予算措置されて、長年の懸案であった超高压電顕機能のデジタル化などによる高度化と、マイクロ・コネクトミクス研究用装置（3D-SEM）の配備が実現したことです。その2は、今年度末の補正予算によって、「超高压磁場（7テスラ）ヒト用磁気共鳴断層画像解析装置（7T-fMRI）」が施設整備費補助金として予算措置されて2013－14年度の2年がかりで導入される運びとなり、これによってマクロ・コネクトミクスをマイクロ・

コネクトミクスに接合させる研究の道が拓かれたことです。このことは、ヒトの脳の機能を研究する私達は、“こころ”をも俎上に載せることになるので、大変意義深い朗報であったのです。というのは、“こころ”が、脳の働きが身体全体と外的環境へも及ぶところのいわゆる「拡張した脳」として定義される点から考えて、2009年度における dual fMRI の配備が対人関係という外的環境へのアプローチ（社会脳研究）を可能とし、今回の 7T-fMRI の導入が身体全体へのアプローチ（脳とその外部身体との相互作用研究）を可能としてくれることになるからなのです。また、この配備は、新たな共同利用研究の展開をもたらすことにもなるでしょう。その3は、総研大の生理科学専攻を含む4専攻に「卓越して大学院拠点形成支援補助金」が交付され、私達の専攻が最多の交付金の措置を受けたことであります。更には、「博士（脳科学）」を授与することが可能となったことであり、これら2つによって大学院教育の強化への有形・無形の援軍を得ることになったことです。その4は、ウズベキスタン科学アカデミー生物有機化学研究所との間に学术交流協定を締結したことです。生理学研究所は、上記の3つの使命に加えて第4の使命として、生理学・脳科学の国際的研究・教育拠点としての役割を果たしていかなければならないと考えていますが、そのために今後は特にアジア諸国から優れた外国人留学生や若手研究者を受け入れて育成することによって、この分野における国際的頭脳循環に大きく貢献する必要があるでしょう。2011年度に締結した韓国高麗大学および延世大学との学术交流協定や、タイ国チュラロンコン大学との学术交流協定に加え、今回のウズベキスタン科学アカデミー研究所との学术交流協定は、そのための大きな基盤を与えてくれるものと考えています。生理学研究所の国際的取り組みを明示的に表す“シンボルタワー”としては、米国との関係では「日米脳」共同研究があるのですが、アジアとの関係においては上記協定を基礎に新たなものを打ち出す必要があるでしょう。その点を含めて、その5は、生理学研究所の機能強化のための「ミッションの再定義」に向けた検討が教授会内で行われ、その案（第VII部 pp 192-193 参照）が作成されたことであり、生理学研究所が今後目指すべき新しい方向が打ち出されたことです。その6は、最近の脳科学領域の進展を踏まえて、

「多次元共同脳科学推進センター」を、より広い階層がカバーされる体制に組織改編したことで、「脳機能計測・支援センター」をウイルスベクターによる脳内遺伝子導入技術や霊長類リソースについての共同利用をより強力に推進するための体制に組織改編したことです。そして、その7は、2年間にわたって行われてきた「生理学研究所実験研究棟の改修」が本年度末に終了し、耐震性を獲得すると共に、経年劣化問題の解決をみたことであります。

2012年度は、私が所長の任に就いた6年間の最終年度にあたります。2013年3月に任期を終えるにあたり、皆様にお願いのメッセージを最後に書かせていただきます。学術研究の成果は、自然・人間・社会に関する認識を変革して人類の知を豊かにするという文化的価値を生み出します。加えて、その蓄積こそが、将来的には結果として、新しい技術や産業や医療の創出のための基盤の形成をもたらすものなのです。従って、学術研究の軽視や予算削減は、人類の文化を先細りさせると共に、将来の開発研究の基盤そのものを劣化させることになり、天然資源に乏しい我が国においては自殺行為に等しいものであると言えるでしょう。あまり性急に、そしてあまりにも具体的に「何に役に立つのか？」とは問わないようにしていただき、学術研究に大いなる理解と厚い支援をいただきますようお願い申し上げます。現代の人類の課題は、エネルギー・地球環境の問題、宗教・民族対立と戦争の問題、そしてヒトの体と心の病の問題、その3点であろうかと考えられます。生理学研究所は、ヒトの体（脳を含む）と心の正常機能を病態との関連において解明することを目的にしていますので、その研究成果はヒトの体と心の病の問題の解決に向けた基礎情報を提供することになることは必定であると考えます。生理学研究所が、全国の大学・研究機関の研究者と協力しながら今後生み出していく研究成果を、文化として楽しんでいただくと共に、ヒトの体と心の病の問題の解決に向けてどのような貢献を長期的にもたらしていくのかについても大いに長い目でご期待下さいますようお願い申し上げます。2013年度においては、井本敬二新所長のもとで所員一同が、生理学研究所の使命を果たすべく一丸となって歩を進めてまいりますので、更なるご支援とご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。

2013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 生理学研究所の現状ならびに将来計画

2012年度は政治的に変動の大きい年であった。2012(平成24)年度予算案は4月5日に成立したものの、特例公債法など関連法案が11月半ばに成立するなど、予算の執行にもある程度の混乱を来した。また12月16日に衆議院選挙が行われ、政権交代となった。科学の分野では、山中伸也京都大学教授が「成熟細胞が初期化され多能性をもつことの発見」により2012年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。生理学研究所では、研究棟の第II期耐震改修(玄関・階段を含む東北側の約半分)が行われた。

1.1 生理学研究所の現況

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

生理学研究所では2007年度より岡田泰伸が所長を務めている。生理学研究所の目標・使命と今後の運営方針(2007年7月にまとめられ、2009年と2011年に改訂)では、6つの研究領域を柱としている。また生理学研究所の使命は、岡田所長により以下の3つにまとめられている。

1. 世界トップレベル研究推進:生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究、世界トップレベルの研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き(機能)とその仕組み(機構:メカニズム)を解明することを第1の使命とする。この第1の使命の遂行・達成こそが、次の第2、第3の使命の達成のための前提条件となる。
2. 共同利用研究推進:生理学研究所は、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の他研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている最先端研究施設・設備・データベース・研究技術・会議用施設等を全国的な共同利用に供することを第2の使命とする。その共同利用・共同研究推進のために多彩なプログラムを用意

する。

3. 若手研究者育成・発掘:生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻の担当や、トレーニングコース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(スクラップ&ビルド的な改組を適宜行いながら)作るようにしている。

生理学研究所の研究教育活動の概況

現在の生理学研究所の活動状況を上記の使命ごとに要約した。

1) 生理学研究所は分子から個体に至る各レベルでの研究者を擁し、人体の機能とそのメカニズムに関する国際的トップレベルの研究を展開し、先導的研究機関としての使命を果している。その研究の質の高さは、論文引用度指数の大学ランキングで、総合で第4位、神経科学分野で第1位であることから伺える(朝日新聞出版発行「2012年度大学ランキング」より引用)。また、生理学研究所の科学研究費補助金(科研費)採択率(新規+継続)もトップクラスである。

2008年度: 全国第4位(大学共同利用機関で1位)
2009年度: 第9位(大学共同利用機関で1位)
2010年度: 第12位(大学共同利用機関で2位)
2011年度: 第13位(大学共同利用機関で2位)
2012年度: 第14位(大学共同利用機関で3位)

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

現在在籍している専任教授 15 名は、ほぼ全員が何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、またバイオ分子センサーの研究に携わるものが 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」(2010(平成 22)年 3 月終了)を中核的に推進し、特定領域研究「統合脳」(2010(平成 22)年 3 月終了)や「神経グリア回路網」(2008(平成 20)年 3 月終了)においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献してきた。また現在、新学術領域研究「学際的研究による顔認知メカニズムの解明」(代表柿木隆介教授、2008(平成 20)~2012(平成 24)年度)と「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」(代表小松英彦教授、2010(平成 22)~2014(平成 26)年度)が進行中である。更に、2008(平成 20)年度より開始された文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの推進においても、課題 A「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発」(南部篤教授が参加)、課題 C「独創性の高いモデル動物の開発」(伊佐正教授が拠点長)、課題 D「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」(定藤規弘教授が参加)を積極的に推進するとともに、プログラムの事務局を岡崎に置き、全国的な研究の推進を支えている。

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压電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、またヒトや実験動物において計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)など、他の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ最高度大型機器を多数(2011 年度 52 件、2012 年 47 件、公募採択)の「共同利用実験」に供している。また、2009 年度の補正予算で導入された同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置(dual fMRI)を用いる本格的な実験が可能となり、以前より保有していた fMRI とともに共同利用実験に供している。fMRI を 3 台保有することにより、動物(主にニホンザル)を用いた実験のために共同利用する機会を増やすことができた。さらに、2009 年度補正予算で岡崎統合バイオサイエンスセ

ンターに導入された加速器技術を応用した 500kV 電子顕微鏡も開発が進展しており、岡崎統合バイオサイエンスセンターと協調して共同利用研究に供する予定である。

第 2 には、表面から深い部分(1 mm 程度まで)における生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした 2 光子励起レーザ顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの装置と、生理学研究所自らが開発した高度の研究技術を中核に、多数(2011 年度 84 件、2012 年度 87 件の公募採択)の「一般共同研究」および各種「計画共同研究」(遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究; マウス・ラットの行動様式解析; マウス・ラットの代謝生理機能解析; 先端電子顕微鏡の医学・生物学応用; 霊長類への遺伝子導入実験; 機能生命科学における揺らぎの研究; 脳情報の階層的研究)に供している。また数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に撮影可能な電子顕微鏡装置(三次元走査電子顕微鏡(3D-SEM); Zeiss 社製 Sigma および Merlin)を導入し稼働を開始している。本装置は 2013 年度より共同利用に供するように準備を進めている。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「遺伝子改変動物作製室」において、遺伝子改変マウスやラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」(2011 年度 6 件、2012 年度 5 件公募採択)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 5 年間更新され、さらに 2012 年度から 5 年間更新され、供給数を増加させる体制も整った。実績として 2008 年度には 51 頭、2009 年度には 66 頭供給を行った。血小板減少症を起こす感染症のために 2010 年度は 23 頭と減少したが、病原ウイルスとその感染経路が明らかにされて、2011 年度は 83 頭、2012 年度は 65 頭となり、これまでに国内の 29 研究機関に合計 355 頭のサルを供給してきたことになる。今後、ウイルス感染症を克服した経験を活かし、実験動物をより高品質なものとしていく予定である。

第 4 には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎

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

第5には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数（2011年度2,946万件、2012年度推計3,178万件、）を得ている。2007年度より広報展開推進室を立ち上げ、准教授を1名採用し、広報アウトリーチ活動を積極的に展開している。具体的には、科学冊子「せいりけんニュース」の発行（8,500部を隔月で無料配布）、岡崎市保健所と連携した「せいりけん市民講座」、医師会・歯科医師会における学術講演会、中学校等への出前授業、小中学校教員向けの国研セミナーや、スーパーサイエンスハイスクール（SSH）への協力などを行っており、こうした活動を通じて、市民・医師・歯科医師・小中学校教師・小中高校生に対する学術情報発信に努めている。2008年には広報展示室を開設、年間500名を超える市民や小中高校生の見学の受入れを行っている（昨年度と今年度は、耐震工事のため休止中）。また、2010年には、中高校生向けの理科教材「マッスルセンサー（簡易筋電位検知装置）」を開発し、「体の動く仕組み」の体験教材として教育現場で広く活用されている。2012年度には「マッスルセンサー」の高機能化を図り「マッスルセンサー II」にバージョンアップした。

岡崎3機関では、一般公開を毎年回り持ちで行っており、2011年度は生理研が一般公開を行った。11月5日（土）に「見て聞いて感じてみよう!心と体の不思議」というタイトルで実施され、これまでの最高である2,058名の見学者が訪れた。

3) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果たしている。ちなみに、2011年度は8名の学位取得者を生み、今年度も12名が学位を取得した。毎年2~3名の留学生の入学があるが、従来国費留学生枠で入学する者がほとんど

であった。しかし、生理学研究所が独自に留学生のサポートを強化したことに伴い、その数が増加している。留学生の数は、2012年度入学に対して応募者数7名（合格者数は5名）、2013年度入学に対して応募者数5名（合格者数は2名）であった。これらの留学生は課程修了後、生理学研究所のみならず国内外の研究機関に職を得て国際的生理科学研究者への道を歩んでいる。生理学研究所は、他大学の大学院生を特別共同研究員として受け入れ（2012年度は8名）、教育・指導を行っている。

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。また、生理科学専攻が主体となって総合研究大学院大学より申請した運営費交付金特別経費において、「脳科学研究の社会的活用と人間倫理の双方を見据えることができる分野横断的な研究者の養成」が2010年度より認められた。これを受けて「脳科学専攻間融合プログラム」を開始し、様々な専攻が一緒になって脳科学およびその関連領域分野の講義を行った。これには生理科学専攻以外の大学院生も参加した。脳科学は今後幅広い知識を有する人材を育成しなければならないため、このような取り組みは注目されている。また、本プログラムの受講者に対して博士（脳科学）を授与できる体制が整えられた。

生理学研究所では、准教授から教授への内部昇進を認めておらず、助教から准教授への内部昇進も外部の候補者に比較しても極めて優秀と認められた場合のみという厳しい条件を付けている。大学院生だけではなく若い研究者をも育成し、他大学等に転出することを勧めている。本年度は1人の准教授が教授として、2人の助教が准教授や特任准教授として他大学に転出した。

さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約150名の若手研究者・大学院生・学部学生に対して多種の実験技術の教育・指導を行うなど、全国の若手研究者の育成に種々の形で取り組んでいる。2008年度から新設した多次元共同脳科学推進センターにおいても多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー（以下、多次元脳トレーニング&レクチャー）を開催し、脳科学に興味を持っている他分野の若手研究者に基礎的な知識を提供する領域横断的な講義を行っている。2010年度はNeuro2010連携レクチャー:「In vivo細胞機能計測・操作技術」を開催し、専門分野が少し違う学会発表に対して質問でき

る人材を育成した。2011年度は3月末に3日間のスケジュールで視覚系の基礎知識に重点をおいた多次元脳トレーニング&レクチャー「感覚情報処理の神経回路の構造と機能」を開催し、2012年度は3月12~14日に「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から情動・判断の理解へ」を開催した。

現在の管理体制

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

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議(所外委員10名及び所内委員11名より構成)に諮問し、その答申を得ながらリーダーシップを発揮して執り行っている。その実施の役割分担を2007年度より改組し、予算・企画立案・労務管理を担当する1名の副所長と、点検評価・研究連携を担当する1名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当の5名の主幹がその任にあっている。さらに2010年度より総合研究大学院大学の脳科学専攻間融合プログラムを担当する特別事業担当主幹を設けている。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。

生理学研究所では、点検評価委員会を設置し、評価を実施している。その実施の責任者には、研究総主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所長は副所長と協議の上、問題点の解決に向けた企画・立案作業を進め、運営会議に諮りながら所長のリーダーシップのもとに評価結果を活かした管理運営を行っている。点検評価においてはそのための資料の整理蓄積が重要であり、2007年度これを強化するため点検連携資料室を設置した(研究総主幹が室長を兼任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力で反映させていくために、常設の企画立案委員会を設置し、副所長が委員長を務めている。また運営会議の下に任期更新審査委員会を設け、任期更新の審査を行っている。

現在の研究組織体制

生理学研究所の研究組織体制(図1)は、研究者コミュニティの要望に応え共同研究をより強力に進めることを目指して、改編されて来ている。2005年に新設

した「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式及び代謝機能を解析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目的にしている。2005年度に「遺伝子改変動物作製室」、2009年度に「行動様式解析室」、2010年度に「代謝生理解析室」を立ち上げた。これで当初予定していた全室が揃い共同利用体制が整った。遺伝子改変動物作製室では遺伝子改変マウスのみならず遺伝子改変ラットを作製し、計画共同研究「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」を通じて全国大学共同利用に供している。また、行動様式解析室ではマウスの行動様式を多角的・定量的に解析しているが、2009年度より計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解析」を担当している。2010年度に立ち上がった「代謝生理解析室」は、現在行われている遺伝子改変動物の行動解析とともに、その動物の代謝生理機能を解析することによって、標的遺伝子の機能と行動変異の関連を明らかにする。2011年度より計画共同研究「マウス・ラットの代謝生理機能解析」を担当している。

2008年度に設置した「多次元共同脳科学推進センター」では、多分野の全国の脳科学研究者とネットワークを組みながら、有機的に多次元的な共同研究を展開する場を提供することを目指している。具体的には、研究動向の調査・把握を行うとともに、特に異分野の若手研究者を対象とした教育活動である多次元脳レクチャー&トレーニングを行っている。

本年度に行った生理学研究所の組織体制の変更は、多次元共同脳科学推進センターと脳機能計測・支援センターの改変である。多次元共同脳科学推進センターの脳内情報抽出表現研究室、霊長類脳基盤研究開発室およびNBR事業推進室を廃止し、脳情報基盤研究開発室と社会的脳表現解析開発室を新設した。また脳機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室と霊長類モデル動物室を新設した。これらの改変は、多次元共同脳科学推進センターは主に将来に向けての企画立案を行う組織であり、一方、脳機能計測・支援センターは研究や事業を実際に実行する組織である、という考えに基づくものである。

また、吉村由美子教授(岡崎統合バイオサイエンスセンター時系列生命現象研究領域神経分化研究部門)は、研究遂行上の理由で生理学研究所生体情報研究系神経分化研究部門に配置換となった。

生理学研究所研究組織体制

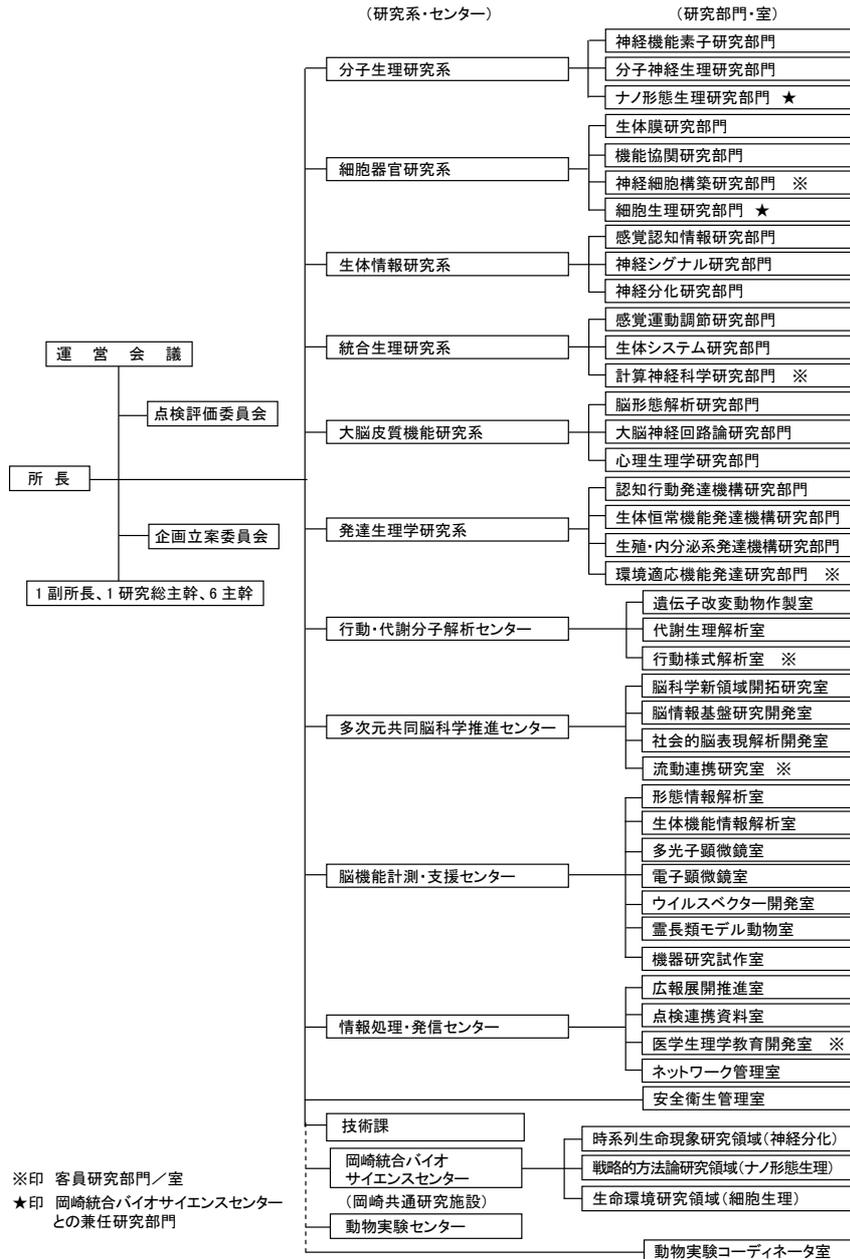


図 1. 2012 年度現在の生理学研究所組織図

生理学研究所の常勤職員としては所長 1、専任教授 17、准教授 20、助教 36、技術職員 29、計 103 のポストがあり、現在選考中の教授・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、数名の特任助教を、2007 年度から特任准教授を、2008 年度より「多次元共同脳科学推進センター」に特任教授 1 名を採用、また 2011 年度より位相差電子顕微鏡の開発を目的として特任教授 1 名採用し、目的に特化した人事を行っている。雇用制度を弾力的に運用することを目的として年俸制が導入され、特任教員（特

任教授、特任准教授、特任助教）は 2012 年 6 月から年俸制に移行した。年俸制職員には裁量労働制が適用される。

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

現在の財務状況

自然科学研究機構への 2012 年度の運営費交付金の予算配分額は、5 研究所、本部、特別経費を合わせて 29,311,736 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,739,223 千円の配分があった。運営費交付金の人件費と物件費には大学改革促進係数として、1% の減額がなされた。また、当初予算において特別経費については、「ヒトとモデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解明」が継続して認められた。さらに、耐震化工事に伴う特殊要因経費も措置された。さらに、補正予算において、「超高磁場 (7 テスラ) ヒト用磁気共鳴断層画像解析装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」、「霊長類多チャンネル脳活動記録解析装置」が措置され運営費交付金全体として 1,271,747 千円の増額となった。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 25% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 34% を占めた。(実際には各種外部資金や総合研究大学院大学運営費交付金からも非常勤職員人件費が支出されているので、人件費総額は更に大きなものとなる。)

総合研究大学院大学の 2012 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 70,810 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、リサーチアシスタント (RA) 経費として 2012 年度に 26,344 千円を配分した。

また若手研究者養成のための研究拠点形成費等補助金として「卓越した大学院拠点形成支援補助金」117,679 千円が措置された。この補助金は、優れた大学院教育を行っている大学 (大学院) に対して、過去 3 年間の博士号授与者数に応じて算定されたものである。本来 RA 経費など大学院生の補助を主目的としている補助金であるが、年末に近くなって連絡があり、執行が可能となったのは年が明けてからであったため、補助金の大部分は設備整備と消耗品に使用されることとなった。

競争的資金

2012 年度の外部資金の獲得状況は、寄付金 30 件、科学研究費補助金 (厚生労働科研費含む)129 件、受託研究 20 件 (文部科学省 3 件、科学技術振興機構 14 件、その他 3 件)、共同研究 20 件、受託事業 1 件、研究開発施設共用等促進費補助金が 2 件である。なお、生理学研究所 (統合バイオを除く) の 2012 年度の新規科研費の採択率は 39.1% であった。(獲得件数は 1 月現在)

法人化後、競争的資金の比率は増加しており、2004 (平成 16) 年度では、運営費交付金 57%、競争的資金 43% で

あったのに対して、2010 (平成 22) 年度では、運営費交付金 48%、競争的資金 52% と比率が逆転した。2011 (平成 23) 年度は、運営費交付金 40%、競争的資金 50% であった (耐震改修工事を除いて計算)。競争的資金の獲得は、研究業績等の高さを反映しており競争的資金の増加は好ましいことである。一方、長期的に維持していくべき事業および機器の保持は、短期的な競争的資金では不安定であり、減額が続く運営費交付金では困難になって来ている。

概算要求

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

新規の特別経費の要求としては、基盤的設備等整備分として「革新的コネクトミクスと超高压電子顕微鏡による網羅的三次元再構成システム」が認められた。この措置により、長年の懸案であった超高压電子顕微鏡画像取得装置のデジタル化が実現される。デジタル化によりこれまで煩雑であった三次元再構成などの処理が格段に迅速化される。また数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に取得し神経細胞間の線維連絡 (コネクトミクス) の網羅的な解析を可能とする電子顕微鏡 (三次元走査電子顕微鏡 (3D-SEM)、Zeiss 社製 Merlin) が導入された。生理研では先立って下位機種 (Zeiss 社製 Sigma) の導入を進めており、この導入により 2 台体制となり幅広い共同研究を受け入れることが可能となる。

2013 (平成 25) 年度予算の概算要求では、基盤的設備等整備分として「超高磁場 (7 テスラ) ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」を要求していたが、2012 (平成 24) 年度補正予算案で取り上げられることとなった。巨大な装置なので年度内での設置は到底不可能であり、2014 年 3 月末までに設置することを目指す。7 テスラ fMRI はまだ開発途上の領域であり、これまでの 3 テスラの機種とは全くレベルの違う知見を得ることが可能となると期待さ

れる。機能をフルに発揮するためには、全国の研究者の共同利用研究を推進して行く必要がある。

なお、従来からの事業である1「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成」(生理学研究所に全国の異分野研究者が参加し、共通の目標に向かって研究と教育を行うネットワーク機構を構築し、研究プロジェクトを推進するとともに人材養成を行うことを目的とする)、2「統合ニューロイメージングシステムによる生体機能解析共同利用実験」(超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置(fMRI)、SQUID生体磁気測定システム(MEG)、多光子励起レーザー顕微鏡及び近赤外線分光法に関わる実験経費)、3「日米科学技術協力による脳機能の要素的基礎と統合機構の解明」(日米脳科学共同研究に関わる経費)、の3事業は2010年度より一般経費化されている。

その他に、自然科学研究機構本部から申請された「自然科学研究における国際的学術拠点の形成」が継続して採択され、その中で生理学研究所は「脳神経情報の階層的研究」と「機能生命科学における揺らぎと決定」の2事業を担っている。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「世界トップレベル研究推進」を果たすために、当面の間、次の6つを柱にして脳と人体の機能と仕組みの基礎的研究を推進していく(図2参照)。

1) 機能分子動作・制御機構解明—主として分子・細胞レベルの研究によって分子・超分子から細胞への統合を—

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

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

2) 生体恒常性維持・脳神経情報処理機構解明—主とし

てマウス・ラットを用いた研究によって細胞から組織・器官・個体への統合を—

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

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

ヒトの脳機能の多くと相同性を示すのは、ニホンザルなどのマカクザル以上の霊長類であり、生理学研究所はニホンザルを用いての脳研究に力を入れている。特に、視覚、聴覚、嗅覚、他者の認知、注意や随意運動などの認知行動機能の解明には、ニホンザル(などのマカクザル)を用いた脳と他の感覚器官や運動器官との相互関係に関する研究が不可欠である。これらは、パーキンソン病をはじめとする神経難病の病態解明や、脊髄や大脳皮質一次視覚野の損傷後の回復機構の解明や、ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の基盤技術の開発につながる基礎研究となる。脳機能(ソフトウェア)と脳構造(ハードウェア)の対応の因果律的解明は、生理学の目標の1つであるが、マシン表現可能な脳内情報抽出の基礎研究や、霊長類動物脳への改変遺伝子発現法の開発によって、これを実現する大きなステップを与える。

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

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみにおいて特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。特に、ヒトにおける顔認知、各種の感覚認知や多種感覚統合、言語、情動、記憶及び社会能力などのより高度な認知行動とその発達(異常)についての研究

生理学研究所の現在の研究の6本の柱

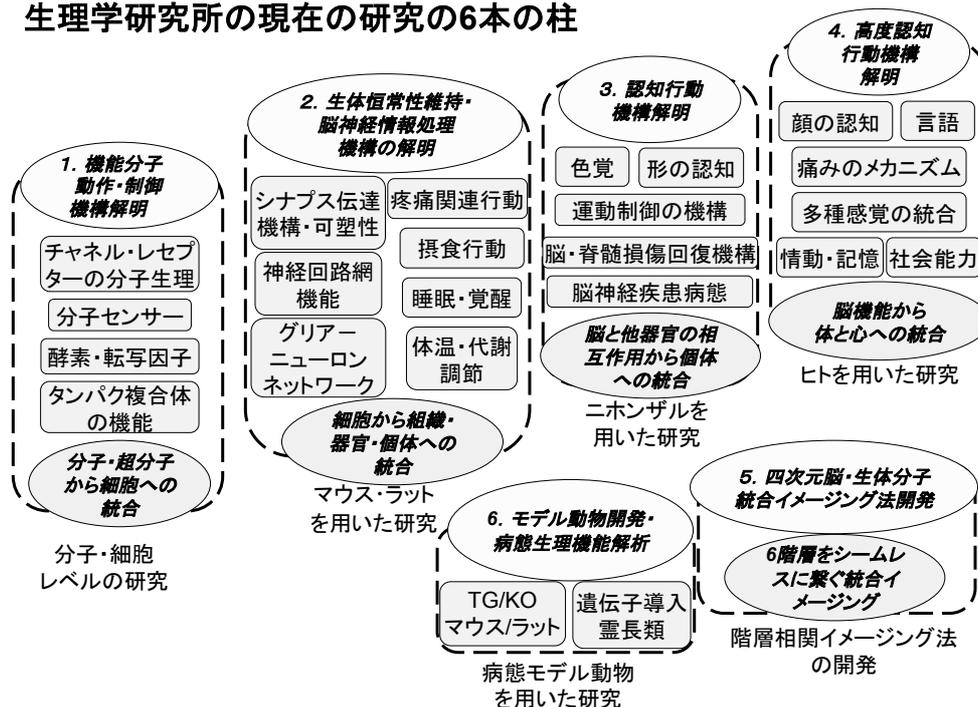


図 2. 研究の柱

は、ヒトを用いた非侵襲的な研究によってのみ成し遂げられる。これらの研究によってヒトのこことからだの結びつきを解明する。また、ヒトの精神発達過程における感受性期（臨界期）を明らかにし、脳・精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。更には、ヒトとヒトの脳機能の相互作用の解明から、ヒトの社会活動における脳科学的基盤を解明する。

5) 4次元脳・生体分子統合イメージング法開発—階層間関連イメージング法の開発によって分子・細胞・神経回路・脳・個体・社会活動の6階層をシームレスに繋ぐ統合イメージングを—

生理学研究所では、分子・細胞から脳・人体に適用可能な各種イメージング装置を配備して共同研究に供している唯一の共同利用機関であり、脳と人体の働きとその仕組みを分子のレベルから解明し、それらの発達過程や病態変化過程との関連において、その4次元（空間的＋時間的）なイメージング化を進める（図3参照）。

法人化後の第1期（2004～2009年度）においては、超高压電子顕微鏡（HVEM）、極低温位相差電子顕微鏡、2光子励起レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像

装置（fMRI）、近赤外線分光鏡（NIRS）、SQUID 生体磁気測定システム（脳磁計 MEG）等の最先端イメージング装置を駆使しての各階層レベルにおける研究と共同利用実験を推進してきた。第1期の最終年度である2009年度には dual fMRI の配備が行われ、これを用いての“社会脳”研究にも踏み出した。

第2期（2010～2015年度）においては、分子、細胞、脳のスケールを超えた統合的研究をしていくために、各階層レベルの働きを見る特異的イメージング法とその間をつなぐ数々の関連法の開発を成し遂げていく（図3参照）。神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化はその重要性が指摘されながらも未踏である。

これらの研究を進め、神経回路レベルと脳レベルの接続を実現する。更には、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化して細胞・分子活性を光操作しながら観察しうる多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、細胞・シナプスレベルから神経回路網レベルの接続を実現する。また、無固定・無染色のレーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる低温位相差超高压電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続させ

る。一方、分子レベルからヒト個体レベルを接続するための相関法として、分子イメージングを可能とするMRI分子プローブ法を開発していく。分子レベルから脳・神経ネットワークレベルへの接続は、当面は網羅的行動様式解析によって行い、将来的には(プロトンのみならず炭素やリンのイメージングも可能な)超高テスラfMRIの開発や陽電子断層撮影装置(PET)の配備によって実現することを計画している。これらの三次元イメージングの統合的時間記述(4次元脳・生体分子統合イメージング)によって、精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの統合化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。

世界的な動向としては、脳内部の巨視的・微視的つながりを網羅的に探索する手法が、コネクティクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的つながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核として推進して行く予定である。

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

明を—

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

生理学研究所では、これまで多数のトランスジェニック(TG)マウスやノックアウト(KO)マウスを作製・供給してきたが、これらにおいて病態表現型を示すものが多くなってきた。生理学研究所ではこれらの遺伝子改変マウスの他に、TGラットの作製・供給にも大きな実績があったが、更に2010年には待望のKOラット作製技術の確立も「遺伝子改変動物作製室」によって実現された。今後、これらの遺伝子改変ラットにおいても、病態表現型を示すものが得られてくると考えられる。ラットはマウスよりも知能が高く、脳の大きさも大きく、in vivo電気生理学的研究の対象ともしやすく、これまでの生理学的研究成果の積み重ねも多いため、病態生理学的研究に優れたモデルとなる。更に

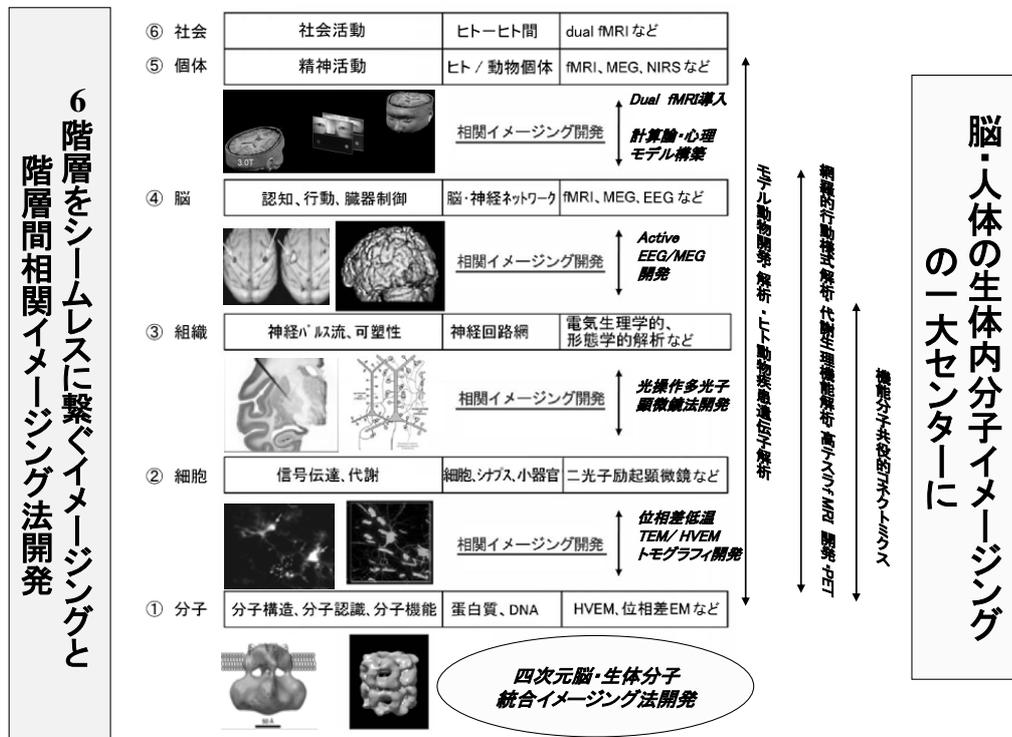


図 3. 統合イメージング法の開発

大中小型機器・最先端技術・モデル動物の提供 共同利用実験

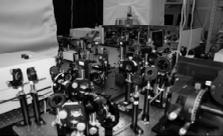
<p>超高压電子顕微鏡 (HVEM) 世界唯一の生物試料専用機 厚試料から3次元再構築</p> 	<p>脳磁計 (MEG) ヒトの脳機能を可視化 時間的解像度</p> 	<p>機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) ヒトの脳機能を可視化 複数領域</p> 	
<p>同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI) ヒト-ヒト間コミュニケーション時の脳機能可視化</p> 			
<p>計画共同研究</p>			
<p>位相差低温電子顕微鏡 見えないものを見る 新技術で透明な生物資料を観察</p> 	<p>2光子励起レーザー顕微鏡 生きた神経細胞の最深部可視化</p> 	<p>行動様式・代謝生理機能の網羅的解析 遺伝子改変マウスの行動レベル・代謝生理機能レベル表現型解析</p> 	<p>近赤外線分光法 (NIRS) 子供の脳機能の可視化</p> 
<p>モデル動物供給</p>			
<p>遺伝子改変技術 KO/TGマウス・ラット開発・供給</p>		<p>ニホンザル供給 ニホンザル繁殖・供給 (NBR事業)</p>	

図 4. 大中小型機器・最先端技術・モデル動物の提供

は、ウィルスベクターを用いた霊長類への遺伝子導入が実現化し、病態モデル霊長類動物の開発も期待できるようになった。

これらの病態モデルマウス・ラットを用いての行動レベル表現型の網羅的解析を「行動様式解析室」で、代謝生理機能レベルの表現型の網羅的解析を「代謝生理解析室」で行っていくことが必要である。病院や臨床部門を持たない生理学研究所は、他の臨床的医学研究機関との連携や共同研究が必要である。これらの研究は、2011年度開始の特別経費プロジェクト「ヒトとモデル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解明」によって支えられている。

1.3 生理学研究所における共同利用研究

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

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

世界唯一の生物専用機であり、常時最高性能に維持されている超高压電子顕微鏡 (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、「共同利用実験」に供する。なおHVEMについては、研究者コミュニティから強い要望があり長年の念願であった撮像装置のデジタル化が今年度に進められている。このデジタル化により画像3次元再構築などの作業が大幅に迅速化される。ヒトの社会的相互作用時における神経活動描出のために2009年度に配備した2台のfMRIで構成される同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI) は、2011年度より「共同利用実験」が開始されたが、この事業をさらに発展させる。

生体脳の表面から深い部分 (1 mm 程度) をリアルタイム微小形態可視化を可能とした2光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技術をコミュニティにオープンし、

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

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

2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成 (図5参照)

「脳がいかにか形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による多次元の連携が不可欠である。このような異分野連携の脳科学研究を推進するために、2008年4月に設置した「多次元共同脳科学推進センター」において、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を担っている。

この「多次元共同脳科学推進センター」に多数の客員教授と併任教授を迎え、「脳科学新領域開拓研究室」では、わが国における今後の脳科学研究のあり方を考査して新しい研究領域を開拓する。また「脳情報基盤

研究開発室」では、分子から個体・集団にいたる多階層にまたがる脳情報を対象とする基盤技術を開発する。「社会的脳表現解析開発室」では、価値判断やコミュニケーションを実現する脳の仕組みやその発達について、異分野の研究者間の共同利用研究を実施する。そして更には、「流動連携研究室」において、他機関の研究者が、サバティカル制度等を利用して、客員教授・客員准教授・客員助教として3~12ヵ月間岡崎に滞在し、生理研の大型機器・研究施設を活用して集中的に共同研究し、新しい切り口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供する。

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

若手研究者育成のために、具体的にはレクチャー&トレーニングといったプログラムを実施するとともに、



図5. 異分野連携共同研究ネットワーク

相互的にメリットのある研究教育機関と提携を進めている。名古屋大学医学部、新潟大学脳研究所と合同シンポジウムを開催するなど、交流を深めている。また岡崎3機関としても、名古屋工業大学と一連の合同シンポジウムを開催しており、2012(平成24)年2月21日に「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結した。

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

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

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

更には、ウィルスベクターを用いたニホンザルやマーマモセットの脳の特定部位への遺伝子発現法が確立されたため、その技術と研究リソースを全国の研究者に提供するために脳機能計測・支援センターに「ウィルスベクター開発室」を設置した。既に専任の准教授が着任してウィルスベクターの開発を進めており、2012年度よりウィルスベクターの供給を開始した。2013(平成25)年度には提供を一層加速する予定である。

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

4) 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

保有している各種会議室、共同利用研究者宿泊施設

をフル稼働させて、多数の「研究会」、「国際研究集会」、「国際シンポジウム」を全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募・審査採択によって開催している。これらを通じて、新しい人材の生理学・神経科学分野への参入の促進と、全国的・国際的共同研究の更なる促進をはかると共に、全国の研究者による新たな研究分野の創出にも寄与している。

5) 長期滞在型国内共同利用研究の推進

他機関の研究者がサバティカル制度等を利用して、「流動連携研究室」の客員教授・客員准教授・客員助教として3~12ヶ月間岡崎に滞在し、生理学研究所の大型機器・研究施設を活用して密に共同研究し、新しい切口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供している。

6) 長期滞在型国際共同利用研究の推進

諸外国研究機関においてポストを有する優れた研究者を、サバティカル制度等を利用して、外国人研究職員として3~12ヶ月間岡崎に招聘し、国際的共同利用研究を密に推進している。

7) 日米脳科学共同研究の推進

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

8) 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

生理学研究所が持っている最先端で高度の研究技術や研究手法や研究ソフトウェアなどをすべてデータベース化しウェブサイトで公開している。今年度、データベースの件数は100件を越えた。また、脳と人体の働きと仕組みについての正しい教育情報についてもデータベース化していく。

1.4 若手生理科学者・若手脳科学者の育成

生理学研究所は、その第3の使命「若手研究者育成・発掘」を果たすために、多様なプログラムを提供して、次の5つの取り組みを推進していく。

1) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

総合研究大学院大学の基盤機関として、めぐまれたインフラとマンツーマン教育を可能とする豊富な教員数を生かして、5年一貫制大学院教育を行い、国際的生理科学・脳科学研究者を育成し、全国・世界に人材を供給している(図6参照)。脳科学専攻間融合プログラムを中心的に担い、他専攻(基礎生物学、遺伝学、情報学、統計科学、生命共生体進化学、メディア社会文化等)の協力を得て、新たなカリキュラムを作成・実施し、分野を超えた脳科学教育を推進している(図6参照)。更には、他大学からの受託によっても多数の大学院生の教育・指導を行っている。

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

く。

2) 博士研究員制度の充実

生理学研究所独自の博士研究員であるNIPSリサーチフェローを各部門・施設に1名配置し、特任准教授、特任助教などの若手研究者も増員し、毎年公募採択の形で若手研究者育成のための研究費や研究発表のために旅費(国内外)の支援を行っている。日本学術振興会特別研究員や、科研費やJSTなどの外部資金雇用の特任助教(プロジェクト)やプロジェクト博士研究員にも、同様の若手育成措置を講じている。

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

多様な分野に精通した若手脳神経科学者の育成のために、全国の国公私立大学・研究機関に分散した、(基礎神経科学、分子神経生物学、工学、計算論的神経科学、計算科学、臨床医学、心理学などの)多くの異なる分野の優れた脳科学研究者を集結して、大学の枠を超えたネットワーク的「異分野連携脳科学研究者育成プログラム」を推進する中心拠点を担っていく(図5参照)。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全



図 6. 総合研究大学院大学

国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指していく。

4) 各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催

「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催すると共に、「バイオ分子センサーレクチャーコース」も開催する。また、「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」も開催する。これらによって、全国の若手研究者・大学院生・学部学生の教育・育成に多彩な形で取り組んでいく。

5) 最新の生理科学・脳科学研究・教育情報の発信と未来の若手研究者の発掘

「広報展開推進室」を中心にして、生理研ホームページから“人体と脳のはたらきとそのしくみ”についての正しい情報の発信を行い、「せいらけんニュース」を通じて市民・小中学校教師・小中高校生にも最新の学術情報をわかりやすく発信している。また岡崎市保健所との共催によるせいらけん市民講座を定期的に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新の生理科学・脳科学学術情報を発信している。3年に1回「一般公開」を開催している。研究棟の耐震改修工事のために閉鎖していた「広報展示室」は、2013年度には再開し、学術研究の重要性を訴えていく予定である。更には、岡崎市の小中学校の「出前授業」や、岡崎高校の「スーパーサイエンスハイスクール」への協力や、岡崎市内小中学校理科教員を対象とした「国研セミナー」の担当などを積極的に引き受けていき、未来の若手研究者としての子供達を発掘・育成している。

1.5 今後の生理学研究所の運営の方向

生理学研究所の運営の方向は、これまでに整理されており、下記の6つの点に留意して運営していくことが明文化されている。国立大学のミッションの再定義が求められたことに関連して、大学共同利用機関においてもミッションの再定義に向けての作業が行われた。従来の生理学研究所の運営の方向に大きな変更はないが、これまで以上に「国際化」および「社会への情報発信・社会との連携」が重視されている。生理学研究所のミッション再定義案を資料第VII部 pp 192-193に掲載した。

生理学研究所の使命を果たし、その目標に近づいた

めに、今後の運営において

1) 生理学研究所は、研究者個人の自由発想に重きにおいて問題発掘的に研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公私立大学・研究機関から萌芽的研究課題提案を広く受け入れて共同研究を行うという研究所方針においても、ボトムアップ的な形を中心として研究を推進していきたい。

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

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

3) 生理学研究所はヒトの脳の新規的研究のためにMEG・fMRI・NIRSなどのイメージング装置を先駆けて導入・配備して来た。これに加えて、最近、低温位相差電子顕微鏡法の開発に成功し、更にこれを発展させて低温位相差超高压電子顕微鏡法の開発へと歩を進めている。また、2光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生体内で生きたままの脳のイメージングを世界最高深部において可能とする技術を開発し、更にこれを発展させて人体の任意の組織・器官における生体内イメージングと生体機能光操作を可能とする新しい多光子励起レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。

今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブの開発や、また新たに開発された装置から得られる大量のデータを用いて生体の様々な信号を読み取り解読する技術の開発も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装置や技術の整備とその共同利用化によって、生理学研究所を我が国における脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターとして確立したい(図3参照)。

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

組みを推し進めている。更には、「技術課」と「点検連携資料室」と「広報展開推進室」が中心となって、将来的に空間軸に時間軸を加えた4次元脳イメージングをまず構築し、それをステップにして4次元人体イメージングの構築を目指したい。

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

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

2 中期計画・年度計画・評価

2.1 はじめに

生理学研究所では、下記の点検評価作業が行われている。

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

2.2 文部科学省国立大学法人評価委員会による評価

前年度にあたる 2011(平成 23) 年度の業務実績に関する評価は、ほぼ例年通りに行われた。この評価は主に研究以外の業務の評価を行う。業務実績報告書とその付属資料は、自然科学研究機構の評価に関するタスクフォース(担当理事観山正見前国立天文台台長、座長上野直人基礎生物学研究所教授、生理研委員は伊佐教授、南部教授)が中心となって作成され、機構の諸会議で審議・改訂された後、6月29日に文部科学省に提出された。9月6日に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われた。11月9日付けで評価結果が公表されている(評価結果の全文を第Ⅶ部 pp 181-183 に掲載)。自然科学研究機構の評価は、業務運営の改善及び効率化、財務内容の改善、自己点検・評価及び情報提供、その他業務運営に関する重要目標の4項目で、いずれも「中期目標・中期計画の達成に向けて順調に進んでいる」(5段階評価の上から2番目)という評価であった。

内容的には、機構全体の取り組みとして、「目標達成に向けて機構長のリーダーシップの下、新分野創成センターの充実、研究成果の積極的発信、若手研究者賞の創設など、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる。」と評価されている。さらに優れた人材の流動化・活性化を図るために、機構全体において年俸制の常勤職員を雇用できる制度を導入したこと、国立天文台において研究教育職員に対する個人評価を開始したこと、分子科学研究所では新たな分子科学を切り拓く研究者を育成することを目的

として、若手研究者に教授、准教授グループとは独立した研究室を主宰させる制度を導入したことなどが評価されている。

特に教育研究等の質の向上について、機構長のリーダーシップによる若手分野間連携プロジェクトの推進、新しい自然科学分野の創成に熱心に取り組み、成果をあげた優秀な若手研究者を表彰することを目的として「自然科学研究機構若手研究者賞」を創設したことなどが評価されている。

生理学研究所が関連する部分では、科学研究費補助金の獲得について「新規採択率が49.0%で全国第4位に位置している」と評価された。

2012(平成 24) 年度は第 2 期中期目標・中期計画期間の3年目であり、第1期を引き継いだ佐藤機構長の任期のほぼ半ばであることから、機構が自ら外部委員(委員会委員6名とアドバイザー1名)に依頼して外部評価を行っていただいた。評価委員会の会合は平成24年11月2日、12月10日、12月25日の三日間行われた。外部評価報告書を第Ⅶ部 pp 189-191 に掲載する。評価項目は、1. 機構長のリーダーシップを発揮できる体制の構築と推進状況、2. 法人化のメリットを活かした取り組み、3. 新しい自然科学分野の創成について、4. 自然科学研究機構の運営体制について、5. 自然科学研究機構の発信力、6. 大学院教育の推進、7. 自己点検・評価の体制、の7項目にわたっている。機構長のリーダーシップについては高い評価がなされているが、将来的には、人事権、予算配分との関係が課題となること。法人化のメリットについては、今後の更なる国際化に向けた費用の確保などの将来設計像。新しい分野については「宇宙と生命(アストロバイオロジー)」への期待、機構の運営に関しては、今後も活力を維持していくための自然科学の方向性の提示。発信力については、広報担当者のキャリアパスの整備。大学院教育については総合研究大学院大学との関係の改善。自己点検・評価体制については、研究倫理・研究費使用のルールさらなる徹底・周知への取り組みの必要性が指摘された。

一方、年度計画については、生理学研究所関係部分を抜粋した平成24年度の年度計画の抜粋を第Ⅶ部 pp 184-188 に掲載した。文部科学省国立大学法人評価委員会が今後行う評価については、第2期中期目標・

中期計画期間の評価は、法律の改正がない限り今までの枠組みで行われるが、実際の事務作業はかなり軽減されている。毎年の年度評価は、報告書の記載事項が簡素化され、3年目および終了時にのみ第1期の期間と同じ程度の記載が必要となる。研究業績に関しては、第1期と同様に大学評価・学位授与機構が評価を行うことになる予定である。評価の制度が簡素化されることは研究者の負担を軽減するという観点からは好ましいことであるが、研究に関しては6年間という長い期間の評価を一度に行うこととなり、必要なデータを着実に整理・蓄積して行く必要がある。

2.3 ミッションの再定義

2012年6月、文部科学省は「大学改革実行プラン」を公表した。わが国は急激な少子高齢化や国際的な競争激化に面しており、持続的に発展し活力ある社会を目指すには、変革を成し遂げなければならない。そのためには、激しく変化する社会における大学の機能の再構築と大学ガバナンスの充実・強化が求められる、という内容である。これに応える形で各国立大学法人で「ミッションの再定義」の作業が開始された。国立大学の動向を追って大学共同利用機関法人でも「ミッションの再定義」の作業が2012年の秋より開始された。自然科学研究機構では評価に関するタスクフォースが中心となり、各研究所が考えているミッションの取りまとめ作業を行った。生理学研究所の「ミッション再定義」案は、これまでの生理研のミッションをアップデートする形でまとめられた（第Ⅶ部 pp 192-193 に全文を掲載）。

2.4 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は1993年より毎年行われているが、評価内容の詳細は毎年変化している。基本的には2つの内容から構成され、その一つは、研究所全体の活動を総括し、問題点の抽出と解決策の模索を行うことである。所内の研究教育職員等が課題を分担して報告書案を作成し、点検評価

委員会ならびに運営会議にて審議していただく。もう一つは、外部有識者による研究部門の業績評価である。毎年、3研究部門の外部評価を行うので、それぞれの研究部門は4~5年毎に外部評価を受けることになる。

外部評価者は、1研究部門あたり国内有識者2名、国外有識者1名を基本としている。国内の外部評価者の選択においては、日本生理学会、日本神経科学学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用の問題のため、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。また生理学研究所で行われている研究の概要および方向性が把握しやすいように、研究総括および研究紹介の章を設けている。

2.5 研究教育職員の任期更新審査

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、2004年から現行の任期制が行われている。生理研の任期制は、採用される教授、准教授、助教に適用され、任期は5年とする。任期が更新された場合は、任期を定めない採用とする。

2012年度は、生理研運営会議の委員5名（所外3名、所内2名）により構成される任期更新審査委員会において、3名（准教授2名、助教1名）の審査を行った。審査対象者の研究発表を含めた委員会を開催し、審査結果を所長に報告した。

なお、これまでのいろいろな場での議論を踏まえて、2011(平成23)年6月29日付で1回目の任期更新に任期を2年と定めて更新することを可能とした。しかし改正労働契約法により5年を越えての契約が困難になったことから、2年延長の制度は2012年3月31日をもって廃止された。

任期更新の判断基準は、明文化してウェブサイトにも掲載しているが、実際の審査では判断が難しいことがある。これまでの審査の積み重ねを活かして、今後必要に応じて、現行制度の見直しを更に検討して行くことが望まれる。

3 共同研究等

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。別表に示すように、毎年多くの共同研究が行われており、着実な成果を挙げている。2012年度も表1に示すように計88件の共同利用研究と、計51件の共同利用実験を行った。

生理学研究所の共同利用研究のもう1つの重要な柱は生理研研究会である。2012年度は計21件が実施され、2013年度は18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科学研究費の研究班が構成された場合や、学会として活動を開始した場合もあり、その意義は大きい。2008年度からは「国際研究集会」が開始された。海外の研究者を招き英語で研究会を開催しており、その成果に期待が寄せられている。

3.2 一般共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教授と共同して行う研究であり、合計で従来は30～40件が採択されていたが、共同利用研究の活性化に伴い、2012年度は合計で88件が行われた。

3.3 計画共同研究

計画共同研究は、研究者の要請に基づいて生理学研究所が自らテーマを設定する。2007年度までは、「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」と「バイオ分子センサーと生理機能」の二つが行われた。2008年度からは、「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」と「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用（2011年度から「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」に改題）」が、2009年度からは「マウス・ラッ

トの行動様式解析」が開始された。また、2011年度から「マウス・ラットの行動代謝解析」が、2012年度からは、「霊長類への遺伝子導入実験」、「機能生命科学における揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」が新設された。さらに、2012年度からは「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設された。いずれも現在最も高い関心を寄せられている領域であると同時に、生理学研究所が日本における研究の最先端をいっている分野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。

一般共同研究、計画共同研究の問題点は永年続く申請課題をどのように評価するかである。2012年度にこの問題を教授会および運営会議で話し合った結果、以下のことが決定された。

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

計画共同研究の詳細は、次の通りである。

1. 「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」

生理学及び脳科学の研究を推進する上で個体レベルでの解析は重要であり、遺伝子操作モデル動物は非常に有効な実験材料となる。モデル動物開発のための発生工学的技術の革新は近年とくに目覚ましく、日々、発展・進歩を遂げている。生理学・脳科学と発生工学の両方に精通した行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室が遺伝子操作モデル動物の作製技術を全国の研究者に提供することは、他機関の同種事業に比べても当該研究分野の発展に大きく貢献できる。共同利用研究に供するため、ラットとマウスにおいて、トランスジェニック動物やノックアウト動物のような有用モデルの開発を支援している。特にラットの遺伝子改変技術は、これまで困難を極めていた。しかし、ごく最近、ES細胞やiPS細胞の樹立が確立され、ノックアウト

トラットの作製も可能となった。同作製室においても、生殖系寄与能を持つラット ES 細胞株ならびに iPS 細胞株の樹立に成功し、これら幹細胞を使って 3 系統のノックアウトラット個体と 1 系統のノックインラット個体を獲得した。これらの技術を用いて、2013 年度からは、内在性遺伝子を改変したラット個体を、広く提供できると考えている。

2. 「マウス・ラットの行動様式解析」

遺伝子改変動物を用いて、遺伝子と行動を直接関連づけられることが明らかとなってきた。このような研究においては多種類の行動実験を一定の方法に則って再現性よく行うことが要求される。このような実験を各施設で独立して行うことは極めて困難であり、無駄が多い。生理学研究所では動物の行動様式のシステムティックな解析を全国の共同利用研究に供するために、行動・代謝分子解析センターに行動様式解析室を立ち上げた。この施設に日本におけるマウス行動学の権威である宮川剛博士（藤田保健衛生大学教授）を客員教授として迎え、2009 年度から計画共同利用研究「マウス・ラットの行動様式解析」を開始した。将来的にはラットの解析を行う予定であるが、現在はマウスの解析を実施している。

2012 年は、耐震工事のため一時移転先である山手地区において業務を実施した。マウス受け入れに際しての微生物検査の基準を厳しくしたため、そのままでは受け入れられないマウス系統もあったが、凍結受精卵での受け入れのほか、連携先の藤田保健衛生大学への受け入れなどにより対応を行った。2012 年度は、研究所外 12 件、所内 2 件の共同研究を行った。マウス系統数としては、6 系統のマウスに対して網羅的行動テストバッテリーによる解析を行ったのに加え、8 系統の遺伝子改変マウスあるいは薬物投与マウスについて、複数の行動テストによる解析を行った。また、高架式十字迷路の行動解析プロトコル (Komada et al, JoVE 2008) に対応した行動解析用のソフトウェア (ImageEP, Program for the Elevated Plus Maze Test) を公開した。ソフトウェアは以下の URL^{*1}から入手することが出来る。本ソフトウェアを使用することで、取得画像に基づいた客観的な行動評価が手軽に行えるようになり、行動解析の効率化・標準化が進むことが期待される。

3. 「マウス・ラットの代謝生理機能解析」

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

- 1) 運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動などの神経活動の計測。
- 2) 自由行動下における脳内特定部位での神経伝達物質の分泌計測。
- 3) フラビン及びヘモグロビン由来の内因性シグナルを利用した脳領域活動と膜電位感受性色素を用いた回路活動のイメージング。
- 4) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。
- 5) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。

本年度は、外部機関と 4 件の共同研究、生理研内部において 2 件の共同研究を実施した。

4. 「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」

生理学研究所で開発された世界で初めての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（なま）に近い状態の構造を 1 nm 以下の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、各種ウイルス、バクテリア、動物の培養細胞そして組織切片である。

本年度は 4 件の計画共同研究を行った。マメ科植物根粒菌の感染細胞の低温電子顕微鏡観察では、細胞内共生の確立に重要なはたらきを担う共生体膜が、アクチン繊維束に沿って核周辺から細胞周辺へ運ばれていく様子が観察された。血栓止血機構の形成に関与するフィブリン繊維と血小板との相互作用の解析では、インテグリン様の構造が血小板の表面に多数観察され、これがフィブリン繊維と相互作用する様子が確認された。骨格筋トライアドジャンクションの構造解析では、ウサギ骨格筋から抽出したトライアド膜の氷包埋観察において、トライアド膜がその構造を保っていることが確認できた。光顕・電顕同時観察用環境制御セルの開発では、新しく試料周りの環境圧力を制御できるセルを備えた試料ホルダーを位相差電子顕微鏡に装填し、浸水試料の無染色観察を行い有望な結果を得た。

^{*1} <http://www.mouse-phenotype.org/software.htm>

5. 「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) の2光子励起顕微鏡が安定的に稼働している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約1ミリメートルの深部構造を1マイクロメートル以下の解像度で観察できる性能を構築している。さらに、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い、同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察するための技術の確立に成功した。これらの技術を利用して、生体および組織深部微細構造および細胞活動のイメージングを行っている。

また、脳以外の生体適用の技術改良を推進し、血管・血流、骨組織、消化管における生体分子や細胞の可視化について共同研究を実施した。その他、生体恒常機能発達機構研究部門及び多光子顕微鏡室が研究室単位での共同研究を受け入れている。今年度は4件の計画共同研究を行った。さらに、将来の共同研究の可能性を検討するための予備的実験を10件行った。また、多光子励起顕微鏡システムを利用した共同研究の可能性についての詳細な相談10件、多光子励起顕微鏡システムの見学には20件を超える来所者があった。

また、2011年7月に村越秀治准教授が着任し、蛍光寿命イメージングを対象とした新たな先端2光子励起顕微鏡システムの構築を開始した。このほかに、Qdotを利用した1分子イメージング観察システムの導入にも取り組んでおり、蛍光顕微鏡を利用した多彩なイメージングの共同研究への供与に取り組んでいる。

今後は更に共同研究申請数の増加が見込まれるが、多光子顕微鏡システムはクラス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。また、世界最高レベルの品質を保つために、光路調整、レーザーの維持管理、および共同研究に対応できる人員の確保、維持管理費の確保および高精度画像処理システムの構築が大きな課題である。

6. 「霊長類への遺伝子導入実験」

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

7. 「機能生命科学における揺らぎの研究」

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

その目的は以下の通りである。ヒトの意思決定や進化をイメージすると「安定・平衡を保つこと」と「時折変わる力を持つこと」の両方が重要である。「揺らぎ」は、「安定」と「時折の変化」の両方を可能とする有効なシステムと考えられる。本プロジェクトでは、単分子、多分子相互作用系から細胞系、生体システムまでの世界を「揺らぎと決定」というキーワードで捉え、生命の各階層に存在する揺らぎを知り、また揺らぎの果たす役割を明らかにすることにより、機能生命科学における「決定とその跳躍」に関する原理を探る。これにより、生体機能分子の揺らぎとそれらの相互作用がいかにして複雑な生命現象を生み出し、そして究極的にはヒトの意思の創発をもたらすのか等の理解を目指す。

このプロジェクトの一環として、2012年度より計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」を実施し、1課題を採択した。今後、採択件数と実施規模の拡大を目指す。

8. 「脳情報の階層的研究」

本課題は、自然科学研究機構事業「自然科学研究における国際拠点形成」の中で生理学研究所が担う2課題のうちの1つとして2010年度から開始された。目的は、人や各種モデル動物を用いて分子—細胞—回路—脳の階層をつなぎながら脳神経系の情報処理過程について研究を行なう。そのために、イメージングなどの階層レベルや動物種をシームレスにつなぐ実験的手法を用いて、脳神経の情報処理機能を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。さらに、各国の研究者との交流をもとに、脳の戦略機構の理解を推進する国際

拠点を形成する。2011年度は生理研における8部門・室と生理研外3研究室(基生研2、分子研1)参加した。また、著名な海外研究者の招聘と生理研研究者の海外派遣を行った。機構外からの招聘研究者を含めてシンポジウムを開催した。2012年度からの計画共同研究として募集を開始した。

9. 「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」

近年、中枢神経系への遺伝子導入技術としてのウイルスベクターの性能が向上してきたことが注目されている。そこで生理学研究所に2012年度に新設された脳機能計測・支援センターのウイルスベクター開発室において、最近開発が進んできた神経経路選択的な機能操作を可能にする高頻度逆行性レンチウイルスベクターや各種血清型のアデノ随伴ウイルスベクターを中心として、平成25年度より新規ウイルスベクターの共同開発や既に作製されたウイルスベクターの提供を含めた共同利用研究を推進する。

平成24年8月に小林憲太准教授が着任し、立ち上げを行い、ウイルスベクターの提供を開始した。

3.4 研究会

研究会も毎年件数は増加しており2012年度は21件が採択され約1,000名の研究者が参加した。2013年度は18件の開催が予定されている。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議論が行われており、これをきっかけとして新たな共同研究が研究所内外で進展したり、科学研究費補助金「特定領域」や「新学術領域研究」が発足したりすることも多い。たとえば、1994~1996(平成6~8)年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会はその後、特定領域(B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり、その後「グリア神経回路網」の特定領域と発展した。また、バイオ分子センサー関係の生理研研究会が2008年度から発足した特定領域研究「セルセンサー」に繋がった。この他、毎年行われるいわゆるシナプス研究会や痛みに関する研究会は、それぞれの日本における研究者コミュニティを形成する上で大いに役に立っており、新分野の創成にも貢献している。

研究会に関しても同じ内容で毎年開催されることの是非について討論された。その結果2013年度から下記のように公募要項を改訂することが決定された。(下線部が改訂箇所)

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

(旅費の一部を支給します。)

2) 期間 : 3日間を限度とします。

3) 開催場所 : 自然科学研究機構岡崎地区において実施していただきます。なお、岡崎コンファレンスセンターを利用することができます。利用申込みに際しての詳細は、国際研究協力課共同利用係(電話(0564)55-7138(ダイヤルイン))に問い合わせてください。

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

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

3.5 国際研究集会

生理学研究所研究会のより一層の国際化と充実を図るため、2008年度から海外の研究者を数名招聘して、英語による研究集会、「国際研究集会(NIPS International Workshop)」を新たに設置し、広く募集を行った。2012年度は「Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link」を採択し、活発な議論とともに国内外研究者の密な交流の場を提供した。

3.6 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、1,000kV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。最近は「生体微細構造の三次元解析」「生物試料の高分解能観察」「生物試料の自然状態における観察」の3つのテーマを設定している。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45%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、1,000kV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。2012年度も、18件の課題が同機器を用いて研究を遂行した。また2012年度にCMOSカメラを導入し現在調整中である。これによりこれまでで以

上の研究成果が期待される。

3.7 生体機能イメージング共同利用実験 (2011年度までの磁気共鳴装置共同利用 実験と生体磁気測定装置共同利用実 験を統合。)

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

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊三次元観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連続観察（含む脳賦活検査）」というそれぞれ2つの研究テーマを設定し募集している。現在の装置は2000（平成12）年に導入されたもので、3テスラという高い静磁場により通常の装置（1.5テスラ）に比較して2倍の感度を持ち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備しており、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしている。さらに、2010年度には2台を連動させ、コミュニケーション時の脳活動を計測が可能なdual systemを導入し、社会脳の研究への大きな貢献とともに新たな研究分野の開拓が期待されている。

生理学研究所は1991（平成3）年に37チャンネルの

大型脳磁場計測装置（脳磁計）が日本で初めて導入されて以後、日本における脳磁図研究のパイオニアとして、質量共に日本を代表する研究施設として世界的な業績をあげてきた。同時に、大学共同利用機関として、脳磁計が導入されていない多くの大学の研究者が生理学研究所の脳磁計を用いて共同利用研究を行い、多くの成果をあげてきた。現在、脳磁計を共同利用機器として供用している施設は、日本では生理学研究所のみである。2002（平成14）年度には基礎脳科学研究用に特化した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主要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利用研究としては「判断、記憶、学習などの高次脳機能発現機序」「感覚機能及び随意運動機能の脳磁場発現機序」という2つの研究テーマを設定し募集している。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像（fMRI）、経頭蓋磁気刺激（TMS）、近赤外線スペクトロスコーピー（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。

3.8 共同利用研究特別プロジェクト

生理学研究所では、2011年3月11日の東日本大震災で研究の継続が困難となった大学及び国・公立研究所等の研究機関の研究者を支援するため、2011年3月17日から「共同利用研究特別プロジェクト」を開始し、共同利用研究の利用枠の提供を行った。また、東日本大震災及びこれに伴う東京電力管内での計画停電により、実験モデル動物等の飼育が困難となった大学及び国・公立研究所の研究者を支援するため、実験動物の受入れを行った。共同利用研究の利用枠の提供は、東北大学をはじめ、9研究室16人が利用し、実験動物の受入れは、東北大学から、遺伝子改変マウス、ラットの受入れを行った。

表 1. 生理学研究所共同利用研究年度別推移

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際 研究 集会	超高压電子 顕微鏡共同 利用実験	生体機能 イメージ ング共同 利用実験	磁気共鳴 装置共同 利用実験	生体磁気 計測共同 利用実験	特別プロ ジェクト	計
2001 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
旅費執行額	9,031,680	1,770,390	9,222,090		811,880		2,201,160	1,014,720		24,051,920
2002 年度										
採択件数	33	4	20		10		11	5		83
共同研究参加人員	206	17	470		26		50	14		783
旅費予算配分額	11,091,700	975,080	10,100,000		1,116,280		1,777,000	1,000,000		26,060,060
旅費執行額	9,431,360	570,710	12,554,850		807,240		2,030,420	847,040		26,241,620
2003 年度										
採択件数	28	7	17		11		17	6		86
共同研究参加人員	220	33	364		30		79	18		744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100		1,120,000		2,130,000	1,200,000		24,581,840
旅費執行額	8,855,800	1,334,780	9,051,150		1,287,260		2,621,260	1,182,940		24,333,190
2004 年度										
採択件数	26	10	21		12		18	5		92
共同研究参加人員	195	41	271		27		90	16		640
旅費予算配分額	9,406,000	2,285,000	8,500,000		1,120,000		2,130,000	1,200,000		24,641,000
旅費執行額	5,676,560	590,270	8,365,430		1,122,320		2,130,010	1,209,956		19,094,546
2005 年度										
採択件数	34	29	26		10		11	6		116
共同研究参加人員	201	126	439		29		42	19		856
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,650,000		1,304,000		2,046,020	1,352,000		30,922,540
旅費執行額	7,554,280	2,629,500	10,982,770		1,254,600		427,910	1,042,240		23,891,300
2006 年度										
採択件数	36	27	25		14		13	7		122
共同研究参加人員	266	108	449		41		45	25		934
旅費予算配分額	9,667,554	3,690,802	11,500,000		1,639,180		1,520,840	1,403,460		29,421,836
旅費執行額	7,658,620	1,983,710	10,769,300		1,562,180		357,720	1,040,000		23,371,530
2007 年度										
採択件数	33	27	26		13		19	7		125
共同研究参加人員	212	109	415		47		62	16		861
旅費予算配分額	9,307,802	5,136,620	12,109,940		1,799,060		2,047,140	1,318,506		31,719,068
旅費執行額	6,059,270	2,721,340	10,575,860		1,678,080		726,960	420,160		22,181,670
2008 年度										
採択件数	35	30	25	1	13		15	7		126
共同研究参加人員	184	124	495	11	36		62	14		926
旅費予算配分額	9,355,910	5,118,530	11,926,400	750,000	1,959,040		2,975,440	1,060,446		33,145,766
消耗品費配分額	4,500,000	4,200,000	-	-	650,000		650,000	350,000		10,350,000
2009 年度										
採択件数	37	37	25	1	14		16	7		137
共同研究参加人員	186	114	422	21	42		53	17		855
旅費予算配分額	8,663,280	6,272,913	12,079,660	750,000	2,225,400		1,922,024	938,140		32,851,417
消耗品費配分額	5,400,000	5,550,000	-	-	700,000		550,000	350,000		12,550,000
2010 年度										
採択件数	43	32	22	2	21		19	6	5	150
共同研究参加人員	165	127	365	13	73		75	18	14	850
旅費予算配分額	8,456,670	7,617,008	10,788,180	750,000	3,422,100		2,995,060	912,740	750,000	35,691,758
消耗品費配分額	4,950,000	7,156,000	-	-	1,050,000		750,000	300,000	-	14,206,000
2011 年度										
採択件数	41	43	23	1	19		26	7	9	169
共同研究参加人員	187	151	386	10	76		98	17	14	939
旅費予算配分額	8,654,774	8,714,130	11,982,360	450,000	3,035,450		3,759,700	1,246,160	450,000	38,292,574
消耗品費配分額	4,950,000	6,942,000	-	-	850,000		950,000	350,000	-	14,042,000
2012 年度*										
採択件数	44	44	21	1	18	33	-	-	0	161
共同研究参加人員	183	158	356	15	70	130	-	-	0	912
旅費予算配分額	9,246,760	10,541,760	10,127,680	750,000	3,250,714	6,314,550	-	-	0	40,231,464
消耗品費配分額	5,700,000	9,952,000	-	-	900,000	1,400,000	-	-	0	17,952,000

*2013 年 3 月 31 日現在

4 機構内研究連携

4.1 新分野創成型連携プロジェクト「イメージングサイエンス」

自然科学研究においては、画像計測の課題は極めて豊富にある。取得された画像を基に要素を抽出し、定量、計測、予測等に利用する為に画像解析手法もそれぞれの領域で発展してきた。それらの手法は他の分野から得られた画像への応用も可能なはずであり、その為には、自然科学の幅広い分野の研究者が会し、議論を深める必要がある。自然科学研究機構・新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野においては、異分野を横断する新規の解析概念、アルゴリズムを創出する契機となることを目指して、Mathematical Morphology などの定量化技術研究が進められている。

今年度は、生物、天文、プラズマなどで別々に発展している画像計測、画像解析手法について情報交換し、イメージングサイエンスとして総合的に展開することを目的として、下記シンポジウムが開催された。

「画像科学シンポジウム・バイオイメージングフォーラム」
平成 23 年度新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野研究会主催

日時：2012 年 3 月 5 日（月）－ 3 月 6 日（火）

場所：岡崎カンファレンスセンター

4.2 脳神経情報の階層的研究

機構の中期目標の 1 つとして開始した「自然科学における国際的学術拠点形成」プロジェクトの一つとして「機能生命科学における揺らぎと決定」とともに「脳神経情報の階層的研究」を生理研が中心となり実施している。今年度は 3 年目にあたる本研究の概要を以下に記載する。

生理研は人や各種モデル動物を用いて分子－細胞－回路－脳－階層をつなぎながら脳神経系の情報処理過程について研究を行っている。しかし、階層間のギャップを埋めるほどに異なる手法間の相関はまだ十分にとれていない。本提案では階層レベルをシームレスにつなぐ実験的手法を開発し、脳神経情報過程を、脳の構造と機能の相関として明らかにする。これらの研究は、

新たな手法の開発や若い自由な発想を取り入れた体制が必要とされる。とくに、生理学研究所とアジアを中心とした各国（中国・韓国・インド・ウズベキスタン、タイなど）の大学との間に学術交流協定を締結しており、日本がアジア内で指導的立場になることが求められており、生理学一般を含めて国際学術拠点形成を行う。

今年度はアジアに加えて、欧米、特に Tübingen 大学との学術交流協定を結び、組織的な交流を開始した。加えて、昨年同様、生理研および所外から本目的の趣旨に合致した研究課題公募を行い、生理研から 8 課題、基礎生物学研究所から 2 課題、および分子科学研究所から 1 課題を採択し、研究を開始した。また、参画研究部門では東南アジアからの研究者の受け入れを行い、国際的な研究交流を実施した。2013 年 3 月 5 日に本研究課題参画者による研究成果報告および、所外研究者による招聘講演を行った。各研究課題名と参画者は以下の通りである。

また、本プロジェクトを国際的に推進するために、共同研究のための海外派遣支援、および最先端の外国人研究者の招聘支援の公募を 7 月および 10 月の 2 期行い、外国人招聘 2 件、海外派遣 4 件を採択した。

1. 採択した研究課題

（生理学研究所）

「各種神経イメージング手法を用いた顔認知機構の解明」

感覚運動調節研究部門（柿木隆介教授研究室）

「機能的コネクティクスによる脳神経情報の階層的研究」

脳形態解析研究部門（重本隆一教授研究室）

「前頭皮質領野階層性と局所回路」

大脳神経回路論研究部門（川口泰雄教授研究室）

「脳神経情報の階層的研究：複数個体同時行動計測並びに神経活動計測による個体間相互作用の神経基盤解明」

心理生理学研究部門（定藤規弘教授研究室）

「二重感染法による選択的な遺伝子導入法を用いた、特定神経回路の機能解明とその操作」

認知行動発達機構研究部門（伊佐正教授研究室）

「位相差電子顕微鏡によるチャネルリポソームの膜電位観察」

形態情報解析室（村田和義准教授研究室）

「大脳皮質の活動依存的再編機構の解析」

神経分化研究部門（吉村由美子教授研究室）

「慢性疼痛形成にかかわる大脳皮質感覚野の神経回路再編メカニズムの解明」

生体恒常機能発達機構研究部門(鍋倉淳一教授研究室)

(基礎生物学研究所)

「大脳運動野における情報処理の階層的研究」

光脳回路研究部門(松崎政紀教授研究室)

「マウス原始外胚葉における核エレベータ運動(INM)の解析」

時空間制御研究室(野中茂紀准教授研究室)

(分子科学研究所)

「生体装着に向けてのマイクロチップレーザーの最適化」

先端レーザー開発研究部門(平等拓範准教授研究室)

2. 採択した短期招聘海外研究者

Veronica Egger 博士(Ludwig-Maximilians University, Germany)

大脳神経回路論研究部門(川口泰雄教授研究室)

Andrew Moorhouse 博士(University of New South Wales, Australia)

生体恒常機能発達機構研究部門(鍋倉淳一教授研究室)

3. 採択した短期海外派遣者および派遣先

重本隆一(教授、重本隆一教授研究室)

マックスプランク・フロリダ研究所(USA)

窪田芳之(准教授、川口泰雄教授研究室)

Ludwig-Maximilians University(Germany)

梅田達也(博士研究員、伊佐正研究室)

Columbia University(USA)

吉田正俊(助教、伊佐正研究室)

Tübingen University(Germany)

4.3 機能生命科学における揺らぎと決定

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

ヒトの意思決定や進化をイメージすると「安定・平衡を保つこと」と「時折変わる力を持つこと」の両方が重要である。「揺らぎ」を用いた曖昧な決定プロセスは、一見いい加減で無駄が多いもののように見えて、実は、「安定」と「時折の変化」の両方を可能とする有効

なシステムであると考えられる。このプロジェクトでは、単分子、多分子相互作用系から細胞系、生体システムまでの世界を「揺らぎと決定」というキーワードで捉え、生命の各階層に存在する揺らぎを知り、また揺らぎの果たす役割を明らかにすることにより、機能生命科学における「決定とその跳躍」に関する原理を探る。これによって、生体機能分子の揺らぎとそれらの相互作用がいかにして複雑な生命現象を生み出し、そして究極的にはヒトの意思の創発をもたらすのかを理解することを目指す。

3年目となる今年度は以下の活動を実施した。(1)生理研以外の機構内研究所からの参加をさらに拡張し、以下に記すように、このプロジェクトの趣旨に合致する研究課題を、生理研から8課題、岡崎統合バイオから1課題、基生研から1課題、分子研から2課題の合計12課題を採択した。そして、外国人客員教授を含む外国人研究者の参加を得て、分子からシステムまでの機能生命科学の多様な観点から「揺らぎ」に関する研究を推進している。(2)さらに、昨年度開始した、国際研究拠点の形成に向けた国際共同研究の企画立案と推進等を目指した、海外で活躍している外国人研究者の短期招聘、およびプロジェクト内研究者の短期海外派遣を、今年度も継続して実施した。寄せられた提案を審査し、下記の2名を招聘し、また下記の2名を派遣した。(3)また、ドイツ・チュービンゲンで実施された生理研・チュービンゲン大学の合同シンポジウムに「揺らぎ」プロジェクト研究グループのメンバー3名を派遣し、特に脳神経科学における揺らぎと決定について、研究発表と情報交換を行った。(4)昨年度末、生理研計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」の募集を行い、1件を採択して今年度実施している。(5)さらに、2012年3月5日に、プロジェクト内メンバーに加え、2名の国内の「揺らぎ」研究者を招いて、機構プロジェクト「脳階層」と合同で、成果発表および情報交換の会を開催した。プログラムを第VI部 p.159に掲載。

1. 採択した研究課題

(生理学研究所)

「糖タンパク質糖鎖の揺らぎと機能の多様性」

分子神経生理研究部門(池田一裕教授研究室)

「生体防衛システムとしての痛覚伝達スイッチング機構の解明」

神経シグナル研究部門(井本敬二教授研究室)

「膜機能蛋白の状況依存的な構造と機能の変化」

神経機能素子研究部門（久保義弘教授研究室）

「あいまい性をもつ視覚情報の脳内処理メカニズム」

感覚認知情報研究部門（小松英彦教授研究室）

「視床下部 AMPK - 脂肪酸代謝活性の揺らぎと食物選択行動に関する生理学的研究」

生殖・内分泌系発達機構研究部門（箕越靖彦教授研究室）

「大脳基底核の機能異常と揺らぎ」

生体システム研究部門（南部篤教授研究室）

「シナプス伝達制御における揺らぎと決定」

生体膜研究部門（深田正紀教授研究室）

「細胞外アシドーシスが引き起こす脳神経細胞障害への温度変化の影響の解明」

機能協関研究部門、所長研究室

（岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理研））

「温度感受性 TRPM8 チャネルの活性化温度閾値の変化（揺らぎ）のメカニズムと生理学的意義の解明」

岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理研）細胞生理研究部門（富永真琴教授研究室）

（基礎生物学研究所）

「マウス胚の着床する子宮の場の揺らぎと決定」

基生研・初期発生研究部門（藤森俊彦教授研究室）

（分子科学研究所）

「膜蛋白質の構造揺らぎと機能連関の解明に資する各種分光計測法の開発」

分子研・生体分子情報研究部門（古谷祐詞准教授研究室）

「時計タンパク質の機能・構造揺らぎ検出」

分子研・生体分子情報研究部門（秋山修志教授研究室）

2. 採択した短期招聘外国研究者

Jose Obeso 教授（University of Navarra, Spain）
（南部篤教授研究室）

Rachelle Gaudet 教授（Harvard University, USA）
（富永真琴教授研究室）

3. 採択した短期海外派遣者

橘吉寿（助教・生体システム研究部門）

（National Eye Institute, USA）

久保義弘（教授・神経機能素子研究部門）

（Weizman Institute, Israel）

4. 第2回生理研－チュービンゲン大学合同シンポジウムへの派遣

岡田泰伸（所長・所長研究室）

南部篤（教授・生体システム研究部門）

西尾亜希子（博士研究員・感覚認知情報研究部門）

5. 採択した生理研・計画共同研究

研究課題：「メラノプシンの構造揺らぎと機能発現の相関研究」

研究代表者：古谷祐二（分子研・生体分子情報研究部門・准教授）

所内対応者：久保義弘（生理研・神経機能素子研究部門・教授）

5 多次元共同脳科学推進センター

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

2012年度においては、下記の事業を行った。

1. 流動連携研究室を活用したサバティカル的制度を利用した共同研究の実施
2. 脳情報基盤研究開発室および社会的脳表現解析開発室発足に伴うキックオフ研究会の開催
3. 自然科学研究機構新分野創成センターとの連携による脳科学の将来の重要分野を探るブレインストーミングの実施
4. 多次元脳トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から情動・判断の理解へ」の開催
まず、研究テーマの転換を図ろうとする研究者や新たな技術を習得して研究の展開を図ろうとする研究者を支援するため、サバティカル制度等を活用し長期間（3ヶ月から1年）生理学研究所に滞在して共同研究を実施する流動連携研究室の客員教授・客員准教授、及び、客員助教を募集した。本年度は2名がこの制度を活用し、共同研究が実施された。

本年度から組織改編により脳情報基盤研究開発室と社会的脳表現解析開発室が新たに発足したことに伴い、階層的な脳情報を取り扱う研究や人間の社会性に迫る研究の将来展望について、キックオフ研究会を開催した。

また、年間を通して多次元脳センターと自然科学研究機構新分野創成センターの連携強化を進めた。将来の脳科学研究の方向性を探るため、全国の様々な専門家（64名）からインタビューを行い、そこで得られた情報にもとづき以下のブレインストーミング「若手研究者による脳科学分野俯瞰1、2」、「システムロバストネス」、「メンタルオブジェクトの対象化と操作」お

よび「認知ゲノミクス」を実施した。

異なる複数の視点から研究に取り組める若手人材育成として、多次元脳トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から情動・判断の理解へ」を開催し、齧歯類、ニホンザル、ヒトの脳の解剖に関する講義及び実習、Voxel-based morphometry (VBM) に関する基本的原理の概説とデータを用いた解析の実演、神経経済学入門として価値に基づく意思決定の脳内機構の講義、強化学習アルゴリズムとその脳内機構 強化学習の理論とアルゴリズムの講義と演習を実施した。

ブレインストーミング

「若手研究者による脳科学分野俯瞰1」

7月30日開催、参加者17名

「若手研究者による脳科学分野俯瞰2」

8月2日開催、参加者24名

「システムロバストネス」

2月23日開催、参加者11名

「メンタルオブジェクトの対象化と操作」

3月11日開催、参加者13名

「認知ゲノミクス」

3月20日開催、参加者12名

多次元脳トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から情動・判断の理解へ」

3月12日（火）

【解剖講義】高田昌彦：京都大学霊長類研究所

【解剖実習】（マクロ解剖）高田昌彦：京都大学霊長類研究所

3月13日（水）

【MRI画像解析入門】北田亮：生理学研究所心理生理学研究部門、河内山隆紀：京都大学

【神経経済学講義】田中沙織：大阪大学社会経済研究所
3月14日（木）

【解剖実習】（ミクロ解剖）高田昌彦：京都大学 霊長類研究所

【計算論講義】銅谷賢治 沖縄科学技術大学院大学

6 国際交流

6.1 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。また自然科学研究機構は、2005(平成17)年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化事業」(2009(平成21)年度までの5年間)に大学共同利用機関法人として唯一採択された組織であり、この事業の実行にも当たった。2012年度より小森彰夫理事(核融合科学研究所所長)が担当理事となり、国際交流のためのアクションプランの作成が進められている。その中では、「(研究)国際的な学術拠点として研究交流協定等を通じた包括的な学術機関・研究拠点活動の促進」「(人材)国際研究協力を推進するための人材交流及び人材育成の制度、体制の整備」「(環境)国際研究拠点としての環境整備及び国際的な情報発信力の強化」を柱としている。さらに自然科学研究機構では、研究連携委員会及び研究連携室(担当理事:岡田清孝(基礎生物学研究所所長))において、平成24年度より自然科学分野の研究の進行及び分野間交流を国際的な人材交流の活用化により促進することを目指し、共同研究者交流事業を開始した。この事業では、1か月以内の緊急性の高い共同研究の実施(研究者派遣、招聘)について随時募集、迅速な審査によって対応することによって支援することを旨としている。平成25年1月末の時点で、各研究所からあった15件の申請(派遣9件、招聘6件)のうち、11件を採択している(3件不採択、1件取り下げ。生理学研究所からは1件採択)。

6.2 国際交流協定

生理学研究所では、いろいろな国の研究教育機関と協定を結んでいるが、今年度は下記の協定の締結または締結に向けての準備を行った。

1. ドイツ・チュービンゲン大学ウェルナーライハルト統合神経科学センターとの学術協定締結

生理学研究所はドイツのシステム神経科学研究の中

核的大学であるチュービンゲン大学のウェルナーライハルト統合神経科学センター(CIN)からの呼びかけで、相互交流協定並びに共同研究拠点の確立を目指して、交流を開始し、昨年度は2012年2月25日に第一回のジョイントシンポジウム”The 1st NIPS/Tuebingen Univ Joint Symposium”を岡崎コンファレンスセンターで開催した。(ドイツ側から8名のPI研究者と2名の大学院生、そして生理研からは6名の教授が口演発表、さらに25件のポスター発表)。そして今年度は2012年11月28日から12月1日に、生理学研究所から岡田泰伸所長を含めた11名(教授5名、准教授1名、博士研究員4名、総研大生1名)がチュービンゲン大学を訪問し、11月29日にジョイントシンポジウムを開催した。チュービンゲン大学側からも多くの参加者を得て大いに歓迎を受け、ポスターセッションも21題の発表があり(生理研より6題、チュービンゲン大学より15題)、大変盛況だった。翌日の11月30日にはチュービンゲン大学 Bernd Engler 学長を訪問し、相互交流協定に署名した。

相互交流協定の内容は

1. 学生の交流
2. 相互に関心のある研究領域での共同研究
3. 研究職員の交流
4. 両機関が相互に同意した他の活動

である。そして日本学術振興会ボン事務所の小平桂一所長、ドイツ・DFGの神経科学部門責任者のJan Kuntze博士にも参加していただき、若手研究者(大学院生)も含めた交流の進め方、さらには次回以降のジョイントシンポジウムの開催について意見交換を行った。

ジョイントシンポジウムのプログラムは以下の通りである。

NIPS-CIN 2nd Joint Symposium

Thursday 29 November 2012

Room E.1.05 Institut für Medizinische Virologiem,
University of Tübingen

8:30 Welcome

Peter Their – CIN Chairman

Herbert Mütter – Prorector for Research, University of Tübingen

Yasunobu Okada – Director General, NIPS

9:00 Restoring volitional control via an artificial neural connection

Yukio Nishimura (NIPS)

9:30 Brain-machine interface in human paralysis

Niels Birbaumer (CIN)

10:00 Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia loop

Atsushi Nambu (NIPS)

10:30 Mechanisms of learning: the link between exploratory behavior and hippocampal network dynamics

Anton Sirota (CIN)

11:00 Coffee break

11:30 Temporal training patterns determine the kinetics of synaptic structural plasticity, memory formation and memory decay

Ryuichi Shigemoto (NIPS)

12:00 Physiologically-informed neural theory for the recognition of goal-directed actions

Martin Giese (CIN)

12:30 Genetic dissection of the circuits for manual dexterity in primates

Tadashi Isa (NIPS)

13:00 Lunch break

14:00 Poster session

15:30 The potential of high magnetic fields to probe neuronal structures

Klaus Scheffler (CIN)

16:00 The painful brain

Ryusuke Kakigi (NIPS)

16:30 Coffee break

17:00 Vision with subretinal implants: outcome of a clinical study in blind patients

Eberhart Zrenner (CIN)

17:30 Neural representation of gloss in the macaque inferior temporal cortex

Akiko Nishio (NIPS)

18:00 Exploring the origin of decision related activity in early visual cortex

Hendrikje Nienborg (CIN)

6.3 生理学研究所の国際交流活動

自然科学研究機構の各機関は、いずれも国際的研究機関として実績があり、国際交流が盛んに行われている。生理学研究所には外国人研究職員客員分通年2名分(合計24ヶ月を複数名で分割可能)のポジションがあり、この制度を利用して世界一流の多くの研究者が共同研究を行っている。外国人研究職員(客員分)には共同研究の傍ら、若手研究者の教育や研究所の評価活動にも協力していただいている。その他にも日本学術振興会特別研究員等の制度を利用して、外国人研究者や留学生が在籍している。また、近年は総合研究大学院大学に入学する留学生が次第に増加している。生理研の主要な国際交流活動としては、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、多くの場合生理研教授がオーガナイザーとなり、通常は海外より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。総参加者数は100~200名程度である。第43回生理研国際シンポジウムは、「International symposium of face perception and recognition」と題して、2012年10月31日より11月3日までの4日間開催された(後述)。

また、2008(平成20)年度より生理研研究会の国際版である国際研究集会在公募・採択によって開催され、2012(平成24)年度は9月13-15日の3日間、「Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link」(オーガナイザー:加藤総夫教授(東京慈恵会医科大学))が開催された(後述)。また国際共同研究も極めて盛んである。下記の外国人研究職員制度を利用して、外国人研究職員として共同研究に当たるほか、短期および長期的(サバティカル的)に外国人研究者が生理研に滞在し、優れた多くの国際共同研究を推進している。代表的な研究成果を第VI部 p.160以下に掲載した。職員のリストおよび生理研を訪問した研究員リスト等を第VI部 p.163以下に掲載した。現在も多くの研究室に常に外国人研究者や留学生が滞在しており、今後も外国人留学生の占める割合は増加していくものと予想される。

6.4 今後の取り組み

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ることが多い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。例えば、日韓の交流は、これまで韓国のプロジェクトである Brain Korea 21 を土台として相互訪問とシンポジウム開催を行っており、長期的な企画が望まれる。2012 年度開始されたチュラロンコン大学との交流を個人的な研究者同士のつながりから研究機関での交流にどのように維持・発展させていくかは今後の課題である。生理研の将来にとって、外国人研究者を受け入れて行くことは不可欠なことである。しかし外国人研究者にとって生活しやすく研究しやすい環境の整備は、事務手続きを含めた様々な事柄の英語化と関係しているため、実現化にはかなりの労力と出費が予想される。生理研では英語化を推進しており、総研大の講義は原則的に英語を使用することになっている。現在、通常の研究セミナーも英語化を進めている。事務的な書類を含めて、このようないろいろな事項について、英語化へのアクションプランを作成することが必要であると考えられる。

6.5 生理研国際シンポジウム

第 43 回生理研国際シンポジウムは、文部科学省新学術領域「顔認知」最終年度の国際シンポジウム「International symposium of face perception and recognition」と共催という形式で、2012 年 10 月 31 日より 11 月 3 日までの 4 日間開催された。

22 名の外国からの招待者、12 名の一般外国人参加者、2 名の外国人同伴者を含む計 36 名の外国からの参加者があった。また、国内からの参加者は、8 名の日本在留外国人を含めて 113 名であり、計 149 名の参加を得て非常に盛況であった。

口演は 33 演題（国外 22 題、国内 11 題）、ポスター発表は 72 題であり、計 105 演題の発表というのは、これまでの生理研国際シンポジウムの中でも最も盛大なシンポジウムの 1 つとして記憶されると思われる。討議も非常に活発であり、シンポジウム参加者の多くから「非常に学術的に意義深いシンポジウムだった」とお褒めの言葉をいただいた。また、運営（organization と hospitality）に関しても絶賛を受け、御手伝いいただいた技術課の皆さんにも、この場を借りて深い感謝の念を示すものである。



6.6 生理研国際研究集会

2012 年度の生理研国際研究集会は、慈恵医科大学の加藤総夫教授を代表として、「Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link」というタイトルのもとで 2012 年 9 月 13 日～15 日の 3 日間、岡崎カンファレンスセンターにおいて開催された。この研究集会では、数年前から続いていた情動に関する生理研研究会を国際的に拡大し、中枢の感覚-情動リンクの神経可塑性における分子・細胞・システムの多階層に渡るトピックスについて 19 題の講演と 16 題のポスター発表を行い、講演者 19 名のうち 5 名は外国人の気鋭の研究者を招聘し、大変レベルの高い国際的な研究集会とすることができた。3 日間 10 セッションにわたる構成で各研究分野における未発表データを含む最新の成果について発表が行われた。講演時間は 35 - 55 分と十分な時間が取られたが、多くの質疑応答によってほぼ全ての講演について、時間超過するほど活発かつ密度の高い議論が交わされた。各演題のタイトルは、以下のとおりである。

- (1) Role of the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) in pain-induced aversion
Masabumi MINAMI (Hokkaido Univ)
- (2) Odor-evoked innate and learned fear responses are mediated by distinct neuronal mechanisms
Ko KOBAYAKAWA (OBI, Osaka)
- (3) Chronic pain-induced somatosensory cortical plasticity
Junichi NABEKURA (NIPS)
- (4) Fear conditioning changes neuronal population response to conditioning stimulus with presynaptic potentiation
Hiroshi NOMURA (Univ Tokyo)
- (5) Teaching the brain to fear
Joshua JOHANSEN (Riken-BSI)

- (6) Genetic mechanisms underlying sensitivity to pain and analgesics: genetically programmed systems inducing primitive emotion
Kazutaka IKEDA (Tokyo Metropol Inst Med Sci)
- (7) Long-term synaptic plasticity of cortical network in chronic pain and fear
Min ZHUO (Univ Toronto)
- (8) Emotional fear memory and dietary polyunsaturated fatty acids
Masayuki SEKIGUCHI (National Institute of Neurosciences, NCNP)
- (7) In vivo patch clamp analysis of spinal modulation of nociceptive synaptic transmission by optoactivation of the locus coeruleus
Hidemasa FURUE (NIPS)
- (8) Plastic change of synaptic function in the central amygdala in muscle pain and tonic inhibition of NAergic LC neurons
Ming-Yuan MIN (National Taiwan University)
- (9) Amygdala interaction with prefrontal cortex in emotional-affective aspects of pain
Volker NEUGEBAUER (Univ Texas Medical Branch)
- (10) Fear-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala
Ayako M WATABE (Jikei Univ)
- (11) Link of visceral sensation and negative emotion
Shin FUKUDO (Tohoku Univ)
- (12) Central nerve activations in musculoskeletal pain
Takahiro USHIDA (Aichi Med Univ)
- (13) Developing new approaches to treat pain in humans
Ben SEYMOUR (Center for Information and Neural Networks, Osaka Univ)
- (14) Oxytocin attenuates feelings of hostility depending on emotional context and individuals' characteristics
Tetsu HIROSAWA (Kanazawa Univ)
- (15) Decision making neural circuits in *C. elegans*
Ikue MORI (Nagoya Univ)
- (16) The role of prostaglandin E2 in emotional regulation under stress: a link between microglial activation and dopaminergic regulation
Tomoyuki FURUYASHIKI (Kyoto Univ)
- (17) The roles of the habenula in aversive learning and gain of self-confidence in aggressive behavior
Hitoshi OKAMOTO (Riken-BSI)
- (18) Contribution of basal nucleus of amygdala to fear expression and extinction
Taiju AMANO (Riken-BSI)
- (19) Dynamic regulation of fear memory after retrieval by distinct neural circuits
Satoshi KIDA (Tokyo Univ Agricul)

7 大学院教育・若手研究者育成

7.1 現状

生理学研究所は、総研大生命科学研究科生理科学専攻の基盤機関として、5年一貫制および後期博士課程(3年)における大学院教育を行っている。2012年度の在籍者は、57名(2013年1月1日現在、うち5年一貫制27名、後期博士課程30名)である。このほか他大学より、毎年10名程度(2010年度10名、2011年度8名、2012年度8名)の神経科学や医学生理学を志す大学院生を特別共同利用研究員として受け入れている。2004年度に5年一貫制が導入されて9年が経過するが、この間、生理科学専門科目や神経科学や細胞感覚学などのe-learning科目を新たに追加し、修士レベルの教育の充実を図ってきた。しかし入学者のバックグラウンドが多様で必ずしも生物系の基礎知識を習得していないことや、一般的な知識レベルの低下などから、現在でも研究者を養成するという、総研大の目的に沿う基礎教育が十分達成できているとは言い難い。また、生理科学専攻の中心的分野である脳科学分野では、医学生理学はもとより、より広範な生物学、工学、薬学、情報学、社会科学などの基礎知識と広い視野を持つ研究者が求められている。このような状況に鑑み、平成22年度から、脳科学について、生理科学以外にも基礎生物学、遺伝学、数理統計学など、脳科学の基本となるべき基礎科目の充実と新たな共通専門科目の開発を行うために、「総研大脳科学専攻間融合プログラム」を生理科学専攻が中心となって充足させた。さらに、本コース受講者を中心に、博士(脳科学)を平成27年3月から授与できるようになった。また、平成23年度からは、生物科学のみならず、物理科学、数理科学、情報科学などに通じる学際的かつ統合的な生命観を育てるために、「統合生命科学教育プログラム」が充足し、生理科学専攻が一翼を担っている。総研大全体として全学教育科目縦覧表が作成されつつあるが、生理科学専攻としても、更なる講義等の見直し、整理をする必要がある。

7.2 「総研大脳科学専攻間融合プログラム」

本プログラムでは、脳科学に関する広い分野から、総研大内外の専門家に講義や演習を担当していただい

ている。生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻が加わっている。また「高い専門性と国際的に活躍できる能力を養成する」という総研大教育の基本理念にもあるとおり、英語でこれらの広い領域を理解・議論・表現する能力を涵養するために、本プログラムでは原則としてすべての講義・演習は英語で行われる。本プログラムでは、各専攻で行われている脳科学関連の共通科目や専門科目を活用するとともに、様々なバックグラウンドを持つ学生の参加を促すために、ほとんど予備知識のない学生を対象としたWeb教材「一步一步学ぶ脳科学」を提供している。また、各方法論の原理を理解して専門領域外の研究も批判的に解釈できることを目指す「脳科学の基礎と研究法」、脳科学を取り巻く社会や倫理的問題を視野にいれた「脳科学と社会」などの新しい科目も行われている。今年度も各講義や演習が各専攻で開講され、集中講義として「脳科学と社会」(2012年12月14日、16日、2013年2月18日、岡崎キャンパスと静岡科学館・く・る)、「統合脳科学III」(2012年12月17日~20日、岡崎キャンパス)が行われた。講義は原則的に遠隔講義システムによって受講生のいる機関に配信した。また講義履修に際しキャンパス間の移動により所用の経費がかかる場合は、学生移動経費による支援として交通費(宿泊を伴う場合は宿泊費の一部を含む)のサポートを行った。さらに、本コース受講者を中心に、博士(脳科学)を平成27年3月から授与できるようになった。

7.3 「統合生命科学教育プログラム」

本プログラムでは、生命科学に関する広い分野から、総研大内外の専門家に講義や演習を担当していただいている。構造分子科学専攻、機能分子科学専攻、基礎生物学専攻、生理科学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻、極域科学専攻が加わっている。遠隔講義システムを用い、本プログラムでは原則としてすべての講義・演習は英語で行われる。教育科目は、数理生物学、生体分子科学、シミュレーション科学、イメージング科学などの専攻担当教育科目、分子細胞生物学、生体熱力学などの専攻間融合教育科目、生物情報学、生命起源論、定量生物学、統合生物学などの研究科を越えた融合教育科目がある。講

義・演習に加えて、国内外の大学院生と若手研究者を対象とした統合生命科学サマースクールも1年に1回実施している。2012年度は8月8-10日に「温度生物学：植物からヒトまで」を開催した。

7.4 他専攻、他大学との交流

総研大は全国に散らばっており、基礎生物学専攻以外との交流の機会は少なくなりがちであるが、以下のような機会を設け、他専攻、他大学との交流を行っている。①在校生が中心となって入学式後に学生セミナーが企画され、同時期に入学した学生同士の専攻を越えた交流が行われている。②生命科学リトリートを開催し、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻の大学院生、教育職員が一同に集まり、研究内容について発表・議論し合い、相互の交流をはかっている。本年度は、12月6-7日に静岡県掛川市において合宿形式で開催され125人が参加した。③名古屋大学大学院医学系研究科とは、先方のリトリートに参加するという形で交流をはかっている。

7.5 入学志望者を増やすための方策

生理科学専攻の定員は現在5年一貫制が年間3名、後期博士課程が年間6名である。少子化や各大学の学生囲い込みに伴う受験者の争奪合戦もあり、一時期、受験者の減少が見られたが、広報や修学条件の改善など対策をうち、やや持ち直しており、ほぼ毎年のように定員を超える入学者数を受け入れている状況である。しかし、今後一層の学生に対する広報や修学条件の改善が必要である。具体的な対策として以下を行っている。①春、夏の大学院説明会、②体験入学：国内の生理科学専攻受験希望者に対して、旅費と滞在費をサポートしたうえで1週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。実際に体験入学に参加した学生から数名が受験した。③修学条件の改善（以下の経済的サポートを参照）。

7.6 経済的サポート

日本人大学院生への経済的サポートとして、全年次の大学院生についてRA雇用として年間100万円を支給している。また入学者全員について、入学料相当額が生理学研究所奨学金から支給される。また特に優秀な学生に対するインセンティブを高める目的で、入学試験第一位および第二位の合格者については、初年

度の半期分授業料が免除されている。さらに顕著な業績を挙げた大学院生には、生理学研究所若手科学者賞が授与され、生理学研究所の博士研究員としてのポジションが一定期間保証される。

一方、奨学金の原資の確保に苦労している。

7.7 国外からのリクルート

最近、国外から優秀な大学院生をリクルートする必要がますます高まっている。生命科学研究科では国費外国人留学生（研究留学生）の優先配置を行う特別プログラムが実施されてきたが、平成23年度で打ち切りになり、深刻な事態に陥っている。しかし、以下のような措置をとり、国外からのリクルートに努めている。①海外からの体験入学：海外の生理科学専攻受験希望者に対して、旅費と滞在費をサポートしたうえで2週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。②生理学独自の奨学金：極めて優秀な私費留学生に対して、国費留学生と同等のサポートをする。③生理学独自の奨学金：優秀な私費留学生に対して、入学料免除、授業料の半額と年間140万円の奨学金を支給する。④英語による教育。⑤チューターによるサポート：日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生によるサポートを行う。⑥英語ホームページによる宣伝。⑦学術交流協定：海外の大学からの優秀な学生の推薦依頼やアジアの一流大学に的を絞った海外でのリクルート活動を行い、さらに多くの優れた留学生を集めるために大学との学術交流協定を積極的に締結する。

今後、新たな留学生プログラムに申請していく必要がある。

7.8 総研大をとりまく状況について

総研大も他の国立大学同様、変革を求められている。例えば、大学院教育の実質化（文科省中央教育審議会の大学院答申）のひとつとして、コースワークおよび修士相当学力認定の充実が迫られおり、総研大全体として、どのように取り組んでいくべきか議論がされている。また、現在果たしている役割とともに、将来ビジョンに立って、特色や強みを伸ばし、社会的機能を今後どのように果たしていくかの方向性を明確にするための「ミッションの再定義」についても、どのように進めるか議論をしているところであり、各専攻としても対応が求められる。一方、総研大と基盤機関との関係についても、将来を見越して、より一層の相互理解

が必要とされている。

7.9 若手研究者の育成

大学院を修了した若手研究者の育成については、従来より各部門におけるポストク雇用（NIPS リサーチフェロー）を研究所としてサポートしてきた。また、若手研究者の独自のアイデアに基づく研究をサポートすると同時に外部研究費獲得を支援するために、生理学研究所内での若手研究者によるプロジェクト提案の申請募集を行っている。2012年度は、若手研究者支援、一般研究支援（年齢制限なし）、総研大生支援に分

けて応募を行い、若手研究者、一般枠は発表会形式による審査・指導、総研大生は書面により審査を行った。その結果、若手研究者 24 名中 15 名（平均 22.1 万円）、一般枠 7 名中 5 名（平均 17.1 万円）、総研大生 38 名中 30 名（平均 8.7 万円）、合計 69 名応募に対し 50 名採択となった。

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

8 技術課

8.1 技術課長の適正検証

2009年3月に前任の技術課長である大庭明生氏が定年で退職した。その後任の選考にあたっては、「技術課長の選考基準」が決められた。その内容は、(1) 技術課の取りまとめ、(2) 生理学研究の新たな技術開発、(3) 生理研運営支援、である。また技術課長の資質が適性であるかどうかを4年毎に検証することが決められた。選考の結果、大河原浩技術課長が選ばれ現在に至っているが、2013年3月で4年間となるため、資質適性の検証を行った。

まず、教授連絡会で、所長、副所長、研究総主幹の3名が技術課長資質適性検証委員会を構成することが認められた。4年間の技術課の状況、活動状況、問題点、今後の方針等を文書で提出してもらい、それを基にして適性を審査した。その結果、いくつかの要解決課題を提示した上で、今後4年間、大河原浩氏に引き続き技術課長の職責を果たしていただくことになった。

8.2 技術課組織

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

技術課は、課長、課長補佐、班長、係長、主任、係員の職階制による運営を行い、研究系を担当する研究系技術班(16名)と施設・センターを担当する研究施設技術班(11)の2班で構成されている。課員は各部門・施設・センターに出向し、各自の専門性を背景に研究現場で大型実験装置(超高压電子顕微鏡、位相差電子顕微鏡、脳磁気計測装置、磁気共鳴画像装置)の維持管理、遺伝子・胚操作、細胞培養、各種顕微鏡、生化学分析、実験動物管理、ネットワーク管理、電気回路、機械工作等の研究支援業務に従事している。

こうした組織形態のもと研究支援の運営を進めてお

り、法人化以後の研究体制の多様化、高度化に対応するため、技術課長および課長補佐の選考、課内人事異動、業務のデータベース化の促進により課組織の活性化と技術課運営体制の整備を行っている。今年度も引き続き、組織運営体制の充実、研究活動への技術的支援の強化、奨励研究等による研究技術開発、安全衛生体制の向上、自然科学研究機構との連携、大学等と連携による新たな技術拠点形成、職場体験の受入事業、アウトリーチ活動の積極的支援を推進した。また、技術課のイメージング技術を向上させるため、平成22年度より四次元人体機能イメージングプロジェクト活動を開始し、平成23年度はその成果を生理研一般公開で展示した。今年度はメンバーを入れ換え、新しい表現方法の検討を行った。

8.3 課内人事異動

研究所の研究体制に追従させるため、研究支援業務の専門性と技術職員のスキルを考慮した課内人事異動を実施してきた。技術職員のスキルについては、すでに習得しているものばかりでなく、すべきものも勘案している。最近、研究支援として求められる専門性と技術職員の持つ専門性(大きく分類し工学系と生物系)が不均衡となり、適材適所の異動が困難となってきている。今後も配置の検討が必要である。

今年度は、安全衛生管理室、電子顕微鏡室、超高压電子顕微鏡室、機能協関研究部門への技術職員配置または業務付加による対応を行った。

8.4 業務成果のデータベース化の促進

技術課員の出向先研究部門での業務成果は、技術課内での業務報告会による共有化、技術課主催の生理学技術研究会、出向先部門での学会発表により所外に発信されているが、より広く活用され、即時的に発信するために、優れた業務成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め、現在、生理学研究所ホームページ上で広く公開されている。その編集は技術班長により更新が進められており、今年度11件の新規登録がありデータ数は100件となった。こうした事業の推進のなかで、優れた実験技術データベースにはデータベース賞、技術賞などの表彰を所長より行っている。

これら事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めた。

8.5 組織運営体制の充実

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

技術課ミーティングは毎週月曜日、明大寺地区で8時40分より全課員が出席し、研究所の動向の報告、課の組織運営上の情報交換、技術情報交換や技術研修を行う場として、活動した。今年度も月一度、山手地区で9時20分より同様に実施した。

技術課業務報告会では、課員の出向先における1年間の主要業務報告を行い、課員の技術情報の共有化と研究支援力の向上を図り、また課員の業務評定を行った。昨年度と同様に報告会に所長、研究総主幹、共同研究担当主幹、点検連携資料室の准教授に出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による課外評定も行い、個々の業務の理解と活用が研究所内でさらに進むように努めた。その報告内容を技術課業務報告集として編集した。ただし、未発表データが含まれるなどの理由により、報告書は所外へ公開していない。技術職員の多種多様な業務のなかで、より公平に評定するために、課長、課長補佐、班長、係長、主任に評定担当を割り振り、より客観的な業務の評定を進め、業務の点検と向上を行った。技術課会議、係長会、主任会では、課の組織運営の課題や企画立案について意見交換、審議、決定を行っている。技術課会議を月一回程度、係長会および主任会を随時開催し、議論を進めた。サプライショップでは20年を越す実績のもと、利便性の高い運用を技術課と短時間契約職員で引き続き行った。

8.6 研究活動への技術的支援の強化

研究技術開発や技術力の充実向上と研究活動への展開を推し進めるため、(1) 第23回生理科学実験技術トレーニングコース担当、(2) 各種研究費の申請、(3) 放送大学受講を実施した。

研究所主催の第23回生理科学実験技術トレーニングコース(7月30日―8月3日)では、生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミングコース『生体アンプとバスチェンバーの作製』と『C言語による

PICプログラミング』を企画し、各コースに3名と2名の若手研究者の受講があり、指導にあたった。

各種研究費の申請について、研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。平成24年度日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究に技術課職員27名が申請し、次の課題が採択された：佐治 俊幸「生物学研究者のための機械工作逆引き動画テキストの作製」。

技術課員の専門性の向上と研究活動の拡充への対応を進めるため、放送大学を活用した研修として次の科目を受講した。物質・材料工学と社会'11(1名)、ネットワークとサービス'12(1名)、都市と防災(2名)。

8.7 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生は技術課が担当し、安全衛生に配慮した職場環境の実現が進められている。安全衛生の基本である巡視は、明大寺、山手地区を10名の安全衛生管理者で毎週行っている。また、月一回程度技術課安全衛生会議を開き、巡視内容や注意点の確認と意見交換を行っている。昨年度設置された安全衛生管理室では、室長(安全衛生担当主幹)、管理室技術職員(衛生管理者)、技術課長による月一回の安全衛生に関する打合せが行われ、安全衛生の充実にも努めている。最近では特定化学物質や麻薬の見直しなどにより、多くの知識や高い専門性が必要となってきており、安全衛生管理室から随時重要な情報が発信されている。今年度から、年に2回毒劇物管理週間を設け、毒劇物とその管理に対する意識の高揚を図ることとした。

安全衛生に関する情報は安全衛生管理室ホームページにまとめられ、今年度も更新と見直しが進められた。生理学研究所職員の安全衛生に対する意識を高めるため安全衛生講習会を開催した。各部門の安全衛生担当者には安全衛生に対する知識と意識を高めるため、安全衛生小委員会を開催し、年間の巡視報告と意見交換などを行った。

8.8 自然科学研究機構の連携事業

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

職員代表者会、(3) 自然科学研究機構技術研究会を実施した。

岡崎 3 機関技術課長会では、月 1 回、3 研究所技術課長、岡崎統合事務センター総務課長、施設課長を交えて、岡崎 3 機関技術課の活動等に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所（技術部長）、国立天文台（技術職員会議代表）、岡崎 3 機関（技術課長）による各機関の動向、企画事業等の意見交換を TV 会議で月 1 回行った。自然科学研究機構技術研究会では、自然科学研究機構の技術組織の連携事業である第 7 回の本研究会を、分子科学研究所担当により、21 演題、参加者 102 名で行い（5 月 23、24 日）、各機関の技術職員の業務内容について理解を深めることが出来た。またその報告書を刊行した。次回は分子科学研究所で開催予定である。

8.9 大学等と連携による新たな拠点形成

大学等の技術職員との技術交流と技術拠点形成を目的に、第 35 回生理学技術研究会・第 9 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを平成 25 年 2 月 21～22 日に開催した。第 35 回生理学技術研究会は基礎生物学研究所技術課と合同で、教育講演（1 題）、ポスター発表（42 題）、口演発表（11 題）、参加者 119 名で行い、課から 9 題の発表があった。また、第 9 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 55 名で行い、課から 2 題の発表があった。

東海北陸地区大学等の技術職員との連携、技術研修拠点形成、技術組織の確立を進めるため、東海北陸地区技術職員研修会の企画や実施などの意見交換や、本研修会に積極的に参加している。本年度は、名古屋大学で電気電子コース（9 月 5 日～7 日）研修会に課から 1 名が参加した。

8.10 中学生職場体験の受入れ

地域活動支援として広報展開推進室と協力し、岡崎周辺の中学校生徒（5 校、15 名）の職場体験を受入れ、

電子顕微鏡室、ネットワーク管理室、機器研究試作室、動物実験センター、遺伝子改変動物室等の技術職員が指導した。生徒に研究現場を体験させたいが、実験室には危険物や動物を扱う現場が多く、容易に入室させられない。今後も体験内容について検討が必要である。

8.11 今後の課題

(1) 技術課の業務単位は、研究系に対応した技術係で構成されているが、3 研究センターの設置や研究部門の明大寺・山手両地区への分離により、従来の研究系単位で構成された技術係が実状に合わなくなっている。研究体制の実情に応じた技術係の再編と技術係の名称の見直し、職階制、特に係長の位置づけの見直しによる業務遂行の明確化は、引き続き検討が必要となっている。

(2) 技術職員の平均年齢は上がっており、そうした点を踏まえた人材活用や再教育を行うことや、研究支援業務と技術職員のスキルに相応した内部異動が今後の課題である。

(3) 最先端の研究を支えるための新技術の習得は必須である。現在、生理学研究所が推進する研究の多くにバイオイメージング技術が登場する。バイオイメージングについてはハード、ソフトを含めて技術課として取り組むべき分野であり、将来、生理学研究所のひとつとして、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターを確立していくことを考えれば、それを担える技術を習得し、技術力を向上していくことが重要である。

(4) 生理学研究所の研究支援体制は、技術課の技術職員以外に、研究部門に配置され、技術補助業務に従事する技術支援員（26 人）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。こうした短時間契約職員の最近の雇用の傾向として、扶養手当支給範囲内での雇用希望が強いため、労働内容と勤務時間を調整しながら雇用契約を進めている。しかしながら、研究所が必要とする雇用時間数の確保が難しくなり、労働内容や労働形態の見直しは今後も必要である。

9 労働安全衛生

9.1 概要

生理学研究所では、安全衛生管理者や産業医による巡視と、安全衛生講習会開催と安全衛生雇入れ教育の実施で安全衛生管理を進めている。今年度の巡視は、明大寺地区が市川班長、前橋係長、伊藤(嘉)係長、竹島主任、山本係員、山手地区は小原課長補佐、山口係長、森係員、福田係員、神谷係員らによる衛生管理資格者10名で実施した。産業医による巡視は、昨年を引き続き、後藤敏之先生にお願いした。

生理学研究所では2004年の法人化以後、岡崎3機関安全衛生委員会の下、生理学研究所安全衛生小委員会が、職場環境や労働状況の改善を通じて、職場における職員の安全と健康を確保するように努めてきた。労働安全の諸規則は、生理学研究所のような、多種類の機器が使われ、個々の作業が多様な職場で実践するには難しい面が多々あった。しかし、安全衛生管理者の努力や職員の協力により、研究現場での安全衛生は着実に向上してきている。現在のところ安全衛生活動は順調に行われている一方、ここ数年で対応すべき問題が多様化してきている。例えば、ホルムアルデヒドや酸化ポリプレンの特定化学物質への指定、ケタミンの麻薬指定、レーザーを使用した機器の増加などが挙げられる。また、特殊健康診断で出てきた問題点へもすみやかに対応する必要がある。これらの安全衛生管理業務は、主に技術職員によって行われている。技術課に属する技術職員の主要な業務は実験のサポートや機器開発などである。研究支援業務を行う技術課と、それに伴った事故・障害を防止する業務を統括する部署は組織上は分かれていた方が望ましいと考えられ、多様な安全管理業務に対応でき、技術課と独立した安全衛生管理室を2011年度より設置した。安全衛生管理室では、以下の業務を行う。

1. 研究所内の安全衛生管理体制、作業環境などの点検、および改善の支援
2. 安全衛生関係の法令の調査および安全衛生に関する効果的な情報の運用
3. 各部署の安全管理担当者へのアドバイスや情報の提供
4. 研究所全構成員を対象とした各種安全衛生教育の企画実施、啓発

5. 機構内の他部局や監督官庁との連絡調整
6. 安全衛生巡視ほか作業環境測定など法令遵守に必要な技術支援
7. 法令遵守などでの迅速かつ、効率的な対処
8. 安全衛生情報の蓄積、整理、公開、周知、長期保管情報の管理
9. 職場の安全衛生レベルの向上と意識改革、人材育成
10. 構成員全員で作る安全な職場を積極的にアピール

9.2 活動状況

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

1. 生理研オリエンテーションにおける安全衛生雇入れ時の教育 平成24年4月6日に岡崎コンファレンスセンターで行い、69名が出席した。「安全衛生の手引き」「危機管理・対応マニュアル」「Guidance of "Health and Safety" Affairs」を配布し、「研究・実験を安全に行うために」、「組換えDNA実験について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」、「動物実験センターの利用について」などの講演を行った。
2. 安全衛生講習会の開催 平成24年7月24日に岡崎コンファレンスセンターで行い、155名が出席した。安全衛生概論(安全に実験を行なうために)の講演、平成23年度安全衛生巡視に基づく注意事項の講演の後、研究活動と環境・安全・衛生管理と題して愛知教育大学の榎原洋子講師に特別講演をしていただいた。
3. 安全衛生に関するホームページの充実 労働安全、作業環境管理、巡視などの情報、規則、マニュアルなどの掲載および申請書などの改訂を行なった。また、安全衛生関連情報のデータベース化及び、情報の登録、閲覧、編集などをホームページ上から可能とし、業務の効率化を図った。
4. AED(自動体外式除細動器)の設置 緊急時の応急処置を行えるように生理研実験研究棟

玄関、山手地区 2 号館玄関と 4 号館 2 階、三島ロ
ジおよび明大寺ロジのエントランス、コンファ
レンスセンターエントランスに AED を設置している。

5. 事故報告

熱傷：手にかけた消毒用エタノールに近くのカ
バーの炎が引火したため熱傷を負った。

咬症：サルをモンキーチェアに移動させる際
にサルの口が届くところに手があったため咬
まれた。

6. 防災関係

平成 24 年 10 月 24 日に、明大寺地区、三島
地区、山手地区の各地区に於いて防災訓練
を実施し、放送、避難・誘導、救護、初期消
火、消火器取扱等の訓練を行った。その他、
救急救命講習、自衛消防講習などに積極的
に参加している。

に積極的に参加している。

平成 24 年 5 月に高圧ガスボンベ、保管庫や
ロッカー等の転倒防止対策の調査を行った結
果、明大寺地区及び山手地区において多数の
未固定物が見つかった。この内、固定可能
なボンベスタンドの床固定工事を実施した。
また、ボンベスタンドの固定用チェーンの
2 本化を完了した。

7. 試薬管理

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

10 研究に関わる倫理

10.1 ヒト及びヒト由来材料を対象とする研究に関する倫理問題

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

生理学研究所では、動物実験と同じくヒトに関する実験も、所内及び所外の専門家で審査・承認された上で実施されている。このために、二つの専門委員会が置かれている。一つは、ヒト由来材料の遺伝子解析実験を審査する、岡崎3機関共通の生命倫理審査委員会である。文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省から出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月)に対応して作られた。岡崎3機関でヒトゲノム・遺伝子解析に関する研究を行う場合には、所定の計画書を提出し、この委員会の審査を受ける。委員には内部の研究者の他に、機構外部から医師、弁護士、学識経験者の3人の方に入っていており、女性の委員の方もおられる。岡崎3機関でヒトゲノムを扱う場合は、試料は匿名化されて外部の機関から送られてくるので、元の機関で実験手続きが的確に行われているかと、そこから岡崎3機関への移送許可が取られているかが審査の要点となる。

10.2 臨床研究に関する倫理問題

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

本年度は、臨床研究に関する講習会を2013年1月17日に開催した。倫理委員長(柿木)から、研究上の倫理問題について、自らの経験も含めて説明し、以下のような基本方針を示した。ただし、倫理委員会には、行き過ぎた規制による研究活動の阻害というマイナスの1面もあり、その点は厳につつまなければならないのも事実である。また、科学技術振興機構研究開発戦略センター 福士珠美フェローに「脳科学における神経倫理」というタイトルで講演をいただいた。

10.3 倫理委員会の役割と実験の基本規則

1. 動物実験と、人間を対象とした研究は、全く異なることを周知徹底する。
2. 必要不可欠な実験であるか否かを議論する。「研究者の野心」に基づく「実験のための実験」であってはならない。また、身体にダメージを残す可能性のある研究は、徹底的に議論の対象とする(特に健常小児、成人の場合)。
3. 生理学研究所は病院を有しない。したがって、緊急治療が必要となる可能性のある実験は、必ず病院(できれば大学病院)で行う。
4. 被験者の身元の特定がされる行為は、本人が了承している場合以外は絶対に許されない。
5. 心理的負荷も重要な審査の対象となる。
6. インフォームド・コンセントを徹底する。すなわち、実験内容をできるだけわかりやすく被験者に説明し、拒否する権利があることを周知徹底する(たとえ実験開始後でも)。その上で実験同意書を得る必要がある。

7. 健常乳児、幼児、児童を対象とする場合には、保護者の同席が必須。
8. 患者が対象の場合には、主治医ないしはそれに准じる立場の医師が、患者の移動中も実験中も同伴する。

10.4 研究活動上の不正行為の防止

自然科学研究機構では、2008年2月に「大学共同利用機関法人自然科学研究機構における研究活動上の不正行為への対応に関する規程」及び「大学共同利用機関法人自然科学研究機構における研究活動上の不正行為への対応に関する規程」を作成して、不正行為に対処することになった。具体的には、研究活動上の不正行為に関する通報窓口を各研究所に設置するなどしている。告発が起きた場合には、自然科学研究機構不正防止委員会において、専門家を入れて慎重に調査することになっている。平成24年度は、幸いなことに、不正行為が疑われる事例は起きていない。今後も、研究を行う意義について各人が自覚を持つことが大切だと考えられる。

10.5 研究費不正使用の防止

生理学研究所の研究は、多くの研究費補助金によって支えられている。その多くは税金によりまかなわれている。大学共同利用機関法人自然科学研究機構における競争的資金取扱規程を作成し、不適切な研究費使

用が行われる事を事前に防ぐよう周知徹底している。具体的な研究資金の不正使用防止の仕組みとして、3年前に、新たに物品検収室を設置し、全ての納入される物品を第三者である事務官がチェックするシステムを作り、検収を行なっている。実質的に、研究費の不正使用ができないシステムを確立し、効果を上げている。

10.6 ハラスメントの防止

セクシュアル・ハラスメント防止のために、岡崎3機関のセクシュアル・ハラスメント防止委員会が設置されており、生理研の鍋倉淳一教授、柿木隆介教授、山肩葉子助教の3名が委員として参加している。生理研内では、研究部門およびセンター等の各部署にセクシャル・ハラスメント防止活動協力員を配置するとともに、明大寺地区および山手地区に各1名の相談員を設置している。また、セクシャル・ハラスメント防止活動として、生理研に新規採用となった全職員に対し、ハラスメント防止のためのパンフレットを配布し、セクシャル・ハラスメント防止活動説明会を実施した。また、セクシャル・ハラスメントに限定せず、アカデミックハラスメントとパワーハラスメントも含めたハラスメントの防止研修会を、以下のように行った。

平成24年11月29日(木) 13:30~15:00

会場：岡崎コンファレンスセンター 1階 中会議室

講師：職場のハラスメント研究所長 金子雅臣氏

11 男女共同参画推進

11.1 背景

現在、社会の至るところで男女共同参画が進められているが、その基礎となっている法律は、男女共同参画社会法（平成 11 年法律第 78 号）である。その前文には、日本国憲法の“個人の尊重と法の下での平等”の実現化という原則的な考え方とともに、“少子高齢化の進展、国内経済活動の成熟化等”という社会経済情勢の変化に対応するための必要性が述べられている。条文には、“政策等の立案及び決定への共同参画”が明記されており、その対象は国・地方公共団体のみならず民間の団体（これには企業も含まれる）における方針の立案及び決定に際しても共同して参画する機会が確保されること求めている。

政府内では 2001 年に内閣府に男女共同参画局が設置されている。また政府は、男女共同参画基本計画を 2000 年より 5 年ごとに定めており、第 3 次の計画が 2010 年 12 月 17 日に閣議決定された。第 3 次計画では計画内容がより具体的なものとなり、特に、第 2 部施策の基本的方向と具体的施策では、15 の分野における具体的な施策を示している。その中で研究関係の分野が第 12 分野 科学技術・学術分野における男女共同参画として取り上げられている。〈基本的な考え方〉は次の様に述べられている。

科学技術・学術は、我が国及び人類社会の将来にわたる発展のための基盤であり、「知」の獲得をめぐる国際的な競争が激化している。我が国が国際競争力を維持・強化し、多様な視点や発想を取り入れた研究活動を活性化するためには、女性研究者の能力を最大限に発揮できるような環境を整備し、その活躍を促進していくことが不可欠である。また、科学技術・学術の振興により、多様で独創的な最先端の「知」の資産を創出することは、男女共同参画社会の形成の促進にも資する。

しかしながら、我が国の研究分野への女性の参画状況は、他の先進国と比べて依然として不十分である。女性研究者の登用及び活躍の促進を加速するため、女性研究者の出産・子育て等と研究との両立のための環境づくりや、女子学生・生徒の理工系分野の進路選択の支援を図り、各研究機関における先導的な取組の成果の全国的な普及・定着を進めることによって、研究機関が実態に応じて積極的改善措置（ポジティブ・アクション）を推進することを支援するなど、科学技術・学術分野における女性の参画拡大を積極的に推進する。

さらに第 3 次計画では、成果目標として、女性研究者の採用目標値（自然科学系）を現在の 23.1% から平成 27 年までに 30% を目指すことがあげられている。また具体的施策 1 科学技術・学術分野における女性参画の拡大として、女性の政策・方針決定への女性参画の拡大、審査員への女性の登用、日本学術会議の女性会員比率の向上などがあげられている。具体的施策 2 女性研究者の参画拡大に向けた環境づくりでは、女性研究者ネットワークの構築、勤務環境の整備等があげられている。ここでは出産・子育て期間中の研究活動を支える研究・実験補助者などの雇用の支援などが述べられている。さらに具体的施策には 3 女子学生・生徒の理工系分野への進学促進が含まれている。

11.2 自然科学研究機構での取り組み

女性も男性も研究と家庭が両立できる環境整備、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施するために、「男女共同参画に関する検討会」は本年度より「男女共同参画推進委員会」（座長 岡田泰伸理事、生理研からは井本敬二副所長、吉村由美子教授（副座長）が参加）へと強化された。引き続き、意識改革、雇用・評価制度改革、人事応募促進、就労支援環境整備の 4 つを柱としたアクションプランに従い、長期的なビジョンでその実現に向けて努力している。本年度は意識改革のための「男女共同参画推進に関する講演会」が 12 月 5 日、フクラシア東京ステーションにて実施された。東京会場のほか、国立天文台（三鷹、野辺山、水沢、岡山）核融合科学研究所（管理棟第一会議室）岡崎 3 機関（職員会館 2 階大会議室、山手 3 号館 2 階大会議室）の 7 か所に中継会場が設けられた。講演者として、原ひろ子城西国際大学客員教授、東村博子名古屋大学男女共同参画室長（名古屋大学大学院生命農学研究科准教授）を招き、それぞれ、「男女共同参画とは何か：重点の置き方の変遷」「女と男はどうちがう？ 社会を活性化するための男女共同参画のすすめ」のタイトルでご講演いただいた。対象は各機関の研究主幹以上、課長補佐以上の職員であり、東京会場に 97 名（生理研参加者 13 名）、中継会場に 37 名（生理研参加者 4 名）の参加があった。

11.3 生理学研究所の現状と取り組み

現状分析

生理学研究所の常勤職員における女性の割合は、教授が7%(15名中1名)、准教授が6%(16名中1名)、助教が17%(24名中4名)、教員全体で11%である。非常勤研究員の女性の割合は36%(67名中24名)、大学院生は44%(57名中25名)である。また、人事公募の際の女性応募者の割合については、平成23～24年度で、教授は13%(全応募者46名、うち女性6名)、准教授は14%(全応募者7名、うち女性1名)、助教は0%(全応募者2名、うち女性0名)、特任助教は42%(全応募者12名、うち女性5名)であった。

本年度の取り組み状況

機構全体で作成したアクションプランに基づき、生理学研究所では他の機関に先行して、就労支援環境整備の一環として、各種委員会委員などの非研究的業務が女性研究教育職員に過度に集中することがないように配慮や、勤務時間外には非研究的業務に関する会議を行わない努力を行うようにという周知を進めている。

また、11月29-30日に独立行政法人 国立女性教育会館が主催した「大学等における男女共同参画推進セミナー」に生理研委員が参加し、他機関における男女共同参画の取り組みに関する情報収集を行った。

将来への展望

生理学研究所の統計が示すように、若い年齢層における女性の比率は比較的高い。楽観的に考えるなら、この若い層が成長するとともに女性研究者の割合が増加して行かだろうと思われる。やや悲観的な考えでは、女性の割合が高いのも若いうちであり、年齢を重ねるとその比率は低下していくと予想される。現実はおそらくこれらの間にあるのであろう。従って、年齢とともに女性研究者の率が低下して行く原因を取り除くとともに、女性研究者を積極的に育成していく努力が今後も求められる。大きな組織では、女性に限定した人事公募などを行っている場合があるが、規模の小さい生理学研究所では同様の措置は困難であろう。また研究と管理の両方の業務をこなせる人材は希有であるため、優れた研究者だけでなく管理面でのエキスパート(プログラムオフィサーなど)を育成して行くことも重要だと考えられる。

12 基盤整備

研究所の研究基盤には様々な施設・設備があり、それらの設置、保守、更新にはいずれもかなりの財政的措置を必要とするため、基盤整備の計画は長期的な視野をもって行われなくてはならない。しかし、特に最近では財政も逼迫し、研究の進歩にともなった施設整備が十分に進められなくなっている。

12.1 中長期施設計画

生理学研究所(生理研)は6つの柱として示された研究テーマと、6つの階層を研究対象に生理学基礎研究を推進している。これらの研究方針に沿うように施設整備に取り組んでいる。また、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の研究機関と共同研究を推進するために、最先端研究施設、設備、データベース、研究手法、会議用施設等を整備している。今年度は、耐震強度が不足する生理研実験研究棟の耐震工事と、設備改修工事が行われた。今後、「四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発」のために、神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化を行う。またサブミリメートル分解能を持つ新しいfMRI法やMEG法(マイクロMRI法/マイクロMEG法)の開発を中心に、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる極低温位相差超高压電子顕微鏡トモグラフィーを開発する。これらの三次元イメージングの統合的時間記述(四次元統合イメージング)によって、精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの統合化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。これらの開発に合わせて、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターとなるような施設の拡充も必要である。

12.2 図書

図書購読料の毎年の上昇のため、契約雑誌以外のエルゼビア社が出版している全雑誌を閲覧できるフリーダムコネクション契約から、総研大の各専攻が購読契約を結んでいるジャーナルのみ無料で閲覧できるコンプリートコレクションへと購読形態の大きな変更を平成23年度に行って、今年度は2年目を迎えた。総研大

で1専攻が購読契約を結ぶと全専攻で購読できるため、生命科学3専攻および総研大との調整のうえ、生理研で購読契約を結ぶ雑誌を慎重に選定したため、大きな混乱の報告はなかった。一方、総研大が購読契約を結んでいない雑誌の掲載論文の閲覧については、1ダウンロード毎に料金を支払うことが必要となる。総研大の非購読雑誌における論文閲覧料について、単位閲覧あたりの料金が安価に設定してある前払い制度を利用し、生命科学専攻では前払い料50万円を総研大図書費から支払った。それを超えた場合は受益者負担で各研究室・研究者の経費からの支払いとなる。しかし、平成24年度末において生理研において非購読雑誌からの論文ダウンロードは少なく、総研大とエルゼビア社との話し合いの結果、前払い分の大部分は次年度へ繰り越すこととなった。今後、他出版社から発行されている科学雑誌の購読料・契約料も上がることが予測されており、さらなる購読雑誌の選定を行うことが必要となる可能性がある。

12.3 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設として設置され、各種電子顕微鏡、生物試料作製のための実験機器、電子顕微鏡等に取得したデジタルデータの編集・加工に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、デジタルデータの編集・加工までの一連の工程が行える施設である。明大寺地区(共通施設棟地下電子顕微鏡室)には透過型電子顕微鏡が2台あり、山手地区(山手2号館3階西電子顕微鏡室)には透過型電子顕微鏡が7台(うち電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は2台)、走査型電子顕微鏡が1台、三次元再構築用走査型電子顕微鏡が2台設置され、研究目的に応じて利用できるようになっている。

電子顕微鏡室の変更点としては、明大寺地区にて利用されていた透過型電子顕微鏡(JEM1200EX)、走査型電子顕微鏡(S800)が故障により廃棄処分となった。しかし、他部門より状態の良い透過型電子顕微鏡(JEM1010)を譲渡して頂き、これを新たな明大寺地区の透過型電子顕微鏡として運用中である。故障した走査型電子顕微鏡の代替機は、明大寺地区電子顕微鏡室の改築が検討されているため、山手地区に導入した。改築工事終了後、明大寺地区に移設予定である。この

ことにより、山手地区電子顕微鏡室には新しく走査型電子顕微鏡 1 台 (SIGMA)、三次元再構築用走査型電子顕微鏡 2 台 (SIGMA /VP、MERLIN) が導入された。

従前からの電子顕微鏡並びにその付属機器の利用率については、昨年と同程度である。

加えて本年度は新たに導入された三次元再構築走査型電子顕微鏡 (SIGMA /VP) の利用が多く見られた。

電子顕微鏡室の問題点として前年に挙げた山手地区と明大寺地区の電子顕微鏡設置環境の大きな差異に関しては、新しい透過型電子顕微鏡 (JEM1010) を明大寺地区に導入したことによりかなり改善された。CCD カメラに関しても本年度、脳形態解析研究部門より、高性能の CCD カメラを譲渡頂けることとなり改善される予定である。

電子顕微鏡室の活動としては、電子顕微鏡室講習会の開催、液体窒素取り扱い講習会の開催、電子顕微鏡室所有機器のマニュアル作成を行うとともに、本年度は生理学研究所耐震改修工事に伴い他研究室への室の貸与を行い、その対応を行った。

また、明大寺電子顕微鏡室の改築が検討され始めてからは、当室内の備品調査、移転先調査、新しい部屋の設計等の業務を行っている。

山手地区に新たに設置された三次元再構築用走査型電子顕微鏡 (SIGMA /VP) とダイヤモンド切削型高解像度走査型電子顕微鏡 (MERLIN) に関しては、現時点ではアジアで唯一設置された装置であり、今後所外からの利用者も多く見込まれる。現在電子顕微鏡室の技術職員 2 名は明大寺地区、山手地区にそれぞれ常駐し、必要があれば他地区のサポートを行うといった体制で運営を行っているが、それぞれ、超高压電子顕微鏡室や位相差電子顕微鏡に関わる業務等も負担しており、不在または他の業務との係わりから本装置に対する迅速な対応が行き届かなくなっている。また、本装置は操作や観察試料作製等に関して専門性を要求される。以上のような理由から、専門の技術職員と研究教育職員の増員が急務である。加えて、高額の装置維持費の確保も今後の課題である。

12.4 機器研究試作室

機器研究試作室は、生理学研究所および基礎生物学研究所の共通施設として、生物科学の研究実験機器を開発・試作するために設置された。当施設は、床面積 400 m² で規模は小さいが、生理学医学系・生物学系大学の施設としては、日本でも有数の施設である。最近

の利用者数は年間延べ約 1,000 人である。また、旋盤、フライス盤、ボール盤をはじめ、切断機、横切盤等を設置し、高度の技術ニーズにも対応できる設備を有しているが、機器の経年劣化を考慮して、今後必要な更新を進めていく必要がある。

最近では、MRI や SQUID 装置用に金属材料を使用できない装置や器具も多々あり、樹脂材料や新素材の加工への対応に迫られ、情報のあまりないエンジニアリングプラスチック等についての特性についても調査を行う必要がある。

しかし、技術職員数は近年非常に限られているため、1996(平成 8) 年 4 月以降は技術職員 1 人で研究支援を行っており、十分に工作依頼を受けられないという問題を抱えている。そこで、簡単な機器製作は自分でと言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000(平成 12) 年から、医学・生物学の実験研究に使用される実験装置や器具を題材にして、機械工作の基礎的知識を実習主体で行う機械工作基礎講座を開講している。これまでに 200 名を超える受講があり、機器研究試作室の利用拡大に効果を上げている。2012(平成 24) 年度も、安全講習とフライス盤及び旋盤の使用方法を主体に簡単な器具の製作実習を行うコースと CAD コースを開講し、合わせて 26 名が参加した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果として、簡単な機器は自分で製作するユーザーが多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。

また、所内のユーザーだけでなく、生理学研究所が実施している生理科学実験技術トレーニングコースにも「生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング (生体アンプとバスターンチャンバーの作製)」というテーマで参加し、3 名の受講者を受け入れた。さらに、生理学研究所広報展開推進室が進めるアウトリーチ活動にも積極的に協力し、一般市民向けデモンストレーション用機材の開発も行っている。

12.5 ネットワーク管理室

インターネット等の基盤であるネットワーク設備は、研究所の最重要インフラ設備となっている。ネットワーク設備の管理運営は、岡崎 3 機関の岡崎情報ネットワーク管理室を中心に、各研究所の計算機室と事務センターの情報サービス係が連携し、管理運営に当たっている。生理研では情報処理・発信センター ネットワーク管理室の技術課職員 2 名が、ネットワークの保

守、運用などの実際的な業務を担当している。

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎 3 機関で共通で、「大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎 3 機関 情報セキュリティポリシー」及び「大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎 3 機関 情報セキュリティポリシー実施手順書」を定め、ユーザーの管理、接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、セキュリティソフトの配布、各種プロトコルの使用制限などの対応をとっている。昨年度はネットワーク増強の補正予算を頂き、3 月から順次機器やサービスの切り替えを進めている。これにより、例年問題となっていた下記のネットワーク機器に関する問題点 (1)-(5) は解消されつつある。しかしながら、(6) に示される人員の増強は措置されないままである。

(1) ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネットワークは 100Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応していない。(2009 年度末に 1Gbps 対応のエッジスイッチに内部措置で更新) しかし、エッジスイッチのアップリンク速度は 1Gbps のままでスイッチ間の転送速度がボトルネックとなっている。別に 1995 年度に導入した 100Mbps までしか保証できない情報コンセントや LAN ケーブルの交換工事が必要であるが、この目処は立っておらず規格を超えた運用を行っている。

(2) 8 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:AntiVirus、ネットワーク監視ソフト (2007 年 2 月に更新)

2007 年度:メールサーバ等ワークステーション (2007 年度末に更新)

2008 年度:ファイアウォール機器 (2008 年度 10 月に更新)

2009 年度:基幹ノード装置 (2009 年度末に更新)

(5) 新旧機器の協調的運用による複雑化したネットワークのため、保守作業は増加し、同時にネットワークの停止が多発している。

(6) ネットワークインフラや情報量の拡大、virus や spam などの脅威の増加、これらの対応機器導入等に

よる運用人員不足。2009 年度末には新たに総合研究大学院大学より遠隔講義システムとセミナー配信システムを導入し遠隔講義を開始。人員不足は深刻化している。

12.6 老朽対策と耐震改修工事

明大寺地区には生理研実験研究棟、超高压電子顕微鏡棟、共通施設棟 I (電子顕微鏡室)、共通施設棟 II (機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI 実験棟がある。これら棟は築後 30 年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も劣化が進み、大型改修または設備の更新が必要になっている。しかし、その経費の確保が難しく、事故や故障への一過性の処理対応に終始している。耐震強度の不足する生理研実験研究棟については平成 23 年度から 2 期に渡り耐震工事が行われるとともに、設備の改修工事が行われた。共通棟 I は平成 25 年度に改修される予定である。また、動物実験センター棟についても建て替えを含め改修計画の検討を進めた。

設備の処理対応や今後の課題は次の通りである。

(1) 建物全般 :

建物に関わることで、地震に対する耐震補強と雨水の浸水や漏水がある。耐震補強は、岡崎 3 機関の耐震診断調査の結果から、明大寺地区実験研究棟がその対象であり、岡崎 3 機関・耐震補強計画が立てられ、順次進められている。平成 23 年度、生理研実験研究棟南側半分の耐震改修工事が行われた。平成 24 年度北側半分の耐震改修工事が実施されると岡崎 3 機関すべての耐震改修が完了する。耐震改修工事は、耐震工事とともに老朽化した配管等を取替える等の大がかりな改修工事である。平成 24 年度は対象となる北側半分の研究室を一時的に、山手地区と共通施設棟に移転させ、また生理研実験研究棟内での再配置を行い、さらに、分子研や職員会館などに物品の一時保管を行った。浸水や漏水については、今年も、台風ばかりでなく激しい降雨の後に実験研究棟の実験室や廊下で浸水や漏水が多数見られた。地下通路や窓枠から雨降りのたびに漏水が見られるところもあり、その都度対応している。生理研実験研究棟では耐震改修工事後に解消すると思われるが、他の建物では劣化によるこうした問題は今後も頻発が懸念され、その場合の経費の確保が引き続き問題となっている。

(2) 電気設備 :

電気設備においては、施設課が担当する研究所等の基盤設備として生理研実験研究棟地階変電設備の更新工事、照明設備老朽化と省エネ対策のための工事、地デジ放送対応の配線工事などが挙げられ、その必要性、重要性、優先度を考慮して順次計画的に進められている。生理研実験研究棟では耐震改修工事後に解消すると思われるが、他の建物では劣化による問題は今後も頻発が懸念される。さらに、特高受変電設備の老朽化が大きな問題としてあげられる。これについても、計画的な対策が必要である。実験研究における重要な設備として、停電時に稼働する緊急用電力供給設備としての非常用パッケージ発電機がある。研究試料を保管する冷蔵庫や実験動物の換気などに使用される。近年、老朽化により発電機が故障したためオーバーホールして現在も稼働させていたが、平成 23 年度に発電機が更新された。発電機に過負荷をかけないように今年度も引き続き、非常用パッケージ発電機に接続されている機器の調査を行い、適正な運用を図った。

(3) 機械設備：

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

空調機は、基本的設備として居室を含め実験研究棟だけで 300 基近くが設置されている。これまでは基幹整備により順次交換されてきたが、経費のこともあり計画的な整備が進んでいない。そうした中で、経年劣化による故障修理と部品供給の停止による一式全交換を行っているが、平成 24 年度は、耐震改修工事により交換するもの以外に、明大寺地区と山手地区を合わせて修理を 11 基、全交換を 6 基、行った。こうした経費も大きな負担となっている。また、パッケージ型空調機の設置も多く、室の効率的な使用の障害となっているが、耐震改修工事に合わせて撤去を進めた。またパッケージ型空調機の配管でも劣化による漏水事故が問題となっていたが、耐震改修工事により解消される予定である。

明大寺地区動物実験センター棟では、居室及び実験

室の空調機が故障し、緊急交換となった。動物飼育室では温度制御が不安定で、現在も一時対応で凌いでいる。これらも経年劣化によるもので、居室と実験室及び動物飼育室における空調機の定期的な更新が必要であるが、突発的な故障の対応も今後の検討事項である。

共通施設棟Ⅰ及びⅡでも古くなった設備は、そのメンテナンスもままならない。こうした設備についても年次的な交換計画が必要となっている。

(4) 防災・防火設備：

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

その他、設備とは無関係であるが、耐震改修工事の移転により研究に係わる動物飼育室や組換え DNA 実験室について申請書変更などが問題となった。

12.7 スペースマネジメント

研究活動の変化に対応した円滑な利用とその効率的な活用が実験室使用に求められているが、研究所ではスペース委員会を設け、室の効率的な利用を進めている。今年度は、生理研実験研究棟の耐震改修工事に伴う研究室の移転先配置などがあった。

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

12.8 省エネ対策

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

研究棟以外でも、廊下の照明設備に人感センサーを設け、省エネ対策を推進している。

12.9 生活環境整備

明大寺地区では耐震改修工事期間中は整備できないが、工事後の休憩室整備などを進める予定である。山手地区では、研究支援センターの設置の見通しが見つからないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山手地区連絡協議会で議論され、進められている。今年度も引

き続き、研究棟周辺の環境整備が行われた。

12.10 伊根実験室

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

13 環境に関わる問題

13.1 省エネルギーについて

二酸化炭素・温室効果ガス排出抑制とも関係して、事務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握して、毎月の場所ごとの使用状況を把握し所員に通知し、省エネ目標を達成するように努力している。その結果は、年度末に環境報告書にまとめている。『温室ガスの排出抑制のために実行すべき措置に関する計画』への取り組みとしては、(1) 冷暖房温度の適切な調整、(2) 昼休みの一斉消灯、(3) OA 機器等の不使用時のシャットダウン、(4) エレベータ使用の節減、(5) 帰宅時に部屋や廊下の電灯および冷暖房機器等の電源オフ等を日常的に行うようにしている。2009 年度末より、明大寺地区の廊下及びトイレ等の照明器具を、人感センサーによる自動点灯式に交換し、節電を行った。2007 年度からは、夏季に節電休暇日を設けている。2012 年度も、盆休み時期の 8 月 14 日(火)、15 日(水)を定時退所日、8 月 11 日(日)から 13 日(月)を節電休暇日と設定し、職員に協力をお願いした。その結果、節電休暇日の電力消費量はある程度削減され、節電効果が得られた。例年、山手地区の研究室単位のデータでは、研究室により節減の程度に大きなばらつきが見られる。来年度以降も、さらなる努力が必要と考えられる。また、2010 年度末に発生した東日本大震災の影響から、今年度は大幅な電力削減を求められることを想定し、低温室 3 室中の 2 室を停止、荷物用エレベータを原則停止させ使用時のみ稼働、就業時間外の居室エアコン停止を行った。

13.2 廃棄物処理

岡崎 3 機関では、2009 年度に、山手・明大寺、3 研究所の間でゴミの分別方法を、次のように統一した。(1) プラスチック類; (2) 飲食用カン・ビンペットボトル; (3) 古紙類; (4) 可燃類(生ゴミを含む); (5) 不燃類(ガラス・金属・陶器及び飲料用以外のカン・ビンを含む); (6) 蛍光管乾電池類。統一化と分別基準を周知したことで、分別は現在のところ順調である。実験廃棄プラスチック・感染性廃棄物の処理については、別途

収集し、安全な分別処理が現在行われている。家電および使用済みパソコンのリサイクルについても、代行業者を通じて行うようにしている。

13.3 駐車場問題

岡崎地区の 3 研究所では(そして全国の大学においても)、駐車場問題は最も頭の痛い問題の 1 つである。山手地区の設置や、柿木教授をはじめとする「駐車場のワーキンググループ」の努力によって、駐車場問題はかなり改善された一方、モラルの低下による違反駐車が目立っていた。すなわち、やや遠距離とはなるものの、分子研周辺や三島ロッジ地区には余裕がある時間帯でさえ、生理研の近くに平気で違反駐車する車両が目立っていたのである。人身事故の防止や、火災時に消防車が容易に進入できるようにするためには、これらの違反駐車車両は速やかに排除しなければならない。そこで、駐車問題の重要性を考慮し、平成 21 年度からは「駐車場のワーキンググループ」は「岡崎 3 機関構内交通規制管理運営委員会」と名称を改めて(格上げされて)活動を行っている。その結果、駐車スペースの増加が図られ、同時に規則の再確認と見回りの徹底、さらに罰則の実施が行われてきた。そうした努力の結果、違反駐車は目に見えて減少してきた。しかし、駐車問題は永遠の課題であり、今後もいっそうの努力が必要であることは言うまでもない。

13.4 防犯一般

岡崎 3 機関では機構内および研究所内への不審者の侵入を防止する目的で、機構内関係者全員にネームカードの着用を義務づけてきた。ネームカードの着用率は次第に上がってきている。特に山手地区では、カードキーシステムが採用されているため、明大寺地区に比較してネームカードの着用率が高いようである。さらに防犯効果を上げるため、明大寺地区および山手地区ともに玄関に防犯カメラが設置され、不審者の侵入を防いでいる。今後は明大寺地区において、耐震工事に合わせてセキュリティの向上を検討する必要があるかもしれない。

14 動物実験関連

14.1 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2012年度4月から新規あるいは継続して行う動物実験に関しては、動物実験計画書を1月31日に締め切り、2月28日に審査を行った。また、その後も含めて申請・承認された動物実験は196件（うち生理研130件）である（2012年12月末現在）。また、苦痛度スコア別では、B 62件；C 99件；D 16件；F 19件（うち生理研B 39件；C 73件；D 15件；F 3件）である。

麻酔は医薬品を用いるべきという観点や引火の危険性などにより、エーテル麻酔を禁止する指導を行った。また、2013年度に向け、3Rのうちリダクションの指導を強化して行く予定である。

2) 施設等の承認

設置承認された実験動物飼養保管施設及び動物実験室（施設等）は、5年毎に新たに承認することになっており、2012年度4月からの新規分も含めて、実施調査を経たのち2月28日に審査を行った。現在、認可されている飼養保管施設は44件（うち生理研27件）、動物実験室は120件（うち生理研81件）である（2012年12月末現在）。

3) 感染対策

感染対策の強化として、動物実験委員会として、各部門の飼養保管施設に対して強制力を持って微生物モニタリングを実施する、モニタリング結果を公表する、個別の問題に対して機動的に対応するためワーキンググループを設置することにした。

2012年中に以下のような感染事象が起こった。

a) 動物実験センター（明大寺）における緑膿菌と肺炎スツレラ菌陽性（2012年8月）

いずれもICLASモニタリングセンターが提唱する微生物カテゴリーのD（日和見病原体）であり、また明大寺動物実験センターが老朽化していることもあるので、過度なクリーン化は無意味という判断を行い、山手地区やSPF施設を守るという観点で、山手ー明大寺の研究者の移動に関しては、これまで通りの動線を徹底することにした。すなわち、明大寺地区の動物実験センターあるいは各部門の動物実験室・飼養保管施設など動物実験エリアに入室した人が、山手地区の動物実験エリアに入る場合は、ウエットシャワーを浴びる。

但し、山手地区の廊下、セミナー室など、動物実験に関係していないオフィスエリアは該当しない。一方、明大寺地区のオフィスエリアにしか入室していない人は、山手地区の動物実験エリア、オフィスエリアとも入室可能である。

b) 動物実験センター（明大寺）内におけるMHV感染（後述）

4) 耐震工事関係

昨年度に引き続き、生理学研究所実験研究棟が耐震工事中であり、サル類の飼育を動物実験センターで引き受けることになった。その際の動物実験センター・生理学研究所実験研究棟間の移動に関して、ケースに入れて移動するなどの取り決めを行った。

14.2 動物実験コーディネータ室

4年目を迎えた「動物実験コーディネータ室」では、岡崎3機関における動物実験の管理・指導を行うとともに、教育訓練のための講習会を開催し、新規動物実験開始者や3年更新を迎える動物実験実施者への便宜を図るとともに、より適正な動物実験の遂行に努めた（2010年度8回：受講者数135名、2011年度7回：受講者数194名、2012年度8回：受講者数151名「12月現在」）。

また、例年行っている実験動物飼養保管施設に加え、今回は動物実験室の現況についても調査した。実験動物飼養保管施設の調査内容は、1) 飼養保管施設のステッカー掲示の有無、2) 飼養保管マニュアル作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底の有無、3) 実験動物の逸走防止対策の有無、4) 実験動物の授受記録簿の整備状況、5) 飼育日報・月報、実験ノートなどの飼養保管記録簿の整備状況、6) 2011年度5月時点での飼育中の実験動物種と飼育頭数、7) 2011年度中の実験動物の逸走・咬傷・重度のアレルギーなどの発生状況、8) 管理中の飼養保管施設における施設・設備の改善必要事項であり、一方、動物実験室の調査内容は、1) 動物実験室のステッカー掲示の有無、2) 動物実験室利用マニュアル作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底の有無、3) 実験動物の逸走防止対策の有無、4) 動物実験室の室内汚染に対する衛生管理状況、5) 周辺環境への悪影響防止対策状況、6) 2007年度以後の事故（実験動物の逸走・咬傷・重度のアレルギーなどの発生状況）の有

無、7) 管理中の動物実験室における施設・設備の改善必要事項等の調査であった。これらの調査結果については動物実験委員会に報告された。

14.3 動物実験等に関する23年度の自己点検・評価について

2006年(平成18年)度の「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養保管等基準」、文部科学省の「基本指針」、日本学術会議の「ガイドライン」の法令等の整備を受け、自然科学研究機構においても2007年度から「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定施行して適正な動物実験の遂行に努めている。文科省の基本指針や規程第9章「自己点検」、第10章「情報の公開」に基づき、前年度に引き続き2011年度の実験動物飼養保管状況、自己点検・評価を行った。主たる点検評価項目は、1) 規程及び体制等の整備状況、2) 動物実験実施状況、であり、2011年度も文部科学省の基本指針に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。これらは自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会として、機構ホームページ上に公開した。

14.4 前年度問題点とされた事項に関する対応策について

2011年度は、上記の項目において、文部科学省の基本指針に則し問題なく適正に遂行されたと自己点検・評価されたが、下記のような問題点が残った。

- 1) 岡崎3機関での実験動物飼養保管状況と動物実験室の把握・確認
- 2) 動物実験室、実験動物飼養保管施設の5年更新問題への対応
- 3) 生理学研究所の耐震改修工事への対応

である。

1) のうち、実験動物飼養保管状況に関しては昨年度も調査したが、動物実験室の状況については行っておらず、今回、飼養保管施設及び動物実験室の双方について現況調査を行って状況把握に努めた。その結果、改善事項の認められた点については動物実験委員会として助言・指導を行った。2) に関しては、2011年度末に全施設等が5年更新を迎えることから、2011年11月末までに継続用申請書類の提出、その後、現地調査を2012年1月中に終了し、2012年度当初からの実験に対応可能とした。3) については、現在第2期目の耐震改修工事(明大寺地区実験棟北側部分:約7ヶ月間の

工事期間)中であり、明大寺地区や山手地区に施設等の一時的な立ち上げが行われ、それらに対応中である。

14.5 本年度の問題点と対応について

- 1) 生理学研究所の第2期耐震改修工事への対応
- 2) エーテル、ハロタンの使用
- 3) ペントバルビタール単剤の使用
- 4) 動物実験計画書申請の際の使用動物数の記載について
- 5) 動物実験結果報告書について

などであり、前年度取り上げられた事項も含まれている。

1) については、現在第2期目の耐震改修工事が行われており、工事期間中の明大寺地区や山手地区における施設等の臨時的な立ち上げがあり、それらに対応中である。なお、2013年度当初には耐震改修工事が終了することに伴い、新たに研究部門において飼養保管施設や動物実験室が申請されるものと考えられる。これらについても適正に対応していく予定である。2) については、エーテル使用による引火性と気道刺激性の問題、さらに医薬品でなく工業製品であること、またハロタンの場合は人への肝毒性が知られており、岡3機関ではドラフト使用を義務付けてきたが、換わるものとしてのイソフルラン、セボフルランの使用を普及させることにした。実際的には、動物実験計画書が提出された際に使用を控えるよう指導しているところである。3) については、欧米におけるガイドの改定もともなっており、海外の論文へ投稿した際にリジェクト又は説明を求められる例が生じている。このことから鎮痛剤を併用したバランス麻酔へのシフトを推奨している。また、吸入麻酔法への転換も行われつつある。4) については、動物愛護管理法に謳われている3Rの一つの配慮事項であることから、使用数をなるべく削減する指導として、計画書を改訂した上、2013年度中には実施する予定としている。5) については、様式2(動物実験結果報告書)を改訂した上、「結果の概要」欄に当年度の殺処分数の記載も求めるべく現在準備中である。

14.6 動物実験センター

本年度は、*Pasteurella pneumotropica*、*Pseudomonas aeruginosa*(緑膿菌)、そしてマウス肝炎ウイ

ルス (MHV) の感染が明大寺地区で発生し、これらの感染症対策に迫られた。当初の課題としては、外部獲得資金による負担金の徴収、山手地区一時保管室の定期的消毒、東海地震対策としてのマウス・ラット飼育架台の固定およびサルなどの定期的健康診断などの継続的なテーマが主体であった。しかし、明大寺地区に上記感染症の侵入を許し、これまでの清浄レベルが崩れてしまった。MHV の感染被害は 5 年振り 2 回目の経験であった。

以下に、各事項について説明する。

1. 明大寺地区の MHV 感染事故

(1) 経緯

2012 年 10 月 23 日に行った定期モニタリングが 11 月 6 日付で検査が完了、11 月 7 日に当センターへ成績が報告された。動物実験センター明大寺地区、新館 331 室の飼育マウスから MHV 陽性成績が認められた。331 室および隣接する 330 室の動物、機材の移動を止め、衣類も使い捨て無塵衣に切り替えた。

11 月 6 日に、他の研究機関に供与したマウスがあり、速やかに搬入を止め、MHV を検査したところ陽性成績が得られた。以上の成績から、今回の MHV 感染症の事故は間違いないものと確定し、MHV 感染事故対策委員会を招集して事故処理に当たった。

(2) 対策

早急に行うべき対策として、下記のことを決定して処理を進めた。

1) 331 室の動物の処分と消毒

感染の拡大を防ぎ、早期解決を図るために、331 号室の動物をすべて処分して、部屋を消毒した。

2) 331 室から動物を搬入した研究部門の飼養保管施設、実験室の消毒

前回の MHV 対策と同様に、331 室から動物を搬入した研究部門飼養保管施設及び実験室を消毒することとした。

3) 共通の前室でつながる 330 室の対策

再度検査して陰性であることを確実に証明した後、他室と同じ扱いとした。

4) 331 室と 330 室で使い終わった器具機材の消毒、滅菌

ケージは高圧蒸気滅菌処理、給水ピンは次亜塩素酸ナトリウムに浸漬、使い捨て無塵衣を使用した。オートクレーブ対応のケージ、給水ピンおよびインナーケージを早急に購入して、補充に当たった。

5) 331 室、330 室以外のマウスの MHV 検査

動物実験センターおよび研究部門内で飼養保管している他室のマウスもすべて MHV の検査をした。次いで、感染が広がっているかどうかを確かめるために、3 ヶ月間は毎月検査を実施する考えを示した。3 ヶ月間陰性であれば、MHV が広がっていないと判断し、通常のモニタリングスケジュールに戻す予定である。

6) 明大寺地区における動物、物品の移動を規制

331 室以外のすべての飼養保管施設のマウスが MHV 陰性であることが確認できたので、明大寺地区にも動物を搬入できるようにした。それまでは、明大寺地区に外部から動物を搬入しない方針で規制をかけた。

明大寺地区から外部への動物の搬出は、3 ヶ月間、毎月の MHV 検査で陰性が確認できてからとした。明大寺地区 SPF 施設の動物もこの 3 ヶ月間は搬出しないこととした。

7) 明大寺地区から山手地区への人の移動を規制

山手地区 SPF 施設を防御するため、動物実験センター（明大寺地区）および明大寺地区研究部門の飼養保管施設や実験室に入室した人は、入浴あるいはシャワー浴をしてから、山手地区に入ることにした。移動制限は、3 ヶ月間、毎月の MHV 検査で陰性が確認できた後、解除する。

8) 検疫室の設置

書類だけの判定では危険があるので、動物の検疫室を設置し、職員が検疫を担当できるよう検討する。対象は、原則、大学や研究機関からの搬入動物とする。

9) MHV 感染事故の終息

一年間のモニタリング成績で、MHV 陰性が保てたならば MHV 撲滅宣言を発する。

2. マウス・ラットの緊急避難一時飼養保管施設および

MRI 撮影時の霊長類の一時的飼養保管施設の設置

駐輪場の跡地に 2 階建ての建物を平成 22 年度末までに増設した。一階を MRI 撮影時の霊長類の一時的実験室とし、二階はマウス・ラットの緊急避難一時飼養保管施設とした。一階の実験室は本年も稼働に至らず、過酸化水素を用いて内部を完全に消毒し、内部を一度リセットした。二階の飼養保管施設の目的はマウス・ラットに感染症が発生した場合に用いる緊急避難用シェルターであったが、他の施設にどうしても導入できない実験動物やグレーゾーンの実

験動物を受け入れて実験に供する施設となり、ほぼ常時使用された。今後は、実験動物の灌流固定を行うために、ドラフトまたはダクトレスヒュームフードの設置を検討しなければならない。

3. 山手地区一時保管室の定期的消毒

一時保管室は、一年に一回清浄化という考えで、消毒を今年度も引き続き実施した。今年度も二期に分けて、2012年10月に半分の飼養保管室を従来通りに消毒作業を行った。2013年1月には残りの部分を一時除染後、光触媒を部屋の壁と天井にコーティング加工を施した。光触媒（二酸化チタン）に光を照射することによって、ウイルス、細菌及び真菌などの微生物を分解する新しい研究成果を実験動物施設の衛生管理に実用化した。この加工により、ホルムアルデヒドなどで消毒をすることなく、可視光応答の光触媒で常に室内が浄化される仕組みになる。来年度も残り半分の部屋について光触媒加工を実施して、自浄システムを完成させる予定である。消毒作業で一時的にマウスの飼養保管業務を中断することがなくなり、また、外部に依頼する消毒費用も大幅に削減できることを期待している。

4. 東海地震対策

2011年3月11日東日本大震災の教訓から、近い将来起こるであろうと予想される東海地震対策を今年度も継続した。本年度は山手地区 SPF 施設における実験動物の飼育ラックをすべて固定した。この安全対策により、震災時に利用者がラックの転倒事故に巻き込まれることはなくなった。また、飼育ケージもラック内に留まり、遺伝子改変動物などの飼育動物が飛散することも防げるものと思われる。

5. サルの定期的健康診断

以前より要望のあったサルの定期的健康診断を実施することができた。全頭を対象として、血液学的検査、血清生化学的検査、糞便検査（寄生虫、細菌性赤痢）、ツベルクリン反応による結核症の感染検査およびBウイルス検査を行った。健康診断は今後も継続して進め、サルの異状を確認する手段としたい。今回の健康診断を通じて、研究者が実験動物を大切に扱い、動物の健康に注意していることを改めて感じ、獣医学的支援を怠らないようにしたいと考える。

6. 外部獲得資金による負担金の徴収

実験動物の負担金の支払いに、外部獲得資金：科研費などの適用をするために、「自然科学研究機構岡崎共通研究施設動物実験センターの使用に係わる経費の負担に関する規則」を改正し、運用2年目の年度を迎えた。本年度も各実験動物の負担金を変更し、また検査費については大幅に改定して利用者の便に供した。以上の変更は教授会、運営委員会および3所長会議にて、審議・承認の手続きをとって進めた。

7. その他として、教育訓練

教育訓練 Part 2 として、本年度も「麻酔および疼痛管理」および「ヒトと動物の共通感染症」の教育訓練を行った。「麻酔および疼痛管理」は中型動物（イヌ、ネコ、サル）、小型動物（ウサギ、モルモット）、両生類、魚類およびげっ歯類（マウス、ラット）と動物種ごとに分けて実施した。

山手地区利用者講習会も例年通り毎月開催し、受講者数は安定した状況で推移している。

14.7 平成 25 年度以降の課題

生理学研究所の耐震補強第2期工事の進捗状況によるが、平成25年度も暫くは部門内で飼養保管していた動物（サル）をセンター内に受け入れて預かることになると予想する。引き続き、サルの研究部門に対しては協力体制で臨む。

本年度発生したMHVを1年間監視して完全に撲滅したことを確認しなければならない。再発を防ぐために、検疫体制を立ち上げなければならない。搬入する実験動物をすべて検疫対象とすることはできないので、書類審査だけでは疑問が残る実験動物に対して、MHV/SDAV, HVJ, Mycoplasma pulmonis, Tyzzer病およびHantavirusについて自家検査を行ってはどうかと考える。これまでに2回大きな被害を受けたMHVについては排除が可能となるのではないかと判断する。

2~3年以内を目途に、動物実験センターの改修工事を立案し始めた。ワーキンググループを立ち上げ、方針としては本館をマウス・ラットのSPF施設に、新館を中型・大型実験動物施設に改修する予定である。平成24年度内に大枠の基本設計を作成し、概算要求に取りかかれるように準備する。

15 知的財産

15.1 知的財産とは？

近年の特許申請数の増加には目をみはるものがある。それと同時に、特許に関する訴訟も急速に増えてきた。今年は、スマートフォンにおけるアップル社とサムスン社の訴訟合戦が大きな注目を集めている。大学や研究所においても、工学系学部は以前より特許申請が大きなウエイトを占めていたが、最近は生物系学部においても同様の傾向が顕著となってきている。

知的財産の取り扱い、社会の動向に大きく影響を受ける問題である。最近の動向で注目されているのは、研究開発のオープン化である。研究・開発の迅速性はいずれの分野でも重要な要素であるが、特に国際的な市場で競争している企業にとって、市場の獲得につながる迅速な商品開発は企業戦略の根幹となっている。そのため、過去においてはすべてを社内で（もしくはグループ企業内で）開発を行うことが主流であったのに対して、他社や大学・機関が持つ技術・特許や研究成果を基礎研究から商品開発まで生かし、開発期間の短縮とコスト抑制を狙うものである。この手法は、「オープンイノベーション」と呼ばれている。さらに進んだ戦略としては、無償で開発リソースを提供することにより市場の占有を企てる手法も使われるようになってきている。このように状況の変化の激しい現在において、知的財産をどのように扱うかについては、常に検討して行く必要があると思われる。

15.2 自然科学研究機構知的財産委員会

2010年4月に佐藤機構長の就任に伴い担当理事の交代があり、岡田泰伸理事（生理研所長）が知的財産担当理事となった。前年度より、発明届の審議は基本的に機関で行い、機構委員会ではチェックを主とすることとなっている。そのため、今年度も発明届の機構委員

会での審査はメール会議により行われている。機構委員会で慎重な審議をすべき事案は、現在のところ生じていない。

15.3 生理学研究所での状況

2012年1月から12月までの特許申請状況は第Ⅵ部の別表の通りである。申請は年々増加しており、知的財産委員会の役割は次第に増している。生理学研究所ではこれまで発明・特許に関しては、現実的な対応を行ってきた。すなわち、特許出願は企業との共同研究をするための環境整備であり、特許収入を過度に期待しない。実際的には、JSTの専門家による特許相談室を利用し、特許の可能性がある発明については出願し、共同研究等を実施する企業等を探す。もし審査請求までに共同研究等を希望する企業等が現れない場合、学術的な価値が極めて高い場合を除いては、それ以上のコストをかけて権利の保有を追求しない。これまでの例では、企業と出願を行っている場合が多い。このような考え方を含めて管理方針を整理し、2011年2月14日開催の知的財産委員会で「生理学研究所知的財産管理方針」を定めた。

15.4 技術課データベース

特許に該当するものではないが、生理研には、実験技術のノウハウを含む様々な研究のリソースが蓄積されている。これらのリソースを活用するために、技術課が主体となって、様々なリソースのデータベース化を進めている。広く活用されるために、昨年度から日本語と英語のバイリンガル化を進めており、かなりの部分で英文併記がされた。今後、イメージング関係のデータを一層整備して行くとともに、研究教育職員の実験技術に関するデータ、ソフトウェア等も含めたデータベースにして行くかの検討が必要である。

16 生理科学実験技術トレーニングコース

16.1 概要

第23回生理科学実験技術トレーニングコースは、7月30日(月)から8月3日(金)まで、生理学研究所の明大寺、山手の両キャンパスならびに岡崎コンファレンスセンターで行われた(担当:川口泰雄)。今年度は、生理研実験研究棟が耐震改修工事に入っており、コースや募集人員(約100名)は、例年より若干少なかった。しかし、それでも、210名の応募があり、113名の方が採択され実際に下記のコースを受講された。

プログラム

生理学研究所 第23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・細胞レベルからシステムまでー

日時 2012年7月30日(月)～2012年8月3日(金)

講演(1):7月30日(月)13:05～

「温度感受性 TRP チャンネルの構造・生理的意義と進化」
富永真琴(生理学研究所 細胞生理研究部門 教授)

講演(2):7月30日(月)13:35～

「神経イメージング手法を用いた顔認知機構の解明」
柿木隆介(生理学研究所 感覚運動調節研究部門 教授)

講義:7月30日(月)18:00～

「動物実験教育訓練:ー生理学研究と動物実験ー」
佐藤 浩(生理学研究所 動物実験コーディネータ室 特任教授)

交流会:8月1日(水)18:00～

コース実習:7月30日(月)～8月3日(金)

1. in vitro 発現系を用いたイオンチャンネル・受容体の機能解析
2. 組織からの蛋白質複合体精製と質量分析による蛋白質同定
3. in situ hybridization 法
4. 免疫電子顕微鏡法
5. ジーンターゲットマウス作製の基礎から応用へ
6. パッチクランプ法

7-1. スライスパッチクランプ法

7-2. スライスおよび in vivo ブラインドパッチクランプ法

8. ゼブラフィッシュを用いた神経回路機能の解析

9. 色と質感知覚の脳内メカニズムの実験的解析

10. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎

11. ヒト脳機能マッピングにおけるデータ解析入門

12-1. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング(1)(生体アンプとバスチェンバーの作製)

12-2. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング(2)(C言語によるPICプログラミング)

13. 電子顕微鏡トモグラフィ

各コースの具体的内容は、生理学研究所のホームページに公開*2してある。

16.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時には、例年参加者からアンケートをいただいている。主な質問項目に対する回答結果を第VI部 p.166-168 にのせた。参加者の具体的コメントはインターネットで公開*3している。

このトレーニングコースを知った理由がインターネットや広告ではなく、知り合いや先生からの紹介ということからも、これまでのコースの有用性が高く評価されていると思われる。実習内容に、6割近くの参加者が大変満足しており、合わせて9割以上の者が満足していることから、トレーニングコースが役立っていることがわかる。

実習期間については、7割の方が適当だったとしているが、4分の1で、短かったとしている。初日の部門紹介が冗長だという意見もあり、初日の一部を実習の導入にあてることも考える必要があると思われる。

昨年までのように食事などのサポートが、特に山手地区で、不十分なことが指摘されている。これは山手地区の抱える問題であり、この地区の福利厚生施設の充実が望まれる。交流会は他のコースの参加者とも話すことができ、有意義だったという意見が多く見られた。

*2 <http://www.nips.ac.jp/training/2012/courses3.html>

*3 <http://www.nips.ac.jp/training/2012/questionnaire/TC2012Q.pdf>

16.3 今後の課題

生理学研究所が長年に渡って行ってきた生理科学実験技術トレーニングコースは、神経科学分野や生理学分野の若手研究者や学生の間でよく知られるようになり、研究所の最も重要な行事になっている。所属機関では学べない電気生理学や形態学の手法を伝える大切な機会になっている。

一方、参加者のアンケートを見ると、生理研の知名度は未だにあまり高くないようである。今後もこれまでのコースを継続して実施するとともに、実習コースをさらに多様化する必要があるかもしれない。

実習に必要な時間はコースごとに異なるようである。実習期間については、今後検討する必要がある。交流会は有意義に使われているようで、生理学研究所のスタッフの積極的な参加も望まれる。

17 広報活動・社会との連携

17.1 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」と称され、世間とは隔絶された存在であった。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を有している。それはいわゆる「評価」とは別の次元における国立研究施設の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会との連携（アウトリーチ）」が2つの大きな柱となる。

以下 2012 年度の活動の概要を示す。

岡崎げんき館（岡崎市保健所）との提携にもとづき「せいりけん市民講座“からだの科学”」を2回開催、岡崎市民だけでなく愛知県下より毎回70～200名が参加している（第VI部参照）。また、2008年1月より創刊した科学情報誌「せいりけんニュース」は、隔月で8,500部無料配布し、地元岡崎市民だけでなく全国からの問い合わせが増えるなど、科学情報誌としての役割を大きく期待される冊子となった。また、2012年度は年間250名を超える見学があった。他の2研究所と共に発行している市民向けの広報誌「OKAZAKI」は近隣高校とのアウトリーチ活動をアピールする冊子に改編され、岡崎高校や岡崎北高校と岡崎3研究所の取り組みを紹介した。また、2009年11月に開発した簡易筋電位検知装置「マッスルセンサー」は、中学校における理科教材として、全国で累計100台を超えて販売され、教育現場で使用されている。

機構との広報・アウトリーチ活動の連携についても、広報展開推進室の室長および専任准教授をコーディネータとして、精力的に行われてきた。機構に設置された「広報に関するタスクフォース」を中心として、自然科学研究機構の存在と、そこで行われている研究内容を、どのように世間にアピールしていくか、について引き続き討議している。秋と春に行われる自然科学研究機構シンポジウムは、一定の成果をあげている。また2010年より毎年秋に開催されている大学共同利用機関全体でのシンポジウムを開催（東京・国際フォーラム）し、大盛況を博した。愛知県・岡崎市との連携については、2008年度設置された岡崎3研究所「アウトリーチ活動連絡委員会」を中心に、愛知県教育委員会

や岡崎市教育委員会との協力を進め、小中学生の科学的な視点を育み奨励する「未来の科学者賞」の設立や、中学校における出前授業、職場体験の受け入れ、今年度で4回目となる「科学三昧 in あいち」への参加など幅広い活動を展開している。

17.2 個別活動報告

広報展開推進室の具体的な業務内容は以下のように、極めて多岐にわたる。アスタリスク（*）は本年度主として活発な活動がみられたもの。シャープ（#）は今年度あらたに加わった事業である。

1 ホームページを用いた情報発信 *

各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、プレスリリース、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。最近では研究者のみならず一般の方からのホームページを利用した生理学研究所へのアクセスが増加しており、2004年度に年間1,000万件を超え、2008年度には年間2,000万件を超えた。さらに2009年のシステム変更後のアクセス数増加は顕著で、2012年度にアクセス数は3,000万件を超えた（図7）。

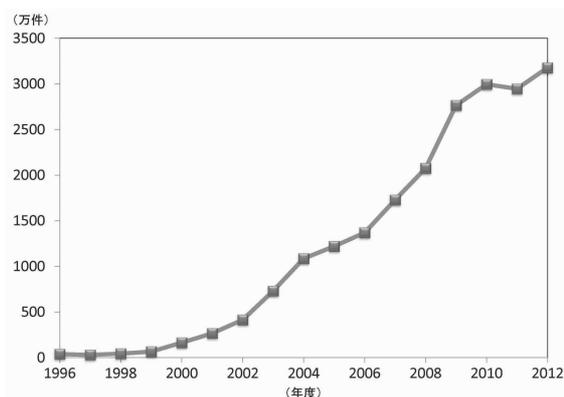


図7 1996年からの生理研ウェブサイトへのアクセス数 (Successful requests)。単位は requests。

2 施設見学の受け入れ

耐震改修工事中であり規模は縮小しているが、大学共同利用機関として共同利用機器や、広報展示室を中心に、20回以上行われた。

3 研究成果のWEBによる発信 *

最新の研究成果をプレスリリースや研究報告として、報告している。

4 年報・要覧・パンフレット作成

年報・要覧作製を行った。

5 外部向け科学情報冊子「せいりけんニュース」発行*

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

6 内部向け「せいりけんニュースオンライン版」とメーリングリストによる研究所内情報共有

研究所の所内向けの情報共有を目的としたメール配信を行っている。

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

2012年度は、9月および3月の機構シンポジウムにおいてブース展示を行い、本年度より新設された「宇宙、生命、エネルギー」若手研究者による Rising Sun - 自然科学研究機構若手研究者賞記念講演 - でも生理学研究所の紹介を行った。

9 大学共同利用機関シンポジウム対応

2012年度は、11月に大学共同利用機関全体のシンポジウムを東京・国際フォーラムにて行った。生理研も3DSEMや最新研究のブース展示を行った。

10 「心と体の科学」理解増進事業 *

2007年度に医学生理学教育開発室を中心として提案した「医学教育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」を改め「心と体の科学」理解増進事業を、岡崎市教育委員会理科部と提携して広報展開推進室が中心となり開始した。2012年度に中学生の見学体験授業が岡崎市内全19中学校を終了した。

また、岡崎市教育委員会の岡崎市民大学で講演を行った。

11 岡崎3機関広報誌 OKAZAKI 編集

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

12 岡崎医師会等地域との連携 *

医師会や保健所、歯科医師会との提携に基づき、学術講演会等の各種事業を行った。岡崎南ロータリークラブとの連携も行った。

13 メディア対応（新聞・TVなどの取材、記者会見な

ど）*

実績については図8及び第VI部（新聞報道）参照。所長会見を隔月で行い、また月1-2回の研究成果プレスリリースを行ってきた。

14 自然科学研究機構「広報に関するタスクフォース」への参加

15 機構内他研究所一般公開への協力 *

16 岡崎3機関アウトリーチ活動連絡委員会への参加
分子科学研究所・基礎生物学研究所とともに、岡崎市内の中学校を対象とした出前授業や、科学者の卵である小中学生に対して「未来の科学者賞」の授与を行っている。

17 広報展示室の整備と見学受け入れ

2008年度開設の広報展示室は、生理学研究所耐震工事のため、一時閉鎖している。見学受入は、別室にて行っている。

18 日米科学技術協力事業「脳研究」分野の広報への協力

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

19 文部科学省への情報資料提供

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

20 出前授業 *

県内外の高校への出前授業は5回、県外の小学校への出前授業1回、岡崎市近郊の中学校への出前授業は6回行われた（第VI部参照）。

21 教育機材 マッスルセンサーの開発と販売 *

小中学生向け教材である簡易筋電位検知装置「マッスルセンサー」を開発した。特許申請中である。2012年度には、全国で累計100台超が販売され、全国の実験現場で活用されている。またマッスルセンサーを実際に体験してもらうための、出前授業や各種イベントでのブース展示を積極的に展開した。

22 愛知県教育委員会「科学三昧 in 愛知」へのブース展示出展

愛知県下のスーパーサイエンスハイスクール（SSH）を中心とした「あいち科学技術教育推進協議会」のイベントである「科学三昧 in あいち」にブース展示を出展（2012年12月）。愛知県下の高校生や高校理科教員に対しての科学情報の提供を行った。

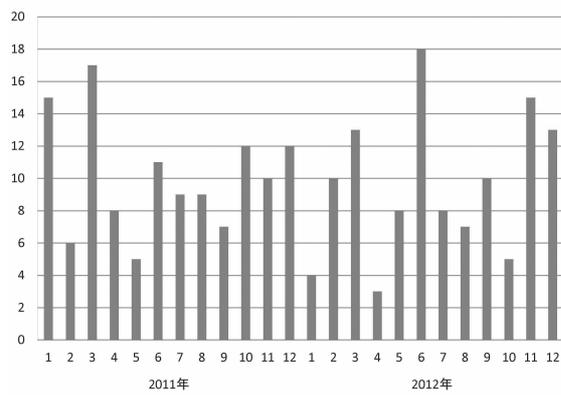


図 8 2011 年と 2012 年の新聞報道件数。2011 年は月平均 10 件。2012 年は月平均 9 件。

18 日米科学技術協力事業「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。米国側の事業担当機関は、国立保健研究所(National Institute of Health, NIH)傘下の国立神経卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)であり、本事業には脳科学に関係するNIH傘下の11の研究所が参加している。米国側はNIHの本事業参加研究所より研究費を得ている研究者が応募資格を有している。日本側は生理学研究所が事業担当機関となり、全国公募により共同研究者派遣等を行っている。

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^{*4}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2012年度までに、計142の研究申請が認められた(表2)。領域別では、分子・細胞が35%、発達・修復・可塑性が11%、行動・システム・認知が41%そして疾病の神経生物学が13%であった。研究者派遣により若手研究者がアメリカ側の研究に参加することにより、新しい考え方・技術を学ぶよい機会になってきており、また日米共同研究開始のきっかけとなった。複数年度サポートであるグループ共同研究は安定した研究協力関係を形成するのに大きく役立った。情報交換セミナーは新たな研究領域の開拓と共に、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

努めている。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。

助成受領研究者の成果報告書は、英語版日本語版共にWEB^{*4}にて公開している。

知名度を上げるための企画として、2008年3月開催の日本生理学会年会(学会長 佐久間康夫日本医科大学教授)でランチョンセミナーを開催、生理研研究会で日米脳紹介を行ったことに始まり、2009年9月開催の日本神経科学学会(大会長:伊佐正生理学研究所教授)でランチョンセミナーを、2010年9月開催の日本神経科学学会(大会長:川人光男 ATR 脳情報通信総合研究所所長)で、ランチタイムミニシンポジウム(英語)を開催した。2011年には日本神経科学学会(大会長:大隅典子東北大学教授)においてランチタイムミニシンポジウム(英語)を開催し、175名の参加を得た。引き続き2012年の日本神経科学学会(大会長:貝淵弘三名古屋大学教授)においてもランチタイムミニシンポジウム(英語)を開催し、220人を超える参加を得て好評を博した。いずれも、事業の説明を導入として、前年までの助成受領者ご自身にその成果を発表して頂くものである。3000人を超える神経科学領域の専門家の集まる学会の中で開催することから、研究コミュニティへの最も効率のよい広報活動であると判断している。

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。

18.1 展望

米国側には同様の脳研究に関する二国間協定の申し込みが他国より多く寄せられてきたが、従来このような二国間協定は日米だけであった。しかし最近、米国はインド・中国と脳研究に関する二国間協定を結び協力事業を開始している。一方、日米の協力事業は、毎年の事業費の削減により、規模は縮小して来ている。

米国側での本事業の申請は、NIH研究費取得者に限られているが、米国での脳研究分野の著名な研究者は、ほとんどNIHより研究費を得ており、このような“太

^{*4} <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

いパイプ”を有していることは本事業の強みと考えられる。

日米科学技術協力事業脳研究分野の覚書は日米科学技術協力協定が満了するまで有効である（現行の日米

科学技術協力協定は2014年までである。）ので、今後も若手研究者派遣および情報交換セミナーは、わが国の脳研究の発展のために不可欠であり、予算規模の拡大が求められる。

年度	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	計
共同研究者派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	1	1	36
グループ共同研究	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	6	6	91
情報交換セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	1	1	2	1	2	15
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	142
分子・細胞	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	2	3	49
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	1	2	2	1	1	16
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	4	2	3	3	3	58
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	2	2	19
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	142

表2 日米科学技術協力事業「脳研究」分野における日本側の研究申請数

19 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現況

実験的研究に使用される動物種の中で最もヒトに近縁であるサル類の中でも、ニホンザルはとくに我が国の高次脳機能研究に欠くことのできないモデル動物とされてきた。人獣共通感染症リスクの回避、個体情報などの付加価値がますます求められるようになった昨今の状況を踏まえ、有志の神経科学者が霊長類研究者と共同で日本国内に研究用ニホンザルの繁殖・安定供給を行うシステムの確立を求める運動を展開した結果、2002年開始の文部科学省新世紀重点研究創生事業(RR2002)の中のナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)に本事業はフィージビリティスタディとして採択され、平成15年度より本格的な稼働体制に移行した。当初は文部科学省からの委託事業であったが、平成21年度から補助事業となった。これまでの経緯から、生理学研究所の伊佐教授が代表申請者となり、代表機関である自然科学研究機構(生理学研究所)と分担機関である京都大学(霊長類研究所)が共同で業務を行っている。昨年度NBRPは第三期を迎えたが、ニホンザル事業は中核的拠点整備プログラムとして継続され、平成24年度事業経費として、生理学研究所(代表機関)は1億5052万5千円(追加予算含)、霊長類研究所(分担機関)は7050万円(追加予算含)の予算配分を受けている。

飼育繁殖事業の成果として、平成24年11月末の時点で、生理学研究所(民間繁殖施設に委託)と霊長類研究所、それぞれに321頭と224頭のサルが繁殖用母群として保有され、今後提供対象になる育成個体については、生理学研究所185頭、霊長類研究所126頭を飼育するに至っている。

平成22年度、繁殖施設において発生が認められた「血小板減少症」については、両機関合同の検討会で各施設の記録データ解析、保存血液試料の分析など、共同して原因解明に取り組み、包括的に検査を進めた結果、生理学研究所ではサルレトロウイルスSRV5型、霊長類研究所ではSRV4型が発症に深く関わっていたことが明らかになった。提供事業は平成18年度に開始され、順調に提供頭数を増やしてきていたが、平成22年度は「血小板減少症」の影響で10件25頭にまで落ち込んだ。しかしながら、原因がほぼ特定され、全頭

検査の実施による陽性個体の摘出・隔離など、クリーン化に向けた対策を進めたことが評価され、平成23年度には35件83頭を提供するまでに回復、今年度提供事業は2度の募集に対し28件の申請を受け付け、審査の結果65頭の提供が予定されるに至った。提供実績は累計350頭を超え、提供個体が貢献した研究の成果として、他者の失敗の認識(Nature Neuroscience)、微生物奥行き視、金属光沢の識別、競争の勝敗の認識(The Journal of Neuroscience)に関与する神経細胞群の発見、遺伝子導入によって特定の神経回路を操作可能にする新手法の開発(Nature, PLoS One)など、論文掲載報告も相次いでいる。

サルを用いる実験的研究は、成果が期待される反面、動物実験反対団体からの抗議運動の標的とされやすい。こうした運動に対しては、適切な実験動物管理、感染症対策などを推し進めていることをアピールし、広く社会の理解を得ることが重要である。平成23年度、「血小板減少症」の経験を踏まえ「疾病検討委員会」を設置したが、今年度もその助言に基づき、病原体リスク評価、出荷検査指針の検討などの課題に取り組んだ。また、医学・生命科学研究の発展には霊長類モデルが必要不可欠であること、3Rにもとづいた動物実験の推進に力点を置いていることを広く理解していただくため、公開シンポジウム開催(11/9)、関連学会におけるポスター展示などの広報活動にも力を入れ、冊子「ニホンザルの感染症について」、ニュースレター、パンフレットなどの作成・配布、今年度リニューアルしたホームページ^{*5}による情報発信など、情報公開に務めている。医学・生命科学研究の展開を見据え、提供個体の付加価値を高める作業にも積極的に取り組んでおり、国立遺伝学研究所の協力を得て、ゲノムブラウザが公開される運びとなった。将来は神経科学研究以外への提供分野拡大を検討するとともに、生理学研究所保有群を外部に委託することなく恒久的に飼育できる施設の設立を目指している。

平成22年度に開始された有償化については、今年度も提供価格の設定のため、事務センター、霊長類モデル動物室を中心とし、京都大学霊長類研究所とも連携して、積算作業を進めてきた。

*5 <http://www.macaque.nips.ac.jp/>

20 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向けて、脳科学に対する社会からの期待が高まっている。このような状況を踏まえ、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、文部科学省では、平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」を開始した。

そして平成24年度までに、以下の課題 A-G が開始されており、平成24年度の予算総額は37億円に上っている。生理学研究所ではこのうち、下記のように課題 A、C、D に参画している。

課題 A ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 (拠点長: 川人光男)

課題 B ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の研究 (個別研究 6件)

課題 C 独創性の高いモデル動物の開発 (拠点長: 伊佐正)

課題 D 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発 (拠点長: 狩野方伸)

課題 E 心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子 (拠点長: 水澤英洋)

課題 F 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究 (拠点長: 尾崎紀夫、山脇成人、武田雅俊)

課題 G 脳科学研究を支える体系的・集約的な情報基盤の構築 (拠点長: 貝淵弘三)

尚、プログラムの詳細についてはホームページ^{*6}を参照されたい。

20.1 研究開発拠点整備事業 (課題 A) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発

[目的]

拠点整備事業 (課題 A) は、「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発」(株) 国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所の川人光男所長 (生理学研究所客員教授) を拠点長とするグループが採択され、生理学研究所も南部篤教授を中心とするグループが参画機関として研究に参加することとなった。

[進捗状況]

^{*6} <http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成24年度は5年目の最終年度であったので成果の集大成を示す年だった。主たる成果としては、

1. 脳深部刺激療法のメカニズムを調べるため、サルを用いて、淡蒼球内節を電気刺激した際の局所のニューロン活動を調べ、淡蒼球内節の高頻度電気刺激により、淡蒼球ニューロンの自発発射ばかりでなく、刺激によって誘発された直接興奮も抑制することが示された。また、パーキンソン病モデルサルの大脳皮質運動野の ECoG 記録から、ガンマ帯域の信号を検出し、それをもとに刺激強度、頻度などの刺激パラメータをオンラインで生成し、視床下核に加え、その結果、パーキンソン病症状が軽減する事に成功した。これは今後パーキンソン病のオンデマンド式の治療法につながる成果である。

2. サル運動野において皮質内神経活動を ECoG 信号から推定することによる正確な運動情報を解読する手法の開発に成功した。また、サル運動野における脳活動信号または上肢筋電位信号を用いた義手の随意制御に成功した。

3. 麻酔下サルの後根神経節 (DRG) ニューロン活動から運動軌跡を推定した結果を PLoS One 誌に発表した。覚醒下到達運動中のサルから DRG ニューロン活動・運動軌跡の記録を行い、DRG ニューロンの発火パターンから運動軌跡を推定する事に成功した。更に、感覚野の活動も同時記録する事にも成功し、DRG ニューロンでコードしている情報が感覚野に伝達していることに明らかにした。また、サルの ECoG 信号によって駆動された義手の関節角度情報を電気刺激パターンに変換して、DRG にフィードバックする実験を行い、刺激によるアーティファクト存在下においても義手の動作が保持され、ECoG 駆動義手と体性感覚フィードバックシステムの合体に成功した。

[論文リスト]

1. Chiken S, Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 33:2268-2280

2. Umeda T, Seki K, Sato M, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in mon-

keys. PLoS One 7:e47749.

3. Shin D, Watanabe H, Kambara H, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y (2012) Prediction of Muscle Activities from Electrocuticograms in Primary Motor Cortex of Primate. PLoS One 7:e47992.

4. Watanabe H, Sato M, Suzuki T, Nambu A, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex. J Neural Engineering 9:036006

5. Yokoi H, Sato K, Morishita S, Nakamura T, Kato R, Umeda T, Watanabe H, Nishimura Y, Isa T, Ikoma K, Miyamoto T, Yamamura O (2012) fMRI analysis of proathetic hand rehabilitation using a brain-machine interface. Advances in Therapeutic Engineering p219-250

20.2 研究開発拠点整備事業（課題 C）「独創性の高いモデル動物の開発」

[目的]

「独創性の高いモデル動物の開発」の拠点整備事業（課題 C）には、生理学研究所の伊佐正教授が拠点長に選ばれ、コモンマーモセットを用いてトランスジェニック動物を作成することやマカクザル等においてウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を用いて脳における遺伝子発現を操作し、高次脳機能とその分子基盤を解明する研究を推進してきた。

[進捗状況]

平成 24 年度は最終年度を迎えた。特に顕著な成果として、2 種類のウイルスベクターを組み合わせ、マカクザルの中枢神経系で神経経路選択的・可逆的機能遮断法の開発に成功したことが挙げられる。

マカクザルの頸髄 C6-Th1 髄節の手指筋運動神経核に、TET と京都大学渡邊研で開発された強力な増強型破傷風毒素 (eTeNT) と EGFP を搭載した、福島県立医科大学小林研で開発された高頻度逆行性レンチウイルスベクター FuG-B を注入し、頸髄 C3-C4 髄節の中間帯の介在ニューロン層にアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターで新規の強力な TET-ON 配列である rtTAV16 を発現させ、C3-C4 髄節に細胞体があって運動ニューロンに投射する脊髄固有ニューロン群に特異的に共感染を起こさせた。そして 1-2 ヶ月後にドキシサイク

リン (Dox) の投与によって時間特異的に eTeNT を発現させると、手指の精密把持運動や上肢の到達運動が障害された (Kinoshita et al., Nature(2012))。また、逆行性レンチウイルスベクターを用いてマカクザルの大脳皮質一視床下核経路の起始細胞にヒトインターロイキン受容体を発現させ、その抗体にイムノトキシンを結合させて注入し、この経路を選択的に除去することにも成功した (Inoue et al. PLoS One 2012)。

その他、未発表であるが、霊長類一次運動野での光遺伝学的手法によるニューロン活動の抑制、ウイルスベクターによって shRNA を導入して特定の遺伝子発現を抑制する手法の開発などに成功している。このように脳プロ課題 C において、脳研究に有用なウイルスベクター遺伝子導入系の開発に成功した結果、脳プロの他課題の研究者や国内の多くの脳科学研究者からもウイルスベクターやその作製技術の提供を求められることになった。ところが、高品質なレンチウイルスベクターや AVV ベクターの大量調整には特殊な作業過程が必要であり、国内でこの作業が可能なのは特定の研究室に限られている。従って、課題 C での研究を加速・推進するため、さらに脳プロの他課題での研究に役立てるために、要望に応じてウイルスベクターの作製・供給を担当する拠点として、生理学研究所内にウイルスベクター開発室を新設した。ウイルスベクター開発室の運営責任者として小林憲太准教授が平成 24 年 8 月に着任した。既にレンチウイルスベクターと AAV ベクターの大量精製システムが立ち上がっており、(1)GFP などの蛍光タンパク遺伝子、(2)チャネルロドプシン、ハロロドプシン、ArchaeT などの光遺伝学に利用される遺伝子、(3)神経機能を修飾するタンパクである破傷風毒素の遺伝子、をそれぞれ搭載したレンチウイルスあるいは AAV ベクターの供給体制を整え、既にウイルスベクターの供給を開始している。

また、基礎生物学研究所内に設置されたマーモセットの飼育・繁殖・胚操作施設においても他着実に技術導入が進められ、神経科学研究に有用なマーモセットラインの構築が進められている。さらに、マーモセットを実験動物として広く使用していくための基礎的なデータとして、覚醒マーモセットの大脳皮質の電気生理学的マッピングによる運動野・感覚野などの同定、マーモセットの皮質脊髄路の解析なども進められた。

また、伊佐教授は拠点長として、課題 C 全体の研究進捗状況を把握し、研究成果について議論し、共同研究などの調整を適切に行うため、逐次電話や skype によ

る各拠点の進捗状況の把握とアドバイス、課題 C ミーティング（2012 年 5 月 31 日、東京医科歯科大学難治疾患研究所において開催）、成果報告会の前のとりまとめ（各拠点の報告書についてコメントなど）を行った。その他、また、マーモセットの実験利用を普及・促進するために、第 2 回のマーモセット研究会を 2013 年 2 月 27-28 日に慶應義塾大学三田キャンパスにおいて共催し、研究会の役員として参加した。

[論文リスト]

1. Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B., Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature* 487:235-238.

2. Inoue K, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect” pathway. *PLoS One* 7(6):e39149.

3. Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 33:7583-7594.

20.3 研究開発拠点整備事業 (課題 D) 「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」

現代社会において、社会的行動の障害が大きな問題となっており、これらに対する客観的な生物学的指標を開発し、適切な支援策を講じることが喫緊の課題である。「社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発」(課題 D) 拠点整備事業については、2009 年度に東京大学の狩野方伸教授を拠点長とするグループが採択された。課題 D では、分子、神経回路、脳システムに関連する多次元の生物学的指標(ソーシャルブレインマーカー)の候補を開発することで、社会性・社会的行動の基盤となる脳機能を理解し、その機能を計測・評価し、さらにはその障害や異常の克服の支援に貢献することを全体の達成目標とする。この目標を達成するために、

1. 社会性を制御する分子と社会性・社会的行動の機能発達に関する研究、

2. 社会性を制御する報酬・情動系に関する研究、

3. 社会性障害の理解・予防・治療に向けた先導的研究、
という 3 つの研究項目を設定し、代表機関である東京大学と 7 つの参画機関(生理学研究所、理化学研究所、大阪大学、東京医科歯科大学、京都府立医科大学、横浜市立大学、及び大阪バイオサイエンス研究所)で研究・開発を行うこととなった。

研究項目 1 では、(1) 個体間の認識とコミュニケーション、及び(2) 生後発達過程における他者との関係の樹立に着目し、社会性・社会的行動の要素的側面の分子的基盤を研究することによりその生物学的指標の候補を同定し、さらには発達過程においてそれらを制御する方策について研究開発を行う。

研究項目 2 では、情動とその記憶、嗜癖、及び報酬・意志決定にかかわる神経回路とその分子基盤を明らかにし、その制御方策と新たな生物学的指標の候補を開発する。

研究項目 3 では、広汎性発達障害(自閉症スペクトラム)や統合失調症の脳画像解析、遺伝子解析及びモデル動物での研究を推進して、社会的行動障害の克服への道筋を明示することを目標とする。

生理学研究所では、「社会能力の神経基盤と発達過程の解明とその評価・計測技術の開発」との題目の下、実際のヒト社会行動における社会能力計測技術として、集団の脳機能・視線・行動計測法を開発することを目指す。詳細は以下のとおり。

[目的]

①社会能力要素過程の神経基盤解析

(1) 自己認知 (2) 模倣 (3) 「心の理論」 (4) 共感 (5) 信頼について、機能的 MRI などで行うことにより、自他相同性、自己認知、「心の理論」、共感に関わる領域を明らかにする。さらに、ヒトの対面コミュニケーションにおいて重要な顔表情処理の神経基盤とその発達過程、ならびに顔情報と聴覚情報の統合過程について、ヒトの脳機能イメージングを用いて検討する。

②集団の視線・行動計測法および複数個体の脳機能同時計測法の開発

頭部と手の動きを連続的に計測できる光学反射式 3 次元動作解析装置(モーションデータキャプチャ)と、視線を連続的に計測するための眼球運動計測装置により、複数個体の動作と視線を同期して計測する。まず、個々人の視線と頭部、ならびに手の動きを表す時系列データ間の関係性を、多変数自己相関モデルを用いて

定量化する。さらに2個体同時計測MRIシステムを用いて社会的相互作用時の脳機能計測を行う。

③東京大学精神科・大阪大学社会経済研究所・大阪バイオサイエンス研究所との連携

東京大学の笠井グループと共同して、機能的MRIを自閉症患者群へ適用して、社会能力に関与する神経基盤の違いを明らかにする。生理学研究所グループは、顔表情を用いた相互模倣課題を作成し、健常群での検証を進めるとともに、東京大学の笠井グループが疾患群へ適用する際に必要な調整を行う。これに加えて両グループにより、①で開発された課題の疾患群への適用可能性・適切性を検討していく。

[進捗状況]

発達過程で出現する社会能力の要素過程の神経基盤を、機能的MRIにより明らかにするとともに、複数個体での視線・行動計測法と2個体間fMRI同時計測の開発を進めた。

①手指運動の自動的模倣 (automatic mimicry) の神経基盤を、dynamic causal model法を用いて調べたところ、左運動前野、上側頭溝、下頭頂小葉、一次感覚運動野を含むネットワークが関与していることが明らかとなった。

②頭部と手の動きを連続的に計測できる光学反射式3次元動作解析装置と、眼球運動計測装置を組み合わせ、複数個体の動作と視線を同期して計測できるシステムに技術的改良を加えつつ、実際の計測を開始しつつ、時系列データ解析手法の開発を進めた。2台のMRIを用いて、2個人間の相互作用中の神経活動を同時に計測するシステムを開発して、共同注意とアイコンタクト時の神経活動を計測したところ、アイコンタクト中の“脳活動共鳴”が右下前頭回において見られ、意図の共有に関与していること、その“共鳴”は自閉症患者と健常者のアイコンタクト中では消失することを示した。

③東京大学精神科・大阪大学社会経済研究所・大阪バイオサイエンス研究所との連携

(1) 東京大学

機能的MRIを疾患群へ適用するための課題として顔表情に基づく相互模倣課題を開発し、健常成人での検証を完了した上で、東京大学精神科において自閉症スペクトラム患者 (10名) と対照群 (11名) に実施した。東京大学における解析並びにデータ収集は継続中である。

(2) 大阪大学社会経済研究所

機能的MRIを用いて主観効用の神経基盤を明らかに

する実験を行った。

(3) 大阪バイオサイエンス研究所グループ

動物実験から先天性恐怖と体温の関係が示唆されたため、恐怖と体温の関係を人間において描出するための課題を設計作成し、これを用いてヒトMRI実験を行った。

[今後の計画]

①社会能力要素過程の神経基盤解明を進め、さらに発達過程での直接観察を推進する。

②2台のMRIを用いた同時計測システムに脳波などの電気計測を併用して、複数個体間の社会的相互作用の神経基盤を明らかにしていく。

③視線を用いた複数個体行動解析システムと、脳血流・電気計測技術を組み合わせて、現実社会に近い場における社会性の脳基盤を可視化する技術の開発を進める。

[論文リスト]

1. Sasaki AT, Kochiyama T, Sugiura M, Tanabe HC and Sadato N (2012) Neural networks for action representation: a functional magnetic-resonance imaging and dynamic causal modeling study. *Front Hum Neurosci* 6:236.

2. Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munesue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N (2012) Hard to “tune in”: neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6:268.

20.4 脳科学研究戦略推進プログラム事務局

脳科学研究戦略プログラムの活動全体を支援する事務局が、生理学研究所に設置され、プログラムの運営やアウトリーチ活動に力を発揮している。特に、平成24年度については、以下のような業務を実施した。

1. 第3回広報小委員会の開催 (2012.4.18)
2. 第4回サイエンスカフェの開催 (2012.5.12)
3. 第53回日本神経学会学術大会市民公開講座 (主催: 日本神経学会・共催: 脳プロ) の開催 (2012.5.26)
4. 第9回運営委員会の開催 (2012.5.30)
5. 年輪の会 (品川区精神障害者当事者会) 講演会の運営支援 (2012.6.9)
6. 脳基盤F Sワークショップの開催 (2012.6.16)
7. 名瀬支部養護教諭の会・講演会の運営支援 (2012.7.6)

8. 包括脳との合同企画ワークショップの開催 (2012.7.26)
9. 第5回サイエンスカフェの開催 (2012.8.25)
10. 心といのちを守るシンポジウムひろしま 2012 (主催: 広島市・共催: 脳プロ) の開催 (2012.9.1)
11. 脳プロ公開シンポジウム in KYOTO の開催 (2012.9.8)
12. 日本神経科学大会サテライトシンポジウム (主催: 自然科学研究機構生理学研究所・共催: 脳プロ) の開催 (2012.9.16)
13. 第35回日本神経科学大会 アカデミア展示への出展 (2012.9.18-21)
14. 課題ABC成果報告会の開催 (2012.9.26)
15. BMIに関する当事者向け脳プロワークショップの開催 (2012.9.29)
16. 第34回日本生物学的精神医学会アカデミア展示への出展 (2012.9.28-30)
17. 第55回日本神経化学学会大会アカデミア展示への出展 (2012.9.30-10.2)
18. 日本脳神経外科学会 第71回学術総会アカデミア展示への出展 (2012.10.17-19)
19. 国際BMIシンポジウム アカデミア展示への出展 (2012.10.20)
20. サイエンスアゴラ2012でのブース出展 (2012.11.10-11)
21. 高校での出張授業 (麻布高校: 東京) の開催 (2012.11.17)
22. 課題DEFG・生命倫理・脳基盤FS成果報告会の開催 (2012.11.21-22)
23. 第10回運営委員会の開催 (2012.11.21)
24. 第35回日本分子生物学会年会アカデミア展示への出展 (2012.12.11-14)
25. 第5回脳プロ公開シンポジウムの開催 (2013.2.2)
26. 第2回日本マーモセット研究会大会 (主催: 日本マーモセット研究会・共催: 脳プロ) の開催 (2013.2.27-28)
27. 第6回サイエンスカフェの開催 (2013.3.16)
28. 事業案内パンフレット (G) 発行 (2012.7)
29. 課題F研究者要覧 発行 (2012.9)
30. 生命倫理課題研究者要覧 発行 (2012.9)
31. 課題G研究者要覧 発行 (2012.9)
32. ニュースレター・第2号発行 (2012.5)
33. ニュースレター・第3号発行 (2012.7)
34. ニュースレター・第4号発行 (2012.11)
35. ニュースレター・第5号発行 (2013.2)
36. 第4回公開シンポジウム報告書 発行 (2012.7)
37. 公開シンポジウム in KYOTO 報告書 発行 (2013.2)
38. 当事者向け脳プロワークショップ報告書 発行 (2013.3)
39. 第5回脳プロ公開シンポジウム記録映像の制作 (2013.3)
40. ホームページの維持・管理、更新
41. 特許に関する取組の支援
42. 成果発表 (プレスリリース) に関する支援 (47件)

第 II 部

所外専門委員による外部評価

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 Daniel L Minor 教授 (米国 カリフォルニア大学)

External review of Kubo Laboratory (Division of Biophysics and Neurobiology, Department of Molecular Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

Review by: Professor Daniel L. Minor, Jr., Ph.D., Cardiovascular Research Institute, Departments of Biochemistry and Biophysics, & Cellular and Molecular Pharmacology, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

It is a great pleasure to provide this review of the laboratory of Yoshihiro Kubo, M.D., Ph.D. at the National Institute for Physiological Sciences in Okazaki, Japan. I visited the laboratory on 7 November 2012. During my visit, Professor Kubo and his lab members presented me well-organized and clear summaries of their latest research. I also had the opportunity to tour the laboratory facilities and meet and discuss projects with the postdocs, students, and staff members of the lab. These presentations and interactions gave me an excellent view of the recent achievements and ongoing research of the lab. My background is in the structural and biophysical studies of ion channels and I have followed many advances from the laboratory before my arrival for this review. Thus, I have a good appreciation of the questions addressed by the lab and their progress in the past five years.

The overall interest of the Kubo lab is to understand the structure-function relationships, regulation mechanisms, and dynamic structural changes in ion channels and receptors. One of the impressive things regarding the research of Kubo laboratory is that they are able to cross from addressing very biophysical questions about the basic functions of ion channels and receptors as molecules through questions bearing on the actual physiology of the channels and receptors in live organisms. This vertical integration of the research questions provides a broad and stimulating environment for the laboratory staff, postdocs, and students. Their enthusiasm for the laboratory and the research was very appar-

ent throughout my visit.

The Kubo laboratory has made impressive and influential advances in the studies of KCNQ potassium channels. These channels are central to the function of the nervous system. These studies, led by Dr. Kochi Nakajo, an assistant professor in the lab, have addressed key questions about channel assembly specificity, how KNCE modulatory subunits exert differential effects on KCNQ channel opening, and addressed important questions about the stoichiometry of the KCNQ-KCNE interactions. This latter question has been a problematic one for the field as there has been a great deal of controversy regarding how many KCNE proteins associate with the pore forming subunit. The laboratory's single molecule counting experiments, done in collaboration with Prof. Ehud Isacoff's laboratory at UC-Berkeley, show definitively that, unexpectedly, the KCNE-KCNQ interactions take on a variable stoichiometry that depends on the relative amounts of the subunits. By supporting these state-of-the-art optical studies with KCNQ-KCNE fusion proteins, the Kubo laboratory has been made a convincing advance in the understanding of these channels. Further recent studies using an elegant set of chimeras between an invertebrate KCNQ that is insensitive to KCNE modulation and the mammalian channel have begun to map important regions for the KCNQ-KCNE interaction. These exciting studies have shown, quite interestingly, that different KCNEs may interact in different ways with the pore-forming subunit. This finding has important im-

plications for understanding channel modulation as different KCNEs have different functional impacts on the channel activity. Ongoing unpublished studies of tandemly linked KCNE-KCNQ constructs are promising but would benefit greatly from the addition of some biochemical approaches. The lab is encouraged to expand its efforts in this direction.

The Kubo laboratory has made similarly impressive progress in their studies of the function and dynamics of the P2X₂ receptor, which acts as an ATP gated ion channel. The recent studies have been advanced by a PhD student, now turned postdoc in the lab, Dr. Batu Keceli. The original striking finding made by the Kubo laboratory, in conjunction with a former PhD student, Dr. Yuichiro Fujiwara, was that P2X₂ channels open in a voltage dependent manner that is coupled to ligand binding. In substantial amount of interesting and yet unpublished studies, the Kubo laboratory has been able to start to map out how the conformational change that is initiated in the ATP binding site, which lies 60Å from the membrane, is propagated to the transmembrane segments of the channel that comprise the pore. In pursuit of these studies, the Kubo laboratory has been able to define how many ligands are required to open the channel and map where the conformational change transitions from being passed through a single subunit to a shared change within the transmembrane segments. This work stands to have substantial impact beyond the P2X₂ field as many diverse types of ion channels have a similar situation in which a gating input is sensed at a location very far from the final site of action that controls ion flow. Although they are unrelated molecules, the strategies and thinking pursued here match well with similar questions addressed in the mGluR studies of Dr. Tateyama. This convergence demonstrates nicely how the laboratory's studies of diverse transmembrane signaling molecules can reveal general themes.

In pursuit of understanding receptor signaling, the Kubo laboratory has an ongoing interest in the

mechanisms and function of G-protein coupled receptors (GPCRs). This is an exceptionally important class of proteins for nervous system function. One line of investigation in this area has been led by associate professor Dr. Tateyama and has focused on understanding the signaling properties of the glutamate activated mGluR GPCR. These studies have revealed the interesting property that some signals are trans-activating, meaning that the subunit of the receptor dimer that binds the ligand is not the one that activates the G-protein, whereas others are cis-activating. Moreover, these differences affect the types of G-proteins to which the receptor couples. As many GPCRs may function in dimeric complexes, such as mGluR and GABA_B receptors, understanding the details of such molecular signaling pathways can provide broad insights. The Kubo laboratory has further shown that the types of signaling pathways that can be activated can be affected by splicing differences that affect the C-terminal tail. By employing a FRET based strategy, the laboratory has been able to map features of the differential types of conformational changes that occur in the different subunits of the receptor. Intriguingly, unpublished studies from Dr. Tateyama studies have indicated that transmembrane voltage can affect the conformational changes involved in receptor activation. This is quite an exciting finding and may represent a new way for cells to couple chemical and electrical signaling pathways. It will be interesting to see how this line of research develops.

In studies attempting to link the biophysical properties of the receptor with biological function, the Kubo laboratory has been asking whether the residues that they have shown are involved in a strong response to the trivalent cation gadolinium have a role in biological function. Generation of a knock-in mouse having an mGluR1 that is insensitive to gadolinium has not yet yielded a clear answer. The plans to examine the horizontal opto kinetic response seem well formulated and may yet uncover clues to the biological function. In case the results are not positive, the decision of the ending this line

of investigation at some time point would be necessary.

The theme of GPCR function is further elaborated by ongoing studies of the orphan GPCR Prrt3. This is a very interesting orphan GPCR that is strongly expressed in the cerebellum and hippocampus. Remarkably, two forms of the receptor are produced. One is a large (420 amino acid), secreted extracellular domain. The second has this extracellular domain covalently linked to the GPCR. The function of either is unknown. Generation of Prrt3 knock-out mice by the Kubo lab has shown definitive and dramatic functional effects that include poor coordination, growth retardation, high lethality of KO homozygous mice. In heroic preliminary studies, Tomomi Yamamoto and Prof. Kubo have been able to show that KO heterozygous mice have a significant deficit in retention of spatial and fear-conditioning memories. This exciting finding is entirely consistent with the strong expression of Prrt3 in the hippocampus and suggests that this GPCR has a central role in the learning and memory. As such, it represents a new molecule for this physiological paradigm. The recent addition of a new postdoctoral fellow, Dr. Izumi Yamamoto to this project bodes well for this new direction. In my opinion, this sort of study exemplifies a key strength of the Kubo lab and the NIPS environment, which is that researchers have the time and resources to pursue challenging and potentially high-impact studies separate in part from the 'short term' thinking that often drives projects that rely solely on external grant funding.

In addition to these core projects, the Kubo laboratory has made important contributions from a

number of smaller, focused efforts, often driven by students or collaborations with other groups. These include advances in understanding the structure and structural rearrangements in the cochlear motor protein Prestin, finding that the TRPA1 cation channel is involved in caffeine sensing, identification of a role for the K2P potassium channel KCNK13 (THIK-1) in receptor mediated changes in Purkinje cell excitability, and a variety of collaborative projects.

The overall productivity of the Kubo laboratory since the last review is excellent. Research efforts from the lab have resulted in twenty-five publications, the majority of which are in journals of very high reputation. Moreover, an analysis of the citation rates indicates that most of the primary research papers from the past five years are being cited and have a clear influence in the respective areas.

My overall evaluation of the Kubo laboratory is very positive. The newly renovated laboratory facilities offer a terrific setting for the ongoing studies. Professor Kubo has recruited a smart and enthusiastic team of researchers and it was clear from my visit that there are many positive interactions within the group. This collegial atmosphere is an important factor in the ongoing success of the laboratory. It was also evident from my visit that the laboratory has some terrific momentum behind some of the newer projects. It is most deserving of continued strong support from NIPS. I expect that the next five-year period will bring new and exciting advances as well as provide an excellent and stimulating environment for the training of young scientists.

Daniel L Minor, 7/11/2012

(和訳)

外部評価 (久保義弘研究室、生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研究部門)

Daniel L Minor 教授 (米国 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 心臓血管研究所、および生化学・生物物理学部門、および細胞分子薬理学部門) による評価

生理学研究所の久保義弘研究室のレビューをお送りする。2012年11月7日に私が研究室を訪問した際、久保教授と研究室メンバーは、最近の研究成果を良く整理して、明確なサマリーを提示された。私は、また、研究室の諸設備を拝見し、スタッフメンバーやポスドク、大学院生の方々と進行中のプロジェクトについて討論を行った。研究発表と意見交換の結果、最近の研究、そして進行中の研究について、私は、高く評価できるものと判断する。私の研究のバックグラウンドは、イオンチャネルの構造生物学および生物物理学であり、また、久保研究室の研究内容についての予備知識を事前に有していた。そのため、久保研究室の最近の研究の進展や掲げている課題や最近の研究の進展についてよくかみしめて理解することができた。

久保研究室の興味は、イオンチャネルや受容体の構造機能連関、機能調節機構、および動的構造変化の理解にある。久保研究室の研究の印象的な点として、イオンチャネルや受容体の分子機能に関する生物物理学的観点から生体での機能に関する生理学的観点まで、横断的にアプローチしている点が挙げられる。この階層を横断する包括的なアプローチは、研究室のスタッフやポスドク、大学院生に対して刺激に富んだ環境を与えている。研究に対する情熱を、私は体感した。

久保研究室では、脳神経系の機能に重要な役割を果たす KCNQ チャネルに関する印象的で影響に富んだ進展を遂げた。研究室の助教の中條氏による研究では、主サブユニット KCNQ 同士の会合の特異性の分子基盤、副サブユニット KCNE がその種類により差別的に KCNQ チャネルの機能を修飾する分子機構、主サブユニット KCNQ と副サブユニット KCNE 複合体の会合の量体数比（ストイキオメトリー）にアプローチした。最後の点は、これまで長く議論が続き確定していなかった問題である。カリフォルニア大学バークレー校の Ehud Isacoff 教授研究室と共同で行われた単一分子イメージングにより、KCNE-KCNQ の会合の量体数比が、両者の相対的発現比に依存して変化するという想定されていなかった知見が、明確に示された。これらの先導的光学実験に加え、KCNQ と KCNE の（会合の量体数比を厳密にコントロールできる）タンデム結合コンストラクトを用いた実験により KCNQ-KCNE 複合体の機能に関する理解を深めた。さらに、最近、KCNE による機能修飾を受けない原索動物 KCNQ とほ乳類の KCNQ の分子キメラを用いた実験により、KCNQ 上の、KCNQ と KCNE の相互作用に重要な領

域をマップした。この研究により、異なる KCNE は、異なる領域で KCNQ に相互作用するという興味深い知見が示された。異なる KCNE は KCNQ チャネル活性を異なる様式で修飾するので、この知見は、チャネル機能の修飾の理解に対して重要な示唆を与えるものである。現在進行中で論文未発表の、KCNE-KCNQ のタンデムコンストラクトを用いた実験は、非常に有望であるが、生化学的解析を加えることにより価値が高まると考える。この方向へも発展することを期待したい。

久保研究室は、ATP 受容体チャネル P2X₂ の機能とそのダイナミクスに関しても、印象的な進展を遂げている。この研究は大学院生、そして現在はポスドクである Batu Keceli 氏により推進されている。久保研究室では、過去に、当時の大学院生・藤原祐一郎氏により、P2X₂ チャネルの活性が、リガンド結合と共に、膜電位によって調節されていることを明らかにした。たくさんの、興味深い未発表データにより、久保研究室では、細胞膜から 60 オングストロームも離れた ATP 結合部位から細胞膜貫通部位の構成するチャネルポア（穴）領域へ、活性化シグナルによる構造変化が、どのように伝播するかを明らかにしつつある。この研究の中で、3 量体の P2X₂ の活性化に必要な ATP 分子の数を明らかにし、また、ひとつのサブユニット上の ATP 結合が複数の膜貫通部位へ拡がる構造変化の推移をマップした。様々なイオンチャネルが、チャネルゲートから遠く離れた部位での刺激を感知して活性化するため、この研究は、P2X₂ 研究分野を超えた強いインパクトを有する。分子の種類は異なるが、この研究のストラテジーや思考は、次に記す、立山氏による代謝型グルタミン酸受容体の研究に共通点を有する。

受容体内の活性化シグナルの流れという観点から、久保研究室は、神経系等で重要な役割を果たす G タンパク質結合型受容体の機能メカニズムに関する研究を進めている。この研究のひとつの流れは、准教授の立山氏が中心となって行われている、代謝型グルタミン酸受容体のシグナリングに関するものである。この研究により、いくつかの状況では、活性化シグナルはトランスに伝播、つまり、ホモ 2 量体の片方にリガンドが結合し、もう片方が G タンパク質を活性化し、また、他の状況では、シスに伝播すること、さらに、シグナルの流れの違いにより、機能的に結合する G タンパク質の種類が異なることが明らかにされた。代謝型グルタミン酸受容体、GABA_B 受容体等は 2 量体として機能

するため、分子内シグナルフローに関する研究は、広い考察につながるものである。また、スプライシングの違いに基づく代謝型グルタミン酸受容体のC末端の違いにより、結合するGタンパク質が異なることも明らかにされた。さらに、代謝型グルタミン酸受容体やGABA_B受容体を対象にしたFRET法により、活性化時に異なる構造変化を示すことを明らかにした。立山氏は、また、Gタンパク質結合型受容体の活性化時の構造に、膜電位が影響を及ぼすことを明らかにした。この知見は、細胞が、化学シグナルと電気シグナルをカップルする新たな可能性を示唆するものである。この研究がどのような展開を見せるか、楽しみである。

代謝型グルタミン酸受容体の生物物理学的な特徴が生体において果たす役割を結びつけるための試みとして、久保研究室では、代謝型グルタミン酸受容体が表示3価の陽イオンGd³⁺に対する明確な感受性の生理学的意義を追求している。Gd³⁺感受性を完全に消失する点変異を有する遺伝子改変マウスが作成されたが、行動解析において明確な異常は観察されていない。今後計画されている視機性眼球運動の解析により手がかりが得られる可能性があるが、再び明確な異常が見られない場合には、一定の時点でプロジェクトの終結を選択することも必要であろう。

Gタンパク質結合型受容体の機能に関して、リガンド未知の新規分子Prnr3に関する研究も進められている。Prnr3は、小脳と海馬に強く発現しているオーファンGタンパク質結合型受容体である。2つの分子がスプライシングの違いにより作られる。ひとつは、420アミノ酸からなる大きな分泌タンパク質、もう一つは、この部分を細胞外領域として持つ受容体タンパク質で、どちらの機能も未知である。作成されたPrnr3遺伝子破壊ホモマウスは、運動協調異常、発育の遅延、高い致死率といった、明確で劇的な異常を示した。さらに、久保研究室の技術職員、山本友美氏は、遺伝子破壊ヘテロマウスを用いた行動解析により、空間記憶の長期保持、恐怖記憶の長期保持に有意な低下が見られることを明らかにした。この興味深い知見は、Prnr3の発現が海馬においてみられることとも関連しており、Prnr3が学習記憶等の生理機能において重要な役割を果たす新規分子である可能性を示している。新しく久保研究室に加

わったポスドク山本泉氏は、この方向に研究を展開すると期待される。私は、この種の研究の遂行は、久保研究室そして生理学研究所の環境の、鍵となる強さを示していると考える。研究者が、外部研究費の獲得を意識した成果が短期決着型プロジェクトとは別に、挑戦的で高いインパクトを有する可能性のあるプロジェクトを遂行する時間と資源を有しているという点においてである。

上述したコアプロジェクトの他、久保研究室では、他のいくつかの研究課題も遂行されている。その中には、大学院生により遂行された、もしくは、外部研究室との共同研究により遂行されたものが含まれる。内耳有毛細胞のモータータンパク質であるプレスチンの動的構造変化を明らかにした研究、TRPA1チャンネルがカフェインに対する感受性を有することを明らかにした研究、2ポア型K⁺チャンネルKCNK13が、受容体活性化により小脳プルキンエ細胞の興奮性の調節に寄与することを明らかにした研究等が挙げられる。

5年前の研究室評価以降の久保研究室の研究活動レベルは秀逸である。25報の論文を発表しており、その大部分は、非常に高い評価を受けている学術雑誌に発表されている。さらに、引用度数の解析では、過去5年の発表原著論文の大部分が引用され、当該学術分野に明確な影響を与えていることが示されている。

私の、久保研究室に関する全体評価は極めて高い。新しく改装された研究室と機器は、研究の遂行に素晴らしい環境を与えている。久保教授が、スマートで高い情熱を持った研究者のチームを構築しており、研究グループ内で好ましい相互作用が活発に行われていることも今回の訪問により明確に感じられた。このような協力関係を促進する雰囲気は、研究室の発展に重要なファクターだと考える。さらに、今回の訪問により、現在進行中の新プロジェクトのいくつかにおいて、素晴らしい勢いがあることも感じられ、生理学研究所の継続的なサポートに十分に値すると考える。私は、次の5年間において、久保研究室が、興奮に充ちた新しい研究の進展を遂げること、また、若い研究者のトレーニングのための刺激に充ちた優れた環境を与えることを予見する。

2012年11月7日

Daniel L Minor

1.2 老木成稔 教授 (福井大学医学部分子生理学)

久保研究室の研究内容を詳細にプレゼンテーションしていただき、その全体像が明快になった。その内容を要約すると、チャンネルを中心とした膜蛋白質の分子機構解析とこのような基礎的研究を基にしたより高次の生理機能への挑戦である。チャンネルの基礎的な知識が生理学的機能解明に存分に生かされており、この点で他の研究室の追従を許さない研究が展開されている。多彩・エネルギーというものが第一印象である。全体をとおして“発見的”というキーワードが思い浮かぶ。

チャンネル研究者が「チャンネルの基本特性の理解を基礎にして、新しい方法を導入し様々な幅広い生理学的な課題に挑戦していく」、というアプローチは世界を見渡せば何ヵ所かの研究室があり、生産的な研究がなされている。一方、日本には極めて少数の研究室がこのようなアプローチを行っているに過ぎず、その意味で久保研究室は日本では極めて貴重なリソースということになりその存在意義は大きい。

もう少し具体的な内容を見ていこう。チャンネルや受容体に対する分子機構解析に関して主に電気生理学的解析と蛍光色素ラベルによる FRET などの解析が中心であるが、巧みに実験がデザインされ、重要なトピックスをとりこぼすことなく研究が進められている。特に実験結果を定量的に解析し、その根源的な機構を明らかにしようとする努力が随所に認められる。また構造解析などで有効に協同研究が進められている。

立山准教授と中條助教が蛍光色素測定と電気生理を担い、両輪となって体系的な研究を進めることで着実な成果が上がっている。この両輪の手法が他の研究にも波及しており、個々の研究者が独立したテーマをもって研究を進めているが高いレベルを維持している。全体の傾向として、個人の裁量を大きく認め、奔放に実験を進め、新しい現象を見出し、発見的に解いていくという実験科学の楽しさが伝わってくる研究であることは間違いない。

立山准教授の研究は、蛍光色素によるラベル法を縦横に駆使したシステマティックなものであり、抜け目なく論理が構成されている。その結果コンスタントに、着実に成果が得られている。巧みな手法で分子内シグナル経路を分解していく過程をたどるのは圧巻である。この研究自体は細胞内のシグナル伝達系研究の考え方を分子レベルに移し、分子内伝達経路を明らかにするための展開的な研究であると考えられる。

中條助教の実験も電気生理学的実験を基本として、1分子蛍光測定を導入した価値は大きい。電気生理学的実験は極めて精度の高いものであり、チャンネルゲーティングに対するサブユニットの影響というユニークな研究領域を着実に深めてきた。また奔放で大胆なアイデアで実験を進めており、電気生理学実験の楽しさが伝わってくる。

立山准教授、中條助教ともに数年間比較的狭い内容のテーマを追求し続けてきたことで、その内容の完成とともにやや飽和しつつある状況を感じ取ることができる。現在までの方法を展開して今後この先に何かがあるか、というのが私ども生物物理学者にとってはやや気になるところである。

これらの分子レベルの研究に加え、高次脳機能に対するアプローチが現在進行しているが、ここでチャンネル分子レベルの研究が如何なく利用されていることに強い印象を受けた。たとえばチャンネルの同定にチャンネルの透過特性の基本的実験がきわめて効果的に使われている。

これら全体のトピックスに対して久保教授の電気生理学と分子生物学に対する広い見識と深い洞察が研究をエネルギーに進めていることがわかる。

個人的な意見を申し上げますと、久保研の研究パフォーマンスをもってすれば、チャンネルや受容体など様々な実験対象に対して今後も一流の結果を得られることはこれまでの成果から見て疑いのないところである。実際、生理学のゴールという意味からこのようなアプローチで得られる成果は極めて実り多いものである。このことを踏まえてさらに申し上げますと、このレベルに安住せず、どこにもないまったく新しい研究領域を是非とも拓いていただきたい。

ひとつだけ注文がある。久保教授のプレゼンテーションのうまさは定評のあるところであるが、立山准教授と中條助教が同等のレベルに近づきつつあるか、というと楽観的にはなれない。現在日本ではチャンネル分子研究は研究者人口が少なく、狭い研究領域となり専門語が通じるポピュレーションは小さい。このような状況の中で、彼らの優れた研究成果が彼らの語り口でどこまで広く伝わるかという点に危惧している。チャンネル分子研究という高いレベルの研究を世界に発信するだけでなく、研究者のリソースを確保し日本で継続・発展していくにはこのような有用な人材が日本で広く

活躍する必要がある、その点で久保教授に大きな責任がかかっている。

最後に、非常に率直なプレゼンテーションで、包み隠さず発表していただいた。取り澄ました論文にない、

より踏み込んで発展的な議論をすることができ、単に評価者としての議論を越え私自身にとっても有益な議論ができたことが幸いであった。深く感謝したい。

2012年11月12日

1.3 真鍋俊也 教授 (東京大学医科学研究所)

このたび、外部評価委員として、久保研究室の研究内容全体とその進捗状況を聞かせていただく機会を得た。それぞれのプロジェクトを担当する方から詳しい研究内容をご説明いただき、イオンチャネルや受容体、G 蛋白質を中心とした幅広い研究を展開されているが、それぞれが深く掘り下げられているという印象を得た。それぞれのプロジェクトの説明を担当されたメンバーがポイントを押さえたわかりやすい説明をされた点も好印象であった。長時間に及ぶ研究発表であったが、時間が経つのを忘れるくらい興味深く拝聴した。さらに、研究設備なども拝見したが、効率よく研究が進められる環境が整えられているという印象を得た。研究プロジェクトは、久保教授をはじめ、立山准教授、中條助教と二人の博士研究員、二人の大学院生、および、二人の技術系スタッフにより進められている。研究技術としては、分子生物学的手法を用いた神経機能素子の遺伝子の単離や卵母細胞・HEK 細胞などの人工発現系での再構成、パッチクランプなどの電気生理学的手法、細胞内 Ca^{2+} イメージング・全反射照明下での FRET 測定などの光生理学的手法、さらには、細胞生物学的手法などを巧みに組み合わせ、レベルの高い研究を展開している。以下に、おもな研究プロジェクトに関する私見を述べさせていただく。

1. G 蛋白質共役型受容体に関する研究

G 蛋白質共役型グルタミン酸受容体的一种である metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) の活性化にはグルタミン酸の受容体への結合が必須であるが、3 価の陽イオンである Gd^{3+} によってもシグナル伝達が調節を受けることは久保研究室によりすでに明らかにされている。しかし、生体においては細胞外液に Gd^{3+} が存在するとは考えにくく、その生理機能については不明であった。そこで、久保研究室では、 Gd^{3+} の感受性のみを大きく減弱させる E238Q の点変異を mGluR1 に導入した遺伝子改変マウスを作製し、その機能解析を進めている。オープンフィールドでの自発運動やロータロッドテスト、プレパルス抑制などの個体レベルでの行動実験では、マイルドではあるが有意差がみられる項目がある。しかし、全体としては顕著な表現型はなく、今後さらに詳細な検討を進める予定である。この研究プロジェクトは、mGluR の重要な一側面を明らかにできる可能性のあるものであり、今後の発展が大いに期待される。急性脳スライス標本を用

いた研究項目を追加することもプロジェクトの発展に重要かもしれない。

一方、mGluR はアゴニストであるグルタミン酸が結合することにより 2 量体を形成すると考えられているが、これを直接的に証明するために、細胞内ドメインに蛍光色素を付加した受容体を発現させ、全反射顕微鏡下で FRET により検討したところ、実際にそのような構造変化が起きていることを確認している。やはり代謝型受容体である GABA_B 受容体についても同様の結論を得ており、これらの成果は高い評価を受けている科学雑誌に報告されている。

これら以外にも、代謝型受容体に関する研究が精力的に進められており、今後もさらに大きな進展が期待できる。

2. KCNQ チャネルに関する研究

電位依存性カリウムチャネルである KCNQ チャネルに関する研究も久保研究室の主要な研究テーマのひとつである。KCNQ には 5 つのサブタイプがあり、脳や心臓、腸管、腎臓などに発現している。これらのサブタイプはヘテロ複合体を形成することが知られているが、KCNQ2 と KCNQ3 のヘテロ複合体形成に coiled-coil domain が必要であることを、変異を入れた KCNQ チャネルの電流特性を調べることにより明らかにしている。また、KCNQ チャネルは KCNE サブユニットと機能的な複合体を形成することも知られているが、KCNE が KCNQ 1 の電位感受性ドメインを制御することによりチャネル特性の変化がもたらされていることを証明している。さらに、この複合体では、ひとつの KCNQ1 チャネルに最大で 4 つの KCNE1 サブユニットが結合することも見出している。これら以外にも KCNQ に関する興味深い研究が進んでおり、KCNQ の機能調節の分子基盤がさらに詳しく解明されることが期待され、イオンチャネル研究の分野に大きく貢献できるものと思われる。

3. P2X_2 受容体チャネルに関する研究

ATP 受容体チャネルである P2X_2 受容体チャネルの研究も大きく進展している。このチャネルは、ATP の結合と膜電位の変化の両者を感じることにより活性化する 3 量体のイオンチャネルであることは、これまでの久保研究室の研究により明らかになっている。その活性化機構について、ATP 結合部位、リンカー領域、および、ポア領域に点変異を導入し、それぞれの変異体

のチャネル特性を検討することで、3量体にふたつのATPが結合することが活性化のために必要十分であることと、ATP結合情報が、リンカー部位まではふたつのサブユニットをそのまま流れるが、膜貫通部位において3つのサブユニットに均等に分散されることを明らかにしている。この研究は、P2X₂の活性化機構の基本的で重要な側面を解明したものであり、イオンチャネル研究の分野はもちろん、臨床医学を含めた他の研究領域にも貢献できる可能性が十分にあると思われる。

4. TRPA1チャネルに関する研究

感覚情報の伝達に重要な役割を果たすTRPA1チャネルに関する研究でも、きわめて興味深い成果が得られている。マウスのTRPA1チャネルは多くの種類の物質により活性化されることが知られているが、久保研究室の研究で、カフェインもこのチャネルを活性化することが明らかにされている。このチャネルは、後根神経節細胞や舌や小腸の神経線維に発現し、マウスはこのチャネルを介して飲水中のカフェインを感知することも見出している。さらに、非常に興味深いことに、ヒトではTRPA1チャネルはカフェインによりブロックされるということを見出し、カフェインの感知にはN末の細胞内ドメインに存在するMet268が重要であることを見出している。これら一連の研究

は、チャネル研究自体としても高く評価できるが、知覚研究の分野にも大きく貢献できるものと思われる。

以上のように、久保研究室では、イオンチャネル、受容体、G蛋白質などに関連した幅広い研究が進められている。ここでは具体的に記載はしていないが、これら以外にも、モータ蛋白であるPrestin、内向き整流性カリウムチャネルであるKir、脳内の光受容体であるOpsin5、ムスカリン性アセチルコリン受容体、代謝型のオーファン受容体であるPrrt3などに関する研究が展開されており、それぞれで興味深い研究成果が得られている。このように、多くの研究テーマを同時に進める際には、ひとつひとつのプロジェクトが往々にして浅くなりがちであるが、久保研究室では、研究室の名前が示す通り、神経機能素子を共通テーマとして、まとまりがあり、かつ、内容の深い研究が展開されている。今後も重要な研究成果が出ることは間違いないものと思われ、生理学研究所にも大いに貢献できるものと信じる。研究室の運営もうまくいっているようであり、明るい雰囲気の研究が進められているという印象を得ている。生理学研究所において、今後も研究の推進と新たな優秀な人材の育成に貢献されることを期待している。

2012年11月12日

2 細胞器官研究系 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価

2.1 Eujoon Kim 教授 (大韓民国 KAIST)

External review of Fukata Laboratory (Division of Membrane Physiology, Department of Cell Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

Review by: Director and Professor Eunjoon Kim, Center for Synaptic Brain Dysfunctions and Department of Biological Sciences, Institute of Basic Science (IBS) and Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST).

I have known Dr. Masaki Fukata and Dr. Yuko Fukata through their splendid publications when they were receiving their postdoctoral training at David Brecht's laboratory at UCSF, and have personally met them in a Gordon Conference held in Europe many years ago. Ever since, we have been communicating to share our expertise.

First of all, I would like to express the importance of the topics that the Fukata lab is currently pursuing. One is regulation of excitatory synaptic transmission. As specific targets, they have been studying the protein complex of LGI1 and its receptors ADAM22/23, which appears to enhance AMPA receptor-mediated excitatory synaptic transmission. In addition to the academic importance of the subject, these molecules have been directly associated with epilepsy, one of the most important neurological disorders.

Another topic of their research is lipid modification of neuronal proteins. Specifically, they study how many neuronal proteins, including synaptic proteins, are modified by protein palmitoylation, and how this modification affects the trafficking and function of substrate proteins. Given many neuronal proteins can be potential targets of protein palmitoylation, I believe that the impact of this topic is and will be great.

Second, I would like to speak highly of the quality of their scientific accomplishments. Their paper on the role of LGI1 and ADAM22 on synaptic transmission appeared in *Science* (2006) was the one that opened a new field in the area of both synaptic transmission and epilepsy, and provoked many follow-up

studies. Similarly, the systematic identification of DHHC enzymes involved in protein palmitoylation opened a new chapter in protein modification, where many follow-up studies will try to identify enzyme-substrate relationships and the consequences of the modifications. It is no wonder that they have been invited to write a review paper from the prestigious journal *Nat Rev Neuroscience* (2010).

Third, I would like to put a high score on their consistency in their scientific exploration. It is very important for a researcher to be focused on selected topics during their careers, and I believe that Fukata lab is one of the perfect examples that fit into this spirit. For example, ever since the ground-breaking discovery of the association of LGI1-ADAM22 with synaptic transmission and epilepsy, they have systematically worked on and expanded this topic, for instance, by generating related knockout mice, identifying LGI1-ADAM22-associated protein complexes, exploring the origin of epilepsy in brain regions, and studying how LGI1 mutations cause abnormalities in brain functions. In the area of protein palmitoylation, they have identified numerous substrates of DHHC enzymes, found how different DHHC enzymes act differentially in subcellular compartments, and visualized trafficking of endogenous palmitoylated proteins, using innovative and most up-to-date imaging approaches.

Next, I would like to speak highly of their active collaboration. For in vivo and electrophysiological analyses of the LGI1-ADAM interaction, they have been collaborating with world's famous scholars including Roger Nicoll (UCSF), Dies Meijer (Erasmus

Inst, Netherland), Keiji Imoto (NIPS), and Hanns Lohi (Univ Helsinki, Finland). For palmitoylation analysis, they have collaborated with numerous laboratories working on the substrate proteins of DHHC enzymes, and most impressively, with Franck Perez (Curie Inst, Paris) to develop a probe that can recognize endogenous PSD-95 in living neurons, which led to a high-impact story that they are currently working for Cell.

In terms of publication, the Fukata lab has generated a total of 19 high-impact papers for the last five years. The secured funding under the organization of Masaki Fukata and Yuko Fukata are suf-

Best wishes,

Eunjoon Kim, 12/10/2012

(和訳)

外部評価 (深田正紀研究室、生理学研究所 細胞器研究系 生体膜研究部門)

Eunjoon Kim 所長 (韓国科学技術院 (KAIST) 生命科学科 教授、基礎科学研究所 所長) による評価

私は深田正紀博士と深田優子博士が UCSF の David Bredt 研究室で研究していた時の素晴らしい論文を通じて彼らのことを知っており、8年前にヨーロッパで開かれた国際会議ではじめて出会った。それ以来、私たちは研究交流を続けている。

最初に、深田研究室が現在遂行している研究テーマの重要性について述べたい。一つは興奮性シナプス伝達の制御メカニズムに関してである。彼らの研究ターゲットは LGI1 とその受容体 ADAM22/ADAM23 からなるタンパク質複合体であり、その複合体は AMPA 受容体を介したシナプス伝達を増強する。学術的な重要性に加え、それらの分子は最も重要な神経疾患の一つである“てんかん”に直接関与している。

もう一つの研究テーマは神経タンパク質の脂質修飾に関してである。特に、彼らはシナプス蛋白質を含む多くの神経タンパク質がどのようにパルミトイル化修飾され、この修飾がどのように基質タンパク質の輸送や機能を制御するのかを研究している。多くの神経タンパク質がパルミトイル化修飾のターゲット分子である事を考えれば、この研究テーマのインパクトは現在も、そして今後も非常に大きいものと認められる。

第二に、彼らの研究業績の質を称賛したい。彼らは LGI1 と ADAM22 がシナプス伝達へ関与することを

efficient to support their high-quality researches for the next few years. They had sufficient lab space, efficient lab equipment/facilities, and well-organized lab structures. The four members of the lab, who are securely funded by the Grants-in-aid for Young Scientists, had a good grip on the significance of their projects, and were highly motivated for their endeavors.

In summary, I am very confident that the Fukata laboratory will prosper in many coming years, surely reaching to one of the key laboratories in the field, and thus would like to strongly recommend for NIPS to fully support their research.

2006年に Science 誌に発表したが、この論文はシナプス伝達とてんかんに関する新たな研究領域を拓き、多くの研究が追従して行われることとなった。同様に、タンパク質パルミトイル化修飾酵素である DHHC 酵素群を体系的に同定したことは、タンパク質修飾に関する新たな分野を拓き、酵素-基質関係の同定や修飾の意義に関する多くの研究が行われるようになった。一流誌である Nature Reviews Neuroscience 誌から総説の執筆依頼を受けたことは理にかなっている (2010年)。

第三に、彼らの研究の一貫性について高い評価を与えたい。研究者にとって、キャリアの中で選び抜いたテーマに集中することはとても重要であり、私は深田研究室がこの精神に則した理想的な例の一つと思う。例えば、シナプス伝達とてんかんに関わる LGI1-ADAM22 相互作用の草分け的な発見から、彼らは体系的な研究によりこのテーマを発展させてきた。例えば、ノックアウトマウスの作成や LGI1-ADAM22 結合タンパク質の同定、脳内におけるてんかんの発生源の探索を行い、そして、LGI1 変異体がどのように脳機能に異常を引き起こすかについて研究を行っている。タンパク質パルミトイル化修飾の研究では、彼らは多くの DHHC 酵素群の基質を同定し、DHHC 酵素が酵素ごとに異なった細胞内区画で機能することを見出し、また、革

新的で最新のイメージング手法を駆使することで、内在性パルミトイル化タンパク質の細胞内輸送を可視化した。

次に、彼らの活発な共同研究について称賛したい。LGI1-ADAM 相互作用の個体レベルの解析および電気生理学解析の為に、彼らは Roger Nicoll 博士 (UCSF)、Dies Meijer 博士 (Erasmus Inst, オランダ)、井本敬二博士 (生理学研究所)、Hannes Lohi 博士 (ヘルシンキ大学、フィンランド) 等、世界的に著名な研究者と共同研究を推進している。パルミトイル化研究では DHHC 酵素の基質タンパク質に関連して多くの研究室と共同研究を行っている。最も印象的なのは Franck Perez 博士 (キュリー研究所、パリ) との共同研究で、生きた神経細胞の内在性パルミトイル化 PSD-95 を認識でき

るプローブが開発され、インパクトの高い結果を得ている。

論文に関してだが、深田研究室では最近 5 年間で 19 報のインパクトの高い論文が発表されている。深田正紀、深田優子両博士が獲得した研究資金は、今後数年間の彼らの高い質の研究をサポートするのに十分である。彼らは十分な研究スペース、研究機器、設備を有し、整然とした研究体制をとっている。4 人の研究室構成員は、若手研究者助成金を受けており、研究の重要性をしっかりと把握し、高い意欲を持って努力している。

総括として、私は深田研究室がこの先長く繁栄し、当該分野での主要な研究室の一つとなると確信している。よって、私は生理学研究所が彼らの研究を厚くサポートすることを強く勧めたい。

敬具

2012 年 10 月 12 日
ユンジュン・キム

2.2 岡村康司 教授（大阪大学大学院医学系研究科）

生理学研究所生体膜研究部門の主任教授である深田正紀教授は、2007年から現在まで5年余り本部門を主宰し、本部門は准教授1、ポスドク2、大学院生3、技術課スタッフ1、非常勤技術員2で構成されている。シナプスの構築とその可塑的変化の分子機構、その異常による病態の解明を目的とした研究を展開している。

当部門の中心テーマは、2007年の赴任時期以前のBredt博士の研究室時代から、深田教授、深田准教授らが行ってきた、中枢神経シナプス後部のタンパク PSD95 のパルミトイル修飾と、PSD95 に結合するタンパク質、ADAM22、LGI1 に関してである。PSD95 のパルミトイル化自体はBredt博士らの研究により既に知られていたが、それが意味する機能的な意義は、深田教授らにより PSD95 のパルミトイル化を起こす酵素群が同定されるまでは全く手つかずの状態であった。深田教授らは、この酵素 DHHC ファミリーのうち DHHC2 が、神経活動依存的に、PSD95 のパルミトイル化を介してグルタミン酸受容体の集積を制御していることを明らかにした。また、PSD95 と複合体を作る分泌タンパク LGI1 について、ノックアウト、トランスジェニック動物などを用いた解析、ヒト遺伝性てんかんの LGI1 の変異や LGI1 に対する自己抗体によっててんかんを呈する病態などに着目した研究を行っている。

具体的には生理学研究所において、以下の様に研究が進展している。

（1） PSD95 のパルミトイル化酵素に着目したシナプス可塑性の分子メカニズムの研究

深田教授らはそれまで同定されていた複数のパルミトイル化酵素のアイソフォームの中から、PSD95 のパルミトイル化を起こす酵素として、DHHC2 と DHHC3 を同定した。次に、シナプス活動に依存した PSD95 の動態を、全反射蛍光顕微鏡による培養海馬ニューロンの観察によって明らかにし、パルミトイル化された PSD95 の分布が神経活動依存的に変化し、AMPA 型グルタミン酸受容体を含むシナプス後部の機能分子群をリクルートすること、更にはこの変化が DHHC2 の局在が変化することに依存して起こることを明らかにした。これらの精緻な解析結果は、5つの Supplementary figure と9つのビデオデータを伴う重厚な論文として J. Cell Biol. 誌に発表されている（Faculty of 1000 でも紹介された）。

更に、深田教授らは、シナプスにおける PSD95 の役割を本質的に理解するには、パルミトイル化された PSD95 の動態を可視化することが不可欠であると判断し、フランスのグループとの共同研究によりファージディスプレイ法に基づきパルミトイル化された PSD95 のみの特異的に認識する蛍光プローブを新規に構築した。これを培養ニューロンに導入し、高解像度でのパルミトイル化 PSD95 の生イメージングを行うことに成功した。FRAP による解析を行い、これまで知られていた動態よりも速度の速い PSD95 の動態を明らかにすると共に、パルミトイル化 PSD95 の集積が樹状突起スパイン内でサブドメインを形成していることを明らかにした。DHHC2 の細胞膜への動態を制御する新たな実験手法も開発しつつあり、パルミトイル化された PSD95 との動態との関係を更に詳細に明らかにしようとしている。これらの新たな展開は、並行してとりくんでいる脱パルミトイル化酵素の探索とも相まって、今後、シナプス可塑性の分子機構に関する新たなフレームワークの構築へ繋がるが大いに期待される。

（2） パルミトイル化酵素の基質の同定を足がかりとしたパルミトイル化の生理的役割の研究

DHHC2 以外の DHHC ファミリーの酵素群についても、神経機能に限定せず、共同研究ベースであらたな発見を行っている。そのいくつかは既に共著の論文として発表されているが、最近では、バイオインフォマティクス的手法に生化学実験を組み合わせる網羅的に基質を探索するアプローチを行っており、既に10以上の興味深いターゲットを見出している。これら候補分子のそれぞれで共同研究が行われており、今後の展開が期待される。

（3） 中枢神経シナプスに発現する LGI1 の機能と病態に関するマウスとヒトでの研究

分泌タンパク LGI1 は、PSD95 と結合する膜タンパク ADAM22 のリガンド分子として深田准教授らが見出してきた。LGI1 は、ADAM22 と ADAM23 の両方に結合することが示され、シナプス前部とシナプス後部の連携を構築する因子のひとつであると考えられた。LGI1 の分子機能の理解は、遺伝子改変マウスを用いた研究と、ヒトの疾患の角度からの両面で、現在研究が進んでいる。LGI1 のノックアウトマウスを解析したところ、生後数週間で重度のてんかんを示し、浸透率100%で致死となった。また、LGI1 ノックアウトマ

ウスの海馬の電気生理解析を行っており、AMPA 受容体の機能が低下していることを見出している (PNAS, 2010)。現在てんかんが起こる部位を特定するため、トランスジェニックマウスを作成し、部位特異的なレスキューを試みている。

ヒトの病態に着目したひとつのアプローチとしては、ヒトのてんかんを主徴とする病態 ADPEAF の原因となる LGI1 の遺伝子変異 30 種以上に注目し、その分子機構を、発現細胞系やマウスを用いて解析している。分泌不全と機能不全の両者の場合があり、分泌不全については ER ストレスが関与していることを見出している。もうひとつの疾患からのアプローチとして、辺縁系脳炎の原因の一部として LGI1 に対する自己抗体が産生されることに着目し、網羅的に患者の血清を解析している。更に、共同実験によりイヌの遺伝性のてんかんが LGI2 の異常で生じることを明らかにしている (Seppala et al. PLoS Genetics, 2011)。

以上のように、深田教授らは、シナプス機能の理解において、パルミトイル化酵素という新たな切り口をもたらし世界をリードする研究を行っている。実際、Nat Rev Neurosci 誌にパルミトイル化についての明快な総

説を執筆していることはこの分野での第一人者であることを実証している。また、LGI1 についても、基礎生物学的なアプローチと臨床医学に関連したアプローチの両面から着実な研究展開をおこなっている。これらの研究において特筆すべきは、タグ分子の発現による免疫沈降といった、従来得意としてきた堅実な生化学的手法を基礎としながら、ライブイメージング法やバイオセンサー分子の創成、臨床医学との連携による病態の解析など、多面的な研究戦略を柔軟に構築している点である。遺伝学、臨床医学、イメージング法、電気生理学など、問題解決に必要な研究手法を統合し、着実に質の高い神経科学研究を推進している。深田教授は、長年共に研究を行ってきた深田准教授と密に協力し、シナプスのタンパク機能を研究室の中心テーマに据えながら、ラボの各メンバーのバックグラウンドや志向を尊重して、研究室を発展させている。共同利用機関であることの利点も最大限に活用し共同研究を進め、岡崎統合バイオサイエンスセンターなども含め多くの研究者を活性化して研究コミュニティに着実に貢献している点も、最後に付け加えておきたい。

2012 年 11 月 16 日

2.3 齋藤尚亮 教授 (神戸大学バイオシグナル研究センター)

平成 24 年 11 月 12 日に生理学研究所生体膜研究部門を、外部評価委員として訪問し、深田正紀教授、深田優子准教授をはじめ、2 名のポスドク (奥慎一郎 博士研究員、横井紀彦 日本学術振興会特別研究員) および 1 名の総合研究大学院大学 大学院博士課程の学生 (大川都史香氏) から、現在までの研究成果と今後の展開について説明を受けた。生体膜研究部門では 2 つの大きなプロジェクトとして、①パルミトイル化修飾によるシナプス機能の調節機構、②てんかん関連物質 LGI1 の基礎的、臨床的研究、を行っており、いずれも非常に独創的研究であるとともに、最先端技術を駆使して多くの成果を挙げてきている。

研究の概要

① パルミトイル化修飾によるシナプス機能の調節機構

深田正紀教授を中心としたグループは、シナプスタンパク質のパルミトイル化修飾が神経伝達効率を制御するメカニズムや生理的意義、特に、神経刺激依存的なパルミトイル化の働きについて着目して研究を行っている。23 種類のパルミトイル化酵素 (DHHC1-23) の中から、シナプス後膜に存在するタンパク質 PSD95 をパルミトイル化することが知られている DHHC3、7 および DHHC2、15 に焦点を当てた。特に DHHC2 は PSD95 や GAP43 を特異的にパルミトイル化し、基質特異性が高いことは、既に報告している。DHHC2 は DHHC3 が細胞体に局在するのに対して、Spine に局在していた。また、刺激依存的なパルミトイル化修飾を解析した結果、神経刺激によりパルミトイル化が減少し、神経活動の阻害により、PSD95 の膜局在が増加することを明らかにした。一方、DHHC2 は神経活動阻害により、一層 spine に集まることを見出した。これらの結果から、神経活動の低下によって、DHHC2 はシナプス周辺に集まり、PSD95 及び受容体などをシナプスに集中させシナプス活動を維持する方向に導くと推測した。また、パルミトイル化の可視化を目的として、パルミトイル化された PSD95 を認識する recombinant 抗体の作製を行った。この抗体を用いて、パルミトイル化された PSD95 が GluR1 受容体を spine に保持するかのごとく spine の周辺に局在する事実、PSD95 のナノドメインが DHHC2 のそれと一致することを明らかにした。今日までに DHHC2 の conditional knockout マウスの作製にも着手しており、さらに、神経機能におけるパルミトイル化修飾の役割、病態との関連につ

いて、世界をリードする研究グループであると言える。

新しい試みとして特定の DHHC によってパルミトイル化されるたんぱく質の *in silico* での解析も行っている (palmitoylome)。その中で DHHC1、10 によってパルミトイル化されるたんぱく質として Ncdn を見出し、神経疾患との関連について新しい所見を得ており、今後の研究の発展がおおいに期待できる。

② てんかん関連物質 LGI1 の基礎的、臨床的研究

深田優子准教授を中心として、てんかん関連たんぱく質 LGI1 の研究を行っている。LGI1 は既に家族性てんかんの原因遺伝子として知られていたが、その機能は不明であった。本研究グループでは PSD95 に結合するタンパク質として LGI1 を見出し、そのたんぱく質としての機能を明らかにしてきた。まず、LGI1 が分泌たんぱく質であり、LGI1 の添加により AMPA 受容体の反応が大きくなることを示した。同時に LGI1 が ADAM22 を介して PSD95 に結合することを報告した。LGI1 knockout マウスの作製もおこない、LGI1 knockout マウスは出生直後は問題ないが、2 週間後にはけいれんによって死亡することを見出した。これらの所見は、ADAM22 knockout マウスや他の PSD95 結合たんぱく質である stargazin の knockout マウスでも同様に見られることが報告されている事実や、LGI1 ヘテロ接合型マウスでもてんかんに対する感受性が上昇していたことから、LGI1 とてんかんの関連を強く示唆するものであった。LGI1 knockout マウスの死亡は、神経における LGI1 の強制発現により、完全にレスキューできることから、LGI1 がグリア細胞ではなく、主に神経細胞に発現し、正常な神経活動を制御していることが証明された。LGI1 の affinity chromatography により ADAM22 と新たに ADAM23 が LGI1 結合たんぱく質であることを見出した。プレシナプスに存在する ADAM23 が、ポストシナプスに存在する ADAM22 と LGI1 を介して結合し、シナプスの安定化に働き、てんかんを抑制している事を発見した。つまり、これらの 3 つのたんぱく質複合体は「抗てんかん原性たんぱく質複合体」であるという全く新しい説を提唱している。

これらの研究成果から、ADAM22-LGI1-ADAM23 複合体を標的とする抗てんかん薬の開発は、従来の受容体を標的とした抗てんかん薬とは全く異なる作用機序の新薬の開発につながると考えられる。すでにてん

がん患者に対する遺伝学的解析、血清学的な解析も開始しており、非常に興味深い結果を得ている。LGI1を中心とした研究が、今後臨床的にも発展することが期待できる。

③ 研究室運営

ポスドク2名、大学院生3名と大きな研究グループではないが、教授と准教授が先頭となって活発な研究

をリードしている。若手研究者たちは、基本的な技術はもとより、基礎から専門的な知識をも、教育されており、彼らが積極的に世界レベルの研究に取り組む姿は、非常に印象深いものであった。

国内外との共同研究も積極的に行っており、本研究グループが世界の第一線で活躍する研究グループであることは明らかである。

2012年11月16日

3 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

3.1 Takeo Watanabe 教授 (米国, Brown University Department of Cognitive, Linguistic and Psychological Sciences, Center for the Visual System, Neuroscience Graduate School)

External review of Komatsu Laboratory (Division of Homeostatic Development, Department of Developmental Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)

Review by: Professor Takeo Watanabe, Department of Cognitive, Linguistic and Psychological Sciences, Center for the Visual System, Neuroscience Graduate School, Brown University.

It was my pleasure to have been invited by Professor Yasunobu Okada, the Director-in-General of the National Institute for Physiological Sciences, to evaluate the research activity shown in the laboratory directed by Professor Hidehiko Komatsu. For that purpose, I paid a visit to the laboratory on December 14, 2012.

After the general introduction to the laboratory activity by Professor Komatsu himself, the two assistant professors in the lab and another laboratory member explained about the progresses of the projects they had been involved in. Afterwards, I had a chance to observe the laboratory and experimental settings. For evaluations, I will first state the research activities, followed by laboratory facilities, laboratory members and institute administration before my conclusion.

1. Research activities

First of all, I would like to state that Professor Komatsu is an internationally leading physiologist of vision research. His research on color vision and surface representation has been extremely well recognized by the international community of vision and cognitive neurosciences. Therefore, I had expected to observe very high qualities of research activities in his laboratory. The overall research activities I observed were indeed beyond my expectation. Here I will summarize and review each project.

1-1. Color vision

While color processing had been extensively studied in the striate and extra-striate areas, it remained unclear how it is processed beyond these early visual

areas. Recent studies by Professor Komatsu and his laboratory members have made great a progress in revealing anatomical and physiological processing of color signals in the inferior temporal cortex, which is beyond the early visual cortex. I was deeply impressed with highly systematic and solid ways of conducting experiments on color processing. Their ways could be compared to building up of a big castle by patiently and very carefully putting solid bricks. I itemize some good examples to indicate the validity of the comparison.

a. Unit recordings with monkeys are coupled with anatomical research with monkeys.

b. Results of unit recordings are compared with those of functional magnetic resonance imaging (fMRI) with monkeys.

c. Experimental results using monkeys are compared with those using humans by means of fMRI. It is no exaggeration that no other laboratory could have done such a systematic, careful and solid research. Judging from the high quality of the research, it is not surprising that a series of these systematic studies conducted in his laboratory have been successfully published in internationally well-recognized journals.

In summary of the color vision research, a series of highly systematic and solid research using multiple devices and species of subjects, the laboratory directed by Professor Komatsu has successfully revealed color processing in the inferior temporal cortex. To my knowledge, no other lab in the world has reached such a degree of knowledge in color pro-

cessing in the cortical areas beyond the extra-striate cortex. This can be evaluated as an extremely high degree of achievements.

1-2. “Shitukan” perception

Professor Komatsu is also very famous for his research in revealing the neurophysiological mechanisms of surface representation. For example, his research on filling in of a visual feature over a surface has made great impacts on physiologists, psychologists and computational modelers. While he has continued to study filling in, he also embarked on highly ambitious research on “Shitukan” (a Japanese word indicating perception of materials and surface quality of objects). Professor Komatsu and his laboratory members have fairly actively conducted research in this subject as well. For example, they have shown how neurons and BOLD signals respond to secular surfaces and surface gloss. They have found that multiple visual areas from V1 to the inferior temporal cortex are involved but play different roles in the processing to cause these specific surface perceptions. Such series of research is extremely novel. While the research on color by a number of laboratories including Professor Komatsu’s has already revealed much of significant neural processing, the research on more complex surface features and representations have just started but are regarded as incrementally more important. Professor Komatsu’s laboratory definitely plays a leading role in such a new research field.

In summary of the Shitukan perception research, Professor Komatsu and his laboratory members have started an extremely novel project and have already shown important research results. I expect this research subject to be regarded as more and more important in the near future. They play a world-leading role in the research field.

2. Laboratory facilities.

The laboratory has nice pieces of equipment. I regard it as important that the laboratory facilities are on the same floor as the office of Professor Komatsu, so that he can observe and supervise experiments highly effectively. At the same time, given the quality and productivity of his laboratory, I felt com-

elled to recommend that the National Institute for Physiological Sciences should consider providing the lab with the utmost privilege to extend the scale.

3. Laboratory members.

Drs. Goda and Yokoi who are Assistant Professors and another laboratory member gave presentations on color and surface processing. Their explanations were very clear. Their understanding on the research was so well that they answered all of my questions very clearly and appropriately. I have two concerns with the lab members. First, the number of female laboratory members is 2 out of 9, which I strongly recommend should be rapidly increased in the near future from the international standard. Second, there is no foreign member in the laboratory. I urge to consider hiring one or desirably more foreign researchers for the following reasons. First, the already very high activity and creativity of the laboratory would be expected to be even higher with members with different backgrounds and cultures. Second, it is desirable that laboratory members constantly speak English in the laboratory, so that their research achievements will be effectively conveyed to international research communities.

4. Institutional administration.

I have one small concern with a way handled by the administration in the institute. I was asked to indicate the hotel names in which I planned to stay during my visit to Japan. However, I regard this as irrelevant to my visit to the institute. I am afraid that this kind of question would strike a foreign visitor as a kind of privacy violation and as very rude. Although this concern has nothing to do with the quality of Professor Komatsu’s laboratory activities (which are highly praised), I think of it as important that the people in the National Institute for Physiological Sciences be aware of how a foreign visitor would think about the e-mails and letters. This issue is by no means trivial to protect the reputation of the institute.

5. Conclusion

I highly enjoyed visiting Professor Komatsu’s laboratory and was deeply impressed with the solidity and productivity of the systematic research on color

processing and with the high novelty and creativity of the research on “Shitukan”, as well as other parts

of research. The institute should give the upmost consideration of keeping and improving the research facilities in his laboratory.

Takeo Watanabe, 14/12/2012

(和訳)

外部評価 (小松英彦研究室、生理学研究所 生体情報研究系 感覚認知情報研究部門)

渡邊武郎 教授 (米国 ブラウン大学認知言語心理学部 神経科学部大学院 視覚科学センター) による評価

自然科学研究機構生理学研究所所長岡田泰伸所長からの依頼に基づき、同研究所の小松英彦教授の研究室の研究成果等についての評価を行った。以下は、2012年12月14日に小松教授の研究室を訪問した際に得られた知見に基づいた、小松研究室の研究成果等についての報告書である。

まず、小松教授から、研究室の概要についての説明があり、その後2人の助教と1人の研究員から、より具体的な研究成果についての説明をうけた。その後、実験室に案内され、どのような実験を行っているかの具体的な説明をうけた。

本報告書では、1. 研究成果、2. 実験室とその設備、3. 研究員、4. 生理学研究所の事務、5. 総括の順で論ずる。

1. 研究成果

小松教授は、色覚や面の知覚の生理学的機序に関しては、世界的に指導的な立場にある研究者であるが故、最近も高い質の研究成果を出しているとは考えていたが、今回の訪問で最近の研究は私の期待を凌駕するものである事がわかった。

1-1. 色覚の生理学的機序について

色覚の低次視覚皮質における神経科学的な情報処理に関しては、かなり多くの知見が得られてきてはいるものの、より高次の皮質の情報処理の機序についての知見はほとんど得られていなかったが、最近の小松研の非常に緻密で組織的な研究により、その概要がかなり明確になって来た。この分野での小松研の成果としては、第一に、下側頭部の色の情報処理を生理学的な側面と解剖学的な側面からの知見を包括的に得て来た点、第二に、サルユニットレコーディングとボールド信号の反応を計測する事により、多側面的な情報源からの信号処理を明確化して来た点、第三に、サルと人間のボールド信号を計測し、サルだけでなく人間の高次水準の色覚情報処理の機序を明確化させた事点等である。このような、緻密で組織的な色覚の高次過程

の研究は、小松研が世界をリードしていると言えよう。従って、研究成果の多くが世界的に著名な国際誌に掲載されていることは、驚くべき事ではない。以上のように、小松研における最近の高次過程の機序に対する研究は、世界でも例のない程非常に緻密で組織的に行われて来て、世界レベルで見ても、色覚の高次過程の機序の理解に極めて大きな貢献をしていると言える。

1-2. 質感について

小松教授は、色覚の研究だけでなく、面の知覚の生理学的機序の研究において世界の指導者の一人である。例えば、面を視覚的特徴が充填する知覚にたいするニューロンの反応を示し、視覚生理学者、心理学者や計算機科学者に甚大な影響を与えて来た。最近、小松教授は、日本の一流の生理学者、心理学者、計算機科学者たちの研究チームのリーダーとして、質感の研究を推進している。小松研においては、特に面における質感の生理学的な機序にたいする研究を中心に行って来た。面における質感の生理学的機序はおそらく非常に複雑で、それ故に、従来は、心理学的研究にとどまり、生理学的研究がほとんどなされてこなかったが、小松研においては、ニューロン活動の測定、ボールド信号の測定、心理物理学的測定をサルや人間を使って行い、その成果が国際的に名の高い雑誌に発表されて来た。小松研の色覚の機序に対する研究特徴は、高度に緻密で組織的である点にあると言う事が出来るのに対して、面の質感の研究はきわめて新奇性が高いといえる。一つの研究室で、これら両側面の特徴を強く持った研究が行われているのは、驚嘆に値する。面の質感の生理的機序に対する研究は今後ますます重要性が認識される可能性が極めて高い。その意味では、小松研は世界的に見て教祖的であると認識されることになるであろうと言っても言い過ぎでない。以上のように、面の質感に関する最近の小松研の研究は、非常に新奇性が高く、今後重要度が非常に高くなるこの分野において、草分け的な研究と見なされるであろう。

2. 実験施設について

まず第一に、実験施設が、小松教授のオフィスと同じ階のユニット内にあるのは、実験を効果的に行うために非常に重要である。実験施設は、主にサルの実験用のものであるが、非常によくオルガナイズされていると言う印象を受けた。ただし、最近の小松研の研究成果から判断すると、より大きなスケールでの実験が可能のように施設が拡充されることを望みたい。

3. 研究室員について

今回の訪問においては、小松教授の他に、2人の助教と1人の研究員から研究成果についての説明があったが、3人とも研究室での研究の重要性や内容に対して非常に深く理解していると言う印象を受けた。ただし、外部評価者として2つの点をここで指摘しておきたい。第一は、女性研究者が9人中2人しかいないことである。日本の女子の研究者全体の人口から判断すると極端に少ないとは言えないかもしれないが、小松研のような世界をリードする研究室において、国際基準に耐えるような数の女子研究員を得る事は、日本の研究施設全体の模範になるという点で重要であろう。第二に、外国人研究者が皆無であると言う事である。異なる背景と文化を持った外国人研究者を（できれば複数）入れる事により、新たな視点を研究に導入できる可能性が増す事、研究員が共通言語として英語に慣れ親しみ国際的な発表の機会に研究成果を効果的に伝える事が出来る事などの利点が考えられるので、この点での

努力が望まれる。

4. 生理研の事務手続きに関して

今回の訪問に先駆けて、今回の私の旅行でとまるホテルを報告するように生理研の事務方から要請された。私は、長年アメリカにいても日本人なので、日本の事務手続きに詳細情報が要求されるのは理解できない事もないが、生理研の訪問に全く無関係であるホテルの名前を言うことを要求されるというのは、外国人にとって非常に無礼に感じられるであると言う事を明記しておきたい。そのような情報がどうしても必要な場合は、何故必要かを非常に明確に記して理解を求める事が、少なくとも西欧での礼儀であるとは私は考える。

5. 総括

今回の訪問で得られた結論は、小松研の最近の主な研究成果は、色覚の高次過程の生理学的機序を非常に組織的で緻密に明確化した点、面の質感という従来生理学ではほとんど手のつかなかった現象の生理学的機序を世界に先駆けて明らかにして来たという点であると考えられる。いずれの研究も成功を収め、世界的に高く評価されていて、小松研はその両方において世界をリードしているといえる。緻密さと新奇性を特徴とする研究が同じラボで行われているのは、世界でも希有であると考えられる。このような世界をリードする研究室のよりいっそうの施設の充実に生理研が取り組むことが望まれる。

2012年12月14日

渡邊武郎

3.2 北澤 茂 教授 (大阪大学大学院 生命機能研究科)

小松教授が主宰する感覚認知情報研究部門は、視覚と視覚認知の神経機構を解明することを目的として、主としてサルを対象とした神経生理学的研究を精力的に推進している。2008年から2012年までの研究業績と今後の研究方向について、資料と、サイトビジット(2012年11月26日)における説明と質疑に基づき、以下の通り評価したので報告する。

過去5年間(2008年度から資料提出時まで)に22編の英文論文を出版している。その内訳は、Journal of Neurophysiology (4)、Journal of Neuroscience (3)、NeuroImage (2)、Cerebral Cortex (2)、European Journal of Neuroscience (2)、Plos Computational Biology (1)、Journal of Vision (1)、Experimental Brain Research (1) などとなっており、神経科学のトップジャーナルにコンスタントに質の高い論文を発表し続けていることが注目に値する。これらの定量的なデータは、感覚認知情報研究部門がサルを対象とする視覚の神経生理学を中心とする研究分野で世界的な研究拠点としての地位を確立していることを示している。

研究手法としては視覚認知課題を遂行中のサルの視覚関連領域から、単一ニューロンの神経活動を計測し解析するという精密な神経生理学的手法が基本となっている。これに加え、過去5年の間に機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を研究に取り入れ、ヒトに適用するだけでなくサルにも適用することに成功したことが注目に値する。これにより、1) fMRIによる課題関連領域を脳全体で検索し、2) 関連領域それぞれからの単一神経活動計測を行い、さらに3) 単一ニューロンの活動と行動の相関を綿密に解析することによって当該領域の機能を確かめる、という強力な方法論が確立した。fMRIによる広範囲の脳機能計測と単一ニューロンの神経活動の計測を併用している研究室は世界的にも希少である。先進的な研究手法の点からも世界のトップラボの一つであることが裏付けられる。

部門設立以来取り組んでいる色覚の神経機構の研究と、過去5年の間にあらたに加わった「質感」研究が2本の柱である。色覚の分野では、サルに機能的MRIを適用して色刺激に応答する領域が下側頭皮質前部と後部の2か所に存在することを示した。さらにそれぞれの領域から単一ニューロンの活動を記録することに

よって、前部が色弁別に関係していること、後部の鋭い色選択性を持つ細胞が限局して存在する領域に視野地図が存在することなどが明らかになった。さらにレーザーを注入することで前後の2領域が連絡していることを示し、全体として下側頭皮質内に色情報を伝える神経回路が存在することが明らかになった。

この5年間にスタートした質感研究でも色覚研究に匹敵する優れた成果を挙げている。fMRIを用いたヒトを対象とする研究では、腹側高次領野で質感と関連した活動が生じることが明らかになった。サルでは光沢に関連する活動を示す領域をfMRIを用いて探索し、下側頭皮質に鏡面反射に応じて活動する領域があることを示した。さらに下側頭皮質の上側頭溝下壁にさまざまな光沢に選択的に応答するニューロンが存在し、それらのニューロンの集団的な活動が光沢を系統的に表現していることを明らかにするなど、質感の分野でも世界をリードする研究成果を次々と発表している。

質感に関する研究は、小松教授が統括を務める新学術領域研究「質感脳情報学」の支柱となっている。この新領域は、質感認知に関わる人間の情報処理の特性を客観的に明らかにしながら、その基盤となる神経メカニズムの解明を進めることを目的としている。質感研究はまだ歴史が浅く、これまで誰も気が付かなかった重要な問題の宝庫であると考えられるので、今後さらに驚くような発見が生み出されることだろう。

現在は2名の助教、3名の研究員、2名の大学院生、1名の技術職員、3名の技術支援員が所属している。サイトビジット当日は郷田助教と横井助教から研究の説明を受けたが、明快な説明に感銘を受けた。また、研究員と院生が生き生きと実験に取り組んでおり、若手研究者の活力が十分に引き出されていると感じた。また、これまでに部門に所属した15名は、教授(2名)、准教授(4名)、助教(2名)、研究員(6名)などほとんどがアクティブに研究に従事して、優れた業績を生み出し続けている。このように当部門は人材育成の面でも十分な成果を挙げた。

以上の通り、感覚認知情報研究部門の2008年から2012年の活動は、世界的な研究業績をあげたばかりでなく、「質感の研究」という新領域を切り開いた。さらに人材育成の面でも、申し分ない成果を挙げたと総括できる。

2012年11月26日

3.3 乾 敏郎 教授 (京都大学大学院情報研究科)

感覚認知情報研究部門の小松研究室は、視知覚がどのような生理学的基盤の上に成立するかという問題意識の下、これまでも視覚野における情報表現の研究や色情報処理の研究において、卓越した研究成果を発表してきた。色覚に関する研究は心理現象（心理量）と生理現象をつなぐ重要な研究と位置付けられる。形態視に関しては、網膜像がどのように分析され、その後統合されて形の知覚につながるのかについては現在でも明らかではなく、神経科学や認知科学における重要な課題であり続ける。こうした研究は、ニューロンの反応選択性を調べるだけでは明らかにならない。まず行動実験を通じて心理現象を定量化し、現象レベルで詳細に記述する必要がある。次に対象となる機能が脳内のどの部位と関わりが深いかを functional MRI などの機能的イメージング研究によって調べ、脳活動を機能レベルで位置づける必要がある。そのうえでニューロンや神経回路レベル研究を行い、ある現象をもたらす機能が神経活動としてどのように実現されているかを明らかにしなくてはならない。通常は一研究室でこれらすべてのレベルの研究を行うのは困難であるが、小松研究室はこれを実行し、視知覚の成り立ちについて入力から出力まで一貫した説明を与えようとしている世界的にも数少ない研究室である。以下では一部のテーマについて簡単にレビューする。

1. 色情報処理機構の研究

色の情報処理機構を明らかにするためには、入力から出力までの各段階での情報表現を正確に明らかにする必要がある。小松研究室ではサルを対象として、fMRI を用いて色に対して選択に応答する脳部位を側頭葉で特定した。その上で Matumora ら (2008) は、下側頭葉の AIT Color Area (AITC) のニューロンの活動が、行動実験で得られた色弁別閾値および選択確率の両方と相関があることを見だし、この部位が色弁別に深く関係していることを明らかにした。この成果は *Journal of Neurophysiology* 誌に公刊されている。また Yasuda ら (2010) は、鋭い色選択性を持つ細胞が集まる領域が PIT に限局され、かつおおまかな視野地図を持っていることを突き止めて、PITC と名付けた。さらに Yasuda ら (2010) は、神経解剖学的トレーサーを局所注入して線維連絡を調べ、AITC と PITC が選択的かつ双方向的に結合していることを突き止めた。いずれの成果も *Cerebral Cortex* 誌に公刊されている。

このように、色覚（心理現象）をもたらす生理学的基盤がどのようなになっているのかという問題は、これまでの小松研究室の中心的テーマであるが、さらに一歩前進し、着々と明らかになってきていると言える。

2. 質感の研究

小松研究室のこれまでの色知覚と形態視の生理学的研究を基礎に、近年は質感という、心理学では最も古くからアプローチされてきた重要な感覚の情報処理について解明に着手した。しかもこの課題は、クロスモーダルな感覚における視覚のはたらきという本質にせまる重要なテーマを掲げ、である。小松研究室は 2010 年度から新学術研究領域「質感脳情報学」をスタートさせてすでに多くの研究を進めており、その進歩は目を見張るものがある。Hiramatsu ら (2011) はさまざまな素材の画像を観察しているときの機能的イメージングを行い、低次視覚野での活動は素材の画像的特徴の類似度と高い相関があること、さらに腹側高次領野の活動変化は素材に対する 3 つの上位カテゴリと一致することを明らかにした。このことは腹側高次領野において心理的に異なる印象を与える素材カテゴリの基礎となる情報表現が形成されていることを示したもので、*NeuroImage* 誌に公刊された。

質感は当然のことながら触覚（手触り、重さなど）と視覚（テクスチャ、光沢など）の連合されたものであると考えられるため、今後は触覚と視覚情報がどのように統合されて質感がもたらされるかが明らかになることが期待される。このような異種感覚の統合の機構が脳内基盤として明らかにされれば、認知情報処理の本質も明らかにされてくる可能性がきわめて大きい。

3. 局所特徴の中間表現の研究

画像内の局所特徴に関する中間表現については、これまであまり明らかにされてこなかった。この問題に関して Ito & Komatsu (2004) は、V2 に角の角度に選択性を持つニューロンが存在することを明らかにした。さらに Ito & Goda (2011) が、その角度選択性の生理学的基盤を明らかにしている。これらの成果は *Journal of Neuroscience* 誌や *European Journal of Neuroscience* 誌に公刊されている。

以上のように小松研究室は、視覚の中心的側面である色覚と形態視、さらには質感に関して、心理量（行動）との関係を常に考慮しながら、階層処理における各レベルの情報表現とネットワークを一步一步確実に明

らかにしている世界的にも数少ない研究室であり、十分な成果を上げていると評価する。今後5年間で、形態視、色覚、質感が触覚などの他のモダリティとどの

ように結合して一つの物体の表象が作られているのかを明らかにされることを期待する。

2012年11月26日

第 III 部

本年度の研究活動 — 総括 —

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

ヒトの体の生理機能は、イオンチャネル、トランスポーター、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらが形成する分子複合体が基盤となり営まれている。したがって、これらタンパク質の機能とその制御メカニズムの解明は人体の生理機能を理解する上で必要不可欠である。一方、これら機能分子の異常、欠失は細胞機能の破綻を引き起こし、様々な疾患の病因と成り得ることから、その性状解明は極めて重要である。生理学研究所では、分子生理研究系（神経機能素子研究部門）、細胞器研究系（生体膜研究部門、機能協関研究部門、細胞生理研究部門）などにおいて本分野の研究が活発に進められている。今年度の特筆すべき研究成果として、以下が挙げられる。

(1) 3量体 G タンパク質 Gq はアセチルコリン受容体 M1 の活性化構造を安定化させる

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容体、G タンパク質等の構造と機能に関する研究を展開している。今年度は G タンパク質共役受容体の一つであるアセチルコリン受容体 M1 の活性化構造が 3 量体 G タンパク質 Gq と結合することにより安定化されることを最先端の光技術を駆使して明らかにした。リガンド分子が M1 受容体に結合するとそのシグナルが 3 量体 G タンパク質 Gq を介して細胞内に伝達されることはよく知られていたが、逆に Gq が M1 受容体に結合した際に M1 受容体は何らかの影響を受けるのかに関しては不明であった。神経機能素子研究部門では M1 受容体の生理的な構造変化をモニタリングできる FRET プローブの開発に成功し、Gq の M1 受容体への結合が与える効果について解析を行った。その結果、3 量体 G タンパク質 Gq が M1 受容体に結合すると、M1 受容体の活性化構造が強く安定化されることが明らかとなった。また、興味深いことにこの FRET プローブを用いることにより、M1 受容体が、典型的な膜電位センサーを有さないにも関わらず、脱分極電位条件下において、より強く活性化構造をとることが明らかとなった。今回の成果は M1 受容体の解析にとどまらず、様々な G タンパク質共役受容体の活性制御機構を理解する上で極めて重要な知見であると言える。本成果は *Neuropharmacology* 誌に発表された。

(2) PI4 kinase II α のパルミトイル化酵素の同定とその機能解析

生体膜研究部門では翻訳後修飾の一つであるパルミトイル化脂質修飾の解析を通じて様々な生理機能の解明に取り組んでいる。今年度は米国 Yin 博士との共同研究を通じて細胞内シグナル伝達に重要な役割を担う PI4 kinase II α がパルミトイル化修飾を受けることを明らかにした。PI4 kinase II α は PI(4)P を合成し、その標的蛋白質の機能を制御するとともに、セカンドメッセンジャー PI(4,5)P₂ の前駆体としてホスファチジルイノシトール脂質代謝を制御する。今回、生体膜研究部門では DHHC3, 7 が特異的に PI4 kinase II α をパルミトイル化し、その細胞内局在をダイナミックに制御することを見出し、*J Biol Chem* 誌にその成果を発表した。

一方、生体膜研究部門では昨年引き続き、神経細胞における興奮性シナプスの代表的な足場蛋白質である PSD-95 のパルミトイル化修飾の可視化を特異的なプローブと超高解像度顕微鏡を用いて明らかにしつつある（未発表）。さらに、長らく不明である脱パルミトイル化酵素の同定を生化学的手法を駆使して試みている。

(3) 細胞容積調節・細胞死誘導に関わるバイオ分子センサーの働きと分子メカニズムの解明

細胞は異常浸透圧環境下においても自身の容積を一定に維持する能力を持ち、この破綻は細胞死（アポトーシスやネクローシス）に深く関与する。これらのメカニズムには、容積センサー機能およびストレスセンサー機能をもった様々なイオンチャネルが関与している。今年度、機能協関研究部門ではアポトーシス初期で見られる細胞容積の持続的縮小化 (Apoptotic Volume Decrease, AVD) と呼ばれる現象に関わる分子メカニズムを次々と明らかにした (*Apoptosis* 誌, *Int J Mol Sci, Cells* 誌に発表)。一方、ネクローシス初期で見られる細胞容積の持続的膨張化 (Necrotic Volume Increase, NVI) は NaCl の流入によってもたらされるが、今回、心筋梗塞に伴う心筋細胞のネクローシス死が CFTR アニオンチャネルの活性化により救済されることを発見し、CFTR が心筋梗塞治療の標的分子と成り得ることを報告した (*Cell Physiol Biochem* 誌)。さらに、細胞

容積増センサーである VSOR、および Maxi-Cl チャンネルの制御メカニズムを明らかにした (J Cell Physiol 誌、Am J Physiol Cell Physiol 誌)。また、長らく分子実体が不明であった容積減センサーとして TRPM2 の C 末端一部欠失ヴァリエント (TRPM2- Δ C) をはじめて同定した (J Physiol 誌)。このように、細胞容積を精緻に調節する分子機構の全体像を着実に解明した。

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

細胞生理研究部門では、痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構に関して TRP チャンネルファミリーに焦点を当て研究を展開している。今年度は通常、体温域では活性化されない TRPM2 チャンネルが過酸化水素によるメチオニン残基の酸化修飾により体温域でも活性化されること (熱活性化温度閾値の低下) を発見した。この過酸化水素による TRPM2 チャンネルの機能増強はマウス腹腔マクロファージでも認められた。また、TRPM2 ノックアウトマウスの解析から過酸化水素による TRPM2 の感作機構は細菌感染時のマクロファージ機能の増強を担っていることが明らかとなった (PNAS 誌に発表)。さらに、細胞生理研究部門ではニシツメガエルとグリーンアノールト

カゲの TRPA1 チャンネルを単離し、その性状解析を行い、TRPA1 チャンネルの進化過程における機能多様性の獲得過程を明らかにした。このような種間多様性の比較研究は阻害剤の作用点を解明するにあたり貴重な知見をもたらすと考えられる (J Biol Chem 誌)。他にも「TRPA1 活性化および制御機構の解析」(Molecular Pain 誌) や「TRPV4 による表皮ケラチノサイトのバリア機能制御機構の解析」(Pflüger Archiv 誌) 等に関する研究成果を発表した。

将来に向けての展望

今後もイオンチャンネル、レセプター、センサー、酵素等の「機能分子」の働きとその制御メカニズムを世界最高水準の研究技術を駆使して解明し、人体の生理機能、病態機構の解明に貢献していく。また、目まぐるしく進歩している光操作技術 (例えば optogenetics) や超高解像度顕微鏡 (例えば STED、STORM) を用いて、新しい研究分野を開拓していくことが大いに期待される。さらに、研究所内外の研究者との共同研究を通じて、これら分子、細胞レベルで得られた詳細な知見がヒトやマウス等の個体レベルでの生理機能や病態機構の解明に直接貢献することが期待される。

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明

生体は、末梢で感知した個体内外の環境情報を脳で統合・処理し、その情報を使って各組織・臓器の機能を調節することで恒常性を維持し、外的変化に適応していく。生理学研究所では、生体が持つこの精緻な個体維持機構の解明を目指している。このために、脳内情報をやりとりする分子の動態から、単一ニューロン機能ならびに局所回路多様性の解析を通して、個体活動までを繋ぐ研究を展開している。

特定の分子と神経回路機能を結び付けるためには、その分子の発現が低下した局所回路を調べることが有効である。大脳皮質の神経回路形成に重要だと考えられているクラスター型プロトカドヘリンには多種のアイソフォームがあるが、個々のニューロンごとに、これらが4量体を形成している。クラスター型プロトカドヘリンの発現多様性が著しく低下したマウスでは、シナプス結合が大脳皮質全層にわたり激減しており、この多様性がシナプス結合形成に重要であることが分

かった。

神経系は多様な細胞タイプから構成されており、その機能を知るためにはタイプごとに活動をモニターしたり、刺激・抑制したりする必要がある。そのため、特定の細胞タイプの活動を光操作することができる遺伝子改変マウスの開発を行った。目的とする細胞だけで発現する遺伝子のプロモーターに tTA (テトラサイクリン制御性トランス活性化因子) の遺伝子を組み込んだマウス (tTA マウス) と、 β -actin 遺伝子部位にチャンネルロドプシン (ChR2) の発現を誘導する遺伝子 (tetO 遺伝子カセット) を組み込んだマウス (tetO-ChR2 マウス) を作成し、この2種の遺伝子改変マウスをかけあわせることによって、目的の細胞種でのみ ChR2 を安定かつ多量に発現させることを可能にした。実際、この技術を使い小脳グリア細胞を光刺激すると、そこからグルタミン酸が放出され、眼球運動の学習が促進されることが分かった。

情報処理回路を理解するために、in vitro だけでなく、in vivo で膜電位を解析することが必要であるが、これまでその適用部位は限られていた。脳幹にある青斑核細胞はノルアドレナリンを使って、覚醒や呼吸、循環、皮質の活動などを調節している。このノルアドレナリン細胞のシナプス応答を詳細に解析できる in vivo バッチクランプ法を開発した。生理的条件下に入力する興奮性や緩徐なシナプス応答だけでなく、GABA を介する抑制性のシナプス電流をも単離して記録・解析することができた。また、回路網の理解には、同定したニューロンタイプの in vivo での活動を解析する必要があり、傍細胞記録法はその一つである。この手法で、特定の視床核が新皮質のリズム形成に重要であることがわかった。

In vivo でのニューロン活動を解析するのに、2光子励起レーザー顕微鏡観察は特に有用である。体性感覚野の抑制性細胞活動を2光子顕微鏡で観察したところ、慢性疼痛群では正常群に比べてその活動が亢進していた。さらに、それらからの抑制作用も正常群に比べて亢進していた。拮抗薬でGABA受容体を抑えると疼痛行動が亢進し、GABA受容体機能を亢進させると、疼痛行動が減弱した。

生体調節機構には神経回路だけでなく、液性因子の役割も重要である。レプチンは、脂肪細胞から分泌された後、視床下部ニューロンのレプチン受容体に働き、

交感神経を活性化して骨格筋での糖の利用を促進する。レプチンは、インスリン欠乏性糖尿病を改善するが、その機構は分かっていなかった。レプチンによる骨格筋での糖利用促進作用が、視床下部腹内側核におけるレプチン受容体と、それによって活性化されるMEK/ERK経路を介することを明らかにした。

このように現在、恒常性維持機構や生体情報処理機構の解明のために、分子、細胞、局所回路、システム、行動にわたる解析が行われている。このために、従来の研究手法に加えて、光操作技術や二光子顕微鏡観察がさかんに行われ、ウイルスを使った遺伝子導入法も使われるようになってきている。今後、生体情報処理を、機能分子から個体行動まで含めて統一的に理解するためには、共同利用研究機関として、局所回路可視化を含めた階層融合イメージングを開発していく必要がある。一方、細胞内・細胞外記録の電気生理学手法や、免疫組織学的手法による分子局在解析、透過型電顕による形態解析は、引き続き、神経科学において重要な解析手法の地位を保つと考えられるが、それらの技術の高度化と継承なども生理学研究所の重要な役割となると考えられる。今後、in vivo 細胞内記録やイメージングデータを、従来の電顕による構造解析に加えて、さらに生理研に新たに導入された3D-SEMによる大規模構造解析と組み合わせる手法の開発は、階層を繋ぐために重要になってくると考えられる。

3 認知行動機能の解明

3.1 総括

生理学研究所においては、脳機能のシステム的理解を目指して、主に感覚認知情報研究部門、認知行動発達機構研究部門、生体システム研究部門の3部門が取り組んでいる。それぞれの研究室で独自の研究を行なっているが、以下のように研究課題や手法に共通点も多い。感覚・認知・行動・運動といった高次脳機能やそれに関係する意志、注意さらに意識といった問題についての理解を得るために研究を行なっている。そのために、ヒトに近縁で、脳活動を直接記録する上で代替のない優れたモデル動物であるサルを用いた実験を中心に行っている。時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法、とくに覚醒動物からのユニット記録という手法を基本としている。それに加え、(げっ歯類の)スラ

イス実験、神経解剖学、薬理学、遺伝子導入、fMRI、ヒトを用いた記録など様々な方法を組み合わせて脳活動を計測している。

感覚認知情報部門は、視覚および視覚認知の神経機構を研究対象として、主にサルの視覚野からニューロン活動を記録し、視覚情報の脳内表現や、認知による行動制御のメカニズムを調べている。具体的には、物体の表面の属性(色や明るさおよび質感)の脳内表現、それらの情報がどのように知覚や行動に関係しているのかを取り上げて研究している。単一ニューロン活動記録法以外に、無麻酔サルの機能的磁気共鳴画像法(fMRI)による脳機能イメージングも合わせて行っている。またこれらの問題についてヒトで心理物理学的手法による分析とfMRIによる脳機能イメージングの研究も行っている。

認知行動発達機構研究部門は、脳による運動制御、と

くに眼球のサッケード運動と手指の精密把持運動を対象として、神経回路の構造と機能、および神経回路が損傷された後の機能代償機構について研究を進めている。具体的には、サッケードの制御の中核である中脳上丘の局所神経回路、および上丘を中心とした大規模神経回路の機能解析、大脳皮質運動野（V1）を損傷したサル（盲視モデル）の視覚誘導性の行動及び認知機能、皮質から脊髄にいたる経路の詳細な機能、およびそれらが損傷した場合の手指の精密把持運動の機能回復メカニズム、さらにブレイン・マシン・インターフェース、特に人工神経接続と呼ばれる中核や末梢神経系を外部機器を通じて結合して機能を補綴するシステムに関する基礎研究などである。

生体システム研究部門は、随意運動の脳内メカニズムを明らかにするために、正常な動物における大脳基底核を中心とした運動関連脳領域の線維連絡と働き、大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害の治療メカニズムなどについて研究を行なっている。具体的には、大脳基底核を中心とした線維連絡の解析、課題遂行中のサルからの神経活動記録、パーキンソン病やジストニアなどの大脳基底核疾患モデル動物からの神経活動記録、それらのモデル動物に治療を加えた際の神経活動解析、などである。

認知行動発達機構研究部門と生体システム研究部門は、脳科学研究戦略推進プログラムに参加し、ウィルスベクターを用いて霊長類の特定の神経回路の機能を操作する技術の開発、及びブレイン・マシン・インターフェースの開発に携わっており、本年度が最終年度である。感覚認知情報部門は、科研費新学術領域「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」を代表として推進している。本領域は、日常生活で極めて重要だがこれまで研究が進められてこなかった「質感認知」の機能を取り上げ、その性質やメカニズムの理解を分野融合的に進めることを目的として、脳科学分野だけではなく、心理物理学や工学といった異分野間の研究者ネットワークで共同作業を行っている。

4 より高度な認知行動機構の解明

4.1 背景

人間を対象とした脳研究は、近年の科学技術の進歩に伴う検査法の急速な進歩により、様々な高次脳機能、

3.2 展望

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

さらに、以下のような新たな手法も積極的に用いている。

- 1) 神経活動から情報を抽出して外部機器を操作したり、逆に情報を注入して脳活動を操作するブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発にかかわる基礎研究を行っている。情報抽出は神経情報の脳内表現そのものであり、多点同時記録などの記録技術も有用である。また、情報注入により、因果関係の実証にも踏み込めることから、脳研究の手段としても有用である。
- 2) ウィルスベクターを用いて霊長類の脳での遺伝子発現を操作することにより、特定の神経回路の活動性を変化あるいは除去したり、受容体などの物質発現を操作する。本方法により、特定の神経回路やニューロンが担う神経情報を明らかにすることを通じて、高次脳機能の物質的基盤が明らかになると期待できる。
- 3) fMRI のサルへの適用は、広い脳領域で特定の刺激や行動に関わる活動をマッピングする上で極めて有効な手段であり、高次脳機能研究に広く応用可能である。生理学研究所は動物実験のできる MRI 装置があるという国内では数少ない環境であり、将来的に共同利用の一つの有力なリソースとして期待される。
- 4) げっ歯類には、多くの遺伝子改変動物や疾患モデル動物が存在するが、in vivo での解析は殆ど行われてこなかった。霊長類に加え、必要に応じてげっ歯類、とくに覚醒下状態からの神経活動記録も行う。

特に認知機能が解明されるようになってきた。電気生理学的には脳波と脳磁図 (MEG)、脳血流解析ではポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)

と近赤外線分光法 (NIRS) が利用可能であり、これらの手法は、非侵襲的脳機能イメージングと総称されている。また、頭皮上から磁気を与えることにより脳内に電気刺激を与え、脳内の様々な部位の機能を興奮あるいは抑制することにより、その機能をより詳細に知る検査法 (経頭蓋的磁気刺激法、TMS) の研究も進んでいる。生理学研究所は、このような手法を統合的に用いることにより、高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指し、非侵襲的脳機能イメージング研究に関する日本のパイオニアとして、世界的な業績をあげてきた。

4.2 社会能力の神経基盤と発達

非侵襲的脳機能イメージングの研究の重要な対象として、社会能力がある。これは他者と円滑に付き合う能力をさし、社会生活を送るために必須で、言語性・非言語性のコミュニケーション能力を基盤とした高次脳機能と捉えられる。その神経基盤および発達期における獲得過程については不明の点が多い。他方、科学技術の加速度的な発展による情報化、少子化、高齢化などによる、人とりわけ子どもを取り巻く生活環境や社会環境の急激な変化に対応するために、社会能力の重要性は増加してきている。「社会脳 (social brain) 研究」と称されている一連の研究は、これまで解明がほとんど行われてこなかった、動機付けや意味付けといった人間の最も高度な認知行動機構の解明を目指しており、社会的にも大きな注目を集めている分野である。成人を対象としたイメージング研究によって、社会脳と呼ばれる脳領域の機能解剖の一端が明らかとなりつつある。

一方で、発達途上の脳活動を直接観察することも極めて重要であり、様々な技術的困難を解決しつつ研究が進められている。例えば、顔は社会的信号として極めて重要であり、その認知機構と神経基盤は成人で詳細に調べられてきたが、その発達過程は明らかではない。近年乳児の脳活動計測法として NIRS を用い、乳児の脳内での顔認知機能の発達が解析の対象となりつつある。このような研究背景のもと、文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「学際的研究による顔認知のメカニズムの解明」(2008 年～2012 年度、領域代表者 生理学研究所 柿木隆介 教授) により、「顔認知機能の解明」をキーワードとして、心理学、脳科学、医学、工学、情報学などの幅広い分野の学際的な研究者を結集して研究が展開された。最終的には、可能な限

りその成果を社会に還元することを目的として大規模な研究班を組織し、全国規模で新たな研究潮流を形成しつつある。

一方、文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム 課題 D 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発 (2009～2013 年度、分担機関 生理学研究所) により、実際のヒト社会行動における社会能力計測技術として、集団の脳機能・視線・行動計測法の開発を進めている。例えば、2 個体間の相互作用とその神経基盤を研究する目的で、2 台の高磁場 (3 テスラ) MRI 装置を用いた脳機能同時計測 (dual functional MRI) 手法を開発した。なお dual functional MRI は 2009 年度末に生理研研究棟地階に導入を完了し、2010 年度より運用開始した。種々の調整をへて、2011 年度より共同利用に供されている。

4.3 新たな研究動向

社会脳の研究において端的にみられるように、非侵襲的脳機能イメージングを介して、文理融合型研究が急速に進みつつある。一例として、文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究」(2010 年～2014 年度、領域代表者 高知工科大学 赤澤 威 教授、分担代表者 生理学研究所 田邊宏樹 助教) を挙げる。これは、20 万年前の新人ホモ・サピエンス誕生以降、アフリカを起点として世界各地で漸進的に進行した新人と旧人ネアンデルタールの交替劇を、生存戦略上の問題解決に成功した社会と失敗した社会として捉え、その相違をヒトの学習能力・学習行動という視点にたって調査研究する。そして交替劇の原因を、両者の学習能力差に求め、その能力差によって生じた文化格差・社会格差が両者の命運を分けたとする作業仮説 (学習仮説) を検証するという試みである。

- (1) 旧人・新人の間に学習行動差・学習能力差が存在したことを実証的に明らかにすること
- (2) 旧人・新人の間に学習能力差・学習行動差が生ずるに至った経緯を理論的かつ実証的に明らかにすること
- (3) 旧人・新人の間の学習能力差・学習行動差の存在を両者の脳の神経基盤の形態差という解剖学的証拠で明らかにすること

を研究の方向性としており、人文系・生物系・理工系諸分野の研究者による新たな視点や手法に基づく異分野連携研究が謳われている。

この研究は、考古学・文化人類学・発達心理学・進化生物学・進化年代学・バイオメカニクス・自然人類学・認知神経科学などの研究者が一堂に会し有機的に連携しながら、旧人ネアンデルタールと新人サピエンスの交替劇の真相を両者の学習能力差によるものという仮説の検証を多角的に行うものである。このような研究は既存の学問分野内だけでは到底その目的を達成することができず、真の文理融合を求められる。

生理学研究所では、主に「旧人・新人の間の学習能力差・学習行動差の存在を両者の脳の神経基盤の形態差という解剖学的証拠で明らかにすること」を目的に、主に計算論的解剖学と脳機能イメージング手法を駆使し、上記に挙げた他の研究分野の研究者と協力しながら研究を行っている。具体的には、

- (1) 現代人の学習能力に関する脳機能マップの作成
- (2) 旧人ネアンデルタールの脳を化石頭蓋骨から推定・復元

という2つのテーマを軸に研究を進めている。

学習仮説は、学習能力の相違によって同じ外的条件の変化に対して伝統文化を堅持しながら対処した旧人ネアンデルタール社会と新文化を継起的に創出しながら対処した新人サピエンス社会とが対峙する時代状況が生まれ、両社会の間に生じることになった文化格差・

社会格差が結局両者の命運を分けたというものである。生理研では新人サピエンスを創造性のある社会の住人と考え、そのような社会を形成・維持する脳の機能として社会能力が重要であるとの仮説のもと、その脳機能マッピング研究に精力を注いでいる。2012年度は生理研に設置されている3つのMRI装置(single MRI, dual fMRI system)を駆使し、社会能力のベースとなる共同注意や模倣の神経基盤および創造性に関する内的動機付けについての脳機能イメージング実験をおこない、現在解析を進行中である。また、我々のもう1つの取り組みである旧人の脳復元については、共同研究者より得られた旧人の復元頭蓋骨CTデータと現生人類の頭部MRIデータを同一プラットフォームで取り扱う手法を考案し、旧人の化石脳作成と現生人類の脳形態と機能を直接比較できる道筋をつけた。現在は協同して各ステップの問題点を洗い出しながら、統合プラットフォームによる解析手法を早期に確立できるよう研究を進めている。今後は、実際に旧人の脳を復元し、現生人類の脳機能マッピング研究で得られた知見を参照しつつ、新人と旧人の脳の詳細な比較をおこなう予定である。

このような研究動向から、生理学研究所は、大学共同利用機関として、広範囲にわたる学際的研究を推進する上で、重要な役割を果たしていくことが期待される。

5 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

社会的機能まで含めたヒト脳は最も高度かつ複雑な生物器官である。その複雑さは空間的、時間的階層構造と各階層における構成ユニット間のネットワーク構造に起因する。一方脳の働き(機能)を見ると階層毎に個別機能はあるものの統合されれば知覚などに見られるように高次単一機能として立ち現われる。ある意味で単純である。超複雑システムとしての脳階層ネットワーク構造に支えられた脳機能の統合的単純さを最先端脳科学は脳内信号の情報処理機構として理解する立場を取っている。しかしコンピュータ的固い論理機械に比べると脳は外界に応答し自律的に神経セルアセンブリを形成するダイナミックな創発系のように見える。この創発系は外部入力に応答し内部状態を再定義し変容する階層化ネットワークシステムである。

生理学研究所では、このような階層化ネットワークシステムを解析する手法の一つとして、4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発を目指している。目

的は脳科学の根源的問題「脳情報構造の自発的生成」問題の解決である。そのために各階層の脳内信号の時空記述と情報生成の基本である階層間統合を可視化し得るシームレスイメージングシステムの構築を行う。

2012年度「階層間をつなぐ研究機器として、CRESTプログラム(永山)の中で完成した光学・電子ハイブリッド顕微鏡を用いて蛍光蛋白質ラベル細胞における電顕・蛍光同時観察を行い新しい発見があった。分子レベルから脳回路をシームレスに繋ぐ方法としては、重本や川口が凍結切断レプリカ免疫電子顕微鏡法やコネクトミクス法を機能的アッセイと組み合わせる手法を開発している。位相差電子顕微鏡を用いた応用が引き続き進展している(Inayoshi et al. Micron 2012)。特に膜電位イメージングについて永山が米国Yale大学との共同研究を進めており、カチオンチャネルを埋め込んだリポソーム系に関し、内外のカリウムイオン濃度差に伴う膜電位が電子顕微鏡の位相コントラストと

して観察された (Chen et al. Biophys J 2012)。また位相差電子顕微鏡法を超高圧領域に応用として線型加速器と融合した 500keV クライオトモグラフィ-超高圧電子顕微鏡の開発整備が行われた。

2光子励起顕微鏡技術の展開は、引き続き鍋倉らにより行われており脳科学研究において先導的役割を確立するとともに、補償光学を用いた多様な部位への応用展開を図っている。得られた各階層レベルのイメージの統合化手法については、自然科学研究機構新分野創成センターイメージングサイエンス研究拠点の専任研究員が新たにリクルートされ生理研との共同研究が進んでいる。またコネクティクスを実現するためのダイヤモンド切削型走査電子顕微鏡が導入され、今年度中にはさらに高性能の2台目が導入される。これらを使った計画共同研究も発足し、既に10件程度の応募が集まっている状況である。従来連続切片法に頼っていた電顕レベルでの3次元解析が今後飛躍的に効率化されることが期待されている。

マクロレベルにおいては、ヒトの高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指して、機能的MRI、近赤外線分光法、脳磁図などの非侵襲的脳機能イメージング法を駆使して、研究を進めている。

その重要な対象のひとつとして、社会能力がある。これは他者と円滑に付き合う能力をさし、言語性・非言語性のコミュニケーション能力を基盤とした高次脳機能である。その重要な要素のひとつである顔認知処理の発達過程を明らかにするため、近赤外線分光法を用いて乳幼児の神経活動計測を展開しており (Kobayashi et al. 2012ab; Yamashita et al. 2012)、新領域を拓きつつある。2個体fMRI同時計測をさらに進展させるため、3T装置2台から構成される同時計測用MRIシステムを生理研研究棟地階に導入して、異なるタイプの共同注意に係わる神経基盤を明らかにした。共同注意に伴うアイコンタクトによって、右前頭前野の神経

活動の共鳴現象が観察された。さらに自閉症者と健常者のペアでは、右前頭前野の神経活動に同期が消失すること、自閉症者のみならず健常者でも共同注意課題の成績が低下すること (Tanabe & Kosaka et al. 2012) から、右前頭前野の神経活動同期は、共同注意課題に重要な役割をはたすと考えられた。今後、複雑な人間の社会行動の神経基盤とその発達機構解明に資することが期待される。

Inayoshi Y, Minoda H, Arai Y, Nagayama K, (2012) Direct observation of biological molecules in liquid by environmental phase-plate transmission electron microscopy. *Micron* 43:1091-1098.

Chen Y, Shigematsu H, Nagayama K, Sigworth F. J., (2012) Measuring membrane potentials with cryo-EM, *Biophysical Journal*:102 (Supplement 1) 395a

Kobayashi M, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012a) Size-invariant representation of face in infant brain: fNIRS-adaptation study. *NeuroReport* (in press).

Kobayashi M, Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012b) Do infants recognize the Arcimboldo images as faces? Behavioral and near-infrared spectroscopic study. *J Exp Child Psychol* 111:22-36.

Yamashita W, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012) The effect of gaze direction on three-dimensional face recognition in infant brain activity. *NeuroReport* (in press).

Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munesue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N (2012) Hard to “tune in”: neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6:268.

6 遺伝子改変動物技術の開発

6.1 霊長類

大型の霊長類であるマカクザルについては、海外 (米国) では、受精卵への遺伝子導入でトランスジェニック動物を作成したという報告があるが、世代交代に時間を要する (生殖年齢に達するのに4-5年) ので、実際に

はあまり現実的ではない。そこでライフサイクルの短いコモンマーモセットを対象としてトランスジェニック動物の作製が試みられ、2009年の実験動物中央研究所と慶應義塾大学のグループが、世界に先駆けて germ line transmission するトランスジェニックマーモセットの作製に成功した (Sasaki et al. *Nature* 2009)。自然科学研究機構では、生理学研究所の伊佐正教授が拠

点長を務める文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム課題Cにおいて、生理研の教授を併任する基生研の山森哲雄教授が中心となってマーマセットの飼育・繁殖と胚操作を行う施設を実験動物中央研究所、慶應義塾と連携して立ち上げ、遺伝子改変動物作製技術の技術移転を受けた。そして、「脳科学研究に有用なマーマセットライン」の作製を行っている。

一方、中枢神経系に遺伝子導入を行うにはウィルスベクターを用いる方法がより簡便である。脳科学研究戦略推進プログラムの実施にあたり、生理学研究所では、2009年度より動物実験センターの一角に霊長類専用の遺伝子導入実験室（P2）を立ち上げ、アデノ随伴ウィルスベクターやレンチウィルスベクターを用いた遺伝子導入を霊長類（マカクザル、マーマセット）を対象として行ってきた。その結果、福島県立医科大学の小林和人教授、京都大学の渡邊大教授との共同で、新たに開発された、神経終末から細胞体に向けて高頻度に逆行性に輸送される改変型レンチウィルスベクターと、細胞体部位に注入する順行性アデノ随伴ウィルスベクターに2重感染したニューロンにおいてのみ、新規開発された高感度 Tet-ON 系によって増強型破傷風毒素を発現するようにしたことで、経路選択的・可逆的に神経伝達を遮断する技術の開発に成功し、世界で初めてマカクザルでの行動制御に成功した (Kinoshita et al. Nature 2012)。このような脳科学研究戦略推進プログラムで開発された新規のウィルスベクターなどを広く国内で共同利用してもらうため、生理学研究所では2012年度より、脳機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室を設置し、小林憲太准教授の着任

を得て、ウィルスベクターの作製・提供・技術移転などを開始している。

6.2 げっ歯類

生理学研究所では、マウスでは外来遺伝子導入ならびに内在遺伝子改変した個体の作製技術を、ラットでは外来遺伝子導入した個体の作製技術をルーチに提供している（平林研）。その作製サービスを提供するための実験室は、山手2号館2階胚操作室（ラット用；P1A）および2号館7階の行動・代謝分子解析センター遺伝子改変動物作製室内 培養室・インジェクション室（マウス用；P1A）などからなっている。

ラットにおいて内在遺伝子改変個体を作製する技術を開発するに当たり、平林研は多能性幹細胞の樹立に取り組み、ようやく生殖系列寄与能を持つ近交系ラット由来の胚性幹（ES）細胞株や人工多能性幹（iPS）細胞株の樹立に成功した。またこれら ES 細胞を使って、東大医科研 中内啓光 教授、東大院 前多敬一郎 教授との共同研究によって、相同遺伝子組換え法により作製した変異導入 ES 細胞から免疫不全ラットおよびメタスチンニューロン欠損などのノックアウト（KO）個体の獲得、さらにラット ROSA 遺伝子座に蛍光蛋白遺伝子を相同組み換えさせたノックイン（KI）ラットの作製にも成功している。このように幹細胞に相同遺伝子組換えを施して KO/KI ラットを作製できる環境が生理学研究所内に整い、計画共同研究において内在遺伝子改変したラット個体の作製技術を提供することが可能となった。

第 IV 部

本年度の研究活動

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

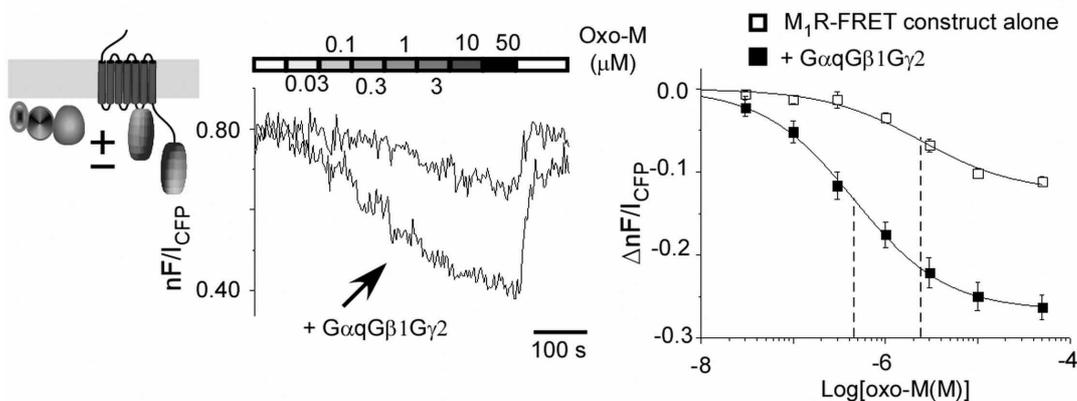
神経機能素子研究部門では、イオンチャンネル、受容体、G 蛋白質等の構造と機能に関する研究を展開している。具体的には (1) ATP 受容体チャンネル P2X₂ の、膜電位依存性ゲーティングの分子機構、およびチャンネル分子内における活性化シグナルの流れの解析、(2) Family C に属する Orphan 代謝型受容体 Prrt3 の分子機能の解明に向けたノックアウトマウスを用いた行動生理学的解析等、(3) G タンパク質結合型受容体の動的構造変化と機能調節機構、そしてシグナリングの多様性の解析、(4) KCNQ1-KCNE1 チャンネル複合体の会合の動的変化と構造基盤の解析、(5) Kv4.2 チャンネルのゲーティングの副サブユニット KChIP4 による調節機構の解析、(6) hERG チャンネルの極めて緩徐な脱活性化の分子機構の解析、(7) TRPA1 チャンネルのリガンドおよび温度依存的活性化機構の解析を、学際的アプローチにより進めている。2012 年の発表論文のうち代表的なもの、Tateyama M & Kubo Y. Binding of Gq protein stabilizes the activated state of the muscarinic receptor type 1. *Neuropharmacology* (in press) の内容を以下に紹介する。

G タンパク質結合型アセチルコリン受容体 M1 は、脳や交感神経節細胞等に発現し、M 電流の抑制等に関わる重要な膜機能タンパク質である。

M1 受容体のシグナルは 3 量体 G タンパク質に伝達されるが、逆に、G タンパク質の結合が M1 受容体にどのような作用を及ぼすかについては、不明な点が多い。

我々は、M1 受容体の第 3 細胞内ループと C 末端細胞内領域にそれぞれ蛍光タンパク質 CFP と YFP を付加したコンストラクトを作成して HEK293 細胞に発現させ、その活性化状態を FRET の低下として捉えた。特筆すべきこととして、これまでに報告されたコンストラクトと異なり、我々の作成した第 3 細胞内ループに構造的余裕を持たせたコンストラクトは、正常な G タンパク質の活性化機能を保持していた。そのため、M1 受容体活性化構造に対する G タンパク質の作用についての研究が初めて可能となった。3 量体 G タンパク質を共発現させることにより、リガンド投与による M1 の FRET 変化は、その振幅が増大し、また、リガンドに対する感受性が高まった。また、リガンド除去時の脱活性化の速度は低下した。このことから、G タンパク質の結合が、M1 受容体の活性化構造を安定化することが示された。

G タンパク質結合型受容体のいくつかについて、膜電位センサーを有しないにも関わらず、膜電位による活性化の制御を示すことが知られている。そこで、作成したコンストラクトを用いて、M1 受容体が膜電位依存的構造変化を示すかを解析した。FRET 解析の結果、脱分極電位では、リガンド投与時の活性化に伴う構造変化が加速し、さらに、変化の振幅が増大することが観察された。この結果から、M1 受容体が脱分極電位でより強く活性化構造をとることが示された。



ムスカリニックアセチルコリン受容体 M1 の、リガンド投与による構造変化の FRET 解析による検出、および G タンパク質共発現による活性化状態の安定化

M1 受容体に 2 色の蛍光タンパク質を付加し、リガンド Oxo-M 投与に伴う構造変化を FRET の低下として捕らえた。3 量体 G タンパク質を共発現させることにより、FRET の変化は増強し、また、リガンドに対する感受性が増強 (K_d 値が低下) した。

1.2 分子神経生理研究部門

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

1. 神経幹細胞の発生・分化制御

神経幹細胞の増殖や分化に重要な遺伝子としてヒストンにユビキチン化因子 Brel を同定し、その機能喪失により神経幹細胞の増殖や分化が抑制されることを明らかにした。また、発生期脊髄における神経幹細胞の成長因子などの分泌因子による分化制御が、プロテオグリカン (PG) によってどのように調整されているか解析した。ヘパラン硫酸やケラタン硫酸の合成酵素を欠損したマウスを解析し、正常な PG を欠失することで神経幹細胞からの神経細胞およびオリゴデンドロサイト (以下 OL) への分化が異常になることを見出した。今後は、PG と成長因子の相互作用を詳細に解析することで、発生期脊髄における神経幹細胞の分化が PG によってどのように制御されているか、その機構解明に取り組む。

2. オリゴデンドロサイトの発生・分化・形態形成

中枢神経系 OL は、一つの細胞が複数のニューロン軸索に対してミエリンを形成することが知られている。この際、OL がどのようにして軸索を選定し、その本数を決定するかについては未だよく分かっていない。複数のニューロンが同調して OL による伝導速度調節を受けている可能性が報告されたため、脳の高次機能を理解する上で重要な研究課題である。近年、液性因子のみならず、機械的刺激による細胞内化学シグナルの活性化 (Mechanotransduction) によって、様々な細胞の性質が制御されることが明らかとなってきている。機械的刺激に対する OL の応答と、ミエリン形成過程への影響を調べた結果、Mechanotransduction において重要な役割を担う因子の幾つか、ミエリン形成において重要な機能を果たすことを見出した。また OL 一細胞あたりのミエリン形成本数が減少するノックアウトマウスや、生体内で OL の形態を詳細に解析できるトランスジェニックマウスを用いて、生体内 OL によるニューロン軸索の選定、相互作用機構と、ミエリ

ンの形成本数の決定機構の解明に取り組む。

3. グリア細胞の機能と病態

グリア細胞の病態として脱髄性疾患とアストロサイト病の一つとしての MLC を取り上げている。脱髄性疾患の病態として重要なことは病状が進行すると再髄鞘化の抑制されることである。われわれは髄鞘再生時期に発現するシスタチン F 発現を抑制すると脱髄症状が悪化することを明らかにし、シスタチン F は髄鞘再生に必要な因子であることを見出した。また、MLC の病因遺伝子である Mlc1 を過剰発現させたところ、正常な遺伝子でも変異 Mlc と同じ症状の現れることを見出した。

4. グリオトランスミッターのイメージング

グリア細胞は伝達物質を放出することによってシナプス伝達を調節する。名古屋大学曾我部グループと共同でルシフェリン反応による発光を高感度カメラで観察する方法により、培養大脳皮質アストロサイトのグルタミン酸刺激による ATP 放出を観察した。開口放出やチャンネルの阻害剤添加で放出の持続時間や強度は減少したが、どの阻害剤を用いても放出イベントの数は減少しなかった。さらにすべての阻害剤を合わせて投与しても放出数は減少したが、完全には抑えられなかった。このことは ATP 放出メカニズムが多岐に渡っていることを示唆している。培養細胞のみならず海馬スライスでも ATP 放出を確認している。また東京大学廣瀬教授の開発したグルタミン酸放出可視化法を用いて、アストロサイトからのグルタミン酸放出メカニズムの解明に取り組む。

5. N-結合型糖鎖の構造決定と機能解析

我々は N 結合型糖鎖の微量解析法を開発し、SDS-PAGE と組み合わせることで目的糖蛋白質の糖鎖構造を同定する技術を開発した。昨年度はこの解析法を用いて末梢神経系髄鞘に多量にある硫酸化糖鎖を同定した。今年度は GlcNAc-6-sulfotransferase1 が末梢神経系に特異的に発現していること、またこの硫酸基転移酵素のノックアウトマウスで硫酸基が消失することから、この酵素が硫酸基を糖鎖に付加していることが分かった。また、脳特異的に発現している 6-sialyl Lewis X 構造を有している糖タンパク質の候補を数個に絞ることができた。

2 細胞器研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門ではシナプス伝達制御メカニズムを分子レベルで解明し、その機能障害がどのようにして‘てんかん’等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにする。当研究部門では独自に同定した1) パルミトイル化脂質修飾酵素 DHHC 蛋白質、および2) てんかん関連リガンド LGI1・ADAM22 受容体を起点としてシナプス可塑性の根幹を成すと考えられている AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の制御機構を解明することを目指している。これらの中で、2012年に発表した以下の論文と現在進行中の研究について紹介する。Lu D et al. J Biol Chem 287:21856-21865 (2012)

1. DHHC パルミトイル化酵素は PI4 kinase II α 蛋白質の細胞内局在を制御する

私共は DHHC パルミトイル化酵素の新規基質として細胞内シグナル伝達に重要な役割を担う PI4 kinase II α を同定した。PI4 kinase II α は PI(4)P を合成し、その標的蛋白質の機能を制御するとともに、PI(4,5)P₂ の前駆体としてホスファチジルイノシトール脂質代謝を制御する。神経細胞においては PI(4)P はシナプス小胞にも存在し、シナプス伝達の制御にも重要な役割を果たす。今回、私どもは DHHC3, 7 が特異的に PI4 kinase II α をパルミトイル化し、その細胞内局在を制御することを見出した。

一方、私どもは昨年引き続き、神経細胞における興奮性シナプスの代表的な足場蛋白質である PSD-95

のパルミトイル化修飾の可視化を、特異的なプローブと超高解像度顕微鏡を駆使して進めている（未発表）。

2. LGI1 変異により生じるてんかんの分子病態の解明

てんかんは人口の約 1% に見られる一般的な神経疾患で、神経細胞、神経回路の異常発火が主たる原因と考えられている。LGI1 はヒトのある種の家族性部分てんかん家系で変異が見られる神経系に特異的な分泌蛋白質である。これまでに、私共は 1) LGI1 の脳内受容体として ADAM22、ADAM23 を同定し、2) LGI1 が ADAM22 を介して AMPA 受容体を介したシナプス伝達を促進すること、3) LGI1 ノックアウトマウスでは致死性てんかんが必発し AMPA 受容体を介したシナプス伝達が低下することを見出している。

現在、ヒトで報告されている LGI1 のミスセンス変異体に着目し、LGI1 の生理機能ならびに、病態機構の解明を目指している。私共は LGI1 の変異体を分泌不全型と分泌型に分類し、それぞれを発現する 2 種類の LGI1 変異マウスを作成し、生化学的、組織化学的に LGI1 変異体の機能欠損がもたらす機能障害を検討している。その結果、分泌不全型は小胞体に留まること、分泌型は分泌後に ADAM22 との結合が選択的に阻害されていることを見出した。このように、LGI1 とその受容体 ADAM22 の結合が脳の興奮性を一定レベルに維持するのに必須な役割を果たすことを明らかにしつつある（未発表）。

2.2 機能協関研究部門

私達の部門は1992年以来、細胞容積調節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、センサ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。また、網膜における視覚情報処理のメカニズムを解明するための研究も行っている。2012年度は、主として次の3研究課題に取り組んだ。

1. 細胞容積調節とその破綻としての細胞死誘導のメカニズム

アポトーシスには細胞容積の持続的縮小化が伴われる。Apoptotic Volume Decrease (AVD) と呼ばれるその誘導初期相（アポトーシス刺激後数分～2時間）は、 K^+ 及び Cl^- チャネル活性化によってもたらされる。今回私達は、AVD時には細胞内遊離 K^+ 、 Cl^- 濃度の減少が見られること、そしてこの KCl 流出による容積減少の結果、細胞内 Ca^{2+} 動員がもたらされ、その後にかスパーゼ3の活性化が引き起こされることを明らかにした (Dezaki et al. 2012 Apoptosis)。また、アポトーシス誘導時の p38 や JNK などの MAPK の活性化は、AVDの上流ではなく下流の現象であることを明らかにした (Hasegawa et al. 2012 Int J Mol Sci)。更には、アポトーシス時に発生するイニシエーター・カスパーゼ8/9活性化や、ミトコンドリア機能不全も、AVDの下流の現象であること、そして、AVDはいかなるカスパーゼの活性化にも依存しないことを明らかにし、刺激後2時間以上ではそのAVDの持続に重畳して、カスパーゼ3依存性の更なる細胞縮小化が引き起こされることを明らかにした (Maeno et al. 2012 Cells)。

一方、ネクローシスには持続的細胞膨張が伴われる。その誘導初期相は $NaCl$ 流入によってもたらされ、Necrotic Volume Increase (NVI) と呼ばれる。今回、虚血・再灌流によって引き起こされる心筋梗塞に伴われる心筋細胞のネクローシス死は、CFTR アニオンチャネルの活性化によって救済されることを、in vivo、in vitro 両実験系で証明し、CFTR が心筋梗塞治療のターゲットとなりうることを示した (Uramoto et al.

2012 Cell Physiol Biochem)。

2. バイオ分子センサーチャネルの分子メカニズムの解明

細胞容積増センサーである容積感受性外向整流性アニオンチャネル (VSOR) は、細胞膨張によって活性化されるが、その分子メカニズムは不明であった。今回、容積増加時には、ACTN4 が ABCF2 の N 末端領域と分子間相互作用することによって、正常時における ABCF2 による VSOR 活性化抑制を解除することが、そのメカニズムであることを明らかにした (Ando-Akatsuka et al. 2012 J Cell Physiol)。

もう1つの容積増センサーであるマキシ・アニオンチャネル (Maxi-Cl) の分子は未同定であるが、今回、その候補とされてきたパネキシン1は別個の異なる分子であること、そして両者は独立して細胞からの ATP 放出路を与えることを明らかにした (Islam et al. 2012 Am J Physiol Cell Physiol)。

一方、容積減センサーである Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC) の分子実体も未同定であったが、今回、それが TRPM2 の C 末端一部欠失ヴァリエント (TRPM2- Δ C) であることをはじめて明らかにする共に、その活性化には CD38 (cyclic ADP ribose hydrolase) との分子間相互作用が必要なことを示した (Numata et al. 2012 J Physiol)。

3. 網膜における視覚情報処理のメカニズム解明とメラノプシンによる光操作法の確立

網膜は光を感じて電気信号に変換し、その情報を脳中枢につたえると共に、視覚情報から色や境界、動きなどの特徴抽出を行う複雑な情報処理を担っている。今回、これまでに私達が開発した成熟網膜培養組織を用いた研究をすすめ、網膜視細胞と色素上皮細胞の間で SLURP-1 が分泌性物質として機能していることをつきとめた (Matsumoto et al. 2012 PLoS One)。また、網膜神経節細胞で見つかった光感受性色素メラノプシンの異所性発現によるオレキシン神経細胞の光操作に成功し、in vivo マウスのオレキシン神経細胞への青色光照射で、マウスを覚醒させることに成功した (Tsunematsu et al. 2012 Neurosci Res)。

2.3 細胞生理研究部門

TRP チャンネルに焦点をあてて痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構の解析を進めている。

1. TRPA1 活性化および制御機構の解析

第一級アルコールが炭素鎖長依存的に TRPA1 を活性化して痛みを惹起することを明らかにし、亜鉛が活性化に関わることを見いだした (Pflüger Archiv, 2012)。ワサビに含まれる 2 つの isothiocyanate 成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MSITC) と 6-(methylthio)hexyl isothiocyanate (6-MTITC) が TRPA1 を活性化することを明らかにした (Chemical Senses, 2012)。自然に存在する鎮痛薬を探索する目的で、TRPM8 を活性化して TRPA1 を阻害する物質をスクリーニングして、1,8-cineole がそうした性質をもつ理想的な物質であることが明らかになった (Molec Pain, 2012)。

2. TRPV4 による表皮ケラチノサイトのバリア機能制御機構の解析

マウス表皮ケラチノサイトで温かい温度で活性化する TRPV4 が β カテニン、E カドヘリンと複合体を形成してアドヘレンスジャンクションを強めて表皮バリア機能維持していることを報告した。ヒト皮膚標本を用いて TRPV4 が同様に表皮バリア機能に関わっていることを明らかにし、温度と TRPV4 化学物質によってダメージからの回復も大きく促進されることが明らかになった (Pflüger Archiv, 2012)。

3. TRPM2 の過酸化水素による感作機構の解析

過酸化水素処理によって HEK293 細胞に発現させた

TRPM2 の熱応答が増強されることが分かった。この増強は過酸化水素による TRPM2 の熱活性化温度閾値の低下 (感作) によることが明らかになり、過酸化水素によって酸化される TRPM2 のメチオニン残基を点変異体によって同定した。マウス腹腔マクロファージでも同様の過酸化水素による TRPM2 機能増強が観察され、TRPM2 欠損マクロファージでは消失していた。TRPM2 欠損マウスのマクロファージでは、サイトカインの産生や微少な温度上昇による貪食能の増強が観察されなかったことから、TRPM2 は細菌感染時にマクロファージで産生される過酸化水素で酸化されて機能増強し、マクロファージ機能を増強させて感染に対処するものと考えられた (PNAS, 2012)。

4. カエルおよびトカゲ TRPA1 チャンネルの遺伝子クローニングと機能解析

哺乳類 TRPA1 は冷刺激感受性をもつか温度感受性を持っていないと考えられている。TRPA1 は進化上で TRPV1 よりはるか古くからあり、昆虫では複数の TRPA1 が熱センサーとして機能することがわかっている。最近、毒ヘビ TRPA1 がピット器官での温度受容に関わっていることが報告されたので、ニシツメガエルとグリーンアノールトカゲの TRPA1 を遺伝子クローニングしたところ、どちらも 30-40 度の熱刺激で活性化する熱センサーとして機能することが分かった。化学物質感受性は保存されていた。ニシツメガエルでは感覚神経細胞に TRPV1、TRPA1 という 2 つの温度センサーをもっていたものと考えられる (J Biol Chem, 2012)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を主な研究対象としてきた。最近はその研究を発展させて、日常生活に重要な役割を果たしているものの神経基盤がよく分かっていない質感認知の仕組みを中心テーマに据えて研究を進めている。実験方法は無麻酔のサルからの単一ニューロン活動記録法に加えて神経解剖学的方法や、サルを用いた機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) も併用して多面的に研究を進めている。サルはヒトのモデル動物として用いているが、最近ではヒトを対象とした fMRI による脳活動の研究も行っている。質感認知の重要な一部である物体の表面反射特性に関する視覚情報が脳内でどのように表現されているかを調べたサルのニューロン活動記録実験の論文とサルの fMRI 計測実験の論文を紹介する。

Nishio A, Goda N, Komatsu H (2012) Neural selectivity and representation of gloss in the monkey inferior temporal cortex. *J Neuroscience* 32:10780-10793.

表面状態の知覚に重要な影響を与える光学的特性は物体の表面反射特性である。表面反射は鏡面反射と拡散反射の二つの成分から成る。鏡面反射は強い方向性を持ち、表面の法線方向に対して入射した方向と逆向きに同じ角度で反射する。一方拡散反射はあらゆる方向に反射する。また鏡面反射は鏡のようにつるつるの表面の場合は反射方向は一方向に決まるが、多くの場合表面に存在する微小な凸凹のために方向がばらつく。表面反射特性は鏡面反射の強さ (ρ_s)、拡散反射の強さ (ρ_d)、鏡面反射の広がり (α) の三つのパラメータを用いて近似することができる。

表面反射特性の情報の脳内表現を調べるために、上の三つのパラメータ (ρ_s , ρ_d , α) の様々な組み合わせを持つ物体画像セットを作り、注視課題を行っているサルに呈示して、下側頭皮質ニューロンの応答を調べる実験を行った。その結果、下側頭皮質の中央部 (TE

野の後部) の上側頭溝下壁皮質に特定の光沢の刺激に選択的に応答するニューロンが存在することを見出した。どのような光沢の刺激に強く応答するかはニューロンによって異なっていた。これらのニューロンは、物体形状を変えても選択性は保たれるが、物体輪郭内でピクセルをばらばらに再配置すると反応しなくなったり選択性が変化した。このことは、これらのニューロンがハイライトの局所の明暗パターンや、物体の平均的な色や明るさといった光沢と直接関係ない特徴に反応している訳ではなく、光沢そのものに反応していることを示唆している。

Okazawa G, Goda N, Komatsu H (2012) Selective responses to surface gloss in the macaque visual cortex revealed by fMRI. *Neuroimage* 63:1321-1333.

光沢の情報が腹側視覚経路のどの段階で取り出されるかを調べるために、我々は注視課題を行っているサルの脳活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) で計測する実験を行った。この実験では光沢をもつ物体画像を呈示した時と、光沢の無い同じ形状のコントロール画像を呈示した時の間で脳活動を比較した。コントロール画像は画像を構成する基本的な要素である局所的な空間周波数成分のパワーやコントラストは光沢刺激と同じにそろえ、空間周波数成分の位相をでたらめにすることによって光沢を無くしたものである。その結果下側頭皮質後部の脳回部と上側頭溝皮質の中央部の限局した領域で光沢刺激に対して強い応答が見られた。それ以外に初期視覚野、特に一次視覚野 (V1) でも光沢をもつ画像で強い活動が観察された。光沢知覚の心理物理実験から、画像の輝度ヒストグラムの歪度 (skewness) が光沢知覚に関係する可能性が報告されており、歪度が初期視覚野の処理で検出できることを示すモデル化も行われている。今回の fMRI 実験の結果は、そのような処理が実際に V1 でなされていることによるものかも知れない。

3.2 神経シグナル研究部門

神経シグナル研究部門では、脳神経系の機能的素子の知見を基盤として、より複雑な系である神経回路の機能を理解することを目指して研究を進めている。昨年度の外部評価では部門内での研究連携の弱さを指摘されたため、部門メンバー間の協力体制を促すこと強調した。また出来るだけ新しい技術を積極的に開発・導入することを心がけた。

Satake S, Inoue T, Imoto K (2012) Paired-pulse facilitation of multivesicular release and intersynaptic spillover of glutamate at rat cerebellar granule cell-interneurone synapses. *J Physiol* 590:5653 – 5675.

2回連続刺激（ペアパルス刺激）に伴うシナプス伝達の増強は、ペアパルス増強としてよく知られているが、単一のシナプスの機能変化については十分検討がなされていない。小脳顆粒細胞（上向性線維）から分子層介在神経細胞へのシナプスでは、ペア刺激の2回目の興奮性シナプス後電流（EPSC）で振幅値のみならず減衰時定数が一過性に増大する現象を報告した。本論文では、これらペアパルス増強の発現機序を明らかにするため、EPSC キネティクスの詳細な解析を行った。2回目 EPSC では、刺激から EPSC 開始までの反応潜時が1回目 EPSC よりも顕著に短縮し、一方、EPSC 開始点からピークまでの到達時間は延長していた。また、EPSC 減衰相について、速い成分（fast）と遅い成分（slow）の2つの成分に分離して解析を行い、減衰時間のペアパルス増強は slow の構成比率（ $\%_{\text{slow}}$ ）増大により惹起されていることを見出した。さらに薬理学的手法を用いて、ペアパルス増強の発現機構を追究した。グルタミン酸輸送体阻害薬 TBOA は、slow と $\%_{\text{slow}}$ を共に増大させて減衰時間のペアパルス増強を昂進した。こうした結果に基づき、(1) 2回目 EPSC の振幅増大はシナプス小胞の放出確率と放出多重性が増大したこと、(2) 減衰時間増大は放出多重性増大に伴い大量に放出された神経伝達物質グルタミン酸がシナプス外領域に拡散・蓄積したことにより惹起されると推定した。この推定は、カルシウム上昇→確率的放出→AMPA受容体チャネル活性化という系のコンピュータシミュレーション解析の結果とも一致するものであった。

最後にダイナミッククランプ法を用いて、減衰時間ペアパルス増強の生理的役割について検討を行った。人

工 EPSC の減衰時間延長に伴い、介在神経細胞 EPSP に振幅の増大が認められた。すなわち顆粒細胞は活動電位の発生頻度に依存して EPSC の振幅と減衰時間を変えするという複数のメカニズムにより、介在神経細胞の興奮性をダイナミックに制御できることを示唆している。

Sugiyama D, Hur SW, Pickering AE, Kase D, Kim SJ, Kawamata M, Imoto K, Furue H (2012) In vivo patch-clamp recording from locus coeruleus neurones in the rat brainstem. *J Physiol* 590:2225-2231.

脳幹青斑核のノルアドレナリン神経は中枢神経系に広く投射し、覚醒や呼吸、循環、皮質の活動などを調節するとともに、脊髄後角表層にも密に投射し、痛みの伝達を下行性に調節することが知られている。近年の研究から、脊髄におけるノルアドレナリン作動薬を用いた鎮痛機構の詳細が明らかにされてきた。一方で、起始核である青斑核神経細胞の活動そのものをコントロールするメカニズムの詳細は未だ不明な事が多い。そこで、青斑核神経細胞に誘起されるシナプス応答の詳細な解析を可能にする in vivo パッチクランプ法を新規に開発した。

ウレタン麻醉下にラット頭部を定位固定装置にセットした。開頭後に小脳を除去し、露出した脳幹背側からパッチ電極を刺入し、青斑核神経細胞からホールセルパッチクランプ記録を行った。電流固定下に青斑核神経細胞は約-60 mV の静止電位を有し、数 Hz の自発性の活動電位を発生した。皮膚への生理的な痛み刺激を加えると、発生頻度が一過性に増加し、その後抑制される2相性の応答を示した。電位固定下に同様の刺激を行うと、興奮性のシナプス後電流の発生頻度は変化せず、微少な緩徐なシナプス電流が誘起されることが明らかになった。本法は、青斑核神経細胞の活動や生理的条件下に入力する興奮性や緩徐なシナプス応答の記録が出来るのみならず、GABA を介する抑制性のシナプス電流をも単離して記録・解析できる。従って、様々な生理機能の調節を司る青斑核神経細胞を制御する機構のシナプスレベルの詳細な解析に、また、病態時の変調を捉える上でも本法が極めて有用であることが示された。

3.3 神経分化研究部門

吉村を中心とする研究グループでは、大脳皮質視覚野の神経回路特性とその経験依存的発達メカニズムの解析を行っている。本年度は、ラット・マウスの大脳皮質視覚野を対象に、視覚反応をフラビンイメージング法および2光子顕微鏡によるカルシウムイメージング法による記録を開始した。また、in vitro 脳切片標本にホールセルパッチクランプ法と光刺激法を適用した神経回路解析、in vivo 麻酔動物を対象とした視覚生理実験、視覚弁別機能をテストする行動学的実験、ウイルストレーサーによる形態学的解析を引き続き行っている。その中で最も進展があった研究内容を以下に記す。

1. 視覚野内に埋め込まれた微小神経回路網の視覚情報処理における役割

これまでに我々は、ラット大脳皮質視覚野の切片標本を用いて局所神経回路を解析し、視覚野内には特異的な神経結合により微細なスケールの神経回路網が形成されていることを報告した。また、生後発達期の開眼時期に両眼を遮蔽し、形態視を遮断して飼育すると、この微小神経回路網が形成されないことも見出している。今回、微小神経回路網の消失が視覚情報処理に与える影響を明らかにする目的で、麻酔下のラットにおいて多チャンネルシリコン電極を用いて複数の視覚野細胞から同時にスパイク活動を記録し、正弦波状に変化するグレイティングの視覚刺激に対する反応を解析した。同時に記録した細胞の全てのペアの視覚反応に相互相関解析を適用し、反応の同期性を調べたところ、正常ラットでは反応選択性が似ているペアに限局して高い割合で同期発火がみられた。これに対して、両眼遮蔽ラットではこのような傾向はみられず、反応選択性の類似度が低いペアでも高い同期発火がみられた。以上の結果から、視覚野は特異的な神経結合により微小神経回路網を形成することにより、視覚パラメーターに対して類似した反応性を示す細胞集団の活動の同期性を上げることが可能にしていることが示唆された。

2. 大脳皮質パレル野局所神経回路形成におけるクラスター型プロトカドヘリンの関与

大脳皮質における神経細胞間のシナプス結合は、ランダムではなく、特定の細胞と選択的に形成されていることが、我々を含む複数の研究室から報告されている。しかしながら、特異的な神経結合を規定する分子メカニズムについてはほとんど分かっていない。標的認

識分子であるクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) には 57 種類のアイソフォームが存在し、個々の細胞にランダムな組み合わせで発現して 4 量体を形成していることが知られている。cPcdh の多様な発現は CTCF (CCCTC binding factor) により制御されており、CTCF を大脳皮質特異的にノックアウト (KO) したマウスの神経細胞では、cPcdh 発現の多様性が著しく低下していることが見出されている。そこで、この KO マウスから大脳皮質パレル野のスライス標本作製し、その 2/3 層にある錐体細胞よりホールセル記録を行い、ケージドグルタミン酸による光スキャン刺激法で記録細胞へ興奮性入力している細胞の分布を調べたところ、KO マウスでは、野生型マウスと比較して、シナプス結合を形成する細胞が全層にわたり減少しており、記録されたシナプス反応の振幅も低下していた。さらに 4 層内にある 2 個のニューロンから同時にホールセル記録を行い、細胞間のシナプス結合を詳細に解析した。光スキャン刺激法の結果と一致して、シナプス結合の検出確率はコントロールの約半分に低下していた。以上の結果は、cPcdh の多様な発現は、シナプス結合形成に重要であることを示唆する。

東島を中心とする研究グループは、体制が比較的単純な脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて、脊髄神経回路の発生機構および回路機能の解析を行っている。胚期、幼生期初期には、ゼブラフィッシュの体はほぼ透明である。この利点を生かし、蛍光タンパク質を特定のクラスの神経細胞に発現させ、それら神経細胞を生きたまま可視化することを研究手法の中心に据えて研究を進めている。2012 年度は転写因子 dbx1 を発現する細胞、および、転写因子 chx10 を発現する細胞に関する解析を行った。dbx1 を発現する細胞から由来する神経細胞 (V0 ニューロン) の発生機序に関する解析により、複数のクラスの V0 ニューロンの分化に、前駆体レベルでの多様性形成機構と、発生時間に依存した神経分化機構の双方が関与することを明らかにした。また、後脳に存在する chx10 を発現する神経細胞の機能解析を、チャンネルロドプシンやハロロドプシンなどの光遺伝学ツールを利用して進め、これらの神経細胞が幼魚の遊泳運動を駆動するのにきわめて重要な役割を果たしていることを明らかにした。

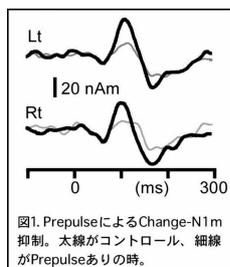
4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

高次脳機能（顔認知など）に関連する脳反応、各種感覚や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。2012年に発表した論文のうち代表的な2研究を紹介する。

Koji Imui, Aki Tsuruhara, Minori Kodaira, Eishi Motomura, Hisashi Tanii, Makoto Nishihara, Sumru Keceli, Ryusuke Kakigi (2012) Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neuroscience* 13:135.

Prepulse inhibition (PPI) とは、強い感覚刺激により誘発される反射が、先行する弱い刺激によって抑制される現象で、感覚情報処理の抑制過程を反映すると考えられている。統合失調症などの精神疾患で抑制が減弱することが知られており、重要な生物学的マーカーの一つとなっている。通常ヒトでは100dB以上の音刺激で誘発される瞬目反射を指標に用いるため、やや侵襲的であることと、瞬目反射という運動系の出力を指標にしている点が問題である。我々は本研究で、PPIと同様の現象を脳の活動を指標にして初めて報告した。用いた指標は持続音に発生する突然の音圧増加（背景65dBから5dB増加）により誘発されるChange-N1m成分で、脳磁図を用いて記録した。5dBの音圧増加の前に弱い音圧増加（Prepulse, 0.5dB-）を先行させると、Change-N1mの振幅は明瞭に減少した（図1）。本手法は刺激、記録、解析がいずれも容易で被験者の負担も少なく、抑制系機能を評価する良い指標になり得ると思われる。また脳の反応を直接観察しているため、メカニズムを研究する上でもよい手法であると期待される。



Megumi Kobayashi, Yumiko Otsuka, Emi Nakato, So Kanazawa, Masami K Yamaguchi, Ryusuke Kakigi (2012) Do infants recognize the Arcimboldo images

as faces? Behavioral and near-infrared spectroscopic study. *Journal of Experimental Child Psychology*, 111, 22-36.

本研究では、アルチンボルド画像からの顔検出能力の発達について、選好注視法および近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) によって検討した。アルチンボルド画像はイタリア人画家ジュゼッペ・アルチンボルド (Giuseppe Arcimboldo, 1527-1593) によって描かれた顔のだまし絵（図2）で、植物や果物など顔の内部特徴ではない物体を組み合わせているにも関わらず、画像を全体として処理した場合には顔が知覚される。



図2. アルチンボルドのだまし絵

実験1では生後5-8ヶ月児を対象に、顔が知覚される正立のアルチンボルド画像と、顔が知覚されない倒立のアルチンボルド画像を対提示し、正立のアルチンボルド画像に対する注視時間を計測した。その結果、生後7-8ヶ月児は正立のアルチンボルド画像を有意に選好したが、生後5-6ヶ月児ではいずれの画像に対しても選好を示さなかった。

実験1の結果を踏まえ、実験2では正立および倒立のアルチンボルド画像観察時の生後7-8ヶ月児の脳血流反応をNIRSによって計測した。その結果、正立のアルチンボルド画像観察時では左後側頭部位の脳血流反応の有意な増加が認められた。一方、倒立のアルチンボルド画像観察中には、左右両側頭部位において、有意な増加は示されなかった。

これらの実験の結果から、アルチンボルドのだまし絵であっても生後7ヶ月以降になると乳児は顔を検出することが可能であること、さらにその処理には左側頭部位が関与していることが示唆される。なお、本研究は中央大学文学部との共同研究であり、日本経済新聞や時事通信などで研究内容が紹介された。

4.2 生体システム研究部門

脳をシステムとして捉え、大脳皮質・大脳基底核・小脳などが協調して働くことによって随意運動をコントロールしているメカニズムについて、霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせて解明しようとしている。また、これらの脳領域が侵された際の運動障害の病態生理を明らかにし、さらには治療法を開発することを目指して、霊長類やげっ歯類の疾患モデル動物、ヒト患者を用いて研究を行っている。

2012年に発表した論文を紹介する。

Inoue KI, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect” pathway. PLoS One 7:e39149

逆行性のレンチウイルスベクターとイムノトキシンを用い特定の神経経路のみを選択的に除去する方法を開発し、サルの大脳基底核に応用することによりハイパー直接路（大脳皮質－視床下核路）のみを除去することに成功した。ヒトインターロイキン2受容体と狂犬病糖タンパク質を発現するレンチウイルスベクター（NeuRet-IL-2R α -GFP ウイルスベクター）を、ニホンザルの視床下核に注入した。大脳皮質－視床下核投射ニューロンの細胞体に、逆行性にヒトインターロイキン2受容体が発現されるのを待って、大脳皮質補足運動野にイムノトキシンを注入した。イムノトキシン注入前に、大脳皮質補足運動野を電気刺激して、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節で神経活動を記録すると、早い興奮・抑制・遅い興奮の3相性の神経活動が記録できた（図1左）。しかし、イムノトキシン注入後は、早い興奮は観察されず、抑制と遅い興奮の2相性の反応のみが観察された（図1右）。これまでの研究によれば、早い興奮はハイパー直接路（大脳皮質－視床下核－淡蒼球内節路）、抑制は直接路（大脳皮質－線条体－淡蒼球内節路）、遅い興奮は間接路（大脳皮質－線条体－淡蒼球外節－視床下核－淡蒼球内節路）を介していることが明らかになっているので、本結果は、直接路・間接路に影響を与えることなくハイパー直接路のみが選択的に除去されたこと、早い興奮がハイパー直接路を介していることを示している。また、組織学的な検索により、補足運動野から視床下核に投射する

ニューロンのみが脱落していることも確認された。本研究は、京都大学霊長類研究所、福島県立医科大学との共同研究として行われた。

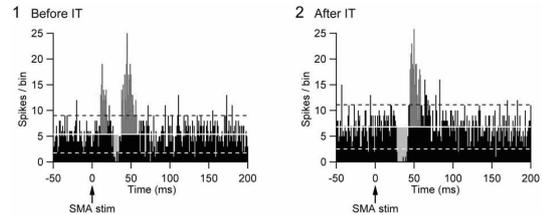


図1 補足運動野を電気刺激（矢印）した際の淡蒼球内節の神経活動。100回加算した刺激後時間ヒストグラムで示す。左、イムノトキシン注入前、右、イムノトキシン注入後。

Takahara D, Inoue KI, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2012) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques - anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. Eur J Neurosci 36:3365-3375

例えば交通信号の色によってブレーキあるいはアクセルを踏むなど、手がかり信号の種類によって異なる動作をとる。このような条件付け視覚運動課題には、前頭前野腹外側部から運動前野背側部への投射が重要であると考えられているが、直接投射はないとされている。今回、従来のトレーサーに加え、狂犬病ウイルスが逆行性に感染することを利用し、越シナプス性のトレーサーとして用い、この両者の神経結合をマカクサルを用いて調べた。その結果、前頭前野腹外側部からの情報は、背側前頭前野と背内側運動野を介して運動前野背側部に伝達されることがわかった（図2）。本研究は、京都医学総合研究所、京都大学霊長類研究所との共同研究として行われた。

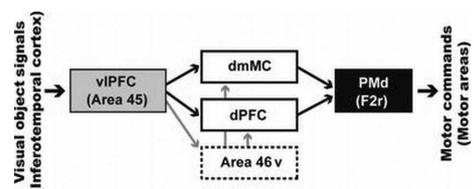


図2 物体の情報は、前頭前野腹外側部（vIPFC）に入力された後、背内側運動野（dmMC）と背側前頭前野（dPFC）を介して運動前野背側部（PMd）に至り、最終的に運動コマンドになる。

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

1. 電位依存性カルシウムチャネルの細胞膜上分布

電位依存性カルシウムチャネルは細胞の電氣的興奮とセカンドメッセンジャーの両方を調節する重要な分子である。我々は P/Q 型カルシウムチャネル alpha subunit Cav2.1 のマウス小脳における分布を免疫電子顕微鏡法によって定量的に解析し、この分子が平行線維-プルキンエ細胞シナプスの伝達物質放出部位に小さなクラスターを作って存在していることを見出した。金標識の数は電気生理やイメージングのデータから推測される数と同等であった。またプルキンエ細胞の樹状突起では遠位ほど高い濃度を示し、細胞体ではカルシウムによって活性化されるカリウムチャネル BK および SK2 チャネルと共集積していることを見出した。これは P/Q 型チャネルがカリウムチャネルと共役して興奮性を巧みに調節していることを示している。

2. 小脳皮質における長期抑圧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を定量的に調べるため SDS 凍結割断レプリカ標識法 (SDS-FRL) により神経伝達物質受容体の局在をシナプスレベルで解析した。小脳の長期抑圧現象で引き起こされるシナプス内 AMPA 受容体密度の減少は数時間しか持続しないことが明らかとなった。また、間欠的な学習によって効率的かつ素早く長期記憶を形成することが可能であり、学習 4 時間後には平行線維シナプスが半減することを見出した。このシナプス減少は長期記憶の時間経過とよく一致した挙動を示したことから記憶の長期化に関係していることが示唆された。

3. 細胞間隙を拡散する伝達物質動態が定める信号伝達特性の解明

神経細胞の間隙を拡散する伝達物質動態を理解するために、網膜から外側膝状体へのシナプスに注目し、超薄切片像からの三次元再構築や SDS-FRL による受容体分布解析を行い、数理的シミュレーションと電気生理学的に記録される信号伝達特性を照らし合わせた。

その結果、このシナプスは、伝達物質が除去されにくい構造を取っており、溢れ出た伝達物質は近隣のシナプスの受容体の脱感作を亢進することが明らかになった。網膜で発生した活動電位が外側膝状体でフィルタリングが施される過程に、シナプスの微細形態が関わっていることが示された。

4. シナプス接着因子 Neuroligin/Neurexin を標的とした自閉症モデル動物の評価・確立

Neuroligin/Neurexin は異なるファミリーに属する細胞接着因子で、それぞれシナプス後終末、シナプス前終末に局在し、これらがカルシウム依存的に結合することにより、シナプスの形成及び機能的成熟に寄与していると考えられている。近年、これらの遺伝子異常がヒト自閉症患者から発見されたことから、それらの変異を再現した遺伝子改変マウスを作成し、自閉症の病態と関連づけて解析を行っている。ある変異マウスでは、大脳皮質で抑制性シナプス機能の増強、海馬で興奮性シナプス機能の増強を見出し、別の変異マウスでは海馬における AMPA 受容体機能の減弱と正常な GABA 受容体機能を認めた。今後、これらの受容体の局在を電顕レベルで解析すると同時に、Neurexin との相互作用を含めた分子メカニズムについても解析していく。

5. 海馬シナプスの左右非対称性

分離脳マウスを使った行動実験で、右側の海馬を主に使うマウスは左海馬を使うマウスに比べて空間学習能力が優れていることを報告した。分離脳マウスに新規環境の探索を行わせた 90 分後に c-Fos 発現で神経細胞活動亢進を左右で比較したところ、右側の海馬を主に使うマウスのみならず左側の海馬を主に使うマウスでも、右側海馬歯状回で左側の 2 倍以上の陽性細胞を見出した。内臓逆位変異マウス iv mouse でも結果は同じであったことから、この左右非対称性の形成メカニズムは従来内臓で知られていた非対称性形成メカニズムとは異なることが明らかになった。

5.2 大脳神経回路論研究部門

大脳機能を支える局所神経回路の構成を調べることを目指して、これまでに大脳皮質の投射・介在ニューロンを、軸索投射・発火・物質発現のパターンから分類してきた。現在は、これまで同定してきた基本構成ニューロンから皮質回路が作られる原則や、局所回路と大脳システムの機能的つながりを理解することを目標にしている。特に、ニューロン種や局所回路結合にある階層性やサブネットワークの実体を明らかにしたいと考えている。今年度は、以下の研究を行った。

1. 前頭皮質と海馬傍領域をつなぐサブネットワークの多様性

大脳皮質の興奮性細胞である錐体細胞は、他皮質領野・皮質下構造への投射様式が異なるサブタイプから成り、それらの中で電気的特性や樹状突起形態も分化している。錐体細胞投射サブタイプ間の結合則を明らかにすることは、皮質ニューロン分化と回路機能を繋ぐ一つの方向である。皮質間と皮質下投射系の局所回路内における分化・相互作用を理解するために、ラット前頭皮質の2/3層及び5層にある嗅周囲皮質投射細胞(PRC投射細胞)、5層の視床投射細胞(CTh細胞)の電気的・形態的性質を比較解析した上で、これらの層間結合の特異性を調べた。細胞体電流注入に対する発火応答と樹状突起形態が、これら3つのグループで定量的に異なっていた。逆行性標識実験から、5層CTh細胞群が橋核投射細胞群と、5層PRC投射細胞群が対側線条体投射細胞群と、それぞれ部分的に重なることがわかったが、これに対応して、それぞれで発火特性にも共通の特徴が見られた。2/3層PRC投射細胞と5層PRC投射細胞・CTh細胞間の層間結合を2細胞からの同時パッチクランプで調べると、2/3層PRC投射細胞から5層の両サブタイプへ興奮性結合が見られたのに対し、2/3層PRC投射細胞への逆方向結合は5層PRC投射細胞からしか検出できなかった。5層PRC投射細胞とCTh細胞の皮質浅層での軸索分布を定量解析すると、深さ方向の依存性が異なっていた。従っ

て、5層から2/3層への結合は、5層起始細胞のタイプ毎に分化していると思われる。これらの結果から、前頭皮質層間結合も投射サブタイプ特異的であり、特に5層から2/3層のフィードバック結合は2/3層から5層へのフォワード結合より選択的である可能性が考えられた。

2. 徐波・脱同期化における視床皮質サブネットワーク活動

睡眠や麻酔時の脳波は約1ヘルツの成分(徐波)が強く、覚醒するとそれが消失する(脱同期化)。徐波中の皮質ニューロン膜電位は、UPとよばれる脱分極状態と、DOWNとよばれる過分極状態の間を不規則に遷移している。皮質ニューロンのUPは主にシナプス電位で作られ、DOWNではそれらのシナプス活動が止まる。皮質だけでもUP/DOWN振動を作ることが知られているが、脱分極UPの開始メカニズムは未だによくわかっていない。UP脱分極中には視床由来の振動であるスピンドルが入れ子になっており、シナプス伝達の可塑的变化に重要な役割をしていることも考えられている。本研究では、UP/DOWN振動への視床皮質投射の関与を明らかにするために、視床核群の間で単一細胞活動を比較した。その結果、基底核出力を皮質へ伝える視床核や、抑制性の視床網様核にはUP開始時に選択的に活動する細胞が多く見られたのに対して、小脳出力を伝える視床核や視床へ投射する皮質細胞の活動には、UP内の時期選択性は殆ど見られなかった。スピンドル周期と発火の関係を見ると、皮質細胞と視床細胞では、その発火位相が逆転していた。同じ脱分極状態であるUPと脱同期化での発火頻度を比較すると、ニューロンタイプごとに、二つの状態での発火頻度が異なっていた。これらのことから、視床の基底核連関核がUP開始に深く関与すること、スピンドル波によって視床皮質間結合と皮質皮質間結合の活動が時間的に分離する可能性があること、UPと脱同期化は性質の異なる脱分極状態であることがわかった。

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）を中心に、高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指している。機能局在と機能関連のダイナミックな変化を画像化することにより、自己と他者との関係（社会的認知）にかかわる神経基盤を明らかにする。社会認知関連の研究を2例紹介する。

1. 自閉症スペクトラム障害との関連で行ったアイコンタクトに関連する神経基盤に関する研究

「目と目で通じ合う」とよく言われるように、視線を介した他者とのコミュニケーションは、人と人が円滑な社会生活をおくる上で重要である。成人の健常者と高機能自閉症者(ASD)を対象に、2人の脳活動を2台の機能的磁気共鳴断層画像装置(fMRI)によって同時計測することにより、“共同注意”の際の脳の活動について調べた。健常人と高機能自閉症者から2名でペアをつくり、その組み合わせによって比較した。お互いに目を見つめ合い、一方が目配せによって自分が注意を向けている場所を相手に伝え、両者が同じ場所に共同で視線(注意)を向ける(共同注意)時の脳活動をリアルタイムで記録した。その結果、健常者ペアではアイコンタクトにより同調した脳活動がみられるのに対して、高機能自閉症者と健常者のペアではみられなかった。今後fMRI同時計測システムを用いて、高機能自閉症者との違う形のコミュニケーションの在り方を模索出来る可能性がある。

2. 褒めが運動学習に及ぼす影響

褒めが運動学習を含む学習に促進的に働くことが実験的に知られている(褒めて育てよ)。褒めには、(1)受け取るとうれしい(2)それを得ようと動機づけられる、という、報酬としての特長があり、褒めの学習促進機構として、(2)の動機づけが重要であると考えられてきた。今回これに加えて、褒めには、直接的な記憶定着効果のあることが判明した。実験では、48人の成人に指運動トレーニングを行い、その直後に、被験者を“自分が評価者から褒められる”グループ、“他人が評価者から褒められるのを見る”グループ、“自分の成績だけをグラフで見る”グループの3つのグループに別けた。すると、自分が評価者から褒められたグループは、次の日に覚えたことを思いだして再度指を動かしてもらったときに、他のグループに比べて、より“上手”に指運動が出来た。即ち運動トレーニングの直後に褒められることが、その後の運動技能の習得を促したことが判明した。今後、褒めという社会的報酬が記憶定着を促進するという所見の神経基盤解明が待たれる。

文献

1. Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munesue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N (2012) Hard to “tune in”: neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6:268.
2. Sugawara SK, Tanaka S, Okazaki S, Watanabe K, Sadato N (2012) Social rewards enhance offline improvements in motor skill. *PLoS One* 7:e48174

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

認知行動発達機構研究部門では、霊長類固有の精密な運動、特に眼球サッケード運動と手指の巧緻運動を対象として、関与する神経回路の構造と機能、関連する様々な認知機能、さらには回路の一部が損傷を受けた際の機能回復機構について、様々な研究手法を統合して研究を進めている。特に2012年度は、世界に先駆けて、ウィルスベクターを用いて霊長類で特定神経経路を選択的かつ可逆的に遮断することを可能にし、システム神経科学研究に新しい局面を拓いた。

Kinoshita et al. (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature* 487:235-238.

マカクザルの大脳皮質運動野から脊髄運動ニューロンへ至る経路には、直接経路と介在ニューロンを経由した間接経路が存在する。直接経路は進化的に新しく、手の巧緻運動に重要な役割を果たすと考えられてきた。一方我々は直接経路の切断実験により、間接経路を構成する頸髄中部の脊髄固有ニューロン (PNs) の役割を明らかにしてきたが、今回の研究では、マカクザルにおいて、ウィルスベクター2重感染法と Tet-ON システムを用い、神経経路選択的かつ可逆的な機能阻害を実現し、PNs にもみ破傷風毒素を発現させた。ベクター注入から1-2ヶ月後にドキシサイクリンの経口投与によってPNsの伝達を遮断し、4頭全てにおいて前肢巧緻運動の障害を観察した。この結果はPNsが前肢の精密把時に本質的な役割を果たしていることを示す。本研究で開発した手法は、細胞種特異的プロモーターなどに依存せずに特定経路に遺伝子導入を行い、機能を操作することを可能にするものであり、神経回路機能研究に新しい道を開くと期待される。

Yoshida et al.(2012) Residual Attention Guidance in Blindsight Monkeys Watching Complex Natural Scenes. *Current Biology* 22:1429-1434.

マカクザルの第一次視覚野損傷後に視覚弁別能力が残存する「盲視」が起こる。しかしここでの「盲視」はあらかじめ選択肢が分かっているような人工的な条件で観察されるものである。そこで我々は盲視のサルが日常生活で出会う複雑な映像の情報を利用できるかど

うか検証した。盲視サルがムービークリップを受動的に見ているときの眼球運動を計測し、ムービーの視覚刺激の中で注意を誘引する部分を、視覚情報処理のチャンネルについての知見に基づくサリエンシー計算論モデルによって計算した。この結果、盲視のマカクザルの眼の動きは、視覚性注意に誘引されていることがあきらかになった。さらに、盲視ザルは「輝度」、「色」、「動き」の情報は利用できるが、「傾き」は利用できなかった。同じサルに等輝度色刺激を提示して色刺激を検出できるかどうか調べたところ、偶然より高い成績で検出できることを確認した。このようにして計算論による予測を実験によって実証できた。

Watanabe et al.(2012) Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex. *Journal of Neural Engineering* 9:036006

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の技術を用いて脳情報を読み解くにあたり、低侵襲で高周波数の情報を検出できる硬膜下皮質電位 (ECoG) の適用が期待されている。一方、皮質内の局所電位 (LFP) は電極近辺の神経細胞の発生電流に起因し、運動に関する直接的な情報を与える。しかし LFP 記録は脳実質への侵襲を伴い、長期の安定記録も容易ではない。ECoG から LFP の推定が可能となれば低侵襲で運動を直接反映する脳情報の抽出に有益である。そこで我々は32極 ECoG と64極 LFP の同時記録を可能にする慢性埋込型電極を開発し、マカクザルの一次運動野に留置した。そして到達把持運動時の ECoG から皮質内 LFP 信号を推定した。スパース線形回帰法によって推定された LFP は実際の LFP と高い相関係数を示した (皮質下深度 0.2mm, $r=0.71 \pm 0.02$)。加えて周波数解析によって推定 LFP は運動に関連するベータ (10-35Hz) と高ガンマ (110-140Hz) 帯域の信号をよく再現した (深度 0.2mm, $r_{\beta}=0.83 \pm 0.02$, $r_{\gamma}=0.51 \pm 0.05$)。この結果は BMI において ECoG から運動関連 LFP 推定を実現し得ることを示し、加えて ECoG と LFP の関係について重要な示唆を与えた。

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期における神経回路機能の再編成機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年度は主に以下の2項目を中心に研究を推進した。

1. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害にともなう大脳皮質回路変化の観察
2. 抑制性神経回路機能の発達および障害による変化。特に、GABA およびグリシン作動性回路の発達・再編成に関する制御因子とその機序。さらに細胞内 Cl^- イオン調節機構に関する研究

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

これまでに、高出力近赤外線超短パ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、各種細胞に蛍光蛋白質が発現している遺伝子改変マウスにおいて、大脳表面から1ミリメートル以上の深部の大脳皮質全層にわたる全体像および1ミクロン以下の微細構造のイメージング法を確立するとともに、2ヶ月以上の長期間にわたる繰り返し観察を可能とした。これらの技術を利用して、本年は1)慢性疼痛モデルマウスにおいて、末梢からの過剰入力発生後における大脳皮質体性体制感覚野(S1)の抑制性神経回路機能の変化について検討した。慢性疼痛群ではマウス脳内S1における抑制性介在ニューロンの活動が著明に亢進しており、GABA放出も増加していた。S1のGABA受容体機能を薬物投与で抑制すると、疼痛行動は亢進し、GABA受容体機能を亢進すると疼痛行動が減弱した。このことから抑制性細胞の活動亢進は疼痛行動を部分的に抑制するが不十分であることが示唆された。そのメカニズムとして、慢性疼痛時には、S1興奮性細胞のKCC2発現減少によりGABAの抑制力が減弱するため、S1からの出力を担う興奮性細胞の過剰活動を完全に抑制することができず、疼痛行動が惹起されることが明らかとなった(Eto et al., J Neurosci 2012)。

一方、我々は以前、ミクログリア細胞の突起が軸索終末部や樹状突起スパインなどのシナプス構成要素に対して定常的に接触し、脳虚血などの病態時にはその接触時間が延長する一方で、神経活動を減弱させると接触頻度が減少する現象を報告した。現在、大脳皮質スライス標本において電気生理学的手法、2光子 live cell imaging 法及び uncaging 法を用いて、誘因物質候

補の探索を行っている。また、ミクログリア細胞突起の神経細胞への接触や食作用に伴う神経細胞への影響の検討も行っている。これらについて今後順次論文として発表していく予定である。

共同研究(名古屋市立大学 澤本和延教授)として、成体嗅球におけるニューロンのターンオーバーについて、細胞死を起こしたニューロンと同じ位置に新生ニューロンが配置されること、およびその過程は嗅覚入力依存的に制御されていることを、*in vivo* 励起顕微鏡による生体長期イメージングを用いて解明した。また、奈良県立医科大学高木都特任教授と2光子顕微鏡を用いて、腸管神経細胞の生体内可視化に成功した。

2. 抑制性神経回路の発達および障害における変化

GABA・グリシンを共放出する脊髄神経細胞のシナプスにおいて、神経回路活動の上昇によってGABA放出が増強し、グリシン放出が減少した。これは、グルタミン酸輸送体の阻害剤で抑制されたので、神経回路活動が活発化—細胞外グルタミン酸濃度が上昇—抑制性神経終末部に存在するグルタミン酸運搬体によるグルタミン酸を取り込み—終末部内でGADによるグルタミン酸からGABA合成が亢進—シナプス小胞内のGABA濃度が上昇—GABA放出が増加によることが判明した。これらの結果については今後論文として発表していく予定である。一方、伝達物質がGABAからグリシンへの変化に際しておこるシナプス後膜のグリシン受容体の動態変化を検討するため、Q-dot(量子ドット)を用いたライブセルイメージングを開始した。脊髄培養神経細胞を対象に選択的グリシン受容体阻害剤を用いて検討したところ、成熟した神経細胞であっても、グリシン性神経伝達の有無に応じて、シナプスにおける同受容体の動態が変化する結果を得た。従来、同受容体の局在は発達期における受容体の活性の有無や神経活動によって規定されると考えられていたが、我々の研究から、成熟した神経細胞においても受容体の局在が変化的であることが示唆された。

また、GABAの脱分極—過分極を細胞特異的および時期特異的に制御可能なKCC2-tetOマウスを用いて、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gn-Rh)神経細胞の活動制御によるLHのバルス状分泌と排卵制御について、浜松医科大学と共同研究を開始した。

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

当研究部門では、生体恒常性維持に関わる摂食・代謝調節機能に焦点を当て研究を行っている。本年度は以下の項目について研究を推進した。

1. 消化管での脂肪酸感知による摂食・食物嗜好性の調節機構

消化管は栄養素を吸収するだけでなく、様々な栄養素を直接感知し、摂食に影響を及ぼすが、そのメカニズムは明らかではない。本研究では、消化管に脂肪酸を投与すると、摂食量が抑制されるが、少量の脂肪酸では脂肪に対する嗜好性が低下し、逆に炭水化物の嗜好性が高まることを明らかにした。また、この作用は、迷走神経求心路、孤束核からノルエピネフリンニューロンを介する視床下部室傍核への経路が関与することを明らかにした。(Ogawa N et al. Metabolism 2012; 宮崎大学と日本たばこ産業との共同研究)

2. 消化管粘膜特異的 SOCS3 欠損マウスはレプチンシグナルが亢進し胃癌を発症する

SOCS3 はレプチンや IL-6 の細胞内抑制シグナルとして知られている。本研究では、消化管粘膜特異的に SOCS3 をノックアウトしたマウスが、生後すぐに 100% 胃腫瘍を発症することを明らかにした。形態学的特徴から胃癌と考えられる。胃粘膜ではレプチンが産生されていることが知られている。このマウスの胃粘膜ではレプチンシグナルが亢進しており、さらにレプチンの発現も高まっていた。IL-6 などのサイトカインはレプチンシグナルが亢進し、胃粘膜過形成が出来た後に高まった。レプチン抗体をマウスに投与すると、胃癌の発症は有意に抑制された。以上のことから、SOCS3 は胃粘膜においてレプチンシグナルを抑制しており、この機能が障害されることによって胃癌が発症すると考えられる。本研究は、胃癌発症機構の研究において重要な動物モデルになると考えられる。(Inagaki-Ohara

K et al. Oncogene 2012; 琉球大学; 国際医療センター; 慶應大学との共同研究)

3. α -synuclein による脂肪細胞での糖取り込み促進作用

α -synuclein は、脳において神経伝達物質の分泌に関与し、その異常はパーキンソン病の発症と関わることが報告されている。しかし、 α -synuclein は、末梢組織でも産生され、血中に存在する。本研究では、 α -synuclein が、脂肪細胞に作用してインスリンと同程度にグルコースの取り込みを高めることを明らかにした。また、この作用は、LPAR2-Gab1-PI3K-Akt 経路を介することを明らかにした。さらに、マウスに投与すると、脂肪組織だけでなく骨格筋においても同様の機構によってグルコースの取り込みが高まることを明らかにした。(Rodriguez-Araujo G et al. Cell Mol Life Sci 2012; 大阪大学との共同研究)

4. 脂肪組織マクロファージからの TNF- α 産生に及ぼす中枢性調節作用

肥満すると脂肪細胞の肥大に伴いマクロファージの浸潤が亢進し、これが TNF- α などのサイトカインを産生して脂肪細胞に作用を及ぼす。その結果、脂肪細胞からのアディポネクチンなどの産生・分泌を抑制することによってインスリン抵抗性を発症させると考えられている。本研究は、脂肪組織に存在するマクロファージが交感神経の支配を受けており、TNF- α の産生が制御されていることを明らかにした。また、脳室内に摂食促進神経ペプチド AgRP を投与すると、交感神経の活動が抑制され、その結果、TNF- α の産生が高まることを明らかにした。交感神経による抑制作用は、 β 2 受容体 - PKA 活性を介することも明らかにした。

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

遺伝子改変動物作製室では、ラットにおける遺伝子改変技術の革新に挑戦しつつ遺伝子改変マウスを用いた脳機能解析も推進しており、同時に遺伝子改変動物作製に関わる情報ならびに技術の提供も行っている。ここでは2012年に発表した論文11編のうち、効率的にノックアウトラットを作製する新技術を開発するために取り組んだ、ラットES細胞の4倍体胚補完法に関する1編の概要を紹介する。

Hirabayashi M, Tamura C, Sanbo M, Goto T, Kato-Ittoh M, Kobayashi T, Nakauchi M & Houchi S (2012) Ability of tetraploid rat blastocysts to support fetal development after complementation with embryonic stem cells. *Mol Reprod Dev* 79:402-412.

マウスではES細胞と4倍体胚から再構築したキメラ胚を移植することでES細胞のみに由来する産仔を作製できる(Nagy et al. 1990)。そこで、生殖系列への寄与が確認された4ラインのラットES細胞株を用い、4倍体胚補完によるラット産仔の作出を試みた。ドナー細胞には、CAG/Venus-Tgラット(WI系)由来ES細胞株のrESWiv3i-1、rESWiv3i-5、およびhybrid(WI×DA)系ES細胞株のrESBLK2i-1、rESBLK2i-1/huKOを継代数7~22で用いた。ホスト

の4倍体胚盤胞は、WIラット由来2細胞期胚の割球を0.5%マンニトール液中で電気融合し、4日間体内培養することにより作製した。ES細胞各10個を4倍体胚の胞胚腔内に顕微注入した後、偽妊娠3.5日目のレシピエント子宮に移植し、7~15日後(E11.5~E21.5)に開腹した。その結果、rESWiv3i-5ラインでは、E11.5~E13.5で生存胎仔(9~12%)が回収できたが、E14.5では退行途上胎仔のみ(9%)の回収となり、胎仔の存在すら認められなくなった(0%)。rESWiv3i-1ラインでもE14.5では退行途上胎仔しか回収できなかった(9%)。一方、rESBLK2i-1のラインを用いた場合、生存胎仔がE11.5、E12.5、E13.5、E14.5でそれぞれ、6、3、6、3%の割合で回収できた。しかし、rESBLK2i-1/hukoも含めE21.5における生存胎仔を得るには至らなかった(0%)。このように、ラットES細胞を4倍体胚で補完しようとしてもE14.5以降の産仔発生例を得ることはできなかった。マウスでの報告では、4倍体胚補完による産仔の作製効率にはES細胞の継代数や樹立元の系統が大きく影響する。ラットにおいてこの点を深く考慮に入れたストラテジーの再検討が必要かもしれない。

7.2 行動様式解析室

行動様式解析室では、各種遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで精神疾患様行動を示すマウスを同定し、そのマウスの脳を解析することによって遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現系を明らかにすることを目指している。

2012年は耐震工事のため一時移転先である山手地区において業務を実施した。マウス受け入れに際しての微生物検査の基準を厳しくしたため、そのままでは受け入れられないマウス系統もあったが、凍結受精卵での受け入れのほか、連携先の藤田保健衛生大学への受け入れなどにより対応を行った。本年度は研究所外12件、所内2件の共同研究を行っている。マウス系統数としては、6系統のマウスに対して網羅的行動テスト

バッテリーによる解析を行ったのに加え、8系統の遺伝子改変マウスあるいは薬物投与マウスについても複数の行動テストによる解析を行っている。2012年にはマウスの行動解析論文として5報を発表している。

一般的な行動解析を用いた研究の問題点として、行動解析の手法は研究室によって大きく異なっていることが多いということがあげられる。行動様式解析室では、実験のプロトコルを論文として発表することで、行動解析の効率化・標準化を推進している。本年は以前に発表した高架式十字迷路の行動解析プロトコル(Komada et al, *JoVE* 2008)に対応した行動解析用のソフトウェア(ImageEP, Program for the Elevated Plus Maze Test)の公開を行った。ソフトウェアは以下のURLから入手することが出来る：<http://www.mouse->

phenotype.org/software.html

本ソフトウェアを使用することで、取得画像に基づいた客観的な行動評価が手軽に行えるようになり、行動解析の効率化・標準化が進むことが期待される。その他に本年度は作業記憶・参照記憶を評価する T 字型迷路のプロトコルを以下の論文として発表している。

Hiroataka Shoji, Hideo Hagihara, Keizo Takao, Satoko Hattori, Tsuyoshi Miyakawa “T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination Tasks for Assessing Working and Reference Memory in Mice.” Journal of Visualized Experiments (2012) 60:e3300

7.3 代謝生理解析室

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

- 1) 運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動などの神経活動の計測。
- 2) 自由行動下における脳内特定部位での神経伝達物質の分泌計測。
- 3) フラビン及びヘモグロビン由来の内因性シグナルを利用した脳領域活動と膜電位感受性色素を用いた回路活動のイメージング。
- 4) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。

5) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。

本年度は、計画共同研究として外部機関と 4 件の共同研究を実施した。その中で、中枢性呼吸調節機構への温度感受性 TRP チャネルの関与を明らかにするために、TRP チャネル欠損マウス群に対する高 CO² 負荷による換気応答の変化を whole body plethysmography 法にて測定して野生型マウスと比較した。その結果、数種類の温度感受性 TRP チャネル欠損マウスにおいて換気応答に有意な減弱が観察されるなどの成果を得た。さらに、生理研内部において 2 件の共同研究を実施した。

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

形態情報解析室は、脳組織や細胞の形態から生理機能を研究する超高压電子顕微鏡室と組織培養標本室から構成される。

超高压電子顕微鏡室では、国内唯一の医学生物学専用超高压電子顕微鏡 H-1250M（日立製）を使用して、細胞や組織の数ミクロンの厚さの試料の立体観察およびトモグラフィーによる三次元形態解析を行っている。本装置は、生理研を代表する共同利用実験機器の一つであり、これを利用した研究課題を国内外から広く募集し実施している。平成 24 年度は外国からの 5 課題を含む合計 18 課題が採択された実施された。主な成果としては、超高压電子顕微鏡トモグラフィーに多重免疫組織化学法を応用し、脊髄内運動ニューロンの仙髄副交感神経核への投射の様子を三次元元的に明らかにした (Oti T et al. *Histochem Cell Biol* 138, 693, 2012)。また、超高压電子顕微鏡の 1 MV 加速電子を使って、厚さ 5 μm の網膜網状層間アマクリン細胞間の巨大なギャップ結合を観察した (Hidaka S *Brain Res* 1449, 1, 2012)。その他、凍結置換固定によって明らかになった深海微生物の特殊な細胞形態や、特定の核酸ラベルによる染色体のテロメヤ配列位置の同定、超高压顕微鏡のクライオトモグラフィ観察によるシアノ

バクテリアの特殊な十字型分裂の様子や分裂時に見られる DNA の異常な形態などを立体的に観察することができた。また本研究室のもう一つの柱は、低温位相差電子顕微鏡による無染色試料の観察である。これについても多くの共同研究を進めており、その主な成果としては、高分解能電子線トモグラフィーと画像解析によりプロテアソーム GroEL とその会合因子 PbaB との相互作用の様子を解析した (Kumoi et al. *PLoS One* 8, e60294, 2013)。その他、ノロウイルスキャプシドの高分解能単粒子解析など多くの知見を明らかにしている。

一方組織培養標本室では、小腸絨毛上皮線維芽細胞の形態と機能を研究している。この細胞は腸管絨毛におけるメカノセンサーの 1 つであり、タッチやストレッチなどの機械的刺激や低張液に反応して ATP を放出するのみならず、substance-P や endothelin に反応して ATP を放出することが明らかになった。小腸絨毛上皮線維芽細胞から放出された ATP は直径数百ミクロン、1 - 数 μM の濃い濃度の ATP の雲を数十秒形成し、隣接した知覚神経や血管内皮細胞、免疫細胞を活性化して、消化管における摂食反射や免疫反応等を制御していると考えられる。

8.2 生体機能情報解析室

随意運動制御や注意集中や学習などの中枢神経機構を解明する目的で、無麻酔のサルの大脳皮質フィールド電位を色々な状況下で記録解析している。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」に関連して出現するが、その発生領域や発生メカニズムなどの生理学的な基盤はあまりわかっていない。ヒトで侵襲的な実験を行うことは困難であるため、当研究室ではサルにおける Fm シータ波のモデルの作成を試みた。その結果、運動課題を行うサルの前頭前野 (9 野) と前帯状野 (32 野) に認められる特徴的なシータ波活動は、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 (Tsujiimoto et al. 2006, 2010)。しかしこの解釈が妥当であるかどうかは、さらに多くの状況で確認する

必要があった。そのために、ケージ内で自由行動中のサルの大脳皮質フィールド電位をテレメーターを用いて記録解析する研究を行っている。モデルの妥当性を支持する結果が得られつつある。また別のアプローチとして、睡眠時脳活動が運動学習や記憶固定などの脳の基本的機能と関係することを示唆する報告があるため、これを詳細に検討する目的で、ケージ内で自由状態において睡眠中のサルの大脳皮質フィールド電位をテレメーターを用いて記録解析する研究も実施している。現在は各睡眠ステージに特徴的に見られる脳活動 (例えば睡眠紡錘波) の発生源を特定するための予備研究とそれらの相互関係の解析を行っている段階であるが、ヒトの非侵襲的脳機能測定法では得られない知見が蓄積しつつある。

8.3 多光子顕微鏡室

多光子顕微鏡室では、現在3台の2光子励起蛍光顕微鏡（正立型2台、倒立型1台）を管理しており、所内外の共同研究を推進している。

多光子顕微鏡室として、これまでに脳内血管・血流のイメージング技術の確立を行い、血流の広範囲同時観察や血流定量的解析法による血管作動薬の評価法の確立を行ってきた。さらに最近、新たに2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムの構築を開始した。この顕微鏡は従来の2光子顕微鏡に蛍光寿命測定装置を組み込んだもので、組織深部の生きた細胞の形態だけでなく、分子同士の相互作用や分子活性状態の可視化を可能にするものである。現在、これを用いた共同研究の可能性をいくつかのグループと模索中である。また、これまでに正立顕微鏡をベースにした2光子ツイーンレーザーシステムの調整・高度化を行い、光感受性化合物の組織内でのピンポイント領域における活性化

技術の構築を行ってきたが、これに加えて、独自に光照射によって活性制御可能なタンパク質分子を遺伝子工学的に作製することを試みている。このような分子を2光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子操作を可能にすることを目指している。

機器に関する問題点として、多光子励起法を用いたイメージングや操作の精度・効率の心臓部機器である6台の高出力フェムト秒パルスレーザーの中で、初期に導入した物は6年を経過し、さらに、共同研究などによる使用時間が1万時間を超えている。そのため、頻繁にレーザー内部の調整を試みているが次第に出力レーザーパワーが落ちてきている。近々、コア部品の取り替えなど、大規模な修理が必要になることが予想される。

8.4 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設で、透過型および走査型電子顕微鏡、生物試料作製機器、画像処理機器などが装備され、試料作製から観察、画像処理、作画までの一連の工程が行えるようになっている。現在、明大寺分室には透過型電子顕微鏡が2台稼働している。山手分室には透過型電子顕微鏡4台（施設所有のものが1台）と走査型電子顕微鏡1台が稼働している。本施設は、両研究所の超微形態解析の中心として多くの研究者に利用され、脳科学をはじめとする最先端の研究成果を挙げている。

平成24年度における主な変更点として、明大寺地区においてはこれまで利用してきた透過型電子顕微鏡JEM1200EXが故障により利用不能となったため、より新型の透過型電子顕微鏡JEM1010とCCDカメラを他部門より譲渡して頂き更新を行った。生理学研究所実験研究棟の耐震改修工事に伴う実験スペースの供出の現状は継続のままである。さらに明大寺地区電子顕微鏡室のある共通施設棟の改修の計画が立ち上がっているため、大幅な改修案を作成中である。

山手地区においては、高精細ウルトラマイクローム部を備えた3次元再構築用走査型電子顕微鏡システムが2台（SIGMA/VP、MERLIN）導入され、これに伴う部屋の改装と床面の補強工事が行われた。また、明大寺地区に導入・設置予定の走査型電子顕微鏡（SIGMA）を、共通施設棟の耐震改修工事完了まで山手地区電子顕微鏡室に仮設置することになり、新たに部屋の改装と床面の補強工事が行われた。SIGMAは現在安定に稼働している。さらに、脳形態解析研究部門の重本隆一教授の転出に伴い、透過型電子顕微鏡3台とウルトラマイクローム1台が搬出された。ウルトラマイクロームは超微形態研究にとって重要な機器であるため、新たにライカ製ウルトラマイクローム（EM UC7）を導入して頂いた。

電子顕微鏡室の活動としては、前年同様に液体窒素の取り扱い、試料作製のための講習会などが行われた。また、電子顕微鏡室機器マニュアルの充実や外国人研究者のための利用改善、電子顕微鏡に関する最新技術の紹介等、利用に対するサービスの充実も図っている。

9 特別研究

9.1 永山國昭研究室

位相差電子顕微鏡の開発及び 500kV 電顕の開発

一般研究及び民間共同研究において位相差電子顕微鏡の開発と生物学・医学応用を行った。位相差電子顕微鏡手法開発としては、昨年より採用された JST の A-STEP プログラムを中心にテラベース（株）と共同して帯電防止位相板の開発を行った。生物学・医学応用としては、培養細胞の位相差トモグラフィー (J

Struct Biol) や常温常圧での筋間蛋白質の動態電顕観察 (Micron) を行った。特別研究としては 500kV 電顕の調整を昨年に引き続き行った。新規作成の電界照射銃の調整に時間がかかったが、線型加速器ハイパワー時の温度調整問題とともに解決し、500kV 加速の性能を得ることができた。

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. Kurogi M, Miyashita M, Emoto Y, Kubo Y, Saitoh O (2012) Green Tea Polyphenol Epigallocatechin Gallate Activates TRPA1 in an Intestinal Enteroendocrine Cell Line, STC-1. *Chem Senses* 37:167-177.
2. Uchiyama M, Maejima S, Yoshie S, Kubo Y, Konno N, Joss JMP (2012) The epithelial sodium channel in the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri* (Osteichthyes: Dipnoi). *Proc Biol Sci* 279:4795-4802.
3. Tateyama M, Kubo Y (2012) Binding of Gq protein stabilizes the activated state of the muscarinic receptor type 1. *Neuropharmacol* (in press).

D. 研究関係著作

1. 立山充博, 松下真一, 久保義弘 (2012) GABA_B 受容体の構造と機能. *Clinical Neuroscience* 30:1349-1351.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. Usui N, Watanabe K, Ono K, Tomita K, Tamamaki N, Ikenaka K, Takebayashi H (2012) Role of motoneuron-derived NT-3 in survival and axonal projection of sensory neurons during neural circuit formation. *Development* 139:1125-1132.
2. Yoshimura T, Yamada G, Narumi M, Koike T, Ishii A, Sela I, Mitrani-Rosenbaum S, Ikenaka K (2012) Detection of N-glycans on small amounts of glycoproteins in tissue samples and SDS-polyacrylamide gels. *Anal Biochem* 423:253-260.
3. Inamura N, Kimura T, Tada S, Kurahashi T, Yanagida M, Yanagawa Y, Ikenaka K, Murakami F (2012) Intrinsic and extrinsic mechanisms control the termination of cortical interneuron migration. *J Neurosci* 32:6032-6042.
4. Inamura N, Sugio S, Macklin WB, Tomita K, Tanaka KF, Ikenaka K (2012) Gene induction in mature oligodendrocytes with a PLP-tTA mouse line. *Genesis* 50:424-428.
5. Tanaka KF, Matsui K, Sasaki T, Sano H, Sugio S, Fan K, Hen R, Nakai J, Yanagawa Y, Hasuwa H, Okabe M, Deisseroth K, Ikenaka K, Yamanaka A (2012) Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep* 2:397-406.
6. Kako E, Kaneko N, Aoyama M, Hida H, Takebayashi H, Ikenaka K, Asai K, Togari H, Sobue K, Sawamoto K (2012) Subventricular zone-derived oligodendrogenesis in injured neonatal white matter in mice enhanced by a nonerythropoietic erythropoietin derivative. *Stem Cells* 30:2234-2247.

D. 研究関係著作

1. Ono K, Ikenaka K (2012) Lineage and development: oligodendrocytes. "Neuroglia (3rd ed)" (ed Kettenmann H, Ransom BR) Oxford Univ Press, New York, pp.148-158.

2 細胞器研究系

2.1 生体膜研究部門

A. 英文原著

1. Lu D, Sun HQ, Wang H, Barylko B, Fukata Y, Fukata M, Albanesi J, Yin HL (2012) Phosphatidylinositol 4-kinase II α is palmitoylated by Golgi-localized palmitoyl transferases in a cholesterol-dependent manner. *J Biol Chem* 287:21856-21865.
2. Kusuzawa S, Honda T, Fukata Y, Fukata M, Kanatani S, Tanaka DH, Nakajima K (2012) Leucine-rich glioma inactivated 1 (Lgi1), an epilepsy-related secreted protein, has a nuclear localization signal and localizes to both the cytoplasm and the nucleus of the caudal ganglionic eminence neurons. *Eur J Neurosci* 36:2284-2292.

C. 英文総説（査読あり）

1. Yokoi N, Fukata M, Fukata Y (2012) Synaptic plasticity regulated by protein-protein interactions and posttranslational modifications. *Int Rev Cell Mol Biol* 297:1-43.
2. Oku S, Fukata Y, Fukata M (2012) DHHC proteins. “Encyclopedia of Signaling Molecules” (in press).

2.2 機能協関研究部門

A. 英文原著

1. Ando-Akatsuka Y, Shimizu T, Numata T, Okada Y (2012) Involvements of the ABC protein ABCF2 and α -actinin-4 in regulation of cell volume and anion channels in human epithelial cells. *J Cell Physiol* 227:3498-3510.
2. Dezaki K, Maeno E, Sato K, Akita T, Okada Y (2012) Early-phase occurrence of K⁺ and Cl⁻ efflux in addition to Ca²⁺ mobilization is a prerequisite to apoptosis in HeLa cells. *Apoptosis* 17:821-831.
3. Matsumoto H, Shibasaki K, Uchigashima M, Koizumi A, Kurachi M, Moriwaki Y, Misawa H, Kawashima K, Watanabe M, Kishi S, Ishizaki Y (2012) Localization of acetylcholine-related molecules in the retina: Implication of the communication from photoreceptor to retinal pigment epithelium. *PLoS One* (in press).
4. Koizumi A, Tanaka KF, Yamanaka A (2012) Manipulation of neuronal and cellular activity by ectopic expression of Melanopsin. *Neurosci Res* (in press).
5. Islam MR, Uramoto H, Okada, Sabirov RZ, Okada Y (2012) Maxi-anion channel and pannexin 1 hemichannel constitute separate pathways for swelling-induced ATP release in murine L929 fibrosarcoma cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 303:C924-C935.
6. Hasegawa Y, Shimizu T, Takahashi N, Okada Y (2012) The apoptotic volume decrease is an upstream event of MAP kinase activation during staurosporine-induced apoptosis in HeLa cells. *Int J Mol Sci* 13:9363-9379.
7. Uramoto H, Okada T, Okada Y (2012) Protective role of cardiac CFTR activation upon early reperfusion against myocardial infarction. *Cell Physiol Biochem* 30:1023-1038.
8. Maeno E, Tsubata T, Okada Y (2012) Apoptotic volume decrease (AVD) is independent of mitochondrial dysfunction and initiator caspase activation. *Cells* 1:1156-1167.
9. Moritoh S, Komatsu Y, Yamamori T, Koizumi A (2012) Diversity of retinal ganglion cells identified

by transient GFP transfection in organotypic tissue culture of adult marmoset monkey retina. PLoS One 8(1):e54667.

10. Sabirov RZ, Kurbannazarova RS, Melanova NR, Okada Y (2012) Volume-sensitive anion channels mediate osmosensitive glutathione release from rat thymocytes. PLoS One 8(1):e55646.

D. 研究関係著作

1. Okada Y (ed) (2012) "Patch Clamp Techniques - From Beginning to Advanced Protocols" (ed Okada Y) Springer, Tokyo.
2. Akita T, Ohara M, Okada Y (2012) Patch-clamp techniques: General remarks. "Patch Clamp Techniques - From Beginning to Advanced Protocols" (ed Okada Y) Springer, Tokyo, pp.21-42.
3. Sabirov RZ, Korchev YE, Okada Y (2012) Smart-patch technique. "Patch Clamp Techniques - From Beginning to Advanced Protocols" (ed Okada Y) Springer, Tokyo, pp.379-388.
4. Sabirov RZ, Okada Y (2012) Ion channel pore sizing in patch-clamp experiments. "Patch Clamp Techniques - From Beginning to Advanced Protocols" (ed Okada Y) Springer, Tokyo, pp.379-388.

E. その他

1. 岡田泰伸 (2012) Vision (巻頭言): 現代「生理学」再考 (その1) - フクシマと生命原理 -. 日本生理学雑誌 74:1-3.
2. 岡田泰伸 (2012) Vision (巻頭言): 現代「生理学」再考 (その2) - 人体機能への諸学の糾合 -. 日本生理学雑誌 74:25-27.
3. 岡田泰伸 (2012) Vision (巻頭言): 現代「生理学」再考 (その3) - 知って生活と教育にいかす生理学 -. 日本生理学雑誌 74:167-168.

2.3 細胞生理研究部門

A. 英文原著

1. Ohkita M, Saito S, Imagawa T, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2012) Molecular cloning and functional characterization of *Xenopus tropicalis* frog transient receptor potential vanilloid 1 reveals its functional evolution for heat, acid and capsaicin sensitivities in terrestrial vertebrates. J Biol Chem 287:2388-2397.
2. Shintaku K, Uchida K, Suzuki Y, Zhou Y, Fushiki T, Watanabe T, Yazawa S, Tominaga M (2012) Activation of TRPA1 by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate. Br J Pharmacol 165:1476-1486.
3. Komatsu T, Uchida K, Fujita F, Zhou Y, Tominaga M (2012) Primary alcohols activate human TRPA1 channel in a carbon chain length-dependent manner. Pflüger Archiv Eur J Physiol 463:549-559.
4. Usuda H, Endo T, Shimouchi A, Saito A, Tominaga M, Yamashita H, Nagai H, Inagaki N, Tanaka H (2012) Transient receptor potential vanilloid 1 - a polymodal nociceptive receptor - plays a crucial role in formaldehyde-induced skin inflammation in mice. J Pharmacol Sci 118:266-274.
5. Kida N, Sokabe T, Kashio M, Haruna K, Mizuno Y, Suga Y, Nishikawa K, Kanamaru A, Hongo M, Oba A, Tominaga M (2012) Importance of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in epidermal barrier function in human skin keratinocytes. Pflüger Archiv Eur J Physiol 463:715-25.
6. Kashio M, Sokabe T, Shintaku K, Uematsu T, Fukuta N, Kobayashi N, Mori Y, Tominaga M (2012) Redox signal-mediated sensitization of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions. Proc Natl Acad Sci USA 109:6745-6750.

7. Kitagawa Y, Miyai A, Usui K, Hamada Y, Deai K, Wada M, Koga Y, Sakata M, Hayashi M, Tominaga M, Matsushita M (2012) Pharmacological characterization of (3S)-3-(hydroxymethyl)-4-(5-methylpyridin-2-yl)-N-[6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine-8-carboxamide (JTS-653), a novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 342:520-528.
8. Ogawa H, Takahashi K, Miura S, Imagawa T, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2012) H₂S functions as a nociceptive messenger through Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) activation. *Neuroscience* 218:335-343.
9. Saito S, Nakatsuka K, Takahashi K, Fukuta N, Imagawa T, Ohta T, Tominaga M (2012) Analysis of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with TRP Vanilloid 1 (TRPV1) in ancestral vertebrates. *J Biol Chem* 287:30743-30754.
10. Uchida K, Miura Y, Nagai M, Tominaga M (2012) Isothiocyanates from *Wasabia japonica* activate transient receptor potential ankyrin 1 channel. *Chem Senses* 37:809-818.
11. Takaishi M, Fujita F, Uchida K, Yamamoto S, Sawada M, Hatai C, Shimizu M, Tominaga M (2012) 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Mol Pain* 8:86.
12. Nagai K, Saitoh Y, Saito S, Tsutsumi K (2012) Structure and Hibernation-associated Expression of the Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Channel (TRPV4) mRNA in the Japanese Grass Lizard (*Takydromus tachydromoides*). *Zoolog Sci* 29:185-190.
13. Mihara H, Suzuki N, Yamawaki H, Tominaga M, Sugiyama T (2012) TRPV2 ion channels expressed in inhibitory motor neurons of gastric myenteric plexus contribute to gastric adaptive relaxation and gastric emptying in mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304:G235-240.
14. Tsunematsu T, Tanaka KF, Yamanaka A, Koizumi A (2013) Ectopic expression of melanopsin in orexin/hypocretin neurons enables control of wakefulness of mice in vivo by blue light. *Neurosci Res* 75:23-28.

C. 英文総説（査読あり）

1. Tsunematsu T, Yamanaka A (2012) The role of orexin/hypocretin in the central nervous system and peripheral tissues. *Vitam Horm* 89:19-33.

D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2012) 酸味および辛み受容のメカニズム. *香料* 254:196-202.
2. 富永真琴 (2012) 侵害受容性疼痛. *整形外科* 63(8):712-716.
3. 木田尚子, 曾我部隆彰, 金丸晶子, 富永真琴 (2012) 皮膚の温度センサー TRPV4 を活性化する化粧品素材の開発. *アレルギーの臨床* 32(7):659-665.
4. 富永真琴 (2012) 刺激感受性：温度感受性 TRP チャネルの生理機能. *日本化粧品学会誌* 36(4):1-7.
5. 富永真琴 (2012) TRP チャネルによる侵害受容機構. *日本運動器疼痛学会雑誌* 4(1):14-19.

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. Nishio A, Goda N, Komatsu H (2012) Neural selectivity and representation of gloss in the monkey

inferior temporal cortex. *J Neurosci* 32:10780-10793.

2. Okazawa G, Goda N, Komatsu H (2012) Selective responses to specular surfaces in the macaque visual cortex revealed by fMRI. *Neuroimage* 63:1321-1333.

D. 研究関係著作

1. 小松英彦 (2012) 質感の科学への展望. *映像情報メディア学会誌* 65(5):332-337.
2. 小松英彦 (2012) 色と質感の知覚. *Clinical Neuroscience* 30(8):897-901.
3. 小松英彦 (2012) 質感認知の高次脳メカニズム. *生体の科学* 63(4):284-294.
4. 郷田直一 (2012) 光沢を伝える脳内機構. *脳* 21 15(4):137-140.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Kase D, Inoue T, Imoto K (2012) Roles of the subthalamic nucleus and subthalamic HCN channels in absence seizures. *J Neurophysiol* 107:393-406.
2. Sugiyama D, Hur SW, Pickering AE, Kase D, Kim SJ, Kawamata M, Imoto K, Furue H (2012) In vivo patch-clamp recording from locus coeruleus neurones in the rat brainstem. *J Physiol* 590:2225-2231.
3. Takeuchi Y, Yamasaki M, Nagumo Y, Imoto K, Watanabe M, Miyata M (2012) Rewiring of afferent fibers in the somatosensory thalamus of mice caused by peripheral sensory nerve transection. *J Neurosci* 32:6917-6930.
4. Xie DJ, Uta D, Feng PY, Wakita M, Shin MC, Furue H, Yoshimura M (2012) Identification of 5-HT receptor subtypes enhancing inhibitory transmission in the rat spinal dorsal horn in vitro. *Mol Pain* 8:58.
5. Satake S, Inoue T, Imoto K (2012) Paired-pulse facilitation of multivesicular release and intersynaptic spillover of glutamate at rat cerebellar granule cell-interneurone synapses. *J Physiol* 590:5653-5675.
6. Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Maruyama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T (2012) Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and A β generation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 7:50.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Kase D, Imoto K (2012) The role of HCN channels on membrane excitability in the nervous system. *J Singal Transduc* 2012:619747.

D. 研究関係著作

1. Furue H (2012) In Vivo Blind Patch-Clamp Recording Technique. "Patch Clamp Techniques" (ed Okada Y), Springer, Tokyo, pp.171-182.
2. 古江秀昌, 加藤剛, 馬場洋 (2012) ノルアドレナリン. *Bone Joint Nerve* 2:231-237.
3. 古江秀昌, 井本敬二, 杉山大介, 川真田樹人, 舟井優介, 西川精宣 (2012) 下行性ノルアドレナリン痛覚抑制機構とその活動制御. *麻酔* 61:S30-40.
4. 宍戸恵美子, 井本敬二 (2012) 幼児の早期行動介入はどのようにして有効なのか? *行動科学* 51:37-44.
5. 宍戸恵美子 (2012) 自閉症スペクトラムとシナプス蛋白質のアンバランス. *Brain Nerve* 64:65-70.
6. 歌大介, 古江秀昌, 水口-高瀬洋子, 井本敬二, 吉村恵 (2012) Morphological analyses of excitatory effect of TRPA1 agonists on synaptic transmission in spinal dorsal neurons. *脊髄機能診断学* (in press).

3.3 神経分化研究部門

A. 英文原著

1. Miyata S, Komatsu Y, Yoshimura Y, Taya C, Kitagawa H (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nat Neurosci* 15:414-422.
2. Hirayama T, Tarusawa E, Yoshimura Y, Galjart N, Yagi T (2012) CTCF is required for neural development and stochastic expression of clustered Pcdh genes in neurons. *Cell Rep* 2:345-357.
3. Jusuf PR, Albadri S, Paolini A, Currie P, Argenton F, Higashijima S, Harris WA, Poggi L (2012) Biasing amacrine subtypes in the Atoh7 lineage through expression of Barhl2. *J Neurosci* 32:13929-13944.
4. Eklof-Ljunggren E, Haupt S, Ausborn J, Dehnbach I, Uhlen P, Higashijima S, El Manira A (2012) Origin of excitation underlying locomotion in the spinal circuit of zebrafish. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:5511-5516.
5. Behra M, Gallardo VE, Bradsher J, Torrado A, Elkahoul A, Idol J, Sheehy J, Zonies S, Xu L, Shaw KM, Satou C, Higashijima S, Weinstein B, Burgess SM (2012) Transcriptional signature of accessory cells in the lateral line, using the Tnk1bp1:EGFP transgenic zebrafish line. *BMC Dev Biol* 12:6.
6. Satou C, Kimura Y, Higashijima S (2012) Generation of multiple classes of V0 neurons in zebrafish spinal cord: progenitor heterogeneity and temporal control of neuronal diversity. *J Neurosci* 32:1771-1783.
7. Asakawa K, Higashijima S, Kawakami K (2012) An *mnr2b/hlxb9lb* enhancer trap line that labels spinal and abducens motor neurons in zebrafish. *Dev Dyn* 241:327-332.

D. 研究関係著作

1. 尾藤晴彦, 松崎政紀, 吉村由美子, 吉田寿昭 (2012) 光技術を用いた神経回路機能の解釈と操作. *実験医学増刊* 30(13):100-106.
2. 東島真一, 木村有希子 (2012) オプトジェネティックツールを用いた、ゼブラフィッシュ運動系神経回路の解析. *実験医学* 30(16):2588-2599.

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. Kobayashi M, Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012) Do infants recognize the Arcimboldo images as faces? Behavioral and near-infrared spectroscopic study. *J Exp Child Psychol* 111:22-36.
2. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R (2012) The relationship between reaction time and response variability and somatosensory No-go potentials. *Eur J Appl Physiol* 112:207-214.
3. Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Nishimura Y, Nakagawa M, Maeda M, Matsushima N, Ushiro K, Suzuki D, Kakigi R, Okada M (2012) Electroencephalographic dipole source modeling of frontal intermittent rhythmic delta activity. *Neuropsychobiology* 65:103-108.
4. Morita T, Kosaka H, Saito ND, Ishitobi M, Munesue T, Itakura S, Omori M, Okazawa H, Wada Y, Sadato N (2012) Emotional responses associated with self-face processing in individuals with autism spectrum disorders: An fMRI study. *Soc Neurosci* 7:223-239.

5. Keceli S, Inui K, Okamoto H, Otsuru N, Kakigi R (2012) Auditory sustained field responses to periodic noise. *BMC Neurosci* 13:7.
6. Lagemann L, Okamoto H, Teismann H, Pantev C (2012) Involuntary monitoring of sound signals in noise is reflected in the human auditory evoked N1m response. *PLoS One* 7:e31634.
7. Wasaka T, Kida T, Kakigi R (2012) Modulation of somatosensory evoked potentials during force generation and relaxation. *Exp Brain Res* 219:227-233.
8. Ohoyama K, Motomura E, Inui K, Nishihara M, Otsuru N, Oi M, Kakigi R, Okada M (2012) Memory-based pre-attentive auditory N1 elicited by sound movement. *Neurosci Res* 73:248-251.
9. Pantev C, Okamoto H, Teismann H (2012) Tinnitus: the dark side of the auditory cortex plasticity. *Ann NY Acad Sci* 1252:253-258.
10. Okamoto H, Teismann H, Kakigi R, Pantev C (2012) Auditory evoked fields elicited by spectral, temporal, and spectral-temporal changes in human cerebral cortex. *Front Psychol.* 3:149.
11. Otsuru N, Tsuruhara A, Motomura E, Tanii H, Nishihara M, Inui K, Kakigi R (2012) Effects of acute nicotine on auditory change-related cortical responses. *Psychopharmacology* 224:327-335.
12. Noguchi Y, Yokoyama T, Suzuki M, Kita S, Kakigi R (2012) Temporal dynamics of neural activity at the moment of emergence of conscious percept. *J Cogn Neurosci* 24:1983-1997.
13. Matsuyoshi D, Ikeda T, Sawamoto N, Kakigi R, Fukuyama H, Osaka N (2012) Differential roles for parietal and occipital cortices in visual working memory. *PLoS One* 7:e38623.
14. Yamashita W, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012) The effect of gaze direction on three-dimensional face recognition in infant brain activity. *Neuroreport* 23:799-803.
15. Morita T, Slaughter V, Katayama N, Kitazaki M, Kakigi R, Itakura S (2012) Infant and adult perceptions of possible and impossible body movements: An eye-tracking study. *J Exp Child Psychol* 113:401-414.
16. Kobayashi M, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012) Size-invariant representation of face in infant brain: fNIRS-adaptation study. *Neuroreport* 23:984-988.
17. Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tanii H, Nishihara M, Keceli S, Kakigi R (2012) Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neurosci* 13:135.
18. Wasaka T, Kakigi R (2012) The effect of unpredicted visual feedback on activation in the secondary somatosensory cortex during movement execution. *BMC Neurosci* 13:138.
19. Ohoyama K, Motomura E, Inui K, Nishimura Y, Ushiro K, Matsushima N, Maeda M, Tanii H, Suzuki D, Hamanaka K, Kakigi R, Okada M (2012) Source localization of posterior slow waves of youth by dipole modeling. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
20. Nakamura M, Watanabe S, Inagaki M, Hirai M, Miki K, Honda Y, Kakigi R (2012) Electrophysiological study of face inversion effects in Williams syndrome. *Brain Dev* (in press).
21. Nakata H, Sakamoto K, Otsuka A, Yumoto M, Kakigi R (2012) Cortical rhythm of No-go processing in humans: An MEG study. *Clin Neurophysiol* (in press).
22. Kodaira M, Inui K, Motomura E, Tanii H, Wasaka T, Kakigi R (2012) Effects of acute nicotine on somatosensory change-related cortical responses. *Neuroscience* (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. Pantev C, Okamoto H, Teismann H (2012) Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Front Syst Neurosci* 6(50):1-50.
2. Inui K, Kakigi R (2012) Pain perception in humans: use of intra-epidermal electrical stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:551-556.

3. Ichikawa H, Tsuruhara A, Kanazawa S, Yamaguchi MK (2012) Two- to three-month-old infants prefer moving face patterns to moving top-heavy patterns. *Jpn Psychol Res* (in press).
4. Miki K, Kakigi R (2012) Studies of face perception in humans using magneto- and electroencephalography. *Jpn Psychol Res* (in press).

D. 研究関係著作

1. 乾幸二 (2012) 痛みの伝導路. *Brain and Nerve* 64(11):1215-1224.
2. 三木研作, 柿木隆介 (2012) 特集 ■顔認知の脳内機構 脳磁図を用いた顔認知機構の解明 Mechanisms of Face Perception in Humans: An MEG Study. *Brain and Nerve* 64:727-735.
3. 柿木隆介 (2012) ヒトにおける痛みと痒みの脳内認知機構の解明. *Pain Research* 27:203-214.
4. 三木研作, 柿木隆介 (2012) 脳磁図を用いた顔認知研究 顔を科学する. “適応と傷害の脳科学” (山口真美, 柿木隆介 編) (印刷中).

E. その他

1. 柿木隆介 (2012) 特集 ■顔認知の脳内機構 序—特殊の目的 Introduction. *Brain and Nerve* 64(7):715-716.
2. 柿木隆介 (2012) 「脳科学」ブーム (バブル?). *近畿化学工業界 (きんか)* 2012 2月号:11-14.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. Inoue KI, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect” pathway. *PLoS One* 7:e39149.
2. Takahara D, Inoue KI, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2012) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaque: anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *Eur J Neurosci* 36:3365-3375.
3. Bepari AK, Sano H, Tamamaki N, Nambu A, Tanaka KF, Takebayashi H (2012) Identification of optogenetically activated striatal medium spiny neurons by Npas4 expression. *PLoS One* 7:e52783.
4. Tachibana Y, Hikosaka O (2012) The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron* 76:826-37.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Nambu A (2012) GABA_B receptor: possible target for Parkinson’s disease therapy. *Exp Neurol* 233:121-122.
2. Nambu A (2012) Dystonia. “Neuroscience in the 21st Century” (ed Pfaff DW) Springer, vol 2:pp.1143-1148.

D. 研究関係著作

1. 知見聡美, 南部篤 (2012) 大脳基底核の運動制御における抑制性ニューロン. *Clinical Neuroscience* 30:1381-1384.
2. 南部篤 (2012) モデルマウスの神経活動からジストニアの病態を考える. “ジストニア 2012” (長谷川一子 編), 中外医学社, pp.194-202.

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. Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, Eguchi M, Yamaguchi S, Miyakawa T, Hirase H, Shigemoto R (2012) Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus* 22:117-121.
2. Dobi A, Sartori SB, Busti D, Van der Putten H, Singewald N, Shigemoto R, Ferraguti F (2012) Neural substrates for the distinct effects of presynaptic group III metabotropic glutamate receptors on extinction of contextual fear conditioning in mice. *Neuropharmacology* Epub May 27.
3. Ballesteros-Merino C, Lin M, Wu WW, Ferrandiz-Huertas C, Cabanero MJ, Watanabe M, Fukazawa Y, Shigemoto R, Maylie J, Adelman JP, Lujan R (2012) Developmental profile of SK2 channel expression and function in CA1 neurons. *Hippocampus* 22:1467-1480.
4. Budisantoso T, Matsui K, Kamasawa N, Fukazawa Y, Shigemoto R (2012) Mechanisms underlying signal filtering at a multi-synapse contact. *J Neurosci* 32:2357-2376.
5. Abrahamsson T, Cathala L, Matsui L, Shigemoto R and DiGregorio DA (2012) Thin dendrites of cerebellar interneurons confer sublinear synaptic integration and a gradient of short-term plasticity. *Neuron* 73:1159-1172.
6. Sumegi M, Fukazawa Y, Matsui K, Lorincz A, Eyre MD, Nusser Z, Shigemoto R (2012) Virus-mediated swapping of zolpidem-insensitive with zolpidem-sensitive GABA_A receptors in cortical pyramidal cells. *J Physiol* 590:1517-1534.
7. Parajuli LK, Nakajima C, Kulik A, Matsui K, Schneider T, Shigemoto R, Fukazawa Y (2012) Quantitative regional and ultrastructural localization of the Ca_v2.3 subunit of R-type calcium channels in mouse brain. *J Neurosci* 32:13555-13567.
8. Sasaki T, Beppu K, Tanaka KF, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K (2012) Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:20720-20725.
9. Budisantoso T, Harada H, Kamasawa N, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K (2012) Evaluation of glutamate concentration transient in the synaptic cleft of the rat calyx of Held. *J Physiol* 591:219-239.
10. Budreck EC, Kwon OB, Jung JH, Baudouin S, Thommen A, Kim HS, Fukazawa Y, Harada H, Tabuchi K, Shigemoto R, Scheiffele P, Kim JH (2012) Neuroligin-1 controls synaptic abundance of NMDA-type glutamate receptors through extracellular coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press).
11. Dwi Wahyu Indriati, Kamasawa N, Matsui K, Meredith AL, Watanabe M, Shigemoto R (2012) Quantitative localization of Ca_v2.1 (P/Q-type) voltage-dependent calcium channels in Purkinje cells: somatodendritic gradient and distinct somatic co-clustering with calcium-activated potassium channels. *J Neurosci* (in press).
12. Kaufmann WA, Matsui K, Jeromin A, Nerbonne JM, Ferraguti F (2012) Kv4.2 potassium channels segregate to extrasynaptic domains and influence intrasynaptic NMDA receptor NR2B subunit expression. *Brain Struct Funct* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Fukazawa Y, Shigemoto R (2012) Intra-synapse-type and inter-synapse-type relationships between

synaptic size and AMPAR expression. *Curr Opin Neurobiol* 22:446-452.

D. 研究関係著作

1. 松井広, 田中 謙二 (2012) 生きたままのマウスの脳細胞を光で操作する技術の開発. *O plus E* 34:1085-1090.
2. 松井広 (2012) 視床—単なる中継核ではない：生理学的基礎. *Clinical Neuroscience* (in press).
3. 松井広 (2012) マウスの心の光操作—脳細胞活動と心の機能の因果関係を探る. *Brain and Nerve* (in press).
4. 松井広 (2012) 脳にグリアの役割を光で探る. “オプトジェネティクス (光遺伝学)” 株式会社オフィス東和 (in press).

5.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. Ushimaru M, Ueta Y, Kawaguchi Y (2012) Differentiated participation of thalamocortical subnetworks in slow/spindle waves and desynchronization. *J Neurosci* 32:1730-1746.
2. Hirai Y, Morishima M, Karube F, Kawaguchi Y (2012) Specialized cortical subnetworks differentially connect frontal cortex to parahippocampal areas. *J Neurosci* 32:1898-1913.
3. Chen JL, Villa KL, Cha JW, So PT, Kubota Y, Nedivi E (2012) Clustered dynamics of inhibitory synapses and dendritic spines in the adult neocortex. *Neuron* 74:361-373.
4. Morita K, Morishima M, Sakai K, Kawaguchi Y (2012) Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways (Opinion article). *Trends Neurosci* 35:457-467.
5. Hatanaka Y, Yamauchi K (2012) Excitatory cortical neurons with multipolar shape establish neuronal polarity by forming a tangentially oriented axon in the intermediate zone. *Cereb Cortex* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Hatanaka Y, Yamauchi K, Murakami F (2012) Formation of Axon-dendrite polarity in situ: Initiation of axons from polarized and non-polarized cells. *Dev Growth Differ* 54:398-407.

D. 研究関係著作

1. 川口泰雄 (2012) 大脳皮質層構造と錐体細胞へのアセチルコリン作用. *Clinical Neuroscience* 30:645-648.
2. 川口泰雄 (2012) 新皮質における抑制性ニューロン. *Clinical Neuroscience* 30:1388-1390.

5.3 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. Uchiyama Y, Toyoda H, Sakai H, Shin D, Ebe K, Sadato N (2012) Suppression of brain activity related to a car-following task with an auditory task: An fMRI study. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour* 15:25-37.
2. Kitada R, Sadato N, Lederman S J (2012) Tactile perception of nonpainful unpleasantness in relation to perceived roughness: Effects of inter-element spacing and speed of relative motion of rigid 2-D raised-dot patterns at two body loci. *Perception* 41:204-220.
3. Idaka T, Harada T, Eifuku S, Nakata R, Sadato N (2012) Distinct human face representations in the perirhinal cortex and fusiform gyrus. *Brain Res* 1452:119-129.

4. Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Koeda T, Sadato N (2012) Distinction between the literal and intended meanings of sentences: A functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm. *Cortex* 48:563-583.
5. Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Sadato N, Watanabe Y (2012) The neural substrates associated with attentional resources and difficulty of concurrent processing of the two verbal tasks. *Neuropsychologia* 50:1998-2009.
6. Iidaka T, Harada T, Kawaguchi J, Sadato N (2012) Neuroanatomical substrates involved in true and false memories for face. *Neuroimage* 62:167-176.
7. Sasaki AT, Kochiyama T, Sugiura M, Tanabe HC and Sadato N (2012) Neural networks for action representation: a functional magnetic-resonance imaging and dynamic causal modeling study. *Front Hum Neurosci* 6:236.
8. Tanaka S, Seki K, Hanakawa T, Harada M, Sugawara SK, Sadato N, Watanabe K and Honda M (2012) Abacus in the brain: a longitudinal functional MRI study of a skilled abacus user with a right hemispheric lesion. *Front Psychology* 3:315.
9. Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munosue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N (2012) Hard to “tune in”: neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6:268.
10. Sakai H, Takahara M, Honjo NF, Doi S, Sadato N, Uchiyama Y. Regional frontal gray matter volume associated with executive function capacity as a risk factor for vehicle crashes in normal aging adults. *PLoS One* 7:e45920.
11. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N (2012) Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303:G1288-1295.
12. Sasai S, Homae F, Watanabe H, Sasaki AT, Tanabe HC, Sadato N, Taga G (2012) A NIRS-fMRI study of resting state network. *Neuroimage* 63:179-193.
13. Sugawara SK, Tanaka S, Okazaki S, Watanabe K, Sadato N (2012) Social rewards enhance offline improvements in motor skill. *PLoS One* 7:e48174.
14. Kawamichi H, Tanabe HC, Takahashi HK, Sadato N. Activation of the reward system during sympathetic concern is mediated by two types of empathy in a familiarity-dependent manner. *Soc Neurosci* (in press).

D. 研究関係著作

1. 定藤規弘 (2012) 社会能力の発達過程:脳機能画像法によるアプローチ. *日本神経精神薬理学雑誌* 32:299-303.
2. 吉原一文, 久保千春 (2012) 慢性疲労症候群: 知っておきたい内科症候群. *臨床雑誌内科* 109(6):1513-1514.
3. 吉原一文 (2012) 慢性疲労症候群. “今日の精神疾患治療指針” (樋口輝彦 編) 医学書院, pp.196-197.
4. 北田亮 (2012) 触覚による社会的コミュニケーションの認知脳科学的メカニズム. *日本ロボット学会誌* 30:466-468.
5. 北田亮 (2012) 視覚障害者の視覚野応答. *Clinical Neuroscience* 30:593-594.
6. 吉原一文, 須藤信行 (2012) 過換気症候群. *臨床と研究* 89:1195-1198.

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. Umeda T, Seki K, Sato M, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in monkeys. *PLoS One* 7:e47992.
2. Yoshida M, Itti L, Berg D, Ikeda T, Kato R, Takaura K, White BJ, Munoz DP, Isa T (2012) Residual attention guidance in blindsight monkeys watching complex natural scenes. *Curr Biol* 22:1429-1434.
3. Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B., Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature* 487:235-238.
4. Watanabe H, Sato M, Suzuki T, Nambu A, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex. *J Neural Eng* 9:036006.
5. Sooksawate T, Yanagawa Y, Isa T (2012) Cholinergic responses in GABAergic neurons in the intermediate gray layer of mouse superior colliculus. *Eur J Neurosci* 36:2440-2451.
6. Kaneda K, Yanagawa Y, Isa T (2012) Transient enhancement of inhibition following visual cortical lesions in the mouse superior colliculus. *Eur J Neurosci* 36:3066-3076.
7. Seki K, Fetz EE (2012) Gating of sensory input at spinal and cortical levels during preparation and execution of voluntary movement. *J Neurosci* 32:890-902.
8. Kaneda K, Isa T (2012) GABAergic mechanisms for shaping transient visual responses in the mouse superior colliculus. *Neuroscience* (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Alstermark B, Isa T (2012) Circuits for skilled reaching and grasping. *Ann Rev Neurosci* 35:559-578.
2. Nishimura Y, Isa T (2012) Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. *Exp Neurol* 235:152-161.

D. 研究関係著作

1. Isa T (2012) Systems descending from the brainstem: functional recovery following damage. “Neuroscience in the 21st Century” (ed Pfaff DW), Springer, Chapter 32, pp.1115-1126.
2. Isa T, Imoto K, Kawaguchi Y (2012) Slice patch clamp. “Patch Clamp Techniques” (ed Okada Y), Springer, Chapter 7, pp.121-136.
3. Yokoi H, Sato K, Morishita S, Nakamura T, Kato R, Umeda T, Watanabe H, Nishimura Y, Isa T, Ikoma K, Miyamoto T, Yamamura O (2012) fMRI Analysis of Prosthetic Hand Rehabilitation Using a Brain-Machine Interface. “Advance in Therapeutic Engineering”, pp.219-250.
4. 伊佐正 (2012) 皮質脊髄路と運動制御. *Brain and Nerve* 64(11):1331-1340.
5. 吉田正俊 (2012) 盲視の神経科学. *Clinical Neuroscience* 30(8):955-957.
6. 木下正治, 伊佐正 (2012) ニューロサイエンスの最新情報「オプトジェネティクスを用いた神経科学研究」
Clinical Neuroscience 30(1):106-107.

E. その他

1. 木下正治 (2012) 霊長類の神経回路を分子遺伝学的に操作する—手指の器用な運動の制御—. 神経科学ニュース 2012.3, pp.21-24.
2. 木下 正治, 伊佐 正 (2012) マカクザルの前肢の巧緻な運動に必要な神経回路の新しい遺伝子導入法による選択的な遮断. ライフサイエンス 新着論文レビュー (大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター) <http://first.lifesciencedb.jp/archives/5259>.
3. 伊佐正 (2012) インタビュー「霊長類の脳で、“下等な”動物の神経回路が果たしていた役割とは？」 nature ダイジェス 2012年11月号 pp.18-19.
4. 伊佐正, 吉田正俊 (2012) 見えないはずなのにみえている!?! 「盲視」. Newton 別冊「知能と心の科学」 pp.54-55.
5. Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B, Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2012) Genetic dissection of the spinal circuit for hand dexterity in macaque monkeys. Society for Neuroscience 42nd annual meeting Hot Topics p. 84.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M (2012) PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 32:353-367.
2. Eto K, Ishibashi H, Yoshimura T, Watanabe M, Miyamoto A, Ikenaka K, Moorhouse AJ, Nabekura J (2012) Enhanced GABAergic Activity in the Mouse Primary Somatosensory Cortex Is Insufficient to Alleviate Chronic Pain Behavior with Reduced Expression of Neuronal Potassium-Chloride Cotransporter. J Neurosci 32:16552-16559.
3. Ishibashi H, Witt MR, Nabekura J, Nielsen M (2012) Modulation of diazepam-insensitive GABA_A receptors by micromolar concentrations of thyroxine and related compounds in vitro. Brain Res (in press).
4. Goto K, Kato G, Kawahara I, Luo Y, Obata K, Misawa H, Ishikawa T, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M (2012) In vivo imaging of enteric neurogenesis in the deep tissue of mouse small intestine. PLoS One (in press).

C. 英文総説 (査読あり)

1. Kim SK, Eto K, Nabekura J (2012) Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging. Neural Plast 2012:640259.
2. Wake H, Moorhouse AJ, Miyamoto A, Nabekura J (2012) Microglia: actively surveying and shaping neuronal circuit structure and function. Trends Neurosci (in press).
3. Takatsuru Y, Nakamura K, Nabekura J (2012) Compensatory development of contralateral pyramidal tract after experimental cerebral ischemia. Front Neurol Neurosci (in press).

D. 研究関係著作

1. 稲田浩之, 加藤剛, 江藤圭, 鍋倉淳一 (2012) 中枢神経系の2光子励起 in vivo イメージング. 実験医学別冊『in vivo イメージングの原理と実際』.

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Ogawa N, Ito M, Yamaguchi H, Shiuchi T, Okamoto S, Wakitani K, Minokoshi Y, Nakazato M (2012) Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain – hypothalamic neural pathways in rats. *Metabolism* 61:1312-1320.
2. Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, Minokoshi Y, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Matsuzaki G, Yoshimura A (2012) Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. *Oncogene* doi:10.1038/onc.2012.540.
3. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R, Kaneda Y (2012) Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci* (in press).

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2012) 視床下部における細胞内代謝、AMPK、mTOR 活性と摂食調節. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 34:14-20.
2. 箕越靖彦 (2012) メトホルミンと AMPK. *Diabetes Frontier* 23:59-66.
3. 箕越靖彦 (2012) 脳における摂食・エネルギー代謝調節. *PRACTICE Journal of Practical Diabetes* 29:268-274.
4. 箕越靖彦 (2012) 摂食調節機構のここが分からない!? – AMPK と摂食調節 –. *Diabetes Strategy* 2:84-91.
5. 戸田知得, 箕越靖彦 (2012) 中枢神経による代謝制御. “糖尿病学イラストレイテッドー発症機序・病態と治療薬の作用機序” (春日雅人 編) 羊土社, 東京, pp.150-160.

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著

1. Hara H, Hwang I-S, Kuwayama M, Hirabayashi M, Hochi S (2012) High incidence of multiple aster formation in vitrified-warmed bovine oocytes after in vitro fertilization. *Theriogenology* 77:908-915.
2. Inamura N, Sugio S, Macklin WB, Tomita K, Tanaka KF, Ikenaka K (2012) Gene induction in mature oligodendrocytes with a PLP-tTA mouse line. *Genesis* 50:424-428.
3. Zhang GX, Obata K, Takeshita D, Mitsuyama S, Nakashima T, Kikuta A, Hirabayashi M, Tomita K, Vetter R, Dillmann W, Takaki M (2012) Evaluation of left ventricular mechanical work and energetics of normal hearts in SERCA2a transgenic rats. *J Physiol Sci* 62:221-231.
4. Tomikawa J, Uenoyama Y, Ozawa M, Fukanuma T, Takase K, Goto T, Abe H, Ieda N, Minabe S, Deura C, Inoue N, Sanbo M, Tomita K, Hirabayashi M, Tanaka S, Imamura T, Okamura H, Maeda K, Tsukamura H (2012) Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen positive feedback action in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:E1294-1301.
5. Hirabayashi M, Tamura C, Sanbo M, Goto T, Kato-Itoh M, Kobayashi T, Nakauchi M, Hochi S (2012) Ability of tetraploid rat blastocysts to support fetal development after complementation with embryonic stem cells. *Mol Reprod Dev* 79:402-412.
6. Kobayashi T, Kato-Itoh M, Yamaguchi T, Tamura C, Sanbo M, Hirabayashi M, Nakauchi H (2012)

Identification of rat Rosa26 locus enables generation of knock-in rat lines ubiquitously expressing tdTomato. *Stem Cell Dev* 21:2981-2986.

7. Tomita K, Gotoh H, Tomita K, Yamauchi N, Sanbo M (2012) Multiple patterns of spatiotemporal changes in layer-specific gene expression in the developing visual cortex of higher mammals. *Neurosci Res* 73:207-217.
8. Usui N, Watanabe K, Ono K, Tomita K, Tamamaki N, Ikenaka K, Takebayashi H (2012) Role of motoneuron-derived neurotrophin 3 in survival and axonal projection of sensory neurons during neural circuit formation. *Development* 139:1125-1132.
9. Hirabayashi M, Tamura C, Sanbo M, Kato-Itoh M, Kobayashi T, Nakauchi M, Hochi S (2012) A retrospective analysis of germline competence in rat embryonic stem cell Lines. *Transgenic Res* (in press).
10. Hara H, Yamane I, Noto I, Kagawa N, Kuwayama M, Hirabayashi M, Hochi S (2012) Microtubule assembly and in vitro development of bovine oocytes with increased intracellular glutathione level prior to vitrification and in vitro fertilization. *Zygote* (in press).
11. Tomita K, Sperling M, Cambridge SB, Bonhoeffer T, Hubener M (2012) A molecular correlate of ocular dominance columns in the developing mammalian visual cortex. *Cereb Cortex* (in press).

7.2 行動様式解析室

A. 英文原著

1. Shoji H, Hagihara H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T (2012) T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination Tasks for Assessing Working and Reference Memory in Mice. *JVoE* 60:e3300.
2. Suzuki K, Zhou J, Sato T, Takao K, Miyakawa T, Oyake M, Yamada M, Takahashi H, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S (2012) DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiol Disease* 46:336-350.
3. Lee HU, Yamazaki Y, Tanaka KF, Furuya K, Sokabe M, Hida H, Takao K, Miyakawa T, Fujii S, Ikenaka K (2012) Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus. *Glia* 22427.
4. Hattori S, Takao K, Tanda K, Toyama K, Shintani N, Hashimoto A, Miyakawa T (2012) Comprehensive behavioral analysis of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knockout mice. *Front Behav Neurosci* 6:58.
5. Komine Y, Takao K, Miyakawa T, Yamamori T (2012) Behavioral abnormalities observed in *Zfhx2*-deficient mice. *PLoS One* (in press).
6. Nagura H, Ishikawa Y, Kobayashi K, Takao K, Tanaka T, Nishikawa K, Tamura H, Shiosaka S, Suzuki H, Miyakawa T, Fujiyoshi Y, Doi T (2012) Impaired synaptic clustering of postsynaptic density proteins and altered signal transmission in hippocampal neurons, and disrupted learning behavior in PDZ1 and PDZ2 ligand binding-deficient PSD-95 knockin mice. *Mol Brain* 5:43.

D. 研究関係著作

1. 萩原英雄, 高雄啓三, 宮川剛 (2012) 興奮性アミノ酸仮説におけるカルシニューリンの役割. *臨床精神薬理* 15(5):657-664.

8 脳機能計測・支援センター

8.1 形態情報解析室

A. 英文原著

1. Oti T, Satoh K, Saito K, Murata K, Kawata M, Sakamoto T, Sakamoto H (2012) Three-dimensional evaluation of the spinal local neural network revealed by the high-voltage electron microscopy: a double immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 138:693-697.
2. Hansman G, Taylor D, McLellan J, Smith T, Georgiev I, Tame J, Park SY, Yamazaki M, Gondaira F, Miki M, Katayama K, Murata K, Kwong P (2012) Structural basis for broad detection of genogroup II noroviruses by a monoclonal antibody that binds to a site occluded in the viral particle. *J Virol* 86:3635-3646.
3. Yi L, Naruse S, Furuya S, Yamamoto A, Nakakuki M, Nagao S, Yoshihara D, Ko SB, Wei M, Kondo T, Ishiguro H (2012) Structure and function of the pancreas in the polycystic kidney rat. *Pancreas* 41:1292-1298.
4. Aratake Y, Okuno T, Matsunobu T, Saeki K, Takayanagi R, Furuya S, Yokomizo T (2012) Helix 8 of leukotriene B4 receptor 1 inhibits ligand-induced internalization. *FASEB J* 26:4068-4078.

8.2 多光子顕微鏡室

A. 英文原著

1. Uezu A, Okada H, Murakoshi H, Del Vescovo CD, Yasuda R, Diviani D, Soderling S (2012) A Modified SH2 Domain to Phototrap and Identify Phosphotyrosine Proteins from Subcellular Sites within Cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:E2929-E2938.

D. 研究関係著作

1. 村越秀治 (2012) オプトジェネティクスによる神経細胞シナプス内シグナル伝達分子活性化イメージング. “オプトジェネティクス” エヌ・ティー・エス, 東京 (in press).

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究部門

p. 140 参照

9.2 細胞生理研究部門

p. 137 参照

10 動物実験センター

A. 英文原著

1. Kimura T (2012) Mast-cell rich perivascular dermatitis accompanying the ulcerative lesions resulting

- from infection of *Staphylococcus aureus* in C57BL/6 mice. *Human Vet Med* 3:66-75.
- Kimura T (2012) Successful treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura in a Japanese monkey. *Scand J Lab Anim Sci* 39:1-10.
 - Kimura T Effective decontamination of laboratory animal rooms with vaporized hydrogen peroxide and peracetic acid. *Scand J Lab Anim Sci* (in press).

B. 和文原著論文

- 木村透, 廣江猛 (2012) 新しい前培養および体外受精用培地を用いた凍結保存 C57BL/6J マウス精子に対する受精率の有意なる改善成績. *日比較医学会誌* (in press).

11 特別研究

11.1 永山國昭研究室

A. 英文原著

- Fukuda Y, Nagayama K (2012) Zernike phase contrast cryo-electron tomography of whole mounted frozen cells. *J Struct Biol* 177:484-489.
- Kimoto T, Arai Y, Nagayama K (2012) Photoelectron emission from Cs₃Sb coated on a cathode tip. *Applied Surface Science* 258:5646-5653.
- Inayoshi Y, Minoda H, Arai Y, Nagayama K (2012) Direct observation of biological molecules in liquid by environmental phase-plate transmission electron microscopy. *Micron* 43:1091-1096.
- Yamada H, Bhatt A, Danev R, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S, Chikamatsu K, Aono A, Nitta K, Jacobs Jr WR, Nagayama K (2012) Non-acid-fastness in *Mycobacterium tuberculosis* Δ kasB mutant correlates with the cell envelope electron density. *Tuberculosis* 92:351-357.

E. その他

- 永山國昭 (2012) 新著紹介 “大沢文夫 大沢流手づくり統計力学”. *日本物理学会誌* 67:353.
- 永山國昭 (2012) 世界と共に進み歩む学術. *生物物理* 52:71-73.
- 木下正弘, 永山國昭 (2012) タンパク質水和理論の新機軸 I. 朝倉一大沢理論を越えて. *生物物理* 52:203-205.
- 木下正弘, 永山國昭 (2012) タンパク質水和理論の新機軸 II. 新理論の応用展開. *生物物理* 52:250-253.
- 木下正弘, 永山國昭 (2012) タンパク質水和理論の新機軸 III. 理論的考察. *生物物理* 52:300-302.

第 VI 部

資料：研究、広報など

1 共同研究および共同利用研究による顕著な業績

(分子神経生理研究部門)

Usui N, Watanabe K, Ono K, Tomita K, Tamamaki N, Ikenaka K, Takebayashi H (2012) Role of motoneuron-derived NT-3 in survival and axonal projection of sensory neurons during neural circuit formation. *Development* 139:1125-32. 運動神経と感覚神経は神経回路を形成し、例えば、膝蓋腱反射などの伸張反射にも関わっている。運動神経の感覚神経発生における役割を明らかにする目的で、運動神経のない Olig2 ノックアウトマウスにおいて感覚神経の表現型を調べ、胎生期では感覚神経の数が減っていること、そして、アポトーシスが 증가していることを見出した。さらに、感覚神経軸索の投射異常を見出した。運動神経からは NT-3 と呼ばれる神経栄養因子が分泌され、感覚神経にはそのレセプターの TrkC が発現しているので、運動神経特異的な NT-3 ノックアウトマウスを作製したところ、上記に似た表現型を見出した。つまり、NT-3 は、感覚神経の発生に必須の運動ニューロンに由来する神経栄養因子であることを明らかにした。

(機能協働研究部門)

研究テーマ：心筋梗塞の進行を抑える CFTR イオンチャネルの働きを解明

共同研究者：浦本裕美講師（仁愛大学）

Uramoto H, Okada T, Okada Y (2012) Protective role of cardiac CFTR activation upon early reperfusion against myocardial infarction. *Cell Physiol Biochem* 30:1023-1038.

ネクロシスには持続的細胞膨張が伴われる。その誘導初期相は NaCl 流入によってもたらされ、Necrotic Volume Increase (NVI) と呼ばれる。今回、虚血・再灌流によって引き起こされる心筋梗塞に伴われる心筋細胞のネクロシス死は、CFTR アニオンチャネルの活性化によって救済されることを、in vivo、in vitro 両実験系で証明し、CFTR が心筋梗塞治療のターゲットとなりうることを示した。

研究テーマ：バイオ分子センサーチャネル TMEM16F の機能解明

共同研究者：清水貴浩准教授・酒井秀紀教授（富山大学）

T. Shimizu, T. Iehara, K. Sato, T. Fujii, H. Sakai, Y. Okada (2013) TMEM16F is a component of a Ca^{2+} -activated Cl^- channel but not a volume-sensitive outwardly-rectifying Cl^- channel. *Am J Physiol Cell Physiol* 304:C748-759 doi:10.1152/ajpcell.00228.2012.

TMEM16A/B (ANO1/2) は Ca^{2+} 依存性 Cl^- チャネル (CaCC) であることが知られているが、TMEM16F (ANO6) の機能については未だ議論が多い。最近、これが CaCC ではなく VSOR であるという報告がドイツからなされた。今回、私達はこの説は誤りであり、VSOR とは全く別個の分子であること、そして TMEM16A/B とは Ca^{2+} 感受性や電圧依存性において性質を異にする新しいタイプの CaCC として機能することを明らかにした。

研究テーマ：TRPM2 チャネルが調節性細胞容積増大機構を担う高浸透圧活性化陽イオンチャネル HICC の分子実体であると同定

共同研究者：沼田朋大助教・森泰生教授（京都大学）

T. Numata, K. Sato, J. Christmann, R. Marx, Y. Mori, Y. Okada, F. Wehner (2012) The ΔC splice-variant of TRPM2 is the hypertonicity-induced cation channel (HICC) in HeLa cells, and the ecto-enzyme CD38 mediates its activation. *J Physiol (London)* 590:1121-1138.

容積減センサーである Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC) の分子実体は未同定であったが、今回、それが TRPM2 の C 末端一部欠失ヴァリエント (TRPM2- ΔC) であることをはじめて明らかにする共に、その活性化には CD38 (cyclic ADP ribose hydrolase) との分子間相互作用が必要なことを示した。

(感覚運動調節研究部門)

共同研究者：中央大学大学院文学研究科・日本学術振興会特別研究員の小林研究員と中央大学文学部の山口教授との「脳機能イメージング共同研究」の成果

Kobayashi M, Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2012) Do infants recognize the Arcimboldo images as faces? Behavioral and near-infrared spectroscopic study. *J Exp Child Psychol* 111:22-36.

本研究では、乳児における「アルチンボルドの顔のだまし絵」の認識を注視行動および近赤外線分光法 (NIRS) によって検討した。実験 1 では、顔に見える正立のだまし絵と顔に見えない倒立のだまし絵を対提示し、生後 5-6 ヶ月児および 7-8 ヶ月児の注視時間を計測した結果、生後 7-8 ヶ月児のみ正立のアルチンボルドのだまし絵を有意に選好した。実験 2 ではアルチンボルドのだまし絵を観察中の生後 7-8 ヶ月児の脳活動を計測した結果、正立のだまし絵を観察中でのみ左側頭部位の脳活動が有意に上昇することが示された。これらの結果は、アルチンボルドのだまし絵を顔として認識する能力が生後 7 ヶ月ごろに発達し、その処理は左側頭部位が関与していることを示唆するものである。

共同研究者：中央大学大学院文学研究科・日本学術振興会特別研究員の小林研究員と中央大学文学部の山口教授との「脳機能イメージング共同研究」の成果

Kobayashi M, Otsuka Y, Nakato E, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2011) Do infants represent the face in a viewpoint-invariant manner? Neural adaptation study as measured by near-infrared spectroscopy. *Front Hum Neurosci* 5:153.

本研究では、fMRI 順応法の手続きを乳児の近赤外線分光法 (NIRS) 計測に初めて適用し、生後 5-8 ヶ月児の側頭領域における人物同定を検討した。実験 1 では、「複数人物の顔を提示する条件」と「同一人物の顔を反復提示する条件」における後側頭領域の脳活動を比較した。その結果、複数人物に比べ、同一人物の顔を提示した時に脳活動が低下した。実験 2 では、「複数人物の顔を、顔向きを変えて提示する条件」と「同一人物の顔を、顔向きを変えて提示する条件」における脳活動を比較した。その結果、生後 7-8 ヶ月児では同一人物の顔を見ているときに脳活動が低下することが示されたが、生後 5-6 ヶ月児ではそのような活動はみられなかった。本研究の結果から、乳児の側頭領域が人物同定に関与しており、顔向きが変わっても同一人物と同定する能力は生後 7 ヶ月ごろに発達することが示唆された。

共同研究者：神戸大学の辻本悟史准教授、野口泰基講師らのグループとの「脳機能イメージング共同研究」の成果

Tsujimoto S, Yokoyama T, Noguchi Y, Kita S, Kakigi R (2011) Modulation of neuromagnetic responses to face stimuli by preceding biographical information. *Eur J Neurosci* 34:2043-2053.

私たちが日ごろ他の人の顔を覚える際、その人物に関する自伝的あるいは社会的な情報とともになされることが多い。しかし、それが脳内のどこでどのように実現されているのかわからない。この過程を MEG を用いて解析したところ、前頭葉から、側頭皮質の前部を経て、後頭側頭皮質へと、情報処理が時間とともに移っていく様子が観察された。新規に人の顔を記憶する際の脳内メカニズムの一端、特に、神経ダイナミクスについて、新たな知見を提供するものである。

共同研究者：愛知医大の西原真理講師、三重大学の元村英史講師との「脳機能イメージング共同研究」の成果

Nishihara M, Inui K, Motomura E, Otsuru N, Ushida T, Kakigi R (2011) Auditory N1 as a change-related automatic response. *Neurosci Res* 71(2):145-148.

音刺激によって惹起される誘発活動の主成分 N100 (N1) は多くの研究で聴覚野の活動の指標として用いられているにもかかわらず、その生理学的意義は明らかではない。本研究では誘発電位を用いてわずかな音圧増加 (1dB~) に対する変化関連 N100 と無音状態に呈示される微弱な音 (5dB~) に対する onset N1 を比較し、いずれも音圧変化に対する自動応答であることを示した。刺激の物理的強度そのものではなく、背景からの逸脱量に依存して振幅及び潜時を変化させるものである。通常観察する onset N100 が無音背景からの音圧逸脱に対する自動応答を反映するものであることを示す所見である。

共同研究者：三重大学精神神経科との「脳機能イメージング共同研究」の成果

Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Nishimura Y, Nakagawa M, Maedac M, Matsushima N, Ushiro K, Suzuki D, Kakigi R, Okada M (2011) Electroencephalographic dipole source modeling of frontal intermittent rhythmic delta activity. *Neuropsychobiology* (in press).

臨床脳波で観察される前頭部間欠律動デルタ波 (FIRDA) は種々の病態と関連して出現し、一定の診断的価値は認められるものの発生機序や責任部位など不明なことが多い。本研究は双極子追跡法を用いて FIRDA の信号源を検討した。信号源位置は安定して前部帯状回の前部付近に推定された。IRDA は一般的に視床で形成されるデルタ律動形成への抑制が減少した際や、限局性白質損傷の際に生じるとされてきたが、律動性徐波形成に前部帯状回が関与する可能性を示すものであった。

共同研究者：名古屋大学環境医学研究所の高橋研究員と水村教授、心理生理部門の田中研究員、定藤教授との「脳機能イメージング共同研究」の成果

Takahashi K, Taguchi T, Tanaka S, Sadato N, Qiu, Y, Kakigi R, Mizumura K (2011) Painful muscle stimulation preferentially activates emotion-related brain regions compared to painful skin stimulation. *Neurosci Res* 70:285-293.

これまで、痛みの脳内認知機構の研究のほとんどは皮膚に痛みを与えて行われてきた。しかし、臨床でしばしば経験する「筋肉痛」に対する脳内認知機構の研究は極めて少ない。機能的 MRI を用いて解析したところ、皮膚痛と筋肉痛では共通して活動する部位も多かったが、中脳、扁桃核、尾状核、前頭眼窩部、海馬傍回、上側頭葉先端部は筋肉痛に特異的に活動した。情動に関連する部位が多く、筋肉痛の特長を示唆する所見であった。

(生体システム研究部門)

共同研究者：京大霊長研・高田昌彦教授、福島県立医大・小林和人教授ら

Inoue KI, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect” pathway. *PLoS One* 7:e39149.

レンチウイルスベクターを用いて逆行性に大脳皮質-視床下核投射 (ハイパー直接路) ニューロンにインターロイキン受容体を

発現させ、イムノトキシンを大脳皮質に注入することにより、ハイパー直接路のみを特異的に除去した。

共同研究者：京大霊長研・高田昌彦教授、東京都医学総合研究所・星英司博士ら

Takahara D, Inoue KI, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2012) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaque: anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *Eur J Neurosci* 36:3365-3375.

条件付け視覚運動課題に関わる前頭前野腹外側部から運動前野背側部への多シナプス性投射を明らかにした。

共同研究者：慶応大・田中特任准教授ら

Tanaka KF, Matsui K, Sasaki T, Sano H, Sugio S, Fan K, Hen R, Nakai J, Yanagawa Y, Hasuwa H, Okabe M, Deisseroth K, Ikenaka K, Yamanaka A (2012) Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep* 2:397-406.

緑藻類が持つ光感受性タンパク質であるチャンネルロドプシン2を特定の細胞種にのみ効率よく発現させる遺伝子改変マウスを開発した (KENGE-tet システム)。このシステムにより作製した遺伝子改変マウスでは、特定の細胞種の活動を光で制御することが可能であり、細胞の活動と行動との関連を解析するツールとして利用できることを明らかにした。

共同研究者：新潟大・竹林教授、慶応大・田中特任准教授ら

Bepari AK, Sano H, Tamamaki N, Nambu A, Tanaka KF, Takebayashi H (2012) Identification of optogenetically activated striatal medium spiny neurons by Npas4 expression. *PLoS One* 7:e52783.

線条体投射ニューロンに光感受性タンパク質であるチャンネルロドプシン2を発現する遺伝子改変マウスを用いて、光で線条体投射ニューロンの興奮を誘導し、興奮誘導により発現が誘導される immediate early gene を探索した。その結果、Npas4 が線条体で誘導されることが明らかとなり、Npas4 の発現が興奮した線条体投射ニューロンを確認する手段となり得ることを示した。

(認知行動発達機構研究部門)

共同研究者：福島県立医科大学小林和人教授、京都大学渡邊教授、基礎生物学研究所山森哲雄教授ら

Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B, Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature* 487:235-238.

新しく、ウィルスベクターの2重感染によって特定の経路を可逆的に遮断する方法を開発し、世界で初めてマカクザルで手指の巧緻運動に関わる脊髄回路の遮断による行動への影響を解析した研究。

共同研究者：ATR 脳情報研究所の川人所長、佐藤博士、東京大学工学部の鈴木博士ら

Watanabe H, Sato M, Suzuki T, Nambu A, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex. *Journal of Neural Engineering* 9:036006.

覚醒サル的一次運動野において高密度の皮質脳波電極 (ECoG) と深部の局所フィールド電位 (LFP) の同時記録を行い、スパース線形回帰法を用いて ECoG から深部の LFP を高い精度で推定することに成功した。

共同研究者：ATR 脳情報研究所の川人所長、佐藤博士、国立精神神経医療センターの関博士

Umeda T, Seki K, Sato M, Nishimura Y, Kawato M, Isa T (2012) Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in monkeys. *PLoS One* 7:e47749.

スパース線形回帰法を用いて麻酔下のサルの後根神経節からの多チャンネルユニット記録から腕の運動軌道の推定に成功した研究。そして筋からの求心性神経だけでなく、皮膚からの信号も追加的に情報を有していることを示した。

共同研究者：浜松医科大学の小島博士、京都大学霊長類研究所の大石准教授、産業技術総合研究所の肥後博士、理化学研究所分子イメージングセンターの尾上博士

Kojima T, Higo N, Oishi T, Nishimura Y, Yamamoto T, Murata Y, Yoshino-Saito K, Onoe H, Isa T (2012) Gene network analysis of differentially expressed genes between primary motor and prefrontal association cortices of macaque brain. *Neurochemical Research* 38:133-140.

マイクロアレイ法によって一次運動野と前頭前野に発現する遺伝子が関連するネットワークの違いを明らかにした研究。

共同研究者：東京工業大学の小池博士ら

Shin D, Watanabe H, Kambara H, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y (2012) Prediction of Muscle Activities from Electrocorticograms in Primary Motor Cortex of Primate. *PLoS One* 7:e47992.

覚醒マカクザルの一次運動野から記録した多チャンネルの皮質脳波の活動から上肢筋の筋活動を高精度で推定することに成功した研究。

(生体恒常機能発達機構研究部門)

共同研究者：奈良県立医科大学高木都特任教授ら

Goto K, Kato G, Kawahara I, Luo Y, Obata K, Misawa H, Ishikawa T, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M (2013) In vivo imaging of enteric neurogenesis in the deep tissue of mouse small intestine. PLoS One (in press).

生体 2 光子顕微鏡を用いて、世界に先駆けて小腸における enteric neurons と全層に渡る神経線維の可視化を行った。さらに、小腸切断後の再縫合に新消した小腸神経幹細胞の可視化を行い、セロトニン受容体アゴニストの経口投与により神経新生が促進することを見出した。

共同研究者：群馬大学渡部美穂博士、生理学研究所池田一裕教授ら

Eto K, Ishibashi H, Yoshimura T, Watanabe M, Miyamoto A, Ikenaka K, Moorhouse A, Nabekura J (2012) Enhanced GABAergic activity in the mouse primary somatosensory cortex coupled with reduced potassium-chloride cotransporter function is insufficient to alleviate chronic pain behavior. J Neurosci 32:16552-16559.

慢性疼痛時には、カリウムクロライド共役担体 (KCC2) 発現減少—細胞内クロライド濃度の上昇により GABA の抑制作用の減弱がおこる。そのため、抑制性神経細胞の活動が亢進しているにも係わらず、興奮性神経細胞の過剰活動を抑制出来ない。これが末梢感覚に対する過剰感覚の原因である可能性が示唆される。

(生殖・内分泌系発達機構研究部門)

共同研究者：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 吉村昭彦教授

Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, Minokoshi Y, Otsubo T, Kawamura I. Y, Dohi T, Matsuzaki G, Yoshimura A (2012) Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. Oncogene doi:10.1038/onc.2012.540.

SOCS3 はレプチンや IL-6 の細胞内抑制シグナルとして知られている。本研究では、消化管粘膜特異的に SOCS3 をノックアウトしたマウスが、生後すぐに 100% 胃腫瘍を発症することを明らかにした。このマウスの胃粘膜ではレプチンシグナルが亢進しており、さらにレプチンの発現も高まっていた。レプチン抗体をマウスに投与すると、胃癌の発症は有意に抑制された。以上のことから、SOCS3 は胃粘膜においてレプチンシグナルを抑制しており、この機能が障害されることによって胃癌が発症すると考えられる。本研究は、胃癌発症機構の研究において重要な動物モデルになると考えられる。

共同研究者：大阪大学大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 健康発達医学寄附講座 中神啓徳教授

Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R, Kaneda Y (2012) Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. Cell Mol Life Sci doi:10.1007/s00018-012-1198-8.

α -synuclein は、脳において神経伝達物質の分泌に関与し、その異常はパーキンソン病の発症と関わる事が報告されている。しかし、 α -synuclein は、末梢組織でも産生され、血中に存在する。本研究では、 α -synuclein が、脂肪細胞に作用してインスリンと同程度にグルコースの取り込みを高めることを明らかにした。また、この作用は、LPAR2-Gab1-PI3K-Akt 経路を介することを明らかにした。さらに、マウスに投与すると、脂肪組織だけでなく骨格筋においても同様の機構によってグルコースの取り込みが高まることを明らかにした。

(細胞生理研究部門)

共同研究者：ポーラ化粧品、共同研究員 (細胞生理) 木田氏

Kida N, Sokabe T, Kashio M, Haruna K, Mizuno Y, Suga Y, Nishikawa K, Kanamaru A, Hongo M, Oba A, Tominaga M (2012) Importance of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in epidermal barrier function in human skin keratinocytes. Pflüger Archiv Eur J Physiol 463:715-25.

内容は部門紹介の中の「TRPA1 活性化および制御機構の解析」を参照ください。

共同研究者：北里大学北里研究所メディカルセンター病院 (小林憲忠先生、植松崇之先生)、京都大学森泰生先生

Kashio M, Sokabe T, Shintaku K, Uematsu T, Fukuta N, Kobayashi N, Mori Y, Tominaga M (2012) Redox signal-mediated sensitization of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions. Proc Natl Acad Sci USA 109:6745-6750.

TRPM2 の 1 つのメチオニン残基が過酸化水素で酸化されて感作されるという論文です。内容は部門紹介の中の「TRPM2 の過酸化水素による感作機構の解析」を参照ください。

(形態情報解析室)

共同研究者：岡山大学 坂本先生

Oti T, Satoh K, Saito K, Murata K, Kawata M, Sakamoto T, Sakamoto H (2012) Three-dimensional evaluation of the spinal local neural network revealed by the high-voltage electron microscopy: a double immunohistochemical study. *Histochemistry and Cell Biology* 138:693-697.

超高压電子顕微鏡トモグラフィーを使って、神経投射部位を同定した。

共同研究者：藤田保健衛生大学日高先生

Hidaka S (2012) Suppression of electrical synapses between retinal amacrine cells of goldfish by intracellular cyclic-AMP. *Brain Research* 1449:1-14.

超高压電子顕微鏡を使ってギャップジャンクションの構造を観察した。

共同研究者：岡山大学坂本先生

H. Sakamoto H, Kawata M (2012) Ultrahigh voltage electron microscopy links neuroanatomy and neuroscience/neuroendocrinology. *Anatomy Research International* 2012:948704.

超高压電子顕微鏡をつかって神経投射の構造を観察した。

共同研究者：岡山大学坂本先生

坂本浩隆 (2012) 超高压電子顕微鏡を用いた脊髄 gastrin-releasing peptide 系から球海綿体脊髄核ニューロンへのシナプス入力の可視化. *比較生理生化学* 36:137-146.

超高压電子顕微鏡により逆行性標識した SNB ニューロンを観察した。

共同研究者：国立感染症研

Hansman G, Taylor D, McLellan J, Smith T, Georgiev I, Tame J, Park SY, Yamazaki M, Gondaira F, Miki M, Katayama K, Murata K, Kwong P (2012) Structural basis for broad detection of genogroup II noroviruses by a monoclonal antibody that binds to a site occluded in the viral particle. *J Virol* 86:3635-3646.

GII ノロウイルスの抗原結合部位を X 線とクライオ電顕のマップから推定した。

2 機構内連携

自然科学研究機構プロジェクト「脳神経情報の階層的研究」「機能生命科学における揺らぎと決定」合同シンポジウム

日時： 2013年3月5日(火)

場所： 生理学研究所(山手地区)3号館2階西大会議室

世話人： 「脳神経情報の階層的研究」鍋倉淳一(生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門)

「機能生命科学における揺らぎと決定」久保義弘(生理学研究所・神経機能素子研究部門)

第1部 「脳神経情報の階層的研究」

「イントロダクション」鍋倉淳一(生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門)

「大脳皮質 FS バスケット細胞から錐体細胞への抑制性シナプスの結合特性」窪田芳之(生理学研究所・大脳神経回路論研究部門)

「脳神経とグリアの二階層間情報伝達過程の解明」松井広(生理学研究所・脳形態解析研究部門)

「活動電位発生に伴うミクログリア細胞突起の軸索への介入及びその機能的役割の解析」加藤剛(生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門)

「“We-mode” neuroscience: 2 個人同時計測 MRI 研究」定藤規弘(生理学研究所・心理生理学研究部門)

「随意運動中の運動野局所回路における神経細胞の動的活動」松崎政紀(基礎生物学研究所・光脳回路部門)

「想起後の恐怖記憶制御のダイナミクス」喜田聡(東京農業大学応用生物科学部)

第2部 「機能生命科学における揺らぎと決定」

「イントロダクション」久保義弘(生理学研究所・神経機能素子研究部門)

「アリの採餌行動における決断とゆらぎ」西森拓(広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻)

「生きていることの状態論——生命システムの可塑性と安定性」金子邦彦(東京大学大学院総合文化研究科・複雑系生命セン

ター)

「時計タンパク質の概日揺らぎの分子化学的解明を目指して」秋山修志 (分子化学研究所・生命・錯体分子科学研究領域生体分子情報研究部門)

「シナプス伝達制御における揺らぎと決定 ~PSD-95 パルミトイル化酵素によるポストシナプス膜ドメイン制御機構~」深田正紀、深田優子 (生理学研究所・生体膜研究部門)

「温度感受性 TRP チャネルの活性化温度閾値の変化 (揺らぎ) のメカニズムと生理学的意義」富永真琴 (岡崎統合バイオサイエンスセンター・細胞生理研究部門)

「細胞外アシドーシスがもたらす脳神経細胞障害へのアニオンチャネルの関与と、それらへの温度変動の影響」佐藤 (沼田) かお理、沼田朋大、岡田泰伸 (生理学研究所・機能協同研究部門)

3 国際共同研究による顕著な業績

3.1 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

(分子神経生理研究部門)

Tanaka KF, Matsui K, Sasaki T, Sano H, Sugio S, Fan K, Hen R, Nakai J, Yanagawa Y, Hasuwa H, Okabe M, Deisseroth K, Ikenaka K, Yamanaka A (2012) Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep* 2:397-406.

緑藻類がもつチャネロドブシン 2 (channelrhodopsin-2, ChR2) という光感受性タンパク質の遺伝子を、特定の細胞種にのみ効率よく発現させるシステム (“KENGE-tet システム”) を確立した。これによって体の中での特定の細胞種を狙い、その活動を生きのまま光によって制御 (光操作) することが可能になる。実際に、プルキンエ細胞や海馬錐体細胞やグリア細胞だけに ChR2 を発現するマウスを何系統も作成し、これらのマウスの脳に光ファイバーによる光刺激を与えると、神経細胞やグリア細胞をピンポイントで活性化させることができ、その細胞の状態と行動との関連を詳細に解析するツールとして利用できることを明らかにした。

(機能協同研究部門)

研究テーマ: TRPM2 チャネルが調節性細胞容積増大機構を担う高浸透圧活性化陽イオンチャネル HICC の分子実体であると同定

共同研究者: Frank Wehner 教授 (マックス・プランク研究所)

Numata T, Sato K, Christmann J, Marx R, Mori Y, Okada Y, Wehner F (2012) The ΔC splice-variant of TRPM2 is the hypertonicity-induced cation channel (HICC) in HeLa cells, and the ecto-enzyme CD38 mediates its activation. *J Physiol (London)* 590:1121-1138.

容積減センサーである Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC) の分子実体は未同定であったが、今回、それが TRPM2 の C 末端一部欠失ヴァリエント (TRPM2- ΔC) であることをはじめて明らかにする共に、その活性化には CD38 (cyclic ADP ribose hydrolase) との分子間相互作用が必要なことを示した。

研究テーマ: マキシアニオンチャネルとパネキシンヘミチャネル: これらは独立した別個の分子として共に細胞外 ATP 放出の通路を与える

共同研究者: Md. Rafiqul Islam 助教授 (イスラミック大学)、Ravshan Z. Sabirov 教授 (ウズベキスタン科学アカデミー)

Islam MR, Uramoto H, Okada, Sabirov RZ, Okada Y (2012) Maxi-anion channel and pannexin 1 hemichannel constitute separate pathways for swelling-induced ATP release in murine L929 fibrosarcoma cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 303:C924-C935.

もう 1 つの容積増センサーである マキシ・アニオンチャネル (Maxi-Cl) の分子は未同定であるが、今回、その候補とされてきたパネキシン 1 は別個の異なる分子であること、そして両者は独立して細胞からの ATP 放出路を与えることを明らかにした。

研究テーマ: 抗酸化物質グルタチオンが細胞から放出される「通り道」を発見

共同研究者: Ravshan Z. Sabirov 教授 (ウズベキスタン科学アカデミー)

Sabirov RZ, Kurbannazarova RS, Melanova NR, Okada Y (2012) Volume-sensitive anion channels mediate osmosensitive glutathione release from rat thymocytes. *PLoS One* 8:e55646.

酸化ストレスに対する防御機能を果たす生体分子であるグルタチオンは細胞内で産成されてたえず細胞外に放出され、細胞表面で分解されている。特に、種々の生理的・病理的刺激下において、その細胞外放出は著しく亢進されることが知られている。しかしながら、その通路については不明の点が多い。今回、浸透圧性膨張時において胸腺リンパ球からのグルタチオン (1 価アニオン) の放出は、主として容積感受性外向整流性アニオンチャネル (VSOR) を通って行われることを、世界ではじめて明ら

かにした。

(感覚運動調節研究部門)

研究テーマ：耳鳴りに対する周波数除去音楽を用いた短期間治療法

共同研究者：H. Teismann 博士、Christo Pantev 教授、ミュンスター大学（ドイツ）、岡本秀彦特任准教授

Teismann H, Okamoto H, Pantev C (2011) Short and intense tailor-made notched music training against tinnitus: The tinnitus frequency matters. PLoS One 6:e24685.

耳鳴りは非常に一般的な病気で、患者数が多いにもかかわらず、その治療法は限られている。今回の実験で、各患者の耳鳴りの状態に適した周波数除去音楽を、1日あたり6時間、計5日間聴くことで、耳鳴周波数が8kHz以下の患者の場合、主観的な耳鳴りの状態が改善し、耳鳴りに関連した神経活動も変化することが分かった。この発見は、新しい耳鳴りの治療法の開発に役立つものと考えられる。

研究テーマ：携帯音楽プレーヤーの不適切な使用が周波数特異性に与える影響

共同研究者：Christo Pantev 教授、H. Teismann 博士、ミュンスター大学（ドイツ）、岡本秀彦特任准教授、柿木隆介教授

Okamoto H, Teismann H, Kakigi R, Pantev C (2011) Broadened population-level frequency tuning in human auditory cortex of portable music player users. PLoS One 6:e17022.

現在、携帯音楽プレーヤーは多くの人々に利用されている。携帯音楽プレーヤーを大音量・長時間使用することで、聴覚検査は正常であっても、ヒト聴覚野における周波数特異性が低下することを明らかにした。静寂下で音への注意を必要とする通常の聴覚検査では明らかにならない聴覚の異常であるため、社会、特に若い世代への啓蒙が必要であると考えられる。

研究テーマ：視覚認識における特徴統合の神経メカニズムに関する研究

共同研究者：Shinsuke Shimojo 教授、California Institute of Technology, USA

Noguchi Y, Shimojo S, Kakigi R, Hoshiyama M (2011) An integration of color and motion information in visual scene analyses. Psychological Science 22:153-158

ある物体を視覚的に認識するには、その物体が持つ色や形・運動情報など種々の特徴を統合する必要がある。この特徴統合の処理において、従来は対象の物体に注意を向けることが必要であるという説が主流であった。本研究ではそのような注意依存的メカニズムとは別に、注意を要しないもう一つの特徴統合メカニズムがあることを明らかにした。

(大脳神経回路論研究部門)

共同研究者：米国 MIT

Chen JL, Villa KL, Cha JW, So PT, Kubota Y, Nedivi E (2012) Clustered dynamics of inhibitory synapses and dendritic spines in the adult neocortex. Neuron 74:361-373.

マウス大脳皮質視覚野の表層錐体細胞の樹状突起上で起きる抑制性シナプスと棘突起の動態変化を、2光子レーザー顕微鏡と電顕観察を組み合わせることで明らかにした。

(認知行動発達機構研究部門)

研究テーマ：上丘局神経回路の構造と機能

共同研究者：Thongchai Sooksawate (タイ国チュラロンコン大学)

Sooksawate T, Yanagawa Y, Isa T (2012) Cholinergic responses in GABAergic neurons in the intermediate gray layer of mouse superior colliculus. Eur J Neurosci 36:2440-2451.

生理研外国人研究者として長期滞在したタイ国のチュラロンコン大学の Thongchai Sooksawate 博士との共同研究。マウスの上丘スライス標本でパッチクランプ法を用いて中間層の GABA 作動性ニューロンのコリン受容体刺激に対する応答を解析し、興奮性ニューロンとの差を明らかにした研究。

(多光子顕微鏡室)

研究テーマ：光照射依存的にリン酸化チロシンに結合する改変 SH2 の開発

共同研究者：Soderling 教授 (Duke University, USA)、Yasuda 博士 (Max Planck Florida Institute, USA)

Uezu A, Okada H, Murakoshi H, Del Vecovo CD, Yasuda R, Diviani D, Soderling S (2012) A Modified SH2 Domain to Phototrap and Identify Phosphotyrosine Proteins from Subcellular Sites within Cells. Proc Natl Acad Sci USA 109:E2929-E2938.

光照射によりリン酸化チロシンにタイトに結合する改変 SH2 を開発した。これにより、通常は非常に弱いアフィニティーしかもたない SH2 とリン酸化チロシンの結合を光照射により強くすることができ、リン酸化タンパク質の精製が容易になった。

3.2 その他の国際共同研究による主な論文 (in press を含む)

(感覚運動調節研究部門)

ドイツ・ミュンスター大学との共同研究

Okamoto H, Teismann H, Kakigi R, Pantev C (2012) Auditory evoked fields elicited by spectral, temporal, and spectral-temporal changes in human cerebral cortex. *Front Psychol* 3:149.

Pantev C, Okamoto H, Teismann H (2012) Tinnitus: the dark side of the auditory cortex plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 1252:253-258.

Lagemann L, Okamoto H, Teismann H, Pantev C (2012) Involuntary monitoring of sound signals in noise is reflected in the human auditory evoked N1m response. *PLoS One* 7:e31634.

(生体システム研究部門)

共同研究者：米国 NIH・彦坂興秀博士

Tachibana Y, Hikosaka O (2012) The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron* 76:826-37.

情動に関わる腹側淡蒼球の神経活動をサルで調べ、この部位が報酬期待をコードし、運動にも関わっていることを示した。

(脳形態解析研究部門)

研究テーマ：恐怖条件付けの解除における代謝調節型グルタミン酸受容体の役割

共同研究者：Francesco Ferraguti 博士 (Innsbruck Medical University, Austria)

Dobi A, Sartori SB, Busti D, Van der Putten H, Singewald N, Shigemoto R, Ferraguti F (2012) Neural substrates for the distinct effects of presynaptic group III metabotropic glutamate receptors on extinction of contextual fear conditioning in mice. *Neuropharmacology*. Epub May 27 2012.

扁桃体の神経終末伝達物質放出部位に局在している III 型代謝調節型グルタミン酸受容体が異なる入力に存在しており、それぞれの特異的なアゴニストによる恐怖条件付けの解除に与える影響も異なることを発見した。

研究テーマ：大脳皮質錐体細胞におけるウィルスによる Zolpidem 感受性 GABA_A 受容体の導入

共同研究者：Zoltan Nusser 博士 (Institute of Experimental Medicine, Hungary)

Sumegi M, Fukazawa Y, Matsui K, Lorincz A, Eyre MD, Nusser Z, Shigemoto R (2012) Virus-mediated swapping of zolpidem-insensitive with zolpidem-sensitive GABA(A) receptors in cortical pyramidal cells. *J Physiol* 590:1517-1534.

特定の神経細胞の活動を急性に薬物で抑制する方法を開発した。Zolpidem 非感受性である遺伝子変異を発現しているノックインマウスに対して、通常の Zolpidem 感受性 GABA_A 受容体をウィルスによって置換することに成功した。この方法によりこれらの神経細胞だけを Zolpidem で抑制することができる。

(認知行動発達機構研究部門)

研究テーマ：トップダウン、ボトムアップ型注意の神経基盤

共同研究者：Laurent Itti (米国南カリフォルニア大学), David Berg (米国南カリフォルニア大学), Douglas Munoz (カナダ・クイーンズ大学), Brian White (カナダ・クイーンズ大学)

Yoshida M, Itti L, Berg D, Ikeda T, Kato R, Takaura K, White B, Munoz D, Isa T (2012) Saliency detection during free-viewing in monkeys with blindsight. *Curr Biol* 22:1429-1434.

米国南カリフォルニア大学の Itti 博士、カナダ・クイーンズ大学の Munoz 教授らとの共同研究。ビデオクリップを見ている際の眼球運動を一次視覚野が片側損傷されたサルで記録することで、ビデオ画像上のどのような視覚要素をサリエントとして感知して眼を向けているかを解析することで、一次視覚野が損傷されている視野でもサリエントな物体を検出していることを明らかにし、盲視がより自然な視覚環境下でも眼球運動をトリガーしていることを示した研究。

研究テーマ：上肢精密把持運動制御における脊髄神経回路の構造と機能

共同研究者：Bror Alstermark (スウェーデン・ウメオ大学)

Alstermark B, Isa T (2012) Circuits for skilled reaching and grasping. *Ann Rev Neurosci* 35:559-578.

スウェーデン・ウメオ大学の Alstermark 教授とネコ及びサルの上肢運動の制御に関わる脊髄神経回路の構造と機能に関する長年の研究成果の総説。

(生体恒常機能発達機構研究部門)

研究テーマ：甲状腺ホルモンおよびその合成化合物によるベンゾジアゼパム非感受性 GABA チャンネル修飾。

共同研究者：Mogens Nielsen (デンマーク・コペンハーゲン大学)

Ishibashi H, Witt MR, Nabekura J, Nielsen M (2013) Modulation of diazepam-insensitive GABA(A) receptors by micromolar concentrations of thyroxine and related compounds in vitro. Brain Res 1490:1-8.

急性単離神経細胞からパッチクランプ法を用いて電気生理学的な記録をおこない、thyroxine やその合成化合物の作用を検討した結果、これらはシナプス外のジアゼパム非感受性 GABA-A 受容体応答を容量依存的に抑制することが判明した。

3.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

Batu Keceli (神経機能素子研究部門、研究員)

Laxmi Kumar Parajuli (脳形態解析研究部門、NIPS リサーチフェロー)

Wajeeha Aziz (脳形態解析研究部門、研究員)

唐麗君 (生殖・内分泌系発達機構研究部門、NIPS リサーチフェロー)

2. 外国人研究職員 (客員分)、外国人研究職員 (特別分)

外国人研究職員 (客員分)

Ravshan Sabirov (Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Professor)

Petr Merzlyak (Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Senior researcher)

Ma Jianmei (Dalian Medical University, 教授、中国)

Thongchai Sooksawate (タイ国チュラロンコン大学、准教授)

外国人研究職員 (特別分)

Dr. Md. Rafiqul Islam (Islamic University, Bangladesh)

Ratchanee RODSIRI (タイ国チュラロンコン大学、講師)

Xie Weijiao (Assistant Professor, Shenzhen Institutes of Advanced Technology (SIAT), Chinese Academy of Science)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Alsayed Abdelhamid Mohamed Alsayed (特別訪問研究員)

Chao-Hua Huang (日本学術振興会外国人特別研究員、台湾)

LÜBKE Joachim Heinz Rüdiger (日本学術振興会外国人招へい研究員、ドイツ)

Andrew Moorhouse 博士 (New South Wales University オーストラリア)

Kim Sun Kwang 博士 (慶ヒ大学、韓国)

4. 生理研で研究活動を行った外国人留学生 (総研大生を含む)

Wilaiwan Wisessmith (総研大生)

Wei Fei (総研大生)

Sumru KECELI (総研大生)

Dwi Wahyu Indriani Suprpto (総研大生)

Laxmi Kumar Parajuli (総研大生)

Wajeeha Aziz (総研大生)

Timotheus Budisantoso (総研大生)

Dwi Wahyu Indriati (総研大生)

WenHsin Chang (総研大生)

Farehan Nur Asgar (総研大生)

Sebnem Kesaf (総研大生)

Matthew Julian Case (総研大生)

Gopal Pranamik (総研大生)

Pradeep Bhandari (総研大生)

Eulalia Annette Coutinho (総研大生)

周一鳴 (総研大生)

孫武平 (総研大生)
Gupta Rupali (総研大生)
Kurgaanov Erkin (総研大生)
江 文 (総研大生)
寇珍珍 (総研大生 (特別研究学生))
Ming-Zhu Zhai (西安第四軍医大学)
Danielle Mandikian (カリフォルニア州立大学デイビス校)
Hannah Bishop (カリフォルニア州立大学デイビス校)
Fernandes Sheetal (India, NIPS internship)
Ayesa Bibi (Bangladesh, NIPS internship)
Yoghatama Cindya Zanzer (Spain, NIPS internship)
Hani Hasanah (Indonesia, NIPS internship)
Huma Sabir Khan (Pakistan, NIPS internship)
Nargis Akter (Bangladesh, NIPS internship)
Aimen Hina Khan (Pakistan, NIPS internship)
Viska Marchelen Widyaastuti (Indonesia, NIPS internship)
Nur Mahammad (Bangladesh, NIPS internship)
Walaa Allam (Egypt, NIPS internship)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Dan Minor (カリフォルニア大学サンフランシスコ校 教授)
Senthilkumaran Barasubramanian (インド; 外国人研究職員)
Jose A. Obeso (Department of Neurology, Clinica Universitaria and CIMA, University of Navarra, Spain)
Ignacio Obeso (Cognitive Neuroscience Information Technology, UOC, Barcelona, Spain)
Pullanipally Shashidharan (Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA)
Akos Kulik (Professor, University of Freiburg, Germany)
Francesco Ferraguti (Professor, Innsbruck Medical University, Austria)
James Trimmer (Professor, UC Davis, USA)
Veronica Egger (Ludwig-Maximilians Universitat, Germany)
Peter Redgrave (Tübingen University, Germany)
Abdelhafid Zehgib (Tübingen University, Germany)
Peter Their (Tübingen University, Germany)
Fahad Sultan (Tübingen University, Germany)
Ziad Hafed (Tübingen University, Germany)
Christoph Braun (Tübingen University, Germany)
Steffen Hage (Tübingen University, Germany)
Markus Siegel (Tübingen University, Germany)
Cornelius Schwartz (Tübingen University, Germany)
Richard Veale (Indiana University, USA)
Stephen Scott (Queens University, Canada)
Angelo Quartarone (NYU Langone, USA)
Marie-Eve Tremblay (Laval 大学 カナダ)
Rachelle Gaudet 教授 ハーバード大学 (3/16-3/19 予定) 「揺らぎ」研究費で招聘

6. 現在留学中、あるいは今年外国から帰国した日本人研究者

加勢大輔 (ボルドー大学、フランスへ留学)
池田琢朗 (カナダ・クイーンズ大学へ留学中)
小川正晃 (マサチューセッツ工科大学から帰国)
江藤 圭 (ノースカロライナ大学へ留学)
戸田知得 (24年 NIPS リサーチフェローを退職し、10月よりエール大学へ留学)
稲田 仁 (Harvard Univ. 現東北大学医学研究科講師)
曾我部隆彰 (Johns Hopkins Univ. へ留学)
宮下俊雄 (カリフォルニア大学パークレー校から帰国)

4 発明出願状況

1. 永山國昭
「位相板デバイス及びその製造方法並びに位相差電子顕微鏡」
出願日 2012年2月24日
出願番号 特願 2012-039409
2. 富永真琴
「被験試料による冷感制御作用の評価方法」
出願日 2012年3月27日
出願番号 特願 2012-070995
3. 乾幸二・竹島康行・柿木隆介「大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法」
出願日 2012年5月30日
出願番号 特願 2012-122917 ※国内優先権出願
4. 南部篤・額額大輔
山森哲雄・高司雅史・渡我部昭哉（基生研）
「非ヒト霊長哺乳類ノックダウン動物及びその利用」
出願日 2012年8月22日
出願番号 特願 2012-183666
5. 南部篤・知見聡美・西村幸男・高良沙幸
「脳における電気的活動取得装置及びその利用」
出願日 2012年10月5日
出願番号 特願 2012-223564
6. 山肩葉子、柳川右千夫
カナダ特許査定「Inactive Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II α knockin animal and knockin cell of the same」
特許査定日：2013年1月2日
(特許出願日：2005年3月24日)

5 2012年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート

受講者 113名 (男性 70名 女性 43名)

アンケート回答者 110名 回答率 97% (全てネット経由にて回答)

参加者の身分 (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
学部学生	7	7	6	7	10
大学院生 (修士)	29	25	29	27	24
大学院生 (博士)	29	27	30	35	38
大学等の研究員 (ポスドク)	9	7	12	9	10
企業の研究者	7	11	9	8	7
国立研究所などの研究者	2	1	1	2	1
助手・講師	11	16	8	8	7
その他	6	5	4	3	4

1. このトレーニングコースを何で知りましたか? (複数回答可) (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
インターネット	38	29	29	20	32
雑誌等の広告	0	0	1	0	0
友人・知人・先生の紹介	64	70	69	78	74
ポスター	16	17	10	9	12
以前参加したことがある	13	5	9	6	6
その他	2	1	1	2	1

2. 何回目の参加ですか? (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
始めて	-	-	-	-	88
二回目	-	-	-	-	9
三回目以上	-	-	-	-	2

3. 参加動機は? (複数回答可) (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
自分の研究のレベル向上	84	86	89	84	87
新たな分野を研究したい	47	53	49	48	55
他の研究者との交流	40	41	37	39	34
生理研や総研大に興味があった	16	20	20	16	19
その他	4	1	1	4	1

4. インターネットを使った応募方法や電子メールによる連絡は? (複数回答可) (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
便利でよかった	92	99	95	100	98
日頃メールを使わないので不便だった	0	0	3	0	1
やり方がわかりにくかった	2	7	1	0	2
連絡があまり来なくて心配だった	11	3	5	1	2
連絡が多すぎた	0	1	0	0	2
その他	-	-	-	-	2

5. ホームページの内容は? (%)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
大変わかりやすかった	-	-	-	-	19
わかりやすかった	-	-	-	-	61
普通	-	-	-	-	16
わかりにくかった	-	-	-	-	4
全然わからなかった	-	-	-	-	0

6. 所属学会は？（複数回答可）（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
日本生理学会会員	-	-	-	-	5
日本神経科学学会会員	-	-	-	-	22
該当なし	-	-	-	-	75

7. 受講料（10,200円）は？（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
高い	4	8	7	7	4
ちょうどいい	57	52	56	66	66
安い	39	41	37	27	30

8. ロッジを利用しましたか？（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
利用できた	20	16	19	21	27
希望したが利用できなかった	45	51	46	41	33
希望しなかった	35	33	34	36	40

9. トレーニングコースを利用するためにかかった交通費・宿泊費は？（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
負担が大きい	19	9	15	12	7
これくらいはやむを得ない	64	76	69	70	80
大した負担ではない	16	15	16	18	12

10. 受講料・交通費・旅費の補助を、研究費・研究室・会社などから受けましたか？（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
すべて自己負担	50	41	42	52	50
部分的に（およそ2/3まで）補助を受	11	16	14	10	10
ほとんど（およそ2/3以上）補助を受け	39	43	44	38	40

11. 講演はいかがでしたか？（複数回答可）（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
ためになった	71	73	74	65	65
面白かった	53	67	65	51	67
難しかった	32	29	22	38	29
興味がない分野で退屈だった	5	2	2	7	5
内容が簡単でつまらなかった	0	0	0	0	0
その他	9	3	4	6	2

12. 実習期間は？（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
長い	5	4	1	3	3
ちょうどよい	74	76	74	76	72
短い	21	20	25	20	25

13. 実習内容（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
大変満足	51	62	63	64	58
満足	43	34	34	35	36
まあまあ	5	4	2	1	5
少し不満	1	0	1	0	0
かなり不満	0	0	0	0	1

14. 交流会は？（複数回答可）（%）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
研究所スタッフとの交流ができた	45	51	51	54	55
他の参加者との交流ができた	57	71	68	71	78
有意義だった	33	43	49	44	54
面白かった	27	33	36	36	48
時間の無駄だった	0	0	0	1	0
不参加	20	9	14	13	6

6 広報活動、アウトリーチ活動

6.1 主催講演会等

No.	開催日	事項	場所	テーマ	参加者数
1	2012/5/26	第22回せいらけん市民講座 世界脳週間2012	岡崎げんき館	脳科学大実験ショー ～脳が生み出す不思議な世界～ 第1部錯視の不思議な世界 あなたは脳にだまされている！ 第2部岡崎高校SSH部による科学実験ショー	193
2	2012/9/16	第23回せいらけん市民講座 第35回日本神経科学大会サテライトシンポジウム	名古屋大学病院 中央診療棟講堂	発達障害、その今と未来を考える	286
3	2012/11/10	第24回せいらけん市民講座	岡崎げんき館	科学実験で体験！“しなやかな脳”の不思議～努力は脳にあらわれる～	68
4	2013/2/24	第25回せいらけん市民講座 平成24年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク市民公開講座	栄ガスビル ガスホール	ヒトはなぜ眠るのか、どうして眠れないのか？－脳・神経の働きから病気まで－	定員200

* 2013年2月現在

6.2 見学受入一覧

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2012/5/17	愛知県がんセンター	2	井本敬二副所長(神経シグナル研究部門)、 富永真琴教授(細胞生理研究部門)、 箕越靖彦教授(生殖・内分泌系発達機構研究部門)
2	2012/5/21	King Edward VI Five Ways School of UK.	7	小泉周准教授(広報展開推進室)、 重本隆一教授(脳形態解析研究部門)、 Matthew Julian Case 大学院生(脳形態解析研究部門)
3	2012/5/30	愛知教育大学	32	西村幸男准教授(認知行動発達機構研究部門) 戸川森雄技術係長(認知行動発達機構研究部門)
4	2012/6/4	立命館高等学校	50	小泉周准教授(広報展開推進室)
5	2012/6/5	理化学研究所 脳科学研究推進部 企画課	5	小泉周准教授(広報展開推進室)
6	2012/6/6	幸田町	3	富永真琴教授(細胞生理研究部門)、 山中章弘教授(名古屋大学環境医科学研究所(生理研併任))
7	2012/6/13	岐阜大学医学部	5	村上政隆准教授(個別研究)
8	2012/6/29	デンソー基礎研究所	12	村越秀治准教授(多光子顕微鏡室)、 南部篤教授(生体システム研究部門)
9	2012/7/13	核融合科学研究所	26	小泉周准教授(広報展開推進室)、 池田一裕教授(分子神経生理研究部門)、 村田和義准教授(形態情報解析室)
10	2012/7/23	東海大学付属高輪台高等学校	19	小泉周准教授(広報展開推進室)
11	2012/7/24	愛知県立西尾高等学校	21	柿木隆介教授、岡本秀彦特任准教授(感覚運動調節研究部門)
12	2012/7/26	東京都立科学技術高等学校	15	菊地原沙織大学院生(分子神経生理研究部門)、永田治技術係長(広報展開推進室)

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
13	2012/8/7	福井県立藤島高等学校	25	小泉 周准教授(広報展開推進室)
14	2012/8/23-24	岡崎市立葵中学校	6	職場体験 三寶 誠技術係員(遺伝子改変動物作製室)
15	2012/9/5	独立行政法人科学技術振興機構(JST)	2	岡田泰伸所長、井本敬二副所長(神経シグナル研究部門) 伊佐正研究総主幹(認知行動発達機構研究部門) 定藤規弘広報室長(心理生理学研究部門) 鍋倉淳一教授(生体恒常機能発達機構研究部門) 小泉 周准教授(広報展開推進室)
16	2012/10/4-5	岡崎市立美川中学校	1	職場体験 10/4 吉村伸明技術主任(ネットワーク管理室)、職場体験 10/5 佐治俊幸技術係長(機器研究試作室)
17	2012/11/9	第12回東海・北陸地区国立大学法人等研究協力課長連絡会	19	久保義弘教授(神経機能素子研究部門)
18	2012/11/13-14	岡崎市立竜南中学校	3	職場体験 三寶 誠技術係員(遺伝子改変動物作製室)
19	2012/11/13-14	岡崎市立北中学校	3	職場体験 三寶 誠技術係員(遺伝子改変動物作製室)
20	2012/11/20-21	岡崎市立額田中学校	2	職場体験 伊藤昭光技術係長、廣江猛技術主任、窪田美津子技術係員(動物実験センター)
21	2012/11/28	岡崎信用金庫(岡崎南部地区若手経営者の会)	13	小泉 周准教授(広報展開推進室)
22	2012/12/18	岡崎市市長	4	岡田泰伸所長、定藤規弘教授(心理生理学研究部門)
23	2013/1/16	愛知教育大学附属岡崎中学校	5	小泉 周准教授(広報展開推進室)
24	2013/2/28	埼玉大学理学部	5	小泉 周准教授(広報展開推進室)
25	2013/3/14	岡崎市立福岡中学校1年生「総合学習」	10	小泉 周准教授(広報展開推進室)
26	2012/6/8・7/30	個人申込	2	小泉 周准教授(広報展開推進室)

6.3 生理学研究所講師派遣等一覧

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
1	2012/4/22	講演会「みんなで語ろう！かゆみがなくなるまで」	帝国ホテル(東京)	教授	柿木隆介	かゆみは脳で感じている	200
2	2012/6/17	“スーパーサイエンスハイスクール英語コミュニケーション研修 第1回「TEAN' TALK」”	愛知県立岡崎高等学校	大学院生	Matthew Julian Case		35
3	2012/6/18	岡崎商工会議所情報文化部6月例会	岡崎商工会議所	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!	100
4	2012/7/3	幸田町立北部中学校	北部中学校	准教授	小泉 周	マッスルセンサー・錯視・脳とからだ	124
5	2012/7/17	科学技術振興機構サイエンス・パートナー・プロジェクト(SPP)講演会	愛知県立西尾高等学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!	100

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
6	2012/7/27	戸田市サイエンスフェスティバル 2012～子ども大学とだ～	戸田市立芦原小学校	准教授	小泉 周	マッスルセンサーで脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！	60
7	2012/8/3	第9回生体医工学サマースクール	東京電機大学千葉ニュータウンキャンパス	教授	柿木隆介	誘発脳磁図研究の最前線	50
8	2012/8/18	岡崎市民大学	岡崎市民会館	准教授	小泉 周	脳の不思議な世界	1500
9	2012/8/25	平成24年度 SCITECH ENGLISH CMP	尾西グリーンプラザ	准教授	小泉 周	Brain Mysteires	40
10	2012/8/28	日本スキン・エステティック協会教育講演	東京青山アイビーホール	教授	柿木隆介	痛みと痒みの脳内認知機構の解明	300
11	2012/9/15	上田創造館 科学館まつり	上田創造館科学室	准教授	小泉 周	マッスルセンサーワークショップ	80
12	2012/9/24	“スーパーサイエンスハイスクール英語コミュニケーション研修第2回「TEAN TALK」”	愛知県立岡崎高等学校	大学院生	Rupali GUPTA		31
13	2012/9/29	Nutrition AND Di-etetics Active Challenge 研修会 定期講演会	九州女子大学	准教授	古江秀昌	体温の働き 体温の基礎知識	60
14	2012/10/11	愛知工業大学名電高等学校科学技術科	愛知工業大学名電高等学校	准教授	小泉 周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！	182
15	2012/10/13	大分県立日田高等学校スーパーサイエンスハイスクール事業	大分県立日田高等学校スーパーサ第一体育館	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい！	250
16	2012/10/17	中学生理科授業	岡崎市立常磐中学校	准教授	小泉 周	脳や体を動かす電気信号を感じてみよう！	36
17	2012/10/22	中学生理科授業	岡崎市立河合中学校	特任准教授	岡本秀彦	ヒトの脳活動について	68
18	2012/10/24	岡崎歯科医師会 学術講演会	岡崎歯科総合センター	准教授	古江秀昌	痛みの局所麻酔薬による分離遮断と内因性の鎮痛機構	50
19	2012/10/25	日進市委託「生活を楽しくするヒント満載教室」	日進市民会館 2F 会議室	准教授	小泉 周	錯視でさぐる脳の不思議	40
20	2012/11/6	国研セミナー	職員会館大会議室	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい	70
21	2012/11/11	第2回 Japan Super Science Fair (JSSF)	立命館大学びわこ・くさつキャンパス	特任助教	原田 宗子	“The Brain; Scientific Approaches to the In-nter Mysterious Black Box 脳; 科学で見る内なる神秘のブラックボックス”	32
22	2012/11/15	中学生理科授業	岡崎市立美川中学校	准教授	西村幸男	やる気の脳科学	168
23	2012/11/15	岡崎市医師会生理学研究所講演会	岡崎市医師会館講堂	教授	伊佐 正	障害脳が示す驚くべき能力	43
24	2012/11/16	中学生理科授業	岡崎市立南中学校	准教授	窪田芳之	脳の神経細胞と回路	40
25	2012/11/23	教育講演会	岡崎市立羽根小学校体育館	准教授	小泉 周	脳の不思議を探る！	300
26	2012/12/1	Nutrition AND Di-etetics Active Challenge 研修会 定期講演会	九州女子大学	准教授	古江秀昌	体温の働き 体温の基礎知識 パート2	80

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
27	2012/12/4	中学生理科授業	岡崎市立竜海中学校	教授	深田正紀	細胞の動く仕組み	342
28	2012/12/7	中学生理科授業	岡崎市立矢作北中学校	教授	吉村由美子	ものを見る脳のしくみ	40
29	2012/12/20	熊本市教育委員会講演	熊本国際交流会館	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい	100

6.4 新聞報道

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
1	2012/1/1	世界で自分だけの実験 赤ちゃんの脳の研究者 仲渡江美さん	毎日	仲渡江見特任助教
2	2012/1/13	新年を迎えて 自然科学研究機構生理学研究所長 岡田泰伸	東海愛知	岡田泰伸所長
3	2012/1/13	慢性疼痛の発生は脳神経回路の組み換えが起因－2光子励起顕微鏡で観察－	科学	鍋倉淳一教授
4	2012/1/14	最新の脳研究を紹介	中日	柿木隆介教授
5	2012/2/2	自然科学研究機構 宇宙に仲間はいるか？ 来月20日東京でシンポ→岡崎に生中継	東海愛知	
6	2012/2/7	知的生命の可能性でシンポ 自然科学研究機構	日刊工業	
7	2012/2/8	岡崎げんき館で理系漫画家と脳科学家が講演－漫画描き方ライブも	岡崎経済	
8	2012/2/10	運動中の手の感覚を抑制 新たな神経機構解明 素早い動きの準備状態作る	科学	関 和彦元助教
9	2012/2/16	目で見た情報を取捨選択 脳伝達の仕組み解明 生理研	日経産業	松井 広助教
10	2012/2/21	岡崎3研究所と名工大協定 自然科学研究機構 基礎と応用連携推進	中日 夕刊	
11	2012/2/23	岡崎の3研究所が名工大と連携協定	東海愛知	
12	2012/2/23	宇宙の知的生命テーマにシンポ 自然科学研究機構	日経産業	
13	2012/2/24	岡崎市だより 3月のご案内 せいりけん市民講座	岡崎	
14	2012/2/27	理系漫画家はやのんさんに聞く 最先端の研究 初心者目線で科学をグッと面白く	中日	小泉 周准教授
15	2012/3/1	知的生命の可能性探る 岡崎でシンポ生中継 自然科学研究機構、東京で20日	中日	
16	2012/3/2	基礎科学で3研究所と連携 名古屋工業大学	日刊工業	
17	2012/3/2	「知的生命はいるのか」 自然核研究機構シンポ 東京で3月20日、愛知会場にも中継	科学	
18	2012/3/5	細胞が縮むのを防ぐ 生理学研、仕組み解明 治療応用も	日経産業	岡田泰伸所長
19	2012/3/6	岡崎から挑む 自然科学研究機構の若手 ①＝1＝ 生理学研究所 田中謙二助教 (39)	中日	田中謙二助教
20	2012/3/7	人類の仲間、宇宙にいるか 20日 東京のシンポ岡崎に中継	朝日	
21	2012/3/9	皮膚で光を感知 動物と“会話” 応用維持 東北大グループマウス使い発見	河北新報	
22	2012/3/10	岡崎から挑む 自然科学研究機構の若手 ②＝5＝ 生理学研究所 仲渡江美特任助教 (40)	中日	仲渡江美特任助教
23	2012/3/15	細胞縮まぬ仕組み発見 表面の分子濃度調整 生理学研究所など	中日	岡田泰伸所長
24	2012/3/15	手足の皮膚で光を感知 東北大、ラットの実験成功	朝日 東北版	
25	2012/3/16	細胞の縮みを防ぐ分子 生理研 世界に先駆けて発見	科学	岡田泰伸所長
26	2012/3/23	あふれる視覚情報整理して脳に伝達 「中継シナプス」の選別機能解明	科学	松井 広助教
27	2012/3/25	かゆみって何 進むナゾ解明 弱い痛みとは別の感覚	日本経済	望月秀紀特任助教
28	2012/4/20	平成24年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞受賞者	科学	西村幸男准教授

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
29	2012/4/23	大学 製造業支える人材育成	日刊工業	富永真琴教授
30	2012/4/27	免疫を担うマクロファージ 体温で活性化の仕組み解明 生理研	科学	富永真琴教授、 加塩麻紀子研究員
31	2012/5/4	脳科学実験ショー 26日 げんき館	東海愛知	小泉 周准教授
32	2012/5/16	幻肢痛 仕組み一部解明 事故でなくした手足が痛む 脳内で早期に神経変化	日本経済	小泉 周准教授
33	2012/5/21	脳科学大実験ショー	中日	小泉 周准教授
34	2012/5/24	脳を科学する大実験ショー せいりけん市民講座	東海愛知	小泉 周准教授
35	2012/5/24	脳の不思議を実験通し学ぶ 26日、岡崎で市民講座	読売	小泉 周准教授
36	2012/5/25	あす「脳科学大実験ショー」 岡崎・生理研	中日	小泉 周准教授
37	2012/5/25	抹消神経損傷後に生じる神経回路の「つなぎ換え」 従来説より早い時期だった	科学	井本敬二教授
38	2012/5/27	脳の不思議に迫る 岡崎の市民講座盛況	中日	小泉 周准教授
39	2012/6/8	脳内部の神経活動をやさしく正確に推定 脳表面に電極シートを貼るだけ 生理研	科学	西村 幸男准教授、 渡邊秀典研究員
40	2012/6/9	若手研究者の受賞記念講演 自然科学研究機構	東海愛知	東島真一准教授
41	2012/6/14	バーベキューで交流 3研の研究員ら招く	東海愛知	
42	2012/6/14	岡崎の自然科学研 交流バーベキュー 外国人ら 300人集う	中日	
43	2012/6/18	指先を操る神経の裏道 「間接経路」の謎 生理研など解明 脊髄治療応用に期待	中日	伊佐 正教授
44	2012/6/18	2系統の神経 器用さを生む リハビリ活用にも道 生理学研など、サル使い解明	日本経済	伊佐 正教授
45	2012/6/18	大型動物の神経伝達経路 薬剤投与で役割解明 二重遺伝子導入法を開発 自然科学機構	日刊工業	伊佐 正教授
46	2012/6/18	狙った神経回路ストップ 脊髄損傷治療に応用も 生理学研などサルで成功	読売	伊佐 正教授
47	2012/6/18	脊髄に別神経の回路 霊長類の「器用な手」解明 文科省研究班	毎日	伊佐 正教授
48	2012/6/23	来月21日から市民大学 多彩4講師 岡崎	東海愛知	小泉 周准教授
49	2012/6/23	7、8月に計4回市民大学を開講 岡崎市	読売	小泉 周准教授
50	2012/6/25	狙った神経回路だけ遮断	朝日	伊佐 正教授、 小泉 周准教授
51	2012/6/26	育てよう！ 科学魂～日本科学未来館から～ 気力でロボット操縦	東京	南部 篤教授
52	2012/6/26	特定の神経回路死滅 パーキンソン病治療に道 特殊ウイルスを開発	毎日	南部 篤教授
53	2012/6/26	脳神経特定回路狙い撃ち パーキンソン病新治療に道	中日	南部 篤教授
54	2012/6/26	特定神経回路のみ死滅	日本経済	南部 篤教授
55	2012/6/26	脳神経回路狙い撃ち パーキンソン病新治療に道	東京	南部 篤教授
56	2012/6/28	筋肉の動きを電位計測 8月 高校生対象に体験学習 生理研	東海愛知	
57	2012/7/2	脳の神経回路特定範囲を除去	日経産業	南部 篤教授
58	2012/7/2	山さんら招き「岡崎市民大学」	中日	小泉 周准教授
59	2012/7/6	霊長類の複雑な手指の動き 間接経路の働きが関与 二重遺伝子導入法で解明	科学	伊佐 正教授、 木下正治特任助教
60	2012/7/13	脳の特定神経回路を“除去” 「世界初」 遺伝子導入法開発、パーキンソン病など治療期待	科学	南部 篤教授、 額額大輔特任助教

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
61	2012/7/20	日常生活でも「盲視」現象 生理研チームが実証	科学	吉田正俊助教、伊佐 正教授
62	2012/7/24	市民招待席 第22回岡崎げんき館・せいりけん市民講座 脳科学大実験ショー 脳が生み出す不思議な世界	東海愛知	小泉 周准教授
63	2012/7/27	平成24年度科研費トップ300機関ランキング	科学	
64	2012/7/30	体内細胞 光使い操作 脳で機能解明に期待 生理研マウスで	日経産業	松井 広助教、田中謙二元助教
65	2012/8/3	細胞の活動を光で操作 遺伝子改変マウス開発 生理研	科学	松井 広助教、田中謙二元助教
66	2012/8/13	光沢見分ける脳神経 霊長類で発見 質感判断、ロボット応用へ 生理研	中日 夕刊	小松英彦教授
67	2012/8/28	体動かすとき脳から走る 微弱電気信号でロボット制御	中日	小泉 周准教授
68	2012/8/28	ロボットアーム操縦 高校生31人岡崎で講座	毎日	小泉 周准教授
69	2012/8/29	脳からの電気信号でロボットアーム操作 高校生が“生理学”実験 岡崎	東海愛知	小泉 周准教授
70	2012/8/30	科学 ママの顔色で危険察知 赤ちゃん笑顔と区別 6~7か月で	読売 夕刊	柿木隆介教授、仲渡江美研究員
71	2012/8/31	光沢を見分ける脳の神経細胞群 生理研の研究グループ発見	科学	小松英彦教授
72	2012/9/16	ワクチンと自閉症関連せず 国内症例で初確認	中日	
73	2012/9/16	新聞で学ぼう なるほどランド 高齢になるとどう変わる？	中日	柿木隆介教授
74	2012/9/25	目で通じ合うのは困難 自閉症者の脳活動で解明	共同通信	田邊宏樹元助教
75	2012/9/26	「高機能自閉症」の人 アイコンタクト苦手 生理研、福井大など確認	中日	田邊宏樹元助教
76	2012/9/26	自閉症者のアイコンタクト 脳活動から困難裏付け	福井	田邊宏樹元助教
77	2012/9/26	目と目で意思疎通苦手 高機能自閉症者 脳の働き健常者と差異	日刊県民福井	田邊宏樹元助教
78	2012/9/28	心筋梗塞進行抑えるたんぱく 岡崎の研究所など発見	毎日	岡田泰伸所長
79	2012/9/28	心筋梗塞の進行抑制 タンパク質活性化実験	日刊県民福井	岡田泰伸所長
80	2012/9/28	心筋梗塞 進行を抑制 細胞タンパク質活性化が作用	福井	岡田泰伸所長
81	2012/9/29	心筋梗塞の抑制実証 特定たんぱく質活性化で 生理研など	読売	岡田泰伸所長
82	2012/10/8	心筋梗塞抑えるタンパク質発見 「新治療法につながる」 岡崎・生理研	中日	岡田泰伸所長
83	2012/10/11	意思疎通苦手な「高機能自閉症」 脳活動の変動に相違 自然機構など	日経産業	田邊宏樹元助教
84	2012/10/12	アイコンタクト自閉症者は苦手 脳活動を健常者と比較 生理研	科学	定藤規弘教授、田邊宏樹元助教
85	2012/10/19	心筋梗塞の進行抑えるタンパク質の役割解明 生理研	科学	岡田泰伸所長、浦本裕美元研究員
86	2012/10/23	脳の不思議を解説 来月10日、岡崎げんき館で市民講座	東海愛知	岡本秀彦特任准教授
87	2012/11/4	脳の不思議 体験してみよう	中日	岡本秀彦特任准教授
88	2012/11/6	周辺視の鮮明度で評価	日刊工業	柿木隆介教授
89	2012/11/8	「褒めて伸ばす」証明 岡崎・生理研など実験 運動能力が向上	中日	定藤規弘教授、田中悟志元特任助教
90	2012/11/8	褒められると伸びます 生理学研、米科学誌に発表 運動技能取得「科学的に証明」	日本経済	定藤規弘教授
91	2012/11/9	褒めると上達 生理研が証明 キーボード入力でテスト	日経産業	定藤規弘教授

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
92	2012/11/15	「褒められると伸びる」 岡崎の生理学研 実証し科学誌に発表	毎日	定藤規弘教授、 田中悟志元特任 助教
93	2012/11/18	新聞で学ぼう なるほどランド ハマる!?!トリックアート	中日	小泉 周准教授
94	2012/11/20	天声人語	朝日	定藤規弘教授、 田中悟志元特任 助教
95	2012/11/22	「やる気」にさせる神経回路発見 日本の研究チーム	共同通信	橘 吉寿助教
96	2012/11/22	報酬の量「やる気」を左右 生理研 サルの脳で仕組み解明	中日	橘 吉寿助教
97	2012/11/22	神経回路の一部発見 報酬の量予測「やる気」生む 生理学研チ ーム	日本経済	橘 吉寿助教
98	2012/11/22	「やる気」起こす脳神経発見 報酬の量を予測し活動 岡崎の研究 所米誌に発表	毎日	橘 吉寿助教
99	2012/11/27	生理学研究所の新所長に井本氏	毎日	井本敬二新所長
100	2012/11/27	生理学研所長 井本氏が内定 岡崎の自然科学研	中日	井本敬二新所長
101	2012/11/29	パーベキュー楽しみ外国人研究者と交流	東海愛知	
102	2012/12/6	岡崎市休養施設生理研へ譲渡へ サル研究に活用	中日	霊長類モデル動 物室
103	2012/12/6	桑谷山荘は生理研に絞って交渉	東海愛知	霊長類モデル動 物室
104	2012/12/14	脳内のグリア細胞心の機能を左右 光照射でグルタミン酸放出 生 理研グループ解明	科学	松井 広助教
105	2012/12/16	SUNDAY NIKKEI やる気脳の働き解明へ 我慢強さもつか さどる	日本経済	西村幸男准教授
106	2012/12/18	グリア細胞で脳活性化 生理研作用を発見 新薬開発に期待	中日	松井 広助教
107	2012/12/19	災害時の帰宅困難者支援 岡崎市、自然科学研究機構と協定	読売	
108	2012/12/19	岡崎市 研究機構と避難所協定 災害時帰宅困難者支援	東海愛知	
109	2012/12/20	岡崎の「桑谷山荘」でニホンザル繁殖検討 市が「生理研」に譲渡 打診	朝日	
110	2012/12/20	自然科学研究機構・生理学研究所 所長に井本氏	読売	井本敬二新所長
111	2012/12/20	生理研・井本次期所長が抱負	東海愛知	井本敬二新所長
112	2012/12/26	ホテル誘致「継続し模索」 岡崎市長が会見	中日	
113	2012/12/27	高校生科学研究の成果 岡崎など 41校発表	読売	
114	2012/12/27	身近な問題科学で考察 岡崎 高校生ら研究発表	中日	

2012年1月分～12月分

注) 元職員は、生理学研究所での研究成果について取り上げられたものを掲載

第 VII 部

資料：規則、評価結果など

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成16年4月1日

生研規則第3号

最終改正 平成19年3月30日

(目的)

第1条 この規則は、自然科学研究機構生理学研究所（以下「研究所」という。）の設置目的及び社会的使命を達成するため、研究所の運営、研究及び教育等の状況について自己点検・評価及び外部の者による評価（以下「外部評価」という。）を行い、もって研究所の活性化を図り、中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

(点検評価委員会)

第2条 研究所に、前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会（以下「委員会」という。）を置く。

2 委員会は、次に掲げる者をもって組織する。

- 一 副所長
- 二 研究総主幹
- 三 主幹
- 四 研究施設の長
- 五 研究所運営会議の所外委員 4名
- 六 研究所の技術課長
- 七 その他委員会が必要と認めた者

3 前項第7号の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(委員長)

第3条 委員会に委員長を置き、研究総主幹をもって充てる。

2 委員長に事故があるときは、副所長がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。

- 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
- 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
- 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
- 四 中期計画及び年度計画に関すること。
- 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
- 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。

- 一 研究所の在り方、目標及び将来計画に関すること。
- 二 研究目標及び研究活動に関すること。
- 三 研究所の運営に関すること。
- 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
- 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
- 六 研究組織及び研究施設に関すること。
- 七 研究支援体制に関すること。
- 八 事務処理体制に関すること。
- 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
- 十 国際研究交流に関すること。
- 十一 学術団体との連携に関すること。
- 十二 社会との連携に関すること。

- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、平成16年4月1日から施行する。

附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。

附 則 この規則は、平成19年4月1日から施行する。

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 23 年度に係る業務の実績に関する評価結果

1 全体評価

自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、我が国の天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学分野の中核的研究拠点として、「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物学研究所」、「生理学研究所」及び「分子科学研究所」の5つの大学共同利用機関（以下「機関」という。）を設置する法人である。

第2期中期目標期間においては、機構が5つの機関を設置・運営するほか、各機関が自然科学分野における学術研究の発展を担う拠点として、先端的・学際的領域の学術研究を行うとともに、その成果を発信する機能を果たすほか、特色ある大学院教育を推進するとともに、若手研究者の育成に努めることなどを基本的な目標としている。

この目標達成に向けて機構長のリーダーシップの下、新分野創成センターの充実、研究成果の積極的発信、若手研究者賞の創設など、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる。

なお、優れた人材の流動化・活性化を図るために、機構全体において年俸制の常勤職員を雇用できる制度を導入した。また、国立天文台では研究教育職員に対する個人評価を開始するとともに、分子科学研究所では新たな分子科学を切り拓く研究者を育成することを目的として、若手研究者に教授、准教授グループとは独立した研究室を主宰させる制度を導入している。このように、第2期中期目標期間において、大学共同利用機関法人としての個性・特色の一層の発揮に向けた戦略的・意欲的な計画を定めて、積極的に取り組んでいる。

2 項目別評価

I. 業務運営・財務内容等の状況

(1) 業務運営の改善及び効率化に関する目標

[①組織運営の改善、②事務等の効率化・合理化]

平成 23 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 経営協議会や教育研究評議会では、外部の有識者・企業経営者・学識経験者が参加し、多様な意見を取り入れている。その結果、男女共同参画をさらに推進したり、自然科学研究機構シンポジウムの東海地区への TV 中継を行うなど、新しい試みを行っている。
- 新たな研究分野としての「宇宙と生命」に関する可能性を探るべく、関連するシンポジウムを2回開催する（平成 23 年 6 月 12 日、名古屋、358 名参加）（平成 24 年 3 月 20 日、東京会場、493 名参加、岡崎中継会場、117 名参加）とともに、関連研究分野の研究者が参集し、勉強会を6回開催している。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載9事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(2) 財務内容の改善に関する目標

[①外部研究資金その他の自己収入の増加、②経費の抑制、
③資産の運用管理の改善]

平成 23 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 科学研究費補助金の獲得状況では、件数としては 381 件ではあるが、1 件あたりの獲得金額が大きいため、総額で直接経費 22 億 500 万円、間接経費 6 億 5100 万円となっている。特に、生理学研究所では新規採択率が 49.0% で全国第 4 位に位置している。
- 総人件費改革を踏まえた人件費削減については、平成 18 年度からの 6 年間で 6% 以上の削減が図られている。
- 人件費削減の一方で、中長期的に研究人材の活性化を図るため、若手、女性及び外国人研究者の計画的な登用や、大学等との人事交流に取り組むことが期待される。

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

- 「生理学研究所伊根実験室施設の転用方策の検討」（実績報告書 24 頁・年度計画【14-1】）については、伊根実験室施設の転用方策の検討を終え、利用希望研究者の公募を開始しているが、利用者の決定にまでは至っていないことから、年度計画を十分に実施したと認められるが、当該計画を上回って実施したとまでは認められない。

【評定】 中期計画の達成に向けて順調に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 5 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(3) 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標

[①評価の充実、②情報公開や情報発信等の推進]

平成 23 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 核融合科学研究所では、福島原子力発電所事故により生じた地域住民の安全性に対する懸念を払拭すべく、23 会場での 770 名の市民説明会と随時の記者発表、さらには年間 437 件・5,112 名の研究所見学の受け入れなどの種々の広報活動を行っている。
- 基礎生物学研究所では、広報室に広報・科学コミュニケーション担当専任特任助教 1 名、英語での情報発信担当 1 名（英語ネイティブ）、事務支援員 1 名を配置して、研究所ホームページおよび一般向け情報発信サイト「基礎生物学研究所 Web マガジン」の大幅なりニューアルを行い、アウトリーチや学校教育向けのコンテンツの充実を図っている。

【評定】 中期計画の達成に向けて順調に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 3 事項すべてが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(4) その他業務運営に関する重要目標

[①施設・設備の整備・活用、②安全管理、③法令遵守]

【評定】 中期計画の達成に向けて順調に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 7 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められることによる。

II. 教育研究等の質の向上の状況

平成 23 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

[①研究水準及び研究の成果等、②研究実施体制等]

- 機構長のリーダーシップにより機構一体的に自然科学研究における国際的学術拠点を形成するためのプロジェクトとして、新たな学術分野の開拓等の大局的な視点から分野間連携を進める 8 件のプロジェクトを引き続き推進している。また、若手研究者の萌芽的研究連携を支援するために、分野間連携研究プロジェクトの公募を行い、平成 23 年度は 21 件の応募に対して 11 件のプロジェクトへの支援を行っている。
- 基礎生物学研究所では、国際的研究拠点形成の第一歩として締結した、欧州分子生物学研究所（EMBL）との学術交流協定に基づき、PhD シンポジウムへの大学院生の派遣や PhD ミニシンポジウムの開催を行っている。また米国プリンストン大学連携シンポジウムを開催するなど、活発な研究連携を実施し、国際共同研究の成果を上げている。
- 核融合科学研究所では、米国プリンストン大学とイメージング分光の共同研究を行う一方、同大プラズマ物理研究所との間で相互に外部評価委員を派遣し、評価を実施している。
- 米国の学術論文調査会社の「論文の引用動向からみる日本の研究機関ランキング」において、機構全体の論文の総被引用数は、163,608 件で総合第 15 位、平均被引用数では、17.5 で第 3 位となっている。

[③共同利用・共同研究の内容・水準、④共同利用・共同研究の実施体制等]

- 国立天文台では、アルマ計画において日本が担当する主要装置であるアタカマ密集型干渉計の製造が、受信機の一部を除いて完了したほか、日本が担当する受信機 3 バンドの量産を推進している。また、完成したアンテナを使用する初期科学運用の課題が国際公募され、競争率は 9 倍で全世界の研究者の高い期待が示されている。

[⑤大学院への教育協力、⑥人材養成]

- 音楽制作会社から、天皇陛下御即位 20 年を祝う奉祝曲「太陽の国」の収益の一部について寄附を受領したことを受け、新しい自然科学分野の創成に熱心に取り組み、成果をあげた優秀な若手研究者を表彰することを目的として「自然科学研究機構若手研究者賞」を創設している。
- 基礎生物学研究所では、総合研究大学院大学の基盤機関として国内大学生・大学院生を対象とした大学院説明会や体験入学を実施するとともに、海外からはインターン学生の体験入学者を受け入れている。特に海外からの総合研究大学院大学受験者に対して配慮し、選抜時期の変更、私費留学生への RA（リサーチ・アシスタント）制度の適用など、大学院の国際化に向けて制度を改善している。

III. 東日本大震災への対応

- 基礎生物学研究所では、東日本大震災被災研究者支援として、メダカ・ゼブラフィッシュの重要な系統については一時受入れを継続している。更に我が国における生物遺伝資源を毀損・消失のリスクから守るための IBBP（Interuniversity Bio-Backup Project for Basic Biology）センターの設立準備を進め、ネットワーク構築について大学等との協議を開始している。
- 核融合科学研究所では、所員一人一人が「省エネ宣言」を行い、節電・省エネルギーに向けた意識啓発を図り、研究棟等のアカデミックゾーンにおいては使用電力量を前年度から 17.6% 削減している。また、大型ヘリカル装置の実験を夏場は毎週木・金・土・日とすることでピーク電力の抑制に努め社会的要請に応えている。

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画(平成24年度)抜粋

1 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 研究に関する目標を達成するための措置

(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置

- ① 大学共同利用機関法人自然科学研究機構(以下「本機構」という。)は、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野(以下「各分野」という。)における拠点的研究機関(以下「機関」という。)において、以下の各計画のように、国際的に高い水準の学術研究を進める。
- ② 岡崎統合バイオサイエンスセンターが中心となり、基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所と連携を図りつつ、生体刺激のセンシング等の多様な生命現象の解明を目指して、生命機能分子の分子的理解に基づいた研究を行う。
- ③ 新分野創成センター・ブレインサイエンス研究分野においては、本センターから申請し、採択された新学術領域(包括脳)終了後の計画について、我が国の脳研究の在り方を踏まえながら検討する。脳研究における新しい分野開拓について、若手を中心にブレインストーミングを行いながら将来計画を立案する。また、ニホンザル及びマーモセットの発生工学を含むサルを用いた実験的脳研究課題を募集し、高次脳機能の解析とその分子生物学的基盤を探索する研究施設「認知ゲノミクス基盤研究センター(仮称)」の設置実現に向け、実績を積み上げる。
新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野においては、各機関の持つイメージングデータを活用した3次元・4次元画像化を進める。情報科学と科学計測の融合を目指した新分野「画像科学」の創成に向け、引き続き、「画像科学コミュニティ」から課題を募集し、実績を積み上げる。情報交換や情報収集を行う。また、研究会/シンポジウム開催等の活動を通して、コミュニティの拡大を図り、「画像科学」の創成を図る。
更に、新たな研究分野として「宇宙と生命」に関する研究分野の設置に向けて、情報交換や情報収集を行う。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 生体機能を担う分子の動作メカニズム及びその生体機能への統合、生体恒常性維持の発達とその分子・細胞メカニズム及びそれらの破綻による病態等に関する研究を進める。
- ② 前年度に引き続き脳神経系における情報処理、記憶学習の分子・細胞的基盤及び病態への関わりに関する研究を行う。
- ③ 痛覚・視覚等の感覚・認知や四肢・眼球の運動制御等の脳内機構に関する研究、及び判断・感情や社会的行動等の神経科学的基盤を明らかにする研究を進める。特に、機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)2台の同時計測による対人関係における脳機能等の研究を一層推進する。
- ④ ウィルスベクターを用いた遺伝子発現操作によって特定神経回路機能を可逆的に操作して機能を解析する研究手法の確立に向けた研究を推進する。脳神経系障害や神経疾患の病態と代償・回復メカニズムとブレイン・マシン・インターフェースの開発に関する研究を進める。
- ⑤ 分子・細胞から個体にいたる各レベルでの生体機能の可視化に関する研究を進める。また、可視化のためのプローブ・ベクター作製等、技術開発・改良を行う。さらに、機能に基盤をおいた革新的コネクトミクス技術によって神経結合を網羅的に解析する技術を応用した研究を開始する。

(中略)

(2) 研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置

- ① 個々の研究者が応募できる研究推進経費の充実、及び研究進捗状況の審査を踏まえた若手研究者への経費の重点配分など、効果的な経費の配分を行い、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させる。
- ② 大型研究プロジェクトに関しては、本中期目標・計画の達成に向け、研究者コミュニティの議論も踏まえつつ、各機関内の柔軟な研究連携を組織的に推進する。
- ③ 新分野創成センター構成員の拡充を図るなど組織運営を充実させる。ブレインサイエンス研究分野では、研究者コミュニティから若手研究者を登用した将来計画などを検討する組織及び「認知ゲノミクス基盤研究センター(仮称)」の設置に向けた準備組織を整備する。イメージングサイエンス研究分野では、関係する国内外の研究者との連携を深め、自然現象のイメージング化の研究を推進する体制をさらに充実させる。

2 共同利用・共同研究に関する目標を達成するための措置

(1) 共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き各研究施設の高性能化・高機能化を図り、より国際的に高い水準の共同利用・共同研究を進める。
- ② 各機関において、その研究分野に応じた学術研究ネットワークの中核拠点としての共同利用・共同研究を実施する。
国立天文台では、大型観測装置を共同利用に供するほか、電波V L B I 分野に加え、光赤外分野において、大学間連携の枠組み等により天文学研究ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。
核融合科学研究所では、引き続き双方向型共同研究における連携強化や一般共同研究を通じた大学支援を進め、中核拠点として大学と核融合科学研究所の研究活性化に貢献する。
基礎生物学研究所では、我が国の生物学研究に必要な不可欠な良質の生物遺伝資源を安定的に提供する中核拠点としてバックアップ体制の運用を開始する。
生理学研究所では、脳科学・生理学に必要な動物やツールの開発・供給及び先端的研究機器の共同利用を通じて学術ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。
分子科学研究所では、化学分野における先端的研究設備を利用した共同研究を推進するとともに、そのノウハウを大学でも活かせるように、大学内外での相互利用を支援する取組みを開始する。

(中略)

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 分子から個体そして社会活動にいたる各レベルのイメージング技術を用いた共同利用研究を進展させ、データ解析手法の開発も行う。特に、革新的なコネクティクス技術を応用した研究を開始する。
- ② 対人関係における脳機能等が測定可能な2台の同時計測用機能的磁気共鳴画像装置(fMRI)を用いた共同利用、共同研究を一層推進する。
- ③ ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)の一環として、ニホンザルの安定した供給を進める。疾病対策を一層強化し、供給ニホンザルの一層の高品質化を図り、諸検査結果等のデータベース化を進める。長期的安定供給のための体制整備を引き続き検討する。また、ゲノム情報に基づき、特定の遺伝的特性を有する個体・家系の保存を開始する。
- ④ 課題を設定して重点的に進める計画共同研究として、引き続き遺伝子改変ラット・マウスの作製と供給を行う。ラット遺伝子改変技術の開発を継続して行う。

(中略)

(2) 共同利用・共同研究の実施体制等に関する目標を達成するための措置

(生理学研究所関係項目のみ)

- ④ 生理学研究所では、多次元共同脳科学推進センターで萌芽的な研究分野の開拓を目指す活動を行い、それによって軌道に乗った研究課題については脳機能計測・支援センターにおいて推進していくという観点に立って、両センターの改組を行い共同利用・共同研究の実施体制を整備する。
- ⑨ 生理学研究所では、日米科学技術協力事業脳科学分野の事業を継続し、研究交流の促進を図るとともに、研究成果発表を更に積極的に行う。
- ⑭ 生理学研究所では、脳科学の研究領域における戦略的プロジェクト等の研究成果が、広く研究者コミュニティで利用できるように、実験技術・研究リソース等の積極的な提供を図る。特に、霊長類への遺伝子導入実験を行う共同利用研究を推進し、さらにウィルスベクターの開発・提供を行う拠点形成を開始する。

3 教育に関する目標を達成するための措置

(1) 大学院への教育協力に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き高度な研究設備と国際的な研究環境を活かした研究を通じて、自然科学の広い視野と知識を備えた研究者を育成する。
- ② 総合研究大学院大学の教育に積極的に参加し、大学共同利用機関としての機能を生かした特色ある大学院教育を実施する。
物理科学研究科の基盤機関である国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究所においては平成23年度まで実施した「組織的な大学院教育改革推進プログラム」事業を進展させ、新たに特別経費によるプロジェクト「広い視野を備えた物理科学研究者を育成するためのコース別大学院教育プログラム」を推進する。また、e-ラーニングの整備に基づいた基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。
生命科学研究所及び物理科学研究科の基盤機関である基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所においては、生命科学の多様化に対応できる分野横断的な研究者の育成を目指し、異なる研究科と専攻を横断する「統合生命科学教

育プログラム」をさらに充実させ、研究者の育成を行う。また、専攻を超えた教育システムである脳科学専攻間融合プログラムを引き続き推進する。

- ③ 全国の国公立大学より特別共同利用研究員を受け入れ、大学院教育に協力する。また、東京大学大学院、名古屋大学大学院等との間で、単位取得互換制度を備えた教育協力の実施を図る。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

- ① 優秀な若手研究者を、国内外を問わず公募して、博士研究員として受入れる。また、リサーチアシスタント（RA）制度を見直すことで優れた若手研究者の養成を図る。
更に寄附金や基金なども活用し、研究発表の機会の提供等、若手研究者・学生支援の充実を図る。
- ② 各機関において、総合研究大学院大学の事業「夏の体験入学」及び「アジア冬の学校」を実施するとともに、総合研究大学院大学大学院生を対象としたすばる望遠鏡や野辺山4.5m電波望遠鏡を利用した観測実習（国立天文台）、「核融合科学人材養成プログラム」（核融合科学研究所）、学部学生、大学院生一般を対象とした「N体シミュレーションの学校」（国立天文台）、大学院生を含む東アジア若手研究者招聘事業（分子科学研究所）、国内研究者を対象にした「ゲノムインフォマティクストレーニングコース」（基礎生物学研究所）、「生理科学実験技術トレーニングコース」及び「多次元共同脳科学推進センター トレーニング&レクチャー」（生理学研究所）、更には、国立シンガポール大学と協力し、シンガポールでアジアの若手研究者を対象にした小型魚類の発生遺伝学及びイメージング技法に関する「インターナショナルプラクティカルコース」（基礎生物学研究所）等を実施し、大学院生を含む国内外の若手研究者の育成に取り組む。

4 その他の目標を達成するための措置

(1) 社会との連携や社会貢献に関する目標を達成するための措置

- ① ホームページやメーリングリスト、広報誌を活用するとともに、プレスリリースを積極的にを行い、社会に向けた最新の研究成果や学術情報の発信を行う。また、一般公開や市民向け公開講座を行い、自然科学における学術研究の重要性を直接的にかつ分かり易く社会・国民に訴える活動を展開する。
- ② 各機関において、出前授業やスーパーサイエンスハイスクール事業等の理科教育に協力するとともに、国立天文台での施設常時公開や定例観望会（月2回）の実施など、地域の特性を活かしつつ、自治体、公民館、理科教育研究会や医師会等との協力による市民講座やセミナーの開催、理科・工作教室等の科学イベントの実施、クラブ活動への協力、医学生理学教材の開発及び展示館の運営等を通じて科学の普及活動を実施する。
- ③ 学術成果を社会に還元するため、民間等との共同研究や受託研究等を適切に受け入れると共に、研究で得られた成果を公開し、その普及を促進する。知的財産等の創出として特許出願を支援し、特許収支を考慮した登録特許の管理（評価・PR・維持）を実施する。

(2) 国際化に関する目標を達成するための措置

- ① 我が国の自然科学分野における国際的学術拠点として、機構長のリーダーシップの下、国際戦略本部を中心に、欧州分子生物学研究所（EMBL）やプリンストン大学（米国）等との国際的な共同研究を積極的に実施する。
また、国際戦略に基づくアクションプランを策定する。
- ② 各機関において、すばる国際研究集会（国立天文台）、国際土岐コンファレンス（核融合科学研究所）、基生研コンファレンス（基礎生物学研究所）、生理研国際シンポジウム（生理学研究所）、岡崎コンファレンス（分子科学研究所）等の各機関主催の国際シンポジウムを開催し、国際交流を進める。人事公募においては、ホームページに英語による研究者の採用情報の掲載やウェブによる応募受付システムの採用（国立天文台）を検討し、海外からの応募を可能とするとともに、機構で働く、もしくは機構を訪問する外国人研究者のために、就業規則等の必要な文書について英文化を計画的に進める。

II 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 機構長のリーダーシップの下、役員会や外部委員を含む経営協議会、教育研究評議会等を開催して、研究の促進に向けた不断の点検を行い、必要な改善を行う。
- ② 各機関の運営会議等において、研究計画や共同利用・共同研究の重要事項について、外部の学識経験者からの助言や意見を参考に、各研究分野の特性を踏まえた業務の改善を実施して効率的な運営を進める。また、核融合科学研究所及び分子科学研究所では、豊富な学識経験者を顧問に任命し、助言を受ける。
- ③ 機構長のリーダーシップの下、各機関が一体となって自然科学の新分野の創成を図るため、新分野創成センターの体制を充実させる。また、若手研究者による萌芽的な分野間協力形成の支援等を行うとともに、研究者交流の活性化を図る。
- ④ 研究教育職員の採用は原則として公募制により実施し、その人事選考は外部委員を含む運営会議で行い、透明性・公平性の確保を図る。また、研究者の流動化による研究の活性化を図るため、分子科学研究所においては、内部昇格禁止を実施し、その他の機関においては、各分野の特徴を踏まえた任期制を実施する。
- ⑤ 技術職員、事務職員の専門的能力の向上を図るため、機構及び各機関主催の研修を計画的に実施しつつ、外部の研究発表

会、研修等へも積極的に参加させる。また、機構内部の研修については、研修内容の見直しを行う。

- ⑥ 男女共同参画社会に適した環境整備を行うため、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施する。そのために、機構内に男女共同参画推進委員会を設置する。本年度は、意識改革のための講演会の開催、就労支援環境の整備のための方策を講ずる。

(中略)

III 財務内容の改善に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置

自己収入の増加を図るため、外部研究資金の募集等の情報を機構一体的に掲載するために開設した Web ページを見直し、充実させる。

2 経費の抑制に関する目標を達成するための措置

- ① 「経済財政運営と構造改革に関する基本方針 2006」(平成 18 年 7 月 7 日閣議決定)は終了したが、引き続き人件費削減を行う。
- ② 水道光熱費、消耗品費、通信運搬費などの人件費以外の経費について、経年及び月単位の変化の増減要因の分析結果に基づき、節約方策の検討を行うとともに、節減できた事例については、各機関の契約担当者間で情報共有できる仕組みを構築する。

3 資産の運用管理の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き、固定資産の管理及び活用状況を点検するため各機関の使用責任者に加えて資産管理部署による使用状況の確認も実施する。また、所期の目的を達成し、活用されていないものを公開した Web ページの情報内容の充実を図り、有効活用を促進する。
- ② 「自然科学研究機構野辺山研修所」の整備・運営を引き続き行う。
国立天文台乗鞍コロナ観測所施設を転用して設置した「自然科学研究機構乗鞍観測所」を全国のあらゆる自然科学分野の研究者のための共同利用施設として運営する。また、生理学研究所伊根実験室施設を転用して設置した「自然科学研究機構伊根実験室」を生理学分野に限らず、全国の自然科学分野の大学等の研究者を対象とした臨海実験施設として、共同利用を開始するとともに、その利用可能性を追求し、今後の共同利用の方向性を探っていく。

IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

- ① 研究体制及び共同利用・共同研究体制について、国際的見地から各機関の特性に応じた自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、必要に応じて見直しを行う。
- ② 機構全体としての業務運営の改善に資するため、年度計画に基づく実績の検証を行うとともに、外部評価を実施する。

2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

機構の活動、財務内容や共同利用・共同研究の状況等を、シンポジウムの開催及び Web ページの充実、報道発表の実施等により、一般社会へ分かりやすく発信する。

V その他業務運営に関する重要目標を達成するためにとるべき措置

1 施設設備の整備・活用等に関する目標を達成するための措置

- ① 世界的に激しい競争が展開されている脳研究を推進するため、生理学研究所実験研究棟の改修を行い、また環境への影響が少なく安全性の高い将来の核融合発電の実現に向けた学術研究を推進するため、大型ヘリカル実験棟の改修を行うなど、各機関において研究の高度化に対応して緊急に研究環境を向上させる必要のある施設・設備等の整備を行う。
- ② 施設実態調査及び満足度調査を行うとともに、その結果に基づき重点的・計画的な整備並びに、施設の有効活用を推進する。
- ③ 施設・設備の維持・保全計画に基づいた維持保全を行う。

2 安全管理に関する目標を達成するための措置

- ① 防火、防災マニュアルの役職員への周知を徹底するとともに、防災訓練等を実施する。
- ② 職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、各機関で設置する安全衛生委員会等で検討し、必要な対策を講じる。

- ③ 機構の情報システムや重要な情報資産への不正アクセス等に対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、情報セキュリティセミナー等を開催して、セキュリティに関する啓発を行う。また、セキュリティに関する事例の機構内共有を促進する。

3 法令遵守に関する目標を達成するための措置

法令違反、論文の捏造・改ざん・盗用、各種ハラスメント、研究費の不適切な執行等の行為を防止するため、各種講習会やセミナー等を実施し、周知徹底を図る。

(以下省略)

4 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 外部評価報告書 (平成 25 年 3 月) 抜粋

4.1 大学共同利用機関法人自然科学研究機構外部評価について

1. 趣旨

自然科学研究機構は国立大学法人法に基づく大学共同利用機関法人として、平成 16 年 4 月 1 日に発足して以来、本機構の中期目標、中期計画に沿って着実に研究活動を推進しており、平成 23 年 5 月 24 日に公表された国立大学法人評価委員会による第 1 期中期目標期間の業務の実績に関する評価では、研究水準について、全ての項目で「期待される水準を大きく上回る」又は「期待される水準を上回る」との評価結果を得ている。

自然科学研究機構内の各機関は、毎年適切な形で外部評価・自己点検を実施している。一方、自然科学研究機構の本部の活動についても、適切な形で評価を受けることが必要と考えた。このため、第 2 期中期目標期間の前半が終了するに当たり、平成 24 年度に機構外の学識経験者及び有識者から意見を頂き、今後の機構の運営に反映させることを目的として、機構本部の外部評価を実施することとした。

なお、外部評価委員会から頂いた外部評価報告書は原文のまま掲載し、評価委員会資料を再構成して掲載する。

2. 外部評価の対象

自然科学研究機構全体の運営に係る以下の事項について対象とする。

- 機構長のリーダーシップを発揮できる体制の構築と推進状況
- 法人化のメリットを活かした取組
- 新しい自然科学分野の創成について
- 自然科学研究機構の運営体制について
- 自然科学研究機構の発信力
- 大学院教育の推進
- 自己点検
- 評価の体制

3. 実施期間

第 1 回外部評価委員会

開催日時:平成 24 年 11 月 2 日 (金) 10 時 30 分～13 時 30 分

開催場所:自然科学研究機構会議室

第 2 回外部評価委員会

開催日時:平成 24 年 12 月 10 日 (月) 15 時 00 分～18 時 00 分

開催場所:自然科学研究機構会議室

第 3 回外部評価委員会

開催日時:平成 24 年 12 月 25 日 (火) 15 時 00 分～18 時 00 分

開催場所:自然科学研究機構会議室

4.2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 外部評価報告書

平成 25 年 2 月 28 日

外部評価委員会

はじめに

大学共同利用機関法人としての自然科学研究機構は平成 16 年 4 月に発足した。初代の志村令郎機構長の下での第 1 期 6 年を経て、現在、佐藤勝彦機構長の下で 3 年目が終わろうとしている。平成 17 年末から 18 年にかけて、発足初年度の業務実績に対する評価がなされ、機構の運営に関する新たな諸条件が明らかになったことを踏まえて、機構の組織及び運営の在り方について見直しと提言を行うため、「自然科学研究機構組織運営に関する懇談会」が設置され、平成 18 年 3 月にその報告書がまとめられた。

この懇談会の審議報告書は、各委員から出された意見を検討項目ごとに整理して列挙する形態を取っている。すぐに結論を

得ない課題についても審議を行ったため、多様な意見を尊重し、対立する意見についてもあえて調整を行わず併記されており、いわば機構に対するその時点でのさまざまな見地からのアドバイスを集約したものとも見ることができる。

第1期を引きついで佐藤機構長の任期のほぼ半ばで、6年ぶりに今回の外部評価が計画された。今回の評価は外部組織から要請されたものではなく、機構が自ら評価の観点を定めて、第三者の意見を聞くというもので、外部評価と言うよりも自己点検という言葉がふさわしいものであった。従って評価委員会としても、達成度評価のような観点ではなく、現在の機構の活動が第三者にどのように見えているか、またより良い方向に発展するにはどうすればよいかというさまざまな意見を列記するという、平成18年の審議報告書と同様のやり方をとることにした。

評価委員会の会合は、平成24年11月2日、12月10日、及び12月25日の三日間、いずれも自然科学研究機構の本部会議室で行われた、1回目と2回目は、機構側からの資料に基づく説明を聞いて質疑応答を行った。3回目は機構側からの追加説明に加えて、評価委員から新たに説明を求めた項目について機構からの回答があり、その後評価委員だけのクロードセッションで報告書の方向性について議論し、委員間での合意を形成した。それを受けて、文書による各委員の意見と委員会での発言などに基づいて委員長が作成したドラフトを委員間で回覧して加除訂正を行った後、最終報告書にまとめた。本報告書にまとめた意見が、今後の自然科学研究機構の組織と運営の一層の充実に資するものとなることを期待する。

平成25年2月28日

外部評価委員会

青野由利 毎日新聞社論説室 専門編集委員

伊井春樹 阪急文化財団逸翁美術館 館長

井口洋夫 東京大学 名誉教授

磯貝 彰 奈良先端科学技術大学院大学 学長

岡村定矩 法政大学理工学部 教授(委員長)

榊 佳之 豊橋技術科学大学 学長

アドバイザー

岡本和夫 大学評価・学位授与機構 理事

要旨

1. 機構長のリーダーシップを発揮できる体制の構築と推進状況

発足期で、あった第1期の実績の上に立って、機構長は多大な努力をされ、極めて優れたリーダーシップを発揮している。各研究所はそれぞれの与えられた方向で良い成果を挙げており、現時点では機構長のリーダーシップとの間でとてもよい調和が保たれている。しかし、機構長のリーダーシップを突き詰めてゆくと将来的には、人事権や予算配分など機構運営の根幹に関わるところで、機構長(機構本部)と各研究所の間の関係をどうするかという組織の基本問題に向き合うことになる。機構本部のミッションを明確にし、各研究所の独立性と機構長のリーダーシップの適切なバランスの上に立つ将来の制度設計はこれからの大きな課題となろう。

2. 法人化のメリットを活かした取り組み

法人化によるメリットを相当程度生かしている。多様な雇用制度の導入、目的積立金の活用、事務職員の採用や官職移動(昇任)などに関する新たな取り組み、一つの研究所ではできないような連携研究、新しい分野の創成など、いくつかの目に見える成果を認めることができる。しかし、毎年国の方針で予算は減少しており、研究面でも今後厳しさが増してくるはずである。どの研究機関にも共通の大問題であるが、研究者を将来にわたって十分に確保し、雇用し続けていくことができるのか、その見通しは明らかでない。また、自然科学分野は今後一段と国際化されていくであろうし、研究者の交流も盛んになってくるはずで、そのための費用などもどのように継続維持していくのかも今後の課題である。大学共同利用機関法人である利点を活かして将来設計をされることを期待する。また、技術職員の積み上げた熟練の力の活用と、事務職員の意識と能力の向上に向けて様々な新しい試みが行われていることに大きく期待している。

3. 新しい自然科学分野の創成について

きわめて意欲的で、積極的に推進していると判断する。自然科学研究機構は、人材豊富かつ分野多彩であり、未だ芽も出ていない分野の創成可能なポテンシャルを持つ総合組織と評価している。イメージングサイエンスとブレインサイエンスは既に発芽している。構想されている新しい分野「宇宙と生命(アストロバイオロジー)J」には大きな期待がかかっている。今後の自然科学の方向性を示すことは機構の重要なミッションと考えるので、今後とも先端的な活動を継続されることを期待する。

4. 自然科学研究機構の運営体制について

各研究所と機構本部がそれぞれの業務を分担し、それに応じた体制の下で適切に運営されている。多くの国立大学法人やその附置研究所が、人員と予算の削減で苦勞しているが、自然科学研究機構は運営体制の基盤の強さに加えて、固からの支援もあり、深刻な問題は現時点では顕在化していないように見える。変化の激しい時代であるので、今後ともこの活力を維持し続けるためには、各研究所のミッションに対して機構本部のミッションは何かをきちんと定義しておくことが必要と思われる。

5. 自然科学研究機構の発信力

一般社会への発信は各研究所が重要な課題と位置づけて取り組んでいる。それぞれの研究所で多少形態は異なるが、広報やアウトリーチを担当する専門部署を作り、専門職員を配置して活発な活動を展開している。これに対して、機構本部の広報・アウトリーチ体制は現状では貧弱である。「広報」 という仕事に、目指すものは違うが「研究」と同等の価値を認めることが本質的な課題である。それがなければ何事も始まらない。機構本部に広報のプロを置き、各機関と連携をとって活動することができるとてもよい。広報担当者やサイエンスインタープリター/サイエンスコミュニケーターのような人材の「キャリアパス」をきちんと見える形で整備する必要がある。自然科学研究機構でそれができれば、他の研究機関にとっても大きなインパクトがあるに違いない。

6. 大学院教育の推進

各研究所が大学院生を積極的に受け入れ、困難な中、財政面をふくめた強力な支援を行って、研究者の養成に努めていることは評価できる。各研究所が基盤機関となって、多数の大学院生を受け入れている総合研究大学院大学（総研大）との関係は特に重要である。学生の「所属教育機関」としての総研大と、大学院生を受け入れている「研究指導現場」である各研究所、およびそれらを統括する機構本部との間には、研究教育職員ばかりでなく、事務職員の間にも、密接な意思疎通に基づく緊密な協力関係が存在すべきである。これは本機構だけでなく4機構全てに当てはまる。現状の制度には、この点に関して改善の余地があるように見受けられる。改善へ向けての努力が始まったと聞いたので、大幅な改善がなされることを大いに期待している。

7. 自己点検・評価の体制

適切な体制で適切に行われている。研究上の不玉や研究費の使用に関する不玉の防止に関する取り組みは重要なものなので、さまざまなケースに対応でき、かつ不必要に自由な研究を萎縮させることのない方策を考えていただきたい。当たり前のこととはいえ、研究者・技術者の倫理観を周知徹底して、定期的に個人の中で確認するような取り組みがあるとよい。研究倫理や研究費の使用ルールに関する定期的な研修会を機構本部のイニシアティブで行い、新任の研究教育職員はもとより、全職員が一定期間毎に受講できるようにすることも考えられる。

(以下省略)

詳細は http://www.nins.jp/pdf/organization/object/gaibuhyouka_h25_03.pdf にて公開されている。

5 生理学研究所ミッションの再定義（案）

生理学研究所の目標：生理学研究所の長期目標、短期目標と現状認識は次の通りである。

長期的な目標は、「生体を対象に分子、細胞、器官、個体レベルの研究を推進し、人体の機能とその仕組みを総合的に解明する」ことにある。それに向けて、当面の目標としては、「ヒトのからだと脳の働き（機能）と、その仕組み（機構）を大学と共同で研究し、また、そのための研究者を育成する」ことである。研究段階として、Ⅰ. 人体の脳機能の仕組みを中心に解明する“脳科学的生理学”、Ⅱ. 各器官・組織間の相互作用による人体の機能の成り立ちを解明する“人体統合生理学”、Ⅲ. 人文・社会科学など諸学を取り込んだ総合人間科学として“人間科学的生理”の3段階あるが、現在は第Ⅰ段階から第Ⅱ段階への移行期にある。

生理学研究所のミッション：生理学研究所には次の5つのミッションがある。

1. 世界トップレベルの生理学・脳神経科学研究の創発的推進：先導的・中核的研究機関として分子・細胞から組織、システム、個体にわたる各レベルを有機的・ボトムアップ的に統合し、生体機能とその仕組みを、研究者の自由な発想による取組みで解明する。

- ①機能分子の動作・制御機構の解明を、分子・細胞レベルの研究によって行う。
- ②生体恒常性維持・脳神経情報処理・発達機構の解明を、主にマウス、ラットを用いて、細胞から組織・器官・個体レベルの研究によって行う。
- ③認知・行動機構の解明を、主にニホンザルを用いて、脳と個体レベルの研究によって行う。
- ④ヒトの高次認知・行動機構の解明を、ヒトを対象にして、MEG、fMRI、dual fMRIなどを駆使した脳から個体、心、社会レベルの研究によって行う。
- ⑤四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発を行い、このような各レベルをシームレスに、しかも時間軸も入れて統合的に俯瞰する。さらには、3D-SEMを用いた分子共役型マイクロコネクトミクスと7テスラ(7T-) fMRIを用いた機能共役型マクロコネクトミクスをシームレスに繋ぎ、広範囲の神経回路構築の全脳画像解析を行う。
- ⑥モデル動物開発・病態生理の解析を、トランスジェニック/ノックアウトのマウス/ラット、霊長類への遺伝子導入などにより作成した疾患モデルを含むモデル動物を用いて行う。

2. 生理学・脳科学の共同利用研究を推進、全国的なネットワークの形成：一般共同研究・計画共同研究・共同利用実験・研究会を推進すると共に、ニホンザル繁殖・飼育・提供、トレーニングコースなどを通して、生理研がハブとなって全国的なネットワークを形成し、生理学・脳科学の研究者コミュニティに支えられ寄与する研究所を目指す。

- ①一般共同研究・計画共同研究：所外の研究者の自由な発想に基づくボトムアップ的な研究と、生理研が重点的に行おうとしている計画共同研究を継続して行う。
- ②共同利用実験：fMRI、dual fMRI、7T-fMRI、MEG、3D-SEM、超高压電顕、位相差電顕、2光子励起レーザー顕微鏡、行動様式網羅的解析システムなど、生理研に備わっている大型機器を供した共同利用実験研究を推進する。
- ③多次元共同脳科学推進センターを中心にして、全国の異分野の脳科学研究の連携、異分野の若手の教育をはかる。
- ④研究会・国際研究集会・国際シンポジウムを開催し、全国的なネットワークをつくり、最新の知見、技術の獲得や共同研究を推進する。
- ⑤トレーニングコースや各種教育講座を開催し、全国レベルでの研究者のレベルアップをはかる。
- ⑥東日本大震災被災研究者支援特別プログラムなど、社会情勢に応じ機動的な共同研究を提案する。
- ⑦近隣の大学をはじめ、国内の大学、研究所と交流協定を結ぶなどして、共同研究、院生教育、人材交流を行い、研究者集結ネットワークの構築につとめる。
- ⑧ニホンザル繁殖・飼育・提供を行い、ニホンザルを用いる研究者のネットワークを形成し、技術の向上、教育、共同研究などをはかる。
- ⑨政府間協定に基づく「日米脳」共同研究を活用して、国際共同研究、研究者派遣、研究会開催を行い、全国ネットワークを形成する。
- ⑩「生理科学実験技術データベース」などを作り、全国の研究者・技術者の利用に供する。
- ⑪技術者ネットワークを形成し、全国の技術者の向上と交流をはかる。
- ⑫サバティカルによる研究者を「客員教授/准教授/助教」として受入れ、集中的に長期滞在型共同研究を行い、研究者間のネットワークを形成する。

3. 学際的・国際的視野を有する若手生理学・脳科学研究者の育成と発掘：総研大生、受託大学院生、留学生への大学院生教育、全国の若手研究者を対象にしたトレーニングコース・レクチャーコースを実施し、次世代研究者の人材育成をはかる。

- ①総研大・生命科学研究科・生理科学専攻、特別共同研究員制度による他大学から受託大学院生、海外からの留学生などに対して、単線的・蝸壺的教育を打ち破る、トップレベルの教育を行う。とくに、総研大「脳科学専攻間融合プログラム」を推進し、「博士（脳科学）」号を授与する。総研大の他専攻との交流、他大学との交流を通して、複眼的視点をもつ学生を育成する。国際的発信力をもった学生を育成するため、英語での講義を行っていく。また、院生の自発性、積極性を延ばす教育や全人的教育を行い、卒業後即、独立しうる研究者の養成を目指す。

- ②トレーニングコース・レクチャーコースを実施し、全国の若手の人材育成をはかる。
 - ③異分野連携若手研究者脳科学教育プログラムにより、生理学・脳科学以外の分野を含めた人材育成をはかる。
4. 生理学・脳科学の国際的研究・教育拠点構築：次の事業を推進して、国際的な研究拠点・教育拠点を構築する。
- ①優れた外国人留学生や若手研究者をアジア等から受け入れ、日本国内と世界の頭脳循環に貢献する。そのため、海外からの体験入学（インターンシップ）、秋入学などを引き続き行う。また、留学生受け入れ後の、ライフサポート（メンタルも含む）を充実させる。
 - ②海外の大学・研究機関と学術交流協定を締結し、国際的連携ネットワークをつくり、国際的な共同研究をはかる。
 - ③外国人教授などによる国際連携部門などをつくり、より積極的に国際的研究・教育交流をはかる。
 - ④海外からシニア、若手研究者、サバティカル研究者を積極的に招聘し、研究交流をはかる。
 - ⑤「日米脳」共同研究をさらに充実させ、米国との国際共同研究、研究交流をはかる。
 - ⑥国際研究集会・国際シンポジウムを開催し、国際的な学術交流をはかる。
 - ⑦海外とくにアジア諸国の若手研究者向けのトレーニングコースを開催する。
5. 社会への情報発信、社会との連携：広報・アウトリーチ活動を行い、国民への説明責任を果たすと共に、研究成果の社会への還元を目指す。
- ①未来の若手研究者の発掘・育成と国民への説明責任を果たすため、「せいりけんニュース」発行、市民講座開催や出前授業などによる広報・アウトリーチ活動を積極的に行う。
 - ②「人体・脳四次元イメージング」を積極的に活用し、広報・アウトリーチ活動を行う。
 - ③企業研究者ともネットワークをつくり、研究成果の社会への還元を目指す。

2012 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

蔵田 潔	弘前大学大学院医学研究科・教授
高井 章	旭川医科大学 医学部・教授
高橋 均	新潟大学脳研究所・所長
本間 さと	北海道大学大学院医学研究科・特任教授

(所外専門委員)

Daniel Minor	米国 University of California San Francisco・教授
Eujoon Kim	大韓民国 KAIST・教授
Takeo Watanabe	米国 Brown University・教授
老木 成稔	福井大学 医学部・教授
真鍋 俊也	東京大学医科学研究所・教授
岡村 康司	大阪大学大学院医学系研究科・教授
齋藤 尚亮	神戸大学自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター・教授
北澤 茂	大阪大学大学院生命機能研究科・教授
乾 敏郎	京都大学大学院情報学研究科・教授

(所内委員)

井本 敬二	副所長・教授
伊佐 正	教授・研究総主幹 (委員長)
池中 一裕	教授・共同研究担当主幹
箕越 靖彦	教授・動物実験問題担当主幹
柿木 隆介	教授・安全衛生・研究倫理担当主幹
定藤 規弘	教授・学術情報発信担当主幹
南部 篤	教授・教育担当主幹
富永 真琴	特別事業担当主幹・岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
大河原 浩	技術課長

(敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画 第20号

2013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 伊佐 正

発行 自然科学研究機構 生理学研究所 <http://www.nips.ac.jp>
自然科学研究機構 岡崎統合事務センター 総務部総務課
〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38
tel: 0564-55-7000

印刷 ブラザー印刷株式会社 <http://www.brother-p.com>
©2013 生理学研究所

