生理学研究所の 点検評価と将来計画

2013年度

第21号



目 次

苍斑吉		I
第I部	生理学研究所の現状と将来計画	3
1	生理学研究所の現状ならびに将来計画	5
2	岡崎統合バイオサイエンスセンター	21
3	中期計画・年度計画・評価	22
4	共同研究等	24
5	機構内研究連携	31
6	多次元共同脳科学推進センター	35
7	国際交流	37
8	大学院教育・若手研究者育成	44
9	技術課	47
10	労働安全衛生	50
11	研究に関わる倫理	52
12	男女共同参画推進	54
13	基盤整備	55
14	環境に関わる問題	59
15	動物実験関連	60
16	知的財産	64
17	生理科学実験技術トレーニングコース	65
18	広報活動・社会との連携	67
19	日米科学技術協力事業「脳研究」分野	69
20	ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」	71
21	文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム	72
22	革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)	76

第Ⅱ部	3 所外専門委員による外部評価	79
1	発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の評価	81
2	発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価	90
3	細胞生理研究系 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価	98
4	行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室 (宮川 剛 教授 (客員)) の評価	106
第Ⅲ台	邵 本年度の研究活動 — 総括 —	111
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズム	113
2	生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明	115
3	認知行動機能の解明	116
4	より高度な認知行動機構の解明	118
5	4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	120
6	遺伝子改変動物技術の開発	121
笋 / :	部 本年度の研究活動	123
<i>я</i> э г у г	分子生理研究系	125
2	細胞器官研究系	127
3	生体情報研究系	129
4	統合生理研究系	134
5	大脳皮質機能研究系	137
6	発達生理学研究系	139
7	行動・代謝分子解析センター	142
8	脳機能計測・支援センター	144
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	146
第Ⅴ部	『 業績リスト	147
1	分子生理研究系	149
2	細胞器官研究系	149
3	生体情報研究系	151

4	統合生理研究系	153
5	大脳皮質機能研究系	156
6	発達生理学研究系	158
7	行動・代謝分子解析センター	161
8	脳機能計測・支援センター	163
9	岡崎統合バイオサイエンスセンター	164
10	動物実験センター	164
11	個別研究	165
12	特別研究	165
第 VI	部の資料:研究、広報など	167
1	共同研究および共同利用研究による顕著な業績	169
2	機構内連携	171
3	自然科学研究機構 新分野創成センター シンポジウム	172
4	国際共同研究による顕著な業績	173
5	発明出願状況	175
6	2013 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート	176
7	広報活動、アウトリーチ活動	179
第 VII	部 資料:規則、評価結果など	187
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	189
2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 24 年度に係る業務の実績に関する評価結果	191
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 25 年度) 抜粋	194
4	自然科学研究機構 ミッションの再定義 (抜粋)	199
5	総合研究大学院大学 ミッションの再定義 (抜粋)	201

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、また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創造的な学術研究を効率的・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。機関(研究所)の研究者が最先端の学術研究に挑戦するととともに、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ます。また配備された大・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しています。

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 2013 年度は、創設されて 37 年目、法人化されて 10年目にあたりますが、本書はその2013年度の点検・ 評価をとりまとめ、将来計画のための資料とするため に作成したものです。第I部は研究所全体の運営に関 する自己点検・評価、第Ⅱ部はおよそ5年毎に3部門 を対象として行われる外部評価、第Ⅲ部と第Ⅳ部はそ れぞれ研究所全体および各研究系・センター毎の研究 活動に関する自己点検・評価、第Ⅴ~Ⅷ部は関連資料 類を収録しています。皆様からの忌憚のない御意見を いただければ、大変ありがたく存じます。なお、部門 評価にはそれぞれ3名の所外専門委員の方々にあたっ ていただきました。その内の1名ずつは、日本生理学 会および日本神経科学学会から推薦いただいた国内研 究者であり、残りの1名は所長が選ばせていただいた 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。また今年度は、行 動・代謝分子解析センターの行動様式解析室の外部評 価も行っていただきました。外部評価をしていただい た先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

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

社の「2015 年度大学ランキング」によれば 2008~2012 年における論文引用度指数において、全分野総合および神経科学分野でそれぞれ国内第 4 位と第 1 位であり、国内的にはよく果たしているものと思っております。しかし、トムソン・ロイターによる最近の調査では、ハーバード大学をはじめとする外国大学とは、量的な面だけでなく、相対被引用度においても差があります。この第 1 の使命を良く果たしていくことこそが、第 2・第 3 の使命の遂行のための不可欠の基盤を与えるものであり、今後とも研究のレベルアップに励んでいきたいと考えています。

第2の使命については、すべての種類の共同利用件 数がこの数年間は毎年百数十件であり、年間来所され ている共同利用研究者数はのべ2千数百名にのぼり、 それらの成果は多くの優れた共著論文として結実(第 VI部の1参照)しておりますので、よく果たしている ものと信じています。第3の使命については、①総研 大生理科学専攻における大学院生教育、②全国の大学 院生を受託しての特別共同利用研究員教育、③全国の 大学から来所された共同利用研究者に帯同の学部学生・ 大学院生に対する共同利用研究を通じての教育、④全 国の若手研究者・大学院生・学部学生に対する「生理科 学実験技術トレーニングコース」や「多次元共同脳科 学推進センタートレーニング&レクチャー」を通じて の若手研究者の育成、⑤未来の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。

2013 年度は、国立大学・大学共同利用機関の改革が強く求められた年でした。2013 年 11 月に文部科学省が発表した国立大学改革プランによると、2013 年度は第 2 期中期目標・中期計画の 4 年目となり第 2 期の仕上げと第 3 期への準備を行う時期であり、改革加速期間として、機能強化、グローバル化、イノベーション機能強化、人事・給与システムの弾力化を進めるように求められています。これと関連して、研究大学強化促進事業が開始され、自然科学研究機構を含む 22 法人 (17国立大学法人、2 私立大学、3 大学共同利用機関法人)が採択されました。この事業では、URA(University Research Administrator)という新しい職種を設けて、大学・研究所の活性化を図ることを目的の一つとしています。生理学研究所においても研究力強化戦略室を設置するなどして新しい体制を整えました。生理学研究が

究所では岡田前所長のリーダーシップの下に、既に研究領域の調査・企画立案、広報、アウトリーチなどの事業の体制を整え実施してきたことから、今回の研究大学強化促進事業の考え方自体は新しいことではありませんが、今後更なる質の向上を目指して行きたいと考えています。

響を呼んだ年でした。2013 年 6 月に、革新的な医療技術の実用化を加速するため、医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版 NIH」)を創設することが、閣議決定されました。具体的には、一元的な研究管理の実務を担う独立行政法人を創設し、研究を臨床につなげるため、国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築する、とされています。このための予算をどこから持ってくるかが大きな関心事となりましたが、今後、生理学研究所も予算面などで直接的、間接的に影響を受けることは避けられないだろうと思われます。しかしどのような状況にあっても、生理学研究所のミッションは明確であり、将来の応用研究の源となる学術研究の進歩に貢献することが最も重要であると考えます。

本点検評価書の第Ⅲ部では、生理学研究所で行われている研究領域それぞれの現状分析を行い、将来の研究の方向性とその対応策を論じることを目指していま

す。共通してみられる課題は、還元主義的手法で得られた個々の知見をどのように統合して行くかということです。分子が同定できても、分子複合体の動的な性質を理解するには至っていません。多チャンネル記録で多量のデータを得ることが出来るようになっても、それらを十分有効に利用できるには至っていません。このような壁を乗り越えるには、どのようにして行けばよいのでしょうか? ステップアップのためのヒントの一つは技術的革新ですが、そのきっかけとなるのは異なる研究分野との連携であると思われます。生理学研究所では様々な研究連携を進める努力をしてきましたが、更に異分野連携、国際連携を進めて促進して行きたいと思います。

生理学研究所は、ヒトの体 (脳を含む) と心の正常機能を病態との関連において解明することを目的にしています。生理学研究所が、全国の大学・研究機関の研究者と協力しながら研究成果を生み出し、ヒトの体と心の病の問題の解決に向けてどのような貢献を長期的にもたらしていくか、大いに長い目でご期待下さいますようお願い申し上げます。生理学研究所の使命を果たすべく一丸となって歩を進めてまいりますので、更なるご支援とご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げる次第です。

2014年3月 生理学研究所 所長 井本 敬二

第Ⅰ部

生理学研究所の現状と将来計画

1 生理学研究所の現状ならびに将来計画

2013 年度は4月に生理学研究所の所長が岡田泰伸前 所長から井本敬二 (前副所長) に代わり、これまでの岡 田泰伸前所長が築き上げた生理学研究所の研究および 共同研究体制を維持しつつ、新たな体制の取り組みを スタートさせた年であった。国内の研究環境に関して は、産業界主導のもと、いわゆる日本版 NIH 構想が持 ち上がり、その実施が6月に閣議決定された。創薬や 医療機器などの出口志向の医学・医療研究への研究予 算の増額と、その他の研究に対する国家予算が減額さ れることが予想されるなか、我が国における学術研究 のあり方が文科省や大学などを中心に議論されている。 基礎医学研究を研究の根幹とする生理学研究所におい ても、今後大きな波が来ることが予想される。また、生 理学研究所では明大寺地区の足かけ3年にわたる研究 棟の耐震改修が完了し、新しい研究スペースでの研究 がスタートした。

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 年度より所長を務めていた 岡田泰伸 (現生理学研究所名誉教授) が 6 年間の任期が終了したのに伴い 2013 年 3 月に退任し、同 4 月から井本敬二 (前生理学研究所副所長) が新所長として就任した。また、8 月に西田基宏教授が岡崎統合バイオサイエンスセンター (生理学研究所兼任) に就任し、心臓・循環調節と病態の分子機構の解明を目指す研究部門が新たに発足した。

生理学研究所の目標・使命と今後の運営方針 (岡田前所長のリーダーシップにより 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。この目標・使命および運営方針は今後も保持されるべきものであるが、具体的な施策は研究の進展などに伴って柔軟に考慮し実行して行かなくてはならない。生理学研究所の最終目標はヒトの理解であることを掲げ、我が国の基礎医学の推進のために以下の3 つにまとめられている。

- 1. 世界トップレベル研究推進: 生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究、世界トップレベルの研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き (機能)とその仕組み (機構:メカニズム)を解明することを第1の使命とする。この第1の使命の遂行・達成こそが、次の第2、第3の使命の達成のための前提条件となる。
- 2. 共同利用研究推進: 生理学研究所は、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の他研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている最先端研究施設・設備・データベース・研究技術・会議用施設等を全国的な共同利用に供することを第2の使命とする。その共同利用・共同研究推進のために多彩なプログラムを用意する。
- 3. 若手研究者育成・発掘: 生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻の担当や、トレーニングコース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位であることからも伺える (朝日新聞出版発行「2015 年度大学ランキング」より引用)。 また、生理学研究所の科学研究費助成事業 (科研費) 採 択率 (新規) もトップクラスである

2011 年度: 第 2 位 (大学共同利用機関で 1 位) 2012 年度: 第 24 位 (大学共同利用機関で 3 位) 2013 年度: 第 6 位 (大学共同利用機関で 1 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 14 名は、殆どが何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、またバイオ分子センサーの研究に携わるものが 9 名であり、この 2 つを主軸にして研究が進行している。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」(代表富永真琴教授 2006(平成18)年~2010(平成22)年度)や、新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(代表池中一裕教授2013(平成25)~2017(平成29)年度)を中核的に推進し、特定領域研究「統合脳」(2010(平成22)年3月終了)においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献している。

一方、ヒトや霊長類の高次脳情報処理を対象とした研究も継続して進行している。新学術領域研究「学際的研究による顔認知メカニズムの解明」(代表柿木隆介教授、2008(平成20)~2012(平成24)年度)が昨年度終了し、現在「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」(2013(平成 25) 年 3 月終了、南部篤教授が参加)、課題 C「独創性の高いモデル動物の開発」(2013(平成 25) 年 3 月終了、伊佐正教授が拠点長)、課題 D「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」(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圧電子顕微鏡や、 脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、また ヒトや実験動物において計測可能な3テスラ磁気共鳴 装置である機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) など、他 の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ 最高度大型機器を多数 (2011 年度 52 件、2012 年 51 件、2013年43件、公募採択)の「共同利用実験」に供 している。また、2009年度の補正予算で導入された同 時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI) を用い る本格的な実験が可能となり、以前より保有していた fMRI とともに共同利用実験に供している。fMRI を 3 台保有することにより、動物 (主にニホンザル)を用い た実験のために共同利用する機会を増やすことができ た。加えて、2012(平成24年度)の補正予算で導入が 許可された超高磁場 (7 テスラ)MRI の導入の準備を行 うとともに、我が国における同機器の運用の高度技術 と人材育成のため、同機器を運用中および導入が予定 している機関間の相互ネットワークの形成の準備を開 始した。

第2には、表面から深い部分 (1 mm 程度まで) にお ける生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした 2 光子励起レーザ顕微鏡や、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 88 件、2013 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 Σigma および Merlin) を導入し稼働を開始し、共同研究に供してい る (2013 年度 13 件)。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、2013年度6件、公募採択)に供してい る。また、ウィルスベクター室を設置し、所内外から の申請に応じて遺伝子改変に用いるウィルスベクター の作成とその提供を行っている (2013年96件)。 更に は、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェ クト」の中核機関を 2002 年度より担当し、実験動物 としてのニホンザルを全国の実験研究者に供給するこ とを 2006 年度より開始している。このプロジェクト は 2007 年度から 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、病原ウィルスとその 感染経路が明らかにされて、2011年度は83頭、2012 年度は65頭、2013年度は63頭となり、これまでに国 内の30研究機関に合計418頭のサルを供給してきた ことになる。文部科学省および京都大学霊長類研究所 とともに、ニホンザルの安定した供給体制の構築のた めの体制について協議を続けている。

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

第5には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームベージから発信し、高い国民からのアクセス数 (2011 年度 2,946 万件、2012 年度推計 3,178 万件、2013 年度推計 3,293 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。2013年度後半には耐震工事終了 により広報展示室の運用を再開した。また、2010年に は、中高校生向けの理科教材「マッスルセンサー(簡易 筋電位検知装置)」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。2013 年度から 文部科学省研究力強化促進事業に自然科学研究機構が 採択され、広報担当准教授が自然科学研究機構本部へ 特任教授として転出したが、後任として広報担当の特 任助教を採用し、新たな体制に向けて整備を開始した。

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。来年度(2014 年度)は生理研が10月4日(土)に一般公開を行う予定であり、すでに準備を開始している。

3)総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果している。ちなみに、2012 年度は 12 名の学位取得者を生み、2013 年度も 14 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。2013 年度には 16 名の外国人学生 (総合大学院大学生理科学専攻 15 名、他国大学院生 1 名)が学んでいる。これらの留学生は課程修了後、生理学研究所のみならず国内外の研究機関に職を得て国際的生理科学研究者への道を歩んでいる。生理学研究所は、他大学の大学院生を特別共同研究員として受け入れ (2013 年度は 16 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2人の准教授が教授として他大学へ、1人の准教授が特任教授として転出した。

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。2013年度は、3月11日~14日に 「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から学習・認知の理解 へ」を開催した。

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。

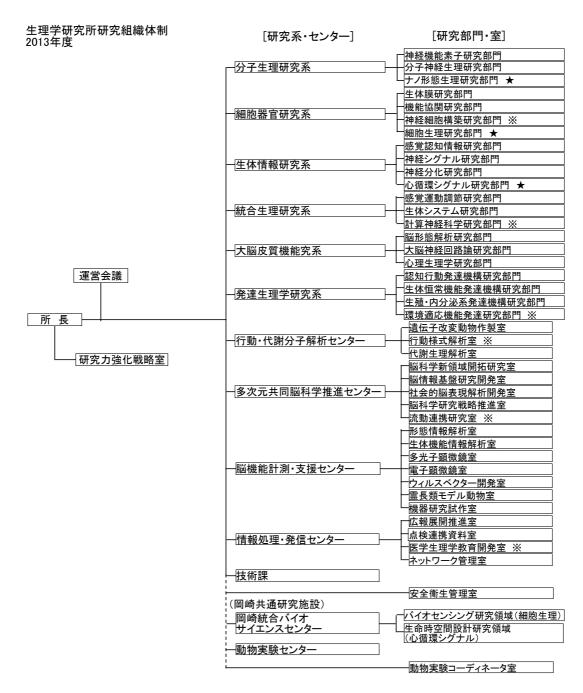
生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議(所外委員10名及び所内委員11名より構成)に諮問し、その答申を得ながらリーダーシップを発揮して執り行っている。その実施の役割分担を2007年度より改組し、予算・企画立案・労務管理を担当する1名の副所長と、研究連携を担当する1名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当の5名の主幹がその任にあたっている。さらに2010年度より総合研究大学院大学の脳科学専攻間融合プログラム等を担当する特別事業担当主幹を設けている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所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、評価担当教 授 (今年度は南部教授) 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。2013年から、所長、副所 長および総主幹が諸問題を話し合う場を毎週設定し、 三役の密な連携体制の構築とともに、迅速な問題解決 体制を構築した。点検評価においてはそのための資料 の整理蓄積が重要であり、2007年度これを強化するた め点検連携資料室を設置した (研究総主幹が室長を併 任)。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に 強力に反映させていくために、常設の企画立案委員会 を設置し、副所長が委員長を務めている。また運営会 議の下に任期更新審査委員会を設け、任期更新の審査 を行っている。

2013 年秋に、研究大学強化促進事業に自然科学研究機構が採択された。事業を円滑に進めるために、機構の規程として自然科学研究機構各研究所に研究力強化戦略室 (室長は副所長) が設置され、生理学研究助の研究力推進のための方策を所長と協力して推進する体制を構築した。

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



※印 客員研究部門/室 ★印 岡崎統合バイオサイエンスセンター との兼任研究部門

図 1. 2013 年度現在の生理学研究所組織図

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。

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

今年度は8月に西田基宏教授が統合バイオサイエンスセンターの教授(生理研併任)として着任したため、生理研生体情報研究系に心循環シグナル研究部門を設置した。また今年度より脳科学研究戦略推進プログラムの事務局を生理学研究所として担当することとなったため、多次元共同脳科学推進センターにこの業務を担当する脳科学研究戦略推進室を設置した。

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。年俸制の研究教育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 2013 年度の運営費交付金の 予算配分額は、5研究所、本部、特別経費を合わせて 30.371.348 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,422,576 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、「脳磁図情報の取得・解析システムの高度 化」のために 28,000 千円が措置された。運営費交付金 に占める常勤職員人件費の割合は44%であり、非常勤 職員人件費をあわせると人件費が52%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 2013 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 70,605 千円であり、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」53,175 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。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 2013 年度に 39,001 千円を配分した。

競争的資金

2013 年度の外部資金の獲得状況は、寄付金 48 件、科学研究費助成事業 (厚生労働科研費含む)88 件、受託研究 23 件 (文部科学省 2 件、科学技術振興機構 16 件、その他 5 件)、共同研究 19 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 88 く) の 2013 年度の新規科研費の採択率は 41.1% 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。2013(平成 25) 年度は、運営費交付金 54%、競争的資金 46% であった。競争的資金の獲得は、研究業績等の高さを反映しており競争的資金の増加は好ましいことである。

一方、長期的に維持していくべき事業および機器の保持は、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、2013年度には霊長類大脳皮質からの多点電気活動記録・解析装置の導入が図られた。

2012(平成 24) 年度の特別経費の要求としては、基盤的設備等整備分として「革新的コネクトミクスと超高圧電子顕微鏡による網羅的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圧電子顕微鏡画像取得装置のデジタル化が実現された。デジタル化によりこれまで煩雑であった3次元再構成などの処理が格段に迅速化される。また数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に取得し神経細胞間の線維連絡(コネクトミクス)の網羅的な解析を可能とする電子顕微鏡(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 ∑igma)の導入を進めており、この導入により2台体制となり、2013年は幅広い共同研究を受け入れた。

2012(平成 24) 年度補正予算で「超高磁場 (7 テスラ) ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」が取り上げられた。巨大な装置であり、また同装置の国際的な価格の高騰のため、付帯備品などの見直し後に入札を行った。2014 年度中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とともに、我が国における超高磁場 MRI を利用した研究の推進のため、

同機器の設置済み (新潟大学脳研究所、岩手医科大学、情報通信研究機構・大阪大学 CiNet) および設置予定 (京都大学) の研究機関と連携して技術構築および人材育成のためのネットワークが急がれる。

なお、従来からの下記の事業も継続して行っている。

- 1. 「脳科学推進のための異分野連携研究開発・教育中核拠点の形成」(生理学研究所に全国の異分野研究者が参加し、共通の目標に向かって研究と教育を行うネットワーク機構を構築し、研究プロジェクトを推進するとともに人材養成を行うことを目的とする)
- 2. 「統合ニューロイメージングシステムによる生体機能解析共同利用実験」(超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置 (fMRI)、SQUID 生体磁気測定システム (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) これらの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。

研究大学強化促進事業

2013 年度に研究大学強化促進事業*1により全国 21 カ所の大学および大学共同利用機関に研究体制構築のための資金が配分された。この経費は University Research Administrator (URA)を雇用し、研究力の強化を行うものであり、30機関によるヒアリングの結果、自然科学研究機構が採択された。年間 3 億円・9 年間が配分される予定である。生理学研究所では、研究力強化戦略室(室長:副所長)を設置し、本経費を用いて広報活動と多次元脳科学センターの企画調査機能の充実、および動物センターの管理強化を行う予定である。

革新的イノベーション創出プログラム (COI Stream)

2013 年春に文部科学省 (科学技術振興機構) から募集あった 10 年後を見据えたビジョン主導型の研究開発プログラム "戦略的イノベーション創出推進プログラム"*2に NTT データ経営研究所と共同して応募し、複

 $^{^{*1}\ \}mathrm{http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/sokushinhi/}$

 $^{^{*2}\ \}mathrm{http://www.jst.go.jp/coi/index.html}$

数の課題との調整の結果、広島大学とマツダを主拠点とする課題のサテライト拠点として生理学研究所が参画するに至った (予定期間:2013~2021)。生理学研究所は各種感性の脳内基盤の解明を目指して、ヒトおよび霊長類の研究グループが中心となり研究を遂行する予定である。アウトプットを主拠点である広島大学および自動車メーカーであるマツダにどのように提供するのかなど、今後の連携について密な議論を行うことになった。

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

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

生体恒常性維持と脳神経情報処理の働きは、不可分の関係を持ちながら人体の働きにおいて最も重要な役割を果たしている。それゆえ、生理学研究所ではそれらのメカニズムの解明に、最も大きな力を注いでいる。特に、心循環調節、摂食行動、疼痛関連行動、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) 認知行動機構解明一主としてニホンザルを用いた研究によって脳と他器官の相互作用から個体への統合を

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

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

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

5)4次元脳・生体分子統合イメージング法開発一階層間相関イメージング法の開発によって分子・細胞・神経回路・脳・個体・社会活動の6階層をシームレスに

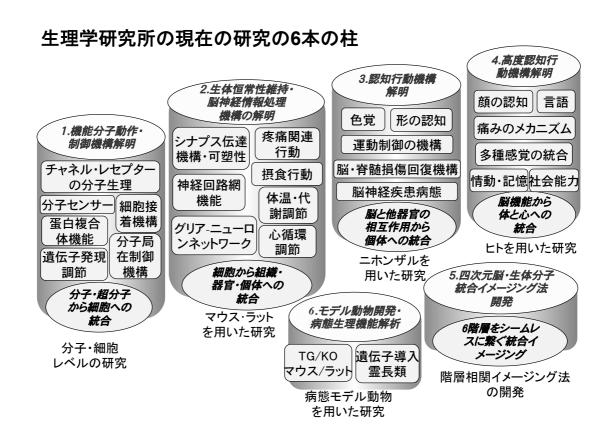


図 2. 研究の柱

繋ぐ統合イメージングを一

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

法人化後の第1期 (2004~2009 年度) においては、超高圧電子顕微鏡 (HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2 光子励起レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像装置 (fMRI)、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、SQUID 生体磁気測定システム (脳磁計 MEG) 等の最先端イメージング装置を駆使しての各階層レベルにおける研究と共同利用実験を推進してきた。第1期の最終年度である 2009 年度には 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相関法の開発を成し遂げていく (図 3 参照)。

具体的には、無固定・無染色標本をサブミクロンで可 視化して細胞・分子活性を光操作しながら観察しうる 多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、細胞・シナプ スレベルから神経回路網レベルの接続を実現する。ま た、無固定・無染色のレーザー顕微鏡用標本をそのま まナノメーター分解能で可視化することができる低温 位相差超高圧電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発し て、分子レベルと細胞レベルを接続させる。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、当面は動物の網羅的行動様 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) 超高磁場 fMRI の導入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、コネクトミクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的なつながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核としている。今後、画像の自動解析などの分野での進展が期待されている。また静止時の脳活動の測定データ (fMRI および MEG) を用いて、部位間での相関の大規模計算などから脳の局所の機能的結合を可視化する技術が発達してきており、有望な手法として期待されている。

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

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

至る6階層を繋ぐ研究が可能となる。

生理学研究所では、これまで多数のトランスジェニッ ク (TG) マウスやノックアウト (KO) マウスを作製・ 供給してきたが、これらにおいて病態表現型を示すも のが多く見いだされている。生理学研究所ではこれら の遺伝子改変マウスの他に、TG ラットの作製・供給 にも大きな実績があったが、更に 2010 年には待望の KO ラット作製技術の確立も「遺伝子改変動物作製室」 によって実現された。今後、これらの遺伝子改変ラッ トにおいても、病態表現型を示すものが得られてくる と考えられる。ラットはマウスよりも認知・学習など の高次脳機能の研究に適しているのに加え、脳が大き いため、in vivo 電気生理学的研究の対象ともしやす く、これまでの生理学的研究成果の積み重ねも多いた め、病態生理学的研究に優れたモデルとなる。更には、 2012年にウィルスベクター室を設置し、遺伝子改変の ための各種ウィルスベクターの作成を効率的に行う体 制を整備した。このウィルスベクターを用いた霊長類 への遺伝子導入が実現化し、病態モデル霊長類動物の 開発も期待できるようになった。

これらの病態モデルマウス・ラットを用いての行動 レベル表現型の網羅的解析を「行動様式解析室」で、代 謝生理機能レベルの表現型の網羅的解析を「代謝生理

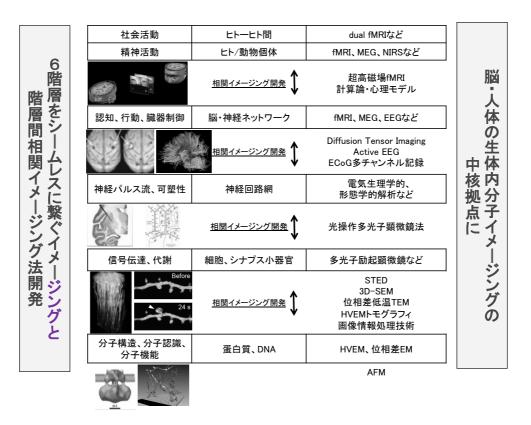


図 3. 統合イメージング法の開発

大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

共同利用実験

超高圧電子顕微鏡 (HVEM)

世界唯一の生物 試料車用機 厚い試料の3次元再構築



脳磁計(MEG) ヒトの脳機能を可 視化 時間的解像度



機能的磁気 共鳴画像装置(fMRI) ヒトの脳機能を可視化 複数領域



同時計測用高磁場磁気共鳴画像装置 (dual fMRI)

ヒトーヒト問コミュ ニケ -ションの脳機能を可視化



計画共同研究

位相差低温電子顕微鏡 見えないものを見る

新技術で透明な 生物資料を観察

3D-走査型電子顕微鏡 自動ウルトラミクロト・ を内蔵し、自動的に3次 元再構築用の連続画像 像を得る。



多光子励起レー _+**;**-顕微鏡 生きた神経細胞の 最深部可視化



行動様式·代謝生理 機能の網羅的解析

遺伝子改変マウスの行動レベル ・代謝生理機能レベル 表現型解析





モデル動物供給

遺伝子改変技術

ニホンザル供給 ニホンザル繁殖・供給(NBR事業) ウイルスペクタ-供給

KO/TGマウス・ラット開発・供給

図 4. 大中型機器・最先端技術・モデル動物の提供

解析室」で行っていくことが必要である。病院や臨床 部門を持たない生理学研究所は、他の臨床的医学研究 機関との連携や共同研究が必要である。これらの研究 は、2011年度開始の特別経費プロジェクト「ヒトとモ デル動物の統合的研究による社会性の脳神経基盤の解 明」によって支えられているととともに、2013年には 名古屋大学医学研究科との研究連携協定を締結し、相 互の学術および人的交流を通してヒトの生理・病態の 解明に研究体制を構築した。

生理学研究所における共同利用研究 1.3

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

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

世界唯一の生物専用機であり、常時最高性能に維持 されている超高圧電子顕微鏡 (HVEM) 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を 2012 年度に行った。このデジ タル化により画像 3 次元再構築などの作業が大幅に迅 速化された。さらに、HVEM に位相差電子顕微鏡法を 適用し、その特性を検討中である。ヒトの社会的相互 作用時におけ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、その応用により細胞内微細構造内の分子活 性動態をリアルタイムで観察できる蛍光寿命イメージ ングを我が国で唯一実用化している。また、無固定・無 染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能 とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所 が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技 術をコミュニティにオープンし、その使用を特定した 形の「計画共同研究」を、全国の研究者からの公募に よって実施している。

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

2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成 (図 5 参照)

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

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

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

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

若手研究者育成のために、具体的にはレクチャー&トレーニングといったプログラムを実施するとともに、相互的にメリットのある研究教育機関と提携を進めている。2013(平成 25) 年に名古屋大学医学研究科と研究

脳科学推進のための異分野連携共同研究・若手育成ネットワークの中心拠点

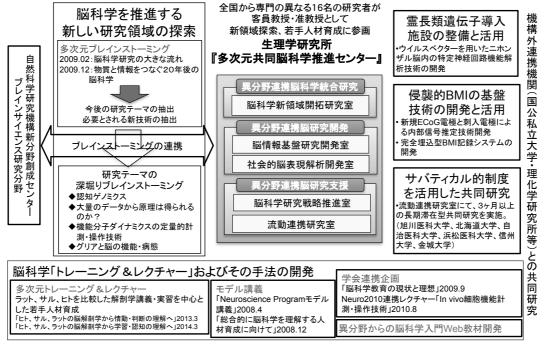


図 5. 異分野連携共同研究ネットワーク

連携協定を締結し、新潟大学脳研究所と合同シンポジウムを開催するなど、交流を深めている。また岡崎 3機関としても、名古屋工業大学と一連の合同シンポジウムを開催しており、2012(平成24)年に「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結した。

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

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

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

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

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

4)研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催 保有している各種会議室、共同利用研究者宿泊施設

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

5)長期滞在型国内共同利用研究の推進

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

6)長期滞在型国際共同利用研究の推進

諸外国研究機関においてポストを有する優れた研究者を、サバティカル制度等を利用して、外国人研究職員として3~12ヶ月間岡崎に招聘し、国際的共同利用研究を密に推進している。さらなる国際共同研究の推進のため、外国人研究者が、独立した研究グループを構成し2~3年程度の期間生理研で研究を行う国際連携研究室(仮称)の設置を検討している。

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、わ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エアなどをすべてデータベース化しウェブサイトで公開している。今年度、データベースの件数は100件を越えた。また、脳と人体の働きと仕組みについての正しい教育情報についてもデータベース化していく。

1.4 若手生理科学者・若手脳科学者の育成

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

1)総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

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

総研大を含む日本の大学院生の多くは、経済的問題を抱えている。特に外国からの入学生は、日本学生支援機構の対象とならないため、さらに問題は深刻である。生理学研究所では、大学院生をリサーチアシスタント(RA)として雇用し、また生理学研究所奨学金の制度を設け、大学院生への経済的支援を行ってきた。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継続を如何にはかるのか今後の問題である。

2)博士研究員制度の充実

生理学研究所独自の博士研究員である NIPS リサーチフェローを各部門・施設に 1 名配置し、特任准教授、特任助教などの若手研究者も増員し、毎年公募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。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指していく。

4) 各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催

「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催すると共に、「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、「せいりけんニュース」を通 じて市民・小中学校教師・小中高校生にも最新の学術 情報をわかりやすく発信している。また岡崎市保健所 との共催によるせいりけん市民講座を定期的に開催し、 岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会 講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新 の生理科学・脳科学学術情報を発信している。3年に1 回「一般公開」を開催している。研究棟の耐震改修工 事のために閉鎖していた「広報展示室」は、2013年度 には改修工事終了後直ちに再開した。更には、岡崎市 の小中学校の「出前授業」や、岡崎高校の「スーパーサ イエンスハイスクール」への協力や、岡崎市内小中学 校理科教員を対象とした「国研セミナー」の担当など を積極的に引き受けていき、未来の若手研究者として の子供達を発掘・育成している。一方、これまでほと んど行われてこなかった研究者コミュニティへの情報 発信や、生理研・総研大同窓会への情報提供が今後の 課題である。

1.5 今後の生理学研究所の運営の方向

生理学研究所の運営の方向は、これまでに整理されており、下記の6つの点に留意して運営していくことが明文化されている。国立大学のミッションの再定義

が求められたことに関連して、大学共同利用機関においてもミッションの再定義に向けての作業が行われた。 従来の生理学研究所の運営の方向に大きな変更はないが、これまで以上に「国際化」および「社会への情報発信・社会との連携」が重視されている。自然科学研究機構のミッション再定義を資料 第VII部 pp ??-??に掲載した。

生理学研究所の使命を果たし、その目標に近づくた めに、今後の運営において

- 1) 生理学研究所は、研究者個人の自由発想に重きをおいて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。特に最近は実験で得られるデータ量が巨大化してきており、それらを適切に扱う情報

科学との共同作業が不可欠となってきている。従って、生理学や生理学研究所の将来の発展の道は、様々な異分野との交流によって切り拓かれるものと考えられる。今後、自然科学研究機構新分野創成センターとともに、異分野連携の全国的なネットワークを構築し、その中心拠点を担っていきたい(図5参照)。異分野連携の接点の場として、"膜タンパク質研究"や"バイオ分子センサー研究"などの分子レベルの研究分野のみならず、新しい"4次元脳・人体分子イメージング法"の開発というイメージングサイエンスの領域(図3参照)や、更に幅広く、"脳の形成や作動原理の解明"に広げ、特に"BMI 開発のための基礎研究"、"霊長類動物脳遺伝子発現技術開発"、"社会行動神経基盤研究"、"精神神経疾患の病態理解のための基礎研究"などの脳科学研究にも求めていきたい(図5参照)。

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

3) 生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のために



図 6. 総合研究大学院大学

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圧電子顕微鏡法の開発へと歩を進 めている。また、2光子励起レーザー顕微鏡法を用い て、生体内で生きたままの脳のイメージングを世界最 高深部において可能とする技術を開発し、更にこれを 発展させて人体の任意の組織・器官における生体内イ メージングと生体機能光操作を可能とする新しい多光 子励起レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。 今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イ メージングを可能とする MRI 分子プロープの開発や、 また新たに開発された装置から得られる大量のデータ を用いて生体の様々な信号を読み取り解読する技術の 開発も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装 置や技術の整備とその共同利用化によって、生理学研 究所を我が国における脳・人体の生体内分子イメージ ングの一大センターとして確立したい (図3参照)。

4) 生理学研究所の3つの使命の遂行が、コミュニティや国民からよりよく見える形で行われるように、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、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。更に将来的には空間軸に時間軸を加えた4次元脳イメージングをまず構築し、それをステップにして4次元人体イメージングの構築を目指したい。

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

2 岡崎統合バイオサイエンスセンター

岡崎統合バイオサイエンスセンター(統合バイオ)は、 2000(平成12)年に岡崎3研究所の共通施設として設立 されて以来、新たなバイオサイエンス分野の開拓とい う趣旨のもと、質の高い研究を展開してきた。一方、こ の10年余りの間に、各種生物における全ゲノム配列の 決定などの網羅的研究手法が大きく発展し、生物学の 新たな発展の可能性が期待されている。すなわち、生 命現象に関わる素子としての分子や細胞の同定を主と したこれまでの還元論的な方法論に加え、同定された 分子や細胞群に関する情報を統合することにより、生 命現象の本質の理解に新たに迫ることへの期待である。 このことは同時に、生命という複雑な階層構造を持つ 対象を各階層に分断し, それぞれを詳細に調べるとい う戦略に沿って進んできたこれまでの研究に対して、 階層を超えたさまざまな視点からの統合的なアプロー チによる研究方法の確立と展開が求められていること を意味する。

このような状況は、分子科学から基礎生物学、生理学までをカバーする幅広い分野の研究者が結集する岡崎統合バイオサイエンスセンターの存在意義をより高めるものである。また、このような学問的要請に本センターが応えるためには、生命現象を理解する上で本質的に重要ないくつかの問題について焦点を当て、それらに統合的な研究方法を組み入れるとともに、階層を超えた研究協力体制を確立することが必要である。そこで2013(平成25)年度には、これまでの「時系列生命現象研究領域」「戦略的方法論研究領域」「生命環境研究領域」の3研究領域を、「バイオセンシング研究領域」「生命時空間設計研究領域」「生命動秩序形成研究領域」へと発展的に改組した。

「バイオセンシング研究領域」では、分子から個体までのセンシング機構を駆使して生存している生物の生命システムのダイナミズムの解明に迫るために、環境情報の感知に関わるバイオセンシング機構研究を推進する。分子、細胞や個体が環境情報を感知する機構は様々であり、異なる細胞種や生物種におけるバイオセンシング機構の普遍性と相違性を明らかにするとともにセンスされた環境情報の統合機構も明らかにする。そ

のために、バイオセンサーの構造解析やモデリング解析、進化解析も含めた多層的なアプローチを実施する。

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

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

また、それぞれの領域 (プロジェクト) に対して、プロジェクトリーダーを決定し、オリオン計画研究を開始した。また、岡崎3機関との連携を強め、3機関研究者がオリオンプロジェクトに参加するオリオン公募研究も開始した。さらに、特任准教授を新たに募集・採用してオリオン特別研究を予定しているが、特任准教授の採用・着任が遅れたため現時点ではまだ稼働していない。しかし、2014(平成 26) 年度前半には全て開始できる情況にある。

なお、これまで統合バイオのセンター長は統合バイオの教授から選ばれていたが、大胆なセンターの改編を目指して強力なリーダーシップを発揮できるように、センター外の岡崎 3 機関の教授をセンター長とし、任期を1期2年、2期まで再任可とした。今年度より池中一裕生理研教授がセンター長を務めている。

3 中期計画・年度計画・評価

3.1 はじめに

生理学研究所では、下記の点検評価作業が行われて いる。

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

3.2 文部科学省国立大学法人評価委員会による評価

前年度にあたる 2012(平成 24) 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 南部生理研教授、生理研委員は南部教授、久保教授) が中心となって作成され、機構の諸会議で審議・改訂 された後、6月末に文部科学省に提出された。8月27 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6日付けで評価結果が公表された(評価結果の全 文を第Ⅵ部 p. 191 に資料として掲載)。自然科学研究 機構の評価は、「業務運営の改善及び効率化に関する目 標」、「財務内容の改善に関する目標」、「自己点検・評 価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標」、「そ の他業務運営に関する重要目標」の4項目で、いずれ も「中期計画の達成に向けて順調に進んでいる」(5段 階評価の上から2番目)という評価であった。

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、分野間連携研究プロジェクトの推進、若手研究者の交流の支援など、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる、と評価されている。さらに、優れた人材の流動化・活性化を目指した戦略的・意欲的な計画を定めて積極的に取り組んでおり、2012(平成24)年度においては、新たに102名(うち女性28名、外国人4名)の年俸制職員(任期付)を採用しているほか、国立天文台では研究

教育職員に対してプロジェクト長・センター長が活動 目標を設定する達成度評価を開始するとともに、分子 科学研究所では、「若手独立フェロー制度」により若手 研究者を特任准教授として採用し、独立した研究室の 立ち上げに係る経費を措置するなどの取組を実施して いることが評価された。具体的には、公募制、内部昇 格禁止、任期制、年俸制職員制度等を活用して研究教 育職員の流動化・活性化を図ることにより、最先端の 研究を推進するための人材の確保に取り組んでいるこ と; 米国の学術論文調査会社による日本の研究機関ラン キングにおいて、大学と比較して少数の研究者数であ りながら、機構全体の論文の総被引用数は 167,649 件 (2011(平成 23) 年度は 163,608 件) で総合 15 位、平均 被引用数では 18.45(2011(平成 23) 年度は 17.5) で第3 位となり、高いレベルを達成していること、などが取 り上げられた。

2013(平成 25) 年度は第 2 期中期目標・中期計画期間の4年目である。年度計画を第VII部に資料として掲載した。文部科学省国立大学法人評価委員会が今後行う評価については、第 2 期中期目標・中期計画期間の評価は、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、終了時にのみ第 1 期の期間と同じ程度の記載が必要となる。研究業績に関しては、第 1 期と同様に大学評価・学位授与機構が評価を行うことになる予定である。評価の制度が適切に簡素化されることは研究者の負担を軽減するという観点からは好ましいことであるが、研究に関しては 6 年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。

3.3 ミッションの再定義

2012 年 6 月、文部科学省は「大学改革実行プラン」を公表した。わが国は急激な少子高齢化や国際的な競争激化に面しており、持続的に発展し活力ある社会を目指すには、変革を成し遂げなければならない。そのためには、激しく変化する社会における大学の機能の再構築と大学ガバナンスの充実・強化が求められる、という内容である。これに応える形で各国立大学法人で「ミッションの再定義」の作業が開始された。国立大学

の動向を追って大学共同利用機関法人でも「ミッションの再定義」の作業が2012年の秋より開始された。自然科学研究機構では評価に関するタスクフォースが中心となり、各研究所が考えているミッションの取りまとめ作業を行った。ミッションの再定義の作業は一時期中断したが、その後文部科学省は各国立大学法人・大学共同利用機関法人と協議を重ねた上、2013年12月18日に、医学分野及び工学分野、2014年4月8日には理学分野、農学分野、人文科学分野、社会科学分野、4月21日には保健系分野(歯学、薬学、看護学・医療技術学)に係るミッションの再定義結果を公表した。自然科学研究機構は理学分野に分類されている。自然科学研究機構の「ミッション再定義」の抜粋を、第VII部p. 199に掲載した。

3.4 生理学研究所の点検評価

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

もう一つは、外部評価者による研究部門の業績評価である。毎年、3 研究部門の外部評価を行うので、それぞれの研究部門は 4~5 年毎に外部評価を受けることになる。外部評価者は、1 研究部門あたり国内有識者 2 名、国外有識者 1 名を基本としている。国内の外部評価者の選択においては、日本生理学会、日本神経科学

学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用を考慮し、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。今年度は、客員教授の研究室である行動様式解析室も、当室の今後の方向性を検討するために外部評価をしていただいた。

3.5 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。

2013 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、2 名 (准教授 1 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が、改正労働契約法により5年間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。2013年末に大学の教員等の任期を5年より10年に延ばす法律*3が決められたので、再度、早急に議論をする必要があろう。

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} 平成 25 年 12 月 13 日法律第 99 号:研究開発システムの改革の推進等による研究開発能力の強化及び研究開発等の効率的推進等に関する法律及び大学の教員等の任期に関する法律の一部を改正する法律

4 共同研究等

4.1 概要

大学共同利用機関である生理学研究所は,一般共同研究,計画共同研究(必要に応じて適宜,最も重要と思われるテーマを選択して集中的に共同研究をおこなう)および各種大型設備を用いた共同利用実験を行っている。別表に示すように,毎年多くの共同研究が行われており、着実な成果を挙げている。2013年度も表1に示すように計87件の一般および計画共同研究と、計43件の共同利用実験を採択し、実施した。

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。2013年度は計20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。2013年度は、2件が実施された。

4.2 一般共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学 及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教 授と共同して行う研究であり、2013 年度は合計で87 件が採択された。

4.3 計画共同研究

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

ら「マウス・ラットの行動代謝解析」が、2012 年度からは、「霊長類への遺伝子導入実験」、「機能生命科学における揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」が新設された。さらに、2013 年度からは「ウィルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設され、また、「先端電子顕微鏡」の中に、新しく導入された連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を使用する研究課題の採択を開始した。いずれも現在最も高い関心を寄せられている領域であると同時に、生理学研究所が日本における研究の最先端をいっている分野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。

一般共同研究、計画共同研究の問題点は永年続く申請課題をどのように評価するかである。2012 年度にこの問題を教授会および運営会議で話し合った結果、以下のことが決定された。2013 年度分は、この決定に従って採否が決定されたものである。

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

計画共同研究の詳細は、次の通りである。

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(TG)動物やノックアウト(KO)動物のような有用モデルの開発を支援している。2013年度

は所外 6 件、所内 4 件の計画共同研究を行い、Tg マウス 4 系統、KO マウス 16 系統を作製し共同研究先へ提供した。最近,ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) や TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) を利用したゲノム編集 (任意の遺伝子の挿入や欠失) の成功例が,哺乳動物や培養細胞において報告され、標的配列の選択が可能であることから次世代の KO/KI 作製技術として注目されている。同作製室においても、迅速的かつ効率的に KO 個体を作製する目的で,ZFN やTALEN を利用した新しいゲノム編集技術による KOラット・マウスの作製に取り組み,数種類の遺伝子を対象にその欠失効果を検証した。2014 年度からは、これらの技術を用いて迅速的に内在性遺伝子を改変したラットとマウス個体を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マティックな解析を全国の共同利用研究に供するために、行動・代謝分子解析センターに行動様式解析室を立ち上げ2009年度から計画共同利用研究「マウス・ラットの行動様式解析」を継続して行っている。将来的にはラットの解析を行う予定であるが、現在はマウスの解析を実施している。

2013年は、耐震工事のため一時移転していた山手地 区より明大寺地区への再移転があった。移転作業中は マウスを維持することができないため、一部のマウス については連携先の藤田保健衛生大学へ移動して実験 を継続するなどの対応を行った。本年度は、研究所外 10件、所内1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、7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、行動様式 解析室では、包括脳ネットワークおよび理化学研究所 神経情報基盤センターの支援を受け、論文出版された マウス系統の行動データを登録するマウス表現型デー タベースを運営している。このデータベースには、こ れまでに 46 系統、3492 匹分のデータが登録されてい る。さらに、このデータベースのウェブサイトでは行 動解析用のソフトウェアを公開している。本年度は明暗選択箱 (ImageLD, Takao et al., JoVE 2006)、T字型迷路 (ImateTM, Shoji et al., 2013) および恐怖条件づけ (ImageFZ, Shoji et al., $in\ press$) に対応した行動解析用のソフトウェアを新たに無償公開した。各ソフトウェアは以下の URL から入手することが出来る:URL* 4 。これらのソフトウェアを利用することで、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8件の共同研究、生理研内部において1件の共同研究を実施した。成果も順調に発表されている。しかし、遺伝子改変動物では代謝・生理機能に多くの変化が観察されるにもかかわらず、その解析は個別機能の検討に留まっている。今後、これらの変化を統合的に解析し、共通の分子基盤を明らかにする解析システムの開発が課題である。

4. 「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」

細胞や組織標本のナノスケールの超微形態観察を行うためには、電子線を用いた電子顕微鏡が必要である。しかし、従来の電子顕微鏡法には大きく2つの弱点が存在する。①サブミクロン以下の非常に薄い試料でないといけないことと、②生(なま)の状態では観察できないことである。本計画共同研究では、他に類のない最先端の電子顕微鏡技術を用いてこれらの弱点を克服し、先進的構造研究を国内外から公募して推進する。その核となる先端機器が、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡(以下3D-SEM)と低温位相差電子顕微鏡(以下位相差電顕)である。

 $^{^{\}ast 4}$ http://www.mouse-phenotype.org/software.html

3D-SEM は、ウルトラミクロトームを備えた走査型電子顕微鏡で、現在、欧米地区を除けば生理研にしかない。これは、試料を含む樹脂ブロックの表面をダイヤモンドナイフで削りながら、その表面に現れる像を連続的に自動で記録する装置で、これまで厚くて解析できなかった細胞内の三次元構造や神経回路網の様子を立体的に可視化することができる。一方、低温位相差電子顕微鏡は、生理学研究所で独自開発された電顕用 Zernike 位相板を用い、無染色・無固定の生(なま)に近い状態の生物試料に十分な位相コントラストを与えることで、1 nm 以下の分解能で構造解析する。本年度は、3D-SEM の課題が8件、位相差電顕の課題が4件採択しこれを実施した。

5.「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」

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

特に、これまでに、生体内 Ca²⁺ イメージング技術の確立および同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察の技術の確立に成功おり、これらを利用し、脳、血管、骨組織における生体分子や細胞の可視化について共同研究を実施している。その他、生体恒常機能発達機構研究部門及び多光子顕微鏡室が研究室単位での共同研究を受け入れている。今年度は3件の計画共同研究を行った。さらに、将来の共同研究の可能性を検

討するための予備的実験を7件行った。また、多光子励起顕微鏡システムの購入・自作の相談、および共同研究の可能性についての詳細な相談を多数行った。また、多光子励起顕微鏡システムの見学には20件を超える来所者があった。

今後は更に共同研究申請数の増加が見込まれるが、 顕微鏡、および研究レベルを世界最高レベルに保つた めに、共同研究に対応できる人員と維持管理費の確保 および高精度画像処理システムの構築を行うことが大 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、2012 年度から計画共同研究を開始した。

2013年度は5件の計画共同研究を行っている。前年 度より開始されている「PET 分子イメージングによる 霊長類脳遺伝子発現抑制実験におけるターゲット蛋白 の発現量、発現部位の非侵襲測定法の確立」では、コ モンマーモセットを用い、ウイルスベクターを用いた RNA 干渉による遺伝子発現抑制を PET で観察する実 験を継続・発展させた。「光遺伝学的手法によるマカク ザルニューロン活動の操作法開発」については、サルー 次運動野の光遺伝学的抑制効果を解析した。他の、「オ プトジェネティックスを用いたマカクサル感覚運動機 能の解析に関する基盤的研究」はその前段階でのウィ ルスベクターの動作確認を中心に研究が行われた。さ らに遺伝子改変サルモデルを用いた大脳基底核の機能 と病態の解明」「マカクサル運動皮質損傷後の機能回復 にともなう代償的運動出力経路の解明」については、年 明けに実験が計画されている。

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。2013年度は、新たに、統合バイオサイエンスセンターの1研究室の参加を得て、活動を行った。

また、このプロジェクトの一貫として、2012 年度より計画共同研究「機能生命科学における揺らぎの研究」を開始し 1 課題を採択したが、2013 年度はその規模を拡大し、3 課題を採択して実施した。

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。2013年度は生理研における7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、著明な海外研究者の招聘と生理研研究者の海外 派遣を行った。機構外からの招聘研究者を含めてシン ポジウムを開催した。2012年度から、計画共同研究を 実施している。

9.「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」 ウイルスベクター開発室は、2012 年度に新設された 研究室であり、各種血清型のアデノ随伴ウイルスベク ター、従来型のレンチウイルスベクター、神経路特異的 な機能操作を可能にする高頻度逆行性レンチウイルス ベクターなどを提供することによって、共同研究を推 進している。また、より有用な新規ウイルスベクター を開発するための共同研究にも取り組んでいる。

2013 年度は、生理学研究所内外の研究室に延べ数で 100 件を超えるウイルスベクターの提供を行い、現在、 共同研究を推進しているところである。すでに、非常 に興味深い研究結果が得られつつある共同研究も出て 来ており、来年度のさらなる進展が期待される。また、 2件の計画共同研究を行い、こちらに関しても興味深い研究結果が得られつつある。

今後は、本研究室で大量精製された高品質なウイルスベクターをより多くの研究機関に提供することによって、さらに活発な共同研究を推進する予定である。

4.4 研究会

研究会も毎年件数は増加しており 2013 年度は 20 件 が採択され約1,000名の研究者が参加した。各研究会 では, 具体的なテーマに絞った内容で国内の最先端の 研究者を集め活発な討論が行われており、これをきっ かけとして新たな共同研究が研究所内外で進展したり, 科学研究費補助金「特定領域」「新学術領域」が発足し たりすることも多い。たとえば、1994~1996(平成6~ 8)年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会 はその後,特定領域 (B)「グリア細胞による神経伝達 調節機構の解明」へと繋がり、その後「グリア神経回 路網」の特定領域と発展した。また, バイオ分子セン サー関係の生理研研究会が 2008 年度から発足した特 定領域研究「セルセンサー」に繋がった。この他、毎年 行われるいわゆるシナプス研究会や痛みに関する研究 会は、それぞれの日本における研究者コミュニティを 形成する上で大いに役に立っており, 新分野の創成に も貢献している。

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

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

(旅費の一部を支給します。)

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

的役割を果たしている。本年度は海外からの3課題を含む17件の課題が採択され実施されている。

4.5 国際研究集会

生理学研究所研究会のより一層の国際化と充実を図るため、2008年度から海外の研究者を数名招聘して、英語による研究集会、「国際研究集会(NIPS International Workshop)」を新たに設置し、広く募集を行った。2013年度は「Frontier of Cognitive Neuroscience Mechanisms of Metacognition」および「大脳皮質神経回路の機能的作動機構」の2件を採択し、活発な議論とともに国内外研究者の密な交流の場を提供した。

「Frontier of Cognitive Neuroscience Mechanisms of Metacognition」は 2013 ± 10 月 18-19 日に岡崎コンファレンスセンター中会議室で開催された。3 人の海外からの講演者および5 人の国内からの講演者を招待し、合計 58 人の参加者で活発な議論が行われた。メタ認知というテーマについてさまざまなバックグラウンドを持つ講演者を選定し、その結果として、比較認知、サル電気生理学、脳機能イメージング、連合学習理論などの分野からの講演が行われた。国際研究集会の終了後に参加者にアンケートを採ったところ (回収率 55%)、95% の回答者が講演内容を「たいへん素晴らしい」「素晴らしい」と回答し、好評であったことが明らかになった。

4.6 超高圧電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所では共同利用大型機器の一つとして 国内唯一の医学・生物学専用超高圧電子顕微鏡 (H-1250M)を設置し、これを用いた共同利用実験を国内 外から募集し実施している。加速電圧 1000kV の超高 圧電子顕微鏡は分解能が高いことに加えて、数ミクロ ンを越える厚い試料の観察が可能であるため、神経細 胞間の入出力や細胞内小器官の形態を試料を傾斜させ ることによって三次元的に構造解析することができる。 凍結した試料の直接観察も可能である。昨年度からは これにデジタルカメラが導入され、トモグラフィーに よる三次元解析、凍結試料によるクライオ観察が効率よ く行えるようになった。現在この性能を生かして、「生 体微細構造の三次元解析」「生物試料の高分解能観察」 「生物試料の自然状態における観察」の3つのテーマで 共同研究を推進している。運用開始以来全利用日数の 大半を所外からの研究者が使用しており、1,000kV級 超高圧電子顕微鏡の医学生物学領域におけるセンター

4.7 生体機能イメージング共同利用実験

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

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 の感度をもち,特に脳血流計測による脳賦活実験にお いては圧倒的に有利である。また,特別な仕様を施し てサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした 点が,他施設にない特色である。さらに,実験計画,画 像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手 法を体系的に整備してあり, 単に画像撮影装置を共同 利用するにとどまらない, 質の高い研究を共同で遂行 できる環境を整えて, 研究者コミュニティのニーズに 応えようとしている。2010年度には2台を連動させ、 コミュニケーション時の脳活動を計測が可能な dual system を導入し、社会脳の研究への適用条件を吟味し た上で共同利用研究を積極的に進めている。さらに, 2012 年度補正予算により超高磁場 (7 テスラ) ヒト用磁 気共鳴装置の導入が決定され、設置プロセスが進行中 である。高い静磁場のもたらす高解像度画像により新 たな研究分野の開拓が期待されている。

生理学研究所は 1991(平成3)年に 37 チャンネルの 大型脳磁場計測装置 (脳磁計)が日本で初めて導入され て以後,日本における脳磁図研究のパイオニアとして, 質量共に日本を代表する研究施設として世界的な業績 をあげてきた。同時に,大学共同利用機関として,脳 磁計が導入されていない多くの大学の研究者が生理学 研究所の脳磁計を用いて共同利用研究を行い,多くの 成果をあげてきた。現在,脳磁計を共同利用機器とし て供用している施設は,日本では生理学研究所のみで ある。2002(平成14)年度には基礎脳科学研究用に特化 した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主業務として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない高レベルの基礎研究を行っている。今年度は、2013(平成25)年度補正予算で、データ取得・解析を行うコンピュータシステムの更新が認められたため、最新のソフトウェアとハードウェアを近く導入する予定である。時間分解能、空間分解能を飛躍的に高められると期待される。脳磁図の有する高い時間分解能という最大の長所をさらに改良し、無意識下(サブリミナル)での脳

機能活動の解析を進めていく予定である。脳磁計を用いた共同利用研究としては「判断、記憶、学習などの高次脳機能発現機序」「感覚機能及び随意運動機能の脳磁場発現機序」という2つの研究テーマを設定し募集している。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、経頭蓋磁気刺激 (TMS)、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) との併用をいかに行っていくが重要な問題になると思われる。

表 1. 生理学研究所共同利用研究年度別推移

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際研究集会	超高圧電子 顕微鏡共同 利用実験	生体機能 イメージ ング共同 利用実験	磁気共鳴 装置共同 利用実験	生体磁気 計測共同 利用実験	特別プロ ジェクト	計
2002 年度						1371370,300				
採択件数	33	4	20		10		11	5		83
共同研究参加人員	206	17	470		26		50	14		783
旅費予算配分額	11,091,700	975,080	10,100,000		1,116,280		1,777,000	1,000,000		26,060,060
旅費執行額	9,431,360	570,710	12,554,850		807,240		2,030,420	847,040		26,241,620
2003 年度	3,131,300	010,110	12,001,000		001,210		2,000,120	017,010		20,211,020
採択件数	28	7	17		11		17	6		86
共同研究参加人員	220	33	364		30		79	18		744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100		1,120,000		2,130,000	1,200,000		24,581,840
旅費執行額	8,855,800	1,334,780	9,051,150		1,287,260		2,621,260	1,182,940		24,333,190
2004 年度	0,000,000	1,001,100	5,001,100		1,201,200		2,021,200	1,102,010		21,000,100
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		1,120,000		2,130,000	1,200,000		19,094,546
2005 年度	5,070,500	550,210	0,505,450		1,144,040		4,100,010	1,203,300		13,034,340
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	0.0	0.77	05		4.4		10	-		100
採択件数	36	27	25		14		13	7		122
共同研究参加人員	266	108	449		41		45	25		934
旅費予算配分額	9,667,554	3,690,802	11,500,000		1,639,180		1,520,840	1,403,460		29,421,836
旅費執行額	7,658,620	1,983,710	10,769,300		1,562,180		357,720	1,040,000		23,371,530
2007 年度								_		
採択件数	33	27	26		13		19	7		125
共同研究参加人員	212	109	415		47		62	16		861
旅費予算配分額	9,307,802	5,136,620	12,109,940		1,799,060		2,047,140	1,318,506		31,719,068
旅費執行額	6,059,270	2,721,340	10,575,860		1,678,080		726,960	420,160		22,181,670
2008 年度										
採択件数	35	30	25	1	13		15	7		126
共同研究参加人員	184	124	495	11	36		62	14		926
旅費予算配分額	9,355,910	5,118,530	11,926,400	750,000	1,959,040		2,975,440	1,060,446		33,145,766
消耗品費配分額	4,500,000	4,200,000	-	-	650,000		650,000	350,000		10,350,000
2009 年度										
採択件数	37	37	25	1	14		16	7		137
共同研究参加人員	186	114	422	21	42		53	17		855
旅費予算配分額	8,663,280	6,272,913	12,079,660	750,000	2,225,400		1,922,024	938,140		32,851,417
消耗品費配分額	5,400,000	5,550,000	-	-	700,000		550,000	350,000		12,550,000
2010 年度										
採択件数	43	32	22	2	21		19	6	5	150
共同研究参加人員	165	127	365	13	73		75	18	14	850
旅費予算配分額	8,456,670	7,617,008	10,788,180	750,000	3,422,100		2,995,060	912,740	750,000	35,691,758
消耗品費配分額	4,950,000	7,156,000	-	-	1,050,000		750,000	300,000	-	14,206,000
2011 年度										
採択件数	41	43	23	1	19		26	7	9	169
共同研究参加人員	187	151	386	10	76		98	17	14	939
旅費予算配分額	8,654,774	8,714,130	11,982,360	450,000	3,035,450		3,759,700	1,246,160	450,000	38,292,574
消耗品費配分額	4,950,000	6,942,000	-	-	850,000		950,000	350,000	-	14,042,000
2012 年度										
採択件数	44	44	21	1	18	33	-	-	0	161
共同研究参加人員	183	158	356	15	70	130	-	-	0	912
旅費予算配分額	9,246,760	10,541,760	10,127,680	750,000	3,250,714	6,314,550	-	-	0	40,231,464
消耗品費配分額	5,700,000	9,952,000	-	-	900,000	1,400,000	-	-	0	17,952,000
2013 年度*										
採択件数	34	53	20	2	17	26	-	-	0	152
共同研究参加人員	173	190	298	19	58	92	-	-	0	830
		10 007 070	9 702 960	1 500 000	3,007,200	4,375,910	_	-	0	35,746,950
旅費予算配分額	7,372,710	10,697,270	8,793,860	1,500,000	5,007,200	4,375,910	_	_	U	35,740,350

^{*2014}年3月1日現在

5 機構内研究連携

5.1 新分野創成センター

5.1.1 イメージングサイエンス研究分野

現在、バイオイメージングおよびそのデータ解析は 生命科学にとって不可欠な手法となりつつある。しか し、先端的顕微鏡は高価であることなどから大学等研 究機関では部局内に施設(室)を設置し、共通利用す ることが一般的となっている。しかしながら、顕微鏡 開発は日進月歩であり、最先端研究の維持・発展に必 要な機器更新は、予算面からままならないのが現状と なっている。また、複雑な生物学的事象を数値的、定 量的に理解するためには、様々な画像処理理論に基づ くデータの解析が必須となるが、個々の施設で、画像 取得から解析までの諸過程を一貫して行うことは事実 上、困難な状況であるといえる。効率的な研究発展の ためには、各々のバイオイメージング施設の機能を強 化することのみならず、各施設の特徴を生かし、それ ぞれの機能を相補するような、全国的なネットワーク の形成が必要とされている。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、生物学、医科学等、複数の研究分野を横断す る、新規の画像解析概念やアルゴリズムを創出する契 機となることを目指して、イメージング手法の開発や Mathematical morphology などの定量化または、可視 化技術研究が進められている。そこで、現段階での主 だった全国大学等バイオイメージング研究施設の担当 者およびユーザを対象として、新分野創成センターを コアとしたバイオイメージング施設の連携ネットワー ク構築に向けた情報・意見交換会:「全国大学等バイオ イメージング連携体制の今後のあり方を考える会」を 開催した (2014年3月5日~3月6日、岡崎コンファ レンスセンター)。今回は、第1回目として、施設の管 理・運営に関する問題点、画像処理・解析技術に対する ニーズや課題、さらにはユーザへの計測手法や開発技 術の提供方法等について、現状把握ならびに情報共有 を行い、将来的なネットワーク構築の必要性について 議論を行った。

5.1.2 ブレインサイエンス研究分野

脳神経科学の研究対象や研究手法が多様になってきており、新しいコンセプトの研究テーマが今後も生まれてくる状況となっている。こうした流れについて、全国の様々な視点を持つ研究者が集まるブレインストーミングの場を形成するために、生理研多次元共同脳科学推進センターと自然科学研究機構新分野創成センターブレインサイエンス研究分野の連携による脳科学新分野探索フォーラムを企画・実施している。(多次元共同脳科学推進センター、p. 35 参照)

ブレインサイエンス研究分野では、こうした新しいコンセプトの探索の中から、主にヒトの高次脳機能や精神・神経疾患にゲノムもしくは遺伝子がどのように関与するかを明らかにしようとする研究分野として「認知ゲノミクス」に着目し、その新しい目を育てる取り組みを実施している。その取組の一つとして、ブレインサイエンス研究分野の郷康広特任准教授は生理学研究所において、マカクサル100個体の全エキソン配列の配列解読や表現型解析を行い、早老症様、自閉症様、多系統萎縮症様の表現型を有していると考えられる3個体や、ヒトの神経疾患等に関与している遺伝子候補に対応する遺伝子の変異を有する家系などを見出してきている。

一方で、自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト・2013(平成25)年度採択分「ヒト精神・神経疾患病態解明を目指した霊長類認知ゲノミクス研究~相関から因果律解明へ~」(代表:郷康広)を活用し、既に、国内外の研究者と共同研究体制を構築しつつある。本プロジェクトは、ヒト脳との形態的・機能的類似性を持ち高次認知機能課題の遂行に優れているマカクザル、また、高度の社会性・認知機能を有し、かつ世代時間の短いマーモセットを対象とし、げっ歯類でもヒトでも行えないエビデンスベースの因果律の解明を目指した霊長類精神・神経疾患モデルの作出を行う事を目標としている。

2013(平成 25) 年度は、第1回(2013 年9月 30日~ 10月1日)と第2回(2014年3月 29日)「霊長類認知ゲノミクス」ワークショップを生理研にて開催した。

5.2 自然科学における国際的学術拠点野形成

5.2.1 脳神経情報の階層的研究

機構の中期目標の1つとして開始した「自然科学における国際的学術拠点野形成」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4年目にあたる本研究の概要を以下に記載する。

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

今年度は、2013(平成 25) 年 10 月 10~11 日研究連携協定締結機関であるドイツ国 Tübingen 大学から 11 名の教授・研究員・大学院生が来日し、改築が終了した明大寺地区生理研一階会議室において 3rd NIPS/CIN Joint Symposium を開催し非常に活発な議論が行われた。さらに、日独間の霊長類研究の交流協力体制の強化ため、本シンポジウム終了後、10 月 12 日に京都大学霊長類研究所の視察を行い、その後、3 研究機関の主要研究者による「日独における霊長類研究の現状と連携強化フォーラム」を自由討論方式で開催した。活発な議論が行われ、今後大学院教育の連携も視野に入れた幅広い機関交流を目指すことになった。

2013(平成 25) 年 10 月 21~22 日には、同じく研究連携協定締結機関であるタイ王国チュラロンコン大学薬学部を生理研から教授ら研究教育職員、研究員および大学院生計 12 名が訪問し、 1^{st} CU-NIPS Symposium: Frontier in Physiological Sciences Research: From Basic Research to Diseases and Treatments が開催された。生理研からの参加者全員の講演発表とチュラロンコン大学を中心にタイ国の神経科学やトランスレーショナルリサイーチに携わっている研究者の講演が行われた。同大学の大学院生や学部学生も多く参加し、

非常に活発な交流が行われた。次回は日本での開催を 予定している。

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 7 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。各研究課 題名と参画研究室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行い、外国人招聘3件、海 外派遣1件を採択した。

さらに、2014 年 2 月 27 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。(プログラムを第 VI 部 p.171 に掲載。)

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)
- ・「新皮質抑制細胞による興奮性階層結合の制御」 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 AMPA 型グルタミン酸受容体機能構造の可視化」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)
- ・「高速・広視野・深部観察を可能にする光シート顕微 鏡2光子 DSLM の開発」 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. 採択した短期招聘外国研究者

- Douglas P. Munoz 教授 (Queen's 大学 カナダ)(伊佐 正教授研究室)
- ・ Thongchai Sooksawate 博士 (Chulalongkorn 大学タイ王国)(伊佐正教授研究室)
- Desdemona Fricker 博士 (Pierre et Marie Curie 大学 フランス)(川口泰雄教授研究室)

3. 採択した短期海外派遣者

· 窪田芳之 (准教授 大脳神経回路研究部門)(Pierre et Marie Curie 大学 R. Miles 教授研究室)

5.2.2 機能生命科学における揺らぎと決定

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

ヒトの意思決定や進化をイメージすると「安定・平 衡を保つこと」と「時折変わる力を持つこと」の両方 が重要である。「揺らぎ」を用いた曖昧な決定プロセス は、一見いい加減で無駄が多いもののように見えて、実 は、「安定」と「時折の変化」の両方を可能とする有効 なシステムであると考えられる。このプロジェクトで は、単分子、多分子相互作用系から細胞系、生体システムまでの世界を「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。

4年目となる今年度は以下の活動を実施した。(1) 統合バイオ (生理研) からの参加を拡張し、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 7課題、岡崎統合バイオから 2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、2011年度に開始した、国際研究拠点の形成に向けた国際共同研究の企画立案と推進等を目指し

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3 名を招聘し、また下記の1名を派遣した。(3) 2012年 度より、生理研計画共同研究「機能生命科学における揺 らぎの研究」を開始したが、2013年度は、継続の1件 に加え新規に2件、合計3件を採択して実施した。(4) タイ・チュラロンコン大学で、2013年10月21-22日 に実施された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、生命科学 における揺らぎに関連を有する内容を含めて、情報交 換を行った。(5) ドイツ・Tübingen 大学との第 3 回合 同シンポジウムを、生理研にて 2013 年 10 月 10-12 日 に開催し、脳神経科学における揺らぎに関連を有する 内容を含めて、情報交換を行った。 (6) 第5回 Asian Pain Symposium と題した生理研国際シンポジウムを 開催し、痛み研究分野における揺らぎに関連を有する 内容を含めて、情報交換を行った。(7) さらに、2014 年2月27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.171 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 (池中一裕教授研究室)
- ・「感覚入力の変化に伴う内因性痛覚伝達/抑制のス イッチング」 神経シグナル研究部門 (井本敬二教授 研究室)
- ・「膜機能蛋白の状況依存的な構造と機能の変化」 神経機能素子研究部門 (久保義弘教授研究室)
- ・「あいまい性をもつ視覚情報の脳内処理メカニズム」 感覚認知情報研究部門 (小松英彦教授研究室)
- ・「視床下部 AMPK 脂肪酸代謝活性の揺らぎと食物 選択行動に関する生理学的研究」 生殖・内分泌系発 達機構研究部門 (箕越靖彦教授研究室)
- ・「大脳基底核の機能異常と揺らぎ」 生体システム研究部門(南部篤教授研究室)
- ・「シナプス伝達制御における揺らぎと決定」 生体膜 研究部門 (深田正紀教授研究室)

(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)

・「レドックス場形成による細胞内シグナリングの揺ら ぎと決定」岡崎統合バイオサイエンスセンター (生理研) 心循環 シグナル研究部門 (西田基宏教授研究室)

(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

- Eitan Reuveny 教授 (Weizmann Institute of Science, Israel)(久保義弘教授研究室)
- Tibor Rohacs 博士 (New jersey Medical School, USA) (富永真琴教授研究室)
- Bruce Trapp 博士 (Cleveland Clinic, USA) (池中一 裕教授研究室)

3. 採択した短期海外派遣者

加塩麻紀子 (NIPS リサーチフェロー・富永真琴教授研究室) (University of Sourthern California, USA)

4. 採択した生理研・計画共同研究

- ・研究課題:「メラノプシンの構造揺らぎと機能発現の 相関研究」研究代表者:古谷祐二(分子研・生体分子 情報研究部門・准教授),所内対応者:久保義弘(生理 研・神経機能素子研究部門・教授)
- 研究課題:「膜流動性と細胞信号伝達に関する研究」 研究代表者: 高木昌宏(北陸先端科学技術大学院大・ 教授), 所内対応者: 富永真琴(総合バイオ(生理研)・ 細胞生理研究部門・教授)
- ・研究課題:「アノールトカゲにおける TRP イオンチャネル受容体活性化温度閾値の種間比較」研究代表者: 河田雅圭 (東北大院・生命・教授), 所内対応者: 富永真琴 (総合バイオ (生理研)・細胞生理研究部門・教授)

6 多次元共同脳科学推進センター

6.1 概要

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

2013年度においては、下記の事業を行った。

- 1. 流動連携研究室を活用したサバティカル的制度を 利用した共同研究の実施
- 2. 脳科学戦略室の新設による脳科学研究戦略プログラム事務局活動の実施。
- 3. 自然科学研究機構新分野創成センターとの連携による脳科学の将来の重要分野を探るブレインストーミングおよびシンポジウムの実施。
- 4. 多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、 ラットの脳解剖学から学習・認知の理解へ」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1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科学戦略室が新たに発足し、文部科学省脳科学研究戦略プログラム事務局として、プログラム内部会議の運営、公開シンポジウムやサイエンスカフェなど一般国民向け行事の企画・運営、成果に関するプレスリリース支援、広報冊子物の発行などの活動を行った。

また、年間を通して多次元センターと自然科学研究

機構新分野創成センター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(のべ77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「大規模脳神経回路機能マップ」、「脳全体のシステムの理解」、「自発性脳活動」を実施し。さらに、若手研究者を中心とした243名のシンポジウム「大規模脳神経回路機能マップのその先」を共催し、日米欧で急速に展開されようとしている大規模な神経回路解析の現状と展望について活発な議論の場を形成した。

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、公募により全国から15名の若手研究者を選抜し、多次元トレーニング&レクチャー「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から学習・認知の理解へ」を開催し、齧歯類、ニホンザル、ヒトの脳のマクロ・ミクロの解剖に関する講義及び実習、Voxel-based morphometry (VBM)に関する基本的原理の概説とデータを用いた解析の実演、fMRIの原理とそれを用いた言語機能研究や視覚認知に関わる講義、動物行動解析の見学とウィルスベクターによる特定神経回路の標識・操作技術に関する講義を実施した。

6.2 ブレインストーミング

「大規模脳神経回路機能マップ」 1月13日開催、参加者20名 「脳全体のシステムの理解」 1月25日開催、参加者13名 「自発性脳活動」 3月10日開催、参加者16名

6.3 シンポジウム

「大規模脳神経回路機能マップのその先」 1月12日開催、参加者243名 プログラムを第VI部p.172に掲載。

6.4 多次元脳トレーニング&レクチャー

日程:2014年3月11日~14日

参加者:公募による15名の若手研究者

3月11日(火)

【講義】「大脳の進化:神経科学の解剖学的基礎と機能別の神経路の概要」

【実習】「げっ歯類・サルの解剖 (マクロ)」

3月12日(水)

【講義】「MRI の原理に関する概説」

【見学】「MRI による参加者 1 名の一人の T1 画像の 撮像 |

【講義】「Ultra high-field MRI による脳画像研究」

【講義】「人間の脳機能イメージングの基礎」

【講義】「言語: 人間の最高次の脳機能」

3月13日(木)

【講義】「大脳の主要な神経束と神経心理的知見 (盲視・半側空間無視を含む)」

【見学】「行動解析室」

【講義】「視覚情報表現の単一ニューロン活動記録に よる分析」

【講義】「大脳皮質の機能と神経回路」

【講義】「ウイルスベクターによる神経回路の標識と 制御」

3月14日(金)

【実習】「げっ歯類・サルの解剖 (ミクロ)」

7 国際交流

7.1 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。自然科学研究機構は、2005(平成 17) 年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化 事業」(2009(平成 21) 年度までの 5 年間) に大学共同 利用機関法人として唯一採択された組織であり、この 事業の実行にも当たった。

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

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

2013(平成 25) 年度は、このアクションプランに立脚 し、年次計画等の今後の具体的な実行目標が討議され た。今年度は、日本語および英語の 2 言語の公用語化、 主要規程等の英訳、サバティカル制度の整備等が、開 始された。

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)において、2012(平成24)年度より自然科学分野の研究の進行及び分野間交流を国際的な人材交流の活用化により促進することを

目指し、共同研究者国際交流事業を実施している。この事業では、1か月以内の緊急性の高い共同研究の実施 (研究者派遣、招聘) について随時募集、迅速な審査によって対応することによって支援することを旨としている。2013年 (平成25)年度については、2014(平成26)年1月14日の時点で、各研究所からあった12件の申請(派遣8件、招聘4件)のうち、8件を採択している(3件不採択、1件審査中。生理学研究所からは1件応募があり審査中。)。

7.2 国際交流協定

生理学研究所は現在、ウズベキスタン科学アカデミー 生理学・生物物理学研究所、韓国 Korea 大学医学部 と Yonsei 大学医学部、ドイツ Tübingen 大学 Werner Reichardt 統合神経科学センター及びタイ国 Chulalongkorn 大学と相互交流協定を締結している。平成 25 年度は新たな協定の締結はなかったが、下記 7.3 項 に記載しているように 2013(平成 25) 年度は Tübingen 大学及び Chulalongkorn 大学とのジョイントシンポジ ウムを開催し、交流を深めることができた。

7.3 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 は 100~200 名程度である。第 44 回生理研国際シン ポジウムは、「5th Asian Pain Symposium」と題して、

2013 年 12 月 18 日より 12 月 20 日までの 3 日間開催された。

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が公募・採択によって開催され、 2013(平成 25) 年度は 6 月 24-26 日の 3 日間、「Functional mechanism of Cortical Microcircuit」(オーガナ イザー:金子武嗣教授(京都大学医学系研究科);第6回 国際神経局所回路会議を兼ねる) 及び、10月18-19日の 2 日間、「NIPS international workshop for metacognition and uncertainty」(オーガナイザー:小村豊博 士 (産業技術総合研究所)) とが開催された。また国際 共同研究も極めて盛んである。また、上記の外国人研 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.173 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.174 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。

7.3.1 ドイツ Tübingen 大学 Werner Reichardt 統合 神経科学センターとの学術協定締結に基づく交流活動

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。

この協定に基づき、2013 年度は、Tübingen 大学より 11 名の参加を得て、10 月 18-19 日に、第 3 回の Joint Symposium を以下のように生理学研究所において開催した(写真参照)。

The $3^{\rm rd}$ NIPS-CIN Joint Symposium

Data: October 10 (Thu) - 11 (Fri), 2013

Venue: Conference Room 1, NIPS (Myodaiji Campus) 1F

Program:

Oct 10 (Thu)

12:00-13:00 Opening remark — introduction of speakers with lunch Junichi Nabekura

- (Vice Director, NIPS) Peter Thier (Director, CIN)
- 13:00-13:25 The Primate Insular Cortex: A neuroanatomical insight into interoception, emotion and self-awareness Henry Evrard (CIN)
- 13:25-13:50 Inter-individual neural synchronization during eye-contact and joint attention Norihiro Sadato (NIPS)
- 13:50-14:15 Towards the underpinnings of joint attention: studies in monkeys and man Peter Thier (CIN)
- 14:15-16:30 Poster Session Preceded by Flash Talks (1min for each presenter)
- 16:30-16:55 Designing ECoG-based braincomputer interfaces Tadashi Isa (NIPS)
- 16:55-17:20 F5 mirror neurons encode the subjective value of an observed action Dan Arnstein (CINS)
- 17:20-17:45 Motivational regulation of functional recovery after spinal cord injury Yukio Nishimura (NIPS)
- 17:45-18:10 On the visual response properties of superior colliculus neurons and how they may be modulated by eye movements Ziad Hafed (CIN)

18:30- Reception

Oct 11 (Fri)

- 8:30-8:55 Twenty cortical neuron types over 20 years Yasuo Kawaguchi (NIPS)
- 8:55-9:20 Dynamic representation of saccades in mouse frontal cortex Takashi Sato (CIN)
- 9:20-9:45 Remodeling of Synapses in somatosensory cortex of chronic pain model mouse Junichi Nabekura (NIPS)

9:45-10:15 Break

- 10:15-10:40 Lateral migration of a dult-born GABAergic interneurons in the glomerular layer of the mouse olfactory bulb Yajie Liang (CIN)
- 10:40-11:05 Glutamatergic and GABAergic control of pallidal activity of behaving monkeys Nobuhiko Hatanaka (NIPS)

 $11:05\text{-}11:30 \ \text{Structural determinants of spatial representations in the rat medial entorhinal}$ \mathbf{cortex}

Andrea Burgalossi (CIN)

11:30-11:55 Sporadic premature aging in a Japanese monkey Takao Oishi, Hiroo Imai, Hirohisa Hirai, Masahiko Takada (Primate Research Institute Kyoto University)

11:55-13:00 Discussion on future collaboration with lunch

13:00-13:25 Neural mechanisms underlying material perception in humans and monkeys Naokazu Goda(NIPS)

13:25-13:50 Mechanisms of contextual modulation in early visual cortex Hendrikje Nienborg(CIN)

13:50-14:15 Face perception in humans Ryusuke Kakigi (NIPS)

14:15-14:45 Break

14:45-15:10 Causal contributions of parietal cortex to perceptual selection and spatial binding Natalia Zaretskaya (CIN)

15:10-15:35 Auditory evoked magnetic fields Hidehiko Okamoto (NIPS) 15:35-16:00 Cortico-striatal coordination through coherent phase-amplitude coupling Constantin von Nicolai (CIN)

16:00-16:10 Closing Remark Keiji Imoto (NIPS, Director)

他、28 題(生理研より 22 題、Tübingen 大学より 6 題)のポスター発表があった。

16:30-18:30 NIPS Labo Tour

19:00-21:00 Dinner (Japanese couisine "Tsukushi")

翌 12 日 (土) は犬山にエクスカーションを行い、京都大学霊長類研究所を訪問。今後の交流連携について協議した。

7.3.2 タイ Chulalongkorn 大学薬学部との学術協定 締結に基づく交流活動

タイ国 Chulalongkorn 大学薬学部とも、2011 年 9 月 30 日に締結した相互交流協定に基づき、2013 年 10 月 21 日-22 日に第 1 回のジョイントシンポジウムをバンコクの Chulalongkorn 大学にて開催した。生理研からは(敬称略)鍋倉副所長、池中教授、柿木教授、南部教授、伊佐教授、西村准教授、古江准教授、清水助教、知見助教、山肩助教、稲村特任助教、周非常勤研究員の1 2 名が参加した。多くの大学スタッフ、大学院生の参加を得て、シンポジウムは盛会裏に終えることがで



第3回 生理研ー Tübingen 大学合同シンポジウム



第1回ジョイントシンポジウム (チュラロンコン大学にて)

きた。滞在期間中、Chulalongkorn 大学側の中心的なオーガナイザーだった Thongchai Sooksawate 博士をはじめ、多くの方に大変細やかに対応していただいた(写真参照)。プログラムは以下の通り。

1st Joint CU-NIPS Symposium

"Frontier in Physiological Sciences Research : From Basic Research to Diseases and Treatments" Monday, October 21, 2013

08.00-08.30 Registration

08.30-08.50 Opening Ceremony Dean, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University Prof. Dr. Junichi Nabekura, Vice Director, National Institute for Physiological Sciences

08.50-09.15 Group Photo and Coffee Break

09.15-10.00 Special Lecture I : Regulation of oligodendrocyte development by proteoglycans Professor Dr. Kazuhiro Ikenaka, NIPS

10.00-11.30 Symposium I : Glial cells and neural development Analysis of gliotransmitter release from astrocytes Assistant Profes-

sor Dr. Naoko Inamura, NIPS

Molecular mechanisms that function in myelination and demyelinating disorders Assistant Professor Dr. Takeshi Shimizu, NIPS

Choroid plexus development and neurogenesis Dr. Weerapong Prasongchean, CU

11.30-12.15 Special Lecture II : Neural plasticity during recovery after spinal cord injury Professor Dr. Tadashi Isa, NIPS

12.15-13.00 Lunch

13.00-13.45 Special Lecture III: Painful and itchy brain

Professor Dr. Ryusuke Kakigi, NIPS

13.45-15.15 Symposium II: Pain

Endogenous control of pain transmission Associate Professor Dr. Hidemasa Furue, NIPS

Some Thai herbal medicines for the treatment of pain and inflammation Assistant Professor Dr. Pasarapa Towiwat, CU

Identification of a splice variant of mouse TRPA1 that regulates TRPA1 activity Dr.Yiming Zhou

15.15-15.30 Coffee Break

15.30-17.30 Symposium III : Motor functions and disorders

Pathophysiology of movement disorders: lessons from electrophysiology

Professor Dr. Atsushi Nambu, NIPS Restoring volitional control through artificial neural connection

Associate Professor Dr. Yukio Nishimura, NIPS

What is dopamine telling striatal neurons through D1 and D2 receptors?

Assistant Professor Dr. Satomi Chiken, NIPS

Potential herbal medicines for the treatment of Parkinson disease

Dr. Rachanee Rodsiri, CU

Tuesday, October 22, 2013

08.00-08.30 Registration

08.30-09.15 Special Lecture IV :

Long term plasticity of cortical circuits and glia

Professor Dr. Junichi Nabekura, NIPS

09.15-10.15 Symposium IV : Synaptic modulation and synaptic plasticity

Cholinergic modulation of the crossed tecto-reticular neurons

Associate Professor Dr. Thongchai Sooksawate, CU

New insights into $\mathrm{Ca^{2+}/calmodulin-}$ dependent protein kinase II function in learning and memory revealed by kinase-dead knock-in mouse

Assistant Professor Dr. Yoko Yamagata, NIPS

10.15-10.30 Coffee Break

 $10.30\mbox{-}11.30 \mbox{ Symposium } \mbox{ V}: \mbox{Frontier in cancer research Roles of caveolin-1 on metastatic}$ behavior of lung cancer cells

Assistant Professor Dr. Pithi Chanwora-chote, CU

Ouabain suppresses migratory behavior and sensitizes lung cancer to TRAILinduced apoptosis

Dr. Varisa Pongrakhananon, CU

11.30-12.00 Discussion on Future Collaboration between Chulalongkorn University and National Institute for Physiological Sciences

12.00-12.15 Closing Ceremony

Dean, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Prof. Tadashi Isa, Chief Chairperson, National Institute for Physiological Sciences 12.15-13.15 Lunch

7.3.3 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、 さらに発展させていくために、今後、Tübingen 大学と は、連携大学院を設立するための公的支援を得るため に学術振興会の制度への申請などを検討している。ま た、現在オーストラリアの New South Wales 大学との 相互交流協定の締結に向けて協議を開始している。そ のために、2013(平成25)年度に文部科学省より採択さ れ、開始された自然科学研究機構の研究力強化促進事 業の URA 制度などを活用する方策を検討しなくては いけない。一方で、このような大きな枠組みでの交流 の発展とあわせて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。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している。現 在、通常の研究セミナーも英語化を進めている。今後 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推進すること が必要であると考えられる。

7.4 生理研国際シンポジウム

第 44 回 生理研国際シンポジウム (5th Asian Pain Symposium) 開催日程: 2013 年 12 月 18 日 (水) ~20 日 (金)

2013(平成 25) 年 12 月 18 日 (水)~20 日 (金) の 3 日間、岡崎カンファレンスセンター大会議室で第 44 回生理学研究所国際シンポジウム (5th Asian Pain Symposium) を開催した。参加者は国内 95 名、国外 14 名の計 109 名であった。国外参加の国別内訳は、中国 6 名、韓国 3 名、台湾 2 名、カナダ 1 名、ドイツ 1 名、イギリス 1 名であった。講演 24 題 (うち外国人 10 題)、ポスター 31 題 (外国から 1 題) の発表であった。国際痛み雑誌 Molecular Pain の Editor in Chief である Prof. Min Zhuo のカナダからの参加も得た。

講演リストは以下のとおりである。

日本人講演者(14名)

- 1. Takayuki NAKAGAWA 'Roles of TRPA1 in oxaliplatin-indued peripheral neuropathy'
- 2. Kazue MIZUMURA 'Muscle pain and neurotrophic factors'
- 3. Seiji ITO 'Bifurcate roles of nitric oxide in neuropathic pain'
- 4. Koichi NOGUCHI 'Pronociceptive lipid mediators in spinal cord in neuropathic pain'
- 5. Makoto TOMINAGA 'Molecular mechanisms of nociception through TRPA1 activation'
- 6. Yasushi KURAISHI 'Involvement of oxidative stress in herpes-associated acute pain and itch in mice'
- 7. Emiko SENBA 'Exercise training attenuates neuropathic pain by modulating microglial activation'
- 8. Makoto TSUDA 'Microglial transcription factors and neuropathic pain'
- 9. Junichi NABEKURA 'Remodeling of synapses in somatosensory cortex in chronic pain mouse'
- 10. Hiroshi UEDA 'Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain'
- 11. Masabumi MINAMI 'Role of the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) in pain-induced aversion'
- 12. Hidemasa FURUE 'Spinal GABAergic excita-

- tion by optogenetic activation of descending noradrenergic system'
- 13. Ryusuke KAKIGI 'Pain and itch perception in humans'
- 14. Fusao KATO 'Nociceptive amygdala in various chronic pain models'

外国人講演者(10名)

- 1. Lan BAO 'The trafficking regulation of Nav1.8 in primary sensory neurons'
- 2. Seog Bae OH 'Role of neuro-glia and neuroimmune crosstalk in the pathogenesis of chronic pain'
- 3. Xu ZHANG 'Role of $FXYD_2$, γ subunit of Na^+ , K^+ -ATPase, in inflammatory pain'
- 4. Min ZHUO 'Long-term potentiation of descending facilitation in chronic pain'
- 5. Bai Chuang SHYU 'Differential mechanisms of P2X₇ and BDNF in central post-stroke pain'
- 6. Yong-Jing GAO 'Chemokine-mediated astroglial-neuronal interaction in neuropathic pain'
- 7. Xinaguo LIU 'Cytokine environment hypothesis for chronic pain'
- 8. We-Zen SUN 'Awake or asleep? Behavioral correlates of the brain metabolic activity and functional connectivity by alpha-2-delta agonist, pregabalin in an awake neuropathic pain model'
- 9. Guangyin XU 'Epigenetic regulations of chronic visceral pain in functional gastrointestinal disorders'
- 10. Jun CHEN 'Painful neuropathy and the environment Prediabetes and Metabolic syndrome, risks of a western lifestyle'

アジアにおける痛み研究のレベルは高く、数多くの 痛み関連論文が特に日本、中国、韓国、台湾から出てい る。生理学研究所にも分子からヒトの解析まで痛み研 究者は多い。そうしたアジアの痛み研究を牽引する研 究者の最新の研究成果報告とディスカッションを受け、 今後、アジアで痛み研究がますますことが期待される。



第 44 回 生理研国際シンポジウム(5th Asian Pain Symposium)

7.5 生理研国際研究集会

大脳皮質神経回路の機能的作動機構

Functional Mechanism of Cortical Microcircuitry

2013年6月24日-6月26日

代表・世話人:金子武嗣(京都大学)

所内对応者:窪田芳之(大脳神経回路論研究部門)

大脳皮質とその関連する神経核では、中枢神経系の 最も高度な情報処理を行っており、認知・感情・思考・ 記憶・意識など、科学的立場から未だに神秘的に見え る機能を実現している。そうした機能が、どのような 作動原理によって実現されているのか、大きく興味が もたれる。

近年、多くの新しい技術が導入され、大脳皮質や海 馬の局所神経回路の作動原理と、生理的意義が明らか にされつつある。本国際研究集会では、平成25年6月 24-26日に、愛知県岡崎市の岡崎コンファレンスセン ターにて開催し、世界的にトップレベルの研究者18名 に、ホットな研究成果を紹介していただいた(下記参 照)。国内から80名、海外から17名(米国8名、ドイ ツ3名、スイス2名、オーストリア1名、フランス1 名)の参加があった。さらに若手研究者の為に、ポス ターセッションを設け、27のポスター発表があった。 18 演題のシンポジウム発表は、いずれも、非常に活発 な議論や意見交換があり、非常に意義深い国際会議で あった。

8 大学院教育·若手研究者育成

8.1 現状

生理学研究所は、総研大生命科学研究科生理科学専 攻の基盤機関として、5年一貫制および後期博士課程 (3年) における大学院教育を行っている。2013年度の 在籍者は、51 名(2014年3月5日現在、うち5年一 貫制23名、後期博士課程28名)である。このほか他 大学より、毎年 10 名程度(2010 年度 10 名、2011 年 度8名、2012年度8名、2013年度16名)の神経科 学や生理学を志す大学院生を特別共同利用研究員とし て受け入れている。2004年度に5年一貫制が導入され て10年が経過するが、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な分野であ る脳科学分野では、医学生理学はもとより、より広範 な生物学、工学、薬学、情報学、社会科学などの基礎 知識と広い視野を持つ研究者が求められている。この ような状況に鑑み、2010(平成22)年度から、脳科学に ついて、生理科学以外にも基礎生物学、遺伝学、数理 統計学など、脳科学の基本となるべき基礎科目の充実 と新たな共通専門科目の開発を行うために、「総研大脳 科学専攻間融合プログラム」を生理科学専攻が中心と なって発足させた。さらに、本コース受講者を中心に、 博士 (脳科学)を 2015(平成 27)年 3月から授与できる ようになった。本プログラムが発足してから5年が経 過し、今後、どのように発展させていくか、検討が始 まっている。また、2011(平成23)年度からは、生物科 学のみならず、物理科学、数理科学、情報科学などに 通じる学際的かつ統合的な生命観を育てるために、「統 合生命科学教育プログラム」が発足し、生理科学専攻 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。

8.2 「総研大脳科学専攻間融合プログラム」

本プログラムは生理科学専攻が中心になって実施さ れているプログラムである。発足には重本隆一教授が 尽力されたが、重本教授が転出された後は、富永真琴 教授がこのプログラムを運営する総研大脳科学特別委 員会の委員長を務めている。本プログラムでは、脳科 学に関する広い分野から、総研大内外の専門家に講義 や演習を担当していただいている。生理科学専攻、基 礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻、統 計科学専攻、情報学専攻が加わっている。また「高い 専門性と国際的に活躍できる能力を養成する」という 総研大教育の基本理念にもあるとおり、英語でこれら の広い領域を理解・議論・表現する能力を涵養するた めに、本プログラムでは原則としてすべての講義・演 習は英語で行われる。本プログラムでは、各専攻で行 われている脳科学関連の共通科目や専門科目を活用す るとともに、様々なバックグラウンドを持つ学生の参 加を促すために、ほとんど予備知識のない学生を対象 とした Web 教材「一歩一歩学ぶ脳科学」を提供して いる。また、各方法論の原理を理解して専門領域外の 研究も批判的に解釈できることを目指す「脳科学の基 礎と研究法」(主に日本語で講義)、脳科学を取り巻く 社会や倫理的問題を視野にいれた「脳科学と社会」な どの新しい科目も行われている。今年度も各講義や演 習が各専攻で開講され、集中講義として「脳科学と社 会」(2013年12月13日、2014年2月26日、生理学 研究所)、「生命科学のための統計入門」(2014年3月3 日~4日、生理学研究所)が行われた。講義は原則的に 遠隔講義システムによって受講生のいる機関に配信し た。また講義履修に際しキャンパス間の移動により所 用の経費がかかる場合は、学生移動経費による支援と して交通費 (宿泊を伴う場合は宿泊費の一部を含む)の サポートを行った。さらに、本コース受講者を中心に、 博士(脳科学)を 2015(平成 27)年 3 月から授与でき るようになった。本プログラムが発足してから5年が 経過し、見直しの時期に来ている。今後、どのように 発展させていくか、検討が始まっている。

なお本プログラムは 2013 年度で終了する。このプログラムにデータ解析に関係する講義などをふくめて新たなプログラムを 2014(平成 26) 年度の概算要求を

行ったが、認められるに至らなかった。2014(平成26) 年度は学内予算でこのプログラムを継続する一方、より長期的な教育プログラムへと改変するために、葉山 事務局とともに検討を進めている。

8.3 「統合生命科学教育プログラム」

本プログラムでは、生命科学に関する広い分野から、 総研大内外の専門家に講義や演習を担当していただい ている。構造分子科学専攻、機能分子科学専攻、基礎 生物学専攻、生理科学専攻、遺伝学専攻、生命共生体 進化学専攻、統計科学専攻、情報学専攻、極域科学専 攻が加わっている。プログラムを運営するための統合 生命科学特別委員会の委員長は加藤晃一 分子研・統合 バイオ教授、プログラム長は 藤澤敏孝 総研大・学融 合推進センター 特任教授である。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。2013 年度は 8 月 22~24 日に「生命システムの動秩序」を開催した。 また、IRC(Interdisciplinary Research Collaboration Grant) を設置し、大学院生の自由・自主的な発想・企 画に基づいた異分野融合の研究プロジェクトをサポー トしている。

なお本プログラムは来年度が最終年度にあたるため、 長期的な教育プログラムの確立をめざして検討中で ある。

8.4 他専攻、他大学との交流

総研大は全国に散らばっており、基礎生物学専攻以外との交流の機会は少なくなりがちであるが、以下のような機会を設け、他専攻、他大学との交流を行っている。①在校生が中心となって入学式後に学生セミナーが企画され、同時期に入学した学生同士の専攻を越えた交流が行われている。②生命科学リトリートを開催し、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、生命共生体進化学専攻の大学院生、教育職員が一同に集まり、研究内容について発表・議論し合い、相互の交流をはかっている。

本年度は、10月30~31日に静岡県掛川市において合宿形式で開催され32名が参加した。③名古屋大学大学院医学系研究科とは、先方のリトリートに参加するという形で交流をはかっており、本年度は、2014年2月14~15日に愛知県大府市において合宿形式で開催され14名が参加した。

8.5 入学定員の見直しなど

生理科学専攻の定員は現在5年一貫制が各学年3名、 後期博士課程 (3 年次編入) が各学年 6 名である。少子 化や各大学の学生囲い込みに伴う受験者の争奪合戦も あり、一時期、受験者の減少が見られたが、広報や修 学条件の改善など対策をうち、ほぼ毎年のように定員 を超える入学者数を受け入れている状況である。現在、 総研大全体として定員を見直すことになっており、生 理科学専攻としても今後10年を考えた5年一貫制の増 員などの定員変更を検討している。また、今後とも入 学志望者を増やす対策が必要であり、具体的には以下 のことを行っている。①春、夏の大学院説明会、②体 験入学:国内の生理科学専攻受験希望者に対して、旅 費と滞在費をサポートしたうえで1週間程度、生理研 に滞在し研究活動を体験する。実際に体験入学に参加 した学生から数名が受験した。③修学条件の改善(以 下の経済的サポートを参照)。

8.6 経済的サポート

日本人大学院生への経済的サポートとして、全年次の大学院生について RA 雇用として年間 100 万円を支給している。また入学者全員について、入学料相当額が生理学研究所奨学金から支給される。また特に優秀な学生に対するインセンティブを高める目的で、入学試験第 1 位および第 2 位の合格者については、初年度の半期分授業料が免除されている。さらに顕著な業績を挙げた大学院生には、生理学研究所若手科学者賞が授与され、生理学研究所の博士研究員としてのポジションが一定期間保証される。一方、奨学金の原資の確保に苦労している。

8.7 国外からのリクルート

最近は、国外から優秀な大学院生をリクルートする 必要がますます高まっている。生命科学研究科では国 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、2011(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生理科学独自の奨学金:極めて優秀な私費留学生に 対して、国費留学生と同等のサポートをする。③生理 科学独自の奨学金:優秀な私費留学生に対して、入学金 免除、授業料の半額と年間 140 万円の奨学金を支給す る。④英語による教育。⑤チューターによるサポート: 日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生による サポートを行う。⑥英語ホームページによる宣伝。⑦ 学術交流協定:海外の大学からの優秀な学生の推薦依 頼やアジアの一流大学に的を絞った海外でのリクルー ト活動を行い、さらに多くの優れた留学生を集めるた めに大学との学術交流協定を積極的に締結する。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。

8.8 若手研究者の育成

大学院を修了した若手研究者の育成については、従来より各部門におけるポスドク雇用 (NIPS リサーチフェロー)を研究所としてサポートしてきた。また、若手研究者の独自のアイディアに基づく研究をサポートすると同時に外部研究費獲得を支援するために、生理学研究所内での若手研究者によるプロジェクト提案の申請募集を行っている。2013年度は、若手研究者育成支援、一般研究者支援(年齢制限なし)、総研大大学院生育成支援に分けて応募を行ったところ、若手研究者

18 名、一般研究者 9 名、大学院生 37 名の応募があった。若手研究者、一般研究者は発表会形式による審査・指導、大学院生は書面により審査を行い、支援額に差をつけて全員を支援することになった(若手研究者:35~15 万円;一般枠:30~20 万円;大学院生:12~8万円)。

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

8.9 総研大をとりまく状況について

総研大も他の国立大学同様、変革を求められている。例えば、大学院教育の実質化(文科省中央教育審議会の大学院答申)のひとつとして、コースワークおよび修士学位取得資格者認定の充実が迫られおり、総研大全体として、どのように取り組んでいくべきか議論がされている。その結果、生理科学専攻としても、5年一貫制における2年次から3年次への進学資格の認定、修士号取得認定が制度化された。また、現在果たしている役割とともに、将来ビジョンに立って、特色や強みを伸ばし、社会的機能を今後どのように果たしていくかの方向性を明確にするための「ミッションの再定義」についても、議論の結果、総研大と文部科学省との間で、設定された(抜粋を、第VII部 p. 201 に掲載)。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。

9 技術課

9.1 技術課組織

技術課は、「生理学研究所の現状ならびに将来計画」に示される『使命と今後の運営方向』のもと、(1) 研究所の推進する先導的研究とその共同研究の技術的支援、(2) 共同利用実験等を行う大型実験装置の維持管理及び運用支援、(3) 国際シンポジウム及び研究会の運営支援、(4) 研究基盤設備等の維持管理、(5) 研究活動の安全衛生管理を行うとともに、これらの支援業務等を高度に、円滑に進めるために技術課独自の活動を行う研究支援組織である。

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

こうした組織形態のもと研究支援の運営を進めており、近年の研究および研究体制の高度化、多様化に対応するため、課内人事異動、業務のデータベース化の促進により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、2010(平成22)年度より四次元人体機能イメージングプロジェクト活動を開始し、2011(平成23)年度はその成果を生理研一般公開で展示した。2012(平成24)年度からメンバーを変更し、新しい表現方法の検討などを行った。

9.2 課内人事異動

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

今年度は、退職者にともなう新任者採用と、心循環シ グナル研究部門、新分野創成センターブレインサイエン ス研究分野への技術職員業務付加による対応を行った。

9.3 業務成果のデータベース化の促進

技術課員の出向先研究部門での業務成果は、技術課内での業務報告会による共有化、技術課主催の生理学技術研究会、出向先部門での学会発表により所外に発信されているが、より広く活用され、即時的に発信するために、優れた業務成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め、現在、生理学研究所ホームページ上で広く公開されている。その編集は技術班長により更新が進められており、今年度5件の新規登録がありデータ数は105件となった。こうした事業の推進のなかで、優れた実験技術データベースにはデータベース賞、技術賞などの表彰を所長より行っている。これら事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めた。

9.4 組織運営体制の充実

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

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

技術課業務報告会では、課員の出向先における1年 間の主要業務報告および技術報告を行い、課員の技術 情報の共有化と研究支援力の向上を図り、また課員の 業務評定を行った。昨年度と同様に報告会に、研究総 主幹、共同研究担当主幹、点検連携資料室の准教授に 出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による 課外評定も行い、個々の業務の理解と活用が研究所内 でさらに進むように努めた。その報告内容を技術課業 務報告集として編集した。ただし、未発表データが含 まれるなどの理由により、報告書は所外へ公開してい ない。技術職員の多種多様な業務のなかで、より公平 に評定するために、課長、課長補佐、班長、係長、主任 に評定担当を割り振り、より客観的な業務の評定を進 め、業務の点検と向上を行った。今年度から課長、課 長補佐、班長による三頭会議を開き、人事や技術課経 費などの検討を行った。技術課会議、係長会、主任会 では、課の組織運営の課題や企画立案について意見交 換、審議、決定を行っている。技術課会議を月一回程 度、係長会および主任会を随時開催し、議論を進めた。 サプライショップでは20年を越す実績のもと、利便性 の高い運用を技術課と短時間契約職員で引き続き行っ た。2011(平成23)年度と2012(平成24)年度に行われ た耐震改修工事において研究室等の配置が見直された が、サプライショップ室も配置場所が変更になり狭く なったため扱う物品の見直しが必要となっている。

9.5 研究活動への技術的支援の強化

研究技術開発や技術力の充実向上と研究活動への展開を推し進めるため、(1) 第 24 回生理科学実験技術トレーニングコース担当、(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 24 回生理科学実験技術トレーニングコース (7月 29日―8月 2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 1 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。2013(平成25)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20名が申請し、次の課題が採択された:前橋寛「神経回路とシナプスの動作機構を調べるための光遺伝学的ツールの開発」、齊藤久美子「マウス脳各部位における食餌による脂肪酸代謝の変化」。

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。実践英語'10(1名)、都市と防災(3名)。

9.6 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生は技術課が担当し、安全衛生に配慮した職場環境の実現が進められている。安全衛生の基本である巡視は、明大寺、山手地区を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。安全衛生管理室では、室長(安全衛生担当主幹)、管理室技術職員(衛生管理者)、技術課長による月一回の安全衛生に関する打合せが行われ、安全衛生の充実に努めている。

最近は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。また、年に2回毒劇物管理週間を設け、毒劇物とその管理に対する意識の高揚を図っている。安全衛生に関する情報は安全衛生管理室ホームページにまとめられ、今年度も更新と見直しが進められた。

生理学研究所職員の安全衛生に対する意識を高める ため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。

9.7 自然科学研究機構の連携事業

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

岡崎 3 機関技術課長会では、月 1 回、3 研究所技術 課長、岡崎統合事務センター総務課長、各課課長補佐を 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 8 回の本研究会を、 核融合科学研究所担当により、21 演題、参加者 80 名 で行い(6月6、7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。次回は基礎生物学研究所で開催予定である。

9.8 大学等と連携による新たなる拠点形成

大学等の技術職員との技術交流と技術拠点形成を目的に、第 36 回生理学技術研究会・第 10 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2014(平成 26) 年 2 月 20~21 日に開催した。第 36 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 (48 題)、口演発表 (13 題)、参加者 145 名で行い、課から 6 題の発表があった。また、第 10 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表 (11 題)、参加者 60 名で行い、課から 1 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、北陸先端科学技術大学院大学で情報処理コース (10 月 30 日~11 月 1 日) 研修会に課から 1 名が参加した。

9.9 中学生職場体験の受入れ

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、13 名) の職場体験を受入れ、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。

9.10 今後の課題

- (1) 技術課の業務単位は、研究系に対応した技術係で構成されているが、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、労働内容や労務形態の見直しは今 後も必要である。

10 労働安全衛生

10.1 概要

生理学研究所では、安全衛生管理者や産業医による 巡視と、安全衛生講習会開催と安全衛生雇入れ教育の 実施で安全衛生管理を進めている。今年度の巡視は、 明大寺地区が市川班長、前橋係長、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、昨年に引き 続き、後藤敏之先生にお願いした。

生理学研究所では2004年の法人化以後、岡崎3機関 安全衛生委員会の下、生理学研究所安全衛生小委員会 が、職場環境や労働状況の改善を通じて、職場におけ る職員の安全と健康を確保するように努めてきた。労 働安全の諸規則は、生理学研究所のような、多種類の 機器が使われ、個々の作業が多様な職場で実践するに は難しい面が多々あった。しかし、安全衛生管理者の 努力や職員の協力により、研究現場での安全衛生は着 実に向上してきている。現在のところ安全衛生活動は 順調に行われている一方、ここ数年で対応すべき問題 が多様化してきている。例えば、ホルムアルデヒドや 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、組織上分かれていた方が望ましいと考えられ、多 様な安全管理業務に対応でき、技術課と独立した安全 衛生管理室を 2011 年度より設置した。安全衛生管理 室では、以下の業務を行う。

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

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

10.2 活動状況

安全衛生管理室技術職員と巡視担当者および技術課長が、技術課安全衛生会議で、年間巡視計画、巡視結果を踏まえた指導や見直しなどの打合せを行った。安全衛生管理室長(安全衛生担当主幹)、安全衛生管理室技術職員、技術課長は、随時打ち合わせを行いながら、安全管理を進めている。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 2013(平成 25) 年4月11日に岡崎コンファレンスセンターで行い、65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

2013(平成 25) 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 (安全に実験を行うために)の講演、2012(平成 24) 年度安全衛生巡視に基づく注意事項の講演の後、「サルを飼育・実験する上でのヒトとサルの健康管理」と題して京都大学霊長類研究所 人類進化モデル研究センター准教授の鈴木樹理先生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、巡視計画などの情報、規則、 マニュアルなどの掲載および申請書類の改訂を行っ た。また、安全衛生関連情報のデータベース化につ いても充実させ、巡視結果による指摘事項や改善要 請、転帰などの情報の閲覧機能なども加え、安全衛生 に関わる広範な情報の登録、閲覧、編集などをホームページ上から可能とし、業務の効率化を図った。

4. AED(自動体外式除細動器) の設置

緊急時の応急処置を行えるように生理研実験研究棟玄関、山手地区2号館玄関と4号館2階、三島ロッジおよび明大寺ロッジのエントランス、コンファレンスセンターエントランスにAEDを設置している。

5. 防災関係

2013(平成 25) 年 10 月 28 日に、明大寺地区、山手地区に於いて防災訓練を実施し、放送、避難・誘導、救

護、初期消火、消火器取扱等の訓練を行った。その他、救急救命講習、自衛消防講習などに積極的に参加している。

6. 毒劇物管理週間

試薬管理毒劇物管理に対する意識を高めることを目的に、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。

11 研究に関わる倫理

11.1 ヒト及びヒト由来材料を対象とする研究に関する倫理問題

以前は、ヒトを対象とした研究は研究者自身の判断 に任されていた。ある意味では規制無しの野放し状態 であった。そのため、様々な問題が起こっていた可能 性があるが、それらは、余程の事が無い限り、表面に 出ることは無かった。しかし、1964年にフィンランド のヘルシンキにおいて開かれた世界医師会第18回総会 で、医学研究者が自らを規制する為に採択された人体 実験に対する倫理規範が採択された。正式名称は、「ヒ トを対象とする医学研究の倫理的原則」であるが、一 般的にはヘルシンキ宣言と称されている。そのきっか けとなったのは、ナチスドイツによる人体実験であっ たが、その後、時代の影響を受け何度か修正、追加が加 えられ、現在ではより一般的なものとなっている。さ らに、2000年10月に、ヒトゲノム計画に関して、エ ディンバラでの総会で改定された。現在では、日本の 全ての大学医学部、医科大学、および主要な研究機関 に倫理審査委員会 (Institutional Review Board) が自 主的に設置されている。

生理学研究所では、動物実験と同じくヒトに関する 実験も、所内及び所外の専門家で審査・承認された上で 実施されている。このために、二つの専門委員会が置 かれている。 一つは、ヒト由来材料の遺伝子解析実験 を審査する、岡崎3機関共通の生命倫理審査委員会で ある。文部科学省・厚生労働省・経済産業省の3省か ら出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫 理指針」(2001(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 いただいており、女性の委員の方もおられる。岡崎3 機関でヒトゲノムを扱う場合は、試料は匿名化されて 外部の機関から送られてくるので、元の機関で実験手 続きが的確に行われているかと、そこから岡崎 3 機関 への移送許可が取られているかが審査の要点となる。

11.2 臨床研究に関する倫理問題

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

本年度は、臨床研究に関する講習会を 2014(平成 26) 年1月15日に開催した。倫理委員長 (南部篤教授) から、研究上の倫理問題について説明し、以下のような基本方針を示した。また、浜松医科大学教授 森下直貴先生に「研究倫理のリテラシー:現代の複雑性に耐えうる思考」というタイトルで講演をいただいた。

11.3 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。

11.4 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。2013(平成25)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。

11.5 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、4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。

11.6 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、生理研の富永真琴教授、定藤規弘教授、山肩葉子助教の 3 名が委員として参加している。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。

第1回

日時: 2013(平成 25) 年 10 月 10 日 (木)13:30~15:30

会場:岡崎コンファレンスセンター 中会議室

講師:株式会社フォーブレーン 稲好智子 氏

題目:『知らないうちに、ハラスメントに巻き込まれな

いために』

第2回

日時: 2014(平成 26) 年1月 20日 (月)13:30~15:30

会場:岡崎コンファレンスセンター 中会議室

講師:株式会社フォーブレーン 棚瀬朗太 氏

題目:ハラスメント防止とコミュニケーション~快適

な職場づくりはあなたから~

12 男女共同参画推進

12.1 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 (1999(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 2015(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。

12.2 自然科学研究機構および生理学研究所での取り組み

女性も男性も研究と家庭が両立できる環境整備、男 女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に 実施するために、「男女共同参画推進委員会」(座長 大 峰巌理事、生理研からは鍋倉副所長、吉村教授が参加) が設置されており、昨年度に引き続き、意識改革、雇 用・評価制度改革、人事応募促進、就労支援環境整備 の4つを柱としたアクションプランに従い、長期的な ビジョンでその実現に向けて努力している。本年度採 択となった研究大学強化促進事業では、自然科学研究 機構は女性研究者の比率の数値目標を5年後に10%、 10年後に15%と定めている(現在、本務者の女性比率 は機構全体で 6.9%)。 本年度は佐藤勝彦機構長のリー ダーシップの下、女性に限定した研究職員の公募を実 施した。生理研は特任准教授(場合によっては特任助 教) の公募を行い、現在選考中である。また、機構内 の意識改革を促す目的でパンフレットを作製しており、 来年度に配布する予定である。岡崎地区の取り組みと しては、東京大学大学院総合文化研究科 瀬地山 角 教 授を招き、『家族としての研究者とワークライフバラ ンス』というタイトルで講演会を実施した。全体で93 名、生理研からは19名の参加があった。

13 基盤整備

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

13.1 中長期施設計画

生理学研究所(生理研)は6つの柱として示された研 究テーマと、6つの階層を研究対象に生理学基礎研究 を推進している。これらの研究方針に沿うように施設 整備に取り組んでいる。また、全国の国公私立大学を はじめとする国内外の研究機関と共同研究を推進する ために、最先端研究施設、設備、データベース、研究手 法、会議用施設等を整備している。生理研実験研究棟 の耐震改修工事と設備改修工事が完了し、研究室と実 験室の整備が行われた。今後、「四次元脳・生体分子統 合イメージング法の開発」のために、神経情報のキャリ アーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化を行う。 またサブミリメートル分解能を持つ新しい fMRI 法や MEG 法 (マイクロ MRI 法/マイクロ MEG 法) の開発 を中心に、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化 する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー 顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化 することができる極低温位相差超高圧電子顕微鏡トモ グラフィーを開発する。これらの3次元イメージング の統合的時間記述 (4次元統合イメージング) によって、 精神活動を含む脳機能の定量化と、分子レベルからの 統合化、およびそれらの実時間的可視化を実現する。 これらの開発に合わせて、脳・人体の生体内分子イメー ジングの一大センターとなるような施設の拡充も必要 である。

13.2 図書

図書購読料の毎年の上昇のため、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2011(平成23)年度に行って、今年度は3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、現在まで大きな混乱は起きていないように思われる。しかし、現在も雑誌購読料の上昇は続いており、研究所の限られた図書予算をどのように適切に図書資源の導入に割り振るかという問題に対処するためには引き続き厳しい選択が求められる。来年度に向けて、新しく生理研に立ち上がる研究部門が関係する分野に対応するために新規雑誌購読を行うと共に、利用頻度の低い雑誌は購読を中止するなどの措置を、研究所内でアンケートを実施した上で進めた。このような状況は全国的に生じていると考えられ、他の大学研究機関と情報を共有することも重要であると考えられる。

13.3 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設として設置され、各種電子顕微鏡、生物試料作製のための実験機器、電子顕微鏡等にて取得したデジタルデータの編集・加工に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、デジタルデータの編集・加工までの一連の工程が行える施設である。明大寺地区電子顕微鏡室は今年度改築工事が開始され、この地区に設置されていた機器の多くは明大寺地区超高圧電子顕微鏡棟や山手地区電子顕微鏡室に移設された。山手地区電子顕微鏡室(山手2号館3階西電子顕微鏡室)には透過型電子顕微鏡が4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、先述のとおり明大 寺地区電子顕微鏡室の改修工事が始まったため同地区 に設置されていたすべての機器を移設し、利用頻度の 高い電子顕微鏡本体や同付属機器は他の場所で利用可 能な状態とした。また利用頻度の低い機器に関しては 分子科学研究所の一室を倉庫として借用し、そこに移 設した。

山手地区電子顕微鏡室に於いては三次元再構築走査型電子顕微鏡 (ΣIGMA/VP、MERLIN) の 2 台体制が本格的に稼働した。これに伴い多くの利用が見られたが、同時に故障が頻発し 2 台同時に稼働できるのは非

常に稀であったという問題が生じている。加えて、本年度で MERLIN の保証期間が切れるため、今後の故障に伴う費用の捻出をどこから行うかも大きな問題となっている。

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等を行った。

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

最後に前年同様、三次元再構築用走査型電子顕微鏡に関しては、所外からの利用者も多いが、現在電子顕微鏡室の技術職員2名でのサポートでは、不在または他の業務との係わりから本装置に対する迅速な対応が行き届かなくなっている点等は改善されていない。今後の三次元再構築用走査型電子顕微鏡の円滑な運営のために、専門の技術職員と研究教育職員の配置が必要である。

13.4 機器研究試作室

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

最近では、MRI や SQUID 装置用に金属材料を使用できない装置や器具も多々あり、樹脂材料や新素材の加工への対応に迫られ、エンジニアリングプラスティックの調査と3 Dプリンターの利用方法の検討を行っている。しかし、技術職員数は近年非常に限られているため、1996(平成8) 年4月以降は技術職員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。

2013(平成 25) 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 34 名が参加 した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果とし て、簡単な機器は自分で製作するユーザーか多くなり、 ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。ま た、所内のユーザーだけでなく、生理学研究所が実施し ている生理科学実験技術トレーニングコースにも「生 理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミン グ(生体アンプとバスチェンバーの作製)」というテー マで参加し、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。

13.5 ネットワーク管理室

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

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎 3 機関で共通で、「大学共同利用機関法人自然科学研究機構ORION サイバーセキュリティ基本方針」及び「大学共同利用機関法人自然科学研究機構ORION サイバーセキュリティ運用基準」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。2011年度にはネットワーク増強の補正予算を頂き、ネットワーク機器の増強と老朽化機器の更新が行われた。これにより、例年問題となっていた下記のネットワーク機器に関する問題点(1)-(5)は解消されつつある。しかしながら、(6)に示される人員の増強は措置されないままである。

(1) ネットワークの増速ができない。PC は通信速度 1Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネット ワークは 100Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応 していない。(2009 年度末に 1Gbps 対応のエッジ スイッチに内部措置で更新) しかし、エッジスイッ

チのアップリンク速度は 1Gbps のままでスイッチ間の転送速度がボトルネックとなっている。(2011年度末にアップリンク速度 10Gbps 対応のエッジスイッチを増設して対応)別に 1995年度に導入した100Mbps までしか保証できない情報コンセントやLANケーブルの交換工事が必要であるが、これの目処は立っておらず規格を超えた運用を行っている。(耐震改修工事とネットワーク増強補正予算を併せて、2012年度末には情報コンセントを1Gbps対応に交換)

- (2) 5 年以上 24 時間運転してきたネットワーク機器の 故障率の増加。(2009、2011 年度に対応)
- (3) 無停電電源装置の電池寿命により瞬時停電に対応できない。(2009、2011年度に対応)
- (4) ハードウェア、ソフトウェアのメーカーサポート打ち切り。サービスを停止しないように内部措置にて 更新を行っている。
 - 2006 年度:AntiVirus、ネットワーク監視ソフト (2007 年 2 月に更新)
 - 2007 年度:メールサーバ等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。

13.6 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、超高圧電子顕微鏡棟、共通施設棟 I (電子顕微鏡室)、共通施設棟 I (機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI 実験棟がある。これらの多くは築後30年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も劣化が進み、大型改修または設備の更新が必要になっている。しかし、その経費の確保が難しく、事故や故障への一過性の処理対応に終始している。生理研実験研究棟については2011(平成23)年度から2期に渡り耐震工事と設備の改修工事

が行われた。共通棟 I は今年度、改修工事が行われた。 また、動物実験センター棟については建て替えを含め 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は、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順次進められ、2012(平成 24) 年度に生理研実験研究棟北側半分の耐震改修工事が実施され、岡崎 3 機関すべての耐震改修工事が完了した。浸水や漏水については、今年も、台風ばかりでなく激しい降雨の後に実験研究棟の実験室や廊下で浸水や漏水が見られた。特に地下通路では雨降りのたびに漏水が見られ、その都度対応している。生理研実験研究棟では耐震改修工事により解消されたと思われるが、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により解消された 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。老朽化が大きな問題となっていた 特高受変電設備は今年度、2回線化工事が行われた。ま た、実験研究における重要な設備として、停電時に稼 働する緊急用電力供給設備としての非常用パッケージ 発電機がある。研究試料を保管する冷蔵庫や実験動物 の換気などに使用されるもので、2011(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により解消されたと思われるが、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。2013(平成25)年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて修理を8基、全交換を1基、行った。こうした経費も大きな負担となっている。また、劣化した配管の漏水事故問題があったパッケージ型空調機は、耐震改修工事に合わせて撤去を進めた。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機の劣化がひどく、その都度対応を取っている。特に動物飼育室では温度制御が不安定で、現在も一時対応で凌いでいる。これらも経年劣化によるもので、居室と実験室及び動物飼育室における空調機の計画的な更新が必要であるが、突発的な故障の対応も今後の検討事項である。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。今年度も研究室の模様替えによる防火防災設備の見直しが行われた。

13.7 スペースマネジメント

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

了により研究室や実験室の整備が進められた。

13.8 省エネ対策

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

13.9 生活環境整備

明大寺地区では耐震改修工事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つか ないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山手地区 連絡協議会で議論され、進められている。今年度も引 き続き、研究棟周辺の環境整備が行われた。

13.10 伊根実験室

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

14 環境に関わる問題

14.1 省エネルギーについて

二酸化炭素・温室効果ガス排出抑制とも関係して、事 務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握し て、毎月の場所ごとの使用状況を把握し所員に通知し、 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。2013年度も、 8月15日を節電休暇日(全日エアコン原則使用禁止)、 8月13~14日を定時退所日(17時半から翌始業開始 時間までエアコン原則使用禁止)として、職員に協力を お願いした。その結果、節電休暇日の電力消費量はあ る程度削減され、節電効果が得られた。例年、山手地 区の研究室単位のデータでは、研究室により節減の程 度に大きなばらつきが見られる。来年度以降も、さら なる努力が必要と考えられる。

14.2 廃棄物処理

岡崎 3 機関では、2009 年度に、山手・明大寺、3 研究所の間でゴミの分別方法を、次のように統一した。(1) プラスチック類; (2) 飲食用カン・ビンペットポトル; (3) 古紙類; (4) 可燃類 (生ゴミを含む); (5) 不燃類 (ガラス・金属・陶器及び飲料用以外のカン・ビンを含む); (6) 蛍光管乾電池類。統一化と分別基準を周知したことで、分別は現在のところ順調である。実験廃棄プラスチック・感染性廃棄物の処理については、別途収集し、安全な分別処理が現在行われている。家電および使用済みパソコンのリサイクルについても、代行

業者を通じて行うようにしている。

14.3 駐車場問題

岡崎地区の3研究所では(そして全国の大学におい ても)、駐車場問題は最も頭の痛い問題の1つである。 山手地区の設置や、「駐車場のワーキンググループ」の 努力によって、駐車場問題はかなり改善された一方、モ ラルの低下による違反駐車が目立っていた。すなわち、 やや遠距離とはなるものの、分子研周辺や三島ロッジ 地区には余裕がある時間帯でさえ、生理研の近くに平 気で違反駐車する車両が目立っていたのである。人身 事故の防止や、災害時に緊急車両が容易に進入できる ようにするためには、これらの違反駐車車両は速やか に排除しなければならない。そこで、駐車問題の重要 性を考慮し、2009(平成21)年度からは「駐車場のワー キンググループ」は「岡崎3機関構内交通規制管理運 営委員会」と名称を改めて (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。

14.4 防犯一般

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

15 動物実験関連

15.1 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2013 年度 4 月から新規あるいは継続して行う動物実験に関しては、実験計画書を 2013 年 1 月 31 日に締め切り、2 月 27 日に審査を行った。また、その後も含めて申請・承認された動物実験計画は 200 件 (うち生理学研究所 133 件) である (2013 年 12 月末現在)。また、苦痛度スコア別では、B; 58 件、C; 101 件、D; 16 件、F; 25 件 (うち生理学研究所 B; 38 件、C; 77 件、D;15 件、F; 3 件) である。

2) 施設等の承認

設置承認された実験動物飼養保管施設及び動物実験室 (施設等) は、5年毎に新たに承認することになっており、2013年度4月からの新規分も含めて、実地調査を経たのち5月1日以降6回の審査を行った。特に、明大寺生理学研究所研究棟の耐震改修工事が2013年3月に終了して各研究室の実験室レイアウトが変更になったために、多くの新規分審査を行った。現在、認可されている飼養保管施設は50(うち生理学研究所32)、動物実験室は122(うち生理学研究所79)である(2013年12月末現在)。

3) げっ歯類の家庭内飼育保管状況調査

家庭内飼育ペット (げっ歯類) が有するかもしれない感染症の病原体が動物実験センター及びモデル生物研究センター内飼育げっ歯類へ伝播する可能性があることから、啓発の意味も兼ねて実態を調査した。実験動物の飼養保管施設を有する研究部門だけでなく、動物実験センターや基礎生物学研究所のモデル生物研究センターを利用する研究部門も対象とした。若干名が家庭内でモルモット、ハムスターを飼育しているが、その研究員は研究所内で動物と接していないことが分かった

4) 明大寺地区動物センター地下 SPF への導入方法の 見直し

クリーン度を高める目的で、明大寺地区動物センター 地下 SPF へは、凍結受精卵の導入のみとすることに なった。

5) 教育訓練講習会

2013 年度には 4 月 19 日 (参加者 16 名)、4 月 24 日 (参加者 13 名)、5 月 29 日 (参加者 10 名)、7 月 17 日 (参加者 19名)、8月9日 (参加者 20名)、9月18日 (参加者 12名)、11月11日 (参加者 14名)、12月17日 (参加者 8名)の8回行った (2013年12月末現在)。

6) 山手地区動物関係ゴミ回収方法

山手地区の各研究部門で出たゴミは、山手地区に設置したコンテナに各研究部門の責任で廃棄することになった。

7) 各飼養保管施設における実験動物飼養保管状況に関する調査

各飼養保管施設における実験動物飼養保管状況に関する調査を2013年度5月に実施したところ、記録簿の写しの添付を要求したために、2012年度中の実験動物の授受の記録簿及び2012年度中の飼育日報・月報などの飼育保管に関する記録簿がない研究部門が複数みられたために、指導を行い、改善を確認した。

8) 感染対策

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

2013 年度中 (2013 年 12 月末現在) に融解移植したマウスを飼育するために動物実験センターが使用する山手の部屋での緑膿菌感染が発覚した。繰り返し検査の実施、消毒、抗菌剤による除菌等を行い、陰性化を確認した。

15.2 動物実験コーディネータ室

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

例年行っている実験動物飼養保管状況調査を今回も 5月に実施した。調査内容は、従来からの調査内容であ る①飼養保管施設のステッカー掲示の有無、②飼養保 管マニュアル作成状況と掲示並びに関係者へ周知徹底 の有無、③実験動物の逸走防止対策の有無、④実験動 物の授受記録簿の整備状況、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 25 年 5 月時点での飼育中の実験動物種と飼育頭数、⑦ 2012(平成 24) 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 に追加して、⑨飼養保管施設の飼育棚の転倒防止、⑩ケージ・水槽等の落下防止対策 であった。④と⑤に対しては実際の記録簿の写しも今回は求めることとした。これらの調査結果は動物実験委員会に報告されたうえ、是正措置の必要がある施設等については全て改善を図った。

15.3 動物実験等に関する 2012 年度の自己 点検・評価について

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

文科省の基本指針や規程第9章「自己点検」、第10章「情報の公開」に基づき、前年度に引き続き2012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、2012年度も文部科学省の基本指針に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。これらは自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会として、機構ホームページ上に公開した。

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

15.4 前年度問題点とされた事項に関する対応策について

2012 年度は、上記の項目において、文部科学省の基本指針に則し問題なく適正に遂行されたと自己点検・評価されたが、下記の問題点が残った。

- 1) 飼養保管状況調査に関連して、授受記録簿や飼養保管記録簿の実際の確認がまだ実施されておらず、それらの確認について
- 2) 生理学研究所の耐震改修工事への対応について

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

15.5 本年度の問題点と対応について

- 1) エーテル、ハロタンの使用
- 2) ペントバルビタール単剤の使用
- 3)「動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進 するための基本的な指針」の一部改正に伴う事項つ いて
- 4) 動物実験委員会構成メンバー、主要な飼養保管施設 名、教育訓練の内容、並びに特定日の飼養数の公表 等情報公開に関する更なる取組みについて

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、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、ハロタンの人への肝毒性保有であることから、岡崎3機関ではドラフトの使用、または換気を義務付けてきたが、代替法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。2) については、欧米におけるガイドの改定もともなって、ペントバルビタールの単剤使用は鎮痛効果が少なく安楽死用の薬剤であるとの理解が主流になってきているおり、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。その他、トリブロモエタノール(ア

バチン) も含めて使用に当たっては理由書を動物実験委員会に提出するように変更しつつある。3) については、2013(平成 25) 年8月に改正され9月より適用された事項中、(6) 実験動物の適正な取扱いの推進、②講ずべき施策で、「国は、実験動物の飼養保管等基準の遵守状況について、緊急時に対応するための計画作成状況も含め、定期的な実態把握を行うこと。」と下線部が追加された。このことから、緊急時対応マニュアルの作成について研究部門に関しても指導強化する必要がある。4) については、動物実験委員会構成メンバーや各年の飼養数等公表可能なものから随時機構のホームページ上に公表することとした。

15.6 動物実験センター

2012(平成 24) 年度は、Pasteurella pnuemotropica, Psuedomonas aeruginosa(緑膿菌)、そしてマウス肝炎ウイルスの感染が明大寺地区で発生し、これらの感染症の撲滅を確かめることが重要な一年としてスタートした。しかし、2012(平成 24) 年度の終わりに、山手地区SPF 施設で Pasteurella pnuemotropica および Psuedomonas aeruginosa が検出され、2013(平成 25) 年度も再び感染症対策に労力を奪われた。明大寺地区だけでなく、山手地区SPF 施設でも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。特に、微生物学的クリーニングをする飼育室で Psuedomonas aeruginosa が検出されたことは、胚操作業務の遂行に支障を及ぼした。

以下に、各事項について説明する。

1. 山手地区 SPF 施設の Pasteurella pnuemotropica 感染事故

昨年度末 2013 年 2 月 19 日に行った定期モニタリングで、SPF3 号室のマウスから $Pasteurella\ pnue-motropica\ が検出された。SPF3 号室から名古屋大学環境研究所に動物が移動していたため、この感染の情報を異動先の施設に連絡した。SPF3 号室のマウスは処分し、部屋の消毒を実施した。SPF3 号室に動線上関係する他の SPF 飼育室のマウスについては、<math>P.\ pnuemotropica\ を緊急検査した。その間、感染症対策委員会を開き、対応策を検討した。<math>P.\ pnuemotropica\ はカテゴリー C/D の微生物なので、感染の疑いのある動物を殺処分することなく、抗菌剤エンロフロキサシンを飲水投与して除菌することを目指した。緊急検査も含めて、その後3か月間に渡るモニタリングでは <math>P.\ pnuemotropica\ は一度も$

検出することがなく、SPF 施設から排除できたものと判断した。また、SPF3 号室から搬出された動物を用いた実験を行った研究部門の実験室や飼養保管施設も消毒の協力を得られ、2013 年 6 月以降山手地区全体からも *P. pnuemotropica* は根絶できたと結論できた。

P. pnuemotropica の侵入経路を特定することはできず、約3ヶ月間、動物の授受に規制がかかり、動物実験に大きな妨げとなってしまった。

2. 山手地区 SPF6 室における Psuedomonas aeruginosa(緑膿菌) の検出と対策

(1) 経緯

SPF6 室は融解移植したマウスを飼育するためにセンターが使用する部屋であるが、3 腹の仮親を検査に出したところ、1 匹が陽性であった (検査日 2013 年 8 月 20 日、報告日 2013 年 9 月 4 日)。 SPR6 室で使用するレシピエント、里親等をセンターが飼養保管する施設である SPF10 室は、8 月の検査ではマウスは全て陰性であった。

(2) 対策

全体の対策方針を定めて、各対策を進めた。

- 1) 全体の方針
- a. SPF6 室と SPF10 室は、動物を清浄化して各研究部門に送り出すための飼育室であり、最も高い清浄度が要求される。そこで、SPF6 と SPF10 両室の汚染検査を行い、以下の 3 点を軸として Psuedomonas aeruginosa を清浄化した。
- ① P. aeruginosa 検査 (マウス個体、糞便、飲料水) ②抗菌剤による除菌
- ③部屋の消毒
- b. SPF6 と SPF10 において飼養保管中のマウス、前回の検査 (7月) から現在までに部門に移動したマウスを検査対象とした。移動した動物については、各部門から糞便を採取・提供してもらい自家検査によって *P. aeruqinosa* の有無を調べた。
- c. P. aeruginosa は感染力が強い菌ではないので、SPF6 室と SPF10 室に対して動線規制はかけなかった。SPF6 室で使用した器具・機材は分けて消毒した。
- d. SPF6 室と SPF10 室の清浄化が確認できるまでは、SPF6 室を用いた胚操作関係の仕事を停止した。
 2) 各対策
- ① P. aeruginosa 検査
- i) 検体を外部検査機関に送付し P. aeruginosa を

再検査した。精度を高めるため、出来るだけ SPF6 室と SPF10 室において飼育中のマウス個体を用い、 動物個体を出せない場合、糞便検査をした。

- ii)SPF6 室と SPF10 室の全ケージから糞便を採取 し自家検査を実施した。
- iii) マウス飲料水、シンクの周囲、排水口も自家培養 検査を行った。
- ②抗菌剤による除菌
- i) ニューキノロン系抗菌剤 (エンロフロキサシン) を飲水投与した。

③部屋の消毒

i)SPF6、SPF10、融解移植室の3室について、動物がいなくなった時点で、消毒専門会社による消毒処置を行った。SPF6室のモニタリングでP. aeruginosa が1頭より検出された以外、P. aeruginosa は動物および糞便からまったく検出されなかった。P. aeruginosa の感染経路は解明できないままで終わった。SPF6室の様な動物実験センタースタッフだけが出入りする部屋でも感染経路がつかめないことから、感染症の侵入経路を明らかにすることは非常に難しいことが改めて感じられた。

3. 山手地区一時保管室の浄化

昨年度に引き続き、残りの部屋を一時除染後、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自浄システムを完成させた。

4. 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3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、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。8月より派遣社員を雇用することにより、マウス・ラットの負担金も8月1日を節目に切り替わる二段階の金額体系となった。

5. その他として、教育訓練

教育訓練 Part 2 として、本年度も「げっ歯類 (マウス、ラット) の麻酔および疼痛管理」の教育訓練を行った。 山手地区利用者講習会も例年通り毎月開催し、受講者数は約 40 名で推移している。

15.7 2014 年度以降の課題

この2年間感染症の被害を受け、SPF施設においても定期モニタリングで病原体を検出するようになった。 今後は、凍結胚での搬入やマウスの微生物学的クリーニングなどの処置をして、動物をセンター内に導入することを実施しなければならない。

2013(平成 25) 年度末を目途に、動物実験センターの 改修・改築工事の計画を立てている。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 にする予定である。新館の改修から手がけ、次いで本 館の SPF 施設化を目指す。

16 知的財産

16.1 知的財産とは?

近年の特許申請数の増加には目をみはるものがある。 それと同時に、特許に関する訴訟も急速に増えてきた。 大学や研究所においても、工学系学部は以前より特許 申請が大きなウエイトを占めていたが、最近は生物系 学部においても同様の傾向が顕著となってきている。

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

16.2 自然科学研究機構知的財産委員会

発明届の審議は基本的に機関で行い、機構委員会ではチェックを主とすることとなっている。そのため、今年度も発明届の機構委員会での審査はメール会議により行われている。機構委員会で慎重な審議をすべき事案は、現在のところ生じていない。

16.3 生理学研究所での状況

2013 年 1 月から 12 月までの特許申請状況は第VI部 の別表の通りである。申請は年々増加しており、知的 財産委員会の役割は次第に増している。生理学研究所 ではこれまで発明・特許に関しては、現実的な対応を 行ってきた。すなわち、特許出願は企業との共同研究 をするための環境整備であり、特許収入を過度に期待 しない。実際的には、JST の専門家による特許相談室 を利用し、特許の可能性がある発明については出願し、 共同研究等を実施する企業等を探す。もし審査請求ま でに共同研究等を希望する企業等が現れない場合、学 術的な価値が極めて高い場合を除いては、それ以上の コストをかけて権利の保有を追求しない。これまでの 例では、企業と出願を行っている場合が多い。この様 な考え方を含めて管理方針を整理し、2011年2月14 日開催の知的財産委員会で「生理学研究所知的財産管 理方針」を定めた。

今年度の発明出願状況は、第VI部 p.175 に掲載した。

16.4 技術課データベース

特許に該当するものではないが、生理研には、実験技術のノウハウを含む様々な研究のリソースが蓄積されている。これらのリソースを活用するために、技術課が主体となって、様々なリソースのデータベース化を進めている。広く活用されるために、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。

17 生理科学実験技術トレーニングコース

17.1 概要

生理学研究所の生理科学実験技術トレーニングコー スは, 今年で24回目を迎え, 7月29日(月)より8月 2日(金)までの5日間、生理学研究所の明大寺,山手 両キャンパスで開催した(担当:川口泰雄)。生理学研 究所は、シナプスから個体行動レベルまでの各階層を 縦断する研究を行い、大型共同利用機器を保有してい る。これらの利点を生かして神経科学に関する多様な 技術の普及や、それらを使った研究レベルの向上が、こ のコースの目的です。今年度も、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110 名)は、例年より若干少なかった。しかし、それでも、 194 名の応募があり、117 名の方々が採択され実際に 下記のコースを受講された。。 受講者の8割程が大学院 生で、他は学部学生と、大学や企業の研究者の方達で した。開催にあたっては、日本生理学会と日本神経科 学学会からご援助をいただいた。実習指導には生理研 職員を中心として、他大学からの講師の先生も含めて、 80 人程の研究者があたった。

プログラム

生理学研究所 第 24 回 生理科学実験技術トレーニング コース

"生体機能の解明に向けて"

-分子・細胞レベルからシステムまで-

日時 2013 年 7 月 29 日 (月) ~ 2013 年 8 月 2 日 (金)

講演(1):7月29日(月)13:35~14:10

「ウイルスベクターを用いた摂食行動発現機構の解明 一代謝センサー AMPK の研究から 一」

箕越靖彦 (生理学研究所 生殖·内分泌系発達機構研究 部門 教授)

講演(2):7月29日(月)14:10~14:45

「『私たち』の脳科学に向けて: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 教授)

7月29日(月)14:45~

生理学研究所の紹介

伊佐正 (生理学研究所 認知行動発達機構研究部門 教授) 7月29日(月)15:00 ~ 15:10 総合研究大学院大学の紹介と説明会の案内 久保義弘 (生理学研究所 神経機能素子研究部門 教授)

講義:7月29日(月)15:40~16:10

「動物実験教育訓練: -生理学研究と動物実験-」 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)

(動物実験を行うコース参加者を対象)

交流会:7月31日(水)18:00~

(立食形式の懇親会で、各部門がポスターを使って研究 内容の紹介を行った。)

コース実習:7月29日(月)~8月2日(金)

- 1. in situ hybridization 法
- 2. ジーンターゲティングマウス作製の基礎から応用へ
- 3. 2 光子顕微鏡による細胞内分子活性化の FRET イメージング
- 4. TEMトモグラフィーおよび連続ブロック表面 SEM による細胞の三次元形態解析
- 5.2 光子励起顕微鏡による生体内微細構造・細胞活動 イメージング
- 6. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の 機能解析
- 7. パッチクランプ法
- 8. スライスパッチクランプ法
- 9. In vivo 標本およびスライス標本からのブラインド パッチクランプ法
- 10. 神経性代謝調節研究法入門
- 11. 色と質感知覚の脳内メカニズムの実験的解析
- 12. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎
- 13. ヒト脳機能マッピングにおけるデータ解析入門
- 14. 生理学実験のための電気回路・機械工作
- 15. 生理学実験のためのプログラミング

各コースの具体的内容は、生理学研究所のホームページに公開*5してある。

17.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時には、例年参加者からア ンケートをいただいている。主な質問項目に対する回

^{*5} http://www.nips.ac.jp/training/2013/courses3.html

答結果を第VI部 p.176-178 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*6している。

参加動機は、「研究レベルを向上させたい」、「新たな分野を研究したい」、といったものが多く、実習内容に関する満足度も高いようで、「満足した」という回答が94%を占めた。また、トレーニングコースをきっかけとして、参加者どうしや生理研スタッフとの交流も深まったようである。

今年度は、コース用のホームページを改良したが、受講者にはわかりやくなったようである。 交流会の形式 も少し変えたが、生理研スタッフとの話し合いが増え、有意義に過ごせたようである。

昨年まで行ってきた初日の部門紹介が冗長だという 意見もあったので、それを止めて、コースによっては、 初日から実習を開始した。

17.3 今後の課題

日本では、米国と比べて、実験手技を実際に学ぶコースはあまり多くないので、生理研のこのコースは、実際に研究に用いられている実験設備をを使って、専門家が指導するという点で、生理学や神経科学の手法の普及に重要な役割を担っていると思われる。今後も、生理学会や神経科学学会と連携して、このような比較的大規模な教育的コースを開くことは、日本の生理学・神経科学にとって有意義であると考えられる。

昨年度に引き続き、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っていないことがわかる。 これからもトレーニングコースを継続して実施する事 が重要である。今年度は、初日の一部を実習の導入に あてる時間を作った。コースやテーマごとに、指導す るのに必要な時間は違うので、全体でどのくらいの実 習時間をとるかは、今後検討する必要がある。

 $^{^{*6}\ \}mathrm{http://www.nips.ac.jp/training/2013/questionnaire/TC2013Q.pdf}$

18 広報活動・社会との連携

18.1 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、また税金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公的研究施設の責 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 2013 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4回開催、岡 崎市民だけでなく愛知県下より毎回 100~200 名が参 加している (第VI部参照)。また、2008年1月より創刊 したかがく情報誌「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、2013年度は 年間 280 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 250 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「広報委員会」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、2013年度で5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。2013年10月に広報専任准教授が自然科学研究機構本部に異動となり、後任に選考された特任助教が着任し活動を開始している。

18.2 個別活動報告

広報展開推進室の具体的な業務内容は以下のように、 極めて多岐にわたる。

1. ホームページを用いた情報発信

各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、プレスリリース、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。最近は研究者のみならず一般の方からのホームページを利用しての生理学研究所へのアクセスが増加しており、2004年度に年間1,000万件を超え、2008年度には年間2,000万件を超えた。2013年度のアクセス数は3,300万件に達する見込みである(図7参照)。

過去 10 年間に生理研ウェブサイトへのアクセス数は急激な増加を示している。ここでは Successful requests の数を示した。2013 年度の数値は、4 月から 10 月までの数値からの予測値。

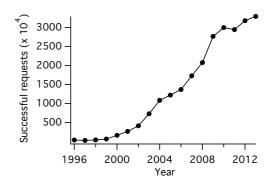


図 7. 1996 年からの生理研ウェブサイトへのアクセス数 (Successful requests) 単位は requests。

2. 施設見学の受け入れ

大学共同利用機関として 10 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

研究所の所内む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

2013 年度は、10 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、2012 年度より新設された「宇宙・生命・脳・物質・エネルギー」若手研究者によるRising Sum II - 自然科学研究機構若手研究者賞記念講演-では受賞者が講演を行った。

9. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2013 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3D-SEM や最新研究のブース展示を行った。

10. 岡崎市スーパーサイエンススクール事業

岡崎市は、2013 年度より、市内の小学校 3 校、中学校 3 校をスーパーサイエンススクール推進校として、自然 科学研究機構、岡崎高等学校 (文部科学省スーパーサイエンスハイスクール事業指定校)、岡崎北高等学校 (コスモサイエンスコース設置校)、岡崎工業高等学校との連携、地元企業などの地域科学資産を活用した理科教育 (授業や行事など)を実践している。理科作品展において、市内学術機関のブースなどを設けて、市内の小中学生が、最先端科学や日常に潜む科学に触れる機会を持つように努力している。生理学研究所も積極的に協力し、六ッ美中部小、福岡中、葵中、愛宕小、岩津中で出前授業等を行った。

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、10,000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)

実績については資料 (第VI部、新聞報道)p.181 参照。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「広報委員会」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 終了後、公開に向けて整備中である。

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

新聞記事等はじめ、せいりけんニュース等、生理学研究所の情報資料提供を行った。また8月から11月まで文部科学省の情報広場で、生理学研究所のイメージング技術をテーマとした展示を行った。

20. 出前授業

県内高校への出前授業は1回、岡崎市近郊の小中学校 への出前授業は14回行われた(資料参照)。

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、「マッスルセンサー」を商標登録した。2013 年度までには、累計 250 台超が販売され、全国の教育現場で活用されている。また、全国科学館連携協議会を通じて科学館などでの実験機材としても利用されている。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 (2013 年 12 月 26 日)。愛知県下の高校生や高校理科教員に対しての科学情報の提供を行った。

19 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

19.1 概要

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 2000(平成 12) 年度に開始された。脳科学領域における基礎から臨床研究に至る幅広い研究者層を対象として、日米2国間の研究協力と交流を推進することを目的として推進されている。脳一般に関する研究([1] 細胞・分子、[2] 発達・可塑性・修復、[3]行動・システム・認知、[4] 疾病の神経生物学)と定めて(1) 特に若手研究者を対象とした共同研究者派遣、(2) 著名研究者グループ間のグループ共同研究、(3) 新規の研究領域を開拓するための情報交換セミナー、の3つの項目を継続して実施してきた。

相手国機関としては、国立保健研究所 (NIH) 傘下の国立神経卒中研究所 (NINDS) が代表機関となり、NINDS を含めて脳科学に関係する NIH 傘下の 11 研究所が参加している。日本国内においては、大学共同利用機関である生理学研究所が取りまとめを行っており、生理学研究所と NINDS の間で取り交わされた覚書により密接に連携を取って事業を進めている。

日本側から毎年 3 名程度の若手研究者派遣、グループ共同研究を毎年 6 件程度、情報交換セミナーを毎年 1~2 件開催している。2000 年度から 2013 年度までに計 151 件の研究申請が認められた。予算規模 は年間予算 1,400 万円前後であり、研究者の旅費・会議費が主たる使途である。事務経費は生理学研究所で負担している。助成受領研究者の成果報告書は、英語版日本語版共にウェブサイト*7にて公開している。

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

である脳科学研究費配分の現場を担当する NIH プログラム・オフィサーたちと 13 年に渡って培ってきた "太いパイプ"を有していることは、日本の脳科学研究を一層発展させるための、本事業の強みである。

なお、今年度はアメリカ連邦政府の予算の問題のために、日米双方からの応募を行う情報交換セミナー (2014年度開催) の公募をすることができなった。

19.2 知名度向上のための取り組み

知名度を上げるための企画として、2008 年 3 月開催の第 85 回日本生理学会大会 (学会長 佐久間康夫先生)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 月開催の第 32 回日本神経科学大会 (大会長:伊佐正先生)でランチョンセミナーを、2010 年 9 月開催の第 33 回の同大会 (大会長:川人光男先生)で、ランチタイムミニシンポジウム (英語)を開催した。2011 年第 34 回 (大会長:大隅典子先生)、2012 年第 35 回 (大会長:貝淵弘三先生)、2013 年第 36 回 (大会長:加藤忠史先生)とその形式を踏襲した。2013 年第 36 回日本神経科学大会における内容は以下のとおり。

カテゴリー ランチタイム ミニシンポジウム

タイトル 日米脳:日米科学技術協力事業「脳研究」分 野の紹介

Introduction of Japan-U.S. Brain Research Cooperative Program (BRCP)

日時 2013 年 6 月 22 日 (土) 11:45~12:35 場所 国立京都国際会館 Room7 (RoomB2)

講演者 1 高橋英彦 先生 (京都大学大学院医学研究科 脳 病態生理学講座精神医学教室)

2012-2014 年度 グループ共同研究事業

Prof. Colin Camerer. Division of the Humanities and Social Sciences, California Institute of Technology)

「日米間の意思決定に関する学際的神経科学研究」 Interdisciplinary neuroscientific studies on decision making between Japan and US.

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

講演者 2 重本隆一 先生 (IST Austria と生理学研究所兼任)

2012-2014 年度 グループ共同研究事業

Prof. James Trimmer Department of Neurobiology, Physiology and Behavior, University of California, Davis)

「凍結割断レプリカ標識法による神経細胞膜上のイオ ンチャネルクラスタリングの解析」

Freeze-fracture replica labeling reveals ion channel clustering on neuronal membranes

神経科学研究者コニュニティーに対して、助成を受けた研究者自身にその研究内容を発表いただくことにより、本事業の成果をアピールすることができた。特に、日米脳助成により研究の大きな展開がみられたことが報告され、本事業の神経科学学会員へのアピールは十分行われたと思量する。

19.3 将来展望

日米科学技術協力事業「脳研究」分野の覚書は日米政府間協定が満了する 2014 年まで有効であり、事業継続のため日米政府間協定の延長・更新が必須である。今後も NINDS が米国側の事業担当を継続していく予定であり、3年毎の予算獲得も含めて日米双方の事業担当機関の緊密な連携により準備が進行中である。その

延長・更新を念頭において長期的な展望を試みるに、日 本の脳科学研究の発展のため本事業の必要性は高まっ ている。脳科学が近年大きく発展する一方この領域に おいて極めて高い学問水準を有する米国へ留学する研 究者が減り、国際的な研究の動向の変化に必ずしも迅 速に対応できていないことがしばしば起きている。こ のような状況を克服するために、若手の共同研究者派 遺、グループ間の交流強化、最新の情報を共有するため のセミナーは大変有用である。実績ある本事業の枠組 みを利用した交流支援規模の拡大により、次世代を担 う基礎科学研究者の育成を進めると共に、日本の基礎 科学研究の競争力を高めることが期待される。基礎脳 科学研究の成果は、認知症克服、卒中後リハビリテー ションや発達障害の解明等、複雑化・高齢化社会の安心 安寧に大きく資するものであり、極めて有効な投資で ある。米国側には、同様の脳研究に関する二国間協定 の申し込みが他国より多く寄せられてきたが、従来こ のような二国間協定は日米だけであった。しかし最近、 米国はインド・中国と脳研究に関する二国間協定を結 び協力事業を開始している。一方、日米の協力事業は、 毎年の事業費の削減により、規模は縮小して来ている。 わが国の脳研究の発展のために不可欠な本事業の予算 規模拡大が求められる。具体的には、予算規模を3,000 万円程度に拡張し、若手研究者を対象とした共同研究 者派遣の適用を常勤研究者から大学院生に拡大するこ とが、時宜にかなった方策と考えられる。

年度	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	計
共同研究者派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	1	1	2	38
グループ共同研究	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	6	6	5	96
情報交換セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	1	1	2	1	2	2	17
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	151
分子・細胞	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	2	3	1	50
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	1	2	2	1	1	2	18
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	4	2	3	3	3	5	63
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	2	2	1	20
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	151

表1日米科学技術協力事業「脳研究」分野における日本側の研究申請数

20 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

実験的研究に使用される動物種の中で最もヒトに近 縁であるサル類の中でも、ニホンザル (Macaca fuscata) 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 スクの回避や個体情報などの付加価値がますます求め られるようになった昨今の状況を踏まえ、有志の神経 科学者が霊長類研究者と共同で日本国内に研究用ニホ ンザルの繁殖・安定供給を行うシステムの確立を求め る運動を展開した結果、2002(平成14)年開始の文部科 学省新世紀重点研究創生事業 (RR2002) の中のナショ ナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) に本事業は フィージビリティスタディとして採択され、2003(平 成15)年度より本格的な稼動体制に移行した。当初は 文部科学省からの委託事業であったが、2009(平成21) 年度から補助事業となった。これまでの経緯から、生 理学研究所の伊佐教授が代表申請者となり、代表機関 である自然科学研究機構 (生理学研究所) と分担機関で ある京都大学 (霊長類研究所) が共同で業務を行ってい る。今年度 NBRP は 12 年目 (第 3 期 2 年目) を迎え たが、ニホンザル事業は中核的拠点整備プログラムと して継続され、2013(平成25)年度事業経費として、生 理学研究所 (代表機関) は1億2331万、霊長類研究所 (分担機関)は9771万の予算配分を受けている。

飼育繁殖事業の成果として、2014(平成 26) 年 1 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 276 頭と 215 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 158 頭、霊長類研究所 168 頭を飼育するに至っている。

提供事業に関しては、利用者のニーズに応え、申請回数を年2回、出荷回数を年3回と昨年より回数を増やした。提供対象も引き続き、ライフサイエンス全般に解放し、その結果、眼科、感染症の分野へ提供した。出荷個体も希望する年齢や性別に可能な限り対応した。今後、試料提供も視野に入れ、さらなる事業展開を図っていく。

提供実績は、事業開始から今年度までで、累計 418 頭、申請件数 164 件、申請者数 77 人、提供先機関 30 機関となった。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 (Nat Neurosci)、微細奥行き視、金属光沢の識別、競争の勝敗の認識 (J Neurosci) 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。

委員会活動においては、運営委員会を年4回開催し、現状と将来の方向性について審議した。供給検討委員会では、応募書類を審議すると共に申請書類の訂正・質問をとおして申請者のニホンザル実験・飼育環境の改善に貢献した。出荷検査に関して疾病検討委員会の委員の意見を聴取して、提供動物の品質の維持・向上に努めた。これらの委員会活動を通し、課題に向けて一定の成果が達成できたと考える。

サルを用いる実験的研究は、成果が期待される反面、動物実験反対団体からの抗議運動の標的とされやすい。こうした運動に対しては、適切な実験動物管理、感染症対策などを推し進めていることをアピールし、広く社会の理解を得ることが重要である。また、医学・生命科学研究の発展には霊長類モデルが必要不可欠であること、動物実験の3R(Replacement, Reduction, Refinement)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(11/22)、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、ホームページ*8による情報発信と情報公開に努めている。

このように事業は安定化してきたが、実際の提供頭数が当初予定を下回っているという現実があり、目標を再設定することを NBRP 推進委員会より求められている。そこで現在生理研と霊長研でそれぞれ実施しているリソース事業の集約化を進める方向で協議を進めている。このように集約化していくことにより、さらなる効率化を図り、年間 80~90 頭を生産して年間 70頭を出荷する体制へと移行したい。このようにしてこれまで培われてきた日本での霊長類を用いた研究を発展させつつ、様々な領域との研究交流も含め、より安定的に継続的のある事業の推進に努めていきたい。

 $^{^{*8}}$ http://www.macaque.nips.ac.jp/

21 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、2008(平成20)年度より「脳科学研究 戦略推進プログラム」を開始した。そして 2013(平成 25) 年度までに、以下の課題 A-G が実施された。A, B, C は既に終了しており、6 年目の 2013(平成 25) 年度か らは、新たに「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神 経疾患等の克服に向けた研究開発」を推進する研究開 発プロジェクト、「霊長類モデル動物の創出・普及体制 の整備」を推進する研究開発プロジェクトが開始され た。生理学研究所では現在、課題 D(定藤規弘教授が参 加)と「BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患 等の克服に向けた研究開発」(西村幸男准教授が参加) に参画するとともに、事務局が設置され、脳科学研究 戦略プログラムの活動全体を支援している。

- 課題 A ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発 (拠点長:川人光男)
- 課題 B ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の研究 (個別研究 6件)
- ・ 課題 C 独創性の高いモデル動物の開発 (拠点長:伊 佐正)
- ・ 課題 D 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術 の開発 (拠点長:狩野方伸)
- ・課題 E 心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子(拠点長:水澤英洋)
- 課題 F 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究 (拠点長:尾崎紀夫、山脇成人、武田雅俊)
- ・ 課題 G 脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築 (拠点長:貝淵弘三)

尚、プログラムの詳細についてはホームページ*⁹を 参照されたい。

21.1 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、玉川大学、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

^{*9} http://brainprogram.mext.go.jp/

の道筋を明示することを目標とする。

生理学研究所 (代表分担者 定藤規弘教授) 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 などで実行可能な課題を作成し、脳機能計測を行うことにより、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]

①社会能力要素過程の神経基盤解析

(1) 自己認知

他者との相互作用により生じる高次な社会的感情の一つである恥ずかしさの神経基盤を調べるために、「他者の目」を導入することで自己顔によって惹起される恥

ずかしさ情動を操作し、その情動変化に応じた脳活動について機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて調べた。右島皮質の活動が自己意識情動と相関することから、自己顔認知に伴う自己意識情動の神経基盤として島が重要であることが判明した。

(2) 模倣

前年度までの検討で、Extrastriate Body Area(EBA) の活動が自他の動作が同じ時に(模倣/被模倣)、自他 の動作が異なるときに比べ高くなること(同一性効果) が判明し、EBA で自他の動作が比較されていることが 示唆された。EBA の機能をより詳細に検討するため agency detection & social contingency detection & それぞれ行う時の EBA の活動性を、同一被験者内で比 較可能な課題を開発し、健常者に適用して機能的 MRI 実験を行った。実験参加者は fMRI 撮像中、音声指示 に従って手指を動かす課題を行ない、その間、手指運 動の最中に事前に撮影した自己動作または他者動作が 視覚フィードバックとして呈示された。視覚フィード バックは動作の内容 (一致、不一致) と呈示のタイミン グ(遅延なし、遅延あり)を制御した。その結果、EBA はいずれの場合でも同一性効果を示したが、左下前頭 葉の活動は社会的文脈を反映していた。このことから、 mirror neuron system を形成するこれらの領域は、自 他区別において機能的階層を形成しているものと考え られた。

(3) 向社会行動に関わる心の理論と共感

共感と温情効果の間の関係を調べるため、男女の被験者2人が他の男女の2人とボールを仮想的にトスし合うタスク (cyberball task)を課し、異性の一人がトスから排斥される状況を実験的操作により作り出した。共感が親密度によることに着目し、fMRI実験参加者として交際者を選定した。交際相手でも見知らぬ人でも、排斥されている相手へのトスが増えるとともに、線条体の有意な活動が見られることを確認した。気遣い行動中の線条体の活動は、親密者では感情的共感尺度と、非親密者では認知的共感尺度と相関した。このことから、向社会行動がその行為に伴うポジティブな感情(温情効果)により生起すること、温情効果が報酬系の一部である線条体の活動で表象され、その程度は共感と正相関することが明らかとなった。

(4) 顔表情処理の発達

乳幼児における顔認知の神経基盤を、脳波よりも脳神経活動の空間的な定位に優れる NIRS を用いて検討した。アルチンボルド画像 (正立像では顔に見えるが倒立像

では顔に見えないだまし絵)を提示し、選好注視法および近赤外分光法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) によって検討した。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 (つまり倒立のアルチンボルド画像よりも注視時間が有意に長かった)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。生後 7-8 ヶ月児において、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。このことから、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た。

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

(1) 2個体間の相互作用の定量

向かい合う二者の体動を同時計測する複数個体計測システムを開発し、これを用いて収集したデータに多変数自己回帰モデルに依拠した時系列解析手法 (Akaike Causality) を適用することにより、アイコンタクトによる他者との"絆"を定量計測する手法を開発した。そのパラメータが自閉症傾向を表す autism spectrum quotient(AQ) の値と相関することから、他者との同調性のバイオマーカー候補となりうると考えられた。さらに、同システムを用いて対戦ゲームを行っている2者を視覚聴覚的に記録したデータに、社会能力を定量するための行動分析手法 (かかわり指標) のフルバージョンと短縮バージョンを適用し、短縮バージョンが実用に耐えうることを実証した。

(2) 2 個体同時計測 MRI システムによる共同注意の神 経基盤解明

共同注意の神経基盤を明らかにするために、眼球計測機能を含む2個体同時計測MRIシステムを用いて脳機能計測を行った。共同注意課題の遂行により、アイコンタクト中の"脳活動共鳴"はmirror neuron system (MNS)として知られる領域の前方、特に右下前頭葉へ進展し、この右下前頭葉における共鳴は被験者ペア特異的で課題特異的であり、なおかつ共同注意課題により賦活する領域であった。このことから右下前頭葉は自他の注意共有とその記憶形成に関与すると考えられた。

(3) 複数個体同時脳機能計測の簡易化

神経活動計測のポータブル化を視野にいれて脳波計 測を MRI 計測と同時に行うシステムを導入し、dual EEG-fMRI を施行した。

- 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) 東京大学精神科と共同で、顔表情による相互模倣課題を用いた機能的 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した。より広汎な精神疾患に適用可能な Social Brain Markerを開発する目的で、安静時脳機能画像 (resting-state fMRI) を使用する可能性について検討を行った。
- (2) 大阪大学社会経済研究所と共同で、価値を序数で評価する条件(上限あり)と基数で評価する条件(上限無し)を含む機能的 MRI 課題を考案し、MRI データを生理学研究所において収集し、主観効用(幸福度)の神経基盤を明らかにした。
- (3) 大阪バイオサイエンス研究所と共同で、匂い物質を用いた情動反応の神経基盤解析の準備として、ヒトを対象とした機能的 MRI を実施した。恐怖に伴う末梢体温変化の神経基盤は明らかにするために、恐怖映画視聴時の末梢体温変化を計測しつつ脳血流変化を機能的 MRI で計測し、自然風景映画視聴時のそれと対比するという課題を設計した。恐怖に伴う体温変動は扁桃体から前部帯状回への機能的結合により表象されることがわかった。

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

[目的]

「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 (BMI 技術)」は慶應義塾大学の里宇明元教授が拠点長となり、大阪大学 吉峰俊樹教授代表のグループの「BMI を用いた運動・コミュニケーション機能の代替」が本年度 (2013(平成 25) 年度)11 月に採択され、生理学研究所の西村幸男准教授のグループが、その分担機関として研究に参加することとなった。

本研究課題では医工連携と基礎臨床連携により、低侵襲・非侵襲 BMI 技術を応用した運動・コミュニケーション機能を代替するための機器・技術・システムの開発し、その技術を用いて動物実験による前臨床試験・臨床試験を行い臨床応用につなげる。更に技術開発の過程で得られるデータの解析により、脳情報処理過程・

神経疾患の病態生理を解明し、脳科学の進歩に貢献する。生理学研究所では「BMIによる運動・感覚の双方向性機能再建」を担当する。

[進捗状況]

2013(平成 25) 年 12 月から新規に本研究課題がスタートした。双方向性機能再建を実証するための運動・体性感覚麻痺モデルサルを開発する目的で、外科的に前脈絡叢動脈を結紮し、脳梗塞モデルを作成した。その結果、脳梗塞モデルサルは梗塞の反対側の顔を含む上下肢の運動麻痺を呈した。同様に体性感覚も減弱していた。双方向性機能再建を達成するための、体性感覚電気刺激システムを開発し、ベンチ上でテストした。

21.3 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、2013(平成25)年度より事務局は公募に決められることとなり、生理学研究所として応募して採択された。今年度は以下の業務を実施した。

●内部向け会議の運営

- ・ MRI プロトコール会議 (2013.5.9 東京)
- · 第 11 回運営委員会 (2013.5.16 東京)
- 2013(平成 25) 年度脳プロ成果報告会 (2013.11.4-6 東京)
- · 第 12 回運営委員会 (2013.11.5 東京)
- ・ 新規課題 (BMI 技術・霊長類モデル) キックオフ会議
- ●外部向け行事の開催

<研究者向け>

- 第54回日本神経学会学術大会 アカデミア展示 (2013.5.29-6.1 東京)
- 第54回日本神経学会学術大会 ホットトピックス 「BMI の神経疾患治療への応用」(2013.5.31 東京)
- ・生命倫理課題 第1回研究倫理ワークショップ (2013.5.31 東京)
- Neuro2013 教育講演「精神疾患の双方向性トランスレーショナル研究 ~Bridging the gap between bench and bedside~」(2013.6.22 京都)
- 第11回世界生物学的精神医学会国際会議 アカデミア展示 (2013.6.23-27 京都)
- ・ 2013(平成 25) 年度包括脳ネットワーク 夏のワーク

- ショップ アカデミア展示 (2013.8.29-9.1 名古屋)
- ・生命倫理課題 第2回研究倫理ワークショップ (2013.8.30 名古屋)
- ・ 脳科学研究戦略推進プログラム・包括脳合同企画「生活習慣脳 生涯に亘る脳と心の健康のために-」(2013.8.31 名古屋)
- 第36回日本分子生物学会年会 アカデミア展示 (2013.12.3-6 神戸)
 - <一般向け>
- ・第 11 回世界生物学的精神医学会国際会議 市民公開 講座「自閉症スペクトラムについてわかっていること 今後わかる必要があること」(2013.6.27 京都)
- 第7回サイエンスカフェ「考える魚の脳を見る 行動と神経活動を可視化する-」(2013.7.7 東京)
- 公開シンポジウム in NAGOYA「分子が生み出す心 のしくみ ~最新テクノロジーから脳機能を司る分 子・遺伝子に迫る~」(2013.9.14 名古屋)
- ・第8回サイエンスカフェ「私たちはどのようにして「決める」のか -意思決定の脳内メカニズムを探る-」(2013.10.19大阪)
- ・ サイエンスアゴラ 2013 ブース出展「脳科学を支える ニッポンの技術」(2013.11.9-10 東京)
- ・ 出張授業「動く細胞たちが織りなす脳の形づくり」 (2013.11.19 東京)
- ・第6回公開シンポジウム「つながりの脳科学」 (2014.2.1 東京)
- ・第9回サイエンスカフェ「柔軟な脳のしくみを探る~神経と神経のつなぎ目:シナプスの不思議~」(2014.3.11 横浜)

●冊子物発行

- ニューズレター・第6号 (2013.5)
- · 成果報告書 課題A · B (2013.6)
- · 成果報告書 課題C (2013.6)
- ・ 第5回公開シンポジウム報告書 (2013.9)
- ・ ニューズレター・第7号 (2013.9)
- ・ ニューズレター・第8号 (2013.11)
- · 公開シンポジウム in NAGOYA 報告書 (2014.2)
- ・ ニューズレター・第9号 (2014.2)
- ●ホームページの維持・管理、更新
- ●特許に関する取組の支援
- ●成果発表 (プレスリリース) に関する支援 (17 件)

22 革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)

今年度(2013年度)より、生理学研究所は、革新的イノベーション創出プログラム (Center of Innovation Science and Technology based Radical Innovation and Entrepreneurship Program; COI STREAM) にサテライト拠点として参加することとなった。本プログラムへの参加が契機となり、生理学研究所の学術的成果が産業界に提供されて活用されることが期待される。

22.1 COI STREAM の概要

本プログラムは、現在潜在している将来社会のニーズから導き出されるあるべき社会の姿、暮らしの在り方 ("ビジョン")を設定し、このビジョンを基に 10 年後を見通した革新的な研究開発課題を特定した上で、企業だけでは実現できない革新的なイノベーションを産学連携で実現することを目指したものである。このプログラムは、文部科学省科学技術・学術政策局のプログラムであり、科学技術振興機構 (JST) を通して実施される*10。 ビジョンには次の3つが設定された。

ビジョン1:少子高齢化先進国としての持続性確保

コンセプト function(Medical health, Mental health, Motivation, Sports, Food, Ties) = Happiness ⇒ 健全な心身の実現及び自己実現による安寧ビジョン2:豊かな生活環境の構築(繁栄し、尊敬される国へ)

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

ビジョン3:活気ある持続可能な社会の構築

コンセプト function(Personalization, Resilience, Sustainability, Functionalization, Flexibility) - Waste ⇒ 多様・分散・無駄の徹底的排除による持続的新生活システムの実現

本プログラムの公募は、2013 年 6 月から 8 月にかけて行われ、10 月に 12 拠点、14 トライアル拠点、16 サテライト拠点の採択が発表された。公募の段階では、予算規模は 1 件あたり 10 億円 × 9 年間とされていた。

22.2 応募に至った経緯

NTT データ経営研究所は、IT の活用を得意とするコンサルティング会社であり、以前より脳科学の産業応用に注目し*11、応用脳科学コンソーシアム (Consortium for Applied Neuroscience, CAN)を立ち上げて、産学の連携に取り組んでいる。生理学研究所の研究者の多くがCAN に講師として関与していたことから、企業と大学が共同で応募する COI STREAM に、NTTデータ経営研究所と生理学研究所が組んで、横浜国立大学(「感性脳情報科学」研究拠点)、岩手医科大学、島根大学医学部とともに、ビジョン 2 に "心の豊かさと健やかさを目指す Smart Harmonic Innovation"を課題名として応募することとなった。

22.3 審査結果

審査の結果、NTT データ経営研究所・生理学研究所 チームは、マツダ・広島大学チームの"精神的価値が 成長する感性イノベーション拠点 (以下、感性イノベー ション拠点)"のサテライトとして採択された。感性イ ノベーション拠点は、プロジェクトリーダーが農沢隆 秀マツダ技術研究所長、リサーチリーダーが山脇成人 教授 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院、精神科) で あり、感性を定量化することにより、従来、勘に頼って いた製品開発をより効率的に行おうとするものである。 具体的なターゲットの一つは、ワクワク感のある車づ くりである。感性イノベーション拠点には、NTT・生 理研のサテライト拠点の他に、浜松ホトニクス、静岡 大学、浜松医科大学、光産業創成大学院大学がチーム となった"時空を超えて光を自由に操り豊かな持続的 社会を実現する光創起イノベーション研究拠点"がサ テライト拠点として採択された。年間予算はサテライ ト拠点を含めて全体で5億円となった。

22.4 その後の活動、および今後の方針

生理学研究所では、感覚の可視化を進めることとし、 伊佐研究室、小松研究室、柿木研究室、定藤研究室がこ

 $^{^{*10}~\}mathrm{http://www.jst.go.jp/coi/}$

^{*11} 萩原一平 "脳科学がビジネスを変える – ニューロ・イノベーションへの挑戦" 日本経済新聞出版社, 2013

のプログラムを推進することとなった。これまでに特にマツダの技術者との意見交換が行われている。その他の企業との連携は、NTTデータ経営研を通して拡大していく予定である。

企業との共同研究で留意しなくてはならないことの一つに、秘密保守と知的財産の取扱である。特に複数の企業が関係する場合、秘密保守をどのように行なうかは重要な問題である。文書として秘密保守を契約することが先ず重要であるが、具体的にどのように実行して行くかは、討論や共同研究を行いながらその度に

秘密事項の取扱を確認し、実例を積み重ねて行く必要があると思われる。

学術研究を行っている生理研の研究者と企業の研究者とは、目的とするところが異なっており、共同研究を行うことは必ずしも容易ではない。一方、国の政策として国立大学・大学共同利用機関は産業界のイノベーションへの協力を求められている。今回、NTTデータ経営研というコンサルティング会社と連携することにより、生理研の有する様々な研究成果や測定技術を効率的に産業界に提供することができると期待される。

第 II 部 所外専門委員による外部評価

1 発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の評価

1.1 Marc A. Sommer 教授 (Duke University, USA)

Introduction

I am pleased to submit this external review of Professor Tadashi Isa's laboratory. I am an Associate Professor at Duke University in the United States, where I oversee a laboratory that studies circuits in the primate brain for vision, cognition, and movement. I have known Dr. Isa by reputation, and followed his publications closely, for my entire career (PhD in 1995; Faculty position since 2004). It was an honor to visit his laboratory in October, 2013, to tour his facilities, talk with him and his scientific personnel, and learn about the details of his program. It is clear to me that, during the past 5 years, Dr. Isa's research program has expanded into exciting directions. His current research program builds logically on his prior successes while incorporating the latest technologies. Particularly impressive is his ability to tackle complex questions of systems neuroscience using a masterful combination of approaches from genetic manipulation, to electrophysiological documentation of neuronal signals, to biomedical engineering. Compared with laboratories in the USA, Dr. Isa's group is at the top level; I cannot think of another systems neuroscience laboratory in the world, in fact, with such an impressive combination of depth and breadth.

Research Overview

The big question that Dr. Isa has been trying to answer is, "How does the primate brain generate highly precise movements?" He focuses on the two modalities of action that, taken together, set primates apart from other animals and contribute to their ecological success: their rapid eye movements ("saccades") and their dexterous digit (finger/thumb) movements. The saccadic and digit movement systems are widespread in the brain but depend critically on two structures that Dr. Isa focuses his re-

search on. For the saccadic eye movement system, the crucial structure is the superior colliculus (SC). For the digit movement system, it is the primary motor cortex (M1). Dr. Isa's research in the early 2000's probed the fundamental circuits and functions of the SC and M1. Since 2009, his research has built on that foundation, to examine the SC and M1 in the context of larger circuits. Specifically, Dr. Isa and his scientific personnel are studying the inputs and outputs of the SC and M1 and examining how the areas contribute to higher level behavior. As the culmination of these studies, Dr. Isa's laboratory is now asking the questions that are most compelling to society at large: how can we use our knowledge from basic research to help patients who suffer from impaired visual, oculomotor, psychiatric, or motor functions?

Circuits for Eye Movements

In my own field – the study of vision, cognition, and eye movements - Dr. Isa is best known as a leader in the study of SC function. He was a pioneer in taking a more reductionist approach to investigating the SC. Whereas his peers examined neuronal activity in the SC using extracellular recordings and manipulations in vivo, Dr. Isa designed novel methods for parsing the microcircuitry of the structure in vitro. With an interdisciplinary approach that includes anatomical tracing, optical imaging, electrophysiology, and genetics, his laboratory has revealed the structural basis for interactions between the layers within the SC as well as the spatiotemporal dynamics of signal transformations within and between those layers. During the past several years, Dr. Isa's group has advanced this work into a more sophisticated realm, asking the provocative, circuit-specific question, "What can the SC do by itself?" Answering that question would have important implications for understanding what the SC does in conjunction

with the areas with which it connects. As usual for Dr. Isa, his approach to answering the question involves multi-scale techniques, from in vitro slice work to whole-animal and human subject behavioral experiments. In the slice preparation, Dr. Isa is using novel genetic methods for identifying inhibitory (GABA-ergic) neurons in the living tissue, and documenting the spatiotemporal interplay between those neurons and surrounding microcircuits during stimulation that mimics the events that occur in vivo. At the behavioral level, Dr. Isa is testing what happens when the circuit that natural dominates visual processing, the retino-geniculo-striate pathway, is destroyed by injury at the striate (primary visual cortex) level. After such injury, Dr. Isa and other researchers have shown that residual visuomotor abilities often remain. These abilities, collectively known as "blindsight", are almost certain to depend critically on the SC. Dr. Isa and his colleagues are examining monkey models of blindsight, as well as human patients, to document the extent of these putative SC-mediated abilities and how they can be enhanced by various forms of training including classical and operant conditioning. This highly innovative approach to studying cortically blind patients could lead to new approaches for combining brain-machine interface technology with sensorimotor rehabilitation training to help optimize residual vision.

Circuits for Dexterity

While Dr. Isa's work on the visual and eye movement systems are impressive, in my opinion his studies on dexterous digit movements (fine scale reaching and grasping movements of the hand) are even more important. This work has the potential to revolutionize both our understanding of the basic circuits that mediate hand movements, and our ability to convert that knowledge into tools for improving the quality of life for motor-disabled patients. The range of techniques that Dr. Isa employs in his studies on motor control is astonishing; I can think of no other laboratory in the world that uses such a broad span of methodologies, from genetic, to anatomical, to

electrophysiological, to pharmacological, culminating in the development of cutting-edge prosthetics for both research and assistive purposes. Since 2009, Dr. Isa's group has focused on the connections between the hand area of M1 and the muscles that control precision grip via the digits. Those connections run through circuits of the spine, so the examination of corticospinal tract structure and function has been central to Dr. Isa's new experiments. A main distinction is between the projections that run directly from M1 neurons to motor neurons that control muscles, and the projections that run from M1 indirectly to motor neurons via a spinal relay that consists of propriospinal neurons (PNs). In a highly influential study published in Nature (Kinoshita et al. 2012), Dr. Isa's group used genetic techniques in an ingenious way that is beyond the scope of what I can describe here. Suffice to say, however, that they demonstrated conclusively that the indirect, PN-mediated pathway is critical for adaptive plasticity of precision grip after spinal cord injury. The results have far-reaching implications for the treatment of spinal cord injury and the development of new brain-machine interfaces that are modeled on the circuits of normal, and adapted, corticospinal tracts. In addition to this spinal-focused approach, Dr. Isa's group is performing novel experiments that combine whole-brain imaging (positron emission tomography, PET) with invasive pharmacological manipulation to understand the extent, and characteristics, of cerebral cortical plasticity after spinal cord injury and during subsequent adaptive recovery. They plan to extend this direction of research into studying the circuits and behaviors that support normal motor function, including motivation and reward networks. Moreover, they are working on elegant biomedical engineering techniques for helping patients. Clearly, it will take a large-scale synthesis of all of these levels of research - from spinal studies to brain-machine interface design – to solve the problem of how to get paralyzed patients moving again, but Dr. Isa's laboratory is uniquely qualified to tackle that problem at every single level, rather than with the piecemeal approach of most other motor control laboratories.

Conclusion

Dr. Isa continues to run an energetic, highly productive laboratory that is both well-grounded in basic research and visionary in its plans for applying that research. During the past several years, he and his scientific personnel have published prolifically, in the highest-tier international journals. From my visit to his facilities, I believe that his work could be even more productive if he could be offered more space. Dr. Isa seems to be highly efficient in motivating

his personnel to perform as many experiments as possible, but the consequence of this productivity is that his rooms are packed from wall to wall with experimental rigs and supporting equipment such as computers, microscopes, etc. Dr. Isa is both well established in the field of systems neuroscience and, remarkably, still well into his upward trajectory of success. I do not foresee him reaching a plateau any time soon. I recommend with highest enthusiasm that his laboratory be supported to the fullest extent possible.

(和訳)

序

伊佐正教授の研究室の外部評価をお送りします。私 は米国デューク大学の准教授で、視覚、認知、運動に 関わる霊長類脳の神経回路を研究する研究室を主宰し ています。私は伊佐教授の評判を知っており、私の全 経歴(1995年に博士号、2004年からファカルティに 就いています)を通じて伊佐教授の発表論文を詳しく フォローしてきました。2013年10月に伊佐教授の研 究室を訪問し、施設を見学し、伊佐教授とその共同研 究者と話をし、その研究計画の詳細について知ること ができたのは名誉なことでした。特に印象的だったの は、伊佐教授がシステム神経科学の複雑な問題に対し て、遺伝子操作から神経信号の電気生理学的記録・解 析、そして医工学的なアプローチを上手く組み合わせ て取り組む能力でした。米国の研究室と比べても伊佐 教授のグループはトップレベルにあります。実際、世 界中のシステム神経科学の研究室で、このような深さ と幅広さをもって研究を行っている研究室を他に私は 知りません。

研究の概要

伊佐教授が答えようとしている大きなクエスチョンは「霊長類の脳がどのようにして高度に正確な運動を生成できるのか」という問題です。彼は霊長類を他の動物種と明確に分かち、かつ霊長類の生態学的な成功に貢献している2種類の行動、すなわち急速眼球運動(サッケード)と手指の巧緻運動に注目しています。サッケード運動と手指の巧緻運動を制御するシステムは脳全体に広く分布していますが、特に伊佐教授が研

究で注目している2つの脳の構造に強く依存しています。サッケード運動について、それは上丘であり、手指の運動については、それは一次運動野(M1)です。伊佐教授は2000年代前半の研究で、上丘と一次運動野の基本的な回路と機能を明らかにしました。2009年以降の彼の研究はその基盤の上に築かれ、大規模回路という文脈で上丘と一次運動野を調べています。特に、伊佐教授とその共同研究者達は上丘と一次運動野の入出力を研究し、これらが、より高次な行動にどのように寄与しているかを調べています。伊佐教授の研究室は、現在社会一般に対して最も重要な課題、すなわち、我々がどのようにして基礎研究の知識を視覚や眼球運動、精神機能、運動機能に障害をかかえる患者を助けるために用いることができるのかという問いに対する答えを追究しています。

眼球運動に関する回路

私自身の研究分野一視覚、認知、眼球運動一において、伊佐教授は、上丘の機能研究のリーダーとして最もよく知られています。彼は上丘を研究する上でより還元論的な手法をとったパイオニアでした。同じ分野の他の研究者達がインビボで細胞外活動記録法や機能操作法を用いて上丘の神経活動を調べる一方で、伊佐教授はインビトロでその構造の微細回路を調べる新しい方法をデザインしました。神経解剖学的トレーシング、光学的イメージング、電気生理学と分子遺伝学的手法を含む多様な方法論を組み合わせたアプローチによって彼の研究室は、上丘内の異なる層の間の相互作用の構造基盤を明らかにしただけでなく、これらの層

内および層間の信号変換の時空間的ダイナミクスを明 らかにしました。過去数年の間、伊佐教授らのグルー プはより洗練された研究領域、つまりより挑戦的な「上 丘はそれ自体で何ができるのか?」という問いに答え るべく研究を進展させてきました。この問題に答える ことは、上丘が、連結している脳領域との共同作業で 何をしているのかを理解するために重要な意味を持つ でしょう。伊佐教授の常として、この問題に答えるた めの彼は、スライスから個体としての動物やヒトの行 動実験までの多重のスケールの技術を用いてアプロー チします。スライス標本においては、伊佐教授は生体 標本において GABA 作動性の抑制性ニューロンを同 定する分子遺伝学的方法を用い、インビボで起きてい る出来事に対応するような刺激を与えた際のこれらの ニューロンと周囲の微小回路との時空間的な相互作用 を明らかにしています。行動レベルの研究では、伊佐 教授は自然な状態で優位に機能している視覚経路であ る網膜一外側膝状体一線条体皮質経路が、皮質レベル で破壊された場合に何が起きるかを調べています。こ のような損傷の後でも、伊佐教授や他の研究者達は視 覚運動機能が残存していることを示してきました。こ れらの能力はまとめて「盲視」と呼ばれていますが、そ れはほとんど確実に上丘の機能に依存するとされてい ます。伊佐教授とその共同研究者たちは、ヒトの患者 だけでなく、盲視のサルモデルも用いて、これらの上 丘を介するであろうと考えられる機能の範囲を記述し、 これらが古典的条件付けやオペラント条件付けを含む 様々な訓練によって機能強化されるかを調べています。 この皮質盲の患者を調べるための高度にイノベーティ ブなアプローチは、残存視覚機能を適切に作動させる ための感覚運動リハビリテーション訓練を伴うブレイ ン・マシン・インターフェースと組み合わせる新しい アプローチへつなげることも可能と思われます。

手指の巧緻運動を制御する回路

伊佐教授の視覚と眼球運動系に関する研究も印象的ですが、私は、彼の手指の巧緻運動(手の到達把持運動の細やかな制御)はより重要だと思います。この研究は手指の運動を媒介する基本的な神経回路についての我々の理解を根底的に変え、さらのこの知識によって我々は運動障碍のある患者の生活の質を改善するための道具の開発につなげる可能性があります。伊佐教授が運動制御に関する研究において用いる技術の範囲は驚異的です。私は世界の他のどこの研究室でも、分子

遺伝学、解剖学から電気生理、薬理学、そして研究と補 助的な目的で用いるための最先端の神経補綴技術開発 という、このような広い範囲の方法論を用いている研究 室を思い当りません。2009年以降、伊佐教授のグルー プは M1 の手の領域から指の精密把時運動を制御する 筋に至る経路に注目してきました。これらの結合は脊 髄の回路を通して繋がっています。従って、皮質脊髄路 の構造と機能を調べることが伊佐教授の新しい実験の 中心的課題でした。M1 から筋を制御する運動ニュー ロンへの直接投射経路と M1 から脊髄固有ニューロ ンによって構成される脊髄内によって中継される間接 的な投射経路の間には違いがあります。Nature 誌に 発表された非常に影響力の強い研究 (Kinoshita et al. 2012) において、伊佐教授らのグループは分子遺伝学 的な技術を、私がここで書くことができる範囲を遥か に超えた巧妙さをもって用いました。このことは、彼 らは脊髄損傷後の精密把持運動の適応的機能回復に脊 髄固有ニューロンを介する間接経路が重要であること を明確に証明したことを挙げるだけでも十分でしょう。 この成果は脊髄損傷の治療、さらには正常及び学習に よって変化した皮質脊髄路の回路に対して設計される 新しいブレイン・マシン・インターフェースの開発に 対して大きな意味を持っています。この脊髄の焦点を 当てた研究に加えて、伊佐教授のグループは脊髄損傷 後とそれに引き続く適応的機能回復過程での大脳皮質 の可塑性の範囲と特性を理解するために、全脳イメー ジング技術(陽電子断層撮影装置)を侵襲的な薬理学 的機能操作実験と組み合わせる新しい研究を行ってい ます。彼らがこの方向性の研究を正常な運動機能から モチベーションや報酬回路の基盤となる神経回路と行 動の研究に広げようとしています。さらに彼らは患者 を助けるための洗練された医工学的技術の開発にも取 り組んでいます。どのようにして麻痺した患者が再度 身体を動かすことができるようにするかという問題を 解決するためには、脊髄研究からブレインマシンイン ターフェースの設計といったこれら全てのレベルの研 究を、大規模に融合させる必要が明らかにあります。 しかし、伊佐教授の研究室は、他のほとんど全ての運動 制御研究を行っている研究室のような個別のアプロー チだけではなく、全ての個別のレベルにおいてこの問 題に取り組む能力を極めてユニークに有しています。

結論

伊佐教授は、大変しっかりと基礎研究に根差しつつ、

そのプランを応用に活かす展望を持つエネルギッシュで非常に生産性の高い研究室を運営し続けています。過去数年間の間に彼とその共同研究者たちは、最も評価の高い国際誌に、大変豊富な研究成果を発表してきました。彼の研究施設を訪問した経験から、彼の研究はもしより広いスペースが提供されればさらに一層高い生産性を発揮するようになると私は確信します。伊佐教授が彼の共同研究者をして可能な限り多くの実験をするように動機づけを与えることに大変長けている

ように見えます。しかし、この生産性の高さの結果として、彼の部屋は壁から壁まで実験装置やコンピューター、顕微鏡といった支援施設であふれかえっています。伊佐教授はシステム神経科学の研究領域において十分に名声を確立しているだけでなく、顕著なことに、さらに一層の成功の上昇軌道に乗っています。私は彼がすぐに定常状態に至るとは思えません。私は最大級の熱烈さをもって、彼の研究室を最大級にサポートすることを推奨します。

1.2 坂上雅道 教授 (玉川大学脳科学研究所)

伊佐正研究室、サイトビジット報告書

2013年10月24日、認知行動発達機構研究部門の 伊佐正教授の研究室を訪れ、サイトビジットを行った。 経済産業省 Innovative Technologies 2013 特別賞の授 賞式で欠席した西村幸男准教授とその大学院生を除く ほぼ全員の研究スタッフ・大学院生から話を聞くこと ができた。全体の印象としては、現代の基礎神経科学 の重要な問題(神経機能回復、視覚意識、運動出力のマ イクロサーキット)を最先端の技術を駆使して精力的 に研究しており、1研究室としては世界トップクラス の業績をあげていると感じた。これは、伊佐教授の並 外れた能力とリーダーシップのみならず、准教授、助 教クラスに、すぐれた人材を配していることが理由で あると考えられる。加えて、伊佐教授の知名度と信用 により、世界トップクラスの研究室との間で、実質的 に機能している共同研究が行われており、このことは、 新技術の早期の導入と研究の質の高いレベルでの維持 に貢献している。実験環境としても、業績に比べて決 して広いとはいえない実験スペースを、工夫して、極 めて有効に利用している。以下、伊佐研究室の研究活 動についてと研究室運営について、私が感じたところ を報告する。

<研究活動>

伊佐研究室の主な研究テーマは、①神経機能回復、② 視覚意識(盲視)、③運動出力のマイクロサーキットで ある。①; 昨年 Nature に発表された脊髄回路におけ るウイルスの二重感染実験は、ウイルスを使って特定 回路の遮断を行い、それに伴う機能変化をマカク類の サルで観察した世界初めての研究であり、脊髄回路の 研究にとどまらず、神経科学の新しい方向性を実証的 に示したという意味で、神経科学研究全体に極めて大 きなインパクトを与えた。また、脊髄損傷後の機能回 復における大脳皮質の可塑的変化を、サルを使って示 した研究は、PET なども用いたオリジナリティーの高 い研究である。運動関連領域以外の脳部位(たとえば、 報酬系)の関与も視野に入れた研究は、スケールが大 きく、今後の発展が楽しみなプロジェクトである。さ らに、これらの基礎的理解をベースにして、脊髄損傷 患者の機能回復につながる応用研究も質の高いレベル で行われており、着実に成果を出しつつある。②; V1 損傷ザルを使った盲視 (blind sight) の研究でユニーク な発見を世界に発信している。意識という、脳科学で 最も重要かつ困難な問題に真正面から取り組む姿勢は、 すぐに成果を求める最近の神経科学研究の傾向に流さ れず、極めて評価できる。ただ、意識に関わる様々な現 象の神経科学的エビデンスを積み重ねていくという意 味では評価できるが、果たしてこのような方法だけで 意識の脳科学的メカニズムの解明が可能なのか、熟考 する必要があろう。その意味で、強制選択課題に加え た刺激検出課題の採用は、この研究の新しい展開であ り、盲視領域に提示された刺激を使った二次条件付け の研究も興味深い。2013年度に着任した小川特任助教 は、これまでにも刺激の salience に関してユニークな 研究を行っており、新しい光技術を駆使して高次機能 の解明を目指している小川特任助教のような人材の研 究への参加は、その展開が大いに期待できる。③;他 の二つのテーマに比べて、斬新さにはかけるが、伊佐 教授が長年にわたって築いてきた蓄積に2光子技術に よる新しい展開をはかろうとしたものであり、脊髄回 路のウイルス技術と合わせて、極めて興味深い。精緻 な実験ゆえに、計算理論的視点の導入なども有効であ ろう。

<研究室運営>

伊佐教授から研究室の組織についての説明を受け、研 究スタッフ・大学院生とも個別に話をする機会もあっ た。多岐にわたる研究テーマにもかかわらず、研究室 メンバーが、それぞれの役割を良く理解しており、着 実に研究を進めているという印象であった。国内・国 外の研究室との共同研究も、若手メンバーにとって得 難い国際経験の場となっており、名前だけの共同研究 ではなく、実質的、有効に機能している。ただ、この ことは、いくつかの問題に繋がっているようにも思わ れる。ひとつは、ポスドク・学生の指導に割く伊佐教 授の時間の問題である。伊佐教授は、生理研以外にも、 コミュニティーの中で多くの重要な役割を果たしてい る。共同研究のための出張も多い。彼らの研究の相談・ 指導に十分な時間がとれるのだろうか? 実際、ポスド ク・学生とのインタビューで、このことに触れる者も あった。ふたつめの懸念は、伊佐研究室がカバーする

研究領域の広さである。伊佐研究室としては、カバーする研究領域が広いからと言って、それぞれの研究のクオリティは、決して落ちていない。しかし、ポスドク・学生の中には、研究室内の異なるテーマの研究を行う研究者との、研究に関わる会話が深まらないということを話す者もいた。研究室内で互いの研究について話し合い自分の専門領域以外の知識を深めていくことは、若手研究者にとって得るものが多いはずである。それを目的とするセミナーなどを開くことを考えても良いのではないだろうか? 生理学研究所の場合、他にも生理学に関係する多くの部門があり、若手の中には部門横断的な研究会などを自主的に開いているという声もあった。

最後に、優秀な若手研究者の在籍期間の長期化につ

いての懸念である。他では得難い研究環境のため、逆に若手研究者が独立する機会を逸している可能性はないだろうか? 熟練と長い研究期間を必要とするシステム神経科学においては、研究テーマが一致する優秀な研究者の長期在籍は、伊佐研究室全体としては業績の向上に繋がるが、若手研究者にとって、そのことが次の就職の障害になることがあるかもしれない。現在、生理学研究所では昇進について制約が多いようだが、優秀な研究者については、腰を落ち着けた長期プロジェクトのためにも、現在の制限を撤廃することも検討してよいのではないかと思われる(特に准教授から教授への昇進)。

(2013年12月31日)

1.3 西条 寿夫 教授 (富山大学大学院医学薬学研究部)

平成 25 年 10 月 24 日に生理学研究所認知行動発達機構研究部門を、外部評価委員として訪問し、伊佐正教授、吉田正俊助教および小川正晃特任助教をはじめ、3 人の研究員(渡辺秀典、加藤利佳子、笠井昌俊)と1 名の大学院生(澤田真寛:出張中の西村幸男准教授の代理)からこれまでの研究成果と、今後の研究展開について説明を受けた。本研究室では、1)巧緻運動の制御に関与する神経回路の基本構造と機能ならびに同神経回路の損傷後の機能代償機構に関する研究、および2)後頭葉を介さない皮質下視覚経路(網膜-上丘系)の機能解明を行なっている。以下に、同研究室における研究の概要と私見を述べさせて頂く。

1. 巧緻運動の制御機構

伊佐研では、サルにおいてもネコと同様に、皮質脊髄路(錐体路)だけでなく、皮質脊髄路から頚髄の脊髄固有ニューロン (C3-C4 PNs) を介して脊髄前角運動ニューロンに至る 2 シナプス性のバイパス経路が存在することを明らかにしている。この C3-C4 脊髄固有ニューロンを介する経路の機能を明らかにするため、サルを用いて頚髄レベルで皮質脊髄路のみを選択的に遮断した。したがってこの手術後、サルは、C3-C4 脊髄固有ニューロンを介した経路により運動を制御することになる。この損傷サルを用いて、手指で小さな餌を摘んで獲得するという巧緻性運動機能を調べた結果、切断後 1-3 週間で小さなものをつまむことが可能になり、1-3 ヶ月でほぼ完全に回復することを報告した。

ついで、同研究室では、本研究結果において明らかになった C3-C4 脊髄固有ニューロンの機能を、健常サルを用いて詳細に解明するため、ウイルスベクター二重感染法を用い、Tet-ON システムをサルに応用する遺伝子工学的手法を開発している。本 Tet-ON システムでは、テトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリンをサルが摂取すると、二重感染した脊髄固有ニューロンにおいて一方のベクターのプロモーター領域に存在する TRE (tetracycline responsive element) に他方のベクター由来のテトラサイクリン依存性転写調節因子(rtTA) が結合することにより遺伝子の発現 (enhanced Tetanus Neurotoxin, eTeNT) が誘導される。以上の過程により、サルがドキシサイクリンを摂取している間のみ脊髄固有ニューロンのシナプス伝達をブロックする。

本方法を用いて 健常サルをテストした結果、ドキシサイクリンの摂取開始後 2-5 日目において手指の巧緻性運動が障害されることが判明した。本研究結果は、霊長類のように遺伝子改変が非常に困難である動物種においても遺伝子操作による神経回路の選択的操作を可能にしたという点で、国際的にも注目され、2012 年度に Nature 誌に掲載されたが、伊佐教授は平成 25 年度の文部科学大臣表彰(科学技術部門)を受賞している。

さらに、同皮質脊髄路の損傷モデルを用いて、PET を用いた脳機能イメージングを行った。手指の運動回 復がまだ完全ではない術後一ヶ月(回復早期)におけ る測定では、第一次運動野の活動が両側で増大したが、 完全に回復した術後三ヶ月(回復後期)では、切断反対 側の第一次運動野と両側の腹側運動損野の活動が増大 した。したがって、これらの領域が 皮質脊髄路損傷後 の機能回復に貢献していることが示唆された。さらに、 損傷反対側の側坐核の活動も回復早期および後期にお いて増加していることが明らかになった。そこで第一 次運動野と側坐核の活動の相関を解析すると、損傷前 は両脳領域の間に相関性はないが、損傷後の機能回復 過程で両脳領域の活動が相関することが判明した。さ らに、側坐核だけでなく、第一次運動野と情動や動機 づけに関与する前部帯状回皮質および眼窩皮質との有 意な相関も明らかにされた。このような動機づけの中 枢と運動学習の中枢との相関は、モチベーションが機 能回復を促進する神経機構の神経生理学的な基盤をな すと考えられ、非常に興味深いデータである。

一方、BMI(ブレイン・マシン・インターフェイス)により、脊髄損傷による運動機能障害を回復させる基礎的研究も行なっている。本研究では、低侵襲性の硬膜下皮質脳波電極 (ECoG) から大脳皮質表面の皮質脳波を記録し、共同研究相手の ATR 脳情報研究所で開発された sparse logistic regression 法によるアルゴリズムを用いて皮質表面から記録された脳波より皮質深層の神経活動を推定する、さらにそれから筋活動および運動軌道を推定する BMI を構築することを目指している。そのため、まず多チャンネルの表面 ECoG 電極および多チャンネル皮質深部電極を麻酔下ラットの体性感覚野に設置し、皮質表面脳波および皮質内深部神経活動を同時記録して、皮質脳波から深部の神経活動を推定することを試みた。ついで、サルの一次運動野においても同様の同時記録を試み、皮質脳波からの

深部の神経活動の推定、ならびに腕の運動軌跡および筋電図の推定が可能であることを示した。さらに、実際にサルで実験的脳梗塞モデル(痙性麻痺)を作製し、上記研究で開発した BMI 装置を介して、運動皮質表面 ECoG チャンネルと手首を動かす筋肉を人工的に接続した。この BMI 装置の補助により、サルは数回のトレーニングを行なうと、表面脳波を随意的に制御することにより手首の運動を制御できるようになることが明らかになった。本方法は、痙性麻痺が起きた患者においても自身の意思で運動を行なうことを可能にする新しい手法であり、臨床的応用が大いに期待される。

2. 皮質下視覚経路 (網膜-上丘系) の機能解明

伊佐研ではこれまで、第一次視覚野の損傷により視 野欠損が生じている(見えていると意識できない)に も関わらず、同視野に呈示された物体に手を伸ばした り、眼を向けることができる盲視の神経機構を研究し てきた。この神経機構として、外国の他研究室の研究 では、網膜→外側膝状体→大脳皮質連合野という、後頭 葉をバイパスする経路が示唆されていた。一方、伊佐 研では、第一次視覚野の損傷サルにおいて、視野欠損 部に呈示された刺激にサッカードできることが盲視モ デルになることを示した後、同サルの上丘を不活化す ると、視野欠損部に呈示された刺激に対するサッカー ドが障害されることから、外側膝状体ではなく上丘が 盲視のバイパス経路として重要であることを明らかに した。さらに、同盲視サルでは、代償作用として視覚 刺激に対する上丘ニューロン応答が変化することが明 らかになった。また、盲視サルのサッカード様式を計 算論モデルに基づくサリエンシー・マップと比較しな がら詳細に検討した結果、盲視サルは画像の動き、明 るさ、色(赤-緑)の画像特徴を利用しているが、傾き の情報については、利用出来ないことが明らかになっ た。最近では、サルの同盲視モデルを用い、視野欠損 部に呈示された刺激を条件刺激として報酬との連合学 習が可能であることを報告している。

以上から上丘が盲視のバイパス経路として重要であ

ることが明らかになったが、上丘内の神経回路網についても研究を進めている。in vivo で麻酔下マウスの特定視野を1点あるいは2点刺激し、2光子レーザー顕微鏡とカルシウムイメージングにより上丘の活動を解析した結果、上丘ではサリエンシーの検出に適しているいわゆるメキシカンハット型の中心興奮ー周辺抑制の神経活動場が形成されることが明らかにされている。この第二のテーマにおいても、視野欠損者における視覚リハビリテーションの可能性が示唆され、各方面から多くの照会を受けており、国内外で注目されている。

3. 総括

このように伊佐研では、巧緻運動と盲視の神経機構において、独創的な業績を上げており、Nature、Science、Current Biology、Journal of Neuroscience などの国際誌に数多くの論文が発表されている。同研究室では、多くの研究が平行して行なわれているが、全体計画のもとに個々の研究が有機的に統合されており、深みのある研究となっている印象を受けた。とくに、巧緻運動の研究では、これまでの研究成果に基づいて BMI など臨床的応用へ向けて研究が急展開しており、リハビリテーション医学への貢献が大いに期待される。これらの研究は国内だけでなく、米国、ドイツならびにタイの研究者と共同研究が積極的に進められており、今後とも、生理研において日本だけでなく国際的にも神経科学的研究を牽引していかれることを大いに期待している。

最後に、伊佐教授以外の研究員と個別に懇談したが、 各研究員は研究環境に非常に満足しており、実際に研究室を見学させて頂いたが、非常にうまく整備されている印象を受けた。尚、生理研における5年の任期について、5年では短過ぎてリスキーな研究を行なえないという意見と5年の期間は十分であるという意見が半々であり、研究者の間でも意見が割れているようであった。生理研では、国立の研究所として最先端の研究を要求されている事情もあり、任期についても臨機応変に対応できるよう検討して頂きたい。

2 発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価

2.1 Tamas L. Horvath 教授(Yale 大学)

Review and Evaluation of Division of Endocrinology and Metabolism National Institute for Physiological Sciences Okazaki, Japan

Reviewer: Dr. Tamas L. Horvath

Jean and David W. Wallace Professor of Biomedical Research Chair of Comparative Medicine Professor of Neurobiology and Ob/Gyn
Director-Yale Program in Integrative Cell Signaling
And Neurobiology of Metabolism Yale University School of Medicine

To Whom It May Concern:

This evaluation is based on my visit to the laboratory of Professor Yasuhiko Minokoshi in Okazaki City on September 6-7 2013. My expertise lie within the central regulation of energy homeostasis with particular emphasis of molecular underpinnings of neuronal circuit responses to changing peripheral energy balance and consequent alterations in behavior and autonomic functions. All of the presentations I discuss below fell within the boundaries of my own interest in integrative physiology. Below I will first comment on the principal investigator, Professor Minokoshi, and then make remarks on the individual presentations. Finally, I provide a summary view on the entire laboratory.

Evaluation of Principal Investigator: I have been following the pioneering work of Dr. Minokoshi for more than 10 years. I met him in person 5 years ago attending the Japanese Neuroscience meeting. His groundbreaking work on cellular adaptations to shifts in energy balance has impacted the field tremendously. His work on AMPK revolutionized the way we conceptualize cellular and circuit responses to low energy availability and added important new insights to the mechanisms via which leptin regulates the brain and peripheral tissue functions. I would like to note that his pioneering work

resulted in many high impact papers, including several of them published in Nature. Those works, while carried out at Harvard University, were derived from his own previous work and hence he deserves all the credit for the conceptual and technical aspects of those studies. Since his return to Japan, he has been continuing to pursue in depth those crucial biological pathways in the brain and peripheral tissues. He has been asking critical questions and approaches them with state-of-the-art studies. In my view, he is one of the most accomplished researchers in the field of metabolic regulation with continued research endeavor at the highest possible level and rigor. His ongoing studies, detailed below, provide excellent examples of his approach.

Presentation 1: Shiki Okamoto

Dr. Okamoto has been pursuing the role of AMPK in the hypothalamic paraventricular nucleus in relation to food selection/preference. He is specifically interested in the switch between fat dense and carbohydrate dense foods. His studies show that expression of constitutively active AMPK in the PVN delivered by lenti virus makes animals fatter on normal chow but leaner on high fat diet. Specifically they find that in these animals there is a shift to preference of carbohydrate dense foods from high

fat foods. Hence, they are heavier on normal chow but leaner on high fat diet. On the other hand, when ahRNA was used to decrease AMPK levels by 50%, it impaired switches in food preference after fasting. It is yet unclear whether that switch affects refeeding on high fat diet as well as on normal chow. They also show that the neuronal cell type most likely responsible for this AMPK-related alteration is that, which expresses corticotropin releasing hormone (CRH). Cell-selective alteration in CRH neurons of AMPK and/or optogenetic control of these neurons will deliver conclusive outcomes. Furthermore, it will be insightful to learn what governs AMPK in CRH neurons in physiological conditions. Overall, this is excellent work. I suggested to slightly change the sequence of the developing story to easier convince reviewers of the great significance of this work.

Presentation 2: Shigefumi Yokota

These studies aim to better understand the role of AMPK in muscle with particular emphasis on type 1 diabetes. They show that suppression of AMPK activity in muscle in diabetes induced by streptozin improves outcome. Expression of dominant negative AMPK in muscle leads to less loss of weight and no increase in food intake as in controls when type 1 diabetes is induced by STZ. Potentially more critical, no death of mice was recorded after STX in first 2 weeks after induction of diabetes. This is a remarkable outcome with huge clinical implications! Plasma parameters are also improved or less ruined by type 1 diabetes in these mice! The exception from this was glucagon. Overall, these animals with non-functioning beta cells show better glucose tolerance tests. How this is accomplished is not fully understood, but autophagy may have a role to play. They also show that some miokynes are less induced with dominant negative AMPK in the muscle. This is an outstanding work with potential transformational impact on treatment of type 1 diabetes.

Presentation 3: Dr. Minokoshi presented the studies of a graduate student, Ms. Tang. This

work focuses on TNFa centrally and peripherally to explore the relationship between central regulatory mechanisms in fat tissue homeostasis. First they observed that intracerebroventricular injection of AgRP suppresses sympathetic activity and norepinephrine turnover in epididymis but not inguinal fat, which itself has much higher sympathetic tone. Intriguingly while macrophage markers are not affected, TNFalfa is induced in macrophages but not in adipocytes. It is accomplished by suppressed b2 adrenergic tone. But what is the role of TNF alfa in the tissue is yet to be explored. This is a very intriguing line of new investigations, which may deliver fundamental new insights for adipose tissue regulation by the central nervous system, more specifically the hypothalamus.

Presentation 4: Tatsuya Sato

These studies focus on AMPK in CRH neurons as this system relates to stress. They are analyzing social defeat on feeding behavior and how hypothalamic AMPK and activity of the HPA axis is affected. They interfere with AMPK levels using shRNA while overexpression of AMPK is accomplished using time controlled (tet-on) cre-l0x system induces expression of constitutive AMPK. These studies have not delivered data yet. But they are underway and will likely generate critical new information regarding AMPK and stress.

Presentation 5: Eulalia Coutinho

This work focuses on VMH-specific SF1 neurons in glucose and energy metabolism. Remote control of these neurons is accomplished by using the DREADD approach through which membrane potential of VMH neurons can be controlled. DREADDs are delivered to the VMH using a floxed construct. Glucose clamp will then be used to analyze the effect of changing VMH neuronal activity on peripheral glucose homeostasis. These are very novel and important studies that utilize new technology in remote control of neuronal populations in an elegant and straight forward manner. I suggested checking the accuracy of the approach using slice electrophys-

iology.

Presentation 6: Masahiro Kamijo

Here the goal is to explore the effects of nutrient availability on brain fatty acid metabolism. They utilize autoradiography of labeled palmitate administered peripherally, and, they analyze uptake of labeled material in various sites in the brain. They already showed selective uptake of labeled palmitate in different brain sites. This is a remarkable finding as very few researchers pursue the idea of lipid metabolism by neurons. It will be important to address the cell types that actually pick up the palmitate; whether they are neurons and/or glia cells. It will also be useful to further test the sensitivity of visualisation and consider film autoradiography to increase the resolution. This is a very important and excellent study!

Presentation 7: Kazuyo Takagi

This work is exploring the relationship between brown adipose tissue and muscle function as it relates to whole body energy metabolism. This is accomplished by using transgenic mice in which UCP1 is knocked out and the muscle expressed dominant negative AMPK. They are analyzing diet-induced thermogenesis. They are measuring energy expenditure, food intake, respiratory quotient and body weight. Diet induced thermogenesis was decreased in double knockouts. They have elevated RQ. The double knockout mice eat the same but gained more

Sincerely yours, Tamas Horvath, DVM, PhD

(和訳)

外部評価(生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門) Tamas K. Horvath 教授(米国 イエール大学医学部)

本評価は、2013 年 9 月 6 日と 7 日に箕越研を訪問した時の結果に基づいて行った。私の専門は「エネルギー代謝の中枢性制御」であり、末梢エネルギー代謝を調節する神経回路と、それによって制御される行動と自律機能の調節機構に関する研究を実施している。私

weight and had impaired glucose metabolism compared to controls. The individual knockouts did not show the phenotype. These are very novel and intriguing results. It will be critical to determine where and how these two tissues, the muscle and brown adipose, interact to affect integrative physiology in this remarkable synergistic fashion.

Overall Assessment of the Program and Recommendations

I was very impressed by the overall level of science at the Minokoshi lab. He has been pursuing excellence at the highest level with cutting edge tools and very important questions. I found lab members to be upto-date not only on their own projects but also they were very much aware of projects run by the other members. There was a general enthusiasm about the workplace and the overall goal of the laboratory. Professor Minkoshi has successfully maintained an outstanding laboratory both from the perspective of science and education of young scientists. I believe that the National Institute for Physiological Sciences provides a superb environment to enable Dr. Minokoshi's outstanding work. I rate his laboratory among the best in Japan as well as in the world in the field of metabolism regulation.

Should you need further information, please do not he sitate to contact me.

Sincerely yours,

Tamas Horvath, DVM, PhD

は、私の専門分野から箕越研の評価を行うことにする。 まず始めに、箕越教授に関する私の評価を述べ、次いで 箕越研の各自研究者が行っている各研究について評価 を述べる。最後に研究室全体について評価を述べたい。

代表研究者の評価:箕越教授の研究内容について

私は5年前の日本神経科学会において箕越博士と初 めて会ったが、10年以上前から箕越博士の先験的な研 究についてすでに注目していた。博士による生体エネ ルギーバランスの変化に伴う生体適応とその分子機構 の発見は、我々の分野に多大なインパクトをもたらし た。特に、AMPK に関する研究は、エネルギー飢餓 への生体適応に関して新しい概念を提供し、特にレプ チンがどのようにして脳及び末梢組織を調節するかを 分子レベルで明らかにしたことは大きな発見である。 彼のこの研究は、Nature を含む、その後の重要な、多 くの論文を生み出した。これらの仕事はハーバード大 学で行われたものであるが、彼自身がこれまで日本で 行ってきた仕事が基盤となっており、日本に帰国後も、 この分野に関する基本的な問題について取り組んでい る。以下に述べる箕越研の研究は、何れも、生体エネ ルギー代謝の調節機構に関する、重要且つ基本的な問 題である。これらの研究は、彼が当該研究分野におい て最先端を進む研究者であることを示している。

発表 1: 岡本士毅博士の研究について

岡本博士は、食物嗜好性に及ぼす視床下部室傍核 AMPK の役割について研究している。彼は、特に、脂 肪食と炭水化物食の食物選択行動について研究を行っ ている。彼は、室傍核ニューロンに活性型 AMPK を 発現させると、炭水化物食に対して過食となり、その結 果、肥満すること、逆に高脂肪食では過食とならず肥満 しないことを示した。一方、shRNA によって AMPK の発現を低下させると、絶食後の再摂食時に引き起こ される炭水化物食の摂取が抑制された。さらに彼は、 炭水化物食と脂肪食の食物選択行動に、室傍核 CRH ニューロンに存在する AMPK が関与することを示し た。この仕事は、AMPK の新しい生理的意義を明らか にした大変優れた仕事である。今後の研究として、光 刺激などによって CRH ニューロンを選択的に活性化 し食物選択が変化することを示すこと、また AMPK がどのようにして CRH ニューロンの神経活動を制御 するかを明らかにすることが必要であろう。私は、こ の仕事の重要性をレビユーアーに明確に示すため、論 文作成において論旨を若干変更することを助言した。

発表 2: 横田繁史博士の研究について

本研究は、1型糖尿病における骨格筋 AMPK の調 節作用に関する研究である。彼は、活性抑制型 AMPK を骨格筋選択的に発現させると、STZ による糖尿病の代謝異常が改善することを見出した。STZ を投与してもこのマウスが全匹生存することは驚きである。血中インスリン値は低値であるにも関わらず、血中代謝因子も改善していた。メカニズムについてはまだ不明な点が多いが、骨格筋から分泌されるマイオカインが関与することも示された。この研究は、1 型糖尿病に対する新しい治療法の発見につながる可能性がある。

発表 3: 唐麗君博士の研究について

本研究は、脂肪組織の TNF-alpha 発現に及ぼす中枢神経系、交感神経系の調節作用を調べた。博士は、AgRP を脳室内に投与すると、副睾丸脂肪組織を支配する交感神経活動を抑制することにより、TNF-alphaの発現が増加することを見出した。興味深いことに、TNF-alpha の発現は脂肪組織にすでに存在するマクロファージに由来しており、脂肪組織外のマクロファージが新たに脂肪組織内に浸潤したためでは無かった。また、その作用は beta2 受容体を介することも分かった。現在のところ、交感神経活動の低下によって TNF-alpha の発現が高まる生理的意義は不明であるが、本研究は、中枢神経系、特に視床下部が脂肪組織の炎症反応に調節作用を及ぼすことを示した全く新しい研究である。

発表 4: 佐藤達也大学院生の研究について

本研究は、社会的ストレスに伴う摂食異常に、視床下部 AMPK がどう関わるかを調べている。彼は、ストレス条件などを詳細に検討し、社会的ストレスによって摂食異常を引き起こすモデルマウスの作成に成功した。今後、活性型 AMPK を室傍核 CRH ニューロンに発現させたマウスと、shRNA によって AMPK の発現を抑制したマウスを用いて社会的ストレスの効果を調べる予定である。これらマウスを用いた実験結果はまだ出ていないが、本研究は、社会的ストレスによる摂食異常の発現機構に新しい知見をもたらす可能性がある。

発表 5: Eulalia Countiho 大学院生の研究について

本研究は、DREADD 法を利用して視床下部腹内側核 SF1 ニューロンを選択的に活性化し、糖代謝への効果を調べるものである。箕越研では、視床下部腹内側核が糖代謝の調節に重要であることを報告しており、この手法は、これまでの研究成果をより発展させる有効な手段である。私は、この手法が、SF1 ニューロン

を選択的に活性化するか否かを、電気生理学的手法を 用いて確認することを助言した。

発表 6:上條真弘大学院生の研究について

本研究は、脳の脂肪酸代謝が栄養状態によってどのように変化するかを調べる研究である。RIでラベルした脂肪酸アナログを末梢に投与し、脳への取り込みをオートラジオグラフィーで調べた。その結果、絶食・再摂食によって脂肪酸アナログの取り込みが変化すること、さらに脳の部位によって取り込みが全く異なる、という驚くべ結果が得られた。今後の研究として、脂肪酸アナログの取り込みがニューロンなのかグリアなのかを示すことが重要であろう。

発表7:高木一代大学院生の研究について

この研究は、個体エネルギー代謝に及ぼす骨格筋と 褐色脂肪組織の役割を調べる研究である。本研究では、 UCP1 のノックアウトマウスと骨格筋特異的に不活 性型 AMPK を発現させたマウスを用いた。UCP1 を ノックアウトし、且つ骨格筋特異的に不活性型 AMPK を発現させたマウスは、摂食に伴う熱産生が低下して体 重が増加し、糖代謝にも異常を来した。UCP1 をノッ クアウトしただけのマウス、骨格筋特異的に不活性型

Tamas Horvath, DVD, PhD

AMPK を発現させただけのマウスでは変化は無かった。この研究は、骨格筋 AMPK と褐色脂肪組織 UCP1 の両方がエネルギー代謝調節に関与することを示した初めての研究成果で有り、大変重要である。近年、エネルギー代謝の調節に臓器間相互作用の重要性が明らかとなっている。 骨格筋 AMPK と褐色脂肪組織 UCP1 がどう相互作用するかを明らかにすることは、今後の重要な研究テーマである。

部門全体の評価

私は、箕越研が高い学術レベルを有していることに 大変感銘した。箕越教授は、最先端の技術を用いて当 該研究分野における重要なテーマに挑んでいる。研究 室のメンバーも、自らのプロジェクトのみならず他の プロジェクトにも興味を持ち、研究に取り組む姿は印 象的である。箕越教授が、高い研究レベルを保ちつつ、 且つ若い研究者の教育を行っていることが良く理解出 来た。さらに、箕越教授が十分に仕事を進めることが できるよう、生理学研究所が多大なサポートを行って いることも分かった。箕越教授の研究室は、日本のみ ならず世界においても当該分野におけるトップクラス の研究室である。

2.2 上田陽一 教授(産業医科大学医学部)

生理学研究所 生殖·内分泌系発達機構研究部門 評価報告書

評価者 上田陽一 産業医科大学医学部第1生理学講座·教授

訪問日 2013 年(平成 25 年) 11 月 26 日 提出日 2013 年(平成 25 年) 12 月 20 日

1. はじめに

生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門を外部評価委員として訪問し、当該研究室内を見学後、所属メンバー(助教、研究員および大学院生)から主に現在進行中の研究内容についての発表を拝聴した。また、生殖・内分泌系発達機構研究部門の過去5カ年における概要、在籍者リスト、研究業績(2008 - 2013年)、研究費取得状況および研究職員・学生の略歴と主な研究内容についてまとめた小冊子が用意されており、外部評価のための参考資料とした。

2. 研究室内設備等について

当該研究室は、建物の耐震工事のため2回の引っ越しを経て現在の研究室に移動したとのことであった。見学時には、研究室内における実験設備等のセットアップを終えて十分に稼働している様子が伺えた。実験室内はよく整理整頓されており、壁の少ない広々とした雰囲気の研究室作りがなされていた。

実験動物のための飼養施設が研究室内に併設されて おり、効率的に動物実験が実施できる環境が整えられ ていた。動物実験に関する相互検証(第三者検証)プ ログラムもすでに行われ、動物実験に臨む体制は整え られていた。

3. 研究内容について

箕越靖彦教授のもと、一貫して生体のエネルギーバランスの調節機構の解明に取り組み、多くの成果を挙げている。具体的には、摂食行動、脳や末梢組織(肝臓、筋肉、脂肪等)のエネルギー消費機構を対象としてAMPキナーゼの機能を中心として実験動物(主にマウス)を用いて解析している。食物嗜好性(特に炭水化物)を調べる行動実験、アデノやレンチウイルスを用いた遺伝子導入実験、遺伝子改変動物(ノックアウトマウス・トランスジェニックマウス)を用いた実験など、最新の研究手法を駆使してin vivo とin vitroの実験系を有機的に結びつけた研究を展開していることは特筆に値する。

当日、箕越教授および研究室メンバー7名から主に 現在進行中の研究内容についてのプレゼンテーション を拝聴した。新しい研究手法を果敢に取り入れ、新知 見が得られつつあることに感銘を受けた。特に、若い 研究員が新しい研究にチャレンジしている姿勢がよく 伝わってきた。

4. 最近5年間の研究業績、外部資金獲得状況などについて

現在の在籍者は、箕越教授のもと助教、研究員、大学院生などから構成されており、全体的に若々しい研究室のイメージであった。また、これまでの主な5名の在籍者は、他大学教員、研究員や海外留学などキャリアアップしている様子が伺える。

最近5年間の論文リストによると25報の英文論文を発表しており、中でもDiabetologia, Diabetes, Cell Metabといった糖尿病や代謝研究のトップジャーナルや Science にも掲載されており、十分な業績を挙げていると評価できる。

また、2 ーデオキシグルコースの代謝速度の測定方法において知的財産権を得ている。外部資金においては、箕越教授を始め、研究室員も文部科学省科学研究費を最近5年間において継続して獲得しており、外部資金獲得状況も良好である。

5. まとめ

箕越教授が 2003 年 11 月に着任して約 10 年が経過した。生体のエネルギーバランス機構の解明を基本命題とし、その破綻としての肥満や糖尿病の発症機序の解明へ向けて更なる努力が注がれている。当該研究室の立ち上げは軌道に乗り、耐震工事のための引っ越しを経てリニューアルした研究室においては新たな段階へステップアップしており、更なる飛躍が期待できる。

特に、箕越教授のもと若い研究員が明確な目的を 持って新しい課題に取り組んでいる様子が大変印象的 であった。

2.3 岡村 均 教授(京都大学大学院薬学研究科)

生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門(箕越靖彦 教授)の評価

平成 25 年 11 月 26 日に生理学研究所生殖・内分泌系 発達機構研究部門を、外部評価委員として訪問し、箕 越靖彦教授、岡本士毅助教、横田繁史研究員、唐麗君研 究員、上條真弘大学院生、高木一代大学院生、Eulalia A Coutinho 大学院生、佐藤達也大学院生から、現在最 新の研究成果について説明を受けた。

生殖・内分泌系発達機構研究部門は、2003 年 11 月に箕越靖彦教授が、Harvard 大学より異動して発足しており、現在は、教授 1 名、助教 1 名、ポスドク 2 名、大学院生 4 名、技術職員 1 名、秘書 1 名、計 10 名で研究室が構成されている。今回、その構成員全員から、最新の研究成果をスライド発表の形式で説明を受け、その誠実な対応と、しっかりした研究意識の高さが印象的であった。

生殖・内分泌系発達機構研究部門では、摂食行動とエネルギー消費機構からなる生体エネルギーバランスの調節機構についての研究を行なっている。そのテーマの下に、視床下部が、他末梢組織と相互作用しながら生体のエネルギーバランスをどのように調節しているかを明らかにすることに最大の力点を置いている。視床下部が制御する組織としての、骨格筋と脂肪組織もその研究のターゲットである。全体としては、視床下部を中心とする臓器間連携とその破綻が、肥満や糖尿病の発症とどう関わるかの解明を目指している。

例えば、視床下部の室傍核 AMPK の食物指向性における役割を検索する研究は、多種の神経細胞群からなる室傍核の機能を、AMPK により解明しようとする意欲的な研究である。また、骨格筋の AMPK を実験的糖尿病モデルより解析する試みは、臓器連関を示すものとして大変興味深い。また、視床下部腹内側核とグルコース代謝とエネルギーホメオスタシス、脳における脂質代謝の研究は、新しい手法で、新事実を明らかにしつつある。また、交感神経による脂肪組織の制御機構の研究は、代謝変動や遺伝子誘導を指標にして、交感神経の新しい側面を明らかにしている。

いずれの研究も、特徴的であるのは、箕越教授の発見された、レプチンによる摂食・代謝調節作用における AMP-activated protein kinase (AMPK) の作用解明を基軸として、現在の研究が展開されていることである。箕越教授らは、これまで、脂肪細胞から分泌さ

れるホルモンであるレプチンの働きを追求し、レプチンが脂肪細胞から分泌された後、血流に乗って脳の視床下部の神経細胞と骨格筋に作用する機構を、細胞レベル、分子レベルで解明してきた。その結果、脂肪細胞、脳、骨格筋、そして肝臓やすい臓などのさまざまな臓器が、レプチンのような生理活性物質と自律神経を介して複雑な臓器間ネットワークを形成していること、これによって体重、脂質代謝、血圧、血糖が正常に保たれていることを提唱している。もし、このシステムが破綻すると、最初は徐々に、そして最後には雪崩のように崩壊し、糖尿病などを引き起こすと提唱している。今回の研究発表は、その成果が順調に展開されていることを示している。

生殖・内分泌系発達機構研究部門の研究は、現代の飽食にあふれた生活に伴う肥満とそれが引き起こす病態 (糖尿病など)の分子メカニズムの解明という、現代社会にとって重要な研究である。動物は基本的に食べるために行動し、満腹になれば行動を行なわない。ところが、現代生活は、安易にエネルギー補給が出来るため、過食になる。その生活習慣のため、肥満、インシュリン抵抗性糖尿病、メタボリック症候群などの生活習慣病が生まれてきた。疾病まで至るか至らないかは、実際は、個体により遺伝的に差があるが、その予測を含め、肥満や摂食の分子メカニズムの解明が求められている。この研究領域は、基礎研究、臨床研究の接点に位置する研究である。その意味で、医学および社会にとっても重要な研究と言える。

生殖・内分泌系発達機構研究部では、摂食の中枢である視床下部の細胞特異的な分子メカニズムの解明とともに、骨格筋、脂肪細胞の分子機構の解明を、AMPKを中心に解き明かそうと試みている。印象的であるのは、AMPKというキーワードがパズルのように、多くの生理機構を説明できることである。このように、物質を武器に研究を行なうことは、肥満とか摂食という視床下部の植物機能を説明するには、非常に有効な方法論であると思われる。それは、視床下部一自律神経というのは脳機能の中でも、何重もの制御機構が入り組んだ超難解なシステムで出来ており、生化学的分子生物学的手法はこれを解き明かすものと期待されるからである。

視床下部は、従来は生理学的手法で研究されてきた。それにより摂食中枢、飽食中枢が明らかになったが、複雑な多重制御を行なっている視床下部では、少しの実験条件の差でも、正反対の事象が起こる危険が有り、その解釈が問題になることが少なからずある。しかし、本グループのように物質としての AMPK という実体を相手にしていると、その検証が可能で有り、例えそれが予測どおりで無くても、すぐに次の具体的に検証可能な研究が立てられ、さらに深く研究を進めることが可能になるという利点がある。この視床下部研究の斬新さに感銘を受けた。

その新しさはどこから来ているのであろうか。考えるに、代謝研究が、生命科学全体の中で占める重要性が、近年飛躍的に増大している。それは、RNA-SeqやDNAマイクロアレイでの遺伝子発現、メタボロームに

よる物質同定という、ヒトゲノムの同定が終わった後のポストゲノム時代に開発された、生体の包括的な理解が可能な研究機器や手法が相次いで開発されたからであろう。これらの手法と成果を利用できる代謝研究や代謝疾患研究は、先端生命科学研究のまさにリード役と言える。これに、代謝を実際動かしているタンパク質の化学修飾(リン酸化など)を加え、遺伝子改変や遺伝子導入法により解析することは、機能変化を実証するという利点がある。

本グループは、このような代謝研究の良い点を取り入れ、さらに従来の生理学的手法も十分駆使しながら研究を進めていることが好感を持てる。この研究分野は魅力的なだけに、競争の多い分野であるが、今後とも新しい研究方法を取り入れ、新たなメカニズムの解明を目指して欲しい。

3 細胞生理研究系 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価

3.1 Min Zou 教授 (University of Toronto)

March 19, 2014

To whom it may concern,

It is my honor to write the evaluation report for Prof. Makoto Tominaga. I am a neuroscientist who has been working on the basic mechanisms for synaptic plasticity and chronic pain for last twenty years. The main focus of my research is on the molecular and synaptic mechanisms of excitatory transmission, as well as long-term plasticity (such as long-term potentiation, LTP; long-term depression, LTD) of synaptic transmission in chronic pain status.

I have known Prof. Makoto Tominaga for almost more than ten years. Although we work on different parts of brain, his work provides key information for pain perception and peripheral sensitization in chronic pain conditions. I am always impressed by his beautiful work on TRP channels. A few years ago I had invited him to publish one of his key papers in Molecular Pain and this paper has gone on to be cited numerous times since its publication, Prof. Makoto Tominaga received the Molecular Pain award at the International Conference for Neurons and Brain Disease in Montreal for this work.

From Prof. Makoto's CV it is clear that he is highly productive and innovative. He has consistently published in high-impact professional journals with an average of ten publications per year. This year however, in the first three months of 2014 his publications have already reached seven which is indicative of the ongoing importance and relevance of his work.

While his work has mainly focused on TRP channels, some of his work has extended beyond sensory transduction and provided key implications of these channels in different physiological and pathological conditions. For example: in 2008 he and his colleagues

showed that a functional interaction of PAR2 and TRPA1 in dorsal root ganglion (DRG) neurons could contribute to the sensation of inflammatory pain. This work indicated that the increased TRPA1 sensitivity may have been due to the activation of PLC, which releases the inhibition of TRPA1 from plasma membrane PIP(2). These results identified – for the first time to our knowledge - a sensitization mechanism of TRPA1 and a novel mechanism through which trypsin or tryptase released in response to tissue inflammation which might trigger the sensation of pain by TRPA1 activation. Furthemore, his focus on TRP has continued to be productive. In his recent paper publication Nature Communication (2013). he has identified an alternative splice variant of the mouse Trpa1 gene. His works suggest that TRPA1 may be regulated through alternative splicing under pathological pain conditions.

One strongest piece of evidence for his continued success in the research area of ion channels and sensory transduction/pain is his frequent invited talks at international conferences. His work is always at highest quality among other speakers and always accompanied by novel discoveries of signaling mechanisms. His results are novel, fundamental, and highly clinically related.

I recently visited his laboratory in 2011 and 2013 following my regular annual tour in Japan for research conferences including the Asia Pain symposium which was organized by him in 2014. I was very impressed by his team of excellent young investigators and students working in his laboratories. The posters presented in the Asia Pain meeting were among the first class studies I have seen in other international conferences related to ion channels and pain. I am confident that Prof. Makoto Tominaga will continue his successful career, and provide novel mechanisms for sensory transduction and basic

molecular mechanisms for pain and chronic pain.

In sum, I strongly respect prof. Makoto Tominaga as a researcher and mentor and sincerely recommend the highest institutional support for his current and future research projects.

Sincerely yours,

Min Zhuo

Fellow of Royal Society of Canada

(和訳)

外部評価 (生理学研究所細胞生理研究部門)

Min Zhuo 教授

カナダロイヤルソサエティ会員

痛みと認知の Tier1 カナダリサーチチェア

神経科学および精神的健康の EJLB-CIHR マイケルスミスチェア

トロント大学医学部生理学講座教授

Molecular Pain 誌 チーフエディター

Molecular Brain 誌 創設者·編集長

J. Neurochemistry 誌 編集次長

富永真琴教授の評価報告書を書くことは私にとって 名誉なことである。私は、過去 20 年間に渡ってシナプス可塑性と慢性疼痛の基礎メカニズムについて研究している神経科学者である。私の研究は、慢性疼痛状態におけるシナプスの興奮性情報伝達および長期可塑性(例えば、長期増強や長期抑制)の分子機構やシナプス機構に焦点をあてている。

私は、10年以上富永真琴教授を知っている。私たちは脳の異なる領域を研究しているが、彼の研究は慢性疼痛状態における侵害受容や末梢感作の鍵となる情報を与えてくれる。私はTRPチャネルに関する彼の美しい研究成果にいつも感銘を受ける。数年前、私は彼に鍵となる論文をMolecular Pain 誌に掲載するよう依頼し、その論文は掲載以降、非常に多くの回数引用された。富永真琴教授はこの研究によって国際脳神経疾患カンファレンスでMolecular Pain 賞を受賞した。

富永真琴教授の CV から、彼が非常に多くの研究を 行い、革新的な成果を発表し続けていることが明らか である。彼は、年平均 10 報の論文を高インパクトファ クターの専門誌に継続して発表してきている。しかし、 Canada Research Chair Tier I in Pain and Cognition

EJLB-CIHK Michael Smith Chair in Neuroscience and Mental Health

Professor of Physiology, Faculty of Medicine University or Toronto

Editor-in-Chief, Molecular Pain Founding and Executive Editor, Molecular Pain Deputy Chief Editor; J Neurochemistry

2014年は最初の3ヶ月で論文は既に7報に達し、それは彼の研究の重要さと適切さが持続していることを意味する。

彼の研究は主に TRP チャネルに焦点をあてたものであるが、そのいくつかは感覚情報伝達の範疇を越えており、異なる生理学的および病理学的状態におけるこれらのチャネルの鍵となる意義を示すものである。例えば、2008 年に彼と共同研究者は後根神経説神経での PAR2 受容体と TRPA1 の機能的連関が炎症性疼痛の発生に関わることを示した。この研究は、TRPA1 の感受性増大が PLC の活性化 (PLC の活性化が TRPA1 を形質膜 PIP2 による抑制から解放する)によるであろうことを示した。こうした結果は、私たちの知る限り初めて、TRPA1 の感作機構と組織炎症によって放出されたトリプシンやトリプターゼが関わる新規のメカニズムを示しており、TRPA1 活性化による痛み感覚の惹起を意味する。

TRP チャネルに関する彼の研究はさらに続く。彼の 2013 年に Nature Communication に発表された論文 では、マウス Trpa1 遺伝子のスプライスバリアントの 同定が報告された。彼の研究は TRPA1 が病的痛み状態においてオルタナティブスプライシングを介して制御される可能性を示唆している。

イオンチャネルや感覚/痛み情報伝達の研究領域における彼の持続的な成功の一つの最も強い証拠は、彼の国際学会の招待講演数が多いことである。彼の研究発表はいつも講演者の中で最も高い質を有しており、シグナリングメカニズムについて新しい知見が盛り込まれている。

私は、2011 年と 2013 年にリサーチカンファレンス に出席したときに彼の研究室を訪問した。 うち 1 つは 彼が 2013 年にオーガナイズしたアジアンペインシンポ

ジウムである。私は彼の研究室で実験する優秀な若い研究者や学生の研究チームにとても感銘を受けた。アジアペインシンポジウムで発表されたポスターは、イオンチャネルや痛みに関連した国際カンファレンスで私が見た中でも最もよいものである。私は、富永真琴教授が今後も成功を続け、急性疼痛や慢性疼痛の感覚情報伝達や基礎的な分子メカニズムについて新しい知見を報告するであろうと確信している。

まとめると、私は富永真琴教授を研究者および指導者としてとても尊敬し、彼の現在および未来の研究プロジェクトに対して研究所からの最高の支援があるよう心から推薦するものである

3.2 井上隆司 教授 (福岡大学医学部)

富永真琴研究室に関する外部評価 平成 25 年 12 月 16 日実施

> 福岡大学医学部生理学教授 福岡大学大学院医学研究科長 井上隆司

平成25年12月16日の午後に、富永研究室にお伺いし、研究施設・設備の案内の後、過去4年余りの研究の成果・進捗に関する懇切な説明を受け、続いて研究員4名との面談を行った。以下はそれに関する報告である。

富永真琴教授は 2004 年に生理研に移られているが、 現在のラボは約 4 年半前に立ち上げられ今日に至って いると伺っている。現在の教室員は、15 名の研究員 (内訳;助教・特任助教 4 名、博士研究員 3 名、総研大 学院生 7 名、交換留学生 1 名、受託大学院生 1 名)、及 び技術職員 1 名、技術支援者 1 名、秘書 1 名で構成さ れている。また、ウズベキスタン、インド、中国から各 1 名ずつ留学生を受け入れている。

大学院生の研究に関しては、基本的に、「TRP と温 度感受性の生理学」の枠内で各学生1テーマを設定し 専従することになっている。また研究テーマは学生自 身が指導者と相談の上決め、mentor との1:1の指導 体制のもと実験を進めている。一方、ラボ内では、各 学生が孤立することなく、屋根瓦方式で、上下の学生 間で柔軟に教えるシステムが出来上がっている。研究 に従事する時間も基本的にはフレックス制で、アウト カムを重視している。すなわち、学生が active に参加 する自由な研究環境であり、ボトムアップ的な研究組 織であると言える。研究室全体の共通の活動としては、 週一回当たり、ジャーナルの紹介が1名、プログレス レポートが2名のペースで行われている。後者は、全 体で15名いるので、1か月強に一回の進捗状況報告で あり、ほぼ理想的な研究スケジュール管理が行われて いる。

4名(助教1名、リサーチフェロー1名、ポストドク1名、総研大学院生1名、)へのインタビューでは、(1)本人のモチベーションとプレッシャーのバランスが適度に取れており、4名とも研究に対する高い士気を維持できている、(2)全体に研究の進捗における自由度が高く、アイディアを出せばチャレンジさせてもらえるという環境にある、(3)分子生物学から個体行動まで一線でつながった研究ができるのが魅力である、(4)

研究のハード及びソフトの環境が非常に良好で、妥協なく研究を進めることができることがありがたい。反面、外へ出たがらない原因の一つにもなり得る、(5)学位取得に論文公表が条件となっていないので落ち着いてじっくりと研究を進める事ができるが、将来のキャリア形成に関してやや無頓着になるリスクもある、などの意見を頂いた。富永研の大学院生の殆どは学位取得後、助教・特任助教・ポストドクに採用されており、キャリア形成支援の面では問題がないと思われる(しかし、外部でのキャリア形成に対しては、今のところ積極的な支援は行っていないとのことである)。

富永研究室では、環境を感知して情報伝達を行う機構について、分子から個体行動までを網羅する実験手法を駆使し、明らかとすることを目指している。現在の主たるテーマは「TRP チャネルの温度感受性・温度による活性制御を基盤とした生理刺激や侵害刺激に対する応答の機序解明」であり、これまで温度感受性の報告のある 10 種の TRP のうち主に 5 種について(TRPA1、TRPV1、TRPV3、TRPV4、TRPM2、TRPM8)、温度による活性化・活性修飾メカニズムとその生理学的・病態生理学的意義を、種々の組織を用いて探索している。また、変温動物から恒温動物までの温度感受性 TRP のクローニングを行い、末梢における環境温感知機構の分子進化についても詳しく調べている。

特筆すべき発見としては、(1)短長スプライスバリアント(TRPA1b)による侵害刺激感受性 TRPA1 チャネル(TRPA1a)膜発現促進を介した炎症性疼痛・神経障害性疼痛の発生、(2)インスリンやインクレチン放出に依存した耐糖能における酸化ストレス感受性 TRPM2 チャネルを介した Ca2+流入の寄与、(3)酸 化ストレス増加(メチオニン残基酸化を介した温度感受性増加)による TRPM2 チャネル活性亢進とその結果生じるマクロファージ機能の増強、(4)皮膚バリア機能維持における TRPV4、 β -カテニン、E カドヘリン複合体形成による細胞間接着の増強、(5)膜リン脂

質 PIP2 に依存した TRPM8 活性化温度閾値の変化と 環境温による温度感覚の変化の関係、など枚挙に暇が ない。また、ユーカリ油成分の 1,8-cineole がメントー ルによる TRPA1 チャネルの活性化を阻害するという 発見を男性化粧品マンダムの副作用軽減法として応用 したり、消炎鎮痛薬イブプロフェンによる副作用の一 部が TRPA1 の活性化作用に起因することを明らかに している。辛味のないトウガラシ成分カプシエイトに も TRPV1 や TRPA1 を活性化し痛みなどの侵害刺激 応答を惹起することを世界に先駆けて明らかにしたの も富永研究室の功績であり、今巷で、その作用とサプ リメントとしてのカプシエイトの脂肪燃焼促進効果と の関連も喧伝されていることを考えると大変興味深い。 このように富永研から発表された成果には産業界の活 動と密接に結びつく研究も多く、その功績に対して富 永教授は 2011 年度の第 16 回「安藤百福賞」を授与さ れている。そして上記の成果は4年の間に28編(及び 共同研究論文15編)もの原著論文の発表として結実し

このような幅広い富永研究室の関心は、富永教授自 身の臨床内科医としての豊富な経験に密接に結び付い ているように思われる。すなわち、単純な生命現象の 探求や解明に留まらず、生体機能やその破綻とのつな がりを重視した、分子から個体へと橋渡しする研究(す なわち分子臨床生理学)を指向しているようである。 この傾向は、分子レベルでの還元論的生物学が隆盛を 極めている状況に対するアンチテーゼとして 2009 年 の国際生理会議 (IUPS) で採択された標語、"logic of life: from gene to life or malady" にも端的に表されて いる、現世界的な潮流と無縁ではないと思われる。し かし少し難を言えば、研究の各々が大変興味深いもの の、既存の知識や概念を組み合わせた「発見的」or「応 用的」or「経験的」なコンテンツを示しており、分子一 細胞-個体の階層間を繋ぐ全く新しい「論理」の探索 や、同じ階層内であっても、一見極めて多様に見える現

象(例えば温度感受性)を包括的に説明する「論理」の 探索が、十分に行われているとは言えない。基本的に は、「生物物理的」および「構造解析的」な研究手法に よる情報が不足している感がある。例えば(評価訪問 中のディスカッションでも話題となった)、温度感受性 を考える際には、分子生物学的手法と組み合わせた現 象論的な Arrhenius 解析では不十分であり、詳細な熱 力学的考察に基づいた解析(例、パッチクランプ法によ る単一電流解析によるチャネル蛋白分子キネティクス の温度感受性の精査、カロリメトリーによるエンタル ピー・エントロピー変化の測定)や、NMR、AFMを 用いた蛋白質間動的相互作用解析なども積極的に行っ ていく必要があると思われる。これらは、国内外のコ ラボレーション等を通して、比較的すぐに着手できる アプローチである。TRP チャネルは安定した結晶構造 をとりにくい天然自然蛋白質としての性質が強いと考 えられているので、研究対象とする現象(蛋白内・間相 互作用による機能変化)が、「エンタルピー駆動型」か 「エントロピー駆動型」であるのかを知るだけでも、今 後の研究の進展に重要な手掛かりが得られると思われ る。そしてこれらのメカニズムに基づいたチャネルの 活性化・不活性化機構の詳細な理解によって、新たな ブレークスルーが得られる可能性もある。

温度は、圧力等の機械刺激と共に、生体内外で普遍的に作用する「示強性因子」であり、蛋白質や脂質などすべての生体構成分子間のエネルギーランドスケープを劇的に変化させる極めて重要な因子である。しかし、全ての微小過程に複雑に組み込まれているが故、これをどのように生体が効率的に利用する「しくみ」を進化させてきたのか、殆ど解明されていない。評価者自身も TRP チャネル研究に関わる一人として、今後の 10 年間の富永研の研究が、上述の若い力に後押しされ、この謎を大きく解き明かしてくれることを心から期待している。

3.3 吉原 良浩 シニアチームリーダー (理化学研究所脳科学総合研究センター)

自然科学研究機構生理学研究所および岡崎統合バイオサイエンスセンターにおいて富永真琴教授が主宰される細胞生理研究部門の外部評価委員として、2013年12月9日にサイトビジットを行った。まず富永教授に部門内の各実験室を案内していただいた。次に、2010年から2013年までの研究成果および研究室運営の状況等について、富永教授に詳細な説明をしていただいた。その後、研究室のメンバー4名と個別の面談を行い、各々の研究内容の紹介とともに細胞生理研究部門の現状について忌憚のない意見を述べてもらった。本報告書では、1.研究成果、2.富永真琴教授、3.研究室メンバー、4.研究室と設備、5.若手研究者育成、6.外部評価の方法、7.総括の順で私見を述べさせていただく。

1. 研究成果

細胞生理研究部門は、温度及び侵害刺激の受容とシ グナル伝達機構の解明を目指し、これらの感覚におい て重要な役割を果たす TRP チャネルスーパーファミ リー分子群に主に焦点を絞って精力的な研究を行って いる。Transient Receptor Potential (TRP) チャネル は、ショウジョウバエの光受容応答変異体の原因遺伝 子として 1989 年に発見されたが、その研究領域を大き く発展させる契機になったのは、富永教授が共著者とし て 1997 年に発表されたカプサイシン受容体 (TRPV1) の同定に関する論文であった。その後、脊椎動物にお いても様々な TRP チャネル分子群が次々と発見され、 哺乳類においては約30種類のTRP遺伝子が存在する ことが分かってきた。それぞれの TRP チャネルは異 なったリガンドの刺激や細胞外環境(温度、pH、塩濃 度、浸透圧など)の変化によって開閉が調節されるセ ンサー分子であり、私たちの身体の様々な臓器・組織・ 細胞において重要な生理機能を担っている。

2010 年から現在までの4年間に、富永教授が著者となる43報の英語原著論文が発表されている。それらのうち細胞生理研究部門からのオリジナル論文(筆頭著者あるいは責任著者が細胞生理研究部門のメンバーである論文)は28報である。その中には、Journal of Neuroscience 5報、Journal of Biological Chemistry 4報、PNAS 1報、Nature Communications 1報、Journal of Physiology 1報、PLoS Genetics 1報、Diabetes 1報などが含まれている。このように神経科学・生理

学分野のトップジャーナルに継続的に質の高い論文を 発表していることが、細胞生理研究部門の活発なアク ティビティを如実に示している。以下にそれらの業績 についての私見を簡単にまとめる。

1-1. 侵害刺激受容における TRP チャネル分子群 の機能に関する研究

痛みを惹起する侵害刺激は、温度刺激、化学刺激、機械 刺激に分けられ、いずれにおいても TRP チャネルファ ミリー分子群(TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1 など) が重要な役割を果たしている。 最近4年間に富永教授のグループは痛み刺激受容の細 胞・分子メカニズムの理解を大きく前進させた。特に、 マウス感覚ニューロンに存在する新規 TRPA1 スプラ イスバリアント (TRPA1b) の発見と炎症性疼痛およ び神経障害性疼痛への関与の証明(Nat. Commun., 2013) は、TRP チャネルの新たな機能調節メカニズ ムの概念を提唱した特筆すべき研究成果である。また、 オリーブオイルの主成分オレオカンタール、消炎鎮痛 薬イブプロフェン、唐辛子の成分カプシエイト、ワサ ビに含まれる2つのイソチオシアネート成分などに よる TRPA1 活性化機構 (J. Neurosci., 2011; Br. J. Pharmacol., 2011; Chem. Senses, 2012) を見出し、 TRP チャネルの神経薬理学的研究に新たな方向性を打 ち出した。

1-2. 温度受容における TRP チャネル分子群の機能に関する研究

富永教授のグループは TRP チャネルの温度受容メカニズムの研究についても、飛躍的進展をもたらした。特に、細胞外温度依存的な TRPM8 活性化温度閾値変化が細胞膜リン脂質の phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) 依存的であることを見出し、曝露されていた温度によって同じ温度の水を冷たく感じたり、温かく感じたりする現象(ウェーバーの 3 ボトル実験)の分子メカニズムの解明へと向かった論文(J. Neurosci., 2013)は秀逸である。また、昆虫(ミツバチ)の TRPA、両生類(ニシツメガエル)の TRPA1、TRPV1、TRPV3、爬虫類(グリーンアノールトカゲ)の TRPA1 の遺伝子クローニングと温度受容センサーとしての機能解析を行い、各生物種に特有な TRP チャネルの機能を解明するとともに、TRP チャネル遺伝子の

進化的側面の考察を行った(J. Neurosci., 2010; PLoS Genet., 2011; J. Biol. Chem., 2011; J. Biol. Chem., 2012; Pfluger Archiv Eur. J. Physiol., 2013)。

1-3. TRP チャネル分子群のその他の生理機能に関する研究

上記、痛み及び温度受容の機能解析に加えて、マク ロファージの TRPM2 による免疫調節機能 (PNAS, 2012)、味細胞における酸味受容のオフ反応を示 す PKD2L1/PKD1L3 複合体の機能解析 (J. Biol. Chem., 2010)、発達期の感覚ニューロンおよび運動 ニューロンの機械伸展刺激の感知による軸索伸長に おける TRPV2 の関与 (J. Neurosci., 2010)、一酸化 窒素を介しての腸管運動における TRPV2 の役割(J. Neurosci., 2011)、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌に おける TRPM2 の役割 (Diabetes, 2011)、糖尿病神経 症への TRPV1 の関与 (Pain, 2011) など、TRP チャ ネルの多彩な生理機能を明らかにしてきた成果は驚嘆 に値する。今後ますます、TRP チャネルファミリー分 子群の機能的要性が認識されていくであろう。 また 山中章弘准教授(現・名古屋大学教授)が中心となっ て行ったオレキシンによる睡眠・覚醒調節機構の研究 (J. Neurosci., 2010; J. Neurosci., 2011; Sleep, 2013) も世界的に高い評価を得ている。

2. 富永真琴教授

富永教授は、カプサイシン受容体(TRPV1)の発見(Nature 1997)以来、TRP チャネルの生理機能についての研究を飛躍的に発展させ、現在ではその分野において David Julius (UCSF)、Bernd Nilius (KU Leuven)らと肩を並べる世界の第一人者となっている。また平成 18 年から 22 年までの 5 年間、文部科学省科学研究費特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」の領域代表者として、「モーダルシフト」という新たな概念を確立し、国内における感覚研究を牽引するとともに、若手研究者の育成に取り組まれた。さらに、TRP チャネル、温度受容、痛み刺激受容などのテーマで、数多くの国際シンポジウム、ワークショップや研究会を主催された。以上のような貢献から富永教授は現在、日本の生理学・神経科学分野において中心的役割を果たしている。

3. 研究室メンバー

面談を行った4名の研究室メンバー(助教2名、研究

員1名、大学院生1名)はいずれも自分及び研究室の テーマの重要性を深く理解しており、積極的かつ意欲 的に研究に取り組んでいる様子がうかがえた。また3 名のメンバーは、研究室の一番の特色として「自由な雰 囲気」を挙げ、自主性を重んじる富永教授による研究 者教育の方針が明解に捉えられた。また、研究スペー スの広さ、研究機器の充実、研究費の潤沢さ、研究室メ ンバーの多様なバックグラウンド、外部研究者への実 験材料リクエストにおける富永教授の迅速な対応など も、細胞生理研究部門の秀でた特徴であるという意見 が聞かれた。

現在、細胞生理研究部門には5名の外国人研究者(中国人2名、インド人1名、ウズベキスタン人1名、フランス人1名)が在籍している。全体の約4分の1を外国人研究者が占めるという、これほどまでに国際色豊かな研究室は日本では珍しく、特筆すべき事項であろう。当然、研究室内での共通言語としては英語を使用し、異なった文化・背景を持つ外国人研究者たちと積極的に議論することは、若い日本人研究者たちにとってかけがえのない貴重な経験となり、将来多くのメリットを生み出すと思う。細胞生理研究部門のみならず、生理学研究所および岡崎統合バイオサイエンスセンターのすべての研究室や施設(例えば動物飼育室)においても、英語を公用語とすることで国際化を図り、外国人研究者にとってもさらに快適な研究生活を過ごすことができるような環境に整備する努力が望まれる。

4. 研究室と設備

富永教授に実験室を案内・説明していただき、そのスペース・設備・実験機器の充実性を認識した。各実験室には、電気生理学、細胞生物学、イメージング、分子生物学、行動学、組織学などの実験を行うための機器が効率よく配備されていた。しかしながら居室を兼ねた大実験室については、あまりに広すぎるという意見がメンバーから聞かれた。確かに冷暖房の効率などを考えると、大実験室中の居室スペースには間仕切りを入れるなどの工夫をした方がよいかもしれないと私も感じた。

5. 若手研究者育成

細胞生理研究部門における若手研究者の成長について は目を見張るものがある。最近の4年間に、山中章弘 准教授が名古屋大学環境医学研究所の教授に、柴崎貢 志助教が群馬大学医学研究科の准教授に、稲田仁特任 助教が東北大学医学系研究科の講師に栄転された。大 学や研究所におけるポスト不足が問題となっている昨 今において、このように優秀な人材を育成して適所に 輩出された富永教授の手腕に敬意を表する。

6. 外部評価の方法

生理学研究所の外部評価の方法について少し意見を述べさせていただく。今回の細胞生理研究部門の評価については、合計3名(国内2名、国外1名)の所外専門委員が異なる日程でサイトビジットを行うとのことであったが、3名の訪問日を合わせて一度に集約して行ったほうがよいのではないかと考える。そうすれば、教授および研究室メンバーにとっての負担が軽減できること、評価委員どうしの議論によってより正確かつ客観的な評価が可能となること、などのメリットが得られるであろう。デメリットとしてはスケジュール決定の困難さがあるかもしれないが、早め(例えば1年

2013年12月9日

前)に依頼をすれば調整可能であろう。

7. 総括

以上、2010 年から 2013 年において細胞生理研究部門は、非常に高いレベルの数々の研究論文を発表し、国内のみならず世界的にも TRP チャネルの生理的役割解明へ向けての研究を牽引してきた。また生理学研究所への貢献、研究室運営、人材育成においても申し分ない成果を挙げている。将来、細胞生理研究部門がさらに高い研究レベルに達するためには、TRP チャネルの幅広い生理機能を横断的に解析する現在の研究戦略を推進するとともに、よりミクロな構造生物学的視点から温度変化による TRP チャネル開閉様式メカニズムの蛋白化学レベルでの解明や、よりマクロな行動学的視点から TRP チャネルの個体レベルにおける機能解明などの縦断的方向性を採り入れることが望まれる。細胞生理研究部門の今後のより一層の発展を期待する。

4 行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室 (宮川 剛 教授 (客員)) の評価

4.1 饗場 篤 教授 (東京大学大学院医学系研究科)

このたび、外部評価委員として、行動様式解析室の研究内容とその進捗状況を聞かせていただく機会を得た。行動様式解析室は、2007年に遺伝子改変マウスの行動様式を多角的、定量的に解析し、全国の共同利用研究者に提供するため、宮川剛客員教授を室長として立ち上げられた。行動様式解析室には、宮川客員教授の他、高雄啓三特任准教授、特任専門員1名、特別訪問研究員1名、技術支援員4名、事務支援員1名の計9名の在籍者がある。

施設の見学については、映像によるバーチャルツアー により行った。施設では個別換気ケージを用いて最大 300 ケージの収容数で、SPF レベルでのマウス飼育を 行っている。さらに、ウイルス感染を用いた動物実験 も可能となっている。行動解析については、8棟の防音 室があって、独立に様々な実験ができる。遺伝子改変 マウス等に対して、知覚・感覚、運動機能、情動性等か ら記憶学習や注意能力等の高次認知機能まで、幅広い 領域をカバーした行動テストバッテリーを用いて解析 を行える。2009~2013年度に、行動様式解析室では、 55 件の共同研究(内、47 件は計画共同研究で生理研 からの予算配分があったもの)を行い、70系統、3759 匹のマウスを解析してきた。共同研究では解析に必要 な遺伝子改変マウスおよびコントロールマウスの準備 方法、実験計画の立案、行動テストバッテリーを用い た実験、実験データの解析、論文の投稿に至るまでの 全てのステップに関して実践および助言を行ってきて おり、遺伝子改変動物を持ちながら行動実験を独自に 行えない、もしくは行動実験を行ったが有意な表現型 を得られない研究者に対して非常に大きな貢献をして きた。藤田保健衛生大学等の他施設を含めてこれまで 宮川客員教授のグループは 150 系統のマウスの行動を 網羅的に解析し、それらのデータについては、論文出 版後にデータベースに公開している(48系統3552匹 分の生データが公開済み)。各行動テストのプロトコル をホームページからダウンロード可能にするなど、実 験の再現性等を担保する試みが積極的になされており、 データ改ざん等による不正防止のためにも理想的な研 究成果の公表方法を取っている。以下では、当日の発 表とそれに対する評価委員の印象を記す。

1. 大規模な行動解析から分かったこと(行動様式解析 室・高雄啓三特任准教授)

行動様式解析室ではデータの多くは遺伝的背景が C57BL/6(B6) 系統である遺伝子改変マウスから取得 してきた。このためコントロールとして用いられた野 生型 C57BL/6(B6) 系統マウスのデータが大量に蓄積 されている。C57BL/6 はいくつかの亜系統があり、代 表的な亜系統としては、米国のジャクソン研究所由来 の C57BL/6J や米国 NIH 由来の C57BL/6N 等があ り、さらに日本のブリーダーに導入された後繁殖が繰 り返された結果、数多くの亜系統が存在する。行動様 式解析室ではこれまで1万匹以上のマウスを解析した 結果、これらの亜系統間に行動特性の差があることを 明らかとした。例えば、オープンフィールドテストで は C57BL/6J の活動量が高い。これらの実験データは 多量の動物を解析した結果、初めて明らかになったも ので、遺伝子操作動物の解析の際にこれらの亜系統に も注目する必要があることを示す重要な知見である。 また、混合要因(実験の順番、時刻、日齢)についても 多量データの解析からその行動解析に対する影響が明 らかとなった。例えば、行動実験の際には、実験群と コントロール群では順番をカウンターバランスし、あ らかじめ決めておく必要があることの重要性や、時刻 の個々の行動実験に対する影響の違い、等が示された。 今後の展望としては、引き続き、共同利用のニーズに 応えていくと同時に研究室独自の個別研究も発展させ ていく、自由行動下での光刺激等の新たな技術を開発 していくとのことであった。

2. 共同研究者の立場から(名古屋大学・木下専教授)

細胞骨格を構成するセプチンの欠損マウスの行動解析について、木下教授から発表があった。当該マウスの研究開始当時、名古屋大学理学研究科では、満足な動物実験施設もなく、行動解析実験を同大学でセットアップし、行うことは不可能であった。Sept4、Sept3ノックアウトの解析では、当初予測できないようなセプチンの機能が行動解析実験の結果を切り口に明らかにすることにでき、Neuron 誌等への発表がなされたとのことであった。木下教授からは、行動様式解析室では共同研究を行う際に、人的、物的、時間的負担が非

常に大きく、担当者の献身的な努力で維持されている、 という印象を持つことが報告された。また、生理研に 派遣した学生の教育にも大きく貢献してくる、とのこ とであった。

3. 精神疾患の中間表現型候補としての未成熟脳(行動 様式解析室・宮川剛客員教授)

個別研究の成果として、宮川客員教授から、マウス の精神疾患を見つけ、その脳内での中間表現型を同定 し、ヒトでその中間表現型に対応する疾患を見つける 試みについての発表があった。このアプローチでは従 来行われてきた、ヒトの精神疾患と類似する表現型を 示すマウスを探すという方法ではなく、まず精神疾患 様の表現型を示すマウスを探すという方法に独自性が ある。 α CaMKII ヘテロ変異マウスは生後1年以内に 兄弟をほとんど殺してしまい、攻撃性の亢進、新規環 境下での過活動、巣作りの異常等マウスの精神疾患と 思われる表現型を示す。このマウスでは、海馬歯状回 で成熟神経細胞のマーカーである calbindin が顕著に 減少し、一方で、未成熟細胞のマーカーが増加してい た。正常動物からの遺伝子発現の変化のパターンは、 ヒトの統合失調症で見られる正常個体からの変化と類 似していた。海馬歯状回の神経細胞が電気生理学的に も未熟で、 α CaMKII ヘテロ変異マウスは成熟脳の中 に未成熟な海馬歯状回を持つことが明らかとなった。 一方、このマウスと同様の表現型を持つ変異マウス をこれまで解析した 150 系統のマウスから網羅的に 探すと、Schnurri-2 ノックアウトマウスの行動異常が α CaMKII ヘテロ変異マウスの行動異常と類似し、その 後の解析で遺伝子発現の変化のパターンも類似してい た。さらに電気生理学的解析により、Schnurri-2 ノッ クアウトマウスの海馬歯状回が未成熟であることが確 認され、これらの変異マウスの行動異常は、海馬歯状

回が未成熟であることにより引き起こされていると示唆された。また、Schnurri-2 ノックアウトマウスでの遺伝子発現パターンは炎症組織の遺伝子発現パターンと類似していること、抗炎症薬の投与で、未成熟細胞のマーカーの発現が抑制され、一部の異常が改善されたことから、Schnurri-2 ノックアウトマウスでは、脳に慢性的な炎症が起きているため、海馬歯状回が未成熟になり、ヒト統合失調症のような行動を示すことになる、という仮説を提唱した。

この仮説は、評価者にもとても魅力的に感じられ、さらに多くの変異動物での再現実験が期待されるところである。

まとめ

行動様式解析室は、これまで55件の共同研究を行 い、日本の神経科学に多大な貢献をしてきたと評価す る。生理研との計画研究では、対象となる変異マウス の飼育等に補助が研究所より得られ、この貢献を大き く後押ししてきている。標準化された設備・プロトコ ルで、訓練された人員が行動解析を行うことで、多く の変異動物の異常を正確に比較することが可能になり、 今後もこの大きいデータから行動の基盤およびその異 常の分子基盤が明らかになることが期待される。一方 で、この施設を運営する際の人的資源の雇用には、行 動様式解析室の教員の得た外部資金が充てられること が多く、その点でのサポートも生理研が考慮していた だければより安定した運営が行えると感じた。行動様 式解析室のミッションとしては新たな行動解析を加え る試みよりも、これまで確立した同一のバッテリーで より多くの変異動物の解析を行い、その解析結果に基 づいた新しい知見を得ることに力を入れるべき、であ ると感じた。

4.2 小川園子 教授 (筑波大学人間系心理学域)

行動・代謝分子解析センター行動様式解析室の外部評価にあたり、1) 共同利用施設の利用・運営状況および研究成果の概要、2) 共同施設を利用して行われた研究の成果、3) 宮川剛客員教授が進めておられる個別研究の進捗状況・成果、の3点についての報告があった。報告会(2014年2月24日)での発表、質疑、および配布資料を基づく評価は以下の通りである。

行動解析室は、2013年度現在、客員教授1名、特任 准教授1名の研究職員と特任専門員1名、特別訪問研 究員1名に加え、計5名の技術・事務支援員で構成、運 営されている。一般、計画の2種の共同研究を受け入 れており、2009年度からの5年間に毎年、10件(8~14 件/年)程度の共同研究を実施したとの報告があった。 分子生物学的技術の洗練により、特定遺伝子の操作自 体は日常的に行えるようになったものの、個体レベル での機能解析には様々な困難が伴う。なかでも、脳に 発現する遺伝子の機能を、その最終アウトプットであ る行動の解析を通して同定することの重要性は明白で あるが、行動解析を専門としていない研究者が個々に 行うことは、設備的にも経験的にも、ほぼ不可能と言っ てよい。この問題に長年取組まれてきておられる宮川 教授が、その経験を活かして「行動様式解析室」を生 理学研究所の共同利用施設として運営され、着実に共 同研究を推進されていることは、高く評価される。解 析室には、遺伝子操作による行動変容・異常を検出す るために必要である標準的な行動解析装置が常時稼働 可能状態に置かれており、これまで、70系統、3759匹 のマウスを用いた解析が行われているとのことである。 その一例として、利用者である名古屋大学、木下専教 授からの成果報告があり、実験計画立案、マウスの搬 入・飼育、行動実験、データ解析、結果の解釈・考察 まで、研究職員、支援職員の綿密なサポートを受けて、 レベルの高い行動解析が行われたことが示された。ま た、同一の実験室環境において、同一の測定装置を使 用して行動テストバッテリーを行い、その解析データ を集約することにより、異なる遺伝子改変マウス間で の比較・検討が容易となり、その結果、行動データの 基づく、より説得力のある精神疾患モデルマウスの発 見に繋がっていることは極めて重要であると言える。 事実、宮川教授の研究室で進められている個別研究で は、alpha-CaMKII ヘテロマウスと schnurri-2 ノック アウトマウスの行動解析をもとに、これらのマウスが 統合失調症モデルマウスとして有効であることが示さ れ、さらに統合失調症の分子、薬理、組織基盤に踏み 込んだ研究成果が得られつつあることは注目に値する ものである。宮川教授は、すでに alpha-CaMKII 遺伝 子欠損マウスが未成熟な海馬歯状回を持ち、長期増強 (LTP) にも異常を示すことを報告されている。今回 の成果報告会では、行動テストバッテリーを用いた網 羅的行動解析データから、schnurri-2 ノックアウトマ ウスが、working memory、pre-pulse inhibition の低 下、ストレス反応や抑うつ指標の亢進など、統合失調 症の症状に酷似した表現型を示すことに着目し、現在 進めておられる解析の結果についての発表があった。 Gene-chip 解析から、alpha-CaMKII と schnurri-2 の 遺伝子欠損により変化している遺伝子や、その変化率 に共通性が高いことを基盤に、海馬や扁桃体での未成 熟マーカーと成熟マーカーの発現を発達的に追跡し、 統合失調症の理解に迫ろうとする挑戦的研究について は、現時点では学会発表にとどまっているものの、今 後の展開が大いに期待されるところである。

全体として、共同研究施設としての「行動様式解析 室」の存在意義には疑問の余地はなく、共同研究の受 入れも順調に進んでいることは評価される。しかしな がら、我が国の神経科学研究における行動テストバッ テリーを用いた網羅的行動解析の今後の展開を考えた 場合に、現状維持では不十分であると言わざるを得な い。第1に、実際の行動実験には、かなりの熟練と経 験が必要であり、マウスを搬入して、実験者 (場合に よっては、経験の浅い大学院学生であったりする)が来 所しさえすれば、即、実験を開始できるというわけでは ない。共同利用施設という性格と、最適条件下で信頼 性の高い行動データを得るということの間の折り合い をどのようにつけていくかが、大きな課題であるよう に思われる。報告会の質疑では、研究職員の高雄准教 授や、技術支援員への負担がかなり大きいことが窺わ れた。研究職員の増員や、運営・支援体制の見直しを 含め、生理学研究所として前向きな検討を期待したい。 第2に、現状の行動テストバッテリーの妥当性につい て、幅広い領域の行動科学研究者の協力を得て、再検 討していただくことを要望する。前述したように、同 一の測定装置を使用して行動テストバッテリーを行い、 その解析データを集約することは意義のあることでは ある。しかしながら、現状の行動テストだけでは見落

とされたり、誤って結論づけられる行動特性が全くないとは言い切れない。共同利用施設である以上、利用研究者により広い視野に立脚した行動解析を常に提供

できる体制を整えていただきたい。

第 III 部

本年度の研究活動 ― 総括 ―

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

1.1 研究の現状

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、酵素などの機能分子と、それらが形成する分子複合体が基盤となり営まれている。したがって、これら機能分子の機能とその制御メカニズムの解明は人体の生理機能、および様々な病態機構を理解する上で必要不可欠である。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、分子神経生理研究部門)、細胞器官研究系 (生体膜研究部門、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および取り組みとして、以下が挙げられる。

(1) G タンパク質共役型受容体と G タンパク質の相 互作用様式は多様である

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容 体、G タンパク質等の細胞機能の基盤となる機能分子 の構造と機能に関する研究を進めている。本稿では「G タンパク質共役型受容体と G タンパク質の相互作用様 式の多様性に関する研究」に焦点を当て紹介する。G タンパク質共役型受容体はリガンド分子と結合すると そのシグナルが3量体Gタンパク質を介して細胞内に 伝達されることはよく知られているが、逆に G タンパ ク質が G タンパク質共役型受容体に結合した際に受容 体にどのような影響を与えるかに関しては不明であっ た。当部門では、最先端の光技術 (FRET プローブ) を 開発し、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 Gq と結合するこ とにより安定化されることを FRET 効率を指標に明ら かにしてきた。今年度はさらに、本手法を別の G タン パク質共役受容体であるアセチルコリン受容体 M3 と 代謝型プリン受容体 P2Y1 に応用してその多様性、普 遍性に関して検討を行った。M3 受容体では M1 受容 体の場合と同様に、Gq 結合により FRET 効率の減少 は有意に増大した。一方、P2Y1 受容体は FRET 減少 には影響を与えなかった。以上の結果から、Gタンパ ク質結合による受容体活性化構造の安定化作用は受容 体の種類により異なることが示され、G タンパク質と 受容体の相互作用の多様性が証明された (Physiol Rep 誌)。

(2) シスタチン F を中核とする髄鞘再生メカニズムの 解明

分子神経生理部門では、脱髄性疾患の脱髄巣におい て髄鞘再生が起きるか起きないかがシステムとして決 定されている点に着目し、その決定を司る細胞、および その時に細胞内で起きる分子メカニズムに関して研究 を展開している。昨年度までに髄鞘再生が起きている 時にのみ発現している機能分子、シスタチン F(CysF) を発見し、その遺伝子発現を自由に操ることのできる マウス作製に関して報告してきた。今年度はこのマウ スを使って実際にこの分子がシステムとして髄鞘再生 を行うかどうかの決定に関わるのかについて検討した。 CysF は中枢神経系ではミクログリアにのみ発現する システインプロテアーゼ阻害因子であり、主なターゲッ トとしてカテプシン C(CatC) を抑制する。CatC もミ クログリアに発現し、炎症性サイトカイン産生を促す 活性を有する。まず髄鞘再生を伴う脱髄が自然に発症 し、最終的には髄鞘再生が停止し慢性脱髄巣が出現す るマウス (PLP 過剰発現マウス) を用いて CatC 発現 を抑制すると髄鞘再生が続いた。また CatC の発現を ミクログリアで過剰発現させたり、CysF 発現を抑制す ると髄鞘再生が早期に停止した。これらのことからミ クログリアの遺伝子発現変化がシステムとして髄鞘再 生の可否を決定することが明らかとなり、その中でも CysF と CatC 発現のバランスがそのキー分子である ことが分かった。

(3) ポストシナプス膜ドメインの形成、再構築機構の解明

生体膜研究部門では、神経細胞における興奮性シナプスの代表的な足場タンパク質である PSD-95 に焦点を当て、「シナプス伝達制御機構」、および「てんかん発症の病態機構」の解明を目指して研究を行っている。今年度は PSD-95 のポストシナプス膜 (PSD) への局在化に必須なパルミトイル化脂質修飾を生神経細胞レベルで可視化するためのプローブの開発に成功した。この可視化プローブと STED 超解像顕微鏡により、これまで一つの塊と考えられてきたポストシナプス膜ドメインがナノメートルサイズの数個のナノドメインの集合体であることを発見した。また、この PSD-95 ナノ

ドメインはポストシナプス膜に局在するパルミトイル化酵素 DHHC2 と脱パルミトイル化酵素からなるパルミトイル化サイクルにより形成、維持、再構築されていることを見出した (J Cell Biol 誌)。現在は長らく不明である脱パルミトイル化酵素の同定に向け研究を進めている。また、生体膜研究部門では PSD-95 複合体の構成タンパク質として報告してきた "てんかん関連タンパク質 LGI1"が記憶障害やけいれん発作を主徴とする自己免疫性辺縁系脳炎の主要な標的抗原であることを見出した。そして、抗 LGI1 自己抗体が LGI1 とその受容体 ADAM22 の結合を阻害して、正常なシナプス伝達を乱すことがその病態機構であることを見出した (J Neurosci 誌)。

(4) TRP チャネルによる温度受容・痛み刺激受容・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、温度受容・痛み刺激受容・機 械刺激受容・体温調節の分子機構に関して TRP チャネ 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 TRPM8 の冷刺激による活性化温度閾値が細胞外 周囲温度に依存して変化することを発見した。すなわ ち、細胞周囲温度が30度のときにはTRPM8の冷刺激 による活性化温度閾値が約28度で、40度のときにはそ の活性化温度閾値が約35度まで上昇することを見出し た。また、この閾値変化が PIP2 の作用により制御され ていることを見出した (J Neurosci 誌)。また、細胞生 理研究部門では痛み刺激受容を担う TRPA1a のスプラ イスバリアント (TRPA1b) を新たに発見し、TRPA1b が TRPA1a に結合することにより TRPA1 の機能を 増強させることを見出した。この TRPA1b の増強作用 は炎症性疼痛および神経障害性疼痛発生をもたらすこ とから、鎮痛薬開発にも大いに貢献できると考えられ た (Nature Commun 誌)。当該部門では温度受容に関 わる TRPM5 の機能抑制因子として亜鉛イオンを見出 し、その作用点を突き止めた (J Biol Chem 誌)。 さら に、哺乳動物の TRP チャネルの解析のみならず、トカ ゲやニワトリといった種が離れた生物の TRP チャネ ルの解析にも精力的に取り組み、TRP チャネルによる 外界環境の感受機構の原理に迫ろうとしており、それ ぞれ Pflügers Archiv Europen J Physiol 誌と Molec Biol Evolution 誌にその研究成果を発表した。

1.2 将来に向けての展望

今後も個々の「機能分子」の働きとその制御機構を世 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。一方、ヒトをは じめ多くの生物の全ゲノム解析が終了し、われわれは 全遺伝子産物の1次構造と、かなりのタンパク質の3 次元構造を知ることができるようになった。このよう な状況を踏まえると、脳研究における次のステップ(次 世代分子脳科学) は、これら遺伝子産物がシステムの中 でどのような機能を発揮して、脳機能発現に関与して いるか明らかにすることであると言える。今後は個々 の機能分子の働きを解析するだけではなく、一つの機 能分子が神経細胞や神経回路網といったシステムの中 で時空間的にどのようにその機能が制御され、どのよ うに振る舞っているのかを研究することが重要と考え られる。そのための研究方法論として以下のような先 進的研究技術の導入、開発、活用が急務と考えられる。

(1) 分子活性を自由に光操作可能な分子プローブ群の 開発

近年、チャネルロドプシンやハロロドプシンの普及により、光操作で特定の神経細胞や神経回路を興奮させたり、抑制したりすることが可能となってきた。このように光で自由に目的のイオンチャネルやレセプター、酵素などの機能分子の活性を操作することができれば、神経細胞や神経回路網の中での機能分子の役割を解明するにあたり、極めて有用と考えられる。しかし、光操作可能な機能分子としてはlovastatin (LOV)を活用した低分子量 G 蛋白質 Rho や Rac といった少数の分子に限られている。今後、これら光操作可能な分子プローブを飛躍的に充実させ、細胞内シグナル伝達を自由に操作することで、複雑な細胞機能や神経回路機能における個々の分子の役割をより高い時空間制御レベルで解明していくことが期待される。

(2) 超解像顕微鏡による生細胞イメージング技術の活用 近年、電子顕微鏡 (分解能約 0.2 nm) と光学顕微鏡 (分解能約 200 nm) の中間の分解能を有する超解像顕 微鏡 (分解能約 20 nm) の出現により、これまで見逃さ れていた微細構造や、分子の局在が生細胞レベルで明 らかになってきている。特に神経細胞のシナプスのよ うな微細で、複雑でかつダイナミックに構造変化をき たす細胞構造の解析においてはその威力は絶大であり、 次々と新たな微細構造が報告されてきている。今後は 現在用いられている PALM, STORM, STED, SIM に 留まらず、更なる顕微鏡システムの開発および、活用 が期待される。

(3) 膜機能タンパク質の構造と機能の動的側面の解析 イオンチャネル・受容体等の研究は、cDNA クローニングの時代、構造機能連関研究の時代を経て、困難とされた結晶構造解析も行われるようになり、進展を遂げている。この分野の目的は作動原理の理解にあり、それへ向けて、結晶構造解析の与える座標情報は極めて重要である。しかし、結晶化した静的なものであるという限界ゆえ十分とは言えず、昨今の流れは「スナップショットから動画へ」にあるといえよう。生理学研究所においても、電気生理学的手法に加え、種々の分光学的手法、さらに、近年開発が進められている高速原子間力顕微鏡観察等により、機能する姿の解析を、特に一分子レベルで進めることを目指す。さらに、これらの研究を、より機能している姿に近い、分子複合体を対象とした研究を進めて行くことを目指す。

(4) ゲノム編集技術を駆使したノックイン細胞の充実化最近の CRISPR/CAS や TALEN といったゲノム編集技術の活用により、種を問わず簡便にノックアウト個体の作成が可能となってきている。さらに、タグや遺伝子変異を導入したノックイン個体やノックイン細胞の作成も報告されはじめている。本技術により、これまで抗体作製が困難であった蛋白質の細胞内局在や発現解析が可能となりつつある。本手法をゲノムワイドに展開することにより、全タンパク質の発現レベルや細胞内局在が一気に解明されることが期待できる。本知見はモデル・シミュレーション研究といった異なる階層の研究に対してもその基盤となる情報を提供でき、その波及効果は極めて大きいと予測できる。

これらの個々の機能分子の振る舞いを明らかにする 研究技術の開発と平行して、機能分子と神経回路網、脳 機能の各階層を埋めるような研究方法論の開発が今後 より一層期待される。

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明

2.1 研究の現状

生体はその恒常性を維持しながらその機能を柔軟に調整し、外的変化や環境に適応している。生理学研究所ではこのメカニズムの解明を目指し、脳においてはニューロン・グリア細胞、神経回路を対象に、末梢で感知した生体内外の情報に基づいて適切な機能を発現させる仕組みについての研究を、電気生理学、光学顕微鏡・電子顕微鏡を用いた形態学、分子生物学、多光子顕微鏡による in vivo イメージング手法、行動解析等、多岐にわたる技術を用いて実施している。また、脳機能に加えて、心血管機能の恒常性とその破綻に関する研究を展開している。本年度の特筆すべき研究成果を以下に記す。

(1) Ca^{2+} チャネルサブタイプに依存したシナプス小 胞放出の制御機構

神経系の機能的素子であるシナプス伝達の特性について、小脳の顆粒細胞からバスケット細胞への興奮性シナプスを対象に、シナプス小胞の単一・多重性放出メカニズムの解析を行い、顆粒細胞軸索終末の Ca²⁺

チャネルサブタイプに依存してシナプス小胞放出過程 が異なることを見出した。上記の結果は脳情報処理過 程に多様性を生み出すメカニズムの理解を深める重要 な発見である。

(2) オリゴデンドロサイトの発生・分化・形態形成

発生期の脊髄において、成長因子やモルフォゲン等の分泌因子がオリゴデンドロサイトの分化を制御することが知られている。ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、HNK-1 に着目し、これらの酸性糖鎖の合成酵素を欠損したマウスを解析した結果、酸性糖鎖を欠矢すると、モルフォゲンによるシグナリングや脊髄ドメイン形成の変化がみられ、オリゴデンドロサイトの分化が異常になることを見出した。

(3) 電気結合の有無に依存した大脳皮質抑制細胞サブネットワーク

電気結合で繋がっている皮質抑制性細胞は多様な錐体細胞サブタイプからの入力を共有しており、この共通入力によって発火が起きると、電気結合している他の細胞には逆に抑制が起きることを明らかにした。抑制細胞の電気結合ネットワークは広範囲に渡って作られているが、局所的には、この機構によってニューロ

ン選択的な活動を生じさせることが示唆された。

(4) 大脳皮質一次視覚野から高次視覚野への神経結合 の経験依存的発達

生後の視覚体験が大脳皮質一次視覚野 (V1) から二次視覚野 (V2) への神経投射の成熟に影響するかについての解析を行い、発達期に形態視を遮断すると、V1 から V2 への神経結合が減弱すること、V1 細胞よりも V2 細胞の視覚反応性が顕著に低下することを見出した。従って、領野間の機能的な神経結合形成には生後の正常な体験が重要であることが示唆された。

(5) 末梢神経損傷に伴う大脳皮質回路変化の観察

慢性疼痛モデルマウスの大脳皮質体性感覚野の細胞活動を、多光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法により記録し、末梢障害に伴う大脳皮質の変化を解析した。末梢神経損傷により体性感覚野のアストロサイトの活動性が上昇し、トロンボスポンジンの放出が促進された。この促進によりシナプスの新生の増強を介して神経回路の再編が生じ、抹消刺激に対して過剰に応答する回路が形成されることを明らかにした。以上の発見は慢性疼痛メカニズムの解明に繋がる画期的な成果である。

(6) インスリン欠乏型糖尿病の代謝異常に及ぼす骨格 筋 AMPK の調節作用

AMP キナーゼはエネルギー飢餓により活性化し、糖・脂質代謝を調節することが知られている。ソトレプトゾトシン (STZ) を投与したインスリン欠乏型糖尿病 (STZ 糖尿病) マウスにおいて解析した結果、骨格筋 AMPK が活性化されていた。そこで活性抑制型AMPK を骨格筋選択的に発現させたところ、AMPKの下流シグナルが骨格筋において抑制されただけでなく、STZ 糖尿病の代謝異常が改善し、死亡率が著しく低下することを見出した。このことは、STZ 糖尿病の代謝異常の原因が単にインスリン欠乏によるのではなく、それによって引き起こされる臓器間相互調節作用の破綻によることを示唆する。

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

(7) 心血管リモデリングにおける機械感受性 TRPC チャネルの役割解析

TRPC3 チャネル欠損および TRPC6 欠損マウスに 大動脈狭窄による高血圧負荷を施したところ、心臓の 肥大は抑制されないものの、線維化と拡張機能障害が 強く抑制されることを見出した。下肢虚血後の末梢血 流も TRPC6 欠損マウスで有意に回復することを明ら かにし、TRPC6 チャネルを中心とした病態形成の機 序を明らかにした。

2.2 今後の展望

上記のように、恒常性維持機構、環境適応機構、生 体情報処理機構を解明するために、分子、細胞、神経 回路、システムレベルを横断した解析を行い、各レベ ルで得られた結果を統合して理解するような研究が進 められている。脳の特徴として、膨大な数の細胞が複 雑な回路を形成して機能を発現していること、生体内 外の環境や経験・学習に依存してその神経回路や機能 が可塑的に変化することが挙げられる。つまり非常に 複雑な回路が環境依存的にダイナミックに変化するた め、解析が極めて難しい臓器であると言える。今後は、 分子・細胞が集積し、システムとして働く仕組みの理 解を目指す研究が益々重要になると考えられる。この ためには、特定の機能に関与する細胞・神経回路を同 定するのみならず、光遺伝学等の技術を用いて特定の 機能に関与する細胞群の活動を抑制すると機能が消失 するかといった因果関係をも踏まえた解析が必要であ る。3次元再構築用走査型電顕による大規模な形態解 析、多光子励起顕微鏡を in vivo 脳に適用したイメージ ングや光による神経活動操作、ウイルスベクター等を 用いた遺伝子操作技術等、最新の技術や複数の技術を 組み合わせた解析を、機能的な細胞・回路の研究に利 用していくことで、ヒトの体と脳の働きの解明に貢献 できることが期待される。

機構研究部門、生体システム研究部門の3部門が取り組んでいる。それぞれの研究室で独自の研究を行なっているが、以下のように研究課題や手法に共通点も多い。①感覚・認知・行動・運動といった高次脳機能やそれに関係する意志、注意・意識といった問題、さらに

はこれらの機能を担う脳領域が障害された場合の病態や回復過程についての理解を得るために研究を行なっている。②そのために、ヒトに近縁で、脳活動を直接記録する上で代替のない優れたモデル動物であるサルを用いた実験を中心に行っている。③時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法、とくに覚醒動物からのユニット記録という手法を基本としている。④それに加え、皮質脳波(ECoG)電極による広い領域からの多チャンネル記録、2光子レーザー顕微鏡観察、神経解剖学、ウィルスベクターによる遺伝子導入、fMRI、PET、ヒトを用いた記録など様々な方法を組み合わせて脳機能を総合的に研究している。

3.2 視知覚および視覚認知の神経機構

感覚認知情報部門は、視知覚および視覚認知の神経機 構を研究対象として、主にサルの視覚野から単一ニュー ロン活動記録法と機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用 いて、視覚情報の脳内表現や、認知による行動制御の メカニズムを調べている。具体的には、①物体の表面 の属性 (色や明るさおよび質感) の脳内表現、②それら の情報がどのように知覚や行動に関係しているのかを 取り上げて研究しており、またこれらの問題について ヒトで心理物理学的手法による分析と fMRI による脳 機能イメージングの研究も行っている。平成25年度は 物体表面質感の中で特に重要な光沢について、数理科 学を専門とする外部共同研究者と共にデータの定量的 な解析を行い、下側頭皮質に存在する光沢を見分ける 細胞がどのような情報を表現しているかについての手 がかりを得た。またサルの錐体色素遺伝子の一つを欠 損した遺伝的に 2 色型と考えられるサルの色識別行動 を調べ、その特性を明らかにした。

3.3 運動制御の神経回路および損傷後の機 能代償機構

認知行動発達機構研究部門は、脳による運動制御、とくに眼球のサッケード運動と手指の精密把持運動を対象として、神経回路の構造と機能、および神経回路が損傷された後の機能代償機構について研究を進めている。具体的には、①サッケード運動と空間的注意の制御の中枢である中脳上丘の局所神経回路、および上丘を中心とした大規模神経回路の機能解析、②大脳皮質運動野(V1)を損傷したサル(盲視モデル)の視覚誘導性の行動及び認知機能、③皮質から脊髄にいたる経路

の詳細な機能、およびそれらが損傷した場合の手指の精密把持運動の機能回復メカニズム、④さらにブレイン・マシーン・インターフェース、特に人工神経接続と呼ばれる中枢や末梢神経系を外部機器を通じて相互に結合して機能を補綴するシステムに関する基礎と応用研究などである。

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。

認知行動発達機構研究部門は、脳科学研究戦略推進 プログラムの平成 25 年度に発足した更新・新規課題 (ブレイン・マシン・インタフェースの開発) に参加す ることとなった。

3.4 随意運動の脳内メカニズム

生体システム研究部門は、随意運動の脳内メカニズ ムを明らかにするために、正常な動物における大脳基 底核を中心とした運動関連脳領域の線維連絡と働き、 大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害に 対する治療メカニズムなどについて研究を行なってい る。平成25年における主な成果は、以下のとおりであ る。①ヒト大脳基底核疾患の治療に用いられる脳深部 刺激療法 (DBS) の作用機序について、サル淡蒼球の神 経活動を記録することにより調べたところ、神経情報 の伝達を遮断するというメカニズムが明らかになった。 ②遺伝子改変マウスを用い、大脳基底核の神経経路の うち線条体-淡蒼球外節投射を選択に除去したところ、 黒質網様部で観察される大脳皮質由来の遅い興奮が消 失するとともに、運動量が増加した。このことから、線 条体-淡蒼球外節投射が大脳基底核の出力核である黒質 網様部に遅い興奮をもたらし、不必要な運動を抑制し ていると考えられた。

3.5 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) ブレイン・マシーン・インターフェイス (BMI) の 開発にかかわる基礎研究

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

(2) ウィルスベクターを用いた遺伝子発現

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。特に、新規に開発された高効率に逆行性輸送 されるウィルスベクターを活用することで、特定の経 路の機能を選択的に操作することが可能になったこと は、近年の大きな技術的進歩である。今後光遺伝学と 呼ばれる、光感受性膜タンパクを特定の神経細胞の発 現させることにより、高い時間・空間解像度でそれら の神経細胞群の活動を操作する研究パラダイムの進展 も大いに期待されている。

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、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

(3) fMRI のサルへの適用

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) 多チャンネル神経活動計測装置を用いた大規模神経回路の活動解析

fMRI による活動計測には広い脳領域をカバーできるという利点がある一方で、時間解像度に限界がある。このような問題点を補う手法として、多チャンネル神経活動計測装置を用いたマルチユニット活動計測や、広い脳領域に皮質脳波 (ECoG) 電極を配置して、大規模な神経回路の活動を高い時間解像度で記録・解析する手法が発展しつつある。今後、大脳皮質や皮質下の構造に多数配置した電極によって記録される電場電位を長期にわたり安定して記録し、それらの異なる周波数帯域の成分の間の関係性をグレンジャー因果などを用いて解析することで、学習や脳・脊髄損傷後の機能回復機構を大規模回路動態の変化として捉えていくような研究が発展することが期待される。

(5) モデル動物の利用

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、必要に応じマウス、ラットを用い覚醒下状態あるいは行動中の神経活動記録も行っている。

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。2013(平成25)年度は、脳磁図 (MEG)の大幅な性能向上のため、ソフトウェア、ハードウェア両面において改良を行い、世界最高水準の性能を得ることができた。空間解像度は数倍向上した。時間解像度の向上は今回の改良の最大の目的であり、ミリ秒以下のレベルまで向上した。これにより、提示が短時間過ぎて意識できないような刺激(サブリミナル刺激)に対する脳反応の記録解析が可能となった。このような

「無意識状態」における脳機能の解析は、fMRI のような血流測定技術では不可能であり、脳磁図の有する高い時間分解能を最大限に生かしたものである。

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

(1) 無意識下の脳活動研究

現在のヒト脳機能研究の大きなトピックスの1つは 「無意識状態、無意識下」の刺激に対する脳活動の解明 である。刺激提示時間が短すぎて気づかないような刺 激に対しても、ヒトの脳はきちんと情報処理している ことが明らかにされつつある。いわゆるサブリミナル 効果である。サブリミナル効果のような特殊な状況以 外でも、私達は無意識状態での認知を日常的に経験す る。例えば、他の事に注意を払っていたりすると、目 の前にあるものさえ自覚できないことがある。そのよ うな場合でも、脳はきちんと情報処理している。これ までの研究は、注意、集中といった意識に関する研究 がほとんどあったが、これからは「無意識状態、無意 識下」での脳機能解明が新たな研究テーマとして注目 を集めている。生理学研究所では、2013(平成25)年度 に、脳磁図 (MEG) の大幅な性能向上のため、ソフト ウェア、ハードウェア両面において改良を行い、世界 最高水準の性能を得ることができた。時間解像度の向 上は今回の改良の最大の目的であり、ミリ秒以下のレ ベルまで向上した。これにより、提示が短時間過ぎて 意識できないような刺激 (サブリミナル刺激) に対する 脳反応の記録解析が可能となった。このような「無意 識状態」における脳機能の解析は、fMRI のような血流 測定技術では不可能であり、脳磁図の有する高い時間 分解能を最大限に生かしたものである。

(2) MRI 技術を用いた社会性の脳科学研究とモデル動物研究との統合

社会性発現の生物学的基盤を明らかにするためには、その破綻の理解から進める事が重要で、破綻の早期発症としての自閉症と成熟期発症の統合失調症をターゲットに、ヒトにおける行動的な特徴と類似性を示す各種遺伝子改変マウスを用いた研究が進められている。ヒトとモデル動物の種間の高次脳機能の違いは大きいことから、表現型の類似性だけではなく、脳活動領域、神

経回路からシナプスおよび分子まで、各階層における 社会性の中間表現型を見出していくことが必須であり、 その際に各階層間をシームレスに繋いでいくための手 法としてのイメージング科学が必要である。

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

MRI に代表される非侵襲的画像技術の進展により、ヒト生体の解剖学的情報を三次元的に構成する技術は大幅に進んだ。近年超高磁場 (7T) 超電導磁石をもちいることで、非侵襲的に全身の組織を数百z0 ロン程度 $(200\sim500~\mu m)$ の解像度で撮像し、3次元再構成することが可能となった。顕微鏡レベルでは、網羅的な神経結合の解析と機能分子局在や機能標識法を組み合わせることによって、機能共役型コネクトz0 スという革新的な分野が拓かれつつある。

このミクロレベルでの成果をヒト・マクロレベルの 生理学へとスムーズに還元するためには、ヒトと動物 を同じプラットフォームで観察・解析出来る「生体顕微 鏡」としての超高磁場 MRI が必須である。社会能力な どヒトに特有な認知活動の神経基盤を明らかにするた めに、機能的 MRI による神経活動パターンを超高解像 度 MRI によるヒト生体の詳細構造と合わせて解析し ていくと共に、それらに対応する動物モデルを対象と した各種光学顕微鏡、電子顕微鏡など最先端のイメー ジング手法を組み合わせて、生体における包括的構造 機能連関の解明を進める必要がある。

ミクロレベル・コネクトミクスとのシームレスな連携を要する近未来の課題例としては、自閉症における

大脳皮質 - 線条体回路の異常などが考えられ、正常マ ウスの神経回路とモデルマウスの神経回路を網羅的に 比較することによって、これらの病態の構造基盤を明 らかにし、霊長類 (サル) を経由して、ヒトの疾患に おける神経回路異常の発見につなげることが期待され る。ヒト白質の詳細解剖は、MRIをもちいた拡散強 調画像法で初めて可能となったものであり、超高磁場 (7T)MRI では、白質走行の方向を 800 μm 程度の解像 度で描出することが出来る。さらに、ヒトにおいてマ クロレベルのコネクトミクスを行うためには、大脳皮 質領野地図を個人レベルで作成する必要があるが、こ れは 7T-MRI によってのみ可能である。その最大の特 徴として、信号雑音比が高く、これらのデータ解析を全 て個体ベースで行うことが可能である。そのため、疾 患研究には極めて有効と考えられる。このような研究 動向を踏まえ、生理学研究所は、2012(平成24)年度補 正予算によりヒト用超高磁場 (7T)MRI の導入を措置 し、現在設置手続きを進めている。

(3) 画像解析手法の開発

シームレス・イメージング・プラットフォームにより可能となる広範囲の神経回路構築の全脳解析を含む種々の画像解析手法の開発は、イメージング科学の重要な領域として今後の生理学研究に必須である。その展開には、生理学者・形態学者のみならず画像解析、ソフトウェア開発、理論モデル、画像表現、臨床画像診断に携わる画像診断医など共通の目標を持った多数の専門家・研究者の参画と共同利用研究が極めて重要である。

ヒト用超高磁場 (7T) MRI が、広範囲にわたる学際 的研究を推進する大学共同利用機関としての生理学研 究所に導入されることを契機として、イメージング科 学を all-Japan 体制で展開するための適切な環境を整 えていくことが期待される。

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。

分子から脳回路をシームレスに繋ぐ方法として、生 理研では、電子線トモグラフィー、位相差電子顕微鏡 法、超高圧電子顕微鏡法、光子・電子ハイブリッド顕 微鏡、連続ブロック表面が用いられている。電子線ト モグラフィーは、タンパク質複合体の形成過程やそれ に伴う構造変化を解析することができ (Kumoi et al, PlosOne 2013)、位相差電子顕微鏡は、100kDa よりも 小さい生体分子の構造観察を可能とする (Wu et al, J. Phys D 2013)。そして、細胞における分子の動態につ いては、今年度超高圧電子顕微鏡にデジタルカメラが 整備され、3次元で効率よく細胞内分子の動態態解析 が行えるようになった (宮崎&村田、顕微鏡 2013)。 そ して、光子・電子ハイブリッド顕微鏡を使った標的タ ンパク質の細胞内観察法の開発も進行している。最後 に、分子・細胞レベルにおける知見を高次脳機能に発 展させる方法として、コネークトーム解析があり、こ れには分解能と走査領域の異なる2台のダイアモンド 切削型走査電子顕微鏡 (SEM) が用意されていて、本装 置を用いた共同研究が既に10件以上進行中である。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。

2 光子励起顕微鏡技術の展開は、引き続き鍋倉らに

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

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

マクロレベルにおいては、ヒトの高次脳機能を動的 かつ大局的に理解することを目指して、機能的 MRI, 近赤外線分光法、脳磁図などの非侵襲的脳機能イメー ジング法を駆使して、研究を進めている。その重要な 対象のひとつとして、社会能力がある。これは他者と 円滑に付き合う能力をさし、言語性・非言語性のコミュ ニケーション能力を基盤とした高次脳機能である。そ の重要な要素のひとつである顔認知処理の発達過程を 明らかにするため、近赤外線分光法を用いて乳幼児の 神経活動計測を展開しており (Ichikawa, et al. 2013)、 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。現在、さらに複雑な共同作業中の神経活動の計測 が進行しており、人間の社会行動の神経基盤とその発 達機構解明に資することが期待される。

6 遺伝子改変動物技術の開発

6.1 需長類

大型の霊長類であるマカクザルにおいて、海外 (米国)では、受精卵への遺伝子導入でトランスジェニック動物を作成したという報告があるが、世代交代に時間を要する (生殖年齢に達するのに4-5年)ので、実際にはあまり現実的ではない。そこでライフサイクルの短いコモンマーモセットを対象としてトランスジェニック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も、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モセットの飼育・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モセットライン」の作製を行い。一部成功している。一方、2013 年に新しいゲノム編集技術を利用したより簡便で迅速な遺伝子改変動物作製技術であるCrisper/Cas が発表され、霊長類での成功例も海外で

報告されるようになった。このような動向への対応も 検討の必要がある。

一方、中枢神経系に遺伝子導入を行うにはウィルス ベクターを用いる方法がより簡便である。脳科学研究 戦略推進プログラムの実施にあたり、生理学研究所で は、2009年度より動物実験センターの一角に霊長類専 用の遺伝子導入実験室 (P2) を立ち上げ、霊長類 (マカ クザル、マーモセット) 脳への遺伝子導入実験行ってき た。その結果、福島県立医科大学の小林和人教授、京都 大学の渡邉大教授との共同で、新たに開発された高頻 度逆行性レンチウィルスベクターと、順行性アデノ随 伴ウィルスベクターに2重感染したニューロンにおい てのみ、新規開発された高感度 Tet-ON 系によって増 強型破傷風毒素を発現することで、経路選択的・可逆 的に神経伝達を遮断する技術の開発に成功し、世界で 初めてマカクザルでの行動制御に成功した (Kinoshita et al. Nature 2012)。現在、この技術は、霊長類、げっ 歯類における様々な経路に適用されつつある。このよ うな新規のウィルスベクターなどを広く国内で共同利 用してもらうため、生理学研究所では2012年度より、 脳機能計測・支援センターにウィルスベクター開発室 を設置し、小林憲太准教授の着任を得て、ウィルスベ クターの作製・提供・技術移転などを開始した。現在 国内のみならず、海外にもベクターやプラスミドを送 付しての共同研究が数多く展開されている。

6.2 げっ歯類

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

内在遺伝子改変個体を作製する技術を開発するに当 たり、遺伝子改変動物作製室ではラット多能性幹細胞 の樹立に取り組み、生殖系列寄与能を持つ胚性幹 (ES) 細胞株や人工多能性幹 (iPS) 細胞株の樹立に成功し、 これら ES 細胞を使って相同遺伝子組換え法により免 疫不全ラットおよびメタスチンニューロン欠損などの ノックアウト (KO) 個体の獲得、さらにラット ROSA 遺伝子座に蛍光蛋白遺伝子を相同組み換えさせたノッ クイン(KI)ラットの作製にも成功した。最近、ジンク フィンガーヌクレアーゼ (ZFN) や TAL エフェクター ヌクレアーゼ (TALEN) を利用したゲノム編集 (任意 の遺伝子の挿入や欠失)の成功例が、哺乳動物や培養 細胞において報告され、標的配列の選択が可能である ことから次世代の KO/KI 技術として注目されている。 平成 25 年度は、迅速的かつ効率的に KO 個体を作製 する目的で、ZFN や TALEN を利用した新しいゲノ ム編集技術による KO ラットの作製に取り組み、Pdx1 (Pancreas duodenum homeobox 1) 遺伝子をはじめ数 種類の遺伝子を対象にその欠失効果を検証した。

このように、生理学研究所 計画共同研究において ラットでも内在遺伝子改変した個体の作製技術をルー チンに提供する準備を整えつつある。

第 IV 部 本年度の研究活動

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容 体、G 蛋白質等の構造と機能に関する研究を展開し ている。具体的には (1) Family C に属する Orphan 代謝型受容体 Prrt3 の分子機能の解明に向けた解析、 (2) G タンパク質結合型受容体の動的構造変化と機能 調節機構、そしてシグナリングの多様性の解析、(3) KCNQ1-KCNE1 チャネル複合体の、KCNE1 による 機能修飾のメカニズムと構造基盤の解析、(4) ATP 受 容体チャネル P2X2 の、膜電位依存性ゲーティングの 分子機構、およびチャネル分子内における活性化シグ ナルの流れの解析、 (5) Kv4.2-KChIP4 複合体の、量 体数比の状況依存性と、KChIP による機能調節機構の 解析、(6) hERG チャネルの極めて緩徐な脱活性化の 分子機構の解析、(7) TRPA1 チャネルのリガンドおよ び温度依存的活性化機構の解析、(8) メラノプシンのタ ンパク質の安定性と機能の種間差異の比較解析を、学 際的アプローチにより進めている。

2013 年に発表した論文、Tateyama M, Kubo Y (2013) Analyses of the effects of Gq protein on the activated states of the muscarinic M3 receptor and the purinergic P2Y₁ receptor. Physiol Rep 1:e00134. の内容を以下に紹介する。

Gq タンパク質共役型受容体は、細胞内カルシウム 濃度や M 電流活性の制御を介して神経機能を調節する 膜機能タンパク質である。受容体はアゴニストと結合

して活性型となりシグナルを Gq タンパク質に伝達す るが、一方で、Gq タンパク質との相互作用は受容体 の活性型構造にも影響を与える。受容体の活性化状態 は、受容体細胞内領域に付加した蛍光蛋白質間で起こ る FRET 効率を計測することにより捉える事が出来る が、ムスカリン型アセチルコリン受容体 1型(M1受 容体)では、アゴニスト結合により FRET 効率は減少 し、その大きさは Gq 結合により顕著に増大する。こ の結果は、Gq タンパク質との相互作用により M1 受容 体の活性型構造が安定化することを示すものであるが、 他の種類の受容体に対しても Gq 結合が同様な作用を 示すかどうかは不明であった。そこで、本研究では、ム スカリン型アセチルコリン受容体3型(M3受容体)と 代謝型プリン受容体1型(P2Y1受容体)を用いてこれ を検討した。先ず、蛍光タンパク質を付加する方法を 工夫することにより、Gq 結合能を維持した FRET コ ンストラクトの作製に成功した。各コンストラクトは、 図に示すように、アゴニスト結合による FRET 効率の 減少を示したが、その減少量は Gq タンパク質の共発 現により M3 受容体では有意に増大した。一方、Gq タ ンパク質の共発現は P2Y1 受容体の FRET 減少に影 響を与えなかった。以上の結果から、Gタンパク質結 合による受容体活性化構造の安定化作用は受容体の種 類により異なることが示され、G タンパク質と受容体 の相互作用様式の多様性が示唆された。

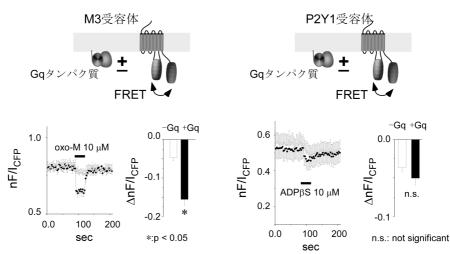


図 1. ムスカリニックアセチルコリン M3 受容体および代謝型プリン P2Y1 受容体のアゴニスト投与による構造変化、および構造変化に対する \mathbf{Gq} 結合の作用についての FRET 解析 M3 および P2Y1 受容体に 2 色の蛍光タンパク質を付加し、リガンド Oxo-M および ADP β S 投与に伴う構造変化を FRET の低下として捉えた。 ヘテロ 3 量体である \mathbf{Gq} タンパク質を共発現させることにより、 M3 受容体では FRET の変化は有意に増強したが、 P2Y1 受容体では FRET 変化は影響を受けなかった。

1.2 分子神経生理研究部門

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

1. オリゴデンドロサイトの発生・分化・形態形成

中枢神経系の主要構成細胞の一つであるオリゴデン ドロサイト(以下 OL)は、ニューロンに髄鞘(ミエリ ン)を形成し、活動電位の跳躍伝導を可能にしている。 中枢神経系の 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おり、 複数のニューロンが同調して OL による伝導速度調節 を受けている可能性が報告されているため、脳の高次 機能を理解する上で重要な研究課題である。我々は、 OL-ニューロン間相互作用が減弱するノックアウトマ ウスを用いて、OL 依存的なニューロン遺伝子の発現 変化をマイクロアレイ法により解析した。また生体内 で OL の形態を詳細に蛍光標識できる技術を新たに確 立し、領域依存的および活動依存的な in vivo ミエリ ン形成様式の解析を行っている。これらの手法と、培 養 OL-DRG ニューロン共培養系を併用し、OL-ニュー ロン間相互作用の分子機構と生理機能の解明に取り組 む。発生期の脊髄においては、成長因子やモルフォゲ ンなどの分泌因子が OL の分化を制御することが知ら れている。この OL 発生過程に酸性糖鎖がどのように 機能しているか解析を行った。酸性糖鎖として、ヘパ ラン硫酸、ケラタン硫酸、HNK-1 に着目し、これらの 合成酵素を欠損したマウスを解析し、正常な酸性糖鎖 を欠失することで OL への分化が異常になることを見 出した。これはモルフォゲンによるシグナリングの変 化や発生期脊髄のドメイン構造の形成への影響である ことを明らかにした。今後は、酸性糖鎖とモルフォゲ ンの相互作用を詳細に解析し、その分子機構の解明を めざす。

2. グリア細胞の機能と病態

グリア細胞の病態としてオリゴデンドロサイト異常により生じる脱髄性疾患とアストロサイト病の一つとしてのMLCを取り上げている。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M1 c と同じ症状の現れることを見出した。

3. グリオトランスミッターのイメージング

グリア細胞の重要な機能の一つとして伝達物質を放 出することによってシナプス伝達を調節することがあ げられる。しかし個々の放出イベントの時間的空間的 な 動態と放出メカニズムについてはよくわかってい ない。そこで名古屋大学 曽我部教授のグループと共 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 ATP 放出を観察した。グルタミン酸添加により、持続 時間の長い ATP 放出イベントの数が増加した。開口 放出 や様々なチャネルの阻害剤単独では放出の持続時 間や強度が減少するものの、放出イベントの数は減少 しなかった。しかしすべての阻害剤を合わせて投与す る と、放出の数が減少した。興味深いことにチャネル の阻害剤の複合投与でも放出イベントの数が有意に減 少し、このことはここで観察される ATP 放出には開口 放出が関与しない可能性を示唆している。 今後はアス トロサイトからの ATP 放出の生理的意義、すなわち神 経回路への影響を調べることが課題である。そのため に海馬スライスでの ATP 放出 を詳しく解析する。ま た東京大学 廣瀬教授の開発したグルタミン酸放出を可 視化するプローブを用いて、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。

4. N-結合型糖鎖の構造決定と機能解析

糖鎖を有する分子は細胞表面や細胞外に存在し、細胞間相互作用やシグナル伝達に深く関わっている。今年度は硫酸基を糖鎖に付加する酵素である GlcNAc-6-sulfotransferase1 のノックアウトマウスの末梢神経系において異常な髄鞘構造が観察されたことから、糖鎖上の硫酸化糖鎖が髄鞘構造の形成または維持に関与している可能性を示した。また、脳に発現する 6-sialylLewisC 構造を認識するレクチンの探索を行い、6-sialylLewisC 構造がミクログリアによるニューロン貪食に関与することを示唆する結果を得た。

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

生体膜研究部門ではシナプス伝達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。2013 年に発表した以下の論文について紹介する。

1. DHHC2 パルミトイル化酵素によるポストシナプス膜ドメイン形成機構

足場蛋白質 PSD-95 はパルミトイル化脂質修飾依 存的にポストシナプス膜 (PSD) に濃縮し、シナプス 形成に中心的な役割を果たす。私共はパルミトイル化 PSD-95 の動態を可視化するため、パルミトイル化脂質 修飾をうけた PSD-95 を特異的に認識する組換え抗体 を開発した。この新規プローブと超解像顕微鏡 (STED 顕微鏡)を組み合わせて、ポストシナプス膜内部にパ ルミトイル化 PSD-95 が形成する新規のサブドメイン 構造 (ナノドメイン) を発見した。このナノドメインは PSD の基本単位であると考えられ、さらにナノドメイ ンの PSD-95 は持続的に脱パルミトイル化状態とパル ミトイル化状態の間をサイクルしていることを見出し た。また、私共はパルミトイル化酵素 DHHC2 が、シ ナプス膜上で機能するユニークな酵素であり、直接ナ ノドメイン形成を担うことを明らかにした。DHHC2 がシナプス局所で脱パルミトイル化酵素と共に恒常的 なパルミトイルサイクルを駆動することが、ナノドメインのサイズと数の維持に必要であると考えられた。さらに、DHHC2 は神経活動依存的にナノドメインを再構築し、AMPA 受容体のシナプスにおける数を制御していることを見出した。このように、パルミトイル化脂質修飾特異的なプローブを開発し、シナプス伝達の新しい制御機構を見出した(Fukata Y et al, J Cell Biol 202:145-161 (2013))。

2. 辺縁系脳炎における LGI1 自己抗体の作用機序の 解明

本研究では、国内の自己免疫性神経疾患患者の血清 を網羅的に解析し、痙攣や記憶障害をきたす辺縁系脳 炎の病因となる自己抗体の種類とその頻度を明らかに した。そして、てんかん関連分子 LGI1 に対する自己 抗体がシナプス機能異常を引き起こし、辺縁系脳炎を 惹起している可能性が極めて高いことを突き止めた。 さらに、LGI1 自己抗体が LGI1 とその受容体である ADAM22 との結合を阻害することにより、脳内の興 奮性シナプス伝達の大部分を担う AMPA 受容体機能 を低下させることを突き止めた。AMPA 受容体を介 したシナプス伝達の制御機構は記憶、学習の根幹 を 成すと考えられていることから、LGI1 自己抗体によ る AMPA 受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶 障害やてんかん症状を引き起こすと考えられる。さら に、辺縁系脳炎の診断、治療効果の判定に実用可能な 検査法を開発した (Ohkawa T et al, J Neurosci 33: 18161-18174 (2013)).

2.2 細胞生理研究部門

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

1. 細胞外温度依存性の TRPM8 活性化温度閾値変化の解析

30 度のときには TRPM8 の冷刺激による活性化温度関値が約 28 度で、40 度のときにはその活性化温度関値が約 35 度まで上昇することが分かった。この活性化温度の関値変化は phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) 依存的であることを見いだした。また、human TRPM8 の 1008 番目のアルギニンがこの PIP2 の作用に関わることが、点変異体解析によって明らかになった。同じ温度の水を、それ以前に曝露されていた温度によってより冷たく感じたり、より温かく感じたりする現象(ウェーバーの 3 ボトル実験)が末梢感覚神経末に発現するメントール受容体 TRPM8の PIP2 の依存的な活性化温度関値の変化で説明できるかもしれないと考えられた(J. Neurosci., 2013)。

2. TRPA1 スプライスバリアントによる機能制御機構の解析

マウス感覚神経に Exon20 を欠失したスプライスバリアント TRPA1b を見いだした。TRPA1b は full length TRPA1 (TRPA1a) と結合して TRPA1a の細胞膜移行を促進し、TRPA1 の機能を増強させていることが分かった。また、マウスの炎症性疼痛モデルと神経障害性疼痛モデルにおいて、TRPA1 欠損マウスでは有意に機械刺激痛覚過敏が減弱しており、TRPA1 が炎症性疼痛および神経障害性疼痛発生に関わっていることが分かった。さらに、TRPA1a 遺伝子の発現増加は一過的であったが、TRPA1b 遺伝子は持続的に増加しており、この TRPA1b の増加が TRPA1 機能増強を介して炎症性疼痛および神経障害性疼痛発生をもたらしているものと考えられた (Nature Commun., 2013)。

3. 亜鉛イオンによる TRPM5 の機能抑制機構の解析 細胞外亜鉛イオン (Zn^{2+}) が細胞内 Ca^{2+} 濃度増加

によって活性化した TRPM5 電流を生理的濃度域で濃度依存的に抑制することがわった。また、温度によって増大した TRPM5 電流も抑制した。この細胞外 Zn^{2+} による抑制はポア阻害作用によらないことがわかったが、ポアループの複数のアミノ酸が関与していることが、点変異体解析によって明らかになった (J. Biol. Chem., 2013)。

4. トカゲ TRPA1 チャネルの熱による直接の活性化 機構の解析

トカゲ (green anole lizard, Anolis carolinensis) TRPA1 チャネルの化学刺激と温度刺激による活性化をパッチクランプ法で解析し、AITC によって活性化すること、冷刺激ではなく熱刺激(活性化温度閾値約36度)によって活性化することが分かった。また、温度刺激と化学物質刺激の間に相乗効果があることも判明した。さらに、パッチ膜による indside-out 法の記録で単一チャネルの開口が観察され、トカゲ TRPA1は細胞内因子を必要とせず、熱によって直接活性化することが明らかになった。加えて、単一チャネル開口キネティクスが AITC と熱による活性化で異なることも見いだされた (Pflüger Archiv Europen J. Physiol., 2013)。

5. ニワトリ **TRPA1** チャネルの遺伝子クローニング と機能解析

ニワトリ TRPA1 チャネル遺伝子をクローニングして機能解析を行った。AITC 等の化学物質感受性は維持している一方、ニワトリ TRPA1 は熱刺激センサーであり、活性化温度閾値は約 39.4 度であった。哺乳類等の恒温動物 TRPA1 は冷刺激感受性か温度感受性がないのに、同じ恒温動物ニワトリの TRPA1 が熱によって活性化することは驚きである。また、トリの忌避剤として知られる methyl anthranilate (MA) がニワトリ TRPA1 の刺激物質であることが明らかになり、MA のニワトリ TRPA1 活性化に関わるアミノ酸を同定した(Molec. Biol. Evolution, 2013)。

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を主な研究対象としてきた。現在は色覚と質感を中心的なテーマとして研究を進めている。色覚に関しては本年度は輝度コントラストの極性が色選択性に与える影響を調べると共に、錐体遺伝子に異常を持つ2色性のマカクザルの色覚を行動学的に調べる実験を行った。質感に関しては、素材識別の神経機構をサルのfMRIを用いて調べる実験を開始すると共に、触覚経験が視覚的素材弁別に与える影響の研究を進めている。実験方法はこれまで主に無麻酔のサルからの単一ニューロン活動記録法が中心であったが、それに加えて特定の刺激選択性を持つ細胞が集まる領域間の結合を調べるための神経解剖学的方法や、サルを用いた機能的磁気共鳴画像法(fMRI)も併用して多面的に研究を進めている。

1. サル V4 野の色選択性応答に対する輝度コントラスト極性の影響

色刺激の輝度コントラスト極性の変化は色の見えに 影響を与えることがあり、このような色知覚における 輝度コントラストの関係を明らかにすることは色の見 えの神経基盤を理解する上で重要である。色知覚に深 い関係があると考えられているサル視覚皮質 V4 野の 色選択性ニューロンの色選択性応答に色刺激の輝度コ ントラストの極性変化が与える影響を調べた。背景よ りも明るい色刺激セットと背景より暗い色刺激セット を用いて、注視課題遂行中のサルの V4 野から色選択 性ニューロンの活動を記録した。背景より明るい色刺 激に対する神経活動と暗い色刺激に対する神経活動を 比較した結果、V4 野には輝度コントラストの極性が変 化することで色選択性が変化するニューロンが多くみ られた。また、色ごとに明るい色に対する神経活動と 暗い色刺激に対する神経活動を比較した結果、青から シアンにかけての色域を中心に比較的強い輝度コント ラストの影響がみられた。

2. 2 色型色盲ザルの色覚特性の行動的研究

遺伝学的に同定された 2 色型色盲ザル (L 錐体欠損) の色覚特性を明らかにするために石原式検査表を模し た視覚刺激を用いて色弁別課題を行った。視覚刺激は 複数のドットによって構成され正方形の外形を持つ。この視覚刺激を水平に3つ並べて液晶ディスプレイ上に呈示し、そのうちの1つについて環状の部分に含まれるドットの色を変化させターゲット刺激とした。ターゲット刺激の色は64種類(16色度×4彩度)から試行毎にランダムに選択した。3色型色覚のサルでは、ターゲットの検出率は彩度に依存し、いずれの色相においても高い検出率を示した。一方2色型色盲ザルでは、特定の色相において検出率の低下が見られ、検出関値が上昇した。この色相はヒトのL錐体欠損の混同色線上に位置していた。この結果は遺伝子型から予想される2色型色盲ザルの色覚特性と一致する。

3. 素材識別に関わるサル視覚領野:fMRI 研究

素材識別に関しては、これまで、金属、プラスチッ ク、木などの素材に関する視覚情報が脳においてどの ように処理されるかについてヒトを対象として fMRI 研究を行ってきた。本年度は、サルを対象として同様 の刺激を用いて fMRI で脳活動を解析し、視覚皮質の どの部位が素材を識別しているか、またどのような情 報に基づいて識別が行われているかを調べた。様々な 脳領域の活動パターンから、ある素材カテゴリ対がど の程度類似しているかを求め、ヒトの心理実験により 求めた素材カテゴリ間の心理的印象の類似度と比較し たところ、サル V4 野及び後部下側頭皮質の活動が心理 的印象と相関しており、またヒト腹側高次視覚野の活 動とも類似していることが明らかになった。一方、低 次視覚領野である V1.V2 は、ヒトの実験の結果と同様、 素材カテゴリ間の画像的特徴の類似度と高い相関を示 した。

4. 触覚経験が視覚的素材弁別に与える影響

素材の視覚的認知における触覚の影響を調べるために、触覚経験課題を設定し実験を行った。触覚経験課題では実物素材刺激が視覚的かつ触覚的に呈示される。サルの前面に実物刺激呈示装置を設置し、実物素材刺激を呈示した。実物素材刺激は9種類の素材カテゴリー(金属、ガラス、陶器、石材、樹皮、木目、皮革、布、毛)によって構成され、各素材カテゴリーについて4種類のサンプルが含まれている。サルは実物素材を一定時

間注視しながら把持することで報酬を得る。課題の成功率は徐々に上昇し、経験開始から15日後にほぼ全ての素材について75%以上に到達し、その後は安定した成功率を示した。成功率の上昇は素材カテゴリーごと

に異なり、金属とガラスは経験初期から比較的高い成功率を示し、皮革と毛については比較的緩徐に上昇した。これらの結果は素材への親密度と触覚経験の影響を反映していると考えられる。

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。今年度行った研究として、神経系の機能的素子である Ca²⁺ チャネルとシナプス小胞放出の関係、より生理的な系、in vivo における神経回路の作動機構を明らかにした論文を紹介する。

1. Ca²⁺ チャネルサブタイプに依存した異なるシナプス小胞放出過程

中枢神経の軸索終末では、活動電位の伝播に伴い、1個のシナプス小胞が開口放出されると考えられてきた(単一性放出:monovesicular release)。その一方で、1回の活動電位当たり、複数のシナプス小胞が複数の放出部位から同期的に、もしくは単一の放出部位から連続的に放出される、多重性放出(multivesicular release)の存在も指摘されている。シナプス小胞の単一性/多重性放出の違いは、神経終末の Ca²+ 動態や放出機構の性質の違いによって生じると推定されてきた。しかし、神経終末のシナプス小胞放出ダイナミクス(放出確率ならびに放出単一性・多重性、放出同期性)を制御する分子的基盤は、ほとんど解明されていない。また、各シナプスにおいて単一性放出⇔多重性放出の遷移が起きる可能性についても検討されてこなかった。

これまでに私たちは、ラット小脳顆粒細胞 - 分子層介在神経(籠細胞)軸索起始部間の興奮性シナプス伝達について検討を行い、顆粒細胞(上行性線維)の2回パルス刺激(30~100ミリ秒間隔)に伴い、介在神経から記録される興奮性シナプス後電流(EPSC)の2回目の振幅値と減衰時定数(τ)が、刺激間隔に依存して一過性に増大する現象を発見した(Satake et al., 2012)。減衰時間のペアパルス増大は、①シナプス小胞の放出多重性の変化(即ち、単一小胞放出から多重小胞放出への可逆的変化)に伴う伝達物質グルタミン酸のシナプス間蓄積ならびに②非同期性の遅延放出(delayed release)によって引き起こされたと推定している。しかし、EPSCの減衰時間が多重性放出によって決定されるという現象はこれまで報告がなく、その分子的背景も明らかでなかった。本論文では、EPSC減衰時間

のペアパルス増大を実験モデルとして、多重性放出の発現メカニズムを多角的に追究した。その結果、顆粒細胞の多重性放出は、①複数の Cav2.1 チャネルを介して顆粒細胞の軸索終末に流入した Ca^{2+} が流入部位から周囲に拡散して蓄積すること、②蓄積した Ca^{2+} がチャネル近傍に局在するシナプス小胞/ Ca^{2+} センサー複合体のみならず、③遠位の小胞/ Ca^{2+} センサー複合体にも作用して複数のシナプス小胞を放出させることによって惹起されたことなどが明らかになった。この Ca^{2+} チャネルサブタイプに依存した異なるシナプス小胞放出過程(単一性放出と多重性放出)の発見は、脳の情報処理プロセスに多様性を生み出すメカニズムの一つとして、今後の神経回路研究に新しい道を拓くと期待される。(Satake & Imoto K, J Neurosci)

2. 青斑核から脊髄に至る下行性ノルアドレナリン神経を介する $\alpha 2$ 作動薬の鎮痛メカニズム

昨年度の研究から覚醒や呼吸、循環、皮質の活動調 節に加え、痛みの抑制を司る脳幹青斑核ノルアドレナ リン神経に着目し、その活動が如何にしてコントロー ルされているかを、パッチクランプ法を用いて in vivo シナプスレベルで明らかにしてきた。本研究は未だ不 明のことの多い、青斑核から脊髄に至る痛みの下行性 抑制回路の作動機構の詳細を明らかにした。鎮静薬と して使われる $\alpha 2$ 作動薬は、青斑核ニューロンを過分極 させ、鎮静効果を現すことが知られている。ところが、 鎮静効果を示さない低用量の α2 作動薬は、逆に一部 の青斑核ニューロンを活性化し、脊髄における GABA などを介した抑制性シナプス後電流の発生頻度と振幅 を著明に増大することを見出した。また、このノルア ドレナリン神経を介した脊髄における GABA ニュー ロンの賦活化は α 1 受容体を介すること、さらに、高用 量の α2 作動薬は青斑核や脊髄などに直接作用し、α2 受容体を介して細胞を過分極させることを明確にした。 以上より in vivo では、低用量の α2 作動薬が青斑核 から脊髄に至る下行性ノルアドレナリン神経を賦活化 するという新規鎮痛メカニズムを提唱した。(Funai et al, Pain)

3.3 神経分化研究部門

大脳皮質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。ラット・マウスの大脳皮質を対象に、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、麻酔動物を対象とした電気生理学的手法および二光子励起顕微鏡を用いたイメージングによる視覚野の機能解析、視覚弁別機能を評価するための行動学的解析、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おり、成果を順次発表する予定である。最も進展があった研究内容を以下に記す。

1. 大脳皮質一次視覚野から高次視覚野への神経結合の 経験依存的発達

大脳皮質一次視覚野 (V1) の視覚反応性と局所神経結 合は生後の視覚体験に依存して発達することが、我々を 含む多くの研究室から報告されている。本年度、我々 は二次視覚野 (V2) の視覚反応および神経回路が生後 の視覚体験の影響を受けるかを明らかにする目的で、 生後発達過程の開眼直前に両眼の瞼を縫合することに より形態視を遮断して成熟したラットを用いて解析を 行った。視床外側膝状体から直接入力を受ける V1 と 比較して、V2 から記録した視覚誘発電位および個々の 細胞の視覚反応強度は著しく低下していた。このよう な低下は正常な視覚体験を経たコントロールでは見ら れなかった。この低下を引き起こす可能性として、V1 から V2 への神経結合形成が障害されていることが考 えられる。そこで、V1 細胞にウイルスベクターを利用 して蛍光蛋白 GFP を発現させ、V 2 への投射線維を解 析した結果、形態視遮断により投射量が減少し、投射 パタンにも異常がみられた。V1 細胞に光感受性陽イオ ンチャネルであるチャネルロドプシン2を発現させた ラットの V1 と V2 を含む切片標本を作製し、V1 から V2 への機能的神経結合を調べたところ、コントロー

ルと比較して入力パタンに異常が見られた。以上の結果はラットにおいて視覚遮断の影響は V1 細胞より V2 細胞の視覚反応性に顕著にみられること、 $V1 \rightarrow V2$ 神経結合は視覚体験に強く依存して形成されることを示しており、領野間の機能的な神経結合形成には生後の正常な体験が重要であることが示唆された。

2. 細胞系譜に依存した大脳皮質バレル野の神経結合 形成

大脳皮質ニューロンの細胞系譜と生後の神経結合形 成の関係を明らかにするために、野生型マウスから樹 立した iPS 細胞に蛍光たんぱく遺伝子を導入し、この iPS 細胞を別の野生型マウスの胚に移植することによ り、同じ神経前駆細胞から発生したと考えられるニュー ロン群が可視化されたマウスを用いて実験を行った。 このマウスの大脳皮質バレル野から切片標本を作製し、 4層の単一バレル内にある2個の興奮性細胞より同時 ホールセル記録を行い、神経結合形成を解析した。細 胞系譜が同じと考えられる細胞間では、発達初期(生 後9-12日齢)では4割の記録細胞ペアに神経結合が見 出され、発達後期(生後13-16日齢)では双方向性結 合の割合が顕著に増加した。また、発達後期では双方 向性に結合している神経細胞ペアで観察された興奮性 シナプス後電流(EPSC)の振幅は一方向性に結合する ペアと比較して有意に大きかった。一方、細胞系譜が 異なるペアから記録したところ、発達初期は細胞系譜 が同じペアと同様な特性を示したが、発達後期におい ても双方向性結合の割合はチャンスレベルに近く、一 方向性結合ペアと双方向性結合ペアとの間に EPSC の 振幅に違いはみられなかった。以上の結果は、細胞系 譜は出生後の比較的遅い発達段階でのシナプス形成に 影響することを示唆する。

3.4 心循環シグナル研究部門

2013 年 8 月にスタートした心循環シグナル研究部門では、心血管組織の頑健性をストレス適応・不適応を制御するシグナル伝達機構の解析から明らかにしようとしている。今年度は、心不全の治療標的として同定したプリン作動性 P2Y6 受容体や TRPC3/6 チャネルの欠損マウスを用いて、これらの機械感受性機構および病態形成における役割解析を行った。さらに活性硫黄の体肺循環・代謝をもとに、全く新しい生体レドックス制御システムの構築にも着手した。

1. 心血管リモデリングにおける機械感受性 TRPC チャネルの役割解析

初代培養心筋細胞・平滑筋細胞を用いた解析から、 transient receptor potential canonical (TRPC) fr ネル (TRPC3 と TRPC6 のヘテロ 4 量体チャネル) が機械伸展刺激やずり応力により誘発される持続的な Ca²⁺ 応答を制御する仲介分子であることを見出した。 そこで、TRPC3 欠損および TRPC6 欠損マウスに大 動脈狭窄による高血圧負荷を施したところ、メカニカ ルストレスによる代償性の心肥大は全く抑制されな いものの、リモデリング(線維化と拡張機能障害)が TRPC3 または TRPC6 の欠損により強く抑制される ことを見出した。また、下肢虚血後の末梢循環に対する TRPC3/6 チャネルの効果を調べところ、TRPC6 欠損 マウスにおいて末梢血流が有意に回復することを見出 した。この機序として、TRPC6が血管成熟を負に制御 していること、内皮依存的弛緩因子による TRPC6 の リン酸化が血管平滑筋細胞の筋分化を促進させる(負

の制御を解除させる)ことを明らかにした。

2. P2Y6 受容体による心筋細胞 - 細胞外基質間相互 作用の生理的意義の解明

P2Y6 欠損マウスに大動脈狭窄による圧負荷を施したところ、野生型マウスと比べて顕著に突然死の割合が増加した。生き残った P2Y6 欠損マウスも圧負荷 6週間後の時点で著しい心機能低下 (心不全)を起こしていた。ラット心筋由来 H9c2 細胞株に P2Y6 受容体を発現させ、機械的伸展刺激を行ったところ、強い Ca^{2+} 応答が観察された。この Ca^{2+} 応答は、P2Y6 受容体の細胞外基質タンパク結合(RGD)ドメインに変異を与えることで有意に減弱した。以上の結果から、P2Y6 受容体 RGD ドメインがメカニカルストレスに対する心筋適応(保護)に必要となる可能性が示された。

3. 硫黄循環・代謝による心血管恒常性維持機構の解析

活性酸素によるタンパク質の酸化的翻訳後修飾は、秩序だった細胞内のシグナル伝達に揺らぎをもたらす要因となる。我々は、硫化水素(H_2S)がガスではなく、求核性の高いイオン (HS^-) として内因性および外因性の親電子物質の消去に働く可能性を報告した。しかし実際には、硫黄は体肺循環を介してグルタチオンなどのシステインチオール基と結合し、ポリ硫黄鎖を形成することで求核性の高いポリ硫黄を形成することがわかり、心臓へのポリ硫黄蓄積が心筋保護につながることが明らかになってきた。

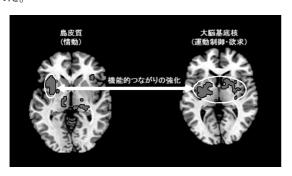
4 統合生理研究系

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。2013年に発表した論文のうち代表的な 2 研究を紹介する。

Mochizuki H, Baumgärtner U, Kamping S, Ruttorf M, Schad LR, Flor H, Kakigi R, Treede RD (2013) Cortico-subcortical activation patterns for itch and pain imagery. Pain. 154(10): 1989-1998

他人の痒みを見たり、痒みを想像したりすると、痒 くなったり、体を掻いてしまったりする。しかし、そ の脳内メカニズムはわかっていなかった。痒みを想像 させる写真を見せたときの脳の活動を、磁気共鳴断層 画像装置(fMRI)を使って調べた。その結果、痒みを 想像できる画像を見たときには、情動をつかさどる島 皮質の活動と、運動の制御や欲求をつかさどる大脳基 底核の活動の間で相関性が高まることを明らかにした。 すなわち、島皮質と大脳基底核の機能的なつながりが 強化され、それが原因で掻きたくなると考えられる。 もしこのつながりを上手にコントロールできれば、ア トピー性皮膚炎などで問題となっている制御困難な掻 破欲求・掻破行為を制御する新たな治療法開発につな がることが期待される。本研究は、ドイツのハイデル ベルグ大学との共同研究によるものである。中日新聞、 日本経済新聞、共同通信など多くのメディアで紹介さ れた。



Ichikawa H, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2013) Contrast reversal of the eyes impairs infants' face processing: A near-infrared spectroscopic study. Neuropsychologia. 51(13): 2556-2561

よく知っている著名人の顔であっても、白目と黒目 の明暗関係を反転させた目にすると誰の顔かわかりに くくなる (図1)。ブレア錯視 (Tony Blair illusion) と して知られるこの奇妙な顔は、乳児には'顔'として見 えているのかどうかを、近赤外分光法(Near-Infrared Spectroscopy; NIRS) を用いて計測した。その結果、 (1) 正常な目の顔を見ているときは脳活動が上昇した が、白黒反転目では上昇しなかった。(2)正常な目を見 ているとき、脳の右後側頭部が強く活動した。これら の結果は、生後5ヶ月以降になると乳児はヒト特有の 白目・黒目をもつ顔だけを'顔'として認識すること、 その処理は脳の右半球で行われていることを示唆する と考えられた。今回の研究は、赤ちゃんの脳内でヒト 特有の目に反応する神経基盤を明らかにした世界で初 めての研究である。なお,本研究は中央大学文学部と の共同研究であり、朝日新聞など多くのメディアで紹 介された。





図 1. ブレア錯視

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。

2013年に発表した論文を紹介する。

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

パーキンソン病をはじめとするヒト大脳基底核疾患 の治療法として、大脳基底核に刺激電極を埋め込み高 頻度連続電気刺激を行うという脳深部刺激療法(Deep Brain Stimulation, DBS) が行われている。しかし、 連続刺激が局所の神経を抑制しているのか、興奮させ ているのかなど、その作用メカニズムについては不明 なことが多い。今回サルの淡蒼球内節を刺激し、局所 の神経活動を記録することにより、DBS の作用メカニ ズムを探った。淡蒼球内節の単発刺激では局所の神経 活動が一時的に抑制され、高頻度の連続刺激では刺激 期間中の神経活動が完全に抑制された。また、この抑 制には GABA-A 受容体が関わっていることが明らか になった。さらに大脳皮質を刺激すると、淡蒼球内節 ニューロンは、早い興奮、抑制、遅い興奮からなる3相 性応答を示すが (図1A)、高頻度刺激中はこのような 3相性抑制は、全く誘発されなかった(図1B)。この ことから、淡蒼球内節図脳深部刺激療法の作用メカニ ズムとして、局所の神経活動の抑制ばかりでなく、淡 蒼球内節を通過する神経情報の遮断ということが考え られた。

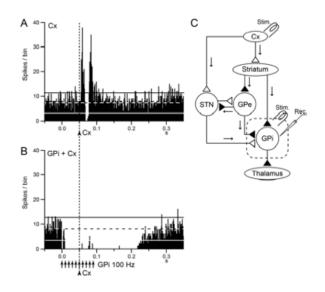


図1A,大脳皮質(Cx)刺激(矢頭)によって淡蒼球内節(GPi)に早い興奮、抑制、遅い興奮からなる3相性の応答が誘発された。B,これに GPi の高頻度刺激(GPi 100Hz,矢印)を加えると、自発神経活動ばかりでなく、大脳皮質刺激による応答も抑制された。C,大脳基底核を巡る神経経路に、刺激(Stim.)、記録(Rec.)部位を示す。GPe,淡蒼球外節;STN,視床下核;Striatum,線条体;Thalamus,視床。物体の情報は、前頭前野腹外側部(vIPFC)に入力された後、背内側運動野(dmMC)と背側前頭前野(dPFC)を介して運動前野背側部(PMd)に至り、最終的に運動コマンドになる。

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.

大脳基底核を巡る神経経路のうち、線条体から淡蒼球外節に投射する間接路の機能について、本経路にヒトインターロイキン2受容体を発現させた遺伝子改変マウスを用いて調べた。イムノトキシンを線条体に注入することにより、線条体-淡蒼外節路(間接路)のみを除去すると、自発運動量が増加した。大脳基底核の出力部である黒質網様部の神経活動を記録すると、自発発射活動は変化しないが、大脳皮質刺激によって誘発される遅い興奮が減弱していた(図2)。このことから、間接路が黒質網様部に遅い興奮をもたらし、運動を抑制していると考えられた。

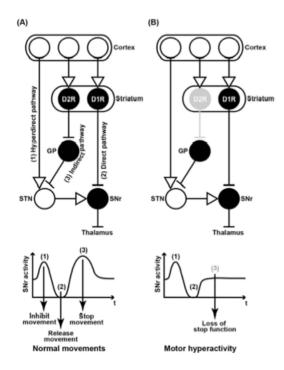


図2 A, 正常では大脳皮質 (Cortex) からの情報は、大脳皮質-視床下核 (STN)-黒質網様部 (SNr) (ハイパー直接路)を介して黒質網様部に早い興奮を誘導し、運動を抑制する (1)。次に大脳皮質-線条体 (Striatum) -黒質網様部 (直接路)を介して黒質網様部を抑制し、運動抑制を解除する (2)。最後に大脳皮質-線条体-淡蒼球外節 (GP)-視床下核-黒質網様部 (間接路)を介して黒質網様部に遅い興奮を誘導し、運動を抑制する (3)。B, 線条体-淡蒼球外節投射ニューロンを除去すると、黒質網様部での遅い興奮が消失し、運動を抑制することができず自発運動量が上昇する。

5 大脳皮質機能研究系

5.1 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. 電気結合する FS 細胞における錐体細胞からの興奮 性入力の共有

大脳皮質の主要な GABA 作働性細胞である fast-spiking (FS) 細胞は相互に抑制するだけでなく、ギャップ結合で電気的につながったネットワークも形成している。従って、FS 細胞活動は興奮性シナプス入力と電気結合の両方に依存して決まると考えられる。FS 細胞の活動制御を理解するために、先ず、近傍錐体細胞から FS 細胞への興奮性入力パターンと、FS 細胞間の電気結合作用を脳切片標本でのペアー記録で解析した。

5層の錐体細胞は corticopontine (CPn) 細胞と commissural (COM) 細胞という独立した二つの投射グループに分けられる。各 FS 細胞は CPn 細胞と COM 細胞の両方から収束的に入力を受けていた。一方、近接する 2 個の FS 細胞の単一錐体細胞からの入力様式を調べると、電気結合が見られるペアーと見られないペアーでは、樹状突起の近接度には差が見られないにもかかわらず、電気結合ペアーにおいて共通入力が多く見られた。また、FS 細胞が脱分極状態から発火すると、電気結合する別の FS 細胞には後過分極電位が主に伝搬することで抑制を引き起こした。

次に、電気結合 FS 細胞ペアーへの共通興奮入力の意義をシュミレーションを使って理解するために、実験データに基づいた FS 細胞群の電気・化学シナプス結合回路網を構築した。このネットワークで電気結合 FS 細胞ペアーへの共通興奮入力の伝播様式を、FS 細胞の膜電位を変えて調べた。その結果、共通入力を受けた

電気結合 FS 細胞ペアーが興奮することで、近傍の FS 細胞に膜電位が脱分極時には抑制性の、また過分極時には興奮性の作用をした。

FS 細胞グループは広範囲の電気結合ネットワークを作っているが、電気的に直接繋がる細胞への共通興奮入力によって皮質状態に依存した、選択的な局所活動が生じ得ることがわかった。

2. 近接・遠隔皮質間投射のニューロン構成と領域間結 合選択性

新皮質による、線条体・視床・橋核・脊髄といった 皮質下構造への出力形成を理解するには、皮質下投射 ニューロンの領野内局所回路でのシナプス接続だけで なく、多様な領野間回路における結合も知る必要がる。 しかし、そもそも新皮質の同側皮質間結合に関与する 錐体細胞の機能的構成はあまりよく分かっていない。 そこで今回、前頭皮質領野間結合、前頭皮質・遠隔領野間結合に関与する錐体細胞の細胞体・軸索終末の層分 布、及び皮質下構造へ投射するサブタイプの同側皮質 間結合への関与を解析した。

皮質領野間は相互結合しているが、投射方向によって関与する錐体細胞の細胞体の層分布が異なっていた。前頭領野間では、皮質間投射細胞はどちらの方向でも2/3層、5層の両方に分布していた。一方、遠隔皮質との結合では、2/3層上部、または5層上部に限局しており、各方向の層分布は相補的になっていた。また、5層錐体細胞が同側皮質間結合に関与する場合、その皮質下投射サブタイプの構成や軸索終末の層分布が皮質間方向に依存していた。前頭皮質内では、吻側から尾側領野方向への投射で、逆方向のものより、5層上部の橋核投射細胞が関与する割合が高く、それらは尾側領野の1層上部へより多く投射すると考えられた。

これらの結果に基づいて、前頭皮質の領野間結合に トップダウン・ボトムアップ方向性を割り当てた。そ の上で、この領野間階層性と、私たちがこれまでに見 つけてきた局所回路における階層的結合との関連を明 らかにした。

5.2 心理生理学研究部門

認知, 記憶, 思考, 行動, 情動, 社会能力などに関連する脳活動を中心に, ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメーシング (機能的 MRI)を中心に, 高次脳機能を動的かつ大局的に理解することを目指している。機能局在と機能連関のダイナミックな変化を画像化することにより, 自己と他者との関係(社会的認知)にかかわる神経基盤を明らかにする。社会認知関連の研究を 2 例紹介する。

1. 向社会行動に関わる心の理論と共感

共感と温情効果の間の関係を調べるため、男女の被験者2人が他の男女の2人とボールを仮想的にトスし合うタスク (cyberball task) を課し、異性の一人がトスから排斥される状況を実験的操作により作り出した。共感が親密度によることに着目し、fMRI 実験参加者として交際者を選定した。交際相手でも見知らぬ人でも、排斥されている相手へのトスが増えるとともに、線条体の有意な活動が見られることを確認した。気遣い行動中の線条体の活動は、親密者では感情的共感尺度と、非親密者では認知的共感尺度と相関した。このことから、向社会行動がその行為に伴うポジティブな感情(温情効果)により生起すること、温情効果が報酬系の一

部である線条体の活動で表象され、その程度は共感と 正相関することが明らかとなった。

2. 自己認知関連情動(恥ずかしさ)の神経基盤

他者との相互作用により生じる高次な社会的感情の一つである恥ずかしさの神経基盤を調べるために、「他者の目」を導入することで自己顔によって惹起される恥ずかしさ情動を操作し、その情動変化に応じた脳活動について機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて調べた。右島皮質の活動が自己意識情動と相関することを見出し、自己顔認知に伴う自己意識情動の神経基盤として島が重要であることが判明した。

文献

- Kawamichi H, Tanabe HC, Takahashi HK, Sadato N (2013) Activation of the reward system during sympathetic concern is mediated by two types of empathy in a familiarity-dependent manner. Soc Neurosci 8(1)90-100.
- Morita T, Tanabe HC, Sasaki AT, Shimada K, Kakigi R, Sadato N (2013) The anterior insular and anterior cingulate cortices in emotional processing for self-face recognition. Soc Cogn Affect Neurosci (in press).

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、主としてマカクザルを 研究用動物として用い、様々な研究手法を統合して研 究を進めている。具体的には、脊髄部分損傷後の機能 回復に関わる脊髄、大脳皮質の神経回路機構を長年研 究してきたが、ここに近年、ブレイン・マシン・イン ターフェース (BMI) の手法を用いて、特に皮質脳波 (ECoG) 電極によって記録された大脳皮質運動関連領 域の活動から上肢筋の筋活動や上肢の軌道をデコード する手法の開発や、損傷した部位をまたいで大脳皮質 と末梢を直接繋ぐことで重症な麻痺の機能代行を行わ せる「人工神経接続」という新しい BMI のパラダイム の開発も進めている。また、一次視覚野が損傷を受け ると反対側視野における「視覚的意識」が障害を受け るが、その場合でも訓練によって、障害視野に提示さ れた対象に対して眼を向ける、腕を伸ばすことが可能 であるとされる「盲視 (blindsight)」の神経機構を、片 側一次視覚野損傷サルを用いて解析している。一方で、 このような「無意識の視覚―運動変換系」の中核をな すとされている中脳の上丘の局所神経回路を齧歯類の スライス標本や麻酔下での電気生理実験、2光子レー ザー顕微鏡を用いて解析している。2013年は、これま で脳科学研究戦略推進プログラムや戦略的創造研究推 進事業 (CREST) などで行ってきた外部との共同研究 の成果が多く論文として発表される年となった。それ 以外にも部門所属の研究者の留学先との共同研究や、 転出した研究者が当該部門で行っていた研究の成果も 論文として発表された。以下、その代表的な4編につ いて概説する。

1. Sooksawate T, Isa K, Matsui R, Kato S, Kinoshita M, Kobayashi K, Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2013) Viral vector-mediated selective and reversible blockade of the pathway for visual orienting in mice. Front Neural Circuits 7:162.

2012 年に、ウィルスベクターの 2 重感染と Tet 系を 用いて特定の神経経路の伝達を選択的に阻害する手法 を開発し、サルの脊髄固有ニューロンが精密把持運動 の制御に関与していることを示したが、この方法論の詳細は不明だった。今回、マウスにおいて頭部の指向運動を制御している上丘一反対側脳幹網様体経路に本法を適用し、詳細な条件設定を行った。すると、ドキシサイクリン投与後1-2日で運動症状は出現し、3日後にピークを迎えるがその後回路の適応現象によって症状は軽減する。一方、遺伝子発現自体はドキシサイクリン終了後1か月近い経過で消失するということが明らかになった。

2. Sugiyama Y, Higo N, Yoshino-Saito K, Murata Y, Nishimura Y, Oishi T, Isa T (2013) Effects of early versus late rehabilitative training on manual dexterity after corticospinal tract lesion in macaque monkeys. J Neurophysiol, 109: 2853-2865.

マカクザルの第5頸髄で皮質脊髄路を損傷した後、一群はすぐにリハビリ訓練を開始、他の一群は一か月間麻痺肢を拘束後訓練を開始した。両群の比較の結果、損傷直後から訓練を開始した群の方が3か月後の運動機能ははるかに良好に改善していたことから、初期のリハビリ訓練の有効性が証明された。

3. Takei T, Seki S (2013) Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. J Neurosci, 33:8850-8860.

精密把時運動を行っているサルの頸髄から spike triggered averaging 法によって運動ニューロンに直接接続していることが証明されている介在ニューロンから単一細胞活動記録を行って解析したところ、これら介在ニューロンは手指運動の動的フェーズと持続フェーズの両方を制御していることが明らかになった。

4. Nishimura Y, Perlmutter SI, Ryan WE, Fetz EE (2013) Spike-timing dependent plasticity in primate corticospinal connections induced during free behavior. Neuron 80:1301-1309.

手指の屈曲伸展運動を遂行中のサルの一次運動野の単一細胞を行い、そのタイミングでトリガーして脊髄に電気刺激を加えたところ、特定のタイミングではその皮質ニューロンと上肢筋運動ニューロンとのシナプス結合の強度が強まる spike-timing dependent plasticityが起きることを見出した。

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期、および慢性 疼痛などの病態発症の背景にある神経回路機能の再編 成機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年 度は主に以下の2項目を中心に研究を推進した。

- 1. 多光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法による発達・障害にともなう大脳皮質回路変化の観察
- 2. 抑制性神経回路機能の発達および障害による変化。 特に、GABA およびグリシン作動性回路の発達・ 再編成に関する制御因子とその機序。さらに細胞内 Cl⁻ イオン調節機構に関する研究。

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

これまでに、高出力近赤外線超短パスルレーザーを 利用した多光子励起法を生体に適用して、各種細胞に 蛍光蛋白質が発現している遺伝子改変マウスにおいて、 大脳表面から 1 mm 以上の深部の大脳皮質全層にわた る全体像および 1 μm 以下の微細構造のイメージング 法を確立するとともに、2ヶ月以上の長期間にわたる 繰り返し観察を可能とした。これらの技術を利用して、 本年は 1) 慢性疼痛モデルマウスにおいて、大脳皮質 体性体制感覚野 (S1) のにおけるシナプス再編につい てグリア細胞の関与について検討を加えてきた。末梢 神経損傷による神経因性疼痛モデルマウスでは、S1 に おけるアウトロサイトの活動が亢進していることが確 認された。IP3 受容体ノックアウトマウスや BAPTA のアストロサイトへの選択的導入により、アストロサ イトの活動 (カルシウム上昇) を抑制すると、シナプス の新生・消失 (ターンオーバー) の増加が抑制され、痛 覚過敏も減弱した。さらに、慢性疼痛発症モデルでは Gabapentin を投与するとシナプスターンオーバーの 増強が抑制された。Gabapentin 受容体の内因性アゴ ニストであるトロンボスポンジンのアストロサイトでの発現が慢性疼痛時には大脳皮質 S1 で増加していることが確認された。以上のことから、末梢神経損傷により S1 のアストロサイトの活性が上昇し、トロンボスポンジンの放出を促進し、シナプスの新生の増強を介して神経回路の再編促進し、抹消刺激に対して過剰に応答する回路が形成されることが判明した。

2. 抑制性神経回路の発達および障害における変化

神経伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチ ングのメカニズム解明の一環として、GABA とグリ シンが共放出されている脊髄培養細胞を用いた検討を 行った。伝達物質が GABA からグリシンへの変化に 際しておこるシナプス後膜のグリシン受容体の動態変 化を検討するため、Q-dot(量子ドット)を用いたライ ブセルイメージングを開始した。まず、モデル系とし て脊髄培養神経細胞を対象に選択的グリシン受容体阻 害剤を用いて検討したところ、たとえ成熟した神経細 胞であっても、グリシン性神経伝達の有無に応じて、シ ナプスにおける同受容体の動態が変化する結果を得た。 従来、同受容体の局在は発達期における受容体の活性 の有無や神経活動によって規定されると考えられてい たが、我々の研究から、成熟した神経細胞においても受 容体の局在が変化することが示唆されたことから、今 後はそのメカニズムについて明らかにしたいと考えて

また、GABAの脱分極一過分極を細胞特異的および時期特異的に制御可能な KCC2-tetO マウスを用いて、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 のパ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行い、GABA は排卵のリズム調節に関連することが判明した。

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. 骨格筋と肝臓の糖代謝に及ぼす視床下部腹内側核の 調節作用

血糖値をコントロールするためには、運動、そして 食事が大事であり、膵臓の β 細胞から血中に分泌され るインスリンがその調節に重要である。しかし、近年、 血糖の利用を調節する器官として、脳、とりわけ視床 下部が重要であることが明らかとなってきた。例えば、 脂肪萎縮症(脂肪組織が先天的、後天的に萎縮する)の 患者は、重度の糖尿病を発症し、インスリンもほとんど 効果が無い場合がある。しかし、脂肪細胞から産生さ れるホルモン、レプチンを投与すると、糖尿病が著し く改善する。現在では、脂肪萎縮症の糖尿病治療薬と して、レプチンが臨床で用いられている。しかし、レ プチンが脳に作用し、どのようにして糖代謝を調節す るかは、ほとんど解明されていない。これまで、同部 門では、レプチンが視床下部腹内側核 (VMH) に作用 し、骨格筋、心臓、褐色脂肪組織での糖の利用を促進す ることを明らかにして来た。

今回、同部門の戸田研究員 (NIPS リサーチフェロー) は、骨格筋と肝臓での糖代謝を調節する VMH でのレプチンの作用機構を明らかにした。戸田研究員は、無麻酔、非拘束下のマウスにおいて、レプチンによる糖代謝調節機構を Hyperinsulinemic-Euglycemic clamp 法を用いて調べた。その結果、全身に投与したレプチンは、VMH ニューロンに直接作用して ERK1/2 と STAT3 を活性化し、それぞれ骨格筋と肝臓におけるインスリンによる糖代謝調節作用 (インスリン感受性) を高めることを見出した。レプチンは、ERK1/2 や STAT3 を介して VMH におけるシナプス可塑性を変化させることにより、骨格筋と肝臓での糖代謝を制御することが

示唆される。

レプチンによる血糖調節作用の特長は、インスリンと異なり、低血糖を引き起こさないことである。本研究において、このレプチン作用に関する重要な知見が得られた。すなわち、食事直後のように高インスリン血症の時においてのみ、レプチンは肝臓でのインスリン感受性を高め、糖利用を高めた。これに対して、血中インスリン濃度が食前のような低濃度においては、レプチンは肝臓からの糖利用を促進せず、むしろ糖放出を高めた。このようにレプチンによる肝糖代謝への調節作用は血中インスリン濃度に依存して変化し、低血糖を防止することが明らかとなった(Toda, C et al, Diabetes 2013、昭和大学と北海道大学との共同研究)。

2. インスリン欠乏型糖尿病の代謝異常に及ぼす骨格 筋 AMPK の調節作用

糖尿病は、インスリン治療を行わないと、高血糖、ケ トアシドーシスを引き起こして死に至る。本研究では、 エネルギー飢餓によって活性化し糖・脂質代謝を調節 する AMPK の機能を調べた。その結果、ストレプト ゾトシン (STZ) を投与したインスリン欠乏型糖尿病 (STZ 糖尿病) において、骨格筋 AMPK が顕著に活性 化することを見出した。そこで活性抑制型 AMPK を 骨格筋選択的に発現させたところ、AMPK の下流シグ ナルが骨格筋において抑制されただけでなく、STZ 糖 尿病の高血糖、高脂肪酸血症、高中性脂肪血症、高ケト ン体血症が改善し、体重減少、骨格筋、白色脂肪組織の 萎縮が改善した。さらに、死亡率が著しく低下するこ とを見出した。このことは、STZ 糖尿病の代謝異常の 原因が単にインスリン欠乏によるのではなく、それに よって引き起こされる臓器間相互調節作用の破綻によ ることを示唆する。

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2013年に発表した論文6編のうち、効率的に生殖系列キメラを作製できるES細胞株を開発するために取り組んだ、ラットES細胞株の生殖系列への寄与条件に関する後方視的解析に関する1編の概要を紹介する。

Hirabayashi M, Tamura C, Sanbo M, Kato-Itoh M, Kobayashi T, Nakauchi M & Hochi S (2013) A retrospective analysis of germline competence in rat embryonic stem cell Lines. Transgenic Res 22: 411-416.

ラットでは体細胞核移植や 4 倍体胚補完によって個体を作製する技術が未確立なことから、現時点では ES 細胞の遺伝形質だけを備えた個体を得るにはキメラを作製して野生型ラットと交配するというコンベンショナルな方法を採用するしかない。本実験では、3i 培地 (SU5402、PD0325901、CHIR99021) で樹立した 4 系統 7 ライン、2i 培地 (PD1843521、CHIR99021) で樹立した 3 系統 4 ライン、2i + Forskolin 培地で樹立し

た3系統5ラインのES細胞株を対象にG1世代への 伝達を調べ、その成否に基づき、ラット ES 細胞株の生 殖系列寄与に関わる条件を後方視的に解析した。使用 ラット系統には、WI ならびに CAG/venus-Tg、近交 系 F344 (以上アルビノ個体)、BN、DA ならびに WI× DAのF3以上の世代から有色個体を選抜したBLK、 が含まれる。全 16 ライン中 11 のラット ES 細胞株で 生殖系列への寄与が確認できた (69%)。樹立培地別に 見ると、3i 培地、2i 培地、2i + Forskolin 培地でそれ $\tilde{\epsilon}$ 7, 4/7 (57%), 2/5 (40%), 5/5 (100%) ϵ 8 cont. 3種類の培地全てで樹立を試みた CAG/venus-Tg ラッ ト由来ラインでは、2i + Forskolin 培地で樹立したライ ンでのみ G1 世代への伝達が起こったが、この少例数の データを元に Forskolin の効果を強調し過ぎるべきで はない。有色のグループとアルビノのグループ間の比 較では、寄与率はそれぞれ 4/6 (67%)、7/11 (64%) と なった。ES 細胞株の Genotype も伝達への影響条件で はなさそうである (XX:67%, 2/3, XY:64%, 9/14)。 また、BLK 由来 ES 細胞株からのキメラ度 (アルビノ に占める黒毛色の割合:60~90%) と伝達度 (G1 産仔 あたりの Positive 個体の割合: $0\sim65\%$) には相関は認 められなかった。

7.2 行動様式解析室

行動様式解析室では、各種遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで精神疾患様行動を示すマウスを同定し、そのマウスの脳を解析することによって遺伝子と行動・精神疾患の関係、さらには精神疾患の中間表現系を明らかにすることを目指している。

2013 年は耐震工事のため 8 月までは一時移転先である山手地区において業務を実施し、その後、明大寺地区に再移転を行った。移転に際しては施設の燻蒸滅菌後に全ての装置のセットアップを行っている。移転作業中はマウスを維持することができないため、一部のマウスについては連携先の藤田保健衛生大学へ移動して実験を継続するなどの対応を行った。本年度は研究所外 10 件、所内 1 件の共同研究を行っている。マウス

系統数としては、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、7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。その中でも行動解析により新しく同定した統合失調症モデルマウスである Schnurri-2 遺伝子欠損マウスの表現型は特筆すべきものであった。このマウスは、行動表現型および脳内の表現型が統合失調症に酷似しており、これまでにない優れた統合失調症モデルマウスと考えられる。2013年にはこの Schnurri-2 遺伝子欠損マウスについての論文 (Takao et al., Neuropsychopharmacology, 2013)を含め、マウスの行動解析論文として8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。本年は明暗選択箱 (ImageLD, Takao et al., JoVE 2006)、T字型迷路 (ImateTM, Shoji et al., 2013) および恐怖条件づ

け (ImageFZ, Shoji et al., in press) に対応した行動解析用のソフトウェアを新たに無償公開した。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。

7.3 代謝生理解析室

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

- 1) 運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動 などの神経活動の計測。
- 2) 自由行動下における脳内特定部位での神経伝達物質 の分泌計測。
- 3) フラビン及びヘモグロビン由来の内因性シグナルを 利用した脳領域活動と膜電位感受性色素を用いた回 路活動のイメージング。
- 4) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。
- 5) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。 本年度は、外部機関と8件の共同研究、生理研内部

において1件の共同研究を実施した。その中で、遺伝子改変マウスにイムノトキシンを注入し、大脳基底核の神経回路のうち線条体-淡蒼外節路(間接路)を選択的に除去すると、黒質網様部で観察される大脳皮質由来の遅い興奮が減弱するとともに、自発運動が増加することが、福島県立医科大学と京都大学との共同研究により報告された。このことは、間接路が黒質網様部に遅い興奮をもたらし、運動を抑制することを示している。また、炎症性サイトカインである上皮成長因子EGFを若年期ラットに暴露すると統合失調様症状が現れると同時に、淡蒼球外節ニューロンの活動性が亢進することが新潟大学との共同研究によって明らかとなった。このことは、大脳基底核が精神疾患の病態に関わる可能性を示唆するものである。

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

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、1) 国内唯一の医学生物学専用超高圧電子顕微鏡 H-1250M(日立製)を使用した超高圧電子顕微鏡共同利用研究、2) 生理研の独自開発技術による位相差低温電子顕微鏡 (日本電子製 JEM2200FSをベース作製)、ならびにアジア・オセアニア地区で唯一稼働するダイヤモンドナイフ切削型連続ブロック表面 SEM などの最先端機器を用いた計画共同研究「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」、そして、3) その他の電子顕微鏡観察やその画像解析を中心とした一般共同研究、これらを国内外の研究機関から広く募集し実施している。

超高圧電子顕微鏡においては、前年度末に念願のデジタルカメラが導入され、これにより連続傾斜像の撮影や凍結試料からのクライオ観察が安定に行えるようになった。そして、これを用いて細胞の三次元形態解析や無染色・無固定の高分解能構造解析が行えるようになった。2012(平成24)年度の共同利用研究は、これらの課題を中心とした、外国からの3課題を含む合計17課題が採択され、実施された。

位相差低温電子顕微鏡においては、JST の研究成

果最適展開支援プログラム A-STEP の支援を受けて、エアロック式位相板ホルダーがテラベース株式会社によって開発されて導入された。そして、これまで2日かかっていた位相板交換が数時間で行えるようになった。このことにより、無染色・無固定の生物試料の位相差観察が非常に効率よく行えるようになった。本年度、この位相差観察を用いた採択共同研究申請は9件あり、これ以外にも6件の共同研究が行われた。

連続ブロック表面 SEM は、一昨年度導入された Σigma/VP-3View (Zeiss/Gatan 製) に加えて、さら に長時間、高分解能で連続画像取得が行える Merlin-3View (Zeiss/Gatan 製) が導入され、本年度から本格 的に共同研究機器として使用されるようになった。当 室が所内対応者となって採択された共同研究は 6 件あ り、これ以外にもお試し実験や新規申請の問い合わせ が 10 件以上あった。

一般共同研究では、上記の専門的な共同研究以外に、 これまで電子顕微鏡の経験のない研究者に対しても一 から支援を行い、電子顕微鏡研究の裾野を広げる活動 も行っている。

8.2 生体機能情報解析室

運動制御や学習や睡眠などの中枢神経機構を解明す る目的で、無麻酔のサルの脳活動を様々な状況下で記 録解析した。まず、ケージ内で自由睡眠中のサルの大 脳皮質フィールド電位をテレメーターによって記録す る研究を行った。目的は、霊長類における睡眠紡錘波 の時間空間的な分布構造を調べることである。睡眠紡 錘波は学習や記憶の固定に関係するという説があるが、 そのリズム発生源や皮質電流発生源の分布などの基本 的な性質についてすら未知の点が多く、その発生の神 経機構は解明されていない。これらを解明するために は脳内電極による研究が最適であるが、ヒトでは癲癇 患者などの限られた例でのデータしか得られないため、 サルでの研究が有意義であると考えられた。記録解析 の結果、睡眠紡錘波を発生する皮質領野が複数あるこ と、その皮質領野毎に中心周波数が異なること、複数 の皮質領野の睡眠紡錘波が一定の法則の下に相互に

関連したタイミングで発生していること等の新知見が得られた。結果は日本神経科学学会において発表した(Takeuchi et al.)。これらの結果からすぐに睡眠紡錘波の発生機構が全解明されるものではないが、その端緒となり得る結果であり、今後さらに実験を継続する予定である。また、この研究と平行して、覚醒中の運動課題遂行時の大脳皮質活動を記録し、判断や評価などに関する脳活動を解析する実験を行った。成功と失敗、報酬の多寡などを評価し判断することは、霊長類が生きて行くにあたり避けることの出来ない必須の作業である。このような評価に関係した脳活動が大脳皮質のどの部分にどのように出現するかを研究した。現在、結果を解析中である。このように、霊長類の脳で直接電気記録しなければ解明が困難と思われる事案について、研究を行ってきた。

8.3 多光子顕微鏡室

多光子顕微鏡室では、現在3台の2光子励起蛍光顕 微鏡と2台の2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を管 理しており、所内外の共同研究を推進している。

多光子顕微鏡室として、これまでに脳内血管・血流のイメージング技術の確立を行い、血流の広範囲同時観察や血流定量的解析法による血管作薬の評価法の確立を行ってきた。さらに最近、世界最先端技術である2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムの構築を行った。この顕微鏡は従来の2光子顕微鏡に蛍光寿命測定装置を組み込んだもので、組織深部の生きた細胞の形態だけでなく、分子間の相互作用や分子活性状態の可視化を可能にするものである。現在、この装置を用いた共同研究として、心筋細胞における低分子量Gタンパク質の活性化や上皮細胞における微小管結合タンパク質活性化のイメージング、神経細胞内での輸送RNA構造変化のイメージング等を行っている。また現在までに、異なる2波長のレーザーによる2光子励起システム(ツインレーザーシステム)の高度化を行

い、イメージングをしながら光感受性化合物の2光子励起による活性化を可能にするための技術構築を行ってきたが、これに加えて、独自に光制御可能なタンパク質分子や新規蛍光タンパク質を遺伝子工学的に作製することにも成功している。このような光応答性分子を2光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子操作を可能にすることを目指している。

機器に関する問題点として、多光子励起法を用いたイメージングや操作の精度・効率の心臓部機器である6台の高出力フェムト秒パルスレーザーの中で、初期に導入した物は7年を経過し、さらに、共同研究などによる使用時間が1万時間を超えている。そのため、頻繁にレーザー内部の調整を試みているが次第に出力レーザーパワーが落ちてきている。近々、コア部品の取り替えなど、大規模な修理が必要になることが予想される。

8.4 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所 の共通実験施設で、透過型および走査型電子顕微鏡、生 物試料作製機器、画像処理機器などが整備され、電子 顕微鏡の試料作製から観察、画像処理、作画までの一 連の工程が行えるようになっている。

現在、電子顕微鏡としては、明大寺地区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2台(施設所有のものが1台)、走査型電子顕微鏡1台、ダイヤモンドナイフ切削型連続ブロック表面SEM(呼称3D-SEM)2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。2013(平成25)年度における主な変更点として、明大寺地区では、電子顕微鏡室が耐震工

事のため本年度中閉鎖されているため、機器はそれぞれ超高圧電顕棟、基生研本棟内、山手電顕室に移設して維持管理されている。

山手地区においては、前述の 3D-SEM 2 台 $(\Sigma IGMA/VP$ 、MERLIN) が共同研究機器として本格的に稼働を始め、前年度に導入されたライカ製ウルトラミクロトーム $(EM\ UC7)$ がこれに付随する設備としてフルに活用されている。さらに、3D-SEM のためのデータサーバーの運用を行っている。

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や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を図っている。

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 生命時空間設計研究領域 神経分化研究室

本研究グループは、体制が比較的単純な脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて、脊髄神経回路の発生機構および回路機能の解析を行っている。胚期、幼生期初期には、ゼブラフィッシュの体はほぼ透明である。この利点を生かし、蛍光タンパク質を特定のクラスの神経細胞に発現させ、それら神経細胞を生きたまま可視化することを研究手法の中心に据えて研究を進めている。2013 年度は、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。また、脊髄発生期に、背側脊髄でドメイン様に発現する複数のトランスジェニックを用い、背側の脊髄神経発生様式の詳細を明らかにした。

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. Tateyama M, Kubo Y (2013) Binding of Gq protein stabilizes the activated state of the muscarinic receptor type 1. Neuropharmacol 65:173-81. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.10.006.
- 2. Tateyama M, Kubo Y (2013) Analyses of the effects of Gq protein on the activated states of the muscarinic M3 receptor and the purinergic P2Y1 receptor. Physiol Rep 1(5):e00134. doi:10.1002/phy2.134.

D. 研究関係著作

1. 中條浩一, 久保義弘 (2013) 電位依存性カリウムチャネル KCNQ1 の複合体ストイキオメトリーと機能制御機構. 生物物理 53:313-316.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

- Kumar A, Torii T, Ishino Y, Muraoka D, Yoshimura T, Togayachi A, Narimatsu H, Ikenaka K, Hitoshi S (2013) The Lewis X-related α1,3-fucosyltransferase, Fut10, is required for the maintenance of stem cell populations. J Biol Chem 288:28859-28868. doi:10.1074/jbc.M113.469403.
- 2. Sedzik J, Jastrzebski JP, Ikenaka K (2013) Sequence motifs of myelin membrane proteins: towards the molecular basis of diseases. J Neurosci Res 91:479-493. doi:10.1002/jnr.23177.
- 3. Shimizu T, Tanaka KF, Takebayashi H, Higashi M, Wisessmith W, Ono K, Hitoshi S, Ikenaka K (2013) Olig2-lineage cells preferentially differentiate into oligodendrocytes but their processes degenerate at the chronic demyelinating stage of PLP-overexpressing mouse. J Neurosci Res 91:178-186. doi:10.1002/jnr.23153.
- 4. Lee HU, Yamazaki Y, Tanaka KF, Furuya K, Sokabe M, Hida H, Takao K, Miyakawa T, Fujii S, Ikenaka K (2013) Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus. Glia 60:210-224. doi:10.1002/glia.22427.

D. 研究関係著作

- 1. 池中一裕 (2013) 脳白質における神経情報統合と精神疾患. 日本生物学的精神医学 24(2):107-110.
- 2. 等誠司, 清水健史, 池中一裕 (2013) 免疫性神経疾患における神経幹細胞と再生戦略. 日本臨床 71(5):795-800

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

- Fukata Y, Dimitrov A, Boncompain G, Vielemeyer O, Perez F, Fukata M (2013) Local palmitoylation cycles define activity-regulated postsynaptic subdomains. J Cell Biol 202:145-161. doi:10.1083/jcb.201302071.
- 2. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe

- O, Fukata M (2013) Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. J Neurosci 33:18161-18174. doi:10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013.
- 3. Oku S, Takahashi N, Fukata Y, Fukata M (2013) In silico screening for palmitoyl substrates reveals a role for DHHC1/3/10 (zDHHC1/3/11)-mediated neurochondrin palmitoylation in its targeting to Rab5-positive endosomes. J Biol Chem 288:19816-19829. doi:10.1074/jbc.M112.431676.
- 4. Zheng B, Deran M, Li X, Liao X, Fukata M, Wu X (2013) 2-Bromopalmitate analogues as activity-based probes to explore palmitoyl acyltransferases. J Am Chem Soc 135: 7082 ⊠ 7085. doi:10.1021/ja311416v.
- 5. Kawahara A, Kurauchi S, Fukata Y, Martínez-Hernández J, Yagihashi T, Itadani Y, Sho R, Kajiyama T, Shinzato N, Narusuye K, Fukata M, Luján R, Shigemoto R, Ito I (2013) Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry. J Physiol 591:4777-4791. doi:10.1113/jphysiol.2013.252122.

2.2 細胞生理研究部門

- Fujita F, Uchida K, Takaishi M, Sokabe T, Tominaga M (2013) Ambient temperature affects the temperature threshold for TRPM8 activation through interaction of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate.
 J. Neurosci 33:6154-6159. doi:10.1523/JNEUROSCI.5672-12.2013.
- Miura S, Takahashi K, Imagawa T, Uchida K, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2013) Involvement of TRPA1 activation in acute pain induced by cadmium in mice. Mol Pain 9:7. doi:10.1186/1744-8069-9-7.
- Mannari T, Morita S, Furube E, Tominaga M, Miyata S (2013) Sensing of Blood-Derived Information by Astrocytic TRPV1 in the Sensory Circumventricular Organs of Adult Mouse Brains. Glia 61:957-971. doi:10.1002/glia.22488.
- 4. Ota H, Katanosaka K, Murase S, Kashio M, Tominaga M, Mizumura K (2013) TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. PLoS ONE 8:e65751. doi:10.1371/journal.pone.0065751.
- Oda S, Uchida K, Wang X, Lee J, Shimada Y, Tominaga M, Kadowaki M (2013) TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca²⁺ influx in mucosal mast cells. Pflüger Archiv Eur J Physiol 465:1023-1030. doi:10.1007/s00424- 013-1219-y.
- Tabuchi S, Tsunematsu T, Kilduff TS, Sugio S, Xu M, Tanaka KF, Takahashi S, Tominaga M, Yamanaka A (2013) Influence of inhibitory serotonergic inputs to orexin/hypocretin neurons on the diurnal rhythm of sleep and wakefulness. SLEEP 36:1391-1404. doi:10.5665/sleep.2972.
- Zhou Y, Suzuki Y, Uchida K, Tominaga M (2013) Identification of a splice variant of mouse TRPA1 that regulates TRPA1 activity. Nat Commun 4:2408. doi:10.1038/ncomms3399.
- 8. Uchida K, Tominaga M (2013) Extracellular zinc ion regulates TRPM5 activation through its interaction with a pore loop domain. J Biol Chem 288:25959-25955. doi:10.1074/jbc.M113.470138.
- 9. Tsunematsu T, Tabuchi S, Tanaka KF, Boyden ES, Tominaga M, Yamanaka A (2013) Long-lasting silencing of orexin/hypocretin neurons using archaerhodopsin induces slow-wave sleep in mice. Behav Brain Res 255C:64-74. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.021.
- 10. Nakatsuka K, Gupta R, Saito S, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2013) Identification of molecular determinants for a potent mammalian TRPA1 antagonist by using species differences. J Mol Neurosci 51:754-762. doi:10.1007/s12031-013-0060-2.

- 11. Takaishi M, Uchida K, Fujita F, Tominaga M (2013) Inhibitory effects of monoterpenes on human TRPA1 and the structural basis of their activity. J Physiol Sci (in press). doi:10.1007/s12576-013-0289-0.
- 12. Yokota T, Hirai T, Enomoto M, Sotome S, Yoshida-Tanaka K, Ukegawa M, Yamamoto M, Hirai Y, Tominaga M, Shinomiya K, Mizusawa H, Okawa A, Kaburagi H, Kuwahara H, Tajiri M, Miyata H (2013) Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1 attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury. Molecular Therapy (in press).doi: 10.1038/mt.2013.247.
- 13. Kurganov E, Zhou Y, Saito S, Tominaga M (2013) Heat and AITC activate green anole TRPA1 in a membrane-delimited manner. Pflüger Archiv Eur J Physiol (in press). doi:10.1007/s00424-013-1420-z

D. 研究関係著作

- 1. 西本れい, 富永真琴 (2013) Transient Receptor Potential (TRP) と臨床麻酔. 臨床麻酔 2013-3: 339-347.
- 2. 富永真琴 (2013) 寒冷時に指先が痛くなる理由. 日本医事新報 4647:66-67.
- 3. 富永真琴 (2013) 温度感受性 TRP チャネルと疾患. 医学のあゆみ 245:831-837.
- 4. 富永真琴 (2013) 皮膚の温度受容体の機能と製品開発. FRAGRANCE JOURNAL 7: 53-57.
- 5. 富永真琴 (2013) 植物由来の食品成分と温度感受性 TRP チャネル. 化学と生物 51: 592-594.
- 6. 富永真琴 (2013) 温度感受性 TRP チャネル. 生体の科学 64:436-437.
- 7. 富永真琴 (2013) TRP チャネル (TRPV1, TRPA1) の慢性疼痛への関与と鎮痛. 臨床整形外科 48:1175-1178.
- 8. 富永真琴 (2013) TRP チャネルとかゆみ・痛みの関係

 ⊠治療への応用を踏まえて、Derma 212:11-16.
- 9. 鈴木喜郎 (2013) カルシウム輸送体 TRPV5/6 の機能と異常. 腎と骨代謝 26:175-180.

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. Okazawa G, Komatsu H (2013) Image statistics for golden appearance of a painting by a Japanese Edoera artist Jakuchu Ito. Lecture Note in Computer Science (Computational Color Imaging) 7786:68-79.
- 2. Koida K, Yokoi I, Okazawa G, Mikami A, Widayati KA, Miyachi S, Komatsu H (2013) Color vision test for dichromatic and trichromatic macaque monkeys. J Vision 13:1. doi:10.1167/13.13.1

C. 英文総説(査読あり)

1. Komatsu H, Nishio A, Okazawa G, Goda N (2013) 'Yellow' or 'Gold'?: Neural processing of gloss information. Lecture Note in Computer Science (Computational Color Imaging) 7786:1-12.

D. 研究関係著作

- 1. 小松英彦, 西尾亜希子 (2013) 光沢を見分ける脳細胞の活動. O plus E 35 (1): 92-94.
- 2. 小松英彦 (2013) 質感の科学をめざして. 画像ラボ 24(6):72-78.

3.2 神経シグナル研究部門

- Yamagata Y, Kaneko K, Kase D, Ishihara H, Nairn AC, Obata K, Imoto K (2013) Regulation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinase by NMDA-receptor-induced seizure activity in cortical slices. Brain Res 1507:1-10. doi:10.1016/j.brainres.2013.02.015.
- 2. Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, Kido MA, Imoto K, Takano Y, Noda M (2013) CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury. Cell Death Dis 4:e679. doi:10.1038/cddis.2013.198.
- Ikeda K, Satake S, Onaka T, Sugimoto H, Takeda N, Imoto K, Kawakami K (2013) Enhanced inhibitory neurotransmission in the cerebellar cortex of Atp1a3-deficient heterozygous mice. J Physiol 591:3433-3449. doi:10.1113/jphysiol.2012.247817
- 4. Funai Y, Pickering AE, Uta D, Nishikawa K, Mori T, Asada A, Imoto K, Furue H (2013) Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. Pain (in press) doi:10.1016/j.pain.2013.12.018.
- 5. Takeuchi Y, Asano H, Katayama Y, Muragaki Y, Imoto K, Miyata M (2013) Large-scale somatotopic refinement via functional synapse elimination in the sensory thalamus of developing mice. J Neurosci (in press). doi:10.1523/JNEUROSCI.3865-13.2014
- 6. Satake S, Imoto K (2013) $Ca_v 2.1$ channels control multivesicular release by relying on their distance from exocytotic Ca^{2+} sensors at rat cerebellar granule cells. J Neurosci (in press). doi:10.1523/JNEUROSCI.2388-13.2014.

D. 研究関係著作

- 1. Konishi S, Satake S (2013) Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. "Glial Cells: Embryonic Development, Types/Functions and Role in Disease" (Eds. Kaur C, Ling EA), Nova Science Publishers, New York, pp 177-192.
- 2. 舟井優介, 西川精宣, 森隆, 浅田章, 井本敬二, 古江秀昌 (2013) アドレナリン α 2 作動薬全身投与による脊髄 α 1 受容体を介した抑制性シナプス伝達の促進. Pain Res 28:145-153.
- 3. 箱崎敦志, 井本敬二, 林勧生, 河谷正仁, 古江秀昌 (2013) In vivo パッチクランプ法を用いた脊髄における内臓感覚シナプス伝達の解析と下部尿路機能の中枢性制御. Pain Res 28:155-165.
- 4. 古江秀昌 (2013) 中枢性の痛覚抑制機構. ペインクリニック 34:1091-1099.

E. その他

1. 山肩葉子 (2013) 継続は力なり. 日本生理学雑誌 75:51-52.

3.3 視覚情報処理研究部門(旧名神経分化研究部門)

A. 英文原著

 Funahashi R, Maruyama T, Yoshimura Y, Komatsu Y (2013) Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice. J Neurophysiol 109:2064-2076. doi:10.1152/jn.00912

3.4 心循環シグナル研究部門

1. Chen W, Oberwinkler H, Werner F, Gassner B, Nakagawa H, Feil R, Hofmann F, Schlossmann J, Dietrich A, Gudermann T, Nishida M, Del Galdo S, Wieland T, Kuhn M (2013) Atrial natriuretic peptide-mediated inhibition of microcirculatory endothelial Ca²⁺ and permeability response to histamine involves cGMP-dependent protein kinase I and TRPC6 channels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 33:2121-2129. doi:10.1161/ATVBAHA.113.001974.

C. 英文総説(査読あり)

1. Nishida M, Toyama T, Akaike T (2013) Redox control of cardiovascular remodeling. J Mol Cell Cardiol (in press).

D. 研究関係著作

- 1. 西田基宏 (2013) 酸化ストレスによるレドックス恒常性異常と心筋リモデリング. 医学のあゆみ 特集「活性酸素 -基礎から病態解明・制御まで-」(企画 赤池孝章・末松誠), 医歯薬出版株式会社 247:875-878.
- 2. 西田基宏, 澤智裕 (2013) 硫化水素アニオンによるレドックス恒常性制御とその臨床応用. 生化学 85:996-999.
- 3. 西田基宏 (2013) 硫化水素のケミカルバイオロジー ~心不全保護効果の新たなメカニズム~. 日本 Shock 学会誌 (in press).

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

- Nakamura M, Watanabe S, Inagaki M, Hirai M, Miki K, Honda Y, Kakigi R (2013) Electrophysiological study of face inversion effects in Williams syndrome. Brain Dev 35:323-330. doi:10.1016/j.braindev.2012.05.010.
- 2. Nakata H, Sakamoto K, Otsuka A, Yumoto M, Kakigi R (2013) Cortical rhythm of No-go processing in humans: An MEG study. Clin Neurophysiol 124:273-282. doi:10.1016/j.clinph.2012.06.019.
- 3. Kodaira M, Wasaka T, Motomura E, Tanii H, Inui K, Kakigi R (2013) Effects of acute nicotine on somatosensory change-related cortical responses. Neuroscience 229:20-26. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.060.
- 4. Hirai M, Watanabe S, Honda Y, Kakigi R (2013) Developmental changes in point-light walker processing during childhood: a two-year follow-up ERP study. Dev Cogn Neurosci 5:51-62. doi:10.1016/j.dcn.2013.01.002.
- 5. Omori S, Isose S, Otsuru N, Nishihara M, Kuwabara S, Inui K, Kakigi R (2013) Somatotopic representation of pain in the primary somatosensory cortex (S1) in humans. Clin Neurophysiol 124:1422-1430. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.006.
- Tsuruhara A, Nagata Y, Suzuki M, Inui K, Kakigi R (2013) Effects of spatial frequency on visual evoked magnetic fields. Exp Brain Res 226:347-355. doi:10.1007/s00221-013-3440-5.
- Mochizuki H, Baumgartner U, Kamping S, Ruttorf M, Schad LR, Flor H, Kakigi R, Treede RD (2013) Cortico-subcortical activation patterns for itch and pain imagery. Pain 154:1989-1998. doi:10.1016/j.pain.2013.06.007.
- 8. Nakata H, Sakamoto K (2013) Relative age effects in Japanese baseball: A historical analysis. Percept Mot Skills 117:276-289. doi:10.2466/10.25.PMS.117x13z1.
- 9. Nakata H, Nagami T, Higuchi T, Sakamoto K, Kanosue K (2013) Relationship between performance variables and baseball ability in youth baseball players. J Strength Cond Res 27:2887-2897.

- doi:10.1519/JSC.0b013e3182a1f58a.
- 10. Kodaira M, Tsuruhara A, Motomura E, Tanii H, Inui K, Kakigi R (2013) Effects of acute nicotine on prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. Behav Brain Res 256C:27-35. doi:10.1016/j.bbr.2013.07.045.
- 11. Matsumoto A, Kakigi R (2013) Subliminal semantic priming changes the dynamic causal influence between the left frontal and temporal cortex. J Cogn Neurosci 26:165-174. doi:10.1162/jocn_a_00472.
- 12. Ichikawa H, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2013) Contrast reversal of the eyes impairs infants' face processing: A near-infrared spectroscopic study. Neuropsychologia 51:2556-2561. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.08.020.
- 13. Suzuki M, Wasaka T, Inui K, Kakigi R (2013) Reappraisal of field dynamics of motor cortex during self-paced finger movements. Brain Beh 3:747-762. doi:10.1002/brb3.186.
- 14. Kida T, Kakigi R (2013) Task-related changes in functional properties of the human brain network underlying attentional control. PLoS One 8:e79023. doi:10.1371/journal.pone.0079023.
- 15. Inui K, Tsuruhara A, Nakagawa K, Nishihara M, Kodaira M, Motomura E, Kakigi R (2013) Prepulse inhibition of change-related P50m no correlation with P50m gating. SpringerPlus 2:588. doi:10.1186/2193-1801-2-588.
- Okamoto H, Teismann H, Keceli S, Pantev C, Kakigi R (2013) Differential effects of temporal regularity on auditory-evoked response amplitude: a decrease in silence and increase in noise. Behav Brain Funct 9:44. doi:10.1186/1744-9081-9-44.
- 17. Keceli S, Okamoto H, Kakigi R (2013) Hierarchical neural encoding of temporal regularity in the human auditory cortex. Brain Topogr (in press) doi:10.1007/s10548-013-0300-3.
- 18. Nakagawa K, Otsuru N, Inui K, Kakigi R (2013) Change-related auditory P50: A MEG study. NeuroImage (in press) doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.082.
- 19. Morita T, Tanabe HC, Sasaki AT, Shimada K, Kakigi R, Sadato N. (2013) The anterior insular and anterior cingulate cortices in emotional processing for self-face recognition Soc Cogn Affect Neurosci (in press) doi:10.1093/scan/nst011.
- 20. Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, Wasaka T, Sadato N, Kakigi R (2013) The cerebral representation of scratching-induced pleasantness. J Neurophysiol (in press) doi:10.1152/jn.00374.2013.
- 21. Stein A, Engell A, Okamoto H, Wollbrink A, Lau P, Wunderlich R, Rudack C, Pantev C (2013) Modulatory effects of spectral energy contrasts on lateral inhibition in the human auditory cortex: an MEG study. PLoS ONE (in press) doi:10.1371.
- 22. Okamoto H, Kakigi R (2013) Hemispheric asymmetry of auditory mismatch negativity elicited by spectral and temporal deviants: a magnetoencephalographic study. Brain Topogr (in press) doi:10.1007/s10548-013-0347-1.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Miki K, Kakigi R (2013) Studies of face perception in humans using magneto- and electro-encephalography. Jpn Psychol Res. 56:46-57. doi:10.1111/jpr.12023.
- Ichikawa H, Tsuruhara A, Kanazawa S, Yamaguchi MK (2013) Two- to three-month-old infants prefer moving face patterns to moving top-heavy patterns. Jpn Psychol Res 55:254-263. doi:10.1111/j.1468-5884.2012.00540.x.

D. 研究関係著作

1. 柿木隆介 (2013) 第6章 痛みの仕組みと心身相関. "ここまでわかった心身相関"(久保千春編),診断と治療

社, 東京, pp 71-83.

- 2. 坂本貴和子, 柿木隆介 (2013) 「黒岩匡子の口腔ケア&口腔リハビリ」を解剖する 「咀嚼と脳機能」の視点からみる. "なぜ「黒岩恭子の口腔ケア&口腔リハビリ」は食べられる口になるのか" (北村清一郎 編著), デンタルダイヤモンド社, 東京, pp 60-63.
- 3. 三木研作, 柿木隆介 (2013) 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), 東京大学出版会, 東京, 11 章 pp 183-199.
- 4. 柿木隆介 (2013) 痛みと痒みの脳内認知機構. HUMAN SCIENCE 24:18-21.
- 5. 柿木隆介 (2013) さまざまな神経イメージング手法を用いた顔認知機構の解明. 脳神経外科ジャーナル 22:185-191.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著

- 1. Chiken S, Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. J Neurosci 33:2268-2280. doi:10.1523/JNEUROSCI.4144-11.2013.
- 2. 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. doi:10.1523/JNEUROSCI.4932-12.2013.
- 3. Sotoyama H, Namba H, Chiken S, Nambu A, Nawa H (2013) Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. J Neurochem 126:518-528. doi:10.1111/jnc.12223.
- 4. Hasegawa Y, Tachibana Y, Sakagami J, Zhang M, Urade M, Ono T (2013) Flavor-enhanced modulation of cerebral blood flow during gum chewing. PLoS One 8:e66313. doi:10.1371/journal.pone.0066313

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Obeso JA, Guridi J, Nambu A, Crossman A (2013) Motor manifestations and basal ganglia output activity: the paradox continues. Mov Disord 28:416-418. doi:10.1002/mds.25358.
- 2. Takada M, Hoshi E, Saga Y, Inoue KI, Miyachi S, Hatanaka N, Inase M, Nambu A (2013) Organization of two cortico ⊠ basal ganglia loop circuits that arise from distinct sectors of the monkey dorsal premotor cortex. "Basal Ganglia ⊠ An Integrative View" (eds Barrios FA Bauer C), InTech, Rijika, Croatia, Chapter 5. doi:10.5772/54822
- 3. Takada M, Inoue K, Koketsu D, Kato S, Kobayashi K, Nambu A (2013) Elucidating information processing in primate basal ganglia circuitry: a novel technique for pathway-selective ablation mediated by immunotoxin. Front Neural Circuits 7:140. doi:10.3389/fncir.2013.00140

D. 研究関係著作

- 1. 橘吉寿, 彦坂興秀 (2013) 腹側淡蒼球と報酬予測. 生体の科学 64: 342-347.
- 2. 南部篤 (2013) 大脳基底核. "最新心理学事典" 藤永保 (監修), 平凡社, 東京, pp 492-494.
- 3. 南部篤 (2013) 大脳基底核疾患の病態生理. "パーキンソン病と運動異常"(辻省次, 高橋良輔編), 中山書店, 東京, pp12-20.

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

A. 英文原著

- 1. Budisantoso T, Harada H, Kamasawa N, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K (2013) Evaluation of glutamate concentration transient in the synaptic cleft of the rat calyx of Held. J Physiol 591:219-239. doi:10.1113/jphysiol.2012.241398.
- Indriati DW, Kamasawa N, Matsui K, Meredith AL, Watanabe M, Shigemoto R (2013) Quantitative localization of Cav2.1 (P/Q-type) voltage-dependent calcium channels in Purkinje cells: somatodendritic gradient and distinct somatic coclustering with calcium-activated potassium channels. J Neurosci 33:3668-3678. doi:10.1523/JNEUROSCI.2921-12.2013.
- 3. Booker SA, Gross A, Althof D, Shigemoto R, Bettler B, Frotscher M, Hearing M, Wickman K, Watanabe M, Kulik Á, Vida I (2013) Differential GABA_B-receptor-mediated effects in perisomatic- and dendrite-targeting parvalbumin interneurons. J Neurosci 33:7961-7974. doi:10.1523/JNEUROSCI.1186-12.2013.
- 4. Fajardo-Serrano A, Wydeven N, Young D, Watanabe M, Shigemoto R, Martemyanov KA, Wickman K, Luján R (2013) Association of Rgs7/Gβ5 complexes with Girk channels and GABAB receptors in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Hippocampus 23:1231-1245. doi:10.1002/hipo.22161.
- Shih PY, Savtchenko LP, Kamasawa N, Dembitskaya Y, McHugh TJ, Rusakov DA, Shigemoto R, Semyanov A (2013) Retrograde Synaptic Signaling Mediated by K⁺ Efflux through Postsynaptic NMDA Receptors. Cell Rep 5:941-951. doi:10.1016/j.celrep.2013.10.026.

5.2 大脳神経回路論研究部門

- Hatanaka Y, Yamauchi K (2013) Excitatory cortical neurons with multipolar shape establish neuronal polarity by forming a tangentially oriented axon in the intermediate zone. Cereb Cortex 23:105-113. doi:10.1093/cercor/bhr383.
- 2. Defelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, Larrañaga P, Anderson S, Burkhalter A, Cauli B, Fairén A, Feldmeyer D, Fishell G, Fitzpatrick D, Freund TF, González-Burgos G, Hestrin S, Hill S, Hof PR, Huang J, Jones EG, Kawaguchi Y, Kisvárday Z, Kubota Y, Lewis DA, Marín O, Markram H, McBain CJ, Meyer HS, Monyer H, Nelson SB, Rockland K, Rossier J, Rubenstein JL, Rudy B, Scanziani M, Shepherd GM, Sherwood CC, Staiger JF, Tamás G, Thomson A, Wang Y, Yuste R, Ascoli GA (2013) New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons: analysis paper. Nat Rev Neurosci 14: 202-216. doi:10.1038/nrn3444.
- Morita K, Morishima M, Sakai K, Kawaguchi Y (2013) Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. J Neurosci 33: 8866-8890. doi:10.1523/JNEUROSCI.4614-12.2013.
- Kubota Y, Nomura M, Karube F, Kawaguchi Y (2013) Functional significance of Rall's power of three halves law in cortical nonpyramidal cells. Advances in Cognitive Neurodynamics (III): 45-50. doi:10.1007/978-94-007-4792-0_7
- 5. Otsuka T, Kawaguchi Y (2013) Common excitatory synaptic inputs to electrically connected cortical

- fast-spiking cell networks. J Neurophysiol 109:795-806. doi:10.1152/jn.00071.2013.
- Ueta Y, Hirai Y, Otsuka T, Kawaguchi Y (2013) Direction- and distance-dependent interareal connectivity of pyramidal cell subpopulations in the rat frontal cortex. Front Neural Circuits 7:164. doi:10.3389/fncir.2013.00164.

C. 英文総説(査読あり)

1. Tricoire L, Kubota Y, Cauli B (2013) Cortical NO interneurons: from embryo genesis to functions. Front Neural Circuits 7:105. doi:10.3389/fncir.2013.00105.

D. 研究関係著作

1. Kawaguchi Y (2013) Hierarchical organization of neocortical neuron types. In Cortical Development (eds. Kageyama R, Yamamori T), pp 181-202. Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-54496-8_8.

5.3 心理生理学研究部門

- Kawamichi H, Tanabe HC, Takahashi HK, Sadato N (2013) Activation of the reward system during sympathetic concern is mediated by two types of empathy in a familiarity-dependent manner. Soc Neurosci 8:90-100. doi:10.1080/17470919.2012.744349.
- 2. Anme T, Sugisawa Y, Shinohara R, Matsumoto M, Watanabe T, Tokutake K, Tomisaki E, Mochizuki H, Tanaka E, Okazaki S, Koeda T, Sadato N (2013) Validity and reliability of the interaction rating scale between children (IRSC) by using motion capture analysis of head movement. Public Health Research 2:208-212. doi:10.5923/j.phr.20120206.06.
- Hayashi MJ, Kanai R, Tanabe HC, Yoshida Y, Carlson S, Walsh V, Sadato N (2013) Interaction of numerosity and time in prefrontal and parietal cortex. J Neurosci 33:883-893. doi:10.1523/JNEUROSCI.6257-11.
- 4. Kitada R, Okamoto Y, Sasaki AT, Kochiyama T, Miyahara M, Lederman SJ, Sadato N (2013) Early visual experience and the recognition of basic facial expressions: involvement of the middle temporal and inferior frontal gyri during haptic identification by the early blind. Front Hum Neurosci 7:7. doi:10.3389/fnhum.2013.00007.
- Miyahara M, Harada T, Ruffman T, Sadato N, Iidaka T (2013) Functional connectivity between amygdala and facial regions involved in recognition of facial threat. Soc Cogn Affect Neurosci 8:181-189. doi:10.1093/scan/nsr085.
- 6. Miyahara M, Kitada R, Sasaki AT, Okamoto Y, Tanabe HC, Sadato N (2013) From gestures to words: Spontaneous verbal labeling of complex sequential hand movements reduces fMRI activation of the imitation-related regions. Neurosci Res 75:228-238. doi:10.1016/j.neures.2012.12.007.
- 7. Tanaka S, Ikeda H, Kasahara K, Kato R, Tsubomi H, Sugawara SK, Mori M, Hanakawa T, Sadato N, Honda M, Watanabe K (2013) Larger Right Posterior Parietal Volume in Action Video Game Experts: A Behavioral and Voxel-Based Morphometry (VBM) Study. PLoS ONE 8:e66998. doi:10.1371/journal.pone.0066998.
- 8. Sakai H, Uchiyama Y, Shin D, Hayashi MJ, Sadato N (2013) Neural activity changes associated with impulsive responding in the sustained attention to response task. PLoS ONE 8:e67391. doi:10.1371/journal.pone.0067391.
- 9. Yoshida Y, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kawamichi H, Kochiyama T, Sadato N (2013) The neural sub-

- strates of the warning effect: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Res 76:230-239. doi:10.1016/j.neures.2013.05.008.
- Matsunaga M, Bai Y, Yamakawa K, Toyama A, Kashiwagi M, Fukuda K, Oshida A, Sanada K, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Sadato N, Ohira H (2013) Brain-immune interaction accompanying odor-evoked autobiographic memory. PLoS One 8:e72523. doi:10.1371/journal.pone.0072523.
- 11. Kawamichi H, Sasaki AT, Matsunaga M, Yoshihara K, Takahashi HK, Tanabe HC, Sadato N (2013) Medial prefrontal cortex activation is commonly invoked by reputation of self and romantic partners. PLoS One 8:e74958. doi:10.1371/journal.pone.0074958.
- 12. Makita K, Yamazaki M, Tanabe HC, Koike T, Kochiyama T, Yokokawa H, Yoshida H, Sadato N (2013) A functional magnetic resonance imaging study of foreign-language vocabulary learning enhanced by phonological rehearsal: the role of the right cerebellum and left fusiform gyrus. Mind Brain Edu 7:213-224. dii:10.1111/mbe.12029.
- 13. Morita T, Tanabe HC, Sasaki AT, Shimada K, Kakigi R, Sadato N (2013) The anterior insular and anterior cingulate cortices in emotional processing for self-face recognition. Soc Cogn Affect Neurosci (in press).

D. 研究関係著作

- 1. 定藤規弘 (2013) 社会脳科学とコホート調査. 生存科学 B23:43-48.
- 2. 宍戸恵美子 (2013) "話す-話すときに何が起こっているのか?" 行動科学ブックレット 10, 二瓶社, 東京, pp. 80.

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

- Nishimura Y, Perlmutter SI, Ryan WE, Fetz EE (2013) Spike-timing dependent plasticity in primate corticospinal connections induced during free behavior. Neuron 80:1301-1309. doi:10.1016/j.neuron.2013.08.028.
- 2. Chen D, Shin D, Watanabe H, Nakanishi Y, Kambara H, Yoshimura N, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y (2013) Prediction of hand trajectory from electrocorticography signals in primary motor cortex. PLos One 8:e83534. doi:10.1371/journal.pone.0083534.
- 3. Sooksawate T, Isa K, Matsui R, Kato S, Kinoshita M, Kobayashi K, Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2013) Viral vector-mediated selective and reversible blockade of the pathway for visual orienting in mice. Front Neural Circuits 7:162. doi:10.3389/fncir.2013.00162.
- 4. Yamamoto T, Oishi T, Higo N, Murayama S, Sato A, Takashima I, Sugiyama Y, Nishimura Y, Murata Y, Yoshino-Saito K, Isa T, Kojima T (2013) Expression of secreted phosphoprotein 1 in the motor cortex among primate species and during postnatal development and functional recovery. PLos One 8:e65701. doi:10.1371/journal.pone.0065701.
- 5. Takei T, Seki S (2013) Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. J Neurosci 33:8850-8860. doi:10.1523/JNEUROSCI.4032-12.2013.
- Takei T, Seki K (2013) Synaptic and functional linkages between spinal premotor interneurons and hand-muscle activity during precision grip. Front Comput Neurosci 7:40. doi:10.3389/fncom.2013.00040.
- 7. Nishimura Y, Perlmutter SI, Fetz EE (2013) Restoration of upper limb movement via artificial cor-

- ticospinal and musculospinal connetions in a monkey with spinal cord injury. Front Neural Circuits 7:57. doi:10.3389/fncir.2013.00057. eCollection 2013.
- 8. Sugiyama Y, Higo N, Yoshino-Saito K, Murata Y, Nishimura Y, Oishi T, Isa T (2013) Effects of early versus late rehabilitative training on manual dexterity after corticospinal tract lesion in macaque monkeys. J Neurophysiol 109:2853-2865. doi:10.1152/jn.00814.2012.
- 9. Kaneda K, Isa T (2013) GABAergic mechanisms for shaping transient visual responses in the mouse superior colliculus. Neurosci 235:129-140. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.12.061.
- 10. Kojima T, Higo N, Oishi T, Nishimura Y, Yamamoto T, Murata Y, Yoshino-Saito K, Onoe H, Isa T (2013) Gene network analysis of differentially expressed genes between primary motor and prefrontal association cortices of macaque brain. Neurochem Res 38:133-140. doi:10.1007/s11064-012-0900-4.
- 11. Yoshida M, Veale R (2013) Saliency-guided neural prosthesis for visual attention: Design and simulation. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.07.007.
- 12. Wanakhachornkrai O, Umeda T, Isa K, Tantisira M, Tantisira B, Isa T (2013) Reorganization of sensory pathways after neonatal hemidecortication in rats. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.11.003.
- 13. Hata K, Mizukami H, Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Kinoshita M, Isa T, Ozawa K, Yamamori T (2013) DNA methylation and methyl-binding proteins control differential gene expression in distinct cortical areas of macaque monkey. J Neurosci 33:19704-19714. doi:10.1523/JNEUROSCI.2355-13.2013.

B. 和文原著

1. 佐藤圭太, 森下壮一郎, 渡辺秀典, 西村幸男, 加藤龍, 伊佐正, 横井浩史 (2013) 硬膜下電極からのサル捕食運動中の状態判別とロボットアーム動作決定. 日本ロボット学会誌 31(1):51-59.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Isa T, Nishimura Y (2013) Plasticity during recovery following spinal cord injury -Hierarchical organization-. Neurosci Res (in press).
- 2. Umeda T, Funakoshi K (2013) Reorganization of motor circuits after neonatal hemidecortication. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.08.011.
- 3. Isa T, Kinoshita M, Nishimura Y (2013) Role of direct vs indirect pathways from the motor cortex to spinal motoneurons in the control of hand dexterity. Front Neurol 4:191. doi:10.3389/fneur.2013.00191.

D. 研究関係著作

- 1. Higo N, Isa T (2013) Strategies to understand and overcome brain/spinal cord injury. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.11.001.
- 2. 伊佐正 (2013) 「神経回路学」の時代. 日本神経回路学会誌 20(3):97-99.
- 3. 西村幸男, 伊佐正 (2013) 脊髄損傷後の機能回復を支える大脳辺縁系と大脳皮質運動野の機能的神経結合. 日本神経回路学会誌 20(3):135-142.
- 4. 西村幸男 (2013) 神経活動依存的刺激による機能再建と神経可塑性の誘導. 神経内科 79(4):500-504.
- 5. 西村幸男 (2013) 脊髄神経回路への人工神経接続による随意運動機能の再建. 医学のあゆみ 246(8):582-587.
- 6. 西村幸男 (2013) 人工神経接続による運動機能再建. 脳 21 16(1): 30-36.
- 7. 伊佐正 (2013) BMI の神経生理学. 医学のあゆみ 245(6):535-539.
- 8. 木下正治, 伊佐正 (2013) 霊長類でのオプトジェネティクス. 生体の科学 64(1):59-64.
- 9. 伊佐正 (2013) 神経回路を自在に操作する技術について. 日本生物学的精神医学会誌 24(1号別冊):35-41.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

- 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. doi:10.1016/j.brainres.2012.10.038.
- 2. 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 8(1):e54814. doi:10.1371/journal.pone.0054814.
- 3. Beppu K, Kosai Y, Kido MA, Akimoto N, Mori Y, Kojima Y, Fujita K, Okuno Y, Yamakawa Y, Ifuku M, Shinagawa R, Nabekura J, Sprengel R, Noda M (2013) Expression, subunit composition, and function of AMPA-type glutamate receptors are changed in activated microglia; possible contribution of GluA2 (GluR-B)-deficiency under pathological conditions. Glia 6:881-91. doi:10.1002/glia.22481.
- 4. Takatsuru Y, Eto K, Kaneko R, Masuda H, Shimokawa N, Koibuchi N, Nabekura J (2013) Critical role of the astrocyte for functional remodeling in contralateral hemisphere of somatosensory cortex after stroke. J Neurosci 33:4683-4692. doi:10.1523/JNEUROSCI.2657-12.2013.
- 5. Takatsuru Y, Nabekura J, Koibuchi N (2013) Activity of the layer II/III neurons in the somatosensory cortex (SSC) plays a critical role on functional recovery after focal stroke in the contralateral SSC. Neurosci Lett 543:168-171. doi:10.1016/j.neulet.2013.03.049.
- Ishibashi H, Yamaguchi J, Nakahata Y, Nabekura J (2013) Dynamic regulation of glycine-GABA cotransmission at spinal inhibitory synapses by neuronal glutamate transporter. J Physiol 591:3821-3832. doi:10.1113/jphysiol.2012.250647.
- 7. Miyamoto A, Wake H, Moorhouse AJ, Nabekura J (2013) Microglia and synapse interactions: fine tuning neural circuits and candidate molecules. Front Cell Neurosci 7:70. doi:10.3389/fncel.2013.00070.
- 8. Takatsuru Y, Nakamura K, Nabekura J (2013) Compensatory contribution of the contralateral pyramidal tract after experimental cerebral ischemia. Front Neurol Neurosci 32:36-44. doi:10.1159/000346409.
- 9. Takatsuru Y, Nabekura J, Koibuchi N (2013) Contribution of neuronal and glial circuit in intact hemisphere for functional remodeling after focal ischemia. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.07.004.
- 10. Nakagawa H, Hishikawa K, Eto K, Ieda N, Namikawa T, Kamada K, Suzuki T, Miyata N, Nabekura J (2013) Fine spatiotemporal control of nitric oxide release by infrared pulse-laser irradiation of a photolabile donor. ACS Chem Biol 8:2493-2500. doi:10.1021/cb400361m.

C. 英文総説(査読あり)

- 1. Wake H, Moorhouse AJ, Miyamoto A, Nabekura J (2013) Microglia: actively surveying and shaping neuronal circuit structure and function. Trends Neurosci 36(4):209-217. doi:10.1016/j.tins.2012.11.007.
- 2. Eto K, Ishikawa T, Sun Kwang K, Nabekura J (2013) Mechanisms of neural circuit remodeling in the primary somatosensory cortex in mouse models of chronic pain. Brain Nerve 65(6):623-633.

6.3 生殖·内分泌系発達機構研究部門

- Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamatsu-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y (2013) Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. Diabetes 62:2295-2307. doi:10.2337/db12-1629.
- Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R, Kaneda Y (2013) Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. Cell Mol Life Sci 70:1123-1133. doi:10.1007/s00018-012-1198-8.

C. 英文総説

1. Kahn BB, Minokoshi Y (2013) Leptin, GABA, and glucose control. Cell Metab 18:304-306. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.015.

D. 研究関係著作

- 1. 箕越靖彦 (2013) 肥満症例における食欲調節の変化. Surgery Frontier 20:255-259.
- 2. 箕越靖彦 (2013) 脳における生体エネルギー代謝調節機構と肥満における異常. 実験医学 増刊号 31: 69-75.
- 3. 箕越靖彦 (2013) 中枢神経系とエネルギー代謝調節. 実験医学 増刊号 31:3251-3256.
- 4. 箕越靖彦 (2013) 視床下部による糖・脂質代謝調節. BIO Clinica 28:49-54.
- 5. 箕越靖彦 (2013) 中枢性摂食・代謝調節機構の標的分子. "糖尿病の分子標的と治療薬辞典" (春日雅人監修 綿田裕孝, 松本道宏編), 羊土社, 東京, pp.164-179, 182-183.

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

- 1. Hirabayashi M, Tamura C, Sanbo M, Kato-Itoh M, Kobayashi T, Nakauchi M, Hochi S (2013) A retrospective analysis of germline competence in rat embryonic stem cell Lines. Transgenic Res 22:411-416. doi: 10.1007/s11248-012-9638-7.
- 2. Miwa K, Lee JK, Takagishi Y, Opthof T, Fu X, Hirabayashi M, Watanabe K, Jimbo Y, Kodama I, Kumuro I (2013) Axon guidance of sympathetic neurons toward cardiomyocytes by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). PLoS One 8:e65202. doi: 10.1371/journal.pone.0065202.
- 3. Tomita K, Sperling M, Cambridge SB, Bonhoeffer T, Hübener M (2013) A molecular correlate of ocular dominance columns in the developing mammalian visual cortex. Cereb Cortex 23:2531-2541. doi: 10.1093/cercor/bhs232.
- 4. Hirabayashi M, Goto T, Tamura C, Sanbo M, Hara H, Kato-Itoh M, Sato H, Kobayashi T, Nakauchi H, Hochi S (2013) Derivation of Embryonic Stem Cell Lines from Parthenogenetically Developing Rat Blastocysts. Stem Cell Dev (in press). doi: 10.1089/scd.2013.0200.
- Hara H, Yamane I, Noto I, Kagawa N, Kuwayama M, Hirabayashi M, Hochi S (2013) Microtubule assembly and in vitro development of bovine oocytes with increased intracellular glutathione level prior to vitrification and in vitro fertilization. Zygote (in press). doi: 10.1017/S0967199413000105.
- 6. Hirabayashi M, Goto T, Tamura C, Sanbo M, Hochi S (2013) Effect of leukemia inhibitory factor and forskolin on establishment of rat embryonic stem cell lines. J Reprod Dev (in press). doi: 0.1262/jrd.2013-109.

7.2 行動様式解析室

- 1. Ohira K, Takeuchi R, Shoji H, Miyakawa T (2013) Fluoxetine-Induced Cortical Adult Neurogenesis. Neuropsychopharmacology 38:909 ⊠ 920. doi:10.1038/npp.2013.2.
- 2. Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, Ohira K, Shoji H, Hattori S, Koshimizu H, Umemori J, Toyama K, Nakamura H K, Kuroiwa M, Maeda J, Atsuzawa K, Esaki K, Yamaguchi S, Furuya S, Takagi T, Walton N M, Hayashi N, Suzuki H, Higuchi M, Usuda N, Suhara T, Nishi A, Matsumoto M, Ishii S, Miyakawa T (2013) Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. Neuropsychopharmacology 38:1409-1425. doi:10.1038/npp.2013.38.
- 3. Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsunea S (2013) Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep 3:1224. doi:10.1038/srep01224.
- 4. Ohira K, Kobayashi K, Toyama K, Nakamura HK, Shoji H, Takao K, Takeuchi R, Yamaguchi S, Kataoka M, Otsuka S, Takahashi M, Miyakawa T (2013) Synaptosomal-associated protein 25 mutationinduces immaturity of the dentate granule cellsof adult mice. Mol Brain 6:12. doi:10.1186/1756-6606-6-12.
- Umemori J, Takao K, Koshimizu H, Hattori S, Furuse T, Wakana S, Miyakawa T (2013) ENUmutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response. BMC Res Notes 6:203. doi:10.1186/1756-0500-6-203.
- 6. Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M (2013) Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. Mol Brain 6:35. doi:10.1186/1756-6606-6-35.
- 7. Watanabe Y, Katayama N, Takeuchi K, Togano T, Ito R, Sato M, Yamazaki M, Abe M, Sato T, Oda K, Yokoyama M, Takao K, Fukaya M, Miyakawa T, Watanabe M, Sakimura K, Manabe T, Igarashi M (2013) Point mutation in syntaxin-1A causes abnormal vesicle recycling, behaviors, and short-term plasticity. J Biol Chem 288:34906-34919. doi:10.1074/jbc.M113.504050.
- 8. Paemka L, Mahajan VB, Skeie JM, Sowers LP, Ehaideb SN, Gonzalez-Alegre P, Sasaoka T, Tao H, Miyagi A, Ueno N, Takao K, Miyakawa T, Wu S, Darbro BW, Ferguson PJ, Pieper AA, Britt JK, Wemmie JA, Rudd DS, Wassink T, El-Shanti H, Mefford HC, Carvill GL, Manak JR, Bassuk AG. (2013) PRICKLE1 interaction with SYNAPSIN I reveals a role in autism spectrum disorders. PLoS One 8:e80737. doi:10.1371/journal.pone.0080737.
- 9. Yamashita N, Takahashi A, Takao K, Yamamoto T, Kolattukudy P, Miyakawa T, Goshima Y (2013) Mice lacking collapsin response mediator protein 1 manifest hyperactivity, impaired learning and memory, and impaired prepulse inhibition. Front Behav Neurosci 7:216. doi:10.3389/fnbeh.2013.00216.
- 10. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T(2013) Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. J Vis Exp (in press).
- 11. Kobayashi M, Nakatani T, Koda T, Matsumoto K, Ozaki R, Mochida N, Takao K, Miyakawa T, Matsuoka I Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. Mol Brain (in press).

C. 英文総説

1. Hagihara H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T (2013) Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. Neural Plast 2013:318596. doi:10.1155/2013/318596.

D. 研究関係著作

- 1. 昌子浩孝, 萩原英雄, 高雄啓三, Noah M. Walton, 松本光之, 宮川剛 (2013) 精神疾患の中間表現型としての 未成熟歯状回. 基礎心理学研究, 32(1):1-19.
- 2. 宮川剛, 高雄啓三 (2013) 第 6 章 脳の高次機能 7 遺伝子と行動. "改訂第 3 版 脳神経科学イラストレイテッド" (真鍋俊也, 森寿, 渡辺雅彦, 岡野栄之, 宮川剛 編), 羊土社, pp 258-268.

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

- Wu Y, Wang C, Chen Y, Tu I, Miyazaki N, Murata K, Nagayama K, Chang W (2013) Zernike phase contrast cryo-electron microscopy reveals 100 kDa component in both symmetric and asymmetric protein complexes. J Physics D 46:494008. doi:10.1088/0022-3727/46/49/494008.
- Kumoi K, Satoh T, Murata K, Hiromoto T, Mizushima T, Kamiya Y, Noda M, Uchiyama S, Yagi H, Kato K (2013) An archaeal homolog of proteasome assembly factor functions as a proteasome activator. PloS One 8:e60294. doi:10.1371/journal.pone.0060294.

D. 研究関係著作

- 1. 村田和義 (2013) 電子顕微鏡によるバイオイメージング. 映像情報メディア学会誌 67:748-752.
- 2. 宮崎直幸, 村田和義 (2013) 電子直接検出カメラ (direct electron detector) の TEM への応用. 顕微鏡 48:52-60.

8.2 ウィルスベクター開発室

A. 英文原著

 Hirano M, Kato S, Kobayashi K, Okada T, Yaginuma H, Kobayashi K (2013) Highly efficient retrograde gene transfer into motor neurons by a lentiviral vector pseudotyped with fusion glycoprotein. PLoS One 8:e75896. doi:10.1371/journal.pone.0075896.

C. 英文総説

- 1. Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K (2013) Dissecting circuit mechanisms by genetic manipulation of specific neural pathways. Rev Neurosci 24:1-8. doi:10.1515/revneuro-2012-0043.
- Kato S, Kobayashi K, Inoue K, Takada M, Kobayashi K (2013) Vectors for highly efficient and neuron-specific retrograde gene transfer for gene therapy of neurological diseases. "Gene Therapy-Tools and Potential Applications" (ed. Francisco Martin Molina), Chapter 15, InTech Press, Rijeka, Croatia, pp 387-398.

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究室

A. 英文原著

- Satou C, Kimura Y, Hirata H, Suster ML, Kawakami K, Higashijima S (2013) Transgenic tools to characterize neuronal properties of discrete populations of zebrafish neurons. Development 140:3927-3931. doi:10.1242/dev.099531.
- Mizuno H, Sassa T, Higashijima S, Okamoto H, Miyawaki A (2013) Transgenic zebrafish for ratiometric imaging of cytosolic and mitochondrial Ca²⁺ response in teleost embryo. Cell Calcium 56:236-245. doi:10.1016/j.ceca.2013.06.007.
- 3. Hirabayashi R, Hozumi S, Higashijima S, Kikuchi Y (2013) Ddx46 Is required for multi-lineage differentiation of hematopoietic stem cells in zebrafish. Stem Cells Dev 22:2532-2542. doi:10.1089/scd.2012.0623.
- 4. Reimer MM, Norris A, Ohnmacht J, Patani R, Zhong Z, Dias TB, Kuscha V, Scott AL, Chen Y, Rozov S, Frazer SL, Wyatt C, Higashijima S, Patton EE, Panula P, Chandran S, Becker T, Becker CG (2013) Dopamine from the brain promotes spinal motor neuron generation during development and adult regeneration. Dev Cell 25:478-491. doi:10.1016/j.devcel.2013.04.012.
- 5. Aoki T, Kinoshita M, Aoki R, Agetsuma M, Aizawa H, Yamazaki M, Takahoko M, Amo R, Arata A, Higashijima S, Tsuboi T, Okamoto H (2013) Imaging of Neural Ensemble for Retrieval of a Learned Behavioral Program. Neuron 78:881-894. doi:10.1016/j.neuron.2013.04.009.
- 6. Kimura Y, Satou C, Fujioka S, Shoji W, Umeda K, Ishizuka T, Yawo H, Higashijima S (2013) Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. Curr Biol 23:843-849. doi:10.1016/j.cub.2013.03.066.
- 7. Shimozono S, Iimura T, Kitaguchi T, Higashijima S, Miyawaki A (2013) Visualization of an endogenous retinoic acid gradient across embryonic development. Nature 496:363-366. doi:10.1038/nature12037.

9.2 細胞生理研究部門

p. 150 参照

10 動物実験センター

A. 英文原著

- 1. Kimura T (2013) The regulatory effects of resistant starch on glycemic response in obese dogs. Archives Anim Nutr 67:503-509.
- 2. Kimura T The early diagnostic and prognostic values of blood lactate concentrations in Japanese monkeys with acute gastric dilatation. Vet Sci Develop (in press).

B. 和文原著論文

1. 木村透, 廣江猛 (2013) 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. 日比較医会誌 20:1-6.

11 個別研究

11.1 村上准教授

A. 英文原著

- Seo Y, Satoh K, Morita H, Takamata A, Watanabe K, Ogino T, Murakami M (2013) Mn-citrate and Mn-HIDA: Intermediate-affinity chelates for manganese-enhanced MRI. Contrast Media & Molecular Imaging 8: 140-146. doi:10.1002/cmmi.1510.
- 2. Matsuki-Fukushima M, Fujita-Yoshigaki J, Murakami M, Katsunmata-Kato O, Yokoyama M, Sugiya H (2013) Involvement of AQP6 in the mercury-sensitive osmotic lysis of rat parotid secretory granules. J Memb Biol 246: 209-214. doi:10.1016/S1349-0079(11)80024-1.
- 3. Seo E, Ohishi K, Maruyama T, Imaizumi-Ohashi Y, MurakamiM, Seo Y (2013) Testing the constant-volume hypothesis by magnetic 1 resonance imaging of the mussel heart in the *Mytilus galloprovincialis*. J Exp Biol (in press). doi:10.1242/jeb.092577.

D. 研究関係著作

1. 村上政隆 (2013) 摘出灌流顎下腺を用いた水分泌の実験. "新訂生理学実習書" (日本生理学会教育委員会監修), 11 章 2, B-1, pp 214-218.

11.2 毛利助教

A. 英文原著

1. Hirohashi N, Alvarez L, Shiba K, Fujiwara E, Iwata Y, Mohri T, Inaba K, Chiba K, Ochi H, Supran CT, Kozur N, Kakiuchi Y, Kaupp UB, Baba SA (2013) Sperm from sneaker male squids exhibit chemotactic swarming to CO₂. Curr Biol 23:775-781. doi:10.1016/j.cub.2013.03.040.

12 特別研究

12.1 永山國昭特任教授研究室

A. 英文原著

- Taylor DW, Ma E, Shigematsu H, Cianfrocco MA, Noland CL, Nagayama K, Nogales E, Doudna JA & Wang H-W (2013) Substrate-specific structural rearrangements of human dicer. Nat Struct Mol Biol 6:662-670. doi:10.1038/nsmb.2564
- Tockary TA, Osada K, Chen Q, Machitani K, Dirisala A, Nomoto T, Uchida S, Tou K, Matsumoto Y, Nitta K, Nagayama K, Kataoka K(2013) Tethered PEG crowdedness determining shape and stealthiness of polyplex micelles from plasmid DNA and PEG-b-poly(L-lysine). Macromolecule 46:6585-6592. doi:10.1021/ma401093z.
- 3. Dai W, Fu C, Raytcheva D, Flanagan J, Khant HA, Liu X, Rochat RH, Haase-Pettingell C, Piret J, Ludtke SJ, Nagayama K, Schmid MF, King JA, Chiu W (2013) Visualizing Virus Assembly Intermediates Inside Marine Cyanobacteria. Nature 502:707-710. doi:10.1038/nature12604.

E. その他

1. 曽我部正博, 永山國昭, 難波啓一, 原田慶恵 (2013) 医学・生命科学の革新的発展に資する統合バイオイメージングの展望. 生物物理 52:329-333.

12.2 岡田名誉教授研究室

A. 英文原著

- Sabirov RZ, Kurbannazarova RS, Melanova NR, Okada Y (2013) Volume-sensitive anion channels mediate osmosensitive glutathione release from rat thymocytes. PLoS One 8:e55646. doi:10.1371/journal.pone.0055646.
- Moritoh S, Komatsu Y, Yamamori T, Koizumi A (2013) Diversity of retinal ganglion cells identified by transient GFP transfection in organotypic tissue culture of adult marmoset monkey retina. PLoS One 8:e54667. doi:10.1371/journal.pone.0054667.
- 3. 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. doi:10.1016/j.neures.2012.07.005.
- 4. Koizumi A, Tanaka KF, Yamanaka A (2013) The manipulation of neural and cellular activities by ectopic expression of melanopsin. Neurosci Res 75:3-5. doi:10.1016/j.neures.2012.07.010.
- 5. Yawo H, Koizumi A, Hegemann P (2013) Adventure beyond borders of scientific fields with optogenetics. Neurosci Res. 75:1-2. doi:10.1016/j.neures.2013.02.001.
- 6. Shimizu T, Iehara T, Sato K, Fujii T, Sakai H, Okada Y (2013) TMEM16F is a component of a Ca²⁺-activated Cl⁻ channel but not a volume-sensitive outwardly rectifying Cl⁻ channel. Am J Physiol Cell Physiol 304:C748-C759. doi:10.1152/ajpcell.00228.2012.
- 7. Enoki R, Koizumi A (2013) A method of horizontally sliced preparation of the retina. Methods Mol Biol 935:201-205. doi:10.1007/978-1-62703-080-9_13.
- 8. Koizumi A, Morita Y, Kawamoto S (2013) Science communication: Reward research outreach in Japan. Nature 500:29. doi:10.1038/500029a.
- 9. Sato-Numata K, Numata T, Okada T, Okada Y (2013) Acid-sensitive outwardly rectifying (ASOR) anion channels in human epithelial cells are highly sensitive to temperature and independent of ClC-3. Pflügers Arch 465:1535-1543. doi:10.1007/s00424-013-1296-y.
- 10. Koizumi A, Nagata O, Togawa M, Sazi T (2013) The Muscle Sensor for on-site neuroscience lectures to pave the way for a better understanding of brain-machine-interface research. Neurosci Res (in press). doi:10.1016/j.neures.2013.10.003.

D. 研究関係著作

1. 岡田泰伸 (2013) 細胞死のチャネルメカニズムとその病態. 日本病態生理学会雑誌 21:14-16.

E. その他

1. 岡田泰伸 (2013) OPINION: バックグラウンドからフォアフロントへ: 細胞生死と生体恒常性に関わるセンサーチャネル (前編). 日本生理学雑誌 75:249-257.

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

(神経分化研究部門)

Funahashi R, Maruyama T, Yoshimura Y, Komatsu Y (2013) Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice. J Neurophysiol 109:2064-2076. doi:10.1152/jn.00912

生後発達期の大脳皮質にはサイレントシナプスと呼ばれる、シナプス後部に NMDA 受容体のみが存在し、AMPA 受容体を欠く興奮性シナプスがある。生後直後からの暗室飼育により視覚入力を遮断すると成熟した大脳皮質においてもサイレントシナプスが残存することを見出した。

(感覚運動調節研究部門)

中央大学文学部との共同研究

Ichikawa H, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2013) Contrast reversal of the eyes impairs infants' face processing: A near-infrared spectroscopic study. Neuropsychologia 51:2556-2561.

人間の眼の特徴は、白目部分が大きく、白黒のコントラストが明瞭な事である。そのため、白目と黒目を入れ替えた画像を作成すると、非常に奇妙な顔画像となる。このような顔画像を乳児が顔として認識するかどうかを、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて検査したところ、乳児は白目一黒目入れ替え画像に対しては顔反応が見られなかった。乳児にとって、白目と黒目のコントラストが重要であることを示唆する所見であった。

信州大学医学部との共同研究

Kodaira M, Wasaka T, Motomura E, Tanii H, Inui K, Kakigi R (2013) Effects of acute nicotine on somatosensory change-related cortical responses. Neuroscience 229:20-26.

ニコチンには聴覚、視覚変化を脳内で前注意的に検出する過程を増強する作用があることが知られている。体性感覚変化においても同様な作用がニコチンにあるかどうかを、脳磁図 (MEG) を用いて検査したところ、ニコチンは体性感覚変化に伴う脳反応を増強した。感覚変化の前注意的検出過程に対するニコチンの増強作用は、すべての感覚系に共通することを示唆する所見であった。

Kodaira M, Tsuruhara A, Motomura E, Tanii H, Inui K, Kakigi R (2013) Effects of acute nicotine on prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. Behav Brain Res 256C:27-35.

強い刺激により誘発される驚愕反応は先行する弱い刺激により抑制される (プレバルス抑制)。通常、プレパルス抑制は聴覚刺激を用いて瞬目反射で記録し、その抑制効果はニコチンで増強される。一方、聴覚変化に伴う脳反応も先行する弱い聴覚刺激により抑制される。この抑制効果もニコチンが増強するか、脳磁図 (MEG) を用いて検査したところ、増強作用を認めた。驚愕反応と脳反応におけるプレバルス抑制の類似性を示唆する所見であった。

神戸大学文学部との共同研究

Suzuki M, Noguchi Y, Kakigi R (2013) Temporal dynamics of neural activity underlying unconscious processing of manipulable objects. Cortex (in press).

視覚腹側経路の顔ニューロンと同じく、視覚背側経路にはナイフやハンマーといった道具刺激(manipulable objects)に強い 反応を示すニューロンの存在が示唆されている。先行研究は主に脳損傷患者を対象としてきたが、本研究では健常人を対象とし、この道具選択的反応の有無を検討した。脳磁場信号を誘発波形・周波数信号の両面から解析したところ、背側経路の道具選択性を支持する結果を得た。

早稲田大学スポーツ科学学術院との共同研究

Nakata H, Nagami T, Higuchi T, Sakamoto K, Kanosue K (2013) Relationship between performance variables and baseball ability in youth baseball players. J Strength Cond Res 27:2887-2897.

野球部や少年野球クラブに所属している 164 名の小中学生を対象とし、ボールの投球速度、打球速度に関係する身体・体力要素を明らかにした。それぞれの被験者から、身長、体重、BMI、月年齢、野球経験月数、立ち幅跳び、反復横跳び、シットアップ、10 m スプリント、長座体前屈、背筋力、左右の握力を記録した。重回帰分析の結果、ボールの投球速度には、月年齢、BMI、立ち幅跳び、10 m スプリント、握力が統計学的に有意に関係し、打球速度には、月年齢、BMI、立ち幅跳び、背筋力が関係していていることがわかった。

Nakata H, Sakamoto K (2013) Relative age effects in Japanese baseball: A historical analysis. Percept Mot Skills 117:276-289.

1911 年から 1980 年に生まれたプロ野球選手 (4,259~4) を対象とし、相対的年齢効果を検討した。日本では学校やスポーツの

制度を 4 月開始にしているため、相対的年齢として 4 6 月生まれを Q1、7 9 月生まれを Q2、10 12 月生まれを Q3、1 3 月生まれを Q4 と分類し、解析を行った。その結果、1910 年代生まれから統計学的に有意な効果が認められ、特に 1940 年代以降はその効果は強まった。社会文化的な要因により、時代とともに相対的年齢効果が変化していることが明らかになった。

Nakata H, Sakamoto K, Otsuka A, Yumoto M, Kakigi R (2013) Cortical rhythm of No-go processing in humans: An MEG study. Clin Neurophysiol 124:273-282.

脳磁図を用い、体性感覚刺激 Go/No-go 課題時の随意運動抑制過程における周波数特性を検討した。刺激後 600-900 ms において、No-go 試行時にシータ、アルファ、ベータ活動の peak rebound が見られた。刺激後 300-600 ms において、Go、No-go 試行時にアルファ活動の peak suppression が見られた。刺激後 200-300 ms において、Go、No-go 試行時にベータ活動の peak suppression が見られた。体性感覚刺激 Go/No-go 課題において皮質の周波数活動は、意思決定、運動抑制など異なる運動機能を反映していることが示された。

早稲田大学高等研究所との共同研究

Kida T, Kakigi R (2013) Task-related changes in functional properties of the human brain network underlying attentional control. PLoS One 8:e79023.

課題遂行に伴うヒト脳活動や脳領域間結合状態の変化はよく知られているが、脳がネットワークとしてどのように働くかは不明である。そこで本研究ではネットワーク解析法を注意課題遂行中のヒトの脳磁場データに適用した。その結果、注意制御中には前頭前野周辺に情報流の中心となるハブが認められ、また局所的な機能分離性は減弱した。以上より、ネットワークの動的機能特性という新たな観点からヒトの脳機能を検証可能と考えられた。

千葉大学医学部との共同研究

Omori S, Isosea S, Otsuru N, Nishihara M, Kuwabara S, Inui K, Kakigi R (2013) Somatotopic representation of pain in the primary somatosensory cortex (S1) in humans. Clinical Neurophysiol 124:1422-1430.

皮膚からの感覚入力は受容野毎に異なる第一次体性感覚野 (S1) の領域に投射し、S1 には体表地図が描かれる (体部位再現)。本研究では脳磁図を用いて、侵害情報処理に関する S 1 での体部位再現を検討した。体表 9 カ所に侵害刺激 (表皮内電気刺激)を加え S1 の活動部位を観察したところ、触覚同様の明瞭な体部位再現が認められた。侵害刺激処理においても S1 が判別的側面に重要な役割を果たすことを示している。

愛知心身障害者コロニーとの共同研究

Nakamura M, Watanabe S, Inagaki M, Hirai M, Miki K, Honda Y, Kakigi R (2013) Electrophysiological study of face inversion effects in Williams syndrome. Brain Dev 35:323-330.

ウィリアムズ症候群 (WS) は視覚認知の背側経路機能に比し顔認知等の腹側経路機能は比較的保たれているものの、必ずしも健常ではなく、顔の全体処理の成立の指標たる顔倒立効果を認めないとする報告がある。本研究では脳磁図および脳波により、10 代の WS 患者における顔倒立効果の出現の有無を検討した。その結果、顔倒立効果の出現には個人差があり、個々の患者における視空間認知能力の発達レベルが影響する可能性が示唆された。

金城学院大学との共同研究

Suzuki M, Wasaka T, Inui K, Kakigi R (2013) Reappraisal of field dynamics of motor cortex during self-paced finger movements. Brain Behavior 3:747-762.

自発運動の際には特有の脳活動が脳波や脳磁図で明瞭に記録される。本研究では示指を自己ペースで運動させた際の運動関連 脳磁場諸成分の起源について検討した。運動関連磁場の連続する3成分はいずれも中心前回に起源が推定され、正中神経刺激 による3b野の活動部位の外側に、5野及び第二次体性感覚野の上前方に位置した。つまり、第一次運動野の活動であることが 明瞭に示された。自発運動に関わる神経回路の決定に重要な知見である。

(生体システム研究部門)

共同研究者:小林和人教授(福島県立医大)、疋田貴俊准教授(京都大学)

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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4932-12.2013.

遺伝子改変マウスを用いて、大脳基底核の神経回路のうち線条体

| 淡蒼外節路(間接路)のみをイムノトキシン注入により除去したところ、黒質網様部で観察される大脳皮質由来の遅い興奮が減弱するとともに、自発運動が増加した。このことは、間接路が黒質網様部に遅い興奮をもたらし、運動を抑制していることを示している。

共同研究者:那波宏之教授ほか(新潟大学脳研究所)

Sotoyama H, Namba H, Chiken S, Nambu A, Nawa H (2013) Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. J Neurochem 126: 518-528. doi: 10.1111/jnc.12223.

新潟大学との共同研究。若年期のラットに炎症性サイトカインである上皮成長因子 EGF を暴露すると、統合失調様症状が現れる。その際、淡蒼球外節ニューロンの活動性を調べると亢進していることがわかった。このことは、大脳基底核が精神疾患の病態に関わっている可能性を示唆するものである。

(生殖・内分泌系発達機構研究部門)

Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamatsu-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y (2013) Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. Diabetes 62:2295-2307. doi: 10.2337/db12-1629. 血糖値の調節にはインスリンが重要である。しかし、近年、脳も血糖利用の調節に関与することが明らかとなってきた。本研究では、脂肪細胞ホルモン・レプチンが、視床下部腹内側核ニューロンに作用し、レプチン受容体ー> ERK1/2 を介して骨格筋での糖利用を促進すること、また、STAT3 を介して肝臓からの糖産生を抑制することを明らかにした。レプチンは脂肪萎縮症の重度糖尿病を著しく改善し、治療に利用されているが、その機構は明らかとなっていなかった。本研究成果はその作用機構の一端を明らかにしたものであり、血糖調節機構の解明において重要な進歩である。

(行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室)

共同研究者:広常真治教授(大阪市立大学)

Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsunea S (2013) Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep 3:1224. doi:10.1038/srep01224.

滑脳症モデルマウスに対し、脳血液関門を通過するカルパイン阻害剤を生後に投与することで運動機能の障害が改善された。本研究により、カルパイン阻害剤を用いた滑脳症治療に関して生後の投与でも一定の機能的な回復が期待されることが明らかとなった。

共同研究者:木下専教授(名古屋大学)

Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M (2013) Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. Mol Brain 6:35. doi:10.1186/1756-6606-6-35.

パーキンソン病患者の死後脳で蓄積が見られる Sept4 を過剰に発現させたマウスの脳では神経変性は見られなかったが、このマウスでは活動性の低下などの行動異常が見られた。神経変性がなくとも過剰な Sept4 の存在は脳機能に影響を与えることが明らかとなった。

共同研究者: 五十嵐道弘教授(新潟大学)

Watanabe Y, Katayama N, Takeuchi K, Togano T, Ito R, Sato M, Yamazaki M, Abe M, Sato T, Oda K, Yokoyama M, Takao K, Fukaya M, Miyakawa T, Watanabe M, Sakimura K, Manabe T, Igarashi M (2013) Point Mutation in Syntaxin-1A Causes Abnormal Vesicle Recycling, Behaviors, and Short-term Plasticity. J Biol Chem 288:34906-34919. doi:10.1074/jbc.M113.504050.

SNARE 機構を実行する SNARE 蛋白質の 1 つで、形質膜に存在する syntaxin-1A の CaMKII との結合に必須のアミノ酸を置換した点変異マウスの解析を行った。このマウスでは神経伝達の可塑性が亢進しており、行動レベルでは過活動や不安様行動の低下、作業記憶の低下などが見られた。

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: 2014年2月27日(火)

場 所: 生理学研究所(明大寺地区)1階 大会議室

世話人:「脳神経情報の階層的研究」鍋倉淳一(生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門) 「機能生命科学における揺らぎと決定」久保義弘(生理学研究所・神経機能素子研究部門)

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)

「変化関連脳活動」 乾幸二 (生理学研究所・感覚運動調節研究部門)

「脊髄損傷後の機能回復に関わる大脳皮質運動野と側坐核との機能連関」西村幸男 (生理学研究所・認知行動発達機構研究部門)

「神経活動依存性髄鞘化機構とその破綻による精神疾患の可能性」和気弘明(基礎生物学研究所・光脳回路部門)

「シナプス内シグナル分子の活性化イメージングと光操作」村越秀治 (生理学研究所・多光子顕微鏡室)

「位相差電子顕微鏡による AMPA 型グルタミン酸受容体機能構造の可視化」<u>永山國昭</u> 村田和義(生理学研究所・特別研究・形態情報解析室)

「膜分子ダイナミクスから読み解くシナプス伝達制御機構」坂内博子 (名古屋大学大学院理学研究科)

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)

「脳振動、ゆらぎと前頭葉における行動調節」 虫明元 (東北大学大学院医学系研究科・生体システム生理学分野)

「細胞内シグナル伝達系におけるゆらぎの階層化」上田昌宏 (大阪大学大学院理学研究科 理化学研究所・生命システム研究センター)

「G タンパク質シグナリングの揺らぎによる心臓のストレス適応・不適応の調節機構」西田基宏 (統合バイオサイエンスセンター・心循環シグナル研究部門)

「イオンチャネル複合体のストイキオメトリーの揺らぎと動的構造変化」中條浩一久保義弘 (生理学研究所・神経機能素子研究部 門)

「マウス初期胚におけるゆらぎ」 藤森俊彦 (基礎生物学研究所・初期発生研究部門)

「複雑な自然画像から規則性を見つけ出す脳の働き」 小松英彦 (生理学研究所・感覚認知情報研究部門)

3 自然科学研究機構 新分野創成センター シンポジウム

3.1 自然科学研究機構新分野創成センターシンポジウム 大規模脳神経回路機能マップのその先

日時: 2014年1月12日(日) 10:20~18:10

場所:星陵会館 ホール (東京都千代田区永田町2丁目16-2)

【主催】自然科学研究機構 新分野創成センター

【共催】自然科学研究機構 生理学研究所 多次元共同脳科学推進センター

【後援】文部科学省、日本脳科学関連学会連合、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク

開会挨拶 宮下 保司 (東京大学大学院医学系研究科/新分野創成センター)

セッション 1 「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトとは」

- 1. 「大規模神経回路の計測技術の現状と展望」岡部繁男 (東京大学大学院医学系研究科/新分野創成センター)
- 2. 「神経回路の高スループットデータ解析と大規模シミュレーション」石井信(京都大学大学院情報学研究科)

セッション 2「革新的技術開発と脳機能ネットワークの全容解明からの基礎研究における波及効果」

- 3. 「全脳活性化マッピング法によって解明された嗅覚入力による多様な恐怖情動」小早川令子(大阪バイオサイエンス研究所)
- 4. 「ECoG 電極を用いた皮質モジュール間ネットワーク解析」藤井直敬 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)
- 5. 「大脳皮質の神経細胞の活動の網羅的な記録に向けて」大木研一(九州大学大学院医学研究院)
- 6. 「大脳皮質のニューロンタイピングと結合マッピング」川口泰雄(自然科学研究機構 生理学研究所)
- 7. 「脳の可塑性と操作、そして自発性」池谷裕二 (東京大学大学院薬学系研究科)
- 8. 「行動・学習中での大脳多細胞・多シナプスの活動の理解に向けて」松崎政紀 (自然科学研究機構 基礎生物学研究所)
- 9.「霊長類認知ゲノミクスと精神・神経疾患をターゲットとした霊長類モデル動物の探索」郷康広 (新分野創成センター)
- 10. 「情報処理システムとしての全脳アーキテクチャ」一杉裕志 (産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門)
- 11.「個体レベルのシステム生物学の実現に向けて」上田泰己 (東京大学大学院医学系研究科)

セッション 3 「Fast Presentation:未来の脳科学」

- ・ 水谷 治央 (Molecular and Cellular Biology, Harvard University)
- ・ 山下 貴之 (スイス連邦工科大学ローザンヌ校 脳精神研究施設)

- · 本多 武尊 (東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科)
- · 森島 陽介 (University Hospital of Psychiatry, University of Bern)
- · 加藤 健治 (自然科学研究機構 生理学研究所/総合研究大学院大学 生命科学研究科)
- · 栁澤 琢史 (大阪大学大学院 医学系研究科)

セッション4「革新的技術開発と脳機能ネットワークの全容解明からヒトを対象とした研究へ」

- 12.「サブ秒時間スケールのヒトマクロスケール機能的結合推定法」山下宙人 (国際電気通信基礎技術研究所 脳情報解析研究所)
- 13.「情動ネットワークのダイナミックスから見えるもの」春野雅彦(情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター)
- 14.「全脳機能マップが切り開く新時代の臨床神経学」小野寺理 (新潟大学 脳研究所)
- 15. 「トランスレータブル脳指標から精神疾患への展開」笠井清登 (東京大学大学院医学系研究科)

閉会挨拶 伊佐 正 (自然科学研究機構 生理学研究所/新分野創成センター)

4 国際共同研究による顕著な業績

4.1 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

4.2 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

Stein A, Engell A, Okamoto H, Wollbrink A, Lau P, Wunderlich R, Rudack C, Pantev C (2013) Modulatory Effects of Spectral Energy Contrasts on Lateral Inhibition in the Human Auditory Cortex: an MEG Study. PLoS ONE (in press).

Okamoto H, Teismann H, Keceli S, Pantev C, Kakigi R (2013) Differential effects of temporal regularity on auditory-evoked response amplitude: a decrease in silence and increase in noise. Behav Brain Funct (in press).

(生体システム研究部門)

共同研究者:Obeso JA 教授(スペイン、ナバーラ大学)、Crossman AR 教授(英国、マンチェスター大)

Obeso JA, Guridi J, Nambu A, Crossman A (2013) Motor manifestations and basal ganglia output activity: the paradox continues. Mov Disord 28:416-418. doi: $10.1002/\mathrm{mds}.25358$

大脳基底核の出力をブロックした際の異常運動出現に関する考察。

(大脳神経回路論研究部門)

Defelipe J, López-Cruz PL, Benavides-Piccione R, Bielza C, Larrañaga P, Anderson S, Burkhalter A, Cauli B, Fairén A, Feldmeyer D, Fishell G, Fitzpatrick D, Freund TF, González-Burgos G, Hestrin S, Hill S, Hof PR, Huang J, Jones EG, Kawaguchi Y, Kisvárday Z, Kubota Y, Lewis DA, Marín O, Markram H, McBain CJ, Meyer HS, Monyer H, Nelson SB, Rockland K, Rossier J, Rubenstein JL, Rudy B, Scanziani M, Shepherd GM, Sherwood CC, Staiger JF, Tamás G, Thomson A, Wang Y, Yuste R, Ascoli GA (2013) New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons: analysis paper. Nat Rev Neurosci 14: 202-216.

大脳皮質 GABA 作働性細胞の分類の統一見解を得るため、この分野の専門家からなる国際研究チームを組織し、参加者から 集めた計 320 個の GABA 細胞を、42 人の研究者が独立して分類した。この分類結果と教師付きモデルを使った分類法を比較 し、客観性のある分類を確立するために必要な手法について議論した。

(行動・代謝分子解析センター 行動様式解析室)

共同研究者: Alexander G. Bassuk 准教授(米国アイオワ大学)

Paemka L, Mahajan VB, Skeie JM, Sowers LP, Ehaideb SN, Gonzalez-Alegre P, Sasaoka T, Tao H, Miyagi A, Ueno N, Takao K, Miyakawa T, Wu S, Darbro BW, Ferguson PJ, Pieper AA, Britt JK, Wemmie JA, Rudd DS, Wassink T, El-Shanti H, Mefford HC, Carvill GL, Manak JR, Bassuk AG (2013) PRICKLE1 Interaction with SYNAPSIN I Reveals a Role in Autism Spectrum Disorders. PLoS One 8:e80737. doi:10.1371/journal.pone.0080737

自閉症スペクトル障害で変異が報告されている遺伝子である Prickle1 をヘテロに欠損したマウスの行動を解析した。Prickle1 ヘテロ欠損では社会性行動の異常などの自閉症様の行動異常が見られた。

4.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

Batu Keceli (神経機能素子研究部門、研究員)

Sumru Keceli (感覚運動調節研究部門、日本学術振興会外国人研究員)

唐麗君(生殖・内分泌系発達機構、NIPS リサーチフェロー)

Laxmi Kumar Parajuli (生体膜研究部門、NIPS リサーチフェロー)

Dwi Wahyu Indriati (脳形態解析研究部門、研究員)

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)

廣谷昌子 (Carleton University Canada, Associate Professor)

Jorge Bosch-Bayard (Cuban Neuroscience Center Cuba, Senior Researcher)

Andrew Moorhouse(School of Medical Sciences University of New South Wales Australia, Senior Lecturer)

Ravshan Sabirov (Institute of Bioorganic Chemistry Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Professor and Head)

Petr Merzlyak (Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan Uzbekistan, Associate Professor)

Shi-Sheng Zhou (Institute of Basic Medical Sciences Medecal College Dalian University China, Professor and Head)

外国人研究職員 (特別分)

Ratchanee Rodsiri (Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University Thailand, Lecturer)

Md.Rafiqul Islam(Department of Biotechnology and Genetic Engineering Islamic University Bangladesh, Assistant Professor)

Olivier Darbin (Department of Neurology University of Southern Alabama USA, Research Assistant Professor) Abdelhafid Zeghbib (Department of Psychology Sheffield University UK, Research Associate)

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、エジプト)

Syed Tanvir Ahmed (研究員、バングラディシュ)

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)

Luna Wahab (総研大生)

Li Jia Yi (総研大生)

Astari Anggara-Dewi

William R G Mcghee

Poetocarredo Galve Alex Francisco

Rizki Tsari Andriani

Sayedul Ashraf Kushal

Listya Puspa Kirana

Dendi Krisna Nugraha

Anggun Indah Budiningrum

Zeynep Orhan

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Professor REUVENY, Eitan (Weizmann Institute of Science, Israel)

Elly Nedivi (MIT, USA)

Yang Dan (Univ of California Berkley, USA)

Clay Reid (Allen Institute, USA)

Yi Zuo (Univ of California Santa Cruz, USA)

Michael J Higley (Yale Univ, USA)

Soohyun Lee (New York Univ, USA)

Mark Harnett (HHMI Janelia Farm Research Campus, USA)

Hannah Monyer (Uni Heidelberg, Germany)

Lucy Palmer (Uni Bern, Switzerland)

Carl Petersen (Brain Mind Institute, EPFL, Switzerland)

Thomas Klausberger (Medical Univ Vienna, Austria)

Joachim Luebke (Forschungzentrum Jülich, Germany)

Desdemona Fricker (Université Pierre et Marie Curie, France)

Shawn Mikula (Max-Planck Institut für Medizinische Forschung, Germany)

Dr. Tamas L. Horvath (Yale University School of Medicine, USA)

Jang, In Jung (Seoul National Univ, 韓国)

Kim, Yong Ho(Seoul National Univ, 韓国)

Maria E Rubio (Univ of Pittsburgh, USA)

Tamara Stevenson (Univ of Michigan, USA)

Ashor Khoshaba (Univ of New South Wales, Australia)

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 森島美絵子 (Columbia Univ, USA から帰国)

加勢大輔 (Uni Bordeaux, France へ留学中)

5 発明出願状況

 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およびその利用」 出願日 2013 年 10 月 4 日 出願番号 PCT/JP2013/077107 ※ 2012 年 8 月 22 日 国内出願

2. 箕越靖彦、横田繁史

「糖尿病による代謝異常を改善するための組成物」 出願日 2013 年 7 月 31 日 出願番号 特願 2013-159588 ※ 2014 年 1 月 31 日 PCT 出願済

3. 乾幸二、竹島康行、柿木隆介

「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 2013年10月8日

出願番号 特願 2013-210872

6 2013 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 117 名 (男性 76 名 女性 41 名) アンケート回答者 111 名 回答率 95% (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	2013 年
学部学生	7	7	6	7	10	13
大学院生 (修士)	29	25	29	27	24	27
大学院生 (博士)	29	27	30	35	38	33
大学等の研究員 (ポスドク)	9	7	12	9	10	8
企業の研究者	7	11	9	8	7	9
国立研究所などの研究者	2	1	1	2	1	2
助手 ・ 講師	11	16	8	8	7	6
その他	6	5	4	3	4	3

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	2013 年			
インターネット	38	29	29	20	32	23			
雑誌等の広告	0	0	1	0	0	0			
友人 ・ 知人 ・ 先生の紹介	64	70	69	78	74	77			
ポスター	16	17	10	9	12	14			
以前参加したことがある	13	5	9	6	6	3			
その他	2	1	1	2	1	0			

2. 何回目の参加ですかは? (%)

	2008年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
始めて	-	-	-	-	88	96
二回目	-	-	-	-	9	2
三回目以上	-	-	-	-	2	2

3. 参加動機は? (複数回答可)(%)

	2008年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
自分の研究のレベル向上	84	86	89	84	87	84
新たな分野を研究したい	47	53	49	48	55	47
他の研究者との交流	40	41	37	39	34	47
生理研や総研大に興味があった	16	20	20	16	19	21
その他	4	1	1	4	1	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	2013 年
便利でよかった	92	99	95	100	98	98
日頃メールを使わないので不便だった	0	0	3	0	1	0
やり方がわかりにくかった	2	7	1	0	2	1
連絡があまり来なくて心配だった	11	3	5	1	2	2
連絡が多すぎた	0	1	0	0	2	0
その他	-	-	-	-	2	0

5. ホームページの内容は? (%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
大変わかりやすかった	-	-	-	-	19	32
わかりやすかった	-	-	-	-	61	46
普通	-	-	-	-	16	15
わかりにくかった	-	-	-	-	4	5
全然わからなかった	-	-	-	_	0	0

6. 所属学会は? (複数回答可)(%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
日本生理学会会員	-	-	-	-	5	7
日本神経科学学会会員	-	-	-	-	22	19
該当なし	-	-	-	-	75	78

7. 受講料 (10,200円) は? (%)

	2008年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
高い	4	8	7	7	4	5
ちょうどいい	57	52	56	66	66	73
安い	39	41	37	27	30	23

8. ロッジを利用しましたか? (%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
利用できた	20	16	19	21	27	27
希望したが利用できなかった	45	51	46	41	33	42
希望しなかった	35	33	34	36	40	31

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	2013 年
負担が大きい	19	9	15	12	7	7
これくらいはやむを得ない	64	76	69	70	80	76
大した負担ではない	16	15	16	18	12	16

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	2013 年
すべて自己負担	50	41	42	52	50	41
部分的に(およそ2/3まで)補助を受	11	16	14	10	10	11
ほとんど(およそ2/3以上)補助を受け	39	43	44	38	40	48

11. 初日の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	2013 年
ためになった	71	73	74	65	65	44
面白かった	53	67	65	51	67	70
難しかった	32	29	22	38	29	20
興味がない分野で退屈だった	5	2	2	7	5	3
内容が簡単でつまらなかった	0	0	0	0	0	0
その他	9	3	4	6	2	3

12. 初日の生理学研究所・総合研究大学院大学の紹介はいかがでしたか? (複数回答可) (%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
参考になった	-	-	-	-	-	66
有意義だった	-	-	-	-	-	16
生理研・総研大に興味が湧いた	-	-	-	-	-	25
退屈だった	-	-	-	-	-	9
時間の無駄だった	-	-	-	-	-	2
その他	-	-	-	-	-	5

13. 実習期間は? (%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011年	2012 年	2013 年
長い	5	4	1	3	3	3
ちょうどよい	74	76	74	76	72	77
短い	21	20	25	20	25	19

14. 実習内容 (%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
大変満足	51	62	63	64	58	59
満足	43	34	34	35	36	35
まあまあ	5	4	2	1	5	5
少し不満	1	0	1	0	0	0
かなり不満	0	0	0	0	1	0

15. 交流会は? (複数回答可)(%)

	2008 年	2009 年	2010年	2011 年	2012 年	2013 年
研究所スタッフとの交流ができた	45	51	51	54	55	57
他の参加者との交流ができた	57	71	68	71	78	69
有意義だった	33	43	49	44	54	48
面白かった	27	33	36	36	48	44
時間の無駄だった	0	0	0	1	0	0
不参加	20	9	14	13	6	10

7 広報活動、アウトリーチ活動

7.1 主催講演会等

No.	開催日	事項	場所	テーマ	参加者数
1	2013/5/25	第 26 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	みらいの科学者大集合 13 脳の不思議	162
				とサイエンス温度を感じるからだの仕	
				組み大実験 ホットなトウガラシとクー	
				ルなミント	
2	2013/7/20	第 27 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	未来の科学者大集合 14 見えない真実	114
				をみる 顕微鏡がひらく生物の世界 レー	
				ウェンフック顕微鏡でミクロの世界を	
				見てみよう!	
3	2013/11/16	第 28 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	基礎医学からみたパーキンソン病	112
4	2014/2/22	第 29 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	脳は不思議がいっぱい!!	

2013 年 12 月末現在

7.2 見学受入一覧

No.	見学日	見学者 (団体名)	人数 (人)	備考
1	2013/5/14	名城大学附属高等学校	12	小泉 周准教授(広報展開推進室)
2	2013/5/29	愛知教育大学	30	小泉 周准教授(広報展開推進室)
3	2013/6/5	愛知県立刈谷高等学校	45	小泉 周准教授(広報展開推進室)
4	2013/6/6	立命館高等学校	54	小泉 周准教授(広報展開推進室)
5	2013/7/22	東海大学付属高輪台高等学校	32	南部 篤教授(生体システム研究部門)
6	2013/7/26	山梨県立日川高等学校	39	小泉 周准教授(広報展開推進室)
7	2013/8/2	愛知教育大学附属岡崎中学校	1	小泉 周准教授(広報展開推進室)
8	2013/8/6-7	岡崎市立竜海中学校	6	平林 真澄准教授 (遺伝子改変動物作成室)
9	2013/8/6-7	岡崎市立下山中学校	2	平林 真澄准教授 (遺伝子改変動物作成室)
10	2013/8/21-22	岡崎市立葵中学校	1	佐治俊幸技術係長 (機器研究試作室)
11	2013/8/23	静岡県立浜松南高等学校	44	小泉 周准教授(広報展開推進室)
12	2013/8/27	東京都立多摩科学技術高等学校	23	小泉 周准教授(広報展開推進室)
13	2013/11/12-13	岡崎市立甲山中学校	2	窪田美津子技術職員(山手動物実験センター)
14	2013/11/19	岡崎市立額田中学校	2	吉村伸明技術主任(ネットワーク管理室)
15	2013/12/10	愛知教育大学附属岡崎中学校	1	乾幸二准教授 (感覚運動調節研究部門)
16	2013/12/11	愛知教育大学附属岡崎中学校	2	西村幸男准教授 (認知行動発達機構研究部門)
17	2013/12/25	愛知教育大学附属岡崎中学校	1	定藤規弘教授(心理生理学研究部門)
18	2014/2/4	三河地方高校理科教員	24	柿木隆介教授(感覚運動調節研究部門)

2014 年 3 月末現在 合計 321 名

7.3 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	2013/5/9	愛知工業大学名電高	愛知工業大学名電高等	准教授	小泉 周	総合学習(マッスルセン	199
		等学校	学校淳和記念館	技術係長	永田 治	サー)	
2	2013/5/27	理化学研究所 脳科	理化学研究所 脳科学	教授	定藤規弘	V. Emotion and Social	
		学塾	総合研究センター			Behaviors	
						Social behavior	
3	2013/6/28	幸田町立北部中学校	北部中学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!	120
4	2013/7/9	出前授業	岡崎市立甲山中学校	准教授	小泉 周	マッスルセンサーを使った	35
						理科授業(英語)	

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
5	2013/7/16	中学生理科授業	岡崎市立新香山中学校	准教授	小泉 周	脳や体を動かす電気信号を 感じてみよう!	107
6	2013/7/17	中学生理科授業	岡崎市立六ツ美北中学 校	准教授	窪田芳之	脳の神経細胞と回路	36
7	2013/7/20	マルチバンド撮像法講演会	Siemens Japan 本社	特任助教	小池耕彦	The Usage of Multiband GE-EPI Sequence: Social Neuroscience Per- spective	
8	2013/7/30	石川県養護教育研究 会主催 養護教諭校 種別研修会	金沢市	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!	400
9	2013/7/31	第 108 回国研セミナー	岡崎市立福岡中学校	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!	100
10	2013/8/4	サイエンスワールド 夏の特別企画	岐阜県先端科学技術 体験センター サイエ ンスワールド レクチ ャーラボ	准教授	小泉 周	錯覚と脳のココだけの話	100
11	2013/8/10	先端科学体験教室	飯能市市民活動セン ター	准教授	小泉 周	みなサマーのおかげサマー で 60 年先端科学体験教室 「シナプスメーター」	30
12	2013/8/27	医療法人 鉃友会 宇 野病院 市民公開講 座	医療法人 鉃友会 宇野 病院 さくらホール	教授	鍋倉淳一	回復する脳:障害脳におけ る脳回路の再編	150
13	2013/8/27	泉佐野市 第 18 回ま なび講座	泉佐野市泉の森ホール	教授	定藤規弘	褒めを科学する	
14	2013/9/5	岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業	岡崎市立六ツ美中部小 学校	准教授	小泉 周	マッスルセンサーでロボッ トアームを動かそう!	80
15	2013/9/14	ワークショップ	とよた科学体験館	准教授	小泉 周	マッスルセンサーでロボッ トアームを動かそう!	30
16	2013/9/17	都市の再創造 20 年 後の大阪	ナレッジキャピタルコ ングレコンベンション センター	教授	定藤規弘	コミュニケーションと脳	
17	2013/9/25	岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業	岡崎市立福岡中学校		柿木研+ 小泉 周+ 技術課	自然科学研究機構サイエン スセミナー	438
18	2013/9/26	中学生理科授業	岡崎市立六ツ美中学校	特任准教 授	丸山めぐみ	考えてみよう!「からだのし くみ」と「脳とこころの不 思議」	161
19	2013/9/27	中学生理科授業	岡崎市立矢作中学校	教授	吉村由美 子	ものを見る脳	38
20	2013/10/10	中学生理科授業	岡崎市立北中学校	教授	深田正紀	細胞の動く仕組み	243
21	2013/10/13	第 60 回岡崎市小中 学校理科作品展	岡崎市中央総合講演	技術係長	永田 治 戸川森雄 佐治俊幸	マッスルセンサー展示	100
22	2013/10/17	Blind Brain Work- shop	Bagni di Pisa Palace & Spa, San Giuliano Terme	助教	北田亮	Neural representation underlying the recogni- tion of facial and bodily expressions in the early blind	

No.	年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ	参加者
23	2013/11/1	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	定藤規弘	脳機能画像法を用いた社会 能力発達過程へのアプロー チ	
24	2013/11/9	Japan Super Science Fair 2013 (JSSF) Science World	立命館大学びわこ・く さつキャンパス	特任教授	小泉 周	The Inner Universe, The Brain Mysteries	100
25	2013/11/25	講演会	㈱ NTT データ経営研 究所	教授	柿木隆介	「心の豊かさ」の脳科学的 構造化についての検討	10
26	2013/11/26	医療法人 鉃友会 宇野病院 市民公開講座	医療法人 鉄友会 宇野病院 さくらホール	特任教授	小泉 周	モノを見る仕組みと病気	100
27	2013/11/27	岡崎歯科医師会 学 術講演会	岡崎歯科総合センター	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!	80
28	2013/12/6	中学生理科授業	岡崎市立甲山中学校	准教授	古江秀昌	触覚や痛みを体が感じる仕 組み	40
29	2013/12/4	岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業	岡崎市立葵中学校	技術係長	永田 治 戸川森雄 佐治俊幸	体の電気信号を見てみよう!	80
30	2013/12/13	岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業	岡崎市立愛宕小学校	特任教授	永山國昭	昔の人が見たミクロの世界	30
31	2013/2/4	岡崎市スーパーサイ エンススクール推進 事業	岡崎市立岩津中学校	助教	郷田直一	見ることの不思議	30
32	2014/2/7	中学生理科授業	岡崎市立城北中学校	特任准教 授	岡本秀彦	しなやかな脳~努力は脳に あらわれる~	193
33	2014/3/15	岡崎高等学校コア SSH 事業	生理学研究所大会議室	教授	柿木隆介	脳は不思議がいっぱい!!	25
34	2014/3/16	平成 25 年度スーパーサイエンス中高 連携理科実験講座	刈谷高等学校 生物教 室	技術課	永田治·戸 川森雄·佐 治俊幸	マッスルセンサー実験講座	35

7.4 新聞報道

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
1	2013/1/1	「桑谷山荘」が 42 年の歴史に幕	中日	
2	2013/1/6	生命の星を探せ 自然科学研究機構が本格研究	中日	
3	2013/1/8	地球外生命を探せ ハワイに巨大望遠鏡建設 自然科学研究機構が本	東京 夕刊	
		格調査		
4	2013/1/11	新年のご挨拶 岡田泰伸生理学研究所所長	科学	岡田泰伸所長
				井本敬二次期所長
5	2013/1/13	中日春秋(自然科学研究機構長関連)	中日	
6	2013/1/16	パーキンソン 電気が遮断役 脳刺激療法仕組み解明 岡崎・生理研	中日 夕刊	南部 篤教授
7	2013/1/17	パーキンソン病電極療法 生理研、仕組み解明	日経産業	南部 篤教授
8	2013/1/17	パーキンソン病患者負担軽減も 治療法の仕組み解明 生理研チーム	東海愛知	南部 篤教授
9	2013/1/18	電気刺激が異常情報遮断 パーキンソン病治療法仕組み解明 岡崎・	読売	南部 篤教授
		生理研		知見聡美助教
10	2013/1/18	ものの動き捉える視神経 サルの網膜から発見	日本経済 夕	小泉 周准教授
			刊	

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
11	2013/1/23	科学実験で体験!"しなやかな脳"の不思議-せいりけん市民講	東海愛知	岡本秀彦特任准教授
	, ,	座-) 永田 治技術係長
12	2013/2/3	強いやる気は喜びが育てる	朝日中学生ウ	定藤規弘教授
	, ,		イークリー	 橘 吉寿助教
13	2013/2/7	統合失調症モデルマウス 予防・治療法開発に期待 藤田保健衛生大・	中日	宮川 剛客員教授
	, ,	生理研が発表 v		
14	2013/2/7	脳科学のフロンティア 岡崎・自然科学研究機構① 最先端の遺伝子	中日	小林憲太准教授
		工学 工夫重ね進基礎研究		
15	2013/2/7	統合失調症マウス作製 発症機構解明に道	日刊工業	宮川 剛客員教授
				高雄啓三特任准教授
16	2013/2/8	脳科学のフロンティア 岡崎・自然科学研究機構⊕ 分子から見た脳	中日	東島眞一准教授
		内 生体のメカニズム解明		
17	2013/2/8	統合失調症に似た特徴 モデルマウス作製に成功 -藤田保健衛生大	科学	宮川 剛客員教授
		と生理研一		高雄啓三特任准教授
18	2013/2/8	「モーション・ディテクターの役割」視神経細胞発見 物の動きや方	科学	小泉 周准教授
		向を検知 マーモセットの網膜中 生理研・小泉准教授ら		森藤 暁博士
				小松勇介基生研特任
				助教
19	2013/2/9	脳科学のフロンティア 岡崎・自然科学研究機構団	中日	北田 亮助教
		社会脳と電脳 成果次世代につなげる		大森賢治分子研教授
20	2013/2/18	特定遺伝子抑制で物忘れ 藤田保健衛生大 マウスで実験	日経産業	宮川 剛客員教授
21	2013/2/21	最先端の科学研究 名古屋で 24 日講座	中日	小泉 周准教授
22	2013/2/21	せいりけん講座 24 日名古屋で	東海愛知	小泉 周准教授
23	2013/2/26	動き感知の視神経サル網膜から発見 岡崎の生理研と基生研	中日	小泉 周准教授
24	2013/3/1	抗酸化物質グルタチオン - 生理研・岡田所長らの研究グループ -	科学	岡田泰伸所長
	2012/2/2	細胞から放出される通り道発見	L. darr Jose Vida	
25	2013/3/1	「ノーベル賞受賞して」 自然科学研究機構院生を応援	中部経済	
20	2012/2/1	岡崎信金が奨学金制度	主法 巫 ku	
26	2013/3/1	院生3人に奨学金 岡崎信金 人材育成を支援	東海愛知	
27	2013/3/2	子ども科学館計画凍結 岡崎市 ソフト面は充実めざす	中日	
28	2013/3/2	岡崎市議会3月定例会子ども科学館構想は凍結へ	東海愛知	
29	2013/3/6	「岡崎からのノーベル賞を」 先端科学大学院生に奨学金	中日	
30	2013/3/5	岡崎信金創設 ペダルをこいでカミナリを起こす 核融合科学研究所 マッスルセン	多治見のタウ	
30	2013/3/3	サーロボット	ン誌たじたじ	
31	2013/3/9	今さら聞けない PLUS 高速になると時間が止まる不思議 光より速	朝日 be	 佐藤勝彦機構長
31	2013/3/3	くなれない?	#/1 DE	江旅历沙戏(
32	2013/3/29	大端技術 テクノトレンド 高性能顕微鏡など新技術	日経産業	 鍋倉淳一教授
32	2013/3/23		口性生未	
33	2013/3/29	脳梗塞からの回復 グリア細胞が深く関与 群馬大、生理研が解明	科学	 鍋倉淳一教授
34	2013/3/31	SUNDAY NIKKEI ヒッグスの次は暗黒物質 新理論見すえ続く巨	日本経済	佐藤勝彦機構長
	/ -/	大実験		
35	2013/4/9	伊佐教授に文科大臣表彰 岡崎の生理学研 脳の神経回路の研究で	中日	伊佐 正教授
36	2013/4/10	生理研の伊佐教授 科学技術賞を受賞 岡崎	東海愛知	伊佐 正教授
37	2013/4/11	冷たさ感じる温度 こう調節 センサーのタンパク質特定 愛知・岡崎	中日	富永真琴教授
	, , -	の生理研など		
38	2013/4/11	脳と損傷脊髄 接続成功 まひしたサル動いた 岡崎・生理研が開発	中日	西村幸男准教授
39	2013/4/11	脊髄損傷部迂回し信号 岡崎の生理学研 サルで実験 不自由な手足の	朝日	西村幸男准教授
	. ,	治療に応用も		
			1	

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
40	2013/4/11	春髄損傷でも手動く! 生理学研、サルで技術開発	毎日	西村幸男准教授
41	2013/4/12	「人工神経」で運動機能回復へ 岡崎・生理研の西村准教授ら研究	東海愛知	西村幸男准教授
42	2013/4/12	育髄神経を人工接続 自然科学研究機構 外部コンピュータ介し	日刊工業	西村幸男准教授
43	2013/4/12	春髄損傷の治療 サルで実験成功 生理学研究所など	日本経済	西村幸男准教授
44	2013/4/12	電子回路で神経接続 脊髄損傷サル 手を動かせた 生理学研究所	読売	西村幸男准教授
45	2013/4/19	科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 研究部門	科学	伊佐 正教授
46	2013/4/19	「計算論的神経科学」4課題 日独研究交流を支援 JST、DFG など	科学	吉田正俊助教
	, , -	が 3 年間		
47	2013/4/25	意思に反した手足の動き 抑える神経回路発見 生理研	日経産業	南部 篤教授
48	2013/4/26	魚の尾っぽ振る神経細胞群 脊髄の付け根動きを制御 生理学研	朝日	東島眞一准教授
49	2013/4/26	後脳の神経群 体動かす 岡崎・生理研 司令塔細胞 魚で特定	中日	東島眞一准教授
50	2013/4/26	魚の泳ぎ 後脳の神経細胞群が制御 岡崎生理研 東島准教授が実証	東海愛知	東島眞一准教授
51	2013/4/26	冷たさ感じる仕組み解明 生理研とマンダムが共同	科学	富永真琴教授
52	2013/4/28	春の褒章 「脳」研究で新分野開拓	中日	川人光男客員教授
53	2013/4/28	春の褒章 紫綬褒章受章者	毎日	川人光男客員教授
54	2013/4/28	春の褒章 紫綬褒章受章者	朝日	川人光男客員教授
55	2013/4/28	春の褒章 紫綬褒章受章者	読売	川人光男客員教授
56	2013/4/28	春の褒章 紫綬褒章受章者	日本経済	川人光男客員教授
57	2013/4/30	春の褒章 紫綬褒章受章者	日経産業	川人光男客員教授
58	2013/4/30	魚の脳に泳ぎの「司令塔」 生理学研 特定の神経細胞群	毎日	東島眞一准教授
59	2013/4/30	冷たさの感覚 周囲温度で変化 生理研、仕組み解明	日経産業	富永真琴教授
60	2013/5/1	魚の尾びれ 光で操作 泳ぎの司令塔細胞を特定 生理研	日経産業	東島眞一准教授
61	2013/5/1	後脳の神経細胞群動き制御 岡崎・生理学研	読売	東島眞一准教授
		「歩行障害解明つながれば」 魚で実験		
62	2013/5/3	脊髄損傷部位をバイパス サルの手の機能回復に成功	科学	西村幸男准教授
		- 生理研など人工神経接続技術開発-		
63	2013/5/3	春の褒章 紫綬褒章受章者	科学	川人光男客員教授
64	2013/5/19	高校生と楽しい実験しよう(生理学研究所市民講座紹介)	中日	
65	2013/5/24	魚の泳ぎコントロール 「光に反応」神経細胞群を発見	科学	東島眞一准教授
66	2013/5/25	脳の不思議を実験で きょうげんき館 せいりけん市民講座	東海愛知	
67	2013/6/5	宇宙と人類	中日	佐藤勝彦機構長
68	2013/6/7	位相差電顕で ダイサーと小分子 RNA の結合を鮮明観察	科学	永山國昭特任教授
69	2013/6/21	あの人に迫る 佐藤勝彦(宇宙物理学者) 知れば知るほど新たな謎	中日 夕刊	佐藤勝彦機構長
		を生む		
70	2013/6/23	ジュニア中日 新聞で学ぼう	中日	富永真琴教授
F-1	2019 /= /0	なるほどランド温度で違う感じるセンサー	4.H	\m\m\=\\d\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
71	2013/7/9	神経細胞間の情報 伝達場所つくる酵素発見	中日	深田正紀教授
70	2012 /7 /0	新たな認知症治療へ期待 岡崎・生理学研究所	中日	深田優子准教授 岡崎 3 機関
72	2013/7/9 2013/7/12	三河だより 高価な玩具	日経産業	深田正紀教授
73	2013/1/12	脳神柱神心 ノなさ 日 変化 野糸の関さ か 男子 生 生子 妍か 任 祖	口胚生果	深田優子准教授
74	2013/7/18	科学 脳の神経回路 解明に挑む 欧米で本格化	読売 夕刊	伊佐 正教授
75	2013/7/26	研究者による科学コミュニケーション活動	科学	小泉 周准教授
76	2013/7/26	平成 25 年度科研費トップ 300 機関ランキング 生理学研究所 101 位	科学	
77	2013/7/26	生きたシナプス変化 ダイナミックに観察 生理研成果 最先端顕微鏡	科学	深田正紀教授
''	2010,1,20	が威力	' ' '	深田優子准教授
78	2013/8/3	「最先端の研究継続」 生理研の井本所長が抱負	中日	井本敬二所長
79	2013/8/3	生理研・井本新所長が抱負 次世代 MRI 導入へ	東海愛知	井本敬二所長
	_===/=/		. 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 4 - 1	1

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
80	2013/8/3	蚊に刺された画像みるだけで・・・ 脳がかゆみ感じちゃう 生理研が	日本経済	望月秀紀特任助教
		仕組み解明		
81	2013/8/6	岡崎南 RC・自然科学研究機構 バーベキューで交流 被災地の生徒	東海愛知	
		も招待 「三研・おいでんバーベキュー交流例会」		
82	2013/8/6	科学技術 脳を拓く 1. 脳データが生む新商品	日本経済	小松英彦教授
				研究紹介
83	2013/8/7	いわきの子岡崎の夏満喫 岡崎南 RC 企画	中日	
84	2013/8/7	大学の人材確保支援	中日	
85	2013/8/7	22 大学・機関「研究力高い」 文科省、最大年 4 億円助成	日本経済	
86	2013/8/7	22 大学・機関の研究を支援 文科省	日刊工業	
87	2013/8/8	テクノウオッチャー 評点見えぬ大学向け研究助成	日経産業	
88	2013/8/8	かゆみを誘発する 脳内の相関性解明 生理研・望月特任助教 アト ピー治療に光明か	東海愛知	望月秀紀特任助教
89	2013/8/10	鍋倉教授が講演 27 日宇野病院	東海愛知	 鍋倉淳一教授
90	2013/8/20	脳・神経科学研究を深耕 名大・生理研が基本協定	日刊工業	-T47/H 13 3/J/X
91	2013/8/21	名大医学部と生理研 共同研究や交流協定	中日	 井本敬二所長
92	2013/8/21	発光言 分子さえ研究すれば分かるほど、ヒトの体は単純ではない	^{〒日} 日本経済	井本敬二所長
93	2013/8/23	"痒みを想像しただけで痒くなる" 生理研 脳メカニズムを解明	科学	望月秀紀特任助教
94	2013/8/25	「あの人かゆそう」自分もかゆく 脳のメカニズム解明 岡崎・生理	中日	望月秀紀特任助教
94	2013/6/23	研など 一番など	TH	主门场心的压助铁
95	2013/8/27	最先端の研究体験 岡崎自然科学研究機構など主催 高校生が実験な	東海愛知	 小泉 周准教授
,,,	2019/0/21	どに参加	不博 及州	7.水 周征机
96	2013/8/29	生理研の鍋倉さん講演 岡崎宇野病院で公開講座	東海愛知	 鍋倉淳一教授
97	2013/8/29	駆ける 西村幸男氏 脳と神経を人工接続	読売 東京版	西村幸男准教授
98	2013/9/7	皮膚炎 痛み増す物質 ワサビ辛み受容体と類似 生理研発見 鎮痛薬	中日	富永真琴教授
00	2019/3/1	開発に期待		田小兴力认及
99	2013/9/10	先端技術 日本のイノベーター インフレーション宇宙論を提唱 自然	日経産業	 佐藤勝彦機構長
00	2013/0/10	科学研究機構長 佐藤勝彦氏①		PENNIN / > VX 13 Z
.00	2013/9/11	先端技術 日本のイノベーター インフレーション宇宙論を提唱 自然	日経産業	佐藤勝彦機構長
.00	2019/0/11	科学研究機構長 佐藤勝彦氏⑤	口框坐水	(上)(本/// / / / / / / / / / / / / / / / / /
.01	2013/9/23	我々こそ開拓者	日刊工業	 佐藤勝彦機構長
02	2013/9/28	研究者から学ぶ 岡崎市福岡中 科学の面白さ 実験を通して	東海愛知	VENANA / > 100 117 E
03	2013/10/4	炎症時の痛みなどにワサビ受容体が関わる仕組み解明 生理研	科学	富永真琴教授
	2013/10/1	SAME OF THE OWNER OF THE OWNER OF THE OWNER OF THE OWNER OWN	113	周一鳴研究員
.04	2013/10/5	基礎研、生理研から講師招きサイエンスセミナー 福岡中	岡崎ホームニ	柿木隆介教授
.01	2019/10/0	EMCMA TITMA SHIBBILLIE STATE OF A STATE OF THE STATE OF T	ュース	小泉 周准教授
				生理研技術課
.05	2013/10/9	 桑谷山荘解体へ サル飼育施設転用断念	中日	
.06	2013/10/9	桑谷山荘の再利用を断念 岡崎市が解体撤去へ	毎日	
.07	2013/10/9	旧桑谷山荘解体、撤去へ 岡崎市 実験用施設計画は断念	読売	
.08	2013/10/9	桑谷山荘施設解体へ	東海愛知	
	2013/10/3	岡崎の小中学生が力作 「理科」60 回目「技術・家庭科」40 回目 あ	中日	
09			1	
.09	2013/10/12	す節目の作品展		
.09	, ,	す節目の作品展 きょう 小中学生の理科作品展	東海愛知	
.10	2013/10/13	きょう 小中学生の理科作品展	東海愛知	
10	2013/10/13 2013/10/14	きょう 小中学生の理科作品展 理科研究、ものづくり基礎技術 岡崎で小中学生作品展	読売	永山國昭蛙廷数塔
10 11 12	2013/10/13 2013/10/14 2013/10/25	きょう 小中学生の理科作品展 理科研究、ものづくり基礎技術 岡崎で小中学生作品展 ウィルス感染 立体で観察 岡崎・生理研など成功	読売 中日	
	2013/10/13 2013/10/14	きょう 小中学生の理科作品展 理科研究、ものづくり基礎技術 岡崎で小中学生作品展	読売	永山國昭特任教授 永山國昭特任教授 永山國昭特任教授

No.	報道日	記事タイトル	新聞名	該当者名
116	2013/11/6	小泉特任教授が講演 26 日・宇野病院市民公開講座	東海愛知	
117	2013/11/8	電子回路でまひ手足回復も 愛知の研究所、米誌に発表	共同通信	西村幸男准教授
118	2013/11/8	大脳と脊髄つなぐ 人工回路で神経を強化	中日	西村幸男准教授
119	2013/11/8	脳指令で脊髄に電気信号 生理研 小型の神経接続装置を開発	日刊工業	西村幸男准教授
120	2013/11/8	脳と脊髄のつながり強化に成功 生理研・西村准教授ら	東海愛知	西村幸男准教授
121	2013/11/8	せいりけん市民講座 16 日、岡崎げんき館で	東海愛知	南部 篤教授
122	2013/11/8	大脳と脊髄 人工的に神経強化 まひ患者機能再建も 生理研サルで成	毎日 夕刊	西村幸男准教授
		功		
123	2013/11/8	脳と脊髄結ぶ神経を増幅 生理学研 身体機能回復に光	朝日 夕刊	西村幸男准教授
124	2013/11/13	けいれん、記憶障害の脳疾患 岡崎・生理研 発祥の仕組み解明	中日	深田正紀教授
125	2013/11/15	ウイルスの感染生活史 位相差電顕で解明 生理研など日米共同チー	科学	永山國昭特任教授
		ム成果		
126	2013/11/19	大脳と脊髄 神経結合の強化成功 生理学研サル実験 リハビリに応用	読売	西村幸男准教授
		期待		
127	2013/11/22	けいれん・記憶障害来す自己免疫性辺縁系脳炎 生理研の研究グルー	科学	深田正紀教授
		プ 病態を解明		深田優子准教授
				大川都史香院生
128	2013/12/13	白目と黒目のコントラストで赤ちゃんはヒトの「顔」を認識-中央	科学	柿木隆介教授
		大、生理研のグループ明らかに-		
129	2013/12/13	脳と脊髄のつながり 神経接続装置で強化 「世界初」生理研など成	科学	西村幸男准教授
		功		
130	2013/12/13	脳信号解読研究が加速 医療やリハビリに活用	日経産業	西村幸男准教授
131	2013/12/13	学士院新会員に山中教授ら5人	読売	佐藤勝彦機構長
132	2013/12/13	学士院会員新たに5人	朝日	佐藤勝彦機構長
133	2013/12/13	新会員に山中教授ら 日本学士院、5 人を選ぶ	毎日	佐藤勝彦機構長
134	2013/12/13	学士院新会員 山中氏ら 5 人	日本経済	佐藤勝彦機構長
135	2013/12/13	学士院新会員に 5 人	中日	佐藤勝彦機構長
136	2013/12/14	今さら聞けないプラス ウソでなく、知っているかを判定	朝日	柿木隆介教授
137	2013/12/16	両眼の見え方差を縮小	日刊工業	柿木隆介教授
138	2013/12/20	学士院新会員に 5 氏	科学	佐藤勝彦機構長

2013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

7.5 ラジオテレビ

No.	出演日	番組名	出演先	事項	該当者名
1	2013/1/15	N スタ	TBS テレビ	褒めの効果と活用企業	定藤規弘教授
2	2013/1/16	ニュース	NHK テレビ	パーキンソン病治療効果解明	南部 篤教授
3	2013/1/22	ZIP!	日本テレビ	子どもを褒めて伸ばす方法を徹底調	定藤規弘教授
4	2013/1/23	7PM	BS ジャパン	査! DBS のメカニズムについて	南部 篤教授
			(テレビ東京)		
5	2013/1/24	ZIP!	日本テレビ	カフェ勉強について	柿木隆介教授
6	2013/2/13	UP!	メーテレ	褒めると伸びる!	菅原 翔院生
			(名古屋テレビ)		
7	2013/4/5	多田しげおの気分	CBC ラジオ	脳の不思議 12	柿木隆介教授
		爽快 朝から P・			
		$O \cdot N$			
8	2013/4/11	イッポウ	CBC テレビ	傷ついた脊髄を人工的につないで手	西村幸男准教授
				を自在に動かす「人工神経接続」技	
				術を開発	
9	2013/4/12	ニュース	NHK テレビ	傷ついた脊髄を人工的につないで手	西村幸男准教授
				を自在に動かす「人工神経接続」技	
				術を開発	
10	2013/4/26	ニュース	NHK テレビ	光で魚の動きを制御 神経のしくみ	東島眞一准教授
				解明へ	
11	2013/6/13	ニュース WEB	NHK テレビ	痒みのメカニズムについて	柿木隆介教授
12	2013/5/12	日本紹介	大連テレビ	脳波を使った嘘発見器	柿木隆介教授
13	2013/6/23	スパニチ!!	TBS テレビ	100 秒博士アカデミー ダウンタウ	柿木隆介教授
				ンが素人の研究に仰天 SP	
14	2013/7/26	多田しげおの気分	CBC ラジオ	脳の不思議 13	柿木隆介教授
		爽快 朝から P・			
		O·N			
15	2013/8/19	ギャクテン教室!	NHK テレビ	恐怖	柿木隆介教授
16	2013/10/23	ためしてガッテン	NHK テレビ	脳若返り! 魔法の呪文 記憶力で東 大生に勝つ	定藤規弘教授
17	2013/10/25	多田しげおの気分	CBC ラジオ	入生に勝り	 柿木隆介教授
11	2013/10/23	多田 U D おの気分 爽快 朝から P・		7四マノイン公(武 14	114小陸川教授
		の・N			
18	2013/11/28	奇跡体験!アンビ	フジテレビ	脳死体験	柿木隆介教授
010 /5: 1	日分~19 日分	リバボー			

2013年1月分~12月分

第 VII 部

資料:規則、評価結果など

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成16年4月1日 生研規則第3号 最終改正平成19年3月30日

(目的)

第1条 この規則は、自然科学研究機構生理学研究所(以下「研究所」という。)の設置目的及び社会的使命を達成するため、研究所の運営、研究及び教育等の状況について自己点検・評価及び外部の者による評価(以下「外部評価」という。)を行い、もって研究所の活性化を図り、中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

(点検評価委員会)

- 第2条 研究所に、前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会(以下「委員会」という。)を置く。
 - 2 委員会は、次に掲げる者をもって組織する。
 - 一 副所長
 - 二 研究総主幹
 - 三 主幹
 - 四 研究施設の長
 - 五 研究所運営会議の所外委員 4名
 - 六 研究所の技術課長
 - 七 その他委員会が必要と認めた者
 - 3 前項第7号の委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(委員長)

- 第3条 委員会に委員長を置き、研究総主幹をもって充てる。
 - 2 委員長に事故があるときは、副所長がその職務を代行する。

(招集)

第4条 委員会は、委員長が招集し、その議長となる。

(点検評価委員会の任務)

- 第5条 委員会は、次に掲げる事項について企画、検討及び実施する。
 - 一 自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
 - 二 自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
 - 三 自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
 - 四 中期計画及び年度計画に関すること。
 - 五 独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
 - 六 その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

(点検評価事項)

- 第6条 委員会は、次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。
 - 一 研究所の在り方,目標及び将来計画に関すること。
 - 二 研究目標及び研究活動に関すること。
 - 三 研究所の運営に関すること。
 - 四 大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
 - 五 大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
 - 六 研究組織及び研究施設に関すること。
 - 七 研究支援体制に関すること。
 - 八 事務処理体制に関すること。
 - 九 施設・設備及び研究環境に関すること。
 - 十 国際研究交流に関すること。
 - 十一 学術団体との連携に関すること。
 - 十二 社会との連携に関すること。

- 十三 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項
- 2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

- 第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。
 - 2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事項、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努める ものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑町)

- 第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。
 - 附 則 この規則は、平成16年4月1日から施行する。
 - 附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。
 - 附 則 この規則は、平成19年4月1日から施行する。

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 24 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、分野間連携研究プロジェクトの推進、若手研究者の交流の支援など、「法人の基本的な目標」に沿って計画的に取り組んでいることが認められる。

(戦略的・意欲的な計画の状況)

第2期中期目標期間において、優れた人材の流動化・活性化を目指した戦略的・意欲的な計画を定めて積極的に取り組んでおり、平成24年度においては、新たに102名(うち女性28名、外国人4名)の年俸制職員(任期付)を採用しているほか、国立天文台では研究教育職員に対してプロジェクト長・センター長が活動目標を設定する達成度評価を開始するとともに、分子科学研究所では、「若手独立フェロー制度」により若手研究者を特任准教授として採用し、独立した研究室の立ち上げに係る経費を措置するなどの取組を実施している。

2 項目別評価

I. 業務運営・財務内容等の状況

(1) 業務運営の改善及び効率化に関する目標

①組織運営の改善、②事務等の効率化・合理化

平成24年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 公募制、内部昇格禁止、任期制等を活用して研究教育職員の流動化・活性化を図ることにより、最先端の研究を推進する ための人材の確保に取り組んでいる。特に、卓越した研究者、優れた技術・事務の専門家を任期付き常勤職として雇用す る年俸制職員制度により、平成24年度は、新たに102名を採用し、優秀な研究者等の確保に積極的に取り組んでいる。
- 分子科学研究所では、新たな分子科学を切り拓く若手研究者を養成するため、博士号取得後2年以内(海外の場合は帰国後1年以内)の5年任期の特任准教授を選考採用し、教授、准教授グループとは独立した研究室を主宰させる「若手独立フェロー制度」を平成23年度から発足させ、平成23年度に採用した理論分野2名に対して平成24年度には所長裁量経費により研究室立ち上げに係る経費を特別に措置するとともに、新たに実験分野の公募・選考を実施している。
- 各機関の業務実績を一元的に管理するシステムの構築及び事務処理に係る情報の共有化やシステム化について、情報交換会、セキュリティセミナー等を通して、準備を進めているほか、人事給与システムについては、バージョンアップを行った結果、給与計算時間を4分の1程度に短縮するなど、業務の効率化に関する取組を進めている。

【評定】 中期計画の達成に向けて 順調 に進んでいる

(理由) 年度計画の記載 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24年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 国立天文台では、天文学振興募金を運営し、一般国民等からの寄附により、約1,400万円を受け入れているほか、「理科年表」を編纂して版権使用料として約500万円の自己収入を得ている。さらに、機構全体の資金について、機構本部で一元的に資金の管理、運用を行い、約200万円の運用益を得ている。

【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24年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

- 機構全体の業務運営の改善に資するため、機構外の学識経験者及び有識者計7名からなる委員による外部評価を実施している。その結果、「宇宙における生命研究分野」の創設への取組や、機構長のリーダーシップが有効に働いていることに加え、法人化のメリットを十分活かしていることなどが高く評価されている。
- 機構外の学識経験者及び有識者による外部評価を実施し、評価結果及び評価資料を公開するとともに、役員会において 指摘に関する対応方針を議論し、事項ごとに担当理事を決め、逐次対応することとしているほか、将来像の構築、機構 本部の役割等の議論を含め、評価結果等を機構の運営に活かしていくことを計画している。

【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3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。

(4) その他業務運営に関する重要目標

①施設・設備の整備・活用、②安全管理、③法令遵守

平成24年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 使用の見込みがなくなった施設の有効活用については、学術研究の動向を踏まえ積極的に取り組んでおり、職員宿舎等を転用した野辺山研修所や乗鞍観測所を運営し、着実に利用者数を拡大させるなど、実効性のある施設マネジメントを行っている。

【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24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の下、機構が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 8 件を継続的に実施している。また、分野間連携研究プロジェクトの一つである「天体観測に用いる補償光学を応用した 植物細胞の新規観察手法の確立」では、天文学分野で開発された「補償光学」を生物学分野の顕微鏡イメージングに応用する計画が進められている。
- 第1期中期目標期間の評価実績に基づき国から措置された法人運営活性化支援経費を活用し、自然科学の様々な分野の研究者が集い、自然科学の現状と将来に向けた方策を提案することを目的として、第1回 NINS Colloquium「自然科学の将来像」を開催するなど、評価制度を活用し、法人の機能強化に取り組んでいる。
- 国立天文台では、大型観測装置を活用して共同研究を推進しており、その成果として、すばる望遠鏡による多様な惑星系 (巨大惑星、逆行する惑星など) や星周円盤のギャップ、腕構造の発見、最遠方の原始銀河団 (127 億 2,000 万年) の発見、最遠方銀河の発見の記録更新 (129 億 1,000 万年) など、国際的に高く評価される研究を実施し、平成 24 年度には平成 23 年度を上回る 165 編の研究論文が出版されている。
- 米国の学術論文調査会社による日本の研究機関ランキングにおいて、大学と比較して少数の研究者数でありながら、機構全体の論文の総被引用数は 16 万 7,649 件 (平成 23 年度は 16 万 3,608 件) で総合 15 位、平均被引用数では 18.45(平成 23 年度は 17.5) で第 3 位となり、高いレベルを達成している。
- 機構の研究教育職員について、専門分野に関する能力向上のために自主的調査研究に専念するためのサバティカルを取得する制度や、自主的調査研究に専念する国公私立大学等の研究者を受け入れる制度を開始している。

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

- 新たな研究分野の創成に向けて、宇宙と生命準備会を設置し、宇宙と生命研究分野 (仮称) の目的及び分野の活動方針について検討を行うとともに、平成 23 年度から平成 24 年度に 11 回開催した懇話会の他、関連シンポジウムにおける議論を踏まえ、平成 25 年度に新分野創成センターに「宇宙における生命研究分野」を新たに創設することを決定するなど、法人の機能強化について積極的な取組を実施している。
- 国立天文台では、すばる望遠鏡における装置開発について東京大学やプリンストン大学、台湾中央研究院と共同で推進した世界最大級の超広視野主焦点カメラ (Hyper Suprime-Cam:HSC) を望遠鏡に取り付け、性能試験観測を開始する一方、チリ観測所では、アタカマ密集型干渉計 (ACA) を用いた初期観測を開始しており、124 億光年彼方の銀河の成分調査、赤色巨星周囲の渦巻構造とその周囲の球殻構造の発見、惑星誕生現場における糖類分子の発見等の成果を上げている。
- 基礎生物学研究所では、専用自家用発電設備を有する IBBP(大学連携バイオバックアッププロジェクト) センターを開設することにより、災害時においても、全国の大学・研究機関の重要な生物遺伝資源を安全に保管できる体制を整備し、国内 7 大学との連携事業を開始している。

「 ⑤大学院への教育協力、⑥人材養成]

○「自然科学研究機構若手研究者賞」を創設し、新分野の開拓に挑戦する若手研究者の取組を顕彰していることに加え、若 手研究者賞記念講演と併せて開催された「ミート・ザ・レクチャラーズ」等で、高等学校生・学部生との交流を積極的に 組み込むことで、次世代の研究者育成に計画的に取り組んでいる。

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 25 年度) 抜粋

- I 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置
- 1 研究に関する目標を達成するための措置
- (1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置
 - ① 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (以下「本機構」という。) は、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野 (以下「各分野」という。) における拠点的研究機関 (以下「機関」という。) において、以下の各計画のように、国際的に高い水準の学術研究を進める。
 - ② 岡崎統合バイオサイエンスセンターにおける連携研究を推進するため、生命システムの動的秩序の統合的理解を目指すことを新たな目標として掲げ、3 つの新研究領域 (バイオセンシング研究領域、生命時空間設計研究領域、生命動秩序形成研究領域) に組織を改編し、分子から個体までのさまざまな階層にまたがる重点課題についての研究を開始するとともに、これら研究を担う特任准教授を公募により採用する。
 - 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求する研究施設「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「画像情報科学」の創成に向け、引き続き、「画像科学コミュニティ」から課題を募集し、実績を積み上げる。情報交換や情報収集を行うとともに、研究会/シンポジウム開催等の活動を通して、コミュニティの拡大を図り、「画像科学」の創成を図る。

更に、これまでの議論をふまえ、新たな研究分野として「宇宙における生命」を設置する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 生体の働きを担う機能分子の構造、その動作・制御メカニズム、生体機能への統合を解明するとともに、それらが破綻した際の病態等に関する研究を進める。
- ② 生体恒常性の維持、脳神経における情報処理とその発達、記憶学習等のメカニズムを分子・細胞レベルで解明するとともに、それらの病態への関わりに関する研究を進める。
- ③ 痛覚・掻痒・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、これらが障害された病態生理や治療法に関する研究、及び判断・感情や対人関係などヒトの高次機能や社会的行動等の神経科学的基盤を明らかにする研究を進める。
- ④ ウィルスベクターを用いた遺伝子発現によって特定神経回路機能を操作して機能を解析する研究手法を用いて、脳機能の解析を行う。ブレイン・マシン・インタフェースを応用し、脳神経系障害や神経疾患の病態と代償・回復メカニズムについて調べる。
- ⑤ 分子・細胞から個体に至る各レベルでの生体機能の可視化に関する研究を進める。可視化のためのプローブ・ベクターの作製、イメージング技術開発・改良等を行う。新たに設置したミクロトーム組込み型の三次元走査型電子顕微鏡 (3D-SEM) を用いた神経結合の網羅的解析 (コネクトミクス) 等を行う。

(中略)

(2) 研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置

- ① 個々の研究者が応募できる研究推進経費の充実、及び研究進捗状況の審査を踏まえた若手研究者への経費の助成もしくは 重点配分など、効果的な経費の配分を行い、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させる。
- 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 新たな研究分野の設置に向けて新分野創成センター構成員の拡充を図るなど組織運営を充実する。 ブレインサイエンス研究分野では、研究者コミュニティから若手研究者を登用し将来計画などを検討する組織及び「認知 ゲノミクス基盤研究センター (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とともに、生命科学研究分野における画像取得や画像データ解析のための新たなソフトウェアの開発、定量的解析手法の確立などの展開を進める体制を確立する。

更に、「宇宙と生命」に関する研究者コミュニティの意見を踏まえ、新たな研究分野「宇宙にお ける生命」を推進する体制 を確立する。

2 共同利用・共同研究に関する目標を達成するための措置

- (1) 共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標を達成するための措置
 - ① 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・ 共同研究を引き続き実施する。

国立天文台では、大型観測装置を共同利用に供するほか、電波 VLBI 分野及び光赤外分野において、大学間連携の枠組み等により天文学研究ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。

核融合科学研究所では、双方向型共同研究における連携強化や一般共同研究におけるネットワーク型の推進など、中核拠点として、共同研究に参画する大学間の交流を一層進め、大学の研究活性化に貢献する。

基礎生物学研究所では、IBBP センターの本格的運用により大学等研究機関の生物遺伝資源のバックアップを一層推進する。また精密な環境制御下で生物の環境応答を多元的に解析するための設備を導入し共同利用・共同研究を開始する。

生理学研究所では、脳科学・生理学研究に必要な実験動物やツール・技術の開発・供給、及び先端的研究機器の共同利用を通じて学術ネットワークの中核拠点としての役割を果たす。特に、ウィルスベクターの供給、三次元走査型電子顕微鏡(3D-SEM)を用いた神経結合の網羅的解析の共同研究を開始する。

分子科学研究所では、化学分野における先端的研究設備を利用した共同研究を推進するととも に、そのノウハウを大学でも活かせるように、大学内外での相互利用を支援する取組を実施する。 また、活発な人事流動を生かして、大学等との双方向の共同研究を推進する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

- ① 分子から個体そして社会活動に至る各レベルのイメージング技術を用いた共同利用研究を発展させ、データ解析手法の開発も行う。特に、革新的なコネクトミクス技術を応用した研究を行う。
- ② 対人関係など社会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 (dual-fMRI) を用いた 共同利用実験、共同研究を推進する。また、超高磁場機能的磁気共鳴画像装置 (7T-fMRI) 導入のための準備を進めるとと もに、導入後の共同利用実験開始に向けて関係研究者コミュニティでの情報交換を強化する。
- 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、利用者のニーズに沿ったニホンザルの安定した供給を 進める。疾病対策を強化するなど、供給ニホンザルの一層の高品質化を図る。長期的安定供給のための体制整備を引き続 き検討する。
- ④ 課題を設定して重点的に進める計画共同研究を行う。特に、平成 24 年度に設置されたウィルスベクター開発室より、ウィルスベクターの供給を開始する。
- ⑤ 実験動物の検疫管理体制を強化するために、岡崎共通研究施設・動物実験センターに研究教育職員 1 名を新たに配置する。

(中略)

(2) 共同利用・共同研究の実施体制等に関する目標を達成するための措置

(生理学研究所関係項目のみ)

- ④ 生理学研究所では、研究者コミュニティの意見を得て、計画共同研究等の改善を図る。特に、 新たに三次元走査型電子顕 微鏡 (3D-SEM) を用いた計画共同研究の実施を開始する。
- ⑨ 生理学研究所では、日米科学技術協力事業「脳研究」分野の事業を継続し、共同研究者派遣、グループ共同研究及び情報 交換セミナーによって研究交流の促進を図るとともに、新分野の開拓を行う。
- ④ 生理学研究所では、新たに、名古屋大学医学部・大学院医学系研究科及び放射線医学総合研究所との間に学術協定を締結し、共同研究、人材交流、院生教育を連携的に推進する。また、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するとともに、ウィルスベクターの開発をさらに発展させ、全国の研究者への提供を開始する。

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総合研究大学院大学の特別 経費による研究科を超えた教育プロジェクト「広い視野を備えた物理科学研究者を育成するためのコース別大学院教育プログラム」を更に強化し、個々の学生の個性を活かした特長のある大学院教育を行う。また、e-ラーニングの整備を含む基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。

生命科学研究科及び物理科学研究科の基盤機関である基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所においては、生命科学研究の多様化に対応できる分野横断的な研究者の育成を目指し、異なる研究科と専攻を横断する「統合生命科学教育プログラム」をさらに充実させ、研究者の育成を行う。また、専攻を超えた教育システムである「脳科学専攻間融合プログラム」の受講者を中心に博士(脳科学)を授与できる体制整備を受け、引き続き本プログラムを推進する。また、e-ラーニングの整備に基づいた基礎教育の充実や複数の専攻の協力による共通講義の整備を引き続き進める。

③ 全国の国公私立大学より特別共同利用研究員を受け入れ、大学院教育に協力する。また、東京大学大学院、名古屋大学大学院等との間で、単位取得互換制度を備えた教育協力の実施を図る。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

① 優秀な若手研究者を、国内外を問わず公募して、博士研究員として受入れる。また、リサーチ アシスタント (RA) 制度等を充実させ、優れた若手研究者の養成を図る。

更に寄附金や基金なども活用し、研究発表の機会の提供等、若手研究者・学生支援の充実を図る。

② 各機関において、総合研究大学院大学の事業「夏の体験入学」及び「アジア冬の学校」を実施するとともに、総合研究大学院大学大学院生を対象としたすばる望遠鏡や野辺山 45m 電波望遠鏡を利用した観測実習 (国立天文台)、全国の高等専門学校に対する「核融合科学人材養成プログラム」(核融合科学研究所)、学部学生、大学院生一般を対象とした「N 体シミュレーションの学校」(国立天文台)、大学院生を含む東アジア若手研究者招へい事業や国際インターンシッププログラム (分子科学研究所)、国内研究者を対象にした「ゲノムインフォマティックストレーニングコース」(基礎生物学研究所)、「生理科学実験技術トレーニングコース」及び「多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャー」(生理学研究所)、更には、海外からの体験入学者を受け入れる「インターンシップ」(基礎生物学研究所、生理学研究所)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行い、社会に向けた最新の研究成果や学術情報の発信を行う。また、一般公開や市民向け公開講座を行うとともにアウトリーチ活動のための広報スペースを確保するなど、自然科学における学術研究の重要性を直接的にかつ分かり易く社会・国民に訴える活動を展開する。
- ② 各機関において、出前授業・出前講義やスーパーサイエンスハイスクール事業等の理科教育に協力するとともに、国立天文台での施設常時公開や定例観望会 (月 2 回)、核融合科学研究所の理科教育研究会等での教員との科学コミュニケーション、生理学研究所の「せいりけん市民講座」の実施など、地域の特性を活かしつつ、自治体、公民館、理科教育研究会や医師会等との協力による市民講座やセミナーの開催、理科・工作教室等の科学イベントの実施、クラブ活動への協力、 医学生理学教材の開発及び展示館の運営等を通じて科学の普及活動を実施する。
- ③ 学術成果を社会に還元するため、民間等との共同研究や受託研究等を適切に受け入れるとともに、研究で得られた成果を公開し、その普及を促進する。また、知的財産等の創出としての特許出願を支援するとともに、特許収支を考慮した登録特許の適切な管理(評価・PR・維持等)を実施する。

(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、国際交流協定等 への貢献を通じて国際的な研究成果の実現に貢献する。
- ② 各機関において、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。更には、各機関が締結した国際学術交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、留学生受入を推進するとともに、外国人研究者の採用を促進し、国際的研究・教

育拠点を構築する。人事公募においては、ホームページに英語による研究者の採用情報の掲載(国立天文台、生理学研究所検討中)やウェブによる応募受付システムの採用(国立天文台検討中)などを広め、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ひ "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とともに、「宇宙における生命」研究分野を設置する。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、生理学研究所では教授への内部昇格禁止と任期制の併用、その他の機関においては、各分野の特徴を踏まえた任期制を実施する。
- ⑤ 技術職員、事務職員の専門的能力の向上を図るため、機構及び各機関主催の研修を計画的に実施しつつ、外部の研究発表 会、研修等へも積極的に参加させる。また、機構内部の研修については、研修内容の見直しを行う。
- ⑥ 男女共同参画社会に適した環境整備を行うため、男女共同参画推進に向けたアクションプランを計画的に実施する。そのために、男女共同参画推進のパンフレットを作成して、職員への内部啓発や広報活動を行う。また、機構全体としてポジティブアクションを取るための準備体制を整える。

(中略)

Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置

自己収入の増加を図るため、外部研究資金の募集等の情報を機構一体的に掲載するために開設した Web ページを見直し、充実させる。

2 経費の抑制に関する目標を達成するための措置

- ① 各分野の研究推進及び共同利用・共同研究の更なる強化を図るため、年俸制常勤職員制度等を活用して優秀な研究者を採用するなど、適正な人件費の管理を行う。
- ② 水道光熱費、消耗品費、通信運搬費などの人件費以外の経費について、経年及び月単位の変化の増減分析の実施や機構内 他機関の節減事例を参考にする等して、契約方法を見直す等の節減方策の検討を行い、経費削減に努める。

3 資産の運用管理の改善に関する目標を達成するための措置

- ① 引き続き、固定資産の管理及び活用状況を点検するため各機関の使用責任者に加えて資産管理部署による使用状況の確認 も実施する。また、所期の目的を達成し、活用されていないものを公開した Web ページの情報内容について周知徹底を図 り、有効活用を促進する。
- ② 国立天文台野辺山地区の職員宿舎等を転用して設置した「自然科学研究機構野辺山研修所」を機構全体の研修施設として運営する。

また、国立天文台乗鞍コロナ観測所を転用して設置した「自然科学研究機構乗鞍観測所」及び生理学研究所伊根実験室を 転用して設置した「自然科学研究機構伊根実験室」を全国のあらゆる自然科学分野の研究者のための共同利用施設として運 営する。

Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

- ① 研究体制及び共同利用・共同研究体制について、国際的見地から各機関の特性に応じた自己点検及び外部評価等を実施し、 その結果を広く公開するとともに、必要に応じて見直しを行う。
- ② 機構全体としての業務運営の改善に資するため、年度計画に基づく実績の検証を行うとともに、平成 24 年度に実施した外部評価における意見を踏まえ、組織運営の充実を図る。

2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

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 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、大型ヘリカル実験の基盤となる施設設備の整備を行うなど、各機関において研究の高度化に対応して緊急に研究環境を向上させる必要のある施設・設備等の整備を行う。
- ② 施設実態調査及び満足度調査を行うとともに、その結果に基づき重点的・計画的な整備並びに、施設の有効活用を推進する。
- ③ 施設・設備の維持・保全計画に基づいた維持保全を行う。

2 安全管理に関する目標を達成するための措置

- ① 防火、防災マニュアルの役職員への周知を徹底するとともに、防災訓練等を実施する。
- ② 職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、各機関で設置する安全衛生委員会等で検討し、必要な対策を講じる。また、メンタルヘルスケアのためにストレスチェックを行う。3機構の情報システムや重要な情報資産への不正アクセス等に対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、情報セキュリティセミナー等を開催して、セキュリティに関する啓発を行う。また、セキュリティに関する事例の機構内共有を促進する。

3 法令遵守に関する目標を達成するための措置

法令違反、論文の捏造・改ざん・盗用、各種ハラスメント、研究費の不適切な執行等の行為を防止するため、各種講習会やセミナー等を実施し、周知徹底を図る。

(以下省略)

4 自然科学研究機構 ミッションの再定義 (抜粋)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構 理学分野

○大学共同利用機関及び大学共同利用機関法人の設立経緯

我が国では、特定分野の研究を行うことを目的とする研究所は、従来、特定大学に附置する形で設置されてきたが、学術研究の発展に伴い、個々の大学の枠を越え、全国の大学から研究者が集って、大規模な施設設備等を共同で利用し、効果的な共同研究を進める組織が求められるようになった。そのため、昭和46年に初めて、特定大学に附置しない大学の共同利用の機関として、高エネルギー物理学研究所が設置された。以後、種々の学術分野の要請に基づき順次拡大され、各々の分野において高度な学術研究を進める我が国の中核的な研究拠点として発展。平成16年度の国立大学法人化の際、大学共同利用機関法人4機構に再編され、上記に加え、各機構における共同研究等を通じ、時代が要請する新たな学問分野創出への戦略的な取組等を実施。(4機構17大学共同利用機関(平成25年度現在))

- ○大学共同利用機関法人とは 我が国の学術研究の向上と均衡ある発展を図るため、大学共同利用機関を設置することを目的として、国立大学法人法に基づき設立された法人。
- ○大学共同利用機関とは
 - ・大規模な施設・設備や大量の学術情報・データ等を、個々の大学の枠を越え、全国の大学の研究者の共同利用に供し、効果的な共同研究を進めるための組織。
 - ・研究者コミュニティの意見を反映した運営により、研究者の自由な発想を源泉とする 学術研究を推進。
 - <主な機能> 大型施設・設備の提供、学術資料 (情報) の収集・保存・提供、学術情報流通 基盤の整備、共同利用・共同研究の場の提供
 - ・大学院学生の受入れを行うなど、研究と教育を一体的に実施し、人材養成に貢献。
- 設置目的等 ○法令上の規定

(国立大学法人法 別表第二 (第二条関係))

【自然科学研究機構】

天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学に関する研究 ※新分野創成に関する研究を行う新分野創成センターを設置。

(国立大学法人法施行規則 別表第一(第一条関係))

【国立天文台】

天文学及びこれに関連する分野の研究、天象観測並びに暦書編製、中央標準時の決定及び現示並びに時計の検定に関する事務

【核融合科学研究所】

核融合科学に関する総合研究

【基礎生物学研究所】●

基礎生物学に関する総合研究

【生理学研究所】●

生理学に関する総合研究

【分子科学研究所】●

分子の構造、機能等に関する実験的研究及びこれに関する理論 的研究

※上記●印の3機関の共通の研究施設として、バイオサイエンスの学際領域にまたがる諸問題に対し、分野横断的な観点と方法論を適用し、新しいバイオサイエンスを切り開く研究を行う岡崎統合バイオサイエンスセンターを設置。

強みや特色、社会的な 役割 自然科学研究機構は、宇宙、エネルギー、物質、生命等に関わる自然科学分野の拠点的研究機関を設置・運営することを目的としており、国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所の5大学共同利用機関で構成され、各機関の特色を生かしながら、更に各々の分野を超え、広範な自然の構造と機能の解明に総合的に取り組み、自然科学の新たな展開を目指して新しい学術分野の創出とその発展を図るとともに、若手研究者の育成に努める。また、大学共同利用機関としての特性を生かして、大学等との連携の下、我が国の大学の自然科学分野を中心とした研究力強化を図る。自然科学研究機構は、以下の強みや特色、社会的な役割を有している。

199

○総合研究大学院大学の基盤機関として緊密な連係・協力を進めるほか、国内外の大学から大学院生を特別共同利用研究員等として、またポスドクなど若手研究者を多数受入れ、最先端の研究環境を生かした特色ある教育・指導を実施するなど、他大学との連携により学際的・国際的視野を有する若手研究者を育成する。

※総合研究大学院大学個票参照

○それぞれの機関の第一線級の研究者を育成することが従来の基本であった。今後は、世界最 先端の研究が可能な大型装置や特殊実験装置を有する環境を生かして、国際的にリーダシップを発揮することが出来る研究者の育成が新たな方向性である。これを踏まえて、総合研究 大学院大学、特別共同利用研究員、連携大学院の大学院生、ポスドクを含めた若手研究者への教育指導を実施する。また、研究成果を国際舞台で積極的に評価を受けるため、海外への 渡航費の補助などを実施するとともに英語による成果発表の能力の向上に各機関とも努めて いる。若手の研究者育成については、グローバル化と同時に、広い視野を持つことが重要 で、学際領域分野への視点が重要である。このため、生命科学分野では、総合生命科学教育 プログラムなどを実施している。この面で、新分野創成センターなども若手教育に関与する ことも検討課題と考える。

※総合研究大学院大学個票参照

強みや特色、社会的な 役割

- ○天文学、核融合科学、基礎生物学、生理学、分子科学に関する世界の卓越した研究拠点として各分野の先端的・学際的領域の学術研究を推進するとともに、研究者コミュニティの総意に基づき全国の大学等が個別に整備し得ない「すばる」、「ALMA」、「大型へリカル装置」など世界的レベルの大型装置、プラズマシミュレータ、放射光施設や様々なイメージング装置等共同利用・共同研究のための先端施設・装置を整備し全国の大学等の研究者の利用に供するほか、研究データ、ナショナル・バイオリソースを提供するなどして共同研究を推進し、我が国の大学の自然科学分野の発展に寄与する。また、各分野の我が国における国際的窓口として国際共同研究・研究者交流を促進するとともに、自然科学の新たな展開を目指して、バイオサイエンスのほかブレインサイエンス、イメージングサイエンス、アストロバイオロジーの分野において研究機関間の分野間連携、新たな学際領域の創造を進める。更に、自然科学の将来像についての検討や研究交流の場を提供する NINS Colloquium を開催し、自然科学研究分野全体のコミュニティの発展に寄与している。
- ○シンポジウムの開催や研究施設公開、研究成果の社会への積極的な発信を行うなど、自然科学に対する国民の理解を深める活動を通じて学術の進展に寄与する。また、暦の作成や中央標準時の現示等、 国民の生活に必要不可欠な業務の遂行により社会的な貢献を果たす。更に、研究成果を基に企業と共同による最先端の観測・実験機器の開発を通じて産業界の技術開発力の向上と人材育成に貢献している。
- ○社会人向け講座の実施のほか、社会人入学制度や小中学校の理科教員に対しセミナーを開催 し教員の見識を広めることに貢献している。
 - ※総合研究大学院大学個票参照

5 総合研究大学院大学 ミッションの再定義 (抜粋)

	総合研究大学院大学 理学分野
設置目的等	総合研究大学院大学は、大学共同利用機関の優れた研究機能を活用して大学院教育を行い、学術研究の新しい流れに先導的に対応できる、幅広い視野を持った国際的で独創性豊かな研究者を養成することを目的として昭和63年に設置された。平成9年に、学融合により従来の学問分野の枠を超えた先導的な学問分野の開拓を創出しうる国際的に通用する高度な専門性と広い視野を有する人材を養成することを目的として、先導科学研究科が設置された。緊密な専門学問分野に再編することにより、学生への教育研究の質的向上を目的として、平成16年に数物科学研究科を物理科学研究科、高エネルギー加速器科学研究科、複合科学研究科の3研究科に再編した。多様な学修歴や経験を有する優れた学生の確保を可能とする弾力的な博士課程(3年次編入学定員を設定した5年一貫制)に、生命科学研究科(平成16年)、物理科学研究科、高エネルギー加速器科学研究科、複合科学研究科(平成18年)、先導科学研究科(平成19年)が順次移行した。
強みや特色、社会的な役割	総合研究大学院大学は、自然科学研究機構、情報・システム研究機構、高エネルギー加速器研究機構、宇宙航空研究開発機構等に設置されているそれぞれの分野で我が国を代表する研究所を基盤機関とする博士課程のみの研究大学院大学として、理学の分野においては自然科学あるいは人と社会のための科学に関する理論及び応用を教授研究し、その深奥をきわめることを通じて文化の進展に貢献することを目指し教育、研究、社会貢献に取り組んできたところであり、以下の強みや特色、社会的な役割を有している。 〇基盤機関が有する優れた人的・物的環境を活用して国際的にも最先端の研究現場で博士課程教育を直接実施し高い専門性と国際的な通用性を付与するとともに、全学的には精選のためた科学あるいは人と社会のための科学の発展に必要となる視野の広きを付与することによって、高い専門性と広い視野ならびに国際的通用性を兼備してグローバル化社会を牽引できる博士研究者を育成する役割を果たす。 〇①博士後期課程から5年一貫制博士課程の移行をより定着させるため、教員による教育についての相互の積極的な議論及び、3年次進級判定、研究計画書審査などの博士学位取得にいたるまでのロードマップの明確化・授業科目の構造化、②新たな学問分野、学生・社会へのニーズ及び柔軟なキャリアバスへ対応する専攻・研究科を横断する特別教育プログラムによる国際的通用性の確保、④研究科間合同セミナー・滞在型の新入生合同セミナー「科学と社会」関連科目の開講による視野の広さの確保を軸に世界的にもユニークでかつ最高水準にある基盤機関を拠点とした、「分散」と大学全体として分野を横断した「総合」の大学院教育を追求する。 ○本学の理学は、国際的にトップレベルにある遺伝、生理、基礎生物、進化、統計、情報、素粒子原子核、物質構造、加速器、機能分子、構造分子、天文、核融合、宇宙、極域の15 研究領域から構成されているが、基盤機関や大学共同利用機関法人の研究・ッションの推進に加えて、本学は本の研究現場に大学院生を参画させそこで実施する学位研究を通してそれぞれの分野の創造的かつ持続的な発展に資するとともに、総合的な観点から人文諸分野も加えて、本学は本部のある神奈川県を押のな学術分野の創出を積極的に図ることによって世界を牽引する研究の推進に寄与する。

強みや特色、社会的な役割

- ○本学が当初博士後期課程のみの大学院として発足した背景には、大学院生の流動化を促進することのほかに、急速に発展する自然科学をリカレント教育する社会的なニーズが高まってきたことがあり、この設置理念に基づき引き続き社会人学生を積極的に受け入れ知識基盤社会の高度化に資するとともに多彩な人材養成を通じて産業界との連携を強化する。
- ○地元横須賀高校との高院接続協定書に基づいて高校生に対する人文・理科教育に貢献しつっ、在校生の 25% に達した留学生のより積極的な受け入れ並びに日本学術振興会と共催して欧米先進 5 か国の博士候補者やポスドク (年約 100 名) との国際交流を推進する。

2013(平成 25) 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)

Marc Sommer 米国 Duke University · 教授 Tamas L. Horvath 米国 Yale University · 教授

Min Zhou カナダ University of Toronto・教授 西条 寿夫 富山大学 大学院 医学薬学研究部・教授

 坂上 雅道
 玉川大学 脳科学研究所・教授

 上田 陽一
 産業医科大学 医学部・教授

岡村 均 京都大学 大学院 薬学研究科·教授

井上 隆司 福岡大学 医学部·教授

吉原 良浩 理化学研究所 脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー

饗庭 篤 東京大学 大学院 医学系研究科·教授 小川 園子 筑波大学 大学院 人間総合科学研究科·教授

(所内委員)

 鍋倉 淳一
 副所長・教授

 伊佐 正
 教授・研究総主幹

 久保 義弘
 教授・共同研究担当主幹

 箕越 靖彦
 教授・動物実験問題担当主幹

 定藤 規弘
 教授・安全衛生・研究倫理担当主幹

柿木 隆介 教授・学術情報発信担当主幹 南部 篤 教授・教育担当主幹 (委員長)

富永 真琴 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授・特別事業担当主幹 池中 一裕 教授・岡崎統合バイオサイエンスセンター センター長

大河原 浩 技術課長

(敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画 第 21 号

2014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 南部 篤

発 行 自然科学研究機構 生理学研究所 http://www.nips.ac.jp 自然科学研究機構 岡崎統合事務センター 総務部総務課 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 tel: 0564-55-7000

印刷 ブラザー印刷株式会社 http://www.brother-p.com ©2014 生理学研究所

Formatted in up LaTeX