NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES

THE 30TH ANNIVERSARY

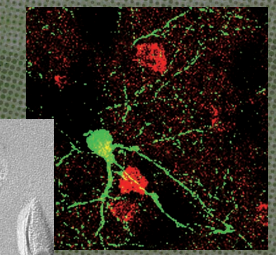
生理学研究所は、2007年に30周年を迎えました。

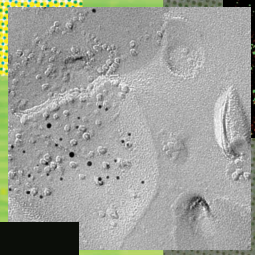
人の体はどのようなしくみになっているのでしょうか? とりわけ、人が“感じ”、“考え”、“行動する”ときに司令塔となる脳は、どのようなしくみでどのように働いているのでしょうか?

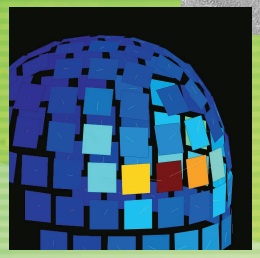
このような脳や人体に対する興味を人は昔から持ち続けてきました。しかし体の科学的な研究が始まったのは、それ程遠い過去のことではありません。

過去30年あまりの間に、体の設計図である遺伝情報や、体を作り上げる様々な分子の研究が爆発的に進み、人の脳や体のしくみと働きをかなり詳しく理解できるようになってきました。

生理学研究所は、このような人の体のしくみと働きを研究するための唯一の大学共同利用機関です。







NIPS
NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
生理学研究所

NIPS
NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES

大学共同利用機関法人 **自然科学研究機構**

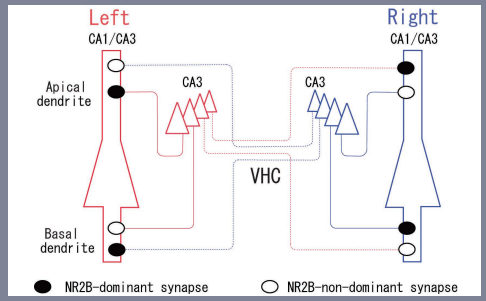
生理学研究所

生理学研究所は、全国で16ある大学共同利用機関の1つです。大学共同利用機関とは、「大学における学術研究の発展等に資するために設置される大学の共同利用の研究所」（国立大学法人法）です。生理学研究所では、全国の大学等の研究者と協力して、「ヒトの体のしくみと働き」について最先端の研究を行っています。

共同研究

生理学研究所は大学共同利用機関として、いろいろな機能を果たしています。その一つは共同研究です。全国の大学の研究者と年間60-70件の共同研究を行ない、多くの研究成果が報告されています。

ヒトの脳ではことばの機能など左右差のあることが知られていますが、どのような分子メカニズムで左右差が生じているのかはわかっていません。記憶の形成に重要な働きをする海馬で、NMDA受容体という蛋白分子の分布に左右差があることが、マウスをもちいた九州大学との共同研究で明らかになりました。

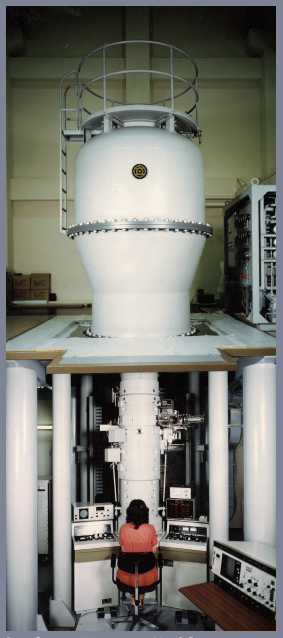


赤外線を用いると乳幼児の脳活動を計測することができます。中央大学との共同研究で、乳幼児がどのようにヒトの顔を認識しているのか、その発達過程が明らかになりました。

共同利用研究

生理学研究所には大型装置があり、全国の研究者の共同利用に供されています。

超高圧電子顕微鏡は、普通の電子顕微鏡では観察できないような厚みのある標本を観察するための装置で、生物系の超高圧電子顕微鏡としてはわが国では唯一です。

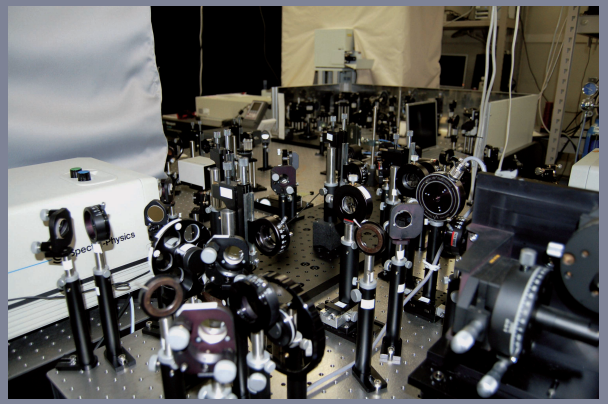


超高圧電子顕微鏡

磁気共鳴画像装置（MRI）

脳磁計（MEG）

生理学研究所では、ヒトの脳機能を計測する研究が盛んに行われています。主な装置としては脳磁計（MEG）と磁気共鳴画像装置（MRI）があります。これらの装置により、頭の外から脳の働きを知ることができます。長所の異なる2種類の装置を組み合わせて用いることにより、より複雑な脳の働きを知ることができます。



位相差電子顕微鏡や高機能多光子励起レーザー顕微鏡など、新しい機器の開発も行われており、これらの装置も共同研究に供されています。（P.8参照）

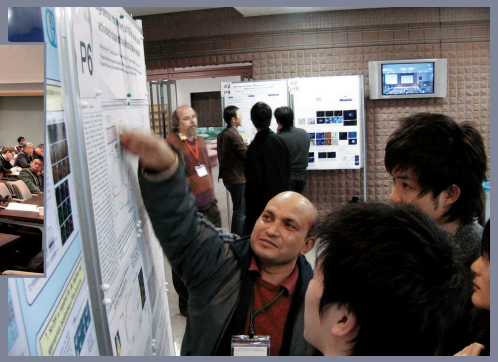
遺伝子改変モデル動物も作成され、共同研究に使われています。

研究会

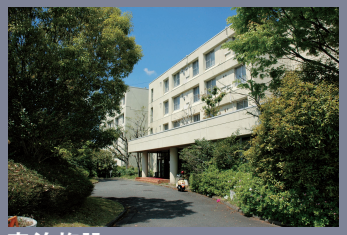
全国の大学の研究者が集まり、重要なトピックについて討論を行う生理学研究所研究会を、毎年20件以上開催しています。参加者数は、延べ1,400名程度に上ります。研究会は学会と異なり、比較的少人数で重要な研究課題について、時間を十分に取り徹底的に討論することが可能で、新しい研究分野の開拓や新たな研究グループの形成に貢献しています。例えば「神経グリア回路網」、「膜輸送複合体」、「細胞感覚」などの特定領域研究は、生理学研究所研究会から発展していったものです。

国際シンポジウム

最先端の研究を行っている海外や国内の研究者や若手研究者を招聘し、国際シンポジウムを開催しています。2006年度には、それぞれ「局所神経回路」、「唾液腺」、「膜電位センサー」に関する3つの国際シンポジウムが開催されました。中でも「膜電位センサー」のシンポジウムは、岡村教授らによって発見された“電位センサーを持ち、電位により活性が調節される新奇の酵素”の発見に触発されたものです。



会議施設として岡崎コンファレンスセンターがある他に、来訪する研究者のために宿泊施設が備わっています。



宿泊施設

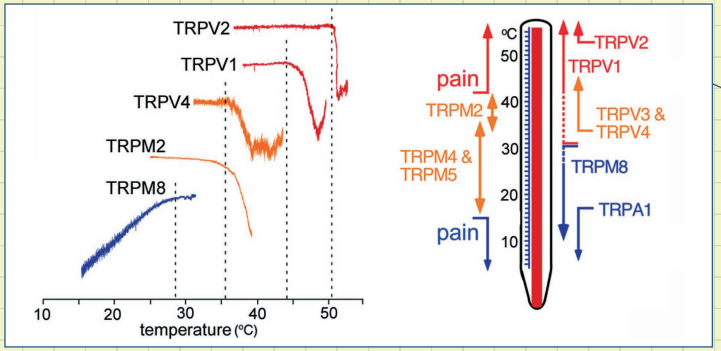
岡崎コンファレンスセンター

大学共同利用機関として研究の中核的拠点の役割を果たすため、生理学研究所では「ヒトの体のしくみと働き」に関する様々な最先端の研究が行われています。研究内容は、大きく2つに分けることができます。ひとつは、バイオ分子センサーのしくみと働きを調べることによって、分子のレベルからヒトの体に迫ろうというものです。

【バイオ分子センサー】

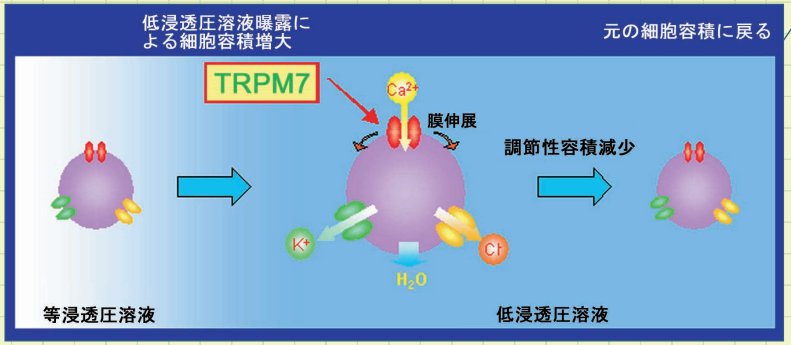
体の基本単位である細胞には、バイオ分子センサーと呼ばれる様々なタンパク分子が備わっており、これらにより生物は周囲の温度や圧力など外界の様子を常にモニターしています。バイオ分子センサーは、電位や温度、機械刺激などの物理刺激だけでなく、味やにおいなどの化学物質刺激も感知します。細胞膜にありイオンの通り道となるチャネルもバイオ分子センサーのなかまです。

温度センサー



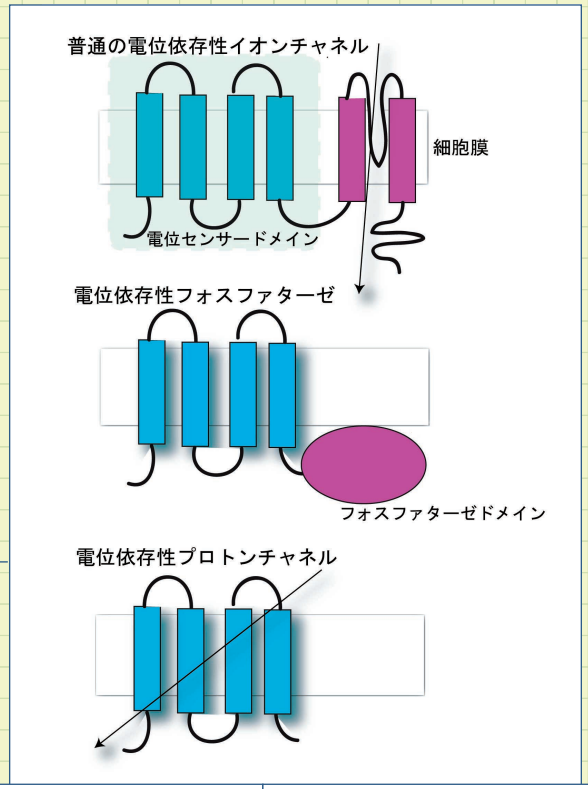
温度感受性TRPチャネルは、5℃以下の低温から50℃越える高温まで広範な温度を感じて開きます。

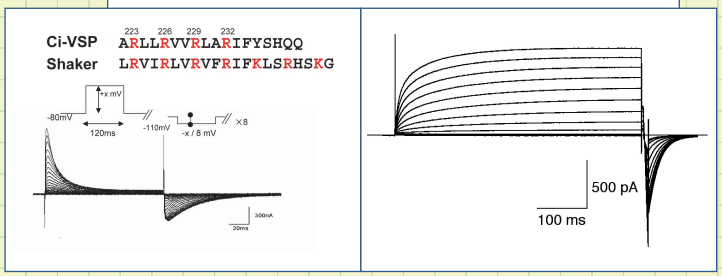
メカノセンサー



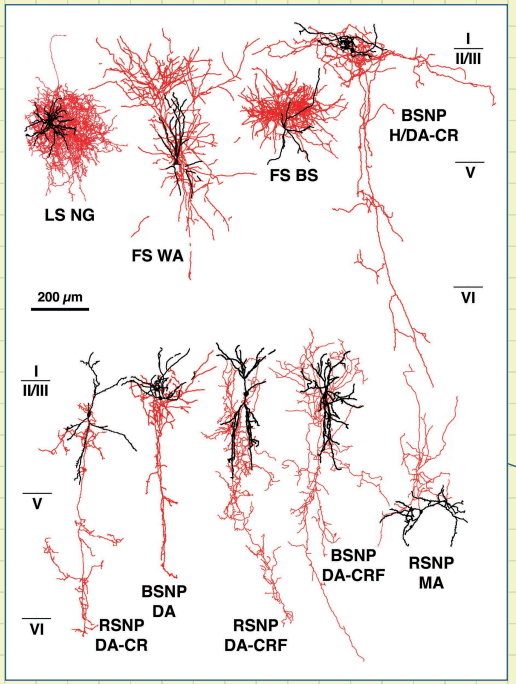
メカノセンサーチャネルは、細胞容積増大や接触などの機械刺激を感知して情報を伝えます。

電位センサー

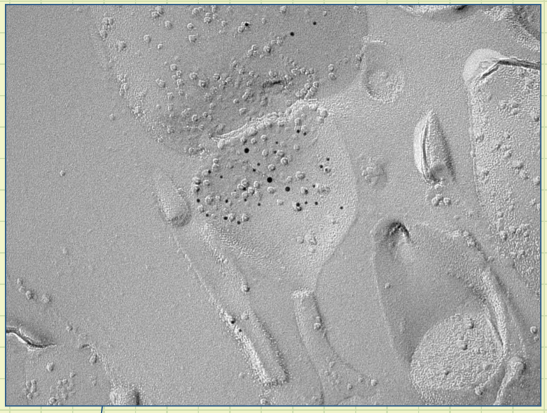




電位センサータンパクは、電位を感じる部分（電位センサードメイン）がチャネル孔や酵素と結合することによって電位情報を多彩に変換します。

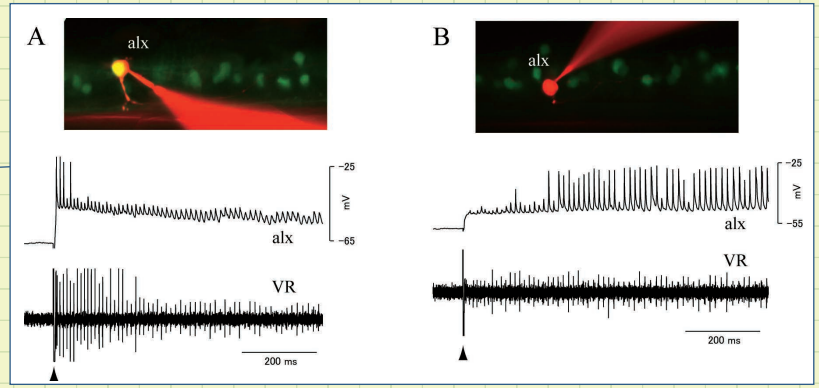


神経細胞には興奮性と抑制性の神経細胞があり、これらが組み合わさることにより、複雑な機能が生じます。大脳皮質の抑制性神経細胞は、形態的・機能的に、多様なタイプに分類されます（黒は樹状突起（入力側）、赤は軸索（出力側））。

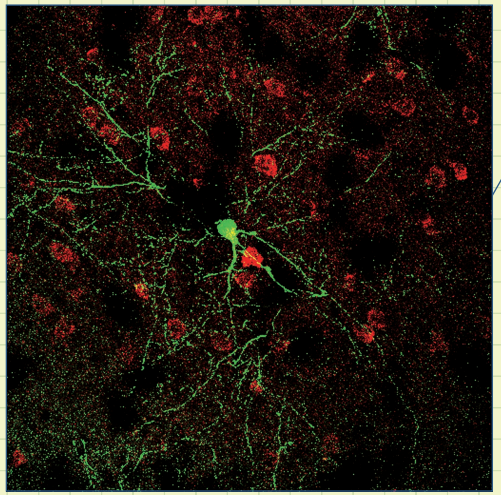


神経細胞の間を機能的に結ぶシナプスは、脳機能研究の主要なターゲットです。凍結割断レプリカ免疫標識電子顕微鏡法により、シナプスにおけるチャネルタンパク分子などの分布を観察することができます。ラット海馬シナプス後部の NMDA 受容体とAMPA 受容体が、それぞれ、大・小の金コロイド粒子によって標識されています。

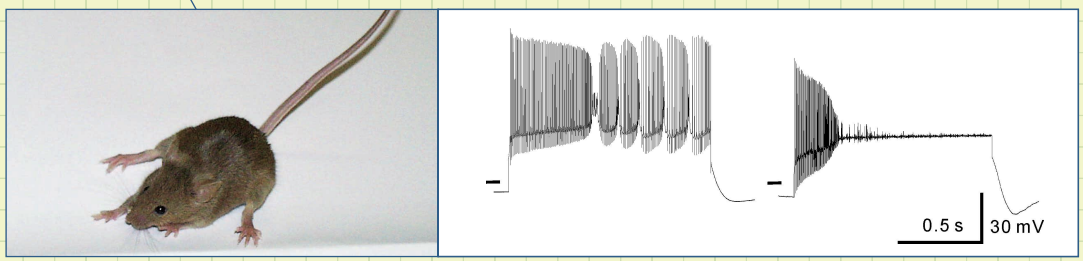
ゼブラフィッシュは体が小さくほとんど透明であるため、行動中の神経細胞の活動を観察できます。脊髄の運動神経細胞の形態、発火パターン、出力の記録。Aは、逃避行動開始時に発火する神経細胞、B は、通常の遊泳行動で発火する神経細胞。形態・発火パターンが違います。



分子・細胞から脳へ



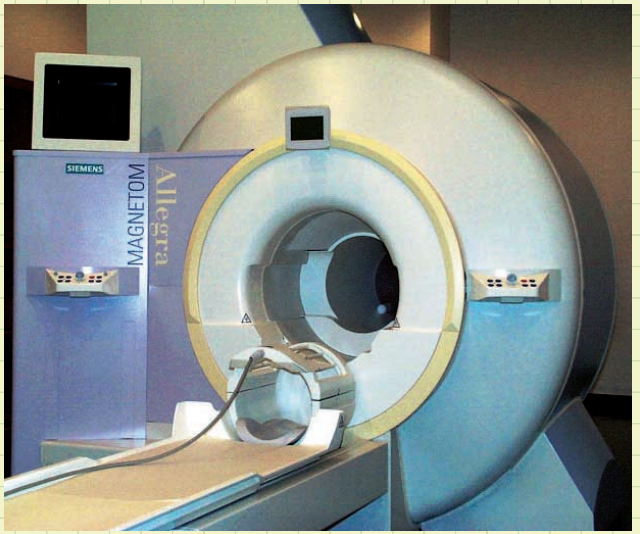
複雑な形の脳は、多数の転写因子が時間的・空間的に秩序正しく作用することにより作られます。転写因子と蛍光色素タンパクを用いて神経細胞の分化を追うことができます。図ではOlig2発現細胞（緑色）が抑制性神経細胞（赤色）に分化。緑色＋赤色で黄色く見えています。



電位依存性カルシウムチャネルα1Aサブユニット遺伝子の点変異により生じた小脳失調症マウス（rolling マウス Nagoya ）。小脳プルキンエ細胞の活動電位発火は、正常マウスではバースト状の発火パターンを示しますが（記録図 左）が、rolling マウスではバースト状の発火が途絶えてしまいます（記録図 右）。

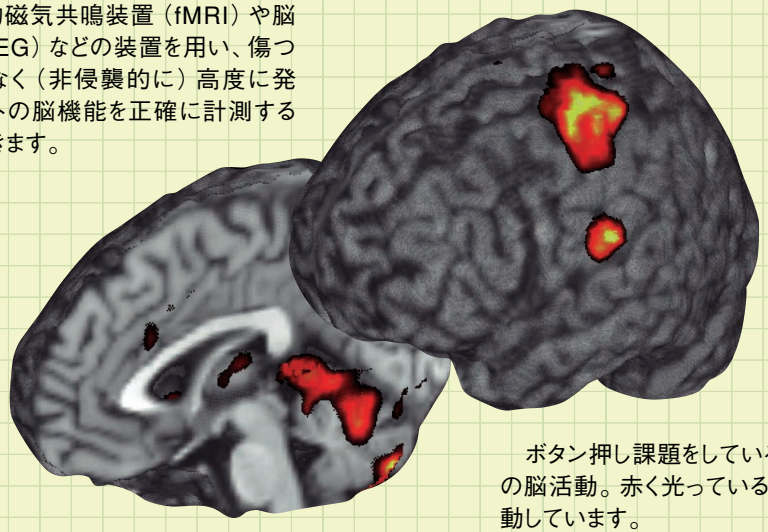
【見て聴いて、行動する脳】

もうひとつの大きな研究の柱は、脳のしくみと働きに関する研究です。
私たちヒトを含め生物は、常に見たり聴いたりして外界の情報を認識し、それをもとに判断し、最終的に最適な行動を選んでいます。このような脳のしくみを、ヒトや実験動物を使って調べています。また、このような脳の部位が損傷を受けると、外界の認識や運動・行動が著しく障害されます。その障害のメカニズムや、治療法についても研究を行っています。

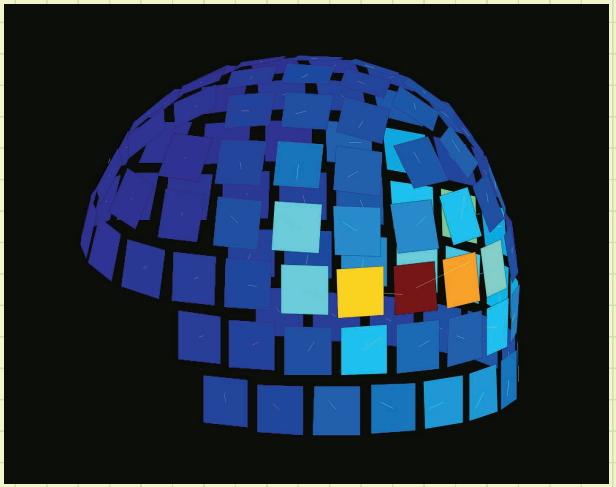


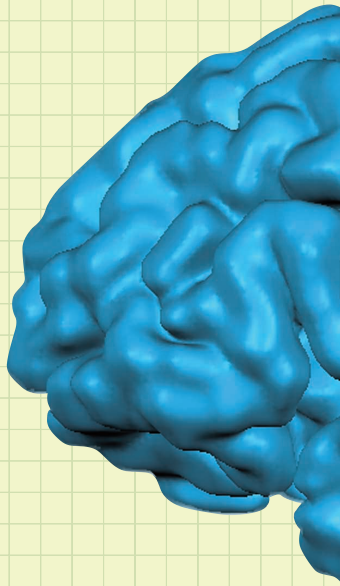
fMRIは、強力な磁場を利用して脳の血流を計り、脳のどこが活動しているかを調べることができます。

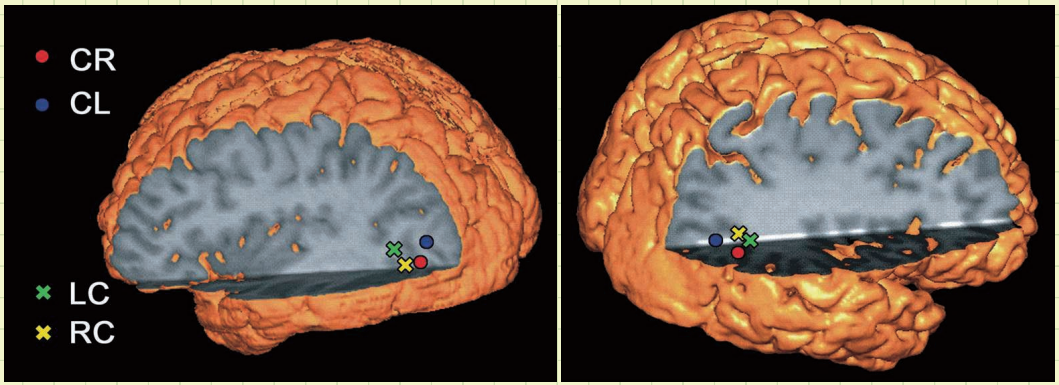
機能的磁気共鳴装置（fMRI）や脳磁計（MEG）などの装置を用い、傷つけることなく（非侵襲的に）高度に発達したヒトの脳機能を正確に計測することができます。



ボタン押し課題をしている際のヒトの脳活動。赤く光っている部分が活動しています。

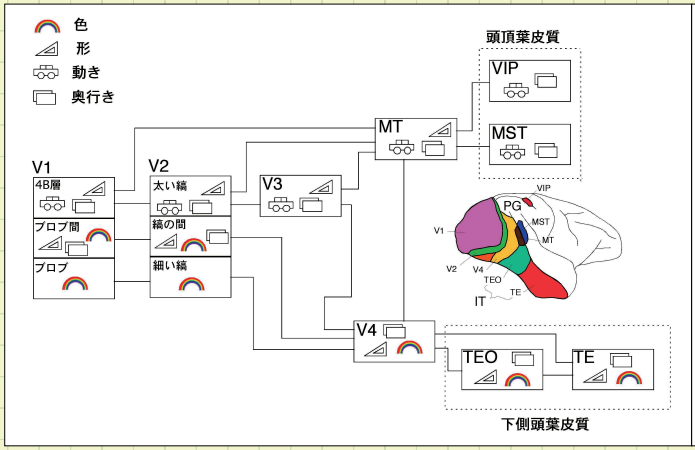


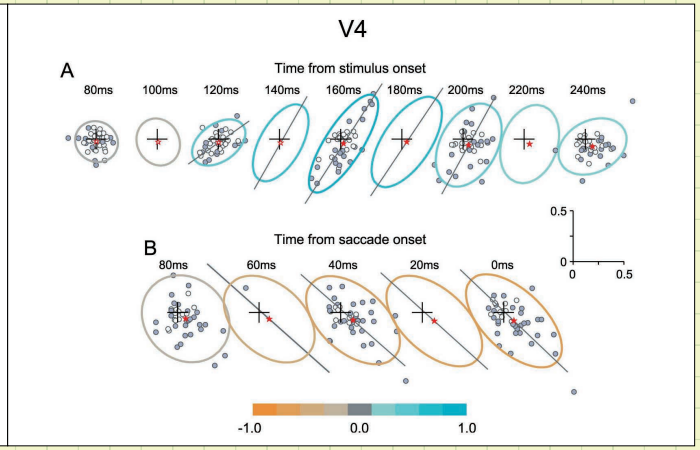




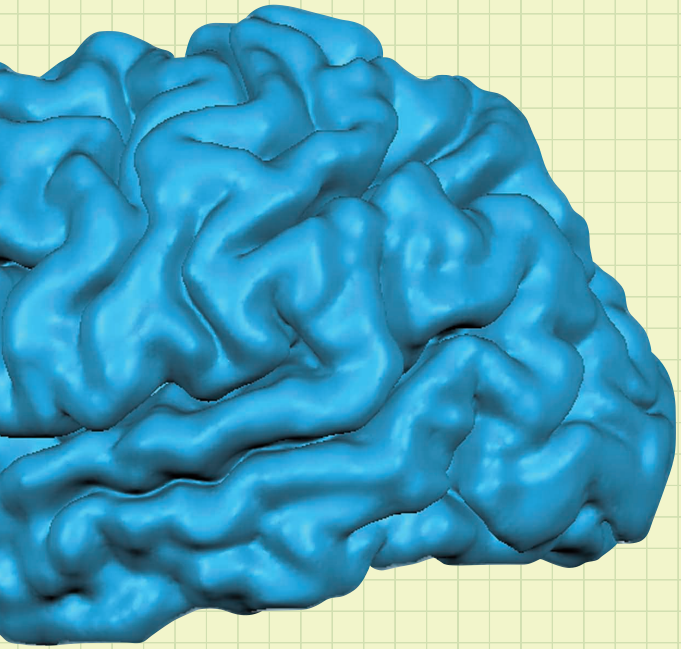
他人の視線の動きを認知する時に活動するヒトの脳部位を示しています。

MEGは、脳が発生する微弱な磁場を計測し、ヒトの脳の働きの時間変化を調べることができます。脳磁場を検知するためのセンサーは、頭全体を覆うように配置されています 。



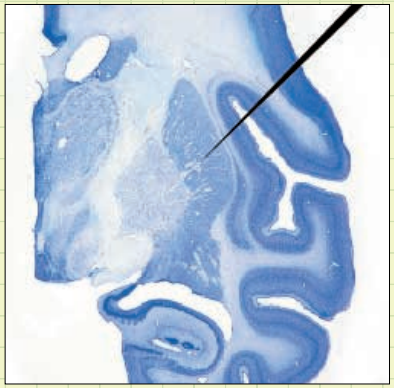


実験動物の脳から神経活動を直接記録することにより、外界の物の形や色を見て認知するメカニズムを調べることができます。視覚情報は、脳の異なる場所で順に色や形の情報に分解され処理されます。左図は、V1、V2、V3、V4、MTなどの部位で、色、形、動き、奥行きのいずれの情報が処理されているかを示しています。右図は、V4の神経細胞集団が、シーンの中から物を探す時にどのように活動するかを示した図です。このような解析から、ヒトの高度な脳機能の基礎となる神経細胞集団の活動が明らかになってきています。

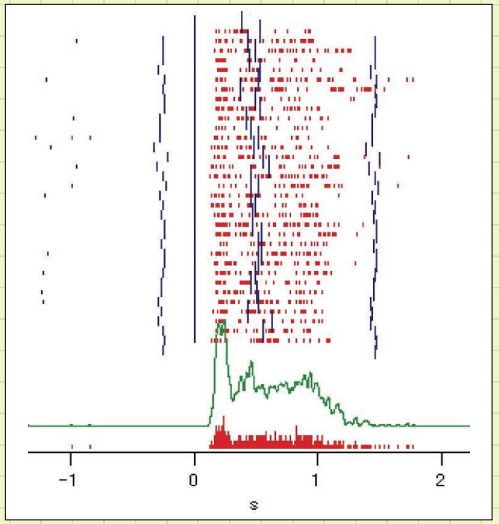


MRIから3次元再構成されたヒト脳

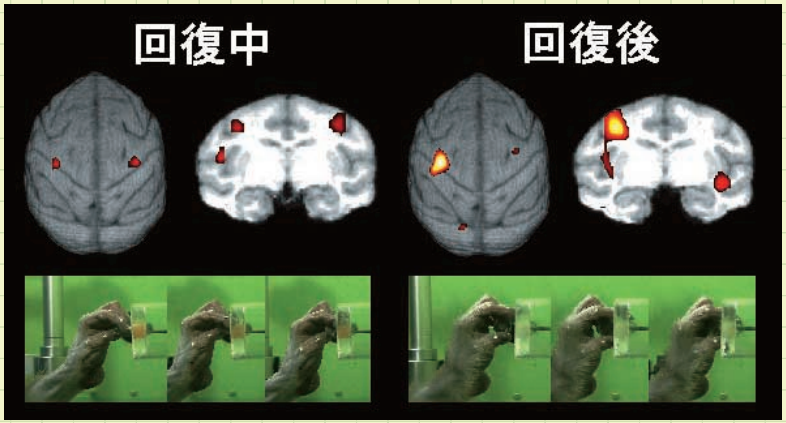
MRI装置を用いることにより、生きたままヒトの脳の立体像を観察することができます。



電極を用いて、実験動物の脳から神経活動を直接記録することにより、脳機能のしくみを詳細に調べることができます。



手を用いた運動を行う際、大脳基底核と呼ばれる脳部位の神経細胞が活動している様子を示しています（赤い点が、神経細胞の1回の興奮を示しています）。また、パーキンソン病やジストニアなどの神経疾患のモデル動物から神経活動を記録することにより、このような病気の症状が起こるしくみを理解することが出来ます。

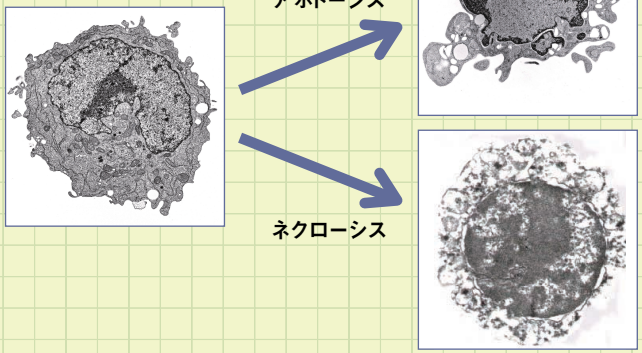


実験動物の脊髄に損傷を与え、回復過程やそのメカニズムを研究しています。このような研究は、ヒトの脊髄損傷の治療につながります。

体のしくみとはたらきの研究は、疾病の理解に貢献しています。

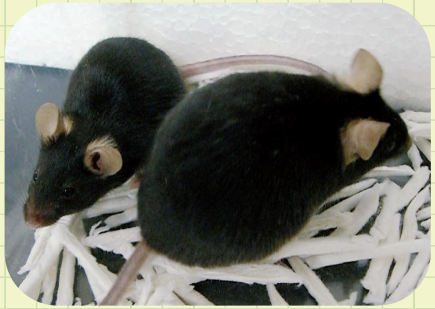
細胞死

細胞が死ぬ細胞死には2つのパターンがあります。アポトーシスは計画的な細胞の処理に用いられる方法で、まず細胞が縮小化し、次いで核が分断化し、アポトーシス小体が形成されます。一方、ネクローシスは細胞が大きくなって破裂するもので、細胞に急激な異常が生じた場合に起こります。細胞死の研究は、いろいろな病態の理解に貢献しています。



病態の理解を目指して

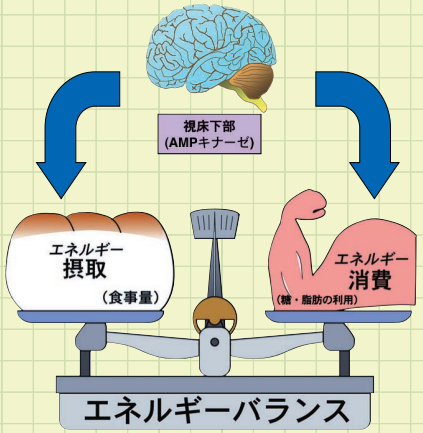
脳と肥満



左：正常マウス、右：肥満マウス

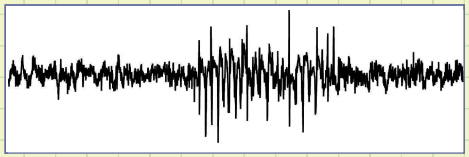
脳は知覚・運動に係わるだけでなく、体の恒常性の維持にも中心的な役割を果たしています。視床下部はそのような恒常性維持のための機能が集中している部位です。

視床下部は、エネルギーの摂取と消費のバランスを保っています。視床下部に障害を与えると、摂食を続け肥満マウスとなってしまいます。

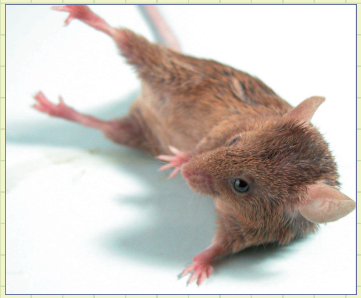


ジストニア・てんかん

神経疾患には、原因や病態が不明なものが少なくありません。ジストニアもその一つで、筋肉の持続的収縮がおこり、スムーズな運動が困難になります。ジストニア症状を示すマウスを調べ、このような病気の症状が起こるしくみを研究することができます。



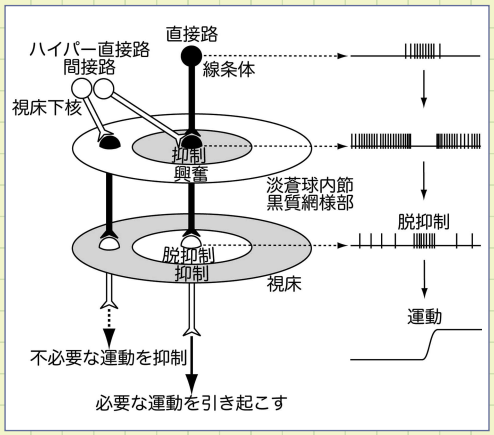
てんかん時の脳波



ジストニアモデルマウス

てんかんの研究にもモデルマウスが用いられています。

パーキンソン病



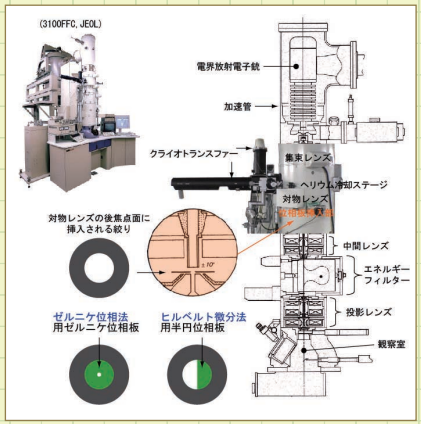
パーキンソン病は運動機能を調節する大脳基底核の病変により生じる疾患です。神経疾患の中でも患者数の多い疾患ですが、原因は不明です。近年、薬物治療で十分にコントロールできない場合に、脳深部刺激療法（DBS）が用いられていますが、何故効果があるのかはわかっていません。

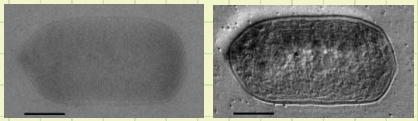
人為的にパーキンソン病を発症させた動物を用いて、パーキンソン病の病態や、DBSが効果を示すメカニズムを詳しく解析しています。

体のしくみとはたらきの研究の進歩のためには、新しい観察法・測定方法の開発が不可欠です。生理学研究所でも様々な技術開発がおこなわれています。

イノベーション
～技術革新による科学への貢献～

位相差電子顕微鏡





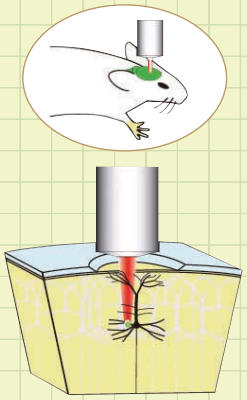
通常像　　位相像（ヒルベルト微分法）

電子顕微鏡は優れた空間解像度を持っています。しかし電子線はタンパクや細胞を透過してしまうため、観察には重金属による染色が必要でした。

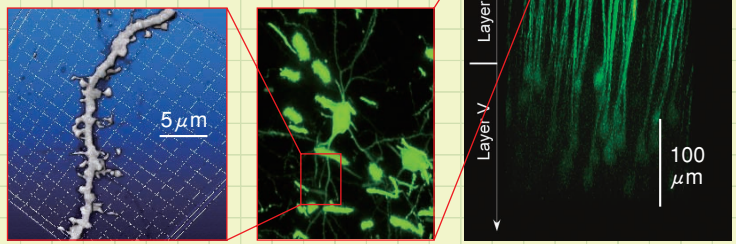
位相差を検出する位相差電子顕微鏡では、無染色のまま、これまで見えなかった“透明な”蛋白質や細胞内の構造物を観察することができます。

薄膜位相板を用いた位相差電子顕微鏡は2005年に完成しました。この開発により永山教授グループは文部科学大臣賞を受賞しました。

多光子顕微鏡

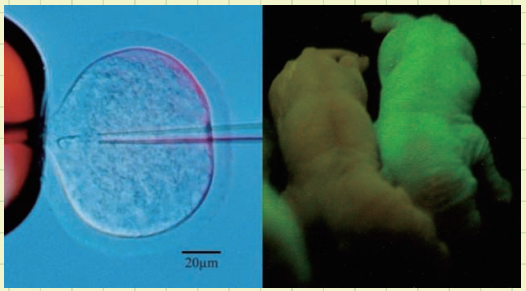


多光子励起レーザー顕微鏡は、通常の共焦点レーザー顕微鏡と比較し、フェムト秒超短パスルレーザーの操作など高度な技術が要求されますが、従来不可能であった生きた動物の臓器深部の微細な構造が見えるなど、いろいろな長所があります。また、数十～数百もの多数の神経細胞の活動を生体内で同時に観察することにより、脳の働きの理解が飛躍的に進歩することが期待されます。



緑色蛍光タンパク（GFP）を発現する“生きた”マウスの大脳皮質神経細胞。深部構造の細部まで観察できています。

ラット遺伝子改変技術の開発



遺伝子改変動物は、遺伝子やタンパクの働きを理解するために極めて有用な実験材料です。遺伝子改変動物としては、マウスが圧倒的に多く用いられています。これまで脳神経科学の実験にはラットが多く用いられてきたため、ラットの遺伝子改変技術の開発が望まれています。

精子頭部を利用した遺伝子導入法（左）と緑色蛍光タンパクを全身に発現するラット（右）。

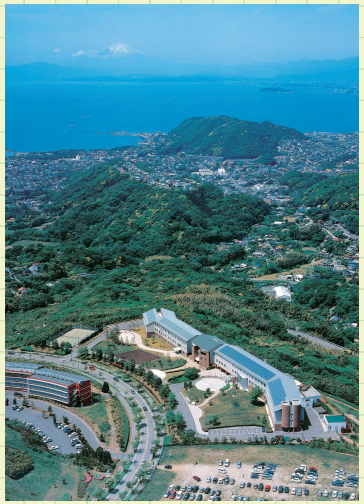
技術課

技術課は、生理学研究所の研究を支えるスペシャリストの集団です。共同利用に使用される脳イメージング装置・いろいろな顕微鏡などの稼働・保守、実験動物の飼育・管理、実験に使用される様々な機器・器具の作製、コンピュータ・ネットワークの管理、さらに独自の技術開発など、生理学研究所で世界第一線の研究が行えるように研究所の活動を支えています。

生理学研究所のミッションの一つには、将来の日本の科学を担う若手研究者の育成があげられます。

若手研究者育成

総合研究大学院大学

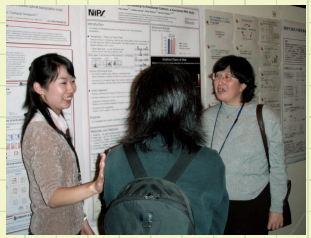


本部は神奈川県葉山町にあります。

総合研究大学院大学（総研大）は、大学共同利用機関を基盤機関とし、研究者養成を目的とする大学院大学です。生命科学研究科には、生理科学、基礎生物学、遺伝学の3専攻があります。

優れた設備と学生よりも教員が多いという恵まれた環境で、マンツーマン的な教育が行われています。

また生理学研究所では、多くの研究者が脳・神経に関する研究を行っており、生理学専攻は日本では他に類を見ない“神経科学専攻”の役割を果たしています。



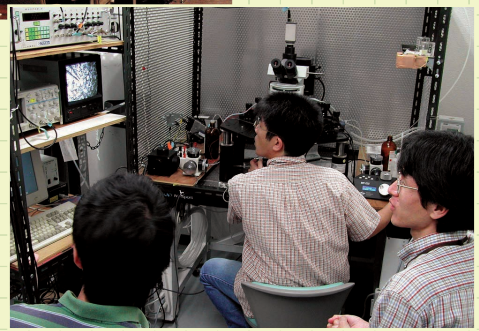
生命科学合同セミナーは、ほぼ毎年1回、生命科学研究科3専攻の学生、教員が一堂に会します。講演、ポスター発表などを行うとともに交流を深めます。

特別共同利用研究員

生理学研究所では、総研大の大学院生以外に、全国の大学の大学院生を特別共同利用研究員として受け入れています。

トレーニングコース

生理科学実験技術トレーニングコースは、毎年夏に開催されます。およそ150名の大学院生、博士研究員、大学教員、企業研究者が参加し、20近いコースに分かれて新しい技術の習得に励みます。



実際に最先端の研究に用いられている設備を用いて、第一線の研究者が大学院生や若手研究者に様々なノウハウを伝授しています。

キャリアパス

生理科学の研究者を育成し全国の大学・研究機関に人材を供給することは、生理学研究所の重要な役割です。生理学研究所では、研究費特別配分など若手研究者の支援に力を入れています。

生理学研究所では、研究教育職員に任期制を課すとともに内部昇進を原則的に禁止し、高い人事流動性を保っています。過去10年間に生理学研究所より教授・部長クラス19名、准教授・講師クラス42名、助教クラス31名の転出がありました。

生理学研究所は研究者コミュニティの拠点です。今後、全国の教員や一般市民に向けての情報発信を強化して行きます。

コミュニティとのつながり

日米科学技術協力「脳研究」分野

日米科学技術協力事業「脳研究」分野は2000年度に開始されました。日本側は生理学研究所、米国側は国立保健研究所（NIH）傘下の神経疾患卒中研究所（NINDS）が担当機関となっています。事業としては、(1) 若手研究者の派遣、(2) グループ共同研究、(3) 日米情報交換セミナー、を全国公募を通して行っています。

調印式の様子

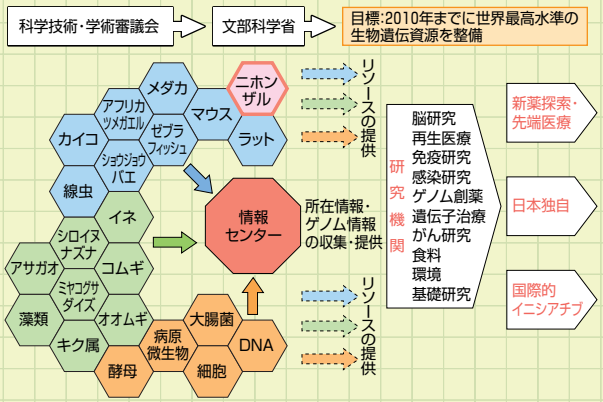
国際研究連携

生理学研究所では、アメリカ、イギリス、スウェーデン、ドイツ、フランス、ウズベキスタン、中国、韓国、タイ、オーストラリア等の国々の研究者と共同研究を行っています。また客員教授、客員研究員として、常に外国人研究者が生理学研究所で研究を行っています。中国、韓国、インド、タイなどアジアを中心とした国々からの大学院生が学んでいます。

ウズベキスタン国立大学と自然科学研究機構との学術協定調印。

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

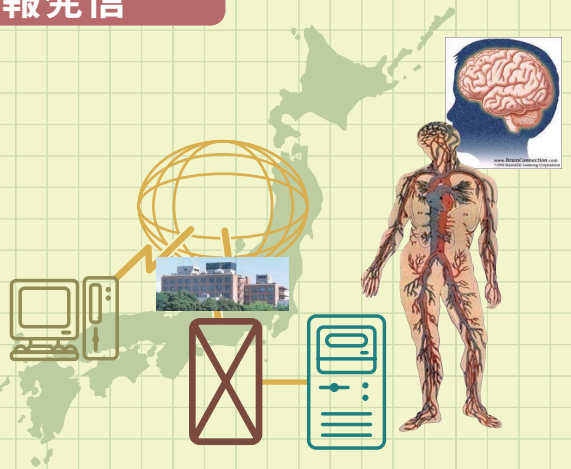
ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP) は、ライフサイエンスの研究に広く用いられる実験材料としての バイオリソースのうち、国が特に重要と認めたものについて、体系的な収集・保存・供給体制を整備することを目的とした国家プロジェクトです。ニホンザルはその一つに取り上げられています。



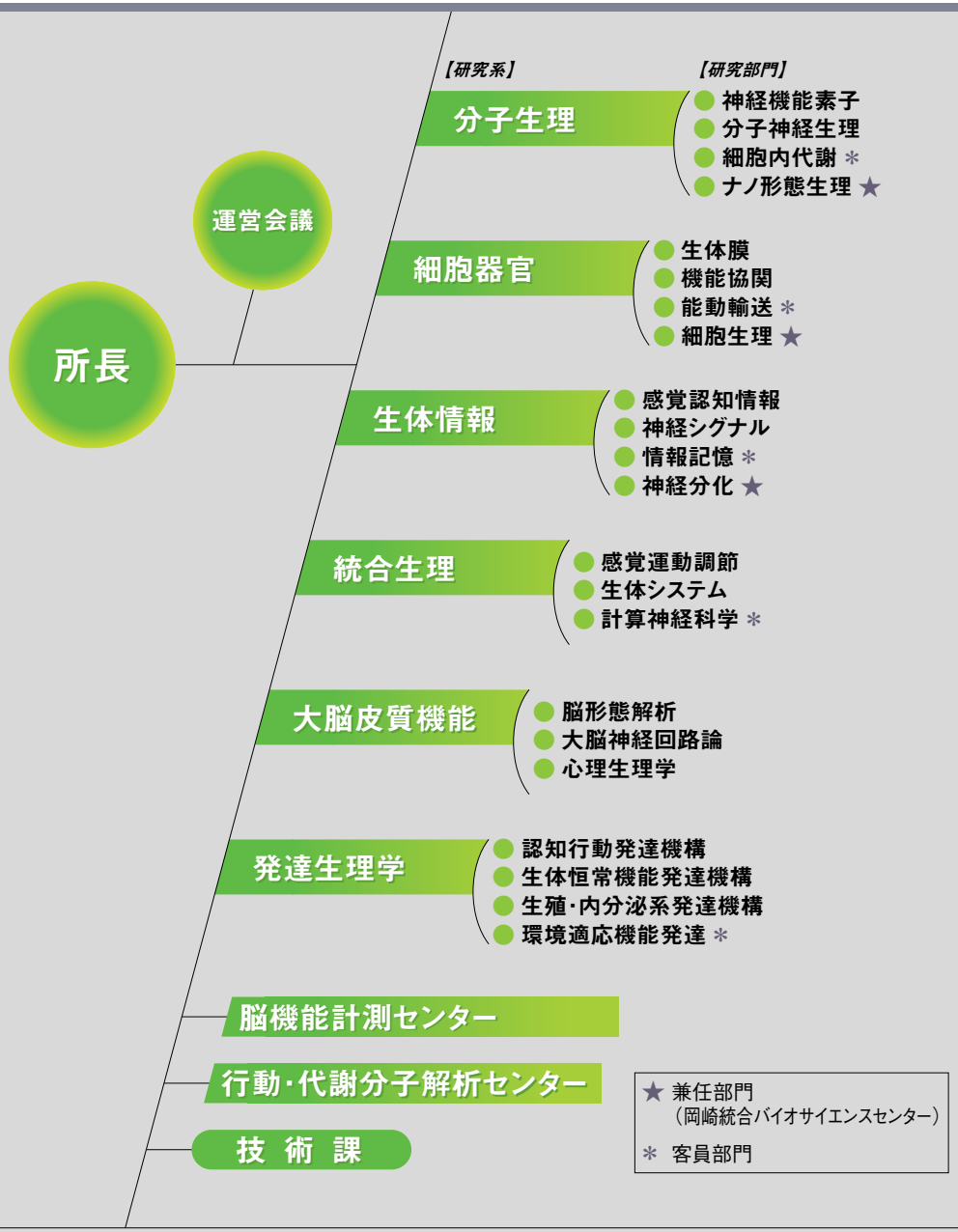
複雑なタスクの学習・記憶や手指の器用な運動のコントロールなどといった高次脳機能は、人間やサルなど霊長類に特有なものです。高次脳機能の研究に、ニホンザルは欠かせない実験動物です。

情報発信

生理学研究所は研究者コミュニティの中心として、研究会、国際シンポジウムなどを開催して情報の発信を行ってきました。今後ホームページの強化を図ると共に、実験プロトコール、デバイス設計図など、研究に有用なデータをデータベース化し順次公開していきます。



初等中等教育における人体生理学教育をサポートするサイエンス・パートナーシップのために、教材作製や教員を対象とするサマースクール開催など、支援プラットフォームを提供していきます。



明大寺地区（生理学研究所実験棟）

山手地区：岡崎統合バイオサイエンスセンターに加えて、生理学研究所、基礎生物学研究所、分子科学研究所の研究部門、動物実験センター等がある。

大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
生理学研究所

〒444-8585　岡崎市明大寺町字西郷中38番地
tel 0564-55-7700　fax 0564-52-7913
http://www.nips.ac.jp/

PRINTED WITH SOY INK
R100 本紙に古紙配合率100%再生紙を使用しています。