

生理学研究所の 点検評価と将来計画

2017年度

第25号



目 次

巻頭言	1
第 I 部 生理学研究所の現状と将来計画	3
1 生理学研究所の現状ならびに将来計画	5
2 岡崎統合バイオサイエンスセンター	20
3 新分野創成センター	22
4 研究力強化戦略室	25
5 研究連携センター	26
6 中期計画・年度計画・評価	28
7 共同研究・共同利用研究	30
8 先端バイオイメージング支援	36
9 機構内研究連携	38
10 国内研究連携	41
11 国際研究連携	43
12 大学院教育・若手研究者育成	49
13 技術課	54
14 労働安全衛生	57
15 研究に関わる倫理	59
16 男女共同参画	63
17 基盤整備	65
18 環境に関わる問題	70
19 情報セキュリティに関する取り組み	71
20 動物実験関連	72
21 知的財産	78
22 生理科学実験技術トレーニングコース	79
23 広報活動・社会との連携	81

24	生理学研究所 一般公開	84
25	日米科学技術協力事業「脳研究」分野	86
26	ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」	88
27	脳科学研究戦略推進プログラム	89
28	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（革新脳）	91
29	革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)	92
30	革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)	94
31	科学研究費助成事業 新学術領域研究	95
第 II 部 研究所全体の活動に関する国際評価		99
1	国際評価の目的	101
2	Professor Gary Housley (University of New South Wales, Australia) による評価	103
第 III 部 所外専門委員による研究部門外部評価		108
1	分子細胞生理研究領域 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価	111
2	生体機能調節研究領域 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価	117
3	生体機能調節研究領域 心循環シグナル研究部門 (西田基宏教授) の評価	123
第 IV 部 世界における各研究分野の最近の進展、動向		131
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズム	133
2	生体恒常性機能維持機構	136
3	脳神経系情報処理機構の解明	139
4	サル認知行動機能の解明	141
5	ヒト認知行動機構の解明	144
6	4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	147
7	遺伝子改変動物技術の開発	148
第 V 部 研究部門・センター等の本年度の研究活動		151
1	分子細胞生理研究領域	153

2	生体機能調節研究領域	158
3	基盤神経科学研究領域	163
4	システム脳科学研究領域	168
5	脳機能計測・支援センター	175
6	行動・代謝分子解析センター	177
第 VI 部 業績リスト		179
1	分子細胞生理研究領域	181
2	生体機能調節研究領域	183
3	基盤神経科学研究領域	187
4	システム脳科学研究領域	189
5	研究連携センター	193
6	脳機能計測・支援センター	193
7	行動・代謝分子解析センター	195
第 VII 部 資料：研究、広報など		197
1	共同研究および共同利用による顕著な業績	199
2	シンポジウム等	206
3	国際共同研究による顕著な業績	218
4	海外の学会等への招待講演	220
5	動物実験関連成果報告	221
6	発明出願状況	224
7	受賞等	225
8	2017 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート	226
9	広報活動、アウトリーチ活動	229
10	生理学研究所一般公開 2017	233
第 VIII 部 資料：規則、評価結果など		235
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	237

2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の第2期中期計画期間の業務に関する評価結果	239
3	第2期中期計画期間の生理学研究所現況調査表（研究）	254
4	第2期中期計画期間の生理学研究所の研究に関する現況分析結果	260
5	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成28年度に係る業務実績の評価結果	265
6	大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画（平成29年度）抜粋	271

巻 頭 言

今年度（2017年度）の「生理学研究所の点検評価と将来計画」が完成しました。この点検評価書は、今回で第25巻となりますが、もともとは研究所は自己点検を行うべきだ、ということで始まったものです。その後、2004年の法人化を経て、この点検評価書は、研究所での研究・その他の業務、それらに関わる課題と課題への提言などをまとめ、研究所の計画立案および評価報告書作成等のための資料として用いられるようになってきています。編集方針として、よい部分だけを記載するのではなく、問題点を含めて出来る限り実態を反映するように心がけています。

大学共同利用機関として、生理学研究所には3つの主要ミッションがあります。第1は、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は、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利用・共同研究を推進し、全国的なネットワークを形成すること、そして第3は、学際性・国際性を具えた若手研究者を育成することです。主要ミッション自体は変わりませんが、それに対する方策は毎年アップデートしていくことが必要であり、その内容についてもできるだけ記載するようにしました。方向性や対応策などに関してのご助言をいただければありがたいです。

2017年度は第3期中期目標・中期計画の2年目にあたり、また小森彰夫機構長が就任されて2年目のとしてもありました。機構長のリーダーシップのもとに、分野融合研究の促進等いろいろな事業・試みがなされています。また機構・研究所の運営をしていく上で、広報・情報発信、国際化、男女共同参画推進、不正行為防止、情報セキュリティ確保、リスクマネジメント体制の整備等、様々な重要項目があります。これらを適正に管理していくためには、かなりのリソースを割く必要がありますが、「生理学研究所の点検評価と将来計画」をまとめることによって、諸課題に関する意識の共有を図り、より効率的な対処ができると考えています。ただ自然科学研究機構の基本的方針は、あくまでもボトムアップ的学術研究を着実に推進するということにあり、生理学研究所としてもその基本的方針を守って活動していく考えです。

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、お願い申し上げます次第です。

2018年3月 生理学研究所長 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

2017年度は井本敬二現所長の2期目(2年間)がスタートし、通算5年目にあたる。第3期の中期目標・中期計画を着実に達成するために、これまでの生理学研究所の研究および共同研究体制を維持しつつ、徐々に新たな体制の取り組みを作り上げつつある年であった。国内の研究環境に関しては、わが国における学術研究のあり方が議論される一方で、大学改革の波が押し寄せ、大学共同利用機関についてもそのあり方の審議が進みつつある。自然科学研究機構岡崎地区においても、岡崎統合バイオサイエンスセンターが今年度で終了し、次年度から組織的には自然科学研究機構に直属する生命創成探究センターが発足する。

生理学研究所においても、前年度の小松英彦教授(玉川大学に転出)に引き続き、長年にわたり研究および運営を牽引してこられた池中一裕教授が今年度末に定年退職されるなど、今後世代交代が加速する予定である。また、計算論的脳科学を推進する北城圭一氏(理化学研究所)を新たに教授として選出(着任は2018年度予定)するなど新しい研究戦略の展開を図りつつある。一方で、労働契約法の改正による、いわゆる「5年ルール」問題により、事務支援員を中心に契約の変

更を余儀なくされる場合もみられ、今後、技術支援員や非常勤研究員の働き方が問われ始めた年であった。

1.1 生理学研究所の現況の概要

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(図1)。

生理学研究所では2013年4月から井本敬二が所長として就任し、今年度は第2期初年度、通算5年目を迎えた。国内外の研究分野の急速な融合発展に対応するため、研究動向調査に基づき、前年度に生理学研究所組織体制を、研究系・支援センター体制から、研究領域・支援センター体制に組織改編し、所長のもと、研究力強化戦略室、4研究領域・4支援センター、および技術課の新たな体制でスタートした(組織図:図2)。

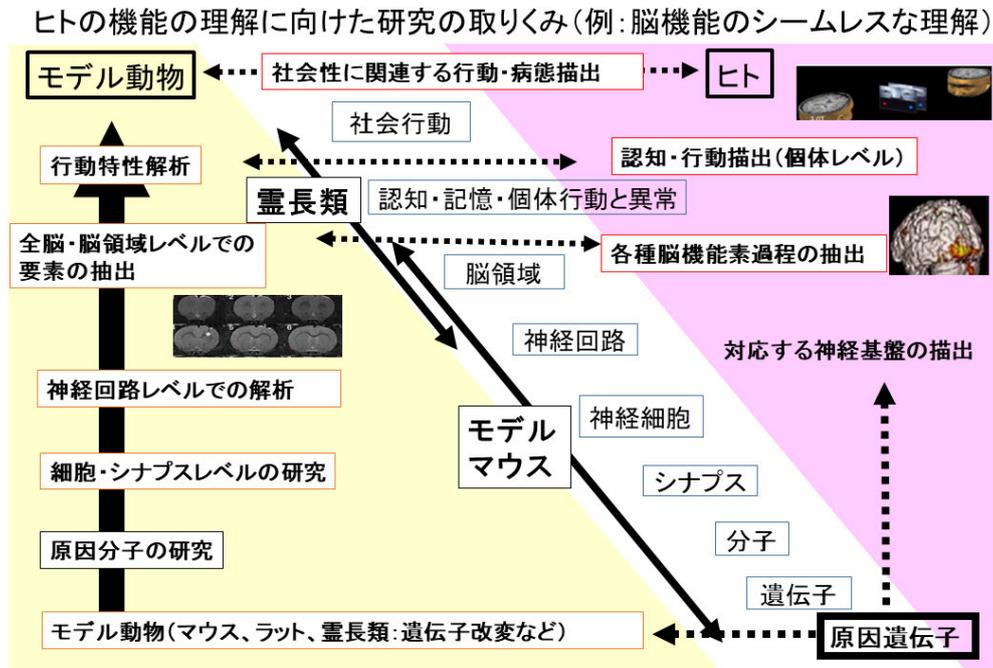


図1 生理学研究所の第3期中期目標・中期計画の概要「ヒトの脳とカラダの統合的理解へ」

生理学研究所では、共同研究・共同利用を推進するとともに、研究所として他機関と協力して様々な事業の推進を行っている。新学術領域研究・学術研究支援基盤形成事業に生理学研究所・基礎生物学研究所が中核機関として応募・採択された「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」が2年目を迎えた。超高磁場MRI双方向型連携研究ネットワークを中核機関として推進している。また、2013年度から生理学研究所がサテライト拠点として参画している「革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)」(中核拠点:広島大学)も5年目を迎えた。大阪大学を中核機関とする「超顕微科学研究拠点事業」にも2016年度から参画している。長年、生理学研究所が中核機関として推進してきた「ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)ニホンザル」は、2017年度から中核機関を京都大学霊長類研究所に移し、生理学研究所は分担機関として引き続き参画することになった。機関として各種事業に参画することは研究領域を広げるとともに、生理研の財政的な面からも必要になることが予想される。

生理学研究所の目標・使命と今後の運営方針(2007年7月にまとめられ、2009年と2011年改訂)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。所長のリーダーシップのもと、最終目標はヒトの理解であることを掲げ、生理学および脳科学を中心にわ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: 生理学研究所は総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻の担当や、トレーニングコースや各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給すること、更には人体の働き(機能)とその仕組み(機構:メカニズム)についての学術情報発信活動や初等・中等教育パートナー活動によって、未来の若手研究者の育成に貢献することを第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構築する。

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。2017度は1名の研究教育職員が新たなポジションへ異動した。また、自然科学研究機構・機構長のリーダーシップにより各研究所1名の女性研究教育職員の公募を行い、生理学研究所においては、新たに1名の特任准教授の選出を行った(着任は2018年度の予定)。

1.2 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たしている。生理学研究所の科学研究費助成事業(科研費)採択率(新規)は33%(応募99件、採択33件)であった。採択率は上位30位台である。分野別(採択数)では、生理学一般では1位、神経生理学・神経科学では4位、疼痛学では4位、基盤・社会脳科学では5位であった。大学と比較し研究者数の規模が少ないことと考慮すると質の高い研究を行っていることが伺える。

生理学研究所研究組織体制
2017年度

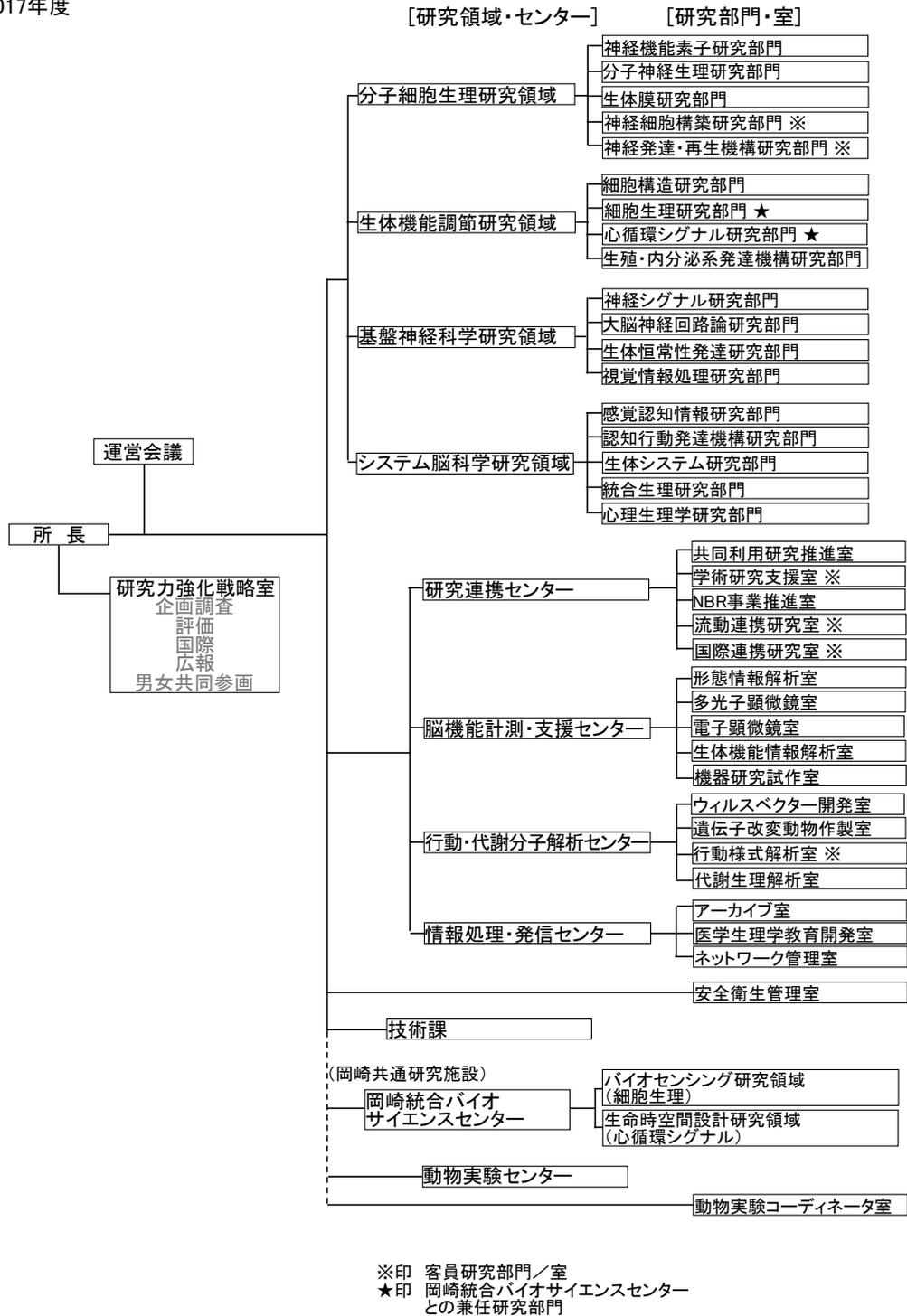


図 2 生理学研究所の組織図

生理学研究所は、第2期中期計画期間評価の現況分析結果において、研究活動の状況で「期待される水準を大きく上回る」、研究成果の状況で「期待される水準を上回る」、質の工場度で「高い質を維持している」の評価を得ている（第VIII章 pp. 260~264 参照）。

2017年度に在籍している専任教授14名のうち12名は何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、またバイオ分子の研究に携わる教授が8名であり、この2つを主軸にして研究が進行している。また、客員教授1名は生理学研究所内に研究スペースを確保し、生理学研究所内での共同研究を推進している。

生理学研究所はこれまで多くの研究者がグループ研究の中核として、数々の特定領域研究などの代表研究者として参画してきた。現在も新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」（代表：池田一裕教授 2013-2017年度）、「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」（代表：南部篤教授 2015-2019年度）、「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」（代表：富永真琴教授 2015-2019年度）を中核的に推進し、これらの研究分野の形成・発展に貢献している。また、科学技術振興機構や日本医療研究開発機構が設定する大型研究の代表者として、これまでも多くのトップダウンプロジェクトに参画してきた。また、2013年度から革新的イノベーション創出プログラム（COI STREAM）の「精神的価値が成長する感性イノベーション拠点」（中核拠点：広島大学・マツダ株式会社）のサテライト機関（代表 井本敬二所長、ヒトおよび霊長類を研究対象とする4部門が参画）として参画している。

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、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2個体の脳活動の同時計測が可能な連動する2台の3T高磁場磁気共鳴画像装置（dual fMRI）などを保有している。特に、2012（平成24）年度の補正予算で導入が許可され、2015年度から運用を開始した超高磁場（7 Tesla）MRIについては共同研究に提供されている唯一のものであり、脳科学を中心に新たな学術領域の開拓に貢献

している。また、今年度からフランス原子力庁（CEA）NeuroSpin 超高磁場MRI研究所の元所長・Denis Le Bihan 博士を国際連携研究室に外国人客員教授として招聘し、先駆的な学術研究の推進を開始した。ヒトの脳機能イメージング先端機器を多くの「共同利用実験」に供している（2016年度41件、2017年度41件公募採択）。

わが国における同機器の高度運用技術の構築と人材育成のため、「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」事業を概算要求・採択のもと、ヒト用の7 Tesla MRIを運用している国内5機関間の相互ネットワークの形成を推進している。一方で、これもで長年共同利用研究に使用してきたMRIの1台は老朽化のため、また修理備品の入手が困難であるため、今年度で稼働を停止する予定である。

第2には、表面から深い部分（1 mm程度まで）における生体内リアルタイム微小形態・細胞活動観察を可能とした2光子励起レーザー顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの装置と、生理学研究所自らが開発・改良した高度の研究技術の中核に、「一般共同研究」のおよび7つの「計画共同研究」を行っている。計画共同研究に関しては、学術動向調査に基づく研究者コミュニティのニーズに基づき、生理学研究所での実施可能な課題を順次新設・廃止を行っている。新たに2016年度に「生体超分子複合体の精製と質量分析による同定」を、2017年度に「膜機能タンパク質ダイナミックの解析」を新規設定し、2017年度は合わせて7課題（前記2課題、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・ラットの代謝生理機能解析；先端電子顕微鏡の医学・生物学応用；多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析；ウイルスベクターの作成・供与、および霊長類への遺伝子導入実験）の計画共同研究を実施した。「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」では、近年導入した数千枚の電子顕微鏡画像を自動的に撮影可能な電子顕微鏡装置（三次元走査電子顕微鏡（3D-SEM）；Zeiss社製Sigma およびMerlin）を導入し共同研究に供している。「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」では、遺伝子改変マウスに加えて、遺伝子改変ラットの提供を行っている。また、「ウイルスベクターの作成・供与、および霊長類への遺伝子導入実験」では、要請のあったウイルスベクターの作成と国内外の研究室への提供

を行っている。

第3には、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」*1を開催し、全国の若手研究者・大学院生・学部学生、および企業の研究者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。今年度は、16のコースを実施し、192名の応募があり、109名の参加があった。

また、脳科学研究へ新たに参画を希望する大学・企業の若手研究者を対象として、多種動物の脳解剖についての講義と実習、および実験技術の見学・講義を行う生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー*2を行っており、2017年度で第7回を迎える。

第4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年度と2012年度に5年間更新され、供給数を増加させる体制も整った。これまでに国内32研究機関に合計700頭を超えるニホンザルを供給してきた。近年、感染などに対するリスクマネジメントの重要性が浮上し、生理学研究所が運営により積極的に係わる必要性が認識された。本事業の中核拠点を生理学研究所から京都大学霊長類研究所に変更し、2017年度から生理学研究所は分担機関として参画することになった。今後は、現在奄美大島で飼育している母群の管理を行うことになる。

第5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」）を活用して、2017年度は24の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者から募集し、審査・採択を経て開催した。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。2016年度からは、生理学研究所の周知活動の一環として岡崎以外での開催を企画し、昨年度の福岡市（九州大学医学部地区）に引き続き、今年度は2か所（仙台市：東北大学「脳の階層的理解を目指して」、東京都：玉川大学「第1回ヒトイメージング研究会」）で実施した。

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件程度開催しているが、今年度は応募がなく実施していない。また、共同研究事業ではないが、生理学研究所国際シンポジウムを毎年開催している。2017年度は「Neuronal Circuitry and Plasticity underlying Brain Function」を岡崎カンファレンスセンターで開催した。

第6には、2014年度に日米政府間合意のもと継続が決定した「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・若手研究者派遣・合同セミナー（毎年計10件以内程度）を支援している。毎年、予算額が減少しており、増額要求を関係部署に要請することが必要である。

第7には、最新の生理科学研究・教育情報を生理学研究所ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数（2017年度3,000万件弱）を得ている。2007年度より広報展開推進室を立ち上げ、自然科学研究機構で採択された文部科学省研究大学強化推進事業の生理学研究所における取り組みの一環として助教1名と専門職員1名をDRAとして採用し、広報アウトリーチ活動を積極的に展開している。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生の見学の受入れを行っている。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）」（2012年度に改良）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。

一方、生理学研究所の知名度の範囲は、比較的限られた研究者集団に限られており、共同利用・共同研究の利用者に関しても固定化の傾向が見られる。これらのことを改善するためには、特に若い研究者層への広報活動の充実を計っていくことが重要である。また海外の研究者に向けて生理学研究所の活動を発信することも重要となってきている。このような研究者向けの情報発信の一環として、生理研ウェブサイトと和文及

*1 <http://www.nips.ac.jp/training/2017/courses1.html>

*2 <http://www.nips.ac.jp/tajigen/>

*3 https://www.nips.ac.jp/nips_research/index.html

び英文の NIPS Research^{*3}を立ち上げ、新規の発表論文が手短かにわかるようにしている。

岡崎 3 機関では、一般公開を毎年回り持ちで行っており、2017 年度に生理学研究所が一般公開を行った。10 月 4 日 (土) に、生理学研究所山手地区と岡崎カンファレンスセンターにおいて「心と体のサイエンスアドベンチャー」というタイトルで実施され、これまでの最高である 1,800 名の見学者が訪れた。次回は 2020 年度開催を予定している。

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。総研大生理科学専攻には 2017 年 12 月現在 24 名の博士課程の大学院生が所属している。しかし、毎年 2 回の大学院説明会を実施するとともに、生理学研究所が独自に留学生のサポートを強化しているが、大学院生の数が漸減している。その原因について分析を行うとともに、生理学研究所でも学べる大学院であることをより明確に周知する取り組みを開始することが必要である。一方で、毎年 2~3 名の留学生の入学があるが、国費留学生枠に加えて、私費留学生も見られるようになった。これらの留学生は課程修了後、生理学研究所のみならず国内外の研究機関に職を得て国際的生理科学研究者への道を歩んでいる。

生理学研究所は、他大学の大学院生を特別共同研究員として受け入れ (2017 年度は 9 名)、教育・指導を行っている。生理学研究所独自の奨学金制度をもうけて大学院生支援を行っている。岡崎市内の医療関係医療法人 (2014 年度から) および信用金庫から奨学金を定期的に受給しているが、今後奨学金制度の財源の確保が課題である。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。脳科学専攻間融合プログラムは今後も継続するが、運用のための財源の問題が生じている。

1.3 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・人事を担当する 1 名の副所長と、点検評価・研究連携を担当する 1 名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当、特別事業担当の 6 名の主幹がその任にあっている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。2013 年度に、研究力強化戦略室 (室長を副所長が兼務) が自然科学研究機構各研究機関に設置された。生理学研究所では所長の運営方針のもと、研究力強化戦略室に研究の強化を推進している。

生理学研究所では、点検評価委員会を設置し、評価を実施している。その実施の責任者には、研究総主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所長は副所長・研究総主幹と協議の上、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、副所長および研究総主幹が諸問題を話し合う場を週 1 回程度、定期的に設定し、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 (2016 年度よりアーカイブ室) 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で反映させ生理学研究所運営の現状と問題点を話し合う常設の企画立案委員会を 2 カ月に 1 回程度開催し、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。

2017年度は近々に5年任期を迎える該当研究教育職員はいなかったが、2016年度に審査を行い再審査となった1名が進捗状況の提出を行った。

1.4 現在の研究組織体制

運営会議における審議や意見をもとに、所長のもとに研究力強化戦略室を置き、所長のリーダーシップで人事・研究および共同研究を推進している。生理学研究所の研究組織体制は、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、適宜改編されている。2016年度に組織改編を行い、4研究領域、4センターと技術課で構成されている。研究領域は4または5つの専任および客員部門から構成されており、それぞれ最先端の研究を行っている。4センターは共同研究・共同利用のサポートという役割が強い。

研究連携センターには共同利用の問い合わせ・相談の窓口となる共同利用研究推進室を新設し、主に共同利用・共同研究体制支援の枠組みの構築を担当している。その中の国際連携研究室にフランス原子力庁ニューロスピン研究所のルビアン博士を招き、生理学研究所の共同利用の今後の中心的先端機器である超高磁場MRIの運用と研究推進を担当している。学術研究支援室では、生理学研究所が中核機関となり推進している科学研究費補助金・学術研究支援基盤形成事業「先端バイオイメージング支援」を推進するために客員教授（狩野方伸東京大学教授）、また、異分野融合脳科学トレーニングレクチャーにおける解剖実習を担当する客員教授（高田昌彦京都大学教授）を配置している。流動研究室ではサバティカルを利用して生理学研究所で研究を行う国内研究者の受け入れを行っている。

脳機能計測・支援センターでは、各種イメージング機器をはじめとする各種共同利用・共同研究に供する高度・先端機器を配置し運用している。

2005年に設立した「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式及び代謝機能を解析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目的にしている。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。ウィルスベクター開発室では、研究者

コミュニティからの依頼により遺伝子改変に用いる各種ウイルス作成を行っており、国内外に広く供給している。また、行動様式解析室では「マウス・ラットの行動様式解析」を多角的・定量的に解析してきたが、担当特任准教授が富山大学へ教授として転出したため、わが国における共同研究機能の拡大を目指して、実験機器の殆どを富山大学に移管し、その機能を維持している。それに伴い生理学研究所における行動様式解析室を終了する。これは、生理学研究所で確立した共同研究・共同利用研究の機能を所外にも拡充するという生理学研究所長のリーダーシップによるものである。「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。

情報処理・発信センターでは、アーカイブの整理・保存や、「一歩一歩の脳科学」などの作成を行い医学生理学教育の普及に貢献している。ネットワーク管理室では、情報漏洩やコンピュータウイルスによるネットワーク感染問題が近年、複数の大学・研究機関で問題化するなか、通常のネットワーク管理に加えて、情報管理の強化のため情報セキュリティについて研究者教育を推進している。

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、現在選考予定・選考中の・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、特任助教を、2007年度から特任准教授を適宜採用し、役割を特化させた業務を推進している。研究力強化戦略室のURAとして、2017年度は特任教授2名、特任准教授1名、特任研究員1名、特任専門員2名を雇用し、研究力強化に特化した人事を行った。年度途中で、研究動向調査担当特任教授が東京大学へ異動した。

雇用制度を弾力的に運用することを目的として年俸制が導入され、特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教）は2012年6月から年俸制に移行した。年俸制職員には裁量労働制が適用される。文部科学省の指導に基づき、給与体系の弾力化のため一定割合の常勤承継職員への年俸制への適用を進めている。そのため、2015年度から新規採用の常勤承継職員は原則年俸制での採用となった。

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。

1.5 現在の財務状況

自然科学研究機構への2017年度の運営費交付金の予算配分額は、5研究所、本部、機能強化経費を合わせて29,177,059千円であり、その内生理学研究所へは総計1,274,341千円の配分があった。運営費交付金の人件費と物件費には機能強化促進係数として、毎年1%の減額がなされてきたが、2016年度からは係数が1.6%になった。また、機能強化経費については、「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」が継続事業として認められ43,026千円が配分された。自然科学研究機構に配分された研究大学強化促進事業経費から生理学研究所に46,800千円の配分があった。また、機構における国際交流事業「ネットワーク型研究加速事業」に採択された「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」へ19,500千円が配分された。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は56%であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が67%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2017年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は48,597千円であった。大学院生へのリサーチアシスタント(RA)経費として10,996千円を配分した。

競争的資金

2017年度の外部資金の獲得状況は、寄附金44件、科学研究費助成事業金115件、受託研究25件(文部科学省0件、科学技術振興機構9件、日本医療研究開発機構9件、その他7件)、共同研究10件、受託事業0件、である。なお、生理学研究所(統合バイオを除く)の2017年度の新規科研費の採択率は33.3%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年度以降では、運営費交付金と競争的資金の比率が一時期逆転した。2017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、さらには研究部門の維持は、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きている。

概算要求

2012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、2014年度に本格的導入を開始した。7テスラfMRIはこれまでの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、その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いく必要がある。わ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形成のために2015年度から「超高磁場磁気共鳴画像装置を用いた双方向型連携研究によるヒト高次脳機能の解明」事業を開始した。

生理学研究所の現状の最大の課題として、明大寺地区の動物実験センターのSPF対策が挙げられる。これまで明大寺地区の動物実験室では、過去に感染問題が数回発生し、全マウスの入れ替えなどを余儀なくされてきた。また、SPF化されていないため大学等へのマウス・ラットの供給が大きく制限されており、共同研究施設としての役割に支障があり、研究者コミュニティからも早期のSPF化の要望が強い。生理学研究所概算要求(施設整備)において2年間第1位として要求したが採択には至らなかった明大寺地区の動物実験施設の増築・改修を、岡崎統合事務センターと協力して計画内容の再考を行い、今年度は自然科学研究機構内での要求項目1位として文部科学省に概算要求を行い、2018年度からの改修・改築にむけた予算化がなされた。

一方で、動物実験センターの改修・改築に伴う内部機器の更新・新規整備のため、また動物実験センターにおける実験体制の新規構築のための予算を、基盤設備として要求したが、採択には至らなかった。

なお、過去に特別教育研究経費として配分をうけて推進してきた下記の3事業は2010年度より一般経費

化され、継続して実施している。

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)
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)

研究大学強化促進事業

2013 年度に研究力強化事業により全国 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、文部科学省が選定した 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。生理学研究所では、2017 年 12 月現在 6 名の URA (特任教授 1 名、特任准教授 1 名、助教 1 名、専門職員 2 名) をその経費および運営費交付金で雇用し、研究動向調査、評価、実験動物管理・動物実験センター改修・改築に向けた計画作成、広報、国際連携支援、男女共同参画の活動を通じて生理学研究所の研究を支援している。

なお、自然科学研究機構は、2017 年に行われた中間評価で「S」判定を獲得している。

革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)

2013 年の文部科学省 (科学技術振興機構) から募集のあった 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” に NTT データ経営研究所と共同して応募し、複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 年度)。生理学研究所は各種感性的脳内基盤の解明を目指して、ヒトおよび霊長類の研究 4 グループが中心となり研究を遂行している。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株式会社にどのように

提供するのかなど、今後の連携について密な議論を継続して行なっている。2016 年に行われた第 1 期の成果に基づく評価で「S」判定を受け、今後の連携の加速が期待できる。

1.6 生理学研究所における研究の当面の柱

生理学研究所は、第 2 期中期目標・中期計画での成果を基盤に、第 3 期中期目標・中期計画で「ヒトの脳とカラダの統合的理解」を掲げ、目標達成のために、年度計画を設定し、ミッションと機能強化を実践している (図 3)。その中で、階層をシームレスに繋ぐ統合イメージング技術の向上と、大規模データ解析技術・統合シミュレーション技術の開発を推進することにより、生体の動的機能の分子基盤の解明、生体の頑強性・回復・可塑性の解明、および脳領域間・脳・臓器間の大規模相互作用の解明を推進する。そのために、以下のような 6 つの柱を研究基盤として実施している。

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

すべての細胞の働き (機能) は分子群の働きとそれらの協同によって支えられており、生理学研究所では、その詳細の解明を目指している。特に、チャネル、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらの分子複合体 (超分子) の構造と機能及びその動作・制御メカニズムを解析し、細胞機能へと統合し、それらの異常・破綻による病態や細胞死メカニズムを解明する。また、神経系細胞の分化・移動や脳構造形成などに関与する機能分子を見だし、その動作メカニズムを解明する。また、その分子異常による病態を明らかにする。

2) 生体恒常性維持・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

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も大きな力を注いでいる。特に、疼痛関連行動、摂食行動、睡眠・覚醒と体温・代謝調節などの生体恒常性維持の遺伝子基盤及びそれらの環境依存性・発達・適応 (異常) の解析を、そしてシナプス伝達機構とその可塑性や、神経回路網の基本的情報処理機構とその発達、およびニューロン-グリア-血管

ネットワーク連関などの解析から、脳の可塑性とその異常による病態の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

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

ヒトの高次脳機能の多くと相同性を示すのは、霊長類であり、生理学研究所は従来のニホンザルに加えて、遺伝子改変が可能なマーマセット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、ニホンザルを用いた脳と他の感覚器官や運動器官との相互関係に関する研究が不可欠である。これらは、パーキンソン病をはじめとする神経難病の病態解明や、脊髄や大脳皮質一次視覚野の損傷後の回復機構の解明や、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の基盤技術の開発につながる基礎研究となる。脳機能 (ソフトウェア) と脳構造 (ハードウェア) の対応の因果律の解明は、生理学の目標の1つであるが、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

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳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、質感など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や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とからだの結びつきを解明する。更には、ヒトとヒトの脳機能の相互作用の解明から、ヒトの社会活動における脳科学的基盤を解明する。

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

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

6階層をシームレスに繋ぐイメージング

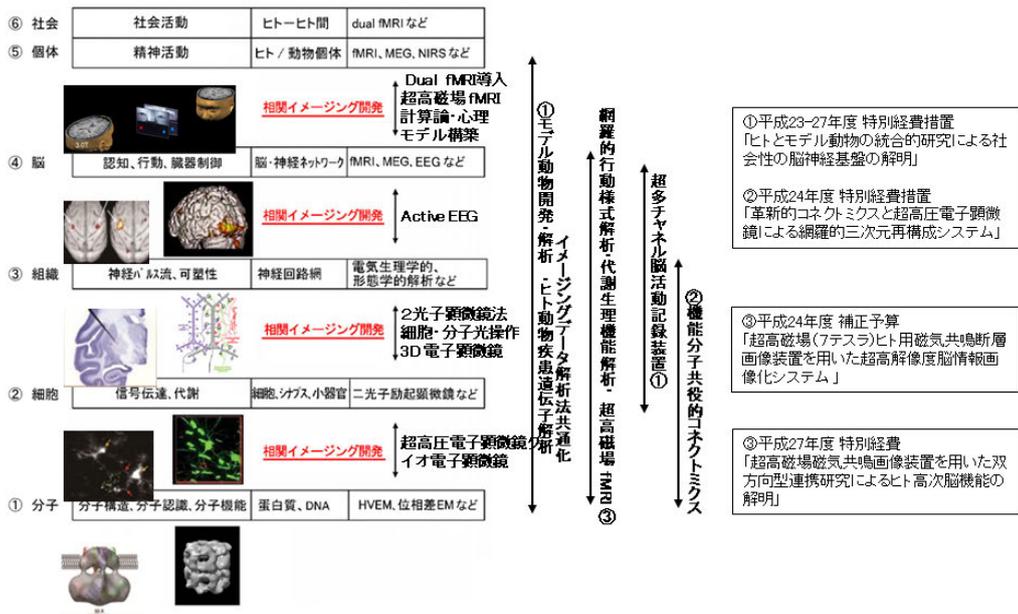


図3 ヒトの機能の理解に向けた研究の取り組み (例:脳機能のシームレスな理解)

法人化後の第1期(2004~2009年度)においては、超高压電子顕微鏡(HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2光子励起レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像装置(fMRI)、近赤外線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関連法の開発を行ってきた。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や、細胞内の機能分子の活性化やその動態を開始化する2光子蛍光寿命イメージング法高度化を行い、分子・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した。また、無固定・無染色のレーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる低温位相差超高压電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続させた。一方、分子レベルから脳・神経ネットワークレベルへの接続は、当面は網羅的行動様式解析によって行う。2015年度に運用を開始した7T超高磁場fMRIを用いた計測技術開発によって、これまで観察できなかったヒトにおける生体情報の可視化を推進している。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。第3期(2016~2021年度)はより高度な脳機能・生体機能の解明のために、計測機器の高度化とともに、大規模データ解析技術や統合的シミュレーション技術の開発など計算論的な研究戦略の構築に取り組んでいる。

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なっている。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、静止時の脳活動の想定データ(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、MRIを用いて脳領域間線維連絡を描出するMRI拡散強調画像を考案したフランス原子力庁ニューロスピン研究所・所長ルビアン博士を外国人客員教授として国際連携研究室に3カ月招聘し生理学研究所における超高磁場MRIを用いたイメージング技術の高度化の推進を行った。次年度はさらに長期間滞在し、技術革新を加速する予定である。

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

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

生理学研究所では、これまで多数のトランスジェニック(TG)マウスやノックアウト(KO)マウスを作製・供給してきたが、これらにおいて病態表現型を示すものが多く見いだされている。これらの遺伝子改変マウスの他に、KOラット作製技術の確立も「遺伝子改変動物作製室」によって独自に実現された。今後Crisper/Cas9の遺伝子改変新技術により遺伝子改変モデル動物の産生が加速され、病態表現型を示すものが多く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、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。現在、国内外に毎年180件以上の供給を行っている。これらの病態モデルマウス・ラットを用いての代謝生理機能レベルの表現型の網羅的解析を「代謝生理解析室」で行っていくことが必要である。病院や臨床部門を持たない生理学研究所は、他の臨床的医学研究機関との連携や共同研究が必要である。2013年には名古屋大学医学研究科と、2015年には新潟大学脳研究所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。

1.7 生理学研究所における共同利用研究

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

1) 最高度大型および最新開発のイメージング機器による共同利用研究

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、同時計測用 dual 3 T 磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置 (fMRI)、さらには超高磁場 7TMRI 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。しかし、HVEM は装置自体が老朽化しており、今後大きな故障などが発生した場合はその継続が可能なか不透明な部分もある。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 (dualfMRI) は、2011 年度より「共同利用実験」が開始された。2016 年度からは 7 T 超高磁場 MRI を使った共同研究を開始し、ヒトにおける脳内微細構造だけでなく、微細領域活動の抽出も実現している。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 2 光子励起蛍光寿命イメージングをわが国で唯一共同研究に供している。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

「脳がいかにか形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による多次元の連携が不可欠である。こ

のような異分野連携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きた。2016 年度の組織改編により、その機能の大部分は研究連携センターに移行した。研究連携センターでは、共同利用研究に対する問い合わせ窓口として共同研究推進室を設置した。「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 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集中的に共同研究し、新しい切り口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供する。学術研究支援室では、客員教授を配置し、2016 年度から開始した新学術領域研究・学術研究支援基盤形成事業の1つである「先端バイオイメージング支援」の事務局を設置、また、これまで多次元共同脳推進センターで行ってきた異分野融合脳科学トレーニング&レクチャーの企画・実施を行うことになった。また、生理学研究所が推進する国際連携の企画・運用を行う国際連携研究室を新設した。

若手研究者育成のために、生理学研究所トレーニングコースや異分野融合脳科学レクチャー&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) 年に研究連携協定を締結した名古屋大学医学研究科や 2015 年に締結した新潟大学脳研究所と合同シンポジウムを毎年開催するなど、交流を深めている。また岡崎 3 機関としても 2012(平成 24) 年に「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結したが、機関としての交流の継続が今後課題である。

また、生理学研究所は、岡崎 3 機関「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。2017 年度に、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」は廃止され、2018 年度から自然科学研究機構に所属する「生命創成探究センター」が新設されることが決定しており、新たな展開を迎えることになる。

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

「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、2016年度まで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きた。ナショナルバイオリソース NBR 事業の管理体制の強化のために、2016年度には NBR 事業の中核拠点を京都大学霊長類研究所に移し、生理学研究所は引き続きその運用を分担機関として推進することになった。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、国内外の研究室に毎年 150 件を超える高品質のウィルスベクターの供給を行っている。

「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物作製室」において、遺伝子改変マウスのみならず、遺伝子改変ラットを共同で作製して供給するための「計画共同研究」を推進している。また、それらの遺伝子改変マウス/ラットの代謝生理機能の網羅的な解析システムをと「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、2014 年度に研究費と研究スペースの配分を行い外国人研究者が自らの研究を行う国際連携研究室を流動連携研究室に設置した。2017 年度から超高磁場 MRI の推進する外国人客員教授を配置した。2018 年度から外国人研究職員の招聘期間を 1 ヶ月以上と、最先端研究者の招聘を行いやすうように規定の改正を行った。

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。2014 年度に日米政府協議により、同事業の継続が承認された。

8) 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

技術課を中心に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、研究ソフトウェアや脳と人体の働きと仕組みについての正しい教育情報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。今後は、教授の退任が多くなるため、生理学研究所の研究部門で開発・蓄積された解析アルゴリズムや実験技術についてもデータベース化していく予定である

1.8 若手研究者の育成

生理学研究所は、その第 3 の使命「若手研究者育成」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。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。更には、他大学からの受託によっても多数の大学院生の教育・指導を行っている。総研大を含む日本の大学院生の多くは、経済的問題を抱えている。特に外国からの入学生は、日本学生支援機構の対象とな

らないため、さらに問題は深刻である。生理学研究所では、大学院生をリサーチアシスタント (RA) として雇用し、また生理学研究所奨学金の制度を設け、大学院生への経済的支援を行ってきた。日本学生支援機構からの奨学受給が5年次までであるため、大学院医学博士課程6年次大学院生に対し、岡崎市内の医療法人からの寄附を財源に申請・審査を経て年間授業料相当額の奨学金の支給を2014年度から開始した。奨学金の原資が減少しているため、その確保が急務である。今後、奨学金を寄附金として受け入れる制度を進めるなどして生理学研究所奨学金制度の安定化を図っていく。総研大や特別共同利用研究員に対し、毎年研究計画公募を行い、書面審査を行い研究費の配分を行っている。

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名配置している。毎年、若手研究者・女性研究者に研究公募を行い、書面およびヒアリング審査による採択の形で研究費の支援を行っている。総研大学生に対しても研究公募を行い、審査のうえ研究費の配分を行っている。日本学術振興会特別研究員にも、同様の若手育成措置を講じている。これは、若手研究者・大学院生が各自の研究内容をわかりやすく説明するプレゼンテーション技術の向上とともに、将来に向けた研究費申請の書き方の教育の一環として行っている。

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事業」を推進し、若手人材育成、研究者ネットワーク形成の促進、新規研究領域の開拓などを行っている。中心拠点を担っている。また、大学院教育として、脳科学専攻間融合プログラムに実施し、講義と実習を行っている。

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。また、「生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー(2015年度までは多次元共同脳科学推進センタートレーニング&レクチャーとして開催)も開催している。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

研究力強化戦略室の広報担当を中心にして、生理学研究所ホームページから”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している。また岡崎市保健所との共催によるせ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。2017年度は「こころとからだのしくみ サイエンス・アドベンチャー」と題し生理学研究所一般公開を行った。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、未来の研究者としての子供達の教育に貢献している。

1.9 今後の生理学研究所の運営の方向

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

2) 本来、生理学は閉鎖的な学問ではなく、多くの異なる分野との交流によって絶えず自身を革新してゆくべき学問である。また、事実これまでの「ノーベル生理学・医学賞」の対象となった研究の多くは、異分野との交流や、異分野における研究・実験手法の導入によって成し遂げられてきた。従って、生理学や生理学研究所の将来の発展の道は、異分野との交流によって切り拓かれるものと考えられる。

今後、研究連携センターを中心として、全国的・国際的な研究者ネットワークを構築し、その中心拠点を担っていく。異分野連携の接点の場として、“膜タンパク質研究”や“バイオフィンセンサー研究”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く。また、実験系に加えて、大規模データ解析やシミュレーションなどの計算論的研究を取り入れる必要がある。

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、国際連携研究室の活動として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研究室の充実や、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 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。さらに7テスラ超高磁場 fMRI の導入により更なるヒトの構造・機能計測が飛躍的に推進されることが期待される。これに加えて、低温位相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超高压電子顕微鏡法の開発へ挑戦している。また、2光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生体内で生きたままの脳のイメージングを世界最高深部において可能とする技術を開発し、更にこれを発展させて人体の任意の組織・器官における生体内イメージングと生体機能光操作を可能とする新しい多光子励起レーザー顕微鏡法の開発へと進みはじめている。今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブの開発や、また新たに開発された装置から得られる大量のデータを用いて生体の様々な信号を読み取り解読する技術の開発も行っていく。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、生理学研究所をわが国における脳・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する。

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

5) 生理学研究所の3つの使命「研究」・「共同利用・共同研究」・「若手研究者育成」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、研究力強化戦略室の広報担当が中心となって学術情報の発信や広報活動に力を入れて行く。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は種々の学部の学生等であり、第4は未来の研究者を育成する初等・中等・高等学校の教員であり、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目指す。それらの広報をより効率的かつ視覚的なものとするために、「技術課」と「アーカイブ室」が中心となって、各種の研究・教育・技術情報をデータベース化する取り組みを推し進めている。

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く。

2 岡崎統合バイオサイエンスセンター

2.1 背景

岡崎統合バイオサイエンスセンターは2000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。特に、「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研究領域を設け、物理化学、分子生物学、生理学に渡る学際的な融合研究の発展を進めて来た。

一方設立後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、生命素子であるタンパク質の構造解析が飛躍的に進歩したことにより、生物学の新たな発展が期待されている。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軸とした還元論的な方法論に立脚したこれまでの研究をさらに進め、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、複雑な階層構造を持つ生命を、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ることを意味する。

2.2 オリオンプロジェクト

そこで2013年度には、設立当初に設定された研究領域を組み替え、「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、研究方向をより明白にした「オリオンプロジェクト」を立ち上げた。このオリオンプロジェクトでは岡崎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行い、順調に進行している。さらに、特任准教授を3人（宮成悠介氏、佐藤幸治氏、栗原顕輔氏）新たに採用して行うオリオン特別研究も、2013年度前半には全て開始した。プロジェクト3年目の2015年度においてオリオン公募研究は第1期が終了したため、研究成果報告会を兼ねて統合バイオリトリートを開催し、相互の情報交換を活発に行った。

2016年度は新たに公募班員を採択し、3年間の研究

活動を開始した。本年度も順調に研究を進めている。また6年間継続するオリオン計画研究・オリオン特別研究は、2015年度末にオリオン推進委員会において中間報告会を行い、その研究進捗状況を把握した。2016年度も引き続き研究連携を盛んにするために、一泊の合宿形式で統合バイオリトリートを開催した。このように統合バイオの活性は非常に高いものとなったが、平成30年度より生命創成探究センターを新設するため、統合バイオは本年度を持って終了する。このため本年度は、統合バイオ終了シンポジウムを開催し、オリオンプロジェクトの外部評価を行って頂いた。評価委員は参加された外部運営委員にお願いした。

2.3 バイオネクストプロジェクト

この新たな生命科学の潮流（オリオンプロジェクト）を岡崎だけにとどまらず、全国の生命科学研究者と共有するために、概算要求を行い、特別経費「次世代の生命科学研究を牽引する創発型連携研究拠点の形成」を2014年度より獲得した。この特別経費を利用して「バイオネクストプロジェクト」を開始した。特別経費として設備費は一切認められなかったが、2013(平成25)年度の補正予算でその設備費分が充当された。これを用いて2014年度に超分子質量分析装置と高速ライブイメージングシステムを導入した。これらの機器の全国共同利用を進めるため、自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター「バイオネクスト共同利用研究」を新たに開始した。年度途中の募集開始にも拘わらず、2014年度には6件の共同利用研究を採択し実施した。また、2014年度には自助努力により「全反射顕微鏡システム」も導入し、共同利用実験に供した。その結果、2015年度は応募件数が7件に、2016度は9件に増加した。本年度は5件であり、若干件数は減少している。これはプロジェクトが終わりに近づき、共同利用研究が終了していつているためと思われる。

バイオネクスト特別共同利用研究においては、岡崎3機関以外の研究者にプロジェクトを提案してもらい、特任准教授と研究員が常駐する研究室を運営して頂くこととした。この特別共同利用研究に対して3件の応募があり、塚谷裕一教授（東京大学）提案の「メタボロミクスによる発生現象制御因子の解明」を採択した。2014年度中に特任准教授の選考を終え、2015年3月1

日付けで川出健介氏が着任し順調に連携研究・共同利用研究が進展している。

2.4 将来計画および生命創成探究センター新設

以上のように岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、オリオンプロジェクト（2013年度～2018年度）とバイオネクストプロジェクト（2014年度～2018年度）の2本の柱を今後も積極的に進めていく予定であった。しかし、岡崎統合バイオサイエンスセンターが岡崎3機関の連携・融合研究の中核となるだけに留まらず、自然科学機構5機関の連携研究中核となるため、さらには自然科学研究機構の枠をこえ、日本や世界のバイオサイエンスの新しい潮流の中心となるため、組織改編が必要であると認識された。

このため、機構の新分野創成センターのイメージングサイエンス・ブレインサイエンス研究領域との統合も視野に入れて概算要求を行い、「新規大規模4次元計測から生命システムの創成に迫る次世代統合生命科学研究拠点」の特別経費を2015年度から獲得した。この申請において、2018年度に岡崎統合バイオサイエンスセンターの発展的解消・生命創成探究センターの創設と、新分野創成センター2領域の新しいセンターへの統合が記載されている。また、第3期中期計画でもこのことが述べられている。2016年度には2018年度に発足する生命創成探究センターで推進する新たな生命科学研究領域の探索のために、以下の2つの研究プロジェクトを推進する挑戦的な研究課題を公募した。

1. 挑戦的理工学・生命科学融合プロジェクト：理工

学・化学用に開発された機器・技術を生命科学に大胆に応用するとともに、将来の生命科学への適用に向けた技術改良の方策を具体化する挑戦的・萌芽的な課題を採択した。

2. 挑戦的情報科学・生命科学融合研究プロジェクト：生命科学研究における膨大な情報の読み出しに関して、情報科学、数学、計算科学などを専門とする研究者が生命科学研究者と共同して推進する挑戦的・萌芽的な課題を採択した。

プロジェクトの結果はまもなく開催される報告会において明らかになる。また本年度の特別経費では、以下の3点の設備導入を行い、新センター設立の準備を行った。

- ・ 探針走査型高速原子間力顕微鏡／蛍光顕微鏡
- ・ 高感度反射電子検出器
- ・ 走査型電子顕微鏡

現在さらに次世代生命科学センター（仮称）設置準備委員会（のちに生命創成探究センター（仮称）設置準備室として設置）において新センターの組織や研究内容に関して審議されているが、この新センターにおいても「生きているとは何か？」という大きな目標が掲げられており（2017年度概算要求）、これは岡崎統合バイオサイエンスセンターの研究目標と合致する。この目標をさらに発展させ、今までの「見ることから学ぶ生命科学研究」から「作ることから学ぶ生命科学研究」へと舵を取っていくことが決定されている。岡崎統合バイオサイエンスセンターが中核組織としてこの再編に指導的な立場を持つことが望まれている。

3 新分野創成センター

3.1 全体的な状況

新分野創成センターは、2009年に設立され、イメージングサイエンスとブレインサイエンスの2つの研究分野が設置され、多岐にわたる活動を行ってきた。2013(平成25)年度には、それまで準備を進めてきた「宇宙における生命研究分野」が設置され、2015(平成27)年度には、概算要求により獲得した予算を用いて独立し、新たにアストロバイオロジーセンターが設立された。

イメージングサイエンスとブレインサイエンスの両分野については、機構の第3期中長期目標に「既存のブレインサイエンス研究分野およびイメージングサイエンス研究分野を融合発展させた次世代生命科学センター(仮称)を2018(平成30)年度に創設する」と盛り込まれている。2015年度末には、「ブレインサイエンス研究分野及びイメージングサイエンス研究分野の融合発展に関する調査・検討ワーキンググループ(WG長:岡田清孝理事(当時))」から、機構外委員を含む「次世代生命科学センター(仮称)設置準備委員会」に対し、とりまとめ報告が提出された。2016(平成28)年度に、井本敬二理事(生理学研究所長)が新分野創成センター長に着任した。

2017(平成29)年度は、下記イメージングサイエンス研究分野、ブレインサイエンス研究分野、新分野探査室の活動を行った。下記の新分野探査室での議論等を踏まえて、2018(平成30)年度は、新分野創成センターの探索テーマとして「プラズマ生命科学」と「光操作及び関連する光計測」(いずれも仮称)を掲げて、新研究分野の形成に向けて活動を行うことが予定されている。

次世代生命科学センター(仮称)については、名称が「生命創成探究センター」と決定した。「組織運営および共同利用・共同研究に関するワーキンググループ」は発展的に解消され、新たに「生命創成探究センター設置準備委員会」が組織され、開設に向けての準備が進められている。また、「新規大規模4次元計測から生命システムの創成に迫る次世代統合生命科学研究拠点」の特別経費の概算要求が行われた。(詳細については21)

3.2 イメージングサイエンス研究分野

イメージングサイエンス研究分野は、画像情報の定量化、ヒトの目視では検出困難な情報の顕著化、複雑な情報の分り易い可視化などを実現し、生命科学と情報科学の境界領域に新しい学術分野を築くことを目指している。そのため、生物学・医科学等の性質を考慮した新規の画像解析概念やアルゴリズムの開発、形状記述やモデリングのための数理理論の構築に関する研究、具体的には、イメージング手法の開発や数理形態学などによる定量化、可視化技術などの研究が進められている。

一方、大学等研究機関では、先端的顕微鏡が高価であることなどから部局内に施設(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值的、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。

新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野では、機構内のイメージングサイエンスの相互交流と新たなイメージング取得・解析技術の開拓推進、および全国のイメージングサイエンスの動向調査とニーズの掘り起こしを推進している。その一環として、2016年度から発足した、文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージング支援プラットフォーム(ABiS)」には、イメージングサイエンス研究分野・加藤輝、木森義隆両特任助教も参画し、画像解析支援および画像解析トレーニング支援を実施した。

またさらに、「生物画像データ解析トレーニングコース」(新分野創成センター、ABiS主催)を加藤、木森両特任助教を中心として2017年11月20日から3日間、基生研で開催した。コース内容は 1) 画像処理・

解析の基礎に関する講義および ImageJ を用いた演習、2) ImageJ マクロによる画像処理の自動化についての演習 3) 生物画像の定量化についての講義・演習、4) 顕微鏡選択と画像取得の注意点についての講義、5) 受講者自身が直面している課題等について議論・解決を設定した。

また、新たな発想や原理に基づくイメージングサイエンス研究の新たな手法および機器の開発、イメージングサイエンスのソフトウェア開発、異分野特に物理化学分野におけるイメージングサイエンス研究や計算科学の生物学研究への適用など新分野の創成につながる新規性・創造性の高い萌芽的な研究提案「新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野プロジェクト」を昨年度に引き続き機構内外に公募し（上限 200 万円/件）、18 件の応募があり、6 件を採択した。また、昨年度採択課題に対して、成果報告会を行った。

新分野創成センターイメージングサイエンス分野はブレインサイエンス分野とともに 2017 年度に終了し、自然科学研究機構に設立される生命創成探究センターに発展的に統合される。

3.3 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、脳科学新分野探索フォーラムを企画・実施している。ブレインサイエンス研究分野では、こうした新分野探索フォーラムを通じた新たなシーズとして、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、その新しい芽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、2011 年度より「認知ゲノミクス」をテーマとして若手研究者による研究公募を継続しており、2017 年度は 10 件を採択・支援した。本公募プロジェクトは開始から 7 年を経て、神経科学、ゲノム科学、分子生物学などを中心とした諸分野において認知度が年々向上しており、採択研究課題の研究レベルも年々向上している。なお、新分野創成センターの組織再編にともないブレインサイエンス研究分野としての活動は、2017 年度をもって終

了となる。

ブレインサイエンス研究分野所属の郷康広特任准教授は兼任する生理学研究所において、マカクザルおよびマーモセットを対象としたマルチオミクス解析を実施することで霊長類モデル動物の開発を行った。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。

このような研究を推進する一方で、郷特任准教授は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・2013-2015(平成 25-27) 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～(2013 年度)」「脳とこころの個性・多様性の解明を目指した実験的認知ゲノミクス研究の展開 (2014 年度)」「脳とこころの多様性理解にむけた実験的イメージングゲノミクス研究の展開 (2015 年度)」（いずれも代表：郷康広）や、2016 年度に採択された科学研究費新学術領域研究「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」（代表：大隅典子・東北大学教授）の計画研究「イメージングゲノミクス解析による個性創発機構の解明と細胞・脳の個性計測技術開発」代表として、国内外の研究者と共同研究体制を構築し、連携を深めている。

公募研究プロジェクト

新分野創成センターブレインサイエンス研究分野では、分子生物学やゲノム科学に関する新しい方法論や情報生物学についての研究を含んだ、霊長類の認知ゲノミクスに関する研究に対して毎年 8~10 件程度の研究プロジェクトを実施している。2016(平成 28) 年度の採択 8 課題に関してブレインサイエンス研究分野教授会での評価をまとめた上で新たな公募を行い、2017(平成 29) 年度は 10 件の研究プロジェクトを採用した*4。また、年度末 (2018(平成 30) 年 3 月 14 日) に一橋講堂会議室において研究成果発表会を行い、研究の進捗状況の報告に加えて、認知ゲノミクス研究の方向性に関する議論を行った。

専任研究教職員による個別研究プロジェクト

1) ヒト精神疾患・高次認知機能解明のための霊長類モ

*4 http://cnsi.nins.jp/brain/2017project_researcher/

デル動物の開発

ヒトの高次認知機能やその破綻として現われる精神・神経疾患の本質的な理解には、マウスなどのげっ歯類に代わるヒトにより近縁な霊長類モデルの開発が必要不可欠である。ヒトの疾患、特に高次認知機能に関わる病態機序の解明には、そもそもヒト脳との形態や機能分化の程度において大きな差異があるマウス脳やラット脳で得られた結果を、ヒトに外挿する方法論の限界も指摘されている。一方、ヒトにおいては、病態と遺伝子・分子の相関関係は明らかにできるが、実験的な操作や侵襲的な実験が不可能なため、因果律の解明まで踏み込む事が極めて難しい。そこで、新分野創成センターブレインサイエンス分野では、マカクザルおよびマーモセットを対象としたマルチオミックス解析を実施することで霊長類モデル動物の開発を行った。

具体的には、①マカクザル 100 個体の全タンパク質コーディング遺伝子配列解析（エキソーム解析）、およびマカクザル（831 個体）・マーモセット（966 個体）の精神・神経疾患関連候補遺伝子（約 700 遺伝子）配列解析、②マカクザル末梢血における遺伝子発現解析、を行うことにより、遺伝子異常を持つ個体や家系の同定を行った。また、神経変性疾患である多系統萎縮症や先天的代謝異常症であるライソゾーム症様の表現型を呈するマカクザルを対象とした集団ゲノム解析を行い、原因遺伝子を明らかにした。さらに、精神・神経疾患の脳内分子動態を明らかにするための脳内遺伝子発現マップ作製のために、マカクザル発達脳発現解析、および、マーモセットを用いたマクロレベルとミクロレベルの全脳遺伝子発現動態解析を行った。マーモセットのマクロレベルでの研究の一部を理化学研究所脳科学総合研究センターとの共同研究として論文発表した。さらに、国立精神神経センターとの共同研究として薬理的自閉症モデルマーモセットの脳における遺伝子発現動態変化解析を行い、自閉症の分子動態解明に向けたトランスレータブル研究を行った。

2) 分野間連携による認知ゲノミクス研究関連コミュニティの形成および拡大

精神・神経疾患の病態解明や、脳やこころの個性・多様性を分子のことで明らかにしようとする認知ゲノミクス研究を進めるためには、分子・細胞・回路・組織（脳）・個体・行動などの諸階層で多面的な研究バックグラウンドを持つ研究者同士が、議論する場を共有し、問題意識の共有化を行うことが重要である。そのため

の仕掛けとして、上記の自然科学研究機構内グラント・若手研究者による分野間連携研究プロジェクト、科学研究費新学術領域研究とも連携し、多様な研究バックグラウンドを持つ中堅・若手研究者コミュニティの形成およびネットワークの拡大に取り組んだ。また、新分野創成センターイメージングサイエンス研究分野の木森義隆特任助教と霊長類 MRI の画像解析に関する共同研究を行い、数理形態学に基づく脳構造情報に関する自動セグメンテーション手法の開発を行った。

3.4 新分野探査室

新分野創成センターでは、アストロバイオロジー分野の独立等を踏まえ、2015(平成 27) 年度、次の新規研究分野の探査を行うことを目的として、岡田清孝理事（当時）を室長とする新分野探査室が設けられ、新分野探査に関する調査を行った。また、プラズマ生物学分野について検討するワーキンググループを立ち上げ、情報収集と検討を行った。2016(平成 28) 年度、井本敬二理事（生理研所長）が新分野探査室長に着任した。生理研からは、ひきつづき久保教授が参加している。2017(平成 29) 年度は、新分野創成センターの次のテーマの候補についてシーズ発掘のため、「光操作及び関連する光計測」、「自然科学研究におけるデータサイエンスの展開」、「核融合及び宇宙プラズマ物理研究の融合的展開」「Emergence（創発）」、「宇宙・重元素」（いずれも仮題）の各分野に焦点をあててさらなる検討を進めた。

特に、「自然科学研究におけるデータサイエンスの展開」については、4月6日に講師（伊庭幸人教授（情報・システム研究機構統計数理研究所）、高田唯史准教授（国立天文台）、中西秀哉准教授（核融合科学研究所）、重信秀治特任准教授（基礎生物学研究所）、福永雅喜准教授（生理学研究所）、奥村久士准教授（分子科学研究所））を招き、また、各機関から参加者を募って勉強会を開催した。「光操作及び関連する光計測」については、2016(平成 28) 年度の第 1 回に続いて、10月11日に、第 2 回の勉強会を、新たな講師（根本知己教授（北海道大学電子工学研究所）、坪井泰之教授（大阪市立大学理学部化学科）、Mark Paul Sadgrove 准教授（東北大学電気通信研究所））を招いて開催し、その内容を踏まえて議論を行った。

4 研究力強化戦略室

2013年度に研究大学強化促進事業により全国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、文部科学省が選定した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。本年度おこなわれた中間評価においてS評価を頂いた。

生理学研究所では、副所長を戦略室長、総主幹を副所長に配置し、研究動向調査担当、評価担当、動物実験担当、広報担当、国際連携担当、および男女共同参画担当を配置し、各担当に生理研専任教員（教授）充てるとともに、研究力強化促進事業および生理学研究所運営交付金で雇用した7名のDRA（特任教授2名、特任准教授1名、助教1名、専門研究員1名、特任専門員2名、2017年4月）。

その経費および運営交付金で雇用し、動向調査、実験動物管理・動物実験センター改修・改築に向けた計画作成、評価、広報活動、国際連携支援を通じて生理研

の研究を支援している。

研究動向調査担当URA（特任教授）を2015年度および2016年度に文部科学省研究振興局ライフサイエンス課に出向させ脳科学を中心とする学術政策の動向調査を行ってきた。生理研の概算要求を行っている実験動物センター改修について高所大所からのコメントなどを通じて研究力強化に貢献してきた。また2017年度は日本医療研究開発機構（AMED）に出向させ、医学研究の動向調査を行ってきた。AMEDへ出向していたURA特任教授は東京大学において新規採択された世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）を担当するために2017年10月に東京大学へ転出した。

各担当はその専門知識を十分に発揮し、生理研の研究力強化に大きな貢献を果たしている。特に2018年度から開始が決定した動物実験センター改修・改築は、動物実験担当URAを中心として推進していくことになる。

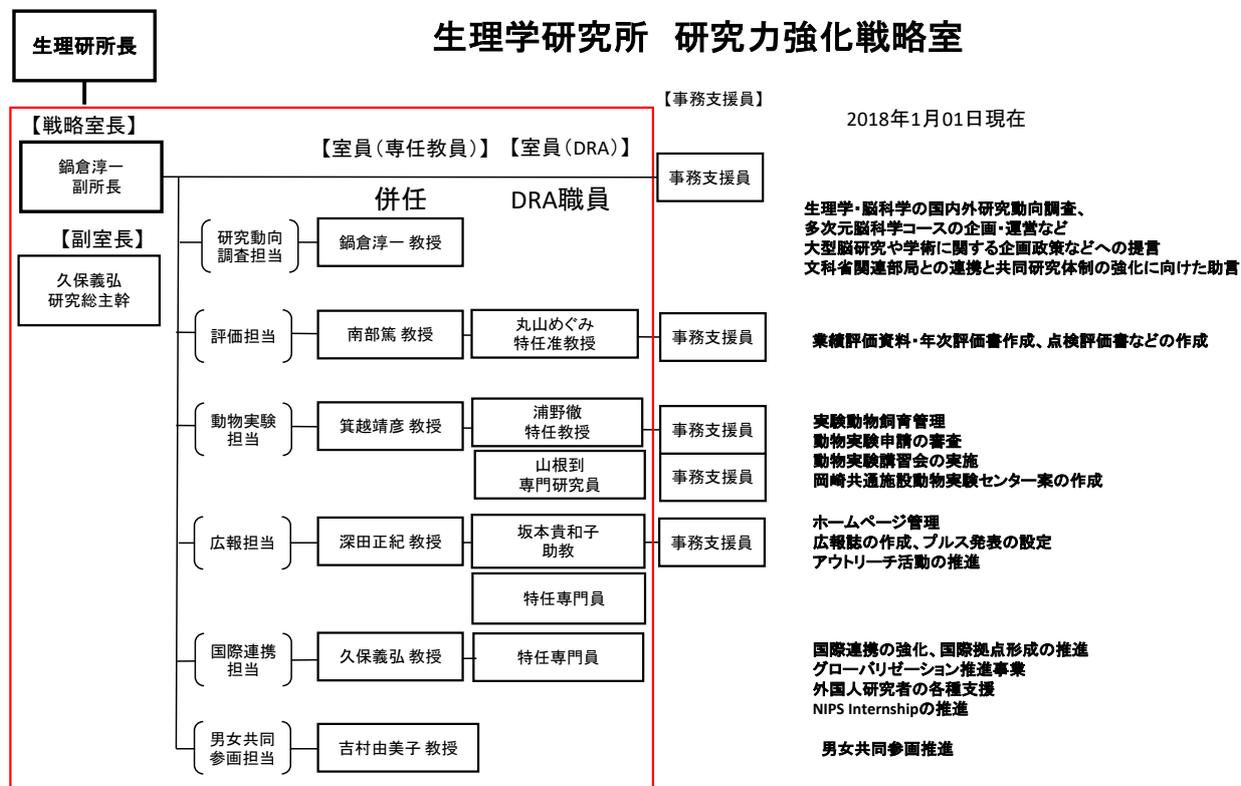


図4 研究力強化戦略室

5 研究連携センター

2016年4月、新たに研究連携センターが設立され、2017(平成29)年も下記の活動を行った。このセンターは、共同利用研究推進室、学術研究支援室、NBR(National Bio-Resource) 事業推進室、流動連携研究室、国際連携研究室の5室により構成される。

5.1 共同利用研究推進室

共同利用研究推進室は、大学共同利用機関として生理学研究所の担う重要な役割である共同利用研究の推進を担う。具体的には、共同利用研究の実施希望者に対して対応できる研究手法や研究部門を紹介する等の、いわばコンシェルジュ的な役割を果たすことを目的とするものである。2016(平成28)年度より、共同利用研究の公募要項にその問い合わせ先を明記するとともに、生理学研究所ホームページ上で告知している。2017(平成29)年度は、企業研究者からのものを含む問い合わせに対応した。また、2016(平成28)年度に続き、2017(平成29)年度も、生理学研究所研究会の所外開催を企画し、玉川大学および東北大学にて実施し、共同利用研究の周知のための広報活動を行った。

5.2 学術研究支援室

(a) 生理学研究所は基礎生物学研究所と共に、2016(平成28)年度より新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」のひとつである「先端バイオイメージング支援プラットフォーム(ABiS)」事業を担当することとなった。その中で、生理学研究所は、光学顕微鏡、電子顕微鏡、磁気共鳴装置等を用いた先端的技術支援を担当している。学術研究支援室は、運営事務局を担当しており、その募集、広報、審査、支援の実施のサポートを行っている。今年度より、応募申請・書類審査・成果報告に対応したオンライン申請システムの稼働を開始した。また、2017(平成29)年度、5月19日に、東京大学小柴ホールにて支援説明会を実施した。9月26日には、ABiS国際シンポジウム「MRI and Cohort Studies: Development of Imaging Science in Human Biology」を開催した。さらに、種々の学会においても周知のための活動を行うとともに、生命科学連携推進協議会において、他の学術研究支援基盤形成事業との調整を図り、4月27日には一橋講堂にて、生命科学4

プラットフォーム合同の説明会および成果発表シンポジウムを実施した。

(b) 脳研究関係者の横断的集会の場として重要な役割を果たしていた「包括脳」の枠組みが終了した。2016(平成28)年度、新たに、脳神経科学分野の新学術領域研究10領域が協力して全体会合を行うための枠組み「次世代脳」プロジェクトを立ち上げ、学術研究支援室はその事務局を務めることとなった。2017(平成29)年度は、新学術領域研究15領域が参加し、「適応回路ソフト」領域の代表者の小林和人教授(福島県立医大)を全体代表として、シンポジウムを12月20日~22日に学術総合センター一橋講堂にて実施した。

5.3 NBR 事業推進室

生理学研究所はこれまで実験用サルの提供事業を行ってきた。NBR事業推進室は、この事業の担当部署を明確化し、これまでの脳機能計測・支援センターの霊長類モデル動物室を改変して新たに設けられた。2017(平成29)年度、中核機関が京都大学・霊長類研究所に変更されたため、業務の円滑な移行のための活動を行った。(参照 p. 88)

5.4 流動連携研究室

流動連携研究室は、国内の研究者のサバティカル滞在による研究の推進を目的とするもので、2015年度末で閉鎖となった多次元共同脳科学推進センターから移設された。2017(平成29)年度は、応募がなく活動は行われなかった。ポジションを保ったまま生理研に長期滞在することを可能とするためのさらなる取り組みが求められる。

5.5 国際連携研究室

国際連携研究室は、外国人客員教授が長期滞在して運営する3年の時限付き研究室で、国際連携研究の推進を目的としている。2016(平成28)年3月、Ravshan Sabirov教授研究室が3年の任期の満了を迎え、2017(平成29)年は、新たにDenis Le Bihan教授(NeuroSpin、フランス)を外国人客員教授かつ室長として迎え、国際連携研究室の活動を開始した。

このように研究連携センターは、共同利用研究や、新規プラットフォームによるイメージング技術支援、実

験用サルの供給、国内外の流動的研究推進等の研究連携活動を推進する活動を実施した。

6 中期計画・年度計画・評価

6.1 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。3.の個人業績評価は、2015年度より開始されたものである。

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. 研究教育職員の個人業績評価
4. 研究教育職員の任期更新審査

6.2 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2016(平成28)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(担当理事兼座長:金子修理事)、生理研委員は久保教授、南部教授、丸山特任准教授)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、2017(平成29)年6月30日に文部科学省に提出された。8月30日に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われ、11月21日付けで評価結果が公表された(評価結果の全文を第VIII部p.265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」の全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)と評価された。

注目される実績として、リサーチ・アドミニストレーター(URA)のキャリアパスの確立に向け、職種を問わず、現職からURAを務めた後、再び前職に復帰できる制度について評価された。本制度を基に若手教授を1名、共同研究開拓を請け負うURAとして異動させ、3年間勤務の後、再び研究職に復帰させることで、新たに開拓した国際研究のチャンネルを生かして共同研究を推進している。さらに、科学に関する広報活動の推

進に関して、核融合科学研究所での対外協力部を新設による、積極的な普及活動の推進や、自然科学研究機構シンポジウム「大隅良典基礎生物学研究所名誉教授ノーベル生理学・医学賞授賞記念講演」における中高生に配慮した企画内容について評価された。

また、特に生理学研究所に対しては、(1)神経細胞シナプスの機能を光でコントロールすることに成功し、シナプス可塑性や記憶形成メカニズムの解明、及び(2)自閉スペクトラム症と考えられるサルスの自然発症例において、他者の行動に応答する神経細胞の欠落と、ヒト精神障害に関係する2遺伝子の変異を世界で初めて発見、など、教育研究等の質の向上に関する重要な研究成果が注目された。

2017(平成29)年度は、第3期中期目標・中期計画期間の2年目である。2017(平成29)年度の年度計画の抜粋を、それぞれ、第VIII部p.271に資料として掲載した。

なお、2017(平成29)年度の評価に向けて「平成29年度に係る業務の実績に関する報告書」を、また2018(平成30)年度の年度計画を作成しつつある。

年度ごとの業務実績に関する評価以外に、2017年6月6日付けで第2期中期目標・中期計画期間の評価が文部科学省国立大学法人評価委員会から公表された。この評価では、自然科学研究機構全体の評価(第VIII章pp.239~253)とともに機関の研究面における評価が行われる。生理学研究所の現況調査票(第VIII章pp.254~259)を基にした現況分析の結果、研究活動の状況で「期待される水準を大きく上回る」、研究成果の状況で「期待される水準を上回る」、質の工場度で「高い質を維持している」の評価を得た(第VIII章pp.260~264)。

6.3 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は1993年より毎年行われている。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1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。今年度は、国外有識者1名を外部評価者として、全研究部門のサイトビジット及びPIとのヒアリングによる研究所全体の評価を行った。本評価は来年度以降も実施

する計画となっており、第3期において、複数の評価者によって総括いただく予定となっている。また、これまでと同様、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1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抜においては、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。

6.4 研究教育職員の個人業績評価

2016年4月1日の時点で、承継職員枠の研究教育職員の15%が年俸制に移行していること、という指導が文部科学省よりあった。年俸制に移行する理由としては、将来の退職金資金の枯渇の可能性、給与体型のフレキシビリティなどが挙げられている。年俸制の場合、定期昇給はなく毎年評価により年俸が決められる仕組みであるため、個人業績評価が必要となる。

現在、承継職員の年俸制への移行に関する制度整備が行われており、それに伴って、研究教育職員（特任も含

めて全ての教授、准教授、助教）の個人評価が2015(平成27)年度より導入された。2016(平成28)年度は従来からの制度からの変化があまり急激とならないように運用し、今年度においても、同様の評価要領で運用を継続中である。

6.5 研究教育職員の任期更新審査

生理学研究所では、2002年から任期制をとっているが、2004年4月の法人化の際に任期制の制度が変わったため、2004年から現行の任期制がとられている。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年とし、任期が更新された場合は、任期を定めない採用とすることになっている。なお、これまでの議論を踏まえて、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。2011(平成23)年6月29日付)。

2017年度は近々に5年任期を迎える該当研究教育職員はいなかったが、2016年度に審査を行い再審査となった1名が進捗状況の提出を行った。

任期更新の判断基準は、「学術論文として発表された研究業績を基本的な指標とし、共同利用研究への貢献、新しい研究分野の開拓、新技術の開発、研究所運営への貢献等を考慮して、総合的に判断する」となっているが、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。

7 共同研究・共同利用研究

7.1 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。2017年度も表1に示すように計98件の一般および計画共同研究と、計41件の共同利用実験を行った。

生理学研究所の共同利用研究のもう1つの重要な柱は生理研究会である。2017年度は計24件が実施された。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。2017年度は実施されなかった。

7.2 一般共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教授と共同して行う研究であり、合計で従来は30~40件が採択されていたが、共同利用研究の活性化、また、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡（SBF-SEM）を使用する計画共同研究の件数の増加に伴い、合計で2017年度は98件が行われた。

7.3 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「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設された。2015年度には「霊長類への遺伝子導入実験」と「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」を統合して「ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入実験」とした。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。2016年度には「生体超分子複合体の精製と質量分析法による同定」、2017年度には「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」を新設した。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つている分野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。なお、自然科学研究機構のプロジェクトの終了に伴い「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」は、2015年度にて終了した。

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。2017年度分についても、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を限る。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作製と生理学的・神経科学的解析

遺伝子操作モデル動物は個体レベルでの遺伝子機能解析に非常に有効な実験材料として、広く生命科学分野において利用されている。モデル動物作製のための発生工学技術の発展は近年とくに目覚ましく、切断したい標的塩基配列を含む guide RNA (crRNA: tracrRNA) と Cas9 タンパク質を受精卵や ES 細胞に導入することでゲノム上の任意の配列を比較的容易に切断できる新ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9 システム) が注目されている。行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室では常に CRISPR/Cas9 システムのような最新の技術導入に挑戦し、内在遺伝子を改変したマウスおよびラット個体を同システムにより提供できる体制の整備を成し遂げた。生理学・脳科学と発生工学の両方に精通している当室スタッフは、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を通し、当該研究分野の発展に大きく貢献してきた。計画共同利用研究ではラットとマウスの両方において、トランスジェニック (Tg) 動物やノックアウト/ノックイン (KO/KI) 動物の作製という形でモデル動物の開発を支援している。2017 年度は研究所外 9 件の要請に応え、計 19 系統の遺伝子改変マウス・ラットを作製し、共同研究先へと提供した。

(2) 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。
- 6) 摘出灌流心臓または麻酔マウスを用いた心機能、循環血流量の測定

2017 年度は、外部機関と 7 件の共同研究を実施した。成果も順調に発表されている。

(3) 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ければならぬことと、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。

3D-SEM は、ウルトラマイクロトームを備えた走査型電子顕微鏡である。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、1 nm 以下の分解能で構造解析する。2017 年度は位相差電顕に関連して 4 件、SBF-SEM に関連して 14 件の計画共同研究が行われた (両方合わせて 24 件)。

(4) 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働している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約 1 ミリメートルの深部構造を 1 マイクロメートル以下の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 Ca^{2+} 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。2017年度は6件の計画共同研究を行った。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。

(5) ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入実験

1) ウイルスベクターの作製・供与

ウイルスベクターは、脳機能を解析するための強力なツールであるが、高品質なウイルスベクターを大量に精製することは容易ではない。ウイルスベクター開発室は、ベクターコアとしての役割を担い、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。2017年度は、国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、共同研究を進めているところである。また、8件の計画共同研究を行った。

2) ウイルスベクターの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たりす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。現在は管理上の簡便さから、P1Aで扱えるAAVベクターを中心に用いている。2017年度には1件の計画共同研究が採択され、マカクサル運動皮質の光遺伝学的解析を行った。

(6) 生体超分子複合体の生成と質量分析法による同定

生体内でのタンパク質の機能を理解するためには、生体内での超分子複合体の構成タンパク質を正確に同定することが必要不可欠である。そのために、組織や細胞からタンパク質複合体を、特異性を重視して精製

し、質量分析装置により構成タンパク質の同定や、免疫性疾患の自己抗体の標的抗原の同定を行う研究手法に対するニーズが高まっている。そのニーズに応えるために、2017年度は本計画研究を2件実施した。

(7) 膜機能タンパク質ダイナミクスの解析

イオンチャネル・受容体等の膜機能タンパク質は、精緻にデザインされた分子であるとともに、状況に依存した構造と機能の動的変化をきたす。この動的側面を対象として、*in vitro* 発現系を用いた電気生理学及び光生理学の手法による実験および解析を行うことを目的として、2017年度は本計画研究を6件実施した。

7.4 研究会

2017年度は24件が実施され、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。

生理学研究所の研究者コミュニティへの貢献、大学の機能強化への貢献の一環として、2017年度には岡崎地区以外での生理学研究所研究会の開催申込を2件採択し、開催した。

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。2017年度分についても同様な基準で審査を行って、採否を決定した。

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。

7.5 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)」を新たに開始した。2017年度は開催しなかった。

7.6 超高压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・生物学専用超高压電子顕微鏡 (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 1,000 kV の超高压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電子線トモグラフィーにより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。2012年度には、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、1,000 kV 級超高压電子顕微鏡の医学生物学領域におけるセンター的役割を果たしている。2017年度も 10 件の課題が採択され実施された。

7.7 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。2017年度は、31件が実施された。

磁気共鳴装置については「生体内部の非破壊三次元観察」と「生体活動に伴う形態及びエネルギー状態の連続観察 (含む脳賦活検査)」というそれぞれ2つの研究テーマを設定し募集している。現在の装置は 2000(平成 12)年に導入されたもので、3テスラという高い静磁場により通常の装置 (1.5テスラ) に比較して2倍の感度を持ち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備してあり、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3テスラ磁気共鳴装置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、2014年度に、ヒト用の7テスラという極めて高い磁場を持つ磁気共鳴装置が導入され、稼働中である。2016年度より、撮像と画像処理に関する技術的検討・開発のための共同利用実験に供することとなり、17年度は3件が実施された。

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、最新のソフトウェアとハードウェアを導入し、時間分解能、空間分解能を飛躍的に高めることに成功した。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	超高压電子 顕微鏡共同 利用実験	生体機能イ メージング 共同利用 実験	磁気共鳴 装置共同 利用実験	生体磁気 計測共同 利用実験	特別プロ ジェクト	計
2002年度										
採択件数	33	4	20		10		11	5		83
共同研究参加人員	206	17	470		26		50	14		783
旅費予算配分額	11,091,700	975,080	10,100,000		1,116,280		1,777,000	1,000,000		26,060,060
旅費執行額	9,431,360	570,710	12,554,850		807,240		2,030,420	847,040		26,241,620
2003年度										
採択件数	28	7	17		11		17	6		86
共同研究参加人員	220	33	364		30		79	18		744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100		1,120,000		2,130,000	1,200,000		24,581,840
旅費執行額	8,855,800	1,334,780	9,051,150		1,287,260		2,621,260	1,182,940		24,333,190
2004年度										
採択件数	26	10	21		12		18	5		92
共同研究参加人員	195	41	271		27		90	16		640
旅費予算配分額	9,406,000	2,285,000	8,500,000		1,120,000		2,130,000	1,200,000		24,641,000
旅費執行額	5,676,560	590,270	8,365,430		1,122,320		2,130,010	1,209,956		19,094,546
2005年度										
採択件数	34	29	26		10		11	6		116
共同研究参加人員	201	126	439		29		42	19		856
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,650,000		1,304,000		2,046,020	1,352,000		30,922,540
旅費執行額	7,554,280	2,629,500	10,982,770		1,254,600		427,910	1,042,240		23,891,300
2006年度										
採択件数	36	27	25		14		13	7		122
共同研究参加人員	266	108	449		41		45	25		934
旅費予算配分額	9,667,554	3,690,802	11,500,000		1,639,180		1,520,840	1,403,460		29,421,836
旅費執行額	7,658,620	1,983,710	10,769,300		1,562,180		357,720	1,040,000		23,371,530
2007年度										
採択件数	33	27	26		13		19	7		125
共同研究参加人員	212	109	415		47		62	16		861
旅費予算配分額	9,307,802	5,136,620	12,109,940		1,799,060		2,047,140	1,318,506		31,719,068
旅費執行額	6,059,270	2,721,340	10,575,860		1,678,080		726,960	420,160		22,181,670
2008年度										
採択件数	35	30	25	1	13		15	7		126
共同研究参加人員	184	124	495	11	36		62	14		926
旅費予算配分額	9,355,910	5,118,530	11,926,400	750,000	1,959,040		2,975,440	1,060,446		33,145,766
消耗品費配分額	4,500,000	4,200,000	-	-	650,000		650,000	350,000		10,350,000
2009年度										
採択件数	37	37	25	1	14		16	7		137
共同研究参加人員	186	114	422	21	42		53	17		855
旅費予算配分額	8,663,280	6,272,913	12,079,660	750,000	2,225,400		1,922,024	938,140		32,851,417
消耗品費配分額	5,400,000	5,550,000	-	-	700,000		550,000	350,000		12,550,000
2010年度										
採択件数	43	32	22	2	21		19	6	5	150
共同研究参加人員	165	127	365	13	73		75	18	14	850
旅費予算配分額	8,456,670	7,617,008	10,788,180	750,000	3,422,100		2,995,060	912,740	750,000	35,691,758
消耗品費配分額	4,950,000	7,156,000	-	-	1,050,000		750,000	300,000	-	14,206,000
2011年度										
採択件数	41	43	23	1	19		26	7	9	169
共同研究参加人員	187	151	386	10	76		98	17	14	939
旅費予算配分額	8,654,774	8,714,130	11,982,360	450,000	3,035,450		3,759,700	1,246,160	450,000	38,292,574
消耗品費配分額	4,950,000	6,942,000	-	-	850,000		950,000	350,000	-	14,042,000
2012年度										
採択件数	44	44	21	1	18	33	-	-	0	161
共同研究参加人員	183	158	356	15	70	130	-	-	0	912
旅費予算配分額	9,246,760	10,541,760	10,127,680	750,000	3,250,714	6,314,550	-	-	0	40,231,464
消耗品費配分額	5,700,000	9,952,000	-	-	900,000	1,400,000	-	-	0	17,952,000
2013年度										
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
旅費予算配分額	7,372,710	10,697,270	8,793,860	1,500,000	3,007,200	4,375,910	-	-	0	35,746,950
消耗品費配分額	4,950,000	11,302,000	-	-	850,000	1,200,000	-	-	0	18,302,000
2014年度										
採択件数	38	73	19	2	10	25	-	-	0	167
共同研究参加人員	190	256	339	18	36	84	-	-	0	923
旅費予算配分額	8,150,230	11,399,190	9,433,630	1,500,000	1,537,080	3,941,860	-	-	0	35,961,990
消耗品費配分額	5,250,000	11,602,000	-	-	400,000	1,100,000	-	-	0	18,352,000
2015年度*										
採択件数	41	79	19	1	9	25	-	-	0	174
共同研究参加人員	195	266	314	21	34	88	-	-	0	918
旅費予算配分額	9,944,400	13,911,750	9,236,490	750,000	1,566,320	5,663,804	-	-	0	41,072,764
消耗品費配分額	6,000,000	13,252,000	-	-	450,000	1,200,000	-	-	0	20,902,000
2016年度										
採択件数	39	62	20	2	10	31	-	-	2	166
共同研究参加人員	166	224	336	23	37	125	-	-	3	914
旅費予算配分額	8,080,732	12,438,562	9,644,230	1,500,000	2,007,150	7,899,924	-	-	300,000	41,870,598
消耗品費配分額	5,850,000	8,850,000	-	-	500,000	1,450,000	-	-	0	16,650,000
2017年度										
採択件数	35	63	24	0	10	31	-	-	0	163
共同研究参加人員	150	229	334	0	32	110	-	-	0	885
旅費予算配分額	7,400,060	11,073,600	11,364,680	0	1,751,230	7,331,686	-	-	0	38,921,256
消耗品費配分額	5,100,000	7,940,000	0	0	500,000	1,400,000	-	-	0	14,940,000

* 2018年2月16日現在

8 先端バイオイメージング支援

文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究・学術研究支援基盤形成

「先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS)」*5 (2016 年度-2021 年度)

研究支援代表者：研究連携センター・学術研究支援室・客員教授 狩野 方伸 (東京大学教授)

8.1 プラットフォームの目的

生命科学の研究領域において、形態・機能イメージングは分子・細胞・組織から個体に至るまで汎用されており、その必要性は高まる一方、イメージング機器の多様化・先端化・高額化と操作技術の高度化、画像解析技術の高度化により、個々の大学等の研究機関において集中的に整備・運用することは困難になってきている。最先端の光学顕微鏡、電子顕微鏡、磁気共鳴装置等の導入を行い、生命科学領域への適用に向けた技術革新を行っている大学共同利用機関の生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関として、各種の先端・特殊イメージング機器を運用している国内連携機関が本プラットフォームを組織し、わが国における生命科学を包括した先端イメージングの支援を行うことを目的とする。

本事業は、科研費取得者に対する支援を行うものであり、2016 年度より 2021 年度まで実施される予定である。なお、それ以降の継続に関しては、実績の評価に依存すると予想される。

8.2 研究支援の内容

下記の 4 つのそれぞれの支援活動において、研究者のレベルに合わせたオーダーメイド型のきめ細やかな支援活動を行うことを目指している。

(1) 光学顕微鏡技術支援：分子や細胞、組織の時空間的な動態を高速、かつ高分解能で捉えるために、先端光学顕微鏡を用いた観察や、特殊観察技術に加えて、植物、海洋生物など特殊な試料調製、観察環境を要する対象について観察を支援する。

(2) 電子顕微鏡技術支援：先端電子顕微鏡による生体高分子複合体の立体構造観察、組織・細胞の 3 次元微細構造の観察、蛍光顕微鏡観察と同一の視野の微細構造観察等を支援するとともに、必要な試料調製法から観察までの技術指導を行う。

(3) 磁気共鳴画像技術支援：生体の構造と機能を、MRI を用いて可視化し定量解析する技術を標準化して提供することにより、脳画像等の研究を手がけている研究を支援するとともに、個々の研究への最適化を支援する。

(4) 画像解析技術支援：光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI などによって取得された画像から形態や動態に関する情報を抽出し、定量的な解析、可視化する技術を提供することにより、被支援者の目的や要望に応じて段階的に支援する。

8.3 研究支援の実施体制

生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関とし、生命科学研究の横断的技術として全国の 17 の大学・研究機関とともに、「先端バイオイメージング支援」に向けた体制を構築し、一般的な技術を越えた先端的なイメージング支援を行っている。

8.4 2017 年度の活動状況

応募・審査・成果報告を一貫して行えるオンライン申請システムを構築した。イメージング関連団体とも密に連携をとり、共同開催も含め、各種技術トレーニング・講習会を全国的に展開した。また、生命科学関係の学会において、ブース出展し、周知に努めた。2017 年 9 月には、ABiS 国際シンポジウム“MRI and Cohort Studies:Development of Imaging Science in Human Biology”を日本学術会議講堂で開催した。

なお、今年度の支援課題数は、259 件 (昨年度からの継続支援課題 157 件を含む) となった。

8.5 期待される効果・成果

中核機関と国内のバイオイメージング施設および研究者が連携し、わが国の研究者に最先端技術を提供する支援プラットフォームを構築することにより、

*5 <http://www.nibb.ac.jp/abis/>

- (1) 画像取得と画像からの情報抽出技術の向上
- (2) 支援者間の技術交流・情報交換
- (3) 先進技術の継承と後継者の育成
- (4) 新たな研究課題の掘り起こし

等の効果が期待される。これらは、いずれも生命現象の本質的な理解につながるものであり、ひいてはわが国の生命科学の発展に資する。

9 機構内研究連携

9.1 研究連携委員会と研究連携室

金子修理事を委員長とする研究連携委員会に、生理学研究所からは定藤教授と久保教授が加わっている。2017(平成 29) 年度も、機構が継続して実施している「若手研究者による分野間連携研究プロジェクト」の申請の審査、成果報告発表会の実施等を行った。また、機構内の若手研究者の交流と研究連携のシーズの探索を促進することを目的として、「研究者出会いの場検討 WG」が設置され、生理学研究所からは、村越秀治准教授が加わった。WG に企画により、三鷹(天文台)、土岐(核融合)、岡崎にて、3 回の相互サイトビジットが実施された。研究連携委員会は、機関をまたぐ共同利用研究として 2016(平成 28) 年度より新たに開始された「自然科学研究機構分野融合型共同研究事業」についても、その募集要項、審査要項等の作成、申請の審査、成果報告発表会の実施を行った。

研究連携室では、下記 NOUS との関連で、評価指標の策定等についての検討が行われた。生理学研究所からは、定藤教授と丸山特任准教授が参加している。今後、NOUS に関連する事項に特化することが計画されている。

9.2 自然科学共同利用・共同研究統括システム (NOUS) 作業部会

NOUS は、NINS Open Use System (自然科学共同利用・共同研究統括システム) の略で、これまで機構内の各機関でバラバラに行われていた共同利用研究を統括するシステムを意味する。その構築と実施は、自然科学研究機構の第三期中長期目標に掲げられた重要課題である。

2016(平成 28) 年 2 月に立ち上がった作業部会には、生理学研究所からは久保教授、丸山特任准教授、坂本助教が参加している。NOUS 立ち上げにはふたつの目的があり、ひとつは機構全体の共通の申請システムを構築すること、もうひとつは共同利用の結果得られた業績等の成果に関する情報を整理して抽出しやすい形で蓄積し評価等に役立てることである。当初は、後者により力点が置かれていたが、早いタイミングでの開始を目指し、前者により力点をおいて検討を進められ

てきた。

2017(平成 29) 年度になり、申請システムが完成し、第一期として、自然科学研究機構の 5 機関にまたがる「分野融合型共同研究事業」、核融合研究所および分子科学研究所の共同利用研究の公募が本システムを利用して行われた。2018(平成 30) 年度には、第二期として、生理研を含む機関にも導入される予定であり、また、併せて評価に役立つ形での情報の蓄積についてもシステムの構築が進められる計画である。

9.3 I-URIC・NINS コロキウム

「I-URIC フロンティアコロキウム」は、大学共同利用機関法人 4 機構共同の異分野融合・新分野創成の取組として、自然科学研究機構における NINS コロキウムの成果を継承・発展して 2016 年度に新たに開始されたものである。2 回目となる本年度は、昨年度の議論を継続させ、「よその学(分科会 1)」や「知識と知能の境界(分科会 2)」、「性差とは何か?(分科会 3)」の 3 つのテーマを設定し、2017 年 12 月 12 日(火)～13 日(水)、つま恋リゾート彩の郷にて開催された。セッションは、基調講演 2 題、3 つのサブグループに分かれての分科会、および全体統括で構成された。4 機関からあらかじめ選抜された参加者と外部からの講演者が参加し、総参加者数は 66 人であった。生理研からは、近添淳一准教授が分科会 3 の話題提供者として参加し、また、斎藤茂助教と郷田直一助教が、それぞれ分科会 1 および 2 に参加し、討論を行った。プログラムは p. 216 に掲載。

9.4 自然科学研究機構出会いの場サイトビジット

自然科学研究機構では、各研究所の研究者が集い、様々な観点で議論する機会や、分野融合のための共同研究助成プログラムを展開してきた。本年度、これらの取り組みをさらに推進するため、研究者が出会い交流する場として「サイトビジット」を、7 月 27,28 日に三鷹の天文台、8 月 28,29 日に岡崎 3 機関、9 月 14,15 日に土岐の核融合研にて、計 3 回行った。それぞれのサイトビジットにおいて、各研究所より 10 名程度ずつが参加し、研究所紹介、自己紹介、研究所見学、懇

親会、異分野連携ワークショップを行った。特にワークショップでは、異なる研究所の6名程度がグループを作り、新たな共同研究の提案について議論を行った。

9.5 自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

9.5.1 第24回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

自然科学研究機構は毎年3月および9月に機構シンポジウムを開催している。今年度は第24回シンポジウムを、2017年9月18日(月・祝)に東京国際交流館(プラザ平成)国際交流会議場にて、「極限環境における生命～生命創成の探究に向けて～」をテーマとして開催した。今回のシンポジウムは、様々な生命が極限環境といわれる環境[深海(超高压)、火山付近(超高温環境)、南極(極低温環境)、強い放射線環境や乾燥環境など]においてもたくましく生命が活動を行っていることに注目して企画された。そして、極限環境における生命の営みとその基盤となる生命科学的特徴について、最新の研究をもとに5名の研究者による講演が行われた。定員250名の会場が一杯になるまで多くの参加があり、活発な議論が交わされた。

シンポジウムと並行して、展示会場において自然科学研究機構本部および機構に属する5研究所によるブース展示が行われ、様々な年齢層の参加者が展示ブースに訪れた。生理学研究所は、広報メンバーと久保研究総主幹が中心となって研究所紹介を行った。また、視覚・聴覚・体性感覚といったそれぞれの刺激を提示した際の反応時間を測定することができるアプリケーションソフト「Brain Responder」を展示し、参加者に実体験してもらった。さらに、様々な錯視の画像をスライドショーで紹介するなどし、参加者から好評を受けた。

プログラムは以下のとおりである。

- ・ 開場：パネル展示(展示会場にて研究所紹介など)
- ・ 機構長挨拶 小森彰夫 機構長 自然科学研究機構
- ・ 講演1: クマムシはどのようにして生と死のはざまを生きるか
荒川和晴 准教授 慶應義塾大学 生命情報科学
- ・ 講演2: 極限環境微生物が支えるバイオテクノロジー
石野園子 特任准教授 九州大学 蛋白質化学工学研究室
- ・ 講演3: 南極湖沼生態系の実態を探る

工藤栄 准教授 情報・システム研究機構 国立極地研究所

- ・ 講演4: 地球生命(圏)の限界探査とその先にある野望
高井研 分野長 海洋研究開発機構 深海・地殻内生物圏研究分野
- ・ 講演5: 放射線に耐える奇妙な球菌が極限環境で生きる仕組み
鳴海一成 教授 東洋大学 生命科学部生命科学科
- ・ 閉会挨拶 竹入康彦 副機構長/核融合科学研究所長 自然科学研究機構

9.5.2 第25回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

第25回自然科学研究機構は2018年3月11日(日)に名古屋大学理学部南館坂田・平田ホールにて、「プラズマが拓く無限の可能性～エネルギー、医療、産業、そして宇宙～」をテーマとして開催された。今回のシンポジウムでは、エネルギー・医療・産業・宇宙それぞれの分野でプラズマ研究を行っている5名の研究者がそれぞれの最先端の研究に関して講演を行った。そして、プラズマを理解し使いこなすことが、私たちの暮らしにどのように貢献するかについて、活発に議論を行った。定員250名の会場が一杯になるまで多くの参加があり、活発な議論が交わされた。また、第24回自然科学研究機構シンポジウムの場合と同様に、シンポジウムと並行して、展示会場において各機関によるブース展示が行われ、前回同様、多くの参加者から好評を得た。

プログラムは以下のとおりである。

- ・ 開場：パネル展示(展示会場にて研究所紹介など)
- ・ 開会挨拶 小森彰夫 自然科学研究機構 機構長
- ・ 講演1: プラズマ研究の拡がり、人工太陽への挑戦
長壁正樹 核融合科学研究所 大型ヘリカル装置計画実験統括主幹・教授
- ・ 講演2: 細胞を生かすプラズマ治療に向けて
石川健治 名古屋大学大学院工学研究科 附属プラズマナノ工学研究センター 特任教授
- ・ 講演3: 日常の電子機器を支えるプラズマ
イヴァン・ガナシェフ 芝浦メカトロニクス株式会社 研究開発グループ 技監 中部大学 客員教授

- ・ 休憩 パネル展示（展示会場にて研究所紹介など）
- ・ 講演 4: 生体材料の表面機能を操るプラズマ技術
大矢根綾子 産業技術総合研究所 ナノ材料研究部門
主任研究員
- ・ 講演 5: 宇宙プラズマの嵐から地球を守れ
草野完也 名古屋大学 宇宙地球環境研究所長・教授
- ・ 閉会挨拶 竹入康彦 自然科学研究機構 副機構長／核
融合科学研究所 所長

9.6 大学共同利用機関シンポジウム 2017

大学共同利用機関法人に属する 4 機構 16 研究機関と、国立大学法人総合研究大学院大学は、年に 1 度合
同で大学共同利用研究機関シンポジウムを開催してい
る。主催は大学共同利用機関協議会及び大学共同利用
機関法人機構長会議で、文部科学省の後援をえて開催
された。

開催日：2017 年 10 月 8 日（日）

開催地：東京都引畑区外神田 4-14-1 アキバ・スクエア
「研究者に会いに行こう！」というキャッチフレーズ
の元に、大学共同利用機関で行われている研究内容と
研究の面白さを、一般の方々を対象に分かりやすく紹
介した。イベントは、例年と同じく各機関の「研究紹
介ブース展示」と「研究者トーク」（機構：5 分、機関/
施設：各 10 分）の 2 つが並行して行われた。生理学研
究所の「ブース展示」では、広報メンバーが中心となっ
て、(1) 生理学研究所の研究内容の紹介、(2) 視覚・聴
覚・体性感覚刺激誘発反応時間測定アプリケーション
ソフト「Brain Responder」の実体験、(3) 錯視画像ス
ライドショーを行った。また、「研究者トーク」では心
循環シグナル研究部門所属の総研大生 下田翔と、広報
の坂本貴和子 助教が登壇し、「生理研でからだの仕組
みを解き明かそう！」という演題で、生理学研究所の
紹介を行った。いずれも非常に好評で、自然科学研究
機構および生理学研究所の広報活動に大いに貢献でき
たと言える。

10 国内研究連携

10.1 第7回生理学研究所・名古屋大学医学系研究科合同シンポジウム

2017年9月9日(土)13時より、生理学研究所明大寺地区1F大会議室およびセミナー室において開催された。両機関の教授による講演4題と、若手中心のポスター発表37題(名古屋大学19題、生理学研究所18題)を中心に、最新の研究成果が発表された。参加者の合計は71名(生理学研究所36名、名古屋大学35名)で、盛況な学術集会となった。

前半は、藤本豊士教授(名古屋大学)による「膜脂質、膜ドメインの可視化解析」と、鍋倉淳一教授(生理学研究所)による「大脳皮質の神経回路再編: Neuron-Glia Interaction」についての講演がおこなわれた。その後、ポスター演題の半数について、発表者全員がフラッシュトークで研究概要を紹介し、ポスター発表と討論をおこなった。後半は、荻朋男教授(名古屋大学)による「ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の次世代マルチオミクス解析」と、柿木隆介教授(生理学研究所)による「ヒトにおける痒みの脳内認知機構」についての講演がおこなわれた。その後、残り半数のポスター演題のフラッシュトーク、ポスター発表、討論と続いた。

恒例のポスターフラッシュトークは、発表者全員から研究の概要を一通り聞くことができることから、大変好評である。発表者は1分間という限られた時間内で、わかりやすい説明をおこなっていた。フラッシュトークに続くポスター発表は、前後半ともに60分間が充てられており、より詳細な研究データについて十分に議論することができた。

本シンポジウムの特徴として、カバーする分野が基礎神経科学領域にとどまらず、特に名古屋大学から臨床的観点を含む幅広い分野の医学研究が発表されることがあげられる。生理学研究所の参加者としては、病態から出発する研究や臨床応用を目指す研究に触れて、視野を広げるためのよい機会となっている。所内の若手研究者にとっても、自分自身の研究をわかりやすく発表したり、互いの研究の進捗を確認しあえたりするなど、絶好の交流機会となっている。

本合同シンポジウムも順調に回を重ねてきた。地理的に近いメリットを活かしながら、これまでの取り組

みを両機関のさらなる研究交流に発展させていくことが期待される。プログラムはp. 206に掲載。

10.2 第7回新潟大脳研-霊長研-生理研合同シンポジウム

自然科学研究機構生理学研究所では、2011年度より毎年、新潟大学脳研究所および京都大学霊長類研究所と合同シンポジウムを開催している。脳研究を中心課題とする3研究所の学術および人的交流の活性化が目的である。今年度は2018年3月6日(火)~7日(水)に岡崎にて開催された。参加者は生理研から50名(教授14名、准教授以下教員18名、その他研究員12名、大学院生6名)、新潟脳研から22名(教授6名、准教授以下教員11名、その他研究員3名、大学院生2名)、京大霊長研から9名(教授2名、准教授以下教員4名、その他研究員0名、大学院生3名)の計81名であった。プログラム構成p. 215は、口頭発表11題(生理研5題、新潟脳研5題、霊長研1題)とポスター発表29題(生理研14題、新潟脳研12題、霊長研3題)であった。生理研からは若手女性研究者も口頭発表を行った。2日間を通して活発な議論が交わされ意義深いシンポジウムであった。

基礎的な根源的疑問や興味から脳科学へアプローチする生理研と、疾患の脳病態を出発点として脳科学へアプローチする新潟脳研、そして霊長類を用いた高次脳機能の解明を目指した霊長研の発表は、互いに補完的であり、さらなる共同研究の推進に貢献するものと思われる。2014年度には生理研と新潟脳研との間で、また2015年度には新潟脳研大と霊長研との間で、それぞれ連携協定が締結されていることから、今後も3研究所の人的、学術的交流が深まることが大いに期待される。来年は新潟脳研にて開催予定であるが、シンポジウムの英語化、若手枠を設けたプログラム企画を進める等が話合われた。

10.3 第7回生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー

過去10年間で脳の神経回路を理解するための方法論が大きく進展した。しかし、神経回路は電子回路とは事なり、大変複雑な構造を有している。このような「生

ものとしての神経回路」を解析していくためには、解剖学の基本に基礎を置きつつ、様々な方法論の可能性と限界を正しく理解しておくことが必要である。一方、若手研究者や様々な分野から参入しようとする異なる専門分野の研究者の方にとっては、十分な講義や実習を受ける機会がない。またモデル動物としてのラットやサルからヒトまでを横断的に理解する解剖学的トレーニングの機会も十分ではない。

このような状況を踏まえて、生理学研究所では、若手研究者（大学院生、企業研究者を含む）を対象にラット、サル、ヒトの解剖学の講義・実習を軸にした生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャーを2011年から実施している。今年度は2018年2月6日から2月9日までの4日間実施した。本トレーニング&レクチャーは、生理学研究所研究連携センター・京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授による霊長類やげっ歯類の脳解剖実習や講義を中核として、井本所長のシミュレーションによる神経科学演習に加え、大局的な神経回路を理解するための機能的MRI、電気生理学的技術や覚醒下の動物からの活動記録、ウィルスベクターや電子顕微鏡の脳科学への応用について、生理研の准教授や助教の若い研究者を中心に構成されている。今年度は12名の応募があり、審査の結果12名を採択した（企業から0名）。11名が参加した（1名病

欠）。参加者には、原則として交通費と宿泊費を支給している。プログラムは第VI部 p. 214 に掲載

10.4 脳関係の新学術領域研究の合同シンポジウム (2017年度「次世代脳」冬のシンポジウム)

昨年度、これまでの新学術領域研究「包括型脳科学研究推進ネットワーク」を継承し、わが国の脳科学研究の更なる発展と次世代を担う中堅・若手研究者の育成を目指した取組を行う、「次世代脳プロジェクト」が、脳科学に関連した新学術領域より経済的支援を得て立ち上がった。脳科学領域の若手研究者育成を目指す新たな学術集会、「次世代脳」シンポジウムの開催（今年度代表：小林和人教授 福島県立医大）にあたり、研究連携センター・学術研究支援室が運営事務局を担った。

今年度も引き続き、脳科学研究の中・長期的な展望に関する、研究者間での情報共有や意見交換の場として、シンポジウムを企画し、学術支援室が運営事務局を担当した。新学術領域をコアにしたさまざまなシンポジウムや実行委員会企画プログラムのほか、ポスター発表による若手優秀発表賞を実施した。

プログラム、参加新学術領域のリスト等は第VII部 p. 211 参照。

11 国際研究連携

11.1 国際連携委員会、国際連携室

2013(平成 25) 年度に自然科学研究機構本部に国際連携委員会が設けられ、また、機構本部の研究力強化推進本部に属する国際連携室が立ち上がった。

機構の国際戦略に関するアクションプランに立脚して、これまでに、ワンストップ対応のための職員の雇用(岡崎 3 機関でそれぞれ 1 名)、欧州海外拠点として、ボン(現在、閉鎖)オフィスおよびハイデルベルグ(EMBL 内)オフィスの設置、機構のコンパクト版英文パンフレットの作成等が行われてきた。

2015(平成 27) 年度より、国際連携委員会の委員長を林正彦理事(国立天文台長)が、国際連携室の室長を藤根和穂特任准教授(研究力強化推進本部 CRA)が、それぞれ、務めることとなった。生理研からは、国際連携委員会の委員および国際連携室の室員、いずれも久保教授が務めている。2015(平成 27) 年度には、新たな海外拠点として、米国プリンストン大学にオフィスが開設された。

2016(平成 28) 年度より「戦略的国際研究交流加速事業」について、第 3 期中期目標・中期計画を見据え「海外のトップクラスの研究機関との国際共同研究を発展させる、あるいは新たに開始するための人的相互交流を支援するもの」と位置づけを明確化した。そして、複数年度申請を可とすること、大学院生・ポスドクを含む若手研究者の 30 日以上派遣・受け入れを軸とすること等を盛り込んだ公募要領を策定し、公募および審査を行った。具体的には、

- 【タイプ A】 海外トップレベル研究機関との国際研究交流の加速、
- 【タイプ B】 各分野の将来を担う国際的な若手研究者の育成、
- 【タイプ C】 研究連携構築・加速に向けたワークショップ等への招へい・受け入れ及び派遣

の、3 タイプが設定された。

2017(平成 29) 年度、生理学研究所からは、2016(平成 28) 年度に引き続き、鍋倉教授を事業実施責任者とし、Harvard 大学、Max-Planck Florida 研究所、McGill 大学との交流および連携を主軸とする「(タイプ B) 先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層

における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」、南部教授を事業実施責任者とする「(タイプ C) チュービンゲン大学等との国際共同研究を見据えた研究交流」の 2 件を申請し、共に採択された。2018(平成 30) 年度実施分についても、国際交流委員会において公募および審査を行う。

国際連携室では、自然科学研究機構の 5 機関の間で国際連携に関する取組状況等の差異があることから、情報共有、意見交換を目的として、2016(平成 28) 年度、2 回の会合を行ったが、2017(平成 29) 年度は、活動が休止状態にある。

11.2 戦略的国際研究拠点形成

11.2.1 戦略的国際研究交流加速事業 B 予算

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際研究交流加速事業」タイプ B に生理研から「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」(PI 鍋倉淳一教授、coPI 久保義弘教授、古瀬幹夫教授)を応募し採択され、Harvard 大学(Jeff Lichtman 教授)と Max-Planck Florida 研究所(安田涼平博士、ディレクター)、McGill 大学(Derek Bowie 博士、GEPROM ディレクター)との交流を 2016 年度から開始した。この事業は 3 年間(2016 年度予算 200 万円、2017 年度 410 万円、2017 年度未定)で、若手研究者の原則 1 カ月以上の招へい・派遣を条件とするもので、短期間の派遣・交流はプログラム管理者(鍋倉、久保、古瀬)のみが可能である。2016 年度は鍋倉教授が Lichtman 博士の研究室、久保教授が Derek Bowie 博士の研究室を短期訪問し、また、Derek Bowie 博士と安田涼平博士を生理研に短期間招へいし、今後の交流についての打ち合わせを行った。

2017 年度は、大野伸彦博士(自治医科大学准教授、生理学研究所兼任)を Lichtman 博士の研究室(11 月)に、堀内浩特任助教を安田涼平博士の研究室(2 月)にそれぞれ 3 週間、下村拓史助教を McGill 大学に下村拓史助教を 10 月から 1 カ月間派遣した。本事業経費外であるが、5 月から生理研から中畑義久氏(前学術振興会特別研究員)が安田博士の研究室に研究員として採用された。安田博士を 1 月に短期招へいし、今後の交流についての打ち合わせを行った。また、McGill 大学を中心とする連携研究グループとの研究連携強化のた

め、久保教授を井本所長（生理研別予算）とともに派遣し McGill 大学（The Faculty of Medicine of McGill University）との研究連携協定の締結を行った。また、この研究分野の国際拠点の拡大のため、久保教授を 12 月にイスラエル国 Weizmann 研究所に短期派遣し、今後の連携に向けての協議を行った。

11.2.2 戦略的国際研究交流加速事業 C 予算

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際研究交流加速事業」タイプ C から「チュービンゲン大学との国際共同研究を見据えた研究交流」という課題でサポートを受けている。この事業は 2016 年度から 3 年間で、主にチュービンゲン大学との研究交流を行っている。今年度は、主に以下の活動を行った。

(1) チュービンゲン大学との合同シンポジウム（2017 年 11 月 28～29 日開催、詳しくは「チュービンゲン大学との交流」p. 46 を参照）

(2) 韓国とのミニワークショップ（韓国 Korea 大学と Yonsei 大学から研究者を岡崎に招聘して、KU & YU-NIPS Workshop を、2018 年 3 月 15 日（木）に開催した。）

11.3 ネットワーク型研究加速事業（国際）

2016(平成 28) 年度、自然科学研究機構本部の「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業」の募集が行われ、生理学研究所からは、久保教授を事業実施責任者として「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」と題した課題で申請し、採択され、活動を推進した。この枠組みは、機構内連携、国内連携、国際連携等の多様な機関間連携を含むものである。

2017(平成 29) 年度には、「自然科学研究における機関間連携ネットワークによる拠点形成事業」が再編成され、より異分野融合に力点を置いた「ネットワーク型共同研究（分野融合）」と、より国際連携に力点を置いた「ネットワーク型研究加速事業（国際）」に分類された。生理学研究所からは、「ネットワーク型研究加速事業（国際）」に「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」という課題で申請し、採択された。その活動について以下に記す。

「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それ

に基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」プロジェクト

2017(平成 29) 年度の申請書に記されたプロジェクトの目的は以下の通りである。

「本事業では、機能タンパク質を対象として、様々な方法論を駆使した“機能する姿”の描出、構造と機能のダイナミクスの探求、および分子の総体により達成される細胞・生体システムの作動機構の理解を研究上の目的とする。その推進に向け、卓抜した方法論を有する分子研の研究室、および阪大、九大、名大、新潟大等との連携を強化する。さらに、McGill 大学（カナダ）、New South Wales 大学（オーストラリア）、CEA NeuroSpin 研究所（フランス）、Chulalongkorn 大学（タイ）、Korea 大学および Yonsei 大学（韓国）等との実質的な学術連携を推進する。上記の他、多岐にわたる国内外の研究機関と人的交流を含む共同研究を柔軟に実施し、総体として太い研究ネットワークを構築することにより国際研究拠点を形成し、大学等における関連研究の発展に貢献する。」

2017(平成 29) 年度は、以下の活動を実施した。(1) 生理学研究所の 9 研究室、岡崎統合バイオ（生理研）の 2 研究室、分子科学研究所の 2 研究室、岡崎統合バイオ（分子研）の 1 研究室、合計 14 研究室の参画を得た。各研究室に当該研究推進のための研究費を配分した。(2) McGill 大学（モンリオール、カナダ）に井本所長及び 7 人の教授を派遣し、生理学研究所と McGill 大学の学術交流に関する MOU (Memorandum of Understanding) を締結した。また、共同研究のシーズを探索するための合同シンポジウムを実施した（207）。(3) 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す、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の提案募集を実施した。寄せられた提案を審査し、下記の 3 名を招聘、2 名を派遣した。(4) 生理研計画共同研究「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」を新たに立ち上げ、6 件を採択して実施し、また、2018(平成 30) 年度の実施に向けて、募集を行った。(5) 本プロジェクト参画研究室のメンバーも参加して、第 48 回生理研国際シンポジウム“Neural circuitry and plasticity underlying brain function”が、2017(平成 29) 年 10 月 31 日～11 月 2 日に開催された。その中で、神経回路の形成・除去の分子機構に関する発表等が行われた。(6) さらに、2018(平成 30) 年 3 月 12 日に、「機能タンパク質」プロジェクトの成果報告会を兼ねたシンポジ

ウムを、外部講演者 3 名を招聘して開催した。

「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」プロジェクトによる招聘・派遣
招聘

Mark H. Ellisman (米国 Univ California San Diego, Professor) → 池中教授研究室

Maria Laura Feltri (米国 State Univ New York, Professor) → 池中教授研究室

Jongho Lee (韓国 Seoul Natl Univ, Associate Professor) → 定藤教授研究室

派遣

竹田育子 (鍋倉教授研究室 ポスドク研究員) → Helen A. Korneva 教授研究室 (ロシア サンクトペテルスブルグ Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences)

Sandra Derouiche (富永教授研究室 NIPS リサーチフェロー) → Katharina Zimmermann 教授研究室 (ドイツ Friedrich-Alexander Univ Erlangen-Nürnberg) および Natalia Prevarskaya 教授研究室 (フランス リール Univ Lille)

11.4 国際シンポジウム

第 48 回生理学研究所国際シンポジウムは「脳機能の基盤となる神経回路・可塑性 ~ Neural circuitry and plasticity underlying brain function」というタイトルで 10 月 31 日から 11 月 2 日の 3 日間、岡崎コンファレンスセンターにて開催された。参加人数は、所内からの参加者 28 名を含む合計 95 名であった。特別講演者の E.M Callaway 博士 (米国・Salk Institute) をはじめとする 6 名の海外招待講演者 (米国 4 名、韓国 1 名、スイス 1 名)、特別講演者の河西春郎博士 (東京大学) を含む 7 名の国内招待講演者、および 3 名の所内講演者の合計 16 名による講演が行われた。一般参加者の中からポスター演題を募集したところ、計 33 題の応募があった。この中から 7 名の若手研究者を選抜し、short talk (各 15 分) を行った。それ以外のポスター発表者は Flash talk (各 2 分) を行い、ポスターセッションでの積極的な議論を促進した。意見交換会と懇親会を行い、第一線の研究者と若手研究者が時間をかけて情報交換や将来の研究の方向性について議論する機会を

提供した。

本シンポジウムは、生命科学の主要なテーマの一つである、脳・神経系が環境に合わせて機能するメカニズムに関する研究を促進する目的で行われた。中でも、(1) 生後発達の神経活動や経験に依存したメカニズム、(2) マルチモーダルな感覚情報統合システムとその可塑性、(3) 神経回路形成・除去の分子機構、(4) 記憶・学習、(5) サブセラーレベルでの情報処理機構に焦点を当て、まだ公表されていない知見を含む最新の研究成果が発表された。招待講演は 10 分から 15 分と長めの質疑応答時間を設定したことにより、講演中の議論が活発に行われた。さらに、意見交換会や懇親会でも議論は続き、学会では得られないような密な意見交換により、これから当該分野の研究を進めるにあたり、何が重要かつ未解決な問題なのか、その問題を解くためにはどのような解析や実験技術が必要なのかについての考えを共有した。例えば、これまでは主に単一の脳領域を対象とした研究が進められてきたが、複数の脳領域が協調して働くための神経回路基盤やその発生・発達メカニズム等、個々の領域からなる脳が一つのシステムとして機能するためのメカニズムの解明が、今後明らかにされるべき課題の一つであることが認識された。また、脳機能の発達メカニズムや情報処理の基盤となる神経回路に関する基礎研究の成果は、これまで以上に、発達障害や精神神経疾患の予防法や治療法の開発に活用されるべきと認識を共有した。以上の事から、当該分野の知識を深めることにとどまらず、今後の重要な研究課題を見出し、その解決方法を探る上で十分な意見交換ができたことは、本シンポジウムの大きな成果と考えられる。

最近の生命科学分野の研究は、分子生物学、電気生理学、ウイルスレーザー等による形態解析、生体機能・分子イメージング、光・薬理遺伝学、行動解析等から複数の技術を組み合わせた多面的な解析が必要な段階にある。幅広い技術を自分の研究にどのように取り入れるかは研究の推進に非常に重要である。本シンポジウムにより、世界最先端の実験技術を共有する可能性が見出され、これから必要とされる解析技術の方向性を議論できたこともまた大きな成果と考えられる。

この規模の国際シンポジウムを一つの研究室で企画するには、技術課、研究力強化戦略室、広報の多大な協力が不可欠であった。岡崎で開催したことにより、大学院生を含む若い世代の研究者が生理研を訪れ、生理研の活動を知る良い機会になった。日本で開催する意

義は大きく、若手研究者による日本発のホットな成果を海外の著名な研究者に発信することができたと思われる。シンポジウム中の人的交流が、将来的には、日本の研究者、特に若手研究者が国際交流を進展させるための一助となることを期待したい。プログラムは第VII部 p. 210 に記載。



図5 生理研国際シンポジウム

11.5 国際交流活動

11.5.1 Tübingen 大学との国際交流

ドイツ・チュービンゲン大学統合神経科学センター (Center for Integrative Neuroscience, Universität Tübingen) との第7回合同シンポジウムが、生理学研究所 (明大寺キャンパス) において2017年11月28日(火)～29日(水)の2日間にわたって行われた。本年は、霊長類を中心とした日本のシステム神経科学をドイツに紹介するという趣旨で、生理研だけではなく広く他研究施設の研究者にも参加してもらい、チュービンゲン大学との交流を図ることを計画した。口演18題(生理研4題、生理研外6題、チュービンゲン大8題)、ポスター18題(生理研11題、チュービンゲン大7題)の発表が行われ、55名(生理研34名、生理研外13名、チュービンゲン大8名)の参加を得た。この合同シンポジウムが契機となって共同研究もいくつか開始されている。今後、生理研が国際共同研究拠点として、霊長類脳研究、とくにサルだけでなく人の脳機能イメージングも含め、チュービンゲン大学を拠点としたドイツとの国際共同研究をいかに発展させていくかが課題である。なお本シンポジウムは、自然科学研究機構戦略的国際研究交流加速事業の支援を得て行われた。プログラムは第VI部 p. 208 に掲載



図6 Tübingen 大学との合同シンポジウム 生理研にて

11.5.2 NeuroSpin との国際交流

NeuroSpin は、フランス原子力庁 (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, CEA) のMRI研究開発センターであり、超高磁場のMRI装置の開発が行われている。現在、ヒト用11T機、動物用17T機が動き出している。

2017年1月13日に、生理学研究所とフランス NeuroSpin の学術交流協定調印式が行われた(2016年度生理学研究所の点検評価と将来計画で既報)。2017年度から、超高磁場MRI並びに拡散強調画像法の世界的大家で、NeuroSpin 所長である Denis Le Bihan 博士を国際連携研究室のP.I.としてお迎えし、研究室を運営していただいている。心理生理学研究部門ならびに脳機能計測・支援センター・生体機能情報解析室と連携して、7TMRIを用いた研究を展開している。特に、拡散強調画像の新規撮像法並びに解析法の開発研究に取り組んでいる。

11.5.3 McGill 大学との国際交流

McGill 大学との学術研究交流を行うことを目指して、まず、2016(平成28)年10月17,18日に、久保教授が自然科学研究機構の「戦略的国際研究交流加速事業」の予算により McGill 大学を訪問し、25人の研究室主催者と面会し、また McGill 大学幹部と学術交流に関する意見交換を行った。その後、2017(平成29)年1月30,31日に McGill 大学の Derek Bowie 教授と Keith Murai 教授が、機構の機関間連携ネットワークによる拠点形成事業「細胞・システム作動機構の理解に向けた生体タンパク質分子の構造と機能のダイナミクス研究の拠点形成」の支援を得て来所し、生理学研究所の各研究室の研究活動を紹介し、また井本所長と面談を行い学術協定の締結の可能性等について意見交換を行った。

その後、議論を進め、生理研とマギル大学との学術交流に関する MOU (Memorandum of Understanding)

を締結することとなった。2017(平成 29)年 9 月 25, 26 日に、井本所長と 7 人の教授が McGill 大学を訪問し、研究施設の見学を行うとともに、Dr. Josephine Nalbantoglu (Dean of Graduate studies)、Dr. Joseph Rochford (Director of the Integrated Program in Neuroscience)、Dr. Anne McKinney (Associate Vice-Principal, Research) との意見交換を行った。さらに、共同研究のシーズを探ることを目的のひとつとして合同シンポジウムを開催した。(プログラムは、第 VII 部 p. 207 に掲載) シンポジウム終了後、在モンテリオール日本国総領事館の倉光秀彰総領事の陪席のもと、井本所長と、Dr. Philip Oxhorn (Associate Provost International) が、MOU にサインする調印式を行った。



図 7 McGill 大学 Faculty Club で MOU の調印式を行った。

11.5.4 Harvard 大学との国際交流

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際交流加速事業」タイプ B に生理研から応募・採択された「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」の活動として、ハーバード大学・分子細胞生物学 Jeff Lichtman 教授はとの交流を行っている。同教授は 32 ビームで連続切片を撮像する multi-beam scanning electron microscopy の作成者で、米国 Connectomics プロジェクトの中心研究者である。また、電顕画像処理における segmentation の自動化を目指す最先端研究室である。その解析プログラム作成について、自らの研究室で取得した画像をもとに議論を行っている場に参加することは、生理研の電子顕微鏡共同利用の今後に大きな貢献をすることが期待される。

2016 年 12 月に鍋倉が Jeff Lichtman 教授の研究室を訪問し、研究室セミナーへの参加、研究機器の見学を行った。2017 年度に、生理研で運用している FIB-

SEM 電子顕微鏡を用いて多くの共同研究を担当している大野伸彦特任准教授(2017 年 5 月から自治医科大学准教授、生理研兼任)を 11 月に 3 週間 Lichtman 教授の研究室へ派遣し、電子顕微鏡画像のセグメンテーションの自動化技術の開発、およびマルチビームを用いた撮像と 3 次元再構築技術の現場を見学し、生理研における超微細構造の 3 次元技術の高度化に向けた議論を行った。

11.5.5 Max-Planck Florida 研究所との国際交流

自然科学研究機構プロジェクト「戦略的国際交流加速事業」タイプ B に生理研から応募・採択された「先端電子顕微鏡・光学顕微鏡技術等を用いた生体各階層における構造機能連関解析技術ネットワークの構築」の活動として、2016 年度から 3 年間、生理研と Max-Planck Florida 研究所(安田涼平博士 ディレクター)間で、先端光学顕微鏡について技術・研究交流を行うことになった。初年度である 2016 年度に安田涼平博士を短期間招へいした。2017 年度は生理研から中畑義久研究員が安田涼平博士の研究室に研究員(米国側雇用)として移籍した(その後、日本学術振興会の海外特別研究員に採用)。また、2018 年 2 月に堀内浩特任助教が 1 カ月の予定で安田涼平博士の研究室に訪問し、蛍光寿命イメージングを用いた細胞内分子動態観察技術と活性化シナプス同定技術を習得した。1 月に安田博士を短期間の招へいを行い、今後の連携研究推進の強化に向けた技術交流の方策などの議論を行った。

11.5.6 New South Wales 大学医学研究科との国際交流

過去 10 年間、オーストラリア国連邦 New South Wales 大学医学研究科からの研究者が 外国人客員教授、訪問研究員、学術振興会外国人特別研究員、外国人部門評価者として生理研を訪問・滞在し共同研究を進めてきたのを受けて、生理研が 2014 年 8 月に井本敬二所長、鍋倉淳一副所長がオーストラリア国連邦のシドニーに位置する New South Wales 大学を訪問し、研究交流・人的交流を目的として 5 年間の研究協力協定を締結した。同研究科はイオンチャンネル生理学において研究実績があり、近年は臨床医学研究とのトランスレーショナルな観点からの研究を推進しており、臨床医学研究との接点が必要な生理研にとっても有意義な研究交流が期待される。

2015 年はオーストラリア側の交流経費で、2 名の若

手研究者が生理研の研究室に滞在し、生理研から准教授が1カ月オーストラリアを訪問した。また日本側の経費負担で2名の教授を招へいするとともに、札幌で行われた日本生理学会で聴覚情報処理に関する日豪合同シンポジウムを開催した。2016年はオーストラリアの経費でオーストラリアから1名の大学院博士課程大学院生が8月から11月まで滞在した。2017年度は、オーストラリアのサポートによって、2017年12月から博士課程大学院生が3か月間、PI研究者である Moorhouse 博士が1か月間生体恒常性発達研究部門に滞在してんかんモデルマウスにおける大脳皮質神経細胞活動を生体2光子励起顕微鏡で記録し、生理研で作成を行った KCC2 過剰発現マウスを用いててんかん発症に伴う GABA 機能変化の関与の実験を行った。現在、交流は少数の研究に限られているが、優れた成果を出すことで、交流する分野の拡大を目指したい。

11.5.7 日韓合同シンポジウム

生理学研究所は、2001年から、2年に1度のペースで韓国 Korea 大学（医学部）と Yonsei 大学（医学部・歯学部）と研究交流を続けている。2016年2月に3機関の学術協定を再締結し、更新後、第1回目の韓日合同シンポジウム（2017 Yonsei-Korea-NIPS Symposium）が、韓国の Yonsei 大学で開催された。今回は Yonsei 大学医学部の Chul Hoon Kim 教授が主たる世話人を務めてくださった。生理研側は西田教授が世話人を務めた。シンポジウムは、4月21日から2日間にわたって開催され、生理学研究所からは23名が参加し、口頭発表23演題で、ポスター発表66演題があった（プログラムは p. 207 参照）。

分子・細胞から生体にわたる様々な階層における最先端技術を駆使した興味深い研究が紹介され、生命を深く理解しようと階層を越えた熱い議論が朝から夜遅くまで繰り広げられた。本シンポジウムの新たな試みとして、ポスター発表のフラッシュトーク時間が設けられ、大学院生や若手研究者にも発表する機会が与えられた。韓国の大学院生は非常に高い英会話能力を持っており、研究内容も2年前に比べて格段にレベルアップしている印象があった。一方、2分間という限られた時間内で自分の研究内容をわかりやすく説明するというプレゼン能力に関しては、韓国より日本の若手研究者のほうが慣れている印象があり、国内会議で常日頃から積極的に取り組んでいる成果が再確認された。こうして若手研究者同士が交流し、互いに刺激しあう機会を設けることが、アジア生理学研究者の育成・発展につながることを実感し、今後も連携・交流を続けていくことを確かめあった。次回は2年後（2019年度）に Korea 大学で開催される予定である。



図8 YU/KU-NIPS symposium2017 シンポジウム会場（Yonsei 大学）前にて

12 大学院教育・若手研究者育成

12.1 現状

生理学研究所は、総合研究大学院大学（総研大）生命科学研究所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。2017年度の在籍者は、24名（2017年3月1日現在、うち5年一貫制9名、後期博士課程15名）である。このほか他大学より、毎年10名程度（2013年度16名、2014年度13名、2015年度6名、2016年度9名、2017年度9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。生理科学専攻の中心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おり、入学者もさまざまな分野のバックグラウンドを持つ。これは生理研が幅広い人材を育成できるという長所のあらわれであるが、一方で脳科学研究に必要な生物系の基礎知識を必ずしも習得していない入学者が増加するという問題点も生んでいる。

このような問題に対応すべく2004年度に5年一貫制が導入されて以降、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。また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。また、2011（平成23）年度からは、生物科学のみならず、物理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、生理科学専攻が中心的な役割を果たしている。これらのプログラムは総研大の特別予算の支援のもとに行われてきたが、総研大の教育事業予算の減少に伴い、支援額は今後削減される見通しであり、今後如何に安定的に運用していくかが課題である。また、総研大全体として分野横断的な教育科目の見直しが進められており、プログラム内の整理も必要になると思われる。一方、学生が講義に費やせる時間に比べ、実施されている講義の数がかなり多いことから、より効果的な教育を目指して、生理科学専攻としても更なる講義等の見直し、整理を行う必要がある。そのための方策として、これま

で部門単位で実施してきた生理学専門講義を、複数の部門が関与する研究領域単位とし、講義総数を減らすとともに、学生が必要とする生理科学の基礎となる知識を集約した内容とする方向で再編成を検討している。

12.2 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となって、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、情報学専攻が加わり、総研大脳科学専攻間融合プログラム委員会（委員長 南部篤教授）によって運営されている。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が講義や演習を担当している。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、原則としてすべての講義・演習は英語で行われている。本プログラムでは、各専攻で行われている脳科学関連の共通科目や専門科目を活用するとともに、様々なバックグラウンドを持つ学生の参加を促すために、ほとんど予備知識のない学生を対象としたWeb教材「一步一步学ぶ脳科学I」、そのアドバンスコースとして、Web教材「一步一步学ぶ脳科学II」を提供してきた。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」、生命科学のための統計を学ぶ「生命科学のための統計入門」など、特色ある講義・演習が行われている。

特に2015年度より、バックグラウンドが多様な学生に脳科学の基礎を身につけさせる「基礎生理解剖脳科学」、膨大なデータを効率的に情報処理する技術を身につけさせる「基礎情報脳科学」を開講した。「基礎生理解剖脳科学」は、教科書（Bear, Connors & Paradiso, Neuroscience: Exploring the Brain, 4th ed.）を選定し、それに沿って神経科学の基礎を網羅的に学ぶと同時に、講義で学んだ事柄に関連した実験を実際に見学することでさらに理解を深めることを目指している。2017年度は新たな試みとして、2コマを用いた論文を精読する演習を行った。「基礎情報脳科学」は、神経科学のデータ解析をMatlabを用いて行えるようになることを目

指して、コンピュータを使った演習を中心に行っている。演習では、定藤研究室のメンバーがティーチングに協力するとともに、受講者にはコンピュータを貸与した。講義は原則として遠隔講義システムによって受講生のいる機関にも配信した。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、修了証を発行しており（2013年度4名、2014年度7名、2015年度6名、2016年度1名、2017年度1名）、また、博士（脳科学）を2015年3月から授与できるようになった。

当初は特任助教1名を本プログラム担当としていたが、総研大予算が厳しくなる中、2017年度からは雇用ができなくなった。今後、総研大からどれだけ支援が得られるか、また得られた支援をどのように有効に使うか、今後、大きな問題である。

12.3 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。本プログラムは統合生命科学委員会（委員長 富永真琴教授）によって運営されている。遠隔講義システムを用い、本プログラムでは原則としてすべての講義・演習は英語で行われる。教育科目は、構造生体分子科学、機能生体分子科学、統合進化学などの専攻担当教育科目、バイオインフォマティクス演習、生体分子シミュレーション入門、イメージング科学、分子細胞生命学Ⅱ、基礎生体分子科学などの専攻間融合教育科目、統合生命科学入門、統合生命科学シリーズ、生物情報学、生命起源論、などの研究科を越えた融合教育科目がある。2017(平成29)年度は科目新設をせず、「統合生命科学入門」「統合生命科学シリーズ」「統合生命科学実践コース」に絞って内容の充実を進めた。特に、「統合生命科学実践コース」は岡崎統合バイオサイエンスセンターが進める「オリオンプロジェクト」「バイオ・ネクストプロジェクト」の特任准教授・客員准教授が中心となって行い、成功裏に終了した。参加者は8名であった。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回実施しており、2017年度は8月

17～18日に「Biodesign of Living System」を開催した。講演、討議は総て英語で行った。日本、中国、タイ、韓国、フランス、カナダ、ベトナム、パレスチナ、ウズベキスタン、インドと様々な国籍の学生が参加し、講師や討論参加者を含めた参加者数は94名に達した。

12.4 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葉山でのフレッシュマンコース。4月、10月の入学式に合わせて、総研大新入生全員が4日間にわたって葉山に泊まり込み、大学院生として身につけておくべき知識、研究者に必要とされる基本的なルール等について、講演、講義、演習、グループ討論と発表といったさまざまな活動を通じて学ぶ。また、各専攻の在校生の代表が協力して学生セミナーを企画してフレッシュマンコースの中で実施する。4月は日本語で、留学生の参加者が多い10月は英語で行われている。

②葉山での集中講義。

③生命科学リトリートは総研大生命科学研究科の3専攻（生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻）と先端科学研究科生命共生体進化学専攻の学生、教員が参加し、学生による企画や英語での研究発表を通じて専攻間交流や国際化を促進するための教育プログラムである。2017年度は基礎生物学専攻の学生委員中心とする企画により、10月23-24日に山梨県富士五湖のほとりにあるホテル光風閣くわるびにて、「若手科学者の生存戦略～己を知り、相手を知る～」というタイトルで開催された。台風の影響で葉山キャンパスからの参加予定者（9名）は不参加となったが、岡崎と三島から学生52名（生理科学専攻からは13名）、教員32名（生理科学専攻からは7名）の計84名が参加した。

④NAGOYA グローバルリトリート。名古屋大学大学院医学研究科とは、先方のリトリートに参加するという形で交流をはかっている。全体としては、愛知県がんセンター、国立長寿医療研究センター、愛知県心身障害者コロニーを含む5機関合同で行っている。2017年度は10回目あたり（生理研は2回目から参加）、2018年2月16-17日にあいち健康プラザ（愛知県知多郡東浦町）において合宿形式で開催された。生理研からは14名（学生7名、若手研究者4名、教員3名）が参加

した。

12.5 入学者のリクルート

現在の生理科学専攻の年度あたりの定員は5年一貫制が3名、博士後期課程(3年次編入)が6名である。例年、概ね定員近くの入学者を受け入れてきたが、ここ数年来、入学者数は減少傾向にある。2017年度に行われた2回の入学試験の合格者は計5名であった。全国的な大学院志望者数の減少傾向の中で、学部を持たない総研大が優れた人材を大学院生として入学させるためになお一層の努力を続ける必要がある。

入学者確保のための取り組みとして、

- ①春、夏の大学院説明会
- ②体験入学(生理科学専攻の受験を検討中の国内学生に対して旅費と滞在費をサポートして一週間程度生理研での研究活動・大学院生活を体験してもらう)
- ③就学条件の改善(以下の経済的サポートを参照)

を実施している。また、生理研ホームページの充実、facebookを使った研究紹介を行ってきた。体験入学は参加者に好評であり、実際に受験生の確保につながっている。しかし、大学院説明会の参加者数はここ数年減っており、2017年度春の説明会も5名前後と少数であった。例年8月初旬に行っていた夏の説明会は、より多くの参加を促すために、全国的に夏の大学院入試が終わる8月後半に実施したが、参加者数増加の効果は見られていない。次年度は新しい試みとして、従来の大学院説明会を「オープンキャンパス」に変更して大学院入試に関わらず若い学生の参加を可能とするとともに、研究部門のポスターの掲示、教員による講演を実施する等の工夫を検討している。さらに、これらの周知のために、研究所ホームページ、SNS等をさらに有効に活用して情報を発信する必要がある。また、研究所構成員による所外での講演等に際して宣伝するなど、総研大生理科学専攻の知名度をあげる地道な取り組みが必要である。

12.6 国外からのリクルート

最近、国外から優秀な大学院生をリクルートする必要がますます高まっている。生命科学研究科では、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国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラム

「生命・情報科学分野の知の化学反応と循環を促すテラーメード教育」による留学生採用(2014年度から5年間。生理科学専攻として、5年一貫制度1人、博士後期課程1人程度受け入れ可能)

- ②海外からの体験入学(NIPSインターンシップ):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、2週間程度、生理研に滞在し研究活動を体験する。
- ③生理科学専攻独自の奨学金: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。
- ④生理科学専攻独自の奨学金:優秀な私費留学生に対して、入学金免除、授業料の半額の奨学金を支給する。
- ⑤英語による教育。
- ⑥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。
- ⑦英語ホームページによる宣伝。
- ⑧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。

今年度のNIPSインターンシップでは、海外から200人を超える応募があり、研究に対するモチベーションや学業成績、志望する研究部門の専門分野に関する基礎知識などを書面審査し、最終的に12名の留学生を採用した。本プログラムは、その応募者数の多さから、生理学研究所および総研大生理科学専攻の国際的な知名度向上に役立っていると思われ、実際に優秀な留学生の入学に大きく貢献してきた。一方で、総研大から配分される必要な予算は年々削減されており、生理研からの持ち出しを合わせて実施しているのが現状である。総研大入学を強く望む優秀な留学生をより効果的にインターンシップに選別する方策が求められる。

国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラムは2018年度入学生をもって終了する。本プログラムは優秀な留学生のリクルートにきわめて有効であることから、生命科学研究科他専攻との協力により、後継予算の獲得に向けた努力が必要である。

12.7 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(Research Assistant)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、入学金相当額が生理学研究所奨学金から支給

される。外国人留学生には日本人学生と同等かそれ以上の支給を行い、入学試験で極めて優秀な成績を取めた学生には国費留学生相当のサポートを行うこととなっている。また民間からの総研大学生への経済支援を誘致しており、実際に支援が行われている。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。

直接的な経済的サポートではないが、大学院生に安価な料金を住居を提供するため、2015（平成27）年度より大学院生用ロッジを設けた。これはもともと共同利用の宿舎として使われてきた三島ロッジの独立した棟の一部を転用したものであり、現在6棟を大学院生用ロッジとして割り当てている。1棟ごとに2名が入居し、1年ごとに申請を行い3研究所による大学院生用ロッジワーキンググループによって入居者を決定する。決定にあたっては外国人留学生を優先することになっている。

12.8 メンタルヘルスケア

学生のメンタルヘルスについても、細かなケアが重要になっている。それに対して生理科学専攻としては、①担当教員による学生相談窓口、②臨床心理士による健康相談、③メンタルヘルス・健康相談サービス、などを設けている。とくに生理科学専攻では入学後、他研究室での研修が必修とされている。この制度は、学生が所内で人的なネットワークを広げ、在学中の相談窓口を増やす役割をもつ。フレッシュマンコースが入学月の第2週に行われることになったため、今年度の他研究室での研修については、その期間を従来の入学直後1ヶ月程度からフレッシュマンコース終了後の2週間程度に変更した。この期間の短縮について特に問題は生じていないと思われる。しかし、もともと少ない学生が各研究室に分かれ、長期間にわたってそこで研究活動を進めてゆく状況についてはメンタルヘルスの観点から常に注意が必要であり、教員から学生にインタラクションをとる方策がさらに求められる。

従来からそれぞれの大学院生には生命科学プログレス担当教員が割り当てられており、大学院生発表会等で研究発表に対してコメントやアドバイスを行ってきたが、2017度からこのしくみを拡充した。すなわち、大学院生発表会における助言に加え、学生1名あたり2名の教員（所属部門以外の教授または准教授）を割り当て、学生による研究活動の報告とそれに対する教員

の助言を目的とする1対1の面談を年2回実施した。この面談により、異なる視点からの学術的な助言が得られることに加え、所属研究室以外の複数の教員とのインタラクションが増えることにより、学生のメンタルヘルスに寄与することが期待される。今後も学生に対して同じ教員が担当して継続する予定である。

12.9 若手研究者の育成

大学院を修了した若手研究者の育成の一環として、各部門におけるポスドク雇用（NIPS リサーチフェロー）を行っている。また、若手研究者が外部研究費を獲得できるようになることを目的として、若手研究者による研究提案の申請募集を行い、申請書作成の機会を与えるとともに、それを評価してコメントをフィードバックしている。2017年度は、女性・若手研究者育成支援と総研大大学院生育成支援に分けて応募を行ったところ、女性・若手研究者22名、総研大大学院生13名の応募があった。女性・若手研究者は発表会形式による審査・指導、総研大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（女性・若手研究者：15～40万円；総研大大学院生：7～10万円）。

そのほか、外部の若手研究者の育成については、異分野融合脳科学トレーニング&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。

12.10 総研大をとりまく状況について

総合研究大学院大学も、他の国立大学同様、変革を求められており、大学院教育の実質化（文科省中央教育審議会の大学院答申）のひとつとして、コースワークおよび修士相当学力認定の充実が検討された。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、2014年度から施行されている。これで修士号取得認定を受けていれば、3年次以降、事情により退学する場合には修士号が自動的に授与されることになった。これまでに5名の学生が修士を取得している。研究者育成を当初の目的として設置した観点からは修士取得者の増加は望ましいこととは言えないが、さまざまな事情から新しい道に向かうことは常に起こりうることであり、要件を満たす学生に修士号を授与する制度の導入は学生にとってプラスの側面が大きいと考え

られる。

総研大は、国立大学のなかでも大学共同利用機関等を基盤機関とするという非常に特殊な形態の大学であり、総研大の運営には、大学共同利用機関法人との緊

密な関係（総研大と機関との人のつながりという意味で、「連携」ではなく「関係」が用いられる）が欠かせない。総研大と各基盤機関との、より一層の相互理解が必要とされ、それに向けた取り組みがなされている。

13 技術課

13.1 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(特任専門員を含む)の職階制による運営を行い、研究領域を担当する研究領域技術班(14名)と施設・センターを担当する研究施設技術班(13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(超高压電子顕微鏡、位相差電子顕微鏡、脳磁気計測装置、磁気共鳴画像装置)の維持管理、遺伝子・胚操作、細胞培養、各種顕微鏡、生化学分析、実験動物管理、ネットワーク管理、電気回路、機械工作等の研究支援業務に従事している。

こうした組織形態のもと研究支援の運営を進めており、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、2012(平成24)年度からメンバーを変更し、活動を行っている。さらに、2016年度からMRI部会の活動を開始し、MRI研究とその技術および関連技術の習得を行っている。

13.2 技術課人事異動

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。異動にあたり、すでに修得しているスキルを考慮することは勿論であるが、今後必要となるスキルの修得も勘案している。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。今後も引き続き配置の検討が必要である。

今年度は、昨年度末に課長補佐が退職したことにより、技術課の重要事項や方針を決定し技術職員の指導役となる課長補佐と班長の人事を行った。

13.3 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。さらにより広く活用され、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。その編集は技術職員により更新が進められており、今年度までにデータ数は109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ている。

13.4 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) 委員会活動、(5) サプライショップ運営、(6) 共通機器運営により体制の充実を図っている。

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、または、山手地区で9時20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。

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。報告会には、教授2名と准教授1名の3名に出席を依頼し、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から、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図った。今年度も引き続き、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。今年度も技術課会議を月一回、係長会および主任会を随時開催し、議論を進めた。技術課に総務委員会、記録委員会、技術研究会委員会を置き、行事等庶務、記録整理、技術研究会開催などの活動を行った。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事務支援員で引き続き行った。今年度も極端に使用頻度の低い物品の見直しと配置の整頓を進めた。

13.5 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28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) 技術研修等受講を実施した。

研究所主催の第28回生理科学実験技術トレーニングコース(7月31日-8月4日)では、『生体アンプ回路工作と機械工作入門』と『PICマイコンの回路工作とプログラミング』を企画し、各コースに3名づつ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、課員が科学研究費補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。2017(平成29)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14名が申請

し、次の1課題が採択された：齊藤久美子「非放射性試薬による消化管SGLT活性測定法の開発と肥満による影響の解析」。

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。健康長寿のためのスポーツロジック('15)、感染症と生体防御('14)、生命分子と細胞の科学('13)心理統計法('11)(3名)。また、企業等による技術講習会やビジネス講習会にも積極的に参加した。

13.6 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12名の衛生管理資格者を中心に毎週行っている。また、月一回程度開催される安全衛生管理室会議の内容を技術課ミーティングなどで報告し、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。

最近法改正により特定化学物質や麻薬の指定、ストレスチェックなどにより、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各種講習会を開催した。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。

13.7 自然科学研究機構内の連携事業

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各課課長補佐を交えて、岡崎 3 機関技術課の活動、各研究所の現状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（技術部長または副部長）、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として、第 12 回本研究会を 2017(平成 29)年 7 月 13~14 日に、分子科学研究所担当により行った。特別講演 1 演題、最新動向と技術トピックス 5 演題、ポスター発表 20 演題、パネルディスカッション「連携」であった。5 研究所から 102 名の参加があり、各機関の技術職員の技術や業務内容について理解を深めることが出来た。その報告書を電子ファイルにして記録した。次回は核融合科学研究所で開催予定であり、開催に先立ち、開催目的や実施方法の見直しを行った。

13.8 大学等と連携による新たな拠点形成

大学等の技術職員との技術交流と技術拠点形成を目的に、第 40 回生理学技術研究会・第 14 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2018(平成 30)年 2 月 15~16 日に開催した。第 40 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、研修講演(1 題)、ポスター発表(45 題)、口演発表(10 題)、参加者 128 名で行い、課から 8 題の発表があった。また、当研究会会期中に、第 14 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表(10 題)で行なった。

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、生理研技術課業務と関連のあるコースが開催されなかったため、参加者はいなかった。

13.9 中学生職場体験の受入れとアウトリーチ

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(3 校、7 名)の職場体験を受入れ、遺伝子改変動物室、機器研究試作室、電子顕微鏡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。

技術課で開発されたマッスルセンサー教材は科学教室などで使用されており、2012 年販売開始から 100 台を数えた。現在も、マッスルセンサー開発者が積極的に、センサーメンテナンスなどのサポートを行っている。

13.10 今後の課題

(1) 技術課の業務単位は、研究領域に対応した技術係で構成されているが、技術課設置後に行われた 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、従来の研究領域単位で構成された技術係による構成が困難な状況にある。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や各職階の業務の明確化について、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と技術者の育成が重要である。

(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、専門性ある業務に従事する特任専門員(2 名)、研究部門に配置され技術補助業務に従事する再雇用職員および技術支援員(31 人)、研究所の経理や共同研究、研究会の事務を行う特任専門員と事務支援員(14 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一方、社会保険の適用拡大などにより長時間勤務を希望する職員もある。このため、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。短時間契約職員の業務内容と雇用時間の調整は難しく、労働内容や労務形態の見直しは今後も必要である。

14 労働安全衛生

14.1 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、明大寺地区が戸川班長、吉村班長、竹島係長、齋藤係長、山本主任、森主任、山手地区では、山口係長、永田係長、福田主任、三寶主任、石原主任、神谷係員（内衛生管理資格者 11 名）により実施した。衛生管理者の資格取得者は、今年度 17 名となった。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、酸化ポリプレレン、クロロホルム、四塩化炭素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、化学物質リスクアセスメント、ストレスチェック、毒物劇物指定令の一部改正などが挙げられる。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

14.2 活動状況

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、安全衛生管理室会議を毎月開催し、問題点等の打ち合わせを行いながら、安全衛生管理を進めている。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、技術課ミーティング等で、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。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

2017 年 4 月 10 日に岡崎コンファレンスセンターで行い、35 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、「安全衛生、研究倫理、ハラスメント、メンタルヘルス」、「組換え DNA 実験について」、「動物実験センターの利用について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」などの講演を行った。

2. 安全衛生教育

毎年、安全衛生教育のために安全衛生講習会等を開催している。今年度は 2017 年 7 月 18 日に岡崎コンファレンスセンターで全所員を対象に安全衛生講習会を行い、「安全に実験を行うために」「実験室における火災対応について—他大学を教訓に一」の講演を実施した。高磁場 MRI の取り扱いに関して、2017 年 5 月 15 日に関係者による MRI 安全講習会が開催された。また、サルを安全に取り扱うために、2017 年 11 月 8

日にサル講習会が開催された。

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、法改正などの情報、規則、マニュアルなどの掲載および申請書類の改訂を行なった。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

2017年11月2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、消火栓操作等の訓練を行った。

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、2011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。

7. 研究用微生物等安全管理委員会について

研究に用いる微生物等安全管理規定の制定とその審査を行うことを目的とする委員会が立ち上がり、2013年7月に研究用微生物等安全管理委員会(第1回)が開催された。自然科学研究機構生理学研究所研究用微生物等安全管理規則にもとづいて生理学研究所(当該研究所が緊密な連携及び協力を行う岡崎共通研究施設を含む)において微生物等を用いた実験を計画し、実施する際の安全を確保する体制を整えた。

15 研究に関わる倫理

15.1 研究活動上の不正行為の防止

自然科学の研究において、捏造、改ざん、盗用などの行為は、知識を積み上げていく科学の進展を著しく妨げるだけでなく、一般社会からの科学への信頼を著しく損なわせる。このように多大な不利益が生じるにも拘らず、日本において研究不正事案が繰り返し生じてきた。この事態に対処するために文部科学省 2014 年に、「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」を策定した。不正行為の予防処置にあたって、研究活動を萎縮させないように行うことの重要性も強調されている。自然科学研究機構においても文部科学省ガイドラインに沿って、「不正行為を抑止する環境」と「不正行為への対応」の両方を適切に行う仕組みを整えてきた。

不正行為を抑止する環境整備については、文部科学省のガイドラインに沿って作成した「大学共同利用機関法人自然科学研究機構研究活動上の不正行為を防止するための基本方針」（2015 年 1 月改正）に基づいて、不正行為防止委員会が行っている。委員会は研究者行動規範（2016 年 3 月改訂）を作り、研究倫理教育や各種啓発活動を行っている。その一つとして、文部科学省ガイドラインなどに対応した e・ラーニング教材を使った研究倫理養育とコンプライアンス教育を全ての構成員に対して実施している（2014 年 7 月開始）。2017 年からは、CITI JAPAN の e-learning 教材は、一般財団法人構成研究推進協会 (APRIN)(有償) から提供されることになった。研究データの保持について、岡崎 3 機関では 2015 年 3 月に「岡崎 3 機関研究資料等保存・開示規則」を作成し、保存期間を資料については 10 年、試料については 5 年とした。2016 年 12 月に論文の剽窃チェックツールである 'i-Thenticate' を導入し、教授・准教授・助教(特任を含む) を利用メンバーにして、研究員・学生は教員を通じて利用できるようにした。

不正行為への対応としては、研究倫理教育の実施、研究データの保存・開示に関する規定の整備、組織としての責任体制の明確化などが求められている。自然科学研究機構では「研究活動上の不正行為への対応に関する規程」を作成している。不正行為の通報窓口を統合事務センター 総務部国際研究協力課（窓口責任者：国際研究協力課長）に設置している。告発が起きた場

合には、自然科学研究機構の不正防止委員会（委員長：研究倫理担当理事）において、通報者・被通報者を保護しながら、専門家を入れて慎重に調査することになっている。2017 年には、不正行為への対応に関する規程に以下の事を追加した：(1) 特定不正行為の認定に係る不服申立て、不服申立ての却下、再調査開始の決定があった場合には、機構長は当該資金配分機関及び文部科学省に対しその旨を通知する。(2) 不正事案の調査結果の公表内容(経緯・概要、調査体制、調査内容、調査結果、措置内容、発生要因、再発防止策)。

研究活動における不正行為防止の取組は、研究者等（機構において研究活動する者、大学院学生、共同利用研究者、共同研究者その他研究所の施設設備を利用するすべての者）が科学研究を行うことの意義と責任を常に意識して、継続的に取り組む必要がある。

15.2 研究費不正使用の防止

生理学研究所の研究活動費は、その大部分が税金によって賄われており、当然のことながら社会の信頼と負託に支えられている。このような公的研究費の管理を適正に行うために、大学共同利用機関法人自然科学研究機構では、競争的資金等の不正使用への対応に関する規程を制定している。特に岡崎 3 機関においては、不正使用防止計画推進室が中心となって不正使用防止の推進に当たっている。具体的には、不正防止の重要性の理解と意識向上のために、全職員を対象に研究不正に係る説明会、コンプライアンス研修会、e・ラーニングを利用した教育、新任職員オリエンテーション等を継続的に行っている。これらに加えて、換金性の高い物品の取扱いや出張の事実確認、物品検収のシステムについても、管理の強化と効率化を進めている。

15.3 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

ナチスドイツによる人体実験の反省をもとに、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、医学研究者自らが人体実験を規制するために「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」（ヘルシンキ宣言）が採択された。その後、時代の要請を受けて、数度、修正、追加が加えられてきたが、

ヒトおよびヒト由来のサンプルを使った研究に対しての基本的な考えが示されており、すべての医学研究は、本規範に従って行われている。

生理学研究所では、ヒトおよびヒト由来のサンプルを使った研究に対して、所内およ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、以下の2つの専門委員会が置かれている。

(1) 岡崎3機関生命倫理審査委員会

岡崎3機関共通の委員会でありヒト由来材料の遺伝子解析実験を審査する。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・遺伝子解析に関する倫理指針」(2001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「ヒトゲノム遺伝子解析研究計画書」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人の方に入っている(女性委員も含む)。岡崎3機関でヒトゲノムを扱う場合は、通常、試料は外部の機関から送られてくるので、適切に匿名化が行われているか、元の機関で実験手続きが的確に行われているか、そこから岡崎3機関への移送許可が取られているか等が、審査の要点となる。2016年度には「個人情報の保護に関する法律」等の改正に伴う倫理指針改正があった。

(2) 生理学研究所倫理委員会

ヒトを対象とする生理学及びこれに関連する分野の研究のうち、遺伝子解析などを伴わないヒト個体およびヒト由来の材料(生体材料や得られたデータも含む)を対象とした研究を審査する。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省、2015年4月1日施行)にもとづいて、研究が適切に行われるように指導している。脳磁計、磁気共鳴画像装置による脳イメージング研究が主な審査対象であるが、ブレインバンク等から提供されるヒト標本等を用いた実験、ヒト個体から得られる生理学的データなどの解析にも広がっている。外部委員として岡崎市医師会会員および弁護士に、女性委員として吉村教授に参加頂いている。

2015年度からは高磁場(7T)MRIが本格稼働し、本機器を使用した実験については双方向型連携研究(7テスラMRI)推進委員会とともに倫理審査にあたっている。また2016年度には「個人情報の保護に関する法

律」等の改正に伴う倫理指針改正があった。「ヒトを使った実験に関する倫理講演会」を2017年度も開催し、中澤栄輔先生(東京大学大学院医学系研究科・医療倫理学分野)に「研究倫理の基礎と最近の話題—研究倫理指針と臨床研究法」という題で講演して頂いた。(2018年3月26日)

また、以下にヒトを対象とする実験の基本規則を示しておく。

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準じる立場の医師が、患者の移動中も実験中も同伴する。

2017年度倫理に関する審査申請の審査件数

ヒトを直接対象とする研究 43件

ヒト由来の材料を対象とする研究 16件

15.4 研究活動上の不正行為の防止

研究活動における不正行為防止の取組は、研究者等(機構において研究活動する者、大学院学生、共同利用研究者、共同研究者その他研究所の施設設備を利用するすべての者)が、継続的に取り組む必要がある。取組事項として「不正行為への対応」と「不正行為を抑止する環境整備」に分けられる。

「不正行為への対応」については、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、不正行為に対応している。岡崎3機関では、研究活動における不正行為の通報窓口を統合事務センター総務部国際研究協力課(窓口責任者：国際研究協力課長)に設置している。告発が起きた場合には、自然科学研究機構の不正防止委員会(委員長：研究倫理担当理事)において、通報者・被通報者を保護しながら、専門家を入れて慎重に調査することになっている。

「不正行為を抑止する環境整備」については、文部科学省のガイドラインに沿って作成した「大学共同利用機関法人自然科学研究機構研究活動上の不正行為を防止するための基本方針」(2008年2月制定、2015年1月改正)に基づいて、不正行為防止委員会が行っている。委員会は「研究者行動規範」(2015年1月制定)を作り、研究倫理教育や各種啓発活動を行っている。その一つとして、文部科学省ガイドラインなどに対応したAPRIN eラーニングプログラム(「公正研究推進協会(APARIN)」提供、CITI Japanプロジェクトの後継)を使った研究倫理養育とコンプライアンス教育を全ての構成員に対して実施している(2014年7月開始、通年利用)。岡崎3機関では不正行為防止のために新任職員等オリエンテーション(毎年4月)と「研究における不正行為」に係る説明会(2016年10月)を行った。自然科学研究機構は意図しない盗用を防ぐために、論文の剽窃チェックツールである「i-Thenticate」を2016年12月から導入した。

研究データの保持について、岡崎3機関では2015年3月に「岡崎3機関研究資料等保存・開示規則」を作成し、資料保存などの基本方針を決めた。その細則については今後検討していく予定である。

15.5 研究費不正使用の防止

研究費の原資は大部分が税金であり、生理学研究所の研究活動は社会の信頼と負託に支えられている。「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)」(2002年2月文部科学大臣決定、2014年2月改正)に基づき、公的研究費の管理を適正に行うために、自然科学研究機構における競争的資金等の不正使用防止の責任体制を明確化するとともに、「自然

科学研究機構研究者行動規範」(2015年1月制定)、「自然科学研究機構岡崎3機関不正使用防止計画」(2008年制定)、「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等の不正使用への対応に関する規程」(2002年10月制定)、「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等取扱規程」(2002年10月制定、2016年10月改訂)等を制定し、岡崎3機関不正使用防止計画推進室が中心となって不正使用防止計画の推進に当たっている。不正防止の理解と意識向上のために、全職員を対象とした「公的研究費の不正使用防止に関するコンプライアンス研修」(2018年1月24, 29, 2月13日)、新任職員オリエンテーション(毎年4月)等を行っている。換金性の高い物品の取扱い、物品検収、納入業者からの「公的研究費の不正使用に係る誓約書」の提出など管理体制を強化し、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ている。

15.6 ハラスメントの防止

ハラスメント防止のために、岡崎3機関のハラスメント防止委員会が設置されており、生理研の南部篤教授、富永真琴教授、丸山めぐみ特任准教授の3名が委員として参加している。本委員会の前身はセクシュアル・ハラスメント防止委員会であったが、2014年5月19日開催の同委員会において、1)委員会名の変更、2)各研究所のアカデミック・ハラスメント及びパワー・ハラスメント防止委員会が対応していたハラスメントについて本委員会が対応すること、3)相談員の増員、4)防止活動協力員の廃止、が決定された(岡崎3機関ハラスメント防止委員会等に関する規則の一部改正)。これにより、岡崎3機関ハラスメント防止委員会として、ハラスメント全般を扱うこととなった。

2017年度は6月30日に岡崎3機関ハラスメント防止委員会が開催され、委員長の選出、委員会及び相談員の任務、2017年度のハラスメント防止活動計画等について意見が交わされた。また、生理研内では、明大寺地区および山手地区に相談員を設置している。さらに、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、ハラスメント防止活動説明会を実施した。また、以下のとおりハラスメント防止研修会、ハラスメント相談員向けの研修会を開催した。

岡崎3機関ハラスメント防止研修会(第1回)

日時：2018年1月18日(木)13:30~15:00

会場：岡崎コンファレンスセンター 1 階中会議室
題目：ハラスメント防止研修～事例から考えるハラスメント対策～

講師：柵瀬朗太 氏（株式会社フォーブレイン）

岡崎 3 機関ハラスメント防止研修会（第 2 回）

日時：2018 年 2 月 14 日（水）13：30～15：00

会場：岡崎コンファレンスセンター 1 階 中会議室

題目：ダイバーシティとハラスメント防止

- LGBT の権利やジェンダー平等、グローバル

化への対応などの視点から

講師：北仲千里 准教授（広島大学ハラスメント相談室）

岡崎 3 機関ハラスメント防止相談員向け研修会

日時：2017 年 10 月 31 日（火）13：30～15：30

会場：職員会館 2 階大会議室

題目：ハラスメント相談員研修

講師：浅賀聖斗氏（株式会社フォーブレイン）

16 男女共同参画

16.1 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 山本正幸理事、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、意識啓発、雇用・評価制度改革、女性研究者の雇用促進、就労支援環境整備、ワーク

ライフバランスの5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。役員会・機構会議で決定された、第三期中期目標期間における男女共同参画推進アクションプランの項目を下記に示す。

A. 意識啓発		
A.1.	ホームページの充実	自然科学研究機構が行う取り組みや現状の分析結果を機構や各機関のホームページで公開し、毎年度アップデートする。
A.2.	内部啓発	各機関の教授会議や運営会議、職員懇談会等において男女共同参画推進委員会の報告を行うことなどをはじめ、委員会や研究力強化戦略室が中心となり、機関内の啓発活動に取り組む。
A.3.	講演会	男女共同参画推進に関する講演会を実施し、男女共同参画の理解を深める。
A.4.	パンフレット改定	機構としての男女共同参画推進の取組内容や整備した制度などを解説したパンフレットを進捗に応じて改訂する。
A.5.	総括シンポ	機構として男女共同参画推進に関する今期の総括シンポジウムを開催する。
B. 雇用・評価制度改革		
B.1.	産育介護休任期外化	任期付き研究教育職員の任期期間に、産前産後休暇、育児休業および介護休業の期間を含めない制度を継続する。
B.2.	産育介護休評価考慮	人事選考および任期付き研究教育職員の評価において、産前産後休暇、育児休業および介護休業の期間を考慮する制度を継続すると共に、年俸制職員の評価にも適用する。
C. 女性研究者の雇用促進		
C.1.	男女共同参画推進明記	人事公募の要項に、男女共同参画推進に取り組んでいる旨を明記することを継続する。
C.2.	産育介護休履歴考慮明記	人事公募の要項に、産前産後休暇、育児休業および介護休業を取得していた場合には履歴書に記載することでそれを考慮する旨を明記することを継続する。
C.3.	ポジティブアクション	人事選考において、業績評価で同等と認められた場合には、女性を積極的に採用する制度を継続する。
C.4.	女性枠公募制度の活用	人事公募において、対象を女性に限定することを可能とする制度を継続し、必要に応じて積極的に活用する。
D. 就労支援環境整備		
D.1.	意見・相談窓口	各事業所に設置した男女共同参画推進や就労支援環境整備などに関する相談窓口を活用し環境改善に役立てる。
D.2.	アカデミックアシスタント制度の活用	アカデミックアシスタント制度を周知し、活用を促進する。
D.3.	職場保育支援制度の活用	保育所の利用促進、および外部保育支援やベビーシッター制度を周知し、活用促進を図るとともに利用者の声を聞き制度の改善を図る。
D.4.	出張帯同支援	研究教育職員が育児中の子どもを帯同して出張する際の支援制度等を検討する。
D.5.	非研究業務負担軽減	各種委員会委員などの非研究的業務が女性研究教育職員に過度に集中することがないように配慮する。
D.6.	女性研究者のネットワーク形成	女性研究者間のネットワークを構築し、交流会を実施するなど、女性研究者同士の情報共有を図るとともに環境改善への提言を行う。
D.7.	就労促進	日本学術振興会 RPD 等、女性の就労を支援する制度を周知し、積極的に受け入れる。
E. ワークライフバランス		
E.1.	在宅勤務	子育て、介護中の在宅勤務制度導入を検討する。
E.2.	会議等の効率化	各種会議は効率よく実施し、超過勤務の原因とならないようにする。
E.3.	育児支援ネットワーク	育児支援ネットワークを整備し、育児に関する情報共有の促進や協力体制を充実させる。

上記アクションプランの中で、本年度に特に取り組んだ項目を以下に示す。

A.3. 講演会の開催、

大学共同利用機関法人の4機構（自然科学研究機構、人間文化研究機構、高エネルギー加速器研究機構、情報・システム研究機構）が合同で、I-URIC/4機構連携男女共同参画シンポジウムを11月29日に国立国語研究所（立川）にて開催した。生理学研究所からは10名の教授・准教授が参加した。

第1部「Gender Summit 10 (GS10) の報告 問題提起」では、渡辺美代子氏（科学技術振興機構副参事、GS10 Chair）、ルディービーヌ・アラニヤ氏（エルゼビア・ジャパン）による講演があった。

第2部「男女共同参画の視点での研究環境の在り方について～GS10 WG4によるダイバーシティ推進に係る評価指標の提示～」として、大坪久子氏（日本大学薬学部）、藤井良一氏（情報・システム研究機構長、GS10 WG4 Chair）による講演があり、引き続き各機構からの話題提供者によるパネルディスカッションが行われた。

第3部「研究環境改善に向けた4機構の研究現場の声、意見交換」は4機構内限定で行われた。

C. 女性研究者の雇用促進

女性研究者の雇用促進の一環として、自然科学研究機構の各機関で女性研究者を対象とした公募が行われている。生理学研究所では、関連する所内研究室と協力して自らの研究を推進してもらうための特任准教授の公募を行った。

16.2 現状分析と将来展望

自然科学研究機構における常勤研究教育職員（2016(平成28)年4月1日現在）の女性比率は、それぞれ、教授1.9%(総数103名、うち女性2名)、准教授4.9%(123名中6名)、助教6.5%(199名中13名)である。全常勤研究教育職員では4.9%(451名中22名)となる。年俸制の研究職員における女性比率は、21.7%(138名中30名)、URA職員における女性比率は、23.1%(13名中3名)である。非常勤の研究職員（特任助教等を含む）における女性比率は、25.0%(88名中22名)、大学院生では25.6%(219名中56名)である。

生理学研究所の各職における女性比率（2017(平成29)年12月1日現在）は常勤研究教育職員14.5%(55名中8名)、URA職員60.0%(5名中3名)、年俸制研究職員13.6%(22名中3名)、非常勤の研究職員（主に博士研究員）は50.0%(18名中9名)、大学院生は33.3%(24名中8名)である。常勤や年俸制研究職員の女性比率が博士研究員や大学院生に比べて低いことから、若手の女性研究者が研究を継続できていないことが懸念される。

社会的な支援制度は、少しずつではあるが充実してきているものの、出産・子育て等のライフイベントは若手研究者のキャリア形成に非常な重要な時期と重なるため、特にこの時期には、支援のさらなる充実や利用を促進するための環境整備が必要と考えられる。男女共同参画推進の枠からは若干外れるが、任期付きポジションの増加により、ライフイベント時に研究経歴が途切れてしまうことも懸念材料である。引き続き男女共同参画推進に真摯に取り組むことにより、女性のみならず男性にとってもワークライフバランスを保てる働きやすい環境を整備することが重要である。

17 基盤整備

研究所の研究基盤には様々な施設・設備があり、それらの設置、保守、更新にはいずれもかなりの財政的措置を必要とするため、基盤整備の計画は長期的な視野をもって行われなくてはならない。しかし、特に最近では財政も逼迫し、研究の進歩にともなった施設整備が十分に進められなくなってきた。また従来、設備導入の機会であった補正予算が大学等に配分されることがなくなった影響も大きい。

17.1 中長期施設計画

生理学研究所は、第3期中期目標・中期計画で「ヒトの脳とカラダの統合的理解」を掲げ、分子・細胞から個体までの階層をシームレスに繋ぐ統合イメージング技術の向上と、大規模データ解析技術・統合シミュレーション技術の開発をことにより、生体の動的機能の分子基盤の解明、生体の頑強性・回復・可塑性の解明、および脳領域間・脳・臓器間の大規模相互作用の解明を目指している。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、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。

2013年に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、「シームレス統合イメージングの拠点形成」のために、クライオ電子顕微鏡、超高解像度レーザー顕微鏡、動物用超高磁場MRI等の設置が望まれている。7T-MRIは2015(平成27)年度から運用が開始され、サブミリメートル分解能を持つ新しいfMRI法に向けたイメージング法の開発が着実に進められているが、測定速度を向上させるためのパラレルトランスミッション装置や動物用の装置の充実が急がれる。

生理研の1,000kV超高压電子顕微鏡は、生物試料専用機としては世界で唯一残存している装置である。2012年度に画像取得装置のデジタル化がおこなわれ、3次元再構成が比較的迅速に行えるようになっている。しかし設置後35年を超えてメーカーの技術者がいなくなり、交換部品の入手も不可能となっている。2015年に大阪大学超高压電子顕微鏡センターの生物試料にも利用出来る新しい物質・生命科学超高压電子顕微鏡が稼働をはじめたことにより、国内に代わりとなる装

置ができたことになる。電子顕微鏡の研究者コミュニティからは、生理研の超高压電顕を出来る限り維持・稼働してほしいという要望があるが、使用実績を考慮しながら、運転停止を想定した計画(人員の配置なども含めて)が必要となってきた。

生理研が保有する4台のMRIのうち最古機は動物用に用いられてきたが、保守用の部品の入手が困難となり、近く稼働を停止する。一方、脳磁計(MEG)は2002年度の導入後15年以上経過している。近年、MEGで取得されたデータの処理方法については大きな進歩があるが、測定装置としての機能にはそれほど大きな技術的進歩は起きていないようである。生理研の現在の装置は老朽化してきているほか、ヘリウム回収装置がないなどの問題点もある。今後MEGをどのように扱っていくかについて検討が必要である。

17.2 図書

図書購読料の毎年の上昇が続いている。多くの雑誌を扱っているElsevier社に関しては、全雑誌を閲覧できるフリーダム・コレクション契約が不可能になり、専攻間で調整して選んだ雑誌のみについて購読契約を行い、それらのジャーナルのみ閲覧できるスタンダード・コレクションへと購読形態の大きな変更を2011(平成23)年度に行った。これまでほぼ混乱なく経過してきたが、雑誌価格の上昇は更に厳しい選択を求めた状態になってきた。多くのジャーナルやデータベースは総研大図書館を通して契約が行われている。各専攻間で議論を密に進めて専攻の意志が反映されやすいという意図から、総研大附属図書館運営委員会電子資料専門部会が発足し、各専攻1名の委員が参加し、委員会が行われた。この委員会でSpringer ebookの契約継続のほか、これまで総研大として購読して各専攻からも負担を行ってきた学術文献データベースであるSCOUPUSについても、今後の継続をどうするか議論が行われていた。現在も雑誌購読料の上昇は続いている一方、新規に刊行されたScienceやNature関連のジャーナルの重要度が高まるなど、研究所の限られた図書予算をどのように割り振るかを意思決定するためには、所員にとっての必要性を適切に把握することが必要である。そのため、各部門で選ばれている図書委

員と各部門長を交えたメール会議を定期的に開催して情報を周知し、妥当性の高い意思決定が行えるよう努めている。

検討の結果、年間図書購読料金の増加を回避するために、2017年度には以下のジャーナルの購読中止を決定した。Circulation Research, Visual Neuroscience, Behavioural Brain Research, Journal of Neuroscience Methods, Neuropharmacology, Neuropsychologia, Clinical Neurophysiology, Journal of Structural Biology。

17.3 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整備され、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、透過型電子顕微鏡 2 台 (うち電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は 1 台) の体制で運用を行っている。

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 1 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 (SBF-SEM : Serial Block-Face Scanning Electron Microscope) が 2 台設置されており、研究目的に応じた利用ができるようになってきている。

山手地区電子顕微鏡室の SBF-SEM(SIGMA/VP、MERLIN) に関しては、保守契約に加入した。これによりトラブル発生時に修理前見積り等を要求していた期間が無くなり、迅速な対応ができるようになった。一方、走査型電子顕微鏡 (SIGMA) に関しても加入が検討されたが、これまでの修理費用の推移から、保守契約費用よりも、随時修理対応を行った方が費用面で安価だったため、加入は見送られた。当機におけるもう一つの目的であった異常時の迅速な対応は、SBF-SEM の保守契約対応に併せるなどして対応を図っている。

明大寺、山手両地区の透過型電子顕微鏡の老朽化に対する対応は改善されていない。このような状況でも、緊急時の対応を早め、機器の稼働率を下げないようにするため、機器の停止を検知し、メールで異常を知らせることができるシステムを設置し、効果を上げている。しかし、機器の故障の頻度も上がり、経年劣化と

思われる故障の数も増えてきていることから、透過型電子顕微鏡に関しては新機種への更新を含めた検討が今後も必要となると思われる。

電子顕微鏡室の活動としては、これまで同様継続的に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、ガラスナイフ作製器、ウルトラマイクロトームの使用講習会の開催、酢酸ウラニル等の電子顕微鏡試料作製に必要な試料の払い出しや廃棄物の管理、電子顕微鏡室保有機器のマニュアル作成、職場体験の受け入れ等を行っている。

加えて、電子顕微鏡室職員は両地区の電子顕微鏡室だけでなく、超高圧電子顕微鏡の保守管理、クライオ位相差電子顕微鏡に供給するための炭素薄膜位相板の作製も行っている。また、今年度は、研究所の試薬管理システムの運用を開始するにあたり、当室が導入準備を進めた。

17.4 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。機器研究試作室の汎用工作機器 (フライス盤、旋盤、切断機等) は全て、昭和 50 年代のものが設置されている。これらの機器の動力モーターは最近のものと規格が合わず、故障した際のモーター交換が困難な状態となっている。本年度は、集中配管されているエア源のコンプレッサーのモーターが故障し、コンプレッサー本体を廃棄せざるを得なかった。予算が厳しく、新しくコンプレッサーを購入せず、能力の劣る予備機で代替している。今後も機器研究試作室を維持するために、順次、工作機器を更新する必要がある。

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、3D プリンターを導入し実験装置を製作している。石膏ベースの 3D プリンターでは、脳の模型や MRI 装置用のファントムの試作を行い、樹脂ベースの 3D プリンターでは、実験に使用される部品の製作を行っている。さらに高度な加工に

関しては、所内で試作した後に外注製作で対応している。これは、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のためでもある。そこで、簡単な機器製作は自身で行うと言う観点から、『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250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。

2017(平成29)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コースを開講した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果として、簡単な機器は自分で製作するユーザーが多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。また、所内のユーザーだけでなく、生理学研究所が実施している生理科学実験技術トレーニングコースにも「生体アンプ回路工作と機械工作入門」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。今年度は一般公開において、技術課・機器研究試作室として展示を担当した。

17.5 ネットワーク管理室

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

老朽化していたネットワーク設備は、予算の内部措置によるリース契約とし、2016年度末に更新を行った。ネットワークのセキュリティに関しては、2016年9月に文部科学省からの要請を受けて、自然科学研究機構では「大学共同利用機関法人事前科学研究機構情報セキュリティ確保基本方針」等が決定され2018年度から完全実施する事となった。これに対応すべく岡崎3機関のセキュリティ組織を改組すると共に、「岡崎3機関

情報セキュリティ実施手順書」を作成し2017年10月に施行した。生理学研究所もこれに基づき実施手順書である「ネットワーク管理室利用の手引き」を改定すると共に、各部門施設の部門情報セキュリティ担当者を情報セキュリティ副管理者と改め、一層の協力をお願いしている。情報ネットワークへの端末の接続においては、新たに「端末登録時の確認手順」に従い「端末登録時の確認リスト」を提出することとするなど、ネットワークセキュリティの確保に努めている。

ネットワークインフラの整備や情報量の拡大、合わせてvirusやspamなどのセキュリティ脅威が増加し、これらの対応のための機器の導入やルール作成、新たな運用法の実施など、運用人員不足は益々深刻化している。

17.6 老朽対策と改修工事

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Ⅱ(機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI実験棟がある。これらの多くは築後30年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備の老朽化による劣化が進み、大型改修または設備の更新が必要となってきている。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。これまでに生理研実験研究棟と共通施設棟Ⅰ(電子顕微鏡室)の改修工事が完了した。現在、動物実験センター棟について実験動物のSPF飼育施設の増築案を含め建物等老朽改修の計画を進めている。また、その他の建物についても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、自然災害の地震に対する耐震補強と異常気象による雨水の浸水や漏水に対する改修工事が必要である。耐震補強は、岡崎3機関内で順次計画を持って進められ、2012(平成24)年度までに完了した。雨水による浸水や漏水対策については、想定できる自然災害(台風)ばかりでなく局地的な激しい降雨の後に実験室や廊下で浸水や漏水が毎年見られる。特に生理研実験研究棟と動物実験センター棟との地下通路において雨降りのたびに浸水・漏水が見られ、また生理研実験研究棟と超高圧電子顕微鏡棟の連絡通路や明大寺動物実験センターの動物棟2でも雨漏りがあり、その都度対応している。さらに、動物実験センター棟の污水配管は錆による詰まりが頻発し、漏水も発生しているが、一過性の処理対応にとどまっている。改修

未実施の建物では老朽化によるこうした問題は今後も頻発が懸念される。

(2) 電気設備：

生理研実験研究棟における電気設備の変電設備、照明器具、放送、電話で使用している通信用配線などの老朽化更新は完了しているが、動物実験センター棟等の未改修建物の老朽設備が挙げられ、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。また、事業継続の必要性から停電時に稼働する非常用自家発電機においては、2011（平成 23）年度に研究試料を保管する冷蔵庫や実験動物の換気などの電力を、エネルギーセンター棟発電機から供給されるように配電経路の見直しと、また動物実験センター棟発電機の更新により、生理研実験研究棟にバックアップ電源として供給されるようになった。改修工事未実施の建物でも古くなった設備は、修理件数が増えることが予想されるため、計画的な更新費の確保が必要となる。

(3) 機械設備：

機械設備も電気設備同様、経年による劣化が見られる。改修未実施の建物では、給湯管からの水漏れが発生したが、配管の更新は相当な経費を必要とするため、一過性の処対応にとどまっている。しかし、老朽化した配管は深刻な問題となっており、早急な対応が望まれる。

空調設備は、室内環境の維持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。生理研実験研究棟および共通実験棟 1 では改修工事により空調機が更新された。しかし、改修未実施の建物では、経費のこともあり計画的な整備が進んでいない。限られた予算の中で数台の更新を行っている。2017(平成 29)年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて 1 基の更新を行った。

明大寺地区動物実験センター棟では、空調機の劣化が最もひどく、その都度応急対応を行っていて今年度はチラーの冷媒が漏れ、時期を見計らって修理を行った。しかし、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。

(上記の機械設備内容を、下記のとおり見直しをする。)

明大寺地区では、実験研究棟や共通施設棟 I の老朽設備の改修工事により、完了しているが、改修が実施されていない建物では、経年による劣化が進行しており、特に動物実験センター棟 I では、老朽化した給湯管からの水漏れやエアハンドリングユニット (AH U-3) の温水管の経年劣化による破損、ヒートポンプチラー

の冷媒ガス漏れによる空調用熱源水の生成が不可能となる状態が発生し温度制御が困難（不安定）な状態となっている。

動物実験センター棟 I の不具合については、2018（平成 30）年度の改修・増築工事（予定）により解消されるが、改修予定のない建物については、同様な老朽化が進んでいる状態にあり、早急な対応の検討が必要となっている。

生理研では、計画的に空調設備等の整備を行っており、2017（平成 29）年度は、動物実験センター棟 II の吸収式冷温水機 (RB-1) 1 台の整備を行った。2018（平成 30）年度も引き続き、動物実験センター棟 II の吸収式冷温水機械 (RB-2) 1 台の整備を予定している。

山手地区では、空調設備の多くが経年 15 年前後となっており、2017（平成 29）年度は 17 件の故障が発生し、その都度修繕を行なっている。今後は、修理件数が増えることが予想されるため、計画的な更新費の確保が必要となる。

(4) 防災・防火設備： 建物の防火・防災設備として自動火災報知設備、非常放送設備、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。これらは自然科学研究機構岡崎 3 機関防火防災管理規則第 12 条に基づき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、修理件数が増えることが予想されるため、計画的な更新費の確保が必要となる。

17.7 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。今年度も引き続き、研究室や実験室の整備がさらに進められた。

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

17.8 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団地と山手団地が第 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、毎月1日を省エネルギー普及活動の日として省エネ垂れ幕の掲示を行っている。研究所でも、夏、冬季に省エネの啓発に努め、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、廊下の照明器具に人感センサーを設け、省エネ対策を推進している。

17.9 生活環境整備

明大寺地区では、男子および女子休養室、休憩室を整理整頓し、生活環境の整備に努めている。山手地区では、研究支援センターの設置の見通しが見つからないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山手地区連絡協

議会で議論され、進められている。今年度も引き続き、研究棟周辺の環境整備が行われた。

17.10 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海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。しかしながら研修所としての利用はあったが、実験のための利用はなく、2018年度中にも建物の処分を含めて地元への返却を行うことが計画されている。

18 環境に関わる問題

18.1 省エネルギーについて

省エネルギーの取組みである二酸化炭素等温室効果ガス排出抑制に関し岡崎3機関での電気・ガス・水の使用量の把握を行いその結果を岡崎3機関職員用オンラインサービスのホームページで掲載し全構成員に対し見える化を行なうことで、省エネ啓発を行なっている。

『大学共同利用機関法人自然科学研究機構における温室効果ガス排出抑制等のための実施計画』への取り組みとして、(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、(6) 不使用時は電源プラグを抜くなど無駄な電力消費を防ぐ等を日常的に行う等の活動を行い、2007年度からは夏季に節電休暇日を設け、2017年度は、8月14日を節電休暇促進日(全日エアコン原則使用禁止)、8月15~16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。また、2009年度末から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を行なった。温室効果ガス排出抑制等のための実施計画の目標である、「エネルギー消費原単位を5年間で年平均1%以上削減する」を達成するには、さらなる省エネ活動の取組が必要と考えられる。

18.2 廃棄物処理

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

18.3 駐車場問題

岡崎地区の3研究所では、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、駐車場問題の重要性を考慮し、2009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、駐車場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。

18.4 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。山手地区と同様に、明大寺地区でもカードキーシステムのネームカードが採用されたため、ネームカードの着用率は次第に上がってきている。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。また、2016年度から、生理学研究所玄関へのカードキーシステムの導入による夜間、土日祝日の入室制限の実施及び各外扉の番号錠の定期的な変更の実施によって、防犯対策を強化した。

19 情報セキュリティに関する取り組み

近年、国立大学法人等において「情報セキュリティインシデント」が年々増加している。それに伴い文部科学省は「情報セキュリティ対策」を重要な課題として位置づけ、各機関に注意喚起を促し適切な対応を求めている。今年度、自然科学研究機構および岡崎3機関では、主に以下のような各種取り組みがなされた。

(1) 情報セキュリティ研修（機構 Web にて動画配信も行った）

各種職員を対象とした内容の異なる研修を3回実施した。

- 2017年10月4日（水）13:30～14:30
対象：全役職員（共同利用・共同研究者、学生等を含む）
講師：渡辺 貴仁（独立行政法人 情報処理推進機構 主任研究員）
- 2017年10月5日（木）13:30～15:30
対象：CISO、機関 CISO、情報セキュリティ責任者、情報セキュリティ管理者、情報システム管理者
講師：土屋 正（独立行政法人 情報処理推進機構 研究員）
- 2017年10月18日（水）13:30～15:30
対象：情報システム管理者
講師：熊谷 悠平（独立行政法人 情報処理推進機構）

(2) 岡崎3機関情報セキュリティ実施手順書説明会の実施

全職員が参加できるように、2017(平成29)年10月25日(水)、10月26日(木)、11月7日(火)の3度の機会を設けて実施した。岡崎情報ネットワーク管理室の担当者から、(i) 情報セキュリティインシデントへの

対応手順、(ii) 情報セキュリティポリシーで規定されている権限と責任、(iii) 端末登録時の端末確認リスト、(iv) 新しい岡崎3機関情報セキュリティ実施手順書について詳細な説明がなされ、受講者との間で非常に活発な質疑が交わされた。

(3) 金子修理事・最高情報セキュリティ責任者による「情報セキュリティポリシーの徹底」に関する注意喚起が数回にわたり行われた（全職員向けに Email にて）。

(4) 機構の定める「情報セキュリティポリシー」の改訂“ポリシーに違反した職員等およびその監督責任者は、懲戒処分の対象とする”という改訂がなされた。

(5) 昨年度に引き続き、外部業者による標的型攻撃メール対応訓練の実施がなされた。

これら一連の「情報セキュリティ」に対する強化対策がなされている一方で、岡崎3機関において、(1) ルータ装置に対する不正アクセス（8月28日）(2) WannaCry 感染（9月20日）のようなインシデントが発生した。本インシデントを受けて、岡崎3機関では個人によるホスト登録申請を禁止し、情報セキュリティ副管理者が登録申請を行うことになった。そして「ホスト登録時の確認リスト」には、本人および情報セキュリティ副管理者が署名することになった。これまで以上に、全職員の「情報セキュリティ」に対する意識レベルの向上が求められる状況となっている。

一方、様々な情報を機密度によってクラス分けする必要がある。研究情報、個人情報、組織情報などが対象となる。

20 動物実験関連

20.1 概要

一連の活動はほぼ例年通りであった。7年間動物実験コーディネータを務めていただいた佐藤浩特任教授が2017年3月で退任された。今年度からは、山根到研究員が動物実験コーディネータとして活動している。また長年の懸案であった動物実験センターの改修は、箕越センター長、センター職員及び事務センター職員等の努力により、施設整備の予算が認められた。改修工事は2018年秋から2020年春までの期間に行われる予定である。

20.2 動物実験委員会

1) 動物実験計画等の審査

2017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2017年1月10日に締め切り、2月24日に147件の審査を行った。また、その後も含めて申請・承認された動物実験計画は158件（うち生理学研究所112件）である（2017年12月末現在）。苦痛度スコア別では、軽度36件、中等度73件、重度26件、両生類・魚類23件（うち生理学研究所軽度30件、中等度55件、重度24件、両生類・魚類3件）である。

2) 飼養保管施設・実験室（施設等）の承認

飼養保管施設及び実験室は、5年毎に新たに承認することになっている。2016年末の実地調査を経て2017年4月に36の飼養保管施設（うち生理学研究所22施設）と72の実験室（うち生理学研究所44室）が更新された。その後も新規や変更の審査を行い現在認可されている飼養保管施設は37（うち生理学研究所23）、実験室は75（うち生理学研究所45）である（2017年12月末現在）。

3) 教育訓練講習会

2017年度には4月17日（参加者15名）、4月19日（参加者20名）、6月19日（参加者18名）、8月8日（参加者10名）、7月31日（生理学研究所トレーニングコース動物実験参加者：45名）、10月24日（参加者22名）、12月5日（参加者21名）の6回行った（2017年12月末現在）。なお、日本語を解さない研究者のための英語版DVDを個人22名にも貸出し視聴しても

らった。

また、2018(平成30)年度に予定されている動物愛護管理法の改正や機構の動物実験規程改正を控えて「動物愛護管理法と動物実験」、「人と動物の共通感染症」をテーマに特別講義を実施した（12月19日参加者158名）。

4) 飼養保管施設および動物実験室に関する調査

毎年実施している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に加えて動物実験室の使用状況に関する調査を2017年5月に実施した。その結果、今年も動物実験委員会から改善措置を促す施設は無く、実験動物の飼養保管状況および実験室の管理・運営が適切であることを確認した。

5) 共同利用研究に係る動物実験計画書に関する調査

2017(平成29)年度共同利用研究申請書（4月1日現在）のうち、動物実験欄にマークがある研究について動物実験計画書等を調査したところ、適切に動物実験が実施されていることを確認した。

6) 動物実験計画書の継続又は終了等の意向調査

次年度当初から行う動物実験計画について、現在承認され実施中の動物実験計画書の次年度への継続・変更又は終了等を確実に把握し、審査を円滑に行う観点から昨年度から調査を実施しており、本年度も実施した。

7) 自然科学研究機構動物実験規程の改正

施行日を2018年(平成30)4月1日として自然科学研究機構動物実験規程の一部改正をした。人と動物の共通感染症へ対応するために、実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は人と動物の共通感染症に関する知識の習得、情報の収集に努めなければならない。また、管理者、実験動物管理者及び実験実施者は感染症発生時の必要な措置、連絡体制の整備に努めなければならない。

20.3 動物実験コーディネータ室

1) 講習会開催関係

「動物実験コーディネータ室」では、本機構内で動物実験を行っている岡崎地区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、動物実験実施者や飼養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（2011年度7回：受

講者数 194 名、2012 年度 11 回：受講者数 202 名、2013 年度 8 回：受講者数 110 名、2014 年度 9 回：受講者数 211 名、2015 年度 6 回：受講者数 164 名、2016 年度 8 回：受講者数 117 名、2017 年度 6 回：受講者数 106 名、「12 月末現在」)。また、毎年開催される生理学研究所のトレーニングコース動物実験参加者への講習会開催 (29 年度 45 名) や短期滞在者 (22 名) や日本語を解さない研究者のための英語版 DVD による講習会も例年通り行くと共に特別講義 (12 月 19 日：受講者数 158 名) も実施した。

2) 調査関係

毎年実施している実験動物飼養保管状況調査、動物実験計画書の継続又は終了等の意向調査に加えて共同利用研究に係る動物実験計画書に関する調査、動物実験室の使用状況に関する調査を行った。これらの調査結果は動物実験委員会に報告した。

【計画書予備審査関係】

動物実験を立案する研究者から申請される動物実験計画書 (様式 1 号) の審査は予備審査と本審査の 2 段階方式で行われている。本機構では 2012 年度 201 件、2013 年度 203 件、2014 年度 186 件、2015 年度 190 件、2016 年度 183 件、2017 年度 158 件 (12 月末現在) が機構長の承認を受けている。予備審査においてカテゴリー B と判断された計画書を除くカテゴリー C~E に関しては本審査を行うことが定められている。動物実験コーディネータ室では事務センター国際係で受付けた動物実験計画書を専門的にチェックし、予備審査や本審査が円滑に行われるように努めているが、この段階で約 7~8 割の動物実験計画書が修正・再提出の状況が続いている。

20.4 動物実験等に関する 2017(平成 29) 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(平成 19) 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」並びに「動物愛護管理基本指針」が改正され 2013(平成 25)

年 9 月より施行され、さらに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、2017(平成 29) 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、2017(平成 29) 年度も文部科学省の基本指針や「実験動物の飼養保管等基準」に則し概ね適切に遂行されたと自己点検・評価された。自己点検・評価報告書は自然科学研究機構動物実験委員会として、機構ホームページ上に公開した*6。

20.5 本年度の問題点と対応について

2017(平成 29) 年度は、機構の規程に抵触する事例もなく適正に動物実験が遂行された年であった。これは動物実験委員会が十分に機能している結果ではあるが、これまでの懸案事項もいくつか残っている。その一つとして「実験動物管理者及び飼養者への教育訓練」がある。改正飼養保管基準や日本学術会議から出されているガイドライン等により、「実験動物管理者、実験実施者及び飼養者の別に応じて必要な教育訓練が確保されるよう努めること。」となっており、飼養保管基準を主とした実験動物管理者及び飼養者への教育訓練を検討する必要がある。また、2017(平成 29) 年 11 月には環境省から『実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準の解説』が公表され、その解説を基にした実験動物の管理が求められている。今後は教育訓練講習会や施設等実施調査を通じて解説の周知に努めていく。

20.6 動物実験センター

1) 研究支援

1-1) 実験動物の特にマウス・ラットにおける微生物学的品質管理

明大寺及び山手地区で飼育される実験動物の適正な微生物学的品質管理を目的として、前年度と同様に、搬入時には全ての動物の検疫を、搬入後の飼育中の動物については定期的な微生物モニタリングを実施した。明大寺地区の検査件数はマウス 63 件とラット 4 件、山手地区はマウス 95 件とラット 16 件であった。2017 年 1 月の定期微生物モニタリングにおいて、明大寺地区ラットでの *Clostridium piliforme* (Tyzzer 菌) が検出されたので、汚染事故に対する防除対策を実施した。

*6 <http://www.nins.jp/information/animal.php>

以下に、経緯と防除対策の概略を示した。なお、前年度まで齧歯類の微生物検査は実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンターに外注していたが、2017 年度からは外注を止めて自家検査に変更することを目標として、2017 年 11 月まで両者の検査を平行して実施し、12 月以降は自家検査のみを実施した。詳細は「3-(2) 微生物モニタリング自家検査系の取り組み」に示す。検査した病原微生物はセンダイウィルス、マウス肝炎ウィルス、唾液腺涙腺炎ウィルス、肺マイコプラズマ、ティザー菌、エクトロメリアウィルス、ネズミコリネ菌、サルモネラ菌、気管支敗血症菌、パスツレラ菌、腸粘膜肥厚症菌、肺炎球菌、消化管内原虫、蟻虫および外部寄生虫である。その他に、サル類実験動物の検疫検査と一般健康診断の実施と齧歯類微生物検査の実施に向けての整備などを進めた。

(1) ラットでの *Clostridium piliforme* (Tyzzer 菌) 汚染 ①経緯

2017 年 1 月 16 日に行った微生物モニタリングの結果速報で、生理学研究所研究棟研究部門内のラット飼養保管室 311 室のラットから *Clostridium piliforme* 陽性が検出されたと報告があった。直ちに Tyzzer 菌陽性飼養保管室の隔離飼育等の微生物コントロールを行った。その後、汚染状況把握の緊急検査を実施した。

②防除対策

a. 汚染状況把握の緊急検査

まず、部門飼育室 (311 室) 全頭およびその部門が飼養しているセンター内飼育室 (201 室) の全ケージを部分採血し、モニライザ (ELISA) および IFA による検査を行ったところ、センター内飼育室で Tyzzer 菌陽性個体 3 件を確認し、直ちにセンター内飼育室を隔離した。

b. 初期対応

部門飼育室 (311 室) のマウスは、一部実験中の動物を残したが順次淘汰、ラットはすべて淘汰した。センター内飼育室 (201 室) は陽性動物を含む不要動物の淘汰を行い、陰性が確認された最小限の系統維持動物を残した。その後の飼育作業では 0.3% 次亜塩素酸液を使用し、使用した飼育器材は滅菌缶に入れて、高圧蒸気滅菌機により汚染滅菌を行った後、洗浄した。該当部門内の飼育室およびセンター内のラット飼育室に囚動物として、マウスは CBA/NSlc の 3 週齢、ラットは Slc:SD の 3 週齢 2 匹を搬入し、ついで病原微生物の検出感度を上げるため、全ケージから糞便を採取した後、囚動物に暴露させる汚れた床敷きによる飼育を行った。一か月ごと二ヶ月間、部分採血を行い、*Clostridium*

piliforme のフォロー検査を行った。

c. 汚染物消毒と動線管理

Tyzzer 菌陽性飼養保管室 (201 室及び 311 室) の入口に長靴、踏み込み槽を設置した。白衣、マスク、手袋、キャップを着用して、マスク、手袋、キャップはディスプレイで廃棄した。白衣は前室に掛けてその都度着脱し、床換え時に滅菌缶に入れて滅菌・洗濯した。消毒薬は塩素系消毒薬を使用し、使用器材や廃棄物は、高圧蒸気滅菌後に洗浄や廃棄を行った。*Clostridium piliforme* の感染が終息するまで、ラットの搬入、搬出、繁殖は禁止し、入室者の制限、入退室方法の見直しなど隔離を行った。部門飼養保管室およびセンター内飼養保管室、一部廊下、清浄倉庫、使用済みケージ室、洗浄室はエクスポアーを用いて清掃消毒を実施した。

d. 除去成功

約 1 および 2 ヶ月後、部門飼養保管室のマウス全ケージおよび囚ラット、センター飼養保管室 336 室の囚マウス、201 室のラット全頭採血を行い自家検査した。2017 年 5 月 12 日に全個体陰性を確認し、2017 年 5 月 16 日に終息宣言を行った。しかし、*Clostridium piliforme* の汚染源及び侵入経路は特定できなかった。

(2) サル類の検疫検査と定期的健康診断

2017 年 NBR (ナショナルバイオリソース) から出荷されるニホンザルについて、センターに搬入後は、約 2 週間、検疫室において隔離・検疫検査を行った。合計でニホンザル 18 頭の検疫検査を実施した。また、飼養保管中の全てのマカクサルを対象として、定期的健康診断を実施した。全頭 (35 頭) を対象として、病原微生物の検査と血液学的健康診断を行った。検査した病原微生物は B ウィルス、サルレトロウィルス、サル水痘ウィルス、サル免疫不全ウィルス、サル T 細胞白血球病ウィルス、E 型肝炎ウィルス、麻疹、赤痢菌、サルモネラ菌、結核症、アメーバ赤痢および蟻虫感染症である。

(3) 齧歯類微生物検査の実施に向けての整備

齧歯類微生物自家検査の実施に向けて、検査担当の技術職員が熊本大学で細菌培養に関する研修を受けた。ラットでの *Clostridium piliforme* (Tyzzer 菌) 汚染の感染症対策でモニライザ (ELISA) による緊急検査を行った。

(4) サル類実験動物管理方法の調査と研修会の受講

サル類実験動物担当の技術職員が京都大学霊長類研究所でマカクサル、マーモセットの飼育管理に関する研修を受けた。また、センターの王助教と廣江係長は、

実験動物管理者等に求められる基本的な知識や技術、動物福祉や関連法令、実験動物の飼養保管、動物実験の運営管理等について、公益社団法人日本実験動物学会主催の「実験動物管理者等研修会」を受講した。

1-2) 空調設備等の保守管理

(1) 明大寺地区主な工事修理

- ① 動物棟 I (本館) の空調機は、自動運転で制御できず手動運転を行う必要が生じているため、真夏時期に、室温上昇のため空調機の冷水バイパス全開、冷水 4 台稼働を手動で行った。経年劣化が原因と考えられるため、改修・増築と併せて、整備していくことが必要である。
- ② 動物棟 I (本館) 空調機のスクリーヒートポンプ (チラー) 不具合、修理を行った。また全熱交換機 EV-4 排気ファンモーターの修理を行った。
- ③ 動物棟 II (新館) のボイラー、冷温水発生機膨脹タンク修理、ボイラー劣化部品 (電極保持器、ストレーナ等) 交換、軟水機更新修理を行った。
- ④ 動物棟 II (新館) の冷却水温度指示調整針の交換修理及び屋上排気ファンの軸受け交換修理を行った。

(2) 山手地区主な工事修理

- ① 空調機湿度異常のため調整を行った。空調機器類の経年劣化による不具合が増えつつあり、5 階機械室 ACU-1A 加湿用の水の塩ビ配管が破裂し、4 階北側セミクリーン廊下 SPF6 前の蛍光灯枠周囲から漏水、修理を行った。
- ② 3 階及び 4 階の ISS (インタースティシャルスペース) 内の定風量装置 (CAV) 53 台の点検作業を行った。不具合のあった定風量装置の交換を行った。
- ③ オートクレーブ 3 台 (第一種圧力容器) の性能検査を行った。山手の施設は 15 年を越えており、空調機器類の経年劣化による不具合が増え、今後の対策が必要である。

20.7 教育訓練

動物実験センター利用者に対して、以下の三つの教育訓練を実施した。

(1) 山手地区利用者講習会

2 ヶ月に 1 回の割合で開催し、受講者は合計 17 名で

あった。講義内容は当センターの利用の SOP 規則^{*7}、書類の手続き、感染事故を防ぐ注意事項および山手地区動物実験センター利用手順である。

(2) 明大寺地区利用者講習会

明大寺地区は IC カードによる入退館システムが導入されたので、山手地区と同様に利用者講習会を実施した。新規利用者だけでなく既利用者でも、利用方法の再確認のため実地での「館内案内」も含め実施し、受講後に入退室管理システム登録カードによる入室を許可した。2 ヶ月 1 回程度、利用者講習会を開催した。受講者は合計 131 名であった。講義内容は当センターの利用の SOP 規則、書類の手続き、感染事故を防ぐ注意事項および明大寺地区動物実験センター利用手順 (齧歯類・サル類) である。

(3) マウスの取り扱い実技講習会

マウスの性別判定、個体識別、保定方法、投与、採血、解剖等の実技講習会について、今年度よりあらたに年 2 回開催した。受講者は合計 5 名であった。

その他、昨年度、生理学研究所神経シグナル研究部門と共同で生理研トレーニングコースを実施した。昨年度に引き続き、「遺伝子改変マウスの基本的実験手技と学習・記憶行動解析入門」コースを神経シグナル研究部門とともにいった。他機関の大学院生受講者は合計 4 名であった。

20.8 飼育管理方法等に関する研究

(1) マウス凍結精子による系統導入の検討

センターに搬入されるマウスは、個体で導入すること以外に、凍結受精卵で系統導入をしている。しかし近年、凍結精子による系統導入の相談が増えてきており、技術習得を行った。今回、FERTIUP 凍結保存液を使用した凍結精子と、使用していない凍結精子による体外受精の受精率を検討した。FERTIUP 凍結保存液の凍結精子を用い体外受精をしたところ、高い受精率が得られた。非 FERTIUP 保存液の凍結精子を用いた場合、受精率は低い傾向が認められた。引き続き今後もデータを蓄積し、非 FERTIUP 保存液を用いた凍結精子の受精率改善を目指していきたい。

(2) 微生物モニタリング自家検査系の取り組み

これまでは、ICLAS モニタリングセンターに検査依頼を行っているが、検査結果早期入手、費用の軽減、汚染事故発生時早期対応を目的として、自家検査を検討

^{*7} SOP: Standard Operating Procedure、標準業務手順

することとなった。昨年度は、検査室の立ち上げと準備を行った。2016(平成 28)年 10 月より検査平行期間を開始した。平行期間中は、これまで一飼育室一部門 2 匹のモニター動物であったところを、3 匹搬入し、約 3 ヶ月間使用済み床敷暴露方式を実施した。その後 2 匹は ICLAS で外注検査し、1 匹を自家検査で行った。昨年 10 月から今年 11 月までに行った自家微生物検査の検体数は合計でマウス 148 匹、ラット 33 匹の検査を実施した。12 月より自家検査一本化を予定している。今後は、検査に関わる情報のデータベースかを計画している。検査については随時 ICLA のバックアップ体制が整っている。また、検査精度を上げるため定期的な研修も予定している。

(3) 動物福祉に配慮した実技講習会の開催

動物実験センター利用者を対象に、マウスの取り扱いに不慣れな方、動物実験初心者の方が、動物の福祉に配慮したマウスの正しい取り扱い方と、基本的な手技を習得し、3R の原則に基づく実技講習会を行った。講習会終了後の達成度等を確認するアンケート結果において、受講者の平均達成度はおよそ 7 割であった。少人数で丁寧に教えたため、参加者全員から総合的にみて満足との回答が得られた。難しい手技については、ぬいぐるみを用いたイメージトレーニングや動物手技訓練用モデルを活用し、動物への苦痛の軽減と参加者のスムーズな実技への移行が実現できた。講義内容はマウスの性別判定、個体識別、保定方法、経口投与、ガス麻酔法、尾静脈投与、尾静脈採血、下顎静脈採血および解剖実習である。

(4) 高脂肪食誘発性肥満マーマセットを用いた脳内炎症機構の解明

本研究では生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門の箕越教授の指導下に小型霊長類マーマセットを用い、高脂肪食を与え、機能的核磁気共鳴断層画像法 (functional magnetic resonance imaging ; fMRI) を用いて脳における炎症の発症とその経過を経時的に観察し、肥満及び代謝異常との関連を調べる。

20.9 社会貢献

(1) 研究所外での役員等

日本実験動物学会、ICLAS モニタリングセンター運営検討委員会、NPO 法人動物実験関係者連絡協議会、日本実験動物協会、国立大学法人動物実験施設協議会、全国医学部長病院長会議、日本実験動物技術者協会、日本大学動物実験委員会等の実験動物と動物実験に関係

した種々の組織において、理事長、理事、委員等の役割を担って活動した。また、熊本大学、首都大学東京、中国・広東省医学実験動物中心、中国・中国医科大学において、名誉教授、客員教授として活動した。

(2) 行政

文部科学省、農林水産省、環境省、内閣府等との間で情報交換を行った。

(3) 実験動物飼養保管基準解説書の発刊

わが国の「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 25 年環境省告示第 84 号)に関する解説書が、2017 年 11 月 30 日に、編集：環境省自然環境局総務課動物愛護管理室、執筆：実験動物飼養保管等基準解説書研究会により発刊され、浦野特任教授が委員長として活動した。

(4) 明大寺動物実験センター施設整備概算要求 (改修) の採択

「総合研究棟改修 (動物実験センター)」の設備整備事業が採択された。

20.10 2018 年度以降の課題

適正な実験動物を用いて再現性の高い正確な動物実験成績を得ることをめざして、今年度及びこれまでに蓄積された種々の感染症対策に関する実績を踏まえて、マウス・ラット・サル類を中心とした各種実験動物の特に微生物モニタリングとコントロールの方法を適宜見直した。この目的の実現に向けてのさらなる具体的な対応策の一つとして、微生物学的品質管理に関する技術と知識の向上、検査業務の強化と微生物検査室の整備を行った。今後は、当センターにおいて微生物モニタリングについて自家検査できるように、負担金の算出、各種書類書式の作成、検査グループの再編、検査のバックアップ体制、定期的な研修が課題である。

同時に、微生物学的品質管理を含めた管理運営を適切に推進していくためには、施設や設備等のハード面の近代化は重要であり、空調機等の補修管理について、特に明大寺地区の動物棟 I (本館) の空調機が自動運転で安定運転不能に陥っていることは重大な問題で、可及的速やかな解決が必要である。「総合研究棟改修 (動物実験センター)」の設備整備事業が採択された。なお、施設整備の期間は 2018(平成 30)年度～2019(平成 31)年度の 2 年間で、来年度から改修・増築工事が本格的に動き始める。

他方、研究所の外部での活動をさらに展開することも極めて重要な課題である。研究所の外部での活動は、

すなわち、わが国全体の実験動物領域を向上することにつながり、実験動物領域の最新情報の入手を可能とし、これによりセンターの管理運営の充実に貢献し、同

時に生理学研究所の研究力強化にも大きく寄与し、さらにはわが国全体の実験動物領域を向上することにもつながり重要な意義をもつ。

21 知的財産

21.1 大学・研究所における知的財産活動

国内の大学や研究所においては、工学系は以前から特許申請が大きなウエイトを占めていたが、最近では生物系においても特許申請が重視されている。しかしながら、企業が自社以外の企業や大学、研究所と協力して商品開発を行う、いわゆるオープンイノベーションの取り組みは海外に比べて著しく遅れており、例えば日本の大学のライセンス収入は米国の数パーセントにすぎない。技術革新の加速に伴い、産業界からはオープンイノベーションに期待が寄せられており、産官学連携による研究開発や研究開発の取り組みは今後促進されると考えられる。

わが国の大学・研究所における知的財産活動の方針は、2006年に総合科学学会で定められた、「大学等における政府資金を原資とする研究開発から生じた知的財産権についての研究ライセンスに関する指針」に明記されている。その中に、「大学等の知的財産権者は、他の大学等から、非営利目的の研究のための知的財産権の非排他的な実施許諾(研究ライセンス)を求められた場合、当該研究を差し止めることなく、その求めに応じて研究ライセンスを供与するものとする」と記述されている。基礎科学の発展に重要な役割を担う大学や研究所は、知的財産権を活用して事業化を促進するだけでなく、知的財産権を円滑に使用し、自由な研究活動を推進することについても認識する必要がある。

21.2 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、機構委員会ではその承認を行う。そのため、機構委員会での発明届に関する審査はすべて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。

21.3 生理学研究所での状況

2017年1月から12月までに8件の発明出願があった。(詳細は第VI部の別表(p. 224)) 2014年度は8件、

2015年度は12件、2016年度は11件であった。生理学研究所の知的財産管理方針としては、特許出願は企業との共同研究をするための環境整備と考えており、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、特許の可能性の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ていない。生理研の特許出願の特徴としては、企業との共同出願が主流であり、費用は企業が負担するケースが多い。また、本年度はJST、ERATO、COI STREAMの成果としての出願が多かった。

21.4 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、2012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。

21.5 今後の課題

特許出願はCOI STREAM事業や企業との共同研究との業績の一つであり、増加は好ましいことである。一方、大学共同利用機関が、特定の私企業のためにどこまでリソースを提供するのかという議論も重要であり、今後、論点の整理と対応策を考えていく必要がある。また、特許出願後に出願者が生理研から異動した場合の対応策などの検討も必要と考えられる。

22 生理科学実験技術トレーニングコース

22.1 概要

28 回目になる生理科学実験技術トレーニングコースは、7月31日(月)より8月4日(金)までの5日間、生理学研究所の明大寺、山手両キャンパスで開催された(担当:鍋倉淳一教授)。生理学研究所は、分子・細胞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・生理科学に関する多彩な技術の普及や、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ある。今年度は193名の応募があり、113名が採択され、108名が下記のコースを受講した。受講者の半数以上は大学院生で、他は学部学生、大学や企業の研究者であった。北海道から鹿児島まで全国各地からの参加者があった。開催にあたっては、日本生理学会から援助を頂いた。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

第27回生理科学実験技術トレーニングコース

日時 2017年7月31日(月)~2017年8月4日(金)

講演:7月31日(月)13:30~

- ・ 研究の転換期をどうつかむか? グリア研究との出会い
池中一裕教授、分子神経生理研究部門
- ・ 社会的認知機能の神経基盤を探る
磯田昌岐教授、認知行動発達機構研究部門
- ・ 生理学研究所の紹介
鍋倉淳一教授、生体恒常性発達研究部門
- ・ 総合研究大学院大学の紹介と説明会の案内
古瀬幹夫教授、細胞構造研究部門
- ・ 動物実験教育訓練:一生理学研究所と動物実験一
山根到専門研究員、動物実験コーディネータ室

交流会:8月2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31日(月)~8月4日(金)

今年度は教授が近々に退職する部門等においては指導

教員の不足により、昨年度の21コースから16コースに減数した。

1. In vitro 発現系を用いたイオンチャンネル・受容体の機能解析
2. 海馬神経初代培養法とシナプス超解像観察
3. 心臓の圧受容・適応シグナル評価法
4. 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
5. 培養上皮細胞の蛍光免疫染色と上皮バリア機能の評価
6. クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の単粒子構造解析
7. ウイルスベクターの作製と導入遺伝子の発現観察
8. ゲノム編集技術による遺伝子改変動物作製のための発生工学技術
9. 遺伝子改変マウスの基本的手技と学習・記憶行動解析入門
10. パッチクランプ法を用いた温度感受性TRPチャンネル解析
11. スライスパッチクランプ法を用いた神経活動・シナプス・回路解析
12. In vivo パッチクランプ法等による神経・シナプス活動の解析
13. 2光子励起顕微鏡を用いた生体脳機能画像解析法
14. SPMを用いたヒト脳のfMRIデータ解析入門
15. 生体アンプ回路工作と機械工作入門
16. PICによる回路工作とプログラミング

各コースの具体的内容については、生理学研究所のホームページをご覧ください。
<http://www.nips.ac.jp/training/2017/courses2.html>

22.2 アンケート結果

トレーニングコース終了時に、例年参加者にアンケート調査を行っている。主な質問項目に対する回答結果は後記する。参加者の具体的コメントは、生理学研究所のホームページをご覧ください。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」という回答がほぼ100%

を占めていた。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、昨年度に引き続き各部門の研究内容をポスターで発表する機会を設けた。昨年度のアンケートをもとに、昨年弁当配布から従前のbuffet形式に戻した。各コースの内容（日程）の通知については、ホームページ掲載するようにした。

22.3 今後の課題

生命科学、とくに生理科学・神経科学にとって実験技術は重要、不可欠なものである。それらは単にマニュアルに記載されれば済むのではなく、研究者から研究者へと生きた技術・知識として伝えられる必要がある。しかし、近年、大学などで生理学教室の規模が縮小し、

実験技術が次の世代に伝えられることなく失われていく傾向がある。生理研の本トレーニングコースは、最新の実験技術を広めるばかりでなく、過去の偉人たちの考案した実験技術や生命科学における必須の基盤実験技術を、若い生理研の若手研究者につないでいく役割も担っている。昨年度まで行ってきたトレーニングコース終了翌日の開催はこれまで参加者の増加の効果が認められなかったため、本年度は行わなかった。教授の退職が今後続き、新たな部門でのトレーニング内容への更新が行われる予定である。

採択者の中には、直前になって、大学等での実験が忙しいなどの理由によるキャンセルもあり、健康上の問題などやむを得ない場合を除いてのキャンセルをしないように公募要項への記載が必要と思われる。

23 広報活動・社会との連携

23.1 概要

生理学研究所において行われている研究活動は、国民の税金により行われており、当然ながら国民に対する説明責任を有する。生理学研究所では、その責務を果たすため、「広報活動」と「社会との連携(アウトリーチ)」を2つの大きな柱と位置づけ取り組んできた。2014年には、広報活動の重要性がさらに増してきた社会情勢を受け、これまでの広報展開推進室を所長直属の研究力強化戦略室として組織改編し、広報活動の幅を大きく拡充した。室長は鍋倉淳一副所長が兼任し、坂本貴和子助教が中心となって活動を行っている。

従来、生理研では広報の対象として一般市民に重点を置いてきたが、研究者、とりわけ分野が少し離れた研究者に対してもより積極的に取り組むこととした。2016年度に行った組織改編では、研究連携センターに新たに共同利用研究推進室を設け、研究者に対する広報活動を積極的に行うことを開始した。また、2016年度からは、学会等の機会に生理学研究所における共同利用・共同研究の広報を行うとともに、生理研研究会を岡崎以外(2017年度は東北大学と玉川大学)でも行い、生理研の広報を広く推進した。さらに、2017年度は井本敬二所長のリーダーシップの下、NIPS リサーチ(生理研で発表したプレスリリース・研究報告のWeb版)の英語化を徹底させることにより海外研究機関向けの広報活動、つまり国際化にも積極的に取り組んでいる。

23.2 個別活動報告

研究力強化戦略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. 講演会主催

1-① 市民講座

生理学研究所は、毎年一度、岡崎保健所と共催で一般市民向けの「せいらけん市民講座」を岡崎げんき館にて開催している。2017年7月22日に開催された市民講座では「脳の不思議とサイエンス～コミュニケーションの科学～」と題し、生理研 心理生理学研究部門 小池耕彦助教による講演「つながりの生理学」と、立命

館大学文学部 原幸一教授による講演「自閉症の意味」を開催した。講演後は、岡崎高校と刈谷高校の理科部に所属する学生によるワークショップが開催され、身近にある科学をテーマに実演などを行った。後日、講演の感想を高校生たちがまとめて作成したポスターを、保健所内に掲示した。本年度の参加者は158名であり、盛況のうちに幕を閉じた。

1-② 一般公開での市民講座

自然科学研究機構に属する岡崎3機関(生理学研究所と基礎生物学研究所、分子科学研究所)は、毎年持ち回りで一般公開を開催している。一般公開は、一般市民に対して広く研究所の研究内容や活動をPRする場であり、2017年は生理学研究所が担当し、研究室を一般市民に広く公開し、それぞれの研究部門の研究成果などを展示ブースを設けて説明した(10月21日)。一般公開では市民講座と題し、生理学研究所内研究者2名、所外研究者2名による、4講演を開催した。また講演後には外部講演者2名と所内研究者2名を含めたサイエンストークを行い、聴講者からも多くの質問が出るなど、研究者と一般市民の垣根を越えた実りある議論の場となった。

講演1:「経験に応じて機能を変える脳のしくみ」

吉村由美子 教授(生理研 視覚情報処理研究部門)

講演2:「社会の中の脳」

磯田昌岐 教授(生理研 認知行動発達機構研究部門)

講演3:「考古学と理化学の学際的研究が明らかにする縄文時代の社会」

山田康弘 教授(国立歴史民俗博物館 研究部・考古研究系)

講演4:「深海に生きる生命から学ぶ生命の限界条件、起源、宇宙での存在可能性」

高井研 分野長(海洋研究開発機構 JAMSTEC 深海・地殻内生物圏研究分野)

2. プロモーションビデオ製作

2014年に生理学研究所のプロモーションビデオを製作した。約15分の研究所紹介ビデオは日本語版と英語版を製作し、さらに各研究室、研究センターの紹介ビデオを作成した。大変好評であり、各種行事やブー

ス展示などで積極的に使用されている。YouTubeにもアップし、生理学研究所のプロモーションビデオは1,800回以上の再生回数を得ている。また、各研究室の紹介ビデオも1,000回以上の再生回数を得ているものもあり、生理学研究所の研究内容の紹介に非常に有用なツールとなっている。

3. 生理研ホームページを用いた情報発信

生理研ホームページでは、各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、プレスリリース、総合研究大学院大学の紹介と大学院生の入学手続きに関する情報、人材応募、各種行事の案内などを行っている。最近では研究者のみならず一般の方からのホームページを利用し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。2016年度のアクセス数は3,100万件以上に達し、2017年度は若干の落ち込みをしたものの、同様に3,000万件弱に達する見込みである。

4. 施設見学の受け入れ

13件、400名の受け入れを行った。第VII部 p. 229参照。

5. 研究成果の生理研ホームページによる発信

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。一般市民や研究者が、生理学研究所で行われたほぼ全ての研究活動を知ることができるように、「NIPSリサーチ」をWeb上に公開している*8。英語版も製作しており、国際共同研究の推進にも寄与することが期待される。

6. 年報・要覧・パンフレット作成

年報・要覧と新しいパンフレットの作成を行った。年報に関しては、今後、紙媒体の作成を見合わせ、PDFファイルとしてWeb上に公開、管理するのみとした。

7. 文部科学省「土曜学習応援団」への参加

文部科学省では、全ての子どもたちの土曜日の豊かな教育環境の実現に向け、学校教育法施行規則を改正し、土曜授業を行うことが可能であることを明確化した(2013年11月)。生理学研究所はこの試みに賛同し、2015年度より「土曜学習応援団」として、全国の小・中・高校生に向け、生理学の面白さを伝えるため、出前授業を行っている。

8. 所内向けとして「せいりけんニュースオンライン版(毎週)」と「NIPSかわらばん(月刊)」を発行

9. 機構関係者への定期的情報提供

10. 自然科学研究機構シンポジウム対応

自然科学研究機構は毎年3月および9月に機構シンポジウムを開催している。2017年9月18日のシンポジウムにおいてはブース展示を行い、多くの参加者を得た。展示ブースでは、視覚・聴覚・体性感覚といったそれぞれの刺激を提示した際の反応時間を測定することができるアプリケーションソフト「Brain Responder」を紹介した。またさまざまな錯視の画像をスライドショーで紹介するなどし、参加者から好評を得た。また、2018年3月11日の名古屋大学におけるシンポジウムにおいても、ブース展示を行い同じく好評を得た。

11. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2017年度は、10月8日に大学共同利用機関全体のシンポジウムが東京・秋葉原にて行われ、生理学研究所も坂本貴和子助教が中心となって「研究者トーク」と「研究紹介ブース展示」を行った。

12. 岡崎市スーパーサイエンススクール事業への協力

岡崎市は、2013年度より、市内の小中学校を(2017(平成29)年度は小学校6校、中学校6校)スーパーサイエンススクール推進校として指定し、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ている。

13. 科学技術振興機構「スーパーサイエンスハイスクール:SSH」への協力

SSHは、全国の高等学校などを対象に、先進的な理数教育を実施するとともに、大学との共同研究や、国際性を育むための取り組みである。生理学研究所は、SSH指定校である岡崎高校と刈谷高校の理科部の学生と共に、年に一度岡崎げんき館にて市民講座を開催している。他にもSSH指定校による施設見学の受け入れや出前授業の他、「科学三昧 in あいち」へ岡崎三研究所(生理学研究所・基礎生物学研究所・分子科学研究所)合同で参画し、学生へのプレゼン指導などを行っている。

14. 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、23,000部を配布している。

15. 岡崎医師会、歯科医師会、岡崎南ロータリークラブ

*8 https://www.nips.ac.jp/nips_research/

等との連携

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。

16. 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 VII 部 pp. 231~232) 参照。多くの研究成果プレスリリースを行ってきた。

17. 自然科学研究機構「広報委員会」への参加

小森彰夫機構長のリーダーシップの下、これまでの機構パンフレットを、配布先、目的を考慮し、4つの機構パンフレット (大学執行部向け、一般向け、産業界向け、研究者向け) に作成し直すこととなった。生理学研究所も各パンフレット作成のための情報を提供し、貢献した。

18. 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を行った。また、10月6日に岡崎中央総合公園武道館にて、坂本貴和子助教が中心となって、岡崎市内の小・中学生の理科作品について審査を行った。後日、10月21日の生理学研究所一般公開にて、井本敬二所長より、科学者の卵である小・中学生に対して「未来の科学者賞」の授与を行った。

19. 広報展示室の整備と見学受け入れ

生理学研究所耐震工事終了後、2014年4月より新しい広報展示室を整備し公開している。生理学研究所の紹介と最新研究のポスターに加え、錯視パネルを多く作成し、一般の見学者から大変好評であった。

20. 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。

21. 文部科学省への情報資料提供

新聞記事等をはじめ、生理学研究所の情報資料提供を行った。

22. 出前授業

県内高校での講演は1回、岡崎市近郊の小中学校への出前授業は11回、県外での中学校での講演は1回行った。

23. 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。2017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。現在、マッスルセンサー管理は技術課が行っている。

24. 愛知県教育委員会「科学三昧 in あいち」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 (2017年12月27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。また、生理研からは村田和義准教授が高校生への口頭、ポスター発表の指導役として参加した。

25. 学会やシンポジウム、研究会などへの研究所紹介ブース展示出展

2018年3月28日に、サンポートホール高松、高松シンボルタワーにて開催された「第95回日本生理学会大会 大会企画シンポジウム」にて、坂本貴和子助教が「誰のために何を伝えるか - 研究所の広報としてできること -」と題して、招待教育講演を行った。高等学校教育、大学教育、大学入試、広報・アウトリーチ活動に関わる演者と来場者による活発な総合討論を通じて、大学共同利用機関としての生理学研究所の活動について、十分周知でき、多くの来場者にこれまで以上に、生理学研究所を理解してもらう大変良い機会となった。

毎年、大学共同利用機関シンポジウム (年1回) と自然科学研究機構シンポジウム (年2回) に生理研を紹介するためのブース展示を行っている。その他にも2015年度より生理研の研究者が主催する国際学会やシンポジウム、研究会においてブース展示を行い、学部学生を対象とした総合研究大学院大学の紹介や、大学共同利用研究機関における生理研の役割を他機関の研究者へ積極的にPRしている。2016年度は国立天文台野辺山観測所の一般公開と九州大学で開催された生理研研究会にて展示を行い、2017年度は上述のように、東北大学にて展示、広報活動をおこなった。

26. せいりけん公式キャラクター「のう君」

2014年5月1日に誕生した「のう君」は、生理学研究所の職員には既におなじみのものとなり、各種冊子やイベントで使用され、知名度が急速に上がっている。

24 生理学研究所 一般公開

岡崎 3 機関で行っている研究活動を周囲の一般市民や小中高学生にも広く知っていただくことを目的として、岡崎 3 機関研究所の持ち回りで 3 年に一度、生理研一般公開を実施している。今回の一般公開は、「こころとからだのサイエンスアドベンチャー」をテーマに、山手地区と岡崎コンファレンスセンター (OCC) で開催した。各部門およびセンターから 1 テーマずつ展示出していただき、全部で 23 個の展示ブースが設けられた。それぞれの部門が異なる専門分野で最先端の研究成果や技術開発を行っており、それらが社会、特にヒトの身体の仕組みや病気の理解にどう役立つかについて、各展示が趣向を凝らした演出で説明を行い、客を魅了している様子が伺えた。

例えば、心循環シグナル研究部門は脳神経生理学を推進する生理学研究所の中では異質な「心臓・血管 (心循環)」をテーマに研究している。今回は、心臓がどうやって動いているか知っていただくため、ラットから単離した心室筋細胞を顕微鏡下で見えていただいた。心筋細胞が、脳からの指令とは関係なく拍動している様子を、一般来場者が不思議そうに感動しながら観察していたことが非常に印象的であった。展示内容としては、機能低下 (心不全) に陥る過程で心臓が硬くなるが、私たちの心臓が普段どのくらいの硬さなのか、硬くなると何がよくないのか知っていただくための疑似体験コーナーを設けて説明した。普段心臓に触れる機会がない来場者にとって、動物の心臓をビニール越しに触れることができたのは貴重な体験だったと好評であった。

OCC 大隅ホールでは 4 つの特別講演が行われた。今回は、異分野との融合・発展を意識して、生理学とは研究接点の少ない国立歴史民俗博物館と海洋研究開発機構 (JAMSTEC) の先生方を招聘し、講演とフリーディスカッション (サイエンストーク) をしていただいた。午前中は所内の教授 2 名から「脳のしくみ」に関する独自の研究成果をわかりやすく紹介していただいた。吉村教授には「経験に応じて機能を変える脳のしくみ」という題で、磯田教授には「社会の中の脳」という題で、最先端研究のご紹介と社会にどう役立つかをわかりやすくご講演いただき、講演後も質問が続くくらい好評であった。未来の科学者賞授賞式をはさんだ後、午後からは、外部講師に脳神経系以外の話題を講演

いただいた。国立歴史民俗博物館の山田康弘教授には縄文時代のヒトの顔や脳がどのような構造をしており、どのような社会を作っていたか、現代人の脳と比較しながらわかりやすくご説明いただいた。JAMSTEC の高井研分野長には、極限環境である深海に生きる生命を紹介していただき、生命の起源や限界条件について、宇宙での生命の存在可能性について深い洞察をしていただいた。外部講師の講演はエンターテインメント力が高く、一般来場者だけでなく、生理研研究者にとっても学ぶ点の多い意義深い内容であり、その後のサイエンストークでもそれぞれの研究者がどういう立ち位置で社会貢献すべきか、大いに議論が盛り上がった。

上記の企画に加え、広報室・坂本先生のご尽力により、愛知県立芸術大や華道家の芸術作品展示やスタンプラリー、ご当地キャラ「オカザえもん」が要所に登場するサプライズなど、実にバラエティに富んだ工夫が会場内に凝らされており、いずれも大好評であった。こうした努力の甲斐があって、当日は雨天にも関わらず 1800 人に近い来場者があった。来場者のアンケート集計結果でも満足度の高い (今後も続けてほしいという) 回答が多くみられ、来場者だけでなく、企画側にとっても学ぶことの多い有意義な一般公開ができた満足している。(プログラム等は第 VII 章 p.233 参照。)

今回、いくつかの問題点も見えてきた。岡崎市には根強い「生理学研究所ファン」がいることも今回初めて知った。朝早くから OCC 会場前で待機されており、生理研の目玉ともいえるべき fMRI 計測機器や超高圧電子顕微鏡を見たいといった要望があった。大型機器を 6 年に一回しか見学できない点については心苦しいが、アンケート結果ではポスター展示だけでも満足度の高い評価が得られており、今後も一般市民に満足していただけるわかりやすい展示を続けていくことが重要であろう。

サイエンスのおもしろさ、研究の現場を知ってもらうには体験型の展示が有効である。予算が限られていたにもかかわらず、今回の一般公開でも各研究部門でそのような工夫がなされていた。一方、体験型展示では見学者に対して一人ずつ対応することが多くなる。今回、一定の導線に沿って案内した山手キャンパス各研究室の見学では、長蛇の列ができ、待ち時間が相当長くなっていた。その影響で一人あたりの見学時間が

制限されてしまった可能性もある。見学者数が増える
ほどこの問題が顕出するジレンマに対し、一般公開で

何に重点をおくか再考する必要があるかもしれない。

25 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

【概要】 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2000年度より行われている。日米科学技術協力協定（日米政府間協定）に基づき推進されている。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、を継続して実施してきた。

【相手国機関】 国立保健研究所（NIH）傘下の国立神経疾患脳卒中研究所（NINDS）を含めて、脳科学に関係するNIH傘下の10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。

【協力規模】 日本側から毎年2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2017年度までに計181件の研究申請が認められた（別紙2）。予算規模は年間予算1,100万円前後であり、研究者の旅費・会議費が主たる使途である（別紙3）。事務経費は生理学研究所で負担している。2017年までに118編の原著論文が刊行された。

【協力によるメリット】 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17年に渡って培ってきた“太いパイプ”を有していることは、本事業の強みである。

【本年度の経緯】 2017年11月15日に日米合同委員会

を米国にて開催した。米国側では2014-2016年度の評価が完了し、引き続き日米脳予算の3年間の継続が認められている。2017年12月8日に研究計画委員会を自然科学研究機構本部にて開催し、本年度事業の評価と来年度事業計画の策定を行った。

【成果公開】 助成受領研究者の成果報告書は、英語版日本語版共にWEBにて公開している*9。なお、研究計画委員会（2016.12.16開催）ならびに幹事会（2017.02.02開催）における討議と検討を踏まえて、前年度までの本事業の成果の一部を公開するために、神経科学研究者の集う国内最大学会であるNeuroscience2017（第40回日本神経科学大会、www.neuroscience2017.jnss.org/）内で小規模シンポジウムを開催した。

カテゴリー ランチタイム ミニシンポジウム（第40回日本神経科学大会内）

タイトル Dissecting plastic brain of non-human primates with non-invasive neuroimaging-Supported by Japan-U.S. Brain Research Cooperative Program (BRCP)-

日時 2017.7.21（金）11:55~12:55

場所 幕張メッセ Room 10

使用言語 英語

講演者1. 林拓也先生（理研ライフサイエンス技術基盤研究センター）

2016~2017年度 グループ共同研究事業（Professor. David Van Essen Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine と共に）

「非侵襲神経画像法を用いた非ヒト霊長類可塑脳の解明」 ”Dynamics of brain circuits in humans and non-human primates”

講演者2. David Van Essen先生（Washington University School of Medicine）

2016-2017年度 グループ共同研究事業採択中の林拓也先生グループの米国側研究代表者

”Evolution of brain circuits in humans and nonhuman primates”

*9 <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

参加人数 80 名

意義 神経科学研究者コミュニティに対して、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、発表内容は、米国の国家プロジェクトである Human connectome project の責任者の一人である David Van Essen 教授との共同研究であり、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。

【将来展望】 近年世界各国において大規模な脳科学研究プロジェクトが開始されている状況の中で、2016 年 G7 伊勢志摩サミットでの言及をはじめとして、国際的な連携によって脳科学研究を推進する重要性が指摘されている。これを受けて、脳科学委員会に「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究推進に関する作業部会」が設置され、国際連携の方向性並びに具体的課題について議論が開始されている。このような状況を踏まえると、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遣、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。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。国際連携研究を進める主軸として米国との連携は今後益々重要となることから、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	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	計
派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	1	1	2	2	1	2	1	44
グループ	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	6	6	5	4	3	5	8	116
セミナー	0	0	2	1	2	1	0	2	1	1	2	1	2	2	0	1	3	0	21
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	9	181
細胞	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	2	3	1	1	2	0	1	54
発達	0	0	3	1	2	3	0	0	1	2	2	1	1	2	2	0	3	2	25
システム	2	10	7	6	5	3	5	5	4	2	3	3	3	5	2	1	3	2	71
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	2	2	1	1	2	4	5	32
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	*10	182

* 1 件複数領域に跨る申請のため

細胞=[細胞・分子]、発達=[発達・修復・可塑性]、システム=[行動・システム・認知]

26 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

ニホンザルはマカク類の仲間で、手先が器用でありヒトに慣れやすく、複雑なタスクをこなせるため、わが国では高次脳機能研究に用いられてきた。当事業は、ニホンザルを微生物学的に安全で馴化の進んだ実験用モデル動物として、研究者へ安定した提供を行うことを目的として運営されている。発足は文部科学省新世紀重点研究創世事業（RR2002）のナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）にフィージビリティスタディとして採択され、2003年度より本格的な稼働体制に移行した。当時は文部科学省からの委託事業であったが、2009年度から補助金事業となった。これまで自然科学研究機構（生理学研究所）が代表機関、京都大学（霊長類研究所）が分担機関として事業を運営してきたが、NBRP第4期からは（今年度が初年度）京都大学（霊長類研究所）が代表機関となった。生理学研究所は88,000千円、霊長類研究所は82,000千円が2017年度予算として配分されている。代表機関交代に伴い、危機管理を含むマネジメント体制が整備され、各種書類（ニホンザルの飼養保管及び使用に関する指針、危機管理マニュアル、Simian Retro Virus (SRV) 感染対応マニュアルの改訂、サル募集要項、サル提供申請書等）が改訂された。

飼育繁殖事業の成果として、2017年9月末の時点で、生理学研究所（外部委託施設）と霊長類研究所、それぞれに275頭と402頭を飼養するに至っている。ニホンザル提供事業に関して2017年度は24件76頭の新規申請があり、昨年度からの持ち越し、多年度申請等も含めて、7月に29頭、11月に24頭、2月に23頭が出荷された（うち68頭が今年度申請分）。提供個体について、ユーザーからの希望として年齢、性別、主に手指の形態、および指定された微生物学的検査を実施し、最大限応えるようにした。また前年度に引き続きニホンザル組織試料の提供にも対応している。

委員会活動においては運営委員会を4回開催し、事業の現状と将来の方向性について審議した。提供検討委員会では、サル提供応募書類、組織試料の提供応募書類、サルの移動や譲渡に対応する再申請書類等を審議するとともに、各種書類の訂正を通して申請者のニホンザル実験・飼養環境の改善に貢献した。疾病検討委員会では提供料のユーザー負担を軽減するための措置として、生理研外部委託施設における出荷検疫の再開

が検討された。また、終生飼養保管ワーキンググループの後継として、今年度から発足した母群検討委員会では生理研外部委託施設に飼養管理されている繁殖母群について、これまでの経緯が説明され、取り扱いの議論がはじめられている。

サル類を用いる実験研究は、医学・生命科学研究の発展には必須であり、成果も期待される反面、広く国民の理解を得ることが重要である。そのため本事業が3Rに基づいた動物実験や適切な動物実験を推進していること、また得られた成果を広く理解してもらうために、公開シンポジウム（2017年12月15日開催）や、関連学会におけるポスター展示等の広報活動もおこなっている。また、メールマガジン、パンフレット、ホームページによる情報発信・情報公開にも積極的に努めている。

本事業の将来計画を考えると、ニホンザルを用いた研究が独自性と優位性を保ちつつ、更なる発展を遂げるためにも、本邦固有種であるニホンザルの重要性はますます高まると予測される。このような状況下で、我々はその責務として実験用ニホンザルの持続的かつ安定した提供を果たさねばならないと考えている。そのために本年度から始まったNBRP第4期中に、生理学研究所と霊長類研究所でそれぞれ実施しているサル繁殖育成事業の集約化を進める方針が策定された。具体的には、今期中にニホンザル繁殖・飼養・提供機関を一元化し、年間80~90頭を生産して70頭を提供する計画となる。また、バイオリソース提供事業で求められる「高品質なリソースの提供」のために、SRVをはじめとする感染症対策を強化するとともに、ユーザーの希望に合わせてMRI撮像や遺伝子情報等、各種データの提供を引き続き実施する。今後、ニホンザルの健康統御等に関わる基礎データの蓄積によって、日本の財産とも言えるニホンザルの活用と保護に貢献したい。そして、これまで培われてきた霊長類を用いた研究を発展させるためにも、ニホンザル提供をより安定で継続性のある事業とするべく、NBRPニホンザルの推進に努めていきたい。

発足当時より本プロジェクトの運営に関わり、長年NBR運営委員会の委員長を務めていただいた泰羅雅登東京医科歯科大学教授が7月に急逝された。これまでの御貢献に感謝するとともにご冥福を祈りたい。

27 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さまざまな課題の克服にむけて、脳科学にたいする社会からの期待が高まっている。このような状況をふまえ、『社会に貢献する脳科学』の実現をめざし、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の「脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」が、2008(平成 20) 年度より文部科学省によって開始された。2013(平成 25) 年度までに課題 A - G（以下参照）が開始された。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（BMI 技術）」と「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備（霊長類モデル）」を推進する研究開発プロジェクトが開始された。2014(平成 26) 年度からは、本プログラムとは別に「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（革新脳）」が開始されたが、これは脳プロ等の関連事業との連携・協力により実施することとされている。

2015(平成 27) 年度より日本医療研究開発機構（AMED）が発足したことに伴い、脳プロおよび革新脳は、認知症やうつ病等の精神疾患等の発症メカニズムの解明や、診断法と適切な治療法の確立をめざす『脳とこころの健康大国実現プロジェクト』の新たな枠組みのなかに位置づけられるようになった。2016(平成 28) 年度からは、脳プロとして「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）」と「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発（BMI 技術拡充）」を推進する研究開発プロジェクトが開始された。さらに、調整費により「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）」が開始された。今年度、生理学研究所は「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）」に参画した。

27.1 柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）

[目的]

「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）」は、京都大学大学院医学研究科の伊佐正教授を拠点長として、2016 年 11

月に開始された新規脳プロ課題である。生理学研究所からは、磯田昌岐教授が研究開発代表者となって参加し、「社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発」を担当するとともに、定藤規弘教授が「柔軟な意思決定の基盤となる神経回路に関するヒトと非ヒト科霊長類を用いた統合的研究」（代表：伊佐正）の分担研究開発として「二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化」を担当することになった。

本脳プロ課題は、ヒトを含む霊長類において特に発達した行動選択を実現する神経システムの解明を行うため、身体環境（内部環境）と社会環境（外部環境）の変化への適応のうち、外部環境の変化に柔軟に対応することを可能とする、意思決定と行動選択を支える神経システムの機能解明をめざしている。本課題は、①柔軟な意思決定・行動選択の解析・評価手法の開発、②意思決定関連システムの機能検証技術の開発、③ヒトの行動選択の基盤となる神経システムの研究、という 3 領域から構成され、磯田教授と定藤教授が担当する上記課題はそれぞれ①と③に該当する。

[進捗状況]

「社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発」

2017(平成 29) 年度は、自己と他者の報酬情報処理の大脳皮質・皮質下ネットワーク機構を明らかにするため、多点同時記録法による神経活動計測・解析技術を開発し、サルを用いて確立した。また、自己と他者の動作情報処理の大脳皮質大域的ネットワーク機構を明らかにするため、実在の他者及びビデオ映像内の他者との間でインタラクティブな行動課題を遂行するサルの標的脳領域から多点同時記録法による神経活動計測・解析を行った（磯田）。

「二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化」

社会的相互作用における意思決定の神経基盤を目指して、2017(平成 29) 年度は、fMRI 脳波 2 個体同時計測の実施準備として、MRI 装置内で利用できる脳波装置を設置し、特に電氣的雑音を最小限にするための電気シールドを含む技術検討により、MRI との同時計

測に向け最適化を行った。高時間分解能で2個体同時計測機能的MRIを行うために、収集されたデータを超高速で画像再構成する装置を導入し、共同作業課題

を用いた2個体同時計測機能的MRIを実施した。7TMRIに関して、安静時fMRIの雑音除去と高解像度拡散強調画像取得を行った(定藤)。

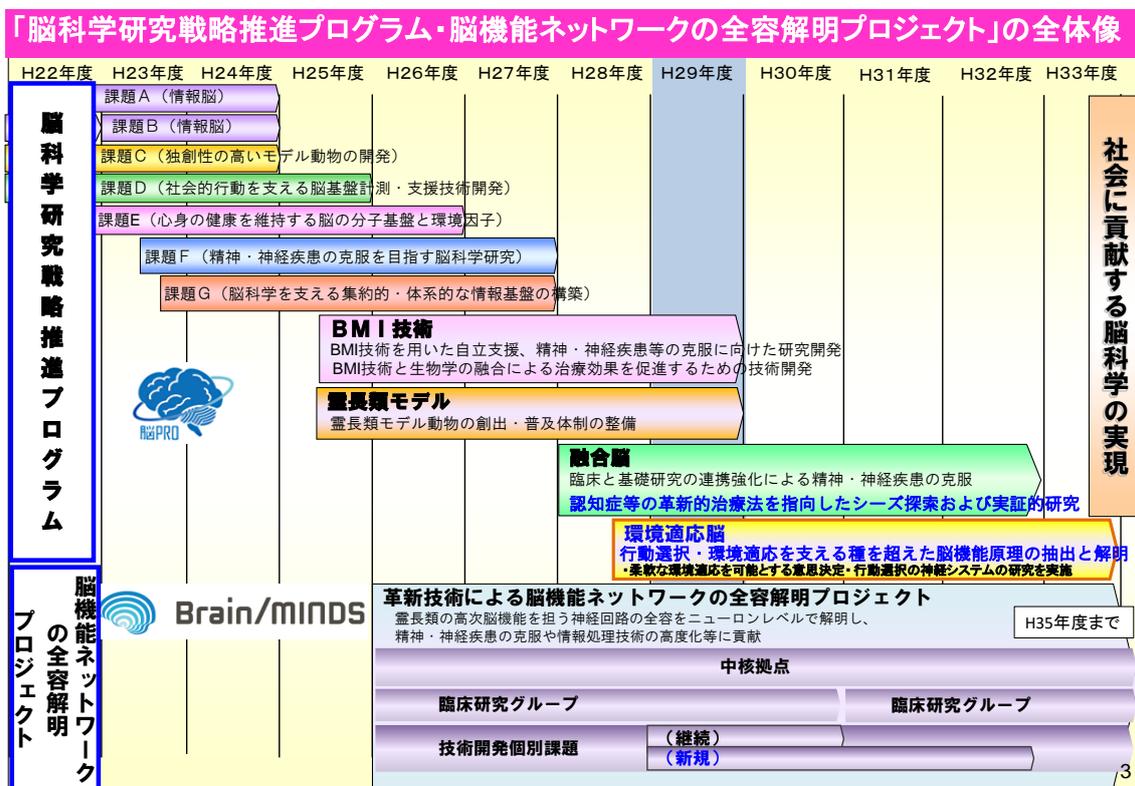


図9 脳プロの概要(脳科学委員会の資料より)

【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)
【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)
【BMI 技術】	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 (拠点長: 里宇明元)
【霊長類モデル】	霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備 (拠点長: 佐々木えりか)
【融合脳】	臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服 (拠点長: 山末英典、山脇成人、岩坪威)
【BMI 技術拡充】	BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 (拠点長: 関和彦)
【意思決定】	柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究 (拠点長: 伊佐正)

表2 脳プロのこれまでおよび現在の課題

28 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（革新脳）

この20年、分子生物学や遺伝子操作技術等の進展によりマイクロレベルでの脳の解析が飛躍的に進んだ。一方、脳画像やイメージング技術の進展により、様々な精神活動とその異常がマクロレベルでの脳の構造と機能に結びつけて理解できるようになってきた。しかし、旧来のアプローチでは、ヒトの高次脳機能の解明や、精神・神経疾患の克服につながらないとの危惧が広がりつつある。それを克服するため「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」が、2014年度から開始された。

本プロジェクトでは、神経細胞がどのように神経回路を形成し、どのように情報処理を行うことによって、統合的な脳機能を実現しているかについて、新技術を開発しつつ、マーモセットを対象に、その全容を明らかにし、ヒトの高次脳機能の解明と精神・神経疾患の克服を目指している。そのため、霊長類脳構造・機能マップ作成及び革新的な解析技術の開発を担当する「中核拠点」、ヒトの精神・神経疾患等の原因究明・克服に向けた研究開発を担う「臨床研究グループ」、目標の達成を補完・加速させるための研究開発を担う「技術開発

個別課題」の体制で研究を遂行している。

南部教授らのグループは、虫明元教授（東北大学医学部）らとともに、「マルチスケール・マルチモーダルマップ法によるマーモセット脳の構造・機能解析」という課題で、「技術開発個別課題」に採用された（2017年～）。これまでマーモセット脳の運動野・感覚野の機能マッピングと、それらの線維連絡について解析を行ってきた。これらの技術・知見を元に、多点同時記録・脳機能イメージングなどを含むマルチスケール・マルチモーダルマップマップ法という新たな技術を導入し、マーモセット脳のとくに前頭連合野・大脳基底核の脳機能マッピング、大脳皮質間・大脳皮質-脳深部の神経結合解析、病態生理解析を行い、脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトに寄与することを目指している。2017年度は、前頭連合野のマッピングに適した運動課題を開発するとともに、中核拠点である理化学研究所山森グループと協力して、前頭連合野のうち前頭眼野を同定、ウイルスベクターを注入し、前頭眼野の線維連絡について2光子顕微鏡で観察している。

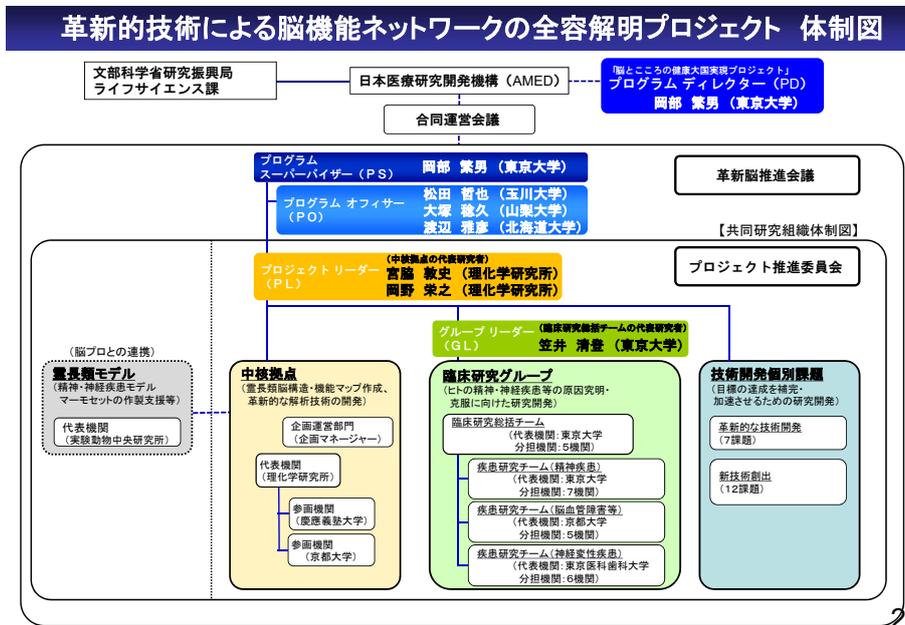


図 10 革新脳の運営体制図 (脳科学委員会の資料より)

29 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)

生理学研究所は、2013年度より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、NTTデータ経営研究所をはじめとする企業や横浜国立大学とともに、“精神的価値が成長する感性イノベーション拠点”のサテライト拠点として参加している。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。

29.1 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つが設定されており、生理学研究所はビジョン2に参加している。

- ビジョン1 : 少子高齢化先進国としての持続性確保
- 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)
- ビジョン3 : 活気ある持続可能な社会の構築

29.2 これまでの経過

生理研サテライト拠点は、マツダ・広島大学が中核である”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)”の一部である。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監、リサーチリーダーが山脇成人特任教授 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院、精神医学) 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、ワクワク感の可視化技術を産業界における製品に応用することである。感性

イノベーション拠点には、生理研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等がチームとなった“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参加している。

年間予算はサテライト拠点を含めて全体で約5億円である。生理学研究所では、知覚の可視化に関する研究とそのモデル化を進めており、磯田研究室の吉田助教がサリエンシー、小松研究室が質感認知、定藤研究室が共有感をテーマとして企業との共同研究を進めている。また柿木研究室は横浜国立大学と連携して、ヒューマンマシンインターフェース (HMI) への応用を目指した顔の表情認知を対象に研究を進めている。フェーズ1 (2013年~2015年) の中間評価で、感性イノベーション拠点は最高評価を受けた。産学連携の進め方や3拠点の連携体制が高く評価され、生理学研究所と企業における共同研究の進め方は基礎研究の社会実装という点で注目されている。研究面では、生理学研究所と企業の共同研究に複数の成果が出てきており、その成果は他業種の企業への応用がスタートしている。産学連携の研究を進める中で、改めて基礎研究の重要性が認められている。

29.3 今後の方針など

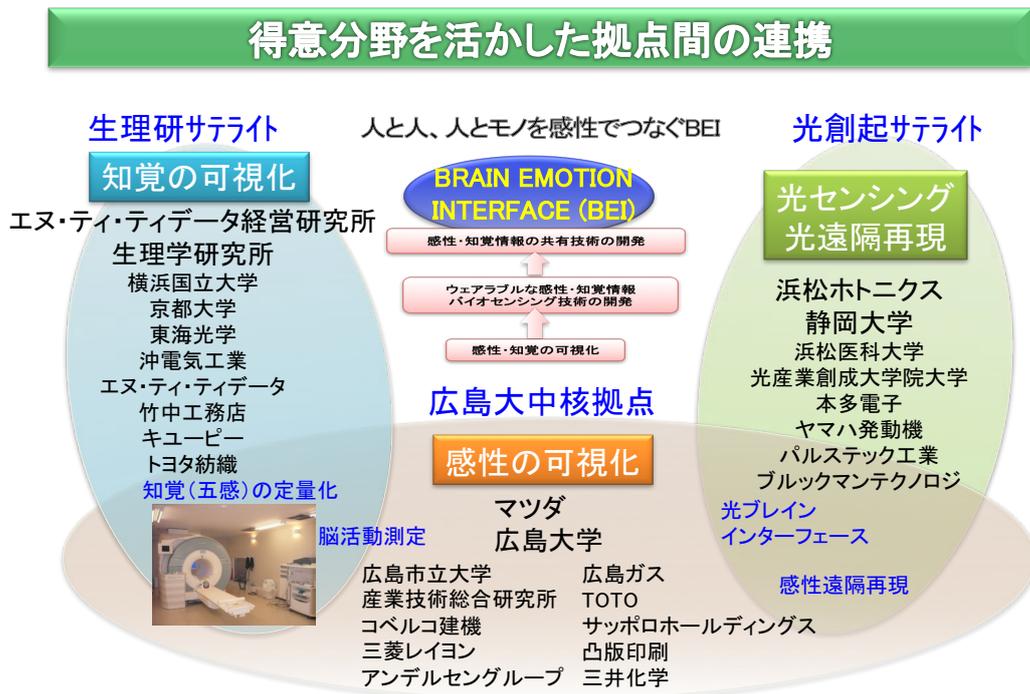
2018年度はフェーズ2 (2016年~2018年) の最終年度であり、秋には中間評価が行われる。2018年3月にはプロジェクトのヒアリングがあり、6月頃にはサイトビジットが行われる。サイトビジットの前にはこれまでの成果を発表するために、東京での公開シンポジウムや企業でのデモトリップを開催する。8月には感性イノベーション拠点の夏の研究会を開催する。夏の研究会ではCOIに参加する若手研究者を中心に2日間に渡って、様々な研究交流を行う予定である。生理学研究所としては、綿密な基礎的研究を進めることが一番求められていることであり、今後も、基礎的研究の成果を、企業研究者を含めた幅広い研究者に提供していく方針である。

^{*10} <http://www.jst.go.jp/coi/index.html>

29.4 問題点

この COI プロジェクトにおいて、共同研究は順調に進展している一方、多業種、多分野が連携している感性イノベーション拠点全体において、知財の取り扱いに関する体制の整備は一層重要な課題となっている。生理学研究所の研究者にとって知的財産はそれほど大きな問題ではないが、製品化を目指す企業や工学系の研

究者が関係してくると、秘密保持をどのように効果的なものとするかなどの検討が不可欠である。ただ一方、国の税金で設立されている研究所がある特定の企業のために研究をしてもよいのか、という原則的な疑問もある。運営費交付金の減少を補うために、企業との連携により外部資金を獲得することが推奨されているが、企業との連携に関する基本的なガイドラインが必要であろう。



3

図 11 COI 感性イノベーション拠点

30 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)

生理学研究所は、2014年度より、内閣府 革新的研究開発推進プログラム (Impulsing Paradigm Change through Disruptive echnologies Program, ImPACT) の、「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」(山川義徳プログラムマネージャー)に参加している。

により、脳の健康状態の予測アルゴリズムを用いたメンタルヘルスケアサービスや、専門家と自分の脳活動パターンマッチングを用いた暗黙知学習支援サービスを実現する。

30.1 研究開発プログラムの概要

戦後、日本は製造業中心のイノベーションから豊かさを実現したが、近年はいつ起こるとわからない未曾有の災害や人口減少による先行きの見えない経済状況への不安など、心の豊かさが満たされない状況にある。その中で、企業では心を扱う脳情報の民生応用への期待が高まり、脳科学と事業の真の融合が求められている。このため本プログラムでは、多様な心の有りを可視化する脳情報のデコーディング技術と自分が望む脳の状態へと整えるフィードバック技術、加えて大規模脳情報蓄積基盤の開発とその国際標準化を進め、2020年迄に共有可能なリソースとして提供する。これ

30.2 生理学研究所の取り組み

本研究開発プログラムの概要は下図のとおりである。「携帯型BMI」、「汎用型脳計測」、「脳ロボティクス」、「脳ビッグデータ」の開発を目標とし、生理学研究所は、その実現のための「脳情報クラウド」分野において研究を行っている。「おもてなし」を脳科学的に解明して、その精神を社会実装する事を目的としている。研究は、柿木隆介教授の研究室が担当している。

また、指定研究開発グループが進める研究開発に対して、補完と代替の観点から新たに実施した公募により、生理学研究所の乾幸二准教授を代表とし、東海光学との連携によるチームが「汎用型脳計測応用」分野で採択された。



図 12 ImPact 山川プロジェクトの目指すところ



図 13 ImPact 山川プロジェクトの具体的な研究課題

31 科学研究費助成事業 新学術領域研究

生理学研究所は関連研究領域のハブとして機能している。そのあらわれとして、生理研研究者が領域代表となり、科学研究費助成事業 新学術領域研究を推進している。以下は、現在、生理研研究者が代表を務めている新学術領域研究の活動状況である。

31.1 新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(グリアアセンブリ)

新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(領域代表：池中一裕教授)*¹¹は採択されてから5年目を迎え、最終年度である。グリア細胞は従来、神経細胞を取り巻く単なる‘にかわ’のような細胞であると認識されてきたが、近年、ニューロンと相互作用することにより脳高次機能を調節する作用が知られてきている。そのため、グリア細胞自体の性質、およびニューロン-グリア間の相互作用を理解することは、脳の高次機能を理解する上で極めて重要であると考えられる。またグリア細胞の異常による精神神経疾患や、その関与が想定されている疾病が多数存在することから、更なるグリア病の理解と効果的な治療法の開発が望まれている。

新学術領域グリアアセンブリでは、3つの計画班に分かれている。「グリアアセンブリによる脳機能制御」A01班は、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア、3種類のグリア細胞が脳機能に果たす役割を細胞レベル、分子レベルで調べており、「グリアアセンブリによる脳機能成熟」A02班は胎生期から生後にかけて発生期のグリア細胞の局在や挙動を調べている。「グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」A03班は、精神疾患、ミクログリア依存的神経障害性疼痛、脱髄性疾患に関して、グリアアセンブリの破綻という視点から解析している。計画班員には日本を代表する著名な研究代表の先生方が所属しており、5年目を迎えた今年度までに、数多くの秀逸な原著論文が学術雑誌に掲載されている。またグリアアセンブリでは支援班が組織されており、ウイルスベクターの作製

や、in situ hybridizationによる遺伝子発現解析、精神神経疾患のゲノム解析などの技術支援を通じて、引き続き班員間の連携とサポート体制の強化を行っている。

昨年度から第二期目に突入し、新たに加わった公募班のメンバーも研究成果を上げてきている。グリアアセンブリ夏のワークショップでは、「教育講演」としてグリア研究に関する新しい知見を紹介して頂いた。また、「グリア研究の最先端と今後の展開」として新たな技術開発の現状を紹介した。その他、他の新学術領域代表者をお招きして、グリア研究の多角的な理解に努めることができた。開催期間を通じて、ポスター討論で、計画班・公募班のメンバーが各々自身の研究内容を紹介した。

今年度、国際共同研究加速基金(国際活動支援班)に基づく国際グリア研究若手の会「Young Glia」は、3年目に突入した。ドイツのグリアコンソーシアム(DFG Schwerpunkt - Glial Heterogeneity, SPP 1757)との連携(日独共同コンソーシアム)を模索、協議した後に、優秀な共同研究提案には、一件あたり100万円までの資金援助を行っている。今年度は、ドイツの若手研究者が来日し、研究成果を報告した。このような活動を通じて、新学術領域グリアアセンブリから、新進気鋭の若手グリア研究者の輩出を目指している。

31.2 新学術領域「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(温度生物学)

細胞生理研究部門教授 富永真琴を代表として新学術領域研究「温度を基軸とした生命現象の統合的理解(略称 温度生物学)」*¹²が2015(平成27)年度に発足した。温度は、分子の存在状態と反応性を規定する最も基本的な物理量であり、生物においては、エネルギー産生、生体分子の生合成、細胞内外の情報伝達などの生命現象すべてにおいて、温度に影響される生化学的反応が必須の役割を果たしている。さらに、温度は、血圧、代謝、生体リズムをはじめとする様々な生理機能に影響を与えることから、生体の恒常性維持においても最も重要な因子の一つである。

*¹¹ <http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/>

*¹² <http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>

班	代表者	課題
総括班	富永真琴	温度を基軸とした生命現象の統合的理解
計画研究 A01	富永真琴	TRP チャネルおよび膜脂質による温度センシング機構の解明
計画研究 A01	今本尚子 (理研)	細胞質・細胞核の温度センシング機構の解明
計画研究 A01	梅田真郷 (京都大学)	細胞内温度センシングとエネルギー代謝制御機構の解明
計画研究 A01	原田慶恵 (大阪大学)	細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践
計画研究 A02	中村和弘 (名古屋大学)	体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構の解明
計画研究 A02	土居雅夫 (京都大学)	生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明
計画研究 A02	南 雅文 (北海道大学)	温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明

表3 「温度生物学」の組織

本新学術領域研究では、細胞膜と細胞内の温度センシング機構が協働して、細胞が温度を感知し機能発現にいたるメカニズムの解明を進めたいと考えている。そして、感知された温度情報が統合され、個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節、行動制御などの生理現象にいたる生体メカニズムも明らかにしたい。加えて、温度分布と温度感知の空間的不均一性と時間的変動の発生機序と生理的役割も明らかにしたい。このように、温度の感知・応答・生体調節・体温制御等、温度に関係する多様な分子や生命現象をこれまでになく視点から捉える「温度生物学」を確立して、生命機能における温度の新たな普遍的役割を追求したいと考えている。

本新学術領域研究は下の表の組織で構成される。

2017(平成 29) 年度は、23 名 (A01 10 名、A02 13 名) の公募班員を迎えて、より一層の領域内共同研究を推進した。また、国際共同研究加速基金の支援を得て、幅広い国際共同研究を推進した。2017(平成 29) 年 9 月 4 日に京都で公開国際シンポジウム、9 月 5,6 日に京都で第 4 回領域会議、平成 30 年 1 月 19,20 日に名古屋で第 2 回若手の会、2 月 10,11 日に東京で第 5 回領域会議、2 月 11 日に公開シンポジウムを開催した。

31.3 新学術領域「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(オシロロジー)

新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」、略称「オシロロジー」*13が 2015(平成 27) 年度より発足し、研究を推進している(領域代表、生体システム研究部門教授、南部篤)。オシロロジー oscillology とは、発振 oscillation に学問を表す ology をつけた新語で、発振現象、特に神経にお

ける非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以(ヒューマンネイチャー)や神経・精神疾患の病態を理解するとともに、これら疾患の治療へとつなげることを目指す。

ヒトも含め動物の脳には、様々な発振現象や共振現象が見られる。ミクロなレベルではニューロン内でのカルシウムイオンや膜電位の振動現象であったり、ネットワークレベルでは活動電位や局所フィールド電位の発振現象であったり、またマクロなレベルでは頭蓋上から観察される脳波などである。周波数も活動電位で見られるように 100Hz を超えるものから、概日リズムや性周期など日以上に渡るものまでと、非常に広範囲である。生体は、これらの発振現象をうまく制御することにより、正常な機能を果たしていると考えられる。一方、様々な神経・精神疾患の際には、正常な発振現象が破綻し、異常な発振現象、例えば、てんかん発作時の異常脳波や、パーキンソン病の際に大脳基底核で観察される帯域の発振・共振現象などが出現する。これらの発振現象は神経ネットワークの異常によって起こり、病態に深く関わっているため、これらの疾患は「ネットワーク病」とも言える。また、発振現象に介入し制御することで病気の治療が可能で、実際、パーキンソン病の際に脳深部刺激療法(DBS)を行うと発振が消失し、症状が軽快する。このように、発振現象という視点から、脳の正常な機能や、神経・精神疾患の病態を捉えることは有効な方法であり、新たな治療法開発にもつながると考えられる。一方、ヒトが人たる所以であるヒューマンネイチャー(人間本性)を理解する上においても、オシロロジーの考え方が役に立つのではないと思われる。例えば、人は常に合理的な判断をするとは限らず、時として非合理的な判断をし、それが社会や経済を動かしたりする。このような非合理性も脳の発振現象や非線形な性質から導き出されるのかもしれない。

*13 <http://www.nips.ac.jp/oscillology/>

以上のような観点から、生体における様々な発振現象を探索することが、本領域の第1の目的である。しかし、闇雲に発振現象を調べていたのでは、本質的なことは見えてこない。非線形数理学、複雑系科学、数理工学的な手法により、様々な生体の発振現象を統一的に理解するモデルを作成し、発振現象の基盤にある生体の性質を明らかにするのが、第2の目的である。さらに、生体の発振現象に介入することにより、生体の機能を制御し、病態を変化させる。それにより発振現象の因果的な意義を明らかにし、さらには治療法の開発を目指すのが第3の目的である。これら3つの目的に対応してA探索班、B理論班、C介入班が、融合的に連携し、神経細胞、動物モデル、ヒト臨床研究という多様な実験・研究と解析・モデル化を行っている。具体的には、A01-04班では、細胞内現象、霊長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録、そしてヒト脳システムの先端的計測といった各班の取り組みから、多次元・多階層における新規発振現象を探索している。B01-03班では、非線形振動・発振を伴う多次元・多階層の神経ネットワークの機能分化と自己組織化の数理モデルを推定・構築している。C01-03班では、動物での遺伝子操作や光遺伝学を用いた発振現象への介入、ヒトでの非侵襲的脳刺激法を用いた動的な神経ネットワークへの人為的制御、神経・精神疾患などのネットワーク病態への治療的介入や、神経再組織化の誘導を研究することにより、介入による発振制御と臨床応用を目指している。総括班は、各班の共同研究がうまく進行するよう調整を行なっている。

2017年度は中間の年にあたり、研究成果の中間取りまとめを行なった。これまで理論から実験、基礎から臨床に至る多様な研究を、振動的神経活動とその同期という統一テーマの下に組織化し、活発に展開してきた。特に、臨床医学と数理学の融合研究において成果が現れつつある。また、領域代表者のリーダーシップの下、若手研究者の海外学会派遣やハンズオンセミナー実施などの若手研究者の育成活動及びデータベース作成などにも取り組んできた。一方、正常な脳が振動的活動を通じて大局的情報伝達を組織化していることと、パーキンソン病やてんかんの際、興奮・抑制バランスが損なわれて起こる異常な発振との関係を整理する必要がある、個々の知見を統合・普遍化してオシロロジーをどのようにヒューマンネイチャーの理解につなげていくかの道筋を明確化する必要があるなど、課

題も見つかった。また、研究成果を国内外に広く発信するために、Georg Northhoff教授（カナダ、オタワ大学）による公開講演会とともに、国内外の専門家と研究成果について話し合う国際シンポジウムを開催した（2017年6月16日～18日）。

研究期間の後半を迎えるにあたって、上記の問題点に留意しつつ、引き続き各班が融合的に取り組むことにより、オシロロジーという新領域を創設するとともに、オシロロジーを理解・駆使できるような人材の育成を目指したい。

31.4 新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」(ABiS)

先端バイオイメージング支援プラットフォーム(ABiS)*14は、研究連携センター・学術研究支援室・狩野方伸客員教授を代表として、2016年度に発足した。

本事業は、最先端の光学顕微鏡、電子顕微鏡、磁気共鳴装置等の導入を行い、生命科学領域への適用に向けた技術革新を行っている大学共同利用機関の生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関として、各種の先端・特殊イメージング機器を運用している17の国内連携機関が本プラットフォームを組織し、わが国における生命科学を包括した先端イメージングの支援を行うことを目的としている。

(1) 光学顕微鏡技術支援、(2) 電子顕微鏡技術支援、(3) 磁気共鳴画像技術支援、(4) 画像解析技術支援、それぞれの支援活動において、研究者のレベルに合わせたオーダーメイド型のきめ細やかな支援活動を行うことを目指している。また、各種技術トレーニング・講習会を全国的に展開し、若手・技術者育成の支援も積極的に行っている。

今年度は、応募・審査・成果報告を一貫して行えるオンライン申請システムを構築した。また、生命科学関係の学会において、ブース出展し、周知に努めた。2017年9月には、ABiS国際シンポジウム“MRI and Cohort Studies: Development of Imaging Science in Human Biology”を日本学術会議講堂で開催した。

なお、今年度の支援課題数は、259件（昨年度からの継続支援課題157件を含む）となった。

本事業の推進により、画像取得と画像からの情報抽

*14 <http://www.nibb.ac.jp/abis/>

出技術の向上、支援者間の技術交流・情報交換、先進技術の継承と後継者の育成、新たな研究課題の掘り起こし等の効果が期待される。

第 II 部

研究所全体の活動に関する国際評価

1 国際評価の目的

生理学研究所では国内の大学等を主に対象として共同研究を推進してきたが、わが国における国際共同研究の強化という学術研究戦略の推進に伴い、今後、生理学研究所の共同研究の国際化をこれまで以上に推進する必要がある可能性がある。生理研では毎年3部門を対象に、海外の関連著名研究者による部門評価を行ってきた。これに対し、生理研全体の学術研究や共同研究の方向性に対しての海外研究者からの正式な意見聴取は、2007年の英国 Ole H. Petersen 教授による全体評価以降行っていない。今後、国際的な立場から

今後の共同研究の国際化および生理研の学術の在り方を議論するために、2017年度から毎年（当面5年間程度）、国際的な著名な研究者を招へいし、大所高所から忌憚ない意見と評価を受ける試みを開始した。今年度は生理研と研究協定を連携を締結しているオーストラリア New South Wales 大学の Gary Housley 教授を招へい（2019年8月21～24日）し、生理研全体の説明とともに、14部門と電子顕微鏡関連施設を訪問し、生理学研究所の現状を把握して頂き、現状評価と今後の方針へのコメントを頂いた。

2 Professor Gary Housley (University of New South Wales, Australia) による評価



UNSW
SYDNEY | Medicine



UNSW Australia

Gary D. Housley, Ph.D.
Scientia Professor & HOD Physiology
Director, Translational Neuroscience Facility
School of Medical Sciences, Faculty of Medicine
UNSW Sydney, NSW 2052, AUSTRALIA.

Tel. +61 (0) 2 9385-1057; cell: +61 (0) 404235180; fax: +61 (0) 2 93851485; Email: g.housley@unsw.edu.au

29th September, 2017.

Professor Keiji Imoto
Professor Junichi Nabekura
National Institute for Physiological Sciences
Okazaki
Japan

Dear Keiji and Junichi,

Thank you very much for the opportunity to visit NIPS and meet with all the research groups and the Institute Leaders and provide input to your Future Planning.

Please pass on my thanks to the research groups for the quality and clarity of their presentations and for their hospitality. It was a real pleasure and privilege for me to learn about the research programs and to have some broad ranging discussion about the opportunities and challenges of your operations.

I have attached a Discussion Document which I hope will provide a constructive perspective and develop concepts that can assist your operations.

Very best wishes,

Gary

Gary Housley

National Institute for Physiological Sciences - Future Planning

Discussion points around future directions:

1. Strategic recruitment / Education and training
2. Outreach / IMPACT
 - a. Clinical engagement
 - b. Industry engagement
 - c. Intellectual property / a translational pathway
3. Governance

1. Strategic recruitment (Graduate students / Faculty) / Education and training

There was a general consensus that NIPS programs could benefit from attracting greater numbers of Ph.D. students who had excellent records of academic achievement. The aim could be to add at least one or two new students to each team per year, which would be a 50% - 150% increase. The question posed by this challenge is how would this be achieved? Key concepts around recruitment are a dichotomy across the National and International stage. At a national level, NIPS achieves Graduate student recruitment through pathways such as the Sokendai virtual graduate campus, and is in 'competition' with the top-ranked Japanese universities for supervision of research. For example, about 5 to 10 Ph.D. students are recruited to NIPS each year from the Sokendai University; those students will receive their Ph.D. degrees out of Sokendai. In addition, NIPS accepts approximately 10 Ph.D. students into their Ph.D. program each year, where those students are enrolled at other Universities. The challenge is to attract the interest and engagement by undergraduate students – ideally in the year prior to enrolment for their Ph.D. (against the drive by their own universities), and alongside this, build a close collaborative base with leading research teams at those universities which establishes a pipeline for this graduate student engagement. Similarly, for international students, the universities they are enrolled in will be actively recruiting their best students into their own graduate programs.

Given this background, the response is evident with regard to meeting the drivers for student commitment. NIPS must project a self-evident case for why acceptance into a Ph.D. program at the Okazaki campus represents a 'life-changing' opportunity to establish a pathway to a future career in the biomedical sciences. What factors could contribute to this?

- a) Profile: NIPS may consider how to specifically target the engagement of undergraduate students (18 yrs – 20 yrs science students, with recognition of cultural and social diversity). Currently the website is the principal portal (<http://www.nips.ac.jp/eng/graduate/top.html>) and while this is of very good quality – in keeping with the overall NIPS website, it focuses on the SOKENDAI concept, but doesn't sell the case that this training pathway is going to position the graduate in a highly competitive position for a range of careers in biomedical science / allied industry and education on the global stage. That direction needs to come back out of the graduate student pathway to leverage the NIPS IMPACT in Science and more broadly into society (see below).

Faculty recruitment is based on excellence in the Physiological sciences. All the principal investigators are Japanese Nationals, with the Professors and Associate Professors spanning a range of years of tenure at NIPS. The number of female scientists at NIPS has increased in the past 5 years, but strategies that enable recruitment of more senior female scientists would improve the workplace diversity and is significant with regard to providing role models for aspiring female graduate students, as well as broader societal engagement. Consideration may also be given to establishing an opportunity for (two) new research themes recruited at an international level. This would broaden the principal researcher base and the multinational / English speaking base which would assist with the broader international aspects of professional development of the early career

researchers and graduate students. All the NIPS senior chief investigators have excellent multilingual ability, but exposure to foreign – origin research leaders, who are likely to recruit top quality students from overseas as well as Japan would benefit the graduate student capability. This would also further project NIPS within the global stage as a primary Japanese portal for international contributions to the brain sciences. International engagement could also be enhanced by increased resourcing for English-based administrative input to the NIPS public portal, as well as internal hosting support for English-speaking visitors and collaborators, which is strong element of NIPS outreach programs.

2. Outreach / IMPACT

The principal outputs from NIPS are top quality research papers, conference proceedings, conference presentations, short courses in neuroscience themes (including IBRO (International Brain Research Organization) workshops for graduate students and early career researchers), and leadership into professional bodies and advisory service for government science funding (including joint Japan – US science funding grants in neuroscience). Leadership on Editorial Boards of major scientific journals is also prominent with respect to Professional Engagement. There is significant collaboration with national and international universities, and some interaction with Industry. Approximately 66 patent filings have been registered in the past five years (2012 – 2016) with 26 approvals, which reflects consistent historical activity and success in innovation. The recent patent filings are evenly divided between domestic and international jurisdictions, whereas historically there has been a strong bias to a domestic focus. This suggests increasing engagement with industry on the international stage.

Given this base, there is a major opportunity for extension of this outreach from the platform of world-leading discovery-based research, which is the hallmark of NIPS research groups. The NIPS website features the research programs and profiles the Professors, Associate and Assistant Professors, and gives some graduate student experience profiles, but “undersells” the broader significance and potential applications of the studies across human and animal health, education / learning practice, biotechnology, and broader manufacturing (including design). A recommendation is the consideration of broadening the NIPS “interface” to establish NIPS as a principal information site for communication of the latest advances in the physiological / neurosciences, and for projecting the background “stories” of the NIPS research programs and their broad significance into this context. The target for this could be as the premier reference for commentary on developments around basic and clinical neuroscience. This communications portal would require the Outreach arm to link into the external groups seeking this information and research collaboration or consultation. Such an outreach arm would include appointment of people who would work alongside the NIPS research team leaders to define the “applications” which may cut across the discovery-based science platforms. This impact / outreach section could set up conversations with industry and education, media, clinicians and politicians, to facilitate engagement. Connection with research-active clinicians and their neurological patients in nearby hospitals may act as channel for feeding back expertise, while identifying novel clinical challenges. Part of the role of this section may include organizing workshops on intellectual property development and patent filing which would be beneficial to the broad base of research teams, from Ph.D. students and early career researchers, to the team leaders. Introducing the concept of a “safety check” for capture of Intellectual Property (IP) by asking the question “Is this IP?” before publication of conference proceedings and submission of manuscripts would ensure that patents are filed that identify potential applications. This is an essential element of securing the freedom of action for commercial partner engagement - which may be developed through such a NIPS Impact/Outreach Section. Options for utilization of any such IP that is secured, could be through an “Open-Access” licensing agreements which could attract collaborative research agreements. It is worth considering that publication of new discoveries without patent protection may actually inhibit translation and hence capture of value and innovation that ultimately benefits society.

Preliminary discussion with the NIPS teams revealed a number of potential novel applications for the research findings which may well form the basis for patent filings. This is fertile ground.

3. Governance

The Director, Professor Keiji Imoto, Deputy Director, Professor Junichi Nabekura, and Executive member, Professor Yoshihiro Kubo instigated this External Review cycle (this being the pilot), which will continue on an annual basis, to facilitate external input to managing the medium to long-term operations of NIPS. This process ensures that through the Executive, NIPS is able to maximize strategic opportunity and potential. As a discussion point, the research teams are badged within 'Departments' and 'Divisions' under the NIPS umbrella, to distinguish research themes. This does not conflict with the integration of operations within the NIPS operational structure, but the operations are across two neighbouring sites with some physical separation. In the long-term, there could be advantages in co-locating the teams / facilities, possibly by negotiation with the other Institutes.

Appendix – National Institute for Physiological Sciences – RESEARCH TEAM Summaries

(abstracted from background provided to the review conversations. * core theme)

Makoto Tominaga Lab

Division of Cell Signaling (and Okazaki Institute for Integrative Bioscience)

* transduction channels, temperature, touch, pain, homeostasis

Yasuo Kawaguchi Lab

Division of Cerebral Circuitry; Department of Fundamental Neuroscience

* cortical and thalamic circuitry, neurotransmission & plasticity

Masaki Fukata Lab

Division of Membrane Physiology; Department of Molecular and Cellular Physiology

Molecular plasticity in neurotransmission in neuropathies

Motohiro Nishida Lab

Division of Cardiocirculatory Signaling, Department of Homeostatic Regulation

* cardiovascular control, cell metabolism, motor-neural cardiovascular control

Mikio Furuse Lab

Division of Cell Structure, Department of Homeostatic Regulation

* cell – cell interaction, epithelial cell polarity, tissue differentiation

Electron Microscopy Facility (Dr. Murata)

* tomographic 3D molecular imaging of cell structure.

Prof. Yoshihiro Kubo Lab

Division of Biophysics & Neurobiology, Department of Molecular and Cellular Physiology

* Biophysics of membrane signalling (ion channels and receptors)

Yumiko Yoshimura Lab

Division of Visual Information

* Visual cortical processing, neural circuits and plasticity

Yasuhiko Minokoshi Lab

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Homeostatic Regulation

* Neurohumoral regulation of metabolism and endocrine homeostasis

Junichi Nabekura Lab (affiliated with Hideji Murakoshi Lab)

Division of Homeostatic Development

* Plasticity of neuronal circuits and synapses in development and pathology; Longitudinal characterisation of glia-neuro synapse resolution with multiphoton intravital imaging; neural coding.

Norihiro Sadato Lab

Division of Cerebral Integration (DCI), Department of System Neuroscience

* Inter-subject objective human coordinated interaction – MRI hyperscanning

Masaki Isoda Lab

Division of Behavioral Development

* Social neural processes in primates and humans – neurophysiology; neuron and network levels

Atsushi Nambu Lab

Division of System Neurophysiology

* Mechanism of voluntary movements; pathophysiology of movement disorders

Ryusuke Kakigi Lab

Division of Integrative Physiology, Department of System Neuroscience

* Multimodal sensory systems brain imaging; somatosensory processing

Hidehiko Komatsu Lab

Division of Sensory and Cognitive Information

* neural mechanisms of visual perception and cognition

第 III 部

所外専門委員による研究部門外部評価

1 分子細胞生理研究領域 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価

1.1 Professor Sophie Vriz (University Paris Diderot, France)

Professor Sophie Vriz (University Paris Diderot, France)

Report on the laboratory of Professor Masaki Fukata, Division of Membrane Physiology, Department of Molecular and Cellular Physiology, National Institute for Physiological Sciences (NIPS)

External Reviewer: Professor Sophie Vriz, University Paris Diderot. Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, Paris – France

The Division of Membrane Physiology was reviewed on November 13. This laboratory has a broad interest in synapse development and function in relation to brain physiology and pathology. It focuses on excitatory glutamatergic synapses and more specifically on the role played by postsynaptic AMPA-type glutamate receptors (AMPA) in synapse organisation and plasticity. Professor Fukata laboratory conducts in parallel two very interesting and well inter-connected projects. First, they carry on producing seminal work on protein palmitoylation cycle and its regulation. They discovered and characterized palmitoyl-acyl transferases and palmitoyl-thioesterases involved in synapse organisation and more specifically acting on postsynaptic density protein 95 (PSD-95) platform. Secondly, based on a solid knowledge of PSD-95 protein scaffolding complex at excitatory synapses, the team investigated another kind of AMPAR regulatory proteins: LGI1 and ADAM22. This work led to the identification of a critical role for LGI1/ADAM22 complex in controlling the function of PSD-95 itself and in turn, normal synapse development. These results, in combination with the analysis of genetic mutations in LGI1, point out a possible avenue to better understand human brain diseases such as epilepsy.

After a lab tour, each staff member and graduate students of the team presented their results and on-going project. All presentations and the following discussions for each of them, including by the

two graduate students, were remarkably clear. The smart approaches used in the laboratory, the rigor with which experiments were conducted, and the high quality of the results were good evidence that Yuko and Masaki Fukata provide a rich and stimulating intellectual environment to every lab member. Moreover, Masaki Fukata being regularly invited to very selective symposia and workshops, members of the team also clearly benefit from the ensuing scientific exchanges.

The breakthrough by Fukata's laboratory on protein palmitoylation has been supported by the development of dedicated state of the art methodology. In the reviewed period the lab developed a novel probe for palmitoylated PSD-95, a live cell super-resolution imaging (STED microscopy) technique dedicated to sub-synaptic nanodomains and a biochemical method to quantify palmitoylation stoichiometry. These cutting-edge approaches allowed them to describe the organisation and function of the excitatory synapse with unprecedented resolution, and the team made these methodologies available to the scientific community.

The team isolated a recombinant single-chain antibody against the palmitoylated form of PSD-95. Tagged with a fluorescent protein, this intrabody enables the detection of palmitoylated PSD-95 in living cells in real time. Combined with super-resolution microscopy, this tool led to the discovery that PSD

is organised in nanodomains, and documented the importance of palmitoylation/depalmitoylation cycles in synapse organisation. This was the first visualisation, and rigorous analysis, of such cycles in living cells. This result points out that palmitoylation/depalmitoylation enzymes (discovered by the Fukata laboratory before 2012) are key elements in synapse formation and plasticity. During the reviewed period, the team refined the study of enzyme specificity and characteristics, which allowed them to draw a map of substrates specificity amongst the 17 members of depalmitoylating enzymes and the 24 palmitoylating enzymes. To afford a quantitative analysis of palmitoylation stoichiometry, the Fukata laboratory developed a novel biochemical method — acyl-PEGyl exchange shift assays (APEGS), providing quantitative information about the palmitoylation stoichiometry state (e.g. mono-, di-, tri-palmitoylation) and giving access to dynamics *in vivo*. Thanks to this method, the laboratory was able to demonstrate distinct palmitoylation site occupancy and kinetics, for different synaptic proteins in rat hippocampal neurons.

In parallel to the project about synapse regulation by palmitoylation-depalmitoylation cycles, the Fukata laboratory characterized mutations affecting the LGI1/ADAM22 complex, and autoimmune antibodies against synaptic components. This work clarified LGI1/ADAM22 implication in synapse organisation at the molecular level, and in brain disorders at psychopathological level, and thus opens a new research area based on auto-antibody screening for use in human disorders.

For the first time, ADAM22 mutations have been associated with brain diseases by Fukata's team in collaboration with Dr Lehesjoki (Finland). Characterisation of two mutations revealed that mutant ADAM22 proteins failed to bind to LGI1 on the cell surface. This work points once more to LGI1 as a key element in normal brain functioning. Characterization of LGI1 mutations in familial epilepsy enabled the group to establish LGI1-related epilepsy as a conformational disease. A chemical corrector

restored mutated LGI1 folding in a mouse model and this provides a novel therapeutic option for human epilepsy. It was recently reported that autoantibodies against synaptic cell-surface antigens occur in limbic encephalitis, which is one of acquired epileptic disorders. The team set up a screen for such autoantibodies in human and discovered that LGI1 antibodies in patient serum specifically inhibited the interaction of LGI1 with ADAM22. Furthermore they identified autoantibodies against GABAA receptor in human sera from two patients diagnosed with encephalitis. This clearly sets up a promising new axis for research in the field of immune-mediated brain disorders.

Finally, in collaboration with Dr Nicoll (UCSF, USA), the team discovered that LGI1/ADAM22 complex controls the functional incorporation of PSD-95 within the synapse, identifying a critical role for LGI1/ADAM22 in normal synapse development. This last part links the two research themes of Masaki Fukata laboratory and provides new opportunities in the comprehension of PSD95 function in synapse regulation.

Professor Fukata laboratory has been extremely productive and published 20 original papers and 6 review articles during the last five years. Most of them are published in high profile journals such as Nature Med, J Clin Invest, Neuron, Glia, J Cell Biol, PNAS. Importantly, some of these publications are the results of national and international collaborations, which were successfully supported by external funding.

Overall, the outstanding results and excellent publication record of the group headed by Prof Fukata, make it a world-class laboratory, widely recognized as a leading team on synapse development and physiology, and paving the way to the development of new therapeutics for human brain diseases. It clearly deserves continued support both for its cutting-edge science and for the excellent training provided to the next generation of scientists.

1.2 柚崎通介 教授 (慶應義塾大学・医学部)

研究部門評価報告書 (生理学研究所・分子細胞生理研究領域・生体膜研究部門)

評価者 柚崎通介 (慶應義塾大学・医学部) 訪問日 2017 年 12 月 15 日

深田正紀教授は 2007 年から本部門を主宰してきた。今回は 2012~2017 年の期間に対する 2 度目の業績評価となる。

広々とした研究室の中には、超解像度顕微鏡、全反射顕微鏡、共焦点顕微鏡、質量分析装置、超遠心機、電気生理解析装置など、研究の遂行に必要な機器が整備されており研究環境は充実している。最新の研究機器とともに、オートラジオグラム用のフィルム現像装置など、年季の入った研究機器が現役で活躍している点も印象的であった。このように職人芸的な生化学解析を中心に据えつつ、さまざまな手法を組み合わせて研究を進めていることが深田研究室の特徴である。さらに必要に応じて、国内外の研究者や臨床グループと活発に共同研究を進めていることも本研究室の強みと特徴である。

研究スタッフとして、教授に加えて深田優子准教授、横井助教、平田特任助教、京 NIPS リサーチフェロー計 5 名に更に 1 名の技術職員と 3 名の技術支援員を擁しており、研究体制は充実している。特に、大学と比して、学部学生や大学院生のリクルートには困難さがある中で、2 名の優秀な大学院生が在籍していることは評価される。

研究テーマとして、記憶や学習の分子基盤をなす AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス後膜での制御機構の解明を目指して、1) シナプス後膜分子のパルミトイル化修飾機構の解明、2) AMPA 受容体機能制御分子 LGI1 の解析、の 2 つのプロジェクトが進められている。

中枢神経系でのシナプス後部を構成する足場タンパク質 PSD95 はパルミトイル化修飾によってシナプス局在が決定される。これまでに深田教授らは PSD95 のパルミトイル化酵素として DHHC2 と DHHC3 を同定し (Neuron 2004)、神経活動が低下すると DHHC2 がシナプス後膜に移行して PSD95 のパルミトイル化とクラスターリングを引き起こすことを報告していた (J Cell Biol 2009)。今回の研究期間では一本鎖可変領域抗体 scFv を応用し、パルミトイル化された PSD95 を特異的に認識する新規プローブ PF11 を開発し、ライブイメージングや超解像度顕微鏡を用いて、DHHC2

によるシナプス後膜での局所的なパルミトイル化を介して PSD95 がナノドメイン構造をダイナミックに形成することを明らかにした (J Cell Biol 2013)。本研究はフランス Perez 研との国際共同研究の成果である。シナプス構成分子がシナプスに一様に分布するのではなくナノカラム構造を持つことは近年注目を集めている重要な概念である。シナプス前部と後部のナノカラム構造がどのように連動するのか、この構造を作るマスターとなる分子は何か、ナノカラム構造は神経活動に応じてどのように変化するのか、など、今後の研究の進展に向けて深田研の貢献が大いに期待される。

一方、神経細胞における脱パルミトイル化酵素の実体は明らかではなかった。深田研では海馬培養神経細胞における PSD95 の脱パルミトイル化は ABHD17 によって特異的に、かつ局所的に制御されることを初めて明らかにした (J Neurosci 2016)。この研究においてパルミトイル化されるタンパク質におけるパルミトイル修飾サイトの数を定量的に測定する acryl-PEGyl exchange gel shift (APEGS) アッセイを開発し、さまざまなパルミトイル化を受けるタンパク質の中でも、PSD95 のみがとりわけ発達期に動的な制御を受けることを明らかにした。これらの興味深い現象がどのように制御され、そしてどのような生理現象に関与しているのかを引き続き明らかにして欲しい。そのためには現在作成中の遺伝子変異動物の解析に加えて DHHC2 や ABHD17 の膜輸送や活性制御機構の解明も期待される。パルミトイル化酵素の基質リストも増えており、深田研は神経系におけるパルミトイル化制御機構研究の世界的なトップランナーとしての地位を保つと予想される。

分泌タンパク LGI1 は、PSD-95 に相互作用するタンパク質として ADAM22 とともに同定され、LGI1-ADAM22 複合体がシナプス後部の PSD95 を介して AMPAR を集積させることがこれまでに深田優子准教授によって報告されていた (Science 2006)。LGI1 ノックアウトマウスでは AMPA 受容体の機能が低下して重度のてんかんを示すこと、LGI1 と ADAM22 および ADAM23 が結合することから、シナプス前部の ADAM23 が、ADAM23-LGI1-ADAM23 複合体を形

成してシナプス後部の AMPA 受容体の機能を制御するモデルが提唱されていた (PNAS 2010)。今回の研究期間では、ヒトのてんかんを主徴とする ADPEAF の原因となる LGI1 の遺伝子変異 22 種を解析し、多くの変異型 LGI1 は小胞体に貯留して分泌されないことを見いだした。実際に分泌不全変異型 LGI1 モデルマウスに化学シャペロンを投与して LGI1 の分泌を亢進させることによっててんかん症状が改善することを見いだした (Nat Med 2014)。一方、LGI1 に対する自己抗体によって辺縁系脳炎が起きることが他グループによって報告されていた。そこで深田らは国内の 145 名の辺縁系脳炎を含む自己免疫性神経疾患の患者血清を網羅的に解析したところ、LGI1 に対する自己抗体価と辺縁系脳炎発症との間に極めて高い相関があり、LGI1 と ADAM22 との結合を阻害することを発見した (J Neurosci 2013)。これらの研究は臨床と基礎を繋ぐ重要な知見を与えており高く評価される。例えばこれまで LGI1 変異の表現型の解釈は、LGI がもつ発達段階における機能 (細胞移動や神経突起形成など) を考慮

する必要があったが、抗 LGI 抗体による急性てんかん症状は、LGI1-ADAM22 が成熟した脳神経回路において機能していることを明示している。一方、LGI1 シグナリングの実体については未知の点が多く残されており、今後の研究の進展に期待したい。一体どの細胞から分泌され、どの細胞において ADAM22/23 と結合するのか、LGI1 と ADAM22/23 の結合親和性が低いことを考えると、どのように特定のシナプスに動員されるのだろうか？

この 5 年間に於いて責任著者論文として J Neurosci 3 報、J Cell Biol 1 報、Nat Med 1 報、J Biol Chem 1 報、加えて Curr Opin Neurobiol 2 報などの総説が出版された。研究費では複数の科研費基盤 B、新学術領域 (公募)、民間研究費を継続して着実に取得している。

以上、研究体制、人材育成、研究費取得状況、研究実績いずれの点からも深田研究室は着実に発展しており高く評価される。

1.3 合田 裕紀子 センター長代行 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)

Yukiko Goda

RIKEN Brain Science Institute

External Review of Fukata Laboratory

Dr. Masaki Fukata has been leading an exceptionally productive research group as a Professor at the National Institute for Physiological Sciences. In close collaboration with Dr. Yuko Fukata, the group has continued to flourish in the research that is focused towards delineating the regulation of AMPA type glutamate receptors and its physiological functions in the brain. In the past 5-year period (2012-2017), the Fukata laboratory has made highly impressive progress in the two major project themes on glutamatergic synapse regulation: palmitoylation machinery and epilepsy-related ligand-receptor Lgi1/ADAM22.

The Fukata laboratory has gained international recognition as one of the leaders in investigating synaptic protein palmitoylation (Fukata and Fukata, *Nat Rev Neurosci* 2010). In the present review period, a major leap has been achieved in the understanding of palmitoylated PSD-95. In a fruitful international collaboration, the group has generated a genetically encoded intrabody that specifically recognizes palmitoylated PSD-95, which, in turn, has allowed its detailed characterization by the expression of fluorescently tagged intrabody. Importantly, using super-resolution imaging, the Fukata group has been one of the first to report the organization of nanodomains within the postsynaptic scaffold (Fukata et al., *J Cell Biol* 2013). The nanodomain scaffolds have strong implications for the manner by which AMPA receptors and the signaling complexes are organized at excitatory synapses and mediate processes underlying spine maturation and plasticity. Further characterization of the palmitoylation machinery has revealed crucial roles for DHHC2 palmitoylating enzyme and ABHD17 depalmitoylating en-

zymes in driving the PSD-95 palmitoylation cycle in close association with the control of synaptic AMPA receptor abundance. The group has identified additional novel palmitoylated proteins, including major synaptic proteins involved in synaptic plasticity. A better understanding of physiological roles for palmitoylation of such proteins, whether towards a universal mechanism or catered to particular functions of individual proteins, will be of general importance.

In another line of research, the Fukata group has examined the mechanisms and physiological significance of the Lgi1/ADAM22/ADAM23 epilepsy-related ligand/receptor complex. Capitalizing on the classification of Lgi1 mutations into secretion defective and secretion competent but functionally defective classes, the group has generated two mouse models of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. Both mutants ultimately result in reduced Lgi1-ADAM22 interaction, thus emphasizing the importance of this ligand-receptor complex in maintaining normal brain function. Crucially, the phenotype of the secretion-defective mutant can be chemically reversed, a finding that provides leads to therapeutic development (Yokoi et al., *Nat Med* 2015). Lgi1 is also associated with limbic encephalitis in which patients can develop autoantibodies against Lgi1 that interfere with ligand-receptor interaction. The autoantibody project is further being developed in search for additional targets that are associated with neurological disorders; an already reported finding includes autoantibodies against GABA_A receptors. Additionally, the Fukata group has been actively pursuing the detailed mechanisms of action of the Lgi1/ADAM22/ADAM23 complex at synapses, and has revealed its regulatory role in synapse de-

velopment via controlling PSD-95.

Collectively the two project themes have been well thought through and have yielded interesting results of general significance that have resulted in major publications in high impact journals. The group has strong expertise in the methods of molecular and cell biology and biochemistry. The research design takes excellent advantage of these strengths, while Drs. Masaki and Yuko Fukata have judiciously sought and cultivated productive international and domestic collaborations for additional expertise required to advance the projects most effectively. Furthermore, the group has generated DHHC palmitoylating enzyme and depalmitoylation enzyme libraries that have been made available as a shared resource internationally.

Finally, the group has been successful in securing competitive extramural grants and is well funded. Moreover, Drs. Fukata have been highly effective in recruiting bright and highly motivated postdoctoral and doctoral research fellows.

In summary, the Fukata laboratory has been carrying out outstanding research with high international recognition, and the group is on an excellent course to continue the productive research. In addition, the Fukata group contributes to the scientific community in sharing the resources generated from their research and in training of young scientists. As such, the Fukata laboratory has been strongly contributing to the present success of National Institute for Physiological Sciences.

2 生体機能調節研究領域 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価

2.1 Uhtaek Oh 所長 (KIST Brain Science Institute)

To whom it may concern:

It is my honor to review the research performance of Prof. Makoto Tominaga in last three years. Prof. Tominaga is one of the leading scientists in studying molecular mechanisms underlying temperature sensation. He is the first scientist who found that TRPV1 is sensitive to heat. Ever since his discovery, numerous TRP channels that are sensitive to changes in temperature were discovered. Now 11 TRP channels are thought to be sensitive to changes in temperature. Prof. Tominaga and his team worked on these thermos-TRP channels and their roles in various cellular and physiological functions. Recently, he discovered Anoctamin 1 (ANO1), another heat sensor expressed in somatosensory neurons, is interacting with TRPV1 and TRPV4 mediating pain and salivation. The group also worked on the various roles of TRP channels in different species. For example, TRPV4 appears to be important in determining sex in American alligator. More importantly, the group also found that TRPA1 once known for a cold sensor in mammals is also activated by heat in a lizard. Thus, they discovered that depending on species, the same molecule can sense heat or cold. Because many of these TRP channels such as TRPV1 sense temperature at extreme range such as over 43 and below 15°C causing pain, therefore, he extended his research field to nociception as well as itch, he made fruitful results in nociception, too.

Best wishes,
(signature)

Uhtaek Oh
Director
Brain Science Institute
Korea Institute of Science and Technology (KIST)
December 20, 2017

With these subjects, he published 26 papers as a corresponding author and 37 papers as a co-author in major journals in Physiology in the last three years. This large number of papers tells us how his group is active in research. What makes him notable among the scientists in this field is his undistracted research interests only on biological phenomena in response to temperature changes as well as his vast and long experience in studying functionally-important TRP channels.

Because of his expertise on thermal TRP channels, he got a very big research program such as "Thermal Biology", in which many research groups in Japan worked together to study all aspects of physiological changes in living organisms in response to temperature change. As the Primary Investigator of the Thermal Biology Grant, he actually extended his research scope to various species such as *Drosophila* and lizards other than rodents in collaboration with others.

Because of his unique study on thermal biology and his excellent publication, I recommend him highly in continuing his research in NIPS.

2.2 丸中良典 教授 (京都府立医科大学)

自然科学研究機構

生理学研究所生体機能調節研究領域細胞生理研究部門

富永真琴教授・外部評価

2017年10月31日(火)午後岡崎統合バイオセンターにある富永真琴教授が主催する細胞生理学研究室を訪れ、細胞生理研究部門における直近4年間の富永真琴教授および研究室の研究活動に関して、パワーポイントを用いたプレゼンテーションを行なって頂き、その後実験室に案内して頂き、パワーポイントを用いたプレゼンテーションで示して頂いた研究成果を産み出した研究機器に関して詳細な説明を受けた。

富永真琴教授は2004年に現在の研究室に異動している。現在、富永真琴教授に加え、曾我部隆彰准教授、鈴木喜郎助教、齋藤茂助教、高山靖規助教の4名スタッフ、海外からの多くの研究員、学生が日夜研究に従事している。富永研における研究テーマは、「細胞外環境感受機構の解明」であり、その細胞外環境変化の正しく最前線であるセンサーとして大きな役割を果たしているTRP Channelの機能解明であると言える。

以下は富永真琴教授が抱いておられる研究への思いを簡潔に要約すると以下のようである。

細胞は、それを取り巻く環境の大きな変化の中で、その環境情報を他のシグナルに変換し、細胞質・核や周囲の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応しながら生存応答を行っている。細胞が存在する臓器・組織によって細胞が受け取る環境情報は異なり、従って細胞が持っている環境情報を受信する機能も異なる。それらセンサー蛋白質は環境の変化に応じてダイナミックに感受性や発現等を変化させてセンシング機構の変化からよりよい生存応答を導く機能を有している。これらのセンサー蛋白質は種々の化学的、物理的情報を受容し、センサー間の相互作用を行い、多くは最終的に核への情報統合を行う。そして、それは細胞の、組織の、さらには個体の環境適応をもたらす。したがって、これらの細胞環境情報センサーの分子システム連関を解明していくことは、個体適応の理解のための基本単位である「細胞の生存応答」を解明する

うえで極めて重要である。この細胞外環境情報を感知するイオンチャンネル型のセンサー蛋白質の構造機能解析、活性化制御機構の解析を通して細胞感覚の分子メカニズムの解明を目指している。特に、侵害刺激、温度刺激、機械刺激の受容機構についてTRPチャンネルに焦点をあてて解析を進めている。また、センサーは進化の過程で環境変化に応じてその機能や発現を変化させて適応してきたと考えられ、センサー蛋白質の進化解析によっていかに生物が環境変化に適応してきたかも解析している。

さて、現在主に「温度生物学」を推進している。富永真琴教授のこれまでの実績を元に、文部科学省科学研究費新学術領域研究「温度生物学」の領域代表を務めている。現在まで世界に発信した研究業績および新学術領域「温度生物学研究」の代表を務めていることをはじめ数々の国際学会やシンポジウムでの招待講演を行なっていることから、「温度生物学研究」を含む環境変化感受機構解明の研究領域における世界をリードするトップランナーとして活躍していることは衆人が認めているところである。文部科学省科学研究費新学術領域研究「温度生物学」の領域代表として認められるに至った研究成果と新学術領域での研究が開始されてからの研究成果は以下のようである。

岡崎統合バイオセンター細胞生理学研究室が主体として行なった研究は、直近の4年間で25編の英文原著論文として報告されている。また、他研究室との共同研究としての成果は、35編の英文原著論文として報告されている。これ以外に、TRP channelに関する最近の知見をまとめた総説として、11編の英語論文が発表されている。

これらは、J. Neurosci., J. Biol.Chem., Pflüger Archiv. Eur. J. Physiol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, EMBO Rep., FASEB J., J. Physiol. (London), Diabetes, Am. J. Physiol., Sci. Rep, Cell Rep., J.

Neurochem., Front. Physiol., Br. J. Pharmacol., J. Physiol. Sci. などの国際学術雑誌に掲載されており、かつ数多くの引用がされている。このことは、富永真琴教授が行なった研究が世界的に如何に多大なインパクトを与えているかを物語っていることに他ならない。

以下に富永研における主な研究成果を要約し報告する。

トカゲ TRPA1 チャンネルの熱による直接の活性化機構の解析 (Pflüger Archiv: Eur. J. Physiol., 2014)

パッチクランプ法を用いて、トカゲにおける TRPA1 チャンネルが熱刺激（活性化温度閾値約 36 度）によって活性化することを明らかにした。この温度刺激は化学物質刺激により相乗的に増強されることも明らかにした。さらには、パッチ膜による inside-out パッチクランプ法を用いて、トカゲ TRPA1 は細胞内因子の関与なしでチャンネル自身（あるいはチャンネル+細胞膜構成物質）が直接熱を感受し得る可能性を見出した。

脈絡叢上皮細胞での TRPV4/anocetaminil 機能連関によるクロライドイオン流出 (FASEB J., 2014)

脳脈絡叢上皮細胞に、TRPV4 を通過して細胞内に流入した Ca^{2+} により Ca^{2+} 活性化クロライドチャンネル anocetaminil を活性化してクロライドイオン流出をもたらしていること明らかにした。この TRPV4 との機能連関は anocetaminil 特異的であり、このクロライドイオン流出により水移動を引き起こして、著しい細胞容積減少をもたらすことも彰にした。これらの機能が脳脊髄液分泌の分子機構の一つであることも明確に示した。

カイコ TRPA1 を介した環境温度感知による次世代卵の休眠性決定 (P.N.A.S., 2014)

カイコは卵における環境温度環境での次世代卵の休眠卵および非休眠卵となる制御機構を明らかにした。カイコ TRPA1 が、化学物質感受性を持ち、活性化温度閾値約 21 度の熱センサーとして機能すること、さらにカイコ TRPA1 遺伝子が休眠、非休眠の決定に重要な温度暴露時期特異的に発現することを発見した。これらのことより、カイコ卵は TRPA1 によって温度を感知して次世代卵の休眠性を決定しているものと考えられた。

マウス膀胱上皮に発現する piezol による機械刺激感知と ATP 放出 (J. Biol. Chem., 2014)

マウス膀胱上皮においては、機械刺激感受性 piezol チャンネルと TRPV4 チャンネルの機能連関を明らかにした。何れのチャンネルも機械的刺激を感受して細胞内 Ca^{2+} 濃度を介して ATP 放出に寄与しているが、piezol チャンネルの方がより微小な機械刺激に反応して、膀胱上皮における機械刺激に対する応答での役割分担を行なっていることを明らかにした。

静脈麻酔薬プロポフォールによるヒト TRPA1 チャンネルの活性化 (Pflüger Archiv: Eur. J. Physiol., 2014)

プロポフォールは $GABA_A$ 受容体作動性の静脈性麻酔薬であり、静脈注射時に強い血管痛を引き起こすが、その血管痛を引き起こす機構は不明であった。プロポフォールはヒト TRPA1 をマウスより TRPA1 も強く活性化させることを明らかにした。さらに、inside-out パッチ法を用いた単一チャンネル電流記録においても、プロポフォールがヒト TRPA1 を活性化させることから、プロポフォールが TRPA1 直接活性化されることも明らかにした。さらに、プロポフォールは感覚神経では $GABA_A$ 受容体活性化を介して脱分極をもたらし、その結果、電位作動性 L 型、T 型 Ca^{2+} チャンネル活性化を通じて痛みの発生につながることを明らかにした。

マウス感覚神経での TRPV1/anocetaminil 機能連関による痛み増強 (P.N.A.S., 2015)

マウス感覚神経細胞において TRPV1 と anocetaminil 機能複合体を形成し、TRPV1 を介して流入した Ca^{2+} が anocetaminil を活性化することを見だし、anocetaminil より Cl^- が流出することにより脱分極をもたらすことを明らかにした。また、anocetaminil 阻害剤投与により、カプサイシンによる疼痛関連行動を有意に抑制することも見出し、新規の疼痛抑制機構を明らかにしたと言え、新たな鎮痛療法となりうる。

スペースの関係上詳しい説明は省くが、下記の点も富永研にて明らかにされた項目のみ申し述べる。

膵臓 β 細胞における TRPM2 のレドックス制御とインスリン分泌 (J. Biol. Chem., 2015)

マウス膀胱上皮における TRPM7 による細胞接着能制御 (J. Biol. Chem., 2015)

人工脂質二重膜系を用いた温度感受性 TRPM3 の機能解析 (FASEBJ., 2015)

マウス褐色細胞での TRPV2 の機能 (EMBO Rep,

2016; Pflüger Archiv European J. Physiol., 2016)
進化におけるカエルの温度感受性変化と TRPV1 の熱感受性の変化 (J. Biol. Chem., 2016)
阻害剤 HC-030031 の TRPA1 への結合部位の同定 (Sci. Rep., 2016)
リソフオスファチジン酸による痒み発生の分子機構 (J. Physiol., 2017)
新規鎮痛薬の発見 (Sci. Repl., 2017)
グリーンアノールトカゲ TRPA1 の熱による活性化への細胞外 Ca^{2+} の必要性 (J. Physiol., 2017)

「環境変化に対して生体内恒常性を如何に維持するか」という生命維持に不可欠な環境変化を感受するという根本的機構を司る上で「環境変化感受の最前線」を担っているセンサー機能メカニズム解明を、富永研において種々の観点から展開している。既に記述した内容であり、繰り返しとなるが、富永研において主に推進している研究は「温度生物学」の新たな概念構築である。「温度生物学」の新規概念構築のために、文部科学省科学研究費新学術領域研究「温度生物学」の領域代表として、「温度生物学研究」を更に進め、世界をリードする研究成果を挙げ、日本を発信源として、日本の研究レベルの高さを富永真琴教授が世界に示して

2017年12月25日

丸中良典
京都府立医科大学
大学院医学研究科
細胞生理学教授

頂けること、更に日本はもとより世界各地から集っている若手研究者を育成して、将来のリーダーを育てて頂くことを願い、外部評価者として、私が富永真琴教授を非常に高く評価していることをここに強く述べたい。

研究成果は上述のようであるが、富永真琴教授は学会活動においても多くの重要な役割を果たしている。例えば、日本生理学会においては、第96回に日本生理学会大会長として第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会との2019年3月神戸での同時開催における学術的成功および若手研究者育成を目指しての富永真琴教授が果たしている多大な尽力に敬意を表するところである。このような学会活動を通じて、富永真琴教授が、日本を始めとしてアジア・オセアニアはもとより多くの国における科学の発展に寄与し、さらには若手研究者人財育成にその能力を惜しみなく発揮していることは明白であり、大いなる評価をしたい。

富永真琴教授の研究が益々発展することを心より願っていることを一言付け加え、評価報告を締め括らせて頂く。

2.3 小泉 修一 教授 (山梨大学)

評 価

山梨大学医学部薬理学講座

教授 小泉 修一

自然科学研究機構 生理学研究所（岡崎統合バイオサイエンスセンター）細胞生理研究部門の外部評価委員として、2017年11月14日にサイトビジットを行った。先ず、富永教授、祖我部准教授、鈴木助教、斉藤助教に、部門内の各実験施設、機器、動物（生物）を案内して頂いた。その際の説明、こちらからの質疑に対しては、それぞれ実際に担当している教員に直接対応して頂いた。その後、2014年～2017年までの研究成果及び研究室運営状況について、富永教授と担当教員に詳細な説明をして頂いた。本報告書では、1. 研究成果、2. 富永教授、3. 研究室メンバーと若手育成、4. 研究室と設備、5. 総括の順について述べ、報告書とする。

1. 研究成果

富永研究室は、環境情報を感知するセンサータンパクとして TRP チャネルに焦点をあて、種々 TRP チャネルによる温度刺激、侵害刺激、機械刺激の受容様式、メカニズム、相互作用さらに生理的・病態生理的意義に至る総合的な研究を展開している。TRP チャネルのタンパク分子、細胞、更に個体レベルでの応答性にいたる階層横断的な研究成果は、非常にダイナミックであり、説得力のある研究成果として結実している。TRP チャネル分子の性質、動作原理、その生理的意義の解明で大きな進捗を見ているが、種による TRP チャネルの分子及び応答性の違いに注目することにより、TRP チャネルの進化を通して、生物が如何にして環境に適応してきたか、という生物の進化を TRP チャネル研究との関係性で明らかにするような、スケールの大きな研究が展開されている。

2014年から2017年までの4年間に、富永研究室からの原著論文（筆頭著者あるいは責任著者が富永研究室メンバー）が26報発表されている。論文は、Proc Natl Acad Sci, Cell Rep, EMBO Rep, FASEB J, J Physiol, J Biol Chem 等の生理学、細胞生物学分野のトップジャーナルばかりで、質、量及びその継続性は非常に素晴らしい。さらに、共同研究で行った研究に

関する原著論文が36報にもおよび、こちらもトップジャーナルばかりである。これらは、合計すると4年間で62報の原著論文発表となり、富永研究室のサイエンスのアクティビティーは非常に高いと言える。

2. 富永教授

着実なサイエンスの遂行に加え、富永教授は種々の大型プロジェクトのリーダーを務めてきた。特に平成18～22年まで、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」の領域代表として、日本の感覚研究を牽引した。これにより、セルセンサーは、環境、他の刺激との相互連関、進化により、「モーダルシフト」を行う、という非常に新しい概念を分子レベルで明らかとし、生物学の分野で非常に大きな貢献をしたと言える。現在は、平成27年から「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」でやはり領域代表をつとめ、TRP チャネルをはじめとし、温度と生物に関するあらゆる分野の研究を牽引し、「温度生物学」ともいえるべく新しい研究分野の創造を抜群のリーダーシップを持って行っている。このように、新学術領域の領域代表を2度に渡り務める研究者は稀であり、その研究レベルの高さだけではなく、人柄の良さ、面倒見の良さ、リーダーシップの強さの現れであると言える。

3. 研究室メンバー、若手育成

3名の若手研究者、祖我部准教授、鈴木助教、斉藤助教とも面談を行い、それぞれの研究テーマ、進捗、さらに研究室の雰囲気等について情報を得た。TRP という共通分子を大きな柱として、ショウジョウバエ、蛙、他両生類までも研究対象として、非常に広範な視点からボトムアップてきな研究を展開している、という印象を受けた。もちろん、TRP という大きな柱があるからこそ、広範なテーマが機能しているのだと思う。研究内容も、上記若手研究員のバックグラウンドも、また博士研究員の国籍も、非常に多彩であり、このようなヘテロな研究テーマ・人材から、ブレイクスルーに繋がる研究成果が生まれるのだと思った。しかし、ヘテ

ロはカオスに通じるところもあり、ともすると收拾が付かなくなる事例も多い。富永教授のリーダーシップのもと、TRP という共通分子が明確に示されていること、富永教授のほどよい介入があること、により、方向を見失わずに研究が遂行されているようであった。私自身もいつも、若手研究員の自由度をキープすること、指導のバランスの取り方の難しさを感じているが、富永研究室では、それが非常に上手く機能しているように思えた。

4. 研究室と設備

研究室内はクリーンに保たれており、設備等はきちんと整理され、機能的な環境であった。新しく立ち上げたプロジェクト（例えば曾我部准教授のショウジョウバエのプロジェクト等）も、特別な部屋、特別な実験環境を自力で整備し、直ぐに大きな研究成果が出てくる予感を感じさせるものであった。電気生理学、イ

メージング、分子生物学実験、生化学実験等が、高いレベルで行われる設備・環境であり、さらにエンドユーザーレベルでの細かい工夫がそれぞれの設備で沢山なされており、素晴らしい環境であると言える。

5. 総括

富永教授のリーダーシップのもと、感覚情報の制御とその進化、に関する研究が、着実に進んでいるとの印象を受けた。大きなプロジェクトのリーダーを務めると、どうしても研究室外での仕事が増えて、自身の研究指導等が停滞する事例を見てきたが、富永研究室に関しては、逆に積極的な共同研究や人事交流を使って、TRP 研究が益々進んでいた。このまま進めて頂ければよいと思いました。せっかくここまで来たのですから、TRP 学、温度生物学と言った新しい分野を是非とも創造し、本分野の世界のリーダーとして活躍・後進の指導を行って頂ければと思います。

3 生体機能調節研究領域 心循環シグナル研究部門 (西田基宏教授) の評価

3.1 Jin Han 教授 (韓国 Inje 大学)

Professor Jin Han (Inje University, Busan, Korea)

A commentary on the works and laboratory of Professor Motohiro Nishida of Cardiocirculatory Signaling, NIPS

Review by: Professor and Director Jin Han, M.D., Ph.D., Department of Physiology, College of Medicine, Cardiovascular and Metabolic Disease Center, Inje University, Busan, Korea

It was great pleasure to have been invited by Prof. Keiji Imoto, the Director General of the National Institute for Physiological Sciences (NIPS), to review the laboratory of Prof. Motohiro Nishida. I visited the laboratory on January 12, 2018. Professor Nishida himself introduced the great history, philosophy, well-organized facilities and the latest research trends of NIPS and his laboratory. I understood why NIPS and his laboratory are the best in the world. I met his smart and enthusiastic laboratory members and discussed their projects. Prof. Nishida has been spearheading projects regarding elucidation of common mechanisms underlying regulation of muscular plasticity and maintenance of its compliance and flexibility against environmental stresses. His very able team and hard-working members have been searching for novel therapeutic strategy to prolong healthy life span in human, through drug discovery and evolution (i.e., drug repositioning). They have been recently focusing on the post-translational regulation of protein-based signaling pathways, including heteromultimer complex (i.e., protein-protein interaction), post-translational chemical modification, and quality control (i.e., aggregation or degradation). Outside of this, he has also invested his efforts and time into collaborative works regarding reactive Cys persulfides as a key regulator of mitochondrial functions, Prof. Nishida and his team have published numerous quality peer-reviewed papers over the years, publishing in distinguished journals. Aside from these, he and his team have been recognized by numerous academic groups in conferences and have been awarded with citations and for their works.

Research highlights

Prof. Nishida and his team is mainly focusing on the local Ca^{2+} signaling induced by neurohumoral factors and mechanical stress plays a key role in the structural and morphological changes of the heart (i.e., cardiac remodeling). Their recent works have found that diacylglycerol-activated cation channel (transient receptor potential canonical (TRPC) subfamily 3) mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis in mice. This mechanism includes induction of oxidative stress through formation of stable protein complex between TRPC3 and ROS-generating enzyme, NADPH oxidase 2 (Nox2). Interaction of TRPC3 with Nox2 suppresses proteasome-mediated degradation of Nox2, resulting in amplification of Nox2-derived ROS-dependent signaling and activation of its downstream fibrotic signaling pathways.

Prof. Nishida has also focused on the role of TRPC3 channel in targeting for cardioprotective effects and exercise therapeutics. Considering they are looking for novel ways to address cardiotherapeutics, they investigated for the ways on how to deal with anthracyclins which are powerful anti-cancer drug, but have serious side-effects including cardiotoxicity. Their researches have revealed that doxorubicin-induced hypoxic stress underlies induction of TRPC3-Nox2 complex in rodent cardiomyocytes, and specific inhibition of TRPC3-Nox2 protein complex by the expression of C-terminal polypeptide of TRPC3 protein (C3-C-GFP) is found to attenuate doxorubicin-induced cardiomyopathy in

vivo. Their efforts have led to findings that moderate exercise suppresses basal Nox2 expression in mouse hearts, suggesting that inhibition of TRPC3-Nox2 complex will be a new exercise-mimetic therapeutic strategy for the maintenance of muscle quality.

Aside from TRPC3, they have also investigated for the role of TRPC6, which has similar structure and homology with TRPC3. Prof. Nishida and his team's novel finding suggests that upregulated TRPC6 counteracts with TRPC3-Nox2 complex in hyperglycemic rodent cardiomyocytes. TRPC6 can bind with TRPC3 in a channel activity-dependent manner, but never rescues Nox2 from proteasome-dependent degradation.

They also investigated P2Y6 receptor (P2Y6R) which they suggest is a novel, promising target of functional foods that can improve cardiovascular functions. Their team's use of P2Y6R-deficient mice led to the discovery that P2Y6R is upregulated with age and promotes angiotensin II-induced hypertensive signaling through heterodimerization between AT1R and P2Y6R in mice. In addition to that, they suggested that P2Y6R may be a critical target of isothiocyanate (ICT), an electrophilic functional food component. Prof. Nishida and his team also suggested that cilnidipine, a dihydropyridine-derivative Ca^{2+} channel blocker, specifically inhibits actin cytoskeleton-dependent mitochondrial hyperfission in hypoxic rat cardiomyocytes. They found that cilnidipine bound to dynamin-related protein (Drp) 1, but did not affect its GTPase activity. Furthermore, bioreductively metabolized cilnidipine (amino-cilnidipine) showed more potent inhibition of hypoxia-induced Drp1 activation. Overexpression of filamin-A A1545T mutant, corresponding to a causative filamin-C variant for human cardiomyopathy, promoted mitochondrial fission, and amino-cilnidipine prevented this fission. Taken together, these findings suggest that Drp1-based complex formation with filamin/actin underlies mitochondrial hyperfission through mitochondria-cytoskeleton interaction under hypoxic stress.

Their collaboration investigated for the role of formation of Cys persulfide on Drp1 proteins in mitochondrial quality control and bioenergetics by negatively regulating Drp1 activity. They observed that electrophilic modification of Cys-624 on Drp1 increased Drp1 GTPase activity as well as cardiac vulnerability to mechanical stress in rodent hearts. In contrast, reactive sulfide species such as Cys persulfides that are produced in cells are likely involved in electrophile metabolism. Protein Cys persulfide detection assay revealed that endogenous Drp1 abundantly formed Cys persulfide in rat cardiomyocytes, and exposure to electrophiles such as methylmercury (MeHg) reduced Drp1 persulfide level. Supplementation of sulfur to Cys-624 by exogenous treatment with NaHS as a sulfur substrate for 24 hours completely abolished electrophile-mediated sulfur deprivation of Drp1 protein as well as exacerbation of cardiac cell injury induced by mechanical stretch.

Research productivity

Since 2013, Prof. Nishida and his team members have published 35 original and review articles in established peer-reviewed journals. This success could be attributed to the efficiency of his team to work well together, as well as their successful collaboration with other teams. Because of this, Prof. Nishida and his team have been recognized by academic groups and both domestic and international conferences for the work they have done. But most importantly, their works have led them to secure funding from numerous government and private institutions such as Naito Memorial Foundation, Daiko Foundation, and Uehara Memorial Foundation to continue the work they have started on.

Future perspective and summary

I highly enjoyed visiting NIPS and Prof. Nishida's laboratory. I was deeply impressed with the recent achievements and ongoing research of his laboratory. His smart people and well organized cutting edge facilities were also the best. My overall evaluation of the laboratory is very positive. I recommend with

highest enthusiasm that his laboratory be supported to the fullest extent.

To expand their research field, they should be equipped with cutting-edge analyzing system to measure mitochondrial energy metabolism such as

flux analyzer (e.g., Seahorse), in addition to advanced techniques for visualizing mitochondrial dynamics. Collaboration with mitochondrial researchers and exercise biologists are also necessary to expand cardiovascular physiology field.

3.2 石川義弘 教授 (横浜市立大学)

心循環シグナル研究部門外部評価

平成 29 年 11 月 2 日 石川義弘 (横浜市立大学)

岡崎統合バイオサイエンスセンターの心循環シグナル部門 (西田基宏研究室) の設立から 5 年目にあたり、これまでの研究活動とその成果を評価した。

研究室の人材とその育成

現研究員は西田基宏教授以下、助教 1 名、特任助教 1 名、博士研究員 3 名、大学院生 2 名、特別共同利用研究員 3 名であり、その他に技術職員や支援員を 3 名有する。また共同研究員として、九州大学薬学部にも 3 名を有している。設立 5 年目の研究室としては、優秀なスタッフを確保するのに成功していると言える。また研究室の卒業生はすでに 8 名を数え、国内外の教官になったものも 2 名いる。

研究室の役割は、自身の研究成果を出す事だけでなく、人材の育成である、この点ではすでに 2 名の教員を輩出している点は評価できる。然るに今後も継続して教員、とりわけ指導的立場の研究者を出せるかは今後の課題である。

研究内容について

心循環シグナル部門 (西田研究室) の研究テーマは、多岐にわたるが、主なものとしては、1) 心血管筋恒常性維持における TRPC チャンネルの役割解析、2) プリン作動性 P2Y6 受容体を介する環境適応と老化制御、3) ミトコンドリア品質管理の分子シグナル制御の 3 分野が挙げられる。基本的な研究方向は、全身の血液循環恒常性の解明である。血液循環は、心筋・平滑筋・骨格筋などの筋肉細胞によって支えられているが、心循環シグナル部門では、心臓が環境ストレスに対して自身の形態構造を変化させ、適応する分子機構を明らかにし、新たに見出した病態仲介分子の心筋以外の筋細胞における共通の役割を理解することで、全身の筋恒常性維持につながる医療戦略の構築を目指している。近年では、創薬標的となりやすい膜タンパク質の相互作用や環境化学物質による翻訳後修飾によるタンパク質品質管理に着目した研究を進め、基礎研究から実用化を視点に入れていることは評価される。

具体的な研究成果について

1) TRPC3-Nox2 機能連関による心臓の硬さ制御
組織の線維化は多くの疾患において機能不全を起こした終末期における病態として認識される。心臓においても、長期的な機械負荷刺激が間質の線維化を惹起することが知られている。同部門では、カルシウム透過性カチオンチャネルである transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) が NADPH oxidase 2 (Nox2) と安定複合体を形成し、機械的伸展誘発性の ROS 産生に寄与することを明らかにした。これは TRPC3-Nox2 機能的連関が、圧負荷による心臓の硬度 (線維化) を誘導する重要な創薬標的となりうることを意味する。今後も引き続き動物モデル等を使用して分子生体レベルの検討が必要だが、循環領域では意義の高い成果である。

2) 薬剤誘発性心筋萎縮における TRPC3-Nox2 複合体の役割

ドキシソルビシン (DOX) は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍薬である一方で、重篤な心毒性が副作用として問題視されている。DOX 誘発性の左心室拡張には NADPH oxidase 2 (Nox2) を介した活性酸素生成の関与が示唆されているが、その詳細な制御機構はわかっていなかった。同部門では、TRPC3-NOX2 複合体阻害が DOX による心毒性軽減につながる新たな分子標的となることを発見した。このような研究成果は、高齢化しつつある癌患者の治療において、直接的な実用性が考えられる。

3) TRPC6 チャンネルによる TRPC3-Nox2 複合体形成阻害の意義

高血糖による心臓での過剰な活性酸素 (ROS) 産生が、心不全のリスク因子になることが知られている。TRPC6 は TRPC3 と類似した構造・活性化機構をもつが、TRPC3-Nox2 機能連関にどのように関与するかは不明であった。同部門では、高血糖による心筋 TRPC6 発現増加により TRPC3-Nox2 複合体形成が阻害され、高血糖時の心不全リスク軽減に働くことを見出した。このような研究は近年増えつつある生活習慣病の病態理解において重要であり、時流に沿った成果と考える。

4) P2Y6 受容体- AT1 受容体ヘテロ 2 量体形成による加齢高血圧リスク増加の分子機構

P2Y6R は細胞外ヌクレオチドに応答する G タンパク質共役型受容体である。アンジオテンシン II (Ang II) による血圧上昇と血管肥厚作用が、P2Y6R 欠損マウスで抑制されることを見出した。これは、P2Y6R の発現上昇が、アンジオテンシン II 誘発性高血圧症の発症リスクに関与することが示唆され、高血圧の新しい病態の解明と考えられる。

5) Drp1-細胞骨格の相互作用による心筋ミトコンドリアの品質管理の分子機構

分裂と融合を繰り返すミトコンドリアの動的形態変化はその品質管理に重要である。同部門では心筋梗塞処置マウスの梗塞周辺領域において、心筋細胞の早期老化が起こる前段階にミトコンドリアの過剰分裂が起こることを見出した。これは近年各分野で注目されているミトコンドリア制御における新しい知見と評価される。

総括

心循環シグナル部門の開設より 5 年が経過し、順調に研究論文の発表および科研費取得が進んでいる。部門設立時は、新設の部門からの初論文は数年以上かかることが多いが、本部門では 2016 年に達成されており、3 年以内に完全に自らの研究室からの成果を発表できたことは、順調といえる。これまでの総論文数も 23 編、総説 12 編と生産性も高い。一方でこの高い生産性を維持し、さらに上げることが今後の重要課題である。また実験の方向性では、これまでは細胞系の実験が主であったが、今後は動物モデルを活用した個体レベルでの検討は必須と考えられる。動物設備の整備等は、心循環シグナル部門だけの課題ではないと思われるが、同部門についてはとりわけ必要性が高いと考えられる。科研費取得も 9 件に上っているが、昨今の厳しい経済状況を考慮すると、今後研究室が成長するためにはさらに多くの研究費の獲得が必要と考えられる。社会地域活動、とくに学会活動への貢献も増えており、今後は学会における指導的な立場を果たし、全国レベルで心循環分野の研究の活性化を担うことが期待される。

3.3 大塚稔久 教授 (山梨大学)

生理学研究所心循環シグナル研究部門 (西田基宏教授) の外部評価

山梨大学・大学院総合研究部・生化学講座第一教室

大塚 稔久

はじめに

2017年10月4日に、心循環シグナル研究部門を訪問し、西田基宏教授より、生理研着任から現在までの教室運営の状況や研究成果、国内外の共同研究の現状、論文成果、および教室メンバーの構成等について、概略を説明して頂いた。

その後、ラボ内を案内していただき、研究環境や設備のセットアップ状況、生理研内での機器の共同利用等の状況について説明を受けた。さらに、研究室のスタッフや大学院生から個別の研究成果と今後の展望について説明を受けた。

1. 総評

当該研究部門は、生体の最も重要な器官の一つ、心臓に着目し、ストレスや外界の様々な変化に心臓がどのように対応して、構造的かつ機能的な変化をおこすのか、その分子機構の解明を目指している。更には、この間の研究で見出した病態仲介分子を足がかりとして、心筋以外の筋細胞における共通原理を明らかにすることで、全身の筋恒常性の維持と破綻のメカニズムの解明を目指している。本サイトビジットでは、下記の3つのテーマについて説明を受け、いずれも優れた成果をあげていたと考える。発表スライドもわかりやすく準備されており、スタッフや大学院生のプレゼンテーションもよくトレーニングされていると感じた。質疑応答では、緊張する場面もみられたものの、受け答えもしっかりしており、何よりスタッフや大学院生とのディスカッションが大変有意義で楽しく、数時間におよぶサイトビジットであったが、時間が経つのがあっという間であった。あらためて、このような評価の機会をいただけたことに感謝申し上げたい。

2. 個別研究成果

1) 心血管筋恒常性維持における TRPC チャンネルの役割解析

まず、心臓の硬さ、すなわち機能不全を起こした終末期における心臓組織の線維化機構について、TRPC3 チャンネル欠損マウスを用いた解析から、心臓の酸化ス

トレスと線維化(硬化)がほぼ完全に抑制されることを見出した。そこでは、TRPC3がNADPH oxidase2(Nox2)と複合体を形成して、Nox2タンパク質が安定化されることも見出した。このことは、この2つのタンパク質が、圧負荷による心臓の線維化を抑制するための有効な創薬ターゲットになりうる可能性を示唆しており、重要な成果と言える。

また、抗腫瘍薬のドキソルピシン(DOX)投与のマウス心臓ではTRPC3とNox2の発現量が増加して、かつ低酸素シグナルが活性化していることを見出した。これらの成果は、TRPC3-Nox2複合体を阻害することでDOXによる心毒性の軽減につながる事が強く示唆された。

一方、高血糖と心機能との関連についても、TRPC3-Nox2複合体に着目することで、新たな知見が得られている。例えば、高血糖状態のマウス心臓および高グルコース条件下で培養した初代培養心筋細胞ではTRPC6の発現量が増加して、Nox2の発現量が低下していた。HEK293細胞を用いた実験ではTRPC6/3-Nox2三者複合体が形成されるが、TRPC3によるNox2の安定化が阻害された。これらの成果は、血糖による心筋TRPC6発現増加によってTRPC3-Nox2複合体形成が阻害され、高血糖時の心不全リスク軽減に働くことも示唆される興味深いものである。以上のように、TPRCチャンネルに関する研究は、項目が有機的に連携して相乗的な成果を上げていると思われた。当該部門のメインプロジェクトでもあり、今後の展開を大いに期待するものである。

2) プリン作動性 P2Y6 受容体を介する環境応答と老化制御

まず、アンギオテンシン II (Ang II) による血圧上昇と血管肥厚作用が抑制されることを見出した。また、血管平滑筋細胞において、P2Y6RはAng II受容体(AT1R)とヘテロ二量体を形成することでGタンパク質依存性の肥大応答を増強、逆にβアレスチン依存性の増殖応答を減弱させることを見出した。さらに、P2Y6R阻害剤がAT1R-P2Y6Rヘテロ二量体化を抑制することでAng II誘発性高血圧を抑制することも

明らかとなった。以上の結果より、P2Y6R の発現上昇が、アンジオテンシン II 誘発性高血圧症の発症リスクに関与することが示唆された。

3) ミトコンドリア品質管理の分子シグナル制御

分裂と融合を繰り返すミトコンドリアの動的な形態変化はその品質管理にとって重要である。まず、心筋細胞の早期老化がおこる前段階でミトコンドリアの過剰分裂が生じることを見出した。その際、ミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質 Drp1 が活性化されていた。さらに、カルシウムイオン拮抗薬のシルニジピンが Drp1 に直接結合し、細胞骨格タンパク質 FilaminA と Drp1 の相互作用を抑制して、このことが低酸素ストレス誘発性の Drp1 活性化およびミトコンドリア分裂を抑制することを見出した。これは、酸化ストレスやミトコンドリア分裂に関わるシグナルが細胞骨格系と密接に関わることを示した大変興味深い成果であり、称賛に値する。サイトビジット時は論文投稿中であったが、原著論文という形での成果を大いに期待するものである。

3. 共同研究について

国内外の研究室と複数の共同研究が推進され、着実な成果をあげている。たとえば、活性化イオウによるミトコンドリア生合成とエネルギー代謝の制御に関しては、Drp1 自身のカルボキシ末端にあるシステイン SH 基が高度にポリ硫黄化されており、低酸素処置や環境親電子性物質の一つであるメチル水銀 (MeHg) 曝露によりポリ硫黄が枯渇することで活性化されることを明らかにしている (東北大学医学部・赤池孝章教授らとの共同研究、Nature Commun., in press)。

また、九州大学とは、九州大学創薬プラットフォームと連携することで、既承認薬を用いたドラッグ・リポジショニング研究も進めている。さらに、国外での共同研究については、タイ Mahidol 大学との連携が着実に進展しており、アドレナリン受容体による心筋インスリン抵抗性発症のメカニズムに関する新知見も得られつつある。一方で、欧米研究室との共同研究があまりなされていないようであったが、国際的なプレゼンスを高めておくために、欧米各国の研究機関との国際共同研究を展開していく必要があると思われる (競争相手が多いという懸念もあるが)。

4. 外部研究費獲得状況

JST さきがけに始まり、基盤研究 (B)、挑戦的萌芽

研究など、研究代表者として積極的な研究費獲得につとめている。分担研究としての実績もあり、また教室のスタッフも個別に研究費を獲得するなど、教室運営に関しては安定した財政基盤が構築されていると判断できる。民間助成金も着実に獲得できている。

5. 原著論文

生理研着任後の 5 年間で、共同研究を含む原著論文を 20 報以上発表しており、申し分ない。さらなるトップジャーナルへの成果発表を今後も期待したい。

また、英文総説も定期的に発表されており、プレゼンスを高める試みがなされていると言える。

6. 人材育成

発表者はいずれも、しっかりと準備した様子で、大変わかりやすいプレゼンテーションであった。また、ラボ内の雰囲気も明るく、学生や若手スタッフが生き生きとしていたことが大変印象的であった。西田教授をリーダーとしてまとまりのある研究グループが形成されていると感じた。

卒業生は、アカデミアのスタッフ、企業の研究職、海外ポスドク、公官庁など様々なキャリアパスを歩んでおり、多様な人材が育っている。

7. 今後の展望と改善点など

ディスカッションのなかで、西田教授も述べられていたが、今後は、心血管ストレス適応から不適応への移行の時空間設計に関する研究が大きな柱のひとつになると思われる。例えば、同じ心不全と診断された患者の中には、普通に社会生活 (通院生活) を営む患者もいれば、寝たきり患者もいる。こうした予後の違いを環境因子の複合曝露から読み解くためには、環境因子による短期的なタンパク質修飾と生体応答との関連を解析するだけでなく、それが長期的な記憶情報として残るプロセスの解明が必要である。

今一つは、血行力学的負荷に対する心筋の可塑性の時空間制御のメカニズムであろう。TPRC3-Nox2 複合体の活性調節に関わる内在性の分子については未だ不明である。加えて、これら複合体の活性化、不活性化を可視化できる技術が開発できれば、当該分野で世界をリードした研究が推進できると思われる。

一方で、研究成果の説明を受ける過程で、生理学および薬理的解析の点からは何ら申し分ないものの、生化学的な側面からのアプローチに弱みがあると

思われた。分子の相互作用や阻害、三者複合体を論じる際には stoichiometry や解離定数などの生化学的な知識、考えが必須である。昨今の分子間相互作用研究はウェスタンブロットによる解析が主流で、実際に、何対何で分子が結合しているのか (stoichiometry) といった議論が乏しいことが少なくない。上述のごとく、TPRC3-Nox2 複合体の活性調節に関わる内在性の分

子を明らかにして、相互作用を分子レベルで解析していくためには、分子（物質）に根ざした生化学的な手法・知識を取り入れることが必須であり、そうすることにより西田教授率いる当該研究部門の研究力もさらに強固なものになると思われた。

今後の研究のさらなる発展を期待しております。

第 IV 部

世界における各研究分野の最近の進展、動向

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

1.1 研究全体の方向性

私たちの体の生理機能はゲノムにコードされた種々のタンパク質分子のはたらきによって営まれている。生理学研究所では、イオンチャネル、温度センサー、化学受容体、接着分子といった機能膜タンパク質、その活性や局在を制御する修飾酵素や相互作用分子に焦点をあて、機能分子単位の作動原理から、細胞・個体における動態、機能および異常に起因する病態まで、様々なレベルでの解明を目指して研究を推進している。

生理学的手法によって機能が解明されたタンパク質分子の真の作動原理を理解するためには分子の3次元構造を解き明かす必要がある。その研究分野で数年の間に破竹の勢いで優れた成果をもたらしてきたのが、高性能のクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析法による近原子分解能の構造解析である。生理学研究所における研究の重要なターゲットであるチャネルなどの膜タンパク質は膜貫通部位を含む結晶化が容易でなく、その多くはまだ分子全体の構造が解明されていない。しかしながら、特殊な脂質環境下での膜タンパク質の結晶化法による構造解析に加え、2016年には脂質ナノディスク中に再構成した TRPV1 チャネルにクライオ電子顕微鏡による単粒子解析法を適用することにより、その3次元構造が解かれた。さらに、高輝度フェムト秒 X 線自由電子レーザーを用いることにより、常温の微小結晶からも膜タンパク質の構造解析が可能となってきた。このような方法論の進歩により、機能する姿に近い膜タンパク質の原子レベルの3次元構造が今後次々に明らかにされると思われる。チャネルタンパク質のように動的構造変化が機能の制御を司る分子については、その各ステップの3次元構造を動的に捉えることが次の目標となる。一方、温度や機械刺激といった物理刺激を受容するチャネルの作動メカニズムの詳細はいまだ不明であり、解明すべき重要な課題となっている。

機能分子が生理活性を発揮するためには翻訳後修飾や相互作用分子による活性制御も重要な要素であり、タンパク質の修飾、相互作用分子の解明に継続して取り組むべきである。検出感度が向上した質量分析法に加え、最近では一時的なタンパク質間相互作用、これまで扱いが困難であった不溶性画分におけるタンパク

質間相互作用を解析する手法が開発されている。また、細胞・器官におけるタンパク質の生理機能は、その特殊な細胞内局在あるいは動的な局在変化によっても制御されている。2014年にノーベル賞が与えられた超解像顕微鏡の技術は引き続き進歩しており、少なくとも培養細胞レベルでは空間的超解像と十分な時間分解能を両立させた生細胞観察が可能となっている。このようなイメージング技術を用いて時間軸に沿った機能分子の細胞内動態を明らかにすることにより、機能発現の制御に関わる新しい知見が得られることが期待される。

CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術はすでに汎用技術として広く普及しつつある。特定の機能分子の遺伝子を欠損する動物、ヒト疾患に見られる変異を模倣したノックイン動物の作製による個体レベルの解析に加え、複数の遺伝子を同時に不活化できるという利点から培養細胞株をモデルとした機能喪失実験においても威力を発揮している。ゲノム編集のさらなる適用としては、蛍光タンパク質等のタグや光操作プローブをノックインしたマウスの作製が進められている。このような動物を用いて、個体レベルでの内在性機能分子の動態イメージング、さらには機能分子の活性を時空間的に操作して行動に与える影響をリアルタイムで追跡することまでが可能になりつつある。

温度を細胞内シグナルとみなす考え方が浸透し、細胞内や組織内の温度が均一ではないとする考え方が提唱され始めている。これは、細胞内の局所温度を計測する技術の進歩によるもので、細胞内温度が均一ではなく0.3度程度異なり、それが蛋白質への翻訳に影響を与えているとされる。温度・機械刺激を含めた物理量の可視化が進み、物理刺激が細胞機能・組織機能に与える影響をより詳細に解析することが可能になりつつある。

1.2 研究の現状

機能分子の働きとその動作・制御メカニズムに関する今年度の研究成果を以下にまとめる。

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル・受容体の構造と機能の動的側面に *in vitro* 発現系を用いてアプローチしている。今年度は、抗寄生虫剤として広く用いられるイベルメクチンが、その薬効に関わる無脊椎動物の神経や筋肉に存在するグルタミン酸作動性

Cl⁻ (GluCl) チャネルの活性化とは別に、脊椎動物の G 蛋白質結合型内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネルを直接活性化することを見出した。さらにその活性化機構として、G タンパク質に依存しないこと、PIP2 に依存することを明らかにするとともに、GIRK タンパク質内のイベルメクチン作用部位を同定した (J. Physiol. 誌に発表)。

分子神経生理部門では、グリア細胞の機能と病態、グリア細胞の発生、N 結合型糖鎖の神経系における機能に関して研究を行っている。今年度は、1. 小脳バグマングリアが登上線維ーブルキンエ細胞間シナプスの刈り込みに重要な役割を果たしていること、2. オリゴデンドロサイトが髄鞘形成をしている軸索の同定方法を確立し、脳梁において運動野由来の軸索と感覚野由来の軸索を区別しないで髄鞘形成するオリゴデンドロサイトと区別するものの両方が存在すること、3. 髄鞘と軸索の接着異常により Aquaporin3 遺伝子発現が神経細胞で減少するが、これを過剰発現させると神経細胞死の誘導を行うことを明らかにした。

生体膜研究部門では、興奮性シナプスの中心的な足場タンパク質である PSD-95 に焦点を当て、「シナプス形成・伝達の制御機構」の解明を目指して研究を行っている。今年度は PSD-95 の局在を制御する脱パルミトイル化酵素 ABHD17 の性状解析を進めた。オランダの Hoogenraad 博士との国際共同研究を通じて、ABHD17 が微小管結合タンパク質 MAP6 を脱パルミトイル化することにより、MAP6 を輸送小胞膜から離脱させ、微小管への結合を促進させることを見出した (Neuron 誌に発表)。このように、ABHD17 はシナプス機能のみならず、軸索形成や神経細胞の極性化にも重要な役割を担うことを明らかにした。また、ABHD17 のさらなる活性制御機構、脳内発現パターンの解明を目的として、タグ付き ABHD17 のノックインマウスを樹立し、その解析を進めた。

細胞生理研究部門では、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。電気生理学的手法によるチャネルの機能測定、チャネル遺伝子改変マウスの機能解析に加え、多様な生物種に保存された TRP チャネルの活性と構造の連関から、チャネル分子の活性制御部位を特定し、制御機構を解明する研究にも力を入れている。ショウジョウバエを用いた研究も開始した。今年度は、カルシウム活性化クロライドチャネル阻害剤の発見 (Sci. Rep. 誌に発表)、リソフォスファ

チジン酸による痒み発生の分子メカニズムの解明 (J. Physiol. 誌に発表)、グリーンアノールトカゲ TRPA1 の熱による活性化への細胞外カルシウムの必要性とそのメカニズムの解明 (J. Physiol. 誌に発表)、イトマキヒトデ幼生 TRPA1 の遺伝子クローニングとその温度感受性の生理的意義の解明 (Sci. Rep. 誌に発表)、マウス唾液分泌・涙分泌への TRPV4/ANO1 複合体の関与の発見 (FASEB J. 誌に発表) を行った。

心循環シグナル研究部門では、筋細胞の機械的伸展刺激 (メカニカルストレス) を感知し活性化する膜タンパク質とその病態生理的役割の解明を目指した研究を進めている。今年度は、心臓のメカノ活性化チャネル TRPC3 チャネルが抗がん剤誘発性のマウス心筋萎縮の仲介分子となることを新たに見出した (JCI insight 誌発表)。また、高血糖状態の心臓で発現増加する TRPC6 が TRPC3 を介する心不全シグナルを負に制御する因子として働くことも明らかにした (Sci. Rep. 誌に発表)。

細胞構造研究部門では、上皮の傍細胞輸送の分子機構の解明を目指し、細胞間結合の構成分子の機能と動態の研究を推進している。今年度は、タイトジャンクションがもつ傍細胞輸送の特性の多様性を培養上皮細胞で再構成して解析する実験系の構築に取り組んだ。イヌ腎臓由来上皮細胞株である MDCKII 細胞から 5 つのクローディングサブタイプをゲノム編集により同時に欠損させた結果、タイトジャンクションを持たない上皮細胞株を樹立した。さらに、この細胞にクローディングを導入することによって機能的タイトジャンクションが再構成されることを確認した

1.3 将来の方向性と生理研の対応

上述したように、生理学研究所における機能分子に着目した研究は、一分子あるいは単位分子複合体の作動原理の解明、細胞における機能分子の修飾と動態、細胞内構造の形成、器官や個体における生理機能という様々な視点で行われている。各研究部門はその専門性の中で課題に必要な解析手法を開発するとともに、世界最先端の解析技術を積極的に取り入れて研究のフロンティアを常に広げていくことが求められる。

まず、機能分子の作動原理を理解するためには、結晶化あるいは単粒子解析による原子レベルの 3 次元構造の解明が欠かせない。先述の通り、今後の膜タンパク質の立体構造解析に、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析がますます多用されることは間違いない。し

かし、我が国にはタンパク質分子の原子レベルの3次元構造を効率よく決定できる高性能クライオ電子顕微鏡がまだごくわずかしか導入されていない。このような状況で、チャンネルをはじめとする機能膜タンパク質研究の優れた実績を有する生理学研究所に高性能クライオ電子顕微鏡を導入し、分子の3次元構造と機能を直結する強力な研究体制を構築できれば、生理学研究所における機能分子研究と大学共同利用による貢献の両面で波及効果は大きいと思われる。

一方、機能分子の3次元構造解析により得られる情報はあくまでスナップショットであり、真の作動原理の理解には不十分である。すでに神経機能素子研究部門で着手されているように、作動時に起こる構造変化の動画的データを各種分光法等により一分子あるいは単位分子複合体からリアルタイムで取得することがもう1つの研究の柱であり続けると考えられる。温度、機械刺激といった物理刺激を受容するチャンネル分子の開口のメカニズムの解明にはこれまでにない新しい実験手法が必要となる。また、様々な環境因子が分子(特に膜タンパク質)や細胞の応答を変化させることが明らかにされつつある。今後は、細胞外基質成分や細胞接着面の硬さ、酸素(レドックス)・温度・pH環境などを変化させた状態で膜タンパク質のリガンド受容・応答性が変容する機構を明らかにしていくことで、例えば受容する側の環境がリガンドを選ぶという新規概念の提案が期待できる。こうした研究を推進するため、ケミカルバイオロジーを駆使した分子イメージング技

術の開発や高感度計測機器の整備、数理科学分野との融合発展などが必要であろう。

シナプスや細胞間結合など、細胞の特定の構造における機能分子の解析では、超解像顕微鏡による従来の光学顕微鏡を越えた分解能による観察が新たな知見をもたらすことが期待できる。構造化照明の開発とデータ処理速度の高速化により、超解像技術による生細胞イメージングがすでに可能となっており、このような最新イメージング装置を導入して細胞構造における機能分子複合体の配置、動態の解析を積極的に推進する必要がある。実際に、最新のシナプスや細胞間結合の研究においては、サブミクロンレベルの細胞膜内構造の動態変化に興味向きつつある。このような研究対象をこれまでにない高解像度で生きたまま可視化することが求められる。

生理学研究所における機能分子の研究は、その分子の性質の理解に留まらず、最終的には個体もしくは細胞の機能解明につながることを望ましい。従来、遺伝子改変による機能分子のノックアウトマウスもしくは過剰発現マウスといった正常でない動物の表現型から、個体におけるこれら機能分子の正常な働きを類推してきたが、加えて正常時にこれら分子が機能する姿を理解することが重要となる。そのためには、将来的に、正常個体を用いた *in vivo* 一分子イメージングなどの技術開発を目指し、個体内で正常な機能分子の挙動を知ることが必要であろう。

2 生体恒常性機能維持機構

2.1 研究全体の方向性

生体恒常性は、主に脳神経系を介したネットワーク（神経ネットワーク）と血液体肺循環（血液循環ネットワーク）によって制御されており、この維持機構を統合的に理解するためには、分子・細胞・臓器・組織の各階層における相互作用を解析し、これらをシームレスにつなげることで、多階層生体相互作用を解明することが必要である。生理学研究所では、生殖・内分泌系発達機構研究部門、心循環シグナル研究部門、細胞構造研究部門、細胞生理研究部門において、内分泌代謝や血液循環の機能調節にかかわる多臓器連関や、細胞接着や感覚感知・適応を制御する分子・オルガネラ・細胞間相互作用を解明すべく、独創的かつ最先端の技術・手法を駆使した研究を展開している。互いの知識・情報を共有し、有機的な所内連携体制を構築することで、生体恒常性維持機構を読み解こうとしている。

2.2 研究の現状

(1) 多臓器連関による内分泌代謝調節機構の解析（生殖・内分泌系発達機構研究部門）

生殖・内分泌系発達機構研究部門では、多臓器連関による内分泌代謝調節機構の解明を目指して、4つの研究テーマを遂行している。

A) 視床下部による糖代謝調節機構の解析

視床下部腹内側核ニューロンを DREADD 法で活性化すると、骨格筋と肝臓において糖の利用、インスリン感受性が著しく亢進することを見出した (Diabetes 2017)。また、その効果に交換神経の β 作用が必須であることを明かにした (Scientific Reports 2017)。

B) 視床下部室傍核 CRH ニューロンによる AMPK を介した食物嗜好性調節機構の発見

視床下部室傍核 CRH ニューロンが、AMPK 活性を介して炭水化物食と脂肪食の選択に必要且つ十分な調節作用を及ぼすことを見出した (in press)。

C) 骨格筋 AMPK とマイカインによる糖代謝調節機構の解析

骨格筋 AMPK とマイカインが 1 型糖尿病における代謝異常の発現に必須であること、また、その異常を改善することによって 1 型糖尿病の代謝異常の多くが

改善することを見出した。

D) non-RI 法によるグルコース輸送担体 SGLT 活性測定法の開発

グルコース輸送担体 SGLT 活性を non-RI 法を用いて測定する方法を開発した (特願 2017-093141)。

(2) 筋-筋連関による心循環恒常性制御機構の解析 (心循環シグナル研究部門)

心循環シグナル研究部門では、様々な環境因子の曝露がもたらしうる心血管病リスクを、分子・オルガネラ・細胞・臓器の階層別相互作用の視点から読み解くための研究を進めている。

A) 膜タンパク質相互作用による心血管リスク制御機構の解析

TRPC3 チャンネルタンパク質による NADPH 酸化酵素 (Nox2) の複合体形成依存的安定化 (プロテアソーム分解抑制) を介した活性酸素の産生増加が抗がん剤 (ドキシソルビシン) 誘発性の心筋萎縮 (副作用) を引き起こすことを見出した (JCI insight, 2017)。一方、TRPC3 と類似した構造機能特性をもつ TRPC6 が TRPC3-Nox2 複合体と物理的に相互作用するものの、TRPC3-Nox2 共役を介した活性酸素シグナルを負に制御する役割をもつことも明らかにした (Sci. Rep., 2017)。

B) 活性イオウによるミトコンドリア呼吸機能制御の分子機構解析

哺乳類のミトコンドリア tRNA 合成酵素 (CARS2) がシステインを基質として化学的求核力の強いシステインパルスフィド (Cys-SSH) を生成する酵素であること、心臓ではこれが主たる活性イオウ生成源として働き、ミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 の活性を負に調節することでミトコンドリアの品質管理に寄与することを初めて明らかにした (Nature Commun., 2017)。

C) 多細胞間相互作用による末梢循環調節機構の解析

低酸素による内皮・骨格筋細胞の活性化が平滑筋幹細胞の分化を促進し、下肢虚血後の血管成熟および末梢血液循環を促進することを見出した (論文投稿中)。

D) 心臓-骨格筋相互作用を基盤とした運動模倣薬の分子標的の同定

自発運動による心血管病リスク低下のメカニズムに

TRPC3/6 チャンネルの抑制が関与することを見出した(論文投稿中)。

(3) 上皮の傍細胞経路輸送を制御する分子機構の解明(細胞構造研究部門)

細胞構造研究部門では、上皮の傍細胞経路輸送を制御する分子機構の解明を目指し、細胞間結合の構成分子の機能と動態に関する研究を行っている。様々な上皮における傍細胞経路の特性を培養細胞系において再構成して詳細な研究を進めるため、ゲノム編集技術を用いてイヌ腎臓由来培養上皮細胞 MDCKII に発現するクローディンファミリーのサブタイプ遺伝子を全て欠失させた細胞株の樹立を目指している。これまでにタイトジャンクションの5つのサブタイプの遺伝子を重ねて欠失させることに成功し、この細胞において上皮バリア機能が著しく低下していること、形態的なタイトジャンクションが消失していることを見出した。また、モデル動物であるショウジョウバエにおいて腸管バリア機能に寄与する細胞間結合であるセプテートジャンクションの新規構成分子として同定した膜タンパク質 CG13704 が、腸管バリア機能と個体の生存に必須であること、これまでに知られているセプテートジャンクションの3種の構成分子 Ssk, Mesh, Tsp2A とは異なるモードでセプテートジャンクション形成に関わることを明らかにした。

(4) TRP チャンネルを介した温度受容・侵害刺激受容の分子機構(細胞生理研究部門)

細胞生理研究部門では、温度受容・機械刺激受容・侵害刺激受容の分子機構の解明を目指して、温度感受性 TRP チャンネルや piezo チャンネル等のイオンチャンネルの解析を進めた。TRPV6 チャンネルがマウス胎盤でカルシウム輸送に関わることを報告した。カルシウム活性化クロライドチャンネルであるアノクタミン1の阻害剤を化合物スクリーニングによって発見した(特許出願)。グリーンアノールトカゲ TRPA1 の熱による活性化に細胞外カルシウムが必要なことを見出し、細胞外カルシウムが結合する細胞外ドメインの3つの酸性アミノ酸を同定した。胆汁鬱滞のときに上昇するリソフォシファチジン酸(LPA)が、代謝型 LPA5 受容体を活性化してその下流で LPA が再合成され、TRPA1 を活性化して痒みを引き起こすことを明らかにした。LPA が作用する TRPA1 の細胞内ドメインの塩基性アミノ酸も同定した。イトマキヒトデ幼生 TRPA1 が温

かい温度を感知して温度依存性行動に関与することを明らかにした。鎮痒薬として古くから使われるクロタミトンの作用標的が TRPV4 であることを明らかにした。ヒト TRPA1 が低浸透圧刺激による細胞膜伸展を感知して活性化することを明らかにした。

2.3 将来の方向性と生理研の対応

上述のように、生体恒常性維持機構の研究は幅広い階層で研究が推進されており、今後それぞれの研究を融合し、更に発展させることで、階層を越えた生体相互作用のしくみを理解することが可能になると期待される。その一方で、ヒトの全身恒常性を統合的に理解するためには、特定の臓器・細胞・分子に焦点を当てた研究を推進するだけでなく、より広視野に、多くの分子種・細胞種・臓器種の動的変化を同時計測できるワイドビューイメージングを可能とする知識(人材)・技術(設備)の導入が必要になってきている。脳神経活動と連動した血行動態や代謝機能を同時計測するためには、心電図・温度・血糖値変化を経時的にモニタリングする既存のマイクロチップ計測技術では侵襲性が強いので、非侵襲性の高性能超音波測定技術を導入し、整備していく必要がある。

代謝分野においては、中枢を含む臓器間による調節機構の解析が今後主流になる。例えば、レプチンなどによる中枢神経系を介した糖尿病改善効果は、1型糖尿病をも改善することが分かっており、その機能の解明は糖尿病治療を多く変化させる可能性がある。しかし、その調節作用は、ホルモン、サイトカイン、神経系など様々な調節因子が関与していることから、王道となる解析方法は現在も見つかっていない。解析方法として、臓器毎では無く、イメージングなどによる個体全体を解析する方法の開発が必須である。

心臓・血管・骨格筋など筋細胞で構成される組織の恒常性維持を理解するためには、筋細胞の物理化学的刺激に対する応答・適応機構を分子レベルで解明し、遺伝子改変やケミカルバイオロジー等の最先端技術を駆使して個体レベルでその生理的意義を示していく必要がある。現在はマウスを主体に解析を進めているものの、マウス心拍数はヒト心拍数の約10倍あり、マウスでの心血管生理機能解明がそのままヒトの心循環恒常性維持機構の理解につながるとは考えにくい。今後は、ヒト心拍数に近い動物(遺伝子改変ラットなど)を用いた心血管機能解析を可能とする飼養保管施設・動物実験室・計測技術の整備も必要であろう。各動物種の

心臓がそれぞれ異なる心拍数で生命活動を営む理由については未だ不明である者の、脳機能（知能発達）や代謝機能（寿命）と深く関連する可能性が古くから指摘されている。今後は、休眠の制御因子である活性イオウ生成酵素の遺伝子改変マウスを用いた脳機能・代謝機能解析を進めることで、心臓の電氣的興奮と脳・代謝機能との連関解明にも迫れるかもしれない。

ほとんどの器官の生理機能に関与する上皮輸送、すなわち上皮を横切る物質の輸送は、細胞膜と細胞質を通過する経細胞輸送と細胞間隙を通過する傍細胞輸送に分けられる。この10年来、傍細胞輸送を制御するタイトジャンクションの機能膜タンパク質群の遺伝子欠失マウスの表現型の解析から、傍細胞輸送が経細胞輸送とどのように共役して上皮細胞全体に寄与しているかが徐々に解明されつつある。これらの知見は、いずれ生理学の教科書にも記述されるはずである。今後、上皮輸送の特性をさらに深く理解するためには、生理学的手法による各器官の解析と同時に、培養細胞における再構成系を用いた研究が有用である。すなわち、この数年で発展したゲノム編集と強制発現系を組み合わせることにより、培養上皮細胞を用いて特定の輸送体と密着結合膜タンパク質を発現させた実験モデルを構築して生理学的手法により解析し、さらに数理シミュレーションを行うにより上皮輸送の全体像について理解を深めることができると思われる。一方、上皮輸送の評価に必要な電気生理学的測定に熟練した研究者は

減少しており、重要な解析技術が我が国から失われるおそれが現実味を帯びてきた。共同研究、研究会を通じて、我が国の研究人材の交流と結束を促し、解析技術の継承につなげる必要がある。

感覚生理、特に物理刺激受容の分子メカニズムは、不明の点が多い。温度受容は温度感受性 TRP チャネルの解析によって大きく進んだが、機械刺激感受性はほとんど明らかになっていない。近年、piezo チャネルや TMEM150c チャネル等の遺伝子クローニングが行われ、今後、大きく進展するものと期待される。温度感受性 TRP チャネルは複数のチャネルの原子レベルでの構造が明らかになったものの、未だに、いかにして温度がイオンチャネルの開口をもたらしかは明らかになっておらず、新しい実験手法を用いた解析が注目される。2017年にノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡技術は、構造生物学研究に大きな変革をもたらし、これまで結晶構造解析では難しいとされたイオンチャネル蛋白質の構造が次々と明らかにされている。また、イオンチャネルの開口を可視化する試みも重要である。温度という物理量がいかに生体機能に関わるかについて、物理学研究者や理論の研究者との共同研究が望まれる。一方、生理学と免疫学の共同研究が感覚生理学の進展に大きく寄与するものと期待される。上記の共同研究のセンターを作ること、新しい解析法の開発を進めること、また、共同研究推進のプラットフォームを作ることが生理学研究所の使命の一つと考える。

3 脳神経系情報処理機構の解明

3.1 研究全体の方向性

中枢神経系は多様なニューロンから成る回路によって機能するので、その理解にはニューロン構成とシナプス接続を定量的に知る必要がある。この解析は以前には、複数の研究室で独立に行われていた。その結果、回路を構成する一部の細胞からの解析と実験者の主観的選別もあり、ニューロン構成を客観的なものにできていなかった。更に重要な回路基盤である、軸索投射やシナプス結合様式についても、膨大な3次元データの取り込み・解析の効率的な汎用的手法がなく、統一的な解析が進められていなかった。この問題を克服するために複数の研究機関が、分子発現によるニューロンタイプの定量的分類に留まらず、軸索投射やシナプス結合の網羅的定量解析に挑戦しており、ここ数年でその努力が実を結びつつある。

米国のアレン研究所^{*1}は複数の皮質領野の間で興奮性投射ニューロンと抑制性ニューロンの構成を、網羅的分子発現パターンを使って比較解析した。ジャンネリア研究所^{*2}では軸索投射とシナプス結合の網羅的解析を進めており、マウスの大脳皮質・視床を中心に、300個のニューロンの全軸索構成を2017年10月に公開し、1年以内に構築細胞数を1000個にする予定である。また、ショウジョウバエの全シナプス結合も複数の走査電顕の同時利用によって、2年以内に記述される予定である。これらの膨大な解析が短時間で可能になったのは、神経科学・計算機科学・工学の緊密な協力があつたからである。重要なことは、これらのデータベースが、研究者が極めて利用しやすい形で順次公開されていることである。神経回路の機能理解に必須であるニューロンタイプ・軸索投射・シナプス結合の網羅的なデータが神経科学者の間で共有される意義は非常に大きい。哺乳動物大脳皮質のシナプス結合の網羅的な記述は、まだ先になると思われるが、米国の研究体制を見ると近い将来可能になると思われる。今後、各研究者が網羅的データベースを共有かつ有効利用することで、個別研究の成果がより集約されやすくなり、各脳領域で新たな回路機能概念が創出されることが期

^{*1} <https://www.alleninstitute.org>

^{*2} <https://www.janelia.org>

待される。

3.2 研究の現状

生理学研究所においては、脳神経系情報処理機構の解明を目指して、マウスやラットの様々な脳領域を対象に、神経シグナル研究部門、大脳神経回路論研究部門、生体恒常性発達研究部門、視覚情報処理研究部門の4部門が研究に取り組んでいる。

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に、より複雑な系である神経回路の生理的役割を統合的に理解することを目指して研究を進めている。本年度は、エタノールによるグルタミン酸輸送体機能亢進のメカニズム、カルモジュリンキナーゼII活性による学習・記憶の制御、前帯状回における感覚情報と内蔵機能の制御についての研究が推進された。

生体恒常性発達研究部門では、発達期や障害回復期、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機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年度は、多光子顕微鏡を用いたin vivoイメージング法を用いて、発達・障害にともなう大脳皮質回路変化やグリア細胞による神経回路機能とシナプス再編の制御についての新たな研究成果を得た。また、抑制性神経回路による神経機能可塑的制御に関する研究を推進した。イオンイメージセンサーの開発、革新的脳内刺激装置の開発および回路埋め込み技術の構築といった、新たな実験技術の開発にも取り組んだ。

大脳神経回路論研究部門では、前頭皮質を中心とした神経結合の解析を進めている。前頭皮質は最適な行動の選択や、それを適切なタイミングで開始・終了するのに関与する。この作業のために前頭皮質は、他の新皮質と比べて、多様な脳部位と結合している。特に、他の皮質領野、基底核、小脳と作る相互投射や結合ループが重要な役割をされると考えられているため、これらの再帰的システム結合と興奮性・抑制性細胞が皮質局所で作る多様な再帰的結合との関係を調べている。これによって前頭皮質局所結合と大脳システム投射を統合的に理解することができ、大脳皮質の構成原理の一部でも明らかになることを期待している。本年度は、こ

れまでに明らかにした第5層錐体細胞の投射サブタイプ構成と、サブタイプ特異的な発生様式、形態的・生理的特徴、シナプ結合様式、発火パターンなどの知見を包括的にまとめた。その上で、5層のサブレイヤーである5a層、5b層に固有の神経回路を提示し、5層回路の最も基本的と考えられる結合モチーフを提案した。この5層興奮性回路の知見に基づいて抑制性回路の解析を、多様な前頭皮質出力を制御するという観点に立って進めた。

視覚情報処理研究部門では、大脳皮質における感覚情報処理とその経験依存的調節の仕組みを神経回路レベルで理解することを目指し、主にラットやマウスの視覚野を対象に *in vivo* と *in vitro* 標本を用いた研究を行っている。これに関連して、分子によるシナプス標的認識あるいは生後の神経活動に基づいた神経回路・機能の発達についても解析している。本年度は大脳皮質視覚野のT型およびL型Ca²⁺チャンネルに依存したシナプス可塑性を調べ、年齢に依存して異なるメカニズムによる可塑的变化が起こることを見出した。また、ラット一次視覚野の5層錐体細胞における神経結合特性についての新たな成果を得た。

4部門のいずれの研究も、複数の技術を組み合わせ、機能素子、構造的・機能的神経結合、神経活動、行動に至るまで階層を越えた解析を展開している。本年度は特に、発達、記憶、障害からの回復といった、機能の変化の基盤となる分子・神経回路メカニズムの解析が多くの部門で進められた。機能変化の解析には覚醒動物を用いた実験が非常に重要である。生理学研究所では、覚醒したマウスの神経細胞・グリア細胞の形態や活動を観察する技術に長けており、今後はこのような覚醒動物を用いての経時的な観察実験、さらに遺伝子工学的手法による介入実験が益々増加すると考えられる。また、他機関と協力し、生体脳のpH動態の2次元変化を調べるための埋め込み型イオンセンサーや全く新しいタイプの脳内光操作技術など、新たな技術開発が進められており、異分野連携による技術開発にも生理研は積極的に取り組んでいる。

3.3 将来の方向性と生理研の対応

これまでの神経回路・機能の解析は、主に単一の脳領域を対象としている。今後は、複数の脳領域が協調して働くための神経回路基盤やその形成メカニズム等、個々の領域が一つのシステムとして機能するメカニズムの解析が促進されるであろう。局所領域における神経回路の研究を維持しつつ、今後は、複数領域の細胞群間の大域的機能回路という視点の研究が大きく推進されると予想される。上述した、米国のアレン研究所やジェネリア研究所による大型プロジェクトや現時点で行われている多くの神経回路解析は、ある一時点での静的な状態の神経回路を対象としている。この神経回路構造を基盤として、発達・再生期に見られる柔軟な機能変化、グリアなどによる局所的な環境調節、脳活動のup state/down stateなど、ダイナミックな機能がどのように創出されるかについては今後の重要なテーマと考えられる。静的な神経回路の記述だけでもデータは膨大であることから、これらの回路の状況に応じた振る舞いや書き換えに関しては、実験データを得るのも困難であるが、それにも増して、研究者がデータを利用するにはあまりに複雑かつ膨大過ぎて、有効活用できない可能性が危惧される。実験データを利用、解釈するためには、人工知能、機械学習、深層学習等の利用が促進されると推測される。利用者フレンドリーなデータベースが構築されると、機能成熟を担う神経回路の発達機構や脳機能の基盤となる神経回路に関する研究成果は、今まで以上に、発達障害や精神神経疾患の予防法や治療法の開発に活用されることが期待される。

最近の生命科学分野の研究は、分子生物学、電気生理学、ウイルストレースャー等による形態解析、生体機能・分子イメージング、光・薬理遺伝学、行動解析等から複数の技術を組み合わせた多面的な解析が必要な段階にある。幅広い技術を自分の研究にどのように取り入れるかは研究の発展に非常に重要である。生理学研究所はそれぞれの研究部門が高い実験技術を有している点や機動性に優れた利点を生かし、共同利用研究機関として、大学の生命科学研究を底上げする研究支援ができると考えられる。

4 サル認知行動機能の解明

4.1 生理研におけるサル研究の体制

生理学研究所においては、脳機能のシステムの理解を目指して、主に感覚認知情報研究部門、生体システム研究部門、認知行動発達機構研究部門の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、いずれの部門においてもマカクザルを主な対象とした研究を行っているという共通点があることが大きな特徴である。マカクザルは脳の高次機能を対象とした生理学的研究におけるモデル動物として中心的な役割を果たしてきたが、生理学研究所は我が国においてこの分野での中心的な拠点の一つとなっている。

今年度は感覚認知情報研究部門を長年主宰してきた小松英彦教授が玉川大学脳科学研究所に転出したが、生理学研究所は兼任となったため、マカクザルを対象とした研究を行う3部門の体制は維持された。上で述べた背景からこれら3部門には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学習、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機能回復機構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、神経解剖学、薬物注入による神経活動操作、ウィルスベクターによる遺伝子導入、局所電場電位の多点同時記録、fMRI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。

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物体の表面の質感(素材と光沢)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いる。2017(平成29)年度は光沢識別を行っている時のニューロン活動に電気刺激や薬物投与で影響を調べる研究を行い、ニューロンの刺激選択性にとどまらず、知覚との因果関係まで含

めて解析する研究に発展させている。

生体システム研究部門は、随意運動の脳内メカニズムを明らかにするために、正常な動物における大脳基底核を中心とした運動関連脳領域の線維連絡と働き、大脳基底核疾患の病態生理、さらにそのような障害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。具体的には、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理的解明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などを行っている。2017(平成29)年度は、光遺伝学的な手法をマウスに用い、大脳皮質-大脳基底核投射の基本的な情報処理様式を調べるとともに、マカクサルを用い、大脳基底核における詳細な体部位局在を明らかにした。引き続き、大脳基底核を中心とした機能、病態、治療法に関する研究を継続していく計画である。

認知行動発達機構研究部門は、様々な認知・行動制御の神経機構を解明するため、サルの関心脳領域からの単一ニューロン活動記録や、全脳を対象とした安静時自発脳活動のfMRI計測を行っている。2017年度は、①社会的コンテキストにおける報酬情報処理の皮質・皮質下機構の解明、②社会的コンテキストにおける動作情報処理の皮質ネットワーク機構の解明、③半側空間無視のサルモデルの作出とその神経ネットワーク機構の解明を行った。特に、社会的コンテキストにおける報酬及び動作情報処理の神経機構については、多点同時計測法を適用して広域神経回路の活動ダイナミクスを明らかにする新たな研究に着手した。

4.2 関連分野の進展と動向

感覚認知情報部門が研究対象としてとりあげている質感の仕組みの研究は、コンピュータビジョンなど工学分野の研究や心理物理学分野とテーマ的に重なりが大きい分野であり、これらの異分野との連携が重要である。また近年ディープニューラルネットの研究が進み、急激に処理能力が高まっている。質感のような複

雑な情報についても、ディープニューラルネットで識別させる試みが進んでおり、これらの成果を取り入れることにより、脳における質感処理の理解を深められる可能性がある。

生体システム研究部門が研究対象としている随意運動の脳内メカニズムは、正確で巧緻な、また複雑な運動課題ができること、ヒトに近い脳構造であることから、従来はマカクザルを中心とした霊長類で行われることが多かった。しかし、げっ歯類とくにマウスは遺伝子改変技術が利用しやすいこと、げっ歯類に適した様々な運動課題、覚醒下頭部固定法が開発、見直しされたことにより、げっ歯類を用いた運動制御メカニズムの研究が盛んになっている。

具体的には、チャンネルロドプシンなどを用いた光遺伝学や DREADD などの化学遺伝学により、経路・部位・細胞特異的に神経活動を興奮・抑制させ、行動の変化を調べることにより、脳の機能を因果的に明らかにしようというものである。さらに、カルシウムインジケータなどを分子生物学的手法により発現させ、イメージングにより多数のニューロンから神経活動を同時記録する方法も含まれる。しかし、げっ歯類では運動の正確な統制が難しいこと、大脳皮質を中心に脳の構成が霊長類とは異なり、行動が同じでも同じ脳部位を使っていない可能性があるなど、げっ歯類で得られた結果がどれほどヒト脳の理解につながるか、疑問の点もある。一方、ウィルスベクターの開発、光刺激方法の改良などにより、マカクザルにおいても光遺伝学や化学遺伝学的手法が実用段階に入り、報告が出つつある。

また、生体システム研究部門では、運動異常症をはじめとする神経・精神疾患の病態解明や治療法開発も研究対象としており、臨床応用にもつながるものである。このような疾患の病態生理に関する研究は、げっ歯類、霊長類などの疾患モデル動物、あるいは定位脳手術中のヒト患者からの神経活動記録などによって行われている。しかし、欧米に比べて日本での研究はやや低調であり、このような神経・精神疾患が今後、重要な社会問題になっていくことを考えると、推進が望まれる。さらに遺伝子改変による霊長類疾患モデルが、米国、中国などで開発され、日本においても遺伝子改変マウセットアウトが作出されるなど、今後の発展が期待される。

認知行動発達機構研究部門が研究対象とする社会的

認知機能の神経機構に関する研究は、これまでヒトを被験者とする脳機能イメージングが一般的な手法であったが、近年は複数のサル個体を同時に統御して電気生理学的手法を適用する研究も普及しつつある。国内では生理学研究所に限られるが、海外では米国の4研究機関（ペンシルベニア大学、イェール大学、ハーバード大学、スタンフォード大学）とEUの4研究機関（パルマ大学、ローマ大学、フランス国立科学研究センター、ケンブリッジ大学）がそうした研究を展開している。本来的に社会的動物であり、進化的にヒトに近いサルをモデル動物として、社会的認知機能の神経機構を時間・空間分解能が優れた電気生理学的手法によって明らかにすることは、ヒトを対象とした研究を補完する上でも重要である。

それぞれの研究室は上で述べた関連分野の発展と対応してさまざまな研究プロジェクトに参画して活動を行っている。感覚認知情報研究部門は、2015（平成27）年度に発足した科研費新学術領域「多様な質感認識の科学的解明と革新的質感技術の創出」（西田真也代表）の活動を総括班員・計画代表者として推進している。この領域は、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おり、ディープニューラルネットとも関係の深いデータ駆動型の研究も進めている。

生体システム研究部門は、2015（平成27）年度より発足した新学術領域「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」（オシロロジー）の代表として本領域を推進している。本領域では、基礎医学と臨床医学の実験研究者と理論研究者の3者が融合的に研究することにより、発振現象とくに神経における非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以（ヒューマンネイチャー）や神経・精神疾患の病態を理解するとともに、これら疾患の治療にもつなげることを目指す。

また、日本医療研究開発機構（AMED）の事業「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」（革新脳）が2014（平成26）年度より開始している。本事業は、ヒトに比較的近い脳機能を持ち、また遺伝子改変技術を適用することができるマウセットアウトをモデルとしてマクロ・ミクロレベルの脳神経ネットワークの構造・機能マップを作成し、高次脳機能と精

神・神経疾患における機能異常のメカニズム解明の強固な研究基盤を確立することを目指すものである。ヒトの精神・神経疾患等の原因究明・克服に向けた研究開発を行う「臨床研究グループ」に認知行動発達機構研究部門が、中核拠点・臨床研究グループが設定する目標の達成を補完・加速させるための技術開発を行う「技術開発個別課題」に生体システム研究部門が参加している。

上記とは別に、認知行動発達機構研究部門では、2016

年度に発足した脳科学研究戦略推進プログラム「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）」を推進している。このプログラムでは、特に社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発として、複数のサル個体を同時に統御した新たな実験パラダイムの開発と、大域的神経ネットワークの観点からの神経活動の解析を行い、社会的な意思決定の仕組みを統合的に理解することを目指している。

5 ヒト認知行動機構の解明

5.1 背景と現況

生体现象を直接観察し、画像化する技術（イメージング技術）の革新が、現代の生命科学・医科学分野の発展の強力な原動力となっている。広い領域で起きている現象を高解像度イメージで高速に取得し、そのデータを大型計算機で解析することで、単に視野内の各部位で起きている現象を別々に捉えるだけでなく、その間の因果関係を推定し、生体现象を「機能ネットワークの動態」として捉えることが可能になってきている。人間を対象とした脳研究も例外ではなく、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る検査法 (経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) や経頭蓋的直流電気刺激法 (tDCS)) の研究も進んでいる。

イメージング技術の著しい進歩にとともに、膨大なデータが短時間に収集されるようになり、これが従来の「仮説検証型」アプローチから、大量のデータをもとに法則を見出す「データ駆動型」アプローチへの転換を促す大きな力となっている。データ取得後、いかに定量的パラメーターを抽出するかという画像処理技術が肝要であり、そこに対象に依存しないイメージングサイエンスの重要性が浮かび上がってくる。例えば、ヒトイメージング手法の1つである MRI は、技術革新による超高磁場化とともに、イメージングサイエンスの基盤整備により実現されるビッグ・データ解析に進みつつある。脳神経科学領域においては、米国の Human Connectome Project (HCP) では脳機能画像の大規模なデータベースの構築を、EU の Human Brain Project (HBP) では機関連携による情報通信 (ICT) 技術を活用した研究基盤整備を進めており、神経科学・医学研究を推進する機運が高まっている。更に米国の BRAIN Initiative では脳神経回路の解明を目的とする新技術の開発に着手している。日本においても脳機能

ネットワークの全容解明を目指す革新脳プロジェクトが進行中である。

一方、ライフサイエンスから臨床医学へ向かう方向性を明確にするために、「ヒューマンバイオロジー」という概念が導入され、ヒトの疾患実態に基づきヒトの疾患制御に帰結する研究開発を指す。その有力な一環としてコホート研究がある。UK Biobank project は長期前向き疫学調査で、2006-2010 にかけて 40-69 歳の英国人 50 万人を対象に、遺伝子、血液資料、生活習慣データが収集された。継続研究として、生活習慣病の発病における遺伝子・環境の相互作用を明らかにするために、10 万人に neuroimaging と cardiac imaging を新たに実施することとなり、現在進行中である。本邦でも子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) が開始されており、イメージングとのリンクが期待される。このような研究動向において、イメージングデータを biomarker として標準化することが必須であり、イメージングサイエンスの重要な課題と考えられる。

5.2 新たな研究動向

生理学全体として、生体现象を構成する要素を分解・単純化して観察する還元論的研究から、より現実に近い条件での複雑な生体機能を統合的に解析する研究へのパラダイムシフトの必要性が顕著になり、これまで以上に複雑で規模の大きいデータを扱う方向へ向かいつつある。これと並んで、究極的にヒトの理解を目的とする脳研究において重要な問題として種間比較があり、ヒト脳機能イメージングに於いても、社会相互作用が対象となりつつあるとともに、ヒトと動物モデルをスムーズに連結するためにイメージング手法を適用する方向へ進んでいる。

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（種間比較）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が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。

【7TMRI】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マイクロン程度（200 - 500 μm ）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ミクスという革新的な分野が拓かれつつある。このマイ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、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。マイクロレベル・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7TMRI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。

7TMRIを用いることで、ヒトを含む霊長類生体の大脳皮質構築と神経線維走行を数百マイクロンの解像度で3次元的に構築し、高次認知活動中の神経活動を描出・統合して解析する超高解像度脳情報画像化システムを開発し、マクロレベルでの神経回路解明を目指す。

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。上記シームレス・イメージング・プラットフォームの先の展望としては、脳以外のヒト生体における包括的構造機能連関の解明を進めるための網羅的人体3次元再構成システム（virtual human）への展開があり、そこにall-Japan体制の必要性がある。

【dual MRI】生理研においては、さらに個体を超えて、1個体に還元できない過程としての2個体間の社会的相互行動を2個体同時計測fMRI・EEG計測により、ヒトの社会的相互行動を介した2個体脳の相互作用を1つのネットワークモデルとして定量し、ネットワークがどのように2個体間に特異的な認知・行動を創発するかを明らかにする方向性を打ち出している。今度電気生理学的計測との統合的なアプローチが必須になる領域と考えられ、同時計測と統合的データ解析手法の開発が望まれる。

【MEG】MEG計測により、背景脳活動の周波数の詳細な分析が可能となる。何らかの脳活動の変化が起こった場合には、その部位の周波数に変化が起きるため、どの部位のどの周波数が変化したかを詳細に解析すれば、各脳部位の情報伝達、すなわちネットワークの解析が可能となる。MEG計測により得られた結果は、脳神

経細胞の生理学的反応を示しているため、血流変化よりも、より正確な結果を得ることができる。

5.3 共同利用機関として備えるべき機器・制度等

【制度】生理学を包含する生命科学の研究領域において、形態・機能イメージングは分子・細胞・組織から個体にいたるまで汎用されており、その必要性は高まる一方、機器の多様化・高度化ならびに画像解析技術の高度化により、個々の研究機関において集中的な整備・運用を行うことは困難になってきている。最先端の光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI等を導入し、生命科学領域への適用に向けて技術革新を行っている大学共同利用機関を中核として、各種の先端・特殊イメージング機器を運用している国内連携機関がプラットフォームを組織して、先端イメージング研究を支援していくことが重要であるのみならず、イメージングというビッグデータを介した観察—計算—検証実験という一連の研究パラダイムを可能にする拠点形成が必須である。さらに、5.1で述べたような昨今の国際的な研究潮流を考慮すると、そのような拠点においては、国際連携に必須の機能を担うことになるための整備が必要となる。国際連携研究を対等にかつ生産的に進めるためには、国内にイメージングデータの技術開発・収集・解析の拠点を形成することが必須である。

拠点の要件としては、イメージングを介した観察—計算—検証実験という一連の研究パラダイムを可能にするために、MRIを始めとするイメージングデータ取得技術をさらに高度化するための物理学者・工学者と生命科学・医学研究者の連携に加えて、そうして得られる大量のデータを解析して仮説を抽出する数理学・統計学者との共同作業を行う場を提供することが挙げられる。日本では2014年度より、マーモセットを中心とする霊長類の脳回路解明と精神神経疾患の理解と治療法開発を目指した「革新的技術による脳機能ネットワーク全容解明プロジェクト(革新脳)」が開始されているが、欧米で複数箇所に設置されているような、ヒトの脳を対象とし、物理・工学者、数理・統計学者、そして生命科学者・臨床家が共同して新しいイメージング技術開発に取り組むような「イメージングセンター」設置に関して、日本は出遅れており、その設置が急がれるところである。

【MRI】(1) 制度整備 7テスラ以上の超高磁場MRIを保有する生理学研究所と国内4研究拠点の間で、基

礎研究・機器開発から臨床画像研究に至る双方向型共同研究を推進するために、生理学研究所と各研究拠点の間で包括的連携協定を結んだ。測定方法、解析手法、応用の範囲、安全性の検証、安全運転体制などの面で各拠点共通の基盤技術を確保し、脳高次機能の研究や臨床応用への道を確認しつつある。更に国際連携拠点との双方向性研究を推進していくため、2016年10月5日に、フランスの原子力・代替エネルギー庁基礎研究部門ライフサイエンス局(CEA)に属するNeuroSpinと学術研究協力に関する覚書を交わした。CEAはフランスのエネルギー行政を担う政府機関で職員総数約15,000人、4部門からなる研究組織を持つ。基礎研究部門/ライフサイエンス局に属するNeuroSpinは超高磁場MRIを用いて脳研究を実施している研究機関で、2007年に設置、ヒト用3テスラ、7テスラ装置を用いて脳科学研究を進める一方、ヒト用11.7テスラ装置の開発で最先端を走り、技術レベルの極めて高い研究所である。生理研において中期計画に基づきヒト用7テスラ装置を導入して脳科学研究に適用するにあたり、双方の強みを活かした連携研究を進める。今後国際連携を更に推進するために、国内のイメージングデータ取得・解析拠点としての展開が望まれる。

(2) 設備整備 種間比較を目的として、ヒトと非ヒト霊長類比較検討のため、7TMRI動物実験用傾斜磁場コイル及び送信・受信コイルを要する。更にげっ歯類へ展開するために、16T超のげっ歯類専用MRIの配備が望まれる。大量のデータの生成・保持・計算に必要な計算機資源へのアクセスも、今後の重要な課題である。

【MEG】現有の脳磁計は2003年に導入された。既に10年以上が経過しており、この間の技術的進歩を考慮すれば看過できない問題である。新型の脳磁計の導入を考慮すべき時である。また、希少資源と化しつつある液体ヘリウムの液化循環装置の導入は喫緊の課題である。

5.4 人材育成等

既存の共同利用研究に加えて超高磁場MRIに関する連携研究の枠組みで、技術開発を含めた双方向性連携を推進し、超高磁場MRIを駆使するとともに、生成される大量の画像データを統計数理的に取り扱う手法を開発できる人材を養成する。また国際連携拠点として、技術トレーニング等に資する国際的な人材交流を促進することが望まれる。

6 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な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。

階層化ネットワークシステムの中で分子から高次生命機能への階層間を統合するイメージングシステムとして、電子顕微鏡を用いたイメージング手法がある。生理研では、低温位相差電子顕微鏡法、電子線トモグラフィ法、超高压電子顕微鏡法、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡法、光顕・電顕相関観察法が用いられる。低温位相差電子顕微鏡法は、天然に近い状態でのタンパク質分子複合体や細胞内高分子の構造解析を可能とする (Murata et al. BBA 2017)。そして、超高压電子顕微鏡を用いることで、細胞同士のつながりや細胞内でのオルガネラの3次元超微形態を可能にする (Murata et al. Sci. Rep. 2017)。さらに、これらを高次脳機能に発展させる方法として、連続表面ブロック走査電子顕微鏡が用いられる (Nakao et al. Mol Brain 2017)。これらの手法を有機的に活用することにより、生理研がめざす4次元脳・生体分子統合イメージング法が可能となる。

分子・神経回路から個体動物脳機能をシームレスに観察・計測するための手法として、2光子励起顕微鏡技術の高度化を展開している。特に、生体における神経

細胞やグリア細胞活動 (Miyamoto et al. Nature Com 2016)、および脳内微細構造の可視化 (Kim et al. J Clin Invest 2016) を推進しており、脳科学研究における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 (Kato et al, eNeuro 2016)。得られた各階層レベルのイメージの統合化手法については、自然科学研究機構新分野創成センター・イメージングサイエンス研究拠点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が可能になっている (Hedrick et al, Nature 2016)。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 (Murakoshi et al, Scientific reports 2015, Nakahata et al, 2016, Murakoshi et al, Neuron 2017) 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 (Kobahashi et al. Dev Sci 2016)、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、共同注意に係わる神経基盤を明らかにした (Koike et al. Neuroimage 2016)。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。一方、ヒトイメージングから動物へ至るシームレスイメージングの端緒として、7テスラMRIを用いた種間比較プロジェクトを開始している。MRIデータに高度な統計画像処理を行うことにより、ヒトとサルの大脳皮質構築の異同を明らかにするもので、種間比較にブレイクスルーをもたらさう。

7 遺伝子改変動物技術の開発

7.1 げっ歯類

生理学研究所では、実験小動物の中でも脳研究で歴史のあるラットや最も汎用性が高いマウスにおいて、外来遺伝子導入や内在遺伝子破壊を施した動物を作製・提供している。遺伝子改変動物作製サービスを提供する実験室は、山手2号館2階胚操作室（ラット用；P1A）、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）、および一般実験室（分子生物学的実験用；P1）から構成されており、倒立顕微鏡、マイクロマニピュレーター、遺伝子導入装置に代表される必要機器すべてを備えている。多くのノウハウがある遺伝子改変ラット作製技術に関してはとくに、他の追従を許さない水準を誇っている。

内在遺伝子改変ラットの作製技術を開発するに当たり、遺伝子改変動物作製室は多能性幹細胞株の樹立に挑戦し、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た。これらのES細胞株に相同遺伝子組換えを施すことで、免疫不全、腎臓欠損、メタスチンニューロン欠損といった表現形質を呈するノックアウト（KO）ラットを作製したり、ROSA 遺伝子座にヒストン H2B 遺伝子と蛍光蛋白遺伝子を挿入して細胞核が可視化できるノックイン（KI）ラットを作製したりすることに成功した。最近、切断したい標的塩基配列を含む guide RNA（crRNA: tracrRNA）と Cas9 nuclease を導入することでゲノム上の任意の配列を切断し、比較的容易にゲノム編集できる技術が開発された。この新ゲノム編集ツール「CRISPR/Cas9 システム」は第一世代においてホモ個体を得られることから、ES細胞株と相同遺伝子組換え法を用いた従来法と比べて短時間で KO/KI 動物が作製できるというメリットがある。2015(平成27)年度は CRISPR/Cas9 システムを導入することにより、FoxN1 (forkhead box N1) 遺伝子欠失により胸腺欠損、Sall1 (spalt-like transcription factor 1) 遺伝子欠失により腎臓欠損を呈するラットの作製に成功した。2017(平成29)年度は CRISPR/Cas9 システムの適用によって欠失させる標的遺伝子を Prdm14 (PR-domain-containing 14)、Pax2 (paired box 2)、Osr1 (odd-skipped related transcription factor 1) に

定め、遺伝子欠失と表現型との相互関係を検証している。このように生理学研究所 計画共同研究では、CRISPR/Cas9 システム法によって内在遺伝子を改変したマウスおよびラット個体を日常的に提供できる体制を整えている。

一方、ウイルスベクターを用いた光遺伝学と化学的遺伝学は、げっ歯類においても神経機能及び神経回路を解明するために、必須の研究手法となっているが、神経科学以外の研究領域にもその利用が拡大しつつある。生殖・内分泌系発達機構では、化学的遺伝学の一つである DREADD 法を用いて、摂食を抑制してエネルギー消費を高めると同時に、末梢組織においてインスリン感受性を増強する視床下部ニューロンを同定した (Coutinho et al., Diabetes 2017)。

7.2 霊長類

米国で 2008 年に初めて、マカクザルを用いて受精卵への遺伝子導入でハンチントン病モデルが作製 (Yang et al., Nature 2008) されて以降、中国においても自閉症モデルが作製 (Liu et al., Nature 2016) されるなど、トランスジェニック (TG) 霊長類を用いた研究が大きな流れになりつつある。一方、日本においては、より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 TG 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)。この技術は次第に広まっており、2014(平成26)年度より開始された「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」では複数種類の遺伝子改変による精神・神経疾患モデルマーモセットの作製が見込まれており、そのような動物を解析していく過程で生理学研究所の貢献が期待されている (Okano et al., Neuron, 2016)。

一方、中枢神経系に遺伝子導入を行うにはウイ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 (P2A) 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、経路選択的・可逆的に神経伝達を

遮断する技術を開発し、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)。また、イムノトキシン細胞標的法を利用した経路選択的除去 (Inoue et al., PLoS ONE 2012) も行った。それ以外にも、チャンネルロドプシンなど光遺伝学 (Inoue et al., Nat Commun, 2015)、あるいは DREADD などの化学遺伝学 (Nagai et al., Nat Commun, 2016) を利用した選択的活性化・不活性化も霊長類で急速に実用化されつつある。また、より 簡便に P1A 施設でも利用できるように、AAV ベクターの開発・利用 も進んでいる。一方、疾患モデル作出のため、ウイルスベクターを用いた全脳への遺伝子導入も、今後の発展が

期待できる。

7.3 ウイルスベクターによる遺伝子導入

霊長類、げっ歯類ともウイルスベクターによる遺伝子導入が有効である。より選択制が高いなど特徴をもった新規のウイルスベクターなどを開発し、広く国内外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、ウイルスベクター開発室を設置した。ウイルスベクターの作製・提供・技術移転などを行い、現在、国内外に数多くのベクターを提供して共同研究を進めており、多くの研究成果も出て来ている。

第 V 部

研究部門・センター等の本年度の研究活動

1 分子細胞生理研究領域

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 のリガンドの同定と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) Two pore Na⁺ チャネル TPC3 の膜電位依存性の調節機構、および 2 つの膜電位センサーの寄与の解析、(4) G タンパク質結合型 K⁺ チャネルに対する小分子の作用機構とその構造基盤の解析、(5) hERG チャネルの極めて緩徐な脱活性化の分子機構の電気生理学及び光生理学的手法による解析、(6) ATP 受容体チャネル P2X₂ の示す膜電位と ATP に依存する動的構造変化の、非天然蛍光アミノ酸を用いた光生理学的記録による解析、(6) 魚類 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、(7) 赤外分光法を用いたメラノプシンの安定性と機能の種間差異の比較解析、(8) 新規イソギンチャク毒素の膜電位依存性 K⁺ チャネルに対する作用の解析を、学際的アプローチにより進めている。

2017 年に発表した論文、
Chen IS, Tateyama M, Fukata Y, Uesugi M, Kubo Y (2017). Ivermectin activates GIRK channels in a PIP2-dependent, Gβγ-independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation. *J Physiol* 595 (17): 5895-5912.
の内容を以下に紹介する。

Ivermectin (IVM) は大村博士と Campbell 博士により開発された、世界で多く使用されている抗寄生虫剤である。彼らは寄生虫感染症の治療法確立に貢献し、2015 年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。IVM は、無脊椎動物の神経や筋細胞に存在するグルタミン酸作動性 Cl⁻ (GluCl) チャネルの膜貫通領域に結合し、チャネルを活性化する (図 1 左)。その結果起こる細胞の過分極により寄生虫が死に至る。IVM は Glycine 受容体等の Cys ループ受容体および ATP 受容体チャネル P2X の膜貫通領域にも結合して活性化することが

報告されている。本研究では、ツメガエル卵母細胞に G 蛋白質結合型内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネルを発現させて解析を行った結果、IVM の投与が GIRK チャネル (特に GIRK2) を直接活性化することが明らかとなった。さらに、IVM による GIRK チャネル電流増加作用が G タンパク質に依存しないこと、また PIP2 に依存することを示した。ラット海馬培養神経細胞を用いた電気生理実験においても、IVM の投与による GIRK チャネル電流増加が観察された。変異体を用いた解析により IVM 作用部位の同定を試みた結果、GIRK2 チャネルの第 1 膜貫通領域 (TM1) と N 末端細胞内領域をつなぐ Slide helix 上に位置する Ile82 が IVM による活性化に重要であることがわかった (図 1 右)。これらの結果から、IVM による GIRK チャネル活性化の鍵を握る領域は、細胞外に近い膜貫通領域ではなく、膜貫通領域と細胞内領域の界面であることが明らかとなった。この活性化機構は、既に報告されている Cys ループ受容体や P2X 受容体とは異なるため、IVM がイオンチャネルにおける多様な作用機構を持つことが示唆された。

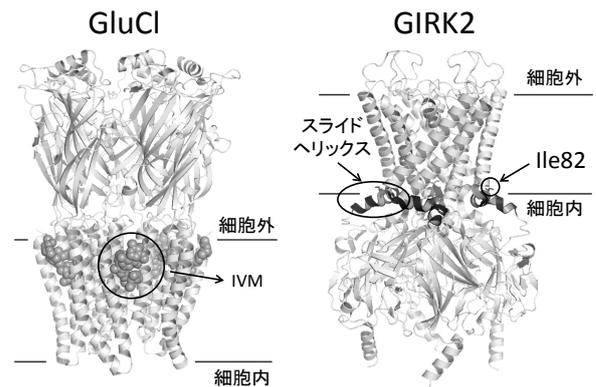


図 1 GluCl チャネルにおける IVM 結合部位 (左側) および IVM による活性化に重要である GIRK チャネルのアミノ酸残基 (右側)

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生理機能・発生・分化・形態形成

中枢神経系のオリゴデンドロサイト (OL) は、一旦ミエリンを形成した後も、外界からの刺激や感覚入力を受けて、ミエリンを再構成することが知られている。このミエリンの再構成は、運動学習や認知機能に重要な役割を果たすことが分かってきていることから、成体の OL-ニューロン間相互作用の理解は極めて重要である。

我々は、OL-神経軸索間に形成される paranodal junction に異常を呈するロックアウトマウスを用いることにより、OL-ニューロン相互作用の異常に伴い発現変動するニューロン遺伝子をマイクロアレイ法により同定した。同定した候補遺伝子の中の Aquaporin3 が、統合失調症と関連する遺伝子であることも見出した。また Aquaporin3 を生体マウスに遺伝子導入することにより、paranodal junction の異常に起因する細胞障害性ストレスが増悪されることを明らかにした。

また我々は、個々の OL-神経軸索の相互作用をマウス生体内で可視化できる技術を新たに確立し、神経活動依存的に個々のミエリン形成が変化するか解析した。その結果、個々の OL は、神経活動が低下した神経軸索に対しても同じ割合でミエリン形成するが、それらが一つの OL の周りに多数局在する微小環境下では、OL が形成するミエリンの形態に変化が認められた。これらの結果から、OL によるミエリン形成は、一本一本の神経軸索の活動の度合いに依存するわけではなく、複数の軸索によって形成される近傍の微小環境に影響されることが示唆された。

発生期の脊髄において脊髄ドメインの一つである pMN ドメインから発生初期に運動神経、その後 OL が産生される。この細胞分化には成長因子やモルフォゲンなどの分泌因子が関与している。またこれらの分泌

因子は酸性糖鎖 (ヘパラン硫酸及びケラタン硫酸) と相互作用を起こすことが知られている。この相互作用が OL の発生過程をどのように制御しているのか明らかにするために、酸性糖鎖の合成酵素を欠損したマウスを用い解析を行なった。これまでにヘパラン硫酸及びケラタン硫酸上の酸性糖鎖を欠失させることで運動神経の産生が延長し、OL の産生が異常になることを明らかにしている。これは酸性糖鎖が分泌因子の一つである Sonic hedgehog (Shh) の分布やシグナル伝達に影響することで、発生期脊髄のドメイン構造の変化や OL といった細胞分化を制御しているためと考えられる。そこで Shh の分泌源となる底板が欠損しているマウスを用いることで、Shh シグナリングの伝達が正常でない状態における OL への細胞分化について解析を行った。このマウスにおいて Shh のシグナル伝達が阻害され、その結果、野生型のマウスに比べ運動神経の産生が延長し、OL の産生が遅れることが分かった。

2. グリア細胞の機能と病態

我々は、グリア細胞の異常によって発症する人の神経疾患 (MLC 病) に着目し、神経発生・発達におけるグリア細胞の関わりを解析している。昨年度までに MLC 病の原因遺伝子である Mlc1 をグリア細胞の一種であるアストロサイトに過剰発現させたマウスにおいて、MLC 病に酷似した白質空胞化病変を呈する事、並びに小脳発生に異常が生じる事を明らかにし、グリア細胞の恒常性が神経発生・発達到重要である事を示してきた。本年度は、Mlc1 過剰発現マウスの小脳発生異常に焦点を当て、Mlc1 過剰発現によって生じるグリア細胞異常と小脳発生異常について、形態学的、電気生理学的解析を行った。Mlc1 過剰発現マウスでは、小脳のバグマングリア (以下、BG) と呼ばれる形態的に特殊化したアストロサイト亜細胞に Mlc1 の過剰発現が強く誘導されており、Mlc1 の発現量に依存して BG の小脳内分布に異常が認められた。これまでに、BG の細胞突起はニューロンのシナプスをほぼ完全に包み、小脳神経細胞の情報伝達効率を制御することが知られていた。分布異常を示す BG では、ニューロンを包む細胞突起の伸展が乏しく、周囲ニューロンとの正常な接触が損なわれており、小脳の情報伝達効率に影響を及ぼすことが示唆された。電気生理学的解析から、Mlc1

過剰発現による BG 細胞分化異常によって小脳発達の過程で生じる神経活動依存的な小脳回路ネットワークの洗練化が損なわれる事を見出した。以上の結果から、BG の発生・分化 (形態学的特殊化) が小脳の適切な情報伝達にとって重要で、小脳発達時の神経ネットワーク洗練化と密接に関連することを明らかにした。

オリゴデンドロサイト異常により生じる脱髄性疾患もグリア病として取り上げている。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。再髄鞘化が起こっているシャドープラークにおいて蛋白質分解酵素阻害因子シスタチン F はミクログリアに発現しているが、脱髄巣中心部分にシスタチン F の発現は見られない。慢性脱髄巣ではどのような機序でシスタチン F の発現が低下するのか不明である。我々はシスタチン F がミクログリアにおいて転写後修飾により発現量が調節されていることを示した。またシスタチン F 発現量の減少時に、メッセンジャー RNA 安定化蛋白質の一つ HuR の発現が低下すること、一方、メッセンジャー RNA 不安定因子の一つ miR29a の発現は増加することを明らかにした。さらに、HuR の発現はヒト多発性硬化症脱髄巣において低下していることも明らかにした。

3. 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、細胞間相互作用や情報伝達に深く関わる。昨年度から引き続き今年度は、糖鎖を硫酸化する硫酸転移酵素 GlcNAc6ST-1 に着目した。今年度は電子顕微鏡を用いて GlcNAc6ST-1 ノックアウトマウスの末梢神経系髄鞘では髄鞘形成異常と軸索変性を観察した。故に、GlcNAc6ST-1 は N 結合型糖鎖の硫酸化を介して末梢神経系の髄鞘形成を制御することを示した。

我々が見つけた脳内新規シアル酸化糖鎖構造 6-sialyl-LewisC の役割を解明するために、この糖鎖と結合する分子の探索を行い、in vitro 結合実験からミクログリア特異的に発現する Siglec-h がこの糖鎖と結合することを見出した。この糖鎖は神経細胞のシナプスに集積することから、ミクログリアによるシナプスの認識にこの結合が関与するか調べている。

当部門は、これまでの研究において、3 次元 HPLC システムを利用した微量試料からの糖鎖解析方法を確立した。今年度は、この技術を通して、麴発酵飲料 (甘酒) の水溶性成分および不溶性成分にどのような糖鎖が含まれているのかを分析した。その結果、難消化性

米から生成された甘酒中において、ヒト由来のアミラーゼ酵素に対して活性を持たないオリゴ糖が含まれていることを見出した。

4. 慢性進行性の脱髄における軸索の変化

髄鞘は脊椎動物の神経系において軸索を被覆する多重の細胞膜からなり、速い跳躍伝導を可能にするだけでなく、軸索の長期的な生存にも重要な役割を果たしている。髄鞘疾患における軸索の変性と喪失には、軸索のエネルギー代謝の破綻が深く関わると考えられてきたため、我々は軸索の主なエネルギー産生であるミトコンドリアの分布や動態が、髄鞘の形成と喪失によって変化し、軸索の機能と生存に影響を及ぼす可能性について検討を進めてきた。髄鞘の喪失 (脱髄) は軸索終末部のシナプスの構造と機能にも影響を及ぼす可能性が指摘されていることから、脱髄によるシナプスとそのミトコンドリアの変化について、小脳灰白質に焦点を絞り解析を行った。小脳プルキンエ細胞に対する登上線維シナプス終末のマーカーである vGluT2 の免疫染色から、登上線維シナプス終末の減少が示唆された。また、微細な構造を 3 次元的に解析できる、ミクロトーム組み込み式走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いて、シナプス内のオルガネラを詳細に検討したところ、シナプス伝達に重要な役割を果たすミトコンドリアの体積がシナプス内で増加することがわかった。また、登上線維-プルキンエ細胞シナプスの維持に関わる分子である C1ql1 の発現を免疫組織化学的に比較したところ、慢性脱髄モデルにおける登上線維シナプスにおいて、その発現の低下がみられた。現在、こうした変化のメカニズムや、その機能的役割について検討を進めている。

また小胞体はミトコンドリアと相互作用し、脂質合成などを介してミトコンドリア機能維持に重要な役割を果たしている。こうした相互作用やミトコンドリアの恒常性維持の破綻は、ミトコンドリアの機能異常を介して、軸索の正常な機能や生存を障害する可能性が高い。したがって、そこで軸索におけるミトコンドリアと小胞体の相互作用を担う、Mitochondria associated membrane(MAM) の変化を SBF-SEM を用いて解析した。その結果、脱髄に伴って、MAM が大きく増加することが分かった。詳しい形態学的解析から、MAM はミトコンドリア単位面積あたりの数は変化していなかったが、個々の MAM のサイズが大きくなることによって、MAM の総量が変化することがわかった。ま

た MAM の形成に関わると思われる Mfn2 の発現を免疫組織化学的に比較したところ、脱髄に伴って Mfn2 の発現が増加することがわかった。現在、Mfn2 の発現量変化の軸索に対する影響とその役割について解析を進めている。

5. ミクログリアのミトコンドリアの機能と形態

ミクログリアの活性化は脱髄疾患を初めとする中枢神経系の様々な病態に関わっている。これまでの研究からミトコンドリアの生合成や代謝が末梢のマクロファージや単球の振る舞いに影響することが知られていたが、脳内のミクログリアにおけるミトコンドリアの変化については良くわかっていなかった。そこで SBF-SEM を用いて、脱髄モデルのミクログリアにおけるミトコンドリアの変化を解析した。その結果、髄鞘蛋白 PLP の過剰発現による慢性脱髄モデルでは、ミクログリアの活性化に伴って、ミトコンドリアの短縮が認められた。実際、マウスの脳より単離された培養ミクログリアを lipopolysaccharide で活性化させると、ミトコンドリアの短縮とともに活性化酸素種 (ROS) の増加が認められた。またミトコンドリア分裂を担う Drp1 を抑制することで、この断片化は抑制され、同時に ROS の発生も抑制された。こうしたミクログリアの表現型の変化が生体内でおよぼす影響について調べるため、Tet-Off システムを用いて、生体内でマクロ

ファージ系の細胞で Drp1 の活性を特異的に抑制できるマウスモデルを作製している。

6. 有髄軸索におけるミトコンドリアの動態と機能

ミトコンドリアの大部分は髄鞘間部に静止して存在するが、それらが長い時間の間にどのように振る舞い、またその機能が維持されているのかということは分かっていなかった。そこで、ラットの脊髄神経節を用いた神経細胞とシュワン細胞による有髄軸索の培養系で、軸索のミトコンドリアに局在する蛍光蛋白を用いて長時間、ライブイメージングを行った。その結果、これらの軸索ミトコンドリアの多くは数時間以上の長期にわたって軸索の特定部位に安定して静止することがわかった。また色変換可能な蛍光蛋白を用いることで、これらの静止したミトコンドリアが輸送されているミトコンドリアとの分裂・融合を介して常にターンオーバーを繰り返していることがわかった。こうしたターンオーバーはミトコンドリア輸送に依存的であり、輸送を亢進させる処理によってターンオーバーも促進されることがわかった。また加齢に伴って、ミトコンドリアの輸送の減少と、ターンオーバーの障害が起こることがわかってきた。静止したミトコンドリアは有髄軸索の傍絞輪部に多く存在していたことから、軸索輸送の障害は、傍絞輪部におけるミトコンドリア機能の障害につながる可能性が示唆された。

1.3 生体膜研究部門

生体膜研究部門では、脳高次機能の基本単位であるシナプス伝達の制御機構を解明し、その機能破綻がどのようにして‘てんかん’や認知症等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにすることを目指している。具体的には、私共が同定した（１）パルミトイル化脂質修飾制御酵素と（２）てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 を起点として、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の解明を目指している。

脱パルミトイル化酵素 ABHD17 の性状解析

脳の機能単位であるシナプスは、神経伝達物質が放出されるシナプス前部と、その受容体が配置されているシナプス後部からなる。シナプス前部の細胞膜には、シナプス小胞が融合するアクティブゾーンが存在し、シナプス後部膜には、神経伝達物質受容体や足場蛋白質が濃縮するシナプス後肥厚部（postsynaptic density, PSD）が存在する。PSD には上述のような様々な機能タンパク質が集積するが、それらの多くはパルミトイル化脂質修飾を受けることにより、局在や機能が動的に制御される。例えば、PSD の中心的な足場タンパク質 PSD-95 はパルミトイル化修飾依存的に PSD に局在し、AMPA 受容体等を裏打ちし、シナプス伝達を制御する。

最近、私共は PSD が PSD-95 を核とするナノメートルサイズのナノドメインの集合体として構成されていることを見出した。また、このナノドメインの構築には PSD-95 の持続的なパルミトイル化・脱パルミトイル化のサイクル（パルミトイル化サイクル）が必須であり、パルミトイル化酵素 ZDHHC2 がその一翼を担うことを明らかにした。さらに昨年度、私共は PSD-95 脱パルミトイル化酵素として α/β -hydrolase domain-containing protein (ABHD) 17A、17B、17C を同定した。しかし、ABHD17 酵素の基質特異性、活性制御機構、細胞内局在、生理機能については未だ十分に明らか

にされていない。今年度は、オランダ・ユトレヒト大学の Hoogenraad 博士との共同研究を通じて、ABHD17 の新規基質として微小管結合タンパク質 MAP6 同定した。ここでは「微小管結合タンパク質 MAP6 のパルミトイル化サイクルに関する研究」を紹介する。

MAP6 は、微小管を安定化させることにより軸索-樹状突起の極性形成に重要な役割を担う。しかし、MAP6 がどのようにして、極性化した神経細胞の特殊な領域に配置されるのかについては十分に理解されていなかった。これまでに私共は、フランス INSERM 研究機構の Andrieux 博士らと共に、MAP6 の N 末領域がパルミトイル化修飾を受けること、MAP6 のパルミトイル化がゴルジ体や輸送小胞への局在化に必要であること、そして ZDHHC2, 3, 7, 15, 21 が MAP6 のパルミトイル化レベルを促進する活性を有することを報告してきた。今回、共同研究者の Hoogenraad 博士らは、MAP6 が神経細胞の成熟に伴い、微小管とオルガネラ膜との間を双方向に移動することを見出した。私共は、この双方向性の移動が、MAP6 のパルミトイル化サイクルにより制御されており、その脱パルミトイル化反応は ABHD17 を介していることを明らかにした。つまり、MAP6 はパルミトイル化修飾により輸送小胞膜に局在するが、ABHD17 により脱パルミトイル化をうけると小胞膜から離脱し、微小管に結合することを見出した。そして MAP6 は微小管を安定化し、軸索形成や神経細胞の極性を促進することを見出した (Tortosa E et al, Neuron 2017)。一方、これらの効果は酵素活性を欠損させた ABHD17 変異体では認められなかった。このように、パルミトイル化サイクルはシナプス機能のみならず、軸索形成や神経細胞の成熟・極性化にも重要な役割を担うことを明らかにした。

今年度は、さらに ABHD17 のさらなる基質タンパク質の探索、活性制御機構、脳内発現パターンの解明を目的として、タグ付き ABHD17 のノックインマウスを樹立し、その解析を進めた。

2 生体機能調節研究領域

2.1 細胞構造研究部門

細胞構造研究部門では、上皮のバリア機能と傍細胞輸送の制御を司る細胞間結合の分子基盤と調節機構を明らかにすることを目的として、自ら同定した細胞間結合構成分子の機能解析を中心とする研究を進めている。具体的な研究課題は、1) 培養上皮細胞におけるタイトジャンクションの再構成と機能の解析、2) 上皮バリア機能におけるトリセルラータイトジャンクションの膜タンパク質アンギュリンファミリーの機能の解析、3) タイトジャンクションの膜裏打ちタンパク質による上皮細胞形態と細胞骨格の調節機構の解析、4) ショウジョウバエをモデルとした腸管バリア機能を担うセプテートジャンクションの分子基盤の解明、5) 環境変化に対する上皮細胞の生理学的・細胞生物学的応答の解析である。本年度の進展があった研究を紹介する。

1. 培養上皮細胞におけるタイトジャンクションの再構成と機能の解析

上皮輸送は、様々な輸送体を含む細胞膜と細胞質を介する経細胞輸送と細胞間結合タイトジャンクションを介する傍細胞輸送に分けられる。受動輸送である傍細胞輸送は上皮のタイプによってその特性が異なり、経細胞輸送と共役して各器官における上皮輸送に寄与している。この傍細胞輸送の特性の多様性は、タイトジャンクションの中核構造を形成している膜タンパク質クロードインファミリーのサブタイプに機能的な個性があり、かつ上皮によって発現するサブタイプの組み合わせが異なることによって生ずることが知られている。しかし、各上皮におけるクロードインサブタイプの複雑な組合せの必然性については不明な点が多い。この問題を明らかにするには、各サブタイプ単独で形成されるタイトジャンクション、さらには特定のサブタイプの組合せからなるタイトジャンクションを培養上皮細胞で再構成してその特性を比較して解析することが有効であり、そのためには、クロードインを発現せずタイトジャンクションを持たないが、クロードインを導入すればそのクロードインでタイトジャンクションが形成されるような培養上皮細胞株が必要となる。そこで本研究では、既存の培養上皮細胞からゲノム編

集によって内在性クロードインサブタイプ遺伝子を不活化することにより、そのような細胞株の作製を試みた。イヌ腎臓に由来する典型的な培養上皮細胞であるMDCKII細胞にTALENを用いて、発現する11以上のクロードイン遺伝子のうち5つをタンデムに欠失させた。その結果、上皮バリア機能が著しく低下し、凍結断断レプリカ電子顕微鏡法でタイトジャンクションを全く持たない細胞クローンを樹立することに成功した。この細胞に各クロードインサブタイプを単独で発現させてタイトジャンクションが再構成されることを確認し、現在その傍細胞輸送特性の解析を進めている。

2. 上皮バリア機能におけるトリセルラータイトジャンクションの膜タンパク質アンギュリンファミリーの機能の解析

上皮がバリア機能を果たすためには上皮細胞同士の隙間における物質の漏れを防ぐ必要がある。上皮細胞同士の細胞間隙には、2つの細胞の接着部位以外に、3つの上皮細胞の角が接する3細胞結合部位があり、この部分にはトリセルラータイトジャンクション(tTJ)とよばれるタイトジャンクションの特殊な形態が存在する。今回、tTJを構成する膜タンパク質であるアンギュリン1の機能を明らかにするため、MDCKII細胞、およびMDCKII細胞からチャンネル型クロードインであるクロードイン2遺伝子をゲノム編集により不活化させて電解質に対するバリア機能を増強させた細胞を用い、これら細胞からアンギュリン1を欠失させた細胞を樹立して、その性質を調べた。その結果、アンギュリンの欠失が内在性クロードインのタイトジャンクションへの局在化を増強させること、アンギュリン欠失細胞においては、細胞シートの電気抵抗値と水溶性とレーザー分子の透過が亢進し、バリア機能が低下することを確認した。さらに、アンギュリン1のC末端に存在するPDZドメイン結合モチーフが正常なtTJの形態の維持に必要であることを見出し、アンギュリンと裏打ちタンパク質が相互作用することが初めて示唆された。

2.2 細胞生理研究部門

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

カルシウム活性化クロライドチャンネル阻害剤の発見

カルシウム透過性の高い TRP チャンネルとカルシウム活性化クロライドチャンネル アノクタミン 1 (ANO1) の機能関連を報告してきた。ANO1 阻害剤をスクリーニングする過程で、TRPM8 活性化薬メントールが ANO1 活性を強く抑制することを見出した。メントールに構造が類似した化合物をスクリーニングし、4-isopropylcyclohexanol (4-iPr-CyH-OH) が強く ANO1 活性を阻害することが分かった。4-iPr-CyH-OH は、ANO1 に加えて、カプサイシン受容体 TRPV1、ワサビ受容体 TRPA1、メントール受容体 TRPM8、TRPV4 の活性も阻害した。4-iPr-CyH-OH は、マウス後根神経節細胞におけるカプサイシンによる活動電位発生を完全に阻害した。また、マウス後肢足底にカプサイシンと同時投与することによってカプサイシンによる痛み関連行動を有意に抑制した。4-iPr-CyH-OH は、鎮痛薬開発のシーズ化合物になるものと考えられた (Sci Rep 2017)。

リソフォスファチジン酸による痒み発生の分子メカニズム

ヒトでは胆汁鬱滞において痒みが起こることが多い。胆汁鬱滞時に血中で増加するリソフォスファチジン酸 (lysophosphatidic acid, LPA) と痒み発生の関連が推測されている。マウスの頬に LPA を注射して行う行動解析によって、LPA が痛みではなく痒み関連行動を引き起こすことが分かった。マウス単離後根神経節細胞を用いた細胞内カルシウム濃度測定で、LPA による細胞内カルシウム濃度は細胞外カルシウム依存的事であることが分かり、細胞外からの流入によって起こり、TRPA1, TRPV1 がある部分関わるということが明らかとなった。また同時に、代謝型 LPA5 受容体も関与することが判明した。種々の薬理的解析により、LPA5 受容体活性化の下流で LPA が再合成されて細胞内から TRPA1 を活性化するであろうことが分かった。それと合致して、全細胞記録法では LPA の細胞外からの投与で TRPA1 は活性化せず、inside/out 単一チャネ

ル記録法で細胞内側からの LPA 投与で TRPA1 が活性化された。点変異体解析によって、LPA が作用する塩基性アミノ酸を同定した。細胞内での LPA 合成に関わる酵素 PLD の阻害剤によって LPA による痒み行動が有意に抑制された。PLD 阻害薬、LPA5 阻害薬、TRPA1 阻害薬は鎮痒薬として機能するものと考えられた (J Physiol 2017)。

グリーンアノールトカゲ TRPA1 の熱による活性化への細胞外カルシウムの必要性

グリーンアノールトカゲ TRPA1 (gaTRPA1) は、細胞外カルシウムが存在しない時には熱によって活性化されないが、化学物質によっては活性化される。熱による活性化温度閾値は細胞外カルシウム濃度の影響を受けない。ニワトリ TRPA1 (chTRPA1)、ヘビ TRPA1 (rsTRPA1) は、細胞外にカルシウムが存在しない時でも小さいながら熱活性化電流が観察された。gaTRPA1, chTRPA1, rsTRPA1 のアミノ酸比較によってイオンチャンネルポア近傍の酸性アミノ酸が関与することが分かった。さらに、3つの種の TRPA1 のさらなるアミノ酸比較によってもう2つの細胞外ドメインの酸性アミノ酸が同定された。gaTRPA1 で3つのアミノ酸、chTRPA1 と rsTRPA1 の2つの酸性アミノ酸を中性化することによって、いずれも細胞外にカルシウムが存在しない時でも、細胞外にカルシウムが存在する時に野生型 TRPA1 で観察されるのと同じ程度の大きさの熱活性化電流が観察された。gaTRPA1 の細胞外ドメインの3つの酸性アミノ酸が細胞外カルシウムによって中性化されることが熱による活性化に必要であることが明らかになった (J Physiol 2017)。

イトマキヒトデ幼生 TRPA1 の温度感受性

鳥類までの TRPA1 は、熱活性化チャンネルとして機能する。イトマキヒトデ幼生は 20 度から 25 度の温度差の中で 25 度の温かい温度域へ集まった。イトマキヒトデ幼生の TRPA1 (PpTRPA1) を遺伝子クローニングして機能解析を行うと、PpTRPA1 は AITC, cinnamaldehyde といった侵害性化学物質のみならず温かい温度でも活性化することが分かり、活性化温度閾値は約 34 度であった。PpTRPA1 をノックダウンすると、イトマキヒトデ幼生の温かい温度への嗜好性

はなくなった。PpTRPA1 は他の種の TRPA1 と同じように化学物質および熱によって活性化することが明らかになった。しかし、他の動物種と異なり、侵害刺激感知にだけ関与しているのではないものと考えられた (Sci Rep 2017)。

マウス唾液分泌・涙分泌への TRPV4/ANO1 複合体の関与

これまで、TRPV4/ANO1 複合体がマウス脳脈絡叢上皮細胞で脳脊髄液の分泌に関与することを報告してきた。TRPV4/ANO1 複合体が広く水分泌を伴う外分泌に関わっていると推定してマウスの唾液腺および涙腺での TRPV4, ANO1 の遺伝子および蛋白質レベルでの発現を確認した。マウス唾液腺腺房細胞では、ムスカリン受容体刺激に加えて TRPV4 刺激剤 GSK1016790A で細胞内カルシウム濃度上昇が観察され、その後、細胞容積が減少（収縮）した。そこで、TRPV4/ANO1 複合体の唾液分泌・涙分泌への関与を

検討した。ムスカリン受容体刺激によるマウス唾液腺からの唾液分泌は、TRPV4 阻害薬や TRPV4 欠損唾液腺で有意に少なかった。乾燥エサを食べさせたときの水ボトルへのアクセスも TRPV4 欠損マウスで有意に多く、TRPV4 欠損マウスは口渇の表現型を示した。ムスカリン受容体刺激による涙分泌も TRPV4 欠損マウスで有意に少なかった。また、野生型マウスの唾液腺で観察された 32 度から 37 度への温度上昇に伴う唾液分泌増加は、TRPV4 欠損マウスでは見られなかった。マウスは唾液を体毛に付けることによって体温を下げているので、体温上昇時には唾液分泌を促進させなければならず、理にかなったメカニズムと言える。唾液分泌は、副交感神経による制御に加えて、局所での温度感知によって起こる TRPV4/ANO1 複合体活性化を介した制御があるものと考えられる (FASEB J 2017)。

2.3 心循環シグナル研究部門

全身の血液循環恒常性は、心筋・平滑筋・骨格筋などの筋肉細胞によって支えられている。当部門では、筋肉の柔軟性や老化を制御する分子機構を解明し、健康長寿につながる創薬戦略の構築を目指した研究を行っている。今年度は、薬物誘発性筋萎縮における TRPC3 チャンネルタンパク質の新たな役割を見出した。また、心血管病リスクの規定因子となるミトコンドリアの品質管理がに注目し、ミトコンドリア分裂を促進する Drp1 タンパク質の活性調節に活性イオウが重要な役割を果たすことを明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

1. 高血糖時の心筋 TRPC6 タンパク発現増加の生理的意義の解明

TRPC タンパク質は受容体作動性チャンネルの分子実体であり、様々な疾患・病態において TRPC タンパク質の発現増加が報告されている。特に心血管系では、心肥大に相関して脂質活性化型の TRPC チャンネルタンパク質 (TRPC3 と TRPC6) が発現増加する。我々は最近、TRPC3 の発現増加がチャンネル活性非依存的に NADPH oxidase 2 (Nox2) のプロテアソーム分解を抑制することで活性酸素生成を増強し、結果的に心臓の線維化 (硬化) や心筋萎縮を引き起こすことを明らかにした。一方、TRPC6 は高血糖負荷により心筋で発現増加するものの、TRPC3-Nox2 複合体形成を負に制御することで Nox2 発現量の増加を抑制し、高血糖時の心不全リスク軽減に働くことが示唆された。

2. ドキソルピシン心筋症における TRPC3-Nox2 複合体の役割

ドキソルピシン (DOX) は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍薬である一方で、重篤な心毒性 (心筋萎縮) を誘発する。昨年、DOX 誘発性の心不全が TRPC3-Nox2 機能連関により仲介されることを報告した。今年度は DOX 心臓における TRPC3・Nox2 タンパク複合体数増加が適度な運動によって抑制されることを見出した。自発運動させたマウスの心臓は非運動マウス心臓と比べて高い柔軟性を持ち、容量負荷に伴う血液駆出力の

上昇も亢進していた。TRPC3 欠損マウスの心臓は、自発運動マウスの心臓と同様に、高い柔軟性と伸展性を持つことを明らかにした。以上の結果は、TRPC3-Nox2 の機能連関が、筋原性に心臓の柔軟性を負に制御する役割を担うことを強く示唆している。

3. シルニジピンによるミトコンドリア分裂制御と難治性疾患への適応拡大

分裂と融合を繰り返すミトコンドリアの動的形態変化はその品質管理に重要である。既承認薬ライブラリーから低酸素依存性ミトコンドリア分裂を抑制する化合物を探索し、ジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬の一つであるシルニジピンを同定した。心筋梗塞処置マウスの梗塞周辺領域において、ミトコンドリアの過剰分裂が起こっており、このミトコンドリア過剰分裂が心筋老化および心機能低下の引き金となること、シルニジピンはミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 とアクチン結合タンパク質 filamin との相互作用を抑制することで、この心臓リモデリングを顕著に抑制することを明らかにした。シルニジピンは、高血糖負荷によるミトコンドリア分裂も抑制し、糖尿病モデルマウスの血糖値上昇を改善させることも見出した。

4. 活性イオウによるミトコンドリア品質管理の分子制御機構

Drp1 の活性は GTP と GDP の交換反応によって制御されている。Drp1 の C 末端に存在する Cys624 の SH 基がポリイオウ化されることで高い求核性を獲得すること、細胞内の親電子物質によりイオウが引き抜かれる (求核置換反応) ことで Drp1 の GTP 結合活性が増加することを初めて見出した。本研究結果は、これまで GEF と GAP でのみ制御されると信じられてきた G タンパク質サイクルが、タンパク質 CysSH 基のイオウ量で制御されるという全く新しい概念を提唱する知見である。

2.4 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. DEARDD 法を用いた視床下部腹内側核 SF1/Ad4BP ニューロンによる摂食、代謝調節機構の解析

骨格筋など末梢組織での糖の利用は、膵臓から分泌されるホルモン・インスリンによって促進される。しかし、脳、特に視床下部が、単独或いはインスリンと協同して、末梢組織の糖の利用を促進することが、近年の研究により、明らかとなってきた。しかし、どの神経細胞が末梢組織の糖利用を促進するかは不明であった。

我々は、これまで、脂肪細胞産生ホルモンであるレプチンが視床下部腹内側核に作用を及ぼし、その結果、骨格筋、心臓、褐色脂肪組織において糖の利用が促進することを報告してきた。しかし、視床下部腹内側核のどのニューロンが糖利用を促進するかは不明であった。本実験では、視床下部腹内側核ニューロンの中で、SF1/Ad4BP ニューロン（以下、SF1 ニューロン）に着目し研究を行った。

DREADD 法 (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug) によってマウスの SF1 ニューロンを選択的に活性化すると、摂食量が低下して、熱産生が高まると共に、全身の糖利用が亢進した。そこで、どの組織に糖の取込が高まるか否かを調べたところ、レプチンの作用と同様に、エネルギー消費器官である骨格筋、心臓、褐色脂肪組織において選択的に糖の取込が高まることが分かった。白色脂肪組織では、糖の取込は全く変化しなかった。また、インスリンを投与すると、SF1 ニューロンを活性化したマウスは、糖の取込が骨格筋、心臓、褐色脂肪細胞においてより増加し、結果として、全身で見ても糖利用が顕著に亢進した。さらに、SF1 ニューロンを活性化すると、骨格筋においてインスリン受容体と Akt が共に活性化することを見出した。この実験結果から、SF1 ニューロンを活性化すると、骨格筋などの組織においてインスリン作用が増強し、その結果、糖利用が亢進することが明らかとなった。(Coutinho EA, et al. Diabetes, 2017)

2. レプチンによる骨格筋での糖取込促進作用には交

感神経が必須である

レプチンは、主に視床下部の神経細胞（ニューロン）に作用を及ぼして、食欲を抑えるとともに、末梢組織において脂肪酸酸化や糖の利用を高めることで、熱産生を促進する。また、骨格筋などの末梢組織においてインスリンの作用を高め、糖の取込みを促進して血糖値の上昇を防ぐ。レプチンによる抗糖尿病作用がヒトにおいても重要であることは、脂肪細胞が消失する「脂肪萎縮症」において血中レプチン濃度が低下してインスリンの働きが低下し、その結果、重症の糖尿病を発症することからも明らかである。脂肪萎縮症では、膵臓からインスリンはたくさん分泌されるが、骨格筋などにおいてインスリン作用が低下するため、インスリンによる治療もほとんど効果がない。ところがレプチンを投与すると、この病気の糖尿病が著しく改善することが明らかとなり、現在では、この疾患の治療薬として世界中で利用されようになった。

我々は、これまで、レプチンが視床下部腹内側核の神経細胞に直接働き、骨格筋（特に赤筋）、心臓、そして熱産生組織として知られる褐色脂肪組織においてインスリンの働きを高め、糖の利用を促進すること、加えて骨格筋では AMP-kinase (AMPK) を活性化することによって脂肪酸酸化を促進することを報告してきた。しかし、レプチンが視床下部腹内側核に作用した後、どのようにして上記の組織において糖の取込みを促進するかは、不明であった。

今回、我々は、骨格筋（赤筋）など末梢組織におけるレプチンによる糖取込促進作用及びインスリンシグナル活性化作用が、 β アドレナリン受容体欠損マウスにおいて消失すること、骨格筋の主要な β 受容体である $\beta 2$ 受容体を一部の骨格筋に選択的に回復させると、その骨格筋においてのみ、レプチンによるインスリンシグナル分子の活性化、糖の取込みが回復することを明らかにした。レプチンを視床下部腹内側核に作用をさせると、赤筋において交感神経活動が亢進することも見出した。交感神経は、血圧や心拍数を調節することが知られているが、本研究は、これらの作用に加えて、骨格筋のインスリン作用を増強し、糖の取込みを増加させることが明らかとなった。(Shiuchi T et al. Sic Rep, 2017)

3 基盤神経科学研究領域

3.1 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に、より複雑な系である神経回路の生理的役割を統合的に理解することを目指して研究を進めている。本年度は、エタノールによるグルタミン酸輸送体機能亢進のメカニズム、カルモジュリンキナーゼ II 活性による学習・記憶の制御、前帯状回における感覚情報と内蔵機能の制御について、それぞれ検討を行った。

1. エタノールのグルタミン酸輸送体機能亢進作用：メカニズムの検討

興奮性アミノ酸輸送体 (excitatory amino acid transporter, EAAT) は、シナプスに放出された神経伝達物質グルタミン酸 (Glu) の回収を担い、神経伝達を終結させるとともに、過剰 Glu の興奮毒性から神経細胞を保護する役割を持つ。これまでに、小脳プルキンエ細胞特異的に発現する輸送体サブタイプ EAAT4 は、エタノール (EtOH; 25~50 mM: 酩酊~泥酔時の血中濃度に相当) によりその機能が亢進し、登上線維伝達物質 Glu のシナプス外拡散を強く阻害することを報告した。

Caged-Glu (RuBi-Glu) の光遊離に伴い惹起される電流 (photo-uncaging evoked transporter current, PTC) から、その細胞の EAAT 機能を評価することができる。この評価系を用いて、EtOH がプルキンエ細胞の Glu 回収能 (PTC) におよぼす影響を観察した。EtOH (50 mM) は、PTC の減衰時間 (τ_{decay}) を可逆的に増大させた。PTC に二重指数関数を適用して、減衰相を急速成分 (τ_{fast}) と緩徐成分 (τ_{slow}) に分けて検討し、減衰時間の増大は τ_{slow} 構成比率 ($\%_{\text{slow}}$) の上昇により引き起こされたことを見出した。この結果は、EtOH により EAAT4 の Glu 輸送行程 (ターンオーバー) が亢進していることを示唆している。

EtOH には、小脳の GABA 作動性シナプス伝達を促進させる作用がある。こうした作用に加えて EtOH は、EAAT4 が担うシナプス伝達調節作用や神経保護作用にも影響をおよぼすと推定される。脳機能は、興奮性/抑制性シナプス伝達のバランスに強く依存している。EtOH による EAAT4 亢進作用は、このバランスをさらに乱すことになり、飲酒に伴う小脳機能失調をいっそう悪化させる要因になると考えられる。

2. 学習・記憶の分子メカニズム —カルモジュリンキナーゼ II 活性による制御—

Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) は、脳に多く存在する蛋白質リン酸化酵素で、学習・記憶の分子メカニズムに関わることが知られている。その4つある遺伝子のうち、中枢神経系に特に豊富で、かつ、神経細胞に特異的に発現する α アイソフォーム (CaMKII α) が、これら機能の発現に中心的役割を果たすと考えられている。実際、我々が作製したキナーゼ活性をなくした CaMKII α のノックインマウス (CaMKII α -KI) では、水迷路学習や恐怖条件付け学習で示されるように、海馬依存性の記憶が強く障害されていた。しかしながら、CaMKII α の活性量と学習・記憶機能が直線的な関係にあるのか、あるいは、CaMKII α 活性がある閾値以上あれば学習・記憶が成立するのかについては、全くわかっていない。そこで我々は、CaMKII α 活性が野生型マウスの半分となったヘテロ変異型の CaMKII α -KI マウスを用いて、水迷路解析を行った。その結果、週齢の進んだヘテロ変異型マウスでは、海馬依存性の空間認識記憶が、ホモ変異型マウスと同じく障害されていた。一方、若年のヘテロ変異型マウスではこのような障害は全く見られなかった。これとは対照的に、ホモ変異型マウスでは若年であっても水迷路学習に顕著な障害が認められた。これらの結果は、加齢と CaMKII 活性、海馬依存性記憶との間に一定の関係があることを示唆するものであり、現在、様々な週齢のマウスを用いてさらに詳しい解析を進めている。

3. 前帯状回における感覚情報の調節機構と内臓機能の制御機構

大脳辺縁系の前帯状回は痛みなどの情動的側面に関与することが知られているが、その神経活動の調節機構の詳細は不明な事が多い。そこで、前年度に引き続き前帯状回ニューロンの不快な感覚に対する応答特性や覚醒との関連、脳幹青斑核から投射するノルアドレナリンニューロンによる制御機構の解明に関する研究を進捗させた。また一方で、自律神経系による制御機構の解明も進め、排尿の中樞機構の研究を進展させた。

特に、排尿は尿道括約筋の弛緩と膀胱平滑筋の収縮が精巧に制御される。下部尿路からの尿道収縮時における感覚情報が脊髄後角表層に伝えられ、排尿に重要な役割を果たすことを見いだした。この感覚情報は病態

では感知できず、糖尿病の末梢神経障害に伴う排尿の異常や、下部尿路からの痛みの伝達に寄与することが明らかとなった。

3.2 大脳神経回路論研究部門

前頭皮質は最適な行動の選択や、それを適切なタイミングで開始・終了するのに関与する。この作業のために前頭皮質は、他の新皮質と比べて、多様な脳部位と結合している。特に、他の皮質領野、基底核、小脳と作る相互投射や結合ループが重要な役割を考えると考えられている。本研究室では、これらの再帰的システム結合と興奮性・抑制性細胞が皮質局所で作る多様な再帰的結合との関係を調べている。これによって前頭皮質局所結合と大脳システム投射を統合的に理解することができ、大脳皮質の構成原理の一部でも明らかになることを期待している。

本年度は、これまでに明らかにした第5層錐体細胞の投射サブタイプ構成と、サブタイプ特異的な発生様式、形態的・生理的特徴、シナプ結合様式、発火パターンなどの知見を包括的にまとめた。その上で、5層のサブレイヤーである5a層、5b層に固有の神経回路を提示し、5層回路の最も基本的と考えられる結合モチーフを提案した。この5層興奮性回路の知見に基づいて抑制性回路の解析を、多様な前頭皮質出力を制御するという観点に立って進めた。

(1) GABA 細胞サブタイプによる皮質出力抑制様式

興奮性の錐体細胞ばかりでなく、前頭皮質には多様な抑制性のGABA作動性細胞があり、錐体細胞サブタイプ固有な抑制性系の存在が考えられるが、これまでに知られていない。本研究では、5層錐体細胞サブタイプと、パルブアルブミン陽性のFS細胞とソマトスタチン陽性のLTSマルティノッティ細胞とのシナプ結合を解析したところ、FS細胞とLTS細胞では、シナプ結合の錐体細胞サブタイプ依存性が全く異なることが分かった。

FS細胞は、錐体細胞サブタイプのCCS細胞(対側線条体投射細胞)とCPn細胞(橋核投射細胞)と、興奮性入力・抑制性出力をほぼ同じ確率で作成し、単一FS細胞が二つのサブタイプへ発散結合していた。FS細胞は錐体細胞から興奮性入力を受けると、サブタイプにかかわらず、多くの場合で抑制性結合を作っていた。FS細胞への興奮性伝達の短期可塑性がCCS細胞からは抑圧的なのに対して、CPn細胞からの比較的一定であった。一方、LTS細胞は電氣的・形態的にさらに分化していた。入力抵抗が大きい細胞は樹状突起の拡がりコンパクトで、過分極から誘発されるLTS上のス

パイク数が多く、入力抵抗が小さい細胞は、樹状突起が垂直方向に拡がり、リバウンドLTS上のスパイク数が少なかった。高抵抗LTS細胞はCPn細胞、CCS細胞の両方と興奮性や抑制性結合を作るのに対して、低抵抗LTS細胞はCCS細胞とだけシナプ結合を作っていた。錐体細胞・LTS細胞間の相互結合はCPn/高抵抗LTS細胞間、または低抵抗CCS/LTS細胞間だけに見られた。LTS細胞への興奮性短期可塑性は、どちらのサブタイプからも促進的であるが、CPn細胞からの伝達促進はシナプ前細胞のより多くの発火によって増強された。従って、5層LTSマルティノッティ細胞が興奮性サブネットワーク選択的な抑制をかけるのに対して、FS細胞は複数のサブネットワークを統合的に活動調節することが分かった。

(2) FS 細胞における錐体細胞サブタイプ依存的振動活動

個々のFS細胞は、錐体細胞サブネットワークと非選択的に結合している。興奮性と抑制性回路による皮質のネットワーク活動の制御機構を明らかにするために、子宮内電気穿孔法を用いてチャネルロドプシン(ChR2)を特定の錐体細胞群に発現させ、光操作によって誘発されるネットワーク活動について脳切片(ラット前頭皮質)を用いて検討した。その結果、2/3層錐体細胞群にChR2を発現させた場合、2/3層への光刺激によって30Hz程度の周波数を示す膜電位のオシレーション活動が5層錐体細胞やFS細胞において観察された。膜電位オシレーションの細胞間の同期性についてペア記録を行い解析した結果、錐体細胞間や錐体細胞/FS細胞間で同期していた。しかし、錐体細胞/FS細胞間では同期性に時差が見られた。強いオシレーション活動はCPn細胞で観察され、錐体細胞サブタイプ依存性があることがわかった。また、ChR2を5層錐体細胞サブタイプ選択的に発現させ、光刺激を直接錐体細胞サブタイプに行うと錐体細胞サブタイプに依存してオシレーション活動が発生した。これらの結果は、皮質局所回路にはオシレーション活動を発生させる神経回路基盤があり、特定の錐体細胞サブタイプ(サブネットワーク)とFS細胞間のシナプ結合がオシレーション活動の発生に関与していることを示唆する。

3.3 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4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とグリア細胞による神経回路機能とシナプス再編の制御

生体2光子励起顕微鏡技術を利用して、本年は、昨年に引き続き、1)末梢神経損傷による対側大脳皮質活動の亢進は脳梁を介して、障害と同側の体性感覚野への投射活動の亢進を惹起し、同側皮質のアストロサイトの活性化と抑制性神経細胞の活性化を引き起こしている。薬理的に同側抑制性神経細胞の活動を抑制すると興奮性シナプス再編が起り、健常下肢に痛覚過敏を誘発することができ、ミラーイメージペインのメカニズムとして注目される(投稿中)。2)痛覚過敏の慢性期にアストロサイトを利用した病態回路の正常化への試み、また、3)脳内免疫細胞であるミクログリアが障害脳では障害シナプスに長時間接触することをこれまで報告した結果をもとに、ミクログリアのセンサー機構についての分子およびミクログリア内のシグナル機構についての検討を開始した。また、グリアによるシナプス新生・除去作用について、ミクログリアを操作して、神経回路発達についての電気生理学的手法を用いた検討を開始した。

2. 抑制性神経回路による神経機能可塑的制御

障害後には KCC2 の発現が低いため、しばしば GABA は脱分極応答を示す。しかし、この GABA 脱分極が障害回路の再編に係わる可能性が示唆されているが、未だ直接的検証はされていない。GABA 応答を細胞および時期特異的に制御可能な CAMK2 tTA::KCC2-tetO マウス (KCC2 マウス) を用いて、脊髄運動神経細胞軸索の障害直後の GABA 脱分極を阻害すると、軸索の骨格筋への再入力阻害されず、長期間にわたり運動能力の回復が遅延した。その原因は脊髄前角運動神経細胞に対する興奮性と抑制性シナプス形成のバランスの破たんが原因であることが判明した(投稿準備中)。

3. イオンイメージセンサーの開発

JST-CREST (代表: 澤田和明教授、豊橋技科大) に参加して豊橋技術科学大学で開発したマルチチャンネルのイオンセンサーの生体脳への埋め込みと生体反応の記録技術の構築を行い、脳内 pH 動態の2次元変化をリアルタイムで観察できる技術の構築を行った。

4. 革新的脳内刺激装置の開発と回路埋め込み技術の構築

今年度開始された JST-CREST (代表: 和氣弘明教授、神戸大学) に参加し、ホログラムによる脳内光操作技術の開発を開始した。

3.4 視覚情報処理研究部門

視覚情報処理研究部門では、大脳皮質における感覚情報処理とその経験依存的調節の仕組みを神経回路レベルで理解することを目指し、主にラットやマウスの視覚野を対象に *in vivo* と *in vitro* 標本を用いた研究を行っている。これに関連して、分子によるシナプス標的認識あるいは生後の神経活動に基づいた神経回路・機能の発達についても解析している。今年度、最も進展があった研究内容を以下に記す。

1) 大脳皮質視覚野の T 型および L 型 Ca^{2+} チャンネルに依存したシナプス可塑性

大脳皮質視覚野ニューロンの視覚反応は、発達期の視覚体験に依存して可塑的に調整される。その基礎過程として神経活動に依存したシナプス可塑性が考えられている。これまでに我々は、ラット視覚野スライス標本を用いた解析において、比較的低頻度 (2 Hz) の電気刺激を 15 分間与えると T 型 Ca^{2+} チャンネル依存性長期増強が視覚反応可塑性の感受性期に局限して生じることを報告した。

本年度は、正常な視覚環境で飼育した発達期および成熟期のマウス、生後直後からの暗室飼育により感受性期を延長させた成熟マウスの視覚野からスライス標本を作成し、上述の低頻度刺激によるシナプス可塑性を解析した。

感受性の視覚野における長期増強の誘発は T 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬投与により遮断されたが、L 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬を投与しても影響がなかった。成熟期の視覚野においても低頻度刺激により長期増強が誘発された。この長期増強は、T 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬を投与しても誘発されたが、L 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬を投与すると生じなかった。暗室飼育した成熟マウスでみられた長期増強は、感受性期と同様に、T 型 Ca^{2+} チャンネルに依存してみられ、L 型 Ca^{2+} チャンネルには依存しなかった。また、T 型 Ca^{2+} チャンネル依存性の長期増強は抑制性伝達を薬理的に阻害しても観察されたが、L 型 Ca^{2+} チャンネル依存性長期増強は抑制性伝達を遮断すると誘発されなかったことから、前者は興奮性シナプスが、後者は抑制性シナプスが可塑的に変化したことが示唆された。

以上の結果は、視覚反応感受性期と成熟期では異なるメカニズムのシナプス可塑性が誘発されることを示しており、それぞれの年齢でみられる視覚反応の経験依存的な変化は異なるシナプス可塑性を基盤とする可能性が考えられる。

2) ラット一次視覚野の 5 層錐体細胞における神経結合特性

大脳皮質視覚野において、個々のニューロンは特定の視覚刺激方位に選択的に反応することが古くから知られている。これまでにマウス視覚野 2/3 層において、同じ方位選択性を示す錐体細胞ペアは異なる方位に反応するペアに比べて、高い確率でシナプス結合を形成することが報告されている。本研究では、視覚野神経結合の層特異的な特性を明らかにする目的で、ラット視覚野の 2/3 層および 5 層において特定の方位に反応する錐体細胞間の神経結合を調べた。

神経活動依存的な人工プロモーター (E-SARE) の制御下で蛍光蛋白 Venus を発現する遺伝子をラットの一次視覚野神経細胞に導入した後、覚醒状態で縦縞の視覚刺激を提示し、縦縞に反応した細胞を Venus で標識した。この視覚野から切片標本を作製し、2/3 層あるいは 5 層内にある Venus 陽性の錐体細胞ペアあるいは Venus 陽性・陰性細胞ペアから同時ホールセル記録を行い、神経結合の有無を調べた。2/3 層の Venus 陽性錐体細胞ペアの結合確率は、Venus 陽性・陰性細胞ペアおよび Venus 標識していないコントロールの約 2 倍であった。この結果は、2/3 層において最適方位が類似する錐体細胞は選択的にシナプス結合することを示し、マウス視覚野での先行研究結果と一致した。5 層の Venus 陽性錐体細胞ペアが神経結合する割合も、陽性・陰性ペアやコントロールに比して高かった。さらに 5 層錐体細胞は、同種の発火パターンを示す細胞間において高い割合で神経結合が観察された。

これらの結果から、視覚野 2/3 層では最適方位が類似する錐体細胞は選択的にシナプス結合すること、5 層錐体細胞の結合は最適方位に加えて細胞タイプにも依存することが示唆された。

4 システム脳科学研究領域

4.1 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。現在は質感認知の仕組みを中心的なテーマとして研究を進めている。今年度は、表面質感の重要な要素である光沢の識別に関わる神経機構の仕組みについて従来より踏み込んだ研究を進めると共に、腹側高次視覚野においてさまざまな素材カテゴリがどのように識別されるかを調べる研究も進めた。また質感認知に関わる画像特徴について新しい手がかりを得る目的で、物体カテゴリを学習した畳み込みニューラルネットワークが表現する画像特徴を解析するリバースエンジニアリング的研究という新しい方向性の研究も試みた。

1. 光沢識別行動の神経機構理解のための神経活動操作

サル下側頭皮質上側頭溝下壁には特定の光沢に選択性を持つニューロンが限局して存在する領域（光沢選択的領域）がある事がこれまでの我々の研究から明らかになっている。そこで、これらのニューロンの活動と光沢知覚との因果関係を直接的に明らかにするために、サルに光沢識別課題を訓練し、光沢選択的領域にGABA作動薬のムシモルを注入した際、光沢識別課題の成績にどのような影響が出るかを調べた。ムシモル注入後、光沢識別課題のパフォーマンスが低下する領域が見られた。このことは上側頭溝下壁に存在する光沢選択性細胞が、光沢知覚と因果的な関係を持つ可能性が高いことを示唆している。

2. 腹側高次視覚野における素材画像のカテゴリ表現の解析

素材知覚の神経メカニズムを明らかにするために、様々な素材の画像（金属、ガラスなどの9種類の素材カテゴリ）を注視課題遂行中のマカクサルに呈示し、単一細胞外電位記録法を用いて2頭のサルの下側頭皮質（IT野）のニューロンから視覚応答を記録した。多く

の細胞が同じ素材カテゴリに属する複数の刺激に対して強く反応する傾向があり、素材カテゴリに対してある程度選択的な反応を示した。さらに個々の細胞のカテゴリ選択性は複数種の素材カテゴリに広がる傾向を示した。一方、数種類の素材画像に対してのみ強く反応し鋭い選択性を示す細胞も少数みられた。素材について選択的な反応を示す細胞は下側頭皮質の後部により多く存在する傾向がみられた。これらの結果は素材知覚の元となるカテゴリ表現の仕組みに示唆を与えるものである。

3. 物体の材質を表現する視覚特徴

我々は様々な物体を見て、金属・木材などその材質の種類や、表面の手触りや硬さ・重さなどの特性を瞬時に認識する。このような材質の種類や特性の認識はどのような画像特徴を手掛かりにしているのか、また、その画像特徴の抽出には、どのような神経機構が関わっているのかは未だ十分に明らかでない。近年多層の畳み込みニューラルネットワークが物体画像認識において高い性能を持つことが示されている。そこで本研究では、材質認識に関わる画像特徴の候補として深層畳み込みニューラルネットワーク（CNN）特徴をとりあげ、これらと材質感（材質特性の視覚印象）との対応について調べた。その結果、一般にCNN高次畳み込み層/プーリング層の特徴表現が材質感とよく対応することが見出された。また、硬さ、重さなどの非視覚的な材質特性については、光沢等の視覚的特性に比べてより高次の層の特徴表現と対応する傾向が見られた。これらの結果から非視覚的な材質特性の認識にはより複雑/大域的な画像特徴が関係しているものと考えられ、脳における階層的な視覚情報処理神経回路における質感認知の仕組みの理解にも示唆を与える。

4.2 認知行動発達機構研究部門

当部門では、おもに (1) 社会的認知機能の神経機構の解明と、(2) 半側空間無視および統合失調症の神経機構の解明をすすめるため、霊長類動物をモデルとした実験研究を行っている。本年度は、以下の4項目を中心に研究を展開した。

1. 自己と他者の動作情報処理に関わる神経ネットワークの解明 (二宮、則武、磯田)

ヒトを含め社会の中で生きる動物にとって、他者の行動とその結果を正しく理解することは、他者を含めた環境に適応する上で非常に重要である。先行研究から、自他の動作情報処理には内側前頭皮質や上側頭溝、また腹側運動前野といった複数の脳領域が関与していることが明らかになってきている。これらの脳領域からなる自他の動作情報処理に関わる広域神経ネットワーク機構の解明を目指し、研究を推進した。本年度上半期は、マカクザルをモデル動物とする実験系の開発およびトレーニングを行った。具体的には、実験に用いるサル3頭に対して、実物または眼前のディスプレイ内にビデオ再生した他個体と、交互に行動選択課題を遂行する実験システムの開発および当該の課題のトレーニングを行った。下半期は、トレーニングが完了した個体に対して内側前頭前野、上側頭溝および腹側運動前野の機能的マッピングを行い、3領域から単一神経細胞活動と局所電場電位の多点同時記録・解析を行った。

2. 自己と他者の報酬情報処理における視床下部外側野神経細胞の役割の解明 (則武、二宮、磯田)

視床下部外側野の神経細胞は、中脳ドーパミン細胞との間で直接的な相互連絡を持つ。このため、両者の機能的連関性に注目が集まっている。これまでの研究から、視床下部外側野細胞は自己の報酬情報処理をとおして、行動の動機づけや学習に重要な役割を担うことが明らかとなっている。一方、他者の報酬情報処理への関与については明らかにされていない。そこで、対面する2頭のサルを対象に、自己と他者の報酬確率を関連づけた条件刺激を用いて“社会的古典的条件づけ”を行うとともに、その際の視床下部外側野細胞のスパイク活動を計測した。その結果、視床下部外側野細胞は、中脳ドーパミン細胞と同様に、自己報酬の主観的

価値を表現することが明らかとなった。しかし、個々の細胞応答を解析すると、①自己の報酬確率とは正の相関を示し、他者の報酬確率とは負の相関を示すタイプと、②自己の報酬確率とは負の相関を示し、他者の報酬確率とは正の相関を示すタイプがほぼ同数存在することがわかった。これらの結果から、視床下部外側野細胞は、中脳ドーパミン細胞とは一部異なる様式で自己と他者の報酬情報を統合し、自己報酬の主観的価値を表現することが示唆された。

3. 半側空間無視の霊長類モデルの作出とその行動評価および機能イメージング (吉田)

半側空間無視とは主に右大脳半球の損傷によって引き起こされる、損傷と反対側の空間の感覚刺激(視覚、聴覚、体性感覚)に対する反応が欠如・低下する現象のことを指し、感覚障害や運動障害だけでは説明できない認知的障害である。

本研究では、3頭のマカクザルの右上側頭回に全身麻酔下で損傷を作成することで半側空間無視モデル動物を作成した。行動評価のため、頭部無拘束条件下で、複数提示されたアイテムの中から標的を到達運動で選択するよう動物を訓練した。この課題での応答潜時は、損傷部位と反対側に標的が提示された場合には、同側に提示された場合と比べて術後3ヶ月に渡って延長していた。また、麻酔下での安静時脳活動をfMRIによって記録することで、損傷後に大脳皮質注意ネットワークの機能的結合に変動が起こることを明らかにした。以上のことから本研究は動物モデルを用いた半側空間無視の脳内メカニズムの解明を可能とする実験系の確立に成功したといえる。

4. 統合失調症の霊長類モデルの作出とその行動・神経生理学的評価 (吉田)

ヒト統合失調症における行動マーカーにはミスマッチ陰性電位の低下や自由視時の視線移動距離の低下などがある。本研究ではマーモセットを用いた統合失調症の動物モデルの作出を長期的な目的として、健常動物での自由視時の視線の計測を行った。頭部を挟み込んで固定する機器を開発することで非侵襲的に頭部固定を行って視線計測ができるようになった。この方法を用いて、生理研、京都大学、放射線医学研究所の3施設

設で同じプロトコルを用いて 11 頭の動物から自由視時の視線計測を行い、視線の移動距離や移動回数を解析したところ、施設間で同等の結果を得ることに成功し

た。以上の結果から、本研究は今後の統合失調症の薬理学的モデルの作出のために有望な実験系を確立できたといえる。

4.3 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を用いて研究を行っている。具体的な課題としては、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理的説明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などである。

2017年に発表した論文を紹介する。

Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals “local inhibitory and global excitatory” inputs to the basal ganglia. *Cereb Cortex* 27: 5716-5726.

大脳皮質を電気刺激して、大脳基底核の中継核と出力核である淡蒼球外節 (GPe) と淡蒼球内節 (GPi) から神経活動を記録すると、早い興奮、抑制、遅い興奮からなる3相性の反応を示す。このうち早い興奮は大脳皮質—視床下核 (STN—GPe/GPi 路、抑制は大脳皮質—線条体—GPe/GPi 路、遅い興奮は大脳皮質—線条体—GPe—STN—GPe/GPi 路を介していることがわかっている (3経路のうち GPi に投射するものは、それぞれハイパー直接路、直接路、間接路と呼ばれる)。従って、大脳皮質の様々な部位を刺激し、GPe/GPi で記録することにより、大脳皮質のどの領域が、それぞれ早い興奮、抑制、遅い興奮を出力しているのか明らかにすることができる。しかし、通常の電気刺激では大脳皮質の任意の領域を刺激することが困難である。本実験においては、大脳皮質の V 層錐体細胞に光感受性のイオンチャネルであるチャンネルロドプシン (ChR2) を発現しているマウスに、商用の液晶プロジェクターを応用した装置を用い、大脳皮質に基盤目状に光刺激を与え、覚醒下で GPe/GPi で単一ニューロン活動を記録した。

その結果、大脳皮質の狭い領域からは GPe/GPi に抑制性入力を与えるのに対し、その周囲の広い領域からは興奮性入力を与えることがわかった (図 2A)。もし、このような関係が大脳皮質と GPe/GPi で連続して存在すると仮定すると、大脳皮質の小領域から GPe/GPi の狭い領域には抑制性の、その周囲の広い領域には興奮性の入力を与えていることになる (図 2B)。大脳基底核の機能について考える際、このような中心—周辺構造があり、中心がターゲットである視床を脱抑制することによって必要な運動を引き起こすのに対し、周辺が抑制することによって不必要な運動を抑制していると考えられている。本実験は、このような中心—周辺構造を電気生理学的に初めて証明したものである。

Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 46: 2684-2701.

大脳皮質を電気刺激し GPe/GPi で神経活動を記録すると、サルにおいても早い興奮、抑制、遅い興奮の3相性応答が記録できる。また、大脳基底核の入力部のひとつである STN から神経活動を記録し、大脳皮質を刺激すると、早い興奮と遅い興奮という2相性反応を示す。これまでの研究から、早い興奮は大脳皮質—STN 路を、遅い興奮は大脳皮質—線条体—GPe—STN 路を介していることがわかっている。このような反応を調べることにより、大脳皮質からの詳細な入力様式を調べることができる。覚醒下でマカクサルの STN、GPe/GPi から単一ニューロン活動を記録し、大脳皮質一次運動野 (MI) と補足運動野 (SMA) の口腔・顔面領域、上肢領域、下肢領域に設置した刺激電極から電気刺激をし、反応を調べたところ以下のことがわかった。(1) SMA からは STN の前方内側部に、MI からは STN の後方外側部に終止していた (図 3B)。SMA 領域のうち内側から外側にかけて、口腔・顔面、上肢、下肢が再現されているのに対し、MI 領域のうち外側から内側にかけて、口腔・顔面、上肢、下肢が再現されていた。(2) SMA からは GPe/GPi の前方内側部に、MI からは GPe/GPi の後方外側部に終止していた

(図 3B)。SMA 領域、MI 領域とも腹側から背側にかけて、口腔・顔面、上肢、下肢 が再現されていた。(3) MI 上肢領域の遠位部と近位部を特異的に刺激することより、これらが STN 上肢領域において外側—内側に、GPe/GPi 上肢領域において腹側—背側に存在することがわかった (図 3B)。(4) STN, GPe/GPi のニューロンのうち約 25% が MI と SMA から収束性の入力を受ける。これまでの報告からもうひとつの入力部である線条体 (被殻) も約 25% が MI と SMA から収束性を受けることがわかっている。このことは、

大脳皮質から入力部である線条体あるいは STN へは一部、収束性の入力はあるが、それ以降の投射 (線条体—GPe/GPi, STN-GPe/GPi) では、更なる収束が起らないことを示唆している (図 3A)。

今回、STN, GPe/GPi で詳細な体部位局在マップを描くことができた。STN, GPi はパーキンソン病などの大脳基底核疾患に対する脳深部刺激療法のターゲットであり、今回得られた STN, GPe/GPi の詳細な体部位局在マップは、定位脳手術の際に重要な手がかりになると考えられる。

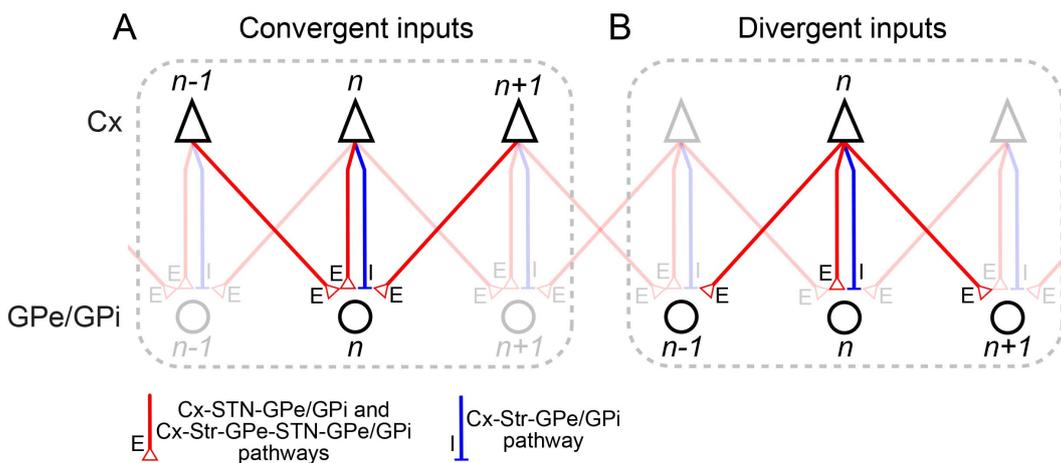


図 2 大脳皮質 (Cx) から淡蒼球外節・内節 (GPe/GPi) への投射様式。大脳皮質の狭い領域からは抑制、広い領域からは興奮性の入力がある (A)。これは大脳皮質の小領域が GPe/GPi の狭い領域を抑制、その周辺を興奮させることを示唆している (B)。

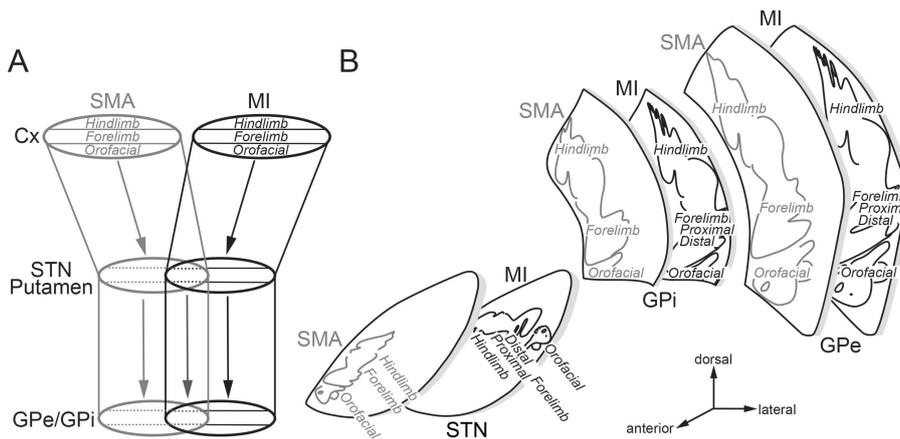
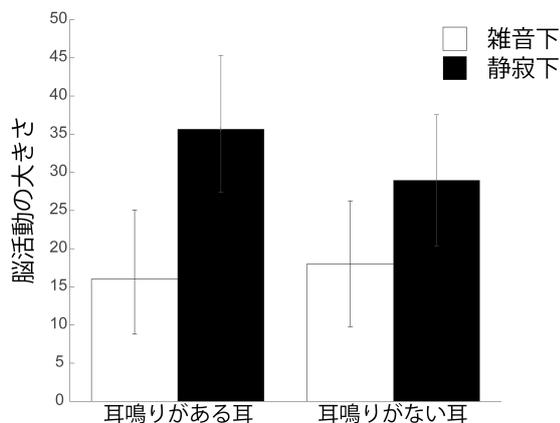


図 3 A, 大脳皮質 (Cx) のうち補足運動野 (SMA)、一次運動野 (MI) から視床下核 (STN)、線条体 (被殻、putamen) を介して淡蒼球外節・内節 (GPe/GPi) への収束性投射様式を模式的に示す。B, STN, GPe/GPi の体部位局在を模式的に示す。

4.4 統合生理研究部門

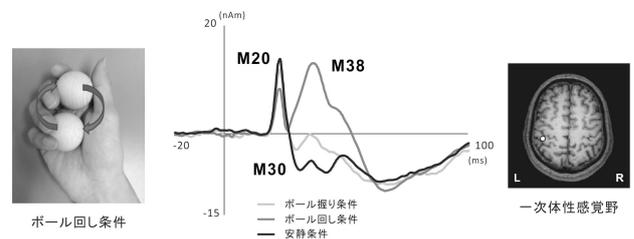
Sekiya K, Takahashi M, Murakami S, Kakigi R, Okamoto H. (2017) Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients. *Journal of Neurophysiology* 117: 1379-1384

実際に音がないのに不快な音が聞こえる耳鳴りに多くの人々が悩まされているが、残念ながら客観的な診断方法や標準的治療法は存在しない。本研究では、耳鳴りが聞こえる耳と耳鳴りが聞こえない耳で音を聞いた時の脳活動を比較した。耳鳴り周波数の音に対する聴覚反応は、静寂下では耳鳴りが聞こえる耳で大きいものに対して、雑音環境下では逆に耳鳴りの聞こえる耳で小さくなっていった。耳鳴りの聞こえる耳では抑制系の神経活動が低下していることを示唆する結果であり、耳鳴りの有無が客観的な脳活動データに影響を及ぼすことを明らかにした。本研究は、名古屋市立大学との共同研究によるもので、新聞等のメディアで紹介された。



Wasaka T, Kida T, Kakigi R (2017) Facilitation of information processing in the primary somatosensory area in the ball rotation task. *Scientific Reports*. 7: 15507

運動を行う時、身体部位からの体性感覚情報は運動制御に重要である。本研究では、ヒトの身体部位の中で最も巧緻性の高い手指の運動に注目し、脳磁図を用いて手指の複雑な運動時の体性感覚領域の感覚運動統合過程を調べた。被験者に手掌上の2個のボールを持続的に把持させると、一次体性感覚野のM30成分が減少し、従来の報告と一致する結果が得られた。しかし、手掌上で2個のボールを回転させるボール回し課題(複雑な運動)を行わせると、一次体性感覚野のM38成分は有意な振幅の増大を示すことが明らかとなった。今回の研究成果は、手指の運動時の感覚情報の働きについての新たな知見であり、巧緻的な運動の制御に関わる神経基盤の解明に結び付くものである。本研究は名古屋工業大学との共同研究によるものである。



4.5 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、社会能力などに関連する脳活動を中心に、ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメージング（機能的MRI）を中心に、社会能力を含む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。具体的には、2台のMRIを用いた二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化を進めている。ヒトの柔軟な意思決定は対人関係に於いて最も顕著かつ重要である一方で相手の意思決定により自己の意思決定が影響を受けるという点で1個体に還元できない過程である。このことから、個体脳内過程を含む2個体脳の相互作用（brain-to-brain coupling）を1つのネットワークモデルとして定量化することを目指す。さらに、7テスラ（7T）超高磁場MRIを用いた超高解像度の解剖学的情報を制約条件として、2個体脳により形成される神経ネットワークの動的・解剖学的詳細を明らかにする。

本年度は、「感性」をヒトに特有の情動を基盤とする価値判断機能として捉えて、コミュニケーションに於ける感性研究を推進した。ヒトに特有なコミュニケーション機能としての言語と情動の関係を明らかにするために、ユーモアの授受に関与する神経基盤を、機能的MRIを用いた2つの実験により明らかにした。まず、ユーモアを理解に伴うポジティブな感情と関連して左扁桃体の賦活が見られた（Nakamura et al. 2017）。こ

れは、扁桃体が、言語により媒介される情動の評価に関連することを示しており、言語を含む認知と情動の結節点としての扁桃体の重要性を明らかにしたものである。一方で、ユーモアを発することにより相手のポジティブな反応（笑い声）を惹起した場合に、報酬系の一部である線条体が賦活し、更に自己を表象する領域としての内側前頭前野の活動により、線条体と聴覚領域との機能的結合が増強されることを明らかにした（Sumiya et al. 2017）。これは、ユーモアを発するという自分の行為が相手のポジティブな反応を惹起したという因果関係の理解（contingency detection）により自己効力感というポジティブ感情が生成された、と解釈された。言語的コミュニケーションにより共有される情動（共感）の神経基盤の一端が明らかとなった。

Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, Yamazaki M, Makita K, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2017) The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci.* 21:1-13.

Sumiya M, Koike T, Okazaki S, Kitada R, Sadato N. (2017) Brain networks of social action-outcome contingency: The role of the ventral striatum in integrating signals from the sensory cortex and medial prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 123:43-54.

5 脳機能計測・支援センター

5.1 形態情報解析室

形態情報解析室は、生理研共同利用研究を中心として、医学・生物学専用超高圧電子顕微鏡 H-1250M（日立製）、位相差低温電子顕微鏡 JEM2200FS（日本電子製を改造）、連続ブロック表面 SEM（Gatan 3View / Zeiss MERLIN および SIGMA/VP）などの先端電子顕微鏡機器を用いた三次元生体構造解析研究を行っている。

超高圧電子顕微鏡においては、ウプサラ大学との共同研究で、クライオ超高圧電顕トモグラフィーを用いてピソウイルスの氷包埋試料からその詳細な構造を明らかにし、結果を Scientific Reports に発表した (Okamoto et al., Sci. Rep., 2017)。平成 29 年度の超高圧電子顕微鏡共同利用実験は、国内外から 10 課題が採択され、上記以外でも視覚野ニューロン電気シナプスのトモグラフィーによる三次元形態解析などが行われた。

位相差低温電子顕微鏡では、名古屋市との共同研究で、小胞体フォールディングセンサー酵素 UGGT の構造多形を単粒子構造解析により解明し、その結果を Scientific Reports に発表した (Sato et al., Sci. Rep., 2017)。共同研究は国内外から 9 件採択され、巨大タン

パク質複合体、ウイルス粒子、細胞内小器官などの高分解能三次元構造解析が行われた。

連続ブロック表面 SEM では、藤田保健衛生大学との共同研究で、統合失調症および知的障害のモデルの一つである「Schnurri-2 ノックアウトマウス」の脳海馬歯状回顆粒細胞を三次元再構築し、スパインの長さの増加および直径の減少からなる未成熟樹状突起の形態や、核の体積およびくびれたミトコンドリアの数の有意な減少などを明らかにした。そしてその成果を Molecular Brain に発表した (Nakao et al., Mol. Brain 2017)。計画共同研究としては、当研究室だけで 5 件の課題が採択され実施された。主に細胞内オルガネラの三次元形態観察と神経細胞のネットワーク解析などが行われた。当研究室は、平成 27 年度から JST ERATO 百生位相イメージングプロジェクトの分担機関として、新規位相差電子顕微鏡の開発をスタートさせた。本年度は、開発用電子顕微鏡 (JEOL JEL2100F) に位相変調用フレーネルゾーンプレートを導入し、位相差 STEM 像を撮影することに成功した (未発表)。

5.2 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。特に最近、共同研究をさらに推進するために、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 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、神経細胞での各種低分子量 G タンパク質の活性化イメージングや上皮細胞における微小管結合タンパク質活性化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。今後の展開としては、光応答性分子を 2 光子励起で局所的に活性化させたり、不活性化させたりすることで、細胞、分子操作を行い、同時に分子活性をモニターすることによって細胞機能の基礎となる分子動態を明らかにしていく。

5.3 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で、透過型および走査型電子顕微鏡をはじめとして、生物試料作製機器、画像処理機器などが装備され、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。電子顕微鏡については、現在、明大寺分室には透過型電子顕微鏡 (TEM) が 2 台 (施設所有のものが 1 台) 稼働し、山手分室には TEM が 3 台 (施設所有のものが 1 台)、走査型電子顕微鏡 (SEM) が 1 台、連続表面ブロック走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) が 2 台稼働している。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ている。

山手地区においては、2 台の SBF-SEM が共同利用研究の目玉装置として位置づけられているが、これに

加えてアレイトモグラフィーのシステムを通常の SEM に実装した。これにより、さらに広範な三次元超微形態解析が可能となり、通常 SEM の利用時間が大幅に増加した。また、画像解析ではセグメンテーションソフトウェアの整備に加えて、液晶タブレットを導入して画像セグメンテーションの効率化を図った。一方、TEM は経年劣化による故障が増えつつある。

電子顕微鏡室の通常の活動としては、機器の取り扱い講習をはじめとして、液体窒素の取り扱い、試料作製のための講習会などを行った。また、電子顕微鏡室機器マニュアルの作成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、インターネットからの機器予約など、利用者に対するサービスの充実も日々行っている。

5.4 生体機能情報解析室

生体機能情報解析室では、心理生理部門と共同で 1 台の 7 テスラ MRI システムと 3 台の 3 テスラ MRI システムを管理しており、所内外の共同研究を推進している。7 テスラ MRI システムにおいては、味覚情報が島皮質においてどのように表現されるかを調べる実験を行った。その結果、苦味や甘みに対する島皮質の感受性は、異なる化学物質 (例：にがりとカテキン) を用いた場合でも基本味覚の違いを反映したものとなることが明らかにされた。この実験結果を現在改訂中の論文に取り込み、Nature Communications 誌に再投稿することを予定している。

また、深層学習と機能的 MRI を組み合わせることによる、ハイブリッド人工知能の開発に関しては、カテゴリ分類を行う代表的な人工神経回路である VGG を下地にして、美術品画像の価格を推定する人工知能を作成した。来年度は、機能的 MRI 実験を行い、人工知

能と機能的 MRI データの間でアグレッシブにフィッティングを行うことで、個人の嗜好を模倣する人工知能 (I-O ANN : individual-optimized artificial neural network) の作成を試みる。並行して進めている「脳活動に基づくこころの基本単位の解明」に関しては、安静時脳活動データに教師なし学習を適用することにより、約 80 種類の脳活動の基本単位となる脳活動パターンを同定した。さらに、脳領域は互いに連結されており、ネットワーク単位で活動することから、局所の脳活動 (例：初期視覚野) においても、脳全体の情報が表現されているのではないか、という仮説をおき、これをテストした。具体的には、局所の脳活動を用いて分類器を作成し、これを用いて脳全体の活動を推定したところ、35% 程度 (chance level: 1.25%) の高い精度で推定に成功した。

6 行動・代謝分子解析センター

6.1 ウイルスベクター開発室

ウイルスベクターは、脳機能を解析するための非常に優れた実験ツールであり、主に、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターとレンチウイルス (LV) ベクターが研究利用されている。ところが、高品質な AAV ベクターや LV ベクターを大量に調整出来る技術を持つ研究室は限られている。当研究室では、AAV ベクターと LV ベクターの大量精製系が確立されており、他研究室からの要望に応じてウイルスベクターの提供を行い、共同研究を推進している。また、ウイルスベクターを利用して、脳機能におけるシグナル伝達分子群の役割解明に取り組んでいる。本年度は、次のような研究活動を行った。

- (1) 脳機能解析に有用なウイルスベクターの開発・提供
我々が独自に開発した高頻度逆行性遺伝子導入 LV

6.2 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、遺伝子改変動物作製に関わる情報・技術の提供も行っている。ここでは 2017 年に発表した論文 5 編のうち、雄性発生胚ならびに雌性発生胚からの半数体ラット ES 細胞株の樹立に関する論文 1 編の概要を紹介する。

Hirabayashi M, Hara H, Goto T, Takizawa A, Dwinell MR, Yamanaka T, Hochi S, Nakauchi H (2017) Haploid embryonic stem cell lines derived from androgenetic and parthenogenetic rat blastocysts. *J Reprod Dev* 63 (6); doi: 10.1262/jrd.2017-074.

マウスでは雄性発生胚あるいは雌性発生胚から半数体の ES 細胞株を樹立することが可能になり、二倍体 ES 細胞と同様に全身のあらゆる細胞へ分化でき、次世代へ遺伝情報を伝達させられる (Development 2014)。また、複数の遺伝子変異を両アレルに導入した変異細胞株を作るのは困難だが、この半数体 ES 細胞を用いれば効率的にゲノム編集ができる時期

ベクターや、最近新たに開発された逆行性 AAV ベクター等を利用することによって、特定神経路の機能解析が可能となった。国内外の研究室からの要望に応じて、高頻度逆行性遺伝子導入 LV ベクター、逆行性 AAV ベクター、従来型の LV ベクター及び AAV ベクター等の提供を行い、共同研究を推進している。

- (2) 線条体-黒質投射ニューロンにおけるキナーゼシグナル伝達系の役割

最近、我々は、線条体に存在するドーパミン D1 受容体陽性ニューロンである線条体-黒質投射ニューロンにおいて特異的に導入遺伝子の発現を誘導する新しいウイルスベクターシステムの開発に成功した。現在、このシステムを駆使して、線条体-黒質投射ニューロンが有する生理機能における protein kinase A シグナル伝達系の役割を解析している。

待される (Int J Mol Sci 2015)。そこで本研究では、半数体のラット ES 細胞株を雄性発生胚ならびに雌性発生胚から樹立することを試みた。Slc:SD 雌ラットと Rosa26 遺伝子座に tdTomato をノックインした WDB-Rosa26em1(RT2)Nips 雄ラットを交配して得た前核期卵から雌性前核を除去することで雄性発生胚を、CAG/Venus トランスジェニックラット由来の未受精卵を ionomycin/cyxloheximide によって活性化誘起することで雌性発生胚を、それぞれ作製した。これらの半数体胚を 4 日間 in vivo 培養することによって胚盤胞へと発育させ、2iF 培地中で半数体 ES 細胞株を得た。半数体 ES 細胞はその不安定さから自発的に二倍体化することが知られている。しかし FACS により半数体細胞の分取・純化を行う濃縮過程を行わなくても高い割合で半数体細胞が存在し、維持できる細胞株があった一方、二倍体化の速度が早く、FACS 濃縮が不可能だった細胞株も存在した。樹立・維持に成功したラット半数体 ES 細胞株の染色体構成や未分化マーカー発現は概ね正常で、キメラ形成能を保持することも確認できた。

6.3 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。
- 6) 摘出灌流心臓または麻酔マウスを用いた心機能、循環血流量の測定

本年度は、外部機関と7件の共同研究を実施し、以下の研究成果があった。

- a) 理化学研究所との共同研究により、表皮・角質層の形成メカニズムにおける温度感受性 TRP チャンネルの役割を解析した結果、一部の TRP チャンネルが角質層に分化する顆粒層の最表層において機能的に高発現していることを明らかになった。角質層形成における TRP チャンネルの関与を証明するために、顆粒層の最表層の細胞を EGFP でラベルした TRP チャンネルノックアウトマウスを作成した。
- b) 山口大学医学研究科との共同研究により、脳損傷時の局所脳冷却における温度感受性 TRP チャンネルの関与を各種温度感受性 TRP チャンネルノックアウトマウ

スにおいて解析した結果、一部の TRP チャンネルにおいてその効果の有意な違いを観察した。

- c) 星薬科大学、九州大学、東京医科歯科大学との共同研究により、視床下部腹内側核 SF-1 ニューロンを DREADD 法で活性化すると、摂食が低下し、エネルギー消費が亢進することを見出した。また、Hyperinsulinemic-euglycemic clamp 法と 2DG 法を併用して、糖代謝に及ぼす効果を調べた結果、骨格筋、心臓、褐色脂肪組織において糖利用が促進すること、肝臓において糖産生が抑制されることを見出した。
- d) 徳島大学との共同研究により、レプチンによる骨格筋への糖取込促進作用、インスリンシグナル亢進作用に交感神経が必須であることを明らかにした。 β 受容体欠損マウスの骨格筋に、 $\beta 2$ 受容体を発現させると、発現させた骨格筋においてのみレプチンの効果が回復することを見出し、交感神経の重要性を証明した。
- e) 九州大学大学院医学研究院、京都大学大学院工学研究科との共同研究により、抗がん剤誘発心筋症における TRPC3 チャンネルの役割解析を行った。TRPC3 チャンネルタンパク質は活性酸素生成酵素である NADPH オキシダーゼと複合体を形成し、活性酸素を生成することで、心筋細胞の萎縮を誘発することを新たに見出した。さらに、適度な全身運動が心臓での TRPC3-Nox2 複合体形成を抑制することで、心筋コンプライアンスの低下（心臓の硬化）を抑制することをマウスレベルで明らかにした。
- f) 東京慈恵会医科大学との共同研究で、光感受性チャネルである channelrhodopsin2 をげっ歯類の線条体ニューロンに発現させ、線条体内の神経回路の詳細を検討した。

第 VI 部
業績リスト

1 分子細胞生理研究領域

1.1 神経機能素子研究部門

A. 英文原著

1. Chen IS, Tateyama M, Fukata Y, Uesugi M, Kubo Y (2017) Ivermectin activates GIRK channels in a PIP2-dependent, $G\beta\gamma$ -independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation. *J Physiol* 595: 5895-5912. doi: 10.1113/JP274871.
2. Tsukamoto H, Chen IS, Kubo Y, Furutani Y (2017) A ciliary opsin in the brain of a marine annelid zooplankton is ultraviolet-sensitive, and the sensitivity is tuned by a single amino acid residue. *J Biol Chem* 292: 12971-12980. doi: 10.1074/jbc.M117.793539.
3. Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura Y, Okado H (2017) AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 3939-3944. doi: 10.1073/pnas.1612943114.
4. Oda M, Saito K, Hatta S, Kubo Y, Saitoh O (2017) Chemical and thermal sensitivity of medaka TRPA1 analyzed in heterologous expression system. *Biochem Biophys Res Commun* 494:194-201. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.057.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Chen IS, Kubo Y (2017) Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. *J Physiol* (in press) doi: 10.1113/JP275236.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. Sugio S, Tohyama K, Oku S, Fujiyoshi K, Yoshimura T, Hikishima K, Yano R, Fukuda T, Nakamura M, Okano H, Watanabe M, Fukata M, Ikenaka K, Tanaka KF (2017) Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *GLIA* 65:150-168. doi: 10.1002/glia.23084.
2. Osanai Y, Shimizu T, Mori T, Yoshimura Y, Hatanaka N, Nambu A, Kimori Y, Koyama S, Kobayashi K, Ikenaka K (2017) Rabies virus-mediated oligodendrocyte labeling reveals a single oligodendrocyte myelinated axons from distinct brain regions. *GLIA* 65:93-105. doi: 10.1002/glia.23076.
3. Yoshimura T, Hayashi A, Handa-Narumi M, Yagi H, Ohno N, Koike T, Yamaguchi Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Sedzik J, Kitamura K, Kato K, Trapp BD, Baba H, Ikenaka K (2017) GlcNAc6ST-1 regulates sulfation of N-glycans and myelination in the peripheral nervous system. *Sci Rep* 7:42257. doi: 10.1038/srep42257.
4. Shimizu T, Osanai Y, Tanaka KF, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Ikenaka K (2017) YAP functions as a mechanotransducer in oligodendrocyte morphogenesis and maturation. *GLIA* 65:360-374. doi: 10.1002/glia.23096.
5. Katoh M, Wu B, Nguyen HB, Thai TQ, Yamasaki R, Lu H, Rietsch AM, Zorlu MM, Shinozaki Y, Saitoh Y, Saitoh S, Sakoh T, Ikenaka K, Koizumi S, Ransohoff RM, Ohno N (2017) Polymorphic regulation of mitochondrial fission and fusion modifies phenotypes of microglia in neuroinflammation. *Sci Rep* 7:4942. doi: 10.1038/s41598-017-05232-0.
6. Shinozaki Y, Shibata K, Yoshida K, Shigetomi E, Gachet C, Ikenaka K, Tanaka KF, Koizumi S

- (2017) Transformation of astrocytes to a neuroprotective phenotype by microglia via P2Y1 receptor downregulation. *Cell Rep* 19:1151-1164 doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.047.
7. Jiang W, Ishino Y, Hashimoto H, Keino-Masu K, Masu M, Uchimura K, Kadomatsu K, Yoshimura T, Ikenaka K (2017) Sulfatase2 modulates fate change from motor neurons to oligodendrocyte precursor cells through coordinated regulation of Shh signaling with sulfatase1. *Dev Neurosci* 39:361-374. doi: 10.1159/000464284.
 8. Ono K, Yoshii K, Tominaga H, Gotoh H, Nomura T, Takebayashi H, Ikenaka K (2017) Oligodendrocyte precursor cells in the mouse optic nerve originate in the preoptic area. *Brain Struct Funct* 222:2441-2448. doi: 10.1007/s00429-017-1394-2.
 9. Shimizu T, Wisessmith W, Li J, Abe M, Sakimura K, Chetsawang B, Sahara Y, Tohyama K, Tanaka KF, Ikenaka K (2017) The balance between cathepsin C and cystatin F controls remyelination in the brain of Plp1-overexpressing mouse, a chronic demyelinating disease model. *GLIA* 65:917-930. doi: 10.1002/glia.23134.

C. 英文総説（査読あり）

1. Naruse M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Tanaka A, Hitoshi S. (2017) Origin of oligodendrocytes in mammalian forebrains: a revised perspective. *J Physiol Sci* 67:63-70

1.3 生体膜研究部門

A. 英文原著

1. Tortosa E, Adolfs Y, Fukata M, Pasterkamp RJ, Kapitein LC, Hoogenraad CC (2017) Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization. *Neuron* 94:809-825. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.042.
2. Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37: 3181-3191. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3632-16.2017.
3. Uemura T, Shiroshima T, Maeda A, Yasumura M, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Yoshida T (2017) In situ screening for postsynaptic cell adhesion molecules during synapse formation. *J Biochem* 162:295-302. doi: 10.1093/jb/mvx030.
4. Cho T, Ishii-Kato A, Fukata Y, Nakayama Y, Iida K, Fukata M, Iida H (2017) Coupling of a voltage-gated Ca²⁺ channel homolog with a plasma membrane H⁺-ATPase in yeast. *Genes Cells* 22:94-104. doi: 10.1111/gtc.12458.

C. 英文総説（査読のあるもの）

1. Fukata Y, Fukata M (2017) Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol* 45:1-8. doi: 10.1016/j.conb.2017.02.001.
2. Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. (2018) Neurobiology of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurobiol* 48:1-8. doi: 10.1016/j.conb.2017.07.012.

2 生体機能調節研究領域

2.1 細胞構造研究部門

A. 英文原著

1. Tokuda S, Hirai T, Furuse M (2017) Claudin-4 knockout by TALEN-mediated gene targeting in MDCK cells: Claudin-4 is dispensable for the permeability properties of tight junctions in wild-type MDCK cells. *PLoS One* 12: e0182521. doi: 10.1371/journal.pone.0182521.
2. Hara T, Monguchi T, Iwamoto N, Akashi M, Mori K, Oshita T, Okano M, Toh R, Irino Y, Shinohara M, Yamashita Y, Shioi G, Furuse M, Ishida T, Hirata KI (2017) Targeted Disruption of JCAD (Junctional Protein Associated With Coronary Artery Disease)/KIAA1462, a Coronary Artery Disease-Associated Gene Product, Inhibits Angiogenic Processes In Vitro and In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37: 1667-1673. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309721.

C. 英文総説

1. Furuse M, Izumi Y (2017) Molecular dissection of smooth septate junctions: understanding their roles in arthropod physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1397: 17-24. doi: 10.1111/nyas.13366.

2.2 細胞生理研究部門

A. 英文原著

1. Suzuki Y, Watanabe M, Saito CT, Tominaga M (2017) Expression of the TRPM6 in mouse placental trophoblasts; potential role in maternal-fetal calcium transport. *J Physiol Sci* 67: 151-162. doi: 10.1007/s12576-016-0449-0.
2. Shibasaki K, Hosoi N, Kaneko R, Tominaga M, Yamada K (2017) Glycine release from astrocytes via functional reversal of GlyT1. *J Neurochem* 140: 395-403. doi: 10.1111/jnc.13741.
3. Takayama Y, Furue H, Tominaga M (2017) 4-isopropylcyclohexanol has potential analgesic effects through the inhibition of anoctamin 1, TRPV1 and TRPA1 channel activities. *Sci Rep* 7: 43132. doi: 10.1038/srep43132.
4. Kurganov E, Saito S, Saito C.T., Tominaga M (2017) Requirement of Extracellular Ca²⁺ Binding to Specific Amino Acids for Heat-evoked Activation of TRPA1. *J Physiol* 595(8): 2451-2463. doi: 10.1113/JP274083.
5. Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, Tominaga M (2017) Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signaling of LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1. *J Physiol* 595(8): 2681-2698. doi: 10.1113/JP273961.
6. Sano T, Utsumi D, Amagase K, Matsumoto K, Tominaga M, Higuchi K, Takeuchi T, Kato S (2017) Lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons. *J Physiol Pharmacol* 68(1): 79-90.
7. Saito S, Hamanaka G, Kawai N, Furukawa R, Gojobori I, Tominaga M, Kaneko H, Satta Y (2017) Characterization of TRPA channels in the starfish *Patiria pectinifera*: involvement of thermally activated TRPA1 in thermotaxis in marine planktonic larvae. *Sci Rep* 7(1): 2173. doi: 10.1038/s41598-017-02171-8.

8. Maruyama K, Takayama Y, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Tanaka H, Ohno N, Iwakura Y, Takemura N, Tominaga M, Akira S (2017) Nociceptors boost the resolution of fungal osteoinflammation via the TRP Channel-CGRP-Jdp2 axis. *Cell Rep* 19(13): 2730-2742. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.002.
9. Kittaka H, Yamanoi Y, Tominaga M (2017) Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel as a target of crotamiton and its bimodal effects. *Pflüger Archiv Eur J Physiol* 469: 1313-1323. doi: 10.1007/s00424-017-1998-7.
10. Zhang T, Tanida M, Uchida K, Suzuki Y, Yang W, Kuda Y, Kurata Y, Tominaga M, Shibamoto T (2017) Mouse anaphylactic hypotension is characterized by initial baroreflex independent renal sympathoinhibition followed by sustained renal sympathoexcitation. *Front Physiol* 8: 669. doi: 10.3389/fphys.2017.00669.
11. Zhang T, Tanida M, Uchida K, Suzuki Y, Yang W, Kuda Y, Kurata Y, Tominaga M, Shibamoto T (2017) Biphasic Renal Sympathetic Response to Hemorrhagic Hypotension in Mice. *Shock* 48(5): 576-582. doi: 10.1097/SHK.0000000000000889.
12. Kim M, Furuzono T, Yamakuni K, Li Y, Kim Y-I, Takahashi H, Ohue-Kitano R, Jheng H-F, Takahashi N, Kano Y, Yu R, Kishino S, Ogawa J, Uchida K, Yamazaki J, Tominaga M, Kawada T, Goto T (2017) 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1. *FASEB J* 31(11): 5036-5048. doi: 10.1096/fj.201700151R.
13. Ohara K, Fukuda T, Ishida Y, Takahashi C, Ohya R, Katayama M, Uchida K, Tominaga M, Nagai K (2017) β -Eudesmol, an oxygenized sesquiterpene, stimulates appetite via TRPA1 and the autonomic nervous system. *Sci Rep* 7: 15785. doi: 10.1038/s41598-017-16150-6.
14. Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, Hata K, Nishimura R, Tominaga M, Yoneda T (2017) Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice. *J Bone Miner Metab* [Epub May 17]. doi: 10.1007/s00774-017-0842-7.
15. Fujita F, Uchida K, Takayama Y, Suzuki Y, Takaishi M, Tominaga M (2017) Hypotonicity-induced cell swelling activates TRPA1. *J Physiol Sci* [Epub Jun 16]. doi: 10.1007/s12576-017-0545-9.
16. Derouiche S, Takayama Y, Murakami M, Tominaga M (2017) TRPV4 heats ups ANO1-dependent exocrine gland fluid secretion. *FASEB J* [Epub Nov 29]. doi: 10.1096/fj.201700954R.
17. Nishizawa Y, Takahashi K, Oguma N, Tominaga M, Ohta T (2017) Possible involvement of transient receptor potential ankyrin 1 in Ca^{2+} signaling via T-type Ca^{2+} channel in mouse sensory neurons. *J Neurosci Res* [Epub Dec 28]. doi: 10.1002/jnr.24208.
18. Nakato J, Ho YY, Omae R, Mizushige T, Uchida K, Tominaga M, Kim M, Goto T, Takahashi N, Kawada T, Akiduki S, Kanamoto R, Ohinata K (2017) L-Ornithine and L-lysine stimulate gastrointestinal motility via transient receptor potential vanilloid 1. *Mol Nutr Food Res* [Epub Sep 7]. doi: 10.1002/mnfr.201700230

C. 英文総説（査読のあるもの）

1. Kashio M, Tominaga M (2017) Subcellular localization of TRPM2 determines the the fate of cancer cells, spoptosis or surevival. *Transl Cancer Res* 6: S409-S411.
2. Saito S, Tominaga M (2017) Evolutionary tuning of TRPA1 and TRPV1 thermal and chemical sensitivity in vertebrates. *Temperature* 4(2): 141-152. doi: 10.1080/23328940.2017.1315478.
3. Kurganov E, Tominaga M (2017) Dependence of Heat-Evoked TRPA1 Activation on Extracellular Ca^{2+} . *Channels* 11(4): 271-272. doi: 10.1080/19336950. 2017.1304750.

4. Kashio M, Tominaga M (2017) The TRPM2 channel: a thermo-sensitive metabolic sensor. *Channels* 11(5): 426-433. doi: 10.1080/19336950.2017.1344801.
5. Uchida K, Dezaki K, Yoneshiro T, Watanabe T, Yamazaki J, Saito M, Yada T, Tominaga M, Iwasaki Y (2017) Involvement of thermosensitive TRP channels in energy metabolism. *J Physiol Sci* 67(5): 549-560. doi: 10.1007/s12576-017-0552-x.

D. 研究関係著作

1. Kashio M, Tominaga M (2017) Redox-sensitive TRP channels: TRPA1 and TRPM2. “REDOX: Principles and Advanced Applications” (ed Mohammed Awad Ali Khalid), INTECH, pp. 203-223.
2. 富永真琴 (2017) 温度感覚. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 35(2): 150-154.
3. 富永真琴 (2017) 温度感受性 TRP チャネル. “脳内環境辞典”, (高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷真 編), メディカルドゥ, pp. 36-37.
4. 富永真琴 (2017) 痛み研究の未来. *ペインクリニック* 38(6): 709.
5. 富永真琴 (2017) 痛みとイオンチャネル up-to-date : TRPV1 と TRPA1 に焦点をあてて. *日本運動器疼痛学会誌* 9: 15-20.

2.3 心循環シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Ihara H, Kasamatsu S, Kitamura A, Nishimura A, Tsutsuki H, Ida T, Ishizaki K, Toyama T, Yoshida E, Hamid HA, Jung M, Matsunaga T, Fujii S, Sawa T, Nishida M, Kumagai Y, Akaike T (2017) Exposure to Electrophiles Impairs Reactive Persulfide-dependent Redox Signaling in Neuronal Cells. *Chem Res Toxicol* 30(9):1673-1684. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00120.
2. Akaike T, Ida T, Wei F-Y, Nishida M, Kumagai Y, Alam M.M, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H (2017) Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Commun* 8:1177. doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.
3. Guan Y, Nakano D, Zhang Y, Li L, Liu W, Nishida M, Kuwabara T, Morishita A, Hitomi H, Mori K, Mukoyama M, Masaki T, Hirano K, Nishiyama A (2017) A protease-activated receptor-1 antagonist protects against podocyte injury in a mouse model of nephropathy. *J Pharmacol Sci* 135:81-88. doi: 10.1016/j.jphs.2017.09.002.
4. Oda S, Numaga-Tomita T, Kitajima N, Toyama T, Harada E, Shimauchi T, Nishimura A, Ishikawa T, Kumagai Y, Birnbaumer L, Nishida M (2017) TRPC6 counteracts TRPC3-Nox2 protein complex leading to attenuation of hyperglycemia-induced heart failure in mice. *Sci Rep* 7(1):7511. doi: 10.1038/s41598-017-07903-4.
5. Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Ito T, Nishimura A, Matsukane R, Oda S, Hoka S, Ide T, Koitabashi N, Uchida K, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2017) TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy. *JCI Insight* 2(15):e93358 doi: 10.1172/jci.insight.93358.
6. Phosri S, Arieyawong A, Bunrukchai K, Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M, Mangmool S (2017) Stimulation of Adenosine A2B Receptor Inhibits Endothelin-1-Induced Cardiac Fibroblast Proliferation and α -Smooth Muscle Actin Synthesis Through the cAMP/Epac/PI3K/Akt-Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 8:428. doi: 10.3389/fphar.2017.00428.
7. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Fujishima A, Oka S, Tsutamoto T, Kinoshita H, Nakao K, Cho

- K, Inazumi H, Okamoto H, Nishida M, Kato T, Fukushima H, Yamashita JK, Wijnen WJ, Creemers EE, Kangawa K, Minamino N, Nakao K, Kimura T (2017) MiR30-GALNT1/2 Axis-Mediated Glycosylation Contributes to the Increased Secretion of Inactive Human Prohormone for Brain Natriuretic Peptide (proBNP) From Failing Hearts. *J Am Heart Assoc* 6:e003601. doi: 10.1161/JAHA.116.003601.
8. Yamaguchi Y, Iribe G, Kaneko T, Takahashi K, Numaga-Tomita T, Nishida M, Birnbaumer L, Naruse K (2017) TRPC3 participates in angiotensin II type 1 receptor-dependent stress-induced slow increase in intracellular Ca^{2+} concentration in mouse cardiomyocytes. *J Physiol Sci* doi: 10.1007/s12576-016-0519-3.

C. 英文総説（査読あり）

1. Numaga-Tomita T, Oda S, Shimauchi T, Nishimura A, Mangmool S, Nishida M (2017) TRPC3 Channels in Cardiac Fibrosis. *Front Cardiovasc Med* 4:56. doi: 10.3389/fcvm.2017.00056.
2. Nishimura A, Sunggip C, Oda S, Numaga-Tomita T, Tsuda M, Nishida M (2017) Purinergic P2Y receptors: Molecular diversity and implications for treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther* 180:113-128 doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.010.
3. Sunggip C, Nishimura A, Shimoda K, Numaga-Tomita T, Tsuda M, Nishida M (2017) Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res* 120:51-59. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.013.
4. Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, Motohashi H, Kasamatsu S, Akaike T. (2017) Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. *Free Radic Biol Med* 109:132-140. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.024.
5. Yamaguchi Y, Iribe G, Nishida M, Naruse K (2017) Role of TRPC3 and TRPC6 channels in the myocardial response to stretch: Linking physiology and pathophysiology. *Prog Biophys Mol Biol* 130(Pt B):264-272. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.06.010.

D. 研究関係著作

1. 島内 司, 西村 明幸, 石川 達也, 西田 基宏 (2017) ミトコンドリア分裂を主眼とした既承認薬のエコファーマ. *日本薬理学雑誌* 149(6):269-273. doi: 10.1254/fpj.149.269.
2. 西村明幸, 西田基宏 (2017) プリン作動性シグナルの心血管系における役割. *日本薬理学雑誌* 149(2):84-90. doi: 10.1254/fpj.149.84.
3. 西田基宏, 西山和宏, 田中智弘 (2017) 心臓リモデリングにおける TRPC チャンネルの役割とその治療応用. *心臓* 49(12): 1213-1218.

2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Miyatake Y, Shiuchi T, Mawatari K, Toda S, Taniguchi Y, Futami A, Sato F, Kuroda M, Sebe M, Tsutsumi R, Harada N, Minokoshi Y, Kitamura T, Gotoh K, Ueno M, Nakaya Y, Sakaue H (2017) Intracerebroventricular injection of ghrelin decreases wheel running activity in rats. *Peptides* 87: 12-19. doi: 10.1016/j.peptides.2016.11.005.
2. Coutinho EA, Okamoto S, Ishikawa AW, Yokota S, Wada N, Hirabayashi T, Saito K, Sato T, Takagi K, Wang C, Kobayashi K, Ogawa Y, Shioda S, Yoshimura Y, Minokoshi Y (2017) Activation of SF1 neurons in the ventromedial hypothalamus by DREADD technology increases insulin sensitivity in peripheral tissues. *Diabetes* 66(9): 2372-2386. doi: 10.2337/db16-1344.

3. Iwakoshi-Ukena E, Shikano K, Kondo K, Taniuchi S, Furumitsu M, Ochi Y, Sasaki T, Okamoto S, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Minokoshi Y, Ukena K (2017) Neurosecretory protein GL stimulates food intake, de novo lipogenesis, and onset of obesity. *eLife* 6: e28527. doi: 10.7554/eLife.28527.
4. Shiuchi T, Toda C, Okamoto S, Coutinho EA, Saito K, Miura S, Ezaki O, Minokoshi Y (2017) Induction of glucose uptake in skeletal muscle by central leptin is mediated by muscle β 2-adrenergic receptor but not by AMPK. *Sci Rep* 7(1): 15141. doi: 10.1038/s41598-017-15548-6.

C. 英文総説（査読あり）

1. Minokoshi Y (2017) Hypothalamic control of glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *J Phys Fitness Sports Med* 6(2):75-87. doi: 10.7600/jpfs.6.75.
2. Shimazu T, Minokoshi Y (2017) Systemic gluco-regulation by glucose-sensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH). *J Endocr Soc* 1(5): 449-459. doi: org/10.1210/js.2016-1104.

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2017) 中枢神経系によるエネルギー代謝制御とその破綻. *実験医学 増刊* 35:201-209.

3 基盤神経科学研究領域

3.1 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Imoto K, Furue H (2017) Characterization of Nociceptive Behaviors Induced by Formalin in the Glabrous and Hairy Skin of Rats. *Basic Clin Neurosci* 8(1):37-42. doi: 10.15412/J.BCN.03080105.
2. Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, Back SK, Lee PR, Na HS, Furue H, Jung SJ, Kim YH, Oh SB (2017) Acute inflammation reveals GABA_A receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE2 receptor 4 signaling. *Physiol Rep* [Epub Apr 24]. doi: 10.14814/phy2.13178.
3. Koga K, Kanehisa K, Kohro Y, Shiratori-Hayashi M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Furue H, Tsuda M (2017) Chemogenetic silencing of GABAergic dorsal horn interneurons induces morphine-resistant spontaneous nociceptive behaviours. *Sci Rep* 5;7(1):4739. doi: 10.1038/s41598-017-04972-3.
4. Cormelia Koeberle S, Tanaka S, Kuriu T, Iwasaki H, Koeberle A, Schulz A, Helbing DL, Yamagata Y, Morrison H, Okabe S (2017) Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin-dependent protein kinase II α and Rap1. *Sci Rep* 7(1):13409. doi: 10.1038/s41598-017-13728-y.
5. Vuong PM, Nguyen HT, Katano T, Matsumura S, Saito A, Yamada A, Furue H, Ito S (2017) Impaired peripheral nerve re-generation in type-2 diabetic mouse model. *Eur J Neurosci* [Epub Nov 9]. doi: 10.1111/ejn.13771.
6. Nakamori H, Naitou K, Horii Y, Shimaoka H, Horii K, Sakai H, Yamada A, Furue H, Shiina T, Shimizu Y (2017) Medullary raphe nuclei activate the lumbosacral defecation center through the descending serotonergic pathway to regulate colo-rectal motility in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Epub Nov 22]. doi: 10.1152/ajpgi.00317.2017.
7. Kawatani M, Akimoto N, Yamada A, Furue H, Kawatani M (2017) Noradrenergic effects in rat sacral autonomic nucleus using in vitro slice patch-clamp recordings. *Biomed Res* 38(6):359-369. doi: 10.2220/biomedres.38.359.

B. 和文原著論文（査読のあるものに限る）

1. 歌 大介, 井本 敬二, 古江 秀昌 (2017) ラット脊髄後角膠様質細胞への侵害受容シナプス伝達に対する TRPA1 チャンネル作動薬の応答解析 – In vitro および in vivo パッチクランプ解析を用いて–. PAIN RESEARCH 32:170-190.

C. 英文総説（査読のあるもの）

1. Yoshimura M, Furue H (2017) In vivo electrophysiological analysis of pain mechanisms using whole animals. Pain 158 Suppl 1:S85-S91. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000844.

D. 研究関係著作

1. 御領憲治, 古江秀昌 (2017) 脳幹における痛みの抑制と慢性疼痛発現の機構. 医学のあゆみ 260(2): 144-148.

3.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. Sohn J, Takahashi M, Okamoto S, Ishida Y, Furuta T, Hioki H (2017) A Single Vector platform for high-level gene transduction of central neurons: adeno-associated virus vector equipped with the Tet-Off System. PLoS One 12:e0169611. doi: 10.1371/journal.pone.0169611.2.
2. Hamamoto M, Kiyokage E, Sohn J, Hioki H, Harada T, Toida K (2017) Structural basis for cholinergic regulation of neural circuits in the mouse olfactory bulb. J Comp Neurol 525:574-591. doi: 10.1002/cne.24088.
3. Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, Kawaguchi Y (2017) Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. Cereb Cortex 27:5846-5857. doi: 10.1093/cercor/bhx276.

C. 英文総説（査読あり）

1. Kawaguchi Y (2017) Pyramidal cell subtypes and their synaptic connections in layer 5 of rat frontal cortex. Cereb Cortex 27:5755-5771. doi: 10.1093/cercor/bhx252.

D. 研究関係著作

1. 森田賢治, 川口泰雄 (2017) 大脳皮質局所回路：古典的競合選択モデルの実験的検証と混合選択性細胞. 生体の科学 68: 43-47.

3.3 生体恒常性発達研究部門

A. 英文原著

1. Kawano H, Oyabu K, Yamamoto H, Eto K, Adaniya Y, Kubota K, Watanabe T, Hirano-Iwata A, Nabekura J, Katsurabayashi S, Iwasaki K (2017) Astrocytes with previous chronic exposure to amyloid β -peptide fragment 1-40 suppress excitatory synaptic transmission. J Neurochem 143(6):624-634. doi: 10.1111/jnc.14247.
2. Watabe T, Xu M, Watanabe M, Nabekura J, Higuchi T, Hori K, Sato MP, Nin F, Hibino H, Ogawa K, Masuda M, Tanaka KF (2017) Time-controllable Nkcc1 knockdown replicates reversible hearing loss in postnatal mice. Sci Rep 7(1):13605. doi: 10.1038/s41598-017-13997-7.

3. Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, Koizumi S (2017) Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun* 8(1):28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1.
4. Nakahata Y, Eto K, Murakoshi H, Watanabe M, Kuriu T, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J (2017) Activation-Dependent Rapid Postsynaptic Clustering of Glycine Receptors in Mature Spinal Cord Neurons. *eNeuro* 4(1) ENEURO.0194-16.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0194-16.2017.

C. 英文総説（査読あり）

1. Eto K, Kim SK, Takeda I, Nabekura J (2017) The roles of cortical astrocytes in chronic pain and other brain pathologies. *Neurosci Res* [Epub Sep 1]. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.009.
2. Kim SK, Nabekura J, Koizumi S (2017) Astrocyte-mediated synapse remodeling in the pathological brain. *Glia* 65:1719-1727. doi: 10.1002/glia.23169.
3. Kim W, Kim SK, Nabekura J (2017) Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain. *J Neurochem* 141:499-506. doi: 10.1111/jnc.14012.

D. 研究関係著作

1. 江藤圭, 金善光, 鍋倉淳一 (2017) 慢性疼痛モデルマウスにおける大脳皮質体性感覚野神経回路再編とグリア機能. *臨床雑誌 整形外科* 68(12):1284.

3.4 視覚情報処理研究部門

A. 英文原著

1. Sugimura T, Yamamoto M, Yamada K, Komatsu Y, Yoshimura Y (2017) Visual experience regulates the development of long-term synaptic modifications induced by low-frequency stimulation in mouse visual cortex. *Neurosci Res* 120:36-44. doi: 10.1016/j.neures.2017.02.006.
2. Hasegawa S, Kobayashi H, Kumagai M, Nishimaru H, Tarusawa E, Kanda H, Sanbo M, Yoshimura Y, Hirabayashi M, Hirabayashi T, Yagi T (2017) Clustered Protocadherins Are Required for Building Functional Neural Circuits. *Front Mol Neurosci* 10:114. doi: 10.3389/fnmol.2017.00114.

D. 研究関係著作

1. 吉村由美子 (2017) 大脳皮質視覚野の経験依存的な機能発達. *日本神経精神薬理学雑誌* 37: 29-27.

4 システム脳科学研究領域

4.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著

1. Tajima S, Koida K, Tajima C, Suzuki H, Aihara K, Komatsu H (2017) Task-dependent recurrent dynamics in visual cortex. *eLife*. 2017;6:e26868, doi: 10.7554/eLife.26868

D. 研究関係著作

1. 小松英彦, 郷田直一 (2017) 質感は脳でどのように処理されているのか？ “触り心地の制御、評価技術と新材料・新製品開発への応用” (第1章 第1節), 技術情報協会. pp. 3-9.

4.2 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

1. Fukuda K, Inoguchi Y, Ichianagi K, Ichianagi T, Go Y, Nagano M, Yanagawa Y, Takaesu N, Ohkawa Y, Imai H, Sasaki H (2017) Evolution of the sperm methylome of primates is associated with retrotransposon insertions and genome instability. *Hum Mol Genet* 26:3508-3519. doi: 10.1093/hmg/ddx236.
2. Tatsumoto S, Go Y, Fukuta K, Noguchi H, Hayakawa T, Tomonaga M, Hirai H, Matsuzawa T, Agata K, Fujiyama A (2017) Direct estimation of de novo mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing. *Sci Rep* 7:13561. doi: 10.1038/s41598-017-13919-7.
3. Shimogori T, Abe A, Go Y, Hashikawa T, Kishi N, Kikuchi SS, Kita Y, Niimi K, Nishibe H, Okuno M, Saga K, Sakurai M, Sato M, Serizawa T, Suzuki S, Takahashi E, Tanaka M, Tatsumoto S, Toki M, U M, Wang Y, Windak KJ, Yamagishi H, Yamashita K, Yoda T, Yoshida AC, Yoshida C, Yoshimoto T, Okano H (2017) Digital gene atlas of neonate common marmoset brain. *Neurosci Res* [Epub Oct 27]. doi: 10.1016/j.neures.2017.10.009
4. Yoshida M, Hafed ZM, Isa T (2017) Informative cues facilitate saccadic localization in blindsight monkeys. *Front Syst Neurosci* doi:10.3389/fnsys.2017.00005.eCollection 2017.

D. 研究関係著作

1. 磯田昌岐, 宮崎美智子 (2017) マカクザルの自己認知と自他区別. *生体の科学* (in press).

4.3 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. Shouno O, Tachibana Y, Nambu A, Doya K (2017) Computational model of recurrent subthalamo-pallidal circuit for generation of parkinsonian oscillations. *Front Neuroanat* 11:21. doi: 10.3389/fnana.2017.00021.
2. Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G (2017) Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res* [Epub Aug 24]. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.006.
3. Baladron J, Nambu A, Hamker F (2017) The subthalamic nucleus-external globus pallidus loop biases exploratory decisions towards known alternatives: a neuro-computational study. *Eur J Neurosci* [Epub Aug 22]. doi: 10.1111/ejn.13666.
4. Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals “local inhibitory and global excitatory” inputs to the basal ganglia. *Cereb Cortex* 27: 5716-5726. doi: 10.1093/cercor/bhx234.
5. Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 46: 2684-2701. doi:10.1111/ejn.13738.

D. 研究関係著作

1. 南部 篤 (2017) 大脳皮質—大脳基底核ループとその機能. *Clinical Neuroscience* 35: 43-47.

4.4 統合生理研究部門

A. 英文原著

1. Okamoto H, Kakigi R (2017) Modulation of auditory evoked magnetic fields elicited by successive frequency-modulated (FM) sweeps. *Front Hum Neurosci* 11:36. doi: 10.3389/fnhum.2017.00036.
2. Sekiya K, Takahashi M, Murakami S, Kakigi R, Okamoto H (2017) Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients. *J Neurophysiol* 117:1379-1384. doi: 10.1152/jn.00385.2016.
3. Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M (2017) Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. *Clin EEG Neurosci* (Published online: May 10, 2017). doi: 10.1177/1550059417708914
4. Nakata H, Namba M, Kakigi R, Shibasaki M (2017) Effects of face/head and whole body cooling during passive heat stress on human somatosensory processing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 312:R996-R1003. doi: 10.1152/ajpregu.00039.2017.
5. Shibasaki M, Namba M, Oshiro M, Kakigi R, Nakata H (2017) Suppression of cognitive function in hyperthermia; From the viewpoint of executive and inhibitive cognitive processing. *Sci Rep* 7:43528. doi: 10.1038/srep43528.
6. Ohbayashi W, Kakigi R, Nakata H (2017) Effects of white noise on event-related potentials in somatosensory Go/ No-go paradigms. *NeuroReport* 28:788-792. doi: 10.1097/WNR.0000000000000821.
7. Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2017) New paradigm for auditory paired pulse suppression. *PLoS One* 12(5):e0177747. doi: 10.1371/journal.pone.0177747. eCollection 2017.
8. Nakagawa K, Koyama S, Inui K, Tanaka S, Kakigi R, Sadato N (2017) Polarity-independent effects of transcranial direct current stimulation over the bilateral opercular somatosensory region: a magnetoencephalography study. *NeuroReport* 28:838-844. doi: 10.1097/WNR.0000000000000845.
9. Imanaka M, Kakigi R, Nakata H (2017) The relationship between cognitive style and ERPs during auditory and somatosensory Go/No-go paradigms. *NeuroReport* 28:822-827. doi: 10.1097/WNR.0000000000000833.
10. Nakata H, Miyamoto T, Ogoh S, Kakigi R, Shibasaki M (2017) Effects of acute hypoxia on human cognitive processing: A study using ERPs and SEPs. *J Appl Physiol* 123:1246-1255. doi: 10.1152/jap-physiol.00348.2017.
11. Wasaka T, Kida T, Kakigi R (2017) Facilitation of information processing in the primary somatosensory area in the ball rotation task. *Sci Rep* 7(1):15507. doi: 10.1038/s41598-017-15775-x.
12. Kobayashi M, Cassia V M, Kanazawa S, Yamaguchi M K, Kakigi R (2016) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: A behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Devel Sci* 21(1):e12498. doi: 10.1111/desc.12498.

C. 英文総説 (査読あり)

1. Tanaka E, Kida T, Kakigi R, Hoshiyama M (2017) Neuroscientific evidence for multisensory convergence and interaction. *J Physic Fitn Sports Med* 6:301-310. doi: <http://doi.org/10.7600/jpfsm.6.301>.
2. Kida T, Tanaka E, Kakigi R. (2017) Attention as a determinant of task performance: From basics to applications. *J Physic Fitn Sports Med* 6:59-64. doi: <http://doi.org/10.7600/jpfsm.6.59>

D. 研究関係著作

1. 柿木隆介 (2017) ヒトの怒りの脳科学. 体育の科学 67(8):525-529.
2. 望月秀紀, 柿木隆介 (2017) かゆみと痛みの脳内認知機構. 日本臨床 総説シリーズ「現代医学の焦点 (406)」75(2):334-343.
3. 柿木隆介 (2017) 喫煙がヒトの脳内痛覚認知に与える影響に関する研究. 喫煙科学研究の歩み— 2006 年から 2015 年— (編者 三須良實, 久保千春, 佐藤信紘, 中尾一和, 柳沢幸雄), 喫煙科学研究財団 pp140-143.

E. その他

1. 柿木隆介 (2017) “脳にいいこと悪いこと 大全”, 文響社, 東京.
2. 柿木隆介 (2017) “世界にかゆいがなくなる日”, ナツメ社, 東京.

4.5 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO (2017) Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* 71:294-300. doi: 10.1111/pcn.12474.
2. Hibar DP, et al. (著者は Fukunaga M を含む 332 名) (2017) Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nat Commun* 8:13624. doi: 10.1038/ncomms13624.
3. Hilschenz I, Ito Y, Natsukawa H, Oida T, Yamamoto T, Kobayashi T (2017) Remote detected Low-Field MRI using an optically pumped atomic magnetometer combined with a liquid cooled pre-polarization coil. *J Magn Reson* 274:89-94. doi: 10.1016/j.jmr.2016.11.006.
4. Miura N, Tanabe HC, Sasaki A, Harada T, Sadato N (2017) Neural evidence for the intrinsic value of action as motivation for behavior. *Neuroscience* 352:190-203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.064.
5. Miyata K, Varlet M, Miura A, Kudo K, Keller PE (2017) Modulation of individual auditory-motor coordination dynamics through interpersonal visual coupling. *Sci Rep* 7(1):16220. doi: 10.1038/s41598-017-16151-5.
6. Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, Yamazaki M, Makita K, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2017) The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci* 21:1-13. doi: 10.1080/17470919.2017.1365760.
7. Okamoto Y, Kosaka H, Kitada R, Seki A, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Saito DN, Yanaka HT, Munesue T, Ishitobi M, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Koeda T, Sadato N (2017) Age-dependent atypicalities in body- and face-sensitive activation of the EBA and FFA in individuals with ASD. *Neurosci Res* 119:38-52. doi:10.1016/j.neures.2017.02.001.
8. Sakai H, Ando T, Sadato N, Uchiyama Y (2017) Greater cerebellar gray matter volume in car drivers: an exploratory voxel-based morphometry study. *Sci Rep* 7:46526. doi: 10.1038/srep46526.
9. Sumiya M, Koike T, Okazaki S, Kitada R, Sadato N (2017) Brain networks of social action-outcome contingency: The role of the ventral striatum in integrating signals from the sensory cortex and medial prefrontal cortex. *Neurosci Res* 123:43-54. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.015.
10. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(3):604-609 . doi:10.1073/pnas.1610787114.
11. Walton E, et al. (著者は Fukunaga M を含む 60 名) (2017) Positive symptoms associate with cortical

thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatrica Scand* 135:439-447. doi: 10.1111/acps.12718.

12. Yang J, Kitada R, Kochiyama T, Yu Y, Makita K, Araki Y, Wu J, Sadato N (2017) Brain networks involved in tactile speed classification of moving dot patterns: the effects of speed and dot periodicity. *Sci Rep* 7:40931. doi: 10.1038/srep40931.
13. Walton E, et al. (著者は、Fukunaga M を含む 58 名) Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med* 48(1) : 82-94. doi: 10.1017/S0033291717001283.
14. Sugawara SK, Koike T, Kawamichi H, Makita K, Hamano YH, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N (2017) Qualitative differences in offline improvement of procedural memory by daytime napping and overnight sleep: an fMRI study. *Neurosci Res* [Epub Sep 20]. doi: 10.1016/j.neures.2017.09.006.
15. Kelly S, et al. (著者は Fukunaga M を含む 158 名) (2017) Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*. [Epub Oct 17]. doi: 10.1038/mp.2017.170.

D. 研究関係著作

1. 定藤規弘, 横川博一 (2017) 第 5 回社会脳－英語教育研究への新たなる挑戦. *英語教育*, 64(12):68-69.
2. 北田亮, 定藤規弘 (2017) 点字読の神経機構. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 35(2):172-173.
3. Sadato N (2017) Shared attention and interindividual neural synchronization in the human right inferior frontal cortex. “The Prefrontal Cortex as an Executive, Emotional, and Social Brain” (ed Watanabe M), Springer, p.207-225. doi: 10.1007/978-4-431-56508-6_11. (分担執筆)
4. 菅原翔, 角谷基文, 定藤規弘 (2017) 脳科学からみた「ほめる」. *こころの科学* 196:30-34.
5. Sadato N (2017) Neuroimaging Approach to the Functional Neuroanatomy : From Human Brain Mapping of the Single Brain towards Network-Network Analysis of Real-time Social Interaction as “Two-in-One” System using Hyper-scanning fMRI. *Jpn J Neurosurg* 26 Supplement 2: 91-96.
6. 宍戸恵美子 (2017) 自閉スペクトラム症の早期介入と親支援について. *岡崎医報* 62(2):27-28.
7. 間野陽子, 米田英嗣 (2017) 脳科学辞典「視点転換」. <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/>.

5 研究連携センター

5.1 国際連携研究室

A. 英文原著

1. Sabirov RZ, Merzlyak PG, Okada T, Islam MR, Uramoto H, Mori T, Makino Y, Matsuura H, Xie Y, Okada Y (2017) The organic anion transporter SLCO2A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel. *EMBO J* 36(22):3309-3324. doi: 10.15252/embj.201796685.

6 脳機能計測・支援センター

6.1 形態情報解析室

A. 英文原著論文

1. Nakao A, Miyazaki N, Ohira K, Hagihara H, Takagi T, Usuda N, Ishii S, Murata K, Miyakawa

- T (2017) Immature morphological properties in subcellular-scale structures in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice: a model for schizophrenia and intellectual disability. *Mol Brain* 10:60. doi: 10.1186/s13041-017-0339-2.
2. Nakamura A, Tasaki T, Okuni Y, Song C, Murata K, Kozai T, Hara M, Sugimoto H, Suzuki K, Watanabe T, Uchihashi T, Noji H, Iino R (2017) Rate constants, processivity, and productive binding ratio of chitinase A revealed by single-molecule analysis. *Phys Chem Chem Phys* [Epub Oct 24]. doi: 10.1039/C7CP04606E.
 3. Okamoto K, Miyazaki N, Song C, Maia FRNC, Reddy HKN, Abergel C, Claverie J-M, Hajdu J, Svenda M, Murata K (2017) Structural variability and complexity of the giant Pithovirus sibericum particle revealed by high-voltage electron cryo-tomography and energy-filtered electron cryo-microscopy. *Sci Rep* 7: 13291. doi:10.1038/s41598-017-13390-4.
 4. Satoh T, Song C, Zhu T, Toshimori T, Murata K, Hayashi Y, Kamikubo H, Uchihashi T, Kato K (2017) Visualisation of a flexible modular structure of the ER folding-sensor enzyme UGGT. *Sci Rep* 7: 12142. doi: 10.1038/s41598-017-12283-w.
 5. Conley M, Emmott E, Orton R, Taylor D, Carneiro DG, Murata K, Goodfellow IG, Hansman GS, Bhella D (2017) Vesivirus 2117 capsids more closely resemble sapovirus and lagovirus particles than other known vesivirus structures. *J Gen Virol* 98, 68-76. doi: 10.1099/jgv.0.000658.
 6. Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, Mandai K, Takai Y, Mizoguchi A (2017) Multiple roles of afadin in the ultrastructural morphogenesis of mouse hippocampal mossy fiber synapses. *J Comp Neurol* 525, 2719-2734. doi: 10.1002/cne.24238.
 7. Song C, Murata K, Suzaki T (2017) Intracellular symbiosis of algae with possible involvement of mitochondrial dynamics. *Sci Rep* 7:1221. doi: 10.1038/s41598-017-01331-0.
 8. Murata K, Zhang Q, Gerardo Galaz-Montoya J, Fu C, Coleman ML, Osburne MS, Schmid MF, Sullivan MB, Chisholm SW, Chiu W (2017) Visualizing Adsorption of Cyanophage P-SSP7 onto Marine *Prochlorococcus*. *Sci Rep* 7:44176. doi: 10.1038/srep44176.
 9. Ichimura K, Kakuta S, Kawasaki Y, Miyaki T, Nonami T, Miyazaki N, Nakao T, Enomoto S, Arai S, Koike M, Murata K, Sakai T (2017) Morphological process of podocyte development revealed by block-face scanning electron microscopy. *J Cell Sci* 130:132-142. doi: 10.1242/jcs.187815.

C. 英文総説（査読のあるもの）

1. Murata K, Wolf M (2018) Cryo-electron microscopy for structural analysis of dynamic biological macromolecules. *Biochim Biophys Acta* 1862(2): 324-334. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.07.020

D. 研究関係著作

1. 片山和彦, 芳賀慧, 藤本陽, 戸田玲子, 村上耕介, 村田和義, 中西章 (2017) ノロウイルス研究の最新知見. 感染制御と予防衛生 1(1): 4-11.

6.2 多光子顕微鏡室

A. 英文原著

1. Murakoshi H, Shin M, Parra-Bueno P, Szatmari EM, Shibata AC, Yasuda R (2017) Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. *Neuron* 94: 37-47. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.036.

2. Murakoshi H, Shibata AC (2017) ShadowY: a dark yellow fluorescent protein for FLIM-based FRET measurement. *Scientific Reports* 7: 6791. doi: 10.1038/s41598-017-07002-4.

D. 研究関係著作

1. 村越秀治 (2017) 少数で伝える 神経シナプスのシグナル伝達. “少数性生物学” (永井健治, 富樫祐一 編), 第 2 章, 日本評論社, pp. 9-16.
2. 村越秀治 (2017) 分子間相互作用を検出する 2 光子蛍光寿命イメージング. *生体の科学 医学書院* 2017 年 10 月 68(5): 400-401.
3. 村越秀治 (2017) (クローズアップ実験法) 光応答性阻害ペプチドの生化学的機能アッセイ. *実験医学* 35: 2765-2770.

6.3 生体機能情報解析室

A. 英文原著

1. Miskovic V, Kuntzelman K, Chikazoe J, Anderson AK (2017) Representation of affect in sensory cortex. *Behavioral and Brain Sciences* 39:e252. doi:10.1017/S0140525X15002708.

D. 研究関係著作

1. Chikazoe J, Konishi S (2017) Functional neuroimaging approaches to human memory. “Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society” (Tsukiura T, Umeda S Eds), Springer, pp. 15-24. doi: 10.1007/978-4-431-56591-8 2.

7 行動・代謝分子解析センター

7.1 ウィルスベクター開発室

A. 英文原著

1. Taruno A, Kashio M, Sun H, Kobayashi K, Sano H, Nambu A, Marunaka Y (2017) Adeno-associated virus-mediated gene transfer into taste cells in vivo. *Chem Senses* 42:69-78. doi: 10.1093/chemse/bjw101.
2. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:604-609. doi: 10.1073/pnas.1610787114.
3. Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M (2017) Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat Neurosci* 20:230-241. doi: 10.1038/nn.4463.
4. Oh YM, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, Fujiyama F (2017) Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. *Brain Struct Funct* 222:2359-2378. doi: 10.1007/s00429-016-1346-2.
5. Shintani T, Higashi S, Suzuki R, Takeuchi Y, Ikaga R, Yamazaki T, Kobayashi K, Noda M (2017) PTPRJ inhibits leptin signaling, and induction of PTPRJ in the hypothalamus is a cause of the development of leptin resistance. *Sci Rep* 7:11627. doi: 10.1038/s41598-017-12070-7.
6. Kondo M, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2017) Two-photon calcium imaging

of the medial prefrontal cortex and hippocampus without cortical invasion. *Elife* 6:e26839. doi: 10.7554/eLife.26839.

7. Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d' Exaerde A, Mimura M, Tanaka KF (2017) Distinct roles of ventromedial versus ventrolateral striatal medium spiny neurons in reward-oriented behavior. *Curr Biol* 27:3042-3048. doi: 10.1016/j.cub.2017.08.061.

C. 英文総説

1. Kobayashi K, Inoue KI, Tanabe S, Kato S, Takada M, Kobayashi K (2017) Pseudotyped lentiviral vectors for retrograde gene delivery into target brain regions. *Front Neuroanat* 11:65. doi: 10.3389/fnana.2017.00065.
2. Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K (2017) Genetic manipulation of specific neural circuits by use of a viral vector system. *J Neural Transm (Vienna)* (in press). doi: 10.1007/s00702-016-1674-7.

7.2 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著

1. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H, Sanbo M, Mizuno N, Kobayashi T, Yanagida A, Umino A, Ota Y, Hamanaka S, Masaki H, Rashid ST, Hirabayashi M, Nakauchi H (2017) Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 542: 191-196. doi: 10.1038/nature21070.
2. Tashima K, Kubo Y, Hirabayashi M, Hochi S (2017) Downsizing cumulus cell layers to improve cryotolerance of germinal vesicle-stage bovine oocytes. *Theriogenology* 95: 1-7. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.02.016.
3. Hasegawa S, Kobayashi H, Kumagai M, Nishimaru H, Tarusawa E, Kanda H, Sanbo M, Yoshimura Y, Hirabayashi M, Hirabayashi T, Yagi T (2017) Clustered protocadherins are required for building functional neural circuits. *Front Mol Neurosci* 10: 114. doi: 10.3389/fnmol.2017.00114.
4. Ikegami K, Minabe S, Ieda N, Goto T, Sugimoto A, Nakamura S, Inoue N, Oishi S, Maturana AD, Sanbo M, Hirabayashi M, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y (2017) Evidence of involvement of neurone-glia/neurone-neurone communications via gap junctions in synchronised activity of KNDy neurones. *J Neuroendocrinol* [Epub June 26]. doi: 10.1111/jne.12480.
5. Hirabayashi M, Hara H, Goto T, Takizawa A, Dwinell MR, Yamanaka T, Hochi S, Nakauchi H (2017) Haploid embryonic stem cell lines derived from androgenetic and parthenogenetic rat blastocysts. *J Reprod Dev* 63: 611-616. doi: 10.1262/jrd.2017-074.

第 VII 部

資料：研究、広報など

1 共同研究および共同利用による顕著な業績

《神経機能素子研究部門》

共同研究者：塚本寿夫助教、古谷祐詞准教授（分子科学研究所）

Tsukamoto H, Chen IS, Kubo Y, Furutani Y (2017). A ciliary opsin in the brain of a marine annelid zooplankton is ultraviolet-sensitive, and the sensitivity is tuned by a single amino acid residue. *J Biol Chem* 292 (31): 12971-12980. (doi: 10.1074/jbc.M117.793539)

動物プランクトンは、紫外線ダメージ（と捕食者）を避けるために、昼間は深層で活動し夜間に水面近くに移動する大規模日周行動を示すが、紫外光を感知する機構は不明であった。本研究では、動物プランクトンのモデル生物、ゴカイ幼生の脳にある光センサータンパク質が紫外線を感知することを明らかにした。

共同研究者：岡戸晴生プロジェクトリーダー、平井志伸研究員、（東京都医学総合研究所）、堀田耕司専任講師（慶應義塾大学）、西野敦雄准教授（弘前大学）、岡部繁男教授（東京大学）、岡村康司教授（大阪大学）

Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura Y, Okado H (2017). AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate *Proc Natl Acad Sci USA* 114 (15): 3939-3944. (doi: 10.1073/pnas.1612943114)

AMPA 受容体は、哺乳類成体の脳で興奮性シナプス伝達の担い手として、学習・記憶に重要な役割を担っている。一方、AMPA 受容体は胎児期の早期より発現がみられるが、発生期における役割は不明であった。本研究では、脊椎動物の祖先として知られる原索動物ホヤを用いて解析し、AMPA 受容体が、哺乳類の松果体に相当する光受容感覚器形成に必須であること、さらに、変態という、多数の生物がもつ成体への変化を起こす現象にも必須であることを明らかにした。

共同研究者： 斎藤修教授、織田麻衣研究員、斎藤寛大学院生、八田俊大学院生（長浜バイオ大学）

Oda M, Saito K, Hatta S, Kubo Y, Saitoh O (2017). Chemical and thermal sensitivity of medaka TRPA1 analyzed in heterologous expression system. *Biochem Biophys Res Commun* 494 (1-2):194-201. (doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.057)

メダカの TRPA1 チャンネルの化学物質刺激感受性および温度刺激感受性をツメガエル卵母細胞を発現系として用いて解析した。その結果、メダカ TRPA1 は、allyl isothiocyanate, caffeine, carvacrol, methyl anthranilate などの化学物質刺激の投与により活性化することが明らかになった。また、低温刺激には応答せず、高温刺激に対しては、明確な閾値なしに活性化することが明らかになった。

《生体膜研究部門》

共同研究者：服部光治教授の研究グループ（名古屋市立大学大学院薬学研究科）

Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37: 3181-3191.

多くの精神神経疾患で異常が報告されているタンパク質「リーリン」を分解する酵素として、ADAMTS-3 を同定した。また、ADAMTS-3 ノックアウトマウス脳において、リーリン量とその活性が上昇していることも見出した。

共同研究者：植村健准教授の研究グループ（信州大学医学部）

神経シナプス形成は多くのシナプス接着分子によって精緻に制御されている。本研究では、磁気ビーズに固相化したシナプス前部接着分子に結合するシナプス後部接着分子を培養神経細胞から同定する手法を開発した。

Uemura T, Shiroshima T, Maeda A, Yasumura M, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Yoshida T (2017) In situ screening for postsynaptic cell adhesion molecules during synapse formation. *J Biochem* 162: 295-302. doi: 10.1093/jb/mvx030

共同研究者：飯田秀利教授の研究グループ（東京学芸大学 生命科学分野）

酵母の電位依存性カルシウムチャンネル相同分子は、Cch1 と Mid1 の 2 つのサブユニットから構成されているが、その制御機構は不明であった。本研究では、Mid1 の新規結合タンパク質として、細胞膜に局在する H⁺-ATPase (Pma1) を同定し、両者の結合の生理機能を明らかにした。

Cho T, Ishii-Kato A, Fukata Y, Nakayama Y, Iida K, Fukata M, Iida H (2017) Coupling of a voltage-gated Ca²⁺ channel homolog with a plasma membrane H⁺-ATPase in yeast. *Genes Cells* 22: 94-104. doi: 10.1111/gtc.12458

《細胞生理研究部門》

共同研究者：柴崎貢志准教授（群馬大学）

Shibasaki K, Hosoi N, Kaneko R, Tominaga M, Yamada K (2017) Glycine release from astrocytes via functional reversal of GlyT1. *J Neurochem* 140: 395-403. doi: 10.1111/jnc.13741.

グリシントランスポーター1の逆モード機構によってアストロサイトからグリシンが放出されるメカニズムを明らかにした。

共同研究者：古江秀昌教授（兵庫医科大学）

Takayama Y, Furue H, Tominaga M (2017) 4-isopropylcyclohexanol has potential analgesic effects through the inhibition of anoctamin 1, TRPV1 and TRPA1 channel activities. *Sci Rep* 7: 43132, 2017. doi: 10.1038/srep43132.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載

共同研究者：加藤伸一教授（京都薬科大学）

Sano T, Utsumi D, Amagase K, Matsumoto K, Tominaga M, Higuchi K, Takeuchi T, Kato S (2017) Lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons. *J Physiol Pharmacol* 68 (1): 79-90.

京都薬科大学 加藤伸一教授との共同研究。H2 ヒスタミン受容体阻害薬 lafutidine が抗がん剤 5-FU による腸炎を抑制することを明らかにし、それに TRPV1 発現感覚神経が関わることを示した。

共同研究者：颯田葉子教授の研究室（総合研究大学院大学）、金子洋之教授の研究室（慶応大学）

Saito S, Hamanaka G, Kawai N, Furukawa R, Gojobori I, Tominaga M, Kaneko H, Satta Y (2017) Characterization of TRPA channels in the starfish *Patiria pectinifera*: involvement of thermally activated TRPA1 in thermotaxis in marine planktonic larvae. *Sci Rep* 7 (1): 2173. doi: 10.1038/s41598-017-02171-8.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載。

共同研究者：審良静男教授、丸山健太助教（大阪大学）（生理学研究所共同研究）

Maryama K, Takayama Y, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Tanaka H, Ohno N, Iwakura Y, Takemura N, Tominaga M, Akira S (2017) Nociceptors boost the resolution of fungal osteoinflammation via the TRP Channel-CGRP-Jdp2 axis. *Cell Rep* 19 (13): 2730-2742. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.002.

侵害刺激受容体刺激が CGRP 放出を介して骨炎症を制御することを明らかにした。

共同研究者：芝本利重教授、谷田守准教授（金沢医科大学）（生理学研究所共同研究）

Zhang T, Tanida M, Uchida K, Suzuki Y, Yang W, Kuda Y, Kurata Y, Tominaga M, Shibamoto T (2017) Mouse anaphylactic hypotension is characterized by initial baroreflex independent renal sympathoinhibition followed by sustained renal sympathoexcitation. *Front Physiol* 8: 669. doi: 10.3389/fphys.2017.00669.

共同研究者：芝本利重教授、谷田守准教授（金沢医科大学）（生理学研究所共同研究）

Zhang T, Tanida M, Uchida K, Suzuki Y, Yang W, Kuda Y, Kurata Y, Tominaga M, Shibamoto T (2017) Biphasic Renal Sympathetic Response to Hemorrhagic Hypotension in Mice. *Shock* 48 (5): 576-582. doi: 10.1097/SHK.0000000000000889.

マウスのアナフィラキシーショックに TRPV1 が関与することを明らかにした。

共同研究者：河田照雄教授、後藤 剛准教授（京都大学大学院農学研究科）（生理学研究所共同研究）

Kim M, Furuzono T, Yamakuni K, Li Y, Kim Y-I, Takahashi H, Ohue-Kitano R, Jheng H-F, Takahashi N, Kano Y, Yu R, Kishino S, Ogawa J, Uchida K, Yamazaki J, Tominaga M, Kawada T, Goto T (2017) 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid, a linoleic acid metabolite produced by gut lactic acid bacteria, enhances energy metabolism by activation of TRPV1. *FASEB J* 31 (11): 5036-5048. doi: 10.1096/fj.201700151R.

リノレイン酸代謝物 10-oxo-12(Z)-octadecenoic acid が TRPV1 活性化を介してエネルギー代謝を亢進させることを明らかにした。

共同研究者：キリン（株）（生理学研究所共同研究）

Ohara K, Fukuda T, Ishida Y, Takahashi C, Ohya R, Katayama M, Uchida K, Tominaga M, Nagai K (2017) β -Eudesmol, an oxygenized sesquiterpene, stimulates appetite via TRPA1 and the autonomic nervous system. *Sci Rep* 7: 15785. doi: 10.1038/s41598-017-16150-6.

キリンビールホップに含まれる β -Eudesmol が TRPA1 活性化と自律神経機能を介して食欲増進をもたらすことを明らかにした。

共同研究者：米田俊之教授の研究室（大阪大学）

Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, Hata K, Nishimura R, Tominaga M, Yoneda T (2017). Decreased sensory

nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice. *J Bone Miner Metab* (in press) doi: 10.1007/s00774-017-0842-7.

マウス骨癌モデルでの骨痛と TRPV1 との関連を明らかにした。

共同研究者：マンダム（株）生理学研究所共同研究）

Fujita F, Uchida K, Takayama Y, Suzuki Y, Takaishi M, Tominaga M (2017) Hypotonicity-induced cell swelling activates TRPA1. *J Physiol Sci* (in press) doi: 10.1007/s12576-017-0545-9.

ヒト TRPA1 が低浸透圧刺激による膜伸展から直活性化されるであろうことを明らかにした。

共同研究者：太田利男教授の研究室（鳥取大学）（生理学研究所共同研究）

Nishizawa Y, Takahashi K, Oguma N, Tominaga M, Ohta T (2017) Possible involvement of transient receptor potential ankyrin 1 in Ca^{2+} signaling via T-type Ca^{2+} channel in mouse sensory neurons. *J. Neurosci Res* (in press) doi:10.1002/jnr.24208.

マウス感覚神経での TRPA1 の T-type カルシウムチャネルとの機能連関を明らかにした。

《心循環シグナル研究部門》

共同研究者：森泰生教授（京都大学大学院工学研究科）、住本英樹教授、井手友美講師（九州大学大学院医学研究院）

Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Ito T, Nishimura A, Matsukane R, Oda S, Hoka S, Ide T, Koitabashi N, Uchida K, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2017) TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy. *JCI Insight* 2(15):e93358 doi: 10.1172/jci.insight.93358.

TRPC3 チャネルが抗がん剤誘発性心毒性（心筋萎縮）の仲介分子となること、TRPC3 阻害が心筋コンプライアンスの維持（拡張機能維持）に重要であることをマウスレベルで明らかにした。

共同研究者：赤池孝章教授（東北大学大学院医学研究科）、本橋ほづみ教授（東北大学加齢医学研究所）

Akaike T, Ida T, Wei F-Y, Nishida M, Kumagai Y, Alam M.M, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H (2017) CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Commun* 8(1):1177. doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.

心臓で活性イオウを生成する主たる酵素がミトコンドリア局在型の CysteinyI-tRNA 合成酵素（CARS2）であることを初めて明らかにした。CARS2 欠損細胞ではミトコンドリアが過剰に分裂し、機能異常を起こしていること、CARS2 の活性イオウ生成阻害だけをレスキューさせることでミトコンドリア機能が回復することを示した。そのメカニズムとして、Drp1 タンパク質のポリイオウ化制御が関与することも明らかにした。

《生体恒常性発達研究部門》

共同研究者：桂林秀太郎（福岡大学薬学部）

Kawano H, Oyabu K, Yamamoto H, Eto K, Adaniya Y, Kubota K, Watanabe T, Hirano-Iwata A, Nabekura J, Katsurabayashi S, Iwasaki K (2017) Astrocytes with previous chronic exposure to amyloid β -peptide fragment 1-40 suppress excitatory synaptic transmission. *J Neurochem* [Epub Oct 27]. doi: 10.1111/jnc.14247.

A β 1-40 を事前負荷したアストロサイトと神経細胞を共培養すると、興奮性シナプス数の低下、微小シナプス電流の頻度低下、ready-releasable pool サイズの低下がみられた。一方で release probability の増加が観察された。この結果から、アルツハイマー病においては、A β 蛋白に暴露されたアストロサイトがシナプス機能を変化させている可能性が示唆された。

共同研究者：田中謙二（慶應義塾大学医学部）

Watabe T, Xu M, Watanabe M, Nabekura J, Higuchi T, Hori K, Sato MP, Nin F, Hibino H, Ogawa K, Masuda M, Tanaka KF (2017) Time-controllable Nkcc1 knockdown replicates reversible hearing loss in postnatal mice. *Sci Rep* 7(1):13605. doi: 10.1038/s41598-017-13997-7.

これまで、可逆的な内耳性難聴モデルマウスはなく、これが同分野の研究は大きく進まない原因の一つであった。今回、ドキシサイクリンの経口投与の有無によって I 型 Na^+ , K^+ - Cl^- 共役担体の発現の可逆的調節が可能 なマウスを作成し、NKCC1 の発現を胎児期から生後 5 週目まで低下させたマウスは聴覚障害が観察された。その後 NKCC1 発現を 2 週間回復させると、高周波音に対する聴覚が回復した。

共同研究者：小泉修一（山梨大学医学部）

Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi

H, Okano H, Koizumi S (2017) Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun* 8(1):28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1.

正常脳では貪食機能を示さないアストロサイトが慢性期の脳梗塞中心部では貪食能を獲得することがこれまで報告されていた。急性脳梗塞の周囲ペナンプラ領域のいても活性化したアストロサイトは、アストロサイト内で発現上昇する ABCA1 依存性に貪食機能を獲得する。これにより、ペナンプラにおける障害組織なので再編成に係っている可能性が示唆された。

《視覚情報処理研究部門》

共同研究者：八木健教授（大阪大学 生命機能研究科）

Hasegawa S, Kobayashi H, Kumagai M, Nishimaru H, Tarusawa E, Kanda H, Sanbo M, Yoshimura Y, Hirabayashi M, Hirabayashi T, Yagi T (2017) Clustered Protocadherins Are Required for Building Functional Neural Circuits. *Front Mol Neurosci* 10:114. doi: 10.3389/fnmol.2017.00114

細胞接着分子であるクラスター型プロトカドヘリンを欠損すると、脳幹、海馬、脊髄において神経細胞生存率や神経回路構築に異常がみられた。したがって、クラスター型プロトカドヘリンは脳全般の神経回路形成に必須であると考えられる。

《大脳神経回路論研究部門》

共同研究者：加藤成樹講師、小林和人教授（福島県立医科大学）

Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, Kawaguchi Y (2017) Segregated Excitatory-Inhibitory Recurrent Subnetworks in Layer 5 of the Rat Frontal Cortex. *Cerebral Cortex* 27 :5846-5857.

大脳皮質から 2 つの独立した情報ループに出力する 2 種の 5 層錐体細胞が、抑制性細胞の種類に応じて異なる局所回路形成し、異なる情報の出力ができることを見出した。

《統合生理研究部門》

名古屋市立大学医学部との共同研究

Sekiya K, Takahashi M, Murakami S, Kakigi R, Okamoto H (2017) Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients. *J Neurophysiol* 117:1379-1384. doi: 10.1152/jn.00385.2016.

実際に音がないのに不快な音が聞こえる耳鳴りに多くの人々が悩まされているが、残念ながら客観的な診断方法や標準的治療法は存在しない。本研究では、耳鳴りが聞こえる耳と耳鳴りが聞こえない耳で音を聞いた時の脳活動を比較した。耳鳴り周波数の音に対する聴覚反応は、静寂下では耳鳴りが聞こえる耳で大きいものに対して、雑音環境下では逆に耳鳴りの聞こえる耳で小さくなっていった。耳鳴りの聞こえる耳では抑制系の神経活動が低下していることを示唆する結果であり、耳鳴りの有無が客観的な脳活動データに影響を及ぼすことを明らかにした。

三重大学医学部、愛知医科大学医学部との共同研究

Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2017) New paradigm for auditory paired pulse suppression. *PLoS One* 12(5):e0177747. doi: 10.1371/journal.pone.0177747.

2 つの音を一定の時間をおいて連続的に提示すると、二つ目の音に対する脳の反応が減弱することが知られている。統合失調症や発達障害などの病気ではこの応答減弱が小さくなる。80 B の音を 300-800 ミリ秒間隔で 2 つ提示した。その結果、刺激感覚が 600 ミリ秒の時に最も強い応答減弱があることが分かった。また短い間隔 (300~400 ミリ秒) では 600 ミリ秒と比べて減弱の程度が弱いことから、この現象は介在細胞による積極的な抑制を反映するものと考えられた。

三重大学医学部、愛知医科大学医学部との共同研究

Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M (2017) Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. *Clin EEG Neurosci* [Epub May 1]. doi: 10.1177/1550059417708914

中央大学文学部、日本女子大学文学部との共同研究

Kobayashi M, Macchi Cassia V, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2017) Perceptual narrowing towards adult faces is a cross-cultural phenomenon in infancy: a behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Dev Sci* (in press). doi: 10.1111/desc.12498

生後 3 ヶ月と 9 ヶ月の日本人乳児の成人顔と乳児顔の区別を注視行動から検討した結果、生後 3 ヶ月児は成人顔と乳児顔の両方を区別できたが、生後 9 ヶ月児は乳児顔の区別は困難で成人顔のみ区別することが示された。成人顔と乳児顔を観察中の生後 9 ヶ月児の後側頭領域の脳血流反応を、NIRS によって計測した。その結果、成人顔観察中のみ右半球の後側頭領域の活動が上昇した。本研究は、生後 9 ヶ月ごろに顔処理システムが視覚経験の多い顔に特化する背景に、右半球後側頭領域の処理が関与していることを示した初めての研究である。

名古屋工業大学工学部との共同研究

Wasaka T, Kida T, Kakigi R (2017) Facilitation of information processing in the primary somatosensory area in the ball rotation task. *Scientific Reports* 7: 15507

運動を行う時、身体部位からの体性感覚情報は運動制御に重要である。本研究では、ヒトの身体部位の中で最も巧緻性の高い手指の運動に注目し、脳磁図を用いて手指の複雑な運動時の体性感覚領域の感覚運動統合過程を調べた。被験者に手掌上の2個のボールを持続的に把持させると、一次体性感覚野の M30 成分が減少し、従来の報告と一致する結果が得られた。しかし、手掌上で2個のボールを回転させるボール回し課題（複雑な運動）を行わせると、一次体性感覚野の M38 成分は有意な振幅の増大を示すことが明らかとなった。今回の研究成果は、手指の運動時の感覚情報の働きについての新たな知見であり、巧緻的な運動の制御に関わる神経基盤の解明に結び付くものである。

奈良女子大学生生活環境学部との共同研究

体温、低酸素など、ヒトの認知機能に関係深いと考えられている諸要素の影響を、臨床神経生理学的手法と心理物理学的手法を用いて、共同研究を行っている。代表的研究を2つ紹介する。

Nakata H, Miyamoto T, Ogoh S, Kakigi R, Shibasaki M (2017) Effects of acute hypoxia on human cognitive processing: A study using ERPs and SEPs. *J Appl Physiol*, Jul 20:jap.00348.2017. doi: 10.1152/japphysiol.00348.2017. 本研究では環境要因の1つである低酸素に着目し、認知機能への影響について検討した。ヒトの高次認知処理過程を反映しているとされる特殊な脳波「P300」と、認知機能との関連は小さいとされる体性感覚誘発電位 (SEP) を測定した。低酸素環境を作るために、被験者には酸素濃度を12%に調節した吸気用ガスを、呼吸用マスクを通して吸ってもらい、常酸素環境の脳反応と比較した。P300は低酸素環境では有意に振幅が減少したが、SEPには変化が見られなかった。低酸素は、低次認知処理過程には影響を与えないが、注意力や判断力に関係するような高次認知処理過程には影響することが明らかとなった。

Shibasaki M, Namba M, Oshiro M, Kakigi R, Nakata H (2017) Suppression of cognitive function in hyperthermia; From the viewpoint of executive and inhibitive cognitive processing. *Sci Rep* 7: 43528. doi: 10.1038/srep43528

熱中症での脳機能低下のメカニズムを明らかにするため、体温を上昇させ、暑い環境下での被験者の脳活動や脳血流状態が、通常の時と比べてどのように変化しているのかを研究した。ヒトの高次認知処理過程を反映しているとされる特殊な脳波「P300」を測定した。被験者には「水循環スーツ」というダイビングスーツのような着衣を着用してもらって体を温め、顔/頭部だけを冷却した場合と、全身冷却をした場合を比較した。P300は、熱中症の初期症状が現れる体温の時に既に振幅が小さくなった。顔/頭部だけを冷却しても、P300の振幅は小さいままであった。つまり、熱中症の場合、比較的軽微な初期の段階であっても、脳の認知機能は低下しており、さらに顔や頭部だけを冷やして対策を取ったとしても、元のレベルまで回復していない事を示唆する結果を得た。

その他にも以下の3論文を発表した。

Nakata H, Namba M, Kakigi R, Shibasaki M (2017) Effects of face/head and whole body cooling during passive heat stress on human somatosensory processing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 312(6):R996-R1003. doi: 10.1152/ajpregu.00039.2017.

Imanaka M, Kakigi R, Nakata H (2017) The relationship between cognitive style and ERPs during auditory and somatosensory Go/No-go paradigms. *NeuroReport* 28(13):822-827. doi: 10.1097/WNR.0000000000000833

Ohbayashi W, Kakigi R, Nakata H (2017) Effects of white noise on event-related potentials in somatosensory Go/No-go paradigms. *NeuroReport* 28:788-792. doi: 10.1097/WNR.0000000000000821.

《心理生理学研究部門》

共同研究者：内山祐司（(株)豊田中央研究所 ヒューマンサイエンス研究領域 脳機能解析プログラム）

Sakai H, Ando T, Sadato N and Uchiyama Y (2017) Greater cerebellar gray matter volume in car drivers: an exploratory voxel-based morphometry study. *Scientific Reports* 7: 46526. doi: 10.1038/srep46526

これまでドライビングシミュレータによる脳活動は調べられていたが、現実の運転環境による脳への影響は明らかにされていなかった。そこで現実の運転環境における日常運転経験が灰白質体積に与える影響を調べた。36名の運転を日常的に行う被験者と、37名の運転をしない被験者で脳構造画像を取得し、灰白質体積を比較した。その結果、運転を行う被験者のほうが運転をしない被験者より左小脳の灰白質体積が大きかった。これは、現実の運転環境における日常運転経験が左小脳体積と関係することを示している。

共同研究者：伊佐正教授（京都大学大学院医学研究科（前生理学研究所認知行動発達機構研究部門教授））

Takakuwa N, Kato R, Redgrave P, Isa T (2017) Emergence of visually-evoked reward expectation signals in dopamine neurons via the superior colliculus in V1 lesioned monkeys. *eLife* 6. pii: e24459. doi: 10.7554/eLife.24459.

一次視覚野を片側性に損傷した盲視モデルサルにおいて、障害視野に与えられた手がかり刺激によるパブプロフ型の古典的条件付け学習が可能であった。その際、障害視野側においても黒質ドーパミン細胞は100ms前後の短潜時の手がかり刺激の価値情

報を含む応答を示し、さらに中脳上丘の機能阻害によって、この応答が消失し、条件付け行動が阻害されたことから上丘が古典的条件付け学習に必要な手がかり刺激の視覚情報を伝えていることが明らかになった。

共同研究者：伊佐正教授（京都大学大学院医学研究科（前生理学研究所認知行動発達機構研究部門教授））

Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(3):604-609. doi: 10.1073/pnas.1610787114.

マカクザルにおいて、中部頸髄に細胞体があり、下部頸髄の手指筋運動核に投射する脊髄固有ニューロン (PN) に、ウィルスベクター 2 重感染法を用いてドキシサイクリン投与下にて破傷風毒素を発現させた状態で下部頸髄において皮質脊髄路を切断したところ、手指の巧緻運動の回復が阻害されたことから、PN が皮質脊髄路損傷後の機能回復に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

共同研究者：伊佐正教授（京都大学大学院医学研究科（前生理学研究所認知行動発達機構研究部門教授））

Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa T, Higo N (2017) Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: Changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Research* 1655:168-175. doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.030.

これまで、サルの大脳運動野 V 層の錐体細胞に選択的に発現することがわかっていた secreted phosphoprotein 1 (または osteopontin) が、ヒトの運動野や脊髄においても発現しており、筋萎縮性側索硬化症の患者において発現が減少していることが明らかになった。

共同研究者：中村太戯留非常勤講師（慶應義塾大学環境情報学部）

Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, Yamazaki M, Makita K, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2017) The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci* 21:1-13. doi: 10.1080/17470919.2017.1365760.

ユーモア理解の主要な理論によれば、表現に何らかの不調和を感知し、それを解消した際にユーモアが生じる。しかし、感知と解消がほぼ同時に生じるため、解消に特有な神経基盤が不明となっていた。そこで、感知の直後にユーモア処理を一時停止する方法を考案し、fMRI 実験をした。結果、不調和の解消は、ポジティブ情動を誘発し、左扁桃体を賦活した。そのため、扁桃体はユーモア理解における重要な役割を果たすと考えられる。

共同研究者：宍戸恵美子研究員（名古屋大学医学系研究科精神医学分野／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

宍戸恵美子 (2017) 自閉スペクトラム症の早期介入と親支援について. 岡崎医報, 62(2)27-28.

自閉スペクトラム症 (ASD) の早期介入は、1960 年代から ASD の幼児に適用され、一定の効果を上げた。ところが、初期の介入にはさまざまな問題があり、特に、「般化」という、習ったスキルを日常生活の場面で応用して使う能力に困難を含むケースが多くみられた。その後、幼児の自発性を重視した考え方や、本来の乳幼児の発達過程に基づいて介入方法を組み立てる考え方が発達し、また、親支援についても、子供の発達をサポートすることに視点が置かれている。(第 380 回 岡崎市民病院・岡崎小児科医会の合同症例検討会にて)

共同研究者：田邊宏樹教授（名古屋大学情報学研究科/心理・認知科学専攻/心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Okamoto Y, Kosaka H, Kitada R, Seki A, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Saito DN, Yanaka HT, Munesue T, Ishitobi M, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Koeda T, Sadato N (2017) Age-dependent atypicalities in body- and face-sensitive activation of the EBA and FFA in individuals with ASD. *Neuroscience Research* 119: 38-52. doi: 10.1016/j.neures.2017.02.001.

自閉症スペクトラム (ASD) は、大人よりも小児でより顕著な身体および顔を認識することに難点がある。そこで ASD と健常発達 (TD) の児童並びに成人を対象に、体あるいは顔に特別に反応する脳領域の活動の違いを機能的 MRI により検討したところ、ASD の成人は、外線条身体領域 (EBA) および紡錘状回顔領域 (FFA) において健常発達成人と同程度の活動を示したが、ASD 小児は TD 小児より FFA の特異的反応を示さず、さらに EBA 領域のサイズは TD 小児よりも小さいことが分かった。

共同研究者：田邊宏樹教授（名古屋大学情報学研究科/心理・認知科学専攻/心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Miura N, Tanabe HC, Sasaki AT, Harada T, Sadato N (2017) Neural evidence for the intrinsic value of action as motivation for behavior. *Neuroscience* 352: 190-203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.064.

行動の内発的価値は、たとえ明白な結果がなくても行動を経験することが楽しいという感覚を生む。これまでの研究から脳内の報酬ネットワークの関与が示唆されたが、その神経基盤は分かっていなかった。本研究では、行動と結果の随伴性を操作したストップウォッチ課題を行っている際の脳活動を機能的 MRI により調べた。実験の結果、行動と結果の随伴性が存在する際に

腹側線条体と中脳の活動の増加が見られ、この領域が行動の内発的価値を表象していることが示唆された。

共同研究者：北田亮准教授（南洋理工大学シンガポール／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Sumiya M, Koike T, Okazaki, Kitada R and Sadato N (2017) Brain networks of social action-outcome contingency: the role of the ventral striatum in integrating signals from the sensory cortex and medial prefrontal cortex. *Neuroscience Research* 123:43-54. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.015.

自分の発話に対する相手の肯定的な評価は、さらに話をする動機付けを高める。参加者が自分の発話に対する観客の反応を聞いたときの脳活動を、機能的磁気共鳴現象画像法（fMRI）を用いて測定した。その結果、内側前頭前野は他者に比べて自分が発話した条件に活動し、報酬系の一部である線条体が聴覚野から受け取る信号を変化させた。この結果は線条体の社会的報酬に対する反応が、感覚野と内側前頭前野の信号が統合されることで生じることを示唆する。

共同研究者：北田亮准教授（南洋理工大学シンガポール／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Yang J, Kitada R, Kochiyama T, Yu Y, Makita K, Araki Y, Wu J, Sadato N (2017) Brain networks involved in tactile speed classification of moving dot patterns: the effects of speed and dot periodicity. *Sci Rep* 7: 40931. doi:10.1038/srep40931

手で動く物体に触れたとき、物体の表面によって知覚する速度が変化するが、本研究ではこの現象に関与する神経基盤を調べた。その結果、頭頂弁蓋部は速度に応じて活動を変化させるが、頭頂後回は表面の違いに対して異なる反応を示した。この2つの領域の間関係性（機能的結合）は触れる表面によって変化した。この結果は、頭頂後回が頭頂弁蓋部の活動に影響を与えることで、知覚する速度が触れる表面に応じて変化することを示唆する。

共同研究者：北田亮准教授（南洋理工大学シンガポール／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

北田 亮, 定藤規弘 (2017) 点字読の神経機構. *Clinical Neuroscience* 35(2): 172-173.

視覚障害者は長期にわたる訓練により視覚に代わり触覚を用いて文字を理解することができる。点字触読時に関与する脳部位は早期失明者と暗眼者で大きく異なり、低次視覚野の活動が早期失明者で観察される。この低次視覚野の活動は、後頭頂葉・高次視覚野を系由して一次視覚野に到達することが示唆されているが、この可塑的变化は若年時における視覚脱失と長期的な訓練の2つの要因によって引き起こされる可能性について解説をした。

《形態情報解析室》

Okamoto K, Miyazaki N, Song C, Maia FRNC, Reddy HKN, Abergel C, Claverie J-M, Hajdu J, Svenda M, Murata K (2017) Structural variability and complexity of the giant Pithovirus sibericum particle revealed by high-voltage electron cryo-tomography and energy-filtered electron cryo-microscopy. *Sci Rep* 7:13291. doi:10.1038/s41598-017-13390-4

ウプサラ大学（スウェーデン）の岡本健太博士との共同研究課題で、世界最大のウイルス「ピソウイルス」がバクテリアに似た構造形態を持つことを明らかにした。共同研究では、詳細な構造を低温超高圧電顕トモグラフィーと分光型低温位相差電子顕微鏡により解析した。その結果、ピソウイルスは① 0.8 2.5 μm の多様な全長を持ち、② 粒子内に膜で仕切られたような構造があり、③ 粒子の外側は低密度物質で覆われ、④ 他のウイルスと比較して低い密度の DNA を持つことがわかった。今回の成果は、ピソウイルスが他のウイルスとは異なり、バクテリアなどから分化した可能性を示すものであり、生命進化に大きな知見を与えた。

《ウイルスベクター開発室》

共同研究者：樽野陽幸 先生（京都府立医科大学）

Taruno A, Kashio M, Sun H, Kobayashi K, Sano H, Nambu A, Marunaka Y (2017) Adeno-associated virus-mediated gene transfer into taste cells in vivo. *Chem Senses* 42:69 - 78. doi: 10.1093/chemse/bjw101.

味覚には、味細胞に発現する種々のシグナル伝達分子が重要な役割を果たしているが、これまで、in vivo の味細胞に対して遺伝子操作を行う技術は確立されていなかった。本研究では、味細胞に対して遺伝子を導入出来るツールとしてウイルスベクターに着目し、特に、アデノ随伴ウイルスベクターが非常に効率良く遺伝子を導入出来ることを明らかにした。

共同研究者：伊佐 正 教授（京都大学）

Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:604-609. doi: 10.1073/pnas.1610787114.

脊髄固有ニューロンは、精密な把持運動に関与することが知られている。本研究では、皮質脊髄路損傷モデルサルを利用して、脊髄固有ニューロンが、精密把持運動の回復過程にも重要な役割を果たしていることを明らかにした。

共同研究者：野田昌晴 教授 (基礎生物学研究所)

Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M (2017) Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat Neurosci* 20:230-241. doi: 10.1038/nn.4463.

生物の体液中の水と塩濃度は一定に保たれている (体液恒常性) が、そのメカニズムは不明であった。本研究により、体液恒常性は、脳弓下器官に存在する 2 種類のニューロンによって制御されていることが明らかになった。

共同研究者：藤山文乃 教授 (同志社大学)

Oh YM, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, Fujiyama F (2017) Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. *Brain Struct Funct* 222:2359-2378. doi: 10.1007/s00429-016-1346-2.

淡蒼球は、大脳基底核回路を形成する主要な神経核の一つである。本研究は、トランスジェニック法とウイルスベクターを駆使して、ドーパミンニューロンが淡蒼球に存在する parvalbumin 陽性ニューロンから直接入力を受けていることを明らかにした。

共同研究者：野田昌晴 教授 (基礎生物学研究所)

Shintani T, Higashi S, Suzuki R, Takeuchi Y, Ikaga R, Yamazaki T, Kobayashi K, Noda M (2017) PTPRJ inhibits leptin signaling, and induction of PTPRJ in the hypothalamus is a cause of the development of leptin resistance. *Sci Rep* 7:11627. doi: 10.1038/s41598-017-12070-7.

レプチンは脂肪細胞から放出されるホルモンであり、適正な体重維持に関与しているが、肥満に見られるレプチンの作用が減弱するメカニズムは不明な点が多い。本研究によって、PTPRJ 分子がレプチン抵抗性の一要因になっていることが明らかになった。

共同研究者：松崎政紀 教授 (東京大学)

Kondo M, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2017) Two-photon calcium imaging of the medial prefrontal cortex and hippocampus without cortical invasion. *Elife* 6:e26839. doi: 10.7554/eLife.26839.

二光子カルシウムイメージングは、一度に多くのニューロン活動を記録出来る優れたツールであるが、脳表から浅い領域にしか適用出来ないという弱点がある。本研究では、新たなレーザー及び赤色カルシウムインディケーターを搭載したアデノ随伴ウイルスベクターを利用して、本来よりも深い脳領域での二光子カルシウムイメージングシステムを確立した。

共同研究者：田中謙二 先生 (慶応義塾大学)

Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d' Exaerde A, Mimura M, Tanaka KF (2017) Distinct roles of ventromedial versus ventrolateral striatal medium spiny neurons in reward-oriented behavior. *Curr Biol* 27:3042 - 3048. doi: 10.1016/j.cub.2017.08.061.

腹側線条体は、報酬行動を制御するが、その詳細なメカニズムは未だに不明である。本研究によって、腹外側線条体と腹内側線条体それぞれに存在するドーパミン D2 受容体陽性ニューロンの協調的な活動変化が報酬行動に必須であることが明らかになった。

2 シンポジウム等

2.1 第 7 回生理学研究所・名古屋大学医学系研究科 合同シンポジウム

日時：2017 年 9 月 9 日 (土)

場所：生理学研究所明大寺地区 1 F 大会議室・セミナー室

プログラム：

開会の挨拶

井本敬二 (生理学研究所・所長)

門松健治 (名古屋大学医学系研究科・研究科長)

講演 (前半) 座長：箕越靖彦 (生理学研究所・教授)

藤本豊士 (名古屋大学医学系研究科・教授) 「膜脂質、膜ドメイン可視化解析」

鍋倉淳一 (生理学研究所・教授) 「大脳皮質の神経回路再編：Neuron-Glia Interaction」

ポスター発表 (奇数番号) (フラッシュトーク、討論)

講演 (後半) 座長：磯田昌岐 (生理学研究所・教授)

荻朋男 (名古屋大学環境医学研究所・教授) 「ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の次世代マルチオミクス解析」

柿木隆介 (生理学研究所・教授)「ヒトにおける痒みの脳内認知機構」
 ポスター発表 (偶数番号) (フラッシュトーク、討論)

2.2 2017 Yonsei-Korea-NIPS Symposium

主催者 (共催) : Yonsei 大学 (医学部・歯学部)、Korea 大学 (医学部)、生理学研究所

講演者数 : 口頭発表 23 演題、ポスター発表 66 演題

開催日時 : 2017 年 4 月 21 - 22 日

講演者・講演タイトル (口頭発表のみ)

Speaker	Title
Masaki Isoda (NIPS)	Phenotype-driven congenitive genomics in the macaque: a naturally occurring case of autistic disorder
Norihiko Yokoi (NIPS)	Molecular mechanisms of a familial epilepsy caused by mutations of a neuronal secreted protein, LGI1
Kihoon Han (Korea Univ)	Molecular and synaptic mechanisms of neuropsychiatric disorders caused by mutations of SHANK3
Hoon-Chul Kang (Yonsei Univ)	Special consideration for epileptic or epileptogenic encephalopathy
Hae-Chul Park (Korea Univ)	Non-autonomous mechanism for motor neuron degeneration by oligodendrocyte dysfunction in ALS
Hideji Murakoshi (NIPS)	Optogenetic manipulation and imaging of CamKII-Rho signaling pathway during synaptic plasticity
Kea Joo Lee (Korea Brain Research Institute)	Learning-induced coordination of neighboring synapses in local dendritic segments: 3D electron microscopy
Hae-Jeong Park (Yonsei Univ)	Properties of dynamic brain networks revealed by neuroimaging
Nobuhiko Ohno (NIPS)	Organelle dynamics in myelin diseases revealed by SBF-SEM
Young-Min Hyun (Yonsei Univ)	Real-time dynamics of neutrophil migration during inflammation: lesson from intravital imaging
Mieko Morishima (NIPS)	Subtype-dependent interaction between GABAergic and pyramidal cell in layer 5 of the rat frontal cortex
Eungi Cheong (Yonsei Univ)	A brain pathway to control sleep architecture
Makoto Tominaga (NIPS)	Functional interaction between TRPV1 and ANO1 in mouse sensory neurons
Dongmin Lee (Korea Univ)	Temporally precise labeling and control of neuromodulatory circuits in mammalian brain
Nobuhiko Hatanaka (NIPS)	GABAergic modulation of striatal neuron activity in behaving monkeys
Yasuhiko Minokoshi (NIPS)	Involvement of myokines in metabolic abnormalities in streptozotocin-induced diabetes
Motohiro Nishida (NIPS)	Regulation of cardiac plasticity by TRPC3 channels
Jeong-Heon Cha (Yonsei Univ)	Helicobacter pylori-induced HB-EGF upregulates gastrin expression
Inik Chang (Yonsei Univ)	Regulatory mechanism of osteoclast differentiation by endothelin
Junichi Chikazoe (NIPS)	Integrated taste type representations in human insula
Seungsoo Chung (Yonsei Univ)	Restoration of critical period-like plasticity to thalamocortical circuits in adult neocortex
Yong Taek Jeong (Yonsei Univ)	Mechanosensory neurons control sweet sensing in Drosophila
Mohammed Shaker (Korea Univ)	Adhesive property of neuromesodermal progenitor-derived neural stem cells is regulated by Wnt signaling

2.3 第 1 回 McGill 大学- 生理学研究所合同シンポジウム

日時 : 2017 (平成 29) 年 9 月 25 日、26 日

場所 : McGill 大学, Montreal, Canada

プログラム（発表者氏名（所属）、演題）：

Graduate students session

Speaker	Title
Adamo Macino (McGill)	TTX-resistant Na ⁺ channels in the CNS
Shafqat Rasool (McGill)	Understanding the mechanism of ubiquitin phosphorylation by PINK1 in mitochondrial quality control
Hugues Petitjean (McGill)	Molecular dissection of neuronal circuits in the dorsal horn of the spinal cord
Claire Gizowski (McGill)	A novel circuit regulating pre- systemic thirst
Chris Salmon (McGill)	Shunting GABAergic transmission regulates excitatory synapse formation in the developing hippocampus
Diane Nakamura (McGill)	Regulation of mitochondrial dynamics in oligodendrocytes
Bennett Csorba (McGill)	The influence of transcranial direct current stimulation on the primate brain
Angela Zhang (McGill)	An fMRI investigation of shared fine- scale spatial patterns during movie viewing
Chengjie (Gary) Huang (McGill)	Serotonergic- dependent neuromodulation adaptively optimizes neural coding and behavioural perception of natural scene statistics

P.I. session

Speaker	Title
Yoshihiro Kubo (NIPS)	Ivermectin activates GIRK channels in a PIP2-dependent, G $\beta\gamma$ -independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation
Makoto Tominaga (NIPS)	Functional interaction between TRP channels and calcium-activated chloride channel
Mikio Furuse (NIPS)	Molecular mechanism of the paracellular diffusion barrier at tricellular contacts
Heidi McBride (McGill)	Contribution of mitochondrial dynamics to neurological disease
Masaki Fukata (NIPS)	Role of local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization
Yumiko Yoshimura (NIPS)	The roles of visual experience in the maturation of neural circuits and functions in the visual cortex
Brian Chen (McGill)	Synaptic circuits of Down syndrome
Sylvain Williams (McGill)	Tuning the band width of hippocampal circuits
Atsushi Nambu (NIPS)	Cortico-basal ganglia loop and movement disorders
Masaki Isoda (NIPS)	Cortico-subcortical mechanisms underlying social reward monitoring in the macaque
Edward Ruthazer (McGill)	Rules regulating synaptic connections in the developing brain
Reza Farivar (McGill)	Vision after Traumatic Brain Injury

2.4 The 7th Joint CIN – NIPS Symposium

November 28- November 29, 2017

Conference Room (1F) of National Institute for Physiological Sciences (Myodaiji area)

Day 1: November 28, 2017, Tuesday

Speaker	Title
Keiji Imoto (NIPS) Peter Thier (CIN)	Welcome address

Speaker	Title
Hidehiko Okamoto (IUHW)	Neuro-rehabilitation approach for maladaptive reorganization in the human auditory cortex
Marcus Siems (CIN)	Towards mechanisms underlying intrinsic coupling
Ken-ichi Amemori (Kyoto Univ)	Control of primate's decision-making and functional identification of the cortico-striatal circuitry
Michiaki Suzuki (TMIMS & SO-KENDAI)	The ventral striatum plays an essential role for recovery of finger dexterity after spinal cord injury
Hamidreza Ramezanzpour (CIN)	Following of others' gaze direction by neurons in macaque temporal cortex
Ken-Ichiro Tsutsui (Tohoku Univ)	Dorso- and ventro-lateral prefrontal cortex is critical for the top-down but not in the bottom-up control of behavior.
Peter Thier (CIN)	V1 compensates the perceptual consequences of Listing's law
Shubhdeep Chakrabarti (CIN)	Sensory gating in the rodent whisker system
Yoshikazu Isomura (Tamagawa Univ)	Cortical and striatal mechanism to control forelimb movements in rodents

Day 2: November 29, 2017, Wednesday

Speaker	Title
Steffen Hage (CIN)	Neural networks underlying cognitive control of primate vocal behavior
Masanori Matsuzaki (Tokyo Univ)	Marmoset upper-limb movement tasks for two-photon calcium imaging
Thomas Pomberger (CIN)	Cognitive control of vocal behavior in marmoset monkeys
Isao Yokoi (NIPS)	Dependence of behavioral performance on material categories in the object grasping task of monkey
Ziad Hafed (CIN)	The foveal visual representation of the primate superior colliculus
Atsushi Noritake (NIPS)	Neural networks for social reward valuation in the macaque brain
Martin Giese (CIN)	Neurodynamical model for the coupling of action perception and execution
Satomi Chiken (NIPS)	Basal ganglia and cerebellar control of thalamocortical activity
Masakazu Agetsuma (NIPS)	All optical methods to uncover cortical computation
Masaki Isoda (NIPS)	Closing remarks:

Poster session (November 28, 2017)

Presenter	Title
Marcus Siems (CIN)	The spatial structure of phase- and amplitude coupling in the human brain
Tetsuo Kida (NIPS)	Selectivity of tactile attention: an MEG study
Hamidreza Ramezanzpour (CIN)	Towards the neural underpinnings of geometrical gaze following
Hiroshi Sano (NIPS)	Cortico-striatal neurons induced responses in the basal ganglia
Dwi Wahyu Indriani (NIPS)	Mechanism of L-dopa induced dyskinesia: electrophysiological study using a mouse model
Hamidreza Ramezanzpour (CIN)	Using electrical microstimulation to manipulate gaze following and face perception
Masatoshi Yoshida (NIPS)	Microsaccades in blindsight monkeys
Sho Sugawara (NIPS)	Individual digit representations in primary somatosensory cortex: 7T-fMRI study
Masaki Fukunaga (NIPS)	Resting State fMRI Analysis of Anesthetized Monkey Brain
Thomas Pomberger (CIN)	Precise motor control enables adaptive plasticity in vocal behavior of marmoset monkeys
Daisuke Koketsu (NIPS)	Functional mapping of Marmoset frontal cortex
Nobuhiko Hatanaka (NIPS)	Flavoprotein fluorescence imaging of motor cortical areas in a macaque monkey

Presenter	Title
Ziad Hafed (CIN)	On the impact of visual transients on smooth pursuit eye movements and catch-up saccades
Taku Hasegawa (NIPS)	The chemogenetic suppression of the primate subthalamic nucleus induces abnormal involuntary movements
Zlata Polyakova (NIPS)	Cortical control of monkey subthalamic nucleus
Martin Giese (CIN)	Neural model for the multi-stability of body motion perception
Woranan Wongmassang (NIPS)	Correlated activity in globus pallidus neurons of a macaque monkey during hand reaching movements
Shubhdeep Chakrabarti (CIN)	Cortical control of sensory gating in the rodent whisker system

2.5 第48回生理学研究所国際シンポジウム

「脳機能の基盤となる神経回路・可塑性～Neural circuitry and plasticity underlying brain function」

開催日：2017年10月31日～11月2日

場所：岡崎コンファレンスセンター

主催：生理学研究所

共催：科研費新学術領域研究「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」

井上科学振興財団、内藤記念科学振興財団、大幸財団

講演者数：20名（内 外国人7名）

Program	
Speaker	Title
Special Lecture 1	
Edward M. Callaway (Salk Institute, USA)	Imaging the mouse visual system: parallel pathways and visual cortical areas
Special Lecture 2	
Haruo Kasai (the University of Tokyo)	Dopamine actions on the dendritic spines and conditioning behaviors
Session 1: Activity- and experience dependent developmental mechanisms	
Yumiko Yoshimura (NIPS)	The roles of visual experience in the maturation of neural responses in the primary visual cortex
Kenichi Ohki (the University of Tokyo)	Gap junctions in postnatal excitatory neurons regulate spine density and response reliability
Madoka Narushima (NIPS)	The metabotropic glutamate receptor subtype 1 mediates experience-dependent maintenance of mature synaptic connectivity in the dorsal lateral geniculate nucleus
Nobuhiko Yamamoto (Osaka University)	Activity-dependent mechanisms for thalamocortical circuit formation
Session 2: Multimodal integration and plasticity	
Patrick Kanold (University of Maryland, USA)	Crossmodal induced refinement of auditory cortex circuits
Seung-Hee Lee (KAIST, Korea)	Neural circuits for sensory integration
Session 3: Molecular mechanisms for formation and elimination of neural circuits	
Denis Jabaudon (University of Geneva, Switzerland)	Dynamic control of neuronal diversity in the developing neocortex
Kazuo Emoto (the University of Tokyo)	Molecular and cellular basis for neurite remodeling in Drosophila
Tomomi Shimogori (RIKEN)	Activity dependent Btbd3 protein dynamics for selective dendrite morphogenesis in developing neurons

Speaker	Title
Session 4: Learning and memory	
Wenbiao Gan (New York University School of Medicine, USA)	Dendritic branches are independent units for memory storage and generalization
Masanori Murayama (RIKEN)	Top-down cortical circuit for perception and memory consolidation in mice
Takaki Komiyama (UCSD, USA)	Imaging neural ensembles during learning
Session 5: Subcellular mechanisms for information processing	
Hiroshi Kuba (Nagoya University)	Tonotopic differentiation of dendritic computation in sound localization circuit
Yoshiyuki Kubota (NIPS)	The Diversity of Cortical Inhibitory Synapses
Short Talk 1	
Tzu-Huei Kao (the University of Tokyo)	Roles of synaptic activity in climbing fiber to Purkinje cell synapse elimination in the developing cerebellum
Mieko Morishima (NIPS)	Pyramidal cell subtype-dependent inhibitory-excitatory circuits in layer 5 of the rat frontal cortex
Eriko Kuramoto (Kagoshima University)	Local connections of excitatory neurons to parvalbumin-containing interneurons in motor-associated cortical areas of mice
Short Talk 2	
Shin-ichi Higashijima (NIBB)	Axially-confined in vivo single-cell labeling by primed conversion using blue and red lasers with conventional confocal microscopes
Ichiro Aoki (Nagoya University)	BK potassium channels resist premature memory overwriting in <i>C. elegans</i>
Shuntaro Izawa (Nagoya University)	MCH neurons in the hypothalamus impairs memory during sleep
Eisuke Koya (University of Sussex, United Kingdom)	Changes in appetitive associative strength and reward value modulate the intrinsic excitability of nucleus accumbens neuronal ensembles
Flash talk, Poster Session	

2.6 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2017

日時：2017年12月20日（水）- 12月22日（金）

場所：一橋大学 一橋講堂 学術総合センター 2F

学術集会代表：小林和人（福島県立医科大学）（行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構 代表）

主催：次世代脳プロジェクト（project supported by 新学術領域研究）

小林領域 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構（適応回路シフト）

池中領域 グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態（グリアアセンブリ）

北澤領域 こころの時間学

長谷川領域 共感性の進化・神経基盤（共感性）

齊藤領域 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理（記憶ダイナミズム）

祖父江領域 脳タンパク質老化と認知症制御（脳タンパク質老化）

富永領域 温度を基軸とした生命現象の統合的理解（温度生物学）

南部領域 非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解（オシロロジー）

影山領域 脳構築における発生時計と場の連携（脳構築の時計と場）

榎本領域 スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御（スクラップビルド）

銅谷領域 人工知能と脳科学の対照と融合（人工知能と脳科学）

大隅領域 多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解（「個性」を創発する脳）

櫻井領域 意志動力学（ウィルダイナミクス）の創成と推進（意志動力学）

笠井領域 脳・生活・人生の統合的理解にもとづく思春期からの主体価値発展学（思春期主体価値）

尾藤領域 脳情報動態を規定する多領域関連と並列処理（脳情報動態）

共催：自然科学研究機構 生理学研究所

■ 2017年12月20日(水)

新学術領域研究「記憶ダイナミズム」「人工知能と脳科学」「オシロロジー」「適応回路シフト」

— 4領域合同若手シンポジウム —

逆行性シグナルによるドーパミン放出のゲーティング機構 上野耕平(東京都医学総合研究所)

線虫C.エレガンスの塩濃度の記憶と走化性の分子・神経機構 國友博文(東京大学)

海馬台からの情報出力:大規模細胞外記録と解剖学的解析 北西卓磨(大阪市立大学)

グリシン作動性シナプスの可塑性による動物の環境適応 平田普三(青山学院大学)

深層生成モデルを用いたマルチモーダル情報の学習について 鈴木雅大(東京大学)

統合失調症における脳内意味表象異常の可視化と定量 松本有紀子(京都大学)

Physical Reservoir Computingの展開 中嶋浩平(東京大学)

ヒトてんかん脳でみられる脳律動(オシレーション)と病態解明 小林勝哉(京都大学)

新学術領域研究「共感性」「こころの時間学」「意志動力学」「個性創発脳」「思春期主体価値」

— 意志創発の進化・脳・心理基盤 —

「脳回路・発達基盤」(座長:大隅典子)

恐怖行動を制御する視床下部外側野-青斑核-扁桃体経路 征矢晋吾(筑波大学)

視覚経験による個性的回路の創出機構 杉山清佳(新潟大学)

乳児がもつ個人性の探求 保前文高(首都大学東京)

意欲行動の開始を支配する島皮質-線条体回路 田中謙二(慶應義塾大学)

価値の長期記憶に基づく行動制御のシナプス基盤 柳下祥(東京大学)

過去・現在・未来をつなぐ学習のメカニズム 酒井裕(玉川大学)

未来を考える心の機能解明:精神病理学からのアプローチ 梅田聡(慶應義塾大学)

進化・心理・社会基盤」(座長:北澤茂)

カラスをモデルとした社会的意思決定の心理・神経メカニズム 伊澤栄一(慶應義塾大学)

社会的地位の高さとテストステロンが経済ゲーム実験における意思決定に与える影響 清成透子(青山学院大学)

援助希求態度の親子間伝達についての検討 安藤俊太郎(東京大学医学部附属病院)

ディスカッサント講評 岡ノ谷一夫(東京大学)、福田正人(群馬大学)

新学術領域研究「温度生物学」— 温度脳神経科学 —

領域概要の紹介 富永真琴(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

温度感受性TRPチャンネルと痒み 富永真琴(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

一次体性感覚野の興奮性・抑制性神経細胞による温度センシング機構 江藤圭(生理学研究所)

伸長中軸索内部に存在する発熱スポットと機械刺激のsynergistic effectによるTRPV2活性化と神経回路形成の促進 柴崎貢志(群馬大学)

体温と代謝の自律性・行動性調節を担う神経回路機構 中村和弘(名古屋大学)

脳内中枢時計によるG蛋白質共役受容体を介した体温の概日性制御機構 土居雅夫(京都大学)

新学術領域研究「グリアアセンブリ」「脳タンパク質老化」

— グリア研究とタンパク質老化研究の接点を求めて —

セッション1(座長:祖父江元)

グリア細胞、神経細胞のタンパク質病変と伝播 長谷川成人(東京都医学総合研究所)

タンパク質老化に寄与する脳小血管ユニットの異常—非神経細胞の視点から— 小野寺理(新潟大学)

セッション2(座長:池中一裕)

グリア細胞のイメージング—過去から未来— 福山秀直・大石直也(京都大学)

アストロサイトからみた脳の機能変調—脳卒中を中心に— 小泉修一(山梨大学)

■ 2017年12月21日(木)

「次世代脳」実行委員会企画プログラム

学術集会代表挨拶 小林和人(福島県立医科大学)

科研費改革および脳科学研究推進に関する動向 松田哲也(玉川大学)・鍋倉淳一(生理学研究所)

新学術領域研究「脳情報動態」企画ミニシンポジウム 「行動制御を規定する多領域連関」
領域の概要紹介 尾藤晴彦（東京大学）
前頭皮質ニューロンと再帰的結合の多様性 川口泰雄（生理学研究所）
小脳モジュールの機能解析 喜多村和郎（山梨大学）
ヒトの向社会性を実現する大脳皮質と皮質下領域のインタラクション 春野雅彦（情報通信研究機構）

「日本の神経科学～温故知新～」企画担当：古屋敷智之（神戸大学）
企画プログラム「日本の神経科学～温故知新～」について 高田昌彦（京都大学）
努力は無限・・・沼正作先生と分子神経科学 三品昌美（東京大学 / 立命館大学）
神経伝達物質受容体の構造と機能 岩田想（京都大学）
「デコーディング脳科学 細胞から心まで」企画担当：儀村宜和（玉川大学）
脳活動デコーディングとスパースモデリング 岡田真人（東京大学）
実験神経科学者がデコーディングをやってみた。 田中康裕（東京大学）
デコーディングで理解する脳から筋肉へ、末梢感覚器から脳へ帰還する運動- 感覚統合過程 西村幸男（東京都医学総合研究所）
ヒト脳活動のデコーディング：自然視知覚の脳内情報表現 西本伸志（情報通信研究機構）
パネルディスカッション【総合討論】岡田真人・田中康裕・西村幸男・西本伸志

ポスター発表

【分子脳科学領域】43件 【回路脳科学領域】33件 【システム脳科学領域】41件 【病態脳科学領域】21件

■ 2017年12月22日（金）

新学術領域研究「スクラップビルド」「脳構築の時計と場」－合同若手シンポジウム－
髄鞘のスクラップアンドビルドによる脳情報処理の効率化 和氣弘明（神戸大学）
自閉症早期にみられる領域特異的な大脳皮質肥大化に関わる分子機構 川口大地（東京大学）
老化に伴う神経回路の長期的変化による味覚感受性の応答 殿城亜矢子（千葉大学）
遺伝子発現動態と神経分化の時間制御機構 下條博美（京都大学）
マイクログリアによる抑制性シナプスのスクラップ 小山隆太（東京大学）
未成熟神経における大脳皮質ニューロンのサブタイプ決定 大石康二（慶應義塾大学）
スクラップ&ビルドによるマウス大脳皮質の神経成熟および神経細胞移動の制御機構 川内健史（先端医療センター研究所）
多能性幹細胞から探る発生機構における種差 瀬戸裕介（理化学研究所 多細胞システム形成研究センター）
神経活動依存的な前シナプス構造のリモデリング 鈴木崇之（東京工業大学）
Transcriptional mechanisms underlying the establishment of sensory areas 侯珮珊（理化学研究所 多細胞システム形成研究センター）
投射ニューロンに着目した大脳皮質神経回路研究の最前線 山下貴之（名古屋大学）
小脳皮質形成におけるニューロンの機械的性質の調節機構 中澤直高（京都大学）
トリの歌学習における種の同一性と個の多様性を同時に担う神経基盤 矢崎（杉山）陽子（沖縄科学技術大学院大学）
脳発生制御機構の解明に向けた数理モデリング・シミュレーション基盤構築の試み 亀尾佳貴（京都大学）
スクラップ&ビルドによる発達期の神経回路形成とその破綻としての精神疾患 林（高木）朗子（群馬大学）
*【ポスターセッション】も実施

2.7 ABiS International Symposium MRI and Cohort Studies: Development of Imaging Science in Human Biology

「ライフサイエンス・臨床医学におけるイメージングサイエンスの展開」

主 催：新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」先端バイオイメージング支援プラットフォーム

共 催：日本学術会議 2部臨床医学委員会 放射線・臨床検査分科会

後 援：生理学研究所 日本医学放射線学会 日本磁気共鳴医学会

日 時：平成29年9月26日（火曜）：13:30～17:50

場 所：日本学術会議講堂（東京）

開催趣旨：近年、ライフサイエンス領域におけるイメージング技術の進歩は著しく、膨大なデータが短時間に収集されるように

なった。これは、従来の「仮説検証型」アプローチから、大量のデータをもとに法則を見出す「データ駆動型」アプローチへの転換を促す大きな力となっている。データ取得後、いかに定量的パラメーターを抽出するかという画像処理技術が肝要であり、そこに対象に依存しないイメージングサイエンスの重要性が浮かび上がってくる。近年、ヒトイメージング手法の1つであるMRIは、技術革新による超高磁場化とともに、イメージングサイエンスの基盤整備により実現されるビッグ・データ解析に進みつつある。脳神経科学領域においては、米国のHuman Connectome Project (HCP)では脳機能画像の大規模なデータベースの構築を、EUのHuman Brain Project (HBP)では機関連携による情報通信(ICT)技術を活用した研究基盤整備を進めており、神経科学・医学研究を推進する機運が高まっている。更に米国のBRAIN Initiativeでは脳神経回路の解明を目的とする新技術の開発に着手している。日本においても脳機能ネットワークの全容解明を目指す革新脳プロジェクトが進行中である。

一方、ライフサイエンスから臨床医学へ向かう方向性を明確にするために、「ヒューマンバイオロジー」という概念が導入され、ヒトの疾患実態に基づきヒトの疾患制御に帰結する研究開発を指す。その有力な一環としてコホート研究がある。UK Biobank projectは長期前向き疫学調査で、2006-2010にかけて40-69歳の英国人50万人を対象に、遺伝子、血液資料、生活習慣データが収集された。継続研究として、生活習慣病の発病における遺伝子・環境の相互作用を明らかにするために、10万人にneuroimagingとcardiac imagingを新たに実施することとなり、現在進行中である。本邦でも子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)が開始されており、イメージングとのリンクが期待される。このような研究動向において、イメージングデータをbiomarkerとして標準化することが必須であり、イメージングサイエンスの重要な課題と考えられる。

本シンポジウムでは、このような研究動向に鑑み、超高磁場MRI、脳機能画像データベース化、コホート研究の専門家に登壇頂き、上記の動向と今後のヒューマンバイオロジーとイメージングサイエンスの展開を展望した。

次 第：

司会 定藤規弘(日本学術会議連携会員、自然科学機構生理学研究所・教授)

開会挨拶 青木茂樹(日本学術会議連携会員、順天堂大学・教授)

Speaker	Title
第1部	
Denis Le Bihan (NeuroSpin 所長)	Ultra-high Magnetic Field MR Imaging Technology and Neuroscience Research
福永雅喜(生理学研究所・准教授)	Brain Microstructure and Function Using Ultra High Field MRI
Matthew F. Glasser, Ph.D. (Department of Neuroscience, Washington University Medical School)	The Human Connectome Project: Progress and Prospects
林拓也(理化学研究所・チームリーダー)	Challenges of Brain Connectomics in Primates
阿部 修(東京大学・教授)	MR Imaging Quantification and Its Research Impact Application to Top Athlete Brain
第2部	
Fidel A. Almagro (Biomedical Engineering, FMRIB Center, University of Oxford)	Big Data in Neuroimaging: Analysis of 100,000 Datasets in UK Biobank
山縣然太郎(山梨大学・教授)	Current State of Developing Cohort Studies in Japan (Japan Environment and Children's Study (JECS))
瀧 靖之(東北大学加齢研・教授)	Brain Development and Aging Using Large Brain MRI Database

閉会の挨拶 笠井清登(日本学術会議連携会員、東京大学・教授)

2.8 第7回 生理学研究所・異分野融合脳科学トレーニング&レクチャー

開催場所：自然科学研究機構・生理学研究所(愛知県岡崎市)

プログラム：

2018年2月6日(火)

- ・「イントロダクション」 南部 篤(生理研・生体システム研究部門)
- ・講義「神経解剖学総論」高田昌彦(生理研・学術研究支援室, 京大・霊長研)
- ・実習「霊長類とげっ歯類の比較解剖学マクロ1」高田昌彦(生理研・学術研究支援室, 京大霊長研)
- ・講義「ウイルスベクターの脳科学への応用」小林憲太(生理研・ウイルスベクター開発室)

2月7日(水)

- ・ 演習「コンピュータシミュレーションによる脳科学」井本敬二（生理研・所長）
- ・ 講義「電気生理学実験法」南部 篤（生理研・生体システム研究部門）
- ・ 実習「霊長類とげっ歯類の比較解剖学マクロ2」高田昌彦（生理研・学術研究支援室, 京大・霊長研）
- ・ 講義「大脳皮質、小脳、大脳基底核の機能」畑中伸彦（生理研・生体システム研究部門）
- ・ 懇親会

2月8日（木）

- ・ 講義「電子顕微鏡でわかること」窪田芳之（生理研・大脳神経回路論研究部門）
- ・ 講義・実習「げっ歯類を用いた in vitro 神経活動記録」森島美絵子（生理研・大脳神経回路論研究部門）
- ・ 講義「MRIの原理と計測方法」近添淳一（生理研・生体機能情報解析室）
- ・ 講義「Ultra high-fieldによる新展開」福永雅喜（生理研・心理生理学研究部門）
- ・ 実習「T1 MRI撮像」小池耕作（生理研・心理生理学研究部門）

2月9日（金）

- 1 実習「げっ歯類からの神経活動記録」佐野裕美（生理研・生体システム研究部門）
 - 2 実習「霊長類からの神経活動記録」知見聡美（生理研・生体システム研究部門）
 - 3 実習「マーモセット実験法」
- ・ 見学 額額大輔（生理研・生体システム研究部門）

まとめ 南部 篤（生理研・生体システム研究部門）

2.9 第7回新潟大脳研-霊長研-生理研合同シンポジウム

日時：2018年3月6日（火）～7日（水）場所：生理研（明大寺地区）1F

プログラム

3月6日（火）

受付、ポスター

開会の挨拶 井本敬二（生理研所長）

Session 1 座長：定藤規弘（生理研）

1. 鈴木雄治（新潟脳研・統合脳機能研究センター）

Relationship between reduction of water influx into CSF and senior plaque formation (β -amyloid)

2. 柿木隆介（生理研・統合生理）

神経イメージング手法を用いたヒト顔認知機構の解明

Session 2 座長：五十嵐博中（新潟脳研）

3. 宮地重弘（霊長研・高次脳機能分野）

ルールの選択およびルール間のコンフリクトに関するサル前頭前野ニューロンの応答-内側及び背外側前頭前野の比較

4. 上野将紀（新潟脳研・システム脳病態学）

巧緻運動をになう皮質脊髄路の構成と機能

5. 池田一裕（生理研・分子神経生理）

脳白質における情報統合と病態

ポスター発表

情報交換会（職員会館1階）

3月7日（水）

Session 3 座長 高田昌彦（霊長研）

6. 杉江淳（新潟脳研・脳病態解析分野）

人工光が引き起こす中枢神経障害の発症機序の解明にむけて

7. 木村梨絵（生理研・視覚情報処理）

低コントラストの視覚弁別に関わるラット一次視覚野の神経活動

8. 田井中一貴（新潟脳研・システム脳病態学）

生体組織透明化技術 CUBIC による 3 次元神経病理学の開発

Session 4 西田基宏（生理研）

9. 則武厚（生理研・認知行動発達機構）

サル大脳皮質・皮質下回路における自己および他者の報酬情報表現

10. 小野寺理（新潟脳研・神経内科学）

脳小血管ユニットの維持機構とその疾患遺伝性脳小血管病の解明から

11. 箕越靖彦（生理研・生殖・内分泌系発達機構）

炭水化物と脂肪の食べ分けを制御するニューロンを発見 - 視床下部 AMP キナーゼによる炭水化物嗜好性の制御機構-

閉会の挨拶 那波宏之（新潟脳研所長）

2.10 「I-URIC フロンティアコロキウム」

開催日時：2017年12月12日（火）～13日（水）

開催場所：つま恋リゾート彩の郷

第1日目：12月12日（火）

基調講演 1

甘利 俊一（独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター特別顧問）

基調講演 2

影浦 峯（東京大学大学院教育学研究科 教授）

① 分科会1 「よその学」

座長

奥田 昇（人間文化研究機構総合地球環境学研究所 准教授）

雨宮 健太（高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 教授）

富川 喜弘（情報・システム研究機構 国立極地研究所 准教授）

② 分科会2 「知識と知能の境界」

座長

小磯 花絵（人間文化研究機構国立国語研究所 准教授）

磯 暁（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所 教授）

後藤田 洋伸（情報・システム研究機構国立情報学研究所 准教授）

③ 分科会3 「性差とは何か？」

座長

菊池 百里子（人間文化研究機構総合情報発信センター 研究員）

小泉 周（自然科学研究機構 特任教授）

真野 昌二（自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教）

第2日目：12月13日（水）

① 分科会1 「よその学」

座長

奥田 昇（人間文化研究機構総合地球環境研究所 准教授）

雨宮 健太（高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 教授）

富川 喜弘（情報・システム研究機構 国立極地研究所 准教授）

② 分科会2 「知識と知能の境界」

座長

小磯 花絵（人間文化研究機構国立国語研究所 准教授）

磯 暁（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所 教授）

後藤田 洋伸（情報・システム研究機構国立情報学研究所 准教授）

③ 分科会3 「性差とは何か？」

座長

菊池 百里子（人間文化研究機構総合情報発信センター 研究員）

小泉 周（自然科学研究機構 特任教授）

真野 昌二（自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教）

2.11 自然科学研究機構「ネットワーク型研究加速事業（国際）」

生理研プロジェクト「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」年度末成果発表シンポジウム

日時：2018年3月12日（月）

場所：生理研（明大寺）大会議室

プログラム

鍋倉淳一（生体恒常性発達研究部門・教授）、Dennis Cheung（University New South Wales Sydney）

「神経細胞特異的 K^+-Cl^- 共役担体（KCC2）による病態制御；神経傷害と癲癇）

古瀬幹夫（細胞構造研究部門・教授）

- 「3 細胞結合部位における細胞間隙バリアの分子機構」
村田和義（脳機能計測・支援センター・准教授）
「クライオ電子顕微鏡によるウイルス粒子の構造解析」
小田賢幸（山梨大学大学院総合研究部・医学域基礎医学系・解剖学講座構造生物学教室・教授）
「クライオ電子トモグラフィーによる繊毛モーターおよびチューブリン修飾の構造解析」
豊島 近（東京大学・分子細胞生物学研究所・膜蛋白質解析研究分野・教授）
「イオンポンプの構造生物学：膜の可視化から量子化学計算まで」
嶋田一夫（東京大学大学院薬学系研究科・生命物理化学教室・教授）
「NMR による膜タンパク質の in situ 機能解明」
塚本 寿夫（分子科学研究所、生体分子情報研究部門・助教）
「動物プランクトンの脳内紫外光受容体が持つ分子特性」
I-Shan Chen（神経機能素子研究部門・特任助教）
「Regulation mechanisms of GIRK channel by Ivermectin」
富永真琴（細胞生理研究部門・教授）
「TRPV4 と anoctamin 1 の機能連関」
箕越靖彦（生殖・内分泌系発達機構研究部門・教授）
「AMP キナーゼによる炭水化物嗜好性制御機構」

3 国際共同研究による顕著な業績

3.1 生理研で研究活動を行った外国人研究者との共同研究

(心循環シグナル研究部門)

1. 共同研究者：Supachoke Mangmool (Mahidol University, Associate Professor) アデノシン A2B 受容体が心臓線維化の新たな標的分子となる可能性を見出した。A2B 受容体アゴニストを処置することで、一度線維化しきった筋線維芽細胞が線維芽細胞に脱分化することを見出し、創薬展開の新しい可能性を示した。
2. 共同研究者：Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Senior Lecturer)
機能性食品成分に含まれるイソチオシアネート化合物が P2Y6 受容体を介してマクロファージの炎症応答を抑制することを明らかにした。

(多光子顕微鏡室)

Murakoshi H, Shin M, Parra-Bueno P, Szatmari EM, Shibata AC, and Yasuda R. (2017) Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. *Neuron* 94: 37-47. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.036.

3.2 その他の国際共同研究による主な論文

(生体膜研究部門)

共同研究者：Casper C Hoogenraad (Utrecht University, Netherlands)

Tortosa E, Adolfs Y, Fukata M, Pasterkamp RJ, Kapitein LC, Hoogenraad CC (2017) Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization. *Neuron* 94: 809-825. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.042

微小管結合蛋白質 MAPs は、微小管を安定化させることにより軸索-樹状突起の極性形成に重要な役割を担う。今回、パルミトイル化脂質修飾が MAP6 の細胞内局在、動態を動的に制御する分子機構を明らかにし、MAP6 の脱パルミトイル化酵素として ABHD17 を報告した。

(心理生理学研究部門)

1. 生理学研究所、大阪大学を含む、南カリフォルニア大学が率いる国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究（著者は Fukunaga M を含む 332 名）

Hibar DP, et al. (2017) Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nat Commun* 8:13624. doi: 10.1038/ncomms13624.

海馬は、エピソード記憶、空間ナビゲーション、認知などに関与し、その形状及び構造異常は、しばしば精神神経疾患で見出される。本研究では、33,536 人の成人を対象としたゲノムワイド関連研究 (GWAS) と MRI 計測を実施し、海馬体積に有意に関連する 6 つの独立した遺伝子座を発見した。1 つは、その座位と海馬内構造に特異的な関連性を示し、アルツハイマー病のリスク上昇との関連がみられた。これら知見は、遺伝的変異と、海馬体積および精神疾患リスクの関連にかかわる生物学的背景を示すものと思われた。

2. ジョージア大学、生理学研究所、大阪大学を含む、南カリフォルニア大学が率いる国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究（著者は Fukunaga M を含む 60 名）

Walton E, et al. (2017) Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatr Scand.*, 135:439-447. doi: 10.1111/acps.12718.

統合失調症でみられる陽性症状と脳構造の関連は、未だ不明な点が多い。本研究では、ENIGMA コンソーシアムに参加する 17 研究機関の 1987 名の統合失調症患者を対象に、PANSS, SAPS の症状スコアと MRI 計測から算出された定量的脳構造パラメーターの関連についての検討から、陽性症状スコアと両側上側頭回の皮質灰白質厚が有意に逆相関することが示された。これらの知見は、精神疾患の症状に基づく病態生理の理解を補強するものと考えられる。

3.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

I-Shan Chen (神経機能素子研究部門、特任助教)

Song Chihong(電子顕微鏡室、特任助教)

Balbir Singh(心理生理学研究部門、特任研究員)
Alsayed Abdelhamid Mohamed Alsayed (大脳神経回路論研究部門、研究員)
Dwi Wahyu Indiriani(生体システム研究部門、NIPS リサーチフェロー)
LI Jiayi(分子神経生理研究部門、NIPS リサーチフェロー)
Fransiscus Adrian Agahari (大脳神経回路論研究部門、研究員)
Derouiche Sandra (細胞生理研究部門 NIPS リサーチフェロー)
Islam Md. Rafiqul (細胞生理研究部門 博士研究員)
Kurganov Erkin (細胞生理研究部門 博士研究員)

2. 外国人研究職員

外国人研究職員 (客員分:外国人客員教授)

Naziroglu Mustafa (Suleyman Demirel 大学, 教授、トルコ) (細胞生理研究部門)
仙波和恵 (Dalhousie University, Canada, Professor) (大脳神経回路論研究部門)
Denis Le Bihan (Neurospin, France, Director)(心理生理学研究部門)

外国人研究職員 (特別分:外国人客員研究員)

Boudaka Ammar (Sultan Qaboos 大学、助教、オマーン) (細胞生理研究部門)
Selescu Tudor(Bucharest 大学、講師、ルーマニア)(細胞生理研究部門)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

Hirotani Masako (Carleton University, Canada, Associate Professor)(心理生理学研究部門 日本学術振興会 外国人招へい研究者)

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)

Rizki Tsari Andriani (神経機能素子研究部門、総研大生)
Li Tianbang (細胞生理研究部門、総研大生)
Feng Xiaona (細胞生理研究部門、総研大生)
Nguyen Thi Hong Dung(細胞生理研究部門、総研大生)(2017.10～)
Marvin Lambert M.Sc.R Indonesia (生体恒常性発達研究部門 NIPS Internship)
Anna Synchronova Institute of Experimental Medicine NWB RAMS Ph.D.student Russia 日露青年交流センター (生体恒常性発達研究部門 若手研究者等フェローシップ)
Dennis Lawrence Cheung University of New South Wales (Australia) Ph.D.student(生体恒常性発達研究部門)
Han-Yuan Yeh National Taiwan University Ph.D.student 台湾 (生体恒常性発達研究部門)
Jeffrey Allen Brooks (New York University, USA, BA)(心理生理学研究部門)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Florian Lesage (Professor, Institute of Molecular and Cellular Pharmacology, CNRS, Valbonne, France)
Chang Liu (学部学生, South West Medical University, Luzhou, 中国) (NIPS インターンシップ生)
Caixia Lin (修士課程院生, Peking Union Medical College, Beijing, 中国) (NIPS インターンシップ生)
Tuminaite Inga (大学院生, Lund University, Sweden) (日本学術振興会 外国人研究者再招聘事)
Mahadia Kumkum (大学生, University of Chittagong, Bangladesh)
Niyora Saaitova (研究員, Republic Center of Forensic Expertis, Uzbekistan)
Ivan Ezquerro Romano (大学院生, University College of London, UK)
Nguyen Hoang Kieu Anh (大学生, Vietnam National University, Vietnam)
Dong Mingyi (大学生, XinXiang Medical College, 中国)
Uhtaek Oh (教授, Korea Institute of Science and Technology, 韓国)
Tan Chun-Hsiang (助理教授, Kaohsiung Medical University, 台湾)
Sarawuth Phosri (大学院生, Mahidol University, Thailand)
Sun Kwang Kim (Assistant Professor, Kyung Hee University, 韓国)
Andrew J. Moorhouse (Associate Professor, University of New South Wales, Australia)
Sun Kwang Kim (Assistant Professor, Kyung Hee University, 韓国)
Jye-Chang Lee (研究員, National Taiwan University, 台湾)
Chen-Tung Yen (教授, National Taiwan University, 台湾)

Deurveilher Samuel (Research Associate, Dalhousie University, Canada)
Briggs Chantalle (Research Associate, Dalhousie University, Canada)
平澤みちる (Professor, Memorial University, Canada)
Chen Jerry (Assistant Professor, Boston University, USA)
Katie Villa (Postdoctoral Researcher, Massachusetts Institute of Technology, USA)
Desdemona Fricker (CNRS Researcher, Université Paris Descartes, France)
Tie-Qiang Li (Adjunct Professor, Karolinska Institute, Sweden)
Jongho Lee (Associate Professor, Seoul National University, 韓国)

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

橘高裕貴 North Carolina State University, 研究員 (USA, 留学中)
中畑義久 Max-Planck Florida Institute for Neuroscience (USA, 留学中)

4 海外の学会等への招待講演

(神経機能素子研究部門)

1. Yoshihiro Kubo (2017.8.2) Activation mechanisms and binding sites of ivermectin in G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels. In Symposium “Shared and unique aspects of the gating mechanisms of ligand- and voltage-gated ion channels” The 38th IUPS World Congress (Rio de Janeiro, Brazil)

(生体膜研究部門)

1. Masaki Fukata (2017. 6. 13) Pathophysiological role of epilepsy-related LGI1 and ADAM22 in hippocampal synaptic development. Spring Hippocampal Research Conference (Taormina, Italy)
2. Masaki Fukata (2017. 8. 9) Local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization. 5th Annual iGluR Retreat (New Haven, USA)
3. Masaki Fukata (2017. 8. 29) Role of local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization. 13th International congress of Polish Neuroscience Society (Warsaw, Poland)

(細胞構造研究部門)

1. Mikio Furuse (2017.9.13) Molecular basis of paracellular diffusion barrier. The 20th International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers. (Kwakow, Poland)
2. Mikio Furuse (2017.12.7) Molecular dissection of tight junctions. TJ Winter School for DFG Research Training Group “TJ-Train” (Berlin, Germany)

(心循環シグナル研究部門)

1. Motohiro Nishida (2017.1.23) New strategies for drug development of heart failure. Medical Research Seminar in Malaysia Sabah University (Kota Kinabalu Sabah, Malaysia).
2. Motohiro Nishida (2017.4.22) Regulation of cardiac plasticity by TRPC3 channels. Yonsei-Korea-NIPS Symposium2017. Yonsei University (Seoul, Korea).
3. Motohiro Nishida (2017.6.27) Metabolic detoxification of environmental electrophile by reactive cysteine persulfides. KORUS symposium 2017 (Marine Effective compounds Open Wellness), Busan National Science Museum (Busan, Korea).
4. Motohiro Nishida (2017.4.19) New strategies for drug development of heart failure. Graduate School of Medical Sciences, Inje University (Busan, Korea).
5. Motohiro Nishida (2017.6.6) New strategies for drug development of heart failure. Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Mahidol University (Thailand).
6. Takuro Numaga-Tomita, Naoyuki Kitajima, Akiyuki Nishimura, and Motohiro Nishida (2017.4.21) Positive regulation of Nox2 by TRPC3 channel mediates mechanical stress-induced cardiac fibrosis. 2017 Annual Spring Scientific Conference of the KSC (HICO, Gyeongju, Korea)

(大脳神経回路論研究部門)

1. Yoshiyuki Kubota (2017.4.11) A novel conductive material for ATUMtome tape -Carbon Nanotube-. Max-Planck/HHMI Connectomics Conference Berlin 2017 (Berlin, Germany)
2. Yoshiyuki Kubota (2017.10.26-27) Electron microscopy course for Master of Science Experimental & Clinical Neuroscience University of Regensburg (Regensburg, Germany)

Two lectures:

Sep 26, Electron microscopy methods

Sep 27, New electron microscopes and applications in neuroscience

3. Mieko Morishima (2017.11.15) Interaction between GABAergic cells and projection specific pyramidal cells in the layer 5 of rat frontal cortex. 47th annual meeting of the Society for Neuroscience (Washington DC, USA)

(生体恒常性発達研究部門)

1. Junichi Nabekura (2017.6.20) The 6th Int'l Symposium Interaction of nervous and immune systems in health and disease, Institute of Experimental Medicine (Saint-Petersburg, Russia)
2. Junichi Nabekura (2017.8.29) The 20th Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Science (Grand Hilton, Seoul, Korea)
3. Junichi Nabekura (2017.12.3) Australasian Neuroscience Society Annual Scientific Meeting 2017, Session#2-Imaging workshop II (International Convention Centre, Sydney, Australia)
4. Junichi Nabekura (2017.12.5) Australasian Neuroscience Society Annual Scientific Meeting 2017, Plenary Lecture (International Convention Centre, Sydney, Australia)
5. Junichi Nabekura (2018.2.16) The 23rd international Iranian Congress of Physiology and Pharmacology (Zahedan University of Medical Sciences, Chabahar, Iran)
6. Junichi Nabekura (2018.3.19) The 3rd international conference dedicated to microglia physiology and function (Advanced Training Centre of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany)

(認知行動発達研究部門)

1. Isoda M (2017.6.29) Social reward monitoring in the macaque brain. CSH-Asia Primate Neuroscience (Suzhou, China)
2. Yoshida M (2017.11.3) Animal models of spatial neglect and schizophrenia. Animal models of spatial neglect and schizophrenia (Taipei, Taiwan)

(統合生理研究部門)

1. Kakigi R. (2017.3.10) Face perception in humans. Keynote Lecture, The 34th annual congress of University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh (Ho Chi Minh City, Vietnam)
2. Kakigi R (2017.11.9-12) Pain perception in humans. Demonstration workshop, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (Bengalure, India)
3. Kakigi R (2017.11.9-12) Ich perception in humans. Symposium 1, Pain, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (Bengalure, India)
4. Kakigi R (2017.11.9-12) Face recognition in humans. Meet the expert, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (Bengalure, India)

(心理生理学研究部門)

1. Fukunaga M (2017.3.25) Functional and Structural MR imaging of Nonhuman Primates. 5th ICMRI & 22nd KSMRM (Seoul, Korea)
2. Sadato N (2017.10.12) Across-brain networks emerged from face-to-face social interactions probed by hyper-scanning fMRI. Fyssen colloquium, "Translation, Multimodal Interaction and Context. Cross-disciplinary Perspectives" (Saint-Germain-en-Laye, Paris, France)

5 動物実験関連成果報告

1. Chen IS, Tateyama M, Fukata Y, Uesugi M, Kubo Y (2017). Ivermectin activates GIRK channels in a PIP2-dependent, $G\beta\gamma$ -independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation. *J Physiol* 595 (17): 5895-5912. (doi: 10.1113/JP274871)
2. Tsukamoto H, Chen IS, Kubo Y, Furutani Y (2017). A ciliary opsin in the brain of a marine annelid zooplankton is ultraviolet-sensitive, and the sensitivity is tuned by a single amino acid residue. *J Biol Chem* 292 (31): 12971-12980. (doi: 10.1074/jbc.M117.793539)
3. Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura Y, Okado H (2017). AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 114 (15): 3939-3944. (doi: 10.1073/pnas.1612943114)
4. Oda M, Saito K, Hatta S, Kubo Y, Saitoh O (2017). Chemical and thermal sensitivity of medaka TRPA1 analyzed in heterologous expression system. *Biochem Biophys Res Commun* 494 (1-2):194-201. (doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.057)
5. Sugio S, Tohyama K, Oku S, Fujiyoshi K, Yoshimura T, Hikishima K, Yano R, Fukuda T, Nakamura M, Okano H, Watanabe M, Fukata M, Ikenaka K, Tanaka KF (2017) Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *GLIA* 65:150-168. doi: 10.1002/glia.23084.

6. Osanai Y, Shimizu T, Mori T, Yoshimura Y, Hatanaka N, Nambu A, Kimori Y, Koyama S, Kobayashi K, Ikenaka K (2017) Rabies virus-mediated oligodendrocyte labeling reveals a single oligodendrocyte myelinates axons from distinct brain regions. *GLIA* 65:93-105. doi: 10.1002/glia.23076.
7. Yoshimura T, Hayashi A, Handa-Narumi M, Yagi H, Ohno N, Koike T, Yamaguchi Y, Uchimura K, Kadomatsu K, Sedzik J, Kitamura K, Kato K, Trapp BD, Baba H, Ikenaka K (2017) GlcNAc6ST-1 regulates sulfation of N-glycans and myelination in the peripheral nervous system. *Sci Rep* 7:42257. doi: 10.1038/srep42257.
8. Shimizu T, Osanai Y, Tanaka KF, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Ikenaka K (2017) YAP functions as a mechanotransducer in oligodendrocyte morphogenesis and maturation. *GLIA* 65:360-374. doi: 10.1002/glia.23096.
9. Katoh M, Wu B, Nguyen HB, Thai TQ, Yamasaki R, Lu H, Rietsch AM, Zorlu MM, Shinozaki Y, Saitoh Y, Saitoh S, Sakoh T, Ikenaka K, Koizumi S, Ransohoff RM, Ohno N (2017) Polymorphic regulation of mitochondrial fusion and fission modulates phenotypes of microglia in neuroinflammation. *Sci Rep* 7:4942. doi: 10.1038/s41598-017-05232-0.
10. Jiang W, Ishino Y, Hashimoto H, Keino-Masu K, Masu M, Uchimura K, Kadomatsu K, Yoshimura T, Ikenaka K (2017) Sulfatase2 modulates fate change from motor neurons to oligodendrocyte precursor cells through coordinated regulation of Shh signaling with sulfatase1. *Dev Neurosci* 39:361-374. doi: 10.1159/000464284.
11. Shimizu T, Wisessmith W, Li J, Abe M, Sakimura K, Chetsawang B, Sahara Y, Tohyama K, Tanaka KF, Ikenaka K (2017) The balance between cathepsin C and cystatin F controls remyelination in the brain of Plp1-overexpressing mouse, a chronic demyelinating disease model. *GLIA* 65:917-930. doi: 10.1002/glia.23134.
12. Naruse M, Ishizaki Y, Ikenaka K, Tanaka A, Hitoshi S. (2017) Origin of oligodendrocytes in mammalian forebrains: a revised perspective. *J Physiol Sci* 67:63-70
13. Tortosa E, Adolfs Y, Fukata M, Pasterkamp RJ, Kapitein LC, Hoogenraad CC (2017) Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization. *Neuron* 94:809-825. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.042.
14. Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37: 3181-3191. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3632-16.2017.
15. Uemura T, Shiroshima T, Maeda A, Yasumura M, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Yoshida T (2017) In situ screening for postsynaptic cell adhesion molecules during synapse formation. *J Biochem* 162:295-302. doi: 10.1093/jb/mvx030.
16. Chen IS, Tateyama M, Fukata Y, Uesugi M, Kubo Y. Ivermectin activates GIRK channels in a PIP2 -dependent, G β γ -independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation. *J Physiol* (2017) doi: 10.1113/JP274871
17. Sugio S, Tohyama K, Oku S, Fujiyoshi K, Yoshimura T, Hikishima K, Yano R, Fukuda T, Nakamura M, Okano H, Watanabe M1, Fukata M, Ikenaka K, F Tanaka K. Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *Glia* 65:150-168 (2017) doi: 10.1002/glia.23084
18. Suzuki Y, Watanabe M, Saito CT, Tominaga M (2017) Expression of the TRPM6 in mouse placental trophoblasts; potential role in maternal-fetal calcium transport. *J Physiol Sci* 67: 151-162. doi: 10.1007/s12576-016-0449-0.
19. Takayama Y, Furue H, Tominaga M (2017) 4-isopropylcyclohexanol has potential analgesic effects through the inhibition of anoctamin 1, TRPV1 and TRPA1 channel activities. *Sci Rep* 7: 43132. doi: 10.1038/srep43132.
20. Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, Tominaga M (2017) Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signaling of LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1. *J Physiol* 595(8): 2681-2698. doi: 10.1113/JP273961.
21. Kittaka H, Yamanoi Y, Tominaga M (2017) Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel as a target of crotonon and its bimodal effects. *Pflüger Archiv Eur J Physiol* 469: 1313-1323. doi: 10.1007/s00424-017-1998-7.
22. Ohara K, Fukuda T, Ishida Y, Takahashi C, Ohya R, Katayama M, Uchida K, Tominaga M, Nagai K (2017) β -Eudesmol, an oxygenated sesquiterpene, stimulates appetite via TRPA1 and the autonomic nervous system. *Sci Rep* 7: 15785. doi: 10.1038/s41598-017-16150-6.
23. Derouiche S, Takayama Y, Murakami M, Tominaga M (2017) TRPV4 heats up ANO1-dependent exocrine gland fluid secretion. *FASEB J* [Epub Nov 29]. doi: 10.1096/fj.201700954R.
24. Oda S, Numaga-Tomita T, Kitajima N, Toyama T, Harada E, Shimauchi T, Nishimura A, Ishikawa T, Kumagai Y, Birnbaumer L, Nishida M (2017) TRPC6 counteracts TRPC3-Nox2 protein complex leading to attenuation

- of hyperglycemia-induced heart failure in mice. *Sci Rep* 7(1):7511. doi: 10.1038/s41598-017-07903-4.
25. Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Ito T, Nishimura A, Matsukane R, Oda S, Hoka S, Ide T, Koitabashi N, Uchida K, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M (2017) TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy. *JCI Insight* 2(15):e93358 doi: 10.1172/jci.insight.93358.
 26. Phosri S, Arieyawong A, Bunrukchai K, Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M, Mangmool S (2017) Stimulation of Adenosine A2B Receptor Inhibits Endothelin-1-Induced Cardiac Fibroblast Proliferation and α -Smooth Muscle Actin Synthesis Through the cAMP/Epac/PI3K/Akt-Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 8:428. doi: 10.3389/fphar.2017.00428.
 27. Coutinho EA, Okamoto S, Ishikawa AW, Yokota S, Wada N, Hirabayashi T, Saito K, Sato T, Takagi K, Wang C, Kobayashi K, Ogawa Y, Shioda S, Yoshimura Y, Minokoshi Y (2017) Activation of SF1 neurons in the ventromedial hypothalamus by DREADD technology increases insulin sensitivity in peripheral tissues. *Diabetes* 66(9): 2372-2386. doi: 10.2337/db16-1344.
 28. Shiuchi T, Toda C, Okamoto S, Coutinho EA, Saito K, Miura S, Ezaki O, Minokoshi Y (2017) Induction of glucose uptake in skeletal muscle by central leptin is mediated by muscle β 2-adrenergic receptor but not by AMPK. *Sci Rep* 7(1): 15141. doi: 10.1038/s41598-017-15548-6.
 29. Minokoshi Y (2017) Hypothalamic control of glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *J Phys Fitness Sports Med* 6(2):75-87. doi: 10.7600/jpfsm.6.75.
 30. Shimazu T, Minokoshi Y (2017) Systemic glucoregulation by glucose-sensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH). *J Endocr Soc* 1(5): 449-459. doi: org/10.1210/js.2016-1104.
 31. 箕越靖彦 (2017) 中枢神経系によるエネルギー代謝制御とその破綻. *実験医学 増刊* 35:201-209.
 32. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Imoto K, Furue H (2017) Characterization of Nociceptive Behaviors Induced by Formalin in the Glabrous and Hairy Skin of Rats. *Basic Clin Neurosci* 8(1):37-42. doi: 10.15412/J.BCN.03080105.
 33. Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, Back SK, Lee PR, Na HS, Furue H, Jung SJ, Kim YH, Oh SB (2017) Acute inflammation reveals GABA_A receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE2 receptor 4 signaling. *Physiol Rep* [Epub Apr 24]. doi: 10.14814/phy2.13178.
 34. Koga K, Kanehisa K, Kohro Y, Shiratori-Hayashi M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Furue H, Tsuda M (2017) Chemogenetic silencing of GABAergic dorsal horn interneurons induces morphine-resistant spontaneous nociceptive behaviours. *Sci Rep* 5;7(1):4739. doi: 10.1038/s41598-017-04972-3.
 35. Cormelia Koeberle S, Tanaka S, Kuriu T, Iwasaki H, Koeberle A, Schulz A, Helbing DL, Yamagata Y, Morrison H, Okabe S (2017) Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin-dependent protein kinase II α and Rap1. *Sci Rep* 7(1):13409. doi: 10.1038/s41598-017-13728-y.
 36. Nakamori H, Naitou K, Horii Y, Shimaoka H, Horii K, Sakai H, Yamada A, Furue H, Shiina T, Shimizu Y (2017) Medullary raphe nuclei activate the lumbosacral defecation center through the descending serotonergic pathway to regulate colo-rectal motility in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Epub Nov 22]. doi: 10.1152/ajpgi.00317.2017.
 37. Kawatani M, Akimoto N, Yamada A, Furue H, Kawatani M (2017) Noradrenergic effects in rat sacral autonomic nucleus using in vitro slice patch-clamp recordings. *Biomed Res* 38(6):359-369. doi: 10.2220/biomedres.38.359.
 38. Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, Kawaguchi Y (2017) Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 27:5846-5857. doi: 10.1093/cercor/bhx276.
 39. Watabe T, Xu M, Watanabe M, Nabekura J, Higuchi T, Hori K, Sato MP, Nin F, Hibino H, Ogawa K, Masuda M, Tanaka KF (2017) Time-controllable Nkcc1 knockdown replicates reversible hearing loss in postnatal mice. *Sci Rep* 7(1):13605. doi: 10.1038/s41598-017-13997-7.
 40. Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, Koizumi S (2017) Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun* 8(1):28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1.
 41. Nakahata Y, Eto K, Murakoshi H, Watanabe M, Kuriu T, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J (2017) Activation-Dependent Rapid Postsynaptic Clustering of Glycine Receptors in Mature Spinal Cord Neurons. *eNeuro* 4(1) ENEURO.0194-16.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0194-16.2017.
 42. Eto K, Kim SK, Takeda I, Nabekura J (2017) The roles of cortical astrocytes in chronic pain and other brain pathologies. *Neurosci Res* [Epub Sep 1]. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.009.
 43. Kim SK, Nabekura J, Koizumi S (2017) Astrocyte-mediated synapse remodeling in the pathological brain. *Glia* 65:1719-1727. doi: 10.1002/glia.23169.
 44. Kim W, Kim SK, Nabekura J (2017) Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex

- associated with chronic pain. *J Neurochem* 141:499-506. doi: 10.1111/jnc.14012.
45. 江藤圭, 金善光, 鍋倉淳一 (2017) 慢性疼痛モデルマウスにおける大脳皮質体性感覚野神経回路再編とグリア機能. *臨床雑誌 整形外科* 68(12):1284.
 46. Tajima S, Koida K, Tajima C, Suzuki H, Aihara K, Komatsu H (2017) Task-dependent recurrent dynamics in visual cortex. *eLife*. 2017;6:e26868, doi: 10.7554/eLife.26868
 47. Shouno O, Tachibana Y, Nambu A, Doya K (2017) Computational model of recurrent subthalamo-pallidal circuit for generation of parkinsonian oscillations. *Front Neuroanat* 11:21. doi: 10.3389/fnana.2017.00021.
 48. Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G (2017) Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res* [Epub Aug 24]. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.006.
 49. Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiaki H, Chiken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals “local inhibitory and global excitatory” inputs to the basal ganglia. *Cereb Cortex* 27: 5716-5726. doi: 10.1093/cercor/bhx234.
 50. Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 46: 2684-2701. doi:10.1111/ejn.13738.
 51. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, Isa T (2017) Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(3):604-609 . doi:10.1073/pnas.1610787114.
 52. Murakoshi H, Shin M, Parra-Bueno P, Szatmari EM, Shibata AC, Yasuda R (2017) Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. *Neuron* 94: 37-47. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.036.
 53. Murakoshi H, Shibata AC (2017) ShadowY: a dark yellow fluorescent protein for FLIM-based FRET measurement. *Scientific Reports* 7: 6791. doi: 10.1038/s41598-017-07002-4.
 54. Saitoh S, Ohno N, Saitoh Y, Terada N, Shimo S, Aida K, Fujii H, Kobayashi T and Ohno S. (2018) Improved Serial Sectioning Techniques for Correlative Light-Electron Microscopy Mapping of Human Langerhans Islets. *Acta Histochem. Cytochem.* 51 (1). doi: 10.1267/ahc.17020
 55. Taruno A, Kashio M, Sun H, Kobayashi K, Sano H, Nambu A, Marunaka Y (2017) Adeno-associated virus-mediated gene transfer into taste cells in vivo. *Chem Senses* 42:69-78. doi: 10.1093/chemse/bjw101.
 56. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H, Sanbo M, Mizuno N, Kobayashi T, Yanagida A, Umino A, Ota Y, Hamanaka S, Masaki H, Rashid ST, Hirabayashi M, Nakauchi H (2017) Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 542: 191-196. doi: 10.1038/nature21070.
 57. Hasegawa S, Kobayashi H, Kumagai M, Nishimaru H, Tarusawa E, Kanda H, Sanbo M, Yoshimura Y, Hirabayashi M, Hirabayashi T, Yagi T (2017) Clustered protocadherins are required for building functional neural circuits. *Front Mol Neurosci* 10: 114. doi: 10.3389/fnmol.2017.00114.
 58. Ikegami K, Minabe S, Ieda N, Goto T, Sugimoto A, Nakamura S, Inoue N, Oishi S, Maturana AD, Sanbo M, Hirabayashi M, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y (2017) Evidence of involvement of neurone-glia/neurone-neurone communications via gap junctions in synchronised activity of KNDy neurones. *J Neuroendocrinol* [Epub June 26]. doi: 10.1111/jne.12480.
 59. Hirabayashi M, Hara H, Goto T, Takizawa A, Dwinell MR, Yamanaka T, Hochi S, Nakauchi H (2017) Haploid embryonic stem cell lines derived from androgenetic and parthenogenetic rat blastocysts. *J Reprod Dev* 63: 611-616. doi: 10.1262/jrd.2017-074.
 60. Sabirov RZ, Merzlyak PG, Okada T, Islam MR, Uramoto H, Mori T, Makino Y, Matsuura H, Xie Y, Okada Y (2017) The organic anion transporter SLCO2A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel. *EMBO J* 36(22):3309-3324. doi: 10.15252/embj.201796685.

6 発明出願状況

1. 岡崎 俊太郎, 定藤 規弘「環境共有レベル判定装置」
出願日 2017年3月2日, 出願番号 特願 2017-038961, 共同出願人 マツダ株式会社
2. 永谷 幸則「位相差走査透過電子顕微鏡装置」
出願日 2017年3月28日, 出願番号 PCT/JP2017/012647, 外国出願
3. 永谷 幸則「位相差透過電子顕微鏡装置」

- 出願日 2017 年 3 月 28 日, 出願番号 PCT/JP2017/012654, 外国出願
4. 箕越 靖彦, 齊藤 久美子「細胞内 α -メチルグルコシド (AMG) の定量方法」
出願日 2017 年 5 月 9 日, 出願番号 特願 2017-093141, 国内優先権主張出願
 5. 富永 真琴, 高山 靖規「活性抑制剤および皮膚感覚過敏抑制剤」
出願日 2017 年 8 月 21 日, 出願番号 特願 2017-158822, 国内優先権主張出願
 6. 永谷 幸則「位相差透過電子顕微鏡装置」
出願日 2017 年 9 月 29 日, 出願番号 特願 2017-189662, 共同出願人 東北大学、筑波大学
 7. 永谷 幸則「位相差走査透過電子顕微鏡装置」
出願日 2017 年 9 月 29 日, 出願番号 特願 2017-189640, 共同出願人 東北大学、筑波大学
 8. 乾幸二、竹島康行、東海光学との共同出願「大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法」
出願日 2017 年 10 月 25 日, 特願 2017-205811, 分割出願.

登録

1. 登録 ロシア
乾幸二、竹島康行、東海光学との共同出願「大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法」
登録日 2017 年 10 月 9 日, 登録番号 2615123
2. 登録 中国
乾幸二、竹島康行、東海光学との共同出願「大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法」
登録日 2017 年 3 月 1 日, 登録番号 ZL201280073657.X
3. 乾幸二、竹島康行、日本光電との共同出願「痛覚神経刺激装置」
登録日 2017 年 9 月 11 日, 特許 5806047
4. 登録 米国
乾幸二、竹島康行、日本光電との共同出願「痛覚神経刺激装置」
登録日 2017 年 5 月 30 日, 登録番号 9662063、

7 受賞等

平田哲也 特任助教 (生体膜研究部門)

第 35 回日本糖質学会・ポスター賞 (2017. 7/19 7/21 にて表彰)

「立体構造モデルに基づいた GPI-GalNAc 転移酵素 PGAP4 による GPI 側鎖合成機構」

富田拓郎 (助教) (心循環シグナル研究部門)

第 17 回日本 NO 学会学術集会, Young Investigator Award (2017 年 5 月 19 日)

「TRPC3-Nox2 機能連関による ROS 産生と心臓リモデリング」

鳴島 円 准教授 (生体恒常性発達研究部門)

2017 年度日本神経科学学会奨励賞

石川理子 助教 (視覚情報処理研究部門)

「第 6 回自然科学研究機構若手研究者賞」

菅原翔 特任助教 (心理生理学研究部門)

ISMRM Japanese Chapter 2018 ポスター賞 (2018 年 2 月 22 日)

山本哲也 特任研究員 (心理生理学研究部門)

日本視覚学会功労賞 (2018 年 1 月 19 日)

山本哲也 特任研究員 (心理生理学研究部門)

第 20 回日本ヒト脳機能マッピング学会 第 12 回若手奨励賞 (2018 年 3 月 2 日)

8 2017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 108名 (男性 73名 女性 35名)

アンケート回答者 98名 回答率 91% (全てネット経由にて回答)

アンケート

01. 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) (%)
02. 何回目の参加ですか? (%)
03. 参加動機は? (複数回答可)
04. 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) (%)
05. ホームページ・ポスターの内容は? (%)
06. 受講料(10,500円)は? (%)
07. 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? (%)
08. 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? (%)
09. 初日の講演はいかがでしたか? (複数回答可)
10. 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)
11. 実習期間は? (%)
12. 実習内容は? (%)
13. 全体の交流会(8月2日開催)は? (複数回答可)
14. 交流会の飲食はいかがでしたか?
15. その他、交流会について自由にご意見お聞かせください。
16. 受講コースに○をつけ、コース別の感想を自由にご記入ください。
17. トレーニングコーステキストに関する改善点・要望をご記入ください。
18. 生理学研究所およびトレーニングコースの感想・要望などをご記入ください。

参加者の身分 (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
学部学生	6	7	10	13	9	19	15	10
大学院生 (修士)	29	27	24	27	17	25	31	30
大学院生 (博士)	30	35	38	33	35	31	41	28
大学等の研究員 (ポスドク)	12	9	10	8	9	5	14	7
企業の研究者	9	8	7	9	12	9	11	13
国立研究所などの研究者	1	2	1	2	2	1	1	2
助手・講師	8	8	7	6	11	5	9	11
その他	4	3	4	3	4	4	5	7

※ 2006年以降は、参加者全体の統計

所属学会は? (複数回答可) (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
日本生理学会会員	-	-	5	7	4	3	7	13
日本神経科学学会会員	-	-	22	19	17	13	21	14
該当なし	-	-	75	78	79	82	-	-

上記以外の所属学会 (2017年度参加者回答分)

ARVO、日本細胞性粘菌学会、IEEE、日本細胞生物学会、JACR 日本心臓リハビリテーション学会、日本視覚学会 Optical Society of America、日本歯科放射線学会、Society for Neuroscience 日本時間生物学会、Society for the Neural Control of Movement、日本耳鼻咽喉科学会、アレルギー学会、日本実験動物技術者協会、ペプチド学会、日本循環器学会、映像情報メディア学会、日本小児精神神経学会、音声言語医学会、日本心理学会、顎機能学会日本心理臨床学会、喉頭科学会、日本神経回路学会、国際行動神経科学学会、日本神経心理学会、歯科基礎医学会、日本神経放射線学会、時間生物学会、日本生体磁気学会、社会心理学会、日本生物物理学会、心身医学会、日本精神神経学会、心療内科学会、日本体力医学会、睡眠学会、日本蛋白質科学会生化学会、日本糖尿病学会、摂食嚥下リハビリテーション学会、日本内科学会、日本NO学会、日本認知・行動療法学会、日本ウイルス学会、日本不整脈心電学会、日本ロービジョン学会、日本分子生物学会、日本医学放射線学会、日本薬学会、日本栄養・食糧学会、日本薬理学会日本化学会、日本理学療法士協会、日本核磁気共鳴学会、日本臨床神経生理学学会、日本感情心理学会、認知心理学会、日本眼科学会、農芸化学会、日本基礎心理学会、米国生物物理学会、日本結晶学会、和漢医薬学会、日本顕微鏡学会、嚥下リハビリテーション学会、日本言語聴覚士学会、嚥下医学会

アンケート 回答

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)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
インターネット	29	20	32	23	37	22	26	21
雑誌等の広告	1	0	0	0	0	0	1	0
友人・知人・先生の紹介	69	78	74	77	75	64	81	77
ポスター	10	9	12	14	5	9	7	12
以前参加したことがある	9	6	6	3	6	2	7	5
学会の案内	-	-	-	-	-	-	0	0
その他	1	2	1	0	3	1	1	3

2. 何回目の参加ですか？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
初めて	-	-	88	96	93	95	93	92
二回目	-	-	9	2	6	4	5	5
三回目以上	-	-	2	2	1	0	1	0

3. 参加動機は？ (複数回答可)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
自分の研究のレベル向上	89	84	87	84	86	101	96	91
新たな分野を研究したい	49	48	55	47	49	43	39	30
他の研究者との交流	37	39	34	47	48	44	47	35
生理研や総研大に興味があった	20	16	19	21	18	30	16	20
その他	1	4	1	1	3	2	2	0

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)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
便利でよかった	95	100	98	98	99	86	103	94
日頃メールを使わないので不便だった	3	0	1	0	0	0	0	0
やり方がわかりにくかった	1	0	2	1	0	3	2	1
連絡があまり来なくて心配だった	5	1	2	2	3	6	2	2
連絡が多すぎた	0	0	2	0	1	2	5	1
その他	-	-	2	0	4	0	2	1

5. ホームページの内容は？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
大変わかりやすかった	-	-	19	32	28	19	32	26
わかりやすかった	-	-	61	46	57	40	50	56
普通	-	-	16	15	14	15	14	13
わかりにくかった	-	-	4	5	2	5	4	3
全然わからなかった	-	-	0	0	0	0	0	0

6. 受講料 (10,500 円) は？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
高い	7	7	4	5	5	5	5	7
ちょうどいい	56	66	66	73	69	70	69	63
安い	37	27	30	23	26	24	25	28

※ 2013年以前は、受講料 10,200 円

7. ロッジを利用しましたか？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
利用できた	19	21	27	27	24	23	-	-
希望したが利用できなかった	46	41	33	42	39	36	-	-
希望しなかった	34	36	40	31	36	40	-	-

8. 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？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
負担が大きい	15	12	7	7	12	13	11	14
これくらいはやむを得ない	69	70	80	76	74	73	76	65
大した負担ではない	16	18	12	16	14	12	14	18

9. 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？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
すべて自己負担	42	52	50	41	40	41	40	36
部分的に(およそ2/3まで)補助を受けた	14	10	10	11	9	8	8	9
ほとんど(およそ2/3以上)補助を受けた	44	38	40	48	51	50	52	51

10. 初日の講演はいかがでしたか？(複数回答可)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
ためになった	74	65	65	44	53	43	59	46
面白かった	65	51	67	70	68	81	78	64
難しかった	22	38	29	20	29	22	19	19
興味が無い分野で退屈だった	2	7	5	3	5	8	7	6
内容が簡単でつまらなかった	0	0	0	0	0	0	0	2
その他	4	6	2	3	6	8	3	5

11. 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)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
参考になった	-	-	-	66	68	75	72	67
有意義だった	-	-	-	16	14	27	23	14
生理研・総研大に興味を湧いた	-	-	-	25	29	19	26	33
退屈だった	-	-	-	9	4	7	6	7
時間の無駄だった	-	-	-	2	4	1	2	2
その他	-	-	-	5	3	2	2	2

12. 実習期間は？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
長い	1	3	3	3	6	3	5	2
ちょうどよい	74	76	72	77	72	78	76	82
短い	25	20	25	19	22	18	17	14

13. 実習内容は？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
大変満足	63	64	58	59	69	69	71	62
満足	34	35	36	35	27	30	35	34
まあまあ	2	1	5	5	3	0	4	1
少し不満	1	0	0	0	1	0	0	0
かなり不満	0	0	1	0	0	0	0	0

14. 全体の交流会は？(複数回答可)(%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
研究所スタッフとの交流ができた	51	54	55	57	64	64	72	58
他の参加者との交流ができた	68	71	78	69	65	79	78	70
有意義だった	49	44	54	48	50	54	56	61
面白かった	36	36	48	44	41	44	46	32
時間の無駄だった	0	1	0	0	2	1	0	2
不参加	14	13	6	10	8	3	9	10

15. 交流会の飲食はいかがでしたか？ (%)

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
大変満足	-	-	-	-	-	-	17	23
満足	-	-	-	-	-	-	46	38
まあまあ	-	-	-	-	-	-	23	24
少し不満	-	-	-	-	-	-	5	4
かなり不満	-	-	-	-	-	-	1	0

9 広報活動、アウトリーチ活動

9.1 主催講演会等

No.	年月日	事項	場所	テーマ	参加者数
1	2017/7/22	第33回せりけん市民講座	岡崎げんき館	市民講座：脳の不思議とサイエンス講演：(講師 立命館大学 教授 原幸一・生理学研究所 助教 小池耕彦)サイエンスライブ：岡崎高校 and 刈谷高校	158
2	2017/10/21	一般公開	岡崎カンファレンスセンター	市民講座 ①「経験に応じて機能を変える脳のしくみ」吉村由美子(生理研 視覚情報処理研究部門)教授, ②「社会の中の脳」磯田昌岐(生理研 認知行動発達機構研究部門教授), ③「考古学と理化学の学際的研究が明らかにする縄文時代の社会」山田康弘(国立歴史民俗博物館 研究部・考古研究系教授), ④「深海に生きる生命から学ぶ生命の限界条件、起源、宇宙での存在可能性」高井研(海洋研究開発機構 JAMSTEC 深海・地殻内生物圏研究分野 分野長)	1,795

9.2 見学受入一覧

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2017/1/20	知立中学	5	訪問取材 対応者：横井紀彦助教
2	2017/2/23	岡崎市商工会議所 理財部会	18	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
3	2017/3/25	滝高校	8	鍋倉淳一教授
4	2017/5/19	愛知県弁護士会	22	講演「脳波を使った嘘発見器：脳指紋について」柿木隆介教授
5	2017/5/24	愛知教育大学(生物コース)	33	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
6	2017/5/31	愛知教育大学(化学コース)	35	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
7	6/13-14	豊田市立猿投台中学校	1	職場体験(佐治技術職員)
8	6/13-14	岡崎市立竜海中学校	4	職場体験(三宝技術職員)
9	6/27-28	岡崎市立葵中学校	2	職場体験(山田技術職員)
10	2017/7/25	山梨県立日川高等学校	44	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
11	2017/7/26	東海大附属高輪台高等学校	49	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
12	2017/7/28	浜松南高等学校	44	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
13	2017/8/9	岡崎商工会議所 青年部	30	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
14	2017/8/22	静岡県立榛原高等学校	35	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
15	2017/10/3	岡崎市「火曜会」	24	施設見学(村田和義准教授：超高压電顕棟)
16	2017/10/26	食品技術士センター	17	講演 坂本貴和子助教 箕越靖彦教授
17	2017/11/15	中部経済連合	28	講演「嘔むことの脳科学」坂本貴和子助教
18	2017/11/29	愛知教育大学附属中	1	訪問取材 対応者：定藤規弘教授

2017年12月5日現在判明分 合計 400名

9.3 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	2017/1/24	出前授業	岡崎高等学校	教授	富永真琴	温度・辛みを感じるメカニズム	65
2	2017/3/19	出前授業	広尾学園	教授	柿木隆介	錯視の脳科学	200
3	2017/6/3	出前授業	滝高等学校	教授・研究員(2名)	鍋倉淳一・(竹田育子・戸田拓弥)	「脳の中をみてみよう」「医学部と医学研究：脳科学の最前線」	80
4	2017/6/13	出前授業	愛知県立明和高等学校	助教	坂本貴和子	噛むことの脳科学	40
5	2017/7/10	講演	愛知労協豊田支部友の会	助教	坂本貴和子	噛むことの脳科学	90
6	2017/7/10	English communication	愛知県立岡崎高等学校	研究員	Erkin Kurganov	高校生への英会話指導	40
7	2017/8/1	国研セミナー	岡崎市立美合小学校	教授	箕越靖彦	肥満とやせの不思議を探る 一体の恒常性を司る脳の働き	80
8	2017/7/4	出前授業	岡崎市立翔南中学校	准教授	近添淳一	こころを視る	182
9	2017/7/5	出前授業	岡崎市立福岡中学校	准教授	木田哲夫	脳の世界	137
10	2017/7/7	出前授業	岡崎市立甲山中学校	教授	富永真琴	味覚と温度を感じる仕組み	38
11	2017/9/27	出前授業	岡崎市立南中学校	教授	西田基宏	成長する心臓	32
12	2017/10/18	出前授業	岡崎市立六ツ美中学校	助教	知見聡美	運動をコントロールする脳のしくみ	34
13	2017/10/26	出前授業	岡崎市立額田中学校	助教	横井紀彦	記憶をつくるタンパク質	79
14	2017/12/7	出前授業	岡崎市立六ツ美北中学校	助教	坂本貴和子	噛むことの脳科学	269
15	2017/10/8	大学共同利用機関シンポジウム 2017 研究者トーク	アキバ・スクエア (東京 秋葉原)	助教 総研大生	坂本貴和子 下田翔	生理研でからだの仕組みを解き明かそう!	627
16	2017/12/27	科学三昧 2017	岡崎コンファレンスセンター	准教授	村田和義	高校生へのポスター発表指導	794
17	2018/1/26	岡崎市医師会 生理学研究所講演会	岡崎市医師会	教授	箕越靖彦	炭水化物嗜好性制御 ニューロンの発見-肥満・ストレスとの関連について-	35

2017年12月14日現在判明分

9.4 新聞報道

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
1	2017/1/1	心臓硬化 仕組み解明 生理学研	日経産業新聞	西田基宏教授
2	2017/1/1	平成28年度 科研費トップ300 機関 ランキング	科学新聞	生理研
3	2017/1/21	脳の不思議を学ぶ 自然科学研究機構の出前授業	中日新聞(岡崎ホームニュース)	磯田昌岐教授
4	2017/2/14	脳の「やる気出ない」部位特定	日経産業新聞	佐野裕美助教
5	2017/2/18	赤ちゃんの顔識別力	毎日新聞	柿木隆介教授 小林恵研究員
6	2017/2/28	神経突起包む「髄鞘」 硫酸化で膜同士接着	日経産業新聞	池田一裕教授 吉村武助教(現大阪大学助教)
7	2017/3/1	乳児 生育に応じ顔区別 生理学研究所 9か月では大人だけ	読売新聞	柿木隆介教授 小林恵研究員
8	2017/4/8	赤ちゃんの能力 生後9カ月ごろ、大人の顔に関心	中日新聞(こどもウィークリー)	柿木隆介教授 小林恵研究員
9	2017/4/17	生理研が光応答性ペプチド開発 シナプス細胞光で機能制御	科学新聞	村田和義准教授
10	2017/5/2	聴神経の機能低下、一因 耳鳴り、客観診断に応用へ	日本経済新聞	岡本秀彦准教授(現国際医療福祉大学医学部 生理学 教授)
11	2017/6/6	自然科学研究機構の研究者と交流	中日新聞	岡崎3 機関
12	2017/6/22	年とるとなぜ物忘れ増える?	読売新聞	柿木隆介教授
13	2017/7/6	血糖値下げる神経細胞 生理研 刺激でインスリン活発	日経産業新聞	箕越靖彦教授 吉村由美子教授 小林憲太准教授
14	2017/7/12	メダカもイケメン好き? オスの顔 メス認識	読売新聞(夕刊)	定藤規弘教授
15	2017/7/14	食欲を抑え糖利用促進 生理研が神経細胞発見	科学新聞	箕越靖彦教授 吉村由美子教授 小林憲太准教授
16	2017/7/16	先端人「目と目で脳も通じ合う」	朝日新聞	小池耕彦助教
17	2017/7/25	世界の昆虫標本700匹	中日新聞	大平仁夫名誉技官
18	2017/7/29	Do 科学 ミント食べるとなぜスースー? 体が冷たくなると勘違いするの	朝日新聞	富永真琴教授
19	2017/8/4	抗がん剤副作用で発症 心筋症 仕組み解明	日本経済新聞	西田基宏教授
20	2017/8/4	抗がん剤 副作用抑制に光 岡崎の生理研 メカニズム解明	朝日新聞	西田基宏教授
21	2017/8/4	抗がん剤副作用抑制へ 心筋硬化メカニズム解明	毎日新聞	西田基宏教授
22	2017/8/4	抗がん剤で心筋萎縮 仕組み解明	中日新聞	西田基宏教授
23	2017/8/4	叙位叙勲	読売新聞	佐々木和夫名誉教授(故人)
24	2017/8/5	抗がん剤副作用 仕組み解明 生理学研など 心機能低下の軽減期待	読売新聞	西田基宏教授
25	2017/8/17	たんぱく質抑制 抗がん剤の副作用軽減 生理学研が解明	日刊工業新聞	西田基宏教授
26	2017/9/1	抗がん剤で心筋が委縮する機序を解明	科学新聞	西田基宏教授
27	2017/9/4	自然科学系には総額4000万円助成 大幸財団	中日新聞	鳴島円准教授
28	2017/10/6	生理研が一般公開 岡崎市、10月21日	科学新聞	一般公開
29	2017/10/12	岡崎の生理研が21日に一般公開 市民講座も開催	毎日新聞	一般公開

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
30	2017/10/19	生命起源や脳の働き学ぶ 岡崎の生理研で21日に公開講座	中日新聞	一般公開
31	2017/10/21	生理学研究所一般公開「こころとからだのサイエンスアドベンチャー」	東海愛知新聞	一般公開
32	2017/10/24	嘘発見器 脳波が形に 岡崎の生理研、一般公開	中日新聞	一般公開
33	2017/10/27	大脳皮質から大脳基底核へ情報が伝わる様子を解明	科学新聞	南部篤教授 知見聡美助教
34	2017/11/2	細胞守るたんぱく質 自然科学研究機構 心筋梗塞の治療へ	日経産業新聞	岡田泰伸名誉教授 岡田俊明特任准教授
35	2017/11/10	世界最大ウイルス 生物と類似した形態的特徴多数	日刊工業新聞	村田和義准教授
36	2017/11/10	大学の研究力評価に新指標 論文集積の「厚み」表現	科学新聞	自然科学研究機構
37	2017/11/16	大学の研究力「厚み」で評価	日刊工業新聞	自然科学研究機構
38	2017/11/18	巨大ウイルス 細菌にそっくり 生理学研が解析「生物論争のヒントに」	毎日新聞（夕刊）	村田和義准教授
39	2017/11/23	ピソウイルス構造解明 パクテリアに近い特徴	読売新聞	村田和義准教授

10 生理学研究所一般公開 2017

テーマ：こころとからだのサイエンスアドベンチャー

開催日時：2017年10月21日（土） 09:30～17:00

開催場所：山手地区および岡崎コンファレンスセンター

市民講座：

吉村由美子（生理学研究所）	経験に応じて機能を変える脳のしくみ
磯田昌岐（生理学研究所）	社会の中の脳
山田康弘（国立歴史民俗博物館）	考古学と理化学の学際的研究が明らかにする縄文時代の社会
高井研（海洋研究開発機構（JAMSTEC））	深海に生きる生命から学ぶ生命の限界条件、起源、宇宙での存在可能性

展示内容：

第1会場：山手地区・会議室等

- ・♡ドキドキ体験♡見てみよう！感じてみよう！心臓のヒ・ミ・ツ♡（心循環シグナル研究部門）
- ・いろいろな顕微鏡で細胞の中をのぞいてみよう（細胞構造研究部門）
- ・記憶を創るタンパク質を探る（生体膜研究部門）
- ・いろいろな生き物の温度を感じるしくみ（細胞生理研究部門）
- ・いろいろな脳の神経細胞をみてみよう（大脳神経回路論研究部門）
- ・ようこそミクロな生命の世界へ～クライオ電子顕微鏡の展示～（形態情報解析室）
- ・ようこそミクロな生命の世界へ～スマホ顕微鏡の実演～（形態情報解析室）
- ・受精を見てみよう（毛利G）
- ・再生医療研究を支える発生工学と動物実験施設の役割～顕微鏡下でねずみの卵を触ってみよう！～
－ねずみのクリーニングとは？－（遺伝子改変動物作成室）
- ・見てみよう ねずみの記憶力、聞いてみよう 脳細胞のシグナル（神経シグナル研究部門）

第2会場：岡崎コンファレンスセンター

- ・環境と経験が育む僕らの世界－神経回路の発達－（視覚情報処理研究部門）
- ・脳の分子の働きをカエルの卵で調べる（神経機能素子研究部門）
- ・体験！運動コントロール（生体システム研究部門）
- ・ウイルスベクターって何だろう？（ウイルスベクター開発室）
- ・人の「こころ」を見る～MRI研究～（心理生理研究部門）
- ・見ることの不思議（感覚認知情報研究部門）
- ・脳の中を見てみよう（生体恒常性発達研究部門）
- ・あなたがいまどこを見ているのか調べてみよう（認知行動発達研究部門）
- ・脳波を用いた嘘発見器の実演（統合生理研究部門）
- ・実験機器の試作・開発（3Dプリンターによる試作実演）（技術課）

第 VIII 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 管理運営に関する事。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関する事。
- 十五 点検評価体制に関する事。
- 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、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、平成16年4月1日から施行する。

附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。

附 則 この規則は、平成19年4月1日から施行する。

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の第2期中期計画期間の業務に関する評価結果

第2期中期目標期間に係る業務の実績に関する評価結果 大学共同利用機関法人自然科学研究機構

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、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等を基本的な目標としている。

中期目標期間の業務実績の状況は、「業務運営の改善及び効率化に関する目標」の項目で中期目標の達成状況が「非常に優れている」ほか、それ以外の項目で中期目標の達成状況が「良好」又は「おおむね良好」である。業務実績のうち、主な特記事項については以下のとおりである。

（教育研究等の質の向上）

若手研究者が既存の分野にとらわれず、異分野の研究手法や知見を融合させる取組として分野間連携研究プロジェクトを実施し、天文学分野で開発された技術を生物学分野に応用する研究等、新たな研究領域の開拓を支援している。このほか、機構長を議長とした研究基盤戦略会議において、新たな学問分野の創出に対応した機構全体にわたる機能強化に関する方針を作成するとともに、研究システム改革等の機能強化の方針に基づき、資源の再配分を行っている。

（業務運営・財務内容等）

機構長のリーダーシップの下、「アストロバイオロジーセンター」を創設し、国際的なネットワークを構築するとともに、クロス・アポイントメント制度により著名な外国人研究者等を採用するなど、国際的共同研究拠点の形成に向けた体制整備を行っている。また、分子科学研究所では、「若手独立フェロー制度」を発足させ、優れた人材の流動化・活性化を目指した取組を行っている。

（「戦略性が高く意欲的な目標・計画」の取組状況について）

別紙のとおり

2 項目別評価

I. 教育研究等の質の向上の状況

＜評価結果の概況＞	非常に優れている	良好	おおむね良好	不十分	重大な改善事項
(I) 研究に関する目標			○		
①研究水準及び研究の成果		○			
②研究実施体制			○		
(II) 共同利用・共同研究に関する目標			○		
①共同利用・共同研究の内容・水準			○		
②共同利用・共同研究の実施体制			○		
(III) 教育に関する目標			○		
①大学院への教育協力			○		
②人材養成			○		
(IV) その他目標			○		
①社会との連携や社会貢献			○		
②国際化			○		

(I) 研究に関する目標

1. 評価結果及び判断理由

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「研究に関する目標」に関する中期目標(2項目)のうち、1項目が「良好」、1項目が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

2. 各中期目標の達成状況

①研究水準及び研究の成果等に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況が良好である

(判断理由) 「研究水準及び研究の成果等に関する目標」の下に定められている具体的な目標(6項目)のうち、4項目が「良好」、2項目が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。なお、「良好」と判定した4項目のうち1項目は「戦略性が高く意欲的な目標・計画」に認定された1計画を含む。

＜特記すべき点＞

(優れた点)

○ 分野間連携研究プロジェクトの実施

若手研究者が既存の分野にとらわれず、他分野の研究者との連携を通じ、異分野の研究手法や知見を融合させる取組として分野間連携研究プロジェクトを実施している。第2期中期目標期間(平成22年度から平成27年度)に60件、配分総額約4億1,300万円のプロジェクトを採択しており、天文学分野で開発された技術である補償光学を生物学分野の顕微鏡観察に応用する研究等、新たな研究領域の開拓を支援している。

○ 暗黒物質(ダークマター)が集中する領域の探査の実施

すばる望遠鏡の視野を7倍に拡張する超広視野主焦点カメラ(HSC)を開発し、大口径望遠鏡の観測装置としては世界最大級の広い視野を持つ可視光検出装置として共同利用に供している。また、平成26年度から観測を行い、定常的な運用により、重力レンズ効果を用いた暗黒物質(ダークマター)が集中する領域の探査を実施している。

○ 基礎生物学研究所における研究の推進

基礎生物学研究所では、第2期中期目標期間に609件の論文を国際誌に発表しており、総発表論文の13.8%に当たる84件がインパクトファクター10以上を持つ学術雑誌に掲載され、うち16件が被引用回数が上位1%に含まれる高被引用論文に選ばれている。

○ 生理学研究所における新規治療法の提案への寄与

生理学研究所では、ヒト統合失調症のモデル動物となる遺伝子改変マウスを新規同定し、統合失調症の研究に寄与しているほか、著名な学術誌に発表された、シナプスの結合タンパク質分子の異常がてんかんの病因となることを明らかにした研究により、新規治療法の提案に寄与している。

○ 生理学研究所における神経科学の新たな知見の取得

生理学研究所では、先導的ウイルスベクターによる機能改変技術を用いて精緻な手指運動における神経回路機構を明らかにし、脊髄損傷後のリハビリテーションに理論的基礎を与えた研究、脊髄損傷の回復期においてやる気をつかさどる側坐核が重要な役割を果たすことを明らかにした研究を行い、神経科学において新たな知見を得ている。

○ 分子科学研究所におけるプラグサイズのマイクロチップ固体レーザーの開発

分子科学研究所では、自動車等に搭載することで省エネルギー効果、環境負荷低減効果が期待される固体レーザーについて、実用化に不可欠な小型化、高性能化を図るため、レーザー媒質のマイクロドメイン構造制御等により、高性能化・高出力化を実現したプラグサイズのマイクロチップ固体レーザーを開発している。

○ 分子科学研究所における超伝導スイッチの開発

分子科学研究所では、外部電源を用いることなく光の照射によってオン・オフが可能な超伝導スイッチ(光駆動型トランジスタ)を開発しており、その研究成果が著名な学術誌で発表されている。

○ 分子科学研究所における研究成果による各賞の受賞

分子科学研究所において、予測精度の高い分子理論及び大規模計算手法の開拓により、より大きな分子系・ナノ物質系の高精度計算を可能としており、国際量子分子科学アカデミーメダル等を受賞している。

○ 分子科学研究所における研究の推進

分子科学研究所において、電子分光装置の高度化により、顕微X線分光法、角度分解光電子分光法を用いた研究で研究成果をあげている。

(特色ある点)

○ 大型ヘリカル装置 (LHD) の性能の発揮

大型ヘリカル装置 (LHD) ではプラズマ制御及び計測機器の整備とプラズマ制御法等の高度化を進めており、イオンを加熱する中性粒子入射加熱装置 (NBI) の電力を23MWから最大29MWに増強するとともに中性粒子を制御することで、毎年最高イオン温度を更新するなど、プラズマパラメータをLHDの最終目標値に近づけている。

②研究実施体制等に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「研究実施体制等に関する目標」の下に定められている具体的な目標 (1項目) が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。なお、「おおむね良好」と判定した1項目は「戦略性が高く意欲的な目標・計画」に認定された2計画を含む。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 機構全体にわたる研究システム改革等の機能強化方針の策定

機構長を議長とした研究基盤戦略会議において、新たな学問分野の創出に対応した機構全体にわたる機能強化に関する方針を作成するとともに、研究システム改革等の機能強化の方針を策定して平成28年度予算に反映するなど、方針に基づく資源再配分を行っている。

(特色ある点)

○ 学問分野横断的な研究に取り組む研究センターの設置

平成25年度に設置した協奏分子システム研究センターでは、既存の4研究領域を俯瞰し、学問分野横断的な研究に取り組むため、異なる分野の研究者が日常的に交流・情報交換することが可能なオープン・ラボ形式を採用している。

○ 新分野創成に向けた研究実施体制の整備

新分野創成センターにおいて、平成27年度に機構内外の研究者コミュニティとの連携により新分野創成に向けた研究を行う新分野探査室を設置し、次世代の新分野となり得る研究活動の探査に取り組んでいる。

(Ⅱ) 共同利用・共同研究に関する目標

1. 評価結果及び判断理由

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「共同利用・共同研究に関する目標」に関する中期目標(2項目)のすべてが「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

2. 各中期目標の達成状況

①共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「共同利用・共同研究の内容・水準に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 国立天文台のすばる望遠鏡における戦略枠プログラム(SSP)の実施

国立天文台のすばる望遠鏡では、平成22年度から新しい基幹装置を使った戦略的なプログラムに観測時間を集中投資する戦略枠プログラム(SSP)を実施しており、太陽系外惑星の直接撮像観測、惑星形成現場の詳細撮像観測、超広視野主焦点カメラ(HSC)について5年で300夜を割り当てる大型SSPを実施している。

○ 分子科学研究所における極端紫外光研究施設の高度化及び大規模分子科学計算への対応

分子科学研究所の極端紫外光研究施設(UVSOR)では、高輝度放射光源と観測装置の高度化等により、これまで困難だった電極表面反応や薬物伝達等の顕微観測、触媒反応のその場観測元素選択分光等が可能となっている。また、計算科学研究センターでは、従来の約20倍の演算性能をもつスーパーコンピューター及び従来の約25倍の演算性能をもつ汎用コンピューターを一体的に運用することで高速計算能力・ジョブ処理能力を向上させており、その能力を最大限利用できる2,048core・12週間分の専用利用枠を設定することで、特徴ある大規模計算への対応体制を整備している。

○ 国立天文台における共同利用・共同研究の推進

国立天文台において、すばる望遠鏡の共同利用研究の査読付論文の出版数は第1期中期目標期間(平成16年度から平成21年度)の平均94件から第2期中期目標期間は平均136件へ増加している。また、アルマ望遠鏡の共同利用研究の出版査読論文数は337件となっている。

○ **国立天文台におけるスーパーコンピュータの共同利用による研究の推進**

国立天文台において、スーパーコンピュータ「アテルイ」の共同利用運用により、天文シミュレーションの査読付論文数は、第1期中期目標期間の65件から平成26年度の88件へ増加しており、日本のシミュレーション天文学分野の総論文の約6割となっている。

○ **基礎生物学研究所におけるメダカを用いた共同研究の推進**

基礎生物学研究所において、生物学の基本的現象を明らかにする優れた研究成果として、モデル生物であるメダカを用いた共同研究では、遺伝子レベルから発生・形態形成、行動まで、それぞれのトピックでの分子基盤を明らかにしている。

○ **基礎生物学研究所における共同利用・共同研究の推進**

基礎生物学研究所において、共同利用研究の実施体制を戦略的に強化するとともに、コミュニティの要望にこたえた共同利用研究を拡充しており、実施件数は第1期中期目標期間の409件から第2期中期目標期間の1,085件に増加している。

○ **生理学研究所における共同利用・共同研究の推進**

生理学研究所において、第2期中期目標期間の共同利用研究の年度平均は、一般共同研究40.2件、計画共同研究53.3件、生理研研究会等は20件となっている。また、共同利用実験の年度平均は超高压電子顕微鏡15.6件、生体機能イメージング27.8件となっているほか、共同利用研究参加者数の年度平均は874名となっており、大規模の共同利用・共同研究を行っている。

○ **生理学研究所の構成員が科学研究費助成事業の新学術領域研究の4領域を代表**

生理学研究所において、第2期中期目標期間に生理学研究所研究会での研究活動から発展し、科学研究費助成事業の新学術領域研究で「質感脳情報学」、「グリアアセンブリ」、「適応回路シフト」、「オシロロジー」、「温度生物学」、「多元質感知」の6領域が発足し、当該研究所の構成員が4領域の代表を務めている。

②共同利用・共同研究の実施体制等に関する目標

【評価結果】中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「共同利用・共同研究の実施体制等に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 分子科学研究所における先端的構造機能物性評価に対する共同利用支援の強化

分子科学研究所では、平成24年度に実施した、研究設備の相互利用・共同利用による研究の活性化を図る大学連携研究設備ネットワーク事業や開発から評価までを総合的に支援するナノテクノロジープラットフォーム事業により、先端的構造機能物性評価に対する共同利用支援を強化しており、当該事業における利用実績(協力研究及び施設利用)は平成24年度の67件から平成27年度の257件へ増加している。

○ 基礎生物学研究所における大学共同利用機関としての役割の推進

基礎生物学研究所において、基礎生物学を先導するレベルを維持し続けており、さらに共同利用・共同研究拠点の活動にも供することができる大学連携バイオバックアッププロジェクトの実施、統合的なバイオイメージング共同利用拠点の形成、次世代シーケンサーの導入等により、国際的な生物学の知の拠点としての研究を行っている。

○ 生理学研究所における大学共同利用機関としての役割の推進

生理学研究所において、人体の生理学に立脚した脳神経科学を先導するレベルを維持しており、さらに、共同利用・共同研究拠点の活動にも供することができる、遺伝子導入用のウイルスベクターの開発、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡(SBF-SEM)の整備、超高磁場ヒト用のMRIの導入等により、大規模の共同利用・共同研究を行っている。

○ 分子科学研究所における極端紫外光研究施設の重点化

分子科学研究所において、極端紫外光研究施設の装置重点化により、海外からの利用者は3割以上となっている。

(特色ある点)

○ 共同利用・共同研究の公募情報のポータル化

共同利用・共同研究の公募情報のポータル化により情報を一元的に発信・収集し、申請から審査、採択、成果報告・公表、分析までを統合的に管理する自然科学共同利用・共同研究統括システムの構築に向けた作業部会を立ち上げ、当該システムの基本設計及びプログラム開発に取り組んでいる。

(Ⅲ) 教育に関する目標

1. 評価結果及び判断理由

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「教育に関する目標」に関する中期目標(2項目)のすべてが「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

2. 各中期目標の達成状況

① 大学院への教育協力に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「大学院への教育協力に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

<特記すべき点>

(特色ある点)

○ 専攻横断型教育プログラムの実施

総合研究大学院大学の基盤機関として、生理学研究所では分野横断的な脳科学研究者の育成を目指して脳科学専攻間融合プログラムに取り組むなど、各機関において幅広い視野と国際通用性を備えた研究者の育成を目指した専攻横断型教育プログラムを実施しており、毎年度57名から155名の学生が参加している。

② 人材養成に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「人材養成に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。なお、「おおむね良好」と判定した1項目は「戦略性が高く意欲的な目標・計画」に認定された1計画を含む。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 大学院生及び若手研究者の育成

生理学研究所では、毎年100名から150名の受講者を生理科学実験技術トレーニングコースに受け入れ、第一線の研究者が、自身で使用している研究設備を提供し、実験技術を指導している。また、分子科学研究所では、博士の学位取得後2年以内の若手研究者等に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年度から実施しており、平成27年度までに5名の若手独立フェローを採用している。

(特色ある点)

○ 優秀な若手研究者の顕彰

自然科学研究機構若手研究者賞を創設しており、新しい自然科学分野の創成に熱心に取り組む、成果をあげた優秀な若手研究者を顕彰することで、若手研究者のインセンティブを高める取組を実施している。

(IV) その他の目標

1. 評価結果及び判断理由

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「その他の目標」に関する中期目標(2項目)のすべてが「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

2. 各中期目標の達成状況

① 社会との連携や社会貢献に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「社会との連携や社会貢献に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 国立天文台における科学全般の最新データの社会への提供

国立天文台では『理科年表』(毎年)、『環境年表』(隔年)を編纂し、科学全般の最新データを広く一般社会に提供している。また、平成22年度から新たな広報手法としてソーシャル・ネットワーキング・サービスを通じた研究活動の発信を行っており、登録者数は平成28年3月末現在で約6万件に達している。

② 国際化に関する目標

【評価結果】 中期目標の達成状況がおおむね良好である

(判断理由) 「国際化に関する目標」の下に定められている具体的な目標(1項目)が「おおむね良好」であり、これらの結果を総合的に判断した。なお、「おおむね良好」と判定した1項目は「戦略性が高く意欲的な目標・計画」に認定された1計画を含む。

<特記すべき点>

(特色ある点)

○ 機構直轄の国際的共同研究拠点の設置

平成27年度に機構直轄の国際的共同研究拠点として設置されたアストロバイオロジーセンターにおいて、当該分野でトップレベルの研究機関であるアリゾナ大学(米国)から外国人研究者1名を招へい・採用し、国際共同研究を推進している。また、東京工業大学地球生命研究所とコンソーシアムを構築しており、平成27年度にアメリカ航空宇宙局(NASA)(米国)のアストロバイオロジー研究所との間でパートナーシップ協定を締結するなど、国際的な研究者交流のための枠組を構築している。

Ⅱ. 業務運営・財務内容等の状況

<評価結果の概況>

	非常に優れている	良好	おおむね良好	不十分	重大な改善事項
(1) 業務運営の改善及び効率化	○				
(2) 財務内容の改善		○			
(3) 自己点検・評価及び情報提供		○			
(4) その他業務運営		○			

(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

【評定】中期目標の達成状況が非常に優れている

(理由) 中期計画の記載9事項すべてが「中期計画を上回って実施している」又は「中期計画を十分に実施している」と認められるとともに、新分野の創成を促進する体制の整備を行っていること等を総合的に勘案したことによる。

<特記すべき点>

(特筆される点)

○ 新分野の創成を促進する体制の整備

機構長のリーダーシップの下、平成27年度に次世代の新分野となり得る研究活動の探索を行う「新分野探査室」及び研究システム改革、組織再編・資源配分の方針策定等を行う「研究基盤戦略会議」を新たに設置している。また、機構長の迅速な意思決定による資源再配分により、平成25年度に設置した「宇宙における生命」研究分野を当初の予定を早め平成27年度に「アストロバイオロジーセンター」として新たに創設し、当該分野の国内外の最先端の大学等研究機関（NASAアストロバイオロジー研究所、東京工業大学地球生命研究所）と連携し、国際的なネットワークを構築するとともに、クロス・アポイントメント制度を活用し当該分野の著名な外国人研究者等を採用するなど、新たな学際領域の研究を推進する国際的共同研究拠点の形成に向けた体制整備を行っており、評価できる。

(優れた点)

○ URAの配置等による機構全体の研究力強化

機構長のリーダーシップの下、機構全体の研究力強化の推進体制を構築するため、平成25年度に設置した「研究力強化推進本部」にリサーチ・アドミニストレーター（URA）を3名、各機関の「研究力強化戦略室（5拠点）」にURAを24名配置している（平成27年度時点）。特に「研究力強化推進本部」については、海外の研究機関との国際連携を密接に図るため、平成25年度に研究連携及び広報担当URAを、平成26年度に国際連携担当URA及び海外駐在URAを配置するなど、国際連携の推進体制の拡充を図っている。

○ 機構長のリーダーシップによる戦略的・効果的な資源配分

機構長のリーダーシップの下、機構長裁量経費を第2期中期目標期間中に42億2,519万円（対第1期中期目標期間比7億39万円増）確保し、国際的学術拠点形成事業経費や機構の機能強化推進経費として、若手研究者の育成、各機関の活性化の支援、機構及び各機関の機能強化施策に充てるなど、戦略的・効果的な資源配分を行っている。

○ 若手研究者の育成に資する若手独立フェロー制度の発足・充実

優れた人材の流動化・活性化を目指した取組を行っており、特に分子科学研究所では、博士号取得後2年以内又は海外在住等の若手研究者を5年任期の特任准教授として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年度より発足させ、萌芽の研究のための研究費等の支援を継続している。制度発足以降、延べ13名に適用し、研究費を1億円以上配分するなど、新たな分子科学を切り拓く若手研究者を育成する体制を整備している。

○ アクションプランに基づく男女共同参画の推進

出産や育児に関わる女性研究者の実質的な研究時間を確保するため、平成22年度からアカデミックアシスタント制度を整備し、本制度に必要な補助員を雇用したほか、平成25年度及び26年度において女性研究者の採用促進のため、機構長枠の女性研究者を公募し、5名を採用するなど、男女共同参画に向けたアクションプランを計画的に実施している。

(2) 財務内容の改善に関する目標

①外部研究資金、寄付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

【評定】中期目標の達成状況が良好である

(理由) 中期計画の記載5事項すべてが「中期計画を十分に実施している」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

<特記すべき点>

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

「各機関において、使用する見込みのなくなった施設で活用可能なものは、機構直轄の管理の下、自然科学研究推進等のための共同利用施設に転用し、その運営に取り組む。」

(実績報告書39頁・中期計画【14】)については、自然科学研究の推進等のための共同利用施設として柔軟な運用管理、利用実績の増加や第3期中期目標期間に向けて運用方法等の見直しの検討を行っており、中期計画を十分に実施していると認められるが、運営方法等の見直しの内容が明確になっているとはいえないことから、当該計画を上回って実施しているとまでは認められない。

(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

【評定】中期目標の達成状況が良好である

(理由) 中期計画の記載3事項すべてが「中期計画を上回って実施している」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 機構全体の外部評価の実施及びそれを踏まえた改善・強化

機構全体としての業務運営の改善に資するため、平成24年度に実施した機構外の学識経験者及び有識者のみによる機構全体の外部評価における意見を踏まえ、平成25年度の「研究力強化推進本部」の新設による機構本部の役割・ミッションの強化や、平成25年度及び26年度にわたり機構全体で5名の女性研究者を採用するなど男女共同参画の推進、平成25年度からの機構長プレス懇談会の実施を通じた機構本部の広報体制の強化等に繋げている。

○ 様々な媒体を活用した機構の広報体制の強化

機構の広報体制の強化を図るため、機構本部に広報委員会を平成25年度から設置するとともに、機構長を“顔”とした広報やメディアとの定期的な情報交換・発信の場として機構長プレス懇談会を平成27年度末までに8回実施している。また、米国科学振興協会(AAAS)が提供する国際科学情報配信サービスを活用して平成25年度から国際情報発信機能を強化し、平成27年度は投稿件数45件、総閲覧数98,303件と、機構の海外での認知度の向上を促進させている。

(4) その他業務運営に関する重要目標

①施設設備の整備・活用等、②安全管理、③法令遵守

【評定】中期目標の達成状況が良好である

(理由) 中期計画の記載7事項すべてが「中期計画を十分に実施している」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

<特記すべき点>

(優れた点)

○ 東日本大震災を踏まえた共同利用・共同研究体制による危機管理機能の強化

基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所では、東日本大震災被災地域の研究者を支援するため「共同利用研究特別プロジェクト」を実施し、研究の場を提供するとともに、バイオリソース(メダカ・ゼブラフィッシュ・マウス)の重要な系統について一時受入を行い、貴重な研究用動物の系統が途絶えないようにするための支援を実施している。また、この取組を発展させた大学連携バイオバックアッププロジェクト(IBBP)を国内7大学との連携により平成24年度から実施している。

(改善すべき点)

○ 予期せぬ火災事故発生へのリスクマネジメント

予期せぬ火災事故発生へのリスクマネジメントについて、平成 27 年度評価において評価委員会が課題として指摘していることから、現在改善に向けた取組は実施されているものの、引き続き再発防止に向けた積極的な取組を実施することが望まれる。

「戦略性が高く意欲的な目標・計画」の取組状況について

○ 機構の強みを活かした新分野の創成を促進する体制整備、研究基盤戦略会議を中心とした研究システム改革、研究力強化を志向する大学等との連携強化等、我が国における大学全体の自然科学分野を中心とした研究力の強化に資する計画

若手研究者が既存の分野にとらわれず、他分野の研究者との連携を通じて異分野の研究手法や知見を融合させる取組として分野間連携研究プロジェクトを実施している。また、平成 27 年度には新分野創成センターの「宇宙における生命」研究分野を発展的に改組し、機構直属の国際共同研究拠点として「アストロバイオロジーセンター」を創設するとともに、新分野創成センターでは「ブレインサイエンス」と「イメージングサイエンス」の両研究分野を継続して促進することに加え、新たに次世代の新分野となり得る研究活動の探査を行う「新分野探査室」を設置している。アストロバイオロジーセンターと東京工業大学地球生命研究所でコンソーシアムを構築し、アメリカ航空宇宙局（NASA）（米国）のアストロバイオロジー研究所との間でパートナーシップ協定を締結するなど、国際的な研究者交流のための枠組を構築している。このほか、平成 27 年度に設置された研究基盤戦略会議において、新たな学問分野の創出や研究システム改革等の機構の機能強化に関する方針を策定するとともに、当該方針に基づく資源の再配分に関する方針を策定している。

○ 優れた人材の流動化・活性化を目指した計画

最先端の研究を推進する人材を確保するため、卓越した研究者、優れた技術・事務の専門家を対象とした年俸制職員制度を導入し、過去最大の 229 名（承継職員を除く、平成 27 年度末時点）に適用しているほか、平成 26 年度からは、承継職員のうち研究教育職員を対象とした年俸制職員制度を導入し、過去最大の 44 名（平成 27 年度末時点）に適用している。また、平成 27 年度にはクロス・アポイントメント制度等を 4 名に適用するなど、優れた人材の流動化・活性化の取組を推進している。

3 第2期中期計画期間の生理学研究所現況調査表（研究）

自然科学研究機構 生理学研究所

4. 生理学研究所

- I 生理学研究所の研究目的と特徴・・・・・・・・４－２
- II 「研究の水準」の分析・判定・・・・・・・・４－３
 - 分析項目 I 研究活動の状況・・・・・・・・４－３
 - 分析項目 II 研究成果の状況・・・・・・・・４－４
- III 「質の向上度」の分析・・・・・・・・４－５

I 生理学研究所の研究目的と特徴

- 1 人体の生命活動の総合的な解明を究極の目標とした人体基礎生理学研究分野の唯一の大学共同利用機関である。
- 2 分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体、個体間にわたる各レベルにおいて先導的な研究をするとともに、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、人の脳と体の働き（機能）とその仕組み（メカニズム）を解明する。次の3つを柱とする。(1)生体恒常性に関わる機能分子の働きとその動作・制御機構の解明、(2)認知行動機能の解明、(3)脳・生体分子統合イメージング法の開発と研究推進（資料 04-1）。
- 3 国公立大学をはじめとする国内外の研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている研究施設・設備・研究リソース・データベース・研究手法・会議用施設等を共同利用に供する。
- 4 総合研究大学院大学生理学専攻の担当、専攻をまたぐ教育プログラムの実施、トレーニングコース開催や各種インターンシップ等により、国際性と学際性を備えた人材を育成し、全国の大学・研究機関へ供給する。

[想定する関係者とその期待]

本研究所に関係の深い研究者コミュニティは基礎医科学の領域であり、特に生理学と脳神経科学領域の研究者とのつながりが強い。そのコミュニティからは、開かれた世界的な研究拠点であることを期待されている。具体的には、先端的な研究を行うとともに共同研究、各種機器の共同利用実験が求められている。また、次世代を担う人材の育成も期待されている。脳神経科学は関係する研究領域が広く、ロボット工学等の理工系領域、心理学等の人文系領域の研究者からも、連携の中心となることが期待されている。社会からは、人体に関する優れた基礎研究の推進により、学術文化の発展に寄与し、健康的生活の指針の科学的根拠を提供することが期待されている。

II 「研究の水準」の分析・判定

分析項目 I 研究活動の状況

観点 研究活動の状況

(観点に係る状況)

生理学、脳神経科学等、基礎医科学の領域における学術研究を展開し、シナプス可塑性の分子メカニズムとその異常による病態（業績 4-2, 4-3）、精緻な手指運動における神経回路機構（業績 4-8）、脊髄損傷の回復期における側坐核の役割（業績 4-7）、ヒト精神疾患様行動を示す遺伝子改変マウスの新規同定（業績 4-4）に代表される研究成果を上げた。

平成 22～27 年（第二期）の英文原著論文数は 872 報で、平成 16～21 年（第一期）の 804 報に比し、約 9% 増加している（資料 04-2）。高インパクトジャーナルに多くの論文が発表され、また、論文データベースの上位 1% 及び 10% と判定された論文もそれぞれ 10 編、287 編と、数多く見られた。

競争的資金は、6 年間の総額が 8,182,092 千円であった。第一期の総額 6,264,335 千円に比し 30% 強の著しい増加を遂げた（資料 04-3）。

(水準)

期待される水準を上回る。

(判断理由)

発表論文の質・数、共同研究の数、外部資金の獲得数及び額等から、期待される水準以上にあると判断した。

観点 共同利用・共同研究の実施状況

(観点に係る状況)

第二期の 6 年間で、一般共同研究 241 件、計画共同研究 320 件、及び各種大型設備の共同利用実験 261 件を実施し、成果を上げた（資料 04-4）。下記の研究会も含む平成 27 年度の共同研究・共同利用実験の採択総数は 169 件で、平成 21 年度（137 件）に比して約 23% 増加した（資料 04-4）。

特に、第二期に新規に開始した、生体神経細胞への遺伝子導入による可視化と機能改変を可能とするウイルスベクターの開発と供給（資料 04-13）、及び電子顕微鏡による生体組織 3 次元構造の高解像度解析（SBF-SEM）（資料 04-12）はコミュニティーに切望される先導的手法である。平成 27 年度には 245 件のウイルスベクターの提供を行い、20 件の SBF-SEM を用いた計画共同研究を実施した。

平成 26 年度末に超高磁場（7 テスラ）ヒト用 MRI 装置が導入され試験運転を進めるとともに、平成 27 年度には共同利用実験の募集を行った。また、それに先立って、全国規模のネットワークの構築を進め、さらに、双方向型連携研究推進委員会を設立した（資料 04-10）。

研究会は、6 年間で 124 件開催された（資料 04-4）。平成 27 年度の、生理研から旅費を支給した参加者は 314 名だったが、旅費自己負担の参加者も含めた研究会の参加者の総数はその数倍であり、非常に多くの研究者が参加した。また、新学術領域研究の発足につながるなど、コミュニティーに対する大きな貢献を果たしている。

国際連携活動の一つとして国際シンポジウムを毎年開催した（資料 04-5）。また、研究会の一層の国際化と充実を図るため、海外の研究者を数名招聘して「国際研究集会」を年 1～2 回開催した。さらに、チュービンゲン大学統合神経科学センター等の海外の研究機関との学術協定 6 件を締結し、合同シンポジウムの開催や、外国人客員教授の招聘等により国際連携活動を推進した。特に、外国人客員教授を 3 年任期の PI（研究室代表者）とする国際連携研究室を新たに設置し研究を実施した。また、日米科学技術協力「脳研究」分野の担当機関として、全国の研究者の日米共同研究の促進を図った（資料 04-6）。

生理科学実験技術トレーニングコース（6 年間で 730 名参加）（資料 04-7）、外国人 NIPS

自然科学研究機構 生理学研究所 分析項目Ⅰ.Ⅱ

インターンシップ（約10名/年）を継続して実施するとともに、平成23年からは、異分野若手研究者を対象とした脳神経科学分野のトレーニング&レクチャーを実施した（約15名/年）。平成27年度には、IBRO-APRC Advanced School of Neuroscience（参加者15名）を開催した。

広島大学とマツダ株式会社が中核機関のCOI STREAM「精神的価値が成長する感性イノベーション拠点」に参画し、新しい産学連携の形を構築して、知覚の可視化に関する基礎学術研究を自動車産業に応用した（資料04-15）。

（水準）

期待される水準を上回る。

（判断理由）

共同研究や共同利用実験の実施数が着実に増加した。また、生理研研究会が母体となり、新学術領域研究の「質感脳情報学」「グリアアセンブリ」「適応回路シフト」「オシロロジー」「温度生物学」「多元質感知」の6領域が発足し、そのうち4領域において生理研のメンバーが領域代表を務めている（資料04-9）。これらは生理研がコミュニティーに対し際立った貢献を果たしていることを示している。

分析項目Ⅱ 研究成果の状況

観点 研究成果の状況（共同利用・共同研究の成果の状況を含めること。）

（観点に係る状況）

- 1 生体の機能や恒常性維持のメカニズム、及びその異常による病態解明に向け、機能分子の解析等に焦点をあてて、以下の研究を推進した。シナプス可塑性におけるタンパク質の可逆的パルミトイル化脂質修飾機能解明に向け、神経細胞のシナプスのダイナミクスを超解像度で観察することに成功した（業績4-2）。てんかん関連分子LGI1の変異が興奮性シナプスの伝達機能低下を引き起こすこと、本分子の機能回復によりてんかんが軽減することを明らかにした（業績4-3）。ヒト精神疾患様行動を示す遺伝子改変マウスを新規に同定し、さらにその遺伝子発現変化のヒトの場合との類似性から、このマウスの疾患モデルとしての有効性を示した（業績4-4）。シナプス可塑性に寄与する構造基盤を解析し、神経細胞間の接着と成熟を促している分子複合体を同定した（業績4-5）。大脳新皮質トップダウン結合には、電気生理的性質や皮質下投射・局所結合様式が異なる2経路があることを明らかにした（業績4-10）。神経幹細胞の発生及び幹細胞の未分化状態の維持に、Hes5遺伝子プロモーターのDNA脱メチル化が必須であることを見出した（業績4-12）。心筋の興奮を制御するイオンチャネル複合体KCNQ1-KCNE1中の分子数の比を一分子イメージングにより決定した（業績4-13）。光操作技術を用いて、脳虚血時にはグリア細胞の異常な活動が過剰なグルタミン酸の放出を引き起こし脳細胞死が生じることを明らかにした（業績4-8）。
- 2 認知・行動の脳内メカニズム解明に向け、幅広いモデル動物研究を駆使し、以下の研究を推進した。サル脳の単一神経細胞活動を記録する手法により、光沢を見分ける神経細胞が下側頭皮質に存在することを明らかにした（業績4-9）。逆行性ウイルスベクターとイムノトキシンを組み合わせるサル脳の特定の線維連絡のみを除去する手法により、大脳基底核の神経回路の動作原理を明らかにした（業績4-6）。ウイルスベクター2重感染法を用いた経路選択的・可逆的神経活動操作技術を駆使し、脊髄固有神経細胞を介する皮質運動野から運動神経細胞への間接経路も精緻な運動制御に必要であることを明らかにした（業績4-8）。脊髄損傷からの機能回復において側坐核の果たす役割を明らかにした（業績4-7）。ラットに新規ウイルスベクターシステムによるユニークな遺伝子導入技術を適用し、脳卒中による運動機能障害を劇的に回復させた（業績4-7）。ゼブラフィッシュ脊髄の特定の神経細胞の機能を光遺伝学によって操作し、表出行動を解析することにより、神経回路の動作原理を明らかにした（業績4-12）。
- 3 分子から個体を統合する空間的及び時間的イメージング手法を用い、以下の研究を推進

自然科学研究機構 生理学研究所 分析項目Ⅱ

した。慢性疼痛の際には、脊髄の広汎な部位において神経回路変化が生じていることを明らかにし、新規治療法の開発に寄与した(業績 4-11)。機能的 MRI により、腹側高次視覚野において、様々な素材を見た際の素材識別の仕方と非常に近いパターンの脳活動を示す部位が存在することを明らかにした(業績 4-9)。また、過去に自分のとった行動が実際の好みに影響を与えることを見出し、この変化に帯状回前部や前頭前野背外側部が役割を果たしていることを明らかにした(業績 4-1)。Dual-MRI により、見つめ合いによってお互いに注意を向け合っている状態では、下前頭回の活動が同期することを明らかにした(業績 4-1)。

- 4 『ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) 「ニホンザル」』の中核機関として、(1)研究用ニホンザルの繁殖・育成、(2)研究用ニホンザルの提供(公募から提供まで)、(3)ニホンザルに関する種々の基礎的データの蓄積等を実施している(資料 04-14)。第二期の6年間で計133件(373頭)提供した(資料 04-14)。また、研究者からの要望に応じて、平成26年度から血液、組織などの研究用試料の提供を試験的に開始した。

(水準)

期待される水準を上回る

(判断理由)

生理学・脳神経科学の研究拠点として活発に基盤学術研究を行ってきた。シナプス可塑性の分子メカニズムとその異常による病態(業績 4-2, 4-3)、精緻な手指運動における神経回路機構(業績 4-8)、脊髄損傷の回復期における側坐核の関与(業績 4-7)、ヒト精神疾患様行動を示す遺伝子改変マウスの新規同定(業績 4-4)等、多数の優れた業績を挙げている。研究の水準の高さは、4人もの新学術領域研究の領域代表者を輩出していること(資料 04-9)、科学研究費補助金その他の競争的外部資金の獲得状況、日本学術振興会賞、文部科学大臣表彰、各種学会賞等の多数の受賞(資料 04-8)、北米神経科学学会等の国際学会における多数の特別講演の実施等からも裏付けられる。

Ⅲ 「質の向上度」の分析

(1) 分析項目Ⅰ 研究活動の状況

① 事例1「発表論文数、獲得外部資金、共同研究数の向上について」

第二期における英文原著論文の発表数は872報で、第一期に比し8%増加した(資料 04-2)。外部資金獲得額は8,182,092千円で、30%強の著しい増加を示した(資料 04-3)。また、平成27年度の共同研究・共同利用実験の採択総数は169件で、平成21年度の137件に比して約23%増加した(資料 04-4)

② 事例2「共同研究強化に向けた分野追加、機器整備および制度設計」

コミュニティーからの要望や研究動向などを踏まえ、新規に、SBF-SEMの整備(資料 04-12)、遺伝子導入用ウイルスベクター作成・供給システム構築(資料 04-13)を行い、広く共同研究に供した。また、ヒト間コミュニケーションの脳科学を進めるための、二者のMRI同時計測システム(Dual-MRI)を導入して共同利用実験に供した(資料 04-11)。さらに、高解像度イメージングや物質イメージングを可能とする7テスラヒト用MRI装置を導入して運転を開始した。それに先立ち、連携ネットワークを構築し双方向連携研究推進委員会を設立した(資料 04-10)。また、外国人客員教授をPIとする国際連携研究室を新たに設置し国際共同研究を推進した。

③ 事例3「新しい形での産学連携研究への貢献」

COI STREAM「精神的価値が成長する感性イノベーション拠点」のサテライト拠点の1つとして、質感認知、顕著性認知、共有感といった基礎脳科学研究で貢献し、新しい形の学際的産学連携に端緒をつけた（資料 04-15）。

(2) 分析項目Ⅱ 研究成果の状況

① 事例1「てんかんの病態解明とシナプス可塑性の分子メカニズムの研究について」

家族性側頭葉てんかんの原因遺伝子として新規にLGI1を同定し、その分子機能異常が興奮性シナプスの伝達機能低下を引き起こすこと、分子機能の回復によりてんかんが軽減することを明らかにした。新しい治療法につながるうる発見で高い社会的意義も有する（業績 4-3）。

事例2「精緻な手指運動の神経回路機構の研究について」

ウイルスベクター2重感染法を用いた経路選択的・可逆的神経活動操作技術を世界で初めて霊長類に適用し、脊髄固有ニューロンを介する皮質運動野から運動ニューロンへの間接経路も精緻な運動制御に必要であることを明らかにし、教科書の常識を覆した（業績 4-8）。今回開発された方法の適用により、特定の神経回路を標的とした遺伝子治療の可能性を拓いたため、高い社会的意義も有する。

② 事例3「脊髄損傷の回復期における神経回路機構の研究について」

脊髄損傷後のサル運動機能回復の早期において“やる気”をつかさどる脳の領域である「側坐核」の神経活動が運動機能回復を支えることを明らかにした（業績 4-7）。この知見は新たなリハビリテーション法の開発につながる可能性を示しており、社会的意義も大きい。

③ 事例4「質感認知に関する研究について」

生理研研究会での活動より発足した新学術領域「質感脳情報学」では学際的連携により、質感認知の情報処理特性を客観的に明らかにしつつ、その基盤となる脳神経メカニズムの解明を進めた（業績 4-9）。また、質感情報の獲得や生成に関する工学技術を発展させた（資料 04-9）。その後、発展的後継領域「多元質感知」が発足し、質感認識の科学的理解を深化させ、産業応用も視野に入れた学際的質感研究を推進している。「質感」という新しい学際的研究分野を切り開き確立した点で大きな意義を有する。

4 第2期中期計画期間の生理学研究所の研究に関する現況分析結果

自然科学研究機構 生理学研究所

生理学研究所

- I 研究の水準 研究 4-2
- II 質の向上度 研究 4-5

I 研究の水準（分析項目ごとの水準及び判断理由）

分析項目 I 研究活動の状況

〔判定〕 期待される水準を大きく上回る

〔判断理由〕

観点1-1「研究活動の状況」について、以下の点から「期待される水準を上回る」と判断した。

- 人体基礎生理学分野の国内唯一の研究所として、分子・細胞レベルの研究からマウス・ラット、ニホンザル、ヒトにいたる個体レベルまでの研究をバランス良く行っているほか、病態モデル動物を用いた研究により疾患の病理にも理解を深めている。
- 英文原著論文数は、第1期中期目標期間（平成16年度から平成21年度）の804件から第2期中期目標期間（平成22年度から平成27年度）の872件へ増加している。
- 第1期中期目標期間と第2期中期目標期間を比較すると、科学研究費助成事業の採択件数は平均90件（約4億6,800万円）から平均97件（約5億6,500万円）へ、民間との共同研究は平均5.3件（約1億2,100万円）から平均19件（約2億9,000万円）へ増加している。

観点1-2「共同利用・共同研究の実施状況」について、以下の点から「期待される水準を上回る」と判断した。

- 第2期中期目標期間の共同利用研究の年度平均は、一般共同研究40.2件、計画共同研究53.3件、生理研研究会等は20件となっている。また、共同利用実験の年度平均は超高圧電子顕微鏡15.6件、生体機能イメージング27.8件となっているほか、共同利用研究参加者数の年度平均は874名となっており、大規模の共同利用・共同研究を行っている。
- 平成26年度末に新たに超高磁場（7ステラ）の超高磁場ヒト用MRIを導入して運用を開始するなど、大学共同利用機関としての設備を充実させている。
- 第2期中期目標期間に毎年度国際シンポジウムを開催しているほか、研究現場での具体的な研究交流を行う国際研究集会を毎年度1件から2件開催している。また、海外との連携強化の一環として、外国人客員教授を3年任期のPI（研究室代表者）とする国際連携研究室を設置し、研究を実施している。
- 生理学実験技術トレーニングコースは、内容の高度化を図りながら長期間にわたり継続的に開催し、若手人材の育成に貢献しており、第2期中期目標期間の参加者は平均122名、満足度は毎年度90%以上となっている。

(特筆すべき状況)

- 第2期中期目標期間の共同利用研究は、一般は平均 40.2 件、計画は平均 53.3 件、研究会は平均 20 件となっている。また、共同利用実験は超高压電子顕微鏡が平均 15.6 件、生体機能イメージングが平均 27.8 件となっているほか、共同利用研究参加者数は平均 874 名となっており、大規模の共同利用・共同研究を行っている。
- 第2期中期目標期間に生理学研究所研究会での研究活動から発展し、科学研究費助成事業の新学術領域研究で「質感脳情報学」、「グリアアセンブリ」、「適応回路シフト」、「オシロロジー」、「温度生物学」、「多元質感知」の6領域が発足し、当該研究所の構成員が4領域の代表を務めている。

以上の状況等及び生理学研究所の目的・特徴を勘案の上、総合的に判定した。

分析項目Ⅱ 研究成果の状況

〔判定〕 期待される水準を上回る

〔判断理由〕

観点2-1「研究成果の状況」について、以下の点から「期待される水準を上回る」と判断した。

- 学術面では、特に神経生理学・神経科学一般の細目において卓越した研究成果がある。また、ナショナルバイオリソースプロジェクトのニホンザルの中核機関として、コミュニティの研究活動に貢献しているほか、文部科学大臣表彰・科学技術賞2件、実験動物学会功労賞、日本臨床神経生理学会学会賞等、26件の受賞がある。
- 卓越した研究業績として、神経生理学・神経科学一般の「てんかん発症の分子機構の研究」、「脳科学研究における因果性を解析するための最先端技術の開発」、「神経発生に関する研究」がある。「てんかん発症の分子機構の研究」は、シナプス前後部位を結合する新規分子に関する成果を発表し、論文は2年間で40回引用され、筆頭著者は総合研究大学院大学の長倉賞を受賞している。
- 社会、経済、文化面では、特に神経生理学・神経科学一般の細目において卓越した研究成果がある。
- 卓越した研究業績として、神経生理学・神経科学一般の「脳科学研究における因果性を解析するための最先端技術の開発」があり、霊長類において経路選択的な神経伝達遮断に成功しており、今後の有用な遺伝子治療技術として、マスメディアで取り上げられている。

以上の状況等及び生理学研究所の目的・特徴を勘案の上、総合的に判定した。

自然科学研究機構 生理学研究所

なお、生理学研究所の専任教員数は 68 名、提出された研究業績数は 14 件となっている。

学術面では、提出された研究業績 14 件（延べ 28 件）について判定した結果、「SS」は 5 割、「S」は 5 割となっている。

社会、経済、文化面では、提出された研究業績 10 件（延べ 20 件）について判定した結果、「SS」は 3 割、「S」は 7 割となっている。

（※判定の延べ件数とは、1 件の研究業績に対して 2 名の評価者が判定した結果の件数の総和）

II 質の向上度

1. 質の向上度

〔判定〕 高い質を維持している

〔判断理由〕

分析項目 I 「研究活動の状況」における、質の向上の状況は以下のとおりである。

- 英文原著論文数は、第 1 期中期目標期間の 804 件から第 2 期中期目標期間の 872 件へ増加している。
- 第 2 期中期目標期間の外部資金（寄附金を含む）の受入金額は約 82 億円となっており、第 1 期中期目標期間と第 2 期中期目標期間を比較すると、科学研究費助成事業は平均 90 件（約 4 億 6,800 万円）から平均 97 件（約 5 億 6,500 万円）へ、民間との共同研究は平均 5.3 件（約 1 億 2,100 万円）から平均 19 件（約 2 億 9,000 万円）へ増加している。
- 遺伝子導入用のウイルスベクターの供給、SBF-SEM の整備、超高磁場ヒト用の MRI の導入等により、共同研究の強化を図っている。

分析項目 II 「研究成果の状況」における、質の向上の状況は以下のとおりである。

- 卓越した研究業績として、神経生理学・神経科学一般の「てんかん発症の分子機構の研究」があり、シナプス前後部位を結合する新規分子に関する成果を発表し、論文は 2 年間で 40 回引用され、筆頭著者は総合研究大学院大学の長倉賞を受賞している。そのほか、「神経発生に関する研究」、「脳科学研究における因果性を解析するための最先端技術の開発」がある。

これらに加え、第 1 期中期目標期間の現況分析における研究水準の結果も勘案し、総合的に判定した。

2. 注目すべき質の向上

- 人体の生理学に立脚した脳神経科学を先導するレベルを維持しており、さらに、共同利用・共同研究拠点の活動にも供することができる、遺伝子導入用のウイルスベクターの開発、SBF-SEM の整備、超高磁場ヒト用の MRI の導入等により、大規模の共同利用・共同研究を行っている。

5 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成28年度に係る業務実績の評価結果

平成28年度に係る業務の実績に関する評価結果 大学共同利用機関法人自然科学研究機構

1 全体評価

自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、宇宙、エネルギー、物質、生命等に関する自然科学分野の拠点的研究機関として、「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。各機関においては、国際的・先導的な研究を進めるとともに、機関の特色を生かしながら、さらに各々の分野を超え、広範な自然の構造と機能の解明に取り組み、自然科学の新たな展開を目指して新しい学問分野の創出とその発展を図ることとしている。また、若手研究者の育成に努めるほか、各機関の特性を活かし、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目指すこと等を基本的な目標としている。

これらの目標達成に向け、機構長のリーダーシップの下、研究基盤戦略会議において組織改革及び研究システム改革に必要な手当等を行うとともに進捗の把握を行うなど、「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。

（「戦略性が高く意欲的な目標・計画」の取組状況について）

第3期中期目標期間における「戦略性が高く意欲的な目標・計画」について、平成28年度においては、主に以下の取組を実施し、機構の機能強化に向けて積極的に取り組んでいる。

- 「アストロバイオロジーセンター」に「宇宙生命探査プロジェクト室」を新設し、東京工業大学、NASAとの連携や欧州アストロバイオロジーネットワークへの参画、さらには、サテライト拠点形成のための公募を通じて国際的な拠点形成を進めている。（ユニット「組織改革及び研究システム改革の戦略的推進による新たな国際的共同研究拠点の形成」に関する取組）
- 国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し一層の機能強化につなげるため、「自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）」の基本設計を前倒しで完了し、共同利用・共同研究の申請から審査、採択までのシステム構築を進めている。また、機関の研究者が著者に含まれないが機関の機器・施設等を用いた論文の量と質に係る分析を通じて、共同利用・共同研究の観点から、大学の研究力強化への貢献を評価している。（ユニット「自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）の構築による共同利用・共同研究の成果内容・水準及び大学の機能強化への貢献度の把握」に関する取組）

2 項目別評価

<評価結果の概況>	特筆	一定の注目数	順調	おおむね順調	遅れ	重大な改善事項
(1) 業務運営の改善及び効率化			○			
(2) 財務内容の改善			○			
(3) 自己点検・評価及び情報提供			○			
(4) その他業務運営			○			

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教育研究組織の見直し ③事務等の効率化・合理化

【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11事項全てが「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」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

年度計画【4-1】については、監事と機構長との定期的な意見交換及び監事と監査室との定期的な意見交換を行っており、「年度計画を十分に実施している」と認められるが、当該計画を上回って実施しているとまでは認められないと判断した。

平成 28 年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ URAのキャリアパスの確立を实践

本機構ではリサーチ・アドミニストレーター (URA) のキャリアパスとして研究職、事務職、技術職を問わず、現職から URA を務めた後、再び前職に復帰できる制度を設けている。本制度を基に若手教授を 1 名、共同研究開拓を請け負う URA として異動させ、3 年間勤務の後、再び研究職に復帰させることで、新たに開拓した国際研究のチャンネルを生かして共同研究を推進している。

(2) 財務内容の改善に関する目標

①外部研究資金、寄附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

【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4事項全てが「年度計画を十分に実施している」と認められること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

【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事項全てが「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」と認められるとともに、下記の状況等を総合的に勘案したことによる。

平成28年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○「対外協力部」の新設や中高生への情報発信など科学の広報活動の推進

核融合科学研究所内に対外協力部を新設し、地域を対象とした見学会の開催や地域のイベント等で積極的な普及活動を推進した結果、地域からの見学者が平成27年度の2倍以上に増加している。また、自然科学研究機構シンポジウム「大隅良典 基礎生物学研究所名誉教授 ノーベル生理学・医学賞授賞記念講演」を開催し、岡崎市教育委員会と協力して、岡崎市の中高生を招待するとともに、「子どもたちによる研究発表」コーナーを設けるなど、中高生に配慮したプログラムを企画している。

(4) その他業務運営に関する重要目標

①施設設備の整備・活用等 ②安全管理 ③法令遵守等

【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8事項全てが「年度計画を十分に実施している」と認められるとともに、平成27年度評価及び第2期中期目標期間評価において評価委員会が指摘した課題について改善に向けた取組が実施されていること等を総合的に勘案したことによる。

(法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項)

年度計画【24-1】については、情報セキュリティ関係規程の整備や体制の整備を行っており、「年度計画を十分に実施している」と認められるが、対応すべき範囲内の活動であり、当該計画を上回って実施しているとまでは認められないと判断した。

Ⅱ. 教育研究等の質の向上の状況

平成 28 年度の実績のうち、下記の事項が**注目**される。

○ 超広視野主焦点カメラ（HSC）による宇宙の大規模観測データの公開

国立天文台では、すばる望遠鏡搭載の超広視野主焦点カメラ（HSC）を用いた大規模な戦略枠観測プログラムの第 1 期データ（平成 26 年から 1.7 年分、61.5 夜分、約 80 テラバイト）を世界に公開している。

○ アルマ望遠鏡による観測史上最遠方の酸素ガスを検出

国立天文台では、欧米諸国と共にチリで運用しているアルマ望遠鏡の観測から 131 億光年彼方の銀河に酸素ガスが存在することを初めて突き止めている。これは観測史上最遠方の酸素ガスの発見である。

○ 高速粒子によって引き起こされるプラズマ振動現象の解明

核融合科学研究所では、核融合発電において重要な高速粒子のダイナミクスを予測するためのシミュレーションコードを開発し、大型ヘリカル装置（LHD）において高速粒子が引き起こすプラズマ振動現象のシミュレーションを行い、実験データと一致することを確認している。その結果、実験計測が不可能な高速粒子と振動の物理的相互作用の詳細の予測が可能となり、将来の核融合炉プラズマにおける高速粒子ダイナミクスの解析の高精度化が期待される。

○ 青い光が光合成装置を守るメカニズムの解明

基礎生物学研究所では、過剰な光による植物や藻類の光合成系破壊・細胞損傷・細胞死を防止するために植物が発達させてきた光の過負荷防止システムを解析し、緑藻のクラミドモナスで青色光受容体であるフォトトロピンが強光下で過剰な光エネルギーの散逸（qEクエンチング）を引き起こし、光合成装置の破壊を防いでいることを明らかにしている。この分子メカニズムの解明により、緑藻を様々な光環境に適応させるなどの光合成反応調節技術への発展が期待される。

○ 口渇感と塩分欲求が生じる脳機構の解明

基礎生物学研究所では、体液（血液や脳脊髄液）中の水分量やナトリウム濃度が正常範囲を外れると元に戻るように、水の欲求（口渇感）や塩分の欲求が生じたり、逆に抑えられたりするメカニズムに関して、これらの欲求が脳弓下器官（SFO）に存在する 2 種類のニューロンによって担われていることを明らかにし、それぞれを水ニューロン、塩ニューロンと命名している。水や塩の摂取の制御能力の低下はさまざまな疾患につながるため、本成果を活用して口渇感や塩分欲求の制御機構を適切にコントロールできれば、疾患予防につながると期待される。

○ 神経細胞シナプスの機能を光でコントロールすることに成功

生理学研究所では、神経細胞同士の結合部位である「シナプス」の活動の光照射による操作を可能とする「光応答性シグナル分子阻害ペプチド」開発に成功し、2 光子励起蛍光顕微鏡を用い、シナプス可塑性には一過的な CaMKII の活性化が重要であることを明らかにしている。さらに行動中のマウスにも適用し、記憶形成のメカニズムの解明に寄与している。

○ 自閉スペクトラム症と考えられるサル其自然発生例を世界で初めて解明

生理学研究所では、個体間の相互作用の障害や、頻繁に自分自身の爪を噛むといった反復的な行動を認めるヒトの自閉スペクトラム症と類似した行動特性を示すニホンザルを発見し、多岐にわたる解析により、他者の行動に応答する神経細胞の欠落と、ヒト精神障害に関係する2遺伝子の変異を明らかにしており、ヒト以外の霊長類動物において、自閉スペクトラム症に相当する発達障害の自然発生例を世界で始めて解明している。

○ アルツハイマー病原因物質の形成過程の解明

分子科学研究所では、アミロイドβ (Aβ) ペプチドが直線状に凝集したアミロイド線維が原因と考えられるアルツハイマー病について、アミロイド線維の両末端の構造が異なることを理論計算により発見し、線維が一方向にのみ伸長する理由であることを明らかにしている。この成果は、アルツハイマー病を予防する薬剤の開発に応用されることも期待される。

○ 原子レベルで動作する新しい超高速量子シミュレーターの開発

分子科学研究所では、力を及ぼし合う多数の電子の量子力学的な挙動を解析することができる新しい超高速量子シミュレーターの開発に成功しており、絶対零度近くまで冷却した高密度原子集団の超短パルスレーザーによる制御を実現している。この量子シミュレーターは、物質特性の物理的起源探求のための基礎として、また未来の新機能性材料の設計を支える革新的な基盤技術として期待される。

○ 自己組織化した両親媒性分子による反応場の構造を解明

分子科学研究所では、水と油の両方に馴染む部位を持つ金属錯体分子が水中で自己組織化し袋状の構造体（ベシクル）を作り、その金属錯体部分でカップリング反応が触媒される系を対象とし、理論計算とX線散乱実験を組み合わせることで、ベシクルの構造を原子レベルで明らかにすることに成功している。

○ 均一強磁場下で二回屈曲配管を流れる液体リチウム鉛の圧力損失が流量に比例することを世界で初めて実証

核融合科学研究所では、京都大学との共同研究により、世界最強の3テスラの強磁場流動試験装置を用いて、二回屈曲配管中を流れる液体リチウム鉛のMHD圧力損失（電磁ブレーキ効果）が流量に比例することを世界で初めて実証している。その実験結果を用いて数値計算予測の正確さを検証することが可能となり、核融合ブランケットの冷却材流動のより正確な設計検討が可能となっている。

○ 共同利用・共同研究の再編による統合的な研究支援の実施

基礎生物学研究所では、共同利用・共同研究のカテゴリーの見直しを常に行っており、これまで実施してきた「次世代シーケンサー共同利用実験」を発展させ、「DNAシーケンシングのみならずバイオインフォマティクスや多階層的オミクスをも包括した共同研究、「統合ゲノミクス共同利用研究」を開始し、52 課題を実施している。さらに、「DSLML 共同利用実験」や「生物画像処理・解析共同利用研究」、「IR-LEGO等の顕微鏡機器類を用いた個別共同利用研究」を発展統合させ、「統合イメージング共同利用研究」として34 件の課題を実施している。

○ 核融合分野で最も権威ある国際学会の開催を通じた国際連携の強化

核融合科学研究所では、文部科学省との共催により、核融合分野において最も権威のある国際会議「国際原子力機関（IAEA）核融合エネルギー会議（FEC）」を開催し、国際間の研究交流を推進している。FECの国内開催は18年ぶり4回目であり、40の国と地域から約1,400名が参加し、口頭発表116件を含む838件の発表が行われ、核融合分野における国際連携の強化に大きく貢献している。さらに、FECを成功に導く組織運営を行ったことで、研究所の国際的なプレゼンスを向上させている。

○ 大学共同利用機関法人間の連携による取組

異分野融合・新分野創成の促進に向けたセミナー等の実施、大学共同利用機関法人の貢献の可視化に向けた評価指標の作成、広報活動、機構間で共通化可能な業務の洗い出し等について、4大学共同利用機関法人が連携・協力して検討を進めている。

6 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画 (平成 29 年度) 抜粋

1 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 研究に関する目標を達成するための措置

(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置

【1】大学共同利用機関法人自然科学研究機構（以下「本機構」という）は、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野（以下「各分野」という。）における拠点的研究機関（以下「機関」という。）の役割と機能を更に充実させ、国際的に高い水準の研究成果を上げる。

- ・【1-1】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、その役割と機能を更に充実させ、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。
- ・【1-2】研究力強化戦略会議の下に、機構本部に設置した研究力強化推進本部と各機関に設置した研究力強化戦略室が連携して、「行動計画」に沿った活動を推進する（5年計画の5年目）。具体的には平成27年度に実施した中間自己評価の結果を踏まえ、4つの柱として掲げた①国際的先端研究の推進支援、②国内の共同利用・共同研究の推進支援、③国内外への情報発信・広報力強化、④若手・女性・外国人研究者の支援、及び当機構主催の「大学研究力強化ネットワーク」活動に引き続き取り組む。

【2】アストロバイオロジーセンターにおいて、第一線の外国人研究者の招へい、若手研究者の海外派遣に取り組むとともに、大学等と連携して国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し、当該分野の国際的研究拠点を形成する。（戦略性が高く意欲的な計画）

- ・【2-1】世界的にも第一人者である招へい外国人研究者とともに系外・系内惑星大気の観測・分析および異なる環境下での光合成反応の研究に取り組む。連携については当該外国人研究者を窓口にした新たな外国人研究者との人材交流、センター若手研究者の海外研究所、観測所、国際研究会への派遣を引き続き行い、連携基盤を形成し、宇宙生命探査の国際的研究拠点への足掛かりとする。
- ・【2-2】系外惑星および宇宙生命のための連携拠点を大学に設け、NASA アストロバイオロジー研究所、新たにワシントン大学、アリゾナ大学とも連携した国際的研究拠点形成を引き続き進める。

【3】機関の枠を超え、異分野連携による新分野の創成を恒常的に担う新分野創成センターにおいて、新分野の萌芽促進及び分野間連携研究プロジェクト等を通じた次世代の学問分野の育成を行う。また、既存のブレインサイエンス研究分野及びイメージングサイエンス研究分野を融合発展させた次世代生命科学センター（仮称）を平成30年度に創設する。併せて、機構の5機関による機関間連携ネットワークによる共同利用・共同研究事業を推進し、新分野の萌芽を見出す基盤を整備するとともに、新たな研究者コミュニティの形成を促す。

- ・【3-1】新分野創成センター新分野探査室における探査活動を継続するとともに、萌芽的分野の認定及びその支援を行う。
- ・【3-2】新分野創成センターのブレインサイエンス研究分野及びイメージングサイエンス研究分野の融合発展を促進するための研究プロジェクト等を実施する。また、岡崎3機関の融合領域形成を目指したオリオンプロジェクト、及び岡崎3機関外からの活動を取り込んだバイオネクストプロジェクトを推進し、次世代生命科学センター（仮称）創設に向けた準備を開始する。
- ・【3-3】機関間連携を拡充したネットワーク型研究加速事業による共同研究を推進するとともに、若手研究者による分野間連携研究プロジェクトに取り組む。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

【16】生体の働きを担う機能分子の構造と動作・制御メカニズム及び細胞機能への統合、代謝調節・循環調節等の動的適応性の遺伝子・分子・細胞的基盤、循環や脳神経情報処理機構の構造的及び分子・細胞的基盤等の解明を目的とする研究を行うとともに、これらの病態への関わりを研究する。

- ・【16-1】生体機能分子の構造と作動機構及び細胞における役割の解明を目指す研究を進める。特に、シナプス可塑性に関するメカニズム、脱髄の病態メカニズムについて明らかにする。
- ・【16-2】代謝調節、循環調節及び神経情報処理の、動的側面と分子細胞機構の解明を目指す研究を進める。特に、心筋分化に関わる分子基盤、膜タンパク質による外分泌メカニズムについて明らかにする。

【17】認知・行動・感覚などの高次脳機能の脳内メカニズム、心理現象のメカニズムや社会的行動等の神経科学的基盤の解明に迫る。そのための革新的脳情報抽出手法及び神経活動やネットワーク機能の操作手法の導入・改良を行う。

- ・【17-1】認知・行動・感覚などの高次脳機能の脳内メカニズム、心理現象のメカニズムや社会的行動等の神経科学的基盤の解明を目指す研究を進める。特に、素材認知における多角的情報処理機構、脳内体部位局在ネットワークについて、明らかにする。
- ・【17-2】革新的脳情報抽出手法及び神経活動やネットワーク機能の操作手法の導入・改良 のため、走査電子顕微鏡による連続超薄切片からの3次元微細構造・回路再構築技術や、新規高効率逆行性遺伝子導入ウィルスベクターの開発を行う。

【18】脳-人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器連関の統合的理解のため、7テスラ超高磁場MRIによるイメージング等の生体情報計測技術の高度化を行う。また、新規パラメータの取得法や、大規模データ解析法の開発を行う。

- ・【18-1】脳-人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器連関の統合的理解を目指す研究を進める。特に、7テスラ超高磁場MRIの共同利用の促進、新規パラメータの取得法や、大規模データ解析法の開発を引き続き進めるとともに非ヒト霊長類の撮像コイルの開発に着手する。

(中略)

(2) 研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置

【22】学術研究推進の基本である各研究者の自由な発想による挑戦的な研究活動を促進するため、新たな方向性を探る研究や学際的な研究を推進する研究グループの形成支援、若手研究者の支援、競争的資金の獲得支援、国際的環境の整備等を強化する。

- ・【22-1】各機関において機関内の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研究経費助成などを行う。機構本部では若手研究者による機関間連携事業を継続するとともに新たに分野融合型共同研究を開始し、個人の自由な発想に基づく学術研究等を進展させ、併せて外部の競争的資金獲得に向けた情報収集等の支援を行う。

【23】該当する各機関が行う大型プロジェクトに関しては、プロジェクトを適切に推進するための体制構築及びその不断の点検を実施するとともに、リーダーやプロジェクトマネージャーなど推進体制を見直す。また、プロジェクトの達成目標に関し、研究者コミュニティの意見を踏まえ、各機関の運営会議等において迅速且つ適切な意思決定を行う。また、プロジェクトの推進に当たっては、立地する地元自治体や地元住民の理解を得て進めることが必要不可欠であることから、市民との懇談会や地元自治体との密な協議を通したリスクコミュニケーションを着実に実施する。

- ・【23-1】各機関の進めるプロジェクトの特性に応じ、研究者コミュニティの意見を反映させつつ、プロジェクトの改廃や研究推進体制の見直しを行い、柔軟な組織運営を推進する。天文台では新旧プロジェクトの見直しを行い、アストロバイオロジーセンターへの移管を終了した系外惑星プロジェクトを廃止し、岡山天体物理観測所の機能縮小を検討する。核融合科学研究所ではLHDにおける重水素実験開始に伴って新設した「国際プログラム委員会」の活動を活性化させる。
- ・【23-2】プロジェクトの達成に関し、該当機関の運営会議等において進捗報告を行い、研究者コミュニティの意見も踏まえつつ、その推進について迅速且つ適切な意思決定を行う体制を整備する。
- ・【23-3】これまで行ってきた市民との懇談会など地元住民等との情報共有を引き続き行い、培ってきた信頼関係を維持するとともに、適切なリスクコミュニケーションを図る。特に核融合科学研究所ではLHDにおける重水素実験が開始されたことから、安全管理状況や実験情報の報告等を行うことで地元住民等と情報を密に共有しリスクコミュニケーションに努める。

【24】アストロバイオロジーセンターにおいては、系外惑星探査、宇宙生命探査、装置開発の各プロジェクト推進のために、海外機関から最先端の研究者を招へいするなど、国内外の第一線の研究者の配置及び研究支援体制の構築により、国際的かつ先端的な研究を推進できる体制を整備する。当該研究拠点の外国人研究者の割合を、第3期中期目標期間終了時までには20%以上とする。新分野創成センターにおいては、恒常的な新分野の萌芽促進及び育成の仕組みを整備する。また、既存の研究分野について、新たな学問動向を踏まえて融合発展を図る等の見直しを行うことができる体制を整備する。(戦略性が高く意欲的な計画)

- ・【24-1】宇宙生命探査プロジェクト室に惑星大気とバイオマーカー専門家の外国人教員をクロスアポイントメントを含む混合給与で雇用し、併せて光合成専門家の室長(特任准教授)を配置し生命科学(基礎生物学研究所)との研究連携を保ちつつ宇宙生命探査に向けた研究基盤を形成する。さらに新たに特任教員、研究者を採用し、組織の拡充を図る。系外惑星探査プロジェクト室では、すばる望遠鏡等を用いた太陽近傍の地球型惑星探査を継続する。地球サイズよりも大きな惑星を探査する。

- ・【24-2】アストロバイオロジー装置開発の外国人教員をクロスアポイントメントを含む混合給与により引き続き雇用し、ハビタブル地球型惑星観測装置に関連するコロナグラフ及び超補償光学の基礎開発を継続する。新装置の最終概念設計を行う。
- ・【24-3】新分野創成センター新分野探査室において、探査対象別のワーキンググループを設けてより具体的な探査を行うとともに、機構本部に次世代生命科学センター（仮称）設置準備室を設置する。

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

【25】各機関の我が国における各研究分野のナショナルセンターとしての役割を踏まえ、国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し、一層の機能強化につなげる。公募型の共同利用・共同研究については、申請から審査、採択、成果報告・公表、分析に至るまでを統合的に管理する自然科学共同利用・共同研究統括システム (NINS Open Use System: NOUS)(仮称) の基盤を平成 31 年度までに整備し、第 3 期中期目標期間終了時まで共同利用・共同研究の成果内容・水準を把握するとともに、大学の機能強化への貢献度を明らかにする。(戦略性が高く意欲的な計画)

- ・【25-1】各機関の研究施設の高性能化・高機能化を進め、より国際的に水準の高い共同利用・共同研究を推進するとともに、機構本部において新たに分野融合型共同研究を推進する。
- ・【25-2】自然科学共同利用・共同研究統括システム (NOUS) のプログラム開発の第一期開発を行い、当該システムを用いた平成 30 年度分野融合型共同研究公募を試行的に実施する。

【26】自然科学大学間連携推進機構 (NINS Interuniversity Cooperative Association: NICA) (仮称) を構築し、各機関における個別の大学間連携を集約し、より広くかつ柔軟に大学の研究力強化を推進する。

- ・【26-1】平成 28 年度に立ち上げた自然科学大学間連携推進機構 (NICA) 協議会の場を活用し、参画大学の意見を踏まえつつ分野別研究ネットワークの拡充等を通じた大学間連携による各大学の研究力強化方策の検討を開始する。

【27】頭脳循環拠点の機能を強化し、優秀な若手研究者の育成と活発な人材交流を通して新たな分野を大学で展開させるなど、大学の機能強化に貢献する。

- ・【27-1】各機関やセンターにおいてクロスアポイント制度を利用した優れた研究者の招聘や、萌芽的の分野を育成するために、若手研究者を大学から採用・支援する制度を拡充するとともに、育成した人材を大学に輩出することで新たな分野の拡大を図り、大学および機構の研究力強化に資する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

【31】分子から細胞、組織、システム、個体にわたる機能生命科学 (生理学) 及び脳科学分野の共同利用・共同研究拠点としての機能を強化する。年間、共同研究件数 100 件、生理研研究会 20 件を維持する。自然科学大学間連携推進機構 (仮称) の一環としての 7 テスラ超高磁場 MRI 装置等を用いた脳・人体機能イメージングネットワークを構築し、全国の大学等研究機関との共同研究体制を確立する。先端光学・電子顕微鏡を用いた共同研究は、新規の共同研究者を開拓する。研究者へのニホンザルの提供については、安全でユーザーのニーズに沿った付加価値の高い個体の提供を目指し、他機関と協力し、品質信頼性の更なる向上に取り組むとともに、長期的供給体制の整備を継続する。遺伝子改変に用いるウィルスベクターの作成と提供についても更に推進する。また、共同利用研究の国際公募を実施し、国際共同研究を推進する。さらに、共同利用機能を持続的かつ高いレベルで提供するため、7 テスラ超高磁場 MRI 装置の共同利用率を 60% に維持する。また、先端バイオイメージング支援プラットフォーム (電子顕微鏡技術支援、機能的磁気共鳴画像技術支援等) の形成などを通じて、生命科学を包括した支援体制を構築し、我が国の当該分野の高度化を推進する。

- ・【31-1】年間、共同研究件数 100 件、生理研研究会 20 件を維持する。
- ・【31-2】7 テスラ超高磁場 MRI 装置による計画共同研究をさらに推進し、引き続き共同利用率 60% をめざしつつ、フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) に所属する政府機関であり、最先端の MRI を開発している NeuroSpin から Denis Le Bihan 所長を客員教授に迎え、国際共同研究を推進する。
- ・【31-3】全国の大学等研究機関との連携ネットワークの強化を進める。
- ・【31-4】ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) によるニホンザルの供給について、NBR 事業第 4 期の開始にあたり、さらなる効率的な運営に向けた、前年度の見直しに基づき、代表機関の変更 (生理学研究所から、京都大学霊長類研究所へ変更) と繁殖施設の集約化を進める。繁殖からリタイアしたサル飼養について具体的な方策の実施を開始する。
- ・【31-5】特定神経経路における遺伝子導入効率や特異性をより高くするため、血清型を置換したアデノ随伴ウィルスベクターや糖タンパク質を変換したレンチウイルスベクターを新たに開発する。また、共同研究者に迅速に提供できる体制を、

引き続き維持する。

- ・【31-6】三次元走査型電子顕微鏡 (3D-SEM) を用いて、超薄切法による解像度のより高いコネクティクス技術の検討を行う。また、共同利用への展開に向け、走査電子顕微鏡による連続超薄切片からの 3 次元微細構造・回路再構築技術の開発を進める。
- ・【31-7】先端バイオイメーキング支援プラットフォーム (電子顕微鏡技術支援、構造および機能的磁気共鳴画像技術支援等) 形成などを通じて構築した、生命科学を包括した支援体制をさらに充実するとともに、ヒト脳画像とコホート研究に関する国際シンポジウムを開催する。また、脳科学研究分野の基盤となる取組「次世代脳プロジェクト」を推進し、若手育成を重視した学術集会を運営する。

(中略)

(分野連携型センター)

【33】 機構における新たな学問分野の創出を目指し、新分野の探索・萌芽促進・育成を担う新分野創成センター並びに国際的共同研究拠点を目指すアストロバイオロジーセンター及び次世代生命科学センター (仮称) 等を設置し、共同利用・共同研究、各種研究プロジェクトの実施等に取り組む。また、岡崎 3 機関が共同運営する岡崎統合バイオサイエンスセンターについては、バイオネクストプロジェクト及びオリオンプロジェクトを推進してその機能を強化した上で、岡崎 3 機関の関連部門も含めた必要な組織改革を行い、平成 30 年度に創設する次世代生命科学センター (仮称) の中核組織として再編・統合する。

- ・【33-1】(新分野創成センター)「次世代生命科学センター (仮称)」の設置に向けて、ブレインサイエンス研究分野及びイメーシングサイエンス研究分野において、融合発展の方向に沿った研究プロジェクト等を実施するとともに、必要に応じ合同教授会議を開催する。
- ・【33-2】(アストロバイオロジーセンター) 宇宙における生命探査を目的とするアストロバイオロジーセンターとしての機能強化を推進し、公募等による共同研究及びプロジェクト研究を実施する。
- ・【33-3】(岡崎統合バイオサイエンスセンター) 平成 30 年度に創設する次世代生命科学センター (仮称) を見据え、オリオンプロジェクトでは平成 28 年度に開始した公募研究を推進し、次世代生命科学に必要な連携研究組織を形成する。またバイオネクストプロジェクトにおいては岡崎 3 機関外との共同利用研究をさらに推進し、ネットワーク形成を促進する。

(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

【34】 自然科学共同利用・共同研究統括システム:NOUS (仮称) を構築し、大学の機能の強化への貢献度を把握するため、各機関の IR 機能の連携による機構全体の IR 機能体制の整備を行う。(戦略性が高く意欲的な計画)

- ・【34-1】各機関の持つ特性を統括した自然科学研究機構の大学の機能強化への貢献度を見える化するため、研究力強化推進本部研究連携室において本部及び各機関の IR 担当者が共同で取り組む体制を構築し、評価指標の検討を行う。この結果を踏まえて NOUS で収集するデータの範疇や様式を定め、NOUS の第 2 期開発に反映させる。
- ・【34-2】各機関の研究力強化戦略室等において、共同利用・共同研究等を通じた当該研究分野の特徴を踏まえた大学の機能強化への貢献度を把握するため、共同利用・共同研究の成果等の収集・分析を行う。特に機構職員が執筆者に含まれない共同利用論文の把握に努める。
- ・【34-3】各機関が運営している共同利用・共同研究申請システム (申請、審査、採択、成果報告) の一連のプロセスを NOUS に移行する上での課題を整理し、第 2 期開発以降での NOUS 移行計画を立てる。

【35】 自然科学大学間連携推進機構:NICA(仮称) を通じ、大学との緊密な連携の下に、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野における大学の研究力強化に貢献するため、平成 30 年度までに、資源配分や支援内容の総合的な意見集約のシステムを構築する。を構築する。

- ・【35-1】自然科学大学間連携推進機構 (NICA) 協議会の場を活用し、現状を踏まえた大学の研究力強化への更なる貢献の仕方を議論し分野別の予算確保や人的・物的資源の有効活用等に関する検討を行う仕組みを整備する。
- ・【35-2】各機関における双方向型、大学連携型、ネットワーク型等の共同利用・共同研究については、参画機関の実態調査を行うなど、更なる連携強化の方向性を探り、NICA 協議会での議論に附する。

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

【36】総合研究大学院大学(以下「総研大」という。)との連携協力に関する協定に基づき、また、機構長の経営協議会への参加、教育担当理事のアドバイザーボードへの参加等を通じて緊密に連携し、大学共同利用機関としての最先端の研究設備、各分野の基礎研究を支える基盤的設備等の研究環境を活かし、世界の一流で活躍できる若手研究者を育成すると同時に、学術の広範な知識を備え将来様々な分野で活躍するための総合的な能力及び高い研究倫理を大学院生に涵養する。そのため、下記の基盤機関において、それぞれ特色ある大学院教育を実施する。

- ◆国立天文台(天文学専攻)
- ◆核融合科学研究所(核融合科学専攻)
- ◆基礎生物学研究所(基礎生物学専攻)
- ◆生理学研究所(生理科学専攻)
- ◆分子科学研究所(構造分子科学専攻・機能分子科学専攻)

- ・【36-1】総合研究大学院大学(以下「総研大」という。)の経営協議会への機構長の参加、教育担当理事のアドバイザーボードへの参加等を通じ、機構本部と総研大葉山本部の緊密な連絡体制を構築する。
- ・【36-2】総研大の基盤機関として最先端の研究環境を活かした特色ある大学院教育を行うとともに、研究科や専攻の枠を越えた分野横断型の教育プログラムを実施し、学術の広範な知識を備え、世界の一流で活躍できる若手研究者を育成する。

【37】全国の国公私立大学の大学院教育に寄与するため、特別共同利用研究員、連携大学院などの制度を通じて大学院教育を実施する。

- ・【37-1】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るとともに、連携大学院などの制度を通じて学生を指導し、大学院教育に協力する。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

【38】総研大との密接な連携・協力によって、国内外より優秀な大学院生の受け入れを促進するとともに、国費の支援を受けた学生以外の学生に対するリサーチアシスタント制度の適用率を90%以上に維持する。海外の大学・研究機関と協定し、国際インターンシップなどにより、第3期中期目標期間において第2期を上回る学生、若手研究者を受け入れる。また、総研大の学生及びこれに準じた体系的な教育プログラムを履修する学生は、学位取得までの間に1回以上、海外での国際会議への参加又は研修を受けることとする。さらに、外国人留学生や若手研究者の就学、研究のサポート体制を充実するため、英語による就学・研究活動に関する各種情報提供及び外部資金獲得に関する支援を行う。

- ・【38-1】総研大と連携した「夏の体験入学」や「アジア冬の学校」などの体験学習の実施、適用率90%以上のリサーチアシスタント制度や奨学金制度による経済的支援等、学習環境を充実させることで国内外より優秀な大学院生の受け入れを促進する。
- ・【38-2】海外の大学・研究機関との協定等を活用し、国際インターンシップ等を通じた若手研究者の受け入れを促進する。
- ・【38-3】総研大の学生及びこれに準じた体系的な教育プログラムを履修する学生が、学位取得までの間に1回以上、海外で開催される国際会議や研修へ参加するための学生の渡航費・滞在費の確保に努めるなど支援体制を維持する。
- ・【38-4】外国人留学生等に対して、寄附金等を用いた経費支援や外国人サポートデスク等の活用により研究生活支援を行うとともに、若手研究者に対しては、外部資金獲得のトレーニングや海外渡航費の支援等により、就学・研究のサポート体制を充実する。

【39】海外の学生、若手研究者に教育・研究の場を提供するため、サマー・ウィンタースクールなどの研修会・教育プログラム等を毎年度5回以上実施する。また、中高生などの次世代の科学への関心を高めるため、毎年度5名程度、選考によって選んだ若手研究者による公開講演会を行う。

- ・【39-1】海外の学生、若手研究者に教育・研究の場を提供するため、総研大事業「夏の体験入学」、「アジア冬の学校」をはじめとしたサマー・ウィンタースクールなどの研修会、教育プログラムを5回以上実施する。
- ・【39-2】研究者人材の獲得を見据え、中高生などの次世代の科学への関心を高めるため、選考によって選んだ各機関1名ずつの若手研究者による公開講演会を行う。

【40】世界トップレベルの研究機関への若手研究者の派遣や、30歳前後の若手研究者に独立した研究室を与える「若手独立フェロー制度」や研究費助成を通じた若手研究者支援により、人材育成の取組を一層強化する。

- ・【40-1】機構内の国際協力プログラムや、競争的研究資金による国際連携事業を活用し、若手研究者を世界トップレベルの研究機関へ派遣する。
- ・【40-2】若手独立フェロー制度をはじめとした若手研究者の研究費支援制度の充実により、各機関の特質に応じた人材育成の取組を強化する。

4 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

【41】 機構及び各機関がそれぞれの地域などと協力して、出前授業、各種の理科・科学教室への講師派遣を行うなど、理科教育を通して、国民へ科学の普及活動を強化するとともに、地域が求める教育研究活動に貢献する。

- ・【41-1】 各機関においてそれぞれが持つ専門知識を活かし、小中学校を対象とした出前授業や文部科学省等が主導する理科教育事業への協力を通じて、科学の普及を進めるとともに、市民講座や地元自治体と連携した実験教室の開催を通じて、地域が求める教育研究活動に貢献する。

【42】 社会人学び直しなどの生涯教育を通じた社会貢献を目的として、専門的技術獲得のためのトレーニングコースや、小中学校の理科教員を対象とした最新の研究状況を講演するセミナーを実施する。

- ・【42-1】 各機関においてそれぞれが持つ専門知識を活かし、小中学校や高等学校の理科教員を対象としたセミナーや見学の受入、社会人入学の受入、及び専門的技術獲得のためのトレーニングコースの実施などにより、生涯教育を通じた社会貢献を果たす。

43】 民間等との共同研究や受託研究等を受け入れるとともに、最先端の研究成果や活用可能なコンテンツについて、産業界等との連携を図り技術移転に努めるとともに、第3期中期目標期間終了時において、基礎的な自然科学が産業界のイノベーションに如何に貢献したかに関する実績を取りまとめ、社会へ発信する。

- ・【43-1】 民間等との共同研究や受託研究等を受け入れるとともに、民間等との窓口を広げ、機関の持つ最先端の研究成果や活用可能なコンテンツについて展示会への出展等様々な場で広報し、産業界等との連携を図り技術移転に努める。

5 その他の目標を達成するための措置

(1) グローバル化に関する目標を達成するための措置

【44】 機構長のリーダーシップの下、機構が締結した国際交流協定等に基づき、グローバル化の進展に対応した国際的拠点形成のための研究者交流事業や国際共同事業を推進する。

- ・【44-1】 機構長のリーダーシップの下、引き続きプリンストン大学(米国)等との国際共同研究を推進するため、プリンストンに滞在するポスドクを1名雇用するとともに、マックスプランク研究所等の欧州地域の拠点的研究機関との研究交流を加速させるためのスキームを検討する。

【45】 各機関においては、各機関が締結した国際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、国際シンポジウム及び国際研究集会等をそれぞれ毎年度1回以上開催し、連携を強化する。

- ・【45-1】 各機関が締結した国際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、共同研究を進めて連携を強化するとともに、国際シンポジウム及び国際研究集会等の主催を通じて国際的な研究を主導する。具体的には、東アジア中核天文台連合(EACOA)で国際公募によるフェロー受入や独・マックスプランク研究所との核融合研究交流等による連携強化を図るとともに、基礎生物学研究所コンファレンスや生理研国際シンポジウム等の国際会議を主催する。

【46】 国内外の優秀な研究者を集め、国際的な研究機関として広い視点を取り込むため、外国人研究者の採用を促進し、外国人研究者の割合を第3期中期目標期間終了時まで8%に引き上げる。

- ・【46-1】 海外の連携機関との間で混合給与を活用し、国際公募を積極的に実施することにより、外国人研究者の採用を促進する。

【47】 国際間の研究交流を促進するため、及び第一線の国際的研究者の能力を活用するため、外国人研究者の招へいを6年間で約20%増加させる。

- ・【47-1】 外国人客員制度の見直しや戦略的国際研究交流加速事業により、外国人研究者の招へいを促進する。

【48】 機構の研究活動の国際的評価や国際共同事業等の推進のため、ネット会議等の利用を含めた国際的な会議・打合せの回数を6年間で約20%増加させる。

- ・【48-1】 機構の研究活動の国際的評価や国際共同事業等の推進のため、ネット会議等の利用を含めた国際的な会議・打合せを積極的に行う。

【49】 本機構のグローバル化を推進するための基盤を整備するため、来訪外国人の要望にきめ細かく対応した外国人研究者の宿泊施設の確保やサポートスタッフの拡充などを行う。

- ・【49-1】 グローバリゼーションを推進するための基盤を整備するため、各機関の立地条件も配慮しつつ、外国人研究者の滞在中の要望(宿泊、各種手続き、通訳等)に応えられるサービス体制を引き続き改善・整備する。

(2) 大学共同利用機関法人間の連携に関する目標を達成するための措置

【50】 4 大学共同利用機関法人間の連携を強化するため、大学共同利用機関法人機構長会議の下で、計画・評価、異分野融合・新分野創成、事務連携などに関する検討を進める。特に、4 機構連携による研究セミナー等の開催を通じて異分野融合を促進し、異分野融合・新分野創成委員会において、その成果を検証して次世代の新分野について構想する。また、大学共同利用機関法人による共同利用・共同研究の意義や得られた成果を 4 機構が連携して広く国民や社会に発信する。

- ・【50-1】 大学共同利用機関法人機構長会議の下に設置した委員会等において各種検討を進める。機構法人の運営の効率化を図りつつその基盤を強化するため、事務連携委員会において、連携による効果が期待できる業務の検討を行い、優先度をつけて具体化を進める。
- ・【50-2】 新たな学術の芽を育てるため、4 機構連携による研究セミナー等を開催するとともに、異分野融合・新分野創成委員会においてその成果を検証する。また、4 機構による異分野融合・新分野創出支援事業を開始する。
- ・【50-3】 大学共同利用機関法人による共同利用・共同研究の成果や大学の機能強化等への貢献について、その可視化方法等の検討を評価検討委員会において進め、国公立大学等への広報活動を強化する。また、4 機構合同で作成するパンフレット等をおとして、共同利用・共同研究の意義を広く国民や社会に発信する。

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

【51】 社会のニーズを的確に反映し、幅広い視点での自立的な運営改善に資するため、経営協議会及び教育研究評議会からの指摘事項等への対応を 1 年以内に行うとともに、フォローアップを毎年度実施する。

- ・【51-1】 役員会や経営協議会、教育研究評議会等を開催して、研究の促進や運営改善に向けた不断の点検を行う。特に、外部委員の意見・指摘事項等についての対応を 1 年以内に行うとともに、フォローアップを実施し、必要な改善を行う。

【52】 専門分野ごと又は境界領域・学際領域ごとに、外部評価における提言や外部の学識経験者からの指導・助言に基づき、指摘から 1 年以内に、研究活動計画、共同利用・共同研究等における重要事項の改善を行う。

- ・【52-1】 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評価を実施する。そこにおける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 1 年以内 to 実施し、効率的な運営を進める。分子科学研究所では、豊富な学識経験者を顧問に任命し、その指導・助言に基づき改善を進める。

【53】 機構長のリーダーシップの下で機構の強みや特色を生かし、教育、研究、社会貢献の機能を最大化できるよう、権限と責任が一致した意思決定システムの確立や、法人運営組織の役割分担を明確化するとともに、新たに対応が求められる事案については、担当理事を明確化する。また機構長を補佐する体制の強化を図る。

- ・【53-1】 公募型共同研究の窓口を一本化するという機構長の方針に対応して、機構事務局における共同利用・共同研究支援体制を強化するとともに、各機関との連携体制を強化する。

【54】 監事機能の強化を図るとともに、サポート体制を強化するため、監事が機構長選考方法や法人内部の意思決定システムをはじめとした法人のガバナンス体制等についても監査するとともに、内部監査組織と連携する。

- ・【54-1】 監事機能の強化を実効的なものとするため、監事と機構長の定期的な意見交換の機会を設ける。また、監事と内部監査組織が連携して機構全体の監査を行うとともに、情報共有を図るための会合を定期的 to 開催する。

【55】 優秀な若手・外国人の増員や研究者の流動性向上などにより教育研究の活性化を図るため、クロスアポイントメントを含む混合給与及び研究教育職員における年俸制の活用による人事・給与システムの弾力化に取り組む。特に、年俸制については、業績評価体制を明確化し、退職手当に係る運営費交付金の積算対象となる研究教育職員について年俸制導入等に関する計画に基づき促進し、年俸制職員の割合を第 3 期中期目標期間終了時までに全研究教育職員の 25% 以上に引き上げる。また、若手研究者の割合は、第 3 期中期目標期間中において全研究教育職員の 35% 程度を維持する。

- ・【55-1】 混合給与の導入を進めるとともに、年俸制導入に関する計画等に基づき年俸制の活用を進める。

【56】 職員の研究に対するインセンティブを高めるため、職員の適切な人事評価を毎年度行い、問題点の把握や評価結果に応じた処遇を行う。また、URA(University Research Administrator) などの高度な専門性を有する者等、多様な人材の確保と、そのキャリアパスの確立を図るため、URA と研究教育職員等との相互異動など多様な雇用形態のロールモデルを構築する。

- ・【56-1】 職員の適切な人事評価を行い、問題点の把握や評価結果に応じた処遇を行う。また、URA のキャリアパスの確立に向けた検討を行う。

【57】技術職員、事務職員の資質と専門的能力の向上を図るため、職能開発、研修内容を充実するとともに、自己啓発の促進並びに研究発表会、研修等への積極的な参加を促す。事務職員については、機構全体を対象として、各役職・業務に応じた研修を毎年度5回以上実施する。

- ・【57-1】技術職員については、技術研究会の内容の見直しを行い、技術交流を更に発展させる。事務職員については、機構全体を対象として、各役職・業務に応じた研修を5回以上実施する。

【58】女性研究者を積極的に採用し、女性研究者の割合を第3期中期目標期間終了時までには13%に引き上げる。また、新たな男女共同参画推進アクションプログラムを設定・実行することにより、男女共同参画の環境を整備・強化する。さらに、出産、育児、介護支援など様々なライフステージにおいて柔軟な就労制度を構築する。

- ・【58-1】平成28年度より始めた新たな男女共同参画推進アクションプランの実行を通して、男女共同参画の環境を整備・強化する。平成29年度においては、男女共同参画に関するパンフレットを改定し、内容の充実を図るとともに、男女共同参画の理解を深めることを目的とした講演会を開催する。女性研究者の割合を増加すべく女性研究者を積極的に採用する施策を講じる。また、ライフステージにおける柔軟な就労制度の構築を進める。

2 教育研究組織の見直しに関する目標を達成するための措置

【59】各分野の研究動向の詳細な把握の上で、機構長のリーダーシップの下、機構長を議長とした研究基盤戦略会議において、機能強化及び資源の再配分の方針の策定を行うとともに、新たな組織の運営の評価を行い、機能強化を強力に推進する。

- ・【59-1】各分野の最新の研究動向を踏まえ、研究基盤戦略会議において、機能強化及び資源の再配分の方針を策定するとともに、アストロバイオロジーセンターの運営の評価を行う。特に平成29年度は次世代生命科学センター（仮）の創設準備の推進を図る。

【60】研究基盤戦略会議における機能強化の方針、資源の再配分を始めとした組織改革の方針に基づき、各機関等において、教育研究組織の再編・改革等を行う。

- ・【60-1】研究基盤戦略会議における機能強化や組織改革の方針及び運営の評価に基づき、各機関においても運営会議での議論等を踏まえ研究動向を踏まえた組織の改編を行う。

3 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置

【61】事務局と各機関及び他機構の事務部門との連携を強化し、事務の共同実施等による事務処理の効率化を進める。また、テレビ会議システムによる会議開催を促進し、機構内会議に占めるテレビ会議の比率を、前年度比1以上とする。さらに、経費の節減と事務等の合理化を図るため、第3期中期目標期間終了時までには、すべての機構内会議においてペーパーレス化を導入する。

- ・【61-1】経費の節減と事務等の合理化を図るため、職員向けWebサイトの充実による情報共有の効率化や、テレビ会議システムによる会議開催を促進する。また、役員会及び機構会議等の各種会議において、ペーパーレス化を導入する。

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

【62】外部研究資金の募集等の情報を広く収集し、周知を徹底することにより、応募、申請を促し、受託研究等収入、共同研究等収入、寄附金収入、科学研究費助成事業収入など多様な収入源を確保する。

- ・【62-1】外部研究資金その他の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。

(中略)

【65】機構直轄管理の施設の運用促進に取り組むとともに、これまでの運用状況を踏まえ、将来に向けた運用計画を検討し、平成30年度までに、運用継続の可否を含めた結論を得る。

- ・【65-1】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」については、平成32年3月までは継続運用することとし、引き続き運用の促進を図る。さらに、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」については、運用の促進を図りつつ、今後の運営方法の在り方等について検討を開始する。

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

【66】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、様々な機構外の者の意見を反映させ、定期的に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、当該意見に応じて見直しを行う。

- ・【66-1】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、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。

【67】本機構の業務運営を改善するため、各機関の IR 機能の連携により機構全体の IR 機能を強化するとともに、平成 30 年度に機構全体の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。

- ・【67-1】研究連携室において、平成 28 年度に導入した外部の評価分析ツールを活用し、各機関、各研究組織、機関横断的研究組織等の評価単位毎に現況分析を実施する。

2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

【68】機構シンポジウムを毎年度 2 回実施するとともに、ホームページ、プレスリリース、定期刊行物などの充実や、一般公開の実施を通して、本機構の研究を含む諸活動の状況を、積極的に社会に発信する。特に、国際化の観点から、英文のホームページを更に充実させ、そのアクセス数を増やすとともに、海外へのプレスリリース件数を 6 年間で 20% 増加するなど、多様な伝達手段を活用し、海外への情報発信をより積極的に行う。

- ・【68-1】機構本部広報室と各機関の広報担当が連携し、機構の活動、財務内容や共同利用・共同研究の状況等を、シンポジウムや一般公開の開催、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。また海外への発信力を強化するため、積極的に海外へプレスリリースを行うとともに、英文による情報発信の強化方策を検討する。機構シンポジウムを春と秋の 2 回実施する。

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

【69】グローバル化の推進やイノベーションの創出など教育研究の質の向上の観点から、国の財政措置の状況を踏まえ、キャンパスマスタープランの年次計画に沿った研究施設・設備等の充実を図る。

- ・【69-1】教育研究の質の向上に対応するため、各機関のキャンパスマスタープランの年次計画に沿った研究施設・設備等の充実のための計画的な整備並びに予算確保を図る。

【70】施設マネジメントポリシーの点検・評価に基づき、重点的かつ計画的な整備を進め、施設整備の見直しを毎年度実施し、施設の効率的かつ効果的な活用を図る。

- ・【70-1】施設マネジメントポリシーに基づく、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。

【71】施設・設備の安全性・信頼性を確保し、所要の機能を長期間安定して発揮するため、計画的な維持・保全を行う。

- ・【71-1】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

【72】施設・設備及び機器の安全管理、教育研究及び職場環境の保全並びに毒物劇物、放射性同位元素、実験動物、遺伝子組み換え生物等の適正な管理を行うため、既存の安全管理・危機管理体制を検証し、体制の見直しを行う。また、関係行政機関との防災に係る相互協力体制を確立させ、毎年度、連携した訓練を行う。

- ・【72-1】施設・設備及び機器の安全管理を徹底し、事故・故障の未然防止に努めるとともに、毒物劇物、放射性同位元素、実験動物、遺伝子組み換え生物等の適正な管理を徹底する。また、防災マニュアルの見直しを行い、役職員への周知を徹底するとともに、関係行政機関と連携した防災訓練を行う。各機関の安全管理状況を確認するための相互視察を実施する。

【73】職員の過重労働及びそれに起因する労働災害を防止するため、労働災害の要因調査・分析を行うとともに、メンタルヘルスケアのためのストレスチェック及び講習会を毎年度実施する。

- ・【73-1】職員の過重労働に起因する労働災害の防止策について、安全衛生委員会等で検討し、長期間に渡る過重労働が見られる部署に対する是正指導など、必要な対策を講じる。また、メンタルヘルスケアのためのカウンセリングやストレスチェックを行う。

【74】情報システムや重要な情報資産への不正アクセスなどに対する十分なセキュリティ対策を行うとともに、セキュリティに関する啓発を行う。また、本機構のセキュリティポリシーや規則などを毎年度見直し、それらを実行する。

- ・【74-1】平成 28 年度に定めた情報セキュリティ対策基本計画に従い、情報セキュリティ監査及び自己点検結果等に基づくセキュリティ対策を行い、セキュリティの向上に努めるとともに、情報セキュリティ研修やインシデント対応訓練等を通し

て、情報セキュリティポリシーの周知徹底及び情報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有用な情報やセキュリティインシデントの迅速な機構内共有を図る。平成 29 年度は CSIRT の導入に関して検討を行う。

3 法令遵守等に関する目標を達成するための措置

【75】 職員就業規則などの内部規則の遵守を徹底するため、幹部職員を含む全職員を対象とした服務規律やハラスメント等に関する研修を毎年度実施する。

- ・【75-1】 職員就業規則などの内部規則の遵守を徹底するため、幹部職員を含む全職員を対象とした服務規律やハラスメント等に関する研修を実施し、周知徹底を図る。

【76】 研究活動における不正行為及び研究費の不正使用を防止するため、組織の管理責任体制を明確化し、e ラーニングによる研究倫理教育、各種啓発活動の実施、競争的資金等の不正使用防止に係るコンプライアンス教育等を毎年度実施するとともに、その効果を定期的に検証し、実効性を高める。

- ・【76-1】 研究活動における不正行為及び研究費の不正使用を防止するため、各機関の管理責任者による不正行為防止計画及び不正使用防止計画の実施状況の検証を行う。特に研究データの保存・開示の体制整備に取り組む。また、e ラーニングによる研究倫理教育を実施するとともに、各種啓発活動の実施、競争的資金等の不正使用防止に係るコンプライアンス教育等を実施する。

(以下略)

2017(平成 29) 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

(所外委員)

岡部繁男	東京大学 大学院 医学系研究科・教授
門松健治	名古屋大学 大学院 医学系研究科・教授
加藤総夫	東京慈恵会医科大学 医学部 総合医科学研究センター・教授
藤田一郎	大阪大学 大学院 生命機能研究科・教授

(所外専門委員)

(所内委員)

鍋倉 淳一	副所長・教授
久保 義弘	研究総主幹・教授 (委員長)
定藤 規弘	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
柿木 隆介	教授・安全衛生・研究倫理担当主幹
深田 正紀	教授・学術情報発信担当主幹
古瀬 幹夫	教授・教育担当主幹
吉村 由美子	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 25 号

2018 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 久保 義弘

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 大日印刷株式会社 <http://www.p-dainichi.com>
©2017 自然科学研究機構 生理学研究所

Formatted in upL^AT_EX