

# 生理学研究所の 点検評価と将来計画

2018年度

第26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 生命創成探究センター(ExCELLS) | 22 |
| 3 新分野創成センター           | 23 |
| 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        | 27 |
| 7 共同研究・共同利用研究         | 29 |
| 8 先端バイオイメージング支援       | 35 |
| 9 機構内研究連携             | 37 |
| 10 国内研究連携             | 40 |
| 11 国際研究連携             | 42 |
| 12 大学院教育・若手研究者育成      | 48 |
| 13 技術課                | 53 |
| 14 労働安全衛生             | 56 |
| 15 研究に関わる倫理           | 58 |
| 16 男女共同参画             | 61 |
| 17 基盤整備               | 62 |
| 18 環境に関わる問題           | 67 |
| 19 情報セキュリティーに関する取り組み  | 68 |
| 20 動物実験関連             | 70 |
| 21 知的財産               | 75 |
| 22 生理科学実験技術トレーニングコース  | 77 |
| 23 広報活動・社会との連携        | 79 |

|                          |                                                                    |     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 24                       | 日米科学技術協力事業「脳研究」分野                                                  | 82  |
| 25                       | ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」                                          | 84  |
| 26                       | 脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）                                                | 85  |
| 27                       | 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）                                  | 87  |
| 28                       | 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）                                             | 88  |
| 29                       | 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)                                     | 89  |
| 30                       | 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)                                            | 91  |
| 31                       | 科学研究費助成事業 新学術領域研究                                                  | 92  |
| 第Ⅱ部 研究所全体の活動に関する国際評価     |                                                                    | 95  |
| 1                        | 国際評価の目的                                                            | 97  |
| 2                        | Professor Im Joo Rhyu (Korea University College of Medicine) による評価 | 98  |
| 第Ⅲ部 所外専門委員による研究部門外部評価    |                                                                    | 102 |
| 1                        | 生体機能調節研究領域 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価                            | 105 |
| 2                        | 基盤神経科学研究領域 視覚情報処理研究部門 (吉村由美子教授) の評価                                | 109 |
| 3                        | 心理生理学研究部門 (定藤規弘教授の評価)                                              | 117 |
| 第Ⅳ部 世界における各研究分野の最近の進展、動向 |                                                                    | 128 |
| 1                        | 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム                                               | 129 |
| 2                        | 生体恒常性機能維持機構                                                        | 133 |
| 3                        | 脳神経系情報処理機構の解明                                                      | 137 |
| 4                        | サル認知行動機能の解明                                                        | 139 |
| 5                        | ヒト認知行動機構の解明                                                        | 142 |
| 6                        | 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発                                              | 146 |
| 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    | 157 |
| 3 | 基盤神経科学研究領域    | 165 |
| 4 | システム脳科学研究領域   | 171 |
| 5 | 脳機能計測・支援センター  | 180 |
| 6 | 行動・代謝分子解析センター | 182 |

## 第 VI 部 業績リスト 185

|   |               |     |
|---|---------------|-----|
| 1 | 分子細胞生理研究領域    | 187 |
| 2 | 生体機能調節研究領域    | 188 |
| 3 | 基盤神経科学研究領域    | 190 |
| 4 | システム脳科学研究領域   | 192 |
| 5 | 脳機能計測・支援センター  | 198 |
| 6 | 行動・代謝分子解析センター | 200 |
| 7 | 個別研究          | 201 |

## 第 VII 部 資料：研究、広報など 203

|   |                                |     |
|---|--------------------------------|-----|
| 1 | 共同研究および共同利用による顕著な業績            | 205 |
| 2 | シンポジウム等                        | 213 |
| 3 | 国際共同研究による顕著な業績                 | 222 |
| 4 | 海外の学会等への招待講演                   | 226 |
| 5 | 動物実験関連成果報告                     | 227 |
| 6 | 発明出願状況                         | 229 |
| 7 | 受賞等                            | 229 |
| 8 | 2018 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート | 230 |
| 9 | 広報活動、アウトリーチ活動                  | 233 |

## 第 VIII 部 資料：規則、評価結果など 237

|   |                                         |     |
|---|-----------------------------------------|-----|
| 1 | 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則                    | 239 |
| 2 | 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 29 年度に係る業務実績の評価結果 | 241 |



## 巻 頭 言

2018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26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。

2018年度は第3期中期目標・中期計画の3年目にあたり、小森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。また、研究連携のハブとして、生理学研究所はこれまで、日米脳、NBRP ニホンザル、先端イメージング支援 (ABiS)、革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) などの事業を行ってきましたが、今年度は新たに AMED の戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳、Brain/MINDS Beyond) の中核拠点を担当することになりました。これらの事業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、我が国全体の学術、科学技術のレベルの向上に貢献できるよい機会であると考えています。この「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、如何にヒトの体と心を健全に保つかという課題への挑戦に貢献していくかを、長期的な視点からご支援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。

2019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

2018 年度は井本敬二現所長の 2 期目（2 年間）の最終年度にあたり、第 1 期（4 年間）と合わせて、通算 6 年目にあたる。国内の研究環境に関しては、我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り、今後は 4 機構法人の連携強化のための新たな組織作りが議論されている。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昨年度（2017 年度）で終了し、今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した。

生理学研究所においては、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、現所長体制のもとに推進してきた各種取り組みの実現および今後に向けた発展を推進した年であった。特に、井本所長就任後、生理研における最重要課題に挙げてきた明大寺地区の動物実験センターの SPF 化に向けた改築・改修に向けた予算が措置され、また同センターにおける設備等の概算要求に対しても 2019 年度に予算の措置がなされることになった。生理学研究所においても、計算論的脳科学研究を推進する北城圭一氏（理化学研究所）が 2018 年 10 月 1 日に新たに教授として神経ダイナミックス部門を立ち上げるなど新しい生理研として研究戦略の展開を図りつつある。

また、生命創成探究センターに生理研と兼任する部門の教授選考を行い、2019 年度には新たな部門がスタートする運びとなった。さらに、研究者コミュニティからの共同研究要請が高い、電子顕微鏡による微細構造の 3 次元再構築技術を用いた研究を推進する客員研究部門を立ち上げるために、選考を開始した。また、担当教授が定年や移動により不在になった 2 部門（分子神経生理部門と感覚認知情報部門）を閉鎖する手続きを進めている。脳科学研究者コミュニティの要請により、日本医療研究開発機構（AMED）が推進する「戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳；Brain/MINDS Beyond）」の研究推進を支援する中核的組織が生理研に置かれることになった。理化学研究所に設置された脳神経科学研究センター（CBS）が 2018 年度に発足し、脳科学における同センターと生理研の連携や役割の切り分けを議論することが必要となる。

## 1.1 生理学研究所の現況

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

生理学研究所では 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 2 年目（最終年度）の 6 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、2017 年度に生理学研究所組織を、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、所長のリーダーシップの研究力強化推進室、4 研究領域・4 支援センター、および技術課の体制で運営した（生理学研究所組織図 参照）。

共同研究・共同利用を推進するとともに、生理学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。生理学研究所・基礎生物学研究所が中核機関として参画している新学術領域研究・学術支援基盤形成事業・先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABiS）が 3 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）（感性イノベーション拠点、中核拠点：広島大学）も 6 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ニホンザルバイオリソースプロジェクトは、2017 年度から中核機関を京都大学霊長類研究所に移し、生理学研究所は引き続き、分担機関として参画することになった。脳科学研究者コミュニティの要請により、日本医療研究開発機構が推進する「戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳；Brain/MINDS Beyond）」の研究推進事務局として生理研が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が、各事業により増える業務負担と担当者のエフォートとのバランスを検討

していく必要がある。

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我が国の基礎医学の推進のために以下の 3 つにまとめられている。

1. 世界トップレベル研究推進: 生理学研究所は、分子から細胞、組織、器官、そしてシステム、個体にわたる各レベルにおいて先導的な研究、世界トップレベルの研究をすると共に、それら各レベルにおける研究成果を有機的に統合し、生体の働き (機能) とその仕組み (機構: メカニズム) を解明することを第 1 の使命とする。この第 1 の使命の遂行が、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・発掘: 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) についての初等・中等教育パートナー活動や学術情報発信活動によって未来の若手研究者を発掘することを第 3 の使命とする。

これらの使命をすべて全うするためには、現在の部門・施設数やスタッフ数ではもちろん充分とはいえないが、限られた力を有機的に発揮することによって能率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を構築する。

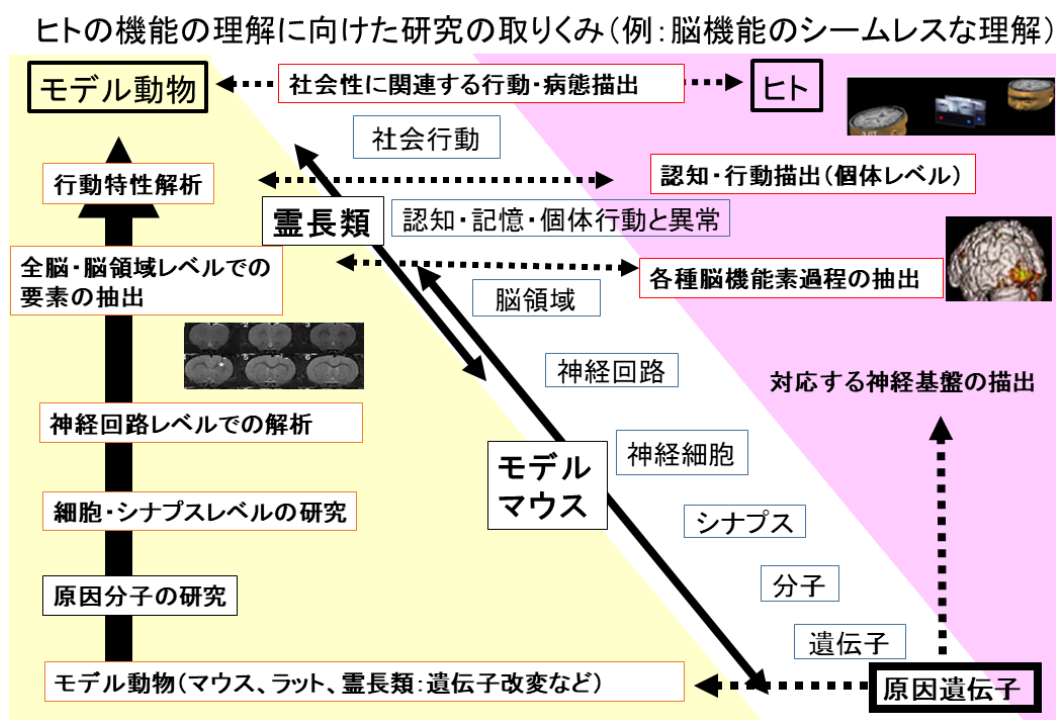


図 1 生理学研究所の第 3 期中期目標・中期計画の概要「ヒトの脳とカラダの統合的理解へ」



生理学研究所では、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。2018 度は 2 名の研究教育職員が新たなポジションへ移動した。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、2018 年度に 1 名の特任准教授が認知行動発達機構部門に配置された。

## 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補助金(科研費)採択率(新規)は 2018 年度においては新規採択率は 44.0 % (採択数 37 件)であり、大学や研究機関のなかで採択率は全分野において 3 位であった。上位 2 機関は人文社会学系の大学であるため、生物系を含む研究機関としてはトップであった。これは、若手研究者に対して生理研全体として個別の研究指導を行っていることが功を奏している可能性が示唆される。分野別の採択数では、神経科学関連中区分では 6 位(12 件)、ブレインサイエンス分野関連中区分では 9 位であった。2018 年に科研費審査区分が変更され、以前の細目であった生理学・環境生理学が免疫学などと同じ中区分に大括りされたため、生理学関連での分野採択状況は公表されていない。

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。

2016 年度に実施された大学評価・学位授与機構による「第 2 期中期目標・中期計画」期間(2010~2015 年度)の現況分析の結果では、生理学研究所は、「研究活動の状況」では「期待される水準を大きく上回る」、「研究成果の状況」では「期待される水準を上回る」、「質の向上度」では「高い質を維持している」という評価を得ている。

2018 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 7 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、数々の新学術領域研究などの代表研究者として参画してきた。近年では、新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(代表: 池中一裕教授 2013-2017 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)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などが設定する大型研究の代表者として、これまでも多くの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 部門が当初参画、今年度は 3 部門)として参画している。また、日本医療研究開発機構において 2018 年度から発足した「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」(国際脳)に「高磁場 MRI を用いたマーマセツ・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発」(定藤規弘教授、2018-2023 年度)が採択された。

このように最先端の実験装置・技術を配備・駆使しながら優れた生理科学研究を行う世界的トップランナーであり続けることが、大学共同利用機関としてのミッションを真に果たしていくための前提要件である。

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

第 1 に、世界唯一の生物専用の超高圧電子顕微鏡や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計や、2 個体の脳活動の同時計測が可能な連動する 2 台の 3 テスラ(T)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(7T)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、2017 年度からフランス原子力庁ニューロスピン超高磁場 MRI 研究所長・ルビアン博士を国際連携研究室に外国人客員教授として配置し、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(生体機能イメージング共同利用実験:2016年度31件、2017年度31件、2018年度36件扱)。

我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、同機器を運用している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、これま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、2017年度で稼働を停止した。

第2には、表面から深い部分(1mm程度まで)における微小形態・細胞活動を生体でリアルタイムに観察可能とした2光子励起レーザー顕微鏡や、細胞微細構造内での分子活性状態の経時的観察が可能な2光子励起蛍光寿命顕微鏡、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、生理学研究所自らが改良・開発した高度の計測機器や研究技術の中核に、「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。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、2018年度は合わせて7つの計画共同研究(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)を実施した。「先端電子顕微鏡の医学・生物学応用」では、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(3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、Crisper/Cas9法も導入し、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」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、19のコースを実施し(\*1)、116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&レクチャーを行っており、2018年度で第8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年度から開始している。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33研究機関に合計800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、生理学研究所からのニホンザルの配給は中止し、現在飼育している母群の管理を継続して行うことになる。

第5には、研究会やシンポジウム開催のために、生理研会議室・セミナー室や岡崎コンファレンスセンター、および岡崎共同利用研究者宿泊施設(「三島ロッジ」と「明大寺ロッジ」)をフル稼働させて、2018年度は23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、2016年度の福岡市(九州大学医学部地区)、2017年度の東北大学(仙台)と玉川大学(東京都)の2か所に引き続き、2018年度は名古屋市立大学において、生理研研究会「神経発達・再生研究会」を実施した

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、今年度は昨年に引き続き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。2018年度は「Ion Chan-

\*1 <http://www.nips.ac.jp/training/2018/index.html>

nels:looking back, seeing ahead」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(2018年度37,000千件)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力強化促進事業(URA)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、事務支援員1名とともに配置して、広報アウトリーチ活動を積極的に展開している。2014年度は、新たな視点での広報アウトリーチ活動のあり方を議論し、「せいらけんニュース」の内容の変更を行い、発信をon-line版に変更した。生理研および共同研究の成果を生理研ホームページや記者会見などで積極的に配信するとともに、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いる。こうした活動を通じて、研究者コミュニティのみならず、市民・医師・歯科医師・小中学校教師・小中高校生に対する学術情報発信に努めている。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。今後は、研究者コミュニティを対象とした広報活動の充実を一層計っていくことが重要である。

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した。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・供給する使命を果たしている。総研大生理科学専攻には2018年12月現在32名の博士課程の大学院生が所属している。毎年2回の大学院説明会を実施していたが、参加者の減少のため、2018年度か

らは生理研オープンキャンパスとして、大学院進学希望者以外の参加も可能とし春と夏の2回開催した。生理学研究所が独自に大学院生の経済的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、生理研で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1~3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。今後は、国内のみならず海外の優秀な大学院生の確保が課題となる。

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(2018年度は5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およびリサーチアシスタント(RA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法人および信用金庫から奨学金を定期的に受給しているが、今後とも奨学金制度の財源の確保が課題である。2018年度に受け入れた個人寄付を奨学金財源に充てることを検討している。また、生理学研究所では若手生理科学研究者の育成にも重点を置いており、脳科学・生理科学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。脳科学専攻は今後も脳科学専攻間融合コース群として継続するが、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たっている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。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力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を設置した（研究総主幹が室長を兼任）。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力に反映させ生理学研究所運営の現状と問題点等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い、所長へ意見を提出し、所長が決定を行っている。2017 年度は、生理研運営会議の委員 5 名（所内 3 名、所外 2 名）により構成される任期更新審査委員会において、3 名（准教授 2 名、助教 1 名）の審査を行った。審査対象者の研究発表を含めた委員会を開催し、審査結果を所長に報告した。

## 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（室長：副所長）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 3 から 6 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設置し、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。2017 年度から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、生理学研究所の先端的共同利用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、生理学研究所が基礎生物学研究所とともに中核機関となり参画している科学研究費補助金・学術支援基盤形成事業「先端バイオイメージング支援」を推進するために狩野方伸・東京大学教授を、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高田昌彦・京都大学教授を客員教授として配置している。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う。

「脳機能計測支援センター」では、先端電子顕微鏡・光学顕微鏡および MRI などの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。また、機器研究試作室ではテーラードの実験機器。補助機器の作製を行っている。

2005 年に設立した「行動・代謝分子解析センター」では遺伝子改変動物やウイルスベクターの作成、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて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。同センターの遺伝子改変動物作製室では計画共同研究「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。ウイルスベクター開発室では、計画共同研究「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」を通じて、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。2015 年まで設置されてい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、担当特任教授が富山大学へ教授して転出したため、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。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。代謝生理解析室では、現在行われている遺伝子改変動物など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。

生理学研究所研究組織体制  
2018年10月

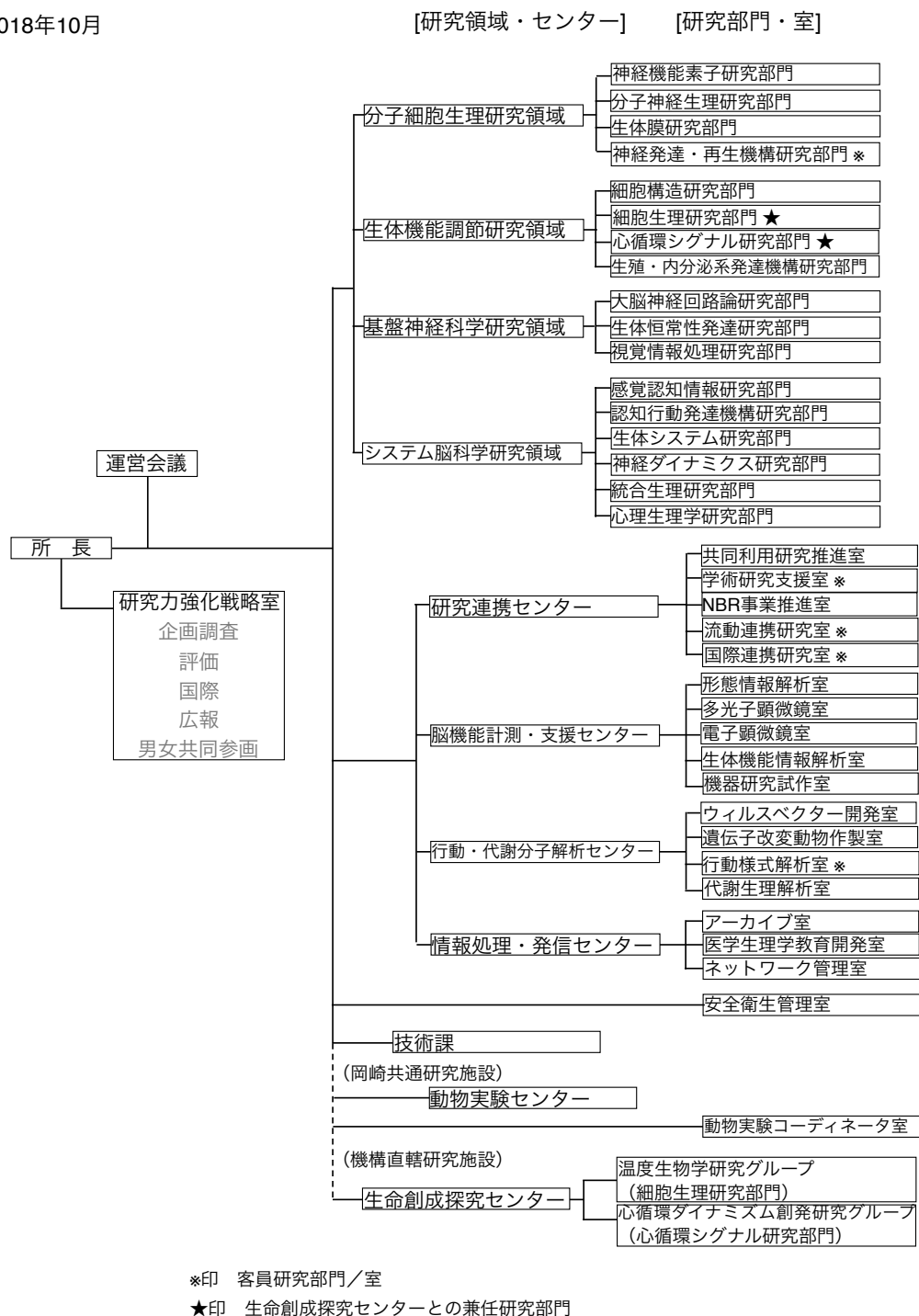


図 2 生理学研究所の組織図

「情報処理・発信センター」では、アーカイブの整理・保存や、「一步一步の脳科学」などの作成を行い医学生理学教育の普及に貢献してきた。ネットワーク管理室では、近年、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、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の強化とともに情報管理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

がある。今後5年間に定年で退任する教授が続くため、優れた研究者の採用が今後の生理研の重要な課題となる。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。各部門における特任研究教育職員に加え、研究力強化推進室のURAとして、2018年度は特任教授1名、特任准教授1名、専門研究員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。

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。しかし、2018年度に再度年俸制度の見直しがあり、今後は複雑な給与体系が存在することになる。

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

## 1.5 現在の財務状況

自然科学研究機構への2018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29,423,346千円であり、その内生理学研究所へは総計1,252,131千円の配分があった。運営費交付金の人件費と物件費には大学改革促進係数として、毎年1%の減額がなされてきたが、2016年度からは機能強化促進係数が1.6%になった。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45,800千円の配分があった。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は61%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2018年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は48,038千円であった。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

2018年度の外部資金の獲得状況は、寄付金34件、科学研究費助成事業（科研費）94件、受託研究23件（文部科学省0件、科学技術振興機構10件、日本医療研究会開発機構10件、その他3件）、共同研究7件、である。なお、生理学研究所（新分野創成センターを除く）の2018年度の新規科研費の採択率は44.0%（全国3位）であった。法人化後、競争的資金の比率は増加している。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、しばしば運営費交付金と競争的資金の比率が逆転している。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(平成24)年度補正予算で「超高磁場（7テスラ）ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」が認められ、2014年度に本格的導入を開始した我が国における超高磁場MRIを利用した研究の推進のため、同機器を設置している研究機関（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、京都大学）の5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・ラットの供給や、免疫関連の研究も大きく制限されていた。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。2年間第1位として要求して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・改修を要求事項とする生理学研究所概算要求（施設整備）について、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および2019年度に予算化された。

しかし、増築・改修にかかる実際の経費と差があり、生理学研究所の自助努力や自然科学研究機構の他機関

等へ資金的協力を要請している。一方で、動物実験センターの増築・改修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費用が予算化されることが決定したが、実際の配分額の関しては未確定であり、一層の自助努力が求められる可能性がある。

なお、過去に特別経費として配分をうけて推進してきた下記の事業は、事業期間は終了したものもそれぞれの内容は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る。生理学研究所では、2018 年度は 6 名の URA (特任教授 1 名、特任准教授 1 名、特任研究員 1 名、助教 1 名、特任専門員 2 名) と 4 名の事務・技術支援員をその経費および運営交付金で雇用し、研究動向調査、評価、実験動物管理・動物実験センター増築・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。

#### 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の脳内基盤の解明を目指して、2018 年度はヒトおよび霊長類の研究 3 グループ(当初 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。2018 年度に行われた第 2 期成果に基づく評価で「S+」の高い評価を受け、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。今年度は第 3 期の 3 年目にあたる。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、感覚情報処理、摂食行動、および体温・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発達や適応の解析を、そしてシナプス伝達機構とその可塑性や、神経回路網の基本的情報処理機構とその発達、およびニューロン-グリア-血管ネットワーク連関などの解析から、脳の可塑性とその異常による病態の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

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

ヒトの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ウ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、報酬予測、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の脳損傷後の回復機構の解明や、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の基盤技術の開発につ

ながる基礎研究となる。脳機能 (ソフトウェア) と脳構造 (ハードウェア) の対応の因果律的解明は、生理学の目標の1つであるが、表現可能な脳内情報抽出の基礎研究や、霊長類動物脳への改変遺伝子発現法の開発によって、これを実現する大きなステップを与える。

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

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳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ろ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。そのためには、大規模データ解析技術やシミュレーション技術の充実を今後も推進する必要がある。

## 6階層をシームレスに繋ぐイメージング

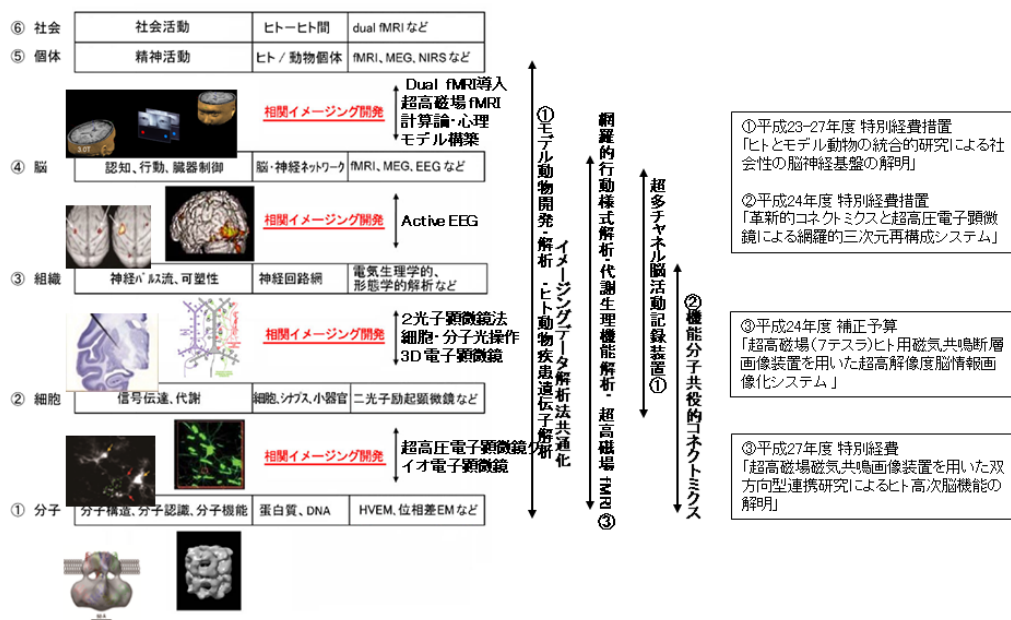


図3 ヒトの機能の理解に向けた研究の取り組み (例:脳機能のシームレスな理解)

5) 4次元脳・生体分子統合イメージング法開発一階層間相関イメージング法の開発によって分子・細胞・神

経回路・脳・個体・社会活動の6階層をシームレスに繋ぐ統合イメージングを-

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

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、生体微細構造・機能をミクロンレベルで可視化して細胞・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、細胞内微細構造の機能分子の活性化やその動態を可視化2光子蛍光寿命イメージング法の高度化を行い、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7 T超高压MRI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、超高压MRI(7 Tesla)の本格運用を開始し、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、2018年度には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研究部門を設置した。

世界的な動向としては、脳内部の巨視的・微視的つな

がりを網羅的に探索する手法が、コネクトミクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的なつながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核となっている。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・前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6カ月間招聘し生理学研究所における超高压MRIを用いたイメージング技術の高度化の推進を行った。次年度も国際連携研究室において、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、これまで多数の遺伝子改変マウスを作製・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。これらの他に、遺伝子改変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。近年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也多いため、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150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、2個体同時計測用のdual 3 T 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、修理部品の供給も困難な状況であるため、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のか不透明な部分もある。今後は、HVEMの共同利用について、同機器を有する大阪大学や名古屋大学と協議を行う必要がある。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dualMRI fMRI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)の微小形態の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我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「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的連携が不可欠である。このような異分野連携的脳科学研究を推進するために、2008年4月に設置した「多次元共同脳科学推進センター」において、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を担ってきた。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ヵ月間岡崎に滞在し、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。今後は国際共同研究についても拡充していくことが必要である。

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更なる充実が今後必要である。

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た。2018 年度に、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」は廃止され、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、岡崎 3 研究所が中心となり「生命とは何か」という根本的な課題に対する新たな取り組みを開始した。

### 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。

動物実験センターの増築・改修の目的の 1 つである、同センター内での共同研究を開始するために、次年度には同センターの改組を行うことを計画している。

### 4) 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

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

### 5) 長期滞在型国内共同利用研究の推進

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

### 6) 長期滞在型国際共同利用研究の推進

諸外国研究機関においてポストを有する優れた研究者を、サバティカル制度等を利用して、外国人研究職員として 3~12 ヶ月間岡崎に招聘し、国際的共同利用研究を推進している。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 年度に外国人研究職員の招聘期間を 1 ヶ月以上と短縮し、最先端研究者の招聘を行いやすいように規定の改正を行った。

### 7) 日米脳科学共同研究事業および国際脳の推進

「科学技術における研究開発のための協力に関する日本国政府とアメリカ合衆国政府との間の協定」に基づき、日米科学技術協力事業の非エネルギー分野の一つとして、脳科学に関する共同研究を実施し、我が国の脳科学分野の研究水準の向上と、日米間の共同研究関係をさらに発展させるために、共同研究者派遣、グループ共同研究、情報交換セミナーの 3 事業を、全国からの公募によって推進する。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。本事業に対する経費が漸減し、現状では少数の課題しか支援できないという問題に対しての対策を講じる必要がある。

一方で、2018 年度に日本医療研究開発機構 (AMED) の事業である「戦略的国際脳研究推進プログラム」の中核的組織 (研究推進支援組織) に生理研が採択され、同事業の推進に対して支援を行うことになった。脳科学コミュニティに対する国際連携の支援について今後議論する必要がある。

### 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・発掘」を果たすために、多様なプログラムを提供して、次の5つの取り組みを推進していく。

### 1) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

総合研究大学院大学の基盤機関として、めぐまれたインフラとマンツーマン教育を可能とする豊富な教員数を生かして、5年一貫制大学院教育を行い、国際的生理科学・脳科学研究者を育成し、全国・世界に人材を供給している。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。また、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いる。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。2018年度に多額の個人寄附があり、奨学金として運用していくことを議論している。総研大生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」を毎夏開催している。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。企業からの参加にも門戸を広げており、民間企業の研究者育成を通じて、今後の産学連携の芽の育成の役割も担っている。

### 5) 最新の生理科学・脳科学研究・教育情報の発信と未来の若手研究者の発掘

「広報展開推進室」を中心にして、生理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を行い、「せいりけんニュース」を通じて市民・小中学校教師・小中高校生にも最新の学術情報をわかりやすく発信してきた。2014年度から「せいりけんニュース」を冊子からonlineに変更して、研究者コミュニティへの情報提供を重視して発信内容の変更を行った。また岡崎市保健所との共催によるせいりけん市民講座を定期的開催し、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、未来の若手研究者としての子供達を  
発掘・育成している。

## 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“バイオ分子センサー研究”などの分子レ  
ベルの研究分野のみならず、新しい“4次元脳・人体分  
子イメージング法”の開発というイメージングサイエ  
ンスの領域や、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、生体機能に対  
する中枢制御、および循環や免疫などの恒常性維持機  
能と脳による調節など、生体恒常性という観点からの  
研究を充実していく。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の充実を  
はかる必要がある。

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。

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。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  
へと進みは始めている。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、生理学研究所を我が国における脳・人体の生  
体内分子イメージングの一大センターとして確立する。

4) 生理学研究所の3つの使命の遂行が、コミュニティ  
や国民からよりよく見える形で行われるように、「情報  
処理・発信センター」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は生理学を学ぶ種々の学  
部の学生であり、第4は未来のサイエンティストを育  
成する初等・中等・高等学校の理科・保健体育の教員で  
あり、第5は納税者としての国民である。これに加え  
て、企業研究者への積極的な情報発信を行う。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。

5) 生理学研究所は、広範な生理科学分野や脳神経科学  
分野の研究者コミュニティによって支えられている。  
研究所運営は、これまで通りこれらの研究者コミュニ  
ティの意向を踏まえて行っていく。更には、研究者コ

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。

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 生命創成探究センター(ExCELLS)

自然科学研究機構の更なる機能強化を目指すために、機関の枠を超え、国内外の大学・研究機関及び研究者コミュニティの連携・協力により、「生きているとは何か？」という人類の根源的な問いの解明に向けて、生命構成因子の解析に加えて新しい観点による大規模な生命情報の解読および構成的アプローチを取り入れ、生命創成の探究を通じて生命の本質を理解することを目指した活動に係る国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進することを目的として、2018(平成30)年4月に生命創成探究センター(Exploratory Research Center on Life and Living Systems、略称: ExCELLS)が発足した。センター長は、加藤晃一教授(分子研教授)。

岡崎3機関の共通施設として2000(平成12)年に設立された岡崎統合バイオサイエンスセンターに属する研究員(新たなバイオサイエンス分野の開拓を目指して立ち上げたオリオンプロジェクト及びバイオネクストプロジェクトの研究員も含む)に加えて、岡崎3機関からの研究者、自然科学研究機構 新分野創成センターの2つの分野(ブレインサイエンス研究分野、イメージングサイエンス研究分野)の研究員が参画した。承継

職員数は22で、創成研究領域として18の研究グループが存在する。生理学研究所からは、心循環シグナル研究部門が心循環ダイナミズム創発研究グループとして、細胞生理研究部門が温度生物学研究グループとして、オリオンプロジェクト生体制御シグナル研究部門が生命システム構築研究グループとして加わり、新分野創成センターのブレインサイエンス研究分野は認知ゲノム研究グループとなった。分子集団の時空間的な振る舞いを包括的に観測する「みる」、得られる情報と外部環境の変動との相関を読み解く「よむ」、合成生物学的なアプローチを展開して生命のプロトタイプを創成する「つくる」を3基軸として生命の設計原理の理解を目指す。

2018(平成30)年度にはExCELLS連携研究として高速原子間力顕微鏡を用いた解析を行う生命分子動態計測グループが発足し、極限環境生命探査室として深海・地下生命研究グループと極限環境生命分子研究グループが存在する。また、ExCELLS 課題研究として機構外から応募のあった申請から8件を採択し、そのうち3件に生理学研究所研究者が関わった。



## 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（平成21）年度に設立され、その中に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「宇宙における生命研究分野」が設置され、2015（平成27）年度には発展的にアストロバイオロジーセンターが設立された。

2016（平成28）年度より新分野創成センター長を務められている井本敬二理事（生理学研究所所長）の下、活動を行っている。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、機構の第三期中長期目標に「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。その予定に従って、2018（平成30）年4月に、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」を発展的に解消し、新たに「生命創成探求センター」が創設された。（詳細については第1部2.を参照）

また新分野探索室での議論等を踏まえて、2018（平成30）年4月、下記の「プラズマバイオ研究分野」および「先端光科学研究分野」が発足した。

### 3.2 先端光科学研究分野

新分野探索室の議論等を踏まえて、2018（平成30）年4月に、岡本裕巳教授（分子科学研究所 研究総主幹・教授）を分野長として、先端光科学研究分野が発足し活動を開始した。

光学顕微鏡や分光学における先端的な技術は、これまで自然科学の各分野にブレークスルーをもたらし、20世紀にはレーザーや放射光などの新しい光源の出現によりそれらが著しく加速してきた。先端光科学研究分野では、光そのものの特性に関する新原理の発見とそれに基づいた新装置の開発ではなく、「原理自体は（ほぼ）解明されているが、生命科学や物質科学、その他自然科学諸分野への新原理の技術的応用が未だなものに焦点を当て、新分野としての萌芽を探索し、展開を図る」ことを目的として活動を進めている。2018（平

成30）年度には、教授会議が組織され、生理研からは久保教授が加わっている。特任助教1名の人事選考を行うとともに、新たな分野融合的発想に基づく光技術の適用法や新技術開発につながる先駆的・挑戦的な萌芽研究として「共同研究」、およびそれらを探索する「研究会」のプロジェクト提案の公募を行い、審査の上、採択課題を決定し実施した。

### 3.3 プラズマバイオ研究分野

2018年4月1日に、新分野創成センターに新しくプラズマバイオ研究分野が設置された。低温大気圧プラズマを生物に照射して有用な効果を探するという応用を目指した研究は、理工学系の研究者を中心に昔から行われていた。2012～2016年度に科学研究費助成事業新学術領域「プラズマ医療科学の創成」（領域代表者 堀勝 名古屋大学教授）が実施されたことで、生物分野でも低温プラズマが注目されるようになった。この領域では、がん治療、止血作用など医療に関する研究や植物の成長促進効果の研究が行われ、またこれまでに製作された様々なプラズマ発生装置の機能測定を行い、プラズマ発生装置の標準化の基礎が築かれた。その一方で、プラズマ照射の動植物細胞への影響を理解するには、分子・細胞レベルでの理解が必要であり、そのような基礎的な研究を進めることのできる生命科学の研究者の新たな参入が不可欠であることも明らかになってきた。こうした経緯から、プラズマ研究者コミュニティより自然科学研究機構に生命科学研究の部分で協力してもらいたいとの強い要請があり、小森機構長のリーダーシップのもとに新分野創成センターにプラズマバイオ研究分野が設置された。井本理事が分野超を務め、生理学研究所からは西田教授が構成員として加わった。

当該研究分野のミッションは、これまでに報告されてきたプラズマが生物に与える不思議な効果について、分子・細胞レベルでの理解を深めることである。プラズマの影響は活性酸素種による効果で説明できるという考え方が主流になっているが、通常の活性酸素種では起こらない現象も多く報告されており、プラズマ照射で惹起される生命現象の根底には新しい分子的メカニズムの可能性が期待される。今年度は組織・運営体制や人員配置の整備、調査活動を行った。以下に成果

を記す。

- 研究者の配置：田中智弘研究員を特任助教として雇用し、心循環シグナル研究部門でプラズマ生理学研究を実施する体制を整えた。
- 共同研究：東北大学工学部・金子俊郎教授のグループと共同研究を開始し、プラズマ照射装置の整備、照射培養液の薬理作用・成分分析等を行った。次年度以降は公募研究件数を増やす形で、共同研究を広げていく。
- プラズマバイオコンソーシアムの設立と活動：自然科学研究機構（動物系・植物系双方の基礎的研究）と名古屋大学・九州大学（プラズマ技術の応用研究）で構成されるコンソーシアムを設立し、他大学・他研究機関との共同研究をバックアップする「オールジャパン体制」を整備した。6月1日に自然科学研究機構事務局で協定署名式、7月23日に名古屋大学豊田講堂で発足記念式典、9月14日には九州大学伊都キャンパス椎木講堂で第1回ワークショップ（自然科学研究機構からは西田が講演）が開催された。
- プラズマバイオ研究に関する調査活動：プラズマバイ研究分野の研究者が集まって情報交換を行う機会を設定すべく、定期的にセミナーや進捗報告会を開催することになった。
- アウトリーチ活動：アジア国際生理学会（FAOPS2019: 3月28日）において、自然科学研究機構新分野創成センター協賛の「GAKUSAIセミナー」が企画され、開催決定された。
- 分野を超えた連携研究が、自発的に進展することは望めない。2019年度は公募研究を実施できるように準備を進めている。

プラズマバイオの研究内容に関しては、面白い現象があるらしいということにおいては、一程度のコンセンサスが形成されているが、プラズマ理工学の研究者が生物材料を用いて実験していることが多く、生命科学系の研究者の観点からは、実験の厳密性などが不十分であるなどの指摘を受けることが多い。今後の発展のためには確固とした科学的な基盤が不可欠である。

そのためには、理工系研究者と生命科学系研究者の連携の係が不可欠であるが、そのような関係は必ずしも自然に生まれて成長するわけではない。研究連携が育ちやすい研究環境を積極的に提供していくことが重要であると考えられる。

異分野間あるいは大学間の研究連携は、それほど容易ではない。プラズマバイオ研究分野としては、研究の進展に努力するとともに、自然科学研究機構が大学共同利用機関法人としてこのような異分野間・大学間の研究連携を促進する仕組みとして機能しうることが示していきたい。

なお、名古屋大学及び九州大学は、プラズマバイオ関係で2019年度の概算要求の獲得に成功している。プラズマバイオコンソーシアムの設立が、効果的に働いたものと考えられる。

### 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（生理学研究所長）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、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結果、2018（平成30）年度、新たに先端光科学研究分野、およびプラズマバイオ研究分野が発足し活動を開始した。さらなる新テーマに関する探索活動については、2018（平成30）年度は実施しなかった。

## 4 研究力強化戦略室

2013 年度に研究力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 1 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、2018 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・その後 AMED 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い、2017 年度に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。動物実験担当に特任教授を配置し、生理研の概算要求を行っている実験動物センターの SPF 化に向けた改修や実験動物センター役割の再編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。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。広報担当には助教と特任専門員を配置し、生理研の組織および研究成果の発信やアウトリーチ活動を行っている。評価担当に特任准教授を配置し、機関の評価資料の作成などを併任教員とともにやっている。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。

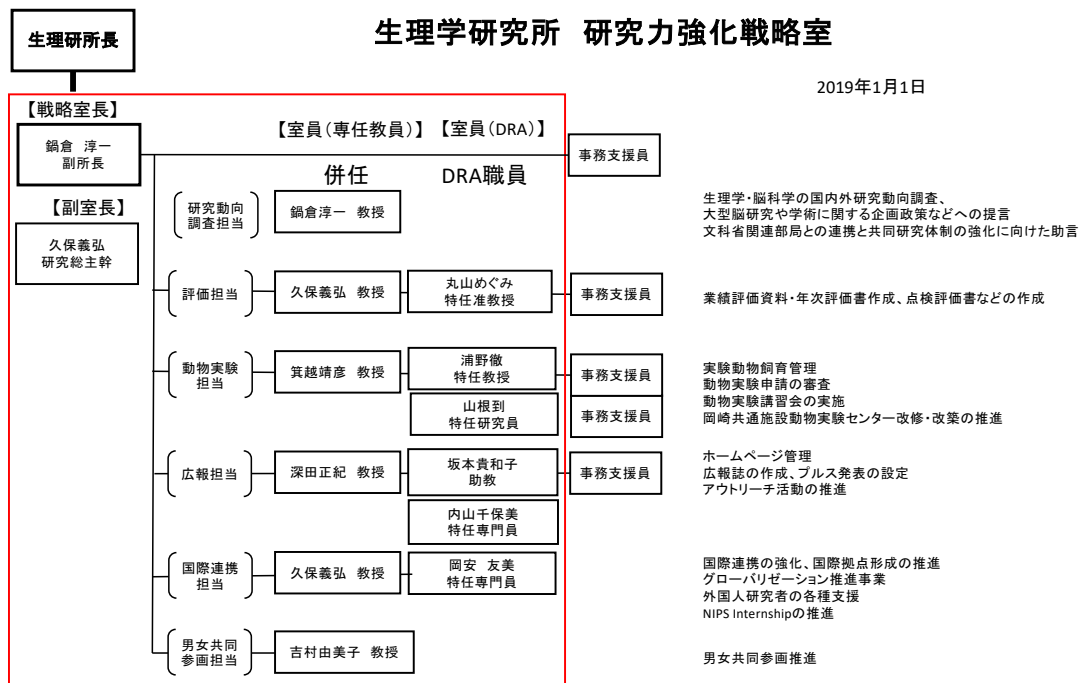


図 4 研究力強化戦略室

## 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、国際連携研究部の 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。2018（平成 30）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、2017（平成 29）年度に続き、2018（平成 30）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、機能的磁気共鳴装置等を用いた先端の技術支援を担当している。学術研究支援室は、その募集、広報、審査、支援の実施のサポートを行っている。2017（平成 29）年度、2 月 17 日-18 日には、ABiS 国際シンポジウム「Cutting Edge Techniques of Bioimaging」を開催した。また、種々の学会においても周知のための活動を行った。さらに、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、6 月 5 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。2018（平成 29 年度）は、新学術領域研究 15 領域が参加し、「オシロロジー」領域の代表者の南部篤教授を全体代表として、シンポジウムを 12 月 12 日-14 日に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供給事業を行ってきた。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。業務の円滑な遂行のため、役割を分担の上、協力して活動を行った。（参照 p. 84）

### 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。2017（平成 29）年に、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、2018（平成 30）年度も、研究活動を行った。

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 2017(平成 29) 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、2018(平成 30) 年 6 月 30 日に文部科学省に提出された。9 月 10 日に文部科学省評価委員会のヒアリングが行われ、11 月 20 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. 241 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Ⅷ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、アストロバイオロジーセンター内の「宇宙生命探査プロジェクト室」において、系外惑星大気の世界的第一人者である外国人研究者を継続してクロスアポイントメントで雇用したことにより、系外惑星における光合成研究と世界の最新の系外惑星大気理論との連携の基盤を構築することができ、太陽系外惑星の大気に影響を及ぼす光合成生物についての論文を発表している。さらに、自然科学共同利用・共

同研究統括システム(以下「NOUS」という。)の第一期開発を行い、機構本部において分野融合型共同研究事業を NOUS を用いて実施したほか、必要な開発を前倒しで進め、核融合科学研究所及びアストロバイオロジーセンターにおいては共同利用・共同研究公募を NOUS によって実施したことが評価された。また、特に生理学研究所に対しては、脂肪と炭水化物の食べ分けを決める神経細胞の解明に向けたマウスの研究により、脳内視床下部に存在するニューロンの一群が AMP キナーゼという酵素によって活性化されることで、炭水化物食の摂取が促進されることを明らかにしているなどの、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。

2018(平成 30) 年度は、第 3 期中期目標・中期計画期間の 3 年目である。2016(平成 28) 年度に策定された第 3 期中期目標の全文及び中期計画と平成 30 年度の年度計画の抜粋を、それぞれ、第Ⅷ部 p. 245 に資料として掲載した。

なお、平成 30 年度の評価に向けて「平成 30 年度に係る業務の実績に関する報告書」を、また平成 31 年度の年度計画を作成しつつある。

### 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ことを計画している。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択においては、日本生理学会、日本神経科学学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用を考慮し、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。

## 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。

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

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。2018 年度も表 1 に示すように計 104 件の一般および計画共同研究と、計 39 件の共同利用実験を行った。なお特別プロジェクトとして、2018 年 6 月 18 日に発生した大阪北部地震被災により研究活動に支障が生じている研究機関・研究者への支援を 1 件行った。

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。2018 年度は計 23 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。2018 年度は実施されなかった。自然科学研究機構では、機構における共同利用共同研究に関して申請から採択まで統一的な手続きによること、及びそれぞれの研究業績の集約を目的として、自然科学共同利用共同研究統括システム (NOUS) を導入した。生理学研究所においては、従来紙ベースの申請システムで手続きを進めてきたが、2018 年度は、優先度の高い申請部分について機能を追加し、2019 年度申請を WEB から行った。次年度に残る審査・採択・成果報告の拡張機能を完備し、全過程を電子化する予定である。

### 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 2018 年度は 105 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・生物学応用」に改題)」が、2009 年度からは「マウス・ラットの行動様式解析」が開始された。また、2011 年度から「マウス・ラットの行動代謝解析」が、2012 年度からは、「霊長類への遺伝子導入実験」、「機能生命科学における揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」が新設された。さらに、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っている分野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。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。2018 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。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。2018 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を作製し、共同研究先へと提供した。

#### (南部・富永) (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

2018 年度は、外部機関と 5 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。2018 年度は位相差電顕に関連して 5 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 19 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動している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約 1 mm の深部構造を 1  $\mu\text{m}$  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、プリズムを利用した生体深部イメージング手法の開発など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  $\text{Ca}^{2+}$  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・血流、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。2018 年度は 4 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。2018 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、13 件の計画共同研究を行った。

(南部)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、2018 年度は本計画研究を 1 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。構造生物学的アプローチにより静的構造が次々に解かれていく中、動的構造変化を明らかにする研究の重要性はますます高まっている。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本計画共同研究は開始され、2018 (平成 30) 年度は 6 件を実施した。

## 7.4 研究会

2018 年度は 23 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究学会が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、2018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。2018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:本研究会をととして、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。※2016年度から周知活動の一環として岡崎地区以外でも開催しています。
- 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。2018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スタットの役割を果たしている。2018年度も5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。2018年度は、36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。2000(平成12)年に導入された頭部専用装置(Allegra)は、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った。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きた。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、順調に稼働中である。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った。さらに 2017-2018 年度にかけて、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、種間比較への体制を整えた。なお、老朽化に伴い Allegra は 2017 年度末にその利用を停止し、3 テスラ装置 2 台と 7 テスラ装置 1 台による共同利用体制へと引き継がれた。2018 年度の新しい試みとして、MRI 共同利用研究の進捗状況の報告とともに、研究を進めるにあたり生じた問題や疑問を議論して共有することにより研究を円滑に進めることを目的として、MRI 共同利用実験研究発表会を開催した（2018 年 11 月 26 日）。

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<br>共同研究 | 計画<br>共同研究 | 研究会        | 国際<br>研究集会 | 超高圧電子<br>顕微鏡共同<br>利用実験 | 生体機能イ<br>メージング<br>共同利用<br>実験 | 磁気共鳴<br>装置共同<br>利用実験 | 生体磁気<br>計測共同<br>利用実験 | 特別プロ<br>ジェクト | 計          |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------|
| 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 年度  |            |            |            |            |                        |                              |                      |                      |              |            |
| 採択件数     | 45         | 60         | 23         | 0          | 5                      | 36                           | -                    | -                    | 1            | 170        |
| 共同研究参加人員 | 150        | 239        | 360        | 0          | 16                     | 136                          | -                    | -                    | 9            | 910        |
| 旅費予算配分額  | 8,767,948  | 12,256,860 | 11,291,560 | 0          | 759,350                | 8,690,858                    | -                    | -                    | 150,000      | 41,916,576 |
| 消耗品費配分額  | 6,099,000  | 8,492,000  | 0          | 0          | 250,000                | 1,700,000                    | -                    | -                    | 0            | 16,541,000 |

\* 2019 年 3 月 15 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)」\*2 (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、我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。

### 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18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、一般的な技術を超えた先端的なイメージング支援を行っている。

### 8.4 2018 年度の活動状況

グローバルネットワーク構築に向け、本支援ネットワークの中核機関である自然科学研究機構 基礎生物学研究所および生理学研究所が平成30年9月に GBI と国際連携の締結を行った。

国内外の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。2019年2月には The 66th NIBB Conference – ABiS International Symposium “Cutting Edge Techniques of Bioimaging” を岡崎コンファレンスセンターで開催した。

今年度の支援課題数は、287件(昨年度からの継続支援課題168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、我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

- (1) 画像取得と画像からの情報抽出技術の向上

\*2 <http://www.nibb.ac.jp/abis/>

- (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、ひいては我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。2018（平成 30）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設置されている「研究者出合いの場検討 WG」には、2018（平成 30）年度は、生理学研究所からは、中島健一朗准教授が加わった。WG の企画により、2019 年 3 月 5-6 日に、岡崎にてサイトビジットが実施された。（サイトビジット p. 37 に記載）

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「自然科学研究機構分野融合型共同研究事業」を実施しているが、2018（平成 30）年度も、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、NOUS の円滑な導入と運用に関連する事項に特化して活動を行った。

### 9.2 NOUS (NINS Open Use System、自然科学共同利用共同研究統括システム)

自然科学研究機構では、機構における共同利用共同研究に関して申請から採択まで統一的な手続きによること、及びそれぞれの研究業績の集約を目的として、自然科学共同利用共同研究統括システム（NOUS）を導入した。NOUS の運用は、各研究所の特性に鑑み段階的にシステムを構築しており、各研究所で運用中の申請システムとの兼ね合いなどを考慮しながら、機構内に設置した検討チームで追加仕様を固め、機能追加を実施している。生理学研究所においては、従来紙ベースの申請システムで手続きを進めてきたが、2018 年度は、共同利用・共同研究の申請・審査・採択・成果報告の拡張機能のうち、優先度の高い申請部分について機能を追加し、2019 年度申請を WEB から行った。次年

度に残る審査・採択・成果報告の拡張機能を完備し、全過程を電子化する予定である。

### 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・新分野創成の共同での取組として、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。2018 年度は 2018 年 12 月 13 日（木）～14 日（金）に三回目としてつま恋リゾート彩の郷にて開催された。今回は、分科会 A「分野連携による日本版ビッグヒストリーの構築に向けての研究」分科会 B「肉眼で見る以上に現実の真の姿を再現する表示デバイス」分科会 C「人口知能は科学論文を理解できるのか？」分科会 D「研究成果はだれのもの？ データはだれのもの？ ～サビエンスとしての研究者とオープンサイエンス～」の 4 つの分科会とポスターセッション、全体講演で構成された。各分科会では、複数の講演と討論が活発に行われ、参加者は分科会間を自由に行き来できるオープンなスタイルで行われた。総参加者数は 60 名であった。生理研からは、北城圭一教授が分科会 B、C に参加し、下村拓史助教が分科会 A、B、C、D に参加し、活発に討論と意見交換を行った。

プログラムは p. 221 に掲載。

### 9.4 自然科学研究機構出合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。昨年度に引き続き、この取り組みを推進するため、研究者が出会い交流する場としてサイトビジットを、3 月 5・6 日に分子科学研究所主催のもと岡崎にて行った。今回は、その枠をさらに拡げるため、自然科学研究機構に加え、他の大学共同利用機関法人からの参加を募集した。各研究所より 5-10 名程度が参加し、研究所紹介、自己紹介、異分野連携ワークショップ、ポスター発表、懇親会、分子科学研究所の施設見学、研究者交流ディスカッションを行った。このうち、ワークショップでは異なる研究所の人同士でグループを作り、新たな共同研究の機

会について模索した。

## 9.5 自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

### 9.5.1 第 26 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 26 回シンポジウムを、当初 2018 年 9 月 30 日 (日) に予定していたが、台風 24 号の接近のため中止となった。代わりに、2018 年 12 月 8 日 (土) に東京国際交流館 (プラザ平成) 国際交流会議場にて、「「超越」への「挑戦」」をテーマとして開催した。今回のシンポジウムは、既存の枠組みや常識を「越える」をキーワードに、肉体的・精神的側面、社会・文化的側面から宇宙まで、人類が直面してきた課題を科学技術によってどのように乗り越えようとしているのか、に注目して、幅広い観点からの講演が企画された。様々な分野から選ばれた 5 名の研究者により、最新の研究に関する講演が行われた。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 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、坂本貴和子助教が研究所の紹介を行った。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 自然科学研究機構 機構長
- ・ 講演 1: 時空のさざ波 ～ 重力波で探る宇宙  
安東正樹 東京大学大学院理学系研究科 (国立天文台 併任) 准教授
- ・ 講演 2: 「赤ちゃんの視覚と脳の発達」  
山口真美 中央大学文学部 教授
- ・ 講演 3: 「地上の太陽 ～ 1 億 2 千万度への挑戦」  
高畑一也 核融合科学研究所 ヘリカル研究部 教授
- ・ 講演 4: 「悠久の時を越えて進化に挑む～サイボーグ植物が未来を拓く～」  
得津隆太郎 基礎生物学研究所 環境光生物研究部

門 助教

- ・ 講演 5: 「超人のレシピ」

稲見昌彦 東京大学 先端科学技術研究センター 教授

- ・ 閉会挨拶 竹入康彦 自然科学研究機構 理事/核融合科学研究所 所長

### 9.5.2 第 27 回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

第 27 回自然科学研究機構シンポジウムは 2019 年 3 月 3 日 (日) に一橋講堂にて、「生物の環境適応戦略」をテーマとして開催された。今回のシンポジウムでは、生物が多様な自然環境に巧みに適応していく過程に着目し、企画された。6 名の講演者が、様々な生物の環境適応に関する最新の研究を紹介した。当日は、東京マラソンとも重なっていたが、203 名の参加があり、活発な議論が交わされた。また、シンポジウムと並行して、展示会場においては各機関によるブース展示が行われ、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)
- ・ 機構長挨拶 小森彰夫 自然科学研究機構 機構長
- ・ はじめに 山本正幸 自然科学研究機構 理事/基礎生物学研究所長
- ・ 講演 1: 「動物が季節の変化を感じ、適応するしくみをさぐる」  
吉村崇 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 教授
- ・ 講演 2: 「冬眠する哺乳類に学ぶ、冬眠できるからだとは？」  
山口良文 北海道大学 低温科学研究所 教授
- ・ 講演 3: 「酸性化した将来の海 ～CO<sub>2</sub> シープから見てきたもの～」  
稲葉一男 筑波大学 下田臨海実験センター 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: 「生物は新たな生息環境へどのように適応進化するのか ～アノールトカゲの進化～」  
河田雅圭 東北大学大学院 生命科学研究科 教授
- ・ 講演 5: 「水陸両用植物のしくみをさぐる」  
塚谷裕一 東京大学大学院 理学研究科 教授
- ・ 講演 6: 「倒れても起き上がる植物 ～重力に応答するしくみをさぐる～」  
森田 (寺尾) 美代 自然科学研究機構 基礎生物学研



究所 教授

・ 閉会挨拶 竹入康彦 自然科学研究機構 理事／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 2018

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。今回は、生理学研究所 井本敬二所長（大学共同利用機関協議会副会長）の主催により、開催された。開催日：2018 年 10 月 14 日（日）

開催地：名古屋市科学館地下 2 階イベントホール

「最先端研究大集合」というキャッチフレーズの下に、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、久保義弘研究総主幹および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) 錯視画像スライドショー、(3) 様々な動物の脳からその持ち主の動物を当てる脳かるたゲーム、以上 3 つの展示を行った。また、「研究者トーク」では広報の坂本貴和子 助教と西尾亜希子 特別訪問研究員が登壇し、「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。二人の息の合った掛け合いトークは非常に分かりやすく、好評であった。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。

一方、今回は東京以外で初めての開催となり、集客力の高い名古屋市科学館で開催したが、346 名と昨年より少ない来場者数となってしまった。ただ、研究者トークや各機関の展示ブースは「分かりやすかった」と好評で、来場者の多くから「大学共同利用機関に興味を持った」「次の機会があれば参加したい」との感想が多く寄せられた。一般市民層に対して、大学共同利用機関の認知度向上と基礎研究の面白さを追求するという当初の目的を達成し、一定の成果を得ることができたものと評価できる。

## 10 国内研究連携

### 10.1 第8回名古屋大学医学研究科—生理学研究所 合同シンポジウム

毎年、それぞれの機関で交互に開催しており、今年度は第8回合同シンポジウムを2018年9月29日（土曜日）に名古屋大学医学系キャンパスで開催した。門松健治・名古屋大学医学部長の挨拶に続き、生理研からは川口泰雄教授（「新皮質パルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞のシナプス構築」）と定藤規弘教授（「社会性の神経基盤解明を目指して：2個体同時計測3TMRIから超高磁場7TMRIによる種間比較まで」）、名古屋大学からは、医学系研究科・中村和弘教授（「心理ストレスによる交感神経反応を生み出す中枢神経回路」）、環境医学研究所・山中章弘教授（「睡眠と記憶を制御する神経活動の操作と記録」）の講演、および78題のフラッシュトーク＋ポスター発表を行った。参加者は生理学研究所から45名、名古屋大学から91名の参加があった。プログラムはp. 213に掲載。次回は、生理学研究所で行う予定である。

### 10.2 第8回新潟大学脳研-京大霊長研-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2019年3月7日（木）～8日（金）に新潟大学脳研究所にて開催された。

参加者は生理研から19名（所長・教授9名、准教授以下教員7名、その他研究員1名、大学院生2名）、新潟脳研から59名、京大霊長研から11名の計88名であった。プログラム構成p. 220は、口頭発表10題（生理研5題、新潟脳研4題、霊長研1題）とポスター発表29題（生理研10題、新潟脳研16題、霊長研3題）であった。今年度の口頭発表は英語で行われた。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。

生命の基盤となる分子機能の解析から脳科学へと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と思われる。また、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と考えられる。来年は霊長研にて開催することが計画されている。

### 10.3 第8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異なり、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2019年2月25日から2月28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14名の応募があり、審査の結果14名を採択し全員が参加した。（内訳は国公立大学12名、研究機関2名。研究者4名、大学院生9名、学部学生1名。）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Ⅶ部p. 220に掲載。

#### 10.4 2018 年度「次世代脳」冬のシンポジウム（脳関係の新学術領域研究の合同シンポジウム）

2016 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、我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」\*3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、学術研究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。今年度の学術集会代表は、南部篤生理研教授（オシロロジー領域代表）。

プログラム、参加新学術領域のリスト等は第 VII 部 p. 217 参照。

---

\*3 <http://www.nips.ac.jp/brain-commu/>

## 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。国際連携委員会の委員長は、2018（平成 30）年度より竹入康彦理事（核融合科学研究所長）が務めている。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。

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、Bonn オフィスの設置（JSPS ボン研究センターと同じ建物）、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）年度には、新たな海外拠点として米国 Princeton 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」を、第三期中期目標・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て応募要領を策定し、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・受入れ及び派遣の、3 タイプが設定された。

2018（平成 30）年度、生理学研究所からは、2016（平成 28）年度および 2017（平成 29）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、実施した。

2018（平成 30）年度で本事業の第一期 3 年間が終了するため、2019（平成 31）年度からの後継事業の実施について国際交流委員会において審議を行い、基本的

にこれまでの枠組みを保持し、若干の修正を加えて、公募および審査を行うこととなった。

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。その後、室長の藤根和穂特任准教授（研究力強化推進本部 CRA）の退職以降、活動は休止状態にある。

### 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（安田亮平博士、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、2018 年度 401 万円）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 博士と安田亮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亮平博士の研究室（2 月）にそれぞれ 3 週間、下村拓史助教を McGill 大学に 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。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。2018年度は、生理研-McGill 大学合同シンポジウムを生理研で行うとともに、McGill 大学の大学院生2名を生理研の2研究室で3週間受け入れを行った。次年度(2019年度)にも同大学院生2名を3週間程度受入れる予定である。また、昨年に引き続き久保義弘教授をイスラエル国 Weizmann 研究所と中国上海交通大学など派遣し、本事業に関する国際交流機関の調査を行った。また、鍋倉淳一教授が Max-Planck Florida 研究所を短期訪問し安田亮平博士と今後の交流について議論を行い、また、Pittsburg 大学の Karl kandler 教授を訪問し、今後の先端光学顕微鏡技術構築への参画について議論を行った。今年度は Harvard 大学への若手研究者派遣については同大学の受け入れ日程との調整がつかなかった。

#### 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 Tübingen 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) Tübingen 大学との合同シンポジウム(2018年10月4~5日 Tübingen にて開催、詳しくは「チュービンゲン大学との交流」p. 45を参照)。

(2) カナダ McGill 大学の若手研究者、大学院生との共同研究(詳しくは「11.2.1 戦略的国際研究交流加速事業 B 予算」を参照)。

これら支援は今年度で終了になるが、Tübingen 大学との研究交流を今後どのように継続していくか課題である。

### 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て採択された。2018(平成30)年度も引き続き採択され、以下の活動を行った。

(1) 生理学研究所の8研究室、生命創成探求センター(生理研)の2研究室、分子科学研究所の2研究室、生命創成探求センター(分子研)の1研究室、合計13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(Montreal、カナダ)から教授等のPIを短期招聘し、共同研究のシーズを探索するため、研究室訪問および合同シンポジウムを実施した。(参照第I部p. 46 第VII部p. 213 また、大学院生3名を1カ月強、招聘し、共同研究を推進した。

(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4名の招聘を行った。

(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、6件を採択して実施し、また、2019(平成31)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、また国内外から講演者を招聘して、第49回生理研国際シンポジウム “Ion channels - looking back, seeing ahead” を、2018(平成30)年12月5日-8日に開催した。

「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4件

Jonathan R. Polimeni (米国、Harvard Univ, Assistant Professor) → 定藤教授研究室

Ruth Murrell-Lagnado (英国、Sussex Univ, Acting Director of Drug Discovery Centre) → 久保教授研究室

Andrew Moorhouse (オーストラリア、University of New South Wales, Associate Professor) → 鍋倉教授研究室

Li-Wei Kuo (台湾、National Health Research Institutes, Assistant Investigator) → 定藤教授研究室

派遣 0 件

## 11.4 国際シンポジウム

” Ion channels: looking back, seeing ahead ” と題した第 49 回生理研国際シンポジウムを、2018 (平成 30) 年 12 月 5 日-8 日に、岡崎コンファレンスセンターにて開催した。オーガナイザーは井本所長と森泰生教授 (京都大学大学院工学研究科) で、久保教授が事務局長を務めた。企画の意図は、分子同定の時代から、分子同定、さらには、構造解析の時代を経て発展を遂げているイオンチャネル研究分野のこれまでも振り返るとともに、最先端の研究成果を聞いて、今後の展望について考える機会としたいというものであった。講演者の選定にあたり、いわゆる big name に拘らず、中堅・若手も含めて素晴らしい成果を挙げている研究者に講演を依頼するという方針で臨み、高い学術レベルの充実したプログラムを策定することができた。海外講演者 10 名と国内講演者 14 名に講演いただき、また、57 題もの多くのポスター演題をいただいた。参加研究者は、招待講演者を含め 164 名と、かなり規模の大きいものになった。

特別講演を 2 題設定した。1 題は井本所長によるもので、シンポジウムの冒頭において、” Ion channel wonderland ” と題してイオンチャネル研究の流れを俯瞰する講演を行った。まず、イオンチャネルの分子同定以前の、機能の本質に迫り現在も高く評価されている精緻な生物物理学的研究から、井本所長がかつて所属された故沼正作教授研究室の業績を含む、イオンチャネルの cDNA の単離同定の研究の流れを紹介した。そして、井本所長が Bert Sakmann 教授研究室と共同して実施した業績を含む、変異体の網羅的作成と機能解析に基づくいわゆる構造機能連関研究について示した。続いて、結晶構造解析、そして構造解析の世界を激変させた昨今の極低温電子顕微鏡と直接研究室カメラを用いた高空間解像度の単粒子構造解析の流れを解説した。さらに、よりダイナミクスへと向かう現在の研究の流れを紹介し、また今後の展望を示した。もう一題の特別講演は、Jose Lopez-Barneo 教授 (スペイン) に

よるもので、” Acute oxygen sensing ” と題し、これまで、30 年近く連綿と取り組んできた酸素感知の生理学から最先端の分子機構までの圧倒されるような迫力と厚みのある講演であった。

その他、Geoffrey Abbott 先生 (米国) による、生理的神経伝達物質である GABA が膜電位依存性  $K^+$  チャネルである KCNQ に直接作用しチャネル活性を高めるといふ、これまでの概念に大きな影響を与えるインパクトの高い講演、Baron Chanda 先生 (米国) による、他の膜電位依存性チャネルと異なる過分極で活性化する性質を持つ HCN チャネルの動的構造変化の解析等による、膜電位依存的ゲート機構の新しい統一的理解を提唱する講演、老木成稔教授 (福井大学) による画期的な脂質二重膜を用いたイオンチャネル研究の画期的な発展型である contact bubble bilayer 手法の開発とそれを駆使した成果の講演、岩田想教授 (京都大学) による、結晶化したバクテリオロドプシンの構造変化の X 線自由電子レーザー照射による ” 動画 ” 記録の講演、Emily Liman 教授 (米国) による味覚受容に寄与する新しいプロトンチャネルの分子同定の講演、Alexander Sobolevsky 先生 (米国) による、AMPA 型グルタミン酸受容体の多ステートの構造解析により得られた静止画像をつなげて動画を作成することにより作動メカニズムに迫る講演等、多くの優れた講演が行われた。海外講演者の発表で、構造生物学と機能解析学のアプローチが自然に表裏一体となっていることが印象的であった。また、イオンチャネルの biophysics に加え physiology に関連する発表も多く、改めて生体機能と関連する研究の面白さと重要性を認識した。

充分な質疑応答ができるよう、一講演につき 10 分の質疑時間を確保し、充実した議論が時にヒートアップして行われた。ただ、大学院生等の若手の一般参加者からの質問はそれほど多くなかったため、より多くの方が質問できるような工夫が今後の課題と考えられた。

ポスターセッションは、予想を上回る 57 題が提出されたこともあり、充分な時間を確保したいと考え、約 2 時間を割いた。また、討論のきっかけとして、一人 1 分というせわしないものではあったが、フラッシュトークのセッションも 2 日間に分けて実施した。

イオンチャネルの作動原理の理解に向け、種々の先導的な手法によりそのダイナミックな側面を知ることには最重要課題であろう。さらに、一分子レベルでの構造と機能の平均化しない実時間解析、in vivo での機能状態に近い分子複合体の構造と機能の解析、脂質二重

膜を構成する脂質・膜上での混雑度・膜内外の微小環境のバルクからの乖離等の様々な機構による機能修飾の解析も、同じく重要な課題と考えられる。同時に、生物物理学的観点から離れ、脳を含む生体におけるイオンチャネルの機能の役割と寄与を、計算論的アプローチも含めて明らかにすることにより、生体システムの作働機構の理解を目指す研究は尽きることの無い課題と考えられる。

毎年、生理科学分野の様々なテーマに焦点をあてて実施している生理研国際シンポジウムは、国内外から講演者を招聘し、当該分野の研究者や若手研究者が一堂に会することにより、最先端の研究の情報を共有し、また交流の機会を持つために大きな意義を有している。国際シンポジウムの開催は、企画、運営共多大な努力を要するが、生理学研究所においては、これまでに培った経験を有し、利便性の高い岡崎コンファレンスセンターを備えており、また URA 職員、技術職員、事務室職員等の力強い支援があるため、実施が可能となっている。今後も継続して実施し学術コミュニティの要請に応えることが大学共同利用機関としての役割のひとつとして重要であると考えられる。

プログラムは第Ⅶ部 p. 216 に記載



図5 第49回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 Tübingen 大学統合神経科学センター (Center for Integrative Neuroscience, Universität Tübingen) との第8回合同シンポジウムが、ドイツ Tübingen において 2018 年 10 月 4 日 (木) ~5 日 (金)

の2日間にわたって行われた。昨年度、日本で開催されたシンポジウムに引き続き、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、Tübingen 大学との交流を図ることを計画した。日本側から 14 名 (生理研 8 名、生理研外 6 名) が参加し、口演 19 題 (生理研 4 題、生理研外 4 題、Tübingen 大 15 題)、ポスター 20 題 (生理研 4 題、生理研外 1 題、Tübingen 大 15 題) の発表が行われた。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、Tübingen 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ているが、本年度が最終のため、今後どのように運営していくかも課題である。シンポジウムのプログラムは第Ⅶ部 p. 214 に掲載。



図6 Tübingen 大学との合同シンポジウム

### 11.5.2 フランス NeuroSpin との国際交流

2017 年 1 月 13 日に、生理学研究所とフランス NeuroSpin<sup>\*4</sup>と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

<sup>\*4</sup> フランス CEA (原子力・代替エネルギー庁 Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) の一組織。パリ郊外にあり MRI の世界的な研究・開発拠点。



携して、7T-MRI を用いた研究を展開している。2018 年度は、拡散強調画像の新規撮像法として、s-index の開発と検証に取り組んでいる。

### 11.5.3 McGill 大学 (Montreal, カナダ) との国際交流

2018 (平成 30) 年度は、まず、4 月 22 日から 5 月 23 日までの約一か月間、McGill 大学の Derek Bowie 教授と 2 名の大学院生 Adamo Manchino, Edward Yan が生理研の久保教授研究室に滞在し、膜電位依存性  $\text{Na}^+$  チャネルの変異体の膜電位センサーの動的構造変化の光学的解析に関する共同研究を実施した。また、10 月 21 日から 23 日まで、McGill 大学の 9 名の教授等の Principle Investigator (Derek Bowie, Keith Murai, Brian Chen, Reza Farivar, Edward Ruthazer, Stuart Trenholm, Arjun Krishnaswamy, Reza Sharif, Sylvain Baillet)、および 2 名の大学院生 (Stephanie Mouchbahani Constance, Angela Zhang) が来所し、共同研究シーズ探索を目的として生理研の研究室訪問と施設見学を行い、合同シンポジウムを開催した。(プログラムは第Ⅶ部 p. 213 に掲載)) また、今後の研究交流活動の計画や、研究連携をより充実したものとするための方策について意見交換を行った。大学院生の Mouchbahani Constance と Zhang は、引き続き約 5 週間生理研に滞在し、それぞれ、富永教授研究室および定藤教授研究室にて共同研究を実施した。



図 7 McGill 大学との合同シンポジウム 生理研開催

### 11.5.4 Max-Planck Florida 研究所との国際交流

生理研から応募した「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」が採択され 2016 年から 3 年間、先端光学顕微鏡技術、特に脳内微細構造・機能の可視化についての交流を行っている。2016 年には同研

究所・研究ディレクター・安田亮平博士を招へいた。2017 年には生理研から堀内浩・特任助教が同研究所で開発した「生きている個体の脳で正確にゲノム編集を行う SLENDR 法」の習得のために 3 週間滞在した。また、中畑義久生理研・JSPS 特別研究員が同博士の研究室に研究員 (2018 年からは JSPS 海外特別研究員に採択) として留学した。2018 年度は、鍋倉淳一教授と安田亮平博士が相互訪問を行った。研究機関として連携協定は締結していないが、今後も先端光学顕微鏡技術について交流を行うことを予定している。また同研究所の電子顕微鏡施設責任研究者である鎌澤尚美博士 (以前生理研に所属) と生理研の電子顕微鏡研究者との研究・実験技術交流も検討したい。

### 11.5.5 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 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 カ月間生体恒常性発達研究部門に滞在し 癲癇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癲癇発症に伴う GABA 機能変化の関与の実験を行った。また



2017 年度の生理研の国際評価を同大学の Housley 教授が行った。2018 年度は、10 月から同大学で博士号取得候補者である Dennis Cheung 氏が、生理研において研究員として研究を行っている。連携を継続するために、2018 年に研究協力協定の延長を行うことを予定している。

#### 11.5.6 Korea 大学・Yonsei 大学との国際交流（ソウル、韓国）

2016 年 2 月に Korea 大学、Yonsei 大学と生理研の 3 機関の学術協定を再締結し、2017（平成 29）年 4 月に

Yonsei 大学にて合同シンポジウムを実施した。2018（平成 30）年度は、次回開催について協議を進め、2019 年 7 月 4-5 日に Korea 大学にて開催することになった。また、若手育成を含めた学術交流の一環として、今年度、生理学研究所で行われている大学院生向けの講義の一部の遠隔配信を試験的に開始した。

## 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）生命科学研究科生理科学専攻の基盤機関として、5年一貫制および後期博士課程（3年）における大学院教育を行っている。2018年度の在籍者は、27名（2019年3月1日現在、うち5年一貫制11名、後期博士課程16名）である。このほか他大学より、毎年10名程度（2014年度13名、2015年度6名、2016年度9名、2017年度9名、2018年度5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的研究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2011(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、2010(平成23)年度からは、生物科学のみならず、物理科学、数理科学、情報科学などに通じる学際的かつ統合的な生命観を育てるために、「統合生命科学教育プログラム」が発足し、生理科学専攻が中心的な役割を果たしてきた。

しかしながら、これらのプログラムに対する総研大からの支援は、総研大の教育事業予算の減少に伴い当初に比べて大きく削減されており、総研大全体の分野横断的な教育科目の見直しの中でプログラムの整理が議論されてきた。その結果、両者を教育プログラムからコース群に変え、脳科学は生理科学専攻、統合生命は生命科学研究科をそれぞれ責任母体として、講義内容の整理を進めながら学生が有用な授業を引き続き受講できる体制をとることとなり、目下調整を進めている。

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講義等の見直し、整理が議論された。2019年度より、カリキュラムを改訂し、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して実施することになった。

### 12.2 脳科学専攻間融合プログラム

脳科学は現在の生命科学の中で主要なテーマのひとつであり、生理科学だけに留まるものではない。また内容も広範囲で、生理科学専攻だけではカバーしきれない。そこで専攻を越えた教育システムが必要になり、本プログラムが生まれた。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、総研大脳科学特別委員会（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」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、論文を精読する演習、講義で学んだ事柄に関連した実験の見学によりさらに理解を深めることを目指している。「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デ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(2014年度7名、2015年度6名、2016年度1名、2017年度1名、2018年度3名)、また、博士(脳科学)を2015年3月から授与できるようになり、0名が脳科学で学位を取得した。

「12.1 現状」にも書いたが、現在、総研大全体でカリキュラムの大幅な見直しが行われており、本プログラムもその重要性からコース群となり、引き続き総研大からの支援を得て、生理科学専攻が担当することになった。現在、受講中の学生に不利にならないよう、移行措置を検討中である。

## 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り、統合生命科学教育プログラム委員会(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。平成30年度は特に、遺伝学専攻の外国人学生の遠隔講義システムを活用した受講が多かった。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、生体分子シュミレーション入門、イメージング科学、分子細胞生物学Ⅱ、基礎生体分子科学などの専攻間融合教育科目、統計生命科学入門、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。平成30年度は独自科目として「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」「イメージング科学」に絞って内容の充実を進めたが、多い履修生を得た生体分子。

また、「統合生命科学実践コース」は生命創成探究センター(2018年4月発足)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おり、成功裏に終了した。実践コースは岡崎で実施しているが、遺伝学専攻学生1名が岡崎に来て受講した。

## 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、学生主体で企画された招待講演、イベントや学生自身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。2018年度は11月26-27日に山梨県、西湖そばのホテル光風閣くわるびにて、遺伝学専攻(遺伝学研究所)が主代表となって開催された。参加者数は、学生45名(生理科学専攻14名)、教員28名(生理科学専攻8名)の計73名であった。Wongmassang Woranan (D5)と下田翔(D2)の2名が生理科学専攻学生代表として、進行、運営に携わった。学生らによる司会進行、研究発表など、すべて英語で行われた。1分という限られた時間で研究紹介を行う Short talk では、ほとんどの学生が時間制限内に簡潔に研究内容を説明しており、科学英語表現の向上が伺えた。各専攻から1名が選抜された口頭発表や招待講演においても、学生から多くの質問が出され、活発な討論がなされた。また、参加学生全員によるポ

スター発表は、専攻間、学生・教官間の垣根を越えた意見交換、交流の場として、非常に有効であった。優秀発表賞として、生理学専攻から、Polyakova Zlata (D5) (口頭発表) が受賞した。来年度も引き続き実施される予定であり、生理学専攻が主代表を務める。

④ NAGOYA グローバルリトリート。名古屋大学大学院医学系研究科とは、先方のリトリートに参加するという形で交流をはかっている。本年度は 11 回目にあたり (生理研は 2 回目から参加)、2019 年 2 月 15~16 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 11 名 (学生 4 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、数年来、入学者数は減少傾向にある。2018 年度に行われた 2 回の入学試験の合格者は計 8 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年 2 回の生理研オープンキャンパス
- ②体験入学 (生理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。併せて、大学院生募集案内の作製、生理研ホームページの充実を行っている。体験入学は参加者に例年好評であり、実際に受験生の確保につながっている。また、ここ数年、参加者が減少していた大学院説明会を本年度より「生理研オープンキャンパス」に改め、総研大に限らず、生命科学系の大学院を探している学生が参加しやすいようにした。従来行っていた全体説明、総研大生からの説明、研究部門の説明と希望部門への見学に加え、部門によるポスター掲示や教員によるランチョンセミナーを実施した。2018 年度は、4 月と 9 月のそれぞれに 10 名程度と参加者が増加し、特に学部 1-2 年生の参加が増えたことが収穫であった。これらの事業を継続するとともに、研究所ホームページ、SNS 等をさらに有効に活用した情報の発信、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、総研大生理学専攻の知名度をあげる地道な取り組みが学生リクルートには重要と考えられる。

## 12.6 経済的サポート

大学院生への経済的支援策として、RA 雇用と奨学金の支給を実施している。RA 雇用は全年次の大学院生が対象で、これまで日本人大学院生への RA 支給額は年間 100 万円、外国人私費留学生の場合には日本での生活に必要な様々な出費を勘案し、日本人学生と同等額を保証するだけでなく、入学試験の成績が優秀な学生には 140 万円、極めて優秀な学生には国費留学生相当の給与をサポートしてきた。外国人に限らず優秀な大学院生への支援を強化することでいっそう優れた人材を生理学専攻に惹きつけるために、2018 年度に RA 支給を増額することが検討され、支給額が改訂された。日本人大学院生の場合、RA 支給額は年間 100 万円を基本とし、入学試験の成績が優秀な学生には 140 万円、極めて優秀な学生には 170 万円の給与のサポートが可能となった。外国人留学生は年間 140 万円を基本額とし、入学試験の成績が極めて優秀な学生には国費留学生相当のサポートを行う。大学院生に対するもう一つの経済的支援として、企業等から募った寄付金、奨学金を原資として生理学研究所奨学金を支給している。具体的には、入学者全員に対して入学料相当額、入学試験の成績が優秀あるいは極めて優秀な外国人留学生に対して授業料半額あるいは全額、医学博士コース 4 年目の学生に授業料相当額をサポートしている。さらに顕著な業績を挙げた大学院生に、生理学研究所若手科学者賞を授与し、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制度がある。

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で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、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。

## 12.7 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産業医による健康相談、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、ここ数年、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年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回実施している。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。

## 12.8 国外からのリクルート

最近では、国外から優秀な大学院生をリクルートする必要がますます高まっている。生理科学専攻では、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きた。

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（生命科学研究科・複合科学研究科。2014年度から5年間。生理科学専攻として、年間5年一貫制度1人、博士3年次編入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させる。

③生理科学専攻独自の奨学金とRA雇用（12.6参照）。

④英語による教育。

⑤チューターによるサポート：日本での生活がスムーズに行えるよう、日本人上級生によるサポートを行う。

⑥英語ホームページによる案内。

⑦学術交流協定：海外の大学からの優秀な学生の推薦依頼やアジアの一流大学に的を絞った海外でのリクルート活動を行い、さらに多くの優れた留学生を集めるために大学との学術交流協定を積極的に締結する。

今年度の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8名の留学生を採択した。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。候補者の選考は、学業成績、エッセイ、推薦書など様々な提出書類をもとに行っているが、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「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」は2018年度入学生をもって終了するが、複合科学研究科と生命科学研究科により申請し採択が決定した新しい優先配置プログラム「人工知能とデータサイエンスを先導する次世代研究者育成のための学際的プログラム」が2019年度より開始される。

## 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、申請書作製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

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は我が国初の博士課程だけの大学院大学として設立され、2018年度で創立30周年を迎えた。この間、我が国の大学は、大学院重点化による大学院生定員増、大学院教育の実質化、法人化を経験し、総研大も2004年からは5年一貫制を導入して学部卒の学生を大学院生として育成するしくみを整えた。生理科学専攻でも、脳科学に必ずしも明るくない5年一貫制大学院生に対する教育体制を試行錯誤しながら整備してきた。しかしながら、昨今の全国的な傾向として、博士課程への進学を希望する学生が減少しており、学部を持たないうえに学位取得のための博士課程のみから構成される総研大もその影響を受けている。総研大全体で学生数はわずかに減っており、生理科学

専攻において出願者、在籍数が一時期に比べ大きく減少した。一方、総研大全体で外国人留学生の入学者数は増えており、全体として外国人留学生入学の割合は3割を越えている。生理科学専攻でも、国費留学生に加え、アジア諸国から私費外国人留学生の入学が続いている。研究分野の発展と国際的に活躍できる後進の育成のためには、日本人に加え、優れた外国人留学生の獲得が欠かせなくなるものと思われる。主な対象は、留学先に欧米だけでなく日本を考慮するアジア諸国からの学生であろう。優れた学生を確実に獲得するための方策の一つとして、総研大内ではアジア大学との間での共同学位プログラムの構築に力を入れ出した。生理科学専攻としても、アジアの大学と積極的にコネクションを形成し、高いモチベーションをもつ優れた学生をリクルートするルートの構築を検討する時期に来ている。

総研大は、大学共同利用機関等を基盤機関とする特殊な形態の大学院大学である。優れた若手研究者を育成し輩出してゆくためには、総研大と基盤機関の緊密な関係が不可欠である。国立大学法人と同様、世界の動向に適切に対応できるように、大学共同利用機関法人も組織改革が求められている。第4期中期目標・中期計画期間では、4大学共同利用機関法人と総研大の体制を維持するが、単なる現状維持ではなく、4機構法人と総研大が連合体を形成することが文部科学省で決定されている。連合体の検討は既に作業が開始されている。現在、総研大と機構法人と組織的な関係は不完全な部分が多く、今後改善されていくことが望まれる。

## 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（11 名）と施設・センターを担当する研究施設技術班（15 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きたが、最近では四次元イメージング技術がアミューズメント関連で一般的に表現されるようになってきたことを受け、今年度で休止することとした。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周辺技術の習得を行っている

### 13.2 技術課人事

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、技術課の研究支援体制を強化するため、組織の中核をなす係長および主任の昇任人事を行った。

### 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等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。今年度はデータ活用促進を目的に、表示の見直しを行った。

### 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。また、今年度は基礎生物学研究所技術課長にも出席をお願いし、所外からの意見と助言をいただいた。本会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、人事や技術課予算などの最重要事項の検討を行った。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30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整理を進めた。

### 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29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29回生理科学実験技術トレーニングコース(7月30日ー8月3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、3名と1名の若手研究者の受講があり、指導にあたった。

各種研究費の申請について、研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究費補助金等の申請を行うことを積極的

に奨励している。2018(平成30)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10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SGLT活性測定法を用いたin vivoにおけるSGLT阻害剤の作用解析」。また、高橋直樹は成茂神経科学研究助成基金に採択された。

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。運動と健康(1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、明大寺と山手の両地区において13名の衛生管理資格者等が毎週行っている。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、各研究所の現状等に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所（技術部長）、国立天文台（技術推進室副室長）、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 13 回本研究会を 2018(平成 30) 年 6 月 7～8 日に、核融合科学研究所担当により行った。「管理」をテーマにポスター&フラッシュトークが 16 演題、各研究所最新動向と技術トピックスが 4 演題であった。5 研究所から 75 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。次回は基礎生物学研究所で開催予定であり、開催に先立ち世話人会において意見交換、開催目的や実施方法の検討を行った。

### 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 41 回生理学技術研究会・第 15 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2019(平成 31) 年 2 月 14～15 日に開催した。第 41 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 (50 題)、口演発表 (12 題)、話題提供 (1 題)、参加者 142 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 15 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表 (13 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、参加者の調整がつかず、参加できなかった。

### 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 (4 校、10 名) の職場体験を受入れ、遺伝子改変動物作製室、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新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キング技術が登場する。バイオイメーキ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 (1 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 (27 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 (13 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、労働契約法の改正により長時間勤務を希望する職員もいる。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、明大寺地区が戸川課長補佐、竹島係長、齋藤係長、佐藤係長、山本主任、高木主任、森主任、山手地区では、吉村班長、山口係長、永田係長、福田係長、三實主任、石原主任、窪田主任、神谷係員（内 衛生管理資格者 13 名）により実施した。衛生管理者の資格取得者は、今年度 19 名となった。産業医による巡視は、昨年を引き続き、後藤敏之先生にお願いした。

生理学研究所では 2004 年の法人化以後、岡崎 3 機関安全衛生委員会の下、生理学研究所安全衛生小委員会が、職場環境や労働状況の改善を通じて、職場における職員の安全と健康を確保するように努めてきた。労働安全の諸規則は、生理学研究所のような、多種類の機器が使われ、個々の作業が多様な職場で実践するには難しい面が多々あった。しかし、安全衛生管理者の努力や職員の協力により、研究現場での安全衛生は着実に向上してきている。

現在のところ安全衛生活動は順調に行われている一方、ここ数年で対応すべき問題が多様化してきている。例えば、ホルムアルデヒド、酸化ポリブレン、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雇入れ時の安全衛生教育

2018 年 4 月 16 日に岡崎コンファレンスセンターで行い、33 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」、「遺伝子組換え実験について」、「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. 全所員に向けた安全衛生教育

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 2018 年 10 月 30 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」「災害対応と救急救命」の講演を実施した。高磁場 MRI の取り扱いに関して、2018 年 4 月 26 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、2018 年 11 月 22 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

2018 年 11 月 7 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（第一回）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。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。

岡崎 3 機関では毎年度、不正行為防止計画を策定し、翌年度に実施状況報告書を作成している。2015 年 3 月には「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。2018 年 3 月には、不正行為防止委員会の岡崎 3 機関委員で、「岡崎 3 機関研究資料等保存・開示の基準」を作り、適宜見直しを行っていくことになった。

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、予備調査チームを設置する。委員会は予備調査チームの報告に基づいて、本調査を行うか否か決定する。本調査チームは通報者・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。

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、物品検収についても、システムの透明性と管理強化、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試料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試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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(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試料(生体試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試料等を用いた実験、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。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。ヒト個体および

ヒト由来の試料を使った研究を行っている研究責任者、研究者を対象に「ヒトを使った実験に関する倫理講演会」を毎年、開催しており、今年度も以下のように行い32名が参加した。

日時: 2019年2月14日(木) 15:00より

場所: 生理学研究所1階セミナー室A・B

内容: 「ヒト脳への介入はどこまで許されるか〜精神外科の歴史から学ぶ」

講師 棚島次郎(ぬでしま・じろう)先生(生命倫理政策研究会共同代表)

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。

2018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 47件

・ヒト由来の試料を対象試料とする研究 13件

## 15.4 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。

2018 年度は 7 月 11 日に岡崎 3 機関ハラスメント防止委員会が開催され、委員会及び相談員の任務、2018 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 12 月 10 日（月）13：30～15：00

会場：岡崎コンファレンスセンター 1 階大隅ホール

題目：研究機関におけるハラスメント防止研修

講師：谷澤 俊彦氏（株式会社フォーブレーション）

### 岡崎 3 機関ハラスメント防止研修会（第 2 回）

日時：2019 年 1 月 30 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：研究機関におけるハラスメント－事例を通して考える－

講師：原賀 学 氏（名古屋大学ハラスメント相談センター）

## 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を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、長期的なビジョンでその実現に向けて努力している。

それらの取り組みの一環として、本年度は、男女共同参画及びワークライフバランスの推進を図ることを目的とした講演会を実施した。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12月3日に岡崎カンファレンスセンター（岡崎）にて開催した。2題の講演、「Women in Science－世界と日本」高橋真理子氏（朝日新聞科学コーディネーター）、「男女共同参画に関する現状と課題（仮題）」佐村知子氏（元内閣府男女共同参画局長）が行われ、活発な議論があった。また、講演に引き続いて、各機構から男女共同参画の取組が紹介され、パネルディスカッションが行われた。

また、本年度は女性研究者のネットワーク形成のために女性研究者の会「さくら会」の運営が開始され、メーリングリストが整備された。ワークライフバランスの改善を目的とした活動としては、在宅勤務導入の検討を行った。本年度は、他機関や法人の制度についての情報収集を行うとともに、各研究所に在宅勤務の必要性や必要な場合の運営方法等を調査するアンケートを実施し、その結果を元に議論を進めた。

### 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（2018年12月1日現在）は常勤研究教育職員16.4%（55名中9名）、URA職員33.3%（3名中1名）、年俸制研究職員14.3%（28名中4名）、非常勤の研究職員（主に博士研究員）は50.0%（16名中8名）、大学院生は44.4%（27名中12名）である。ここ数年、生理研の各職の女性比率に大きな変化はみられない。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、さらなる支援の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いる。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、最先端研究施設、設備、データベース、研究手法、会議用施設等を整備している。

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。超高解像度レーザー顕微鏡は2018(平成30)年度、生命創成探究センター(岡崎・山手地区)に設置され、その利用が開始された。

生理研の1,000kV超高圧電子顕微鏡は、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

年に大阪大学超高圧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・生命科学超高圧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、生理研の超高圧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。そんな中、2018年6月18日に発生した大阪府北部地震により大阪大学の超高圧電子顕微鏡が使用不能となっており、今後の対応策を検討する必要がある。

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、本年度稼働を停止した。

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引き続き検討が必要である。

### 17.2 図書

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ようにという意図から、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、定期的に委員会が行われている。今年度は、2年前にWillyから購読を前提に2年間自由閲覧出来ていた2雑誌(Advanced BiosystemsとChemPhotoChem)の継続購読について審議されたが、岡崎3機関として必要性・緊急性がなかったことから却下された。その他、Springer ebookや、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Scopus(Elsevier)についても継続が認められた。

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。2020年度までは、エルゼビア出版の電子ジャーナルがすべて自由に閲覧可能できる「フリーダムコレクション」を総研大で(基盤機関をまとめて)契約していたため、岡崎情報図書館で



は約 30 雑誌の金額で約 3,000 以上もの雑誌が閲覧可能であった。ところが、年 5 %購読費増に耐えきれなくなり、平成 23 年度からフリーダムコレクションを停止し、スタンダードコレクション（基盤機関で購入しているタイトルだけ閲覧可能）契約に変更した。閲覧できなくなった雑誌を閲覧可能にするため、トランザクション（エルゼビア社の電子ジャーナルの Pay Per View）システムを取り入れ、生理研でも 500 件分を前払いしている。しかし、一時的に生理研払いでダウンロードできた論文も、ダウンロード件数に応じて後から部門負担で回収される仕組みとなっているため、なかなか使用実績が上がらない。前払いしたトランザクション経費を有効活用する方法についても、今後しっかりと議論する必要がある。

### 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おり、機器操作や試料作製の講習会等を主に行っている。

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 2 台（うち電子顕微鏡室所有の電子顕微鏡は 1 台）、3 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とにより、故障による機器の停止時間を大幅に減少させることができています。一方、走査型電子顕微鏡（SIGMA）は、故障が相次いでいる。特に連続画像撮影装置にトラブルが多発しており、こちらは完全な解決には至っていない。その他の機器にも故障があったが修理は完了し、正常に稼働している。

両地区の電子顕微鏡や周辺機器の老朽化に対する対応は改善されていない。緊急対応の方法の改善などにより、稼働時間を低下させないように努めているが、

修理費用の増加や修理部品の生産中止などの問題が起きている。特に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の必要性がより高まっている。

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、ウルトラミ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利用マニュアル作成、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、研究所の試薬管理システムの運用を一部開始した。現在は完全導入を目指して、未登録薬品のシステムへの追加、システム不備の修正、共有運用している他研究所との調整等、当室がその準備を進めている。

### 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 m<sup>2</sup> 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。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、小型レーザー加工機を導入し実験装置を製作している。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おり、レーザー加工機では、樹脂材料の切断や彫刻を行っている。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いう観点から、『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。2018(平成 30) 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。また、工作技術の普及と工作事例を紹介する『ものづくりノート』の発行を 2009 年より毎月行っている。

## 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、運用などの実務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自然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。2018 年 3 月には自然科学研究機構 CSIRT が発足し、これがコンピュータセキュリティインシデントに対応する事になり、ネットワーク管理室の技術職員 1 名がこのメンバーとして併任する事になった。

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、超高压電子顕微鏡棟、共通施設棟Ⅰ(電子顕微鏡室)、共通施設棟Ⅱ(機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI 実験棟がある。これらの多くは築後 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た。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を予定している。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・漏水が見られるため漏水対策工事を予定している。また生理研実験研究棟と超高压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

しており、動物棟 2 では、外壁の雨水侵入部分と考えられた部分を塗り直し、修理を行った。さらに、動物実験センター棟の老朽化した配管からの漏水や蒸気漏れが発生しており、その都度対応している。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、一過性の処理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。2018(平成 30)年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて 2 基の更新と 13 基の修理を行った。

明大寺地区動物実験センター棟は 2018 年 1 月に概算要求が通り、改修工事を行うこととなった。そのため、動物棟 1 は空調機の劣化が最もひどかったが、改修工事が行われるまで多くは応急修理で対応することとなった。年度初めはチラーが故障していたため、冷水が作れない状態であったが、応急修理を行った。昨年度から引き続き、空調機の温水配管が破損しており、多く温水を流すことが出来ず、温度制御機器も故障し

ているため、手動による温度コントロールを行った。7 月中旬頃には空調機の能力が低下し、設定温度を保てなくなったため、改修工事の引越予定より幾分早かったが、動物を改修工事対象エリアでは無い動物棟 2 へ移動することにより対応を行った。9 月には空調機給気ファンのブレードが折れてしまうトラブルが発生したが、動物の移動が終了していたため、修理は行わないこととした。大型機器類についても経年劣化により故障が相次いだ。5 月にはケージウォッシャーでは水を送るポンプ部分で水漏れが起こったが、ポンプを使用せず直結することにより応急処置を行った。9 月にはオートクレープフランジ配管から蒸気漏れが発生したが、修理せず運転を停止させることにした。動物棟 2 の冷温水発生機 2 台のうちの 1 台は昨年度、機能継続のためのオーバーホールを行ったが、今年度も残りの 1 台のオーバーホールを行う方針である。

山手地区動物実験センターでは、経年劣化により、修理をする機器類が年々増加している。主に修理が多いのは、大型高圧蒸気滅菌機であった。扉のリミットスイッチは故障の度に順次交換しており、また配管蒸気漏れや排気ダクトの穴などの修理も行った。その他には 7 月に動物の発注システムで不具合がおきて修理を行ったが、システムが古いため、現在新たなシステムを構築している。7 月と 9 月に蒸気ボイラーが故障し、修理を行った。8 月には吸収式冷温水発生機が故障し修理を行った。空調機の定風量装置は昨年度不具合のあった機器は交換を行ったためか、今年度は故障が少なかった。

生理研では計画的に空調設備等の整備を行っているが、改修工事未実施の建物の設備は古くなり、そのメンテナンスはままならない。こうした設備についても年次的な交換計画が必要となっている。山手地区の多くの空調設備が経年 15 年前後となっており、2018（平成 30）年度は 8 件の故障が発生し、その都度修繕を行っている。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。

## 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つかないなかで、山手地区職員の生活環境整備が山手地区連絡協議会で議論され、進められている。今年度も引き続き、研究棟周辺の環境整備、特に樹木の伐採を行った。

## 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、2019 年度中に建物を処分し、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

二酸化炭素・温室効果ガス排出抑制とも関係して、事務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量を把握して、毎月の場所ごとの使用状況を把握しホームページに掲載し、省エネ目標を達成するように努力している。その結果は、年度末に環境報告書にまとめている。『温室ガスの排出抑制のために実行すべき措置に関する計画』への取り組みとしては、(1) 冷暖房温度の適切な調整、(2) 昼休みの一斉消灯、(3) OA 機器等の不使用時のシャットダウン、(4) エレベータ使用の節減、(5) 帰宅時に部屋や廊下の電灯および冷暖房機器等の電源オフ、(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ようにしている。2009 年度末より、明大寺地区の廊下及びトイレ等の照明器具を、人感センサーによる自動点灯式に交換し、節電を行った。2007 年度からは、夏季に節電休暇日を設けている。2018 年度も、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。例年、山手地区の研究室単位でのデータでは、研究室により節減の程度に大きなばらつきが見られる。来年度以降も、さらなる努力が必要と考えられる。

### 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) 蛍光灯乾電池類。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

岡崎地区では(そして全国の大学においても)、駐車場問題は最も頭の痛い問題の 1 つである。山手地区の設置や、「駐車場のワーキンググループ」の努力によって、駐車場問題はかなり改善された一方、モラルの低下による違反駐車が目立っていた。すなわち、やや遠距離とはなるものの、分子研周辺や三島ロッジ地区には余裕がある時間帯でさえ、生理研の近くに平気で違反駐車する車両が目立っていたのである。人身事故の防止や、災害時に緊急車両が容易に進入できるようにするためには、これらの違反駐車車両は速やかに排除しなければならない。そこで、駐車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 機関等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、防犯対策を強化している。

## 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の実施全職員を対象とした研修と情報セキュリティ管理者を対象とした研修を行った。

- 全職員を対象とした研修

2018年4月24日(火) 13:30~16:00

岡崎コンファレンスセンター大隅ホール

第一部 「情報セキュリティ研修～職員が知っておくべき情報セキュリティ対策～」

講師：シマンテック社

第二部 「サイバーセキュリティ対策の情勢と対策」

講師：愛知県警

- 情報セキュリティ管理者を対象とした研修

2018年度自然科学研究機構情報セキュリティ研修

2019年2月1日(金) 13:00~14:30

岡崎コンファレンスセンター大隅ホール

(2) 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)。特に、機構内においてノートパソコンが紛失するインシデント発生を受け、ノートパソコン及びスマートフォン等のモバイル端末の補助記録装置の暗号化に関する注意喚起がなされた。

さらに、生理学研究所では、吉村伸明・生理研技術職員により、情報セキュリティ副管理者を通じて、全所員に向けて、上記の徹底と共に、デスクトップパソコンにおいても極力暗号化、および盗難防止に向けた環境整備を推進する旨が周知された。

(3) 昨年度に引き続き、標的型攻撃メール対応訓練の実施がなされた。

(4) セキュリティソフトの移行 2018年5月21日以降、岡崎3機関において、セキュリティソフト(ア

ンチウィルスソフト)が、Symantec Endpoint Protection(SEP)からESET Endpoint Protection Advanced(ESET)に移行した。ESETでは新たに管理サーバーを置き、クライアント端末を一元管理するようになった。

(5) 吉村伸明・生理研技術職員により、2018年6月1日に、「生理学研究所情報セキュリティ実施手順書」の改訂が行われた。主な改訂項目は、「CSIRTの追加」「緊急時の対応の変更」等である。

(6) 研究情報資産分類検討専門部会の設置

大学共同利用機関法人自然科学研究機構の「研究に関連する情報資産の分類」について必要な検討を行い、分類案を策定するため、情報セキュリティ委員会の下に研究情報資産分類検討専門部会が設置された。「研究に関連する情報資産」を8つのカテゴリーに分類することが提案され、様々な研究に関連する情報資産について、その機密性分類と取扱制限が検討された。

(7) 文書管理研修の実施

日時：8月27日(月)午後(13:00-14:00)

場所：事務局会議室およびTV会議

(i) 法人文書管理及び個人情報保護規程にかかる説明会

対象：研究情報資産分類検討専門部会構成委員

(ii) 自然科学研究機構法人文書管理研修

法人自然科学研究機構法人文書管理規程第43条に基づき、内閣府大臣官房公文書管理課より配布された公文書管理e-ラーニング教材を用いた研修が実施された。

対象：岡崎3機関及び生命創成探究センターの全職員 e-ラーニング教材を用いて、各役職に応じて、1. 公文書管理の基礎的な留意点、2. 文書管理者の心構えと役割、3. 総括文書管理者の心構えと役割、の受講が徹底された。

(8) 総合研究大学院大学における情報セキュリティへの取り組み

2018年度総研大情報セキュリティ専門及び情報システム専門合同委員会が、2018年9月12日にTV会議にて開催された。総研大における「情報の取扱い手順に

関する要項案」が提示され、情報の格付け及び取扱制限について、議論が交わされた。また、インシデント発生時における対応手順について、「各基盤機関 CSIRT から総研大 CSIRT へ円滑に連絡する体制の整備」が提案された。

#### (9) 課題

2018 年は、岡崎 3 機関では、分子科学研究所でフリーソフトのダウンロード時にマルウェア感染が生じたり、

生理学研究所や基礎生物学研究所を狙った標的型攻撃等があった。いずれも外部への被害は無かったものの、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にある。

情報セキュリティ確保のために要する人的リソースと経費は、年々増加してきており、今後も増加し続けていくと予想される。研究所・大学共同利用機関として十分なインターネット環境を維持していくことは重要であるが、そのための負担増加が懸念される。

## 20 動物実験関連

### 20.1 概要

2018 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。感染事故も無かった。動物実験センターでは、2017 年から開始した自家検査が順調に実施された。明大寺地区動物棟 1（本館）の老朽化は、再現性の高い正確な動物実験成績を得ることを妨げる重大な問題であったが、施設整備事業の概算要求が採択されたことにより、解決できる状況となった。2019 年秋の竣工に向けて、施設課と協力して設計図等を完成させた。また、改修工事完成後に設置する飼育機器類やオートクレープ等設備に関して概算要求を行った。

明大寺地区と共に、山手地区動物実験センターにおいても、老朽化に伴う空調機器、オートクレープの故障が続いている。明大寺地動物棟 1 の改修に加えて、動物棟 2 及び山手地区動物実験センターの改修が喫緊の課題となりつつある。

### 20.2 動物実験委員会

#### 1) 動物実験計画等の審査

2018 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 2018 年 1 月 10 日に締め切り、2 月 23 日に 123 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 154 件（うち生理学研究所 104 件）である（2018 年 12 月末現在）。苦痛度スコア別では、軽度 38 件、中等度 65 件、重度 22 件、両生類・魚類 29 件（うち生理学研究所 軽度 32 件、中等度 50 件、重度 20 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 2018 年 12 月末現在認可されている飼養保管施設は 38（うち生理学研究所 24）、実験室は 81（うち生理学研究所 45）である。

#### 3) 教育訓練講習会

2018 年度には 4 月 20 日（参加者 20 名）、4 月 23 日（参加者 13 名）、6 月 14 日（参加者 16 名）、8 月 7 日（参加者 14 名）、10 月 18 日（参加者 23 名）、12 月 5 日（参加者 10 名）の 6 回行った（2018 年 12 月末現在）。定期の講習会の外に、実習生用を対象とした講習会を 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 55 名）、9 月 3 日（参加者 3 名）に行い、日本語を解さない研究者のための英語版 DVD を個人 17 名にも貸出し視聴してもらった。また、2019 年 2 月 4 日には、特別講義（テーマ：大規模地震等の緊急時の対応）の開催した。

#### 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を 2018 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施設の管理・運営が適切であることを確認した。

#### 5) 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。

### 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。また、実習生を対象とした講習会の開催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実施した（上記参照）。

#### 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。

#### 3) 計画書予備審査

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 2018 年度 154 件



(12月末日現在)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局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、予備審査委員と共に予備審査を実施して本審査が円滑に行われるように努めている。

## 20.4 動物実験等に関する自己点検・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 2006 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」、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、昨年度(2017 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 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・評価をした。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<sup>\*5</sup>。

## 20.5 動物実験委員会における本年度の問題点と対応について

2018 年度も、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。これは動物実験委員会がしっかりと役割を果たし、動物実験の機関管理が十分に機能していることを表しているが、客観的に評価する必要がある。自然科学研究機構は 2010 年に「動物実験に関する相互検証プログラム」を受検して、高い評価を受けたが、それから 8 年が経過した。今後は早い時期に、日本実験動物学会が実施する「動物実験に関する外部検証事業」を受検する必要がある。

<sup>\*5</sup> <https://www.nins.jp/site/rule/1016.html>

## 20.6 動物実験センター

### 20.6.1 1) 研究支援

#### 1-1) 実験動物の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。これ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部委託していたが、2017 年度からは外部委託を止めて自家検査に変更することとし、2017 年 11 月まで両者の検査を平行して実施し、12 月以降から自家検査のみを実施した。センター内及びセンター外(センターの外部にある部門に設置されている飼育室)で飼育しているマウス、ラットを対象に、微生物モニタリングを年に 4 回の割合で定期的に行った。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、肺炎マイコプラズマ、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、蟯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を進めた。

(1) 齧歯類の微生物モニタリングに関して自家検査に一本化

齧歯類の微生物モニタリングについては、2017 年 12 月より自家検査のみに変更して一本化した。検査の効率を考慮して検査グループの再編を実施した。明大寺地区の自家検査件数はマウス 92 件とラット 10 件であった。山手地区の自家検査件数はマウス 130 件とラット 40 件であった。また、検査精度を上げるため 2018 年 8 月に ICLAS モニタリングセンターで研修を行った。

(2) サル類の検疫検査と定期的健康診断

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、約 2 週間、検査室において隔離・検疫検査を行った。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蠕虫感染症である。今年度、合計でニホンザル 21 頭の検疫検査を実施

した。また、アフリカミドリザル 4 頭の導入と検疫検査を実施した。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（46 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。

(3) マーモセット実験動物飼育管理方法の研修会の受講  
センターの廣江係長およびマーモセット実験動物担当の技術支援員が京都大学霊長類研究所でマーモセットの飼育管理に関する研修会を受講した。

#### 1-2) 空調設備等の保守管理

##### (1) 明大寺地区における主な工事修理

- ① 動物棟 1（本館）の空調機は、昨年度から引き続き空調機の温水配管が破損しており温水を流すことができず、また温度制御機器も故障しているので、自動運転で制御できなかった。そのため手動運転による温度コントロールを行った。経年劣化が原因と考えられ、改修・増築と併せて整備していくことが必要である。
- ② 本館の空調機が 7 月中旬頃に能力が低下して設定温度を保てなくなったため、改修工事の引越予定より早かったが、動物を動物棟 2（新館）へ移動して対応した。9 月には本館の空調機給気ファンのブレードが折れてしまうトラブルが発生したが、動物の移動が終了していたため、修理は行わないこととした。
- ③ 新館の冷温水発生機 2 台のうちの 1 台は昨年度、機能継続のためオーバーホールを行ったが、今年度内に残りの 1 台のオーバーホールを行う方針である。
- ④ 大型機器類について、経年劣化により故障が相次いだ。5 月にはケージウォッシャーの水を送るポンプ部分で水漏れが起こったが、ポンプを使用せず直結することにより応急処置を行った。9 月にはオートクレーブフランジ配管から蒸気漏れが発生したが、修理せず運転を停止させることにした。

##### (2) 山手地区における主な工事修理

- ① 大型高圧蒸気滅菌機の扉のリミットスイッチは、故障の度に順次交換しており、また配管蒸気漏れや排気ダクトの穴などの修理も行った。経年劣化により、修理頻度が年々増加している。
  - ② 動物の発注システムで不具合が生じて修理を行ったが、システムが古いため、現在新たなシステムを構築している。
- 山手の施設は 16 年を越えており、古くなった設備の経年劣化による不具合が増え、今後年次的な交換計画

が必要である。

#### 20.6.2 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) 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。講義内容は、当センター利用のための 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。受講後、利用方法の確認のため、実地での「館内案内」を実施し、終了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 19 名であった。

(2) 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 20 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山手地区動物実験センター利用手順である。

(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、2 回開催した。受講者は合計 6 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行った。他機関の大学院生受講者は合計 3 名であった。

#### 20.6.3 飼育管理方法等に関する研究

##### (1) マウス飼育ケージ内漏水事故早期発見対策の検討

動物実験センターでは、大学等研究機関から導入するマウスは、書類審査に加え、検疫で糞便を材料としたマウス肝炎ウィルスの PCR 検査を行い、陰性が確認されたもののみ一般飼育室へ移動することになっている。検疫期間は結果が確認されるまでの約 1 週間であり、この間、床替え・給水瓶交換は行わない。検疫期間中に給水瓶の漏水事故が発生し、発見が遅れると死亡事故につながる可能性がある。今回、漏水事故対策として、市販のおむつ尿漏れ感知センサーに着目し、この商品が漏水事故早期発見に利用できるかを検討した。

##### (2) 偽妊娠マウス作製向上に向けた取り組み

今年度動物実験センターの改修工事が決定し、2019

年秋に竣工予定である。新施設稼働時は、凍結胚で保存した系統を個体復元するために、融解移植依頼が増加すると考えられる。融解胚を移植するためには、偽妊娠マウスの作製が必要だが、作製交配回数に対し成立数が少ないと、必要匹数を準備できない可能性がある。今回、偽妊娠マウス作製向上の一環として、雄マウス精管結紮手術で傷口を留めるオートクリップ（日本ベクトン・ディッキソン株式会社）に着目した。現在、精管結紮した雄マウスは、異物であるオートクリップを付けたまま同居交配を行っている。そこで、オートクリップを除去し、より自然な状態で交配が行えるようにすることで、偽妊娠マウス作製が向上するかを検討した。

#### (3) 微生物検査の効率・精度向上の取り組み

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、自家検査を検討することとなった。その結果、2017 年 12 月より自家検査に一本化した。検査の効率を考慮して検査グループを再編した。検査手技に慣れ、1 匹あたりの検査にかかる時間は減ったが、より効率よく検査精度高い検査するため、新たな取り組みを始めた。まず、消化管内原虫の同定をやすくするため、マウントを購入して手持ちのデジカメを顕微鏡に取り付け、画像・動画を撮れるように改善した。次に、病原菌と疑わしいコロニーについて、純培養後、生化学性状検査を行い、またそれぞれの細菌に適した 7 種の簡易同定キットを用いて調べた。また、検査精度を上げるため今年 8 月 14～16 日に ICLAS モニタリングセンターで研修を行った。培養検査に関しては、センターの現在の検査項目全てのコロニー及びグラム染色像を再確認と、簡易同定キットでブライントテストを実施した。さらに、センター改修後に設置を予定している個別換気ケージシステムでは、従来の方法では病原微生物を検出できない可能性があるため、微生物検査方法をどのようにすべきか検討を進めている。

#### (4) 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するため、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。

#### (5) 高脂肪食誘発性肥満マーマモ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、箕越教授の指導の下に小型霊長類マーマモセットを用い、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。

### 20.6.4 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。特に、動物の愛護及び管理に関する法律の見直しに向けて、関係省庁との間で協議を重ねた。

#### (3) 明大寺動物実験センター施設整備概算要求（改修）の採択

明大寺動物実験センター施設整備概算要求（総合研究棟改修「動物実験センター」の設備整備事業）については、平成 30 年 1 月に採択された。設備整備事業の期間は平成 30 年度～31 年度の 2 年間ある。そこで本年度は施設課、財務課との打ち合わせを実施し、引越物品リスト作成・概算要求、設計図面作成・修正、引越実務作業を行った。また現在、設計事務所と図面のプロット図の作成を行い図面の最終段階に入っている。

#### 20.6.5 動物センターにおける 2019 年度以降の課題

明大寺地区動物棟 1（本館）の空調機等の老朽化は、再現性の高い正確な動物実験成績を得ることを妨げる重大な問題であったが、施設整備事業の概算要求が採択されたことにより、問題解決を実現できる状況となった。2018 年度は、施設課との協議により設計図等が完成した。この設計図をもとに 2019 年度は、本格的な改修工事に着手し完成を目指す。また、改修工事完成後に設置する飼育機器類やオートクレーブ等設備に関しては別途概算要求等を行い、予算が獲得できた段階で適宜設備を購入し設置していく計画である。

上述のごとく、明大寺地区の動物棟 1 の改修工事は目途が立った。しかし、明大寺地区の動物棟 2 及び山手地区の動物棟は未実施で、前者は 24 年、後者は 16 年経過していずれも老朽化が進んでいる。それに伴い空調機等のトラブルが目立ち始めており、そこでこれから二つの動物棟の改修工事が今後の重要な課題である。

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、検疫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検査グループの再検討、検査のバックアップ体制、定期的な研修が課題である。

モニタリングの自家検査化等で経費の削減に務めているが、動物実験センターの運営はかなりの額の経費を要する。運営規模、方法等について、引き続き検討が必要である。

また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、我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、さらには我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。

我が国の大学・研究所における知的財産活動の方針は、2006年に総合科学学術会議で定められた、「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

2018年1月から12月までに3件の発明出願があった(詳細は第Ⅶ部の別表)。2015年度は22件、2016年度は8件、2017年度は7件であったことから、本年度は若干少ないが、出願中の

ものを含めるとばらつきの範囲内かと考えられる。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場合が多い。

研究所として産学連携に取り組んでいる革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)については、p. 89 参照。

### 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の検討も必要と考えられる。

また全国的な状況として、国立大学・研究所は、国に由来する研究費以外に、産学連携等による資金獲得を強く求められるようになってきている。一方、我が国の企業における研究開発力の全般的な低下に対する対

策として、大学等への協力を求める雰囲気が高まってきた。大学が開発したシーズを企業が製品化するという従来型の産学連携から一歩進み、重要な課題

について産学連携で検討・協議し、解決の方策を見出していくといったタイプの新しい産学連携システムを構築していく必要があるように考えられる。

## 22 生理科学実験技術トレーニングコース

### 22.1 概要

29 回目になる生理科学実験技術トレーニングコースは、2018（平成 30）年 7 月 30 日（月）より 8 月 3 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：久保義弘教授）。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 174 名の応募があり、118 名を採択し、116 名が下記のコースを受講した。今年度は、採択者が一旦支払った参加費は、不参加の場合でも返却はしないという方針を明確化したため、採択者 118 名のうちキャンセル者は、2 名のみと、昨年度に比して非常に少なかった。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の研究教育職員を中心として、他大学からの講師も含めて 80 人程の研究者があたった。

#### プログラム

##### 第 29 回生理科学実験技術トレーニングコース

日時 2018 年 7 月 30 日（月）～2018 年 8 月 3 日（金）

講演：7 月 30 日（月）13:30～

- ・ イオンチャネル・受容体の構造と機能の動的側面 久保義弘教授（神経機能素子研究部門）
- ・ ネットワーク異常としてのパーキンソン病 南部篤教授（生体システム研究部門）
- ・ 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：生理学研究と動物実験 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 1 日（水）18:00～

立食形式の懇親会を実施した。会場にて、各部門の研究内容のポスター発表による紹介を行った。

コース実習：7 月 30 日（月）～2018 年 8 月 3 日（金）  
昨年度の 16 コースから 3 コース増加し、下記の 19 コースを実施した。

1. In vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
2. 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. 培養細胞と組織凍結切片の蛍光免疫染色法
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. 2 光子励起顕微鏡を用いた生体イメージング法
13. 脳特定部位内への薬物微量注入法と摂食行動解析入門
14. 覚醒下実験動物からの神経活動記録法入門
15. 霊長類を対象とした神経生理学的・神経解剖学的実験入門
16. 脳磁図によるヒト脳神経活動の可視化
17. SPM を用いたヒト脳の fMRI データ解析入門
18. 生体アンプ回路工作と機械工作入門
19. 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\*6 をご覧いただきたい。

\*6 <http://www.nips.ac.jp/training/2018/courses2.html>

## 22.2 アンケート結果

2018（平成 30）年も、トレーニングコース終了時に、参加者にアンケート調査を実施した。主な質問項目に対する回答結果は後記する。（参照 第 7 部 8.）参加動機は、「研究レベルを向上させたい」、「新たな分野の研究をしたい」、「他の研究者と交流したい」といったものが多かった。実習内容に関する満足度は非常に高く、「大変満足（64/98）」「満足した（30/98）」という回答が 96%（94/98）を占めていた。すなわち、これまで培ってきたトレーニング内容の充実度や指導のきめ細やかさは、非常に高く評価されているといえる。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。

## 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。今後数年のうちに教授の退職が続くため、これまでのコースのうち数件の中止が予想される。重要な実験技術の継承を絶やすことのないよう努めるとともに、時代の流れに即した新たな実験技術の習得のためのコースを立案していく。



## 23 広報活動・社会との連携

### 23.1 概要

生理学研究所における研究活動は、その大部分が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、「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その責務を果たしてきた。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、大学の機能強化への貢献を念頭に置き、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（2018年度は名古屋市立大学と玉川大学）でも行い、生理研の広報を広く推進した。さらに、2017年度から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にも積極的に取り組んでいる。2018年8月からは、生理学研究所と機構本部との連携をさらに強化するべく、坂本貴和子助教が小森彰夫機構長直属の広報業務を兼務することになった。

### 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. 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「せいりけん市民講座」を岡崎げんき館にて開催している。2018年7月21日（土）に開催された第34回せいりけん市民講座では「脳の不思議とサイエンス ～いくつか知ってる？ トリビアからひも解く心臓のスゴさ～」と題し、生理研 心循環シグナル研究部門 富田拓郎助教による講演を開催した。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。特にペットボトルで作る簡易顕微鏡やストロー笛などが、小学生から好評を受けていた。後日、講演の感想を高校生たちがポスターとしてまとめ、保健所内に掲示した。本年度の参加者は約160名であり、盛況のうちに幕を閉じた。

#### 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2,000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1,500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た。2018年度は夏以降アクセス数が増え、昨年度までの数字を大きく上回り、3,700万件に達する見込みである。

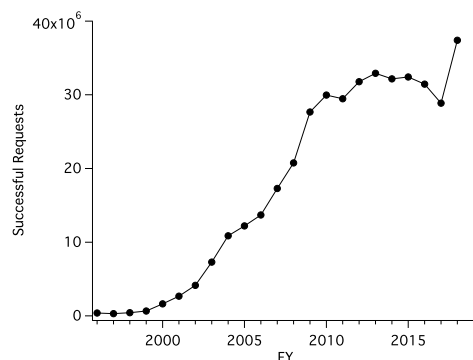


図8 生理研ウェブサイト アクセス数

#### 4. 施設見学の受け入れ

16 件、323 名の受入れを行った。第 VII 部 p. 233 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\*7。特に、NIPS リサーチでは、一般市民や分野外の研究者でも研究内容やその意義を理解できるように、分かりやすい図を中心に据えて研究内容を紹介している。英語版も製作しており、国際共同研究の推進に寄与している。

#### 6. 年報・要覧・パンフレット作成

年報・要覧の作成と、パンフレットのリニューアルを行った。年報に関しては、紙媒体の作成を見合わせ、PDF ファイルとして Web 上に公開、管理するのみにした。パンフレットは、組織図の改変と新たな研究部門の挿入、研究室名の一部変更、寄稿情報の更新などを行った。なおこの度のリニューアルは日本語のみにとどめ、英語版パンフレットの更新は来年度行う予定である。

#### 7. 文部科学省「土曜学習応援団」への参加

文部科学省では、全ての子供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. 機関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。2018 年は当初予定していた 9 月 30 日のシンポジウムが台風 24 号接近のため、12 月 8 日に東京国際交流館で行われた。シンポジウムで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し、

参加者から好評を得た。また、2019 年 3 月 3 日の一橋講堂におけるシンポジウムにおいてはさまざまな動物の脳の画像から持ち主の動物を当てる「脳かるた」の展示と錯視画像の上映を合わせて行い、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

2018 年度は、10 月 14 日に大学共同利用機関全体のシンポジウムが名古屋市科学館地下 2 階イベントホールにて行われた。今回は、生理学研究所 井本敬二所長(大学共同利用機関協議会副会長)の主催により開催された。生理学研究所からは、坂本貴和子助教と西尾亜希子 特別訪問研究員が「研究者トーク」を行った。並行して久保義弘研究総主幹および広報メンバーにより、「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を行った。さらに本年度は岡崎盲学校からの要請を受け、岡崎盲学校に通う小中学生を対象に、温度や味覚の不思議を伝える講演会を行い、大変な高評価を得た。障害を持つ方々を対象とした講演は前例がなく、非常に難しい中、ヒトの感覚運動特性など神経メカニズムの解明を目指す生理学研究所の特性を良く生かした講演会を開催することができたと考える。

#### 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

\*7 [https://www.nips.ac.jp/nips\\_research/](https://www.nips.ac.jp/nips_research/)

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、25,000 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 p. 234 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。また、2018 年 8 月からは、坂本貴和子助教が小森彰夫機構長直属の広報業務を兼務することになった。

#### 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 5 日に岡崎中央総合公園武道館にて、大塚岳助教、畑中伸彦助教、米田泰輔特任助教、齋藤茂助教、佐竹伸一郎助教の 5 名が、他研究所の 10 名と共に、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 20 日の分子科学研究所 一般公開にて、科学者の卵である小・中学生に対して「未来の科学者賞」の授与が行われた。

#### 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 8 回、県外での高校での講演は 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. 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

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 年度より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っている。また 3 月には、神戸で開催された第 9 回アジアオセアニア生理学会大会 (Federation of the Asian Oceanian Physiological Societies: FAOPS) にて、生理学研究所を国内外へ幅広く PR するべくブース展示を行った

#### 25. 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 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

### 24.1 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2018年度までに計192件の研究申請が認められた。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。事務経費は生理学研究所で負担している。2018年までに121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18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】 2018年7月26日に日本神経科学学会内で成果発表公開シンポジウムを行った。2018年11月7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。さらに日本側のグループ共同研究に対応するための制度検討を進めており、日米合同委員会にてその内容を検討した。

【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<sup>\*8</sup>にて公開している。なお、研究計画委員会（2017.12.8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 Neuroscience2018（第41回日本神経科学大会）<sup>\*9</sup>内で小規模シンポジウムを開催した。

カテゴリー：ランチャイム ミニシンポジウム（第41回日本神経科学大会内）

タイトル：Introduction of Japan-U.S. Brain Research Cooperative Program (BRCP)

（日米脳：日米科学技術協力事業「脳研究」分野の紹介）

日時：2018年7月26日（木）11：50-12：50

場所：神戸国際展示場第10会場（3B 会議室）

使用言語：英語

講演者1 八木 健 先生（大阪大学）

2016-2018年度 グループ共同研究事業（Dr. Schahram Akbarian, Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai と共に）

「精神神経疾患に関わるエピジェネティック制御による回路形成機構」Epigenetic regulation for neural network formation on psychiatric diseases

<sup>\*8</sup> <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

<sup>\*9</sup> <http://www.neuroscience2018.jnss.org/>

講演者2 坂上雅道 先生（玉川大学脳科学研究所）  
 2015-2017 年度 グループ共同研究事業 (Dr. Suzanne N. Haber, Professor, Rochester University & Harvard University とともに)  
 「前頭前野内の機能的結合が高次意思決定に果たす役割の研究」 Contribution of functional connectivity within the prefrontal network to higher cognitive decision-making

参加人数: 80 名。

開催経費: 80 万円（会場費、機材・備品関係費として）  
 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。本事業の神経科学学会員への周知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、文部科学省 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された結果、戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳、FY2018-2013、AMED）が開始された。生理学研究所はその中核的組織として

AMED の事業である国際脳、革新脳、脳プロとの連携を支援する体制を整えることとなった。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。予算措置に先立ち、2018 年度追加募集より、大学院生を含む若手研究者への適用拡大を開始した。

| 年度         | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6 | 7  | 8  | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17  | 18  | 計   |
|------------|----|----|----|----|----|----|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| 派遣         | 4  | 6  | 4  | 4  | 2  | 2  | 3 | 2  | 3  | 1 | 3  | 1  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  | 1   | 2   | 46  |
| グループ       | 6  | 8  | 12 | 8  | 9  | 7  | 6 | 6  | 6  | 5 | 6  | 6  | 6  | 5  | 4  | 3  | 5  | 8   | 9   | 125 |
| 情報交換セミナー   | 0  | 0  | 2  | 1  | 2  | 1  | 0 | 2  | 1  | 1 | 2  | 1  | 2  | 2  | 0  | 1  | 3  | 0   | 0   | 21  |
| 計          | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8  | 9  | 9  | 6  | 5  | 10 | 9   | 11  | 192 |
| 細胞・分子      | 6  | 1  | 7  | 5  | 6  | 2  | 2 | 3  | 4  | 3 | 5  | 2  | 3  | 1  | 1  | 2  | 0  | 1   | 2   | 56  |
| 発達・修復・可塑性  | 0  | 0  | 3  | 1  | 2  | 3  | 0 | 0  | 1  | 2 | 2  | 1  | 1  | 2  | 2  | 0  | 3  | 2   | 1   | 26  |
| 行動・システム・認知 | 2  | 10 | 7  | 6  | 5  | 3  | 5 | 5  | 4  | 2 | 3  | 3  | 3  | 5  | 2  | 1  | 3  | 2   | 3   | 74  |
| 疾病         | 2  | 3  | 1  | 1  | 0  | 2  | 2 | 2  | 1  | 0 | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 4  | 5   | 6   | 38  |
| 計          | 10 | 14 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 8  | 9  | 9  | 6  | 5  | 10 | *10 | *12 | 194 |

\* 1 件複数領域に跨る申請のため

## 25 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属の中でも、特に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、我が国では高次脳機能研究に用いられてきた。本事業は、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。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（2017 年度～2021 年度）からは京都大学（霊長類研究所）が代表機関となった。生理学研究所には 2018 年度予算として 86,980 千円が配分されている。

飼育繁殖事業の成果として、2018 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 242 頭と 412 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 2018 年度は 28 件の新規申請があり、多年度申請等も含めて、霊長類研究所から 55 頭、生理学研究所から 41 頭が出荷された。効率的な運営のため飼育繁殖事業が集約化されることになり、今年度で生理学研究所からの個体提供を終了し、次年度からは霊長類研究所からの提供のみとなる予定である。提供個体について、ユーザーからの希望として主に手指の形態、年齢、性別、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研究（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 3 回開催し、事業の現状と将来の方向性について審議した。提供検討委員会は 2 回開催され、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。また、母群検討委員会は今年度 3 回開催される予定で、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、これまでの導入経緯が説明、共有され、今後の取り扱いについて議論されている。

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 に基づいた適切な動物実験や飼養保管環境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、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。

本事業の将来を考えると、ニホンザルを用いた研究が世界において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的な提供を果たすべき考えている。そのために、霊長類研究所にサル繁殖・育成・提供事業を集約化し、次年度からは霊長類研究所にて年間 80～90 頭を生産し 70 頭を提供する計画としている。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、B ウイルスや SRV 等、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 撮像やゲノム情報等、各種データの提供を実施する予定である。さらに今後、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。

## 26 脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）

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、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、生理学研究所からは2部門が参画することとなった。

### 26.1 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。本課題では、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。

生理学研究所からは、磯田昌岐教授が研究開発代表者として「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」を担当し、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：京都大学 伊佐正教授）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」を担当した。

#### 【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（磯田）」

自己と他者の報酬情報処理および動作情報処理の大域的ネットワーク機構を明らかにするため、2018（平成30）年度は、複数の大脳皮質および皮質下領域から局所電場電位を同時計測し、領域間相互作用を明らかにする信号解析を実施した。また、他者が眼前に実在する場合とビデオ映像内に再現した場合とで神経活動を比較した。

「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（定藤）」

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、2018（平成30）年度は、fMRI 2個体同時計測を行い、見つめ合い状態における実時間相互作用の神経基盤を明らかにした（Koike et al. under revision）。さらに協力行動における右側頭頭頂接合部の機能的な役割を明らかにした（Abe et al. under revision）。7T MRI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。

<参考> 脳プロのこれまでおよび現在の課題

|            |                                               |
|------------|-----------------------------------------------|
| 【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)    |

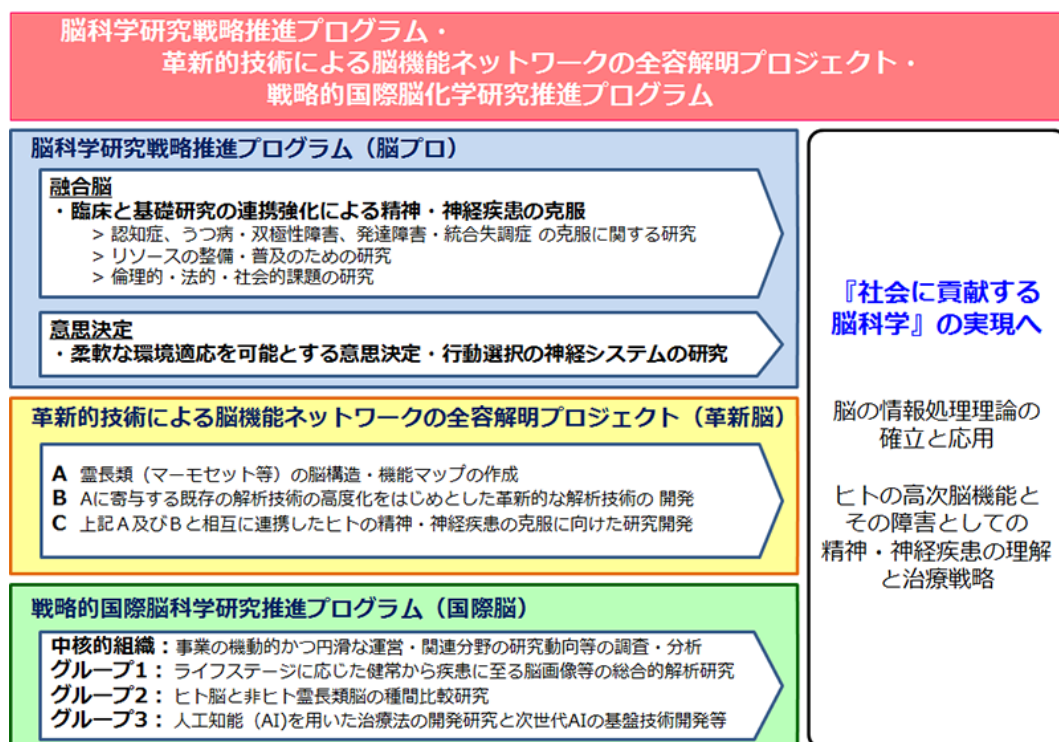


図9 AMED で実施されている脳プロ、革新脳、国際脳



## 27 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ミ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。2018 年度は、前頭連合野のマッピングに適した遅延見本合わせ課題をマーモセットに学習させることに成功した。また、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電気生理学的に同定、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解析している。

## 28 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）

「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」（国際脳、Brain/MINDS Beyond）は、革新脳等の既存ナショナルプロジェクトとの緊密な連携の下、国際的な連携強化を図り、ライフステージに着目し、正常から疾患までの縦断的な脳画像解析・ヒト－非ヒト霊長類種間比較・ヒトの脳機能の神経回路レベルでの解明を行う事で、精神・神経疾患の早期発見、早期介入等の実現へ向けて推進するプロジェクトである。国際脳は、

- ・ 中核的組織
- ・ 研究グループ1（健常から疾患に至る脳画像等の総合的解析研究）
- ・ 研究グループ2（ヒト脳と非ヒト霊長類脳の種間比較研究）
- ・ 研究グループ3（人工知能（AI）研究との連携によるニューロフィードバック等の技術開発とその応用等）
- ・ 革新的技術開発（若手）

より構成され、PS・PO及び「中核的組織」の研究進捗管理等のもと、各「研究グループ」や「革新的技術開発」が相互に連携し、国内及び国際連携の推進とともに、本事業の目標達成に向けた研究開発を実施する。生理研では、2018年度より、中核的組織と研究グループ2（種間比較）を担当することとなった。

### 28.1 中核的組織

AMEDの事業である国際脳、革新脳、脳プロとの連携を支援する体制を整える。AMED担当部署ならびにProgram Director/Program Supervisor/Program Officerと緊密に協力して、各プロジェクトの研究推進および国際連携推進を可能とする体制を構築し、発展

的な支援業務の遂行と、International Brain Initiativeを含む国際的な組織・枠組への提案に向けた意見調整等のハブとしての機能を担う。また、国際脳の事業推進支援業務として、プロジェクトのアウトリーチ活動や倫理相談窓口を設置・運営するための事務局を設置する。さらに、必要に応じ、種々のテーマに関する国内研究動向にも対応する。

### 28.2 種間比較

精神・神経疾患で障害の見られる高次認知機能の神経基盤を明らかにするためには、ヒト脳機能イメージングによる関連脳活動とその神経回路の同定が有効である一方、それらの因果関係を実証するために実験動物を用いた研究が不可欠である。生理研においては、「高磁場MRIを用いたマーマセット・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発」との課題名のもと、心理生理学研究部門（定藤）がMRIを担当し、認知行動発達機構研究部門（磯田）、生体システム研究部門（南部）に加えて京都大学の伊佐正教授がサルの実験を担当するチーム構成で、進化的にヒトに近縁で脳活動を直接計測する上で代替のない優れたモデル動物であるマカクサル並びにマーマセットをヒトと比較することを目的とする。解明すべき認知・行動機能として、社会的相互作用と運動制御を対象とする。ヒト用超高磁場7T MRIをプラットフォームとして用いることにより、解剖と機能の種間相同性を明らかにすることを目指す。7T MRIを技術的な核として種間比較を行うことにより、社会性の神経基盤、脳可塑性、そして精神・神経疾患における機能障害に重要な役割を果たしている大脳基底核の機能解剖に関する理解が飛躍的に進むことが期待される。

## 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\*12。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、定藤研究室が共有感、磯田研究室が社会的認知及び視覚的注意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「S+」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、その成果の他業種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

2019 年度からは最終フェーズのフェーズ 3 (2019～2021 年) に入る。2019 年 1 月にはフェーズ 2 の評価が発表され、それを受けた研究の方向性の調整や体制の見直しが行われる。社会実装を目指した取り組みが進められる中、生理学研究所としては応用研究の土台となる綿密な基礎的研究を進めることが求められていることであり、今後も着実に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。

### 29.4 問題点

この COI プロジェクトは多業種、多分野が連携しているため、知財の取り扱いに関する体制の整備が一層重要な課題となっている。2019 年には感性イノベーション拠点全体で知財の取り扱いに関する規定を見直した契約を締結する対応を進めている。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。

また、倫理的な問題についても対応を進めることが必要となっている。プロジェクトの進捗とともに企業による研究室内外での大規模データの取得が必要となるため、これらの倫理面における管理体制についても早急に整備が必要な課題といえる。日本では倫理委員会を設けて機能させている企業はまだ少ない。生理学研究所としては 2019 年度から企業とも連携して倫理に関する議論を行ない対応していく。

## 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。

### 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、多様な心の有様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

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。

### 30.2 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。

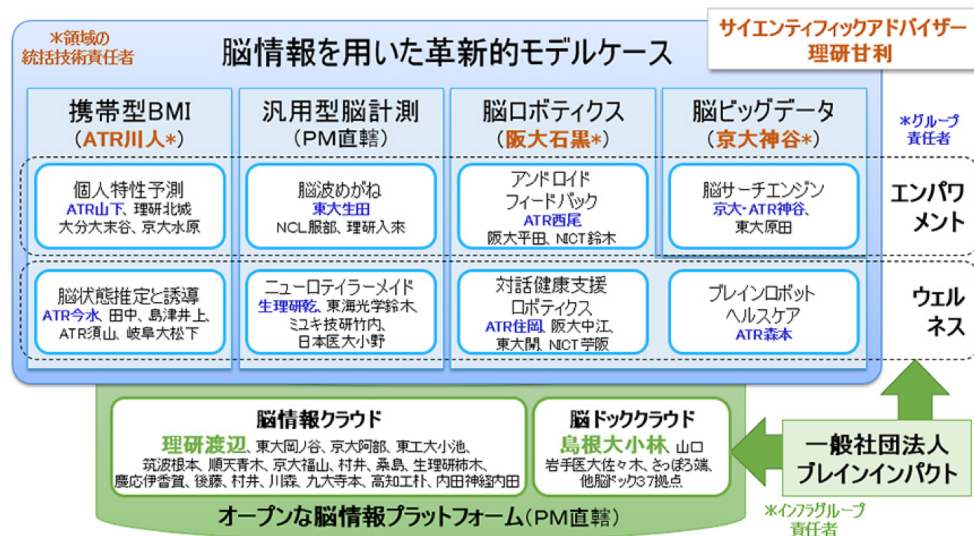


図 10 ImPact 山川プロジェクトの目指すところ

## 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「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)」が2015(平成27)年度に発足し、4年間研究を進めてきた。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。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の解明も目指して研究している。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を明らかにすることも目標の一つである。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い視点から捉える「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。

2つの研究項目 A01「温度センシング」と A02「温度応答システム」に分かれている。新学術領域「温度生物学ホームページ」:<sup>\*10</sup> 本新学術領域研究は以下の組織で構成される。

平成30年度は、後期の公募班員21名(A01 8名、A02 13名)を迎えて、より一層の領域内共同研究を推進した。また、国際共同研究加速化基金の支援を得て、幅広い国際共同研究を推進した。平成30年6月25,26日に沖縄で第6回領域会議、6月27日に沖縄で第4回若手の会、11月22,23日に大阪で第7回領域会議、11月23,24日に大阪で第5回若手の会を開催した。また、平成30年5月16日に第65回日本実験動物学会総会(富山)、9月7日に第60回歯科基礎医学会学術大会(福岡)、9月24日に第91回日本生化学会大会(京都)で共催シンポジウムを開催し、第3回バイオサーモロジーワークショップ(12月25,26日 岡崎)を共同開催した。また、平成31年3月28-31日に第96回日本生理学会大会との合同大会として開催された第9回アジア・オセアニア生理学連合大会で whole-day symposium を共同開催した。

総括班 代表者：富永真琴 「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」

| 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2 「温度生物学」の組織

<sup>\*10</sup> <http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>

## 31.2 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」\*<sup>11</sup>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 100 Hz 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。

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。また、計画班にはない新たな視点からの研究を推進するため、公募班に参加して頂いている。今年度、2 度目の公募があり、新たなメンバーが加わり、共同研究が進みつつある。

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、臨床医学と数理科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(今年度は実験動物からの神経活動記録をテーマに、2018 年 11 月 16

\*<sup>11</sup> <http://www.nips.ac.jp/oscillology/>

日～17日に生理学研究所で実施)などによる若手研究者の育成活動、データベース作成(国立情報学研究所と協力)、2回の領域会議(2018年6月11日～12日、12月15日)、次世代脳における5領域合同シンポジウム(2018年12月12日)などに取り組んできた。2018年度からは後半戦に入ったので、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という目標を達成したい。

### 31.3 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)

ABiS<sup>\*12</sup>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18の国内連携機関が本プラットフォームを組織し、我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、グローバルネットワーク構築に向け、本支援ネットワークの中核機関である自然科学研究機構基礎生物学研究所および生理学研究所が平成30年9月にGBIと国際連携の締結を行った。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。

2019年2月にはThe 66th NIBB Conference – ABiS International Symposium “Cutting Edge Techniques of Bioimaging”を岡崎コンファレンスセンターで開催した。

今年度の支援課題数は、287件(昨年度からの継続支援課題168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。

---

<sup>\*12</sup> <http://www.nibb.ac.jp/abis/>



## **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出てくる可能性がある。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。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）、生理研のミッションを理解している国際的に活躍する研究者を招へいし、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。昨年度のオーストラリア New South Wales 大学 Gary Housley 教授に引き続き、2018年度は韓国 Korea 大学医学部の Im Joo Rhyu 教授を2018年8月22-23日に外部評価をお願いした。生理研 井本敬二所長・鍋倉淳一副所長および久保義弘総主幹による生理研の現状と取り組みの説明後に、各部門と電子顕微鏡関連施設や7T MRI施設の訪問を行って頂き、生理学研究所の研究教育の現状を把握して頂き、評価と今後の方針へのコメントを頂いた。

## 2 Professor Im Joo Rhyu (Korea University College of Medicine) による 評価



고려대학교 의과대학  
KOREA UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE

73, Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul, 02841, Republic of Korea  
TEL. +82-2-2286-1139 FAX. +82-2-924-4958

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

Aug 28<sup>th</sup>, 2018

Dear Prof. Keiji, Junichi and Kubo;

I am thankful for all the hospitality granted during this visit and especially grateful to the professors who spared their precious time to introduce each topics of the lab. These pleasant lectures have enlightened the understanding of NIPS and the main agendas of each laboratories. Therefore I send by gratitude to the research director; Prof. Keiji for making all this wonderful experience possible.

Having gained so much inspiration from discussion with professors of the facility, it would be my honor to share this experience through a brief, attached document. I hope this will provide creative perspective and helpful development concept for the future of the institute.

Sincerely yours

IM JOO RHYU M.D. Ph.D.  
Professor

**President, Korean Society of Microscopy**  
**Director, BK21 Plus graduate program KUMS**

Dept. of Anatomy, College of Medicine Korea Univ.  
Inchonro 73, Sungbuk gu, Seoul 02841 Korea  
[Tel:+82-2-2286-1149/1384](tel:+82-2-2286-1149/1384)  
[Fax:+82-2-929-5696](tel:+82-2-929-5696)  
Email: [irhyu@korea.ac.kr](mailto:irhyu@korea.ac.kr)

## **Preface**

The National Institute for Physiological Sciences (NIPS) is the Inter-University National Research Institute to focus on understanding human normal biology. The institution provides access to large, expensive experimental equipment to individual labs, enhancing their research ability. Public devices that are installed and accessible are; High voltage electron microscope, 3T Dual MRI, 7T MRI, MEG/EEG, 2-photon microscopes, SBF-scanning electron microscope, phase-contrast electron microscope, mouse behavior/metabolic battery system.

Currently, 72 faculty members are participating with the institute lead by 17 professors, accomplishing state-of-the-art research every day and night. Making them top class science institute throughout the world.

According to FY2016, the budget is formed by 55% Government grant and 45% External budget. Since 2011 the grants total has decreased, which implies need for additional action to overcome this situation.

The NIPS covers a wide range of research fields such as molecular biology, cell biology, body homeostasis, Brain science and cognitive science, and more. Also, various specimens are thoroughly studied starting from cell, Xenopus, rodent, non-human primate, and human. For some time, the research focus was neuroscience and much accomplishments were from the field. Although, recently the number of labs studying cell biology, molecular biology, homeostasis has increased, tilting the scale.

NIPS also acts as an educational center for next generation of researchers by providing programs such as internship, IBRO-APRC Advanced course. Also, there is a doctoral course for 30 which is called 'SOKENDAI' where lectures are performed in English.

I would like to put some comments for future planning.

## **Mission of NIPS**

NIPS advocates three major mission. It covers fields and direction of research, setting up leading edge core facilities to promote researches and ideas on nurturing next generation scientist.

The fundamental mission of NIPS is “Understand human from biological aspect”, a noble goal for all who studies basic medical science should pursuit. Most researches are focused on solving pure scientific questions. However, it might not be practical enough to convince government and citizens. So, to partially align with the public view, it may be useful to expand the research topic to cover more practical application and emphasize the important function as translational research center for better life quality of the nation. Recently, Japanese government operates AMED that manages researches about human disease and cure, which would be a potential source of the funds to support researches of NIPS.

## **Facilities should be introduced**

If a high-end equipment is to be acquired, the high resolution CryoTEM would be an optimal choice. As the field received an uncanny spotlight since the Noble prize at 2017, studying the structure ranging from single particle to intracellular organ can be the key to understanding the function of life. Introducing CryoTEM into the facility is not only addition of microscope but also requires a seasoned researcher. Therefore, recruiting a professor who majors the field will certainly strengthen NIPS’s ability.

Also, an additional option if situation permits will be the multi-SEM. It is assumed to be the key element to keep the leading position of NIPS in the field of 3D microstructure research such as connectome while benefiting other scientists in Japan.

## **Framework which should be organized/or modified**

Managing the Intellectual Property (IP) will contribute to budget of NIPS in the future. Many universities in the U.S. run the school with profits from Intellectual Property (IP).

If NIPS set up a special team dealing IP (for example, Technology Licensing Office), the concept of IP will be spread among the members of NIPS, it could be a potential asset for a long time.

### **Education of graduate student and fostering of young researchers**

NIPS is operated like graduate school in the medical college so, it is natural that professors anticipate many MDs or a talented student to apply. But as well known, MD applicants for graduate school in basic medical field is decreasing. Also, as professors from NIPS have a little chance to give lectures at undergraduate classes in medical school, most students are unaware of the existence of NIPS. So, in order to overcome this problem, it would be necessary to expose many physiological laboratories to students through class lecture, internship, networks of professors and other public advertisement.

To recruit bright overseas students, an active and accurate announcement from NIPS is needed. For example, in Korea there is an internet site called BRIC which researchers in biological field often visit. Taking advantages of such sites to introduce the institute any events may be a turning point for some students. Also, participating as an exhibition booth at neuroscience meeting or molecular biology symposium at Korea to imply the eagerness of NIPS would be an excellent idea.

### **Budget**

The current response of the NIPS focuses on reducing budget (1% down per each year), by cutting down future investment such as hiring of new faculty members and research funds. However, the method is rather passive, and a more active method is seemingly required to overcome the situation. Rather than reducing activity according to budget, determine the mission of NIPS first, then finding a way to fill the budget may be the solution. Especially, NIPS excels at investment efficiency as is an inter-university institute is important when convincing the government. Also, creating various source of budget and managing IP at long term scale will improve the financial

condition of the institute.

### **Human Resource management**

The faculty members of NIPS succeeded successfully in replacing new generation as a 40 years old Institute. In addition to faculty members, it is necessary to plan for training and recruitment of technical staff.

### **Connection with clinical research unit and hospital**

The issues triggered in clinical medical field should be solved by basic researches and the recent research results achieved in basic medical laboratory also need to be applied to clinical medical science. NIPS does not have clinical research unit. Therefore, it is necessary to set up stable connection research oriented hospital nearby.



## **第 III 部**

### **所外専門委員による研究部門外部評価**



# 1 生体機能調節研究領域 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価

## 1.1 Professor Shingo Kajimura (University of California, San Francisco, USA)

### External review on Professor Minokoshi's laboratory

Shingo Kajimura, Ph.D.

University of California, San Francisco (UCSF)

Professor in the Department of Cell and Tissue Biology and UCSF Diabetes Center

Visit: March 29th, 2019

**Introduction:** I had an opportunity to visit Prof. Minokoshi's laboratory at the Division of Endocrinology and Metabolism in National Institutes of Natural Sciences and the Department of Homeostatic Regulation in National Institute for Physiological Sciences. Since he started his laboratory 15 years ago, Prof. Minokoshi has made seminal contributions to the field of molecular metabolism by determining the regulatory mechanisms of food intake and energy metabolism. Prof. Minokoshi has gained international recognition as one of the world-leading scientists in the field of molecular metabolism. As described below in detail, the Minokoshi laboratory continues to be in the front line of this field by performing highly rigorous and innovative science.

**Lab Members:** Currently his laboratory consists of 12 members, including newly recruited assistant professor Dr. Kondo, and an associate professor Dr. Nakajima. For the past years, the Minokoshi laboratory has been productive and mainly devoted to dissecting the molecular mechanisms of food intake and energy metabolism through the hypothalamic neurons with an emphasis on AMPK and the sympathetic nerve system. In addition to the ongoing program in the area, the newly recruited members are expected to bring new expertise to the laboratory. For instance, Dr. Kondo was trained in the laboratory of Dr. Linda Buck, a Nobel laureate, and gained strong expertise in neural tracing using viral vectors. He is developing new viral vectors that

allow for fine mapping of neural innervation from the peripheral metabolic organs, such as adipose tissues, into the central nervous system. In addition, Dr. Nakamura, who was trained at NIH (NIDDK), employs the DREADD system (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) to manipulate AgRP neurons in a temporal and cell-specific fashion. These new technologies and expertise will synergistically advance the research program in the lab.

**Recent Advance in Research Programs:** A major branch in the Minokoshi laboratory has been the role of the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) in the regulation of food intake and systemic energy homeostasis. The Minokoshi's lab previously reported by several high impact papers that leptin acts on the VMH and promotes glucose utilization in the peripheral tissues, such as the heart, brown adipose tissue, and skeletal muscle. Based on the observation, they recently applied the DREDD system and demonstrated that activation of SF1+ neurons in the VMH recapitulated the action of leptin in the VMH through activating the sympathetic nerve system.

More recently, the Minokoshi lab further made seminal discoveries that AMPK in the NPY/AgRP neurons in the hypothalamus controls food preference towards carbohydrates over high-fat diet (a.k.a. carbohydrate-craving behavior). Notably,

the AMPK activation in the CRH neurons – known stress-response neurons – also triggers the carbohydrate-craving behavior, proposing the underlying mechanism by which social stress promotes carbohydrate-craving behavior. This is an exciting and new direction of the Minokoshi laboratory and a significant topic to explore because very little is known regarding the neural networks that control food preference in physiology and disease.

As mentioned above, the Minokoshi laboratory has been productive and published a number of high-impact papers for the last several years. It is important to note that the Minokoshi lab has several ongoing projects that are close to submission. These unpublished works will result in, at least, four distinct publications, and they will also take the lab to the new and exciting directions.

**Funding and Patents:** The Minokoshi laboratory has been very successful in securing funding from extramural Foundations. To name a few, Dr. Minokoshi was a Principal Investigator (PI) on the major grant, including Scientific Research on Innovative Areas, AMED-CREST, and many others from KAKENHI. It is worth noting that Drs. Nakajima, Kondo, Kikuchi, Orio, and Saito were also successful in obtaining their funding as PIs. Regarding patents, the Minokoshi lab has filed two new patents since the last external review in 2013, and one of the patents

was licensed for commercialization.

**Career Development and Leadership:** Dr. Minokoshi has a strong track record in mentoring students and fellows. Since the last review in 2013, four students successfully completed the Ph.D. program. Notably, a majority of his trainees continue to be in biomedical science at academic research institute or industry. Some of them are already at the rank of associate or full Professor. This remarkable track-record testifies Dr. Minokoshi's strong mentorship. Dr. Minokoshi also organized and hosted many meetings and symposium at the National Institute for Physiological Sciences. He also served as a chair of major conferences, such as the Japan Society for the Study of Obesity, and Japan Society of Experimental Diabetes and Obesity. I believe he will continue to play a major leadership role in the field of obesity and diabetes not only in Japan but also internationally.

**Summary:** The exceptional track-record for the past few years in the Minokoshi laboratory clearly testifies that his lab has been at the forefront of the field of molecular metabolism from the viewpoint of the productivity/high-quality of science, funding, mentorship, and leadership. It is my highest expectation that the lab continues to evolve further and also perform innovative science together with the excellent lab members.

## 1.2 矢田 俊彦センター長 (関西電力医学研究所 統合生理学研究センター)

関西電力医学研究所 統合生理学研究センター・センター長

矢田 俊彦

生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門を外  
部評価委員として訪問し、所属メンバーから現在進行  
中の研究内容についての説明を受けた。

箕越靖彦教授は 2003 年より本部門を主催し、研究  
テーマとして、一貫して、末梢組織と中枢による摂食、  
エネルギー代謝・糖代謝の調節の解明を目指し、多く  
の研究課題を手がけてきている。その中でも過去数  
年で特筆すべきものとして、(1) 視床下部腹内側核  
(VMH)–交感神経系による末梢組織での糖利用促進機  
構、(2) 視床下部室傍核 (PVN) AMP キナーゼによ  
る炭水化物嗜好性の調節に関する研究課題が挙げられ  
る。(1) では、レプチンが VMH–交感神経系を介し  
て、骨格筋・心臓、褐色脂肪細胞において糖の利用を促  
進することを明らかにした。その際、 $\beta$  アドレナリン  
受容体が重要であり、褐色脂肪細胞での作用には副腎  
髄質は関与しないことを明らかにした。これらの作用  
はレプチンの抗糖尿病作用のメカニズムとして作動し  
ていることを示した。また外側視床下部に局在し覚醒  
作用を持つ神経ペプチドのオレキシンも、VMH–交感  
神経系、 $\beta$  アドレナリン受容体を介して、骨格筋のイン  
スリン感受性を高め、糖の取り込み、グリコーゲン合  
成を促進することを明らかにした。(2) 活性型 AMP  
キナーゼを PVN ニューロンに発現させ (CA-AMPK  
マウス)、摂食行動を解析した。通常食飼育では過食と  
なり肥満したが、高脂肪食では過食、肥満を起こさな  
いことを見出した。げっ歯類では絶食後の再摂食にお  
いて炭水化物摂取が増加するが、これは PVN AMP キ  
ナーゼ活性化により仲介されることを示した。さらに  
PVN の責任ニューロンの同定に挑み、多くの高度な実  
験を併用し、CRH ニューロンを同定した。絶食後の炭  
水化物嗜好性は、PVN の AMP キナーゼ制御型 CRH  
ニューロンを介して形成されることを解明した。これ  
らの研究成果は、Cell Rep, Diabetes などの一流の国  
際学術雑誌に掲載されており、世界的に高い評価を得  
ている。

本研究室は、2018 年に箕越教授の右腕であった岡本  
助教らが他施設に移動し、研究室の構成が大きく変化し

た。新しく着任した中島健一朗准教授は、甘味受容体、  
および、食欲の中核である AgRP/NPY ニューロンの  
研究に従事してきた。近藤邦夫助教は、においの神経  
回路の研究に従事してきた。新しいスタッフが、それ  
ぞれのバックグラウンドを生かして、新しい視点や技  
術を持ち込んで、箕越研の研究の発展に貢献してゆく  
ことが期待される。上記 (1) の課題については、近藤  
助教はすでに、VMH から骨格筋などの末梢組織にレプ  
チンのシグナルを伝え、糖取り込みを制御する神経回  
路の解析を開始している。(2) の課題については、ス  
トレス時の炭水化物嗜好性における PVN の AMP 制  
御性 CRH ニューロンの役割の解明へと継続している。  
また、中島准教授は、食嗜好性における AgRP/NPY  
ニューロンの役割の検討を計画している。さらに、中  
堅研究者、若手研究員が研究に参画している。サイト  
ビジットの際に、研究室は新鮮な活気に満ちていると  
の印象を受けた。今後、異なる専門性をもつ研究者が  
いかに有機的に連携して、摂食・代謝に関わる複合領  
域を拓いて行くことができるか、箕越教授の指導力が  
期待される。

これまでに、本研究室から多くの研究者が巣立ち、国  
内外の大学や研究機関で研究を行っており、そのう  
ちの数名は大学の教授～助教の職についており、研究  
者、教育者の育成においても十分の成果を上げている。  
生理学研究所研究会、生理研国際シンポジウムを多数  
開催するなど、共同利用施設としての活動にも貢献し  
ている。

中枢–末梢連関による摂食行動、エネルギー・糖脂質  
代謝の調節は、全身活動の基本を支え、その障害が多く  
の生活習慣病につながり、生理学・病態生理学におい  
て極めて重要な研究分野である。しかし、研究者の数  
は十分でなく、特に我が国では少ない。箕越研は、当  
該分野で国内外を代表する研究室として、これまでに  
優れた成果を発表してきた。今後は、さらに研究室を  
整備され、国際的な研究成果を挙げ、当該分野の発展  
に寄与し、また人材を育成されることを期待する。

### 1.3 小川 園子 教授 (筑波大学 人間系心理学域)

生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門 評価報告書

評価者 小川園子 筑波大学人間系行動神経内分泌学研究室・教授

2018 年 12 月 19 日に生殖・内分泌系発達機構研究部門を訪問し、研究室員の出席のもと、箕越靖彦教授、中島健一郎准教授、近藤邦生助教よりこれまでの成果と今後の研究の方向性に関する発表を拝聴した。本部門では、平成 15 年に箕越教授が着任して以来、一貫して「視床下部による摂食、代謝調節機構の解明」を中心テーマに据えて、先端的研究を推進している。当日は、これまでの研究、現在進行中の研究、今後の研究の方向性について、順を追って説明された。前回の評価実施以降の主な研究として、1) 視床下部腹内側核 (VMN) -交感神経系による末梢組織での糖利用促進機構 (Diabetes, 2017; Sci Rep, 2017)、2) 視床下部室傍核 AMP キナーゼによる炭水化物嗜好性の調節 (Cell Rep, 2018)、3) 交感神経による脂肪組織マクロファージ TNF- $\alpha$  産生の抑制 (Endocrinology, 2015) に関する成果について詳細な説明があった。さらに、現在投稿論文準備中の研究成果として、1) ストレプトゾトシン糖尿病において骨格筋 AMP キナーゼを抑制させると高血糖、高脂肪酸血症、高ケトン体血症が改善される事実をもとに、ストレプトゾトシン糖尿病の代謝異常メカニズムについて検討していること、2) 骨格筋 AMP キナーゼによる寒冷曝露条件下での熱産生や食餌誘導性熱産生の制御機構についての検討していること、などが報告された。前回の評価以降 16 編の英語原著論文、2 編の英文総説、多くの招待講演の研究業績をあげているほか、研究代表者、分担者として、外部資金の獲得状況も良好である。全体として、箕越教授が長年進めて来られた研究成果を基盤として、直近 5 年の期間を通じて、摂食、代謝調節機構の解明に向けての解析が着実に進行していることに感銘を受けた。

平成 29 年に中島准教授、近藤助教が着任、さらに平成 30 年に菊池昌裕特任助教、堀尾修平、田中義将研究員が加わるなど、この 2 年程で研究室のメンバーが一新されたとの説明があった。中島准教授は、1) 生理状態によって食の嗜好性や味覚が変化する原因の解明、2) 分子神経科学的視点からの中枢の味覚伝導路の解析をメインテーマに据えて研究を進めていること、近藤助教は、シナプスを介して上流の神経細胞に逆行的に輸送される性質を持つ仮性狂犬病ウイルスを用いて、視床下部腹内側核と骨格筋などの末梢組織を結びエネルギー代謝を制御している神経回路の解析を進めているとの説明があった。共に海外での研究経験を持つ新進気鋭の研究者であり、先端的技术も取り入れ、これまでに箕越教授が進めてきた研究をより一層発展させることできるものと大いに期待される。

箕越教授の研究室からは、多くの研究者が巣立っていることも高く評価される。前回、平成 26 年の評価以降、4 名の博士取得者を含む 9 名の在籍研究者が、全国の研究機関に職を得て、研究を続けている。また、毎年、「臓器相関による生体制御システムとその変容の仕組み」および「食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会」の生理学研究所研究会の開催をサポートしている。さらに、矢田俊彦教授、塩田清二教授との共同研究に推進、2 件の特許出願など、多方面に渡って研究関連活動を展開しているという印象を受けた。

以上、箕越教授のリーダーシップのもと、「視床下部による摂食、代謝調節機構の解明」に向けての研究のさらなる発展が期待される。

## 2 基盤神経科学研究領域 視覚情報処理研究部門 (吉村由美子教授) の評価

### 2.1 Dr. Andrew Moorhouse, University of New South Wales, Australia

#### Review of Yoshimura lab, NIPS, October 2018

In October, 2018 I was asked to provide an external review of the lab of Professor Yumiko Yoshimura at the NIPS. Professor Yoshimura leads a dedicated group of neuroscientists, that currently consists of four Assistant Professor or Postdoctoral Scientists, 3 graduate students, 3 technical staff and an administrative assistant. I was delighted to be able to meet with these scientific staff and discuss their current projects, and to read and review their recent papers. They were all very generous hosts, and we spent some considerable time discussing current work and future aspirations.

Professor Yoshimura's research lab investigates how neural circuits in the visual cortex process the sense of sight, and the principles by which these neural circuits develop. To achieve this, they use a range of in vivo and in vitro approaches, including electrophysiology, optogenetic photoactivation of neurons, molecular and genetic approaches to manipulate and identify specific neural proteins, and in vivo imaging. A clear strength of the laboratories approach is the electrophysiological approaches they apply. Using both single cell and paired patch clamp recordings in vitro they have quantified intrinsic factors responsible for neuronal excitability and identified and characterised the synaptic inputs into visual cortex and the coupling between visual cortical areas. Using in vivo implanted multi-electrode probes, they can measure field potentials and extracellular single cell responses to visual stimulation. The high quality of these electrophysiological approaches is very evident when reviewing their papers, not just in the data that is recorded and presented, but also in the rigorous and detailed analysis of this data. A recent example has been the two J Neuroscience papers (Ishikawa et al., 2014; 2018) mapping out visual circuit wiring. The lab is sought after by National col-

laborators both within and beyond the NIPS to utilize these skills, and their contributions to these collaborative papers have enhanced their impact. Some of the highest impact publications over the past 6-7 years have involved collaborative work within NIPS (Neuron, 2014, 41 citations in Scopus; Nature Communications, 2016, 79 citations) and with colleagues in Osaka and Kobe (Nature Neuroscience, 2012, 134 Cites; Cell Reports, 2012, 52 cites; Neuron, 2014, 51 cites).

It is also pleasing to see that the Yoshimura lab is also extending their scientific approaches to in vivo imaging, to measure population responses to visual stimulation across a wider spatial region of visual cortex. This represent a logical extension to the achievements gained with the high temporal resolution, but more spatially restricted, electrophysiological analysis of neural circuits, and should strengthen the outcomes already achieved by the lab. In addition, Yoshimura lab has also incorporated a molecular and biochemical approach to identify how specific cell populations wire up during development and to identify the molecular characteristics of circuits encoding each aspect of visual information. One example was the recently published (BMC Neuroscience, Tarasawa et al., 2016) discovery of fate mapping – where neuronal progeny from specific embryonic stem cells were identified in the mature barrel cortex, and shown to align in specific columns and in synaptic pairs. To me this seemed a remarkable discovery, and one that should have been recognised in a higher impact multidisciplinary journal like Science (where it was originally submitted) or Nature. Furthermore, using molecular/transgenic approaches combined with in vivo imaging aligns well with the strengths of the Institute and I strongly feel these avenues of exciting research will provide

solid advances in understanding cortical processing in visual and other cortical areas.

In terms of outputs and research metrics, Prof Yoshimura has published 16 papers over the past 5 years (since 2014), from a career total of 45, and with a h-index of 19. In six of these recent papers, Prof Yoshimura has been the lead / senior author. As indicated above, the lab is sought out for National collaborations which has involved many institutes in the past 5 years across different groups with the NIPS and labs at Osaka, Nagoya, Kobe and Teikyo (Tokyo) Universities. These articles have been published in a variety of the top Neuroscience journals, including Nature Neuroscience, Nature Communications, J Neuroscience, eLife and Neuron. This strong track record of collaborations attests to the high regard of Prof Yoshimura's expertise, and aligns with the goal of the NIPS being a National hub for scientific collaborations.

Professor Yoshimura also contributes more broadly to the development and governance of Science at NIPS and in Japan. In particular, she is a fantastic role model for young female scientists in Japan and has a record of strong mentorship of graduate students and postdocs at NIPS, with many of her female students continuing in academia following PhDs in the lab. Professor Yoshimura plays leading roles in enhancing opportunities for females in STEM in Japan, including for example, as the Chair of Women in Physiology for the Physiological Society of Japan and as a member of the diversity and international committee of the Japan Neuroscience Society. Providing opportunities and mentorship for females to participate in research and senior academia is critical for the future of science Internationally, and particularly important for Japan to maintain their leading role in International Science, and Professor Yoshimura and NIPS are playing a major role in supporting this.

*Specific projects were further discussed with laboratory staff, and a brief critical review*

*follows:*

**A/Prof Ishikawa** described her work on mapping developmental wiring of visual circuits and the influence of visual experiences. She has already published this work as two substantial publications in the Journal of Neuroscience, and is now looking into the synaptic mechanisms. She was clearly passionate and knowledgeable in this area, demonstrating independence and expertise. She has been involved in collaborative work, and this is further encouraged to enhance productivity and outputs. The scientific quality appears excellent. The upcoming mechanistic studies have broader impact beyond visual cortex, and could be written up in a way to reflect this and which may result in broader impact.

**Project A/Prof Kimura** discussed her fascinating work on contrast detection in the visual cortex, including the remarkable discovery of high low distinct neural mechanisms for low contrast detection. This was a substantial study that is largely completed, including behavioural training, electrophysiology and a rigorous biophysical analysis. This appears to be a significant high impact study, and could be written up with broader implications about cortical sensory processing. Although this study was originally sent to Science (and returned), perhaps there is still some scope for aspects relevant for broader principles of sensory detection to be pursued.

**Assistant Prof Hayashi** described his project to map out the molecular fingerprint of cortical neurons responsive to specific visual spatial frequency patterns, combining in vivo imaging of functional responses with single cell rna sequencing. This is a cutting edge and potentially powerful approach that could produce some important mapping of visual cortical processing. However, a clear plan of when this initial aspect will be finished, and what outputs may be expected is recommended.

**Project Assistant Prof Yoneda** has just begun to explore some questions about how development and



postnatal experiences impact on cortical spatial frequency responses and the underlying mechanisms. Using a powerful combination of in vivo imaging to measure functional responses, followed by brain clearing to identify neural pathways and molecular characterisation. Some great initial progress on this exciting project and Dr Yoneda seems very capable and engaged.

**Ms Mariko Yamamoto**, a senior graduate student investigating the plasticity of synaptic connections over development in the visual cortex, and particularly the connections between interneurons and pyramidal neurons and role of NMDA receptors. Some interesting data and this project cgetting close to completion. This could be published while follow up studies probe the role of thalamic inputs and/or mechanisms of IPSC changes.

**Tomomitsu Karaki**, Senior graduate student analysing visual stimulation induced gene expression, using reporter gene expression in vivo and RNA sequencing. Interesting project, has scope to move into non-coding RNA which may be novel domains. Recommend some more consideration of the “big picture” rationale and plan to attend local and national, and then International, conferences to develop this and other aspects of communicating the work.

**Jiahao Wu** is a new graduate student working on the development of spatial frequency tuning in the NMDA knockout mouse, using behaviour and in vivo imaging. Sounds like a good project and student appears to have settled in well. Adds some international diversity to the lab group, which is good.

### ***Summary points and recommendations.***

1) Professor Yoshimura leads a lab undertaking high-quality, cutting-edge research, with a strong reputation for rigorous and quality science. This was clearly evident. Consequently, the lab is sought after for numerous collaborations within the NIPS and Nationally, and these collaborative projects have produced some of the higher impact

outputs. Prof Yoshimura is commended for her collegiality and encouraged to continue these collaborations and encourage her postdoctoral staff to similarly develop these strong collaborative approaches.

- 2) The current and future research plan is important and exciting, addressing basic questions about circuit development and sensory /visual processing that combines in vitro and in vivo electrophysiological, molecular and imaging approaches. The research aligns strongly with the expertise and directions of the NIPS.
- 3) Prof Yoshimura provides great mentorship for her PhD and postdoctoral staff, and is an excellent role model for female scientists at NIPS and in broader Japan. Her efforts in enhancing career opportunities for female scientists is an important academic activity and contributes to the NIPS attaining its goal of developing the next generation of Scientists and being a hub to advance Japanese physiology and neuroscience.
- 4) Prof Yoshimura’s Lab profile and staff mentorship would be strengthened by greater linkage with International and English-speaking scientific colleagues. Prof Yoshimura could consider opportunities provided by the NIPS visiting researcher scheme, combining lab meetings with other English speaking labs at NIPS, or otherwise engaging the lab more with interactions with English speaking colleagues. Such collaborations have been so successful at a National level, and I am confident would also be successful at International level.
- 5) Prof Yoshimura’s research is of very high quality, but does not seem to be getting the international recognition it warrants (in terms of citations at least). Possibly this is because it is seen to be too restricted or focussed to the area of visual processing. Some consideration could be given to identify a broader audience. Broadening the focus from just visual processing (e.g, to principles of sensory processing or cortical circuit synaptic wiring principles) may increase the chance of publishing in broad impact nature, Science etc. Dr

Kimura's current work is an example of something with potential broad impact in sensory detection and could be written or pitched as this. Other aspects of the lab work (the cortical correlations and firing pattern analysis) may appeal to computational physiologists and/or biotechnolo-

gists interested in VR or artificial intelligence. Some of the papers (e.g., Ishikawa et al) are very substantial and consideration be given to how much should be included in a single paper. Seeking input from senior NIPS colleagues or International collaborators in the writing may be useful.

Sincerely

Andrew Moorhouse, PhD  
Associate Professor of Physiology, Head of the Physiology Teaching,  
School of Medical Sciences, University of New South Wales

## 2.2 宋文杰教授(熊本大学 大学院 生命科学研究部)

研究部門評価報告書(生理学研究所・視覚情報処理研究部門)

評価者 宋文杰(熊本大学・医学部)

生理学研究所「視覚情報処理研究部門」に対する外部評価を2018年12月19日に行った。サイトビジットし、当該部門のすべてのメンバーと意見交換を行った。部門を主宰する吉村由美子教授は2009年に生理学研究所に赴任し、現在部門のメンバーは、教授以外に助教2名、特任助教5名、NIPS リサーチフェロー1名、日本学術振興会特別研究員1名、研究員1名と大学院生の3名である。今回の評価は2014年から2018年までの5年間に對するものである。以下、結果を報告する。

### 1. 研究内容(技術開発を含めて)

全体として研究内容は、吉村教授のこれまでの発見を発展させることにフォーカスしており、良い印象を受けた。

大脳皮質一次視覚野に関する研究は、Hubel と Wiesel の1960年代初期の業績によって大きく進展し、ニューロンの反応選択性と、同一反応選択性を持つニューロンが隣合う位置に存在し、大脳皮質に規則正しい機能構造が存在することが明らかとなった。これらの研究およびその後の研究より、一次視覚野には、コラム(方位選択性コラム、眼優位性コラムなど)、ブロップ(色選択性)とピンウィール(方位選択コラム特異点)などの機能構造の存在が明らかとなり、視覚情報処理の理解を進めただけでなく、神経科学全体への考え方に強く影響を与えている。これらの背景のもと、吉村教授が2005年に一次視覚野に微小神経回路網の存在を発見した。即ち、皮質2/3層の興奮性細胞同士が互いに結合(双方向性結合)していると、第4層から共通入力を受ける確率が高い、また、皮質2/3層のfast spiking 抑制性細胞と興奮性細胞が互いに結合していると、第4層から共通入力を受ける確率が高い。これらの発見は、視覚野の機能構造の理解を更に進めたものである。

過去5年間に於いて、「視覚情報処理研究部門」では、吉村教授が見出された視覚野微小神経回路網の形成に、生後経験依存性の有無とそのメカニズムの解明に力点を置いており、大きな成果を収めている(Ishikawa et al., 2014, 2018)。皮質2/3層の興奮性細胞同士の微小

神経回路網は、開眼したばかりのラットに見られず、生後2週間の間に形成されるが、暗室飼育による視覚体験遮断や、両眼遮蔽による形態視遮断(明暗の変化は残る)によって、この微小神経回路網は形成されないことを示し、その発達における形態視の重要性を示した(Ishikawa et al., 2014)。一方、視覚反応性の似た神経細胞の同期的な神経活動も生後発達において形成され、浅層においては視覚体験が必要で、深層では必要ではないことも示した(Ishikawa et al., 2018)。微小神経回路網に双方向結合や共通入力を要素とするため、細胞活動の同期に貢献すると考えられる。従って、これらの論文は微小神経回路網の機能意義を示し、さらにその発達の経験依存性も示した。

視覚野神経回路発達の経験依存性研究はHubel と Wiesel のネコを用いた研究から触発されるものと察するが、そのメカニズムに関する研究は部門独自のなものである。双方向性結合形成の分子基盤を研究するために、同じ前駆細胞から生まれたニューロン間の高い結合確率を利用し、DNAメチル化酵素(Dnmt3b)による遺伝子発現制御が双方向性結合の形成に必要であることを明らかにした(Tarusawa E et al., 2016)。また、現在進行中ではあるが、抑制性細胞を含めた微小回路発達の経験依存性とその分子基盤に関する研究結果も多く蓄積してきている。さらに、in vivoにおける単一細胞の生理学的特徴づけと分子生物学的な研究を組み合わせるといふ困難な課題に対して技術開発を行い、微小回路に選択的に発現する遺伝子を探索する野心的な研究も展開されており、今後の数年間にどのような成果が生まれるか、大いに楽しみである。

過去5年間に、部門全体で17編の論文を発表し、そのうち、部門が中心となって発表した論文は7編である。これは、教授、助教と特任助教を含めて7人の体制から見ると、少々少ないように見えるが、J Neurosci(2編)やBMC Biolなどの一流誌に掲載されており、また上記のように、これらの成果は研究を本質的に進めたものであるため、重要な進歩だと考える。また、未発表のデータを多く持っていることから、今後の発展が大いに期待できる。

## 2. 大学共同利用機関としての役割

過去5年間に、多くの研究室と共同研究を展開しており、十分な成果を生み出している。Neuron 誌や eLife 誌などの一流誌を含め、10 編もの研究論文を発表している。また、現在進行中の共同研究プロジェクトが7 つもあり、今後も継続して成果が生まれるものと期待できる。また、多くの研究機関の若手研究者に、神経科学研究におけるウイルス（特に狂犬病ウイルス）の利用を指導していることが高く評価できる。

## 3. 若手研究者・大学院生育成

多彩なバックグラウンドを持つ助教・特任助教を採用し、6 人全てが若手で、近い将来、日本の神経科学を担う人材になると期待できる。部門で研究を行ったポストドク 4 名のうち、1 名が助教、2 人が特任助教に就任している。また、採用した特任助教は、他大学に講師・助教として3 人が赴任している。大学院生は、現在3 名在籍しており、それぞれ研究に対する高いモチベーションを持っている印象を受けた。従って、部門における若手研究者・大学院生育成は順調に進んでいるものと判断できる。

## 4. 国際連携

日本神経科学会の国際連携委員会委員を務め、学界全体の国際連携に貢献している。研究所内では、生理

研国際シンポジウムを組織し、国際連携ネットワークの構築に貢献している。また、留学生大学院生を受け入れ、将来の国際連携に努めている。今後、研究成果発表の増加に伴い、国際連携活動のさらなる活発化が期待できる。

その他、吉村教授の学会に果たしている役割が特筆するに値する。特に、女性研究者をサポートすることにご尽力されている。日本神経科学会において、男女共同参画推進委員会委員長を7 年間も（2010-2016）勤め、現在も委員（ダイバーシティ対応委員会委員）を担当している。この間、日本神経科学大会における座長やシンポジストの女性の割合が大きく増加した。また、昨年より日本生理学会の生理学女性の会代表も勤めている。部門内においても、多くの女性研究者を育成していることも高い評価に値する。

## 総括

上記のように、吉村教授が主宰している「視覚情報処理研究部門」は研究のみならず、すべての評価項目において、過去5 年間に高く評価できる成果を得ている。研究を発展させるための、人的・設備的・研究資金リソースを十分確保できているため、今後の更なる発展が期待できる。

## 2.3 河崎 洋志 教授 (金沢大学 医薬保健研究域 医学系 脳神経医学研究分野)

研究部門評価報告書 (生理学研究所 視覚情報処理研究部門)

評価者 河崎洋志 (金沢大学医学系)

訪問日 2018 年 12 月 5 日

2018 年 12 月 5 日水曜日午後 1 時から 5 時にわたり、吉村由美子教授が主宰されている視覚情報処理研究部門を訪問し、2014～2018 年の研究活動について丁寧にご説明を頂いた。まず吉村教授から研究室としての全体像や方向性、運営方針、人材育成、共同研究の現状をお伺いしたのちに、各メンバーからそれぞれ個別プロジェクトに関する具体的な説明を受けた。研究内容について分かりやすくご説明頂き、最先端の研究成果に刺激を受けるとともに、大変に楽しい一刻であった。さらに実験室内をご案内頂き、充実した研究設備をご紹介頂いた。研究室全体としては大変に活気があるとともにとても暖かい良い雰囲気であり、吉村教授のお人柄によるところが大きいと思われる。

研究テーマは脳皮質の情報処理の基盤となる局所神経回路とその形成機構の解明であり、神経科学の主要な研究テーマの 1 つである。マウスやラットの大脳皮質一次感覚野をモデルとして、外界から受け取る感覚情報の処理機構の解明、さらにその基盤となる局所神経回路の形成および可塑性のメカニズムを解き明かすことを目指している。吉村教授は脳皮質局所神経回路の研究における世界的なパイオニアの一人であり、その優位性を十分に生かしていることが特徴的である。そのアクティビティの高さは 17 報の論文と 34 回の国内外での学会発表からも明白である。これまでの具体的な研究内容は後述するが、現在進行しつつある研究成果もお聞きし、今後も順調に研究成果が期待できることがわかった。

研究室メンバーとしては、吉村由美子教授、石川理子助教、林健二助教、木村梨絵特任助教、米田泰輔特任助教の 5 名に加えて、大学院生 3 名および技術職員・技術支援員 4 名を擁しており、充実した陣容と言える。特に大学院生のリクルートが困難な昨今の状況で 3 名の大学院生が在籍している点が印象的であった。一人一人から個別プロジェクトに関する具体的な説明を受けたが、研究を楽しみながらも、情熱をもち真摯な姿勢で研究に取り組んでいると感じられた。説明内容の

みならず質疑応答もしっかりしており、人材育成が順調であることが伺われた。吉村教授より、研究指導のために個別プロGRESSとグループプロGRESSをそれぞれ 2 週間に 1 度行い緊密な指導を心がけているとの話を伺い、吉村教授の人材育成に対する熱意が感じられた。また過去の在籍者は宮下俊雄特任助教が帝京大学講師へ、足澤悦子特任助教が大阪大学助教へ、森琢磨特任助教が信州大学助教へ、山浦洋 NIPS リサーチフェローが電気通信大学特任研究員へ、西尾奈々学振特別研究員が新潟大学特任助教へ、杉村岳俊研究員が奈良県立医科大学研究助教に移動するなど、いずれも栄転している点は特筆すべきである。研究室のプロダクティビティと人材育成の質の高さを物語っている。

外部研究資金も多く獲得しており、研究を遂行するためには十分であると考え。吉村教授は研究代表者として新学術領域研究・計画研究、基盤研究 (B)、新学術領域研究・公募研究 2 件、挑戦的研究 (萌芽)、挑戦的萌芽研究を獲得している。また研究スタッフも研究代表者として基盤研究 (C) 3 件 (特設を含む)、若手研究 (B) 3 件、新学術領域研究・公募研究を獲得するなど、教授のみならずスタッフも外部資金の獲得に成功している。研究機器も充実しており、スライスパッチクランプなどの電気生理、カルシウムイメージング、オプトジェネティックス、グルタミン酸アンケーシング、in vivo 2 光子顕微鏡、分子生物学的技術やウイルスベクターなどが充実しており、日進月歩の神経科学研究領域においても先駆的かつ多角的な研究技術を擁していると言える。

外部連携としては、生理学研究所内の他の研究室との共同研究の論文が 4 報 (Nature Communications, Glia 2 報など)、所外の研究室との共同研究論文 6 報 (Neuron 2 報、eLife など) がすでに上梓されており、活発に行われている。さらに最近、大阪大学との共同研究で遺伝子網羅的スクリーニングや iPS 細胞を用いたキメラ動物の作成も行っているなど、研究室の特長を生かした多彩な共同研究が活発に行われている点

は印象的であった。また他の研究室より、さまざまな遺伝子改変マウスの局所神経回路の解析を依頼されているとのことであり、大学共同利用機関としての生理学研究所の役割に大きく貢献している。論文発表や国際学会発表でも国際的なプレゼンスを十分に発揮している。

個別の研究内容としては、石川理子助教はケージドグルタミン酸による光刺激と2細胞同時ホールセル記録を用いて、ラット大脳皮質一次視覚野の局所回路を解析している。局所神経回路の形成過程を検討したところ、その形成には生後の正常な視覚体験が必須であることを見いだした (Journal of Neuroscience 2014)。さらに局所神経回路の機能的意義を検討するために、類似の視覚応答性を持つ神経細胞間の活動電位の同期性を検討した。その結果、局所神経回路形成が阻害される条件下では同期性が低くなることを見いだした。この結果は、局所神経回路は活動電位の同期性を高める役割があることを示唆している (Journal of Neuroscience 2018)。

木村梨絵特任助教は、コントラストが低い視覚刺激でも認識可能になる神経基盤の解析を行った。横縞画像と縦縞画像とを区別するように学習させたラットの一次視覚野深層から神経活動を記録した。視覚刺激への反応特性を解析したところ、低コントラスト刺激に強い応答を示す神経細胞が多く存在していることを見いだした。さらに、この細胞が低コントラスト画像の認識の向上に寄与している可能性を提示した。現在、

論文投稿準備中とのことであった。

転出した足澤悦子さん、西尾奈々さん、杉村岳俊さんの研究成果は吉村教授よりご説明を頂いた。足澤さんは大脳皮質局所回路の形成メカニズムを明らかにするために、GFPを発現するiPS細胞をマウス胚に移植してキメラマウスを作成し、単一神経幹細胞から発生したと考えられるクローン細胞群を可視化した。解析の結果、このクローン細胞ペアは非クローン細胞ペアに比べて、高い確率で双方向に結合していることを発見した。さらにこの局所回路を制御する分子として、DNMT3bおよびクラスター型プロトカドヘリンが重要であることを明らかにした (BMC Biology 2016)。西尾さんはフラビン蛍光イメージングおよび2光子顕微鏡で、一次視覚野での最適空間周波数を検討した。その結果、高空間周波数に応答する神経細胞の形成には、生後の視覚経験が重要であることを見いだした (投稿準備中)。杉村さんは視覚野の感受性期可塑性のメカニズムを解析し、低頻度刺激による長期増強にはL型カルシウムチャンネルが重要であることを見いだした (Neuroscience Research 2017)。

以上をまとめると、吉村教授の素晴らしいリーダーシップのもと研究実績、研究体制、人材育成、研究費取得や外部貢献のいずれの点からも視覚情報処理研究部門は極めて順調に発展していると言える。大脳皮質の情報処理機構およびその形成制御機構の世界的リーダーとして神経科学研究を牽引し、また若手人材育成を続けて頂ければ、研究室の発展は確実であると考ええる。

### 3 心理生理学研究部門 (定藤規弘教授の評価)

#### 3.1 Denis LeBihan 教授

Fiscal Year 2018

External evaluation of the Division of Cerebral Integration,  
Department of System Neuroscience,  
National Institute for Physiological Sciences, Okazaki

December 19th, 2018

Prof. Denis Le Bihan, M.D., Ph.D.

To prepare this evaluation report I was provided in advance with a written activity report (overview) of activities of the laboratory (FY2015-2018) and an access to all published materials. I also performed an on-site visit (December 6th, 2018), with a presentation from Pr Sadato, a short tour of the lab (mainly Hyperscan and 7T MRI set-ups) with interactions with some researchers.

##### **A- General overview**

The history (or prehistory) of the laboratory dates from the end of the 1990s. I have been very much impressed by the amount of development which has taken place over the last 20 years under the leadership of Pr Sadato after his return to Japan following a stay at the NIH (Bethesda, MD) where I first met him (we published at the time a Clinical Center Grand Round review article which was the first to outline the clinical potential of MRI functional neuroimaging).

A prominent trend of this evolution has been the availability of state-of-the-art non-invasive imaging equipment (EEG, NIRS, MRI at 3T, including a twin system for Hyperscan, more recently MRI at 7T, etc.) at all stages, which, combined with innovative clinical neuroscience and neuropsychology research projects (especially developmental and social interaction physiology) has led to great success. Pr Sadato has to be commanded for his efforts (receiv-

ing several important Japanese grants, JST, MEXT, etc.) to get such advanced technology available to his teams (and, hence, Japan) at an early stage to allow him to be at the forefront of the international competition. It is expected that this trend will continue in the future, as high level technology (both to acquire and process neuroimaging data) is a key to produce the highest level of science, especially when Artificial Intelligence appears as a new powerful and strategic approach.

The laboratory is also engaged in platform activities for the Japan research community. Especially NIPS provides extramural scientists with opportunities to conduct MRI research. The Division is the contact point for human MRI studies (3T and 7T MRI with protocols for designing, collecting, and analyzing imaging data). Also, NIPS concluded a comprehensive partnership agreement with four other national centers that have 7T or higher field MRI scanners to ensure a common technical framework for MRI measurement and maintenance among the partner centers, and pave the way to studies of higher-order brain function. Standardized MRI protocols for the visualization and quantification of brain function and anatomy are essential for an optimal quality research into the pathology and treatment of human diseases.

Since 2000 the Division has also been responsible

for a yearly introductory one-week seminar on data analysis in human functional brain mapping with lectures and practice sessions on fMRI, with a focus on scan image preprocessing and statistical analysis. This is a very important mission which also gives the opportunity to graduate students and junior faculty members of the Division to learn by teaching. The Division has been directly involved in important National and International Academic Conferences, for instance the Research Conference on Social Neuroscience which promotes neuroscience research in Japan and transcends the boundaries between conventional disciplines. The Japanese Meeting for Human Brain Imaging encourages discussions, fosters junior researchers and stimulates interdisciplinary interactions (mathematical engineering, information engineering, physics, sociology, psychology, and clinical medicine) among researchers who employ MRI, PET, MEG, and other imaging modalities for the study of structural, functional, and molecular characteristics of the human brain. The Division also took part in the organizing committee for an ABiS International Symposium entitled “MRI and Cohort Studies: Development of Imaging Science in Human Biology,” held in 2017 at the Science Council of Japan Lecture Hall. Recently, safety issues regarding MR equipment developed for basic research purposes have attracted attention. Dr. Sadato and Dr. Fukunaga, joined a Working Group of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine and the Japan Neuroscience Society which published the Guidelines for Human MRI Scanning in Pure Science establishing safety management systems to ensure safe operation and appropriate management of MR scanners.

The Division furthermore takes an active role in the training of graduate students enrolled in the Department of Physiological Sciences, Sokendai Graduate School of Life Science, as well as from other universities. However, an increasing number of researchers of humanities and social sciences are employing the fMRI technique which assumes some basic knowledge of physiology, including neural anatomy, and

sometimes engineering science. Successful fMRI research requires a wide range of knowledge and skill sets related to the basic principles of MRI, psychological experimental tasks, data analysis programming, and comprehension of scholarly literature in English. To ease the burden on the Division’s staff students are encouraged to actively and spontaneously learn and work on their projects with the guidance of their mentors.

Those platform, support, education and training responsibilities are clearly key missions for the NIPS at National level and the Division is a major pillar in Japan for this endeavor. Beside providing vital expertise to the Japan community those efforts also represent an opportunity for the Division staff to learn and interact with other persons with a broad range of expertises, outweighing the burden of taking care of such logistic issues. Nonetheless the Division pointed out some issues which should be addressed to its future operational needs. The Division is suffering from a shortage of expertise in electrophysiological methods. To develop simultaneous fMRI-EEG measurements the Division needs to hire clinical neurophysiologists well-trained in electrophysiological approaches. The Division also would like to maintain a collaborative link with of the Cuban Neuroscience Center (visiting professor position) to promote expertise in resting-state fMRI and dual fMRI data analysis of interactions between multiple subjects. Similarly, partnership with scientists at Washington University (St. Louis, MO), as well as with Dr. Takuya Hayashi, RIKEN, Kobe, Japan, a pioneer in the field in Japan, to develop and implement multimodal parcellation methods of the human cerebral cortex within the HCP framework. The HCP protocols will provide a technical foundation for MRI-based interspecies comparison. A major issue with the shared use of the MRI scanners is the need for teaching staff members who can assist extramural investigators. Especially, because MRI studies are conducted in humans, under the approval of the institutional ethics committee, these studies must be carried out as joint research with one



or more members of the teaching staff of the Division. To reduce the burden and let scientists focus on creative research the Division would like to invite research assistants or graduate students to operate the machine under the supervision of the teaching faculty, assigning the technical staff members the task of ensuring high-quality image acquisition through maintenance and management of the MRI scanners, network devices, and databases of fMRI experimental procedures.

## **B- Review of the research activity FY2015-18**

The mission of the laboratory has been to develop a state-of-the-art platform of Integrative Cerebral Function Measurement Systems (EEG, NIRS, TMS, fMRI) to investigate developmental physiology and social neuroscience and elucidate the normal and pathological processes involved in the development of social skills and other cognitive functions. This platform has also helped understanding how dynamic changes in functional localization and functional connectivity may reveal the plastic potential of the brain, including neuronal growth and repair triggered by sensory loss and acquisition of new functions through learning in patients with cerebral injury. The activities reported are organized along 4 main topics:

1- Neural basis of social interactions (Model for Social Competence Development) (team led by Assistant Prof. Takehiko Koike) Research was performed to create working models for social competence development, and these models were used to test the hypothesis that social competence and prosocial behavior originate from self ↔ other equivalence and develop as a result of intersubjectively shared learning. Studies on the neural bases of social cognition represents a very large component, a signature, of the laboratory portfolio. The installation of the unique Hyperscan system (with twin 3T MRI scanners) has been a brilliant idea. Research is original, first-class level, and has far reaching consequences.

Specifically, neural substrates associated with the

following were analyzed using fMRI: (1) sense of agency and social contingency, (2) mutual gazing and joint attention, (3) sarcasm, (4) humor processing, (5) empathy, and (6) the role of intrinsic motivation in learning. In addition, experimental research showed that (7) social interactions are intrinsically rewarding. Moreover, studies identified the neural substrates for (8) self-esteem (a key element of well-being) and (9) subjective sense of happiness.

Among noticeable results (among many) a fMRI study suggested that both social contingency and the sense of agency are achieved by hierarchical processing that begins with simple concordance coding in the left extrastriate body area, leading to the complex coding of social relevance in the left inferior and middle frontal gyrus. A study on mutual gazing showed that shared attention is unconsciously achieved by synchronized eye blinking, which represents interruption of visual attention, while learned shared attention is represented by neural synchronization in the right inferior frontal gyrus. The left amygdala was found activated in association with a positive emotional valence in humor, a linking node between cognitive and emotional components. The neural network implied with verbally communicated affective valence (self-relevance) suggests that self-relevance is a major component of the intrinsic reward system that triggers social interactions. Another fMRI study revealed that medial prefrontal cortex and precuneus/posterior cingulate cortex were involved to integrate distinct visual social signals to speculate about others' affective state (theory of mind). The ventral striatum and midbrain seems to play a leading role when one finds an action some intrinsic value though it produces no explicit positive consequences. Positive social interactions per se also activate the reward system, especially the ventral striatum (social reward). The precuneus, a key node of the mentalizing system, was shown to serve as a gateway for translating the subjective interpretation of reputation into state self-esteem.

2- Installation and Operation of a 7T MRI Scanner

(with appointment of Dr Fukunaga as Associate professor)

A 7T MRI scanner was brought into NIPS to investigate and compare the anatomical and functional basis of the neural network regulating social interactions between humans and other primates. The new MRI equipment started operation in FY 2015 and is the object of technical developments to allow the acquisition of state-of-the-art humans and nonhuman primates data. It is clear that the NIPS 7T clinical MRI system is playing a leading role in Japan. One of the main reasons is the presence of Dr Fukunaga, a bright physicist reknown especially for his pioneer work on brain susceptibility mapping to investigate white matter, who has received extensive training on high field MRI at the NIH. He would be most beneficial, for NIPS, but also the other 7T MRI systems in Japan to expand a methodological team under the leadership of Dr. Fukunaga .

Indeed, unlike 3T or lower magnetic field MRI scanners, 7T MRI requires special attention because it is sensitive to background magnetic field and radiofrequency transmission inhomogeneity. To address these issues, ad-hoc MRI sequences were introduced, allowing three-dimensional T1-weighted imaging with a spatial resolution of  $0.75 \times 0.75 \times 0.75$  mm<sup>3</sup> as the standard protocol. For fMRI scans, the multiband technique was adopted and optimized to provide adequate spatial resolutions ( $1 \times 2$  mm) and to allow analysis of gray matter thickness of several millimeters (with segmentation along the cortical layers for segregating input and output activity). Currently, whole-brain scans can be obtained at a spatial resolution of  $1.2 \times 1.2 \times 1.2$  mm<sup>3</sup> and a temporal resolution of approximately 2.0 s. Furthermore, in order to decrease the amount of geometric distortions and artifacts, and, thus, optimize the high-resolution capability of the 7T MRI scanner, the Human Connectome Project (HCP) minimal preprocessing pipelines developed by the Washington University and the University of Minnesota were implemented into the cluster systems. This is a very important step as small localization errors

may be wrongly judged as meaningful differences. At present, the team has developed a standard surface-based mapping pipeline which can be applied to 1.2-mm isotropic fMRI, 1.05-mm isotropic diffusion MRI measurements, 200- $\mu$  m in-plane resolution quantitative susceptibility mapping, and cortical myelin mapping based on T1- and T2-weighted MRI.

Activities are in progress to achieve a submillimeter resolution fMRI measurement and monitoring neural activities in different cortical layers (depths). Notably, this work on high-resolution fMRI has been made possible through international collaborations with the University of Minnesota (Minneapolis, MN) and Washington University (St. Louis, MO) and resulted in several AMED grants (Brain/MINDS (Kakushin Nou), SRPBS (Nou Puro), and Brain/MINDS Beyond (Kokusai Nou)), partly to conduct interspecies comparison in brain anatomy and function using a specially designed 24-channel array head coil. Non-human primates MRI is, indeed, a unique specificity of the Division, especially to investigate functional recovery in a corticospinal tract injury model. A in-house protocol (anesthesia, MRI sequences, analysis) was developed to provide resting-state fMRI, diffusion MRI, and structural MRI data.

The 7T MRI system is also used to improve the sensitivity and spectral resolution of the magnetic resonance spectroscopy (MRS). Beside the CSI technique (which allows the measurement of N-acetyl aspartate, gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamic acid, and other neurochemical markers) a novel MRS measurement technique for monitoring glucose levels in local brain tissue without the need for injection has been developed in cooperation with Siemens K.K.

### 3- Application to Psychiatric Genetics (multicenter study)

Investigation of psychiatric patients who lack social competence can provide important clues on the neural basis for social competence. But large-scale

studies are required to analyze the association between genetic information and intermediate phenotypes (including imaging features) of psychiatric illness. Dr. Fukunaga and other researchers are engaged in the analysis of high resolution structural MRI data collected from a multicenter study of 6000 individuals (normal subjects or patients with mental disorders) through the Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO), a consortium of mental health research institutions in Japan. In addition to the brain scans provided by the Osaka University, large-scale brain imaging data were available through the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA) consortium, a global collaboration program in psychiatry. Due to the amount of data processing the analytical program was installed in the high-performance computational system of the Research Center for Computational Science, National Institutes of Natural Sciences, to speed up the process. Several brain areas were found to have abnormal sizes (either larger or smaller) in schizophrenic patients than in the normal population, notably the pallidum and the right thalamus which is involved in social function. Regarding the analysis of diffusion MRI and resting-state fMRI scans, the analytical platform was first established at NIPS and then introduced to the Department of Psychiatry, University of Tokyo, to share the workload. It should be noted that the laboratory played a central role in the creation of a uniform image acquisition protocol to allow such a multicenter MRI study. Such standardized protocols are mandatory to ensure that data produced at different centers are of the same quality.

4- Combining fMRI and Deep Learning (with appointment of Dr Chikazoe as Associate professor)  
Some neuron networks (orbitofrontal cortex, accumbens, and striate body) have been identified through fMRI studies as involved in value processing. Clearly, the brain converts external sensory events into valence. However, it remained unknown how sensory information is converted to value representation. Using a AI and self-learning deep neu-

ral network model of human value processing the project aims at comparing value representations between known value-processing regions and identify unknown neural correlates translating visual (or sensory) information into value representation. An artificial intelligence (AI) model that simulates the development of personal preferences, a major determinant of social behavior, could be produced. However, it is not known whether a deep neural network model trained to process external events develops representational similarity to a biological neural network. If so, we may expect that representational similarities will also be observed between biological and simulated higher cognitive functions. But, it must first be established that the representational similarities between deep neural network models and biological neural networks exist, arising from the comparability in their circuit formation processes. This is, indeed, a strong hypothesis which must first be verified.

As it stands the following goals have been set for a first project on the visual system (Grant-in-Aid Program for Scientific Research on Innovative Areas “Artificial Intelligence and Brain Science” ) which only started in FY2017-2018. A prototypic AI system that converts visual signals into value representation will be created. Then a AI model that predicts human responses to novel stimuli will be developed, and the brain regions that correspond to layers at different levels will be identified on the basis of an individual’s preference. The artificial neural network model will be adjusted to reflect individual participants’ layer-specific mapping data and an AI model that simulates the conversion of visual stimuli to valence representation in a hypothetical average person will be created. The AI model will have to be fitted to fMRI and behavioral experiment data acquired in individual subjects and later integrated with brain mapping data to identify the neural correlates involved in converting visual signals to valence representation. So far preliminary experiments conducted in FY 2017 suggest the involvement of early visual cortex in valence processing using an artwork valuation task. However, the team seems to expe-

rience difficulties due to the complexity of the valuation process. A similar project will be launched with auditory stimuli to explore the basis of auditory preference.

### C- Future research projects and needs

Beside the continuation of the above projects the laboratory will engage in two major projects of very high interest, scientifically for the first one and socio-economically for the second.

#### 1- Interspecies Comparison (AMED Brain/MINDS Beyond (Kokusai Nou) Program)

To identify the underlying neural mechanisms of mental and psychiatric disorders structural and fMRI studies will be performed at 7T in macaque and marmoset monkeys, as a model of human disorders, and compared to human data. Especially, to investigate the neural basis for social cognitive functions, ultrafine anatomical and functional 7T MRI scans will be obtained for disease-related and other regions of macaque monkeys. For this important project these scans will be compared with human scans acquired using the same sequence, and homologous neural regions and functional regionalization will be compared between species. Healthy macaque and marmoset monkeys will be also studies at 7T to obtain ultrafine anatomical and functional images of the basal ganglia and other deep brain structures. These scans will be integrated with the results of electrophysiological and neuroanatomical brain mapping and connectivity analysis. Similar procedures will be used to investigate basal ganglia dysfunction. Another project will study recovery of manual dexterity, visual motor, cognitive, and other functions macaque models after neural injury by various means using electrocorticography and depth electrodes, and analyzed using machine learning analysis, as well as high-sensitivity viral tracers for neuroanatomical analysis. In all those studies the 7T MRI system will have a central role to build an interspecies linkage database combining human and nonhuman primates imaging data, especially around the basal ganglia, a key structure involved in social behavior

control, brain plasticity, and mental or neurological disorders.

#### 2- Applied Brain Sciences

Several studies will aim at using neuroimaging methods to applied neuroscience questions. For instance, a research project will focus from the automatization of language processing to the association between social interactions and language skill improvements. NIPS is also a satellite institution to the Center of Kansei Innovation Nurturing Mental Welfare within a vision-driven program fostering industry & academia collaboration aims to establish innovation platforms that cannot be developed by industry or academia alone. One goal is to create a “living environment with a high quality of life, as a prosperous and reputable country”, led by Hiroshima University and Mazda Motor Corporation. The team is conducting research to visualize, and construct a model of, the human perception process of inherent affective and cognitive quality ( “The Sense of Sharing in Social Interactions” ).

#### 3- Participation in Government-Funded National Projects

The Division is engaged in major funded research projects which will insure its future leadership for the years to come. The AMED Brain/MINDS (Clinical Research Group led by Tokyo University) project will use advanced connectomics through 3D reconstruction of the human cortical architecture and neural circuits at resolutions of a few hundred microns, and acquisition and integration of ultrahigh-resolution scan images of brain activity during higher-order cognitive tasks using the 7T MRI system. Within the AMED Integrative Research on Depression, Dementia, and Development Disorders (Yuugou Nou) with the University of Osaka the team’s task will be to find a new biomarker for functional recovery through resting-state fMRI measurement and large-scale connectivity analysis to support a project on the “Development of Combination Therapy Consisting of BMI Technology and Biological Compounds to Promote Restoration of

the Injured Central Nervous System” . The AMED SRPBS (Nou Puro) Decision Making project under the leadership of Kyoto University ( “Integrative Studies on Neural Circuit Basis of Flexible Decision Making in Humans and Nonhuman Primates” ) will aim at developing a method for evaluating the effects of face-to-face verbal interactions through simultaneous measurements and modeling of the neural representations of two mutually engaged individuals. Concurrent fMRI and EEG measurements of the brain activities of dyads are performed and a new method is being developed to reconstruct the scan data at an ultrahigh speed and process simultaneous fMRI measurements of two persons engaged in a joint task. The AMED Brain/MINDS Beyond (Kokusai Nou) will provide longitudinal analysis of fMRI scans at different stages of pathology, inter-

species comparison of the brain activity between humans and nonhuman primates, and clarification of human brain function at the neural circuit level.

**In summary, the NIPS Division of Cerebral Integration is an outstanding research facility which conducts studies on the highest international standards using advanced neuroimaging methods (acquisition and processing), especially in the field of social neuroscience, both in humans and non-human primates. It is a unique and leading institution which also provides platform services for Japanese teams. The Division is set for a bright future and continuous support is highly recommended.**

## 3.2 松元健二 玉川大学教授

自然科学研究機構生理学研究部システム脳科学研究領域  
心理生理学研究部門（定藤規弘教授）外部評価

松元健二（玉川大学脳科学研究所教授）

はじめに

2018年11月21日に心理生理学研究部門を訪問し、定藤規弘教授より、ご自身の現在までの研究の流れとその背景にある一貫した研究方針、そして部門の現在の研究内容と体制について、2時間以上にわたり、質問にも随時お答え頂きながらしっかりとご説明頂いた。

その後、7T-MRI、2台の3T-MRIを並べて配置したhyperscan MRIシステムについて、それぞれ福永准教授と小池助教にご案内・ご説明頂き、さらに、機械学習を用いたネットワークモデルと脳画像データとの融合研究について、近添准教授よりご説明頂いた。

### 1. 総評

定藤教授の一貫した研究方針に従い、MRIを用いたヒト脳機能イメージング研究を中心に据えつつ、脳領域間、ヒト個体間そしてヒト-非ヒト霊長類種間を繋ぐ統合的な研究環境を構築することにより、それらを用いてこそ可能になる多数の研究を並行して進めていることは、非常に高く評価できる。また、これらの研究環境を外部研究者との共同研究のために開放することにより、我が国の今後の脳機能イメージング研究を先導・普及するという共同利用研究施設としての役割を十二分に果たしていることも特に強調しておきたい。

### 2. 超高磁場MRIを用いた脳イメージング研究

ヒト用超高磁場7T-MRIを導入し、7T特有の画像の歪み補正等の調整を着実に進め、構造画像では0.75 mm cubic、機能画像では1.2 mm cubicの空間解像度を実現している。また、Human Connectome Project (HCP) で公開されている解析パイプラインを研究室内のクラスタシステムに導入・最適化し、標準的に適用可能としている。こうした努力を通じて、7T-MRIを用いて高次認知機能の神経基盤の高解像度での解明に向けて道を拓いている。このことは、同様の超高磁場MRI装置を導入した国内の他研究施設が限定的な利用に止まっているなかであって、さまざまなヒトの高次

脳機能を詳しく調べたいというヒト脳機能イメージング研究の主要なニーズを意識したものということができ、共同利用研究施設として、非常に重要な役割を果たしていると言えることができる。

また、マカクサル脳の計測に特化したMRIパルスシーケンスを開発するとともに、HCP解析プロトコルのサル脳解析への拡張も進めている。このことは、同一の7T-MRI装置を用いることで、ヒトとサルとの脳画像の種間比較の実現可能性を高めているということであり、microscopic, mesoscopic, そしてmacroscopic levelの脳機能構造を統合していくことにより、異なるスケールで脳の理解をシームレスに繋いでいくという脳科学の世界的な流れにも合致している。今後展開していくことになっているInternational Brain Initiativeとの関連において、国際的にも重要な役割を果たすことを期待できる。

ただ、7T特有の信号強度の不均一性を解決するために必要なパラレル送信を可能とするヘッドコイルの導入が、予算の都合上で実現していないことが大きな障壁となっているようである。この実現を急ぐことが、7T-MRIを最大限活用し、ヒト脳機能イメージング研究の我が国の水準を高めるために切に望まれる。

### 3. 社会能力の脳機能イメージング研究

共同注意経験によって二者間に引き起こされる無意識な注意共有の神経基盤をはじめ、さまざまな、ヒト特有の社会性機能の神経基盤について追究してきた。

とりわけ、2台のfMRIを連動させて脳画像取得するhyperscanを用いたKoike et al. (2016)の成果は特筆に値する。隣り合って配置されたMRI装置内で、ビデオカメラ越しに見つめ合っている二人の実験参加者の脳活動同時計測を2回に分けて、別の日に実施した。1回目の計測の後に共同注意課題を実施した場合には、2回目の計測時に、右下前頭回の脳活動時間変動および瞬目の時間系列に、二者間の同期が現れた。しかもこの脳活動同期は、実際には二者がオンライン

で繋がっていなかった場合には、例えばオンラインで繋がっていると実験参加者が信じていたとしても、消失したという。この成果は、脳活動同時計測に伴う二人の実験参加者間の相互作用を確実に捉えたことと見ることができ、海外での hyperscan MRI 研究が失速する中、hyperscan MRI の意義を確立した点で、世界的にも希有な成果と評価できる。

他にも、「社会的随伴性」に Extrastriate Body Area から左下前頭回へと連なる階層的な処理過程が関わることを示した Sasaki et al. (2018)、口調を媒介とするネガティブな情動が（言語的意味解釈処理に関わる）47 野で統合されて「皮肉」として理解されることを示した Matsui et al. (2016)、ユーモアを発することにより相手のポジティブな反応を惹起した場合に線条体が賦活し、この線条体と聴覚領域との機能的結合が前頭前野内側部の活動によって増強されることを示した Sumiya et al. (2017)、視覚的に提示された顔表情と涙との統合に前頭前野内側部と楔前部・帯状回後部が関与していることを示した Takahashi et al. (2015) など、社会認知機能の諸側面の神経基盤を明らかにする fMRI 研究を手掛けており、いずれも国際専門誌に発表済みである。今後は、通常の世界神経科学にとどまらない、hyperscan MRI システムを活用した共同研究をもっと拡張・普及していくことができれば、当部門の存在意義を、国際的にもさらに高めることができると思われる。

#### 4. ヒト脳機能イメージングと深層学習の融合研究

定藤教授が一貫して進めているヒト脳機能イメージングを、機械学習を用いたネットワークモデルと融合していく研究も、近添准教授を中心に進めている。この研究では、例えば、美術品や楽曲の購入情報に関するデータベースを用いてそれらの商品の選好度を答える課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて計測し、同准教授が Nature Neuroscience 誌に発表した表象類似度分解法 (Chikazoe et al., 2014) を応用して、多層ニューラルネットワークモデルにおける情報表現の刺激間の類似度と、多領域にわたる実際の脳活動表現による刺激間の類似度とを比較することで、感覚情報から価値情報への変換が、脳内でどのように進んでいるかを明らかにすることを目指している。大変挑戦的な試みであり、まだ論文文化には至っていないものの、人工知能 (AI) と脳科学との融合を進める世界的にも最先端に位置づけられる研究と言えるであろう。

AI 研究がこれからの科学の在り方までも変えていくことが予想される現在、このような研究は、AI 研究と脳研究の両方を、我が国が国際的にリードしていく可能性を拓いていくために大変重要である。当該研究自体の成功はもちろんのこと、同種の研究をさらに普及させていく役割も期待したい。その点からも、当部門が 2000 年以降、毎年のトレーニングコースにより、時代に合わせた MRI データ解析技術の普及に務めていることは特筆しておきたい。近い将来、AI と脳イメージングとの融合技術についても、トレーニングコースで基礎的な部分を扱うことができるようになれば、その社会的な貢献は、想像以上の範囲に及ぶかもしれない。

#### 5. 総括

超高磁場 7T-MRI、2 台の 3T-MRI を連動して用いることのできる hyperscan MRI システムを活用し、我が国の脳機能イメージング研究の発展に、学術的にも社会的にも重要な貢献をしている。このことは、今回の評価対象期間である 2015～2018 年度に限っても、共同利用研究の成果（学術論文 28 報）を含む、計 87 報の学術論文発表に証明されている。また、AI 研究と脳研究との融合を進める挑戦にも取り組んでおり、次世代の科学にも積極的に対応している。上述した 7T-MRI における課題をクリアすることで、さらなる発展を期待することができる。

最後に、将来に向けた、より根本的な発展についても考えてみたい。当部門が主要なツールとして使用している fMRI の利点は、人間の心理現象の神経基盤に、非侵襲的な方法を用いて比較的高い時空間分解度でアプローチできることである。しかし、血流変化に基づくという手法自体の限界として、その分解能は神経活動そのものとの間には埋めることのできないギャップが存在するのをもまた否定し得ない事実である。時間分解能のギャップについては、例えば EEG などの電気生理的手法を fMRI と併せて用いていくことが考えられよう。空間分解能のギャップについては、侵襲的だが時空間分解能の高い手法を用いることが可能な動物実験との連携を進めていくしかないのが現状であろう。その意味で、当部門が既に着手している、7T-MRI を用いたヒト-非ヒト霊長類種間比較という方向性の更なる展開に期待したい。

### 3.3 花川 隆 (国立精神・神経医療研究センター)

自然科学研究機構生理学研究システム脳科学研究領域  
心理生理学研究部門（定藤規弘教授）外部評価

花川 隆 (国立精神・神経医療研究センター)

生理学研究システム心理生理学研究部門は、1999年に設立されてから現在まで、名実ともに日本のニューロイメージング研究を牽引してきた研究室である。一貫してヒトの様々なところの機能に関連する脳活動の解明を中心に実験的研究を推進してきた。設立当初には研究用3 Tesla MRIをいち早く導入し、さらに数年前に日本ではまだ数少ない7 Tesla MRIを導入したことでMRI研究における日本の主導的立場を維持し続けている。技術的にはMRI研究に留まらず、機能的MRIを中心に経頭蓋磁気刺激法など電気生理学的手法や近赤外線分光法 (NIRS) を統合的に用いることで、脳機能を動的かつ大局的に理解する統合イメージング研究をも推進してきた。最先端のMRI研究および統合イメージング技術の応用として、機能局在と機能連関のダイナミックな変化を画像化することにより、高次脳機能の可塑性のメカニズムを解明してきた。より最近では、社会能力を含む脳機能の正常発達過程と発達障害のメカニズム解明に迫るべく、発達の諸段階における脳活動の可視化を目的として、統合イメージングシステムの適用を積極的に行ってきた。この研究活動は、基礎研究の立場から現在の日本が抱える諸問題の解決に寄与することを意図していると推察され、脳神経科学の社会応用の好例とみなすことができる。

2015年以降は、上記の研究開発活動に加え、(1) 3 Tesla MRI装置を二台用いたハイパースキャンシステム、(2) 7 Tesla MRIによるヒトと非ヒト霊長類の脳神経回路の種間比較研究、(3) deep learningなどの機械学習技術を活用したMRI研究を三本柱として研究を行なっている。これらはいずれも高い技術を必要とする研究であり、過去の研究実績の世界に安住せず、研究のさらなる高みを目指して積極的な研究開発投資（研究資金や人材の意味で）を行っていることがうかがえる。

(1) では、個人と個人の間の一対一関係という社会の最小構成要素を対象として、特に非言語性のコミュ

ニケーションの神経基盤を研究している。ツインの3 Tesla MRI装置を中核とし、ビデオで互いの表情をオンラインで見つつ、各種行動計測を行う世界でも有数のハイパースキャンシステムを確立している。統合イメージングシステムとして、脳波の同時計測も可能な技術を有している。応用として、共同注意 (joint attention) 課題や、協調運動課題を行なっている間に二人から脳活動を同時計測している。個人間の非言語性のコミュニケーションの指標として、瞬目が同調していくことなどを手がかりとして、個体間での脳活動の同期などの興味深い観察を蓄積している。非言語性のコミュニケーションは自閉症スペクトラムの病態にも深く関わっており、今後自閉症スペクトラムの当事者やあるいは健常被験者の自閉症傾向を測定しながら研究を進めていくことで、さらなる研究の発展が望めることに加え、自閉症スペクトラムの病態解明に寄与することで社会還元が期待できる。また、生理学研究の他の研究室で行われている非ヒト霊長類の個対個コミュニケーション研究との連携も期待される。

(2) では、まず人で撮像手法を確立し、7 T MRI装置の高い信号雑音比を活かした高解像度機能的MRIによる体性感覚野の指表象のマッピングなどで既に成果を上げつつある。さらにこの研究には、Human Connectome Project (HCP) で用いられているT1/T2によるミエリンマップの情報なども組み合わせており、先端的な計測と解析の融合により3 T MRI装置による従来のマッピングを超えた知見が生み出されることが期待される。淡蒼球内節など深部核の描出は脳外科の深部刺激電極埋め込みに新たな指針を与えることが期待される。これらの研究は、非ヒト霊長類のマッピング研究と融合していくことで、AMEDで開始された種間比較研究の大きな柱として育っていくことが期待される。

(3) では味覚のデコーディングなどユニークな領域の



研究を行っており、成果が期待される。さらに、近年人工知能（AI）技術として注目されている deep learning 技術と MRI 研究の連結を目指して研究を推進している。現状、deep learning 一般に見られる各層での計算の解釈不能性による困難があるようであるが、視覚処理への AI 応用は盛んに行われており、特定の層が形や色の処理をしていることが抽出できる AI モデルも出てきていることから、所外共同研究を発展させること

でさらなる飛躍が期待できる。

今後、3 本柱間の研究連携を今以上に促進することで、さらに高いレベルの研究が効率的に行われることが期待される。今後も日本そして世界のニューロイメージング研究を牽引する研究室であり続けることを期待する。

## **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

生理学研究所では、私たちの体の生理機能を支えるタンパク質群のうち、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、および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、機能分子の作動原理、細胞における動態と機能、器官における役割、その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。

タンパク質分子の作動原理を高度に理解するためにはその立体構造を解き明かす必要がある。X線結晶解析、核磁気共鳴、二次元結晶の電子線回折に加え、近年、高性能の検出器を備える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が市販の装置で可能になったことで、重要な機能分子の立体構造がこれまでにない勢いで発表されている。生理学研究所における研究の重要なターゲットである機能膜タンパク質は膜貫通部位を含む結晶化が容易でなく、分子全体の構造の解明が遅れていたが、特殊な脂質環境下での膜タンパク質の結晶化法に加え、脂質ナノディスク中に再構成した膜タンパク質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、三次元構造が解かれるようになった。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るなど方法論は進歩しており、機能する姿に近い膜タンパク質の原子レベルの三次元構造が今後次々に明らかにされると思われる。このような状況で、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、その各ステップの三次元構造を動的に捉えることが次の目標となる。電位、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、相互作用分子による活性制御も重要な要素であることから、生化学的アプローチによるタンパク質の修飾、相互作用分子の解明には継続して取り組む必要がある。検出感度と精度が格段に向上した質量分析装置に加え、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。これらの解析では、検出感度の向上にともない非特異的な相互作用を含む膨大な数の分子が候補としてあがることから、その絞り込みには分子局在等さまざまなデータベース情報を駆使したインフォマティクスが必要となっている。関連して、近年発展してきた RNAseq による網羅的かつ定量的な遺伝子解析のデータが、細胞や組織の分化の指標のみならず、機能分子の相互作用分子、修飾酵素等の同定における候補の絞り込みにも有用な情報を与えている。

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さらに進歩しており、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蛍光標識タンパク質分子の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。さらに、in vivo におけるタイムラプス超解像イメージングも徐々に報告されはじめており、in vivo 時空間超解像イメージングの時代が迫りつつある。一方、細胞のイメージングにおいて究極の分解能をもつ電子顕微鏡観察では、従来は大掛かりな超高圧電子顕微鏡が職人技が要求される連続超薄切片によってのみ可能であったオルガネラや細胞構造の立体構造情報の取得が、連続表面走査電子顕微鏡により比較的容易になってきた。このような細胞の微細形態情報と機能分子の局在を結びつける手法として、欧米では、蛍光標識したタンパク質分子の動態を超解像顕微鏡法で生細胞観察した後、そのまま急速凍結、固定して連続表面走査電子顕微鏡に持ち込んで電子顕微鏡レベルの純形態データを取得し、両者を関連づけるという高度な光-電子相関顕微鏡 (CLEM) 法のワークフローがすでに動き出している。

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てきた。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、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、G 蛋白質等の構造と機能に関する研究を展開している。今年度は、心室筋における活動電位の再分極に重要な電位作動性 K<sup>+</sup> チャネルである human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネルの特徴である極めて遅い脱活性化のメカニズムの解明を進めた。この遅い脱活性化には N 末端細胞内ドメインである EAG ドメインと C 末端の環状ヌクレオチド (CN) 結合相同 (CNBH) ドメインの相互作用が必要である。今回、詳細な機能が不明であった CNBH ドメインに着目し、側鎖が CN 結合ポケット内に存在する Phe860、および CNBH ドメインとその上部に位置する C リンカードメインの静電相互作用に関与することが示唆される Asp727 および Arg752 が、hERG チャネルの遅い脱活性化および EAG ドメインと CNBH ドメイン間の相互作用に重要であることを見出した。すなわち、両ドメインの相互作用が hERG チャネルの遅い脱活性化を制御する分子基盤の一端を明らかにした。

生体膜研究部門では、シナプス伝達の制御機構の解明し、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。今年度は、機能不全によりてんかんが引き起こされ、相互作用することが知られて

いる 2 種のシナプス関連タンパク質 LGI1 と ADAM22 の複合体の分子構造基盤を X 線結晶構造解析により明らかにした。LGI1・ADAM22 複合体は、2 つの LGI1 分子と 2 つの ADAM22 分子で構成されたヘテロ 4 量体を形成していた。この結果は、これまで示唆されてきた「LGI1・ADAM22 蛋白質複合体がシナプス間を架橋する」可能性を強く裏付ける。また、LGI1・ADAM22 複合体の立体構造情報を利用した生化学的解析から、LGI1 と ADAM22 の結合では疎水性相互作用が中心的役割を果たしていることが明らかになった。さらに、ヒトてんかん家系で報告されている変異の一部が LGI1 同士のホモ 2 量体形成を担うアミノ酸に生じていることがわかり、この変異を模して作製した LGI1 ノックインマウスがてんかんを起こし、その脳において実際に LGI1 同士の相互作用が破綻していることを示した。

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進めている。今年度は、ヒアリ TRPA 遺伝子のクローニングと機能解析 (eNeuro 誌に発表)、新たな TRPA1 作用物質の発見 (Biochem. Pharmacol 誌に発表)、キューバの森林で異なる環境に生息する TRPA1 チャネルの機能差異の解析 (Mol Eco 誌に発表)、Piezo1 チャネル活性を介した Myotube 形成と細胞膜 phosphatidylserine の flip-flop の解析 (Nat Commun 誌に発表)、TRPA1 チャネルが細胞膜伸展を直接的に感知して活性化することの発見 (J Physiol Sci 誌に発表)、ヒト TRPV6 変異が新生児一過性副甲状腺機能亢進症をもたらすことの発見 (Am J Hum Gent 誌に発表)、カンジダによる Dectin-1 を介した疼痛に ATP トランスポーター VNUT が関与することの発見 (iScience 誌に発表)等を行った。

心循環シグナル研究部門では、心臓の病態特異的なタンパク質間相互作用に着目し、その相互作用を選択的に阻害・または促進する小分子化合物を見出すことで、慢性心疾患の新たな治療戦略を構築しようとしている。今年度は、心筋早期老化の前段階でおこるミトコンドリア過剰分裂の根底にある分子機構を明らかにした (Science Signaling 誌発表)。具体的には、細胞骨

格タンパク質 actin の架橋を司る filamin がミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質 dynamin-related protein 1 (Drp1) のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として働くこと、虚血（低酸素ストレス）時におこる Drp1-filamin-actin 複合体形成がミトコンドリア過剰分裂の原因となることを見出した。さらに、既承認薬シルニジピンが Drp1-filamin-actin 複合体を阻害することで慢性心不全を改善させることをマウスで証明し、ドラッグ・リポジショニングの可能性を示した。

細胞構造研究部門では、上皮のバリア機能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進めている。今年度は上皮輸送の傍細胞経路における物質透過を制限する細胞間結合タイトジャンクション (TJ) の分子構築、形態、機能を再考する研究を行った。TJ の形態と機能の中核をなす細胞膜密着構造である TJ ストランドを構成する膜タンパク質クロードインファミリーをゲノム編集により欠失させた培養上皮細胞を作出して解析した結果、この細胞では凍結切断レプリカ法により観察できる TJ ストランドが消失し、電解質に対する細胞間隙のバリア機能が失われたにもかかわらず、超薄切片電子顕微鏡法では 2 細胞間の細胞膜の密着構造が残存していることを見出した。この細胞膜の密着構造は、分子量 40 kD 以上の高分子の細胞間隙透過に対するバリア機能を有していた。したがって、傍細胞経路における TJ のバリア機能が 2 種類の異なる構造基盤から成ることを明らかにした。

### 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、機能分子の翻訳後修飾や他分子との相互作用分子による機能と動態の制御機構の解明、細胞内構造の形成機構の解明、器官や個体における生理機能の解明等の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三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三次元構造を効率よく決定できる高性能検出器を備えたクライオ電子顕微鏡がまだごくわずかしか導入されておらず、この分野では世界に遅れをとっている。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、分子の三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、機能分子の三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数据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。機能タンパク質分子のマクロな分子構造の変化をリアルタイムでとらえる手法として、原子間力顕微鏡が生命創成探求センターに導入されており、その利用による今後の成果が期待される。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。生理学研究所としては、得意とする生理学的解析とイメージングを組み合わせて同時にデータを取得する手法を開発し、ユニークで質の高い研究を推進する方向を目指すべきである。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 環境などを变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用い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が向きつつある。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。この研究動向と併行して、2018年度に設立された生命創成探究センターに超解像顕微鏡が設置された。さらに、生理学研究所を兼任する生命創成探究センターのPIに、蛍光を用いた超解像イメージングの技術開発のエキスパートが着任することが決定している。今後、機能分子の研究に従事する研究所各部門と超解像イメージング開発部門が密接に連携して解析のニーズ、アイデアを摺り合わせ、研究対象に合

わせた光学顕微鏡、超解像イメージングの最適化や開発を進めることにより、生理学研究所における機能分子研究の新しい展開につなげることが課題である。

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が望ましい。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）や血液体肺循環（血液循環ネットワーク）、免疫系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、生体恒常性発達研究部門において、神経系や内分泌代謝、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、5つの研究テーマを遂行している。

A) 視床下部室傍核 CRH ニューロンによる AMPK (AMP-activated protein kinase) 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な且つ十分な調節作用を及ぼすことを見出した (Cell Reports 2018)。現在、ストレスとの関連を調べている。

B) 骨格筋細胞株を用いた AMPK によるミトコンドリア合成関連遺伝子の調節機構

AMPK は、糖、脂質、タンパク質代謝を調節すると共に、エネルギー産生に重要なミトコンドリアの合成やエネルギー代謝調節遺伝子の発現を調節する。また、AMPK は、抗糖尿病薬として世界中で 사용되는メトホルミンの抗糖尿病作用にも関与する。このことから AMPK は、肥満、糖尿病治療のための創薬ターゲット

として注目されている。

本研究では、AMPK の触媒サブユニットである AMPK  $\alpha 1$  と AMPK  $\alpha 2$  による骨格筋細胞での働きを明らかにすることを目的に、骨格筋の培養細胞株 C2C12 細胞に、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  サブユニット或いはその両方を抑制する shRNA (short hairpin RNA) を発現させ、遺伝子発現、代謝、細胞の大きさに及ぼす効果を調べた。その結果、AMPK  $\alpha 2$  は、PGC (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator)-1  $\alpha 1$ 、PGC-1  $\alpha 4$ 、筋肉クレアチンキナーゼなど、ミトコンドリア合成、エネルギー産生、骨格筋細胞の肥大を促進する遺伝子発現を促進し、ミトコンドリア量、細胞の大きさを制御することを見出した。さらに、AMPK  $\alpha 2$  が活性化すると、AMPK  $\alpha 2$  の一部が核移行することによって、ミトコンドリア合成に重要な転写調節因子 PGC-1  $\alpha 1$  の発現を高めることを見出した (Metabolism, in press)。

C) 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ている。また、その効果に交換神経の  $\beta$  作用が必須であることを明らかにした。そこで、逆行性ウイルストレーサーを用いて、視床下部から末梢組織に至る神経回路を明らかにすると共に、この神経回路を慢性的に活性化した時の肥満動物の病態に及ぼす効果を調べている。

D) 個体の栄養状態に依存した味覚感受性調節機構の解明

絶食時に甘味などの味覚感受性が亢進し、逆に苦みに対して感受性が低下することが知られている。現在、光遺伝学や DREADD 法などを用いて、その神経回路を調べている。

E) non-RI 法によるグルコース輸送担体 SGLT (sodium-dependent glucose transporter) 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。この方法を用いて、培養細胞及び個体において SGLT 活性を測定することに成功した。

(2) 運動・食事による心循環恒常性維持機構の解析（心

循環シグナル研究部門)

心循環シグナル研究部門では、全身性の血液循環機能不全を呈する慢性心不全をモデルに、運動・食事による循環機能維持の分子機構から心臓の再生・修復につながる新たな治療戦略を構築しようとしている。

A) TRPC3/6 チャネルタンパク質を軸にした運動模倣薬の創出戦略

自由運動負荷を与えたマウスは、運動させないマウスと比べて、下肢虚血後の末梢循環障害と骨格筋萎縮が顕著に改善する。我々は TRPC6 チャネル機能欠損があたかも自由運動負荷を与えたかのような末梢循環改善効果を示すことを見出した。TRPC6 チャネルは血管平滑筋細胞に豊富に発現しており、下肢虚血後の血管成熟における平滑筋細胞の表現型変換（収縮型へのシフト）を負に制御することを明らかにした。一方、心筋においては TRPC3 チャネルタンパク質が重要であり、血行力学的負荷や抗がん剤投与、栄養飢餓による ATP 放出刺激などによって NADPH 酸化酵素 (Nox2) と複合体を形成し、TRPC3-Nox2 依存的に活性酸素の生成増加を引き起こすことを見出した。TRPC3-Nox2 相互作用に着目したスクリーニング系を構築し、1270 種類の既承認薬ライブラリーの中から TRPC3-Nox2 複合体形成を最も強く阻害するイブジラスト（気管支拡張薬）を新たに同定した。イブジラストは抗がん剤投与によるマウス体重低下および臓器重量低下（衰弱）を顕著に抑制することが明らかとなり、新たなドラッグ・リポジショニングの可能性が示された。

B) 活性イオウを軸にしたミトコンドリア恒常性制御の機構解析

ミトコンドリアは常に分裂・融合を繰り返しながらその品質を管理している。ミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 dynamin-related protein 1 (Drp1) は C 末端側にレドックス活性の高いシステイン (Cys) を持っている。我々はこの Cys がポリイオウ鎖 (CysSS(n)H; n=1-2) をもち、魚や米に含まれる微量重金属によるイオウ枯渇が Drp1 活性化の引き金となることを明らかにした。既承認薬ライブラリーの中から病態特異的な Drp1 活性化を抑制する化合物シルニジピン（高血圧薬）を同定し、シルニジピンが心筋梗塞後のマウス心機能不全を部分的に修復させることを明らかにした (Science Signaling, 2018)。

C) 機能性食品成分による受容体タンパク質のアティピカルな制御とその応用

キャベツ・ブロッコリー・ワサビ・ニンニク等に含ま

れるイソチオシアネート (ITC) が健康維持に良いことはよく知られている。我々は ITC の新たな標的分子となる G タンパク質共役型受容体 (GPCR) を見出した。この GPCR はマクロファージやグリア細胞などに多く発現しており、ITC 処置によりこの GPCR が G タンパク質/ $\beta$  アレスチン非依存的に多量体化を形成することで抗炎症作用を示すことがわかってきた。

(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、関与する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。膜タンパク質クローディングファミリーにより形成される細胞間結合タイトジャンクション (TJ) の研究では、様々な上皮における傍細胞経路の特性を培養細胞系で再現して解析することを目指している。具体的には、イヌ腎臓由来培養上皮細胞 MDCKII を用いて発現するクローディングのサブタイプ遺伝子をゲノム編集により全て欠失させて TJ を消失させた細胞株樹立し、これに任意の組み合わせのクローディングを導入して多様な傍細胞輸送特性をもつ TJ を再構成する。これまでにクローディングサブタイプの遺伝子を重ねて欠失させることにより、形態的な TJ をもたず、上皮バリア機能が著しく低下した細胞を樹立することに成功し、この細胞にクローディングサブタイプを単独で導入することで TJ が再構成されることを確認していた。この TJ 消失 MDCKII 細胞を電子顕微鏡レベルでさらに詳細に観察したところ、クローディングが形成する TJ ストランドとよばれる TJ の構造基盤は確かに消失していたが、予想外の結果として、この細胞には TJ ストランドとは異なる細胞膜密着構造が保持され、高分子に対する傍細胞経路バリアとして機能していることを見出した。このように、TJ のバリア機能が 2 種類の異なる構造基盤から成ることが明らかにした (論文投稿中)。

(4) TRP チャ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 チャネルや piezo チャネル等のイオンチャネルの解析を進めた。また、ショウジョウバエをモデル生物にして温度感受性への膜脂質の関与も検討した。ヒアリ TRPA チャネル遺伝子をクローニングして機能解



析を行い、熱センサーとして機能することを明らかにするとともに新たな刺激化合物を発見した。キューバの森林に生息する複数種のグリーンアノールトカゲの TRPA1 チャンネル遺伝子をクローニングして機能解析し、生息する温度域に応じて TRPA1 チャンネルの活性化温度閾値が異なることを明らかにした。

ヒトの新生児一過性副甲状腺機能亢進症患者の TRPV6 チャンネル遺伝子を解析して、変異による TRPV6 機能低下が胎盤から新生児への  $\text{Ca}^{2+}$  取り込みを阻害して低  $\text{Ca}^{2+}$  血症から二次的な副甲状腺機能亢進症を引き起こすことを明らかにした。piezo チャンネルを介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入が myotube の正常な形成に欠かせないことを報告した。カンジダ感染が TRPV1, TRPA1 活性化から CGRP 放出を介して骨形成異常を惹起することを以前に報告したが、カンジダによる疼痛発症に Dectin1 による表皮ケラチノサイトからの ATP 放出が関与することを発見し、表皮ケラチノサイト内での小胞内への ATP 取り込みが重要なステップとなることを明らかにした。

(5) グリア細胞による大脳皮質神経回路再編（生体恒常性発達研究部門）

脳機能の恒常性維持のために、発達・病態時における脳機能が変化する。その背景には神経回路の構造的・機能的再編が基盤にある。神経回路長期変化を引き起こすメカニズムとして、各種グリア細胞の役割を検討した。脳内免疫細胞であるミクログリアは、正常大脳皮質ではシナプスに定期的に接触監視している。ミクログリアの接触中にはシナプス後部のスパイン内カルシウム上昇頻度が上昇し、シナプス伝達が促進されていることが判明した。一方で、リポポリサッカライド (LPS) の全身投与によりミクログリアを活性化すると、ミクログリアの接触時のシナプス伝達促進作用は消失した。また、ミクログリアの活性化およびジフテリア毒素によりミクログリアを選択的に除去すると、大脳皮質内の局所回路の同期活動が消失した。このことから、正常脳では、ミクログリアはシナプスに接触—シナプス伝達を促進することにより、脳内の局所回路同期活動を維持していることが判明した。一方で、慢性疼痛モデルマウスにおいて、末梢神経損傷により対側大脳皮質体性感覚野の活動が亢進することはこれまで報告してきたが、脳梁を介して非損傷側の体性感覚を処理している側の大脳皮質体性感覚野のアストロサイトの活動も亢進していることを見出した。さらに、

同部位に GABA 受容体抑制薬を投与し、回路活動を亢進させると、シナプス再編が亢進し、非損傷側の肢に痛覚過敏が発症することが判明した。これは、末梢神経損傷側と反対側（非損傷側）の部位に痛覚過敏が発症する病態である「ミラーイメージペイン」のメカニズムと考えられる。

## 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。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）の導入が必要である。脳神経活動や筋運動などの電気的活動と連動した全身機能変化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といった侵襲的技術だけでなく、非侵襲的な高性能超音波測定技術を整備し、高度化していく必要がある。

代謝分野においては、中枢や免疫系を含む臓器間による調節機構の解明が益々進むであろう。例えば、レブ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、筋細胞の電気的活動をエネルギー代謝と連動させて理解していく必要があるだろう。今後、生細胞のミトコンドリア呼吸能や細胞膜電位を同時計測できる代謝フラックス解析装置や細胞外電位測定装置 ( $\alpha$ MED) を整備し、オルガネラ・細胞レベルで呼吸代謝と膜電位との関係を解明することにより、より高次の興奮性組織（心臓や脳神経）の成熟（膜電位形成）における代謝機能の生理的意義を示せるとともに、これを軸に革新的な医療基盤技術も開発できるかもしれない。

ほとんどの器官の生理機能に關与する上皮輸送、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經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、傍細胞輸送が經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、特に piezo チャネルは機械刺激受容を発端とした様々な生命現象に関わることが次々と明らかにされており、今後、大きく進展するものと期待されている。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す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待たれる。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脂質膜に埋まっ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。しかし、温度によってチャネル開口に至るダイナミック構造変化を低温電子顕微鏡で捉えることは現時点では難しい。高解像度の微細構造を高時間分解能で可視化する技術開発のブレークスルーが必要である。高解像度ではないが、原子間力顕微鏡の時間分解能の向上は著しく、温度によるイオンチャネル開口を高速原子間力顕微鏡で見ることができる日も遠くないと推測される。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生物学研究者との共同研究が望まれ、生理学研究はそういった異なるバックグラウンドを持つ研究者が共同研究を行うハブとして機能しうのではないかと考えられる。

### 3 脳神経系情報処理機構の解明

#### 3.1 研究全体の方向性

脳神経系の機能は、多種多様な神経細胞により構成される複雑な回路を基盤として成立する。その神経回路で行われる情報処理のメカニズムを理解するには、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。近年、複数の研究機関により、主にマウス脳を対象に、分子発現によるニューロンタイプの定量的分類、軸索投射やシナプス結合の網羅的定量的解析が進められている。

アメリカのアレン研究所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。また、特定の細胞サブタイプが蛍光蛋白で標識されたトランスジェニックマウスの視覚野を対象に2光子励起Ca<sup>2+</sup>イメージングを行い、細胞サブタイプが明らかにされたニューロンの視覚反応特性が網羅的に調べられている。これらのデータベースは、研究者が極めて利用しやすい形で順次公開されている。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、あるいはニューロン機能に関する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く、それらを利用した解析が始められている。例えば、2018年の北米神経科学学会では、アレン研究所が公開しているマウス大脳皮質に関するデータベースが理論研究者により利用され、複数のグループから数理解析結果が発表されていた。今後は益々、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が予想され、各脳領域で新たな回路機能概念が創出されることが期待される。

#### 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、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3部門が研究に取り組んでいる。

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、生体2光子顕微鏡を用いたin vivoイメージング技術を利用して、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についての解析を行い、グリア細胞の神経再編・神経活動制御における新たな機能を発表した。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は、新皮質の機能構造を理解するために、その局所回路と、他の皮質領野・大脳基底核・小脳などとするシステム回路との関係を調べてきた。具体的には、錐体細胞の投射サブタイプの同定・結合関係と、多様なGABA細胞サブタイプと錐体細胞が作る興奮性サブネットワークとの結合関係を調べてきた。一方、同定した細胞サブタイプが作るシナプス構造の特異性も電子顕微鏡を使って解析してきた。この二つのレベル、細胞サブタイプ・サブネットワーク解析とシナプス構造解析をシームレスにつなぐために、蛍光発色で同定した細胞サブタイプの軸索の標的嗜好性を広範囲にわたって、光学・電子顕微鏡像相関法で解析することを目指している。本年度は、これまでに行われていた電顕によるシナプス構造同定を、局所回路解析までに拡張するために、テープ自動回収型連続切片切削装置(ATUMtome)-走査型電顕(SEM)システムを導入し、最適化を行った。また、前頭皮質線条体投射特異性を導入した報酬予測誤差計算モデルを発表した。

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、本年度は、大脳皮質視覚野細胞の同期的活動の発達機構が、一次視覚野の浅層と深層で異なることを報告した。また、視覚弁別課題をトレーニングしたラットの一次視覚野5層の神経活動を記録し、低コントラストの視覚刺激を用いた弁別時に特徴的な神経活動を見出した。

3部門のいずれの研究も、複数の技術を組み合わせ、構造的・機能的神経結合、神経活動、行動に至るまで

階層を越えた解析がなされている。in vivo 解析においては、覚醒動物を用いての経時的な観察・記録実験が精力的に行われた。これらの実験結果をモデル解析に利用することにより、更なる発展が可能と考えられる。実際、大脳神経回路論研究部門では、得られた実験結果を元にした数理モデルの作製が行われ、神経回路機能の理解を深化させている。また、テープ自動回収型連続切片切削装置 (ATUMtome)-走査型電顕 (SEM) システムの導入、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、新たな技術導入や開発が進められた。

### 3.3 将来の方向性と生理研の対応

脳神経系回路の大きな特徴の一つに、環境や学習に応じてその回路が再編される点が挙げられる。これまでに行われてきた神経回路の可塑性の解析は、多くの場合、別々の個体から得たスナップショット的な画像や記録結果をつなぎ合わせることで、生体で起きている現象を推測してきた。一方、2 光子励起顕微鏡を中心とした生体イメージング技術の発展により、同一個体にある同じ細胞の形態や反応を経時的にトレースすることが可能となってきた。今後は、この技術を発達・

再生期に見られる柔軟な機能再編、学習・記憶の際に起こる神経回路の変化等の研究に利用することで、機能獲得・再編に伴うニューロン・神経回路の動的変化を直接的にとらえる解析が増えると予想される。また、実験データを解釈するためには、人工知能、機械学習、深層学習等を用いたモデル作成が促進されると推測され、実験研究者と理論研究者との連携が進むと考えられる。

最近の生命科学分野の研究は、分子生物学、電気生理学、ウイルストレース等による形態解析、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。生理学研究所では、神経細胞・グリア細胞の形態や活動のイメージング技術、電気生理学的解析技術、電子顕微鏡による形態解析等において、高い実験技術を有しており、これらの実験技術を生かし、共同利用研究機関としての役割を果たしている。とりわけ、本年度導入された、テープ自動回収型連続切片切削装置 (ATUMtome)-走査型電顕 (SEM) システムによる解析はニーズが高いことが予想され、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

生理学研究所では、生体システム研究部門、認知行動発達機構研究部門、感覚認知情報研究部門の3部門体制で、脳機能のシステム的理解を目指す研究に取り組んでいる。それぞれの部門では独自の研究を行なっているが、いずれにおいてもマカクザルを主な対象としている点に大きな特徴がある。生理学研究所は、我が国の当該分野の研究推進において中心的役割を担っている。

3部門では以下のように研究課題や手法において共通点が多い。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類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。

生体システム研究部門では、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、マウス・ラット等のげっ歯類、マーモセット・ニホンザル・ミドリザルなどサル類を用いて、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。2018年度は、マーモセットを用いた電気生理学実験法の基礎を確立した。

認知行動発達機構研究部門では、様々な認知・行動制御の神経機構を解明するため、サル類を対象とした

行動解析、関心脳領域からの単一ニューロン活動及び局所電場電位記録、さらに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。2018年度は、主として①社会的コンテキストにおける報酬情報処理のマカクザル大脳皮質・皮質下ネットワーク機構の解明、②社会的コンテキストにおける動作情報処理のマカクザル大脳皮質ネットワーク機構の解明、③静止画自由視時のマーモセット視線解析に取り組んだ。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の解明においては、多領域多点同時計測データに基づいて領域間相互作用の様式を明らかにした。

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。さらに、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。

### 4.2 関連分野の進展と動向

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などの化学遺伝学の方法を用い、経路・部位・細胞種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、カルシウムインディ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、あるいは細胞種特異的に神経活動を同時記録することも行

われている。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、マーマセットが霊長類のなかで遺伝子改変技術が応用しやすいことから、新たなモデル動物として注目が集まっている。しかし、線維連絡や生理機能など基礎的データが不足しており、その収集が急務である。また、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る。超高齢化社会を迎え、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ーマセット疾患モデルが作出されるなど、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は、これまでヒトを被験者とする脳機能イメージング研究によって解明が進められてきたが、近年は複数のサル個体の行動を同時に統御したタスクを開発し、それを遂行する際の神経活動を電気生理学的に計測・解析する研究が普及しつつある。こうした研究は、国内では生理学研究所に限られるが、海外では米国の3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）とEUの3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）が実施している。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を適用し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。また、社会的認知機能の障害は、ほぼすべての神経発達障害や精神障害において認められることから、その病態機構を解明することは、臨床への橋渡しという観点からも重要である。

感覚認知情報部門が研究対象とし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重なりが大きいいため、これらの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。

それぞれの部門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。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」(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ーマセッ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を目指し、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活動解析を行っている。

る。これにより、社会的な意思決定の仕組みを統合的に理解することが期待される。

さらに本年度より、AMED 事業として「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」が開始され、生体システム研究部門・認知行動発達機構研究部門・心理生理学研究部門が、「高磁場 MRI を用いたマーモセット・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発（代表：生理学研

究所心理生理学研究部門 定藤規弘教授）」に参加することとなった。本研究開発では、マカクザル及びマーモセットの脳構造及び脳機能をヒトのそれと比較する研究を、国際連携を基盤として推進することを目的としている。ヒト用超高磁場 7T MRI をプラットフォームとした研究を展開することにより、脳の解剖と機能に関する種間相同性が明らかになることが期待される。

## 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り、さらに、2018 年度から、「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」(国際脳) が開始された。これは、革新脳等の既存ナショナルプロジェクトとの緊密な連携の下、国際的な連携強化を図り、ライフステージに着目し、正常から疾患までの縦断的な脳画像解析・ヒト・非ヒト霊長類種間比較・ヒトの脳機能の神経回路レベルでの解明を行う事で、精神・神経疾患の早期発見、早期介入等の実現へ向けて推進するプロジェクトである。

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にあると想定されており、その機能的・解剖学的連結の網羅的解析（コネクトミクス）を、種間を越えて統合的に解析するためのシームレス・イメージング・プラットフォームを形成することが必要である。

【7T MRI】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ミクロン程度（200 - 500  $\mu\text{m}$ ）の解像度で撮像し、3次元再構成することが可能となった。顕微鏡レベルでは、網羅的な神経結合の解析と機能分子局在や機能標識法を組み合わせることによって、機能共役型コネクトミクスという革新的な分野が拓かれつつある。このミクロレベルでの成果をヒト・マクロレベルの生理学へとスムーズに還元するためには、ヒトと動物を同じプラットフォームで観察・解析出来る「生体顕微鏡」としての超高磁場MRIが必須である。社会能力などヒトに特有な認知活動の神経基盤を明らかにするために、機能的MRIによる神経活動パターンを超高解像度MRIによるヒト生体の詳細構造と合わせて解析していくと共に、それらに対応する動物モデルを対象とした各種光学顕微鏡、電子顕微鏡など最先端のイメージング手法を組み合わせ、生体における包括的構造機能連関の解明を進める必要がある。

ミクロレベル・コネクトミクスとのシームレスな連携を要する近未来の課題例としては、自閉症における大脳皮質－線条体回路の異常などが考えられ、正常マウスの神経回路とモデルマウスの神経回路を網羅的に比較することによって、これらの病態の構造基盤を明らかにし、霊長類（サル）を経由して、ヒトの疾患にお

ける神経回路異常の発見につなげることが期待される。ヒト白質の詳細解剖は、MRIをもちいた拡散強調画像法で初めて可能となったものであり、超高磁場（7T）MRIでは、白質走行の方向を800  $\mu\text{m}$ 程度の解像度で描出することが出来る。さらに、ヒトにおいてマクロレベルのコネクトミクスを行うためには、大脳皮質領野地図を個人レベルで作成する必要があるが、これは7T MRIによってのみ可能である。その最大の特徴として、信号雑音比が高く、これらのデータ解析を全て個体ベースで行うことが可能である。そのため、疾患研究には極めて有効と考えられる。

7T MRI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ミクロンの解像度で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。

【EEG】EEG 計測は古典的な手法であるが、MEG 計測と同様に神経活動の時間周波数解析やネットワークのダイナミクスの解析を可能とする計測手法である。近年、ドライ電極やアクティブ電極と多チャンネル無線アンプを組み合わせたリアルタイム計測に関する技術的な進展があり、ブレインマシンインターフェイスや自然環境下での簡易計測に利用可能なポータブルな計測装置としての側面も脚光を浴びている。さらには DC アンプのダイナミックレンジや信号ノイズ比の改善により、他手法と組み合わせたマルチモーダルな同時計測が可能となった。例えば、EEG-fMRI 同時計測による空間情報に優れた fMRI と時間情報に優れた EEG の相補的、統合的な計測と解析により階層間のシームレスな理解を目指す研究が増えている。さらには EEG-TMS により、神経活動ダイナミクスの操作により、神経活動ダイナミクスの脳機能における因果性の検証を目指す操作的な研究も技術的に可能になり、進展がみられる。

【計算論的手法とイメージング技術の融合】これまで計算論的神経科学分野とイメージング手法を融合する場合、例えば、強化学習における仮説となるモデルのパラメータの推定に fMRI データを用いる等のモデル依拠型の研究が中程度の人数の実験データを用いて行われてきた。このような方向に加えて、近年、より大人数のビッグデータに基づく、データ駆動型のアプローチにより、各種疾患の患者や健常者の脳機能の個人特性の予測に関する研究が盛んに行われている。このような研究には、信号処理技術、非線形動力学や情報理論やネットワーク解析に加えて、統計・機械学習手法が不可欠であり、高次元のデータ空間でのオーバフィッティングを避けて、汎化性能の高い予測をすることが重要

である。またいうまでもなく、元となるイメージングデータの精度が高く、バイアスの少ない計測データが大量にあることが大前提であり、先端的なイメージング技術の開発と導入が肝要である。認知神経科学や心理学分野での一部研究の統計、再現性のなさが問題視されている現状を踏まえて、計算論的手法とイメージング研究を融合するデータ解析技術の開発を進めて行くことが重要である。

### 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科学・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、マーマ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、2018 年度から「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」(国際脳)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立しつつある。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1,5000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、7T MRI 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論学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を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三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 (Akiyoshi et al, eNeuro 2018, Takeda et al, Glia 2018)、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, Ishikawa et al, Pain 2018)。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プローブや光応答型タンパク質の開発 (Murakoshi et al, Neuron 2017, Murakoshi et al, Scientific reports 2017, Chen et al, eLife 2018) 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、アイコンタクト (Koike et al. eNeuro, under revision) や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、戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳) において、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。これは、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ならび　ブレイクスルーをもたらしうる。  
に白質走行の異同を明らかにするもので、種間比較に

## 7 遺伝子改変動物技術の開発

### 7.1 げっ歯類

マウスやラットを用いた生命科学・生理学研究において、外来遺伝子導入や内在遺伝子破壊を施した遺伝子改変動物がよく利用されている。生理学研究所では、遺伝子改変マウス・ラット作製に係る一連の技術を提供するため、山手地区に倒立顕微鏡、マイクロマニピュレーター、遺伝子導入装置といった機器を備えた遺伝子改変動物作製室を運営している。特にラットの発生产工艺に関しては世界トップレベルの技術水準を有し、国内外の研究者のニーズに応えた多くの共同研究を展開している。

マウスで ES 細胞株が樹立され、ゲノム改変に利用されるようになってから 30 年以上が経過するが、ラットで ES 細胞株が効率よく樹立・維持できるようになったのは最近 10 年のことである。遺伝子改変動物作製室では、ゲノム改変に利用可能な 34 のラット ES 細胞株を樹立し、ラット・ゲノム・データベース (<https://rgd.mcw.edu/>) に登録した。生殖系列へ寄与可能なこれらのラット ES 細胞株に相同遺伝子組換えを施すことで、ノックアウト (KO) およびノックイン (KI) ラットを作製してきた。また、いち早く最新のゲノム編集技術 (TALEN, CRISPR/Cas9 など) を導入し、迅速かつ効率的に KO 動物を作製できるシステムも立ち上げた。

最近、遺伝子改変動物作製室スタッフが精力的に取り組んでいるのは、遺伝子改変動物を利用した「再生医療研究」である。移植医療においてドナー臓器が慢性的に不足している現状を鑑み、臓器欠損ラット胚盤胞に多能性幹細胞を導入する「胚盤胞補完法」を通して移植用臓器を作り出すプロジェクトに参画している。2017 年には、Pdx1 遺伝子 KO により膵臓欠損となったラットの体内でマウス iPS 細胞由来の膵臓を作り出し、そこから単離した膵島を糖尿病モデルマウスに移植することで血糖値の正常回復を成し遂げた (ネイチャー誌に発表)。さらに 2018 年には、Sall1 遺伝子 KO により腎臓欠損ラットを作り出し、そこでマウス iPS 細胞由来の腎臓を作り出すことにも成功した (ネイチャー・コミュニケーションズ誌に発表予定)。現在は Prdm14 遺伝子座に蛍光遺伝子を KI したラットや、Prdm14 遺伝子 KO により生殖細胞を完全に欠損した

ラットの作製を通し、生殖細胞の成立機構を解き明かすことに挑戦している。

### 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」では遺伝子改変によるパーキンソン病モデルが作出され、今後の解析が待たれる (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

ウイルスベクターを利用することにより、様々な哺乳モデル動物への遺伝子導入が可能となる。しかし、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。生理学研究所では、ウイルスベクター開発室がベクターコアとなり、国内外に数多くのウイル

スベクターを提供している。具体的には、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、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。これらの共同研究からは、すでに論文としてまとめた研究も含めて、数多くの研究成果が出ている。





## **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 Prt3 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  $\text{Na}^+$  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  $\text{K}^+$  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  $\text{P2X}_2$  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、(7) マルチモーダルな膜タンパク質 Sigma1 受容体による膜タンパク質の機能修飾とその分子機構の解析、(8) 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、(9) Two pore  $\text{K}^+$  チャネル TWIK1 の特異なイオン選択性の分子基盤の赤外分光法による解析、(10) 新規イソギンチャク毒素の膜電位依存性  $\text{K}^+$  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。

2018 年に発表した下記論文の内容を以下に紹介する。

Kume S, Shimomura T, Tateyama M, Kubo Y (2018) Two mutations at different positions in the CNBH domain of the hERG channel accelerate deactivation and impair the interaction with the EAG domain. J Physiol 596(19): 4629-4650.

電位作動性  $\text{K}^+$  チャネルである human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネルは、主に心室筋における活動電位の再分極に重要であり、その電流は IKr 電流として知られている。また、極めて遅い脱活性化を示し、その制御には N 末端細胞内ドメインである EAG ドメイン (図 A) と、同じく C 末端の環状ヌクレオチド (CN) 結合相同 (CNBH) ドメイン (図 A) によるドメイン間相互作用が必要である。遺伝子異常や投薬によるこのチャネルの機能不全は、主に QT 延長

症候群の原因として知られており、深刻な場合は突然死に結びつくような致死性不整脈に発展する可能性がある。

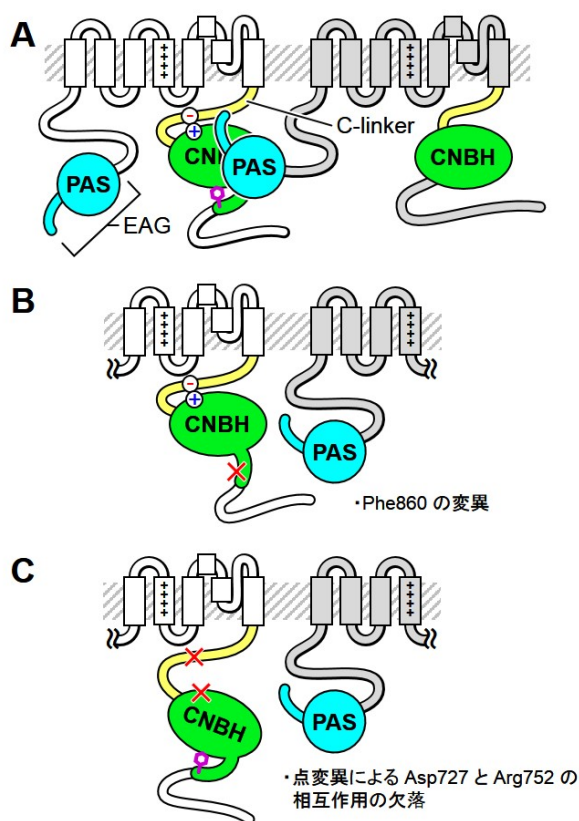


図 1 hERG チャネルの遅い脱活性化の調節に寄与する CNBH ドメイン (および C リンカードメイン) と EAG ドメインの相互作用

我々は本研究において、未だ詳細な機能が分かっていない CNBH ドメインとその上部に位置する C リンカードメインへの変異が、特徴的な遅い脱活性化に影響し、EAG ドメインと CNBH ドメイン間の相互作用に関与することを調べるために、アフリカツメガエル卵母細胞と HEK293T 細胞を使用した電気生理学的解析および FRET 解析を行った。その結果、Phe860(側鎖が内在性のリガンドのように CN 結合ポケット内に存在、図 B) と、Asp727 および Arg752(本研究で、C リンカードメインと CNBH ドメイン間で静電相互作用を形成することが示唆されたペア、図 C) への変異は、いずれも脱活性化を加速させ、EAG ドメインと

CNBH ドメイン間の相互作用を減弱させた。さらに、FRET 解析の結果、EAG ドメインと CNBH ドメイン間の相互作用は、電位に依存した明確な変化を示さなかった。

これらの結果から、hERG チャンネルの CNBH ドメイン (および C リンカードメイン) は、EAG ドメインを伴う制御機構により、hERG チャンネルの遅い脱活性化の調節に寄与することが明らかになった。

## 1.2 生体膜研究部門

生体膜研究部門では、シナプス伝達の制御機構の解明し、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）てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 と（２）パルミトイル化脂質修飾制御酵素を起点として、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。

### てんかん関連 LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の分子基盤と生理機能の解明

これまでに私共は、神経分泌蛋白質 LGI1 が、膜蛋白質 ADAM22 と結合し、シナプス後部の足場蛋白質 PSD-95 を介して AMPA 受容体や NMDA 受容体機能を制御することを見出してきた。また、LGI1 や ADAM22 の機能障害は、遺伝性側頭葉てんかんや、記憶障害やけいれんを主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎を引き起こすことを報告してきた。すなわち、LGI1 はヒトの脳の興奮性制御や記憶形成に重要な役割を担っていると考えられる。しかし、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の分子構造基盤は、LGI1 蛋白質の精製の困難さが原因で長年未解決のままであった。

今回、私共は東京大学 深井周也博士のグループとの共同研究により、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の立体構造を明らかにした。深井博士らは、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の結晶化に成功し、大型放射光施設 SPring-8 の高輝度 X 線を利用した X 線結晶構造解析により、その立体構造を決定した。興味深いことに、LGI1・ADAM22 複合体は、2 つの LGI1 分子と 2 つの ADAM22 分子で構成されたヘテロ 4 量体構造を示した（図）。また、理化学研究所の重松秀樹博士との共同研究により、低温電子顕微鏡 (Cryo-EM) による単粒子解析でも同様の結果が得られた。このヘテロ 4 量体構造は、これまで示唆されてきた「LGI1・ADAM22 蛋白質複合体がシナプス間を架橋する」可能性を強く裏付ける結果であった。実際、LGI1・ADAM22 ヘテロ 4 量体の長径は約 19 nm であり、シナプス間隙の距

離 (約 20 nm) にほぼ一致する。

私共は、LGI1・ADAM22 複合体の結合面に位置する点変異体を多数作成し、生化学実験により LGI1 と ADAM22 の結合を担うアミノ酸残基を決定した。その結果、LGI1 と ADAM22 の結合は、（また LGI1 と ADAM23 との結合においても、）疎水性相互作用が中心的役割を果たしていることが明らかになった。また、興味深いことに、LGI1 同士のホモ 2 量体形成を担うアミノ酸残基と、ヒトてんかん家系で報告されている変異アミノ酸 (I123K と R474Q) が一致していた。精製蛋白質を用いた多角度光散乱解析により、LGI1 R474Q 変異はヘテロ 4 量体形成を阻害した。また、この LGI1 R473Q 変異を有する変異マウスは、LGI1 ノックアウトマウスと同様の致死性てんかんを引き起こした。そして、生化学実験により、LGI1 R474Q 変異マウス脳では、LGI1 同士の相互作用が破綻し、シナプス間の橋渡しができなくなることが明らかになった (Yamagata, Miyazaki ら Nat Commun 誌に発表)。LGI1 間の 2 量体形成不全によるてんかん発症の病態機構は、これまでの LGI1-ADAM22 結合不全とは異なる新しい病態機構であった。

ごく最近、超解像顕微鏡を用いたシナプス蛋白質の詳細な局在解析から、シナプス内部には、これまで知られていなかったナノメートルサイズのドメイン（ナノドメイン）が存在することが示された。このナノドメイン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の両側に存在し、両者は正確に対面配置することが明らかになってきた（トランスシナプス・ナノカラム説）。この精緻な対面配置が損なわれると、本来の正確で、効率のよいシナプス伝達が損なわれることが示唆されている。これらの報告と今回の私共の知見を考え合わせると、LGI1・ADAM22 はトランスシナプス・ナノカラムの構成因子の一つとして機能し、この破綻がシナプス伝達の異常を惹起し、てんかん病態へと結びつく可能性が考えられた。

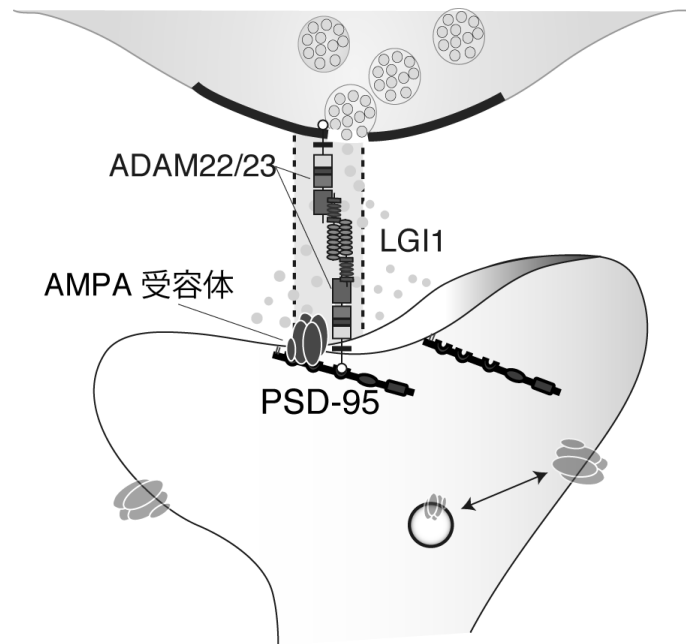


図2 LGI1・ADAM22 蛋白質複合体によるシナプス間架橋モデル

LGI1・ADAM22 複合体は、2つの LGI1 分子と 2つの ADAM22 分子が結合して、4量体を形成する。この4量体はシナプス前部とシナプス後部を橋渡しし、シナプス伝達を精緻に制御していることが示唆される（破線領域：トランス・シナプスナノカラム）。

## 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である。1) から 3) ではタイトジャンクション・トリセルラータイトジャンクションの主要構成分子について、ゲノム編集を用いた完全な発現抑制を培養上皮細胞で実施することにより、各分子の機能と上皮バリア機能を担う細胞間結合の意義について新たな知見が得られつつある。その中で、本年度に進展した研究を紹介する。

#### タイトジャンクションのバリア機能を担う新しい構造基盤および細胞極性における役割の発見

タイトジャンクション（以下 TJ）は、上皮細胞間隙における水溶性分子の透過障壁としてはたらく細胞間結合であり、上皮バリア機能や上皮輸送の制御に重要な役割を果たしている。TJ のバリア機能の本体は、TJ ストランドと呼ばれる紐状の細胞膜の密着構造で、膜

タンパク質クローディンファミリーが細胞膜上で重合することにより形成される。一方、クローディンファミリーの細胞質側 C 末端には、裏打ちタンパク質である ZO ファミリーの ZO-1, ZO-2 が直接結合している。過去の ZO-1, ZO-2 を発現抑制（標的組換えによる ZO-1 ノックアウトと RNA 干渉法による ZO-2 の抑制）させた培養上皮細胞では、上皮細胞極性は正常であるが TJ ストランドが形成されないことから、裏打ちタンパク質 ZO-1, ZO-2 はクローディンによる TJ ストランドの形成と位置決めを担うものと考えられてきた。

本研究では、タイトジャンクションの中核構造の形成機構の詳細を解明するために、イヌ腎臓由来する培養上皮細胞である MDCKII 細胞においてクローディンファミリーおよび ZO-1, ZO-2 をゲノム編集により完全に欠失させて解析した。その結果、クローディンファミリーを多重に欠失させた細胞では、凍結割断レプリカ法で TJ ストランドが消失し、上皮バリア機能が顕著に低下した。ところが、この細胞では TJ ストランドとは異なる細胞膜の密着構造が超薄切片法において観察され、分子量 40kD を超える高分子の細胞間隙の透過に対してバリア機能を有していることが明らかになった。このことは、電解質等の少分子の透過バリアである TJ ストランドとは別に、高分子の透過バリアとして機能するこれまで知られていなかった細胞膜の密着構造が上皮細胞に備わっていること示唆する。

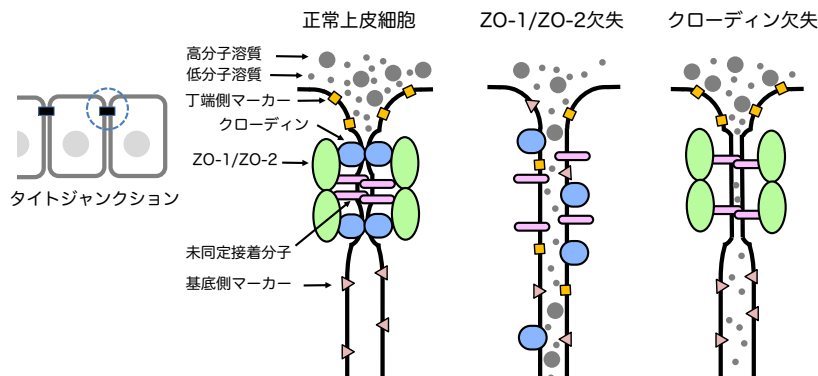


図3 タイトジャンクションのバリア機能を担う新しい構造基盤

一方、TJ の裏打ちタンパク質である ZO-1 と ZO-2 をゲノム編集により二重に欠失させた MDCKII 細胞では、予想通り TJ ストランドは失われ、超薄切片法においても両細胞の細胞膜は明確に分離しており、分子量 150kD のトレーサーの透過に対するバリアも大きく破綻していた。さらに興味深いことに、ZO-1、ZO-2 二重欠失細胞では、細胞膜上に頂端側、基底側にそれぞれ分配されている膜タンパク質の極性を持った分布

が失われており（2016 年度報告）、Par3, aPKC といった極性シグナル分子の局在にも異常が見られた。したがって、ZO-1、ZO-2 はクローディンによる TJ ストランド形成のみならず、上皮細胞極性形成にも重要な役割を果たしていることが明らかになった。以上の結果は、長年信じられてきた TJ の構造と役割の概念に修正を加えるものである。



## 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。ショウジョウバエを用いた温度感知メカニズムの解析も開始した。以下の発表論文の多くは外部機関研究者との共同研究の成果である。

### ヒアリ TRPA チャンネルの遺伝子クローニングと機能解析

ヒアリ TRPA チャンネル遺伝子をクローニングして、Ca-imaging 法を用いて機能解析を行った。ヒアリ TRPA はヒアリのアンテナ、脚に強く発現していた。機能解析では、冷刺激では活性化せず、高温刺激で活性化し、以前に報告したミツバチ TRPA と同様に熱センサーとして機能することが明らかとなった。温度グレイディエントのある床上での温度嗜好性を見る実験を行った。15 度から 35 度の温度グレイディエントでキロショウジョウバエは 25-28 度を好み、30 度以上の場所には滞在しない。TRPA1 を欠失したキロショウジョウバエはより高い温度に滞在するようになり、TRPA1 をレスキューすると野生型と同じような温度嗜好性を示すようになる。TRPA1 を欠失したキロショウジョウバエにヒアリ TRPA を発現させると、野生型キロショウジョウバエと同じような温度嗜好性を示すようになることから、ヒアリ TRPA が個体レベルでも温度を感知して高温忌避行動をもたらすものと考えられた。Ca-imaging 法による解析で、

cinnamaldehyde,  $\beta$ -citronellal,  $\beta$ -caryophyllene にヒアリ TRP 活性化能があることがわかり、行動実験でもヒアリがこれらの化合物を忌避することが確認された。新たなヒアリ忌避剤の開発につながるものと期待される (eNeuro, 2018)。

### Myotube 形成と piezo1 チャンネル

筋芽細胞の融合と合包体の伸張は筋管形成に必須であるが、その分子メカニズムは明らかになっていない。筋管形成では形質膜(脂質二重膜)の内側のフォスファチジルセリンが一過的に外側に動いて筋芽細胞の融合を促進する。Piezo1 を発現しない筋芽細胞は正常な融合と合包体の伸張を起こさなかった。また、Piezo1 を発現させた HEK293 細胞での機械刺激で活性化された電流が細胞外から投与したフォスファチジルセリンによって減弱した。さらに、ATP11A と CDC50A の膜リン脂質 flippase によるフォスファチジルセリンの内側への translocation に piezo1 活性化が必要なが判明した。Piezo1 活性化によって流入した  $\text{Ca}^{2+}$  が RhoA/ROCK を活性化して actomyosin の重合を促進して極性をもった合包体の伸張過程を制御しているものと結論した。筋芽細胞膜でのフォスファチジルセリンの flip-flop が piezo1 活性化の分子スイッチとして機能して筋管形成をコントロールしていると考えられる (Nat Commun, 2018)。

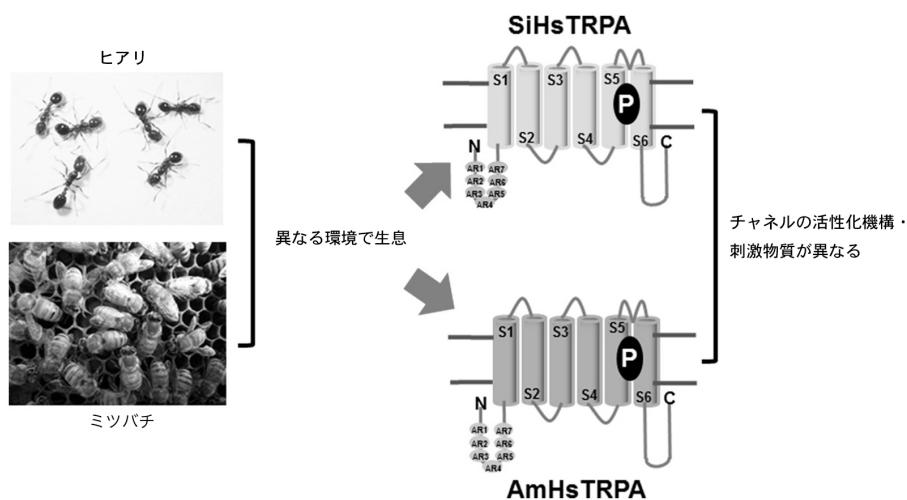


図4 ヒアリとミツバチの TRPA (それぞれ SiHsTRPA, AmHsTRPA) の比較

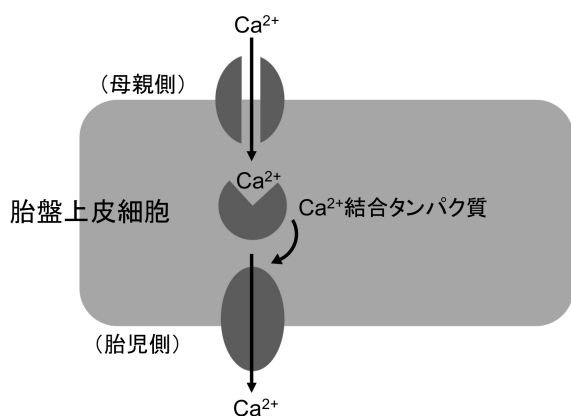


図5 胎盤上皮細胞に発現する TRPV6 による母親側から胎児側への  $\text{Ca}^{2+}$  輸送

### TRPV6 変異とヒト新生児一過性副甲状腺機能亢進症

新生児一過性副甲状腺機能亢進症の発症要因が複雑だが、一つに母親からの胎児への胎盤を介した  $\text{Ca}^{2+}$  輸送不全が挙げられている。多くは生後数ヶ月で正常になる。上皮細胞で  $\text{Ca}^{2+}$  選択性チャネルとして機能する TRPV6 変異が6症例（日本を含む数カ国の患児）に関わることを発見した。その変異は TRPV6 の様々なドメインで見いだされた。TRPV6 の形質膜発現に影響を与える例が複数あり、ヒト TRPV6 に発見された変異を導入した細胞でのパッチクランプ法による TRPV6 電流解析では、著しい電流の減少が観察された。よって、新生児一過性副甲状腺機能亢進症は、

母親から胎児への  $\text{Ca}^{2+}$  輸送を阻害する TRPV6 の変異で起こる常染色体劣性遺伝疾患であると推定された (Am J Hum Gent, 2018)。

### カンジダ感染症における不快情動を惹起する分子メカニズムの解明

真菌の一種である *Candida albicans* は、我々の皮膚や腔に生息する常在真菌であり、通常は人体に害を及ぼすことはないが、抗癌剤/抗菌薬/ステロイドなどの投与によって免疫系と細菌叢の恒常性が攪乱されると、*Candida albicans* は病原性の高い状態に変化して増殖をはじめ、口腔粘膜・外耳道・陰部・手足の指間部にしつこい痛みとかゆみを伴った発疹をひきおこす場合がある。しかし、*Candida albicans* による日和見感染で生じる不快情動のメカニズムは明らかにされていなかった。遺伝子改変マウスを駆使した行動生理学的手法を用いて、*Candida albicans* を構成する多糖類の一種である  $\beta$ -glucan により皮膚の上皮細胞が刺激されて ATP 分泌顆粒の放出が促され、そして放出された ATP が末梢の痛覚神経を刺激することで痛みやかゆみを発生させていることを見いだした。*Candida* 膺炎などによって惹起される不快情動を抑制するための新たな治療標的の可能性を見出した (iScience, 2018)。

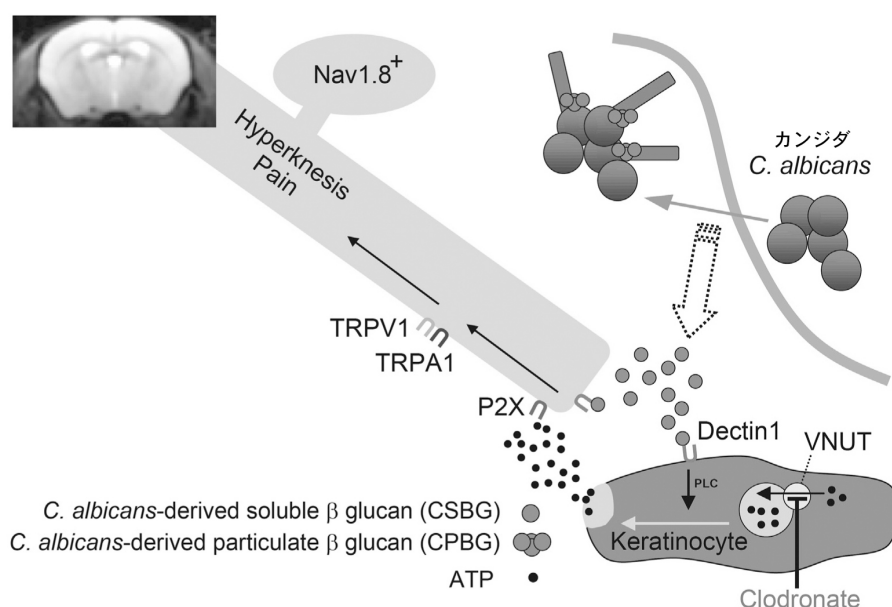


図6 *Candida albicans* による上皮細胞からの ATP 放出から TRPV1, TRPA1 の活性化を介した痛みやかゆみ発生のメカニズム

## 抗アトピー薬タクロリムスによるヒト **TRPA1** の活性化

タクロリムス (FK506) は抗アトピー薬として広く使われているが、一部の患者で皮膚への塗布によって灼熱感、ピリピリ感が生じることが知られている。表皮ケラチノサイトあるいは感覚神経で発現するヒト TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1 を培養細胞に発現させて Ca-imaging 法で FK506 の効果を解析したところ、TRPM8, TRPA1 を活性化することが分かった。パッチクランプ法を用いて解析すると、

小さな TRPM8 電流と大きな TRPA1 電流が観察されて、FK506 の主な作用標的は TRPA1 と考えられた。単一チャネル電流記録でも FK506 による TRPA1 の濃度依存的な活性化が観察された。マウス TRPA1 も FK506 で活性化された。そこで、野生型マウスと TRPA1 欠損マウスで FK506 による痛み関連行動を解析したところ、FK506 による痛み関連行動は TRPA1 欠損マウスでは観察されなかった。よって、タクロリムス (FK506) による痛み様感覚は TRPA1 の活性化によると結論された (J Physiol Sci, 2018)。

## 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病態特異的なタンパク質間相互作用の視点から明らかにし、それを基軸に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、国際連携共同研究により、TRPC チャンネルタンパク質による心肥大抑制や心筋萎縮の新たな機構を見出した。また、心筋早期老化の初期段階におこるミトコンドリア過剰分裂に着目し、病態時にミトコンドリア細胞骨格相互作用が強まる機構を明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

### 1. TRPC5-eNOS 共役による心肥大制御機構の解明

心筋細胞における  $\text{Ca}^{2+}$  依存性転写因子 NFAT (nuclear factor of activated T cells) の活性化は心肥大を起こすことが知られている。ノルアドレナリン、アンジオテンシン II、エンドセリン 1 など様々なリガンド刺激で NFAT が活性化され、心肥大が誘発されることが報告されている一方で、NFAT を最も強く活性化するアデノシン 5' -三リン酸 (ATP) は心肥大を全く誘発しない。その機序として、プリン作動性 P2Y2 受容体の下流で TRPC5 チャンネルの活性化を介した一酸化窒素 (NO) の産生増加が関与することを見出した。TRPC5 は内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) と機能共役することで、ATP 刺激による NFAT 依存的な心肥大誘導シグナルを負に制御することが明らかとなった。

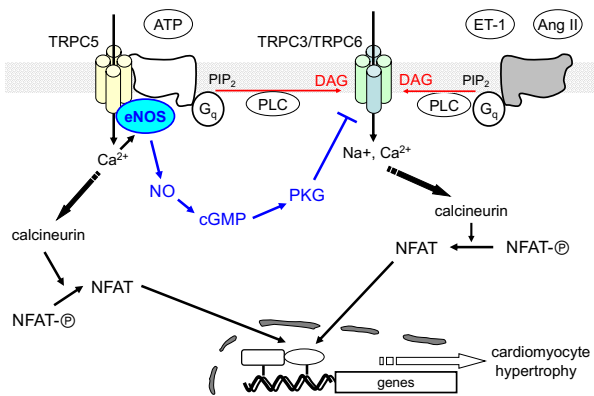


図 7 TRPC5-eNOS 共役による心肥大の負の制御機構

### 2. ドキソルビシン心筋症を仲介する TRPC3-Nox2 複合体を阻害する既承認薬の同定

ドキソルビシン (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 (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 (JCI insight, 2017)。TRPC3 と Nox2 はマクロファージに多く発現していることから、Raw264.7 細胞株のドキソルビシン誘発性細胞死を指標に、1270 種類の既承認薬の中から TRPC3-Nox2 機能共役を抑制する化合物の探索を行ったところ、イブジラスト (商品名ケタス、適応疾患：気管支喘息) を新たに同定した。イブジラストはドキソルビシン投与によるマウスの体重量および組織重量の低下や酸化ストレス障害を有意に抑制した。以上の結果は、TRPC3-Nox2 複合体が抗がん剤投与による筋組織萎縮の原因となり、薬理的にこれを抑制することが全身毒性を軽減する新たな治療戦略となる可能性を示している。

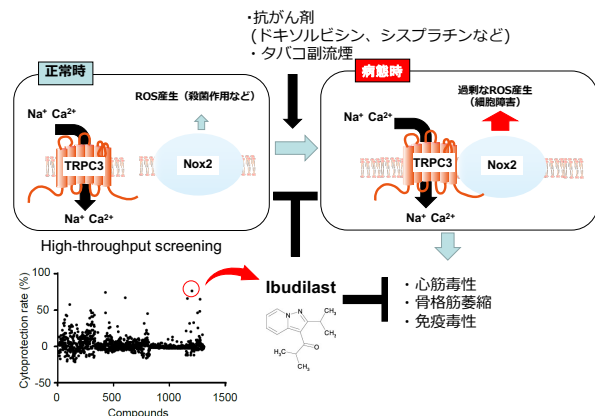


図 8 イブジラスト (気管支拡張薬) による TRPC3-Nox2 複合体形成阻害と抗がん剤毒性の軽減

### 3. 低用量の環境化学物質曝露によるミトコンドリア過剰分裂と心疾患リスク増加の分子機構

有機水銀は水俣病の原因として非常によく知られている環境親電子物質である。一方、普段我々が口にしている食事や大気中にも微量の環境親電子物質が含まれている。神経障害を発症しない微量のメチル水銀を曝露させたマウスに大動脈狭窄を行ったところ、マウスの生存率が劇的に低下した。メチル水銀曝露マウス心臓では、ミトコンドリアが著しく分裂しており、これは

Drp1-filamin 相互作用阻害剤であるシルニジピンを投与することで抑制された。メチル水銀は Drp1 の C 端側に存在する Cys624 のポリイオウ鎖からイオウを奪い取ることで filamin との相互作用を増強させることも明らかとなり、環境親電子センサーとしてのタンパク質ポリイオウ鎖の新たな役割が示された。

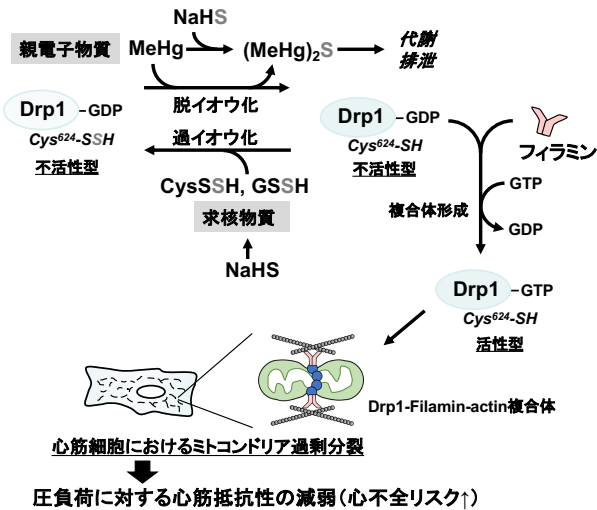


図9 タンパク質ポリイオウ鎖によるミトコンドリア品質管理と心筋のストレス抵抗性制御

#### 4. 高濃度 ATP 曝露による心筋萎縮のメカニズム

筋萎縮はサルコペニアやフレイルに見られる主症状であり、その予防・治療戦略の構築が求められている。ラット新生児心筋細胞に高濃度の ATP 刺激を行うと心筋は萎縮する。その機構に TRPC3-Nox2 複合体の活性化が関与することを見出した。高濃度 ATP 曝露により P2Y<sub>2</sub> 受容体を介して TRPC3-Nox2 複合体が活性化され、活性酸素生成に依存して筋萎縮マーカータンパク質 MAFbx の発現が増加することを見出した。グルコース除去や栄養飢餓を施した際に起こる ATP

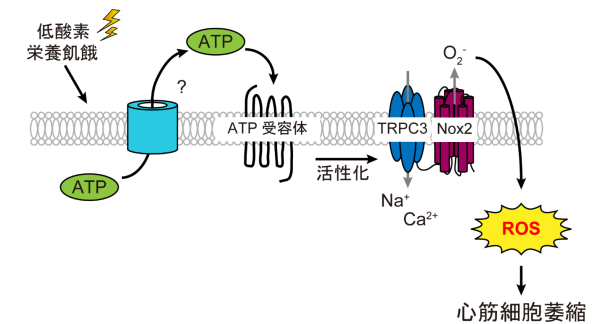


図10 細胞外 ATP は TRPC3-Nox2 複合体形成による過剰な ROS の産生により心筋細胞の萎縮を引き起こす

## 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. 炭水化物嗜好性制御ニューロンの発見とそのシグナル伝達機構の解析

神経科学の新しい研究手法の開発によって総摂取カロリー量の調節機構は少しずつ明らかになっているが、食物に含まれる栄養素を選択的に摂取する機構はほとんど分かっていない。

我々は、これまで、エネルギー飢餓によって活性化する AMP キナーゼ (AMP-activated protein kinase) が視床下部において摂食を促進すること、レプチンなどの摂食抑制作用に関与することを明らかにしてきた。今回、視床下部 AMP キナーゼによる摂食調節機構をより明かにする目的で、視床下部室傍核ニューロンに活性化型 AMP キナーゼを、ウイルスを用いて発現させた。その結果、視床下部室傍核吻側部に存在する CRH ニューロンが、AMP キナーゼによって活性化し、炭水化物の嗜好性を高めることを見出した。また、AMP キナーゼが CPT1c (carnitine palmitoyltransferase 1c) を介して細胞質内のカルシウム濃度を増加させ、CRH ニューロンを活性化することを明らかにした。

マウスやラットを 1 日絶食し再摂食させると、炭水化物の摂食が高まることが知られている。我々は、その生理的意義を調べた。その結果、炭水化物を摂取することで速やかに血中ケトン体濃度が低下することを見出した。高脂肪食を摂食しても代謝は改善するが、血中ケトン体濃度の低下は緩徐であった。このことから、複数の食物を選択出来る場合には、炭水化物の多い食物を選択・摂取して、絶食によって変化した代謝を速やかに正常化することが分かった。さらに、絶食後の炭水化物の嗜好性亢進作用に、視床下部室傍核吻

側部の AMP キナーゼ制御型 CRH ニューロンが必須であること、またその作用に CPT1c が関与することを示した。(Okamoto S et al. Cell Rep, 2018)。

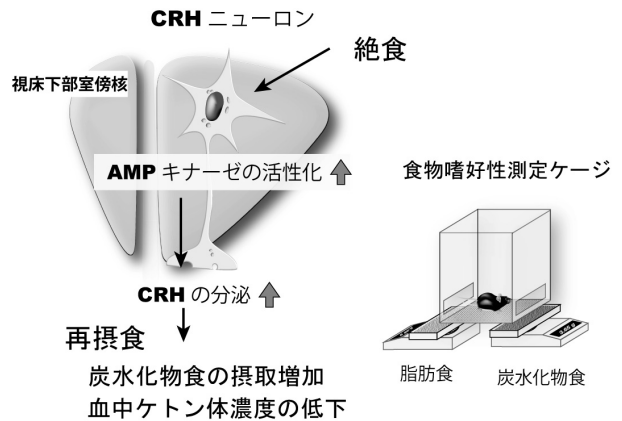


図 11 CRH ニューロンによる炭水化物嗜好性制御機構

### 2. 肥満動物の褐色脂肪組織では GABA シグナルが増強する

褐色脂肪組織は、熱産生組織として知られており、近年、ヒトにおいてもエネルギー消費や代謝の調節に関与することが知られている。本研究において、食餌性肥満マウスにおいて、GABA の含有量及び膜における GABA-type B 受容体の発現量が増加することを見出した。また、肥満マウスに GABA を投与すると褐色脂肪組織の機能及び全身の代謝がより増悪することを見出した。さらに、褐色脂肪組織において GABA-type B 受容体の発現を低下させると、肥満マウスにおける褐色脂肪組織の異常及び糖代謝異常が改善した。

以上の実験結果から、肥満によって褐色脂肪組織での GABA シグナルが増強し、褐色脂肪組織の機能低下及び全身の代謝異常に関与することが明らかとなった。(Ikegami R et al. Cell Rep, 2018)

### 3 基盤神経科学研究領域

#### 3.1 大脳神経回路論研究部門

本研究部門は、新皮質の機能構造を理解するために、その局所回路と、他の皮質領野・大脳基底核・小脳などを作るシステム回路との関係を調べてきた。具体的には、錐体細胞の投射サブタイプの同定・結合関係と、多様な GABA 細胞サブタイプと錐体細胞が作る興奮性サブネットワークとの結合関係を調べてきた。一方、同定した細胞サブタイプが作るシナプス構造の特異性も電子顕微鏡を使って解析してきた。この二つのレベル、細胞サブタイプ・サブネットワーク解析とシナプス構造解析をシームレスにつなぐために、蛍光発色で同定した細胞サブタイプの軸索の標的嗜好性を広範囲にわたって、光学・電子顕微鏡像相関法で解析することを目指している。

##### (1) 大規模シナプス結合解析を目指した走査型電顕像取得へのカーボンナノチューブテープの導入

本研究部門でこれまでに行われていた電顕によるシナプス構造同定を、局所回路解析までに拡張するために、テープ自動回収型連続切片切削装置 (ATUMtome)-走査型電顕 (SEM) システムを導入した。この観察法は広い範囲から電顕像を取得するには優れていたが、シナプスの微細構造を観察するのに二つの問題があることが分かった。これまで切片回収用テープとして用いられていたカーボンコートしたカプトンテープでは導電性が不十分で、走査電子が切片に蓄積することによる解像度低下が起きた。そこで、走査型電顕による高解像画像取得に適した、導電性と親水性が高く、超薄切片を歪まずに載せることができるテープを多数の候補の中から探索したところ、カーボンナノチューブ (CNT) をコートした PET テープがこの目的に合うことを見つけた (図)。もう一つの問題は、従来の組織ブロックでの重金属染色法では、この走査型電顕観察では十分のコントラストを得られなかった。これに適した重金属染色法を探索したところ、以下の組織処理法が走査型電顕によるシナプス同定を改善することが分かった：グルタルアルデヒド固定した切片 (厚さ、50  $\mu\text{m}$ ) を、OsO<sub>4</sub>(2%) と potassium ferrocyanide(1.5%) の溶液で処理・洗浄した後に、OsO<sub>4</sub> (2%) だけの溶液で処理し、lead aspartate 染色する (twice osmium plus lead aspartate protocol, TOLA)。この新しい重

金属染色法で処理した組織から作成した超薄連続切片を、カーボンナノチューブコート PET テープに載せ、走査型電顕で観察したところ、興奮性シナプスに比べて同定しにくい抑制性対称型シナプスの微細構造の解析も十分可能になった。さらに、ドイツのマックス・プランク研究所との共同研究によって、この新規のテープ・組織処理法が 61 チャンネル走査型電顕の観察にも有用であることが分かった。(Kubota et al (2018) Nature Commun 9:437)

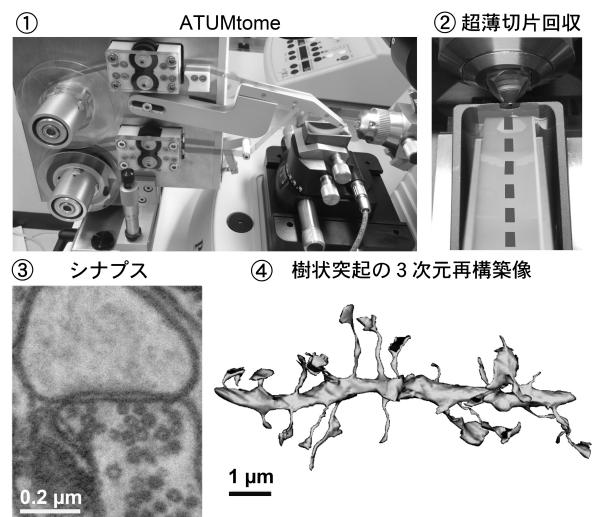


図 12 ATUM-SEM 法の概略

##### (2) 前頭皮質線条体投射特異性を導入した報酬予測誤差計算モデル

大脳基底核は、状況に応じた適切な行動を選択するのに重要な働きをすると考えられる。そのためには、過去の行動の評価結果を蓄積して、それを利用して行動選択する必要がある。線条体には基底核出力への作用が異なる直接路細胞と間接路細胞がある。基底核の行動選択機構として、ドーパミン (DA) が評価結果を線条体に伝え、前頭皮質から直接路・間接路細胞への興奮性入力を、それぞれ逆方向に可塑的に変えることで、評価結果が蓄積され、それが次の行動選択に利用されるという考えが提唱されている。この行動評価の計算には選択した行動の期待値、それによる報酬、次の行動で期待される有用性という、異なる時期の価値を合

最近になり野々村らは直接路細胞が高報酬を示唆する予告感覚刺激に反応する一方、間接路細胞は低報酬

(Nonomura et al. (2018) Neuron 99:1-13; Morita and Kawaguchi (2019) Front Neural Circuits 12:111)





### 3.2 生体恒常性発達研究部門

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光子励起顕微技術を利用して、本年は、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こり、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 (Ishikawa et al. eNeuro 2018)。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、ミクログリアがマウス大脳皮質運動野においてシナプス接触中は、シナプス伝達の促進が促進し、局所回路の同期活動を促進させていることを見出した。一方で、LPSの腹腔内投与によってミクログリアを活性化させると、シナプス接触中のシナプス伝達促進は観察されなかった。LPS投与またはジフテリア毒素によってミクログリアを除去すると回路の同期活動も抑制された (Akiyoshi et al. eNeuro 2018)。LPS投与およびミクログリア除去によって運動学習能の低下が観察され、ミクログリア接触によるシナプス伝達促進作用が局所回路活動を制御して運動学習能を亢進させている可能性が示唆される。

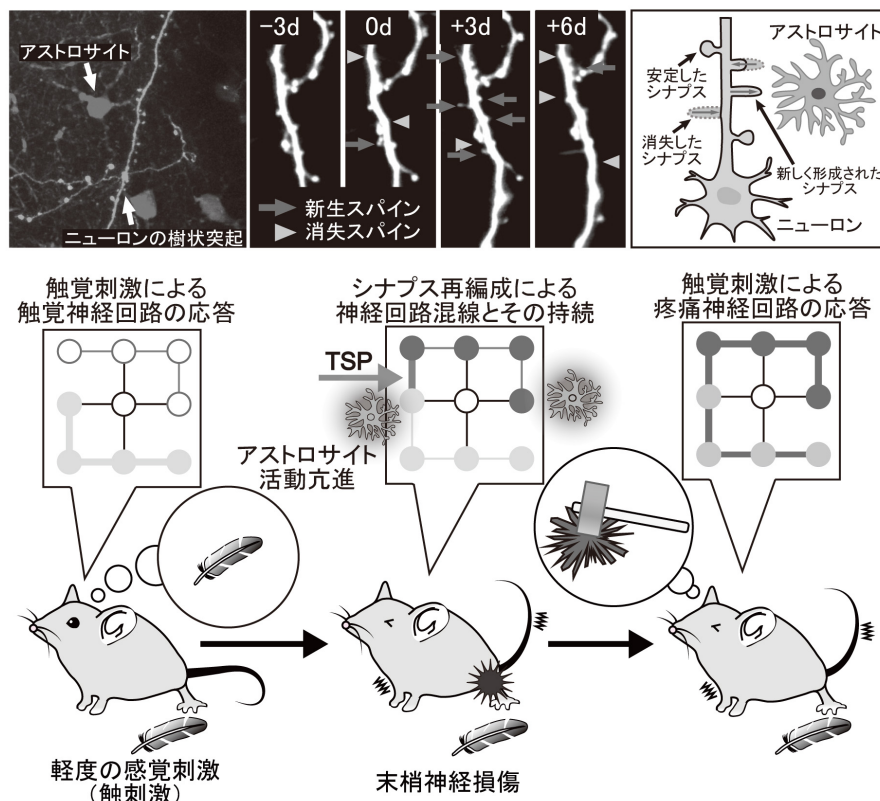


図 14 グリア細胞と神経回路の再編成

## 2. 抑制性神経回路による神経機能可塑的制御

マウス大脳皮質錐体細胞に神経特異的  $K^+-Cl^-$  共役担体 (KCC2) を過剰発現させると、錐体細胞樹状突起のスパイン数が増加し、また、トレッドミル運動学習により野生型より早期にシナプス新生が起こることが判明した。これに伴い、運動能力を早期に獲得できるとともに、野生型より高い運動学習を得ることができると判明した。KCC2 は細胞内  $Cl^-$  濃度調節により GABA 機能を修飾するばかりでなく、シナプス新生を調節することにより、脳機能を制御していることが判明した (投稿中)。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。

## 3. イオンイメージセンサーの開発

JST-CREST (代表: 澤田和明 豊橋技術科学大学 教授) に参加して豊橋技術科学大学で開発したマルチチャ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。視覚刺激により、大脳皮質視覚野にいける PH が変化する結果が得られている。

## 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

JST-CREST (代表: 和氣弘明 神戸大学 教授) 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。現在、LCOS を用いて多点刺激の時空間制御技術の構築を行っている。

### 3.3 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) 大脳皮質視覚野細胞の同期的活動の経験依存的発達

大脳皮質においては、個々の神経細胞からのシナプス入力弱い場合、入力を受けた細胞が発火して信号を出力するには、多くの細胞からの同期した入力が必要である。そこで本研究では、一次視覚野細胞の同期活動の特徴づけ、その発達過程を調べる目的で、麻酔したラット一次視覚野の複数の細胞から多チャンネルシリコンプローブを用いてユニット記録を行い、同時に記録した細胞ペアにおいて視覚刺激によるスパイクの同期性を調べた。視覚野 2/3 層において、開眼直後のラットでは、同期した神経活動は弱く、生後 3 週齢になると、類似した視覚反応特性をもつ細胞ペアが強い同期活動を示すようになった。この同期的活動の発達には生後の視覚経験が必要かを調べるために、生後直後からの暗室飼育により全視覚入力を遮断されたラットや、開眼直前に両眼の眼瞼を縫合し形態視が遮断されたラットを用いて同様の解析を行ったところ、これらのラットでは、生後 3 週齢に達しても同期活動は観察されなかった。以上の結果は、視覚野 2/3 層において、類似した視覚反応性を示す細胞集団の同期的活動の形成には生後発達期の正常な視覚体験が必要であることを示す。また、視覚野 5-6 層において同様の解析を行ったところ、2/3 層と同様に、開眼前には同期活動が弱く、生後 3 週齢では強い同期活動を示す細胞ペアが見られた。一方、5-6 層細胞ペアは、2/3 層細胞ペアに比べて、視覚反応が類似していない場合にも同期活動を示すペアの割合が高かった。このような同期活動は視覚体験を遮断してもほぼ正常に発達した。以上の結果は、類似した視覚反応性を示す細胞群の同期活動の特性と発達メカニズムは層によって異なると考えられる。

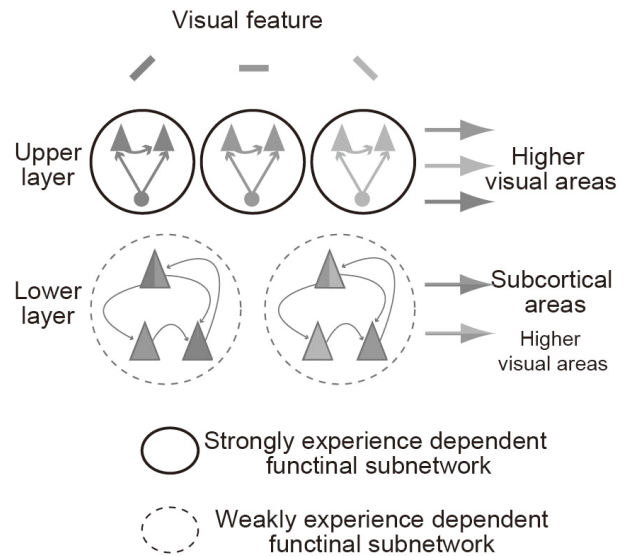


図 15 大脳皮質視覚野細胞の同期的活動の経験依存的発達の模式図。

一次視覚野の浅層は共通した視覚刺激に良く反応する細胞グループが同期的活動を示す。この活動の形成には生後の視覚体験が必要であった。一方、深層の細胞は、視覚反応が類似していない場合にも同期的活動を示し、この同期的活動の形成には視覚体験は必要なかった。

#### 2) 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

動物は外界の様々な刺激を知覚・認知し、その情報に基づいて行動する。判別が多少困難な刺激に対しても特定の行動出力が可能であるが、その神経基盤は明らかにされていない。そこで本研究では、困難な視覚弁別を可能にする神経基盤を明らかにすることを目的とし、一次視覚野の神経活動に着目した解析を行った。縦縞の視覚刺激が提示されるとレバーを押し、横縞の時はレバーを引くという視覚誘発性の運動課題を、高コントラストの視覚刺激を用いてラットに学習させた。学習成立後、視覚刺激のコントラストを下げ、弁別が困難な課題を実施した。学習が成立したラットが課題を遂行している時に、一次視覚野深層にある多数の神経細胞から、多チャンネルシリコンプローブを用いて発火活動を記録した。解析した多くの神経細胞は、これまでの報告と一致して、刺激コントラストを上げると強い応答を示したが、約 2 割の細胞は、高コントラストよりも低コントラスト刺激に強い応答を示した。この低コントラスト優位な細胞は、課題の正解時により

強い応答を示したが、このような傾向は高コントラスト優位な細胞では見られなかった。次に、このラットを麻酔し、視覚反応を解析したところ、低コントラスト優位な応答はほとんどみられなかった。また、学習していない覚醒ラットに受動的に視覚刺激を提示した場合にも、低コントラスト優位に応答した細胞は稀で

あった。大脳皮質の高次領野からのトップダウン入力  
は麻酔や受動的な条件では減弱することが知られているので、低コントラスト刺激による課題遂行時には、このトップダウン入力  
が一次視覚野細胞の視覚反応を増強する可能性が示唆された。

## 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、1) 物体表面質感の重要な要素である光沢知覚に関係する脳内機構、2) 物体把持行動における素材依存性と経験の影響、3) 質感知覚、素材知覚に関わる特徴抽出・変換過程のモデルに関してこれまでの研究をさらに進めた。

#### 1) サル下側頭皮質細胞の活性・不活性化による光沢識別行動への影響

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、ニューロン活動を人為的に操作した際に、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。その結果、光沢選択的領域近傍に微弱な電気刺激を与えて細胞群を発火させた際には、光沢識別課題において、より光沢が強いと判断するバイアスが生じた。またムシモルを注入し光沢選択的領域を不活性化した際には、光沢識別課題のパフォーマンスが低下した。このようなパフォーマンスの低下は光沢選択的領域外へのムシモル注入では見られなかった。これらの結果は下側頭皮質の光沢選択的領域が、光沢知覚に影響を与えている可能性が高いことを示唆している。

#### 2) 実物素材の視触覚経験がサルの行動反応に与える影響

ヒトの素材知覚の神経メカニズムを明らかにする上でサルは有用なモデル動物である。サルがどのように素材を知覚しているかの手掛かりを得るために、様々

な素材で作られた円柱形の実物体(金属、ガラスなど9種類の素材カテゴリー)を実物体把持課題遂行中の二ホンザルに呈示した。サルは目の前の実物体を見ながら把持することで報酬を得る。把持課題を長期間(約2か月間)行わせ、経験による行動の変化について解析を行った。実験開始直後の行動反応は素材カテゴリーに依存し、簡単に触る素材と触ることを避ける素材が存在した。把持課題を長期間繰り返すことによって、把持課題の成功率は上昇し、実物体を把持する力は素材カテゴリー内で収束する傾向がみられた。これらの結果は実物素材を見ながら握る経験が素材の認識に影響を与えることを示唆し、素材知覚の神経メカニズムの解明において有用な手掛かりになると考えられる。(Yokoi I, Tachibana A, Minamimoto T, Goda N, Komatsu H (2018) Journal of Neurophysiology 120(2):553-63)

#### 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・木材などその材質を認識し、その手触りなどの非視覚的な特性をも理解する。本研究では、このような材質認識のために脳がどのような視覚特徴を抽出しているのかを明らかにすることを目指し、脳の視覚野と類似した階層構造を有する深層畳み込みニューラルネットワーク(CNN)特徴と材質感や脳活動との関係について調べている。これまで、特定の階層のCNN特徴集団の反応と光沢感や硬さなどの材質感との間により相関関係があること等を見出してきた。さらに、個々のCNN特徴に注目して解析を進め、種々の材質属性ごとに重要と考えられるCNN特徴を絞り込んだ。また、一定の条件下ではあるものの、CNN特徴集団の反応とヒト・サルの視覚野活動との間に対応がみられることも明らかになってきた。これらCNN特徴は脳において種々の材質特徴を表現するニューロンモデルの候補となると考えられる。(郷田(2018)日本画像学会誌 57(2):197-206)

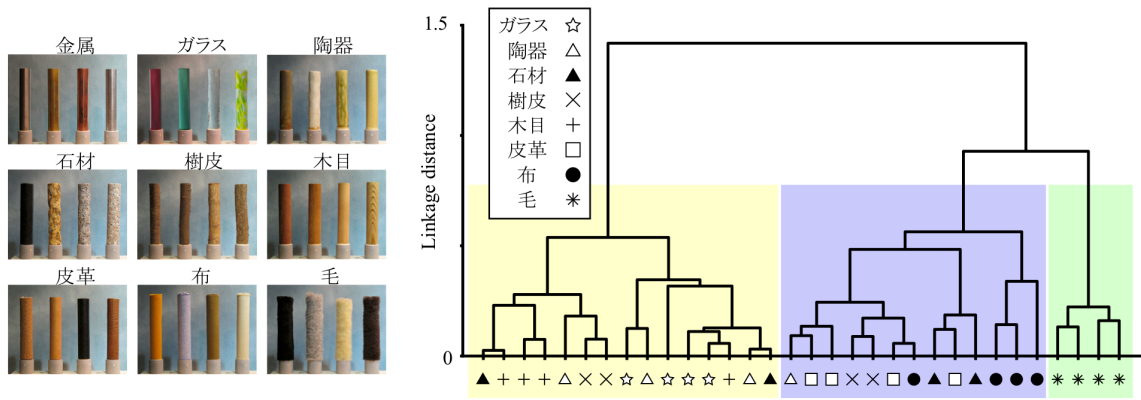


図 16 実物素材の視触覚経験がサルの行動反応に与える影響 (左) 9 種類の素材カテゴリーの実物体、(右) 視触覚経験後の把持力における素材間の関係性

## 4.2 認知行動発達機構研究部門

認知行動発達機構研究部門では、サル類をモデル動物として、高次脳機能のシステムの理解を目指す研究を展開している。具体的には、(1) 自己と他者の動作情報処理における大脳皮質領域間相互作用の解析、(2) 自己と他者の報酬情報処理における大脳皮質・皮質下領域間相互作用の解析、(3) 眼球運動系をモデルとして自発的行動による学習促進効果の神経基盤を明らかにするための解析、(4) 運動の自他間同期現象の神経機構の解明に向けた解析、(5) 顔の情報処理における扁桃体細胞活動の解析、(5) サリエンシー計算論モデルに基づく統合失調症患者の静止画自由視時の視線計測データの解析、(6) マーモセットの静止画自由視時の視線計測データの解析、を進めている。

ここでは、上記 (2) と関連して 2018 年に発表した以下の論文を紹介する。

Noritake A, Ninomiya T, Isoda M (2018) Social reward monitoring and valuation in the macaque

brain. Nature Neuroscience 21: 1452-1462.

ヒトは自己の報酬のみならず、他者の報酬も気にしがちである。その背景には、社会的競争 (social competition) と社会的比較 (social comparison) という、少なくとも 2 つの心理的要因があると考えられている。しかし、他者の報酬情報処理が、脳内のどの領域の (あるいはどの領域間の)、どのようなメカニズムによって実現されるのかについては、これまで明らかにされていなかった。

本研究では、自己と他者が関わる社会的な報酬情報処理場面を作り出すため、対面する 2 頭のサルを用いた新規の行動タスクを開発した。そして、自己の報酬確率は一定であるにもかかわらず、目の前の他者の報酬確率が高くなると、自己報酬の主観的価値が下がることを行動学的に示した。このような主観的価値の修飾は、「他者」を「物体 (ジュースを回収する容器)」に置き換えると消失した。

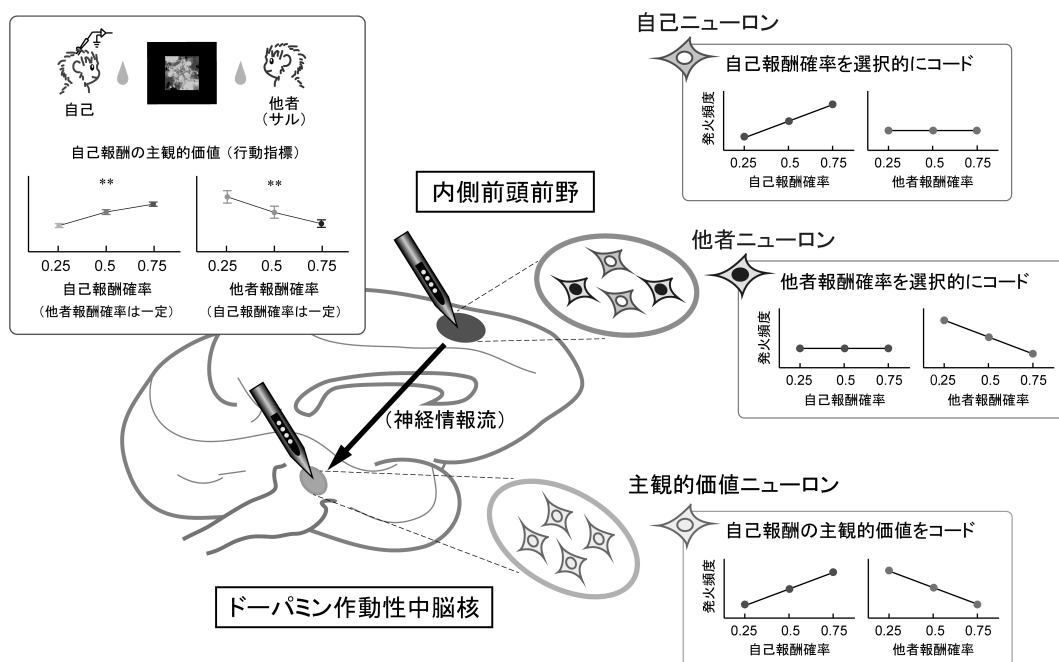


図 17 報酬期待行動 (リッキング運動) に基づいて評価した、自己報酬の主観的価値は、自己報酬確率とは正の相関を、他者報酬確率とは負の相関を示す (左上)。内側前頭前野には、自己報酬確率情報を選択的にコードする自己ニューロンと、他者報酬確率情報を選択的にコードする他者ニューロンが存在する。ドーパミン作動性中脳核には、自己報酬の主観的価値をコードする主観的価値ニューロンが存在する。神経情報は、主に内側前頭前野からドーパミン作動性中脳核に向かう (矢印)。

続いて、内側前頭前野から単一ニューロン活動を記録し、同部の細胞が自己の報酬確率情報か他者の報酬確率情報を、細胞ごとに選択的に処理することを示した。一方、中脳のドーパミン細胞では、自己または他者の報酬確率情報を選択的に処理するものは少なく、大部分の細胞は自己報酬の主観的価値を表現した。2領域の局所電場電位を同時に計測して反応潜時を比較し、内側前頭前野での応答が有意に早いことを明らかにした。さらに、グレンジャー因果性解析の結果から、2領域をめぐる情報は主に内側前頭前野から中脳に向かうことを示した。これらの結果から、内側前頭前野細胞によってモニターされる自己及び他者の報酬確率情報が中脳のドーパミン細胞に送られて、そこで自己報

酬の主観的価値が計算されるものと考えられた。

ドーパミン細胞が自己の報酬情報処理に深く関与することは、多くの先行研究により明らかにされていたが、その活動が他者の報酬情報によっても影響されることを示したのは、本研究が初めてである。また、内側前頭前野細胞と中脳ドーパミン細胞の間には豊富な解剖学的結合があることが知られていたが、両者の機能関連をめぐることは、ドーパミン細胞から内側前頭前野細胞に情報が送られるという「中脳→内側前頭前野」仮説が支配的であった。本研究では、同一被験動物の当該2領域から神経活動を同時に計測することによって、これまでの定説を覆し、内側前頭前野から中脳に向かう情報流が主体であることを突き止めた。



### 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、などである。

2018 年に発表した論文を紹介する。

Wakabayashi M, Koketsu D, Kondo H, Sato S, Ohara K, Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2018) Development of stereotaxic recording system for awake marmosets (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res* 135:37-45.

マーモセットは、旧世界サルと比べて小型で性格も大人しく、扱い易い動物である。また、遺伝子改変動物が比較的得られ易い、密な音声コミュニケーションをとる、家族単位で生活をするなど、実験動物として期待されている。しかし、これまでの神経科学研究は、ニホンザルやアカゲザルなどのマカクサルを用いたものが多く、マーモセットに関する知見が不足している。そこで我々は、マーモセットで神経生理学的・神経解剖学的研究を行うことを目的に、マカクサルの方法を応用し、覚醒下でマーモセットの頭部を固定する方法を工夫した。

具体的には、マカクサルの実験で使用しているモンキーチェアや頭部を固定するためのステレオ装置を小型化し、マーモセットに使用できるようにした(図1)。マニピュレータを AP バーに設置することにより、脳の任意の部位に、定位的に電極を刺入することができる。また、固定装置をマーモセットに装着する手術は、セボフルラン麻酔下で骨接着性のレジンを用いて行った。これにより、アンカーネジを打つことが不要になり、手術の安全化、迅速化につながった。

これらの方法を用いることで、覚醒下のマーモセットの一次運動野・一次体性感覚野 などの大脳皮質(図2 A, B)、大脳基底核・視床・小脳核 などの脳深部から定位的に神経活動を記録すること、あるいは電気刺激を加えることが可能になった。まず、一次運動野(MI)、一次体性感覚野(SI)、運動前野(PM)、補足運動野(SMA)などのマッピングを皮質内微小刺激(ICMS)や、感覚刺激に対するニューロン応答で調べた(図2 C)。マーモセットの脳表は平坦で脳溝が未発達であるので、このようなマッピングをしないと大脳皮質の領域を決定することができない。ICMSで10  $\mu$ A以下の低い閾値で運動を誘発する領域があり、内側から外側に行くに従って、下肢、上肢、口腔顔面領域の運動が誘発され、MIと考えられた。その前方には、閾値が高い領域があり、PMと考えられる。MIより後方に行くと、閾値が上がると同時に感覚刺激に応じ易くなり、SIのうち3a/b野に相当すると考えられる。また、PMの内側面にも、運動を誘発する領域があり、SMAと考えられた。このようなマッピングに基づき、大脳皮質に神経トレーサーを注入し(図2 D-F)、皮質×皮質間、大脳基底核、視床との線維連絡などを調べた。さらに、マーモセットにレバーを引くとジュースが貰えるような運動課題を訓練すると、数百回のレバー引きを行えるようになった。

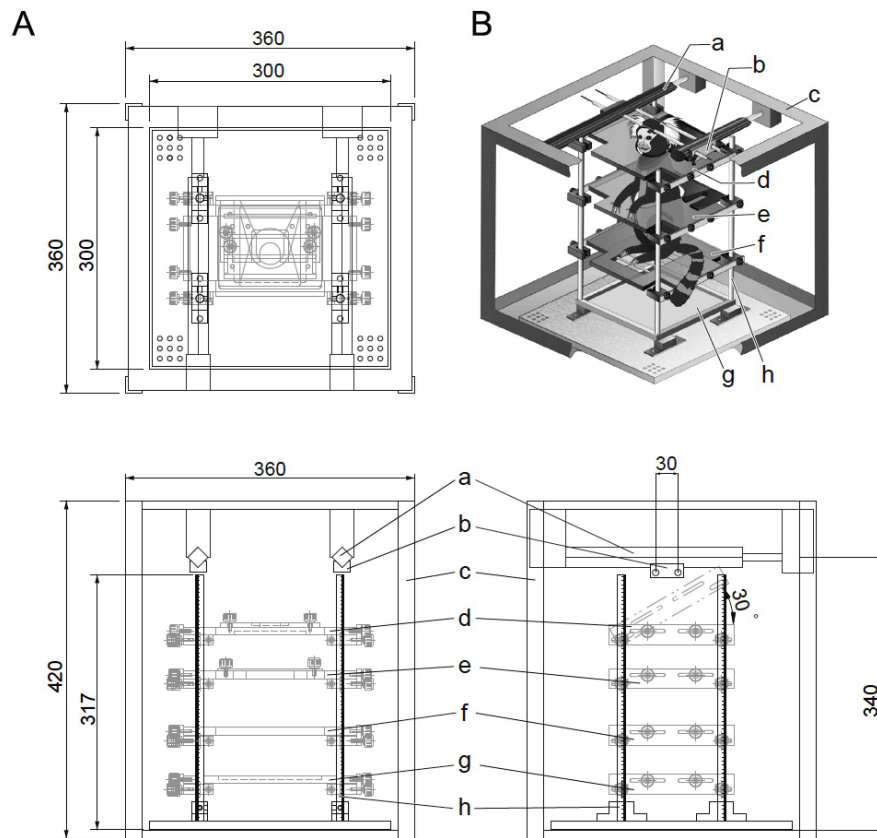


図 18 マーモセットチェアと固定枠。(A) 三面図。(B) 立体図。

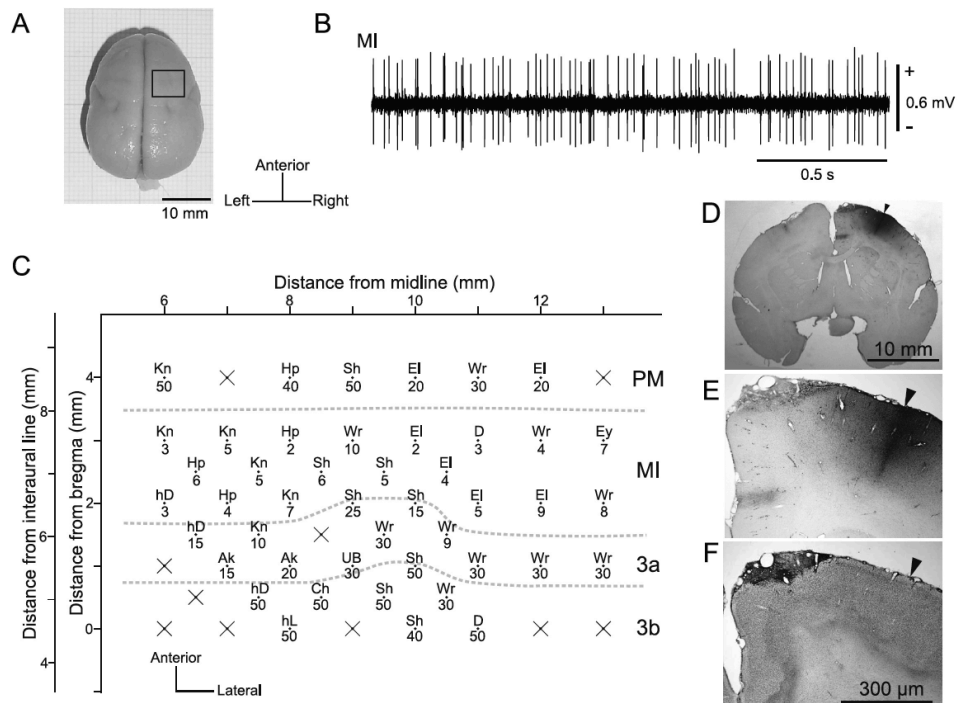


図 19 マーモセット脳からの記録。(A) マーモセット脳。(B) 一次運動野からの神経活動記録。(C) 大脳皮質運動前野 (PM)、一次運動野 (MI)、一次体性感覚野 (3a, b) のマッピング。(D-F) 大脳皮質に神経トレーサーを注入した組織標本。

#### 4.4 統合生理研究部門

Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi, R (2018) Neural correlates of time distortion in a pre-action period. Human Brain Mapping (in press)

近年の心理学研究により、視覚と運動はその時間的側面において相互作用を起こすことが知られている。つまり運動準備中に提示された視覚刺激の長さ（主観時間）は、そうでない時に提示された視覚刺激の主観時間よりも長く感じる。本研究では脳磁図の時間分解能を活かし、この錯覚の神経メカニズムを調べた。その結果、視覚刺激の提示によって誘起された視覚性神経反応と、運動準備に伴う高次運動野からの神経シグナルが、時間感覚の形成を主導する内側前頭野（時間知覚領域、図 20）において相互作用を起こしていることが示された。視覚と運動の組み合わせ効果が第 3 領域（時間知覚領域）で生じていることを示す結果であり、時間錯覚を引き起こす新しい神経メカニズムを示唆する。

Kida T, Tanaka E, Kakigi R (2018) Adaptive flexibility of the within-hand attentional gradient in touch: an MEG study. NeuroImage 179:373-384. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.063.

注意は環境中から必要な情報を選択するための働きおよび仕組みである。本研究では、手指に（触覚性）注意を向けた際の注意効果の手内分布様式について脳磁図を用いて検証した（図 21）。右手 5 本の指にランダム順で触覚刺激を与え、これに対する脳磁場応答を計測した。その結果、1 本の指に注意を向けたときに起こる促進性の効果は隣接指に及ぶ効果がわずかに認められること（注意勾配）、非隣接の 2 本の指に注意を向けたときには、この注意勾配が消失すること、また中間にある、課題に関係しない指に抑制的な効果が生じることが明らかとなった。以上より、触覚性注意の脳活動への影響の手内分布は注意の向け方によって柔軟に切り替わることが示唆された。本研究は名古屋大学との共同研究によるものである。

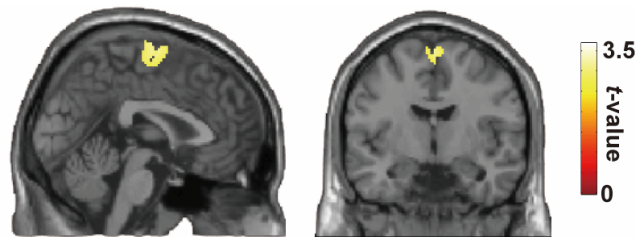


図 20 時間感覚の形成を主導する内側前頭野（時間感覚領域）の活動を示す

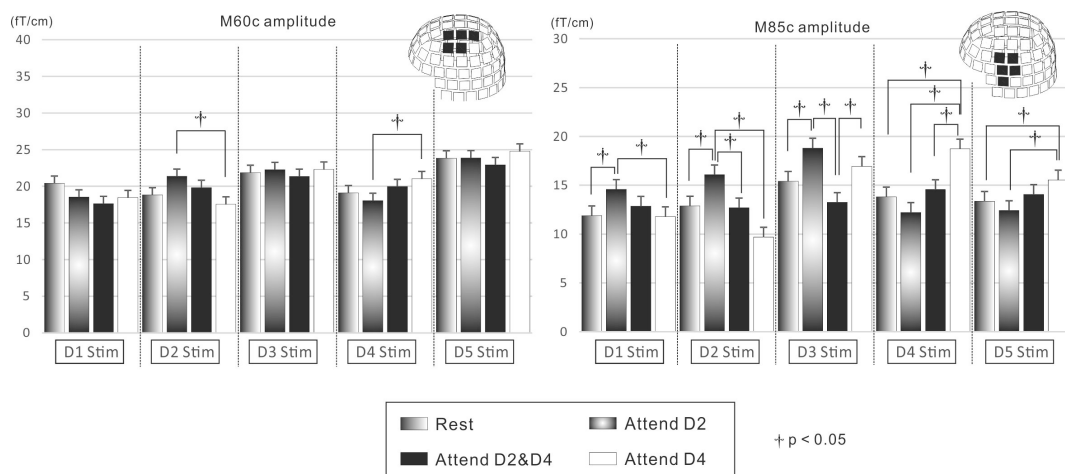


図 21 注意無し条件（Rest）と、指に注意を向ける 3 条件（Attend）における M60c 反応と M85c 反応の大きさを示す

## 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。

### 【2 個体同時計測】

個体間の相互作用である「共有」の神経基盤を明らかにし、視線を介してどのように二者が単一の「我々」を構成するかを明らかにするためには、2 個体の神経活動を同時に記録解析することが必須である。そこで、2 台の MRI を用いて 2 個人間の相互作用中の神経活動を同時に計測するシステムを開発して、アイコンタクト時の神経活動を計測した。2 名の被験者が二個体同時計測用 fMRI 装置に入り、ビデオコミュニケーション装置を介してアイコンタクトをおこなった（オンライン条件）。また映像遅延装置を利用することで、相互作用が存在し得ないオフライン条件も設定した。アイコンタクト中の行動上の相互作用として瞬目に注目し、多変数自己相関解析法の一つである Akaike causality (Ozaki, 2001) を適用して、パートナーからの影響の程度の指標としてノイズ寄与率 (Noise Contribution Ratio, NCR) を計算し、これを相互作用の定量指標として評価した。参加者は条件の違いに全く気が付かなかったにも関わらず、オンライン条件時には、瞬目のタイミングが相手のそれに影響を受けていた。また小脳半球および前部帯状回の脳活動がオンライン時に高かった。加えて前部帯状回と前部島皮質への機能的

結合が、オンライン時に増強されていた (Koike et al. under revision)。更に、右外側後頭側頭領域でオンライン時の個体間神経活動同期が見られた。これは、近年見つめ合い状態の母子間脳波同期現象 (Leong et al. 2017) の神経基盤と目されていることから、今後 fMRI-EEG 計測により計測モダリティ間の対応関係を明らかにしていく。

### 【7TMRI による高解像度解剖情報取得の基盤整備】

7 テスラ MRI は、従来装置に比較し、感度および組織コントラストの向上が期待される。しかし、背景磁場や送信波の均一性に敏感なため、7 テスラの特徴を活用するためには、適切な対応が必要となる。これら 3 テスラ以下の装置では問題とならない事項に対する最適化と、各種実験に応用可能な標準的測定プロトコルの策定を基礎に、本プロジェクトに適切な計測系を確立した。構造計測では、送信波の不均一 (B1+ inhomogeneity) が問題となる。この対策として MP2RAGE 法の導入、0.75x0.75x0.75 mm の空間分解能を持つ 3 次元 T1 強調画像を標準プロトコルとして策定した。MP2RAGE 法により強調画像とともに定量値として T1 緩和時間の収集が可能となった。一方、機能的 MR 計測では、神経回路としての入出力の分離が期待される皮質深度方向の分割や、皮質表面を走行する大きな静脈の影響を抑制するために、数 mm の厚さの皮質灰白質を分割して計測できる 1-2mm 程度の空間分解能が必要となる。このため、multiband 法を導入・最適化し、1.2x1.2x1.2 mm の空間分解能を持つ全脳スキャンを 2 秒程度の時間分解能にて収集することを可能とした。

また、7TfMRI で用いられる EPI 法は、画像歪みを伴うため、適切な補正による構造画像との合わせ込み (registration) が肝要となる。高分解能計測では、幾何学的な歪みなどのエラーが顕著となるため、従来型の後処理、解析方法では、その恩恵を受けられないだけでなくアーチファクトの原因となる。その対策として、画像収集後の解析に、米国ワシントン大・ミネソタ大が推進する Human Connectome Project で公開されている解析パイプラインを研究室内のクラスタシステム導入し、7TMRI による高分解能計測への最適化を実施した。その結果、前頭眼窩部や側頭葉下部などの磁

場不均一度の高い領域では、ユークリッド距離にて最大約 15mm の画像歪みが補正された。脳表ベースの評価では、ユークリッド距離による直線的な歪みが顕著でない中心溝付近や視覚皮質を含め、構造画像と機能画像のミズレジストレーションに起因する皮質外信号の混入が 22.3% 低減した。高精度の機能画像計測が期待される 7 テスラ fMRI では、適切な合わせ込みが適用されない場合、予期せぬ脳部位への活動推定を招く。特に、近年応用が進む脳表ベースの解析では、その誤差はより顕著となるため、適切な補正技術の適用が必要となる。全ての 7TfMRI、拡散 MRI は、このパイプラインを標準的に適用できる段階に達した。

### 【7TMRI による高分解能 MRI 研究】

白質評価: 高精度拡散強調画像による白質走行画像描出方法を最適化するため、multi-shot EPI および multiband EPI sequence を用いた拡散強調画像の画質評価を行い、前者は、不均一磁場に由来する画像歪み、信号欠損への耐性に、後者は所要時間短縮による高分解能化に優れることを確認した。個体内領域間の解剖学的結合度を 7 TMRI の高精度拡散強調画像を用いて評価する方法として、白質の線維走行抽出に基づく probabilistic tractography を導入した。

灰白質評価: 前項で確立した計測系のもと、1.2mm 等方ボクセルによる fMRI、1.05mm 等方ボクセルによる拡散 MRI、 $200 \mu\text{m}$  の面内分解能にて皮質内髄鞘密度分布を描出する磁化率マッピング、T1 強調画像と T2 強調画像の演算から導出するミエリンマップを収集した。1 次体性感覚野を対象に、指尖単位での機能表現の抽出とミエリン分布を対比したところ、複数人のデータを加算平均することなく、個人単位の数値において同定が可能であった。これらの個人データから得られた指毎の機能局在の分布は、被験者間で高い再現性を示し、第 2 指の機能局在は、ミエリンコントラストにみられる境界と高い一致率をみた。現在、皮質内深度 (レイヤー) 別脳活動計測のためにサブミリメートルの分解能を持つ fMRI 計測法の確立を進めている。Koike T (2018) What makes eye contact special? Neural substrates of on-line mutual eye-gaze: a hyperscanning fMRI study. eNeuro (under revision). Leong V, Byrne E, Clackson K, Georgieva S, Lam S, Wass S (2017) Speaker gaze increases information coupling between infant and adult brains. Proc Natl Acad Sci 114:13290-13295. Ozaki T (2012) Time series modeling of neuroscience data. Boca Raton: CRC Press.

### Hyperscanning fMRI

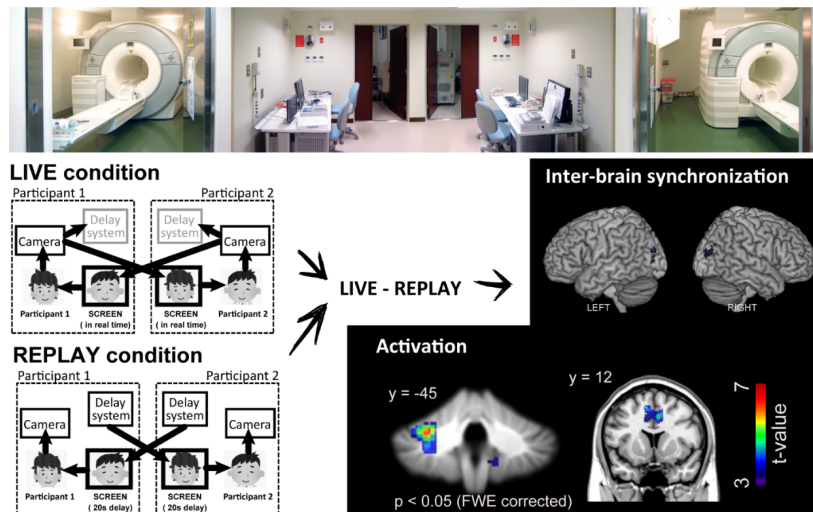


図 22 二個体同時計測 MR 装置を用いて、リアルタイムでパートナーの顔を映した LIVE 映像を提示したときの神経活動を、一時的に録画された数十秒前の顔を映した REPLAY 映像を提示したときと比較した。小脳および前部帯状回が LIVE 映像で強い活動を示し、LIVE 映像をみているときに前部帯状回から右島皮質への影響が増強した。

## 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・生物学専用超高压電子顕微鏡 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 & 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。

超高压電子顕微鏡においては、埼玉大学の金子康子教授と共同で、クライオ超高压電顕トモグラフィーによるシアノバクテリア構造解析の実験プロトコルビデオを作成し、J. Visual Experiments に発表した（Murata et al., J Visual Exp, 2018）。2018(平成 30) 年度の超高压電子顕微鏡共同利用実験は、国内外から 5 課題が採択され、視覚野ニューロンギャップ結合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、分子研その他との共同研究で、腸内連鎖球菌の V-ATPase の構造を世界で初めて解明し、その結果を Scientific Reports に発表した（Tsunoda et al., Sci Rep, 2018）。共同研究は ABiS も含めると国内外から 21 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、カナダ アルバータ大学との共同研究で、小型甲殻類の形態を三次元再構築し、その比較分類学を行った。そしてその成果を論文にまとめ投稿中である。共同研究としては ABiS も含めて 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の解析が行われた。

当研究室は、2015(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）に位相変調用フレイネルゾーンプレートを導入し、位相差 STEM 像を、回折像から再構成することに一部成功した。

### 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、マウスなどの齧歯類や線虫の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、これらを用いた共同研究も推進している。今後の展開として、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 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 誌に再投稿したところ、discussion の修正を要求されたため、

discussion に加筆修正を加えたものを作成し、再度投稿した。本論文は近日中に accept されることが予想される。

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。さらに、機能的 MRI 実験を行い、人工知能と脳領域の情報表現の対応を見たところ、視覚情報処理を行う後頭葉と人工知能の低次階層（視覚情報入力に近い階層）が対応する一方で、前頭前野と人工知能の高次階層（価値情報出力に近い階層）が対応していることが明らかにされた。現在は、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、人工知能の予測性能を向上させることを目指しており、来年前半の投稿を予定している。

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 90 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、脳を 360 の小領域（Glasser et al., 2016）に分割した後、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、いずれの脳領域においても、全脳のネットワークの情報が集約されていることが明らかにされた。また、ネットワークの質的な違い（visual, sensory, cognitive network など）を調べたところ、初期視覚野においても、視覚ネットワーク以外のネットワーク情報（cognitive network など）が存在することが示された。この結果をまとめて、来年初頭に投稿することを予定している。



## 6 行動・代謝分子解析センター

### 6.1 ウィルスベクター開発室

ウィルスベクターは、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、アデノ随伴ウィルス (AAV) ベクターとレンチウィルス (LV) ベクターが研究利用されている。本研究室では、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ィ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、新しいウィルスベクターシステムの開発や、特定神経路を持つ生理機能における細胞内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ィルスベクターの提供と開発

- (a) 国内外の研究室からの要望に応じて、様々なタイプの AAV ベクターあるいは LV ベクターの提供を行い、共同研究を推進している。
- (b) 脳機能を理解するためには、特定神経路の機能を解析する必要がある。この機能解析には、逆行性に遺伝子を導入出来る AAV ベクターあるいは LV ベクターが利用されているが、より効率的な解析を実行するためには、新しい逆行性遺伝子導入ベクターの開発が必須である。本研究室では、新規逆行性遺伝子導入ベクターシステムの開発に取り組んでおり、現在、有力なシステムの確立に成功しつつある。

#### (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

線条体に存在するドーパミン D1 受容体陽性ニューロン（線条体－黒質投射ニューロン）特異的に導入遺伝子を発現誘導する新しいウィルスベクターシステムを確立した。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プロテインキナーゼ A シグナル伝達系の役割を解剖学、行動生理学、電気生理学といった様々なアプローチで解析している。

### 6.2 遺伝子改変動物作製室

国内外研究機関からの依頼に応じて遺伝子改変動物（マウス、ラット）の作製を担うとともに、新規作製技

術の開発、ならびに遺伝子改変動物を用いた発生学研究・再生医学研究を行っている。本年度は特に、以下の研究に取り組んだ。

#### (1) 臓器再生モデルの確立

昨年までに引き続き、マウスとラットという異種の小実験動物間で、胚盤胞補完法による多能性幹細胞由来の臓器再生研究を行った。マウス iPS 細胞由来の「脾臓」をラットの体内に作り出す研究 (Yamaguchi et al., 2017, Nature) に続き、本年度は移植医療において需要が最も多い「腎臓」を多能性幹細胞から作出することに挑戦した。また、齧歯類以外の動物種へモデル動物の拡充を図るため、ウサギを用いた臓器再生に関する共同研究を北山ラベス株式会社と開始し

#### (2) 哺乳動物における生殖細胞発生機構の理解と体外構築

受精能・個体発生能を持つ機能的な配偶子（精子・卵子）を多能性幹細胞から体外で作出できれば、効率的な遺伝子改変動物の作製や大型産業家畜の生産のみならず、ヒトの生殖医療にも貢献すると期待される。その目標到達のためには、急速な進展を遂げているマウスでの研究成果に加え、様々な動物種で生殖細胞の発生機構を正しく理解し、それを体外で再現することが必要となる。胚へのアクセスが可能なラットとウサギでは、発生の初期に生殖細胞が出現するタイミングを明らかにした。特にラットでは、生殖細胞特異的に発現する Prdm14 遺伝子を可視化する遺伝子改変ラットを作製し、生殖細胞出現後の挙動を追跡することに成功した。多能性幹細胞を用いて生殖細胞への分化誘導を行っており、特に京都大学霊長類研究所との共同研究においてチンパンジーの iPS 細胞から高効率で生殖細胞へと分化誘導させる方法論を確立した。得られたチンパンジー生殖細胞のトランスクリプトーム解析により、ヒト生殖細胞と極めて類似した遺伝子発現プロファイルを示すとわかった一方、内在性レトロウィルスの活性化状態にはチンパンジーとヒトの間で顕著な違いが認められた。今後、その違いが生殖細胞発生に与える影響の有無について検証していく。



### 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) 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。
- 3) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。
- 4) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。
- 5) 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5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、表皮の顆粒細胞のうち最表層をラベルしたマウスを用いることによって、表皮における温度感受性 TRP チャンネルの存在とその生理的意義について解析した。その結果、表皮最表層の細胞において環境温度の変化によって活性化する膜電流を記録することができ、その薬理学的特性から TRP チャンネルが担っていることが強く示唆された。
- b) 星薬科大学、自治医科大学、宮崎大学との共同研究により、代謝制御酵素 AMPK (AMP-activated protein

kinase) によって制御される視床下部室傍核 CRH ニューロンが、絶食において炭水化物嗜好性を亢進する必須、且つ十分なニューロンであることを見出した。

- c) 新潟大学との共同研究により、食餌性肥満マウスにおいて、褐色脂肪組織の GABA 含有量及び膜における GABA-type B 受容体の発現量が増加し、褐色脂肪組織の機能低下及び全身の代謝異常に関与することを見出した。
- d) 九州大学、京都大学、東北大学、筑波大学、信州大学、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究により、心筋早期老化の前段階でおこるミトコンドリア過剰分裂の機構解析を行った。慢性的な低酸素ストレスによりミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 が活性化されること、その機序として細胞骨格アクチン結合タンパク質フィラミンが Drp1 のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として働くこと、Drp1-filamin-actin 複合体形成によりミトコンドリア分裂が過剰に促進されることを明らかにした。さらに、既承認薬シルニジピン (Ca<sup>2+</sup> 拮抗薬、適応疾患：高血圧) が Drp1-filamin-actin 複合体を阻害することで心筋早期老化を伴う慢性心不全を著しく改善させることをマウスで明らかにした。
- e) 新潟大学脳研究所との共同研究により、ドーパミン受容体をコンディショナルノックダウンしたマウスの電気生理学的解析を行った。とくにドーパミン D2 受容体を操作したマウスの大脳基底核において、大脳皮質を電気刺激した際の反応について野生型との差異を見出した。



## 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. Oda M, Kubo Y, Saitoh O (2018) Sensitivity of Takifugu TRPA1 to thermal stimulations analyzed in oocyte expression system. *Neuroreport* 29 (4): 280-285. doi: 10.1097/WNR.0000000000000939.
2. Tsukamoto H, Higashi M, Motoki H, Watanabe H, Ganser C, Nakajo K, Kubo Y, Uchihashi T, Furutani Y (2018) Structural properties determining low K<sup>+</sup> affinity of the selectivity filter in the TWIK1 K<sup>+</sup> channel. *J Biol Chem* 293(18): 6969-6984. doi: 10.1074/jbc.RA118.001817.
3. Aoki I, Tateyama M, Shimomura T, Ihara K, Kubo Y, Nakano S, Mori I (2018) SLO potassium channels antagonize premature decision making in *C. elegans*. *Comm Biol* 1:123. doi: 10.1038/s42003-018-0124-5.
4. Kume S, Shimomura T, Tateyama M, Kubo Y (2018) Two mutations at different positions in the CNBH domain of the hERG channel accelerate deactivation and impair the interaction with the EAG domain. *J Physiol* 596(19): 4629-4650. doi: 10.1113/JP276208.
5. Tateyama M, Kubo Y (2018) G<sub>i/o</sub>-coupled muscarinic receptors co-localize with GIRK channel for efficient channel activation. *PLoS One* 13(9): e0204447. doi: 10.1371/journal.pone.0204447.

### C. 英文総説（査読あり）

1. Chen IS, Kubo Y (2018) Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. *J Physiol* 596(10): 1833-1845. doi: 10.1113/JP275236.

## 1.2 生体膜研究部門

### A. 英文原著

1. Yamagata A\*, Miyazaki Y\*, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, Fukata M\*\*, Fukai S\*\*(2018) Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *Nat Commun* 9:1546. doi: 10.1038/s41467-018-03947-w. (\*, equally contributed; \*\*, corresponding authors)
2. Yoshikura N, Kimura A, Fukata M, Fukata Y, Yokoi N, Harada N, Hayashi Y, Inuzuka T, Shimohata T (2018) Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies. *J Neuroimmunol* 319:63-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.001.

### D. 研究関係著作

1. 平田哲也, 深田優子, 深田正紀 (2018) パルミトイル化修飾酵素を軸とした神経機能研究. *生化学* 90(2): 125-137. doi:10.14952/SEIKAGAKU.2018.900125.

## 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. Castro Dias M, Coisne C, Lazarevic I, Baden P, Hata M, Iwamoto N, Miguel Ferreira Francisco, D, Vanlandewijck M, He L, Baier FA, Stroka D, Bruggmann R, Lyck R, Enzmann G, Deutsch U, Betsholtz C, Tsukita Sh, Furuse M, Engelhardt B (2019) Claudin-3-deficient C57BL/6J mice display intact brain barrier. *Sci Rep* 9(1):203. doi: 10.1038/s41598-018-36731-3.

### 2.2 細胞生理研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Matsumoto K, Yamaba R, Inoue K, Utsumi D, Tsukahara T, Amagase K, Tominaga M, Kato S (2018) TRPV4 regulates vascular endothelial permeability during colonic inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Br J Pharmacol* 157(1): 84-99. doi: 10.1111/bph.14072.
2. Majikina A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2018) Involvement of nociceptive transient receptor potential channels in repellent action of pulegone. *Biochem Pharmacol* 151: 89-95. doi: 10.1016/j.bcp.2018.02.032.
3. Wang X, Li T, Kashio M, Xu Y, Tominaga M, Kadowaki T (2018) The red imported fire ant, *Solenopsis invicta* HsTRPA functions as a nocisensor and uncovers the evolutionary plasticity of HsTRPA channels. *eNeuro* 5: e0327. doi: 10.1523/ENEURO.0327-17.
4. Utsumi D, Matsumoto K, Tsukahara T, Amagase K, Tominaga M, Kato S (2018) Transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential ankyrin 1 contribute to the progression of colonic inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: Links to calcitonin gene-related peptide and substance P. *J Pharmacol Sci* 136:121-132. doi: 10.1016/j.jphs. 2017.12.012.
5. Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda R, Takayama Y, Tominaga M, Umeda M (2018) Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat Commun* 9: 2049. doi: 10.1038/s41467-018-04436-w.
6. Suzuki Y, Chitayat D, Sawada H, Deardorff MA, McLaughlin HM, Begtrup A, Millar K, Harrington J, Chong K, Roifman M, Grand K, Tominaga M, Takada F, Shuster S, Obara M, Mutoh H, Kushima R, Nishimura G (2018) TRPV6 variants interfere with maternal-fetal calcium transport through the placenta and cause transient neonatal hyperthyroidism. *Am J Hum Genet* 102: 1104-1114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.04.006.
7. Maruyama K, Takayama Y, Yamanoi Yu, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi K, Ranjan Sahoo B, Take-mura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino M.M., Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M (2018) The ATP transporter VNUT mediates induction of Dectin-1-triggered Candida nociception. *iScience* 6: 306-318. doi: 10.1016/j.isci.2018.08.007.
8. Akashi HD, Chen PJ, Akiyama T, Terai Y, Wakakuwa M, Takayama Y, Tominaga M, Arikawa K (2018) Physiological responses of ionotropic histamine receptors, P<sub>x</sub>HCLA and P<sub>x</sub>HCLB, to neurotransmitter candidates in a butterfly, *Papilio xuthus*. *J Exp Biol* [Epub 2018 Oct 29]. doi: 10.1242/jeb.183129.

9. Kita T, Uchida K, Kato K, Suzuki Y, Tominaga M, Yamazaki J (2019) FK506 (tacrolimus) causes pain sensation through the activation of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels. *J Physiol Sci* 69(2):305-316. doi: 10.1007/s12576-018-0647-z.

#### C. 英文総説（査読のあるもの）

1. Uchida K, Sun W, Yamazaki J, Tominaga M (2018) Role of thermo-sensitive transient receptor potential channels in brown adipose tissue. *Biol Pharm Bull* 41: 1135-1144. doi: 10.1248/bpb.b18-00063.

#### D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2018) TRP チャンネルと痒み. *臨床免疫・アレルギー科* 69 (4): 362-369.
2. 富永真琴 (2018) 侵害受容器. *日本医師会雑誌* 147, 特別号 (1) わかりやすい感覚器疾患 2018, 82-83.
3. 山野井遊, 富永真琴 (2018) 痒みのメカニズム：分子機構と TRP チャンネル. *神経内科* 89 (1): 1-7.

## 2.3 心循環シグナル研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, Nishida M, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H (2018) Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 495(3):2165-2170. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.088.
2. Sunggip C, Shimoda K, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Mangmool S, Nishimura A, Numaga-Tomita A, Nishida M (2018) TRPC5-eNOS axis negatively regulates ATP-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Front Pharmacol* 9:523. doi: 10.3389/fphar.2018.00523.
3. Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, Nishida M (2018) Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. *Science Signaling* 11(556): eaat5185. doi: 10.1126/scisignal.aat5185.
4. Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M, Mangmool S (2018) Prolonged stimulation of  $\beta$ 2-adrenergic receptor with  $\beta$ 2-agonists impairs insulin actions in H9c2 cells. *J Pharmacol Sci* 138(3):184-191. doi: 10.1016/j.jphs.2018.09.007.
5. Ihara H, Kakihana Y, Yamakage A, Kai K, Shibata T, Nishida M, Yamada KI, Uchida K (2019) 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J Biol Chem* 294(4):1279-1289. doi: 10.1074/jbc.RA118.006111.

#### C. 英文総説

1. Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Zhang T, Ida T, Nishida M, Akaike T (2018) Reactive Cysteine Persulphides: Occurrence, Biosynthesis, Antioxidant Activity, Methodologies, and Bacterial Persulphide Signalling. *Adv Microb Physiol* 72:1-28. doi: 10.1016/bs.ampbs.2018.01.002.
2. Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M (2019) TRPC channels in exercise-mimetic therapy. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* 471(3):507-517. doi: 10.1007/s00424-018-2211-3.

#### D. 研究関係著作

1. 西村明幸, 西田基宏 (2018) 活性イオウによる心筋早期老化制御. *DOJIN NEWS* 165: 1-5.
2. 西田基宏, 西村明幸, 西山和宏, 田中智弘 (2018) 活性イオウによるミトコンドリア品質管理と心疾患リスク制御. *硫酸と工業* 71(5): 65-72.
3. 小田紗矢香, 下田翔, 富田拓郎, 西田基宏 (2018) アントラサイクリンによる心筋傷害のメカニズム UPDATE. *循環器内科* 83(6): 554-559.
4. 西田基宏, 西村明幸, 下田翔 (2018) 活性イオウによるミトコンドリア機能制御. *実験医学* 36(5): 663-668.
5. 小田紗矢香, 富田拓郎, 西田基宏 (2018) 運動模倣薬の新たなストラテジー. *YAKUGAKU ZASSHI* 138(10): 1257-1262.
6. 西田基宏, 西村明幸, 西山和宏 (2018) 心臓リモデリングを制御する G タンパク質／受容体シグナリング. *日本臨牀増刊「心不全 (第 2 版) 上巻－最新の基礎・臨床研究の進歩－」* 76(9).

#### E. その他

1. 宮本理人, 西田基宏 (2018 年 10 月) 食事、運動、睡眠～生活習慣から薬物治療と創薬を考える～. *YAKUGAKU ZASSHI* (特集号前書き) 138(10): 1255-1256.

## 2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

#### A. 英文原著

1. Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Foulfelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y (2018) Activation of AMPK-regulated CRH neurons in the PVH is sufficient and necessary to induce dietary preference for carbohydrate over fat. *Cell Rep* 22: 706-721. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.102.
2. Ikegami R, Shimizu I, Sato T, Yoshida Y, Hayashi Y, Suda M, Katsuomi G, Li J, Wakasugi T, Minokoshi Y, Okamoto S, Hinoi E, Nielsen S, Jespersen NZ, Scheele C, Soga T, Minamino T (2018) Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity. *Cell Rep* 24: 2827-2837. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.024.

#### D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2018) 中枢神経系による摂食・代謝調節機構. *CLINICAL CALCIUM* 28(1):45-55.
2. 箕越靖彦, 岡本土毅 (2018) 炭水化物嗜好性促進ニューロンの発見とその活性化機構の解明. *Diabetes Journal* 46(4):183-186.

## 3 基盤神経科学研究領域

### 3.1 大脳神経回路論研究部門

#### A. 英文原著

1. Kubota Y, Sohn J, Hatada S, Schurr M, Straehle J, Gour A, Neujahr R, Miki T, Mikula S, Kawaguchi Y (2018) A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. *Nature Commun* 9:437. doi.org/10.1038/s41467-017-02768-7.
2. Choy JMC, Agahari FA, Li L, Stricker C (2018) Noradrenaline increases mEPSC frequency in pyramidal cells in layer II of rat barrel cortex via calcium release from presynaptic stores. *Front Cell Neurosci*



12:213. doi.org/10.3389/fncel.2018.00213.

3. Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada S, Kawaguchi Y, Matsuzaki M (2018) Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. *Neuron* 100:1-15. doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.016.
4. Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, K. Sawamoto K (2018) New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv* 4:eaav0618. doi: 10.1126/sciadv.aav0618.

#### C. 英文総説（査読あり）

1. Baker A, Kalmbach B, Morishima M, Kim J, Juavinett A, Li N, Dembrow N (2018) Specialized subpopulations of deep-layer pyramidal neurons in the neocortex: bridging cellular properties to functional consequences. *J Neurosci* 38:5441-5455. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0150-18.2018.
2. Kubota Y, Sohn J, Kawaguchi Y (2018) Large volume electron microscopy and neural microcircuit analysis. *Front Neural Circuits* 12:98. doi: 10.3389/fncir.2018.00098.

#### D. 研究関係著作

1. 窪田芳之 (2018) 各種電子顕微鏡による連続画像撮影. “ライフサイエンス顕微鏡学ハンドブック” (山科正平・高田邦昭 責任編集; 牛木辰男・白倉治郎・岡部繁男・高松哲郎・寺川進・藤本豊士 編) 朝倉書店. pp 287-294.
2. 窪田芳之, 川口泰雄 (2018) 電子顕微鏡を使った革新的脳組織解析法 —コネクトーム研究. *実験医学* 36: 158-164.

### 3.2 生体恒常性発達研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Shen J, Xu G, Zhu R, Yuan J, Ishii Y, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M (2018) PDGFR- $\beta$  restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* [Epub 2018 Apr 9]. doi: 10.1177/0271678X18769515.
2. Ishikawa T, Eto K, Kim SK, Wake H, Takeda I, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J (2018) Cortical astrocytes prime the induction of spine plasticity and mirror image pain. *Pain* 159(8):1592-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001248.
3. Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Ohno N, Eto K, Wake H, Nabekura J, Koizumi S (2018) Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells. *Glia* 66(11):2366-2384. doi: 10.1002/glia.23475.
4. Akiyoshi R, Wake H, Kato D, Horiuchi H, Ono R, Ikegami A, Haruwaka K, Omori T, Tachibana Y, Moorhouse AJ, Nabekura J (2018) Microglia Enhance Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization. *eNeuro*. 5(5): ENEURO.0088-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0088-18.2018.
5. Nakamura K, Moorhouse AJ, Cheung DL, Eto K, Takeda I, Rozenbroek PW, Nabekura J (2018) Overexpression of neuronal  $K^+$ - $Cl^-$  co-transporter enhances dendritic spine plasticity and motor learning. *J Physiol Sci* (in press). doi: 10.1007/s12576-018-00654-5.

#### C. 英文総説

1. Kato D, Eto K, Nabekura J, Wake H (2018) Activity-dependent functions of non-electrical glial cells. *J Biochem* 163(6):457-464. doi: 10.1093/jb/mvy023.

#### D. 研究関係著作

1. 中畑義久, 鍋倉淳一 (2018) 第6章 抑制性神経伝達とその分子基盤. “脳神経化学 — 脳はいま化学の言葉でどこまで語れるか—” (森泰生, 尾藤晴彦 編), 化学同人, pp 55-64.

### 3.3 視覚情報処理研究部門

#### A. 英文原著

1. Ishikawa AW, Komatsu Y, Yoshimura Y (2018) Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex. *J Neurosci* 38(36):7852-7869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0027-18.2018.
2. Murabe N, Mori T, Fukuda S, Isoo N, Ohno T, Mizukami H, Ozawa K, Yoshimura Y, Sakurai M (2018) Higher primate-like direct corticomotoneuronal connections are transiently formed in a juvenile subprimate mammal. *Sci Rep* 8(1):16536. doi: 10.1038/s41598-018-34961-z.

## 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. Yokoi I, Tachibana A, Minamimoto T, Goda N, Komatsu H (2018) Dependence of behavioral performance on material category in an object grasping task with monkeys. *J Neurophys* 120(2):553-63. doi: 10.1152/jn.00748.2017.
2. Watanabe M, Michida N, Kishi A, Nishikawa K, Goda N, Komatsu H, Nouzawa T (2018) Global structures of automotive interiors revealed by algorithms of visual brain. *Design Studies* (in press). doi: 10.1016/j.destud.2018.10.004.

#### C. 英文総説 (査読あり)

1. Komatsu H, Goda N (2018) Neural mechanisms of material perception: Quest on Shitsukan. *Neuroscience* 392:329-347. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.001.

#### D. 研究関係著作

1. 郷田直一 (2018) 質感認知の神経基盤を探る. *日本画像学会誌* 57(2):197-206. doi: 10.11370/isj.57.197.
2. Shimokawa T, Nishio A, Sato M, Kawato M, Komatsu H (2018) Computational model for human 3D shape perception from a single specular image. *bioRxiv*. doi: 10.1101/383174.

### 4.2 認知行動発達機構研究部門

#### A. 英文原著

1. Tian X, Yoshida M, Hafed ZM (2018) Dynamics of fixational eye position and microsaccades during spatial cueing: the case of express microsaccades. *J Neurophysiol* 119: 1962-1980. doi:

10.1152/jn.00752.2017.

2. Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M (2018) Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. *Cereb Cortex* (in press). doi: 10.1093/cercor/bhx338.
3. Noritake A, Ninomiya T, Isoda M (2018) Social reward monitoring and valuation in the macaque brain. *Nat Neurosci* 21: 1452-1462. doi: 10.1038/s41593-018-0229-7.
4. Iritani S, Torii Y, Habuchi C, Sekiguchi H, Fujishiro H, Yoshida M, Go Y, Iriki A, Isoda M, Ozaki N (2018) The neuropathological investigation of the brain in a monkey model of autism spectrum disorder with ABCA13 deletion. *Int J Dev Neurosci* 71: 130-139. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2018.09.002.
5. Xu C, Li Q, Efimova O, Liu He, Tatsumoto S, Stepanova V, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P, Go Y (2018) Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions. *Genome Res* (28:1097-1110). doi: 10.1101/gr.231357.117.
6. Ishishita S, Takahashi M, Yamaguchi K, Kinoshita K, Nakano M, Nunome M, Kitahara S, Tatsumoto S, Go Y, Shigenobu S, Matsuda Y (2018) Nonsense mutation in PMEL is associated with yellowish plumage colour phenotype in Japanese quail. *Sci Rep* 8: 16732. doi: 10.1038/s41598-018-34827-4.
7. Matsumura K, Imai H, Go Y, Kusuha M, Yamaguchi K, Shirai T, Ohshima K (2018) Transcriptional activation of a chimeric retrogene PIPSL in a hominoid ancestor. *Gene* 678: 318-323. doi: 10.1016/j.gene.2018.08.033.
8. Noritake A, Nakamura K (2018) Encoding prediction signals during appetitive and aversive Pavlovian conditioning in the primate lateral hypothalamus. *J Neurophysiol* (in press). doi: 10.1152/jn.00247.2018.

#### C. 英文総説

1. Hikosaka O, Kim HF, Amita H, Yasuda M, Isoda M, Tachibana Y, Yoshida A (2018) Direct and indirect pathways for choosing objects and actions. *Eur J Neurosci* (in press). doi: 10.1111/ejn.13876.
2. Ninomiya T, Noritake A, Ullsperger M, Isoda M (2018) Performance monitoring in the medial frontal cortex and related neural networks: From monitoring self actions to understanding others' actions. *Neurosci Res* 137: 1-10. doi: 10.1016/j.neures.2018.04.004.
3. Isoda M, Noritake A, Ninomiya T (2018) Development of social systems neuroscience using macaques. *Proc Jap Acad, Ser B, Phys Biol Sci* 94: 305-323. doi: 10.2183/pjab.94.020.

#### D. 研究関係著作

1. 郷康広, 藤山秋佐夫, 阿形清和, 松沢哲郎 (2018) チンパンジー親子トリオのゲノム解析. *科学* (岩波書店) 2018 年 2 月 122-123. ASIN:B0791XV7LJ.
2. 郷康広 (2018) ヒトとチンパンジーの脳の違いを発見. *科学* (岩波書店) 2018 年 11 月 1084-1085. ASIN:B07J35Q9HN
3. 磯田昌岐 (2018) 社会的認知機能のシステムの理解. *ブレインサイエンスレビュー* (in press).
4. 磯田昌岐 (2018) 社会的認知機能の生理学的理解に向けて. *日本神経精神薬理学雑誌* (in press).
5. 吉田正俊, 田口茂 (2018) 自由エネルギー原理と視覚的意識. *日本神経回路学会誌* 25(3): 53-70.

#### E. その他

1. 郷康広 (2018) 第 18 章 ゲノムの進化 [分担翻訳]. “ゲノム 第 4 版” (監訳: 石川冬木, 中山潤一), *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, pp 443-477.

## 4.3 生体システム研究部門

### A. 英文原著

1. Wakabayashi M, Koketsu D, Kondo H, Sato S, Ohara K, Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2018) Development of stereotaxic recording system for awake marmosets (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res* 135:37-45. doi: 10.1016/j.neures.2018.01.001.
2. Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, Watakabe A, Hirakawa R, Hirayama Y, Hira R, Terada S, Koketsu D, Hikosaka K, Mizukami H, Nambu A, Sasaki E, Yamamori Y, Matsuzaki M (2018) Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nat Commun* 9:1879. doi: 10.1038/s41467-018-04286-6.
3. Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M (2018) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* [2018 Aug 30] doi: 10.1002/mds.107.
4. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M (2018) Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99(6):1302-1314.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002.
5. Osanai Y, Shimizu T, Mori T, Hatanaka N, Kimori Y, Kobayashi K, Yoshimura Y, Nambu A, Ikenaka K (2018) Length of myelin internodes of individual oligodendrocytes are controlled by microenvironment influenced by normal and input-deprived axonal activities in sensory deprived mouse models. *Glia* 66: 2514-2525. doi: 10.1002/glia.23502.
6. Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, Sano H, Nambu A, Kobayashi K, Uchida K, Suzuki Y, Tominaga M, Reinach PS, Hirai SI, Jester JV, Miyajima M, Shirai K, Iwanishi H, Kao WW, Liu CY, and Saika S (2018) Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Lab Invest* [Epub 2018 Nov 09] doi: 10.1038/s41374-018-0118-4.

## 4.4 統合生理研究部門

### A. 英文原著

1. Yokota H, Mizuguchi N, Kakigi R, Nakata H (2018) Modulation of corticospinal excitability during positive and negative motor imageries. *Neurosci Lett* 672:1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2018.02.036.
2. Hari R, Baillet S, Barnes G, Burgess R, Forss N, Gross J, Hämäläinen M, Jensen O, Kakigi R, Mauguière F, Nakasato N, Puce A, Romani G-L, Schnitzler A, Taulu S (2018) IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). *Clin Neurophysiol* 129(8):1720-1747. doi: 10.1016/j.clinph.2018.03.042.
3. Kida T, Tanaka E, Kakigi R (2018) Adaptive flexibility of the within-hand attentional gradient in touch: an MEG study. *NeuroImage* 179:373-384. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.063.
4. Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M (2018) GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLoS One* 13:e0190481. doi: 10.1371/journal.pone.0190481.
5. Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2018) Long-latency suppression of

- auditory and somatosensory change-related cortical responses. PLoS One 13(6):e0199614. doi: 10.1371/journal.pone.0199614.
6. Suzuki M, Kumagai N, Inui K, Kakigi R (2018) Effects of color lenses on visual evoked magnetic fields following bright light. PLoS One 13(8):e0201804. doi: 10.1371/journal.pone.0201804.
  7. Sugiyama S, Takeuchi N, Inui K, Nishihara M, Shioiri T (2018) Effect of acceleration of auditory inputs on the primary somatosensory cortex in humans. Sci Rep 8(1):12883. doi: 10.1038/s41598-018-31319-3.
  8. Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M (2018) Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. Clin EEG Neurosci 49(3):152-158. doi: 10.1177/1550059417708914.
  9. Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi R (2018) Two-stage processing of aesthetic information in the human brain revealed by neural adaptation paradigm. Brain Topogr 31(6):1001-1013. doi: 10.1007/s10548-018-0654-7.
  10. Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi R (2019) Neural correlates of time distortion in a pre-action period. Hum Brain Mapp 40(3):804-817. doi: 10.1002/hbm.24413.
  11. Mizukami H, Kakigi R, Nakata H (2019) Effects of stimulus intensity and auditory white noise on human somatosensory cognitive processing: A study using event-related potentials. Exp Brain Res 237(2):521-530. doi: 10.1007/s00221-018-5443-8.
  12. Ichikawa H, Nakato E, Igarashi Y, Okada M, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R (2019) A longitudinal study of infant view-invariant face processing during the first 3 to 8 months of life. NeuroImage 186:817-824. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.031.

#### D. 研究関係著作

1. 柿木隆介 (2018) ヒトの怒りの脳科学. 体育の科学 67(8): 525-529.
2. 柿木隆介 (2018) 触覚 ④ 中枢神経. 日本医師会雑誌 147・特別号(1)「わかりやすい感覚器疾患」, S80-81.
3. 望月秀紀, 柿木隆介 (2018) 痒みを想像すると痒くなるメカニズム. 神経内科 89(1): 62-68.
4. 坂本貴和子, 柿木隆介 (2018) 咀嚼が脳に与える影響. 矯正歯科 39: 52-60.

## 4.5 心理生理学研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Hashimoto N, Ito YM, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Takemura A, Son S, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Katsuki A, Ohi K, Yamashita F, Koike S, Takahashi T, Nemoto K, Fukunaga M, Onitsuka T, Watanabe Y, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Kusumi I, Hashimoto R; COCORO (2018) The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. Neuroimage Clin 17:563-569. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.004.
2. Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Kitada R, Nakagawa E, Kochiyama T, Sadato N (2018) Neural correlates underlying change in state self-esteem. Sci Rep 8(1):1798. doi: 10.1038/s41598-018-20074-0.
3. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, Andreassen OA, Arango C, Banaj N, Bouix S, Bousman CA, Brouwer RM, Bruggemann J, Bustillo J, Cahn W, Calhoun V, Cannon D, Carr V, Catts S, Chen J, Chen JX, Chen X, Chiapponi C, Cho KK, Ciullo V, Corvin AS, Crespo-Facorro B, Cropley V, De Rossi P, Diaz-Caneja CM, Dickie EW, Ehrlich S, Fan FM, Faskowitz J, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Ford JM, Fouche JP, Fukunaga M, Gill M, Glahn DC, Gollub R, Goudzwaard ED, Guo H, Gur RE, Gur RC, Gurholt TP, Hashimoto R, Hatton SN, Henskens FA, Hibar DP, Hickie

- IB, Hong LE, Horacek J, Howells FM, Hulshoff Pol HE, Hyde CL, Isaev D, Jablensky A, Jansen PR, Janssen J, Jönsson EG, Jung LA, Kahn RS, Kikinis Z, Liu K, Klauser P, Knöchel C, Kubicki M, Lagopoulos J, Langen C, Lawrie S, Lenroot RK, Lim KO, Lopez-Jaramillo C, Lyall A, Magnotta V, Mandl RCW, Mathalon DH, McCarley RW, McCarthy-Jones S, McDonald C, McEwen S, McIntosh A, Melicher T, Meshulam-Gately RI, Michie PT, Mowry B, Mueller BA, Newell DT, O'Donnell P, Oertel-Knöchel V, Oestreich L, Paciga SA, Pantelis C, Pasternak O, Pearlson G, Pellicano GR, Pereira A, Pineda Zapata J, Piras F, Potkin SG, Preda A, Rasser PE, Roalf DR, Roiz R, Roos A, Rotenberg D, Satterthwaite TD, Savadjiev P, Schall U, Scott RJ, Seal ML, Seidman LJ, Shannon Weickert C, Whelan CD, Shenton ME, Kwon JS, Spalletta G, Spaniel F, Sprooten E, Stäblein M, Stein DJ, Sundram S, Tan Y, Tan S, Tang S, Temmingh HS, Westlye LT, Tønnesen S, Tordesillas-Gutierrez D, Doan NT, Vaidya J, van Haren NEM, Vargas CD, Vecchio D, Velakoulis D, Voineskos A, Voyvodic JQ, Wang Z, Wan P, Wei D, Weickert TW, Whalley H, White T, Whitford TJ, Wojcik JD, Xiang H, Xie Z, Yamamori H, Yang F, Yao N, Zhang G, Zhao J, van Erp TGM, Turner J, Thompson PM, Donohoe G (2018) Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry* 23(5):1261-1269. doi: 10.1038/mp.2017.170.
4. Kochiyama T, Ogihara N, Tanabe HC, Kondo O, Amano H, Hasegawa K, Suzuki H, Ponce de León MS, Zollikofer CPE, Bastir M, Stringer C, Sadato N, Akazawa T (2018) Reconstructing the Neanderthal brain using computational anatomy. *Sci Rep* 8(1):6296. doi: 10.1038/s41598-018-24331-0.
  5. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kelly S, Jahanshad N, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R (2018) Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res* 202:180-187. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.009.
  6. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R (2018) Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. *Sci Rep* 8(1):1183. doi: 10.1038/s41598-017-18950-2.
  7. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R (2018) Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry* 8(1):20. doi: 10.1038/s41398-017-0069-3.
  8. Kudo N, Yamamori H, Ishima T, Nemoto K, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Niitsu T, Numata S, Ikeda M, Iyo M, Ohmori T, Fukunaga M, Watanabe Y, Hashimoto K, Hashimoto R (2018) Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) are Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 21(7):631-639. doi: 10.1093/ijnp/pyy013.
  9. Miyata K, Varlet M, Miura A, Kudo K, Keller PE (2018) Interpersonal visual interaction induces local and global stabilisation of rhythmic coordination. *Neurosci Lett*, 682:132-136. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.024.
  10. Nakamura NH, Fukunaga M, Oku Y (2018) Respiratory modulation of cognitive performance during the retrieval process. *PLoS One* 13(9):e0204021. doi: 10.1371/journal.pone.0204021.
  11. Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, Yamazaki M, Makita K, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2018) The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci* 13(5):553-565. doi: 10.1080/17470919.2017.1365760.
  12. Okamoto Y, Kitada R, Miyahara M, Kochiyama T, Naruse H, Sadato N, Okazawa H, Kosaka H

- (2018) Altered perspective-dependent brain activation while viewing hands and associated imitation difficulties in individuals with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin* 19:384-395. doi: 10.1016/j.nicl.2018.04.030.
13. Rajaei N, Aoki N, Takahashi HK, Miyaoka T, Kochiyama T, Ohka M, Sadato N, Kitada R (2018) Brain networks underlying conscious tactile perception of textures as revealed using the velvet hand illusion. *Hum Brain Mapp* 39(12):4787-4801. doi: 10.1002/hbm.24323.
  14. Sakai H, Ando T, Sadato N, Uchiyama Y (2018) Speed-related Activation in the Mesolimbic Dopamine System During the Observation of Driver-view Videos. *Sci Rep* 8(1):711. doi: 10.1038/s41598-017-18792-y.
  15. Sasaki A, Okamoto Y, Kochiyama T, Kitada R, Sadato N (2018) Distinct sensitivities of the lateral prefrontal cortex and extrastriate body area to contingency between executed and observed actions. *Cortex* 108:234-251. doi:doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.003.
  16. Sugawara SK, Koike T, Kawamichi H, Makita K, Hamano YH, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N (2018) Qualitative differences in offline improvement of procedural memory by daytime napping and overnight sleep: an fMRI study. *Neurosci Res* 132:37-45. doi: 10.1016/j.neures.2017.09.006.
  17. Sumiya M, Igarashi K, Miyahara M (2018) Emotions surrounding friendships of adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A qualitative interview study. *PLoS One* 13(2): e0191538. doi: 10.1371/journal.pone.0191538.
  18. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jørgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Cropley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quidé Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthuisen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rössler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jönsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadow T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L; Karolinska Schizophrenia Project, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Stäblein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA (2018) Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry* 84(9):644-654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.
  19. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Suarez-Pinilla

- P, van Haren NEM, de Zwarte SMC, Kahn RS, Cahn W, Doan NT, Jørgensen KN, Gurholt TP, Agartz I, Andreassen OA, Westlye LT, Melle I, Berg AO, Mørch-Johnsen L, Færden A, Flyckt L, Fatouros-Bergman H; Karolinska Schizophrenia Project Consortium (KaSP), Jönsson EG, Hashimoto R, Yamamori H, Fukunaga M, Jahanshad N, De Rossi P, Piras F, Banaj N, Spalletta G, Gur RE, Gur RC, Wolf DH, Satterthwaite TD, Beard LM, Sommer IE, Koops S, Gruber O, Richter A, Krämer B, Kelly S, Donohoe G, McDonald C, Cannon DM, Corvin A, Gill M, Di Giorgio A, Bertolino A, Lawrie S, Nickson T, Whalley HC, Neilson E, Calhoun VD, Thompson PM, Turner JA, Ehrlich S; Karolinska Schizophrenia Project consortium (KaSP) (2018) Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med* 48(1):82-94. doi: 10.1017/S0033291717001283.
20. Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Kochiyama T, Kikuchi Y, Ogino Y, Saito S, Sadato N (2018) Prosocial behavior toward estranged persons modulates the interaction between midline cortical structures and the reward system. *Social Neuroscience* (in press). doi: 10.1080/17470919.2018.1553797. (in press)
21. Nakamura NH, Fukunaga M, Oku Y (2018) Respiratory fluctuations in pupil diameter are not maintained during cognitive tasks. *Respir Physiol Neurobiol* (in press). doi: 10.1016/j.resp.2018.07.005.
22. Shin HG, Oh SH, Fukunaga M, Nam Y, Lee D, Jung W, Jo M, Ji S, Choi JY, Lee J (2018) Advances in gradient echo myelin water imaging at 3T and 7T. *Neuroimage* [Epub: 28 Nov, 2018]. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.040.

### C. 英文総説

1. Nagashima K, Tokizawa K, and Marui S (2018) Thermal comfort. *Handb Clin Neurol* 156:249-260.
2. Shishido E, Ogawa S, Miyata S, Yamamoto M, Inada T, Ozaki N (2018) Application of eye trackers for understanding mental disorders: cases for schizophrenia and ASD. *Neuropsychopharmacology Reports* (in press).

### D. 研究関係著作

1. 中村晋之介, 宍戸恵美子, 福村直博 (2018) サッケード発生パターンに基づくなぞり運動中の手と眼球の協調制御の解析. *電子情報通信学会技術研究報告* 117(508)151-156.
2. 定藤規弘, 福永雅喜 (2018) ヒト脳研究における MRI の意義—7TMRI の展望を含めて. *Bio Clinica* 33(14):6-10.
3. 菅原翔 (2018) 運動技能に与える声掛けの効果. *体育の科学*, 68(4): 253-256.

## 5 脳機能計測・支援センター

### 5.1 形態情報解析室

#### A. 英文原著論文

1. Hirose Y, Chihong S, Watanabe M, Yonekawa C, Murata K, Ikeuchi M, Eki T (2018) Diverse chromatic acclimation regulating phycoerythrocyanin and rod-shaped phycobilisome in cyanobacteria. *Mol Plant* [2019 Feb 26: pub ahead of print]. doi: 10.1016/j.molp.2019.02.010.
2. Nakamichi Y, Miyazaki N, Tsutsumi K, Higashiura A, Narita H, Shimizu T, Uehara-Ichiki T, Omura T, Murata K, Nakagawa A (2019) An assembly intermediate structure of Rice dwarf virus reveals a hierarchical outer capsid shell assembly mechanism. *Structure* 27(3):439-448.e3. doi:



10.1016/j.str.2018.10.029.

3. Ando J, Nakamura A, Visootsat A, Yamamoto M, Song C, Murata K, Iino R (2018) Single-nanoparticle tracking with angstrom localization precision and microsecond time resolution. *Biophys J* 115:2413-2427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.11.016>.
4. Tsunoda J, Song C, Imai FL, Takagi J, Ueno H, Murata T, Iino R, Murata K (2018) Off-axis rotor in *Enterococcus hirae* V-ATPase visualized by Zernike phase plate single-particle cryo-electron microscopy. *Sci Rep* 8: 15632. doi:10.1038/s41598-018-33977.
5. Kim YJ, Lee YJ, Kim HJ, Kim HS, Kang M-S, Lee S-K, Park MK, Murata K, Kim HL, Seo YR (2018) A molecular mechanism of nickel (II): reduction of nucleotide excision repair activity by structural and functional disruption of p53. *Carcinogenesis* 39: 1157-1164. doi:10.1093/carcin/bgy118.
6. Asare KK, Sakaguchi M, Lucky AB, Asada M, Miyazaki S, Katakai Y, Kawai S, Song S, Murata K, Yahata K, Kaneko O (2018) The Plasmodium knowlesi MAHRP2 ortholog localizes to structures connecting Sinton Mulligan's clefts in the infected erythrocyte. *Parasitology International* 67:481-492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.04.005>.
7. Watanabe T, Song C, Murata K, Kureha T, Suzuki D (2018) Seeded Emulsion Polymerization of Styrene in the Presence of Water-Swollen Hydrogel Microspheres. *Langmuir* 34(29): 8571-8580. doi:10.1021/acs.langmuir.8b01047.
8. Murata K, Kaneko Y (2018) Visualization of DNA Compaction in Cyanobacteria by High-voltage Cryo-electron Tomography. *J Visual Exper* 137: e57197. doi:10.3791/57197.
9. Uchihashi T, Watanabe Y, Nakazaki Y, Yamasaki T, Watanabe H, Maruno T, Ishii K, Uchiyama S, Song C, Murata K, Iino R, Ando T (2018) Dynamic Structural States of ClpB Involved in Its Disaggregation Function. *Nature Commun* 9: 2147. doi:10.1038/s41467-018-04587-w.
10. Kobayashi N, Inano K, Sasahara K, Sato T, Miyazawa K, Fukuma T, Hecht M, Song C, Murata K, Arai R (2018) Self-Assembling Supramolecular Nanostructures Constructed from de Novo Extender Protein Nanobuilding Blocks. *Synthetic Biology* 7: 1381-1394. doi:10.1021/acssynbio.8b00007.
11. Okamoto K, Miyazaki N, Reddy HKN., Hantke MF, Maia FRNC, Larsson DSD, Abergel C, Claverie JM, Hajdu J, Murata K, Svenda M (2018) Cryo-EM structure of a Marseilleviridae virus particle reveals a large internal microassembly. *Virology* 516: 239-245. doi:10.1016/j.virol.2018.01.021.

#### D. 研究関係著作

1. 村田和義 (2018) 空間フィルタリング — 実空間での画像処理. 実験医学増刊 “生きてるものは全部観る！ イメージングの選び方・使い方 100 +” 36(20): 3550, 羊土社.
2. 村田和義 (2018) 周波数フィルタリング — 逆空間での画像処理. 実験医学増刊 “生きてるものは全部観る！ イメージングの選び方・使い方 100 +” 36(20): 3552, 羊土社.
3. 岡本健太, 村田和義 (2018) 巨大ウイルスの構造解析：クライオ電子顕微鏡の新たな挑戦. 実験医学 36(8): 1344-1348, 羊土社.
4. 宋 致弘, 村田 和義 (2018) クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の動的構造解析. *J Comput Chem Japan* 17(1): 38-45. doi: <https://doi.org/10.2477/jccj.2018-0007>.
5. 村田和義 (2018) 超高圧電子顕微鏡. “ライフサイエンス顕微鏡学ハンドブック” (山科正平・高田邦昭 責任編集), pp.150-154, 朝倉書店. ISBN978-4-254-31094-8.

#### E. その他（学会報告、人物紹介、随筆、特集号の前書き、など）

1. 村田和義, 金子康子 (2018) シアノバクテリアが分裂時に示す DNA 凝集構造を低温超高圧電顕トモグラフィで解析. *ゲノム微生物学会ニュースレター* 18, P. 1.

## 5.2 多光子顕微鏡室

### A. 英文原著

1. Chen Xi, Shibata AC, Hendi A, Kurashina M., Fortes E, Weilinger N, MacVicar B, Murakoshi H, Mizumoto K (2018) Rap2 and TNIK control Plexin-dependent tiled synaptic innervation in *C. elegans*. *eLife* 7:e38801. doi: 10.7554/eLife.38801.

### D. 研究関係著作

1. 村越秀治 (2018) 光応答性 CaMKII 阻害ペプチドの開発とシナプス可塑性研究への応用. *CLINICAL CALCIUM* 28(3): 414–419. doi: CliCa1803414419.
2. 村越秀治 (2018) 共焦点レーザー走査顕微鏡 vi. FLIM-② 周波数ドメイン. “生きてるものは全部観る！ イメージングの選び方・使い方 100 +” (原田慶恵, 永井健治 編), 実験医学増刊, 羊土社, pp. 57-58.

## 5.3 生体機能情報解析室

### A. 英文原著

1. Chikazoe J, Lee DH, Kriegeskorte N, Anderson AK (2019) Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. *Nat Commun* 10(1):1048. doi: 10.1038/s41467-019-08857-z.

## 6 行動・代謝分子解析センター

### 6.1 ウィルスベクター開発室

#### A. 英文原著論文

1. Yoshida E, Terada SI, Tanaka YH, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2018) In vivo wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8K ultra-high-definition camera. *Sci Rep* 8:8324. doi: 10.1038/s41598-018-26566-3.
2. Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K (2018) Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:E5815-E5823. doi: 10.1073/pnas.1802179115.
3. Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, Hioki H, Okamoto S, Kameda H, Fujiyama F (2018) Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male mice. *J Neurosci Res* 96:1186-1207. doi: 10.1002/jnr.24214.
4. Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2018) Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. *Nat Commun* 9:3550. doi: 10.1038/s41467-018-06058-8.
5. Okubo Y, Kanemaru K, Suzuki J, Kobayashi K, Hirose K, Iino M (2019) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2-independent  $\text{Ca}^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Glia* 67(1):113-124. doi: 10.1002/glia.23531.
6. Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin C-H, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M (2019)  $[\text{Na}^+]$  increases in body fluids sensed by central  $\text{Na}_x$  induce

sympathetically mediated blood pressure elevations via  $H^+$ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron* 101(1):60-75.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.017.

### C. 英文総説

1. Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K (2018) Genetic manipulation of specific neural circuits by use of a viral vector system. *J Neural Transm (Vienna)* 125:67-75. doi: 10.1007/s00702-016-1674-7.

## 6.2 遺伝子改変動物作製室

### A. 英文原著

1. Yamaguchi T, Sato H, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H, Mizuno N, Yanagida A, Umino A, Hamanaka S, Suchy F, Masaki H, Ota Y, Hirabayashi M, Nakauchi H (2018) An interspecies barrier to tetraploid complementation and chimera formation. *Sci Rep* 8:15289. doi: 10.1038/s41598-018-33690-7.
2. Okumura H, Nakanishi A, Toyama S, Yamanoue M, Yamada K, Ukai A, Hashita T, Iwao T, Miyamoto T, Tagawa Y, Hirabayashi M, Miyoshi I, Matsunaga T (2019) Contribution of rat embryonic stem cells to xenogeneic chimeras in blastocyst or 8-cell embryo injection and aggregation. *Xenotransplantation* 26(1):e12468. doi: 10.1111/xen.12468.
3. Hamanaka S, Umino A, Sato H, Hayama T, Yanagida A, Mizuno N, Kobayashi T, Kasai M, Suchy FP, Yamazaki S, Masaki H, Yamaguchi T, Nakauchi H (2018) Generation of vascular endothelial cells and hematopoietic cells by blastocyst complementation. *Stem Cell Reports* 11:988-997. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.08.015.
4. Hackett JA, Huang Y, Günesdogan U, Gretarsson KA, Kobayashi T, Surani MA (2018) Tracing the transitions from pluripotency to germ cell fate with CRISPR screening. *Nat Commun* 9:4292. doi: 10.1038/s41467-018-06230-0.
5. Cheetham SW, Gruhn WH, van den Amele J, Krautz R, Southall TD, Kobayashi T, Surani MA, Brand AH (2018) Targeted DamID reveals differential binding of mammalian pluripotency factors. *Development* 145: dev170209. doi: 10.1242/dev.170209.
6. Oldani G, Peloso A, Vijgen S, Wilson EM, Slits F, Gex Q, Morel P, Delaune V, Orci LA, Yamaguchi T, Kobayashi T, Rubbia-Brandt L, Nakauchi H, Lacotte S, Toso C (2018) Chimeric liver transplantation reveals interspecific graft remodelling. *J Hepatol* 69:1025-1036. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.008.

### C. 英文総説

1. Kobayashi T, Surani MA (2018) On the origin of the human germline. *Development* 145: dev150433. doi: 10.1242/dev.150433.

## 7 個別研究

### 7.1 山肩助教

#### A. 英文原著

1. Yamagata Y, Yanagawa Y, Imoto K (2018) Differential involvement of kinase activity of  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II $\alpha$  in hippocampus- and amygdala-dependent memory re-

vealed by kinase-dead knock-in mouse. *eNeuro* 5(4): e0133-18.2018 1-15. doi: 10.1523/ENEURO.0133-18.2018.

## **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：斎藤修教授、織田麻衣研究員（長浜バイオ大学）

Oda M, Kubo Y, Saitoh O (2018) Sensitivity of Takifugu TRPA1 to thermal stimulations analyzed in oocyte expression system. *Neuroreport* 29(4): 280-285. doi: 10.1097/WNR.0000000000000939.

タキフグの TRPA1 チャネルの温度刺激感受性について、ツメガエル卵母細胞を発現系として用いて解析した。複数の卵母細胞のバッチにおいて、タキフグ TRPA1 の発現により、冷温と高温の両方に対する応答が繰り返し観察された。バッチによっては、冷温に対する応答のみ、もしくは高温に対する応答のみが観察された。冷温応答は 10 度以下に急激に温度を下げた時に観察され、高温応答は明確な閾値を示さず、25 度以上で gradual な活性化を示した。

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, Higashi M, Motoki H, Watanabe H, Ganser C, Nakajo K, Kubo Y, Uchihashi T, Furutani Y (2018) Structural properties determining low  $K^+$  affinity of the selectivity filter in the TWIK1  $K^+$  channel. *J Biol Chem* 293(18): 6969-6984. doi: 10.1074/jbc.RA118.001817.

Two pore  $K^+$  channel TWIK1 は、通常の  $K^+$  選択性  $K^+$  チャネルより緩いイオン選択性を示す。その分子基盤を明らかにすることを目的として、TWIK1 チャネルの野生型と、高い  $K^+$  イオン選択性を示す T118I 変異体を対象として、赤外分光法および分子動力学の手法を適用して、チャネルポアの構造とその動きを解析した。その結果、TWIK1 ではポア領域の局所的な構造の変化があることが明らかになった。また、チャネルポアの構造の特徴を示す“指紋”として、赤外分光法における amide-I バンド ( $1680\text{ cm}^{-1}$ ) が有用であることが明らかになった。

共同研究者：青木一郎（名古屋大学）、森郁恵教授（名古屋大学）

Aoki I, Tateyama M, Shimomura T, Ihara K, Kubo Y, Nakano S, Mori I (2018) SLO potassium channels antagonize premature decision making in *C. elegans*. *Comm Biol* 1:123: 1-15. doi: 10.1038/s42003-018-0124-5.

温度走性行動における温度嗜好性の変化、すなわち適応学習が遅い線虫において、てんかんの原因となることが知られている  $Ca^{2+}$  依存性  $K^+$  チャネル SLO-2 に遺伝子異常があることを見出した。パッチクランプ法により SLO-2 の野生型と変異体の機能を比較解析した結果、遺伝子変異により SLO-2 チャネルの機能が亢進していることが明らかになった。

## 《生体膜研究部門》

共同研究者：木村暁夫准教授の研究グループ（岐阜大学大学院医学系研究科）

Yoshikura N, Kimura A, Fukata M, Fukata Y, Yokoi N, Harada N, Hayashi Y, Inuzuka T, Shimohata T (2018) Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies. *J Neuroimmunol* 319:63-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.001.

傍腫瘍性小脳失調症患者血清より代謝型グルタミン酸受容体 mGluR1 に対する自己抗体を同定した。また、免疫療法を施した当該患者の経過と抗 mGluR1 抗体の推移を長期にフォローし、症例として報告した。

## 《細胞生理研究部門》

共同研究者：京都薬科大学 松本健次郎准教授

Matsumoto K, Yamaba R, Inoue K, Utsumi D, Tsukahara T, Amagase K, Tominaga M, Kato S (2018) TRPV4 regulates vascular endothelial permeability during colonic inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Br J Pharmacol* 157 (1): 84-99. doi: 10.1111/bph.14072.

TRPV4 がマウスの dextran sulphate による大腸炎に関与することを明らかにした。

共同研究者：鳥取大学 太田利男教授（生理学研究所共同研究）

Majikina A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T (2018) Involvement of nociceptive transient receptor potential channels in repellent action of pulegone. *Biochem Pharmacol* 151: 89-95. doi: 10.1016/j.bcp.2018.02.032.

ニワトリ忌避剤として機能する pulegone がニワトリ TRPV1, TRPA1 を活性化することを明らかにした。

共同研究者：中国 Jiaotong-Liverpool 大学 門脇辰彦准教授

Wang X, Li T, Kashio M, Xu Y, Tominaga M, Kadowaki T (2018) The red imported fire ant, *Solenopsis invicta* HsTRPA functions as a nocisensor and uncovers the evolutionary plasticity of HsTRPA channels. *eNeuro* 5: e0327. doi: 10.1523/ENEURO.0327-17.

研究の詳細は、p. 159 に記載

共同研究者：京都薬科大学 松本健次郎准教授

Utsumi D, Matsumoto K, Tsukahara T, Amagase K, Tominaga M, Kato S (2018) Transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential ankyrin 1 contribute to the progression of colonic inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: Links to calcitonin gene-related peptide and substance P. *J Pharmacol Sci* 136:121-132. doi: 10.1016/j.jphs. 2017.12.012.

TRPV1, TRPA1 が CGRP, substance P 放出を介してマウスの dextran sulphate による大腸炎の進行に関与することを明らかにした。

共同研究者：京都大学 梅田真郷教授

Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda R, Takayama Y, Tominaga M, Umeda M (2018) Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat Commun* 9: 2049. doi: 10.1038/s41467-018-04436-w.

研究の詳細は、p. 159 に記載

共同研究者：カナダ トロント大学、宮崎大学医学部、アメリカ フィラデルフィア小児病院、北里大学病院、都立小に総合医療センター、都立墨東病院、埼玉医科大学病院

Suzuki Y, Chitayat D, Sawada H, Deardorff MA, McLaughlin HM, Begtrup A, Millar K, Harrington J, Chong K, Roifman M, Grand K, Tominaga M, Takada F, Shuster S, Obara M, Mutoh H, Kushima R, Nishimura G (2018) TRPV6 variants interfere with maternal-fetal calcium transport through the placenta and cause transient neonatal hyperthyroidism. *Am J Hum Genet.* 102: 1104-1114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.04.006.

研究の詳細は、p. 159 に記載

共同研究者：大阪大学 審良静男教授、丸山健太助教（生理学研究所共同研究）

Maruyama K, Takayama Y, Yamanoi Yu, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi K, Ranjan Sahoo B, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino M.M., Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M (2018) The ATP transporter VNUT mediates induction of Dectin-1-triggered *Candida* nociception. *iScience* 6: 306-318, 2018. doi: 10.1016/j.isci.2018.08.007.

研究の詳細は、p. 159 に記載

共同研究者：和歌山大学 雑賀司珠也教授、岡田由香准教授、生理学研究所 南部篤教授、小林憲太准教授

Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, Sano H, Nambu A, Kobayashi K, Uchida K, Suzuki Y, Tominaga M, Reinach PS, Hirai S, Jester JV, Miyajima M, Shirai K, Iwanishi H, Kao WW, Liu C-Y, Saika S (2019) Trigeminal nerve TRPV4 stimulates epithelial repair in cornea in association with NGF expression and of cell proliferation acceleration in limbus in mice. *Lab Invest* 99(2):210-230. doi: 10.1038/s41374-018-0118-4.

和歌山大学 雑賀司珠也教授、岡田由香准教授、生理学研究所 南部篤教授、小林憲太准教授との共同研究。三叉神経に発現する TRPV4 がマウス角膜の細胞増殖に関わることを明らかにした。

共同研究者：総合研究大学院大学 蟻川謙太郎教授（生理学研究所共同研究）

Akashi HD, Chen PJ, Akiyama T, Terai Y, Wakakuwa M, Takayama Y, Tominaga M, Arikawa K (2018) Physiological responses of ionotropic histamine receptors, P<sub>x</sub>HCLA and P<sub>x</sub>HCLB, to neurotransmitter candidates in a butterfly, *Papilio xuthus*. *J Exp Biol* (in press). doi: 10.1242/jeb.183129.

アゲハチョウ眼に発現する 2 つのヒスタミン活性化 Cl<sup>-</sup> チャネル遺伝子をクローニングして機能解析を行った。

共同研究者：九州歯科大学 内田邦敏講師（生理学研究所共同研究）

Kita T, Uchida K, Kato K, Suzuki Y, Tominaga M, Yamazaki J (2019) FK506 (tacrolimus) causes pain sensation through the activation of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels. *J Physiol Sci* 69(2):305-316. doi: 10.1007/s12576-018-0647-z.

研究の詳細は、p. 159 に記載

#### 《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）、王子田彰夫教授（九州大学大学院薬学研究院）、井手友美准教授（九州大学大学院医学研究院）、桑原宏一郎教授（信州大学医学部）、赤池孝章教授（東北大学医学部）、熊谷嘉人教授（筑波大学医学



医療系)、佐藤陽治部長(国立医薬品食品衛生研究所)

Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, Nishida M (2018) Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. *Science Signal* 11: eaat5185.

心筋リモデリングの主因である心筋早期老化にミトコンドリア品質異常(過剰分裂)が関与すること、その機序として、ミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 と細胞骨格タンパク質 actin・filamin との病態時特異的なタンパク質複合体形成が関与することをマウスで見出した。また、ミトコンドリア過剰分裂を抑制しうる既承認薬のスクリーニングを行い、シルニジピン( $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗薬)に Drp1-filamin 複合体阻害作用があることを新たに見出した。

共同研究者: 赤池孝章教授(東北大学大学院医学研究科)、居原秀教授(大阪府立大学理学部)

Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, Nishida M, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H (2018) Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 495(3):2165-2170.

ラット大脳皮質の顆粒神経細胞における MPTP 毒性のメカニズムに内因性親電子物質 8-nitro-cGMP の生成・蓄積を介した H-Ras の翻訳後(システイン酸化)修飾と Raf/MEK/ERK シグナル活性化が関与することを見出した。

共同研究者: 内田浩二教授(東京大学大学院農学系研究科)、居原秀教授(大阪府立大学理学部)

Ihara H, Kakihana Y, Yamakage A, Kai K, Shibata T, Nishida M, Yamada KI, Uchida K (2019) 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J Biol Chem* 294(4):1279-1289. doi: 10.1074/jbc.RA118.006111.

カルノシンやアンセリンなどのイミダゾールジペプチドは骨格筋や心筋・脳に多く含まれる抗酸化物質である。生体内では一部のイミダゾール環が酸化されており、この酸化イミダゾールジペプチドがグルタチオンよりも数千倍高い抗酸化活性を示すことを新たに見出した。この酸化イミダゾールジペプチドは運動負荷を与えたマウス骨格筋においてより多く存在することもわかってきた。

#### 《生殖・内分泌系発達機構研究部門》

共同研究者: 清水逸平特任准教授(新潟大学医学部医学科先進老化制御学寄付講座)、南野徹教授(新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学)

Ikegami R, Shimizu I, Sato T, Yoshida Y, Hayashi Y, Suda M, Katsuomi G, Li J, Wakasugi T, Minokoshi Y, Okamoto S, Hinoi E, Nielsen S, Jespersen NZ, Scheele C, Soga T, Minamino T (2018) Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity. *Cell Rep* 24: 2827-2837. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.024.

肥満によって褐色脂肪組織での GABA シグナルが増強し、褐色脂肪組織の機能低下及び全身の代謝異常悪に関与することを明らかにした。

#### 《生体恒常性発達研究部門》

共同研究者: Shen J (中国 Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital)、高鶴裕介(群馬大学)、笹原正清(富山大学)

PDGFR- $\beta$  restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia. Shen J, Xu G, Zhu R, Yuan J, Ishii Y, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M (2018) *J Cereb Blood Flow Metab* [Epub: 2018 Apr 9]. doi: 10.1177/0271678X18769515.

血小板由来成長因子受容体  $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ) を欠損させると脳虚血後に脳浮腫・神経症状の悪化、タイトジャンクション関連分子の発現低下や脳血管関門のタイトジャンクション形成不全が観察された。脳血管関門培養標本において PDGFR- $\beta$  遺伝子のサイレンシングによりペリサイトによる血管内皮細胞の像構造形成が抑制された。PDGFR- $\beta$  によりリン酸化 Smad2/3 の発現が亢進され、抗 TGF- $\beta$  抗体はそのリン酸化を抑制した。このことから、脳虚血後の脳血管関門の修復には TGF- $\beta$  を介する PDGFR- $\beta$  が関与していることが示唆された。

共同研究者: 小泉修一(山梨大学)、武田明子(山梨大学)、篠崎陽一(山梨大学)、和氣弘明(神戸大学)

Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Ohno N, Eto K, Wake H, Nabekura J, Koizumi S (2018) Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells. *Glia* 66(11):2366-2384. doi: 10.1002/glia.23475.

網膜細胞の過剰興奮死にミクログリアが関連していることを以下の実験で見出した。NMDA 投与により早期の TNF $\alpha$  産生の増加は ミクログリア活性を抑制するミノサイクリンや colony stimulating factor 1 受容体抑制薬 (PLX5622) により抑制

された。TNF $\alpha$  産生を抑制すると網膜細胞死は抑制された。また、ジフテリア毒素のよりミクログリアを除去すると NMDA により網膜細胞死は抑制された。この結果から、網膜において過剰神経細胞死は早期のミクログリアの活性化による TNF $\alpha$  の放出により起こることが示唆された。

#### 《大脳神経回路論研究部門》

共同研究者：松崎政紀教授（東京大学大学院医学系研究科）

Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada SI, Kawaguchi Y, Matsuzaki M (2018) Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. *Neuron* 100:1-15. doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.016.

マウス運動学習において視床から大脳皮質へ時間変化の異なる 2 種類の入力があることを見つけた。これら 2 つの入力は運動課題の成功率と運動安定性にそれぞれ関連することが明らかになった。

#### 《視覚情報処理研究部門》

共同研究者：桜井正樹教授（帝京大学医学部）

Murabe N, Mori T, Fukuda S, Isoo N, Ohno T, Mizukami H, Ozawa K, Yoshimura Y, Sakurai M (2018) Higher primate-like direct corticomotoneuronal connections are transiently formed in a juvenile subprimate mammal. *Sci Rep* 8(1):16536. doi: 10.1038/s41598-018-34961-z.

霊長類においては成熟後も皮質脊髄細胞は脊髄運動ニューロンに直接投射がみられることが知られている。マウスでは、幼若期に皮質脊髄細胞が脊髄運動ニューロンに直接投射しており、発達とともにこの投射が消失することを見出した。

#### 《生体システム研究部門》

共同研究者：東京大学との共同研究

Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, Watakabe A, Hirakawa R, Hirayama Y, Hira R, Terada S, Koketsu D, Hikosaka K, Mizukami H, Nambu A, Sasaki E, Yamamori Y, Matsuzaki M (2018) Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nat Commun* 9:1879. DOI: 10.1038/s41467-018-04286-6.

マーモセットに運動課題を訓練し、運動課題遂行中の運動皮質の活動を 2 光子顕微鏡により記録する方法を確立した。

共同研究者：京都大学霊長類研究所との共同研究

Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M (2019) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 34(2):200-209. doi: 10.1002/mds.107.

カルビンディンをマカクザルの黒質緻密部ドーパミン作動性ニューロンに強制発現させることにより、MPTP に対して耐性ができる、すなわちパーキンソン病の予防になる可能性があることを示した。

共同研究者：玉川大学、福島県立医科大学との共同研究

Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M (2018) Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99(6):1302-1314.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002.

ラット線条体の直接路・間接路 ニューロンを光遺伝学的に同定して記録、あるいは刺激した結果、前者は現在の運動の継続に、後者は運動の切り替えに関与していることが明らかになった。

共同研究者：和歌山県立医科大学との共同研究

Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, Sano H, Nambu A, Kobayashi K, Uchida K, Suzuki Y, Tominaga M, Reinach PS, Hirai SI, Jester JV, Miyajima M, Shirai K, Iwanishi H, Kao WW, Liu CY, Saika S (2019) Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Lab Invest* 99(2):210-230. doi: 10.1038/s41374-018-0118-4.

マウスの角膜を支配する神経に、TRPV4 を強制発現することにより、角膜の修復が早くなることを示した。

共同研究者：名古屋市立大学との共同研究

Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, Sawamoto K (2018) New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach the lesion for functional regeneration. *Sci Adv* 4(12):eaav0618. doi: 10.1126/sciadv.aav0618.

新生ニューロンが、Slit-Robo シグナルを使いグリアネットワークを介して障害部位に至り、機能回復に寄与するメカニズムを明らかにした。

#### 《統合生理研究部門》

共同研究者：東海光学との共同研究

Suzuki M, Kumagai N, Inui K, Kakigi R (2018) Effects of color lenses on visual evoked magnetic fields following bright light. PLoS One 13(8):e0201804. doi: 10.1371/journal.pone.0201804. eCollection 2018.

羞明は強い光を見た時に不快感を感じることで、視機能も障害される。病的な羞明は種々の疾患に伴うが、不快感は内的体験であり、客観評価は難しい。本研究では、強い光を 5 種類のカラーレンズを通して見た際の視覚誘発磁界を記録し、効果を比較した。その結果、黄色のレンズを用いた場合にのみ誘発活動に有意な変化があり、網膜活動の減弱と第一次視覚野および紡錘状回の活動増強という組み合わせであった。青色光の遮断により、網膜活動が抑制され、逆に視覚情報処理は増強したことを示す。この変化の組み合わせは羞明の改善を反映しており、客観的評価となることが示唆された。

共同研究者：岐阜大学医学部、愛知医科大学医学部との共同研究

2018 年は 2 編の論文を発表した。そのうち多感覚統合の研究 1 編の論文の内容を紹介する。

Sugiyama S, Takeuchi N, Inui K, Nishihara M, Shioiri T (2018) Effect of acceleration of auditory inputs on the primary somatosensory cortex in humans. Scientific Reports 8: 12883. doi: 10.1038/s41598-018-31319-3

多感覚統合は情報が輻輳する連合野で生じると考えられてきたが、近年の動物を用いた研究成果により、低次感覚野で既に生じている可能性が示されている。本研究では、体性感覚大脳階層的处理の最初の段階である 3b 野の初期応答が、聴覚入力により影響を受けるかどうかを検討した。正中神経を 20Hz の頻度で 1500 ミリ秒間連続刺激し、25 ミリ秒の純音を 1000 ミリ秒で呈示し、それぞれの刺激に対する N20 成分の潜時を脳磁図を用いて計測した。N20 の潜時は、音刺激の側性に関わらず、1050 と 1100 ミリ秒で有意に短縮した。このことから、この潜時短縮効果は、聴覚処理 feedforward 経路の早期の段階からの、体性感覚処理経路への直接の入力によるものと考えられた。上丘の関与は否定的である。多感覚統合による反応時間短縮効果の少なくとも一部は、感覚野での速い処理によるものと考えられた。

もう 1 編は長潜時感覚抑制に関する論文である。

Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2018) Long-latency suppression of auditory and somatosensory change-related cortical responses. PLoS One 13(6):e0199614. doi: 10.1371/journal.pone.0199614.

共同研究者：神戸大学文学部との共同研究

審美評定や時間知覚など高次感覚処理に関わる脳磁場反応を測定している。2018 年は 2 編の論文を発表したが、そのうち 1 編の論文の内容を紹介する。

Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi R (2018) Two-stage processing of aesthetic information in the human brain revealed by neural adaptation paradigm. Brain Topography, Jun 7. doi: 10.1007/s10548-018-0654-7.

フラクタル図形や黄金比彫像など、特定の「ルール」や「規則性」に従って描かれた視覚刺激に対して、ヒトは心地よさや美しさを感じることが知られている。この現象の神経メカニズムを探るため、黄金比に基づいて構築された物体刺激と、そうでない刺激への脳反応を比較した。その結果、刺激の規則性（美的要素）の有無は最初に視覚腹側野（後頭葉→側頭葉経路）の神経反応に影響を与えたのち、数十ミリ秒後には視覚背側野（後頭葉→頭頂葉経路）の活動を変化させた。これらの結果は、腹側野から背側野へと投射する経路横断的な神経回路が、視覚刺激の規則性分析や審美的処理に重要な役割を果たしていることを示唆する。

もう 1 編は以下のものである。

Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi R (2018) Neural correlates of time distortion in a pre-action period. Human Brain Mapping (in press)

共同研究者：奈良女子大学生活環境学部との共同研究

呼吸誘発性脳血流変化による体性感覚認知への影響について共同研究を行っている。2018 年は以下の 2 編の論文を発表した。

1. Yokota H, Mizuguchi N, Kakigi R, Nakata H (2018) Modulation of corticospinal excitability during positive and negative motor imageries. Neurosci Lett. 672:1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2018.02.036.
2. Mizukami H, Kakigi R, Nakata H (2018) Effects of stimulus intensity and auditory white noise on human somatosensory cognitive processing: A study using event-related potentials. Exp Brain Res (in press)

さらに、現在進行中の研究内容を紹介する。

脳血流量は血中炭酸ガス分圧に非常に高い反応性を有し、血中炭酸ガス分圧が増加すると脳血流量は増加し、血中炭酸ガス分圧が低下すると脳血流量も低下する。そのため本実験では換気と呼気ガスを調節し、血中炭酸ガス分圧を変化させて脳血流量

を増減させ、その際の体性感覚認知に関わる一次体性感覚野（SI）と二次体性感覚野（SII）の神経活動動態を検討した。実験は、自発的呼吸時の呼吸間隔を基準として、メトロノームで調整した Control Breathing（CB）、脳血流量が減少するように呼吸法を指導した Rapid Breathing（RB）を行った。その際に実験条件として、① CB で大気ガスを吸気する Normocapnia CB 条件（Norm CB 条件）、② RB で大気ガスを吸気する Normocapnia RB 条件（Norm RB 条件）、③ CB でダグラスバッグに入った高炭酸ガス（5% 二酸化炭素と 21% の酸素、残りは窒素によるバランス）を吸気する Hypercapnia CB 条件（Hyper CB 条件）、④ RB で高炭酸ガスを吸気する Hypercapnia RB 条件（Hyper RB 条件）、以上の 4 条件を設定した。それぞれの条件において、左手正中神経刺激を刺激間隔 3 秒とし、計 80 回加算平均した。被験者は一般成人とし、予備実験で 3 名、本実験で 5 名の計測を行った。現在、結果を解析中である。

#### 《心理生理学研究部門》

共同研究者：川道拓東（群馬大学大学院医学系研究科・大学院生／心理生理学研究部門特別協力研究員）

Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Kitada R, Nakagawa E, Kochiyama T, and Sadato N (2018) Neural correlates underlying change in state self-esteem. *Scientific Reports* 8(1):1798. doi: 10.1038/s41598-018-20074-0.

我々は、他者からの評価（拒絶・受容）を通じて自尊心を変動するという機能を有するが故に社会生活をスムーズに送ることができる。しかしながら、他者からの評価を自尊心の変動にどのようにつなげているかはよくわかっていなかった。我々は、自尊心の変動に他者の心的状態を推論する mentalizing に関連する内側皮質が重要な役割を示すと仮説をたて、他者から自身への評価として説明を受けた様々な形容詞を閲覧する課題遂行中の脳活動を fMRI により計測した。実験の結果、75% の被験者で評価への嬉しさと自尊心の変動幅には有意な正の相関を認めた。評価の嬉しさ辺りの自尊心の変動幅を評価の感受性と定義し、これと評価閲覧中の脳活動と相関のある領域を調べると、楔前部の活動が見出された。これから、自尊心の変動には mentalizing network を構成する楔前部の機能が活用されていると考えた。

共同研究者：川道拓東（群馬大学大学院医学系研究科・大学院生／心理生理学研究部門特別協力研究員）

Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Kochiyama T, Kikuchi Y, Ogino Y, Saito S, and Sadato N (2018) Prosocial behavior toward estranged persons modulates the interaction between midline cortical structures and the reward system. *Social Neuroscience* (in press). doi: 10.1080/17470919.2018.1553797.

間接的な互惠的利他主義においては、自己の良い評判を得ることで、自己イメージを良くすることが他者への援助の動機付けとなっていると考えられる。我々は悪印象の人への援助行動においては、間接的な互惠的利他主義が動機となり、自己イメージを処理する楔前部の機能が重要との仮説をたて、cyberball 課題を応用して fMRI を用いた実験的検討を実施した。結果として、印象の良し悪しに関わらず援助行動が見られることを確認するとともに、悪印象の人への援助においては、楔前部の活動が高まり、かつ、報酬系との間の機能的結合性が高まることを確認した。これから、悪印象の人への援助においては、報酬系と楔前部の機能的連関による自己イメージの向上が重要であることを示した。

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）

Sasaki AT, Okamoto Y, Kochiyama T, Kitada R, Sadato N (2018) Distinct sensitivities of the lateral prefrontal cortex and extrastriate body area to contingency between executed and observed actions. *Cortex* 108:234-251. doi: 10.1016/j.cortex.2018.08.003.

発達研究の理論によると、自己の運動の帰属感（sense of agency）と社会的随伴性の検知（contingency detection）には共通の神経基盤が関与するはずだが、これまで同定はされていなかった。本研究では機能的磁気共鳴画像法を用いて、外側前頭前野の一部がいずれの場合にも、自分の行った動作と観察した動作の一致度に関する情報の統合に関わることを示した。

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）

Rajaei N, Aoki N, Takahashi HK, Miyaoka T, Kochiyama T, Ohka M, Sadato N, Kitada R (2018) The brain networks underlying conscious tactile perception of textures revealed by the Velvet Hand Illusion. *Human Brain Mapping* 39(12):4787-4801. doi: 10.1002/hbm.24323.

物体の表面に触れてテクスチャの特徴を抽出する過程には複数の脳部位が関与することが知られている。しかし他方でその意識的な知覚に関わる神経基盤は不明である。本研究ではベルベット錯覚と呼ばれる素材感の錯覚を用いて、一次体性感覚野の活動が錯覚の強度に関わり、その活動は周囲の脳部位との機能的結合によって生じていることを示した。一次体性感覚野から送られた情報が周辺部位で処理され、その情報が再び一次体性感覚野で処理されることが、テクスチャの意識的な知覚に関与すると考えた。

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）

Okamoto Y, Kitada R, Miyahara M, Kochiyama T, Naruse H, Sadato N, Okazawa H, Kosaka H (2018) Altered perspective-dependent brain activation for viewing hands and associated imitation difficulties for individuals with ASD. *NeuroImage: Clinical*, 19: 384-395. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.030>.

自閉症スペクトラム者と健常者の体部位に対する知覚処理は互いに異なることが知られている。そこで自分や他者の身体を複数の視点で観察したとき、健常者と自閉症スペクトラム者で脳活動にどのような違いがあるのかを調べた。健常者の外側後頭-側頭領域は視点の変化に応じて活動を変化させたが、自閉症群のそれではそのような変化が見られなかった。この結果は、自閉症スペクトラム者の外側後頭-側頭領域が、非定型な体部位の知覚に関連している可能性を示している。

共同研究者：堺浩之（豊田中央研究所 ヒューマンサイエンス研究領域）

Sakai H, Ando T, Sadato N, Uchiyama Y (2018) Speed-related activation in the mesolimbic dopamine system during the observation of driver-view videos. *Scientific Reports* 8(1): 711. doi: 10.1038/s41598-017-18792-y.

本研究では、ドライバの速度超過傾向に関わる神経基盤を調べることを目的とした。実験では、高速移動時のドライバ視点映像を観察中の被験者を対象に、中脳辺縁系ドーパミン神経系の活動を fMRI により測定した。結果、腹側被蓋野に速度依存性の活動変化が認められた。この結果は、高速移動に伴う感覚刺激が報酬希求に関わる腹側被蓋野を活性化することを示唆し、速度超過傾向の神経基盤解明に向けての端緒が得られた。

共同研究者：穴戸恵美子研究員（名古屋大学医学系研究科／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

中村晋之介、穴戸恵美子、福村直博（2018）サッケード発生パターンに基づくなぞり運動中の手と眼球の協調制御の解析．電子情報通信学会技術研究報告 117(508):151-156.

ヒトが線などを正確に描くには視覚情報が重要であるが、事前計画によるフィードフォワード制御と腕の位置を予測する最適フィードバック制御を使い分けて制御していると考えられる。制御戦略が変化しやすいであろう、描画時間が長い時間統制で Saccade 頻度が変化する傾向が多く見られた。

共同研究者：穴戸恵美子研究員（名古屋大学医学系研究科／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Shishido E, Ogawa S, Miyata S, Yamamoto M, Inada T and Ozaki N (2019) Application of eye trackers for understanding mental disorders: cases for schizophrenia and ASD. *Neuropsychopharmacology Reports* (in press).

Eye movement have been applied to higher brain functions such as cognition, social behavior, and higher-level decision-making. With the development of eye trackers, a growing body of research has described eye movements in relation to mental disorders, reporting that the basic oculomotor properties of patients with mental disorders differ from those of healthy controls.

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）

Kochiyama T\*, Ogiwara N\*#, Tanabe HC\*#, Kondo O, Amano H, Hasegawa K, Suzuki H, Poce de Leon MS, Zollikofer CPE, Bastir M, Stringer C, Sadato N, Akazawa T (2018) Reconstructing the Neanderthal brain using computational anatomy. *Scientific Reports* 8: 6296. doi: 10.1038/s41598-018-24331-0 \*Equally contributed #Corresponding author  
旧人ネアンデルタール人と新人ホモ・サピエンスの化石頭骨の中に収まっていた脳の形態を数理工学的手法に基づいて精密に復元する方法を開発し、両者の脳形態の違いについて検討した。解析の結果、脳全体のサイズには大きな違いはないものの、ネアンデルタール人の小脳は、その時代のホモ・サピエンスと比較して相対的に小さいことを示した。加えて、現代人のデータを用いて、小脳の相対容量が言語生成や理解・ワーキングメモリ・認知的柔軟性などの高度な認知能力や社会能力とも関係することを明らかにした。

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）（昨年 in press で報告）

Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, Yamazaki M, Makita K, Harada T, Tanabe HC, Sadato N (2018) The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci* 13(5):553-565. 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：中村望助教（兵庫医科大学生理学生体機能部門）

Nakamura NH, Fukunaga M, Oku Y (2018) Respiratory modulation of cognitive performance during the retrieval process. *PLoS ONE* 13(9):e0204021. doi: 10.1371/journal.pone.0204021.

これまでの研究で、認知パフォーマンスは、呼吸と同期する脳活動によって変わることが示唆されている。そこで本研究では、健常な成人被験者を対象に、呼吸計測しながら、図形の形・色・数・位置を記憶して想起する課題を実施した。その結果、呼吸から吸息へと切り替わるタイミング、EI 転移が、が想起するプロセスに重なった場合、反応時間が約 0.5 秒延長し、課題の正解率が 21% 低下することを発見した。一方、吸息から呼息へと切り替わる IE 転移では、そのような結果は示されなかった。

これにより、呼吸のタイミングによっては、記憶したことが正確に思い出せないなど、記憶力の低下に直接影響を及ぼすことが明らかになった。

共同研究者：中村望助教（兵庫医科大学生理学学生体機能部門）

Nakamura NH, Fukunaga M, Oku Y (2018) Respiratory fluctuations in pupil diameter are not maintained during cognitive tasks. *Respiratory Physiology and Neurobiology* (in press). doi: 10.1016/j.resp.2018.07.005.

瞳孔径は、呼吸との同期変動を示し、また認知過程によっても制御されることが知られている。そこで、健常な成人被験者を対象に、呼吸と心電図と瞳孔径を同時計測し、認知課題を実施した。図形の識別を行う直前において、心拍間隔と瞳孔径は呼吸との同期変動を示した。一方、識別を行っている最中は、心拍間隔の呼吸への同期変動は維持されたが、瞳孔径は呼吸と同期変動は消失した。以上より、瞳孔径において、課題に関連した認知過程制御は、呼吸に依存した自律神経制御より優位に立つことが示唆された。

共同研究者：永島計教授（早稲田大学人間科学学術院）

Nagashima K, Tokizawa K, and Marui S (2018) Thermal comfort. *Handb Clin Neurol* 156:249-260.

温熱感覚、とくに温熱的快感、不快感に関する過去から現在に至るまでの知見の総説である。特に温熱的快感、不快感にかかわる脳部位の同定には fMRI が有用であることを示唆し、現在までの筆者の研究計画について述べている。

### 《ウイルスベクター開発室》

共同研究者：松崎政紀 先生（東京大学）

Yoshida E, Terada SI, Tanaka YH, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2018) In vivo wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8 K ultra-high-definition camera. *Sci Rep* 8:8324. doi: 10.1038/s41598-018-26566-3.

本研究では、時空間的に高解像度なカルシウムイメージングを可能にするために、8 K ultra-high-definition camera と spinning-disk one-photon confocal microscopy を組み合わせた顕微鏡装置を独自に作製した。この顕微鏡装置を利用することによって、視床から皮質に投射する軸索のプレシナプスにおけるカルシウム動態を鮮明にイメージングすることに成功した。

共同研究者：橋本謙二 先生（千葉大学）

Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K (2018) Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:E5815-E5823. doi: 10.1073/pnas.1802179115.

黒質ドーパミンニューロンの変性剤である MPTP の効果は、水溶性エポキシドヒドラーゼ (sEH) 阻害剤の投与により軽減された。sEH ノックアウトマウスは、MPTP に対して抵抗性を示したが、線条体ニューロンで sEH 遺伝子を過剰発現したマウスでは、MPTP の神経毒性が増大した。これらのことから、線条体における sEH 遺伝子の発現量が、パーキンソン病の病態と深く関与することが示唆された。

共同研究者：藤山文乃 先生（同志社大学）

Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, Hioki H, Okamoto S, Kameda H, Fujiyama F (2018) Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male mice. *J Neurosci Res* 96:1186-1207. doi: 10.1002/jnr.24214.

視床ニューロンから線条体のパルブアルブミン産生インターニューロンへの軸索投射様式を解析したところ、近位の dendrite により多くの視床ニューロン軸索が投射していることが明らかになった。

共同研究者：松崎政紀 先生（東京大学）

Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M (2018) Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. *Nat Commun* 9:3550. doi: 10.1038/s41467-018-06058-8.

本研究では、micro-opto-mechanical device の開発に成功した。この技術を利用することによって、より広範囲な脳領域での 2 光子イメージングが可能となった。

共同研究者：大久保洋平 先生（東京大学）

Okubo Y, Kanemaru K, Suzuki J, Kobayashi K, Hirose K, Iino M. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2-independent  $\text{Ca}^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Glia* in press. doi: 10.1002/glia.23531.

イノシトール 1, 4, 5-三リン酸受容体 2 型 (IP3R2) 遺伝子を欠損したマウスの皮質あるいは海馬のアストロサイト、小胞体カルシウムインディケーターである G-CEPIA1er を発現させたところ、IP3R2 非依存的なカルシウム放出を観察した。

共同研究者：野田昌晴 先生（基礎生物学研究所）

Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin C-H, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M. [Na<sup>+</sup>] increases in body fluids sensed by central Nax induce sympathetically mediated blood pressure elevations via H<sup>+</sup>-dependent activation of ASIC1a. Neuron in press.

食塩の過剰摂取によって体内のナトリウム濃度が上昇すると、この濃度上昇が脳に発現しているナトリウム濃度センサーチャネルを活性化し、その結果、交感神経が活性化されて血圧が上昇するという一連の血圧上昇メカニズムを明らかにした。

## 2 シンポジウム等

### 2.1 第8回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム

日時：2018年9月29日（土）13:00～

場所：名古屋大学医学部附属病院・中央診療棟 A3 階講堂

プログラム：

開会の挨拶

名古屋大学大学院医学系研究科 門松 健治 研究科長  
生理学研究所 井本 敬二 所長

講演（前半）

川口 泰雄（生理学研究所・基盤神経科学研究領域）  
「新皮質パルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞のシナプス構築」  
中村 和弘（名古屋大学大学院医学系研究科・統合生理学）  
「心理ストレスによる交感神経反応を生み出す中枢神経回路」

ポスター発表（奇数番号）（フラッシュトーク、討論）

講演（後半）

定藤 規弘（生理学研究所・システム脳科学研究領域）  
「社会性の神経基盤解明を目指して：2 個体同時計測 3 TMRI から超高磁場 7 TMRI による種間比較まで」  
山中 章弘（名古屋大学環境医学研究所・神経系分野 2）  
「睡眠と記憶を制御する神経活動の操作と記録」

ポスター発表（偶数番号）（フラッシュトーク、討論）

### 2.2 第2回 McGill 大学 - 生理学研究所合同シンポジウム

日時：2018（平成 30）年 10 月 22 日、23 日

場所：生理学研究所 大会議室

【Young Investigators' Oral Session】

| Speaker                                                   | Title                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stephanie Mouchbahani Constance (Sharif lab, McGill Univ) | Understanding the molecular basis for the pain caused by lionfish venom                                                       |
| Taskushi Shimomura (Kubo lab, NIPS)                       | Phosphoinositides modulate the voltage dependence in two-pore Na <sup>+</sup> channel 3                                       |
| Hideji Murakoshi                                          | Optogenetic manipulation and imaging of signaling molecules in dendritic spines of neurons                                    |
| Yuri Miyazaki (Fukata lab, NIPS)                          | Epilepsy-related ligand/receptor, LGI1-ADAM22 complex, functions as trans-synaptic machinery for physiological brain activity |
| Angela Zhang (Farivar lab, McGill Univ)                   | A map of the prototypical spatial patterns of activation during movie viewing                                                 |
| Zlata Polyakova (Nambu lab, NIPS)                         | The impact of glutamatergic and GABAergic inputs to the subthalamic nucleus activity in monkey                                |
| Chihong Song (Murata Lab, NIPS)                           | Capsid structure of mouse norovirus revealed by cryo-electron microscopy                                                      |

【Symposium】

| Speaker                            | Title                                                                                                      |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Junichi Nabekura (NIPS)            | Remodeling of Cortical Circuits in vivo: synapse-glia interaction                                          |
| Keith Murai (McGill Univ)          | Astrocytes and brain circuit microenvironments                                                             |
| Stuart Trenholm (McGill Univ)      | Novel methods for studying the functional connectivity of neuronal circuits                                |
| Yumiko Yoshimura (NIPS)            | Experience-dependent development of visual functions in the primary visual cortex                          |
| Edward Ruthazer (McGill Univ)      | A new paradigm for activity-dependent visual circuit refinement                                            |
| Arjun Krishnaswamy (McGill Univ)   | The assembly and function of motion selective circuits in the retina                                       |
| Derek Bowie (McGill Univ)          | Unraveling the complexities of the AMPA receptor signaling complex                                         |
| Brian Chen (McGill Univ)           | Direct observation of protein synthesis in single cells in vivo                                            |
| Reza Sharif Naeini (McGill Univ)   | TACAN is a novel ion channel responsible for pain sensing                                                  |
| Taihei Ninomiya (Isoda Lab, NIPS)  | Neural activities during action monitoring in macaque mirror and mentalizing systems                       |
| Norihiro Sadato (NIPS)             | Neural substrates of social interaction from hyperscanning 3T fMRI to inter-species comparisons with 7TMRI |
| Reza Farivar-Mohseni (McGill Univ) | Fundamental representations in the cortical visual areas                                                   |
| Keiichi Kitajo (NIPS)              | Individual differences in neural dynamics and human behaviour                                              |
| Sylvain Baillet (McGill Univ)      | Perceptual and predictive mechanisms enabled by neural dynamics of brain systems                           |

## 2.3 8th Joint CIN – NIPS Symposium

Date: October 4 - 5, 2018

Venue: Lecture Hall, DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen), Otfried-Müller-Str. 23, Tübingen

Day 1: Thursday, 4 October 2018

| Speaker                                                 | Title                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peter Thier (CIN) and Atsushi Nambu, Tadashi Isa (NIPS) | Welcome Addresses                                                                              |
| Katsuki NAKAMURA                                        | Visual Working Memory in Common Marmosets                                                      |
| Steffen HAGE                                            | The Neurobiology of Vocal Communication                                                        |
| Philipp BERENS                                          | Cell Type Specific Dendritic Computation in Retinal Ganglion Cells                             |
| Takuya HAYASHI                                          | Computational Neuroimaging of Primate Connectome                                               |
| Martin GIESE                                            | Neural Mechanisms for the Encoding of Intention and Stimuli and Neural Model                   |
| Satomi CHIKEN                                           | How Do the Basal Ganglia and Cerebellum Control Thalamocortical Activity?                      |
| Markus SIEGEL                                           | Spectral Fingerprints of Neuronal Interactions                                                 |
| Sho SUGAWARA                                            | Neural Basis of Motor Sequence Learning and Its Facilitation in Human                          |
| Marlon PÉREZ: Faster and Smaller                        | In-Vivo fMRI with Microcoils                                                                   |
| Yoshikazu ISOMURA                                       | Neural Representation for Right and Left Limb Movements in Rodent Cerebral Cortex              |
| Henry EVRARD                                            | Where Do You Feel? – Neuroanatomical and Functional Insights into Interoception and Embodiment |

Day 2: Friday, 5 October 2018



| Speaker                               | Title                                                                                                        |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kenichiro TSUTSUI and Shinya NAKAMURA | Role of Primate Medial Frontal Cortex in Control of Mood and Affective State: An rTMS Study                  |
| Birgit DERNTL                         | Sex Hormones and the Brain                                                                                   |
| Konstantin WILLEKE                    | Memory-Guided Microsaccades                                                                                  |
| Aristides ARRENERG                    | Visual Receptive Fields and Motor Variable Tuning of Neurons Mediating the Optokinetic Response in Zebrafish |
| Taihei NINOMIYA                       | Neural Activities During Action Monitoring in the Mirror and the Mentalizing Systems of the Macaque Brain    |
| Pablo GRASSI                          | Scene Segmentation in the Parietal and Early Visual Cortex                                                   |
| Masakazu AGETSUMA                     | Two Photon Brain Activity Imaging to Uncover in Vivo Prefrontal Computation Underlying Fear Memory           |
| Katrin FRANKE                         | Chromatic Processing in the Mouse Retina                                                                     |

#### Poster session

| Presenter                                                 | Title                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Junichi CHIKAZOE (NIPS)                                   | How and Where Is Vision Transformed to Value? A Combinatory Study of fMRI and Deep Learning                                                       |
| Masaki FUKUNAGA (NIPS)                                    | Resting State fMRI Analysis of Anesthetized Monkey Brain                                                                                          |
| Tadashi ISA (Kyoto University)                            | Role of the Superior Colliculus-Pulvinar Pathway in Blindsight                                                                                    |
| Masaki ISODA (NIPS)                                       | Contrasting Neuronal Activity in the Dopaminergic Midbrain Nuclei and the Medial Prefrontal Cortex During Social Reward Monitoring and Evaluation |
| Atsushi NAMBU (NIPS)                                      | "Inhibitory Center-Excitatory Surround" Organization of the Basal Ganglia Revealed by Optogenetic Stimulation                                     |
| Matthias BAUMANN (CIN / HH-AG Hafed)                      | Retinal Circuit Origins of Saccadic Suppression                                                                                                   |
| Joachim BELLET (CIN / HH-AG Hafed)                        | Deep Learning Detection of Saccades and Blinks                                                                                                    |
| Antimo BUONOCORE and Julianne SKINNER (CIN / HH-AG Hafed) | The Transfer Function of the Monkey Oculomotor System for Slow Motion Trajectories                                                                |
| Andrea Ibarra CHAOUL (CIN-AG)                             | Siegel Oscillatory and Fractal Signal Components of Human Resting-State MEG                                                                       |
| Gianfranco CHAVEZ (CIN / MPI BiolCyb-AG Evrard)           | Von Economo and Fork Neurons Projections to Preautonomic Nuclei in the Macaque Monkey                                                             |
| Renee HARTIG (CIN-AG)                                     | Evrard fMRI and Electrophysiological Interoceptive Mapping in the Macaque Insula                                                                  |
| Felicitas HORN (CIN-AG)                                   | Evrard Evolutionary Areal Expansion of the Human Anterior Insula                                                                                  |
| Katsuhisa KAWAGUCHI (CIN-AG Nienborg)                     | Differentiating Between Models of Perceptual Decision-Making Using Pupil-Size Inferred Confidence                                                 |
| Tanya MALEVICH (CIN / HH-AG Hafed)                        | Saccades Along Discontinuities                                                                                                                    |
| Constantin von NICOLAI (CIN-AG Siegel)                    | Cortical and Subcortical Correlates of Primate Working Memory                                                                                     |
| Thomas POMBERGER (CIN-AG Hage)                            | A Novel Approach for Semi-Chronic Laminar Recordings in the Brainstem of Behaving Marmoset Monkeys                                                |
| Katrina QUINN (CIN-AG Nienborg)                           | Decision-Related Activity and Feature-Selective Attention and Evidence for a Common Mechanism in Macaque V2 and V3a                               |
| Cristina RISUENO-SEGOVIA (CIN-AG Hage)                    | Acoustic Characteristics of Vocal Motor Units in Phee Vocalizations of Marmoset Monkeys                                                           |
| Jennifer SMUDA (CIN-AG Evrard)                            | Bilateral Direct Electrical Stimulation (DES-) and Neural Event Triggered (NET-) fMRI in the Macaque Anterior Insula                              |

| Presenter                   | Title                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nick TAUBERT (CIN-AG Giese) | Highly Realistic Computer Graphics Models for Dynamic Monkey Facial and Body Expressions |

## 2.4 第 49 回生理学研究所国際シンポジウム”Ion channels: looking back, seeing ahead”

開催日：2018 年 12 月 5 日- 8 日

場所：岡崎コンファレンスセンター 大隅ホール

オーガナイザー：井本敬二（生理研）、森泰生（京大）、久保義弘（生理研）

講演者数：24 名（内 外国人 10 名）（別途ポスター演題 57 題、記載省略）

### プログラム

| Speaker                                     | Title                                                                                                        |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Keiji Imoto (NIPS)                          | Ion channel wonderland                                                                                       |
| Keiko Ishihara (Kurume Univ)                | New insights into basic properties of the strong inward rectifier K <sup>+</sup> channel                     |
| Geoffrey Abbott (UC Irvine, USA)            | Direct neurotransmitter activation of voltage-gated potassium channels                                       |
| Baron Chanda (Univ Wisconsin-Madison, USA)  | Molecular mechanisms of voltage- and ligand-gating in HCN channels                                           |
| Yuji Hara (Kyoto Univ)                      | Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation               |
| Yasushi Okamura (Osaka Univ)                | Mechanisms and physiological roles of voltage-sensing phosphatase                                            |
| Hiroshi Hibino (Niigata Univ)               | A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics                            |
| Shigetoshi Oiki (Fukui Univ)                | Renovating lipid bilayer systems for studying channel-membrane interplays                                    |
| So Iwata (Kyoto Univ)                       | Time resolved protein crystallography using SACLA                                                            |
| Makoto Tominaga (NIPS)                      | Structure and function of thermosensitive TRP channels                                                       |
| Yasuo Mori (Kyoto Univ)                     | Changes in redox status activate TRP channels: underlying mechanisms and its significance                    |
| José López-Barneo (Univ Seville, Spain)     | Acute oxygen sensing: Mitochondria signaling to membrane ion channels                                        |
| Ayako Takeuchi (Fukui Univ)                 | Roles of mitochondrial Ca channels/transporters in cellular functions                                        |
| Jian Yang (Columbia Univ, USA)              | Structural basis of function and regulation of the endolysosomal calcium channel TRPML3                      |
| Yuji Furutani (Nagoya Inst Tech)            | Infrared spectroscopy analyzing ”molecular fingerprint” of the selectivity filter in potassium channels      |
| Dan Minor (UCSFU, USA)                      | Discovery of a Cryptic, Druggable Site in the Heart of a Polymodal Ion Channel                               |
| Guillaume Sandoz (Univ Cote d’Azur, France) | Heteromerization of K2P channels: from physiology to physiopathology                                         |
| Tomoya Kubota (Osaka Univ)                  | Voltage-gated Na channel -The structural function relationship and the channelopathy -                       |
| Takushi Shimomura (NIPS)                    | Molecular mechanisms of the depolarization-induced potentiation of two-pore Na <sup>+</sup> channel 3 (TPC3) |
| Emily Liman (UCLA, USA)                     | Identification of a new family of proton-selective ion channels: the otopetrins                              |
| Akiyuki Taruno (Kyoto Pref Univ of Med)     | CALHMs: Fast-activating voltage-gated ATP channels for rapid purinergic neurotransmission                    |
| Alexander Sobolevsky (Columbia Univ, USA)   | Structural mechanisms of gating in ionotropic glutamate receptors                                            |

| Speaker                               | Title                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Lu-Yang Wang (Univ Toronto, Canada)   | Presynaptic ion channels and plasticity                 |
| Michael Zhu (Univ Texas Houston, USA) | Excitatory neurotransmission mediated by TRPC4 channels |

## 2.5 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2018

日時：2018 年 12 月 12 日（水） - 12 月 14 日（金） 場所：学術総合センター 一橋講堂

学術集会代表：南部篤（生理学研究所）（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）

主催：次世代脳プロジェクト（project supported by 新学術領域研究）

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）

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）

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」創発脳）

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）

太田領域 脳内身体表現の変容機構の理解と制御（身体性システム）

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）

岡ノ谷領域 共創的コミュニケーションのための言語進化学（共創言語進化）

林領域 マルチスケール精神病態の構成的理解（マルチスケール脳）

北澤領域 時間生成学—時を生み出すところの仕組み（時間生成学）

共催：自然科学研究機構 生理学研究所

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（AMED）

光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用（JST - CREST）

### ■ 2018 年 12 月 12 日（水）

新学術領域研究「個性創発脳」「共創言語進化」「人工知能と脳科学」「思春期主体価値」—脳と社会の共創を科学する：どう仮説し、どうアプローチするか

シンポジウムのねらい 笠井 清登（東京大学）

空間弁別の分子・細胞学的基盤 — 個性の階層的理解を目指して — 上田（石原）奈津実（名古屋大学）

言語発達の神経基盤 — 意図共有と階層性理解の関係の解明を目指して — 吉村優子（金沢大学）

“他者との駆け引き”の神経基盤：計算論的脳イメージングによる検証 鈴木真介（東北大学）

エージェント・シミュレーションを用いた個人・社会の相互作用に基づく思春期主体の行動特性の解明佐藤尚（沖縄工業高等専門学校）

講評 個性創発脳領域 大隅典子（東北大学）

共創言語進化領域 岡ノ谷一夫（東京大学）

人工知能と脳科学領域 中原裕之（理化学研究所）・銅谷賢治（沖縄科学技術大学院大学）

思春期主体価値領域 田中沙織（国際電気通信基礎技術研究所）

9:30 - 12:30 【特別会議室】

新学術領域研究「意志動力学」「適応回路シフト」—若手の会合同シンポジウム—

適応回路シフト 若手の会の紹介 瀬戸川将（福島県立医科大学）

断眠ストレスや社会ストレスによる脳組織の超微細な細胞生物学的変化の解析 永井裕崇（神戸大学）

恐怖記憶固定化・再固定化・消去を制御するニューロン集団の同定とその性状の解析 石川理絵（東京農業大学）

ラット淡蒼球パルブアルブミン陽性細胞の局所結合の解明 東山哲也（同志社大学）

意志動力学 若手の会の紹介 征矢晋吾（筑波大学）

Orexin receptor 1 modulates voluntary wheel running with regulation of monoaminergic neurons

征矢晋吾（筑波大学）

Exercise-induced plastic changes in the human hippocampal network 諏訪部和也（筑波大学）  
The exercise effect on executive function in elderly: functional near infrared spectroscopy study  
兵頭和樹（明治安田厚生事業団体）

13:00 - 17:00 【一橋講堂】

新学術領域研究「適応回路シフト」「身体性システム」「オシロロジー」「人工知能と脳科学」「脳情報動態」－ 5 領域合同シンポジウム－

【第1部：次世代を担う研究者たち】

はじめに 小林和人（福島県立医科大学）

小脳シナプス可塑性と記憶・学習をささえる D-セリン受容体 掛川渉（慶應義塾大学）

状態予測器としての小脳の神経的証拠 田中宏和（北陸先端科学技術大学院大学）

てんかん発作の特徴づけから予測の展望まで 榎井啓貴（京都大学）

マーモセット聴覚情報処理における皮質内信号伝搬 小松三佐子（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

海馬における「自己の場所」と「他者の場所」の表象 檀上輝子（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

【第2部：学際研究チュートリアル】

人工知能による神経系ビッグデータ処理 石井信（京都大学）

振動と同期のシンプルな記述と応用 郡宏（東京大学）

行動から報酬を推定する逆強化学習 内部英治（国際電気通信基礎技術研究所）

おわりに 高草木薫（旭川医科大学）

14:00 - 16:55 【中会議場 3-4】

新学術領域研究「マルチスケール脳」－ トランスオミクスによる精神疾患の分子基盤解明に向けて－

マルチスケール現象としての精神疾患の病態解明のための新技術 ～ 多階層分子ネットワークを抽出するシステムバイオロジー ～ 林（高木）朗子（群馬大学）

単一神経細胞の質量分析イメージングで脳の機能を見る 澤田誠（名古屋大学）

脳神経細胞核を利用したゲノム・エピゲノム解析 岩本和也（熊本大学）

キナーゼ収斂型リン酸化プロテオミクスの開発 石濱泰（京都大学）

マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明 曾我朋義（慶應義塾大学/AMED-CREST）

精神病態の分子基盤解明を可能にするトランスオミクス技術の開発 柚木克之（理化学研究所 生命医科学研究センター）

パネルディスカッション

■ 2018 年 12 月 13 日（木）

「次世代脳」実行委員会企画プログラム

9:30 - 18:00 【一橋講堂】

学術集会代表挨拶 南部篤（生理学研究所）

先端技術基盤支援プログラム紹介

【利用者による発表】 [コホートブレインリソース]

FTLD 患者における TDP-43 と DISC1 の共凝集による神経細胞樹状突起での局所翻訳異常と精神障害の発現 遠藤良（理化学研究所）

【利用者による発表】 [モデル動物支援－遺伝子改変マウス・ABiS－免疫電子顕微鏡支援]

先端技術基盤支援によるシナプス形成分子の発現・局在・機能の包括的解析 鈴木邦道（慶應義塾大学）

【支援者による発表】 [ABiS－拡散 MRI 解析支援・トレーニング]

ABiS 拡散 MRI 解析支援（先端技術基盤支援プログラム紹介） 下地啓五（東京都健康長寿医療センター）

脳科学関連の新学術領域研究紹介

マルチスケール脳 林（高木）朗子（群馬大学）

時間生成学 梅田聡（慶應義塾大学）

次世代脳実行委員会企画プログラム

1. 攻める脳科学 ～脳を見る・脳を変える～（AMED 革新脳プロジェクト・JST-CREST オプトバイオ領域 共催）

企画担当：磯村宜和（玉川大学）・大塚稔久（山梨大学）

・はじめに 磯村宜和（玉川大学）

・光を利用する脳の構造・機能の解析技術 宮脇敦史（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

・ドーパミン D2 受容体の謎に迫る 河西春郎（東京大学）

- ・病態を攻めるイメージング脳科学 樋口真人（放射線医学総合研究所）
- ・皮質脳波を用いた視覚情報解読と意思伝達 柳澤琢史（大阪大学）
- ・総合討論 司会：大塚稔久（山梨大学）

## 2. 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）

企画担当：古屋敷智之（神戸大学）

- ・江橋節郎先生に教えられた“脳研究” 堀田凱樹（公益財団法人井上科学振興財団/東京大学）
- ・カルシウムシグナルの基本機構から未知機能へ 飯野正光（日本大学/東京大学）

9:30 - 15:00 【中会議場 1-3】

ポスター発表

【分子脳科学領域】36 件 【回路脳科学領域】24 件 【システム脳科学領域】60 件 【病態脳科学領域】21 件

## ■ 2018 年 12 月 14 日（金）

10:00 - 17:00 【中会議場 1-4】

### 新学術領域研究「スクラップビルド」「脳構築の時計と場」「マルチスケール脳」－ 合同若手シンポジウム －

大脳発生におけるニューロン分化に伴う脳室面からの細胞離脱と outer radial glia 誕生を制御する共通の機構 川口綾乃（名古屋大学）

Non-apical Notch signaling contributes to the asymmetric cell-fate determination during mouse neurogenesis 間瀬俊（理化学研究所）

新生仔バレルの長期 in vivo イメージングにより明らかとなった回路洗練過程での樹状突起のスクラップ&ビルド 中沢信吾（国立遺伝学研究所）

統合失調症モデルのシナプス病態の形態学的解析：巨大スパインの発見 白井福寿（群馬大学）

視覚野における多細胞ネットワークの生後発達とその機能的役割 石川理子（生理学研究所）

人工シナプスコネクタによるシナプスの Scrap & Build 鈴木邦道（慶應義塾大学）

ゲノム高次構造変動を介した脳発生制御 藤田幸（大阪大学）

双極性障害患者で見られたデノボ変異の遺伝子改変マウスによる機能解析 中村匠（東京大学）

網膜特異的 Fbxl11 ノックアウトマウスの網膜発生の解析 福島正哉（東京大学）

Threat detection aversively shifts sensory responses via Tachykinin in Drosophila 辻真人（東京大学）

アクチン足場分子の選択的スプライシングの時空間制御が担う脳梁軸索ガイダンスの新概念 生沼泉（兵庫県立大学）

ショウジョウバエ視覚系においてシナプス可塑性を制御する神経活動依存的な Wg のエンドサイトーシス 川村ひなた（東京工業大学）

\* 【ポスターセッション】も実施

## 2.6 The 66th NIBB Conference ABiS International Symposium “Cutting Edge Techniques of Bioimaging”

日 時：2019 年 2 月 17 日（日）～2 月 18 日（月）

場 所：自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター

主 催

自然科学研究機構 基礎生物学研究所

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）

自然科学研究機構 生理学研究所

### プログラム

February 17 (Sun)

Registration

Session: Super-resolution Imaging

Teng-Leong Chew (HHMI Janelia, USA)

Yasushi Okada (The University of Tokyo / RIKEN, Japan)

Naoki Watanabe (Kyoto University, Japan)

Poster sessions with Mixer

February 18 (Mon)

Session: Live Cell Imaging

Tetsuya Higashiyama (Nagoya University, Japan)  
Kate McDole (HHMI Janelia, USA)  
Yosuke Tamada (NIBB, Japan)  
Hiroaki Wake (Kobe University, Japan)

## 2.7 第8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：

2019年2月25日（月）

- ・「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（マクロ実習1）」高田昌彦（生理研・学術研究支援室、京大・霊長研）
- ・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）
- ・準備「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）

2月26日（火）

- ・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）
- ・実習「霊長類とげっ歯類の比較解剖（マクロ実習2）」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（ミクロ実習）」高田昌彦（生理研・学術研究支援室、京大・霊長研）
- ・「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）
- ・研究交流会

2月27日（水）

- ・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28日（木）

- 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-1」畑中伸彦（生理研・生体システム研究部門）
- 3 実習「霊長類からの神経活動記録-2」知見聡美（生理研・生体システム研究部門）
- 4 実習「マーモセット実験法」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）

## 2.8 第8回生理研-霊長研-脳研合同シンポジウム

日時：2019年3月7日（木）～8日（金）

場所：新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 6F 中田記念ホール

プログラム

3月7日（木）

開会の挨拶 那波 宏之（新潟大学脳研究所長）

セッション1 座長：五十嵐博中

1. 伊藤浩介（新潟脳研・統合脳機能研究センター・統合脳）

Musical scale has a rainbow color in synesthesia

2. 北城圭一（生理研・神経ダイナミクス）

Variability in neural dynamics and human behavior

3. 北浦弘樹（新潟脳研・統合脳機能研究センター・病理）

Visualizing epileptogenic activities in human brain lesions ex vivo

セッション2 座長：高田昌彦

4. 深田正紀（生理研・生体膜）

Synapse maturation regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22

5. 古瀬幹夫（生理研・細胞構造）

A new perspective of the structure and function of tight junctions

6. 下村拓史（生理研・神経機能素子）

PIP2-dependent modulation of voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3

ポスター発表

意見交換会

3月8日（金）

セッション3 座長：南部篤

7. 曾我部隆彰（生理研・細胞生理）

Receptors, lipids and signaling molecules involved in temperature sensation in fruit flies

8. 塚野浩明（新潟脳研・統合脳機能研究センター・システム脳生理学）

Characterization of the secondary field in the mouse auditory cortex

セッション4 座長：鈴木雄治

9. 宮下哲典（新潟脳研・統合脳機能研究センター・遺伝子機能解析学分野）

Genetics of Dementia

10. 大石高生（霊長研・神経科学研究部門）

Two sporadic genetic diseases found in the Primate Research Institute, Kyoto University

閉会の挨拶 鍋倉淳一（生理研副所長）

## 2.9 「I-URIC フロンティアコロキウム」

開催日時：2018年12月13日（木）～2018年12月14日（金）

開催場所：つま恋リゾート彩の郷

第1日目：12月13日（木）

URIC フロンティアコロキウム2018の趣旨説明

各分科会提案者からの説明

分科会A 伊村智（情報・システム研究機構国立極地研究所 教授）

「分野連携による日本版ビッグヒストリーの構築に向けての研究」

分科会B 北村啓子（人間文化研究機構国文学研究資料館 准教授）

「肉眼で見る以上に現実の真の姿を再現する表示デバイス」

分科会C 高祖歩美（人間文化研究機構 特任助教）

「人工知能は科学論文を理解できるのか？」

分科会D 近藤康久（人間文化研究機構総合地球環境学研究所 准教授）

「研究成果はだれのもの？ データはだれのもの？ ～サピエンスとしての研究者とオープンサイエンス～」

分科会

分科会A「分野連携による日本版ビッグヒストリーの構築に向けての研究」

座長：伊村 智（会場：カンファレンスセンターA室）

分科会C「人工知能は科学論文を理解できるのか？」

座長：高祖 歩美（会場：カンファレンスセンターB室）

ディスカッション（会場：カンファレンスセンターC室）

分科会

分科会B「肉眼で見る以上に現実の真の姿を再現する表示デバイス」

座長：北村 啓子（会場：カンファレンスセンターA室）

分科会D「研究成果はだれのもの？ データはだれのもの？ ～サピエンスとしての研究者とオープンサイエンス～」

座長：近藤 康久（会場：カンファレンスセンターB室）

ディスカッション（会場：カンファレンスセンターC室）

ポスターセッション（会場：コンベンションホールL室）

第2日目：平成30年12月14日（金）

分科会

分科会A「分野連携による日本版ビッグヒストリーの構築に向けての研究」

座長：伊村 智（会場：カンファレンスセンターA室）

分科会D「研究成果はだれのもの？ データはだれのもの？ ～サピエンスとしての研究者とオープンサイエンス～」

座長：近藤 康久（会場：カンファレンスセンターB室）

ディスカッション（会場：カンファレンスセンターC室）

分科会

分科会B「肉眼で見る以上に現実の真の姿を再現する表示デバイス」

座長: 北村 啓子 (会場: カンファレンスセンターA室)  
分科会 C「人工知能は科学論文を理解できるのか?」  
座長: 高祖 歩美 (会場: カンファレンスセンターB室)  
ディスカッション (会場: カンファレンスセンター C 室)

### 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》

共同研究者: Supachoke Mangmool (Mahidol University, Associate Professor)

Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M, Mangmool S. Prolonged stimulation of  $\beta$ 2-adrenergic receptor with  $\beta$ 2-agonists impairs insulin actions in H9c2 cells. *J Pharmacol Sci* 138(3):184-191 (2018). doi: 10.1016/j.jphs.2018.09.007.

ラット心筋細胞株に交感神経刺激を長時間行うことで生じる心筋インスリン抵抗性減弱のメカニズムに  $\beta$  2 アドレナリン受容体シグナルが関与することを明らかにした。

共同研究者: Caroline Sunggip (University Malaysia Sabah, Senior Lecturer)

Sunggip C, Shimoda K, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Mangmool S, Nishimura A, Numaga-Tomita A, Nishida M. TRPC5-eNOS axis negatively regulates ATP-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Front. Pharmacol.* 9:523 (2018). doi: 10.3389/fphar.2018.00523.

ラット新生心筋細胞において、TRPC5 チャンネルと eNOS の機能的共役が  $\text{Ca}^{2+}$  依存性転写因子 NFAT を介する心肥大応答を負に制御することを見出した。

《生体機能情報解析室》

共同研究者: Jeffrey Brooks (New York University, New York, NY, USA)

Jeffrey A. Brooks, Junichi Chikazoe, Norihiro Sadato, Jonathan B. Freeman “Individual differences in conceptual knowledge shape facial emotion perception”

日本人とアメリカ人の情動認知の文化差を調べる目的で、それぞれ 20 人の被験者を対象として、単語および表情刺激に対して、6 つの基本情動 (怒り、喜び、悲しみ、嫌悪、驚き、恐怖) のいずれに該当するかを回答してもらった。その結果、単語 (概念) のレベルで類似した情動は、表情の認知においても、類似した情動として捉えられることが明らかにされた。文化差と神経基盤に関する解析を行い、PNAS に投稿した。現在は major revision の扱いであり、来年初頭に accept されることが予想される。

#### 3.2 その他の国際共同研究による主な論文

《生殖・内分泌系発達機構》

Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Fougelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y. Activation of AMPK-regulated CRH neurons in the PVH is sufficient and necessary to induce dietary preference for carbohydrate over fat. *Cell Rep* 22: 706-721, 2018. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.102.

《大脳神経回路論研究部門》

共同研究者: Jakob Straehle (Max-Planck Institute for Brain Research, Frankfurt, Germany), Shawn Mikula (Max-Planck Institute for Neurobiology, Martinsried, Germany), Ralph Neujahr (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Oberkochen, Germany)

Kubota Y, Sohn J, Hatada S, Schurr M, Straehle J, Gour A, Neujahr R, Miki T, Mikula S, Kawaguchi Y (2018) A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. *Nature Communications* 9: 437. doi: 10.1038/s41467-017-02768-7.

脳の神経回路の解析の新しい手法として普及しつつある自動テープ回収型ウルトラミクロトーム (ATUM) に最適の導電性が非常に良い carbon-nanotube coated テープを見いだし、脳組織の高画質電顕画像撮影を可能にした。



《心理生理学研究部門》

東京大学、生理学研究所、大阪大学と南カリフォルニア大学との共同研究（著者は Fukunaga M を含む 18 名）

Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kelly S, Jahanshad N, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R (2018) Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res.* pii: S0920-9964(18)30424-9. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.009.

近年の多施設大規模画像研究により、統合失調症における大脳白質の構造変化が報告されているものの、それらと社会機能の障害との関連には、未だ不明な点が多い。本研究では、149 名の統合失調症患者と 602 名の健常者を対象として、知能及び行動指標と拡散強調テンソル画像の関連について検討した。その結果、統合失調症では、右前頭部および脳梁部において、社会機能を示すスコアと脳白質微細構造を反映する拡散パラメーターに関連を認めた。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た。

カリフォルニア大学、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 181 名）

van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jørgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Croyley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quidé Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthuisen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rössler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jönsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhador T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia Project., Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Stäblein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JJ, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA (2018) Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry.* 84(9):644-654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.

統合失調症でみられる大脳皮質構造に関する報告は多数存在するものの未だ不明な点も多い。本研究では、ENIGMA コンソーシアムに参加する施設との共同研究にて 4474 名の統合失調症患者と 5098 名の健常者を対象に、MRI 画像から算出した皮質厚、脳表面積のメタアナリシスを実施した。その結果、広汎な脳部位において皮質厚及び脳表面積の低下がみられ、これらの結果は各施設間で共通していた。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た。

カリフォルニア大学、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 102 名）

van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Clark VP, Mueller BA, de Zwarte SMC, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Gurholt TP, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Loughland C, Catts S, Fullerton JM, Green MJ, Henskens F, Jablensky A, Mowry BJ, Pantelis C, Quidé Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Hong E, Kochunov P, Gur RE, Gur RC, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, Potkin SG, Preda A, Fan F, Ehrlich S, King MD, De Haan L, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, Pomarol-Clotet E, Kelly S, Ciufolini S, Radua J, Murray R, Marques TR, Simmons A, Borgwardt S, Schönborn-Harrisberger F, Riecher-Rössler A, Smieskova R, Alpert KI, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Yun JY, Cannon DM, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhador T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia Project, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, McIntosh AM, Whalley HC, Knöchel

C, Oertel-Knöchel V, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. (in press) Reply to: New Meta- and Mega-analyses of Magnetic Resonance Imaging Findings in Schizophrenia: Do They Really Increase Our Knowledge About the Nature of the Disease Process? Biol Psychiatry. pii: S0006-3223(18)31935-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.10.003.

上記、論文2に対して寄せられた意見に対する回答

ジョージア州立大学、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58名）

統合失調症でみられる陰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1985名の統合失調症患者を対象に、PANSS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の関連についての検討から、陰性症状の重症度と左内側前頭眼窩野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た。

国立ソウル大学との共同研究（著者はFukunaga Mを含む10名）

Shin HG, Oh SH, Fukunaga M, Nam Y, Lee D, Jung W, Jo M, Ji S, Choi JY, Lee J. (in press) Advances in gradient echo myelin water imaging at 3T and 7T. Neuroimage. pii: S1053-8119(18)32121-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.040. 白質ミエリン密度を反映するGRE-MWIは、MRIにてミエリンの水分画を定量的に計測することで実現される。本研究では、本計測法の精度向上と、7テスラ超高磁場MRへの応用のための改良を実施した。

《生体機能情報解析室》

Jeffrey A. Brooks, Junichi Chikazoe, Norihiro Sadato, Jonathan B. Freeman "The neural representation of emotion perception reflects individual variability in conceptual knowledge" (Proceedings of National Academy of Sciences of the USA, in revision)

《多光子顕微鏡室》

Chen Xi, Shibata AC, Hendi A, Kurashina M., Fortes E, Weilingner N, MacVicar B, Murakoshi H, Mizumoto K (2018) Rap2 and TNIK control Plexin-dependent tiled synaptic innervation in *C. elegans*. eLife, 7:e38801. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.38801>

### 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 (電気顕微鏡室、特任助教)  
Pham Quang Trung (生体機能情報解析室、特任研究員)  
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、博士研究員)  
Dwi Wahyu Indiriani (生体システム研究部門、NIPS リサーチフェロー)  
Fransiscus Adrian Agahari (大脳神経回路論研究部門、NIPS リサーチフェロー)  
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)  
Li Tianbang (細胞生理研究部門 博士研究員)  
Yari Kamrani Yousef (細胞生理研究部門 博士研究員)  
Dennis Lawrence CHEUNG (生体恒常性発達研究部門 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)

Derek Bowie (McGill University, Canada, Professor) (神経機能素子研究部門)  
仙波和恵 (Dalhousie University, Canada, Professor) (大脳神経回路論研究部門)  
Boudaka Ammar (Sultan Qaboos 大学, 助教, Oman) (細胞生理研究部門)  
Chen-Tung YEN (National Taiwan University, Taiwan, Professor) (生体恒常性発達研究部門)  
Denis Le Bihan (Neurospin, France, Director) (心理生理学研究 (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)

Shawn Mikula (Max-Planck Institute of Neurobiology, Germany, Project Leader) (大脳神経回路論研究部門)

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)

Dong Mingyi (細胞生理研究部門, 生理研実習生)

Deng Xiangmei (細胞生理研究部門, 総研大生)

Stephanie Mouchbahani Constance (細胞生理研究部門, McGill University, 大学生)

Misbah Rashid (生殖・内分泌系発達機構, 博士後期1年)

Anna SYNCHIKOVA (生体恒常性発達研究部門, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS PhD student, Russia, 日露青年交流センター 若手研究者等フェローシップ)

Han-Yuan YEH (生体恒常性発達研究部門, National Taiwan University, Taiwan, PhD student)

Syed Mohammad LOKMAN (生体恒常性発達研究部門, University of Chittagong, Bangladesh, 大学生, インターンシップ生)

Woranan Wongmassang (生体システム研究部門, 総研大生)

Zlata Polyakova (生体システム研究部門, 総研大生)

Pimpimon Nondhalee (生体システム研究部門, 総研大生) (2018.10~)

Lida Antonakopoulou (生体システム研究部門, NIPS Internship)

Ahsan Khan (Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, Research Assistant) (心理生理学研究部門)

Shin Hyeong-Geol (Seoul National University, South Korea, PhD student) (心理生理学研究部門)

Angela Zhang (McGill University, Canada, PhD student) (心理生理学研究部門)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Jean-Francois Trempe (McGill University, Canada, Assistant Professor)

Marc Gielen (CNRS Institute Pasteur, Paris, France, Permanent Researcher)

Im Joo Rhyu (Korea University, Korea, Professor)

Alexander S. Mikhailov (Max-Planck Fritz-Haber-Institut, Germany, Professor)

Ruth Murrell-Lagnado (Sussex University, UK, Reader)

Adamo Mancino (McGill University, Canada, 大学院生)

Edward Yan (McGill University, Canada, 大学院生)

Hazna Noor Meidinna (Brawijaya University, Indonesia, 学部学生, NIPS インターンシップ生)

四宮和範 (Howard Hughes Medical Institute, USA, Research Scientist)

Veronica Egger (Regensburg University, Germany, Professor)

Michael Lukas (Regensburg University, Germany, Research Fellow)

Deurveilher Samuel (Dalhousie University, Canada, Research Associate)

Briggs Chantalle (Dalhousie University, Canada, Research Associate)

Munissa Sadykova (Nazarbayev University, Kazakhstan, 大学生)

Tatjana Strom (Humboldt University, Germany, 大学生)

Reza Sharif Naeini (McGill University, Canada, 准教授)

Jianguo Gu (University of Alabama, USA, 教授)

Supachoke Mangmool (Mahidol University, Thailand, Associate Professor)

Suhaini Binti Sudi (Universiti Malaysia Sabah, Malaysia, Graduate Student)

Inés Trigo Damas (CINAC, Spain, 研究員)

Diego Vidaurre (大阪大学大学院生命機能研究科, 助教)

Gadi Goelman (Hadassah Hebrew University Medical Center, Israel, Professor)

Jonathan R. Polimeni (Harvard Medical School, USA, Assistant Professor)

Li-Wei Kuo (National Health Research Institutes, Taiwan, Assistant Investigator)

Luis Alberto CARRILLO REID (National Autonomous University of Mexico, Mexico, Assistant Professor)

Weiwei HU (Zhejiang University, China, 教授)

Zhong CHEN (Zhejiang University, China, PI/教授)

Andrew J MOORHOUSE (University of New South Wales, Australia, Associate Professor)

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)

## 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 (2018.11.20) “Phosphoinositides modulate the voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3 (TPC3)” Seminar in Fudan University, School of Life Science (Shanghai, China)
2. Yoshihiro Kubo (2018.11.21) “Activation mechanisms and binding sites of ivermectin in GIRK channels” Seminar in Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences (Shanghai, China)
3. Yoshihiro Kubo (2018.11.22) “Activation mechanisms and binding sites of ivermectin in GIRK channels” Seminar in Shanghai JiaoTong University, School of Medicine (Shanghai, China)
4. Yoshihiro Kubo (2018.12.17) “Phosphoinositides modulate the voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3 (TPC3)” Seminar in Tel Aviv University, Sackler School of Medicine (Tel Aviv, Israel)

(心循環シグナル研究部門)

1. Motohiro Nishida. Cardiovascular Aging Regulated by Heterodimerization of Angiotensin AT1 Receptor with Purinergic P2Y6 Receptor. Angiotensin Gordon Research Conference 2018. Ventura (CA, USA). February 18-23 (2018).
  2. Motohiro Nishida. TRPC channels in cardiac plasticity. 2018 Annual Spring Scientific Conference of the Korean Society of Cardiology (Daejeon, Korea). April 21 (2018)
  3. Motohiro Nishida. Mitochondrial metabolic regulation by reactive sulfide species. IUBMB (Seoul, Korea). June 5 (2018).
  4. Motohiro Nishida. TRPC3 channels as a key regulator of cardiac plasticity. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018, Kyoto). July 2 (2018)
- Motohiro Nishida. Mitochondrial quality control and its metabolic regulation by reactive persulfide species. the International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCB2018, Seoul, Korea). Sep. 18 (2018).
5. Motohiro Nishida. New strategies of drug repositioning for the maintenance of mitochondrial quality. Symposium in Inje University ‘Interactions. Dynamic rescue of affected mitochondria (Dream)’ (Inje University, Busan, Korea). Dec. 10-12 (2018).

(生殖・内分泌系発達機構)

Yasuhiko Minokoshi. (Oct 11-Oct 13, 2018) Activation of AMPK in CRH neurons in the paraventricular hypothalamus induces food preference for carbohydrate over fat. 2018 International Congress of Diabetes and Metabolism, Grand Hilton Seoul Hotel, Seoul, Korea.

(生体恒常性発達研究部門)

1. 鍋倉淳一, 2018.4.26, Remodeling of Cortical Neuronal Circuits in vivo: Neurons-Glia Interaction, 2018 Symposium on Functional Interactions among Glia and Neurons Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China
2. 鍋倉淳一, 2018.11.21, Remodeling of Cortical Neuronal Circuits: Neurons-Glia Interaction, Max Planck Florida Institute Lecture, Max Planck Florida Institute for Neuroscience (米国フロリダ)

(認知行動発達研究部門)

- Isoda M (2018.11.2) Cortico-subcortical networks underlying social reward valuation. Society for Social Neuroscience 2018 Annual Meeting (San Diego, USA).
- Go Y (2018.10.22) Dissecting the genetic diversity of Japanese marmoset colonies. An ILAR Roundtable Workshop: Care, Use and Welfare of Marmosets as Animal models for Gene Editing-based Biomedical Research. The National Academies of Sciences (Washington D.C., USA)

(生体システム研究部門)

1. Nambu A (2018.10.19) Parkinson's disease as a network disorder. Symposio Cajal 2018 (Madrid, Spain)
2. Nambu A (2018. 10.29) Parkinson's disease as a network disorder. XXXVI Annual Conference of Indian Academy of Neuroscience (Varanasi, India)

(統合生理研究部門)

1. Kakigi R (2018. 5. 4) Asian perspective. 31st International Congress of Clinical Neurophysiology, Washington DC, USA.
2. Kakigi R (2018. 5. 5) Itch perception in humans. 31st International Congress of Clinical Neurophysiology, Washington DC, USA.

(心理生理学研究部門)

1. Fukunaga M (2018.8.16) Imaging brain microstructure and function with ultra high field MRI. USC Imaging Genetics Center seminar (California, U.S.A)
2. Fukunaga M (2018.10.1) Brain microstructure and function using ultra high field MRI. MPI Human Cognitive and Brain Sciences Department of Neurophysics, Special Seminar (Leipzig, Germany).
3. Sugawara SK (2018.10.2) Motor Skills and its interaction with a reward. Seminar (Paris, France).

## 5 動物実験関連成果報告

1. Oda M, Kubo Y, Saitoh O (2018) Sensitivity of Takifugu TRPA1 to thermal stimulations analyzed in oocyte expression system. *Neuroreport* 29 (4): 280-285. doi: 10.1097/WNR.0000000000000939.
2. Kume S, Shimomura T, Tateyama M, Kubo Y (2018) Two mutations at different positions in the CNBH domain of the hERG channel accelerate deactivation and impair the interaction with the EAG domain. *J Physiol* 596(19): 4629-4650. doi: 10.1113/JP276208.
3. Yamagata A\*, Miyazaki Y\*, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, Fukata M\*\*, Fukai S\*\*(2018) Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *Nat Commun* 9:1546. doi: 10.1038/s41467-018-03947-w. (\*, equally contributed; \*\*, corresponding authors)
4. Yoshikura N, Kimura A, Fukata M, Fukata Y, Yokoi N, Harada N, Hayashi Y, Inuzuka T, Shimohata T (2018) Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies. *J Neuroimmunol* 319:63-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.001.
5. Maruyama K, Takayama Y, Yamanoi Yu, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi K, Ranjan Sahoo B, Take-mura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino M.M., Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M (2018) The ATP transporter VNUT mediates induction of Dectin-1-triggered Candida nociception. *iScience* 6: 306-318. doi: 10.1016/j.isci.2018.08.007.
6. Sunggip C, Shimoda K, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Mangmool S, Nishimura A, Numaga-Tomita A, Nishida M (2018) TRPC5-eNOS axis negatively regulates ATP-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Front Pharmacol* 9:523. doi: 10.3389/fphar.2018.00523.
7. Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, Nishida M (2018) Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. *Science Signaling* 11(556): eaat5185. doi: 10.1126/scisignal.aat5185.
8. Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M (2018) TRPC channels in exercise-mimetic therapy. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* [Epub Oct 8]. doi: 10.1007/s00424-018-2211-3.
9. Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Foulfelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y (2018) Activation of AMPK-regulated CRH neurons in the PVH is sufficient and necessary to induce dietary preference for carbohydrate over fat. *Cell Rep* 22: 706-721. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.102.
10. 箕越靖彦 (2018) 中枢神経系による摂食・代謝調節機構. *CLINICAL CALCIUM* 28(1):45-55.
11. 箕越靖彦, 岡本土毅 (2018) 炭水化物嗜好性促進ニューロンの発見とその活性化機構の解明. *Diabetes Journal* 46(4):183-186.
12. Kubota Y, Sohn J, Hatada S, Schurr M, Straehle J, Gour A, Neujahr R, Miki T, Mikula S, Kawaguchi Y (2018) A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. *Nature Commun* 9:437. doi.org/10.1038/s41467-017-02768-7.
13. Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, K. Sawamoto K (2018) New neurons use Slit-Robo signaling to migrate

- through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv*
14. Shen J, Xu G, Zhu R, Yuan J, Ishii Y, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Takat-suru Y, Nabekura J, Sasahara M (2018) PDGFR- $\beta$  restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. [Epub 2018 Apr 9]. doi: 10.1177/0271678X18769515.
  15. Ishikawa T, Eto K, Kim SK, Wake H, Takeda I, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J (2018) Cortical astrocytes prime the induction of spine plasticity and mirror image pain. *Pain* 159(8):1592-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001248.
  16. Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Ohno N, Eto K, Wake H, Nabekura J, Koizumi S (2018) Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells. *Glia* 66(11):2366-2384. doi: 10.1002/glia.23475.
  17. Akiyoshi R, Wake H, Kato D, Horiuchi H, Ono R, Ikegami A, Haruwaka K, Omori T, Tachibana Y, Moorhouse AJ, Nabekura J (2018) Microglia Enhance Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization. *eNeuro*. 5(5) ENEURO.0088-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0088-18.2018.
  18. Nakamura K, Moorhouse AJ, Cheung DL, Eto K, Takeda I, Rozenbroek PW, Nabekura J (2018) Over-expression of neuronal K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> co-transporter enhances dendritic spine plasticity and motor learning. *J Physiol Sci* (in press).
  19. Ishikawa AW, Komatsu Y, Yoshimura Y (2018) Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex. *J Neurosci* 38(36):7852-7869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0027-18.2018.
  20. Murabe N, Mori T, Fukuda S, Isoo N, Ohno T, Mizukami H, Ozawa K, Yoshimura Y, Sakurai M (2018) Higher primate-like direct corticomotoneuronal connections are transiently formed in a juvenile subprimate mammal. *Sci Rep* 8(1):16536. doi: 10.1038/s41598-018-34961-z.
  21. Yokoi I, Tachibana A, Minamimoto T, Goda N, Komatsu H (2018) Dependence of behavioral performance on material category in an object grasping task with monkeys. *J Neurophys* 120(2):553-63. doi: 10.1152/jn.00748.2017.
  22. Noritake A, Ninomiya T, Isoda M (2018) Social reward monitoring and valuation in the macaque brain. *Nat Neurosci* 21: 1452-1462. doi: 10.1038/s41593-018-0229-7.
  23. Wakabayashi M, Koketsu D, Kondo H, Sato S, Ohara K, Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2018) Development of stereotaxic recording system for awake marmosets (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res* 135:37-45. doi: 10.1016/j.neures.2018.01.001.
  24. Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, Watakabe A, Hirakawa R, Hirayama Y, Hira R, Terada S, Koketsu D, Hikosaka K, Mizukami H, Nambu A, Sasaki E, Yamamori Y, Matsuzaki M (2018) Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nat Commun* 9:1879. doi: 10.1038/s41467-018-04286-6.
  25. Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M (2018) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* [2018 Aug 30] doi: 10.1002/mds.107.
  26. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M (2018) Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99(6):1302-1314.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.002.
  27. Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, Sano H, Nambu A, Kobayashi K, Uchida K, Suzuki Y, Tominaga M, Reinach PS, Hirai SI, Jester JV, Miyajima M, Shirai K, Iwanishi H, Kao WW, Liu CY, and Saika S (2018) Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Lab Invest* [Epub 2018 Nov 09]
  28. 村越秀治 (2018) 光応答性 CaMKII 阻害ペプチドの開発とシナプス可塑性研究への応用. *CLINICAL*
  29. Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K (2018) Genetic manipulation of specific neural circuits by use of a viral vector system. *J Neural Transm (Vienna)* 125:67-75. doi: 10.1007/s00702-016-1674-7.
  30. Yamaguchi T, Sato H, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H, Mizuno N, Yanagida A, Umino A, Hamanaka S, Suchy F, Masaki H, Ota Y, Hirabayashi M, Nakauchi H (2018) An interspecies barrier to tetraploid complementation and chimera formation. *Sci Rep* 8:15289. doi: 10.1038/s41598-018-33690-7.
  31. Okumura H, Nakanishi A, Toyama S, Yamanoue M, Yamada K, Ukai A, Hashita T, Iwao T, Miyamoto T, Tagawa Y, Hirabayashi M, Miyoshi I, Matsunaga T (2018) Contribution of rat embryonic stem cells to xenogeneic chimeras in blastocyst or 8-cell embryo injection and aggregation. *Xenotransplantation* [Epub Oct 30] e12468. doi: 10.1111/xen.12468.

32. Hamanaka S, Umino A, Sato H, Hayama T, Yanagida A, Mizuno N, Kobayashi T, Kasai M, Suchy FP, Yamazaki S, Masaki H, Yamaguchi T, Nakauchi H (2018) Generation of vascular endothelial cells and hematopoietic cells by blastocyst complementation. *Stem Cell Reports* 11:988-997. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.08.015.
33. Hackett JA, Huang Y, Gu ¨ nesdogan U, Gretarsson KA, Kobayashi T, Surani MA (2018) Tracing the transitions from pluripotency to germ cell fate with CRISPR screening. *Nat Commun* 9:4292. doi: 10.1038/s41467-018-06230-0.
34. Oldani G, Peloso A, Vijgen S, Wilson EM, Slits F, Gex Q, Morel P, Delaune V, Orci LA, Yamaguchi T, Kobayashi T, Rubbia-Brandt L, Nakauchi H, Lacotte S, Toso C (2018) Chimeric liver transplantation reveals interspecific graft remodelling. *J Hepatol* 69:1025-1036. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.008.
35. Yamagata Y, Yanagawa Y, Imoto K (2018) Differential involvement of kinase activity of  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II  $\alpha$  in hippocampus- and amygdala-dependent memory re-vealed by kinase-dead knock-in mouse. *eNeuro* 5(4): e0133-18.2018 1-15. doi: 10.1523/ENEURO.0133-18.2018.

## 6 発明出願状況

1. 発明の名称：ベンゾイソオキサゾール化合物発明者：永田龍、森泰生、西田基宏、森誠之、富田拓郎出願人：大阪大学、京都大学、自然科学研究機構出願日：2018年4月27日
2. 吉田正俊「視覚認知支援システムおよび視覚対象物の検出システム」  
出願日 2018年12月4日、出願番号 特願 2015-246061、共同出願人 京都大学、マツダ株式会社
3. 南部 篤、知見聡美、西村幸男、高良沙幸、特許「脳における電気的活動取得装置およびその利用」  
特許第 6300208 号（特願 2014-539850）（出願日 2013/10/4, 登録日 2018/3/9）
4. 発明者：乾幸二、竹島康行、柿木隆介、東海光学との共同出願）  
登録. 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  
（登録番号：特許第 6340534 号、登録日:平成 30 年 5 月 25 日
5. 発明者：乾幸二、竹島康行、柿木隆介、東海光学との共同出願）  
査定（米国）. 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  
（出願番号：WO2013179507A1、査定日：平成 30 年 5 月 18 日
6. 発明者：乾幸二、竹島康行、東海光学との共同出願）  
登録. 抑制性回路の評価及びその利用（登録番号：特許第 6283840 号、登録日：平成 30 年 2 月 9 日
7. 近添淳一、花王株式会社との共同出願「画像特徴評価方法」  
出願日 2018 年 11 月 5 日、出願番号 特願 2018-207839
8. 永谷 幸則「位相差透過電子顕微鏡装置」  
指定国移行日 2018 年 9 月 28 日 米国出願番号 16/089426

## 7 受賞等

1. 西田基宏、平成 30 年 5 月 第 71 回 日本酸化ストレス学会 2018 年度学術賞受賞「心臓の可塑性を制御するレドックスシグナル伝達機構」
2. 西村明幸 平成 30 年 5 月 18 日 第 18 回日本 NO 学会学術集会 Young Investigation Awards 最優秀賞「Drp1-Filamin A 相互作用による心筋ミトコンドリアの品質管理機構」
3. 下田翔 平成 30 年 3 月 10 日 第 138 回日本薬理学会関東部会 優秀発表賞「プリン作動性 P2Y6 受容体の多量体化とその生理的意義」
4. 小田紗矢香 平成 30 年 9 月 1 日 第 17 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム 2018 優秀発表賞 「心臓における脂質活性化型 TRPC6 チャネルの生理的役割」
5. 小田紗矢香 平成 30 年 9 月 22 日 第 2 回日本循環器学会基礎研究フォーラム Poster Award 「Physiological role of TRPC6 upregulation in hyperglycemic rodent hearts」
6. 箕越靖彦 教授（生殖・内分泌系発達機構）2018 年度食創会第 23 回安藤百福賞、優秀賞
7. 菅原翔 特任助教（心理生理学研究部門）次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2018・若手優秀発表賞（2018 年 12 月 13 日）

## 8 2018 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 116 名（男性 80 名 女性 36 名）

アンケート回答者 99 名 回答率 85 %（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 1 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 (%)

|                  | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 学部学生             | 7      | 10     | 13     | 9      | 19     | 12     | 9      | 11     |
| 大学院生（修士）         | 27     | 24     | 27     | 17     | 25     | 24     | 28     | 34     |
| 大学院生（博士）         | 35     | 38     | 33     | 35     | 31     | 32     | 26     | 22     |
| 大学等の研究員（ポスドク） 12 | 9      | 10     | 8      | 9      | 5      | 11     | 6      | 7      |
| 企業の研究者           | 8      | 7      | 9      | 12     | 9      | 9      | 12     | 14     |
| 国立研究所などの研究者      | 2      | 1      | 2      | 2      | 1      | 1      | 2      | 1      |
| 助手・講師            | 8      | 7      | 6      | 11     | 5      | 7      | 10     | 8      |
| その他              | 3      | 4      | 3      | 4      | 4      | 4      | 6      | 3      |

※ 2006 年以降は、参加者全体の統計

所属学会は？（複数回答可） (%)

|            | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 日本生理学会会員   | —      | 5      | 7      | 4      | 3      | 6      | 12     | 6      |
| 日本神経科学学会会員 | —      | 22     | 19     | 17     | 13     | 17     | 13     | 16     |
| 該当なし       | —      | 75     | 78     | 79     | 82     | —      | —      | —      |

上記以外の所属学会（2018 年度参加者回答分）

ARVO、IEEE Computer Society、IEEE EMBS、Psychonomic Society、Society for Neuroscience、Vision Sciences Society、関西心理学会、世界作業療法学会 (WFOT)、電気学会、日本グループ・ダイナミックス学会、日本サイエンスコミュニケーション協会、日本パーソナリティ心理学会、日本ビタミン学会、日本ワーキングメモリ学会、日本応用心理学会、日本解剖学会、日本核磁気共鳴医学会、日本感情心理学会、日本眼科学会、日本基礎心理学会、日本機械学会、日本矯正歯科学会、日本健康心理学会、日本研究皮膚科学会、日本口腔顔面痛学会、日本再生医療学会、日本細胞生物学会、日本作業療法学会、日本視覚学会、日本質量分析学会、日本実験動物学会、日本社会心理学会、日本若手精神科医の会、日本獣医学会、日本心血管薬物療法学会、日本心理学会、日本神経心理学会、日本生化学会、日本生物物理学会、日本精神神経学会、日本体力医学会、日本蛋白質科学会、日本聴覚医学会、日本統計学会、日本毒性学会、日本内科学会、日本認知・認知行動療法学会、日本認知心理学会、日本認知神経リハビリテーション学会、日本認知神経科学会、日本農芸化学会、日本疲労学会、日本分子生物学会、日本放射線影響学会、日本麻酔科学会、日本免疫学会、日本薬学会、日本薬理学会、日本理学療法士協会、日本臨床神



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)(%)

|             | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| インターネット     | 20     | 32     | 23     | 37     | 22     | 26     | 21     | 23     |
| 雑誌等の広告      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      |
| 友人・知人・先生の紹介 | 78     | 74     | 77     | 75     | 64     | 81     | 79     | 65     |
| ポスター        | 9      | 12     | 14     | 5      | 9      | 7      | 12     | 15     |
| 以前参加したことがある | 6      | 6      | 3      | 6      | 2      | 7      | 5      | 5      |
| 学会の案内       | -      | -      | -      | -      | -      | 0      | 0      | 0      |
| その他         | 2      | 1      | 0      | 3      | 1      | 1      | 3      | 0      |

2. 何回目の参加ですか？ (%)

|       | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 初めて   | -      | 88     | 96     | 93     | 95     | 93     | 94     | 92     |
| 二回目   | -      | 9      | 2      | 6      | 4      | 5      | 5      | 8      |
| 三回目以上 | -      | 2      | 2      | 1      | 0      | 1      | 0      | 0      |

3. 参加動機は？ (複数回答可)(%)

|                | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 自分の研究のレベル向上    | 84     | 87     | 84     | 86     | 101    | 96     | 93     | 92     |
| 新たな分野を研究したい    | 48     | 55     | 47     | 49     | 43     | 39     | 31     | 33     |
| 他の研究者との交流      | 39     | 34     | 47     | 48     | 44     | 47     | 36     | 40     |
| 生理研や総研大に興味があった | 16     | 19     | 21     | 18     | 30     | 16     | 20     | 11     |
| その他            | 4      | 1      | 1      | 3      | 2      | 2      | 0      | 2      |

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)(%)

|                   | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 便利でよかった           | 100    | 98     | 98     | 99     | 86     | 103    | 96     | 100    |
| 日頃メールを使わないので不便だった | 0      | 1      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| やり方がわかりにくかった      | 0      | 2      | 1      | 0      | 3      | 2      | 1      | 1      |
| 連絡があまり来なくて心配だった   | 1      | 2      | 2      | 3      | 6      | 2      | 2      | 1      |
| 連絡が多すぎた           | 0      | 2      | 0      | 1      | 2      | 5      | 1      | 1      |
| その他               | -      | 2      | 0      | 4      | 0      | 2      | 1      | 2      |

5. ホームページの内容は？ (%)

|            | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 大変わかりやすかった | -      | 19     | 32     | 28     | 19     | 32     | 27     | 25     |
| わかりやすかった   | -      | 61     | 46     | 57     | 40     | 50     | 57     | 59     |
| 普通         | -      | 16     | 15     | 14     | 15     | 14     | 13     | 10     |
| わかりにくかった   | -      | 4      | 5      | 2      | 5      | 4      | 3      | 6      |
| 全然わからなかった  | -      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |

6. 受講料 (10,500 円) は？ (%)

|        | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 高い     | 7      | 4      | 5      | 5      | 5      | 5      | 7      | 7      |
| ちょうどいい | 66     | 66     | 73     | 69     | 70     | 69     | 64     | 71     |
| 安い     | 27     | 30     | 23     | 26     | 24     | 25     | 2      | 22     |

※ 2013 年以前は、受講料 10,200 円

・ トレーニングコースを利用するためにかった交通費・宿泊費は？ (%)

|              | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 201 年 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 負担が大きい       | 12     | 7      | 7      | 12     | 13     | 11     | 14     | 10    |
| これくらいはやむを得ない | 70     | 80     | 76     | 74     | 73     | 76     | 66     | 73    |
| 大した負担ではない    | 18     | 12     | 16     | 14     | 12     | 14     | 18     | 17    |

8. 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？ (%)

|                        | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| すべて自己負担                | 52     | 50     | 41     | 40     | 41     | 40     | 37     | 38     |
| 部分的に（およそ 2/3 まで）補助を受けた | 10     | 10     | 11     | 9      | 8      | 8      | 9      | 10     |
| ほとんど（およそ 2/3 以上）補助を受けた | 38     | 40     | 48     | 51     | 50     | 52     | 52     | 51     |

9. 初日の講演はいかがでしたか？（複数回答可）(%)

|               | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ためになった        | 65     | 65     | 44     | 53     | 43     | 59     | 47     | 38     |
| 面白かった         | 51     | 67     | 70     | 68     | 81     | 78     | 65     | 61     |
| 難しかった         | 38     | 29     | 20     | 29     | 22     | 19     | 19     | 27     |
| 興味がない分野で退屈だった | 7      | 5      | 3      | 5      | 8      | 7      | 6      | 13     |
| 内容が簡単でつまらなかった | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 2      | 0      |
| その他           | 6      | 2      | 3      | 6      | 8      | 3      | 5      | 2      |

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） (%)

|                | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 参考になった         | -      | -      | 66     | 68     | 75     | 72     | 68     | 63     |
| 有意義だった         | -      | -      | 16     | 14     | 27     | 23     | 14     | 14     |
| 生理研・総研大に興味を湧いた | -      | -      | 25     | 29     | 19     | 26     | 34     | 26     |
| 退屈だった          | -      | -      | 9      | 4      | 7      | 6      | 7      | 6      |
| 時間の無駄だった       | -      | -      | 2      | 4      | 1      | 2      | 2      | 4      |
| その他            | -      | -      | 5      | 3      | 2      | 2      | 2      | 3      |

12. 実習期間は？ (%)

|        | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 長い     | 3      | 3      | 3      | 6      | 3      | 5      | 2      | 5      |
| ちょうどよい | 76     | 72     | 77     | 72     | 78     | 76     | 84     | 84     |
| 短い     | 20     | 25     | 19     | 22     | 18     | 17     | 14     | 11     |

12. 実習内容は？ (%)

|       | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 大変満足  | 64     | 58     | 59     | 69     | 69     | 71     | 63     | 65     |
| 満足    | 35     | 36     | 35     | 27     | 30     | 35     | 35     | 30     |
| まあまあ  | 1      | 5      | 5      | 3      | 0      | 4      | 1      | 4      |
| 少し不満  | 0      | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| かなり不満 | 0      | 1      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |

13. 全体の交流会は？（複数回答可）(%)

|                 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 研究所スタッフとの交流ができた | 54     | 55     | 57     | 64     | 64     | 72     | 59     | 59     |
| 他の参加者との交流ができた   | 71     | 78     | 69     | 65     | 79     | 78     | 71     | 67     |
| 有意義だった          | 44     | 54     | 48     | 50     | 54     | 56     | 62     | 48     |
| 面白かった           | 36     | 48     | 44     | 41     | 44     | 46     | 33     | 32     |
| 時間の無駄だった        | 1      | 0      | 0      | 2      | 1      | 0      | 2      | 0      |
| 不参加             | 13     | 6      | 10     | 8      | 3      | 9      | 10     |        |

#### 14. 交流会の飲食はいかがでしたか？ (%)

|       | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 大変満足  | -      | -      | -      | -      | -      | 17     | 23     | 22     |
| 満足    | -      | -      | -      | -      | -      | 46     | 39     | 39     |
| まあまあ  | -      | -      | -      | -      | -      | 23     | 24     | 30     |
| 少し不満  | -      | -      | -      | -      | -      | 5      | 4      | 3      |
| かなり不満 | -      | -      | -      | -      | -      | 1      | 0      | 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   | 2018/7/21 | 第 34 回せいらけん市民講座 | 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 生理学研究所 心循環シグナル研究部門 助教 富田 拓郎）サイエンスライブ：岡崎高校 and 刈谷高校 | 160  |

### 9.2 見学受入一覧

| No. | 見学日          | 見学者(団体名)        | 人数(人) | 備考                                                   |
|-----|--------------|-----------------|-------|------------------------------------------------------|
| 1   | 2018/5/2     | 愛知教育大学（生物コース）   | 33    | 講演「噛むことの脳科学」坂本貴和子助教                                  |
| 2   | 2018/5/18    | 愛知県弁護士会         | 28    | 講演「記憶と脳指紋」柿木隆介教授                                     |
| 3   | 2018/5/23    | 愛知教育大学（化学コース）   | 36    | 講演「錯視の脳科学」坂本貴和子助教                                    |
| 4   | 2018/6/4     | 東国大学師範大附属女子高等学校 | 19    | 講演「錯視の脳科学」柿木隆介教授                                     |
| 5   | 2018/6/5-6   | 岡崎市立翔南中学校       | 1     | 職場体験（6/5 佐治技術職員）（6/6 山田技術職員）                         |
| 6   | 2018/6/12-14 | 岡崎市立甲山中学校       | 1     | 職場体験（6/12-13 三宝技術職員）（6/14 山田技術職員）                    |
| 7   | 2018/6/12-13 | 岡崎市立竜海中学校       | 6     | 職場体験（6/12-13 三宝技術職員）                                 |
| 8   | 2018/6/12-13 | 岡崎市立岩津中学校       | 2     | 職場体験（6/12-13 三宝技術職員）                                 |
| 9   | 2018/7/12    | 日本工学アカデミー       | 26    | ” 7 テスラ超高磁場 MRI 見学 説明者：小池耕彦助教（分子研からの依頼に基づき見学を受け入れ） ” |
| 10  | 2018/7/22    | 愛知教育大学附属中学校     | 1     | 訪問取材 対応者：南部篤教授                                       |
| 11  | 2018/7/25    | 東海大学付属高輪台高等学校   | 56    | 講演「噛むことの脳科学」坂本貴和子助教                                  |
| 12  | 2018/7/25    | 韓国 ゼニ財団 中学生     | 25    | 講演「錯視の脳科学」柿木隆介教授                                     |
| 13  | 2018/7/27    | 浜松南高等学校(理数科)    | 44    | 講演「噛むことの脳科学」坂本貴和子助教                                  |
| 14  | 2018/8/8     | 愛知教育大学附属中学校     | 1     | 訪問取材 対応者：鍋倉淳一教授                                      |
| 15  | 2018/11/16   | 国際ソロブチミスト財団     | 5     | 所内見学（広報展示室・生体恒常性発達研究部門）                              |
| 16  | 2018/2/14    | 中部大学            | 39    | 講演「なぜ「見える」のか？～視覚の神経科学研究紹介～」西尾亜希子研究員                  |

2019 年 2 月末日現在判明分 合計 323

### 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   | 2018/3/17 | 出前授業                        | 東京都 広尾学園                  | 教授 | 柿木隆介  | 錯視の脳科学             | 125 |
| 2   | 2018/4/6  | 講演 愛知県労働者福祉協議会友の会 定期総会記念講演会 | ”「れあろ」 6 階大会議室名古屋市熱田区金山町” | 助教 | 坂本貴和子 | 「口から考える・・・より良い生き方」 | 70  |

| No. | 年月日        | 事項                                        | 場所                          | 職種               | 氏名             | テーマ                       | 参加者 |
|-----|------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|---------------------------|-----|
| 3   | 2018/4/8   | ”講演 愛知県労働者福祉協議会西三河支部安城地区友の会第21回定期総会記念講演会” | 安城市民会館                      | 助教               | 坂本貴和子          | 錯視の脳科学                    | 80  |
| 4   | 2018/4/21  | ”講演 愛知県労働者福祉協議会西三河支部刈谷地区友の会第21回定期総会記念講演会” | ”全労済刈谷会館 3階大会議室刈谷市桜町4丁目26番” | 助教               | 坂本貴和子          | 錯視の脳科学                    | 50  |
| 5   | 2018/6/9   | 講演 三島小学校 PTA 主催教育懇談会                      | 岡崎市立三島小学校                   | 助教               | 坂本貴和子          | 噛むことの脳科学                  | 310 |
| 6   | 2018/7/3   | 出前授業                                      | 岡崎市立河合中学校                   | 助教               | 坂本貴和子          | 噛むことの脳科学                  | 56  |
| 7   | 2018/7/4   | 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                  | 286 |
| 8   | 2018/8/25  | ”講演 カルチャーセンターの受講者”                        | NHK 名古屋文化センター               | 教授               | 箕越靖彦           | もっと知りたい“人体”～食欲とエネルギーのひみつ～ | 16  |
| 9   | 2018/9/5   | 講演 岡崎市商工会議所 理財部会員等                        | 岡崎市商工会議所                    | 助教               | 坂本貴和子          | 陰陽道が結ぶ 岡崎と伊勢神宮            | 31  |
| 10  | 2018/9/26  | 講演 岡崎歯科医師会                                | 岡崎歯科医師会館                    | 教授               | 柿木隆介           | アルコールと脳：東海3県は人類進化の頂点？     | 100 |
| 11  | 2018/10/15 | 出前授業                                      | 岡崎市立六ツ美中学校                  | 助教               | 近藤邦生           | 「食べる」と「太る」をあやつる脳          | 32  |
| 12  | 2018/10/14 | 大学共同利用機関シンポジウム 2018 研究者トーク                | 名古屋市科学館                     | 助教<br>専門研究<br>職員 | 坂本貴和子<br>西尾亜希子 | 生理研で体の仕組みを解き明かそう！         | 346 |
| 13  | 2018/11/6  | 出前授業                                      | 岡崎市立矢作北中学校                  | 教授               | 富永真琴           | 味覚と温度を感じる仕組み              | 280 |
| 14  | 2018/11/17 | 出前授業                                      | 岡崎盲学校                       | 教授               | 富永真琴           | 味覚や温度の感じ方を体験しよう           | 18  |
| 15  | 2018/11/28 | 出前授業                                      | 岡崎市立新香山中学校                  | 特任准教授            | 木田哲夫           | 脳のいいとこ、わるいところ             | 443 |
| 16  | 2018/11/30 | 出前授業                                      | 岡崎市立竜海中学校                   | 教授               | 柿木隆介           | 脳は不思議がいっぱい！！              | 302 |
| 17  | 2018/11/30 | 国研セミナー                                    | 生理学研究所(山手)                  | 教授               | 西田基宏           | 心臓の働きから健康長寿を考える           | 20  |
| 18  | 2018/12/4  | 出前授業                                      | 岡崎市立翔南中学校                   | 教授               | 西田基宏           | ミクロの世界から心臓を知る             | 187 |

2018 年 12 月末現在判明分

## 9.4 新聞報道

| No. | 報道日        | 記事内容                         | 新聞名    | 該当者名                        |
|-----|------------|------------------------------|--------|-----------------------------|
| 1   | 2017/12/23 | 脳神経再生の仕組み発見 再生医療に期待高まる       | 中部経済新聞 | 澤本和延客員教授<br>(名古屋市立大学)       |
| 2   | 2018/1/1   | 唾液腺自体が唾液分泌を制御 生理研の研究グループ明らかに | 科学新聞   | 富永真琴教授                      |
| 3   | 2018/1/10  | ホルモン 骨格筋へ等の取り込み促進 生理学研究所解明   | 日刊工業新聞 | 箕越靖彦教授                      |
| 4   | 2018/1/17  | 炭水化物欲しがる神経細胞確認 ストレスで甘い物 解明期待 | 朝日新聞   | 箕越靖彦教授<br>岡本土毅助教(現琉球大学特命講師) |

| No. | 報道日       | 記事内容                                     | 新聞名               | 該当者名                           |
|-----|-----------|------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 5   | 2018/1/17 | 絶食マウス、炭水化物好む 空腹のストレス影響 岡崎の生理学研究所が実証      | 毎日新聞              | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 6   | 2018/1/17 | 炭水化物か脂肪か 摂取選択関わる神経細胞を特定                  | 中日新聞              | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 7   | 2018/1/18 | 炭水化物 なぜ好む？ 生理学研グループ 神経細胞突き止め             | 読売新聞              | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 8   | 2018/1/18 | 「炭水化物食べなくなる」神経細胞マウスで特定                   | 日本経済新聞            | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 9   | 2018/1/23 | 食べ分け決める神経細胞 脂肪と炭水化物 生理学研が発見              | 日刊工業新聞            | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 10  | 2018/1/29 | 神経細胞の脳内位置決定 名古屋市立大が仕組み解明                 | 日刊工業新聞            | 澤本和延客員教授<br>（名古屋市立大学）          |
| 11  | 2018/1/25 | ストレスには甘いもの 神経細胞が選択に関与？                   | 毎日新聞（夕刊）          | 箕越靖彦教授<br>岡本土穀助教（現琉球大学特命講師）    |
| 12  | 2018/2/7  | 脳組織 10 倍くっきり 生理学研 電子顕微鏡で新手法              | 読売新聞              | 窪田芳之准教授                        |
| 13  | 2018/2/22 | 高解像度で神経回路解析 電子顕微鏡利用 生理学研が新技術             | 日刊工業新聞            | 窪田芳之准教授                        |
| 14  | 2018/2/22 | 日本人はあがりやすい？ 不安に弱い遺伝的要素も                  | 読売新聞              | 柿木隆介教授                         |
| 15  | 2018/3/12 | 生命科学の研究拠点来月開設 自然科学研究機構                   | 日刊工業新聞            | 自然科学研究機構                       |
| 16  | 2018/3/21 | AI も錯覚 深層学習誤って「回転」検知                     | 毎日新聞              | 坂本喜和子助教                        |
| 17  | 2018/3/25 | 「悪い予感」に脳が反応 今週のテーマ 緊張                    | 中日新聞              | 柿木隆介教授                         |
| 18  | 2018/3/30 | 静止画なのに回転・・・AI も「錯視」                      | 朝日新聞              | 坂本喜和子助教                        |
| 19  | 2018/3/30 | 蛇の回転錯視 AI で再現                            | 日刊工業新聞            | 坂本喜和子助教                        |
| 20  | 2018/3/30 | ディープラーニングで再現 AI も錯視 静止画を「回転」と誤認          | 科学新聞              | 坂本喜和子助教                        |
| 21  | 2018/4/16 | ”岡崎に新設 生命創成探究センター長・加藤さんに聞く 分野横断「生とは何」迫る” | 中日新聞              | 自然科学研究機構                       |
| 22  | 2018/5/3  | 陰陽道が結ぶ岡崎と伊勢神宮                            | 中日新聞              | 坂本喜和子助教                        |
| 23  | 2018/5/8  | 幅広い層の著者「文藝岡崎」36 号 刊行                     | 東海愛知新聞            | 小幡邦彦名誉教授                       |
| 24  | 2018/5/10 | 柳瀬氏「記憶ない」なぜ うそ？ 本当に忘れた？？ 脳科学者「判別は不能」     | ”毎日新聞<br>（東京本社版）” | 柿木隆介教授                         |
| 25  | 2018/5/12 | 元岡崎市長ら 78 人が執筆 「文藝岡崎」36 号発行              | 中日新聞              | 小幡邦彦名誉教授                       |
| 26  | 2018/5/15 | 人工知能が錯視 脳機能再現検証で確認 「蛇の回転 動いている」          | 読売新聞              | 坂本喜和子助教                        |
| 27  | 2018/5/28 | 研究者らと親睦深める 岡崎 南 RC が BBQ 交流会             | 日刊工業新聞            | 自然科学研究機構                       |
| 28  | 2018/5/29 | 「生命とは」連携し研究 自然科学機構 岡崎でセンター開所式            | 中日新聞              | 自然科学研究機構                       |
| 29  | 2018/5/30 | 生命の成り立ち 研究機関開所式                          | 読売新聞              | 自然科学研究機構                       |
| 30  | 2018/6/25 | 科学の扉 温度センサー解明進む                          | 朝日新聞              | 富永真琴教授                         |
| 31  | 2018/7/24 | プラズマ応用へ共同事業体 名大と九大、自然科学研究機構              | 中日新聞              | 自然科学研究機構                       |
| 32  | 2018/7/26 | プラズマバイオ共同研究 名大など、新技術開発                   | 日刊工業新聞            | 自然科学研究機構                       |
| 33  | 2018/8/24 | カルピンディン遺伝子導入 ドーパミン細胞死防御成功                | 科学新聞              | 南部篤教授<br>高田昌彦教授（京都大学）（生理研客員教授） |

| No. | 報道日        | 記事内容                                        | 新聞名    | 該当者名                   |
|-----|------------|---------------------------------------------|--------|------------------------|
| 34  | 2018/8/24  | ”ヒトの脳より多くの遺伝子発現変動 チンパンジーとの違い発見”             | 科学新聞   | 郷康広特任准教授               |
| 35  | 2018/9/1   | まぶしさ脳波で測る 光の感じ方客観的データに                      | 読売新聞   | 柿木隆介教授<br>鈴木雅也室長（東海光学） |
| 36  | 2018/9/3   | まぶしさ 客観的に計測 青色光カットカラーレンズ 脳反応を解析             | 日刊工業新聞 | 生理学研究所                 |
| 37  | 2018/9/14  | 青色光カット防眩効果 脳反応から測定可能に                       | 科学新聞   | 乾幸二准教授<br>鈴木雅也室長（東海光学） |
| 38  | 2018/9/18  | 医療ルネサンス かゆみと向き合う 弱い電流を脳に 新療法                | 読売新聞   | 柿木隆介教授                 |
| 39  | 2018/9/18  | 感情の仕組み サルで解明 岡崎・生理研 自分より他人高報酬で自己評価が低下       | 中日新聞   | 磯田昌岐教授                 |
| 40  | 2018/9/18  | サルも「隣の芝生 青い」                                | 読売新聞   | 磯田昌岐教授                 |
| 41  | 2018/9/18  | 報酬の差 サルも気になる 生理研グループ うつ病研究に応用も              | 朝日新聞   | 磯田昌岐教授                 |
| 42  | 2018/10/12 | 最先端の成果 名古屋に集結 全国の研究機関が参加 10月14日にシンポ         | 科学新聞   | 大学共同利用機関               |
| 43  | 2018/10/14 | ヒトらしさ 遺伝子探る ゲノム上同じチンパンジーと差                  | 日本経済新聞 | 郷康広特任准教授               |
| 44  | 2018/11/15 | 慢性心不全に効果 ミトコンドリア分裂抑制                        | 化学工業日報 | 西田基宏教授                 |
| 45  | 2018/11/18 | 科学 触れて感じて 岡崎盲学校で出張授業                        | 中日新聞   | 富永真琴教授                 |
| 46  | 2018/11/21 | 叙位叙勲                                        | 中日新聞   | 池中一裕名誉教授               |
| 47  | 2018/11/23 | 降圧剤を心不全治療薬に応用 ミトコンドリアの過剰分裂抑制                | 科学新聞   | 西田基宏教授                 |
| 48  | 2018/11/23 | 「生命科学進展の礎」研究者に最先端技術提供 先端バイオイメージング支援プラットフォーム | 科学新聞   | 生理学研究所                 |
| 49  | 2018/11/26 | 既存薬 別の難病で治験                                 | 日本経済新聞 | 西田基宏教授                 |
| 50  | 2018/11/29 | 生理研が抑制薬特定 ミトコンドリア過剰分裂 心不全新薬期待               | 日刊工業新聞 | 西田基宏教授                 |
| 51  | 2018/12/6  | 赤ちゃん 人の顔をいつ認識？                              | 中日新聞   | 柿木隆介教授                 |
| 52  | 2018/12/14 | 赤ちゃんの顔認知力発達の仕方                              | 科学新聞   | 柿木隆介教授                 |

## **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 管理運営に関すること。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関すること。
- 十五 点検評価体制に関すること。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、平成16年4月1日から施行する。

附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。

附 則 この規則は、平成19年4月1日から施行する。

## 2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 29 年度に係る業務実績の評価結果

### 平成29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、生命等に関わ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」、「基礎生物科学研究所」、「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発展を図ることとしている。第3期中期目標期間においては、若手研究者の育成に努めるほか、各機関の特性を生かし、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。

この目標達成に向け、機構長のリーダーシップの下、自然科学共同利用・共同研究統括システム（以下「NOUS」という。）の第一期開発を行い、「分野融合型共同研究事業」をNOUSを用いて実施するなど、「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29年度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内の「宇宙生命探査プロジェクト室」において、系外惑星大気の世界的第一人者である外国人研究者を継続してクロスアポイントメントで雇用したことにより、系外惑星における光合成研究と世界の最新の系外惑星大気理論との連携の基盤を構築することができ、太陽系外惑星の大気に影響を及ぼす光合成生物についての論文を発表している。また、アストロバイオロジー研究において重要である「太陽系外惑星探査」及び「宇宙生命探査」に関し、アストロバイオロジーセンターの研究を補完するため、同センターのサテライト拠点を公募する「サテライト研究公募事業」を実施し、東京工業大学や横浜国立大学など5大学6件の取組を実施している。（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）
- NOUSのプログラムの第一期開発を行い、機構本部において分野融合型共同研究事業をNOUSを用いて実施したほか、必要な開発を前倒しで進め、核融合科学研究所及びアストロバイオロジーセンターにおいては共同利用・共同研究公募をNOUSによって実施している。（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<br>注目数 | 順 調 | おおむね<br>順調 | 遅れ | 重大な<br>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【51-1】については、学外委員の意見・指摘事項等についてフォローアップにより必要な改善を行っており、「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。

年度計画【56-1】については、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た検討を行っており、「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。

年度計画【59-1】については、研究組織の改編や生命創成探究センターの設置準備を行っており、「年度計画を十分に実施している」と認められるが、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。

## （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。

（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【68-1】については、情報公開や情報発信を行っており、「年度計画を十分に実施している」と認められるが、国際的な情報発信の努力は認められるものの、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。

## （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」と認められること等を総合的に勘案したことによる。

## Ⅱ．教育研究等の質の向上の状況

平成 29 年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

### ○ アストロバイオロジー分野の研究拠点形成と研究の推進

アストロバイオロジーセンターは、地球型系外惑星候補天体の確認を可能とする観測装置MuSCAT2の開発を完成させ、当該装置をスペイン・カナリア天体物理観測所(IAC)が所有するTCS1.5m望遠鏡に搭載している。これにより、晴天率70%(日本のベストサイトは30%)の天文好適地であるカナリア諸島に、年間162夜の系外惑星観測夜を確保している。さらに、国立天文台ハワイ観測所のすばる望遠鏡を用いて地球型惑星の探査を可能とする近赤外高分散分光器(IRD)の開発を完了し、その試験観測に成功している。

### ○ 中性子星連星合体の可視光での観測と重元素誕生の解明

国立天文台をはじめとする日本の重力波追跡観測チーム(J-GEM)は、重力波天体を可視光で初めて観測することに成功している。その光度変化を国立天文台のスーパーコンピュータ「アテルイ」を用いたシミュレーション結果と合わせることで、この現象が中性子星連星の合体であり、金やプラチナといった重元素が生まれていることを証明するなど、貴重な科学成果を生み出している。

### ○ 超広視野主焦点カメラ(HSC)で描く史上最大の「暗黒物質」地図の解析

国立天文台は、すばる望遠鏡に搭載された超広視野主焦点カメラHyper Suprime-Cam(HSC)を用いた大規模な戦略的観測プログラムにより得られた第一期データを平成28年度末に公開し、平成29年度には多数の研究成果が生み出されている。特に、膨大なデータ解析より推定した世界で最も広い視野と深い分布をもつ「暗黒物質」の三次元地図は、宇宙誕生から現在に至る歴史の中で暗黒物質がどのように分布を変えてきたかを調べることができ、膨張する宇宙の謎に迫る画期的成果となっている。

### ○ メダカの色覚の季節性変化のメカニズムの解明

基礎生物学研究所は、メダカの色覚の季節性変化が視物質遺伝子の転写レベルで調節されていることを解明している。

### ○ 脂肪と炭水化物の食べ分けを決める神経細胞の解明

生理学研究所は、「脂肪と炭水化物の食べ分け」に関するマウスの研究により、脳内視床下部に存在するニューロンの一群体がAMPキナーゼという酵素によって活性化されることで、炭水化物食の摂取が促進されることを明らかにしている。

### 3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画 (平成 30 年度) 抜粋

#### Ⅰ 研究機構の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置

##### 1 研究に関する目標を達成するための措置

##### (1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置

【1】大学共同利用機関法人自然科学研究機構（以下「本機構」という。）は、天文学、核融合科学、分子科学、基礎生物学、生理学の各分野（以下「各分野」という。）における拠点的研究機関（以下「機関」という。）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、平成 29 年度に掲げた研究大学強化促進事業における後期 5 年の将来構想に基づき、国際的先端研究の推進支援、国内の共同利用・共同研究の推進支援、国内外への情報発信・広報力強化、若手・女性・外国人研究者の支援、IR による戦略立案及び「研究大学コンソーシアム」の活動の推進に取り組み、機構及び大学における研究力強化に寄与する。

【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を増員するとともに、当該外国人研究者等を窓口と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、連携基盤の更なる形成を進め、宇宙生命探査に係る国際的研究拠点を形成を推進する。その上で、系外惑星の探査とその大気の観測・分析及び異なる環境下での光合成反応等の研究に取り組む。
- ・【2-2】系外惑星及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、ワシントン大学、アリゾナ大学のほか、新たにマックスプランク研究所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だ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に先端光科学研究分野及びプラズマバイオ研究分野を新たに立ち上げ、両分野における研究を推進するとともに、新分野探査室において新分野探査活動を継続する。
- ・【3-2】新分野創成センターでこれまで推進してきたブレインサイエンス研究分野、イメージングサイエンス研究分野と岡崎統合バイオサイエンスセンターを融合し、更に発展させた生命創成探究センターを発足させ、生命科学の幅広い分野にまたがる融合研究を開始する。
- ・【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、イオンチャネルの機能調節の分子基盤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、血管新生に関わる分子メカニズムやミラーイメージペインの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、素材の視知覚に基づく行動発現に関する研究などに取り組む。
- ・【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、特に、3D-SEM において、新型検出器を使用してデータ収集の効率化を図る。また、新規高効率逆行性遺伝子導入ウィルスベクターの開発と供給を行う。

【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 の高い空間解像度と信号雑音比を元に、個人レベルでの手指の一次体性感覚野の機能解剖マップを取得する。

(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、若手研究者による分野間連携研究プロジェクト、分野融合型共同研究事業を継続し、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。国立天文台では、外部委員を含めた科学戦略委員会を発足させ、プロジェクト間の連携も含め、研究体制を適宜見直す。核融合科学研究所では、平成 28 年度に発足した「LHD 国際プログラム委員会」の意見を反映し、LHD の実験テーマグループを、国際共同実験まで見据えた新たな実験テーマグループに再編する。
- ・【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。
- ・【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、国立天文台では、アドバイザー委員会として設置してきた、すばる小委員会、アルマ小委員会などを改組し、新たに 5 つの科学諮問委員会として発足させ、定期的に開催し、そこの議論も反映させながら事業を推進する。核融合科学研究所では、LHD における重水素実験の遂行にあたり、引き続き、実験内容や安全管理状況に関する情報を地元住民等と密に共有し、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 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】系外惑星探査プロジェクト室に地球型系外惑星探査の専門家である外国人数員をクロスアポイントメントを含む混合給与で雇用し、併せて各種の系外惑星探査を推進できる室長(特任准教授)を配置し、宇宙生命探査プロジェクト室、アストロバイオロジー装置開発室と連携し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。



- ・【24-2】アストロバイオロジー装置開発及び宇宙生命探査に係る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、系外惑星大気の研究を継続する。また、新装置の詳細設計を開始する。
- ・【24-3】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に、岡崎統合バイオサイエンスセンターを融合し、更に発展させた生命創成探究センターを発足させ、生命科学の幅広い分野にまたがる融合研究を開始する。また、新分野創成センター新分野探査室におけるこれまでの検討等に基づき、先端光科学研究分野及びプラズマバイオ研究分野を新たに立ち上げ、両分野における融合研究を推進する。併せて、新分野探査室において、新分野の探査を継続する。

## 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一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に共同利用・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、機構本部において分野融合型共同研究を推進する。
- ・【25-2】平成29年度に第1期開発を終えて一部の共同研究公募事業で運用を開始した自然科学共同利用・共同研究統括システム (NOUS) について、第2期開発を行い、当該システムを用いた機構内各機関の共同利用・共同研究公募の更なる適用拡大を図る。

【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) 協議会を活用し、参画大学の意見を踏まえた分野別研究ネットワークの充実及び大学間連携による各大学の研究力の強化に向けた具体的な活動について検討を行う。

【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メント制度等による優れた研究者の招へい・研究の活性化や、サバティカル制度を活用した積極的な人材育成を図る。萌芽的分野を育成するために、若手研究者を大学等から採用するとともに、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、大学及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において、引き続き共同利用率60%を目指す。また、共同利用研究の充実を目指して、サルの撮像を可能とする専用コイルを付加することにより、国内連携ネットワークの強化を進める。さらに、最先端のMRIを開発しているNeuroSpinから招いた客員教授を中心に、拡散強調画像を用いたヒト脳の機能構造解析に関する国際共同研究を展開する。

- ・【31-3】岡崎共通研究施設動物実験センターの改修に着手し、実験モデル動物の表現型解析等を高めるための先端技術の開発と共同利用・共同研究を推進するための研究環境基盤の構築を進める。
- ・【31-4】ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）事業第4期2年目を迎えるにあたり、京都大学霊長類研究所へ、代表機関機能のスムーズな移行を続けるとともに、更なる効率的な運営及びより微生物学的に安全な動物の共有に向け、繁殖施設の集約化を進める。また、繁殖からリタイアしたニホンザルの各個体の身体情報を収集・分析し、飼養や取り扱いに関する方策について検討する。
- ・【31-5】特定神経経路における遺伝子導入効率や特異性がより高くなるよう新しく開発された血清型の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ィルスベクターの提供に対応するとともに、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）のデータ取得速度が飛躍的に向上する新型検出器を使用してデータ収集の効率化を図るとともに、解像度のより高いコネクストミクス技術の検討を行う。
- ・【31-7】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、構造及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更に充実するとともに、人材育成や成果発表を目的とするシンポジウムを開催する。また、10 を越える脳科学研究分野の新学術領域を束ね、連携の基盤となる取組「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、新分野の探査・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旨とする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）新分野創成センターにおいては、新分野探査室における探査活動を継続するとともに、萌芽的の分野の推進・支援を行う。
- ・【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】（生命創成探究センター）平成30年度に創設する生命創成探究センターにおいて、機構外の研究者がセンター内の教員と行う共同研究として、生命創成公募研究（仮称）を開始する。さらに、機構外の大学・研究機関に所属する研究者を代表とする生命創成探究連携班（仮称）をセンター内に新たに設置し、国内外の研究者との共同研究に向けた準備を行う。また、岡崎統合バイオサイエンスセンターから継承するオリオンプロジェクトにおける公募研究及びバイオネクストプロジェクトにおける共同利用研究を、更に推進し、成果の取りまとめを行う。

## （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】研究力強化推進本部の研究連携室を共同利用・共同研究室として改組し、同室内に、機構全体としての共同利用・共同研究の推進を担う運用班、NOUSの技術対応を担う技術班、各機関と連携した機構全体のIRを担うIR班を置くことにより、共同利用・共同研究における支援体制の充実を図るとともに、機構のIR機能の更なる発展に向けた体制整備を進める。
- ・【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。
- ・【34-3】各機関がそれぞれ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）の一連のプロセスについて、平成29年度に構築したNOUS移行計画に基づき、NOUSの第2期開発のための準備及び体制構築を進める。

【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、相手機関の実態調査を行うなど、更なる連携強化を図る。また、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。

### 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。）との関係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絡し、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、世界の一線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（天文科学専攻）
- ◆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等を通じ、引き続き、機構本部と総研大葉山本部の緊密な連絡体制を維持する。
- ・【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、世界の一線で活躍できる若手研究者を育成する。

【37】全国の国公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絡・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】総研大と連携した体験学習、大学院説明会の実施、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できるようにするため、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、リサーチアシスタント制度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「スプリングスクール（春の体験入学）」、「夏の体験入学」、「アジア冬の学校」をはじめとした研修会、教育プログラム等を 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任期付の研究員を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。さらに、戦略的に国際共同研究を推進するための実質的な体制の整備に向けた検討を行う。

【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) 及び東アジア天文台 (EAO) での国際公募によるフェロー受入れや独・マックスプランクプラズマ物理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、生理学研究所、分子科学研究所でも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するなど、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等により、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】 本機構のグローバリゼーション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、広報、情報セキュリティ及び職員研修を中心に具体化を進め、I-URIC 連携企画として実施する。
  - ・【50-2】異分野融合・新分野創成委員会において、新たな学術の芽を育てるため、4 機構による異分野融合・新分野創出支援事業を継続して推進するとともに、4 機構連携による研究セミナー等を実施し、その成果を検証する。
  - ・【50-3】評価検討委員会において、国公立大学等への広報活動を強化するため、大学共同利用機関による共同利用・共同研究の成果や大学の機能強化等への貢献を可視化する4 機構共通の評価指標の確立に向けた検討を引き続き進める。また、4 機構合同で作成する研究活動等に関するパンフレット等を通して、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 年以内に実施し、効率的な運営を進める。

- 【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】機構一体としての共同利用・共同研究支援体制を整備し、各機関との連携体制を強化する。さらに、国際的な共同研究等についても戦略的な体制について検討を行う。

- 【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とともに、法人のガバナンス体制等における監査の一環として、監事が役員会等の重要な会議に陪席する。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に開催する。

- 【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】教育研究の活性化を図るため、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 などの高度専門人材に

ついて、多様な人材の確保とそのキャリアパスの更なる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等を行い、技術交流を更に発展させるなど、能力向上と自己啓発の促進を推進する。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 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。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及び生命創成探究センターの運営の評価を行う。また、新分野創成センターに先端光科学研究分野及びプラズマバイオ研究分野を新たに立ち上げ、融合研究を推進する。

【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等で議論し、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、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、事務等の共同実施の検討を進めるとともに、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、機構内の各種会議において、更なるペーパーレス化を推進する。

## 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、募集等の情報の周知を徹底するための説明会の実施や、Web ページの充実等を進める。

(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】野辺山研修所については、機構全体の研修等施設として引き続き運用し、その促進を図る。また、乗鞍観測所については、引き続き運用しつつ、廃止に向けた検討を進める。さらに、伊根実験室については、共同利用施設としての運用を停止し、廃止に向けた手続きを進める。

## 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】機構として、外部の評価分析ツール等を活用した各機関、各研究組織、機関横断的組織等の現況分析を実施するとともに、機構全体の自己点検・外部評価等を実施し、その結果を広く公開する。

## 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】機構の広報室と各機関の広報担当が連携し、機構の活動や財務内容、共同利用・共同研究の状況等を、シンポジウムや一般公開、Web ページ、報道発表など多様な伝達手段により、一般社会等へ積極的に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。また、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。また、各機関の安全管理状況を確認するための相互視察を引き続き実施する。

【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、それらを確実に実行する。

- ・【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、平成 29 年度に設置した CSIRT（Computer Security Incident Response Team）の技術向上等に努め、情報セキュリティ対策を一層推進する。

### 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。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）



## 2018(平成 30) 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

### (所外委員)

|                  |                                                              |
|------------------|--------------------------------------------------------------|
| Im Joo Rhyu      | Korea University・Professor                                   |
| Shingo Kajimura  | University of California, San Francisco, USA・Professor       |
| Andrew Moorhouse | University of New South Wales, Australia・Associate Professor |
| Denis Le Bihen   | NeuroSpin, CEA, France・Founding Director                     |
| 矢田俊彦             | 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター・センター長                                  |
| 小川園子             | 筑波大学 人間系心理学域・教授                                              |
| 宋文杰              | 熊本大学 大学院 生命科学研究部・教授                                          |
| 河崎洋志             | 金沢大学 医薬保健研究域 医学系 脳神経医学研究分野・教授                                |
| 松元健二             | 玉川大学 脳科学研究所・教授                                               |
| 花川隆              | 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター<br>先進脳画像研究部・部長               |

### (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      |
| 富永 真琴  | 教授 (生命創成探究センター)  |
| 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 26 号

2019 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>  
©2019 自然科学研究機構 生理学研究所

---

Formatted in up $\text{\LaTeX}$