

# 生理学研究所の 点検評価と将来計画

**2019年度**

**第27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)	21
3 新分野創成センター	22
4 研究力強化戦略室	24
5 研究連携センター	25
6 中期計画・年度計画・評価	26
7 共同研究・共同利用研究	28
8 先端バイオイメージング支援	34
9 機構内研究連携	36
10 国内研究連携	38
11 国際研究連携	40
12 大学院教育・若手研究者育成	49
13 技術課	54
14 労働安全衛生	57
15 研究に関わる倫理	59
16 男女共同参画	62
17 基盤整備	63
18 環境に関わる問題	68
19 情報セキュリティーに関する取り組み	69
20 遺伝子組換え実験関連	70
21 動物実験関連	71
22 知的財産	76
23 生理科学実験技術トレーニングコース	78

24	広報活動・社会との連携	80
25	日米科学技術協力事業「脳研究」分野	83
26	ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」	85
27	脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）	86
28	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（革新脳）	88
29	戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）	90
30	革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)	92
31	科学研究費助成事業 新学術領域研究	94
第 II 部 研究所全体の活動に関する国際評価		97
1	国際評価の目的	99
2	過去の国際評価指摘事項への対応状況	99
3	Professor Peter Thier (Tübingen 大学) による評価	100
第 III 部 所外専門委員による研究部門外部評価		109
1	生体機能調節研究領域 細胞構造研究部門 (古瀬幹夫教授) の評価	111
2	基盤神経科学研究領域 大脳神経回路論研究部門 (川口泰雄教授) の評価	120
3	システム脳科学研究領域 生体システム研究部門 (南部篤教授) の評価	126
第 IV 部 世界における各研究分野の最近の進展、動向		135
1	機能分子の働きとその動作・制御メカニズムの解明	137
2	生体恒常性機能維持機構の解明	141
3	脳神経系情報処理機構の解明	145
4	サル認知行動機構の解明	147
5	ヒト認知行動機構の解明	150
6	4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発	154
7	遺伝子改変動物技術の開発	155
第 V 部 研究部門・センター等の研究活動		157

1	分子細胞生理研究領域	159
2	生体機能調節研究領域	161
3	基盤神経科学研究領域	168
4	システム脳科学研究領域	175
5	脳機能計測・支援センター	182
6	行動・代謝分子解析センター	184
第 VI 部 業績リスト		187
1	分子細胞生理研究領域	189
2	生体機能調節研究領域	190
3	基盤神経科学研究領域	194
4	システム脳科学研究領域	196
5	脳機能計測・支援センター	201
6	行動・代謝分子解析センター	202
第 VII 部 資料：研究、広報など		205
1	共同研究および共同利用による顕著な業績	207
2	シンポジウム等	215
3	国際共同研究による顕著な業績	231
4	海外の学会等での招待講演	235
5	動物実験関連成果報告	236
6	発明出願状況	239
7	受賞等	239
8	2019 年 生理科学実験技術トレーニングコースのアンケート	241
9	広報活動、アウトリーチ活動	245
第 VIII 部 資料：規則、評価結果など		249
1	自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則	251

2	大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 30 年度に係る 業務実績の評価結果	253
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 31 年度) 抜粋	256

## 巻 頭 言

2019年度は新所長体制がスタートしました。これまで生理学研究所が積み重ねてきた研究者コミュニティとの連携をさらに深化させるとともに、大学共同利用機関としてのミッションの推進を目的として、新体制においても健全な研究所運営を実施するために現状把握と問題点について自己点検を行い、それをもとに将来計画の策定を行ってまいります。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および海外の大学・研究機関の研究者との共同利用・共同研究を推進し、学術のボトムアップ研究の促進に寄与すること、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。主要ミッションを推進するため、研究者コミュニティの要請や国内外の学術動向により、生理学研究所運営の方向性は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、本第27号「点検評価と将来計画」に記載いたしました。

2019年度は第3期中期目標・中期計画の4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。研究所の運営をしていく上で、機構とともに、広報・情報発信、国際化、男女共同参画推進、不正行為防止、情報セキュリティ強化、リスクマネジメント体制の整備を行ってきました。また、国内外の研究連携のハブとして、生理学研究所は現在、日米科学技術協力事業「脳研究」分野、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) ニホンザル、先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS)、革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)、AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳、Brain/MINDS Beyond) の拠点を担当しています。これらの事業を適正に管理していくためには、生理学研究所が有する人材等のリソースを割く必要がありますが、国内外の学術、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。一方で、生理学研究所の運営予算の削減や、ランドマークの一つであった超高圧電子顕微鏡の共同利用廃止に代表される実験・計測機器の老朽化や、学術研究動向の偏移にともない共同利用に供する新たな大型実験機器の導入など、喫緊に解決すべき課題が山積しています。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。

今後は法人評価に加えて、大学共同利用機関の統廃合を視野に入れた各大学共同利用機関の検証が行われることになりました。生理学研究所は唯一の基礎医学分野をカバーする大学共同利用機関として、ヒトの体(脳を含む)と心の正常機能とその恒常性維持の理解を中核研究課題に据え、その破綻による病態の理解にも貢献することを目的としています。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国際的に優れた研究を推進し、我が国のボトムアップ学術研究の向上に貢献するために、一丸となって努力してまいりますので、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。

2020年3月 生理学研究所長 鍋倉 淳一



## 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

## 1.1 概要

2019年度は、井本敬二前所長から鍋倉淳一新所長へと代わった最初の年度にあたる。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、12年後の統廃合に向けた評価基準作成が議論されている。自然科学研究機構岡崎地区においても、生命創成探究センター(ExCELLS)が発足し、2年目を迎えた。

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、井本所長体制から鍋倉所長体制へと順調で確実な移行を目指した年であった。井本所長体制からの引き継ぎであった明大寺地区の動物資源共同利用研究センター(旧動物実験センター)のSPF化に向けた改築・改修が開始され、2020年度の再開に向けて準備が進みつつある。生理学研究所においても、担当教授が定年や移動により2部門(分子神経生理部門と感覚認知情報部門)が閉鎖になったが、生命創成探究センターと兼任する部門として、光によって生命現象を探求するバイオフォトンクス研究部門が立ち上がり、根本知己教授(北海道大学)が2019年10月1日に着任した。長年、共同利用研究の目玉であった生物専用の超高圧電子顕微鏡が業者からのサポートを受けられなくなり、計画共同研究は終了した。今後、どのような共同利用機器を残しサポートしていくか、選択を迫られている。

2019年11月に中国で確認された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)は、2020年3月現在、東アジア・ヨーロッパ・米国を中心に世界中に拡がり、パンデミックとなっている。日本国内においても、政府による指定感染症への認定(2020年1月)、イベントなどの中止・延期の要請(2月)など対策が行われているが、感染者数は増加しており、いつ感染爆発が起きてもおかしくない状況にある。

岡崎3研究所および生理学研究所においては、手洗いなどの感染予防の徹底、研究会などの自粛(1月)、COVID-19が生理学研究所内で発生した場合のマニュアルの策定(3月)など対策をとっているが、今後の状

況によっては臨機応変な対応が必要と思われる。一方、関連学会や生理学研究所の研究会などの中止が相次いでいるが、感染終息後に遅れた研究活動をどう取り戻すかも課題である。

## 1.2 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。

現在、生理学研究所では、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ている(生理学研究所組織図 p.11 参照)。

共同研究・共同利用を推進するとともに、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4年目を迎え、順調に成果を出している。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7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、2018年度から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)」の研究推進事務局として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、コミュニティの要請や研究領域を広げるとともに、生理学研究所の財政的な面からも必要であるが、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慎重に検討する必要がある。

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つの研究の焦点を柱としている（第1部1.7を参照）。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。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を推進するために、生理学研究所の目標・使命は以下の3つにまとめられる。

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（図1）。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・研究機関へと人材を供給すること、更には人体の働き（機能）とその仕組み（メカニズム）についての初等・中等教育パートナー活動や学術情報発信活動によって未来の若手研究者を発掘することを第3の使命とする。

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

生理学研究所では、准教授から教授への内部昇進を認めておらず、助教から准教授への内部昇進も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。2019度は6名の研究教育職員が新たなポジションへ移動した。

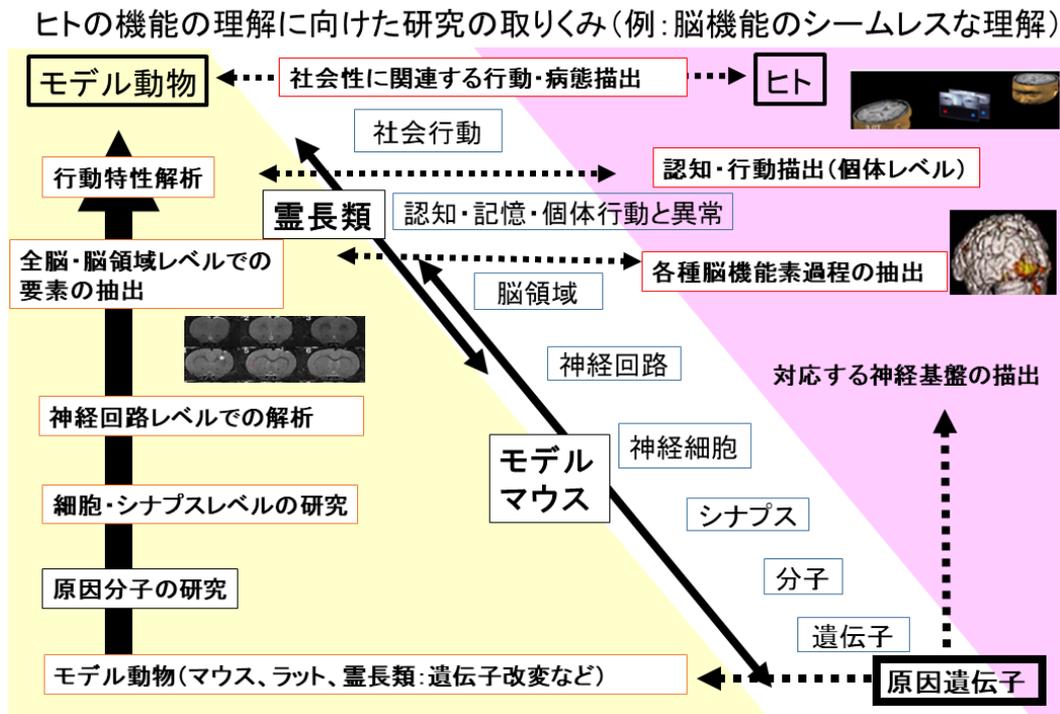


図1 生理学研究所の第3期中期目標・中期計画の概要「ヒトの脳とカラダの統合的理解へ」

### 1.3 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する。

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2019年度においては新規採択率は37.5%(採択数79件)であり、大学や研究機関のなかで上位を保っている。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5位(20件)であった(科研費審査区分が変更され、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。

2019年度に在籍している専任教授13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、「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(代表:南部篤教授2015-2019年度)、「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(代表:富永真琴教授2015-2019年度)を中核的に推進し、これらの研究分野の形成・発展に貢献している。また、科学技術振興機構(JST)や日本医療研究開発機構(AMED)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 鍋倉淳一所長、担当 井本敬二理事、ヒトおよび霊長類を研究対象とする4部門が参画)として参画している。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を用いたマーマセット・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、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、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)、超高磁場(7T)MRI(2012年度導入、2015年度から運用開始)など特徴的な機器を保有し、共同研究に提供されている。これらのうち超高磁場(7T)MRIは、脳科学を中心に新たな学術領域の開拓にも貢献している。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研究所前所長・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件採択、2019年度36件採択)。

さらに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。

第2には、表面から深い部分(1mm程度)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を中核に、「一般共同研究」と7項

目の「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。

2019年度は7つの計画共同研究(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、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、生体超分子複合体の精製と質量分析による同定、膜機能タンパク質ダイナミクスの解析)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作製と生理学的・神経科学的解析」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、18のコースを実施し\*1、107名の参加があった。

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、2018年度を最終に、生理学研究所からのニホンザルの供給は終了した。現在は、飼育している母群の管理を継続して行っている。

\*1 <http://www.nips.ac.jp/training/2019/index.html>

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、2019年度は20件の「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」、2019年度は大阪大学において、生理研研究会「イオンチャンネルと生体膜のダイナミズム」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。2019年度は「食・栄養・環境情報の感知と統合的代謝調節」と「防衛的生存回路研究の最先端」の2件を実施した。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。2019年度は「MIRACLES」 in Cardiovascular Physiology」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(2019年度37,051千件)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、「せいきんニュース」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2019年12月現在26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回開催している。生理学研究所は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行うことが必要である。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さらなる確保が課題となる。

また、生理学研究所は、他大学の大学院生を特別共同利用研究員として受け入れ (2019年度は10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。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・生理科学研究者のキャリアパスの場としても重要な役割を果たしている。とくに、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。総研大から脳科学コースの重要性が認められ、2019年度からも「脳科学専攻間融合コース群」として整理、継続されることになった。これらには生理科学専攻以外の大学院生も参加している。脳科学は今後幅広い知識を有する人材を育成しなければならないため、このような取り組みは注目されている。また、本プログラムの受講者に対して博士 (脳科学) を授与できる体制が整えられている。

#### 1.4 現在の管理体制

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

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議 (所外委員10名及び所内委員11名より構成) に諮問し、その答申を得ながらリーダーシップを発揮して執り行っている。その実施の役割分担を2007年度より改組し、予算・企画立案・人事を担当する1名の副所長と、点検評価・研究連携を担当する1名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当、特別事業担当の6名の主幹がその任にあっている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。2013年度に、研究力強化戦略室 (室長を副所長が兼務) が自然科学研究機構各研究機関に設置された。生理学研究所では所長の運営方針のもと、研究力強化戦略室を中心として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3役会を週1回程度、定期的に設定し、3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。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。2019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、7名(准教授1名、特任准教授1名、助教3名、特任助教2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。

## 1.5 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5つの専任および客員部門から構成されており、それぞれ最先端の研究を行っている。4センターは共同研究・共同利用のサポートという役割が強い(図2)。

「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共同利用・共同研究体制支援を行っている。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ピアン博士を招き、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。流動連携研

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メイドの実験機器、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としている。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作製と生理学的・神経科学的解析」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、担当特任准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。

「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、通常ネットワーク管理に加えて、情報管理を徹底するため、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ので、生理学研究所が活力を維持するため、優れた教授と若手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。各部門における研究教育職員及び特任教員に加え、研究力強化推進室の URA として、2019 年度は特任教授 1 名、特任准教授 1 名、特任助教 1 名、特任研究員 2 名、特任専門員 2 名を雇用し、研究力強化を推進した。

生理学研究所 研究組織体制  
(2019年10月現在)

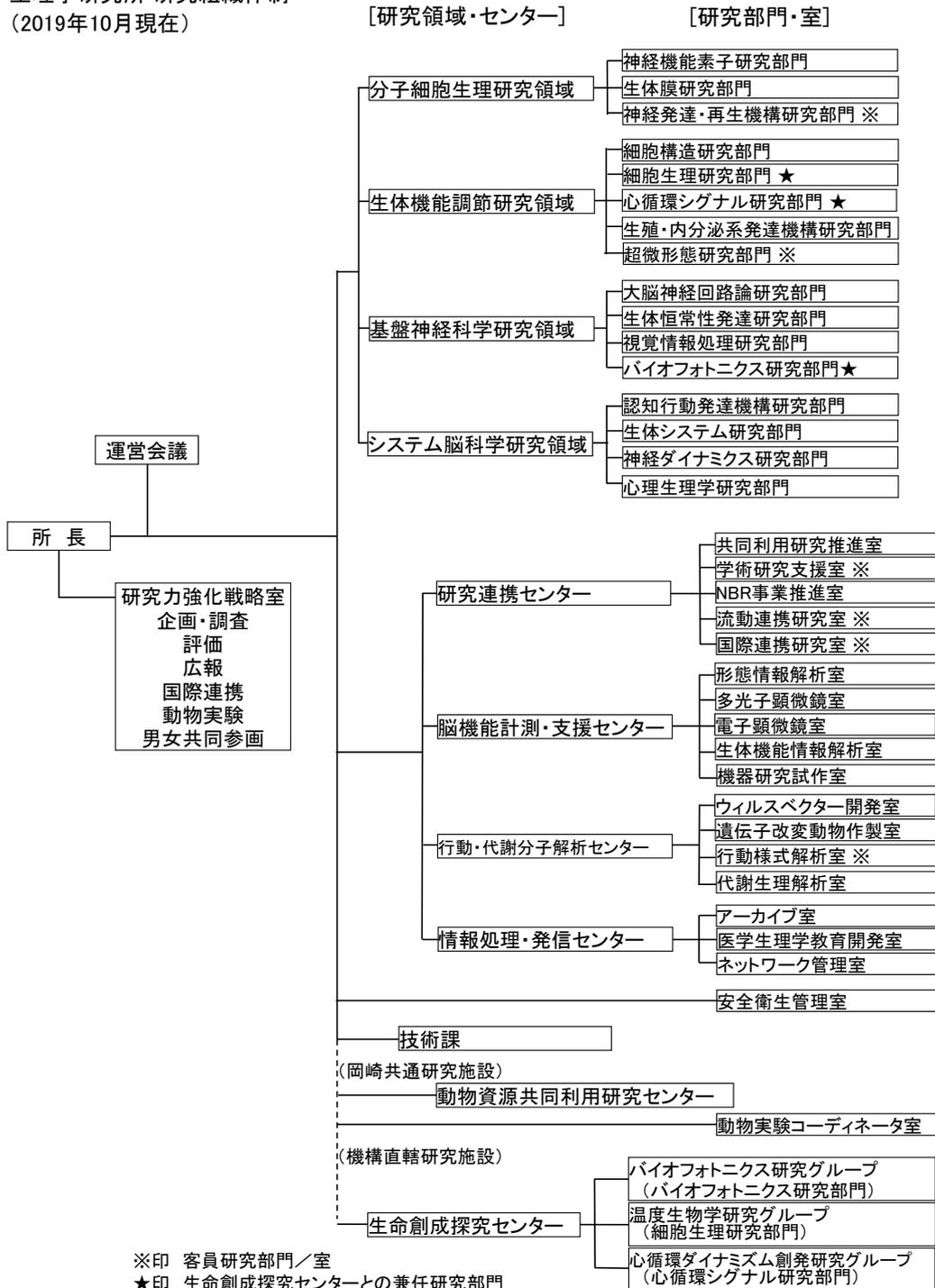


図 2 生理学研究所の組織図

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、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。

## 1.6 現在の財務状況

自然科学研究機構への2019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27,040,234千円であり、その内生理学研究所へは総計1,232,772千円の配分があった。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38,300千円の配分があった。運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は61.5%であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が67.6%を占めている(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2019年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は50,930千円であった。大学院生へのリサーチアシスタント(RA)経費として20,143千円を配分した。

### 競争的資金

2019年度の外部資金の獲得状況は、寄附金36件、科学研究費助成事業(科研費)97件、受託研究25件(文部科学省0件、科学技術振興機構8件、日本医療研究会開発機構12件、その他5件)、共同研究6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2019年度の新規科研費の採択率は37.5%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Specific Pathogen Free(SPF)化対策が挙げられる。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。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、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からの資金的協力が必要である。一方、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ているが、実際の経費と差が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、事業期間が終了したのもそれぞれの内容を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ものである。

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」超高压電子顕微鏡、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である。

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である。

#### 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、2019 年度は 7 名の URA (特任教授 1 名、特任准教授 1 名、特任助教 1 名、特任研究員 2 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、2019 年度はヒトおよび霊長類の研究 4 グループが中心となり研究を遂行した。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。

## 1.7 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。2019 年度は第 3 期の 4 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 (図 3)。

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

### 2) 生体恒常性維持・脳神経情報処理機構解明 –主としてマウス・ラットを用いた研究による細胞から組織・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明、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の解明、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による脳の可塑性とその病態の解明を、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る脳と他器官の相互作用から個体への統合–

ヒトの高次脳機能の多くと相同性を示すのは、霊長類であり、生理学研究所は従来のニホンザルに加えて、遺伝子改変が可能なマームセットを用いての脳研究にも力を入れている。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、さらには社会機能の解明には、ニホンザルを用いた脳と他の感覚器官、運動器官、さらには他個体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や自閉症などの精神疾患の病態解明や、その治療法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る脳機能から体と心と社会活動への統合–

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳において特に発達したものであり、生理学研究所では、非侵襲的な方法を用いて、ヒトを対象とした脳研究を展開している。特に、ヒトにおける顔認知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。

5) 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る病態生理機能の解明–

統合的な生理学研究所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も多いため、病態生理学的研究に優れたモデルとなる。更には、2012年にウィルスベクター開発室を設置し、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年には名古屋大学大学院医学系研究科と、2015年には新潟大学脳研究所と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。

6) 4次元脳・生体分子統合イメージング法開発 –階層間相関イメージング法の開発による分子・細胞・神経回路・脳・個体・社会活動の6階層をシームレスに繋ぐ統合イメージング–

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

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ーピー(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dualfMRIの配備が行われ、これを用いての“社会脳”研究にも踏み出した。

第2期(2010~2015年度)においては、分子、細胞、脳のスケールを超えた統合的研究をしていくために、各階層レベルの働きを見る特異的イメージング法とその間をつなぐ数々の相関法の開発を行ってきた。

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す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の可視化を可能とする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ーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続させた。一方、分子レベルから脳・神経ネットワークレベルへの接続は、当面は網羅的行動様式解析によって行う。2015年度に運用を開始した7T超高磁場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、超高磁場(7T)MRIの本格運用を開始した。また、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、コネクティクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的つながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核となっている。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いる。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・前所長ルピ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磁場MRIを用いたイメージング技術の高度化などの技術革新を推進した。



図3 生理学研究所の研究の6つの柱

## 1.8 生理学研究所における共同利用研究

生理学研究所は第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) 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

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 3T fMRI、さらには超高磁場 7T MRI 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大型イメージング機器を「共同利用実験」に供する。しかし、超高圧電子顕微鏡の維持が不可能になったのに続き、MEGは装置のサポートの終了が予定されており、今後の方針を決断する必要がある。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 dual MRI (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7T 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「一般共同研究」にも広く供し、発掘された問題への解答や萌芽的な研究の育成にも資するように努めている。

### 2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成

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

共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を担ってきた。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」は、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科学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・実施を行っている。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年度に研究連携協定を締結した名古屋大学大学院医学系研究科や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年度に「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

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「代謝生理解析室」に配備し、「計画共同研究」に供している。

現在、増築・改修中の動物実験センター内での共同研究を開始するために、2019年度に動物資源共同利用研究センターとして改組された。

#### 4) 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

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

#### 5) 長期滞在型国内共同利用研究の推進

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

#### 6) 長期滞在型国際共同利用研究の推進

諸外国研究機関においてポストを有する優れた研究者を、サバティカル制度等を利用して、外国人研究職員として 3~12 ヶ月間岡崎に招聘し、国際的共同利用研究を推進している。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。最先端研究者の招聘を行いやすいように 2018年度に外国人研究職員の招聘期間を、1ヵ月以上と、短縮する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、トレーニングコース派遣の 4 事業を、全国からの公募によって推進している。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) に生理学研究所が採択され、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、実験技術、実験データなどについてもデータベース化する必要がある。

## 1.9 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、以下の5つの取り組みを推進している。

### 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、恵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。脳科学専攻間融合コースを中心的に担い、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。また、総研大生に対し、毎年研究計画の公募を行い、書面審査を行った上で研究費を配分することにより、研究計画書の作成の指導を行っている。

### 2) 大学院生の経済的支援

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、入学金の援助など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年次大学院生に対する年間授業料相当額の支給を、岡崎市内の医療法人・鉄友会からの寄附を財源とした「宇野奨学金」により、2014年度から開始した。また、2012年度より、岡崎信用金庫からの寄付金を財源とした「おかしん先端科学奨学金」を開始し、毎年、優秀な大学院生を岡崎3研究所から各1名選考し、3年間支給している。全体として、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。

### 3) 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。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、および将来に向けた研究費申請の書き方を向上させる教育の一環として行っている。

### 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。(「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」については、開催を予定して準備を進めてきたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から2019年度は中止となった。)

### 5) 最新の生理学・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に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新の生理学・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、未来の若手研究者としての子供達を発掘・

育成している。

## 1.10 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いるが、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。

1) 生理学研究所は、研究者個人の自由発想に重きにおいて問題発掘的に研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公私立大学・研究機関から萌芽の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」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じめている。今後は更に、人体や動物個体の非侵襲的生体内分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブの開発や、また新たに開発された装置から得られる大量のデータを用いて生体の様々な信号を読み取り解読する技術の開発も行っていく。これらの開発と、マルチな装置や技術の整備とその共同利用化によって、生理学研究所を我が国における脳・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進する。

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し、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、2018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。「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国際的かつ先端的な共同利用・共同研究の推進を目的とする。

岡崎3機関の共通施設として2000年度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19の研究グループが存在する。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。

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った。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。2019年度に発足した生理学研究所バイオフィotonics研究部門がバイオフィotonics研究グループとして加わった。

連携研究グループとして生命分子動態計測グループがあり、2018年度に導入した原子間力顕微鏡を用いた共同研究を推進している。極限生命探査室に3つの研究グループが存在する。

2019年度には、概算要求で約2億円の研究経費を得て、「みる」「よむ」の研究を進展させるために、生体分子相互作用計測装置、4次元組織イメージング装置、細胞分取・計測システムを導入した。また、ExCELLS一般共同利用研究25件、ExCELLS機器利用研究5件、ExCELLS課題研究(シーズ発掘)8件、ExCELLS課題研究(一般)1件、ExCELLS特別共同利用研究6件、ExCELLS計画研究2件を採択して共同研究を推進した。さらに、韓国・台湾との合同シンポジウム「フロンティア・バイオオーガナイゼーションフォーラム」(2019年7月、ソウル)、ExCELLSシンポジウム(2019年11月)、ExCELLS Retreat for Young Scientists(2020年2月)を開催した。

## 3 新分野創成センター

### 3.1 全体的な状況

自然科学研究機構・新分野創成センターは2009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年度には「宇宙における生命研究分野」が設置され、2015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「生命創成探究センター」が創設され活動を行っている。（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年4月、「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、下記の活動を行っている。

### 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年4月に、岡本裕己教授（分子科学研究所研究総主幹）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年度には教授会議が組織され、生理研からは久保義弘教授および根本知己教授（北大から異動）が加わっている。2019年度には、2018年度に海外から採用した特

任助教1名が分子科学研究所にて、キラリティを有するナノ分子における光と物質の相互作用に関する研究を行った。また、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。さらに、11月15日に大阪府立大学にて、海外から3人の当該分野をリードする研究者を招聘して「ナノ材料におけるキラル光学効果」と題したワークショップ（11月15日、大阪府立大学）を開催した。

### 3.3 プラズマバイオ研究分野

低温大気圧プラズマを生物に照射して有用な効果を模索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の部分での協力を求める強い要請があり、小森機構長のリーダーシップのもとにプラズマバイオ研究分野が設置された。井本敬二理事が新分野創成センター長を務め、生理学研究所からは西田基宏教授の研究グループが構成員として加わっている。2018年度は、プラズマ工学を精力的に研究している九州大学・名古屋大学と連携協定を締結し、「プラズマバイオコンソーシアム」を発足させ、これを起爆剤として、各拠点で充実した研究が推進できる組織体制の整備（プロジェクト概算（九大）や特別推進研究費（名大）の獲得）に大きく貢献した。

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メカニズムの可能性が期待される。2019年度は機構内外でプラズマ生物学を推進できるアクティブな研究者11名を新たに採択し、プラズマ研究を生物学領域で推進できる人材を整えた。プラズマバイオ研究の具体的な成果を以下に示す。

- 生理学研究所におけるプラズマバイオ研究の実施：心循環シグナル研究部門に在籍する田中智弘特任助教を中心に、プラズマ照射によって培養液中に生成される活性イオン成分が、低酸素ストレスによって生じる心筋細胞死を軽減することを見出した。現在、培養液中に含まれる活性イオン分子実体が同定できつつある。
- 個別共同研究の推進：東北大学工学部・金子俊郎教授のグループと共に再現性の高いプラズマ照射装置の整備を進めた。
- プラズマバイオコンソーシアムの活動：新たに11件の公募研究を採択し、機構内外でプラズマバイオ研究を推進する若手・女性研究者との交流を深める体制を整えた。8月23日には第2回ワークショップ（九州大学病院地区）が開催され、脂質生物学・分析学の有田誠教授（慶應大学、理化学研究所）と植物学の榎原均教授（名古屋大学・生命農学研究科）を招待講演者として招聘し、意見交換を行った。
- 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した。

### 3.4 新分野探査室

新分野創成センターでは、アストロバイオロジー分野の独立等を踏まえ、2015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年度、井本敬二理事が新分野探査室長に着任した。生理研からは、ひきつづき久保義弘教授が参加している。

2017年度、新分野創成センターの次のテーマについて探索および検討を行った結果、2018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。2019年度は、さらなる新テーマに関する探索を行った。特に「生命・進化・認知の共通原理」「個と集団の科学」「人機協働生命科学－人間拡張による新たな生命秩序の発見－」「自然科学と社会」「物質から捉える機能生命システム」「階層と対称性と機能」の6テーマについて検討を進めた。中でも、「脳の変分自由エネルギー最小化原理」を、認知・行動、発生、進化にまで拡張することを目指すテーマである「生命、進化、認知の共通原理」については、10月30日に、岡崎にて、吉田正俊助教（生理学研究所）を講師として招いて勉強会を行った。今後、新たなテーマの追加も視野に入れ、探査と検討を継続する。

## 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。中間評価(2018年度)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、総主幹を副室長に配置し、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)を充てるとともに、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職員(特任教授1名、特任准教授1名、特任助教1名、特任研究員2名、特任専門員2名)を配置している(図4)。

動物実験担当に特任教授と特任研究員を配置し、動物資源共同利用研究センターの改修・改築・SPF化・役割の再編などを議論し、2019年度は動物資源共同利用研究センターの改修・改築を中心になって推進している。広報担当には特任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と特任研究員を配置し、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。国際連携担当には特別専門員を配置し、海外からの研究者招へいなどの手続きに関してワンストップサービスを行っている。その他、研究の動向調査、男女共同参画も含めて。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。

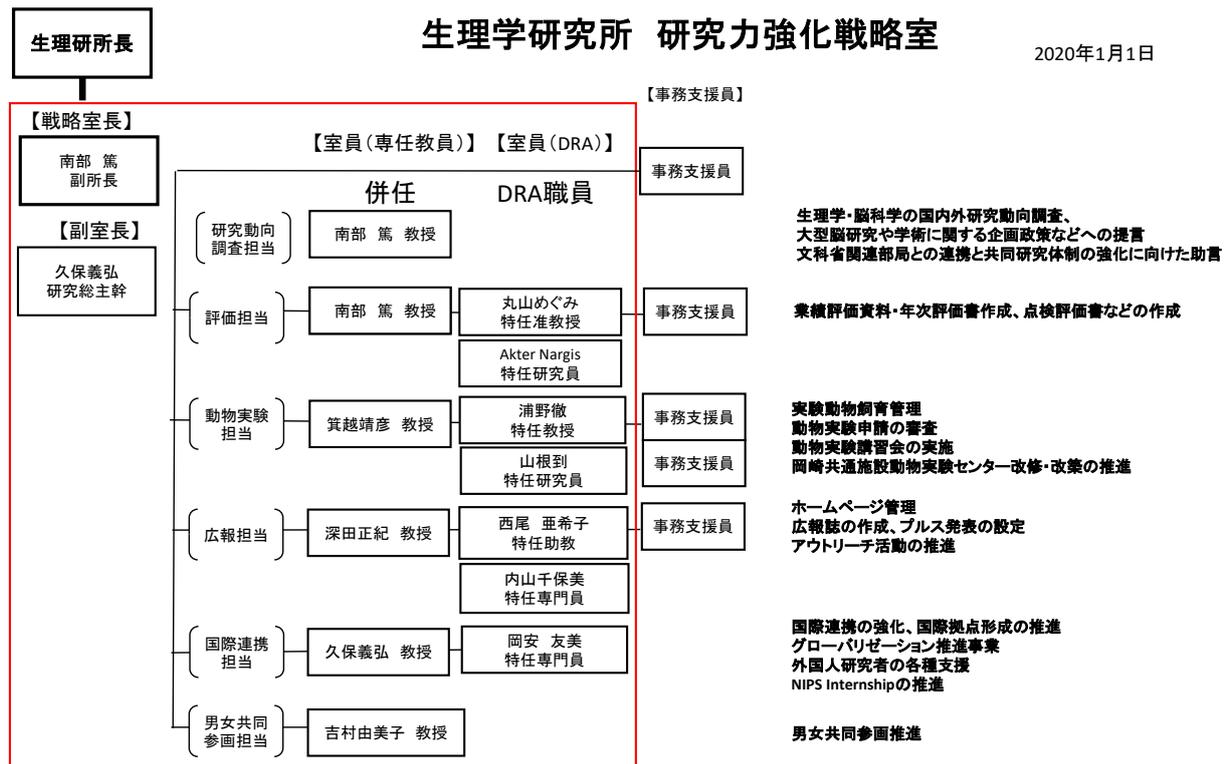


図4 研究力強化戦略室

## 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、2019年度も下記の活動を行った。このセンターは、共同利用研究推進室、学術研究支援室、NBR(National Bio-Resource) 事業推進室、流動連携研究室、国際連携研究室の5室により構成される。

### 5.1 共同利用研究推進室

共同利用研究推進室は、大学共同利用機関として生理学研究所の担う重要な役割である共同利用研究の推進を担う。具体的には、共同利用研究の実施希望者に対して対応できる研究手法や研究部門を紹介する等の、いわばコンシェルジュ的な役割を果たすことを目的とするものである。2016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。2019年度も、大学および企業の研究者からの問い合わせに対応した。また、2016、2017、2018年度に続き2019(令和元)年度も所外開催の研究会を企画し、大阪大学医学部(代表者:岡村康司教授)にて実施した。その機会に、共同利用研究を周知するための講演を行った。

### 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的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。2020年2月14日-15日には、ABiSシンポジウム「Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging - 電子顕微鏡イメージングの最先端と未来 -」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、2019年6月4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

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。2019年度は、新学術領域9領域が参加し、『「個性」創発脳』領域の代表者の東北大学・大隅典子教授を全体代表として、シンポジウムを12月18日-20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年度、中核機関が京都大学・霊長類研究所に変更し、協力して円滑に業務を遂行した。なお、2019年度は、サルの供給は停止し、母群の維持を行った。(第I部 p. 85 参照)

### 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。2019年度は、応募がなく活動は行われなかった。所属機関での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年度に、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年度に続き2019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、実験用サルの供給に向けての維持、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 2018 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、2019 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 25 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. 253 に資料として掲載)。自然科学研究機構の評価は、「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」の項目において、「中期計画の達成に向けて順調に進んでおり一定の注目事項がある」(6 段階評価の上から 2 番目)と評価され、残りの 3 項目「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」、「その他業務運営に関する重要目標」で、いずれも「中期計画の達成に向けて順調に進んでいる」(6 段階評価の上から 3 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において、外国人研究者をプロジェクト共同研究者として招へいし、近赤外線高分散分光器「IRD」を用いたすばる望遠鏡における地球型惑星探査プロジェクトを開始したこと、新分野創成センターに新たに立ち上げたプラズマバイオ研究分野で、大学と連携して

コンソーシアムを設立し萌芽分野を推進する体制を整えて共同研究を開始したことが取りあげられた。さらに、自然科学共同利用・共同研究統括システム(以下「NOUS」)の第 2 期開発を行い、NOUS 利用機関を、機構本部、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加えて、国立天文台(三鷹)、基礎生物学研究所及び生理学研究所に拡大したことが評価された。また、生理学研究所に関しては「異種胚盤胞補完法」という新手法で、腎臓が欠損したラットの体内にマウスの胚性幹細胞に由来する腎臓を作製することに世界で初めて成功した業績が、教育研究等の質の向上に関する重要な研究成果として取り上げられた。

2019 年度は、第 3 期中期目標・中期計画期間の 4 年目である。2019 年度の年度計画の抜粋を、第Ⅷ部 p. 256 に資料として掲載した。2020 年度に実施される第 3 期の 4 年終了時点での中間評価に向けて、中期目標の達成状況報告書、学部・研究科等の現況調査票、研究業績説明書の作成を開始した。併せて、2019 年度の単年度の評価に向けて「令和元年度に係る業務の実績に関する報告書」、および 2020 年度の年度計画の作成を進めた。

### 6.3 大学共同利用機関の検証

2018 年 12 月の研究環境基盤部会による「第 4 期中期目標期間における大学共同利用機関の在り方について」に基づき、大学共同利用機関が、学術研究の動向に対応し大学における学術研究の発展に寄与しているかを定期的に検証することについて、大学共同利用機関改革に関する作業部会および研究環境基盤部会において議論された。検証は、機関単位で行われるもので、自己検証と、科学技術・学術審議会による外部検証で構成される。2019 年度、大学共同利用機関改革に関する作業部会から、検証における主な観点と指標例の案が提示され、それに対する意見聴取のためのヒアリングが実施された。

### 6.4 生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は 1993 年より毎年行われている。基本的には 2 つの内容から構成されているが、評価内容の詳細は状況に応じ

て変化している。

その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。2019年度は2018年度に引き続き、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抜においては、日本生理学会、日本神経科学学会に推薦を依頼している。海外の外部評価者に関しては、招聘費用を考慮し、学会等で来日する有識者に依頼していることが多い。

## 6.5 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年度より導入された。2016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。

## 6.6 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年6月29日付）。

2019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、7名（准教授1名、特任准教授1名、助教3名、特任助教2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行う）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。表 1 (p. 33) 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。2019 年度も計 102 件の一般および計画共同研究と、計 43 件の共同利用実験を行った。

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。2019 年度は計 20 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領域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。2019 年度は 2 件実施された。

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。2019 年度に残る審査・採択・成果報告の拡張機能を完備し、2020 年度申請の全過程を電子化した。

### 7.2 一般共同研究

「一般共同研究」と「計画共同研究」は、所外の大学及び研究機関の常勤研究者が、所内の教授または准教授と共同して行う研究であり、合計で従来は 30~40 件が採択されていたが、共同利用研究の活性化、また、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を使用する計画共同研究の件数の増加に伴い、合計で 2019 年

度は 102 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・ラットの代謝生理機能解析」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。2019 年度分についても、この決定に従って採否が決定されたものである。

- 1) 申請計画は 5 年以内に終結する計画とし、明確な目的と実験計画を求める。ただし 5 年間の進捗状況によりさらなる延長は可能である。
- 2) 申請課題名は具体的なものとし、大きなテーマでは

採択しない。

3) また、部門ごとに受け入れ件数を限る。一般共同研究：各研究部門・研究施設ごとに5件以内とすることが望ましい。計画共同研究：担当課題ごとに5件以内とすることが望ましい。

計画共同研究の詳細は、次の通りである。

#### (1) 「遺伝子操作モデル動物の作製と生理学的・神経科学的解析」

遺伝子操作モデル動物は個体レベルでの遺伝子機能解析に非常に有効な実験材料として、広く生命科学分野において利用されている。モデル動物作製のための発牛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・脳科学と発牛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。2019 年度は研究所外 11 件の要請に応え、計 18 系統の遺伝子改変マウス・ラットを作製し、共同研究先へと提供した。

#### (2) 「マウス・ラットの代謝生理機能解析」

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

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

- 4) 自由行動下における摂食、エネルギー消費の計測。
- 5) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測。
- 6) 摘出灌流心臓または麻酔マウスを用いた心機能、循環血流量の測定

2019 年度は、外部機関と 7 件の共同研究を実施した。成果に関しては、代謝生理解析室のページ第 V 部 p. 184 を参照されたい。

#### (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。2019 年度は位相差電顕に関連して 6 件、SBF-SEM に関連して 14 件の計画共同研究が行われた。

#### (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、国内外で急速に導入が進んでいる。しかしながら、2 光子顕微鏡システムを使いこなすためには、顕微システムだけでなく特殊な試料措置や経験が必要なケースが殆どである。このような事情から、顕微鏡システムだけでなく、試料準備やプローブ選択を含めた高度な技術提供ができる生理研が、共同利用可能な機関としては国内随一と

なっている。現在、3台の2光子励起顕微鏡（in vivo および組織切片実験用）と2台の2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡が安定的に稼働している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において約1ミリメートルの深部構造を1マイクロメートル以下の高解像度で観察できることのみならず、FRETセンサーを利用した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  $Ca^{2+}$  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、生体恒常性発達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。2019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。2019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、16件の計画共同研究を行った。

##### 2) ウイルスベクターの霊長類への遺伝子導入実験

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

により、高次脳機能やその病態の解明を目指し、2012年度から計画共同研究を開始した。現在は管理上の簡便さから、P1Aで扱えるAAVベクターを中心に用いている。2019年度には16件の計画共同研究が採択され、マカクサル、マーモセットを用い、主に運動皮質・脊髄の機能について光遺伝学的解析を行っている。

#### (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、2019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」

イオンチャンネル・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、2019年度は6件を実施した。

## 7.4 研究会

2019年度は20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。

例えば、視覚情報処理関係の生理研研究会が、2010年から発足した新学術領域研究「質感脳科学」（領域代表：小松英彦教授（当時））につながった。そこで行われた活発な学際的研究が高い評価を受け、2015年から発足した新学術領域「多元質感知」へと発展した。また、2005年度から断続的に開催されている生理研研究会「温熱生理研究会」での議論が発展して、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（温度

生物学)」(領域代表：富永真琴教授)(2015-2019年度)が発足した。さらに、2012年度-2014年度に開催された生理研研究会「神経オシレーション：共振とディスリズム」での議論がもとになって(2014年度は自主開催)、新学術領域研究「非線形共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)」(領域代表：南部篤教授)(2015-2019年度)へと発展した。

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、2019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1件採択し、大阪大学にて開催した。

研究会に関しても同一課題で継続して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ように公募要項を改訂した。2019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：本研究会を通して、新分野の創成と新技術の創出を目指す比較的小人数(100名程度以内)の研究討論集会で、メンバーのうち少なくとも1名は生理学研究所の教授又は准教授の参加が必要です。(旅費の一部を支給します。)
- 2) 期間：3日間を限度とします。
- 3) 開催場所：自然科学研究機構岡崎地区において実施していただきます。なお、岡崎コンファレンスセンターを利用することができます。
- 4) 研究報告書：研究会終了後、30日以内に提案代表者から所長へ提出していただきます。
- 5) その他：同一課題の研究会の継続は、3年で見直します。さらに継続をご希望される場合は、討論内容に新たな展開があることを求めます。

## 7.5 国際研究集会

生理学研究所研究会のより一層の国際化と充実を図るため、2008年度から海外の研究者を数名招聘して、英語による研究集会、「国際研究集会(NIPS International Workshop)」を新たに開始した。2019年度は2件実施された。(p. 44 および p. 224 を参照)

## 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。現在まで、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きた。運用開始以来全利用日数の大半を所外からの研究者が使用しており、1,000 kV級超高压電子顕微鏡の医学生物学領域におけるセンター的役割を果たしてきた。2019年度も7件の課題が採択され実施された。

一方1981年度に設置された本装置は、38年を経過して2019年1月15日付でメーカーサポート(日立)が終了し、今後の当該装置の維持・運用は根本的に困難な状況となった。このため、生理学研究所の主要な事業である共同利用研究の一部として、超高压電子顕微鏡共同利用実験を引続き実施することは困難であることから、運営会議の議を経て2020年度以降は実施を取り止めることとなった。

## 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。2019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年度に導入され

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 倍の感度をもち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利であった。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おり、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしてきた。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)。この試みは、MEG 共同利用者にも拡大して、生体機能イメージング共同利用実験研究発表会として 2019 年度も実施した (2019 年 11 月 26 日)。

生理学研究所は 1991 年度に 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 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。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。

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際 研究集会	超高压電子顕 微鏡共同利用 実験	生体機能イ メージング共 同利用実験	磁気共鳴 装置共同 利用実験	生体磁気 計測共同 利用実験	特別プロ ジェクト	計
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	855
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年度										
採択件数	37	65	20	2	7	36	-	-	0	167
共同研究参加人員	113	228	315	45	23	148	-	-	0	872
旅費予算配分額	6,320,842	11,016,452	9,427,840	1,500,000	1,264,420	8,089,802	-	-	0	37,619,356
消耗品費配分額	5,120,000	8,770,000	-	-	350,000	1,700,000	-	-	0	15,940,000

表1 生理学研究所 共同利用研究 年度別推移

## 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：生理学研究所・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19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 活動状況

2018年度より ABiS が参画している、地球規模でのバイオイメージングの国際連携、ネットワークを進める Global Bioimaging (GBI) の年会である Exchange of Experience (EoE：実績・経験に基づく意見交換のための実務者会議) の4回目、EoE IV が9月にシンガポールで開催され、ABiS も出席した。この会議の中心的な議題「イメージング支援者のキャリア形成」について、各国の現状報告の後、課題の発掘、改善に向けた議論が行われた。

7月に支援関係者を対象とする全体会議を開催し、支援者間の情報共有を徹底するとともに、総括班に設置した外部委員を含めた評価委員会において支援活動の評価を行った。

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。

2020年2月には ABiS Symposium 「Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging - 電子顕微鏡イメージングの最先端と未来 -」を岡崎コンファレン

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

スセンターで開催した。なお、今年度の支援課題数は、273件（昨年度からの継続支援課題131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キ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）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自然科学研究機構の研究連携委員会に、生理学研究所からは定藤規弘教授と久保義弘教授が加わっている。2019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、2019年8月20-21日に、核融合研（土岐市）にて、サイトビジットが実施された。

研究連携委員会は、機関をまたぐ共同利用研究として2016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、2019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。

### 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年度実施分の申請をwebから行った。2019年度は、審査・採択・成果報告の拡張機能を完備し、2020年度申請・採択・成果報告の全過程を電子化した。

### 9.3 I-URIC (大学共同利用機関法人) フロンティアコロキウム

「I-URIC (大学共同利用機関法人) 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。2019年度は2019年12月10日(火)～11日(水)に4回目としてつま恋リゾート彩の郷にて開催された。今回、初めての試みとしてROIS(情報・システム研究機構)/I-URIC若手研究者クロストークと合同で開催され多様な研究者との交流が行えるよう、コロキウムとクロストークの合同でのイベントも企画された。プログラムは分科会1「多様性」分科会2「予測」の2つの分科会とポスターセッション、フラッシュトーク、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た。コロキウムの総参加者数は34名であった。生理研からは、堤元佐特任助教が分科会1に、岡崎由香助教が分科会2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.225に掲載。

### 9.4 自然科学研究機構出会いの場サイトビジット

自然科学研究機構では、各研究所に所属する様々な分野の研究者が集い、自然科学の現状と将来について様々な視点から議論する機会を設け、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。2019年度も、各機関の研究内容を知るとともに、研究者が交流し、分野間連携共同研究の機会を模索するために、8月20-21日に核融合科学研究所主催のもとで、各研究所より5-10名程度が参加する「サイトビジット」が土岐市にておこなわれた。東京工業大学における異分野融合研究およびその支援体制に関する講演を聞くとともに、各研究者の研究紹介、各研究者の研究を融合させて新たな研究領域の創発へとつなげるための異分野連携ワークショップがおこなわれた。ワークショップでは異なる研究所の研究者でグループが作られ、社会に存在する問題を異分野間連携によって解決する方略について議論を行った。生理研からは、小池耕彦助教(定

藤研)、横山寛特任助教(北城研)、水藤拓人研究員(富永研)が参加した。

## 9.5 第28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8~9月に機構シンポジウムを開催している。2019年度は第28回シンポジウムを、2019年8月24日(土)に東京国際交流館(プラザ平成)国際交流会議場にて、「SF/未来/科学技術 ~科学技術は夢見た未来を創れるか~」をテーマとして開催した。本シンポジウムでは、SFの世界に私たちの最先端科学技術がどの程度迫りつつあるのかについて考える機会を設けるべく、幅広い観点から講演が企画された。多方面の分野から選ばれた4名の研究者が一堂に会し、現代の科学技術がかつてのSF作品にどの程度近づいたのか、その実現の可能性について最先端の研究成果を交え講演が行われた。また、講演後は、クロストークによ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。西尾亜希子特任助教らが生理学研究所の紹介を行った。具体的には、様々な動物の脳からその持ち主の動物を当てるARソフト「脳かるた」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、参加者から好評を得た。

プログラムは第VII部 p. 215に掲載。

## 9.6 第29回自然科学研究機構(NINS)シンポジウム(中止)

※下記の内容で開催を予定して準備を進めたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止した。

第29回自然科学研究機構シンポジウムは2020年3

月14日(土)に東京国際交流館(プラザ平成)国際交流会議場にて、「秘められた力を引き出す~体・心・運動~」をテーマとして、生理学研究所の主催にて開催予定であった。今回のシンポジウムでは、ヒトがスポーツトレーニングやリハビリ時に発揮する「潜在能力を引き出す過程」に着目し企画され、準備が進められていたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から、急遽中止することとなった。

## 9.7 大学共同利用機関シンポジウム2019

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。今回は、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構を加えて、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の主催で、文部科学省の後援を得て開催された。

開催日:2019年10月20日(日)

開催地:日本科学未来館 7階

「宇宙・物質・エネルギー・生命・情報・人間文化、その謎に挑む」という幅広いテーマの下に、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」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、西尾亜希子特任助教を中心とした広報メンバーにより、(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ARソフト「脳かるた」、(4)運動のプリズム順応を体感できるダーツゲーム、以上4つの展示を行った。一般市民に対して、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が達成された。プログラムは第VII部 p. 215に掲載。

## 10 国内研究連携

### 10.1 7T MRI 双方向連携研究

【概要】脳機能イメージング等の飛躍的な進歩により、脳科学が従来の断片的観測から脳機能をトータルで見る機能的観測へと急速に移行している。我が国が世界最先端の研究を先導していくため、超高磁場（7テスラ）MRIを保有する大学共同利用機関である生理学研究所が、国内外の研究機関とネットワークを形成することでMRI研究の基盤を構築し、全国の大学等の利用に供すると共に、超高磁場MRIを駆使できる人材を養成する。

【経緯】2012年度補正予算で「超高磁場（7テスラ）ヒト用磁気共鳴断層画像装置を用いた超高解像度脳情報画像化システム」が取り上げられ、2014年度に本格的導入を開始した。2015年度には共同利用実験の募集を開始した。7テスラfMRIはこれまでの3テスラの機種とは全くレベルの違う知見を得ることが可能となると期待され、その機能をフルに発揮するためには、全国の研究者の共同利用研究を推進していく必要がある。そこで、同機器の設置済みの研究機関（新潟大学脳研究所、岩手医科大学、脳情報通信融合研究センター、(CiNet、情報通信研究機構と大阪大学に所属)、京都大学）と連携して、研究推進・技術構築・人材育成のためのネットワークを形成するために、機能強化経費事業「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」（2016-2021年度）を開始した。連携研究機関からの委員とそれ以外の機関の外部専門家を含む双方向型連携研究（7TMRI）推進委員会を設立して、事業計画の策定、安全運用指針の策定ならびに、生理研で実施される7TMRIを用いた実験計画の安全審査等を精力的に進めてきた。

【現況】活動進捗を文部科学省に報告しており、研究会開催状況（1回/年）、共同利用・共同研究により実施（公募）している研究や共同利用・共同研究者の状況（MRIを用いた共同利用研究件数、20件/年）、大学院教育の推進・協力等を通じた人材育成への寄与状況（大学院生受入人数、2名/年）、大学の枠を越えた人材や資源活用のネットワーク形成状況（MRIトレーニングコース参加人数、40名/年）いずれの数値目標も達成

している。

### 10.2 第9回名古屋大学大学院医学系研究科・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9回合同シンポジウムを2019年9月28日（土曜日）に生理学研究所（明大寺地区）で開催した。鍋倉淳一・生理学研究所所長、門松健治・名古屋大学医学部長の挨拶に続き、名古屋大学からは、医学系研究科・岡島徹也教授（「Notch受容体糖鎖による生体機能の精密制御機構の理解を目指したグライコプロテオミクス研究」）、環境医学研究所・澤田誠教授（「シングルニューロンの質量イメージングで脳の機能を見る」）、生理学研究所からは久保義弘教授（「抗寄生虫剤および抗ヒスタミン剤による、Gタンパク質結合型内向き整流性K<sup>+</sup>チャンネルの機能修飾とその機構」）と北城圭一教授（「非侵襲脳刺激によるヒトの脳リズム活動の機能解明」）、の講演、および33題のフラッシュトークおよびポスター発表を行った（名大13題、生理研20題）。名古屋大学から24名、生理学研究所から35名の参加があった。プログラムは第七部p.216に掲載。次回は、名古屋大学で行う予定である。



図5 名大・生理研 合同シンポジウム

### 10.3 第9回 生理研-霊長研-新潟脳研合同シンポジウム（中止）

※下記の内容で開催を予定して準備を進めてきたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止した。

自然科学研究機構生理学研究所では、2011年度より毎年度、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。2019年度は生理研が担当して2020年2月28日（金）～29日（土）に日本モンキーセンターにて開催する。参加登録者は生理研から25名（所長・教授6名、准教授以下教員16名、その他研究員1名、大学院生2名）、新潟大脳研から22名、京大霊長研から13名、新潟大学大学院医歯学総合研究科から1名、文部科学省・科学技術・学術政策研究所から1名の62名である。プログラム構成は、口頭発表10題（生理研5題、新潟大脳研4題、霊長研1題）とポスター発表29題（生理研14題、新潟大脳研11題、霊長研3題、新潟大学大学院医歯学総合研究科1題）である。プログラムは第Ⅶ部 p. 229に掲載。

生命の基盤となる分子機能の解析から大域的なネットワークレベルの解析まで多層層での研究により脳へアプローチする生理研と、疾患の脳病態を出発点としてアプローチする新潟大脳研、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研究は、互いに相補的であり、さらなる共同研究の推進に貢献すると期待される。また、2014年度には生理研と新潟大脳研との間で、また2015年度には新潟大脳研と霊長研との間で、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。

#### 10.4 第9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（中止）

※下記の内容で開催を予定して準備を進めてきたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止した。

この20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少ない。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年度から実施している。2019年度は2020年3月3日から3月6日までの4日間の日程で実施する。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、大局的な神経回路を理解するための機能的MRI、スライスや覚醒下の動物からの電気生理学的神経活動記録、コンピュータによる神経科学、ウィルスベクターの脳科学への応用について、生理学研究所の准教授や助教等の若手研究者を中心に構成されている。2019年度は19名の応募（うち1名は取り下げ）があり、審査の結果10名を採択し9名が参加登録した（内訳は、国公立大学5名、私立大学2名、企業2名：研究者3名、大学院生3名、学部学生3名）。2019年度から交通費と宿泊費の一律支援をやめ、必要な人に支給するようにした。

プログラムは第Ⅶ部 p. 230に掲載。

#### 10.5 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2019（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」が、脳科学に関連した新学術領域より財務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。

2019年度も引き続き、脳科学研究の中・長期的な展望に関する研究者間での情報共有や意見交換の場として、シンポジウムを企画し、学術支援室が運営事務局を担当した。新学術領域をコアにしたさまざまなシンポジウムや実行委員会企画プログラムのほか、ポスター発表による若手優秀発表賞を実施した。

プログラム、参加新学術領域のリスト等は第Ⅶ部 p. 226参照。

## 11 国際研究連携

### 11.1 国際連携委員会、国際連携室

2013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、いずれも久保義弘教授が務めている。

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、ボン（現在、閉鎖）オフィスおよびハイデルベルグ（EMBL内）オフィスの設置、機構のコンパクト版英文パンフレットの作成等が行われてきた。2015年度には、新たな海外拠点として米国プリンストン大学にオフィスが開設された。

2016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・中期計画を踏まえ「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。2016年度から2018年度まで、生理研においては、鍋倉教授を事業実施責任者とするタイプBの課題、南部教授を事業実施責任者とするタイプCの課題を実施した。2018年度で本事業の第一期3年間で終了し、2019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。

2019年度は、新たに生理研から提案した、古瀬教授を事業実施責任者とする「(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拠点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) 日本ードイツー中国などとの国際共同研究を見据えた研究交流」が

採択され、下記のように推進している。

### 11.2 戦略的国際研究交流加速事業

#### 11.2.1 戦略的国際研究交流加速事業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拠点ネットワークの構築」

生理学研究所では、研究目標の「ヒトの脳とからだの統合的理解」を達成するために、分子から個体、社会までの異なる階層をつなぐシームレスイメージングの手法の高度化を継続して進めている。世界における分子・細胞レベルのイメージング技術の進歩は目覚ましく、クライオ電子顕微鏡法による生体高分子の原子レベルでの構造決定、超解像顕微鏡法による細胞内分子の動態解析など、現在の生理学研究所の設備では達成できない新しい知見が絶え間なく報告されている。このような現状において、高度なイメージング手法を駆使して最先端研究を展開する海外研究機関と連携し、技術・人材の両面で交流を深めながら国際共同研究を推進することが求められている。そこで、2019年度から3年間の予定で自然科学研究機構の戦略的国際研究交流加速事業Bの予算を受け、「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拠点ネットワークの構築」という課題の国際交流事業を進めている。海外連携機関は従来より交流を進めてきたマックス・プランク・フロリダ研究所（米国）、マギル大学（カナダ）、ボルドー大学（フランス）に新たにオスナブリュック大学（ドイツ）を加えた4箇所である。特に若手研究者の1ヶ月以上の派遣あるいは受け入れによる実質的な共同研究推進により、研究成果のみならず、国際事業経験が豊富な若手研究者の育成が期待されており、その地固めのためのPIの派遣・招へい、新規連携先の探索もこの事業に含まれる。2019年度の主な活動は以下の通りである。若手研究者受け入れ・派遣による共同研究推進として、マギル大学から2名の大学院生を生理研に受け入れ、助教1名をボルドー大学に派遣した。PIの招へいでは、マックス・プランク・フロリダ研究所、ボルドー大学よりPIを招へいしてシンポジウムを開催して連携について議論するとともに、オスナブリュック大学より短期招へいたPIが生理研における超解像顕微イメージング

に従事した。生理研からの PI の派遣では、連携機関のマギル大学、オスナブリュック大学に加え、新規連携先の探索として、ドイツのシャリテ医学研究所、ミュンスター大学、イスラエルのワイツマン研究所を訪問して研究の状況を調査した。ドイツの大学、研究所における、最先端イメージング装置群と熟練研究者を揃えた強力なコアファシリティーの充実度には目を見張るものがあった。

### 11.2.2 戦略的国際研究交流加速事業 C 「日本—ドイツ—中国などとの国際共同研究を見据えた研究交流」

認知・行動・感覚・心理現象・社会的行動などの高次脳機能の脳内メカニズムの解明は、現在の神経科学の大きな目標のひとつであり、生理学研究所も目指すところである。一方、ヨーロッパにおいては、チュービンゲン大学（独）も同様な目標を目指していることから、戦略的国際研究交流加速事業などの支援を受けて研究交流を行ってきた。一方、中国をはじめアジアにおけるシステム神経科学の発展は目覚ましく、今後、共同研究が必須になると考えられる。そこで、これまでの実績を踏まえ、ドイツ、中国などと国際連携ネットワークを結ぶことを計画し、「日本—ドイツ—中国などとの国際共同研究を見据えた研究交流」という課題で、2019 年度から新たに 3 年間の予定で戦略的国際研究交流加速事業 C 予算の支援を受けている。2019 年度は、主に以下の活動を行った。

- (1) 生理学研究所、チュービンゲン大学、北京大学等とのシンポジウム (The 9th Okazaki-Tübingen-Beijing Joint Symposium, 2019 年 11 月 15 日 (金)~11 月 16 日 (土) 岡崎で開催。詳しくは p. 45 および第 VII 部 p. 218 を参照。
- (2) タイ王国チュラロンコン大学とのシンポジウム (NIPS-Chulalongkorn University Symposium, 2020 年 2 月 17 日 (月)~2 月 18 日 (火) バンコクで開催。詳しくは p. 48 および第 VII 部 p. 221 を参照。

これらの支援を受けて、ヨーロッパに加え今後アジアとの交流をどのように行うか、また共同研究などをどのように具体化していくかが課題である。

### 11.3 ネットワーク型研究加速事業（国際）

2016 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、久保義弘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 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おいた「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おいた「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。その後、2018、2019 年度と引き続き採択され、2019 年度は、以下の活動を行った。

- (1) 生理学研究所の 9 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 14 研究室の参画を得た。各研究室に当該研究推進のための研究費を配分した。
- (2) McGill 大学（モントリオール、カナダ）へ教授および准教授 8 名を派遣し、共同研究のシーズの探索と、今後の展開の意見交換のため合同シンポジウムと Interactive Workshop を実施した。詳しくは p. 46 および第 VII 部 p. 217 を参照。また、大学院生 2 名を約 5 週間、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 2 名の招聘および 2 名の派遣を採択した。
- (4) 生理研計画共同研究「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」を、6 件を採択して実施し、また、2020 年度の実施に向けて、募集を行った。
- (5) 外部講師 3 人を招聘する年度末研究成果発表シンポジウムを、2020 年 3 月 9 日に企画した。第 VII 部 p. 231 を参照。

※年度末研究成果発表シンポジウムは COVID-19 感染拡大防止の観点から中止した。

「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 2 件

- ・ Philip Eaton (英国、King's College London, Professor) → 西田教授研究室
- ・ Nicolas Boulant (フランス、NeuroSpin, CEA Saclay, Scientific director) → 定藤教授研究室 (COVID-19 の影響により中止)

派遣 2 件

- ・ Sandra Derouiche (富永教授研究室・特任助教) → Mustafa Naziroglu 教授研究室 (トルコ、Suleyman Demirel University)
- ・ 西田基宏 (教授) → Supachoke Mangmool 准教授研究室 (タイ、Mahidol 大学薬学部)

#### 11.4 第 50 回 生理研国際シンポジウム

“MIRACLES in Cardiovascular Physiology” と題した第 50 回生理研国際シンポジウムを、2019 年 12 月 4 日～7 日に、岡崎コンファレンスセンターにて開催した。西田基宏教授がオーガナイザーと事務局長を務めた。企画の意図は、循環生理学・代謝生理学分野が抱える問題点・課題点を意識共有・抽出し、今後の展望 (生理研との国際共同利用研究も含めて) について考える機会としたいというものであった。2019 年 3 月に Jin Han 教授と Hyoung Kyu Kim 准教授 (韓国) を岡崎に招聘し、深夜まで議論した結果、「氷山の一角」をイメージする心臓のポスターとタイトルの作出に至った。最近の心血管研究は、基礎研究だけでなく医療応用に向けた研究、また、iPS 心筋細胞作製、バーチャル心筋ソフトウェア開発、代謝フラックスイメージング、バイオマーカー探索のための質量分析などの研究技術も高い注目を集めていることから、**Metabolism** (代謝)、**Interaction** (連関)、**Regulation** (制御機構)、**Application** (技術開発)、**Chemical biology** (化学生物学)、**Longevity** (寿命)、**Exercise** (運動)、**Signaling** (情報伝達) と多岐にわたるテーマセッションを設定し、各テーマの専門家が生理研に集まって今後の研究について本音で議論しあい、新たな有機的連携 (MIRACLES) を生み出すことを狙った。講演者の選定にあたっては、生理研心血管研究会の特色であるダイバーシティを配慮し、独創的な成果を挙げている女性・若

手研究者に講演を依頼する方針で臨み、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 8 名 (うち女性 2 名、若手 1 名) と国内講演者 18 名 (うち女性 4 名、若手 5 名) に講演いただき、40 題のポスター演題をいただいた。さらに、生理研の最先端研究技術・手法を所外研究者に広く知っていただくため、Local Symposium と名付けて、最先端研究を推進する 7 名の若手研究者に講演いただいた。日本分子生物学会と開催時期が重なってしまい、血管生物学や構造生物学など関連ある研究者から参加不可の返事があったものの、最終的に約 100 名の参加があった。

Local Symposium では、主に分子・細胞と神経 (臓器・組織連関) の領域で精力的に研究を推進している若手教員に、それぞれが持つ最先端技術や解析方法、それを用いて得た最新の研究成果などを紹介していただいた。所外参加者からは、生理研のもつ最先端研究技術や解析能力を高く評価するコメントを多くいただいたと同時に、生理研の共同利用研究にも強い興味を示していただいた。

Main Symposium では最先端の技術・手法を駆使した研究から見えてきた共通の分子機構が論点となった。一つは、「温故知新 (Old player has a new role)」の代表格となる“アイソフォーム特異性”であった。中国の循環器分野を牽引する Rui Ping Xiao 教授 (北京大学) は、Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II のシグナル制御研究の中で、アイソフォーム (CaMKII- $\delta$ 9) 特異的な心筋細胞死制御機構を解明し、2019 年の Nature Cell Biology 誌に成果を発表した。生理研では村越准教授が光応答性 CaMKII 阻害ペプチドを開発し、神経の記憶形成における CaMKII の役割を明らかにしているが、この手法にアイソフォーム特異性が加われば共同研究もさらに大きく展開するだろうと議論された。Jin Han 教授 (韓国 Inje 大学) は、運動による心筋保護効果が AMP-activated kinase (AMPK) シグナルの活性化によって生じることを代謝プロテオーム解析から見出し、AMPK 活性を調節する上流の蛋白質が、催奇形性で有名なサリドマイドの標的であるセレブロン (E3 ユビキチン分解酵素複合体の構成因子) であること、セレブロンを欠損させたマウスが運動によるミトコンドリア生合成や代謝機能亢進を模倣する表現型を示すことを紹介された。AMPK の発見に貢献した David Carling 教授 (英国) は、組織特異的 AMPK 発現マウスを用いて環境ストレスに対する抵抗性獲得に AMPK 活性化が重要であることを示した。この成果は一見、

箕越教授（生理研）らが報告してきた室傍核の神経分泌ニューロンにおける AMPK 活性化が食の嗜好性を制御する話と矛盾する結果のように感じられたが、組織特異性に加えてアイソフォームの違いが関わっている可能性など、今後解明していくべき問題点が議論された。Sang Geon Kim 教授（韓国）は、骨格筋や肝臓のエネルギー代謝における三量体 GTP 結合タンパク質 G12/13 $\alpha$  サブユニットの役割をシグナル伝達経路の特異性から見出した。黒瀬教授（九州大）の研究内容と併せて議論され、同じ G12 ファミリータンパク質の中でも G12 が受容体刺激依存的にシグナル伝達制御しているのに対し、G13 タンパク質は発現量依存的に代謝シグナルを活性化する傾向があることが興味深かった。Sookja Kim Chung 教授（中国）は、Exchange protein activated by cAMP (Epac) 1/2 欠損マウスを用いて構造機能的に類似した Epac1 と Epac2 が真逆の生理的役割を担うことを紹介した。いずれの研究者も、各自が興味をもつ生理的重要分子を長い期間、注意深く観察し続け、独創的な発想と技術を立ち上げて新たな学問的知見を導き出していたことに感動した。Woong Sun 教授（韓国）は、分子と細胞の機能応答をつなぐミトコンドリア動態（品質管理）に着目し、なぜ細胞は莫大なエネルギーを使ってミトコンドリアを分裂させる必要があるのかという疑問に向き合い、ミトコンドリア膜電位の深さと長さが正の相関を示すこと、ミトコンドリア分裂表面に分裂促進 G タンパク質 Drp1 が結合すると Zn<sup>2+</sup> 流入が誘発され、一過的に膜電位が脱分極することで分裂が起こるといった衝撃的な知見を紹介した。ミトコンドリアをはじめとするオルガネラ品質管理は心筋細胞の再生・修復にも関与する可能性が注目されており、基礎・応用両方の面において益々注目が高まる分野であることを改めて実感した。一方で、松岡達教授（福井大）のミトコンドリア Ca<sup>2+</sup> 動態シミュレーションや杉浦清了先生（UT-Heart 社）のバーチャル心筋モデルも驚くほど高い精度を示すようになっており、今後は特に計算科学との融合が社会実装の加速に重要なことも感じさせられた。

ポスターセッションでは、若手研究者や大学院生がメインで1分間の研究内容紹介（フラッシュトーク）をしていただいてから会食を挟みながら議論が繰り広げられた。非常にレベルの高い演題が多く、十分な議論の時間を設けられなかったことは反省すべき点であるものの、参加者が積極的に懇親会（更には2次会～n次会）まで活発に議論続けられていたことが、一研究

者として、とても嬉しかった。身内を輩出するわけではないが、総研大生や生理研研究者のフラッシュトークは英語力・わかりやすさ・アピール力いずれも群を抜いており、普段の研究会やリトリートの成果が如実に現れていることも確認できた。

多くの研究成果が紹介される一方で、今の技術での限界・問題点も明確に抽出され、今後の方向性についても議論された。全身性に心血管恒常性維持機構を読み解くブレイクスルー的成果として、清水逸平先生（新潟大）が脂肪由来の心機能低下因子（senometabolite）を網羅的に同定された。今後は質量分析技術とイメージング技術を駆使して、こうした臓器連関仲介因子がいつ・どのくらい放出されるのか、時間軸とあわせて4次元的な質量分析イメージングが必要になるだろう。奇しくも国際シンポジウムの翌週、Cell 誌（2019年12月号）に心臓の各領域を構成する細胞の、発達過程における遺伝子発現変化プロファイルを網羅的に解析し、心臓の細胞アトラスを構築した論文がスウェーデンのグループから報告された。こうした最先端技術を取り込むことで、尾松真理子先生（滋賀医大）が発見したアтипカルな心筋細胞の発生・消失期やその存在の合目的意義の理解が進むかもしれない。

最後に、50回目という節目の国際シンポジウムの開催に際して、生理研技術職員（特に岡安友美特任専門員）ならびに心循環シグナル研究部門メンバーには多大なご尽力を賜り、改めて深く感謝の意を表したい。本シンポジウムでも会場設営・運営面で素晴らしいパフォーマンスを発揮していただき、国内外の先生方から生理研技術課の共同利用研究・支援能力の高さと研究者を歓迎する温かさを絶賛していただいた。生理研の技術支援は、まさに日本が誇る宝であり、今後ぜひ継続していただきたい。

プログラムを第Ⅶ部 p. 222 に記載。



図6 第50回生理研国際シンポジウム



図7 第50回生理研国際シンポジウム

## 11.5 生理研国際研究集会

### 11.5.1 “Sensing food/nutrient/environment toward integrative metabolic regulation”

(食・栄養・環境情報の感知と統合的代謝調節)

2019年7月7-8日の2日間、岡崎カンファレンスセンターにて、上記タイトルの生理研国際研究集会(代表者:矢田俊彦 関西電力・医学研究所 部長、所内対応者:箕越靖彦教授)が開催された。環境受容から生体機能制御に至る過程だけでなく、個体から分子細胞のレベルに至る多領域の研究を対象とし、海外からの著名な研究者4名と国内15名による講演があった。また若手研究者によるポスター発表があった。参加者は合計38名であった。本研究集会では、味覚と嗜好、神経ペプチド、脳のエネルギー利用、運動と脳機能、老化について取り上げ、活発な意見交換が行われた。

脳の活動には栄養の供給が必要であり、血管壁から取り込まれた栄養素が、脳の適切な部位に供給される仕

組みには、多くの謎が残されている。この分野を先導する研究者である Luc Pellerin 博士 (University of Lausanne, Switzerland)、Felipe Barros 博士 (Centro de Estudios Científicos, Chile)、Anne-Karine Bouzier-Sore 博士 (French National Centre for Scientific Research, France) から最新の成果が紹介された。神経ペプチド Y の研究を開拓してきた Herbert Herzog 博士から、扁桃体に発現する神経ペプチド Y とストレス応答性肥満の関連が紹介された。箕越教授から AMPK による炭水化物嗜好性、山中教授から MCH による代謝と睡眠の統合的制御の神経機構について最新の研究成果が紹介された。

マウス、ラットの研究に加えて、ヒトにおける運動や脳機能解析、認知機能の臨床研究も紹介され、定藤教授のご好意により生理学研究所の fMRI 施設の見学も行われた。大学院生を含む多くの若手研究者が参加し、ポスター発表も行われた。世界6カ国からの産学を含む参加者により、研究会と懇親会はもちろん終日活発な討論が行われ、国際交流、領域間交流、若手~教授までの交流が進み、生理学研究所国際研究集会としての目的を達した。プログラムを第Ⅶ部 p. 224 に記載。

### 11.5.2 International Workshop on Frontiers in Defensive Survival Circuit Research

「International Workshop on Frontiers in Defensive Survival Circuit Research」を2020年1月7-8日に岡崎カンファレンスセンター 大隅ホールで開催した(The 2nd Pain and Amygdala Symposium を含む)。

提案者: 加藤総夫 (東京慈恵会医科大学)

所内対応者: 富永真琴

外国人招聘者7名を含む94名の参加者(所内19名・所外75名)があり、18の口頭発表・14のポスター発表があった。国際研究集会ということで7名の外国人研究者の発表があったが、「痛み」の中でも提案者の研究領域である大脳辺縁系を中心とした痛みに関わる情動発現の分子ネットワーク解析の発表が多く、最新のデータが発表されて活発な議論が行われ、痛みに関する脳研究の進歩を実感できる会であった。また、近年の神経科学研究領域における進展と同じく、光遺伝学や DREADD 法を用いた Chemogenetic な神経活動操作法を適用した研究成果が多かったのが印象的であった。ポスター発表セッションでは、広く痛みに関わる研究成果が発表された。痛み研究会として毎年行われ

てきた会ではあるが、多くの外国人研究者を招いての英語での会であり、生理研国際シンポジウムに劣らない高いレベルの高い議論が行われた。

口頭発表

1. Role of ATP1HMG1B1/RAGE and H2S/Cav3.2 axes in cystitis-related bladder pain  
Atsufumi Kawabata (Kinki University)
2. The role of amygdala CGRP in modulating visceral pain  
Benedict Kolber (Duchesne University)
3. Dual and opposing functions of the central amygdala in the modulation of pain  
Yarimar Carrasquillo (NCCIH, NIH)
4. Spinal mechanisms modulating itch and pain processing  
Robert Gereau IV (Washington University)
5. DREADD-MEMRI reveals a hub function of the amygdala in spontaneous inflammatory pain-associated activation of limbic pain networks  
Fusao Kato (Jikei University)
6. Sensory TRPA 1 activation by thiazoline-related odorants orchestrate life-protective effects  
Ko Kobayakawa (Kansai Medical School)
7. Sensitization of GRPR-expressing dorsal ham neurons under chronic itch condition requires an astrocytic factor  
Keisuke Koga (Kyushu University)
8. An intero-exteroceptive brain circuit for producing aversive emotional memories  
Joshua P Johansen (CBS, Riken)
9. Exercise promotes active defensive response and prevents pain chronification  
Emiko Senba (Osaka Yukioka College of Health Science)
10. A neuropeptide-mediated descending inhibitory pathway in Drosophila nociception  
Ken Honjo (Tsukuba University)
11. Nociceptor Orchestrates Brain Energy Metabolism to Protect Septic Death  
Kenta Maruyama (NIPS)
12. Role of amygdala CRF neurons in pain  
Volker Neugebauer (Texas Tech University)
13. Parabrachial CGRP-expressing neurons establish and maintain threat memories  
Richard D. Palmiter (University of Washington)
14. Neuronal mechanism of chronic pain-induced negative emotional states  
Masabumi Minami (Hokkaido University)
15. General anesthetics activate a potent central pain-suppression circuit in the amygdala  
Thuy Hua (Duke University Medical Center)
16. A novel therapeutic approach for modulating astrocyte activation in chronic pain  
Ikuko Takeda (NIPS)
17. Transcriptome analysis of brain network remodeling in chronic post-surgical pain  
Yutaro Kumagai (AIST)
18. Microglial contribution to reserpine-induced mechanical hypersensitivity  
Hidetoshi Tozaki-Saitoh (Kyushu University)



図 8 国際研究集会

## 11.6 国際交流活動

### 11.6.1 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 9 回合同シンポジウムが、生理学研究所において 2019 年 11 月 15 日 (金) - 16 日 (土) の 2 日間にわたって開催された。Tübingen で開催された前回シンポジウムに引き続き、ヒト及び非ヒト霊長類を中心としたシステム神経科学の国際交流を強化するという趣旨のもと、今年度は当該研究の発展が著しい中国との

学術交流を促進することを目的として、生理学研究所と Tübingen 大学に加えて、北京大学と北京師範大学から講演者を招き、盛大なシンポジウムを計画した。参加者は合計 59 名（生理学研究所 46 名、Tübingen 大学 11 名、北京大学 1 名、北京師範大学 1 名）で、18 題の口演発表（生理学研究所 8 題、Tübingen 大学 8 題、北京大学 1 題、北京師範大学 1 題）と 28 題のポスター発表（生理学研究所 19 題、Tübingen 大学 9 題）がおこなわれた。この合同シンポジウムが契機となって、すでにいくつかの共同研究が開始されている。今後、生理学研究所が国際共同研究拠点として、Tübingen 大学や北京大学を拠点としたドイツや中国との国際共同研究—特にヒト及び非ヒト霊長類のシステム神経科学研究—をいかに発展させていけるかが課題である。シンポジウムのプログラムは第Ⅶ部 p. 218 に掲載。



図 9 Tübingen 大学との合同シンポジウム

### 11.6.2 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・ニューロスピンの学術交流協定調印式が行われた。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、ニューロSpin 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。心理生理学部門ならびに脳機能計測・支援センター・生体機能情報解析室と連携して、7T MRI を用いた研究を展開している。2018 年度から 2019 年度にかけて、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。

### 11.6.3 McGill 大学 (Montreal、カナダ) との国際交流

2017 年 9 月に生理研から McGill 大学に 8 人のメンバーを派遣して第 1 回合同シンポジウムを開催し、また、学術協定の調印を行った。2018 年 10 月に生理研に McGill 大学から 11 人のメンバーを迎えて、第 2 回合同

シンポジウムを実施するとともに、McGill 大学の 2 人の大学院生 (Angela Zhang, Stephanie Mouchbahani-Constance) が、生理研 (定藤研、富永研) に約 5 週間滞在して共同研究を実施した。

2019 年度は、この 2 名の大学院生が再び生理研に約 5 週間滞在し共同研究を継続して実施した。また、2019 年 11 月 7 日-8 日に、McGill 大学にて、第 3 回合同シンポジウムおよびワークショップが開催された。生理研からは、鍋倉所長、久保教授、定藤教授、北城教授、根本教授、窪田准教授、深田優子准教授、村田准教授の 8 名が参加した。11 月 7 日の合同シンポジウムでは、生理研の 7 人による詳細な研究紹介の講演と、また、McGill 大の 20 人の P.I. および生理研に派遣された 2 人の大学院生による、短時間の研究紹介の発表が行われた。(参照, 第Ⅶ部 p. 217) できるだけ多くの McGill 大の研究室の研究活動を紹介し、共同研究のシーズ発掘を行うという意図が明確に反映されたプログラムであった。11 月 8 日は、メインキャンパスから郊外の McGill 大学の保養施設 (McGill Gault Nature Reserve) に場所を移し、Interactive Workshop が行われた。冒頭、McGill 大学の神経科学統合プログラム、および生理研の諸活動を紹介する発表が行われた。その後、4 つのサブグループに分かれ、今後の学術交流活動の具体的な目標、活動を拡充する方向性、そのための予算確保等について brain storming を実施し、全体討論で取りまとめを行った。



図 10 McGill 大学との合同シンポジウム

### 11.6.4 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 年 4 月に Yonsei 大学にて合同シンポジウムを実施した。2019 年度は、7 月

4-5日に Korea 大学医学部にて“2019 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium - Spearheading the Future of Medicine”と題した、合同シンポジウムを実施した。生理研からは、鍋倉所長、南部副所長他 16 人の研究教育職員と 8 名の大学院生が参加し、11 題の講演と、12 題のポスター発表を行った。Korea 大学医学部、Korea 大学歯学部、Yonsei 大学医学部からも多くの講演およびポスター発表があり盛会であった。(参照、第七部 p. 219) 次回は、2021 年に生理研が担当して開催することとなった。

これまで、若手育成を含めた学術交流の一環として、生理研で行われている大学院講義の一部の遠隔配信を試験的に行ってきた。2019 年 11 月に、総研大生命科学研究所と Korea 大学医学部の間で学術交流の Memorandum of Understanding を締結したため、今後、正式に遠隔配信を実施することとなった。



図 11 Korea 大学・Yonsei 大学との合同シンポジウム

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

生理研から自然科学研究機構の「戦略的国際研究交流加速事業」に応募した「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拠点ネットワークの構築(代表者: 鍋倉淳一教授)」が採択され、2016 年度から 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進めてきた。2016 年度には同研究所・研究ディレクター・安田亮平博士を招へいた。2017 年度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。2019 年度は、引き続き採択された「戦略的国際研究交流加速事業」(代表者: 古瀬幹夫教授)により、年度末に安田亮平博士を招聘する予定であったが、新型コロナウイルスの日本および米国における感染拡大の影響により 2020 年度に延期となった。

#### 11.6.6 New South Wales 大学医学研究科との国際交流

過去 10 年間、オーストラリア 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、2014 年 8 月に井本敬二前所長がオーストラリア国連邦のシドニーに位置する New South Wales 大学を訪問し、研究交流・人的交流を目的として 5 年間の研究協力協定を締結した。同研究科はイオンチャンネル生理学において研究実績があり、近年は臨床医学研究とのトランスレーショナルな観点からの研究を推進しているため、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 年度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 年度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た。連携を継続するために、2019 年 8 月に鍋倉淳一生理研所長がシドニーにおいて同大学との研究協力協定の 5 年間の延長に署名

を行った。2019年12月から2020年1月に、オーストラリアの経費で Moorhouse 博士が生理研に計2週間滞在した。

#### 11.6.7 チュラロンコン大学との研究交流

これまで生理学研究所は、タイから多くの共同研究者や留学生を受け入れてきた。より一層、タイとの研究交流を図るため、この10年間 Chulalongkorn 大学とのシンポジウムを断続的に開催してきた。2019年度は京都大学医学部も含めて、生理学研究所と Chulalongkorn 大学とで、1<sup>st</sup> CU-KU Symposium and 4th CU-NIPS Symposium を“Advances in Neuroscience Research”というテーマで、2020年2月17日(月)~18日(月)に、バンコク(タイ)の Pathumwan Princess Hotel に於いて開催した。生理学研究所から8人を派遣し、14題の口演発表が行われ(生理学研究所から8題、京都大学から3題、Chulalongkorn 大学から3題)、79名の参加があった(生理学研究所から8名、京都大学から3名、Chulalongkorn 大学から58名、他大学および病院から10名)。プログラムは第Ⅶ部 p. 221 に掲載



図12 Chulalongkorn 大学とのシンポジウム

### 11.7 FAOPS2019-satellite NIPS/Thermal Biology Training Course

第96回日本生理学会大会/第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会(FAOPS2019)の参加者を対象とする実験手技のトレーニングコースを、2019年4月1

日(月)から5日(金)まで生理学研究所にて、生理学研究所と新学術領域「温度生物学」(代表:富永真琴教授)の共催で実施した。目的は、新しい実験手技の経験・習得を通じてアジア・オセアニアの生理学分野の有望な若手研究者の活躍を後押しすることである。さらに、生理学研究所をハブとする若手研究者のネットワーク形成とアジアにおける生理学研究所の知名度向上の効果も期待された。

トレーニングの内容としては生理学における汎用技術の習得に主眼がおかれ、一部では最先端装置のデモと実践も行われた。事前の書類審査により中国、エジプト、オーストラリア、タイ、香港、マレーシア、ネパール、インドネシアの8つの国と地域から計11名が選抜され、国内移動と生理学研究所滞在のサポートを受けながら4つの部門に別れてトレーニングに従事した。最終日には各コースで学んだ内容について参加者が発表する時間を設け、参加者同士が他のコースの内容を共有するとともに、指導者側はトレーニングの成果を確認した。参加者から好評を得た。



図13 FAOPS2019 参加者のトレーニングコース

実施されたコースは以下のとおりである。

1. パッチクランプと温度イメージング(細胞生理研究部門)
2. 脳スライス標本を用いたパッチクランプ記録(視覚情報研究部門)
3. 細胞・個体レベルにおける心循環機能の評価(心循環シグナル研究部門)
4. 凍結組織切片の蛍光免疫染色(細胞構造研究部門)

## 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、博士課程（5年一貫制）および博士課程（3年次編入学）における大学院教育を行っている。2019年度の在籍者は、26名（2020年3月1日現在の数、うち博士課程（5年一貫制）10名、博士課程（3年次編入学）16名である。このほか他大学より、毎年10名程度（2015年度6名、2016年度9名、2017年度9名、2018年度5名、2019年度10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な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2010年度から、脳科学について、生理科学以外にも基礎生物学、遺伝学、数理統計学など、脳科学の基本となるべき基礎科目の充実と新たな共通専門科目の開発を行うために、「総研大脳科学専攻間融合プログラム」を生理科学専攻が中心となって発足させた。また、2011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 脳科学専攻間融合コース群

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、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、脳科学専攻間融合プログラムが生まれた。その後、2019年度に総研大全体でカリキュラムの大幅な見直しが行われ、本プログラムもその重要性からコース群と全体のカリキュラムの中で位置づけが明確になり、引き続き総研大からの支援を得て、生理科学専攻が責任をもつことになった。

本コースでは、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」、教科書に沿って神経科学の基礎を網羅的に学ぶと同時に、論文精読演習を行い、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」、膨大な神経科学のデータを効率的に情報処理する技術を身につけさせるコンピュータ演習「基礎情報脳科学」（受講者にはコンピュータを貸与）など、特色ある講義・演習が行われている。

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、2019年度1名)、また、博士(脳科学)を2015年3月から授与できるようになったが、まだ取得者はいない。

「基礎生理解剖脳科学」、「基礎情報脳科学」なども開講してから5年が経過するので、見直す時期に来ているかもしれない。

## 12.3 統合生命科学教育コース群

本コース群では、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、本コース群では原則としてすべての講義・演習は英語で行われる。2019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、生体分子シミュレーション入門、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、統合生命科学入門、統合生命科学シリーズなどの研究科を越えた融合教育科目がある。2019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」に絞って内容の充実を進めたが、多くの履修生を得た(「統合生命科学入門」は遺伝学専攻・基礎生物学専攻、生理学専攻から7名、「統合生命科学シリーズ」は遺伝学専攻・基礎生物学専攻から6名)。「統合生命科学実践コース」はこれまで、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いたが、2019年度はその特任准教授・客員准教授に「統合生命科学シリーズ」に講師として参加していただいた。

## 12.4 他専攻、他大学との交流

総研大は全国に分散しており、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。総研大生命科学研究所3専攻(生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻)と先導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が生命科学リトリートである。2019年度は12月15-16日に山梨県、西湖そばのホテル光風閣くわるびにて、生理科学専攻(生理学研究所)が大代表となって開催された。総研大の参加者数は、学生56名(生理科学専攻12名)、教員21名(生理科学専攻6名)の計77名であった。下田翔(D3)が生理科学専攻学生運営委員代表として小田紗矢香(D4)、平澤輝一(D4)、新居桂陽(D3)、Pimpimon Nondhalee(D4)、Chang Liu(D2)らの学生運営委員、教員運営委員の北城圭一教授と共に運営に携わった。留学生らも数多く参加し、学生らによる司会進行、招待講演などは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、科学英語表現とプレゼンテーションのトレーニングによる効果が伺えた。また、参加学生全員によるポスター発表は、専攻間、学生・教員間の垣根を越えた意見交換、交流の場として、非常に活発な活動がみられた。さらに、学生が企画した2名の招待講演者の講演についても学生・教員との活発な質疑応答が行われた。総研大リトリートは2020年度も引き続き実施される予定であり、先導科学研究科生命共生体進化学専攻が大代表を務める。

④NAGOYA 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。2019年度は12回目にあたり（生理研は2回目から参加）、2020年2月7～8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7名、若手研究者1名、教員3名）が参加した。また、一般講演では、生理研の小池耕彦助教が講演を行った。本年度からはCiBoG(Convolution of Informatics and Biomedical Sciences on Glocal Alliances)卓越大学院プログラムとの共催となり、従来よりも規模を拡大しての開催で（初日参加者174名、2日目参加者134名）、非常に活気のあるイベントであった。学生を中心に69題のポスター発表もあり、分野を超えた活発な意見交換が交わされた。特に、情報学分野（名古屋大学創薬科学研究科細胞分子情報学分野・加藤竜司准教授、名古屋大学情報学研究科知能メディア工学講座・小田昌宏助教）からの発表が加わった点は、大きな変更点であると言える。情報学の医療分野への応用研究は、カバーする領域も多岐にわたり、今後発展する可能性を感じさせる発表内容であった。

## 12.5 入学者のリクルート

現在の生理科学専攻博士課程の年度あたりの定員は5年一貫制が3名、3年次編入学が6名である。数年来、入学者数は定員を大きく下回っていたが、2018年度の入学者は計8名、2019年度に行われた2回の入学試験の合格者は計14名（前期3名、後期11名）と回復傾向にある。全国的な大学院志望者数の減少傾向の中で、継続して優れた大学院生を数多く確保するための努力が今後必要である。

入学者確保のための取り組みとして、総合研究大学院大学から配分される予算により、1)年2回の生理研オープンキャンパス、2)体験入学（生理科学専攻の受験を検討中の国内学生に対して、旅費と滞在費をサポートして一週間程度生理研での研究活動・大学院生活を体験する機会を与えるもの）、3)海外からの体験入学（12.8参照）、4)大学院生募集案内の作成と配布を実施している。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、参加者が減少していた大学院説明会を2018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オンセミナーを実

施することにより、2019年度は、4月と9月のそれぞれに10名程度の参加があった。これらの事業に加えて、研究所ホームページにおける優れた研究成果の紹介、SNS等を有効利用した情報発信、研究所構成員による所外宣伝活動など、総研大生理科学専攻の知名度をあげる地道な取り組みをさらに工夫して今後も継続していく必要がある。また、継続的に実施してきた経済的サポートによる就学支援（12.6参照）も優れた大学院生の獲得に重要な役割を果たしていると思われる。

## 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、当初、日本人大大学院生への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科学専攻に惹きつけるために、2018年度にはRA支給額が改訂された。日本人大大学院生の場合、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、医療関係法人、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を支給している。医学博士コース4年目の学生には、医療法人鉄友会からの寄付金を財源とした「宇野奨学金」により、授業料相当額を支給している。また、2012年度より岡崎信用金庫からの寄附金を財源とした「おかしん先端科学奨学金」を開始し、岡崎3研究所から優秀な大学院生を毎年各1名選考し、3年間支給している。

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、岡崎3研究所で合わせて8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用生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。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る。そこで、生理科学専攻では入学後、他研究室での研修を必修としている。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。

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。これに加え、2017年度からは学生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。異なる視点からの学術的な助言に加え、所属研究室以外の複数の教員との交流が学生のメンタルヘルスの向上に寄与することが期待される。

## 12.8 外国からのリクルート

最近、外国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による留学生採用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。

2019年度のNIPSインターンシップでは、海外から約200人の応募があり、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14名の外国人学生が採択され13名が参加した。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る、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限られており、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。

2014年度開始の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年度入学生までが対象であった。新たに、複合科学研究科と生命科学研究所による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3年間の予定で開始された。生命科学研究所3専攻で合わせて毎年3年次編入1名、5年一貫制3名を受け入れることが可能である。

## 12.9 若手研究者の育成

大学院を修了した若手研究者の育成の一環として、各部門におけるポスドク雇用（NIPS リサーチフェロー）を行っている。また、若手研究者が外部研究費を獲得できるようになることを目的として、若手研究者による研究提案の申請募集を行い、申請書作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している。2019年度は、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、若手研究者12名、総研大大学院生13名の応募があった。若手研究者は発表会形式による審査・指導、総研大

学院生は書面により審査を行い、支援額に差をつけて全員を支援することになった(若手研究者:10~25万円;総研大学院生:2~8万円)。

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諸国を含む海外の大学との間での共同学位プログラムの構築に力を入れ始めた。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。国立大学法人と同様、大学共同利用機関法人も効率化の名のもとに改革が求められている。第4期中期目標期間内の組織の再編成として、4機構法人と総研大が連合体を形成することが決定し、具体化に向けた検討が進められている。このような変革の中であって優れた若手研究者を育成し輩出してゆくためにも、総研大と基盤機関のさらなる緊密な関係が必要となる。

## 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、新任技術職員の選考、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。2019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、これまでに技術課のイメージング技術を向上させるため、2010年度より四次元人体機能イメージングプロジェクトを、2016年度よりMRI研究とその技術および周辺技術の習得を目的としたMRI部会を行ってきたが、ともに所定の目標を達成したため、2018年度末に活動を休止した。

### 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見直すための課内異動を行い、不足した人材の採用と選考を行った。

### 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117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。2019年度も、2018年度から引き続きデータ活用促進を目的として表示の見直しなどを行った。

### 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、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ている。本会の報告内容を技術課業務報告書として編集した。未発表データが含まれるなどの理由から所外へは公開していない。

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。2019 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。2019 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。1981 年度開設のサプライショップは 40 年近い実績のもと、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。随時、極端に使用頻度の低い物品の整理と見直しを進めている。

### 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 30 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 30 回生理科学実験技術トレーニングコース(2019 年 7 月 29 日－8 月 2 日)では、『生体アンプ回路工作と機械工作入門』を企画し、3 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。2019 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 2 課題が採択された：永田治「理科第 2 分野(行動のしくみ)に活用する体験型実験教材の開発」、齊藤久美子「SGLT を介したグルコースの動態解析－非 RI 標識  $\alpha$ -メチルグルコシドを用いた解析」。

技術課員の専門性の向上と研究活動の拡充への対応を進めるため、機構や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。2019 年度は、放送大学を活用した研修の受講者はなかった。

### 13.6 安全衛生体制の向上

生理研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 14 名の衛生管理資格者等が毎週行っている。また、必要に応じて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、2019 年度も更新と見直しが進められた。生理研職員の安全衛生に対する意識を高めるため各種講習会を開催した。各部門の安全衛生担当者には安全衛生に対する知識と意識を高めるため、安全衛生小委員会を開催し、年間の巡視報告と意見交換などを行った。

### 13.7 自然科学研究機構内の連携事業

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

岡崎 3 機関技術課長会では、月 1 回、3 研究所技術課長、岡崎統合事務センター各課課長補佐を交えて、岡崎 3 機関技術課の活動、各研究所の現状に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所（技術部長）、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 会議等で月 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 14 回本研究会を 2019 年 6 月 20～21 日に、基礎生物学研究所担当により行った。「データの取り扱い」を共通テーマにポスター発表が 16 演題、各研究所の技術トピックスが 5 演題、最新動向報告が 5 演題あり、5 研究所から 85 名の参加者があった。ポスター発表では各研究所が扱うデータやデータ解析結果などの活発な情報交換がされた。各機関の技術職員の技術や業務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。次回は生理学研究所が担当して開催する予定であり、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が行われた。

### 13.8 大学等との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 42 回生理学技術研究会・第 16 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを 2020 年 2 月 20～21 日に開催した。第 42 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（42 題）、口演発表（7 題）、参加者 115 名で行い、また、当研究会会期中に第 16 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表（11 題）で行なった。課から 9 題の発表があった。

東海北陸地区大学等の技術職員との連携、技術研修拠点形成、技術組織の確立を進めるため、東海北陸地区技術職員研修会の企画や実施などの意見交換や、本研修会に積極的に参加している。2019 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（2 校、13 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、これまでに 250 台超が販売された。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および研修の実施や、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、生理研が推進する研究の多くにバイオイメー징技術が登場する。バイオイメー징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、生理研のひとつとして、脳・人体の生体内分子イメー징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) 生理研の研究支援体制は、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（25 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（12 人）にも支えられている。こうした短時間契約職員の最近の雇用の傾向として、扶養手当支給範囲内での雇用希望が強い一方、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。2019 年度から労働基準法の改正により、年次有給休暇に関する法律が定められたため、さらに計画的に業務を遂行する必要がある。

## 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。2019年度の巡視は、明大寺地区が戸川課長補佐、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、永田係長、山口係長、福田係長、三寶主任、石原主任、窪田主任、神谷係員により実施した。技術職員の中で、衛生管理者の資格取得者は2019年度16名となった。産業医による巡視は、2018年度に引き続き、後藤敏之先生にお願いした。

生理学研究所では、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いる。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・災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る。そこで、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年度に設置した。安全衛生管理室では、以下の業務を行っている。

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必要に応じて開催し、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。2019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  
2019年4月15日に岡崎コンファレンスセンターで行い、24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」、「動物資源共同利用研究センターの利用について」、「遺伝子組換え実験について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」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。2019年度は高磁場MRIの取り扱いに関して、2019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、2019年12月17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

2019 年 10 月 30 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。2019 年度は、6 月及び 12 月に実施した。

### 7. 研究用微生物の安全管理

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に、2013 年 7 月に研究用微生物等安全管理委員会が発足した。委員会では生理学研究所研究用微生物等安全管理規則に基づいて、微生物実験を行うための管理区域の設置と病原体等実験計画申請書の審査を行っている。現在承認中の管理区域は 8 ヶ所あり、13 件の実験計画が承認されている。2019 年度から、分子科学研究所長から所定の付託書とともに分子科学研究所に所属する教授、准教授、助教が使用又は実験責任者である申請書の審査依頼があった場合に、審査を代行して行うことができるようにした。

## 14.3 新型コロナウイルス感染症の感染拡大対策

2020 年 2 月初旬に、日本国内で、新型コロナウイルス感染 (COVID-19) の陽性者が報告されて以来、感染者数が増加し続けている。この状況を踏まえて、2 月末には、政府から、大規模イベントの自粛要請、小中高校の 2 週間の登校自粛要請が出された。生理研究所を含む岡崎の 3 研究所では、早い時期から、3 所長会議等で協議を行い、手洗いの徹底等の基本的な防衛対策を行うよう通達し、また、大勢が集まる研究会等の自粛を求めた。それを受けて、生理学研究所では、2 月 28 日-29 日に予定していた第 8 回新潟大脳研-京大霊長研-生理研合同シンポジウム、3 月 3 日-6 日に予定していた第 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、3 月 9 日に予定していた自然科学研究機構ネットワーク型研究加速事業「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」プロジェクトの報告会シンポジウム、3 月 14 日に予定していた生理学研究所担当の第 29 回自然科学研究機構シンポジウム等の開催を中止した。

自然科学研究機構から、テレワークおよび時差出勤を認める通達があったため、生理学研究所においても、状況を踏まえ必要に応じて行うよう伝達した。

さらに、万が一感染陽性者が生理学研究所内で発生した場合に備え、感染陽性者の所属する研究ユニットを 2 週間閉鎖すること等を定め、また、家族等に陽性者が出た場合の対応についても定めたマニュアルを作成し、全研究ユニット等の部署責任者に対応に関する説明を行った。また、動物の飼育・管理を行っている動物資源共同利用研究センター等については、別途対応マニュアルを作成した。

## 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て生じてきた。この事態に対処するために文部科学省は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）。2019年度は、機構共通研究倫理教材APRIN（一般財団法人構成研究推進協会）のe-learning「責任ある研究行為RCR共通単元・公的研究資金の取扱い」と「責任ある研究行為：基盤編（RCR生命医科学系）」を構成員（研究者、技術職員、事務職員及びその他関連する者、非常勤を含む）及び大学院学生に履修させた。また、剽窃チェックツールである'i-Authenticate'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てある。

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、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、競争的資金をはじめとした研究費の不正使用の防止や対応に関する規程を制定している。特に岡崎3機関等においては、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、公的研究費の適正使用の重要性の理解と意識向上のために、全職員を対象にコンプライアンス研修会、eラーニングを利用した教育、新任職員等オリエンテーション、研究所ガイダンス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。自然科学研究機構においてもヒトを対象とする研究を倫理的配慮のもとに適正に推進するために、岡崎3機関共通に、ヒトゲノム・遺伝子解析の研究計画を審査する生命倫理審査委員会が、生理学研究所に、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計画を審査する倫理委員会が設置されている。

#### (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。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。2019年度は前年度からの継続課題4件と、新たに承認された2件の研究が実施された。

#### (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。磁気共鳴画像装置による脳イメージング、脳波・脳磁場計測が主な審査対象であるが、患者から得られた生体試料やヒトから得られた行動データなども含まれる。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、2019年度も以下のように行い19名が参加した。

日時：2020年1月31日（金）13:30より

場所：生理学研究所1階大会議室

内容：「研究倫理の現在—規制と徳」

講師：中澤栄輔（東京大学大学院医学系研究科）

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である。
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。

2019年度倫理に関する審査申請の審査件数は

- ・ ヒトを直接対象とする研究 54 件
- ・ ヒト由来の試料を対象試料とする研究 15 件

であった。

今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が見直され統合される予定とのことであるが、本委員会も対応する必要がある。

## 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。

2019 年度は 6 月 10 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、2019 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、明大寺地区および山手地区に相談員を設置しており、以下のとおり防止相談員向け研修会を開催した。

自然科学研究機構ハラスメント防止相談員向け研修会

日時：2019 年 6 月 17 日(月) 14:00~15:30

会場：事務センター棟 3 階 第 1 会議室 (TV 会議)

講師：株式会社ヒューマン・クオリティー

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：2019 年 6 月 13 日(木) 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：実例から考えるハラスメントトラブルの防止

講師：浅賀聖斗 (株式会社フォーブレーション)

また「ハラスメント防止について」という Email を岡崎 3 機関全構成員に 3 回出し、注意喚起を促した。

自然科学研究機構岡崎 3 機関のハラスメント防止委員会と総研大のハラスメント対応窓口との連携については、総研大の学生であっても岡崎 3 機関のハラスメント防止委員会及び相談員で対応することとした。

## 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 阿形副機構長（基生研所長）、生理研からは南部副所長、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、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、2019年度、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）によるI-URIC/4機構連携男女共同参画講演会（2020年2月20日、東京都文京区・嘉ノ雅茗溪館）を実施した。常勤・非常勤の教職員を対象に、「男もつらいよー相互理解をふかめるためにー」というテーマの下、講演が行われ、男性の視点から男女共同参画について考える機会が提供された。より多くの人に参加しやすくなるよう、会場での参加に加え、4機構にライブ配信された。

2019年度は育児支援制度、出張帯同支援制度の周知方法と対象者の拡充についての議論が行われた。育児支援制度により、自然科学研究機構の教職員、共同研究者や総合研究大学院大学の大学院生の子の一時保育や病児保育の保育サービスに要する費用を支援する。出張帯同支援は、共同研究や機構の用務で出張する際に子が同行する際の交通費を一部支援するものである。これらの支援制度やその他の様々な取り組みを紹介するために、2019年度は前倒しで自然科学研究機構男女共同参画推進パンフレットを作成することが決まった。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、引き続き在宅勤務導入の検討が行われている。制

度化にはテレワーク制度の導入も含めて、さらなる検討が必要と思われる。

### 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（2019年12月1日現在）は常勤研究教育職員14.8%（54名中8名）、URA職員33.3%（3名中1名）、年俸制研究職員33.3%（30名中10名）、非常勤の研究職員（主に博士研究員）は42.1%（17名中7名）、大学院生は42.3%（26名中11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に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少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。今後も「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。

1981年度に設置された生理研の1,000kV超高压電子顕微鏡は、生物試料専用機としては世界で唯一残存している装置である。2012年度に画像取得装置のデジタル化がおこなわれ、3次元再構成が比較的迅速に行えるようになってきている。しかし設置後38年が経過して、2019年1月にメーカーサポートが終了し、今後の維持・運用は困難な状況となった。2015年度に大阪大

学超高压電子顕微鏡センターの生物試料にも利用出来る新しい物質・生命科学超高压電子顕微鏡が稼働を開始したことにより、国内に代わりとなる装置ができたことになる。電子顕微鏡の研究者コミュニティからは、生理研の超高压電顕を出来る限り維持・稼働してほしいという要望があるものの、上記状況を踏まえ、運営会議の議を経て、2020年度以降、超高压電子顕微鏡共同利用実験は、行わないことになった。

生理研では3台のMRIが稼働しており、多くの共同利用研究に供されている。一方、脳磁計(MEG)は2002年度の導入後15年以上経過している。近年、MEGで取得されたデータの処理方法については大きな進歩があるが、測定装置としての機能にはそれほど大きな技術的進歩は起きていないようである。生理研の現在の装置は老朽化してきているほか、ヘリウム回収装置がないなどの問題点もある。今後MEGをどのように扱っていくかについて引き続き検討が必要である。

### 17.2 図書

図書購読料が年々上昇する中、図書閲覧機能の柔軟性を維持すべく、総研大附属図書館運営委員会電子資料専門部会に各専攻1名の委員が参加し、定期的に委員会が行われている。全学契約購読雑誌のうち、Springer ebookについては、自然科学分野（現10分野）に新分野Intelligent Technologies and Roboticsの追加希望があり、この追加経費を総研大が負担することとなった。この負担増を解消するため、2019年度に限り宇宙研がEnergy分野も負担することで合意された。Wileyについては、極地研・宇宙研・天文台が負担していたJournal of Geophysical Research: Atmospheresと、民俗博物館・歴史博物館が負担していたAmerican Anthropologistが購読中止された。その他、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やScience Directについては継続が認められた。

現在も雑誌購読料の上昇は続いている一方、新規に刊行されたScienceやNature関連のジャーナルの重要性が高まるなど、研究所の限られた図書予算をどの雑誌に割り振るか意思決定するためには、生理研の将来性と必要性を的確に把握する必要である。そのため、各部門から推薦された図書委員と各部門長を交えた

メール会議を定期的で開催して情報を周知し、将来の生理学発展に必要な雑誌を取捨選択する体制を整えている。

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。2010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、2011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明大寺地区と山手地区に設置され、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ている。ここでは試料作製からデジタルデータの編集・加工まで、電子顕微鏡観察の一連の作業工程を進めることができる。

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は1台）の体制で運用しており、機器操作や試料作製の講習会等も行っている。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3台（うち電子顕微鏡室所有は1台）、走査型電子顕微鏡が2台（うち電子顕微鏡室所有は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可能である。SBF-SEM（SIGMA/VP、MERLIN）に関しては、保守契約に加入したことにより、故障や軸ずれ等の不具合発生による機器の停止時間を減少させることができているものの、2019年度も様々な不具合があ

り修理に時間を要している。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。まとまった予算措置が難しいため、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はいるが、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は全体に老朽化し、CCDカメラも実質1台のみで運用されていることから、新機種への更新を含めた検討が必要である。

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、ウルトラミクロトーム、ガラスナイフ作製器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酢酸ウラニル廃液や汚染物の保管管理、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、生理学研究所では試薬管理システムの導入を一部開始した。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、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、1980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同規格が合わず、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 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。この技術職員も 2020 年 3 月で定年退職し、その後は再雇用職員として対応することになる。

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 年度から、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 300 名近い受講があり、機器研究試作室の利用拡大に効果を上げている。2019 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、生理研が実施している生理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、生理研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。生理研では情報処理・発信センター ネット

ワーク管理室の技術課職員 3 名が、ネットワークの保守、運用などの実際的な業務を担当している。

老朽化していたネットワーク設備は、予算の内部措置によるリース契約とし、2016 年度末に更新を行った。ネットワークのセキュリティに関しては、2016 年 9 月に文部科学省からの要請を受けて、自然科学研究機構では「大学共同利用機関法人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。生理研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(Computer Security Incident Response Team) 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している。

ネットワークインフラの整備や情報量の拡大、合わせて標的型攻撃やビジネスメール詐欺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。2019 年 4 月、ネットワーク管理室では技術職員 1 名を新規採用し、教育研修や日々の指導を実施することで、これら問題に対応できる人材育成を行っている。

## 17.6 老朽対策と改修工事

明大寺地区には生理研実験研究棟、超高圧電子顕微鏡棟、共通施設棟 I (電子顕微鏡室)、共通施設棟 II (機器研究試作室)、動物資源共同利用研究センター棟、MRI 実験棟がある。これらの半数は改修工事もできずに築後 30 年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備の老朽化が進み、改修または設備の更新が必要となってきている。しかし、その経費の確保が難しく、事故や故障への一過性の処理対応に終始している。これまでに生理研実験研究棟と共通施設棟 I (電子顕微鏡室) の改修工事が完了し、2019 年度は明大寺地区動

物資源共同利用研究センター動物棟 1(以下「明大寺動物棟 1」)についてげっ歯類の SPF 飼育施設の増築を含め建物等老朽改修の工事が進められた。その他の建物における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、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 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明大寺動物棟 1 との地下通路は、2019 年度に防水改修工事を行った。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地区動物資源共同利用研究センター動物棟 2(以下「明大寺動物棟 2」)でも雨漏りがあり、その都度対応している。山手地区動物資源共同利用研究センターでは、扉の立て付けやノブの不良箇所も増えつつあり、対応することが多くなっている。改修未実施の建物では老朽化によるこうした問題は今後も頻発が懸念される。

(2) 電気設備：

生理研実験研究棟における電気設備の変電設備、照明器具、放送、電話で使用している通信用配線などの老朽化更新は完了しているが、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。明大寺動物棟 2 では飼育室の照明や、明暗タイマーの故障が発生しており、そのたびに修理を行っている。また、山手地区動物資源共同利用研究センター棟では飼育室の照明の故障、飼育室の扉アラームの故障、コンセントの故障など経年劣化による不具合が発生しており、その都度対応している。老朽化に伴い、今後も不具合が増えることが予想されるため、設備の更新計画を進める必要がある。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 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が、エネルギーセンター棟発電機から供給されるようにする配電経路の見直しと、また動物資源共同利用研究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。一方、明大寺動物棟 1 の改修後は SPF 施設の運用が始まるため、非常用

自家発電機の電力量の不足が懸念される。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更新と修理を行っている。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、2019 年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて 10 基の修理を行った。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。2020 年 1 月より特定フロン R22 が全廃となり、それを使った機器の修理ができなくなったため、今後の都度の機器更新が必要となる。

明大寺動物棟 1 は 2018 年 1 月に概算要求が通り、2019 年度に増改築工事を行った。明大寺動物棟 2 は、2018 年度に引き続き冷温水発生器 2 台のうちの 1 台を機能継続のためにオーバーホールを行った。修理対応では、一般排水が詰まる事例が発生した。原因は、経年劣化により配管の錆が詰まったためと考えられた。今後も修理件数が増えることが予想されるため、計画的な更新を進める必要がある。

山手地区動物資源共同利用研究センターは、機械設備では、高压蒸気滅菌機において、配管からの蒸気漏れ、扉の不具合が発生したため、その都度対応を行った。空調設備では、熱源に用いる蒸気ボイラーの点検時に不良箇所が見つかり修理を行った。また吸収式冷温水発生機に不具合が生じ、冷房運転が不能となり早急に修理を行った。SPF エリアの差圧を保つための複数台の定風量装置に不具合があり、その都度調整を行っている。今後も修理件数が増えることが予想されるため、計画的な更新を進める必要がある。

(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。改修された建物の防火・防災設備は更新されたが、十分とはいかない。更新されていない設備の劣化は進み、また、こうした設備は常に見直しが必要であり、今後も修理件数や見直し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。2019 年度も引き続き、研究室や実験室の整備がさらに進められた。

岡崎 3 機関では施設課による実験室居室の利用状況の調査と有効的利用が推し進められている。

## 17.8 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。2019 年度も引き続き、研究棟周辺の環境整備が進められた。

## 17.9 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 年度をもって生理研施設としての役割を終了した。2011 年度に施設の再利用が検討され、2012 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されなかった。2019 年度に建物は処分され、地元への返却が行われた。

## 18 環境に関わる問題

### 18.1 省エネルギー・省資源

事務センター施設課が電気・ガス・水道の使用量をホームページに掲載し、省エネルギーを進め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。『温室効果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。廊下及びトイレ等の照明器具は、人感センサーによる自動点灯式に可能な限り交換されている。夏季に節電休暇日を設けているが、2019年度も、8月13日を節電休暇促進日(全日エアコン原則使用禁止)、8月14～15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、職員に協力を依頼した。その結果、節電休暇日の電力消費量はある程度削減され、節電効果が得られている。また、省資源を目的として、教授会議等の諸会議は、会議資料を事前に電子配布し、ペーパーレス会議として実施した。共同利用研究の申請等も、NOUSシステムの活用により電子的に行った。

### 18.2 廃棄物処理

岡崎3研究所の間で、明大寺・山手地区ともに、ゴミは以下のように分別収集されている。(1) プラスチック類; (2) 飲食用カン・ビン・ペットボトル; (3) 古紙類; (4) 可燃類(生ゴミを含む); (5) 不燃類(ガラス・金属・

陶器及び飲料用以外のカン・ビンを含む); (6) 蛍光管乾電池類。統一化と分別基準を周知したことで、分別は現在のところ順調に行われている。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 構内交通

「岡崎3機関構内交通規制管理運営委員会」の努力によって、駐車スペースの増加と駐車規則の遵守が進み、駐車場に関する問題はかなり改善された。2019年度は、動物資源共同利用研究センターの増改築工事により、明大寺地区の駐車スペースは、大幅に限定されたが、大きな問題なく終了した。人身事故の防止や災害時の緊急車両の進入のためにも、今後も規則の周知と違反車両等の見回りの徹底が必要である。

### 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。カードキーシステムのネームカードになったため、ネームカードの着用率は上がっている。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を設置し、不審者の侵入を防いでいる。生理学研究所玄関と山手地区玄関では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

現在、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。

第1回 6月17日(月) 13:00~15:00

第2回 6月25日(火) 13:30~15:30

岡崎コンファレンスセンター大隅ホール

第1部「情報セキュリティに関する話題」愛知県警

第2部「岡崎情報セキュリティ実施手順書の改訂」

岡崎情報ネットワーク管理室

(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、「フィッシングメール等の攻撃」に対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、上記の徹底を促す注意喚起が行われた。

### (3) 研究に関連する情報資産の分類ガイドラインの策定

2018年度に引き続き、研究情報資産分類検討専門部会(生理学研究所の委員:深田正紀教授)において、「研究に関連する情報資産の分類」について検討を重ね、分類案を策定した。具体的には、「研究に関連する情報資産」を10種類のカテゴリーに分類し、それぞれの機密性と取扱制限が提案され、上部委員会にて承認され、機構の「情報セキュリティポリシーの手順書」に掲載された。生理学研究所においては、「ヒト由来の研究データ」を取り扱う研究があることから、「ヒト由来の研究データ」情報の格付けについて、主導的な役割を果た

した。

### (4) ログ分析管理基盤支援の導入

新たに重要サーバやセキュリティ機器等のログを一元管理するとともに、インシデント発生時の調査等においても一元的かつ迅速に対応する体制とすることを目的に、「情報セキュリティログ分析管理基盤支援」を調達し、2019年11月から運用開始した。現在、本基盤へのログ集約のため、重要サーバやセキュリティ機器等の設定変更中である。

### (5) G Suite for Education の導入についての議論

現在、岡崎3機関では、「QUALITIA社のDEEP Mail」をメールシステムとして使用している。岡崎情報セキュリティ管理運営専門委員会(生理学研究所の委員:深田正紀教授と吉村伸明技術職員)にて、教職員の利便性の向上と、ネットワーク管理室員の負担軽減およびセキュリティ対策を目的として、「Google社のG Suite for Education」への移行の議論が開始された。導入に当たっては、各研究所の教授会議、所長会議での議論を踏まえつつ、進めていく予定である。

機構では、2018年3月に国立天文台で起きた情報セキュリティインシデントを重く受け止め、「重要サーバについての規定」および、「ログの取得についての規定」を改訂した。また、岡崎3機関では、2019年度に、フィッシングメールによるメールパスワードの漏洩や、研究会参加者情報の取り扱いに関わる問題が発生した。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。また、現在は、技術課の吉村技術職員がCSIRT(Computer Security Incident Response Team)の一員として、生理研におけるセキュリティ対応を24時間体制で担当しているが、負担軽減のための人材育成と全職員の協力が必要不可欠であると言える。

## 20 遺伝子組換え実験関連

現代の生命科学研究において遺伝子組換え技術は欠かせないが、その潜在的な危険性に鑑み、遺伝子組換え実験は規制のもとで実施する必要がある。生理学研究所を含む我が国の大学等では、1979年より文部科学大臣告示として制定された「大学等における組換えDNA実験指針」の規制のもとで遺伝子組換え実験が実施されてきた。この間、遺伝子組換え生物が生物の多様性に悪影響を及ぼす可能性が世界で議論された結果、遺伝子組換え生物等の取扱いを規制する様々な措置を求める「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティーに関するカルタヘナ議定書」（通称カルタヘナ議定書）が2000年に採択され、2003年に発効した。我が国では、その締結に向けて「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（通称カルタヘナ法）が2003年に成立した。さらに、その実施に必要な施行規則等の制定を経て、2004年2月に、我が国に対してカルタヘナ議定書が発効されると同時にカルタヘナ法が施行された。同時にそれまで運用されてきた組換えDNA実験指針は廃止された。このような経緯のもと、生理学研究所の遺伝子組換え実験はカルタヘナ法を遵守して、適切な拡散防止措置のもとで実施されている。遺伝子組換え実験の手続きとして、研究者から提出された実験計画を、所外委員を含む生理学研究所遺伝子組換え実験安全委員会が審査し、承認を経て実験が実施できる。実験期間は

最大5年であり、申請により延長が可能である。使用する遺伝子組換え生物や供与核酸が増える程度の軽微な実験の変更は、研究者から提出された変更届を委員長が確認することで認められている。遺伝子組換え実験室も同様に申請と審査を経て委員会によって承認された後、実験に用いられる。

遺伝子組換え実験に関する2019年度の特記事項として、我が国におけるゲノム編集技術の取扱いが定まった。発展の著しいゲノム編集技術を遺伝子組換え実験に含むか否かについては、専門家による検討が重ねられてきたが、その結論として、細胞外で加工した核酸を用いて作製された遺伝子組換え生物等は、当該核酸の非存在を確認しない限り、遺伝子組換え実験の対象となるとの見解が文科省から通知された。その理由として、当該核酸がゲノムに組み込まれる可能性が完全には排除できないとの説明が、7月13日に東京で開催された第11回 遺伝子組換え実験安全研修会（全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会主催）において関係省庁の担当者参加のもとでなされた。なお、生理学研究所では、以前よりゲノム編集は遺伝子組換え実験とみなして扱っていることから、取扱いに変更はない。遺伝子組換え実験安全委員会の現在の課題として、印刷物として保管されている実験計画書の、電子ファイルによる管理と整理、遺伝子組換え実験室の定期点検などがあり、2020年度の実施に向けて検討中である。

## 21 動物実験関連

### 21.1 概要

動物実験に関わる共同利用研究を促進することを目的に、2019年度4月に、動物実験センターを「動物資源共同利用研究センター」に改組した。また、明大寺地区動物棟1の改修、増築工事を開始した。外壁工事等は2020年度に施行されるが、大きな工事は2019年度に完了した。2020年度の春より、飼育機器類やオートクレーブ等設備を導入し、秋より使用を開始する。

今年度は、感染症など大きな問題は起こらなかったが、動物棟1の改修、増築工事に関しては、設計及び予算面で様々な問題が生じ、一つずつ問題を解決してきた。今後は、完成後のセンターの運営の詳細、飼育方法の高度化に伴う経費の増加の抑制、個別換気システムに対応した微生物モニタリング方法の高度化等が検討課題である。また、明大寺地区動物棟2及び山手地区動物資源共同利用研究センターの老朽化が進んでおり、それらの改修がますます喫緊の課題となりつつある。

### 21.2 動物実験委員会

#### 1) 動物実験計画等の審査

2019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2019年1月10日に締め切り、2月25日に112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130件（うち生理学研究所89件）である（2019年12月末現在）。苦痛度スコア別では、軽度; 29件、中等度; 55件、重度; 20件、両生類・魚類; 26件（うち生理学研究所軽度; 24件、中等度; 44件、重度; 18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2019年12月末現在認可されている飼養保管施設は34（うち生理学研究所17）、実験室は87（うち生理学研究所47）である。

#### 3) 教育訓練講習会

2019年度には4月18日（参加者21名）、4月24日（参加者11名）、6月18日（参加者6名）、8月8日（参加者9名）、10月17日（参加者13名）、12月3日（参加者4名）の6回行った（2019年12月末現在）。定期の講習会の外に、実習生を対象とした講習会を7月29日（生理学研究所トレーニングコース動物実験参加者60名）に行い、日本語を解さない研究者のための英語版DVDを14名に貸出し視聴してもらった。また、2020年1月23日には、特別講義（テーマ：動物実験に対する国民の意識と情報発信のあり方）を開催した。

#### 4) 飼養保管施設に関する調査

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2019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。

### 21.3 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。

#### 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2019年度130件（12月末現在）が機構長の承認を受けている。予備審査においてカテゴリーBと判断された計画書を除くカテゴリーC～Eに関しては本審査を行うことが定められている。動物実験コーディネータ室では事務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。

## 21.4 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2007年度から「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定施行して適正な動物実験の遂行に努めている。環境省所管の「動物愛護管理法」及び「実験動物の飼養保管等基準」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、2018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、2019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>\*3</sup>

## 21.5 動物実験委員会における問題事例と対応について

2019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年であった。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年度に「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9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。

## 21.6 動物資源共同利用研究センター

動物資源共同利用研究センターは、2019年4月に改組され、運営部門、先端モデル動物作製室、モデル動物表現型解析室の3部門から構成される。2019年度は、運営部門において以下の業務を推進した。

### 21.6.1 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、2018年度と同様に、マウス肝炎ウイルスを対象に搬入時には全てのマウスの検疫を、搬入後の飼育中の齧歯類動物については、自家検査により、定期的な微生物モニタリングを実施した。すなわち、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イルス、マウス肝炎ウイルス、唾液腺涙腺炎ウイルス、肺マイコプラズマ、ティザー菌、エクトロメリアウイルス、ネズミコリネ菌、サルモネラ菌、気管支敗血症菌、パストレラ菌、腸粘膜肥厚症菌、肺炎球菌、消化管内原虫、蟻虫および外部寄生虫である。その他に、サル類実験動物の検疫検査と一般健康診断の実施を進めた。マカクサルの導入時にE型肝炎ウイルス(HEV)、サル免疫不全ウイルス(SIV)、サルT細胞白血病ウイルス1型(STLV-1)の検査結果を確認した上で導入することとした。

#### (1) 齧歯類の微生物モニタリング

明大寺地区の自家検査件数はマウス92件とラット8件であった。山手地区の自家検査件数はマウス149件とラット32件であった。マウス肝炎ウイルスの検疫検査件数は8件であった。また、検査精度を上げるため今年8月にICLAS(International Council for Laboratory Animal Science)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ウイルス、サルレトロウイルス(SRV)、サル水痘ウイルス(SVV)、サル免疫不全ウイルス、サルT細胞白血病ウイルス、E型肝炎ウイルス、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。2019年度、合計でニホンザル10頭の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(61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) 第一回実験動物微生物統御若手の会つくば勉強会の受講

センターの王振吉助教および微生物モニタリング検査担当の神谷絵美技術職員が国立研究開発法人理化学

<sup>\*3</sup> <https://www.nins.jp/site/rule/1016.html>

研究所筑波事業所で実験動物の微生物品質管理に関する研修と意見交換を行った。

## 1-2) 空調設備等老朽化の対策と改修工事

### (1) 明大寺地区における主な工事修理

明大寺動物棟 1（本館）は、2018 年 1 月に概算要求が採択され、2019 年 4 月から改修・増築工事を開始し、2020 年 3 月に完了した。

① 動物棟 2（新館）は、2018 年度に引き続き冷温水発生器 2 台のうち、1 台を機能継続のためにオーバーホールを行った。

② 動物棟 2（新館）の一般排水が詰まる事故が発生した。原因は経年劣化により配管の錆が詰まったためと考えられた。今後、動物棟 2（新館）の工事修理件数が増えることが予想されるため、計画的な整備更新を進める必要がある。

### (2) 山手地区における主な工事修理

① 山手地区の空調設備では、熱源に用いる蒸気ボイラーの点検時に不良箇所が見つかり修理を行った。

② 機器設備では、高圧蒸気滅菌装置において、配管の蒸気漏れ、扉の不具合が発生したため、その都度対応を行った。

③ SPF バリア区域内の複数台の定風量装置の不具合があり、その都度対応を行った。

山手の施設は 17 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ることが予定されるため、今後も年次的な交換計画が必要である。

## 21.6.2 教育訓練

動物資源共同利用研究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) 利用者講習会

明大寺地区と山手地区において、初めてセンターを利用するユーザーを対象にして、明大寺利用者講習会及び山手利用者講習会を 2 カ月に 1 回の割合で実施開催した。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動物資源共同利用研究センター利用手順である。受講後、実地での実務講習を実施し、終了後に入室管理システム登録カードによる入室を許可した。明大寺利用者講習受講者数は 9 名、山手利用者講習者数は 25 名、明大寺実務講習受講者数は 7 名、山手実務講習受講者数は 23 名であった。

### (2) マウスの取り扱い実技講習会

マウス・ラットを中心として、雌雄判別、保定方法、投与方法（経口、腹腔、尾静脈投与）、解剖等、利用者への実技講習会を 2 回開催した。受講者数は合計 5 名であった。

### (3) 動物実験委員会主催講習会

動物実験委員会実験用霊長類専門委員会の「サル講習会」の講義内容は、サルの利用に関する規定、法律、ガイドライン、動物愛護管理法の改正、事故・感染予防及びヒトの健康診断とサルの血液検査、獣医学的管理と人獣共通感染症で、受講者は合計 42 名であった。

その他、生理研トレーニングコースにおいて、「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」コースを山肩葉子 助教と共同で実施した。他機関の受講者は 2 名であった。

## 21.6.3 飼育管理方法等に関する研究

### (1) 水漏れ感知機能付きマウスハウスの開発と実用性の検討

マウス飼育ケージ内漏水事故の発生要因は、給水ノズル故障、パッキン劣化、動物の水遊び等が考えられる。漏水事故は動物の低体温を引き起こし、発見が遅れると死亡事故につながる可能性がある。漏水事故の予測は困難であるため、現場では対応策として、毎日飼育点検作業時に確認し、また定期的に給水ノズルのチェック等を行っている。今回漏水事故対策として、水漏れ感知機能付きマウスハウスの開発を試み、漏水事故早期発見に利用できるか検討した。

### (2) ミネラルオイルの保存方法とマウス体外受精卵死滅の関連性

遺伝子改変マウスのクリーン化や万一の感染症に備え、バックアップのため体外受精を実施し、胚の凍結保存を進めている。凍結の過程において、体外受精を実施する際、培養液を蒸発や pH と浸透圧の安定のためミネラルオイルでカバーしている。ミネラルオイルは保存状態によって劣化し、胚発生に影響するといわれており、過酸化価 POV (Peroxide Value) を測定して判定している。今回はミネラルオイルの劣化に影響するといわれている UV 照射および保存温度に着目し、受精卵死滅との関連性を検討した。

### (3) 動物実験施設改修工事に対応した UV カットフィルムによる昆虫侵入防止

明大寺動物棟 1（本館）の改修・増築工事に伴い、工事期間中の動物棟 1 の動物については、隣接する動物棟 2 へ移動させて飼育することで対応した。そのため、

工事期間中の入退館は、動物棟 2 の出入口を使用することになった。ここは、夜になると館内の光に誘引された昆虫が、出入口ドアガラス外面に多数止まっているため、利用者の出入りと共に昆虫が館内に侵入する可能性が高かった。そこで、昆虫侵入防止を目的として、UV カットフィルムを出入口ドアのガラスに貼り付け、UV カットフィルムの昆虫誘引阻止効果を調べた。

#### (4) 微生物検査の効率・精度向上の取り組み

微生物検査について、効率よく、しかも高い精度で検査するため、新たな取り組みを始めた。まず、消化管内原虫の同定をしやすくするため、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 2019 年 8 月 9 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。

#### (5) 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で、マウスの取り扱いに不慣れな方及び動物実験初心者の方を対象にして、動物の福祉に配慮したマウスの正しい取り扱い方法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。少人数制で丁寧に指導を行ったため、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。

### 21.6.4 社会貢献

#### (1) 研究所外での役員等

浦野徹特任教授が、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) 動物愛護管理法改正及び外部検証に関連する活動

動物の愛護及び管理に関する法律の改正を巡って、国会議員への説明及び行政との打合せを行った。さらに、日本医学会連合、国立大学協会、全国医学部長病院長会議、日本神経科学会等の研究者サイド、及び国立大学法人動物実験施設協議会、公私立大学実験動物施設協議会、厚労省関係研究機関動物実験施設協議会等の実験動物管理者サイドとの打合せを行った。

#### (3) 日本実験動物学会主催の人材育成事業

日本実験動物学会が主催する人材育成事業に関して中心的な役割を担った。人材育成事業とは、主催：日本実験動物学会、事業主：日本医療研究開発機構 (AMED)、事業名：ナショナルバイオリソースプロジェクト・情報センター整備プログラム「外部検証促進のための人材育成」事業 (2016~2020 年度)、後援：文部科学省として展開しているものである。

#### (4) 行政との情報交換

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。

#### (5) 実験動物等の関係者への周知徹底

研究所外の実験動物・動物実験関係者に対して、各種研修会や講演会において、動物の愛護及び管理に関する法律の改正等に関するこれまでの経験、現状及び将来に向けての方向性等について、周知徹底を図った。

### 21.6.5 動物センターにおける 2020 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、本格的な改修工事を行った。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ブ等設備に関しては、仕様書

作成及び入札を経て、順次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25年、後者は17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いる。そこでこれ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、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。

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

## 22 知的財産

### 22.1 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。

### 22.2 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。

### 22.3 生理学研究所での状況

2019年1月から12月までに6件の発明出願があった（詳細は第VII部 p. 239）。2016年度は8件、2017年度は7件、2018年は3件であったことからほぼ平年並みの件数と考えられる。生理研の特許出願の特徴と

して、例年、共同出願先企業の費用負担案件が多いが、2019年度は1件のみであった。2019年度は大学との出願が多く、特許出願を基にした共同研究や、実施許諾に向けての動きがある年であった。生理学研究所の知的財産管理方針としては、特許出願は企業との共同研究をするための環境整備と考えており、特許収入を過度に期待しない。実際的には、JSTの専門家による特許相談室を利用し、特許の可能性がある発明については出願し、共同研究等を実施する企業等を探す。もし審査請求までに共同研究等を希望する企業等が現れない場合、学術的な価値が極めて高い場合を除いては、それ以上のコストをかけて権利の保有を追求することは行っていない。

生理研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. 92 を参照。

### 22.4 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。

### 22.5 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った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と考えられる。

## 23 生理科学実験技術トレーニングコース

### 23.1 概要

30 回目になる生理科学実験技術トレーニングコースは、2019 年 7 月 29 日 (月) より 8 月 2 日 (金) までの 5 日間、生理学研究所の明大寺、山手両キャンパスで開催された (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。

2019 年度は 156 名の応募があり、111 名を採択し、107 名が下記のコースを受講した。2019 年度も 2018 年度に引き続き、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 111 名のうちキャンセル者は、3 名のみ (あと 1 名直前になって事情により出席かなわず) であった。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、さらに海外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 30 回生理科学実験技術トレーニングコース

日時：2019 年 7 月 29 日～8 月 2 日

講演：7 月 29 日 13:30～

- ・ シナプス生物学と病態 深田正紀教授 (生体膜研究部門)
- ・ 脳活動ダイナミクスと脳機能の個人特性 北城圭一教授 (神経ダイナミクス研究部門)
- ・ 生理学研究所の紹介 南部篤教授 (生体システム研究部門)
- ・ 総合研究大学院大学の紹介とオープンキャンパスの案内 吉村由美子教授 (視覚情報処理研究部門)
- ・ 動物実験教育訓練：生理学研究と動物実験 山根到特任研究員 (動物実験コーディネータ室)

交流会：7 月 31 日 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 29 日～8 月 2 日

昨年度の 19 コースから 1 コース減少し、下記の 18 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実験手技と学習・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. SPM を用いたヒト脳の fMRI データ解析入門
17. 脳波ダイナミクスのデータ解析入門
18. 生体アンプ回路工作と機械工作入門

各コースの具体的内容については、生理学研究所ウェブサイト\*4ホームページをご覧ください。

\*4 <http://www.nips.ac.jp/training/2019/courses2.html>

## 23.2 アンケート結果

2019年度も、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。(第Ⅶ部 p. 241 参照) 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 (54/80)」「満足した (21/80)」という回答が94% (75/80) 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。

## 23.3 今後の課題

生命科学、特に生理科学・神経科学研究分野において生体観察および機能記録の実験技術は不可欠なものである。それらはマニュアルの記載では不十分で、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、大学等で生理学教室の規模が縮小し、実験技術の次世代への伝達が果たせず失われてしまうリスクがある。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、先人の考案した生理科学・神経科学研究分野において必須の基盤実験技術を、若手研究者に受け渡して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。

## 24 広報活動・社会との連携

### 24.1 概要

生理学研究所における研究活動は、国民の税金により行われており、当然ながら国民に対する説明責任を有する。生理学研究所では、「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てきた。2019年4月からは鍋倉淳一所長による新体制が発足した。研究力強化戦略室の室長は南部篤副所長が兼任し、学術情報発信担当主幹の深田正紀教授の下、新たに着任した西尾亜希子特任助教が広報活動とアウトリーチ活動の中心的役割を担うこととなった。大きく体制が変わったものの、前任者の坂本貴和子博士(現機構本部 特任准教授)からの円滑な引き継ぎにより、2019年度も順調に広報・アウトリーチ活動が行われた。

### 24.2 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。2019年7月20日(土)に開催された第35回せいりけん市民講座では「見えるってスゴイんだ! 脳が創りだす世界」と題し、生理研 研究力強化戦略室 西尾亜希子特任助教による講演を開催した。講演後は、岡崎高等学校と刈谷高等学校理科部に所属する学生による実験およびワークショップが開催された。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。2019年度の参加者は163名であり、盛況のうちに幕を閉じた。また、本講演はチャンネルおかざきの「市民招待席」というTV番組にも取り上げられ、岡崎近辺でのアウトリーチ活動として大きな役割を果たしたといえる。

#### 2. プロモーションビデオ製作

2014年度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。2019年度は、新たな所長体制と新任教授、新センターを加えたプロモーションビデオの製作を開始した。2020年度の一般公開(生理研主催)までに、新プロモーションビデオを作製し、生理研の最新情報を国内外に広く周知していく予定である。

#### 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、アクセス数は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。2018年度には3,700万件を超える高い水準に達した。2019年度も3,700万件以上を維持した。

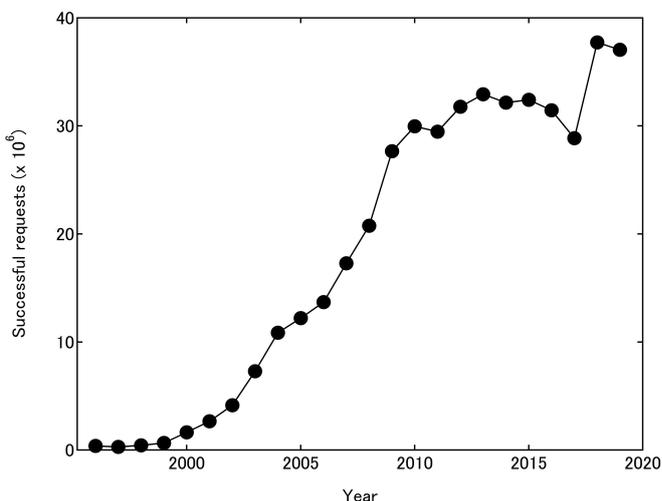


図14 生理研ウェブサイト アクセス数

#### 4. 施設見学の受け入れ

17件、332名の受け入れを行った。第VII部 p. 245 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\*5。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

例年同様、年報と要覧の作成を行った。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 2020 年度に行う予定である。年報・要覧・パンフレットのいずれも、PDF ファイルとして Web 上に公開を行っており、生理学研究所で行われている研究内容の広い発信につとめている。

#### 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・高校生に向け、生理学の面白さを伝えるため、出前授業を行っている。

#### 8. 所内向けの広報

所内向けとして、「せいらけんニュースオンライン版(毎週)」と「NIPS かわらばん(季刊)」を発行している。

#### 9. 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 8~9 月に機構シンポジウムを開催している。2019 年度は、まず 8 月 24 日(土)に機構本部の主催により、機構シンポジウムが東京国際交流館で行われた。例年どおり各機関からは展示ブースが出展され、生理研ブースでは、西尾亜希子特任助教らにより、様々な動物の脳からその持ち主の動物を当てる AR ソフト「脳かるた」が紹介された。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。

#### 11. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2019 年度は、10 月 20 日(日)に大学共同利用機関全体のシンポジウムが日本科学未来館にて行われた。生理学研究所からは、西尾亜希子特任助教および広報

メンバーにより、「研究紹介ブース展示」を行い、多くの参加者から好評を得た。

#### 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(上述)。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てきた。さらに 2019 年度は岡崎高校からの要請を受け、6 月 19 日(水)に岡崎高校で開催された「岡高生のポスター発表会」の指導員として、生理研から陳以珊特任助教(神経機能素子研究部門)を派遣し貢献した。

#### 14. 岡崎 3 機関広報誌 OKAZAKI 編集

2008 年度より、岡崎高校・岡崎北高校を中心とした近隣の高校への教育アウトリーチを全面に押し出した編集方針に変更し、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。第 VII 部 p. 246 を参照。

#### 16. メディア対応(新聞・TV などの取材、記者会見など)

多くの研究成果プレスリリースを行った。実績の詳細については資料(第 VII 部 p. 247)参照。

#### 17. 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、11

\*5 [https://www.nips.ac.jp/nips\\_research/](https://www.nips.ac.jp/nips_research/)

月 15 日に小豆坂小学校の体育館にて、江藤圭助教、横井紀彦助教、新居桂陽（総研大生）の 3 名が、他研究所の 6 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、受賞者の所属する学校にて、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。第Ⅶ部 p. 246 を参照。

#### 18. 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。今後、広報展示室をサロン化し、より交流の場として活用できるよう、企画、準備を行っている。

#### 19. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野の広報への協力

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。

#### 20. 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。

#### 21. 出前授業、国研セミナー

2019 年度は、岡崎市近郊の小中学校への出前授業を 7 回行った。また、バイオフィotonics 研究部門 根本

知己教授により、理科担当教員を対象とした「国研セミナー」が行われた。第Ⅶ部 246 を参照。

#### 22. 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、商標登録した。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、マッスルセンサーの管理は技術課が行っている。

#### 23. 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）において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。また、第 97 回日本生理学会大会（3 月 17-19 日）では、生理研広報のブース展示を行う予定であったが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響により、大会自体が中止（誌上開催）となった。

## 25 日米科学技術協力事業「脳研究」分野

### 【概要】

脳科学領域における基礎から臨床研究に至る幅広い研究者層を対象として、日米2国間の研究協力と交流を推進することを目的として2000年度より行われている。日米科学技術協力協定（日米政府間協定）に基づき推進されている。脳一般に関する研究（[1] 細胞・分子、[2] 発達・可塑性・修復、[3] 行動・システム・認知、[4] 疾病の神経生物学）と定めて（1）特に若手研究者を対象とした共同研究者派遣、（2）著名研究者グループ間のグループ共同研究、（3）新規の研究領域を開拓するための情報交換セミナー、を継続して実施してきた。2019年度は、新たに（4）トレーニングコース派遣の募集も行った。

### 【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2019年度までに計201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。2019年までに136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20年に渡って培ってきた“太いパイプ”を有していることが強みである。

### 【本年度の経緯】

2019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。2019年10月23日に日米合同委員会を米国にて開催した。米国側では委員長の交替があった。本年度で米国の3年間の予算期間が終了し、2020年度に向けたrenewal processがスタートするに際して、生理研所長のsupporting letterを含めた支援の要請があった。共同研究連携を深めるためには、研究者間のmatchingが必要であり、そのためにはworkshopが重要であること、日米共通の重要なトピックとなっているテーマ（例えば米国における、痛みと薬物依存）を切り口にして、実力のある研究者にworkshopを組織することを勧めるというアプローチが提案されたこと、日本側でのpromotionとして、日本神経科学学会内でluncheon seminarをしていることを敷衍して、2020年度は日米脳（BRCP）20周年であり、50周年を迎えている北米神経科学学会がワシントンDCで行われることから、NIH Bethesda キャンパスでworkshopを開くことなど、新規提案の検討が行われた。

### 【成果公開】

助成受領研究者の成果報告書は、英語版日本語版共にWEBにて公開している\*6。なお、研究計画委員会（2018年12月10日開催）における討議と検討を踏まえて、2018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Neuro2019（第42回日本神経科学大会\*7）内で小規模シンポジウムを開催した。

カテゴリー ランチタイム ミニシンポジウム（第42回日本神経科学大会内）

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

\*6 <http://www.nips.ac.jp/jusnou/>

\*7 <https://neuro2019.jnss.org/>

(日米脳：日米科学技術協力事業「脳研究」分野の紹介)

日時：2019年7月26日(金) 11:55-12:55

場所：朱鷺メッセ(新潟) Room201A

使用言語：英語

講演者1：篠原 亮太 先生 (Yale 大学)

2017年度 共同研究者派遣事業 (Dr. Ronald S. Duman, Professor, Yale University School of Medicine と共に)

「即効性抗うつ薬の効果発現の分子・神経回路メカニズム」

Identifying the molecular and neural circuit mechanisms of the action of rapid-acting antidepressants

講演者2：篠本 滋 先生 (京都大学)

2016年度 情報交換セミナー事業 (Dr. Robert E Kass, Professor, Carnegie Mellon University とともに)

「神経活動のモデリング (MONA2)：統計，ダイナミカルシステム，ネットワーク」

Modeling Neural Activity: Statistics, Dynamical Systems, and Networks (MONA2) 2016

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、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、FY2018-2023, 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

年度	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	計
派遣	4	6	4	4	2	2	3	2	3	1	3	1	1	2	2	1	2	1	3	1	48
グループ	6	8	12	8	9	7	6	6	6	5	6	6	6	5	4	3	5	8	7	7	130
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	1	22
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	9	10	9	200
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	3	4	3	5	2	3	1	1	2	0	1	2	3	59
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	2	2	29
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	4	78
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	0	1	2	2	1	1	2	4	5	6	1	39
計	10	14	18	13	13	10	9	10	10	7	11	8	9	9	6	5	10	10*	13*	10*	205

\* 1件複数領域に跨る申請のため

## 26 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」

ニホンザルはマカク属の中でも、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、我が国の高次脳機能研究を支えてきた。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。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、自然科学研究機構 (生理学研究所) が分担機関となり、代表機関と分担機関が交替し運営されている。生理学研究所には 2019 年度予算として 81,500 千円が配分されている。

飼育繁殖事業として、2019 年 1 月末の時点で、580 頭を飼養している [内訳、繁殖群 339 頭 (霊長類研究所 163 頭、生理学研究所 176 頭)、育成群 241 頭 (霊長類研究所 232 頭、生理学研究所 9 頭)]。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、生理学研究所からの個体提供を終了し、2019 年度からは霊長類研究所からの提供のみとなっている。ニホンザル提供事業に関して 2019 年度は 20 件 82 頭の新規申請があり、霊長類研究所から 56 頭が出荷された。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、性別があり、それらに最大限に応えるようにし、また指定された微生物学的検査を実施し、最大限に応えるようにした。また引き続きニホンザル研究のための組織等の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が 4 回開催され (うち 2 回はメール審議)、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 3 回開催され (うち 2 回はメール審議)、サル提供応募書類、組織試料の提供応募書類、サルの移動や譲渡に対応する再申請書類等を審議するとともに、各種書類の訂正を通して申請者のニホンザル実験・飼養環境の改善に貢献した。疾病検討委員会が 1 回開催され (メール審議)、疾病の扱いに関して議論が行われた。また、母群検討委員会は 2019 年度は 1 回開催され、生理研外部委託施設に飼養

管理されている繁殖母群の今後の取り扱いについて議論されている。また、同委員会の下に作業部会を置き、母群の有効利用の是非、及び微生物のリスク評価等を継続して検討を行った (2 回開催)。基盤技術整備プログラム「ニホンザルバイオリソースにおける B ウイルス検査法の開発」(2018-2019 年度) に採択され、ニホンザル由来 B ウイルス検出系の作製、信頼性確認などを行った。

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行っている。また、メールマガジン、パンフレット、ウェブサイトによる情報発信・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と考えている。そのために、2018 年度霊長類研究所にサル繁殖・育成・提供事業を集約化し、2019 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たが、希望頭数が実供給頭数を上回っており、この状況はしばらくは続く見込みである。今後、研究者の要望に応えられるように、どのように供給頭数を調整していくかが問題である。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も検討している。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。

## 27 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、脳科学に対する社会からの期待が高まっている。このような状況を踏まえ、『社会に貢献する脳科学』の実現をめざし、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年度より文部科学省によって開始された。2013年度までに課題A－G（以下参照）が開始され、2013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年度より日本医療研究開発機構（AMED）が発足したことに伴い、脳プロおよび革新脳は、認知症やうつ病等の精神疾患等の発症メカニズムの解明や、診断法と適切な治療法の確立をめざす『脳とこころの健康大国実現プロジェクト』の新たな枠組みのなかに位置づけられるようになった。2016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。

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

#### [目的]

「柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）」は、京都大学大学院医学研究科の伊佐正教授を拠点長として、2016年11月に開始された新規脳プロ課題である。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。

【課題A】	ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の開発（拠点長：川人光男）
【課題B】	ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の研究（個別研究）
【課題C】	独創性の高いモデル動物の開発（拠点長：伊佐正）
【課題D】	社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発（拠点長：狩野方伸）
【課題E】	心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（拠点長：水澤英洋）
【課題F】	精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（拠点長：尾崎紀夫、山脇成人、武田雅俊）
【課題G】	脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築（拠点長：貝淵弘三）
【BMI技術】	BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発（拠点長：里宇明元）
【霊長類モデル】	霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備（拠点長：佐々木えりか）
【融合脳】	臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（拠点長：山末英典、山脇成人、岩坪威）
【BMI技術拡充】	BMI技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発（拠点長：関和彦）
【意思決定】	柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（拠点長：伊佐正）

表2 脳プロのこれまでおよび現在の課題

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）の分担研究開発者として「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、2019年度は、複数的大脑皮質および皮質下領域から局所場電位を同時計測し、領域間相互作用を描出するための信号解析を実施した。特に、自他の報酬情報処理における

内側前頭前野、ドーパミン作動性中脳核、視床下部外側野間でのトップダウン信号の重要性を明らかにするとともに、自他の動作情報処理における内側前頭前野、腹側運動前野、上側頭溝領域間での社会文脈依存的な情報流を同定した。

「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、2019年度は、2個体間の協力行動で示される社会的意思決定に重要な模倣に関して、顔表情を相互に模倣する課題を用いて hyperscanning fMRI 実験を行った。その結果、意図的模倣では模倣と被模倣の神経基盤が異なり、被模倣にメンタライジングシステムが関与すること、右頭頂小葉が相互模倣時に課題特異的に同期することなど新規な知見が得られた。

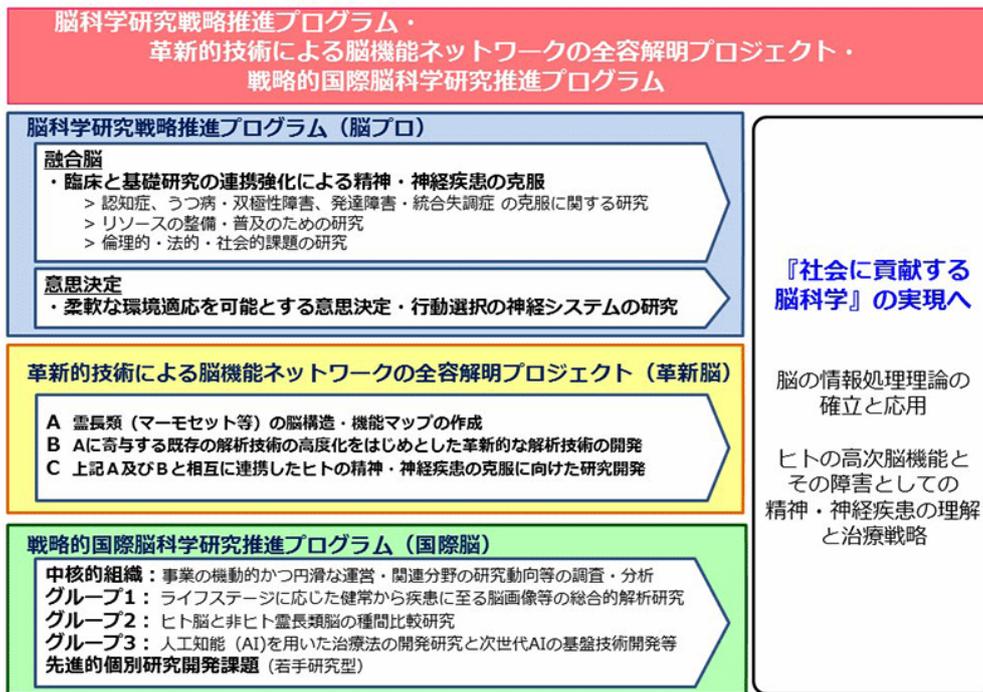


図 15 AMED で実施されている脳プロ、革新脳、国際脳

## 28 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（革新脳）

この20年、分子生物学や遺伝子操作技術等の進歩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歩により、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、AMED 事業として実施されている\*8。

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。2019年度から体制が組み替わり、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」、マーモセットの疾患モデル作製や供給を担う「マーモセット研究グループ」、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「ヒト疾患研究グループ」、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」で研究を遂行している。以下に生理学研究所で革新脳に参加している研究グループの概要を記載する。

1) 南部篤教授のグループは、技術開発個別課題 新技術創出として虫明元教授（東北大学）、小山内実教授（大阪大学）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」（研究代表者 南部教授、2017年度～）という課題で、研究を遂行している。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法という新たな技術を導入し、マーモセット脳の特に前頭連合野・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。2019年度は、引き続き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、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た。

2) 吉田正俊助教のグループは、精神疾患グループ「双方向トランスレーショナルアプローチによる精神疾患の脳予測性障害機序に関する研究開発」（研究代表者 小池進介教授（東京大学）、2019年度～）の分担者として「視線計測に基づいた状況予測機能のマーモセット神経回路解析」をテーマに研究を進めた。フリービューイング中のマーモセットの視線計測を行い、ケタミン筋注による統合失調症モデルにおいて、視線の移動距離の減少という統合失調症患者での知見を再現することに成功した。なお、ケタミンの投与量は眼球運動自体への影響が見られない低用量を用いた。また、フリービューイング中のマーモセットにおいて ECoG 埋め込みによる大脳皮質からの網羅的記録を行い、サッケードに関連する脳活動を見出した。さらに、内視鏡型 Ca<sup>2+</sup>イメージング装置による神経活動計測を行い、視覚サリエンスに関連する脳活動を見出した。

3) 近添淳一准教授のグループは技術開発個別課題 ユニット型として、「脳状態情報と刺激関連情報の線形結合による脳活動モデリング法の開発」（2019年度～）という課題で、研究を遂行している。安静時機能的 MRI は、精神・神経疾患のバイオマーカーとして有望であると考えられている。安静時機能的 MRI 解析において、領域内で活動を平均した後に、領域間の相関を計算し機能的結合の強さを推定する方法が gold standard となっているが、この手法は簡便である一方で、脳局所の空間的パターン情報を平均することにより失ってしまう。脳活動の空間的パターン情報は視覚情報の復元など、脳活動に基づく脳状態の解読に有益な情報を持つことが知られており、この情報を利用することができれば、バイオマーカーとしての精度の向上が期待される。2019年度は、fMRI 研究における大規模データベースである Human Connectome Project (HCP)

\*8 <https://brainminds.jp/>

のデータを用いて、安静時脳活動データの脳状態情報を基底パターンの線形結合で表現する手法の開発を進めた。現在、その成果をまとめた論文を投稿中である。また、生体恒常性発達研究部門の揚妻正和准教授と協力して、同手法のげっ歯類・カルシウムイメージングデータへの適用を試みている。

4) 窪田芳之准教授のグループは、技術開発個別課題ユニット型として、「ATUM-SEM 法を用いた大脳皮質局所神経回路の超微細構造3次元解析の標準化と迅速化」(2019年度～)という課題で、研究を遂行している。ATUM-SEM 法の効率化のために、組織処理法の改善や超薄切片の厚みを薄くする取り組みを実施した。その結果、電顕画像データセットの3次元再構築解析の標準化と迅速化処理の過程で、良好な結果を得た。自動セグメンテーションアプリの導入においては、

おおよそ8割程度の正解率で自動セグメンテーションを実施できるまで技術が向上したが、目標の90~95%まで向上させるため、引き続き技術開発を進める。一方、SEM連続画像撮影を効率化させるための連続切片画像撮影アプリケーションの開発は順調に進み、数百枚の連続画像で総データ量が1TB程度の電顕画像データセットの撮影を簡便に実施することができるようになった。今後は、その改良をさらに進め、より使いやすいアプリに仕上げる。また、大規模光顕電顕相関解析法を用いて取得した電顕画像データセットの解析作業をマニュアルで進め、「視床-皮質神経終末のターゲット神経構造」のデータを順調に蓄積している。「運動学習に伴う可塑的シナプス新生とそのシナプス前軸索解析」研究プロジェクトに関しては解析をほぼ終了し、論文投稿準備中である。

## 29 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）<sup>\*9</sup>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(Program Supervisor)・PO(Program Officer)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。生理学研究所では、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。



図16 国際脳 Brain MINDS Beyond のロゴ

### 29.1 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PD(Program Director)/PS/PO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 (IBI)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。

2019年度は、国際脳倫理相談窓口が中心となってヒトMRIデータシェアリングポリシーを取りまとめるとともに、倫理問題の国際的な共有を図るため、Global Neuroethics Summit (2019年9月24日-28日, Daegu, South Korea)に出席し、情報収集と発信に努めた。全体として、各国のBrain projectを中心とした現場における知見に基づいて、神経倫理的側面から幅広い議論がなされており、各国の今後の動向を予測する上で有益であった。今回のテーマとして挙げられた「engagement」は狭義のneuroethicsの範疇を超えた幅広い活動を含んでおり、今回の日本側の対応としては、日本における活動現況を報告することに限定したが、他のIBI対応のworking groupとの情報共有を進めることが望ましい。なおこの会合は3回目であり、過去の2回の内容は学術雑誌Neuronに刊行されており、今回の内容についても出版が予定されている。また、IBIにおける重要なデータベースの共有化に関する議論はワーキンググループによる検討が日本の研究者が主導する形で行われており、東京での第1回国際会議の企画・運営を担当した(2020年1月12日-13日, 東京)。その他、国際脳リーフレットの発行やオフィシャルウェブサイト運営等や内部会議運営など、事業支援業務を進めた。

### 29.2 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。生理学研究所においては、「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」との課題名のもと、心理生理学研究部門（定藤規弘教授）がMRIを担当し、

<sup>\*9</sup> <https://brainminds-beyond.jp/>

認知行動発達機構研究部門（磯田正岐教授）、生体システム研究部門（南部篤教授）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モ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 7 TMRI 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旨とする。7 TMRI 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。

2019 年度は生理学研究所において以下の 5 点を遂行した。

- (1) ヒトで最適化された Multiband EPI 法をサルに適用する際のパラメータ最適化  
7TMRI 撮像をおこなうための頭部固定法及び麻酔法を検討したのち、ヒトを対象として確立した 7TMRI での Multiband EPI 法をマカクザルに適用した。ヒト用 7TMRI とマカクザル専用に設計された送受信コイルを用いて、ヒトと同一計測系の安静時機能画像を収集することに成功した。
- (2) ヒトで最適化された T1、T2、T2\*強調画像法をサ

ルに適用する際のパラメータ最適化

これまでにヒトを対象として確立した 7TMRI での T1、T2、T2\*強調画像法をマカクザルに適用し、ヒト用 7TMRI とマカクザル専用に設計された送受信コイルを用いて、ヒトと同一計測系の高分解能構造画像を収集することに成功した。

- (3) 不均一励起に伴う信号強度勾配への対策（ヒト・サル共通）

信号強度の不均一（B1+ 不均一）効果に対処するために MP2RAGE 法と SA2RAGE 法を導入し、ヒトで最適化を完了した。

- (4) 拡散強調画像による白質線維走行描出の最適化のための準備

拡散強調画像の歪みを補正するために multiband EPI と、k-space を複数のショットに分割し、またパラレルイメージングを組み合わせる segmented EPI の最適化をヒトで完了し、同時にサル用コイルへ適用するためのセットアップを行った。

- (5) データベース化のためのフォーマット検討

HCP プロトコールに基づいたデータフォーマットを、サルデータに適用するための基礎検討を開始した。その際に、研究協力者である理研・林博士と、ワシントン大学 Glasser 博士等とも協議し、サルデータに適用出来る HCP プロトコールに基づいた preprocessing pipeline の原型を作成した。

## 30 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) \*<sup>10</sup>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、京都大学とともに、“精神的価値が成長する感性イノベーション拠点”<sup>\*11</sup>のサテライト拠点（中核拠点：マツダ・広島大学）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モデルケースとなることが期待される。

### 30.1 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) を通して実施されている。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

### 30.2 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、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ことからスタートし、具体的なターゲットの一つとしてワクワク感の可視化技術を産業界における製

品に応用する等の取り組みが進められてきた。現在では個人の価値観を考慮したユーザの評価をサービス提供に応用する取り組みも進められている。

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會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、定藤規弘教授研究室が共有感、磯田正岐教授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。また横浜国立大学を中心とした生理研拠点企業との共同研究としては「共感コミュニケーション技術」の開発を目指し、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やコミュニケーションを対象にした研究も進めている。

フェーズ 1 (2013 年度～2015 年度) の中間評価に続き、フェーズ 2 (2016 年度～2018 年度) の中間評価においても、感性イノベーション拠点は最高評価を受けた。産学連携の進め方や 3 拠点の連携体制が高く評価され、特に生理学研究所と企業における共同研究の進め方はこれからの基礎研究の社会実装として注目されている。研究面では、生理学研究所が企業等と進めている共同研究に複数の成果が出てきており、その中でも注意の研究を応用した技術は複数企業に応用され、企業カタログのデザイン等に実際に利用されている。産学連携の研究を進める中で、企業が実社会の中で技術を利用することで得られる知見から基礎研究の新しいテーマとなるスパイラルアップの加速が期待される。

### 30.3 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 年度～2021 年度) に入り、広島大学における体制の見直しが行われた。8 月には COI STREAM のスタート時からプロジェクトリーダー・リサーチリーダーを担ってきた農沢隆秀技監 (マツダ) と山脇成人特任教授 (広

\*<sup>10</sup> <https://www.jst.go.jp/coi/>

\*<sup>11</sup> <http://coikansei.hiroshima-u.ac.jp/>

島大学) が退任し、新しいリーダーとして、河原能久理事・副学長(広島大学)と笹岡貴史准教授(広島大学)が着任した。さらに12月には企業経営マネジメントに精通した企業出身者として、前VAIO(株)代表取締役社長の吉田秀俊氏が広島大学の客員教授としてプロジェクトリーダーに着任し、残り2年余りのプロジェクトを推進するための体制変更が行われた。

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信頼性の高い基礎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産業界も含めた幅広い研究分野に提供していく方針である。

### 30.4 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した。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、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方針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少ない。生理学研究所としては企業とも連携して倫理に関する議論を進めていく。

## 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、生理学研究所の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 新学術領域研究「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 富永真琴 教授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年度に発足し、5年間研究を進めてきた<sup>\*12</sup>。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で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。

本新学術領域は、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」に分かれており、表3の組織で構成される。

2019年度は、より一層の領域内共同研究を推進した。また、国際共同研究加速基金の支援を得て、幅広い国際共同研究を推進した。2019年6月13, 14日に札幌で第8回領域会議、9月8, 9日に福岡で第6回若手の会、12月15日に東京で市民公開講座「温度が左右するからだの反応」、12月16, 17日に東京で第9回領域会議を開催した。また、2019年4月1-5日に生理学研究所でアジア・オセアニアの生理学研究者を対象に Thermal Biology Training Course を行った。加えて、第57回日本生物物理学学会年会(9月24-26日 宮崎)、第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会(6月24-26日 神戸)、第97回日本生理学会大会(2020年3月17-19日 大分)(COVID-19の感染拡大の影響により誌上開催となった)で共催シンポジウムを開催した。さらに、第3回小中高生と最先端研究者とのふれ合いの集い(7月15日 京都)、第4回 Biothermology Workshop(12月26, 27日 京都)を共同開催した。

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

表3 「温度生物学」の組織

\*12 新学術領域「温度生物学ホームページ」<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/>

## 31.2 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)

新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」、略称「オシロロジー」\*13が2015年度に発足し、研究を推進している(領域代表、生体システム研究部門、南部篤教授)。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。非線形数理科学、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。

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、てんかんの数理モデル化と治療法の開発など成果があがっている。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などの育成活動、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(2019年6月17日~18日、12月20日~21日)、国際シンポジウム「Neural Oscillation Conference 2019」(2019年11月17日~19日)、次世代脳における合同シンポジウム「脳計算型アーキテクチャ」(2019年12月20日)などに取り組

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

んできた。2019年度は最終年度であり、成果の取りまとめを進めた。

### 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 (Advanced Bioimaging Support) <sup>\*14</sup>は生理学研究所・研究連携センター・学術研究支援室・狩野方伸客員教授(東京大学教授)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19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。

2019年7月に支援関係者を対象とする全体会議を開催し、支援者間の情報共有と徹底するとともに、総括班に設置した外部委員を含めた評価委員会において当該年度の支援活動の評価を行った。

2018年度よりABiS参画している、地球規模でのバイオイメージングの国際連携・ネットワークを進めるGlobal Bioimaging (GBI) が毎年開催するExchange of Experience (EoE:実績・経験に基づく意見交換のための実務者会議)の4回目、EoE IVが2019年9月にシンガポールで開催され、ABiSも出席した。この会議の中心的な議題「イメージング支援者のキャリア形成」について、各国の現状報告の後、課題の発掘、改善に向けた議論が行われた。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。

2020年2月にはABiS Symposium “Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging - 電子顕微鏡イメージングの最先端と未来 - を岡崎コンファレンスセンターで開催した。

なお、今年度の支援課題数は、273件(昨年度からの継続支援課題131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>\*14</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海外研究者による全体評価や提言が、2007年度に英国 Ole H. Petersen 教授によって行われた。その後、国際的な立場から今後の共同研究の国際化および生理研の学術の在り方を議論するために、2017年度から毎年(当面5年間程度)、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。

2017年度はオーストラリア New South Wales 大学の Gary Housley 教授、2018年度は韓国 Korea 大学医学部の Im Joo Rhyu 教授に外部評価をお願いした。2019年度はドイツ Tübingen 大学の Peter Their 教授に依頼した。2019年11月13-14日に、鍋倉淳一所長・南部篤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、各研究部門、電子顕微鏡関連施設、7T MRI 施設などを訪問していただいた。生理学研究所の研究教育の現状を把握の上、評価と今後の方針への提言をいただいた。

## 2 過去の国際評価指摘事項への対応状況

これまで Gary Housley 教授、Im Joo Rhyu 教授から提言を頂いたが、既に生理学研究所として認識していた事項も多くあり、以下のような対応を行ってきた。

### 1) 企業との連携

生理学研究所と企業・他研究施設との共同研究を推進するために、研究力強化戦力室に共同利用コンシェルジュの役割を果たす共同利用研究推進室を設置するとともに、研究成果を分かりやすく解説した NIPS Research など web site の充実を行った。また、産学連携による COI STREAM 事業をさらに推進した。

### 2) 大学院生のリクルート

これまでも大学院説明会を行ってきたが、オープンキャンパスとして敷居を低くし、参加し易くした。また、大学院生への RA 経費増額など経済的支援をさらに充実させた。

### 3) 研究設備の改修・新設

実験動物を用いた共同研究をより推進するために、動物資源共同利用研究センター(旧動物実験センター)の改修・改築、SPF 化、組織の改変などを行った。

### 3 Professor Peter Thier (Tübingen 大学) による評価



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

**Center for Neurology**

**University and  
University Clinical Center Tübingen**

**Dept. Cognitive Neurology**

Prof. Dr. Hans-Peter Thier  
Director  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
72076 Tübingen

Phone 07071/29-83057  
Fax 07071/29-5326  
thier@uni-tuebingen.de

Hertie Institute for Clinical Brain Research · Dept. Cognitive Neurology  
Hoppe-Seyler-Str. 3 · 72076 Tübingen

Professor Junichi Nabekura, Director General of NIPS

Professor Atsushi Nambu, Vice-Director General of NIPS

Professor Yoshihiro Kubo, Chief Chairperson,

National Institute for Physiological Sciences

Okazaki, Japan

2020-01-13

Dear Junichi, Atsushi and Yoshihiro,

Thank you very much for the opportunity to visit NIPS and to take a closer look at all parts of the institute. The visiting program was particularly valuable because it allowed me not only to meet colleagues whose excellent work I had been aware of but as well many others not known to me before. Based on the concise presentations of the group leaders and the opportunity for discussions with them and their coworkers I was able to develop a very good view of the overall research program of the NIPS and the framework within which it unfolds. These impressions and the complementary explanations provided by you allowed me to develop a few thoughts that may eventually help you to further optimize the lineup of the NIPS.

Please pass on my thanks to the group leaders and their coworkers for their interesting presentations and the stimulating discussions I could enjoy.

With my best wishes,

Prof. Dr. Peter Thier

**Board of Directors:**

**Prof. Dr. Thomas Gasser**  
Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Prof. Dr. Mathias Jucker**  
Zellbiologie Neurologischer  
Erkrankungen

**Prof. Dr. Holger Lerche**  
Neurologie mit Schwerpunkt  
Epileptologie

**Prof. Dr. Hans-Peter Thier**  
Kognitive Neurologie

**Prof. Dr. Ulf Ziemann**  
Neurologie mit Schwerpunkt  
neurovaskuläre Erkrankungen  
und Neuroonkologie

**Chief Executive Officer:**

**Dr. Astrid Proksch**

**Chairman Board of Trustees:**

**Prof. Dr. Hans-Jochen Heinze**

**Chairman of the Supervisory Board:**

**Prof. Dr. Johannes Dichgans**

Gefördert durch die





### The Scope of the NIPS

The National Institute for Physiological Science (NIPS) is a non-university research institute on human physiology that provides a basis for cutting edge physiological research requiring interdisciplinary interactions, the availability of high-end technology and large-scale equipment, the latter not necessarily available at typical university laboratories. An important feature is that researchers working at Japanese universities are invited to make use of the facilities available at the NIPS and to collaborate with NIPS scientists in joint projects. Hence, rather than providing a mere complement of university research, the NIPS can be expected to produce added value by joining forces with university laboratories.

### The Scientific Profile

Since its start in 1977, the scientific profile of the institute has changed in an applaudable attempt to give room to emerging topics and methods and to improve the overall integration of groups by focusing on brain research. The central interest that unites groups at the NIPS is the attempt to understand the **role of the brain** in ensuring the survival of the subject by optimizing interactions with conspecifics and the environment as well as by efficiently controlling bodily functions, thereby assuring homeostatic balance. In their effort to understand the brain, NIPS researchers resort to a broad spectrum of approaches, from the molecular and cellular to the systems level, in many cases involving cutting edge technologies. Groups at the NIPS typically adopt a **basic science** perspective, i.e. research is guided by the desire to understand fundamental mechanisms and principles. However, this does not mean that the research would not hold promise for applications. For instance, better understanding the underpinnings of social interactions—a key interest of several NIPS groups—is the only way to get a handle on autism and related neuropsychiatric disorders. In the same vein, better understanding the control of food intake—another central topic—is of enormous importance for the treatment of obesity and obesity-related metabolic disorders. I was not sure, though, if the obviously rich translational potential of its research agenda is advertised vigorously enough to politicians and the public in general and if sufficient efforts are made to reap the possible benefits of its achievements for medicine. These questions should not be misunderstood as criticism of the NIPS' basic science perspective, which I fully endorse. However, they might be understood as stimulation to consider closer **links to academic medicine** including factual collaborations with research-oriented clinical departments in neurology, psychiatry or metabolic medicine. I would understand the formation of such links as part of the NIPS' general role as an inter-university institute.



## The Structure

The NIPS **structure** is currently composed of four departments that comprise groups with related scientific interests in molecular and cellular physiology, in work on homeostatic regulation, in systems neuroscience and in fundamental neuroscience respectively. Admittedly, the rationale behind the delineation of a department of fundamental neuroscience did not become clear to me: Whereas one group works on homeostatic development, i.e. a topic represented by the department of homeostatic regulation, the others seem to share the general interest of those forming the department of systems neuroscience. The four departments are complemented by several centers that represent particular techniques (e.g. viral vector development) of relevance for a wide range of scientific interests, in many cases involving high-end equipment (e.g. various microscopy modalities, neuroimaging based on MEG/EEG, MRI), computational resources as well as centers supporting collaborations at various levels.

A certain problem is raised by the fact that the NIPS comprises **two campuses**, separated by probably 1–2km. The Myodaiji campus accommodates the systems-oriented groups, whereas the Yamate campus hosts the groups working at the molecular and cellular levels. This separation is comprehensible as the methodological needs and dependencies of groups in these two fields can be best satisfied in this manner. Yet, the consequence is that the spatial separation, how small it might be, also seems to compromise intellectual exchange and restricts the potential for mutual fertilization of the two fields. Interactions seem to be confined to regular, yet relatively rare faculty meetings, which, moreover, seem to emphasize administrative issues.

As a research institute, the NIPS is not involved in the education of undergraduate students and its contribution to **training** the next generation of scientists is confined to providing opportunities for graduate students and postdocs. I will revisit this aspect in more detail further below.

The institute is **managed** by a board that consists of a director, a vice director, a chief chairperson and several chief researchers, the latter representing particular fields such as ethics or public outreach. An advisory committee, as far as I understood it consisting of external peers, is supporting the board. The scientific staff involves altogether 74 principle investigators (PI) at various academic levels. Whereas among graduate students the share of females is on the order of 40%, the percentage of female PIs is only 20%, mostly filling lower ranks. The fact that the number of **females** thins out with increasing academic rank is of course not specific to the NIPS, but unfortunately a common problem worldwide. Whereas roughly 1/3 of the students come from abroad, the number of **non-Japanese PIs** is very small (4/74) and as far as I could see none is found at the level of



professor, a fact that is certainly disadvantageous with respect to the NIPS' interest in qualified foreign students. Principle investigators are recruited as assistant professor for a term of five years with the perspective of receiving tenure in case of a positive evaluation and a period of grace in the case of negative outcome. The **tenure track** ends inevitably at the level of assistant professor. Assistant professors do not have the option to be promoted to the ranks of associate or full professor in case of excellent performance. In other words, higher ranks are filled with external candidates only in order to avoid clientelism and inbreeding. This is understandable. Yet, I think that a more flexible tenure track system that is able to rigorously defend excellence by placing emphasis on opinions of external peers might in the end be more successful and therefore worth giving it a thought.

#### **Budgetary Restrictions**

A substantial part of the annual budget (57%) is provided by the government, a smaller part is covered by grants. As a matter of fact, the NIPS has experienced **budget cuts** of 1%/year for more than 10 years. Consequently, although the rate of inflation has been notoriously low in Japan for many years, the financial disparity between means and requirements has significantly increased over the years, given the fact that the expansion of the impressive arsenal of cutting-edge devices (e.g. high field MRI scanners, MEG, various EM modalities, multi-photon microscopy, super-resolution microscopy) inevitably entails rising maintenance costs. Moreover, facilities that were implemented decades ago now for the first time require renovation with accrued costs that need to be covered as well. This is certainly a serious situation and I can only hope that it can be redressed by increased budget allocations. However, in case the necessary allocations may not materialize, the NIPS would be well advised to avoid across-the-board cuts. In the event of continuing budget restrictions, the only solution would be to **focus on key areas and techniques** even more than in the past and to phase out others, less essential ones.

#### **Adjustments of the Institutional Strategy**

Concrete suggestions as to which specific steps might be taken in this case would go beyond the scope of this report as they would require detailed scrutiny of individual performance records vis-à-vis costs as well as detailed information on the relevance of individual groups and facilities for external partners. This is why I will confine myself to stress again that the overall **institutional strategy** emphasizing basic research on the brain as an organ ensuring the individual's survival is convincing and successful and that the quality of research in general is excellent and without doubt internationally highly competitive. None of the groups I could take a closer look at fell off in



this respect. Let me add one positive comment though: Clearly one of the competitive advantages of brain research at the NIPS is the ability to use **nonhuman primates** in outstanding research on social cognition and motor control combined with world-class expertise in the development of primate-compatible genetic tools. Nonhuman primates also hold great promise in research on normal and disturbed food intake and its relevance for aging and in general for research on homeostatic mechanisms. Hence, incorporating the nonhuman primate model in research on homeostatic mechanisms as a complementary approach might in the longer turn out to be extremely promising.

### **Education of Graduate students and Fostering of Young Researchers**

Gifted PhD students and postdocs are assets in any scientific laboratory. It is their enthusiasm and creativity that—when guided by an experienced investigator—may open the doors to great achievements. As these young people are so important for successful scientific work, I will here discuss their role at the NIPS in more detail.

Already previous reports had noted the need to attract larger numbers of promising PhD students. Unfortunately, meeting this demand has turned out to be very challenging. The difficulty to attract students seems to be a consequence of a declining interest of young Japanese to go into science. At least this is a complaint I heard time and again when speaking with colleagues at the NIPS and elsewhere in Japan. The reasons are manifold and seem to involve relatively dim career prospects in Japanese academia, the promise of higher income and the expectation of a more favorable life-work balance offered by employment opportunities outside academia and perhaps also a general decline in audacity and stamina, characterizing the upcoming generation not only in Japan but in many developed nations. The resulting talent shortage seems to be even more noticeable at the NIPS because as a non-university research institute it does not contribute to the training of undergraduates and therefore is not able to draw attention to itself at an early stage. As a consequence thereof, research groups at the NIPS find it hard to meet their demand of PhD students supported within the framework of the national **Sokendai graduate training program**, a virtual graduate university involving several national institutes. For instance, in 2019 only two students accommodated by the Sokendai program joined the NIPS. Enhancing the attractiveness of science is obviously an issue of national importance way beyond the scope of a single institute like the NIPS. And even if appropriate steps would be taken to increase the appeal of science, noticeable results would take time. However, this does not mean that the NIPS would not have **options for concrete measures** promising to mitigate the shortage of talented and ambitious young people.



I see two options: the first one is very obvious, namely, to integrate more talented **students from abroad**. The NIPS has of course been aware of the potential of foreign students and as a matter of fact, quite a few PhD students currently working at the NIPS come from abroad, mostly from countries relatively close to Japan like Indonesia or Taiwan. However, their number could probably be increased by improving information on options for young people whose major basis is the **online portal**. This portal is indeed useful but may still benefit from attempts to make it more readily accessible for prospective students, in particular for those applying from abroad, for whom the structural details (the roles of Sokendai vs. NIPS; the various slots for students from Japan, from outside Japan and the different types of scholarships etc.) may be unnecessarily complicated and confusing. On the other hand, the pages offer relatively little information on what it means to live in Okazaki and to work at the NIPS. The visibility of PhD programs at the NIPS could be further improved by linking the portal to internet forums and social media such as Facebook and Twitter, nowadays typically consulted by students who want to exchange information on chances and experiences. Optimizing the web presentation could be complemented by active recruitment measures (job fairs, establishing joint graduate school programs with international partner institutions etc.). An applaudable measure already in place is an **internship program**, giving foreign students the possibility to take a look at the NIPS. However, my impression is that its impact could be much improved by less rigid deadlines for applications. Right now, students have to apply for an internship of two weeks duration one year ahead within a period of only two weeks. Why not having two or four application rounds per year? Yet another adjustment that might promise to increase the attractiveness of a PhD at the NIPS would be the presentation of international faculty, for instance by integrating guest professors from abroad for regular seminars and courses. Conversely, giving NIPS students the opportunity to participate in courses offered by partner institutions or in international summer schools may boost the attractiveness of being a PhD student at the NIPS.

In any case, potential PhD applicants, native and non-native ones alike, should be ensured that they would receive all the necessary **support** when trying to settle at the NIPS as quickly and smoothly as possible. This seems to be warranted based on help with accommodation offered by the NIPS and support in administrative affairs to students from abroad, provided by a senior native PhD student serving as guide and companion. Interested students from abroad should be informed that doing a PhD at the NIPS also provides the possibility—supported by NIPS—to immerse into the Japanese language early on as a major step towards bridging the cultural gap. Students should be encouraged to regard this as a great opportunity rather than an unpleasant burden that one should possibly avoid. One might argue that the need to invest into language training might only distract from the scientific project at stake and, moreover, not be needed as scientists should speak



English, the lingua franca in any laboratory worldwide. In fact, one might even fear that advocating **Japanese language** training will eventually deter the one or the other potential candidate. This may be the reason that the online portal right now emphasizes the dominance of English-based communication. Nevertheless, students who are able to interact with nonscientific staff not speaking English and regular folks outside the institute will certainly feel much more easily at home and at least in some cases consider to stay for longer to the benefit of Japanese science. Currently, attempts to learn Japanese and to more fully integrate seem to be rare exceptions: Only very few of the foreign students I could speak with had made serious attempts to pick up the Japanese language. Moreover, they tended to stay in their community of foreign students with limited interaction with their Japanese peers. Hence, it was not surprising to learn that those who were close to graduation with plans for the time after, all intended to leave Japan for a postdoc elsewhere. This is in principle applaudable as upcoming scientists can only benefit from accumulating as many different perspectives as possible. However, only if young scientists return from years of exploration as postdocs in other countries the sending science community will benefit. The unfortunate situation seems to be that non-native graduates from the NIPS and other Japanese institutions hardly return after a postdoc in North America or in Europe whereas on the other hand native Japanese students seem to be increasingly reluctant to gain experience as a postdoc abroad. Whether a postdoc will return is of course primarily determined by the job market. Yet, increasing the pool of former well-integrated non-native NIPS students who may consider returning to Japan after having collected international experience might be a small, yet significant service to the Japanese scientific community. It could be facilitated by more encouragement and support to better understand the local language and culture.

Back to the question on how the pool of promising prospective PhD students could be enlarged. The second option I see is to attract more **Japanese students**. In many cases decisions to join a laboratory for a graduate project are determined by a tendency to stay in a familiar setting and by contacts to persons one appreciated during one's undergraduate studies. Hence, the only way to attract more attention to possibilities at the NIPS would be to facilitate analogous experiences. This could be achieved by NIPS group leaders considering contributing to undergraduate lectures or seminars at suitable universities. An alternative would be to set up research-oriented **taster courses** for small groups of undergraduates at the NIPS. Ideally, participating in taster courses would be recognized as academic achievement by the student's home university. One could hope that the willingness to make modest contributions to the **training of undergraduates** would pay off by convincing the one or the other gifted student to join NIPS for her/his graduate work. Yet, why should universities be keen on giving the NIPS a chance to lure students away? Perhaps, because the involvement of NIPS



lecturers may boost the attractiveness of the undergraduate program offered by the respective university. However, potentially more important might be the perspective to promote a university's interest by linking curricular interactions to research interactions, in particular to those that make use of the large-scale facilities available at the NIPS.

**Summary of Ideas and Suggestions** hinted at in the previous text

- Try to facilitate scientific interactions between the two campuses.
- Consider more the translational potential of your research. Try to improve links to clinical departments.
- Try to recruit foreigners and women also at more senior levels. Whereas the former would help as attractors of students from abroad, the latter are important as role models for young female scientists.
- Consider a more permeable career system—similar to the U.S.—that allows achievement-based promotion also to higher ranks.
- When trying to accommodate budgetary restrictions avoid the 'lawnmower approach'.
- Consider nonhuman primates as model system also in research on homeostatic mechanisms.
- Try to increase the NIPS' attractiveness for PhD students and young researchers from abroad as well as from Japan by considering some of the specific measures mentioned.
- Improve the cultural integration of foreign students.



## 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 細胞構造研究部門 (古瀬幹夫教授) の評価

## 1.1 Associate Professor Andrew Moorhouse (University of New South Wales, Australia)

### **NIPS Lab Review - Division of Cell Structure (Prof Mikio Furuse)**

**Andrew Moorhouse, BSc PhD, Associate Professor of Physiology**

**Head of Neurobiology Research lab, Head of Physiology teaching**

**School of Medical Sciences, UNSW Sydney, Australia**

This lab report is based on a visit to the Division of Cell Structure and meeting with its lab members on 27th Dec 2019. Professor Furuse sent some summary documents about the lab team, current research areas, recent funding and publications. These documents were supplemented by presentations by each of the lab staff about their recent achievements and current and future plans. I had opportunities to ask questions and provide feedback around each of the project areas. The day concluded with a visit of the lab facilities. Mikio and his team were kind hosts, and an enjoyable afternoon was spent discussing his lab work and outputs.

The report below follows the structure of the visit, an initial overview of the lab, followed by the more specific project details presented by the lab staff.

### **Overview of the Division (Mikio Furuse)**

The Division of Cell Structure focusses on the basic cell biology of epithelia and its diversity. The epithelium forms a key component of multicellular organisms and in complex animals like humans we have a variety of epithelia with different structure, function and regulation that is necessary for homeostasis and life. In particular the lab is interested in how this diversity of barrier function and transport is determined and regulated (Cell Physiology) and in the specific structure of the membrane domains and cell polarity organisation (Cell Biology). The lab was established at NIPS in mid 2014, and currently consists of Assoc Prof Izumi, Assistant Prof Otani, Proj Assistant Prof Sugawara, a PhD student

(from 2018), technical staff (Kano) and two technicians (Furuse, Watanabe). Prof Furuse moved from Kobe in 2014, with Izumi, Sugawara and Otani joining him in 2015.

The lab focus is on the identify and function of molecules that form the tight junctions (vertebrates) and septate junctions (invertebrates). This is probed using cell culture and in vivo models, the latter being both *Drosophila* and transgenic mice. The key techniques in the lab are around the ultrastructure using confocal and electron microscopy (including freeze fracture), immunohistochemistry and live cell imaging. This is combined with molecular biology approaches to quantify genes and proteins, transgenic mice and flies, and genome editing to develop specific cells lines as described below. Collaborations provide junction permeability measurements.

There are some National and International effective collaborations in place. A long-standing collaboration with Prof Hayashi at Shizuoka University provides important permeability measurements. A number of labs have collaborated on characterising the impacts of claudin knockout phenotypes producing some solid papers. Collaborations have been supported, encouraged via Prof Furuse's involvement with NIPS Research Meetings around epithelia has been organised each year since 2016. Four specific NIPS collaborative projects have been established across 2018–2019. The lab has unique expertise in electron microscopy that is shared with a number of Japanese collaborators – this aligns with the goals of NIPS to provide such cutting edge expertise but

can provide challenges given this is a time-consuming and highly specialized approach.

### ***Productivity and Metrics***

The lab has managed the transition to NIPS very well, maintaining a solid track record of publications over this period when moving labs gives a challenge of time to re-establish projects. Prof Furuse has 19 research paper outputs over the past 5 years. These have been in good quality journals, including in *J Cell Biol* (Impact Factor, IF= 9) and three in *J Cell Sci* (IF=5), which are both quartile 1 for Cell Biology and ranked 23/238 and 41/238 in cell biology, respectively (so amongst the top journals for this discipline). Others have been in good broad interest journals (*ELife* 1, *PLOS ONE* 7, *Sci Rep* 2). These 19 papers have largely been from work at Kobe or from collaborations, but major outputs (Izumi et al, *J Cell Sci.*, ; 2019; Otani et al., *J Cell Biol*, 2019) have been from work originating and undertaken at NIPS. Hence the lab has transitioned to NIPS very well, established clear projects that have shown to be feasible and able to produce results that are well respected in the field. Additional research projects underway and in development (discussed below) should further build this solid output. The lab has also written three recent reviews, demonstrating their leadership in this area. The lab has also been successful in National grants, with 2 recent Kakenhi B, and 3 Kakenhi C and three JSPS Grant-in-Aids.

**Professor Furuse** has an exceptional record of publications and citation metrics, for those interested in such measures. A total of >25,000 citations for his 134 papers since 1992, and a h-index of 62 places him amongst the top Physiologists in Japan according to publication metrics. For some comparative context, here are some of the highly respected NIPS colleagues in Cell Physiology: Prof Kubo h=31, Prof Nabekura h=41, Prof Tominaga h=56. Indeed, Professor Furuse is ranked 3rd amongst 580 NIPS-affiliated authors listed on Scopus. He continues to receive cites at around 1,500/year over the past 5 years. His high citations have come from seminal

studies around the initial discovery and characterisation of occludins, claudins, and tricellulins, and this period with Shoichiro Tsukita lab in Okazaki and Kyoto (early 1990s – mid 2000s) was clearly a “golden period”. I note these seminal papers were in the discipline specific journals *J Cell Sci.*, *J Cell Biol*, and not in *Nature* or *Science*. There must be some challenges to keep this level of discovery while now at NIPS, but the current work at NIPS continues a similar approach of discovering and basic characterisation of tight junction proteins and elucidating signalling and functional aspects via KO mice. In addition, more cutting edge-approaches are being applied – including live cell imaging and genome editing. I also note that the collaborative work on TJ proteins in different diseases and specific organs (skin, eye, brain, cancers) have in general been well cited, and these applications of the basic work are continuing. So, I see the track record of high impact publications continuing with the work at NIPS.

### **Current and Future Research Plans**

The current research is described in more detail below. Prof Furuse has invested in genome editing of cell lines to enable reconstitution of known claudins and other tight junction proteins (devoid of endogenous relevant proteins). This approach should enable key questions about specific functions of each protein subtype, and specific protein combination patterns. This will advance the field and is strongly supported future research direction. My only comment would be to enhance the aspect where permeability measurements are performed analogous to how these have been successfully done with novel ion channels (ie more detail beyond simple resistance and dextran permeability measurements). Prof Furuse continues with knocking out specific tight junction proteins and evaluating their physiological functions – this has been a very successful approach with the claudins and occludins and should continue to produce important and well cited papers with the tricellulins and angulins. The possible future work on brain epithelia aligns well with the neuroscience strengths of NIPS and is also supported.

## **Assistant Professor Tetsuhisa Otani – Tight Junction Proteins**

Tetsu presented a very interesting presentation about his current work and future plans regarding formation and maintenance of tight junctions and the role of specific proteins. He recently led the study in *J Cell Biol* (Otani et al 2019) that identified different roles of TJ proteins, developing a two-pore model of TJ transport – a small, size selective claudin-mediated pore and a larger distinct JAM-A mediated pore. Furthermore, the work resolved a debate about roles of TJs in cell polarity, showing that when TJs completely disrupted cell polarity in a 3-D cell-culture model. This was an extensive and very rigorous study, with sufficient breadth and experiments to be spread across two papers. The work demonstrated the power of the novel approach developed in the lab whereby relevant TJ proteins (eg, all five endogenous claudins, two ZO proteins, JAM-A) are knocked out of the model cell line (MDCK cells) and replaced back in to the cell one by one or in defined combinations. This paper provides novel and important findings, that aligns with NIPS aim for cutting-edge, high quality research. The idea about the JAM-A mediated larger pore will be followed up with some nice ideas to change the putative pore size or transcellular connections via mutagenesis, and this would provide strong evidence for such a model. Cysteine mutagenesis and labelling with reagents of different sizes and charges may also be a helpful tool in probing the putative pore (e.g., work of Arthur Karlin on nicotinic ACh receptors). These TJ proteins and their roles may also be relevant for inflammation - induced increases in permeability or retinal epithelia physiology and pathophysiology, and I would also encourage considering applications to diseases and inflammatory disorders to reach a broader audience and extend the impact of the discoveries (perhaps via collaborators identified via NIPS meetings?).

A second (well advanced) project around maintaining TJs was also discussed. This sounded fascinating, and a potentially high impact discovery.

When TJ-deficient cells (ZO1/2 KO) are cocultured with normal cells they become selectively eliminated and functional recovery improves. The mechanisms may shed light on how epithelial cells respond to damage through stress, chemical or physical traumas. Already the live-cell imaging assay has allowed screening of mechanisms and an adherent junction protein (Afadin) and interaction with cell cytoskeleton identified. Future studies will focus on further identification of signaling models and an Afadin conditional KO mouse. I would encourage considering how to strengthen the physiological relevance aspect using more physiologically relevant damaging stimuli and/or models (the cKO mice will be interesting) to enable a broader-impact publication (*Nature, Science?*) before focussing on more detailed signaling and structural aspects in a discipline specific quality journal.

Tetsu has a solid track record of grants, including 2 Kakenhi grants since at NIPS. He also provides guest lectures/mini course on Cell Biology at University of Hyogo and has been active in NIPS symposia and collaborations, including with International partners in Germany. In particular, he co-leads the electron microscopy collaborations providing unique and sort after skill sets. Proving this expertise is an important aspect of NIPS endeavours, but places significant time demands that he currently tries to manage by prioritizing different collaborative projects, understandably challenging. Consideration could be given to how to manage this at a broader level – perhaps establishing a National (virtual) electron microscopy research centre that can be then leveraged to apply for financial support to enable staff to help with the administrative and/or actual experimental work.

Tetsu clearly demonstrated expertise and leadership in the field of TJs – he really knows his stuff and has some great ideas. He has been well mentored by Mikio but should seek further opportunities to demonstrate his leadership, perhaps by taking a bigger role in NIPS or other (PSJ) symposia or the virtual electron microscopy centre. As discussed, he could share corresponding authorship on the up-

coming epithelia maintenance/repair paper. There is some small concern about track record of papers and impact, a constant concern for early and mid-career researchers. With 3 collaborative papers currently under review this should alleviate this. If the current work can be pushed towards a broader high impact journal, this would also be very beneficial for his track record development. He is also heavily involved with supervision of an International PhD student, and this can help develop his career track. His excellent English is another asset that helps develop NIPS aspirations for International exposure, students and collaborations.

**Project Assistant Professor Taichi Sugawara (April 2015 )**

Taichi has a research focus on tricellular junctions, building on the prior discovery by Prof Furuse of the angulin family proteins that form part of these specialized junctions at the interface of three epithelial cells. He presented an overview of his research projects into regulation of tricellular junctions by angulins, and characterising posttranslational modification of angulins (eg by palmitoylation), and by cholesterol. The work was solid, detailed and (as above) made good use of specific gene edited cell lines. Some interesting results were discussed around lack of effects in tricellulin knockout lines, and this was interpreted as angulin - dependent TJ formation. This seems of particular interest to the field, being further pursued via co-cultures of different genome-edited and fluorescent cell lines. A large part of this work is currently under review with JBC. There is some concern regarding Taichi's competitiveness for future research positions, with 2 first authored papers from his PhD at Tokyo, and none since his time at NIPS, so one hopes the JBC paper is well received. He does have 3 other co-authored papers, including one in PNAS and was co-author on Dr Otani's recent (2019) J Cell Biol paper described above. Pleased that Taichi has been accepted into an academic position at Kumamoto, where he will continue with some modest research activity and hopefully can maintain collaborations with NIPS and Fu-

ruse labs.

**Associate Professor Yasushi Izumi (April 2015 )**

A/Prof Izumi's has a long track record in epithelial biology, with 23 papers with 2400 cites (since 1994) and a h-index of 16 with solid annual citation rates annual cites of 120 or so over past 5 years. He worked with Prof Furuse at Kobe (with 9 co-authored papers since 2011) and moved across to NIPS with Prof Furuse. He has two first authored papers in J Cell Science in the past 4 years (2016, 2019) related to his focus on the Drosophila septal junctions, and a co-authored review and collaborative paper in Am J Physiol, and it is clear he has developed independence and effectively leading this aspect of the lab's project. This is further evidenced by back-to-back small Kakenhi (C) grants. Furthermore he has contributed to NIPS goals by participating annually in Sokendei lectures (2/year), and further education (Kobe university guest lectures) and contribution to training course and internships. He has developed international collaborations in Germany and USA (with a collaborative paper just published in Am J Physiol) and contributes to the Drosophila genetics community in NIPS and beyond, for example, maintaining numerous genetic colonies.

The major focus is molecules involved in septate junctions in Drosophila and how junction function relates to gut homeostasis. The recent paper in J Cell Science utilized the powerful features of this model organism, where different junctional proteins were selectively knocked out in specific cell types and the impact on gut permeability (a nice in vivo dye assay), longevity and junctional structure were examined. This was also a solid, thorough paper. Follow up studies in progress are further investigation how leaky gut epithelia, lead to hypertrophy cell accumulation and proliferation, and these studies seem particularly interesting with broad appeal. Determining the sequence of processes and mechanisms linking barrier dysfunction to proliferation will be very interesting (is it the leakiness, inflammatory response, or lack of the junctional proteins?) and whether the

same sequences/principles can be identified in other species or mammals/humans. Correlates to inflammatory or infectious gut diseases in humans were also discussed and I encourage the plans to follow through these aspects. The links between diet, gut homeostasis, stress and disease, and cognition and longevity, are all very hot areas in Physiology with broad appeal, and it appears the models developed may be well placed to probe this in future. Finally, another novel junctional protein has been identified that is moving towards another publication over the next year or so.

Although there was initially some small concern about publication impact (citations) trajectory not rising (a constant pressure for many mid-career researchers), Dr Izumi has some exciting projects underway, has established expertise in his area and is developing resultant collaborations that should all enable opportunities for well-cited publications. Consideration could be given to opportunities to further develop leadership in this area of *Drosophila* SJs, such as leading NIPS, PSJ or International meeting symposia, or considering opportunities to conduct visits / short work stints and lectures with overseas collaborators.

#### **PhD student, Thanh Phuong Nguyen (October 2018 )**

The lab has one international student, working with Prof Furuse and Dr Otani. I spoke very briefly with her. She is enjoying the experience, seems to be working hard and is doing interesting live cell imaging. She was already co-author on one paper, and progressing well. She was recommended via the brief student internship, indicating the value of this program. The lab could consider other approaches to attract students, including a slightly expanded English webpage including some photos of people and a simpler description of the relevance of the projects.

#### **Summary**

➤ The lab has transitioned effectively to NIPS and projects commenced since moving at NIPS have progressed well, with some reaching solid publica-

tion. The lab contributes to the broad objectives of NIPS in quality research, education and collaboration. There is clearly some very exciting and rigorous research being undertaken here.

➤ Prof Furuse has an exceptional track record and a clear leader in the field of tight junctions (TJ) biology. Much of this impact stemmed from a golden period discovering claudins and occludins, but he continues this successful approach of discovering and characterising in cells and in vivo new TJ proteins. This traditional approach has incorporated more modern genome editing and cell imaging approaches. The broad goals to develop pure cell lines of defined TJ protein composition, and looking at functional roles of TJ proteins in specific epithelial tissues, are both strongly supported. The only suggestion may be to expand the permeability characteristics of the defined TJs (although perhaps some personnel bias here).

➤ The senior lab staff, particular Dr Otani and Dr Izumi were both very impressive and capable, showing clear leadership in their NIPS research areas and with some exciting projects underway. Consideration could be given to mentoring their career development, for example with opportunities to lead symposia, international visits. Thought should also be given to increasing their research output and impact to develop more internationally competitive research metrics (an unfortunate pressure and imperative for all early and mid - career researchers). Increasing postgrad students, collaborations and focussing some aspects of the research towards broader physiological relevance may help (Some suggestions above).

➤ The lab provides valuable expertise in freeze-fracture electron microscopy, but this is a time-intensive approach and provides challenges in managing time and collaborative work, particularly for Dr Otani. Some consideration to developing a National group/network that could be then used to leverage funding or research support, and could also help develop career trajectories.

## 1.2 藤本 豊士 教授 (順天堂大学 大学院 医学研究科)

生理学研究所 細胞構造研究部門 (古瀬幹夫教授) の評価  
順天堂大学医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 特任教授  
藤本 豊士

2019年11月27日に細胞構造研究部門の研究室を訪問し、古瀬幹夫教授から部門の活動についての一般的な説明を受けたあと、古瀬教授を含む4名の研究教育職員からそれぞれの研究内容について詳細な報告を聞き、質疑応答を行った。また研究室を見学し、研究機器・設備についての説明を受けた。上記のサイトビジットで得た情報および出版された論文を基に、細胞構造研究部門についての所見を以下に記します。

細胞構造研究部門には古瀬教授のほか、研究教育職員として泉裕士准教授、大谷哲久助教、菅原太一特任助教、技術職員・技術支援員3名、大学院生1名(D2)が在籍している。研究室は十分な広さを持ち、共焦点レーザー蛍光顕微鏡、哺乳類細胞培養室、ショウジョウバエ飼育室などが備えられている。研究に必要な他の機器のうち、電子顕微鏡、凍結切断真空蒸着装置などは研究所内に配備されているが、閉塞結合の動態を長時間ライブ観察するための蛍光顕微鏡装置は所内になく、基礎生物学研究所の藤森研究室の装置を使用して共同研究として行っている。

古瀬教授は月田承一郎教授の研究室に在籍した当時に哺乳類の密着結合(Tight junction)の構成分子であるオクルジン(Occludin)、クローディン(Claudin)を同定した。また神戸大学医学部で主宰した研究室では3細胞間結合(Tricellular junction)の新たな構成分子としてアンギュリン(Angulin)を同定した。これらの一連の業績は閉塞結合(Occluding junction)の分子細胞生物学的解析の端緒を開いた研究として高く評価されている。細胞構造研究部門では、上記の古瀬教授の業績をベースとして、哺乳類の密着結合、3細胞間結合および無脊椎動物の隔壁結合(Septate junction)についての研究が行われている。

泉裕士准教授はショウジョウバエの腸管上皮における隔壁結合の研究を行っており、新たな構成因子としてTsp2A, Hokaの同定に成功した。また隔壁結合構成因子を欠損させた変異体では、腸管幹細胞の異常増殖、腸管上皮の過形成が起こることを見出し、隔壁結合が腸管のホメオスタシス維持に必須であることを明らかにした。大谷哲久助教は哺乳類細胞の密着結合につい

ての研究を古瀬教授および大学院生と共に進めている。In vitroの密着結合の研究に頻用されているMDCK細胞を材料として、同細胞に発現する全てのクローディン(claudin1/2/3/4/7)およびZO-1, ZO-2をゲノム編集によりノックアウトした細胞を作ることに成功した。この細胞を解析することでクローディンは密着結合のストランド形成と低分子バリアに必須だが、細胞間の近接と高分子バリアにはJAMも関与することが明らかになった。さらに密着結合の破綻した細胞が上皮から排除される現象にアフアディン(Afadin)が関わることを見出している。

菅原太一特任助教は3細胞間結合についての研究を古瀬教授と共に行っている。アンギュリンに関する研究では深田正紀教授研究室との共同研究により、パルミトイル化などが局在決定に関与することを発見した。またアンギュリンが3細胞結合形成に中心的役割を果たすことを明らかにしつつある。

上述した各研究は、閉塞結合の形成・制御の分子メカニズム解明を通じて、上皮細胞の極性形成、バリア機能、増殖制御などの現象を理解するという方向性において一貫している。既に論文となった研究成果は閉塞結合に関する基礎的な事実を解明したものであり、多くの引用が期待できる。特に全てのクローディンを欠失したMDCK細胞の確立は今後の研究の基盤となるものと思われる。まだ萌芽的な段階であるが、アンギュリンを発現し、クローディンを欠く細胞に見られる細胞間結合など、独自性が高く、新たな展開につながる発見も得られている。

閉塞結合の研究には超薄切片や凍結切断レプリカを用いた電子顕微鏡解析が重要であり、その点で古瀬研が持つ高い技術は大きなアドバンテージとなっている。しかしそれらの方法の実施には他の手法より時間と労力が掛かるのが難点である。細胞極性や細胞間バリア、チャンネルなど、閉塞結合が関係する生理的現象には多くの研究者が参入しており、世界的な競争が激しい。効率的な解析手法の開発と合わせて、より多くの大学院生やポスドクの参画が得られれば、研究の発展が加速されると思われる。どの研究室も優秀な大学院生の

獲得に苦心しているが、2019年に複数の重要な論文が出たこの機を捉えて、細胞構造研究部門の研究成果の独自性、発展性を従来以上に積極的にアピールし、よい人材のリクルートに結びつくことを期待したい。

古瀬教授が教授に着任されたのは2014年4月であるが、前任の神戸大学医学部での職務との関係で実際に研究室が稼働し始めたのは2015年4月だったため、実質的には約4年半の活動ということになる。この間に発表された英語原著論文は19報（責任著者として6報）、英文総説3報、和文3報である。論文業績として非常に多いとは言えないが、同時期に基盤研究B2件、基盤研究C3件、新学術研究（公募）1件など、研究費

を着実に獲得しており、このことは同部門の研究に対する学界の期待の大きさを反映している。その期待に応える成果を出し、それを更なる研究費の獲得に繋げるという努力を継続して頂きたい。

細胞構造研究部門で行われている閉塞結合に関する研究は、細胞生物学にとどまらず、広く生理学的な意義を持ち、疾患の病態生理の解明にも繋がる重要な内容を含んでいる。古瀬教授はこの分野のパイオニアとして世界的に認められている研究者であり、一見地味ではあっても基礎的な事実の解明を着実に進めている点は評価されるべきである。これまでの成果を土台にして、今後、研究の新たな展開があるものと期待される。

### 1.3 大野 博司 チームリーダー (理化学研究所 生命医科学研究センター)

生理学研究所 生体機能調節研究領域 細胞構造研究部門 評価報告書

大野博司 (国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター粘膜炎システム研究チーム・チームリーダー)

2019年11月27日に細胞構造研究部門を訪問し、順天堂大学・大学院医学研究科・藤本豊士教授と私・大野を評価者として外部評価が行われた。

本部門は、2014年4月に古瀬教授が着任し、2015年3月の部門の正式な立ち上げ以来、一貫して細胞間接着構造であるタイトジャンクションおよびトリセルラージャンクションの構造と機能に関して先端的研究を展開している。具体的には、タイトジャンクションの機能解析として、

- ① クローディン欠失上皮細胞の樹立とタイトジャンクションの再構成 (古瀬)
- ② 上皮細胞極性形成機構 (大谷)
- ③ クローディン非依存的バリア機能 (大谷・古瀬)
- ④ タイトジャンクション裏打ち分子欠失による細胞競合現象 (大谷)
- ⑤ 膜タンパク質・裏打ちタンパク質による細胞間結合形成機構 (大谷・Nguyen[大学院生・D2])

トリセルラータイトジャンクションの分子構築と機能に関しては、

- ① アンギュリンファミリーによるバリア機能 (菅原)
- ② アンギュリンファミリー分子の局在化機構 (菅原・古瀬)
- ③ 腸管上皮における役割 (古瀬)
- ④ クモ膜バリアの機能解析を目指したマウスモデルの作出 (菅原)

というプロジェクトを推進している。

また、ショウジョウバエの閉塞結合スムーズセプテートジャンクション (sSJ) の分子機構に関しても、

- ① sSJ の分子構築の解明 (泉)
  - ② 腸管上皮における sSJ の機能 (泉)
  - ③ ショウジョウバエ腎管における sSJ の機能 (泉)
- が進行中である (カッコ内は主たる研究担当者、敬称略)。

当日は、研究室員の出席のもと、古瀬幹夫教授、泉裕士准教授、大谷哲久助教、菅原太一特任助教から研究部門の概要、ならびに上記のプロジェクトについて、これまでの研究成果と今後の研究の方向性・方針につ

いてスライドを用いて詳細な説明を受けた。

まず大谷助教が、密着結合の構築とホメオスタシスについて、クローディン、ZO-1、JAM-A というタイトジャンクションの各コンポーネントの欠失細胞を用いて、どのコンポーネントがストランドの形成や膜の近接に必要なかを明らかにし、本年度に J. Cell Biol. 誌に論文発表した。また、密着結合のホメオスタシスについては、正常細胞とバリアの破綻した ZO-1/ZO-2 欠失細胞を混合培養すると、両細胞の境界で張力の不均衡が起こり、これを接着結合依存的に感知することで、バリア破綻細胞が選択的細胞死により排除され、正常なバリアの修復が起こることを明らかにした。

菅原特任助教は、3つの上皮細胞が接するトリセルラージャンクションの構築について、トリセルラージャンクションの構成分子であるアンギュリン-1 がパルミトイル化されること、このパルミトイル化が3細胞結合への局在に必要なこと、さらにパルミトイル化酵素も同定した。また、アンギュリン-1 の3細胞結合への局在には細胞外ドメインも関与しており、細胞膜のコレステロールが必要であることも明らかにした。これらの成果を論文投稿し、現在リバイス中とのことである。さらに、アンギュリン-1 欠失細胞を用いて、3つのうち2つの細胞がアンギュリン-1 を発現していればアンギュリン-1 の3細胞結合への局在は可能であること、アンギュリン-1 は同じくトリセルラージャンクションの構成分子であるトリセルリンの3細胞結合への局在に必要なこと、トリセルリン欠失細胞も用いて、トリセルラージャンクションの形成や膜密着にはアンギュリン-1 があれば十分でありトリセルリンは必ずしも必要ないことも示した。

泉准教授はショウジョウバエの閉塞結合スムーズセプテートジャンクション (sSJ) 分子機構に関して、その構成蛋白質を同定し、それらの欠失個体では腸管上皮幹細胞の増殖異常が起こり、結果として短命となることを示し、sSJ が腸管上皮のホメオスタシスの維持に重要であることを示した (J. Cell Sci. 誌に本年度論文発表)。また、腎管においても sSJ 分子の欠失による類似の幹細胞の異常増殖を見いだしており、現在解析中である。さらに、新規の sSJ タンパク質も見いだし

ており、現在論文執筆中である。

古瀬教授は、クロードイン欠失上皮細胞の樹立を担当したほか、アンギュリン-1の腸管上皮特異的欠損マウスを樹立し、小腸の軽度の肥大やクロードインの局在異常を見いだしている。アンギュリン-2欠損マウスにおける内耳有毛細胞死による難聴については以前に論文化済みであり、現在アンギュリン-3欠損マウスを作成中である。

上記を含む業績として、前任地からの継続研究や共同研究も含め、古瀬教授の赴任以来の研究室の業績は英文原著論文19報、英文総説3報を数え、十分な業績と判断される。

このように、当研究部門は細胞間接着構造について精力的に研究を推進しており、今後の発展や成果が期待される。

競争的外部資金も、古瀬教授が科学研究費補助金 基盤研究 (B) 代表を2回連続で継続的に獲得しているの

をはじめ、教室員も含めて科学研究費補助金に加え民間財団の研究助成金も積極的に獲得している。

また、古瀬教授は、科学研究費補助金の新学術領域研究 (研究領域提案型) (研究代表者・狩野方伸東京大学教授) の学術研究支援基盤形成事業として生理学研究所が担当する電子顕微鏡観察支援の責任者として、外部からの電子顕微鏡観察依頼の窓口を担当するなど、研究社会にも大きな貢献をしている。

本格的に始動してからまだそれほど経過していないが、研究室発足当初に赴任した2名の特別協力研究員はそれぞれ外部の研究所研究員および大学助教として職を得ており、人材育成の努力も怠っていない。

以上のように、細胞構造研究部門は研究内容、業績、外部資金、学術界へのサービスの貢献も含めた共同研究、人材育成など、総合的見地からも順調に運営されていると判断でき、このまま続けていけば今後の更なる発展が期待できると考える。

## 2 基盤神経科学研究領域 大脳神経回路論研究部門 (川口泰雄教授) の評価

### 2.1 Professor Kazue Semba, Dalhousie University, Canada

**External Review of the Kawaguchi Laboratory (Division of Cerebral Circuitry, NIPS)**

**Kazue Semba, Department of Medical Neuroscience, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Canada**

**December 6, 2019**

This review covers the period of 2014-19 and is based on my knowledge of the research work published by the Kawaguchi group as well as my experience in the Kawaguchi laboratory during several collaborative research visits since 2017, including a 35-day visit in June and July of 2019.

#### Research Highlights

Over the last five years, Professor Yasuo Kawaguchi continued to lead a highly productive research group in the Division of Cerebral Circuitry. The central focus of their research is to delineate the organization and function of cerebral circuitry in order to understand how the cerebral cortex orchestrates higher-order motor control via its interaction with the basal ganglia and other systems. Previously, Dr. Kawaguchi's group was the first to identify 20 subtypes of cortical neurons. They had also identified and characterized the input-output organization of several subtypes including layer 5 and layer 2/3 pyramidal neurons. To follow up, in the past five years the group made significant progress in the following areas:

Further characterization of the synaptic organization of pyramidal neurons and their subnetworks was conducted. The group also expanded their investigation to include inhibitory interneurons (e.g., parvalbumin-containing FS basket cells, somatostatin-containing GABAergic neurons) and their interactions with pyramidal neurons. This was done using innovative combinations of sophisticated techniques including electrophysiology with paired-cell recordings, optogenetics, two-photon microscopy, simulation analysis, electron microscopy,

and behavioral paradigms. One study brought a developmental angle to understanding the connective organization of pyramidal neurons. Investigation of layer-specific thalamic vs. cortical inputs to pyramidal neuron subtypes with identified output projections provided further insights into the input-output flow of the cortical network. Furthermore, several features of this network were shown to provide the basis for characteristic oscillatory activities of cortical neurons, including gamma activity, which is implicated in cognitive function.

This new body of knowledge on the cortical neuronal circuit led the Kawaguchi group to revise their previous (2012) theory regarding the role of the basal ganglia in the selection of contextually-appropriate behavior. The new theory, called the opponency and temporal difference model, takes into account the striatal projection specificity of pyramidal neurons, and provides the cortex-basal ganglia network with temporal mismatch information to allow for more adaptive behavioral choice selection.

The Kawaguchi laboratory also made an important methodological contribution to electron microscopy, by identifying a section collecting tape that significantly improves the quality of scanning electron microscopy images from sections cut on the automated tape-collecting ultramicrotome. This is a significant technical improvement for studying synaptic connectivity of neurons using large-volume electron microscopy data with high resolution. Indeed, the laboratory is internationally recognized for its expertise in large-volume electron microscopy, and this cutting-edge methodology affords the group the ability to delineate the microcircuit of identified cortical neurons in exceptional detail.

Finally, the group has been evaluating the role of specific subnetworks of the cortical circuit in motor learning. First, they discovered that the oscillatory activity generated in specific subtypes of pyramidal neurons plays a role in the formation of motor learning. Second, using two photon calcium imaging and electron microscopy, the group has demonstrated that input-specific synaptic remodeling occurs in dendritic spines of layer 5 pyramidal neurons during motor learning. While new spines are formed, spine-specific rearrangements also occur for thalamic and cortical inputs, and these changes parallel the progress of the motor learning, from initial shaping to automated performance. The intriguing question of whether these synaptic rearrangements are necessary for the motor learning to occur is under investigation.

These lines of research conducted by the Kawaguchi group over the last five years have significantly advanced the current understanding of the input-output organization and functional roles of subtypes of cortical neurons.

### Publications

The Kawaguchi laboratory was highly productive during the last five years, with a total of 20 original papers and 10 peer-reviewed reviews. Many of these publications appeared in high impact factor journals (e.g., *Neuron*, *Nature Communications*, *eLife*, *Current Opinion in Neurobiology*, *Cerebral Cortex*). Some original papers resulted from the group's international collaboration with high-profile researchers. Many of the reviews were authoritative reviews that periodically updated the field, and some are well-cited despite their recency.

I would like to note that, in one commentary published in *Science*, Dr. Kawaguchi and Dr. Yoshiyuki Kubota, Associate Professor in the Kawaguchi laboratory, joined 17 others from across Europe and the USA to express their concerns regarding an article just published in *Science* on the connectivity of cortical cell types. Jointly, these authors downplayed

quite a few of the claims made in that article, thereby placing its findings in a better-informed perspective. This clearly indicates that the Kawaguchi group is recognized as one of the key groups in the world in the area of cortical neurocircuitry.

### The Laboratory Environment

In addition to Dr. Kawaguchi, the Kawaguchi laboratory include Dr. Kubota, mentioned above, two Assistant Professors, several postdoctoral fellows and graduate students, as well as technical staff. The laboratory provides a highly interactive research environment in which members constantly run ideas by each other, discuss data, and give suggestions to each other. Weekly journal club and progress report meetings are highly stimulating and Dr. Kawaguchi challenges presenters with insightful questions. There is no doubt that the laboratory provides an exceptional training environment for trainees. The laboratory is well-equipped for their research, and technical support is outstanding.

### Conclusions

The Kawaguchi laboratory continued to conduct internationally-recognized research over the past five years. Currently, the laboratory is further advancing the understanding of the cerebral circuitry organization and is deciphering its operation in specific behavioral contexts. I understand that Professor Kawaguchi will retire at the end of March 2020. I personally find this unfortunate given the exciting ongoing research; however, I understand that there are regulations. I would like to congratulate Professor Kawaguchi on his highly impressive life-long research on the organization and function of cerebral cortex. Owing to his insightful approach to research and excellent leadership, his laboratory has flourished to create important new knowledge through internationally-recognized research, while also providing an outstanding setting to inspire and nurture the next generation of neuroscientists.

## 2.2 岡部 繁男 教授 (東京大学・大学院医学系研究科)

研究部門評価報告書 (生理学研究所・大脳神経回路論研究部門)

評価者 岡部繁男 (東京大学・大学院医学系研究科・神経細胞生物学分野)

生理学研究所・大脳神経回路論研究部門に対する外部評価を2019年11月21日に実施した。当日は研究室を訪問し、研究室の参画研究者のプレゼンテーションを受け、意見交換を行った。また当該部門の所有・管理する研究機器の見学を行った。主宰者である川口泰雄教授、窪田芳之准教授に加えて助教2名、学術振興会特別研究員1名、研究員1名、大学院生1名の計7名が研究に参加しており、今回は2015年より2019年までの5年間の研究活動についてその内容を確認し、評価を行った。

### 1. 大脳皮質錐体細胞の形態・機能解析

当該研究部門においては、大脳皮質の錐体細胞の樹状突起形態、軸索の投射様式、発火パターン、分子発現などを総合的に解析することで、回路の構造とその果たす機能についての研究をこれまで推進してきた。過去5年においても、錐体細胞の形態・機能解析において大きな進展が見られた事が今回の訪問により確認できた。以前の研究により、前頭皮質第5層の錐体細胞のサブタイプの特徴が明らかにされており、対側線条体投射錐体細胞 (CCS 細胞) と橋核投射錐体細胞 (CPn 細胞) の二種類の細胞は CCS 細胞から CPn 細胞への一方向性のシナプス結合を形成し、5層の錐体細胞集団においてはより上位に存在する CCS 細胞の活動により下流の CPn 細胞の発火が制御されていると考えられている。当該部門では更に錐体細胞間の構造・機能連関を前頭皮質第2層の錐体細胞についても追求し、対側の M2 領域に投射する錐体細胞 (対側 M2 投射細胞) と同側の嗅周皮質に投射する細胞 (同側嗅周皮質投射細胞) の二群に分けられることを示した。またシナプス結合の様式としては対側 M2 投射細胞から同側嗅周皮質投射細胞へのシナプス結合が主体であることも明らかとなり、第5層の錐体細胞の場合と同様に、より上流に両側投射錐体細胞が存在し、一方向性の興奮性シグナルが片側投射錐体細胞に伝搬するという様式が保存されていることが示されている。精緻な錐体細胞の軸索投射と機能的結合の解析により、前頭皮質における錐体細胞の形成する神経回路の普遍的な性質が着実に示されつつある事は極めて重要な業績である。

### 2. 大脳皮質抑制性細胞の形態・機能解析

大脳神経回路論研究部門においては、大脳皮質抑制性神経細胞の形態と機能を基盤とした分類および回路レベルでの役割の解明において先駆的な研究を多年に亘り継続しており、国際的にも極めて高い評価を得ている。近年、大脳皮質の神経細胞のサブタイプの研究が単一細胞 RNA 発現解析などにより海外の研究グループにより活発に行われているが、このような潮流の原点には本研究部門により行われてきた抑制性神経細胞の着実な形態・機能分類の研究が存在する事も広く認知されている。過去5年間の研究においても、抑制性神経細胞の形態・機能解析、回路レベルでの機能的役割、神経回路の振動・同期制御について多くの注目すべき研究成果が得られている。パルプアルブミンを発現する GABA 作動性 fast spiking (FS) 細胞については第5層の二種類の錐体細胞である CS 細胞、CPn 細胞の両者に対して抑制性のシナプス結合を形成するが、CPn 細胞への抑制は細胞体抑制が強かつ短期可塑性が安定している。このようなシナプス結合の特性から、FS 細胞と CPn 細胞の結合が同期性の誘導およびガンマ振動の発生に関与することが示唆された。一方で第5層の別の抑制性細胞種であるスマートスタチン陽性 low-threshold spiking (LTS) 細胞においては、CCS 細胞と CPn 細胞に対して異なった細胞が抑制性シナプス結合を形成し、特異的な局所ネットワークを形成することが明らかとなった。更に第2層におけるスマートスタチン陽性細胞を発火パターンから規則発火型細胞と不規則発火型細胞に分類し、両者の第2層錐体細胞との結合様式を解析すると、抑制細胞から錐体細胞への結合確率に大きな違いが存在することも示された。これらの解析を総合して、皮質の層別に、かつ抑制性神経細胞の種類にも応じた特異的な局所結合が錐体細胞と抑制性神経細胞の機能的な関係性を形作ることが証明されつつある。以上の業績は大脳皮質研究において極めて重要な貢献である。

### 3. 大脳皮質における神経回路の同期・振動現象発現のメカニズム

大脳皮質の錐体細胞と抑制性神経細胞の機能的結合により、回路の同期・振動現象が発現し、このような同期的な発火は大脳皮質内、および他の領野との間での情報の伝達に重要な機能を果たしていると考えられる。特にガンマ振動の発生には FS 細胞と錐体細胞の間での相互結合が重要であると考えられており、当該研究部門の実験データからも、FS 細胞と特に CPn 細胞との相互結合および FS 細胞間に形成されるギャップ結合による同期がガンマ帯域の振動を誘導し、更に CCS 細胞の発火を同期させることで大脳皮質内のガンマ振動を担う細胞集団が形成されるというモデルを提唱した。更に運動学習過程における大脳皮質運動野での局所回路の振動現象を記述し、更に実験的に振動現象を操作した際に見られる運動学習形成への影響も見出した。これらの皮質局所回路の性質、興奮—抑制バランス、運動学習形成過程の関連を統一的に理解する実験パラダイムの構築は極めて重要であり、研究の今後の発展が期待される。

#### 4. シナプス超微細形態解析とコネクトーム技術開発

大脳皮質の回路構築を理解する上で、電子顕微鏡によるシナプス微細形態の解析と更に網羅的な神経細胞間結合の解析技術であるマイクロコネクトーム技術の開発は極めて重要な課題である。本研究部門においては、個体レベルでのシナプス可視化技術である *in vivo* 二光子顕微鏡によるスパイン動態可視化とその後の同一スパインの電子顕微鏡解析を活用して、これまでも視覚野における入力依存的なシナプス再編成過程の研究等で実績を挙げてきた。現在も運動学習に伴う大脳皮質運動野における新規スパイン形成過程を *in vivo* 二光子顕微鏡イメージングにより可視化し、その後固定組織の免疫染色と電子顕微鏡観察を実施することで、運動学習後に長期安定化されるスパインシナプスについて全く新しい投射依存的なシナプス安定化機構を見出している。更に網羅的なシナプス結合の解析技術を開発するために、連続超薄切片回収装置である ATUMtome

を活用して新規の切片回収用テープを作成し、更に走査型電子顕微鏡による全自動での回収切片からの画像取得手法の実現を目指している。取得された画像から神経細胞の構造を自動で認識し、セグメンテーションを実現するには深層学習を用いた画像認識プログラムの開発も必要であり、海外の研究グループとも連携した技術開発が活発に行われている。これらの研究活動は今後の脳科学研究において必須となる技術の開発を独自のアプローチにより実現するものであり、ユニークな研究として高く評価することが出来る。

#### 5. 研究業績

本研究部門では毎年継続的に質の高い論文発表が行われており、過去の5年間においても *Neuron*, *Nature Communications*, *eLIFE*, *Journal of Neuroscience*, *Cerebral Cortex* などの国際的な学術誌にオリジナリティが高く、本研究部門の中核となる研究分野の発展に貢献する原著論文が発表されている。また総説においても、2017年の *Cerebral Cortex* 誌に発表された文献、また2019年に *Journal of Neurophysiology* 誌に発表された文献はどちらも大脳皮質回路の機能構築についてこれまでの研究成果を明解に総括し、今後の研究展望を示したものとして極めて優れたものである。

#### 総括

川口教授が主宰する大脳神経回路論研究部門はこれまで長年に亘り大脳皮質神経回路における錐体細胞と抑制性神経細胞の構造・機能および相互結合の詳細な解析を実施し、国際的に高い評価を受けてきた。過去5年間の研究活動はこれまで以上に活発であり、個々の細胞種の記述を局所回路の性質へと統合し、更に大脳皮質と他の脳領域との機能的な関連性の研究へと発展する段階にあると評価できる。これまでに本研究部門が蓄積した知識、リソースや育成した人材を今後も生理学研究所が活用し、大脳皮質神経回路研究の発展が継続されることを強く期待する。

## 2.3 松崎 政紀 教授 (東京大学大学院医学系研究科)

研究部門評価報告書 (生理学研究所・大脳神経回路論研究部門)

評価者 松崎政紀 (東京大学大学院医学系研究科)

大脳神経回路論部門は1999年に川口泰雄教授によって設立され、大脳皮質の局所回路および領野間回路の研究を行っている。最近では、皮質シナプス結合の大規模定量解析のための光学顕微鏡・電子顕微鏡関連の最先端の技術を導入するとともに開発も行き、部門の研究とともに、大学共同利用機関法人の一員としての共同研究を推進している。神経細胞の種類、サブタイプを形態学的に、または分子マーカーを用いて同定したうえで、各種細胞の膜興奮性、細胞種を考慮した細胞間のシナプス伝達様式とシナプス結合形態を丹念に調べあげ、その回路機能を個体動物で実証し、またモデルを用いて検証している。現在、大脳皮質回路の全貌をシナプスレベルから明らかにしようとするコネクトーム研究が世界的に進められているが、その源流となる研究であり、また回路遺伝学や個体脳カルシウムイメージングなど、現在、世界的に流行している研究の細胞・回路基盤となる重要な知見を発表し続けている。大脳神経回路論研究部門は、生理学研究所の発展に大きく貢献しており、日本のみならず世界の大脳皮質回路研究をリードする研究室である。

2019年12月11日に生理学研究所山手地区の大脳神経回路論研究部門を訪問し、部門長である川口教授から、研究室と最近・最新の研究の概要について拝聴した。研究概要については以下の通りである。大脳神経回路論部門の近年の目標は、大脳皮質の局所回路情報処理の基本を、他皮質領野と視床からの入力相互作用と、多様な脳部位への出力並列性と捉えて、特に、大脳基底核と視床を介した閉ループ結合を形成する前頭皮質局所回路の結合ルールとニューロン機能分化を解明することにある。げっ歯類を対象として電気生理学、電子顕微鏡、光学顕微鏡、光遺伝学などの手法を用いた研究を進めている。より具体的にはこの5年間に、前頭皮質領野間結合に関与する5層錐体細胞の多様性、皮質5層錐体細胞の発生時期・初期軸索形成と外部投射多様化、前頭皮質2層の両側・片側興奮投射系の局所回路、錐体細胞への視床入力層・サブタイプ・表面領域依存性、徐波振動における前頭皮質神経細胞の発火時系列、大脳皮質FSバスケット細胞の抑制様式、大

脳皮質GABA細胞の樹状突起分岐・スパイン選択的抑制、GABA細胞サブタイプによる皮質出力抑制様式、FS細胞における錐体細胞サブタイプ依存的振動活動、FS細胞による前頭皮質5層興奮性サブネットワークの同期制御を解明した。また電子顕微鏡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)走査型電子顕微鏡(SEM)を導入し、高解像度SEM画像の安定取得のためのテープ開発を行った。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構築した。

これらを含む成果について、2014年から英文原著論文21本(印刷中を含む)を発表しており、研究の生産性は非常に高く評価される。これらの発表論文のうち、国内共同研究は7本、国際共同研究は3本であり、Neuron誌3本とNat Commun誌1本を含むなど、インパクトの高い共同研究を行っており、大学共同利用機関法人の一員としての責務も高いレベルで果たしている。加えて英文総説(査読あり)を10本発表していることは特筆すべきことと考える。これらは、抑制性細胞の多様性、局所回路での細胞種、細胞サブタイプの発見とそれらの細胞間でのシナプス結合法則、また電子顕微鏡を用いた局所回路解析法に関するこれまでの研究をまとめたものであり、最近の5年間においても、神経回路分野のリーダーとして活躍されていることを示しており、高く評価される。

川口教授からのご説明後、大学院生1名、研究員2名、助教2名、准教授1名それぞれからの、最近数年間行ってきた研究および現在進行中の研究に関する発表を拝聴した。

任翔壘 大学院生は、前頭皮質5層錐体細胞の1層投射多様性について発表した。大変興味深い結果が得られており、博士号取得に向けて順調に研究が進んでいる印象を受けた。

AGAHARI Fransiscus Adrian 研究員は、前頭葉皮質浅層回路におけるソマトスタチン抑制性(SOM)細胞を調べている。活動電位の発火様式にもとづき、SOM

細胞は二つのクラスターに分けられ、樹状突起および軸索の伸長がクラスター間で異なること、対側皮質投射の2/3層錐体細胞との抑制性シナプス結合は一つのクラスターから優先的に作られることを見出した。回路結合パターンがSOM細胞サブタイプの発火様式に依存することが示唆された。

孫在隣 研究員は、学習に伴う大脳皮質運動野での回路特異的な可塑性変化を調べている。運動学習による入力タイプ依存的なシナプス結合再編が起こり、学習初期と後期では異なる回路変化が起こることを見出した。運動技能の獲得とその維持は異なる神経回路の動的变化を必要とすることが示唆された。

森島美絵子 助教は、前頭皮質5層における興奮性-抑制性回路の研究を進めており、2019年度は、橋核投射錐体細胞とソマトスタチン陽性LTS細胞の結合性が5層サブレイヤー依存的に異なっていることを明らかにしている。

大塚岳 助教は、運動学習中のラットの運動野から慢性記録などを行うことによって、特定の皮質錐体細胞サブタイプがオシレーション活動の発生に関与することを示し、運動学習形成に重要な役割を担うことが示唆された。

窪田芳之 准教授は、2018年にNat Commun誌に発表したATUMtome-SEMの手法改良をさらに進め、より安価な導電性の高いテープを見出し、高解像度写真の撮影に適していることを認めた。

このようにここ数年の研究に限っても、本部門の研究活動は非常に高いレベルで進んでおり、これらの成果の論文発表も数年以内に期待できるものであった。各人の発表はわかりやすく質疑応答は適切であり、部門内で活発な議論を行いながら研究が進められ、若手育成にも力を入れている印象を受けた。また3名のスタッフは、これまでのそれぞれの実績に基づき、独自に研究を深めており、部門の研究体制として理想的であり感銘を受けた。研究説明の後、生理学研究所に設置されているSEMの実機を見学させていただき、稼働状況について説明を伺った。稼働率も高く、SEMの開発と運用を高く評価する。

2019年度末で川口教授はご退官されると伺っている。大脳神経回路論研究部門が管理・運用しているSEM等の電子顕微鏡とその操作技術を熟知している研究者、技術職員は極めて貴重な人的資産である。コネクトーム研究は世界的には大規模な人海戦術で進んでいるが、小規模ながらも日本の特徴を活かせる研究体制を維持、発展させることは重要であると考えます。大学共同利用機関法人である生理学研究所が今後積極的にサポートされることを是非お願いしたい。一貫したご研究姿勢で、大脳皮質回路研究を世界に先駆けて開拓し、現在も多大なる影響を与え続けている研究成果を積み重ねてこられた川口泰雄教授に対して、心からの敬意を表します。

### 3 システム脳科学研究領域 生体システム研究部門 (南部篤教授) の評価

#### 3.1 Professor Thomas Boraud (CNRS & University of Bordeaux, France)

External Review of Pr Nambu Laboratory (Division of System Neurophysiology, NIPS)

Thomas Boraud, MD, PhD, Directeur de Recherche CNRS, Chef d'équipe Physiologie et physiopathologie des fonctions exécutives, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR-5293, CNRS/Université de Bordeaux, Bordeaux, France

I was invited on the 29th of November 2019 by **Prof. Atsushi Nambu** to provide an external evaluation of the current state and the scientific value of the ongoing research program of his team in the **Division of System Neurophysiology** in the **Department of Integrative Physiology** of the **National Institute for Physiological Sciences** (NIPS) in Okazaki, Aichi Prefecture, Japan. This five year's report (2015-2020) is based on oral presentations of the team's work and a visit of the lab facilities.

The primary research objective of **Prof. Nambu's** lab is the understanding of the network involved in action selection encompassing, the motor cortex, the basal ganglia (BG), the thalamus and the cerebellum. They are also interested in the pathophysiology of related disorders such as Parkinson's disease (PD). They addressed this issue using up to date behavioural, electrophysiological, anatomical, pharmacological and chemogenetics approaches in rodents (rats and mice) and monkeys (*callithrix jacchus* a.k.a. marmosets and *macaca fuscata* a.k.a. Japanese macaque). Prof. Nambu enjoys a worldwide acknowledgment in the field. He played a major role in the characterisation of the communication pathways between the cortex and the BG and strongly contributed to evidence the major role played by the so-called direct pathway between the cortex, the subthalamic nucleus (STN) and the BG main output nucleus, the internal Globus Pallidus (GPi).

The oral session started with a presentation of the **Division of system Neurophysiology**, its organisation and the grants awarded during this 5-year

contract. The lab is constituted of 18 members including **Pr Nambu**. 4 are supported directly by **NIPS** (**Pr Nambu** himself, 3 Assistant Professors, 1 Research Fellow and 3 staff members) and the rest of the crew (including 6 post-doc fellows, 1 PhD student and 3 staff members) are supported by various grants. I was impressed by the amount of research grant **Pr Nambu** was able to secure: a testimony to his scientific success and renown. In this 5-year period, **Pr Nambu's** team published 25 research papers and 2 reviews in good to very good research journals (PNAS, Nature Communication, Movement Disorders, Cerebral Cortex, Glia, etc.).

The oral session continued then with personal project of each of the Assistant professor, research fellows and post-doc. I will not have enough space to detail all the specific project but I would like to summarize here the variety and the richness of the topics covered. We may summarize the **Division of system Neurophysiology** works into 3 main axes.

The **first axis** is the most developed and concerns the **functional characterisation of anatomical pathways**.

In this axis we will find the project presented by **Ass. Prof. Satomi Chiken**. It tackles the question of **How do BG and Cerebellum control the Thalamus activity?** The question is addressed using electrophysiological approach combined with optogenetic and behavioural approach in macaque. This study provides very surprising and counter intuitive data: they show that blocking GPi input to the thalamus do not modify the basic firing rate of the thalamic neurons, but suppress effect of transient stimulus. They also demonstrated that the GPi and

cerebellum had opposite effects to the thalamus. It strongly suggests that the balance of activation and inhibition input received by the thalamus plays a key role in motor control. This study is very promising carry the potential of new breakthrough in the understanding of the dynamic properties of the network.

**Pr. Nambu's** lab is also interested in the **characterisation of the cortico-striatal and cortico-STN inputs**. For example, **Ass. Prof. Nobuhiko Hatanaka**, presented his work about the balance of feedforward interaction between direct cortical glutamatergic inputs and GABAergic intrastriatal neurons in Japanese monkeys. He addressed this issue using pharmacological approach with glutamatergic (AMPA/NMDA) and GABAergic (GABA<sub>A</sub>) receptors antagonists. He showed that while glutamate is controlling the exact timing of the striatal response to movement induction in monkeys, GABA has a lesser influence except on modulating the amplitude of the response. This work reinforces the effects the knowledge about the contribution of intrastriatal GABAergic interneurons to the dynamic properties of the cortex-BG loop and are of strong potential interest. **Ass. Prof. Hiromi Sano** unravels the connectivity of the cortico-striatal pathways. Using an up-to-date Cre-recombinase based optogenetic strategy in mice, they show that cortical opto-stimulation induces a complex pattern of answer that suggests that, in that species, several pathways project from the cortex to the striatum including one with both STN and striatal output and a segregated one that project to the striatum only. They also show that they pathway cross-connected to the contralateral side. This study is very promising carry the potential of new breakthrough in the understanding of the dynamic properties of the network. The STN pathway was further explored by **Dr. Zlata Polyakova** (Post-doc) and **Dr. Taku Hasegawa** (Post-doc) that are interested respectively in the **contribution of hyper-direct and indirect pathway and the role of the STN-GPe loop** in the motor control. They both addressed this issue with a combination of electrophysiological, chemogenetic and behavioural

approach in the Japanese monkey.

**The second axis concerns the pathophysiology of BG related disorders.** Two Post-doc researchers work on this issue: **Dr. Indriani Dwi Wahyu** (Research Fellow) and **Dr. Woranan Wongmassang** (Post-doc). The former is interested in the **pathophysiology of L-DOPA induced dyskinesia (LID)**. She tackles this issue using electrophysiological approach in a mice model of PD. The very interesting data provided show that LID are associated to an increased “release signal” and a reduced “stop signal” that may underlie involuntary movements. **Dr. Wongmassang** studies the **correlation between beta oscillations and PD motor symptoms**. Using a two-step intoxication model in monkey with MPTP, she showed that while there is no correlation at rest between GPe, GPi or GPe-GPi pairs of neurons in normal and mild parkinsonian animal (ie still able to perform a motor task), there is some transient correlation around movement onset in normal and mild parkinsonian animals. Once the animals are severely parkinsonians (ie not able to perform a motor task anymore), strong beta oscillations spread at rest in both nuclei. These data are very interesting and confirm those we previously produced using a much less elegant approach (Leblois et al. 2007). It once again raises the question of the causal relationship between beta oscillations and PD pathophysiology.

**The last axis consists in characterising the functional anatomy of a new animal model: the marmoset (*callithrix jacchus*).** The interest of this animal model is that its genome has been completely sequenced and therefore, it can be used for genetically modified studies of brain function an dysfunction. It is presently carried on by **Dr Daisuke Koketsu** (Post-doc). Using electrophysiological microstimulations and motor and working memory task, **Dr Koketsu** is establishing a map of the frontal cortical area associated to motor and cognitive function. This ongoing project is of extreme interest in order to develop this model.

I was genuinely impressed by the quality of the projects presented, the diversity and the complementarity of the approaches, the new insight they bring to the field and their high potential scientific interests.

The oral session was followed by the visit of the research facilities. The **Division of System Neurophysiology** uses multiple setups to address their research goals. This extends from small animal, e.g., mice and rats, to nonhuman primates. The tour of the laboratory facilities, including both housing and experimental space, was extensive and fully transparent, with every part of the facility being open for inspection. The facilities operated by the **Division of System Neurophysiology** are of the highest standard. Importantly, all of the monkeys were in excellent condition. The housing facilities are of international standard and follow the recom-

mendations of the N.I.H. Animals undergoing experimental protocols were receiving excellent technical and veterinary care including pre, during and post-surgical care. Isolation and safety protocols, i.e., hermetically sealed cages for the use of neurotoxin and viral based methodologies are thoroughly applied. Clear instructional posters, to use of personal protective equipment, are clearly displayed. The excellent standards were also maintained in the experimental space used by researchers. The laboratory uses a wide array of experimental techniques including but not limited to, complex behavioural tasks for the study of kinematics, optogenetic manipulation of specific neural pathways, and single and multiple electrophysiological recording and stimulation. The hardware used for these investigations was of the highest standards, with, and much of the electrophysiological recording apparatus being of the latest generation and a significant portion of the equipment custom built from within the laboratory its self.

Thomas Boraud, MD, PhD

## 3.2 福田 敦夫 教授 (浜松医科大学医学部)

システム脳科学研究領域 生体システム研究部門 (南部篤教授) の評価

評価者 福田敦夫 (浜松医科大学医学部神経生理学講座 教授)

評価日 2019 年 12 月 16 日

生体システム研究部門では随意運動の脳内メカニズムと運動異常の病態生理の解明を 2 本の柱として研究を行っている。具体的には大脳皮質運動野、大脳基底核、小脳が協調して働くことにより、随意運動を遂行する脳内メカニズムや、これらの脳領域が障害されて症状が発現する病態生理を明らかにすること、さらには、このような運動障害の治療法を開発することである。そのための実験手法や実験動物を含めてアプローチは実に multidisciplinary である。

実験動物としてげっ歯類 (ラット、マウス)、霊長類 (マーモセット、マカクサル) を用いて、①神経解剖学および電気生理学的手法を用いた運動関連領域の線維連絡とその情報伝達様式 ②運動課題遂行中の動物からの神経活動記録による随意運動の神経制御機序 ③薬物注入による神経経路の一時的ブロックやチャンネルロドプシンなどの光遺伝学、DREADD を用いた薬理遺伝学的手法による標的神経経路の機能同定 ④パーキンソン病やジストニアなどの疾患モデル動物からの神経活動記録による病態生理学的解析に基づいた、異常神経活動抑制による治療法の検討 ⑤その他、種々のモデル動物の神経生理学的解析による病態生理解明への試み等の研究を行っている。

外部評価は午後 1 時から 6 時まで行ない、南部教授および研究スタッフからの研究内容の説明を受け、それらに対する質問および提案などを行った。

冒頭に南部教授から、部門としての研究目的と実績・経過の概要についての説明があった。大脳基底核疾患の病態や治療法を理解するためには、大脳基底核の神経ネットワークや情報伝達に関する知識が必要不可欠であるので、これまで霊長類とげっ歯類を必要に応じて使い分け、大脳基底核の神経回路、大脳基底核の機能、大脳基底核の病態を理解するための研究を行ってきたこと。その成果として、大脳基底核の神経回路がハイパー直接路・直接路・間接路の 3 経路からなること、大脳基底核疾患ではこれら 3 経路を介する大脳皮質からの情報伝達が阻害あるいは増強されることにより症状が出現することなどを明らかにしてきたことについて説明があった。

つづいて各担当スタッフから具体的な研究内容が報告された。大脳皮質-基底核ループの機能に関しては、畑中助教、知見助教、佐野助教、Polyakova 研究員、長谷川研究員らが研究内容を発表した。モデル動物における異常運動発現機構に関しては、Indriani 研究員、Wongmassang 研究員、西條研究員らが研究内容を発表した。また、額額研究員からは、マーモセット皮質前頭連合野の機能局在に関する、現在進行中の研究内容についての発表があった。どの研究も、電気生理学を基本とした堅実な研究手法をとりつつも、ウイルスベクターを用いた遺伝子の導入、光遺伝学や薬理遺伝学的手法を用いた標的神経回路の賦活や遮断など、最先端の研究手法を導入し、目標に対して実面的な方向性の研究を行っていると感じを受けた。いずれの研究も今後トップジャーナルに掲載されると思われる非常にレベルの高いものであった。また、印象深かったことは、どの研究者も、自律的な発想を持ち、独立して研究を遂行する能力があり、その上で南部教授とのディスカッションが日常的に綿密に行われていることである。このことから、シニア PI としての南部教授とそのスタッフとの関係が実に理想的であると感じた。また、当日の発表はなかったが、大学院生が活発な研究をしており、報告会後の雑談等でそのことをよく理解することができた。

発表会後に実験室と飼育室を視察したが、マカクサル・マーモセットなどの霊長類やマウス・ラットなどの齧歯類が最適な環境と設備で飼育されており、すぐ隣では研究者が設備を管理し、実験を行い、それを解析するという理想的な施設になっていた。インビボでの単一ニューロンやマルチニューロンの記録などの電気生理学的手法に加えて、光遺伝学・薬理遺伝学的手法による神経回路操作の実験装置が整備されている。特記すべきことは、いくつかの実験装置や解析ソフトが自作のものである点である。このことは国際的な競争に勝ち抜くためには極めて重要なことであり、南部研が大脳基底核神経回路研究において世界をリードしていることも頷ける。

研究業績としてはこの 4 年間で英文原著論文 25 件、

英文総説論文 2 件、和文総説論文 2 件、和文分担執筆文献 5 件である。これには *Neuron*, *Nat Commun*, *Sci Adv*, *Proc Natl Acad Sci USA* などの、いわゆるハイインパクトジャーナルが含まれており、研究レベルの高さを物語っている。

外部研究資金獲得状況では、南部教授が新学術領域「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（略称：オシロロジー）」（2015-2019 年度）の領域代表を勤め、計画研究として「霊長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御」を進めている。さらに、AMED、JSPS、各種民間財団研究費など潤沢な研

究資金を獲得している。さらに、研究スタッフもそれぞれが科研費などの研究費を獲得しており、この良好な外部研究資金獲得状況が南部研の研究推進の原動力となっている。

最後に、南部教授の才能と人柄をスタッフが尊敬し、南部教授もまたスタッフを強く信頼していることを実感した。このことが、研究室内の人間関係を潤滑にしており、理想的な研究室を形作っているのだと感銘を受けた。以上のことから、南部研が今後ますます発展し、世界の研究をリードし続けることを信じて疑わない。

### 3.3 高草木 薫 教授 (旭川医科大学)

研究部門評価報告 生理学研究所生体システム研究部門

評価者 高草木薫 (旭川医科大学・生理学講座・神経機能分野)

訪問日 2019年12月16日

生理学研究所「統合生理研究系・生体システム部門 (南部篤教授主催)」に対する外部評価を2019年12月16日(月曜日)に実施した。午後1時から6時までの5時間に渡り、南部教授および研究スタッフからの研究内容の説明を受けると共に、各研究者と意見交換をした。

2002年に南部篤教授が生理学研究所・生体システム部門に着任して以来、同部門では、一貫して、運動制御における大脳基底核の機能と大脳基底核疾患における運動障害のメカニズムの解明を目指した研究を展開してきた。評価者も、南部教授と同様に運動制御や運動障害の病態生理に関する研究を専門としており、今回のサイトビジットは、外部評価としての意義に留まらず、私自身の研究姿勢を見直す上で強い感銘を覚える有意義な機会となった。

#### 1. 2015年までの研究成果の概要

南部教授らは、2000年に大脳皮質運動領野への電気刺激が基底核の出力核である淡蒼球内節や黒質網様部の神経細胞に特徴的な三相性活動パターン(“興奮”-“抑制”-“興奮”)を誘発することを報告した。次いで、最初の興奮が皮質運動領野から視床下核への興奮性投射によって誘発されることを証明し、この経路をハイパー直接路と命名した。

2002年に南部教授が現部門に赴任して以降、サル慢性実験を精力的に展開し、約10年という短い期間において、(1)大脳皮質-基底核ループの出力は、ハイパー直接路(fast-excitation)・直接路(inhibition)・間接路(late-excitation)の3経路によって決定されること、(2)MPTP投与によって作成したサルのパーキンソン病(PD)モデルでは、ハイパー直接・間接路の亢進と直接路の抑制が誘発されること、(3)これらの現象が、齧歯類におけるPDモデル動物だけでなく、ヒトのPD患者においても認められること、などを証明した。これらの研究成果は、基底核疾患の運動障害メカニズムを理解する上で極めて重要な知見を提供したことに加えて、大脳皮質-基底核ループの機能的な基本構築が多くの哺乳動物種で共通することを証明したものである。

これは、様々な動物種で得られる基底核研究の成績が、ヒトの基底核の機能を推定する上で非常に有用な知見を提供し得ることを示している。

これらの研究成果を礎に、2010年頃から、同部門では、霊長類(マカクサル・マーモセット)や齧歯類(マウス・ラット)における運動障害(PD・ジストニア)モデル動物における大脳皮質-基底核ループの研究を加速させた。特に、従来の神経解剖学的手法や電気生理学的手法による神経回路の線維連絡や情報伝達様式の解析に加えて、神経薬理学的手法、光遺伝学的手法、DREDDを用いた化学遺伝学手法などの「選択的神経活動操作法」を駆使して、特定の神経回路の機能的役割の解明を進めてきた。

#### 2. 2015年から2019年における研究の進捗状況

2015年から2019年までの4年間の研究概要の説明を南部教授から受けた後、11名の研究スタッフから、各研究者が進めている研究内容のヒアリングを実施した。その結果、(1)大脳皮質-基底核ループの機能構築、(2)モデル動物における異常運動(不随意運動)発現機構、(3)マーモセットにおける大脳皮質前頭連合野における機能局在の同定、の3項目において顕著な進展が見られた。以下、その要点を示す。

##### (1) 大脳皮質-基底核ループの機能構築に関する新展開

選択的神経活動操作法を駆使することによって、より詳細な大脳皮質-基底核ループの機能構築が分ってきた。

畑中助教らは、電気生理学的手法に微量薬物注入法を組み合わせ、サル線条体GABA介在ニューロンの機能解明を試みた。その結果、GABA介在ニューロンは単に中型有棘細胞の興奮性を調節するだけでなく、この細胞に投射する一次運動野や補足運動野からの興奮性入力バランス調節にも関与することを証明した。知見助教らは、大脳皮質に作用する視床-皮質投射系の活動が淡蒼球内節(GPi)由来のGABA作動性投射と小脳歯状核由来の興奮性投射の双方によって調節され

ることを光遺伝学的手法によって証明した。

佐野助教らは、ハイパー直接路を構築する皮質-視床下核投射ニューロンの中には、線条体に軸索側枝を投射することによって直接路の活動調節にも関与する一群が存在すること、Polyakova (Postdoctoral fellow) らは、ハイパー直接路を担う視床下核ニューロンは、投射様式や発射活動パターンの異なる3グループから構成されていること、などを、各々、証明した。長谷川氏はDREADD法で視床下核ニューロン活動を操作した際に誘発される異常運動と淡蒼球外節(GPe)やGPi神経細胞の発射活動を解析した。視床下核活動のブロックによってGPiの活動安定性が損なわせると共にGPeの活動が低下した。これは視床下核がGPe-GPiの相互情報量を調節することを示しており、適切な視床下核の活動が大脳皮質-基底核ループの恒常性維持に重要であることを示唆する。

これらの新しい知見が、大脳皮質-基底核ループの生理機能や基底核疾患における運動障害の発現にどのように関与するのか、今後の研究進捗に注目していきたい。

## (2) モデル動物における異常運動発現機構の解明

PDやジストニアなどの疾患モデル動物を用いた「異常運動発現の病態メカニズムに関する研究」においても顕著な研究成果が得られた。特筆すべきはIndrianiらが独自に作成したジスキネジアモデルマウスにおける基底核細胞活動の解析である。彼らはマウスの線条体に6-OHDA lesionを作成した後にL-dopaを慢性的に投与することによって、ヒトのPDと同様のL-dopa-induced dyskinesiaモデル動物の作成に成功した。さらに、大脳皮質-基底核ループの活動を解析した結果、間接路活動(late-excitation)がdyskinesia on-periodでは減少し、off-periodでは亢進することを見出した。この研究成果は、L-dopaの慢性投与に基づく大脳皮質-基底核ループの活動異常がヒトPDのL-dopa-induced dyskinesiaの背景に存在することを実験動物において証明したことは、実験医学のみならず臨床医学の観点においても極めて高く評価される研究である。

またWongmassang (Postdoctoral fellow) らは、サル PDモデルにおける淡蒼球外節と内節の神経発射活動に着目し、両神経細胞間の発射相関(GPe-GPi correlation)を解析した。その結果、軽度のPD状態では、発射相関は強く無いが、重症PD状態では、10~15Hzの周波数帯で強い発射相関が生じること、さら

にドーパミンの補充によって、この発射相関は消失するものの、両神経核の細胞発射頻度は変化しなかったこと、など見出した。

一方、西條研究員はWiggle mouse sagamiと呼ばれる小脳性ジストニアマウスモデルにおいて、基底核と小脳の神経細胞活動の異常が認められることに加えて、小脳のPurkinje cellの樹状突起の形態学的異常と単純スパイクの発射頻度が減少していることなどを見出した。

これらモデル実験動物における研究成果は、ヒトのジストニアを代表とする不随意運動の背景には大脳皮質基底核ループの機能障害に加えて、大脳-小脳ループの機能異常も存在することを示した。今後、運動調節と運動学習に関与する大脳基底核と小脳の相互作用と、運動障害における両神経機構の機能的役割が明らかとなることを期待する。

## (3) マーモセット皮質前頭連合野の機能局在

マーモセットは遺伝子改変が可能な霊長類であることから、神経疾患モデル動物としての有用性が期待されている。しかし、大脳皮質の機能局在を知る上で最も重要な脳溝が不明瞭であることが、この動物の高次脳機能の解析を困難としている。額額(研究員)らは、大脳皮質運動関連領域への微小電気刺激マッピングや神経細胞活動記録に基づく受容野の解析などから、一次運動野、運動前野、前頭眼野、一次体性感覚野(3a,3b,1,2野)などを同定してきた。さらに最近は、記憶課題(Delayed-matching to sample)を用いて前頭前野の機能局在の解析を進めている。

## 3. 外部研究資金獲得状況と研究業績に対する評価

### (1) 外部研究資金獲得状況

生体システム研究部門では、南部教授をはじめとして、研究スタッフが積極的に外部研究資金を獲得している。南部教授は、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(略称:オシロロジー)」(2015-2019年度)の領域代表を勤めるだけでなく、同領域における「霊長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御(計画研究)」を展開している。さらに、霊長類(ヒト・サル・マーモセット)の種間比較に関する研究やマーモセットの脳機能形態解析(AMED)、JSPS科学研究費・国際共同研究費、さらには、民間財団研究費など多岐に渡る研究資金を獲得している。この5年に限っても2.5億円を超える潤沢な外部研究資金の獲得は、同部門が国内有数の研究室

であることを示している。

## (2) 研究業績

この4年間で、英文原著論文25件、英文総説論文2件、和文総説論文2件、和文分担執筆文献5件は報告されている。特に、Nature Communications, Neuron, PNAS, Cerebral Cortexなどの極めて質の高い研究のみを採択するHigh-impactジャーナルに研究成果が掲載されている点は、同研究室の研究のレベルが国際的に極めて高いことを示している。

論文執筆のみならず、全研究スタッフが積極的に国内外での学会・研究会での研究成果の公表を心がけており、その数は、この5年間で300件を超える。また、南部教授に加えて、知見助教も、数多くの国内外の専門学会における特別講演や基調講演を行っている。これら、積極的な論文執筆と研究成果の公表によって、同部門の研究成果は国内・外において広く知られることとなり、国際的な学術貢献は計り知れない。

## 4. 研究設備と研究環境

訪問の最後に研究室を見学した。特記すべきは、研究環境が非常に充実していることである。サルやマーマモセットなどの霊長類やマウス・ラットなどの齧歯類のそれぞれが清潔かつ必要な設備で飼育されているだけでなく、各動物の実験・解析装置が非常に巧く構築されている。具体的には、単一ニューロンの記録からマルチニューロン記録までの電気生理学的手法に加えて、光遺伝学やDREADDなど神経回路を操作する実験環境や実験装置も十分に整備されており、システム

神経科学を志す研究者にとって理想的な研究環境である。この研究環境を維持する上で不可欠なのが研究支援体制であろう。1名の秘書（副所長秘書）、1名の技術職員、4名の技術支援員によって、各研究者が、研究能力を十二分に発揮できる環境支援が構築されている。

## 最後に（感想）

大脳基底核は、大脳皮質-基底核ループを介して後天的な巧緻動作の獲得と制御に関与する。その背景には、線条体に投射するドーパミン作動系による「大規模脳内ネットワークの可塑的变化を伴う強化学習の仕組み」が重要な役割を果たす。従って、大脳基底核を中心とする脳機能の解明には、行動・神経回路・可塑性を誘発する分子機構など様々な階層に及ぶシステム研究が必須である。これを実現するためには、緻密な研究計画とこれを確実に実現する洗練された研究・解析技術が要求される。そして研究成果の結論を急がず、各研究ステップに最適な解析手法を選択しながら実験成績を着実に証拠立てる研究姿勢が南部研の特徴であり、同研究室から出る研究業績が多岐にわたる国際的信頼性を得ている所以である。中堅スタッフはその研究姿勢を十分に受け継ぎ、国内外の若手研究者がこれを発展させている姿を今回の訪問で実感した。長きに渡り、堅実な研究姿勢を貫き、世界に名だたる研究室を創り上げた南部教授、共に歩んだ研究スタッフ、彼らの姿勢を受け継ぐ若手研究者、そして、この研究スタイルを支えた研究支援技術者の方々の努力に敬意を表し、報告の最後と致します。どうもありがとうございました。



## 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・制御メカニズムの解明

## 1.1 研究全体の方向性

私たちの体の生理機能はゲノム遺伝子にコードされた種々のタンパク質分子のはたらきによって営まれている。生理学研究所では、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、2017年にノーベル賞が授与された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。また、多種類のタンパク質が共存して細胞機能を担うような高次機能のメカニズムを解明するには単体としての分子や分子複合体の情報だけでは足りず、多様な分子のネットワークを解明しなければならないが、多彩な分子の相互作用を三次元で可視化する必要からクライオ電子線トモグラフィ法が開発されて応用されつつある。

生理学研究所における研究の重要なターゲットである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。加えて、近年の原子間力顕微鏡の空間分解能・時間分解能の進歩は著しく、例えばイオンチャネルの開閉を原子間力顕微鏡で観察することが可能になりつつあることから、原子間力顕微鏡を用いてタンパク質の機能動態解明に迫る手法の開発が進んでいる。

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ー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。また、細胞内や細胞膜のタンパク質がこれまでに明らかにされている機能以外の機能を有する例、例えばイオンチャネルがそれと相互作用する別のタンパク質のリクルーターとして機能する例が報告され、一つのタンパク質が複数の機能を担うことが明らかにされつつある。

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年にノーベル賞が授与さ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持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か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 (Correlative Light and Electron Microscopy: CLEM) 法のワークフローがすでに動き出している。

細胞内の多くのタンパク質代謝物と臨床情報とを網羅的に解析する方法としてのオミクス解析が近年、急速に進んでおり、対象によって、ゲノミクス・トランスクリプトミクス・ペプチドミクス・プロテオミクス・リポミクス・メタボロミクスと呼ばれている。これら個々のオミクス解析を統合し、これに生体の表現型の解析を組み合わせて個体の生命現象を包括的に調べる手法としての統合オミクス解析は生命科学分野の研究に大変革をもたらし、想像もしなかった関連性が明らかにされつつある。この解析には岡崎にも導入されている次世代シーケンサーが大きな役割を果たしている。個々のオミクス解析は、分離技術と検出器と情報処理が一体化され、データがデジタル化されている。統合オミクス解析の進歩によって全分子ごとに分子間、機能間のデータを統合・比較してそのネットワークを構築することや未知のネットワークを見いだすことが可能にしている。

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 0.1~0.3 度程度異なり、それが蛋白質への翻訳等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 2019 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。2019 年度は、典型的な膜電位依存性  $\text{Na}^+$  チャネルと異なり、2つのドメインのみを有する Two-pore 型  $\text{Na}^+$  チャネル 3 (TPC3) の機能調節とその構造基盤に関する研究を行った。まず、TPC3 が、TPC1 や TPC2 と異なり、ホスホイノシチド  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  に感受性を示すこと、 $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の結合により膜電位依存性が負電位側にシフトし活性化しやすくなることを明らかにした。そして、変異体解析の結果に基づき、その結合部位をドメイン 1 上に同定した。さらに、活性化の膜電位依存性にはドメイン 2 の膜電位センサーが重要であることを見出し、また、ドメイン 1 への  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の結合がドメイン 2 による膜電位依存的活性化を促進することの構造基盤、すなわち、ドメイン 1 とドメイン 2 の相互作用の構造基盤を、変異体解析と構造モデリングにより明らかにした (J Gen Physiol 誌に発表)。

生体膜研究部門では、これまでに、てんかん関連分泌蛋白質 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、Kv1 チャネルの機能を制御することを見出してきた。一方、近年の研究により、けいれんや記憶障害を主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎の患者に LGI1 に対する自己抗体が存在することが報告されている。2019 年度はドイツ変性疾患センター (DZNE) の Prüss 博士らとの共同研究にて、自己免疫性脳炎患者の B 細胞から組換え型モノクローナル抗体の単離を試みた。Prüss 博士らによって単離された組換え型モノクローナル抗体の中から、LGI1 に特異的に反応する抗体を複数同定した。また、これら抗体の抗原認識部位

を検討し、N 末側の LRR (Leucine Rich Repeat) 領域と C 末側の EPTP Repeat 領域を認識する抗体群に分類した。過去の本研究部門による患者血清を用いた実験結果と一致して、EPTP Repeat 領域に対する抗体は、ADAM22 との結合を効率良く阻害した。さらに、これら自己抗体をマウスの海馬組織に添加し、神経細胞の興奮性を電気生理学的に評価したところ、これら LGI1 抗体は、有意に神経細胞の興奮性を高めることが明らかとなった (Ann Neurol 誌に発表)。このように、2019 年度は、LGI1 自己抗体の病態機構の一端を明らかにした。

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。2019 年度は、熱帯と温帯で生息する 4 種類の蚊から TRPA1 遺伝子をクローニングして機能解析を行った。いずれの蚊の TRPA1 も温度刺激に感受性を示したが、熱帯域に生息する蚊の TRPA1 が高温で活性化する温度は 28 度から 32 度で、温帯域に生息する蚊の TRPA1 の約 22 度と 10 度近い差があった。この現象は個体の蚊を用いた行動実験でも確かめられ、蚊は進化の過程で温度センサー TRPA1 の機能を変化させて生息地の温度環境に適応してきたと考えられる (Sci Rep 誌に発表)。アフリカツメガエルとネッタイツメガエルだけでなく、涼しい環境に適応したキタアフリカツメガエルと暖かい環境に適応したミユラーツメガエルを解析に加え 4 種の間で TRPV1 と TRPA1 の遺伝子をクローニングして温度感受性を比較した。TRPV1 の繰り返しの高温刺激に対する温度応答特性の変化は生息地の温度環境とは必ずしも連動しないことが分かった一方で、TRPA1 の反応特性の変化は、ツメガエルの生息地の温度環境への適応と関係していると考えられた (Mol Ecol 誌に発表)。

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。2019 年度は、病態特異的タンパク質間相互作用の根底にタンパク質システイン修飾が重要な役割を

果たすことを明らかにした (Science Signaling 誌に発表)。具体的には、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 C 端側に存在する Cys624 の SH 基が正常時にポリイオウ化 (Cys624-SS<sub>n</sub>H; n=1-2) されており、Cys624-SS<sub>n</sub>H が環境親電子物質や活性酸素と反応して脱イオウ化させることにより、Drp1 とそのグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) となる filamin との相互作用が促進することを見出した。さらに、イオウの基質となる NaHS を投与したマウスにおいて、環境親電子物質曝露による Drp1 の Cys624-SS<sub>n</sub>H の脱イオウ化と、それに伴う心臓の血行力学的負荷に対する抵抗性減弱が抑制されることを示した。

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、細胞間結合構成分子の機能解析を進めている。2018 年度、タイトジャンクション (TJ) の形態と機能の中核をなす膜タンパク質クローディ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において、TJ の特徴的な微細構造である TJ スtrandの消失に伴い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、依然、2 細胞間の細胞膜の密着構造が残存し、高分子の透過に対するバリア機能が保持されていることを見出した。2019 年度、そのメカニズムを解析した結果、別の TJ の膜タンパク質である JAM-A がこの細胞膜の密着構造と高分子の透過バリアを形成していることを明らかにした。すなわち、細胞間隙のバリア機能が、クローディンによる低分子も透過させないバリアと JAM-A による高分子の透過を妨げるバリアの二重構造からなることを提唱した (J Cell Biol 誌に発表)。

### 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高分解能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。加えて、クライオ電子線トモグラフィ法を適用できる高性能クライオ電子顕微鏡の導入が実現できれば、構造生物学への生理研の貢献はさらに大きいものとなるであろう。

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データを各種分光法等により一分子あるいは単位分子複合体からリアルタイムで取得することがもう1つの研究の柱であり続けると考えられる。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ろう。また、様々な環境因子が分子（特に膜タンパク質）や細胞の応答を変化させることが明らかにされつつある。今後は、細胞外基質成分や細胞接着面の硬さ、酸素（レドックス）・温度・pH環境などを変化させた状態で膜タンパク質のリガンド受容・応答性が変容する機構を明らかにしていくことで、例えば受容する側の環境がリガンドを選ぶという新規概念の提案が期待できる。こうした研究を推進するため、ケミカルバイオロジーを駆使した分子イメージング技術の開発や高感度計測機器の整備、数理科学分野との融合発展などが必要であろう。タンパク質間相互作用の研究は、2019年度に生命創成探求センターに導入さ

れた分子間相互作用解析システムの活用によって大きく進展するものと期待される。

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関心が向きつつある。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求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求センターの教授として、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した。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、アイデアを折り合わせ、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を望ましい。従来、遺伝子改変による機能分子のノックアウトマウスもしくは過剰発現マウスといった正常でない動物の表現型から、個体におけるこれら機能分子の正常な働きを類推してきたが、加えて正常時にこれら分子が機能する姿を理解することが重要となる。そのためには、将来的に、正常個体を用いた *in vivo* 一分子イメージングなどの技術開発を目指し、個体内で正常な機能分子の挙動を知ることが必要であろう。また、2019年に生命創成探求センターに導入された4次元組織イメージング装置の活用も望まれる。

生理学研究所教員を兼任する生命創成探求センター教員の研究室は3つあり、それらの研究室に導入されている研究機器利用は、外部研究者のみならず生理研研究者の研究にも大きく役立つものと考えられることから、より一層の生命創成探求センターとの連携が期待される。

## 2 生体恒常性機能維持機構の解明

### 2.1 研究全体の方向性

生体恒常性は、主に脳神経系を介したネットワーク（神経ネットワーク）と血液体肺循環（血液循環ネットワーク）によって制御されており、この維持機構を統合的に理解するためには、分子・細胞・臓器・組織の各階層における相互作用を解析し、これらをシームレスにつなげることで、多階層生体相互作用を解明することが必要である。生理学研究所では、生殖・内分泌系発達機構研究部門、心循環シグナル研究部門、細胞構造研究部門、細胞生理研究部門、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及び細胞接着、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、3つの研究テーマを遂行している。

A) 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使用される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。

B) 甘味を選択的に伝達する脳幹神経細胞の発見

摂食において味覚は食物の価値の判断基準としてはたらき、栄養豊富な食物を積極的に摂取し、有害な成分を忌避する上で重要な役割を担う。味覚情報は、舌を起点に脳内の複数の中継点をリレーする事で認識されるが、近年、舌で機能する味覚受容体が同定され、末梢の味覚受容機構がわかりつつある。一方、脳内の味覚伝達メカニズムは不明な点が多い。本研究において、脳幹の橋結合腕傍核 (PBN) において転写因子の一つである SatB2 を発現するニューロンが味覚の伝達に必須であることを見出した。同ニューロンを破壊または抑制したマウスは、甘味に対してのみ反応せず、反対に活性化すると、水をあたかも甘味飲料水のように多量に飲水した。今後、これらのマウスを用いることによって、甘味感覚が生体機能にどのような効果を及ぼすかを明らかにできる可能性がある。

C) 空腹に伴い味覚感受性を調節する神経ネットワークの発見

味覚は常に一定ではなく、空腹になると味の感じ方や好みが変化する。例えば、空腹によって甘味感受性は増強し、苦み感受性は低下する。しかし、その原因はよくわかっていなかった。本研究によって、空腹に伴って生じるこれらの味覚の変化は、視床下部 AgRP 神経を起点、外側視床下部興奮性神経を中継点として、甘味と苦味とは別々の経路を介して制御されることを見出した。

(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、運動や食事が筋肉の萎縮や老化を抑制する機構を解析し、その標的となる病態特異的タンパク質間相互作用を見出すことで、運

動や食事の効果を増強する新たな創薬戦略を構築しようとしている。

#### A) TRPC3-Nox2 タンパク質間相互作用を標的とした運動模倣薬の創出戦略

マウス心筋の柔軟性は自由運動によって増強し、抗がん剤投与によって低下する。血行力学的負荷や抗がん剤投与は、低酸素ストレス依存的に TRPC3 タンパク質と NADPH 酸化酵素 (Nox2) との複合体形成を促進し、TRPC3-Nox2 依存的に生成される活性酸素が筋萎縮因子 MAFbx の発現を心筋で誘導することを見出した。また、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 (PDE4 阻害薬) を同定した。イブジラストは抗がん剤投与によるマウス体重低下や臓器重量低下 (衰弱) およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル (mdx) マウスの骨格筋萎縮を顕著に抑制し、運動による筋萎縮抑制効果を助長させる可能性が示された。

#### B) Drp1-filamin 複合体形成による心筋早期老化誘導とその阻害薬の同定

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<sub>(n)</sub>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-filamin 複合体形成の引き金となることを明らかにした。また、既承認薬ライブラリーの中から Drp1-filamin 相互作用を阻害するシルニジピン (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不全や筋萎縮性側索硬化症モデルマウスの病態進行を抑制することを見出した。

#### C) 食品由来親電子物質による受容体タンパク質のアーティフィ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) は親電子性が高く、CysSH 基などとコバレントに結合し、タンパク質に機能修飾を与える。我々は、ITC が G タンパク質共役型受容体 (GPCR) を標的とすることを見出した。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、ITC 処置による GPCR の機能修飾がプロテアソーム分解依存的に抗炎症作用を惹起することを明らかにしている。

#### (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およびバリア機能を制御する分子機構の解明を目指し、細胞間結合の構成分子の機能と動態および恒常性における役割に関する研究を行っている。まず、脊椎動物に広く見られる細胞間結合であるタイトジャンクションについて、関連遺伝子をゲノム編集により欠失させた培養上皮細胞を樹立して解析することにより、タイトジャンクションの成り立ちに関する新しい知見を得つつある。具体的には、タイトジャンクションの中心的構成分子であるクローディンファミリーを欠失させても、高分子に対する上皮バリア機能が保持されていることを見出し、この機能が Ig ファミリーに属する JAM に依存する新規の接着構造に由来することを明らかにした (J Cell Biol 2019)。また、研究部門では、モデル動物であるショウジョウバエにおいて腸管バリア機能に寄与する細胞間結合であるセプテートジャンクションの構成分子の発現を操作することにより、腸管バリア機能を人為的に破綻させるモデル実験系を樹立してきた。この実験系を利用して、幹細胞システムにより新陳代謝するショウジョウバエ成虫の腸管において、セプテートジャンクションの構成分子の発現を抑制すると、腸管バリア機能の顕著な破綻を伴い致死となることを見出した。この成虫の腸管では幹細胞の分裂が異常に亢進し、腸管上皮細胞の重層化による腸管の肥大と閉塞が観察された (J Cell Sci 2019)。この現象が、傍細胞輸送すなわち細胞間隙における物質透過の亢進に起因するものか、細胞間結合セプテートジャンクションの未知の機能によるものか、さらに研究を進めている。

#### (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。TRPV6 チャネルがマウス胎盤でカルシウム輸送に関わることを報告した。カルシウム活性化クロライドチャネルであるアノクタミン 1 の阻害剤を化合物スクリーニングによって発見した (特許出願)。グリーンアノールトカゲ TRPA1 の熱による活性化に細胞外カルシウムが必要なことを見出し、細胞外カルシウムが結合する細胞外ドメインの 3 つの酸性アミノ酸を同定した。胆汁鬱滞のときに上昇するリソ

フォシファチジン酸 (LPA) が、代謝型 LPA5 受容体を活性化してその下流で LPA が再合成され、TRPA1 を活性化して痒みを引き起こすことを明らかにした。LPA が作用する TRPA1 の細胞内ドメインの塩基性アミノ酸も同定した。イトマキヒトデ幼生 TRPA1 が温かい温度を感知して温度依存性行動に関与することを明らかにした。鎮痒薬として古くから使われるクロタミトンの作用標的が TRPV4 であることを明らかにした。ヒト TRPA1 が低浸透圧刺激による細胞膜伸展を感知して活性化することを明らかにした。

## 2.3 将来の方向性と生理研の対応

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

代謝分野においては、中枢を含む臓器間による調節機構の解析が今後主流になると考えられる。例えば、レプチンなどによる中枢神経系を介した糖尿病改善効果は、1型糖尿病をも改善することが分かっており、その機能の解明は糖尿病治療を大きく変化させる可能性がある。しかし、それらの調節作用は、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手法の開発が必須である。

心臓・血管・骨格筋など筋細胞で構成される組織の恒常性維持を理解するためには、筋細胞の物理化学的刺激に対する応答・適応機構を分子レベルで解明し、遺伝子改変やケミカルバイオロジー等の最先端技術を駆使して個体レベルでその生理的意義を示していく必要がある。現在はマウスを主体に解析を進めているもの

の、マウス心拍数はヒト心拍数の約 10 倍あり、マウスでの心血管生理機能解明がそのままヒトの心循環恒常性維持機構の理解につながるとは考えにくい。今後は、ヒト心拍数に近い動物（遺伝子改変ラットなど）を用いた心血管機能解析を可能とする飼養保管施設・動物実験室・計測技術の整備も必要であろう。各動物種の心臓がそれぞれ異なる心拍数で生命活動を営む理由については未だ不明であるものの、脳機能（知能発達）や代謝機能（寿命）と深く関連する可能性が古くから指摘されている。今後は、睡眠の制御因子である活性イオウ生成酵素の遺伝子改変マウスを用いた脳機能・代謝機能解析を進めることで、心臓の電氣的興奮と脳・代謝機能との関連解明にも迫れるかもしれない。

上皮輸送、すなわち上皮を横切る物質の輸送は、細胞膜と細胞質を通過する経細胞輸送と細胞間隙を通過する傍細胞輸送に分けられる。この 10 年来、傍細胞輸送を制御するタイトジャンクションの機能膜タンパク質クローディングファミリーの遺伝子欠失マウスの表現型の解析が進み、特に電解質を透過させる役割をもつポア型クローディングの研究から、傍細胞輸送が経細胞輸送とどのように共役して上皮細胞全体に寄与しているかが解明されつつある。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、傍細胞輸送と経細胞輸送を合わせた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による遺伝子欠損あるいはノックインに強制発現を組み合わせることで、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の大学ポジションからの引退が進みつつあり、重要な解析技術が我が国から失われることが危惧される。共同研究、研究会を通じて、我が国の研究人材の交流と結束を促し、解析技術の継承につなげる必要がある。

感覚生理、特に物理刺激受容の分子メカニズムは、不明の点が多い。温度受容は温度感受性 TRP チャネルの解析によって大きく進んだが、機械刺激感受性はほとんど明らかになっていない。近年、piezo チャネルや TMEM150c チャネル等の遺伝子クローニングが行われ、今後、大きく進展するものと期待される。温度感受

性 TRP チャンネルは複数のチャン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ン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注目される。2017年にノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡技術は、構造生物学研究に大きな変革をもたらし、これまで結晶構造解析では難しいとされたイオンチャンネル蛋白質の構造が次々と明らかにされている。また、

イオンチャンネルの開口を可視化する試みも重要である。温度という物理量がいかに生体機能に関わるかについて、物理学研究者や理論の研究者との共同研究が望まれる。一方、生理学と免疫学の共同研究が感覚生理学の進展に大きく寄与するものと期待される。上記の共同研究のセンターを作ること、新しい解析法の開発を進めること、また、共同研究推進のプラットフォームを作ることが生理学研究所の使命の一つと考える。

## 3 脳神経系情報処理機構の解明

### 3.1 研究全体の方向性

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解析、多細胞神経活動の網羅的解析が進められている。米国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  $\text{Ca}^{2+}$  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。実際に2019年度は、大脳神経回路論研究部門において、公開データベースを利用したメタ解析が進められ、神経投射軸索の空間分布についての新たな成果が発表された。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。2019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、髄鞘の機能障害が学習障害を引き起こすメカニズム、および脳内の免疫細胞であるミクログリアによる炎症中の血液脳関門の制御機構についての成果を報告した。また、発達期におけるシナプス強化・余剰シナプスの除去および成熟後のシナプス維持の分子機構や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も推進された。イオンイメージセンサーの開発と生体脳における活用、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、新規に開発した「生物発光膜電位センサータンパク質」を利用した複数の自由行動マウスからの同時イメージングに成功する等、新たな実験技術の開発も進められた。

大脳神経回路論研究部門では、新皮質の局所回路において、投射先に基づいた基本的ニューロン構成・シナプス結合規則の解明を目指し研究を進めている。これまでに前頭皮質5層錐体細胞を、皮質間・皮質外への投射様式の違いからサブタイプに分類し、それらの結合様式を調べた。その結果、投射様式ごとに興奮性・抑制性結合の選択性・伝達特性が異なり、大きな機能差が想定される並列出力系(サブネットワーク)を見つけた。2019年度は、抑制性細胞であるパルブアルブミン陽性 fast spiking 細胞による並列出力制御、皮質2層の皮質間並列出力の局所回路、皮質線条体並列投射の構造に関する研究が進められた。電気生理学・解剖学的手法による実験的な解析に加えて、Janelia Research Campus が公開している全脳軸索再構築のデータベースを利用したメタ解析を行った。

視覚情報処理研究部門では、大脳皮質における感覚情報処理とその経験依存的調節の仕組みを神経回路レベルで理解することを目指し、主にラットやマウスの視覚野を対象に *in vivo* と *in vitro* 標本を用いた研究を行っている。これに関連して、分子によるシナプス標的認識あるいは生後の神経活動に基づいた神経回路・機能の発達についても解析している。2019年度は、マウス大脳皮質視覚野細胞の興奮性錐体細胞と fast spiking タイプの抑制性細胞の神経結合の発達とその分子メカニズムに関する解析を進めた。また、マウス視覚野ニューロンの空間周波数選択性の発達と経験依存性を2光子励起  $\text{Ca}^{2+}$  イメージング法を用いて調べた。

3部門のいずれの研究も、マウス・ラットの小動物モデルとしての利点を生かし、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 vitro* 解析においては、蛍光色素や蛍光タンパク質を利用し、あらかじめ神経細胞サブタイプや投射経路を可視化した標本にスライスパッチクランプ法を適用し、詳細な神経結合の解析が行われた。*in vivo* 解析においては、覚醒動物に2光子励起顕微鏡による細胞・スパインレベルのイメージングや多点シリコンプローブによる神経活動記録が適用され、経時的な観察・記録実験が精力的に行われた。今後は、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。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、新規に開発された生物発光膜電位センサータンパク質を用いた自由行動下での複数のマウス神経活動の同時計測法など、新たな技術による解析が進められている。

### 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や学習記憶の解析は、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いる。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・神経回路の動的变化を直接的にとらえる解析が増えると予想される。多細胞の神経活動を経時的に測定すると、そのデータ量は膨大になる。実験データからサブネットワーク活動等、意味ある神経活動情報を抽出するためには、人工知能の利用が非常に有効と考えられる。実験データに基づいた数理モデルの作成により、時空間ダイナミクスを踏まえた神経回路の理解を深化できると考えられる。今後は、実験研究者と理論研究者との連携が一層重要になると思われる。

最近の脳神経系情報処理機構の研究には、分子生物学、電気生理学、ウイルスレーザー等による形態解析、生体機能・分子イメージング、光・薬理遺伝学、行動解析等からの複数の技術を組み合わせた解析が必要とされる。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り、多面的な解析により初めて得られる成果も数多くある。一方で、論文作成には膨大なデータが要求される場合が多く、興味深い成果を発表するまでに時間がかかりすぎるといった問題も生じている。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、生理学研究所が有する実験技術を生かすことで、効率よく質の高い研究の実施が可能になるため、共同利用研究機関としての役割は今後益々重要になると考えられる。

## 4 サル認知行動機構の解明

### 4.1 生理学研究所での研究活動状況

生理学研究所では、生体システム研究部門と認知行動発達機構研究部門の2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おこなっているが、研究課題や手法において共通点も多い。具体的には、①感覚・認知・運動などの高次脳機能や、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を解明するため、②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として、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、④神経解剖学、薬物注入による神経活動操作、ウイルスベクターによる遺伝子導入、局所場電位の多点同時記録、fMRI など様々な方法を組み合わせ、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。2019年度は、パーキンソン病のL-ドパ治療の際の副作用であるジスキネジアに対するゾニサミドの有効性を検討した。

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に加えて、標的脳領域からの単一ニューロン活動及び局所場電位の記録や、ウイルスベクターを用いた神経路選択的活動操作をおこなっている。2019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では、AMED 脳科学研究戦略推進プログラム「意思決定」やAMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラムでの研究開発を通して、多領域多点同時計測データに基づき領域間相互作用の様式を明らかにした。

### 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、細胞内Ca<sup>2+</sup>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、マーモ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、ウイ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。

生体システム研究部門では、また、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て、タスク遂行時の神経活動を電気生理学的に計測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、海外では主に米国の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）で実施されている。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、時間・空間分解能の優れた電気生理学的手法により社会的認知機能の神経機構を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で認められることから、臨床への橋渡しという観点からも重要である。

米国農務省の集計によると、米国の実験研究で使用されるサル類（マカクザルやマーマセット）の頭数が2014年より上昇を続けている。具体的には、2017年の年間使用数は75,825頭であり、2015年のそれより22%も増加した（Gromm D, Science, 2018）。また、NIHが支援する非ヒト霊長類研究のプロジェクト数は、2013年は171件であったが、2017年には249件にまで増加した（Gromm D, Science, 2018）。これは、動物実験に関する3Rの精神が普及した現在においてもなお、サル類を用いた研究の需要が増大していることを反映したものと考えられる。こうした需要の増加は、HIV/AIDS研究、脳研究、アルツハイマー研究、嗜癆研究において顕著であり、今後もサル類の需要は増加するものと

予想されている（Nonhuman Primate Evaluation and Analysis, reported by the Office of Research Infrastructure Program, National Institutes of Health）。

2部門の研究活動は、以下の様々な国家的研究プロジェクトへの参画を通して展開されている。生体システム研究部門は、2015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している。

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・マイ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。

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的理解に向けた研究手法の開発を目的として、複数のサル個体を同時に統御した新たな実験パラダイムの開発と、大域的神経ネットワークの活動解析をおこなっている。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2018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を用いたマーマセット・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 7TMRI 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・医学分野の発展の強力な推進力となっている。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もない、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ことで、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。生理研は中核的組織と研究グループ2(種間比較)を担当している。

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では長期前向き疫学調査で、2006年-2010年にかけて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ことが重要で、破綻の早期発症としての自閉症と成熟期発症の統合失調症をターゲットに、ヒトにおける行動的な特徴と類似性を示す各種遺伝子改変マウスを用いた研究が進められている。ヒトとモデル動物の種間の高次脳機能の違いは大きいことから、表現型の類似性だけではなく、脳活動領域、神経回路からシナプスおよび分子まで、各階層における社会性の中間表現型を見出していくことが必須であり、その際に各階層間をシームレスに繋いでいく（種間比較）ための手法としてのイメージング科学が必要である。

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

【7TMRI】近年、超高磁場（7T）超電導磁石をもちいることで、非侵襲的に全身の組織を数百ミクロン程度（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）を經由して、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 7TMRI によってのみ可能である。その最大の特徴として、信号雑音比が高く、これらのデータ解析を全て個体ベースで行うことが可能である。そのため、疾患研究には極めて有効と考えられる。

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三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。

【hyperscanning fMRI・EEG】生理研においては、さらに個体を越えて、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、背景脳活動や誘発脳活動の周波数の詳細な分析が可能となる。位相同期、コヒーレンス等の機能的結合の時間周波数解析により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、脳神経細胞の電気生理学的反応を示しているため、fMRI による BOLD 信号よりも、時間情報に関しては、より正確な結果を得ることができる。また、脳磁界の伝搬は脳構造にほぼ左右されないために信号源推定に関して、EEG に比較しての優位性がある。

【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機能的結合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、さらには多個体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、fMRI・EEG 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。また、生理研では心電図や皮膚電位をはじめとする自律神経系に関連する信号と脳波とのマルチモーダルな相互作用を定量化することにより、統合的な理解を目指している。さらに EEG-TMS 同時計測により、振動や同期等の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。

頭皮脳波 (scalp EEG) に比べて、高周波信号をより精度の高い空間情報を得ながら計測する手法として、てんかん患者での皮質脳波 (ECoG) 計測があげられる。ECoG を用いた研究も盛んになっている。例えば、生理研では ECoG データを共同研究機関から入手し、その時間周波数解析により、多階層の周波数をまたぐ位相振幅カップリングの観点からてんかん発作のメカ

ニズムの解明を試みている。

【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 ( $10^1 \sim 10^2$ ) 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 ( $10^3 \sim 10^4$ ) 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や統計的な情報漏洩を避けて、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・解析の拠点を形成してデータベースを構築していくことが必須である。

拠点の要件としては、イメージングを介した観察ー計算ー検証実験という一連の研究パラダイムを可能にするために、MRI を始めとするイメージングデータ取得技術をさらに高度化するための物理学者・工学者と生命科学・医学研究者の連携に加えて、そうして得られる大量のデータを解析して仮説を抽出する数理学・統計学者との共同作業を行う場を提供することが挙げられる。日本では 2014 年度より、マー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、7TMRI 動物実験用傾斜磁場コイル及び送信・受信コイルを要する。更にげっ歯類へ展開するために、11.7T 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・計算さらにはデータベース構築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 15 年以上が経過しており、その老朽化、およびこの間の技術的進歩が機器に反映されていないことは、いずれも看過できない問題である。

## 5.4 人材育成等

既存の共同利用研究に加えて超高磁場 MRI に関する連携研究の枠組みで、技術開発を含めた双方向性連携を推進し、超高磁場 MRI を駆使するとともに、生成される大量の画像データを統計数理的に取り扱う手法を開発できる人材を養成する。また国際連携拠点として、データベース構築に必要な人的資源を確保するとともに、技術トレーニング等に資する国際的な人材交流を促進することが望まれる。

## 6 4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

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

生理学研究所では、このような階層化ネットワークシステムを解析する手法の一つとして、4次元脳・生体分子統合イメージング法の開発を目指している。目的は脳科学の根源的問題「脳情報構造の自発的生成」問題の解決である。そのために各階層の脳内信号の時空記述と情報生成の基本である階層間統合を可視化し得るシームレスイメージングシステムの構築を行う。

階層化ネットワークシステムの中で分子から高次生命機能への階層間を統合するイメージングシステムとして、電子顕微鏡を用いたイメージング手法がある。生理研では、低温位相差電子顕微鏡法、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 (Sheng et al, Nature Plant 2019)。そして、これを高次脳機能に発展させる方法として、超高压電子顕微鏡法や連続表面ブロック走査電子顕微鏡が用いられる (Kaji et al, Front. Zool. 2019)。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た (Kato et al, eNeuro 2016, Ishikawa et al, Pain 2018)。さらに、2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡システムを構築し、分子活性の測定を細胞から個体の多階層においてイメージングにより行うことが可能になった (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)、新領域を拓いた。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, 2019) 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, SCAN 2019)。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に白質走行の異同を明らかにするもので、種間比較にブレイクスルーをもたらさう。

## 7 遺伝子改変動物技術の開発

### 7.1 げっ歯類

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。特にラットの発生工学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。例えば、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/>) に登録してある。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) ラットを作製できる。さらに、最新のゲノム編集技術 (TALEN, CRISPR/Cas9 など) の速やかな導入を図り、迅速かつ効率的に KO・KI 動物を作製できるシステムも機能している。

最近、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターと CRISPR/Cas9 システムを組み合わせた動物胚への外来遺伝子挿入技術が開発された (Yoon et al., Nat Commun 2018)。透明帯に覆われ、保護されている動物胚に対して一般的なウイルスベクター法を適用することは困難だったが、この AAV ベクターは透明帯を通過して胚に感染する能力があり、長鎖の外来遺伝子を載せて動物胚に導入できるという利点もある。この技術を利用し、免疫不全モデル動物であるヌードマウスの遺伝子治療にも成功したという (Mizuno et al, iScience 2018)。遺伝子改変動物作製室ではこの技術の導入にいち早く取り組んだ結果、始原生殖細胞関連遺伝子座に蛍光マーカー遺伝子を KI したラットの作製に成功した。この技術のシステマティックな運用が今後、効率的な遺伝子改変動物作製へ反映されるものと期待できる。

### 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

(Yanget al, Nature 2008) されて以降、中国においても自閉症モデル (Liu et al, Nature 2016) などのトランスジェニック (TG) 霊長類の作製、霊長類へのクローン技術の応用 (Liu et al, Cell 2018)、それらを組み合わせたモデル動物の効率的な作製など研究が大きく進展している。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 年に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 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

ウイルスベクターは、様々な哺乳モデル動物に適用可能な非常に優れた遺伝子導入ツールである。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や、従来型及び逆行性型のレンチウイルスベクターを提供することによって、共同研究を推進し

ている。また、より有用なウイルスベクターシステム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、既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 Prnt3 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) 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、(6) 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、(7) 様々な種の TRPA1 チャネルのリガンドおよび温度依存的活性化機構の解析、(8) 無脊椎動物繊毛型オプシンを用いたイオンチャネルの光操作、(9) 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等を、学際的アプローチにより進めている。

2019 年に発表した論文、Shimomura T, Kubo Y (2019) Phosphoinositides modulate the voltage dependence of two-pore channel 3. *J Gen Physiol* 151(8): 986-1006. の内容を以下に紹介する。

ホスホイノシチド (PI) は脂質二重膜を構成する脂質分子であると同時に、細胞にとって重要なシグナル因子の 1 つである。PI はリン酸基の位置と個数に違いがあり (図 1A)、これらは異なるシグナル因子として機能する。Two-pore 型  $\text{Na}^+$  チャネル (TPC) は膜電位依存性カチオンチャネルファミリーに属するが、ファミリーに共通する基本単位を 1 サブユニットに 2 つ有する (ドメイン I、II) 特徴的な分子構造を持つ。また、細胞の膜電位変化とともに PI によっても制御され、これら 2 つの重要なシグナルを統合する役割を持つ。TPC には 1 から 3 までのサブタイプが存在する

が、これまで TPC3 だけは PI 感受性を持たないと考えられていた。

我々は、TPC1 および TPC2 と同様に、TPC3 も特定の PI に感受性を示すことを見出した。興味深いことに、TPC1 と TPC2 は  $\text{PI}(3,5)\text{P}_2$  に選択的に応答するが、TPC3 は  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  にも感受性を示すことが解った。変異体実験の解析から、この  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の結合部位は、ドメイン I の複数の正の荷電残基群であることを明らかにした (図 1B)。また、 $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の結合は膜電位感受性を亢進させるという、TPC ファミリーの中でもユニークな特性を見出した。膜電位感受性は主にドメイン II によって担われているが、TPC3 にはドメイン I と II の間に強固な相互作用が存在し、これによりドメイン I への  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の結合がドメイン II を調節できることが示唆された。これらの変異体解析の結果を、TPC3 の立体構造モデルをもとに解釈することで、TPC3 の持つ PI 感受性および膜電位感受性調節機構についての詳細なモデルを提唱した。本研究は、TPC ファミリーのすべてのサブタイプが PI 感受性を持つ一方で、異なる PI 感受性や PI 依存的な膜電位感受性調節機構といったサブタイプ特異的な特性も存在することを明らかにしたものである。

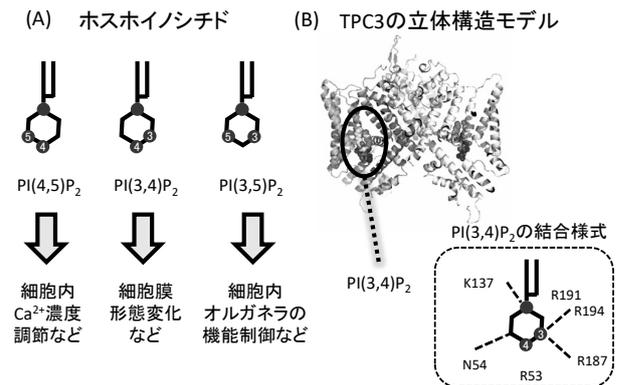


図 1 A. 異なるホスホイノシチド種とその生理機能、  
B.  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の TPC3 への結合モデル

## 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を明らかにし、その機能破綻がどのようにして‘てんかん’や認知症等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにすることを目指している。具体的には、私共が同定した(1)パルミトイル化脂質修飾制御酵素と(2)てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 を起点として、AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の制御機構の解明を目指している。

パルミトイル化脂質修飾によるタンパク質の輸送、局在、機能の制御機構

生体膜研究部門では、シナプスに局在するタンパク質の多くが、パルミトイル化脂質修飾を受けることに着目し、各基質の責任酵素の同定やその活性調節機構に関わる研究を行ってきた。とりわけ、シナプス後部の代表的足場タンパク質 PSD-95 がパルミトイル化依存的にシナプス後部に集積し、ナノメートルサイズのナドドメインを形成することで、シナプス伝達の効率やシナプスの成熟を制御していることを見出してきた。2019 年度は PSD-95 の持続的なパルミトイル化・脱パルミトイル化のサイクル(パルミトイル化サイクル)の生理的意義を解明するために、近年同定した PSD-95 脱パルミトイル化酵素 ABHD17 の性状解析、生理機能解析を進めた。具体的には、タグ付き ABHD17 のノックインマウス等を樹立し、脳内の発現パターン、相互作用分子の網羅的探索を進め、興味深い結合分子を多数見出した(未発表)。

一方、パルミトイル化修飾は、酵母から動物、植物まで保存された翻訳後脂質修飾で、非常に多くのタンパク質の輸送や機能を制御する。近年のプロテオミクス解析により、多種多様なパルミトイル化タンパク質が次々と同定され、神経細胞のシナプス膜のみならず、小胞体やゴルジ装置、ミトコンドリア、エンドソームなど様々なオルガネラ膜や細胞膜にもパルミトイル化タンパク質が特異性をもって局在化することが分かってきた(図 2)。このような背景で、当部門には多くの国内外の研究者からパルミトイル化酵素および脱パルミトイル化酵素ライブラリーの分与依頼や、独自に開発したパルミトイル化定量法(APEGS 法: Kanadome et al, Methods Mol Biol 2019)に関する技術移転に関する問い合わせや共同研究依頼が寄せられている。2019

年も複数の共同研究を遂行し、以下の成果を得た。

まず、フランス・キュリー研究所の Perez 博士らのグループは、HIV-1(ヒト免疫不全ウイルス 1 型)の感染受容体として機能する CCR5 タンパク質(GPCR の 1 種)の細胞内輸送に関わる研究を行い、CCR5 タンパク質の輸送を阻害する低分子化合物を複数同定していた。一方、CCR5 の細胞膜への輸送にはパルミトイル化修飾が必要であることが知られていた。そこで、Perez 博士の依頼を受け、上述の低分子化合物の中で、CCR5 のパルミトイル化修飾を阻害するものが存在するかを検証し、cadmium chloride と zinc pyrithione がその阻害活性を有することを見出した。また、私共は CCR5 のパルミトイル化酵素をスクリーニングし、DHHC3 と 7 を同定し、cadmium chloride と zinc pyrithione が DHHC3 と 7 の酵素活性を抑制することを見出した(Boncompain et al, Science Advances 2019)。

また、シカゴ大学の Dickinson 博士との共同研究で、ABHD10 がミトコンドリアにおける脱パルミトイル化酵素として機能することを明らかにした(Cao et al, Nat Chem Biol 2019)。今回の結果から、ABHD タンパク質ファミリーには、これまで脱パルミトイル化酵素活性を見出していた ABHD12,13,17 以外にも脱パルミトイル化酵素活性を示すものが存在することが分かり、今後の当該分野の発展が期待できると考えられる。

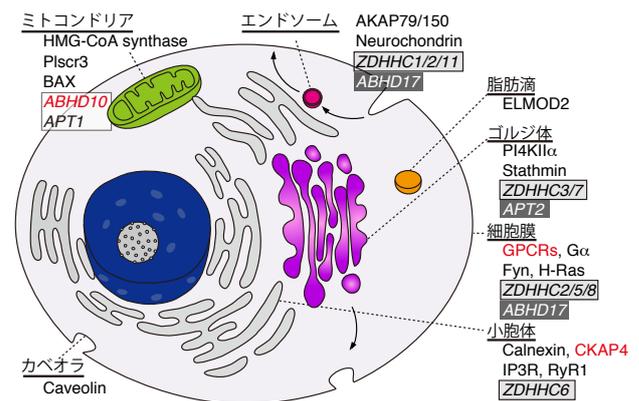


図 2 パルミトイル化基質タンパク質とその責任酵素の例

各種オルガネラ膜や細胞膜には、パルミトイル化タンパク質とパルミトイル化酵素(ZDHHC)、脱パルミトイル化酵素(APT, ABHDs)が特異性をもって局在し、ナノメートルサイズのナドドメインを形成する。

## 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タンパク質と膜裏打ちタンパク質による上皮細胞間結合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。2019年度に論文発表した研究の内容について以下に紹介する。

#### 1. タイトジャンクションにおける二重のバリア構造

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バリア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 では、TJ ストランドと呼ばれる膜タンパク質クローディンファミリーが形成する紐状の細胞膜の密着構造が透過バリアの実体であることが知られている。ところが、主要なクローディンファミリーをゲノム編集により欠失させた上皮細胞株を作製したところ、TJ ストランドが消失し、電解質に対する上皮バリア機能が顕著にす一方、予想外の結果として細胞膜の密着構造と細胞間隙における高分子の透過バリア機能が依然維持されていることを

2018年度に見出した。

2019年度、この細胞において TJ の膜タンパク質 JAM-A を重ねて欠失させると、細胞膜の密着と高分子に対するバリア機能も失われること、つまり JAM-A がこれらの役割を果たしていることを明らかにした。そこで、TJ はクローディンが形成する低分子も通さないバリアと JAM タンパク質が形成する高分子に対するバリアの二重構造から成り立っていることを提唱した。(Otani et al.(2019) J. Cell Biol. 218:3372-3396)

#### 2. ショウジョウバエ成虫の腸管上皮の恒常性におけるセプテートジャンクションの役割

無脊椎動物ではタイトジャンクションの代わりにセプテートジャンクションとよばれる細胞間結合が細胞間隙における透過バリアを形成し、上皮バリア機能に寄与している。幹細胞システムにより上皮細胞が常時リニューアルされるショウジョウバエの中腸においてセプテートジャンクションの役割を調べるために、その構成分子の発現を抑制させたところ、腸管バリア機能の低下による顕著な寿命の低下に加え、腸管上皮細胞の異常な増殖による腸管の肥大と閉塞が見られた。この過程では、幹細胞の過剰な分裂が見られ、腸管上皮前駆細胞から腸管上皮細胞への分化に IL6 様サイトカインが関与していた。以上より、セプテートジャンクションが腸管上皮の恒常性に重要な役割を果たしていることを明らかにした。(Izumi et al.(2019) J Cell Sci. 132(18). pii: jcs232108)

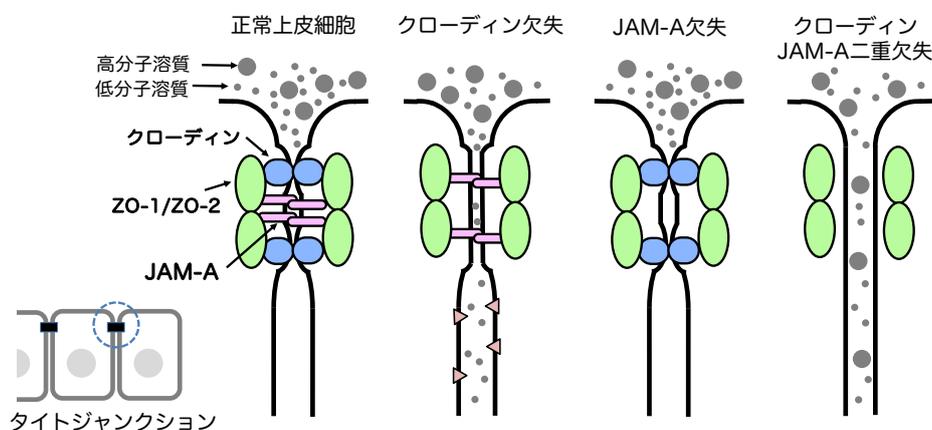


図3 タイトジャンクションが形成する透過バリアの二重構造

## 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行っている。以下の発表論文は外部機関研究者との共同研究の成果である。

### 1. 生息環境と連動した温度センサー分子の機能変化の解明

アフリカツメガエルとネッタイツメガエルだけでなく、涼しい環境に適応したキタアフリカツメガエルと暖かい環境に適応したミューラーツメガエルを新たに解析に加え4種の間で TRPV1 を比較した。その結果、涼しい環境に適応したキタアフリカツメガエルだけでなく、暖かい環境に適応したミューラーツメガエルも、涼しい環境に適応したアフリカツメガエルと同じ応答を示したことから、TRPV1 の繰り返しの高温刺激に対する温度応答特性の変化は生息地の温度環境とは必ずしも連動しないことが分った。一方で、TRPA1 の高温に対する反応を調べたところ、涼しい環境に生息する2種では高温の刺激に対する反応が大きく、暖かい環境に生息する2種のツメガエルの間では高温の刺激に対する反応が小さいことが明らかになった。この結果から、TRPA1 の反応特性の変化は、ツメガエルの生息地の温度環境への適応と関係していると考えられた。涼しい環境に生息する種は、高温に鋭敏に反応するために、高温センサーである TRPA1 の反応性が高くなるように進化の過程で特性が変化すると推測される (Mol Ecol, 2019)。

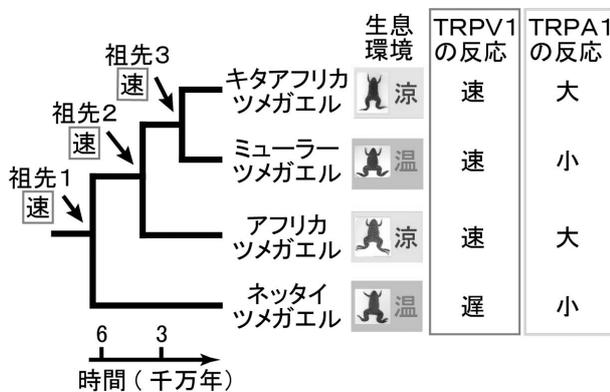


図4 4種のカエルの TRPV1, TRPA1 の機能比較

### 2. 熱帯の蚊と温帯の蚊の TRPA1 の遺伝子クローニングと機能解析

熱帯域を中心に生息する3種の蚊 (ガンビエハマダラカ・ステフェンシハマダラカ・ネッタイシマカ) と温帯域に生息する1種の蚊 (アカイエカ) の TRPA1 の遺伝子クローニングを行い、機能解析を行った。いずれの蚊の TRPA1 も温度刺激に感受性を示したが、熱帯域に生息する蚊 (ガンビエハマダラカ・ステフェンシハマダラカ・ネッタイシマカ) の TRPA1 が高温で活性化する温度は28度から32度で、温帯域に生息するアカイエカの TRPA1 の約22度と10度近い差があった。蚊に22度と30度の2つの温度の場所を選ばせる行動実験を行ったところ、アカイエカは30度を避けたが、ネッタイシマカは2つの温度を区別しなかった。蚊は進化の過程で温度センサー TRPA1 の機能を変化させて生息地の温度環境に適応してきたと考えられる。TRPA1 は多くの動物種で侵害刺激 (痛み感覚を引き起こす刺激) のセンサーとして機能しており、熱帯域の蚊は TRPA1 の活性化温度閾値を高くして、暑い環境を不快と感じなくしてきたと想像できる。また、防虫剤として使われるシトロネラ油に対する感受性を4種の蚊の TRPA1 で比較したところ、ガンビエハマダラカとステフェンシハマダラカに比べて、ネッタイシマカとアカイエカは感受性が高いことが分かった。さらに、多くの化学物質を TRPA1 に作用させたところ、TRPA1 の活性化させる化学物質を新たに4つ発見した。忌避剤開発につながるものと期待される (Sci Rep, 2019)。

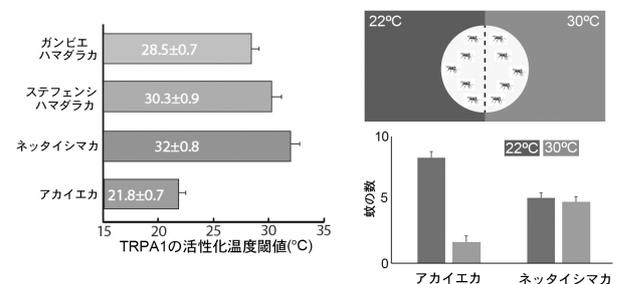


図5 熱帯域と温帯域に生息する4種の蚊の高温センサー TRPA1 の活性化温度閾値 (左) と温度依存性行動 (右)

## 2.3 心循環シグナル研究部門

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。2019年度は、国際連携共同研究により、筋萎縮を仲介する TRPC3 チャンネルタンパク質-活性酸素生成酵素 (NADPH オキシダーゼ 2 : Nox2) 複合体が形成される上流の分子機構を明らかにした。また、環境中の微量金属摂取がもたらす健康被害リスク (心疾患) の原因として、心筋ミトコンドリア過剰分裂に着目し、その根底にミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質 Drp1 のシステインポリオウ鎖の脱イオウ化が Drp1-filamin 活性化複合体を形成する引き金となることを見出した。以下に各課題の概要を示す。

### 1. 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

普段我々が口にする食事や大気中には微量の環境親電子物質が含まれており、その累積によって疾患発症リスクが増加する可能性が指摘されている。有機水銀は水俣病の原因としてよく知られている環境親電子物質の一つであり、普段我々が摂取するマグロや鯨にも

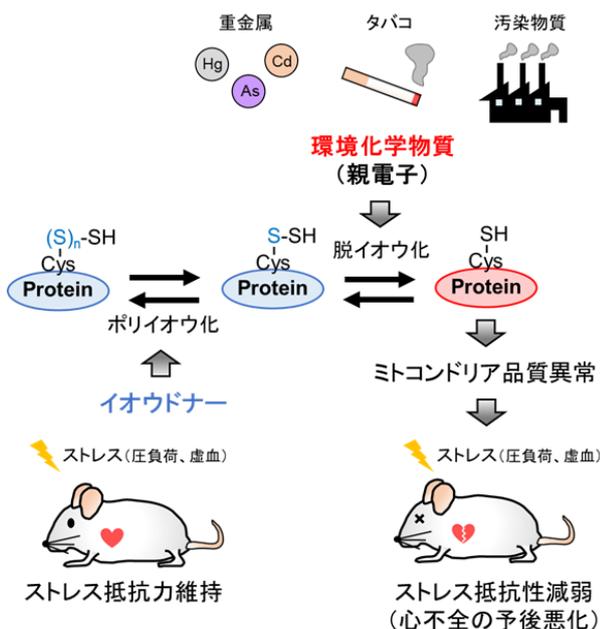


図6 環境化学物質によるタンパク質脱イオウ化を介した心筋ストレス抵抗性の減弱

微量の有機水銀が含まれている。神経障害を発症しない微量のメチル水銀を飲水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 (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 Cys624 のポリオウ鎖からイオウを奪い取ることで Drp1 の GTP/GDP 交換因子である filamin との相互作用を増強させた。以上より、環境親電子センサーとしてのタンパク質ポリオウ鎖の新たな役割が示された (図6)。

### 2. イブジラストによる TRPC3-Nox2 複合体形成阻害を介した筋萎縮抑制

ドキシソルビシン (DOX) は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍作用を示す一方で、食欲不振や吐き気、運動不足によって廃用性筋萎縮様症状も起こしうる。TRPC3 と Nox2 がマクロファージに多く発現していることに着目し、Raw264.7 細胞株のドキシソルビシン誘発性細胞死を指標に、1280 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。

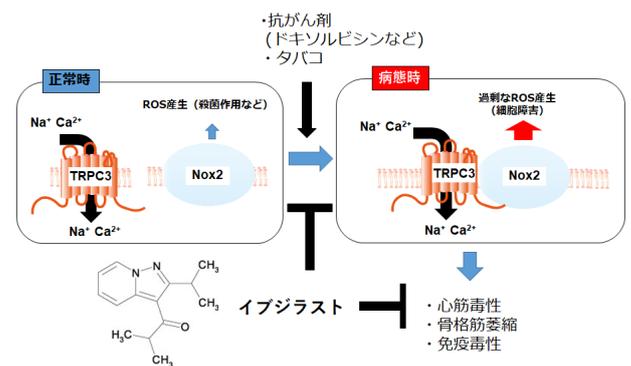


図7 TRPC3-Nox2 タンパク質複合体形成を阻害する既承認薬イブジラストの同定

その結果、ヒットした 8 化合物のうち、イブジラスト（気管支拡張薬）が最も強く抑制することを見出した。イブジラストはドキシソルピシン投与による TRPC3-Nox2 複合体形成とそれに伴う Nox2 タンパク質発現増加、酸化ストレス障害、マウス体重量・組織重量の低下を顕著に抑制した。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個体機能低下を軽減する新たな治療戦略となることを示唆している（図 7）。

### 3. 栄養飢餓による心筋萎縮の分子メカニズム

筋肉の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。我々は ATP が P2Y2 受容体を介して TRPC3-Nox2 複合体形成を誘発し、活性酸素生成依存的に筋萎縮マーカータンパク質 MAFbx の

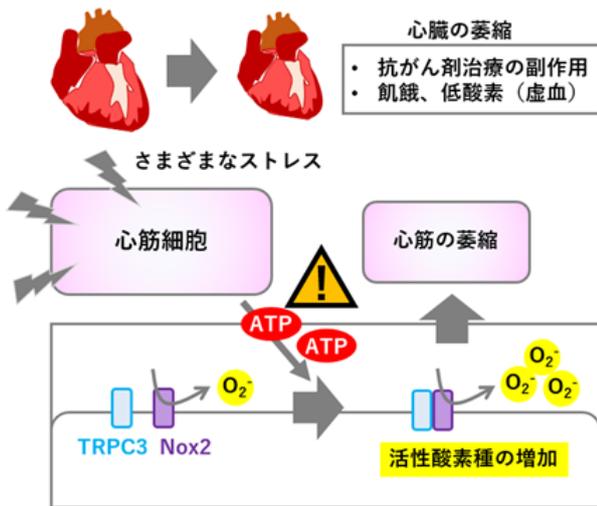


図 8 栄養不足による心筋萎縮のメカニズム（ATP 放出を介した TRPC3-Nox2 複合体形成の関与）

発現を増加させることを見出した。生理的には、グルコースやアミノ酸除去、低酸素ストレスによって ATP が心筋細胞から放出され、遊離した ATP が P2Y2 受容体を介して TRPC3-Nox2 複合体形成を促進させることを明らかにした（図 8）。

### 4. TRPC6 チャンネルによる平滑筋細胞の表現型調節機構

平滑筋細胞は増殖型と収縮型の表現型を変換させることで血管恒常性を維持している。脂質活性化型 TRPC6 チャンネルを欠損させた大動脈平滑筋細胞では、TGFβ 刺激による筋分化が誘導されやすくなることを見出した。その機序として、TRPC6 チャンネルを介するカチオン流入が細胞膜電位の脱分極を誘導することで、TGFβ 刺激による PTEN の膜局在を負に制御し、結果として Akt を介する筋分化誘導が抑制されることを明らかにした（図 9）。

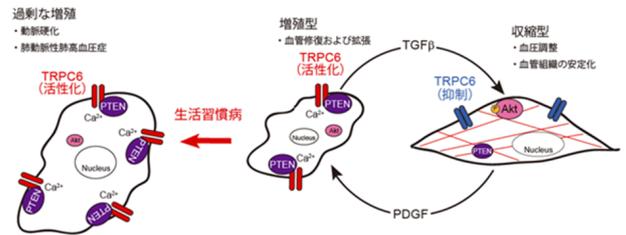


図 9 血管平滑筋細胞の収縮型への表現型変換（血管成熟）を TRPC6 チャンネル活性が負に制御する

## 2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

当研究部門では、生体恒常性維持に関わる摂食・代謝調節機能に焦点を当て研究を行っている。2019年度は以下の項目について研究を推進した。

### 1. ミトコンドリア及びエネルギー代謝関連遺伝子に及ぼす $\alpha 2$ AMP キナーゼとその核内移行の役割

AMP キナーゼ (AMP-activated protein kinase) 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合成及びエネルギー代謝調節遺伝子の発現を調節している。また AMP キナーゼは、抗糖尿病薬として世界中で使用される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 AMP キナーゼは、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。

AMP キナーゼは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  サブユニットの三量体で構成されている。 $\alpha$  サブユニットは酵素活性に必要な触媒部位を持ち、 $\alpha 1$  と  $\alpha 2$  がある。 $\alpha 1$  と  $\alpha 2$  の発現は、各組織、細胞、発達過程によって異なるため、 $\alpha 1$  と  $\alpha 2$  サブユニットを持つ AMPK (AMPK $\alpha 1$  と AMPK $\alpha 2$ ) は、各々異なる生理的作用を持つと考えられる。しかし、その作用の違いはよく分かっていなかった。

本研究では、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、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 2$  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することを見出した。その結果、ミトコンドリア量、細胞の大きさも増加していた。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も見出した (Okamoto S et al. Metabolism, 2019) (図 10)。

### 2. 甘味およびそれに伴う心地よさを選択的に伝達する神経細胞の発見

摂食において味覚は食物の価値の判断基準としてはたき、栄養豊富な食物を積極的に摂取し、有害な成分を忌避する上で重要な役割を担う。

味覚情報は、舌を起点に脳内の複数の中継点をリレーする事で認識されるが、近年、舌で機能する味覚受容体が同定され、末梢の味覚受容機構がわかりつつある。一方、脳内の味覚伝達メカニズムは不明な点が多い。そこで、本研究ではマウスをモデルに、味覚情報伝達の重要な中継点である脳幹において、味覚伝達神経の探索を行った。

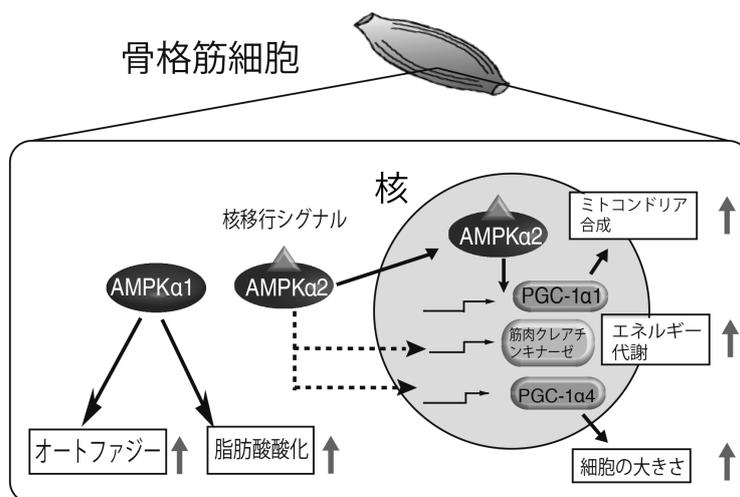


図 10 ミトコンドリア及びエネルギー代謝関連遺伝子に及ぼす AMPK の機能と核移行

過去に報告されている電気生理学および組織学の結果を照合して精査したところ、脳幹の橋結合腕傍核 (PBN) に味刺激に応答する神経細胞が偏在しており、転写因子の一つである SatB2 を発現するニューロンが味覚の伝達に関わる可能性が示唆された。そこで、分子生物学的手法によって SatB2 発現ニューロンを除去したところ、マウスは他の味に対する反応は正常だったのに対し、甘味に対してのみ反応しなくなった。

次に、装着型微小顕微鏡を用いて味溶液摂取中に脳活動を計測したところ、この神経細胞は甘味にのみ選択的に応答する事が判明した。また、オプトジェネティクスによりこの神経を人工的に活性化すると、無味の溶液であってもまるで、甘味溶液のように好んで摂取した。

以上の結果から、マウス脳幹において SatB2 発現神経は、甘味およびそれに伴う心地よさを伝える事が示された。(Fu O et al. Cell Rep, 2019)。

### 3. 空腹に伴い味覚を調節する神経ネットワークの発見

味覚は常に一定ではなく空腹になると味の感じ方や好みが変わることが知られている。しかし、その原因はよくわかっていなかった。最近の研究により、視床下部弓状核に存在するアグーチ関連ペプチド産生神経 (AgRP 神経) が空腹時に活性化することで食欲が生み出されることが判明した。そこで、本研究ではマウスをモデルに、AgRP 神経が空腹時の味覚の変化に寄与するかを検証した。

初めに、空腹時のマウスの味覚をリック評価試験により測定したところ、通常飼育時と比べて、甘味など

好ましい味をより嗜好するのに対し、苦味や酸味など不快な味に鈍くなった。

続いて、オプトジェネティクスにより AgRP 神経を活性化させたところ、空腹時と同様の味覚の変化が生じた。この変化は AgRP 神経の複数ある投射先のうち外側視床下部に投射する経路を活性化した場合のみ生じた。

さらに、外側視床下部の興奮性神経から外側中隔核に投射する神経が甘味嗜好性を選択的に調節すること、これに対して、外側手綱核に投射する神経は苦味感度を選択的に調節することを見出した。

以上、空腹に伴って生じる味覚の変化は、視床下部 AgRP 神経を起点、外側視床下部興奮性神経を中継点として、好きな味と嫌いな味とで別経路を介して制御されることが明らかになった (Fu O et al. Nat Commun, 2019)。(図 11)

### 4. 糖尿病で筋肉が減少するメカニズムの解明

高齢者では、筋肉の減少により活動能力が低下すると、様々な病気にかかりやすくなり、寿命の短縮にも繋がることが知られている。加齢による筋肉の減少と活動能力の低下は「サルコペニア」と呼ばれ、高齢者が増加し続ける我が国で、大きな問題となる健康障害の一つである。糖尿病患者は高齢になると筋肉が減少しやすいこと、すなわちサルコペニアになりやすいことが知られているが、そのメカニズムはよく分かっていない。本研究では、神戸大学・小川教授のグループとの共同研究によって、糖尿病において高血糖が原因となって筋萎縮を引き起こすことを見出した。

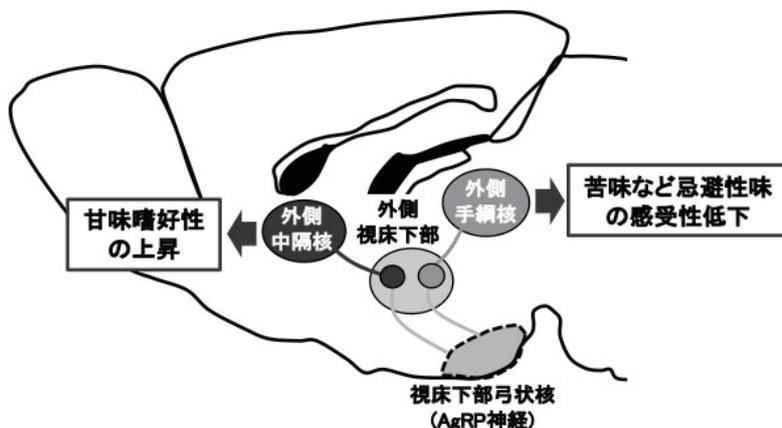


図 11 空腹に伴う味覚嗜好性・忌避性の調節を担う視床下部神経回路

まず始めに、マウスを実験的に糖尿病にすると、筋肉量の減少に伴って転写因子である KLF15 が筋肉で増えることを見出した。筋肉だけで、KLF15 を無くしたマウスを作成すると、このマウスは糖尿病になっても筋肉量が減らないことが分かった。

糖尿病において、どのようなメカニズムで KLF15 が増えるかを検討した。その結果、血糖値の上昇が KLF15 の分解を抑制し、KLF15 が筋肉で蓄積することが分かった。さらに KLF15 の分解制御に WWP1 が関与することを見出した。

WWP1 はユビキチンリガーゼと呼ばれるタンパクの仲間の一つである。ユビキチンが結合すると、ユビキチンが結合したタンパクの分解が速まる。通常の状態では、WWP1 が KLF15 にユビキチンを結合させることにより分解を促し、KLF15 の量を低く保つが、血糖値が上昇すると、WWP1 の量が少なくなり、その結果、KLF15 のユビキチンの結合が少なくなり KLF15 の分解が抑制されることを見出した。(Hirata Y et al. JCI Insight, 2019)。

### 3 基盤神経科学研究領域

#### 3.1 大脳神経回路論研究部門

新皮質の神経細胞は、様々な脳領域に出力している。私たちは新皮質の局所回路において、投射先に基づいた基本的ニューロン構成・シナプス結合規則の解明を目指し研究を進めてきた。これまでに前頭皮質5層錐体細胞を、皮質間・皮質外への投射様式の違いからサブタイプに分類し、それらの結合様式を調べた。その結果、投射様式ごとに興奮性・抑制性結合の選択性・伝達特性が異なり、大きな機能差が想定される並列出力系(サブネットワーク)を見つけた。2019年度は、抑制性細胞であるパルブアルブミン(PV)陽性fast spiking(FS)細胞による並列出力制御、皮質2層の皮質間並列出力の局所回路、皮質線条体並列投射の構造を検討した。

##### 1. パルブアルブミン FS 細胞による前頭皮質 5 層興奮性サブネットワークの同期制御

前頭皮質5層の錐体細胞には、対側線条体へ投射するcrossed corticostriatal(CCS)細胞と、同側橋核へ投射するcorticopontine(CPn)細胞という二つのサブタイプがある。サブタイプ間のシナプス結合がCCS細胞からCPn細胞への一方向性であることによって、階層が異なる二つの興奮性サブネットワークが作られている。しかし*in vivo*記録の発火活動を見ると、CCS細胞とCPn細胞はガンマ振動では同じ位相で発火している。このガンマ振動の生成には、錐体細胞とパルブアルブミンを発現するGABA作動性FS細胞との相互結合が重要だと考えられている。FS細胞から錐体細胞への抑制は、細胞体で強く樹状突起で弱い。CPn細胞がFS細胞と相互に興奮・抑制結合を作るケースでは、FS細胞はCPn細胞の細胞体に多くシナプス入力する可能性が高い。一方で、錐体細胞からFS細胞への興奮性伝達のpaired pulse ratioは、CPn細胞がCCS細胞より大きい。これらの結合様式・伝達特性からFS細胞とCPn細胞間での結合がガンマ振動生成においてより重要であると考えられる。電気シナプスを介して繋がるFS細胞は、同じ錐体細胞から共通入力を受けることが多く同期発火しやすい。一方、共通入力を受けずに発火しなかったFS細胞は、発火したFS細胞が電気シナプスを介したスパイク後過分極電位を伝搬することで、抑制を受ける。これらの結果に基づいて、一部

のFS細胞と5層下流のCPn細胞がガンマ振動で同期し、その活動が5層上流のCCS細胞へ逆行性伝搬することで、同時に活動するCCS細胞とCPn細胞のサブグループが作られることを提唱した。(Kawaguchi et al. J. Neurophysiol. 121: 2222, 2019)

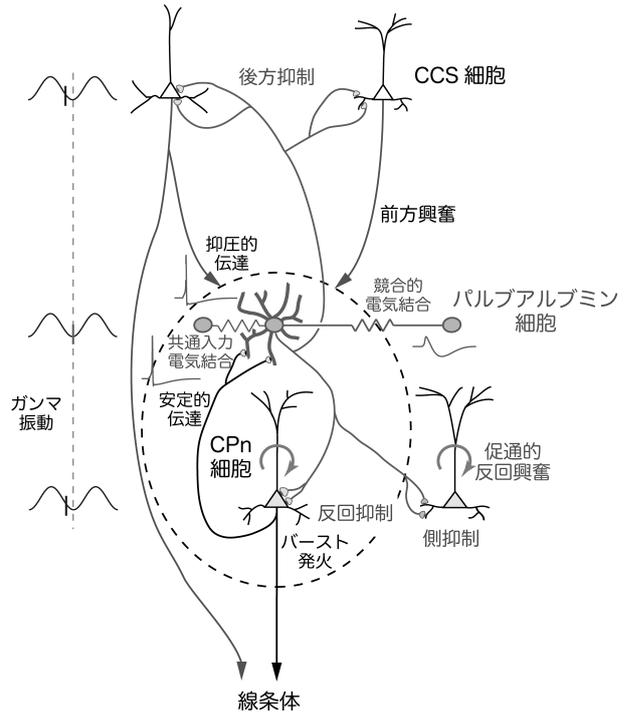


図12 PV-FS細胞による第5層興奮性サブネットワーク

##### 2. 前頭皮質2層の両側・片側興奮投射系の局所回路

前頭皮質2/3層は5層と異なりCPn細胞は無く、皮質・線条体に投射する終脳内投射(intratelencephalic:IT)細胞のみで構成される。5層IT細胞のほとんどは対側の皮質・線条体に投射しているが、2/3層錐体細胞に関して、同側・対側投射の有無、さらにその投射多様性に関連した形態・電氣的性質・結合特性は調べられていなかった。前頭皮質の二次運動野(M2)の主要な皮質出力先である対側M2および同側嗅周皮質への投射様式を、細胞構築・分子発現から区分した2層、3層、5層上部で比較した。3層と5層上部では2つの出力先に分枝して、同時に投射する細胞が多く見られたのに対して、2層の細胞は出力先ごとに異なる細胞グループを形成していた。さらに樹状突起の形態と電気

的性質も異なっていた。2層の興奮性シナプス結合は同種・異種サブタイプ間で作られていたが、異種間での結合は対側 M2 に投射するサブタイプから、同側嗅周皮質に投射するサブタイプへの一方向性結合であった。この結果は5層で見られる、両側性の CCS 射細胞から片側性の CPn 細胞への結合と同じであり、2層でも両側投射細胞から片側投射細胞への一方向性結合があると考えられる。近年、前頭皮質からの両側投射が目標指向行動の形成に必要であることが報告されており、皮質局所回路は目標指向行動への関与が大きい両側投射細胞と、習慣行動への関与が大きい片側投射細胞が階層化していると考えられる。(Ueta et al. J. Neurophysiol. 122:1461, 2019)

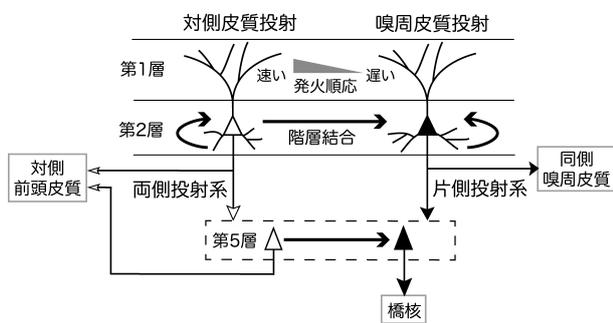


図 13 前頭皮質 2 層の両側・片側興奮投射系の局所回路

### 3. 公開データベースを使った皮質錐体細胞から線条体への投射軸索の空間分布解析

大脳皮質の 5 層にある橋核まで投射する CPn 細胞と、IT 細胞は両方とも基底核の線条体に投射するが、この二経路の違いは未だに不明である。線条体は大き

な一つの核であるが、機能的には分けられており、CPn 細胞と IT 細胞の線条体内における軸索分布の違いは、機能の違いに反映されると考えられる。そこで Janelia Research Campus が公開している全脳軸索再構築のデータベースから、CPn 細胞と IT 細胞の線条体における軸索分布を解析した。線条体での軸索の終点の数と空間的な広がり、CPn 細胞と IT 細胞で共に多様であったが、IT 細胞の方がより広範囲に広がっていた。線条体投射細胞が多い M2 で詳しく解析すると、両側線条体に投射する 2/3 層と 5 層の IT 細胞 (CCS 細胞) は、同側線条体のみ投射する 2/3 層 IT 細胞と 5 層 PT 細胞に比べて、同じ同側線条体内で軸索がより多く分岐し、支配領域が広いことが明らかになった。(Morita et al. Front. Neural Circuits 13:71, 2019)

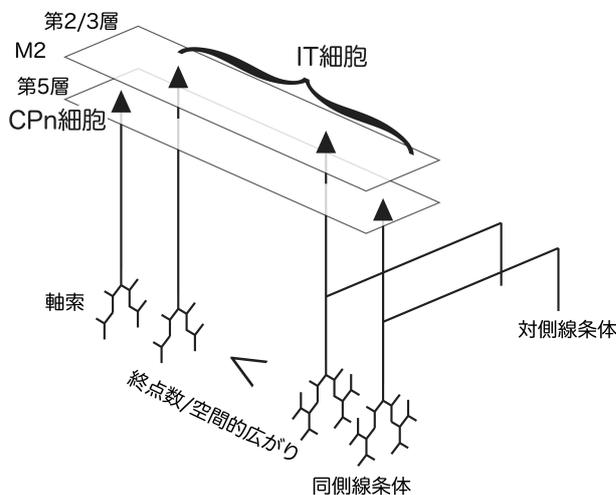


図 14 二次運動野の錐体細胞から線条体への投射軸索終点の空間分布

### 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。2019年度は以下の研究を推進した。

1. 多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法による発達・障害にともなう大脳皮質回路変化の観察とグリア細胞による神経回路機能とシナプス再編の制御

生体2光子励起顕微鏡技術を利用して、2019年度は、(1) 髄鞘の機能障害が学習障害を引き起こすメカニズムの解明、および(2) 脳内免疫細胞であるミクログリアが血液脳関門の機能を制御することの発見とメカニズムの解明を行った。

(1) 神経細胞の軸索とその周囲を層状に取り巻く髄鞘は、学習に大きく貢献することが知られているが、髄鞘機能障害が神経回路活動にどのような変化をもたらすのかは明らかでなかった。多光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法と運動学習課題を組みあわせることにより、髄鞘の可塑的变化が障害されているマウスでは、運動学習の障害と運動野神経細胞の自発的活動の異常な上昇が観察された。光刺激による神経活動の制御により運動学習が改善したことから、髄鞘の機能障害による神経回路の異常な活動が運動学習障害を引き起こすことが示された (Kato et al., *Glia*, 2019)。

(2) 血液脳関門は、脳環境を体循環系の環境と隔離する構造で、脳内外への物質の行き来を制限することで脳内の環境を一定に保つ働きがあり、感染症や自己免疫疾患などの全身性の炎症によりこの機能は低下することが知られている。生きたマウスにおいて、全身性の炎症に伴って血液脳関門の機能が破綻する過程を生体

2光子励起顕微鏡技術を用いて観察した結果、ミクログリアは炎症によって血管の周囲に集積し、炎症の早期には血液脳関門の機能低下を抑制するが、炎症の後期には機能を低下させる作用を持つことが明らかとなった (Haruwaka et al., *Nature Communications*, 2019)。

また、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、および正常脳におけるミクログリアのイメージングによる機能解析についても継続して研究を行っている。

2. イオンイメージセンサーの生体脳における活用

これまで脳内の pH が障害・疾患などの際に変化することは知られていたが、既存の計測方法は時間分解能や空間分解能に乏しく、ミリ秒・ミクロン単位の神経活動が脳内 pH にどのように影響するかを解析することは困難であった。当部門は、JST-CREST (代表：澤田和明・豊橋技大) に参加して豊橋技術工科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応用として、マウス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2次元変化をリアルタイムで観察できる技術を確立した。その結果、神経活動を誘発する生体脳への薬理的刺激や、視覚刺激などの感覚刺激により、大脳皮質視覚野における pH が変化する結果が得られ、生体脳での pH をリアルタイムに可視化することで、脳内の数十ミクロン単位の微小環境における pH が、神経活動に伴ってダイナミックに変化する様子を捉えることに世界で初めて成功した (図 15 参照) (in press)。

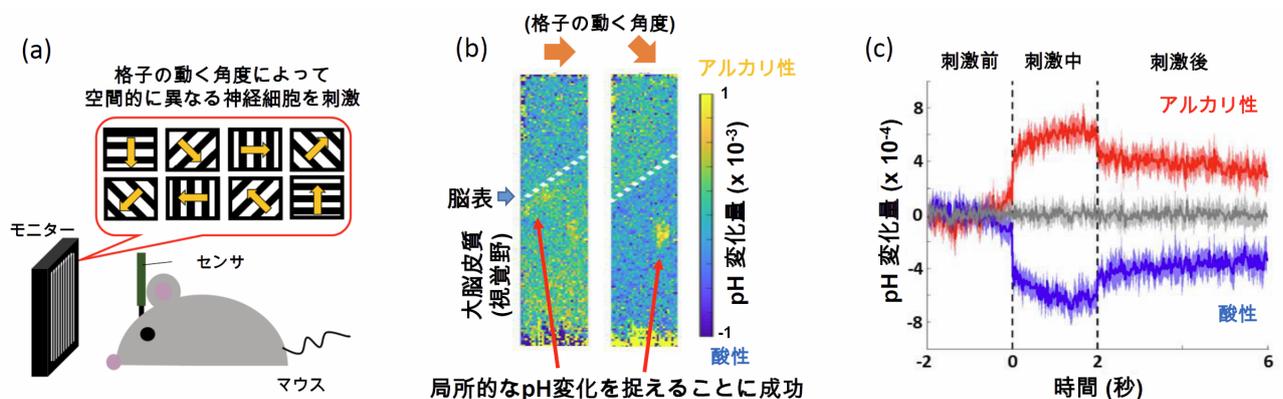


図 15 イオンイメージセンサーによる神経活動の記録

### 3. 複数マウスの脳活動の同時生体イメージング技術の開発

これまでの顕微鏡や光ファイバーを用いたイメージング法では、自由行動下の複数マウスから同時にイメージングすることは技術的に非常に困難であった。しかし、新規開発した「生物発光膜電位センサータンパク質」を神経細胞に発現させることで、生体の脳神経活動に伴う発光シグナルを数時間にわたってワイヤレス計測することが可能となり、複数マウスからの同時イメージングに成功した (Inagaki, Agetsuma et al., *Scientific Reports*, 2019)。

### 4. 発達期におけるシナプス強化・余剰シナプスの除去および成熟後のシナプス維持の分子機構の解明

出生後から成熟するまでの間、神経細胞ははじめ弱いシナプスを大量に形成し、その後一部のシナプスの強化、余剰シナプスの除去を経て、成熟したシナプスが維持される。体性感覚系視床における内側毛帯線維と投射神経細胞間のシナプスは、電気生理学的手法でシナプス発達メカニズムを解析する系として利用されている。本年は、上記の実験系で代謝型グルタミン酸1型 (mGluR1) がシナプス強化・除去・維持のすべての過程に必要であることを明らかにした。余剰シナプス除去および成熟シナプス維持の過程においては、体性感覚系視床へのもう一つの入力源である大脳皮質か

らの入力、mGluR1を活性化し、内側毛帯線維シナプスの結合様式を異シナプス性に制御することが示唆された (投稿中)。

### 5. 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 (Nakamura et al., *The Journal of Physiological Sciences*, 2019)。

### 6. 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: 神戸大学 和氣弘明 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。本年はLCOS (Liquid Crystal On Silicon; エルコス) を用いた多点刺激の時空間制御技術を電気生理学的手法および細胞内  $Ca^{2+}$  イメージング法と組み合わせ、多点刺激技術を確立した。

### 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。2019年度は Fast-spiking の発火様式をもつパルプアルブミン陽性抑制性ニューロンを対象とした解析を進めたので、その研究内容を以下に記す。

#### 1. 大脳皮質視覚野の興奮性-抑制性細胞間神経結合の活動依存的発達

大脳皮質に存在する抑制性神経細胞のうち、Fast-spiking の発火様式をもつ神経細胞 (FS 細胞) は近傍に存在する錐体細胞と高い確率で双方向性結合することをこれまでに報告した。2019年度、我々は、FS 細胞-錐体細胞間の双方向性結合の発達過程とその経験依存性について調べた。開眼前、開眼直後、生後3週齢のそれぞれのマウス一次視覚野から切片標本を作製し、2/3層の FS 細胞と錐体細胞のペアから同時ホールセル記録を行い、記録細胞間の神経結合を調べた。開眼前は双方向性に結合するペアの割合が低く、開眼直後に増加した。生後3週齢と開眼直後ではこの割合に差異はなかった。抑制性シナプス後電流 (IPSC) の振幅を双方向性結合ペアと一方向性に抑制性結合するペア間で比較したところ、開眼前には両ペアに差がなかったが、開眼直後および生後3週齢では双方向性結合ペアの IPSC が一方向性抑制性結合ペアに比べて有意に

大きくなった。また、IPSC のばらつきと paired pulse 刺激を用いた解析により、双方向性結合ペアは一方向性結合ペアに比べて抑制性シナプス数が増加することで IPSC の振幅が増大する結果を得た。以上の結果から、FS 細胞-錐体細胞間の双方向性結合ペアの割合およびその IPSC 振幅の増大は、開眼直後にシナプス数が増えることにより生じることが示唆された。

次に、双方向性結合形成は生後の視覚経験に依存するか調べるために、出生後から暗室飼育を行い、視覚体験を遮断した状態で3週齢まで飼育したマウスを用いた。暗室飼育してもコントロールと同様に双方向性結合するペアが多くみられたが、双方向性と一方向性結合ペア間の IPSC 振幅の差は小さくなった。視覚経験に依存する結果を得たので、神経活動に依存した可塑性に重要な NMDA 型受容体欠損の効果調べた。NMDA 型受容体は興奮性シナプス伝達を担うグルタミン酸受容体のサブタイプであるが、IPSC の可塑性を制御することが知られている。NMDA 受容体のコンディショナルノックアウトマウスを利用して FS 細胞と錐体細胞の両方の NMDA 受容体を欠損させたところ、双方向性と一方向性結合ペア間の IPSC 振幅の差がなくなった。錐体細胞特異的に NMDA 受容体を欠損させてもコントロールとの違いはみられなかった。抑制性細胞特異的に欠損させると、双方向性と一方向性ペアの IPSC 振幅の差は小さくなった。したがって、FS 細胞の NMDA 受容体が FS 細胞-錐体細胞間の抑制性神経結合発達に重要であると考えられる。

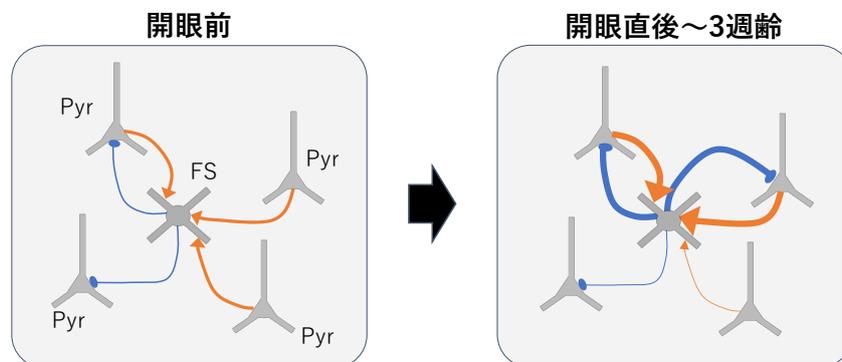


図 16 FS 細胞-錐体細胞間神経結合発達

開眼前は双方向性結合ペアと一方向性抑制性結合ペアの抑制性結合強度に差異はみられないが、発達につれて双方向性結合ペアの IPSC が選択的に増大する。

## 2. 大脳皮質視覚野ニューロンの空間周波数選択性の経験依存的発達

大脳皮質一次視覚野の個々のニューロンは様々な視覚刺激パラメータに選択的に反応する。これまでに、眼優位性や方位選択性に関しては、その発達や可塑性の変化について精力的に研究されている。一方、空間周波数選択性は重要な視覚反応特性であるにも関わらず、その発達の解析はあまり進んでいない。

我々は、空間周波数選択性の発達過程と視覚体験依存性を調べる目的で、発達期マウスに様々な空間周波数と方位からなる正弦波刺激を提示し、それより誘発される視覚反応を一次視覚野より2光子励起  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを用いて計測した。生後3週から5週にかけて高い空間周波数に反応するニューロンが増加し、発達が進むにつれて様々な空間周波数を最適空間周波数とするニューロンが一次視覚野に生じることを見出した。生後3週から4週目あるいは5週目まで両眼遮蔽を行い、形態視を遮断して飼育すると、高い空間周波数刺激を最適刺激とするニューロンの増加がみられなかった。パルプアルブミン (PV) を発現する抑制性ニューロンを蛍光標識したトランスジェニックマウス

を用いた解析により、PV陽性抑制性ニューロンの最適空間周波数は、興奮性ニューロンと同様な発達過程と経験依存性を示すことが分かった。以上の結果は、一次視覚野の最適空間周波数の発達には正常な視覚体験が重要であり、様々な大きさの物体からなる視覚情報を処理するために、個々のニューロンの最適空間周波数の多様性が視覚体験依存的に形成されることを示唆する。

次に、最適空間周波数に対するチューニングの鋭さを比較した。興奮性細胞の空間周波数選択性は3週齢で低く、発達するにつれて高くなった。一方、PV陽性抑制性ニューロンは逆に3週齢が一番高く、5週齢では低下した。その結果、5週齢では、興奮性ニューロンに比べてPV細胞の空間周波数選択性は低い結果を得た。また、興奮性ニューロンの発達に伴う空間周波数選択性の上昇は視覚体験を遮断しても観察されたが、PV陽性抑制性ニューロン胞の空間周波数の低下には視覚体験が必要であった。したがって、最適空間周波数に対するチューニングの鋭さは興奮性ニューロンと抑制性ニューロンとは異なるメカニズムにより制御されると考えられる。

### 3.4 バイオフォトンクス研究部門

本研究部門は2019年10月1日より、国立大学法人北海道大学 電子科学研究所 生命科学研究部門光細胞生理研究分野から、教授・根本知己、准教授・榎木亮介、助教・大友康平が、同所ニコンイメージングセンターから、同センター長（兼任）・根本知己、特任助教・堤元佐が異動し、自然科学研究機構 生命創成探究センター 創成研究領域 バイオフォトンクス研究グループとして発足した。生理学研究所 基盤神経科学研究領域 バイオフォトンクス研究部門を兼任している。また、北海道大学において指導していた大学院生については、北

海道大学 大学院 情報科学院・情報科学研究科、医学院より研究指導委託を受け、特別共同利用研究員として6名の大学院生の研究指導に当たることとなった。

現在、研究部門の立ち上げに注力しているが、今後速やかに研究を再開し、先端的な光レーザー技術や光学材料を駆使した独自のイメージング手法の開発を通じ、世界最深部の断層観察が可能な多光子顕微鏡や超解像顕微鏡を用いた脳・神経回路、生体リズムなどの生命機能の創発原理と分子基盤の理解を目指す。

## 4 システム脳科学研究領域

### 4.1 認知行動発達機構研究部門

認知行動発達機構研究部門では、サル類をモデル動物として、高次脳機能のシステム的理解を目指す研究を推進している。具体的には、(1) 自他の動作情報処理における大脳皮質領域間の相互作用、(2) 自他の報酬情報処理における大脳皮質・皮質下領域間の相互作用、(3) 利己的及び利他的行動選択の神経機構、(4) 運動の自他間同期現象の神経機構、(5) 顔情報処理の神経機構、(5) サリエンス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行動、(6) マーモセットの静止画自由視行動に関する研究である。ここでは、上記(2)の研究成果を紹介する。

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。その背景として、社会的競争 (social competition) や社会的比較 (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処理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頭のサルを用いた行動タスクを開発した。そして、自己の報酬の主観的価値が、自己の報酬確率に比例して上がるだけでな

く、自己の報酬確率が一定であっても、他者の報酬確率が高くなるにつれて下がることを行動学的に示した (図17左)。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。

視床下部外側野から単一ニューロン活動を記録した。同部の細胞は、自己及び他者の報酬確率を示す視覚刺激が提示されると、まず自己報酬の主観的価値を一過性に表象し、その後、自己報酬確率情報か他者報酬確率情報を細胞ごとに選択的に表象した (図17右)。社会脳の中核領域である内側前頭前野との相互作用を明らかにするため、2領域から局所場電位を同時に計測して反応潜時を比較した結果、内側前頭前野での応答が有意に早いことが明らかとなった。さらに、グレンジャー因果性解析の結果から、2領域間の神経情報は、主に内側前頭前野から視床下部外側野に向かって流れることが明らかとなった。

視床下部外側野における自己及び他者関連活動を単一ニューロンレベルで明らかにしたのは、本研究が初めてである。本研究の結果は、そうした視床下部外側野での情報が、内側前頭前野からのトップダウン情報流によってつくられることを示唆する。

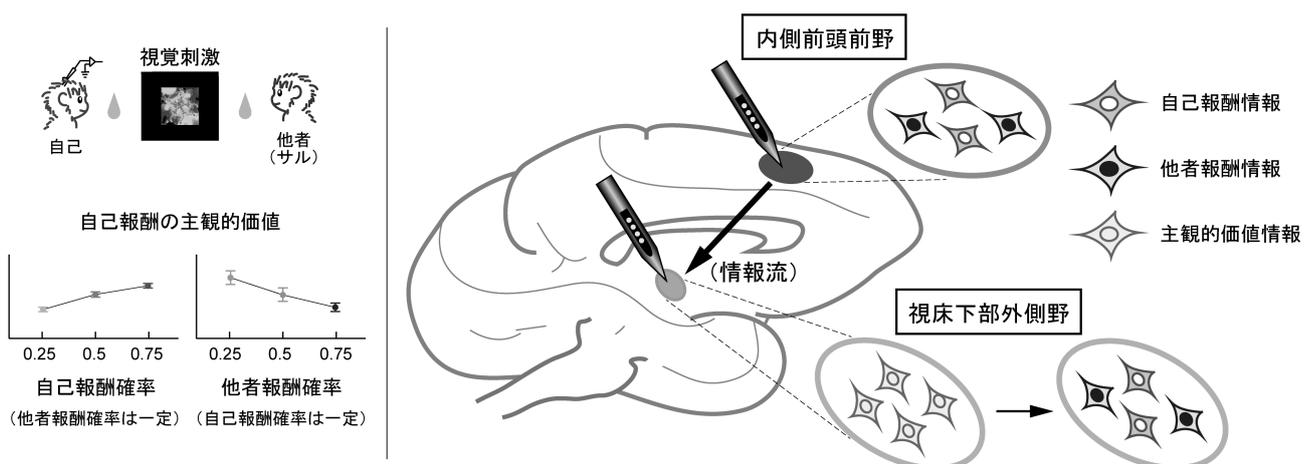


図17 自己報酬の主観的価値 (リッキング運動を指標として定量化) は、自己報酬確率とは正の相関を、他者報酬確率とは負の相関を示す (左)。視床下部外側野細胞は、視覚刺激に反応して自己報酬の主観的価値を一過性に表象した後に、自己報酬確率または他者報酬確率を選択的に表象するようになる (右)。内側前頭前野細胞は、自己報酬確率または他者報酬確率を選択的かつ持続的に表象し続ける (右)。

## 4.2 生体システム研究部門

脳をシステムとして捉え、大脳皮質・大脳基底核・小脳などが協調して働くことによって随意運動をコントロールしているメカニズムについて、霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせて解明しようとしている。また、これらの脳領域が侵された際の運動障害の病態生理を明らかにし、さらには治療法を開発することを目指して、霊長類やげっ歯類の疾患モデル動物を用いて研究を行っている。具体的な課題としては、①大脳基底核を中心とした神経連絡の解剖学的・生理学的検索、②運動課題遂行中に大脳基底核から神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、③大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理的説明、④大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などである。

2019年に発表した論文を紹介する。

Sano H, Nambu A (2019) The effect of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. *Neurochem Int* 124: 171-180 doi:10.1016/j.neuint.2019.01.011.

パーキンソン病は有病率が1000人あたり1人前後と比較的多い変性疾患で、超高齢化社会を迎えるにあたり重大な社会問題である。パーキンソン病に対してはL-dopaなどの薬物療法が第一選択であるが、長期にわたると病期が進むこともあり、コントロールが難しくなる。とくにL-dopa誘発性ジスキネジアとよばれる不随意運動は、進行期のパーキンソン病患者にとって最大の問題と言ってもよい。一方、抗てんかん薬として日本で開発されたゾニサミド(ZNS)が偶々、抗パーキンソン病作用があることがわかり、現在では臨床に広く使われている。また、最近では、臨床的に抗ジスキネジア作用がある可能性も示唆されている。そこでジスキネジアモデルマウスを用い、ZNSがジスキネジアを抑制する作用があるのか、また、そのメカニズムについて調べた。

マウスにドーパミン神経毒である6-OHDAを注入

し、パーキンソン病モデルを作製した。次に本マウスに、L-dopa単独と、L-dopaとZNSを併用して連日投与することによってジスキネジアモデルを作製し、比較した。その結果、L-dopaとZNSを併用投与すると、L-dopa単独投与と比べてジスキネジアの症状が重くなると同時に持続時間も長くなることがわかった(図18)。また、そのメカニズムを調べるために、大脳皮質を電気刺激して、大脳基底核のうち淡蒼球外節(GPe)、黒質網様部(SNr)から神経活動を記録した。その結果、ジスキネジアを示している状態ではSNrの自発発射頻度が低下していること、また大脳皮質刺激由来の抑制が増強、遅い興奮が減弱していることがわかった(図19)。SNrは大脳基底核の出力核であり、普段は運動に対するブレーキとして働いていると考えられる。SNrの抑制増強、遅い興奮減少により、運動が起こりやすく、また一旦起こった運動がストップされにくくなり、その結果、不随意運動であるジスキネジアになったと解釈できる。

以上の実験から、ZNSの抗ジスキネジア作用は認められなかったが、ZNSはL-dopaの作用を増強することにより治療効果があると同時に、副作用であるジスキネジアも増強させる傾向があることがわかった。

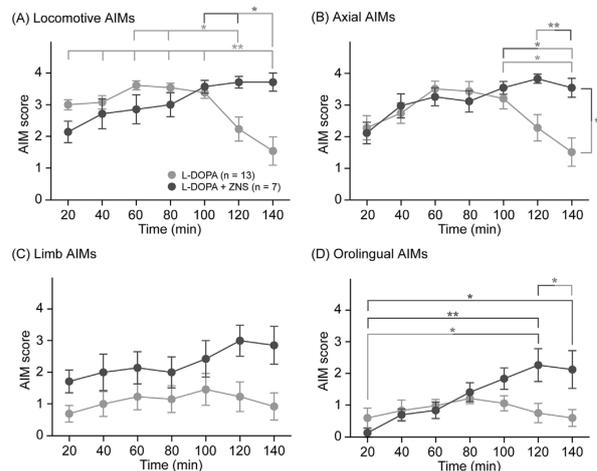


図18 L-dopa単独投与あるいはL-dopaとZNSを併用投与した際の異常運動(AIM)スコアの経時変化

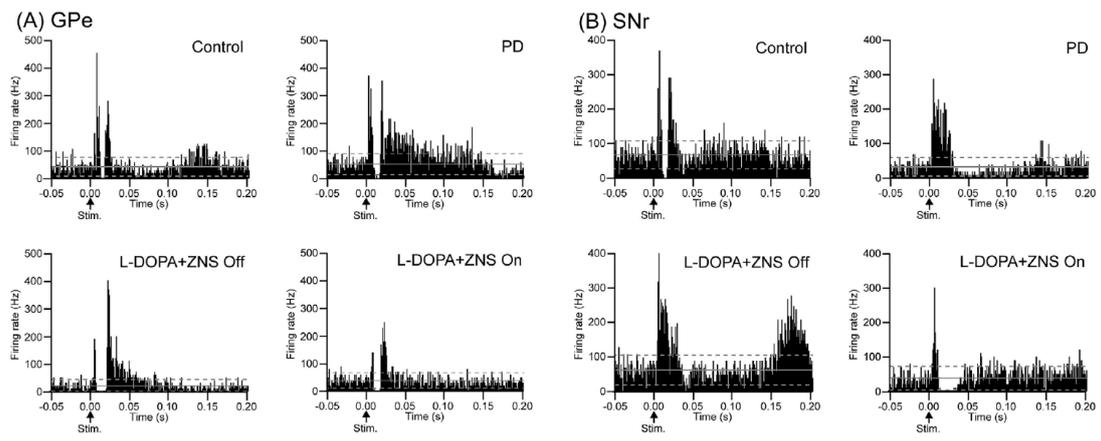


図 19 大脳皮質を刺激した際の淡蒼球外節 (GPe) と黒質網様部 (SNr) の応答  
 コントロール、パーキンソン病 (PD)、L-dopa と ZNS の連続投与後で薬剤の効果が  
 ない状態 (L-DOPA+ZNS Off)、L-dopa と ZNS の投与直後でジスキネジアを示して  
 いる状態 (L-DOPA+ZNS On) の反応を示す。

### 4.3 神経ダイナミクス研究部門

当研究部門ではヒトでの脳波、MEG、fMRIをはじめとする神経活動計測と非侵襲脳刺激を組み合わせる実験データ、共同研究で得られたヒト患者の臨床データ、あるいは、動物実験で得られた神経活動データ等を扱う。

非線形動力学、情報理論、ネットワーク解析、統計・機械学習に基づいたデータ解析と数理モデル化を行う。これにより非線形ダイナミクスに着目した知覚、認知、運動、社会性機能等の脳情報処理機構や病態の統合的な解明を目指す。2018年10月に当研究部門を開設し、2019年度は以下の研究を遂行した。

#### 1. TMS-EEG 実験データ解析による神経ダイナミクスと脳領域間情報流の定量化

反復 TMS (経頭蓋磁気刺激) - EEG (脳波) の同時計測実験データ解析により脳活動の周波数特異的な引き込みダイナミクスの定量化を試みた。具体的には 5 Hz, 11 Hz, 23 Hz で 5 連発の反復 TMS、及び、単発の TMS を低次視覚野、一次運動野に印加しながら頭皮脳波の計測を行った。視覚野ではアルファ波帯域である 11 Hz、運動野ではベータ波帯域である 23 Hz で刺激終了後も短時間持続する位相引き込みを刺激脳領域の局所 (図 20)、大域的ネットワークで確認した。刺激周波数が刺激領域の神経ネットワークの自然周波数に近い刺激だと効率的に位相引き込みが起きることが明らかとなった (Okazaki et al. Scientific Report(in press))。

また、キューに応じて左右の視覚ターゲットに応答する視覚的注意課題遂行時のネットワークダイナミクスの TMS-EEG 計測による解明を目指した。注意半球側の低次視覚野に単発 TMS を印加すると、非注意半球に比べて、低次視覚野から他領域への大域的な位相同期ネットワークが過渡的に強くベータ波、ガンマ波帯域で形成された。注意半球では低次視覚野から他の脳領域へのネットワークの有効結合が強くなり、注意状態依存的なネットワークダイナミクスの制御様相が明らかになった (Okazaki et al. bioRxiv 2019)。

また立命館大学との共同研究で、単発 TMS-EEG のデータ解析により、刺激印加した低次視覚野領域から他の脳領域への有向情報流をモデルベースの手法とモデルフリーの手法により定量化し、両手法の比較

検討を行った。具体的にはベクトル自己回帰 (vector autoregression: VAR) モデルと符号化トランスファーエントロピー (symbolic transfer entropy: STE) 手法とを比較した。異なる実験セッションのデータの解析結果の再現性について検証し、モデルフリーの STE の方がモデルベースの VAR モデル手法に比べて高い再現性をみせ、有向情報量をよりロバストに検出できることがわかった。(Ye et al. Neuroscience Research 2019)。これらの TMS-EEG データは理化学研究所で計測したデータであるが、当研究部門でも実験計測環境の構築を進行中である。

#### 2. 映像酔いと脳波ダイナミクスの関連

香港科技大との共同研究で映像酔い (Visually Induced Motion Sickness) の脳波ダイナミクスに関する研究を行った。映像酔いをしやすいグループとしにくいグループで回転ドット刺激に対する脳波ダイナミクスを調べたところ、映像酔いをしやすいグループではしにくいグループに比べて頭頂葉の N2 反応が大きく、シータ波での右頭頂葉や前頭葉周りの位相同期ネットワークの形成が弱かった。映像酔いは視覚刺激に対する大域的なネットワーク形成による脳情報処理の不全と関連していることが明らかになった。(Wei et al. NeuroImage 2019)

#### 3. てんかん発作の階層的神経ダイナミクスと情報流

京都大学との共同研究により、てんかん発作時の神経活動ダイナミクスと情報流の定量化によって、てんかん発作メカニズムの神経ダイナミクスの観点での理解を目指した。具体的には患者から計測した皮質脳波 (ECoG) データの解析により slow shift (1 Hz 以下)、デルタ帯域 (1-4 Hz)、200 Hz 以上の高周波振動 (HFO) 間の相互作用を定量化した。slow shift 位相-デルタ波振幅間、デルタ波位相-HFO 振幅間など、複数の周波数帯域をまたぐカップリングが発作時には発作間欠期に比べてより強く生じることがわかった。また、トランスファーエントロピー (transfer entropy TE) を用いることで、それらのカップリングの背景にある神経活動ダイナミクス上での情報流を可視化する手法についても検討中である。共同研究機関の京都大学の先行研究によると slow shift は発作にやや先行して現れ

てグリアの活動に関連していると推測されることから、  
 グリア、神経活動間の相互作用の異常がてんかん発作

に関連していることが推測される。

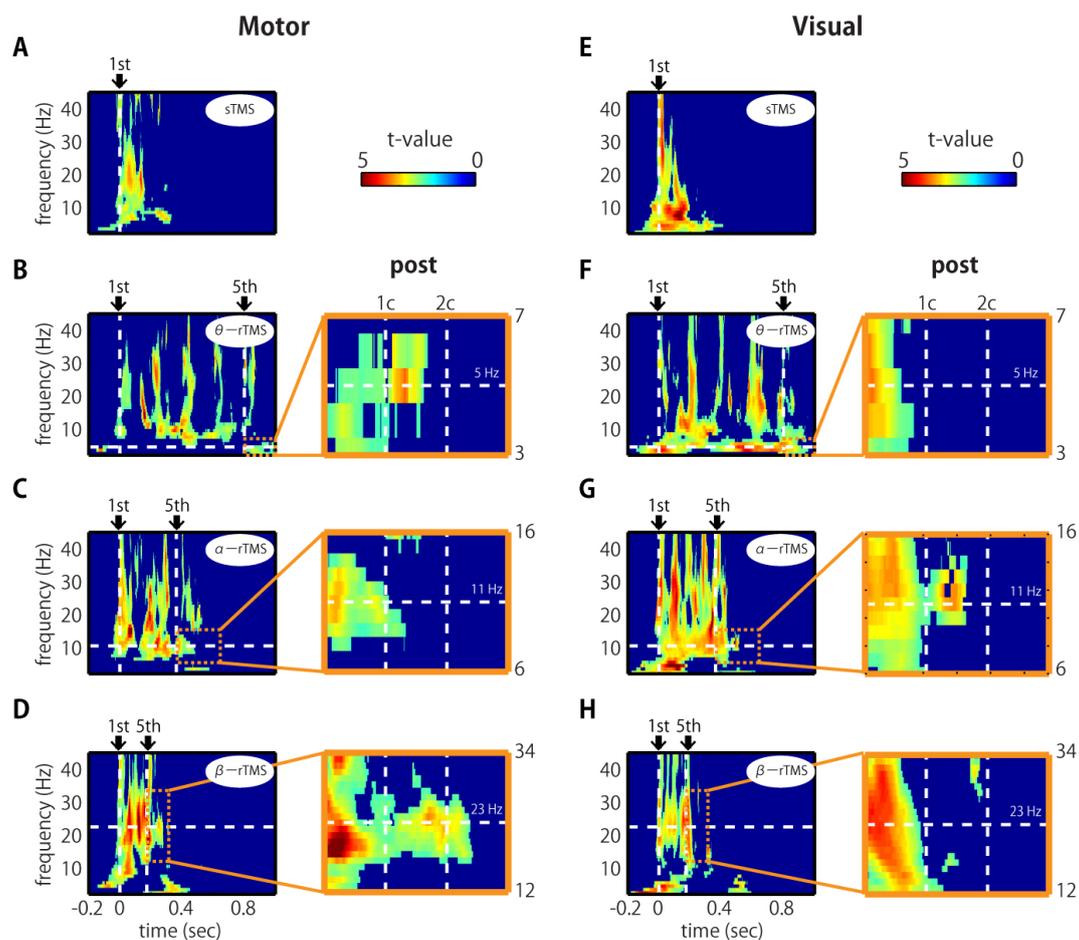


図 20 運動野、及び、視覚野刺激時の刺激部位近辺の電極の Phase locking factor (PLF)  
 運動野 (C 3) 電極での A: 単発 TMS、B: 5 Hz、C: 11 Hz、D: 23 Hz での反復 TMS 印加時の PLF。視  
 覚野電極 (Oz) の E: 単発 TMS、F: 5 Hz、G: 11 Hz、H: 23 Hz での反復 TMS 印加時の PLF の sham 刺  
 激条件との差の t 値。運動野では 23 Hz 刺激、視覚野刺激では 11 Hz 刺激で位相引き込みが刺激終了後も短時  
 間持続していることがわかる (Okazaki et al. bioRxiv 2019)。

## 4.4 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】

アイコンタクトと共同注意は、個人間で注意状態を共有する際、密接に関連している。オンラインおよび遅延オフライン条件を含むアイコンタクトの2個体同時計測fMRIによって、アイコンタクトを介した実時間性相互作用が、前帯状皮質および右前島皮質（AIC）を含む小脳および辺縁系ミラーシステムを活性化することが判明した（図21）(Koike et al. 2019)。

一方JA (joint attention) 中の2個体同時計測fMRIによって、右AICの神経活動が共同注意課題特異的、パートナー特異的に同期することが明らかとなった。右AICは、共同注意開始時にターゲットを自発的に選択する際に賦活されることから、右AICの神経活動同期は、特定のターゲットに注意を向けるという意図の2者間での共有を表象するものと考えられた (Koike et al. in press)。これらの結果は、辺縁系ミラーシステムと小脳の両方が、視線を介したリアルタイムの社会的相互作用に関与しており、視線を介した注意と意図の共有が相互視線中のペアに固有な右AICの神経同期によって表され、保持されることを示している。

### 【7TMRIによる高解像度解剖情報取得の基盤整備】

以下の5点を遂行した。

- (1) ヒトで最適化されたMultiband EPI (echo planar imaging) 法をサルに適用する際のパラメータ最適化  
7TMRI撮像をおこなうための頭部固定法及び麻酔法を検討したのち、ヒトを対象として確立した7TMRIでのMultiband EPI法をマカクザルに適用した。ヒト用7TMRIとマカクザル専用設計された送受信コイルを用いて、ヒトと同一計測系の安静時機能画像を収集することに成功した。
- (2) ヒトで最適化されたT1、T2、T2\*強調画像法をサルに適用する際のパラメータ最適化  
これまでにヒトを対象として確立した7TMRIでのT1、T2、T2\*強調画像法をマカクザルに適用し、ヒト用7TMRIとマカクザル専用設計された送受信コイルを用いて、ヒトと同一計測系の高分解能構造画像を収集することに成功した。
- (3) 不均一励起にともなう信号強度勾配への対策（ヒト・サル共通）  
信号強度の不均一（ $B^1+$  不均一）効果に対処するためにMP2RAGE法とSA2RAGE法を導入し、ヒトで最適化を完了した。
- (4) 拡散強調画像による白質線維走行描出の最適化のための準備  
拡散強調画像の歪みを補正するためにmultiband EPIと、k-spaceを複数のショットに分割し、またパラレルイメージングを組み合わせるsegmented EPIの最適化をヒトで完了し、同時にサル用コイルへ適用するためのセットアップを行った。
- (5) データベース化のためのフォーマット検討  
HCP (Human Connectome Project) プロトコールに基づいたデータフォーマットを、サルデータに適用するための基礎検討を開始した。その際に、研究協力者である理研・林博士と、ワシントン大学 Glasser博士と協議し、サルデータに適用出来るHCPプロトコールに基づいたpreprocessing pipelineの原型を作成した。

## Hyperscanning fMRI

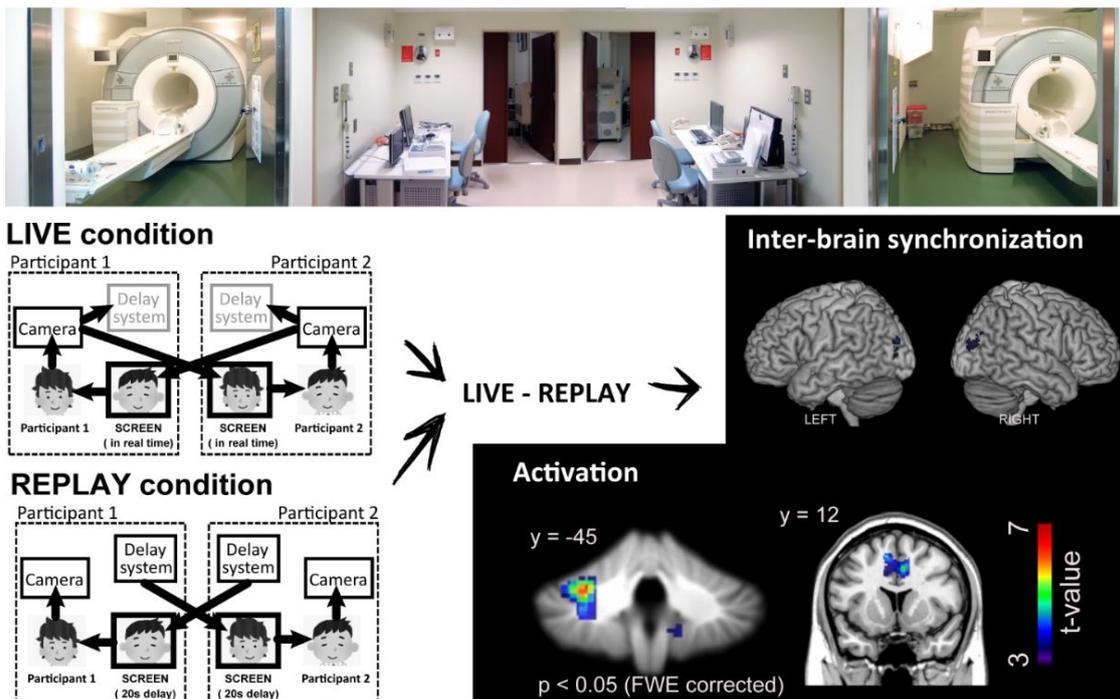


図 21 アイコンタクト実験 (上) 2 台の 3.0 テスラ MRI 装置を MRI 対応ビデオカメラで接続し、脳活動を撮影されている二者が対面コミュニケーションすることが可能。(下左) 映像遅延装置を利用することで、二者の間に再帰的な情報交換が存在する場合 (LIVE 条件) と、存在しない場合 (REPLAY 条件) を準備。(下右) 小脳および前部帯状回が LIVE 条件で賦活。また右側頭葉回の脳活動は、LIVE 条件において特異的に、パートナーのそれと同期した。

## 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・生物学専用超高圧電子顕微鏡 H-1250M（日立製）、位相差低温電子顕微鏡 JEM2200FS（日本電子製を改造）、連続ブロック表面 SEM（Gatan 3View / Zeiss MERLIN & 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。

2019 年度の超高圧電子顕微鏡共同利用実験は、国内外から 7 課題が採択され、細胞内小器官やウイルス工場の 3 次元構形態解析、特定分子の細胞内 3 次元分布の可視化など目的とする共同研究が行われた。カメラに不具合が発生し修理に時間を要しているが、限られた時間の中でこれらの共同研究を行った。2019 年 1 月 15 日付でメーカーサポートが終了し、今後の維持・運用は困難な状況となったため、運営会議の議を経て 2020 年度以降の共同利用研究の実施に向けた、超高圧電子顕微鏡共同利用実験の公募は行わないこととなった。位相差低温電子顕微鏡の共同研究は ABiS も含めると国内外から 16 件採択され、巨大タンパク質複合体、ウイルス粒子、細菌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 の共同研究は、ABiS も含めて 6 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解析などが行われた。

### 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、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。これに加えて、独自に光制御可能なタンパク質分子や新規蛍光タンパク質を遺伝子工学的に作製することにも成功している。今後の展開としては、光応答性分子を 2 光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子の操作を行い、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、心理生理学研究部門と共同で 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。この実験結果を取り込んだ論文を Nature communications にて発表した。

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。本研究は、視覚情報が価値情報に変換される過程を明らかにし、従来価値そのものが表象されていると考えられていた領域の多くが、実は視覚と価値の中間表現であることを明らかにした点が意義深い。現在は結果をまとめて論文執筆中であり、2019 年度末の投稿を目指している。

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、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、現在投稿中である。

## 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イルス (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。2019 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、共同研究を推進した。
- (b) 特定神経路の機能解析には、逆行性の遺伝子導入ベクターが強力なツールとなる。現在、AAV ベクターをベースとした新規かつ高効率な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、有力なシステムを確立しつつある。

#### 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。2019 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

機能的なマウス iPS 細胞由来の膵臓をラットの体内に作り出す研究 (Yamaguchi et al., 2017, Nature) に続き、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。2018 年度から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、マウス ES/iPS 細胞由来の腎臓をラット体内に再生することに成功した (Goto et al., 2019, Nature Communications)。現在では、新たな腎臓・尿管欠損モデルラットの開発に取り組んでいる。また、齧歯類以外の動物種へのモデル動物拡充を図るため、北山ラベス株式会社と共同で臓器欠損ウサギの作製を行った。

#### 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。我々は、まず、マウスの最近縁種でありながら、生殖細胞の発生機構がほとんど明らかになっていないラットについて、その理解を進めてきた。特に、Prdm14 という哺乳類の生殖細胞において特異的な発現パターンを示す、かつ不可欠な機能を持つ遺伝子に着目し、Prdm14 遺伝子改変ラットを作製・解析することで、ラット生殖細胞の発生初期からの動態および、遺伝子制御ネットワークを明らかにした。さらに、ラットに加え、ウサギ、ブタなど、それぞれの動物種の特徴を活かした研究を展開している。

### 6.3 代謝生理解析室

代謝生理解析室は、2010 年度に発足、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

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。

2019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) 東京大学との共同研究により、膜脂質由来の5,6-DiHETEが温度感受性TRPV4チャンネル活性を阻害することによって大腸炎の進展を抑制していることを明らかにした。
- b) 東京大学との共同研究により、空腹に伴って生じる味覚の変化が、視床下部AgRP神経を起点、外側視床下部興奮性神経を中継点として、好きな味と嫌いな味とで別経路を介して制御されることを明らかにした。
- c) 東京大学との共同研究により、マウス橋結合腕傍核に存在するSatB2発現神経が、甘味およびそれに伴う心地よさを伝えることを明らかにした。
- d) 九州大学、東北大学、筑波大学、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究により、マグロや鯨に含まれる微量環境親電子物質（有機水銀）が心臓にもたらす悪影響（リスク）を明らかにした。微量MeHgが心筋ミトコンドリアが著しく分裂し、血行力学的負荷に対して脆弱性を示す根底には、タンパク質Cysポリイオウ鎖（Cys-SnH）の脱イオウ化（翻訳後修飾）が関与することを初めて明らかにした。
- e) 抗てんかん薬として日本で開発されたゾニサミド（ZNS）が偶々、抗パーキンソン病作用があることがわかり、現在では臨床に広く使われている。また、最近では、臨床的に抗ジスキネジア作用がある可能性も示唆されている。そこでジスキネジアモデルマウスを用い、ZNSがジスキネジアを抑制する作用があるのか、また、そのメカニズムについて調べた。その結果、ZNSの抗ジスキネジア作用は認められなかったが、ZNSはL-dopaの作用を増強することにより治療効果があると同時に、副作用であるジスキネジアも増強させる傾向があることがわかった。
- f) 岡山大学との共同研究により、マウス脳ミクログリアの運動に温度感受性があり、ミクログリアに発現する温度感受性TRPチャンネルが関与することを明らかにした。
- g) 東京大学との共同研究により、マウス舌に発現する新たなクロライドチャンネル遺伝子をクローニングし、それが高濃度の塩を忌避することに関わっていることを遺伝子欠損マウスの解析から明らかにした。



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. 英文原著論文

1. Oda M, Ogino H, Kubo Y, Saitoh O (2019) Functional properties of axolotl transient receptor potential ankyrin 1 revealed by the heterologous expression system. *NeuroReport* 30(5):323-330. doi:10.1097/WNR.0000000000001197.
2. Chen IS, Liu C, Tateyama M, Karbat I, Uesugi M, Reuveny E, Kubo Y (2019) Non-sedating antihistamines block G-protein-gated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Br J Pharmacol* 176(17):3161-3179. doi:10.1111/bph.14717.
3. Shimomura T, Kubo Y (2019) Phosphoinositides modulate the voltage dependence of two-pore channel 3. *J Gen Physiol* 151(8):986-1006. doi:10.1085/jgp.201812285.
4. Ishii J, Suzuki A, Kimura T, Tateyama M, Tanaka T, Yazawa T, Arimasu Y, Chen IS, Aoyama K, Kubo Y, Saitoh S, Mizuno H, Kamma H (2019) Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. *Commun Biol* 2:270. doi:10.1038/s42003-019-0503-6.

#### D. 研究関係著作

1. 下村拓史 (2019) サソリ毒の持つ精巧な Na<sup>+</sup> チャネル調節メカニズム. *ファルマシア* 55(9):888. doi:10.14894/faruawpsj.55.9.888.

### 1.2 生体膜研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, Fukata Y, Parthier D, Sammons RP, Imbrosci B, Kurpjuweit S, Kowski AB, Fukata M, Prüss H, Schmitz D (2020) Human CSF monoclonal LGI1 autoantibodies increase neuronal excitability. *Ann Neurol* 87(3):405-418. doi:10.1002/ana.25666.
2. Sada R, Kimura H, Fukata Y, Fukata M, Yamamoto H, Kikuchi A (2019) Dynamic palmitoylation determines microdomain localization of two DKK1 receptors, CKAP4 and LRP6, and regulates DKK1 signaling. *Sci Signaling* 12:eaat9519. doi:10.1126/scisignal.aat9519.
3. Cao Y, Qiu T, Kathayat R, Azizi SA, Fukata Y, Fukata M, Rice P, Dickinson BC (2019) ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5. *Nat Chem Biol* 15:1232-1240. doi:10.1038/s41589-019-0399-y.
4. Boncompain G, Herit F, Tessier S, Lescure A, Del Nery E, Gestraud P, Staropoli I, Fukata Y, Fukata M, BreLOT A, Niedergang F, Perez F (2019) Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection. *Science Advances* 5:eaax0821. doi:10.1126/sciadv.aax0821.
5. Kanadome T, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M (2019) Systematic Screening of Depalmitoylating Enzymes and Evaluation of Their Activities by the Acyl-PEGyl Exchange Gel-Shift (APEGS) Assay. *Methods Mol Biol* 2009:83-98. doi:10.1007/978-1-4939-9532-5\_7.
6. Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, Matsunaga S, Ohtani S, Nakanishi A, Shiga T, Chambers JK, Uchida K, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M (2019) Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med* 33:1440-1445. doi:10.1111/jvim.15492.

### 1.3 神経発達・再生機構研究部門（澤本和延客員教授）

#### A. 英文原著論文

1. Sato Y, Kiyozumi D, Futaki S, Nakano I, Shimono C, Kaneko N, Ikawa M, Okabe M, Sawamoto K, Sekiguchi K (2019) Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche. *Mol Biol Cell* 30:56-68. doi:10.1091/mbc.E18-05-0286
2. Matsumoto M, Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K (2019) Dynamic changes in ultrastructure of the primary cilium in migrating neuroblasts in the postnatal brain. *J Neurosci* 39: 9967-9988. doi:10.1523/JNEUROSCI.1503-19.2019

#### C. 英文総説

1. Fujioka T, Kaneko N, Sawamoto K (2019) Blood vessels as a scaffold for neuronal migration. *Neurochem Int* 126:69-73. doi:10.1016/j.neuint.2019.03.001

#### D. 研究関係著作

1. 澤田雅人, 澤本和延 (2019) 生後脳におけるニューロン移動の調節機構. *生化学* 91:178-190.
2. 斎藤志朗, 金子奈穂子, 澤本和延 (2019) 内在性のニューロン再生過程における新生ニューロンの移動制御機構. *生体の科学* 70: 63-67.
3. Sawada M, Sawamoto K. Neuronal migration in the postnatal brain. In: Anton ES (ed.) *Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular migration and formation of neuronal connections*. Elsevier. In press
4. Meunier A, Sawamoto K, Spassky N. Ependyma. In: Rubenstein JLR, Rakic P (ed.) *Comprehensive Developmental Neuroscience: Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS*. Elsevier. In press

## 2 生体機能調節研究領域

### 2.1 細胞構造研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Otani T, Nguyen TP, Tokuda S, Sugihara K, Sugawara T, Furuse K, Miura T, Ebnet K, Furuse M (2019) Claudins and JAM-A coordinately regulate tight junction formation and epithelial polarity. *J Cell Biol* 218:3372-3396. doi:10.1083/jcb.201812157.
2. Izumi Y, Furuse K, Furuse M (2019) Septate junctions regulate gut homeostasis through regulation of stem cell proliferation and enterocyte behavior in *Drosophila*. *J Cell Sci* 132(18):jcs.232108. doi:10.1242/jcs.232108.
3. Nagaoka T, Furuse M, Ohtsuka T, Tsuchida K, Kishi M (2019) Vangl2 interaction plays a role in the proteasomal degradation of Prickle2. *Sci Rep* 9:2912. doi:10.1038/s41598-019-39642-z.

#### D. 研究関係著作

1. 大谷哲久, 古瀬幹夫 (2019) 細胞間接着と上皮細胞極性. *医学のあゆみ* 268:486-490.

## E. その他

1. 古瀬幹夫 (2019) 月田承一郎 一徹底的に形態学を利用した分子生物学一. 生体の科学 70:380-381.

## 2.2 細胞生理研究部門

### A. 英文原著論文

1. Shimada T, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2019) Identification of molecular targets for toxic action by persulfate, an industrial sulfur compound. *Neurotoxicology* 72:29-37. doi:10.1016/j.neuro.2019.02.003.
2. Hirata Y, Suzuki Y, Tominaga M, Oku Y (2019) TRPM8 channel is involved in the ventilatory response to CO<sub>2</sub> mediating hypercapnic Ca<sup>2+</sup> responses. *Respir Physiol Neurobiol* 263:20-25. doi:10.1016/j.resp.2019.03.002.
3. Ota W, Nakane Y, Kashio M, Suzuki Y, Nakamura K, Mori Y, Tominaga M, Yoshimura T (2019) Involvement of TRPM2 and TRPM8 in temperature-dependent temporal niche switching. *Sci Rep* 9(1):3706. doi:10.1038/s41598-019-40067-x.
4. Uchida K, Fukuta N, Yamazaki J, Tominaga M (2019) Identification and classification of a new TRPM3 variant (g subtype). *J Physiol Sci* 69(4):623-635. doi:10.1007/s12576-019-00677-6.
5. Matsumoto K, Ohishi A, Iwatsuki K, Yamazaki K, Takayanagi S, Tsuji M, Aihara E, Utsumi D, Tsukahara T, Tominaga M, Nagasawa K, Kato S (2019) Transient receptor potential vanilloid 4 mediates sour taste sensing via type III taste cell differentiation. *Sci Rep* 9(1):6686. doi:10.1038/s41598-019-43254-y.
6. Saito S, Saito TC, Nozawa M, Tominaga M (2019) Elucidating the functional evolution of heat sensors among *Xenopus* species adapted to different thermal niches by ancestral sequence reconstruction. *Molec Eco* 28:3561-3571. doi:10.1111/mec.15170.
7. Araki K, Araki A, Honda D, Izumoto T, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Iguchi Y, Hara A, Ikumi K, Kawai K, Ishigaki S, Nakamichi Y, Tsunekawa S, Seino Y, Yamamoto A, Takayama Y, Hidaka S, Tominaga M, Ohara-Imaizumi M, Suzuki A, Ishiguro H, Enomoto A, Yoshida M, Arima H, Muramatsu S, Sobue G, Katsuno M (2019) TDP-43 1 regulates early-phase insulin secretion via Cav1.2-mediated exocytosis in islets. *J Clin Invest* 130:3578-3593. doi:10.1172/JCI124481.
8. Fricke TC, Echtermeyer F, Zielke J, de la Roche J, Filipovic MR, Claverol S, Herzog C, Tominaga M, Pumroy RA, Moiseenkova-Bell VY, Zygmunt PM, Leffler A, Eberhardt MJ (2019) Oxidation of methionine residues activates the high-threshold heat-sensitive ion channel TRPV2. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(48):24359-24365. doi:10.1073/pnas.1904332116.
9. Li T, Saito CT, Hikitsuchi T, Inoguchi Y, Mitsuishi H, Saito S, Tominaga M (2019) Diverse sensitivities of TRPA1 from different mosquito species to thermal and chemical stimuli. *Sci Rep* 9(1):20200, 2019. doi:10.1038/s41598-019-56639-w.
10. Matsumoto K, Deguchi A, Motoyoshi A, Morita A, Maebashi U, Nakamoto T, Kawanishi S, Sueyoshi M, Nishimura K, Takata K, Tominaga M, Nakahara T, Kato S (2020) Role of transient receptor potential vanilloid 4 in the regulation of azoymethane/dextran sulphate sodium-induced colitis-associated cancer in mice. *Eur J Pharmacol* 867:172853. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172853.
11. Shibasaki K, Yamada K, Miwa H, Yanagawa Y, Suzuki M, Tominaga M, Ishizaki Y (2020) Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation. *Lab Invest* 100(2):274-284. doi:10.1038/s41374-019-0335-5.

### C. 英文総説

1. Mihara H, Boudaka A, Tominaga M, Sugiyama T (2019) Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Regulation of Adenosine Triphosphate Release by the Adenosine Triphosphate Transporter Vesicular Nucleotide Transporter, a Novel Therapeutic Target for Gastrointestinal Baroreception and Chronic Inflammation. *Digestion* 101 (1):1-6. doi:10.1159/000504021.
2. Takayama Y, Derouiche S, Maruyama K, Tominaga M (2019) Emerging Perspectives on Pain Management by Modulation of TRP Channels and ANO1. *Int J Mol Sci* 20(14):3411. doi:10.3390/ijms20143411.

#### D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2019) 痛みと侵害受容器. *ペインクリニック* 401(1):9-16.
2. 齋藤茂, 富永真琴 (2019) 温度センサー TRP チャネルの生息環境に応じた機能変化とその構造基盤. *生物物理* 59(1):5-8.
3. 富永真琴 (2019) 温度を感じるメカニズム —TRP チャネルの関与. *脳神経外科* 90(6):603-608.
4. 富永真琴, 曾我部隆彰 (2019) TRP チャネルによる昆虫の温度センシング. *昆虫と自然* 54(11):30-33.
5. 富永真琴 (2019) TRP チャネルと温度受容. *Clinical Neuroscience* 37(12):1521-1523.

## 2.3 心循環シグナル研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Numaga-Tomita T, Shimauchi T, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Nishimura A, Birnbaumer L, Mori Y, Nishida M (2019) TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN. *FASEB J* 33(9):9785-9796. doi:10.1096/fj.201802811R.
2. Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T, Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M (2019) Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload. *Sci Signal* 12(587):eaaw1920. doi:10.1126/scisignal.aaw1920.
3. Nishiyama K, Numaga-Tomita T, Fujimoto Y, Tanaka T, Toyama C, Nishimura A, Yamashita T, Matsunaga N, Koyanagi S, Azuma YT, Ibuki Y, Uchida K, Ohdo S, Nishida M (2019) Ibutilast attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3-Nox2 protein complex. *Br J Pharmacol* 176(18):3723-3738. doi:10.1111/bph.14777.
4. Sudi SB, Tanaka T, Oda S, Nishiyama K, Nishimura A, Sunggip C, Mangmool S, Numaga-Tomita T, Nishida M (2019) TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy. *Sci Rep* 9(1):9785. doi:10.1038/s41598-019-46252-2.

#### C. 英文総説

1. Tanaka T, Nishimura A, Nishiyama K, Goto T, Numaga-Tomita T, Nishida M (2020) Mitochondrial dynamics in exercise physiology. *Pflügers Archiv* 472(2):137-153. doi:10.1007/s00424-019-02258-3.
2. Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M (2019) TRPC channels in exercise-mimetic therapy. *Pflügers Arch* 471(3):507-517 (2019). doi:10.1007/s00424-018-2211-3.

#### D. 研究関係著作

1. 西田基宏, 西山和宏, 田中智弘, 西村明幸 (2019) 酸化／還元ストレスと心臓. *臨床免疫・アレルギー科* 72(1):29-35.

2. 西田基宏, 田中智弘, 西村明幸 (2019) ミトコンドリア品質管理と心筋老化制御. 実験医学 37(12):1959-1965.
3. 西田基宏, 小田紗矢香 (2019) TRPC3/C6 蛋白質シグナル複合体形成の病態生理的意義. 医学のあゆみ 270(10):897-902.

#### E. その他

1. 西田基宏 (2019) エレクトロンバイオダイナミクスが支える生命の生存戦略 (特集号前書き). 月刊細胞 51(8):378-379.

## 2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Okamoto S, Asgar NF, Yokota S, Saito K, Minokoshi Y (2019) Role of the  $\alpha 2$  subunit of AMP-activated protein kinase and its nuclear localization in mitochondria and energy metabolism-related gene expressions in C2C12 cells. *Metabolism* 90:52-68. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.003.
2. Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, Minokoshi Y, Imamura M, Takeda S, Hosooka T, Ogawa W (2019) Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight* 4(4):e124952. doi:10.1172/jci.insight.124952.
3. Fu O, Iwai Y, Kondoh K, Misaka T, Minokoshi Y, Nakajima KI (2019) SatB2-expressing neurons in the parabrachial nucleus encode sweet taste. *Cell Rep* 27(6):1650-1656.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.04.040.
4. Fu O, Iwai Y, Narukawa M, Ishikawa AW, Ishii KK, Murata K, Yoshimura Y, Touhara K, Misaka T, Minokoshi Y, Nakajima KI (2019) Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification. *Nat Commun* 10(1):4560. doi:10.1038/s41467-019-12478-x.
5. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, Tokuyama K, Takamura T (2019) The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J* 66(7):615-620. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0542.
6. Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, Thi Thanh Dao A, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, Nakao S (2019) Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 33(11):2732-2766. doi:10.1038/s41375-019-0510-0.

#### C. 英文総説

1. Li J, Liu T, Dong Y, Kondoh K, Lu Z (2019) Trans-synaptic neural circuit-tracing with neurotropic viruses. *Neurosci Bull* 35(5):909-920. doi:10.1007/s12264-019-00374-9.

#### D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2019) 肥満症と中枢神経制御. 最新医学 74(1):32-42.
2. 箕越靖彦 (2019) 摂食の動的恒常性と臓器連関. 実験医学増刊 37(7):1160-1170.
3. 箕越靖彦 (2019) 視床下部 AMP キナーゼによる炭水化物嗜好性制御機構. 医学のあゆみ 269(12):901-908.
4. 菊地晶裕, 箕越靖彦, 篁俊成 (2019) ヘパトカインの体内動態測定法. 日本糖尿病・肥満動物学会ニュースレター 23(2):4.
5. 近藤邦生 (2019) 天敵のにおいによるマウスの恐怖応答をつかさどる神経回路. 生体の科学 70(1):68-71.
6. 中島健一朗, 傅政, 岩井優, 近藤邦生, 三坂巧, 箕越靖彦 (2019) マウス脳内で甘味とそれに伴う心地よさを選択的に伝える神経細胞の発見. *AROMA RESEARCH* 80(20):350-355.

7. 中島健一郎 (2019) 甘味とその美味しさを選択的に伝える神経の発見. 理科通信サイエンスネット 66:10-13.

## 2.5 超微形態研究部門 (大野伸彦客員教授)

### A. 英文原著論文

1. Thai TQ, Nguyen HB, Sui Y, Ikenaka K, Oda T, Ohno N. (2019) Interactions between mitochondria and endoplasmic reticulum in demyelinated axons. *Med Mol Morphol* 52:135-146. doi: 10.1007/s00795-018-0212-0.
2. Takaki T, Ohno N, Saitoh S, Nagai M, Joh K. (2019) Podocyte penetration of the glomerular basement membrane to contact on the mesangial cell at the lesion of mesangial interposition in lupus nephritis: a three-dimensional analysis by serial block-face scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 23:773-781. doi: 10.1007/s10157-019-01701-0.
3. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H. (2019) Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 10:5816. doi:10.1038/s41467-019-13812-z.
4. Matsumoto M, Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Bang Nguyen H, Quynh Thai T, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K. (2019) Dynamic Changes in Ultrastructure of the Primary Cilium in Migrating Neuroblasts in the Postnatal Brain. *J Neurosci* 39:9967-9988. doi:10.1523/JNEUROSCI.1503-19.2019.

### B. 英文総説

1. Sui Y, Nguyen HB, Thai TQ, Ikenaka K, Ohno N. (2019) Mitochondrial Dynamics in Physiology and Pathology of Myelinated Axons. *Adv Exp Med Biol* 1190:145-163. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7\_10.
2. Ohno N, Ikenaka K. (2019) Axonal and neuronal degeneration in myelin diseases. *Neurosci Res* 139:48-57. doi: 10.1016/j.neures.2018.08.013.

### D. 研究関係著作

1. 大野伸彦. (2019) 電子顕微鏡ボリュウムイメージングにおける試料作製・観察技術の最近の進歩. 顕微鏡 54:24-30. doi.org/10.11410/kenbikyoku.54.1\_24.
2. 大野伸彦. (2019) 電子顕微鏡による神経疾患の三次元形態学. 実験医学 37(12 増刊):167-173.
3. 大野伸彦. (2019) グリア細胞の3次元超微形態学. 実験医学 37(17 増刊):209-216.

## 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. 英文原著論文

1. Morita M, Kawaguchi Y (2019) A dual role hypothesis of the cortico-basal-ganglia pathways: opponency and temporal difference through dopamine and adenosine. *Front Neural Circuits* 12:111. doi:10.3389/fncir.2018.00111.
2. Ueta Y, Sohn J, Agahari FA, Im S, Hirai Y, Miyata M, Kawaguchi Y (2019) Ipsi- and contralateral

corticocortical projection-dependent subcircuits in layer 2 of the rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 122:1461-1472. doi:10.1152/jn.00333.2019.

3. Hatanaka Y, Kawasaki T, Abe T, Shioi G, Kohno T, Hattori M, Sakakibara A, Kawaguchi Y, Hirata T (2019) Semaphorin 6A-Plexin A2/A4 interactions with radial glia regulate migration termination of superficial layer cortical neurons. *iScience* 21:359-374. doi:10.1016/j.isci.2019.10.034.
4. Morita K, Im S, Kawaguchi Y (2019) Differential striatal axonal arborizations of the intratelencephalic and pyramidal-tract neurons:analysis of the data in the MouseLight database. *Front Neural Circuits* 13:71. doi:10.3389/fncir.2019.00071.
5. Urakubo H, Bullmann T, Kubota Y, Oba S, Ishii S (2019) UNI-EM:An environment for deep neural network-based automated segmentation of neuronal electron microscopic images. *Sci Rep* 9:19413. doi:10.1038/s41598-019-55431-0.

#### C. 英文総説

1. Kawaguchi Y, Otsuka T, Morishima M, Ushimaru M, Kubota Y (2019) Control of excitatory hierarchical circuits by parvalbumin-FS basket cells in layer 5 of the frontal cortex:insights for cortical oscillations. *J Neurophysiol* 121:2222-2236. doi:10.1152/jn.00778.2018.

#### D. 研究関係著作

1. Kubota Y (2019) Editorial:electron-microscopy-based tools for imaging cellular circuits and organisms. *Front Neural Circuits* 13:64. doi:10.3389/fncir.2019.00064

### 3.2 生体恒常性発達研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Kato D, Wake H, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, Tsuji Y, Tanaka YH, Tanaka YR, Masamizu Y, Hira R, Moorhouse AJ, Tamamaki N, Ikenaka K, Matsukawa N, Fields RD, Nabekura J, Matsuzaki M (2020) Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia* 68(1):193-210. doi:10.1002/glia.23713.
2. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H (2019) Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 10(1):5816. doi:10.1038/s41467-019-13812-z.

#### C. 英文総説

1. Wake H, Horiuchi H, Kato D, Moorhouse AJ, Nabekura J (2019) Physiological Implications of Microglia-Synapse Interactions. *Methods Mol Biol* 2034:69-80. doi:10.1007/978-1-4939-9658-2\_6.
2. Kato D, Ikegami A, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H (2019) In Vivo Two-Photon Imaging of Microglial Synapse Contacts. *Methods Mol Biol* 2034:281-286. doi:10.1007/978-1-4939-9658-2\_20.

### 3.3 視覚情報処理研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Kozuka T, Omori Y, Watanabe S, Tarusawa E, Yamamoto H, Chaya T, Furuhashi M, Morita M, Sato T, Hirose S, Ohkawa Y, Yoshimura Y, Hikida T, Furukawa T (2019) miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. *Sci Rep* 9(1):3445. doi:10.1038/s41598-019-38910-2.

### 3.4 バイオフィotonics研究部門

#### A. 英文原著

1. Zhang H, Yarinome K, Kawakami R, Otomo K, Nemoto T, Okamura K (2020) Nanosheet Wrapping-Assisted Coverslip-Free Imaging for Looking Deeper into a Tissue at High Resolution. *PLoS One* 15(1):e0227650. doi:10.1371/journal.pone.0227650.

## 4 システム脳科学研究領域

### 4.1 認知行動発達機構研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Kishida T, Go Y, Tatsumoto S, Tatsumi K, Kuraku S, Toda M (2019) Loss of olfaction in sea snakes provides new perspectives on the aquatic adaptation of amniotes. *Proc Biol Sci* 286:20191828. doi:10.1098/rspb.2019.1828.
2. Hirai H, Go Y, Hirai Y, Rakotoarisoa G, Pamungkas J, Baicharoen S, Jahan I, Sajuthi D, Tosi AJ (2019) Considerable synteny and sequence similarity of primate chromosomal region VIIq31. *Cytogenet Genome Res* 158:88-97. doi:10.1159/000500796.
3. Ninomiya T, Inoue K, Hoshi E, Takada M (2019) Layer specificity of inputs from supplementary motor area and dorsal premotor cortex to primary motor cortex in macaque monkeys. *Sci Rep* 9:18230. doi:10.1038/s41598-019-54220-z.

#### C. 英文総説

1. Hikosaka O, Yasuda M, Nakamura K, Isoda M, Kim HF, Terao Y, Amita H, Maeda K (2019) Multiple neuronal circuits for variable object-action choices based on short- and long-term memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(52):26313-26320. doi:10.1073/pnas.1902283116.

#### D. 研究関係著作

1. 植松明子, 二宮太平, 磯田昌岐 (2020) 社会行動. *Clinical Neuroscience* 38(2):161-164.
2. 則武厚, 二宮太平, 磯田昌岐 (2020) 他者の報酬が気になる神経機構. *Clinical neuroscience* 38(3):378-380.

#### E. その他

1. 郷康広 (2019) 霊長類ゲノムとそのはたらきを読み解く. *生命誌ジャーナル (JT 生命誌館)* 100:Research 2. (<https://www.brh.co.jp/publication/journal/100/research02/2.html>)

### 4.2 生体システム研究部門

#### A. 英文原著

1. Sano H, Nambu A (2019) The effect of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson' s

disease model mice. *Neurochem Int* 124:171-180. doi:10.1016/j.neuint.2019.01.011.

2. Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A (2019) Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord* 34(10):1577-1578. doi:10.1002/mds.27819.
3. Ebina T, Obara K, Watakabe A, Masamizu Y, Terada S-I, Matoba R, Takaji M, Hatanaka N, Nambu A, Mizukami H, Yamamori T, Matsuzaki M (2019) Arm movements induced by noninvasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(45):22844-22850. doi:10.1073/pnas.1903445116.

#### D. 研究関係著作

1. 南部篤 (2019) 大脳皮質と大脳基底核. “標準生理学 第9版” (本間 研一 監修; 大森治紀, 大橋俊夫 総編集; 河合康明, 黒澤美枝子, 鯉淵典之, 伊佐正 編集), 医学書院, pp. 367-392.

### 4.3 神経ダイナミクス研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Ueda K, Kitajo K, Yamaguchi Y, Nishiura Y (2019) Neural network model for path-finding problems with the self-recovery property. *Phys Rev E* 99:032207. doi:10.1103/PhysRevE.99.032207.
2. Glim S, Okazaki Y, Nakagawa Y, Mizuno Y, Hanakawa T, Kitajo K (2019), Phase-amplitude coupling of neural oscillations can be effectively probed with concurrent TMS-EEG. *Neural Plast* 2019:6263907. doi:10.1155/2019/6263907.
3. Wei Y, Okazaki YO, So RHY, Chu WCW, Kitajo K (2019) Motion sickness-susceptible participants exposed to coherent rotating dot patterns show excessive N2 amplitudes and impaired theta-band phase synchronization. *NeuroImage* 202:116028. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116028.
4. Ye S, Kitajo K, Kitano K (2019) Information-theoretic approach to detect directional information flow in EEG signals induced by TMS. *Neurosci Res* (in press; Epub Sep 14, 2019). doi:/10.1016/j.neures.2019.09.003.

### 4.4 心理生理学研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Koike T, Sumiya M, Nakagawa E, Okazaki S, Sadato N (2019) What makes eye contact special? Neural substrates of on-line mutual eye-gaze: A hyperscanning fMRI Study. *eNeuro* 28:6(1). doi:10.1523/ENEURO.0284-18.2019.
2. Kitada R, Doizaki R, Kwon J, Tanigawa T, Nakagawa E, Kochiyama T, Kajimoto H, Sakamoto M, Sadato N (2019) Brain networks underlying tactile softness perception: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 197:156-166. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.044.
3. Abe MO, Koike T, Okazaki S, Sugawara SK, Takahashi K, Watanabe K, Sadato N (2019) Neural correlates of online cooperation during joint force production. *NeuroImage* 191:150-161. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.02.003.
4. Shin HG, Oh SH, Fukunaga M, Nam Y, Lee D, Jung W, Jo M, Ji S, Choi JY, Lee J (2019) Advances in gradient echo myelin water imaging at 3T and 7T. *Neuroimage* 188:835-844. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.040.

5. Nakamura NH, Fukunaga M, Oku Y (2019) Respiratory fluctuations in pupil diameter are not maintained during cognitive tasks. *Respir Physiol Neurobiol* 265:68-75. doi:10.1016/j.resp.2018.07.005.
6. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Shiino T, Fukunaga M, Watanabe Y, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R (2019) Eye-movement characteristics of schizophrenia and their association with cortical thickness. *Psychiatry Clin Neurosci* 73(8):508-509. doi:10.1111/pcn.12865.
7. Wong TY, Radua J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Albajes-Eizagirre A, Solanes A, Canales-Rodriguez EJ, Guerrero-Pedraza A, Sarro S, Kircher T, Nenadic I, Krug A, Grotegerd D, Dannlowski U, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Schmidt A, Andreou C, Huber CG, Turner J, Calhoun V, Jiang W, Clark S, Walton E, Spalletta G, Banaj N, Piras F, Ciullo V, Vecchio D, Lebedeva I, Tomyshev AS, Kaleda V, Klushnik T, Filho GB, Zanetti MV, Serpa MH, Penteado Rosa PG, Hashimoto R, Fukunaga M, Richter A, Krämer B, Gruber O, Voineskos AN, Dickie EW, Tomecek D, Skoch A, Spaniel F, Hoschl C, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Holleran L, Ciufolini S, Marques TR, Dazzan P, Murray R, Lamsma J, Cahn W, van Haren N, Díaz-Zuluaga AM, Pineda-Zapata JA, Vargas C, López-Jaramillo C, van Erp TGM, Gur RC, Nickl-Jockschat T (2019) An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med* 16:1-12. doi:10.1017/S0033291719002149.
8. Writing Committee for the ENIGMA-CNV Working Group , van der Meer D, Sønderby IE, Kaufmann T, Walters GB, Abdellaoui A, Ames D, Amunts K, Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, Blackburn NB, Blangero J, Boomsma DI, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Cahn W, Calhoun VD, Caspers S, Cavalleri GL, Ching CRK, Cichon S, Ciufolini S, Corvin A, Crespo-Facorro B, Curran JE, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de Zwarte SMC, Delanty N, den Braber A, Desrivieres S, Di Forti M, Doherty JL, Donohoe G, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fisher SE, Fladby T, Frei O, Frouin V, Fukunaga M, Gareau T, Glahn DC, Grabe HJ, Groenewold NA, Gústafsson Ó, Haavik J, Haberg AK, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Hibar DP, Hillegers MHJ, Hoffmann P, Holleran L, Hottenga JJ, Hulshoff Pol HE, Ikeda M, Jacquemont S, Jahanshad N, Jockwitz C, Johansson S, Jönsson EG, Kikuchi M, Knowles EEM, Kwok JB, Le Hellard S, Linden DEJ, Liu J, Lundervold A, Lundervold AJ, Martin NG, Mather KA, Mathias SR, McMahon KL, McRae AF, Medland SE, Moberget T, Moreau C, Morris DW, Mühleisen TW, Murray RM, Nordvik JE, Nyberg L, Olde Loohuis LM, Ophoff RA, Owen MJ, Paus T, Pausova Z, Peralta JM, Pike B, Prieto C, Quinlan EB, Reinbold CS, Reis Marques T, Rucker JJH, Sachdev PS, Sando SB, Schofield PR, Schork AJ, Schumann G, Shin J, Shumskaya E, Silva AI, Sisodiya SM, Steen VM, Stein DJ, Strike LT, Tamnes CK, Teumer A, Thalamuthu A, Tordesillas-Gutiérrez D, Uhlmann A, Úlfarsson MÖ, van't Ent D, van den Bree MBM, Vassos E, Wen W, Wittfeld K, Wright MJ, Zayats T, Dale AM, Djurovic S, Agartz I, Westlye LT, Stefánsson H, Stefánsson K, Thompson PM, Andreassen OA (2019) Association of Copy Number Variation of the 15q11.2 BP1-BP2 Region With Cortical and Subcortical Morphology and Cognition. *JAMA Psychiatry* 1-11. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3779.
9. Maruyama S, Fukunaga M, Fautz HP, Heidemann R, Sadato N (2019) Comparison of 3T and 7T MRI for the visualization of globus pallidus sub-segments. *Sci Rep* 9(1):18357. doi:10.1038/s41598-019-54880-x.
10. Hamano YH, Sugawara SK, Yoshimoto T, Sadato N (2019) The motor engram as a dynamic change of the cortical network during early sequence learning: An fMRI study. *Neurosci Res* (in press; Epub Mar 30, 2019) doi:10.1016/j.neures.2019.03.004.
11. Sønderby IE, Gústafsson Ó, Doan NT, Hibar DP, Martin-Brevet S, Abdellaoui A, Ames D, Amunts K,

- Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, Blackburn N, Blangero J, Boomsma DI, Bralten J, Brattbak HR, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Calhoun V, Caspers S, Cavalleri G, Chen CH, Cichon S, Ciufolini S, Corvin A, Crespo-Facorro B, Curran JE, Dale AM, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de Zwarte SMC, Delanty N, den Braber A, Desrivieres S, Donohoe G, Draganski B, Ehrlich S, Espeseth T, Fisher SE, Franke B, Frouin V, Fukunaga M, Gareau T, Glahn DC, Grabe H, Groenewold NA, Haavik J, Håberg A, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Heinz A, Hillegers MHJ, Hoffmann P, Holleran L, Hottenga JJ, Hulshoff HE, Ikeda M, Jahanshad N, Jernigan T, Jockwitz C, Johansson S, Jonsdottir GA, Jönsson EG, Kahn R, Kaufmann T, Kelly S, Kikuchi M, Knowles EEM, Kolskår KK, Kwok JB, Hellard SL, Leu C, Liu J, Lundervold AJ, Lundervold A, Martin NG, Mather K, Mathias SR, McCormack M, McMahon KL, McRae A, Milaneschi Y, Moreau C, Morris D, Mothersill D, Mühleisen TW, Murray R, Nordvik JE, Nyberg L, Olde Loohuis LM, Ophoff R, Paus T, Pausova Z, Penninx B, Peralta JM, Pike B, Prieto C, Pudas S, Quinlan E, Quintana DS, Reinbold CS, Marques TR, Reymond A, Richard G, Rodriguez-Herreros B, Roiz-Santiañez R, Rokicki J, Rucker J, Sachdev P, Sanders AM, Sando SB, Schmaal L, Schofield PR, Schork AJ, Schumann G, Shin J, Shumskaya E, Sisodiya S, Steen VM, Stein DJ, Steinberg S, Strike L, Teumer A, Thalamuthu A, Tordesillas-Gutierrez D, Turner J, Ueland T, Uhlmann A, Ulfarsson MO, van 't Ent D, van der Meer D, van Haren NEM, Vaskinn A, Vassos E, Walters GB, Wang Y, Wen W, Whelan CD, Wittfeld K, Wright M, Yamamori H, Zayats T, Agartz I, Westlye LT, Jacquemont S, Djurovic S, Stefánsson H, Stefánsson K, Thompson P, Andreassen OA; 16p11.2 European Consortium, for the ENIGMA-CNV working group (2020) Dose response of the 16p11.2 distal copy number variant on intracranial volume and basal ganglia. *Molecular Psychiatry* 25(3):584-602. doi:10.1038/s41380-018-0118-1.
12. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCORO (2019) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry* (in press; Epub Nov 29, 2019). doi:10.1038/s41380-019-0553-7.
  13. Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, Koshiyama D, Kudo N, Shiino T, Morita S, Morita K, Azechi H, Fujimoto M, Miura K, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R (2019) Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press; Epub Dec 2, 2019). doi:10.1111/pcn.12963.
  14. Nemoto K, Shimokawa T, Fukunaga M, Yamashita F, Tamura M, Yamamori H, Yasuda Y, Azechi H, Kudo N, Watanabe Y, Kido M, Takahashi T, Koike S, Okada N, Hirano Y, Onitsuka T, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Hashimoto R, Arai T (2019) Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences: A real-world multi-site study. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press; Epub Nov 4, 2019). doi:10.1111/pcn.12934.
  15. Koike T, Tanabe HC, Adachi-Abe S, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Sadato N (2019) Role of the right anterior insular cortex in joint attention-related identification with a partner. *Soc Cogn Affect Neurosci* 14(10):1131-1145. doi:10.1093/scan/nsz087.

### C. 英文総説

1. Shishido E, Ogawa S, Miyata S, Yamamoto M, Inada T, Ozaki N (2019) Application of eye trackers

for understanding mental disorders: Cases for schizophrenia and autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol Rep* 39(2):72-77. doi:10.1002/npr2.12046.

#### D. 研究関係著作

1. 定藤規弘, 吉原一文 (2019) 交感神経活動の脳内ネットワーク. *自律神経* 56(2):76-79. doi:/10.32272/ans.56.2\_076.
2. 定藤規弘, 福永雅喜 (2019) 超高磁場 MRI による脳機能イメージング—種間比較をめざして Functional neuroimaging by ultra-high-field MRI -towards cross-species comparisons. *医学のあゆみ* 270(9):685-691.
3. 小池耕彦 (2019) ハイパースキャニング脳機能イメージング. *バイオメカニズム学会誌* 43(3):179-187.

#### E. その他

1. 定藤規弘 (2019) 第3章 子どもを「ほめ」て育てるといふこと—脳科学からのアプローチ. “子どもの未来をひらくエンパワーメント科学” (安梅勅江 編著), 日本評論社, pp. 68-97.
2. 赤尾旭彦, 川端政則, 小山雄太郎, 長野祥大, 速水琢, 三須宏武, 八木佐一郎, 山下愛博 (2018) 2018 年度時限研究会実施報告脳科学若手の会第 10 回合宿「若手脳研究者に向けたレクチャー&ワークショップ合宿～脳と人工知能の情報表現, データ解析からモデル構築まで～」. *日本神経回路学会誌* 25(2):38-42.

### 4.5 統合生理研究部門

#### A. 英文原著論文

1. Iwasaki M, Noguchi Y, Kakigi R (2019) Neural correlates of time distortion in a preaction period. *Hum Brain Mapp* 40(3):804-817. doi:10.1002/hbm.24413.
2. Ohbayashi W, Kakigi R, Nakata H (2019) Effects of white noise duration on somatosensory event-related potentials. *Neuroreport* 30(1):26-31. doi:10.1097/WNR.0000000000001157.
3. 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.
4. Noguchi Y, Xia Y, Kakigi R (2019) Desynchronizing to be faster? Perceptual- and attentional-modulation of brain rhythms at the sub-millisecond scale. *Neuroimage* 191:225-233. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.02.027.
5. Shibasaki M, Namba M, Kamiyo YI, Ito T, Kakigi R, Nakata H (2019) Effects of repetitive exercise and thermal stress on human cognitive processing. *Physiol Rep* 7(4):e14003. doi:10.14814/phy2.14003.
6. Shironouchi F, Ohtaka C, Mizuguchi N, Kato K, Kakigi R, Nakata H (2019) Remote effects on corticospinal excitability during motor execution and motor imagery. *Neurosci Lett* 707:134284. doi:10.1016/j.neulet.2019.134284.
7. Mochizuki H, Hernandez LE, Yosipovitch G, Sadato N, Kakigi R (2019) The Functional Network Processing Acute Electrical Itch Stimuli in Humans. *Front Physiol* 10:555. doi:10.3389/fphys.2019.00555.
8. Nakata H, Kobayashi F, Lawley JS, Kakigi R, Shibasaki M (2019) Effects of whole body skin cooling on human cognitive processing: a study using SEPs and ERPs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 317(3):R432-R441. doi:10.1152/ajpregu.00087.2019.
9. Shimamura K, Inoue T, Ichikawa H, Nakato E, Sakuta Y, Kanazawa S, Yamaguchi MK, Kakigi R, Sakuta R (2019) Hemodynamic response to familiar faces in children with ADHD. *Biopsychosoc Med* 13:30. doi:10.1186/s13030-019-0172-1.
10. Kinukawa T, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki N, Inui K (2019) Properties of echoic memory revealed by auditory-evoked magnetic fields. *Sci Rep* 9(1):12260. doi:10.1038/s41598-019-

48796-9.

11. Motomura E, Inui K, Kawano Y, Nishihara M, Okada M (2019) Effects of sound-pressure change on the 40 Hz auditory steady-state response and change-related cerebral response. *Brain Sciences* 9:203. doi:10.3390/brainsci9080203
12. Takeuchi N, Kinukawa T, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2019) Suppression of somatosensory evoked cortical responses by noxious stimuli. *Brain Topogr* 32(5):783-793. doi:10.1007/s10548-019-00721-z.
13. Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K (2019) Change-related acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Syst Neurosci* 13:53. doi:10.3389/fnsys.2019.00053

## 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. Furuta T, Bush NE, Yang AET, Ebara S, Miyazaki N, Murata K, Hirai D, Shibata K, Hartmann MJZ (2020) The cellular and mechanical basis for response characteristics of identified primary afferents in the rat vibrissal system. *Current Biology* (in press; Epub 2020 Jan 23). doi:10.1016/j.cub.2019.12.068.
2. Imachi H, Nobu MK, Nakahara N, Morono Y, Ogawara M, Takaki Y, Takano Y, Uematsu K, Ikuta T, Ito M, Matsui Y, Miyazaki M, Murata K, Saito Y, Sakai S, Song C, Tasumi E, Yamanaka Y, Yamaguchi T, Tamaki H, Takai K (2020) Isolation of an archaeon at the prokaryote-eukaryote interface. *Nature* 577(7791):519-525. doi:10.1038/s41586-019-1916-6.
3. Sheng X, Watanabe A, Li A, Kim E, Song C, Murata K, Mr. Song D, Minagawa J (2019) Structural insight into light harvesting for photosystem II in green algae. *Nat Plants* 5:1320-1333. doi:10.1038/s41477-019-0543-4.
4. Ando, J, Nakamura A, Yamamoto M, Song C, Murata K, Iino R (2019) Multi-color high-speed tracking of single biomolecules with silver, gold, silver-gold alloy nanoparticles. *ACS Photonics* 6(11):2870-2883. doi:10.1021/acsphotonics.9b00953.
5. Burton-Smith, RN, Watanabe A, Tokutsu R, Song C, Murata K, Minagawa J (2019) Structural determination of the large photosystem II-light harvesting complex II supercomplex of *Chlamydomonas reinhardtii* using non-ionic amphipol. *J Biol Chem* 294:15003-15013. doi:10.1074/jbc.RA119.009341.
6. Kaji T, Song C, Murata K, Nonaka S, Ogawa, K, Kondo Y, Ohtsuka S, Palmer R (2019) Evolutionary transformation of mouthparts from particle-feeding to piercing carnivory in Viper copepods:3D analyses of a key innovation using advanced imaging techniques. *Front Zool* 16:35. doi:10.1186/s12983-019-0308-y.
7. Aoki K, Hagiwara R, Akashi M, Murata K, Ogata H, Takemura M (2019) Fifteen Marseilleviruses Newly Isolated from Three Water Samples in Japan Reveal a Local Diversity of *Marseilleviridae*. *Front Microbiol* 10:1152. doi:10.3389/fmicb.2019.01152.
8. Sekiguchi T, Satoh T, Kurimoto E, Song C, Kozai T, Watanabe H, Ishii K, Yagi H, Yanaka S, Uchiyama S, Uchihashi T, Murata K, Kato K (2019) Mutational and combinatorial control of self-assembling and disassembling of human proteasome  $\alpha$ -subunits. *Int J Mol Sci* 20(9):2308. doi:10.3390/ijms20092308.
9. Hirose Y, Chihong S, Watanabe M, Yonekawa C, Murata K, Ikeuchi M, Eki T (2019) Diverse chromatic acclimation regulating phycoerythrocyanin and rod-shaped phycobilisome in cyanobacteria. *Mol Plant* 12(5):715-725. doi:10.1016/j.molp.2019.07.002.

10. Yoshikawa G, Blanc-Mathieu R, Song C, Kayama Y, Mochizuki T, Murata K, Ogata H, Takemura M (2019) Medusavirus, a novel large DNA virus discovered from hot spring water. *J Virol* 93(8):e02130-18. doi:10.1128/JVI.02130-18.
11. Kubota-Kawai H, Burton-Smith RN, Tokutsu R, Song C, Akimoto S, Yokono M, Ueno Y, Kim E, Watanabe A, Murata K, Minagawa J (2019) Ten antenna proteins are associated with the core in the supramolecular organization of the photosystem I supercomplex in *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Biol Chem* 294(12):4304-4314. doi:10.1074/jbc.RA118.006536.

## 5.2 多光子顕微鏡室

### A. 英文原著論文

1. Saneyoshi T, Matsuno H, Suzuki A, Murakoshi H, Hedrick NG, Agnello E, O'Connell R, Stratton MM, Yasuda R, Hayashi Y (2019) Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102:1199-1210. doi:10.1016/j.neuron.2019.04.012.
2. Murakoshi H, Horiuchi H, Kosugi T, Onda M, Sato A, Koga N, and Nabekura J (2019) ShadowR: a novel chromoprotein with reduced non-specific binding and improved expression in living cells. *Sci Rep* 9:12072. doi:10.1038/s41598-019-48604-4.

## 5.3 生体機能情報解析室

### A. 英文原著論文

1. Brooks JA, Chikazoe J, Sadato N, Freeman JB (2019) The neural representation of facial-emotion categories reflects conceptual structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(32):15861-15870. doi:10.1073/pnas.1816408116.

### C. 英文総説

1. Todd RM, Miskovic V, Chikazoe J, Anderson AK(2020)Emotional Objectivity:Neural representations of emotions and their interaction with cognition. *Annu Rev Psychol.*Jan 4;71:25-48. doi:10.1146/annurev-psych-010419-051044.

## 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. Okubo Y, Kanemaru K, Suzuki J, Kobayashi K, Hirose K, Iino M (2019) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2-independent  $Ca^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Glia* 67:113-124. doi:10.1002/glia.23531.
2. Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue KI, Takada M, Kobayashi K (2019) Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. *J Neurosci Methods* 311:147-155. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.10.023.
3. Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T,

- Takahashi K, Matsui S, Noda M (2019)  $[Na^+]$  increases in body fluids sensed by central  $Na_x$  induce sympathetically mediated blood pressure elevations via  $H^+$ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron* 101:60-75. doi:10.1016/j.neuron.2018.11.017.
4. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, Isa T (2019) Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus. *Nat Commun* 10:135. doi:10.1038/s41467-018-08058-0.
  5. Katada Y, Kobayashi K, Tsubota K, Kurihara T (2019) Evaluation of AAV-DJ vector for retinal gene therapy. *PeerJ* 7:e6317 doi:10.7717/peerj.6317.
  6. Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Yamanaka A, Hikida T, Manabe H, Yamaguchi M (2019) Opposing Roles of Dopamine Receptor D1- and D2-Expressing Neurons in the Anteromedial Olfactory Tubercle in Acquisition of Place Preference in Mice. *Front Behav Neurosci* 13:50. doi:10.3389/fnbeh.2019.00050.
  7. Miyamoto H, Tatsukawa T, Shimohata A, Yamagata T, Suzuki T, Amano K, Mazaki E, Raveau M, Ogiwara I, Oba-Asaka A, Hensch TK, Itohara S, Sakimura K, Kobayashi K, Kobayashi K, Yamakawa K (2019) Impaired cortico-striatal excitatory transmission triggers epilepsy. *Nat Commun* 10:1917. doi:10.1038/s41467-019-09954-9.
  8. Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Kobayashi K, Miyamichi K, Okuno H, Bito H, Sakurai Y, Yamaguchi M, Mori K, Manabe H (2019) GABAergic neurons in the olfactory cortex projecting to the lateral hypothalamus in mice. *Sci Rep* 9:7132. doi:10.1038/s41598-019-43580-1.
  9. Hori T, Fukutome M, Maejima C, Matsushima H, Kobayashi K, Kitazawa S, Kitahara R, Kitano K, Kobayashi K, Moritoh S, Koike C (2019) Gene delivery to cone photoreceptors by subretinal injection of rAAV2/6 in the mouse retina. *Biochem Biophys Res Commun* 515:222-227. doi:10.1016/j.bbrc.2019.05.117.
  10. Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, Hida H (2019) Dynamic interaction between cortico-brainstem pathways during training-induced recovery in stroke model rats. *J Neurosci* 39:7306-7320. doi:10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019.
  11. Sánchez-Valpuesta M, Suzuki Y, Shibata Y, Toji N, Ji Y, Afrin N, Asogwa CN, Kojima I, Mizuguchi D, Kojima S, Okanoya K, Okado H, Kobayashi K, Wada K (2019) Corticobasal ganglia projecting neurons are required for juvenile vocal learning but not for adult vocal plasticity in songbirds. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:22833-22843. doi:10.1073/pnas.1913575116.
  12. Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Fujiyama F (2019) Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat. *eLife* 8:e49511. doi:10.7554/eLife.49511.

## 6.2 遺伝子改変動物作製室

### A. 英文原著論文

1. Chinen S, Yamanaka T, Nakayama K, Watanabe H, Akiyama Y, Hirabayashi M, Hochi S (2019) Nylon mesh cryodevice for bovine mature oocytes, easily removable excess vitrification solution. *Cryobiology* 90:96-99. doi:10.1016/j.cryobiol.2019.09.010.
2. Nakayama K, Yamanaka T, Tamada Y, Hirabayashi M, Hochi S (2019) Supplementary cryoprotective effect of carboxylated  $\epsilon$ -poly-L-lysine during vitrification of rat pancreatic islets. *Cryobiology* 88:70-74. doi:10.1016/j.cryobiol.2019.03.009.
3. Kazuki Y, Kobayashi K, Hirabayashi M, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, Takehara S, Takiguchi M, Satoh

- D, Kuze J, Sakuma T, Kaneko T, Mashimo T, Osamura M, Hashimoto M, Wakatsuki R, Hirashima R, Fujiwara R, Deguchi T, Kurihara A, Tsukazaki Y, Senda N, Yamamoto T, Scheer N, Oshimura M (2019) Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:3072-3081. doi:10.1073/pnas.1808255116.
4. Goto T, Hara H, Sanbo M, Masaki H, Sato H, Yamaguchi T, Hochi S, Kobayashi T, Nakauchi H, Hirabayashi M (2019) Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in *Sall1*-targeted anephric rats. *Nat Commun* 10:451. doi:10.1038/s41467-019-08394-9.

#### C. 英文総説

1. Hirabayashi M, Goto T, Hochi S (2019) Pluripotent stem cell-derived organogenesis in the rat model system. *Transgenic Res* 28:287-297. doi:10.1007/s11248-019-00161-2.

#### D. 研究関係著作

1. Hirabayashi M, Takizawa A, Hochi S (2019) Embryonic stem cells and gene manipulation in rat. *Methods Mol Biol* 2018:115-130. doi:10.1007/978-1-4939-9581-3\_5.
2. Hirabayashi M, Hochi S (2019) Organ generation from knockedout rat blastocysts complemented with pluripotent stem cells. *Methods Mol Biol* 1874:313-326. doi:10.1007/978-1-4939-8831-0\_18.

#### E. その他

1. 平林真澄, 保地真一 (2019) 多能性幹細胞を用いた三次元臓器再生 –胚盤胞補完の齧歯類モデル–. *BIO Clinica* 11月臨時増刊号 “iPS 再生医療の最前線” 34:25-29.

## 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, 荻野 肇教授, 織田麻衣研究員 (長浜バイオ大学)

Oda M, Ogino H, Kubo Y, Saitoh O (2019) Functional properties of axolotl transient receptor potential ankyrin 1 revealed by the heterologous expression system. *Neuroreport* 30 (5): 323-330. doi: 10.1097/WNR.0000000000001197.

我々はこれまでに陸生動物の TRPA1 チャンネルが明確な温度域値を持って高温刺激に応答するのに対し、魚類の TRPA1 は明確な温度域値を示さずに緩やかに高温刺激に応答する傾向があることを見出した。本研究では、両生類メキシコサンショウウオの TRPA1 チャン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電気生理学的解析を行った。その結果、その性質は陸生動物と類似しており、明確な温度域値を持って高温刺激に応答することが明らかとなった。

共同研究者：石井順 (獨協医科大学), 矢澤卓也教授 (獨協医科大学), 鈴木敦詞 (名古屋市立大学), 田中達之 (名古屋市立大学), 青山幸平 (名古屋市立大学), 齋藤伸治教授 (名古屋市立大学), 水野晴夫教授 (国際医療福祉大学), 有益優 (杏林大学), 木村徹教授 (杏林大学), 菅間博教授 (杏林大学)

Ishii J, Suzuki A, Kimura T, Tateyama M, Tanaka T, Yazawa T, Arimasu Y, Chen IS, Aoyama K, Kubo Y, Saitoh S, Mizuno H, Kamma H (2019) Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. *Commun Biol* 2:270. doi: 10.1038/s42003-019-0503-6

甲状腺腫を伴う先天性甲状腺機能低下症の患者の全エキソーム解析より陰イオン輸送体と考えられる SLC26A7 遺伝子に変異が見出された。パッチクランプ法およびヨウ素イオンイメージング法を用いた実験の結果、野生型 SLC26A7 が塩素およびヨウ素を輸送するトランスポーターとして機能すること、変異により輸送機能が消失することが明らかとなった。

《生体膜研究部門》

共同研究者：菊池章教授 (大阪大学) の研究グループ

Sada R, Kimura H, Fukata Y, Fukata M, Yamamoto H, Kikuchi A (2019) Dynamic palmitoylation determines microdomain localization of two DKK1 receptors, CKAP4 and LRP6, and regulates DKK1 signaling. *Sci Signal* 12(608):eaat9519. doi: 10.1126/scisignal.aat9519.

これまで、膜タンパク質のバルミトイル化脂質修飾の意義は、十分に理解されていなかった。今回、菊池教授らのグループにより、(1) 膜タンパク質 CKAP4 のバルミトイル化が CKAP4 の細胞膜上の脂質ラフト画分への局在に必要であること、(2) CKAP4 のリガンド DKK1 により CKAP4 が脱バルミトイル化され、脂質ラフト画分から非脂質ラフト画分に移動すること、および (3) その詳細な分子機構を生化学的手法を駆使して解明した。

共同研究者：長谷川大輔教授 (日本獣医生命科学大学) の研究グループ

Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, Matsunaga S, Ohtani S, Nakanishi A, Shiga T, Chambers JK, Uchida K, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M (2019) Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med* 33:1440-1445. doi: 10.1111/jvim.15492

本研究は、けいれん重積発作と海馬ネクロシスを呈し、安楽死したネコ (ペット) の症例報告である。私達は、症状と画像解析の結果から自己免疫性脳炎を疑い、このネコ血清に自己抗体が存在していることを、海馬培養神経細胞に対する結合実験により明らかにした。続いて、ネコ血清を用いた免疫沈降実験により標的抗原として DCC を同定した。DCC は軸索誘導因子ネトリンの受容体として知られる膜タンパク質であり、DCC に対する自己抗体の発見はネコでは最初の報告である。

《細胞生理研究部門》

共同研究者：太田利男教授 (鳥取大学)

Shimada T, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T (2019) Identification of molecular targets for toxic action by persulfate, an industrial sulfur compound. *Neurotoxicology* 72: 29-37. doi: 10.1016/j.neuro.2019.02.003.

過硫酸塩の毒性が TRPV1, TRPA1 に作用して起こることを発見し、作用アミノ酸を同定した。

共同研究者：太田豊講師 (兵庫医科大学)

Hirata Y, Suzuki Y, Tominaga M, Oku Y (2019) TRPM8 channel is involved in the ventilatory response to CO<sub>2</sub> mediating hypercapnic Ca<sup>2+</sup> responses. *Respir Physiol Neurobiol* 263: 20-25. doi: 10.1016/j.resp.2019.03.002.

高二酸化炭素血症による呼吸応答に TRPM8 が関与することを明らかにした。

共同研究者：吉村崇教授 (名古屋大学)

Ota W, Nakane Y, Kashio M, Suzuki Y, Nakamura K, Mori Y, Tominaga M, Yoshimura T (2019) Involvement of

TRPM2 and TRPM8 in temperature-dependent temporal niche switching. *Sci Rep* 9(1): 3706. doi: 10.1038/s41598-019-40067-x.

マウスにおける温度依存的なマスクング行動に TRPM2, TRPM8 が関与することを明らかにした。

共同研究者：内田邦敏講師 (福岡歯科大学)

Uchida K, Fukuta N, Yamazaki J, Tominaga M (2019) Identification and classification of a new TRPM3 variant ( $\gamma$  subtype). *J Physiol Sci* 69(4): 623-635. doi: 10.1007/s12576-019-00677-6.

新たなヒト TRPM3 バリエント ( $\gamma$  subtype) を同定し、機能解析を行った。

共同研究者：松本健次郎准教授 (京都薬科大学)

Matsumoto K, Ohishi A, Iwatsuki K, Yamazaki K, Takayanagi S, Tsuji M, Aihara E, Utsumi D, Tsukahara T, Tominaga M, Nagasawa K, Kato S (2019) Transient receptor potential vanilloid 4 mediates sour taste sensing via type III taste cell differentiation. *Sci Rep* 9(1): 6686. doi: 10.1038/s41598-019-43254-y.

TRPV4 がマウス味細胞 IV 型細胞に発現し、III 型細胞の分化制御を介して酸味応答に関与することを明らかにした。

共同研究者：野澤昌文助教 (首都大学東京)

Saito S, Saito TC, Nozawa M, Tominaga M (2019) Elucidating the functional evolution of heat sensors among *Xenopus* species adapted to different thermal niches by ancestral sequence reconstruction. *Molec Eco* 28: 3561-3571. doi: 10.1111/mec.15170.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載 p. 162

共同研究者：勝野雅央教授 (名古屋大学)

Araki K, Araki A, Honda D, Izumoto T, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Iguchi Y, Hara A, Ikumi K, Kawai K, Ishigaki S, Nakamichi Y, Tsunekawa S, Seino Y, Yamamoto A, Takayama Y, Hidaka S, Tominaga M, Ohara-Imaizumi M, Suzuki A, Ishiguro H, Enomoto A, Yoshida M, Arima H, Muramatsu S, Sobue G, Katsuno M (2019) TDP-43 regulates early-phase insulin secretion via CaV1.2-mediated exocytosis in islets. *J Clin Invest* 130: 3578-3593. doi: 10.1172/JCI124481.

筋萎縮性側索硬化症のマーカーである RNA 結合タンパク質の TDP-43 が CaV1.2 チャンネル制御を介して膵臓  $\beta$  細胞からのインスリン放出を調整することを明らかにした。

共同研究者：大日本除虫菊 (株)

Li T, Saito CT, Hikitsuchi T, Inoguchi Y, Mitsuishi H, Saito S, Tominaga M (2019) Diverse sensitivities of TRPA1 from different mosquito species to thermal and chemical stimuli. *Sci Rep* 9(1):20200. doi: 10.1038/s41598-019-56639-w.

研究の詳細は、「細胞生理部門紹介」に記載 p. 162

共同研究者：松本健次郎准教授 (京都薬科大学)

Matsumoto K, Deguchi A, Motoyoshi A, Morita A, Maebashi U, Nakamoto T, Kawanishi S, Sueyoshi M, Nishimura K, Takata K, Tominaga M, Nakahara T, Kato S (2020). Role of transient receptor potential vanilloid 4 in the regulation of azoymethane/dextran sulphate sodium-induced colitis-associated cancer in mice. *Eur J Pharmacol* 867:172853 (Epub in 2019 Dec 10). doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172853.

TRPV4 がマウス腸上皮細胞において DDS による腸炎を介した癌形成に関与することを明らかにした。

共同研究者：柴崎貢志准教授 (群馬大学)

Shibasaki K, Yamada K, Miwa H, Yanagawa Y, Suzuki M, Tominaga M, Ishizaki Y (2019) Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation. *Lab Invest* (in press; Epub 2019 Oct 22). doi: 10.1038/s41374-019-0335-5.

脳てんかん病巣の TRPV4 が温度依存性てんかん発作に関与することを明らかにし、脳温制御によるてんかん治療の可能性を提唱した。

《心循環シグナル研究部門》

共同研究者：富田拓郎准教授 (信州大学医学部), 森泰生教授 (京都大学大学院工学研究科), Lutz Birnbaumer 教授 (教皇庁立アルゼンチンカトリック大学医科学研究所), 西村明幸講師・西山和宏特任助教 (九州大学大学院薬学研究院)

Numaga-Tomita T, Shimauchi T, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Nishimura A, Birnbaumer L, Mori Y, Nishida M

(2019) TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN. *FASEB J* 33(9):9785-9796. doi: 10.1096/fj.201802811R.

血管平滑筋細胞の phenotype switching (収縮型と増殖型の表現型変化) において, TRPC6 チャネル活性化による細胞膜脱分極が PTEN 依存的に増殖型から収縮型への筋分化を負に制御することを明らかにした。

共同研究者: 西村明幸講師・西山和宏特任助教 (九州大学大学院薬学研究院), 富田拓郎准教授 (信州大学医学部), 赤池孝章教授 (東北大学大学院医学研究科), 熊谷嘉人教授・新開康弘准教授 (筑波大学医学医療系), 諫田泰成部長・山崎大樹研究員 (国立医薬品食品衛生研究所薬理部)

Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T, Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M (2019) Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload. *Science Signal* 12(587). pii: eaaw1920. doi: 10.1126/scisignal.aaw1920.

環境親電子物質の一つである有機水銀が神経毒性を起こさない微量レベル摂取で心筋ミトコンドリアの分裂を誘発し, 圧負荷に対する心筋のストレス抵抗性を減弱させることを見出した。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 の C 末端に存在する Cys624 がポリオウ鎖 (Cys624-SSnH) を形成することで Drp1 活性を負に制御しており, これが有機水銀によって脱イオウ化されることで Drp1 活性を増加させることを明らかにした。

共同研究者: 西山和宏特任助教・西村明幸講師・小柳悟教授・大戸茂弘教授・松永直哉准教授 (九州大学大学院薬学研究院), 富田拓郎准教授 (信州大学医学部), 東泰孝准教授 (大阪府立大学獣医学科), 内田浩二教授 (東京大学大学院農学研究科), 伊吹裕子教授 (静岡県立大学食品栄養科学部)

Nishiyama K, Numaga-Tomita T, Fujimoto Y, Tanaka T, Toyama C, Nishimura A, Yamashita T, Matsunaga N, Koyanagi S, Azuma YT, Ibuki Y, Uchida K, Ohdo S, Nishida M (2019) Ibudilast attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3-Nox2 protein complex. *Br J Pharmacol* 176(18): 3723-3738. doi: 10.1111/bph.14777.

気管支拡張薬イブジラストがホスホジエステラーゼ (PDE) 4 阻害作用とは関係なく TRPC3-Nox2 複合体形成を抑制し, 抗がん剤ドキソルビシン投与による筋毒性を軽減することを明らかにした。

共同研究者: 西村明幸講師・西山和宏特任助教 (九州大学大学院薬学研究院), 富田拓郎准教授 (信州大学医学部)

Sudi SB, Tanaka T, Oda S, Nishiyama K, Nishimura A, Sunggip C, Mangmool S, Numaga-Tomita T, Nishida M (2019) TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy. *Sci Rep* 9(1):9785. doi: 10.1038/s41598-019-46252-2.

栄養飢餓や低酸素ストレスで誘発される廃用性心筋萎縮が TRPC3-Nox2 複合体形成依存的に起こること, そのトリガーとして心筋細胞からの ATP 遊離による P2Y<sub>2</sub> 受容体の活性化が関与することを細胞レベルで明らかにした。

#### 《大脳神経回路論研究部門》

共同研究者: 大阪大学、遺伝学研究所との共同研究

Hatanaka Y, Kawasaki T, Abe T, Shioi G, Kohno T, Hattori M, Sakakibara A, Kawaguchi Y, Hirata T (2019) Semaphorin 6A–Plexin A2/A4 interactions with radial glia regulate migration termination of superficial layer cortical neurons. *iScience* 21:359–374.

脳室帯で産生された錐体細胞の移動が皮質 1 層と 2 層の境界で停止するのに、放射状グリアに発現する Semaphorin 6A と、錐体細胞に発現する Plexin A2/A4 が必要なことを明らかにした。

共同研究者: 京都大学との共同研究

Urakubo H, Bullmann T, Kubota Y, Oba S, Ishii S (2019) UNI-EM: An environment for deep neural network-based automated segmentation of neuronal electron microscopic images. *Sci Rep* 9: 19413.

プログラムの知識を持たない実験研究者が、深層学習に基づいて電子顕微鏡 3 次元画像のセグメンテーションを行うためのソフトウェア UNI-EM を開発した。UNI-EM をミトコンドリアおよび細胞境界のセグメンテーションに適用し、高いユーザビリティとセグメンテーション性能を確認した。

#### 《生体恒常性発達研究部門》

共同研究者: 加藤大輔助教・和氣弘明教授 (神戸大学大学院医学研究科)

Kato D, Wake H, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, Tsuji Y, Tanaka YH, Tanaka YR, Masamizu Y, Hira R, Moorhouse AJ, Tamamaki N, Ikenaka K, Matsukawa N, Fields RD, Nabekura J, Matsuzaki M (2020) Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia*. 68(1):193-210 (Epub 2019 Aug

29). doi: 10.1002/glia.23713.

運動学習効率と髄鞘肥厚化の関連について、ミエリン形成不全モデルマウスを用いて以下の結果が得られた。同マウスでは、運動訓練に伴う興奮性神経細胞群の同調化が阻害され、運動学習効率が低下していることが判明した。光刺激より同領域への入力の同意同期化すると学習効率が向上することが判明した。運動学習による髄鞘変化の重要性が示された。

共同研究者：和氣弘明教授・加藤大輔助教（神戸大学大学院医学研究科）、Moorhouse AJ 准教授（UNSW, Australia）

Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H (2019) Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 10(1): 5816. doi: 10.1038/s41467-019-13812-z.

全身性自己免疫疾患モデルマウスにおいて、脳血管閉塞の破綻早期には脳内ミクログリアが微小血管周囲に遊走し破綻部位を機械的に閉鎖し予防的に働くが、炎症進行期にはミクログリアが血管内皮細胞を貪食しその破綻を助長することが判明した。

#### 《視覚情報処理研究部門》

共同研究者：古川貴久教授（大阪大学蛋白質研究所）

Kozuka T, Omori Y, Watanabe S, Tarusawa E, Yamamoto H, Chaya T, Furuhashi M, Morita M, Sato T, Hirose S, Ohkawa Y, Yoshimura Y, Hikida T, Furukawa T (2019) miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. *Sci Rep* 9(1):3445. doi: 10.1038/s41598-019-38910-2.

ノンコーディング RNA は遺伝子の発現を調節する等、生体にとって重要な分子である。マイクロ RNA の一つである miR-124 が減少したマウスの行動解析したところ、驚愕反応や社会性等、ドーパミンの機能に起因する異常がみられ、前頭前皮質のシナプス伝達が亢進していた。以上の結果は、miR-124 が前頭前皮質の機能形成に重要であることを示唆する。

#### 《生体システム研究部門》

共同研究者：吉田篤教授（大阪大学）他

Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A (2019) Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord* 34(10): 1577-1578. doi: 10.1002/mds.27819

マウスピース（口腔スプリント）がチック症状を改善することを報告した。

共同研究者：松崎政紀教授（東京大学）他

Ebina T, Obara K, Watakabe A, Masamizu Y, Terada S-I, Matoba R, Takaji M, Hatanaka N, Nambu A, Mizukami H, Yamamori T, Matsuzak M (2019) Arm movements induced by noninvasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *PNAS* 116(45): 22844-22850. doi: 10.1073/pnas.1903445116

光遺伝学を用いてマーモセット運動野に運動を惹起することに成功した。

#### 《心理生理学研究部門》

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）

Kitada R, Doizaki R, Kwon J, Tanigawa T, Nakagawa E, Kochiyama T, Kajimoto H, Sakamoto M, Sadato N (2019) Brain networks underlying tactile softness perception: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 197:156-166. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.044.

ヒトは粗さ・温度・柔らかさといった素材の性質を手で触れることで推測することができる。そのような素材の性質のうち、柔らかさ知覚に関する神経基盤は不明な点が多い。この研究では機械学習を用いて柔らかさの情報が頭頂葉から後頭葉に分散していることを示し、さらにそのうち頭頂弁蓋部・島部の活動は柔らかさに応じて活動を単調に増加させることを明らかにした。粗さや温度の強度が頭頂弁蓋部・島部で表現されていることがわかっており、本研究はこれらの領域が素材の性質全般の抽出に重要な役割を果たしている可能性を示し、さらにその情報が空間パターンとして多くの脳部位で表現されていることを示唆した。

共同研究者：阿部匡樹准教授（北海道大学大学院教育学研究院）

Abe MO, Koike T, Okazaki S, Sugawara KS, Takahashi K, Watanabe K, and Sadato N (2019) Neural correlates of online cooperation during joint force production. *NeuroImage* 191(1): 150-161. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.02.003

本研究では、Hyperscanning fMRI と握力計測装置を用い、共同課題中の脳活動を記録した。また、共同課題中の他者との協調の度合を握力変動のノイズ寄与率によって定量化した。その結果、メンタライジングシステムと呼ばれる社会的な神経回路が共同課題時に賦活していること、共同課題時のノイズ寄与率と右側の側頭頭頂接合部の前方領域の活動に有意な相関があることが明らかとなった。

共同研究者：永島計教授（早稲田大学人間科学学術院）

Aizawa Y, Harada T, Nakata H, Tsunakawa M, Sadato N, Nagashima K (2019) Assessment of brain mechanisms involved in the processes of thermal sensation, pleasantness/unpleasantness, and evaluation. *IBRO reports* 6 54-63. doi: 10.1016/j.ibror

温熱的快不快感に関わる脳部位の検索を行うことを目的とした。前腕の温冷刺激を行い、同時に体幹部の温冷刺激を行なった。温度受容に関しては前帯状回、島が温度にかかわらず活動していた。一方、温熱的快不快感に関しては内側前頭前野、帯状回後部が関与していた。

共同研究者：永島計教授（早稲田大学人間科学学術院）

永島計 (2019) 体温調節の脳機構と加齢による変容—特に温度感覚と行動性体温調節の観点から—。基礎老化研究 43(3):17-22. 温度受容と加齢による変化にかかわる知見の総説。特に温熱的快不快感に関わる知見を紹介した。雑誌表紙に生理研で行なった fMRI の実験結果の画像が掲載された。

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）

中村望 (2019) ”相手の呼吸を読む” 科学的知見から武術への応用. 月刊秘伝 (BAB ジャパン) 3月号: 50-54.

最も人気の高い武術専門雑誌にて、2018年に PLoS ONE に掲載された研究成果についてのスポーツへの応用例、ここでは、剣道や空手、その他の格闘技の試合において、呼吸のタイミングがどのようにパフォーマンスに影響を与えるかについて科学的根拠に基づいて説明し、その対策案などを具体的に紹介した。

《形態情報解析室》

共同研究者：皆川純教授等（基礎生物学研究所）、柳振峰教授（中国科学院）

Sheng X, Watanabe A, Li A, Kim E, Song C, Murata K, Mr. Song D, Minagawa J (2019) Structural insight into light harvesting for photosystem II in green algae. *Nat Plants* 5(12):1320-1330. doi: 10.1038/s41477-019-0543-4.

光化学系 II-集光装置超複合体の立体構造を決定 ～分子量 166 万の巨大集光マシンの全貌が明らかに～ プレスリリース 2019.11.26

緑藻の光化学系 II とこの集光装置の全体（超複合体）の立体構造をクライオ電子顕微鏡で決定した。これにより、巨大集光マシンによって集められた光エネルギーの流れが解明された。

共同研究者：飯野亮太教授等（分子科学研究所）

Ando, J, Nakamura A, Yamamoto M, Song C, Murata K, Iino R (2019) Multi-color high-speed tracking of single biomolecules with silver, gold, silver-gold alloy nanoparticles. *ACS Photonics* 6(11): 2870-2883. doi: 10.1021/acsp Photonics.9b00953

「光学顕微鏡によるマルチカラー高速高精度 1 分子観察を実現」金、銀、金銀合金ナノ粒子を用いて、光学顕微鏡によるマルチカラー高速高精度生体 1 分子イメージングを実現した。

共同研究者：緒方博之教授等（京都大学化学研究所）、武村政春教授（東京理科大学）、望月智弘（東京工業大学）

Yoshikawa G, Blanc-Mathieu R, Song C, Kayama Y, Mochizuki T, Murata K, Ogata H, Takemura M (2019) Medusavirus, a novel large DNA virus discovered from hot spring water. *J Virol* 93(8): e02130-18. doi: 10.1128/JVI.02130-18

「ヒストン遺伝子を全セット持つ巨大ウイルスの発見 ～DNA 関連遺伝子のウイルス起源に新たな証拠～」アメーバに感染する新規巨大ウイルスを発見し、報告した。メドゥーサウイルスと名づけられたこの巨大ウイルスは、全セットのヒストン遺伝子をゲノム内に保持しており、特異な粒子形態とゲノム組成から新たな「科」に属することが明らかになった。

《生体機能情報解析室 (MEG)》

共同研究者：乾幸二部長（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害システム研究部／心理生理学部門特別訪問研究員）

Takeuchi N, Kinukawa T, Sugiyama S, Inui K, Kanemoto K, Nishihara M (2019) Suppression of somatosensory evoked cortical responses by noxious stimuli. *Brain Topogr* 32:783-793. doi: 10.1007/s10548-019-00721-z.

ペア刺激パラダイムは、同一の刺激を連続で与えた際に見られる応答の減弱を観察するが、異なる刺激によっても抑制される場合のあることが知られている。この研究では、触覚刺激に対する応答への、侵害性入力の影響を調べた。その結果、手の刺激に対する両側第二次体性感覚野の活動が、対側足への侵害刺激によって有意に抑制されることがわかった。第一次体性感覚野の活動には効果がなかった。音刺激は、全ての活動に効果がなかった。従って、異なるサブモダリティでも、離れた部位の刺激でも生じる現象であることが判明した。

共同研究者：乾幸二部長（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害システム研究部／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Kinukawa T, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki N, Inui K (2019) Properties of echoic memory revealed by auditory-evoked magnetic fields. *Sci Rep* 9: 12260. doi: 10.1038/s41598-019-48796-9.

1 ミリ秒のクリック音連続 (100 Hz) に 0.49 ミリ秒の両耳間時間差を挿入して作成した 2 音 (左に挿入したものは右側に聞こえ、左に挿入したものは右側に聞こえる) を特殊な配列、等確率で呈示した時の脳活動を脳磁図で記録し、配列の効果、すなわち、その音の前にどちらの音がいくつ呈示されていたか、を検討した。誘発脳活動振幅は配列の影響を顕著に受け、1) これが聴覚感覚記憶に基づくこと、2) 記憶の持続は 4-6 秒であること、および 3) この記憶は新たな入力があるとただちに置き換えられることがわかった。すなわち、感覚記憶の性質を脳活動から明らかにした。

共同研究者：乾幸二部長（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害システム研究部／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K (2019) Change-related acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Syst Neurosci* 13:53. doi: 10.3389/fnsys.2019.00053.

40 Hz の振幅変調純音 (800 Hz) を 1200 ミリ秒間呈示して誘発された聴性定常反応 (ASSR) を脳磁図で記録し、開始後 700 ミリ秒の単発純音の音圧を 15 dB 上げた時の変化関連脳活動と、その時の聴性定常反応 (ASSR) の潜時変化を観察した。音圧変化の発生する確率を 0, 25, 75, 100 % の 4 段階とし (オドポール)、確率の効果を検討した。音圧変化によって ASSR の潜時が短縮されたが、この短縮は呈示確率に顕著な影響を受け、変化しない (コントロール) rare 刺激によっても惹起された。すなわち高次脳機能であることが示された。

共同研究者：乾幸二部長（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害システム研究部／心理生理学研究部門特別訪問研究員）

Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K (2019) Tactile cross-modal acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Int Neurosci* 13:72. doi: 10.3389/fnint.2019.00072.

40 Hz の振幅変調純音 (800 Hz) を呈示して誘発された聴性定常反応 (ASSR) を脳磁図で記録し、一側手背への電気刺激 (0.5 ミリ秒, 単発) が及ぼす影響を検討したところ、触覚刺激後 25~125 ミリ秒の ASSR 潜時が短縮された。触覚から聴覚への多感覚効果が、ASSR の潜時短縮で証明された。

共同研究者：岡本秀彦教授 (国際医療福祉大学医学部)

Okamoto H (2019) Investigating the maladaptive cortical reorganization in the human auditory cortex using magnetoencephalography. *Acoustical Science and Technology* (in press)

ヒト聴覚野における神経活動は、音環境や疾病等により可塑性変化を引き起こすことが良く知られている。可能性変化はおおむね環境に即した適切な変化であることが多いが、それが不適切な方向に働くこともある。本文ではヒト脳における不適切な可塑性変化とそれに対するリハビリテーション療法を論じている。

共同研究者：岡本秀彦教授 (国際医療福祉大学医学部)

岡本秀彦 (2019) ヒトの聴覚. “生き物と音の事典”, 生物音響学会 編集, 朝倉書店, pp 32-33.

聴覚とは音波を音として認識することである。音波は通常空気を媒質とした粗密波であり、これを蝸牛において神経活動に変換して脳に伝えることで音として認識している。本文ではヒト聴覚について論じている。

共同研究者：岡本秀彦教授 (国際医療福祉大学医学部)

岡本秀彦 (2019) 主観音. “生き物と音の事典”, 生物音響学会 編集, 朝倉書店, pp 94-95.

音波は物理的には、周波数・振幅・位相の 3 条件で客観的に規定することができるが、その音波をヒトが音としてどのように知覚しているか (主観音) は客観的に規定できない。本文では「主観音」について例を挙げながら解説している。

共同研究者：中田大貴准教授 (奈良女子大学大学院生活環境科学系)

Nakata H, Kobayashi F, Lawley J, Kakigi R, Shibasaki M (2019) Effects of whole-body skin cooling on human cognitive processing: A study using SEPs and ERPs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 317:R432-441. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2019.

全身冷却が認知機能の及ぼす影響について、体性感覚誘発電位ならびに事象関連電位を用いて検討した。実験は水循環スーツを用い、第 1 セッションは 34 °C の水を循環させ、第 2 セッションでは 20 °C の冷水を 40 分間循環させた。認知課題として、体性感覚刺激 Go/No-go 課題を行なった。実験の結果、体性感覚誘発電位の各成分の潜時、ならびに Go 試行における P300 成分の潜時は、全身冷却によって有意に遅くなった。体性感覚誘発電位と事象関連電位の振幅には全身冷却の効果は認められなかった。

共同研究者：中田大貴准教授 (奈良女子大学大学院生活環境科学系)

Shibasaki M, Namba M, Kamijo YI, Ito T, Kakigi R, Nakata H (2019) Effects of repetitive exercise and thermal stress on human cognitive processing. *Physiol Rep* 7: e14003. doi: 10.14814/phy2.14003.

異なる暑熱環境下で運動を行なった際における認知機能について、事象関連電位を用いて検討した。実験は 20℃と 35℃の環境下で、それぞれ別日に 60 分間 (15 分× 4 セット) の自転車エルゴメータを運動を行い、セット間に体性感覚刺激 Go/No-go 課題を行なった。実験の結果、P300 成分の振幅は、3 回目、4 回目の際に 35℃の環境の方が 20℃よりも有意に振幅が低下した。振幅の低下は、特に Go 試行よりも No-go 試行の方が顕著であった。N140 成分の振幅はセットの繰り返して低下したが、環境温度の違いは認められなかった。

共同研究者：中田大貴准教授 (奈良女子大学大学院生活環境科学系)

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: 521-530. doi: 10.1007/s00221-018-5443-8.

聴覚ホワイトノイズを聞くと、認知機能が向上する現象が報告されている。本研究では、聴覚ホワイトノイズを聞きながら行う体性感覚刺激 Go/No-go 課題の刺激強度を操作し、行動指標と事象関連電位の変動について検討した。実験の結果、ホワイトノイズによって Go 試行ならびに No-go 試行における P300 成分の振幅が増大したが、Go/No-go 課題の刺激強度には関係性は示されなかった。また N140 成分の振幅や潜時には、ホワイトノイズの効果は認められなかった。

共同研究者：中田大貴准教授 (奈良女子大学大学院生活環境科学系)

Shironouchi F, Ohtaka C, Mizuguchi N, Kato K, Kakigi R, Nakata H (2019) Remote effects on corticospinal excitability during motor execution and motor imagery. *Neurosci Lett* 707: 134284. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134284.

足の底屈動作を行った際、ならびに動作イメージを行なった際に、腕の皮質脊髄路へどのような影響が見られるのか、というリモート効果について、経頭蓋磁気刺激法を用いて検討した。実験の結果、運動誘発電位の振幅は、右手左手、右足左足に関係なく、運動遂行条件の方が運動イメージ条件よりも有意に振幅が増大した。また条件に関係なく、右足から左手、左足から右手という対側への影響が最も大きく、運動誘発電位の振幅は最も大きくなった。

共同研究者：中田大貴准教授 (奈良女子大学大学院生活環境科学系)

Ohbayashi W, Kakigi R, Nakata H (2019) Effects of white noise duration on somatosensory event-related potentials. *NeuroReport* 30: 26-31. doi: 10.1097/WNR.0000000000001157.

聴覚ホワイトノイズを聞く時間の長さに着目し、体性感覚刺激 Go/No-go 課題中における行動指標と事象関連電位の変動について検討した。実験の結果、反応時間はホワイトノイズを 5 分間、3 分間聞いた時の方が、1 分間聞いた時よりも有意に短縮した。また Go 試行における P300 成分の潜時は、5 分間聞いた時に最も短縮した。これらの結果は、5 分間ホワイトノイズを聞くことにより、特に運動遂行過程の神経活動が速められることを示唆した。

共同研究者：野口泰基准教授 (神戸大学)

Noguchi Y, Xia Y, and Kakigi R (2019) Desynchronizing to be faster? Perceptual- and attentional-modulation of brain rhythms at the sub-millisecond scale. *NeuroImage* 191: 225- 233. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.02.027.

脳律動信号はその周波数帯域によってアルファ波 (8-12 Hz) ・ベータ波 (13-30 Hz) などに分けられる。多くの研究はそれらの振幅変化、または複数領域間の位相同期に注目して心的機能との関連を調べてきた。対して本研究では、新たにそれらの「リズム (テンポ・振動周波数)」の変化を調べた。その結果、ベータ波が、知覚や注意に伴う微細な (マイクロ秒単位の) リズム変化を示すことが明らかになった。

共同研究者：元村英史講師 (三重大学医学部附属病院精神科神経科)

Motomura E, Inui K, Kawano Y, Nishihara M, Okada M (2019) Effects of Sound-Pressure Change on the 40 Hz auditory steady-state response and change-related cerebral response. *Brain Sci* 9: 203. doi: 10.3390/brainsci9080203.

40 Hz のクリック連発音の途中で音圧を変化 (増加/減少) させ、誘発される脳活動を脳磁図で測定した。後期活動とともに聴性定常反応において一過性の位相変化を記録できた。この聴性定常反応における位相の一過性変化は、後期活動と同様に、途中で変化させる音圧の物理的変化量に依存した。位相の変化に着目すると、聴性定常反応は変化応答の新たな指標になることを明らかにした。

《ウイルスベクター開発室》

共同研究者：大久保洋平講師 (東京大学)

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* 67:113-124. doi: 10.1002/glia.23531.  
イノシトール 1, 4, 5-三リン酸受容体 2 型 ( $\text{IP}_3\text{R}2$ ) 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に、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、 $\text{IP}_3\text{R}2$  非依存的なカルシウム放出を観察した。

共同研究者：小林和人教授 (福島県立医科大学)

Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue KI, Takada M, Kobayashi K (2019) Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. *J Neurosci Methods* 311:147-155. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.023.

融合糖タンパク質タイプ E (FuG-E) に点変異を導入し、変異型 FuG-E を作製した。変異型 FuG-E を有するレンチウイルスベクターは、FuG-E を持つレンチウイルスベクターよりも高い逆行性遺伝子導入効率を示した。

共同研究者：野田昌晴教授 (基礎生物学研究所)

Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M (2019)  $[\text{Na}^+]$  increases in body fluids sensed by central  $\text{Na}^+$  induce sympathetically mediated blood pressure elevations via  $\text{H}^+$ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron* 101:60-75. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.017.

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。

共同研究者：伊佐正教授 (京都大学)

Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, Isa T (2019) Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus. *Nat Commun* 10:135. doi: 10.1038/s41467-018-08058-0.

一次視覚野の損傷によって引き起こされる盲視現象の神経回路メカニズムは未だに不明な点が多いが、本研究によって、上丘から腹外側の視床枕核に投射する神経路が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

共同研究者：栗原俊英特任准教授 (慶應義塾大学)

Katada Y, Kobayashi K, Tsubota K, Kurihara T (2019) Evaluation of AAV-DJ vector for retinal gene therapy. *PeerJ* 7:e6317 doi: 10.7717/peerj.6317.

AAV セロタイプ DJ 型は、顕著な細胞毒性を示さずに内側あるいは外側の網膜に効率良くレポーター遺伝子を導入した。このことから、AAV DJ ベクターは、網膜の病気を対象とした遺伝子治療の有力なツールとなることが示唆された。

共同研究者：村田航志助教 (福井大学)

Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Yamanaka A, Hikida T, Manabe H, Yamaguchi M (2019) Opposing Roles of Dopamine Receptor D1- and D2-Expressing Neurons in the Anteromedial Olfactory Tubercle in Acquisition of Place Preference in Mice. *Front Behav Neurosci* 13:50. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00050.

匂いに関連する誘引あるいは忌避行動において、前内側の嗅結節に存在するドーパミン受容体 D1 発現細胞とドーパミン受容体 D2 発現細胞は、それぞれ拮抗的に機能することが明らかになった。

共同研究者：山川和弘チームリーダー (理化学研究所)

Miyamoto H, Tatsukawa T, Shimohata A, Yamagata T, Suzuki T, Amano K, Mazaki E, Raveau M, Ogiwara I, Oba-Asaka A, Hensch TK, Itoharu S, Sakimura K, Kobayashi K, Kobayashi K, Yamakawa K (2019) Impaired cortico-striatal excitatory transmission triggers epilepsy. *Nat Commun* 10:1917. doi: 10.1038/s41467-019-09954-9.

てんかん発作によって誘発される意識消失は、大脳皮質-大脳基底核-視床回路の機能異常が大きな要因の一つになっていることが明らかになった。

共同研究者：村田航志助教 (福井大学)

Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Kobayashi K, Miyamichi K, Okuno H, Bito H, Sakurai Y, Yamaguchi M, Mori K, Manabe H (2019) GABAergic neurons in the olfactory cortex projecting to the lateral hypothalamus in mice. *Sci Rep* 9:7132. doi: 10.1038/s41598-019-43580-1.

本研究では、嗅皮質に存在する新しいタイプの GABA 作動性ニューロンを同定した。このニューロンは、匂いの感覚情報を処理して外側視床下部に抑制性のアウトプットを送っている可能性が示唆された。

共同研究者：小池千恵子教授 (立命館大学)

Hori T, Fukutome M, Maejima C, Matsushima H, Kobayashi K, Kitazawa S, Kitahara R, Kitano K, Kobayashi K, Moritoh S, Koike C (2019) Gene delivery to cone photoreceptors by subretinal injection of rAAV2/6 in the mouse

retina. *Biochem Biophys Res Commun* 515:222-227. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.117.

網膜組織に AAV セロタイプ 6 型を注入すると、AAV6 ベクターは、網膜錐体光受容器細胞に対して著しく高い感染効率を示した。

共同研究者：飛田秀樹教授 (名古屋市立大学)

Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, Hida H (2019) Dynamic interaction between cortico-brainstem pathways during training-induced recovery in stroke model rats. *J Neurosci* 39:7306-7320. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019.

脳卒中モデルラットと二重ベクターシステムを用いた研究から、リハビリテーションによる運動機能の回復過程において、運動野-赤核路の強化のみならず、条件次第では、運動野-網様体路の強化も起こるといった神経回路のダイナミズムが実証された。

共同研究者：和多和宏准教授 (北海道大学)

Sánchez-Valpuesta M, Suzuki Y, Shibata Y, Toji N, Ji Y, Afrin N, Asogwa CN, Kojima I, Mizuguchi D, Kojima S, Okanoya K, Okado H, Kobayashi K, Wada K (2019) Corticobasal ganglia projecting neurons are required for juvenile vocal learning but not for adult vocal plasticity in songbirds. *Proc Natl Acad Sci USA* 116: 22833-22843. doi: 10.1073/pnas.1913575116.

ソングバードを利用した研究から、大脳皮質運動野から大脳基底核への入力<sup>3</sup>、青年期の発声学習に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

共同研究者：藤山文乃教授 (同志社大学)

Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Fujiyama F (2019) Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat. *Elife* 8:e49511. doi: 10.7554/eLife.49511.

ラットの大脳基底核回路において、一次運動野あるいは二次運動野からの淡蒼球への直接投射という新しい神経投射路が発見された。

## 2 シンポジウム等

### 2.1 第 28 回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

日時：2019 年 8 月 24 日 (土)

場所：東京国際交流館 (プラザ平成)

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: 宇宙世紀の核融合と現在地上の核融合

伊藤篤史 (自然科学研究機構 核融合科学研究所 准教授)

講演 2: 映画の世界から、系外惑星の世界へ

田村元秀 (自然科学研究機構 アストロバイオロジーセンター長)

休憩 パネル展示 (展示会場にて研究所紹介など)

講演 3: 人工知能と自然知能 - 代用品? 上位互換? それとも新種? -

鈴木貴之 (東京大学大学院 総合文化研究科 准教授)

講演 4: 地球の生物たちの進化 - ヒトは勘定に入れません -

長谷川真理子 (総合研究大学院大学 学長)

クロストーク: 夢見た未来と、やってきた未来 - 僕らはどこへゆくのか? -

伊藤篤史、田村元秀、鈴木貴之、長谷川真理子、原田信彦 (読売新聞東京本社 科学部記者)、

小泉周 (自然科学研究機構 特任教授)

閉会挨拶 竹入康彦 (自然科学研究機構 副機構長/核融合科学研究所長)

### 2.2 大学共同利用機関シンポジウム 2019

日時：2019 年 10 月 20 日 (日)

場所：日本科学未来館 7 階

開会挨拶

来賓挨拶

自然科学研究機構とは？ ～世界最先端の研究を推進！ ～

竹入康彦（自然科学研究機構 理事・副機構長）

人類が初めて捉えたブラックホールの姿

秦和弘（自然科学研究機構 国立天文台 水沢 VLBI 観測所 助教）

ゲノムから読み解く昆虫の不思議

重信秀治（自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授）

加速器で探る宇宙・素粒子・物質・生命と未来

幅淳二（高エネルギー加速器研究機構 理事）

史上最高の衝突性能に挑む！ SuperKEKB/Belle II 測定器

西脇みちる（高エネルギー加速器研究機構 加速器研究施設 准教授）

J-PARC で未来を加速する- 宇宙・物質・生命の起源を求めて

齊藤直人（高エネルギー加速器研究機構 J-PARC センター センター長）

いま、なぜ人間文化研究か

佐藤信（人間文化研究機構 理事）

研究成果をいかにして「どこでも」「わかりやすく」「楽しく」見せるか？

西谷大（人間文化研究機構 国立歴史民俗博物館 副館長）

リアルタイム MRI イメージングによる新しい音声学

前川喜久雄（人間文化研究機構 国立国語研究所 コーパス開発センター センター長）

データサイエンスを推進する情報・システム研究機構

椿広計（情報・システム研究機構 統計数理研究所 理事・所長）

観測データでみるグリーンランド氷床の変動

青木輝夫（情報・システム研究機構 国立極地研究所 国際北極環境研究センター 特任教授）

海から淡水へ！ 魚の淡水進出を支えた鍵遺伝子の発見

北野潤（情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 生態遺伝学研究室 教授）

小惑星探査機「はやぶさ2」の最新状況

佐伯孝尚（宇宙航空研究開発機構 宇宙科学研究所 宇宙飛行工学研究系 助教・はやぶさ2 プロジェクトエンジニア）

総合研究大学院大学について

長谷川真理子（総合研究大学院大学 学長）

ゲノム進化の不思議ー遺伝子が増える？ 減る？ 印南秀樹（総合研究大学院大学 先端科学研究科 副研究科長）

閉会挨拶（大学共同利用機関協議会 副会長）

## 2.3 第9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：2019年9月28日（土）

場所：自然科学研究機構 生理学研究所（明大寺地区）実験棟 1F 大会議室・セミナー室

プログラム：

開会の挨拶

生理学研究所 鍋倉淳一 所長

名古屋大学大学院医学系研究科 門松健治 研究科長

講演（前半）

座長：川口泰雄（生理学研究所・教授）

岡島徹也（名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞化学分野・教授）

「Notch 受容体糖鎖による生体機能の精密制御機構の理解を目指したグライコプロテオミクス研究」

久保義弘（生理学研究所分子細胞生理研究領域・教授）

「抗寄生虫剤および抗ヒスタミン剤による、G タンパク質結合型内向き整流性 K<sup>+</sup> チャネルの機能修飾とその機構」

フラッシュトーク（前半）・ポスター発表・討論（前半）

講演（後半）

座長：定藤規弘（生理学研究所・教授）

澤田誠（名古屋大学環境医学研究所脳機能分野・教授）

「シングルニューロンの質量イメージングで脳の機能を見る」

北城圭一（生理学研究所システム脳科学研究領域・教授）

「非侵襲脳刺激によるヒトの脳リズム活動の機能解明」  
フラッシュトーク (後半) ・ ポスター発表 ・ 討論 (後半)

## 2.4 The 3rd McGill University–NIPS Joint Symposium

日時 : 2019 年 11 月 7 日, 8 日

場所 : McGill University Goodman Cancer Centre Building (モントリオール, カナダ)

11 月 7 日 Symposium

### **Theme I Presentations: Imaging and Physiological Analysis of Molecules & Molecular Complexes**

Chairs: Dr. Reza Sharif-Naeini and Dr. Derek Bowie

Dr. Yuko Fukata (NIPS)

Dr. Gary Brouhard (McGill)

Dr. Wayne Sossin (McGill)

Dr. Jean-Francois Trempe (McGill)

Dr. Peter McPherson (McGill)

Dr. Philippe Seguela (McGill)

Dr. Alyson Fournier (McGill)

Student Presentation: Stephanie Mouchbahani-Constance (Sharif-Naeini Lab)

### **Theme II Presentations: Brain Connectivity and Microanatomy**

Chairs: Dr. Arjun Krishnaswamy and Dr. Keith Murai

Dr. Kazuyoshi Murata (NIPS)

Dr. Jean-Francois Cloutier (McGill)

Dr. Austen Milnerwood (McGill)

Dr. Jesper Sjostrom (McGill)

Dr. Mark Brandon (McGill)

Dr. Yoshiyuki Kubota (NIPS)

Dr. Alanna Watt (McGill)

Dr. Joaquin Ortega (McGill)

### **Theme III Presentations: Brain Circuit and Cellular Dynamics**

Chairs: Dr. Stuart Trenholm and Dr. Ed Ruthazer

Dr. Junichi Nabekura (NIPS)

Dr. Adrien Peyrache (McGill)

Dr. Sylvain Williams (McGill)

Dr. Gary Armstrong (McGill)

Dr. Rose Bagot (McGill)

Dr. Chris Pack (McGill)

Dr. Tomomi Nemoto (NIPS)

### **Theme IV Presentations: Translational Brain Imaging and Computational Approaches**

Chairs: Dr. Reza Farivar-Mohseni and Dr. Sylvain Baillet

Dr. Norihiro Sadato (NIPS)

Dr. Aparna Suvrathan (McGill)

Dr. Xiaoqian Chai (McGill)

Dr. Christine Tardif (McGill)

Dr. Philippe Huot (McGill)

Dr. Keiichi Kitajo (NIPS)

Dr. Jamie Near (McGill)

Dr. Yang Zhou (McGill)

Dr. Mallar Chakravarty (McGill)

Student Presentation: Angela Zhang (Farivar-Mohseni Lab)

11 月 8 日 Interactive Workshop

Presentations

Edward Ruthazer (McGill)

Yoshihiro Kubo (NIPS)

### Themes I-IV Break-Out Groups for In-Depth Discussion and Planning

- Presentation of Ideas from Theme I
- Presentation of Ideas from Theme II
- Presentation of Ideas from Theme III
- Presentation of Ideas from Theme IV
- Summary of the Action Plan for McGill-NIPS Initiative

## 2.5 The 9th Okazaki-Tübingen/Beijing Joint Symposium

日時: 2019年11月15日-16日

場所: 生理学研究所 大会議室

講演者数: 18名(内, 外国人10名)(別途ポスター演題28題)

参加者数: 59名(生理研46名, Tübingen大学11名, 北京大学1名, 北京師範大学1名)

11月15日

Speaker	Title
Atsushi Nambu (NIPS) Peter Thier(CIN)	Introduction
Yasuhiko Minokoshi (NIPS)	Discovery of AMPK-activated CRH neurons in the paraventricular hypothalamus that induce dietary preference for carbohydrate over fat
Masakazu Agetsuma (NIPS)	Multimodal functional brain imaging in mice and cortical computation
Patricia Preston-Ferrer (CIN)	Anatomical organization of head-direction circuits in the rodent brain
Yasuo Kawaguchi(NIPS)	Mapping learning-dependent structural changes in thalamocortical synapses
Steffen R. Hage(CIN)	Theta rhythmicity underlying vocal pattern production in marmoset monkeys
Keiichi Kitajo (NIPS)	Probing individual brain dynamics in humans
Markus Siegel (CIN)	Spectral fingerprints of neuronal interactions
Ziad M. Hafed (CIN)	A sensory race between subcortical motor areas for controlling saccade timing
Antimo Buonocore (CIN)	Every spike counts: physiological tests of the role of superior colliculus motor discharge in eye movement metrics
Taku Hasegawa (NIPS)	Chemogenetics to decipher the functional role of the subthalamic nucleus in macaque monkeys
Saeka Tomatsu (NIPS)	Dynamic filtering of somatosensory input for control of movement
Mingsha Zhang (Beijing Normal University)	The change of visual receptive field in LIP and FEF right before saccade
Rie Kimura (NIPS)	Involvement of low contrast-preferring neurons in an orientation discrimination task in rat primary visual cortex

11月16日

Speaker	Title
Yuji Naya (Peking University)	Object and space in the primate memory system
Martin Giese (CIN)	Cross-species differences in the perception of dynamic facial expressions
Norihiro Sadato (NIPS)	Across-brain networks emerged from face-to-face social interactions probed by hyper-scanning fMRI: eye-contact, joint attention, and its memory
Peter Thier (CIN)	Towards the neuronal basis of joint attention
Silvia Spadacenta(CIN)	Reflexive gaze following in common marmoset monkeys
Junichi Nabekura (NIPS)	Closing remarks

### Poster session

Presenter	Title
Yoshiyuki Kubota(NIPS)	Network plastic changes in the primary motor cortex as the basis of a new motor skill acquisition

Presenter	Title
Dennis Lawrence Cheung (NIPS)	Chloride homeostasis and epilepsy
Ou Fu (NIPS)	Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger induced taste modification
Mariko Yamamoto(NIPS)	Development of the connectivity between fast-spiking interneurons and pyramidal neurons in mouse visual cortex
Shubhdeep Chakrabarti (CIN)	Whisker motor cortex - is it really motor cortex?
Indriani Dwi Wahyu(NIPS)	Aberrant basal ganglia activity in L-dopa-induced dyskinesia model mice
Hiromi Sano (NIPS)	Physiological and anatomical analysis of cortico-striatal inputs in the basal ganglia
Woranan Wongmassang (NIPS)	A firing rate model versus a correlated activity model for voluntary movements in the globus pallidus of normal and MPTP monkeys
Taihei Ninomiya(NIPS)	Neural activities in the macaque mirror and the mentalizing systems and their interactions during social action monitoring
Ziad M. Hafed (CIN)	Visual-only mechanisms underlie selective peri-saccadic suppression of low spatial frequencies
Ziad M. Hafed (CIN)	Foveal action for the control of extra-foveal vision
Ziad M. Hafed (CIN)	Human saccadic variability and perceptual judgements along the cardinal axis
Zlata Polyakova(NIPS)	Glutamatergic and GABAergic inputs to monkey subthalamic nucleus and its activity during motor task performance
Julia Löschner (CIN)	Audio-vocal integration mechanisms in marmoset monkeys
Atsushi Noritake(NIPS)	Social reward monitoring and valuation in corticosubcortical networks of the macaque
Steffen R. Hage(CIN)	Behavioral training and electrophysiological recordings in vocalizing marmoset monkeys
Satomi Chiken (NIPS)	Dopaminergic transmission maintains dynamic activity changes in the basal ganglia to control appropriate movements
Renee Hartig (CIN)	An examination of the neural correlates of interoceptive processes in the macaque monkey
Pimpimon Nondhalee (NIPS)	What happens in our brain if we lose our hand accidentally?
Atsushi Nambu(NIPS)	Optogenetic activation of the macaque motor cortex
Junichi Chikazoe(NIPS)	Whole-brain activity patterns decoded by regional finegrained activity patterns
Silvia Spadacenta(CIN)	Beyond the uncanny valley: A naturalistic dynamic monkey head elicits behavioral reactions comparable to videos of real monkeys
Isao Yokoi (NIPS)	Neuronal responses to material images in the inferior temporal cortex of the monkey
Yuka Okazaki (NIPS)	Region specific entrainment by rTMS
Quang Trung Pham(NIPS)	Novel insight into the neural basis of vision-value conversion in human brain
Kazumasa Uehara(NIPS)	Inter-individual differences in neural control of motor rhythmicity revealed by task and resting-state fMRI
Martin Giese (CIN)	Neural model for the recognition of social interactions from abstract stimuli
Takahiko Koike (NIPS)	The role of the anterior insular cortex in joint attention-related identification with the partner

## 2.6 2019 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium – Spearheading the Future of Medicine

日時： 2019年7月3日,4日

場所： Korea University School of Medicine

プログラム： (別途ポスター演題 71 題, 記載省略)

### Session 1: From Molecules to Systems in Physiology and Pathology

Fusion protein of retinol-binding protein and albumin domain III reduces tissue fibrosis

Jun-Seo Oh (Korea University College of Medicine)

The LGI1 - ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders

Masaki Fukata (NIPS)

The emergence of low-contrast preferring neurons after learning in primary visual cortex

Yumiko Yoshimura (NIPS)

Subunit-Specific Metabolic Roles of PI3K in the Ventromedial Hypothalamus

Ki Woo Kim (Yonsei University College of Dentistry)

Leveraging metabolic synthetic lethality for the selective targeting of cancer with EMT

Hyun Seok Kim (Yonsei University College of Medicine)

## **Session 2: Cutting-edge Technologies in Biomedical Research**

Opto-chemogenetic regulation of Wnt signaling for long-term culture application

Dongmin Lee (Korea University College of Medicine)

Highly efficient RNA-guided base editing

Kyungmi Kim (Korea University College of Medicine)

Non-invasive brain stimulation techniques combined with concurrent recordings of EEG to study human brain dynamics.

Keiichi Kitajo (NIPS)

Neural substrates of social interaction from hyperscanning 3T fMRI to inter-species comparisons with 7T MRI

Takahiko Koike (NIPS)

High-throughput profiling and deep learning-based prediction of AsCpf1 and SpCas9 activities

Hyongbum(Henry) Kim (Yonsei University College of Medicine)

## **Session 3: Young Scientist Session 1**

Effects of low-dose radiation on circulatory disease in Korean medical radiation workers

Eun Shil Cha (Korea University College of Medicine)

Evaluation of antitumor activity of AGTR1-Aptamer-DM1 conjugate in breast cancer

Eunhye Oh (Korea University College of Medicine)

Analysis of the structural dynamics of Two-pore channel 3 by voltage clamp fluorometry

Ki-ichi Hirazawa (NIPS)

Functional interaction between thermosensitive TRPV4 and Anoctamin 1 contributes to physiological fluid secretions

Sandra Derouiche (NIPS)

Combinatorial Rules of Drosophila Bitter Taste Receptors

Yong Taek Jeong (Yonsei University College of Dentistry)

The role of CTCF in mammalian otic neurosensory development

Jeong-Oh Shin (Yonsei University College of Medicine)

Chemokine signaling regulates eye morphogenesis in Xenopus

JiYeon Ohk (Yonsei University College of Medicine)

## **Session 4: Convergence and Translation in Biomedical Research**

Engineering antibodies and biomedical proteins for next-generation immunotherapy

Sangtaek Jung (Korea University College of Medicine)

Parkinson's disease as a network disorder

Atsushi Nambu (NIPS)

A novel strategy of drug repositioning for the maintenance of mitochondrial quality

Motohiro Nishida (NIPS & ExCELLS)

Cleaved Cochlin Sequesters Pseudomonas Aeruginosa and Activates Innate Immunity in the Inner Ear

Jinsei Jung (Yonsei University College of Medicine)

## **Session 5: Young Scientist Session 2**

The study on the role of spinal GRPR positive neurons in itch and pain sensations:

Chengjing Li (Jiujiang University, China)

Characterization Of Human Stem Cells Isolated From The Umbilical Cord Blood

Gotovdorj Tuvshinjargal (National Center for Public Health, Mongolia)  
Stimulating parvalbumin interneuron at 10 Hz enhances social interaction in Shank2 mutant mice, an animal model of autism  
Eunee Lee (Yonsei University College of Medicine)  
Immune homeostasis by FoxP3+ regulatory T cells.  
HoKeun Kwon (Yonsei University College of Medicine)  
Social reward monitoring and valuation in cortico-subcortical networks of the macaque  
Atsushi Noritake (NIPS)  
Generation of organs from pluripotent stem cells via blastocyst complementation  
Toshihiro Kobayashi (NIPS)

### **Session 6: Special Session**

15-years of KU-NIPS collaboration for glial research  
Woong Sun (Department of Anatomy, Korea University College of Medicine)  
Strong sonic hedgehog signaling in the mouse ventral spinal cord is not required for oligodendrocyte precursor cell (OPC) generation but is necessary for correct timing of its generation  
Jinwoong Bok (Department of Anatomy, Yonsei University College of Medicine)  
Glia research in Japan  
Junichi Nabekura (Director General, NIPS)

## **2.7 The 4th Chulalongkorn University- NIPS Symposium**

会議名: 1st CU- KU Symposium and 4th CU-NIPS Symposium “Advances in Neuroscience Research”

日時: 2020年2月17日-18日

場所: Pathumwan Princess Hotel, Bangkok and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University (タイ)

2月17日

### **Opening Speech**

–Associate Professor Dr. Pornchai Rojsitthisak  
Associate Dean for Research Affairs, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University  
–Professor Dr. Tadashi Isa  
Vice Dean, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kyoto University  
–Professor Dr. Atsushi Nambu  
Vice-Director, National Institute for Physiological Sciences, Japan

### **Plenary lecture 1: Structure and function of unconscious vision; neuronal mechanism of blindsight.**

Professor Dr. Tadashi Isa  
Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kyoto University

### **Special Lecture 1: Role of brainstem in avoidance behaviors from visual stimulus**

Associate Professor Dr. Thongchai Sooksawat  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

### **Invited Lecture 1: Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification**

Associate Professor Dr. Ken-ichiro Nakajima  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

### **Invited Lecture 2: Population dynamics of visual responses in mouse superior colliculus**

Assistant Professor Dr. Masatoshi Kasai  
Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kyoto University

### **Plenary lecture 2: Parkinson’s disease as a network disorder**

Professor Dr. Atsushi Nambu  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

### **Special Lecture 2: Developing a systems neuroscience of self and others using macaques**

Professor Dr. Masaki Isoda  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

### **Invited Lecture 3: Pluripotency and germline development in mam**

Assistant Professor Dr. Toshihiro Kobayashi  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

**Invited Lecture 4: Effects of prenatal methamphetamine exposure on neurobehaviours and synaptogenesis**

Assistant Professor Dr. Ratchanee Rodsiri  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

**Special Lecture 3: Brain imaging studies for animal diseases models of mice, marmosets and macaque monkeys.**

Professor Dr Hirota Onoe  
Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kyoto University

**Invited Lecture 5: Chronological molecular changes in neuronal communication in androgen-deficient rats.**

Assistant Professor Dr. Sukanya Chareonporn  
Faculty of Sciences, Chulalongkorn University

**Invited Lecture 6: Astrocytes are a novel therapeutic target for chronic pain**

Dr. Ikuko Takeda  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

**Oral presentation 1: The correlated activity of pallidal neurons in a MPTP-treated monkey model of parkinsonism**

Dr. Woranan Wongmassang  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

**Oral presentation 2: Comparison of 3T and 7T MRI for the visualization of globus pallidus sub-segm**

Shuki Maruyama  
National Institute for Physiological Sciences, Japan

2月18日

Discussion on Future Collaboration between Chulalongkorn University, Kyoto University  
and National Institute for Physiological Sciences, Japan  
Visiting Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

## 2.8 第50回生理学研究所国際シンポジウム “MIRACLES” in Cardiovascular Physiology ~Metabolism, Interactions, Regulation, Application, Chemical Biology, Longevity, Exercise and Signaling~

開催日：2019年12月4日-7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：西田基宏 (生理研/ ExCELLS)

講演者数：Main Symposium 26名 (内 外国人8名), Local Symposium 7名, (別途 ポスター演題 40題)

### Main Symposium

Speaker	Title
Rui Ping-Xiao (Peking University, China)	Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent Kinase II and Cardiac Cell Death
Jin Han (Inje University, Korea)	Molecular mechanism of exercise-induced cellular adaption
Mitsuhiko Yamada (Shinshu Univ)	A $\beta$ arrestin-bias AT1 receptor agonist improves the survival of neonatal knock-in mice bearing a human dilated cardiomyopathy mutation
Satomi Adachi-Akahane (Toho Univ)	Ventricular diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy: involvement of insulin-mediated regulation of Ca <sup>2+</sup> signaling
David Carling (Imperial College London, England)	Investigating the role of AMPK activation in vivo
Yasuhiko Minokoshi (NIPS)	AMPK is the metabolic sensor that induces dietary preference for carbohydrate over fat

Speaker	Title
Ippei Shimizu (Niigata Univ)	Senometabolite promotes pathologies in cardiovascular disorders
Wataru Kimura (RIKEN)	Oxidative Metabolism and Cardiomyocyte Cell Cycle Regulation
Ken Suzuki (Queen Mary Univ of London, England)	Myocardial repair, cardiac macrophages and mesenchymal stromal cell-based therapy
Junko Kurokawa (Univ of Shizuoka)	Multidisciplinary approaches for functional evaluation of human iPS-derived cardiomyocytes
Yasunari Kanda (National Institute of Health Sciences)	Development of in vitro cardiotoxicity assessment using human iPS cell technology
Satoshi Matsuoka (Univ of Fukui)	Property and roles of mitochondrial $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ exchange in heart
Yoshihiro Ishikawa (Yokohama City Univ)	Mechanical Stress and Vascular Regeneration
Sang Geon Kim (Seoul National Univ, Korea)	G12/G13 regulation of systemic energy metabolism
Hitoshi Kurose (Kyushu Univ)	G12 family G protein-mediated signaling
Soojka Kim Chung (Macao Univ of Sci & Tech, China)	Global Proteomics of Skeletal Muscle and Validation Lead to Identification of PGC-1 alpha and Fatty Acid Metabolism Downstream to Exchange Protein Directly Activated by cAMP (Epac) for Forced Treadmill Exercise Capacity
Utako Yokoyama (Tokyo Medical Univ)	Prostaglandin E receptor EP4-mediated regulation of vascular elasticity
Hisao Yamamura (Nagoya City Univ)	Pathophysiological significance of TRPC6 channels in pulmonary arterial hypertension
Keiji Kuba (Akita Univ)	mRNA deadenylation-mediated control of cardiac homeostasis
Mariko Omatsu-Kanbe (Shiga Univ of Med Sci)	Identification of ANP-marked cardiac progenitor cells in mouse heart that develop into beating cells
Shigeki Kiyonaka (Nagoya Univ)	Coordination chemogenetics, a new technique for allosteric regulation of membrane receptors
Akiyuki Nishimura (Kyushu Univ)	Pathology-dependent aberrant interaction between mitochondria and actin cytoskeleton causes cardiac fragility
Woong Sun (Korea Univ, Korea)	Mitochondrial quality surveillance by Drp1-dependent regulation of mitochondrial structure and function
Seiryu Sugiura (UT-Heart Inc)	A Heart simulator coupling the molecular dynamics with the finite element model - Cross-scale integration of our knowledge on heart
Hyoung Kyu Kim (Inje Univ, Korea)	Tetrahydrobiopterin rescues late-stage diabetic heart failure via restoring mitochondria function through CaMKK2/CREB/PGC1- $\alpha$ signaling
Junken Aoki (Tohoku Univ)	Lysophospholipid Signaling Protects the Heart from Ischemic Damage by regulating the Vagal Nerve

#### Local Symposium

Speaker	Title
Tomohiro Tanaka (NIPS)	Pathology-dependent protein-protein interactions (PPIs) as a new therapeutic target of heart failure
Kazuhiro Nishiyama (Kyushu Univ)	Atypical GPCR signaling regulated by cysteine-based post-translational modification and its physiological significance
Sandra Derouiche (NIPS)	Involvement of thermosensitive TRP channels in temperature-dependent microglia movement
Kenichiro Nakajima (NIPS)	Hypothalamic regulation of feeding-related behaviors
I-Shan Chen (NIPS)	Regulatory mechanisms of GIRK channels by small molecules
Cheung, Dennis Lawrence (NIPS)	Holographic light patterning for fine scale interrogation of cellular networks
Hideji Murakoshi (NIPS)	Spatiotemporal manipulation and imaging of signaling molecules in neurons

## 2.9 生理研国際研究集会

### “Sensing food/nutrient/environment toward integrative metabolic regulation”

日時：2019年7月7日(日)～8日(月)

場所：自然科学研究機構・岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

7月7日

Registration

Opening remark

Toshihiko Yada (Kansai Electric Power Medical Research Institute)

Announcements

Yasuhiko Minokoshi (National Institute for Physiological Sciences)

Session 1. Meal and taste sensing

Katsuya Dezaki (Jichi Medical University)

Meal-related hormones regulate insulin release via TRP channel signaling in islet beta-cells.

Akiyuki Taruno (Kyoto Prefectural University of Medicine)

Ion channel synapses of the taste bud.

Ken-ichiro Nakajima (National Institute for Physiological Sciences)

Genetic identification of sweet taste neurons in the mouse brainstem.

Chiori Ijichi (Ajinomoto Co., Inc.)

Mechanism of the perception of “kokumi” substances.

Poster session

Ou Fu (National Institute for Physiological Sciences)

Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification.

Eiki Kimura (National Institute for Environmental Studies)

Perinatal exposure to dioxins impacts on gene expression and infant behavior in the mouse.

Lei Wang (Jichi Medical University)

NPY mediates fasting-induced excitatory synaptic depression onto oxytocin neurons in the PVN.

Yanan Zhao (Kobe University)

Changes in intramuscular fat and the effects on taste-traits during postmortem aging of beef.

Ryo Matsumoto (Ajinomoto Co., Inc.)

Mechanism of the perception of “kokumi” substances.

Keynote Speech 1

Yasuhiko Minokoshi (National Institute for Physiological Sciences)

Discovery of AMPK-activated CRH neurons that induce dietary preference for carbohydrate over fat.

7月8日

Session 2. Frontiers in brain metabolism and cognition

Luc Pellerin (University of Lausanne)

Sensing environmental energy needs: Astrocytic glutamate uptake drives brain glucose utilization.

L. Felipe Barros (Centro de Estudios Científicos)

Neuronal Suppression of Astrocytic Respiration.

Anne-Karine Bouzier-Sore (French National Centre for Scientific Research)

Importance of the neuronal environment: role of the neighboring astrocytes in brain activation.

Takashi Sakurai (National Center for Geriatrics and Gerontology)

Obesity and body composition change in older adults with cognitive decline.

Akashi Matsui (University of Tsukuba)

Brain glycogen: a potential linkage between endurance and cognition.

Keynote Speech

Herbert Herzog (Garvan Institute of Medical Research)

Amygdala NPY circuits promote the development of accelerated obesity under chronic stress conditions.

Session 3. Regulation of feeding behavior

Tsutomu Sasaki (Kyoto University)

FGF21-oxytocin axis regulates simple sugar preference.

Junichi Chikazoe (National Institute for Physiological Sciences)

Object representations in the orbitofrontal cortex are sensitive to metabolic states.

Yusaku Iwasaki (Kyoto Prefectural University)

Intestinal GLP-1 release by oral administration of rare sugar Dallulose ameliorates arrhythmic-overeating and obesity via vagal afferents.

Keynote Speech 3

Akihiro Yamanaka (Nagoya University)

Role of MCH neurons in the regulation of metabolism, sleep/wakefulness and memory.

Session 4. Environmental/Aging-related disease and treatment

Fumihiko Maekawa (National Institute for Environmental Studies)

Early developmental exposure to environmental chemicals and energy metabolism.

Akiko Satoh (National Center for Geriatrics and Gerontology)

DMH neurons control sleep, metabolism, and aging.

Wataru Ogawa (Kobe University)

Regulation of skeletal muscle mass via a WWP1/KLF15 axis.

Toshihiko Yada (Kansai Electric Power Medical Research Institute)

Ninjin-yoeito activates NPY neurons and restores appetite and body weight in mice under chemotherapy: anti-frailty potential.

Concluding Remark

Toshihiko Yada (Kansai Electric Power Medical Research Institute)

## 2.10 I-URIC フロンティアコロキウム 2019

日時：2019年12月10日(火)～2019年12月11日(水)

場所：つま恋リゾート彩の郷(静岡県掛川市満水2000)

12月10日

基調講演

講演1 福田 真嗣(慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任教授)

講演2 山根 悠介(常葉大学 教育学部 准教授)

分科会

分科会1 「多様性」異なるもの間の相互作用

雨宮 健太(高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所)

安達 真弓(人間文化研究機構 総合人間文化研究推進センター)

分科会2 「予測」とは何か?

吉村 信次(自然科学研究機構 核融合科学研究所)

村上 大輔(情報・システム研究機構 統計数理研究所)

交流会1

交流会2 ポスターセッション

12月11日

分科会

分科会1 「多様性」異なるもの間の相互作用

雨宮 健太(高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所)

安達 真弓 (人間文化研究機構 総合人間文化研究推進センター)  
分科会2「予測」とは何か?  
吉村 信次 (自然科学研究機構 核融合科学研究所)  
村上 大輔 (情報・システム研究機構 統計数理研究所)

## 2.11 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2019

日時: 2019年12月18日(水) - 12月20日(金)  
場所: 学術総合センター 一橋講堂

学術集会代表: 大隅典子 (東北大学) (多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解 代表)  
主催: 次世代脳プロジェクト (project supported by 新学術領域研究)  
共催: 自然科学研究機構 生理学研究所  
戦略的国際脳科学研究推進プログラム (AMED)

参加新学術領域:

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)
南部領域	非線形共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)
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)
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)
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)
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	時間生成学一時を生み出すところの仕組み (時間生成学)

### ■ 12月18日

10:00 - 17:00 【中会議場 1-4】

新学術領域研究「脳構築の時計と場」「スクラップビルド」「マルチスケール脳」合同若手シンポジウム  
グアニン四重鎖を標的とした神経疾患の病態解明と治療薬開発 塩田倫史 (熊本大学)  
ヒト固有遺伝子により駆動された脳進化メカニズム 鈴木郁夫 (東京大学)  
胎生期神経系前駆細胞の運命制御における細胞周期制御機構の役割 原田雄仁 (東京大学)  
血液脳関門を標的とした精神疾患の創薬にむけて 和氣弘明 (名古屋大学)  
神経過活動による細胞周期再進入と脱成熟 村野友幸 (藤田医科大学)  
成体脳神経幹細胞の活性化機構 末田梨沙 (京都大学)  
シナプス機能の増強を維持する記憶のメカニズム 實吉岳郎 (京都大学)  
発達期の脳におけるシナプス後肥厚のリモデリング 貝塚剛志 (理化学研究所)  
脳構築の“場”としてのサブプレートの層の大脳新皮質発生における機能 丸山千秋 (東京都医学総合研究所)  
生体脳内ゲノム編集技術の開発と応用 三國貴康 (新潟大学)  
Gogo 受容体の機能的二面性 武智広樹 (東京工業大学)  
リーリン受容体によるニューロン移動制御機構 廣田ゆき (慶應義塾大学)

ポスターセッション

恐怖記憶再固定化と消去エンGRAMニューロンの同定と機能解析 石川理絵 (東京大学)  
胎児期におけるニューロン産生ベースの制御 畠山淳 (熊本大学)  
小胞体-ミトコンドリア接触のニューロンにおける役割 平林祐介 (東京大学)

### ■ 12月19日

「次世代脳」実行委員会企画プログラム

9:30 - 18:30 【一橋講堂】

学術集会代表挨拶 大隅典子 (東北大学)  
2019年度発足の学術領域研究 [超適応] 紹介 太田順 (東京大学)  
これからの学術領域研究: 我が国の脳神経科学の更なる発展を目指して <パネルディスカッション>  
企画担当: 古屋敷智之 (神戸大学)  
パネリスト (敬称略・五十音順)

磯田昌岐 (生理学研究所)  
榎本和生 (東京大学)  
大隅典子 (東北大学)  
大塚稔久 (山梨大学)  
岡部繁男 (東京大学)  
小早川令子 (関西医科大学)  
田中謙二 (慶應義塾大学)  
銅谷賢治 (沖縄科学技術大学院大学)  
鍋倉淳一 (生理学研究所)  
林 (高木) 朗子 (理化学研究所)  
尾藤晴彦 (東京大学)

#### 次世代脳実行委員会企画プログラム

1. 日本の神経科学 ～温故知新～ (特集：金澤一郎先生) 企画担当：古屋敷智之 (神戸大学)
  - 企画プログラム「日本の神経科学～温故知新～」について 高田昌彦 (京都大学)
  - 金澤一郎先生の神経学と脳科学 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター)
  - バランスの人 金澤一郎先生 宇川義一 (福島県立医科大学)
2. ヒトの脳回路機能の解明に向けて ～ネズミから探る・サルから探る～ (AMED 国際脳プロジェクト 共催)  
企画担当：磯村 宜和 (東京医科歯科大学)、司会：木村 實 (玉川大学 / AMED 国際脳)、磯村 宜和 (東京医科歯科大学)
  - 神経回路機能を規定する  $Ca^{2+}$  シグナリングの解明と応用 尾藤晴彦 (東京大学)
  - 記憶の神経科学的実体 井ノ口馨 (富山大学)
  - 化学遺伝学とイメージングの融合によるサル脳回路操作とその展開 南本敬史 (放射線医学総合研究所)
  - サルから探るドーパミン信号の多様性とその機能的意義 松本正幸 (筑波大学)
  - 総合討論「種間連携による脳回路機能の解明」
3. 若手優秀発表賞 表彰式

9:00 - 15:00 【中会議場 1-3】

ポスター発表

【分子脳科学領域】23件 【回路脳科学領域】17件 【システム脳科学領域】50件 【病態脳科学領域】13件

#### ■ 12月20日

9:30 - 12:00 【一橋講堂】

新学術領域研究 [脳情報動態] [オシロロジー] [人工知能と脳科学] 合同シンポジウム

ー 脳型計算アーキテクチャー ー

はじめに 銅谷賢治 (沖縄科学技術大学院大学)

脳型計算の必須要素としての樹状突起 深井朋樹 (沖縄科学技術大学院大学)

脳情報動態に学んだ脳型並列計算アーキテクチャー構築の試み 高橋恒一 (理化学研究所)

自己修復機能を有する自律分散システムに対する数理的研究 上田肇一 (富山大学)

脳の計算理論を用いて精神疾患の病態に迫る：神経ロボティクスのアプローチ 山下祐一 (国立精神・神経医療研究センター)

「総合討論」

13:00 - 17:05 【一橋講堂】

新学術領域研究 [「個性」創発脳] [共創言語進化] 合同シンポジウム

ー 次世代の音声コミュニケーション研究に向けた議論 ー (第2回 USVs 研究会)

はじめに 大隅典子 (東北大学)

議論の方向性の説明と齧歯類超音波発声の現在 菅野康太 (鹿児島大学)

発声機構に即した音声解析の重要性 ー鳴禽と齧歯を対象としてー 橘亮輔 (東京大学)

ヒトと動物の生物言語学的基盤 飯島和樹 (玉川大学)

ラット超音波発声の音響的特徴とその情動的影響 齋藤優実 (東京大学)

マウス超音波発声の発達軌跡と父加齢による影響 木村龍一 (東北大学)

種を超えた音声・歌の計算言語学的解析 森田堯 (京都大学)

パネル討論 指定討論者：保前文高 (首都大学東京)

おわりに 岡ノ谷一夫 (東京大学)

## 2.12 ABiS Symposium Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging 電子顕微鏡イメージングの最先端と未来

日時：2020年2月14日（金）- 2月15日（土）

場所：自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター（OCC）

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

共催：新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』生命科学連携推進協議会

自然科学研究機構（生理学研究所/ 基礎生物学研究所）

日本解剖学会

日本顕微鏡学会

### ■ 2月14日

濱清 Session ~Truth is Beauty~ (1)

座長：小坂 俊夫 / 鍋倉 淳一

「濱先生の下で学んで：構造と機能」 小坂 俊夫（国際医療福祉大学）

「真善美・・・微細形態から原爆まで」 田中 謙二（慶應義塾大学）

「Dendritic spine study with high voltage electron microscope (HVEM)」 Im Joo Rhyu (Korea Univerirty)

濱清 Session ~Truth is Beauty~ (2)

座長：小坂 俊夫 / 鍋倉 淳一

「電子顕微鏡による嗅球神経回路の三次元構造解析」 樋田 一徳（川崎医科大学）

「ギャップ結合は新皮質・海馬・線条体の神経回路構築にいかに関与しているか？」 福田 孝一（熊本大学）

「神経回路長期再編の生体内観察」 鍋倉 淳一（生理学研究所）

「スパインと電気結合：濱先生と私」 川口 泰雄（生理学研究所）

新しい電子顕微鏡の開発 ~Development of New Electron Microscopes~

座長：古瀬 幹夫

「100年研究人生ー新しい電子顕微鏡手法への憧憬」 永山 國昭（N-EM Laboratories）

### ■ 2月15日

Cryo-Electron microscopy (Chair: Kazuyoshi Murata)

「Structure analysis of protein using both electron microscopy and X-ray crystallography」

Yoshikazu Tanaka (Tohoku University)

「Structural analysis of flagella motor by Cryo-EM」

Takayuki Kato (Osaka University)

「Structural analysis of protein complexes by cryo-electron microscopy」

Kaoru Mitsuoka (Osaka University)

3D electron microscopy and AI-based data analysis (Chair: Nobuhiko Ohno)

「Research and Applications of the High-throughput Scanning Electron Microscopy」 \*\*Cancelled

Guoqing Li (Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences)

Qiwei Xie (Beijing University of Technology)

「3D ultrastructural imaging of podocytes using FE-SEM and FIB-SEM tomography」

Koichiro Ichimura (Juntendo University)

「Quantitative analysis of microstructure complexity by computer vision and advanced mathematics」

Yoshitaka Adachi (Nagoya University)

「Petascale neural circuit reconstruction」

Nico Kemnitz (Princeton Neuroscience Institute)

Molecular and structural labeling in electron microscopy (Chair: Masahiko Watanabe)

「Molecular mechanisms for excitatory synaptic wiring; Input-specific synaptic expression and adhesion by the GluD family」

Masahiko Watanabe (Hokkaido University)

「Ultrastructural analyses of neurons in vivo using the correlative microscopy」

Yusuke Hirabayashi (The University of Tokyo)

「Electron microscopic detection of single membrane proteins by a specific chemical labeling」

Ryuichi Shigemoto (Institute of Science and Technology, Austria)

## 2.13 第9回 生理研-霊長研-新潟脳研合同シンポジウム

※下記の内容で開催を予定して準備を進めていたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止となった。

日時：2020年2月28日-29日

場所：日本モンキーセンター（愛知県犬山市大字犬山官林26）

2月28日

Opening remarks

Masahiko Takada, Deputy Director, PRI, Kyoto University

高田昌彦 霊長研副所長

Chair: Keiichi Kitajo, Division of Neural Dynamics, NIPS

司会：北城圭一 生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門

Session 1

Chair: Hiroki Kitaura

Department of Pathology, BRI, Niigata University

座長：北浦弘樹 新潟脳研 病理学分野

**Establishment of cell lines and xenografts for the realization of precision medicine in brain tumor patients**

Manabu Natsumeda, Department of Neurosurgery, BRI, Niigata University

棗田学 新潟大学脳研究所 脳神経外科

**Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation.**

Koichiro Haruwaka, Division of Homeostatic Development, NIPS

春若航一路 生理学研究所 生体恒常性発達研究部門

**Small vessel characteristics of autopsied patients with CADASIL and HTRA1-Autosomal dominant disease: 3D analysis using the CUBIC tissue clearing technique**

Rie Saito, Department of Pathology, BRI, Niigata University

齋藤理恵 新潟大学脳研究所 病理学分野

Session 2

Chair: Masahiko Takada

Systems Neuroscience Section, PRI

座長：高田昌彦 霊長研 統合脳システム分野

**Gene therapy for DRPLA model mice by AAV-delivered CRISPR/Cas9**

Taisuke Kato, Department of Molecular Neuroscience, BRI, Niigata University

加藤泰介 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野

**Genetic identification of sweet taste neurons in the mouse brainstem**

Ou Fu, Division of Endocrinology and Metabolism, NIPS

傅欧 生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門

**Optogenetic manipulation of basal ganglia circuit for controlling eye movements**

Hidetoshi Amita, Systems Neuroscience Section, PRI, Kyoto University

網田英敏 京都大学霊長類研究所 統合脳システム分野

Poster Session 特別展示室/Special exhibition room (1F)

2月29日

Session 3

Chair: Takayasu Mikuni

Department of Cellular Neuropathology,

BRI, Niigata University

座長：三國貴康 新潟脳研 細胞病態学分野

**The clock in the brain: Visualizing neuronal circuits controlling circadian and ultradian rhythms in mammals**

Ryosuke Enoki, Division of Biophotonics, NIPS

榎木亮介 生理学研究所 バイオフォトンクス研究部門

**Methodological development for high-throughput localization analysis of synaptic proteins in vivo**

Motokazu Uchigashima, Department of Cellular Neuropathology, BRI, Niigata University

内ヶ島基政 新潟大学脳研究所 細胞病態学分野

Session 4

Chair: Yumiko Yoshimura

Division of Visual Information Processing, NIPS

座長：吉村由美子 生理研 視覚情報処理研究部門

**Physiological and anatomical organization of cortico-striatal inputs in the basal ganglia**

Hiromi Sano, Division of System Neurophysiology, NIPS

佐野裕美 生理学研究所 生体システム研究部門

**Hyperscanning neuroimaging technique to reveal the neural basis of social interaction**

Takahiko Koike, Division of Cerebral Integration, NIPS

小池耕彦 生理学研究所 心理生理学研究部門

## 2.14 第9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

「ヒト、サル、ラットの脳解剖学から神経回路を観察・解析・操作する技術へ」

※下記の内容で開催を予定して準備を進めていたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止となった。

日時：2020年3月3日(火)-6日(金)

場所：自然科学研究機構 生理学研究所（愛知県岡崎市）

### 3月3日

- ・所長挨拶 鍋倉 淳一 生理学研究所 所長
- ・講義「イントロダクション」南部 篤 生体システム研究部門
- ・講義「神経解剖学総論」高田昌彦 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神経解剖（マクロ実習1）」高田昌彦 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 生体システム研究部門

### 3月4日

- ・実習「コンピュータによる脳科学」北城圭一 神経ダイナミクス研究部門
- ・実習「霊長類とげっ歯類の比較神経解剖（マクロ実習2）」高田昌彦 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神経解剖（ミクロ実習）」高田昌彦 学術研究支援室、京大・霊長研
- ・講義「ウィルスベクターの脳科学への応用」小林憲太 ウィルスベクター開発室

### 3月5日

- ・実習「げっ歯類を用いた in vitro 神経活動記録」吉村由美子 視覚情報処理研究部門
- ・講義「MRIの原理と計測方法」近添淳一 生体機能情報解析室
- ・講義「Ultra high-fieldによる新展開」福永雅喜 心理生理学研究部門
- ・実習「T1 MRI撮像」小池耕彦 心理生理学研究部門

### 3月6日

- ・実習「げっ歯類からの神経活動記録」佐野裕美 生体システム研究部門
- ・実習「霊長類からの神経活動記録-1」畑中伸彦 生体システム研究部門
- ・実習「霊長類からの神経活動記録-2」知見聡美 生体システム研究部門
- ・実習「マーモセット実験法」瀬瀬大輔 生体システム研究部門
- ・まとめ 南部 篤 生体システム研究部門

## 2.15 自然科学研究機構「ネットワーク型研究加速事業(国際)」生理研プロジェクト「機能タンパク質の構造と機能のダイナミクスと、それに基づく細胞・生体システム作動機構の研究拠点の形成」年度末報告会・シンポジウム

※下記の内容で開催を予定して準備を進めてきたが、COVID-19の感染拡大防止の観点から中止となった。

日時：2020年3月9日(月)

場所：生理研(明大寺)大会議室

プログラム

下村 拓史(生理研・神経機能素子 助教)

「膜電位およびホスホイノシチド感受性を持つ Two-pore Na<sup>+</sup> channel の解析」

ソン チホン(生理研・電子顕微鏡室(村田 G)) 特任助教)

「クライオ電子顕微鏡により明らかになったノロウイルスの動的構造変化」

菅 倫寛(岡山大・異分野基礎科学研・生体超分子構造 准教授)

「光化学系 II 複合体の構造基盤と酸素発生機構」

渡邊 力也(理研・主任研究員研究室・分子生理学 主任研究員)

「マイクロチップを利用した生体膜機能の再構築と高感度解析」

河合 喬文(阪大院医・統合生理学 助教)

「精子における電位依存性ホスファターゼの機能」

上川内 あづさ(名大院理・脳回路構造学 教授)

「ショウジョウバエにおける求愛シグナルの受容機構」

中島 健一郎(生理研・生殖・内分泌系発達機構(箕越研) 准教授)

「空腹に伴い味覚を調節する神経ネットワークの解析」

堀内 浩(生理研・生体恒常性発達(鍋倉研) 特任助教)

「高精細 CMOS センサによる生体脳 pH イメージング」

塚本 寿夫(分子研・生体分子情報 助教, JST さきがけ)

「無脊椎動物オプシンを用いて GIRK チャネル機能を光操作する」

西田 基宏(生理研・心循環シグナル, 生命創成探究センター 教授)

「ミトコンドリア分裂促進タンパク質 Drp1 の過イオウ化による心筋可塑性制御」

大谷 哲久(生理研・細胞構造(古瀬研) 助教)

「密着結合の構造と機能を再考する：体系的ノックアウトから見えてきたこと」

## 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

《細胞生理研究部門》

共同研究者：Andreas Leffler 教授(ドイツ Hannover 医科大学)

Fricke TC, Echtermeyer F, Zielke J, de la Roche J, Filipovic MR, Claverol S, Herzog C, Tominaga M, Pumroy RA, Moiseenkova-Bell VY, Zygmunt PM, Leffler A, Eberhardt MJ (2019) Oxidation of methionine residues activates the high-threshold heat-sensitive ion channel TRPV2. Proc Natl Acad Sci USA 116(48): 24359-24365. doi: 10.1073/pnas.1904332116.

TRPV2 がメチオニンの酸化を介して感作され、マクロファージの食食能を制御することを明らかにした。

《心循環シグナル研究部門》

共同研究者：Supachoke Mangmool (Mahidol University, Associate Professor), Caroline Sunggip (Universiti Malaysia Sabah, Senior Lecturer)

Sudi SB, Tanaka T, Oda S, Nishiyama K, Nishimura A, Sunggip C, Mangmool S, Numaga-Tomita T, Nishida M. (2019) TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy. Sci Rep 9(1):9785. doi: 10.1038/s41598-019-46252-2.

栄養飢餓や低酸素ストレスによる廃用性筋萎縮を仲介する TRPC3-Nox2 タンパク質間相互作用が、細胞外ヌクレオチド (ATP) によって誘発される可能性をラットの心筋細胞を用いて明らかにした。

#### 《多光子顕微鏡室》

共同研究者：Hedrick NG, Yasuda R (Max-Planck Florida Institute for Neuroscience), Agnello E, O'Connell R, Stratton MM (University of Massachusetts)

Saneyoshi T, Matsuno H, Suzuki A, Murakoshi H, Hedrick NG, Agnello E, O'Connell R, Stratton MM, Yasuda R, Hayashi Y (2019) Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102: 1199-1210. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.012.

新規の分子間相互作用プローブと分子活性プローブを開発し、2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を用いることによって、海馬神経細胞においてシナプスの可塑的形態変化が CaMKII と Tiam1 の相互作用によって維持されていることを明らかにした。

#### 《生体機能情報解析室》

共同研究者：Jeffrey Brooks (New York University, New York, NY, USA)

Brooks JA, Chikazoe J, Sadato N, Freeman JB (2019) The neural representation of facial-emotion categories reflects conceptual structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(32):15861-15870. doi: 10.1073/pnas.1816408116

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 にて発表した。

### 3.2 その他の国際共同研究による主な論文

#### 《神経機能素子研究部門》

共同研究者：Eitan Reuveny 教授、Izhar Karbat 研究員 (Weizmann Institute of Science, Israel)、上杉志成 (京都大学 iCeMS)

Chen IS, Liu C, Tateyama M, Karbat I, Uesugi M, Reuveny E, Kubo Y (2019) Non-sedating antihistamines block G-protein-gated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Br J Pharmacol* 176 (17): 3161-3179. doi: 10.1111/bph.14717.

抗ヒスタミン剤が G タンパク質結合型内向き整流性 K<sup>+</sup> チャネルを抑制することを新規に見出し、その結合部位を、変異体の機能解析および分子ドッキングの計算論解析により同定した。

#### 《生体膜研究部門》

共同研究者：Harald Prüss 博士の研究グループ (German Center for Neurodegenerative Diseases, 独国)

Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, Fukata Y, Parthier D, Sammons RP, Imbrosci B, Kurpjuweit S, Kowski AB, Fukata M, Prüss H, Schmitz D. Human CSF monoclonal LGI1 autoantibodies increase neuronal excitability. *Ann Neurol* (in press)

私共のグループはこれまでに、神経分泌タンパク質 LGI1 に対する自己抗体(血清)が LGI1 とその受容体 ADAM22 の結合を阻害することにより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。今回、Prüss 博士との共同研究により、患者 B 細胞から複数の LGI1 モノクロナール抗体を単離し、それらの性状解析を進めた。LGI1 モノクロナール抗体は、抗原エピトープにより 2 種類に分類され、いずれの部位に対する抗体も海馬スライスにおいて、神経細胞の興奮性を増加することを見出した。

共同研究者：Bryan C Dickinson 博士の研究グループ (シカゴ大学、米国)

Cao Y, Qiu T, Kathayat R, Azizi SA, Fukata Y, Fukata M, Rice P, Dickinson BC. (2019) ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5. *Nat Chem Biol* 15:1232 - 1240. doi: 10.1038/s41589-019-0399-y

私共のグループはこれまでに、哺乳動物の脱パルミトイル化酵素を探索し、ABHD タンパク質ファミリーの一部 (ABHD17 等) に脱パルミトイル化酵素活性が存在することを報告してきた。今回、Dickinson 博士との共同研究で、ABHD10 がミトコンドリアにおける脱パルミトイル化酵素として機能することを明らかにした。

共同研究者：Franck Perez 博士の研究グループ (キュリー研究所、仏国)

Boncompain G, Herit F, Tessier S, Lescure A, Del Nery E, Gestraud P, Staropoli I, Fukata Y, Fukata M, Brelet A,

Niedergang F, Perez F. (2019) Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection. *Science Advances* 5:eaax0821. doi: 10.1126/sciadv.aax0821

Perez 博士らのグループは HIV-1 の感染受容体として機能する CCR5 タンパク質 (GPCR の 1 種) の細胞内輸送に関わる研究を行い、CCR5 タンパク質の輸送を阻害する低分子化合物を複数同定していた。一方、CCR5 の細胞膜への輸送にはパルミトイル化修飾が必要であることが知られていた。そこで、Perez 博士の依頼を受け、上述の低分子化合物の中で、CCR5 のパルミトイル化修飾を阻害するものが存在するかを検討し、cadmium chloride と zinc pyrithione がその阻害活性を有することを見出した。

#### 《心理生理学研究部門》

共同研究者：アーヘン工科大学, 生理学研究所, 大阪大学を含む, 国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Wong TY et al. (2019) An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med* 16:1-12. doi: 10.1017/S0033291719002149. 統合失調症の陽性症状, 攻撃性と脳構造の関連を明らかにするため, 10 の研究センターから収集した統合失調症 (SCZ) 952 人と健常者 (HC) 902 人の MRI 画像を解析した結果, SCZ では, HC より広範に皮質厚が減少しており, とくに左側頭側頭葉と右中帯状皮質の皮質厚の減少が, 陽性症状と攻撃性の両方に有意に関連していた。

共同研究者：オスロ大学, マーストリクト大学, 生理学研究所, 大阪大学を含む, 国際的画像遺伝学研究コンソーシアムとの共同研究

Writing Committee for the ENIGMA-CNV Working Group, van der Meer D, et al. (2019) Association of copy number variation of the 15q11.2 BP1-BP2 region with cortical and subcortical morphology and cognition. *JAMA Psychiatry* 1-11. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3779. [Epub ahead of print] 1-11. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3779.

染色体 15q11.2 領域内の 2 つの切断点間における微小欠失, 重複は, 神経発達障害と関連があり, 一方, 染色体 15q11.2 は, 脳構造異常コピー数多型の好発する部位である。本研究では, 15q11.2 の欠失および重複コピー数多型と皮質・皮質下脳構造および認知機能との関連性を明らかにした。15q 11.2 の変異が脳構造および認知機能と関連し, 欠失キャリアで影響を強く受けることを見出した。

共同研究者：Siemens Healthineers 社との共同研究

Maryama S, Fukunaga M, Fautz HP, Heidemann R, Sadato N (2019) Comparison of 3T and 7T MRI for the visualization of globus pallidus sub-segments. *Sci Rep* 9:18357. doi: 10.1038/s41598-019-54880-x.

淡蒼球内節を標的とする深部脳刺激は, その電極留置の精度に依存する。その参照画像として, 3 テスラおよび 7 テスラ MRI におけるでのプロトン密度および T2 強調画像における内側髄板および副内側髄板の可視化を比較した。7 テスラでは, 内側髄板および副内側髄板とも確認されたが, 3 テスラでは不明瞭, ほとんど描出されなかった。また, 7 テスラ T2 強調画像は, 7 および 3 テスラのプロトン密度画像より描出能が優れていた。

共同研究者：東京大学, 生理学研究所, 大阪大学を含む認知ゲノム共同研究機構 (COCORO) および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

Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCORO (2019) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry* (in press; Epub 2019 Nov 29). doi: 10.1038/s41380-019-0553-7.

国内 12 施設で収集された健常者 (N=1506), 統合失調症 (N=696), 双極性障害 (N=211), 自閉症スペクトラム障害 (N=126), 大うつ病性障害 (N=398) の拡散 MRI を用いて白質微細構造を比較するメガ解析を行った。その結果, 白質構造から得られた生物学的特徴では, 統合失調症と双極性障害は同様の病理学的特徴を有する一方, 大うつ病性障害の健常者に近い可能性が示唆された。

#### 《生体機能情報解析室》

共同研究者：Rebecca M. Todd (The University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada) Adam K. Anderson (Cornell University, Ithaca, NY, USA) Vladimir Miskovic (State University of New York at Binghamton, Binghamton, New York, USA)

Todd RM, Miskovic V, Chikazoe J, Anderson AK (2020) Emotional objectivity: Neural representations of emotions and their Interaction with cognition. *Annual review of psychology* 71:25-48. doi: 10.1146/annurev-psych-010419-051044.

古典的な考え方では、情動と認知は異なるドメインに属するものとされてきたが、近年の研究結果から、あらゆる認知過程は情動的価値判断によるフィルターを受けていることが示唆されている。本稿では、ブリティッシュ・コロンビア大学の Todd 准教授、コーネル大学の Anderson 准教授らと共に、情動が記憶・注意・知覚に与える影響における先行研究について解説し、感覚系の階層的情報処理と情動の結びつきについて論じた。

### 3.3 生理研で研究活動を行った外国人研究者等

#### 1. 職員・研究員

I-Shan Chen (神経機能素子研究部門, 特任助教)  
Rizki Tsari Andriani (神経機能素子研究部門, NIPS リサーチフェロー, 2019.10-)  
Derouiche Sandra (細胞生理研究部門, 特任助教)  
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)  
Feng Xiaona (細胞生理研究部門, 博士研究員, 2019.10~)  
FU,Ou(生殖・内分泌系発達機構研究部門 NIPS リサーチフェロー)  
Alsayed Abdelhamid Mohamed Alsayed (大脳神経回路論研究部門, 博士研究員, ~2019.6)  
Franciscus Adrian Agahari (大脳神経回路論研究部門, NIPS リサーチフェロー)  
Mohammed Youssef Saleh Ahmed (大脳神経回路論研究部門, 博士研究員, 2019.9~2020.2)  
Dennis Lawrence CHEUNG (生体恒常性発達研究部門 研究員, 2019.10~)  
Dwi Wahyu Indriami (生体システム研究部門, NIPS リサーチフェロー)  
Woranan Wongmassang (生体システム研究部門 博士研究員, 2019.10~)  
Zlata Polyakova (生体システム研究部門 博士研究員, 2019.10~)  
SONG, Chihong (電子顕微鏡室, 特任助教)  
BURTON SMITH, Raymond Nathaniel (形態情報解析室, 博士研究員)  
Pham Quang Trung (生体機能情報解析室, 特任研究員)

#### 2. 外国人研究職員 (客員分), 外国人研究職員 (特別分) (氏名, 所属, 身分)

Boudaka Ammar (Sultan Qaboos 大学, 助教, オマーン) 外国人研究職員  
Denis Le Bihan (NeuroSpin, France, Founding Director) 外国人客員教授

#### 3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者 (3 ヶ月以上)

2. 以外に該当なし

#### 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 (総研大生, ~2019.9)  
Chang Liu (総研大生)  
Nguyen Phuong Thanh (総研大生)  
Feng Xiaona (総研大生, ~2019.9)  
Nguyen Thi Hong Dung (総研大生)  
Deng Xiangmei (総研大生)  
Aykut Deveci (総研大生, 2019.10~)  
Jing Lei (総研大生, 2019.10~)  
Dong Mingyi (生理研実習生, ~2019.4)  
Misbah Rashid (総研大生)  
Nawarat Rattanajarakul (総研大生)  
You YI (Zhejiang University, 中国, Ph.D.student, インターンシップ生)  
Kevin NG (University of New South Wales, Australia, Ph.D.student)  
Janpen BANGSUMURUJ (Chulalongkorn University, タイ, Ph.D.student, 外国人研究員)  
Shuting HAN (Columbia University, 中国, Ph.D.student)  
呉 嘉豪 (総研大生)  
Chang Ching-Pu (北海道大学大学院 医学院博士後期課程, 特別共同利用研究員 2020/1-2020/3 予定)  
Woranan Wongmassang (総研大生, ~2019.9)  
Zlata Polyakova (総研大生, ~2019.9)

Pimpimon Nondhalee (総研大生 2018.10~)  
Angela Zhang (McGill University, Canada, 大学院生)  
Bolis Dimitrios (Max-Planck Institute of Psychiatry, Germany, 大学院生)  
Fafmida Khanam Raha (University of Dhaka, Bangladesh, 学部学生)  
Kainat Fatima (Jinnah Sindh Medical University, Pakistan, 学部学生)  
Ahsan Khan (Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, Research Assistant)  
Shin Hyeong-Geol (Seoul National University, South Korea, Ph.D Student)

5. 研究所を訪問した外国人研究者 (氏名, 所属, 身分)

Nahid Roohi (Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, 大学院生, NIPS インターンシップ生)  
Tatjana Strom (Humboldt University, Germany, 大学生)  
Yan Zheng (Hubei University, 中国, 大学院生)  
Jessa Fores (釜山大学, 韓国, 大学院生)  
Suhaini Binti Sudi (Universiti Malaysia Sabah, Malaysia, Graduate Student)  
Daniel Berger (Harvard University, USA, Postdoctoral Fellow)  
仙波和恵 (Dalhousie University, Canada, Professor)  
Briggs Chantalle (Dalhousie University, Canada, Research Associate)  
Deurveilher Samuel (Dalhousie University, Canada, Research Associate)  
Luis Alberto CARRILLO REID (National Autonomous University of Mexico, Mexico, Associate Professor)  
Andrew J. MOORHOUSE (University of New South Wales, Australia, Associate Professor)  
Valentin NAGERL (University of Bordeaux, France, Professor)  
Zhong CHEN (Zhejiang University, China, PI/教授)  
Thongchai Sooksawate (Chulalongkorn University, Kingdom of Thailand, Associate Professor)  
Xiaoqin Wang (Johns Hopkins University, USA, 教授)  
Thomas Boraud (CNRS/Université de Bordeaux, France, 教授)  
Diego Vidaurre (大阪大学大学院生命機能研究科, 日本, 助教)  
Gadi Goelman (Hadassah Hebrew University Medical Center, State of Israel, Professor)  
Jonathan R. Polimeni (Harvard Medical School, USA, Assistant Professor)  
Li-Wei Kuo (National Health Research Institutes, Taiwan, Assistant Investigator)

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, USA, 研究員, 留学中)

## 4 海外の学会等での招待講演

(神経機能素子研究部門)

1. Yoshihiro Kubo (2019.06.17) Phosphoinositides modulate the voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3 (TPC3). The 7th International Ion Channel Conference (Hangzhou, China).
2. Yoshihiro Kubo (2019.06.20) Phosphoinositides modulate the voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3 (TPC3). The Ion Channel Modulation Symposium (Cambridge, UK).
3. Yoshihiro Kubo (2019.06.21) Phosphoinositides modulate the voltage dependence in Two-Pore Na<sup>+</sup> Channel 3 (TPC3). Seminar in University of Sussex, School of Life Sciences (Sussex, UK).

(心循環シグナル研究部門)

1. Motohiro Nishida (2019.7.5) Protein-protein interaction (PPI) in cardiac tissue remodeling and metabolism. Special seminar in Seoul National University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Seoul, Korea).
2. Motohiro Nishida (2019.7.8) Cardiac plasticity regulated by protein-protein interactions (PPIs). Frontier Bioorganization Forum 2019 in KIAS (Seoul, Korea).
3. Motohiro Nishida (2019.8.30) Targeting protein-protein interaction (PPI) as a new strategy for drug repositioning (Eco-Pharma). The 5th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences (Taipei, China).
4. Motohiro Nishida (2019.9.9-11) Protein cysteine persulfide regulates mitochondrial quality and stress resistance of the heart against environmental stress. The 1st International Conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine (Sendai, Japan).

5. Motohiro Nishida (2019.10.22) Targeting protein-protein interaction (PPI) as a new strategy for drug repositioning. Mini-Symposium: Current Topic in Pharmacology: Focusing on Receptor Signal Transduction (Mahidol, Thailand).

(生殖・内分泌系発達機構研究部門)

1. Yasuhiko Minokoshi (Sep 21-25, 2019) Discovery of AMPK-activated CRH neurons that induce dietary preference for carbohydrate over fat. The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (Joint meeting of International Brain Research Organization & Federation of Asian-Oceania Neuroscience Society), Hotel Inter-Burgo EXCO (Daegu, Korea)
2. Kunio Kondoh (Dec 10, 2019) Hypothalamic Neural Circuits Mediating Homeostasis. 186th Academic Seminar of The Brain Cognition and Brain Disease Institute in Shenzhen Institute of Advanced Technology (SIAT), Chinese Academy of Sciences, SIAT (Shenzhen, China)

(大脳神経回路論研究部門)

1. Kubota Y (2019.4.11-12) Methods Course "Modern Microscopy" Two lectures (Electron Microscopy in Neuroscience I, Electron Microscopy in Neuroscience II), University of Regensburg (Regensburg, Germany)
2. Kubota Y (2019.4.17) Thalamo-cortical synaptic network in motor cortex analyzed with large volume electron microscopy. Max-Planck/HHMI Connectomics Conference Berlin 2019 (Berlin, Germany)

(生体恒常性発達研究部門)

1. Nabekura J (2019.7.13) Remodeling of cortical neuronal circuits in vivo: neurons-glia interaction, 2nd Jinling international frontier in brain science and pharmacy forum. Nanjing Medical University (南京市, 中国)
2. Nabekura J (2019.8.8) A window into the Brain: Plasticity of Neural Circuits after Injury – a key role for glia. Neuroscience, Mental Health & Addiction Special Seminar, UNSW Sydney (Sydney, Australia)
3. Nabekura J (2019.9.21) Astrocyte Drive Cortical Synapse Remodeling in Chronic Pain. The 10th IBRO World Congress of Neurosciences, EXCO (Daegu, Korea)
4. Nabekura J (2019.12.7) Astrocyte-induced rewiring of cortical somatosensory circuits removes allodynia. Asian Pain Symposium, Songdo Convencia (Incheon, Korea)

(認知行動発達研究部門)

1. Isoda M (2019.9.17) Neural basis of social reward monitoring and valuation. MCC2019 (7th International Symposium on Motivational and Cognitive Control) (Berlin, Germany).

(心理生理学研究部門)

1. Sadato N (2019.09.24) Understanding the neural basis of psychiatric disease and implications for stigma: Neuroethical issues of Brain/MINDS project of Japan. IBRO Neuroethics Luncheon "No longer Unthinkable: Why the 21st Century Neuroscientists needs Neuroethics" IBRO Congress (Daegu, Korea)
2. Fukunaga M, Duyn J (2019.9.26) Origins of phase contrast in white matter. 5th INTERNATIONAL WORKSHOP ON MRI PHASE CONTRAST & QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING (Seoul, Korea).
3. Sadato N (2019.09.27) To what extent can human attributes be modelled? Global Neuroethics Summit 2019 (Daegu, Korea).
4. Fukunaga M (2019.10.11) International neuroimaging big data collaborations: ENIGMA and COCORO (Discussant). 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Fukuoka, Japan).
5. Matsumoto J, Fukunaga M, Nemoto K, Koshiyama D, Miura K, Uno Y, Okada N, Morita K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Kasai K, Watanabe Y, Hashimoto R (2019.10.13) Maturity of cerebral white matter is associated with individual working hours indicating social function. 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Fukuoka, Japan).
6. Sadato N (2019.10.18) To what extent can human attributes be modelled? The 2019 International Neuroethics Society Annual Meeting (Chicago, USA).

## 5 動物実験関連成果報告

1. Oda M, Ogino H, Kubo Y, Saitoh O (2019) Functional properties of axolotl transient receptor potential ankyrin 1 revealed by the heterologous expression system. *Neuroreport* 30 (5): 323-330. doi:

- 10.1097/WNR.0000000000001197.
2. Chen IS, Liu C, Tateyama M, Karbat I, Uesugi M, Reuveny E, Kubo Y (2019) Non-sedating antihistamines block G-protein-gated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Br J Pharmacol* 176 (17): 3161-3179. doi: 10.1111/bph.14717.
  3. Shimomura T, Kubo Y (2019) Phosphoinositides modulate the voltage dependence of two-pore channel 3. *J Gen Physiol* 151 (8): 986-1006. doi: 10.1085/jgp.201812285.
  4. Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, Fukata Y, Parthier D, Sammons RP, Imbrosci B, Kurpjuweit S, Kowski AB, Fukata M, Prüss H, Schmitz D (2019) Human CSF monoclonal LGI1 autoantibodies increase neuronal excitability. *Ann Neurol* (in press).doi: 10.1002/ana.25666.
  5. Kanadome T, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M (2019) Systematic Screening of Depalmitoylating Enzymes and Evaluation of Their Activities by the Acyl-PEGyl Exchange Gel-Shift (APEGS) Assay. *Methods Mol Biol* 2009:83-98. doi: 10.1007/978-1-4939-9532-5\_7.
  6. Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, Matsunaga S, Ohtani S, Nakanishi A, Shiga T, Chambers JK, Uchida K, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M (2019) Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med* 33:1440-1445. doi: 10.1111/jvim.15492.
  7. Hirata Y, Suzuki Y, Tominaga M, Oku Y (2019) TRPM8 channel is involved in the ventilatory response to CO<sub>2</sub> mediating hypercapnic Ca<sup>2+</sup> responses. *Respir Physiol Neurobiol* 263: 20-25. doi: 10.1016/j.resp.2019.03.002.
  8. Saito S, Saito TC, Nozawa M, Tominaga M (2019) Elucidating the functional evolution of heat sensors among *Xenopus* species adapted to different thermal niches by ancestral sequence reconstruction. *Molec Eco* 28: 3561-3571. doi: 10.1111/mec.15170.
  9. Numaga-Tomita T, Shimauchi T, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Nishimura A, Birnbaumer L, Mori Y, Nishida M (2019) TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN. *FASEB J* 33(9):9785-9796. doi: 10.1096/fj.201802811R.
  10. Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T, Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M (2019) Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload. *Science Signal* 12(587): eaaw1920. doi: 10.1126/scisignal.aaw1920.
  11. Nishiyama K, Numaga-Tomita T, Fujimoto Y, Tanaka T, Toyama C, Nishimura A, Yamashita T, Matsunaga N, Koyanagi S, Azuma YT, Ibuki Y, Uchida K, Ohdo S, Nishida M (2019) Ibutilast attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3-Nox2 protein complex. *Br J Pharmacol* 176(18):3723-3738. doi: 10.1111/bph.14777.
  12. Sudi SB, Tanaka T, Oda S, Nishiyama K, Nishimura A, Sunggip C, Mangmool S, Numaga-Tomita T, Nishida M (2019) TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy. *Sci Rep* 9(1):9785. doi: 10.1038/s41598-019-46252-2.
  13. Okamoto S, Asgar NF, Yokota S, Saito K, Minokoshi Y (2019) Role of the  $\alpha$ 2 subunit of AMP-activated protein kinase and its nuclear localization in mitochondria and energy metabolism-related gene expressions in C2C12 cells. *Metabolism* 90:52-68. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.003.
  14. Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, Minokoshi Y, Imamura M, Takeda S, Hosooka T, Ogawa W (2019) Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight* 4(4):pii:124952. doi: 10.1172/jci.insight.124952.
  15. Fu O, Iwai Y, Kondoh K, Misaka T, Minokoshi Y, Nakajima KI (2019) SatB2-expressing neurons in the parabrachial nucleus encode sweet taste. *Cell Rep* 27(6):1650-1656.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.04.040.
  16. Fu O, Iwai Y, Narukawa M, Ishikawa AW, Ishii KK, Murata K, Yoshimura Y, Touhara K, Misaka T, Minokoshi Y, Nakajima KI (2019) Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification. *Nat Commun* 10(1):4560. doi: 10.1038/s41467-019-12478-x.
  17. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, Tokuyama K, Takamura T (2019) The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J* 66(7):615-620. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0542.
  18. Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, Thi Thanh Dao A, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, Nakao S (2019) Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 33(11):2732-2766. doi: 10.1038/s41375-019-0510-0.
  19. Li J, Liu T, Dong Y, Kondoh K, Lu Z (2019) Trans-synaptic neural circuit-tracing with neurotropic viruses. *Neurosci Bull* 35(5):909-920. doi: 10.1007/s12264-019-00374-9.

20. 箕越靖彦 (2019) 肥満症と中枢神経制御. 最新医学 74(1): 32-42.
21. 箕越靖彦 (2019) 摂食の動的恒常性と臓器連関. 実験医学増刊 37(7): 1160-1170.
22. 箕越靖彦 (2019) 視床下部 AMP キナーゼによる炭水化物嗜好性制御機構. 医学のあゆみ 269(12): 901-908.
23. 菊地晶裕, 箕越靖彦, 篁俊成 (2019) ヘパトカインの体内動態測定法. 日本糖尿病・肥満動物学会ニュースレター 23(2):4.
24. 近藤邦生 (2019) 天敵のにおいによるマウスの恐怖応答をつかさどる神経回路. 生体の科学 70(1): 68-71.
25. 中島健一郎, 傳政, 岩井優, 近藤邦生, 三坂巧, 箕越靖彦 (2019) マウス脳内で甘味とそれに伴う心地よさを選択的に伝える神経細胞の発見. AROMA RESEARCH 80(20): 350-355.
26. 中島健一郎 (2019) 甘味とその美味しさを選択的に伝える神経の発見. 理科通信サイエンスネット 66:10-13.
27. Ueta Y, Sohn J, Agahari FA, Im S, Hirai Y, Miyata M, Kawaguchi Y (2019) Ipsi- and contralateral corticocortical projection-dependent subcircuits in layer 2 of the rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 122:1461-1472. doi: 10.1152/jn.00333.2019.
28. Hatanaka Y, Kawasaki T, Abe T, Shioi G, Kohno T, Hattori M, Sakakibara A, Kawaguchi Y, Hirata T (2019) Semaphorin 6A-Plexin A2/A4 interactions with radial glia regulate migration termination of superficial layer cortical neurons. *iScience* 21:359-374. doi: 10.1016/j.isci.2019.10.034.
29. Kato D, Wake H, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, Tsuji Y, Tanaka YH, Tanaka YR, Masamizu Y, Hira R, Moorhouse AJ, Tamamaki N, Ikenaka K, Matsukawa N, Fields RD, Nabekura J, Matsuzaki M (2020) Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia*. 68(1): 193-210. doi: 10.1002/glia.23713.
30. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H (2019) Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 10(1):5816. doi: 10.1038/s41467-019-13812-z.
31. Wake H, Horiuchi H, Kato D, Moorhouse AJ, Nabekura J (2019) Physiological Implications of Microglia-Synapse Interactions. *Methods Mol Biol* 2034:69-80. doi: 10.1007/978-1-4939-9658-2.6.
32. Kato D, Ikegami A, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H (2019) In Vivo Two-Photon Imaging of Microglial Synapse Contacts. *Methods Mol Biol* 2034:281-286. doi: 10.1007/978-1-4939-9658-2\_20.
33. Kozuka T, Omori Y, Watanabe S, Tarusawa E, Yamamoto H, Chaya T, Furuhashi M, Morita M, Sato T, Hirose S, Ohkawa Y, Yoshimura Y, Hikida T, Furukawa T (2019) miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. *Sci Rep* 9(1):3445. doi: 10.1038/s41598-019-38910-2.
34. Zhang H, Yarinome K, Kawakami R, Otomo K, Nemoto T, Okamura K (2020) Nanosheet Wrapping-Assisted Coverslip-Free Imaging for Looking Deeper into a Tissue at High Resolution. *PLoS One* 15(1):e0227650. doi: 10.1371/journal.pone.0227650.
35. Hirai H, Go Y, Hirai Y, Rakotoarisoa G, Pamungkas J, Baicharoen S, Jahan I, Sajuthi D, Tosi AJ (2019) Considerable synteny and sequence similarity of primate chromosomal region VIIq31. *Cytogenet Genome Res* 158: 88-97. doi: 10.1159/000500796.
36. Ninomiya T, Inoue K, Hoshi E, Takada M (2019) Layer specificity of inputs from supplementary motor area and dorsal premotor cortex to primary motor cortex in macaque monkeys. *Sci Rep* 9:18230. doi: 10.1038/s41598-019-54220-z.
37. Sano H, Nambu A (2019) The effect of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. *Neurochem Int* 124: 171-180. doi:10.1016/j.neuint.2019.01.011.
38. Ebina T, Obara K, Watakabe A, Masamizu Y, Terada S-I, Matoba R, Takaji M, Hatanaka N, Nambu A, Mizukami H, Yamamori T, Matsuzaki M (2019) Arm movements induced by noninvasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *Proc Natl Acad Sci USA* 116 (45): 22844-22850. doi: 10.1073/pnas.1903445116.
39. Saneyoshi T, Matsuno H, Suzuki A, Murakoshi H, Hedrick NG, Agnello E, O'Connell R, Stratton MM, Yasuda R, Hayashi Y (2019) Reciprocal Activation within a Kinase-Effector Complex Underlying Persistence of Structural LTP. *Neuron* 102: 1199-1210. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.012.
40. Chinen S, Yamanaka T, Nakayama K, Watanabe H, Akiyama Y, Hirabayashi M, Hochi S (2019) Nylon mesh cryodevice for bovine mature oocytes, easily removable excess vitrification solution. *Cryobiology* 90:96-99. doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.09.010.
41. Nakayama K, Yamanaka T, Tamada Y, Hirabayashi M, Hochi S (2019) Supplementary cryoprotective effect of carboxylated  $\epsilon$ -poly-L-lysine during vitrification of rat pancreatic islets. *Cryobiology* 88:70-74. doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.03.009.
42. Kazuki Y, Kobayashi K, Hirabayashi M, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, Takehara S, Takiguchi M, Satoh D, Kuze J, Sakuma T, Kaneko T, Mashimo T, Osamura M, Hashimoto M, Wakatsuki R, Hirashima R, Fujiwara

- R, Deguchi T, Kurihara A, Tsukazaki Y, Senda N, Yamamoto T, Scheer N, Oshimura M (2019) Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 116:3072-3081. doi: 10.1073/pnas.1808255116.
43. Goto T, Hara H, Sanbo M, Masaki H, Sato H, Yamaguchi T, Hochi S, Kobayashi T, Nakauchi H, Hirabayashi M (2019) Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats. Nat Commun 10:451. doi: 10.1038/s41467-019-08394-9.
  44. Hirabayashi M, Goto T, Hochi S (2019) Pluripotent stem cell-derived organogenesis in the rat model system. Transgenic Res 28:287-297. doi: 10.1007/s11248-019-00161-2.
  45. Hirabayashi M, Takizawa A, Hochi S (2019) Embryonic stem cells and gene manipulation in rat. Methods Mol Biol 2018:115-130. doi: 10.1007/978-1-4939-9581-3\_5.
  46. Hirabayashi M, Hochi S (2019) Organ generation from knockedout rat blastocysts complemented with pluripotent stem cells. Methods Mol Biol 1874:313-326. doi: 10.1007/978-1-4939-8831-0\_18.
  47. 平林真澄, 保地真一 (2019) 多能性幹細胞を用いた三次元臓器再生—胚盤胞補完の齧歯類モデル—. BIO Clinica 11月臨時増刊号 “iPS 再生医療の最前線” 34:25-29.

## 6 発明出願状況

1. 発明の名称：測定装置  
発明者：佐治俊幸 他  
出願人：広島大学、名古屋大学、自然科学研究機構  
出願日：2019年2月18日  
国内出願番号：特願 2019-03244
2. 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、森誠之、西田基宏、富田拓郎  
出願人：大阪大学、京都大学、自然科学研究機構  
国際出願日：2019年4月26日  
国際出願番号：PCT/JP2019/018082
3. 発明の名称：注意状態監視システム、注意状態監視装置、注意状態監視方法、およびコンピュータプログラム  
発明者：吉田正俊 他  
出願人：京都大学、自然科学研究機構  
出願日：2019年6月27日  
国内出願番号：特願 2019-120184
4. 発明の名称：Drp1-Filamin 複合体形成阻害剤及び新規化合物  
発明者：西田基宏、王子田彰夫、進藤直哉、西村明幸  
出願人：九州大学、自然科学研究機構  
出願日：2019年5月31日  
国内出願番号：特願 2019-103034
5. 発明の名称：評価方法、スクリーニング方法および評価キット  
発明者：富永真琴 他  
出願人：株式会社マンダム、自然科学研究機構  
出願日：2019年10月24日  
国内出願番号：特願 2019-193731（※共願先企業の費用負担案件）
6. 発明の名称：クローディン欠損上皮細胞株の製造方法 他  
発明者：古瀬幹夫 他  
出願人：自然科学研究機構  
国際出願日：2019年12月16日  
国際出願番号：特願 2019-226655

## 7 受賞等

1. 西田基宏 (2019年11月)  
第12回 臨床薬理研究振興財団 研究大賞  
シルニジピンによるミトコンドリア品質維持機構と難治性疾患への適応拡大

2. 西田基宏 (2019 年 11 月)  
第 29 回 日本循環薬理学会／第 55 回 高血圧関連疾患モデル学会合同学会 Poster Award  
心筋萎縮における TRPC3-Nox2 タンパク質複合体形成の役割
3. 中島健一朗 (2019 年 4 月 8 日)  
2019 年度日本農芸化学学会 大会トピックス賞
4. 近藤邦生 (2019 年 4 月)  
平成 31 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞
5. 傳吹 (2019 年 8 月)  
第 24 回アディポサイエンス・シンポジウム「若手優秀研究奨励賞」
6. 中島健一朗 (2019(令和元)年 10 月)  
第 48 回内藤コンファレンス「Integrated Sensory Sciences-Pain, Itch, Smell and Taste」ポスター賞
7. 箕越靖彦 (2020 年 1 月 31 日)  
2020 年日本糖尿病・肥満動物学会学会賞「米田賞」
8. Hiro S, Yamada Y, Nemoto T, Enoki R (2019 年 10 月 13 日)  
第 26 回 日本時間生物学会学術大会 優秀ポスター賞  
Optical imaging of nuclear and cytoplasmic circadian calcium rhythm in the master circadian clock.
9. 堤元佐 (2019 年 10 月 21 日)  
Nikon Small World (2019 Photomicrography Competition), Image of Distinction  
Bovine pulmonary artery endothelial cell, showing actin and mitochondria.
10. 山口和志 (2019 年 11 月 1 日)  
Resonance Biology International Conference, Best Poster Award  
In vivo visualization of dendritic spines in deep regions of the mouse prefrontal cortex with two-photon excitation adaptive optical microscopy.
11. 高橋泰伽 (2019 年 11 月 1 日)  
Resonance Biology International Conference, Best Poster Award  
In vivo two-photon deep and wide-field imaging utilizing novel fluoropolymer PEO-CYTOP nanosheet.
12. 則武厚 (2019 年 7 月 7 日)  
2019 年自然科学研究機構 若手研究者賞
13. 下村拓史 (2020 年 3 月 18 日)  
日本生理学会 第 10 回 入澤宏・彩記念 若手研究奨励賞 (イオンチャネル・トランスポーター部門)
14. 中村佳代 他 (2020 年 3 月 18 日)  
日本生理学会 第 10 回 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞
15. 富永 真琴 (2019 年 10 月 22 日)  
The 3rd Kunio Yamazaki Distinguished Lectureship Award, Monell Chemical Senses Center (USA)
16. 丸山修紀 (2019 年 4 月 13 日)  
第 75 回日本放射線技術学会総会学術大会・研究奨励賞・技術新人賞 (2019 年度)
17. 小山雄太郎 (2019 年 12 月 19 日)  
次世代脳 冬のシンポジウム 2019・若手優秀発表賞 (2019 年 12 月 19 日)

## 8 2019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 107名 (男性 69名 女性 38名)

アンケート回答者 80名 回答率 75% (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 (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
学部学生	10	13	9	19	12	9	11	11
大学院生 (修士)	24	27	17	25	24	28	34	22
大学院生 (博士)	38	33	35	31	32	26	22	25
大学等の研究員 (ポスドク)	10	8	9	5	11	6	7	7
企業の研究者	7	9	12	9	9	12	14	9
国立研究所などの研究者	1	2	2	1	1	2	1	3
助手・講師	7	6	11	5	7	10	8	18
その他	4	3	4	4	4	6	3	4

所属学会は？ (複数回答可) (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
日本生理学会会員	5	7	4	3	6	12	6	2
日本神経科学学会会員	22	19	17	13	17	13	16	14
該当なし	75	78	79	82	-	-	-	-

上記以外の所属学会 (2019年度参加者回答分)

American Educational Research Association, 日本歯科麻酔学会, CBI学会, 日本児童青年精神医学会, IPA (International Phonetic Association), 日本社会心理学会, ISCA (International Speech and Communication Association), 日本社会精神医学会, OHBM, 日本獣医動物行動研究会, Society for Neuroeconomics, 日本循環器学会, Society for Neuroscience, 日本心理学会, Society for Research in Child Development, 日本心理臨床学会, Society for the Study of Reproduction, 日本神経化学会, アメリカ心臓協会, 日本神経回路学会, 日本行動医学会, 日本神経内科学会, 日本再生医療学会, 日本神経内分泌学会, 日本視覚学会, 日本進化学会, 日本質量分析学会, 日本人間行動進化学会, 日本心身医学会, 日本水産学会, 日本心療内科学会, 日本整形外科学会, 日本精神神経学会, 日本生化学会, 日本動物学会, 日本生物物理学会, 日本動物心理学会, 日本生理心理学会, 日本農芸化学会, 日本生理人類学会, 日本発生物学会, 日本精神神経学会, 日本比較生理生化学会, 日本赤ちゃん学会, 日本分子生物学会, 日本組織細胞化学会, 日本薬学会, 日本体力医学会, 日本薬理学会, 日本畜産学会, 応用物理学会, 日本糖尿病学会, 肝細胞研究会, 日本統合失調症学会, 口腔腫瘍学会, 日本内科学会, 情報処理学会, 日本内分泌学会, 進化経済学会, 日本認知

科学会, 人工知能学会, 日本認知心理学会, 組織学会, 日本農芸化学会, 電子情報通信学会, 日本発生生物学会, 動物の行動と管理学会, 日本発達心理学会, 日本インプラント学会, 日本繁殖生物学会, 日本てんかん学会, 日本分子生物学会, 日本遺伝学会, 日本補綴歯科学会, 日本音響学会, 日本麻酔科学会, 日本解剖学会, 日本味と匂学会, 日本顎関節学会, 日本葉学会, 日本感情心理学会, 認知神経科学会, 日本間脳下垂体腫瘍学会, 北陸心理学会, 日本教育心理学会, 和漢医薬学会, 日本経済学会, 日本臨床麻酔学会, 日本肩関節学会, 日本霊長類学会, 日本口腔インプラント学会, 認知神経科学会, 日本口腔顔面痛学会, 北陸心理学会, 日本骨代謝学会, 和漢医薬学会, 日本細胞生物学会

アンケート 回答

1. このトレーニングコースを何で知りましたか？ (複数回答可)(%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
インターネット	20	32	23	37	22	23	21	23	26
雑誌等の広告	0	0	0	0	0	1	0	0	0
友人・知人・先生の紹介	78	74	77	75	64	73	79	65	78
ポスター	9	12	14	5	9	6	12	15	15
以前参加したことがある	6	6	3	6	2	6	5	5	1
学会の案内	-	-	-	-	-	0	0	0	0
その他	2	1	0	3	1	1	3	0	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	2019年
初めて	-	88	96	93	95	84	94	92	98
二回目	-	9	2	6	4	5	5	8	0
三回目以上	-	2	2	1	0	1	0	0	3

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	2019年
自分の研究のレベル向上	84	87	84	86	101	86	93	92	93
新たな分野を研究したい	48	55	47	49	43	35	31	33	45
他の研究者との交流	39	34	47	48	44	42	36	40	36
生理研や総研大に興味があった	16	19	21	18	30	14	20	11	14
その他	4	1	1	3	2	2	0	2	0

4. インターネットを使った応募方法や電子メールによる連絡は？ (複数回答可)(%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
便利でよかった	100	98	98	99	86	93	96	100	98
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	0
やり方がわかりにくかった	0	2	1	0	3	2	1	1	4
連絡があまり来なくて心配だった	1	2	2	3	6	2	2	1	1
連絡が多すぎた	0	2	0	1	2	5	1	1	3
その他	-	2	0	4	0	2	1	2	0

5. ホームページの内容は？ (2016年以降は、ホームページ・ポスターの内容は？へ変更)(%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
大変わかりやすかった	-	19	32	28	19	29	27	25	31
わかりやすかった	-	61	46	57	40	45	57	59	63
普通	-	16	15	14	15	13	13	10	5
わかりにくかった	-	4	5	2	5	4	3	6	1
全然わからなかった	-	0	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	2019年
高い	7	4	5	5	5	5	7	7	8
ちょうどいい	66	66	73	69	70	62	64	71	61
安い	27	30	23	26	24	23	29	22	31

※ 2013年以前は、受講料 10,200円

7. 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？ (%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
負担が大きい	12	7	7	12	13	10	14	10	8
これくらいはやむを得ない	70	80	76	74	73	68	66	73	68
大した負担ではない	18	12	16	14	12	13	18	17	24

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	2019年
すべて自己負担	52	50	41	40	41	36	37	38	29
部分的に(およそ2/3まで)補助を受けた	10	10	11	9	8	7	9	10	4
ほとんど(およそ2/3以上)補助を受けた	38	40	48	51	50	47	52	51	66

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	2019年
ためになった	65	65	44	53	43	53	47	38	45
面白かった	51	67	70	68	81	70	65	61	79
難しかった	38	29	20	29	22	17	19	27	20
興味がない分野で退屈だった	7	5	3	5	8	6	6	13	3
内容が簡単でつまらなかった	0	0	0	0	0	0	2	0	0
その他	6	2	3	6	8	3	5	2	0

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	2019年
参考になった	-	-	66	68	75	65	68	63	59
有意義だった	-	-	16	14	27	21	14	14	20
生理研・総研大に興味を湧かした	-	-	25	29	19	26	34	26	30
退屈だった	-	-	9	4	7	5	7	6	9
時間の無駄だった	-	-	2	4	1	2	2	4	0
その他	-	-	5	3	2	2	2	3	5

11. 実習期間は？ (%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
長い	3	3	3	6	3	5	2	5	3
ちょうどよい	76	72	77	72	78	68	84	84	89
短い	20	25	19	22	18	15	14	11	9

12. 実習内容は？ (%)

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
大変満足	64	58	59	69	69	64	63	65	68
満足	35	36	35	27	30	32	35	30	26
まあまあ	1	5	5	3	0	4	1	4	5
少し不満	0	0	0	1	0	0	0	0	1
かなり不満	0	1	0	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	2019年
研究所スタッフとの交流ができた	54	55	57	64	64	65	59	59	58
他の参加者との交流ができた	71	78	69	65	79	70	71	67	65
有意義だった	44	54	48	50	54	50	62	48	44
面白かった	36	48	44	41	44	41	33	32	34
時間の無駄だった	1	0	0	2	1	0	2	0	0
不参加	13	6	10	8	3	8	10	8	14

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	2019年
大変満足	-	-	-	-	-	15	23	22	11
満足	-	-	-	-	-	41	39	39	35
まあまあ	-	-	-	-	-	21	24	30	29
少し不満	-	-	-	-	-	5	4	3	14
かなり不満	-	-	-	-	-	1	0	0	3

## 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	2019/7/20	第35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：脳の不思議とサイエンス 見えるってスゴいんだ！～脳が創りだす世界～西尾亜希子特任助教 ワークショップ：岡崎高校 and 刈谷高校	163
2	2020/3/14	第29回自然科学研究機構シンポジウム	東京国際交流館 平成プラザ	秘められた力を引き出す～体・心・運動～	中止

### 9.2 見学受入一覧

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2019/1/25	岡崎信用金庫	2	施設見学：MRI
2	2019/4/24	安城シルバーカレッジ 2 1	38	講演：パーキンソン病のはなしー基礎医学の視点から 知見聡美助教
3	2019/5/17	愛知県弁護士会	28	講演：脳のなかの自己と他者 ～霊長類動物を用いて社会的認知機能の神経機構を明らかにする～ 磯田昌岐教授
4	2019/5/29	国際合同若手の会 ラボビジット	20	施設見学：電子顕微鏡室 村田和義准教授
5	2019/6/4	東国大学師範大附属女子高等学校(韓国)	32	講演：Mechanisms for thermosensation and pain sensation 富永真琴教授
6	2019/7/17	(株)豊田自動織機	22	講演：MRIで脳を見る 福永雅喜准教授 施設見学：7テスラMRI 福永雅喜准教授
7	2019/7/24	東海大学付属高輪台高等学校	49	講演：遺伝子操作技術って何だろう？ 小林憲太准教授
8	2019/7/24	浙江工業大学生物工程学院(中国)	3	施設見学：電子顕微鏡室 村田和義准教授
9	6/18～19	岡崎市立竜海中学校	10	職場体験：遺伝子改変動物作製室 三宝誠技術職員
10	6/11～12	岡崎市立常磐中学校	3	職場体験：電子顕微鏡室 山田元技術職員， 機器研究試作室 佐治俊幸技術職員
11	2019/8/27	開成学園	25	講演：細胞の“かたち”を考える 大谷哲久助教 施設見学：形態情報解析室 村田和義准教授， 7テスラMRI 福永雅喜准教授
12	2019/11/11	岡崎商工会議所	17	講演：見ることの脳科学 西尾亜希子特任助教 ワークショップ(逆さ眼鏡・ダーツ・錯視)
13	2019/11/18	東京都港区科学館	5	施設見学：電子顕微鏡 窪田芳之准教授・村田和義准教授
14	2019/12/6	岡崎市立三島小学校	71	施設見学：広報展示室 西尾亜希子特任助教
15	2019/12/13	岡崎愛好会	7	講演：見ることの脳科学 西尾亜希子特任助教
16	2019/12/16	愛知教育大学附属中学校	1	取材訪問：対応者 西尾亜希子特任助教
17	2020/2/27	新化学技術推進協会	中止	講演：自己と他者の脳科学 磯田昌岐教授， 主観的価値の脳内表現 近添淳一准教授

2020年2月末日現在判明分 合計 333

### 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	2019/6/19	S S Hの日	岡崎高校	特任助教	陳以珊 (CHEN, I-Shan)	高校生への英文ポスター発表指導	1201
2	2019/6/26	キャリアパスセミナー	岡崎カンファレンスセンター	特任助教	西尾亜希子	ポスドク生活と広報職	19
3	2019/10/1	出前授業	北中学校	助教	毛利達磨	ウニの受精を見てみよう	36
4	2019/10/11	出前授業	城北中学校	特任助教	西尾亜希子	脳で見る世界	158
5	2019/10/28	出前授業	六ツ美中学校	助教	森島美絵子	脳の神経細胞について	36
6	2019/11/12	出前授業	翔南中学校	助教	齊藤茂	温度を感じる仕組みの多様性	169
7	2019/11/27	出前授業	新香山中学校	教授	西田基宏	ミクロの世界から心臓を知る	474
8	2019/12/3	出前授業	矢作北中学校	教授	古瀬幹夫	からだをつくる細胞シート	273
9	2019/12/19	出前授業	竜海中学校	教授	北城圭一	脳のリズム活動による情報処理	330
10	2019/12/3	講演	宮城大学	准教授	近添淳一	人工知能と脳科学	32
11	2019/12/9	進路講演会	岡崎北高校	助教	米田泰輔	脳の研究者の仕事	40
12	2019/12/15	文部科学省 新学術領域研究「温度生物学」市民講座	ベルサール飯田橋駅前	教授	富永真琴	温度をどうやって感じるのでしょうか	90
13	2019/12/27	科学三昧 in あいち 2019	岡崎カンファレンスセンター	准教授	曾我部隆彰	高校生への和文・英文ポスター発表指導	795
14	2020/1/17	岡崎医師会生理学研究所講演会	岡崎市医師会公衆衛生センター	教授	久保義弘	イオンチャネルの作動メカニズムの理解に向けて	40
15	2020/1/28	国研セミナー*	山手地区	教授	根本知己	最先端の顕微鏡と生体の機能	30
16	2020/3/14	自然科学研究機構シンポジウム	東京国際交流館 平成プラザ	教授	西田基宏	運動から学ぶ：心臓を健康に保つには？	中止

\* 国研セミナー：岡崎南ロータリークラブの協力を得て、岡崎市現職研修委員会理科部が岡崎市の科学技術・理科教育振興事業の一環として、市内小中学校の理科教員に対し、岡崎3機関の研究者によるセミナー（年3回）を通じ、見識を深めることを目的に開催しています。

## 9.4 新聞報道

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
1	2019/1/1	大学は頑張っている NICA で研究力強化へ	科学新聞	自然科学研究機構
2	2019/1/16	新生神経細胞 傷害部に移動促進, 脳梗塞回復	日刊工業新聞	澤本和延客員教授 (名古屋市立大学)
3	2019/1/17	サルの脳メカニズム解析 知能ロボ実現 情熱失わず	日経産業新聞	生理学研究所
4	2019/2/6	マウス腎臓 ラットで作製 異なる種で初 ヒトへの応用へ一歩	毎日新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
5	2019/2/6	マウス腎臓 ラットで作製 人への応用に期待 生理研など	読売新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
6	2019/2/6	ラット体内でマウスの腎臓 生理学研, ES 細胞で移植医療に応用	日本経済新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
7	2019/2/7	マウス腎臓 ラットで作製 生理研が世界初 人間に応用期待	中日新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
8	2019/2/7	ラット体内で腎臓作製 生理学研 再生医療に応用期待	日刊工業新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
9	2019/3/22	相手を思いやる状況で脳の特定領域が活性化	科学新聞	定藤規弘教授 小池耕彦助教
10	2019/3/28	大学共同利用機関4法人と総研大 22年度運営統合	日刊工業新聞	自然科学研究機構
11	2019/3/29	他者との協調つかさどる神経基盤 生理学研が特定	日刊工業新聞	定藤規弘教授 小池耕彦助教
12	2019/4/19	平成31年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰	科学新聞	近藤邦生助教
13	2019/5/8	脳内で甘味伝達 神経細胞を特定	中日新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
14	2019/5/8	甘味伝達細胞を特定	東海愛知新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
15	2019/5/8	甘さ伝達神経 発見 生理研, マウスの脳幹で	日本経済新聞 (夕刊)	中島健一郎准教授 傳政研究員
16	2019/5/9	甘味を伝える神経特定 生理研グループ 肥満や糖尿病研究に応用も	朝日新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
17	2019/5/9	脳での甘味伝達解明 生理学研チーム マウスで実験	毎日新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
18	2019/5/8	甘味伝える神経細胞発見 マウスの脳 哺乳類で初	東京新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
19	2019/5/12	未来の臓器移植へ研究 (読者が作った 新聞わーくシート)	中日新聞	平林真澄准教授 後藤哲平研究員
20	2019/5/30	甘味を伝達 脳に神経細胞 生理学研究所がマウス実験	読売新聞	中島健一郎准教授 傳政研究員
21	2019/6/19	見えるってスゴイ せいらけん市民講座	東海愛知新聞	西尾亜希子特任助教
22	2019/6/26	水銀で心不全リスク増 岡崎の生理研 研究チームが構造解明	東海愛知新聞	西田基宏教授
23	2019/6/26	メチル水銀でイオウ不足 心不全の悪化原因	中日新聞	西田基宏教授
24	2019/6/28	「見える」と脳の関係学ぼう 来月20日に岡崎 生理研が市民講座	中日新聞	西尾亜希子特任助教
25	2019/8/21	情報フラッシュ: SF・科技シンポ 自然科学研究機構	日刊工業新聞	自然科学研究機構
26	2019/8/30	JAM-A が関係 岡崎・生理研古瀬教授ら 生体バリア形成の新仕組み解明	東海愛知新聞	古瀬幹夫教授 大谷哲久助教
27	2019/9/6	自然科学系研究助成 大幸財団が10件決定	中日新聞	曾我部隆彰准教授
28	2019/9/12	ぜんそく薬, がん患者に応用	日経産業新聞	西田基宏教授
29	2019/9/12	細胞 体守る二重の関門 皮膚や臓器の表面に	朝日新聞 (夕刊)	古瀬幹夫教授 大谷哲久助教

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
30	2019/9/16	脳出血後のリハビリ 新たな神経回路構築	日刊工業新聞	小林憲太准教授
31	2019/9/20	生息地の温度環境違うカエル 温度センサー分子の機能相違	科学新聞	富永真琴教授 齊藤茂助教
32	2019/9/27	身体を守るバリア 生理研が仕組み解明 細胞同士の隙間ふさぐ JAM-A 分子が鍵	科学新聞	古瀬幹夫教授 大谷哲久助教
33	2019/10/3	脳出血の運動機能まひ回復へ「第2バイパス」	中日新聞	小林憲太准教授
34	2019/10/9	小型, 高性能化に成功 透過型電子顕微鏡	東海愛知新聞	永山圀昭名誉教授 永谷幸則研究員
35	2019/10/9	「空腹時においしい」仕組みを解明	東海愛知新聞	中島健一朗准教授
36	2019/10/12	マウスの神経回路発見 空腹で甘味感じ, 苦み鈍く	日本経済新聞 (夕刊)	中島健一朗准教授
37	2019/11/1	超高压電子顕微鏡, 小型化に成功	中日新聞 (夕刊)	永山圀昭名誉教授 永谷幸則研究員
38	2019/11/3	超高压電子顕微鏡 小型化で費用抑制	中日新聞	永山圀昭名誉教授 永谷幸則研究員
39	2019/11/5	「空腹にまずいものなし」解明 マウス脳内に味覚調節する神経系	朝日新聞	中島健一朗准教授
40	2019/11/13	空腹時はやっぱり甘い物欲しくなる 脳の仕組み 生理研が解明	中日新聞 (夕刊)	中島健一朗准教授
41	2019/12/20	光化学系Ⅱ-集光装置超集合体「分子量 166 万」立体構造解明	科学新聞	村田和義准教授

## 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 管理運営に関する事。
- 十四 研究成果等の公開及び公表に関する事。
- 十五 点検評価体制に関する事。
- 十六 その他委員会が必要と認める事項

2 前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は、委員会が別に定める。

(専門委員会)

第7条 委員会に、専門的事項について調査させるため、必要に応じて専門委員会を置くことができる。

2 専門委員会の組織等については、委員会が別に定める。

(点検評価の実施)

第8条 自己点検・評価又は外部評価は、毎年度実施する。

(点検評価結果への公表)

第9条 研究所長は、委員会が取りまとめた点検評価の結果を、原則として公表する。ただし、個人情報に係る事、その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については、この限りではない。

(点検評価結果の対応)

第10条 研究所長は、委員会が行った点検評価の結果に基づき、改善が必要と認められるものについては、その改善に努めるものとする。

(庶務)

第11条 委員会の庶務は、岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

(雑則)

第12条 この規則に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会の議を経て研究所長が定める。

附 則 この規則は、平成16年4月1日から施行する。

附 則 この規則は、平成17年3月18日から施行する。

附 則 この規則は、平成19年4月1日から施行する。

## 2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 30 年度に係る 業務実績の評価結果

### 1 全体評価

自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、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。）を設置し、運営する法人である。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とともに、若手研究者の育成に努めることとしている。また、機関としての特性を活かし、大学等との連携の下、我が国の大学の自然科学分野を中心とした研究力強化を図ることとしている。第3期中期目標期間においては、組織改革及び研究システム改革を通じて、機能強化を強力に推進すること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、アストロバイオロジーセンターでの宇宙生命探査に向けた世界最高レベルの観測装置の開発・運用や、公募型の共同利用・共同研究の統合的管理システム（NOUS）の適用機関を拡充するなど、「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30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は、カリフォルニア工科大学、マックスプランク研究所などの外国人研究者をプロジェクト共同研究者として招へいし、当センターで開発した近赤外線高分散分光器「IRD」を用いた、すばる望遠鏡における地球型惑星探査プロジェクトを開始している。また、新分野創成センター内に新たに立ち上げたプラズマバイオ研究分野では、名古屋大学と九州大学と連携してプラズマバイオコンソーシアムを設立し、大学を超えた萌芽分野を推進する体制を整えて共同研究を開始している。（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（公募型の共同利用・共同研究の申請から審査、採択、公表、分析までを統合的に管理する「自然科学共同利用・共同研究統括システム」）のプログラム第2期開発を行い、NOUS利用機関は、機構本部、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加えて、国立天文台（三鷹）、基礎生物学研究所及び生理学研究所に拡大している。（ユニット「自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）の構築による共同利用・共同研究の成果内容・水準及び大学の機能強化への貢献度の把握」に関する取組）

### 2 項目別評価

<評価結果の概況>	特筆	一定の 注目数	順調	おおむね 順調	遅れ	重大な 改善事項
(1) 業務運営の改善及び効率化			○			
(2) 財務内容の改善			○			
(3) 自己点検・評価及び情報提供		○				
(4) その他業務運営			○			

#### I. 業務運営・財務内容等の状況

##### (1) 業務運営の改善及び効率化に関する目標

- ①組織運営の改善 ②教育研究組織の見直し ③事務等の効率化・合理化

【評定】中期計画の達成に向けて順調に進んでいる  
(理由) 年度計画の記載 11 事項全てが「年度計画を上回って実施している」又は「年度計画を十分に実施している」と認められる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【53-1】については、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の強化等を行っており、「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、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て融合研究の推進等を行っており、「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おり一定の注目事項がある  
(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」と認められるとともに、一定以上の注目すべき点があること等を総合的に勘案したことによる。

平成 30 年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

### ○ 国際発信力強化による認知度向上への貢献

国際広報については、米国科学振興協会 (AAAS) が運営するプレスリリース配信サービス EurekAlert! を活用し、72 件を投稿した結果、総ページビュー数は、過去最高の 153,013 件となり、機構の取組み・成果の国際的な認知度向上に大きく貢献している。

### ○ 産学連携によるアウトリーチ活動の実施

基礎生物学研究所は、動画配信会社との共同企画によりインターネット中継を 2 回実施している。「カイコ」を題材にした回では 117,718 件、「カブトムシの成長」を題材とした回では 2,734,431 件のアクセスがあり、研究者によるアウトリーチ活動として大きな反響が認められる。

## (4) その他業務運営に関する重要目標

①施設設備の整備・活用等 ②安全管理 ③法令遵守等

【評定】中期計画の達成に向けて順調に進んでいる  
(理由) 年度計画の記載 8 事項全てが「年度計画を十分に実施している」と認められる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 30 年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

### ○ 宇宙生命探査に向けた世界最高レベルの観測装置の開発・運用

アストロバイオロジーセンターは、惑星によって誘起される人が歩く速さ程度の恒星の運動を世界で初めて赤外線検出することを可能にした近赤外線高分散分光器「IRD」による観測を開始し、太陽近傍に存在する太陽より暗く低温な恒星周囲の「居住可能」な系外惑星探査を推進している。また、系外惑星の発見・確認に特化した新装置「MuSCAT2」を開発し、世界最高レベルの測光精度を四色同時に達成できることを実証している。

### ○ すばる望遠鏡の共同利用観測による多くの優れた科学成果の創出

国立天文台は、ハワイ観測所のすばる望遠鏡搭載の各種観測装置を用いた共同利用観測を着実に実施している。特に超広視野主焦点カメラ (HSC) を用いて、太陽系外縁部における新たな天体の発見 (発見時に史上最も遠い地点) や超遠方宇宙における大量の巨大ブラックホールの発見など、多くの優れた科学成果を生み出し全体として 108 報の研究論文が出版されている。

### ○ はやぶさ 2 搭載レーザー高度計の提供による小惑星サンプル採取への貢献

国立天文台は、宇宙航空研究開発機構（JAXA）の小惑星探査機「はやぶさ2」にレーザー高度計を提供し、小惑星リュウグウの210万点の測距によるリュウグウの立体形状モデル作成と、その後の小惑星サンプル採取に貢献している。

○ ラットの体内にマウスの胚性幹細胞に由来する腎臓を作製

生理学研究所は、「異種胚盤胞補完法」という新手法で、腎臓が欠損したラットの体内にマウスの胚性幹細胞に由来する腎臓を作製することに世界で初めて成功している。

○ 新概念有機太陽電池による高効率化への貢献

分子科学研究所は、従来の有機太陽電池の標準構造であった「バルクヘテロ接合（ブレンド接合）」の代わりに電子とホールを基盤に対して水平方向に取り出す「水平交互多層接合」による新概念有機太陽電池の動作に世界で初めて成功し、高効率化への道筋を拓いている。

### 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 31 年度) 抜粋

全文は機構ウェブサイトに掲載\*1

#### 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 年度に掲げた研究力強化の将来構想に沿った活動を引き続き推進する。具体的には、将来構想において 4 つの柱として掲げた①国際的先端研究の推進支援、②国内の共同利用・共同研究の推進支援、③国内外への情報発信・広報力強化、④若手・女性・外国人研究者の支援に加え、IR による戦略立案、「研究大学コンソーシアム」の活動の充実を進め、機構及び大学の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】太陽系外惑星の探査、大気の観測・分析、生命探査装置の開発のために、世界的にも第一人者である招へい外国人研究者を継続雇用する。また、当該外国人研究者等を窓口とした新たな外国人研究者及び海外アストロバイオロジー研究機関との交流、センター若手研究者の海外研究所、観測所、国際研究会への派遣を引き続き行い、連携基盤を形成し、宇宙生命探査の国際的研究拠点形成を推進する。
- ・【2-2】系外惑星及び宇宙生命のための連携拠点を国内の大学に設けるとともに、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、マックスプランク研究所のほか、新たにカリフォルニア工科大学等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平成 30 年度に設置した「先端光科学研究分野」及び「プラズマバイオ研究分野」において、異分野融合研究を推進するとともに、新分野探査室において、新分野の創成に向けた検討を継続して実施する。
- ・【3-2】平成 30 年度に創設した「生命創成探究センター」において、研究体制の強化を図りつつ、生命科学の幅広い分野にまたがる融合研究を展開し、その活動を発展させる。
- ・【3-3】機構の各機関によるネットワーク型研究加速事業において、機関間連携による共同研究を推進するとともに、人材育成に関するプログラムや研修会の実施等に取り組む。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)

\*1 <https://www.nins.jp/uploaded/attachment/2243.pdf>

【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機構、及び、細胞間結合の構造と機能に関する新規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、味覚調節の神経基盤や、グリア細胞の脳内血管保護作用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、ヒトの3次元形状知覚の計算モデルや、二名のヒトが相互協力している際の脳内機構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改良に向け、大量の連続する電子顕微鏡画像データセットの自動3次元再構築処理システムを導入する。また、新規高効率遺伝子導入ウイルスベクターシステムの開発を行う。

【18】脳-人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器関連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、及び多臓器関連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活用し、社会性に関連の深い脳領域を対象に、個人レベルでの機能及び構造的結合性マップを取得する。

(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・センターにおいて、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や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等を行うとともに、機構本部において、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、戦略的国際研究交流加速事業等を継続し、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・応募書類作成補助等の支援を行う。

【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、研究推進体制の見直しを行う。国立天文台では、大型プロジェクトに関して外部委員を含めた科学戦略委員会での議論を継続し、プロジェクト間の連携も含め、柔軟な組織運営を推進する。核融合科学研究所では、大型ヘリカル装置計画プロジェクトについて、国際的な研究ネットワークを活用し、研究課題の募集段階から、より効果的・効率的な実験計画の策定が可能な体制を整える。
- ・【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か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、平成30年度に台外委員を含めて新たに設置

した科学諮問委員会を定期的開催し、そこで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等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、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の全てに外国人教員をクロスアポイントメントを含む混合給与で雇用し、併せて3室全てに准教授クラスの室長を配置し、アストロバイオロジー分野のより強固な研究基盤を形成する。また、3室の連携を推進するための特任教員、研究者を採用し、組織の拡充を図る。
- ・【24-2】 系外惑星探査プロジェクト室では、すばる望遠鏡、NASA/TESS 宇宙望遠鏡等を用いた太陽近傍の地球型惑星探査を本格的に推進する。宇宙生命探査プロジェクト室では、系外惑星における光合成を含む惑星大気の研究を推進する。アストロバイオロジー装置開発室では、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開発研究を継続し、観測装置の設計と基礎開発を推進する。
- ・【24-3】 新分野創成センターに平成30年度に設置した「先端光科学研究分野」及び「プラズマバイオ研究分野」について、恒常的に異分野融合研究を推進する。プラズマバイオ研究分野では名古屋大学・九州大学と共に設立したコンソーシアムの運営を行い、共同研究を推進する。機構の各機関の研究者で構成する新分野探査室において、引き続き新たな学問動向や融合発展に関する検討を継続する。

## 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合的に管理する自然科学共同利用・共同研究統括システム (NINS Open Use System : NOUS) (仮称) の基盤を平成31年度までに整備し、第3期中期目標期間終了時まで共同利用・共同研究の成果内容・水準を把握するとともに、大学の機能強化への貢献度を明らかにする。(戦略性が高く意欲的な計画)

- ・【25-1】 各機関の研究施設の高性能化・高機能化を進め、より国際的に水準の高い共同利用・共同研究を推進する。
- ・【25-2】 自然科学共同利用・共同研究統括システム (NOUS) における適用分野の更なる拡大を図り基盤整備を完了させるとともに、本格運用に向けた試行・開発を引き続き実施する。さらに、IR 機能に係る開発を進める。

【26】 自然科学大学間連携推進機構 (NINS Interuniversity Cooperative Association : NICA) (仮称) を構築し、各機関における個別の大学間連携を集約し、より広くかつ柔軟に大学の研究力強化を推進する。

- ・【26-1】 平成28年度に立ち上げた自然科学大学間連携推進機構 (NICA) 協議会の場を活用して、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を図るとともに、大学間連携による各大学の研究力強化に向けた取組について検討し、人材育成プログラム等の具体的な活動を試行的に実施する。

【27】 頭脳循環拠点の機能を強化し、優秀な若手研究者の育成と活発な人材交流を通して新たな分野を大学で展開させるなど、大学の機能強化に貢献する。

- ・【27-1】 各機関・センターにおいて、クロスアポイントメント制度やサバティカル制度を活用し、積極的な人材育成、研究の活性化等を図る。また、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し、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、大学及び機構の機能強化に資する。

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イ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、ヒトと非ヒト霊長類の種間比較を念頭に、MRI 画像の収集とデータ共有の推進により、国内外研究施設との連携を強化する。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引き続き進める。
- ・【31-3】岡崎共通研究施設動物実験センターの改修を進め、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開発と共同利用・共同研究に向けた研究環境基盤の構築として、組織改編を行う。
- ・【31-4】ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）「ニホンザル」事業において、京都大学霊長類研究所への代表機関機能の移行を踏まえ、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提供に向け、育成・提供業務の集約化を進める。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】霊長類、齧歯類、魚類、などの特定神経路において、より特異的かつ高効率な遺伝子導入を可能にするアデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクター等を共同研究者に迅速に提供出来る体制を引き続き維持する。さらに、新しいタイプのウイルスベクターシステムの開発を進める。
- ・【31-6】三次元走査型電子顕微鏡（3D-SEM）等による画像データの解析速度の向上に向け、大量の連続する電子顕微鏡画像データセットの自動 3 次元再構築処理システムを導入する。
- ・【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）事業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 を超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所を運営する。さらに、AMED 事業「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」の中核的組織として、脳科学研究の国際対応に関する国内の調整業務を担いつつ、同事業での研究開発推進支援を進める。

(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目指すアストロバイオロジーセンター及び次世代生命科学センター（仮称）等を設置し、共同利用・共同研究、各種研究プロジェクトの実施等に取り組む。また、岡崎 3 機関が共同運営する岡崎統合バイオサイエンスセンターについては、バイオネクストプロジェクト及びオリオンプロジェクトを推進してその機能を強化した上で、岡崎 3 機関の関連部門も含めた必要な組織改革を行い、平成 30 年度に創設する次世代生命科学センター（仮称）の中核組織として再編・統合する。

- ・【33-1】（新分野創成センター（CNSI））新分野創成センターにおいては、新たな学問分野を形成し得るものとして平成 30 年度に新設した「先端光科学研究分野」及び「プラズマバイオ研究分野」について、異分野融合研究を推進するとともに、新分野探査室において萌芽的分野の探査・検討を継続する。
- ・【33-2】（アストロバイオロジーセンター（ABC））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（ExCELLS））機構外の大学・研究機関に所属する研究者を代表とする ExCELLS 連携研究、並びに機構外の研究者がセンター内の教員と行う共同研究である ExCELLS 課題研究を拡充し、国内外の研究者との共同研究を進める。さらに、機構内の研究者がセンター内の教員及び機構外の研究者と行う ExCELLS 特別共同研究を新規に実施する。
- ・【33-4】（国際連携研究センター（IRCC））平成 30 年度に設置された国際連携研究センターにおいて機関・分野を超え海外

機関と組織的に連携して行う分野融合研究を推進する。具体的には、既設の「アストロフュージョンプラズマ物理研究部門」のほか、「定量・イメージング生物学研究部門」を新たに設置し、両部門における異分野融合研究、国際交流を推進する。

## (2) 共同利用・共同研究の実施体制等に関する目標を達成するための措置

【34】自然科学共同利用・共同研究統括システム:NOUS(仮称)を構築し、大学の機能の強化への貢献度を把握するため、各機関のIR機能の連携による機構全体のIR機能体制の整備を行う。(戦略性が高く意欲的な計画)

- ・【34-1】各機関のIR担当者で構成される研究力強化推進本部共同利用・共同研究室IR班において、機構全体のIRを推進するとともに、機構及び機関の特性を踏まえた大学の機能強化への貢献度指標を継続して更なる検討を行う。また、NOUSに研究成果に基づくIR機能を追加し、IRのためのエビデンス収集に向けた開発を進める。
- ・【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・分析を引き続き行う。
- ・【34-3】NOUSの整備・改修を進めて機能・利便性を向上させ、各機関が実施する公募事業への更なる適用の拡大、活用の充実を図る。

【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。

- ・【35-1】自然科学大学間連携推進機構(NICA)において、大学の研究力強化への貢献に向けて平成30年度に提案した具体的な取組について、大学と連携して現状把握・検討等を進め、着実に実施する。
- ・【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、引き続き積極的に推進するとともに、NICAを通じて、更なる大学間連携の強化・充実を図る。

## 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携し、大学共同利用機関としての最先端の研究設備、各分野の基礎研究を支える基盤的設備等の研究環境を活かし、世界の一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超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国内外の学生を指導し、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】総研大との密接な関係・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や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、研究費公募の実施など、学習・研究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を行うことにより、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、国際インターンシップ等を実施するとともに、総研大事業「夏の体験入学」、「アジア・冬の学校」をはじめとした研修会、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等を通じて、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など、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】民間等との窓口機能を充実させ、共同研究、受託研究等の積極的な受け入れを図るとともに、機関の持つ最先端の

研究成果、活用可能なコンテンツを様々な場を通じて広報するなど、産業界等との連携・技術移転を推進する。

## 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、引き続き国際的な研究者交流事業・共同研究事業を戦略的に推進するとともに、平成30年度に新たに設置した機構直轄の国際連携研究センターにおいて、プリンストン大学（米国）、マックスプランク協会の関係研究所（ドイツ）との組織的な連携の下、国際研究交流を積極的に推進し、併せてその体制の整備・充実を図る。

【45】 各機関においては、各機関が締結した国際交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、国際シンポジウム及び国際研究集会等をそれぞれ毎年度1回以上開催し、連携を強化する。

- ・【45-1】 各機関が締結した国際交流協定等に基づき、海外の主要研究拠点との間で研究者交流、共同研究を推進するとともに、国際シンポジウム及び国際研究集会等の開催を通じて国際的な連携を強化する。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の受入れや、独・マックスプランクプラズマ物理研究所、中国・西南交通大学等との核融合研究交流、その他の国際研究交流事業を行う。

【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に8%に引き上げる。

- ・【46-1】 海外の連携機関との間で混合給与制度の活用や国際公募を積極的な実施するなどにより、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、外国人向けサポートデスクの設置や生活面に関する説明会の実施など、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連携事業の検討を進める。機構法人の運営の効率化を図つつその基盤を強化するため、事務連携委員会は、広報、情報セキュリティ及び職員研修等について連携を推進し、I-URIC連携企画として実施する。また、4機構及び総合研究大学院大学による「連合体」の設立をめざし、設立準備委員会が中心となって検討を行う。

- ・【50-2】新たな学術の芽を育てるため、異分野融合・新分野創成委員会は、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】共同利用・共同研究の意義を広く国民や社会に発信するため、事務連携委員会は、4機構合同の広報活動を引き続き進める。また、大学等に大学共同利用機関の活動を一層理解してもらえるよう、評価検討委員会は、共同利用・共同研究の成果や大学の機能強化等への貢献の可視化による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。

## 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とともに、そこでの助言や意見を参考に、各研究分野の特性を踏まえた業務の改善を1年以内実施し、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】産学官連携を担当する理事を置き、機構として一体的な産業界との連携を図る体制を整備し、産学官連携の推進を図る。

【54】監事機能の強化を図るとともに、サポート体制を強化するため、監事が機構長選考方法や法人内部の意思決定システムをはじめとした法人のガバナンス体制等についても監査するとともに、内部監査組織と連携する。

- ・【54-1】監事機能の強化を実効的なものとするため、監事と機構長の定期的な意見交換の機会を設けるとともに、法人のガバナンス体制等に係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、年俸制の活用を促進する。

【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充実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、技術研究会その他の研修等により、技術交流を更に発展させるなど、業務に関する必要な知識及び技能の向上を図るとともに、自己啓発を促進する。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年5回以上実施するとともに、全職員が受講すべき研修の実施に当たっては、実施時期及び実施会場等を考慮して確実に受講可能な環境を整備するよう努める。

【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年度より始めた第2次男女共同参画推進アクションプランの実行を通じて、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させるべく女性研究者を積極的に採用する施策等を講じる。また、様々な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、機構直轄研究施設（新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究センター、国際連携研究センター）の運営の評価を行う。

【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、運営の評価に基づき、各機関等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を推進するほか、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、応募に関する説明会の開催やWebページを有効に活用した募集等の情報の周知を行う。

(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、共同利用を停止し、廃止に向けた手続きを進める。さらに、伊根実験室については、その用途を廃止の上、建物を解体、土地（借地）を返還する。

#### IV 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

##### 1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

【66】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、様々な機構外の者の意見を反映させ、定期的に自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、当該意見に応じて見直しを行う。

- ・【66-1】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、各機関の特性に応じた自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、必要に応じて見直しを行う。

【67】本機構の業務運営を改善するため、各機関のIR機能の連携により機構全体のIR機能を強化するとともに、平成30年度に機構全体の自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開する。

- ・【67-1】引き続き、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、新たに構築する研究者総覧やORCIDを活用した研究業績把握を進める。また、平成30年度に実施した機構全体の自己点検及び外部評価の結果を踏まえ、必要な改善を機構運営に反映させる。

##### 2 情報公開や情報発信等の推進に関する目標を達成するための措置

【68】機構シンポジウムを毎年度2回実施するとともに、ホームページ、プレスリリース、定期刊行物などの充実や、一般公開の実施を通して、本機構の研究を含む諸活動の状況を、積極的に社会に発信する。特に、国際化の観点から、英文のホームページを更に充実させ、そのアクセス数を増やすとともに、海外へのプレスリリース件数を6年間で20%増加するなど、多様な伝達手段を活用し、海外への情報発信をより積極的に行う。

- ・【68-1】機構本部広報室と各機関の広報担当が連携し、機構の研究成果や諸活動の状況等を、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、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更なる強化を図る。なお、機構シンポジウムは春と秋を目途として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て研究施設・設備等の充実のための計画的な整備を推進する。

【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、防災マニュアル等の見直しを行い、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かめ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】職員の過重労働及びそれに起因する労働災害の防止策について、各機関等が設置する安全衛生委員会等で検討するとともに、機構が設置する安全衛生連絡会議において報告し、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、ストレスチェック及びその結果を活用した管理・監督者向けの研修等を実施し、職場環境の改善等に取り組む。

【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】複数年を見通した情報セキュリティ対策基本計画を策定し、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じて、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。特に、CSIRT（Computer Security Incident Response Team）をはじめとした情報システム関係者の人材育成等に努めるとともに重要情報のリスクマネジメントを推進し、平成30年度に機構に設置した情報セキュリティ推進室を中心として、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)

## 2019 年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

### (所外委員)

井上 隆司	福岡大学 医学部 生理学講座・教授
上田 陽一	産業医科大学 医学部・教授
多久和 典子	石川県立看護大学 看護学部・教授
虫明 元	東北大学 大学院医学系研究科・教授

### (所外専門委員)

Peter Thier	Tübingen University (Germany)・Professor
Andrew Moorhouse	University of New South Wales (Australia)・Associate Professor
Kazue Semba	Dalhousie University (Canada)・Professor
Thomas Boraud	CNRS / Université de Bordeaux (France)・Directeur
藤本 豊士	順天堂大学 大学院医学研究科・特任教授
大野 博司	理化学研究所 生命医科学研究センター・チームリーダー
岡部 繁男	東京大学 大学院医学系研究科・教授
松崎 政紀	東京大学 大学院医学系研究科・教授
福田 敦夫	浜松医科大学 医学部・教授
高草木 薫	旭川医科大学 医学部・教授

### (所内委員)

南部 篤	教授・副所長
久保 義弘	教授・研究総主幹 (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
川口 泰雄	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 副センター長
大河原 浩	技術課長

### (アドバイザー)

井本 敬二	自然科学研究機構・理事
-------	-------------

### (敬称略)

生理学研究所の点検評価と将来計画 第 27 号

2020 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  
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  
<http://www.nips.ac.jp>

印刷 大日印刷株式会社 <http://www.p-dainichi.com>  
©2020 自然科学研究機構 生理学研究所

---

Formatted in upL<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X