生理学研究所の
点検評価と将来計画

2021(令和3)年度

第29号

NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES

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の概観と将来計画 5

2　新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) 拡大の影響と対応策 22

3　生命創成探究センター (ExCELLS) 24

4　新分野創成センター 25

5　研究力強化戦略室 27

6　動物資源共同利用研究センター 28

7　研究連携センター 31

8　中期計画・年度計画・評価 32

9　共同利用研究 35

10　先端バイオイメージング支援 (ABiS) 41

11　機構内研究連携 43

12　国内研究連携 46

13　国際研究連携 49

14　大学院教育・若手研究者育成 56

15　技術課 62

16　労働安全衛生 65

17　研究に関わる倫理 68

18　男女共同参画 70

19　基盤整備 72

20　環境に関わる問題 77

21　情報セキュリティに関する取りくみ 78

22　遺伝子組換え実験 79

23　動物実験 80

24 知的財産・産学連携 85

25 生理科学実験技術トレーニングコース 87

26 広報活動・社会との連携 89

27 日米科学技術協力事業「脳研究」分野 93

28 ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」 95

29 脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ) 96

30 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) 98

31 戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳) 100

32 脳とこころの研究推進プログラム (横断・萌芽) 102

33 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) 103

34 科学研究費助成事業 新学術領域研究 107

第II部 研究所全体の活動に関する国際評価 109

1 国際評価の目的 111

2 過去の国際評価指摘事項への対応状況 111

3 Julie Chan 教授 (Director of ITRBM (Taiwan), President of IUPS) による評価 112

第III部 所外専門委員による研究部門外部評価 119

1 分子細胞生理研究領域 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価 121

2 生体機能調節研究領域 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価 126

3 脳機能計測・支援センター 多光子顕微鏡室 (村越秀治准教授) の評価 133

第IV部 各研究分野の最近の進展、動向 137

1 シナプス研究とパルミトイル化脂質修飾研究の進展、動向 139

2 温度受容体研究からみた感覚研究の未来 142

3 蛍光プローブによる神経細胞イメージング 145

4 特別寄稿：2021 年ノーベル生理学・医学賞に寄せて 147

第V部 研究部門・センター等の研究活動 149

1 分子細胞生理研究領域 151

2 生体機能調節研究領域 154
3 基盤神経科学研究領域 162
4 システム脳科学研究領域 167
5 脳機能計測・支援センター 174
6 行動・代謝分子解析センター 176

第VI部 業績リスト 179
1 分子細胞生理研究領域 181
2 生体機能調節研究領域 184
3 基盤神経科学研究領域 187
4 システム脳科学研究領域 189
5 脳機能計測・支援センター 193
6 行動・代謝分子解析センター 195
7 動物資源共同利用研究センター 196
8 その他 196

第VII部 資料：研究、広報等 199
1 共同利用研究および共同研究による顕著な業績 201
2 シンポジウム等 207
3 国際共同研究による顕著な業績 217
4 海外の学会等での招待講演 221
5 動物実験関連成果報告 222
6 発明出願状況および新規特許登録状況 226
7 受賞等 227
8 COVID-19 拡大への対応策 227
9 2021年度 生理科学実験技術トレーニングコース アンケート 234
10 広報活動、アウトリーチ活動 237

第VIII部 資料：規則、評価結果等 239
1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則 241

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構
令和２年度に係る業務の実績に関する評価結果[*1] 243

3 令和３年度 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 年度計画 (抜粋)[*2] 246

4 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 第４期中期目標・中期計画 (抜粋) [*3] 256

[*1] https://www.mext.go.jp/content/20211126-mxt_hojinka-000019170_h88-1.pdf
[*2] https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3290.pdf
[*3] https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3326.pdf; https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3508.pdf

巻　頭　言

2021年度は昨年からの新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の周期的な感染拡大がデルタ株などの変異株の出現とともに持続するなか、医療崩壊を危惧される時期もありました。一方で、ウイルス感染性の実態が少しずつ判明するとともに日本でもワクチン接種が開始され、テレワークの定着化などコロナ禍における社会生活の模索が本格化した年でした。しかし、海外との往来は感染状況による各国の入国制限や帰国・来日後の隔離期間など、依然として厳しく制限されています。

生理学研究所における感染対策として、昨年度に作成したコロナ感染対策マニュアルの改訂や感染予防の徹底を行い、現時点では研究所内での感染は抑止されています。研究所の活動に関して、研究会や総研大講義におけるオンラインの利用が定着化し、研究・共同研究や大学院教育の新しい形での運用が定着しつつあります。昨年度は中止を余儀なくされた生理科学技術トレーニングコースも参加人数の制限と一部コースのオンライン化で再開することができました。また、それぞれ定期的に行ってきた韓国・高麗大学・延世大学、カナダ・マギル大学、ドイツ・チュービンゲン大学、タイ・チュラロンコン大学との合同シンポジウム等や海外有識者による生理研外部評価もオンラインで実施いたしました。一方で、外国人客員教授や総研大外国人新入生の入国など、物理的な研究者・大学院生の国際移動については、現在も難しい状態が続いています。

運営会議での議論をもとに、2021年度は3つの部門が新規に立ち上がりました。それぞれ、MRIを用いてヒト・霊長類脳構造の最先端研究を行っている新進気鋭の竹村浩昌教授、ゲートウエイ反射など末梢免疫と脳連関研究で世界をリードする村上正晃教授、さらに　脳内免疫細胞と神経細胞連関で世界をリードするとともに独自のホログラム顕微鏡の開発を進めている和氣弘明教授の研究グループが加わりました。村上正晃教授は北海道大学と、和氣弘明教授は名古屋大学とのクロスアポイントメント制度を利用した着任です。生理学研究所の目標である生体の恒常性維持機構の解明とその破綻による病態の理解に向けて、これまで研究の中心であった脳に免疫という新たな視点を加えた研究が加速することが期待できます。

研究者コミュニティとの連携として、3つの私立大学の共同研究・共同利用拠点との協定を締結し、社会性に関する共同研究拠点の強化を図って行くことになりました。地域連携として、名古屋大学や名古屋市立大学に加えて、AIと生命科学の連携強化を目指して中部大学との連携を開始しました。

一方で、財務状況は相変わらず厳しい状態が続いています。9年間継続してきたセンター・オブ・イノベーションプログラムが今年度で終了するため、次年度以降は厳しい状況が予想されます。生理学研究所の代表的共同利用機器である脳磁計については、機器の老朽化と研究所内に主たる利用者がいないことに加え、維持費の高騰のため、関連研究者コミュニティとの意見交換を経て、データ解析共同研究は継続するものの、本体機器運用を今年度で終了することになりました。運営交付金の削減や補正予算が配分されないなど厳しい財政状況のなか、生理学研究所においても機器の老朽化等への対応など、今後厳しい運営が求められます。民間資金の活用に向けて、研究力強化戦略室に産学連携担当を新たに配置し、産学連携の強化に向けた取り組みを開始しました。また、これまで6年間、中核機関として参画してきた学術研究支援基盤形成事業・先端バイオイメージング支援は継続が決定して、次年度から6年間、中核機関としてバイオイメージング支援を継続することになりました。

日本全体の研究力の低下の対策として、近年、一部の研究機関等の強化が図られているように感じます。しかし、中長期的な視点からは、多種多様な研究者が参画するボトムアップ研究を支える基盤の充実が重要です。唯一の基礎医学分野における大学共同利用機関として我が国の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参ります。今後ともご支援とご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げる次第です。

2022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の概観と将来計画

1.1　概要

2021 年度は鍋倉淳一所長の 3 年目にあたり、鍋倉所長の方針による運営が本格的になった。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る。

生理学研究所においては、第 3 期の最終年度にあたり、中期目標・中期計画の達成に向けて、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、鍋倉所長の方針を実行した。特記すべき点を以下に挙げる。

(1) システム脳科学研究領域に MRI 担当部門である「感覚認知情報研究部門」を新たに立ち上げ専任教授を配置した。生体機能調節研究領域に脳と免疫の連関を扱う「分子神経免疫研究部門」、基盤神経科学研究領域に先端光操作技術に取り組む「多細胞回路動態研究部門」を、クロスアポイント制度を利用して立ち上げた。これにより新規の融合・学際研究分野の研究・共同利用研究・人材育成を推進する。脳科学を中心としつつも、身体全体の機能を脳との関係で明らかにするという生理学研究所の新たな研究方針が明確になった。

(2) もう一つの方針として、生理学研究所に蓄積しているデータ (MRI、電子顕微鏡など) を使ってのサイエンスを推進することがある。そのため、データベースの構築・方法論の開発・その利活用等に取り組む客員部門を立ち上げた。また、研究所内でデータサイエンスに関する研究課題を公募しシーズを発掘するとともに、AI などを得意とする中部大学と交流を深めた 。

(3) 生理学研究所の担当教授が定年などにより減少する傾向は今後も続くが、予算が逼迫するなか、どのような分野 (研究部門) を立ち上げていくか、またいかに人事の流動化を促進するかが問われている。そのため、人事の流動化やより弾力的な部門運営を目指して、助教任期の見直し (最長 10 年、2020 年度から)、講師への昇進の設定 (2020 年度採用助教から実施)、各研究部門の人員について変更 (新規の特任助教の採用を停止、代わりに NIPS リサーチフェローを連続して雇用、2020 年度から)、クロスアポイントによる新分野部門の設立、研究費の弾力的配分などを行なった。

(4) 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) の運用が本格的に開始された。専任教授が着任 (2020 年度)、実験機器を整備し、SPF 動物の飼育を開始した。それに伴って、同センターの共同利用研究の所外公募を開始した。

(5) 国際脳と先端バイオイメージング支援の中核機関、日米脳の配分機関、次世代脳の事務局など、コミュニティの中核機関としての活動を継続して行なっていく。先端バイオイメージング支援は 2020 年度が最終年度であったが、後継課題の採択が決定したため、引き続き 6 年間実施する。

(6) 自然科学研究機構の積み立て金を利用して、生命創成探究センターにクライオ電顕を導入することができ、生理学研究所としても共同利用研究に協力することになった。また、共同研究として利用率が高かった 3D-SEM が老朽化したため、目的積み立て金等を利用した研究所の自助努力によって更新した。一方、業者からのサポートを受けられなくなったことなどより、超高圧電子顕微鏡に続き脳磁計 (MEG) の計画共同研究が終了することになった (解析研究は継続)。今後とも、限られた予算の中で新たに必要な機器あるいは更新する機器を選定し、いかに購入していくのかについて考える必要がある。

(7) 元来、生理学研究所は研究室間の垣根は低かったが、さらに所内での実験設備を有効に共同で利用するため、BSL2 実験室の整備などオープンラボ化を進めた。生理学研究所に所属するメンバー同志の研究交流を促進する目的で、生理学研究所 (明大寺) にブレインストーミングルームを整備した。

(8) 企業からの産学共同研究を推進するため、研究力強化戦略室産学連携担当 (2021 年度に新設) を配置した (教授の併任)。これまで産学連携として、COI (Core of Innovation) STREAM を実行してきたが、今年度で終了となる。また、共同利用・共同研究 を推進するため、脳機能計測• 支援センターに時系列細胞現象解析室、行動• 代謝分子解析センターに多階層生理機能解析室を新たに設置した。

(9) これまで京都大学霊長類研究所ともに NBRP「ニホンザル」を担い、全国の研究者にニホンザルを提供してきた。NBRP 第 4 期が 2021 年度に終了するので、第 5 期に向けてどのように運営するのか、とくに霊長類研究所との役割分担、生理学研究所外部委託施設の繁殖母群の扱いなどが課題である。

(10) 優秀な大学院生を確保するため、総合研究大学院大学

が 次世代研究者挑戦的研究プログラムに応募し、採択、開始された。一方、総合研究大学院大学の教育課程が、2023年度から先端学術院先端学術専攻20コース体制への移行を検討しており、生理科学専攻コース、医学学位コース、脳科学専攻間融合コースなどをどのように整理するのかが課題である。

(11) これまで同様、国内外の、新潟大脳研究所、京都大学霊長類研究所、名古屋大学医学部、中部大学、高麗大学・延世大学(韓国)、チュラロンコン大学(タイ)、ニューロスピン(フランス)、チュービンゲン大学(ドイツ)、マギル大学(カナダ)等との研究機関との連携を継続するとともに強化した。

(12) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)は、第6波が予想されるなど依然として収束の兆しが見えない。学会、シンポジウムのオンラインあるいはハイブリッド開催が日常になり、今後も暫くはこの事態が続くと考えられる。生理学研究所も、特に海外との交流が制限されるなど大きな影響を受けつつも、研究活動教育活動、共同研究、研究会、国際シンポジウムなどはweb化で対応している。トレーニングコースも感染対策を取りつつ規模を縮小して再開した。今後とも、COVID-19の感染状況に応じて柔軟に対応し、生理学研究所の研究・教育活動、生理学研究所の使命である共同研究の活動レベルを保っていくかが問われている。

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。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、研究力強化戦略室、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。(p.12、図2)

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)」は2021年度に最終年度を迎えた。これまでの成果と実績を元に、いかにして発展的に推進していくかを検討して提案した継続課題が学術変革領域研究(学術研究支援基盤形成)として採択され、継続して6年間実施することになった。超高磁場MRI双方向型連携研究ネットワークを中核機関として推進してきており、2020年度で終了することになったが、研究協力体制は維持していく方針である。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、マツダ)も最終年度の9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。2021年度で第4期が終了となるため、次期に向けての体制作りが進んでいる。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研究連携のハブの役割を果たしている。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。(p.16、図3)　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、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の他研究機関との間で共同研究を推進するとともに、配備されている最先端研究施設・設備・データベース・研究技術・会議用施設等を全国的な共同利用に供することを第2の使命とする。その共同利用・共同研究推進のために多彩なプログラムを用

意する。

(3) 大学院教育・若手研究者育成・発掘: 生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻の担当や、トレーニングコースや各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材を供給すること、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能率よく目的達成を果たすことの出来る研究組織体制を構築する。

生理学研究所では、准教授から教授への内部昇進を認めておらず、助教から准教授への内部昇進も厳しい条件を付けている。若手研究者が他大学等に転出することを勧めており、また、多くの若手研究者に生理学研究所で研究する機会を与えるため、2020年度から採用された助教に最長10年の年限を設けることにした。2021年度は4名が新たなポジションへ移動した。

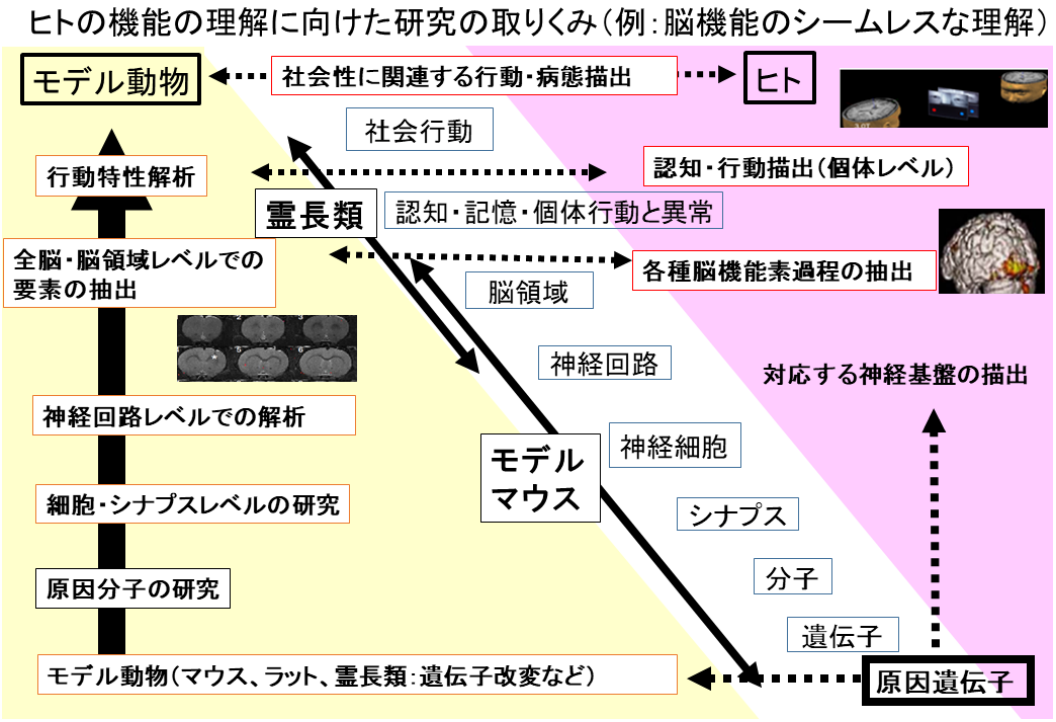


図1　生理学研究所の第3期中期目標・中期計画の概要「ヒトの脳とカラダの統合的理解へ」

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している。生理学研究所の科学研究費助成事業 (科研費) 採択率 (新規) は 2021 年度においては新規採択率は 41.0%(採択数 32 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と思われる。分野別の採択数では、神経科学関連中区分では 7 位 (36 件) であった (科研費審査区分の変更に伴い、生理学関連での分野採択状況は未公表)。研究者数の規模が少ないことを考慮すると、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。

2021 年度に在籍している専任教授 16 名 (クロアポ教授を含む) のうち 13 名は何らかの形で脳・神経の研究に携わっており、またバイオ分子の研究に携わる教授が 8 名であり、この 2 つを主軸にして研究が進行している。また、客員教授 2 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) にサテライト機関 (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 (AMED) 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 を用いたマーモセット・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) が採択されている。

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

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

第 1 に、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、共同研究に提供している。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。このような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、2019 年度 38 件、2020 年度 41 件、2021 年度 44 件)。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を形成して推進している。

第 2 には、表面から深い部分 (1 mm 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 9 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。

2021 年度は 9 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法による同定、膜機能タンパク質ダイナミクスの解析, 多点走査型顕微鏡による多次元蛍光イメージング解析、神経活動ダイナミクスの解析による精神・神経疾患の病態解明) 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 Σ igma 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、「ウィ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、要請のあったウィルスベクターの作製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、100名以上の全国の若手研究者・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。2021年度はCOVID-19の拡大に注意しながら規模を縮小して開催した。

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」の代表機関 (2002年度〜2016年度) あるいは分担機関 (2017年度〜) を担当し、実験動物としてのニホンザルを全国の実験研究者に提供している。(国内30を越す研究機関に合計900頭以上を供給)。

第5には、研究会やシンポジウムを開催してきた。2021年度は「生理学研究所研究会」を全国の大学・研究機関の研究者から募集し、審査を経て28件を採択し開催した (殆どはweb開催、一部はon siteとwebの hybrid開催)。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年度の仙台市 (東北大学) と東京都 (玉川大学)、2018年度の名古屋市 (名古屋市立大学)、2019年度の大阪市 (大阪大学) と実施してきたが、2020年度から全ての研究会がweb参加できるようになった。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件程度開催してきた (2020年度はweb開催、2021年度は採択なし)。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おり、2021年度はweb開催となった。

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。元の予算額が少ない上、毎年、減少しており、増額を関係部署に要請している。現在はCOVID-19のため実施が中断している。

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ベージから発信し、高い国民からのアクセス数 (2021年度、3,500万件以上) 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特任助教1名と特任専門員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、「せいりけんニュース」の内容の変更を行い、発信をon line版に変更した。生理研および共同研究の成果を生理研ホームページや記者会見などで積極的に配信するとともに、医師会・歯科医師会における学術講演会、中学校等への出前授業、小中学校教員向けの国研セミナーや、スーパーサイエンスハイスクール (SSH) への協力などを行っている。こうした活動を通じて、研究者コミュニティのみならず、市民・医師・歯科医師・小中学校教師・小中高校生に対する学術情報発信に努めている。2010年には、中高校生向けの理科教材「マッスルセンサー (簡易筋電位検知装置)」(2012年度に改良) を開発し、「体の動く仕組み」の体験教材として教育現場で広く活用されている。今後は、研究者コミュニティを対象とした広報活動の充実を一層計っていくことが重要である。

3) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻を担当する生理学研究所は、国際的に第一線の生理科学研究者を育成・供給する使命を果している。総研大生理科学専攻には2021年12月現在36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、2020年度からはwebで開催した。大学院生の数が漸減していたが最近は持ち直す傾向にあり、引き続き生理研で学べる大学院であることを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(2021年度は6名)、教育・指導を行っている。

生理学研究所は大学院生の経済的サポートを強化しており、独自の奨学金制度およびリサーチアシスタント(RA)制度を設けて大学院生支援を行っている。岡崎市内の医療法人鉄友会宇野病院および岡崎信用金庫から奨学金を定期的に頂いているが、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。特に、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修了証の発行や、博士(脳科学)を授与できる体制が整えられている。2023年から総研大が先端学術院先端学術専攻(仮称、1研究科1専攻)20コース体制への移行を検討しており、生理科学専攻や脳科学専攻間融合コース群をどのように扱うのかが課題である。

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。2020年4月より外部委員を過半数とし(所外委員10名、所内委員9名)、よりよくコミュニティの意見を反映させる体制を整えた。生理学研究所における運営管理の実施の役割分担を2007年度より改組し、予算・企画立案・人事を担当する1名の副所長と、点検評価・研究連携を担当する1名の研究総主幹、また共同研究担当、学術情報発信担当、動物実験問題担当、安全衛生・研究倫理担当、教育担当、特別事業担当の6名の主幹がその任にあたっている。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、研究所の運営、研究及び教育等の状況について、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている(実施責任者は、研究総主幹)。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、定期的に開催し、3役の密な連携体制を構築して迅速な問題解決にあたっている。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回程度開催している(主幹によって構成され、副所長が委員長を務める)。さらに、教授連絡会・教授会議(専任全教授が参加)、専攻委員会を開催し、生理学研究所の運営や大学院生の教育について話し合っている。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(現アーカイブ室)を設置した。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。

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(図2, p.12)。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。

「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ビアン博士を招き、生理学研究所の先端的共同利用機器である超

高磁場MRIの運用と研究推進を担当している。学術研究支援室では、生理学研究所が基礎生物学研究所とともに中核機関となり参画している科学研究費助成事業・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」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ードの実験機器、補助機器の作製を行っている。

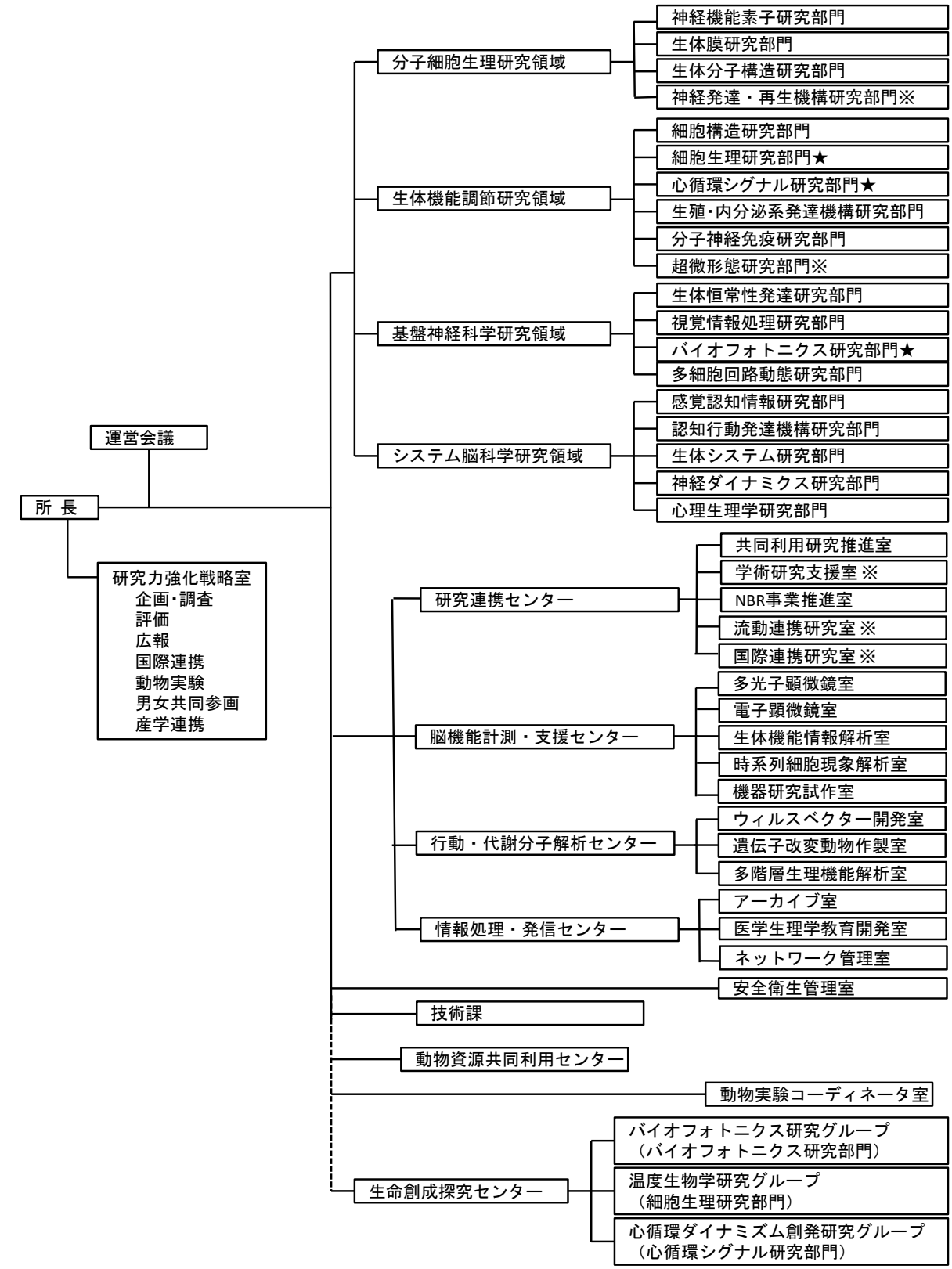
2005年に設立した「行動・代謝分子解析センター」では遺伝子改変動物やウイルスベクターの作製、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて代謝機能を解析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目的としている。同センターの遺伝子改変動物作製室では計画共同研究「遺伝子操作モデル動物の作製と生理学的・神経科学的解析」を通じて全国大学共同利用に供している。ウィルスベクター開発室では、計画共同研究「ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入」を通じて、研究者コミュニティからの依頼により遺伝子改変に用いる各種ウイルス作成を行っており、国内外に広く供給している。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として転出したため、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し富山大学でその機能を維持している。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。代謝生理解析の進捗に伴い行動様式の解析の要望が高まってきたため、多階層生理機能解析室を新設し、そこで行うことにした。また、脳機能計測・支援センターに時系列細胞現象解析室を新設し、スライスを用いた電気生理学実験を中心に共同研究を受け入れることにした。

「情報処理・発信センター」では、アーカイブの整理・保存や、「一歩一歩の脳科学」などの作成を行い医学生理学教育の普及に貢献してきた。ネットワーク管理室では、近年、情報漏洩やコンピュータウイルスによるネットワーク感染問題が、複数の大学・研究機関で問題化するなか、通常のネットワーク管理に加えて、情報管理を徹底するため、情報セキュリティー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。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、2020年度は特命教授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、研究力強化を推進した。今後さらに定年で退職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、予算が逼迫するなか、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。そのため、2020年度から各研究部門の適正化(新規の特任助教の採用を停止、代わりにNIPSリサーチフェローを連続して雇用)、助教の任期設定(最長10年)、クロスアポイントなどによる新規部門の設立、客員部門の設立などにより、必要な研究分野をカバーする部門数を確保することにした。

2012年度から、雇用制度を弾力的に運用することを目的として、年俸制職員の職制が導入され、特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教)は2012年6月から同職員に移行した。なお、年俸制職員のうち、研究教育、研究に職務に従事する職員には裁量労働制が適応される。また、文部科学省の指導に基づき、給与体系の弾力化のため、一定割合の研究教育職員(教授、准教授、助教)への年俸制給与の適応を進め、2015年度から新規採用の研究教育職員は原則として年俸制を適用することとなった。しかし、2020年度から新たな年俸制(年俸額に退職手当相当額を含まない年俸制)が導入され、前述の年俸制(旧年俸制)を含め、研究教育職員の給与体系は、月給制、旧年俸制、新年俸制の3制度が併存することになった。

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



※印　客員研究部門／室
★印　生命創成探究センターとの兼任研究部門

図2　生理学研究所の組織図

1.6　現在の財務状況

自然科学研究機構への 2021 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 25,760,525 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,203,237 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 33,366 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 57.5% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 63.8% 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 2021 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 50,998 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 28,949 千円を配分した。

競争的資金

2021 年度の外部資金の獲得状況は、寄附金 23 件、科学研究費助成事業 (科研費)89 件、受託研究 29 件 (文部科学省 1 件:QST からの再委託、科学技術振興機構 12 件、日本医療研究開発機構 14 件、その他 2 件: 大阪大学、JSPS)、共同研究 10 件、である。なお、生理学研究所 (動物資源共同利用研究センター、生命創成探究センター文を除く) の 2021 年度の新規科研費の採択率は 41.0% 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 (2021 年度は運営費交付金 52%、競争的資金 48%)。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。

項目	2017 年度 (千円)	2018 年度 (千円)	2019 年度 (千円)	2020 年度 (千円)	2021 年度 (千円) (件数)
寄附金	107,126	87,030	15,283	30,437	59,355 (23)
科研費	647,200	606,080	577,000	530,900	519,700 (89)
受託研究	414,436	399,991	467,061	404,833	628,664 (29)
共同研究	12,352	33,346	24,082	6,376	15,460 (10)
内部資金	1,274,341	1,252,131	1,232,772	1,188,211	1,203,237 (-)
うち人件費	856,321	843,248	834,757	804,803	768,462 (-)

表 1　研究費の 5 年間の推移

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行った。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「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 年度〜2021 年度) を行なっている。

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) について生理学研究所概算要求 (施設整備) として 2018 年度および 2019 年度に予算化され、長年の懸案事項であった Specific Pathogen Free(SPF) 化・改築・改修が終了した。しかし、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ている。機能強化された動物資源共同利用研究センターについて「遺伝子改変モデル動物の表現型解析を飛躍的に高める先端技術の開発と共同利用・共同研究を推進する為の研究環境基盤の構築」(2019 年度〜2021 年度) を行っている。上記の両概算要求はいずれも 2021 年度に終了するので、運営のための予算獲得に向けての今後の概算要求をどのような形で行っていくのかが重要な課題である。

なお、過去に特別経費として配分を受けて推進してきた下記の事業は、事業期間が終了したも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」

超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置 (fMRI)、SQUID 生体磁気測定システム (MEG)、多光子励起レーザー顕微鏡及び近赤外線分光法に関わる実験である。

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、2020 年度は 7 名の URA(特命教授 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 7 名の事務・技術支援員等をこの経費および運営交付金で配置し、研究動向調査、評価、動物実験の動向調査、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。このような人材は研究遂行に必須であり、2022 年度に本事業が終了するにあたり本促進事業に対してのサポートをいかに継続していくかが課題である。

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、2020 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 期の中期目標・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。2021 年度は第 3 期の最終年度にあたる。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働によって支えられており、生理学研究所では、その詳細の解明を目指している。特に、チャネル、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらの分子複合体 (超分子) の構造と機能及びその動作・制御メカニズムを解析し、細胞機能へと統合し、それらの異常・破綻による病態や細胞死メカニズムを解明する。また、神経系細胞の分化・移動や脳構造形成などに関与する機能分子を見いだし、その動作メカニズムを解明する。また、その分子異常による病態を明らかにする。

2) 生体恒常性維持・脳神経情報処理機構解明 –主としてマウス・ラットを用いた研究による細胞から組織・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モ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 (ソフトウエア) と脳構造 (ハードウエア) の対応の因果律的解明は、生理学の目標の1つであるが、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期待できる。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製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 100 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 次元的 (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、超高圧電子顕微鏡 (HVEM)、極低温位相差電子顕微鏡、2 光子励起レーザー顕微鏡、機能的磁気共鳴断層画像装置 (fMRI)、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、SQUID 生体磁気測定システム (脳磁計 MEG) 等の最先端イメージング装置を駆使しての各階層レベルにおける研究と共同利用実験を推進してきた。第 1 期の最終年度である 2009 年度には dual fMRI の配備が行われ、これを用いての “社会脳” 研究にも踏み出した。

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

具体的には、生体微細構造・機能をミクロンレベルで可視化して細胞・分子活性を光操作しながら観察しうる多光子励起レーザー顕微鏡法や、細胞内微細構造の機能分子の活性化やその動態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圧電子顕微鏡トモグラフィーを新規開発して、分子レベルと細胞レベルを接続させた。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、コネクトミクスとして進展しつつある。生理学研究所でも、神経回路の微視的なつながりを探索するために自動的に多数の画像を取得することができる電子顕微鏡が導入され、共同研究の一つの核となっている。今後、画像の自動解析などの分野での進展が期待されている。また、安静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・前所長ルビアン博士を外国人客員教授として国際連携研究室に招聘し、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。

昨今、データサイエンスの重要性が高まっていることを踏まえ、今後、生理研に蓄積する電子顕微鏡、MRI 等の画像データのデータベースの構築・方法論・利活用にも取り組む。

業者からのサポートを受けられなくなり、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 2019 年度を最後に、脳磁計が 2021 年度を最後に、計画共同研究は終了した。一方、自然科学研究機構の積立研究費により 300kV クライオ電子顕微鏡の生命創成探究センターへの配備、生理研所内の予算により 3D-SEM 更新などを行った。今後、限られた予算の中で、動物用高磁場 fMRI など新たに必要な機器あるいは更新する機器を選定し、いかにして購入していくのかを検討することが重要である。

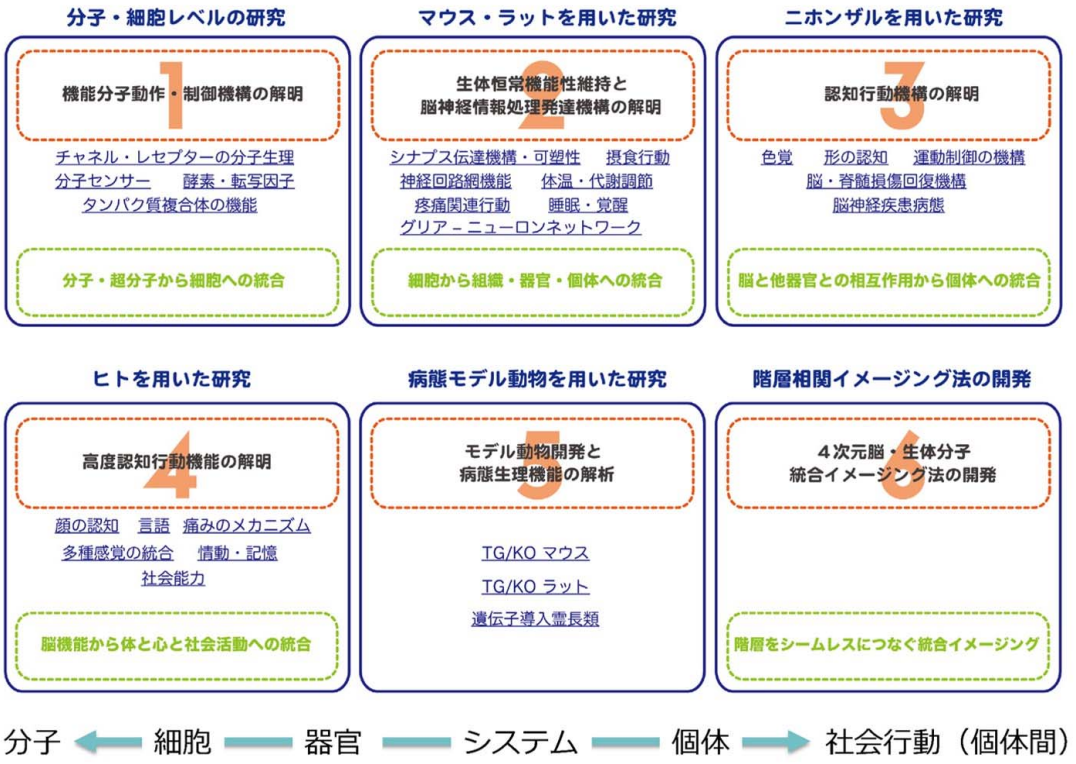


図 3　生理学研究所の研究の 6 つの柱

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度大型イメージング機器を「共同利用実験」に供する。しかし、超高圧電子顕微鏡の維持が不可能になったのに続き、MEG の停止も決まり、重要な2機器を失うことになった。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、それを使用する「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。さらに、これら生理学研究所が具有するイメージング技術・設備・装置を、全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募によって実施する「一般共同研究」にも広く供し、発掘された問題への解答や萌芽的な研究の育成にも資するように努めている。2021 年度にクライオ電子顕微鏡が生命創成探究センター (明大寺キャンパス生理研構内) に導入されることになり、生理研としても関わっていく。

2) 異分野連携共同研究ネットワークの中心拠点の形成

「脳がいかに形成され、どのような原理で作動しているのか」という脳研究の中心課題の解明には多くの異分野の研究者による多次元的連携が不可欠である。このような異分野連携的脳科学研究を推進するために、2008 年4月に設置した「多次元共同脳科学推進センター」において、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究・若手研究者育成ネットワークの中心拠点を担ってきた。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 ヵ月間岡崎に滞在し、生理学研究所の大型機器・研究施設を活用して集中的に共同研究し、新しい切り口での研究に挑み、次なる研究展開を図る機会と場を提供する。「学術研究支援室」では、客員教授を配置し、2016 年度から開始した新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージング支援」の事務局を設置、また、これまで多次元共同脳推進センターで行ってきた異分野融合脳科学トレーニング＆レクチャーの企画・実施を行っている。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 2014 年度に設立した。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、2012 年度に名古屋工業大学と「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結した。また、2021 年度に、基礎生物学研究所と共に、AI と生命科学の連携強化を目指して中部大学との連携を開始した。

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ている。

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

「ニホンザル・ナショナルバイオリソース (NBR) プロジェクト」の代表機関として、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提供し

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事業の代表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その運用を分担機関として推進することになった。また、ウィルスベクターを用いてニホンザルやマーモセットの脳の特定の部位に遺伝子を発現する方法が確立されたので、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100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。さらに、増築・改築された動物資源共同利用研究センターにおいても、多階層生理機能解析室を設置し行動解析を準備しつつある。

4) 研究会、国際研究集会の開催

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」を全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募・審査採択によって開催している。これらを通じて、新しい人材の生理学・神経科学分野への参入の促進と、全国的・国際的共同研究の更なる促進をはかると共に、全国の研究者による新たな研究分野の創出にも寄与している。また、2020、2021年度は多くの「研究会」、「国際研究集会」がweb開催となったが、そのノウハウを蓄積することにより、今後とも共同研究のハブとしての役割を果たしていきたい。

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・客員助教として数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。元々の予算が少ない上、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(国際脳)」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、研究ソフトウエ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、とくに国際脳で得られたMRIデータなどについてもデータベース化する必要がある。2021年度にデータベースを専門とする客員部門を設置し、データベース化に取り組むことにした。また、研究シーズの発掘のため、2021年度データベース研究費の所内公募を行った。

1.9 大学院教育・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、国際的生理科学・脳科学研究者を育成し、全国・世界に人材を供給している。脳科学専攻間融合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宇野病院からの寄付を財源とした「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、奨学金を寄付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、若手研究者を対象に研究公募を行い、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る。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。2021年度の「生理科学実験技術トレーニングコース」、「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」はCOVID-19に注意して規模を縮小して実施した。

5) 最新の生理科学・脳科学研究・教育情報の発信と未来の若手研究者の発掘

「広報展開推進室」を中心にして、生理学研究所ホームページから「人体と脳のはたらきとそのしくみ」についての正しい情報の発信を行い、「せいりけんニュース」を通じて市民・小中学校教師・小中高校生にも最新の学術情報をわかりやすく発信してきた。2014年度から「せいりけんニュース」を冊子からonlineに変更して、研究者コミュニティへの情報提供を重視して発信内容の変更を行った。また岡崎市保健所との共催によるせいりけん市民講座を定期的に開催し、岡崎市医師会や岡崎歯科医師会との共催による医師会講演会を開催し、岡崎市民や医師・歯科医師へも最新の生理科学・脳科学学術情報を発信している。さらには、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をおいて問題発掘的に研究を進めていくという研究態度においても、そして全国の国公私立大学・研究機関から萌芽的研究課題提案を広く受け入れて共同研究を行うという研究所方針においても、ボトムアップ的な形を中心として研究を推進していく。

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・プラットホームとしての役割やハブ機関としての役割を果たしていく。

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。

また文部科学省 科学技術・学術審議会 学術分科会 研究環境基盤部会「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 (審議のまとめ)」[*1]に基づき、各大学共同利用機関が、中期目標開始12年間の存続を基本とすることを踏まえつつ、中長期的な構想に基づく学術研究を推進する観点から、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、また大学共同利用機関制度が我が国の研究力向上に資するものとなっているかなどを定期的に検証し、その結果に基づき、再編・統合等を含め今後の体制強化の在り方を検討することを求められている。2020年度は、大学共同利用機関法人が、運営面、中核拠点性、国際性、研究資源、新分野の創出、人材育成、社会との関わりの観点から「自己検証」を行い、その後、文部科学省の科学技術・学術審議会による「外部検証」が実施された。

1.11　COVID-19への対応について

COVID-19は、日本国内においても第6波が予想されるなど収束の兆しが見えない。生理学研究所の教育・研究活動も、大きく影響を受けたものと、影響を受けつつ対応できているものがある。当初はキャンセルされた関係学会なども、オンラインあるいはハイブリッド開催となった。生理学研究所の所内会議、自然科学研究機構の会議、生理学研究所研究会、セミナーなども多くがweb開催となっている。総合研究大学院大学の講義も、元々遠隔配信していたこともあり、web講義への移行はスムーズであった。このようにCOVID-19は、生理学研究所におけるデジタルトランスフォーメーションやリモート化を一気に押し進めた。

生理研内でも陽性者が出たものの、感染経路は特定されており、対応マニュアルに沿って迅速な対応が行われたため、クラスターの発生はなく、教育・研究活動は大きく阻害されていない。生理学という研究の性質上、実地にて行う手作業が多く、リモート化できるものとできないものがあり、実験動物飼育など停止でない業務もある。また、生理学研究所の大きな任務である「生理科学技術トレーニングコース」は規模を縮小しての開催、国際シンポジウムはweb開催となった。共同研究に関しては、webによる打ち合わせ、データの受け渡しなどは行ったが、来所しての共同研究はほとんど遂行できていない。web会議が進んだとしても、人と人との対面した交流は重要であるとさらに認識した１年でもあった。

また、西田基宏教授の研究グループが、SARS-CoV-2の初期感染に関して、宿主細胞膜上の受容性タンパク質(ACE2)の細胞内への内在化により評価する系を構築して、ACE2内在化を阻害する薬を探索し、既承認薬の中から候補薬を同定するなど、COVID-19の治療薬開発等に関する研究にも取り組んでいる。

今後、COVID-19禍において、どのように生理学研究所の研究・教育活動、とくに生理学研究所の使命である共同研究を行なっていくのかが問われている。

[*1] https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu4/010/toushin/___icsFiles/afieldfile/2019/01/15/1412585.pdf

2 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) 拡大の影響と対応策

2021 年度は活動制限レベル 0.5(第Ⅶ部 8 資料 1 p. 227 活動制限指針) でスタートした。基本的な以下の対応は継続した。

- 全国および愛知県の急速な感染再拡大に伴い、テレワークなど在宅で作業ができる場合は在宅勤務を積極的に選択する。
- また、3 密の危険性のある公共交通機関を利用しての通勤は避けて、時差出勤や在宅勤務を行う。
- 共同研究・共同利用に関しては、Zoom 等の有効利用や、現在の感染拡大状況を考慮して、可能な場合は来所の延期など今後の進め方を協議する。
- 日常においても 3 密の回避、マスク着用や手洗いなど感染予防に努める。

感染拡大を受け、5 月 7 日に開催された岡崎 3 機関所長会議で岡崎 3 機関等における新型コロナウイルス感染拡大防止のための活動制限レベルが 1 に引き上げられることが決定され、5 月 12 日から実施された。その後、愛知県において特別措置法に基づく緊急事態宣言の対象区域から解除されたことを受けて 6 月に活動制限レベルが 0.5 に引き下げられた。

8 月 6 日に分子科学研究所 (山手地区) に勤務する職員 1 名が新型コロナウイルスに感染したことが確認され、生理研研究室を含む山手 2 号館は 8 月 11 日まで活動制限レベルが 2 に引き上げられた。この間、感染の拡大はなかった。その後、全国の感染は拡大し、岡崎保健所からの指導「感染確認 (発症、無症状の場合は PCR 陽性日) から 10 日間で行動制限の解除」を受け、1 年前に策定したマニュアルの変更の議論を始め、9 月に改訂を行った (9 月 14 日付)。主な変更点は、

1. 陽性者が最後に出勤してから 10 日間研究室を閉鎖する。原則として、研究室構成員の PCR 検査を行う。閉鎖解除前に研究室構成員全員の PCR 検査の陰性を確認する。
2. 政府の「濃厚接触者」の定義と異なり、「濃厚接触した人」という概念を用いて、家族や濃厚接触した人が PCR 陽性となった場合には、直ちに同じ研究室に所属する職員、学生等の PCR 検査を行い、14 日間の自宅待機とする。
3. 同一研究室で複数の感染者が出た場合や複数の研究室で感染者が出た場合は、原則として、同一広域活動エリアはレベル 4 とするが、各研究室内で封じ込められていると判断できる場合 (下記例) は、同一広域活動エリアの活動制限をレベル 2 にできる。封じ込めに不安要素がある場合は、諸状況をもとに同一広域活動エリアの移行レベルを判断する。(例：個々の感染者の感染経路が明確であり感染前に研究所への出勤自粛を行ったと考えられる場合や家族が発熱後に直ちに在宅勤務に切り替え、その後、職員の陽性が確認された場合など)
4. 閉鎖期間とその終了は条件を満たす場合に所長が決定する。陽性者が最後に出勤してから 10 日間で、原則として、閉鎖解除前に研究室構成員全員の PCR 検査の陰性を確認する。
5. 研究室閉鎖の際のマニュアルは各研究室で作成するが、消毒は研究室再開後に行う。
6. 研究室閉鎖の場合、
   ・閉鎖研究室が共通で使用する施設 (トイレなど) の使用を再開まで禁止する。
   ・研究室・共通部分は再開後に消毒を行う。
   ・不使用が難しい共通部分は使い捨ての防護服、帽子、マスク、手袋、フェイスシールドを着用の上消毒を行う。

この改訂を受けて、各研究室のマニュアル改訂を依頼し、研究室内で実験動物を飼育している研究室に対しては特別なマニュアル改訂を動物実験コーディネータ室から依頼した。

その後、COVID-19 第 5 波の収束を受けて、活動制限レベルは 0.5 に引き下げられた。

しかし、2022 年になり、再び感染拡大が起こり、愛知県にまん延防止等重点措置が適用されたのを受け、1 月 21 日から 2 月 13 日まで活動制限レベルを 1 に引き上げることが決定された。(第 6 波) さらに、感染拡大が続くことから、まん延防止等重点措置の適用が延長され、活動制限レベル 1 を 3 月 6 日まで延長することが決定された。

3 月 7 日から 21 日まで再延長されたまん延防止等重点措置の解除を受けて、3 月 22 日からはレベルは 0.5 となった。

2022 年に入り、オミクロン株による感染拡大を受け、新型コロナウイルス感染対策マニュアルの改訂を 3 月に行っ

た。主な変更点は、

1. 陽性者が最後に出勤してから原則 7 日間の閉鎖とする。但し、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合、濃厚接触者を自宅待機として、当該研究室の活動を継続することができる。また、それ以外の場合、濃厚接触者を自宅待機とした上で、濃厚接触者以外の当該研究室全構成員の PCR 検査の結果が陰性であれば、閉鎖を解除できる。
2. 「濃厚接触者」「濃厚接触した人」の区別をやめ、研究所員が感染者の濃厚接触者となった場合、研究所員の同居者が陽性者となった場合には、研究所員は自宅待機とし、自宅待機期間は保健所等が指示した期間とする。
3. 「同一広域活動エリア」の概念を止め、同一研究室で複数の感染者が出た場合でも、研究室外への感染拡大の可能性がない場合、当該研究室だけの閉鎖にとどめることができる。また、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合には、当該研究室の活動を継続することも可能とする (所長判断)。
4. 同フロアーや同研究棟等の複数の研究室で陽性者が出た場合、その後の当該研究室構成員の PCR 検査の結果や濃厚接触者の数の判定結果によって、閉鎖の領域 (フロアーや研究棟等) を判断する。

この結果、研究室内で感染者が出た場合でも、多くの場合、研究活動の継続が可能となることになる。岡崎 3 機関安全・衛生委員会での議論で、細部に差はあるものの、3 機関で同じようなマニュアルとなることが確認された。また、山手地区は 3 機関および生命創成探究センターの研究室が混在する研究棟であり、より厳しい生理学研究所のマニュアルを基に対応することが山手連絡協議会で承認されている。

生理研では、2021 年に所員が旅行中にコロナ陽性となる事例があったが、本人の自宅療養のみで対応した。2022 年に入り、所員 4 人のコロナウイルス感染事例があった。

1. 山手地区動物資源共同利用センター職員のコロナウイルス感染が 1 月 18 日に確認された (家族内感染)。山手地区動物資源共同利用センター職員全員 (外部委託職員を含む) および臨時で山手地区の作業を手伝っていた技術職員の出勤を停止した。動物資源共同利用センターの通常業務を停止し、明大寺地区職員が山手地区での最低限の作業を開始した。山手地区動物資源共同利用センター職員全員の PCR 検査を行い、全員陰性を確認した。感染拡大は起こらず、山手地区動物資源共同利用センター職員全員の 2 回目の PCR 検査陰性を確認して 2 月 1 日に通常業務を再開した。
2. 明大寺地区動物資源共同利用センター職員のコロナウイルス感染が 2 月 1 日に確認された (家族内感染)。山手地区動物資源共同利用センター再開時と重なったため、明大寺地区動物資源共同利用センターの通常業務は中止せず、濃厚接触者 7 名を選定して自宅待機とし、全員の PCR 検査を行った。山手地区動物資源共同利用センター職員が明大寺地区動物資源共同利用センターの業務を支援した。濃厚接触者 7 名の PCR 検査は陰性で、感染者および濃厚接触者の 2 回目の PCR 検査陰性を確認して 2 月 14 日から再出勤とした。

   1.2. の 2 つの事案については、生理研内にメールで周知するとともに、その内容や通常業務を行えない間の対応について、メールに加えて動物資源共同利用センター HP で示した。
3. 山手地区研究室で 2 月 22 日に研究者の陽性が判明して自宅療養となった。研究室閉鎖として、生理研および山手地区でメールによる周知を行った。研究室員以外は無症状で PCR 検査で陰性であったので、2 月 28 日に閉鎖を解除した。
4. 山手地区研究室で 3 月 14 日に研究者の陽性が判明して自宅療養となった (家族内感染)。感染者の自宅療養期間は 3 月 26 日までであった。本事例は、研究室閉鎖を行わなかったことから、所内への周知も行わなかった。

「新型コロナウイルス感染症対策マニュアル」(2022 年 3 月改訂版) を資料編に掲載した。(第Ⅶ部 8 資料 1 p. 227) その中には、1. 新型コロナ感染拡大防止のための岡崎 3 機関等の活動制限指針、2. 安全衛生管理、3. 動物管理 (動物資源センター (山手、明大寺)、各研究室)、4. 情報管理、5. 勤務管理、6. その他の 6 項目が含まれる。

3　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21(内、生理学研究所は7名)(2022年3月31日時点) で、創成研究領域として 17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、2019年10月からはバイオフォトニクス研究部門がバイオフォトニクス研究グループとして加わっている。また、認知行動発達機構研究部門から、特任准教授1名が認知ゲノム研究グループとして参加している。連携研究グループには2つの研究グループがあるが、生命分子動態計測グループでは2017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。また、極限環境生命探査室に4つの研究グループがあり、新たに発足した物質-生命境界領域研究グループはクライオ電子顕微鏡を用いた共同研究を推進している。

2021年度には、概算要求で約2億円の研究経費を得た。また、ExCELLS一般共同利用研究27件、ExCELLS 機器利用研究18件、ExCELLS課題研究 (シーズ発掘)4件、ExCELLS課題研究 (一般)1件、ExCELLS特別共同研究4件、ExCELLS計画研究3件、ExCELLS連携研究3件、ExCELLS若手奨励研究4件を採択して共同研究を推進した。さらに、ExCELLSシンポジウム (2021年12月) を開催した。

4　新分野創成センター

4.1　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3. を参照) また新分野探査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。

2021年度は第3期中期目標・中期計画の最終年度にあたり、2022年度より第4期を迎える。第4期に向け、新分野創成センターを改組して「知の共創センター(仮称)」を設立し、その中に、先端光科学分野、プラズマバイオ分野を含む「新分野研究部門」、データサイエンス・イメージングサイエンス等に焦点をあてた「Research Commons」、社会的課題・ニーズへの組織的取り組みを行う「戦略的研究部門」を置くことが検討されている。それにより、新分野創成の方向性を拡大し、自然科学研究機構の研究成果の有する可能性をさらに引き出すべく、データサイエンス、IR も活用し、産学連携も含めた多分野への応用も視野に入れた探究活動を実施することを目指すものである。

4.2　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、岡本裕巳教授(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到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。

2020年度には教授会議が再組織され、生理研からは根本知己教授が加わっている。また、2021年度には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。生理学研究所からは、村越秀治准教授、揚妻正和特任准教授の提案課題が採択された。

4.3　プラズマバイオ研究分野

低温大気圧プラズマの生物学的・医療科学的効果が新たに注目され、2018年4月に、井本敬二理事を新分野創成センター長とするプラズマバイオ分野が発足し、3年目の活動を迎えている。自然科学研究機構が九州大学・名古屋大学・東北大学との間で締結された連携協定「プラズマバイオコンソーシアム」のハブ的役割を担い、各拠点における概算要求などの大型予算獲得に貢献してきた。

生理学研究所からは、心循環シグナル研究部門の西田基宏教授・田中智弘特任助教が構成員として参加し、虚血性心不全に対するプラズマ照射液の保護効果の新たな分子機構を解明しつつある。2021年度も引き続き、機構内外でプラズマ生物学を精力的に推進できる研究者を公募し、多彩な分野研究者 10名(新規2名、継続8名)を採択した。以下に、生理学研究所が主体になって行った活動実績を示す。

- プラズマバイオ研究成果：低温プラズマ照射したシステイン含有液中で生成される活性硫黄分子種が、虚血心筋細胞内の活性硫黄量を保持(＝還元的異化作用を抑制)することで、マウスの心筋虚血再灌流障害を抑制することを見出した。
- 共同研究の推進：ExCELLS(分子研)の加藤晃一教授・矢木真穂助教との共同研究により、プラズマ照射によるアミロイドβ凝集抑制の分子機構を明らかにした。
- プラズマバイオコンソーシアム研究報告会(2月19日

WEB 開催)：コンソーシアム拠点研究 (5 課題) と公募研究 (12 課題) の進捗報告を兼ねた情報交換が行われた。劣化種子の発芽促進効果や医療応用など、社会実装への期待は高まるものの、“プラズマ”を利用する独創性をどう示していけばよいか、新たな技術開発・導入を含めた議論が展開された。

4.4 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。2020 年度には、「データサイエンス」について、データサイエンスが拓きうる新しい自然科学について焦点をあてて各機関で意見を聴取するなどして検討を行った。この議論も踏まえて、改組後のセンターの計画中で、重要項目としてデータサイエンスが取り上げられることとなった。2021 年度は、第 4 期に新分野創成センターの改組が計画されていることもあり、具体的な新分野のテーマの探索というよりは、新分野創成センター改組後の新分野探査室を含む在り方について、意見交換を行った。

5　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、男女共同参画担当、および産学連携担当(2021年度に新設)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を使用して7名のDRA職員(特命教授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)

評価担当に特任准教授と特任研究員を配置し、各種データベースに基づきIRを活用して生理学研究所の持つ強み・弱みを分析し、併任教員とともに機関の業績評価資料、年次評価書の作成している。また、分析結果を所長に報告し、それに基づいて運営面の改革や組織改編、計画共同研究の新設等の検討に役立てるとともに、結果の検証なども行っている。動物実験担当に特命教授と特任研究員を配置し、改築、改修された動物資源共同利用研究センターの利用開始を推進している。広報担当には特任助教と特任専門員を配置し、生理学研究所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。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、産学連携も含めて各担当はその専門知識を十分に発揮し、生理学研究所の研究力強化に大きな貢献を果たしている。このような活動は生理学研究所にとって必須のものとなっており、2022年度で文部科学省からのサポートがなくなるので、内在化も含めて財源確保が重要な課題である。

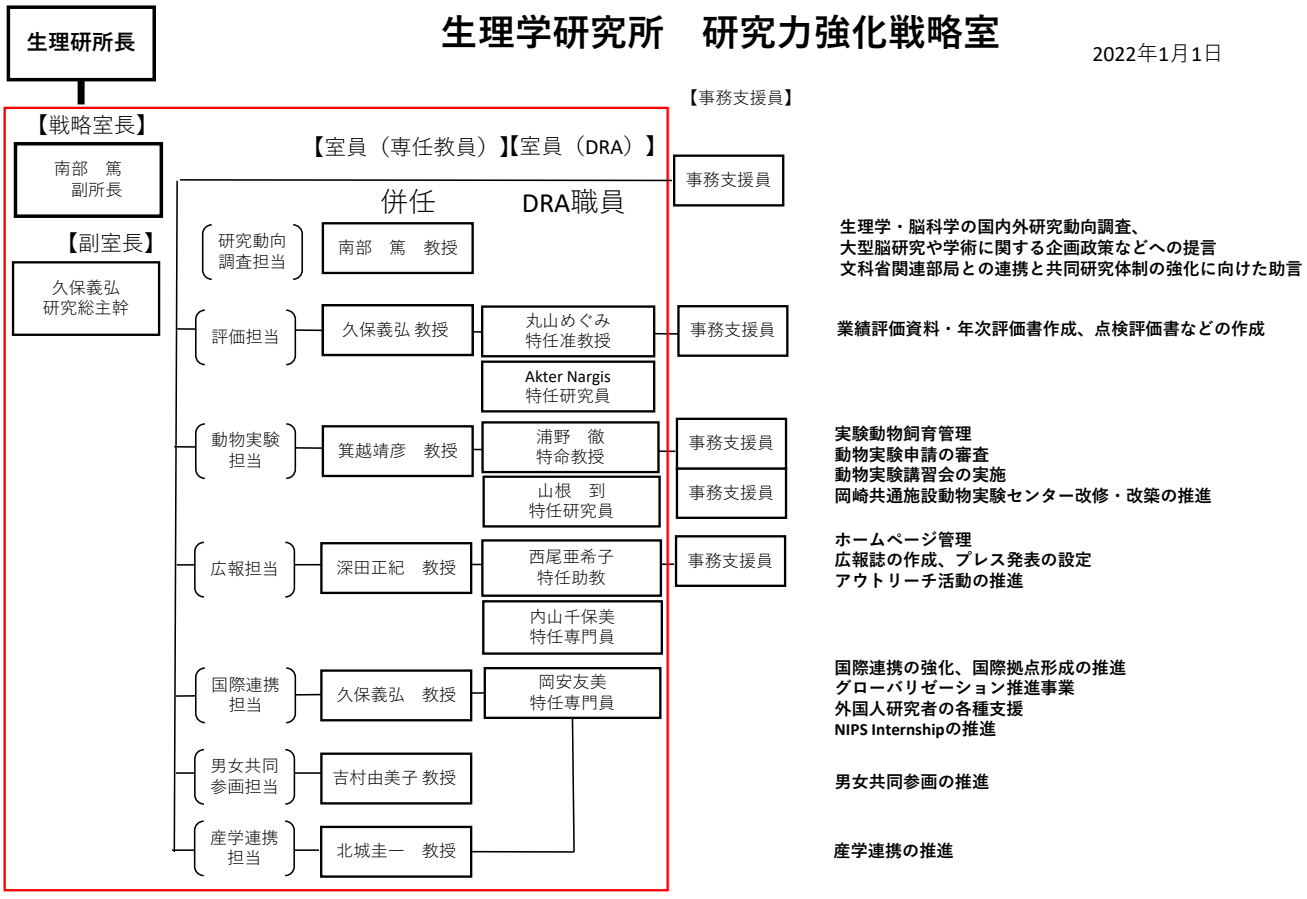


図4　研究力強化戦略室

6　動物資源共同利用研究センター

6.1　センターの組織改編と明大寺地区動物棟１の改修

動物資源共同利用研究センターは、生理学、基礎生物学及び分子科学の基礎研究に必要な実験動物の飼育管理と動物実験を行うための、自然科学研究機構共通の研究施設である。同センターは、明大寺地区と山手地区にそれぞれ設置され、合計床面積が約 7200 平方メートルの規模を誇る我が国でもトップクラスの施設である。明大寺地区と山手地区にはそれぞれ陸生動物室と水生動物室があり、マウス・ラット・マーモセット・ニホンザルなどの哺乳類、アフリカツメガエル・メダカ・ゼブラフィッシュ等の陸生動物と水生動物を飼養保管し、実験に供する。各研究分野における最先端技術の進歩に対応し、全国大学等の動物実験に関わる共同利用研究者の利便性を向上させること、また産学連携を促進することを目的に、2019 年度に組織改編され、「動物実験センター」から同名称に改称された。2019 年度に明大寺地区動物棟 1 の改修・増築が完成し、2020 年度の各種設備が設置されたことにより、動物棟 1 はマウス・ラット専用 SPF (specific pathogen free) 飼養保管施設となり、2021 年 3 月 1 日より岡崎 3 機関の研究者による飼育を開始した。

同センターでは、国内外の研究者が正確で安定した研究が行えるよう、最先端の設備が設置されている。特に、改修・増築した明大寺地区動物棟 1 は、マウス・ラット専用の SPF 動物飼養保管施設として、温度・湿度等の環境要因を一年中均一にコントロールした飼育室、微生物学的品質管理に優れた個別換気ケージ用の飼育ラック、大型高圧蒸気滅菌装置等の各種滅菌・消毒装置、実験動物の健康チェック・微生物学的検査注を行うための血液生化学的検査機器や PCR 装置が設置された。またウイルスベクター等を用いて作製した遺伝子改変動物 (マウス・ラット) の飼養・保管室、系統動物の維持や保存を行うための胚操作室、外部機関から実験動物を導入する際に使用する検疫室が設置された。地下 1 階には飼育ケージ・ラック等の洗浄・消毒・滅菌エリア、1 階と 2 階には飼育・実験室に加えて検疫室、胚操作室、3 階には行動・脳機能解析等を行うための実験室がある。

今回の改修・増築の最大の特徴は、医学・生理学・基礎生物学分野における最先端技術の進歩に対応し、全国の大学等の共同利用研究者の利便性を向上させるため、マウス・ラットの飼育室に併設して実験室を設置したことにある。これにより、全国大学等の共同利用研究者が、厳密にコントロールされた飼育環境の中で、正確且つ安定的に実験を行うことができるようになった。

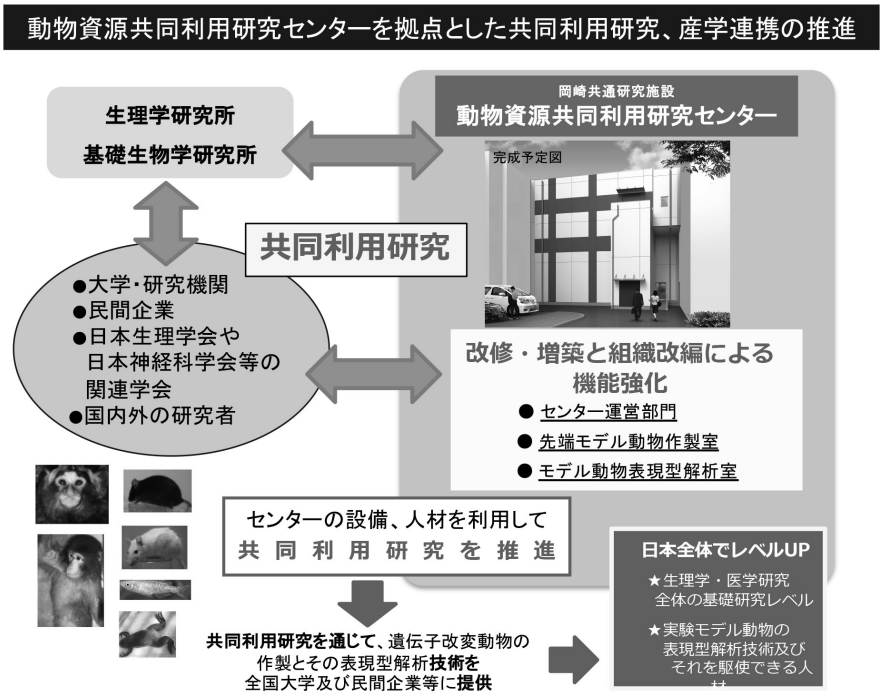


図5　動物資源共同利用研究センターを拠点とした共同利用研究、産学連携の推進

また同センターには、運営を統括する「運営部門」に加えて、「先端モデル動物作製室」と「モデル動物表現型解析室」を設置している。先端モデル動物作製室では、大学や民間企業では作製することが難しい遺伝子改変モデル動物を新規に開発し、共同利用研究に供する。モデル動物表現型解析室では、新規に作製した遺伝子改変動物及び共同利用研究者が導入した遺伝子改変モデル動物の行動、代謝、脳機能を、同センターにおいて正確、効率的に解析できるようサポートする。同センターでは、センタースタッフとの共同研究により、震災やCOVID-19禍等の特別な事情において、研究者が来訪すること無く、遠隔的に研究を推進できるようにすることも計画している。

6.2 動物棟１におけるマウス・ラットの飼育開始と共同利用研究の公募開始

1) 動物棟1におけるマウス・ラットの飼育開始

2021年3月1日より岡崎3機関の研究者による飼育を開始した。明大寺地区動物棟1の改修中、マウス及びラットは明大寺地区動物棟2において飼育していたが、2021年9月までに飼育を終了し、明大寺地区動物棟2はサル類専用の飼育施設となった。2021年度は、24名の生理研及び基生研の研究代表者によって、明大寺地区と山手地区合わせて、マウス・ラットの飼育室と実験室計40室、サル類3室、水生動物室を使用した。2021年度後半に、生理研から予算の追加配分があり、センターの運営に必要な機器を追加で設置する予定である。これにより、各飼育室の温度管理、微生物検査、胚操作、検疫に必要な機器が揃う。

2) 共同利用研究の公募開始

2022年度より共同利用研究を開始するため、センター独自に「計画共同研究」の公募を開始した。公募にはNOUSを利用し、各申請をセンター運営委員会委員によって審議した上で、採否ための最終審査を生理学研究所共同利用研究部会にて行う。2022年度の計画共同研究は以下の通り。

① 先端モデル動物の作製
遺伝子改変ラット・マウスを作製し、生理学、神経科学的実験に有用なモデル動物を開発。
(担当) 動物資源共同利用研究センター先端モデル動物作製室、行動・代謝分子解析センター 遺伝子改変動物作製室、平林真澄准教授

② マウス・ラットの行動・代謝・生理機能解析
正常・疾患モデルを含むマウス・ラットの行動、生理機能及び代謝パラメータを測定。
2021年度はマウスでの解析を中心に行い、解析項目と担当者は以下の通り。
(解析項目、担当)
(A) 情動、学習・記憶に関わる行動の評価
オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、強制水泳試験、ロータ・ロッド試験、受動的回避反応試験、恐怖条件づけ試験、Morris 水迷路試験
(担当) 動物資源共同利用研究センターモデル動物表現型解析室、行動・代謝分子解析センター多階層生理機能解析室、山肩助教
(B) 運動系を中心とした、筋電図、覚醒下での単一ニューロン活動、脳波を含む局所フィールド電位などの神経活動の計測
(担当) 生体システム研究部門、南部教授
(C) 自由行動下における摂食行動、エネルギー消費の計測
(担当) 生殖・内分泌系発達機構研究部門、箕越教授
(D) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測
(担当：細胞生理研究部門、富永教授)
(E) 麻酔マウスを用いた非侵襲的4 次元心機能・微量循環血流イメージング計測、摘出灌心臓を用いた心機能計測
(担当) 心循環シグナル研究部門、西田教授
(F) 円形温度グラディエント装置を用いたマウスの温度嗜好性解析
(担当：細胞生理研究部門、富永教授)

6.3 センターの運用と共同利用研究における課題

1) センターにおけるマウス・ラットの飼育管理

同センターでは、明大寺地区におけるマウス・ラットの飼育は外部委託業者を含むセンタースタッフが行い、山手地区では部門メンバーが行ってきた。明大寺地区動物棟１に個別ケージ換気システムが導入され、飼育管理方法を高度化したことを契機に、明大寺地区、山手地区の両地区において通常の飼育管理をセンタースタッフが行うことにした。この方式は、飼育管理が効率的、正確になる一方、管理費の増加を引き起こす可能性がある。今回、飼育業務を全面的に見直し、飼育管理費の増加を最小限に抑えたと考えている。しかし、その結果、支援員の休暇等により、他の支援員や技術職員の負担が大きくなるところも見受けられる。状況に応じて支援員の採用を増やすことも検討する必要があるかもしれない。

2) センターにおける共同利用研究の推進

センターでは、上述したように、2022年度より本格的に共同利用研究を開始する予定である。しかし、COVID-19

禍においてどれほど需要があるか不明である。共同利用研究を推進するためには、全国の研究者が必要とする研究設備・人材を準備し、必要に応じて遠隔的に研究を進めることができる環境整備が必要である。センター内にコーディネーター、広報室を設置することも必要と思われる。

3) 明大寺地区動物棟2と山手地区の改修及びその運用

2021年度より、明大寺地区動物棟2は主として非ヒト霊長類の飼育・実験施設となった。しかし、動物棟2は築26年が経過し、改修が必要となっている。動物棟2の改修に向けて、プロジェクトチームを立ち上げ、非ヒト霊長類の飼育・実験施設として必要な施設、設備の検討を開始した。

同様に、山手地区センターも築18年が経過した。空調及びオートクレーブ等を中心に故障が頻発しており、改修を検討する必要がある。そのためには、山手地区センターの将来構想を明確にすることが必須である。特に、実験動物の種類は多様化しており、現在のようにマウス・ラット中心で良いのかどうかを改めて検討する必要がある。また、改修に際しては、基生研が管理するモデル生物研究センターとの統合も重要な課題である。

7　研究連携センター

2016 年 4 月、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、研究連携センターが設立された。2021 年度も下記の活動を行った。

7.1　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が担う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ェ的な役割を果たすことを目的とする。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、ホームページ上で告知している。2021 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、共同利用研究を周知することを目的として、2016、2017、2018、2019 年度に所外開催の研究会を日本各地で開催した。2020 年度は、オンライン開催となったものの、2021 年度には、所外開催を、東北大学加齢医学研究所 (代表者：魏 范研 教授) にてハイブリッド形式で開催した。

7.2　学術研究支援室

(1) 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)」事業を担当している。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、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。2022 年 3 月 1 日には、ABiS シンポジウム「イメージングデータ解析が拓く生命科学の新時代」をオンライン形式で開催した。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、2021 年 4 月 23 日には、生命科学 4 プラットフォーム成果シンポジウムをオンライン形式で実施した。

(2) 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、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。2021 年度は、新学術領域研究 4 領域と学術変革領域研究 (A)4 領域が参加し、『脳情報動態』領域の代表者の東京大学・尾藤晴彦教授を全体代表として、シンポジウムを 12 月 15 日-18 日にオンラインにて実施した。

7.3　NBR 事業推進室

生理学研究所は京都大学霊長類研究所ともに、ナショナルバイオソースプロジェクト (NBRP)「ニホンザル」を担当し、全国の研究者に実験用サルの提供を行っている。NBR 事業推進室は、この事業の生理学研究所の担当室である。2017 年度、代表機関が京都大学霊長類研究所に変更、2019 年度から生理学研究所からのサルの供給は停止した。2021 年度は、2020 年度に引き続き主に事業運営の補助と母群の維持を行った。(第 I 部 p.95 参照)

7.4　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。2021 年度は応募がなく活動は行われなかった。国内研究連携を促進するもう一つの方法として、生理研では、所属機関でのポジションを保ったまま生理研にて実質的に研究活動を行うことを可能とするクロスアポイント制度の適用の拡大を進め、2021 年度は、和氣弘明教授を名古屋大学との、村上正晃教授を北海道大学とのクロスアポイントメントにより採用した。

7.5　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。2017-2019 年度の 3 年間、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研究活動を行った。2020 年度は、COVID-19 の拡大の影響で来所が危ぶまれたが、無事に来所および滞在され、第 2 期の 1 年目として引き続き、7T MRI の撮像および解析の方法論に関する研究に取り組んだ。第 2 期 2 年目にあたる 2021 年度は、COVID-19 の影響が遷延したため、オンラインでのデータ解析、論文執筆ならびに議論を主とする共同研究を遂行し、年度末には来所も実施した。７ TMRI 研究に加えて、ヒトの時間弁別能に関する機能的 MRI 実験のデータ解析と論文作成を進めた。

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母群の維持、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。

8　中期計画・年度計画・評価

8.1　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

8.2　文部科学省国立大学法人評価委員会および学位授与機構による評価

国立大学法人評価委員会や学位授与機構による評価に対応するための文書の作成等の作業は、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：久保義弘教授、南部篤副所長、磯田昌岐教授、丸山めぐみ特任准教授、西尾亜希子特任助教) が中心となって進めている。

(1) 2019 年度は、第 3 期中期目標・中期計画期間の 4 年目にあたるため、2020 年度に学位授与機構および文部科学省の国立大学法人評価委員会により実施される 4 年目の終了時点における中間評価に向け「研究業績説明書」、「学部・研究科等の現況調査票」、「中期目標の達成状況報告書」の 3 点の書類を作成し提出した。2021 年度になり、学位授与機構による、生理研の研究に関する評価結果である「現況分析結果」、および、各機関の現況分析結果を踏まえた自然科学研究機構全体の評価結果である「中期目標の達成状況に関する評価結果 (4 年目終了時評価)」が届いた。これらについては、意見聴取用の「案」の段階のものを、2020 年度の「点検評価と将来計画」の冊子に速報として掲載し、評価の概略についても記載した。

(2) また、国立大学法人評価委員会が行う、2019 年度の単年度、および第 3 期のこれまでの 4 年間 (2016 年度-2019 年度) の評価に向けて「平成 31 事業年度に係る業務の実績及び第 3 期中期目標期間 (平成 28-31 事業年度) に係る業務の実績に関する報告書」を作成し、2020 年度に文部科学省に提出した。主に研究・教育以外のことに関する評価である「令和元 (=平成 31) 年度に係る業務の実績に関する評価結果」が届いた。さらに、2021 年度になって、(1) の学位授与機構による「中期目標の達成状況に関する評価結果 (4 年目終了時評価)」を踏まえ、研究・教育および研究・教育以外の全体を対象とする評価の最終結果である「第 3 期中期目標期間 (4 年目終了時評価) に係る業務の実績に関する評価結果」が届いた。これについては、意見聴取用の「案」の段階のものを、2020 年度の「点検評価と将来計画」の冊子に速報として掲載し、評価の概略についても記載した。

(3) 2020 年度の単年度の評価に向けて「令和 2 事業年度に係る業務の実績に関する報告書」を作成し、6 月に文部科学省に提出し、「令和 2 年度に係る業務の実績に関する評価結果」が届いた (第Ⅷ部 p.243)。その中で、財務内容の改善に関する目標について「一定の注目事項がある」という評価を受けた。野辺山宇宙電波観測所に対し、地元の長野県南牧村が実施した「クラウドファンディング型ふるさと納税」によって 500 万円を超える寄附金が寄せられたこと、「自然科学研究機構設備整備促進事業」として運営費交付金から効率化等により捻出した一定の額を毎年度確保し、300kV 低温電子顕微鏡システム (約 6 億円) の導入を決定し研究環境の一層の充実に努めたこと等が評価された。

(4) これまで、年度末に、翌単年度の年次計画を国立大学法人評価委員会に提出していたが、第 4 期は、単年度ごとの年次計画および業務実績報告書の提出は求められないこととなったため、2022 年度分の年次計画の作成は行わなかった。

(5) 2021 年度は、第 3 期の最終年度となるため、2022 年度に中期目標期間終了時評価が実施される。学位授与機構による研究・教育等に関する評価については、4 年間の実績を分析した「現況分析」および「研究業績水準判定」を基とし、4 年目終了時評価結果を変えうるような顕著な変化があった場合に「達成状況報告書」への記載を求めることにより成果を把握し、達成状況に関する評価を行うとのことである。そこで、2022 年度 6 月に学位授与機構に提出する「達成状況報告書」および「定量的指標一覧表」の作成の作業を進めている。また、国立大学法人評価委員会に提出する「令和 3 年度及び第 3 期中期目標期間の業務実績報告書」の作成作業も進めている。

8.3　第４期の中長期目標の策定について

2022 年度からの第 4 期の中期目標・中期計画期間の開始に向けて、中期目標・中期計画の策定が求められる。策定にあたっては、下記の大綱に従って組織及び業務全般にわたる検討を行うこと、具体的には、基本理念や将来ビジョン・ミッションの検討、これまでの実績や評価結果等を踏まえた現状分析、教育研究組織の見直しに関する検討等が必要である。そのため、機構本部に「第 4 期の中期目標および中期計画検討委員会」が立ち上がり、生理研からは、南部副所長と久保教授が委員として、磯田教授と丸山特任准教授がオブザーバーとして参加して策定にあたった。

国立大学法人評価委員の下に設置された「国立大学法人等の組織及び業務全般の見直し等に関するワーキンググループ」における「大学共同利用機関法人の組織及び業務全般の見直し」に関する審議に基づき、各大学共同利用機関法人が行う第 4 期中期目標・中期計画の素案の検討の基となる「大学共同利用機関法人の組織、及び業務全般の見直しに関する視点」が 2020 年度に取りまとめられ、2021 年 6 月に「第 4 期中期目標期間における大学共同利用機関法人中期目標大綱」が確定した。2021 年 7 月に第 4 期中期目標・中期計画の素案を文部科学省に提出し、素案に対する意見に対応して改訂した、中期目標の原案および中期計画の案を 2022 年 1 月に提出した。2022 年 3 月に、文部科学大臣により第 4 期中期目標が提示され、各法人が作成した中期計画が認可された (第Ⅷ部 p.256)。4 月から第 4 期が開始される。

8.4　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。2021 年度も引き続き、2020 年度に引き続き、国外有識者 1 名を外部評価者として、12 月 1 日および 2 日の 2 日間、オンラインにて、全研究部門および研究グループの PI との面談による研究所全体の評価を行った。

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。例年、3 研究部門の外部評価を行っており、それぞれの研究部門は約 5 年毎に外部評価を受けることになる。2021 年度は、実施方法を見直し、2 つの研究部門と 1 つの独立准教授の研究グループの評価を実施した。外部評価者は、1 研究部門あたり国内有識者 2 名 (独立准教授研究グループは 1 名)、国外有識者 1 名を基本としている。国内の外部評価者の選択においては、日本生理学会、日本神経科学学会等の関連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。

また、本点検評価書においては、これまでと同様、活動の年次記録となるよう、所内の研究教育職員等が分担して研究活動を含む様々な活動について記述し、とりまとめた報告書案を、4 名の所外委員を含む点検評価委員会、および運営会議にて審議していただく。「世界における各研究分野の最近の進展と動向」の部分については、階層ごとにわけて広い分野について概観を共同執筆してきたが、1 年では記載内容がそれほど変わらないため、2020 年度から、毎年 3-4 名の教授や独立准教授等に、それぞれ単独で各自の専門分野の動向を記載していただき、5 年に 1 回程度で一巡する形をとることに変更した。

8.5　研究教育職員の個人業績評価

2016 年 4 月に研究教育職員の年俸制が開始された。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。それに伴い個人業績評価が必要となり、研究教育職員 (特任も含めて全ての教授、准教授、助教) の業績評価制度が 2015 年度より導入された。2016 年度から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てきた。承継職員の場合、年度初めに各人が「業績評価に関する調書」の業績目標を設定し、評価の際、達成状況、業績目録、業績評価報告書を提出し、それに基づき評価を行ってきた。2020 年度から新承継年俸制 (年俸額に退職手当相当額を含まない年俸制) が始まった。これまで評価期間は同一でも、給与体系の違いから月給制職員、年俸制職員という区分ごとに評価結果を決定していたが、2020 年度から統一して 10 月から翌年 9 月の期間で評価することになった。2021 年度も、2020 年 10 月-2021 年 9 月の期間の評価を行うとともに、2021 年 10 月以降の期間の業績目標の設定を行った。

8.6　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 月の法人化の後、いくつかの変遷を経て、現行の任期制になっている。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、任期が更新された際、教授の場合は任期を定めない採用、准教

授の場合は5年以内または任期を定めない更新、助教の場合は任期を5年以内と定めて更新とすることになっている(2020年6月26日付)。

2021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、8名(准教授2名、特任准教授1名、助教5名)の審査を行った。審査対象者は、論文業績リスト、現在準備中および投稿中の論文内容と今後の見通し、生理学研究所着任以降の研究・教育および業務内容、実施した共同研究、生理研および学会等における活動、生理研就任後に獲得した研究費、今後のキャリアパスに関する考え方などからなる審査資料を委員会に提出した。委員会は提出された資料に基づき、任期更新の判断基準「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」に照らし審査を行い、うち3名についてはさらに研究発表による審査会を開催(オンライン開催)した。審査委員会は、これらの審査結果を所長に報告した。

9　共同利用研究

9.1　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 2(p.40) 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。2021 年度も計 127 件の一般および計画共同研究と、計 44 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研究会である。2021 年度は計 28 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。2021 年度はコロナ禍の影響で実施されなかった。

自然科学研究機構では、機構における共同利用・共同研究に関して申請から採択まで統一的な手続きによること、及びそれぞれの研究業績の集約を目的として、自然科学共同利用・共同研究統括システム (NOUS) を導入した。生理学研究所においては、従来紙ベースの申請システムで手続きを進めてきたが、2018 年度は、優先度の高い申請部分について機能を追加し、2019 年度申請を WEB から行った。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。さらに 2021 年度公募に向けて、公募要項の英語版を準備した。まず国内の英語話者研究者を対象としているが、国外からの応募を排除するものでは無い (ただし海外旅費は負担できない現状である)。

COVID-19 拡大が外部共同利用研究者の受け入れに大きく影響した。2020 年 4 月 7 日の非常事態宣言以降、生理研では外部共同利用研究者と被験者の受入が禁止 (レベル 2 対応) となり、ヒトを対象とする実験はストップした。この事態は 5 月いっぱいで解消され、6 月 1 日以降レベル 1 (感染拡大防止に最大限の配慮をして、研究活動を行うことができる) となり、被験者スケジューリングを開始した。6 月 19 日にレベル 0.5 に引き下げられ、共同研究者 (被験者を含む) の来所が可能となったため、ヒトを対象とする実験を再開した。以後 2021 年 1 月 13 日までレベル 0.5 で推移していたが、2021 年 1 月 14 日愛知県に新型コロナ感染拡大防止に関する非常事態宣言が発令・施行されたことを受けて、レベル 1 へ引き上げられた。3 月 1 日に非常事態宣言が解除され、それに伴い活動制限は 0.5 に引き下げられ 2021 年 12 月 27 日現在まで推移している。

感染予防対策として、レベル 2 に入る以前 (3 月) に、検温・手洗・消毒を含む一連の実験手順をルーチン化してあり、解除後はそれをそのまま適用している。機関の取り決めとして、(1) 健康状態の確認及び報告、(2) 基本的感染対策の実施、(3) 禁止事項の確認、があり、これを遵守して実験研究を進めている。

研究会等は web 会議形式となる場合が多く、いくつかの課題では、web 会議で必要となる消耗品等を旅費として配分した予算から支出している。

9.2　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 2021 年度は 127 件が行われた。

9.3　計画共同研究

一般共同研究は申請者が研究課題を企画するのに対し、計画共同研究は研究者の要請に基づいて生理学研究所が自らテーマを設定する。2007 年度までは、「遺伝子操作モデル動物の生理学的，神経科学的研究」と「バイオ分子センサーと生理機能」の二つが行われた。2008 年度からは、「多光子励起法を用いた細胞機能・形態の可視化解析」と「位相差低温電子顕微鏡の医学・生物学応用 (2011 年度から「先端電子顕微鏡の医学・生物応用」に改題)」が、2009 年度からは「マウス・ラットの行動様式解析」が開始された。また、2011 年度から「マウス・ラットの代謝生理機能解析」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「脳情報の階層的研究」が新設された。さらに、2013 年度からは「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」も新設さ

れた。2015年度には「霊長類への遺伝子導入実験」と「ウイルスベクターを用いた神経系への遺伝子導入」を統合して「ウイルスベクターの作製・供与、および霊長類への遺伝子導入実験」とした。また、「先端電子顕微鏡」の中に、新しく導入された連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を使用する研究課題の採択を開始した。2016 年度には「生体超分子複合体の精製と質量分析法による同定」、2017年度には「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」を新設した。いずれも現在最も高い関心を寄せられている領域であると同時に、生理学研究所が日本における研究の最先端をいっている分野でもある。多くの共同研究の申請を期待している。なお、自然科学研究機構のプロジェクトの終了に伴い「機能生命科学における揺らぎの研究」及び「脳情報の階層的研究」は、2015年度にて終了した。

一般共同研究、計画共同研究の問題点は長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。2021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、包括的なテーマの課題は採択しない。
3) 計画共同研究の詳細は，次の通りである。

(1)「遺伝子操作モデル動物の作製と生理学的・神経科学的解析」

遺伝子操作モデル動物は個体レベルでの遺伝子機能解析に非常に有効な実験材料として，広く生命科学分野において利用されている。モデル動物作製のための発生工学技術の発展は近年とくに目覚ましく，切断したい標的塩基配列を含むguide RNA(crRNA: tracrRNA) と Cas9タンパク質を受精卵やES細胞に導入することでゲノム上の任意の配列を比較的容易に切断できる新ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9 システム) が注目されている。行動・代謝分子解析センター遺伝子改変動物作製室では常にCRISPR/Cas9 システムのような最新の技術導入に挑戦し、内在遺伝子を改変したマウスおよびラット個体を同システムにより提供できる体制の整備を成し遂げた。生理学・脳科学と発生工学の両方に精通している当室スタッフは、遺伝子操作モデル動物の作製技術を全国の研究者に提供することを通し、当該研究分野の発展に大きく貢献してきた。計画共同利用研究ではラットとマウスの両方において，トランスジェニック (Tg) 動物やノックアウト/ノックイン (KO/KI) 動物の作製という形でモデル動物の開発を支援している。2021年度は研究所外12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、遺伝子改変動物を主な対象に、生理研が得意とする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行動、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) 麻酔マウスを用いた臓器形態 – 機能連関 (肝・腎・血管)、4次元心機能変化、微小循環血流量 (脳・臍帯) の非侵襲的超音波イメージング
6) 円形温度グラジエント装置によるマウス温度嗜好性解析

2021年度は、外部機関と10件の共同研究を実施した。動物資源共同利用研究センターの改修に伴い、2022年度から共同研究を実施するようになり、本項目の研究の多くは同センターの共同研究となる予定である。(成果に関しては、第Ⅴ部 p.177を参照)

(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ないことと、②生 (なま) の状態では観察できないことである。本計画共同研究では、他に類のない最先端の電子顕微鏡技術を用いてこれらの弱点を克服し、先進的構造研究を国内外から公募して推進する。その核となる先端機器が、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (以下 3D-SEM) と低温位相差電子顕微鏡 (以下位相差電顕) である。3D-SEMは、ウルトラミクロトームを備えた走査型電子顕微鏡である。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、1nm以下の分解能で構造解析する。2021年度は位相差電顕に関連して7件、SBF-SEMに関連して13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、2光子励起蛍光顕微鏡システムは国内外で急速に導入が進んでいるが，使いこなすためには顕微システムだけでなく特殊な試料措置や経験が必要なケースが殆どである。このような事情から、顕微鏡システムだけでなく、試料準備やプローブ選択を含めた高度な技術提供ができる生理研が、共同利用可能な機関としては国内随一となっている。現在，3台の2光子励起顕微鏡(in vivoおよび組織切片実験用)と2台の2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡が安定的に稼動している。その性能は世界でトップクラスであり、レーザー光学系の独自の改良により，生体脳において約1ミリメートルの深部構造を1マイクロメートル以下の高解像度で観察できることのみならず、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。この他に、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。2021年度は3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。2021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、共同研究を推進した。また、15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

霊長類は高次脳機能やその病態を解明するためには必須であるが、げっ歯類に比べ遺伝子改変をすることが難しいことから、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、霊長類に適したベクターの開発、ベクターの大量生産、ベクター注入のための実験技術• 装置など、多くの技術、設備を要する。ウイルスベクターをはじめこれらの技術、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、マカクサル・マーモセットを用いた運動機能• 高次機能についての光・化学遺伝学的研究に供している。2021年度に採用された計画共同研究15件のうち5件が霊長類を対象としている。

(6)「生体超分子複合体の精製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、2021年度は本計画研究を2件実施した。

(7)「膜機能タンパク質ダイナミクスの解析」

イオンチャネル・受容体等の膜機能タンパク質は、精緻にデザインされた分子であるとともに、状況に依存した構造と機能の動的変化をきたす。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た。2021年度は随時申請1件を含め4件を実施した。

9.4　研究会

2021 年度は 28 件が実施され、約 1,000 名の研究者が参加した。COVID-19 の拡大の影響をうけ、すべての研究会が web 開催あるいは web と現地集会の併用で開催された。

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：共振とディスリズミア」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)」(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ーへの貢献、大学の機能強化への貢献の一環として、近年、岡崎地区以外での生理研研究会の開催を実施している。2021 年度は、研究会 1 件を東北大学にてハイブリッド形式を用いて開催した。

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。2021 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ある (旅費の一部を支給)。
2) 期間：3 日間を限度とする。
3) 開催場所：自然科学研究機構岡崎地区において実施する。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る。
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する。
5) その他：同一課題の研究会の継続は、3 年で見直す。さらに継続をご希望の場合は、討論内容に新たな展開があることが必要。

9.5　国際研究集会

生理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である「国際研究集会 (NIPS International Workshop)」を開始した。2019 年度に 2 件、2020 年度に 1 件開催されたが、2021 年度は開催されなかった。COVID-19 遷延によって、海外からの入国に大きな制限がかかっていることに加え、研究会の開催形式がオンラインのみ、あるいはハイブリッド型となることにより、オンラインによる海外からの参加を要請しやすい状況が生まれている。

9.6　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。2021 年度は、44 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 倍の感度を有し、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利であった。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画・画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備してあり、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしてきた。2010 年度には 3 テスラ磁気共鳴装置 2 台を連動させ、コミュニケーション時の脳活動を計測が可能な dual system を導入し、社会脳の研究への適用条件を吟味した上で共同利用研究を積極的に進めて

いる。さらに、2014年度に、ヒト用の7テスラという極めて高い磁場を持つ磁気共鳴装置が導入され、順調に稼働中である。2016年度より、撮像と画像処理に関する技術的検討・開発のための共同利用実験に供することとなった。さらに2017-2018年度にかけて、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにし、種間比較への体制を整えた。なお、老朽化に伴い Allegra は2017年度末にその利用を停止し、3テスラ装置2台と7テスラ装置1台による共同利用体制へと引き継がれた。2018年度の新しい試みとして、MRI共同利用研究の進捗状況の報告とともに、研究を進めるにあたり生じた問題や疑問を議論して共有することにより研究を円滑に進めることを目的として、MRI共同利用実験研究発表会を開催した(2018年11月26日)。この試みは、脳磁計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)。2021年度はCOVID-19拡大の影響で実験実施に滞りがあり、2020年度に引き続いて研究発表会は中止した。

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きた。

設置後17年を経過して、2019年9月にMEGIN社より、2020年12月に修理用性能部品保有期間の終了について書面で通知があり、生理研所内で対応について検討を開始した。所内の脳磁計関係者を中心としたワーキンググループでの検討の結果、修理に必要な部品等の保有期間の終了、所内で主体的に脳磁計を活用する専任教授の不在、液体ヘリウムの費用を含む高額な維持費等の状況に鑑み、将来的には現有脳磁計を閉鎖せざるを得ない、という認識で一致した。2021年1月に開催された生理研脳機能イメージング共同利用実験委員会において、所内での検討状況を踏まえて議論したところ、将来的な廃止はやむを得ないと判断された。2021年3月19日に開催された臨時脳機能イメージング共同利用実験委員会での審議の結果、3月31日付けで2021年度の生体機能イメージング共同利用研究採択課題の提案代表者宛てに、それまでの検討状況、研究データの取扱い、計画的な研究の実施及び研究継続のための支援等について文書により案内した。2021年6月22日開催の生理研運営会議において、廃止を正式に決定した。

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際 研究集会	超高圧電子顕微鏡共同利用実験	生体機能イメージング共同利用実験	磁気共鳴装置共同利用実験	生体磁気計測共同利用実験	特別プロジェクト	計
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	38	–	–	0	169
共同研究参加人員	113	228	315	45	23	145	–	–	0	869
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
2020年度										
採択件数	51	71	21	1	–	41	–	–	0	185
共同研究参加人員	130	218	333	17	–	173	–	–	0	871
旅費予算配分額	8,588,070	11,221,720	9,959,520	750,000	–	10,849,790	–	–	0	41,639,100
消耗品費配分額	7,290,000	10,211,450	–	–	–	1,900,000	–	–	0	19,401,450
2021年度										
採択件数	52	75	28	0	–	44	–	–	–	199
共同研究参加人員	136	239	459	0	–	199	–	–	–	1,033
旅費予算配分額	9,583,750	11,135,440	13,141,630	0	–	13,718,890	–	–	–	47,579,710
消耗品費配分額	6,890,000	10,345,000	–	0	–	2,200,000	–	–	–	19,435,000

表2　生理学研究所 共同利用研究 年度別推移

(*2022年 3月31日)

10　先端バイオイメージング支援 (ABiS)

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](2016~2021 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)

10.1　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。

10.2　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。

10.3　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 20 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。

10.4　2021 年度の活動状況

2018 年度より ABiS が参画している、全世界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) の第 6 回目の年会 (オンライン) を 9 月に行い「Imaging Research Infrastructures in a time of change」について GBI 参加国間で議論した。また、オンライン形式にて、ABiS 支援説明会の主催および種々の生命科学関係の学会における周知活動を実施した。各種技術トレーニング・講習会もオンライン形式で開催し、例年より多くの方に参加していただくことができた。2022 年 3 月 1 日には、ABiS シンポジウム「イメージングデータ解析が拓く生命科学の新時代」をオンライン形式で開催した。(第Ⅶ部 p. 214 に掲載) なお、2021 年度の支援課題プラットフォーム数は、255 件 (昨年度からの継続支援課題 153 件含む) となった。

2021 年 10 月から 1 月にかけて実施された期末評価において高い評価 (評価結果 A：プラットフォームの目的に照らして、期待通りの成果が認められるため、今後も学術研究の更なる発展への貢献が期待できる) を得た。その結果、学術研究支援基盤形成事業「先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS)」の継続が決定し、2022 年度から 6 年間、中核機関として先端バイオイメージング支援を実施することとなった。

[*2] https://www.nibb.ac.jp/abis/

10.5　期待される効果・成果

中核機関と国内のバイオイメージング施設および研究者が連携し、我が国の研究者に最先端技術を提供する支援プラットフォームを構築することにより、(1) 画像取得と画像からの情報抽出技術の向上、(2) 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。

11　機構内研究連携

11.1　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。第3期の最終年度となる2021年度も、機構が継続して実施している「分野融合型共同研究事業」および「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毎年サイトビジットを実施しているが、2021年度も、COVID-19 の拡大の影響を受けて、2020年度に引き続きオンラインで実施された。第4期の初年度となる2022年度以降は、新しい機構長の下で、新たな枠組みで後継事業が実施されると思われる。

11.2　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・審査・採択・成果報告の全過程を電子化した。2020年度は、2021年度公募に向けて、公募要項の英語版を用意し、申請システムの日英両表記化を完了した。2021/8/20-9/6 (18日間) に2018-2020年度共同研究採択課題提案者255名を対象としてアンケート調査を行い、165件の回答を得た。その中でNOUS の使い方を含む利用手続きの煩雑さが指摘されており、インターフェースの改良を継続している。

11.3　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。2021 年度は、9月14日 (火) にオンラインにてキックオフシンポジウムが開催された。第一部では山極壽一教授より基調講演が行われ、第二部では前年度からの分科会紹介が行われた。生理研からは大塚岳助教、畑中伸彦助教、戸松彩花特任准教授が参加した。シンポジウム後には3つの分科会テーマ (予測、多様性、オープンサイエンス) に関する勉強会がオンラインにて開催された。分科会「多様性」(戸松参加) では、サイエンスアゴラ企画として「ジェンダーの視点から“生き方”を語り合おう」と題してシンポジウムが11月6日 (土) に開催され、昨今関心が高まっているトランスジェンダー当事者からの現状の見え方や、男女の社会進出の歴史的側面、男女の進路分離などが話題となった。さらに12月8日 (水) および10日 (金) に勉強会を開催し、今後の活動内容について議論した。

11.4　自然科学研究機構出会いの場サイトビジット

「サイトビジット」は自然科学研究機構および異分野融合のマインドの高い大学や研究所の研究者の交流を目的としたイベントとして毎年実施されている。異なる分野の研究者と共に自然科学の現状と将来の発展について議論することで、分野融合への意識を高め、イノベーションにつながる研究の創出が期待されている。本来、主催する機関に文字通り「サイトビジット」し、その機関で実施されている研究を体験するための施設見学ツアーや研究者の直接的な交流を含むプログラムで開催されるが、2021年度は昨年度に引き続きCOVID-19感染の拡大防止への対策によりオンラインでの開催 (12月17日 (金)) となった。自然科学研究機構 (国立天文台、核融合科学研究所、分子科学研究、基礎生物学研究所、生理学研究所)、大阪大学、新潟大学、高エネルギー加速器研究機構の研究者を中心とする25名の参加があり、自然科学研究機構の各研究所の紹介、異分野融合研究の成功経験者である群馬大学大学院

理工学府の鹿野豊准教授による基調講演、さらに、全参加者の1分間スピーチによる自己紹介、ポスターセッションによる研究交流会が行われた。生理研からは、泉裕士准教授、ソン・チホン特任助教、菊地晶裕特任助教、石井宏和特任助教、西尾亜希子特任助教が参加した。

11.5 第32回自然科学研究機構(NINS)シンポジウム

「生命科学とプラズマ工学がつくる未来」というテーマで2021年8月21日(土)にオンラインで開催された(自然科学研究機構、プラズマバイオコンソーシアム主催)。酵母、がん治療、種子発芽などを題材に、自然科学研究機構、東北大学、名古屋大学、九州大学の4名の研究者が、プラズマ技術を応用した様々な分野における最新の研究を紹介した。

最初に、井本敬二理事(新分野創成センター長)が、プラズマバイオ研究分野についての概要を説明された。プラズマは、固体・液体・気体に次ぐ、高いエネルギーをもつ物質の状態である。自然界で見られる代表的なプラズマには雷やオーロラがあり、「雷の多い年は豊作」など、植物の生命活動に及ぼす影響も経験的に知られている。しかし、そのメカニズムは科学的にはほとんど未解明であった。プラズマは研究室内でも発生させることができ、生体へ直接照射したり、プラズマ照射した培地で細胞を培養したりするアプローチによって、プラズマが生命活動に及ぼす影響が検証されてきた(プラズマバイオ研究)。2018年にプラズマバイオコンソーシアムが結成され、学際的な共同研究が活発になると、プラズマ発生源の不安定性や、プラズマ照射条件の不安定性など、再現性についての新たな課題が浮き彫りになってきた。本シンポジウムでは、こうした問題に取り組む若手・女性研究者の個々の成果について、わかりやすく紹介していただいた。以下に概要を記す。

東北大・佐々木渉太先生は、プラズマ照射によって生成する活性分子種の組成を制御する工学的な手法を開発された過程と、それによって選択的に合成が可能となった五酸化二窒素(N_2O_5)の生物学への応用について発表された。とくにチロシンにN_2O_5を反応させると、メラニンに至るまでの代謝中間体が生成され、パーキンソン病の治療薬となるものも含まれることがわかった。N_2O_5は非常に不安定で、合成できても輸送中に容易に分解されてしまう。不安定な代謝中間体をその場で選択的に合成できる技術は、創薬に応用できると期待された。

基礎生物学研究所・大坪瑶子先生は、プラズマを分裂酵母に直接照射した際の(1)遺伝子発現の変動解析(RNA-seq)、(2)プラズマ耐性変異体のピックアップによる耐性遺伝子の同定、(3)30世代にわたり多数回のプラズマ照射を受けた酵母に見られる遺伝子変異の同定について紹介された。耐性変異体が多細胞化する点は、進化的にも興味深かった。

名大・低温プラズマ科学研究センター・中村香江先生は、プラズマを照射した溶液(PAM)やプラズマ照射リンゲル液(PAL)の強力な抗腫瘍効果について紹介された。卵巣がん腹膜播種モデル動物でPALの有効性が実証され、「プラズマがん治療」への応用が期待される。

九大・石橋勇志先生は、水稲の種子にプラズマを直接照射すると、エピジェネティックな変化を介してアブシジン酸代謝が変わることを示された。高温ストレスに曝された水稲の種子が、プラズマ照射によって発芽促進されたことから、「持続可能な農業」への貢献が期待された。

講演後は事前に寄せられた質問や当日寄せられた質問に対し、パネルティスカッション形式で活発な議論が交わされた。例年、シンポジウムと並行して、展示会場において自然科学研究機構本部および機構に属する5研究所によるブース展示が行われるが、今回はオンライン開催のため、ブース展示は行われなかった。(プログラムは第Ⅶ部p. 207に掲載)

11.6 第33回自然科学研究機構(NINS)シンポジウム

「宇宙と、分子と、私たち」というテーマで2022年3月13日(日)にオンラインで開催した(自然科学研究機構 国立天文台 主催)。今回のシンポジウムでは、地球と宇宙の分子研究を題材に、東京大学と自然科学研究機構から4名の研究者が講演を行い、星の誕生・惑星の誕生・星の死など宇宙で起きる様々な現象と、分子との密接な関わりを紹介した。例年、シンポジウムと並行して、展示会場において自然科学研究機構本部および機構に属する5研究所によるブース展示が行われるが、今回はオンライン開催のため、ブース展示は行われなかった。(プログラムは第Ⅶ部p.208に掲載)

11.7 大学共同利用機関シンポジウム2021

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：2021年10月24日(日)
開催地：オンライン開催(Zoom Webinar、YouTubeLiveで配信)

大学共同利用機関シンポジウム2021では、最新の研究成果を各機構の研究者がわかりやすく紹介する「研究トーク」が行われたほか、Zoom Webinarを用いて、一般の方からの質疑応答も実施した。生理学研究所からは富永真琴教授が登壇し、2021年ノーベル医学生理学賞を受賞したTRPチャネルについて「温度や痛みを感じるメカニズム」というタイトルで講演を行ったほか、研究トークの合間には、内山千保美特任専門員が作成した30秒の各研究所CM動画を放送した。また、上述の21全機関の展示が特設HP上で行われ、当研究所の展示では生理研公式プロモーションビデオを展示したほか、共同利用研究や大学院などについて紹介した。(プログラムは第Ⅶ部 p.208に掲載)

11.8 研究大学コンソーシアムシンポジウム

自然科学研究機構が幹事機関を務める研究大学コンソーシアム(Research University Consortium[*3])では、構成機関における研究力強化に関する先導的な取組みや好事例等を多くの大学関係者に発信・共有することを目的に、毎年、シンポジウムを開催している。2021年度は「第５回研究大学コンソーシアムシンポジウム」を10月29日(金)にオンラインで開催した。当日は、研究力強化に取り組む大学等の関係者に向けて、有識者による基調講演や研究力強化に関する情報提供のほか、本コンソーシアム構成機関等による好事例の紹介・パネルディスカッション等のパラレルセッションを行った。また、各構成機関の好事例を紹介する「ポスターセッション」も開催し、活発なディスカッションが行われた。(プログラムは第Ⅶ部 p.209に掲載)

[*3] https://www.ruconsortium.jp/

12　国内研究連携

12.1　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 (7T MRI) 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 7T MRI を用いた実験計画の安全審査等を精力的に進めてきた。当委員会では，7 テスラの磁超高磁場磁気共鳴装置を用いた研究だけでなく、3 テスラの磁気共鳴装置を用いた研究についても安全性の観点から審査等を行っているため、その名称を双方向型連携研究 (MRI) 推進委員会に変更し、事業終了後も引き続き MRI 全般にわたる基礎研究・機器開発から臨床研究に至る双方向型連携研究を推進する。

【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きている。2020 年度は、COVID-19 の拡大の影響で MRI トレーニングコースは中止となったが、2020 年 12 月 19 日から 20 日にかけて第 8 回 ABiS 脳画像解析チュートリアルは完全オンラインで開催、172 名の参加があった。この試みにより、画像解析技術の伝授にはオンラインが極めて効果的であることが判明したため、COVID-19 の影響が遷延した 2021 年度の MRI トレーニングコースにおいても、完全オンラインで実施し 62 名が参加して、好評を博した。このように、大学の枠を越えた人材や資源活用のネットワーク形成を推進している。

12.2　第 11 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

第 11 回を迎える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は、COVID-19 の拡大の影響により、2021 年 9 月 25 日 (土) にオンライン開催された。今回のホストは生理研側で、根本知巳教授と深田正紀教授が担当し、名大院医側は近藤豊教授 (腫瘍生物学・教授) が窓口を務められた。

門松健治研究科長と鍋倉淳一所長の挨拶に続き、名大院医からは、鈴木洋教授 (分子腫瘍学) が「細胞内相分離に基づく遺伝子制御と疾患ゲノムの理解」と題し、林良敬教授 (名大環研・内分泌代謝) が「グルカゴンによるα細胞増殖とアミノ酸代謝の制御」と題し、普段聞く機会の少ない分野の興味深い講演をされた。生理研からは、富永真琴教授が「温度感受性 TRP チャネルの構造と生理機能」と題し、西島和俊教授が「実験モデル動物としてのウサギの特性」と題して、それぞれ優れた独自性の高い講演をされた。

続いて、4 つの Break-out rooms に分かれて 2 時間余りの一般演題口頭発表のセッションを実施した。1 発表 12 分で、各 room とも、名大院医、生理研 5-6 題ずつの計 10-11 題、4 rooms の合計 43 題 (生理研分 20 題) の口頭発表が行われた。座長の Chat 機能を活用しての上手な仕切りにより、充実した質疑応答が行われた。残念ながら、懇親会は実施されなかった。今回、生理研から 70 名、名大院医から 143 名と、例年を遥かに上回る事前参加登録があり、当日の参加者はピーク時には約 180 名であった。とりわけ、名大院医からの参加者が昨年から倍増しており、生理研で

行われている研究活動に大いに興味をもっていただいていることが伺える。

2022年度は、ホストとなる名大院医側は鈴木洋教授が、生理研側は富永真琴教授と西島和俊教授が担当することになった。オンラインのシンポジウムは、移動時間がないため最小限の消費時間で参加できる、スライドが見やすい等の良い点もあり、研究情報の収集という点ではオンサイトの会議と遜色ないように思われた。それでもなお、人的交流を深めるためにはface-to-faceでの開催が望まれる。今後、オンサイトとオンラインのハイブリッド開催等、ポストコロナの時代における形について模索が続くと思われる。(プログラムは第Ⅶ部 p.209に掲載)

12.3 中部大学 基礎生物学研究所 生理学研究所連携セミナー

2021年10月28日(木)に「AIと生命システム」と題して、中部大学リサーチセンターでオンサイト＋Zoomのハイブリッド方式で第1回の中部大学・基礎生物学研究所・生理学研究所の三機関連携セミナーが開催された。AIと生命システムに関する挑戦的な融合研究を3機関の連携で目指す試みである。まず主催の中部大学磯谷桂介副学長、津田一郎中部大学創発学術院副院長・AI数理データサイエンス長、阿形清和基礎生物学研究所所長、鍋倉淳一生理学研究所所長による機関紹介が行われた。

続いて、藤吉弘亘中部大学教授、北城圭一生理学研究所教授、渡辺英治基礎生物学研究所准教授の研究発表が行われた。さらに中部大学でAIの産業応用研究を行っている藤吉弘亘研究室、眼球運動制御の研究を行っている平田豊研究室のラボ見学が行われた。最後に若手を含む総合討論が行われ、ボトムアップ的な連携可能性等についての活発な議論が行われた。

2022年1月27日(木)に「AIと生命システム」と題して、中部大学 基礎生物学研究所 生理学研究所 第2回連携セミナーが、生理学研究所の主催で、オンラインZoom方式で開催された。中部大学の強みである工学・情報学研究と生理研・基生研の脳科学・基礎医学・生物学研究の連携を推進し、相補的な研究力の強化、融合研究の発展、および人材交流の促進を目指す連携セミナーである。

まず3機関の代表、鍋倉淳一(生理学研究所：所長)、津田一郎(中部大学：創発学術院副院長、AI数理データサイエンスセンター長)、阿形清和(基礎生物学研究所：所長)の挨拶があった。

続いて、窪田芳之 生理学研究所准教授、西海望 基礎生物学研究所特別研究員、山下隆義 中部大学教授、揚妻正和 生理学研究所特任准教授、近藤洋平 基礎生物学研究所助教、平田豊 中部大学教授の研究発表が行われ、意見交換や質疑応答が盛んに行われた。その後、磯谷桂介 中部大学副学長による閉会挨拶が行われた。(第Ⅶ部 p.210に記載)

引き続き、zoom方式で、生理学研究所の研究部門のオンライン部門見学が実施され、村田和義特任教授によりクライオ電子顕微鏡、福永雅喜准教授により各種MRI、北城圭一教授によりEEGなどの人の脳の測定装置の紹介があった。最後の総合討論では、川合眞紀分子科学研究所所長を交え、分子化学研究所を含めた4機関間の連携研究の今後の方向性に関する活発な議論が交わされた。

また、第3回は、2022年3月28日に基礎生物学研究所で開催される。

12.4 第11回 生理研-霊長研-新潟脳研合同シンポジウム

自然科学研究機構生理学研究所では、2011年度より毎年度、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。脳研究を中心課題の一つとする3研究所の交流の活性化が目的である。2021年度はCOVID-19の拡大の影響で、新潟大学脳研究所が担当して2020年2月17日(木)〜18日(金)にオンライン形式で開催された。

生理研は根本知己教授、京大霊長研は高田昌彦教授、新潟脳研は笹岡俊邦教授が担当窓口であった。口頭発表はZoom、ポスター発表と情報交換会はRemoを用いての開催となった。参加登録者は生理研から57名(所長・教授14名、准教授以下教員26名、その他研究員3名、大学院生13名、技術職員・支援員1名)、新潟大脳研から110名(その他、新潟大学9名、愛知医科大学2名、国立遺伝学研究所2名、大阪大学1名、獨協医科大学1名、昭和女子大学1名を含む)、京大霊長研から21名の総計188名であった。口頭発表13題(生理研6題、新潟大脳研5題、霊長研2題)とポスター発表40題(生理研17題、新潟大脳研17題、霊長研4題、その他2題)のプログラム構成であった。また今年度は定年を迎えられる霊長研高田昌彦教授、新潟脳研那波宏之教授から特別講演を賜った。(プログラムは第Ⅶ部 p.210に記載)

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階層での研究により脳へアプローチする生理研と、精神・神経疾患の病態メカニズムに着目して脳へ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が期待される。また、2014年度には生理研と新潟大脳研との間で、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、学術的交流がますます深まると考えられる。

12.5　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

生体の神経回路は電子回路以上に複雑である。このような「生ものとしての神経回路」の解析には、神経解剖学に軸足を置きつつ、さまざまな方法論を統合的に用いたアプローチが不可欠である。その際、各方法論の有用性と限界を正しく理解しておくことが重要である。しかし、大学院生を含む若手研究者や、これから脳科学分野に参入しようとする研究者にとって、多様な方法論を効率的に学べる機会は少ない。また、モデル動物としてのげっ歯類や非ヒト霊長類からヒトまでの脳を種横断的に理解するための学習機会も十分とはいえない。

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や企業研究者を主な対象として、マウス、ラット、サル、ヒトの神経解剖学の講義と実習を中心とした異分野融合脳科学トレーニング＆レクチャーを2011年度から実施してきた。本トレーニング＆レクチャーは、生理学研究所研究連携センター・京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授による講義と実習をコア・プログラムとして、大局的な神経回路を理解するための機能的MRI、2光子顕微鏡や電子顕微鏡を駆使した脳機能構造の理解、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、ウイルスベクターの脳科学への応用等について、生理学研究所の教授や准教授を中心に構成されている。2019年度と2020年度はコロナ禍の影響により中止となったが、本年度はZoomによるオンライン形式で2022年2月15日から2日間実施された。9名の応募があり、審査の結果9名全員を採択とした(内訳は国公私立大学の学部学生1名、大学院生4名、技術員1名、医員1名に加え、企業研究者2名)。オンライン形式でも出来る限り実習の雰囲気を醸成するため、写真や動画を多用するなど、各講義のスライドは意匠を凝らしたものとなった。(プログラムは第Ⅶ部 p.212 に掲載)

12.6　「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2021

脳関係の新学術領域研究ならびに学術変革領域研究(A)の合同シンポジウム)

2016年度に、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。2020年度はCOVID-19の影響により開催が中止となったが、2021年度はオンライン形式にてシンポジウムを企画し、学術研究支援室が運営事務局を担当した。新学術領域研究ならびに学術変革領域(A)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を実施した。(プログラム、参加領域のリスト等は第Ⅶ部 p.212 に掲載)

12.7　社会脳に関する連携協定締結

2021年5月1日に、生理学研究所は、文部科学省共同利用・共同研究拠点に認定されている、同志社大学赤ちゃん学研究センター、昭和大学発達障害医療研究所、玉川大学脳科学研究所と、共同利用・共同研究拠点の振興と相互の発展を目指し、連携協力協定を締結した。ヒトの発達、社会性に関する学術分野において連携することで、我が国および世界における関連分野の学術および科学技術の振興と有為な人材の育成に貢献することを目指すものである。

私立大学の共同利用・共同研究拠点と大学共同利用機関法人との連携は、これまでにない新しい取り組みとなり、学際的研究のプラットフォームとしても期待される。今後、講演会やシンポジウムの開催、各拠点の研究支援体制の拡充、広報活動の連携等を積極的に推進する。

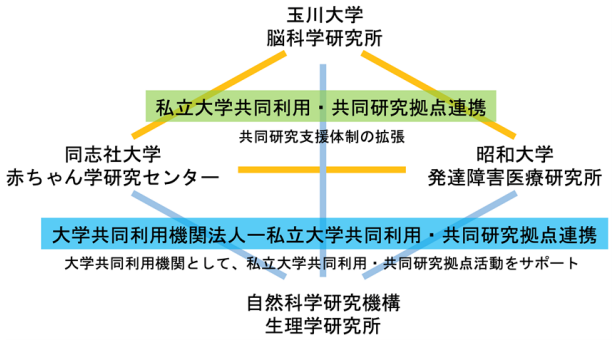


図6　社会脳に関する研究連携の体制

13　国際研究連携

13.1　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、欧州海外拠点として、ハイデルベルグ (EMBL 内) オフィス、米国 (プリンストン大学内) 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。2018 年度で本事業の第一期 3 年間が終了し、2019 年度からも 3 年間、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。2021 年度は最終年度となり、第四期を迎える 2022 年度からは、新たな枠組みによる事業が実施されるものと思われる。

2020 年度に、新たな取り組みとして、自然科学研究機構 (NINS) とドイツ学術交流会 (German Academic Exchange Service, DAAD) との間で「NINS-DAAD 国際研究者交流事業」が開始された。NINS の機関 (研究所及びセンター) とドイツの大学及び教育研究機関との間で既に実施されている国際協力研究の強化、および新しい国際協力研究の開始のための国際旅費の支援を目的とするものである。プログラムの期限は 2 年間で、NINS と DAAD は、自国の研究者の国際旅費をそれぞれ負担する。国際共同研究計画についての十分な協議に基づいて日本とドイツの研究者がそれぞれ、NINS と DAAD に提案書を提出し、それぞれの国内での独立の審査会の後に、日本とドイツとの合議により採択課題が決定される。NINS 側での審査は国際連携委員会が行う。2020 年度に、課題の公募が行われ、審査の上、採択課題が決定し、2021 年度に研究交流が開始された。また、2022 年度からの新規開始に向け、2021 年度に、2 回目となる課題の公募と審査が行われた。

2022 年度には、新しい機構長の下、自然科学研究機構の研究力強化推進本部の体制の見直しにより、現在の国際連携委員会も新たなものとなる可能性がある。

13.2　戦略的国際研究交流加速事業

2016 年度から 2018 年度まで、生理研においては、鍋倉淳一教授を事業実施責任者とするタイプ B の課題、南部篤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。2019 年度に、新たに生理研から提案した、古瀬幹夫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」が採択された。2021 年度も引き続き採択され、下記のように推進している。2021 年度は本事業の最終年度であり、第 4 期となる 2022 年度からは、新機構長の下で、新たな枠組みによる事業が開始されると思われる。生理研としても積極的に参画したいと考えている。

13.2.1　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。

しかしながら、2020 年度に続き、2021 年度は新型コロナウイルスの感染拡大のため研究者の派遣・招聘ができなかった。人的交流としては、2020 年度に新規連携先の探索として招聘を予定していたマックス・プランク分子細胞生物学・遺伝学研究所の研究者を生理学研究所国際シンポジウムに、また連携先のマックス・プランク・フロリダ研究所の研究者を生理学研究所が共催する先端バイオイメージングシンポジウムにそれぞれオンラインで演者して招くにとどまった。予算は、生理学研究所側の若手研究者及び大学院生の研究支援と先端電子顕微鏡である 3 次元再構築用走査型電子顕微鏡の整備に執行した。この電子顕微鏡については、連携先であるオスナブリュック大学のイメージングコアに全く同じ機種が整備されていることから、今後も同大学と連携してノウハウを取得しながら、生理研における円滑な運用を目指すことになる。

13.2.2 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」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。2020 年度は、COVID-19 の拡大によりシンポジウムなどの研究交流が行えなかったが、2021 年度は Zoom によるシンポジウムを、2022 年 3 月 7 日と 10 日におこなった。(プログラムは、資料編 p. 216)

13.3 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概算要求による事業である「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、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、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、2020、2021 年度と引き続き採択された。COVID-19 の拡大の影響により、2020 年度に引き続き、第 3 期および本事業の最終年度となる 2021 年度も、残念ながら国際連携活動は大幅に制約された。海外への派遣、海外からの招聘は皆無に近く、合同シンポジウム等の開催も規模を縮小してのオンライン開催となった。第 4 期を迎える 2022 年度は、新機構長の下で、新たな枠組みによる事業が開始されると思われる。生理研としても積極的に参画したいと考えている。2021 年度の活動内容は以下の通りである。

(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 1 研究室、生命創成探求センター (分子研) の 1 研究室、合計 13 研究室の参画を得た。各研究室に当該研究推進のための研究費を配分した。

(2) 外国人客員教授、外国人客員研究員の招聘については、外国人客員教授の Le Bihan 教授 (CEA NeuroSpin; 原子力・代替エネルギー庁・ニューロスピン (フランス)・元ディレクター) の来日が COVID-19 の影響により遅れていたが、年度内ギリギリの 2022 年 3 月 27 日に来日された。国際連携研究室の PI として、4 月 30 日まで生理研に滞在され、7T MRI を用いたヒト脳イメージングの撮像法と解析法に関する先導的な共同研究を推進する予定である。

(3) 2020 年度に、McGill 大学 (モントリオール、カナダ)

から生理研に研究者を招いて合同シンポジウムを開催することを計画していたが、COVID-19の拡大の影響により延期された。2021年度も、オンサイトの実施は困難であったため、オンラインにて合同シンポジウムを実施した。14時間の時差があることを考慮して、2時間半ずつ2日間で実施した。

(4) 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と実施は、本取り組みの重要な活動だが、実施できなかった。

(5) 本プロジェクトに関係する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、追加採択分1件を含む3件を採択して実施し、また、2021年度の実施に向けて、募集を行った。

(6) 2020年度から延期された、本事業の参画メンバーである古瀬教授がオーガナイズする”Frontiers in Epithelial Cell Biology”と題した第51回生理研国際シンポジウムを3日間にわたり、オンラインにて開催した。

(7) 本プロジェクトの最終成果報告会を、2022年3月23日オンラインで実施した。参画研究グループメンバー13人の講演が行われた。また、東工大・大川雅史先生に、「AI・計算科学が加速する生命科学」と題して、タンパク質の構造予測を実行する人工知能プログラム「AlphaFold」に関する解説を含めご講演いただいた。外部からの参加者を含め、参加者数は50名を上回った。(プログラムは、第Ⅶ部p. 211に掲載)

(8) 旅費使用が限定的で予算が計画通りに執行できなかったため、年度途中で、参画メンバーに対し、オンラインでの議論やそれぞれの研究室での実施による国際共同研究を推進するため、研究費の追加配分を行った

13.4 第51回 生理研国際シンポジウム “Frontiers in Epithelial Cell Biology”

開催日：2021年12月6日-8日
開催形態：オンライン
オーガナイザー：古瀬幹夫、大谷哲久、泉裕士、藤原佐知子(生理研)
講演者数：21名(うち海外演者8名)(別途ポスター演題32題. 記載省略)

COVID-19の拡大のため1年延期されていた第51回生理研国際シンポジウムを、“Frontiers in Epithelial Cell Biology”と題して2021年12月6日-8日にオンラインで開催した。細胞構造研究部門の古瀬教授、大谷助教、泉准教授、藤原特任助教が共同でオーガナイズし、事務局を加納技術職員と古瀬で担当した。

上皮は多細胞体を構成する最も基本的な構造であり、細胞から個体まで多細胞体制を扱う多くの研究分野が上皮を対象にしていると言える。一方で、上皮の機能やふるまいに関する普遍的に重要な新しい知見が分野間で必ずしも共有されていない現状がある。そこで、上皮の構成単位である上皮細胞を中心に定め、様々な切り口で進められている最先端の上皮細胞研究の重要な知見を集めて議論することにより、各研究分野の境界の拡大と新しいアイデアの創出を促すことを本シンポジウムの目的とした。具体的には、細胞極性、細胞間接着、上皮バリアと輸送、上皮恒常性、形態形成、メカノバイオロジー、上皮関連疾患に着目し、関連する分野で最先端研究に携わる海外講演者8名(女性2名)、国内講演者13名(女性4名)に、発表25分、質疑応答10分を目安として計35分で講演いただいた。また、海外7題を含む32題のポスター演題が集まり、うち特に優れた5題を15分の講演に選んだ。

講演には汎用オンライン会議ソフトであるZoomを使用した。質疑応答の時間を長めに確保し、参加者同士の対話の機会を重視して質問者が画面で顔を出すことにより、講演ごとに十分な議論が交わされた。ポスター発表と講演以外での参加者同士の議論には、ヴァーチャルの会議空間であるGatherを用いて参加者同士の交流を図った。参加登録者154名のうち46 名が海外(シンガポール10、アメリカ9、オーストラリア6、フランス・ドイツ各5、イギリス3、スイス・インド各2、メキシコ・カナダ・ポルトガル・チリ各1)からであり、本格的な国際学術集会となったことはオンライン開催ならではと言える。一方、時差がシンポジウムの妨げとなったことは否めず、アメリカとヨーロッパ諸国からの参加者がプログラムを通じて無理なく共存することは困難であった。様々な事情を考慮して、シンポジウムの開始時間は日本時間11時(米国東部時間前日21時、ヨーロッパ標準時間3時)とし、11時開始と15時30分開始の2時間の講演セッションを設け、その間にポスターセッションを挟んだ。ポスターは、開催期間中24時間閲覧可能とし、講演者の許可を得たものに限り、講演の録画をシンポジウム終了後の一週間、参加登録者限定で配信することで、時差を伴う海外からの参加者に配慮した。技術面では、Zoomの接続のおいてトラブルは皆無であったが、Gatherは一部で通信障害が生じ、オーガナイザー側では対処できなかった。

上皮細胞生物学が目指すゴールの一つは、上皮細胞の形態変化、運動、再編成のメカニズムから形態形成を説明す

ることであり、その原動力として接着分子カドヘリンによる細胞接着とアクトミオシンの収縮力の共役が注目されてきた。Alpha Yap 博士 (クイーンズランド大学) は、接着分子カドヘリンの接着力増強のメカニズムとして、細胞膜直下のアクチン繊維のフローによるカドヘリン分子の引っ張り合いの重要性を提唱した。杉村薫博士 (東京大学) は、上皮細胞の再編成における細胞間接着の伸縮と架替えのメカニズム、上皮細胞形態からベイズ推定により細胞間接着部位に発生する張力を導き上皮全体のふるまいを説明する手法を論じた。米村重信博士 (徳島大学) は、α-カテニンの張力感受部位が、培養上皮細胞の 3 次元凝集体形成モデルにおいて実際に凝集体の形態に影響することを示した。いずれも未発表データを中心とする発表であり、古くからの命題であるカドヘリン接着とアクトミオシンの連関の新しい局面が解明されつつあることを感じた。一方、平島剛志博士 (京都大学) は、培養上皮細胞モデル系を用いたシグナル伝達のライブイメージングと数理モデリングにより、細胞の集団移動を引き起こす仕組みとして、ERK シグナル、細胞の伸長、アクトミオシンの収縮が連関するメカノケミカルフィードバック機構を明らかにした。最先端の実験手法を用いたエレガントでインパクトの高い研究成果が我が国の若手研究者から発信されていることを頼もしく感じた。

上皮バリア機能と上皮の恒常性に関して、Ann Miller 博士 (ミシガン大学) は、力学的ストレスによる細胞間結合タイトジャンクション (以下 TJ) のバリア機能の局所的破綻が Rho シグナルの活性化により修復されること、さらにその応答には細胞外からのカルシウムイオンの流入が必要であることを示した。TJ の頑強性を支える動的な仕組みの発見は研究分野の大きなトピックであり、今後明らかにされるべきシグナル伝達の上流について議論が交わされた。久保亮治博士 (神戸大学) は、細胞が新陳代謝を繰り返す表皮において連続した機能的 TJ が維持される美しい仕組みについて講演し、参加者の注目を集めた。遠山祐典博士 (シンガポール国立大学) は、アポトーシスに伴い死ぬ細胞が上皮から離脱する仕組みと周囲の細胞の応答を上皮細胞の力学の観点から説明した。細胞競合現象の研究で世界をリードする井垣達吏博士 (京都大学) は、大別して 3 つの様式が知られている細胞競合の 2 つに共通するメカニズムとして、隣接する細胞よりタンパク質合成能の低い細胞がオートファジーを経て死に至るしくみを報告した。様々な文脈を含みつつ発展してきた細胞競合の研究において、そのメカニズムの普遍性が徐々に見えてきたことを思わせる発表は圧巻であり、細胞競合が上皮細胞生物学における大きな分野であることを強く認識させられた。

新しい顕微鏡法で上皮細胞間接着構造付近の分子の分布を従来より詳細に解析した研究も興味深かった。Alf Honigmann 博士 (マックス・プランク研究所) は超解像顕微鏡を培養上皮細胞に適用して、TJ の膜タンパク質、裏打ちタンパク質の分布を精緻に解析して超分子複合体としての TJ の形成機構に迫る結果を示した。一方、Alexander Ludwig 博士 (ナンヤン工科大学) は、APEX 法を利用した電子顕微鏡観察から極性形成関連分子複合体の一つの特異な局在を示すとともに、APEX 法を応用した近傍標識プロテオミクス法により上皮細胞極性形成のステップの解明にタンパク質相互作用から迫る新たなアプローチを紹介した。光遺伝学的手法を上皮細胞研究に導入した研究発表も目を引いた。Stefano DeRenzis 博士 (EMBL) は、ショウジョウバエ胚表層において、光遺伝学を用いた Rho の活性化により上皮細胞の一群にアピカル収縮を誘導して原腸陥入に似た形態形成運動を再現した。他の発表でも、同様の手法による上皮細胞の実験的収縮が、隣接する細胞の人為的伸展のために用いられており、時空間的制御が容易な光遺伝学的手法の新しいアイデアが上皮細胞生物学に導入されつつあることを実感した。

器官レベルの研究では、腎臓の生理学と疾患に関わる興味深い講演があった。柳田素子博士 (京都大学) は腎臓内科医として腎障害に伴う腎線維化のメカニズムに関連して、線維芽細胞の由来、線維化の意義、近位尿細管上皮細胞障害とエネルギー消費の関係等について、構成力のある一連の研究を紹介した。腎臓をモデルとした上皮細胞と繊維芽細胞の相互作用の生理学的研究とも言えるレベルの高い成果が、臨床医学の 1 グループから発信されていることに驚かされた。Markus Bleich(キール大学) は、TJ が電解質の経上皮受動輸送のルートを形成して上皮輸送に重要な役割を果たしていることをエネルギー消費の観点を含めて初学者に判りやすく説明し、その異常が疾患の原因となることを示した。形態形成の研究者には新鮮な話題であったが、今後、電解質輸送により発生する膨圧や上皮輸送のエネルギー消費といった要素が形態形成研究に組み込まれても不思議ではない。シンポジウム全体を通して印象に残ったのは、細胞生物学分野にも数理モデリングによる妥当性の検証が急速に導入されてきたことである。メカノバイオロジーに限らず、様々な要素が関わる複雑な細胞生物学的現象をより深く理解して説得力をもって説明するためには、数理を扱う素養が求められることを実感させられた。

生理研国際シンポジウムは、生理科学分野の様々なテーマに焦点をあてて国内外から講演者を招聘し、最先端の成

果を共有するとともに若手も含めた研究者間の交流を拡げることを目的として毎年開催されている。今回、時差が課題となるものの、オンラインの利点を利用してわずかな経費と研究部門の運営により本格的な国際学術集会を開催できたことは、今後の研究会を考える上でも良い経験となった。参加者向けに実施した事後のアンケートで、95%を超える回答者から講演全体に対して5段階で最高の評価がつけられたことは幸いであった。今後も生理研国際シンポジウムを企画・開催し、学術コミュニティーに貢献することが大学共同利用機関の役割の一つとして重要であると考えられる。(図7)(第VII部p.214に演題を掲載)

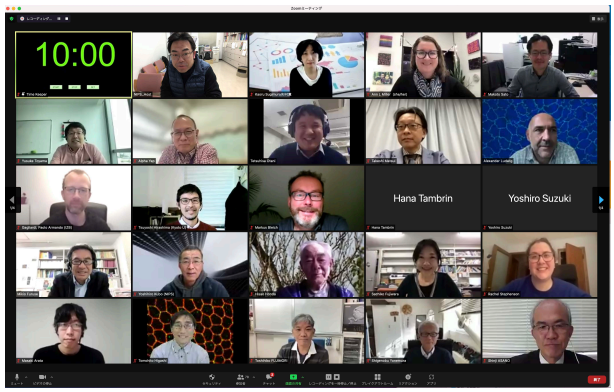


図7　生理研国際シンポジウム写真

13.5　生理研国際研究集会

2021年度は、共同利用研究の一つである国際研究集会の応募は無く、実施されなかった。

13.6　国際交流活動

13.6.1　Tübingen大学等との国際交流

2019年度は、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、ドイツの Tübingen大学統合神経科学センター(Center for Integrative Neuroscience(CIN), Universität Tübingen, CIN)に加えて中国の北京大学と北京師範大学から講演者を招き、生理学研究所において11月15日(金)・16日(土)の2日間にわたって開催された。2020年度は、COVID-19の拡大防止の観点から、シンポジウムなどの研究交流は中止した。一方、パーキンソン病の際の発声などの個別共同研究を、相談の上開始した。

2021年度は、CINとの第10回合同シンポジウムが、オンライン形式で、2022年3月7日と同10日に開催された。両日とも時差を考慮して4時間のプログラム構成とした。ヒトおよ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の推進を強化するという趣旨の下、前回のシンポジウムに引き続き、当該研究の発展が著しい中国の研究機関も加え、CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2022と題して開催された。初日はsocial communicationとcognition and memoryをテーマとして合計9題の講演発表があり(生理学研究所から2題、チュービンゲン大学から3題、京都大学から1題、北京大学から1題、上海神経科学研究所から2題)、聴講者は最大で147名であった。2日目はneuromethods、visual processing and perception、motor controlをテーマとして合計11題の講演発表があり(生理学研究所から4題、チュービンゲン大学から6題、京都大学から1題)、聴講者は最大で88名であった。ヒトおよび非ヒト霊長類に特徴的な高次脳機能の神経基盤や、その解明に資する最先端技術および解析手法に関して、活発な議論や意見交換が行われた。(図8)(プログラムは第VII部p.216に掲載)

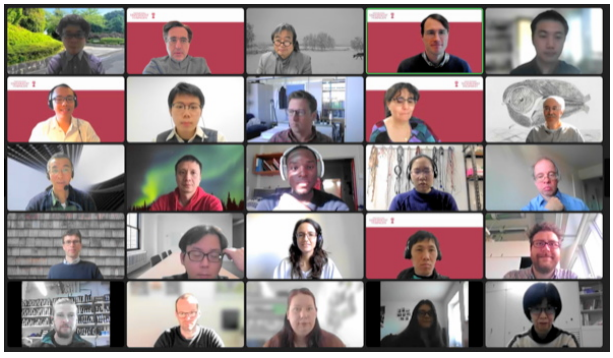


図8　Tübingen大学-生理研等合同のオンラインシンポジウム

13.6.2　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、2022年1月に更新予定である。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、ニューロスピン所長であるDenis Le Bihan博士を国際連携研究室のP.I.としてお迎えし、研究室を運営していただいている。心理生理学研究部門ならびに脳機能計測・支援センター・生体機能情報解析室と連携して、7T MRIを用いた研究を展開している。2018年度から2021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。神経科学の領域においては、心理生理学研究部門とともに、時間弁別の神経基盤に関するヒト脳イメージング研究を遂行した。

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

2016 年 2 月に Korea 大学医学部、Yonsei 大学医学部および歯学部それぞれと、生理研間の 3 件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 7 月には、Korea 大学医学部にて“2019 KoreMcGilla-Yonsei-NIPS International Joint Symposium - Spearheading the Future of Medicine” と題した合同シンポジムを実施した。生理研からは、鍋倉所長他 16 人の研究教育職員と 8 名の大学院生が参加した。

2021 年度には、生理研が担当して日本で開催する予定であったが、COVID-19 拡大の影響により、“New and Notable in Life Science” と題して 11 月 16 日にオンラインにて開催した。Korea 大学医学部、Yonsei 大学医学部、同歯学部、生理研それぞれから 3 名、合計 12 名が講演を行った。参加登録者は、Korea 大学医学部:55 名、Yonsei 大学医学部:65 名、同歯学部:69 名、生理研:45 名で、合計 234 名と非常に多かった。オンライン参加者数の定点観測による最大値は 125 名であった。(図 9) (プログラムは資料編 p.　215 に掲載)

2019 年 11 月に、総研大生命科学研究科と Korea 大学医学部の間で学術交流の Memorandum of Understanding を締結し、2020 年度に続き、2021 年度も、大学院講義を Korea 大学に遠隔配信した。生理科学専門科目として開講されている講義の内、春学期は分子・細胞生理学 II を、秋学期は基礎神経科学 II をそれぞれ 8 コマ配信した。

図 9　KU-YU-NIPS オンライン合同シンポジウムにおける、学部長・所長による挨拶

13.6.4　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。生理研から鍋倉所長他 8 名を派遣して、シンポジムにおいて研究情報の交換を行い、また、Interactive Workshop において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の brain storming を行った。

2020 年度は、McGill 大学の PI や院生を含む若手研究者を招いて生理研にて合同シンポジウムを実施することを計画していたが、COVID-19 拡大の影響により 2021 年度に延期となった。2022 年 1 月 12 日および 13 日に、生理研が担当して、“Recent Advances in Neuroscience” と題した合同シンポジウムをオンラインにて開催した。両機関から、シニア・中堅研究者 2 名ずつ、若手研究者 3 名ずつ、合計 10 名が講演を行った。参加登録者は、McGill 大学: 51 名、生理研：47 名であった。(図 10)(プログラムは第 VII 部 p.216 に掲載)

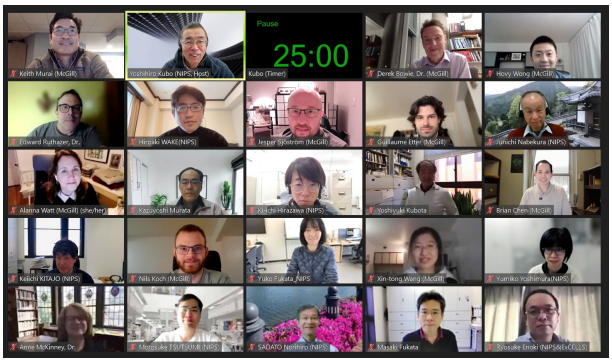


図 10　McGill 大学-生理研合同オンラインシンポジウム

13.6.5　Max-Planck Florida 神経科学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」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した。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涼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、「戦略的国際研究交流加速事業」に引き続き採択されたが、2019年度末から拡大した日本および米国におけるCOVID-19感染の影響により2020年度に引き続き2021年度も実施できなかった。

13.6.6　New South Wales大学医学研究科との国際交流

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のAndrew 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Gary Housley教授が行った。2018年10月から同大学Dennis Cheung氏が、生理研において研究員として着任し、2021年度も研究に参画している。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Andrew Moorhouse博士が生理研に計2週間滞在した。2020年度に引き続き2021年度もコロナ禍のなか、物理的な交流は全くストップしているが、個別研究レベルにおいて、同大学の情報学研究者が作成した個体行動解析プログラムやSLMの光操作プログラムを生理研で使用し、共同研究を継続している。

13.6.7　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年度には、Chulalongkorn大学薬学部・生理学研究所・京都大学医学部合同の、1st CU-KU Symposium and 4th CU-NIPS Symposium を “Advances in Neuroscience Research” というテーマで、2020年2月にバンコク(タイ)にて開催した。生理学研究所からは8人を派遣した。2021年度は、これまでの学術交流協定の5年の期間満了を受け、協議の上、延長することを決定し、2021年8月31日に、オンラインで調印式を行った。(図11)

また、学術交流協定に基づいた活動の一環として、新たに、生理研の研究教育職員が講師を務め、チュラロンコン大学薬学部の大学院生・若手研究者向けの特別セミナーを実施することになった。第1回となる2021年度は、2022年1月21日に、深田正紀教授が “Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK protein complex in synaptic functions and disorders” と題したセミナーをオンラインで実施した。

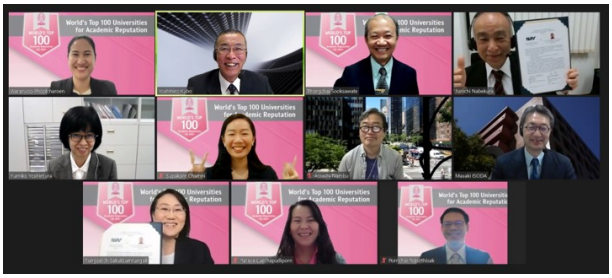


図11　Chulalongkorn大学薬学部との学術交流協定

14　大学院教育・若手研究者育成

14.1　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。2021 年度の在籍者は、36 名 (2021 年 12 月 1 日現在の数、うち博士課程 (5 年一貫制) 15 名、博士課程 (3 年次編入学)21 名である。このほか他大学より、毎年 5-10 名程度 (2017 年度 9 名、2018 年度 5 名、2019 年度 10 名、2020 年度 9 名、2021 年度 6 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。全学生の 3 割を超える留学生に対応して全ての講義は原則英語で実施されている。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の習得が十分でない入学者も少なくない。

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」、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。その後、総研大全体の分野横断的な教育科目の見直しの中で、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っている。一方、生理科学専攻内向けの講義についても、より効果的な教育を目指して、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て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で実施することになった。総研大の第 4 期中期目標期間に向けた体制の大きな変化として、2023 年度に、従来の 6 研究科の 1 研究科への統合が計画されており、その設置審査に向けて具体的な授業科目の再編を総研大主導で実施している。1 研究科体制においては、生理科学専攻は生理科学コースとなるが、実施されてきた授業科目のほとんどはコースが責任を持って継続する。

COVID-19 は 2021 年度も収束せず、2020 年度に続き全ての講義がオンラインにより実施された。教員も学生も Zoom によるオンライン講義に慣れ、ほとんどトラブルなく授業を進めることができている。大学院生の学位審査、5 年一貫制の 2 年目と 4 年目と 3 年次編入の 2 年目に実施される中間発表会も 2020 年度と同じくオンラインで実施された。特に中間発表会は、従来のポスター発表からオンラインによる全員の口頭発表に切り替わった結果、多数の教員が議論に参加して充実した内容となった。

総研大生理科学専攻の在籍者数、入学者数の推移 (表 3) および学位取得直後の進路の推移 (表 4) を以下に示す。

年度	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
在籍者数	62(20)	56(15)	50(15)	44(11)	42(12)	25(7)	31(12)	30(14)	37(11)	39(13)
入学者数	16(4)	10(2)	10(3)	7(1)	8(2)	4(1)	10(6)	6(3)	14(1)	8(3)

表 3　総研大生理科学専攻在籍者数、入学者数の推移 (括弧内は留学者数)

年度(9月修了および3月修了)	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ポスドク(所内)	7		2	6	2	2
ポスドク(所外(国内))		1				1
ポスドク(学振特別研究員)	1	1				1
ポスドク(海外)				1		1
研究職のスタッフ	1		2			
研究関連職のスタッフ					1	
医師		1	1			
企業等	1		1		2	
不明			1			
合計	10	3	7	7	5	5

表4　総研大生理科学専攻学位取得直後の進路

14.2　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。

2021年度の講義はCOVID-19の拡大のため、2020年度に引き続き、講義は他機関も含めて全てリモート配信で行った。コンピュータ演習については、感染対策を施して対面を中心に行った。本コース受講者に対して修了証を発行しており、これまで24名が修了書を受け取った(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、2020年度5名)。また、博士(脳科学)を 2015年3月から授与できるようになり、2021年度に1名が取得した。2023年度から総合研究大学院大学の教育課程が、1研究科体制に大きく移行の検討を開始したことに伴い、本コース群も見直す必要がある。

14.3　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きた。これまで、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きた。2020年度よりZoomを用いて講義を配信している。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。2021年度はZoom配信での講義により、日本に入国できない学生や通学できない状況の学生が自宅で参加でき、学習の機会を奪うことがなかった。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、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、コース群が独自に企画する統合生命科学入門、イメージング科学の研究科を越えた融合教育科目がある。2021年度は「バイオインフォマティクス演習」という演習主体の科目においても、Zoom配信のみで講義を実施した。演習も画面を通して実施するというノウハウが蓄積できたことは大変有意義であった。当科目は「卓越大学院プログラム」対応科目であり17名の受講者のうち9名が名古屋大学の参加者であった。

14.4　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。COVID-19の拡大のため、2020年度に続き2021年度もオンラインで実施された。

②葉山での集中講義

③生命科学リトリート

学生主体で企画される専攻間交流や国際化を促進するための教育プログラムであり、総研大生命科学研究科3専攻(生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻)と先導科学研究科生命共生体進化学専攻の学生、教員が参加する。2021年度はCOVID-19のため、2019年度までのような合宿形式では実施せず、2020年度に引き続きWeb会議サービス「Zoom」を用い2021年12月22日〜23日にオンライン形式で開催された。参加総数は135名(学生69名、教員66名)で、生理科学専攻からは27名(学生 14名、教員13名)の参加があった。多くの留学生も参加し、リトリートは英語で行われた。両日とも、最初にZoom のブレイクアウトルームを利用して、自身の研究内容を簡単に紹介する「アイスブレイク」が行われた。その後のポスター発表は32演題が、初日午後・2日目午前・2日目午後の3つのセッションに分かれて行われた。発表者はセッションごとに10名または11名がブレイクアウトルームで待機し、学生や教員は各自興味のある発表を聴く形式で行われた。また、新たな試みとして、松田実法氏(日本コカ・コーラ)による機械学習に関するセミナーが行われ、企業におけるデータサイエンスの実際の使用例やGoogle Cloudの使用に関するワークショップが行われた。特別講演は、22日に戎家美紀先生 (EMBL Barcelona)、23日に木村宏先生(東京工業大学)によって行われ、講演終了後も活発な質疑が見られた。初日夕方と2日目の閉会式後にはオンライン懇親会があり、専攻を超えた交流や議論が行われた。2020年度同様、2021年度も合宿形式での開催は実施できなかったが、海外講演者による発表やオンラインワークショップなどオンライン開催の長所を生かしたイベントが実施された。一方、ポスター発表については発表時間が短く、質疑は活発であったものの、研究の説明や議論に要する時間がやや不足している印象であった。2022年度はCOVID-19が収束し、合宿形式での開催が望まれるが、引き続きオンライン開催の場合はその点を改善すべきかと思われる。

④CIBoGリトリート

Convolution of Informatics and Biomedical Sciences on Global Alliances (CIBoG)[*4]リトリートは、NAGOYAグローバルリトリートとして開始された集会で、例年2月に開催されており、現在の名称となって今回で3回目となる。通常は、2日間の合宿形式で行われるが、コロナ感染拡大の影響のため、2020年度に引き続き、2021年度も2022年2月19日(土)にオンライン開催となった。本リトリートは、主催の名古屋大学をはじめ、生理学研究所、岐阜大学、国立長寿医療研究センター、愛知県がんセンター、愛知県医療療育総合センター発達障害研究所、統計数理研究所など、多くの大学や研究機関が参画する異分野交流の場となっている。今回は、特別講演が1演題、一般講演が3演題、口頭発表が64演題という構成で開催され、参加者は総勢151名、生理研からは5名が参加した。特別講演と一般講演では、大変興味深い講演を拝聴することが出来、また、活発なディスカッションも行われた。口頭発表は、学生や若手研究者が中心ということもあり、こちらも活発な情報交換や議論が行われていた。運営も時間通りスムーズに進み、引き締まった会となった。また、開催後のアンケートでは、2022年度以降の開催形式に関して、「オンライン」あるいは「ハイブリッド」の希望が目立ったのは印象的であった。

14.5 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、入学者数は減少していたが、2018年度は計10名、2019年度は計6 名、2020年度は計14名、2021年度は計8名と増加傾向にある。全国的に大学院志望者数が減少する中で、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も必要である。

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(14.8参照)、4)大学院生募集案内の作成と配布を実施している。生理研オープンキャンパスは、従来実施してきた大学院説明会を2018年度に改めたもので、従来行っていた総研大と入試の説明、総研大生による大学院生活の紹介、各研究部門の説明と希望部門への見学に加え、部門によるポスター掲示や教員によるランチョンセミナーを実施している。大学院入試直前の学生に限らず、広く生理研に興味を持つ学生の参加を促し、優れた学生のリクルートにつなげることを目的として

[*4] 名古屋大学の卓越大学院プログラム「情報・生命医科学コンボリューション on グローカルアライアンス卓越大学院」(2019年度採択)

いる。2021年度はCOVID-19の拡大にともないZoomを用いてオンラインで4月と9月に実施し、それぞれ12名、5名の参加があった。実地見学はできなかったものの、旅費や移動時間を要しないオンライン開催は、学生が容易に参加できるという意味でメリットもあったと考えられる。体験入学は参加者に例年好評であり、実際に入学者の確保につながっている。2021年度はCOVID-19の拡大によるキャンセルも一部生じたが、合計21名の参加申し込みがあり、現時点では17名が実施し、残りの4名は実施予定となっている。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(14.6参照)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。

14.6　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となる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。

14.7　メンタルヘルスケア

学生のメンタルヘルスについても、細かなケアー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学術的な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。

14.8　外国からのリクルート

最近は、外国から優秀な大学院生をリクルートする必要性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(14.6参照)。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。

2021年度のNIPSインターンシップでは、コロナ禍にも関わらず、海外から17名の応募があった。研究に対するモチベーション、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、4名の外国人学生を採択した。加えて、コロナ禍により2020年度に来日できなかった4名の外国人学生について、参加資格や本人の希望などを再確認した上で、繰越採択とした。しかし、COVID-19の感染拡大の影響は収まらず、水際対策の強化や来日後の長期隔離対策の継続などもあり、2021年度も本プログラムを実施することができなかった。本プログラムは、生理学研究所および総研大生理科学専攻の国際的な知名度向上に役立っていると思われ、実際に優秀な留学生の入学に大きく貢献してきた。一方で、総研大から配分される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。今後も効率よく本プログラムを実施し、優秀な留学生の確保につなげていきたい。

文部科学省の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の学費と滞在費のサポートは、これまで優れた外国人留学生の獲得に大きな役割を果たしてきた。2014-2018年度の同プログラム「生命・情報科学分野の知の化学反応と循環を促すテーラーメード教育」に続き、2019年度から開始された複合科学研究科と生命科学研究科による新しいプログラム「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」では、生命科学研究科3専攻で合わせて毎年3年次編入1名、5年一貫制3名を受け入れてきた。本プログラムは2021年度が最終年度であることから、複合科学研究科と生命科学研究科の合同で後継プログラムの申請を行った結果、国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラム「データサイエンスを先導する博士研究者育成のための情報科学・生命科学分野横断プログラム」の採択され、2022年10月から3年間学生を受け入れる予定である。

14.9　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、若手研究者の外部研究費獲得支援と研究奨励を目的として、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。2021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7名、総研大大学院生26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、総研大大学院生は書面により審査を行い(審査は教授、准教授5名からなる審査委員会が実施)、支援額に傾斜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；総研大大学院生：5〜15万円；合計342万円)。

そのほか、外部の若手研究者の育成については、生理科学実験技術トレーニングコース、異分野融合脳科学トレーニング＆レクチャーなどを通じて行ってきたが、2020年度はCOVID-19拡大のため中止、2021年度は感染対策をとり参加人数を抑えて実施した。

14.10　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も一時期に比べて大きく減少し、定員の大幅な超過もなくなった。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、アジア諸国等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。優れた学生を獲得しつつ学際的な研究

を推進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ている。複合科学研究科と生命科学研究科が合同で実施している国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラムでも東南アジアを最重点地域に定めており、同地域からのリクルートに向けた積極的な取り組みが必要となる。

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、「一般社団法人大学共同利用研究教育アライアンス」との仮称のもと、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に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連係が必要となる。

14.11　入試の今年度の特殊性

COVID-19拡大の影響を受けて、2021年度の総研大生理科学専攻の入試は、夏入試(2021年8月17日)、冬入試(2022年1月18日)ともに、生理研のオンサイトの入試は中止し、代替措置としてインターネットを介して遠隔、オンラインでの試験実施となった。具体的には、5年一貫制、3年次編入学の受験生の面接はZoomを使用して実施し、5年一貫制の受験生を対象とした小論文の筆記試験もZoomでの監督下での遠隔、オンラインでの実施となった。さらに、5年一貫制の受験生を対象とした英語評価は従来のTOEICでの評価に加えて、自宅受験ができるTOEFL iBT Special Home Editionも可として評価を行った。遠隔、オンラインでの入試は2020年度に引き続きの試みであるが、無事に入学者の選抜を実施することができた。

15　技術課

15.1　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 (1 名)、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 (13 名) と施設・センターを担当する研究施設技術班 (14 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 (位相差電子顕微鏡、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と採用、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。2021 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。

15.2　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。また、定年を迎えた職員の再雇用業務の調整も行っている。今後も引き続き技術職員や再雇用職員、技術支援員の配置の検討が必要である。2021 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、不足した人材の選考と採用を行った。

15.3　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。2021 年度は、COVID-19 の拡大防止のため、Web 開催とし 8 時 40 分開催を主とした。

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。さらに、業務報告会で発表された優れた業務成果は生理学実験技術データベースとして公開され、その業績成果は所長よりデータベース賞、技術賞などの表彰が行われている。

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。2021 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議論、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。2021 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年の実績のもと、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。また、共通利用する機器は技術職員が維持管理を行った。

15.4　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32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32回生理科学実験技術トレーニングコース (2021年8月3日–8月6日) では、『生体アンプ回路工作と機械工作入門』を企画し、1名の若手研究者の受講があり、指導にあたった。各種研究費の申請について、研究支援力の強化を目的に、課員が自ら企画して技術開発等を行うために、課員が科学研究費補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。2021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2名が申請したが、採択されなかった。

技術課員の専門性の向上と研究活動の拡充への対応を進めるため、放送大学を活用した研修を受講しているが、今年度の受講者はなかった。また、COVID-19の拡大防止のため、多くの研修がオンライン開催となったが、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。

15.5　生理学実験技術データベース

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なされた。また、より活用されやすいように、データ活用促進を目的としてサイト全体や表示の見直しなどを技術課で行った。

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し、生理学研究所ホームページ上で広く公開している。そのデータベースは技術職員により編集、更新が進められており、2021年度までにデータ数は118件となった。これら事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めている。今後、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することの検討が必要である。また、自然科学研究機構では研修ビデオのデータベース化を進めており、その作成と公開を行う予定である。

15.6　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15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。

最近は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、2021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。

15.7　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機関技術部課長会、(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機関技術部課長会では、月1回、3研究所技術部課長、岡崎統合事務センター各課課長補佐を交えて、岡崎3機関技術課の活動、各研究所の現状等に関する意見交換会を行った。自然科学研究機構技術系職員代表者会では、核融合科学研究所 (技術部長)、国立天文台 (技術推進室副室長)、岡崎3機関 (技術部課長) による各機関の動向、企画事業等の意見交換をオンライン会議等で月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15回本研究会を2021年6月24日に、生理学研究所担当によりオンライン開催した。「技術連携の模索」を共通テーマに、ポスター口演発表19題、各研究所の最新動向5題、研究会の成果と今後の報告があり、5研究所から126名の参加者があった。ポスター口演発表は「つくる」「うごかす」「しらべる」「かんがえる」「つなぐ」をサブテーマに、各研究所で活発な情報交換がされた。各研究所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。次回は国立天文台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。

15.8　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とし、第44回生理学技術研究会(奨励研究採択課題技術シンポジウムは中止)を2022年2月17〜18日に基礎生物学研究所技術課と合同で、web開催した。研修講演(1題)、オンライン発表(29題)、参加者159名で行なった。課から4題の発表があった。また、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を行い、本研修会に積極的に参加している。2021年度は、生理学研究所と基礎生物学研究所が生物・生命コースを企画したが、COVID-19の拡大防止のため、中止した。

15.9　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、岡崎市周辺の中学校生徒の職場体験受入れを進めたが、COVID-19の拡大防止のため、中止となった。職場体験では、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い、年数件の貸し出しを行っている。

15.10　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) 技術職員が少しづつ定年退職を迎え再雇用職員となると同時に、技術職員の新規採用を進めている。再雇用職員と新任技術職員の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ジング技術が登場する。バイオイメージングについてはハード、ソフトを含めて技術課として取り組むべき分野であり、将来、生理研のひとつとして、脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターを確立していくことを考えれば、それを担える技術を習得し、技術力を向上していくことと技術者の育成が重要である。
(4) 生理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(3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(40人)、研究所の経理や共同研究、研究会の事務を行う事務支援員(9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、業務内容や労務形態の見直しは今後も必要である。2020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。

16　労働安全衛生

16.1　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、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。2021 年度の巡視は、明大寺地区が戸川課長補佐、森係長、吉友係長、山本係長、高木係長、佐藤係長、村田主任、髙橋主任、横井係員、山手地区が吉村班長、福田係長、石原係長、三寳主任、窪田主任、神谷主任により実施した。技術職員の中で、衛生管理者の資格取得者は2021 年度13 名となった。産業医による巡視は、2020 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、酸化ポリプレン、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

16.2　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、問題点など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などで、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。2021 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
   2021年4月13日から20日にかけてWeb開催した。「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」、「組換えDNA実験について」、「アイソトープ実験センター・廃棄物処理室概要」などの講演資料閲覧を行った。
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などを開催している。2021 年度は高磁場MRI の取り扱いに関して、2021 年4 月28 日に関係者によるMRI 安全講習会がWeb 開催された。また、サルを安全に取り扱うために、2021 年10 月26 日にサル講習会がWeb 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。毎週、本体およびバッテリの目視点検と交換時期の確認を行っている。

5. 防災関係

2021年11月5日に明大寺地区、山手地区において、オンラインによる防災訓練を行った。

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。2021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。

8. 職員の健康管理

2021年度も、職員の健康を維持管理するために、定期健康診断と特殊健康診断、ストレスチェック、産業医による月例の「こころの悩み相談・健康相談」を実施した。さらに、作業環境を維持するため、局所排気装置等の装置の点検や特定化学物質等の作業環境測定などを行った。また、働き方改革関連法に対応した労務管理や年次有給休暇取得の推進を図った。

16.3 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大防止対策

2021年度は活動制限レベル0.5でスタートした。しかし、感染拡大を受けて5月12日に新型コロナウイルス感染拡大防止のための活動制限レベルが1に引き上げられた。その後、愛知県において特別措置法に基づく緊急事態宣言の対象区域から解除されたことを受けて6月に活動制限レベルが0.5に引き下げられた。8月6日に新型コロナウイルス感染者が確認され、生理研研究室を含む山手2号館は8月11日まで活動制限レベルが2に引き上げられた。その後、全国の感染は拡大し、岡崎保健所からの指導「感染確認から10日間で行動制限の解除」を受け、1年前に策定したマニュアルの変更の議論を始め、9月に改訂を行った。

主な変更点は以下の4つである。1) 陽性者が最後に出勤してから10日間研究室を閉鎖する。原則として、研究室構成員のPCR検査を行う。閉鎖解除前に研究室構成員全員のPCR検査の陰性を確認する。2) 政府の「濃厚接触者」の定義と異なり、「濃厚接触した人」という概念を用いて、家族や濃厚接触した人がPCR陽性となった場合には、直ちに同じ研究室に所属する職員、学生等のPCR検査を行い、14日間の自宅待機とする。3) 同一研究室で複数の感染者が出た場合や複数の研究室で感染者が出た場合は、原則として、同一広域活動エリアはレベル4とするが、各研究室内で封じ込められていると判断できる場合は、同一広域活動エリアの活動制限をレベル2にできる。封じ込めに不安要素がある場合は、諸状況をもとに同一広域活動エリアの移行レベルを判断する。4) 閉鎖期間とその終了は条件を満たす場合に所長が決定する。陽性者が最後に出勤してから１０日間で、原則として、閉鎖解除前に研究室構成員全員のPCR検査の陰性を確認する。この改訂を受けて、各研究室のマニュアル改訂を依頼し、研究室内で実験動物を飼育している研究室に対しては特別なマニュアル改訂を動物実験コーディネータ室から依頼した。

その後、COVID-19第4波の収束を受けて、活動制限レベルは0.5に引き下げられたが、2022年になり、再び感染拡大が起こり、愛知県にまん延防止等重点措置が適用されたのを受けて1月21日から2月13日まで活動制限レベルを1に引き上げることが決定された。さらに、感染拡大が続くことから、まん延防止等重点措置の適用が延長され、活動制限レベル1を3月6日まで延長することが決定され、さらに3月7日から21日まで再延長されたまん延防止等重点措置の解除を受けて、3月22日からはレベルは0.5となった。

2022年に入り、オミクロン株による感染拡大を受け、新型コロナウイルス感染対策マニュアルの改訂を3月に行った。(第Ⅶ部 p.227に掲載) 主な変更点は、1) 陽性者が最後に出勤してから原則7日間の閉鎖とする。但し、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合、濃厚接触者を自宅待機として、当該研究室の活動を継続することができる。また、それ以外の場合、濃厚接触者を自宅待機とした上で、濃厚接触者以外の当該研究室

全構成員のPCR検査の結果が陰性であれば、閉鎖を解除できる。2)「濃厚接触者」「濃厚接触した人」の区別をやめ、研究所員が感染者の濃厚接触者となった場合、研究所員の同居者が陽性者となった場合には、研究所員は自宅待機とし、自宅待機期間は保健所等が指示した期間とする。3)「同一広域活動エリア」の概念を止め、同一研究室で複数の感染者が出た場合でも、研究室外への感染拡大の可能性がない場合、当該研究室だけの閉鎖にとどめることができる。また、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合には、当該研究室の活動を継続することも可能とする(所長判断)。4) 同フロアーや同研究棟等の複数の研究室で陽性者が出た場合、その後の当該研究室構成員のPCR検査の結果や濃厚接触者の数の判定結果によって、閉鎖の領域(フロアーや研究棟等)を判断する。岡崎3機関安全・衛生委員会での議論で、細部に差はあるものの、3機関で同じようなマニュアルとなることが確認された。また、山手地区は3機関および生命創成探究センターの研究室が混在する研究棟であり、より厳しい生理学研究所のマニュアルを基に対応することが山手連絡協議会で承認された。

17　研究に関わる倫理

17.1　研究活動上の不正行為の防止

自然科学研究において、捏造、改ざん、盗用などの行為は、知識を積み上げていく科学の進展を著しく妨げるだけでなく、一般社会からの科学への信頼を著しく損なわせる。このように多大な不利益が生じるにも拘らず、日本において研究不正事案が繰り返し生じてきた。この事態に対処するために文部科学省は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進めている。また、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’iThenticate’を導入し、教授・准教授・助教 (特任を含む) を利用メンバーにして、研究員・学生は教員を通じて利用できるようにした。

岡崎3機関では毎年度、不正行為防止計画を策定し、翌年度に実施状況報告書を作成している。2015年3月には「岡崎3機関研究資料等保存・開示規則」を作成し、保存期間を資料については10年、試料については5年とした。2018年3月には、不正行為防止委員会の岡崎3 機関委員で、「岡崎3機関研究資料等保存・開示の基準」を作り、適宜見直しをすることになった。

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行為防止委員会 (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。

17.2　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、全職員を対象としたコンプライアンス研修会、e-ラーニング (eAPRIN) 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確認を行っている。また、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。なお、文部科学省の「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン」が2021年2月に改正され、ガバナンスの強化、意識改革、不正防止システムの強化の3項目を柱に不正防止対策の強化が求められており、今後、生理学研究所でも対応する必要がある。

17.3　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 (岡崎3機関共通)、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 (生理学研究所) が設置され、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されてきた。

2021年4月に、従来の医学系研究倫理指針が、国によって以下のように改定された。

(1) 2つの旧指針 (医学系指針とゲノム指針) が、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」として統合された。
(2) 多機関共同研究の審査の一本化 (一研究一審査の原則)。多機関共同研究では、「原則、1つの倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない」と規定された。それに伴い、「研究計画書も1つの研究ごとに1つのみ」となり、各共同研究機関で変更可能な部分は「研究責任者名や相談窓口の連絡先」程度に限定された。
(3) インフォームドコンセント (IC) 等の手続きが電磁的方法 (デジタルデバイスやオンライン等) を用いて行うことが許容された。
(4) 研究により得られた結果等 (偶発的所見など) の取り扱いについて規定された。
(5) 公開データベースへの登録。介入研究だけでなく、観察研究においても、研究の実施に先立ってjRCTやUMINなどの公開データベースに登録することが求められるようになった。

国の指針の改訂に伴い自然科学研究機構においても、以下のように改訂された。(2021年10月)

(1) 従来の岡崎3機関生命倫理審査委員会、生理学研究所倫理委員会を自然科学研究機構生命倫理審査委員会と一本化した。但し、審査の専門性などから、人を対象とする研究倫理を審査する第一号委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析の倫理審査を行う第二号委員会から構成され、必要に応じて合同で審査することにした。これによって岡崎3機関以外、生理学研究所以外におけるヒトを使った実験についても統一的に扱えるようになった。
(2)「大学共同利用研究機関法人自然科学研究機構における人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理規程」、「大学共同利用機関法人自然科学研究機構生命倫理審査委員会規程」を新たに制定し、審査申請書も改訂した。
(3) 多機関共同研究における一括審査された計画については、状況に応じて自然科学研究機構においても審査することにした。
(4) 自然科学研究機構においてヒトを対象とする研究 (ヒトゲノム・遺伝子解析に関する研究も含む) を行う場合は、所定の審査申請書に記入し、自然科学研究機構生命倫理審査委員会の審査を受けたのち、機構長に申請、承認を受ける。

今後、個人情報保護法の改訂なども予定されており、自然科学研究機構においても適切に対応する必要がある。

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、2021年度も以下のように行い25名が参加した。

日時：2022年3月30日 (水)13時30分より
場所：web開催
内容:「人対象研究における倫理　—脳科学を例にとって」
講師：福士　珠美先生 (日本医療研究開発機構)

2021年度倫理に関する審査申請の審査件数は77件 (一号委員会分：継続0件、新規71件、二号委員会分：継続0件、新規6件、改正に伴い旧体制での審査も新規扱いとする) であった。

17.4　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、生理研の富永真琴教授 (委員長)、南部篤教授、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。2021年度は、2021年6月30日、9月24日にハラスメント防止委員会が開催され、相談事案について検討された。より気兼ねなく気安く相談できるように明大寺地区および山手地区に相談員 (23名の内部と1名の外部相談員) を設置している。また、2022年1月24日 (月) には職員向けハラスメント防止研修が、2022年3月3日 (木) には監督者向けハラスメント防止研修が、どちらも、有山洋子氏 (株式会社フォーブレーン) を外部講師に招いて、オンラインで開催された。さらに「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、2021年5月31日に出し、注意喚起を促した。

18　男女共同参画

18.1　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。この取り組みの一環として、パンフレット配布による男女共同参画推進の意識向上、雇用・評価時の産育休及び介護休暇期間の考慮、人事雇用のポジティブアクション、保育園運営等を継続して行っている。

例年、男女共同参画の推進及びワークライフバランスの改善を目的とし、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を行っている。2021年度は高エネルギー加速器研究機構が幹事となり、2021年11月2日にオンライン開催された。玉田薫先生 (九州大学副学長) から「九州大学における男女共同参画推進の取り組み」、野尻美保子先生 (高エネルギー加速器研究機構教授) から「理工系分野における男女共同参画の課題」というタイトルで基調講演があり、引き続いて各機構の現状報告があった。

また、2021年度は、「次世代育成支援対策推進法」及び「女性の職業生活における活躍の推進に関する法律」に基づき、自然科学研究機構における男女共同参画推進行動計画・アクションプランを策定した。以下に要約を示す。

Ⅰ 計画期間

2022年4月1日～2025年3月31日 (3年間)

Ⅱ 機構の課題

1. 女性研究者在職割合をさらに高める必要がある。
2. 管理職に占める女性割合を高める必要がある。
3. 男性の育児休業取得者が少ない。

Ⅲ 目標と取組内容・実施時期

目標1： 女性研究者在職割合を高めるため、研究者に占める女性比率を2027年度末までに17％まで高めることを目指していくとともに、女性研究教育職員 (講師以上) の割合を2027年度末までに12％まで高めていくことを目指す。

目標2： 管理職における女性割合を高めるための施策を講じ、管理職に占める女性割合を2025年度末までに18％以上となることを目指していく。

(注：「管理職における女性割合」とは、指導的地位に女性が占める割合とし、機構の課長相当職 (課長級の技術職員・事務職員) 以上の者をいう。)

目標3： 働き方改革及び意識改革を強化し、性別にとらわれず個性と能力が発揮できる職場環境を実現し、男性の育児休業等取得率を2024年度末までに30％以上とする。

上記の計画期間の間、毎年度末に新規採用者や管理職の女性の割合や男女別の育児休業取得率の情報並びに各機関の取組内容について機構ホームページにより公表する。

18.2　現状分析と将来展望

自然科学研究機構における研究者数 (研究教育職員、年俸制職員、URA職員) の女性比率 (2021年12月現在) は12.7%(総数708名、うち女性90名) である。2018年12月の時点では11.4%、2019年12月では11.8%であったことから、女性研究者の割合は徐々に上がっていると考えられる。

生理学研究所の各職における女性比率 (2021年12月1日現在) は常勤研究教育職員14.6%(48名中7名)、URA職員50.0%(2名中1名)、年俸制研究職員35.0%(40名中14名)、大学院生は33.3%(36名中12名) である。生理学研究所の女性比率は、自然科学研究機構の中では最も高い。一方で、自然科学研究機構全般において教授や准教授の女性比率は低く、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。

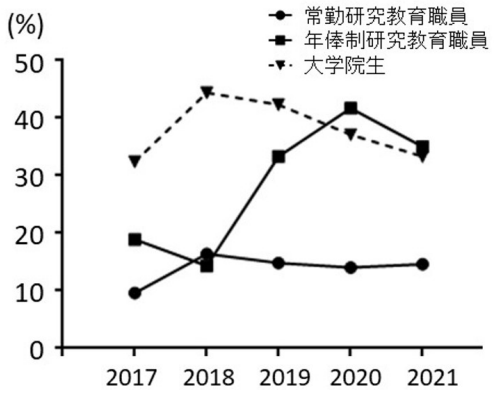


図12　生理学研究所の各職における女性比率の推移

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。しかしながら、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である。また、男女ともに育児に参加できる職場環境や、研究者自身および家族の病気治療や介護を含めて、研究を持続できる環境づくりが求められている。男女共同参画推進等に真摯に取り組むことにより、女性および男性の両方が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。

19　基盤整備

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

19.1　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、全国の国公私立大学をはじめとする国内外の研究機関と共同研究を推進するために、最先端研究施設、設備、データベース、研究手法、会議用施設等を整備している。

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、動物用超高磁場MRI等の設置が望まれている。ヒト用7TMRI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非ヒト霊長類用の装置の充実が急がれる。2018年には超高解像度レーザー顕微鏡が、2021年度にはクライオ電子顕微鏡が、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超高圧電子顕微鏡は、生物試料専用機としては世界で唯一残存している装置である。2012年度に画像取得装置のデジタル化がおこなわれ、3次元再構成が比較的迅速に行えるようになっている。しかし設置後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圧電子顕微鏡センターの生物試料にも利用出来る新しい物質・生命科学超高圧電子顕微鏡が稼働を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、生理研の超高圧電顕を出来る限り維持・稼動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、超高圧電子顕微鏡共同利用実験を実施しないことを決定した。その決定を踏まえて、2020年度、超高圧電子顕微鏡を廃棄した。2021年度は、クライオ電子顕微鏡が導入された。

生理研では3台のMRIが稼動しており、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く維持費が高額になるなどの問題点もある。メーカーによるサポートが終了したため、2021年度末をもってMEGの稼働を終了することにした。

19.2　図書

図書購読料が年々上昇している。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。今年度は全学契約購読雑誌の大きな追加・購読中止はなく、総研大がSpringer ebookを負担した。その他、総研大が購読し、各専攻から実施負担を払ってきた学術文献データベースScopusやScience Directについても継続が認められた。また、岡崎三機関で購読中のオックスフォードジャーナル(OUP)については、現在の購読形態(2014年版フルコレクション＋個別雑誌2件)から2022年版フルコレクションに更新することが決定し、これにより全体の予算を安く抑えられると同時に、購読希望以外の約350タイトルが2022年1月から利用可能となる。

現在も雑誌購読料の上昇が続く一方で、新規に刊行されたScienceやNature関連のジャーナルの重要度が高まるなど、研究所の限られた図書予算をどの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がある。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に開催し、研究所の発展に必要な雑誌を取捨選択する体制を整えている。2020年度に大幅な購読停止した余剰金を活用し、2021年度は新設2部門の専門雑誌 [Magnetic

Resonance Imaging(感覚認知情報研究部門) と Nature Immunology(分子神経免疫研究部門)] の購読を決定した。

多くのジャーナルやデータベースは総研大図書館を通して契約が行われている。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 件分を前払いした。しかし、2020 年度に全てを使い果たし、2021 年は基生研がもつストック分 (約 500 件) を岡崎三機関で共有する形で対処した。今後のトランザクション契約 (単年度契約) は件単位価格が 3 倍近く増加する可能性があるため、研究所単位の使用実績を確認しながら次年度購入件数を決めていく必要がある。今後は、近い専門分野の大学機関や研究機関が一つのバーチャル総合図書館のようなネットワークを形成し、情報共有できるシステムを構築するなどの工夫が必要であろう。

19.3 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、電子顕微鏡室所有、基礎生物学研究所所有各 1 台の透過型電子顕微鏡 2 台が設置されていたが、故障により後者が廃棄され、2021 年度途中より透過型電子顕微鏡 1 台で運用している。2021 年度の大きな変化として、明大寺電子顕微鏡室のスペースに生体構造研究部門が研究室を構えることになった。電子顕微鏡室の透過電位顕微鏡 1 台と観察試料作製のための汎用装置は据え置かれており、生体分子構造研究部門の協力により、明大寺地区の利用者は引き続き試料の作製と透過電子顕微鏡観察が可能である。ただし、この電子顕微鏡に付属する CCD カメラの解像度が低いため (1K x 1K)、高解像のイメージ取得は山手地区で行う必要がある。

山手地区電子顕微鏡室 (山手 2 号館 3 階西) には透過型電子顕微鏡が 3 台 (うち電子顕微鏡室所有は 2 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 は ΣIGMA/VP と MERLIN の 2 台で運用しており、計画共同研究に加え、文部科学省新学術領域研究 (学術研究支援基盤形成)「先端バイオーメージング支援」で多くの利用があり、後者では特任助教、特任研究員、技術支援員を電子顕微鏡室所属で雇用して研究支援にあたっている。ただし、2 台の SBF-SEM は導入から 10 年が経ち、故障による装置の稼働率の低下が共同利用の妨げとなっていた。そこで根本的な解決策が検討され、2021 年度に研究所予算により新しい SBF-SEM が導入された。汎用走査型電子顕微鏡 (ΣIGMA) は、2020 年度連続画像撮影のプロジェクトが一段落し、2021 年度の利用は落ち着いている。本機は、予算の不足により一部検出器の修理が見送られているが、通常の走査電子顕微鏡として利用できるよう整備されている。その他の機器にも様々な故障があったが全て修理が完了し、正常に稼働している。

解像度 2K x 2K のカメラを備えた汎用透過型電子顕微鏡である日本電子製 JEM-1010 が機器のメーカーによる保守契約の対象外となったため、後継機として 2019 年度電子顕微鏡室に移管された比較的新しい日立製 HT7700 透過型電子顕微鏡は、利用者マニュアルの作成や講習会の準備、保守契約加入を経て 2021 年度より本格運用を開始した。ただし、JEM-1010 がまだ利用できることから、従来のユーザーは引き続き同機を使用している。今後、JEM-1010 の寿命を延ばしつつ、HT7700 を進めていく。

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等を行っている。

19.4 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 平方メートルで、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 140 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。2020 年 3 月に専任の技術職員が定年退職し、その後は再雇用職員として対応している。

そこで、簡単な機器製作は自身で行うと言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000 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 400 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。2020、2021 年度は、コロナ渦のため機械工作基礎講座の開講を断念したが、コロナ渦が解消し次第、再開を計画している。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、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 年より毎月行い、155 号を超える発行を行ってきた。

19.5　ネットワーク管理室

インターネット等の基盤であるネットワーク設備は、研究所の最重要インフラ設備となっている。ネットワーク設備の管理運営は、岡崎 3 機関の岡崎情報ネッワーク管理室を中心に、各研究所の計算機室と事務センターの情報サービス係が連携し、管理運営に当たっている。生理学研究所では情報処理・発信センター ネットワーク管理室の技術課職員 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。その 5 年後に当たる 2021 年度はリース期限となるため、新たなリース契約のため政府調達を行い、切り替えの準備を進めている。

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こととなった。これに対応すべく岡崎 3 機関のセキュリティ組織を改組すると共に、「岡崎 3 機関情報セキュリティ実施手順書」を作成し 2017 年 10 月に施行した。生理学研究所もこれに基づき実施手順書である「ネットワーク管理室利用の手引き」を改定すると共に、各部門施設の部門情報セキュリティ担当者を情報セキュリティ副管理者と改め、一層の協力をお願いしている。情報ネットワークへの端末の接続においては、新たに「端末登録時の確認手順」に従い「端末登録時の確認リスト」を提出することとするなど、ネットワークセキュリティの確保に努めている。

2018 年 3 月には自然科学研究機構 CSIRT(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ことになり、ネットワーク管理室の技術職員 1 名がこのメンバーを併任している。2020 年 8 月にはオンプレミス型だったメールシステムを、クラウド型の Google Workspace for Education へ移行した。これにはサービスの拡大、セキュリティの向上、運用コストの削減等の期待がある。

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。

19.6　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 1 (電子顕微鏡室)、共通施設棟 2 (機器研究試作室)、動物資源共同利用研究センター (以下、動物センター) 動物棟 1 および動物棟 2、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、また、動物センターの明大寺地区動物棟 2 は築後 28 年、山手地区は築後 20 年を迎え、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１ (電子顕微鏡室) の改修工事が完了し、2019 年度に動物センター明大寺地区動物棟１について、増築を含め老朽化した建物等改修工事を進め、2020 年４月に竣工した。動物棟１では、2020 年度内に施設内機器類 (高圧蒸気滅菌機、オゾン殺菌器、ケージ洗浄機、個別換気ケージラック、飲水生成装置、ソフト酸化水生成装置など) の整備、バリア施設内の清掃、消毒作業を行い、2021 年３月より SPF バリア内での動物飼育を開始した。その後 CV 飼育室、検疫室、一般飼育室、P2A 飼育実験室と順次稼働を開始した。その他、建物における設備の老朽対策、処理対応や今後の課題は次の通りである。

(1) 建物全般：

建物に関わることでは、自然災害の地震に対する耐震補強と異常気象による雨水の浸水や漏水に対する改修工事が必要である。耐震補強は、岡崎３機関内で順次計画を持って進められ、2012 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が、現在もまた一部水漏れが見られる。また生理研実験研究棟と超高圧電子顕微鏡棟の連絡通路でも雨漏りがあり、その都度対応している。動物センター山手地区では、扉の立て付け不良や給湯機故障など故障箇所も増えつつあり、対応することが多くなっている。また動物センター山手地区では経年劣化によりエレベーターのテールコードの交換を行った。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。動物センター明大寺地区動物棟２では、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、動物センター山手地区では、経年劣化による飼育室の照明の故障が発生しており、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、動物センター明大寺地区動物棟１では SPF 施設の本格運用が始まるため、非常用自家発電機の電力量の不足が懸念される。超高圧電子顕微鏡棟、共通施設棟２ (機器研究試作室) などの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、配管の老朽化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施設棟 1、明大寺動物棟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 年を越えている。2020 年度は、明大寺地区と山手地区を合わせて 26 基の修理と取替を行った。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、その都度の機器更新が必要となる。

動物センター明大寺地区動物棟１は 2019 年度に増改築工事を行い、2020 年４月に竣工した。一般飼育室のダンパー未設置、共同利用実験室１天井の空調ダクトたわみによる異音発生、３階廊下天井の空調機ドレーン水水漏れ、1F トイレ水漏れなどの初期不良があり、修理対応を行った。また、共同利用実験室２および CV 飼育室の北、西に面する壁際に結露が発生したため、扇風機を設置して対応を行った。動物棟２では、手術室系統の給湯配管から水漏れがおこり対応を行う予定である。厳寒期は 1-2 階の空調機 (ACU-2) は能力不足になり、飼育室にヒーターを入れ、対応を行った。また空調機は構造上冷水か温水のみしか使用できないため、春と秋の中間期の冷温水切り換え時は、難しい管理が必要となり、動物に影響があるため、冷温水同時に使用できるような空調機に変更する根本的な対策が必要である。

動物センター山手地区では、空調機に関わる故障とし

て、吸収式冷温水機1号機の貯室部品の不具合のため応急処置で対応をした。吸収式冷温水機2号機は伝熱管漏洩したため復旧を行う予定である。貫流式蒸気ボイラー2号機薬注装置に液漏れがあり停止している。3階SPF空調機(ACU-4A)のファンが故障した。定風量装置の不具合があり対応を行った。空調機に関する故障は深刻な問題となっており、早急な対応が必要である。5F機械室の蒸気配管より水漏れがあり、機械室から4F ISS、4F SPF飼育室まで浸水したため、蒸気配管の修理を行った。今後も経年劣化による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。最近では、空調機器や換気扇から小さな虫や細かな粉塵がフィルターをすり抜けて実験室に入り込む事案も発生しており、実験への影響が懸念される。

(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。動物センター山手地区ではSPF1、4、5飼育室、3Fセミクリーン廊下、階段室2Fの熱感知器で異常が認められ、交換を行った。その他の熱感知器も劣化が進んでいると考えられる。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。

19.7　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。2021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進れている。

19.8　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。2021年度も引き続き、研究棟周辺の環境整備が進められた。

20　環境に関わる問題

20.1　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。2021 年度は、予算の許す範囲内で省エネタイプのエアコンやフリーザーへ更新を行った。夏季に節電休暇日を設けているが、2021 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 11〜12 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方式で行った。

20.2　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。

20.3　構内交通

岡崎 3 機関等においては、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。2020 年度に、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。

20.4　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、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。

21　情報セキュリティに関する取りくみ

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。国のデジタル化の推進政策においても、情報セキュリティの強化は最重要視されている。2021年度、自然科学研究機構、岡崎3機関および生理学研究所では、主に以下のような各種取り組みがなされた。

(1) 自然科学研究機構2021年度情報セキュリティポリシーテストの実施
開催方法：事前学習資料の学習後にテストを実施(4肢択一式、全13問)
受講期間：2022年2月1日～2022年3月19日
受講対象者：全役職員

(2) 自然科学研究機構2021年度情報セキュリティ管理者研修の実施
開催方法：ビデオ受講方式
受講期間：2021年9月29日～2021年10月31日
受講対象者：情報セキュリティ管理者(必須)、NINS職員以外に学生，共同利用・共同研究者等の方も受講可

(3) 2021年度の情報セキュリティインシデント対応訓練
サイバーセキュリティ対策基本計画取組事項3.4に基づき、2021年度の情報セキュリティインシデント対応訓練(岡崎3機関等)が実施された。
訓練実施日時：2021年8月26日(木)10：00～
訓練内容：「生理学研究所」にて、「被験者データベース(個人情報)」が漏洩した、というシナリオで実施された。
対応者：鍋倉所長、南部教授(機関CISO)、深田教授(学術情報発信担当主幹)、吉村班長(副情報セキュリティ責任者/CSIRT)、北城教授、髙橋主任。生理研対応者に加えて、大野准教授(CSIRTチームリーダー)、松川係長(機関統一窓口)、神谷専門員(企画評価係 個人情報保護担当者)、水谷技師(情報セキュリティ責任者)、金子理事(機構CISO)、林専門員(機構情報担当者)
事前に用意されたインシデント対応訓練のシナリオにしたがって訓練が実施された。連絡網の再確認がなされ、インシデント発生した際に円滑な対応ができるための有意義な訓練となった。

(4) ORION2022整備方針
2022年4月1日から5年間運用される次期ネットワークORION2022について、岡崎情報ネットワーク管理室技術連絡会、および情報セキュリティ管理運営委員会で議論がなされ、整備が進められた。

(5) 生理研における情報セキュリティ検討事項
2021年度、生理学研究所では、情報セキュリティに関連して、「複数部門間のヒト被験者のデータベースの共有」および「海外在住研究者のリモート雇用」における情報セキュリティ対策に関して議論が進められた。いずれも今後類似の案件が浮上することが予測されることから、担当者間で状況を踏まえつつ、随時、検討していくこととなった。

(6) 岡崎3機関の情報セキュリティ監査
2021年度情報セキュリティ監査が、2022年2月15日(火)～16日(水)にリモートで行われた。岡崎3機関では主認証システムを導入するなど、先進的な取り組みが行われており、 脆弱性スキャンも実施されていると評価された。一方、サポートが終了となったOperating SystemやContents management Systemが使用されているなど、リスクが高い状況が確認された。また、副情報セキュリティ責任者や管理者 ・担当者各個の力量に強く依存しており、チェックが有効に機能していない、などの指摘があった。

22　遺伝子組換え実験

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。

2021 年度は、改装・増築が完了した明大寺地区の動物資源共同利用研究センターの P1A, P2A 実験室の運用が開始された他、新しく立ち上がった分子神経免疫研究部門の実験室の遺伝子組換え実験室の登録を進めた。

遺伝子組換え実験に関する最近の特記事項として、2019 年に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。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きたことから、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る。2020 年度は様式の一部改訂と変更届提出書類の実質化を行っており、電子ファイルによる管理を目指している。

23　動物実験

23.1　概要

動物資源共同利用研究センター明大寺地区動物棟1の改修、増築工事を終え、2021年度より、本格的な施設の稼働を開始した。動物棟1の改修、増築工事においては、設計、設備等で様々な問題が発覚し、その都度解決してきた。一方で、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については老朽化が進んでおり、それらの改修が喫緊の課題となりつつある。

2021年度には、5年1度の動物使用保管施設、実験室の設置承認申請が行われた。申請のあった全ての施設に対して、調査員による書面および実地調査を実施した。申請された施設は、設置の要件を満たすものがほとんどであり、一部改善が必要な施設についても指摘した問題が解決されたことを確認の上で、承認への手続きを進めた。

23.2　動物実験委員会

動物実験委員会は動物実験等の適正な実施に関して、次の事項を審議又は調査し，機構長に報告又は助言する組織である。2021年度は委員会を4回開催した (第26回 6月29日、第27回 9月6日、第28回 11月30日、第26回 2月22日)。

1. 動物実験計画等が指針等及び動物実験規程に適合していることの審議
2. 動物実験計画等の実施状況及び結果に関すること
3. 施設等及び実験動物の飼養保管状況に関すること
4. 動物実験及び実験動物の適正な取扱い並びに関係法令等に関する教育訓練の内容又は体制に関すること
5. 動物実験等に係る自己点検・評価に関すること
6. 動物実験等に係る情報公開に関すること
7. その他，動物実験等の適正な実施のための必要事項に関すること

1) 動物実験計画等の審査について

2021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2021年1月8日に締め切り2月22日に106件の審査を行った。その後も13件の計画書が提出され、審査を経て承認された。2020年度は承認を受けた119件の動物実験計画書のうち85件が生理学研究所であった。

2) 動物実験計画の実施状況及び結果、施設及び実験動物の飼養保管状況について

動物実験計画の実施状況及び結果は、毎年、実験実施期間終了後の4月に実験責任者から報告書が委員会へ提出される。また、施設及び実験動物の飼養保管状況については7月に全ての飼養保管施設の調査を行った。これらの報告・調査の結果から動物実験の実施、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。

3) 教育訓練について

動物実験及び実験動物の適正な取扱い並びに関係法令等に関する教育訓練講習会を7回開催した (4月14日、6月22日、8月24日、10月13日、12月3日、1月25日、3月14日)。2021年度はコロナ感染症対策のため、Zoomを用いたオンライン講習会になった。定期の講習会の外に、実習生や日本語を解さない研究者のためのDVDを貸出し視聴してもらった。

4) 動物実験等に係る自己点検・評価、動物実験等に係る情報公開について

2020年度の報告・調査等を取り纏めて2020年度自己点検・評価報告書を作成した。2020年度も文部科学省の基本指針や環境省の飼養保管基準に則し適切に遂行されたと評価した。自己点検・評価報告書は自然科学研究機構のホームページで公開した。

5) その他，動物実験等の適正な実施のための必要事項

実験動物の飼育または実験をおこなう飼養保管施設と動物実験室は、動物実験委員会の審査と機構長の承認を受けなければならない。2021年度はこれら施設の一斉更新の年であった。67件 (飼養保管施設30件、動物実験室37件) の申請に対して書面審査と実地調査を行い、機構の動物実験規程と環境省の飼養保管基準、文部科学省の基本指針への適合を確認できたため機構長が全ての施設を承認した。

23.3　動物実験コーディネータ室

生理学研究所には動物実験委員会に係る専門的な業務を実施するため、動物実験コーディネータ室が置かれている。

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等の意向調査に加えて、今年度は動物実験室の使用状況に関する調査も実施した。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。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。

23.4 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、2019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、2020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・評価を行った。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。[*5]

23.5 動物実験委員会における問題事例と対応について

2020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10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。

23.6 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、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。明大寺地区動物棟1の改修、増築工事を行い、2021年度に本格的な稼働を開始した。新たな動物棟1は、物理的バリアを備え、SPF(特定病原体を持たない)動物を飼育することの出来る高度な環境が整えられた。これに際し、飼育方法も高度化したため、管理・運営方法を見直して業務にあたった。個別換気システムを導入したため、これに対応した微生物モニタリング方法の検討等が課題となる。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については老朽化が進んでおり、それらの改修が喫緊の課題となりつつある。2021年度は、運営部門において以下の業務を推進した。

23.6.1 研究支援

1-1) 実験動物の微生物学的品質管理

明大寺地区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、搬入時に全てのマウスに対して検疫を、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)で飼育されているマウス、ラットを対象に、微生物モニタリングを3カ月に1度の頻度で行った。特定病原体として、マウス肝炎ウイルス、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、パスツレラ菌、腸粘膜肥厚症菌、肺炎球菌、消化管内原虫、蟯虫および外部寄生虫に加え、2021年4月より、ヘリコバクター属菌2種(*H. hepaticus* および *H. bilis*)の検査を行うこととした。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)が陰性であることを確認した上で導入した

(1) 齧歯類の微生物モニタリング

明大寺地区のモニタリング検査件数はマウス123件であった。山手地区のモニタリング検査件数はマウス127件とラット24件であった。検疫検査件数は14件であった。

[*5] https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3313.pdf

また、生殖工学手法によるマウスのクリーンアップ件数は37件であった。COVID-19の拡大の影響により、2021年度のICLAS(国際実験動物科学会議)モニタリングセンターの研修を3月に受講した。動物棟1の改修増築工事に伴い、動物棟2においてマウス・ラットの飼育管理を行うことになったが、その間、定期的に微生物モニタリング検査を実施し、微生物学的清浄度が保たれていることを確認した。

(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、検疫室において隔離・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。2021年度には動物用多項目自動血球計数装置と臨床化学分析装置の整備を行った。2021年度は合計でニホンザル7頭の検疫検査と血液検査を実施した。また、飼養保管中の全てのマカクサル(51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。

1-2) 空調設備等老朽化の対策と改修工事

(1) 明大寺地区

動物棟1は、改修工事を終え、2021年3月に動物の飼育を開始したが、様々な問題点、不具合が生じ、対応を行った。動物棟2は竣工から27年となり、空調機を始めとして老朽化が進んでおり、修繕工事が必要であった。

①動物棟1一般飼育室に差圧ダンパーがなく、扉の開閉が困難であったため、設置工事を行った。
②動物棟1共同利用実験室の異音がダクトの変形によるものであることを突き止め、施設課と対応について協議を重ねた。
③動物棟1トイレ付近で水たまりが生じたため、排水管の修理工事を行った。
④動物棟1飼育ラック給水システムにつまりが生じたため、対応策についてメーカーと協議した。
⑤動物棟2の空調機の排水ドレーンが詰まり、水漏れしたため、修理を行った。
⑥動物棟2の全滅交換器用給水ユニット噴霧ポンプの修理を行った。
⑦動物棟2の屋上に設置された給湯用膨張タンクボールタップ不具合があり、修理を行った。

(2) 山手地区

山手の施設は稼働19年目を越えており、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想されるため、今後も年次的に更新を進める必要がある。

①機械室外側蒸気配管より漏水し、機械室、4階ISS、4階SPF飼育室内に入り水たまりが生じたため、蒸気配管他の修理を行った。
② SPF空調機(ACU-4A)ファンが故障したため、対応した。
③ SPF飼育室の熱感知器が故障したため、交換作業を行った。

23.6.2 講習会

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として、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WEB開催した。講義内容は、当センター利用のための規則、書類手続き、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、終了後に入退室管理システム登録80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14名、明大寺実務講習受講者数は16名、山手利用者講習受講者数は7名、山手実務講習受講者数は8名であった。

(2) マウスの取り扱い実技講習会

例年、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開催しているが、2021年度は、COVID-19拡大の影響により開催を中止した。

(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(web開催)は合計38名であった。

23.6.3 飼育管理方法等に関する研究

(1) ツイスト式給水瓶キャップ締め付け治具の開発

山手地区では、作業者1人1日あたり100〜250本のツイスト式給水瓶を準備するが、この際には、キャップをある程度強くしめつけなければならない。この作業により、当該作業者に手根管症候群が引き起こされた可能性が生

じ、対応が必要となった。そこで、機器研究試作室ともに、給水瓶締付け治具の開発を行った。容易に手に入る塩ビパイプやジョイントを使用し、安価に作製でき、作業者の負担を軽減することが出来た。本治具は実用新案に登録された。

(2) サル飼育ケージ水洗装置の開発

休日の飼育作業は、担当者の負担の軽減のため、便受けトレイの水洗作業が省かれたが、これにより糞や餌がトレイにこびり付き、飼育室内の臭気がきつくなる等で、休み明けの飼育作業の負担が大きくなった。そこで、休日中に糞便受けトレイに水を流し、糞や餌のこびり付きを防ぐとともに、尿を流す装置の開発を行った。配管は塩ビパイプとし、ステンレス製バンドで直接サル飼育ケージに取り付けることにより、安価に作製できた。糞便受けに流れる水量と時間を三方コネクターおよび家庭用散水用タイマーで制御できるようにした。水を定期的に流す事により、糞や餌のこびり付きや臭気が減弱され、休日明けの作業者の負担を軽減することが出来た。

(3) 微生物検査の効率・精度向上の取り組み

センター動物棟1改修後に設置されている個別換気ケージシステムでは、従来行ってきた各飼育ラックでモニタリング動物を飼育する方式では、病原微生物の検出力が落ちる可能性がある。そこで、個別換気ケージシステムの排気部にフィルターを設置し、粉塵サンプルによる微生物検査方法について、ICLAS モニタリングセンターと連携した検討を開始した。

23.6.4 社会貢献

浦野徹特命教授が、実験動物と動物実験に関連する我が国の研究力強化、動物実験の重要性と必要性のアピールそして動物資源共同利用研究センターの充実と発展を目指して、以下の (1)〜(9) の社会貢献を行った。

(1) 研究所外および海外で活動した組織と役職

日本実験動物学会 (評議員)、全国医学部長病院長会議 (委員)、ICLAS モニタリングセンター (委員)、NPO 法人動物実験関係者連絡協議会 (副理事長)、徳島大学 (特別顧問)、実験動物中央研究所 (顧問)、日本大学 (委員)、東洋大学 (委員)、日本学術会議・実験動物分科会 (特任連携会員) の実験動物と動物実験に関係した種々の組織において活動した。また、熊本大学 (名誉教授) の他、海外では中国・広東省医学実験動物中心 (名誉教授)、中国医科大学 (客員教授) において活動した。

(2) 動物実験共通基本指針案の検討

文部科学省、厚生労働省、農林水産省から告示されている動物実験基本指針 (全国医学部長病院長会議 2020.5 総会承認) について、オールジャパンとしての動物実験共通基本指針の制定をめざして、全国医学部長病院長会議および日本実験動物学会との連携の下に、文部科学省・厚生労働省・農林水産省・環境省の関係者と検討を重ねた。

(3) 実験動物と動物実験に関する新たな外部検証制度および情報公開プラットフォームの構築

我が国で動物実験を実施している全ての機関 (約 800 機関) を対象にして、動物実験基本指針及び実験動物飼養保管等基準の遵守状況と点検結果について外部検証を行うための新たな仕組み、およびそれらの情報公開についてのプラットフォームの構築をめざして、日本実験動物学会や文部科学省等と検討した。

(4) 外部検証に関する事業の実施

外部検証に関する事業 (主催：日本実験動物学会、事業主：文部科学省、事業名：ナショナルバイオリソースプロジェクト、プログラム名: 情報センター整備プログラム、課題名：外部検証推進のための人材の育成と活用、実施予定期間：2021〜2026 年度、計画：①検証専門員の継続的育成と再教育、②啓発活動の継続、③教育教材・広報コンテンツの開発と浸透、④コンサルテーション) の立上げと普及を実施した。また、2021 年 11 月に、自治医科大学の外部検証を、日本実験動物学会・動物実験に関する外部検証事業・専門員・副査として実施した。

(5) 日本実験動物学会・功労賞表彰の受賞

2021 年 5 月 20 日に、第 68 回日本実験動物学会総会 (東京) において功労賞表彰を受賞した。

(6) 日本学術会議での活動

日本学術会議の中の機能医科学分科会、実験動物分科会および ICLAS 分科会において、実験動物分科会の特任連携会員として活動を行った。

(7) 日本動物実験代替法学会での情報収集と特別講演

動物愛護あるいは動物実験反対を標榜する多くの会員を有する日本動物実験代替法学会からの特別講演の依頼に対して、動物実験の重要性と必要性さらにはこれまでの関係者の活動実績等をアピールするために、「適正な実験動物と適切な動物実験」というタイトルを付して、かなりの時間をかけて関連する情報を収集し発表に向けての準備を行った。これにより纏めた成果について、2021 年 11 月 11 日に開催された日本動物実験代替法学会第 34 回大会 (於・沖縄科学技術大学院大学) において、「適正な実験動物と適切な動物実験」について意見交換および特別講演を行い、同時に沖縄科学技術大学院大学を見学した。

(8) バーチャルリアリティー等に関する検討

広く一般の方々に実験動物と動物実験に関する正しい情報を理解してもらうことを目的として、実験動物と動物

実験に関するバーチャルリアリティーおよびバーチャルツアー作成の検討を日本実験動物学会と連携して行った。

(9) 行政との情報交換

文部科学省、厚生労働省、農林水産省、環境省との間で、特に動物実験共通基本指針案の検討、実験動物と動物実験に関する外部検証制度の構築、情報公開のプラットフォームについて情報交換を行った。

23.6.5 動物センターにおける2022年度以降の課題

明大寺地区動物棟1の改修を終えて本格的な稼働を開始したことにより、適切な環境下での動物の飼育管理が可能となった。しかし、明大寺地区の動物棟2及び山手地区の動物棟の改修は未実施で、前者は27年、後者は19年を経過し、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となる。特に、明大寺地区の動物棟2は、竣工から27年を経ており、老朽化から空調機等の不具合が頻発している。また、竣工当時とは施設に対するニーズも大きく変化しており、今後は、サル類と中心とし、マウス、ラット以外の動物の飼育を行うスペースに特化するものとして、改修に向けた話し合いを開始した。

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、ラットと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、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。

24　知的財産・産学連携

24.1　知的財産活動の状況

2021年1月から12月までに3件の発明出願があった。詳細は第Ⅶ部 p.226に記載した。発明出願数は、2017年度は7件、2018年は3件、2019年度は6件、2020年度は7件であったことから、2021年度はやや少なかった。一方、既に保有している案件についての実施許諾契約申し入れや、特許出願の譲渡による収入発生等の動きは多い年だった。また、研究に関する治具を対象に、初めて実用新案出願を行った。発明の性質によっては、特許よりも実用新案に適したものもあり、実用新案の方が権利の存続期間は短いものの、出願から権利を得られるまでの期間が短い。今後はどちらの権利が適しているかを考慮の上、出願することが望ましい。

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)については別途記載した。(第Ⅰ部 p.103)

24.2　産学連携

2019年2月14日に開催された自然科学研究機構基盤戦略会議において、産学連携準備室における今後の検討事項について、知的財産室など既存の委員会・室を含めた体制の見直しが行われて産学連携室を整備することが了承された。その後、自然科学研究機構産学連携委員会が組織された。2021年度は、生理学研究所からは鍋倉所長、吉村由美子教授が委員として、北城圭一教授がオブザーバーとして参加している。2021年度は、コロナウイルス感染拡大のために対面での会議は行われずに、オンライン、および、メール審議にて委員会を開催した。(5月第13回、8月第14回)

また2021年度より、生理学研究所研究力強化戦略室で産学連携担当として北城圭一教授、岡安友美特任専門員を配置した。産学連携担当は、特に、新たな試みとして、企業と生理学研究所のシーズ探索のためのマッチングイベントとして、サイトビジットを企画、実行した。

(1) 産学連携支援事業

自然科学研究機構において、社会問題の解決や産業応用を志向したフィージビリティ・スタディを支援するための産学連携支援事業の公募が行われた。6月30日までの公募で8課題が採択された。生理学研究所からは2課題が採択された。

(2) 外部資金受入体制に関する検討ワーキンググループの活動

自然科学研究機構研究基盤戦略会議において、国立大学法人等への個人寄附に係る税額控除の対象事業の拡大に伴い、これまでの「学生等の修学支援に係る事業」を対象とする場合に限って税額控除を選択できるところ、「不安定な雇用状況である研究者等に対する研究助成・能力向上のための事業」を対象とした個人寄附にも税額控除を選択できるようになった。それを受けて、自然科学研究機構においても、産学連携や寄附金等を含めた外部資金受入のしくみについて、これまで以上に様々なセクターと連携できる体制やしくみを検討することとなり、産学連携委員会のもと外部資金受入体制に関する検討ワーキングを設置することとなった。2021年度は生理学研究所からは富永真琴教授が委員として参加している。

(3) 自然科学研究機構のシーズ収集および活用

自然科学研究機構におけるシーズについては、2020年度に各機関からシーズを提案して、自然科学研究機構シーズ集が作成された。シーズについては、今後、産業界等で活用してもらうことを目的に活用するとともに、機構内研究者にも、産業界との共同研究等、情報発信のツールとして、役立てることを予定している。2020年11月に生理学研究所でのシーズヒアリングを行い、7件の応募があり、2021年度版に下記7件が掲載された。

- 「映像内の他者との円滑なコミュニケーションを診断する脳内指標の探索」
- 「高速連続電子顕微鏡画像取得による生物組織の3次元微細構造解析」
- 「脳波コンシステシー特性に着目したヒトの個人認証、及び、個人特性と内部状態の推定」

- 「イオンチャネル・受容体の機能を修飾する新規薬剤の同定とその作用機構の解明」
- 「TRP チャネルを標的とする薬剤開発」
- 「ヒト定位脳手術のための新規記録電極の開発」
- 「上皮透過性の人為的制御による薬物送達補助剤をスクリーニングできる培養細胞系」

さらに、2022 年度シーズ集のシーズ探索を進めている。シーズ集は、自然科学研究機構ホームページにも掲載する。また、JST 新技術説明会や LINK-J シーズ発表会にエントリーしていく予定である。

(4)JST「イノベーション・ジャパン 2021〜大学見本市 Online」

国内最大規模の産学マッチングイベントである JST「イノベーションジャパン 2021〜大学見本市 Online」に生理学研究所から 3 展示が採択され参加出展した。2021 年度はコロナ禍のため 8 月 23 日 (月)〜9 月 17 日 (金) にオンラインで開催された。

(5) 産学連携に関する研修

2021 年 9 月 30 日に「産学連携に関する説明会」、2022 年 3 月 7 日に「安全保障輸出管理研修」を、いずれもオンラインにて開催した。

24.3 今後の課題

特許出願は COI STREAM 事業や企業との共同研究等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、対応策を考えていく必要がある。また、特許出願前あるいは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いる。さらに、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いる。自然科学研究機構においても、社会課題の解決や産業応用を志向したフィージビリティ・スタディを支援することを目的とした産学連携支援事業プロジェクト公募を行っている。産学連携支援事業として、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。また、シーズ探索、産学連携マッチングをどのように進めるかについて、戦略的な対応も必要であると考えられる。

25　生理科学実験技術トレーニングコース

25.1　概要

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。生理科学実験技術トレーニングコースは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を目的に毎年開催されてきた。しかし、2020 年度は COVID-19 の影響でやむなく初の中止となった。

32 回目となる 2021 年度は、感染症予防のため一部コースをオンライン形式にしたほか、現地コースも受け入れ人数を縮小し、8 月 2 日 (月) より 8 月 6 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：箕越靖彦教授)。また、例年初日に実施している動物実験教育訓練をオンラインで事前に実施するなどの対策を行った。

下記 19 コースについて募集を行ったところ 135 名の応募があった。118 名が採択され、7 月に発出された緊急事態宣言のため宣言該当地域の 18 名の受講をお断りしたものの、98 名が下記のコースを受講された。コース受講者は大学院生、学部学生、大学、企業の研究者であった。(アンケートは第Ⅶ部 p.234 に掲載)

第 32 回生理科学実験技術トレーニングコース
日時：2021 年 8 月 2 日〜8 月 6 日
実施コースのリスト：

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. パッチクランプ法を用いた温度感受性 TRP チャネル解析
3. 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
4. 培養細胞と組織凍結切片の蛍光免疫染色法
5. 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
6. 海馬神経初代培養法とシナプス超解像観察
7. 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
8. 2 光子励起顕微鏡を用いた生体イメージング法
9. 生体蛍光イメージングの原理から先端まで
10. In vivo 4 次元心循環機能計測と心筋細胞の機能評価
11. ウイルスベクターの作製と導入遺伝子の発現観察
12. 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
13. マウスの基本的実験手技と学習・記憶行動解析入門
14. 脳特定部位内への薬物微量注入法と摂食行動解析入門
15. 覚醒下実験動物からの神経活動記録法入門
16. 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
17. SPM を用いたヒト脳の fMRI データ解析入門 (オンライン開催)
18. 脳波ダイナミクスのデータ解析入門 (オンライン開催)
19. 生体アンプ回路工作と機械工作入門

25.2　新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する対応

2021 年度のトレーニングコースは COVID-19 の拡大の状況を考慮し、中止となった昨年同様、例年とは異なる対策を検討した。感染症の治療法が確立するなどして状況が改善するまでは、このような対策が必要となると考えられる。概要を以下に列挙する。

- 一部コースをオンライン開催する
- 初日の講演は行わない
- 動物実験教育訓練の講習はオンラインで事前に行う
- 現地開催コースは募集人数を例年の約 4 割に減らす
- 全体受付は設置せずに各部門で行う
- 例年、中日に開催する立食を伴う全体交流会は行わない

25.3　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。

また、2021年度はCOVID-19がコース開催直前に拡大し、緊急事態宣言の発令地域からの参加者を断ることになったものの、現地でのコース開催を1年ぶりに実施し、一部コースについては初のオンライン開催を行った。現地・オンライン開催いずれについても受講後アンケートの結果は好評であった。今後も社会状況に合わせ、受講希望者のニーズを満たすため実験技術の習得のためのコースを立案していく。

26　広報活動・社会との連携

26.1　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。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、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っている。2021 年度は 2020 年度に引き続き、COVID-19 拡大防止への配慮の下、最大限活動の幅をせばめないよう熟慮し、with corona、post corona 時代を意識した広報・アウトリーチ活動をおこなった。後述する学術情報ネットワーク SINET を活用した次世代型出前授業は、新しいアウトリーチ活動の一例と言える。また、2021 年のノーベル医学・生理学賞の受賞研究 (David Julius 博士) に深く関わった富永真琴教授 (生理研 細胞生理研究部門) のイベント講演や資料提供は、生理学・基礎医学研究の重要性を市民に分かりやすく伝える上で、大変重要な広報活動であった。

26.2　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、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きた。2021 年は COVID-19 拡大防止の観点から、7 月 31 日 (土) にライブ配信で開催された。第 37 回せいりけん市民講座では「体の中をのぞいてみたら？ ミクロの世界のカタチのお話」と題し、生理研 細胞構造研究部門 大谷哲久助教による講演を配信し、チャットを利用して双方向の質疑応答を行った。また、岡崎高校、刈谷高校とも連携し、講演の後には各校の生徒が作成した研究紹介の動画を配信した。ライブ配信後も、YouTube から随時閲覧可能であり[*6]、岡崎近辺のみならず日本国内へ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

2020 年度に鍋倉所長体制の下、所長による研究所紹介と、代表的な 5 研究部門の紹介を中心としたプロモーションビデオを日本語版と英語版で製作し、YouTube にもアップした[*7]。現在も多くの一般市民に視聴され好評を得ており、機構シンポジウムなどでの研究所周知活動に使用している。さらに、2021 年度は、内山千保美特任専門員らが中心となり、生理研紹介動画を制作し、大学共同利用機関シンポジウム 2021 等において、配信・活用された。

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。2021 年度も 3,500 万件以上の高い水準を維持している。(図 13)

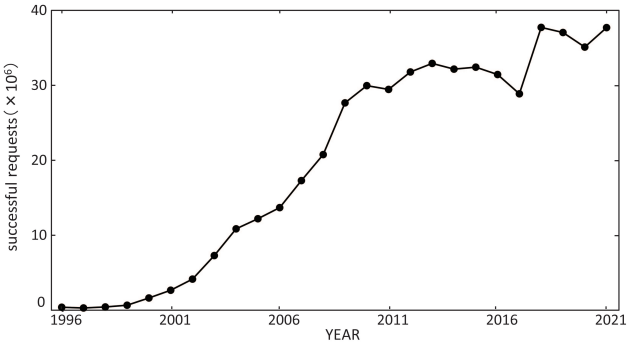


図 13　生理研ウェブサイト アクセス数

4. 施設見学の受け入れ

2021 年度は COVID-19 拡大防止の観点から、施設見学の受け入れは 3 件にとどまった。

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

[*6] https://youtube.com/watch?v/umPGZAEaJ4w
[*7] https://www.nips.ac.jp/public_r/dotchannel/

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。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。2021 年度は、複数の新任教授の着任があり、それに伴う組織改編も行われた。そこで、これまでのパンフレットのコンテンツを吟味し、見直し、2022 年度に全面的な更新を行うことを決定した。2021 年度は、全面更新に向けたイラスト等の準備を進めた。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、「せいり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. 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。2021 年度は、8 月 21 日 (土) に自然科学研究機構・プラズマバイオコンソーシアムの主催により開催され、3 月 13 日 (土) には、自然科学研究機構・国立天文台の主催により開催された。2021 年度は COVID-19 拡大防止の観点から、オンライン開催となり、各研究機関からのブース展示は行われなかった。

10. 大学共同利用機関シンポジウム対応

2021 年度は、10 月 24 日 (日) に大学共同利用機関のシンポジウムがオンライン配信にて行われた。研究トークでは、富永真琴教授が「温度や痛みを感じるメカニズム」と題して、温度感受性 TRP チャネルの構造と生理機能を紹介した。TRP チャネル研究は、2021 年のノーベル医学・生理学賞の受賞対象研究であり、受賞の key publications に選ばれた論文は、富永教授が米カリフォルニア大サンフランシスコ校の David Julius 研究室で行った研究であった。これらを受け、富永教授は当時のホットな発見を熱く講演され、大きな反響を得た。また、上述の生理研紹介動画を配信し、一般市民に生理研での研究活動を広く紹介した。

11. 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、自然科学研究機構は、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、STEM 事業実施校)、岡崎工業高等学校との連携、および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。

12. 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きた (上述のように 2021 年はライブ配信で開催)。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。また、2021 年度は、8 月 18 日 (水) に岡崎高校で開催された「SSH の日」における高校生のポスター発表では、研究所からの講師派遣は見合わせ、zoom を使用した英語でのポスター指導を二宮太平助教が行った。また、12 月 24 日 (金) にオンラインにて開催された「科学三昧 in あいち 2021」におけるポスター指導 (英語による) に関しても、youtube のコメント欄を利用したオンラインでのポスター指導を林健二助教 がおこなった。オンライン開催のため、各研究所展示ブースは無いものの、youtube 上で閲覧できるよう生理学研究所プロモーションビデオや市民講座の動画を提供し、当研究所の周知を行った。

13. 岡崎 3 機関広報誌 OKAZAKI 編集

基礎生物学研究所・分子科学研究所と共に岡崎 3 機関の研究者を紹介する広報誌を発行しており、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。2021年度は生理研の西尾亜希子特任助教が編集長を務めている。

14. 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

例年、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てきている。岡崎南ロータリークラブとの連携も行った。

15. メディア対応(新聞・TV などの取材、記者会見など)

自然科学研究機構では、メディアの方々に研究内容を広く情報提供するために機構長プレス懇談会を行っている。11月26日(金)に行われた第25回機構長プレス懇談会において、生理研からは富永真琴教授が「温度受容のメカニズムの解明 〜ノーベル生理学・医学賞2021によせて〜」というタイトルで講演を行った。東京都港区科学館と岡崎市役所を繋ぐハイブリットでのオンライン懇談会を実施し、東京と岡崎の両地区の報道関係者に向けて積極的なPRを行った。また、多くの研究成果について、プレスリリースを行った。(第Ⅶ部 10. p.237を参照)

16. 岡崎3機関アウトリーチ活動連絡委員会への参加

分子科学研究所、基礎生物学研究所とともに、岡崎市内の中学校を対象とした出前授業を行った(生理研2件、基生研2件、分子研2件：詳細は後述)。また、10月8日(金)に総合学習センターにて、西尾亜希子特任助教、下村拓史助教、宮崎裕理特任助教、藤原佐知子特任助教、植田大海(大学院生)の5名が、他研究所の10名と共に、岡崎市内の小・中学生の理科作品について審査を行った。後日、受賞者の所属する各学校にて、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。

17. 国研セミナー・出前授業等

2021年度は、COVID-19の拡大防止への配慮をしつつ、岡崎市近郊の中学校への出前授業を2回行った。具体的には、村田特任教授、西尾亜希子特任助教(オンライン開催)が出前授業を行った。2021年度は理科部の予算で謝金を支出できなくなったこともあり、出前授業件数がこれまでの6〜7件から2件に減少したものの、後述するSINETを活用したオンライン授業によって、より多くの学生に向けての授業を実施することが出来た。なお、「あいちSTEMハイスクール」研究指定校として連携を開始した岡崎北高校においては、Nguyen Thi Hong Dung研究員、加塩麻紀子特任准教授による特別授業を実施した。また、愛知県豊川市の小坂井高校から依頼を受け、米田泰輔特任助教がキャリアパス講演を行ったほか、大阪府の富田林高校から依頼を受け、西尾特任助教がオンラインで授業を行った。(第Ⅶ部 10. p.237を参照)

18. 学術情報ネットワークSINETを活用したオンライン出前授業

文部科学省による「初等中等教育段階のSINET活用実証研究事業」に岡崎市が採択されたことを受け、岡崎市教育委員会より次世代型出前授業の協力依頼があった。単なるオンライン授業の枠を越え、複数の学校への同時配信や双方向型の出前授業を目的としている。2022年度は、「小学5〜6年生を対象とした脳の不思議について」の講義が依頼され、北城圭一教授、西尾特任助教が対応した。当日は岡崎市内の小学校から86学級2721人の児童が参加し、多数の質問が出るなど、大いに盛り上がった。これまでにない人数の参加者となり、当研究所の周知に大いに貢献した。また、城北中学校のイベントである「城北科学の日」において、富永真琴教授がオンラインで授業を行った。

19. 広報展示室の整備と見学受け入れ

2014年4月より広報展示室を整備し、生理学研究所の紹介と最新研究のポスター等を掲示してきた。2020年に広報展示室をディスカッションルーム化し、より交流しやすい場として活用できるよう大幅な模様替えを行った。post coronaに向け、2021年もオープンな環境整備に努めた。

20. 土岐市への協力

岐阜県土岐市で2020年度から、子どもから大人まで多くの方々が科学を楽しむためのイベント「土岐で科学を学ぶ日」が始まり、2021年度は、西尾亜希子特任助教が「土岐で科学を学ぶ日」実行委員会委員として推薦され、実施に貢献した。また、上原一将助教が「なぜ練習すると上手くなるの？ 〜脳の秘密を見てみよう！ 〜」というタイトルでオンライン講演を行い、生理学研究所の若い層への周知に貢献した。

21. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野の広報への協力

例年、日本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てきた。2021年度は日本神経科学大会がハイブリッド開催となったが、現地で行われたランチョンセミナーにおいて日米脳事業の宣伝活動を行った。

22. 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。

23. 教育機材マッスルセンサーの開発と販売

小中学生向け教材である簡易筋電位検知装置「マッスルセンサー」を開発し、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。

24. 学会やシンポジウム、研究会などへの研究所紹介ブース展示出展

毎年、大学共同利用機関シンポジウム (年1回) と自然科学研究機構シンポジウム (年2回)、日本神経科学学会大会、日本生理学会大会等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してきた。2021年度は多くの学会やイベントがオンライン開催となったため、実情に合わせた形での広報活動をおこなった。

研究力強化戦略室の広報・アウトリーチ業務は日々、拡大・多様化している。2021年は、岡崎市教育委員会からの依頼に沿い、SINETを活用した次世代型出前授業にも取り組んだ(北城圭一教授、西尾特任助教)。今後も時々刻々と変化する社会情勢に沿った形でのアウトリーチ活動を展開していくと共に、引き続き生理研で行われている基礎研究や共同利用研究、大学院教育等を国内外に向けて、正確に周知していく必要があると思われる。

27　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、(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。なお新たな大学院生支援として米国での基礎技術トレーニングコースへの参加援助を2020年度より開始している。なお、2020年度はCOVID-19拡大の影響により渡米に大きな制限が発生したため、すべての事業が中止となり2021年度へ繰越となった。

[**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2021年度までに計214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。

【実績】

2021年までに154編の原著論文が刊行された。総計13,743回引用され、内40報が100回以上引用されている。代表的論文は昨年度紹介した。

【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】

2021年7月28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。コロナ禍のため学会はハイブリッドで行われ、発表はオンサイト、配信はオンラインで行った。コロナ禍遷延により両国間の往来が止まっており、事業実施に困難を伴う状況が継続している。2020年度の予算再繰越は制度上許容されていないが、2021年度予算については繰越可能であることを確認した。

2021年11月18日に日米合同委員会をWEB会議形式にて開催した。コロナ禍に関する意見交換を行い、米国側では予算繰越は制度的に問題無いことが確認された。2019年度の委員会で議論となった北米神経科学学会におけるプロモーションについて議論が行われた。その開催に向けて生理研とNINDSで緊密な連絡を保つことを確認した。情報交換セミナー1件について、合同審議を行った。

2021年11月22日に研究計画委員会をWEB会議形式にて開催した。2022年度事業計画について、申請課題審査と成果公開シンポジウムの公演予定者選出を含めて審議するとともに、2023年度以降の事業計画について審議した。

【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、コロナ禍により両国間の往来が止まったことで、研究交流をどのように進めていくか、について現場での模索が進んでいる。本年の日本神経科学学会内はハイブリッドで行われたため、成果発表公開シンポジウムを会場で行った。その際に、WEB を介した交流に頼らざるを得ない状況の中で、物理的な環境を共有して研究交流を進めることの重要性が再認識されている、との印象を受けた。「研究における場の共有」を本事業の本質として展開することが必要と考える。

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。米国側からも、基礎と臨床の両側面が重要なテーマ (例：痛みと薬物依存) を提示されており、規模拡張の方策の一つとして、AMED の関与が重要である。具体的には基礎研究に重点をおく JSPS ベースの日米脳に並行して、臨床寄りの提案をカバーする AMED ベース (日英脳型) のプログラムを、US-Japan Brain Program 等の大きな冠の下で走らせる、という構造が考えられる。

28　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 2021 年度予算として 76,922 千円が配分されている。

飼育繁殖事業として、2021 年 10 月末の時点で、589 頭を飼養している [内訳、繁殖群 312 頭 (霊長類研究所 151 頭、生理学研究所 161 頭)、育成群 277 頭 (霊長類研究所 269 頭、生理学研究所 8 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 2021 年度は 32 件 118 頭の申請 (第 1 回申請 16 件、73 頭；第 2 回申請 16 件、45 頭；前年度補填 1 頭) があり、霊長類研究所から 55 頭が提供された (第 1 回 27 頭、第 2 回 28 頭)。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、最大限応えるようにした。ニホンザル研究のための組織試料に加え、低侵襲試料 (写真、血液、便等) の提供についても対応できるようにした。

委員会活動においては運営委員会が 3 回開催され (7 月 9 日、11 月 8 日に web 開催、9 月にメール審議 2021 年 12 月末)、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 (2 回は web 開催、3 回はメイル審議 2021 年 12 月末)、サル提供応募書類、サルの移動や譲渡に対応する再申請書類等を審議するとともに、各種書類の訂正を通して申請者のニホンザル実験・飼養環境の改善に貢献した。また、生理学研究所と霊長類研究所の連絡を緊密にするため 2 月に 1 回の割合で合同委員会を、生理学研究所内では事務局会議を行っている。

サル類を用いる実験研究は、医学・生命科学研究の発展には必須であり、成果も期待される反面、広く国民の理解を得ることが重要である。そのため本事業が 3R に基づいた適切な動物実験や飼養保管環境を推進していること、また得られた成果を広く理解してもらうために、関連学会におけるポスター展示等の広報活動も行っている。また、メールマガジン、パンフレット、ウエブサイト、公開シンポジウム (2020, 2021 年度は COVID-19 拡大のため中止) 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。課題として以下が挙げられる。

(1) 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 (2020, 2021 年度の充足率は 50〜70%)、この状況はしばらく続く見込みである。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課題である。
(2) 生理学研究所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、さらに議論を深める必要がある。
(3) 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全に貢献したい。
(4) 生理学研究所の繁殖母群の取り扱いに関して情報公開請求や質問状を頂いていたり、国会での質疑応答になっていたりするので、NBRP 事業の意義を広く国民に宣伝していく必要がある。
(5) 2022 年度からの NBRP 第 5 期の運営において、霊長類研究所との役割分担を整理する。

29　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)」(表 5) 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、同年度からは、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。(図 14)

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)」が開始された。この脳プロ「意思決定」は、ヒトを含む霊長類において特に発達した意思決定と行動選択を可能とする神経システムの機能解明を目指したもので、生理学研究所からは 2 つの研究グループ、すなわち、磯田昌岐教授を研究開発代表者とする「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」と、定藤規弘教授を分担研究開発者 (研究開発代表者は京都大学・伊佐正教授) とする「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」が参加した。2020 年度末に当初の予定どおり 5 年間の研究期間が終了することとなったが、事後評価の結果、磯田教授らの研究開発を含む合計 3 課題が 1 年間の研究期間延長課題として認められた。これを受け、磯田教授らの研究チームは 2021 年度に、他者の実在性や他者との相互交渉のリアルタイム性が、大脳皮質の大域的ネットワーク活動にどのような影響を及ぼすのかを検討した。

【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 5　脳プロのこれまでおよび現在の課題

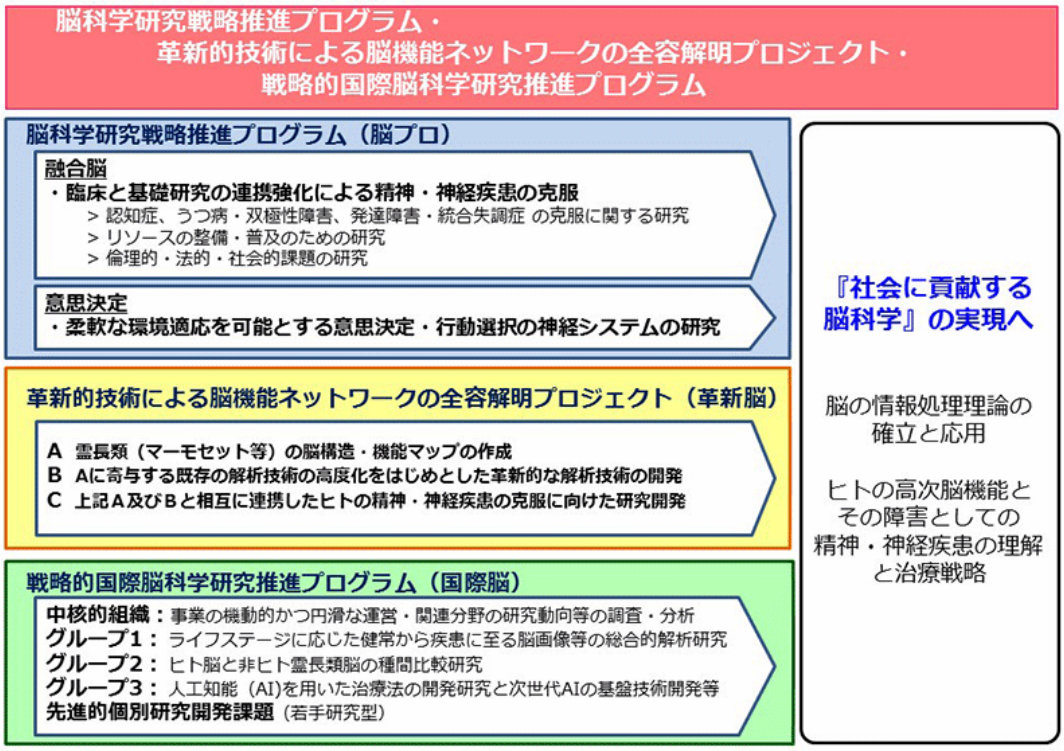


図14　AMEDで実施されている脳プロ、革新脳、国際脳

30　革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳)

この 20 年、分子生物学や遺伝子操作技術等の進展によりミクロレベルでの脳の解析が飛躍的に進んだ。一方、脳画像やイメージング技術の進展により、様々な精神活動とその異常がマクロレベルでの脳の構造と機能に結びつけて理解できるようになってきた。しかし、旧来のアプローチでは、ヒトの高次脳機能の解明や、精神・神経疾患の克服につながらないとの危惧が広がりつつある。それを克服するため「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」が、2014 年度から開始され、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、技術開発個別課題として小山内実教授 (大阪大学) らとともに、「マーモセット前頭連合野・脳深部の機能解析法の開発と病態生理解析」(研究代表者 南部教授、2021 年度〜2023 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・大脳基底核の脳機能マッピング、前頭連合野のマッピングに適した遅延見本合わせ課題の最適化、大脳皮質間・大脳皮質脳深部の神経結合解析、大脳基底核疾患などの病態生理解析を行ってきた。これらの技術・知見を元に、前頭連合野の高次脳機能の解明や線維連絡解析、統合失調症などの精神疾患の病態解析、大脳基底核疾患の病態解析やそれに基づく治療法開発を行うことにより、マーモセット脳の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。2021 年度は、遅延見本合わせ課題を学習させたマーモセットの前頭連合野からの神経活動記録、前頭眼野の電気生理学的同定と線維連絡解析 (中核拠点である理化学研究所山森グループとの共同研究) などを行った。

2) 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 golden 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。2021 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) のデータを用いて、安静時脳活動データを用いて、機能的結合解析を行う新規手法の開発を進め、この手法によって解析された機能的結合の情報が知能・性別・疾患の分類成績を改善させるために有用であることを示した。また、脳領域間の情報の質および量を定量化する技術を開発し、Frontiers in Human Neuroscience (Pham TQ, Nishiyama S, Sadato N, Chikazoe J, 2021) にて発表した。さらに、マーモセットの安静時機能的 MRI データを用いて、機能的勾配を解析し、人間と同様の大域的機能勾配が存在することを明らかにした。

3) 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 法に最適な組織処理法と超薄切片作成法は実務的に良好な水準に到達し、現在、継続して良好な電顕画像を得ている。また、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の開発は順調に進み、自動撮影アプリを完成した。そのアプリを使用して、視床前腹側 (VA) 核と視床外側腹側 (VL) 核からの視床-皮質神経線維のターゲット構造解析をすすめている。2021 年度は、VL 核-皮質 M2 投射軸索のシナプスターゲット解析のため、上述の

[*8] https://brainminds.jp/

SEM 撮影システムを用いて連続電顕画像撮影を実施している。電顕画像データセットを Princeton 大学に送り、深層学習自動セグメンテーション処理を依頼した。セグメンテーション正解率は 8-9 割程度であった。特に、棘突起や軸索などの小さい構造物は、本来異なる神経要素が間違って合体再構築されたり (false merge)、逆に、同一であるべき神経要素が分断された状態で別々に再構築される (false split) 間違いを多く認めた。今後は、プルーフリーディングする最適な手段を模索しつつ、主に解析に必要な部分にある間違いを手作業で修正する。一方、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においては、化学遺伝学的手法で M2 からの入力を選択的に抑制すると運動学習が障害されることなどを認めた。

31　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)[*9] 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、下記より構成される。

- 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)
- 先進的個別研究開発課題 (若手) (2020 年度末で終了)

PS (Program Supervisor)・PO (Program Officer) の研究進捗管理等のもと、各「研究グループ」や「先進的個別研究開発課題」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) を担当している。

図 15　国際脳 Brain MINDS Beyond のロゴ

31.1　中核的組織として果たした役割

国際脳事業における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事業の発展的な支援業務を遂行している。生理学研究所では以下の業務を主に行った。

1. 国際対応に関する業務

国際的な脳科学研究の枠組みである International Brain Initiative(IBI) に設置されているワーキンググループ (WG)、Data Standards & Sharing WG は沖縄科学技術大学院大学・銅谷教授が co-chair を務め、日本が他国をリードする形で活動を進めている。本 WG は世界各国のブレインプロジェクトおよび研究者が取得するデータを調和させ、新たな研究の推進につなげるための取組を提案し、その実現を向けた活動を進めている。国際脳の中核的組織は事務局を担当しており、2 名の議長と IBI 事務局であるカブリ財団担当者と緊密な連携の下、全ての活動の企画および実務を行った。本 WG の隔月会議の開催、3 つのタスクフォース会議の傍聴、INCF Neuroinformatics Assembly 2021 の企画シンポジウムとサテライトイベントを開催、Slack で WG の情報提供などを行った。また、各国のブレインプロジェクトのミッション、タイムライン、資金源、予算、成果などの情報を集約・カタログ化し、コラボレーションに資する分析を進める The Global Inventory of Brain Projects WG の、日本代表メンバーである山梨大学・大塚教授のサポート役を務め、IBI が分析に用いる研究・ディスカバリー・プラットフォーム Dimensions と AMED 間の調整を担当し、AMED 研究開発課題データベース AMEDfind と Dimensions のデータ統合に成功した。さらに、IBI の拡大会議である IBI Coordinating Body Meeting、IBI General Meeting 等各種会議に可能な限り出席し、情報収集や対応窓口業務を行った。日本代表として IBI の最上位会議体である Strategy Committee に参画している東京大学・岡部教授および山梨大学・大塚教授のサポート役として、関連会議や IBI Newsletter などで革新脳や国際脳を紹介するためのスライドや原稿作成を担当した。

2. 国際脳事業推進支援に関する業務

各種会議体の運営事務業務を担当した。2021 年 6 月 11 日 (金)、12 日 (土) には、PS・PO による研究計画の確認及び助言、研究者間の交流促進を図ることを目的とする「分科会」(web 会議) を主催した。11 月 11 日 (木) には PS がプロジェクト全体の運営を監督し、研究の進捗と点検に関わる情報収集等を行うことを目的とする「プロジェクト推進会議」(web 会議) を主催した。国際脳で運営されている五つの WG について、開催に向けての連絡調整業務や議事メモの作成、PS・PO および AMED への報告、WG 間の連携促進のための連絡調整業務等を行い、運営を円滑に推進した。革新脳との連携による非ヒト霊長類研究をとりまく倫理的諸問題の解決に向けた支援で日本神経科学学会「神経科学分野における霊長類を対象とする実験ガイ

[*9] https://brainminds-beyond.jp/

ドライン」に関するオンラインレクチャーを企画・開催した。また、上記ガイドラインの英語版を作成し、学会・革新脳・国際脳ウェブサイトで公開した。広報活動の一環として運営している公式ウェブサイトでは成果発信を行ったほか、「内部向けページ」で事業内での情報共有を進めた。また、革新脳、国際脳、さらにIBI関係のニュースをまとめたページを革新脳事務局と連携して運営した。さらに、研究グループ1-2との連携により、国際脳ヒトMRI研究情報公開用ウェブサイトを開設し、国際脳データの利用方法の紹介や、若手研究者を対象としたチュートリアルや書籍など有益な情報を提供した。脳科学研究および精神・神経疾患研究の現状、将来性を国民(特に若い方)に分かりやすく伝えることを目的とし、「革新脳」、「国際脳」、「精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト」、「領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト」の４プログラム合同で開催する「脳とこころの研究推進プログラム公開シンポジウム」の計画・運営を担当した。

以上の業務を円滑に推進するため PS・PO および AMED との三者ミーティング(毎月)を運営し、庶務を担当した。

31.2　生理研で遂行した研究

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、認知行動発達機構研究部門(磯田昌岐教授)、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 7T MRIをプラットフォームとして用いることにより、解剖と機能の種間相同性を明らかにすることを目指す。7T MRIを技術的な核として種間比較を行うことにより、社会性の神経基盤、脳可塑性、そして精神・神経疾患における機能障害に重要な役割を果たしている大脳基底核の機能解剖に関する理解が飛躍的に進むことが期待される。

2021 年度は生理学研究所において以下の 3 点を遂行した。

1. 7T MRIによるヒト・サルの超高精細機能・解剖画像撮像法・解析手法の確立とデータベース構築(担当者：定藤)7T MRIにて、ヒト、ニホンザル、マーモセットを対象に、T1、T2、T2*、拡散強調画像、安静時fMRIの撮像を実施した。磯田、南部らと協力し、電気生理実験と同一のチャンバー付き個体撮像、マンガン造影撮像の最適化を実施した。Human Connectome Project (HCP) pipelineの拡張により、チャンバー付き個体の前処理、ノイズ除去の適用が可能となった。これにより、回路操作による介入を実施したニホンザルの計測を開始した。また、ヒトおよびサルMRIデータを総合的に管理可能な HCP フォーマットにてデータの統合を開始した。ヒトとサルの安静時fMRIと拡散強調 MRI による機能的結合研究を加速するため、ヒトを対象とした２個体同時計測fMRI(3T)による、見つめ合いから言語を用いた共同注意を課題とする一連の実験結果を用いて、社会性関連皮質―皮質下回路候補を同定した。

2. 7T MRIを介した社会的認知機能の神経基盤の種間比較(担当者：磯田)社会脳を構成するミラーシステムとメンタライジングシステムの間の機能連関の様式を明らかにする目的で、ミラーシステムの中核領域である腹側運動前野と、メンタライジングシステムの中核領域である内側前頭前野と上側頭溝領域からLFPを同時計測した。ウイルスベクター二重感染法を用いて腹側運動前野から内側前頭前野に至る経路を選択的に遮断した。その際に生じる当該および他の大域的な結合性の変化を全脳レベルで評価するため、浅麻酔下において安静時fMRI計測を実施した。他者の行動を参照して自己の行動を決定する社会的認知機能の神経基盤をサル・ヒト間で比較するため、生理研・定藤チームと連携し、サル用に開発したタスクをヒト用にトランスレーションした。

3. 7T MRIを介した大脳基底核における運動制御、高次脳機能の種間比較(担当者：南部)ニホンザル大脳皮質一次運動野の運動制御機構を調べる目的で、一次運動野の上肢領域にAAVベクターを用いてチャネルロドプシンを発現させ、optogenetic fMRIを実施するとともに、マーモセット、ニホンザルを用いて、大脳基底核・視床などの脳深部構造を対象に7T MRI撮像を行った。

32　脳とこころの研究推進プログラム (横断・萌芽)

2021 年度より文部科学省/AMED の事業である「脳とこころの研究推進プログラム」が始動した。既存の「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)」と「戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳)」を本プログラムの下に集結させ、さらに、新たに「精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト (疾患メカニズム PJ)」を立ち上げて、回路研究から分子ターゲット研究への展開、バイオマーカーから分子の局在や機能への展開などの相互的な研究戦略に基づき、脳機能や疾患メカニズムの解明のための研究開発を統合的に推進していこうという構想である。

こうしたなか、上記の枠組みのなかで領域横断的な脳科学研究を推進し、脳科学研究におけるイノベーションの創出に向けた研究開発を支援するため、「領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト (横断・萌芽)」が開始されることとなった。本プロジェクトには、上記の「脳とこころの研究推進プログラム」を構成する 3 つの主要プロジェクト/プログラムの相互的な研究連携に向け、領域横断的な基礎脳科学研究を推進すること、及び、将来に向けて萌芽的な研究開発を展開することが求められており、以下の 4 つの研究開発分野が含まれる。

- 1A：境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発 (神経回路〜行動)
- 1B：境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発 (分子〜神経回路)
- 2:脳病態についてのリバーストランスレーショナル研究
- 3：基礎研究で得たシーズの実用化に向けたトランスレーショナル研究

本プロジェクトには生理学研究所から 3 つの研究グループが参加することとなった。分野 1A として磯田昌岐教授が「社会的認知機能の神経基盤の解明に向けたマカクザル新規実験手法の開発と社会脳仮説の検証」を、分野 1B として吉村由美子教授が「大脳皮質可塑性誘導の原則と神経基盤を検索する階層横断的研究」を、そして、分野 2 として深田優子准教授が「LGI1 – ADAM22 分子経路の機能破綻による高次脳機能障害の病態解明」を、それぞれ推進する。

33　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、9 年間 (2013 年度～2021 年度) の文科省プロジェクト、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)[*10]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、北海道大学とともに、「精神的価値が成長する感性イノベーション拠点」[*11]のサテライト拠点 (中核拠点：マツダ・広島大学) として参加してきた。本プログラムへの参加が契機となり、生理学研究所の学術的成果が産業界に提供されて活用されるモデルケースとなることが期待されている。

33.1　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 (バックキャスト) した上で、企業・大学・研究機関等がそれを共有し、基礎研究をはじめ様々なリソースを結集させた本格的な共同研究を行なうことで、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。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 に参加してきた。

- 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

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。支援対象は大学等であり、2021 年の拠点数は全国で 18 拠点 (サテライト拠点は含まず) である。2019 年の事業規模は 8,145 百万円[*12]であり、１拠点あたりの配分額は１億～10 億／年である。

33.2　これまでの経過

生理学研究所の参画す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。感性イノベーション拠点には 2021 年度現在、36 機関が参画しており (図 16)、生理研サテライト拠点の 10 機関の他に、浜松ホトニクス、静岡大学等の 10 機関がチームとなった“光創起サテライト拠点”が参加している。年間予算は２つのサテライト拠点を含めた感性イノベーション拠点全体で約 4～5 億円を維持してきた。

生理学研究所の担当は知覚の可視化技術の研究開発であり、2021 年度は定藤研究室が共有感、磯田研究室が社会的認知や視覚的注意をテーマとしてヒトとサルの基礎研究や企業との共同研究を進めている。プログラム開始時には小松研究室が視触覚、伊佐研究室が注意、柿木研究室が顔認知を担当し、研究成果を提供してきた。注意の研究については生理学研究所から伊佐研究室が異動した後も京都大学と北海道大学として生理研サテライト拠点に参画し、COI 研究を継続している。

横浜国立大学とは知能情報処理等を専門とする環境情報研究院の長尾智晴教授研究室と岡嶋克典教授研究室の工学的知見を神経科学的知見と組み合わせることで、新たな人工知能の要素技術「共感コミュニケーション技術」の研究開発に取り組んできた。この技術開発では NTT データ経営研究所を中心とした生理研サテライト拠点参画企業と連携し、企業による実環境での実証とその結果を踏まえた研究を回す形で、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を進めている。

生理研サテライト拠点の産学連携は、基礎研究から得られた知見の「モデル化」をキーにした応用研究と社会性にかかわるような人間的で複雑な情報を捉える科学的アプローチの模索という２つのアプローチを進めてきた (図 17)。

[*10] https://www.jst.go.jp/coi/
[*11] http://coikansei.hiroshima-u.ac.jp/
[*12] JST により COI STREAM は「共創の場形成支援」として大括り化された 2019 年度以降は、単独の予算額として示されていない。

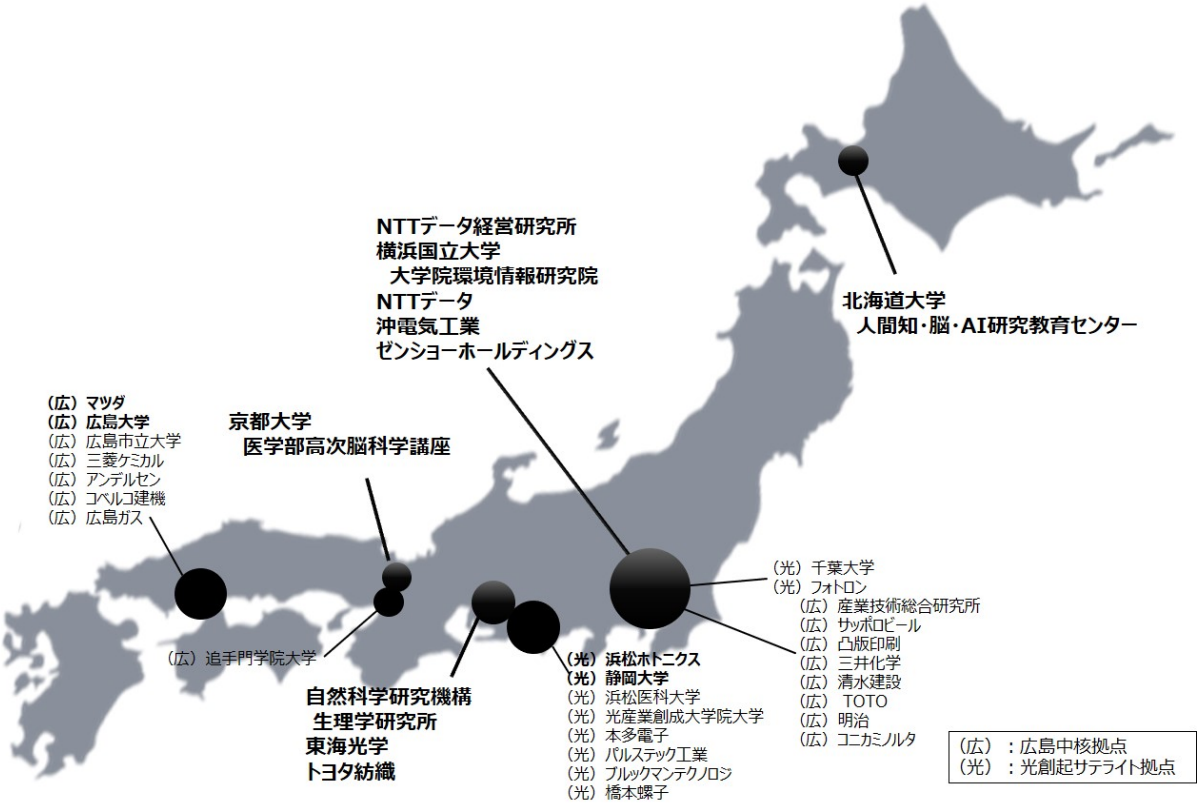


図16　感性イノベーション拠点の参画機関(2021.12現在)

モデル化をキーにしたアプローチは、企業と研究機関の間にモデルを据えることで具体的な共通認識を作ることができ、研究開発における議論やアクションを効率よく加速することができるため、学術研究を社会実装へ繋げる有効なアプローチのひとつと考えられた。もうひとつのアプローチは、既存の技術の活用に留まらず社会の変化と共に新しい展開を模索していくもので、多様な立場・領域の人が知見を持ち寄り、ディスカッションのために集まる場と仕組みの存在が重要であり、応用脳科学コンソーシアムと連携した体制が有効だったといえる。

後者のアプローチは本プログラムのバックキャスティングの考え方を受けて行なったチャレンジングな取り組みであった。その中で生理学研究所は複数個体の社会的状況下における意思決定や情動・行動制御の脳内メカニズムの解明を目指した研究を実施してきた。本プログラムの9年間でサルとヒトにおいて、2個体の相互作用を1つの系として解析する方法論を確立し、コミュニケーションに関連する研究成果をあげており、現在は3個体以上の検証をスタートしている。これらの研究はAI等の技術開発やCOVID-19によるコミュニケーションの変化が急速に進む社会において、コミュニケーション手段の開発や最適化、ヒトの本質的理解が求められていることからも、ビジネスのあり方を革新する大きな可能性を秘めているといえる。

本プログラムの事業評価としては、フェーズ1(2013年度～2015年度)、フェーズ2(2016年度～2018年度)の中間評価において、感性イノベーション拠点は最高評価を受けた。2018年度までの産学連携の進め方や3拠点の連携体制は高く評価され、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た。フェーズ3(2019年度～2021年度)の評価は終了したが、結果はまだ公表されていない。

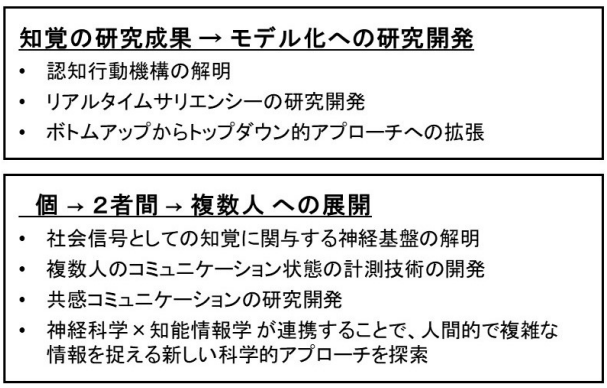


図17　生理研サテライトの研究アプローチ

33.3　今後の方針など

本プログラムは2021年度で終了するため、本プログラムの特許や知財の扱いを整理し、事業終了後も全参画機関で締結している覚書に沿って運用していくことが必要とされている。2019年度からの最終フェーズ(2019年度〜2021年度)で広島大学において拠点体制の見直しが行われ、プロジェクトを牽引してきた農沢隆秀プロジェクトリーダー(マツダ株式会社・技監(当時))が交代された。それに伴い、研究内容や出口戦略も大幅に変更されており、現在の出口戦略は本プログラムで研究開発されてきた技術を「統合解析パッケージツール」としてまとめ、提供する形となっている。生理研サテライト拠点では、注意の研究を応用した「Real-time visual saliency」と共感コミュニケーションの研究成果のひとつ「表情認識システム」を統合解析パッケージツールとして出している。Real-time visual saliencyは企業の協力により開発したソフトウェアの2021年度中の商品化に向けて、ライセンス契約の調整中である。この技術は図17のモデル化をキーにしたアプローチによる成果のひとつで、フェーズ1の段階から複数企業に応用され、企業カタログのデザインや店舗のレイアウト等への利用に続き、企業の働く環境の改善にも応用されている[*13]。表情認識システムは図17の下段のアプローチによる成果のひとつで、実店舗における実証実験等で使用が始まっている[*14]。現在は汎用化に向けたAPI化を進めており、本プログラム終了後も共感コミュニケーション技術と併せて研究開発を継続していく予定である。

33.4　課題

本プログラムでは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可能性を検討してきた。生理学研究所における産学連携については産業界との関わり方から議論のある所であり、国費で行なわれた研究の知見や成果を特定の企業にのみ展開することや研究所のミッションとの関係とそこにおける必要性については、常に念頭に置いて考えるべきである。

生理学研究所の成果や知見は広く展開することは以前より求められており、そのための仕組み作りが必要とされてきた。そのための検討のひとつとして、本プログラムでは複数企業で構成された応用脳科学コンソーシアムやKANSEIコンソーシアムの枠組みを利用した進め方をとってきた。図17で示したリアルタイムサリエンシーの研究開発はKANSEIコンソーシアムを、共感コミュニケーション技術の研究開発は応用脳科学コンソーシアムを活用した取り組みである。

コンソーシアムは社会動向や学術知見をもとに研究開発に取り掛かるべきビジョンを決定し、そこに多種多様な参画企業のニーズを織り交ぜながら、実証実験とそれに基づく技術のアップデートを回す形で進めてきた。生理学研究所は横浜国立大学や京都大学と共同研究を行なうこともあったが、主に議論に参加してアドバイザーとしての役割を担うことが多かった。コンソーシアムでは参画企業の集まった場で展開された情報に基づき議論を行なっており、一定の守秘義務等はあるものの、ある程度ひらかれた場で議論を行なうことができるコンソーシアムのスタイルは研究の成果を広く活用してもらう点において有用であった。加えて、コンソーシアムの活用は競合他社への対応や研究者の負担の軽減の面でもメリットがあるといえる。「場(仕組み)」があれば基礎研究が応用される機会は増える一方、そこには研究者の参画が必要であり、そのエフォート負担は増加する。また、競合他社への対応においてもコンソーシアムの場であればコントロールする必要がないため、特定の企業に限定した展開にもなりにくく、研究者に余計な負担をかけずに議論に参加してもらうことができる。

コンソーシアムには初めのビジョンの設定、場(仕組み)の設定、参画機関を集める所が非常に難しく、コンソーシアムの成功にはマネジメントする産業界に精通した組織が必要不可欠である。本プロジェクトにおいてはNTTデータ経営研究所によるコンサルティングやマツダ(株)のCOIメンバーによるインタープリター的対応が大きな役割を果たしたことにより、安定したコンソーシアムの運営を可能としている。

生体の機能とメカニズムの解明を第一のミッションとする生理学研究所が産学連携に取り組む必要性についても、常に考えておく必要がある。生理学研究所はそのミッションを最優先にすることは言うまでも無いことであり、研究所で行なわれているような時間をかけて積み重ねる研究ができる機関は限られており、実益に結び付く成果が求められる企業では難しい。産業界からも研究所に求められている価値は着実な信頼性の高い基礎研究にある。その中において本プログラムを通じて産学連携研究を行なうことの必要性として考えられたことは次の通りである。

[*13] https://www.mazda.co.jp/experience/stories/2020summer/featured/04_01/
[*14] https://www.oki.com/jp/otr/2021/n238/pdf/otr238_r18.pdf

・「知」の活用のために産業界と協力し、その仕組みを活用する

本プログラムでは「組織対組織」というプログラムの特徴をいかして、絞られた研究テーマではなく、企業側の目指すものをバックキャストで広い視点から議論を開始し、研究知見や複数機関で共通するニーズ等に基づき、研究対象を絞り込んでいく形を取ってきた。そのやり方を取ることで、研究者はより豊かな発想で取りかかることができ、多くの引き出しから知見を提供することができた。このやり方は産業界からのニーズに応えるだけではない、「知」の活用や新しい研究のために研究者が自分で考える楽しさを見出すことができたことから、研究者の視野を広げる意味でも産学連携に取り組むメリットのひとつといえる。

生理学研究所は「知」の創出に優れているが、その「知」を活用することにはほとんど取り組んでこなかった。「知」の活用には目的、ニーズ、展開先等が必要であり、それらに対応するためには多くの時間を要することになる。この点においてもそれを得意とする産業界との協力は有用であるといえる。

・産学連携による新しい研究領域の探索

本プログラムにおける産業界との議論の課程で、学術研究のヒントとなる新しい視点や研究テーマに繋がることがあった。産学がそれぞれの知見を持ち寄って議論を行なう方法は「産学連携による新しい研究領域の探索」にもなりやすく、産学連携研究が学術領域にもたらす新しい研究課題は十分にあり得るということがいえた。企業が研究の実施を決定した際の人員や予算の投入の規模、スピードは卓越した面があることからも、研究機関にはない特色をうまく取り込みながら協同で進めることで、産学連携研究は新しいひとつの研究領域となる可能性があると考えられる。

・産業界も含めた日本全体の研究力向上を目指す

生理学研究所は国内外の研究者を繋ぐコミュニティの拠点であり、世界の生理学研究を支える研究者の育成機関としてのミッションを日本全体の技術力、研究力の向上のために産業界も含めて展開することでより大きな規模での役割を担っていくことも産学連携に取り組む理由のひとつになるのではないかと考える。

本プログラムは一般的な産学連携研究とは異なる部分もあるが、生理学研究所と産業界との連携に参考になる視点も得られたといえる。本プログラムの産学連携を円滑に進めた要因は複数あるが、改めて実感したものは次の点である。

- 考えや立場の違いを互いに認識すること
- 餅は餅屋という考え方 (互いを専門家として尊重しあうこと)
- 研究者に成熟した学術研究、豊富な引き出しがあること
- 十分なディスカッションとコミュニケーションをとること
- 研究における「楽しさ」があること

日本の科学技術の凋落については、研究所にとっても重要な課題である。生理学研究所が得意とする面からのアプローチ以外に産学連携の取り組みを通じた対応も検討することができるのではないかと考える。日本企業において研究所の閉鎖や縮小が続く中、COVID-19 の影響で企業の研究開発費の縮小が続いていることからも、日本の企業における研究力は低下傾向にあることは容易に推測がつく。企業は日本の経済活動を支える重要な存在であり、もはやその研究力低下は「各企業の問題」として片づけられる段階ではないといえる。生理学研究所としても日本全体の研究力、科学技術力に目を向けて、大学・産業界の研究力向上のためにできることを考える時期ではないか。

生理学研究所における産学連携は、シーズニーズマッチングのような枠組みの定まったものや一研究室規模で特定の企業と契約を締結して進める形ではなく、より広く開かれた方法を検討することが必要である。産業界と研究所はそれぞれの強みが異なることからも互いをうまく利用しながら、人財や研究の好循環を作り上げることが可能であると考える。引き続き、研究所と産業界共にメリットのある連携のとり方を考えていく必要がある。

34　科学研究費助成事業 新学術領域研究

34.1　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) [*15]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 20 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。さらに 2018 年度より ABiS が参画している、全世界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 GlobalBioImaging(GBI) の第 6 回目の年会 (オンライン) を 9 月に行い、「Imaging Research Infrastructures in a time of change」について GBI 参加国間で議論した。2022 年 3 月 1 日には、ABiS シンポジウム「イメージングデータ解析が拓く生命科学の新時代」をオンライン形式で開催した。なお、2021 年度の支援課題数は、255 件 (2020 年度からの継続支援課題 153 件含む) 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た。

2021 年 10 月から 1 月にかけて実施された期末評価において高い評価 (評価結果 A：プラットフォームの目的に照らして、期待通りの成果が認められるため、今後も学術研究の更なる発展への貢献が期待できる) を得た。その結果、科学研究費助成事業「学術変革領域研究」の枠組みの中で、学術研究支援基盤形成事業「先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS)」の継続が決定して、2022 年度からさらに 6 年間、中核機関として先端バイオイメージング支援を実施することとなった。

[*15] https://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、海外の関連著明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年度に英国の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、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、2019年度はドイツTübingen大学Peter Their教授、2020年度はカナダMcGill大学Derek Bowie教授に外部評価を行なって頂いた。2021年度は、中華民国(Taiwan) 高雄長庚記念病院(Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital)・生物医学転訳研究所(Institute for Translational Research in Biomedicine(ITRBM))のDirectorで、国際生理科学連合(International Union of Physiological Sciences(IUPS))の現Presidentである、Julie Chan教授にお願いした。2021年12月1-2日にweb会議の形式で、生理学研究所鍋倉淳一所長・南部篤副所長・久保義弘研究総主幹による生理研の現状と取り組みの説明後に、22の研究部門・グループ・施設がプレゼンテーションを行い、生理学研究所の研究教育の現状を把握して頂き、2日目最後に評価と今後の方針への提言を頂いた。

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、Peter Their教授、Derek Bowie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なってきた。

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、研究力強化戦略室に産学連携担当教授を配置し、産学連携を統一的に受け入れ推進できるようにした。また、共同研究コンシェルジェ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、研究成果をわかりやすく解説したNIPSResearchなどweb siteの充実を行った。さらに、産学連携によるCOI STREAM事業をさらに推進した。企業との連携に関しては、機構の産学連携URAの活動も活発になってきており、それにあわせてシーズの発掘を行なっている。
2. 国内外からの大学院生のリクルート
   これまで大学院説明会を行なってきたが、オープンキャンパスとして敷居を低くし、2020年度からはweb開催としたこともあり参加し易くなった。また、大学院生へのRA経費増額など経済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を改修・改築し使用を開始した。また共同研究に供するため、自然科学研究機構の積立金を利用して生命創成探究センターにクライオ電子顕微鏡を導入し、また生理学研究所の自助努力で3D-SEMを更新した。所内の設備を有効に活用するため、オープンラボ化を進めた。
4. 臨床研究との融合
   名古屋大学医学部、新潟大学脳研究所などと合同シンポジウムを開催し、臨床部門との研究交流を進めている。
5. 明大寺・山手キャンパス間の交流
   COVID-19拡大のため交流は難しくなる一方、セミナー、研究会のweb開催が増加し新たな交流の場となっている。
6. 研究組織体制の見直し
   予算が逼迫するなか、優れた教授と若手研究者の採用が重要である。各研究部門の適正化(新規の特任助教の採用を停止、代わりにNIPSリサーチフェローを連続して雇用)、助教の任期設定(最長10年)、クロスアポイントなどによる新分野部門の設立などが行われた。

3　Julie Chan 教授 (Director of ITRBM (Taiwan), President of IUPS) による評価

高雄長庚紀念醫院
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

Julie Y.H. Chan, PhD
Director and Distinguished Chair Professor
Institute for Translational Research in Biomedicine
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

123, Ta-Pei Road, Niao-Song
Kaohsiung 83301, Taiwan
TEL: 886-7-7338415
FAX: 886-7-7338415
Email: jchan@cgmh.org.tw

February 6th, 2022

Professor Junichi Nabekura
Director General,
National Institute for Physiological Sciences (NIPS),
Okazaki, Japan

RE: 2021 Annual Review of NIPS

Dear Professor Nabekura:

Thank you for the opportunity to meet online with you, Professors Atsushi Nambu and Yoshihiro Kubo, as well as colleagues in the NIPS. The interactions with group leaders and representatives during the two day online site visit allowed me to have a better comprehension on overall research programs of the institute and appreciation on the collective efforts by your colleagues to champion the missions of the institute.

Enclosed please find my review report of the institute. I have prepared it based on information provided by the institute and observations made during my two-day online site visit of the institute, as well as the issues identified during virtual vis-a-vis interviews with the faculty members and the group discussions with you, Ausushi and Yoshihiro. I hope you will find the report useful to you and your colleagues on the development of strategic plans to excel the institute.

Please convey my thanks to your colleagues for sharing with me their scientific ideas and visions for their future in the institute. I look forward to meeting them again, hopefully in person, in the near future.

All my best wishes to continued success of the institute.

Sincerely,

Julie Y.H. Chan
Director and Distinguished Chair Professor
Institute for Translational Research in Biomedicine
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital
Kaohsiung, Taiwan

Preface

The National Institute for Physiological Sciences (NIPS) is an inter-university research institute focused on research and education in human physiology. Since its inauguration in 1977, the NIPS has been advocating its bestowed mission to promote collaborative studies amongst both national and international researchers and organizations to help understand human body functions and their mechanisms. To accomplish this mission collective efforts have been devoted by colleagues in the NIPS to conduct cutting-edge research work in the physiological sciences and develop specialized techniques and install large-scale equipments and facilities for services to researchers. The NIPS also shoulders the responsibility to groom next generation physiologists through implementation of education and training programs for graduate students and young scientists. Currently, the institute comprises 4 departments, 16 divisions, 4 centers, 18 sections, as well as Research Enhancement Strategy Office and Technical Division. Both research profile and administrative management of the institute are under the consultation of an Advisory Committee to the Director-General of NIPS per his request.

Overall, the NIPS champions the following three major missions. The first is to conduct cutting-edge research in the physiological sciences across various levels from molecular and cellular aspects to organ systems, and to integrate this multi-level information to understand homeostasis in the living body. More recently, NIPS aims to conduct world-leading research focused on the basic medical sciences, particularly the brain sciences, with a noble goal to translate the information from the laboratory bench to clinical applications. The second mission is to play the role of a national and international research hub. NIPS conducts collaborations with scientists at universities and research institutes to further strengthen and enhance research expertise in Japan at a leading global level. Moreover, NIPS also promotes collaborations with foreign researchers, and develops specialized and cutting-edge research techniques and equipments, including electron and laser microscopy from subcellular structures to human imaging, and transgenic animal models and viral vectors, for innovative research. The third mission of NIPS is to provide advanced and thorough education for young scientists. The NIPS is responsible for a 5-year PhD course in physiological sciences of SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies). It also provides advanced education for graduate students and young researchers from other universities and industries in Japan and overseas.

This written report is prepared based on information provided by the institute and observations made during my two-day online site visit of the institute, as well as the issues identified during virtual vis-a-vis interviews with the faculty members and the group discussions with the Director General, Dr. Nabekura and his colleagues at NIPS.

Cutting edge research in Physiology

There are three main missions that are advocated in the institute. The prime mission is to pursuit the cutting edge research to help understand human body functions and their mechanisms. While the mission is noble, it is obviously impractical for an institute to promote research that covers all fields and aspects of human functions, even though it might be implied by the name of the institute. Instead, the strategy taken by the researchers in the institute is to develop innovative technologies for studies that address key issues at sub-molecular, molecular, cellular modules, to tissues, organs and systems; in attempts to provide insights into body functions by integrating the information collected at multi-levels. Accordingly, clusters of divisions are created in each department, and four departments are established in the institute for realization of the promoted mission. Researchers in the NIPS are highly praised for their achievements in the establishment of the state-of-the-art technologies, which lead to novel observations and high impact publications. Nonetheless, closer securitizations of the outcomes from each division/department, the achievements are, in principle, findings of individual research that do not seem to reflect the team efforts in championing the prime mission. Having said the above comment, to increase its visibility and significance, the scientific profile of the institute has repositioned to improve the overall integration of groups by focusing on brain research. Particularly, I am impressed to note during the online site visit that skills, expertise and new technologies are equipped in two centers, Supportive Center for Brain Research and Center for Genetic Analysis of Behavior, to complement researchers in the Departments of Fundamental Neuroscience and System Neuroscience for studies that are not only of scientific novelty, but also of translational implications. This format of collaborations is beneficial to all participants and notably strengthens the scientific position of NIPS, since these facilities could attract collaborations from both domestic and foreign scholars. Moreover, they may likely to publicize the institute by expanding the research topics to cover human application and emphasize the importance of the NIPS as a translational research center for better life quality of the public. It was my impression during the online site visit that the later will be an

emphasis for future development in the NIPS as Dr. Nabekura and his colleagues navigate their future research directions.

The advance in science roots on discoveries made from curiosity-driven research. Accordingly, it is fundamental that scholars in the institute pursuit their own research interests; even though some of which might be considered pure scientific curiosities that may or may not have immediate translational impact or relevance to human health and disease. It is highly recommend that this bottom-up approach to research must be continued and encouraged in the NIPS. Unequivocally, they are the driving forces and building blocks for the advancement of science. At the same time, one could not neglect the ever growing trends in “product” oriented research. Consequently, it is important for the NIPS as an entity to partially align with the public view and government expectation on “commercialization” of the research outcomes in the future. In this regard, revision of current themes of each division/department and introducing new themes to address medically unmet and/or public relevant issues, for example the brain-gut axis in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders, immune responses in cardiovascular diseases, physical training and exercise on physiological functions, could be considered. They could be initiated by designing program project grants/center grants that capture ideas with the greatest potential to advance health-related fundamental or applied knowledge. These research projects are to be applied for extramural grant supports and conducted by individual researchers or groups of researchers in different divisions/departments of the institute.

To leverage academia with industry seems to be the catchword that gains popularity in scientific community. In this regard, NIPS could actually play a promising role by developing stronger ties with industrial partners to explore translational outputs that may be pursued from their research endeavors. This area is particularly attractive given that many important breakthroughs in physiology and development of new technologies at the institute would be welcome by biotech enterprise for product screening and funcitonal validation.

A leading research hub in Physiology

The second mission of the NIPS is to play the role of a national and international research hub in physiology. To realize this mission, Center for Collaborative Research was established in April 2016 at the institute. It consists of 5 sections of Collaboration Promotion, Advanced Research Support, National Bio-Resource Project, Visiting

Collaborative Research Project and International Collaborative Research Project. It is depicted in the written materials that as a research hub NIPS is engaged in a number of activities that include the organization and hosting of workshops, international symposia as well as participating in the Japan-US Brain Research Cooperation Program and the Brain/MIND beyond program. As a resource center, NIPS provides resources to investigators across Japan and the globe through the provision of viral vectors and genetically-modified mouse and rat models, as well as offering a diverse array of imaging techniques. In addition, NIPS is a sub-core facility of the main facility in Kyoto University Primate Research Institute in “Japanese monkey” project. The NIPS is a consultation counter to help researchers from other universities and/or research institutes in Japan to launch joint research projects in the institute. It also introduces international collaborative research projects and invites international renowned scholars to join the institute as visiting scholars or regular members to promote research and education. Through these activities NIPS is striving to excel as a research hub for domestic and international research in physiology. I have no specific comments on this mission of the NIPS, but to extend my congratulations to Dr. Nabekura and his colleagues for their accomplishments on this mission. As the mission comes into view, more concrete outcomes on this endeavor would be anticipated in future report.

One point that may be related to this mission is that the discipline of physiology has evolved significantly in contemporary biomedical research. As the boundary of the discipline becomes blurred and embraces other expertise, such as cellular/molecular biology, biochemistry, immunology, pharmacology, bacteriology, and virology, the aspiration of the NIPS being a leading research hub in Physiology may include the introduction of new frontiers in physiology that bridge physiology with other disciplines, and the infusion of new niches in research fields beyond current frameworks. The institute may also consider taking the advantage of the well equipped core facilities to organize flagship workshops or symposia that open to both domestic and foreign participants; a program that is similar to the Gordon Research Conference.

Envision its role as a leading research hub in Physiology to attract both national and international projects and collaborations, consideration of inviting foreign members into the Advisory Committee is recommended. The NIPS also may consider increasing its visibility to the international research communities by nominating faculty members for important positions in the international organizations or unions.

Nurturing the next generation in Physiology

The third mission of NIPS, in my personal opinion the most crucial mission for the future of the discipline in physiology, is to provide advanced and thorough education for young scientists. While the discipline in physiology has evolved significantly in contemporary biomedicine, its visibility has, most unfortunately, become indiscernible subtly. This is particular worrisome in young scientists who would rather label themselves as molecular/cellular biologists or neuroscientists, but not physiologists, even though their research work may focus on the study of molecular/cellular mechanisms underlying physiological phenotypes. Consequently, turning the tide through education and mentoring of next generation physiologists should be on top priority in all universities and research institutes. Unfortunately, this specific mission was not well reviewed during my online visit. This is not because the information was unavailable, but mainly to my overlooking on this mission during interviews with faculty members and junior scientists. I understand that specific suggestions and recommendations on this mission have been put forth in previous reports, of which some will be reiterated below.

Already noted in previous reports is the difficulty to attract talented PhD students to join the programs offered by the NIPS. I like to point out right from the beginning that this difficulty is not solitary to NIPS, but a challenge poses to all physiology departments/institutes in universities and institutions. Several constructive suggestions have already been offered to NIPS in previous reports that include to integrate more talented students from abroad, amend administrative restrictions for application of the current internship training program, offer “taster” courses to undergraduate students, and promote the interest of the partner universities by linking curricular interactions to research interactions, in particular to those that make use of the large-scale facilities available at the NIPS. All the above options are tangible solutions for the NIPS to consider.

In the past two years, the covid-19 pandemic has disturbed significantly regular teaching or training curriculum in universities and institutes; nonetheless, it also opened new opportunities for online teaching and mentoring programs. Working together with instructors from Australia, the US, Taiwan, New Zealand, UK, a group of physiologists in Chile have recently organized an International Post-graduate Course on mechanisms of metabolic disorders. This course will cover most metabolic

disorders with different view levels, including clinical research (translational), basic science (mechanisms), and social aspects (including economics). It will be part of the postgraduate's curricula in MSc and PhD in biomedicine, medicine, or similar areas. This course has so far received pre-confirmation from universities in Chile, Brazil, Colombia, Mexico, Uruguay, Argentina, Netherland, Austria, UK, Spain, Australia, and New Zealand. Targeted audience of this course are (1) postgraduate students of MSc and PhD courses in biological sciences, medicine, biomedicine, and related areas, (2) researchers at the level of postdoctoral and research associates, (3) specialists and subspecialists in medicine and close areas, and (4) consolidated researchers. This course offers 5 credits with both direct lectures via webinars and indirect lectures through individual study. This is a good example of taking advantage of internet teaching to organize courses that attract student locally and abroad. Similar programs on international mentor-mentee training to postdoctoral fellows are also available in some universities. The NIPS may consider exploring this front on education of graduate students and fostering of young researchers.

Final recommendation

Overall, I have most positive impression on the high quality of research work performed in the NIPS, as well as the well-managed supportive core facilities to promote the state-of-the-art technologies and upgrade research capacity of the institute. Administrative management of the institute provides necessary resource to faculty members and graduate students. All these qualities make the NIPS an attractive research hub for biomedical researcher and a reputable institute for graduate students and trainees to pursuit their academic endeavor.

第 III 部

所外専門委員による研究部門外部評価

1　分子細胞生理研究領域 生体膜研究部門 (深田正紀教授) の評価

1.1　Professor Ryuichi Shigemoto (Institute of Science and Technology (IST) Austria)

I enjoyed very much the review of Fukata lab held on 15th November 2021. Although it took an online form because of the pandemic, vivid interaction between the lab members and reviewers was impressive. It was obvious that the extensive progress made by active researchers in Fukata lab in the last 5 years has further pushed up the status of this group to a well-established world leader in the neuroscience field. Fukata lab has published 25 papers during this period including 4 reviews. Remarkably, about a half of these papers are directly related to neurological disorders.

Professors Masaki and Yuko Fukata have been long working on two major projects, one is about LGI1-ADAM22-MAGUK complex, which regulates neuronal transmission and excitability, and is highly relevant to neurological disorders. The other is palmitoylation, one of posttranslational lipid modifications of proteins, which is related to a wider range of cellular processes. I will first review the LGI1-related works performed in the last 4 years.

After the pioneering work on the role of LGl1 and ADAM22 in synaptic transmission published in 2006 (Fukata et al., Science), Fukata group has greatly contributed to the recognition of the importance of this complex in multiple aspects, from basic physiology of synaptic transmission to the potential therapeutic strategies for epilepsy in human patients. During the past 4 years, a breakthrough on the structural basis of LGI1 and ADAM22 interaction appeared in 2018 (Yamagata et al., Nature Communications) in collaboration with a structural biologist, Prof. Fukai. This study has identified molecular domains involved in the binding of LGI1s as well as LGI1 and ADAM22 in detail, which led to elucidating a pathogenic mechanism of a mutation of LGI1 at R474Q. This study also revealed multiple possibilities of the complex formation, the transsynaptic 2:2 LGI1-ADAM22 heterotetramer and 3:3 heterohexamer. Interestingly, the cis-configuration of these complexes, which could contribute to clustering of ADAM22 on one side of membrane was not excluded. High resolution analysis of the complex *in situ* at synaptic sites would make the situation clearer. Other studies in collaboration with Prof. Roger Nicoll have revealed that the interaction of LGI1-ADAM22 complex with MAGUKs plays a critical role in organization of trans-synaptic protein networks, stabilizes the excitatory transmission and long-term potentiation, and prevents epilepsy (Fukata et al., PNAS 2021; Chen et al., PNAS 2021). Furthermore, the most recent publication has revealed that dual phosphorylation of ADAM22 by PKA mediates binding of ADAM22 to dimerized 14-3-3 proteins, and protects the LGI1-ADAM22 complex from degradation (Yokoi et al., Cell Reports 2021).They utilized this finding to address an important question, how much LGI1 and ADAM22 protein levels are necessary to prevent lethal epilepsy. The results not only gave answers for this question but also showed a new strategy to develop epilepsy treatment by targeting PKA or 14-3-3. Also, in this paper, reduced expression of ADAM22 or rescue of LGI1 in LGI1 KO selective to excitatory and inhibitory neuronal types showed similar phenotype of seizure and survival rate, with higher severity for excitatory neurons. One of the open questions in pathophysiology of LGI1-ADAM22 related epilepsy is how the impairment of LGI1-ADAM22 complex accompanied with reduced AMPA receptor function, leads to the emergence of epilepsy.

These studies are highly unique and insightful, and purposely targeted to clinical implication. The originality of their work derives primarily from Fukatas' sophisticated expertise in biochemical analysis, but also has been strengthened by fruitful collaboration with top-notch scientists, in particular structural biologists. It would be critical and beneficial to make the best use of their highest skills in biochemistry with newly emerging protein technologies such as proximity labeling for extending their research to discovery of novel protein interactions. Also, national and international collab-

orations with top scientists of other disciplines would continue to be critical for making next breakthrough.

The research activity in the second topic, palmitoylation and depalmitoylation enzymes and their targets is also steadily progressing, though less number of publication appeared in the last 4 years. The extensive systematic screening of depalmitoylating enzyme has been facilitated by the APEGS assay they developed (Kanadome et al., 2019). The physiological significance of palmitoylation has been mainly explored for PSD95 dynamics, which sounds natural according to the research topics in Fukata lab. Based on the identification of involved enzymes, studies are ongoing to explore the physiological significance of palmitoylation cycle in PSD95 function and synaptic transmission. Physiological importance of the palmitoylation, however, may emerge from unexpected fields outside of synaptic transmission or even neuroscience, as can be seen from some collaborative papers in the last 4 years. I hope Fukata group will be able to focus on topics of the most critical physiological, and probably pathological relevance also in human diseases in the future.

As described above, Fukata group has been contributing to the international visibility of National Institute for Physiological Sciences. It has excellent staffs, students, resources, funding, and generous support and collaborative environment of NIPS. The strong biochemical background is now rather rare even in world leading groups. Thus, I enthusiastically recommend sufficient and continuous support of NIPS to this group.

1.2　中野 明彦 副センター長 (理化学研究所光量子工学研究センター)

深田正紀教授の研究室の外部評価委員を委嘱され，信州大学の田渕克彦先生およびオーストリア科学技術研究所の重本隆一先生と共に，11月15日の午後，オンラインにて，これまでの研究成果についての説明を伺った。

私は，深田教授とは科研費新学術領域研究「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」(代表：東京医科歯科大学・清水重臣教授) の班員としてこの何年かご一緒させていただいており，パルミトイル化脂質修飾に関する優れた研究については，すでにいろいろ聞かせていただく機会があった。その独創性にはいつも感嘆していたものであるが，この度は，てんかん関連因子に関する精力的な研究についても詳しく伺うことができ，深く感銘を受けた。

当日は，まず深田教授から研究プロジェクトの概要の説明があり，続いて，研究テーマ毎に担当の研究者からのプレゼンが行われた。

てんかん関連タンパク質複合体LGI1-ADM22に関する研究については，まずは宮﨑裕理特任助教から構造-機能連関について，続いて深田優子准教授よりシナプス機能制御機構，ヒト脳疾患分子病態についての発表済および進行中の研究成果が発表され，さらに休憩を挟んで，横井紀彦助教からLGI1-ADAM22複合体量的制御機構について，宮﨑裕理特任助教からLGIファミリー分子の機能解析について，そしてTeh Zhi Hui氏からADAM22の作用機序に関する研究についての説明があった。この後半部分は進行中の研究とのことであったが，外部評価の２日後に，横井助教の投稿論文が採択されたという朗報を深田教授からいただいた。

パルミトイル化脂質修飾に関する研究については，まず深田正紀教授よりPSD-95パルミトイル化サイクルについてとさまざまな共同研究の内容について，そして江川孝彦氏から脱パルミトイル化酵素ABHD17Bの機能解析についての発表があった。パルミチン酸をタンパク質に付加する酵素群 (DHHC) と脱離させる酵素群 (ABHD) について，網羅的な研究が進められ，さまざまな基質タンパク質のスペクトルも明らかにされつつある。

これらの２つの大きなテーマは，前者がAMPA受容体の制御破綻という観点からてんかんのメカニズムを理解し，治療薬の開発など臨床応用にもつながるものであるのに対し，後者は，より細胞生物学的な基礎研究であり，これまでほとんど認識されていなかった多様なパルミトイル化修飾によってさまざまなタンパク質の機能が制御されるという，非常にホットな研究分野を切り拓くものである。一見，研究の方向性もアプローチもやや異なるものに見えるが，根幹にはシナプス機能を制御する基本原理の解明という共通の大きな目標があり，基礎から応用に至る非常にバランスの取れた研究体制と拝見した。

一通り話を伺って，何よりも感心したのは，十数名というさほど大きいとは言えない研究グループで，非常に基礎的な生化学，遺伝学，分子生物学から，最先端の顕微鏡技術を用いた細胞生物学，そしてマウスを材料に用いた電気生理学や行動解析などの高度な脳神経科学，さらにヒトてんかん患者の遺伝的要因まで，実に幅広い分野をカバーしていることである。無論，活発な共同研究によるところも大きいが，深田教授の幅広い視野と慧眼によるものと，ただただ敬意を表したい。

もう１点特筆したいのは，研究のさまざまな局面で，構造生物学的な解析も進め，その知見を研究結果の解釈とさらなる展開に非常に有効に生かしていることである。共同研究を進めている京都大学の深井周也教授の名前が何度か登場したが，深井氏とは私もかつて緊密な共同研究を行ったことがあり，その研究の切れの良さはよく存じている。有効な共同研究がさらに発展することを念じている。

私自身は基礎の細胞生物学者であり，細胞内のダイナミクスのライブイメージングが一つのライフワークである。その意味で，さまざまな顕微鏡を用いた研究成果については，とくに興味をもって聞かせていただいた。いずれも，世界トップクラスのクオリティと言うことができ，とくにSTEDによるスパイン内のPSDドメインの観察はきわめて印象深いものであった。私自身が開発しているSCLIM顕微鏡を用いた高速3Dライブ観察などでお役に立てないものかと感じた次第である。

以上，簡単ではあるが，深田教授が主宰する生理学研究所生体膜研究部門の研究業績は，文句なしに世界トップレベルの優れたものであり，これからもさらに大きな発展が期待されると確信をもって述べることができる。とくにパルミトイル化修飾は，さまざまなタンパク質の局在や機能を脂質修飾によって制御するという新しいパラダイムを築きつつあり，まさに深田研究室の独壇場である。ますますの発展を祈ると同時に，半日にわたる外部評価の中で，さまざまなエキサイティングな研究成果を聞かせていただけたことに感謝したい。

1.3　田渕 克彦 教授 (信州大学学術研究院医学系分子細胞生理学教室)

生理学研究所生体膜研究部門の主宰者である深田正紀教授と深田優子准教授は、研究室開設以前より共に研究を行っており、これまで神経生化学分野において、世界をリードする研究成果を挙げてきた。現在、研究室には助教の横井紀彦先生、宮﨑裕理先生、博士課程大学院生２名、名古屋大学医学部の学生１名、テクニシャン４名、技術職員１名が在籍している。深田研究室では、AMPA 型グルタミン酸受容体の制御機構に関する研究を主眼に置いており、この制御機構として、彼ら自身が発見した、(１) シナプス分泌因子 LGI1 とシナプス接着因子 ADAM22 の複合体形成による興奮性シナプスの構築およびその異常によって起こるてんかんの病態についての研究と、(２) シナプスタンパク質のパルミトイル化および脱パルミトイル化メカニズムとその生理学的意義についての研究の二つを大きなテーマとして掲げている。外部評価審査会は、2021 年 11 月 15 日に、Zoom により開催された。深田正紀教授から、研究室で行われている研究の概要が説明され、その後研究プロジェクトごとに、研究室のメンバーが一人 20〜30 分程度で研究の進捗状況について、プレゼンテーションした。

(1) てんかん関連タンパク質複合体 LGI1-ADAM22 の研究に関して、深田優子先生、横井紀彦先生、宮﨑裕理先生、大学院生の Teh Zhi Hui 先生からそれぞれのテーマについて発表があった。これらを要約すると、以下のような内容であった。

LGI1-ADAM22 複合体の構造について：京都大学の深井周也博士と共同で、ヒト LGI1-ADAM22 複合体の結晶解析を行い、LGI1-ADAM22 ヘテロ 2 量体がトランスに会合したヘテロ 4 量体を形成していることを突き止めた。LGI1 の C-末の EPTP ドメインの疎水性ポケットが ADAM22 のメタロプロテアーゼ様ドメインと結合し、LGI1-ADAM22 のヘテロ 2 量体を形成しており、LGI1 の N 末端のロイシンリッチリピートと EPTP ドメインが LGI1-LGI1 同士の結合を媒介し、2:2 となるヘテロ 4 量体を作り出している。疾患患者から見つかった LGI1 の R474Q 変異は、LGI1 の分泌にも ADAM22 との結合にも影響を及ぼさないが、LGI1-LGI1 の結合面に位置し、LGI1-ADAM22 ヘテロ 4 量体の形成を阻害していることを突き止めた (Yamagata, Miyazaki et al., Nat Commun 2018)。

LGI1-ADAM22-MAGUK の研究について：ADAM22 が PSD-95 などの MUGUK ファミリータンパク質とどのように結合して機能しているかを調べるために、Adam22^{FAH} と Adam22$^{\Delta C5}$ という 2 種類のノックインマウスを作成し、解析した。Adam22^{FAH} は、ADAM22 に FLAG-AU1-HA エピトープタグを付加したノックインマウスで、このマウスを用いて、ADAM22 に結合するシナプスタンパク質を単離したところ、AMPA 受容体、NMDA 受容体、Kv1 チャネル、LRRTM-neurexin 接着因子、シナプス小胞の開口放出に関わる分子などが獲れてきた。Adam22$^{\Delta C5}$ は、ADAM22 の C 末 PDZ 結合モチーフを除去したものである。Adam22$^{\Delta C5/\Delta C5}$ マウスはこれらの transsynaptic なタンパク質との結合が完全に消失し、海馬源生の致死性てんかんをきたし、ADAM22 関連てんかん性脳症のマウスモデルとなることが示された。このマウスでは、PSD-95 nano ドメインの密度が低下し、海馬で興奮性シナプス伝達が低下していた。プレシナプスの RIM2 とポストシナプスの PSD-95 を指標にした解析により、Adam22$^{\Delta C5/\Delta C5}$ マウスの海馬のシナプスでは正常な nano アラインメントの構造が保たれていなかった (Fukata et al., PNAS 2021; summarized in a review article; Fukata et al., Neuropharmacology 2021)。

LGI1 – ADAM22 – MAGUK 複合体と LTP との関係について：彼らは UCSF の Roger Nicoll のグループとの共同で、LGI1 – ADAM22 – MAGUK と LTP との関係について解析した。Adam22$^{\Delta C5/\Delta C5}$ マウスの海馬で LTP は障害されていなかったが (Fukata et al., PNAS 2021)、PSD-95, PSD-93, and SAP102 という 3 つのポストシナプス MUGUK すべての欠損で LTP が消失し、SAP102 と PSD-93 または PSD-93 と PSD-95 の 2 つだけの欠損では、LTP に影響を与えないことを見出した。生化学的に、PSD-95 と PSD-93 は ADAM22 に結合するが、SAP102 は結合しないことも見出した。Adam22$^{\Delta C5/\Delta C5}$ マウスで SAP102 をノックダウンすると、LTP が完全に消失するが、野生型マウスで SAP102 を単独でノックダウンしても、LTP には影響を与えないことも見出した (Chen, Fukata, et al., PNAS 2021)。

ADAM22 のリン酸化についての研究：彼らは、ADAM22

がPKAによってリン酸化され、リン酸化ADAM22が14-3-3タンパク質と結合することにより、LGI1 – ADAM22複合体を、エンドサイトーシス後のデグラデーションから守っていることを示した。これらについて、定量的解析も行われていた。彼らはまた、興奮性と抑制性ニューロンの両方におけるLGI1 – ADAM22 の機能がてんかんを抑えるのに不可欠であることを見出した。更に、forskolinによるPKAの活性化は、リン酸化や14-3-3 との結合やADAM22のタンパク質レベルを増加させることも見出した (Yokoi et al., Cell Reports, in press)。

患者由来のモノクローナル抗体を用いた自己免疫性脳炎の病原性の解析：彼らは、以前の研究で、自己免疫性辺縁系脳炎の患者の血清では、高頻度でLGI1の自己抗体ができていて、これが病態の原因であることを突き止めていたが、近年、ドイツのグループが辺縁系脳炎の患者のB細胞からモノクローナル抗体を単離したのに伴い、共同研究を行ってこの抗体のエピトープ部位を決定した。また、この抗体のLGI1エピトープに対する組換え抗体クローンを用いて、LGI1自己抗体が海馬CA3ニューロンの神経活動の興奮性を増加させることを示した (Kornau et al., Ann Neurol, 2020; Kreye et al., J Exp Med, 2021)。

(2) シナプスタンパク質のパルミトイル化及び脱パルミトイル化メカニズムの研究に関しては、深田正紀先生からPSD-95のパルミトイル化サイクルの生理学的役割についての話と学生の江川孝彦先生から脱パルミトイル化酵素の機能解析についての話があったが、未発表の内容が多かったため、本報告書への具体的な内容の記載は省略する。

彼らの研究の特徴は、生理学研究所の強みを生かして、分子機能解析に役立つと考えられる遺伝子改変マウスを惜しみなく作成していることである。これらを、まずは彼らの強みである生化学的な解析に用いているが、近年神経科学分野で遺伝子改変マウスを生化学的に解析する研究が少なくなってきており、これを考えると彼らの研究は貴重であると言える。また、国内外の研究室とも共同研究を活発に行っている。研究材料の取得に加えて、タンパク質のX線結晶解析や、シナプス機能の電気生理学的評価など質の高い研究データの取得を共同研究することにより実現している。過去4年間に深田研究室で出された成果は、彼らのこれまで行ってきた研究を期待以上に発展させたものであり、大きな意義がある。深田研究室では、2018年以降、英文原著論文を15報、英文総説3報、日本語総説5報発表しており、原著論文には、Nature Communications、PNAS、Cell Reportsなどのハイインパクトファクタージャーナルへの責任著者としての発表が含まれる。外部資金も、科研費、AMED、財団からの助成金などを合わせると、過去4年間で合計153,200,000 円獲得しており、申し分ない内容である。以上のことから、分子細胞生理研究領域　生体膜研究部門は、過去4年間において、大変高いレベルでの研究成果を挙げていると評価できる。

2　生体機能調節研究領域 細胞生理研究部門 (富永真琴教授) の評価

2.1　Professor Michael J. Caterina (Johns Hopkins University, USA)

Laboratory Evaluation on Dec 14, 2021

It was a great pleasure for me to review the research activities of the Division of Cell Signaling and Thermal Biology Group. I had the opportunity to see a series of presentations by yourself, Associate Professor Takaaki Sokabe, and Assistant Professor Shigeru Saito.

Significant progress included the following:
1) Demonstration that membrane phospholipids can tonically modulate the activity of the mechanosensory ion channel Piezo1
2) The unexpected observation that free single-stranded RNAs can be sensed by Piezo1 in the gut
3) Careful delineation of the gradual evolutionary shift from the use of TRPA1 to TRPV1 as a heat sensor, with TRPA1 being the primordial sensor, both channels playing this role in early vertebrates, and a more dominant role for TRPV1 in mammals.
4) Demonstration that mosquitos, biomedically important disease vectors, that live in different climates exhibit correspondingly distinct forms of TRPA1 that appears tuned to their ambient thermal environment.
5) The exciting demonstration that mosquito saliva can be analgesic, providing a potential explanation for pain suppression during mosquito bites. Provided corroborative findings that mouse saliva can suppress nociceptive signaling, with confirmation that a peptide constituent of rat saliva might contribute to such antinociception.
6) Demonstration that TRPV4 is expressed in non-myelinating Schwann cells and is important for proper remyelination after injury
7) Demonstration of the temperature-dependent motility of microglia
8) Mapping of determinants for monoterpene sensitivity in TRPV3 and TRPV1
9) Mapping of differential determinants for temperature sensitivity in TRPV1 and TRPV3 with molecular dynamics support
10) An elegant evolutionary analysis of thermosensitivity of TRPA1 and TRPV1 in African and Japanese frog/toad species that may help to dictate their adaptation to different thermal environments. This included identification of an amphibian-specific splice variant of TRPA1.
11) Evidence that the long-sought activator(s) of TRP channels in the Drosophila phototransduction cascade might include endogenous cannabinoid lipids.
12) Expanded insights into the involvement of lipid-modifying enzymes in TRP channel dependent thermotaxis in Drosophila larvae
13) Discovery of novel insect chemorepellents and insecticides that act via TRP channels.

Collectively, these numerous discoveries represent a remarkable body of work across the field of thermobiology. They answer key questions in ecology, evolution, physiology, mammalian pathophysiology, and biophysics, and provide the basis for exciting possibilities in the treatment and prevention of human disease. In a field being pursued by multiple laboratories across the globe, the NIPS Division of Cell Signaling and Thermal Biology Group have proven themselves to be highly productive, innovative, and competitive. The resulting manuscripts have appeared in journals of appropriate profile and unpublished findings will likely continue to appear in excellent journals. Given the size of your research group, the breadth of topics on which they have been able to make substantial advances is especially impressive, and suggests excellent quality of personnel and leadership as well as efficient use of resources.

While no significant weaknesses were noted in the review, it is striking that with a few notable exceptions, most of the collaborations in which your group is involved appear to be confined to Japanese laboratories. In addition to these highly productive collaborations, I would encourage the group to continue to interact with laboratories worldwide. Doing so will help to maximize both the visibility of your discoveries and your ability to leverage these discoveries to impact our un-

derstanding of the world and to advance human health. It will also provide opportunities for the lab' s trainees to become better integrated with the scientific community and thereby add to the already impressive impact of the Division of Cell Signaling and Thermal Biology Group.

I hope that these comments are helpful and I thank you for giving me the opportunity to review the impressive progress of your group.

Sincerely,

Michael J. Caterina, M.D., Ph.D.
Solomon H. Snyder Professor of Neurosurgery
Professor of Biological Chemistry
Professor of Neuroscience
Director, Department of Biological Chemistry
Director, Neurosurgery Pain Research Institute
Johns Hopkins School of Medicine

2.2　岡村 康司 教授 (大阪大学大学院医学系研究科)

生理学研究所 細胞生理研究部門、生命創成探究センター 温度生物学研究グループではこれまで、生体が物理刺激を感知して応答する分子機構について研究を行ってきた。主宰研究者である富永教授らがDavid Juliusラボにおいて TRPV1 を発見して以来世界的に温度や機械刺激による分子機構の解明が進み、2021 年ノーベル医学生理学賞の David Julius らの受賞に象徴されるように、従来の生理学や遺伝学的解析に留まらず、免疫学、構造生物学、計算科学、比較生物学など様々な分野へ波及してきた。その中で本部門は分野横断的かつ先進的な研究技術を柔軟に取り入れ、独創的な成果を発信し続けてきた。

現在まで、富永教授がPIとして部門全体をまとめて研究を進めるとともに、その指導の元で准教授の曽我部氏、助教の齋藤氏、特任准教授の丸山氏が、多彩で自律性のある活動をおこない、チーム間での有機的な協力体制を構築している。

主な研究は、TRP チャネルと Peizo チャネルを軸とした生理機能の解明であり、その生理現象は、従来の温度感知機構や炎症に留まらず、疼痛、軸索損傷、筋細胞分化、感染防御、内分泌、損傷治癒などと、実に多岐に亘っている。実験系も、これまでのマウスや培養細胞の発現系に加え、多種の昆虫、複数種の両生類まで積極的に活用し、各モデル生物のメリットを活かした研究を行うとともに、カエルの温度環境適応の解析にみるように新たな実験モデルの探索も行っている。

2018 年〜2021 年の間に、原著論文を 44 部も発表してきた。これらの業績は大きく分けると以下のカテゴリーに分類できる、(1) 温度感受性 TRP チャネルの新規生理機能の同定、(2) 化合物による TRP チャネルの調節機構の発見と構造活性相関の解明、(3)TRPA に着目した温度環境適応の仕組みと生物間での比較による進化の理解、(4)Piezo1 チャネルの新規生理的役割、(5) 脂質による TRP チャネルの機能の調節機構の解明。これらのそれぞれについて以下に簡単に要約する。

(1) TRP の温度受容の仕組みに関連する新規生理機能の同定

脳内ミクログリアが温度依存的に突起の長さや運動性を変化させることを見出し、TRPV4 がこの温度依存的特性の主な実体であることを、in vitro と in vivo の解析により明らかにした (PNAS, 2021)。またシュワン細胞に TRPV4 が発現することを発見し、ex vivo パッチクランプなどの先進的手法を縦横に統合した解析により、無髄軸索をとりまくシュワン細胞が TRPV4 の機能を介して軸索損傷からの回復過程に重要な役割を果たすことを見出した (Comm. Biol. 2020)

(2) 化合物による TRP チャネルの調節機構の発見と構造活性相関の解明

蚊およびマウスの唾液中に TRPV1、TRPA1 の阻害効果物質があることを発見し蚊の無痛穿刺の新規の機構の可能性を示すとともに今後の創薬への端緒を得た。また TRP チャネル間、また生物種オルソログ間での生理学的、および薬理学的性質の差異に着目し、構造活性相関を明らかにした。とりわけ Menthol について TRPV3 の分子動力学解析と発現系解析をおこないモノテルペン化合物が電位センサー様ドメインとポアドメインのリンカー部への作用を介して調節する新たな機構を明らかにした (Comm. Biol. 2021)。

(3) TRPA に着目した温度環境適応の仕組みと生物間での比較による進化の理解

温度生息域が異なりマラリアなどの伝染病に関わる複数の蚊で TRPA 分子を比較解析し、生息温度と TRPA の温度依存性の間で明確な相関が見られることを明らかにした。また複数種のカエルに着目して生息温度環境の相違を実際の生息地でのフィールドワークを実施することで明らかにし、さらに TRPA の cDNA 機能発現解析を行うことで、温度環境への適応と TRPA の温度依存的分子特性との相関を明らかにした。

(4) Piezo1 チャネルの新規生理的役割

筋細胞融合過程におけるリン脂質分布と Piezo1 チャネルの関係を明らかにし (Nat. Communi, 2018)、更に消化管上皮細胞の Piezo1 チャネルが腸内細菌由来の RNA と相互作用するという、従来想定されて来なかった全く新奇の仕組みを明らかにし、この作用が消化管でのセロトニン産生を調節する機能をもつことを明らかにした (Cell, 2020)。

(5) 脂質による TRP チャネルの機能の調節機構の解明

ショウジョウバエの視細胞は歴史的に TRP チャネルが最初に記載された系である。PLC の活性化後に TRP チャネルを調節するカンナビノイド分子を同定し、長年不明であった光受容から電気信号に至る有力なシグナル候補を提示することに成功した。また RNA 発現解析により神経系で機械刺激応答に関与する可能性のある脂質代謝関連遺伝子候補を明らかにしつつある。

TRPV1 の発見以来 20 年近くになり、世界的に、ノックアウトマウスの解析による生物機能の同定に加え、昨今の急速な構造生物学的研究の進展、ゲノム情報の知見の蓄積などにより、益々多次元的な研究が世界中で行われている。本部門はそうした時代の趨勢にも配慮しつつも、富永教授の指導の元、構成員の自主的な着想と自律的な研究活動により、オリジナリティの高い発展を示してきた。TRP チャネルや Piezo1 は多種多様な生理機能に重要であるため、用いられる個々の解析技術も、手法のマスターに時間がかかるものが多く、またミクログリアの解析 (PNAS, 2021) に見るように複数の TRP チャネルの関与を区別しながら注意深く解析を行う必要があるが、このような中、生理学研究所および生命創成探究センターの、研究室間および技術スタッフの密な強力体制や、共同利用機関ならではの研究ネットワークを活かして、研究を発展させている。

以上より、本部門は、生理学研究所および生命創成探究センターの部門として、国際レベルでの質の高い研究成果の発信、若手人材の育成、国内の共同研究の活性化に、顕著な貢献を行っていると高く評価される

2.3　森 泰生 教授 (京都大学大学院工学研究科 合成・生物化学専攻)

はじめに

生命体が環境の変化を生き抜くためには、様々な体外環境因子を高感度で感知する能力が必須である。中でも、温度が森羅万象に関与することから、温度の変化を感知する「温覚」は全ての生物に備わっていると言ってもよい普遍的な仕組みである。今回、「温覚」の研究分野を長年リードしてきた富永真琴教授が主宰する、自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門 (生命創成探究センター 温度生物学研究グループ) の研究活動に対する外部評価を担当する機会が与えられた。富永グループでは一貫して、transient receptor potential(trp) 遺伝子ホモログ群がコードするタンパク質 TRP 群に注目し、それらが構成するカチオンチャネルの担う温覚の仕組みと生理的応答の温度依存性を追究してきた。ヒアリングでは、富永教授、齋藤茂助教、曽我部隆彰准教授から研究内容の説明を受け、研究成果に関して質問・議論を行った。まず、グループの個別的な研究成果に対して、説明の順番に沿ってコメントを加えたい。

個別的研究への評価

[1] 富永真琴教授からの説明

(A) 温覚に関する熱帯の蚊と温帯の蚊との間の差異をもたらす TRPA1 チャネル

TRPA1 チャネル (及びそのホモログ) はマウスやショウジョウバエなどのモデル動物において、温覚センサーとして働いていることが示されてきたが、自然環境への適応順化におけるその意義は確立されていない。グループは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) に注目し、TRPA1 オルソログを分子同定し、その温度依存性を解析した。いずれの蚊の TRPA1 も温度刺激に感受性を示したが、活性化する温度は熱帯域に生息する蚊由来の TRPA1 が 28〜32 ℃と、温帯域に生息するアカイエカ由来の TRPA1 の 22 ℃より〜10 ℃高い値を示した。温度選好性を調べたところ、アカイエカは 30 ℃を忌避し 22 ℃を選んで生息したが、ネッタイシマカは 2 つの温度を区別ししなかった。このように、TRPA1 の活性化温度域と温度嗜好性の間には相関性が見られ、生息にとって環境が適切な温度にあるか否かをモニターする重要な役割を TRPA1 が有することが示唆された。既に、活性化温度の違いを決定するアミノ酸残基も同定されつつあり、今後は、どのような神経回路において TRPA1 が働くか？、適切な生息温度域が何により決定されるか？ 等、個別課題が次々と思いつく発展が楽しみな研究である。また、近年、地球温暖化により、熱帯病の北上が懸念されており、その点からも注目される。(主要研究参加者：Tianbang Li・大学院生、齋藤 茂・助教、齋藤くれあ・研究員、富永真琴・教授)

(B) 蚊唾液による含まれる TRPV1、TRPA1 の機能阻害物質

吸血動物は血液入手源の哺乳動物に感知されずに吸血器官を刺入する能力を備えていることは知られてきたが、その分子的詳細は未解明である。そこで、グループは蚊の無痛性穿刺に注目し、蚊の唾液にはヒト及びマウスの TRPV1 及び TRPA1(侵害受容の痛みを制御することが知られている) を阻害する物質が含まれることを見出した。また、ラット唾液由来の鎮痛物質としてしられているシアロルフィンが濃度依存的にヒト TRPV1、TRPA1 の機能を抑制した。蚊の唾液、シアロルフィンともにマウスおいて、TRPV1 及び TRPA1 それぞれの活性化剤であるカプサイシン及びアリルイソチオシアネートが惹起する痛み関連行動を抑制した。本成果は、侵害受容に伴う舐行動の分子的基盤の解明に繋がる重要な知見である。(主要研究参加者：Sandra Derouiche・特任助教、Tianbang Li・大学院生、富永真琴・教授)。

(C) 坐骨神経の損傷後の回復過程におけるシュワン細胞 TRPV4 の意義

TRPV4 は当初、浸透圧センサーとして同定されたが、その後の研究により体温付近の温覚機能や脂質・一酸化窒素 NO などにも高い活性化感受性を有することが明らかになっている。本研究ではシュワン細胞の TRPV4 に注目し、座骨神経切断により、TRPV4 が髄鞘を形成していないシュワン細胞に発現誘導されることを明らかにした。TRPV4 欠損マウスでは、坐骨神経障害後の髄鞘の回復が遅れ、後肢の回復も遅れることがわかった。つまり、TRPV4 は神経障害後の脱髄時に初めてシュワン細胞における発現が増大し、再髄鞘化の引き金を引くと考えられた。ケラチノサイト TRPV4 が皮膚のバリア機能に寄与する等、グループが既に示した TRPV4 の生理的重要性に対する理解を、本成果はさらに深化させた。以前のグループ

自身の成果を含む幾つかの知見が示すように、TRPV4は細胞移動に重要であることから、今後は上述の温度を含むTRPV4の活性化因子によってどのような機構により細胞運動シグナルが統合・制御され、髄鞘の形成などの多細胞構築が誘導されるかを明らかにすることが期待される。(主要研究参加者：Xiaona Feng・大学院生、高山靖規・特任助教、曽我部隆彰・准教授、富永真琴・教授)

(D) TRPV4の温覚感知能を介したミクログリアの温度上昇依存的運動増強

温度上昇による細胞移動の促進はリンパ球等において示されてきた普遍的な現象である。本研究では、マウス脳から調製したミクログリアの細胞移動を33℃、37℃、40℃の異なった温度下でグループが観察したところ、温度上昇とともにミクログリアの移動距離が延長することが分かった。マウスの脳内ミクログリアには体温付近の温覚センサーとして働きうるTRPV4及びTRPM2の機能的発現が観察されるが、TRPV4欠損ミクログリアでは細胞移動の温度上昇依存的増強が消失していた。マウス脳でin vivo観察したところ、これはTRPV4欠損ミクログリアにおける細胞突起の温度上昇依存的運動増強の欠損によることもわかった。即ち、ミクログリアはマウスの脳内の温度をTRPV4チャネルにより感知し、その下流シグナル活性化を介して運動能を高めていることが分かった。本研究で明らかになった現象の根幹にある体内温度上昇の「熱源」の同定を含め、今後の大きな発展が期待できる重要な成果である。(主要研究参加者：西本れい・大学院生、Sandra Derouiche・特任助教、富永真琴・教授)

(E) TRPVチャネルへのモノテルペン化合物の作用の構造基盤

冷涼感を惹起するモノテルペン天然物であるメンソールは、冷覚センサーTRPM8のみならず、他の温覚センサーTRPA1やTRPV3を活性化し、TRPV1を抑制する。グループはこのTRPホモログ間の感受性の違いの構造的基盤を明らかにすべく、マウスTRPV3(mTRPV3)の第4及び第5膜貫通ドメイン間の細胞内リンカー領域におけるアルギニン残基R567とグリシン残基G573に着目した。G573S点変異体マウスTRPV3(mTRPV3)ではmenthol及びcamphorによる活性化が消失した。R567K点変異体mTRPV3はmentholによる電流が著しく減弱したものの、camphorによる活性化は維持していた。この2つのアミノ酸が保存されているラット TRPV1(rTRPV1)をmentholは活性化するが、対応するアミノ酸残基の変異体R557K及びG563Sはメンソールに対するrTRPV1の活性化感受性を失っていた。CamphorによるrTRPV1の活性化も両点変異体では消失していた。一方、温度感受性の解析において、両rTRPV1変異体は熱感受性を失っていたが、mTRPV3変異体は活性化のkineticsが変化するものの感受性は維持していた。さらに、mTRPV3の分子動力学解析によってR567はmentholに結合し、G573はチャネル開口機構に関わることが明らかになった。依然としてTRPの温度感受性機構は謎のままであると言わざるを得ないが、本研究成果はこの課題に化合物作用の視点から重要な示唆を与えると考える(例えば、脂質のような特定の化合物の結合の温度センシグへの関与可能性など)(主要研究参加者：Nguyen Thi Hong Dung・大学院生、富永真琴・教授)

[2] 齋藤茂助教からの説明

(A) 生息環境とともに変化する温覚センサーTRPチャネル活性化の温度依存性

近縁種でも生息温度が異なると、温覚センサーの感知温度域はどう多様化するかを追究した。具体的には、アフリカ大陸の＞1,000 m高地に生息するアフリカツメガエルと熱帯雨林低地に生息するネッタイツメガエル、及びケニア高地に生息するキタアフリカツメガエルとアフリカ低地に生息するミューラーツメガエルのツメガエル属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のTRPV1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のTRPV1も、涼しい環境に適応したアフリカツメガエルのTRPV1と同じ繰り返しの高温刺激に対する温度応答特性を示したことから、TRPV1の温度応答特性は生息地の温度環境とは必ずしも相関していないことが分った。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。グループは以上の結果から、TRPA1こそがツメガエルの生息地の温度環境への適応に重要な貢献をなしていると考えた。本来生息する自然環境は複雑であり、表面的な生息域の温度だけで関連付けを探るのは困難な点もあろうが、現在、ちょうど、水生を共通とするオタマジャクシに着目して研究を進めているところであり、どのような結果が得られるかが大変楽しみである。(主要研究参加者：齋藤茂・助教、齋藤くれあ・研究員、富永真琴・教授)

[3] 曽我部隆彰准教授からの説明

(A) ショウジョウバエ光受容を担うTRPチャネルの活性

を制御する脂質代謝物

ショウジョウバエの光受容はロドプシン→Gq タンパク質→ホスホリパーゼ C カスケードに連動して TRP チャネルが活性化することが重要であるが、TRP 活性化トリガーについては同定されてこなかった。そこで、曽我部准教授らは光刺激したショウジョウバエの視細胞から脂質を抽出し、内因性カンナビノイド類が上昇することを見出した。これらの脂質代謝物が組み換え体 TRP チャネル並びに単離視細胞を直接活性化することを示すことに成功し、ショウジョウバエ光受容のシグナル伝達経路に内因性カンナビノイド類という新たな分子的視点をもたらした。(主要研究参加者：曽我部隆彰・准教授)

(B) ロドプシンが制御する温度受容と温度依存的な味覚受容

世界に先駆けてショウジョウバエ TRP の分子同定に成功した Montell との共同研究を曽我部准教授は継続してきた。その中で、ショウジョウバエでは視覚や光受容に関わる細胞においてのみ発現・機能すると考えられてきたオプシンが担う、感覚神経の温度受容における新たな機能を明らかにしてきた。具体的には、3 齢幼虫 TRPA1 発現神経におけるロドプシン Rh5 及び Rh6 が、発生依存的な温度選好性の 24 ℃から 18 ℃への遷移に寄与することを明らかにした。また、ショウジョウバエのスクロースに対する応答が低温で低下する現象を見つけ、それには味覚神経における Rh6 を介した冷覚が関与することを示した。動物一般に見られる冷温で甘味への嗜好性が減じるのはなぜか？ という問いに答える重要な成果である。これらの研究は、新たな温覚・冷覚の分子機構を提案するとともに、自身の研究者としての identity の重要な基盤となっている。(主要研究参加者：曽我部隆彰・准教授)

(C) その他の現在進行形の研究

温度走性を調節する遊離脂肪酸の代謝に関わるいくつかの脂質代謝遺伝子の同定 (主要研究参加者：Xiangmei Deng・総研大生、曽我部隆彰・准教授)、感覚神経において温度受容や機械刺激受容を制御する脂質代謝遺伝子の網羅的な解析 (主要研究参加者：水藤拓人・NIPS リサーチフェロー、曽我部隆彰・准教授) 等、新たな方向性の研究を積極的に推進している。また、熱帯病に対応するという実学的視点から、昆虫 TRP チャネルの活性化剤や、殺虫成分の効果を増強する化合物の開発等にも取り組んでいる (主要研究参加者：佐藤翔馬・博士研究員、曽我部隆彰・准教授)。有望な結果が得られていることから、今後の曽我部サブグループ独自の研究展開が大いに期待できる。

総合的な評価

空気中或いは物体表面の温度が高感度かつ高速に測定できることから、温覚は体表面からの理解が急速に進んだと言える。しかしながら、体深部や恒常性維持の温度依存性は未解明であった。富永グループはこの外温性の温覚から内温性の温覚への展開という難題に早くから果敢に取り組み、着実な成果を達成している。即ち、細胞表面の温度生物学から生体内深部で恒常性を調節する温度生物学への展開に大きな寄与を為してきた。この新展開は一方で、高い将来性が見込めるが故に取り組むべき課題も多い。特に、研究の主対象である温覚 TRP チャネルは全てがポリモーダルなセンサーチャネルであるので、生理的条件化 in vivo では複数の活性化因子により機能調節を受けることを考慮することが必須になろう。例えば、体温に影響を与えるエネルギー代謝系の変化が体内で生じた際には、それに呼応して様々な代謝物が変化することから、観察した全ての現象の原因を特定 TRP チャネルの温度変化感知のみに帰することはできない。今後は、温度変化と他の因子の同時 in vivo イメージング等が枢要になると考えられる。本課題に取り組むための最適の研究環境に生理学研究所はあると認識している。

富永教授は 2021 年のノーベル医学・生理学賞の授与に結びついた TRPV1 の発見に枢要な貢献を為し、近年は、新学術研究領域「温度生物学」の領域代表として我が国の温覚研究を先導してきた。そのレガシーを伝え、次世代の研究分野のさらなる発展の礎となる仕組みの構築を切望したい。その点、曽我部准教授、齋藤助教の発表には独自の視点や発想からの研究展開がみられ、若手の独立性を促す研究環境をグループとして醸し出している努力が窺えた。両者を含めた若手研究者それぞれ独自の研究成果が非常に楽しみである。

今回、多くの未発表データの説明を受け、単に評価するために研究成果を理解するだけでなく、そこから大いなる刺激を受けた。ともすると無用な競合に陥りがちな昨今の状況の中、TRP チャネル分野のもつ自由な雰囲気を率先して実現していることに対して、最大限の賛辞をグループには贈りたい。

3　脳機能計測・支援センター 多光子顕微鏡室 (村越秀治准教授) の評価

3.1　Associate Professor Shawn Je (Duke-NUS Medical School, Singapore)

December 29, 2021

It is my pleasure to write this letter of evaluation of Dr. Hideji Murakoshi' s laboratory (Section of Multiphoton Neuroimaging) at the National Institute for Physiological Sciences (NIPS). Dr. Murakoshi is currently an Associate Professor at NIPS for 10 years and has been focusing on the molecular mechanism of learning and memory formation at the submicron level in a single synapse by employing cutting-edge, multidisciplinary approaches. Due to COVID-19, the site visit was done virtually- virtual lab tours followed by presentations via zoom, which was sufficient to exemplify the strengths and qualifications of his research activities at NIPS. Suffice it to say that I think very highly of Dr. Murakoshi' s achievement past 5 years. I truly respect and value his insight and experience in imaging and optical manipulation of neuronal signaling occurring at single- synapse during long-term potentiation, a well-established cellular model for learning and memory.

During the lab presentation, Dr. Murakoshi presented two main research themes- one was his progress on imaging in situ activities of critical signaling proteins within the dendritic spine, a platform of excitatory synaptic transmission in mammalian neocortex, and the other was the development of novel genetically encoded tools for neuroscience research. His laboratory has been developing novel fluorescence protein pairs suitable for FRET which enables in situ activities of signaling molecules such as Cdc42, Rac1, RhoA, and CaMKII, all of which reside at the dendritic spine with relatively high-level of expression, suggesting their elusive roles in relaying important downstream signaling pathways during LTP. Dr. Murakoshi' s lab pioneered the compartmentalized local activation and inactivation of CaMKII and monitored the subsequent activation status of Cdc42, Rac1, and RhoA. This research is important because this may be the only way to elucidate the mechanism of input-selectivity in single spine level LTP. They found that Cdc42 is essential to determine input-specificity, while Rac1 and RhoA signaling spread to trigger nearby dendritic spines, which resemble associative learning at single spine level LTP.

The Murakoshi lab also developed many useful tools to study synaptic plasticity by modulating CaMKII activities with blue light excitation. First, the lab has developed a genetically encoded light-inducible CaMKII inhibitor to achieve high spatiotemporal inhibition of CaMKII activities only at the activated spine. Intriguingly, selective photoactivation and subsequent inhibition of CaMKII activity locally at a single dendritic spine can suppress the effect of local LTP mediated by repeated local glutamate uncaging (Murakoshi et al. ***Neuron,*** 2017). Next, they utilized this tool in well-established rodent learning behavior, the inhibitory avoidance learning, by expressing and activating light-inducible CaMKII inhibitor in the amygdala. Intriguingly, they observed that the learning, but not the memory, was suppressed upon CaMKII inhibition in neurons. Given that it is extremely hard to separate between learning and memory solely based on behavioral experiments, this observation is of great importance to separate learning and memory at the molecular level. More recently, the lab developed a genetically encoded photo-activable CaMKII, which can trigger light-dependent phosphorylation of CaMKII rapidly and locally (Shibata et al., ***Nature Comm.*** 2020). Surprisingly, light-dependent CaMKII activation is sufficient to trigger structural single-spine level LTP by activating Cdc42 locally. More importantly, in both awake and anesthetized mice, CaMKII activation in a single spine is sufficient for triggering structural LTP in vivo, which has not been demonstrated before. He didn' t elaborate further, but I guess the team is currently investigating how this synthetic single spine activation can influence cortical learning and behavior in vivo. More recently, they utilized these two developed tools to demonstrate that prolonged neuronal activation suppresses structural LTP in a calcium- and CaMKII-dependent man-

ner (Ueda et al., ***Cell Reports,*** 2021). This finding is also important because this was the first to demonstrate homeostatic regulation of single synapse strength at the molecular signaling level. These works were presented by his two graduate students, who joined relatively recently (less than a year), indicating Dr. Murakoshi' s competency in teaching the next generation of neuroscientists. After illustrating his published research outcomes, Dr. Murakoshi showed a glimpse of his plan, which will elucidate the role of single synapse-level LTP during learning and memory in vivo, which may be one of the most important frontiers in neuroscience research. He also briefly went over internal and external research collaboration. They already shared their valuable resources with over 70 laboratories, which fruitfully resulted in multiple publications.

In Summary, Dr. Murakoshi' s group published 16 original research articles within 5 years, which is quite impressive. Most of these publications are in high-profile journals such as Neuron, Nature Communications, eLIFE, and Cell Reports. Their future research plan on single spine-level learning and memory in vivo is extremely interesting and technically feasible. I believe Dr. Murakoshi and his team have demonstrated world-class neuroscience research and will continue on their scientific leadership and superb productivity in the field of cell and molecular neuroscience. I am very impressed with his research plans, which address a very important topic in a creative, rigorous, and sophisticated manner. He will take advantage of his expertise in cell biology, molecular genetics, and two-photon imaging, which allow him to establish true independence in a relatively underexplored research area. I have complete confidence that Dr. Murakoshi will be successful in these new endeavors. He is a very smart, rigorous, enthusiastic, and innovative scientist who is very serious about making his mark in an important area of neuroscience research. I urge your favorable consideration of his laboratory evaluation. Please do not hesitate to contact me if you have any questions.

Sincerely,

Shawn Je
Associate Professor
Program in Neuroscience and Behavioral Disorders
Duke-NUS Medical School, Singapore

3.2　尾藤晴彦 教授 (東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野)

この度、村越秀治准教授の外部評価委員の一人として、村越准教授、ならびに同氏が率いる脳機能計測・支援センター多光子顕微鏡室のメンバーによる過去5年間の研究業績ならびに、村越准教授の取り組んでいる人材育成・共同研究の状況についてレビュー致しました。12月9日午後に現地でサイトビジットを実施し、この際に詳細な説明を受け、実地見学・質疑応答を実施致しました。これに基づき、以下の通り評価致しますので、ご報告致します。

1. 研究業績

多光子顕微鏡室の主任准教授に着任して以来、村越秀治准教授は、これまでに計16報の英文原著論文 (Nature 1報、Neuron 2報、Nature Communications 2報、Cell Reports 1報、eLife 1報、Scientific Reports 4報など)、ならびに英文総説4報を発表し、日本有数の光操作・光計測技術の開発拠点責任者の一人として、大変注目されている。日本を代表する若手神経科学研究者として、その位置は揺るぎないものとなっている。2016年の着任以降の原著論文の多くは世界中から注目され、すでに総計900件以上の被引用数を有していることが特筆される。

中でも以下の3つの成果は、極めて独創性が高く、シナプス可塑性ならびのその制御を光生理学の最先端技術を駆使して解明した発見として、さらに新たな蛍光プローブデザインへの貢献として、高く評価される。

(1) CaMKII機能を光依存的に操作するプローブの開発 (Murakashi et al. Neuron 2017; Shibata et al. Nature Comm 2021)

CaMKIIは樹状突起スパインに濃縮された12量体からなる酵素であり、シナプス後肥厚部のNMDA受容体複合体と密接に結合し、NMDA受容体開口後のカルシウム流入を、より長期的な翻訳後修飾イベントへ共役させる分子スイッチの一つであると考えられている。村越らは、前所属のMax-Planck Florida研究所 安田涼平研究室在籍時に、スパインFRETイメージングにより、CaMKII活性化がRhoファミリー低分子量G蛋白質の活性化を引き起こすことを示し、長期シナプス可塑性の一つである長期増強LTP (Long-term potentiation) の誘導・発現時におけるスパイン容量増大の細胞骨格動員メカニズムの一つを明らかにした (Murakoshi et al Nature 2011; Hendricks et al. Nature 2016)。さらに、生理研着任後に安田研究室と共同研究を継続し、スパインに発現したCaMKII inhibitor peptideを光依存的に制御することにより、長期増強LTPの誘導・発現におけるCaMKII活性化の必要性やタイムコースをこれまでにない時間分解能で解明した (Murakoshi et al. Neuron 2017)。

しかし、スパインでのCaMKII活性化が十分であるか否かについては、永らく議論が続いており、これまでのwhole-cell patch電極から活性化CaMKIIをwash inするような実験では、時間的・空間的解像度が失われ、厳密な立証が待たれていた。村越らは、CaMKIIの活性化メカニズムが結晶学的にほぼ解明されたことに立脚し、光依存的構造変化を引き起こす蛋白モチーフをCaMKIIのCa^{2+}/CaM依存的活性化ドメインに置換することにより、キナーゼ活性・特異性を損なわず、光依存的に自由自在に活性化可能なキナーゼ分子paCaMKIIを新たに設計開発した。paCaMKIIを用い、単一シナプスで光活性化を実現することにより、初めて単一シナプス内で活性化されるCaMKII活性がLTP発現に必要十分であること、さらに、単一シナプス内で、蛋白合成依存的なLTP長期化の引き金ともなる可能性があることを実証した (Shibata et al. Nature Comm 2021)。この成果は、直近の河西春郎研究室によるNature論文 (Ucar et al. Nature in press 2022) にも活用されている。

このように村越グループによる独創的なCaMKII活性の光操作技術開発により、シナプス可塑性メカニズムの解明が大きく進展したと評価できる。

(2) Metaplasticityによる単一シナプス長期増強の抑制制御の発見

成体脳では、長期増強は単一シナプスレベルで制御される一方で、可塑性を制御するメタ可塑性は細胞全体レベルで発現することがこれまで示唆されてきた。しかし、同じシナプス入力が、スパイン局所で単一シナプス可塑性を誘導する一方で、よりglobalなシグナルによりメタ可塑性誘導にも関与するため、メタ可塑性と単一シナプス可塑性の相互作用を厳密に定量・実証することはこれまで困難であった。paCaMKIIを用いて、シナプス入力比依存的に単一シナプスLTPが誘導できるようになった成果を用い、chronic excitationによるmeta可塑性との相互作用を調べたところ、meta可塑性により、単一シナプスでのカルシウム流入そのものの低下に加え、CaMKII下流の標的分子の抑制も関与していることが示された。このことにより、メタ可塑性機構は重層的で、シナプスレベル

とその下流のシグナリングレベルの少なくても二つのレベルで、LTP 機構と相互作用していることが示唆された (Ueda et al. Cell Reports 2021)。

本成果は、メタ可塑性メカニズムの解明とメタ可塑性の生物学的意義の双方をスパインレベルで同定した先駆的仕事として極めて独創性が高いと評価できる。

(3) 細胞シグナルの FLIM-FRET イメージングプローブデザインに必須な dark FRET acceptor の創出

FLIM-FRET イメージングによる細胞内シグナル測定は、神経細胞内の動的シグナル解析の重要な柱の一つであるが、多重化計測のためには、FRET acceptor 蛍光が dark な (QE が 1% 程度の蛍光蛋白で FRET acceptor となる) 性質であることが有利となることが多い。そこで、村越らは、Shadow G (Murakoshi et al. Scientific Rep 2015), Shadow Y (Murakoshi et al. Scientific Rep 2017), Shadow R (Murakoshi et al. Scientific Rep 2019) を合理的に設計し、FLIM-FRET 計測に極めて有用であることを次々と実証してきた。これに基づき、世界各国で多くの研究グループがこれらの新規蛍光蛋白を用いて新たな蛍光イメージングプローブ開発に励んでいる。

このような一見地道な努力こそが、脳機能計測・支援センター多光子顕微鏡室としての真骨頂ではないかと考えられる次第で、この成果は世界の蛍光イメージングへの極めて重要な貢献として評価できる。

2. 人材育成

これらの研究業績は、過去 5 年間で育てた研究員、ならびに大学院生の力に負うところが大きい。なかでも、現在国内製薬企業に籍を移した柴田明裕研究員 (当時) と進めた paCaMKII プロジェクトについては、競合が厳しい中、世界に先駆けて paCaMKII を作出して、長期増強 LTP に関する大きな謎の一つを解明した独創性は抜きん出ている。

村越准教授の丁寧かつ誠実な教育方針に賛同して、現在 2 名の大学院生が村越チームに join している。各々独立した興味深いプロジェクトを進行中である。特に、年長の植田氏は、在籍一年強程度で業績 1.-③の成果を収め、Cell Reports 誌論文の筆頭著者となっており、今後のさらなる活躍が期待される。2022 年度より JSPS-DC2 研究員として採択されているのは、至極尤もである。一方、続く長澤氏も、神経機能理解に不可欠な、重要シグナル分子群の網羅的機能解析に従事しており、極めて有望な予備的成果を得ている最中で、大いに期待ができる。

評価者自身の経験でも、プレーイングマネージャーとして全力で新規原理解明に取り組みながら、少数の学生・研究員と互いに切磋琢磨しながらチーム研究を推進する時期が、一番独創性が高く、展開力・突破力も優れている。村越准教授の温厚誠実な人徳と科学的な忍耐力が、才能ある若人たちとの相乗効果を生み出しつつあり、今後の大きな発展につながると確信できた。

3. 共同利用研究

多光子顕微鏡室は、大学共同利用機関である生理学研究所の一部として、外部との共同研究を担う重要なミッションを有している。2016 年以降、生理学研究所共同利用研究と新学術支援 ABiS などを通して、多くの内外研究機関との共同研究や世界中の 100 以上の研究室へのプローブ配布などを実施してきた。主要な共同研究機関としては、ブリティッシュコロンビア大学、CNRS-Université de Bordeaux、マックスプランクフロリダ神経科学研究所、京都大学大学院医学研究科、金沢大学理工学研究領域、東京大学大学院理学系研究科、大阪大学産業科学研究所、名古屋市立大学大学院医学研究科、分子科学研究所、慶應義塾大学 医学部、豊田工業大学、防衛医科大学、北里大学医療衛生学部、沖縄科学技術大学院大学などであり、多光子顕微鏡室の展開力は生理学研究所によっても大きな力となっていると考えられる。

4. 結論

以上の通り、村越准教授が率いる多光子顕微鏡室では、光先端科学技術を用いた独自の顕微鏡システムと細胞内分子活性イメージング・操作法を駆使し、神経細胞をはじめとする細胞内シグナル伝達機構の研究において、世界をリードしていく実績が生み出されてきた。特に、この 5 年間の業績・人材育成の成果は極めて高い水準であったと総括できる。世界的に有用なツール開発のみならず、世界が着目する biological discovery にも成功しており、これからの活躍が益々期待できる。

第 IV 部

各研究分野の最近の進展、動向

1　シナプス研究とパルミトイル化脂質修飾研究の進展、動向

1.1　シナプス研究

1973 年に報告された海馬の興奮性シナプスにおける長期増強 (Long-Term Potentiation, LTP) は、記憶・学習の細胞レベルのモデルとして最も精力的に研究されてきた (Bliss & Lomo, 1973)。わずか 1 秒間の高頻度刺激がその後のシナプス伝達効率を増強させ、その増加が数週間にわたって持続するという電気生理学的現象は、記憶・学習の実験モデルとして多くの研究者の注目を集めてきた。1995 年にサイレント・シナプス (機能的な AMPA 受容体は存在せず NMDA 受容体のみが存在するシナプス) が発見され (Liao et al., 1995; Isaac et al., 1995)、AMPA 受容体が動的にシナプス後部膜に輸送されることが示された。その後、ケイジドグルタミン酸と 2 光子顕微鏡を用いて、ひとつの棘突起のみを刺激することにより、AMPA 受容体応答の増強と棘突起の体積の増大が引きおこされることが示された (Matsuzaki et al., 2004)。これら一連の生理学研究により、AMPA 受容体の動態制御機構が、LTP の分子基盤であると考えられるようになった。そして 2000 年代には、AMPA 受容体結合蛋白質が次々と同定され、様々な AMPA 受容体輸送モデルが提唱された。近年の AMPA 受容体のプロテオミクスや 1 分子イメージング、超解像イメージング等の解析結果と考え合わせると、現在では、TARP を代表とする AMPA 受容体附属サブユニットと、それをシナプス後部で裏打ちする足場蛋白質 MAGUK による AMPA 受容体輸送モデルが重要な役割を担っていると考えられている (Nicoll, 2017)。また、超解像顕微鏡観察によって見出されたシナプス・ナノドメインは、シナプス前部膜や後部膜が単なる一様な膜構造ではなく、数 10〜200 nm 径の特殊膜構造の集合体であることを明らかにした。つまり細胞生物学分野で古くから提唱されている「ラフト膜ドメイン」のような特殊な膜ドメインがシナプス局所にも存在することを意味する。さらに、これらシナプス前部と後部のナノドメインが対面整列するという観察結果 (トランス・シナプスナノカラム説) は、シナプス前後部が協調・連携して機能することを示唆するものであり (Tang et al., 2016)、現在、ナノカラムの構成分子の同定や調節機能の解明が盛んに進められつつある。

また、近年のシナプス研究により、シナプス構成蛋白質が次々と同定され、これら個別の分子に対して、ノックアウトマウスを用いた機能解析が盛んに行われてきた。ノックアウトマウスの解析において、しばしば直面する問題としては、(1) ファミリー分子による機能重複や機能相補により、標的分子の表現型解析がマスクされたり、(2) ノックアウト個体が致死となり十分な機能解析が行えないこと等があったが、CRISPR/Cas9 等のゲノム編集技術の登場とアデノ随伴ウイルスの普及により、これら問題も克服されつつある。したがって、近い将来、全てのシナプス蛋白質の詳細な分子カタログが作成されると思われる。

一方、シナプスにおける蛋白質ネットワーク解析は、近年の質量分析装置の高度化・高性能化にも関わらず、不溶性が高いシナプス蛋白質の相互作用の全体像は、未だ十分には解明されていない。また、シナプスの種類や細胞種特異的な蛋白質相互作用、酵素と基質間のような一過的な蛋白質相互作用の全容は、今なお残された課題と言える。近年、様々な分野で活用されているビオチンリガーゼ近接標識法や、タグを挿入したノックインマウスの活用、新しい界面活性剤の開発等が期待される。生理学研究所 (もしくは岡崎 3 機関) においても、より高感度で定量性の優れた超解像度質量分析装置の導入が望まれる。一方、最近ではシナプス蛋白質が液–液相分離を介して液滴を形成することが、シナプス・ナノドメイン形成を担っているというモデルが提唱されるようになってきた (Chen et al., 2020)。今後もシナプスのみならず、神経細胞が有する特殊なドメイン構築に液–液相分離が果たす役割が明らかになっていくものと思われる。

近年、ヒト全ゲノムシークエンスやエクソーム解析が臨床現場で活発に行われるようになり、国際的なデータベースへの variant 登録が日々、加速している。シナプス関連分野でも、小児の自閉症患者や知的障害、てんかん脳症患者の variant 解析から、これまで病因が分かっていなかった疾患の再分類が進んでいる。国を越えた臨床医と基礎研究者の連携が益々必要となると思われる。このような背景から、マウス遺伝学とヒト遺伝学研究の発展的融合が期待され、マウス脳の functional MRI (fMRI) 解析は全脳イメージングと共に不可欠な解析手法となると思われる。このような観点から、生理研においても齧歯類を対象とした fMRI 装置の導入が望まれる。

さらに、新たな展開として、自己免疫性シナプス疾患という疾患概念が普及しつつある (Dalmau et al., 2017)。従来、自己抗体が関与する自己免疫性神経疾患としては、アセチルコリン受容体を標的とした重症筋無力症や P/Q 型カルシウムチャネルを標的とした Lambert-Eaton 症候群が広く知られていた。一方、最近、記憶障害やけいれん、

認知機能障害を示す患者血清や髄液において、中枢神経のシナプス蛋白質に対する自己抗体が次々と報告されている。具体的には、NMDA 受容体、LGI1、代謝型グルタミン酸受容体、AMPA 受容体、$GABA_A$ 受容体、CASPR2 など、シナプス伝達に関わる分子が標的となっている。患者血清から自己抗体の標的分子を同定する手法は既に確立されており、数年以内には、自己抗体の標的抗原は同定され尽くすと思われる。ごく最近、これら自己抗体をコードする抗体遺伝子が患者 B 細胞から単離されるようになってきた (Kreye et al., 2016)。SARS-CoV-2 に対する中和抗体研究で行われているように、これら組換え型モノクロナール自己抗体と標的蛋白質の構造解析を行うことで、自己抗体の病態機構が明らかになるとことが期待される。また、組換え型自己抗体を自在に改変することで、新たな研究ツールの開発が期待される。実際、患者由来の自己抗体は、特異性に優れ、高い親和性を有するクローンが多い。中には、特異性の高い機能阻害抗体も含まれており、基礎研究における組換え型自己抗体の活用範囲は、極めて広いと思われる。日本においても臨床医と基礎研究者が連携し、これら組換え抗体の単離、活用、共有化を進めてもよいかもしれない。動物免疫を必要としない点、知財性を有する観点からも有用と思われる。

1.2 パルミトイル化脂質修飾研究

パルミトイル化は炭素数 16 の飽和脂肪酸であるパルミチン酸が蛋白質に共有結合する翻訳後修飾であり、蛋白質の局在や機能を制御する。また、パルミトイル化修飾は、他の脂質修飾とは異なり可逆反応であり、動的に蛋白質を制御する。1979 年にパルミトイル化を受ける最初の蛋白質として、シンドビスウイルスや水疱性口内炎ウイルスの糖蛋白質が発見され (Schmidt et al., 1979)、以来、哺乳動物細胞においても 3 量体 G 蛋白質 Gα や HRas など、細胞内シグナル伝達において重要な機能分子が、パルミトイル化蛋白質として報告されてきた。同時にパルミトイル化反応を担う酵素の探索はなされたが、長年パルミトイル化酵素の精製、同定には至らなかった。この点がリン酸化修飾やユビキチン化修飾に比べて当該分野の進展が立ち遅れた理由と考えられる。2000 年前後になって酵母を用いた順遺伝学的スクリーニングにより Erf2 と Akr1 がパルミトイル化酵素候補として報告された (Bartels et al., 1999; Roth et al., 2002)。私共のグループは、Erf2 と Akr1 が共通配列を有することに着目し、マウスのパルミトイル化酵素として、23 種類の zDHHC ファミリー遺伝子を単離した。さらに、この zDHHC 酵素ライブラリーを用いて体系的に酵素-基質特異性を評価する実験系を樹立し、様々な酵素-基質ペアを同定し、当該分野の進展に貢献した (Fukata & Fukata, 2010)。

また、2004 年に acyl-biotinyl exchange (ABE) 法という、細胞や組織から効率よくパルミトイル化蛋白質を精製する手法が開発され、網羅的なパルミトイル化蛋白質の解析が可能となった (Drisdel & Green, 2004)。加えて click chemistry を用いたパルミトイル化標識法も palmitome 解析に活用されはじめた。これら網羅的な palmitome 解析は、パルミトイル化蛋白質の数を飛躍的に増加させ、現在では、数千種類の基質蛋白質が報告されている。また、パルミトイル化蛋白質は、酵母や哺乳動物に限らず、植物や線虫、ウイルスなどにおいても存在し、zDHHC 酵素が種を超えてパルミトイル化酵素といて機能することが明らかになってきた。このような背景からパルミトイル化研究は、様々な分野で発展し続けている。哺乳動物では、パルミトイル化酵素のノックアウトマウスが次々と作製され、その表現型の解析が進められている。zDHHC 酵素の多重ノックアウトマウスの解析も進められ、上述の palmitome 解析と組み合わせることにより、個体レベルでの基質特異性や生理的意義が解明されつつある。また、palmitome から得られたデータセットは、マルチオミクスの一角を占めるようになってきている。さらに、脱パルミトイル化酵素として、従来の APT や PPT に加えて ABHD17 が同定されたことも当該分野における最近の大きな進展の一つと言える。

2018 年には、ヒト zDHHC20 の X 線結晶構造が報告され、zDHHC 蛋白質の立体構造と酵素の反応様式が原子レベルで明らかにされた (Rana et al, 2018)。zDHHC 蛋白質の全体構造は、4 つの膜貫通ヘリックスが形づくる円錐型様構造を呈する。また、供与基質であるアシル CoA のアシル (パルミチン酸) 基が反応過程で 4 つの膜貫通領域により形成された疎水性ポケットに挿入されうることも示された。そして、一連の求核反応により基質蛋白質へパルミチン酸が転移されていく反応モデルが提唱された。本知見は、zDHHC 酵素の基質特異性を理解し、阻害剤を開発する上で、非常に重要であると言える。

1.3 zDHHC タンパク質と ABHD17 の創薬標的としての展望

過去の創薬標的蛋白質の多くが膜蛋白質や酵素であったことを考えると、パルミトイル化修飾関連酵素は創薬標的としての高い可能性を秘めていると言える。癌遺伝子産物 (H/NRas など) の癌化活性にパルミトイル化が必要であることや、神経伝達物質受容体やシナプス小胞蛋白質の多くのシナプス蛋白質がパルミトイル化修飾を受けるこ

とから、zDHHC蛋白質の活性修飾薬剤の開発により、癌や精神神経疾患などの創薬開発にもつながる可能性が示唆される。一方、病原体の感染を感知し1型インターフェロンや炎症応答を誘導する自然免疫分子STINGの活性化には、ゴルジ装置でSTINGがパルミトイル化される必要がある (Mukai et al., 2016)。ごく最近、このSTINGのパルミトイル化部位を標的とするユニークな代謝物が発見され、STINGが引きおこす炎症性疾患に対する治療薬の開発につながる可能性が提案されている。また、抗マラリア薬Artemisininの標的分子をスクリーニングした結果、パルミトイル化酵素zDHHC6であったという発見も興味深い。さらに、インフルエンザウイルスやHIV-1、HCV等の多くのウイルス構成蛋白質は宿主細胞のパルミトイル化酵素によりパルミトイル化修飾を受けることが知られている。ウイルスによっては、エンベロープ蛋白質のパルミトイル化がウイルスの出芽や感染性に必要であることが分かっており、パルミトイル化酵素阻害剤が抗ウイルス薬として機能することも示唆されている。実際、現在、世界的なpandemicを引きおこしているSARS-CoV-2のスパイク蛋白質も複数のパルミトイル化修飾を受け、パルミトイル化がスパイク蛋白質の3量体化や感染、膜融合に必須であることが次々と報告されている。

このように、パルミトイル化修飾研究は、酵素、基質の分子同定の時代を経て、その生理機能、病態機構の解明へと進展を遂げている。今後は、(1) パルミトイル化関連酵素の時空間的操作プローブの開発、(2) パルミトイル化蛋白質と膜脂質との相互作用の解明、(3) 膜蛋白質におけるパルミトイル化修飾の意義、(4) パルミトイル化関連酵素の活性調節機構や (5) 特異的阻害剤の開発などにおいて、さらなる進展が期待される。

生体膜研究部門　深田正紀

2　温度受容体研究からみた感覚研究の未来

2021年のノーベル生理学・医学賞は、温度受容体TRPチャネルを発見したアメリカ カリフォルニア大学サンフランシスコ校のDavid Julius教授と触覚受容体Piezoチャネルを発見したアメリカ スクリプス研究所のArdem Patapoutian教授に授与された。分子実態が明らかでなかった物理刺激(温度刺激と機械刺激)の受容体の発見は感覚研究を大きく進展させたので、その研究の意義は大きく、ノーベル賞受賞に値すると考える。温度感受性TRPV1チャネル(カプサイシン受容体)とTRPV2の遺伝子クローニングと機能解析に関わった者として、25年(四半世紀)の研究の進展は目を見張るものがある。2017年にノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡を用いて多くの蛋白質の構造が分子レベルで明らかになる中、11の温度感受性TRPチャネルのうちTRPM3を除く10の構造が明らかになっている。ここでは、私が25年携わってきた温度受容体(温度感受性TRPチャネル)研究を通して、感覚研究の未来について語りたい。

環境温度の感知は地球上の生物の生存にとって重要な機能の一つであり、ヒトを含む哺乳類や鳥類などの内温(恒温)動物をはじめ、両生類、爬虫類、魚類といった外温(変温)動物、さらには無脊椎動物や単細胞生物に至るまで必須の機能である。これは全ての生理応答が温度に依存して変動するためで、それぞれに適した生育環境を得るために生物は多様な温度感知機構と温度適応性を発達させてきた。摂氏0度で生存する生物もいれば、アーキアArchaeaに属する超好熱菌の至適生育温度は摂氏80度以上である。内温動物、特にヒトは深部と皮膚表面で体温が異なり、深部体温を維持するために環境温をモニターして、行動性(着衣、運動、食物摂取など)あるいは自律性(ふるえ・非ふるえ熱産生、皮膚血管反応、立毛、発汗など)の体温調節を行う。このような調節は、体表面や深部組織に存在する温度受容器からの入力を受けた視床下部のニューロンが最上位の体温調節中枢として情報を統合し効果器へ出力することで実現される。

私たちはどのようにして温度を感知するのか？ 細胞生理研究部門は温度感受性TRPチャネルの研究を続けてきたが、「どのようにして温度感受性TRPチャネルは温度を感知して開口するか？」という疑問がある。分子ブラウン運動の熱による亢進を受けて計算されるQ_{10}値は大きくなく、イオンチャネル蛋白質では最大3-4とされる。Q_{10}値が10を超えるTRPチャネルは多くあり、明らかに蛋白質の構造が温度刺激で劇的に変化することを意味する。原子レベルで10の温度感受性TRPチャネルの構造が明らかになっているが、温度がいかにチャネル開口をもたらすか、について明確な答えは得られていない。低温電子顕微鏡によって得られる構造はあくまでもsnap shotであり、ダイナミックな構造変化を解析するのに適した実験技術とは言いがたい。しかし、構造生物学者によれば、低温電子顕微鏡解析での精製蛋白質凍結に要する時間は数十ミリ秒であり、凍結直前に曝露されて起こる構造を保っているイオンチャネル蛋白質はいくつか存在するという。よって、数多くの温度感受性TRPチャネル構造を観察すれば、開口したチャネル構造を見つけることが可能であるという理論である。温度感受性TRPチャネルの温度による構造変化については、2つのチャネルで論文が発表されているが、科学者のコンセンサスを得るには至っていない。結晶構造の変化をダイナミックに解析する手法は報告されており、それら構造生物学の手法を用いて温度によるチャネル開口のメカニズムを明らかにすることは近い将来、可能かもしれない。では、他にどのような方法があるのであろうか？ 近年、分子間力顕微鏡の空間解像度と時間解像度の改善は著しく、大まかにはなるが、分子間力顕微鏡で温度感受性TRPチャネルの温度変化による構造変化を観察することができるかもしれない。細胞生理研究部門では、進化学的に近くて異なるアミノ酸の数が少ないにもかかわらず活性化温度閾値が大きく異なる温度感受性TRPチャネル間でのキメラ体や点変異体の解析から活性化温度閾値の決定に重要なアミノ酸の同定を進めており、明らかになっている原子レベルでの構造データから温度による開口メカニズムの解明を目指せないかと考えている。しかし、構造的に不安定で原子レベルでの構造が必ずしも明らかになっていないアンキリンリピートドメインの関与が疑われる例が多いのが問題となっている。

ヒトや動物ではどの感覚神経がどの温度刺激受容と伝達を担っているかは明らかになっていない。近年の単一細胞RNAseq解析によって、感覚神経の分類の研究が進んでいる。現在のところ、十数種類の感覚神経に分類されるとする報告が多く、どの種類の感覚神経がどのように役割分担して(異なる温度感受性TRPチャネルを発現させて？)温度感知が行われているかが明らかになる日も遠くないように思われる。

そのような異なる感覚神経で温度を感知している分子は温度感受性TRPチャネルだけであろうか？ 間違いなく、温度感受性TRPチャネル以外の分子が温度情報を感

知していると推定される。一般的に、感覚神経に温度刺激が加わると陽イオンの流入によって脱分極がおこり、それが電位作動性 Na^+ チャネルを活性化して活動電位が発生する。これが、外界の温度刺激を電気信号に変換する簡単ではあるが非常に効果的なメカニズムである。その中心的なイオンチャネルが温度感受性 TRP チャネルである。しかし、Cl^- の流出の増強や K^+ 流出の抑制も感覚神経の脱分極をもたらすので、そうしたチャネルに温度感受性があれば、温度感知に関わることになる。事実、ある種の Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネルや 2 ポア K^+ チャネルに温度感受性があって、温度感知に関わることが報告されている。また、代謝型受容体が温度感知に関わることが報告されており、ショウジョウバエでは視覚に関わるロドプシンが温度を感知していることが明らかになっている。おそらく、多くの膜蛋白質が協奏的に働いているものと推定され、そうした全体像が明らかになるのが期待される。

それでは、温度を感知するのは感覚神経だけなのであろうか？ 細胞生理研究部門では 10 年以上前に外界の温度に直接的に曝露される表皮のケラチノサイトが温度を感知していることを報告した。表皮ケラチノサイトが温度を感知する場合、何らかの方法でその温度情報は感覚神経に伝達されなければならない。グリオトランスミッターとして知られる ATP が表皮ケラチノサイトから感覚神経に温度情報を伝えていると報告されているが、他の神経伝達物質が働いているかもしれない。表皮メルケル細胞に発現する Piezo2 チャネルで感知された機械刺激情報は、セロトニンによって感覚神経に伝達されることが明らかになっている。そのような、感覚神経による直接の温度感知と表皮ケラチノサイトを介した温度感知がどのように協奏的に働いているのかは興味深い。おそらく、侵害性温度刺激のような危険な刺激は感覚神経で直接受容されていると考えられる。加えて、1950 年代から視床下部を含む脳神経が周囲の温度を感知して活性を変化させるという報告がある。つまり、末梢から入って電気信号に変換された温度情報と脳が直接感知する温度情報が脳内で情報統合されていると推定される。末梢からの温度情報は時間による変化が大きく、脳による温度感知はよりゆっくりと起こると推定される。視床下部の背内束核に情報統合されて出力が起こると考えられるが、視床下部での温度感知の分子実態はあまり明らかではなく、TRPM2, TRPM8 が候補分子として報告されている。こうした体温近傍の温度で活性化する温度感受性 TRP チャネルが脳温を感知する、という概念は新しく、今後の進展が待たれるところである。

多くの研究者は、マウスやラットの温度刺激に対する応答から、動物がどう感じているのかを推定している。侵害刺激であれば、それは pain-related behaviors であり、ほんとうに動物が痛みを感じているのかは分からない。温度感覚も痛みのように快・不快情動と密接に関連した感覚であり、刺激による行動は avoidance と preference のバランスで決まっていると考えられる。感覚生理学の分野で、求心路による温度知覚の伝達・中枢神経での情報統合と処理・遠心路による体温調節行動を体系的に解析した研究は多くない。細胞生理研究部門では、Thermal Gradient Ring というドーナツ型の装置で heater と chiller で温度勾配をもたせてマウスを自由行動させる装置の開発に関わった。マウスは自分が行きたい場所に多く滞在することになるが、Spent time, Travel distance, Moving speed, Acceleration 等のパラメーターを総合的に解析して、マウスの温度変化に対する行動を解析できると考えており、研究の進展が楽しみである。

1 細胞に目を向けると、細胞内温度測定プローブの開発により、細胞内の温度が一定ではなく、細胞内コンパートメントによって少し異なり、細胞内でも熱が産生され、それが「温度シグナル」として RNA 顆粒形成を含む多くの生理機能に関わることが明らかになりつつある。細胞内の温度が不均一であってもすぐに一定になると考えられていたが、実はそうではなさそうなのである。また、神経突起では成長円錐の温度が高く、それが神経先端の運動に効果的であることが明らかになっている。ヒトの身体全体でみれば、筋肉や褐色脂肪組織による熱産生と体表面から熱放散で温度は規定されていると考えられているが、実はそうではないらしい。細胞生理研究部門は 11 の温度感受性 TRP チャネルのうち 5 つが体温近傍の温かい温度で活性化することから、身体中の細胞が温度を感じながら生存しているという概念を提唱してきた。体温は毎日 1.5 度くらいダイナミックに変動しており、発熱があれば 4 度を越える変動も起こる。そうした身体の中のある意味小さくない温度変化を温度感受性 TRP チャネルが感知してさまざまな生理機能に関わっていると考えることは興味深い。

ヒトはおよそ 37 度近傍の深部体温を持っており、一般的に 5 度以上は変化しない。2011 年に起こった東日本大震災では多くの方が溺死したと報告されている。しかし、実は、低体温症での死亡が多かったとも考えられている。低体温症による死亡は診断が難しい。ヒトでは体温を強制的に冷却して 30 度以下に体温を下げると、体温調節機構が機能しなくなり、体温が 20 度以下に低下すると心臓が停止して死に至る。しかし、ヒトでも極低温状態での生存例が報告されている。日本では 2006 年 10 月に六甲山で遭難した男性が遭難 3 週間後に仮死状態で救助された。発見時に約 22 度の極度の低体温症でほとんどの臓器が機能

停止の状態だったが、後遺症を残さずに回復した。一方、内温 (恒温) 動物、外温 (変温) 動物に共通してみられる体温変動の一つに「冬眠」がある。狭義の「冬眠」は、内温 (恒温) 動物である哺乳類と鳥類の一部が体温・代謝を低下させて食料の少ない冬を過ごす生態のことである。4,000 種以上の哺乳類の中で約 180 種が冬眠をすることで知られている。霊長類は冬眠しないが、マダガスカル島のキツネザルや東南アジアのピグミースローロリスは冬眠して、冬眠中にはエネルギー消費量が基礎代謝率の 5% 以下に減少することが報告されている。冬眠動物の大きな特徴は、冬眠後に何の組織障害も起こさないことである。哺乳類の冬眠中は代謝が低下し、その期間だけ寿命が延びると考えられており、ヒトにおいても冬眠研究は医学のために大いに期待されている。冬眠動物はなぜ、冷環境下で体温を低く保つことができるのか？ 普通は体温が低下すれば産熱が起こるからである。なぜ、ヒトは冬眠できないのか？ 冬眠研究は温度感覚の理解のためにも重要な研究課題である。

温度感覚研究だけを例にとっても、感覚研究の奥は深く多くの解明されるべき疑問がある。今後の感覚研究の進展に期待したい。

細胞生理研究部門　富永真琴

3　蛍光プローブによる神経細胞イメージング

近年，2光子励起蛍光顕微鏡が普及したことにより，脳組織深部においてもシナプス等の微小構造を高解像度で観察することが可能になった。これと並行してカルシウムイオンセンサー (GCaMP) をはじめとした各種遺伝子コード型蛍光タンパク質プローブの開発や FRET センサーの開発も大きく進展しており、2光子顕微鏡や2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡と組み合わせることにより、単に形態を観察するだけでなく、細胞内で起こる生化学反応や微細な分子構造までも可視化できるようになりつつある。全体的な傾向としては、顕微鏡法の開発はドイツや米国を中心とした欧米がリードしており、蛍光プローブの開発は日本、中国、韓国、米国がリードしているようである。

遺伝子コード型蛍光プローブ開発の動向としては、より明るくS/N比の高いプローブの開発が進められている。例えば、本研究所で井本研の中井らが開発したGCaMP (Nakai et al. 2001) や現大阪大学産研の永井らが開発したPericam (Nagai et al. 2001) を軸として遺伝子コード型カルシウムセンサー (genetically encoded calcium indicator (GECI)) の開発競争が世界中で繰り広げられてきた。GECIの主要な用途としては、細胞活動時の膜電位変化により膜電位依存イオンチャネルを通じて細胞外のカルシウムが細胞内に流入することを利用して、細胞活動を細胞内カルシム濃度の上昇として捉えることである (ただし、カルシウムと電位変化のタイムコースがどの程度一致しているかどうかは注意が必要である)。従来、個々の神経細胞やグリア細胞の活動を観察するためにはパッチクランプ法をはじめとした電気生理学的手法が使われてきたが、この方法だと同時に計測できる細胞数に限りがあり侵襲的である。一方で、GECIは各種細胞特異的プロモーターと組み合わせることによって、プローブを特定の細胞種にのみ発現させることができ、2光子顕微鏡下では非侵襲的に数百個以上の細胞を同時に観察することが容易にできる。最も新しいバージョンのものは例えば、Janelia Research Campusで開発されたjGCaMP8シリーズ (反応キネティクスの違うfast/medium/sensitiveバージョンがある) や東大尾藤らによって開発されたXCaMPシリーズ (Inoue, et al. 2019、青、緑、黄、赤色の4色があり広範囲のCa^{2+}濃度を線形的に検出する) などがある。

また、細胞活動を直接検出することが可能な遺伝子コード型電位変化検出プローブ (Genetically encoded voltage indicator: GEVI) の開発も世界中で競争となっている。現在までに30種類以上のものが開発されているが、その3分の2以上はこの10年の間に開発されており、現在のホットトピックである。電位変化はカルシウムイオン濃度の変化と比較して、変化量がもともと小さいため実用的なプローブを作ることは極めて難しい。現在までのところ、代表的なものとしてはArcLight(Jin et al. 2012)、ASAP3(Villette et al. 2019)、Archon(Piatkevich et al. 2019) などがあり、覚醒個体マウスでの活動イメージングや単一シナプスレベルでのイメージングも可能になりつつある (Cornejo et al, 2021)。しかしながら、GECIと比較するとS/N比も悪く、画像処理や信号処理を駆使してようやく電位変化を検出できるレベルである。そのため、実用的なレベルに達するにはまだ時間がかかるだろう。

蛍光タンパク質プローブとして広く利用されてきたものとして光活性化型GFP(Photoactivatable GFP: paGFP)(Patterson et al. 2002) が挙げられる。紫外領域の光照射によって不可逆的に吸収スペクトルが変化するもので、分子拡散の検出に利用されてきた (残念ながら開発者であるGeorge Harold Patterson氏は今年亡くなってしまった)。元来、不可逆であった機能を可逆的にすることも行われると共に (Ando et al. 2004)、超解像顕微鏡のプローブとしても利用されている (paGFPの論文は超解像顕微鏡の基礎として2014年のノーベル化学賞の重要文献となっている)。最近のトレンドとしてはこのような光応答性蛍光プローブの超解像顕微鏡への応用や新規顕微鏡法とパッケージングしたものが多い (Dhemendra et al. 2015)。超解像顕微鏡はやや落ち着いて来た感のあるものの、今後もホットトピックの一つになるであろう。

遺伝子コード型蛍光プローブのホットトピックとしては、グルタミン酸やドーパミン、セロトニンを始めとした化学伝達物質のセンサー開発が世界中で精力的に進められている。特に北京大学のYulong Li博士やUC DavisのLin Tian博士らの研究室が世界をリードしており、個体動物でのイメージングも可能になっている。しかしながら、化学伝達物質の濃度はシナプス間隙においてもそれほど高い訳ではないので、検出できるシグナルに限りがありまだ改良の余地がある段階である。近年、プローブの開発に機械学習を利用したものも報告されつつあり (Unger et al. 2020)、今後、効率的かつ網羅的に各種変異体のスクリーニングが行われるようになる可能性がある。加えて、最近ではプローブの開発だけに留まらず、それを利用したドラッグスクリーンングまでをパッケージングして論文

として報告することが多くなりつつある。

蛍光プローブとしては2000年代より分子活性化や分子間相互作用を検出可能なFRETセンサーの開発も進められている。特に、組織内での検出には2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法(2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy: 2pFLIM)が用いられることが多い。これまで、2pFLIMの観察対象としては脳スライスがよく用いられていたが、最近では覚醒個体マウスでの観察報告が徐々になされるようになってきている。対象分子としてはPKAやPKC、ERKなどのキナーゼを対象としたものが多い。生理学研究所脳機能計測・支援センターにおいても、現在までに2pFLIM用の蛍光プローブの開発(Shibata et al. 2015, Murakoshi et al. 2015, Nakahata et al. 2016, Murakoshi et al. 2017, Murakoshi et al. 2019)を行ってきており、Addgeneを通じて世界中にプローブを配布している。現在、2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡は世界中でも限られた研究室しか保有していないが、各大手顕微鏡メーカでFLIMの導入を進めていることもあり今後広く普及していくだろう。

蛍光プローブ開発の方向性としては、多種類の分子を、広範囲・高精細に高い時間分解能で検出することに向かっており、今後もそれは変わらないであろう。

多光子顕微鏡室　村越 秀治

4　特別寄稿：2021年ノーベル生理学・医学賞に寄せて

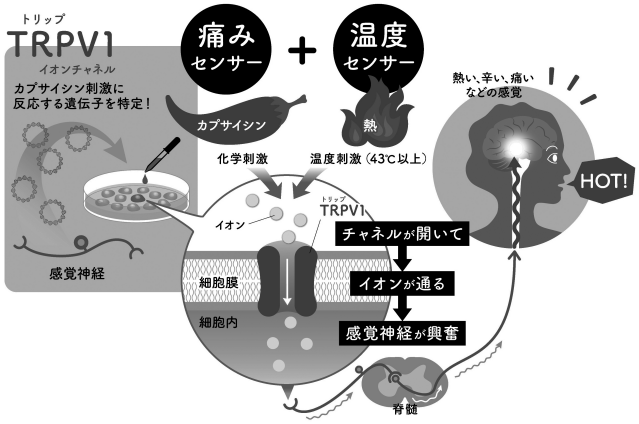
2021年10月4日、ノーベル財団から、2021年のノーベル生理学・医学賞が温度と触刺激の受容体をそれぞれ発見したDavid Julius教授とArdem Patapoutian教授に授与されることが発表された。

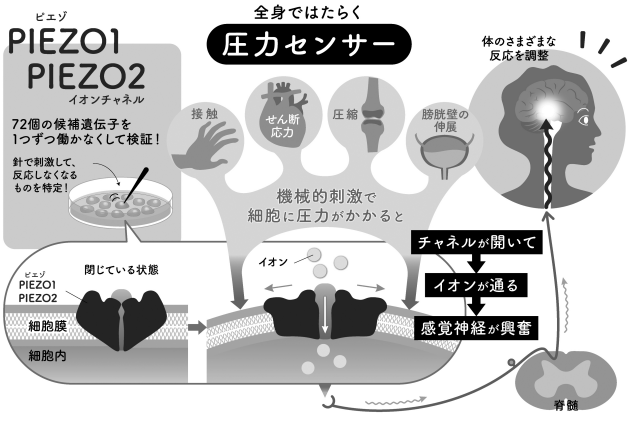
Julius教授のグループによってカプサイシンの受容体TRPV1が1997年に遺伝子クローニングされ、43度以上の痛み熱刺激で活性化することが明らかになり、初めての温度センサーとして注目を浴びた。その後、TRPV1が酸刺激によって活性化され、そうした複数の活性化刺激に相乗作用があることが分かった。現在までに、冷たい温度を感知するメントール受容体TRPM8を始めとして11の温度感受性TRPチャネルが明らかになっている。Patapoutian教授は、2010年に機械刺激の受容体Piezo 1とPiezo 2を報告した。感覚神経に発現する複数のイオンチャネル候補遺伝子を1種類ずつノックダウンして、ピペットで細胞に機械刺激を与えて観察される電流応答が失われた細胞を探す、という方法で*Piezo 1*と*Piezo 2*の遺伝子を同定した。Patapoutian教授らは、発見したマウス遺伝子を、「圧力」を意味するギリシャ語にちなんでPiezoと名付けた。物理刺激(温度刺激と機械刺激)の感知メカニズムは受容体分子が明らかでないためによく分かっていなかったが、温度感受性TRPチャネルとPiezoチャネルの発見で研究は大きく進んだ。

カプサイシンによる辛みは痛みなので、カプサイシン受容体が明らかになれば新たな鎮痛薬開発につながると考えられていたが、カプサイシン受容体が蛋白質かどうか明らかではなかった。1996年にカプサイシンの受容体がイオンチャネルらしいという論文が発表されて、遺伝子クローニングプロジェクトが開始した。カプサイシンで活性化するイオンチャネルは高いCa^{2+}透過性を持つことが報告されていたので、ラットとマウスの後根神経節からcDNAライブラリーを作製され、HEK293細胞に発現させて、カプサイシン投与による細胞内Ca^{2+}濃度上昇を指標とした発現クローニング法を用いてカプサイシン受容体遺伝子の単離に成功した。カプサイシンは類似化合物とともにvanilloidと呼ばれており、最初、vanilloid receptor subtype 1 (VR1)と名付けられた。

痛み(辛み)センサーとして明らかになったTRPV1が熱センサーとしても機能することが明らかになった。この実験は、「トウガラシを食べると口腔内に熱感が生じるので、熱刺激もTRPV1を活性化するかもしれない」というアイデアから行われた。当時は、「熱がイオンチャネルを開口させる」という概念はなかった。人間の身体は43度以上の熱刺激を痛みと感じることが知られており、まさにTRPV1が痛みを引き起こす温度刺激の受容体であることが明らかになったのである。

TRPV1, TRPM8の原子レベルでの構造が低定温電子顕微鏡を用いて明らかにされているが、未だに「どのようにして温度刺激によって活性化されるのか」は明らかではない。また、TRPV1, TRPM8を標的とした薬剤も上市されていない。今後ますますの研究の進展が望まれる。全身の細胞が温度を感じながら生存していると提唱されている。全身の細胞はまた、機械刺激を感じながら生存している。温度や機械刺激を感知する蛋白質はTRPチャネルやPiezoチャネル以外にも存在すると考えられており、今回のノーベル賞受賞が、世界の温度受容研究、機械刺激受容研究の大きな進展につながることを願ってやまない。





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

G タンパク質結合型内向き整流性 K^+ チャネル GIRK(Kir3) は K^+ を選択的に通すイオンチャネルの一種であり、脳の神経細胞の活動、心拍やホルモン分泌の調節等において重要な役割を果たしている。K^+ チャネルの厳密な K^+ 選択性は、チャネルタンパク質中央に位置するイオン透過路にあるイオン選択性フィルター (SF) によりもたらされている (図 1(a))。GIRK チャネルの遺伝子変異による SF 部位のアミノ酸残基の変異が、発達遅滞、知的障害、小頭症、老化風貌等を主徴とする遺伝性疾患である Keppen-Lubinsky 症候群や原発性アルドステロン症を引き起こすことが報告されている。これまで、イオン選択性の異常は SF のゆがみ、ゆるみによるものと想定されてきたが、その仮説を実証する研究はなく詳細は未解明だった。

本研究では、GIRK2(Kir3.2) チャネルの SF 近辺に位置する、ヒトの遺伝性疾患を引き起こすアミノ酸残基の変異に着目した。マウスの GIRK2 チャネル遺伝子の対応する部位に変異を導入した変異体を作成し、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、変異による種々のイオンの透過や SF 透過路の阻害剤の作用の変化を、二電極膜電位固定法により電気生理学的に解析した。その結果、変異の箇所により、イオン選択性の変化のプロファイルが異なり、それぞれ異なる構造変化が起きていることが明らかになった。Gly156Ser 変異体では、Na^+ や Li^+ に対し高い透過性を示すこと、さらに、SF 透過路を阻害する Ba^{2+} や TPN-Q の投与により、Na^+ や Li^+ の、K^+ に対する相対的なイオン透過が劇的に上昇した。このことは、SF 透過路のみでは説明できず、「K^+ をよく透過し、Ba^{2+} や TPN-Q により阻害される SF 透過路」に加えて、「Na^+ や Li^+ をよく透過する、Ba^{2+} や TPN-Q による阻害が弱い第 2 のイオン透過路」が変異により新たに形成されていることを示唆する (図 1(b))。さらに、パッチクランプ法による Gly156Ser 変異体の単一チャネル電流記録により、K^+ 電流は TPN-Q により阻害されること、Li^+ 電流は阻害されにくいこと、K^+ と Li^+ 両方を細胞外において記録すると、2 種の異なるチャネル活動が記録され、片方のみが TPN-Q により阻害されることが観察された。これらの結果から、病態変異により、SF 透過路とは別の、第 2 のイオン透過路が形成されていることが明らかになった。さらに、SF の背後に位置するポアヘリックス (PH) 上に位置する Thr151Ala 変異体では、SF 透過路がほぼつぶれ、第二のイオン透過路のみがイオンを透過することが観察された (図 1(c))。(Chen IS, Eldstrom J, Fedida D, Kubo Y (2021, Online publication ahead of print) J Physiol)

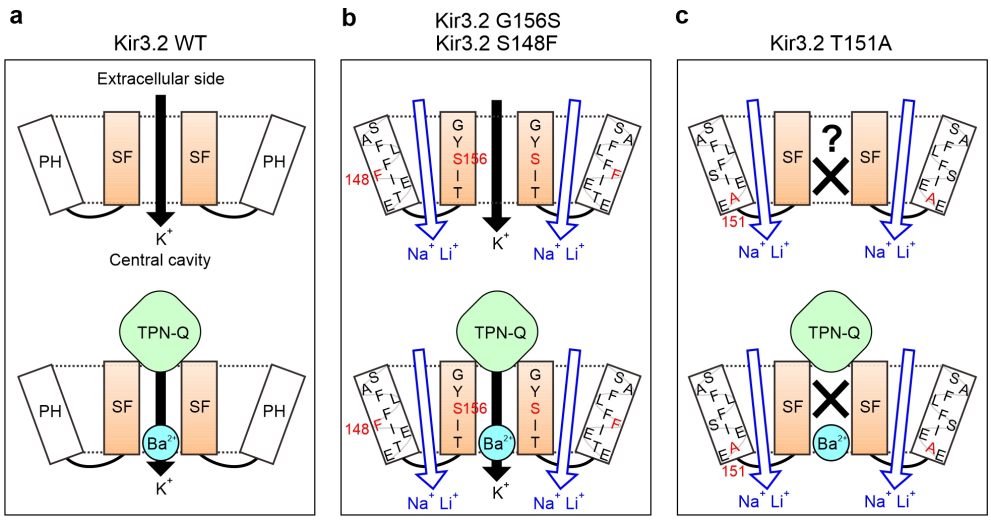


図 1　Kir3.2 チャネルの病態変異体における第 2 のイオン透過路の形成
(a) Kir3.2 チャネル野生型では、チャネル中央に位置するイオン選択性フィルター (SF) により形成され、Ba^{2+} や TPN-Q によって阻害される性質を持つ SF 透過路を通って K^+ が選択的に透過する。(b) 病態変異体 Gly156Ser、および Ser148Phe においては、SF 透過路に加えて、Na^+ や Li^+ に高い透過性を示し、Ba^{2+} や TPN-Q で阻害されない第 2 のイオン透過路が形成されている。(c) ポアヘリックス (PH) の下端に位置する Thr151Ala 変異を導入した変異体では、SF 透過路がイオン透過を示さず、第 2 のイオン透過路のみがイオンを透過する。

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) てんかん関連リガンド LGI1 とその受容体 ADAM22 と (2) パルミトイル化脂質修飾酵素を起点として、AMPA 型グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の制御機構の解明を目指している。

LGI1-ADAM22-MAGUK 複合体によるシナプス-ナノドメイン間の連結制御機構の解明

最近、超解像顕微鏡解析により、シナプス前部の神経伝達物質放出やシナプス後部の受容体集積に関わるタンパク質は、シナプス膜近傍で特殊なナノドメインを形成し、互いに対面整列していることが報告されはじめた (シナプス-ナノカラム説、図 2 左)。しかし、この対面整列を担っている分子実体に関しては、十分には明らかになっていない。一方、私共は、シナプス後部の足場タンパク質 PSD-95 と相互作用するタンパク質として、てんかん病態に関連する分泌蛋白質 LGI1 とその受容体 ADAM22 を同定し、LGI1-ADAM22 が AMPA 受容体機能を制御することを見出してきた。また、私共は LGI1-ADAM22 の X 線結晶構造解析 (京大・深井博士との共同研究) により、LGI1-ADAM22 複合体が、LGI1 の 2 量体形成により、ヘテロ 4 量体として存在することを明らかにした。

このような背景で 2021 年度は、LGI1-ADAM22 複合体と PSD-95 の結合の生理的意義を検討した。まず、ADAM22 の脳組織における局在を明らかにするために、タグを挿入した ADAM22 ノックイン (KI) マウスを樹立し (生理研・平林グループとの共同研究)、ADAM22 が LGI1 と共にシナプス部位に局在することを超解像顕微鏡にて明らかにした。続いて、ADAM22 と PSD-95 の結合の意義を明らかにするために、ADAM22 の C 末端 5 アミノ酸を欠損させた KI マウス (ΔC5) を作製し (生理研・平林グループとの共同研究)、ADAM22ΔC5 マウスが生後 60 日頃から海馬を発生源とする致死性てんかんを引きおこすことを見出した (生理研・南部グループとの共同研究)。興味深いことに、ADAM22ΔC5 マウス脳においては、PSD-95 クラスターのサイズや輝度が激減していた。さらに、STED 顕微鏡解析により、シナプス前部の RIM2 とシナプス後部の PSD-95 の対面整列が乱れていることを見出した (図 2 右)。一方、ADAM22 と PSD-95 を COS7 細胞に共発現させると、PSD-95 と ADAM22 が共存するクラスターが誘導されることを見出した。以上のことから、LGI1-ADAM22-PSD-95(および MAGUK ファミリー) 複合体は、シナプス-ナノカラムの中心的な構成因子として機能し、シナプス伝達を精緻に制御することが明らかとなった (Fukata Y et al, PNAS 2021)。さらに、UCSF の Nicoll 博士との共同研究により、LGI1-ADAM22-PSD-95 経路は、SAP102 経路と協調して、海馬の長期増強 (LTP) に必須の役割を果たしていることが明らかとなった (Chen X et al, PNAS 2021)。さらに、私共は、ADAM22 の生合成および分解経路を明らかにし、てんかん発作を抑止するのに必要な ADAM22 や LGI1 のタンパク量を生化学的に明らかにした (Yokoi et al, Cell Reports 2021)。

一方、私共は、Prüss 博士 (シャリテー・ベルリン医科大学) との共同研究により、$GABA_A$ 受容体に対する自己抗体の性状解析を行い、$GABA_A$ 受容体自己抗体の作用機構、病態機構を明らかにした (Kreye J et al, J Exp Med 2021)。

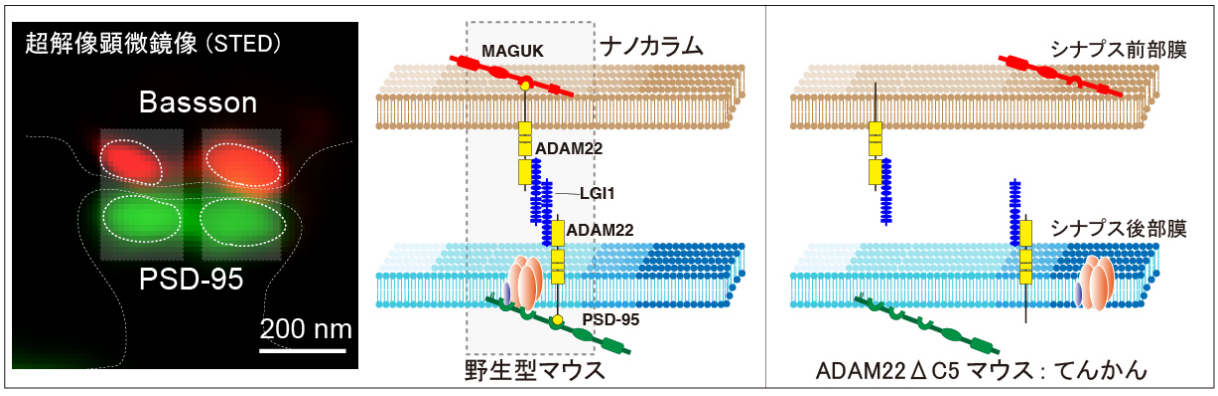


図 2　LGI1-ADAM22-PSD-95(MAGUK) 複合体はシナプス-ナノカラムの構成因子としてシナプス伝達を制御する。一方、その破綻は“てんかん”病態を引きおこす。

1.3　生体分子構造研究部門

生体分子構造研究部門では、電子顕微鏡を用いて生体高分子や細胞小器官の微細構造を可視化し、その構造から機能を解明することを目指す。単粒子解析、電子トモグラフィー、アレイトモグラフィーなどの高度な画像解析技術を用いることにより、二次元の電顕画像から試料の三次元構造を再構築する。主な設備は、分光型クライオ電子顕微鏡 (JEOL JEM2200FS：200 kV) である。試料の急速凍結技術と組み合わせることで、巨大タンパク質複合体やウイルス粒子の高解像度構造、および細胞小器官の超微細構造を明らかにする。

腸球菌 V-ATPase の構造解析

当研究部門ではゼルニケ位相板を備えた 200kV クライオ電顕を使用することで、世界で初めて腸球菌 V-ATPase 全複合体の単粒子構造解析成功した (Tsunoda et al. Sci Rep 2018)。現在は 300kV クライオ電顕を使用し、サブナノメートルの高分解能で V-ATPase が示す異る構造状態を特定することを進めている (図 3)。

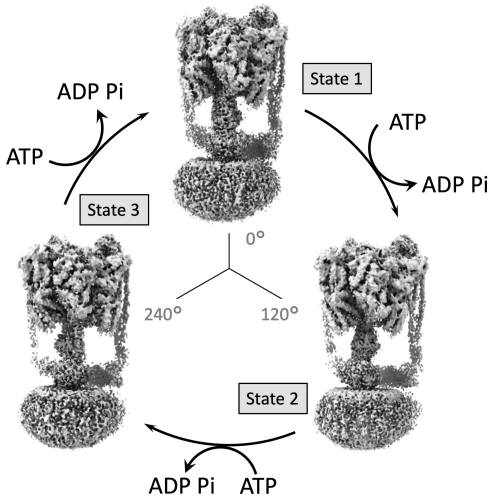


図 3　腸球菌 V-ATPase が示す 3 つの構造状態

ノロウイルスの構造変化の解析

マウスのノロウイルス (MNoV) は環境によって大きく粒子の構造を変化させることを発見した (図 4)。この構造変化に伴って、感染力も変化することもわかった。この構造変化は、ヒトノロウイルスのウイルス様中空粒子 (VLP) 中でもみられた (Song et al, PLoS Path 2020)。現在、それぞれの粒子構造を高分解能で解析し、この構造変化の分子メカニズムを解明している。

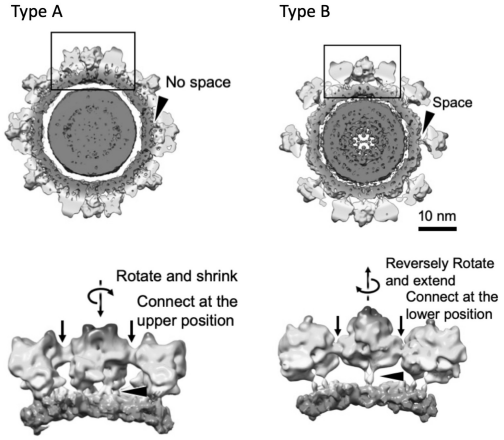


図 4　MNoV の構造変化の様子

巨大ウイルスの構造解析

二十面体巨大ウイルスであるトーキョーウイルス (TkV) の低温電子顕微鏡による構造解析に取り組んでいる。1MV の超高圧クライオ電顕を使用することで、7.7 Å 分解能でキャプシド構造を再構築することができた。本解析から、TkV に特徴的な内膜の押し出し構造を維持するキャプシドタンパク質の構造を明らかにすることができた (図 5; Chihara et al, bioRxiv 2021)。現在、さらなる構造の高分解能化を進めている。

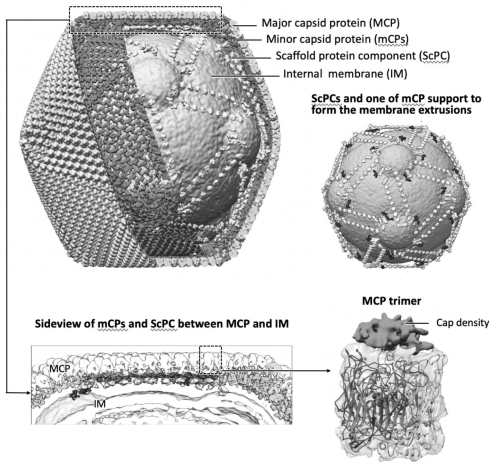


図 5　TkV のキャプシド構造

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) 培養上皮細胞モデル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細胞間結合の分子基盤と腸管恒常性における役割の解明、である。2021年度に論文として発表した研究について紹介する。

1．3細胞結合部位をシールする分子機構の解明

上皮が体内のコンパートメントを仕切るバリアとしてはたらくためには、上皮細胞同士の隙間をシールして物質の漏れを防ぐ必要がある。上皮の細胞間隙のうち、3つの上皮細胞の角同士が接する3細胞結合部位にはトリセルラータイトジャンクション (以下tTJ) とよばれる特殊な接着構造が形成され、この部位における透過バリアの役割を果たしている。我々は、tTJを構成する2種の膜タンパク質トリセルリンとアンギュリン1をそれぞれ欠失させた上皮細胞株を樹立し、細胞間結合の微細構造と上皮バリア機能の観点から両細胞を解析した。その結果、アンギュリン1は、3細胞結合部位において3枚の細胞膜を密着させ、この部分の物質透過妨げるセントラルシーリングエレメント構造の形成に必要であった (図6)。一方、トリセルリンは、tTJの微細構造の形成に補助的な役割を果たす一方、上皮バリア機能における寄与は実験レベルでは見出だせなかった。さらに、アンギュリン1による3細胞結合部位における細胞膜の密着構造形成は、トリセルリン、タイトジャンクション形成のいずれも必要としなかった。以上の結果は、これまで不明な点が多かったtTJ形成の分子機構を明らかにし、特にアンギュリンがtTJ形成において中心的な役割を果たすことを示すものである。今後、tTJの個体における機能や疾患との関連について、アンギュリンファミリーが研究のターゲットとなることが予想される。Sugawara et al. J Cell Biol 220(9) e202005062 (2021).

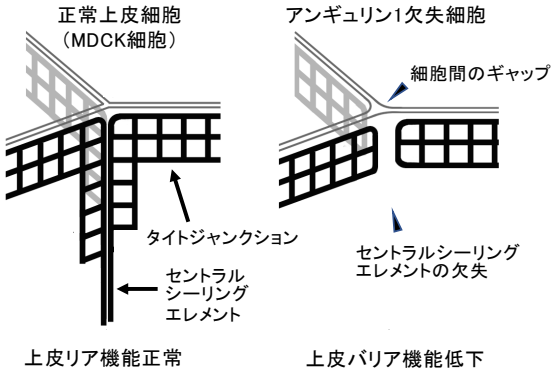


図6　トリセルラータイトジャンクション形成における
アンギュリン1の役割

2．ショウジョウバエ腸管の幹細胞恒常性における細胞間結合の役割

腸管バリア機能は、体外である腸管腔からの感染を妨げる生体防御の意味できわめて重要であり、その破綻は炎症性腸疾患の原因となる。我々は、ショウジョウバエをモデル動物として利用して、腸管上皮細胞同士の隙間の漏れを制限する細胞間結合セプテートジャンクション (以下SJ) の構成分子を同定し、その遺伝子操作により腸管バリア破綻モデルを作製して研究を進めている。今回、SJの新規構成膜タンパク質Hokaを同定した。Hokaは腸管バリア機能に加えて腸幹細胞の増殖制御に寄与しており、そのシグナル伝達にaPKC、Yorkieが関わることが明らかになった (図7)。ヒトを含む脊椎動物の腸管バリア機能の破綻に対する上皮の応答にも同様のシグナル伝達系が関わるか興味がもたれる。Izumi et al. J Cell Sci 134 (6): jcs257022 (2021).

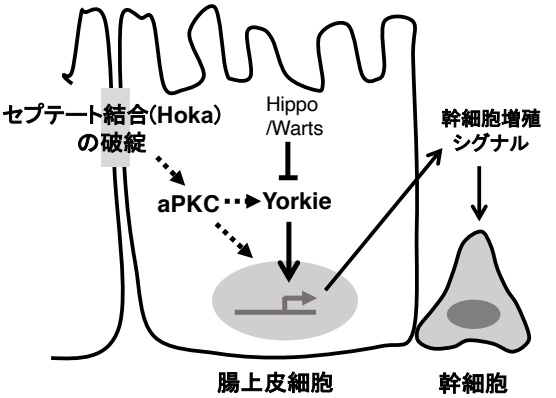


図7　ショウジョウバエ腸上皮細胞の細胞間結合による
幹細胞増殖制御

2.2　細胞生理研究部門

TRP チャネルに焦点をあてて痛み刺激受容・温度受容・機械刺激受容・体温調節の分子機構の解析を進めている。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。以下の発表論文の一部は外部機関研究者との共同研究の成果である。

1. マウス脳ミクログリアの温度依存的運動増強への TRPV4 の関与

マウス脳から調整したミクログリアの移動を 33 度 (低温)、37 度 (正常体温)、40 度 (発熱時の体温) で観察すると、温度が高くなるほどミクログリアの移動距離が長くなることが分かった (図 8)。マウスの脳内ミクログリアに温度感受性 TRPV4, TRPM2 の遺伝子発現および機能的発現が観察された。TRPV4 欠損マウスの脳ミクログリアでは温度上昇に伴うミクログリア移動距離の増大が消失していた。マウス脳で *in vivo* で観察し (37 度と 32 度)、ミクログリアの突起の運動に温度依存性が観察され、その変化は TRPV4 欠損マウスでは消失していた。よって、マウスの脳内のミクログリアは温度感受性 TRPV4 チャネルを使って脳内の温度を感知して運動し、神経の機能を監視・調節していると考えられた (PNAS 2021)。

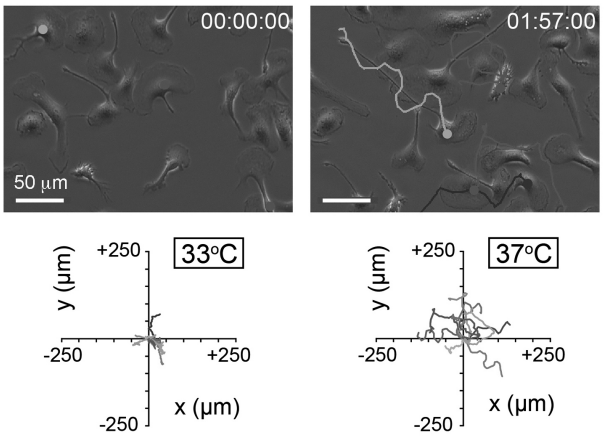


図 8　マウス脳ミクログリアの運動 (2 時間) 33 度より 37 度でより長距離動いている

2. 蚊唾液による TRPV1, TRPA1 の機能阻害

蚊の無痛性穿刺に関する唾液の関与を検討した。蚊の唾液は濃度依存的にヒト TRPV1, TRPA1 の機能を抑制した。また、マウスの唾液もマウス TRPV1, TRPA1 の機能を抑制したことから、唾液の TRPV1, TRPA1 に対する効果は普遍的であろうと考えられた。シアロルフィンが濃度依存的にヒト TRPV1, TRPA1 の機能を抑制した。マウスにカプサイシンやワサビ成分アリルイソチオシアネートを投与しての痛み関連行動が蚊唾液やシアロルフィンで抑制された (図 9)。よって、蚊やマウスの唾液が痛みセンサーの TRPV1, TRPA1 の機能を阻害して鎮痛をもたらしていると結論された。ヒトを含む多くの動物がけがをしたときに傷口を舐めるが、その理由の一つは唾液による鎮痛かもしれない (Pain 2021)。

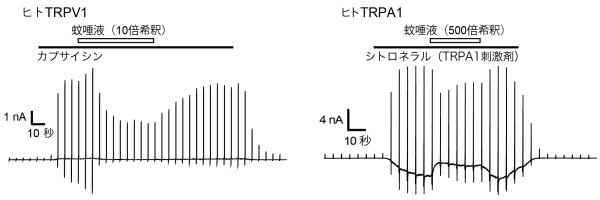


図 9　ヒト TRPV1, TRPA1 の電流が希釈した蚊唾液で抑制される

3.Thermal Gradient Ring によるマウスの温度依存性行動の解析

マウスの温度依存性行動はこれまで、後肢の下からレーザー熱刺激を与えるプランターテストや高温のプレート上での逃避行動を観察するホットプレートテストで行われてきた。また、温度グレーディエントがある装置でも、直線型のものが使われ、マウスが端を好む性質の影響を除外できなかった。プランターテストやホットプレートテストは痛み熱刺激への逃避行動を観察するがマウスの温度嗜好性は解析できなかった。そこで、ドーナツ型のプレートで自在に温度勾配をもたせる Thermal Gradient Ring (図 10) を用い、滞在時間、移動スピード等の複数のパラメータを解析することで温度マウスの温度忌避行動と温度嗜好性を詳細に解析した。野生型マウスと TRP チャネルの欠損マウス (TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM8, TRPA1) を用いた。

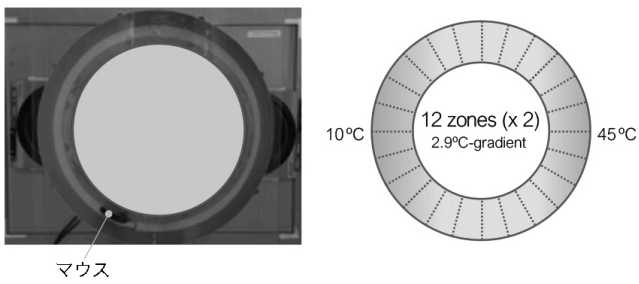


図 10　Thermal Gradient Ring 装置

4. ショウジョウバエの温度走性に関わる脂質代謝遺伝子

TRP チャネルの多くは脂肪酸などの脂質代謝物によって活性制御を受ける。個体の温度応答や温度選好性は細胞膜の脂質組成の影響を大きく受けることから、脂質代謝物を産生する脂質代謝遺伝子が温度走性に関わると考えた。現在、遊離脂肪酸の代謝に関わるいくつかの脂質代謝遺伝子の変異体で温度走性がシフトすることを見出しており、それが機能する神経やその作用メカニズムを解析している。また、感覚神経において温度受容や機械刺激受容を制御する脂質代謝遺伝子を網羅的に探索するために感覚神経の RNA 発現解析を実施し、50 以上の候補遺伝子を同定した。これらの遺伝子が個体の物理刺激応答に機能的にどのように関わるかについて、現在解析を進めている。

5. ショウジョウバエ光受容に寄与する脂質代謝物

ショウジョウバエの光受容はロドプシン/Gq/PLC の下流で TRP チャネルが活性化することが知られているが、その活性化メカニズムについては結論が得られていない。光刺激したショウジョウバエの視細胞から脂質を抽出し、内因性カンナビノイド類が上昇することを見出した。これらの脂質代謝物は TRP チャネル発現細胞や単離した視細胞を直接活性化することを明らかにし、光受容の情報伝達に新しいモデルを提唱した (bioRxiv 2021)。

6. 害虫防除に関わる新規 TRP チャネル活性化剤の同定

TRP チャネルは侵害刺激の受容体であることから、昆虫 TRP チャネルの活性化剤が新たな忌避剤になると考えた。世界中で感染症を引き起こしているネッタイシマカの TRP チャネルを対象に低分子化合物の機能的スクリーニングを実施し、いくつかの候補物質を得た。そのうち CM2 と名付けた化合物は TRP チャネルを濃度依存的に活性化し、ネッタイシマカ TRP チャネルを持つトランスジェニックショウジョウバエや野生型のネッタイシマカに対して忌避作用を発揮することが分かった。現在、共同研究でネッタイシマカの変異体に対する作用について解析を進めている。

7. 殺虫成分の機能を増強する新規共力剤の同定

昆虫の神経にはその活性を調節する多数のイオンチャネルが機能しており、多くの殺虫成分はそれらのイオンチャネルに作用して害虫を死に至らしめる。これらのイオンチャネルの多くは哺乳類ホモログにおいて脂肪酸などの作用で活性制御を受けることが知られていることから、そのメカニズムを殺虫成分の作用増強に利用することを考えた。様々な脂肪酸を殺虫成分と組み合わせ、殺虫成分の効果を増強するいくつかの脂肪酸との組み合わせをショウジョウバエ個体において発見した。脂肪酸の添加は果実害虫であるオウトウショウジョウバエに対しても効果的だった。それらの脂肪酸は既存の共力剤である PBO の作用をさらに増強させることも明らかにした。現在、その作用メカニズム解析や薬剤抵抗性昆虫への作用を検討している。

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。2021 年度は、プリン作動性 P2Y6 受容体 (P2Y6R) の β アレスチンに依存しない新奇内在化機構 (Redox-dependent alternative internalization; REDAI) を発見し、機能性食品成分イソチオシアネートの抗炎症効果におけるその重要性を示した。また、長年不明であった受容体作動性 TRPC6 チャネルの心臓における生理的役割を明らかにした。さらに、心臓の虚血ストレス抵抗性における超硫黄分子種 (硫黄原子が複数連なったもの) の役割を明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

1.GPCR の新奇内在化機構 (REDAI) の同定とその病態生理学的意義の解明

GPCR はリガンド刺激後に GPCR キナーゼ (GRK) によりリン酸化され、β アレスチン依存的に内在化することでシグナル強度を負に制御すると考えられている。しかし、GRK によるリン酸化を受けにくい GPCR がどのような機序で内在化するかについては不明であった。本研究では、機能性食品成分イソチオシアネートや親電子性物質が P2Y6R の細胞内第 3 ループにある Cys220 の SH 基修飾および第 2 ループにある Lys137 のユビキチン化を介して内在化 (REDAI) を引き起こすし抗炎症作用を示すことが明らかになった。加えて、REDAI は、P2Y6R 以外の GPCR でも保存されていることも明らかにした (図 11)。

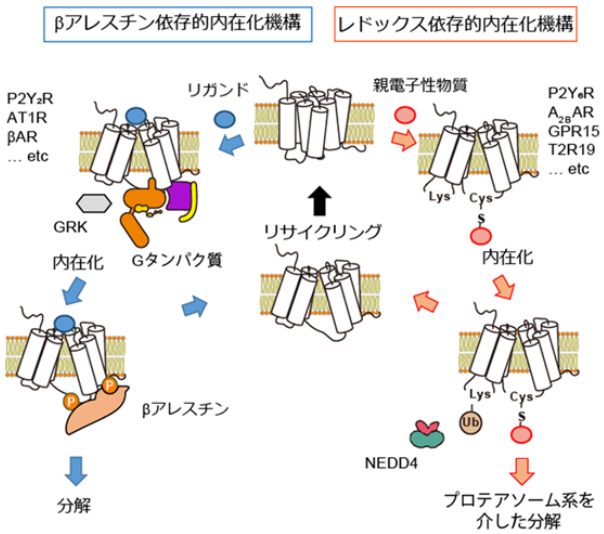


図 11　TRPC6 チャネルによる Zn^{2+} 流入を介した心臓の陽性変力作用増強のメカニズム

2. 心筋の交感神経刺激応答における TRPC6 チャネルの役割

心臓の循環反射は血液循環恒常性を維持するうえで極めて重要な役割を果たしている。血圧が低下した際、交感神経系が活性化することで代償的に心機能が亢進することは教科書的にも知られているが、その一方で、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンを感知する GPCR が親和性の高い α 受容体でなく β 受容体である理由については良く理解されていなかった。我々は、TRPC6 欠損マウスを用いた解析から、心筋細胞の β 受容体がノルアドレナリン刺激によって効率よく収縮力をあげるために、α 受容体を介する TRPC6 チャネルの活性化が必要であることを新たに見出した。TRPC6 チャネルは亜鉛イオン (Zn^{2+}) を動員させることでノルアドレナリン刺激に対する β 受容体/Gs シグナリングを増強し、強心作用、特に陽性変力作用を増強させ、急性心不全を改善させることをマウスレベルで示した。

3. 低温プラズマ照射システイン溶液の虚血心筋保護の作用機序の解明

求核性の高い硫黄鎖をもつシステインを含む溶液に低温プラズマを照射し、低酸素ストレス下に曝露した心筋細胞やマウス虚血心臓に処置したところ、再灌流 (再酸素化) 後の心筋細胞障害が著しく改善させた。この溶液中にはシステインよりも化学反応性の高い超硫黄分子種が生成されており、プラズマ照射システイン溶液を心筋細胞に処置することで心筋細胞内の超硫黄分子量が維持され、その結果、虚血／再灌流時に生じる超硫黄分子の分解と代謝硫化物の蓄積が軽減されることがわかった。その機序として、プラズマ照射システインが超硫黄化酵素 sulfide:quinone oxide reductase (SQOR) の発現量を増加させる効果を持つことも新たに示された。

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。2021 年度は以下の研究を推進した。

１．視床下部–自律神経系を介したエネルギー代謝調節機構

当部門では、これまで、視床下部を中心に中枢神経系が自律神経を介して末梢組織の代謝を制御することを明らかにしてきた。2020 年度までに、逆行性ウイルストレーサーである仮性狂犬病ウイルス (PRV) を用いて、視床下部室傍核の Nitric oxide synthase 1(Nos1) 発現神経細胞 (Nos1 ニューロン) が骨格筋、褐色脂肪組織へ投射することを見出した。そこで、この Nos1 ニューロンのエネルギー代謝における役割を解析した。化学遺伝学的手法を用いて Nos1 ニューロンを活性化すると、脂質消費量が増加し、炭水化物消費量が減少した。逆に Nos1 ニューロンの活動を抑制すると、明期にのみ、脂質消費量が抑制された。また明期において Nos ニューロンの活動が高いことも観察された。マウスにおいては、明期の脂質代謝が炭水化物代謝よりも優位になることが知られている。これらの結果から、Nos1 ニューロンが脂質代謝に関わることが示唆される。

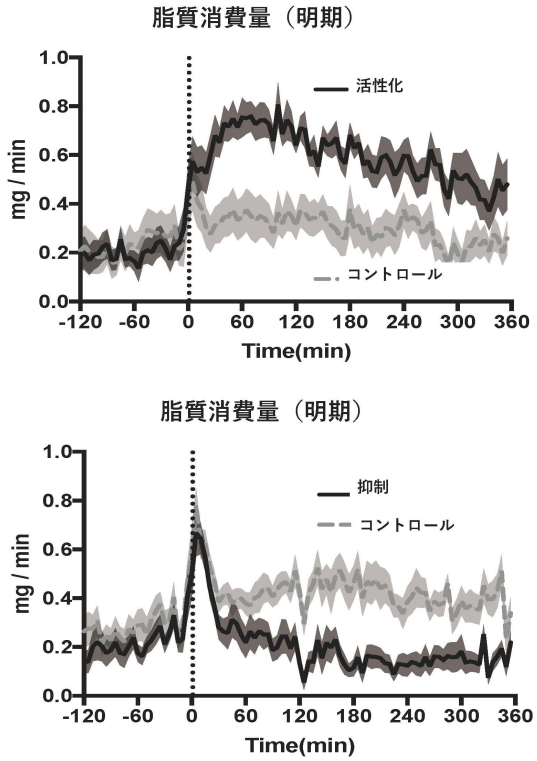


図 12　Nos1 ニューロンの活動変化による脂質消費量の変化

２．視床下部の免疫反応に及ぼす機能

ストレスホルモンや交感神経系が免疫系の制御に関わることが知られている。しかし、中枢神経系による免疫系制御の実体は不明であった。そこで、視床下部腹内側核の SF1 発現神経細胞 (SF1 ニューロン) と脂肪組織の炎症の関係について解析を行った。SF1 ニューロンを特異的に欠損したマウスにおいては、高脂肪食摂取時の体重増加とエネルギー消費量の減少が見られ、炎症マーカー発現の亢進と脂肪組織内でのマクロファージの凝集が観察された。また、エネルギー代謝関連の遺伝子発現が抑制されていた。一方で、SF1 ニューロンを恒常的に活性化したマウスにおいては逆に炎症マーカーの発現が抑制され、エネルギー代謝関連の遺伝子発現が増加していた。これらの変化は鼠径部白色脂肪組織と褐色脂肪組織で顕著であった。以上の結果は、視床下部腹内側核が食餌性肥満において脂肪組織の代謝及び炎症反応に調節作用を及ぼすことを示唆する。

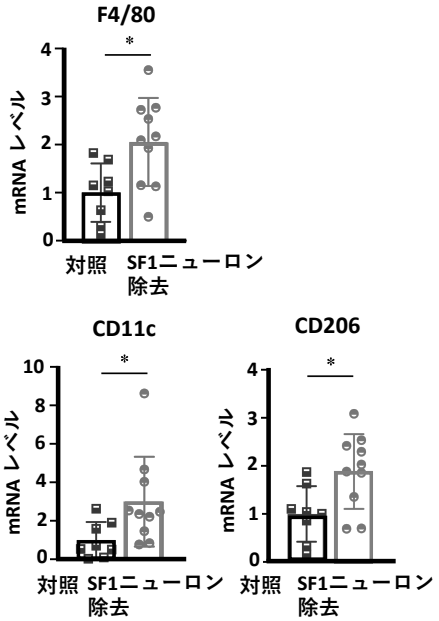


図 13　白色脂肪での炎症反応関連遺伝子の発現に及ぼす視床下部 SF1 ニューロンの除去効果

３．運動が視床下部に及ぼす効果

運動は脳の機能や末梢組織のエネルギー代謝に様々な変化をもたらす。そこで、末梢組織を制御する視床下部の神経細胞が運動により変化するかを解析した。マウスに自発的に運動を促し、PRV を用いて骨格筋や褐色脂肪組織を制御する視床下部神経細胞を解析した。その結果、運動により、末梢組織を制御する神経細胞が一部の脳領域において増加していた。このことは、運動が視床下部の神経細

胞を変化させ、末梢組織のエネルギー代謝を制御する可能性を示している。

4. 視床下部室傍核CRHニューロン-NPY軸による食物選択行動の調節

当部門では、最近、視床下部室傍核CRHニューロンが炭水化物嗜好性を制御することを報告した。また、Neuropeptide Y(NPY) も炭水化物嗜好性を高めることが知られている。そこで、NPYと室傍核CRHニューロンの機能的な連関を調べた。

アデノ随伴ウイルスを用いてCRH-Creマウスの室傍核CRHニューロンに抑制性DREADD受容体hM4Diを発現させた。このマウスを用いてNPYによる炭水化物嗜好性の上昇におけるCRHニューロンの役割を調べたところ、NPYの脳室内投与に伴う炭水化物への嗜好性はCRHニューロンの活動を人工的に抑制することで抑えられることを見出した。また、2-デオキシグルコースの腹腔内投与は低血糖を誘導し、NPYの放出を介して炭水化物嗜好性を高めることが知られているが、この食嗜好の変化もCRHニューロンの活動を抑制することで正常化した。以上の結果から、NPYによる炭水化物嗜好性の上昇は室傍核CRHニューロンの活動を制御することで生じることが明らかとなった。今後、脳内のどの部位にあるNPYニューロンが室傍核CRHニューロンの活動を変化させるのかを明らかにしていく予定である。

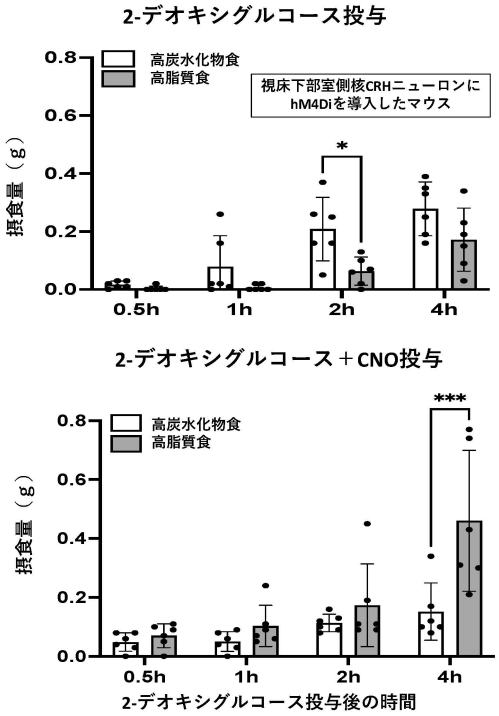


図14　視床下部室傍核CRHニューロンによる炭水化物嗜好性の調節

5. 微量必須栄養素の脳内感知機構

2. に記載のように三大栄養素 (糖・脂質・タンパク質) の選択行動には視床下部室傍核CRHニューロンが関与する。また、他の視床下部ニューロンもこれら成分の感知や生体恒常性維持に寄与することが報告されている。一方、三大栄養素以外の食品因子であるビタミンやミネラルなどの微量必須栄養素については、同様の仕組みがあるのかが不明であった。そこで、全ての動物にとって必須なことが知られるビタミンB1について脳内感知の仕組みを検証した。マウスをビタミンB1欠乏状態にすると食欲不振になり、1日あたりの摂食量が普段の約1/3に低下した。一方、このマウスにビタミンB1を単回摂取させると数時間で急速に食欲が回復した。この急速な回復は横隔膜下迷走神経切除により見られなくなることから、求心性迷走神経がビタミンB1の感知に寄与することが示唆された。今後は、ビタミンB1の感知に寄与する神経メカニズムの詳細を明らかにする予定である。

6. 視床下部室傍核CRHニューロンのシングル核RNA解析

視床下部室傍核CRHニューロンは下垂体からのACTHの分泌を促進するだけでなく、摂食抑制を引き起こす。また、当部門では炭水化物の嗜好性調節作用を明らかにした。このことは、視床下部室傍核には機能的に異なるCRHニューロンが存在することを示唆する。そこで、マウスから視床下部室傍核CRHニューロンの核を単離し、シングル核RNAシークエンスを行った。その結果、視床下部室傍核CRHニューロンは大きく3つのクラス (クラスターA,B,C) に分類できることが明らかとなった。クラスターAはグルココルチコイド受容体が高発現しており、HPA軸の制御に関与するCRHニューロンと考えられた。これに対し、クラスターBにはいくつかのホルモンや抹消から分泌されるホルモンの受容体が、クラスターCにはAMPK α 2、AMPK γ 2が高発現していた。以上のことから、クラスターBとCは摂食、代謝及びエネルギーバランス調節に関与するCRHニューロンと考えられる。今後、各クラスターの詳細な機能を明らかにする予定である。

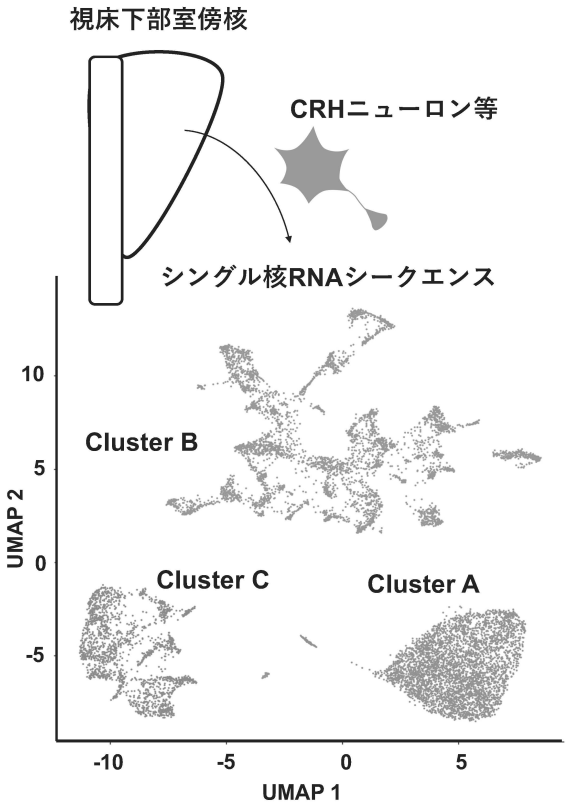


図15　シングル核RNA-seqによるマウス視床下部室傍核CRHニューロンのクラスター解析

2.5　分子神経免疫研究部門

私たちは神経免疫連関の新たなコンセプトとして、2012年にゲートウェイ (G) 反射を発見した。G反射では、中枢神経系や網膜に対する自己反応性T細胞の存在下に、重力、痛み、ストレス、光などの環境刺激や人為的刺激により、特定の神経回路が活性化し、血液関門を持つ中枢神経系 (CNS) など の特定血管においてノルアドレナリンやATPなどの神経伝達物質が放出される。これらは局所の血管内皮細胞を刺激し、炎症の分子基盤であるIL-6アンプを誘導する。その結果、過剰産生されるケモカインにより自己反応性T細胞の侵入口である血管ゲートが形成され、組織特異的炎症が誘導される。G反射は様々な病態や生理現象に関与するので、分子神経免疫研究部門では、新たなG反射の発見と、既知のG反射の詳細な神経回路をはじめとする分子機構の解明を目的に研究を行っている。以下に概説するように、2021年度は「遠隔炎症G反射」を発見し、論文を投稿中である。また、2019年に視神経の光刺激により起こる抑制性G反射である「光G反射」を報告したが、2021年度は、網膜の神経細胞が関与する抑制性G反射の新たな分子機構について論文を発表した。

1. 遠隔炎症G反射

関節リウマチ、乾癬、間質性肺炎などの炎症性疾患では、遠隔部位に多発性に炎症が生じる。これらの現象を説明しうる分子機構として「遠隔炎症G反射」を発見した。IL-6信号伝達分子gp130のアミノ酸置換により、STAT3シグナルが過剰となるF759マウスの片側の足関節にIL-6とIL-17Aを投与すると、血管内皮細胞や滑膜線維芽細胞でIL-6アンプが活性化し、局所的にATPが過剰産生される。このATPが感覚神経を活性化し、活性化シグナルがL5脊髄から下部胸髄の介在神経を介して反対側の感覚神経に伝達する。反対側感覚神経からATPが放出され、反対側足関節でIL-6アンプの活性化が起こり、炎症が促進された。コラーゲン誘導関節炎モデルでも同様の現象が確認されたことから、「遠隔炎症G反射」は、遠隔性多発性に炎症が起こる様々な疾患に共通したメカニズムである可能性がある。

2. 視細胞が関与する抑制性G反射

2019年度に発表したように網膜抗原に対する自己反応性T細胞依存性に誘導されるぶどう網膜炎モデルマウス (EAU) に光刺激を与えると、網膜の視神経細胞から過剰なノルアドレナリンが分泌され、負のフィードバックによりα1Aアドレナリン受容体の発現量が減少し、その結果、網膜血管内皮細胞でのNF-κB活性化が抑制され、免疫細胞の網膜への浸潤が抑制される (光G反射)。私たちは、光受容体の機能不全が網膜神経細胞の活性化に影響し、血液網膜関門および網膜の炎症形成に影響を与えるのではないかという仮説を立てた。桿体錐体ジストロフィーを伴う夜盲症のモデルである$Gnat1^{rd17}$マウスにEAUを誘導した。その結果、EAU発症は、野生型マウスより重症化した。本現象の分子機構を解析すると当該マウスでは桿体細胞からのドーパミン産生が減少していた。ドーパミンは網膜血管内皮細胞に作用し、IL-6アンプ活性化を抑制したことから、桿体細胞からのドーパミン産生は網膜炎症を制御していることが示唆された (Int J Mol Sci. 2022. 23 (1), 453)。

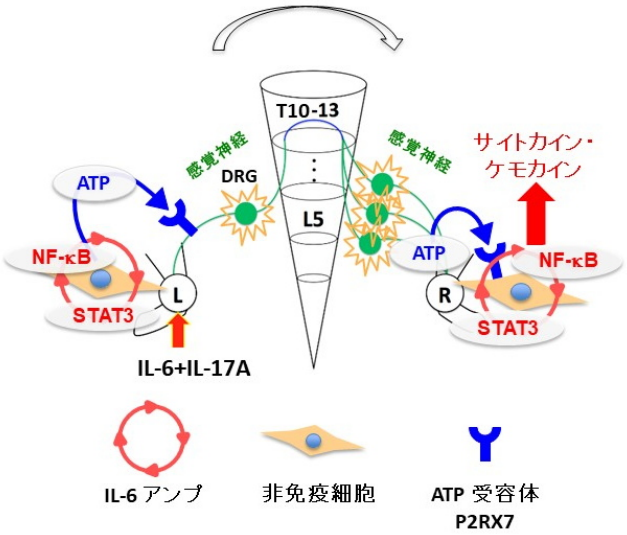


図16　遠隔炎症G反射

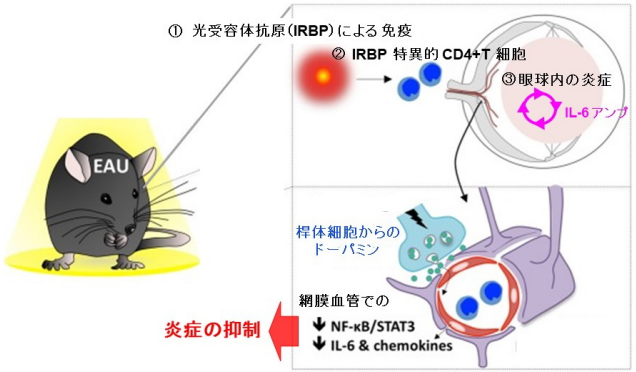


図17　視細胞が関与する抑制性G反射

3　基盤神経科学研究領域

3.1　生体恒常性発達研究部門

当部門では、発達・障害および学習による神経回路の長期再編機構について、生体イメージングや電気生理学的手法等を用いて研究を行うとともに、脳内細胞外環境をリアルタイムで抽出する技術の開発を行っている。2021 年度は以下の研究を推進した。

1. げっ歯類における視覚誘導性の防御行動の経験依存的な可塑性

発達期における視覚系神経回路の経験依存的な可塑性が個体の行動に与える影響を解明するため、視覚入力により誘導される防御行動の発達過程と経験依存的可塑性を解析した。げっ歯類は頭上から迫りくる捕食者の影を模した視覚刺激に対し、素早い逃避行動に代表される防御行動を示す。発達期のマウスにおいて、逃避行動は生後 3 週齢以降で急激に増加したため、生後 3 週齢から 1 週間の暗室飼育を行ったところ、逃避行動の発達が阻害された。興味深いことに暗室飼育後に行動実験を行ったマウスでのみ、1 週間後には逃避行動の発現確率が上昇しており、逃避行動の経験依存的な獲得過程の存在が示唆された (Narushima et al., 2022, J Physiol Sci)。

2. 恐怖記憶を支える神経回路再編と情報処理

恐怖記憶に関連する大脳皮質前頭前野は、ヒトから齧歯類まで広くその重要性が指摘されている。神経細胞の集団が記憶の制御の鍵と考えられるようになったが、背景にある「神経回路構造の再編過程」や「情報処理」は、未だ多くが不明である。そこで我々は、マウスにおける記憶形成過程を通じた 2 光子イメージングと、情報論的手法を組み合わせ、マウス前頭前野における恐怖記憶をコードする特定の神経細胞集団を同定することができた。さらにその内部では、学習中の神経活動依存的な回路再編よって、条件刺激と非条件刺激のそれぞれの回路が連合し、条件刺激情報を条件反応へと変換する回路の生成が示された (Agetsuma et al., 2021, bioRxiv)。

3. ミクログリアの機能応答性の時空間的理解

脳内免疫細胞であるミクログリアは複雑な突起を動かしているが、突起上でどのような情報伝達がなされているかはわかっていない。本研究では、Ca^{2+} イメージングによって個々の活動イベントの時空間的な特性を抽出し、ミクログリアの Ca^{2+} 活動の起源、拡散性、拡散方向、拡散速度などの時空間的な特性変化を定量的に算出することに成功した。これによって、突起上の細胞内情報伝達が分岐点によって精密に制御されうる可能性を示した (Horiuchi et al, under revision)。

4. 細胞外イオンを時空間的に捉えるための新規技術開発と生体応用

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、豊橋技術工科大学で開発した CMOS イオンセンサの生体応用として、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 をリアルタイムで観察することに成功してきた (Horiuchi et al., Nat Commun 2020)。さらに、自由行動下での計測を目指し、大幅に小型軽量化したセンサを新規開発し、生体記録に成功した (Sakamoto et al, Transducers, 2021)。

3.2　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。2021 年度に進展があった研究の内容を以下に記す。

1．低コントラストの視覚弁別に関与するラット一次視覚野の神経活動の解析

動物は外界の様々な視覚刺激を知覚・認知し、その情報に基づいて行動する。見慣れた刺激であれば、判別が多少困難でも同様の行動出力が可能であるが、その神経基盤はほとんど明らかにされていない。そこで、我々は、困難な視覚弁別を可能にする神経活動を明らかにすることを目的とし、縦縞と横縞の弁別課題をトレーニングしたラットを用い、課題遂行中の大脳皮質一次視覚野深層の神経活動を解析した。一次視覚野の神経細胞は視覚対象物のコントラストが高い画像に強く応答して、コントラストが低い画像には弱く応答することが知られている。我々は、同じ画像を繰り返し見て学習することにより、通常とは逆に、高コントラスト刺激よりも、低コントラスト刺激に強く応答する細胞が増加していることを見出した。この低コントラスト優位細胞では、低コントラストの縦縞と横縞に対する応答の差が大きく、縦縞・横縞を区別して表現していた。さらに、この細胞は、低コントラストの画像をラットが正しく判別できた時に強く活動した。この結果は、低コントラストの画像に強く応答する細胞が、繰り返し見る経験をした画像が見にくくなった時の視知覚に貢献することを示唆する。この低コントラスト刺激に対する強い応答がどのようなメカニズムにより生じるのかを、学習前後の神経活動を比較した。学習後の一次視覚野においては、いずれのコントラストに対しても興奮性が強まるものの、高コントラストの画像に対しては、同時に抑制も強まることが明らかとなった。このような興奮と抑制の働きによって、高コントラストでは細胞が興奮しすぎることはなく、低コントラストでは細胞が十分に活動することができ、強い応答が誘導されると考えられる (Sci Adv, 2021)。

2．マウス一次視覚野ニューロンにおける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ニューロンは、眼優位性、方位選択性、空間周波数選択性など多くの刺激反応選択性を持ち、それにより視覚情報処理の初期段階を担っている。これまで眼優位性や方位選択性に関しては、視覚経験依存的な発達過程や可塑性の感受性期など多くの知見が報告されているが、空間周波数選択性に関してはほとんど報告がない。今回我々は、一次視覚野の空間周波数選択性の発達と経験依存性を明らかにする目的で、様々な発達段階のマウスおよび両眼を縫合することによる視覚遮断が視覚野細胞の最適空間周波数に及ぼす影響を調べた。フラビンによる内因性イメージングにより視覚野の視覚反応を調べたところ、生後 3 週から 4 週にかけて最適空間周波数が高くなり、この上昇は生後 4 週齢あるいは 5 週齢からの視覚遮蔽により抑制された (図 18)。さらに、2 光子励起 Ca^{2+} イメージングにより細胞レベルでの解析を行った。生後 3 週齢では多くの興奮性細胞が低空間周波数に強く反応したが、5 週齢では高い空間周波数を最適刺激とする細胞の割合が増加した。この発達に伴う変化は 3 週齢からの両眼遮蔽により阻害された。興奮性細胞と同様の結果が、パルブアルブミン陽性抑制性細胞においてもみられた。以上の結果から、視覚野の空間周波数選択性の発達には生後の視覚体験が必要であること、興奮性細胞と抑制性細胞の最適空間周波数の経験依存的調整は調和して進行することが示唆された (J Physiol, 2021)。

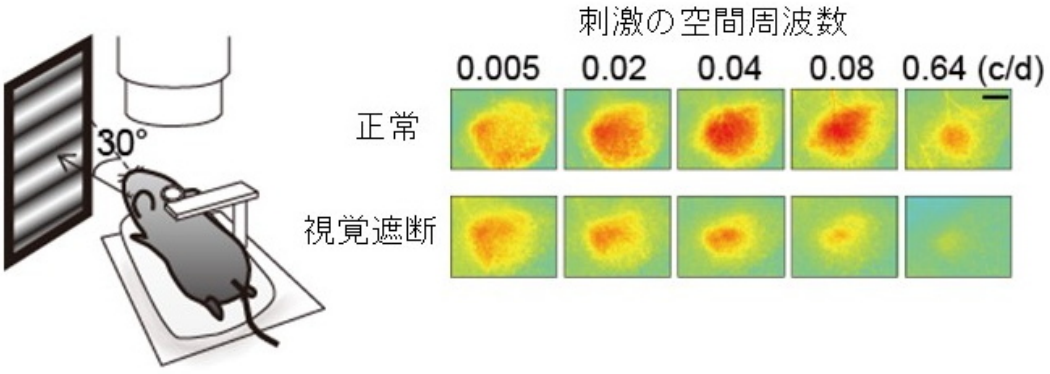


図 18　マウス一次視覚野における空間周波数選択性の経験依存的発達

3.3　バイオフォトニクス研究部門

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て、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、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した。

1. 概日リズム中枢を司る神経回路の光イメージング

哺乳類の概日リズムの中枢は、脳の視床下部領域にある視交叉上核に局在し、脳の他の領域や全身の末梢臓器へリズム情報を伝え、睡眠覚醒サイクルやホルモン分泌、体温、行動リズムといった全身の約24時間の生理機能を調節する。視交叉上核は約２万個の神経細胞とそれを取り巻くグリア細胞から構成され、ネットワーク全体としては正確でロバストな概日リズムを示すと考えられている。私たちはこれまでに長期間光イメージング計測法を確立し、視交叉上核の神経細胞における細胞内カルシウムや膜電位の概日リズムを報告してきた。

2021年度は、東京大学の深田グループとの共同研究により、低温環境下の概日リズム発振の温度補償性機構に細胞内カルシウムイオンが関与することを見いだした(Kon N. *et al. Science Advances,* 2021)。また金沢大学の三枝グループとの共同研究により、視交叉上核のバソプレン産生ニューロンから放出されるGABAが、分子時計が何時に行動を引き起こすかを制御することを報告した(Maejima T. *et al., PNAS,* 2021)。現在は、細胞内クロライドイオンや細胞内小器官内のカルシウムイオン等の概日リズムを可視化する研究プロジェクトを遂行中である。また学術変革領域(B)の新規採択をうけて哺乳類の冬眠研究を開始した。山手キャンパスの建物内に冬眠実験室を設置し、低温環境下での動物飼育設備を導入し、シリアンハムスターの飼育を開始した。

2. 二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の技術開発と生物学応用

我々はこれまでにスピニングディスク共焦点スキャナを用いた高速二光子顕微鏡システムの開発に取り組んできた。二光子蛍光を観察する際、その励起領域は対物レンズの集光スポットに限局されるため、検出器に共焦点ピンホールを前置せずとも光学断層像を取得することが可能である。一方で本システムは、ニポウディスクに配したピンホールを通過した蛍光のみを二次元検出器に結像する。共焦点効果は二光子顕微鏡像にも有効であり、構築システムは通常の二光子顕微鏡より 3 割程度高い光軸方向分解能を実現する。本特徴は三次元イメージングにおいて有用性を発揮することから、2021年度も共同研究・共同利用を通じ、ミカヅキモ等の様々な生体試料中の微細形態の三次元動態観察に供された。また、2021年度は複数励起光の高速切換照射、分光検出光学系、取得データへの線形スペクトル分離法の適用による高速多チャンネル観察を実現した。本法を哺乳類および植物培養細胞に適用し、細胞分裂の多色三次元タイムラプス観察を行った。その結果、正常な細胞分裂を止めること無く、個々の細胞内小器官の三次元的な挙動を可視化することに成功した (Kamada T. *et al., Sci. Rep.*(in press)) (図19)。

3. 高分子超薄膜の蛍光バイオイメージング応用

“どこにでも貼れる”というユニークな性質を有する高分子超薄膜について、顕微鏡観察試料の作成・調製法への応用を試みている。固定組織等のin vitro試料の微細形態の観察には、しばしば高開口数の油浸対物レンズが用いられるが、これらのレンズは 0.2 mm厚のカバーガラス越しに良好な集光スポットを形成するように設計されている。その他、高分子超薄膜技術を基盤とし、マウス脳のin vivoイメージング用の超広域の観察窓作成に成功し、プロトコルを原著論文として公開した (Takahashi T.*et al. STAR Protocols,* 2021)。

4. 深層学習を用いた三次元時系列画像からの細胞自動検出・追跡

近年、顕微鏡技術の向上により細胞集団の活動を三次元で経時的に観察できるようになった。しかし、多数の細胞の検出・追跡の自動化は依然として困難であった。名古屋市立大学・Wen博士、木村博士らは、細胞検出・追跡の双方に深層学習を適用するソフトウェアパイプライン「3DeeCellTracker」を開発した。我々は両博士らとの共同研究で、ヒト癌由来細胞の三次元培養サンプル観察への3DeeCellTracker適用を試みた。直径約200マイクロメートルのHeLa細胞スフェロイドを作製し、二光子顕微鏡にて約1000個の細胞の三次元経時観察を行った。取得した初期画像から訓練・検証データを作成して学習させた結果、実際の観察データにおいて約97%の精度で個々の細胞の自動追跡に成功した。3DeeCellTrakerは線虫の脳神経細胞活動やゼブラフィッシュの心筋細胞拍動など種々の観察対象にも適用可能であることが示されており、

これまで解析困難であった細胞活動ビッグデータの解析に貢献すると期待される。本研究の成果は2020年度に出版され(Wen C. *et al.*, *eLife*, 2021)、生理研、生命創成探究センターおよび名古屋市立大学からプレスリリースが発表された。

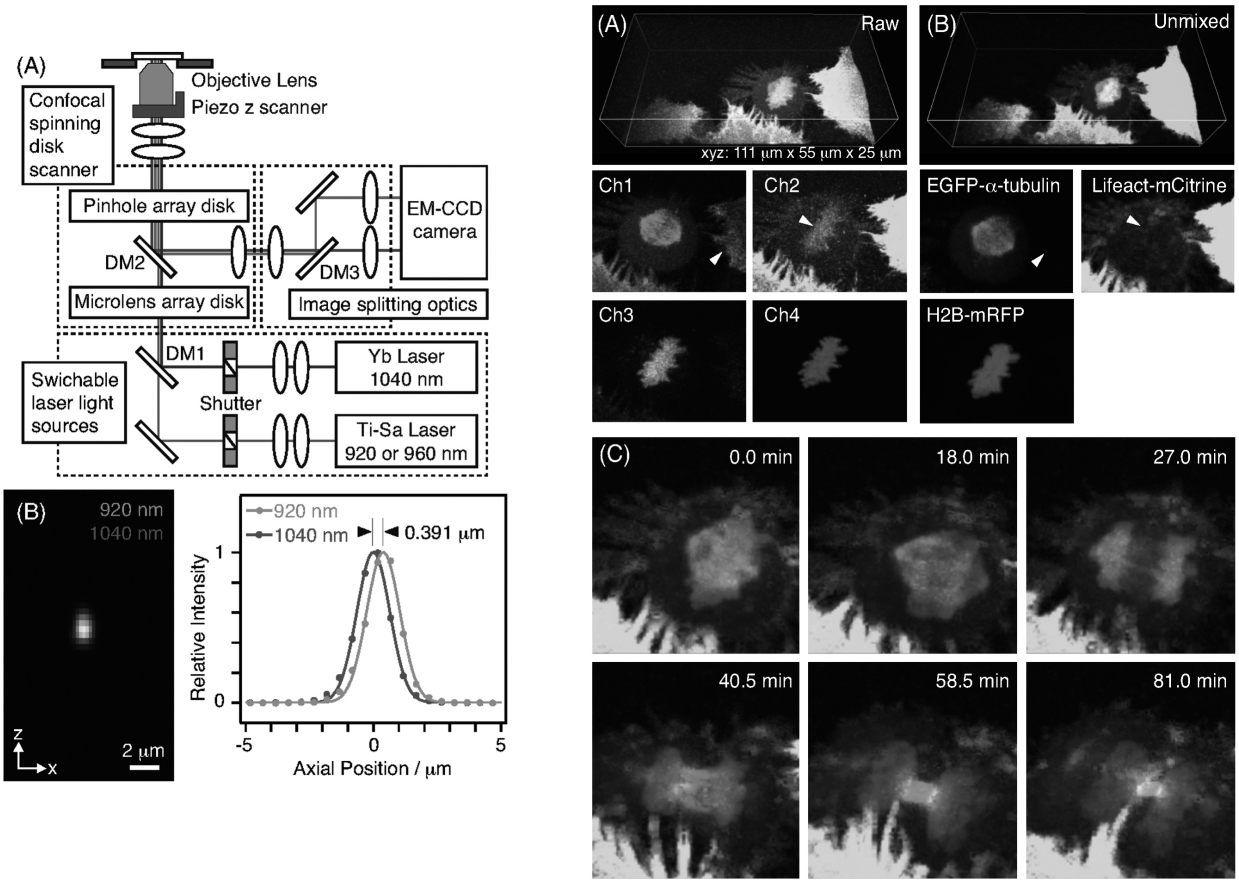


図19　二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の多チャンネル化(左)と哺乳類培養細胞の有糸分裂の多色三次元タイムラプス追跡(右)

3.4　多細胞回路動態研究部門

多細胞回路動態研究部門は中枢神経系の神経細胞とグリア細胞による神経回路基盤を明らかにすることを目的としている。そのためにマウスの行動につながる神経回路に関与するグリア細胞の生理的機能を検討する。更に神経回路の中でも局所回路の機能結合に着目し、我々が開発したホログラフィック顕微鏡を用いて評価する。2021 年度は以下の研究を推進した。

1.　グリア細胞の生理機能解明

(1) ミクログリア

これまで我々はミクログリアが直接シナプスに接触することを見出しており (Wake et al., 2009)、P2Y12 シグナルにより接触シナプスの機能を変化させ、その活動の同期性を調節することを報告してきた (Akiyoshi et al., 2018, Badimon et al., 2020)。更に炎症により血液脳関門に誘導され初期に保護的に作用していたミクログリアが、炎症の増悪とともに傷害性に働くことも見出した (Haruwaka et al., 2019)。現在は運動学習や異種感覚の可塑性におけるミクログリアの関与を検討している。

(2) オリゴデンドロサイト

我々は活動依存的な髄鞘化とオリゴデンドロサイトの機能的反応について 2 光子顕微鏡と電気生理学的腫瘍を用いて明らかにしてきた。

2．ホログラフィック顕微鏡の構築

神経細胞とグリア細胞による回路を時空間的高解像度で操作するため、ホログラフィック顕微鏡を構築した。この顕微鏡は単細胞の刺激による局所回路機能結合の抽出を可能にし、痛みモデルにおいてその機能結合が変化することを明らかにした (Okada et al., 2021)。現在は自閉症や統合失調モデルマウスにおける局所回路機能結合の変化を抽出している。

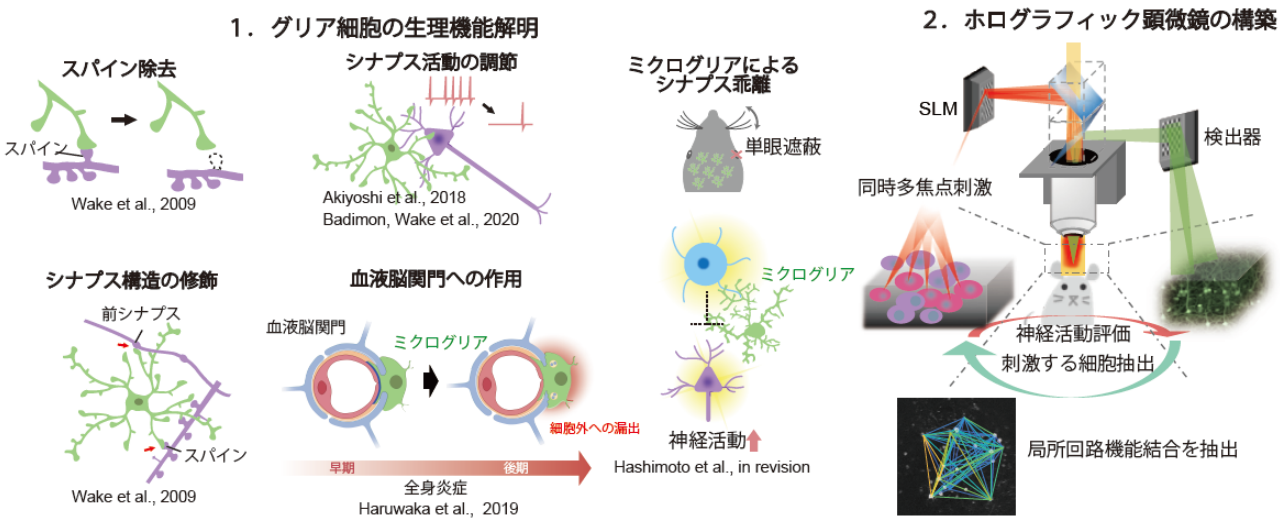


図 20　多細胞回路動態研究部門の研究戦略

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、ニホンザルをモデル動物として社会的認知機能のシステム的理解に向けた実験研究を推進している。主な研究テーマは、①自己と他者の動作情報処理における大脳皮質領域間の機能連関の解明、②自己と他者の報酬情報処理における大脳皮質・皮質下領域間の機能連関の解明、③文脈依存的な社会的意思決定の神経機構の解明、④運動リズムの自他間同期の神経機構の解明、⑤扁桃体における顔情報処理機構の解明である。2021年度は①と関連して、他者の動作情報処理における上側頭溝領域の新たな機能的側面を明らかにした (Ninomiya, Noritake, Isoda, 2021, PNAS)。

本研究では、「相手 (他者)」と対面し、「自分 (自己)」と交替で動作選択するタスクをサルにトレーニングした。他者として実在のサル (実在他者条件) に加え、ビデオモニターに再生される、事前録画されたサル (映像他者条件) を用意した。動作選択は、3つのターゲットボタンから一つを選ぶもので、正解の位置は自己と他者とで同じであり、11〜17 試行毎に切替えられるため、サルは大部分の試行においてどのターゲットが正解であるかを予測することができた。

ヒトの社会脳の中核領域の一つとされる側頭頭頂接合部は、マカクザルでは上側頭溝領域の中間部に相当する。しかし、上側頭溝領域中間部ニューロンが担う社会的認知機能は、これまでほとんど明らかにされていない。本研究では、同領域の神経活動をタスク遂行中に記録し、他者の動作に対する反応性や、他者の実在性に対する選好性を解析した。その結果、以下のことが明らかとなった。まず、上側頭溝領域中間部のタスク関連ニューロンは、その過半数 (54%) が他者の動作に選択的に応答し (「他者動作ニューロン」)、自己の動作に選択的に応答するものの割合は 22% と少数であった。これらの他者動作ニューロンには他者の実在性に関する選好性が認められ、他者動作に対するポピュレーションレベルの応答は、映像他者条件に比し実在他者条件で有意に高かった。さらに、他者動作ニューロンの約 14% を占める一群では、他者が事前予測とは異なる動作を遂行した際に有意な活動上昇を示した。これらのニューロンのほぼ全例で、事前予測と異なる報酬結果に対しては有意な活動変化が認められなかったことから、他者の動作の予測誤差を選択的に符号化しているものと考えられた。

本研究により、社会的な動作情報処理における上側頭溝領域中間部ニューロンの機能的役割を明らかにすることができた。今後は、同じく社会脳の重要領域とされる内側前頭前野との機能差や機能的関連性について研究を進める計画である。

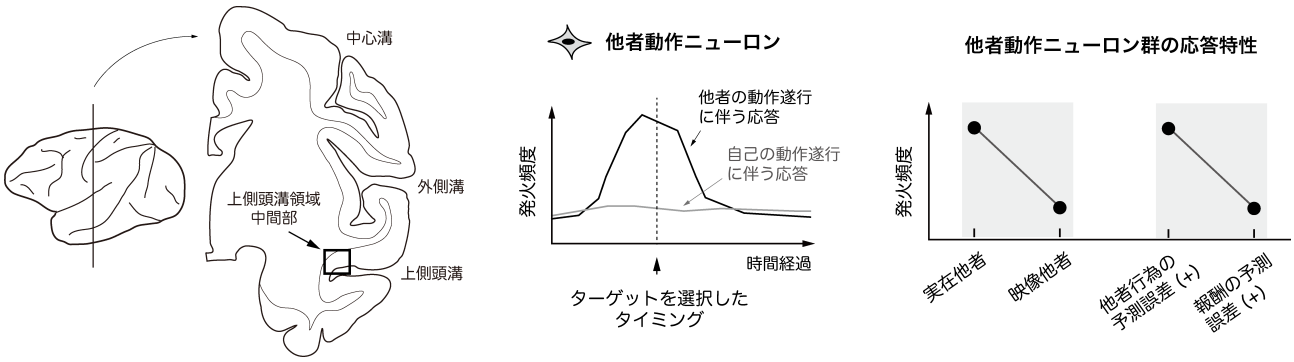


図 21　本研究の概要。(左) 上側頭溝領域中間部の位置を示す。(中央) 上側頭溝領域中間部を特徴づける他者動作ニューロンの活動パターンの模式図。(右) 他者動作ニューロン群で確認された 2 つの応答特性の模式図。

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、これらの脳領域が機能不全に陥っ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) 運動課題遂行中に神経活動を記録することによる大脳基底核の機能解析、3) 大脳基底核疾患モデル動物から神経活動を記録することによる病態生理解明、4) 大脳基底核疾患モデル動物に操作を加えることによる治療法開発、などである。

2021 年に発表した論文を紹介する。

① Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A (2021) Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. J Neurosci 41 (12): 2668-2683. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0267-20.2020

パーキンソン病は、脳内で不足しているドーパミンを L-ドーパによって補充することにより効果的に治療することができる。最初の数年間はうまくコントロールできるが、10 年も服用すると、L-ドーパ誘発性ジスキネジアが生じる。この副作用によって L-ドーパの服用が困難になり、パーキンソン病治療における大きな問題となっている。しかし、L-ドーパの長期服用により、脳の活動がどのように変化した結果、ジスキネジアが生じるのかは明らかにされていなかった。

大脳皮質を電気刺激して運動の指令を模すと、正常であれば、大脳基底核の出力部位である黒質網様部で 3 相性 (興奮－抑制－興奮) の応答が見られる (図 22 左)。早い興奮はハイパー直接路を介して現在の運動のリセットに関わっており (論文②を参照)、抑制は直接路を介して運動へのブレーキを弱め運動を引き起こし、遅い興奮は間接路を介して運動のストップに関与することがわかっている。パーキンソン病では、直接路と間接路のバランスが崩れ、黒質網様部の抑制が消失し、運動を引き起こせない、すなわち運動緩慢になると考えられる (図 22 中央、論文③も参照)。

ジスキネジア発症時の黒質網様部の神経活動を調べるため、まずドーパミン神経毒である 6-OHDA を投与してパーキンソン病モデルマウスを作製した。その後、L-ドーパを 10 日間以上投与して、手足、口に過剰な運動であるジスキネジアが生じる事を確認した。次にこれらのマウスの黒質網様部における神経活動を記録した。その結果、大脳皮質の電気刺激によって生じる抑制が増強し、遅い興奮がほとんどなくなり 2 相性 (興奮－抑制) の応答となっていることが分かった (図 22 右)。これは、運動を引き起こす信号伝達が増強するとともに、運動をストップする信号伝達が減弱していることを示しており、その結果、意図しない運動が引き起こされ、またストップが困難な状態、すなわちジスキネジアを生じたと考えられた。これらの結果から、ジスキネジアには直接路からの信号の増強と間接路からの信号の減弱が関わっていることが示唆された。

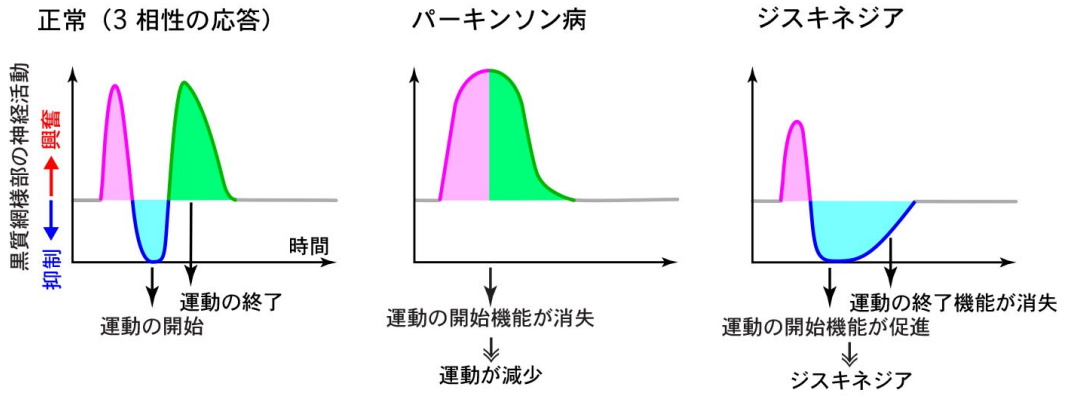


図 22　黒質網様部からの神経活動記録。正常では、興奮－抑制－興奮の 3 相性の応答が認められる。パーキンソン病モデルでは興奮のみ、ジスキネジアでは興奮－強い抑制という応答が認められた。抑制は運動の開始に、遅い興奮は運動の終了に役立っていることから、ジスキネジアは運動の開始機能の促進と終了機能の消失によって引き起こされると考えられる。

② Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, Miyachi S, Nambu A (2021) Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. J Neurosci 41(25): 5502-5510. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1330-20.2021

大脳基底核内には、ハイパー直接路、直接路、間接路の3つの神経ネットワークがあり、運動皮質から出力された運動に関わる情報は、各経路に分かれて処理され、最終的に大脳基底核の出力部位である黒質網様部に伝わり、そこから処理された運動情報が運動皮質に戻る。しかし、それぞれの経路がどのような運動情報の処理を行っているのかは明らかになっていない。今回の研究では、マウスの運動皮質から視床下核に投射する神経細胞を選択的に破壊することで、ハイパー直接路の神経連絡だけを除去し、マウスにどのような変化が起こるのか調べた。

光を応用して特定の神経細胞を選択的に破壊する「光線力学法」を利用し、ハイパー直接路を選択的に除去した。その結果、大脳基底核内の情報伝達に異常が見られた。正常なマウスでは、運動皮質を電気刺激して黒質網様部の神経細胞活動を記録すると、早い興奮－抑制－遅い興奮、と続く3相性の応答が見られる(図23A, 上グラフ)。しかし、ハイパー直接路を選択的に除去すると、早い興奮性応答だけが消失した(図23A, 下グラフ)。これはハイパー直接路が早い興奮性の運動信号を黒質網様部に伝達していることを示している。黒質網様部は運動皮質の活動を抑える働きがあることから、ハイパー直接路からの情報を遮断すると、運動皮質の活動を抑えられなくなり、マウスの運動量が上昇すると予測された。

そこで実際に、マウスの行動の変化を調べたところ、ハイパー直接路の選択的除去後に、マウスの運動量が上昇していることが分かった(図23B)。この結果はハイパー直接路が運動の抑制に関わっていることを示している。

ハイパー直接路は大脳基底核内で早いタイミングで起こる興奮性の運動信号を伝達すること、さらに黒質網様部は運動皮質の活動を抑える働きがあることから、ハイパー直接路は運動の実行前に不必要な運動皮質の活動を抑える役割があることが示唆された。このハイパー直接路の働きによって必要な運動情報のみが脳幹や脊髄などに伝達されると考えられる。

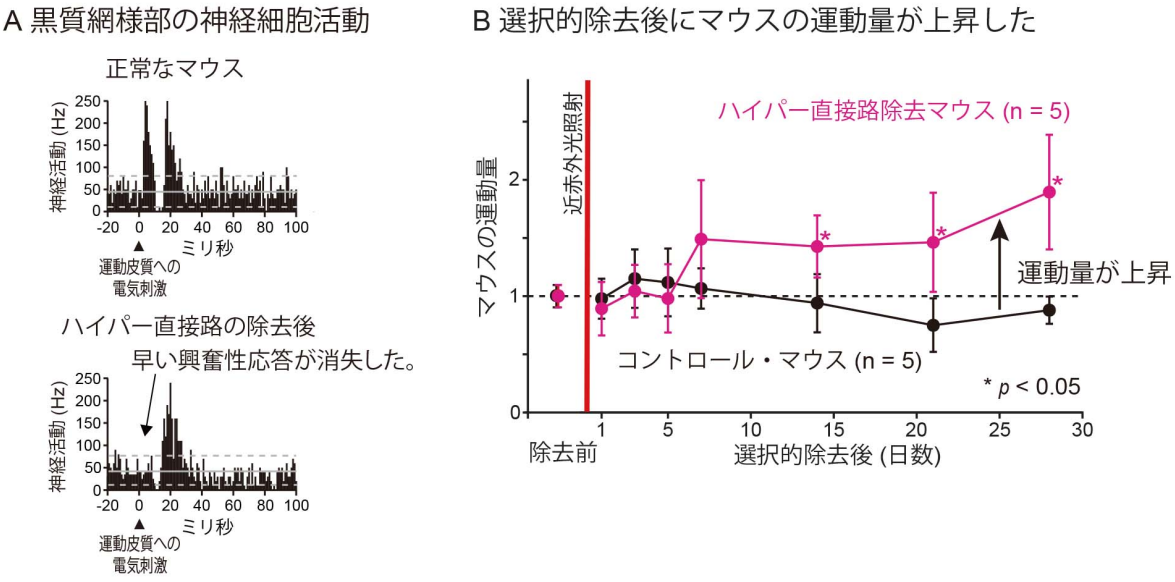


図23　(A) 運動皮質を電気刺激すると、正常個体では興奮－抑制－興奮の3相性の応答が見られる(上)。ハイパー直接路の選択的除去後すると、早い興奮性応答が消失した(下)。(B) コントロール・マウスと比べると、ハイパー直接路を除去後1週間後から運動量が上昇した。

③ Chiken S, Takada M, Nambu A (2021) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. Cereb Cortex 31 (12) 5363-5380. doi: 10.1093/cercor/bhab164

大脳基底核におけるどのような神経活動の異常がパーキンソン病の症状を起こすのかを明らかにするため、ドーパミン神経毒であるMPTPを投与して、パーキンソン病様症状を発症させたニホンザルにおいて症状と神経活動の関係を詳細に調べた。

パーキンソン病サルにおいて、大脳基底核出力部位である淡蒼球内節で調べてみると、直接路で伝えられる抑制が消失し、ハイパー直接路と間接路で伝えられる２相性の興奮が観察されることがわかった (図 24 中)。また、パーキンソン病の治療に用いられる L-ドーパを投与すると、抑制が回復し、正常サルと同様な３相性応答が観察されるとともに症状が改善した (図 24 左)。これらの結果から、パーキンソン病では、運動を起こすために必要な直接路を通る情報伝達が不調になり、無動が起こると考えられた。

また、視床下核にムシモルを注入して神経活動をブロックすると、パーキンソン病の症状が改善するとともに、淡蒼球内節の神経活動の興奮が消失して直接路を介する抑制が回復した (図 24 右)。これらの結果は、パーキンソン病発症時には直接路を介する情報が減弱し、ハイパー直接路と間接路由来の興奮に埋もれているが、視床下核をブロックすることにより、埋もれていた直接路由来の抑制が見えるようになったことを示している。減弱した直接路を通る運動指令の伝達を回復させることによって症状を緩和できたことは、進行期のパーキンソン病患者に対して行われている視床下核の脳深部刺激療法 (DBS) や凝固術の治療メカニズムを示していると考えられる。

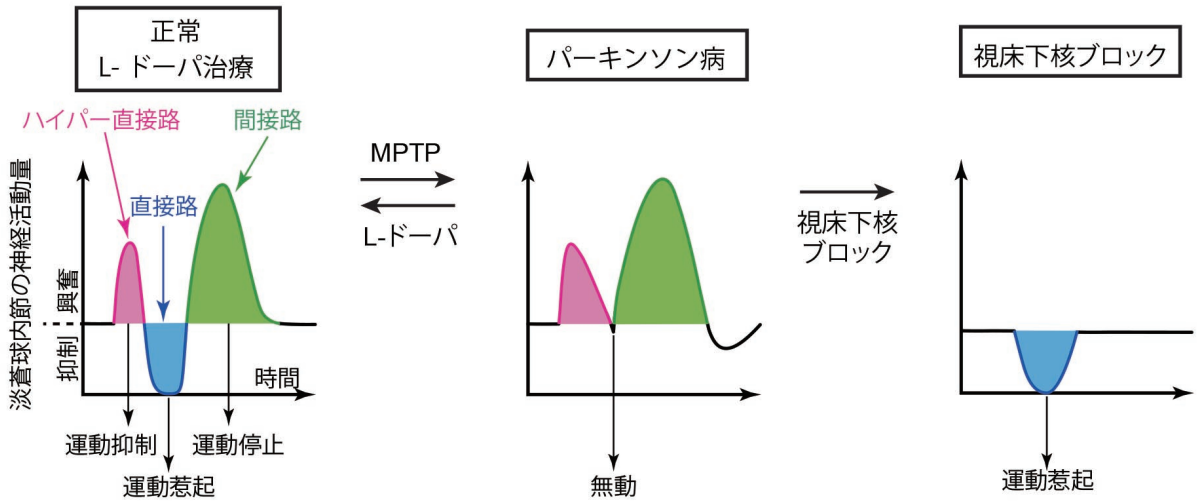


図 24　大脳皮質運動野を電気刺激した際の淡蒼球内節の神経活動。正常では早い興奮-抑制-遅い興奮という３相性の活動が観察されるが (左)、パーキンソン病では直接路を介する抑制が消失していた (中)。L-ドーパ投与によって治療すると抑制が回復した (左)。パーキンソン病では運動を起こすために必要な直接路を介する情報伝達が障害されるため、無動が引き起こされると考えられる。さらに視床下核の神経活動をムシモルでブロックすると、興奮が消失して抑制が回復するとともに (右)、運動症状が改善した。

4.3　神経ダイナミクス研究部門

当研究部門では、計算論的神経科学の立場から、ヒトでの脳計測実験とデータ解析、数理モデル化を統合的に行うアプローチにより、脳活動の非線形ダイナミクスの知覚、認知、運動、社会性機能における情報処理機構としての役割の解明を目指している。ヒトの脳波等の神経活動計測と非侵襲脳刺激により得られた実験データ、あるいは、共同研究で得られたヒト患者や動物の神経活動データのダイナミクス解析と数理モデル化を行っている。特に、振動同期ネットワークの過渡的なダイナミクス、ゆらぎ、準安定性の機能的意義に着目した研究を進めている。2021 年に出版した研究として以下を紹介する。

Sase T, Kitajo K, (2021) The metastable brain associated with autistic-like traits of typically developing individuals. PLoS Computational Biology 17, e1008929, doi: 10.1371/journal.pcbi.1008929.

安静時脳波ダイナミクスの準安定性と自閉症傾向との関連

ヒトの安静時脳波の振動同期状態は一定ではなく、常にゆらいでいる。我々は、脳波ダイナミクスの準安定性 (metastability) の個人特性に着目し、心理行動傾向との関連を調べた。準安定性とは弱い複数の安定状態間を遷移する特性のことである (図 25)。

具体的には 63ch で計測した安静時の頭皮脳波信号から、デルタ波の位相とアルファ波の振幅に着目し、位相振幅カップリングの異なる状態を抽出し、複数の状態間の遷移ダイナミクスを準安定性特性として抽出する解析手法を開発した。さらに、質問紙により、自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient: AQ) を定量化し、AQ と準安定性特性との関連を調べた。88 名の定型発達者を対象とした実験とデータ解析の結果、AQ のサブスコアである詳細への注意スコアが高く、自閉症的な被験者ほど、一つの状態への最大滞在時間が長いという結果が得られた。このことは脳波の振動同期ダイナミクスの準安定性がより安定的で、脳状態が一つの状態に陥りやすい人ほど、自閉症傾向が強いということを意味する。脳活動の非線形ダイナミクスが心理行動傾向を規定していることを示唆する結果である。

この研究以外にも、統合失調患者や脳卒中患者の脳波位相同期ネットワークの準安定性に着目した研究を進めている。準安定性は位相振幅カップリングのみではなく、位相同期をはじめとするネットワークダイナミクスで観察され、柔軟性のある脳情報処理に必須の特性であると我々は考えている。結合振動子系の力学系モデルで再現できる準安定性をベンチマークとし、脳波解析において用いることができる準安定性の指標の確立により、各種の精神神経疾患の病態の準安定性の観点での評価と理解を目指す。

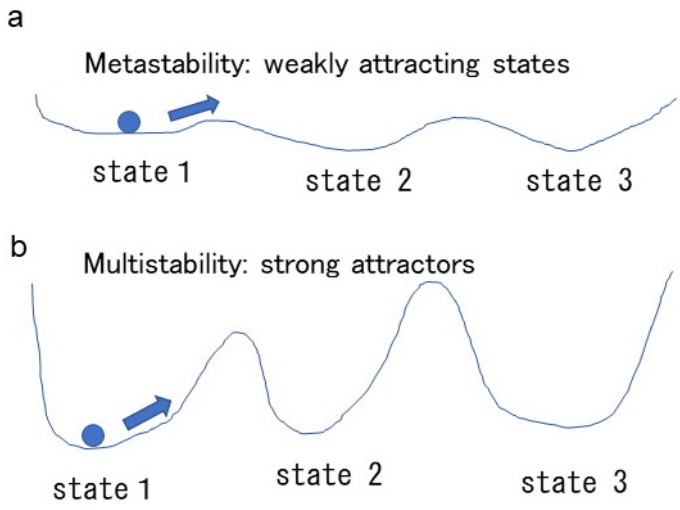


図 25　準安定性の概念図　a：準安定性：弱い安定状態間を遷移する。b：多安定性：強い安定状態であるアトラクタ間を遷移する。準安定性をもつ脳ネットワークは強いアトラクタを持つネットワークに比べて柔軟に内発的に状態間を切り替わることができる。

4.4 心理生理学研究部門

脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメーシング (機能的 MRI) を中心に，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。2021 年度は、7TMRI 画像の歪み補正手順を確立した (1) のち、 7 TMRI と MRS を用いて運動学習における一次運動野の統合的な役割を明らかにした (2,3)。一方、 3 TMRI による hyperscanning fMRI を用いて、動作の共有としての相互模倣の神経基盤 (4)、並びに視覚経験共有の神経基盤 (5) を明らかにした。

(1) Yamamoto T, Fukunaga M, Sugawara S, Hamano Y, Sadato N (2021) Quantitative Evaluations of Geometrical Distortions in Cortical Surface-Based Analysis of High-Resolution Functional MRI Data at 7 Tesla. J Magn Roson Imaging 53: 1220–1234.

機能的MRIにおいて, 7-T MRIは3-T MRIよりもS/N比が良く，空間分解能が高いという利点があるが，画像の歪みが大きい。より良い機能局在化のためには、解剖学的情報に基づいた解析において、画像の前処理がより重要である。7-T fMRI データの幾何学的歪みが表面ベースの解析に与える影響を定量的に評価し、HCP パイプラインにより実用的な歪み補正を実現した。

(2) Hamano YH, Sugawara SK, Fukunaga M, Sadato N(2021) The integrative role of the M1 in motor sequence learning. Neurosci Lett 760:136081.

7 TMRI を用いて、一次運動野 (M1) が運動の記憶痕跡 (engram) を符号化していることを、学習に関連した M1 の運動準備活動の増加として可視化した。

(3) Maruyama S, Fukunaga M, Sugawara SK, Hamano YH, Yamamoto T, Sadato N (2021) Cognitive control affects motor learning through local variations in GABA within the primary motor cortex. Sci Rep 11:8566.

上記 (2) の結果を受けて、運動学習時の他の脳領域との相互作用を、7TMRS と課題および安静時の機能的磁気共鳴画像を組み合わせて評価した。認知的制御に基づく運動学習は、前頭-頭頂実行ネットワーク (FPN) との遠隔結合を反映した M1 の GABA/グルタミン酸比の局所的な変化と関連しており、ネットワークレベルの運動学習記憶形成を表していることが判明した。

(4) Miyata K, Koike T, Nakagawa E, Harada T, Sumiya M, Yamamoto T, Sadato N (2021) Neural substrates for sharing intention in action during face-to-face imitation. Neuroimage 233: 117916.

対面模倣は、相手のフィードバックに基づいて共有行動が実行される独特の社会的相互作用である。相手の模倣は、模倣者の行動へのフィードバックであり、結果的に行動の共有化をもたらす。顔の表情の即時模倣課題を用いて、16 組の参加者を対象に、顔と顔の相互作用中に 2 個体同時計測機能的磁気共鳴イメージング (hyperscanning fMRI) を実施した。ペアになった参加者は、幸せな顔、悲しい顔、または非感情的な顔を表現するように促された。オンライン模倣的相互作用は右下頭頂葉における個体間神経同期を促進し、顔の動きの運動学的プロファイルの類似性と相関があった。このことは、右下頭頂葉が、模倣的相互作用を介して、ペア固有の前方内部モデルとしての行動表現を共有する上で重要な役割を果たしていることを示している。

(5) Yoshioka A, Tanabe HC, Sumiya M, Nakagawa E, Okazaki S, Koike T, Sadato N (2021) Neural substrates of shared visual experiences: a hyperscanning fMRI study. Soc Cogn Affect Neurosci 16:1264-1275.

共同注意から心の理論への発達は、言語コミュニケーションにより担われると考えられている。経験を共有することは、人間の社会的認知の基本である。視覚的経験は世界に向けられた心的状態であることから、視覚的経験の共有は、共有の指向性に対する共同注意と心的状態の推論 (心の理論) によって媒介されるという仮説を立てた。この仮説を検証するために、健常成人被験者 44 名を対象に、hyperscanning fMRI を実施した。実験では、音声言語を用いた空間的・特徴的な共同注意課題を用いた。この課題では、発話者が空間的な位置や物体の特徴を指示することで相手の注意を引きつけ、応答者が注意を向けるというものである。その結果、共同注意ネットワークの主要ノードである右前島皮質 (AIC)-下前頭回 (IFG) 複合体と、ターゲットの共有カテゴリーを表す右後上側頭溝において、課題特異的な神経活動のペア間同期が見られた。また、右 AIC-IFG は、default mode network の主要ノードである右側頭頭頂接合部と背内側前頭前野とともに、残差時系列データの個人間同期を示した。この背景同期は、状況を共有するという信念の共有を表している。このように、視覚体験の共有は、default mode networ と右 AIC-IFG を介して結ばれた salience network との間の機能連関によって表現される (Yoshioka et al. 2021)。

4.5　感覚認知情報研究部門

感覚認知情報研究部門は、2021年9月に竹村浩昌教授が着任したことに伴い発足した新たな研究部門であり、MRI装置を用いた脳構造・脳機能マッピング研究を推進している。2021年度は主に以下の研究を推進した。

1．定量的MRIを用いたヒト外側膝状体の下位領域の計測

外側膝状体 (lateral geniculate nucleus; LGN) は網膜からの視覚信号を中継する視覚情報処理に関与する重要な神経核である。LGNは大別して大細胞領域 (magnocellular, 以下M領域) と小細胞領域 (parvocellular, 以下P領域) からなり、それぞれ異なる機能を担うことが電気生理学および解剖学研究から明らかになっている。しかし、ヒト生体脳においてM領域およびP領域を計測する方法は確立していない。本研究では、MTV法 (Mezer et al., 2013) と呼ばれる定量的な構造MRI計測法を応用し、ヒトLGNにおける組織構造の計測を行なった。その結果、MTVの計測結果に基づいてヒト被験者におけるM領域とP領域の位置を判定できること、判定されたM領域とP領域の活動をfMRIで計測したところ電気生理学研究で知られている刺激選択性と一致する結果が出たこと、判定されたM領域とP領域の位置が死後脳解剖データと一致していたことが分かった (図26)。このことから、MRI計測からヒトLGNの機能および構造を非侵襲で計測する手法が確立し、今後LGNの下位領域とヒトの感覚・認知情報処理の関連を解明する研究につながることが期待される。

2．緑内障が白質線維束に及ぼす影響の検討

緑内障は網膜神経節細胞および視神経に障害を及ぼす疾患であり、日本における中途失明原因の第一位であるとされる。緑内障が視覚情報の伝達経路に及ぼす影響を調べるため、拡散強調MRIおよび定量的T1計測を用いて緑内障症例17名、および健常対照群30名を対象に行い、初期視覚情報の伝達経路である視索および視放線の分析を行った。その結果、視索においてはいずれのMRI計測法でも、緑内障症例において異常値が見られることを認めた。一方で、網膜神経節細胞より1シナプス離れた視放線においては、定量的T1計測において緑内障症例は異常値が見られなかったものの、拡散強調MRI計測においては異常値を示した。このことは、緑内障によって視放線における経シナプス変性が生じることを意味している。定量的T1がミエリン密度と相関する指標であることを考えると、脱髄以外の障害が主に視放線で生じている可能性が示唆される。

3．機能的MRIおよび拡散強調MRIによるヒト初期視覚野と白質線維束の関連の分析

ヒトの一次視覚野の大きさは、健常視力を持つ成人どうしの間でも3倍程度異なる場合があることが知られている。しかしどのような要因によって、このような大きな個人差が生じているのかは明らかでない。先行する死後脳を対象とする研究 (Andrews et al., 1997) では、ヒトの一次視覚野の大きさが視索の大きさと相関することが示されている。このため、視索と一次視覚野の関連がヒト生体脳においても見られるのかを178名の健常成人から得られた機能的MRIおよび拡散強調MRIデータセット (Benson et al., 2018) を解析することで検討した。その結果、視索の組織構造 (拡散異方性) と一次視覚野の表面積との間に相関関係があること、またこの相関関係が異なる計測条件においても再現されることが分かった。さらに、双生児を対象とした分析により、視索と一次視覚野の両方において遺伝の影響が見られることが分かった。このことは、ヒトの一次視覚野の個人差は、網膜神経節細胞由来の線維束である視索の個人差と一部共通した要因によって生じていることを示唆する。

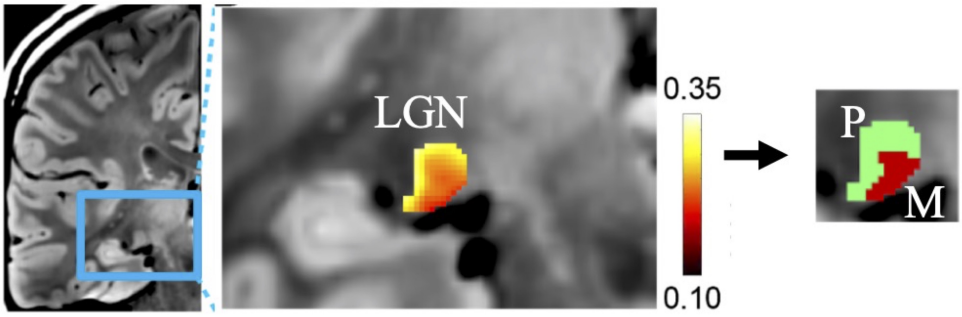


図26　外側膝状体 (LGN) の定量MRI計測。MTV法を用いて、LGN中の構造に関する定量値を求め (中図)、それを基にM領域とP領域を求める (右図)。

5　脳機能計測・支援センター

5.1　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。特にこれまで、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進めてきた。この顕微鏡は2光子顕微鏡に蛍光寿命測定装置を組み込んだもので、組織深部の生きた細胞の形態だけでなく、分子間の相互作用や分子活性状態の可視化を可能にするものである。現在、この装置を用いた共同研究として、神経細胞での各種低分子量Gタンパク質の活性化イメージングや上皮細胞における微小管結合タンパク質活性化イメージング等を行っている。

また現在までに、異なる2波長のレーザーによる2光子励起システム (ツインレーザーシステム) の高度化を行い、イメージングをしながら光感受性化合物の2光子励起による活性化を可能にするための技術構築を行ってきたが、これに加えて、独自に光制御可能なタンパク質分子や新規蛍光タンパク質を遺伝子工学的に作製することにも成功している。今年度は新規光応答性シグナル分子の開発に成功し、単一シナプスレベルでシナプスの光操作に成功した (Shibata et al. 2021)。上記に加えて、張力を検出する新規FRETプローブの開発にも成功しオリゴデンドサイトのミエリン形成と張力の関係を明らかにした (Shimizu et al. 2021)。今後の展開としては、光応答性分子を2光子や3光子励起で局所的に活性化させたり、不活化させたりすることで、細胞、分子操作を行い、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。

5.2　電子顕微鏡室

私たちは、神経細胞のサブタイプ、視床からの求心性神経線維入力など個々の神経要素を区別し、形態的・機能的側面から、大脳新皮質の局所神経回路構築の解析をすすめている。本年は、熟練運動成立時の神経回路再編成機構、視床-皮質神経終末のターゲットの解析実験を進めている。

(1) 運動学習遂行時の皮質M 1における神経回路再編成機構

タネ掴み運動学習課題を課したマウスの大脳皮質運動野M1で、5層PT錐体細胞のタフト樹状突起に新生する棘突起の動態とそれにまつわるシナプス結合を2光子顕微鏡・免疫組織化学法・共焦点顕微鏡・電顕3次元再構築法を組み合わせ解析し、神経回路の再編成機序を研究している。これまでの研究から、繰り返し運動学習課題を遂行する時、M1の局所神経回路にシナプス結合のリモデリングがおき、M2からのトップダウン信号が、基底核からのボトムアップ信号を安定化させていることがわかった。さらに、M2からのトップダウン信号を化学遺伝法で選択的に抑制すると運動学習が障害されること、また、視床からのボトムアップ信号を選択的に抑制しても運動学習は障害されないが学習した運動記憶の維持が障害されることを認めた。以上の結果から、熟練運動自動化を達成するには、2段階の神経回路変化を経ることがわかった。

(2) 視床-皮質神経終末のターゲットの解析

運動性視床核神経細胞の軸索から、大脳皮質運動野神経細胞の樹状突起・細胞体へのシナプス結合則を研究している。ラットの運動性視床核である前腹側核VA、外側腹側核VLのいずれかに、膜移行性GFPを搭載したアデノ随伴ウイルスベクター (palGFP-AAV) を微量注入し、それぞれの亜核内に限定した神経細胞をごく少数だけ標識した (<10個)。palGFP-AAVに感染し、GFPで標識された視床-皮質投射線維について、共焦点レーザー顕微鏡、ATUMtome、走査型電子顕微鏡を使用し、大規模光顕-電顕相関法により観察・解析した結果、VAからの視床神経終末のターゲットの大半 (>95%) は錐体細胞の棘突起にシナプス入力していることを認めた。目下、VLからの視床神経終末のターゲット解析に取り組んでいる。

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2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。主たる研究として、深層学習とfMRIを融合させた研究を行った。本研究では、深層学習により、油絵を入力にとり、価格を出力する人工神経回路を作成し、各階層の情報表現と脳領域の間の対応を表象類似度解析により調べた。その結果、視覚野からdefault mode networkにかけて徐々に複雑化していく機能勾配 (principal gradient, Margulies et al., 2016) に沿って、階層的に情報処理が進んでいくことが明らかにされた。この結果をまとめて、biorxivにて発表後 (Pham et al., biorxiv, 2021)、学術誌に投稿中である。

また、2019年度から2023年度まで、AMED革新脳の技術開発個別課題「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」を進めている。本年度は、前年度作成した脳領域間活動推定アルゴリズムを用いて、腹側視覚路における視覚情報処理の流れを可視化する技術を開発し、論文発表した (Pham et al., Frontiers in Human Neuroscience, 2021)。

株式会社アラヤとの共同研究により、人工神経回路を利用した新規の商品推薦アルゴリズムを開発し、特許申請した。共同研究としては、慶應大学地村研究室との共著論文を発表するとともに (Tsumura et al. , Cerebral Cortex, 2021)、岡山大学松井研究室との共同研究を新たに開始し、論文発表した (Matsui et al., Frontiers in Neuroinformatics, 2021,)。さらに、JSPSのサポートを受け、学術変革領域B「情動情報解読による人文系学問の再構築」の領域代表として、活動を開始し、キックオフシンポジウムおよび生理研研究会を開催し、領域の理念・目標・計画を広く周知した。

5.4 時系列細胞現象解析室

時系列細胞現象解析室は、2021年4月に新しく発足し、山手地区に設置された。2021年度は実験室等の立ち上げと並行して、所内外の研究者との共同研究を行うと共に神経細胞間のシナプス伝達の動作・制御機構や神経回路の機能的構造と動態制御の解析を進めている。2021年度に進展があった研究内容を以下に記す。

皮質回路におけるオシレーション活動と運動学習

皮質錐体細胞は多様な投射先に対応して分化しており、細胞間で特異的にシナプス結合することによってサブネットワークを形成していることをこれまでの研究で明らかにしてきた。今回、これらのサブネットワークの活動がどのように制御され、高次機能に関与するのかについて検討した。チャネルロドプシンを特定の錐体細胞サブタイプに発現させたラットの運動野スライス標本において光刺激を行うと脊髄に投射する5層錐体細胞 (PT) に依存してβ/γ周波数帯 (〜30Hz) の膜電位オシレーションが誘発された。スライス実験とシミュレーション解析の結果、オシレーションは5層PT細胞と抑制性介在細胞であるFast Spiking細胞間の相互結合によって発生していることが示唆された。オシレーション活動の機能的役割について、回転カゴを用いた足場バーのパタン学習への関与を検討した。ラットの一次運動野 (M1) から細胞外記録を学習時に行い、局所電場電位を解析した結果、スライス実験と同様なオシレーションが学習中に観察された。また、学習が進むにつれオシレーションが減弱した。さらに、M1の5層PT細胞の活動を光操作で活性・抑制するとオシレーションは増強・減弱し、それに伴って学習形成が促進・抑制された。これらの結果は、M1の5層PT細胞に依存して発生するオシレーション活動が学習形成に重要な役割を担っていることを示唆する。

グルタミン酸輸送体機能の計測・解析法の開発

脳スライス標本に全細胞パッチクランプ法と光解除性グルタミン酸を適用することにより、輸送体の生物物理学的特性を解析する手法を確立した。同手法を用いて、輸送効率 (ターンオーバー) の変化が細胞外グルタミン酸動態におよぼす影響を追究している。

シナプス小胞体の多重性開口放出を制御する分子的基盤の追究 (共同研究)

シナプス前終末における電位依存性カルシウムチャネル集合体と開口放出カルシウムセンサーの局在関係に焦点を当て、抗がん剤候補物質roscovitineにより惹起される多重性放出のメカニズムを検討した (Satake, Konishi, 2021)。

ジストニアならびに鬱病・偏頭痛モデルマウスの病態解析 (受託研究)

ナトリウムポンプα2サブユニットは、体液ナトリウム濃度センサーNaxチャネルと複合体を形成することが知られている。NaポンプとNaxチャネルの機能的連関を追究するため、遺伝子二重欠損マウス ($Nax^{-/-}/Atp1a2^{+/-}$) の作製を進めている。また、Naポンプ遺伝子 (*Atp1a3*, *Atp1a2*) 欠損マウスの小脳と扁桃体において、神経細胞の電気生理学的特性ならびにシナプス伝達特性を解析した。

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

ウイルスベクターは、神経機能を解析するための非常に優れた実験ツールであり、主に、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターとレンチウイルス (LV) ベクターが研究利用されている。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、要望に応じてウイルスベクターの提供を行うことによって共同研究を推進している。また、新しいウイルスベクターシステムの開発や、特定神経路が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。2021 年度は、次のような研究活動を行った。

(1) 神経機能解析に有用なウイルスベクターの提供による共同研究の推進

ウイルスベクターは、神経科学研究を遂行するための強力なツールであり、近年、その需要は益々高まって来ている。本研究室は、ベクターコアとしての役割を担っており、国内外の研究室からの要望に応じて、様々なタイプの AAV ベクターあるいは LV ベクターの提供を行い、共同研究を推進している。これらの共同研究の中から、2021 年度は、8 報の論文が発表された (「第VI部 業績リスト」及び「第VII部 資料：研究、広報など (1. 共同研究および共同利用研究による業績)」参照)。

(2) 新しい逆行性遺伝子導入 AAV ベクターシステムの開発

本研究室で開発された新しい逆行性 AAV ベクターシステム (AAV-AAVR interaction approach) を利用することにより、マウス脳の様々な神経路で効率良く逆行性に遺伝子を導入することが可能である (Sano et al, J Neurosci Methods, 2020)。AAV-AAVR interaction approach が、霊長類にも適用可能かどうかを検討した。マカクサルの黒質-線条体経路において、本アプローチを適用したところ、高効率な逆行性遺伝子導入を認めた。以上の結果から、AAV-AAVR interaction approach は、様々なモデル動物の特定神経路を解析するための強力なツールになることが分かった。

(3) 線条体－黒質投射ニューロンにおける細胞内シグナル伝達系の活性操作による新たなパーキンソン病治療法の探索

黒質から線条体に投射するドーパミンニューロンの変性は、パーキンソン病を誘発する。L-DOPA 投与は、パーキンソン病の主な治療法の一つだが、線条体－黒質投射ニューロン (Drd1-MSN) の D1 受容体に感作を引き起こし、副作用としてジスキネジアを誘発する。本研究では、より副作用の少ない治療法を開発するために、L-DOPA の作用点である D1 受容体の下流で機能する PKA シグナル伝達系の活性操作を試みる。独自開発したウイルスベクターシステムを利用して、パーキンソン病モデルマウスの Drd1-MSN で特異的に PKA を活性化した (PD-PKA マウス)。行動学的解析を行った結果、これらのマウスでは、パーキンソン病の症状が改善し、さらに、ジスキネジアも軽減した。現在、さらに個体数を増やして解析を進めている。また、PD-PKA マウスを用いた電気生理学的解析も進行中である。Drd1-MSN の投射先であり、かつ大脳基底核の出力核である黒質網様部において、自発発火と共に、大脳皮質運動野を電気刺激して大脳皮質から大脳基底核への入力を模倣したときの応答を解析している。

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。2021 年度は特に、以下の研究に取り組んだ。

(1) アデノ随伴ウイルスベクター法を介した効率的な *Tfap2c-T2A-tdTomato* ノックインラット作製とその発現解析

CRISPR/Cas9 システムの開発により、標的遺伝子を破壊したノックアウト動物が簡単に作製可能となった。一方、標的遺伝子座に外来遺伝子を導入するノックイン動物の作製においては様々な報告があるが、どの方法がどの動物種において最適かは検討の余地がある。そこで、ラット *Tfap2c* 遺伝子の終止コドン前後 1000bp と *T2A-tdTomato* 配列で構成されるターゲティングベクター (dsDNA、ssDNA あるいはアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター) を作製した。前核期胚への導入は、① マイクロインジェクション法、②エレクトロポレーション法、③エレクトロポレーション法＋AAV 感染によるベクターの導入の 3 つの方法で行った。その結果、レクトロポレーション法による CRISPR/Cas9 システムの導入と、AAV によ

るターゲティングベクターの導入を組み合わせた方法が最も効率良くノックインラットを作製できることが示された。また、*Tfap2c-T2A-tdTomato* ラットの胎生 9.5 から 15.5 日齢胎仔の始原生殖細胞と大脳および胎盤において、TFAP2C (tdTomato) の発現が認められ、この遺伝子改変ラットは発生中のそれら細胞を純化・解析するのに有用であると期待される (Oikawa et al., 投稿中)。

(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るようになれば、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できる。我々はラットならびにウサギにおいて、生殖細胞発生機構の理解とその体外再構築に関する研究を進めている。

ラットでは、2020 年度に生殖細胞、特に発生中の始原生殖細胞を特異的に可視化できる *Prdm14-H2BVenus* ノックインラットを作製し、その解析により始原生殖細胞の起源やその発生に伴うトランスクリプトーム変化を明らかにした (Kobayashi et al., 2020, *Development*)。また 2021 年度は生殖細胞を完全に欠損する *Prdm14* ノックアウトラットが、キメラ作製時における多能性幹細胞の生殖細胞形成能、および多能性幹細胞から体外で作製した生殖細胞の配偶子形成能を評価可能なレシピエントとして有用であることを明らかにした (Kobayashi et al., 2021, *Nat Commun*)。それらの知見やツールを元に、最近我々はラット多能性幹細胞から機能的な始原生殖細胞を分化誘導することに成功しており、詳細な解析を進めている (Oikawa et al., 投稿中)。

一方ウサギにおいても、初期胚の組織学的な解析により始原生殖細胞の出現時期と場所を明らかにした (北山ラベス株式会社との共同研究)。また当研究室で開発した培養法を用い、ウサギ胚から新たな多能性幹細胞を樹立し、そこから始原生殖細胞の出現過程を体外で再構築することに成功した。それらを用いた解析から、興味深いことに、ウサギ胚の形態や生殖細胞の遺伝子発現の特徴はマウスラットといったげっ歯類よりもヒトに近いことが明らかになった。このことからウサギはヒト初期胚および生殖細胞発生を研究する上でのモデル動物としての有用であると考えられる (Kobayashi et al., 2021, *Cell Reports*)。

6.3 多階層生理機能解析室

多階層生理機能解析室は代謝生理解析室として 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摂食行動、エネルギー消費の計測
3) 自由行動下における体温、脈拍数、血圧の計測
4) 麻酔マウスを用いた臓器形態 – 機能連関 (肝・腎・血管)、4 次元心機能変化、微小循環血流量 (脳・臍帯) の非侵襲的超音波イメージ
5) 円形温度グラジエント装置によるマウス温度嗜好性解析

2021 年度は、外部機関と 12 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) 乳酸及びピルビン酸を輸送するモノカルボン酸輸送体 (MCT) の輸送活性を制御する basigin をノックアウトすると、MCT1 の発現と機能が障害され、その結果、TCA 回路における乳酸及びピルビン酸の代謝が阻害されて、高脂肪食によるインスリン抵抗性、肝障害が改善することを明らかにした。
c) 九州大学との共同研究により、プリン作動性 P2Y6 受容体が機能性食品成分イソチオシアネート類の新たな標的となり、炎症性腸疾患の保護に働くことをマウスレベルで明らかにした。
d) 国立病院機構村山医療センターとの共同研究により、ジストニアパーキンソニズムの病態に関して、大脳基底核と小脳の関与について明らかにした。
e) 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 チャネルが関与することを明らかにした。
f) 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. Chen IS, Eldstrom J, Fedida D, Kubo Y (2022) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G-protein-gated inwardly rectifying K^+ channel. J Physiol 600(3):603-622. doi: 10.1113/JP282430.
2. Hirazawa K, Tateyama M, Kubo Y, Shimomura T (2021) Phosphoinositide regulates dynamic movement of the S4 voltage sensor in the second repeat in two-pore channel 3. J Biol Chem 297(6):101425. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101425.
3. Andriani RT, Kubo Y (2021) Voltage-clamp fluorometry analysis of structural rearrangements of ATP-gated channel P2X2 upon hyperpolarization. Elife 10:e65822. doi: 10.7554/eLife.65822.
4. Matsumura K, Shimomura T, Kubo Y, Oka T, Kobayashi N, Imai S, Yanase N, Akimoto M, Fukuda M, Yokogawa M, Ikeda K, Kurita J, Nishimura Y, Shimada I, Osawa M (2021) Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization. BMC Mol Cell Biol 22(1):3. doi: 10.1186/s12860-020-00337-3.

1.2 生体膜研究部門

A. 英文原著論文

1. Fukata Y, Chen X, Chiken S, Hirano Y, Yamagata A, Inahashi H, Sanbo M, Sano H, Goto T, Hirabayashi M, Kornau HC, Prüss H, Nambu A, Fukai S, Nicoll RA, Fukata M (2021) LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2022580118. doi: 10.1073/pnas.2022580118.
2. Chen X, Fukata Y, Fukata M, Nicoll R (2021) MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2107585118. doi: 10.1073/pnas.2107585118s.
3. Yoshida T, Yamagata A, Imai A, Kim J, Izumi H, Nakashima S, Shiroshima T, Maeda A, Iwasawa-Okamoto S, Azechi K, Osaka F, Saitoh T, Maenaka K, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Matsumoto J, Nishijo H, Takao K, Tanaka S, Okabe S, Tabuchi K, Uemura T, Mishina M, Mori H, Fukai S (2021) Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. Nat Commun 12:1848. doi: 10.1038/s41467-021-22059-6.
4. Kreye J, Wright SK, van Casteren A, Stöffler L, Machule ML, Reincke SM, Nikolaus M, van Hoof S, Sanchez-Sendin E, Homeyer MA, Gómez CC, Kornau HC, Schmitz D, Kaindl AM, Boehm-Sturm P, Mueller S, Wilson MA, Upadhya MA, Dhangar DR, Greenhill S, Woodhall G, Turko P, Vida I, Garner CC, Wickel J, Geis C, Fukata Y, Fukata M, Prüss H (2021) Encephalitis patient-derived monoclonal $GABA_A$ receptor antibodies cause epileptic seizures. J Exp Med 218:e20210012. doi.org/10.1084/jem.20210012.
5. Nakamoto C, Goto Y, Tomizawa Y, Fukata Y, Fukata M, Harpsøe K, Gloriam DE, Aoki K, Takeuchi T (2021) A novel red fluorescence dopamine biosensor selectively detects dopamine in the presence of norepinephrine in vitro. Mol Brain 14:173. doi.org/10.1186/s13041-021-00882-8.
6. Yokoi N, Fukata Y, Okatsu K, Yamagata A, Liu Y, Sanbo M, Miyazaki Y, Goto T, Abe M, Kassai H, Sakimura K, Meijer D, Hirabayashi M, Fukai S, Fukata M (2021) 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice. Cell Rep 37:110107. doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110107.

B. 和文原著論文

1. 深田正紀, 横井紀彦, 深田優子 (2021) APEGS 法によるタンパク質パルミトイル化修飾の定量. 電気泳動 65: 41-45. doi.org/10.2198/electroph.65.41.

C. 英文総説

1. Fukata Y, Hirano Y, Miyazaki Y, Yokoi N, Fukata M (2021) Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK in AMPA and NMDA receptor regulation. Neuropharmacology 194:108628. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108628.

1.3 生体分子構造研究部門

A. 英文原著論文

1. Kutomi O, Yamamoto R, Hirose K, Mizuno K, Nakagiri Y, Imai H, Noga A, Obbineni JM, Zimmermann N, Nakajima M, Shibata D, Shibata M, Shiba K, Kita M, Kigoshi H, Tanaka Y, Yamasaki Y, Asahina Y, Song C, Nomura M, Nomura M, Nakajima A, Nakachi M, Yamada L, Nakazawa S, Sawada H, Murata K, Mitsuoka K, Ishikawa T, Wakabayashi KI, Kon T, Inaba K (2021) A dynein-associated photoreceptor protein prevents ciliary acclimation to blue light. Sci Adv 7(9): eabf3621. doi: 10.1126/sciadv.abf3621.
2. Kayama Y, Burton-Smith RN, Song C, Terahara N, Kato T, Murata K (2021) Below 3 Å structure of apoferritin using a multipurpose TEM with a side entry cryoholder. Sci Rep 11: 8395. doi: 10.1038/s41598-021-87183-1.
3. Song C, Satoh T, Sekiguchi T, Kato K, Murata K (2021) Structural fluctuations of the human proteasome α 7 homo-tetradecamer double ring imply the proteasomal α-ring assembly mechanism. Int J Mol Sci 22(9): 4519. doi: 10.3390/ijms22094519.
4. Pan X, Tokutsu R, Li A, Takizawa K, Song C, Murata K, Yamasaki T, Liu Z, Minagawa J, Li M (2021) Structural basis of LhcbM5-mediated state transitions in green algae. Nat Plant 7(8): 1119-1131. doi: 10.1038/s41477-021-00960-8.
5. Harada N, Hirose Y, Song C, Kurita H, Sato M, Onodera J, Murata K, Itoh F (2021) A novel characteristic of a phytoplankton as a potential source of straight-chain alkanes. Sci Rep 11(1): 14190. doi: 10.1038/s41598-021-93204-w.
6. Takahashi H, Fukaya S, Song C, Murata K, Takemura M (2021) Cotonvirus japonicus using Golgi apparatus of host cells for its virion factory phylogenetically links tailed tupanvirus and icosahedral mimivirus. J Virol 95(18): e0091921. doi: 10.1128/JVI.00919-21.
7. Kamiya R, Uchiyama J, Matsuzaki S, Murata K, Iwasaki K, Miyazaki N (2022) Acid-stable capsid structure of Helicobacter pylori bacteriophage KHP30 by single-particle cryo-electron microscopy. Structure 30(2), 300-312.e3. doi: 10.1016/j.str.2021.09.001.
8. Haga K, Takai-Todaka R, Matsumura Y, Song C, Takano T, Tojo T, Nagami A, Ishida Y, Masaki H, Tsuchiya M, Ebisudani T, Sugimoto S, Sato T, Yasuda H, Fukunaga K, Sawada A, Nemoto N, Murata K, Morimoto T, Katayama K. (2021) Nasal delivery of single-domain antibody improves symptoms of SARS-CoV-2 infection in an animal model. PLoS Pathog 17(10): e1009542. doi: 10.1371/journal.ppat.1009542.
9. Yagi-Utsumi M, Aoki K, Watanabe H, Song C, Nishimura S, Satoh T, Yanaka S, Ganser C, Tanaka S, Schnapka V, Goh EW, Furutani Y, Murata K, Uchihashi T, Arakawa K, Kato K (2021) Desiccation-induced fibrous condensation of CAHS protein from an anhydrobiotic tardigrade. Sci Rep 11(1): 21328. doi: 10.1038/s41598-021-00724-6.

C. 英文総説

1. Burton-Smith RN, Murata K (2021) Cryo-electron microscopy of the giant viruses. Microscopy, Microscopy 70(6), 477-486. doi: 10.1093/jmicro/dfab036.

D. 研究関係著作

1. 村田和義 (2021) 巨大ウイルスの構造解析，ネオウイルス学　河岡義裕編 P.187, ISBN 978-4-08-721159-7 集英社新書
2. 宋 致弘、村田和義 (2021) クライオ電子顕微鏡で生体分子の構造解析をはじめよう，日本結晶学会誌 Vol.63 P.80-88 日本結晶学会

1.4 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. Koyanagi I, Sonomura K, Naoi T, Ohnishi T, Kaneko N, Sawamoto K, Sato T, Sakaguchi M (2021) Metabolic fingerprints of fear memory consolidation during sleep. Mol Brain 14(1): 30. doi: 10.1186/s13041-021-00733-6.
2. Ito N, Riyadh MA, Ahmad SAI, Hattori S, Kanemura Y, Kiyonari H, Abe T, Furuta Y, Shinmyo Y, Kaneko N, Hirota Y, Lupo G, Hatakeyama J, Abdulhaleem MFA, Anam MB, Yamaguchi M, Takeo T, Takebayashi H, Takebayashi M, Oike Y, Nakagata N, Shimamura K, Holtzman MJ, Takahashi Y, Guillemot F, Miyakawa T, Sawamoto K, Ohta K (2021) Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice. Sci Transl Med 13: 587. doi: 10.1126/scitranslmed.aay7896.
3. Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, Nozumi M, Ishikawa Y, Tamada A, Yamazaki H, Sekino Y, Kanemura Y, Shinmyo Y, Kawasaki H, Kaneko N, Sawamoto K, Fujii Y, Igarashi M (2021) Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. Mol Brain 14 (1): 66. doi: 10.1186/s13041-021-00755-0.
4. Yaguchi A, Oshikawa M, Watanabe G, Hiramatsu H, Uchida N, Hara C, Kaneko N, Sawamoto K, Muraoka T, Ajioka I (2021) Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration. Nat Commun 12: 6623. doi: 10.1038/s41467-021-26896-3.
5. Ota Y, Kubota Y, Hotta Y, Matsumoto M, Matsuyama N, Kato T, Hamakawa T, Kataoka T, Kimura K, Sawamoto K, Yasui T (2021) Change in the central control of the bladder function of rats with focal cerebral infarction induced by photochemically-induced thrombosis. PLoS ONE 16(11): e0255200. doi: 10.1371/journal.pone.0255200.
6. Kurematsu C, Sawada M, Ohmuraya M, Tanaka M, Kuboyama K, Ogino T, Matsumoto M, Oishi H, Inada H, Ishido Y, Sakakibara Y, Nguyen HB, Thai TQ, Kohsaka Sh, Ohno N, Yamada MK, Asai M, Sokabe M, Nabekura J, Asano K, Tanaka M, Sawamoto K (2021) Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. J Exp Med (in press).doi: 10.1084/jem.20202304.

D. 研究関係著作

1. 宮本拓哉, 金子奈穂子，澤本和延 (2021) 成体脳における新生ニューロンの移動メカニズムと治療応用．BIO Clinica 36(4月号):192-196.
2. 中嶋智佳子，澤本和延 (2021) シングルセル解析技術を用いたニューロン移動・再生機構の解明．Precision Medicine (7月臨時増刊号):60-63.

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. Higashi AY, Higashi T, Furuse K, Ozeki K, Furuse M, Chiba H (2021) Claudin-9 constitutes tight junctions of folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland. Sci Rep 11(1):21642. doi: 10.1038/s41598-021-01004-z.
2. Sugawara T, Furuse K, Otani T, Wakayama T, Furuse M (2021) Angulin-1 seals tricellular contacts independently of tricellulin and claudins. J Cell Biol 220(9): e202005062. doi: 10.1083/jcb.202005062.
3. Saito AC, Higashi T, Fukazawa Y, Otani T, Tauchi M, Higashin AY, Furuse M, Chiba H (2021) Occludin and tricellulin facilitate formation of anastomosing tight-junction strand network to improve barrier function. Mol Biol Cell 32(8): 722-738. doi: 10.1091/mbc.E20-07-0464.
4. Baier FA, Sanchez-Taltavull D, Yarahmadov T, Castella CG, Jebbawi F, Keogh A, Tombolini R, Odriozola A, Dias MC, Deutsch U, Furuse M, Engelhardt B, Zuber B, Odermatt A, Candinas D, Stroka D (2021) Loss of Claudin-3 Impairs Hepatic Metabolism, Biliary Barrier Function, and Cell Proliferation in the Murine Liver. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 12(2): 745-767. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.04.003.
5. Izumi Y, Furuse K, Furuse M.(2021) The novel membrane protein Hoka regulates septate junction organization and stem cell homeostasis in the Drosophila gut. J Cell Sci 134(6): jcs257022. doi: 10.1242/jcs.257022.

C. 英文総説

1. Furuse M, Takai Y (2021) Recent advances in understanding tight junctions. Fac Rev 10:18. doi: 10.12703/r/10-18.

D. 研究関係著作

1. 古瀬幹夫, 武藤重明 (2021) 尿細管の電解質輸送におけるクローディンの役割. 腎と透析 90: 685-690.

2.2 細胞生理研究部門

A. 英文原著論文

1. Yokoyama T, Saito S, Shimoda M, Kobayashi M, Takasu Y, Sezutsu H, Kato Y, Tominaga M, Mizoguchi A, Shiomi K (2021) Comparisons in temperature and photoperiodic-dependent diapause induction between domestic and wild mulberry silkworms. Sci Rep 11(1): 8052. doi: 10.1038/s41598-021-87590-4.
2. Nishimoto R, Derouiche S, Eto K, Deveci A, Kashio M, Kimori Y, Matsuoka Y, Morimatsu H, Nabekura J, Tominaga M (2021) Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement. Proc Natl Acad Sci USA 118(17): e2012894118. doi: 10.1073/pnas.2012894118.
3. Matsui T, Kadono-Maekubo N, Suzuki Y, Furuichi Y1, Shiraga K, Sasaki H, Ishida A, Takahashi S, Okada T, Toyooka K, Sharif J, Furuya Y, Abe T, Tominaga M, Miyawaki A, Amagai M (2021) Unique cell death of keratinocytes, corneoptosis, requires Ca^{2+} elevation and acidification. Proc Natl Acad Sci USA 118(17): e2020722118. doi: 10.1073/pnas.2020722118.
4. Fouad A, Matsumoto K, Amagase K, Yasuda H, Tominaga M, Kato S (2021) Protective Effect of TRPM8 against Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury via the Release of Calcitonin Gene-Related Peptide in Mice. Biol Pharm Bull 44(7): 947-957. doi: 10.1248/bpb.b21-00045.
5. Kasahara Y, Narukawa M, Ishimaru Y, Kanda S. Umatani C, Takayama Y, Tominaga M, Oka Y, Kondo K, Kondo T, Takeuchi A, Misaka T, Abe K, Asakura T (2021) TMC4 is a novel chloride channel involved

in high-concentration salt taset sensation. J Physiol Sci 71: 23. doi: 10.1186/s12576-021-00807-z.

6. Kasahara Y, Narukawa M, Kanda S, Tominaga M, Misaka T, Abe K, Asakura T (2021) Transmembrane channel-like 4 is involved in pH and temperature-dependent modulation of salty taste. Biosci Biotechnol Biochem 85(11): 2295-2299. doi: 10.1093/bbb/zbab152.
7. Derouiche S, Li T, Sakai Y, Uta D, Aoyagi S, Tominaga M. Inhibition of TRPV1 and TRPA1 by mosquito and mouse saliva. Pain 163 (2): 299-307, 2022.c doi: 10.1097/j.pain.0000000000002337.
8. Quiroga HPO, Ganassi M, Yokoyama S, Nakamura K, Yamashita T, Raimbach D, Hagiwara A, Harrington O, Breach-Teji J, Asakura A, Suzuki Y, Tominaga M, Zammit PS, Goto K. Fine tuning of Piezo1 Expression and Activity Ensures Efficient Myoblast Fusion during Skeletal Myogenesis. Cells (in press)
9. Sugisawa E, Kondo T, Kumagai Y, Kato H, Takayama Y, Isohashi K, Shimosegawa E, Takemura N, Hayashi Y, Sasaki T, Martino MM, Tominaga M, Maruyama K. Nociceptor-derived Reg3g prevents endotoxic death by targeting kynurenine pathway in microglia. Cell Rep. (in press)

D. 研究関係著作

1. 富永真琴 (2021) 侵害受容性疼痛のメカニズム. ペインクリニック 42: S51-S58.
2. 富永真琴：温度生物学研究の今　細胞 The CELL 53 (4): 2-3, 2021.
3. 富永真琴：温度感受性 TRP チャネルと生理機能　細胞 The CELL 53 (4): 4-7, 2021.

E. その他

1. 富永真琴 (2021) 物理刺激受容のメカニズムの解明 –2021 年ノーベル生理学・医学賞によせて–. 医学のあゆみ 279(9): 912-915,2021.
2. 富永真琴 (2021) 2021 年ノーベル生理学・医学賞 温度と触刺激の受容体の発見. 現代化学 609(12): 35-37,2021.
3. 富永真琴 (2021) 温度・機械刺激の受容体「TRP/PIEZO」発見の軌跡. 実験医学 39(19): 3033-3035,2021.
4. 富永真琴：2021 年ノーベル生理学医学賞によせて　生物の科学 遺伝 76 (1) 002-004, 2022.
5. 富永真琴：温度受容体と機械刺激受容体の発見　科学 (岩波書店)92 (2) 114-118, 2022.
6. 富永真琴、加塩麻紀子：温度を感じるしくみ　BRAIN and NERVE 74 (2): 127-132,2022.

2.3 心循環シグナル研究部門

A. 英文原著論文

1. Yagi-Utsumi M, Tanaka T, Otsubo Y, Yamashita A, Yoshimura S, Nishida M, Kato K. Cold Atmospheric Plasma Modification of Amyloid β. Int J Mol Sci 22(6): 3116. doi: 10.3390/ijms22063116.
2. Marutani E, Morita M, Hirai S, Kai S, Grange R, Miyazaki Y, Nagashima F, Traeger L, Magliocca A, Ida T, Matsunaga T, Flicker D, Corman B, Mori N, Yamazaki Y, Batten A, Li R, Tanaka T, Ikeda T, Nakagawa A, Atochin D, Ihara H, Olenchock B, Shen X, Nishida M, Hanaoka K, Kevil C, Xian M, Bloch D, Akaike T, Hindle A, Motohashi H, Ichinose F (2021) Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury. Nat Commun 12: 3108. doi: 10.1038/s41467-021-23363-x.
3. Matsuoka Y, Takahashi M, Sugiura Y, Izumi Y, Nishiyama K, Nishida M, Suematsu M, Bamba T, Yamada KI (2021) Structural library and visualization of endogenously oxidized phosphatidylcholines using mass spectrometry-based techniques. Nat Commun 12: 6339. doi: 10.1038/s41467-021-26633-w.

C. 英文総説

1. Nishimura A, Tanaka T, Kato Y, Nishiyama K, Nishida M (2021) Cardiac robustness regulated by reactive sulfur species. J Clin Biochem Nutr. 2022 Jan;70(1):1-6. doi: 10.3164/jcbn.21-84.

D. 研究関係著作

1. 西田基宏, 西村明幸, 田中智弘, 加藤百合, 西山和宏 (2021) 心筋の頑健性と超硫黄分子代謝. 生化学 93(5): 1-6.

2.4 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著論文

1. Izawa S, Yoneshiro T, Kondoh K, Nakagiri S, Okamatsu-Ogura Y, Terao A, Minokoshi Y, Yamanaka A, Kimura K (2021) Melanin-concentrating hormone-producing neurons in the hypothalamus regulate brown adipose tissue and thus contribute to energy expenditure. J Physiol (epub May 13). doi: 10.1113/JP281241.
2. Ryuge A, Kosugi T, Maeda K, Banno R, Gou Y, Zaitsu K, Ito T, Sato Y, Hirayama A, Tsubota S, Honda T, Nakajima K, Ozaki T, Kondoh K, Takahashi K, Kato N, Ishimoto T, Soga T, Nakagawa T, Koike T, Arima H, Yuzawa Y, Minokoshi Y, Maruyama S, Kadomatsu K (2021) Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis. JCI Insight 6(20):e142464. doi: 10.1172/jci.insight.142464.

C. 英文総説

1. Fu O, Minokoshi Y, Nakajima KI (2021) Recent advances in neural circuits for taste perception in hunger. Front Neural Circuits 15:609824. doi: 10.3389/fncir.2021.609824.

D. 研究関係著作

1. 箕越靖彦 (2021) 摂食と食物嗜好性の調節 -恒常性と快楽的調節. 実験医学 39(5):676-687.
2. 岡本士毅, 箕越靖彦, 益崎裕章 (2021) ストレスによる食行動の変容メカニズム. “食と栄養のサイエンス 食行動を司る生体恒常性維持システム”, 実験医学別冊 (佐々木努 編), 羊土社, pp. 187-198.
3. 箕越靖彦 (2021) 糖尿病における脳の代謝変化. “糖尿病と食 (シリーズ <栄養と疾病の化学> 3), 第 12 章” (植木浩二郎 編), 朝倉書店, pp. 213-237.

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. Nishida H, Ohno N, Caicci F, Manni L (2021) 3D reconstruction of structures of hatched larva and young juvenile of the larvacean Oikopleura dioica using SBF-SEM. Sci Rep 11:4833. doi: 10.1038/s41598-021-83706-y.
2. Mursalimov S, Ohno N, Matsumoto M, Bayborodin S, Deineko E (2021) Serial Block-Face Scanning Electron Microscopy Reveals That Intercellular Nuclear Migration Occurs in Most Normal Tobacco Male Meiocytes. Front Plant Sci 12:672642. doi: 10.3389/fpls.2021.672642.
3. Shiizaki K, Tsubouchi A, Miura Y, Seo K, Kuchimaru T, Hayashi H, Iwazu Y, Miura M, Battulga B, Ohno N, Hara T, Kunishige R, Masutani M, Negishi K, Kario K, Kotani K, Yamada T, Nagata D, Komuro I, Itoh H, Kurosu H, Murata M, Kuro-O M (2021) Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. J Clin Invest 131:e145693. doi: 10.1172/JCI145693.
4. Simankova A, Bizen N, Saitoh S, Shibata S, Ohno N, Abe M, Sakimura K, Takebayashi H (2021) Ddx20, DEAD box helicase 20, is essential for the differentiation of oligodendrocyte and maintenance of myelin gene expression. Glia 69:2559-2574. doi: 10.1002/glia.24058.
5. Hamada K, Shinozaki Y, Namekata K, Matsumoto M, Ohno N, Segawa T, Kashiwagi K, Harada T, Koizumi S (2021) Loss of P2Y1 receptors triggers glaucoma-like pathology in mice. Br J Pharmacol 178:4552-4571.

doi: 10.1111/bph.15637.
6. Kuroda R, Tominaga K, Kasashima K, Kuroiwa K, Sakashita E, Hayakawa H, Kouki T, Ohno N, Kawai K, Endo H (2021) Loss of mitochondrial transcription factor A in neural stem cells leads to immature brain development and triggers the activation of the integral stress response in vivo. PLoS One 16:e0255355. doi: 10.1371/journal.pone.0255355.
7. Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Shinohara Y, Huang JK, Ohno N (2021) Macroscopic detection of demyelinated lesions in mouse PNS with neutral red dye. Sci Rep 11:16906. doi: 10.1038/s41598-021-96395-4.
8. Komuro Y, Galas L, Morozov YM, Fahrion JK, Raoult E, Lebon A, Tilot AK, Kikuchi S, Ohno N, Vaudry D, Rakic P, Komuro H (2021) The Role of Galanin in Cerebellar Granule Cell Migration in the Early Postnatal Mouse during Normal Development and after Injury. J Neurosci 41:8725-8741. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0900-15.2021.
9. Hosotani M, Kametani K, Ohno N, Hiramatsu K, Kawasaki T, Hasegawa Y, Iwasaki T, Watanabe T (2021) The unique physiological features of the broiler pectoralis major muscle as suggested by the three-dimensional ultrastructural study of mitochondria in type IIb muscle fibers. J Vet Med Sci 83:1764-1771. doi: 10.1292/jvms.21-0408.
10. Nishida H, Matsuo M, Konishi S, Ohno N, Manni L, Onuma TA (2021) Germline development during embryogenesis of the larvacean, Oikopleura dioica. Dev Biol 481:188-200. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.10.009.
11. Mursalimov S, Ohno N, Deineko E (2021) Intercellular nuclear migration in cryofixed tobacco male meiocytes. Protoplasma (in press; epub nov 23). doi: 10.1007/s00709-021-01725-y.

D. 研究関係著作

1. 大野伸彦, 齊藤百合花, 長内康幸, 山崎礼二, 篠原良章 (2021) ボリューム電子顕微鏡イメージングにおける組織細胞化学の特徴. “組織細胞化学 2021” (日本組織細胞化学会編), 中西印刷株式会社, pp 163-174.

3 基盤神経科学研究領域

3.1 生体恒常性発達研究部門

A. 英文原著論文

1. Horiuchi H, Parajuli B, Komiya H, Ogawa Y, Jin S, Takahashi K, Azuma YT, Tanaka F, Suzumura A, Takeuchi H (2021) Interleukin-19 Abrogates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Attenuating Antigen-Presenting Cell Activation. Front Immunol 12:615898. doi: 10.3389/fimmu.2021.615898.
2. Sano F, Shigetomi E, Shinozaki Y, Tsuzukiyama H, Saito K, Mikoshiba K, Horiuchi H, Cheung DL, Nabekura J, Sugita K, Aihara M, Koizumi S (2021) Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. JCI Insight 6(9):e135391. doi: 10.1172/jci.insight.135391.
3. Cheung DL, Cooke MJ, Goulton CS, Chaichim C, Cheung LF, Khoshaba A, Nabekura J, Moorhouse AJ (2021) Global transgenic upregulation of KCC2 confers enhanced diazepam efficacy in treating sustained seizures. Epilepsia (in press, epub Nov 17). doi: 10.1111/epi.17097.
4. Tanaka M, Shigetomi E, Parajuli B, Nagatomo H, Shinozaki Y, Hirayama Y, Saito K, Kubota Y, Danjo Y, Lee JH, Kim SK, Nabekura J, Koizumi S (2021) Adenosine A2B receptor down-regulates metabotropic glutamate receptor 5 in astrocytes during postnatal development. Glia 69(11): 2546-2558. doi: 10.1002/glia.24006.

C. 英文総説

1. Koizumi S, Shigetomi E, Sano F, Saito K, Kim SK, Nabekura J (2022) Abnormal Ca^{2+} Signals in Reactive

Astrocytes as a Common Cause of Brain Diseases. Int J Mol Sci 23(1):149 (epub Dec 23, 2021). doi: 10.3390/ijms23010149.

3.2 視覚情報処理研究部門

A. 英文原著論文

1. Nishio N, Hayashi K, Ishikawa AW, Yoshimura Y (2021) The role of early visual experience in the development of spatial-frequency preference in the primary visual cortex. J Physiol 599(17):4131-4152. doi: 10.1113/JP281463.
2. Kimura R, Yoshimura Y (2021) The contribution of low contrast–preferring neurons to information representation in the primary visual cortex after learning. Sci Adv 7(48):eabj9976. doi: 10.1126/sciadv.abj9976.

3.3 バイオフォトニクス研究部門

A. 英文原著論文

1. Nakamura S, Hagihara S, Otomo K, Ishida H, Hidema J, Nemoto T, Izumi M (2021) Autophagy Contributes to the Quality Control of Leaf Mitochondria. Plant Cell Physiol 62:229-247. doi: 10.1093/pcp/pcaa162.
2. Yamaguchi K, Otomo K, Kozawa Y, Tsutsumi M, Inose T, Hirai K, Sato S, Nemoto T, Uji-i T (2021) Adaptive Optical Two-photon Microscopy for Surface profiled Living Biological Specimens. ACS Omega 6:438-447. doi: 10.1021/acsomega.0c04888
3. Wen C, Miura T, Voleti V, Yamaguchi K, Tsutsumi M, Yamamoto K, Otomo K, Fujie Y, Teramoto T, Ishihara T, Aoki K, Nemoto T, Hillman EMC, Kimura KD (2021) 3DeeCellTracker, a deep learning-based pipeline for segmenting and tracking cells in 3D time lapse images. eLife 10: e59187. doi: 10.7554/eLife.59187.
4. Kitrungrotsakul T, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Lin L, Tong R, Li J, Chen Y-W (2021) Accurate and fast mitotic detection using an anchor-free method based on full-scale connection with recurrent deep layer aggregation in 4D microscopy images. BMC Bioinformatics 22: 91. doi:10.1186/s12859-021-04014-w.
5. Kitrungrotsakul T, Han X-H, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Xiong W, Chen Y-W (2021). A Cascade of 2.5D CNN and Bidirectional CLSTM Network for Mitotic Cell Detection in 4D Microscopy Image. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 18(2): 396-404. doi: 10.1109/TCBB.2019.2919015.
6. Takahashi T, Zhang H, Otomo K, Okamura Y, Nemoto T (2021) Protocol for constructing an extensive cranial window utilizing a PEO-CYTOP nanosheet for in vivo wide-field imaging of the mouse brain. STAR Protoc 2(2):100542. doi:10.1016/j.xpro.2021.100542.
7. Kamasaki T, Miyazaki Y, Ishikawa S, Hoshiba K, Kuromiya K, Tanimura N, Mori Y, Tsutsumi M, Nemoto T, Uehara R, Suetsugu S, Itoh T, Fujita Y (2021) FBP17-mediated finger-like membrane protrusions in cell competition between normal and RasV12-transformed cells. iScience 24(9): 102994. doi: 10.1016/j.isci.2021.102994.
8. Kon N, Wang H, Kato Y, Uemoto K, Kawamoto N, Kawasaki K, Enoki R, Kurosawa G, Nakane T, Sugiyama Y, Tagashira H, Endo M, Iwasaki H, Iwamoto T, Kume K, Fukada Y (2021) Na^+/Ca^{2+} exchanger mediates cold Ca^{2+} signaling conserved for temperature-compensated circadian rhythms. Science Advances 7(18): eabe8132. doi: 10.1126/sciadv.abe8132.
9. Maejima T, Tsuno Y, Miyazaki S, Tsuneoka Y, Hasegawa E, Islam M, Enoki R, Nakamura T, Mieda M

(2021) GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. PNAS USA 118(6): e2010168118. doi.org/10.1073/pnas.2010168118.

C. 英文総説

1. Ishii H, Otomo K, Takahashi T, Yamaguchi K, Nemoto T (2021) Focusing new light on brain functions: multiphoton microscopy for deep and super-resolution imaging. Neurosci. Res (in press).

D. 研究関係著作

1. 大友康平, 根本知己 (2021) 二光子顕微鏡法の技術展開と生体イメージング応用. オプトロニクス 10 巻 12 号 99-103.
2. 大友康平, 髙橋泰伽, 山口和志, 石井宏和, 根本知己 (2021) 生命多光子顕微鏡による深部高解像・超解像イメージング. 光学 50 巻 4 号 141-146.

E. その他

1. 大友康平, 根本知己 (2021) 二光子顕微鏡法の機能向上と生理学応用. レーザー学会第 557 回研究報告, RTM-21(27), pp:11-16.

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. Ninomiya T, Noritake A, Isoda M (2021) Live agent preference and social action monitoring in the macaque mid- superior temporal sulcus region. Proc Natl Acad Sci USA 118(44): e2109653118. doi: 10.1073/pnas.2109653118.
2. Nakai K, Shiga T, Yasuhara R, Sarkar AK, Abe Y, Nakamura S, Hoashi Y, Kotani K, Tatsumoto S, Ishikawa H, Go Y, Inoue T, Mishima K, Akamatsu W, Baba K (2021) In vitro monitoring of HTR2A-positive neurons derived from human-induced pluripotent stem cells. Sci Rep 11: 15437. doi: 10.1038/s41598-021-95041-3.

C. 英文総説

1. Noritake A, Ninomiya T, Isoda M (2021) Subcortical encoding of agent-relevant associative signals for adaptive social behavior in the macaque. Neurosci Biobehav Rev 125:78-87. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.018.
2. Isoda M (2021) The role of the medial prefrontal cortex in moderating neural representations of self and other in primates. Annu Rev Neurosci 44:295-313. doi: 10.1146/annurev-neuro-101420-011820.

D. 研究関係著作

1. 磯田昌岐 (2021) 社会的文脈での意思決定とその神経機構. Clinical Neuroscience 39:943-946.
2. 郷康広 (2021) 個性学入門 (保前文高, 大隅典子 編), 朝倉書店, pp. 89-100.
3. 郷康広 (2021) ヒトゲノム事典 (井ノ上逸朗, 今西規, 河村正二, 斎藤成也, 颯田葉子, 田嶋敦 編), 一色出版, pp. 56-58.
4. 磯田昌岐 (2021) 自閉症スペクトラム症の霊長類モデル. Clinical Neuroscience (in press).

E. その他

1. 伊佐正, 磯田昌岐, 南本敬史 (2021) 意思決定と行動選択 − Overview. Clinical Neuroscience 39:934-936.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著論文

1. Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A (2021) Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. J Neurosci 41(12): 2668-2683. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0267-20.2020.
2. Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, Miyachi S, Nambu A (2021) Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. J Neurosci 41(25): 5502-5510. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1330-20.2021.
3. Chiken S, Takada M, Nambu A (2021) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. Cereb Cortex 31 (12): 5363-5380. doi: 10.1093/cercor/bhab164.

D. 研究関係著作

1. Nambu A (2021) Distinct roles of the dorsal versus ventral subthalamic nucleus. Mov Disord 36 (10): 2223. doi: 10.1002/mds.28752
2. 知見聡美、南部篤 (2021) ジストニアの病態生理：モデルマウスの神経活動から考察する Annual Review 神経 2021: 237-244.

4.3 神経ダイナミクス研究部門

A. 英文原著論文

1. Shakeel A, Onojima T, Tanaka T, Kitajo K (2021) Real-time implementation of EEG oscillatory phase-informed visual stimulation using a least mean square-based AR model. J Pers Med 11:38. doi: 10.3390/jpm11010038.
2. Okazaki YO, Nakagawa Y, Mizuno Y, Hanakawa T, Kitajo K (2021) Frequency- and area-specific phase entrainment of intrinsic cortical oscillations by repetitive transcranial magnetic stimulation. Front Hum Neurosci 15: 608947. doi: 10.3389/fnhum.2021.608947.
3. Sase T, Kitajo K (2021) The metastable brain associated with autistic-like traits of typically developing individuals. PLoS Comput Biol 17: e1008929. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008929.
4. Kasai T, Kitajo K, Makinae S (2021) Behavioral and electrophysiological investigations of effects of temporal regularity on illusory-figure processing. Brain Res 1766:147521. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147521.
5. Nakatani H, Kawasaki M, Kitajo K, Yamaguchi Y (2021) Frequency-dependent effects of EEG phase resetting on reaction time. Neurosci Res 172: 51-62. doi: 10.1016/j.neures.2021.05.006.
6. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Nagasako M, Mochizuki H, Kitajo K, Miyai I (2021) Association between aphasia severity and post-stroke brain network alterations assessed using the electroencephalographic phase synchrony index. Sci Rep 11: 112469. doi: 10.1038/s41598-021-91978-7.
7. Onojima T, Kitajo K (2021) A state-informed stimulation approach with real-time estimation of the instantaneous phase of neural oscillations by a Kalman filter. J Neural Eng 18: 066001. doi: 10.1088/1741-2552/ac2f7b.
8. Narihara I, Kitajo K, Namba H, Sotoyama H, Inaba H, Watanabe D, Nawa H (2022) Rat call-evoked electrocorticographic responses and intercortical phase synchrony impaired in a cytokine-induced animal model for schizophrenia. Neurosci Res 175: 62-72. doi: 10.1016/j.neures.2021.10.007.

D. 研究関係著作

1. 北城圭一 (2021) ヘテラルキーとは. Clinical Neuroscience 39(7): 812-815.

4.4 心理生理学研究部門

A. 英文原著論文

1. Arioka Y, Shishido E, Kushima I, Suzuki T, Saito R, Aiba A, Mori D, Ozaki N (2021) Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. EBioMedicine 63:103138. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103138.
2. Goering S, Klein E, Specker Sullivan L, Wexler A, Agüera Y Arcas B, Bi G, Carmena JM, Fins JJ, Friesen P, Gallant J, Huggins JE, Kellmeyer P, Marblestone A, Mitchell C, Parens E, Pham M, Rubel A, Sadato N, Teicher M, Wasserman D, Whittaker M, Wolpaw J, Yuste R (2021) Recommendations for responsible development and application of neurotechnologies. Neuroethics (in press; epub Apr 29). doi: 10.1007/s12152-021-09468-6.
3. Hamano YH, Sugawara SK, Fukunaga M, Sadato N (2021) The integrative role of the M1 in motor sequence learning. Neurosci Lett 760:136081. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136081.
4. Koike S, Tanaka SC, Okada T, Aso T, Yamashita A, Yamashita O, Asano M, Maikusa N, Morita K, Okada N, Fukunaga M, Uematsu A, Togo H, Miyazaki A, Murata K, Urushibata Y, Autio J, Ose T, Yoshimoto J, Araki T, Glasser MF, Van Essen DC, Maruyama M, Sadato N, Kawato M, Kasai K, Okamoto Y, Hanakawa T, Hayashi T (2021) Brain/MINDS beyond human brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. NeuroImage Clin 30:102600. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102600.
5. Komatsu H, Nishio A, Ichinohe N, Goda N (2021) Structure and function of neural circuit related to gloss perception in the macaque inferior temporal cortex: a case report. Brain Struct Funct 226(9)3023-3030. doi:10.1007/s00429-021-02324-6.
6. Maruyama S, Fukunaga M, Sugawara SK, Hamano YH, Yamamoto T, Sadato N (2021) Cognitive control affects motor learning through local variations in GABA within the primary motor cortex. Sci Rep 11(1):18566. doi: 10.1038/s41598-021-97974-1.
7. Miyata K, Koike T, Nakagawa E, Harada T, Sumiya M, Yamamoto T, Sadato N (2021) Neural substrates for sharing intention in action during face-to-face imitation. Neuroimage 233:117916. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117916.
8. Ogino Y, Kawamichi H, Takizawa D, Sugawara SK, Hamano YH, Fukunaga M, Toyoda K, Watanabe Y, Abe O, Sadato N, Saito S, Furui S (2021) Enhanced structural connectivity within the motor loop in professional boxers prior to a match. Sci Rep 11(1):9015. doi: 10.1038/s41598-021-88368-4.
9. Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC, Sasaki AT, Kochiyama T, Yahata N, Sadato N (2021) The extrastriate body area is involved in reciprocal imitation of hand gestures, vocalizations, and facial expressions: a univariate and multivariate fMRI study. Soc Neurosci 16(4):448-465. doi:10.1080/17470919.2021.1944908.
10. Shin HG, Lee J, Yun YH, Yoo SH, Jang J, Oh SH, Nam Y, Jung S, Kim S, Fukunaga M, Kim W, Choi HJ, Lee J (2021) χ-separation: Magnetic susceptibility source separation toward iron and myelin mapping in the brain. NeuroImage 240:118371. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.118371.
11. Shin J, Ma S, Hofer E, Patel Y, Vosberg DE, Tilley S, Roshchupkin GV, Sousa AMM, Jian X, Gottesman R, Mosley TH, Fornage M, Saba Y, Pirpamer L, Schmidt R, Schmidt H, Carrion-Castillo A, Crivello F, Mazoyer B, Bis JC, Li S, Yang Q, Luciano M, Karama S, Lewis L, Bastin ME, Harris MA, Wardlaw JM, Deary IE, Scholz M, Loeffler M, Witte AV, Beyer F, Villringer A, Armstrong NJ, Mather KA, Ames D, Jiang J, Kwok JB, Schofield PR, Thalamuthu A, Trollor JN, Wright MJ, Brodaty H, Wen W, Sachdev PS, Terzikhan N,

Evans TE, Adams HHHH, Ikram MA, Frenzel S, Auwera-Palitschka SV, Wittfeld K, Bülow R, Grabe HJ, Tzourio C, Mishra A, Maingault S, Debette S, Gillespie NA, Franz CE, Kremen WS, Ding L, Jahanshad N; ENIGMA Consortium (Fukunaga M et al.), Sestan N, Pausova Z, Seshadri S, Paus T; neuroCHARGE Working Group (2021) Global and Regional Development of the Human Cerebral Cortex: Molecular Architecture and Occupational Aptitudes. Cereb Cortex 30(7):4121-4139. doi: 10.1093/cercor/bhaa035.

12. Sønderby IE, van der Meer D, Moreau C, Kaufmann T, Walters GB, Ellegaard M, Abdellaoui A, Ames D, Amunts K, Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, Blackburn NB, Blangero J, Boomsma DI, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Bøen R, Cahn W, Calhoun VD, Caspers S, Ching CRK, Cichon S, Ciufolini S, Crespo-Facorro B, Curran JE, Dale AM, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de Zwarte SMC, Desrivieres S, Doherty JL, Donohoe G, Draganski B, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fejgin K, Fisher SE, Fladby T, Frei O, Frouin V, Fukunaga M, Gareau T, Ge T, Glahn DC, Grabe HJ, Groenewold NA, Gústafsson Ó, Haavik J, Haberg AK, Hall J, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Hibar DP, Hillegers MHJ, Hoffmann P, Holleran L, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Hulshoff Pol HE, Ikeda M, Jahanshad N, Jockwitz C, Johansson S, Jönsson EG, Jørgensen NR, Kikuchi M, Knowles EEM, Kumar K, Le Hellard S, Leu C, Linden DEJ, Liu J, Lundervold A, Lundervold AJ, Maillard AM, Martin NG, Martin-Brevet S, Mather KA, Mathias SR, McMahon KL, McRae AF, Medland SE, Meyer-Lindenberg A, Moberget T, Modenato C, Sánchez JM, Morris DW, Mühleisen TW, Murray RM, Nielsen J, Nordvik JE, Nyberg L, Loohuis LMO, Ophoff RA, Owen MJ, Paus T, Pausova Z, Peralta JM, Pike GB, Prieto C, Quinlan EB, Reinbold CS, Marques TR, 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, Suzuki IK, Tamnes CK, Teumer A, Thalamuthu A, Tordesillas-Gutiérrez D, Uhlmann A, Ulfarsson MO, van 't Ent D, van den Bree MBM, Vanderhaeghen P, Vassos E, Wen W, Wittfeld K, Wright MJ, Agartz I, Djurovic S, Westlye LT, Stefansson H, Stefansson K, Jacquemont S, Thompson PM, Andreassen OA; ENIGMA-CNV working group (2021) 1q21.1 distal copy number variants are associated with cerebral and cognitive alterations in humans. Transl Psychiatry 11(1):182. doi: 10.1038/s41398-021-01213-0.
13. Takahashi J, Hirano Y, Miura K, Morita K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Shishido E, Okazaki K, Shiino T, Nakao T, Kasai K, Hashimoto R, Onitsuka T (2021) Eye movement abnormalities in major depressive disorder. Front Psychiatry, 12:673443. doi: 10.3389/fpsyt.2021.673443.
14. Uchiyama Y, Sakai H, Ando T, Tachibana A, Sadato N (2021) BOLD signal response in primary visual cortex to flickering checkerboard increases with stimulus temporal frequency in older adults. PLoS One 16(11):e0259243. doi: 10.1371/journal.pone.0259243. eCollection 2021.
15. Yokoyama C, Autio JA, Ikeda T, Sallet J, Mars RB, Van Essen DC, Glasser MF, Sadato N, Hayashi T (2021) Comparative connectomics of the primate social brain. Neuroimage 245: 118693. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118693.
16. Harada T, Sugawara T, Ito T, Wada Y, Fukunaga M, Sadato N, Larroque SK, Demertzi A, Laureys S, Sakai H (2021) Vestibular morphological asymmetry associated with motion sickness susceptibility. Front Neurosci 15:763040. doi: 10.3389/fnins.2021.763040.
17. Matsumoto J, Miura K, Fukunaga M, Nemoto K, Koshiyama D, Okada N, Morita K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ito S, Hasegawa N, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R (2021) Association Study Between White Matter Microstructure and Intelligence Decline in Schizophrenia. Clin EEG Neurosci 15500594211063314. doi:10.1177/15500594211063314. (in press)
18. Yoshioka A, Tanabe HC, Sumiya M, Nakagawa E, Okazaki S, Koike T, Sadato N (2021) Neural Substrates of Shared Visual Experiences: A Hyperscanning fMRI Study. Soc Cogn Affect Neurosci 16:1264-1275. doi:10.1093/scan/nsab082.
19. Sakai H, Harada T, Larroque SK, Demertzi A, Sugawara T, Ito T, Wada Y, Fukunaga M, Sadato N, Laureys

S (2021) Left parietal involvement in motion sickness susceptibility revealed by multimodal MRI. Hum Brain Mapp (in press; epub Nov 15). doi: 10.1002/hbm.25710.

20. Kato T, Manabe R, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O (2021) Candesartan prevents the progression of arteriopathy in CARASIL model mice. J Clin Invest 131(22):e140555. doi: 10.1172/JCI140555.

B. 和文原著

1. 西牧侑哉, 郷田直一, 蒲池みゆき (2021) VR環境下での風の強さ知覚における視触覚統合. 日本バーチャルリアリティ学会論文誌 26(1): 14-21.
2. 目良貢, 中村優佑, 吉田敏宏, 清水圭吾, 菅原翔, 福永雅喜, 定藤規弘, 農沢隆秀 (2021) 時系列データを解析するためのベイジアンネットワークの活用法に関する研究. 日本応用数理学会論文誌 31(2): 76-104. doi:10.11540/jsiamt.31.2_76.

D. 研究関係著作

1. 定藤規弘, 小池耕彦 (2021) 共同注意の神経科学. CLINICAL NEWROSCIENCE 39(8): 992-995.
2. 福永雅喜 (2021) 7TMRIにおけるリスクマネージメント. インナービジョン 36(3): 86-89.
3. 越山太輔, 福永雅喜, 笠井清登, 橋本亮太 (2021) 統合失調症・双極性障害に共通する大脳白質の微細構造変化. 精神科臨床Legato 7:90-93.
4. 福永雅喜 (2021) 超高磁場MRIの可能性. Medical Science Digest 47:664-667.

4.5 感覚認知情報研究部門

E. その他

1. Takemura H, Rosa MPG (2021) Understanding structure-function relationships in the mammalian visual system: part one (Editorial). Brain Struct Funct 226:2741-2744. doi: 10.1007/s00429-021-02406-5.

5 脳機能計測・支援センター

5.1 多光子顕微鏡室

A. 英文原著論文

1. Shibata AC, Ueda HH, Eto K, Onda M, Sato A, Ohba T, Nabekura J, Murakoshi H (2021) Photoactivatable CaMKII induces synaptic plasticity in single synapses. Nat Commun 12:751. doi: 10.1038/s41467-021-21025-6.
2. Shimizu T, Murakoshi H, Matsumoto H, Ichino K, Hattori A, Ueno S, Ishida A, Tajiri N, Hida H (2021) Tension sensor based on fluorescence resonance energy transfer reveals fiber diameter-dependent mechanical factors during myelination. Front in Cell Neurosci 15: 685044. doi: 10.3389/fncel.2021.685044.

C. 英文総説

1. Murakoshi H (2021) Optogenetic imaging of protein activity in the synapse by using 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy. Adv Exp Med Biol 1293: 295-308. doi: 10.1007/978-981-15-8763-4_18.
2. Ueda HH, Nagasawa Y, Murakoshi H (2021) Imaging intracellular protein interactions/activity in neu-

rons using 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy. Neurosci Res (in press, epub Oct 16). doi: 10.1016/j.neures.2021.10.004.

D. 研究関係著作

1. 植田大海, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2021) 光応答性CaMKIIの開発と単一シナプス光操作 ―ローカルオプトジェネティクス―. 生物物理 61(6): 374–377.

5.2 電子顕微鏡室

A. 英文原著論文

1. Urakubo H, Yagishita S, Kasai H, Kubota Y, Ishii S (2021) The critical balance between dopamine D2 receptor and RGS for the sensitive detection of a transient decay in dopamine signal. PLoS Comput Biol 17(9): e1009364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009364.
2. Fang L, Monroe F, Novak SW, Kirk L, Schiavon CR, Yu SB, Zhang T, Wu M, Kastner K, Latif AA, Lin Z, Shaw A, Kubota Y, Mendenhall J, Zhang Z, Pekkurnaz G, Harris K, Howard J, Manor U (2021) Deep Learning-Based Point-Scanning Super-Resolution Imaging. Nat Methods 18: 406-416. doi: 10.1038/s41592-021-01080-z.

D. 研究関係著作

1. Kubota Y (2021) Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. “Receptor and Ion Channel Detection in the Brain: methods and protocols, Second Edition” (Eds: Rafael Lujan, Francisco Ciruela), Springer, New York, pp 353-382. doi: 10.1007/978-1-0716-1522-5_24.

5.3 生体機能情報解析室

A. 英文原著論文

1. Pham TQ, Nishiyama S, Sadato N, Chikazoe J (2021) Distillation of regional activity reveals hidden content of neural information in visual processing. Front Hum Neurosci 15:777464. doi: 10.3389/fnhum.2021.777464.
2. Matsui T, Taki M, Pham TQ, Chikazoe J, Jimura K (2021) Counterfactual explanation of brain activity classifiers using image-to-image transfer by generative adversarial network. Front Neuroinf (in press).
3. Tsumura K, Kosugi K, Hattori Y, Aoki R, Takeda M, Chikazoe J, Nakahara K, Jimura K (2021) Reversible fronto-occipitotemporal signaling complements task encoding and switching under ambiguous cues. Cereb Cortex (in press; epub Sep 14). doi: 10.1093/cercor/bhab324.

D. 研究関係著作

1. 近添淳一 (2021) 味覚の脳機能イメージング. Clinical Neuroscience 39(2): 167-169.
2. 近添淳一 (2021) ヒトの味覚と高次脳機能. アグリバイオ (in press).

5.4 時系列細胞現象解析室

A. 英文原著論文

1. Otsuka T, Kawaguchi Y (2021) Pyramidal cell subtype-dependent cortical oscillatory activity regulates motor learning. Commun Biol 4:495. doi:10.1038/s42003-021-02010-7.
2. Satake S, Konishi S (2021) Topographical distance between presynaptic Ca^{2+} channels and exocytotic Ca^{2+}

sensors contributes to differential facilitatory actions of roscovitine on neurotransmitter release at cerebellar glutamatergic and GABAergic synapses. Eur J Neurosci 54:7048-7062. doi:10.1111/ejn.15487.

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. Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R (2021) Ventro-dorsal hippocampal pathway gates novelty-induced contextual memory formation. Curr Biol 31:25-38. doi: 10.1016/j.cub.2020.09.074.
2. Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H (2021) Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2009156118. doi: 10.1073/pnas.2009156118.
3. Kosugi K, Yoshida K, Suzuki T, Kobayashi K, Yoshida K, Mimura M, Tanaka KF (2021) Activation of ventral CA1 hippocampal neurons projecting to the lateral septum during feeding. Hippocampus 31:294-304. doi: 10.1002/hipo.23289.
4. Zubair M, Murris SR, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaques. Cereb Cortex 31:2913-2931. doi: 10.1093/cercor/bhaa399.
5. Koshimizu Y, Isa K, Kobayashi K, Isa T (2021) Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety. Gene Ther 28:339-350. doi: 10.1038/s41434-020-00212-y.
6. Ota K, Oisi Y, Suzuki T, Ikeda M, Ito Y, Ito T, Uwamori H, Kobayashi K, Kobayashi M, Odagawa M, Matsubara C, Kuroiwa Y, Horikoshi M, Matsushita J, Hioki H, Ohkura M, Nakai J, Oizumi M, Miyawaki A, Aonishi T, Ode T, Murayama M (2021) Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas. Neuron 109:1810-1824.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2021.03.032.
7. Miya K, Keino-Masu K, Okada T, Kobayashi K, Masu M (2021) Expression of heparan sulfate endosulfatases in the adult mouse brain: co-expression of Sulf1 and dopamine D1/D2 receptors. Front Neuroanat 15:726718. doi: 10.3389/fnana.2021.726718.
8. Ohta Y, Guinto MC, Tokuda T, Kawahara M, Haruta M, Takehara H, Tashiro H, Sasagawa K, Onoe H, Yamaguchi R, Koshimizu Y, Isa K, Isa T, Kobayashi K, Akay YM, Akay M, Ohta J (2021) Micro-LED array-based photo-stimulation devices for optogenetics in rat and macaque monkey brains. IEEE Access 9:127937-127949. doi:10.1109/ACCESS.2021.3111666.

6.2 遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著論文

1. Matsumura T, Sato T, Abe T, Sanjo H, Katagiri K, Kimura H, Fujii T, Tanaka H, Hirabayashi M, Ogawa T (2021) Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control. Sci Rep 11:3458. doi: 10.1038/s41598-021-82792-2.
2. Kobayashi T, Goto T, Oikawa M, Sanbo M, Yoshida F, Terada R, Niizeki N, Kajitani N, Kazuki K, Kazuki Y,

Hochi S, Nakauchi H, Surani A, Hirabayashi M (2021) Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats enables efficient germline transmission and generation of functional mouse spermatids in rats. Nat Commun 12:1328. doi: 10.1038/s41467-021-21557-x.

3. Nakayama-Iwatsuki K, Yanagisawa K, Tanaka D, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Acellular matrix derived from rat liver improves the functionality of rat pancreatic islets before or after vitrification. Cryobiology 100:95-100. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.03.005.
4. Yamanaka T, Nakayama-Iwatsuki K, Fujimoto S, Hirono N, Negishi J, Tamada Y, Hirabayashi M, Hochi S (2021) All-in-one silk fibroin sponge as the vitrification cryodevice of rat pancreatic islets and the VEGF-embedded scaffold for subrenal transplantation. Transplant Proc 53:1744-1750. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.04.012.
5. Nakayama-Iwatsuki K, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Fabrication of functional rat pseudo-islets after cryopreservation of pancreatic islets or dispersed islet cells. J Tissue Eng Regen Med 15:686-696. doi: 10.1002/term.3219.
6. Kobayashi T, Castillo-Venzor A, Penfold CA, Morgan M, Tang WWC, Osada Y, Hirao M, Yoshida F, Sato H, Nakauchi H, Hirabayashi M, Surani MA (2021) Tracing the emergence of primordial germ cells from bilaminar disc rabbit embryos and pluripotent stem cells. Cell Rep 37: 109812. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109812.
7. Kinoshita M, Kobayashi T, Planells B, Klisch D, Spindlow D, Masaki H, Bornelö S, Stirparo GG, Matsunari H, Uchikura A, Lamas-Toranzo I, Nichols J, Nakauchi H, Nagashima H, Alberio R, Smith A (2021) Pluripotent stem cells related to embryonic disc exhibit common self-renewal requirements in diverse livestock species. Development 148(23):dev199901. doi: 10.1242/dev.199901.

C. 英文総説

1. Alberio R, Kobayashi T, Surani MA (2021) Conserved features of non-primate bilaminar disc embryos and the germline. Stem Cell Reports 16(5):1078-1092. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.03.011.

7　動物資源共同利用研究センター

C. 英文総説

1. Nishijima K, Kitajima S, Matsuhisa F, Niimi M, Wang C-c, Fan J (2021) Strategies for highly efficient rabbit sperm cryopreservation. Animals 11(5):1220. doi: 10.3390/ani11051220.

8　その他

A. 英文原著論文

1. Matsuura H, Kojima A, Fukushima Y, Xie Y, Mi X, Sabirov RZ, Okada Y (2021) Positive Inotropic Effects of ATP Released via the Maxi-Anion Channel in Langendorff-Perfused Mouse Hearts Subjected to Ischemia-Reperfusion. Front Cell Dev Biol 9:597997. doi: 10.3389/fcell.2021.597997.
2. Numata T, Sato-Numata K, Hermosura MC, Mori Y, Okada Y (2021) TRPM7 is an essential regulator for volume-sensitive outwardly rectifying anion channel. Commun Biol 4:599. doi: 10.1038/s42003-021-02127-9.
3. Sato-Numata K, Numata T, Ueta Y, Okada Y (2021) Vasopressin Neurons Respond to Hyperosmotic Stimulation with Regulatory Volume Increase and Secretory Volume Decrease by Activating Ion Transporters and Ca^{2+} Channels. Cell Physiol Biochem 55(S1):119-134. doi: 10.33594/000000342.

C. 英文総説

1. Okada Y, Sabirov RZ, Merzlyak PG, Numata T, Sato-Numata K (2021) Properties, Structures, and Physiological Roles of Three Types of Anion Channels Molecularly Identified in the 2010's. Front Physiol 12:805148. doi: 10.3389/fphys.2021.805148.
2. Okada Y, Sabirov RZ, Sato-Numata K, Numata T (2021) Cell Death Induction and Protection by Activation of Ubiquitously Expressed Anion/Cation Channels. Part 1: Roles of VSOR/VRAC in Cell Volume Regulation, Release of Double-Edged Signals and Apoptotic/Necrotic Cell Death. Front Cell Dev Biol 8:614040. doi: 10.3389/fcell.2020.614040.
3. Okada Y, Sato-Numata K, Sabirov RZ, Numata T (2021) Cell Death Induction and Protection by Activation of Ubiquitously Expressed Anion/Cation Channels. Part 2: Functional and Molecular Properties of ASOR/PAC Channels and Their Roles in Cell Volume Dysregulation and Acidotoxic Cell Death. Front Cell Dev Biol 9:702317. doi: 10.3389/fcell.2021.702317.
4. Sabirov RZ, Islam MR, Okada T, Merzlyak PG, Kurbannazarova RS, Nargiza A. Tsiferova NA, Okada Y (2021) The ATP-Releasing Maxi-Cl Channel: Its Identity, Molecular Partners, and Physiological/Pathophysiological Implications. Life (Basel) 11(6):509. doi: 10.3390/life11060509.

E. その他

1. Ritter M, Mongin AA, Valenti G, Okada Y (2021) Editorial: Ion and Water Transport in Cell Death. Front Cell Dev Biol 9:757033. doi: 10.3389/fcell.2021.757033.

第 VII 部

資料：研究、広報等

1　共同利用研究および共同研究による顕著な業績

1.1　共同利用研究の枠組みで実施した共同研究

《神経機能素子研究部門》

共同研究者：松村一輝 大学院生、大澤匡範 教授 (慶應義塾大学薬学部) 他

Matsumura K, Shimomura T, Kubo Y, Oka T, Kobayashi N, Imai S, Yanase N, Akimoto M, Fukuda M, Yokogawa M, Ikeda K, Kurita J, Nishimura Y, Shimada I, Osawa M (2021) Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization. BMC Mol Cell Biol. 22(1):3. doi: 10.1186/s12860-020-00337-3.

イソギンチャクのポリペプチド毒素APETx1は、hERG K^+ チャネルの膜電位依存的活性化を抑制する。その抑制を引き起こす膜電位センサーへのドッキングの構造基盤を、APETx1およびhERGチャネル双方の変異体を網羅的に作成し、NMRによる構造解析と電気生理学的解析を行うことにより明らかにした。

《生体膜研究部門》

共同研究者：富山大学 吉田 智之准教授

Yoshida T, Yamagata A, Imai A, Kim J, Izumi H, Nakashima S, Shiroshima T, Maeda A, Iwasawa-Okamoto S, Azechi K, Osaka F, Saitoh T, Maenaka K, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Matsumoto J, Nishijo H, Takao K, Tanaka S, Okabe S, Tabuchi K, Uemura T, Mishina M, Mori H, Fukai S (2021) Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. Nat Commun 12:1848. doi: 10.1038/s41467-021-22059-6.

シナプス細胞接着分子であるニューロリジン3が、シナプスを挟んで受容体チロシン脱リン酸化酵素PTP δおよびニューレキシンと競合的に結合することで、社会性発達を双方向性に調節することを見出した。

《生体分子構造研究部門》

共同研究者：今井　洋　助教 (大阪大学)

Kutomi O, Yamamoto R, Hirose K, Mizuno K, Nakagiri Y, Imai H, Noga A, Obbineni JM, Zimmermann N, Nakajima M, Shibata D, Shibata M, Shiba K, Kita M, Kigoshi H, Tanaka Y, Yamasaki Y, Asahina Y, Song C, Nomura M, Nomura M, Nakajima A, Nakachi M, Yamada L, Nakazawa S, Sawada H, Murata K, Mitsuoka K, Ishikawa T, Wakabayashi KI, Kon T, Inaba K (2021) A dynein-associated photoreceptor protein prevents ciliary acclimation to blue light. Sci Adv 7(9), eabf3621. doi: 10.1126/sciadv.abf3621.

光によって繊毛の運動を制御するタンパク質の位置を明らかにした。

共同研究者：皆川　純　教授 (基礎生物学研究所)

Pan X, Tokutsu R, Li A, Takizawa K, Song C, Murata K, Yamasaki T, Liu Z, Minagawa J, Li M (2021) Structural basis of LhcbM5-mediated state transitions in green algae. Nat Plant 7(8), 1119-1131. doi: 10.1038/s41477-021-00960-8.

光合成のステート遷移する構造を明らかにした。

共同研究者：広瀬　侑　助教 (豊橋技術科学大学)

Harada N, Hirose Y, Song C, Kurita H, Sato M, Onodera J, Murata K, Itoh F (2021) A novel characteristic of a phytoplankton as a potential source of straight-chain alkanes. Sci Rep 11(1), 14190. doi: 10.1038/s41598-021-93204-w.

植物プランクトンDicrateria rotundaが石油と同等の炭化水素を合成する能力をもつことを発見し、その構造を明らかにした。

共同研究者：武村政春　教授 (東京理科大学)

Takahashi H, Fukaya S, Song C, Murata K, Takemura M (2021) Cotonvirus japonicus using Golgi apparatus of host cells for its virion factory phylogenetically links tailed tupanvirus and icosahedral mimivirus. J Virol 95(18), e0091921. doi: 10.1128/JVI.00919-21.

国内で発見された巨大ウイルス”コトンウイルス”は、ゴルジ体状の小胞をウイルス工場に利用することを明らかにした。

共同研究者：宮崎直幸　助教 (筑波大学)

Kamiya R, Uchiyama J, Matsuzaki S, Murata K, Iwasaki K, Miyazaki N (2021) Acid-stable capsid structure of Helicobacter pylori bacteriophage KHP30 by single-particle cryo-electron microscopy.Structure 30(2), 300-312.e3. doi: 10.1016/j.str.2021.09.001.

ピロリ菌ファージが胃で消化されないしくみを構造学的に解明した。

《細胞構造研究部門》

共同研究者：東智仁准教授 (福島県立医科大学) の研究グループ

Higashi AY, Higashi T, Furuse K, Ozeki K, Furuse M, Chiba H. (2021) Claudin-9 constitutes tight junctions of folliculostellate cells in the anterior pituitary gland. Sci Rep. 11(1):21642. doi: 10.1038/s41598-021-01004-z.

下垂体前葉に存在する濾胞-星状細胞の機能には不明な点が多い。本研究では、濾胞-星状細胞がもつ管腔構造に着目し、この細胞に細胞間結合タイトジャンクションの構成分子群、トリセルラータイトジャンクション構成分子群が発現し、実際にこれら細胞間結合が形成されていることを、免疫電子顕微鏡法を含む免疫学的手法で明らかにした。

共同研究者：東智仁准教授 (福島県立医科大学) の研究グループ

Saito AC, Higashi T, Fukazawa Y, Otani T, Tauchi M, Higashin AY, Furuse M, Chiba H. Occludin and tricellulin facilitate formation of anastomosing tight-junction strand network to improve barrier function. (2021) Mol Biol Cell 32(8) 722-738. doi: 10.1091/mbc.E20-07-0464.

オクルディンは細胞間結合タイトジャンクションの構成膜タンパク質としてよく知られているが、タイトジャンクション形成におけるその役割は不明であった。本研究では、膜タンパク質オクルディンと、オクルディンに相同性をもつトリセルリンが、タイトジャンクションの単位構造の分岐形成を介してそのバリア機能を正に制御していることを明らかにした。

《細胞生理研究部門》

共同研究者：信州大学 塩見邦博准教授

Yokoyama T, Saito S, Shimoda M, Kobayashi M, Takasu Y, Sezutsu H, Kato Y, Tominaga M, Mizoguchi A, Shiomi K. Comparisons in temperature and photoperiodic-dependent diapause induction between domestic and wild mulberry silkworms. Sci. Rep. 11 (1): 8052, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-87590-4

カイコと野生のカイコである「クワコ」の休眠メカニズムの違いが、ある部分 TRPA1 の温度感受性の違いで説明できることを明らかにした。

共同研究者：慶應大学 天谷雅行教授、東京工科大学 松井毅教授

Matsui T, Kadono-Maekubo N, Suzuki Y, Furuichi Y1, Shiraga K, Sasaki H, Ishida A, Takahashi S, Okada T, Toyooka K, Sharif J, Furuya Y, Abe T, Tominaga M, Miyawaki A, Amagai M. Unique cell death of keratinocytes, corneoptosis, requires Ca^{2+} elevation and acidification. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118 (17): e2020722118, 2021. doi: 10.1073/pnas.2020722118.

表皮ケラチノサイトの酸性化が正常な角層形成に重要であり、この酸性化のタイミングを温度感受性 TRPV3 チャネルが制御してい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：赤池孝章教授、本橋ほづみ教授、守田匡伸講師 (東北大学医学研究科)

Marutani E, Morita M, Hirai S, Kai S, Grange R, Miyazaki Y, Nagashima F, Traeger L, Magliocca A, Ida T, Matsunaga T, Flicker D, Corman B, Mori N, Yamazaki Y, Batten A, Li R, Tanaka T, Ikeda T, Nakagawa A, Atochin D, Ihara H, Olenchock B, Shen X, Nishida M, Hanaoka K, Kevil C, Xian M, Bloch D, Akaike T, Hindle A, Motohashi H, and Ichinose F. Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury. Nature Commun. 2021; 12: 3108. doi: 10.1038/s41467-021-23363-x.

脳が虚血 (低酸素) ストレスに対して脆弱であり、逆に心臓が虚血に強い機序が sulfide:quinone oxide reductase (SQOR) の発現量の違いによることを見出した。SQOR は硫黄代謝を担う酵素であり、脳虚血や低酸素ストレス曝露による H2S や HS-などの毒性硫化物の蓄積を負に制御する役割を担うことを明らかにした。

共同研究者：山田健一教授、松岡悠太助教、西山和宏講師 (九州大学大学院薬学研究院)

Matsuoka Y, Takahashi M, Sugiura Y, Izumi Y, Nishiyama K, Nishida M, Suematsu M, Bamba T, Yamada KI. Structural library and visualization of endogenously oxidized phosphatidylcholines using mass spectrometry-based techniques. Nature Commun. 2021;12(1):6339. doi: 10.1038/s41467-021-26633-w.

病態時に生成される脂質過酸化物を網羅的に同定し、ライブラリーを作成することに成功した。その中から、抗炎症に働く脂質過酸化物質を特定し、創薬応用の可能性を新たに見出した。

共同研究者：西山和宏講師、加藤百合助教 (九州大学大学院薬学研究院)、柴田貴広教授 (名古屋大学農学研究科)、内田浩二教授 (東京大学大学院農学系研究科)、赤池孝章教授 (東北大学大学院医学研究科)、熊谷嘉人教授 (筑波大学医学医療系)、居原秀教授、東泰孝教授 (大阪府立大学) 田中浩教授 (東京工業大学)

Nishiyama K, Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Kato Y, Shibata T, Tanaka H, Kurose H, Azuma Y-T, Ihara H, Kumagai K, Akaike T, Eaton P, Uchida K, Nishida M*. Redox-dependent internalization of purinergic P2Y6 receptor limits colitis progression. Science Signal. (Dec. 13, accepted).

イソチオシアネート化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、スルフォラファンやイベリン、アリルイソチオシアネー

トなどの機能性食品成分と選択的にコバレント結合し、内在化するGタンパク質共役型受容体(GPCR)が存在することを新たに見出した。

《神経ダイナミクス研究部門》

共同研究者：森之宮病院：河野悌司研究員　宮井一郎部長

Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Nagasako M, Mochizuki H, Kitajo K, Miyai I (2021) Association between aphasia severity and post-stroke brain network alterations assessed using the electroencephalographic phase synchrony index. Scientific Reports, 11, 112469, doi: 10.1038/s41598-021-91978-7

脳卒中患者で安静時脳波のベータ波の左右前頭皮質間の位相同期度が患者は低下しており、失語症スコアと位相同期度が相関していることを示した。

共同研究者：新潟大学・和歌山医科大学　那波宏之教授

Narihara I, Kitajo K, Namba H, Sotoyama H, Inaba H, Watanabe D, Nawa H (2022) Rat call-evoked electrocorticographic responses and intercortical phase synchrony impaired in a cytokine-induced animal model for schizophrenia. Neurosci Res 175: 62-72. doi: 10.1016/j.neures.2021.10.007.

ラット統合失調症モデルでのECoG計測により、聴覚誘発電位の変容と聴覚皮質と前頭皮質の大域的ベータ波同期不全が起きることを示した。

《心理生理学研究部門》

共同研究者：寺井あすか教授(公立はこだて未来大学)

Generation for Visual Stimuli. Abstracts of the Psychonomic Society 62nd Annual Meeting, 147.

抽象的な図形の説明における「比喩生成」を対象とし、新たな意味の創発として比喩表現を生成する過程の神経ネットワークについて検討を行なった。抽象的な画像を提示し口頭で画像を説明してもらう画像説明課題を用いたMRI実験に関し，課題遂行中の発話オンセット数秒前〜発話オンセットを対象とした脳活動の時系列分析結果についてポスター発表を行なった。

《生体機能情報解析室》

共同研究者：地村弘二(慶応義塾大学)

Reversible Fronto-occipitotemporal Signaling Complements Task Encoding and Switching under Ambiguous Cues., Tsumura K, Kosugi K, Hattori Y., Aoki R, Takeda M, Chikazoe J, Nakahara K, Jimura K., Cerebral Cortex, bhab324, https://doi.org/10.1093/cercor/bhab324 (in press)

知覚的に曖昧な刺激に対して、どのように反応すべきかを判断することが求められる複雑な課題において、前頭葉と後頭葉がフレキシブルに情報の流れを切り替えることを、機能的MRIを用いて明らかにした。

《ウィルスベクター開発室》

共同研究者：Prof. Ryuichi Shigemoto (Institute of Science and Technology Austria)

Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R (2021) Ventro-dorsal hippocampal pathway gates novelty-induced contextual memory formation. Curr Biol 31:25-38. doi: 10.1016/j.cub.2020.09.074.

腹側海馬の苔状細胞から背側海馬の歯状回顆粒細胞へ投射する興奮性の投射経路は、新規環境下において歯状回顆粒細胞を活性化し、文脈記憶の形成を制御することが明らかになった。

共同研究者：田中謙二先生(慶應義塾大学)

Kosugi K, Yoshida K, Suzuki T, Kobayashi K, Yoshida K, Mimura M, Tanaka KF (2021) Activation of ventral CA1 hippocampal neurons projecting to the lateral septum during feeding. Hippocampus 31:294-304. doi: 10.1002/hipo.23289.

食物を摂取した後の胃腸の内受容感覚は、海馬腹側CA1領域から外側中隔核へ投射する神経細胞群の活性化と同期することが明らかになった。

共同研究者：伊佐正先生(京都大学), Prof. Wim Vanduffel (KU Leuven)

Zubair M, Murris SR, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaques. Cereb Cortex 31:2913-2931. doi: 10.1093/cercor/bhaa399.

高効率な順行性ウイルストレーサーを利用して、これまで詳細が不明であった霊長類における腹側被蓋野の全脳投射系を明らかにした。

共同研究者：伊佐正先生(京都大学)

Koshimizu Y, Isa K, Kobayashi K, Isa T (2021) Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety. Gene Ther 28:339-350. doi: 10.1038/s41434-020-00212-y.

ラットの腹側被蓋野から運動野への投射経路を対象として、逆行性ウイルスベクターと順行性ウイルスベクターの様々な組み合わ

せを検討し、どの組み合わせが最も高効率な逆行性遺伝子導入を示すかを検討した。その結果、逆行性rAAV2-retroと順行性AAV DJの組み合わせが最も高い導入効率を示した。なお、rAAV2-retroと順行性AAV5を組み合わせることにより、細胞毒性を軽減出来ることも明らかになった。

共同研究者：村山正宜先生 (理化学研究所)

Ota K, Oisi Y, Suzuki T, Ikeda M, Ito Y, Ito T, Uwamori H, Kobayashi K, Kobayashi M, Odagawa M, Matsubara C, Kuroiwa Y, Horikoshi M, Matsushita J, Hioki H, Ohkura M, Nakai J, Oizumi M, Miyawaki A, Aonishi T, Ode T, Murayama M (2021) Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas. Neuron 109:1810-1824.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2021.03.032.

広視野、高解像度、高速撮像、高感度、無収差を同時に満たす新しい2光子顕微鏡の開発に成功した。本顕微鏡の利用により、広領域の脳活動観察が可能になることから、大脳皮質の動作原理の解明などに大きく貢献すると考えられる。

《遺伝子改変動物作製室》

共同研究者: 上野山賀久准教授、束村博子教授 (名古屋大学大学院生命農学研究科)

Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H (2021) Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2009156118. doi: 10.1073/pnas.2009156118.

KNDyニューロンがGnRHパルスジェネレーターであり、KNDyニューロンの少なくとも20％がGnRH /ゴナドトロピンパルスの生成を介して卵胞形成を維持するのに十分であるという直接的な証拠を示した。

共同研究者: 保地眞一教授 (信州大学繊維学部)

Nakayama-Iwatsuki K, Yanagisawa K, Tanaka D, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Acellular matrix derived from rat liver improves the functionality of rat pancreatic islets before or after vitrification. Cryobiology 100:95-100. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.03.005.

ラット膵臓の酵素処理で痛んだ新鮮単離膵島の機能回復、ならびにガラス化・加温後の膵島の機能回復にとって、肝臓を脱細胞化することで調製した細胞外マトリクス成分が有効であることを示した。

共同研究者: 保地眞一教授 (信州大学繊維学部)

Yamanaka T, Nakayama-Iwatsuki K, Fujimoto S, Hirono N, Negishi J, Tamada Y, Hirabayashi M, Hochi S (2021) All-in-one silk fibroin sponge as the vitrification cryodevice of rat pancreatic islets and the VEGF-embedded scaffold for subrenal transplantation. Transplant Proc 53:1744-1750. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.04.012.

シルクフィブロイン製スポンジから切り出したディスクは、ラット膵島を大量一括にガラス化するデバイスとして供した後に、VEGFを搭載した腎被膜下移植時のスキャフォルドとして連続使用できることを実証した。

共同研究者: 保地眞一教授 (信州大学繊維学部)

Nakayama-Iwatsuki K, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Fabrication of functional rat pseudo-islets after cryopreservation of pancreatic islets or dispersed islet cells. J Tissue Eng Regen Med 15: 686-696. doi: 10.1002/term.3219.

様々な大きさの膵島を単一細胞化してから再凝集させ、希望サイズの偽膵島を作製するというプロセスにおいて、ガラス化・加温後のラット膵島を用いてもインスリン分泌能を備えた偽膵島を問題なく再構築できることが明らかになった。

1.2 共同利用研究の枠組み外で実施した共同研究

《細胞生理研究部門》

共同研究者：岡山大学 西本れい研究員、生理学研究所 鍋倉淳一所長

Nishimoto R, Derouiche S, Eto K, Deveci A, Kashio M, Kimori Y, Matsuoka Y, Morimatsu H, Nabekura J, Tominaga M. Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118 (17): e2012894118, 2021. doi: 10.1073/pnas.2012894118.

マウスの脳ミクログリアの温度依存性運動を明らかにし、ミクログリアが温度感受性TRPV4によって温度を感知していること、脳においても温度依存的にミクログリアの突起運動を制御していることを明らかにした。

共同研究者：京都薬科大学 松本健次郎准教授

Fouad A, Matsumoto K, Amagase K, Yasuda H, Tominaga M, Kato S. Protective Effect of TRPM8 against Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury via the Release of Calcitonin Gene-Related Peptide in Mice. Biol. Pharm. Bull. 44 (7): 947-957, 2021. doi: 10.1248/bpb.b21-00045.

インドメタシンで惹起されるマウス腸炎が温度感受性TRPM8活性化によって抑制されることを明らかにした。

共同研究者：関西大学大学 青柳誠司教授、富山大学 歌大介准教授

Derouiche S, Li T, Sakai Y, Uta D, Aoyagi S, Tominaga M. Inhibition of TRPV1 and TRPA1 by mosquito and mouse saliva. Pain 163 (2): 299-307, 2022.c doi: 10.1097/j.pain.0000000000002337.

蚊唾液がTRPV1、TRPA1機能を抑制して鎮痛に働くことを明らかにし、蚊の無痛性穿刺のメカニズムの1つであることを提唱した。

共同研究者：東京大学 朝倉富子教授、阿部啓子教授

Kasahara Y, Narukawa M, Ishimaru Y, Kanda S. Umatani C, Takayama Y, Tominaga M, Oka Y, Kondo K, Kondo T, Takeuchi A, Misaka T, Abe K, Asakura T. TMC4 is a novel chloride channel involved in high-concentration salt taset sensation. J. Physiol. Sci. 71: 23, 2021. doi: 10.1186/s12576-021-00807-z.

マウスで濃い塩味の感知に関わる新しいメカニズムとして、新規のクロライドチャネルTMC4が関与することを発見した。

共同研究者：東京大学 朝倉富子教授、阿部啓子教授

Kasahara Y, Narukawa M, Kanda S, Tominaga M, Misaka T, Abe K, Asakura T. Transmembrane channel-like 4 is involved in pH and temperature-dependent modulation of salty taste. Biosci. Biotechnol. Biochem. 85 (11): 2295-2299, 2021. doi: 10.1093/bbb/zbab152.

マウスの新規塩味受容体TMC4チャネルの制御メカニズムを明らかにした。

共同研究者：豊橋創造大学 後藤勝正教授

Quiroga HPO, Ganassi M, Yokoyama S, Nakamura K, Yamashita T, Raimbach D, Hagiwara A, Harrington O, Breach-Teji J, Asakura A, Suzuki Y, Tominaga M, Zammit PS, Goto K. Fine tuning of Piezo1 Expression and Activity Ensures Efficient Myoblast Fusion during Skeletal Myogenesis. Cells (in press)

マウス骨格筋の筋形成において筋芽細胞の融合調節にPiezo が重要な役割を果たしていることを発見した。

共同研究者：北海道大学近藤豪講師

Sugisawa E, Kondo T, Kumagai Y, Kato H, Takayama Y, Isohashi K, Shimosegawa E, Takemura N, Hayashi Y, Sasaki T, Martino MM, Tominaga M, Maruyama K. Nociceptor-derived Reg3g prevents endotoxic death by targeting kynurenine pathway in microglia. Cell Rep. (in press)

侵害受容神経がReg3を産生して炎症した脳に到達して脳内ミクログリアに作用し、敗血症での死亡を軽減させることを発見した。

《生体分子構造研究部門》

共同研究者：片山和彦教授 (北里大学)

Haga K, Takai-Todaka R, Matsumura Y, Song C, Takano T, Tojo T, Nagami A, Ishida Y, Masaki H, Tsuchiya M, Ebisudani T, Sugimoto S, Sato T, Yasuda H, Fukunaga K, Sawada A, Nemoto N, Murata K, Morimoto T, Katayama K. (2021) Nasal delivery of single-domain antibody improves symptoms of SARS-CoV-2 infection in an animal model. PLoS Pathog. 17(10):e1009542. doi: 10.1371/journal.ppat.1009542.

新型コロナウイルス感染症 (ハムスターモデル) の治療として、VHH抗体の経鼻投与法が臨床応用できることを明らかにした。

共同研究者：加藤晃一教授 (生命創成探究センター)

Yagi-Utsumi M, Aoki K, Watanabe H, Song C, Nishimura S, Satoh T, Yanaka S, Ganser C, Tanaka S, Schnapka V, Goh EW, Furutani Y, Murata K, Uchihashi T, Arakawa K, Kato K (2021) Desiccation-induced fibrous condensation of CAHS protein from an anhydrobiotic tardigrade. Sci Rep 11(1), 21328. doi: 10.1038/s41598-021-00724-6.

クマムシの乾燥耐性の仕組みとして、水分消失に伴って細胞の中のタンパク質が集まってファイバーをつくることを発見した。

《バイオフォトニクス研究部門》

共同研究者：Yen-Wei Chen先生 (立命館大学)

Kitrungrotsakul T, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Lin L, Tong R, Li J & Chen Y-W (2021). Accurate and fast mitotic detection using an anchor-free method based on full-scale connection with recurrent deep layer aggregation in 4D microscopy images. BMC Bioinformatics. vol. 22, Article number: 91, doi:10.1186/s12859-021-04014-w

Kitrungrotsakul T, Han X-H, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Xiong W, Chen Y-W (2021). A Cascade of 2.5D CNN and Bidirectional CLSTM Network for Mitotic Cell Detection in 4D Microscopy Image. IEEE ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform. 18(2): 396-404 doi: 10.1109/TCBB.2019.2919015

マウス皮膚の3次元タイムラプス撮影を通じて、新規的な深層学習による細胞分裂検出のアルゴリズムの研究開発を実施した。

共同研究者：釜崎とも子先生 (北海道大学)、藤田恭之先生 (京都大学)

Kamasaki T, Miyazaki Y, Ishikawa S, Hoshiba K, Kuromiya K, Tanimura N, Mori Y, Tsutsumi M, Nemoto T, Uehara R, Suetsugu S, Itoh T, Fujita Y(2021). FBP17-mediated finger-like membrane protrusions in cell competition between normal and RasV12-transformed cells. iScience 24 (9), 102994, doi: 10.1016/j.isci.2021.102994

共焦点・超解像イメージングの支援を行い、cdc42/FBP17経路が正常細胞とRasV12形質転換細胞の間での「突出対突出反応」を誘発し、細胞競合の重要な引き金になっているという新知見に貢献した。

《生体システム研究部門》

共同研究者：久恒辰博准教授 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)、宮地重弘准教授 (京都大学霊長類研究所)

Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, Miyachi S, Nambu A (2021) Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. J Neurosci 41(25): 5502-5510. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1330-20.2021.

マウスの大脳皮質―視床下核投射 (ハイパー直接路) を特異的に除去することにより、その機能を明らかにした。

共同研究者：高田昌彦教授 (京都大学霊長類研究所)

Chiken S, Takada M, Nambu A (2021) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. Cereb Cortex 31 (12): 5363-5380. doi: 10.1093/cercor/bhab164.

パーキンソン病モデルサルから神経活動を記録することにより、その病態を明らかにした。

《心理生理学研究部門》

共同研究者：宍戸恵美子研究員 (心理生理学研究部門特別協力研究員)

Arioka Y, Shishido E, Kushima I, Suzuki T, Saito R, Aiba A, Mori D, Ozaki N (2021) Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. EBioMedicine, 63:103138. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103138. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396420305144

ヒト染色体の領域22q11欠失変異は、精神疾患のリスクファクターであることが知られる。しかし、細胞レベルでどのような現象が起こっているかはわかっていなかった。iPS細胞によって、22q11欠失患者からドーパミン細胞を作成したところ、小胞体 (ER) 経路に関係するPERKの発現低下が認められた。

共同研究者：宍戸恵美子研究員 (心理生理学研究部門特別協力研究員)

Takahashi J, Hirano Y, Miura K, Morita K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Shishido E, Okazaki K, Shiino T, Nakao T, Kasai K, Hashimoto R and Onitsuka T (2021) Eye Movement Abnormalities in Major Depressive Disorder. Front Psychiatry, 12:673443. doi: 10.3389/fpsyt.2021.673443. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382962/

眼球運動測定は統合失調症の病態を表現するためのバイオマーカーとしての研究が進んでいるが、うつ病の患者に対して眼球運動がどのような特徴を示すかはよくわかっていない。35人のうつ病患者と400人の健常対象群に対して眼球運動を調べたところ、いくつかの要素において群間差が見られた。

共同研究者：木田哲夫室長 (愛知県医療療育総合センター発達障害研究所／心理生理学研究部門特別訪問研究員)

Wasaka T, Kida T, Kakigi R (2021) Dexterous manual movement facilitates information processing in the primary somatosensory cortex. European Journal of Neuroscience 54(2): 4638-4648. doi: 10.1111/ejn.15310.

第一次体性感覚野 (SI) の活動は動作に伴って抑制作用を受けるとされてきたが、本研究では脳磁図を用い、SI活動が精密な指動作によって促通作用を受けることを報告した。この促通効果は複雑な指動作で顕著であったことから、指の巧緻性に関わると考えられる。

共同研究者：中川恵理研究員 (心理生理学研究部門特別協力研究員)

Nakagawa E., Sumiya M, Koike T & Sadato N (2021) The neural network underpinning social feedback contingent upon one's action: An fMRI study. Neuroimage Vol.225, 117476. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117476.

教師の評価という社会的な信号の処理に関わる神経基盤をfMRIにより検討した。教師のポジティブ反応で被験者の気分評定値は有意に上昇し，ネガティブ反応では低下した。また教師の反応は「自己に関連した信号」の評価に関わる内側前頭前野を賦活させた。ポジティブ反応では右一次視覚野 (V1)，ネガティブ反応では左V1が賦活し，V1が社会的信号の価値を評価していることが示唆された。自己の行動に随伴した反応後にのみV1から一次運動野への結合が強くなり，内側前頭前野の活性化により調整されることが明らかになった。

《生体機能情報解析室》

共同研究者：松井鉄平先生 (岡山大学)

Matsui T, Taki M, Pham TQ, Chikazoe J, Jimura K. Counterfactual Explanation of Brain Activity Classifiers using Image-to-Image Transfer by Generative Adversarial Network. Front. Neuroinf., (in press)

敵対的生成ネットワークを用いて、課題に応じて変化する機能的MRI画像を合成した。この手法により、機能的MRI画像を用いた分類課題において、どの領域の活動が重要であるかを視覚化する手法を開発した。

《電子顕微鏡室》

共同研究者：柳下祥先生、河西春郎先生（東京大学)、石井信先生(京都大学) Urakubo H, Yagishita S, Kasai H, Kubota Y, Ishii S (2021)The critical balance between dopamine D2 receptor and RGS for the sensitive detection of a transient decay in dopamine signal. *PLoS Comput Biol* 17(9): e1009364

ドーパミンの情報伝達におけるアクセルとブレーキのバランスの崩れが、学習・記憶に異常をもたらすことを、計算モデルで示した。その計算モデルより、健康な脳においては“ドーパミン減少”の伝達に必要な分子濃度のパラメータ調整が行われていること、精神疾患・運動障害においては、パラメータ調整に失敗していることが明らかになった。

《ウイルスベクター開発室》

共同研究者：上野山賀久先生(名古屋大学)

Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H (2021) Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. Proc Natl Acad Sci U S A 118:e2009156118. doi: 10.1073/pnas.2009156118.

弓状核キスペプチン (KNDy) ニューロンが性腺刺激ホルモン分泌を制御し、卵胞発育を司る繁殖中枢であることを明らかにした。また、先天的不妊モデル動物において、2割以上のKNDyニューロンを復元することにより、生殖機能を回復させることに成功した。本知見は、家畜の繁殖障害治療や、ヒトの不妊治療などへの応用が期待される。

共同研究者：桝正幸先生(筑波大学)

Miya K, Keino-Masu K, Okada T, Kobayashi K, Masu M (2021) Expression of heparan sulfate endosulfatases in the adult mouse brain: co-expression of Sulf1 and dopamine D1/D2 receptors. Front Neuroanat 15:726718. doi: 10.3389/fnana.2021.726718.

Heparan sulfate 6-O-endosulfatases (Sulf1, Sulf2)の成熟マウス脳における役割は不明であり、まずは脳内発現パターンを解析した結果、Sulf1は、ドーパミンD1受容体あるいはD2受容体と共発現するという特徴を持つことが分かった。これらの結果は、Sulf1がドーパミン神経伝達に重要な役割を果たすことを示唆する。

共同研究者：太田淳先生(奈良先端科学技術大学院大学)、伊佐正先生(京都大学)

Ohta Y, Guinto MC, Tokuda T, Kawahara M, Haruta M, Takehara H, Tashiro H, Sasagawa K, Onoe H, Yamaguchi R, Koshimizu Y, Isa K, Isa T, Kobayashi K, Akay YM, Akay M, Ohta J (2021) Micro-LED array-based photo-stimulation devices for optogenetics in rat and macaque monkey brains. IEEE Access 9:127937-127949. doi:10.1109/ACCESS.2021.3111666.

脳において広領域光刺激を可能にするマイクロLEDアレイデバイスを開発した。腹側被蓋野(VTA)-前頭前皮質(PFC)経路でチャネルロドプシンを発現するラット及びマカクサルを作製し、このデバイスを用いて、VTAあるいはPFCそれぞれで光刺激を加えたところ、PFCにおいて明瞭なドーパミン濃度変化が観察された。本デバイスは、種々のモデル動物を用いた光遺伝学的解析に大変有用であることが示された。

《遺伝子改変動物作製室》

共同研究者: 小川毅彦教授 (横浜市立大学大学院医学研究科)

Matsumura T, Sato T, Abe T, Sanjo H, Katagiri K, Kimura H, Fujii T, Tanaka H, Hirabayashi M, Ogawa T (2021) Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen – tension control. Sci Rep 11:3458. doi: 10.1038/s41598-021-82792-2.

器官培養法を用いた体外精子形成は、マウス以外の動物にはほとんど適用できなかったが、培養液にホルモン、抗酸化剤、リゾリン脂質などの化学物質を添加することにより、体外でラットの精子形成効率を大幅に改善することに成功した。

2　シンポジウム等

2.1　第32回自然科学研究機構(NINS)シンポジウム

日時：2021年8月21日(土)
場所：オンライン開催
【生命科学とプラズマ工学がつくる未来】
開会の挨拶 小森 彰夫(自然科学研究機構長)

概要説明 井本 敬二 (自然科学研究機構 理事／新分野創成センター長)
講演 1: 大気圧空気プラズマを用いた五酸化二窒素の選択合成とその応用展望間
　佐々木 渉太 (東北大学 大学院 工学研究科 助教)
講演 2: 酵母で迫るプラズマの謎
　大坪 瑶子 (自然科学研究機構 核融合科学研究所／基礎生物学研究所／新分野創成センター 特任助教)
講演 3: プラズマによるがん克服への挑戦
　中村 香江 (名古屋大学 低温プラズマ科学研究センター バイオシステム科学部門 特任講師)
講演 4: 農作物の種子に対するプラズマ照射効果の謎に迫る石橋 勇志 (九州大学 大学院 農学研究院　准教授)
パネルディスカッション司会：持田 大作　名古屋市科学館　学芸課パネルディスカッション
　司会：坂本 貴和子 (自然科学研究機構 研究力強化推進本部 特任准教授)
　パネリスト：井本 敬二，佐々木渉太，大坪 瑶子，中村 香江，石橋 勇志

2.2　第 33 回自然科学研究機構 (NINS) シンポジウム

日時：2021 年 3 月 13 日 (日)
場所：オンライン開催
【宇宙と、分子と、私たち】
開会の挨拶
　小森 彰夫 (自然科学研究機構長)
講演 1: 野辺山での星間分子の発見と、宇宙の雲の年代測定
　立松 健一 (自然化学研究機構 国立天文台 野辺山宇宙電波観測所長/教授)
講演 2: 分子からの電波で観る星と惑星系の形成
　相川 祐理 (東京大学 大学院理学系研究科 天文学専攻 教授)
講演 3: ダストと巡る宇宙物質循環 : 分子から鉱物へ
　瀧川 晶 (東京大学　大学院理学系研究科 地球惑星科学専攻 准教授)
講演 4: 創って理解する　生命現象をつかさどる分子「タンパク質」
　古賀 信康 (自然科学研究機構 生命創成探究センター 准教授)
質疑応答
閉会挨拶
　常田 佐久 (自然科学研究機構 国立天文台長)

2.3　大学共同利用機関シンポジウム 2021

日時：2021 年 10 月 24 日 (日)
場所：オンライン開催
【宇宙・物質・エネルギー・生命・情報・人間文化フロントの知を楽しもう】
開会挨拶：川合 眞紀 (大学共同利用機関協議会 会長・分子科学研究所 所長)
来賓挨拶：池田 貴城 (文部科学省研究振興局長)
【研究トーク 1】: 高エネルギー加速器研究機構
加速器だから見える世界 ～KEK50 周年～
　足立 伸一 (高エネルギー加速器研究機構 理事)
加速器と研究分野の共進化
　鎌田 進 (加速器研究施設 名誉教授)
KEK における素粒子原子核研究の歴史
　宇野 彰二 (素粒子原子核研究所 副所長 教授)
加速器だから見える物質・生命 ～量子ビームによる物質構造科学の 50 年～
　雨宮 健太 (物質構造科学研究所 副所長 教授)
【研究トーク 2】: 宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所、総合研究大学院大学
極限環境に生きる生命から考える地球外生命の可能性
　鈴木 志野 (宇宙科学研究所学際科学研究系 准教授)
総合研究大学院大学について
　長谷川 眞理子 (総合研究大学院大学 学長)
血縁淘汰理論とヒトの生活史の進化
　大槻 久 (総合研究大学院大学　先導科学研究科生命共生体進化学専攻 准教授)
【研究トーク 3】: 自然科学研究機構

自然科学研究機構紹介
　坂本 貴和子 (自然科学研究機構 特任准教授)
温度や痛みを感じるメカニズム
　富永 真琴 (生理学研究所 生命創成探究センター 教授)
平衡感覚や姿勢の制御のしくみを探る
　東島 眞一 (基礎生物学研究所 生命創成探究センター 教授)
【研究トーク 4】: 情報・システム研究機構
情報・システム研究機構の紹介
　渡邊 和良 (情報・システム研究機構 理事・事務局長)
南極氷床を融かす海
　平野 大輔 (国立極地研究所・南極観測センター 助教)
体外培養で精子形成を再現する
　酒井 則良 (国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系 小型魚類遺伝研究室 准教授
【研究トーク 5】: 人間文化研究機構
人間文化研究機構の紹介
　永村 眞 (人間文化研究機構 理事)
感染症対策に見る江戸時代の庶民の「知恵」
　太田 尚宏 (国文学研究資料館 研究部 准教授)
躍動するインド世界の布へのいざない
　上羽 陽子 (国立民族学博物館 人類文明誌研究部 准教授)
閉会挨拶 西谷 大 (大学共同利用機関協議会副会長・国立歴史民俗博物館 館長)

2.4　研究大学コンソーシアム (RUC)

日時：2021 年 10 月 29 日 (金)
開催方法：オンライン開催
【連携と共創による研究力強化】
開催挨拶・趣旨説明
　研究大学コンソーシアム全体会議議長　山本 進一
基調講演
　室伏 きみ子 (お茶の水女子大学名誉教授・前学長)
研究大学コンソーシアムの活動について
　山本 進一 (研究大学コンソーシアム全体会議議長) 及び各タスクフォース座長
挨拶・話題提供　文部科学省
挨拶
　宇川 彰 (日本学術振興会世界トップレベル拠点形成推進センター長/WPI プログラム・ディレクター兼 WPI アカデミー・ディレクター)
パラレルセッション 1　「研究力強化に資する研究支援の連携の取組」
　座長：小泉 周 (自然科学研究機構　研究力強化推進本部　特任教授)
　パネリスト：足立 剛也、小川 正、守倉 晋
パラレルセッション 2　「情報発信・広報活動による連携創出」
　座長：今羽右左 デイヴィッド 甫 (京都大学 広報課 国際広報室室長)
　パネリスト：トンプソン 瞳美、ユアン マッカイ、南波 直樹
パラレルセッション 3　「起業による社会課題解決」
　座長：前波 晴彦 (自然科学研究機構　研究力強化推進本部　特任准教授)
　パネリスト：郷治 友孝、野田口 理孝、三浦 政司、藪 浩
ポスターセッション

2.5　第 11 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：2021 年 9 月 25 日 (土)13:00-17:40
場所：オンライン開催
開催プログラム：
開会の挨拶
　名古屋大学大学院医学系研究科 門松健治 研究科長

生理学研究所 鍋倉淳一 所長

講演 (前半)

鈴木洋 (名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学 教授)

「細胞内相分離に基づく遺伝子制御と疾患ゲノムの理解」

富永真琴 (生理学研究所 細胞生理研究部門 教授)

「温度感受性 TRP チャネルの構造と生理機能」

講演 (後半)

林良敬 (名古屋大学環境医学研究所 内分泌代謝分野 教授)

「グルカゴンによるα細胞増殖とアミノ酸代謝の制御」

西島和俊 (生理学研究所 動物資源共同利用研究センター 教授)

「実験モデル動物としてのウサギの特性」

一般演題口頭発表 43 題

2.6 中部大学・基礎生物学研究所・生理学研究所 第 2 回連携セミナー

「AI と生命システム」

日時：2022 年 1 月 27 日 (木)13:00 〜 18:00

場所：オンライン開催

プログラム：

3 機関代表者挨拶

鍋倉淳一 (生理学研究所：所長)

津田一郎 (中部大学：創発学術院 副院長、AI 数理データサイエンスセンター長)

阿形清和 (基礎生物学研究所：所長)

講演

窪田芳之 (生理学研究所：電子顕微鏡室 准教授)

「大容量電顕画像撮影と深層学習アプリによる dense segmentation の試み」

西海望 (基礎生物学研究所：神経生理学研究室 特別研究員)

「動物の目標追跡/脅威回避におけるナビゲーション戦術の探究」

山下隆義 (中部大学：工学部情報工学科 AI 数理データサイエンスセンター教授)

「AI はどこを見ている？ 〜判断根拠の視覚的説明〜」

揚妻正和 (生理学研究所：生体恒常性発達研究部門 特任准教授)

「光と機械学習で紐解く、記憶コード神経回路網の動的生成過程と情報処理 」

近藤洋平 (基礎生物学研究所：定量生物学研究部門 助教)

「生物画像の説明に向けたシミュレーションと機械学習」

平田豊 (中部大学：工学部ロボット理工学科 AI 数理データサイエンスセンター 創発学術院 教授)

「重力と並進加速度を区別する視野安定化眼球運動の神経機構と Oculo-feedback による脳状態操作」

閉会挨拶

磯谷桂介 (中部大学：副学長、理事長補佐、シニア URA、教授)

オンライン部門見学 1 村田和義 (生体分子構造部門 特任教授)

オンライン部門見学 2 福永雅喜 (心理生理学部門 准教授)

オンライン部門見学 3 北城圭一 (神経ダイナミクス部門 教授)

総合討論

2.7 第 11 回 生理研・京大霊長研・新潟大脳研合同シンポジウム

2022 年 2 月 17 日

Opening remarks

小野寺理 新潟大学脳研究所長

座長：三國貴康 新潟大学脳研究所

Neuropathological imaging for elucidation of brain pathology and promotion of drug discovery

島田斉 新潟大学脳研究所臨床機能脳神経学分野

Neuronal encoding of emotional valence and intensity in the monkey amygdala

岩沖晴彦 京都大学霊長類研究所高次脳機能

Metaplasticity in hippocampal neurons revealed by photo-activatable CaMKII

植田大海　生理学研究所　多光子顕微鏡室
座長：中村克樹　京都大学霊長類研究所高次脳機能分野
Improvement of two-photon microscopy toward realizing in vivo nanoscale imaging
石井宏和　生理学研究所バイオフォトニクス研究部門
Development of new transsynaptic viral tracers
近藤邦生　生理学研究所生殖内分泌系発達機構研究部門
Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease
春日健作　新潟大学脳研究所遺伝子機能
座長：根本知己　生理学研究所　バイオフォトニクス研究部門
Regulatory mechanisms of the LGI1-ADAM22 level to prevent epilepsy in mice
横井紀彦　生理学研究所生体膜研究部門
3'UTR binding of hnRNP A/B is crucial for axon targeting and maturation of olfactory sensory neurons
福田七穂　新潟大学脳研究所動物資源開発研究分野
Poster session and information exchange meeting

2022年2月18日
座長：和氣弘明　生理学研究所多細胞回路動態研究部門
Modulating astrocyte activity reverse allodynia in chronic pain
竹田育子　生理学研究所多細胞回路動態研究部門
Rewiring of corticospinal circuits after CNS injuries
上野将紀　新潟大学脳研究所システム脳病態学分野
Inflammation spreads to other limbs through an ATP-mediated sensory-interneuron network
長谷部理絵　生理学研究所分子神経免疫研究部門
座長：小野寺理　新潟大学脳研究所
Inflammatory Cytokines in Schizophrenia; Reviewing My 30 Years in Niigata BRI
那波宏之　新潟大学脳研究所分子神経生物学分野
座長：南部篤　生理学研究所
「私の履歴書：神経回路研究40年」
高田昌彦　京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
Closing remarks
鍋倉淳一　生理学研究所長

2.8　自然科学研究機構「ネットワーク型研究加速事業(国際ネットワーク)」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」　最終成果報告会

2022年3月23日(水)、オンライン開催
超硫黄分子による心臓の頑健性調節機構
西田 基宏 (生理研 心循環シグナル研究部門、ExCELLS、九州大学)
動物の光受容タンパク質オプシンの多様性を光操作ツールの視点から見る
塚本 寿夫 (分子研 生命・錯体分子科学研究領域、現・神戸大学大学院理学研究科)
CaMKIIの高速AFMイメージング
村越 秀治 (生理研 多光子顕微鏡室)
超高磁場MRIによる組織パラメーターマッピング法の開発
福永 雅喜 (生理研 心理生理学研究部門(定藤G))
炭水化物選択摂取行動に及ぼす視床下部室傍核AMPK制御型CRHニューロンの役割
箕越 靖彦 (生理研 生殖・内分泌系発達機構研究部門)
視覚弁別学習に依存した一次視覚野神経活動の動的変化
吉村 由美子 (生理研 視覚情報処理研究部門)
神経回路再編とグリア細胞
鍋倉 淳一 (生理研 生体恒常性発達研究部門)
Physiological role of an intellectual disability-related secretory protein, LGI3
宮﨑 裕理 (生理研 生体膜研究部門(深田G))
3つの細胞の隙間を閉じる仕組み」
古瀬 幹夫 (生理研 細胞構造研究部門)

GIRK チャネルの機能修飾と、病態変異体のイオン選択性異常の、新規メカニズム
久保 義弘 (生理研 神経機能素子研究部門)
病気に関係する生体分子の分子動力学シミュレーション
奥村 久士 (分子研　理論・計算分子科学研究領域)
統合的アプローチによる生体分子の構造機能解析
加藤 晃一 (ExCELLS 創成研究領域、分子研)
新型コロナウイルスの新しい形態の治療薬、VHH 抗体の作用に関する構造的解析
ソン　チホン (生理研 生体分子構造研究部門、ExCELLS(村田 G))
AI・計算科学が加速する生命科学
大上雅史 (東京工業大学 情報理工学院)

2.9　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

開催場所：オンライン開催
2022 年 2 月 15 日 (火)
・「イントロダクション」磯田昌岐 (生理研・認知行動発達機構研究部門)
・講義とデモ「神経解剖学」高田昌彦 (生理研・学術研究支援室、京大・霊長研)
・講義「MRI 原理・計測方法など」福永雅喜 (生理研・心理生理研究部門)
・講義とデモ「光技術を駆使したバイオイメージングによる脳機能理解」根本知己 (生理研・バイオフォトニクス研究部門)
・講義とデモ「形態学と生理学の融合による大脳皮質局所回路の理解」窪田芳之 (生理研・電子顕微鏡室)
2022 年 2 月 16 日 (水)
・講義とデモ「コンピュータを駆使した脳科学」北城圭一 (生理研・神経ダイナミクス研究部門)
・講義「ウイルスベクターの脳科学への応用」小林憲太 (生理研・ウイルスベクター開発室)
・講義とデモ「齧歯類を用いた神経活動記録」吉村由美子 (生理研・視覚情報処理研究部門)
・講義とデモ「霊長類を用いた神経活動記録」磯田昌岐 (生理研・認知行動発達機構研究部門)
・「閉会挨拶と意見交換」磯田昌岐 (生理研・認知行動発達機構研究部門)

2.10　「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2021

日時：2021 年 12 月 15 日 (水)〜12 月 18 日 (土)
場所：オンライン開催
学術集会代表：尾藤 晴彦 (東京大学)(脳情報動態を規定する多領野関連と並列処理 代表)
主催：次世代脳プロジェクト (project supported by 新学術領域研究 & 学術変革領域研究)
【新学術領域研究】
脳情報動態を規定する多領野関連と並列処理［脳情報動態］(領域代表　尾藤 晴彦)
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］(領域代表　林 (高木) 朗子)
時間生成学-時を生み出すこころの仕組み［時間生成学］(領域代表　北澤 茂)
身体-脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解［超適応］(領域代表　太田 順)
【学術変革領域研究 (A)】
グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解［グリアデコード］
(領域代表　岡部 繁男)
脳の若返りによる生涯可塑性誘導ー iPlasticity ー臨界期機構の解明と操作［臨界期生物学］
(領域代表　狩野 方伸)
「当事者化」人間行動科学：相互作用する個体脳と世界の法則性と物語性の理解［当事者化行動科学］
(領域代表　笠井 清登)
神経回路センサスに基づく適応機能の構築と遷移バイオメカニズム［適応回路センサス］
(領域代表　礒村 宜和)
共催：自然科学研究機構 生理学研究所

■ 12 月 15 日 (水)
グリアとニューロン：機能調節とその可塑性
［グリアデコード］［臨界期生物学］
はじめに　岡部 繁男 (東京大学／グリアデコード)
海馬新生ニューロン貪食におけるミクログリア突起のユニークな役割　亀井 亮佑 (東京大学／グリアデコード)
ミクログリアによるシナプス貪食機構の解明　安藤 めぐみ (東京大学／グリアデコード)

グリア細胞のシグナル伝達分子活性の可視化　幸長 弘子 (京都大学／グリアデコード)
局所脳血流の光操作技術の開発　阿部 欣史 (慶應義塾大学／グリアデコード)
視床体性感覚野におけるシナプス前機構の発達過程　緑川 光春 (東京女子医科大学／臨界期生物学)
The role of interpersonal synchrony in a dyadic interaction　Jessica Tan(東京大学／臨界期生物学)
中枢神経障害後の AMPA 受容体発現変化と機能代償　阿部 弘基 (横浜市立大学／臨界期生物学)
臨界期の E-I balance 下ネットワークにおける情報処理　金丸 隆志 (工学院大学／臨界期生物学)
総合討論

■12 月 16 日 (木)
脳情報動態・時間生成学・超適応 －若手研究者合同シンポジウム－
［脳情報動態］［時間生成学］［超適応］
はじめに　尾藤 晴彦 (東京大学／脳情報動態)
不安と葛藤を制御する霊長類辺縁皮質-ストリオソーム回路　雨森 賢一 (京都大学／脳情報動態)
記憶・学習を調節する脳情報動態の解明　野村 洋 (名古屋市立大学／脳情報動態)
霊長類の運動を制御する脳領域間ネットワークの光計測と制御　蝦名 鉄平 (東京大学／時間生成学)
身体運動の時間遅れを克服する中枢神経メカニズム　武井 智彦 (玉川大学／時間生成学)
発達初期の自発運動から生じる感覚運動情報構造　金沢 星慶 (東京大学／超適応)
身体意識が運動制御に与える影響　温 文 (東京大学／超適応)
パネルディスカッション
おわりに　北澤 茂 (大阪大学／時間生成学)

■12 月 17 日 (金)
「次世代脳」実行委員会企画プログラム
学術集会代表挨拶　尾藤 晴彦 (東京大学／脳情報動態 代表)
学術変革領域研究 (A) の紹介
グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解［グリアデコード］
領域代表　岡部 繁男 (東京大学)
脳の若返りによる生涯可塑性誘導ー iPlasticity ー臨界期機構の解明と操作［臨界期生物学］
　領域代表　狩野 方伸 (東京大学)
「当事者化」人間行動科学：相互作用する個体脳と世界の法則性と物語性の理解［当事者化行動科学］
　領域代表　笠井 清登 (東京大学)
神経回路センサスに基づく適応機能の構築と遷移バイオメカニズム［適応回路センサス］
　領域代表　礒村 宜和 (東京医科歯科大学)
日本の神経科学〜温故知新〜
特集：島津 浩先生、伊藤 正男先生、佐々木 和夫先生
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)・古屋敷 智之
流行は自分で創りなさい：島津浩先生の想い出　伊佐 正 (京都大学)
伊藤正男先生と小脳の脳科学　永雄 総一 (のぞみ病院・高次脳機能研究所)
独創的であるとは？　佐々木和夫先生から学んだこと　南部 篤 (生理学研究所)
パネルディスカッション　進行：高田 昌彦・古屋敷 智之

■12 月 18 日 (土)
基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の育て方
［マルチスケール脳］
共催：日本生物学的精神医学会・日本神経学会・EGUIDE プロジェクト (精神科治療ガイドラインの普及・教育・検証活動)
本セミナーの意義　林 (高木) 朗子 (理化学研究所／マルチスケール脳)
基礎神経科学と臨床精神が融合したブレークスルー研究の理念と戦略
① AMPA 受容体の translational medicine　高橋 琢哉 (横浜市立大)
② 臨床エビデンスに基づく新規抗うつ薬の開発　橋本 謙二 (千葉大学)
グループディスカッション
ファシリテーター
今井 猛 (九州大学)、内田 周作 (京都大学)、加藤 隆弘 (九州大学)、久島 周 (名古屋大学)、
國井 泰人 (東北大学)、高橋 阿貴 (筑波大学)、中澤 敬信 (東京農業大学)、疋田 貴俊 (大阪大学)

2.11　ABiS Symposium「イメージングデータ解析が拓く生命科学の新時代」

日時：2022年3月1日(火)
場所：Zoomウェビナーによるオンライン配信
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：自然科学研究機構(生理学研究所／基礎生物学研究所／生命創成探究センター)

開会挨拶　狩野方伸(生理学研究所/東京大学)
文部科学省挨拶　永田勝(文部科学省)
ABiSについて　鍋倉淳一(生理学研究所)
■電子顕微鏡セッション
座長：古瀬幹夫(生理学研究所)
「神経科学研究における光・電子相関顕微鏡法の現状と展望」
　釜澤尚美(マックスプランクフロリダ神経科学研究所)
「SBF-SEMによる3次元微細構造解析の実績と展望」
　大野伸彦(自治医科大学/生理学研究所)
■光学顕微鏡セッション
座長：藤森俊彦(基礎生物学研究所)
「NeuroGTデータベース: 神経細胞の誕生日タグづけ用CreERマウス系統の脳画像アトラス」
　平田たつみ(国立遺伝学研究所)
「海洋生物の細胞イメージングを支援する」
　稲葉一男(筑波大学)
■MRIセッション
座長：定藤規弘(生理学研究所)
「MRI画像解析の実際および大規模MRI研究の取り組み」
　岡田直大(東京大学)
「脳研究における大規模データの利活用」
　田中沙織(ATR脳情報通信総合研究所)
■画像解析セッション
座長：上野直人(基礎生物学研究所)
「バイオイメージングデータの標準化・共有化の国際情勢」
　大浪修一(理化学研究所)
「深層学習を用いた画像認識：結果の解釈と認識精度向上のための画像処理技術」
　木森義隆(福井工業大学)
閉会挨拶　阿形清和(基礎生物学研究所)

2.12　第51回生理研国際シンポジウム　"Frontiers in Epithelial Cell Biology"

2021年12月6日-8日に、オンラインにて開催

Mechanotransduction at adherens junctions: its role in epithelial homeostasis
　Alpha Yap (Univ Queensland, Australia)
Mechanisms of paracellular sealing at tricellular contacts in vertebrate epithelial cells
　Mikio Furuse (NIPS)
Dissecting molecular and physical mechanisms underlying cell rearrangement
　Kaoru Sugimura (Univ Tokyo)
Adjusting Tension sensitivity of catenin for epithelial morphogenesis
　Shigenobu Yonemura (Tokushima Univ)
Roles of membrane lipids in tight junction formation
　Junichi Ikenouchi (Kyushu Univ)
The supra-molecular structure of the apical junctional complex in MDCK cysts
　Alf Honigmann (MPI-CBG, Germany)
The tight-junction apical complex: A new point of view that increases our understanding of epithelial barriers and biological systems

Sachiko Tsukita (Teikyo Univ)

Maintenance and remodeling of epithelial cell-cell junctions during cell shape changes
Ann Miller (Univ Michigan, USA)

The epidermal tight junction barrier maintaining homeostasis of the skin
Akiharu Kubo (Kobe Univ)

Decoding the spatial pattern of apoptosis-induced compensatory proliferation
Yusuke Toyama (Mechanobiology Institute, Singapore)

Mechanochemical feedback control in collective epithelial migration
Tsuyoshi Hirashima (Kyoto Univ)

Engineering Morphogenesis with Optogenetics
Stefano DeRenzis (EMBL Heidelberg, Germany)

Mechanisms of polarized exosome release from epithelial cells
Mitsunori Fukuda (Tohoku Univ)

Organisation and spatio-temporal control of the Crumbs-associated polarity network in mammalian epithelial cells
Alexander Ludwig (Nanyang Tech Univ, Singapore)

Roles of Rabs and SNAREs in epithelial cell polarity in vivo
Akihiro Harada (Osaka Univ)

Mechanical perspective of collective cell movement in epithelial morphogenesis
Erina Kuranaga (Tohoku Univ)

Genetic dissection of cell competition: how to eliminate unfit neighbors in the epithelium
Tatsushi Igaki (Kyoto Univ)

Epithelial cell clusters undergo a new mode of collective migration
Fanny Jaulin (Gustave Roussy, France)

New insights on the role of claudin-10 in renal tubular transport function
Markus Bleich (Kiel Univ, Germany)

Induction of 3D bladder epithelial organoids using the support of splanchnic mesoderm
Minoru Takasato (RIKEN BDR)

Renal microenvironments regulating renal injury, inflammation and fibrosis
Motoko Yanagita (Kyoto Univ)

2.13 Korea 大学・Yonsei 大学・NIPS 合同シンポジウム

シンポジウムタイトル：New and Notable in Life Science
日時 (日本時間)：2021 年 11 月 16 日 PM 13:00- PM 18:30
開催形式：オンライン開催 (ホスト：生理研)

講演者および講演タイトル：

Mikio Furuse (NIPS)
How the paracellular space is sealed where three epithelial cells meet

Khanh V. Doan (YUCD)
Microbiota-derived butyrate targets hypothalamic ciliogenesis via the forkhead transcription factor O1

Hosung Jung (YUCM)
Translatome Profiling of Cortical Neuronal Subtypes in the Developing Mouse Brain

Yoonhee Jin (YUCM)
Bioengineering approaches to guide neurogenesis

Jong-Min Lee (YUCD)
Fine tuning of epithelial taste bud organoid to promotes functional recapitulation of taste reactivity

Ken-ichiro Nakajima (NIPS)
How hunger makes food tastier: a neural circuit in the hypothalamus

Jungmin Choi (KUCM)
Spatiotemporally Resolved Single-cell Analyses Delineate Early Esophageal Squamous Carcinogenesis

Na-Young Song (YUCD)
Oral microbiota-epithelium crosstalk regulates local and distal carcinogenesis

Jason Kyungha Sa (KUCM)
Genomic landscape and clinical utility of Korean advanced pan-cancer patients

June-Yong Lee (YUCM)

From Colitis to Cancer: Extrinsic and Intrinsic Regulation of Pathogenic Th17 Program

Kenta Maruyama (NIPS)

Crosstalk between Nociceptive system and Osteo-immune system
〜From Senso-immunological point of view〜

Ok Hee Jeon (KUCM)

Senescent cells as a novel therapeutic target for disease of aging

2.14 McGill 大学・生理研合同シンポジウム

シンポジウムタイトル：Recent Advances in Neuroscience
日時 (日本時間)：2022 年 1 月 12 日、13 日 AM 9:00- AM 11:30
形式：オンライン開催 (ホスト：生理研)
講演者および講演タイトル：

Jesper Sjöström(McGill)

Mapping Visual Cortex Connectivity with 2-Photon Optogenetics

Hiroaki Wake (Nagoya Univ, NIPS)

Physiological and pathological functions of microglia

Guillaume Etter(McGill)

Optogenetic control of hippocampal gamma rhythms rescues memory retrieval in Alzheimer's disease

Taiga Takahashi(NIPS)

In vivo cortex-wide imaging of living mouse brain utilizing novel fluoropolymer nanosheet

Hovy Wong(McGill)

Axonal Translation Governs Synaptic Release

Kazunobu Sawamoto (Nagoya City Univ, NIPS)

Postnatal Neuronal Migration in Health and Disease

Alanna Watt(McGill)

Axonal Swellings Enhance Axonal Function

Daisuke Koketsu(NIPS)

Memory tasks of common marmosets for the functional mapping of prefrontal cortex

Taihei Ninomiya(NIPS)

Social action monitoring in the macaque mid-STS region

Jason Da Silva Castanheira(McGill)

MEG, myself, & I: Brief segments of neurophysiological activity enable individual differentiation

2.15 Tübingen 大学統合神経科学センター・生理研等の合同シンポジウム

シンポジウムタイトル：CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2022
日時 (日本時間)：2022 年 3 月 7 日 PM 16:00- 20:0、および 3 月 10 日 PM 16:00- 20:00
開催形式：オンライン開催

March 7, 2022

Session 1: Social Communication

Flexible contextual control over birdsong sequencing and structure

Lena Veit (CIN)

Cardiovascular mechanisms underlying vocal behavior in freely moving macaque monkeys

Cristina Risueno Segovia (CIN)

Neural mechanisms for social reward valuation and monitoring in the macaque brain

Atsushi Noritake (NIPS)

Investigation of the neural encoding of dynamic faces based on highly-realistic dynamic avatars

Michael Stettler (CIN)

Session 2: Cognition and Memory

Monkey plays Pac-Man with compositional strategies and hierarchical decision-making

Tianming Yang (ION)

Optogenetic control of risk-return decision making in macaques

Ryo Sasaki (Kyoto)

Metastable neural dynamics associated with flexible information processing in the human brain
Keichi Kitajo (NIPS)

Brain-wide cell assembly dynamics underlying working memory
Chengyu Li (ION)

Neuronal mechanism for flexible use of memory in the primate medial temporal lobe
Cen Yang (PKU)

March 10, 2022

Session 3: Neuromethods

Vertical occipital fasciculus: a highway connecting dorsal and ventral visual streams in humans and non-human primates
Hiromasa Takemura (NIPS)

Deciphering the dynamics of neuronal activity evoked by transcranial magnetic stimulation in the rodent brain
Alia Benali (CIN)

Minimal tags for site-specific fluorescent labeling of voltage-gated sodium channels in living neurons
Nevena Stajkovic (CIN)

Session 4: Visual Processing and Perception

Motion receptive fields for optic flow processing in pretectum of fish
Yue Zhang (CIN)

Effect of anesthesia on spatial frequency tuning in mouse primary visual cortex
Jiahao Wu (NIPS)

Manipulation of gaze-following in macaque monkeys
Ian Chong (CIN)

Session 5: Motor Control

Somatotopic reorganization of the sensorimotor cortex in Japanese macaques after accidental arm amputation
Pimpimon Nondhalee (NIPS)

Global disinhibition associated with recovery of hand movements after spinal cord injury
Reona Yamaguchi (Kyoto)

Bridging computational motor control and biomechanics to predict human-exoskeleton interaction
Daniel Haufle (CIN)

Cerebellar complex spikes multiplex complementary behavioral information
Junya Inoue (CIN)

Pathophysiological changes of the basal ganglia in Parkinson’s disease and drug addiction
Hiromi Sano (NIPS)

3　国際共同研究による顕著な業績

3.1　生理研で研究活動を行った外国人研究者との共同研究

《心循環シグナル研究部門》

共同研究者：Philip Eaton 教授 (英国・クイーンメアリー大学／William Harvey 研究所)

Nishiyama K, Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Kato Y, Shibata T, Tanaka H, Kurose H, Azuma Y-T, Ihara H, Kumagai K, Akaike T, Eaton P, Uchida K, Nishida M. Redox-dependent internalization of purinergic P2Y6 receptor limits colitis progression. Science Signal. (Dec. 13, accepted).

イソチオシアネート化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、スルフォラファンやイベリン、アリルイソチオシアネートなどの機能性食品成分と選択的にコバレント結合し、内在化するＧタンパク質共役型受容体 (GPCR) が存在することを新たに見出した。Eaton 教授が作成した抗スルフォラファン抗体を用いて、レドックス感受性 GPCR の一つ P2Y6R が確かにスルフォラファンとコバレントに結合することで内在化し、P2Y6R 活性化による炎症性シグナルを負に制御することを細胞レベルで実証した。

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：Jodene Eldstrom 研究員, David Fedida 教授 (University of British Columbia, Vancouver (カナダ)) Chen IS,

Eldstrom J, Fedida D, Kubo Y (2021) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G-protein-gated inwardly rectifying K^+ channel. J Physiol (Online ahead of print, 2021 Dec 8) doi: 10.1113/JP282430.
GIRK2 K^+ チャネルの病態変異体Gly156Ser等の、K^+ イオン選択性の異常を引き起こす病態メカニズムに関して、イオン選択性フィルターの透過路に加え、Na^+ や Li^+ に高い透過性を示す第2のイオン透過路が形成されていることを明らかにした。Fedida教授研究室は、単一チャネル記録により、2種類のイオン透過の実在を示した。

《生体膜研究部門》

共同研究者：Roger Nicoll博士の研究グループ(UCSF, USA), Harald Prüss博士の研究グループ(シャリテー・ベルリン医科大学大学, Germany)
Fukata Y, Chen X, Chiken S, Hirano Y, Yamagata A, Inahashi H, Sanbo M, Sano H, Goto T, Hirabayashi M, Kornau HC, Prüss H, Nambu A, Fukai S, Nicoll RA, Fukata M (2021) LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. Proc Natl Acad Sci USA 118: e2022580118. doi: 10.1073/pnas.2022580118.
LGI1-ADAM22-MAGUK複合体は、シナプス前後部膜のナノドメインを対面整列させることにより、シナプス伝達を精緻に調整していることを明らかにした。

共同研究者：Roger Nicoll博士の研究グループ(UCSF, USA)
Chen X, Fukata Y, Fukata M, Nicoll R (2021) MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2107585118. doi: 10.1073/pnas.2107585118.
LGI1-ADAM22-MAGUK経路は、SAP102経路と協調して、海馬長期増強(LTP)に必須な役割をはたしていることを明らかにした。

共同研究者：Dies Meijer博士の研究グループ(The University of Edinburgh, UK)
Yokoi N, Fukata Y*, Okatsu K, Yamagata A,Liu Y, Sanbo M, Miyazaki Y, Goto T, Abe M, Kassai H, Sakimura K, Meijer D, Hirabayashi M, Fukai S, Fukata M (2021) 14-3-3 proteins stabilize LGI1 – ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice. Cell Rep 37:110107 doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110107
ADAM22の生合成および分解経路を明らかにし、てんかん発作を抑止するのに必要なADAM22やLGI1のタンパク量を生化学的に明らかにした。

共同研究者：Harald Prüss博士の研究グループ(シャリテー・ベルリン医科大学大学, Germany)
Kreye J, Wright SK, van Casteren A, Stöffler L, Machule ML, Reincke SM, Nikolaus M, van Hoof S, Sanchez-Sendin E, Homeyer MA, Gómez CC, Kornau HC, Schmitz D, Kaindl AM, Boehm-Sturm P, Mueller S, Wilson MA, Upadhya MA, Dhangar DR, Greenhill S, Woodhall G, Turko P, Vida I, Garner CC, Wickel J, Geis C, Fukata Y, Fukata M, Prüss H (2021) Encephalitis patient-derived monoclonal $GABA_A$ receptor antibodies cause epileptic seizures. J Exp Med 218:e20210012. doi.org/10.1084/jem.20210012.
自己免疫性脳炎患者由来の$GABA_A$受容体に対する自己抗体の性状解析を行い、$GABA_A$受容体自己抗体の作用機構、病態機構を明らかにした。

《生体分子構造研究部門》

共同研究者：Mei Li　博士(Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, China)
Pan X, Tokutsu R, Li A, Takizawa K, Song C, Murata K, Yamasaki T, Liu Z, Minagawa J, Li M (2021) Structural basis of LhcbM5-mediated state transitions in green algae. Nat Plant 7(8), 1119-1131. doi: 10.1038/s41477-021-00960-8.
光合成のステート遷移する構造を明らかにした。

《心理生理学研究部門》

共同研究者：PRIME-DRE: PRIMatE Data and Resource Exchange(世界116研究グループが参加する非ヒト霊長類ニューロイメージングのためのオープンリソース交換プラットフォーム)
PRIMatE Data and Resource Exchange (PRIME-DRE) Global Collaboration Workshop and Consortium. Toward next-generation primate neuroscience: A collaboration-based strategic plan for integrative neuroimaging. Neuron. doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.015. (in press)
非ヒト霊長類のニューロイメージングで重要となるオープンサイエンスプラットフォームを基盤とする研究連携において、マルチスケール神経科学アプローチを推進するための戦略的計画を策定した。

共同研究者：堺 浩之博士らのグループ(豊田中央研究所)、Steven Laureys博士らのグループ(リエージュ大学: ベルギー)
Sakai H, Harada T, Larroque SK, Demertzi A, Sugawara T, Ito T, Wada Y, Fukunaga M, Sadato N, Laureys S. Left parietal involvement in motion sickness susceptibility revealed by multimodal magnetic resonance imaging. Hum Brain

Mapp. doi: 10.1002/hbm.25710. (in press)
マルチモーダルMRIと機能的結合性、データ駆動型解析、探索的な構造結合分析を用いた乗り物酔いに強い健常者と弱い対照者の比較により、乗り物酔いのしやすさに左頭頂部の関与が示唆された。

共同研究者：Jongho Lee博士らのグループ(ソウル大学: 韓国)
Shin HG, Lee J, Yun YH, Yoo SH, Jang J, Oh SH, Nam Y, Jung S, Kim S, Fukunaga M, Kim W, Choi HJ, Lee J. (2021) χ-separation: Magnetic susceptibility source separation toward iron and myelin mapping in the brain. Neuroimage. 240:118371. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118371.
MRI信号の周波数シフトと横緩和現象における常磁性(鉄など)と反磁性(ミエリンなど)の寄与を個別に記述する生物物理モデルを提案し、磁性の起源をボクセルごとに個別に同定してその分布を求めるχ-separation法を開発した。

共同研究者：オスロ大学、南カリフォルニア大学、国立精神・神経医療研究センター、大阪大学、生理学研究所を含む、国際的画像遺伝学研究コンソーシアム(ENIGMA)との共同研究。
Sønderby IE, van der Meer D, Moreau C, Kaufmann T, Walters GB, Ellegaard M, Abdellaoui A, Ames D, Amunts K, Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, Blackburn NB, Blangero J, Boomsma DI, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Bøen R, Cahn W, Calhoun VD, Caspers S, Ching CRK, Cichon S, Ciufolini S, Crespo-Facorro B, Curran JE, Dale AM, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de Zwarte SMC, Desrivieres S, Doherty JL, Donohoe G, Draganski B, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fejgin K, Fisher SE, Fladby T, Frei O, Frouin V, Fukunaga M, Gareau T, Ge T, Glahn DC, Grabe HJ, Groenewold NA, Gústafsson Ó, Haavik J, Haberg AK, Hall J, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Hibar DP, Hillegers MHJ, Hoffmann P, Holleran L, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Hulshoff Pol HE, Ikeda M, Jahanshad N, Jockwitz C, Johansson S, Jönsson EG, Jørgensen NR, Kikuchi M, Knowles EEM, Kumar K, Le Hellard S, Leu C, Linden DEJ, Liu J, Lundervold A, Lundervold AJ, Maillard AM, Martin NG, Martin-Brevet S, Mather KA, Mathias SR, McMahon KL, McRae AF, Medland SE, Meyer-Lindenberg A, Moberget T, Modenato C, Sánchez JM, Morris DW, Mühleisen TW, Murray RM, Nielsen J, Nordvik JE, Nyberg L, Loohuis LMO, Ophoff RA, Owen MJ, Paus T, Pausova Z, Peralta JM, Pike GB, Prieto C, Quinlan EB, Reinbold CS, Marques TR, 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, Suzuki IK, Tamnes CK, Teumer A, Thalamuthu A, Tordesillas-Gutiérrez D, Uhlmann A, Ulfarsson MO, van 't Ent D, van den Bree MBM, Vanderhaeghen P, Vassos E, Wen W, Wittfeld K, Wright MJ, Agartz I, Djurovic S, Westlye LT, Stefansson H, Stefansson K, Jacquemont S, Thompson PM, Andreassen OA; ENIGMA-CNV working group. (2021) 1q21.1 distal copy number variants are associated with cerebral and cognitive alterations in humans. Transl Psychiatry. 11:182. doi: 10.1038/s41398-021-01213-0.
ENIGMA-CNVプロジェクトとUK Biobankから得た38コホート37,110名を対象に、1q21.1遠位部欠失と重複CNVキャリアと健常者における皮質下・皮質の脳構造計測値と認知能力を比較から、脳構造が認知能力に及ぼす影響を検証した。

共同研究者：小池進介博士(東京大学)、林拓也(理化学研究所)、David Van Essen博士(ワシントン大学: アメリカ)らのグループ
Koike S, Tanaka SC, Okada T, Aso T, Yamashita A, Yamashita O, Asano M, Maikusa N, Morita K, Okada N, Fukunaga M, Uematsu A, Togo H, Miyazaki A, Murata K, Urushibata Y, Autio J, Ose T, Yoshimoto J, Araki T, Glasser MF, Van Essen DC, Maruyama M, Sadato N, Kawato M, Kasai K, Okamoto Y, Hanakawa T, Hayashi T (2021) Brain/MINDS Beyond Human Brain MRI Group. Brain/MINDS beyond human brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. Neuroimage Clin. 30:102600. doi:10.1016/j.nicl.2021.102600.
Brain/MINDS Beyondヒト脳MRIプロジェクトで、多施設共同研究のために考案、最適化された高品質の撮像プロトコル(HARP)を策定、前向き研究で初めてマルチレベルのハーモナイゼーションプロトコルを採用し、5つのスキャナー間で皮質厚、ミエリンコントラスト、機能的結合性の測定値が同等となることを示した。

共同研究者：林拓也博士、横山ちひろ博士(理化学研究所)、David Van Essen博士(ワシントン大学: アメリカ)らのグループ
Yokoyama C, Autio JA, Ikeda T, Sallet J, Mars RB, Van Essen DC, Glasser MF, Sadato N, Hayashi T (2021) Comparative connectomics of the primate social brain. Neuroimage. 245:118693. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118693.
Brain/MINDS Beyondヒト脳MRIプロジェクトにおいて、種間比較を通して社会脳ネットワークの階層構造を明らかにするための共同研究を展開している。ヒト・コネクトーム・プロジェクト(HCP)のような比較神経イメージング、ハイパースキャニング、行動学、その他のマルチモーダルな研究によって、ヒトの社会的行動の進化的基盤に関する重要な洞察をもたらし得ることを論じた。

《電子顕微鏡室》
共同研究者：Linjing Fang、Sammy Weiser Novak、Cara R. Schiavon、Tong Zhang、Melissa Wu、Zijun Lin、Uri Manor (Salk Institute for Biological Studies, USA)、Fred Monroe(Wicklow AI Medical Research Initiative, USA)、Tong Zhang、Kyle Kastner(Université de Montréal, Canada)、Seungyoon B. Yu、Gulcin Pekkurnaz(University of California San Diego, USA)、Lyndsey Kirk、John Mendenhall、Zhao Zhang、Kristen Harris(University of Texas at Austin, USA)、Alaa Abdel

Latif、Andrew Shaw、Jeremy Howard(University of San Francisco Data Institute, USA) Fang I, Monroe F, Novak SW, Kirk L, Schiavon CR, Yu SB, Zhang T, Wu M, Kastner K, Kubota Y, Zhang Z, Pekkurnaz G, Mendenhall J, Harris K, Howard J, Manor U (2021) Deep Learning-Based Point-Scanning Super-Resolution Imaging. Nature Methods, 18, 406-416
低解像度画像の画質の劣化を軽減する深層学習ベースのスーパーサンプリングコンピューターアプリ：point-scanning super-resolution (PSSR) を開発した。PSSR を有効に使えば、高速で撮影した低解像度のポイントスキャン画像を、より質の良い画像へと変換することができる。これにより、低侵襲なのに鮮明な生物試料の写真を得ることが可能になった。

《ウイルスベクター開発室》
共同研究者：Prof. Ryuichi Shigemoto(Institute of Science and Technology Austria)
Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R (2021) Ventro-dorsal hippocampal pathway gates novelty-induced contextual memory formation. Curr Biol 31:25-38. doi: 10.1016/j.cub.2020.09.074.
腹側海馬の苔状細胞から背側海馬の歯状回顆粒細胞へ投射する興奮性の投射経路は、新規環境下において歯状回顆粒細胞を活性化し、文脈記憶の形成を制御することが明らかになった。

共同研究者：伊佐正　先生 (京都大学)、Prof. Wim Vanduffel (KU Leuven)
Zubair M, Murris SR, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaques. Cereb Cortex 31:2913-2931. doi: 10.1093/cercor/bhaa399.
高効率な順行性ウイルストレーサーを利用して、これまで詳細が不明であった霊長類における腹側被蓋野の全脳投射系を明らかにした。

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
Rizki Tsari Andriani (神経機能素子研究部門、NIPS リサーチフェロー)
Chihong Song (生体分子構造研究部門、特任助教)
Raymond N. Burton-Smith (生体分子構造研究部門、研究員)
Derouiche Sandra (細胞生理、特任助教)
Feng Xiaona (細胞生理、博士研究員)
Nguyen Thi Hong Dung (細胞生理、博士研究員)
Ming-Liang Lee (バイオフォトニクス研究部門、生命創成探究センター特任研究員 (～9 月)、JSPS 外国人特別研究員 (10 月～))
Woranan Wongmassang (生体システム研究部門、研究員)
Pimpimon Nondhalee (生体システム研究部門、NIPS リサーチフェロー)

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)
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)
該当者なし

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)
Chang Liu (神経機能素子研究部門、総研大生)
Teh Zhi Hui (生体膜研究部門、総研大生)
NGUYEN, Thanh Phuong (細胞構造研究部門、総研大生)
Deng Xiangmei (細胞生理研究部門、総研大生)
Aykut Deveci (細胞生理研究部門、総研大生)
Jing Lei (細胞生理研究部門、総研大生)
ALIYU, Mudassir Magaji (細胞生理研究部門、総研大生)
TANG, Xiaokang (心循環シグナル研究部門、総研大生)
RASHID, Misbah (生殖・内分泌系発達機構研究部門、総研大生)(～2021.9.30)
RATTANAJEARAKUL, Nawarat (生殖・内分泌系発達機構研究部門、総研大生)
LONG, Yu (生殖・内分泌系発達機構研究部門、総研大生)
呉　嘉豪 (視覚情報処理研究部門、総研大生)
Ching-Pu Chang (バイオフォトニクス研究部門、北海道大学大学院医学研究院博士後期課程、特別共同利用研究員)

Pimpimon Nondhalee (生体システム研究部門、総研大生)
郭中天 (多細胞回路動態研究部門、名古屋大学大学院医学系研究科博士課程、特別共同利用研究員)

5. 研究所を訪問した外国人研究者 (氏名, 所属, 身分)
Anna Simankova (新潟大学大学院医歯学総合研究科・脳機能形態学分野、特任助手)
MANAL,Abdelaal (慶応義塾大学医学部、大学院生)
安琪 (九州大学大学院システム情報科学研究院 、准教授)
王亜偉 (筑波大学医学医療系生命医科学領域認知行動神経、非常勤研究員)
李耀龍 (京都大学大学院医学研究科、大学院生)
金尚宏 (東京大学理学部、特任助教)
POLYAKOVA,Zlata (北海道大学人間知能研究教育センター、ポスドク研究員)
沈鈺蕾 (名古屋大学大学院情報学研究科、大学院生)
WAGGONER,Allen (理化学研究所脳科学総合研究センター、上級技師)
ABEYNAYAKA,Helayaye damitha lakmali (埼玉大学大学院理工学研究科、博士研究員)
任翔壎 (玉川大学脳科学研究所、嘱託研究員)
SIMANKOVA,Anna (新潟大学医歯学総合研究科、特任助手)
侯玲楠 (名古屋大学大学院医学研究科、研究生)

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 (2021.10.9) VCF analysis of structural rearrangements of ATP-gated channel P2X2 upon hyperpolarization. The 95th Annual Conference of Chinese Association for Physiological Sciences (Tianjin, China (online))
2. Yoshihiro Kubo (2021.8.8) VCF analysis of structural rearrangements of ATP-gated channel P2X2 upon hyperpolarization. The 8th International Ion Channel Conference (Tianjin, China (online))

(生体膜研究部門)

1. Masaki Fukata, Yuko Fukata (2021.5.11) Trans-synaptic LGI1 – ADAM22 – MAGUK protein complex in synaptic functions and disorders. SYNABS Symposium (FOR3004). Virtual

(生体分子構造研究部門)

1. Kazuyoshi Murata (2021.7.27)Cryo-electron microscopy of the giant viruses.The Fourth International Symposium on Advanced Microscopy and Spectroscopy (ISAMS-4),Online meeting, (UC Irvine, USA)

(細胞構造研究部門)

1. Mikio Furuse, Taichi Sugawara (2021.9.27) Molecular mechanism of tricellular tight junction formation. 4th International Tight Junction Conference (Berlin, Germany, online participation)

(心循環シグナル研究部門)

1. Motohiro Nishida. Redox regulation of mitochondrial quality control as a therapeutic target of cardiac senescence. The 8th Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology. 3月10日 (WEB開催)symposium
2. Motohiro Nishida. Role of reactive sulfur species in mitochondrial quality control. 2021 International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCB2021). 11月5日 (韓国 Jeju ／ハイブリッド開催)symposium

5 動物実験関連成果報告

1. Chen IS, Eldstrom J, Fedida D, Kubo Y (2021) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G-protein-gated inwardly rectifying K^+ channel. J Physiol (epub Dec 8). doi: 10.1113/JP282430.
2. Hirazawa K, Tateyama M, Kubo Y, Shimomura T (2021) Phosphoinositide regulates dynamic movement of the S4 voltage sensor in the second repeat in two-pore channel 3. J Biol Chem 297(6):101425. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101425.
3. Andriani RT, Kubo Y (2021) Voltage-clamp fluorometry analysis of structural rearrangements of ATP-gated channel P2X2 upon hyperpolarization. Elife 10:e65822. doi: 10.7554/eLife.65822.
4. Matsumura K, Shimomura T, Kubo Y, Oka T, Kobayashi N, Imai S, Yanase N, Akimoto M, Fukuda M, Yokogawa M, Ikeda K, Kurita J, Nishimura Y, Shimada I, Osawa M (2021) Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization. BMC Mol Cell Biol 22(1):3. doi: 10.1186/s12860-020-00337-3.
5. Fukata Y, Chen X, Chiken S, Hirano Y, Yamagata A, Inahashi H, Sanbo M, Sano H, Goto T, Hirabayashi M, Kornau HC, Prüss H, Nambu A, Fukai S, Nicoll RA, Fukata M (2021) LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2022580118. doi: 10.1073/pnas.2022580118.
6. Nakamoto C, Goto Y, Tomizawa Y, Fukata Y, Fukata M, Harpsøe K, Gloriam DE, Aoki K, Takeuchi T (2021) A novel red fluorescence dopamine biosensor selectively detects dopamine in the presence of norepinephrine in vitro. Mol Brain 14:173. doi.org/10.1186/s13041-021-00882-8.
7. Yokoi N, Fukata Y, Okatsu K, Yamagata A, Liu Y, Sanbo M, Miyazaki Y, Goto T, Abe M, Kassai H, Sakimura K, Meijer D, Hirabayashi M, Fukai S, Fukata M (2021) 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice. Cell Rep 37:110107. doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110107.
8. Haga K, Takai-Todaka R, Matsumura Y, Song C, Takano T, Tojo T, Nagami A, Ishida Y, Masaki H, Tsuchiya M, Ebisudani T, Sugimoto S, Sato T, Yasuda H, Fukunaga K, Sawada A, Nemoto N, Murata K, Morimoto T, Katayama K. (2021) Nasal delivery of single-domain antibody improves symptoms of SARS-CoV-2 infection in an animal model. PLoS Pathog 17(10): e1009542. doi: 10.1371/journal.ppat.1009542.
9. Koyanagi I, Sonomura K, Naoi T, Ohnishi T, Kaneko N, Sawamoto K, Sato T, Sakaguchi M (2021) Metabolic fingerprints of fear memory consolidation during sleep. Mol Brain 14(1): 30. doi: 10.1186/s13041-021-00733-6.
10. Ito N, Riyadh MA, Ahmad SAI, Hattori S, Kanemura Y, Kiyonari H, Abe T, Furuta Y, Shinmyo Y, Kaneko N, Hirota Y, Lupo G, Hatakeyama J, Abdulhaleem MFA, Anam MB, Yamaguchi M, Takeo T, Takebayashi H, Takebayashi M, Oike Y, Nakagata N, Shimamura K, Holtzman MJ, Takahashi Y, Guillemot F, Miyakawa T, Sawamoto K, Ohta K (2021) Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice. Sci Transl Med 13: 587. doi: 10.1126/scitranslmed.aay7896.
11. Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, Nozumi M, Ishikawa Y, Tamada A, Yamazaki H, Sekino Y, Kanemura Y, Shinmyo Y, Kawasaki H, Kaneko N, Sawamoto K, Fujii Y, Igarashi M (2021) Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. Mol Brain 14 (1): 66. doi: 10.1186/s13041-021-00755-0.
12. Yaguchi A, Oshikawa M, Watanabe G, Hiramatsu H, Uchida N, Hara C, Kaneko N, Sawamoto K, Muraoka T, Ajioka I (2021) Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration. Nat Commun 12: 6623. doi: 10.1038/s41467-021-26896-3.
13. Ota Y, Kubota Y, Hotta Y, Matsumoto M, Matsuyama N, Kato T, Hamakawa T, Kataoka T, Kimura K, Sawamoto K, Yasui T (2021) Change in the central control of the bladder function of rats with focal cerebral infarction induced by photochemically-induced thrombosis. PLoS ONE 16(11): e0255200. doi: 10.1371/journal.pone.0255200.
14. Kurematsu C, Sawada M, Ohmuraya M, Tanaka M, Kuboyama K, Ogino T, Matsumoto M, Oishi H, Inada H, Ishido Y, Sakakibara Y, Nguyen HB, Thai TQ, Kohsaka Sh, Ohno N, Yamada MK, Asai M, Sokabe M, Nabekura J, Asano K, Tanaka M, Sawamoto K (2021) Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. J Exp Med (in press).doi: 10.1084/jem.20202304.
15. 宮本拓哉, 金子奈穂子, 澤本和延 (2021) 成体脳における新生ニューロンの移動メカニズムと治療応用. BIO Clinica 36(4月号):192-196.
16. 中嶋智佳子, 澤本和延 (2021) シングルセル解析技術を用いたニューロン移動・再生機構の解明. Precision Medicine (7月臨時増刊号):60-63.
17. Sugawara T, Furuse K, Otani T, Wakayama T, Furuse M (2021) Angulin-1 seals tricellular contacts independently of tricellulin and claudins. J Cell Biol 220(9): e202005062. doi: 10.1083/jcb.202005062.
18. Baier FA, Sanchez-Taltavull D, Yarahmadov T, Castella CG, Jebbawi F, Keogh A, Tombolini R, Odriozola A, Dias

MC, Deutsch U, Furuse M, Engelhardt B, Zuber B, Odermatt A, Candinas D, Stroka D (2021) Loss of Claudin-3 Impairs Hepatic Metabolism, Biliary Barrier Function, and Cell Proliferation in the Murine Liver. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 12(2): 745-767. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.04.003.

19. Nishimoto R, Derouiche S, Eto K, Deveci A, Kashio M, Kimori Y, Matsuoka Y, Morimatsu H, Nabekura J, Tominaga M. Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118 (17): e2012894118, 2021. doi: 10.1073/pnas.2012894118.
20. Matsui T, Kadono-Maekubo N, Suzuki Y, Furuichi Y1, Shiraga K, Sasaki H, Ishida A, Takahashi S, Okada T, Toyooka K, Sharif J, Furuya Y, Abe T, Tominaga M, Miyawaki A, Amagai M. Unique cell death of keratinocytes, corneoptosis, requires Ca2+ elevation and acidification. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118 (17): e2020722118, 2021. doi: 10.1073/pnas.2020722118.
21. Derouiche S, Li T, Sakai Y, Uta D, Aoyagi S, Tominaga M. Inhibition of TRPV1 and TRPA1 by mosquito and mouse saliva. Pain (in press; epub May 10). doi: 10.1097/j.pain.0000000000002337.
22. Izawa S, Yoneshiro T, Kondoh K, Nakagiri S, Okamatsu-Ogura Y, Terao A, Minokoshi Y, Yamanaka A, Kimura K (2021) Melanin-concentrating hormone-producing neurons in the hypothalamus regulate brown adipose tissue and thus contribute to energy expenditure. J Physiol (epub Apr 26). doi: 10.1113/JP281241.
23. Ryuge A, Kosugi T, Maeda K, Banno R, Gou Y, Zaitsu K, Ito T, Sato Y, Hirayama A, Tsubota S, Honda T, Nakajima K, Ozaki T, Kondoh K, Takahashi K, Kato N, Ishimoto T, Soga T, Nakagawa T, Koike T, Arima H, Yuzawa Y, Minokoshi Y, Maruyama S, Kadomatsu K (2021) Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis. JCI Insight 6(20):e142464. doi: 10.1172/jci.insight.142464.
24. Fu O, Minokoshi Y, Nakajima KI (2021) Recent advances in neural circuits for taste perception in hunger. Front Neural Circuits 15:609824. doi: 10.3389/fncir.2021.609824.
25. 箕越靖彦 (2021) 摂食と食物嗜好性の調節 -恒常性と快楽的調節. 実験医学 39(5):676-687.
26. 岡本士毅, 箕越靖彦, 益崎裕章 (2021) ストレスによる食行動の変容メカニズム. “食と栄養のサイエンス 食行動を司る生体恒常性維持システム”, 実験医学別冊 (佐々木努 編), 羊土社, pp. 187-198.
27. 箕越靖彦 (2021) 糖尿病における脳の代謝変化. “糖尿病と食 (シリーズ <栄養と疾病の化学> 3), 第 12 章” (植木浩二郎 編), 朝倉書店, pp. 213-237.
28. Shiizaki K, Tsubouchi A, Miura Y, Seo K, Kuchimaru T, Hayashi H, Iwazu Y, Miura M, Battulga B, Ohno N, Hara T, Kunishige R, Masutani M, Negishi K, Kario K, Kotani K, Yamada T, Nagata D, Komuro I, Itoh H, Kurosu H, Murata M, Kuro-O M (2021) Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. J Clin Invest 131:e145693. doi: 10.1172/JCI145693.
29. Simankova A, Bizen N, Saitoh S, Shibata S, Ohno N, Abe M, Sakimura K, Takebayashi H (2021) Ddx20, DEAD box helicase 20, is essential for the differentiation of oligodendrocyte and maintenance of myelin gene expression. Glia 69:2559-2574. doi: 10.1002/glia.24058.
30. Hamada K, Shinozaki Y, Namekata K, Matsumoto M, Ohno N, Segawa T, Kashiwagi K, Harada T, Koizumi S (2021) Loss of P2Y1 receptors triggers glaucoma-like pathology in mice. Br J Pharmacol 178:4552-4571. doi: 10.1111/bph.15637.
31. Kuroda R, Tominaga K, Kasashima K, Kuroiwa K, Sakashita E, Hayakawa H, Kouki T, Ohno N, Kawai K, Endo H (2021) Loss of mitochondrial transcription factor A in neural stem cells leads to immature brain development and triggers the activation of the integral stress response in vivo. PLoS One 16:e0255355. doi: 10.1371/journal.pone.0255355.
32. Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Shinohara Y, Huang JK, Ohno N (2021) Macroscopic detection of demyelinated lesions in mouse PNS with neutral red dye. Sci Rep 11:16906. doi: 10.1038/s41598-021-96395-4.
33. Komuro Y, Galas L, Morozov YM, Fahrion JK, Raoult E, Lebon A, Tilot AK, Kikuchi S, Ohno N, Vaudry D, Rakic P, Komuro H (2021) The Role of Galanin in Cerebellar Granule Cell Migration in the Early Postnatal Mouse during Normal Development and after Injury. J Neurosci 41:8725-8741. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0900-15.2021.
34. Hosotani M, Kametani K, Ohno N, Hiramatsu K, Kawasaki T, Hasegawa Y, Iwasaki T, Watanabe T (2021) The unique physiological features of the broiler pectoralis major muscle as suggested by the three-dimensional ultrastructural study of mitochondria in type IIb muscle fibers. J Vet Med Sci 83:1764-1771. doi: 10.1292/jvms.21-0408.
35. Horiuchi H, Parajuli B, Komiya H, Ogawa Y, Jin S, Takahashi K, Azuma YT, Tanaka F, Suzumura A, Takeuchi H (2021) Interleukin-19 Abrogates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Attenuating Antigen-Presenting Cell Activation. Front Immunol 12:615898. doi: 10.3389/fimmu.2021.615898.
36. Sano F, Shigetomi E, Shinozaki Y, Tsuzukiyama H, Saito K, Mikoshiba K, Horiuchi H, Cheung DL, Nabekura J, Sugita K, Aihara M, Koizumi S (2021) Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. JCI Insight 6(9):e135391. doi: 10.1172/jci.insight.135391.
37. Cheung DL, Cooke MJ, Goulton CS, Chaichim C, Cheung LF, Khoshaba A, Nabekura J, Moorhouse AJ (2021) Global transgenic upregulation of KCC2 confers enhanced diazepam efficacy in treating sustained seizures. Epilepsia

(in press, epub Nov 17). doi: 10.1111/epi.17097.
38. Tanaka M, Shigetomi E, Parajuli B, Nagatomo H, Shinozaki Y, Hirayama Y, Saito K, Kubota Y, Danjo Y, Lee JH, Kim SK, Nabekura J, Koizumi S (2021) Adenosine A2B receptor down-regulates metabotropic glutamate receptor 5 in astrocytes during postnatal development. Glia 69(11): 2546-2558. doi: 10.1002/glia.24006.
39. Koizumi S, Shigetomi E, Sano F, Saito K, Kim SK, Nabekura J (2022) Abnormal Ca^{2+} Signals in Reactive Astrocytes as a Common Cause of Brain Diseases. Int J Mol Sci 23(1):149 (epub Dec 23, 2021). doi: 10.3390/ijms23010149.
40. Nishio N, Hayashi K, Ishikawa AW, Yoshimura Y (2021) The role of early visual experience in the development of spatial-frequency preference in the primary visual cortex. J Physiol 599(17):4131-4152. doi: 10.1113/JP281463.
41. Kimura R, Yoshimura Y (2021) The contribution of low contrast – preferring neurons to information representation in the primary visual cortex after learning. Sci Adv 7(48):eabj9976. doi: 10.1126/sciadv.abj9976.
42. Yamaguchi K, Otomo K, Kozawa Y, Tsutsumi M, Inose T, Hirai K, Sato S, Nemoto T, Uji-i T (2021) Adaptive Optical Two-photon Microscopy for Surface profiled Living Biological Specimens. ACS Omega 6:438-447. doi: 10.1021/acsomega.0c04888
43. Kitrungrotsakul T, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Lin L, Tong R, Li J, Chen Y-W (2021) Accurate and fast mitotic detection using an anchor-free method based on full-scale connection with recurrent deep layer aggregation in 4D microscopy images. BMC Bioinformatics 22: 91, doi:10.1186/s12859-021-04014-w.
44. Kitrungrotsakul T, Han X-H, Iwamoto Y, Takemoto S, Yokota H, Ipponjima S, Nemoto T, Xiong W, Chen Y-W (2021). A Cascade of 2.5D CNN and Bidirectional CLSTM Network for Mitotic Cell Detection in 4D Microscopy Image. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 18(2): 396-404. doi: 10.1109/TCBB.2019.2919015.
45. Takahashi T, Zhang H, Otomo K, Okamura Y, Nemoto T (2021) Protocol for constructing an extensive cranial window utilizing a PEO-CYTOP nanosheet for in vivo wide-field imaging of the mouse brain. STAR Protoc 2(2):100542. doi:10.1016/j.xpro.2021.100542.
46. Kon N, Wang H, Kato Y, Uemoto K, Kawamoto N, Kawasaki K, Enoki R, Kurosawa G, Nakane T, Sugiyama Y, Tagashira H, Endo M, Iwasaki H, Iwamoto T, Kume K, Fukada Y. Na^+/Ca^{2+} exchanger mediates cold Ca^{2+} signaling conserved for temperature-compensated circadian rhythms, Science Advances, 2021, Vol. 7, no. 18, eabe8132, DOI: 10.1126/sciadv.abe8132
47. Maejima T, Tsuno Y, Miyazaki S, Tsuneoka Y, Hasegawa E, Islam M, Enoki R, Nakamura T, Mieda M. GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. PNAS, 2021 118 (6) e2010168118. doi.org/10.1073/pnas.2010168118
48. Ishii H, Otomo K, Takahashi T, Yamaguchi K, Nemoto T (2021) Focusing new light on brain functions: multiphoton microscopy for deep and super-resolution imaging. Neurosci. Res (in press).
49. 大友康平, 根本知己 (2021) 二光子顕微鏡法の技術展開と生体イメージング応用. オプトロニクス 10巻12号 99-103.
50. 大友康平, 髙橋泰伽, 山口和志, 石井宏和, 根本知己 (2021) 生命多光子顕微鏡による深部高解像・超解像イメージング. 光学 50巻4号 141-146.
51. Ninomiya T, Noritake A, Isoda M (2021) Live agent preference and social action monitoring in the macaque mid-superior temporal sulcus region. Proc Natl Acad Sci USA 118(44): e2109653118. doi: 10.1073/pnas.2109653118.
52. Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A (2021) Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. J Neurosci 41(12): 2668-2683. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0267-20.2020.
53. Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, Miyachi S, Nambu A (2021) Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. J Neurosci 41(25): 5502-5510. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1330-20.2021.
54. Chiken S, Takada M, Nambu A (2021) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. Cereb Cortex 31 (12): 5363-5380. doi: 10.1093/cercor/bhab164.
55. 知見聡美、南部篤(2021) ジストニアの病態生理：モデルマウスの神経活動から考察する Annual Review 神経2021: 237-244.
56. Narihara I, Kitajo K, Namba H, Sotoyama H, Inaba H, Watanabe D, Nawa H (2022) Rat call-evoked electrocorticographic responses and intercortical phase synchrony impaired in a cytokine-induced animal model for schizophrenia. Neurosci Res 175: 62-72. doi: 10.1016/j.neures.2021.10.007.
57. Shibata AC, Ueda HH, Eto K, Onda M, Sato A, Ohba T, Nabekura J, Murakoshi H (2021) Photoactivatable CaMKII induces synaptic plasticity in single synapses. Nat Commun 12:751. doi: 10.1038/s41467-021-21025-6.
58. Fang L, Monroe F, Novak SW, Kirk L, Schiavon CR, Yu SB, Zhang T, Wu M, Kastner K, Latif AA, Lin Z, Shaw A, Kubota Y, Mendenhall J, Zhang Z, Pekkurnaz G, Harris K, Howard J, Manor U (2021) Deep Learning-Based Point-Scanning Super-Resolution Imaging. Nat Methods 18: 406-416. doi: 10.1038/s41592-021-01080-z.
59. Kubota Y (2021) Morphological and neurochemical characterization of electrophysiologically identified cells. "Receptor and Ion Channel Detection in the Brain: methods and protocols, Second Edition" (Eds: Rafael Lujan, Francisco Ciruela), Springer, New York, pp 353-382. doi: 10.1007/978-1-0716-1522-5_24.

60. Otsuka T, Kawaguchi Y (2021) Pyramidal cell subtype-dependent cortical oscillatory activity regulates motor learning. Commun Biol 4:495. doi:10.1038/s42003-021-02010-7.
61. Satake S, Konishi S (2021) Topographical distance between presynaptic Ca^{2+} channels and exocytotic Ca^{2+} sensors contributes to differential facilitatory actions of roscovitine on neurotransmitter release at cerebellar glutamatergic and GABAergic synapses. Eur J Neurosci 54:7048-7062. doi:10.1111/ejn.15487.
62. Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R (2021) Ventro-dorsal hippocampal pathway gates novelty-induced contextual memory formation. Curr Biol 31:25-38. doi: 10.1016/j.cub.2020.09.074.
63. Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H (2021) Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. Proc Natl Acad Sci USA 118:e2009156118. doi: 10.1073/pnas.2009156118.
64. Kosugi K, Yoshida K, Suzuki T, Kobayashi K, Yoshida K, Mimura M, Tanaka KF (2021) Activation of ventral CA1 hippocampal neurons projecting to the lateral septum during feeding. Hippocampus 31:294-304. doi: 10.1002/hipo.23289.
65. Zubair M, Murris SR, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaques. Cereb Cortex 31:2913-2931. doi: 10.1093/cercor/bhaa399.
66. Koshimizu Y, Isa K, Kobayashi K, Isa T (2021) Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety. Gene Ther 28:339-350. doi: 10.1038/s41434-020-00212-y.
67. Ota K, Oisi Y, Suzuki T, Ikeda M, Ito Y, Ito T, Uwamori H, Kobayashi K, Kobayashi M, Odagawa M, Matsubara C, Kuroiwa Y, Horikoshi M, Matsushita J, Hioki H, Ohkura M, Nakai J, Oizumi M, Miyawaki A, Aonishi T, Ode T, Murayama M (2021) Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas. Neuron 109:1810-1824.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2021.03.032.
68. Miya K, Keino-Masu K, Okada T, Kobayashi K, Masu M (2021) Expression of heparan sulfate endosulfatases in the adult mouse brain: co-expression of Sulf1 and dopamine D1/D2 receptors. Front Neuroanat 15:726718. doi: 10.3389/fnana.2021.726718.
69. Ohta Y, Guinto MC, Tokuda T, Kawahara M, Haruta M, Takehara H, Tashiro H, Sasagawa K, Onoe H, Yamaguchi R, Koshimizu Y, Isa K, Isa T, Kobayashi K, Akay YM, Akay M, Ohta J (2021) Micro-LED array-based photo-stimulation devices for optogenetics in rat and macaque monkey brains. IEEE Access 9:127937-127949. doi:10.1109/ACCESS.2021.3111666.
70. Matsumura T, Sato T, Abe T, Sanjo H, Katagiri K, Kimura H, Fujii T, Tanaka H, Hirabayashi M, Ogawa T (2021) Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control. Sci Rep 11:3458. doi: 10.1038/s41598-021-82792-2.
71. Kobayashi T, Goto T, Oikawa M, Sanbo M, Yoshida F, Terada R, Niizeki N, Kajitani N, Kazuki K, Kazuki Y, Hochi S, Nakauchi H, Surani A, Hirabayashi M (2021) Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats enables efficient germline transmission and generation of functional mouse spermatids in rats. Nat Commun 12:1328. doi: 10.1038/s41467-021-21557-x.
72. Nakayama-Iwatsuki K, Yanagisawa K, Tanaka D, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Acellular matrix derived from rat liver improves the functionality of rat pancreatic islets before or after vitrification. Cryobiology 100:95-100. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.03.005.
73. Yamanaka T, Nakayama-Iwatsuki K, Fujimoto S, Hirono N, Negishi J, Tamada Y, Hirabayashi M, Hochi S (2021) All-in-one silk fibroin sponge as the vitrification cryodevice of rat pancreatic islets and the VEGF-embedded scaffold for subrenal transplantation. Transplant Proc 53:1744-1750. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.04.012.
74. Nakayama-Iwatsuki K, Hirabayashi M, Hochi S (2021) Fabrication of functional rat pseudo-islets after cryopreservation of pancreatic islets or dispersed islet cells. J Tissue Eng Regen Med 15:686-696. doi: 10.1002/term.3219.
75. Kobayashi T, Castillo-Venzor A, Penfold CA, Morgan M, Tang WWC, Osada Y, Hirao M, Yoshida F, Sato H, Nakauchi H, Hirabayashi M, Surani MA (2021) Tracing the emergence of primordial germ cells from bilaminar disc rabbit embryos and pluripotent stem cells. Cell Rep 37: 109812. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109812.
76. Kinoshita M, Kobayashi T, Planells B, Klisch D, Spindlow D, Masaki H, Bornelö S, Stirparo GG, Matsunari H, Uchikura A, Lamas-Toranzo I, Nichols J, Nakauchi H, Nagashima H, Alberio R, Smith A (2021) Pluripotent stem cells related to embryonic disc exhibit common self-renewal requirements in diverse livestock species. Development 148(23):dev199901. doi: 10.1242/dev.199901.
77. Alberio R, Kobayashi T, Surani MA (2021) Conserved features of non-primate bilaminar disc embryos and the germline. Stem Cell Reports 16(5):1078-1092. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.03.011.
78. Nishijima K, Kitajima S, Matsuhisa F, Niimi M, Wang C-c, Fan J (2021) Strategies for highly efficient rabbit sperm cryopreservation. Animals 11(5):1220. doi: 10.3390/ani11051220.

6　発明出願状況および新規特許登録状況

発明出願状況

1. 発明の名称：物品推薦装置及び物品推薦方法
   発明者：近添淳一、ファム・クアン・チュン
   共同出願人：株式会社アラヤ
   出願日：令和3年11月12日
   出願番号：特願2021-184596

2. 発明の名称：キャップ開閉補助具
   発明者：佐治　俊幸、窪田　美津子
   出願人：自然科学研究機構
   出願日：2021年9月24日
   出願番号：実願2021-003657

3. 発明の名称：漏水検知センサ用構造体及びそれを備えた漏水検知センサ
   発明者：王　振吉、浦野　徹
   出願人：三和株式会社、自然科学研究機構
   PCT出願日：2021年1月19日
   国際出願番号：PCT/JP2021/001676

新規特許登録状況

1. 発明の名称：位相差走査透過電子顕微鏡装置
   発明者：永谷 幸則 (生理研在籍時の発明)
   権利者：自然科学研究機構
   出願日：2017年3月28日
   出願番号：特願2018-508074
   登録日：2021年2月25日
   特許番号：6842718

2. 発明の名称：漏水検知センサ用構造体及びそれを備えた漏水検知センサ
   発明者：王　振吉 (生理研在籍時の発明)、浦野　徹
   権利者：三和株式会社，自然科学研究機構
   出願日：2020年4月3日
   出願番号：特願2020-067467
   登録日：2021年7月20日
   特許番号：6916494

3. 発明の名称：細胞内α－メチルグルコシド (AMG) の定量方法
   発明者：箕越　靖彦、齊藤　久美子
   権利者：自然科学研究機構
   出願日：2017年5月9日
   出願番号：特願2017-093141 登録日：2021年3月19日
   特許番号：6855061

4. 発明の名称：わき見状態判定装置
   発明者：伊佐 正、吉田　正俊、Veale Richard (全員生理研在籍時の発明)
   権利者：マツダ株式会社、自然科学研究機構
   出願日：2016年6月14日
   出願番号：特願2016-117655
   登録日：登録日：2021年10月7日
   特許番号：6956473

5. 発明の名称：抑制性回路の評価及びその利用

発明者：乾　幸二、竹島　康行 (全員生理研在籍時の発明)
権利者：東海光学株式会社、自然科学研究機構
出願日：2016 年 6 月 17 日
中国出願番号：201680035466.2
登録日：2021 年 6 月 11 日
中国特許番号：ZL201680035466.2

6. 発明の名称：活性抑制剤および皮膚感覚過敏抑制剤
   発明者：富永　真琴、高山　靖規 (生理研在籍時の発明) 権利者：自然科学研究機構
   出願日：2017 年 8 月 21 日
   出願番号：特願 2017-158822
   登録日：2021 年 10 月 4 日
   特許番号：6954602

7. 発明の名称：キャップ開閉補助具
   発明者：佐治　俊幸、窪田　美津子
   権利者：自然科学研究機構
   出願日：2021 年 9 月 24 日
   出願番号：実願 2021-003657
   登録日：2021 年 11 月 12 日
   実用新案登録番号：実案 3235193

8. 発明の名称：位相差透過電子顕微鏡装置
   発明者：永谷 幸則 (生理研在籍時の発明)
   権利者：自然科学研究機構
   出願日：2017 年 3 月 28 日
   出願番号：特願 2018-508078
   登録日：2021 年 10 月 5 日
   特許番号：6955270

7　受賞等

1. 下田翔、田中智弘、西村明幸、守田匡伸、赤池孝章、西田基宏　2021 年 8 月 28 日 (WEB 開催)
   一般講演　最優秀発表賞受賞
   「心筋のシステインパースルフィド生成活性と虚血耐性との関係」第 20 回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム 2021(日本薬学会生物系薬学部会主催)
2. 小笠原香苗 (2021.8.22)
   第 8 回顔・身体学領域会議 若手ポスターアワード受賞
3. 吉岡歩 (2021.9.17)
   第 5 回ヒト脳イメージング研究会 若手奨励賞 Early Career Presentation Award
4. 小林俊寛 (2021 年 4 月 14 日)
   令和 3 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
5. 小林俊寛 (2021 年 7 月 21 日)
   自然科学研究機構 第 10 回 若手研究者賞

8　COVID-19 拡大への対応策

次ページ以降に、以下の資料を掲載する。

資料 1： 新型コロナウイルス感染対策 (生理研) 2022 年 3 月版

資料 1

新型コロナウイルス感染対策（生理研）　2022.3 版

目次

１，新型コロナ感染拡大防止のための岡崎３機関等の活動制限指針
２，安全衛生管理　２－１，感染者・疑感染者の通知マニュアル
２－２，外部者・内部者の出入制限
２－３，研究室・建物閉鎖基準
２－４，研究室・建物閉鎖時の対応
２－５，建物閉鎖時の立ち入り申請
３，動物管理（動物資源センター（山手、明大寺)、各研究室）
３－１，研究室マニュアル
３－２，動物資源共同利用研究センターマニュアル
４，情報管理　４－１，在宅勤務（特にテレワーク）について
４－２，WEB 会議
５，勤務管理　５－１，在宅勤務管理
５－２，特別休暇
６，その他

１，新型コロナ感染拡大防止のための岡崎３機関等の活動制限指針

新型コロナウイルス感染拡大防止のための岡崎３機関等（基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所、生命創成探究センター）の活動制限指針（第２版）

レベル	総合	研究活動	共同利用研究	研究会等の集会	所内会議	備考
0	通常					
0.5	一部制限	感染拡大防止に最大限の配慮をして、研究活動を行うことができます。また、可能な場合は自宅で作業することを推奨します。	感染拡大防止に最大限の配慮をして、研究活動を行うことができます。	オンライン開催を推奨します。やむを得ず参集する場合にあっては、感染拡大防止に最大限の配慮を必要とし、懇親会の開催は、禁止します。	オンライン開催を推奨します。やむを得ず対面会議を行う場合にあっては、感染拡大防止に最大限の配慮が必要です。	
1	制限－小	研究活動は続行できますが、感染拡大防止に最大限の配慮をしつつ、研究部門等の職員等（研究室関係者）は現場での滞在時間を減らし、可能な場合は自宅で作業することを検討する必要があります。	感染拡大防止に最大限の配慮をして、研究活動を行うことができます。ただし、オンラインによる研究活動を除き、感染拡大地域に所在する大学等研究機関の共同利用研究者の受入れを停止する場合があります。	不要不急の集会を禁止します。オンライン開催を推奨します。	会議の開催は、必要最小限とし、移せるものからオンライン会議に移行します。	
2	制限－中	現在進行中の研究活動を継続するために必要最小限の研究室関係者のみの立ち入りを当該研究室・施設の長（PI)の判断で許可されます。立ち入る研究室関係者は現場での滞在時間を減らすとともに、それ以外の研究室関係者は自宅での作業となります。	現在進行中の実験・研究、および研究内容でＰＩが受け入れの判断をした場合のみを対象として、共同利用研究の継続が可能です。ただし、研究の体制は「レベル２」の研究活動に準じます。	対面集会は禁止、オンライン開催のみ	会議開催は、必要最小限のオンライン会議のみ	
3	制限－大	以下の研究室関係者を除き研究室への立ち入りが禁止されます。立ち入りには、PI を経由し所長（又は生命創成探究センター長）の許可を得てください。 １）中止することにより大きな研究の損失を被ることになる、長期間にわたって継続している実験を遂行中の研究スタッフ ２）進行中の実験を終了あるいは中断する業務に関わる研究スタッフ ３）生物の世話、液体窒素の補充、冷凍庫修理など研究材料の維持あるいはサーバーの維持のために一時的に入室する研究スタッフ	共同利用研究の停止。ただし、オンラインで実施できる共同利用研究は、この限りでない。	対面集会は禁止、オンライン開催のみ	会議開催は、必要最小限のオンライン会議のみ	
4	構内活動の原則停止	研究所等の最低限の維持のために、所長（又は生命創成探究センター長）の許可の下で、生物の世話、液体窒素の補充、冷凍庫修理、サーバー保持などを目的に、一時的に入室する研究スタッフのみの立ち入りが可能です。	共同利用研究の停止。ただし、オンラインで実施できる共同利用研究は、この限りでない。	対面集会は全面禁止、オンライン開催のみ	会議関係は、必要最小限のオンライン会議のみ	

○レベルの移行は、岡崎３機関所長会議で決定します。
○レベル、２、３、４における「研究活動」欄の内容について、オンラインで実施できる研究活動に制限を行うものではありません。
○海外から帰国・入国者については、本邦入国の際の検疫及びその指示による処置を終えた者について、入構を許可します。

２，安全衛生管理：

２－１感染者・疑感染者の通知マニュアル

２－２，外部者・内部者の出入制限

新型コロナ感染拡大防止のための岡崎３機関等の活動制限指針に準じることを原則とする。

レベル１：　在宅勤務は研究室責任者の許可が必要。

レベル２：　出勤者は、**研究室責任者**の許可が必要。

外部者（業者など）は建物への原則立入禁止。不可避な場合は研究室責任者の許可が必要。

レベル３： 出勤者は、**研究室責任者（PI)、技術課長**を通じて**所長**の許可が必要。
出勤予定表の事前提出を行う。緊急事項・追加事項は随時申請。
外部者（業者など）は建物への原則立入禁止。不可避な場合は所長の許可が必要。

レベル４： 閉鎖区域への出勤者は、**部門・各センター責任者、技術課長**を通して**所長**の許可が必要。
出勤予定表の事前提出を行う。緊急時は随時申請。
外部者（業者など）は建物への原則立入禁止。不可避な場合は所長の許可が必要。
立入・退出時の報告が必要。

レベル３・４における出勤予定表：各研究室・技術課で作成。
業者からの物品受け渡し等の詳細は別途定める。

２－３，研究室・建物閉鎖基準

研究室・建物閉鎖基準　　(2022 年 3 月改訂)

新型コロナ感染者が１人以上出た場合

原則として、新型コロナ感染者が発生した研究室を閉鎖する（陽性者が最後に出勤してから原則 7 日間）
【研究室はレベル 4 に移行する】

但し、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合、濃厚接触者を自宅待機として、当該研究室の活動を継続することができる。

また、それ以外の場合、濃厚接触者を自宅待機とした上で、濃厚接触者以外の当該研究室全構成員の PCR 検査の結果が陰性であれば、閉鎖を解除できる。

同一研究室で複数の感染者が出た場合でも、研究室外への感染拡大の可能性がない場合、当該研究室だけの閉鎖にとどめることができる。また、感染経路が明確であり、研究室内での感染拡大の可能性がない場合には、当該研究室の活動を継続することも可能とする（所長判断）。

同フロアーや同研究棟等の複数の研究室で陽性者が出た場合、その後の当該研究室構成員の PCR 検査の結果や濃厚接触者の数の判定結果によって、閉鎖の領域（フロアーや研究棟等）を判断する。

封じ込めに不安要素がある場合は、諸状況をもとに所長が移行レベルやその領域を判断する。

２－４　研究室・建物閉鎖時の対応（研究室・建物閉鎖時）

研究室閉鎖に向けてのマニュアル（各研究室で作成）。消毒は再開後に行う。

感染検査が施行された時点で明大寺生理研全体に通達した上で同一フロアー、同一研究棟等の閉鎖の準備を開始する（２日程度の準備期間となる）。

閉鎖期間は原則、陽性者が最後に出勤してから原則 7 日間とするが、状況によって短縮、あるいは閉鎖の中止ができる。

＊山手地区の研究室閉鎖・研究棟の閉鎖対応は山手地区のマニュアルに従う

閉鎖期間中の動線および館内利用方法　(2020 年 8 月 25 日改訂)

（研究室閉鎖の場合）

・研究室・共通部分は再開後に消毒を行う。
・不使用が難しい共通部分は使い捨てのマスク、手袋を着用の上消毒を行う。
・陽性者の行動情報に基づいて、研究室以外の共通実験室等の共通スペースの閉鎖も検討する。

（フロアーや研究棟等の閉鎖の場合）：

・共通部分（下駄箱部分、廊下、エレベータ、トイレおよび手すりを含む階段）の消毒を再開後に行う。
・動物資源共同利用研究センターで飼育する動物の管理等については、センターのマニュアルによる。
・陽性者の行動情報に基づいて、共通実験室等の共通スペースの閉鎖も検討する。

施錠と表示

・「閉鎖区域」は、閉鎖期間内において施錠が可能な
　すべてのドアを終日施錠することができる（ID カードによる入退室は可能。施設課にて対応）。
・閉鎖区域は表示を行う。
・守衛・警備に通知する。

防災・防火（共通）

１，侵入・盗難防止：
研究室・居室にヒトが不在になる場合は施錠（平日も）。
毒劇物や危険物保管室および保管庫、動物飼育室の施錠の徹底。

２，火災防止：
不要な電源・ガスの遮断、特に、熱が発生する機器電源の不使用時の遮断。
研究室・建物閉鎖時は、ガスや火器の使用は禁止。

３，緊急連絡網の確認：（研究室毎にわかりやすい場所に掲示）
研究室連絡網の掲示。
生理研連絡網の掲示。
岡崎３機関連絡網の掲示。

２－５，建物閉鎖時の立ち入り申請

（活動指針より抜粋）

レベル３：立ち入りは、PI を経由して所長（または生命創成探究センター長）の許可を得てください。

レベル４：研究所等の最低限の維持のために、所長（又は生命創成探究センター長）の許可の下で、生物の世話、液体窒素の補充、冷凍庫修理、サーバー保持などを目的に、一時的に入室する研究スタッフのみの立ち入りが可能です。

申請・許可

申請（予定表・随時入退出）

立入予定者 → **レベル３**：研究室責任者（PI）・技術課長 → 申請 → 所長
許可 ← **レベル４**：部門長・各センター長・技術課長 ← 許可

提出した予定表を原則とします。わかる限り事前に作成をしておいてください。
変更があるときは、再度申請が必要です。
緊急時や突発時には随時申請してください。

入退出確認：レベル４

立入時＆退出時
連絡（注１）

立入予定者 → 研究室責任者（PI）・技術課長（入室作業の詳細を把握する責任者）
確認 ← 研究室責任者（PI）・技術課長（入室作業の詳細を把握する責任者）

異常時報告 → 所長 / 副所長 / 安全衛生担当主幹

異常時例：退出時報告なし、事故など

（注１）：立入および退出時に、電話、SNS、メールなどで遅滞なく連絡
所長連絡先(電話)：0564-55-7851
副所長(電話)：0564-55-7771
安全衛生担当主幹(電話)：0564－59－5286

閉鎖研究室・閉鎖研究棟等（汚染区域）への立ち入り時の注意事項

・自宅での検温・症状の有無の確認。
・汚染区域に入る前に、使い捨ての防護服、帽子、マスク、手袋を着用。
　立ち入り中は、他人との近接は控える。
・閉鎖区域内ので飲食の禁止
・退去時には閉鎖地区の出口でディスポ製品は廃棄、その他ものはアルコール消毒。
　立ち入り者自身の消毒、手洗いの徹底。衣類は帰宅後に洗濯。

３，動物管理（研究室、動物資源センター（山手、明大寺））

３－１，研究室マニュアル

各研究室における対応：実験動物委員会での承認マニュアルに従う。
・閉鎖期間中における動物飼育など継続管理が不可避な業務については陽性者と濃厚接触の度合いの低い室員（研究教育職員・技術職員）やワクチン接種者等がミニマムな対応を実施する。
・各研究室で飼育する実験動物の最低限のケア等を行えるものとする。各研究室で作成したマニュアルに従って必要な人員のみが最低限の出入りで済ませることとし、他研究室との往来は禁止する。
・研究所に立ち入る場合はマスク着用の上、普段の各建物の入口から入り、設置されたアルコールで手をよく消毒してから設置されたグローブを着用する。閉鎖区域に入る前に防護服等を着用する。
・滞在中は他人と 2 メートル以上の距離を保ち、壁や手すりなどをできるだけ触れずに目的の場所へ直行する。
・やむを得ない場合は、滞在時の閉鎖されていないトイレ利用は可とするが、各フロアー及び各研究室等に設置された消毒用アルコール等で使用前後に使用部位を消毒する。
・退所時は閉鎖区域出口に設置するゴミ箱にディスポ製品等を捨ててから外に出る。
生理研訪問後は直帰し、他地区および他研究所へは立ち寄らない。
・駐車等については、来客用駐車場（明大寺地区）などヒトとの接触を最小限控える。
・閉鎖区域の中での飲食は禁止する。

＊動物飼育の対応例（齧歯類など）：1ケージあたりの飼育匹数を減らして、1週間は水・餌の補給が不要な飼育環境に移行できる準備をしておく。研究室閉鎖後の飼育はケージ交換はせず、チップ・水・餌の追加は1～2回／7日間とする。
＊業務対応者に発熱、咳などの症状がでた場合は研究室管理者と技術課長に速やかに通知すること。

３－２，動物資源共同利用研究センターマニュアル

http://www-ani.nips.ac.jp/

４，情報管理

４－１，在宅勤務等に際して（詳細は参考資料）

１）テレワークについて；
　参考資料
　新型コロナウイルス対策に伴う情報セキュリティ対策基準の特例措置について。**（通知：重要）**
　http://www2.adm.orion.ac.jp/kanri/oshirase/mt_files/ccd81389e904fa1bab3510e5df802757d3a692a5.pdf
　http://www2.adm.orion.ac.jp/kanri/oshirase/mt_files/812faf0e723d280b2f96aaccd352247d81b2503a.pdf
　VPN クライアントの使用法は、各部門の技術職員等に問い合わせてください。
２）在宅勤務における備品の持ち出しについて：
　情報セキュリティ管理者（研究室責任者）の許可が必要。責任者は持ち出しリストを作成する。

４－２，WEB 会議

WEB 会議において、情報の機密性毎の取り扱い注意。

＊インシデント発生時の対処、連絡方法：**ネットワークを切断し、以下いずれかに速やかに連絡。**

機関統一窓口：　(0564-55-7192)

勤務時間内：吉村技術職員（0564-55-7878）

５，勤務管理

５－１，在宅勤務

(裁量労働制･短時間契約職員･RA を含む生理研全構成員が対象。但し派遣職員、外部委託職員を除く)

在宅勤務制度の利用を推奨する。

１）テレワークの申請

テレワーク申請書*を提出する。事由欄に「新型コロナウイルス感染拡大防止のため」と記入の上、労務係に提出する。

２）業務の開始･終了の報告：以下の何かによる。

a, 勤務時間管理システムを利用する（VPN で利用可能)。

b, 研究室責任者・技術課長に、電話またはメールなどで行う。

３）勤務内容の報告

研究室責任者・技術課長に１週間に１回程度、実施内容を報告する。

さらに、１ヶ月分の在宅勤務報告書*を研究室責任者・技術課長に翌月月初めに提出する。研究室責任者・技術課長は、それらを取りまとめて労務係に提出する。

在宅勤務における業務例：

実際の業務を記載。その他、支援技術向上のための知識の習得（例：動物実験知識の向上)（技術支援員)、事務処理能力・技術向上のための業務（例：エクセルの使用技術の向上）（事務支援員)、研究技術や研究能力の向上のための業務（大学院生 RA）なども。

５－２，特別休暇（裁量労働制•短時間契約職員•RA を含む生理研全構成員が対象。但し派遣職員、外部委託職員を除く)

出勤することが困難で在宅勤務が難しい場合に、特別休暇を適用する。申請は事後でも受け付ける。

「新型コロナウイルス感染症に関する休暇の取扱いの一部改正について（通知)」（令和２年３月３１日のメール）を参照。

* http://www2.adm.orion.ac.jp/kanri/youshiki/todoke/index

６，その他

１，公共交通機関利用者への特別措置

感染予防の観点から、公共交通機関を利用して出勤する研究所構成員（大学院生を含む）に対して、代替交通手段がない場合はロッジの使用を認める。

研究室責任者を通して、共同利用係に申請書を提出。

参照：

通勤又は通学に公共交通機関を利用する職員及び大学院生のロッジの一時利用について（通知）(令和２年４月２日のメール)。

追加規定等は岡崎統合事務センターから随時通知。

9　2021 年度 生理科学実験技術トレーニングコース アンケート

受講者 98 名　(男性 67 名　女性 31 名)
アンケート回答者 85 名 回答率　 86%　(全てネット経由にて回答)
※コロナウイルスの影響によるオンライン開催コースの追加、全体講演・交流会の中止等のため、
　例年と比べてアンケートの内容に一部変更があった。
※また同じくコロナウイルスの影響のため、2020 年はトレーニングコースが開催されなかった。

アンケート項目
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. オンラインによる応募方法や電子メールによる連絡は？　 (複数回答可)
05. ホームページの内容は？
06. ホームページに載せてほしい情報などあれば自由にご記入ください。
07. 受講料 (10,700 円) は？
08. 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？
09. 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？
10. 実習期間は？
11. 実習内容は？
12. 受講コースを選択してください。
13. 実習の感想を自由にご記入ください。
14. 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
15. 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。
※実施できなかったアンケート
16. 初日の講演はいかがでしたか？　 (複数回答可)
17. 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)
18. 全体の交流会は？ (複数回答可)
19. 交流会の飲食はいかがでしたか？
20. その他、交流会について自由にご意見お聞かせください。

参加者の身分 (%)

	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2021 年
学部学生	10	13	9	19	12	9	11	11	9
大学院生 (修士)	24	27	17	25	24	28	34	22	32
大学院生 (博士)	38	33	35	31	32	26	22	25	29
大学等の研究員 (ポスドク)	10	8	9	5	11	6	7	7	6
企業の研究者	7	9	12	9	9	12	14	9	3
国立研究所などの研究者	1	2	2	1	1	2	1	3	1
助手・講師	7	6	11	5	7	10	8	18	13
その他	4	3	4	4	4	6	3	4	5

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	2021 年
日本生理学会会員	5	7	4	3	6	12	6	2	7
日本神経科学学会会員	22	19	17	13	17	13	16	14	17
該当なし	75	78	79	82	–	–	–	–	96

上記以外の所属学会 (2021 年度参加者回答分)
Association for Psychological Science , 日本生化学会, Motor Control 研究会 , 日本精神神経学会, OHBM, 日本体育学会, Society for Neuroscience, 日本体力医学学会, 全日本鍼灸学会, 日本定位・機能神経外科学会, 日本赤ちゃん学会, 日本てんかん学会, 日本味と匂学会, 日本てんかん外科学会, 日本医用マススペクトル学会, 日本統合失調症学会, 日本嚥下医学会, 日本疼痛学会, 日本解剖学会, 日本ニューロリハビリテーション学会, 日本学術振興会 (特別研究員 (DC1)), 日本認知科学会, 日本基礎心理学会, 日本認知心理学会, 日本教育心理学会, 日本脳循環代謝学会, 日本矯正歯科学会, 日本脳神経外科学会, 日本健康心理学会, 日本発達心理学会, 日本高次脳機能障害学会, 日本犯罪心理学会, 日本行動分析学会, 日本ヒト脳機能マッピング学会 , 日本作業療法士協会, 日本分子生物学会, 日

本耳科学会, 日本放射線技術学会, 日本視覚学会, 日本めまい平衡医学会, 日本歯科放射線学会, 日本薬学会, 日本磁気共鳴医学会, 日本薬理学会, 日本質量分析学会, 日本理学療法士学会, 日本耳鼻咽喉科学会, 日本理学療法士協会, 日本社会心理学会, 日本良導絡自律神経学会, 日本神経精神薬理学会, 日本臨床神経生理学会, 日本神経化学学会, 日本臨床動作学会, 日本心理学会, 日本老年精神医学会, 日本睡眠学会, 認知神経科学会, 日本スポーツ心理学会, 北陸心理学会

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)(%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
インターネット	32	23	37	22	23	21	23	26	29
雑誌等の広告	0	0	0	0	1	0	0	0	–
友人・知人・先生の紹介	74	77	75	64	73	79	65	78	68
ポスター	12	14	5	9	6	12	15	15	–
以前参加したことがある	6	3	6	2	6	5	5	1	8
学会の案内x	-	-	-	-	0	0	0	0	2
その他	1	0	3	1	1	3	0	0	1

2. 何回目の参加ですか？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
初めて	88	96	93	95	84	94	92	98	92
二回目	9	2	6	4	5	5	8	0	6
三回目以上	2	2	1	0	1	0	0	3	2

3. 参加動機は？ (複数回答可)(%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
自分の研究のレベル向上	87	84	86	101	86	93	92	93	84
新たな分野を研究したい	55	47	49	43	35	31	33	45	48
他の研究者との交流	34	47	48	44	42	36	40	36	39
生理研や総研大に興味があった	19	21	18	30	14	20	11	14	16
その他	1	1	3	2	2	0	2	0	4

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)(%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
便利でよかった	98	98	99	86	93	96	100	98	96
日頃メールを使わないので不便だった	1	0	0	0	0	0	0	0	0
やり方がわかりにくかった	2	1	0	3	2	1	1	4	2
連絡があまり来なくて心配だった	2	2	3	6	2	2	1	1	7
連絡が多すぎた	2	0	1	2	5	1	1	3	0
その他	2	0	4	0	2	1	2	0	1

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)(%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
大変わかりやすかった	19	32	28	19	29	27	25	31	42
わかりやすかった	61	46	57	40	45	57	59	63	38
普通	16	15	14	15	13	13	10	5	14
わかりにくかった	4	5	2	5	4	3	6	1	5
全然わからなかった	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	–	–	–	–	–	–	–	–	1

7. 受講料 (10,500円) は？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
高い	4	5	5	5	5	7	7	8	
ちょうどいい	66	73	69	70	62	64	71	61	71
安い	30	23	26	24	23	29	22	31	25

※2013年以前は, 受講料10,200円

8. トレーニングコースを利用するためにかかった交通費・宿泊費は？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
負担が大きい	7	7	12	13	10	14	10	8	1
これくらいはやむを得ない	80	76	74	73	68	66	73	68	21
大した負担ではない	12	16	14	12	13	18	17	24	11
オンラインコース受講のため負担はなかった	–	–	–	–	–	–	–	–	67

9. 受講料・交通費・旅費の補助を, 研究費・研究室・会社などから受けましたか？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
すべて自己負担	50	41	40	41	36	37	38	29	44
部分的に (およそ 2/3 まで) 補助を受けた	10	11	9	8	7	9	10	4	2
ほとんど (およそ 2/3 以上) 補助を受けた	40	48	51	50	47	52	51	66	54

10. 実習期間は？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
長い	3	3	6	3	5	2	5	3	4
ちょうどよい	72	77	72	78	68	84	84	89	87
短い	25	19	22	18	15	14	11	9	9

11. 実習内容は？ (%)

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2021年
大変満足	58	59	69	69	64	63	65	68	71
満足	36	35	27	30	32	35	30	26	28
まあまあ	5	5	3	0	4	1	4	5	1
少し不満	0	0	1	0	0	0	0	1	0
かなり不満	1	0	0	0	0	0	0	0	0

10　広報活動、アウトリーチ活動

10.1　主催講演会等

No.	年月日	事項	場所	テーマ	参加者数(当日視聴)	アーカイブ視聴数
1	2021/7/31	第37回せいりけん市民講座	web配信	市民講座：脳の不思議とサイエンス 講演：「体の中をのぞいてみたら？ ミクロの世界のカタチのお話」 講師：大谷哲久 助教 (細胞構造研究部門)	142人	842人

2021年12月31日判明分

10.2　見学受入一覧

No.	見学日	見学者(団体名)	人数(人)	備考
1	2021/7/6	愛知教育大学付属中学	1	対応：郷康広 准教授 (認知行動発達機構研究部門)
2	2021/11/10	岡崎市立三島小学校	42	西尾亜希子 特任助教
3	2021/11/11	岡崎市立北中学校	4	西尾亜希子 特任助教・高木正浩 技術課係長

2021年12月31日判明分

10.3　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	2021/3/5	出前授業	額田中学校	特任助教	西尾亜希子	脳で見る世界	59
2	2021/8/18	ＳＳＨの日 (オンライン)	岡崎高等学校	助教	二宮太平	高校生への英文ポスター発表指導	9
3	2021/7/6	出前授業	葵中学校	特任教授	村田和義	ウイルスのかたち	246
4	2021/7/27	出前授業(オンライン)	富田林高等学校	特任助教	西尾亜希子	脳で見る世界	21
5	2021/9/24	出前授業(オンライン)	六ツ美北中学校	特任助教	西尾亜希子	脳で見る世界	280
6	2021/10/16	出前授業	常磐中学校	特任助教	西尾亜希子	脳で見る世界	70
7	2021/11/11	外国人研究者招へい授業	岡崎北高等学校	ポスドク	Nguyen Thi Hong Dung	サイエンス・イングリッシュ	40
8	2021/12/3	出前授業	岡崎北高等学校	特任准教授	加塩麻紀子	感覚に関わるイオンチャネル	40
9	2021/12/7	SINET　オンラインサイエンスセミナー	オンライン	教授	北城圭一	脳の中にはリズムがある？ ～体の中のふしぎな話～	2721
10	2021/12/24	科学三昧	オンライン	助教	林健二	高校生への英文ポスター発表指導	8
※	2021/2/15	トレーニングコース	沖縄科学技術大学院大学	特任教授	村田和義	Cryo-Electron Microscopy Course	25
※	2021/3/13	第31回自然科学研究機構シンポジウム	オンライン	特任教授	村田和義	「巨大ウイルスから物質と生命との境界を探る」	300
※	2021/10/23	文部科学省新学術領域研究 2021年度市民公開シンポジウム	オンライン	特任教授	村田和義	「ウィルス研究と医療の最前線–いま考える感染症と社会–」	250

2021年12月31日判明分
※個別申請

10.4 新聞報道

No.	報道日	記事内容	新聞名	該当者名
1	2021/1/5	幅広い情報発信を　岡崎の3研究所　進むオンライン化に手応え	東海愛知新聞	3研究所
2	2021/2/5	神経細胞シナプスの情報伝達効率を光で強化　生理研　光応答性酵素を開発	科学新聞	村越秀治 准教授
3	2021/2/19	研究機構シンポ　来月13日	東海愛知新聞	自然科学研究機構
4	2021/2/19	「生きているとは何か？」テーマ　自然科学研究機構がオンラインシンポ3月13日	科学新聞	自然科学研究機構
5	2021/2/28	第31回自然科学研究機構シンポジウムをオンラインで開催	毎日新聞	自然科学研究機構
6	2021/3/1	マウスiPS細胞由来の精子　ラット体内で作製　生理学研究所など	日刊工業新聞	平林真澄 准教授 小林俊寛 助教
7	2021/3/3	研究成果はオンラインで　岡崎信金先端科学奨学金受けた4人	東海愛知新聞	岡崎3研究所
8	2021/3/5	ラットの体内でマウス精子	日経産業新聞	平林真澄 准教授 小林俊寛 助教
9	2021/3/12	マウスTRPVイオンチャネルにメントールが作用する構造基盤解明 生理研、分子研などの研究グループ	科学新聞	富永真琴 教授
10	2021/3/24	抗うつ薬に効果　新型コロナの細胞侵入と増殖防ぐ	東海愛知新聞	西田基宏 教授 西村明幸特任准教授
11	2021/3/26	抗うつ薬　コロナ感染抑制効果	日経産業新聞	西田基宏 教授 西村明幸特任准教授
12	2021/4/19	～先端人～　ウイルス未知の姿見たい	朝日新聞	村田和義 特任教授
13	2021/5/14	脳の免疫細胞ミクログリア　温度を感知して運動　生理研が解明	科学新聞	富永真琴 教授 鍋倉淳一 所長
14	2021/5/28	蚊やマウスの唾液に鎮痛効果あり　カプサイシン受容体の機能抑制	科学新聞	富永真琴 教授
15	2021/6/18	細胞の膨張戻す仕組み解明	日経産業新聞	岡田泰伸 名誉教授
16	2021/6/22	痛くないのは唾液の効蚊？	朝日新聞 (富山)	富永真琴 教授
17	2021/6/22	質問なるほドリ：なぜ蚊に刺されても痛くないの？ 細い口　神経刺激せず　唾液には鎮痛成分も	毎日新聞	富永真琴 教授
18	2021/6/28	蚊の唾液に痛み抑える成分	日経産業新聞	富永真琴 教授
19	2021/7/8	細胞収縮の仕組み解明　乳がんや肥満治療に期待	毎日新聞	岡田泰伸 名誉教授
20	2021/7/19	パーキンソン病　発症メカニズム解明　治療法開発に道	日刊工業新聞	南部篤 教授 知見聡美 助教
21	2021/7/27	体内をのぞこう　オンライン講座　岡崎・生理研が31日	中日新聞	大谷哲久 助教
22	2021/7/30	生理研市民講座　オンラインで　あす	東海愛知新聞	大谷哲久 助教
23	2021/8/27	AIで注文者の感情推定　おすすめメニューを提案	科学新聞	生理学研究所(COI)
24	2021/10/5	米2氏医学生理学賞　ノーベル賞　温感・触覚を解明	毎日新聞	富永真琴 教授
25	2021/10/5	温度や痛み感じる仕組み解明　ノーベル賞　米の2氏医学生理学賞 「関与できて光栄」愛知の共同研究者	中日新聞	富永真琴 教授
26	2021/10/5	ノーベル賞、米の2氏に　生理学・医学賞　温度・触覚の研究	日本経済新聞	富永真琴 教授
27	2021/10/12	今年のノーベル3賞振り返る　医学生理学賞　温度・触覚センサー解明　刺激的な発見の瞬間	朝日新聞	富永真琴 教授
28	2021/10/14	ノーベル賞　結実した研究とは　温度と触覚の受容体の発見　医学生理学賞	毎日新聞	富永真琴 教授
29	2021/10/25	暮らし・医療へ応用期待　医学生理学賞　温感や触覚のセンサー発見	中日新聞	富永真琴 教授
30	2021/11/11	香辛料・高温、刺激感じる仕組みは同じ	日経産業新聞	富永真琴 教授
31	2021/12/31	「この人」ノーベル医学生理学賞研究に貢献	中日新聞	富永真琴 教授

2021年12月31日判明分

第 VIII 部

資料：規則、評価結果等

1　自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則

平成１６年４月１日
生研規則第３号
最終改正 平成１９年３月３０日

（目的）
第１条　この規則は，自然科学研究機構生理学研究所（以下「研究所」という。）の設置目的及び社会的使命を達成するため，研究所の運営，研究及び教育等の状況につ いて自己点検・評価及び外部の者による評価（以下「外部評価」という。）を行い，もって研究所の活性化を図り，中期計画及び年度計画に反映させることを目的とする。

（点検評価委員会）
第２条　研究所に，前条の目的を達成するため生理学研究所点検評価委員会（以下「委員会」という。）を置く。
２　委員会は，次に掲げる者をもって組織する。
一　副所長
二　研究総主幹
三　主幹
四　研究施設の長
五　研究所運営会議の所外委員　４名
六　研究所の技術課長
七　その他委員会が必要と認めた者
３　前項第７号の委員の任期は，２年とし，再任を妨げない。

（委員長）
第３条　委員会に委員長を置き，研究総主幹をもって充てる。
２　委員長に事故があるときは，副所長がその職務を代行する。

（招集）
第４条　委員会は，委員長が招集し，その議長となる。

（点検評価委員会の任務）
第５条　委員会は，次に掲げる事項について企画，検討及び実施する。
一　自己点検・評価及び外部評価の基本方針に関すること。
二　自己点検・評価及び外部評価の実施に関すること。
三　自己点検・評価報告書及び外部評価報告書の作成及び公表に関すること。
四　中期計画及び年度計画に関すること。
五　独立行政法人大学評価・学位授与機構が行う評価に係る諸事業への対応に関すること。
六　その他自己点検・評価及び外部評価に関すること。

（点検評価事項）
第６条　委員会は，次の各号に掲げる事項について点検評価を行うものとする。
一　研究所の在り方，目標及び将来計画に関すること。
二　研究目標及び研究活動に関すること。
三　研究所の運営に関すること。
四　大学その他研究機関等との共同研究体制に関すること。
五　大学院教育協力及び研究者の養成等教育に関すること。
六　研究組織及び研究施設に関すること。
七　研究支援体制に関すること。
八　事務処理体制に関すること。
九　施設・設備及び研究環境に関すること。
十　国際研究交流に関すること。
十一　学術団体との連携に関すること。
十二　社会との連携に関すること。
十三　管理運営に関すること。

十四　研究成果等の公開及び公表に関すること。
十五　点検評価体制に関すること。
十六　その他委員会が必要と認める事項
2　前項各号に掲げる事項に係る具体的な点検評価項目は，委員会が別に定める。

（専門委員会）
第７条 委員会に，専門的事項について調査させるため，必要に応じて専門委員会を置くことができる。
2　専門委員会の組織等については，委員会が別に定める。

（点検評価の実施）
第８条　自己点検・評価又は外部評価は，毎年度実施する。

（点検評価結果への公表）
第９条　研究所長は，委員会が取りまとめた点検評価の結果を，原則として公表する。ただし，個人情報に係る事，その他委員会において公表することが適当でないと認めた事項については，この限りではない。

（点検評価結果の対応）
第10条　研究所長は，委員会が行った点検評価の結果に基づき，改善が必要と認められるものについては，その改善に努めるものとする。

（庶務）
第11条　委員会の庶務は，岡崎統合事務センター総務部総務課において処理する。

（雑則）
第12条　この規則に定めるもののほか，委員会の運営に関し必要な事項は，委員会の議を経て研究所長が定める。

附　則 この規則は，平成１６年４月１日から施行する。
附　則 この規則は，平成１７年3月１８日から施行する。
附　則 この規則は，平成１９年４月１日から施行する。

2　大学共同利用機関法人自然科学研究機構
令和２年度に係る業務の実績に関する評価結果[*1]

文部科学省 国立大学法人評価委員会
大学共同利用機関法人分科会

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、共同利用・共同研究の公募を機構として、申請から審査、採択、成果報告・公表、分析に至るまでをWeb 上で統合的に管理し、各公募の視認性の向上や異分野融合の推進を図る「自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）」を機構内全機関への適用を完了するとともに、機構直轄センターである生命創成探究センターにも適用を開始する等、「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、令和２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で開発し、すばる望遠鏡に搭載した系外惑星探査用高精度赤外線ドップラー装置IRDによって、太陽系外惑星探査を推進している。国立天文台岡山188 cm望遠鏡及びスペイン・カナリア天体物理研究所（テイデ観測所）の1.5 m望遠鏡に搭載した系外惑星探査装置MuSCAT1及びMuSCAT2に加え、ハワイ・マウイ島のLOC 2 m望遠鏡に新たにMuSCAT3を搭載することによって、世界の各観測地点で多色観測による系外惑星探査が可能な体制を構築している。（ユニット「組織改革及び研究システム改革の戦略的推進による新たな国際的共同研究拠点の形成」に関する取組）

○ NOUSの更なる利便性の向上を目的とし、ユーザーの意見を集約して18項目の機能改善を実施している。また、大学の機能強化への貢献度指標として、これまで分析していた成果論文の書誌計量的指標以外に、異分野融合研究数、国際共同研究数及び学位取得への貢献を指標化することを決定するとともに、共同利用・共同研究の成果論文の収集の高精度化のため自動収集機能の開発を行うNOUSを中心に据えたIRシステムの整備を進めている。（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

[*1] https://www.mext.go.jp/content/20211126-mxt_hojinka-000019170_h88-1.pdf

【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【56-1】については、研究教育職員における評価制度の見直しや、URA等高度専門人材の在り方に係る検討を行っていることなどから、「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おり一定の注目事項がある。
（理由）年度計画の記載4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。

令和2年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

○ 新たな資金獲得に向けた取組
国立天文台は、水沢VLBI観測所を支援するために地元の方々から53件約35,934千円の寄附金が寄せられているほか、野辺山宇宙電波観測所には地元の長野県南牧村が実施した「クラウドファンディング型ふるさと納税」によって約5,562千円の寄附金が寄せられている。また、三鷹キャンパス構内におけるドラマ・映画等の撮影料で年間1,760千円の収入を獲得する等、新たな資金獲得に向けた様々な取組を実施している。

○ 効率的予算執行に向けた取組
最先端の研究設備を計画的に整備するため、「自然科学研究機構設備整備促進事業」として運営費交付金から効率化等により捻出した一定の額を毎年度確保し、タンパク質動態機能解析システムの導入（約6億円）を決定するなど、研究環境の一層の充実に努めている。また、電気供給等に係る経費節減方策に積極的に取り組んでおり、国立天文台三鷹本部では電気供給契約の見直しによって前年度比14%17,900千円削減しているほか、岡崎統合事務センターでは3年間の「環境に配慮した随意契約」を締結し年間約42,000千円の削減に成功している。

（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いる
（理由）年度計画の記載3事項全てが「年度計画を十分に実施している」と認められること等を総合的に勘案したことによる。

（法人による自己評価と評価委員会の評価が異なる事項）
年度計画【68-1】については、多様な伝達手段によって一般社会等へ積極的に分かりやすく情報発信を行っていることなどから、「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。

令和元年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

○ 多様な伝達手段による情報発信の強化
国立天文台は、「おうちで天文学」と題したポータルサイトを構築し、動画等による天文学に親しむ機会の提供や高校生向けのオンライン授業の実施を通じて、YouTubeチャンネルにおける動画の総再生回数は前年度比5.5倍の480万回を超え大きな反響を得ているほか、出前授業「ふれあい天文学」では、国内外の小中学校に天文学のオンライン授業を行い、好評を得ている。また、基礎生物学研究所は、民間企業と共同で生き物の発生のインターネット中継を「メダカ」及び「プラナリア」の題材で実施し、それぞれ計39万9,885件と計69万2,043件のアクセスを得るとともに、収益獲得にも繋げている。

（4）その他業務運営に関する重要目標

①施設設備の整備・活用等 ②安全管理 ③法令遵守等

【評定】中期計画の達成に向けて順調に進んでいる
（理由）年度計画の記載8事項全てが「年度計画を十分に実施している」と認められる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

令和２年度の実績のうち、下記の事項について注目される。

○ すばる望遠鏡搭載の超広視野主焦点カメラを利用した共同観測

国立天文台は、すばる望遠鏡搭載の超広視野主焦点カメラHSCにおいて、米国航空宇宙局NASAの太陽系外縁天体探査機「New Horizons」との共同観測を推進し、New Horizonsが調査対象とする天体の候補を探索する重要な役割を担っている。さらに、HSCの大規模データと機械学習に基づく新手法を組み合わせることで、形成から間もない銀河を複数発見するとともに人工知能を活用し約 50 万個の銀河の形態を分類するなど、データサイエンスのアプローチに基づく顕著な研究成果を挙げている。

○ アルマ望遠鏡における国際共同利用・共同研究の推進

国立天文台は、アルマ望遠鏡において、アジア地域の中核機関としてアルマ東アジア地域センターにおける国際共同利用・共同研究を推進しており、生まれたばかりの宇宙で成熟した銀河が急速に形成されたことを突き止めている。

○ 天文学データの立体視可視化による最新宇宙像の普及に向けた取組

国立天文台は、天文学データの立体視可視化による最新宇宙像の普及に向けたこれまでの取り組み等が評価され、４次元デジタル宇宙（4D2U）プロジェクトの４名が令和２年度科学技術分野の文部科学大臣表彰の科学技術賞（理解増進部門）を受賞している。

○ ハエトリソウの記憶の仕組みの解明

基礎生物学研究所は、食虫植物ハエトリソウの記憶の仕組みを解明している。脳も神経もない植物であるハエトリソウが接触刺激を記憶し二つ折りの葉で小動物を挟み食べてしまう仕組みについて、カルシウム濃度変化が関与していることを証明し、国内外から多くの反響を得ている。

○ 胚盤胞補完法によるマウス多能性幹細胞由来の精子生成成功

生理学研究所は、胚盤胞補完法により、生殖細胞を作ることのできないPrdm14 遺伝子欠損ラットの体内で、マウス多能性幹細胞由来の精子を作ることに世界で初めて成功している。本研究成果は、効率的な家畜動物の繁殖・生産、絶滅危惧種の保存、高度生殖補助医療など、様々な分野に応用できると期待される。

○ 光遺伝学操作によるニホンザルの脳への適用

生理学研究所は、主としてげっ歯類で行われてきた光遺伝学操作を、最適な遺伝子導入ベクターの開発等によりニホンザルの脳に適用し、光刺激により手の運動を引き起こすことに成功している。今回の操作技術を応用することによって、ヒトの脳機能の解明に向けた研究が加速し、パーキンソン病などの疾患の新規治療法の開発に繋がるものと期待される。

3　令和３年度 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 年度計画 (抜粋)[*2]

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、中期目標を達成する。

・【1-2】機構本部の研究力強化推進本部と各機関の研究力強化戦略室が連携して、行動計画に沿った活動を推進する。研究大学強化促進事業のフォローアップ結果を踏まえ、国際的先端研究の推進支援、国内の共同利用・共同研究の推進支援、国内外への情報発信・広報力強化、若手・女性・外国人研究者の支援、IR による戦略立案、研究大学コンソーシアムの運営及び産業界との連携強化に引き続き取り組む。

【２】アストロバイオロジーセンターにおいて、第一線の外国人研究者の招へい、若手研究者の海外派遣に取り組むとともに、大学等と連携して国際的かつ先端的な共同利用・共同研究を推進し、当該分野の国際的研究拠点を形成する。（戦略性が高く意欲的な計画）

・【2-1】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、当該外国人研究者を窓口に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を深めるとともに、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またはオンライン参加を奨励し、連携基盤を拡充し、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探査のための連携拠点を国内の大学に設け、NASA アストロバイオロジー活動、ワシントン大学、アリゾナ大学、マックスプランク研究所、カリフォルニア工科大学等と連携した国際的研究拠点を維持・発展させる。

【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の「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、引き続きそれぞれ公募研究やワークショップ等を実施し、研究の促進及び分野の形成を図るとともに、分野の成熟について調査し新分野創成センターとして支援を継続するかの判断をする。また、新分野探査室において、新たな分野の立ち上げに向けた検討を行う。

・【3-2】生命創成探究センターにおいて、機構内外の研究者との緊密な連携を更に強化して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】各機関によるネットワーク型研究加速事業において、機関間連携や国際拠点形成に向けた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。第３期中期目標期間の最終年度として、本事業による研究成果の検証を行う。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）

【１６】生体の働きを担う機能分子の構造と動作・制御メカニズム及び細胞機能への統合、代謝調節・循環調節等の動的適応性の遺伝子・分子・細胞的基盤、循環や脳神経情報処理機構の構造的及び分子・細胞的基盤等の解明を目的とする研究を行うとともに、これらの病態への関わりを研究する。

・【16-1】陽イオンチャネルが有する多様な機能とその分子基盤等の解明に向けた研究を推進し、第４期中期目標期間を見据えて、生体機能分子の構造と作動機構及び細胞における役割に関する成果を取りまとめる。

[*2] https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3290.pdf

・【16-2】心臓機能に重要な役割を果たす代謝型受容体の新規内在化機構、グリア細胞と神経活動との関連及びオリゴデンドロサイトの神経軸索選択性の基盤等について解明し、代謝・循環調節及び神経情報処理の、動的側面と分子細胞機構に関する成果を取りまとめる。

【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】運動障害と視床下核機能の関連、及び共感の神経基盤等の解明に向けた研究を推進し、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に関する研究成果について総括する。
・【17-2】大容量の電顕画像解析を可能とする超薄切片回収用テープの新素材の開発及び、二光子超解像顕微鏡法の改善のための新規検出器等の開発等を行い、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各種改良技術をとりまとめ、第４期中期目標期間での研究活動に資する。

【１８】脳－人体の働きとそのしくみについて、分子から個体を統合する空間的・時間的関連、及び多臓器連関の統合的理解のため、７テスラ超高磁場MRIによるイメージング等の生体情報計測技術の高度化を行う。また、新規パラメータの取得法や、大規模データ解析法の開発を行う。

・【18-1】脳内表象の処理機構とその動態、及び視覚ノイズに対する脳波の時系列波形の個人特有な一貫性などを明らかにする。また、７テスラ MRI 及び MR スペクトロスコピーにより、ヒトを対象とした運動学習に伴う大脳皮質神経ネットワークの結合変化並びに代謝変化に関する研究を推進する。それらにより、脳－人体の働きとそのしくみについての統合的理解を深める。

（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る。これらの事業の総括を行い、第４期中期目標期間に向けた足掛とする。

【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】各機関で実施す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、研究推進体制等の見直しを行う。
・【23-2】プロジェクトの進捗に関し、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】各機関が推進する研究の内容や成果を広く社会に発信するとともに、地元住民等への研究の安全性等の説明を通じ、適切なリスクコミュニケーションを図る。特に核融合科学研究所では、地元住民等と、実験内容や安全管理状況に関する情報を密に共有する市民説明会を実施する。

【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 先端の研究者を招へいするなど、国内外の第一線の研究者の配置及び研究支援体制の構築により、国際的かつ先端的な研究を推進できる体制を整備する。当該研究拠点の外国人研究者の割合を、第３期中期目標期間終了時までに 20％以上とする。新分野創成センターにおいては、恒常的な新分野の萌芽促進及び育成の仕組みを整備する。また、既存の研究分野について、新たな学問動向を踏まえて融合発展を図る等の見直しを行うことができる体制を整備する。（戦略性が高く意欲的な計画）

・【24-1】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、継続して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。３室の連携を図るための国内外から特任教員、研究者を採用し、体制整備を完了させ、外国人研究者割合 20％を達成する。

・【24-2】系外惑星探査プロジェクト室では、すばる望遠鏡における近赤外光高分散分光装置 IRD、及び NASA/TESS 宇宙望遠鏡等と連携するための多色撮像装置 MuSCAT シリーズによる太陽近傍の地球型系外惑星探査を継続し、ハビタブルな惑星候補を見つける。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では、次世代望遠鏡による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の活動として、プラズマバイオ研究分野では、名古屋大学、九州大学及び東北大学と設立したコンソーシアムの運営、プロジェクト公募を行い、プラズマバイオロジー分野のすそ野拡大、定着を目指す。先端光科学研究分野では、プロジェクト公募だけでなく、主に海外機関との連携に向けた研究を推進する。また、新分野探査室では、新たな分野の立ち上げに向け、勉強会等を行い、準備を進める。

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に共同利用・共同研究の成果内容・水準を把握するとともに、大学の機能強化への貢献度を明らかにする。（戦略性が高く意欲的な計画）

・【25-1】各機関の研究施設の高性能化・高機能化を進め、より国際的に水準の高い共同利用・共同研究を推進する。コロナ禍での経験を基に研究の DX 化を検討・推進する。
・【25-2】基盤整備された自然科学共同利用・共同研究統括システム（NOUS）を活用し、公募型共同利用・共同研究を推進するとともに、蓄積した共同利用・共同研究の書誌情報や令和３年度から新たに取得する書誌情報以外の情報を IR に活用し、大学の機能強化への機構の貢献度を明らかにする。

【２６】自然科学大学間連携推進機構（NINS Interuniversity Cooperative Association：NICA）（仮称）を構築し、各機関における個別の大学間連携を集約し、より広くかつ柔軟に大学の研究力強化を推進する。

・【26-1】機構が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みとして実施している研究者や技術者の育成プログラム等の成果を検証し、第４期中期目標期間に向けた連携の在り方について検討する。

【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、研究の活性化等を引き続き図る。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。特に国際連携研究センターでは、連携する海外機関と共同で若手研究者を国際公募により採択した後、機構で採用し、連携する海外の研究機関で研究に従事させることにより、優秀な研究者を育成する。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

(生理学研究所)

【３１】分子から細胞、組織、システム、個体にわたる機能生命科学（生理学）及び脳科学分野の共同利用・共同研究拠点としての機能を強化する。年間、共同研究件数100件、生理研研究会20件を維持する。自然科学大学間連携推進機構（仮称）の一環としての７テスラ超高磁場MRI装置等を用いた脳・人体機能イメージングネットワークを構築し、全国の大学等研究機関との共同研究体制を確立する。先端光学・電子顕微鏡を用いた共同研究は、新規の共同研究者を開拓する。研究者へのニホンザルの提供については、安全でユーザーのニーズに沿った付加価値の高い個体の提供を目指し、他機関と協力し、品質信頼性の更なる向上に取り組むとともに、長期的供給体制の整備を継続する。遺伝子改変に用いるウィルスベクターの作成と提供についても更に推進する。また、共同利用研究の国際公募を実施し、国際共同研究を推進する。さらに、共同利用機能を持続的かつ高いレベルで提供するため、７テスラ超高磁場MRI装置の共同利用率を60％に維持する。また、先端バイオイメージング支援プラットフォーム（電子顕微鏡技術支援、機能的磁気共鳴画像技術支援等）の形成などを通じて、生命科学を包括した支援体制を構築し、我が国の当該分野の高度化を推進する。

・【31-1】年間の共同研究件数100件以上、生理研研究会20件以上を維持する。

・【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、MRI 画像の収集とデータ共有の推進により、構築した国内外研究施設との連携を更に強化し、またヒトと非ヒト霊長類の種間比較研究体制を構築する。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国際共同研究を引き続き進め、拡散強調画像を用いたヒト脳の機能構造解析に関する研究成果を取りまとめる。
・【31-3】動物資源共同利用研究センターにおいて、第４期中期目標期間を見据え、稼働エリアを広げるとともに、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体制強化を引き続き進める。また、令和２年度に開始した所内への公募に加えて、所外各機関への公募を開始する。
・【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、効率的な運営及び微生物学的に安全で付加価値の高い動物の提供のための事業集約化を実現する。繁殖を停止した動物の飼養保管方法、及び有効利用を含む取扱いに関する方策については、動物愛護にも十分配慮し、引き続き慎重に検討を進める。
・【31-5】遺伝子改変動物作製に資する始原生殖細胞の初期発生過程に関する研究を行う。さらに、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し、霊長類、齧歯類、魚類、などの特定神経路において、より特異的でかつ高効率な遺伝子導入を可能にする技術を確立する。
・【31-6】大容量の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の実質的な運用を進めつつ、第４期中期目標期間を見据え、三次元走査型電子顕微鏡（3D-SEM）等による画像データの効率的な解析技術に関する成果をまとめる。
・【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させるとともに、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、日本医療研究開発機構（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））プラズマバイオ研究分野及び先端光科学研究分野において、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たな研究分野となり得る萌芽的研究について勉強会等を行う。
・【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継続する。
・【33-3】（生命創成探究センター（ExCELLS））令和２年度までに機構外の大学・研究機関に所属する研究者を代表とする ExCELLS 連携研究を２件、機構外の研究者がセンター内の教員と行う ExCELLS 課題研究 (シーズ発掘) を 14 件（内１件は課題研究（一般）に発展）を採択・実施したが、これらの共同研究の更なる拡充を目指し、国内外の研究者との共同研究を推進する。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 特別共同研究も引き続き実施する。
・【33-4】（国際連携研究センター（IRCC））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、米国・プリンストン大学とドイツ・ボンにブランチを置き、国際選考委員会が国際公募により採用した特任研究員の活動により、「アストロフュージョンプラズマ物理研究部門」及び「定量・イメージング生物学研究部門」の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】機構全体の IR 推進を実施するため、本部及び各機関の IR 担当者が協力する体制の下、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の更なる検討を継続して実施する。また、大学の機能強化への貢献度を総合的に把握するため、教育、国際化、分野融合等への貢献を把握できる指標の収集機能を NOUS に実装し、NOUS を中心とした機構の IR 体制の整備を行う。
・【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、NOUS によって蓄積されたデータから、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】引き続きユーザーからの要望等に基づき、NOUS の改良を進めて機能・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）において議論され、大学の研究力強化への貢献に向けて実施する具体的な取組みを着実に実施する。
・【35-2】NICA を通じて、各機関が推進する双方向型、大学連携型、ネットワーク型等の共同利用・共同研究の大学の研究力強化への貢献について、大学執行部の認識向上を図るとともに、大学間連携の強化・充実をさせ、これらの事業を更に推進する。

3 教育に関する目標を達成するための措置

(1) 大学院への教育協力に関する目標を達成するための措置

【３６】総合研究大学院大学（以下「総研大」という。）との連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リーボードへの参加等を通じて緊密に連係し、大学共同利用機関としての 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】全国の国公私立大学の大学院教育に寄与するため、特別共同利用研究員、連携大学院などの制度を通じて大学院教育を実施する。

・【37-1】全国の国公私立大学より特別共同利用研究員を受け入れるとともに、国内外の大学・研究機関との協定等に基づき、大学院教育に協力する。

(2) 人材養成に関する目標を達成するための措置

【３８】総研大との密接な連係・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。コロナ禍により国際会議のオンライン化が進んでおり参加が容易になっているが、可能であれば研究者との直接的に接触出来る機会を与えることが好ましいことから、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。また、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とともに、評価に応じた研究費のサポートを行う。

【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、総研大事業の

「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】コロナ禍による国際人事交流への制限が解消されることを期待し、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継続し、制限が解除されれば若手研究者を世界トップレベルの研究機関へ派遣する体制を維持する。

・【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を活用し、若手人材の育成を強化する。特に国際連携研究センターでは、若手研究者を国際公募で採用し、海外の研究機関に従事させることにより、優秀な研究者を育成する。

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。特に令和２年１月に連携協定を締結した東京都港区の「港区立みなと科学館」での展示等への協力を通じ、地域の教育研究活動に貢献する。
　新型コロナウイルス感染症の状況を注視し、適宜、オンラインでの実施も含め柔軟に対応する。

【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 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。
　新型コロナウイルス感染症の状況を注視し、適宜、オンラインでの実施も含め柔軟に対応する。

【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、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】研究力強化推進本部産学連携室が中心となって、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。また、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。

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、国際連携研究センター（IRCC) 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する。特に IRCC では、海外の大学と若手研究者を共同で雇用し、優秀な研究者を育成する。さらに、令和元年 12 月に締結された本機構とドイツ学術交流会（DAAD）との協定に基づき、日独間で共同研究者を含むグループの相互交流による研究促進事業を実施し、国際共同研究を支援する。

【４５】各機関においては、各機関が締結した国際交流協定などに基づき、海外の主要研究拠点との研究者交流、共同研究、国際シンポジウム及び国際研究集会等をそれぞれ毎年度１回以上開催し、連携を強化する。

・【45-1】各機関が締結した国際交流協定等に基づき、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推進する。

【４６】国内外の優秀な研究者を集め、国際的な研究機関として広い視点を取り込むため、外国人研究者の採用を促進し、外国人研究者の割合を第３期中期目標期間終了時までに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に実施するなどにより外国人研究者の採用を引き続き促

進し、外国人研究者の割合を８％に引き上げる。

【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

・【47-1】戦略的国際研究交流加速事業等の活用や外国人客員制度等の運用の弾力化により外国人研究者の招へいを引き続き促進し、外国人研究者の招へいを約 20％増加させるとした目標値を達成する。

【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い、国際的な会議・打合せの回数を約20％増加させるとした目標値を達成する。

【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】外国人研究者の要望にきめ細かく対応するためアンケート調査を実施してニーズを把握するとともに、支援体制の整備を図り、外国人研究者の滞在に関するサポートや国際交流関連事業の支援を行う。

（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】第４期中期目標期間開始時における４機構及び総合研究大学院大学による「連合体」設立に向け、「連合体」設立準備委員会が中心となって検討を行う。また、大学共同利用機関法人機構長・総合研究大学院大学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り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。

・【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・共同研究の意義や成果を国民や社会、大学等へ発信するため、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、評価検討委員会は、共同利用・共同研究が果たす大学の機能強化等への多様な貢献を可視化する新たな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年以内に実施し、効率的な運営を進める。

【５３】機構長のリーダーシップの下で機構の強みや特色を生かし、教育、研究、社会貢献の機能を 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】引き続き、外部から非常勤理事を登用し、経営力の強化を図るとともに、運営の透明性の確保を図り、機構長を補佐する体制を維持する。

【５４】監事機能の強化を図るとともに、サポート体制を強化するため、監事が機構長選考方法や法人内部の意思決定システムをはじめとした法人のガバナンス体制等についても監査するとともに、内部監査組織と連携する。

・【54-1】監事機能の強化を実効的なものとするため、監事と機構長の定期的な意見交換の機会を設けるとともに、法人のガバナンス体制等における監査の一環として、監事が役員会等の重要な会議に陪席する。また、監事と内部監査組織が連携して機構全体の監査を行うとともに、情報共有を図るための会合を定期的に開催する。

【５５】優秀な若手・外国人の増員や研究者の流動性向上などにより教育研究の活性化を図るため、クロスアポイントメントを含む混合給与及び研究教育職員における年俸制の活用による人事・給与システムの弾力化に取り組む。特に、年俸制については、業績評価体制を明確化し、退職手当に係る運営費交付金の積算対象となる研究教育職員について年俸制導入等に関する計画に基づき促進し、年俸制職員の割合を第３期中期目標期間終了時までに全研究教育職員の 25％以上に引き上げる。また、若手研究者の割合は、第３期中期目標期間中において全研究教育職員の35％程度を維持する。

・【55-1】令和２年度に導入した新たな年俸制により、新規採用者や希望者の年俸制への転換を進め全研究教育職員の25％以上とする目標を達成する。また、計画的な人事採用計画により若手研究者比率35％程度を引き続き維持する。

【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】新たに導入した評価制度について、より公正な評価結果となるよう、制度の検証を行う。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とともに、外部機関で実施している研修にも積極的に受講できる環境を整備する。また、他の大学共同利用機関法人と連携した研修も積極的に実施する。

【５８】女性研究者を積極的に採用し、女性研究者の割合を第３期中期目標期間終了時までに 13％に引き上げる。また、新たな男女共同参画推進アクションプログラムを設定・実行することにより、男女共同参画の環境を整備・強化する。さらに、出産、育児、介護支援など様々なライフステージにおいて柔軟な就労制度を構築する。

・【58-1】平成28年度より始めた第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。女性研究者を積極的に採用する施策等を講じ、女性研究者の割合を 13％に引き上げるとする目標を達成する。また、在宅勤務制度の本格的な運用を開始するなど、ライフステージにおける柔軟な就労制度の拡充を図る。

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の検討を行う。

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。また、原則としてすべての機構内会議をテレビ会議で行うこととし、機構内の各種会議におけるペーパーレス化を更に進め、目標を達成する。

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、機構内広報誌や Web ページを有効に活用した募集等の情報の周知を行う。また、新たな外部資金獲得方策を検討・実施し、収入増を図る。

（中略）

Ⅳ自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するためにとるべき措置

1 評価の充実に関する目標を達成するための措置

【６６】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、様々な機構外の者の意見を反映させ、定期的に自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、当該意見に応じて見直しを行う。

・【66-1】国際的見地から研究体制及び共同利用・共同研究体制について、各機関の特性に応じた自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開するとともに、必要に応じて見直しを行う。

【６７】本機構の業務運営を改善するため、各機関の IR 機能の連携により機構全体の IR 機能を強化するとともに、平成 30 年度に機構全体の自己点検及び外部評価等を実施し、その結果を広く公開する。

・【67-1】研究力強化推進本部、共同利用・共同研究室 IR 班において、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】研究力強化推進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】インフラ長寿命化計画（個別施設計画）に基づき、計画的な維持・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】安全管理を担当する者による安全管理に係る特別相互巡視を行い、その結果を機関に持ち帰り活かすことにより、研究施設における従来の想定を超えた事態に対応できる防災・防火体制の再構築を図る。また、関係行政機関と連携した防災訓練等を実施する。

【７３】職員の過重労働及びそれに起因する労働災害を防止するため、労働災害の要因調査・分析を行うとともに、メンタルヘルスケアのためのストレスチェック及び講習会を毎年度実施する。

・【73-1】職員の過重労働及びそれに起因する労働災害を防止するため、各機関等が設置する安全衛生委員会等で労働災害の要因調査・分析を行った結果を機構が設置する安全衛生連絡会議において報告するとともに、長時間にわたる過重労働が見られる部署に対する是正指導などの必要な措置を講じる。また、法令に基づくストレスチェックの結果を活用した検討会等を実施することにより、職場環境の改善などに努める。メンタルヘルス不調による健康障害を予防するための心の健康づくり計画に基づき策定した職場復帰支援制度を通じて、メンタルヘルス不調による休職者の職場復帰に向けた支援に努める。

【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】令和元年に策定したサイバーセキュリティ対策基本計画についてPDCAを実施するとともに、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、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）

4　大学共同利用機関法人自然科学研究機構 第４期中期目標・中期計画 (抜粋) [*3]

(中期目標：16項目; 中期計画：44項目; 灰色背景の部分が中期目標、他の部分が中期計画)

（前文）法人の基本的な目標

学術研究は、真理の探究と文化の創造を目指して行われる知的創造活動であり、科学技術や産業、経済、教育、社会などの発展の基盤となるものである。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、宇宙、エネルギー、物質、生命等に関わる自然科学分野の中核的研究機関（大学共同利用機関、以下「機関」という）を設置・運営することにより、自ら国際的・先導的な学術研究を進めるとともに、保有する最先端設備の共同利用や先導的共同研究の場を全国の大学・研究機関（以下「大学等」という）の研究者に提供し、我が国の大学等の自然科学分野を中心とした学術研究の発展に貢献する。

具体的には、本機構が分野の異なる機関を複数持つ強みを活かし、各々の分野を超えて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となる新しい学問分野の創出とその発展を図るとともに、これらをリードする若手研究者を育成する。また、最先端研究の現場を大学院教育にも広く開放し、次世代の学術研究を担う人材を育成する。加えて、自然科学研究が明らかにした自然が持つ多彩かつ深遠な世界を社会に向けて発信し、市民の広い関心と学術研究への理解を得る。さらに、若い世代の理科への関心を促す出前授業を行うなど、社会的な貢献も積極的に実施する。

本機構は以上を基本的なミッションとし、機構長のリーダーシップの下、急速に進む世界の研究状況下にあって先導的な役割を果たすべく、不断の組織改革やDXによる研究システム改革等を通じて、新しい時代に向けた共同利用・共同研究機能強化を図る。

特に、第４期中期目標期間においては、国内外における異分野連携活動の促進、これらを支える研究者の多様性の確保、大学との組織的連携ネットワークを通じた大学研究力強化への貢献、IRによる共同利用・共同研究の戦略的推進、研究データの集約化によるデータ駆動型サイエンスへの展開、等を重点的に進める。

これらを推進する体制整備のひとつとして、新分野創成センターの役割を見直し、各機関の枠を超えた異分野連携による新分野の創成に加え、基礎研究から生まれた新たな「知」の持つ社会貢献への可能性を追求する。また、異分野連携研究を国際的に展開するため、国際連携研究センターの活動を更に推進するとともに、機関に研究者が互いに触発する交流空間を形成する。

さらに、本機構は、他の３つの大学共同利用機関法人及び国立大学法人総合研究大学院大学とともに「一般社団法人 大学共同利用研究教育アライアンス」（以下「アライアンス」という。）を設立し、同アライアンスが企画する取組に参画することにより、異分野融合による研究力の強化や人材育成の充実、運営の効率化などの課題に対して、法人の枠組みを超えた取組を一層推進する。

◆　中期目標の期間

中期目標の期間は、令和４年４月１日～令和10年３月31日までの６年間とする。

Ⅰ　教育研究の質の向上に関する事項

１　研究

（１）各分野の学術研究を先導する中核拠点として、国際的な研究競争の激化や国際協力の進展等の動向を踏まえながら、大規模プロジェクトをはじめとした世界最先端の学術研究プロジェクト等の推進を図り、世界最高水準の研究成果を創出して、当該分野における我が国のプレゼンスを高める。①

Ⅰ　教育研究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］自然科学分野の学術研究を先導する中核拠点として、世界最先端の学術研究を推進し、世界最高水準の研究成果を創出して、当該分野における我が国のプレゼンスを高める。

評価指標	［1-1］第４期中期目標期間中に9,000編以上の論文を発表する。 ［1-2］Top10％論文率12％以上を維持する。 ［1-3］国際共著論文率57.4％以上。

［２］大規模プロジェクト 天文学分野：すばる望遠鏡（略）

［３］大規模プロジェクト 天文学分野：アルマ望遠鏡、TMT望遠鏡（略）

［４］大規模プロジェクト 核融合科学分野（略）

（２）各分野の特性を踏まえつつ、学術的又は社会的な要請を踏まえた学術研究を戦略的に推進し、その卓越性を強化する。時代の変化にかかわらず、継承・発展すべき学問分野に対して必要な資源を確保する。②

[*3] https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3326.pdf; https://www.nins.jp/uploaded/attachment/3508.pdf

［1］自然科学分野の学術研究を先導する中核拠点として、世界最先端の学術研究を推進し、世界最高水準の研究成果を創出して、当該分野における我が国のプレゼンスを高める。（再掲）

［5］本機構がカバーする各分野の特性を踏まえつつ、学術的又は社会的な要請を踏まえた学術研究を戦略的に推進するため、機構直轄センターにおいて、各機関も交え、異分野融合・新分野創成を目指した国際的共同研究を推進する。

評価指標	［5-1］機構直轄センターにおける異分野融合共同研究件数が第３期中期目標期間の実績数（参考：令和２年度までの延べ数367件）を上回ること。

［6］国立天文台（略）
［7］国立天文台（略）
［8］核融合科学研究所（略）
［9］核融合科学研究所（略）
［１０］基礎生物学研究所（略）
［１１］基礎生物学研究所（略）

［１２］生理学分野の、分子・細胞・細胞群・器官・システム・個体間の各階層において、機能メカニズム及び構造機能連関に関する研究を推進する。また、階層間の連結、器官間の機能協関、さらには神経系と免疫系など異なる機能システム間の連関を追求することにより、生命機能の成り立ちと恒常性の維持に関する理解を促進する。さらに、基礎生理科学・神経科学の確固たる知見の提供により、臨床医学との架け橋研究の基盤形成に貢献する。

評価指標	［12-1］「生体の各階層における生命現象の機能メカニズム」、「生体の階層間・臓器間・機能システム間の連関に基づく生体恒常性維持のメカニズム」、「生体の機能メカニズムの破綻による病態現象」の３つの範疇において、新知見を論文として発表し、第４期中期目標期間全体における全当該論文中のTop10％論文の割合を12.8％以上に、国際共著論文の割合を36.8％以上に維持する。

［１３］生理学分野において、時系列細胞現象測定等の専門性の高い重要な方法論を継承するとともに、分野間連携等により機能生命科学の新展開を図る。すなわち、理工系分野等との連携により、研究の推進・変革に寄与しうる現象計測・機能操作技術の新しい方法論や研究ツール等を開発し、生命科学研究に適用する。他機関との協力によりMRI脳画像等のデータベース構築の基盤技術を開発する。文理融合を推進すること等により、ヒト及び非ヒト霊長類動物の高次脳機能の理解を促進する。

評価指標	［13-1］「時系列細胞現象解析の専門技術を継承する室の運営と、その技術の共同利用研究への提供」に関して、時系列細胞現象解析室の研究教育職員が貢献した共同利用研究の年平均実施件数３件を達成する。 ［13-2］「分野間連携に基づいた、新たな計測技術や機能操作技術等の開発」に関して、第４期中期目標期間中に当該技術の原理や方法論に関する論文３報以上を発表する。 ［13-3］「MRI脳画像等のデータベース構築の基盤技術に関する開発」に関して、開発の達成を示す構築したデータベースの設計図、管理システム、及び全体像の概略を提示する。 ［13-4］「ヒト及び非ヒト霊長類動物の高次脳機能のメカニズムやその種間比較等」の新知見を論文として発表し、第４期中期目標期間全体における当該論文中のTop10％論文の割合を12.8％以上に、国際共著論文の割合を36.8％以上に維持する。

［１４］分子科学研究所（略）
［１５］アストロバイオロジーセンター（略）
［１６］生命創成探究センター（略）

（３）若手、女性、外国人など研究者の多様性を高めることで、知の集積拠点として、また各分野の研究者コミュニティの中核として、持続的に新たな価値を創出し、発展し続けるための基盤を構築する。⑤

［１７］若手研究者比率を維持するとともに、女性研究者・外国人研究者の一層の雇用と研究者の流動性を高めるため、これまで行ってきた研究環境整備を一層進めるとともに、十分に活用する。女性研究者の活躍を推進するため、男女共同参画推進に関するアクションプランを着実に実行する、女性研究者限定公募を実施するなどにより、女性研究者の割合を引上げる。

評価指標	［17-1］若手研究者比率35％以上を維持する。 ［17-2］外国人研究者比率を第４期中期目標期間末までに12％以上とする。 ［17-3］女性研究者の割合を第４期中期目標期間末までに17％に引上げる。

［１８］国内外の大学・研究機関と連携し、国際的に卓越した若手研究者を育成するための支援を強化する。さらに、若手研究者が分野を超えた研究を推進するための事業を実施する。また、現在実施している「自然科学研究機構若手研究者賞」について、対象を共同研究者にも拡大する。

評価指標	［18-1］若手研究者による分野を超えた共同研究を第４期中期目標期間中に60件以上実施する。 ［18-2］第４期中期目標期間において、若手研究者を国内外の研究機関へ計30名以上派遣する。 ［18-3］若手研究者賞の対象枠を広げ、毎年最大５名の受賞者を顕彰する。

２　共同利用・共同研究

（４）実験施設、研究設備、情報インフラ・データ基盤等の研究基盤について、ユーザーのニーズを的確に把握し、かつ、関係機関との連携・分担等を考慮した上で、高度化、利用の利便性向上、研究のＤＸへの対応等を適切に進め、共同利用機能の充実を図る。⑥

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

［１９］研究設備等の利用の利便性向上のため、大学連携研究設備ネットワーク事業を継続的に実施するとともに、対象とする分野の拡大に向け事業を推進する。さらに、技術職員の育成に向けた研修等を通して、機関の枠を超えた技術者支援を実施し、大学も併せた研究基盤の強化を図る。

評価指標	［19-1］登録数3,000件以上を維持する。 ［19-2］第４期中期目標期間において、計60回以上の技術講習会（研修動画の活用を含む）を開催する。

［２０］各機関・センターにおいて、ユーザーのニーズを把握しつつ、研究設備の高度化、利用の利便性の向上を図ることによって、共同利用・共同研究機能を強化し、優れた研究成果を上げる。

評価指標	［20-1］本機構において年間２設備以上を高度化する（遠隔化、自動化など）。

［２１］生命科学における重要なツールである電子顕微鏡（Cryo EM・3D-SEM）、光学顕微鏡（二光子・超解像）、MRI（7T・Dual）について、アップデートした機器の提供、国内外ネットワークとの連携による協力、関連機器の複合的利用の促進等により、ユーザーの利便性を高め、分子・細胞レベルから神経回路・個体レベルまでの多階層を総体としてシームレスにカバーするイメージング共同研究を推進する。また、動物資源共同利用研究センターについて、動物の飼育に留まらず、多階層生理機能の解析のための場所、装置、技術、及びバイオリソースの提供を行うことによりユーザーの利便性を高め、共同利用研究を新たに実施する。

評価指標	［21-1］7T-MRIの共同利用率の年平均値75％を維持する。 ［21-2］3D-SEMをアップデートし、第４期中期目標期間中早期にユーザーの利用に供することにより、共同利用研究件数の年平均値15件を維持する。 ［21-3］位相差を含む低温電子顕微鏡を用いた共同利用研究の実施件数の年平均値６件以上を達成する。 ［21-4］動物資源共同利用研究センターを利用した共同利用研究を開始し、初年度の年間実施件数を基準として、第４期中期目標期間の６年間で20％以上の増加を達成する。

［２２］幅広いアプローチ（BA）活動等（略）

［２３］UVSOR、スーパーコンピュータ等（略）

（5）文献、標本、バイオリソース等をはじめとした学術資料について、学術的価値を踏まえた適切な保存・維持管理を行うとともに、関係機関との連携・分担を考慮しつつ、強みを持つ分野の資料、利用ニーズの高い資料等の収集・整備を戦略的に進めるなど、共同利用機能の充実を図る。
各分野における共同利用・共同研究体制の中核機関として、データ駆動型サイエンス・オープンサイエンスの基盤となるデータの収集、公開・提供、利活用等への対応について、方針を明確化し、戦略的な対応を図る。⑦

［２４］機構内各分野において共同利用・共同研究で得られたデータを収集・保有・維持する方針を決定・運用する。運用に当たっては大学共同利用研究教育アライアンスを通じて情報システム研究機構のデータサイエンス共同利用基盤施設等との連携を図り、分野の特徴にあったデータ解析手法の開発を進める。共同利用・共同研究で得られたデータをもとに、その学術的価値と研究データ管理等を鑑みた保管や公開・提供、利活用等について検討を行い、データ駆動型サイエンスやオープンサイエンスへの活用も含めた運用や体制を整える。

評価指標	［24-1］令和５年度末をめどに機構内各分野において共同利用・共同研究で得られたデータを収集・保有・維持する方針を決定し、収集を開始する。第４期中期目標期間終了時までにデータマイニング等による新たな知見を獲得する。

［２５］貴重な生物資源の保存活動として大学連携バイオバックアッププロジェクト（IBBP）を運営し、国内外の研究者コミュニティに持続的かつ発展的に共同利用・共同研究の機会を提供する。また、研究者コミュニティの要望に応え、ナショナルバイオリソースプロジェクトを適切に受け入れる。さらに、バイオイメージング技術や次世代シーケンス等より生み出される膨大なデータを格納するサーバーとネットワーク環境等の整備を行い、共同利用・共同研究を推進する。

評価指標	［25-1］IBBP は毎年 80 件の取扱件数を維持する。 ［25-2］ナショナルバイオリソースプロジェクトを毎年４件受け入れる。

［２６］原子分子データ（略）

（6）各分野における研究コミュニティの中核として、新たな課題に対応するための 研究者グループの組織化等を支援・促進するとともに、組織的連携の拡充、クロスアポイントメントによる人的交流の拡大など、大学等との組織間ネットワークの強化を図る。さらに、これらのネットワークを活用し、本機構が包含する自然科学分野における大学の研究力強化にも貢献する。また、競争力の高い海外の研究機関等との連携構築を戦略的に推進し、これら機関との研究者交流等を促進する。
異分野融合の促進等をも視野に入れ、大学の共同利用・共同研究拠点との連携による共同利用・共同研究機能のネットワーク化を推進する。⑩

［２７］研究コミュニティの中核として、新たな課題に対応するための研究者グループの組織化等を支援・促進するため、DX プラットフォームを活用したエビデンス（IR）に基づくマッチング方式を導入し、特に、大学との協働による機関・分野を超えた異分野融合・新分野創成研究、他分野との協働による他分野の手法を取り入れた従来にない先端研究を促進する。実施に当たってはオープンラボ、分野融合型共同研究事業等を活用する。

評価指標	［27-1］DX プラットフォームを活用したマッチング方式を導入し、第４期中期目標期間中に 20 件のグループを形成する。 ［27-2］同方式により形成されたグループの共同研究を第４期中期目標期間中に 10 テーマ以上採択する。

［２８］組織的連携の拡充、クロスアポイントメント・サバティカル・在籍出向等による人的交流の拡大等により、大学等との組織間ネットワークを発展させる。特に「自然科学大学間連携推進機構 (NICA)」についてはアライアンスのもとで展開し、参画大学数を拡大させる。NICA を含む国内外のネットワーク事業は、各機関において既に形成されたものをベースにその拡充を図る。特にマルチメッセンジャー天文学やバイオイメージングにおいて海外との連携を一層強化する。

評価指標	［28-1］クロスアポイントメント実施件数を第３期中期目標期間実績 (令和３年度実績 18 名）の 1.2 倍以上とする。 ［28-2］現存の国内外のネットワーク事業９件について、その参画機関数を第３期中期目標期間以上に増加させる。 ［28-3］ネットワーク形成に向けた勉強会・ワークショップを第４期中期目標期間中に 30 回以上実施する。

［２９］異分野融合の促進、強みのある分野の更なる強化等をも視野に入れ、共同利用・共同研究拠点との連携による共同利用・共同研究機能のネットワーク化を推進する。

評価指標	［29-1］現在は構築されていない共同利用・共同研究拠点との連携による共同利用・共同研究機能のネットワーク化を、第４期中期目標期間中に２件以上実施する。

［３０］国際交流協定等に基づき、国際的な研究者交流事業や共同研究事業を推進するとともに、特に競争力の高い海外の研究機関との連携構築を戦略的に推進している国際連携研究センター（IRCC）において、世界的戦略事業を促進する。海外の研究機関との連携構築の一環として実施しているドイツ学術交流会を介した研究者交流事業を継続し、国際共同研究を支援する。

評価指標	［30-1］国際共著論文率57.4％以上。 ［30-2］第４期中期目標期間最終年度における国際共同研究実施件数について、第３期中期目標期間末（参考：令和２年度実績248件）での実績を上回る。 ［30-3］第４期中期目標期間における国際協定数について、第３期中期目標期間での実績（参考：令和２年度実績105件）を上回る。

３　教育・人材育成

（７）総合研究大学院大学との緊密な連係・協力による大学院教育について、大学共同利用機関が有する優れた研究環境を活用し、他大学の大学院教育との差別化、個々の学生のニーズへのきめ細かな対応等により、その強みを伸ばし、優秀な学生の獲得につなげる。連携大学院制度、特別共同利用研究員制度等による大学院教育への協力について、受入れ学生に対し、先端的・国際的な共同研究への参加機会を積極的に提供するなど、各大学共同利用機関の特色を活かした教育の充実を図る。⑫

３　教育・人材育成に関する目標を達成するための措置

［３１］大学共同利用機関が保有する、大学にはない最先端の大型機器やスーパーコンピュータ等、大学共同利用機関でしか供することのできない研究設備・資料、大学では不可能な複数の指導教員、非常に頻繁に行われている国際共同研究・各種の国際研究集会・国際人材交流等、大学にはない優れた研究環境を総合研究大学院大学（総研大）の教育に提供して、総研大の特色ある学位プログラムの遂行を支援し、世界の一線で活躍できる自立した研究者を育成する。受入れ学生に対し、国際的な研究集会に派遣することなどを実践し、幅広い国際的な視野を持つ人材の育成を図るとともに、リサーチアシスタント制度等により支援する。また、これらの施策ついて社会に分かりやすく発信し、優秀な総研大生の獲得につなげる。

評価指標	［31-1］本機構所属総研大院生に対し、全ての学生が在籍中に１回以上国際会議・ワークショップ等へ派遣されることを支援する。 ［31-2］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。

［３２］大学院教育の充実に貢献するため、特別共同利用研究員制度、連携大学院制度、インターンシップ制度等により、国内外の学生等を積極的に受け入れる。また、総研大生に独自に供しているものと同じ研究環境のもとで教育研究を実施し、世界の第一線で活躍できる若手研究者を育成する。

評価指標	［32-1］以下の項目に関し、いずれも第４期中期目標期間最終年度において、第３期中期目標期間末での実績を上回ること。 ・特別共同利用研究員制度、連携大学院制度等による受入学生数（令和３年度実績90人） ・国外インターンの受入数（参考：令和２年度実績６人）

（８）ポストドクター等の若手研究人材について、その育成方針を明確化し、多様な経験機会を付与しつつ実践的な研究指導を行うなど、大学共同利用機関の研究環境を活かした人材育成の充実を図る。また、最先端の研究活動を支援するURAなど高度専門人材の育成を図る。これら人材の研究者としてのキャリアパス形成を支援する。⑬

［３３］ポストドクター等の若手研究人材の育成の一環として、分野を超えた研究を促進するための支援を行う。機構のコアコンピタンスとなる優秀な研究者を育てるとともに、PIとして大学へ輩出することを推奨することで流動化を促進し、大学の研究力強化にも貢献する。また、研究活動を支援するURAなど高度専門人材を育成するための研修を行う。

評価指標	［33-1］若手研究者をPIとした分野を超えた共同研究を第４期中期目標期間中に60件以上実施する。 ［33-2］URAなど高度専門人材向け研修を第４期中期目標期間中に６回以上実施する。

４　社会との共創

（９）産業界との連携による研究開発の推進について、研究者個人ベースでの受託研究・共同研究等に留まらず、組織対組織の連携の強化、オープンイノベーションの推進等に向けた取組を進める。特許等の知的財産の戦略的活用も視野に入れつつ、研究成果を活用する事業者への技術移転等の取組を進める。⑭

４　社会との共創に関する目標を達成するための措置

［３４］本機構の研究シーズの発信等や産業界等との交流の場を設けることにより、産業界の理解を深めるとともに、産業界との連携を強化する。民間企業等との組織対組織の包括的な協定を締結し、その協定のもとで連携して共同研究及び人材育成を実施する。また、知的財産の戦略的活用を鑑み、研究者に対する産学連携研修を実施する。

評価指標	［34-1］産業界等との交流の場を第４期中期目標期間中に12回以上実施する。 ［34-2］機構の有する研究成果を活用し、社会実装につなげるため、第４期中期目標期間終了までに、民間企業等との組織対組織の包括的な協定を１件以上締結し共同研究を行う。 ［34-3］第４期中期目標期間において、新たに研究者に対する産学連携研修を実施する（１回以上/年）。

５ その他教育研究の質の向上に関する重要事項

（１０）社会が大きく変化する中、機関等の垣根を超えた組織体制の見直しを不断に行い、柔軟かつ機動的な組織の改編・整備を推進する。異分野融合による研究力強化や人材育成の充実、運営の効率化などの課題に対し、法人の枠組みを超えた対応を進める。⑯

５　その他教育研究の質の向上に関する重要事項に関する目標を達成するための措置

［３５］新分野創成センター改組（略）

［３６］一般社団法人「大学共同利用研究教育アライアンス」（略）

Ⅱ　業務運営の改善及び効率化に関する事項

（１１）内部統制機能を実質化させるための措置や外部の知見を法人経営に生かすための仕組みの構築、機構内外の専門的知見を有する者の法人経営への参画の推進等により、機構長のリーダーシップのもとで、強靭なガバナンス体制を構築する。⑰

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

［３７］研究力強化推進本部体制の充実（略）

（１２）大学共同利用機関の運営について、研究者コミュニティの意見を効果的に取り入れるとともに、その運営状況について積極的な情報発信を行うなど、開かれた運営の推進を図る。⑱

［３８］運営会議、経営協議会、教育研究評議会（略）

（１３）大学共同利用機関等の機能を最大限発揮するための基盤となる施設及び設備について、保有資産を最大限活用するとともに、法人全体のマネジメントによるスペース配分や設備の整備・共用等を戦略的に進めるなど、効率的な整備・運用の推進を図る。⑲

［３９］施設・設備の安全性・信頼性（略）

Ⅲ　財務内容の改善に関する事項

（１４）公的資金のほか、寄附金や産業界からの資金等の受入れを進めるとともに、適切なリスク管理のもとでの効率的な資産運用や、保有資産の積極的な活用、研究成果の活用促進のための出資等を通じて、財源の多元化を進め、安定的な財務基盤の確立を目指す。併せて、目指す機能強化の方向性を見据え、その機能を最大限発揮するため、法人内及び機関内の資源配分の最適化を進める。⑳

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

［４０］財源確保（略）

Ⅳ　教育及び研究並びに組織及び運営の状況について自ら行う点検及び評価並びに当該状況に係る情報の提供に関する事項

（１５）外部の意見を取り入れつつ、客観的なデータに基づいて、自己点検等の活動に取り組み、自らの強み・特色と課題等を可視化するとともに、それを用いたエビデンスベースの法人経営を実現する。併せて、経営方針や計画、その進捗状況等に留まらず、研究教育の成果と社会発展への貢献等を含めて、ステークホルダーに積極的に情報発信を行うとともに、双方向の対話等を通じて法人経営に対する理解・支持を獲得する。また、市民に対するアウトリーチ活動を通じ、科学的リテラシーの涵養を図るとともに我が国の知的基盤の向上を推進する。㉑

Ⅳ　教育及び研究並びに組織及び運営の状況について自ら行う点検及び評価並びに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

［４１］各機関の自己点検（略）

［４２］情報発信（略）

［４３］社会との連携（略）

Ⅴ　その他業務運営に関する重要事項

（１６）多様なデジタル技術の適切な活用や、マイナンバーカードの活用等により、業務全般の継続性の確保と併せて、機能を高度化するとともに、事務システムの効率化や情報セキュリティ確保の観点を含め、必要な業務運営体制を整備し、デジタル化を推進する。㉒

Ⅴ　その他業務運営に関する重要事項に関する目標を達成するためにとるべき措置

［４４］事務システムの効率化（略）

（以下略）

2021年度 生理学研究所 点検評価委員会 委員等名簿

（所外委員）

赤羽 悟美	東邦大学 医学部・教授
尾野 恭一	秋田大学 医学部・教授
高田 昌彦	京都大学 霊長類研究所・教授
藤山 文乃	北海道大学 大学院医学研究院・教授

（所外専門委員）

Julie Chan	Kaoshiung Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan)・Distinguished Chair Professor/ International Union of Physiological Sciences (IUPS)・President
Ryuichi Shigemoto	IST Austria (Austria)・Professor
Michael J. Caterina	Johns Hopkins University (USA)・Professor
Shawn Je	Duk-NUS Medical School (Singapore)・Associate Professor
中野 明彦	理化学研究所 光量子工学研究センター・副センター長
田渕 克彦	信州大学 学術研究院 医学系・教授
岡村 康司	大阪大学 大学院 医学系研究科・教授
森 泰生	京都大学 大学院 工学研究科・教授
尾藤 晴彦	東京大学 大学院 医学系研究科・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
富永 真琴	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
根本 知己	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

（事務担当）

芝村 賞子	事務支援員

（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 2021(令和3)年度 第29号

2022年5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
©2022 自然科学研究機構 生理学研究所

Formatted in LuaLaTeX