生理学研究所の
点検評価と将来計画

2008年度

第16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ならびに将来計画 5

2　中期計画・年度計画・評価 15

3　共同研究・共同利用研究 18

4　多次元共同脳科学推進センター 23

5　機構内研究連携 24

6　国際交流 28

7　大学院教育・若手研究者育成 31

8　技術課 34

9　労働安全衛生 37

10　研究にかかわる倫理 39

11　基盤整備 41

12　環境 46

13　動物実験関連 47

14　知的財産 51

15　トレーニングコース 53

16　広報活動・社会との連携 55

17　日米科学技術協力事業「脳研究」分野 58

18　ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現状 59

19　脳科学研究戦略推進プログラムについて 60

第 II 部　外部専門委員による評価 61

1　大脳皮質機能研究系 脳形態解析研究部門 (重本隆一教授) の評価 63

2　発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の評価 71

3 発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価 82

第 III 部　研究総括 91

1 機能分子の働きとその動作・制御メカニズム 93

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明 94

3 認知行動機能の解明 95

4 より高度な認知行動機構の解明 97

5 4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発 98

6 遺伝子改変動物技術の開発 99

第 IV 部　本年度の研究活動 101

1 分子生理研究系 103

2 細胞器官研究系 108

3 生体情報研究系 111

4 統合生理研究系 115

5 大脳皮質機能研究系 118

6 発達生理学研究系 122

7 行動・代謝分子解析センター 127

8 脳機能計測・支援センター 128

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター 130

第 V 部　業績リスト 131

1 分子生理研究系 133

2 細胞器官研究系 136

3 生体情報研究系 139

4 統合生理研究系 140

5 大脳皮質機能研究系 143

6 発達生理学研究系 146

7 行動・代謝分子解析センター 148

8 脳機能計測・支援センター 149

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター 149

10 動物実験センター 150

第 VI 部　資料：研究、広報など 151

1 共同研究および共同利用研究による顕著な業績 153

2 国際共同研究による顕著な業績 155

3 生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者等 160

4 生理科学実験技術トレーニングコース 参加者アンケート 163

5 多次元共同脳科学推進センター シンポジウム 165

6 アウトリーチ活動、広報活動 166

7 日米科学技術協力「脳研究」分野 採択課題 172

第 VII 部　資料：規則、評価結果等 175

1 自然科学研究機構生理学研究所点検評価規則 177

2 大学共同利用機関法人自然科学研究機構年度計画（平成 20 年度）抜粋 179

3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 19 年度に係る業務の実績に関する評価結果 184

4 自然科学研究機構 生理学研究所 再任評価委員会 報告書 190

巻　頭　言

生理学研究所は“人体と脳の働きとそのメカニズムを解明する”という目標に向けて、第 1 に世界トップレベルの研究を行い、第 2 に国内外の研究機関・研究者との共同利用研究を推進し、第 3 に若手研究者の育成・発掘をするという使命を持っています。2008 年度においても、それらの使命を果たすための努力を力一杯してまいりました。また、生理学研究所は 1993 年度より毎年、その活動を自己点検・評価し、その結果を報告書にまとめてまいりました。本年度も、この点検・評価の作業は「運営会議」のもとに置かれた所外委員 4 名を含む「点検評価委員会」において、研究所全体の活動評価と研究部門の業績評価の 2 つを柱として行われました。後者については、例年通りおよそ 5 年毎に選ばれた対象 3 部門それぞれに対して 3 名（うち 1 名は外国から）の所外専門委員によって行われました。本年度の自己点検・評価においては、昨年度に私から提出しました「生理学研究所の目標・使命と今後の運営方向」(いわゆる“生理研グランドデザイン”[*1]) に沿った形ででも行われることになりました（第Ⅲ部「研究総括」参照)。それらの 2008 年度点検・評価をとりまとめたものが本書であります。皆様からの忌憚のない御意見をいただければ、大変ありがたく存じます。

第 1 の使命である先導的な、即ち世界トップレベルの、研究の展開については、論文引用度指数（2002–2006 年）からみた“大学ランキング”（神経科学分野第 1 位：本文 p.5 参照）においても、科学研究費補助金採択率（2008 年度第 7 位：文部科学省ホームページ参照）においても常に上位を占めていることからも、それなりの役割を果たしているのではないかと自負しています。2008 年 4 月から空席であった「神経分化研究部門」の教授に吉村由美子氏が 2009 年 2 月より着任するなど新たに若い力がスタッフとして何人も加わることとなり、2009 年度から生理研は更にパワーアップすることになりました。第 2 の使命である共同利用研究の推進については、「一般共同研究」、「計画共同研究」、「超高圧電子顕微鏡共同利用実験」、「磁気共鳴装置 (fMRI) 共同利用実験」、「生体磁気計測装置 (MEG) 共同利用実験」、「日米脳共同研究」、「国際シンポジウム」、「研究会」という多彩・多数の事業に加え、2008 年度からは「国際研究集会」の公募・採択による開催も開始しました。更に、2008 年度から新たに措置された「特別教育研究経費」からのサポートを得て、多分野の全国の脳科学研究者とネットワークを組みながら多次元的な共同研究を展開するための場として「多次元共同脳科学推進センター」を新設しました。第 3 の使命の若手研究者の育成については、総合研究大学院大学の生理科学専攻として大学院生教育を行うのみならず、毎夏に「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催したり、2008 年度からは新たに多次元共同脳科学推進センターにおいて若手脳科学者育成のためのモデル講義を 2 回開催するなど、全国の若手研究者・大学院生・学部学生を対象とする取り組みにも力を入れてきました。更には、新たに「情報処理・発信センター」を設置し、その広報展開推進室を中心にして未来の若手研究者の発掘のための広報・アウトリーチ活動にも力を入れてまいりました。その結果、新聞報道数（2007 年度 73 件に対し 2008 年度は 2 月 17 日現在で 155 件）においても、生理研ホームページアクセス数（2007 年度 1,729 万件強に対し 2008 年度 1 月 8 日現在で既に 1,736 万件で年度末には 2,000 万件を超す勢い）においても飛躍的な増加が見られました。2008 年 11 月には「一般公開」を開催して約 2,000 名（2005 年度の前回は約 1,800 名）の参加者を得ました。また、2008 年 12 月からは「広報展示室」を開設し、一般の方々からの見学者数も 2 月現在で 460 名（2007 年度は 192 名）と増加しています。このように生理研の“露出度”や“知名度”の向上は、私達所員が更に襟を正しながら本務に力を注ぐことに力を貸してくれるにちがいありません。

生理学研究所は、基礎科学研究を行う大学共同利用機関として、その創設来の使命の達成を目指して、所員全員が一丸となって更に努力を続けてまいりたいと考えております。皆様方からの更なる御支援と御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

2009 年 3 月　　生理学研究所長　岡　田　泰　伸

[*1] 生理研ホームページ「生理研案内／目標・使命・運営方法」参照 http://www.nips.ac.jp/annai/gd/index.html

第Ⅰ部

生理学研究所の現状と将来計画

1　生理学研究所の現状ならびに将来計画

1.1　生理学研究所の現況

生理学研究所は人体基礎生理学研究機関として全国唯一のものであり、人体の生命活動の総合的な解明を究極の目標としている。ここでは分子から細胞、組織、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。

2007 年度には所長の交代があり、岡田泰伸が新たに所長に就任した。これを期に生理学研究所の使命が見直され、以下のように明確化された。

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。

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・研究手法・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。

生理学研究所は総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻を担当するとともに、トレーニングコースや新たに開設した多次元共同脳科学推進センターを中心とする各種教育講座の開催によって、国際的な生理科学研究者へと大学院生や若手研究者を育成すること、そして全国の大学・研究機関へと人材供給すること、更には人体の働き（機能）とその仕組み（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・育成することを第 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（改組を適宜行いながら）作るようにしている。

1．生理学研究所の研究教育活動の概況

現在の生理学研究所の活動状況を上記の使命ごとに要約した。

1）生理学研究所は分子から個体までの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。その研究の質の高さは、生理学研究所がカバーする生物学・医学分野や神経科学分野において岡崎の研究者が論文引用度ランキング 1 位[*2]を占め続けていることからも伺える。朝日新聞出版発行の「2009 年度大学ランキング」(2008 年 5 月発行）で、トンプソン社 ISI による 2002–2006 年における論文引用度に関するランクが発表され、「総合」で生理学研究所は 4 位に、また、「神経科学分野」では生理学研究所がトップにランクされた。現在在籍している専任教授 17 名の内で、何らかの形で脳・神経の研究に携わるものは 16 名、バイオ分子センサーの研究に携わるものは 11 名であり、この 2 つを主軸にして研究が進行している。生理学研究所は特定領域研究「細胞感覚」を中核的に推進し、また特定領域研究「統合脳」や「神経グリア回路網（2008 年 3 月終了)」においても重要な役割を果たし、これらの研究分野の形成・発展に貢献してきた。このように最先端の実験装置・技術を配備・駆使しながら優れた生理科学研究を行う世界的トップランナーであり続けることが、大学共同利用機関としてのミッションを真に果たしていくための前提要件である。

また川口泰雄教授が 2008 年のカハール・クラブ大脳皮質研究者賞（Cortical Discoverer, Krieg Cortical Kudos of the Cajal Club）を受賞した。カハール・クラブ[*3]は、脳神経科学の基礎をつくり 1906 年にノーベル医学生理学賞を受賞したカハール博士にちなんだ世界的な脳科学研究者の会であり、本受賞は川口教授の長年の大脳皮質研究の功績が世界的に認められたものである。

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

第 1 に、世界唯一の生物専用の超高圧電子顕微鏡

[*2] http://www.nips.ac.jp/news/2008/n20080710/参照
[*3] http://cajalclub.org/index.html

や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計、またヒトや実験動物において計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置など、他の機関には配備されていないような優れた特徴をもつ最高度大型機器を多数（2007 年度 37 件、2008 年度 35 件公募採択）の「共同利用実験」に供している。

第 2 には、世界最高深部における生体内リアルタイム微小形態観察を可能とした二光子励起レーザ顕微鏡や、無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所自らが開発した高度な研究技術を中核に、多数（2007 年度 56 件、2008 年度 61 件の公募採択）の「一般共同研究」および各種「計画共同研究」（バイオ分子センサーと生理機能、位相差低温電子顕微鏡の医学・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）に供している。加えて、「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（毎年 7–8 件）を共同利用的に支援している。

第 3 には、「行動・代謝分子解析センター」の「遺伝子改変動物作製室」を立上げ、遺伝子改変マウスやラットを「遺伝子改変動物計画共同研究」（2007 年度 4 件、2008 年度 4 件公募採択）に供している。更には、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェクト」の中核機関を 2002 年度より担当し、実験動物としてのニホンザルを全国の実験研究者に供給することを 2006 年度より開始している。このプロジェクトは 2007 年度からさらに 5 年間更新され、供給数を増加させる体制も整った。実績として 2007 年度には 56 頭、2008 年度には 51 頭の供給を行った。

第 4 には、研究会やシンポジウム開催のための「岡崎コンファレンスセンター」をはじめとする各種会議室、および岡崎共同利用研究者宿泊施設（三島ロッジ）をフル稼働させて、多数（2007 年度 26 件、2008 年度 25 件公募採択）の「研究会」を全国の大学・研究機関の研究者からの希望を募って開催している。これらを通じて全国的な共同研究の促進をはかり、新たな研究分野の創出や特定領域研究の立ち上げなどを生み出してきた。特に 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も図った。

第 5 には、最新の生理科学研究・教育情報を生理研ホームページから発信し、高い国民からのアクセス数（2007 年度 1,720 万件以上、2008 年度推計 2,000 万件以上）を得ている。また、各種市民講座や医師会講演や国研セミナーや出前授業およびスーパーサイエンスハイスクール（SSH）などを通じて、市民・医師・小中学校教師・小中高校生にも学術情報発信につとめている。このような広報活動機能をさらに強化するため、2007 年度より広報展開推進室を立ち上げ、准教授を新たに 1 名採用し、せいりけん市民講座・医学研究の最前線を開始した。すでに 7 回の市民講座を開催した。また、2008 年度より岡崎歯科医師会と共催の講演会も開始した。

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。ちなみに、2007 年度は 7 名の学位取得者を生み、2008 年度は少なくとも 9 名が同様の見込みである。過去 10 年間の学位取得者 100 名のうちの 24 名が留学生であり、そのうちの 18 名がアジアからの留学生だった。これらの修了者は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。さらには、他大学からの大学院生の教育・指導も多数受け持っている。

また、生理学研究所では若手生理科学研究者の育成にも重点を置いており、生理科学研究者のキャリアパスの場としても重要な役割を果たしてる。本年度は 3 人の准教授が教授として、2 人の助教が准教授として転出した。准教授は全員で 17 名しかいないことを考慮すると、現状況においては著しい成果であると言えよう。

さらには、毎夏「生理科学実験技術トレーニングコース」を開催し、毎回約 150 名の若手研究者・大学院生・学部学生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。本年度から新設した多次元共同脳科学推進センターにおいても 2 度モデル講義を開催し、若手脳科学研究者トレーニング方式の模索を開始した。

2．現在の管理体制

生理学研究所の管理運営は、所長が運営会議（所外及び所内委員より構成）に諮問し、その答申を得ながらリーダーシップを発揮して執り行っている。その

実施の役割分担を改組し、予算と企画立案を担当する 1 名の副所長と、点検評価と労務管理を担当する 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、教育担当の 5 名の主幹がその任にあたっている。研究所の運営、研究及び教育等の状況については、自己点検・評価及び外部評価を行い、研究所の活性化を図っている。

運営会議では、点検評価委員会を設置し、評価を実施している。その実施の責任者には、研究総主幹があたっている。この点検評価報告書に基づき、所長は副所長と協議の上、問題点の解決にむけた企画・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。

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 度これを強化するため点検連携資料室を設置した（研究総主幹が室長を併任）。また、点検評価結果を中期計画や年度計画に更に強力に反映させていくために、常設の企画立案委員会を設置している。副所長が委員長を務めている。

3. 現在の研究組織体制

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

生理学研究所の研究組織体制は、本年度「多次元共同脳科学推進センター」を新設・改組して図 1 のような体制となっている（p.8 参照）。本センターの活動は後ほど詳細に報告する。2005 年に新設した「行動・代謝分子解析センター」は生理学研究所における遺伝子改変動物について、神経活動や代謝活動などのデータに基づいて行動様式を解析するとともに、同センターが管理する施設・設備・動物を研究所内外の研究者の共同利用に供することを目的にしている。現在、すでに「遺伝子改変動物作製室」を立上げ、遺伝子改変マウスのみならず遺伝子改変ラットを作製し、計画共同研究「遺伝子操作モデル動物の生理学的、神経科学的研究」を通じて全国大学共同利用に供し始めている。遺伝子改変動物作製が軌道に乗り始めた現在、その行動様式を多角的・定量的に解析し、これを共同利用研究に供するための組織体制の整備が緊急の課題となっている。今後の課題として残されていた「行動様式解析室」と「代謝・生理解析室」の立上げのうちで、「行動様式解析室」は本年度立ち上げ、来年度からは計画共同研究「マウス・ラットの行動様式解析」を担当し、実質的な活動を開始する。「代謝・生理解析室」も早急に実現し、in vivo 脳活動測定などの技術を共同利用研究に供する必要がある。

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 31、計 105 のポストがあり、現在選考中の教授・准教授・助教若干名をのぞき、殆どのポストが充足している。更に 2005 年度から、数名の特任助教を、2007 年度から特任准教授を、本年度より「多次元共同脳科学推進センター」に特任教授を採用し、目的に特化した人事を行っている。

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

4. 現在の財務状況

自然科学研究機構への 2008 年度の運営費交付金の予算配分額は、5 研究所、本部、特別教育研究経費を合わせて 30,480,411 千円であり、その内生理学研究所へは総計 1,359,601 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効率化係数がかかり、2006 年度に比して 2007 年度は 22,920 千円の減額であった。2008 年度は新規事項の特別教育研究が採択されたこともあり 2007 年度より 2,877 千円の減額にとどまったが、2009 年度にも更に相当の減額が予定されている。同様に、分野間連携経費の配分においても、2007 年度に 15% 減額されるなど、2009 年度も更に厳しい財政状況となるものと予測される。ここ 2 年間の運営費交付金に占める常勤職員人件費の割合は 58% であり、非常勤職員人件費をあわせると人件費が 69% を占めた。（実際には各種外部資金や総合研究大学院大学運営費交付金からも非常勤職員人件費が支出されているので、人件費総額は更に大きなものとなる。）

総合研究大学院大学の 2008 年度運営費交付金からの生理学研究所への配分は 62,188 千円であり、これらはすべて（大学院生の研究費以外の）大学院教育関係経費に支出された。特に、RA 経費として平成 20 年度に 18,921 千円を配分した。また、2008 年度

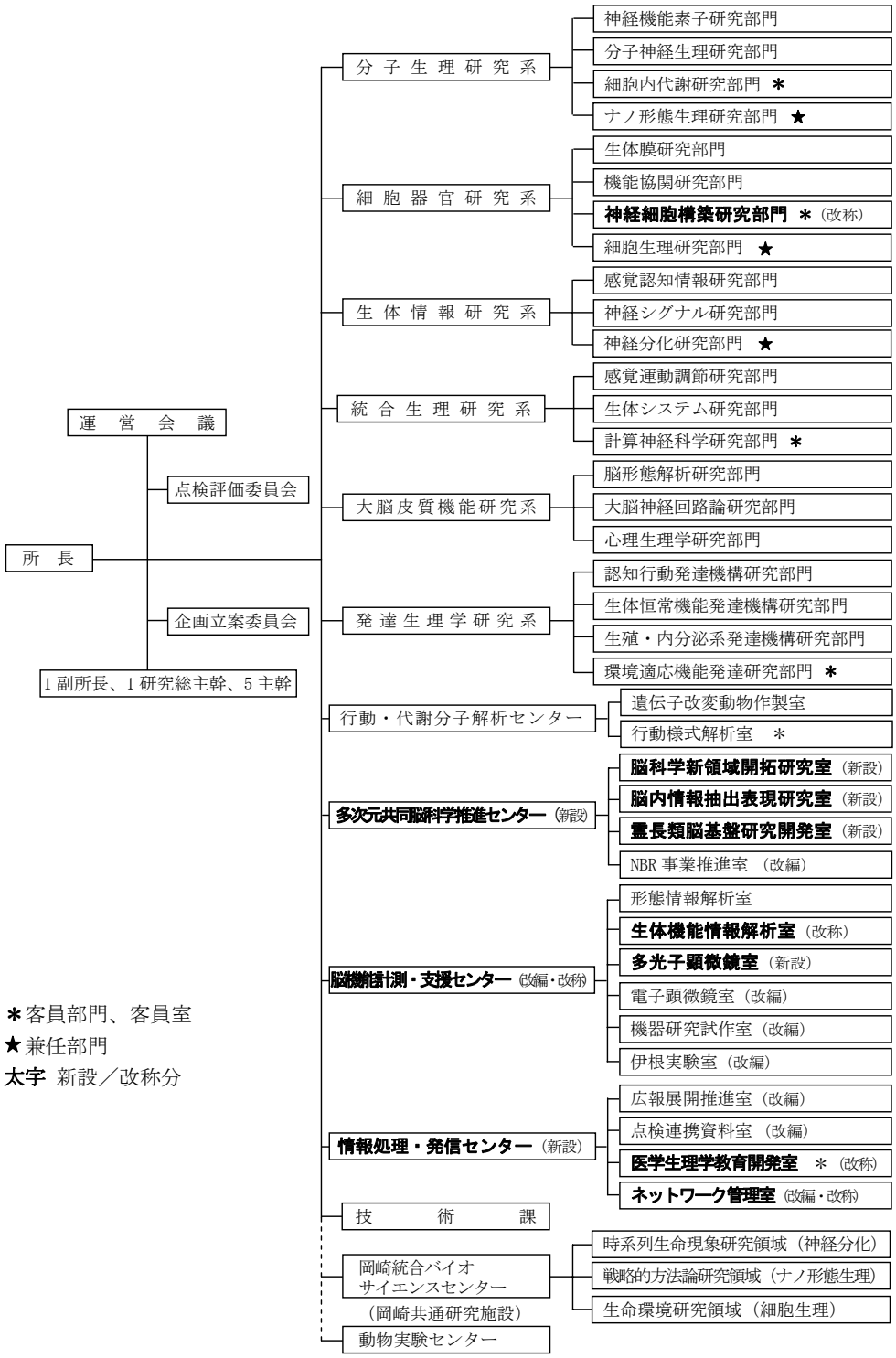

図 1. 2008 年度 生理学研究所組織図（2008 年 4 月 1 日改組後）

は学長裁量経費「学生用教育図書」として 4,056 千円が追加配分された。

競争的資金

2008 年度の外部資金の獲得状況は、寄附金 26 件、科学研究費補助金（厚生労働科研費含む）109 件、受託研究 20 件（文部科学省 6 件うちナショナルバイオリソース 2 件、科学技術振興機構 11 件、その他 3 件）、共同研究 17 件、受託事業 1 件である。なお、

生理学研究所（統合バイオを除く）の 2008 年度の新規科研費の採択率は 36.4% であった。(獲得件数は 1 月現在)

概算要求

特別教育研究経費要求（概算要求）は、継続事項の超高圧電子顕微鏡、生理動態画像解析装置（fMRI）及び SQUID 生体磁気測定システム（MEG）に関わる実験経費としての「多次元ニューロイメージングによる生体解析共同利用実験」と日米脳科学共同研究に関わる「脳機能の要素的基礎と統合機構研究」が採択され、2008 年度の配分額は、前年度同額を確保することができた。さらに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した「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」が新規事項として採択された。自然科学研究機構全体から申請された「分野間連携による学術的・国際的研究拠点形成」は 2005 年度から採択され、その中で生理学研究所は「バイオ分子センサーの学術的・融合的共同研究」事業を担っている。また、他の研究所が担っている事業にも生理学研究所の多くの研究者が参加している。

1.2　生理学研究所における研究の当面の柱

生理学研究所はその第 1 の使命を果たすために、当面の間、次の 5 つを柱にして脳と人体の機能と仕組みの研究を推進していく（図 2 参照）：

1. 機能分子の働きとその動作・制御機構の解明
―分子・超分子から細胞への統合を―

すべての細胞の働き（機能）は分子群の働きとそれらの協同によって支えられており、生理学研究所では、その詳細の解明を目指している。特に、チャネル、レセプター、センサー、酵素などの機能タンパク質と、それらの分子複合体（超分子）の構造と機能及びその動作・制御メカニズムを解析し、細胞機能へと統合し、それらの異常・破綻による病態や細胞死メカニズムを解明する。また、神経系細胞の分化・移動や脳構造形成などに関与する機能分子を見いだし、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. 生体恒常性維持機構と脳神経情報処理機構の解明
―主としてマウス・ラットを用いて、細胞から組織・器官・個体への統合を―

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、最も大きな力を注いでいる。特に、疼痛関連行動、摂食行動、睡眠・覚醒と体温・代謝調節などの生体恒常性維持の遺伝子基盤及びそれらの環境依存性・発達・適応（異常）の解析を、そしてシナプス伝達機構や、神経回路網の基本的情報処理機能、およびニューロン－グリア－血管ネットワーク連関の解析から、脳の可塑性（とその異常による病態）の解明を、主としてマウスとラットを用いて行う。

3. 認知行動機能の解明
―主としてニホンザルを用いて、脳と他器官の相互作用から個体への統合を―

ヒトの脳機能の多くと相同性を示すのは、ニホンザルなどのマカクザル以上の霊長類であり、生理学研究所はニホンザルを用いての脳研究に力をいれている。特に、視覚、聴覚、嗅覚、他者の認知、注意や随意運動などの認知行動機能の解明には、ニホンザル（などのマカクザル）を用いた脳と他の感覚器官や運動器官との相互関係に関する研究が不可欠である。これらは、パーキンソン病などの病態解明や、脊髄損傷・大脳皮質一次視覚野損傷後の回復機構の解明や、ブレインマシンインターフェイス（BMI）の基盤技術の開発につながる基礎研究となる。

4. より高度な認知行動機構の解明
―主としてヒトにおける脳機能から、からだとこころの相互関係への統合を―

より高度な脳機能の多くは、ヒトの脳のみ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、各種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（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。また、ヒトの精神発達過程における感受性期（臨界期）を明らかにし、脳・精神発達異常解明のための基礎的情報を与える。

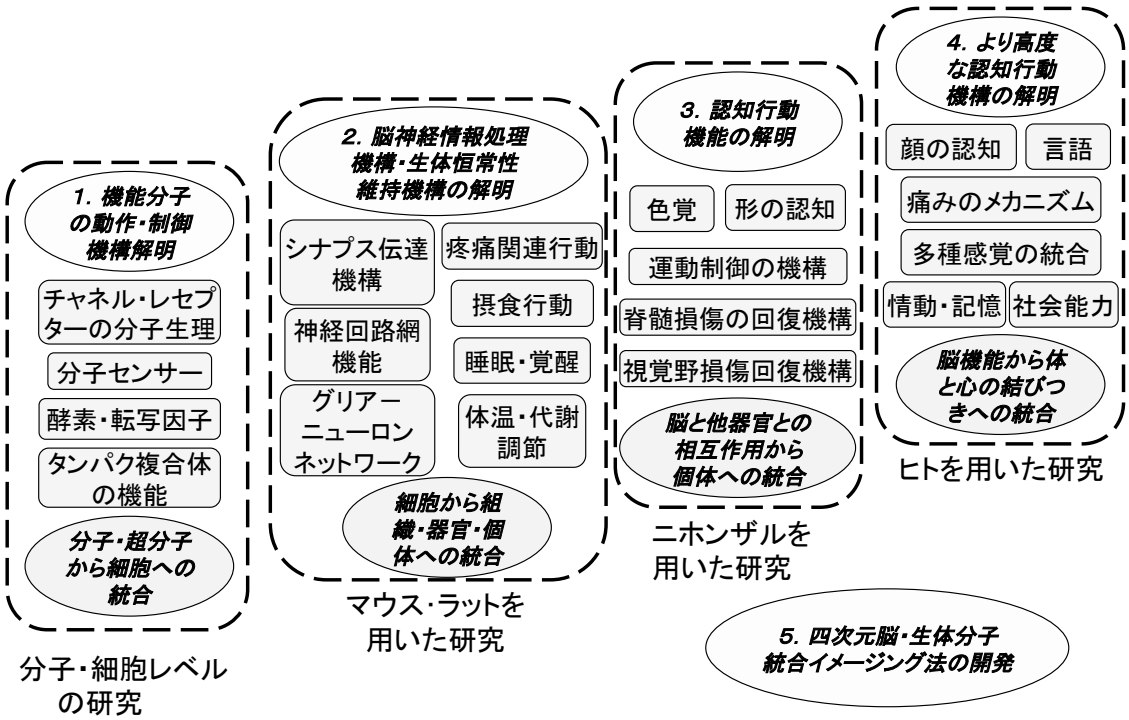

図 2. 生理学研究所の現在の研究の 5 本の柱

5. 四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発
―遺伝子・分子から脳・個体への統合とその時空的変容の可視化を―

生理学研究所では、人体と脳に適用可能な各種イメージング装置を配備した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、その四次元的（空間的＋時間的）なイメージング化に努力してきた。

今後、分子、細胞、脳のスケールを超えた統合をしていくためには、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相関法の開発が不可欠である（図３参照)。特に、神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化はその重要性が指摘されながらも未踏である。サブミリメートル分解能を持つ新しい fMRI 法や MEG 法（マイクロ MRI 法／マイクロ MEG 法）がこの未踏技術に最も近い。この開発を中心に無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる極低温位相差超高圧電子顕微鏡を開発して、これに接続させる。一方ヒト脳へと接続させる相関法としては分子イメージングを可能とする MRI 分子プローブ法を開発する。これらの三次元イメージングの統合的時間記述（四次元統合イメージング）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。

1.3　生理学研究所における共同利用研究

生理学研究所はその第 2 の使命を果たすために、次の５つを柱にした共同利用研究を推進していく：

1．最高度大型イメージング機器と最新開発イメージング機器による共同利用研究

世界唯一の生物専用機であり、常時最高性能に維持されている超高圧電子顕微鏡（HVEM）や、脳科学研究用に特化改良された全頭型の脳磁計（MEG）や、ヒトやニホンザルにおいて計測可能な 3 テスラ磁気共鳴装置である機能的 MRI 生理動画像解析装置（fMRI）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、国内「共同利用実験」、および「日本科学技術協力事業脳研究分野（日米脳）共同研究」に供する。世界最高深部における生体脳内リアルタイム微小形態可視化を可能とした二光子励起レーザー顕微鏡や、

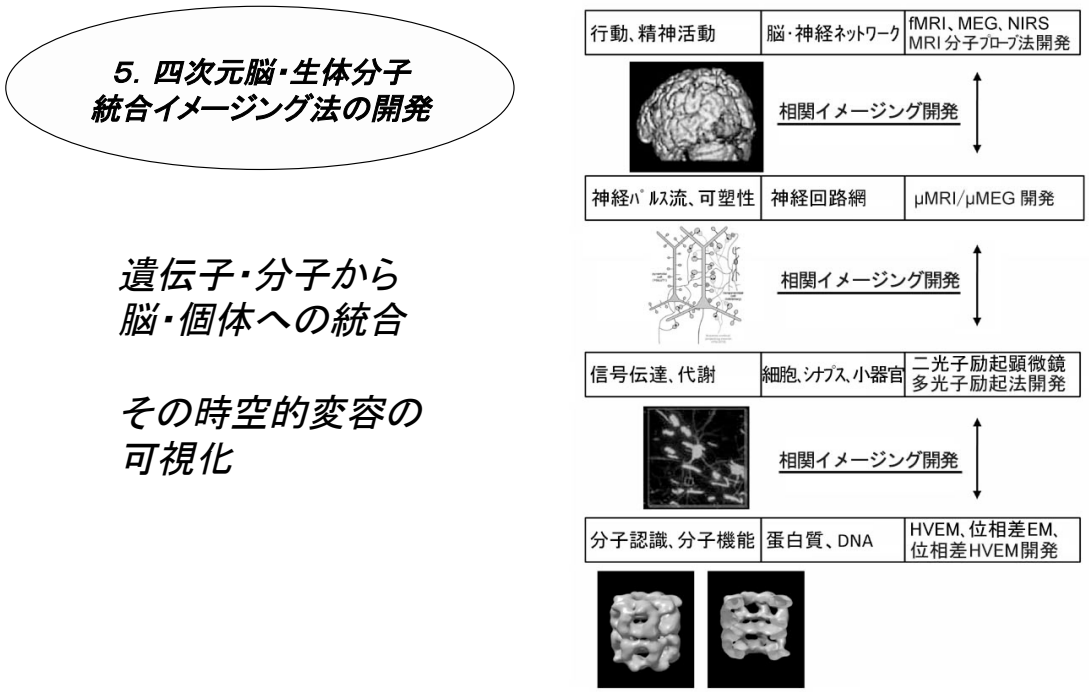

図 3. 脳・人体の生体内分子イメージングの一大センターに

無固定・無染色氷包埋標本の超微小形態観察を世界で初めて可能とした極低温位相差電子顕微鏡などの、生理学研究所が自ら開発した最新のイメージング装置とその周辺技術をコミュニティにオープンし、その使用を特定した形の「計画共同研究」を、全国の研究者からの公募によって実施していく。

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たい。

2. 各種研究技術・データベースの共同利用的供給

生理学研究所が持っている最先端で高度の研究技術、研究手法や研究ソフトウエアなどをすべてデータベース化しはじめている。また、脳と人体の働きと仕組みについての正しい教育情報についてもデータベース化していく。これらのデータベースはすべてホームページ上で公開し、共同利用に供していく。

3. 実験動物の共同利用的供給およびその行動様式解析

遺伝子改変マウスのみならず、遺伝子改変ラットを作製し、「計画共同研究」に供していく。このように作製された動物の行動様式を解析することにより、脳の高次機能変化を理解することが求められているが、各施設でその設備を整えるのが困難であるので、本年度行動様式解析室を立ち上げマウス・ラットの行動様式を系統的に解析する計画研究も開始する。更には、「ニホンザル・ナショナルバイオリソースプロジェクト」の中核機関として、脳科学研究実験動物としてのニホンザルを全国の研究者に安定的に供給する。

4. 研究会、国際研究集会、国際シンポジウムの開催

保有している各種会議室、共同利用研究者宿泊施設をフル稼働させて、多数の「研究会」、「国際研究集会」、「国際シンポジウム」を全国の国公私立大学・研究機関の研究者からの公募・審査採択によって開催していく。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く。また、生理学研究所は、研究者コミュニティによる今後の研究方向や研究プロジェクトの策定においても、合意形成の場・プラットホームとしての役割を果たしていく。

5. 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、全国の多様な分野の脳科学研究者の共同研究ネットワークの中心拠点を将来的に担っていく。また、脳科学の多様な分野を理解することができる若手脳科学研究者育成も極めて重要な課題である。このため2008 年度の概算要求として「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」を提出した。これはまさにこのような内外のニーズに応えるためのものであった。幸いにもこの課題は採択されたので、生理学研究所は本年度新たに「多次元共同脳科学推進センター」を設立し、全国の脳科学推進と若手研究者育成の拠点形成を目指している。

当面、実用化を目指した異分野連携の有用な例としては、BMI の「医工連携」的開発に不可欠の基礎研究を行う「脳内情報抽出表現研究プロジェクト」と、ニホンザル脳への遺伝子発現技術の開発を進める「霊長類脳基盤研究開発プロジェクト」を取り上げる。更には、「脳科学新領域探索研究プロジェクト」を立ち上げることにより、脳科学を軸に新たな共同利用方式を検討し，新たな領域を開拓していくと同時に，脳科学に関連する多くの領域を統合的に理解する若手脳科学研究者育成も行う。

また、生理学研究所は、「岡崎統合バイオサイエンスセンター」の一翼を担い、膜タンパク質構造・機能解析研究における異分野連携的共同研究を推進し、更には「機構内分野間連携事業：バイオ分子センサーの学際的・融合的共同研究」を担当することによって、この研究領域においても異分野連携共同研究を推進していく。

1.4　若手生理科学者・若手脳科学者の育成

生理学研究所はその第 3 の使命を果たすために、次の 5 つの取り組みを推進していく：

1. 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻としての大学院教育

総合研究大学院大学の基盤機関として、めぐまれたインフラとマンツーマン教育を可能とする豊富な教員数を生かして、5 年一貫制大学院教育を行い、国際的生理科学研究者を育成し、全国・世界に人材供給していく。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・指導を行っていく。

2. 異分野連携大学院脳科学教育プログラムの中心拠点の形成

多様な分野に精通した若手脳神経科学者の育成のために、全国の国公私立大学・研究機関に分散した、(基礎神経科学、分子神経生物学、工学、計算論的神経科学、計算科学、臨床医学、心理学などの）多くの異なる分野の優れた脳科学研究者を集結して、大学の枠を超えたネットワーク的異分野連携大学院教育プログラムを推進する中心拠点を担っていく（図 4 参照)。そして、本プログラムの成果や評価に基づき、全国の大学との意見調整によって必要となれば、その発展線上に総研大における「脳神経科学専攻」の新設も目指したい。これは先の項で述べた「脳科学新領域探索研究プロジェクト」を担当する脳科学新領域開拓研究室により推進する。

3. 各種トレーニングコース・レクチャーコースの開催

「生理科学実験技術トレーニングコース」を毎夏開催すると共に、「バイオ分子センサーレクチャーコース」も開催する。また、「異分野連携脳科学実験技術レクチャーコース」や「同トレーニングコース」も開催する。これらによって、全国の若手研究者・大学院生・学部学生の教育・育成に多彩な形で取り組んでいく。

4. 博士研究員制度の充実化

生理学研究所独自の博士研究員を各部門・施設に最低 1 名配置し、特任助教や連携研究フェローなどの若手研究者も増員し、毎年公募採択の形で若手研究者育成のための研究費や研究発表のために旅費 (国内外）の支援を行っていく。科研費や JSPS や JST などの研究費雇用の博士研究員にも、同様の若手育成措置を講ずる。

5. 未来の若手研究者の発掘・育成のためのサイエンスパートナー事業

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」や岡崎北高校の「コスモサイエンスコース」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」の担当を、これまでと同様に引き受けていき、最新の生理科学・脳科学の学術情報の発信に努める。更には、「人体の働き（機能）とその仕組み（メカニズム)」についての正しい教育をサポートするために、全国の初等・中等・高等学校の教員を対象とするサマースクールを開催する。また、全国の大学教員による初等・中

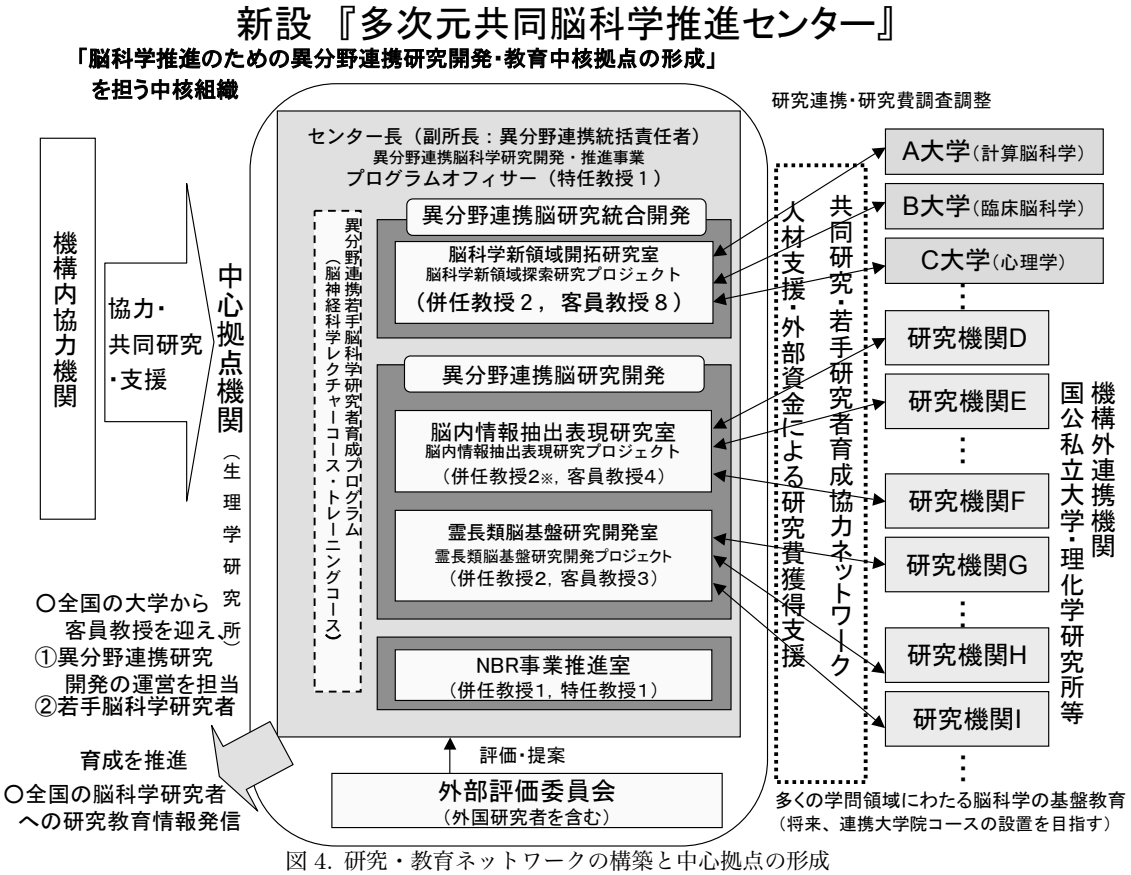

図 4. 研究・教育ネットワークの構築と中心拠点の形成

等・高等学校教育へのサイエンスパートナー活動に対する協力・支援も大学共同利用の一環として行っていく。これらの活動によって、未来の若手研究者としての子供達を発掘・育成していきたい。

1.5　今後の生理学研究所の運営方向

上記の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次の 5 つの点に留意していく：

生理学研究所は、分子から個体へと統合していくという研究姿勢においても、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、あくまでボトムアップ的な形で研究を推進していきたい。

本来、生理学は閉鎖的な学問ではなく、多くの異なる分野との交流によって絶えず自身を革新してゆくべき学問である。また、事実これまでの「ノーベル生理学・医学賞」の対象となった研究の多くは、異分野との交流や、異分野における研究・実験手法の導入によって成し遂げられてきた。従って、生理学や生理学研究所の将来の発展の道は、異分野との交流によって切り拓かれるものと考えられる。今後、異分野連携の全国的なネットワークを構築し、その中心拠点を担っていきたい。幸いにも 2008 年度に採択された特定教育研究経費「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」 により、「多次元共同脳科学推進センター」を設置し、本課題を強力に推進する（図 4 参照)。

異分野連携の接点の場として、“膜タンパク質研究”や“バイオ分子センサー研究”などの分子レベルの研究分野のみならず、新しい“四次元脳・人体分子イメージング法開発”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”や“ニホンザル脳遺伝子発現技術開発”などの脳科学研究にも求めていきたい。そして、ニホンザルにおける研究で発掘された問題を解決するために、遺伝子改変の可能なマーモセットにおける脳研究にも歩を進めて行きたい。

生理学研究所はヒトの脳の非侵襲的研究のため

に MEG や fMRI や近赤外線スペクトロスコピー（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。これに加えて、最近、極低温位相差電子顕微鏡法の開発に成功し、更にこれを発展させて極低温位相差超高圧電子顕微鏡法の開発へと歩を進めている。また、多光子励起レーザー顕微鏡法を用いて、生体内（即ち生きたままの）脳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も行っていきたい。これらの開発と、マルチな装置や技術の配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したい（図 3 参照）。

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、「広報展開推進室」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きたい。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。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して行きたい。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「点検連携資料室」が中心となって、各種の研究・教育・技術情報をデータベース化する取り組みを推し進めている。更には、「技術課」と「点検連携資料室」と「広報展開推進室」が中心となって、空間軸に時間軸を加えた四次元イメージングをまず脳について構築し、それをステップにして、四次元人体イメージングの構築を目指したい。

生理学研究所は、広範囲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、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も果たしていきたい。

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、お互いに協力す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きたい。

2　中期計画・年度計画・評価

現在、生理学研究所では、異なる制度に従い異なる目的のために、複数の評価が行なわれている。それぞれ評価はお互いに関係しているが、観点、内容、評価者等が異なる。

1. 事業年度の業務実績に関する評価
2. 中期目標期間の評価
3. 生理学研究所の点検評価
4. 研究教育職員の再任評価

今年度は特に中期目標期間の評価の年であり、特に年始から報告書等提出期限の 6 月末まで、色々な書類作成作業が行われた。その後、10 月には平成 19 年度の業務実績に関する文部科学省国立大学法人評価委員会の評価が公表されている。また中期目標期間の評価は、平成 20 年度末に公表される予定である。

2.1　事業年度の業務実績に関する評価

文部科学省国立大学法人評価委員会（以下、評価委員会）が行なう中期計画の年度毎の業務実績評価である。この評価は、主に研究以外の業務の評価を行う。中期計画が開始されたのが 2004（平成 16）年 4 月であり、この年度評価は 2008 年度で 4 回目である。

これまでと同様に自然科学研究機構の評価に関するタスクフォース（座長は小杉分子研教授、生理研委員は井本、南部）が中心ととなって昨年度（平成 19 年度）の実績報告書（案）及びその付属資料を作成し、自然科学研究機構の諸会議で審議、改訂した後、報告書は 6 月末に文部科学省に提出された。その後の評価委員会からの書面による質問、評価委員会によるヒアリングも、特に大きな問題なく進められた。

評価委員会の評価は、2008 年 10 月 5 日に公表された。全体評価としては、研究者コミュニティの意見を踏まえた研究体制の見直しが継続的に行われていること、分野を越えた研究組織間で連携して実施するプロジェクトを引き続き推進するとともに異分野間の研究交流を国際レベルで推進していること、等が評価されている。また研究者や研究者コミュニティの満足感や達成感、向上心へのインセンティブを与え続ける様なマネジメントを継続すること、若手研究者が魅力を感じるような教育を行うこと等が期待される項目としてあげられている。なお、機構としての一体感・総合的な取組が十分見えてこないという印象を受けるというコメントがあった。

項目別評価では、4 項目のすべてに関して「中期目標・中期計画の達成に向けて順調に進んでいる」という評定であった（第Ⅶ部 p.179 参照）。この中では、機構において「動物実験規定」を制定し、実施体制を整備したこと、点検連携資料室・広報展開推進室の設置等が取り上げられている。

教育研究面では、脊髄障害による上肢麻痺からの機能回復に大脳皮質が関与していること示した研究や、脳機能イメージングを用いた自己認知と自己評価の神経基盤に関する研究がコメントされている。

本点検評価報告書を作成する時期は、中期計画の最終年度の年度計画を立てる時期でもある。6 年間の中期計画期間が終了してからどのように評価されるかは未定であるが、これまでの経過を十分把握し、中期計画の項目で達成されていない項目に関して対策を講じていく必要がある。(2008 年度の年度計画は、第Ⅶ部 p.179 を参照)。

平成 21 年 1 月 28 日に開催された評価委員会総会では、文部科学大臣が第 1 期中期目標期間終了時に行う組織・業務全般の見直しに盛り込むことが必要と考えられる内容が、“国立大学法人の組織及び業務全般の見直しに関する視点”、“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” としてまとめられている。大学共同利用期間法人に対しては、異なる研究者コミュニティ に支えられた機関が機構を構成し、従来の学問分野を越えた取組を進め、一定の成果を上げてきたことを認めながらも、機構としての一体的な運営を一層推進することが今後の課題であると述べられている。

2.2　中期目標期間の評価

本来、中期目標期間の評価は、期間終了後に行なわれるべきものであるが、評価結果を、次期の中期目標・中期計画に活かすため、中期目標期間の評価は 4 年次終了後である 2008 年度に行われた。この評価は一時期「暫定評価」と呼ばれていたが、「平成 20 年度に行なわれる評価」という呼び方がされている。

この評価で、研究・教育に関係する部分は、評価委員会からの要請を受けて、大学評価・学位授与機構が教育研究組織の現況分析（教育研究の水準と質の向上度）と中期目標の達成状況について行う。研究・教育以外の部分に関しては、事業年度毎の評価と同様に文部科学省の評価委員会が行う。全体を評価委員会がまとめて年度内に最終的な評価結果を出す予定となっている。

教育・研究評価の実施要項はかなりの紆余曲折を経て定まった。理系・文系だけではなく芸術系などの評価方法も含めなくてはならないという点で、実施要項の作成に手間取った様である。研究に関する現況分析は、発表論文を中心とする業績の評価として行われた。

具体的には、非常に優れた業績（発表論文）を、その選んだ根拠とともに説明する現況調査票を作成した。この現況調査票は、大学の学部・研究科毎に作成するものであり、自然科学研究機構の場合、各機関が作成した。生理研の選んだ論文は、「卓越した水準にある」もの（SS）9 報、「優秀な水準にある」もの（S）18 報、合計 27 報であった。なお論文の判断基準は、学術的な判断ではなく、総説への引用、被引用数、受賞等という既に受けた評価を基に行われた。「質の向上度の分析」は、本来、中期計画期間前後の比較から論じられるべきものであるが、今回は「前」の資料がないため、中期計画期間開始後に進展が著しかった事項を述べる部分として使用された。生理研の場合、現況調査票は本文 4 ページ、資料 5 ページ、研究業績リスト 2 ページであり、大きくないものであった。

一方、達成状況報告書は自然科学研究機構として作成する報告書であるが、研究が主であることから、かなりの部分は各研究所の記述に充てられた。達成状況報告書の大きさは、本文 55 ページ、資料 75 ページ、領域説明書（業績リスト）71 ページ、研究業績説明書約 350 ページであった。これらの調査票、報告書は、資料とともに作成され、2008 年 6 月末に提出された。また 11 月 6 日に訪問調査が東京の機構事務局で行われた。2009 年 1 月頃に大学評価・学位授与機構から、評価結果の内容についての確認を求められ、年度内に評価が確定する予定である。

なお、機構の「第二期中期目標及び中期計画等検討委員会」により、2010 年度開始の次期中期目標（素案）と中期計画の作成作業が、2008 年 9 月から開始されている。生理研からは、南部教授が小松教授参加している。

2.3　生理学研究所の点検評価

本点検評価書がこれに当たる。この点検評価作業は 1993 年より毎年行なわれている。評価内容の詳細は毎年変化しているが、基本的には、2 つの内容からなっている。その一つは、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である。所内の研究教育職員が課題を分担し報告書案を作成し、点検評価委員会（規則を第Ⅶ部 p.177 に掲載）ならびに運営会議にて審議していただく。もう一つは外部有識者による研究部門業績評価である。毎年、3–4 つの研究部門の外部評価を行なうので、それぞれの研究部門は 3–4 年毎に外部評価を受けることになる。これらに加えて、研究所の活動が把握できるように、研究業績のリスト、各研究部門の活動の要約を含めている。今年度から研究領域を 6 つに別け、それぞれが総括をする部分を設けた。

研究所活動の点検：

研究所全体の活動を総括し問題点の抽出と解決策を模索することは、特に法人化後重要性を増している。特に、今年度は、多次元共同脳科学推進センターが 4 月に設立され、既存のセンターも改変・改名されるなど、組織体制に大きな変化があった。これらの組織改編は、これまでの点検評価に基づき研究所活動を幅広く展開するためになされたものであり。今後新体制での研究所の活動状況を点検し、変化し続ける研究環境下で共同利用研としての機能を増進していくことが求められる。

外部評価：

以前は外部評価委員の選考は、各方面の意見を参考にしながらも所長が行なっていたが、昨年度からは外部評価委員を関係学会に推薦していただく事となった。今年度も昨年度と同様に、日本生理学会と日本神経科学学会にお願いし、それぞれ 3 名の外部評価委員を推薦していただいた。海外研究者については、財政的な問題のため、従来通りの方法で、学会等で日本を訪れた研究者および生理研外国人客員教授に評価を依頼した。

2.4　研究教育職員の再任評価

生理学研究所では、2002 年より任期制をとっているが、2004 年 4 月の法人化の際に任期制の制度が変ったため、実質的には 2004 年からということになる。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 年とする。任期更新は任期を定めずに採用とする。2004 年 4 月からの任期は、2009 年 3 月に終了するため、2007 年 3 月に開催された生理学研究所運営会議で再任評価委員会の設置が決められ、委員会で任期更新の審査の進め方を決めそれに則って審査が行われた。経過、問題点等については、2008 年 10 月に開催された生理学研究所運営会議で提出された報告書に詳しく記載してある(第VI部 p.190 参照)。

今回任期更新のための審査の対象となった研究職員全員の任期更新が認められた。任期更新のための条件は、諸条件により変えられていくものと考えられるが、今回の任期更新の条件が、今後の任期更新を決めるための目安となるであろう。なお、度々委員会に出席いただき、長時間にわたる議論のなかで率直なご意見をいただいた外部委員の先生方にこの場を借りて謝意を表したい。

2.5　効果的な評価制度を目指して

生理学研究所には 15 年以上にわたる自己点検・評価の歴史がある。評価の方法は毎年同じではなく、少しずつ変化してきている。自己点検に関しては、研究所の課題を整理することにより、将来に向けての計画立案に役立つようにしている。問題点の理解を共有するために一定の役割を果たしていると考えられる。一方、外部研究者による研究部門の業績評価は、(いわば納税者の代表として) 研究成果を偏りのない観点から評価していただくとともに、改善点を含め研究の方向性についての示唆をいただくことを目的としている。しかしながら、評価という制度が十分に根付いていないわが国では、評価結果がどのように使われるかが不明確であるためか、評価はともすると月並みな表現にとどまっていることが少なくない。従来、外部評価者には比較的自由な形式で研究部門の評価をお願いしてきたが、これまでの積み重ねをふまえて、評価のポイントをある程度整理して評価を依頼する方がよいと考えられる。同様のことは自然科学研究機構 教育研究評議会でも指摘を受けている。

今年度は中期目標期間の評価も行われたこともあり、評価担当者にとってはなかなか忙しい年度であった。しかし最終的に提出した書類の量から振り返って考えれば、作業量は恐れていたほど莫大な量ではなかったと感じられる。評価関係者が苦労したところは、むしろ何をどのように書けばよいかよくわからないということであった。全ての関係者にとってこの中期目標期間の評価は初めての経験であり、やむをえないことであったのであろう。一方、事業年度の業務実績報告書を作成するために、毎年かなりの労力を費やしているわけであるが、これらの積み重ねがあったからこそ、今回の評価作業が一応滞りなく行われたと思われる。今後、評価の結果がどのように使用されるのか、状況を冷静に判断していく必要がある。

3　共同研究・共同利用研究

3.1　概要

大学共同利用機関である生理学研究所は、一般共同研究、計画共同研究（必要に応じて適宜、最も重要と思われるテーマを選択して集中的に共同研究をおこなう）および各種大型設備を用いた共同利用研究を行っている。別表（p.22 参照）に示すように、毎年多くの共同研究が行われており、本年度も計 35 件の一般共同研究と計 30 件の計画共同研究を行い、着実な成果をあげている。

生理学研究所の共同研究のもう 1 つの重要な柱は生理研研究会である。本年度も計 25 件が実施あるいは予定されている。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班会議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。また今年度から「国際研究集会」が開催されることとなり、1 件が既に開催された。海外の研究者を招き英語で行われる研究会であり、その成果に期待が寄せられている。未だ知名度が低く、今年度の開催は 1 件だけであったが、今後は徐々に増加するように、広報活動にも力を入れていきたい。

本年度に生理学研究所から発表された論文のうち、多くの論文が国内外の施設との共同研究によってなされたものである。このことは生理学研究所が大学共同利用機関としての役割を十分果たしていることを示すものである。本年度に顕著な業績をあげたものを資料として第Ⅴ部（153）に掲載した。

3.2　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に伴い、昨年度は 61 件、今年度は 60 件が行われている。

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。今年度からは、従来の「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」に加えて、「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」が開始され、計 27 件が行われている。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。さらに来年からは、「マウス・ラットの行動様式解析」が開始予定であり、一層の充実が予想される。今後も多くの共同研究の申請を期待している。

3.3　超高圧電子顕微鏡共同利用実験

生理学研究所に超高圧電子顕微鏡（H-1250M 型）が、1982(昭和 57) 年 3 月に導入されている。生理学研究所の超高圧電子顕微鏡は、1,000kV 級の装置で、医学生物学用に特化した装置として我が国唯一であるので、設置当初より全国に課題を公募して共同利用実験を行ってきた。最近は「生体微細構造の三次元解析」「生物試料の高分解能観察」「生物試料の自然状態における観察」の 3 つのテーマを設定している。2008（平成 20）年度には、この全国共同利用実験の実施計画は 27 年目に入っている。本研究所の超高圧電顕の特徴を生かした応用研究の公募に対して全国から積極的な応募がある。2008 年度は「生体微細構造の三次元解析」に関連する課題が主であり、合計 13 課題が採択されている。この中で外国の研究者がメンバーとして正式に参加している課題は韓国から 4 件、米国から 1 件の計 5 件あり国際的にも利用されていると言える。今年度は、これまでに論文が 2 件報告されている。韓国の啓明大学関連のもの 1 件、藤田保健衛生大関連のもの 1 件である。またドイツのマックスプランク研究所 (ドレースデン) からの神経前駆（上皮）細胞に関連する論文が 10 月初旬にヨーロッパの雑誌に受理されている。このほかに昨年、京都工芸繊維大学から Acta Histochemica et Cytochemica に発表された培養神経細胞内の膜蛋白質の局在を研究した論文が 2008 年 10 月に日本組織細胞化学会論文賞を受賞している。

設置以来約 26 年半の生理学研究所の超高圧電子顕微鏡の平均稼働率は、約 80 %である。全利用日数の約半分を所外からの研究者が使用しており 1,000kV 級超高圧電子顕微鏡の医学生物学領域における日本でのセンター的役割を果たしてきた。今年度も 9 月末現在で、所外 14 日、所内 32 日の利用があり、平成 20 年度前期の稼働率は約 50 %である。設置以来約 26 年半が経過しているが、装置は各部の劣化に伴う修理改造を伴いながらも現在も高い真空度のもとに高い解像度を保って比較的安定に運転されている。しかしいろいろの箇所で、装置や部品の劣化も進んでいることが考えられ、予断を許されないところもあると考えられる。また近年、医学生物学分野での超高圧電子顕微鏡研究者コミュニティの三次元断層像撮影に対する強いニーズに応えていくためにも、近年の技術発展を取り入れた電子顕微鏡のデジタル化を進め、迅速で自動化されたデータ取得およびデータ解析を可能とすることも必要である。このような点を考慮すれば、今後、より一層成果を挙げていくためには、更新または、大規模な修理改造が望まれる。

3.4 生体磁気測定装置共同利用実験

生理学研究所は 1991 年に 37 チャンネルの大型脳磁場計測装置（脳磁計）が日本で初めて導入されて以後、日本における脳磁図研究のパイオニアとして、質量共に日本を代表する研究施設として世界的な業績をあげてきた。同時に、大学共同利用研究施設として、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。平成 14 年度には基礎脳科学研究用に特化した全頭型脳磁計を新たに導入し、臨床検査を主業務として使用されている他大学の脳磁計では行い得ない高レベルの基礎研究を行っている。

脳磁計を用いた共同研究としては「判断、記憶、学習などの高次脳機能発現機序」「感覚機能及び随意運動機能の脳磁場発現機序」という 2 つの研究テーマを設定し募集している。生体磁気計測装置共同利用実験の共同利用の件数は 5 ないし 6 件、外部の施設からの参加人数は 15-20 人程度で推移している。平成 14 年度に新型機器に更新される前は、2 ないし 3 件であったので、新型機器への更新の効果が出ているものと思われる。本年度も 7 件の採択があり 14 名が外部機関から参加している。また今後は、他の非侵襲的検査手法である、機能的磁気共鳴画像（fMRI)、経頭蓋磁気刺激（TMS)、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）との併用をいかに行っていくが重要な問題になると思われる。

本年度の共同研究の成果として英文原著論文を 8 編発表した（印刷中を含む)。第 1 著者は、名古屋大学医学部、大阪大学医学部、中央大学文学部、三重大学医学部、海外では、ドイツのフランクフルト大学、米国の NIH、英国のバーミンガム大学、イタリアのキエッティ大学である。

3.5 磁気共鳴装置共同利用実験

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。本年度の共同研究件数は 14 件、外部機関からの参加者は延べ 53 名である。現在の装置は平成 12 年に導入されたもので、3 テスラという高い静磁場により通常の装置（1.5 テスラ）に比較して 2 倍の感度をもち、特に脳血流計測による脳賦活実験においては圧倒的に有利である。また、特別な仕様を施してサルを用いた脳賦活実験をも遂行できるようにした点が、他施設にない特色である。さらに、実験計画、画像データ収集ならびに画像統計処理にいたる一連の手法を体系的に整備してあり、単に画像撮影装置を共同利用するにとどまらない、質の高い研究を共同で遂行できる環境を整えて、研究者コミュニティのニーズに応えようとしている。平成 12 年の機器導入以来の共同利用による英文原著論文発表数は既に 19 報に達している。

現在装置の状態は良好であるが、問題点として所内対応研究教育職員の不足が挙げられる。最近研究人口の増大している脳賦活検査は、主に人間を対象としている関係上、倫理委員会の検討が必須であることから、共同利用には、所内対応研究教育職員との共同研究が前提となる。脳賦活検査の適用は認知科学全般に広がりつつあり、共同利用の申込は人文系（特に言語・心理領域）からの増加が顕著である。一方で、所内対応研究教育職員の守備範囲は限られており、現在の教授一名、助教三名による対応には限界

がある。その負担を軽減するため、生理研トレーニングコース、生理研研究会を積極的に組織して、機能的 MRI についての、最新の撮像、実験デザインならびにデータ解析手法の周知と共有化を図っている。また、画像撮影用人員の確保も課題であったが、リサーチアシスタント（大学院生）の業務として、スタッフの監督下に画像撮影を行うことにより、対処している。一方で、撮影機器ならびにネットワーク機材のメンテナンス、撮像技術の高水準での安定化、実験用課題プログラムのデータベース化に技官の関与を大幅に増やすなど、業務の切り分けと専門化を進める必要がある。

3.6 2 光子レーザー顕微鏡を用いた共同研究

2 光子励起顕微鏡システムは、低侵襲性で生体および組織深部の微細構造および機能を観察する装置であり、近年国内外で急速に導入が進んでいる。しかし、安定的な運用を行うためには高度技術が必要であるため、共同利用可能な機関は生理研が国内唯一である。現在、2 台の正立（in vivo 用）と 2 台の倒立（in vitro 用）の 2 光子励起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 1mm の深部構造を 1 μm 以下の解像度で観察できる性能を構築している。深部観察技術に関して、科学技術振興機構の産学協同プロジェクトにおいて光学顕微鏡メーカーと共同開発を行なった。また、生体内神経細胞の Ca^{2+} 動態イメージング技術の確立および長時間連続イメージングのための生体固定器具の開発を行うとともに、同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察技術の確立を行った。本年度は正式な生理研共同研究という形はとっていないが、現在は生体恒常機能発達機構および生体情報解析室が研究室単位での共同研究を受け入れている。来年度から生理研計画共同研究として多くの共同研究を受け入れる予定である。今年度は 6 件の共同研究を行った。また、2 光子顕微鏡システムの観察には 20 件を超える来所者があった。また、所内外から約 20 名の研究者が参加する 2 光子励起法・レーザー基本知識勉強会をほぼ毎週、共同研究を見据えた所外講師を招いたイメージングセミナーをほぼ毎月おこなっている。更に、特定領域研究「細胞感覚」の支援班として領域内共同研究にも供している。今後、更に共同研究申請数の増加が見込まれる。一方、2 光子励起システムはクラス IV の高出力フェムト秒パルスレーザーを使用するとともに、光学系調整に熟練技術を要するため厳重な安全管理が必要であり、基本的に所内の対応人材の数が不足している。今後、レーザー維持管理、および共同研究に対応できる人員の確保、および大容量画像処理システム構築が大きな課題である。

3.7 研究会

研究会も毎年件数は増加しており本年度は 25 件が採択され 1000 名以上の参加者が予定されている。生理研研究会は件数、参加者数ともに、岡崎地区の他の 2 研究所の研究会をはるかに多く、生理研の共同研究の大きな特徴の 1 つとなっている。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」が発足したりすることも多い。たとえば、平成 6–8 年に「グリア研究若手の会」として行われた研究会はその後、特定領域 (B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」へと繋がり、その後現在の「グリア神経回路網」の特定領域と発展した。また、バイオ分子センサー関係の生理研研究会が今年度から発足した特定領域研究「セルセンサー」に繋がった。この他、毎年行われるいわゆるシナプス研究会や ATP 関係、細胞死関係の研究会は、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。

さらに今年度より生理学研究所国際研究集会 (NIPS International Workshop) の公募が開始された。これは、生理学研究所研究会のより一層の国際化と充実を図るため、海外の研究者を数名招聘して行う。年間 3〜5 件程度の採択を予定しており、研究集会の規模により 75 万円を上限として生理学研究所が補助する。50〜100 名程度の参加者を予定しており、毎年 1 ないし 2 回行われている生理研コンファレンスと比較して、比較的小規模なワークショップ的な内容と定義している。今年度は、 東京大学の岡部 繁男教授が代表者として「From photon to mind - advanced non-linear imaging and fluorescence-based

biosensors」が成功裡に開催された。

3.8 国際共同研究

生理学研究所では、国内だけではなく海外の研究施設とも幅広い共同研究を行っている。詳細は国際交流（第 I 部 第 6 章 国際交流（p.28））を参照。

生理学研究所共同利用研究年度別推移

年度区分	一般 共同研究	計画 共同研究	研究会	国際 研究 集会	超高圧電 子顕微鏡 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	計
平成 13 年度								
採択件数	28	6	17		12	10	3	76
共同研究参加人員	169	28	323		35	48	12	615
旅費予算配分額	10,276,000	1,871,080	8,100,000		1,116,280	1,777,000	1,000,000	24,140,360
旅費執行額	9,031,680	1,770,390	9,222,090		811,880	2,201,160	1,014,720	24,051,920
平成 14 年度								
採択件数	33	4	20		10	11	5	83
共同研究参加人員	206	17	470		26	50	14	783
旅費予算配分額	11,091,700	975,080	10,100,000		1,116,280	1,777,000	1,000,000	26,060,060
旅費執行額	9,431,360	570,710	12,554,850		807,240	2,030,420	847,040	26,241,620
平成 15 年度								
採択件数	28	7	17		11	17	6	86
共同研究参加人員	220	33	364		30	79	18	744
旅費予算配分額	9,800,000	1,132,740	9,199,100		1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,581,840
旅費執行額	8,855,800	1,334,780	9,051,150		1,287,260	2,621,260	1,182,940	24,333,190
平成 16 年度								
採択件数	26	10	21		12	18	5	92
共同研究参加人員	195	41	271		27	90	16	640
旅費予算配分額	9,406,000	2,285,000	8,500,000		1,120,000	2,130,000	1,200,000	24,641,000
旅費執行額	5,676,560	590,270	8,365,430		1,122,320	2,130,010	1,209,956	19,094,546
平成 17 年度								
採択件数	34	29	26		10	11	6	116
共同研究参加人員	201	126	439		29	42	19	856
旅費予算配分額	9,453,340	6,117,180	10,650,000		1,304,000	2,046,020	1,352,000	30,922,540
旅費執行額	7,554,280	2,629,500	10,982,770		1,254,600	427,910	1,042,240	23,891,300
平成 18 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
平成 19 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
平成 20 年度*								
採択件数	35	30	25	1	13	15	7	126
共同研究参加人員	183	121	397	11	36	63	14	825
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
旅費執行額	3,787,080	2,094,650	8,268,870	578,131	352,380	463,280	220,340	15,764,731

*2009 年 1 月 27 日現在

4　多次元共同脳科学推進センター

脳科学の対象とする範囲が急速に拡大しており、生理学や神経科学以外にも工学や心理学など幅広い学問領域の連携とそれらの知識の統合が必要とされてきている。多次元共同脳科学推進センター（以下、多次元脳センター）ではこのような多分野の全国の脳科学研究者とネットワークを組みながら、有機的に多次元的な共同研究を展開する場を提供すため、平成 20 年度 4 月に設置された。多次元脳センターでは、センター長、特任教授（1 名）のもとに脳科学新領域開拓研究室、脳内情報抽出表現研究室、霊長類脳基盤研究開発室、NBR 事業推進室を置き活動を開始した（p.13 組織図 参照）。

脳科学新領域開拓研究室では、医学・生物学・工学・物理学など多くの領域にまたがった脳科学を系統的に習得させる体制を整備するため、異分野連携若手研究者脳科学養成プログラムの設計を行っている。生理研の教授 2 名に本プログラム客員教授・准教授 8 名（東北大学、NTT、名古屋大学、沖縄科学技術研究基盤整備機構、京都大学、東京医科大学、自治医科大学、東京大学）が加わり、脳科学研究の動向調査や新しい研究領域を検討し、また、脳科学研究者養成に関わるプログラムとして 2 回の公開シンポジウムを開催した。4 月に開催したキックオフシンポジウムでは、ブレイン・マシン・インタフェースや霊長類の遺伝子改変の研究の現状と将来の方向性について議論されたほか、将来のレクチャーコース開催に向けての準備として模擬講義が行われた。また今後の活動方針に関する意見交換を行った（プログラムは第VI部 p. 165 に掲載）。12 月東京で開催したシンポジウムでは、大学院生・若手研究者をターゲットとしてモデル講義が行われた（プログラムは第VI部 p. 166 に掲載）。一般参加者の内訳を検討したところ、生命科学を専門とする方が 54%、人文・社会科学 21%、工学 19% であり、異なる専門性を有する院生や研究者が、こうした脳科学の幅広い人材育成プログラムに関心を有していることが確認された。

脳内情報抽出表現研究室は、生理研教授 2 名と客員教授・准教授 4 名（順天堂大学、近畿大学、東京大学）で構成され、脳内の神経活動から運動制御、意思決定などの情報表現を抽出し、外部機器を制御するなどの技術（ブレイン・マシン・インタフェース）の開発に向けて、神経生理学、工学、計算論的神経科学、臨床医学、脳神経倫理学など様々な分野の研究者の共同作業を開始した。

霊長類脳基盤研究開発室は、生理研教授 1 名、基生研教授 1 名、客員教授 3 名（福島県立医科大学、理研 発生・再生科学総合研究センター、東京都神経科学総合研究所）からなる。高次脳機能や神経疾患に研究を進めるために分子生物学的な手法をヒトに近い霊長類の神経科学に導入することが必要であり、本室では遺伝子導入などの分子生物学的方法を霊長類にも応用できるよう開発し、高次脳機能や神経疾患の研究に供しようとしている。

NBR 事業推進室は、生理研教授 1 名、特任准教授 1 名、専門研究職員 2 名により、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の事業の円滑な運営を担当した。平成 20 年度はニホンザルを 21 の研究グループ（理研、新潟大学、生理研、放医研、京都大学、東北大学、東京大学、大阪大学、岡山大学、弘前大学、東京医科歯科大学、産総研、国立精神・神経センター）に 51 頭を供給した。また、ニホンザルの生理学的、生化学的データや行動の特性、またこれまでにどのような研究に用いられてきたか等、ニホンザルに関する調査とデータベースの作成を行った。（第 I 部 p.59 参照）

5　機構内研究連携

5.1　分野間連携研究事業「バイオ分子センサーの学際的・融合的研究」

2005（平成 17）年度に発足した本研究授業は 4 年目を迎え、バイオ分子センサーの基礎的・多次元的研究を、自然科学研究機構内の各研究所の研究者間の分野連携的な個人提案型計画共同研究を中核にして展開し、これを基礎にして全国の大学や研究所や民間研究機関、更にはマックスプランク研究所やウズベキスタン国立大学などの外国研究機関との学際的共同研究を進めた。そして、岡崎 3 研究所及び岡崎統合バイオサイエンスセンターの研究者が精力的に解析しているセンサーである Na^+ センサー、温度センサー、浸透圧センサー、容積センサー、グルコースセンサー、侵害刺激センサー、アミノ酸レセプターなどのセンサー膜タンパク質を中心に、FRET 法、パッチクランプ法、二光子レーザー顕微鏡法、免疫電顕法、動物行動解析法など多彩な技術を駆使して、これらのバイオ分子センサーの構造と機能に関する研究を分野間連携的に展開した。

生理研からは、岡田泰伸所長（機能協関研究部門）、井本敬二教授（神経シグナル研究部門）、永山國昭教授（ナノ形態生理研究部門）、重本隆一教授（脳形態解析研究部門）、鍋倉淳一教授（生体恒常機能発達機構研究部門）、箕越靖彦教授（生殖・内分泌系発達機構研究部門）、富永真琴教授（細胞生理研究部門）がコアメンバーとなり、基礎生物学研究所 野田昌晴教授（統合神経生物学研究部門）、分子科学研究所 宇理須恒雄教授（生体分子情報研究部門）も加わって研究を推進した。研究推進のために数名の特任助教を採用した。

2008 年度は、本連携研究推進の研究課題を機構内研究者（共同研究も含めて）から主に設備備品補助を目的として公募を行い、以下の 16 件を採択して研究を推進した。

- センサー膜蛋白質糖鎖構造決定法の開発
- 繊毛の作るノード流が個体レベルの左右性に変換される分子機能の可視化解析
- 新規 leucine-rich repeat（LRR）分子による微小管形成制御機構
- 光応答型イオンチャンネルバイオセンサーの開発
- Structure and mechanism of *Helicobacter pylori* VacA
- メラノプシン光受容センサーによる網膜神経節細胞活性化のメカニズム解析
- 塩分摂取行動を制御する神経情報処理機構の解明
- タンパク質のコンフォメーション変化を応用した細胞内レドックスバイオ分子センサーの開発
- VacA 自己集合体の構造とリガンド作用機構の解析
- VSP を用いた膜蛋白—PIP2 相互作用の解析系の確立
- 光応答性チャネル特性を行動学へ応用する技術開発
- ワニ TRP チャネルの温度感受性解析
- 容積センサーとしてのイオンチャネルのシグナル解析
- 原子間力顕微鏡を用いたバイオ分子センサーの空間配置の解析
- 新規ナノ粒子を用いた生体膜上タンパク分子の高分解能・多重標識法の開発
- 膵 β 細胞のインスリン分泌様式における TRPM2 channel の意義

また、本連携研究に関わる若手研究者（特任助教、博士研究員、大学院学生）の育成に必要な消耗品費、旅費の支援を目的として公募を行い、以下の 7 件を採択して研究を推進した。

- 生体の栄養状態および細胞外環境をセンサリングする ARK5 の生理機能解析
- 容積センサーとしてのイオンチャネルのシグナル解析
- タンパク質のコンフォメーション変化を応用した細胞内レドックスバイオ分子センサーの開発
- 新規ミツバチ TRP チャネルの電気生理学的特性と生理機能解明
- カリウム-クロライド共役担体 KCC2 の機能発現制御
- センサー膜蛋白質糖鎖構造決定法の開発
- 新規ナノ粒子を用いた生体膜上タンパク分子の高分解能・多重標識法の開発

加えて、本連携研究推進に関連する国際共同研究

推進のために、外国人研究員招聘の公募を行い、以下の 3 件を採択した。本連携研究推進に関連する国際共同研究推進のために、外国人研究員招聘の公募を行い、以下の 3 件を採択して研究を推進した。

- Ranokhon Kurbannazarova（ウズベキスタン国立大学 講師）（生理学研究所）「リンパ系細胞における容積センサーと容積調節の研究」
- 王文（中国西京医院精神科 講師）（生理学研究所）「グルタミン酸受容体発現とスパイン形態のリン酸化酵素や microRNA による調節」
- Hongtao LIU（中国医科大学附属第 1 医院麻酔科 助教授）（生理学研究所）「炎症刺激下におけるニューロンへのグリアからの伝達物質放出路」

平成 20 年 10 月 6, 7 日に岡崎カンファレンスセンターで「センサーの不思議：分子から個体まで」と題したレクチャーコースを開催し、以下の 10 人の機構内外講演者によるレクチャーの後、活発な討論を行った。(総参加者 78 名)。

平成 20 年 7 月 28 日-8 月 1 日に岡崎で開催された第 19 回生理科学実験技術トレーニングコース「生体機能の解明に向けて–分子・細胞からシステムレベルまで–」で、以下の 3 つのコースを支援した。

- 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 光子顕微鏡による細胞の動態と機能の可視化解析法–その基礎と応用
- パッチクランプ法

「バイオ分子センサー連携研究プロジェク」トレクチャーコース
日程：2008 年 10 月 6 日 – 7 日
場所：岡崎コンファレンスセンター

河野憲二（奈良先端大学）	小胞体ストレスセンサーによる異常タンパク感知機構
養王田正文(東京農工大学)	分子シャペロンの変性タンパク質認識機構
山田勝也（弘前大学）	蛍光グルコースとメタボリックウェーブ
柳澤勝彦（国立長寿医療センター研究所）	糖脂質が形成するアミロイド “場”
鵜川眞也(名古屋市立大学)	内耳蝸牛有毛細胞に存在する機械電気変換イオンチャネル候補遺伝子の同定
黄 志力 (大阪バイオサイエンス研究所)	睡眠の分子機構を探る
栗本英治(名古屋市立大学)	味覚修飾タンパク質の構造と機能
青野重利（岡崎統合バイオサイエンスセンター）	ヘム含有型センサータンパク質によるガス分子センシングとシグナル伝達
前仲勝実（九州大学）	生体防御に関わる細胞表面での多様な分子認識に関する構造生物学的研究
池崎秀和（インテリジェントセンサーテクノロジー）	人工脂質膜を用いた味覚センサー

5.2 イメージングサイエンス

1. 2006 年度より、岡崎 3 研究を中心として分野創成機構連携研究「イメージングサイエンス」が進められている。2008 年度は、4 件のイメージング関連研究が採択された。「超高圧位相差電子顕微鏡をベースとした光顕・電顕相関 3 次元イメージング」(代表 永山國昭教授、統合バイオ)、「大脳皮質の分子神経解剖学」(代表 川口泰雄教授、生理研)、「ナノ光イメージング」(代表 岡本裕巳教授、分子研)、「レーザーバイオロジー－生命活動を理解する新しい光技術－」(代表 鍋倉淳一教授、生理研）である。本年度は、この 4 者の連携として、各分野でのイメージング成果を社会に発信する仕組み作りを試行した。そのため、天文台で先行している「4 次元シアター」を 4 者それぞれの専門領域にまで拡大し、プラズマ－生体－天体という自然階層をつなぐ「自然階層 4 次元シアター」の構築に着手した。

2. 実施体制（所属・職名・氏名：代表者は◎）
<機構内>
◎ 統合バイオサイエンスセンター・教授・永山國昭

統合バイオサイエンスセンター・助教・Danev, Radostin
生理学研究所・教授・重本隆一
生理学研究所・教授・川口泰雄
生理学研究所・教授・池中一裕
生理学研究所・准教授・窪田芳之
生理学研究所・准教授・小野勝彦
生理学研究所・助教・深澤有吾
生理学研究所・助教・釜澤尚美
基礎生物学研究所・教授・野田昌晴
基礎生物学研究所・助教・新谷隆史
<機構外>
藤田保健衛生大学・教授・臼田信光
浜松医科大学・教授・瀬藤光利
埼玉大学・准教授・金子康子
韓国基礎科学支援研究所（KBSI）電子顕微鏡部・Youn-Jong Kim

3. 光顕・電顕相関イメージング法の創出を行うことがこの連携研究の目的である。この新手法は、生物試料において、同一サンプル同一視野に対し、動態を光学顕微鏡でとらえ、超微細構造を電子顕微鏡で観察することを目指すものである。2008 年度は、過去 2 年間の研究成果の上に立ち、研究を深化させるため次の目標を置いた。

ⅰ）光顕－電顕相関法の手法開発の継続
ⅱ）光顕-電顕相関染色法の応用探索
ⅲ）細胞内蛋白質の同定のための相関法開発と応用
ⅳ）上記標識剤の代謝的細胞内取り込み法の開発
ⅴ）培養神経細胞，脳組織（マウス）を用いた神経活動変化に伴う細胞内外の形態変化の研究。
ⅵ）電顕による電位イメージング法の探究。

対応する課題では、以下の研究が進展した。

ⅰ）光顕－電顕相関法の手法開発の継続
光顕染色剤としての本来の性能（光顕染色能）を変えず、電顕コントラストを高めるため、染色剤中に臭素、沃素などの重原子ハロゲンを導入し、更に電顕の高コントラストを追求する。シアノバクテリアの DNA 複製と細胞分裂の相関について、光顕－電顕相関法により新知見を得た（永山、Danev、金子)。

ⅱ）光顕－電顕相関法の応用探索
Hoechst33342 を用いてシアノバクテリア DNA の高次構造変化につき光顕・電顕相関イメージングを行った（金子、永山)。

ⅲ）細胞内蛋白質の同定のための相関法開発と応用
細胞内蛋白質の同定のため抗体 Qdot を用いた相関法開発と神経細胞系への応用を行った（永山、重本、深澤、釜澤)。

ⅳ） 標識剤の代謝的取り込み法の開発
ナノ粒子細胞内取り込みによる質量分析イメージングの高解像化を行った（瀬藤)。

ⅴ）神経系の光顕－電顕相関観察
アストロサイトからのグルタミン酸放出のイメージングを行った（池中、小野)。位相差電子顕微鏡による神経軸索伸長過程の in vivo 観察を試みた（新谷、野田)。培養神経細胞，脳組織（マウス）を用いた神経活動変化に伴う細胞内外の形態変化の光顕－電顕相関観察を行った（永山、重本、深澤、釜澤)。

ⅵ）電位イメージング
新しい位相差手法を開発し、実験を試みている。（永山、臼田）

昨年に引続き、イメージングサイエンスのシンポジウムを共催の形で行った。岡崎で毎年開かれる生理研国際シンポジウムは 2008 年度で 39 回目を迎える。今年は代表者の永山が世話人となり、“Frontiers of Biological Imaging –Synergy of the Advanced Techniques” を岡崎にて開催した（2008 年 11 月 10 日〜12 日)。「イメージングサイエンス」の 4 つの連携研究からは、永山國昭、岡本裕巳、根本知己、Radostin Danev、窪田芳之、金子康子、臼田信光らが参加した。

5.3 階層と全体

2005 年度より、分子研と核融合研を中心として機構連携プロジェクト「自然科学における階層と全体」が進められている。2006 年度以降より、「プラズマ系におけるシミュレーション」と「生物系における情報統合と階層連結」との２つの副課題を設定し、それぞれの内容を分担すると共に、研究成果の報告と議論を行う全体の研究会を開催することによってプロジェクトを推進してきた。生理研からは、久保義弘教授（神経機能素子研究部門）と箕越靖彦教授（生

殖・内分泌系発達機構研究部門）がコアメンバーとして参加している。

生体機能の成り立ちを理解するためには、各階層において「階層を構成する素子（エレメント）についての理解」から始まり、「階層内でのエレメントの複合体化と情報のやりとりによる機能創出機構」の解明、さらには「上位階層への連結機構」を明らかにすることが必要である。生物・医学分野において、これらの問題はこれまで、各分野における個別の研究に委ねられ、体系的に議論されてきたとは言い難い。本プロジェクトは、これらの問題の解明に必要な各研究分野に共通する基盤を見出し、これを体系化することを最終的な目標とする。

2008 年度は、12 月 16・17 日に愛知県蒲郡にてシンポジウムを開催した。このシンポジウムでは、プラズマ系と生物両系に分かれず、全講演をプラズマ・生物両系の共通のセッションとして行い、分野を横断する討論を行った。生理研からは、重本隆一教授（脳形態解析研究部門）、また生理研が推薦した講師として松岡達特定准教授（京都大学大学院医学研究科）、増田直紀准教授（東京大学大学院情報理工学系研究科）が講演を行った。重本教授は「分子動態とシナプス形態から行動変化まで—記憶の長期定着に関わる階層と全体」、松岡特定准教授は「Kyoto Model: 心筋細胞機能の包括的シミュレーション」、増田准教授は「複雑なネットワークの構造・機能」の題目で講演を行った。今回のシンポジウムでは、“ネットワーク” が一つのキーワードとなり、物理、生物系ともに活発な討論が行われた。プロジェクト参加者の間に、「階層と全体」に関する共通の認識が少しずつ作られつつあるように思われる。講演者のリストを下に示す。

自然科学研究機構「自然科学における階層と全体」平成 20 年度シンポジウム
日程：2008 年 12 月 16 日– 17 日
場所：蒲郡「ホテル竹島」

重本隆一（生理研）	分子動態とシナプス形態から行動変化まで—記憶の長期定着に関わる階層と全体
望月敦史（基生研）	神経細胞樹状突起の自己組織的形態形成
中迫雅由（慶応大学）	細胞の空間階層X線イメージングの現在と未来への期待
平田文男（分子研）	生物階層と分子階層の接点：分子認識
木賀大介（東京工業大学）	理論を欲している実験分野としての合成生物学：生命のサブシステムを組み合わせて階層を登る
山本哲生（北海道大学）	塵も積もれば惑星となる
阿部純義（三重大学）	Holistic Approach to the Phenomenon of Earthquake Aftershocks
宇佐見俊介（核融合研）	リコネクション現象の連結階層シミュレーション
桜井　隆（国立天文台）	天体物理学における self-organized criticality
松岡　達（京都大学）	Kyoto Model: 心筋細胞機能の包括的シミュレーション
廣瀬重信（海洋研究開発機構）	破壊、摩擦現象の連結階層シミュレーション
Milos Skoric（核融合研）	Simulation of Multi -Scale Physics
増田直紀（東京大学）	複雑なネットワークの構造・機能
松下 貢（中央大学）	複雑系の構造、統計、ダイナミクス

6　国際交流

6.1　国際戦略本部と国際連携室

生理学研究所を含め自然科学研究機構の各機関は、国際的な研究機関として実績があり、国際交流も盛んに行われている。自然科学研究機構では、機構長、理事、副機構長により構成される国際戦略本部と、その下部に実行組織としての国際連携室が設けられており、これらの組織により機構としての国際交流の推進を図っている。

また自然科学研究機構は、平成 17 年度に開始された文部科学省「大学国際戦略本部強化事業」（平成 21 年度までの 5 年間）に大学共同利用機関法人として唯一採択された組織であり、この事業の実行にも当たっている。自然科学研究機構はハワイに事業所を有するという特徴を活かし、事務職員等の海外研修などを行っている。

6.2　ウズベキスタン国立大学との学術交流

自然科学研究機構とウズベキスタン国立大学は、2005 年に学術交流協定を結んでいる。2008 年 11 月に岡田所長は、ウズベキスタン国立大学を、その建学 90 周年のお祝いをするために、公式訪問した。

ウズベキスタン国立大学は、タシュケント市内に広大なキャンパスを持ち、中央アジア最古で、ウズベキスタンで最大で最も有名な大学であり、生物学・農学・物理学・化学・数学・地学・天文学・文学など殆どすべての学問分野における中心的教育研究機関としての役割を果たしている。ウズベキスタンにはその他多数の国立大学があるにもかかわらず、本大学の名称のみに National University と冠せられているところからも、本大学がいかに重要な位置を占めているかが窺える。

岡田所長はウズベキスタン国立大学の G. I. Muhamedov 学長を先ず表敬訪問し、90 周年への祝意を表した。約 1 時間の会談の後に、同大学の生物学・農学部を訪れてその施設を見学し、生物物理学教室の研究者達と数時間にわたって交流し、Toychiev 副学長主催の夕食会に出席した。翌日には、タシュケント市内の中心近くにあるウズベキスタン科学アカデミーを訪問し、T. Aripov 副総裁と会談した。つづいて同科学アカデミー化学・植物性物質研究所を訪問し、S. S. Sagdullaev 所長及び N. J. Abdullaev 副所長と会談し、同副所長の案内でその施設を見学した。更に、翌々日から 2 日間にわたってウズベキスタン国立大学と密な人事交流を持ちながら研究に専念しているウズベキスタン科学アカデミー生理学・生物物理学研究所を訪問し、すべてのラボを訪れて全研究者との交流を持った。特に生理研で 5 年間助教授を務めた後に主任教授として帰国し、生理研外国人客員教授として長年にわたって共同研究を続け、ウズベキスタン国立大学に在籍しながらこの生理学・生物物理学研究所にラボを持つ Sabirov Ravshan 教授とその共同研究者達と、今後の共同研究の展開に関する打合せを行った。

これまでウズベキスタン国立大学と科学アカデミー生理学・生物物理学研究所から岡崎に来て、2 ヶ月から 11 ヶ月にわたって滞在しながら共同研究を行ったのは Sabirov 博士を含めて研究者 7 名、総研大大学院生として滞在した者 2 名の計 9 名におよび、2008 年度にもそれぞれ 2 名ずつが外国人客員教授とポスドクとして滞在した。また、これらの共同研究の成果はこれまで計 30 編の英文論文として発表されており、その内の 3 編が 2008 年度に発表されている。

このように本学術協定は、多数の研究者・大学院生の派遣を含む強力な共同研究の展開を支えてきたのみならず、今回の岡田所長の訪問を機に永年にわたってその開催が中断されていたウズベキスタン生理学会大会が再開されるなど、コミュニティの再形成や発展にも刺激を与えるという成果をも生み出している。

6.3　生理学研究所の国際交流活動

生理学研究所の主要な国際交流活動として、まず生理研国際シンポジウムがあげられる。毎年 1 ないし 2 回開催され、今年度で 39 回目となる。生理学研究所の研究教育職員（主として専任教授）が主催し、外国より 10-20 名、国内からもほぼ同数の当該分野の一流研究者を招聘して行うものである。他の一般参

加者はポスター発表を行い、総参加者の平均は 100-150 名程度に達する。なお、今年度は 11 月に永山教授がオーガナイザーとなり “Frontiers of Biological Imaging: Synergy of the Advanced Techniques” が開催された。

国際共同研究も極めて盛んである。その多くは研究者レベルでの共同研究であるが、下記の外国人客員教育職員の制度を利用している場合も含まれる。国際共同研究の代表的な成果は事例が多いために、第 VI部 p.155 以下に掲載した。

生理学研究所では 4 名の外国人客員研究教育職員（客員教授 2 名と客員研究員 2 名）の枠を確保しており、これまでにも世界一流の多くの研究者が共同研究を行い生理学研究所に多大な貢献をしてこられた。外国人客員教授には共同研究の傍ら、若手研究者の教育や研究所の評価活動にも協力していただくことが多い。今年度の外国人客員教育職員のリストは第 VI部 p.160 に掲載。

現在も多くの研究室に常に外国人研究者や留学生が在籍しており、近年は総研大に入学して学位を得る研究者が次第に増えてきており、今後も外国人留学生の占める割合は増加していくものと予想される。

6.4 今後の取り組み

今後も上記のような高いレベルの国際交流を継続していくために、研究者あるいは研究室レベルで行われることが多い活動を組織的にサポートすることが重要である。その一助として、研究所レベルあるいは機構レベルで諸外国の大学あるいは研究所全体を対象とした国際交流の枠組みが必要となるだろう。例えば、日韓の交流は、これまで韓国のプロジェクトである Brain Korea 21 を土台として相互訪問とシンポジウム開催を行っており、長期的な企画が望まれる。

生理研の将来にとって、外国人研究者を受け入れて行くことは不可欠なことである。しかし外国人研究者にとって生活しやすく研究しやすい環境の整備は、事務手続きを含めた様々な事柄の英語化と関係しているため、実現化にはかなりの労力と出費が予想される。生理研では英語化をすこしずつ進めており、昨年度より総研大の講義は原則的に英語を使用することにしている。現在、通常のセミナーはほとんど日本語で行われているが、英語化の検討を始めてもよい時期であろう。事務的な書類を含めて、このようないろいろな事項について、英語化へのアクションプランを作成することが必要であると考えられる。

6.5 第 38 回生理研国際シンポジウム「シナプスにおける機能分子のフローとストック」

生理研国際シンポジウム “Stock and ow of functional molecules in synapse” は、総研大国際シンポジウムと合同で、2008 年 3 月 17 日–19 日の 3 日間に、自然科学研究機構・岡崎コンファレンスセンターにおいて開催された。シナプス機能分子の動態は現在、最先端の光学顕微鏡的方法でリアルタイムに一分子が観察できるようになっている一方、電子顕微鏡レベルでは分子数のカウントが可能になってきている。これにより今まで未知であった機能分子のダイナミックな調節について、多くの新しい事実が次々と報告されている。

その中でも、パイオニア的存在の研究者達（Antoine Triller 博士 (École Normale Supérieure)、Daniel Choquet 博士 (Bordeaux Univ., France)、柳田敏雄博士（大阪大学）、楠見明弘博士（京都大学）、Stephan Sigrist 博士 (Universität Würzburg, Germany)、河西春郎博士（東京大学））や電気生理学的、形態学的方法でシナプスの実体に迫る研究をされている Peter Somogyi 博士 (Oxford Univ., UK), Michael Hausser 博士 (University College London, UK), Nigel J Emptage 博士 (Oxford Univ., UK), Gina E Sosinsky 博士 (University of California San Diego, USA), 林康紀博士 (RIKEN-MIT, USA), 渡辺雅彦博士（北海道大学）、真鍋俊也博士（東京大学）に生理研からは、山肩葉子、深田正紀、重本隆一の 3 名を加え活発な論議が行われた。

シナプス分子の動きに関しては一分子イメージングの強力な側面が再認識される一方、すべての分子のフローとストックを全体として把握する重要性が示された。受容体やアクチンなどの細胞骨格分子の動きだけでなくそれらの分子を蛋白的に修飾するリン酸化、脱リン酸化酵素の働きと動態、さらに新たに重要なタンパク修飾として注目を集めるパルミチル化の意義、さらにシナプス機能の統合によってもたらされる回路機能の動態まで広範囲な側面から最新

の成果を発表していただいた。日本の若き神経科学研究者や院生達も加わり、活発な質疑応答が交わされた。総数百名ほどの参加があり、非常に有意義なシンポジウムであった。なおプログラムの詳細は生理研年報（第 29 巻）に掲載されている。

6.6 第 39 回生理研国際シンポジウム「生物イメージングの最前線―最先端技術の連携」

生理研国際シンポジウム「生物イメージングの最前線―最先端技術の連携」は、第 7 回岡崎統合バイオサイエンスセンターシンポジウムとリンクして開催され、11 月 10―12 日は生理研シンポジウム、12 日夕―13 日は統合バイオシンポジウムとして開催された。イメージング法は技術革新の著しい分野の一つであり、特に生体系に関し、分子、細胞、組織、そして個体の各階層に応用されている。特にイメージング手法としての顕微鏡の活躍はめざましく、電子顕微鏡、光学顕微鏡、各種走査プローブ顕微鏡などが研究の先端を切り拓いている。従来こうした顕微鏡は独立の領域を形成し、相互連携は弱かったが、近年こうした手法間の横断的利用が試みられるようになって来ている。今回のシンポジウムでは、電子顕微鏡、光学顕微鏡、プローブ顕微鏡の協調の道を探り、イメージング手法の相関を基礎づけることを目標とした。

シンポジウムは、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンターで実施され、参加者は国内外より計 120 名（海外 40 名)、口頭発表 40 件、ポスター発表 28 件であった。総研大生をはじめ国内外の若手研究者が活発な発表と議論を行った。初日は光学顕微鏡の先端紹介とポスター発表、2 日目は電子顕微鏡を中心にすえ、3 日目は各種顕微鏡と膜蛋白質研究におけるイメージング法の利用の研究発表があった。口頭発表における主なセッションは以下の通りである。

- Light Microscopy
- Light Microscopy & Electron Microscopy Correlation
- Frontiers of Electron Microscopy
- Exotic Techniques in Electron Microscopy
- Other Imaging Techniques
- Membrane Proteins/

電顕を中心としながらも　光学顕微鏡、走査プローブ顕微鏡との協調による新しい bioimaging の将来像が模索されたが、特に電子顕微鏡法と光学顕微鏡法の共通化（染色法、固定法の共通化、ラベル法の共通化)、さらに両者の hybrid 技術の展望が活発に語られた。光顕、電顕の特徴を保持しつつ両者が相補的情報を与えるには、蛍光顕微鏡法と位相差電子顕微鏡法の組み合わせが将来有効になるという認識が示された。一方原子間力顕微鏡や多光子顕微鏡、中性子線イメージング法などとの電子顕微鏡法相関については時期尚早の意見が多かった。

7　大学院教育・若手研究者育成

生理学研究所の重要な使命の一つは生理学研究の次代を担うすぐれた若手研究者を育成して大学・研究機関に送りだし、日本および世界の生理学研究の発展に貢献することである。そのために、生理学研究所は大学院生の教育と学位取得後の若手研究者の育成に力を注いでいる。これまでも共同利用機関の特性を生かしてトレーニングコースや研究会で生理学・神経科学の広い視野を持つ優れた人材を育成することに尽力してきた。更に今年度は多次元共同脳科学推進センターを立ち上げ、その重要な柱として所内外のすぐれた研究者によるモデル講義や新しい研究技術に関する講演会などを行なっている（それぞれの項を参照のこと)。一方、研究の現場において学生の教育を行なうことはすぐれた研究者の育成にとって非常に重要であることから、生理研は他大学の大学院生を特別共同利用研究員として積極的に受け入れると共に、固有の大学院生を有して研究現場での教育を実践してきた。生理研は総合研究大学院大学（総研大）の基盤機関であり、生理学研究所で研究指導を受けて学位取得をめざす学生は総研大生命科学研究科生理科学専攻に入学することになる。当初は総研大は博士後期課程のみを有していたが、早期からの教育が重要であるとの観点から生命科学研究科では 2004 年 4 月入学から 5 年一貫制博士課程を併設して、学部卒業学生の入学を可能にした。現在の生理科学専攻の年度毎の定員は 5 年一貫制博士課程が 3 人、博士後期課程が 6 人である。その後総研大の他の研究科もこれに追随して 5 年一貫制博士課程を設けるところが増え、現在では一つの研究科を除いて 5 年一貫制博士課程を導入している。入学人員の推移を見ると、5 年一貫制博士課程では定員を超える志願者が毎年続く一方、後期博士課程は減少ぎみである。この原因は明確ではないが、他の有力大学での学生の囲い込みや、社会経済状態の不安定化や特に研究者の身分の不安定さやパーマネントポジションの確保の困難さが若い世代の進路選択に影響している可能性などが考えられる。

生理科学専攻の基盤をなす生理学や神経科学は極めて学際的な分野であり、幅広くこの分野のすぐれた研究者を擁する生理研は、この分野の研究者をめざす学生にとっての重要な受け皿であることは疑いがなく、今後も大学院教育を更に充実したものにする必要がある。まず学部卒業生に対してより広く門戸を開くことを中心として定員の見直しを現在検討中である。また 2004 年に 5 年一貫制を導入したが、そのはじめての修了生が 2009 年 3 月に誕生することになる。5 年一貫制課程導入は学部卒の学生を受け入れることであり、そのために 2004 年に専門科目講義の充実等大きな教育カリキュラムの見直しを行なった。5 年一貫制課程が一つのサイクルを終える機会に、学習効果や学部卒学生の導入が研究現場にどのような影響を与えたかなど、検証を行なうことが必要である。また生理学や神経科学の分野に進むことを考えている学生が、進路の選択にあたって生理研での実際の活動に触れる機会を提供することは重要であると考えられる。そのために、体験入学による学生の受入を近年行っている。また、外国から優れた留学生を受け入れることも極めて重要であると考えられるので、積極的に留学生の受け入れやすい環境の整備や、すぐれた留学生の発掘に努めている。最後に生命科学研究科において広い視野をもつ学生を育てるために総研大生と教員を対象に生命科学系の合同セミナーを毎年行なっている。これらの事業について、以下では項目に分けて記述する。

7.1　体験入学

生理科学専攻では 2004 年度から「夏季体験入学プログラム」として、大学院進学先を探している学部学生、大学院修士課程学生を対象に生理学研究所での大学院生活、研究生活がどのようなものか実地体験してもらう機会を設けている。生理学研究所総研大大学院教育のホームページに加え、生理学会など主要関係学会ホームページ、文部科学省科学研究費特定領域「統合脳」ホームページ、さらには広報展開室を通して広く公募した結果、北海道から九州まで幅広い地域、また医学、理学、農学、人文などさまざまな学部から計 17 名の参加があった。ほぼ全ての研究部門・室が受け入可能とした体制で参加を募ることができ、13 研究部門で受け入れた。学生の滞在費（宿泊費）と旅費は、総研大の予算「特定教育研究経

費」よりサポートされ、学生は、希望した部門と相談の上、7 月–9 月の中で 1 週間程度滞在した。また昨年スタートした海外からの学生の募集を今年度も行った。中国、韓国、インド、ネパール、米国からの応募より書面審査にて選抜された 3 名が、2 週間から 10 週間滞在した（4 研究部門）。予算の都合で全員を採択することができなかったが、皆生理学研究所での研究体験を強く希望しており、国際的な認知度の向上が伺われた。このような活動は、急な効果は望めないかもしれないが、長い目でみて学部学生や院生の間での生理研（総研大）の認知度が向上することにつながるものと考えている。短期間の滞在だけでは行われている研究の内容を深く理解する事は必ずしも容易ではないかもしれないが、生理研で行われている最先端の生理学研究や研究設備に触れてもらい、生理学研究を身近に感じてもらう機会を与えたものと考えている。また、このような環境で既に大学院生活を送っている大学院生、留学生とのコミュニケーションにより研究生活の実態を理解する機会を与えたと思われる。受け入れ側にとっても学生との議論を通じて彼らの希望や潜在的能力また生理研・総研大の認知度を知る機会として有用な機会であった。より多くの学生に生理研の特徴を知ってもらい、優秀な学生を生理科学専攻に受け入れるためにも、今後も是非継続すべきと考える。参加学生の体験談や感想を今後のプログラム内容にフィードバックさせるために、体験後のアンケートを実施したいと考える。体験入学の期間については、学生の夏季休暇期間を利用するために今年度も夏季 7–9 月の設定で行ったが、大きな問題は無かった。しかし、海外からの応募に関しては、場合に応じて実施時期にある程度の柔軟性を持たせてもいいかもしれない。

7.2 留学生関係

総研大生命科学研究科では、従来より英語による国際大学院コースを実施していたが、昨年度より文部科学省の「国費外国人留学生（研究留学生）の優先配置を行う特別プログラム」の実施が認められ、毎年 3 名の国費留学生が配置されることになった。特に生理科学専攻では、過去に最も多くの外国人留学生を受け入れてきた実績があり、昨年度は国費留学生一名を含む 3 名（ネパール、パキスタン、中国より各 1 名)、今年度は国費留学生 2 名（オランダ、インドネシアより各 1 名）が 5 年一貫性のプログラムに入学した。本プログラムではすべて英語による教育を行う事になっており、今年度より生理学専門科目の講義はすべて原則として英語で行っている。また e-learning についても英語化が進んでおり、今後はすべての科目について英語での学習が可能になる予定である。また日本での生活がスムーズに行えるよう、上級生のチューターによるサポートや人的交流促進のための催しも数多く行われている。また十分な経済的サポートが得られる国費留学生はもちろん、それ以外の極めて優秀な私費留学生について生理学研究所奨学金による入学料・授業料の全額補助、優秀な学生について授業料の半額補助や毎月 5 万円の奨学金支給を行い、勉学、研究活動に専念できるよう配慮している。

また、昨年度はこの特別プログラムの実施に伴い、優秀な留学生の受け入れに向けて英語のホームページを拡大、充実させた。特に国費留学生が毎年配置されることや生理学研究所奨学金によるサポートの具体的内容を明記した結果、昨年度、今年度ともにアジアを中心とする多くの国から多数の問い合わせがあった。また、中国、ハンガリー、インド、タイなどで生理科学専攻の教授による現地面接を実施し、それぞれ 4–5 名の留学希望者と直接面談することによって、優秀な候補者を選抜している。さらに今年度は総研大の活動のアピールと合わせ優秀な学生をリクルートするために、インドにて総研大海外レクチャーを行い、生理学専攻からも教員が参加した。これらの現地面接、リクルート活動、電子メールのやり取り、電話による会談等を通じ、最終的に来年度の特別プログラム受験者 4–5 名を絞込み、所長招聘による来日と留学生試験の実施を 2 月に予定している。

7.3 生命科学・先導科学研究科合同セミナー

2008 年 11 月 26・27 日、第 5 回生命科学・先導科学研究科合同セミナーが葉山にて開催された。本年度は先導科学研究科の主催であった。生理科学専攻、基礎生物学専攻、遺伝学専攻、先導科学研究科生命共生体科学専攻の 4 専攻の教員・学生、合計 141 名（生理科学：学生 31、教員 7、基礎生物：学生 12、教員 7、遺伝学：学生 31、教員 18、その他 1、先導科学：学生 12、教員 12）が参加した。昨年から先導科

学研究科も加わり、総研大で生命科学に関わるすべての専攻が合同で行うセミナーとなっているが、第5回目にしてはじめて大学の本拠地である葉山総研大本部で行なわれたことは、画期的なことであった。岡崎からバスで片道5時間は決して短い距離ではなく負担も大きいが、環境の良い葉山の丘の上でリフレッシュできたことや本部とのつながりを学生教員とも再認識できる良い機会になったと思われる。学生による口頭発表、外部講師による講演に加え、夜は湘南国際村センター内でポスター発表が行われた。105題のポスター発表があり、活発な意見交換が行われた。また、27日には4専攻の学生教育担当教員が集まり、よい学生を獲得するための方策などが話し合われた。

合同セミナーは、生命科学の様々な分野の発展を学生並びに教員が直接接することにより、広い視野を持つ学生を育成するとともに、共同研究の機会を作ることによって最終的には新しい研究分野の創出を目指すものである。普段接することの少ない4専攻が一同に集い、最新の研究を紹介する合同セミナーは今後ますますその重要性を増すと考えられる。他方、研究活動とのはざまで学生の負担が大きいことを懸念する意見も聞かれ、どのような形で進めることが適当かは今後検討する必要がある。

8　技術課

8.1　はじめに

技術課は、『生理学研究所の目標・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機器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、(3) 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、班長、係長、主任、係員の職階制による運営を行い、研究系を担当する研究系技術班（17 名）と施設・センターを担当する研究施設技術班（12 名）の 2 班で構成されている。課員は各部門・施設・センターに出向し、各自の専門性を背景に研究現場で大型実験装置（超高圧電子顕微鏡、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、電子顕微鏡、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きたが、法人化以後の研究体制の多様化、高度化 の中でこれまで課題であった課組織の活性化と技術課長の補佐体制の整備を、課内の人事異動、技術課長の選考法と課長補佐制の導入、業務のデータベース化の促進により行った。また今年度も、引き続き、組織運営体制の充実、研究活動への技術的支援の強化、安全衛生体制の向上、自然科学研究機構の連携、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の立ち上げ、を推進した。

8.2　技術課内人事異動による組織の活性化

技術課は、技術職員の配置換を、これまで所内の研究部門等の新設や改編、部門責任者の異動等により行ってきたが、こうした配置換えも、研究教育職員のような公募体制や事務職員のような異動体制のないなかでは、全国的な大がかりな異動も難しく、また既籍者を異動させるにしても、研究部門の研究状況や本人の専門性を配慮するなかで、固定化しがちで、それによる支援活力の弱体化も見られ、その是正の配置換えが大きな課題であった。

今年度、研究所の研究体制も、多次元共同脳科学推進センターの新たな設置、脳機能計測・支援センターや情報処理・発信センターの設置による既存施設の再編と言うセンターレベルの大がかりな再編が行われ、課も、大がかりなその対応が必要となり、それを契機に、従来の研究部門の研究状況や本人の専門の考虜を越えて、研究所の今後の研究方針や重点課題に対応した、また課員に業務の新たな自己適正の発掘による業務の新たな向上を図らせ、新たな技術課題に挑戦させる観点から、課員 13 名の所内異動を行い、研究支援体制の活性化を進めた。

8.3　課長選考と補佐制の導入

技術課は、課長、班長、係長、主任、係員の職階制による運営体制をしているが、特に技術課長は、課員の取りまとめ、課の技術開発への取り組み、研究所の運営支援、事務センターとの業務調整等を抱え、技術班長の支援が有るとは言え、技術班長も部門業務を抱えての研究所、課業務をこなしており、そうした中での技術課長を支える課内体制の整備が課題となっていた。また技術課長の定年退任を控え、今後の課長選考のあり方も課題となっていた。

こうしたなか、技術課長の選考に、年功序列的経験主義の長所に能力的適正を加味した選考システムの導入を検討し、その具体的な方策として、教授会に技術課長選考委員会、技術課に技術課長候補者推薦委員会を設け、選考し、また技術課長の資質と適性を、4 年を目途に検証することとした。さらに班長ポストを使用し、課長を補佐する課長補佐制を導入することで、課長業務の支援体制の整備を行った。それに伴い所長裁定による『生理学研究所技術課に置かれる技術課長及び課長補佐に関する申合わせ』を作成した。

8.4　業務成果のデータベース化の促進

技術課員の出向先研究部門での業務成果は、技術課内での業務報告会による共有化、技術課主催の生

理学技術研究会、出向先部門での学会発表により所外に発信されているが、より広く活用され、即時的に発信するために、優れた業務成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め、その一部をすでに技術課ホームページで試験運用しているが、今年度から、その編集を技術班長による専任とし、その更新を進めた。こうした事業の推進のなかで、優れたデータベースにはデータベース賞として表彰授与を所長より行った。こうした事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めた。

8.5 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の組織運営を進めた。

(1) 技術課ミーティングの開催

毎週月曜日、8 時 40 分より全課員が出席し、その週の研究所の動向の報告、課の組織運営上の情報交換、技術研修を行う場として、活動した。

(2) 技術課業務報告会の開催

課員の出向先での 1 年間の主要業務報告を行い、課員の技術情報の共有化と研究支援力の相互の向上を図り、また課員の業務評定を行った。昨年度と同様に報告会に所長、研究総主幹、共同研究担当主幹、点検連携資料室の准教授に出席を依頼し、研究者側からの業務講評と助言による課外評定を行い、個々の業務の理解と活用が研究所内でさらに進むように努めた。その報告内容は、技術課業務報告集として編集した。

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、これまでの課長と係長以上の職階者による業務評定から課員全員に評定担当を割り振り、より客観的な業務の評定を進め、自己業務の見直しと向上を行った。

(3) 班長会、係長会の開催

課の組織運営の課題は、課の企画を立案する班長会を随時、企画案の意見交換を行う係長会を月 1 回開催し、議論を進めた。

(4) 技術課長候補者推薦委員会の設置

技術課長退任に伴う次期技術課長候補者の推薦のための委員会を『生理学研究所技術課に置かれる技術課長及び課長補佐に関する申合わせ』に基づき立ち上げ、5 名の委員による推薦作業を進めた。

(5) サプライショップの運営

20 年を越す実積のもと、利便性の高い運用を技術課と短時間契約職員で引き続き行った。

8.6 研究活動への技術的支援の強化

(1) 第 19 回生理科学実験技術トレーニングコースの担当

研究所主催の上記事業（7 月 28 日―8 月 1 日）に、生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミングコースで参加し、『PIC マイコンによる温度コントローラとバスチェンバーの作製』と『C 言語による PIC プログラミング』をテーマに、若手研究者（7 名）に指導を行った。

(2) 日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究の申請

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、課員が科学研究補助金等の申請を行うことを積極的に奨励している。平成 20 年度は、技術課職員 28 名が申請し、下記の課題が採択された。

1. 斉藤久美子：脂肪酸酸化調節因子マロニル CoA 量の測定法の開発
2. 佐治俊幸：ホームケージ用摂水摂餌量連続計測装置の開発
3. 核融合科学研究所・岡崎 3 機関：高出力レーザ用保護メガネの開発

また成茂神経科学研究助成基金にも採択され、奨励研究採択課題技術シンポジウムの開催経費として活用した。

(3) 放送大学研修の実施

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、課研修として放送大学を活用し、下記の科目を受講した。

実験科学とその方法（1 名）、物質・材料工学と社会（1 名）、人体の構造と機能（2 名）、脳科学の進歩（2 名）、初歩からの生物学（2 名）、社会技術概論（1 名）、光と電磁波（1 名）

8.7 安全衛生体制の向上

生理学研究所の安全衛生は、技術課が担当している。安全衛生の基本である毎週の巡視は、明大寺、山手地区をそれぞれ 3 名の安全衛生管理者で行ってい

る。安全衛生推進室を設け、毎週月曜日にその週の巡視内容を確認する安全衛生ミーティングと安全衛生担当主幹との月 1 回の安全衛生に関する懇談会を行い、安全衛生の充実に努めた。安全衛生推進室のホームページの再編集を進めた。

安全衛生担当者の巡視に対する認識を深めるため、中部安全衛生サービスセンター主催の職場巡視・巡思セミナー（2 名)、京都大学・大阪大学・神戸大学連携主催の地震防災シンポジウム（4 名)、予防衛生協会主催のサルを安全に取り扱いシンポジウム（2 名）を受講した。

8.8 自然科学研究機構の連携事業

(1) 岡崎 3 機関技術課長会の開催

岡崎 3 機関の技術課の活動等の意見交換会を月 1 回、3 研究所技術課長、岡崎統合事務センターの総務課長、施設課長を交えて行った。

(2) 核融合科学研究所・国立天文台・岡崎 3 機関技術会議の開催

核融合科学研究所（技術部長)、国立天文台（技術職員会議代表)、岡崎 3 機関（技術課長）による各機関の動向、企画事業等の意見交換を TV 会議で月 1 回行った。

(3) 第 3 回自然科学研究機構技術研究会の開催

自然科学研究機構の技術組織の連携事業である標記の術研究会を、核融合科学研究所で、22 演題、参加者 49 名で行い（7 月 24、25 日)、各機関の技術職員の業務の内容の理解を深めることが出来た。またその報告書を刊行した。次回は基礎生物学研究所で開催予定である。

8.9 大学等と連携による新たな技術拠点形成

大学等の技術職員との技術交流を、奨励研究採択課題の発表による新たな技術拠点形成と東海北陸地区の技術職員の技術研修拠点形成を通して進めた。

(1) 第 31 回生理学技術研究会・第 5 回奨励研究採択課題技術シンポジウムの開催

第 31 回生理学技術研究会を基礎生物学研究所技術課と合同（2 月 19–20 日）で教育講演（1 題)、ポスター発表（42 題)、口演発表（12 題)、参加者 120 名で行い、生理研技術課から 13 題発表した。また第 5 回奨励研究採択課題技術シンポジウムを口演発表 (12 題)、参加者 60 名で行い、技術課内から 2 題発表した。この会の開催経費の一部を成茂神経科学研究助成基金から助成を受け、特に女性技術職員の発表者の招聘経費に活用した。

(2) 東海北陸地区技術職員合同研修の担当

東海北陸地区では大学の技術職員の連携と技術組織の確立を進めるために、研修会の研修企画と実施を大学等から推薦された技術職員で行っているが、今回、岡崎 3 機関が主催し、3 研究所が研修を分担し、当研究所は実習コース（タイトル：炭素薄膜の制作、加工、観察）と講義（タイトル：大学共同利用機関と技術課）を担当した。

8.10 中学生職場体験の受入れ

広報展開推進室の活動支援として、岡崎中学校生徒（6 中学校、17 名）の職場体験を受入れ、電子顕微鏡室、ネットワーク管理室、機器研究試作室、動物実験センター等の技術職員が指導した。

8.11 今後の課題

(1) 技術課の業務単位は、研究系に対応した技術係で構成されているが、3 研究センターの設置や研究部門の明大寺・山手両地区への分離により、従来の研究系単位で構成された技術係が実状に合わなくなっており、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による業務遂行の明確化が、本年の大がかり内部異動を踏まえ、引き続き検討が必要となっている。

(2) 研究体制に相応した内部異動を行ったとしても、技術職員の平均年齢も上がっており、そうした点を踏まえた人材活用や再教育が今後の課題である。

(3) 生理学研究所の研究支援体制は、技術課以外に、研究部門に配置され、技術課員とともに、技術補助業務に従事する技術支援員（20 人）と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（11 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く、こちらの必要とする雇用時間数の確保が難しくなり、労務形態の見直しが必要となっている。

9　労働安全衛生

9.1　概要

岡崎 3 機関安全衛生委員会および生理学研究所安全衛生小委員会の開催、安全衛生管理者による巡視により着実な安全衛生管理が進められている。

昨年度 (2007 年度)、衛生管理者の資格取得が 3 名あり、2008 年度から 6 名による安全衛生巡視を行い、引き続き今年度も、 (1) 毎週月曜日の、6 名の衛生管理者（明大寺地区：市川班長、小原係長、伊藤（嘉）係長、山手地区：大河原班長、山口係長、前橋係長）のミーティングによる巡視の打ち合わせ、(2) 毎月第 3 火曜日の、安全衛生担当主幹を交えての安全衛生に関する意見交換、(3) 産業医による定期的な巡視、を行い、安全衛生の改善に努めた。

昨年度末、これまでの安全衛生講習会の配布資料をまとめた「安全衛生の手引」、地震・火災を含む各種の緊急時における対応をまとめた「危機管理・対応マニュアル」、両者の英語ダイジェスト版「Guidance of “Health and Safety” Affairs」を作成したが、今年度の安全衛生講習会及び新任者オリエテーションでこれらを配布し、安全衛生教育に努めた。

職員の精神面でのケアーについては、インターネットを用いたカウンセリングの場と、月一回の対面カウンセリングの場を設けており、セクシャルハラスメントの防止については、防止委員会の下、相談員・防止活動協力員を配置し、面談と、教育ビデオを配布する等の啓蒙活動にあたった。

9.2　活動状況

今年度も、具体的な巡視目標の年間計画を策定し、山手、明大寺両地区の毎週の巡視により、安全衛生上の問題点の指摘と改善の指導を行った。その指摘、改善事項は、毎月、岡崎 3 機関安全衛生委員会および生理学研究所教授会において、報告した。昨年度の巡視報告の中の特記事項等を踏まえて、今年度、以下のような活動を行った。

1. 一昨年度、エチレンオキシドガス滅菌器を使用している部署に見られた肝機能検査値の異常値については、今年も、後藤産業医により、健康診断時の検査データの推移を継続して観察したが、この件と関連する問題は見られなかった。またエチレンチレンオキシドガス使用についてのガイドラインのもと、取扱いの注意を引き続き、行った。今回、小型エチレンオキシドガス滅菌器を使用している実験部門の作業環境測定も行い、安全を確認した。

2. 今年度も実験用サル委員会によるサル業務従事者を対象とした安全衛生教育講習会が、8 月 27 日に開催され、サルを用いる研究室の新しいメンバーも含め、56 名が参加し、事故防止の啓蒙に努めた。

3. 新任者に対する生理学研究所オリエンテーションを、4 月 14 日に、岡崎コンファレンスセンターにて開催し、研究・実験を安全に行うための方法、試薬・設備等の使用上の注意点等の、安全衛生教育を行った。外国人には、上述の「Guidance of “Health and Safety” Affairs」を配布した。 参加者数は、54 名であった。

4. 全職員を対象とした安全衛生講習会を、7 月 4 日に、岡崎コンファレンスセンターで行った。主たる内容は、(1) 後藤産業医による、安全衛生と健康管理に関する講演、(2) 安全衛生概論、(3) 平成 19 年度巡視に基づく注意事項であった。この会で、上記の「安全衛生の手引」および「危機管理・対応マニュアル」を配布し、欠席者に対しては、後日、配布した。一部の外国人には、「Guidance of “Health and Safety” Affairs」も配布した。参加者数は、155 名であった。

5. ミクロトームの刃による指の切傷事故、ガラス加工中にガラスの微少片による目への飛散事故、台車で運搬中に積み重ねた荷物の落下による軽傷事故、マウスによる咬傷事故、自動車及び自転車事故の、計 6 件の事故があったが、後遺症等の大事には至らなかった。これらを岡崎 3 機関安全衛生委員会に報告すると共に、再発を繰り返さないために、事故状況分析と防止策について、安全衛生メールを全所員に送付し、注意を喚起した。

6. 8 月 29 日未明に岡崎市に集中豪雨があり、研究所の被害状況を調査した。その結果、漏水・停電による研究所内の被害 8 件と、職員自宅の被害 6 件が判明した。人的被害は無く、所内の機器設備についても、

大きな被害はなかった。
7. 2008 年 9 月 27 日の休日、明大寺研究実験棟 6 階天井から激しい漏水があり、6 階、5 階の実験室に、浸水・被水の被害が出た。空調用冷却温水配管の破損によるもので、原因は、配管の老朽化と判明した。今後の対策として、棟内のすべての老朽化した配管の取り替えが抜本的には必要であるが、予算との兼ね合いから、漏水時に直ちに止めることができるように、老朽化した各階の元バルブをまず交換する工事を行うことを決定した。また、被水を避けたい機器等については、室に漏水警報機の設置や天幕を張る等の対策を行うことを促した。
8. 耐震対策の強化として、保管庫等の耐震具による固定作業を引き続き進めた。防災対策として、全職員への防災ヘルメットの配布、また特にエマージェンシーキットの配布方針、帰宅困難者対策について検討した。
9. 騒音作業現場である動物実験センターの洗浄室に『耳栓着用』の指示標識を掲示し、作業安全に努めた。
10. 岡崎 3 機関の後藤敏之産業医による定期巡視を 5 月 20 日、9 月 16 日に行い、(1) 液体窒素使用現場の換気の注意、(2) 工作機器の使用注意標識の掲示、(3) 床配線の整理整頓の改善指導があった。
11. ホルムアルデヒドは、特定化学物質障害予防規則が改正され、健康障害の発生のリスクの高い化学物質として、第２類物質に指定された。これを受け、(1) ドラフト等の換気設備のもとでの作業、(2) 防毒マスクの常備と着用、(3) 作業現場の作業環境測定の検討、(4) 作業記録書式の作成、(5) 特殊健康診断の受診、等の指示と検討を進めた。
12. 2-メルカプトエタノールおよびこれを含有する製剤が、毒物に指定されたことを受けて、新規購入分および既に所有しているものについて、劇毒物等受入届書の提出と毒劇物等使用簿による払い出し管理を指示した。
13. 中部安全衛生サービスセンター主催の『職場巡視セミナー』に安全衛生管理者（2 名）が参加し、効果的な巡視法について、理解を深めた。

9.3 課題

1. 地震対策の今後として、帰宅困難者の具体的対応策を検討しておくことが必要である。
2. ホルムアルデヒドの取り扱いが、ドラフト内で行うことができない実験においては、現状での実験室の作業環境測定を行い、その実状を把握し、効率的な対処法を検討する必要がある。
3. エチレンオキシドガス使用者の健康診断結果は、この 2 年間の経過観察で沈静化しているとはいえ、今後も特殊健康診断の受診、およびその度の要再検者の再検査受診を徹底させ、その結果を注意深く見守っていく必要がある。

10　研究にかかわる倫理

10.1　ヒトを対象とする研究に関する倫理問題

生理学研究所ではヒトの脳活動の研究が行われているため、生理学研究所倫理委員会においてヒトを対象とする実験計画を審査してきた。主な実験は、脳磁計、磁気共鳴画像装置による脳イメージングである。また最近では、経頭蓋磁気刺激により脳機能を局所的に短時間低下させる方法が用いられている。これらの測定方法を用いた研究のガイドラインは、日本神経科学学会において“「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針”（2001 年 1 月 20 日）としてまとめられている。生理学研究所の倫理委員会ではこの指針を基準とし、さらにその他いろいろな条件を考慮し、実験計画の可否を判断している。

倫理委員会では、ヒト由来の材料を用いる研究に関しても審査を行っている。下の項目にあるように、ヒト遺伝子解析に関係する研究に関しては、岡崎 3 機関の委員会である生命倫理審査委員会で審査を行うが、それ以外の材料に関しては、生理研の倫理委員会で審査を行っている。これまでに審査の対象となったものには、ブレインバンク等から提供される脳の標本等がある。

生理学研究所倫理委員会には、外部委員として岡崎市医師会会長等の先生に長年ご参加していただいてきた。しかし昨今の考え方として、倫理委員会の構成員には医療関係者以外の外部委員が含まれることが好ましいとされている。また女性が委員に含まれていることが望ましいとされている。また生理学研究所でブレイン-マシン・インターフェイスに関連する研究等が開始されていることから、神経倫理の領域に詳しい先生に倫理委員会委員になっていただく必要が出てくるかも知れない。現在の委員の任期は 2010 年 3 月末までであるので、それまでに委員構成をどのようにするかを検討し、2010 年度からは新しい委員会構成とすることが望まれる。

10.2　ヒト由来の材料を用いる遺伝子解析研究

ヒトの遺伝子解析に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月）が文部科学省・厚生労働省・経済産業省の 3 省から出されている。この指針は、遺伝子情報を扱う場合の管理、匿名化に重点が置かれている。この指針に対応するために、岡崎 3 機関では、生命倫理審査委員会を設置している。生理学研究所でヒトゲノムを扱う場合は、既に匿名化された試料の解析なので、依頼元での手続きが的確に行われているかが審査の要点となるが、生理学研究所の研究内容を反映してか、審査対象となる研究は今までに出てきていない。

10.3　研究活動上の不正行為の防止

2006 年 8 月に文部科学省から出された「競争的資金に係る研究活動における不正行為対応ガイドライン」に基づき、2007 年 10 月に、機構において、「研究活動上の不正行為の防止に関するタスクフォース」が立ち上がり、生理研からは、久保教授が加わった。2 回の委員会において、「文部省のガイドラインに基づく取り組み」、「不正行為を防止するための基本方針」、「不正行為への対応に関する規程」、「不正行為に関する通報窓口規程」、「不正行為防止委員会規程」の具体化について議論した。これらは、最終的に 2008 年 2 月に策定され、機構のウェブサイト上でも公開されている。

以降、生理研を含む岡崎の 3 研究所および岡崎共通研究施設では、岡崎事務センターの総務部国際研究協力課を通報窓口として、通報に備えてきたが、2008 年度については、今のところ問題は起きていない。規程は整備されたものの、今後も、研究者自身の意識を高めるために、機を見て、そもそも不正行為はなぜ起こるのか、未然に防ぐために何を行うべきか等について考え、討論することが必要であると考えられる。

10.4　研究費不正使用の防止

生理学研究所で用いられている研究費のほとんど全部が税金に由来するものであり、その使用は厳正に行なわれなくてはならない。研究費の不正使用の防止のため、自然科学研究機構では、競争的資金等取扱規程、競争的資金等の不正使用防止委員会規程等を 2007 年 10 月に定めた。事務監査の結果導入された調達課による検収の制度は、研究費の不正使用防止のために、業者が物品を納入する場合に調達課にて確認の印を得るシステムである。これまで課題として残されていた郵送・宅急便等で直接研究室に配送される物品に関しても、対策が講じられた。いずれも手間がかかるシステムであるが、不正防止のためには仕方のない措置であろう。研究者には、不正をしないといった低いレベルの問題ではなく、研究費をいかに有効に使用し研究を発展させるか、ということが問われている。

10.5　モラルハラスメントの防止

セクシュアル・ハラスメントの防止ために、岡崎 3 機関のセクシュアル・ハラスメント防止委員会が設置されており、生理研からは鍋倉教授、深田（優）准教授が、統合バイオから富永教授が委員として参加している。また生理研内では、研究部門およびセンター等の各部署にセクシャル・ハラスメント防止活動協力員を配置するとともに、明大寺地区および山手地区に各 1 名の相談員を設置した。また、セクシャル・ハラスメント防止活動として、生理研新規採用常勤非常勤全職員に対しセクシャル・ハラスメント防止活動説明会を実施するとともに、生理研ホームページでの周知を行った。

一方、これまでアカデミック・ハラスメントやパワー・ハラスメントにどのように対処するかに関して道筋が定められていなかったが、平成 20 年度に新たに生理学研究所アカデミック・ハラスメント/パワー・ハラスメント防止委員会（教授 2 名、准教授、助教、技術職員、契約職員各 1 名により構成）および外部相談員（弁護士：岡崎 3 機関共通）の設置を行うとともに、相談受付・対応のシステムの構築を行った。

11　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。

11.1　老朽対策

明大寺地区には研究実験棟、超高圧電子顕微鏡棟、共通棟Ⅰ（電子顕微鏡室)、共通棟Ⅱ（機器研究試作室)、動物実験センター棟、MRI 実験棟がある。これら棟は築後 26 年を越え、建物、電気設備、機械設備、防災・防火設備も経年劣化により、大型改修または設備の更新が必要になっているが、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。今回は、その処理対応の報告と今後の課題の報告である。

① 建築全般：

建物に関わることでは、地震に対する耐震補強と雨水の浸水、漏水がある。前者は、岡崎 3 機関の耐震診断調査の結果から、明大寺地区研究実験棟がその対象であり、岡崎 3 機関・耐震補強計画が立てられ、順次進められる事になっている。今年度基生研実験研究棟が完了し、来年度の予算で分子研の耐震改修が認められた。岡崎 3 機関のうち 2 機関の耐震改修が認められたことから、数年内に生理研の耐震改修が行われる可能性が高いと考えられる。耐震改修は、耐震工事とともに老朽化した配管等を取替える等の大がかりな工事であり、研究室を一時的に移転することが必要である。動物飼育室の問題もあり、耐震改修工事を行うとなると期間中のスペース確保が大きな課題となる。

後者については、今年 8 月下旬、集中豪雨が岡崎市を中心にあり、実験棟の実験室で浸水、漏水が 4 室、超高圧電子顕微鏡棟の電子顕微鏡室でも雨漏りがあり、その補修工事を行った。建物劣化によるこうした問題が、今後も頻発が懸念され、その場合の経費の確保が引き続き問題となっている。

② 電気設備：

電気設備においては、施設課が担当する研究所等の基盤設備（実験棟の電気室のハロン消火設備予備電源取替工事、動物実験センターの高圧引込盤改造工事、実験棟地階変電設備の更新工事）は、その必要性、重要性、優先性から順次計画的に進められている。実験研究における基盤設備としては、停電時の緊急用電力供給設備として非常用パッケージ発電機がある。先年装置の故障が起き、応急処置により、現在も、稼働させている状態で、いつまた再故障が起きてもおかしくない状態である。早急な更新が必要となっている。

③ 機械設備：

機械設備の経年列化が進んでいる事故が起きた。各実験室には、空調機用の冷却水配管が引かれている。今回、計画停電後の復電において、冷却水ポンプの稼働を行い、冷却水を循環させたところ、一実験室の配管から大量の漏水があり、その階の 3 室と階下の 2 室への大量の浸水があり、実験機器への被水事故が発生した。その後の調査において、冷却水配管に経年劣化による亀裂が入り、今回、急激な給水圧力が配管にかかり破断したことが判明した。さらにその亀裂による漏水の発見が遅れたのは、配管に巻かれた断熱材がその漏水を吸収し、室内への漏水として見られなかったためである。一方配管は長年の漏水により相当な腐食が配管全体に及んでいることがさらに判明した。こうした現象は一部所に限らず、全配管に及んでいることが推測されるが、配管の全交換工事となると、相当な経費を必要とするので、当面は漏水が置きた場合に給水を一時停止するバルブの交換作業で対処することとなった。今後根本的な対策が必要となっている。

空調機は、機械設備の基本設備で、居室を含め研究実験棟だけで 300 基近くが設置されている。これまでは基幹整備により順次交換されてきたが、現在そうした整備計画も頓挫したままで、そうした中で、経年劣化による故障修理と部品供給の停止による一式全交換を、本年度は、8 基（全交換台数：3 基、修理台数：5 基）行った。こうした経費も大きな負担を強いている。また、パッケージ型空調機の設置も多く、室の効率的な使用の障害となっているので、撤去を進めたいが、その経費も大きく、緊急を要する実験室

の改修以外、進まない状況にある。またパッケージ型空調機の配管でも劣化による漏水事故が起きており、早急な対応が必要となっている。

研究実験棟には各種の配管がされている。その配管のなかには稼働ポンプを付け、循環機能を持つものがあるが、そのポンプの経年劣化もおおきな問題になってきている。こうした中で、雨水排水ポンプの故障があり、取替工事を行った。

その他、化学排水配管修理、廃水処理施設の排水弁取替工事を行ったが、こうした交換部品のある修理は良いが、給湯設備である電気ボイラーのヒーターのような部品は経年により入手がもう不可能で、そうした場合には設備一式の交換となり、こうした設備についても年次的な交換計画が必要となっている。

④ 防災・防火設備：

建物の防災・防火設備として自動火災感知器、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。これらは事務センター・施設課およびエネルギセンターにより毎年定期的に点検整備され、維持管理されているが、こうした設備の劣化も進んでおり、更新計画が必要となっている。

11.2 スペースマネジメント

研究活動の変化に対応した円滑な利用とその効率的な活用が実験室使用に求められているが、研究所ではスペース委員会を設け、室の効率的な利用を進めている。今年度、多次元共同脳科学推進センター、脳科学研究戦略推進プログラム、動物実験コーディネータ室の設置、多光子顕微鏡室の拡充、客員教授室の整備があり、各室の設置を共通室の見直しにより対処した。

11.3 中長期施設計画

生理学研究所では当面の間 5 つの研究テーマを柱として研究を進める方向性が定められた。これらの研究方針を支援するために施設整備に取り組んでいる。特に「認知行動機能の解明」の研究支援のために「マウス・ラット行動様式解析施設」を充実させる。「より高度な認知行動機構の解明」のため、「霊長類の遺伝子改変施設」を設置する。「四次元脳・生体分子統合イメージング法の開発」のためには、神経情報のキャリアーである神経電流の非侵襲的・大域的可視化を行う。またサブミリメートル分解能を持つ新しい fMRI 法や MEG 法（マイクロ MRI 法／マイクロ MEG 法）の開発を中心に、無固定・無染色標本をサブミクロンで可視化する多光子励起レーザー顕微鏡法を開発し、レーザー顕微鏡用標本をそのままナノメーター分解能で可視化することができる極低温位相差超高圧電子顕微鏡を開発する。これらの三次元イメージングの統合的時間記述（四次元統合イメージング）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。

11.4 ネットワーク設備

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 機関の情報ネットワーク管理室を中心に、各研究所の計算機室が連携し、管理運営に当たっている。生理研では情報処理・発信センター ネットワーク管理室の技術課職員 2 名が、ネットワークの保守、運用などの実際的な業務を担当している。

ネットワークのセキュリティに関しては、岡崎 3 機関で共通の対応がなされ、接続端末コンピュータの管理、ファイアウォールの設置、アンチウイルスソフトの配布、各種プロトコールの使用制限などの対応がとられている。下記が現在の問題点で、機能増強は見送り機能の現状維持を基本に対応せざるをえない。機器、設備の更新、人員の増強が必要となっている。

1. ネットワークの増速ができない
   PC は通信速度 1 Gbps 対応にもかかわらず、提供しているネットワークは 100 Mbps で 10 分の 1 の速度にしか対応していない。これには、2001 年度に導入した岡崎 3 機関で 100 台を超えるエッジスイッチの更新と、1995 年度に導入した 100 Mbps までしか保証できない情報コンセントの改修工事を必要とする。
2. 7 年間 24 時間運転してきたネットワーク機器の故障率の増加
3. 無停電電源装置の電池寿命により瞬時停電に対応できない
4. ハードウェア、ソフトウェアのメーカーサポート打ち切り

サービスを停止しないように内部措置にて更新を行っている。

2006 年度:Anti Virus、ネットワーク監視ソフト: 2007 年 2 月に更新

2007 年度:メールサーバ等ワークステーション: 2007 年度末に更新

2008 年度:ファイアウォール機器: 2008 年度 10 月に更新

2009 年度:基幹ノード装置: 対応検討中

5. 新旧機器の協調的運用による複雑化したネットワークのため，保守作業は増加し，同時にネットワークの停止が多発している
6. ネットワークインフラや情報量の拡大、virus や spam などの脅威の増加、これらの対応機器導入等による運用人員不足

11.5 省エネ対策

岡崎 3 機関は省エネルギー法に基づき明大寺地区と山手地区が第 1 種エネルギー管理指定工場に指定されているため、これらの地区においてエネルギーの使用が原単位年平均 1% 以上の改善を義務付されている。このことから、施設課では改修工事において計画的に各種の省エネルギー対策の実施、また、省エネルギーの意識向上の一環として毎月の教授会において明大寺、山手地区における電気、ガス、水の使用量の報告、毎月 1 日を省エネルギー普及活動の日として省エネルギー対策事項を機構オールで配信及び省エネ垂れ幕の掲示を行っている。研究所では、夏、冬用の省エネポスターを作成し、啓蒙に努めている。

11.6 生活環境整備

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、進められてきた。今年度、研究棟周辺の環境整備がアンケート調査され、その調査結果に基づき、高木植樹と小道による憩いの場の整備が行われる。一方研究棟内には生協、自動販売機等による生活環境の整備も進められてきたが、最近の経済状況による業者の営業破綻により自動販売機の販売が中断される事態が起きており、そうした事への代替整備が即求められている。

11.7 電子顕微鏡室

電子顕微鏡室は、生理学研究所と基礎生物学研究所の共通実験施設として設置され、各種電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、生物試料作製のための実験機器、写真処理・スライド作成に必要な機器が設備され、試料作製から電子顕微鏡観察、写真処理・作画までの一連の工程が行える施設である。電子顕微鏡室は検鏡室、顕微画像解析室、試料作製室、暗室、写真作画室に大別される。明大寺地区 (共通施設棟地下電子顕微鏡室) には透過型電子顕微鏡が 3 台、走査型電子顕微鏡が 1 台あり、共焦点レーザー顕微鏡（正立）が 1 台ある。山手地区（山手 2 号館 3 階西電子顕微鏡室）には透過型電子顕微鏡が 6 台設置され、研究目的に応じて利用できるようになっている。

電子顕微鏡の利用率については、明大寺地区と山手地区との間で大きな差がみられ、山手地区の電子顕微鏡ならびに付随機器は総じて利用率が高いが、明大寺地区の電子顕微鏡ならびに付随機器の利用率は総じて低いという傾向がみられる。これは電子顕微鏡を利用する研究室が山手地区に集中しているためであり、今後、研究者の流動と共に変わる可能性がある。

電子顕微鏡室で利用申請される年間の研究の総件数は、ここ 3 年間の平均で 43 件である。うち 30 件は機構内、7 件は国内の大学・研究所で、残り 6 件は国外の研究者のものである。電子顕微鏡室の予算が平成 15 年度から削減されたことに伴い、保守契約費を見直し、4 台保守契約していたものを 2 台に減らし、その内容も年 2 回から年 1 回の点検とした。また、両地区で 1 台ずつ保守契約を行っている装置があるようにしていたが、明大寺地区の電子顕微鏡の使用率の低下に伴い、明大寺地区の電子顕微鏡の保守契約の停止を予定している。保守契約を行っていない装置については原則として部品を取り寄せ、技術職員により交換を行っており、保守契約の停止を予定している機器に関しても来年度より同様の対応を行う予定である。

電子顕微鏡室の問題点としては、①技術職員が 1 名であるため、山手地区と明大寺地区を往復する為連絡がとりにくく、即時に対応ができない。②電子顕微鏡画像の電子化促進のため記録装置として CCD

カメラ（2000 × 2000 ピクセル以上）の装着が望まれる。③走査型電子顕微鏡が明大寺地区にしかないため山手地区にも 1 台設置が望まれる、といった点が挙げられる。

①に関してはこれまで PHS 電話の利用や E メール、連絡ボードを利用して情報伝達の円滑化を図ってきたがまだ十分でない。今後更に web 等を利用した双方向の情報伝達手段の強化が求められる。②③に関しては予算の問題から実現には至っていない。この点、②③が実現されなくとも研究が出来ないわけではないが、今後優れた研究遂行には必要な対応と考えられるため、長期的な計画を立て対応を進めてゆきたい。

最後に本年度の電子顕微鏡室の運営に関しては、従来の運営保守業務に加え、電子顕微鏡操作方法ならびに電子顕微鏡用試料作成方法のマニュアル化、電子化を進めてきた。また電子顕微鏡室に関する情報の公開を企図したデータベースの作成も行った。更に、近隣中学の学生を対象とした職場体験を実施し、電子顕微鏡技術職員の業務ならびに電子顕微鏡操作に関する指導を行った。今後このような取り組みを通して利用者に対する情報の提供を強化し、利用者の増加を図れる様努めて行きたい。

11.8　機器研究試作室

機器研究試作室は、生理学研究所および基礎生物学研究所の共通施設として、生物科学の研究実験機器を開発・試作するために設置された。当施設は、床面積 400 m^2 で規模は小さいが、生理学・医学系大学の施設としては、日本でも有数の施設である。最近の利用者数は年間延べ約 1,000 人である。また、旋盤、フライス盤、ボール盤をはじめ、切断機、横切盤等を設置し、高度の技術ニーズにも対応できる設備を有しているが、機器の経年劣化を考慮して、今後必要な更新を進めていく必要がある。

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、樹脂材料や新素材の加工への対応に迫られ、情報のあまりない樹脂材料等についての特性についても調査を行う必要がある。また、遺伝子改変マウス・ラットの表現型解析のための行動解析の研究が進められ、その実験装置の改良の要望がある。そこで、実験装置の試作のために、機器研究試作室内に実験動物飼養保管エリアを設け、試作機器の試運転および改良がスムースに行えるようにした。さらに、医学・薬学部以外の学科との共同研究を進めるプロジェクトが進行中であり、機械工作だけでなく、電子回路工作の試作研究も進められるように、回路工作室の整備を行い、回路工作機器やテストベンチを設置した。今後は、回路工作に関しても製作依頼を受けられるようにしたい。

しかし技術職員数は近年非常に限られているため、1996（平成 8）年 4 月以降は技術職員 1 人で研究支援を行っており、十分に工作依頼を受けられないという問題を抱えている。そこで、簡単な機器製作は自分でと言う観点から、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、当施設では、2000(平成 12) 年から、医学・生物学の実験研究に使用される実験装置や器具を題材にして、機械工作の基礎的知識を実習主体で行う機械工作基礎講座を開講している。これまでに 150 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。2008（平成 20）年度も、安全講習と汎用工作機械の使用方法を主体に簡単な器具の製作実習を行う初級コースと応用コースを開講し、合わせて 35 名が参加した。講習会、工作実習や作業環境の整備の成果として、簡単な機器は自分で製作するユーザーか多くなり、ここ数年事故も起こっていないことが挙げられる。

11.9　伊根実験室

従来、伊根実験室は生理学研究所直属の施設であり、専任研究部門の教授が伊根実験室長を兼務して運営され、当該部門の研究者が伊根実験室の主利用者でもあった。今年度より、伊根実験室は脳機能計測・支援センターに所属することとなった。センター長は伊根実験室長を兼務し、副室長として助教 1 人が岡崎と兼務する形で配置されている。副室長が現地での施設の管理運営や管理事務を担当し、技術職員の協力を得にくい場合には現地で人を雇い、小規模の作業を担当して貰っている。建物は築 22 年になり若干の劣化は否めないが、築後行われた改良工事や台風被害後の修理などにより、劣化の進行は緩やかである。

水槽設備は小規模な補修工事により、正常に稼働中である。但し、冷却設備はその能力が発揮できない状態である上、フロン使用などの問題もあり更新

が必要である。長期不在時に水道漏水事故の報告が現地管理人よりあり、純粋製造装置（オートスティル）の電磁バルブの劣化による漏水事故と判明した。不在に関わらず水道料金（滞在時の 10 倍程度）の支払いが発生したが、現地管理人が水道元栓を止めて応急措置を行った。この装置に関しては生理研共通経費で更新を行った。

電気設備は高圧電力設備の劣化が指摘されており、設備が旧いため法令による定期点検が毎年必要になっている。劣化の激しい部品の交換を勧められている。管理運営体制が変更されたにも関わらず、その分の経費は計上されていないなどの遠隔地施設の管理に問題がある。

研究に関しては所内利用のみなり、ホヤの研究グループの転出により、イカを用いた研究のみの利用になった。

12　環境

12.1　省エネルギーについて

岡崎 3 機関では、事務センター施設課が中心となって、電気・ガス・水道の使用量の把握と節減の取組みを行い、年度末には、環境報告書をまとめるなど、環境対策を行っている。さらに、生理研では、『温室ガスの排出抑制のために実行すべき措置に関する計画』への取り組みとして (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) エレベータ使用の削減等を日常行っている。さらに、昨 2007 年度から、夏季に節電休暇日を設けている。今 2008 年度も、盆休み時期の 8 月 13 日 (水)、14 日 (木) を定時退所日、15 日 (金) を節電休暇日と設定し、職員の協力の下、省エネにとりくんだ。その結果、8 月 15 日 (月) の電力消費量は、前週平日の平均値に比し、生理学研究所実験研究棟で 約 92%、山手 2 号館生理研関連エリアで 98%、山手 3 号館生理研関連エリアで 87% と、あまり大きな節電には、至らなかった。山手地区の研究室単位のデータを見ると、研究室により、節減の程度に大きなばらつきがあったため、来年度以降、さらなる努力が必要と考えられた。

12.2　ゴミ箱

岡崎 3 機関では、排出されるゴミの処理を業者に委託しているが、研究所ごとにゴミの分別方法が違う等、十分な対策が行われていない部分がある。また分別しようとしても分別の判断が容易でないこともしばしばある。このような現状を改善するために、現在、事務センターが中心となって、ゴミ箱およびゴミ分別の統一化が図られており、年度内に決められる予定である。

12.3　駐車問題

本点検評価書に取り上げるまでもなく、最近の生理研周辺（明大寺地区）の違反駐車は目に余るものがある。基礎生物学研究所の耐震改修工事という事情があるにせよ、人身事故の防止や火災時に消防車が容易に進入できるようにするために、規則の再確認、さらに引き続いては罰則の実施が求められる。現在、「駐車場のワーキンググループ」で駐車問題が検討されており、近々対応策が発表される予定である。

12.4　防犯一般

岡崎 3 機関では、1998 年 10 月に研究室でアジ化ナトリウム混入事件が起きたことから、機構内および研究所内への不審者の侵入を防止する目的で、機構内関係者全員にネームカードの着用を義務づけてきた。しかしながら大学と同様の自由な雰囲気を尊重することもあってか、ネームカードの着用率は極めて低いのが現状である。山手地区では、カードキーシステムが採用されているため、明大寺地区に比較してネームカードの着用率はやや高めではあるが、それでも満足できる状況ではない。山手地区では、統合バイオと 3 研究所の研究室が混在しているため、ネームプレートが着用されていないとほとんど誰かわからない。これまでも技術課長を通して等、ネームプレート着用が呼びかけられているが、あまり効果をあげていない。

幸い現在のところ不審者の仕業と思われる盗難等は起きていないようであるが、ネームプレートの着用は、犯罪に対する防御の心構えを示すものであり、今後もその心構えを呼びかけていく必要がある。

13　動物実験関連

13.1　動物実験コーディネーター室

動物実験の管理は、法律により生理学研究所としてではなく自然科学研究機構として行うことが定められているため、その法律に沿って制度の整備が進められた。岡崎 3 機関で行われる動物実験をより適切に行うために、本年度 8 月より「動物実験コーディネーター室」を新たに設置し、特任教授として佐藤浩先生（長崎大学名誉教授）を迎えた。動物実験コーディネーター室では、動物実験の管理・指導を行うとともに、教育訓練を行っている。なお、国内では東京大学には「動物実験アドバイザー」があるが、研究所としてそのようなポジションを設けたのは今回が初めてである。

13.2　動物実験センターの業務

1．全般

平成 19 年 2 月 23 日に機関内規程「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」が制定され、2 年目の動物実験が実施された。動物実験の基盤を支える事業計画として、当初は明大寺地区地下 SPF 化および明大寺地区新館のクリーン化が目標であった。しかし、実際には明大寺地区地下 SPF 化、明大寺地区本館・新館施設の清浄化、病原体の定期的モニタリング実施、霊長類遺伝子導入実験室の設置、水生動物室の改修、施設の老朽化対策など諸問題が次々に現れ、これらの対応に多くの時間と労力が向けられた。概ね、適切な対応が果たせたと判断しているが、次年度に引き継ぐ事項もある。

研究開発業務も軌道に乗りつつあり、特に伴侶動物に関係する比較腫瘍学の課題は少しずつ進み、年 1 回の研究会開催に至っている。比較腫瘍学研究センターの構想が全国の獣医科大学で持ち上がり、来年度は実現に向けて歩み出す。当動物実験センターも一翼を担う可能性が高い。また、Hirschsprung disease のモデルラット 2 系統 (AR-*Ednrb*^{Sl}/Okkm[cc], LE.AR-*Ednrb*^{Sl}/Okkm) を The Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) に登録し、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」に寄託完了した。

ホームページを大幅に改め、利用者にとって役立つものとした。定期モニタリングの状況や講習会の内容、センターからの情報提供、さらには霊長類の取扱い方法に関する DVD の配信などを行った。

2．明大寺地区地下 SPF 化

昨年度、明大寺地区地下 SPF 化計画が完了し、2008 年 1 月から 3 月にかけて利用案内および実地説明会を開催した。山手地区 SPF 施設とは異なり、個別換気ケージシステムによる SPF 施設と実験室を併せ持つ新しいタイプの動物実験設備である。利用者を募集する中で、並行して進めていたクリーン化事業において、明大寺地区に感染症（Mouse hepatitis virus, *Mycoplasma pulmonis*, *Bordetella bronchiseptica*）が存在することが判明し、SPF 化業務を一時停止せざるを得なくなった。SPF 施設の整備さらにケージの充当を図り、来るべきオープンを目指し準備を進めた。ケージの自動洗浄・サーマル殺菌装置を期待していたが導入が難しく、現有のラック 4 基の範囲で稼働実績を積み上げたい。2008 年 12 月末日をもって、感染症を一掃できたので、2009 年 1 月より明大寺地区地下 SPF 担当者を定め、開設に向けて怠ることなく動いている。

3．明大寺地区本館・新館施設の清浄化

明大寺地区の普通環境施設における病原微生物・寄生虫の清浄化を目的として、新館 3 階クリーン化に着手した。平成 19 年 6 月から、半年間一名胚操作技術をトレーニングし、クリーンアップ業務に備え、さらにもう 1 名補助者を育成した。第一段階で、2008 年 3 月までに施設の汚染状況を調査したところ、Mouse hepatitis virus, *Mycoplasma pulmonis*, *Bordetella bronchiseptica* の感染が本館と新館で見つかった。過去の記録を調べると、これらの病原体が 2002 年には侵入していたことがわかり、恐らく 10 年近く以前、施設に定着していたものと推測された。急遽、事故対策委員会を開き、病原微生物の撲滅を図った。感染状況を再度チェックするとともに、感染飼養保管施設の消毒および封じ込め対策を実施し

た。人・物品・実験動物については動線を定め、病原体の拡散防止に努めた。第一期・二期に分けて、消毒作業を行ったが、感染の広がりはなく、2008 年 12 月末をもって終息を見た。一部、汚染が疑われた研究部門内の飼養保管施設も消毒が完全になされた。今後 1 年間、注意深く定期的モニタリングを行い、検査結果に基づき、完全撲滅宣言としたい。

センター清浄化事業に約 1 年間の期間を費やしたが、明大寺地区の清浄度は、普通動物施設でありながら、“国動協の示す SPF レベル (minimum status) + 蟯虫・一部消化管原虫フリー”をクリアした。国動協のいうところのカテゴリー A, B の病原体を排除することを想定したが、他大学の SPF 施設と同等の清浄レベルに達することができた。生理学研究所および基礎生物学研究所の皆様のご協力に対して、深く感謝申し上げる次第です。

4．病原体の定期的モニタリング

かねてより、山手地区 SPF 施設では定期的に病原体の検査を行い、SPF 環境維持の確認を続けている。上述の明大寺地区地下 SPF 化および明大寺地区本館・新館の清浄化に伴い、各研究部門内で飼養保管している実験動物についても、病原体の定期的モニタリングを開始した。2008 年 7 月より、動物実験センター本館・新館、明大寺地区（生理学研究所および基礎生物学研究所）および山手地区研究部門の 3 エリアに分けてモニタリングを順番に進めている。3 か月毎の検査であるが、現時点で問題となる病原体は検出されていない。この業務の担当者も 1 名置き、円滑に仕事を進める手続きをとった。

全国の大学・研究機関において動物実験センター内の SPF 施設では、病原体の定期的モニタリングが実施されている。しかし、普通動物施設や研究室内で飼養保管されている実験動物を対象に定期検査は行われていないのが現状である。そのため、人の出入りが多い動物実験センターは常に感染症侵入の危険に曝されている。当研究機構では、実験動物を飼養保管しているすべての施設で定期的モニタリングを行うこととなり、全国的に誇れる実験動物環境と思われる。また、昨年度より搬入・搬出した実験動物の traceability もとれるようになり、両手段で環境の清浄化維持に努力したい。

5．霊長類遺伝子導入実験室

「脳科学研究戦略推進プログラム・独創性の高いモデル動物の開発」の遂行にあたり、霊長類遺伝子導入実験室を動物実験センター内に設置する必要が生じた。2008 年 3 月から検討に入り、当初新館 4 階や 3 階、はたまた 2 階など、いくつもの候補地が精査された。しかし、実験室の容積が足りず、感染症の検出やマウス・ラットを研究に用いている利用者の問題もあり、場所の選定に苦慮した。最終的に、本館 1 階の動物検収室を主体とする 112, 113, 114, 115-A, 115-B および 115-C から成る 6 室を導入実験室に供することとした。このため、動物実験センターの機能を他室に移動することとなった。受理室の新設、本館屋上イヌ運動場の改装・倉庫の設置、本館 2 階 215, 216 室の改修、マウス・ラット一時飼養保管施設の設置および MRI 用サル一時飼養保管施設の設置が必要となった。今年度可能な限り進めるが、来年度夏までに完了する予定である。なお、本件については、動物実験センター主催で、脳科学研究戦略推進プログラムの関係者より説明会をお願いした。

6．水生動物室の改修

基礎生物学研究所の耐震補強工事に関連して、水生動物室の改修工事を行った。従来は大型水槽やイカの円形水槽を主体とした大型魚類用の施設であったが、今次の改修により、メダカ、ゼブラフィッシュの小型魚類およびアフリカツメガエルなどの両生類の飼養保管に耐えうる施設に移行した。水槽や飼育形態を改め、さらに遺伝子組換え生物の拡散防止措置も講じた施設とした。排水は二重のトラップを施し塩素を注入して、使用水は消毒し、さらに漏れ出た稚魚や卵は殺滅処理を行う。今後、魚類および両生類が実験動物として取り扱われることを考慮した改修工事となった。利用者の中心が NBR メダカプロジェクトおよび基礎生物学研究所の先生方であり、今後標準操作手順書を作成し、いかに円滑な運営をするかが重要な問題と考える。また、水生動物室に割ける人手が現状では限られており、マンパワーの件も検討課題である。

7．施設の老朽化

動物実験センターの開設後、約 30 年が経過して、施設の老朽化がかなり目立ち始めている。空調機器のトラブル、ボイラーの不具合およびエレベーター・

ダムウェーターの障害などが大きな問題である。前任の専任教官から引き継いでから、これらの手直しを図り、機器の延命に努めている。また、人命にかかわる事故などは起こさないように定期点検等をお願いし、小さな修理を繰り返している。大型予算等にも計上しており、ボイラーおよびエレベーター・ダムウェーターについては、更新に向けた希望の明かりがわずかに見える。

13.3 動物実験等に関する 19 年度の自己点検・評価について

2006 年度に、「動物愛護管理法」が改訂され、それに伴い「実験動物の飼養保管等基準」及び文部科学省の「基本指針」並びに日本学術会議の「ガイドライン」の告示や発表が行われ、自然科学研究機構においても「大学共同利用機関法人自然科学研究機構動物実験規程」を制定したうえ、2007 年度から施行した(詳細は、2006 年度、2007 年度点検評価書第 14 号、15 号参照)。この中で、第 9 章「自己点検」では、機構における動物実験が文部科学省の基本指針に適合しているか否かを自己点検・評価を行い、また、第 10 章「情報の公開」では、動物実験等に関する情報（動物実験等に関する規程、実験動物の飼養保管状況、自己点検・評価、検証の結果等の公開方法等）を毎年 1 回程度公表する旨、規定されている。これらに則し、本年度は前年度である平成 19 年度の自己点検・評価を機構独自として行った。骨子としては、

1. 研究所規程・関連規則等の整備状況
   a. 機構長の責任の明確化
   b. 動物実験室、飼養保管施設の許可制
   c. 動物実験計画書等の機構長への提出
   d. 実験動物の福祉向上および動物実験の適正化の基本理念を明文化：3R（代替法の検討、実験動物数の削減、苦痛の軽減）への努力
   e. 講習会等の開催
   f. 動物実験に関しての情報公開
   g. 実験動物の定義の明確化
2. 動物実験の実施状況
   a . 動物実験計画の審査の状況
   b . 立案時の検討事項と審査のポイント
   c . 実施結果の把握の状況
   d . 動物実験計画の審査結果
3. 動物実験室の状況
   a . 実験室の審査状況、整備状況、マニュアルの整備状況
   b . 動物実験室数
4. 実験動物の飼養保管の状況
   a . 飼養保管施設の審査状況、整備状況
   b . 施設設置時の検討事項と審査のポイント
   c . 飼養保管施設の維持管理の状況
   d . マニュアルの整備状況
   e . 飼養保管施設数
   f . 飼養保管施設における動物種および使用数
5. 動物実験等に関する安全管理の状況
   a . 特に注意を要する動物実験の計画および実施の状況（遺伝子組換え、病原体、放射性物質等を用いる動物実験の計画および実施場所の記録）
   b . 実験動物の逸走等の記録、対応（施設外への）
6. 教育訓練の実施状況
7. 今後の問題点

などである。これらの自己点検・評価結果を踏まえて、自然科学研究機構岡崎 3 機関動物実験委員会として、機構ホームページ上に情報公開する旨検討を行っている。なお、この自己点検・評価後、国立大学法人動物実験施設協議会からひな形書式が提案されたので、以降はこれに従って行う予定である。

13.4 前年度問題点とされた事項に関する対応策について

2007 年度は、上記の項目において、基本指針に則して概ね適切に遂行されたと自己点検・評価されたが、下記のような問題点が残った。

1. 規程改訂に伴う事務量の増大や教育訓練の充実の必要性。また、その前提として、岡崎 3 機関で、ある程度、独自に判断し、遂行する体制の整備
2. 研究室に直接搬入する実験動物のクリーン度のチェック体制
3. 動物実験室、飼養保管施設の審査後のチェック体制

などである。

1. に関しては、新たに岡崎 3 機関に動物実験担当責任所長を制定し、独自に判断、遂行する体制を整えた。動物実験担当責任所長は、生理学研究所所長が兼任することになった。事務量の増大や教育訓練の充実に対応するため、動物実験コーディネータ室を

新たに立ち上げ、動物実験コーディネータを配置した。このことにより、動物実験計画書の審査と教育訓練を新たなシステムで開始し、研究者のニーズに応えた。

2. に関しては、動物実験センターの協力下、窓口を一本化して、動物実験センターに搬入するのと同等な基準を設け、研究室に直接搬入する実験動物についてもクリーンな実験動物の搬入の実現に努力している。

本年度の問題点と対応について

1. 動物実験室、飼養保管施設の具体的要件と承認後のチェック体制
2. 各研究室所属の飼養保管施設飼育中のマウス・ラットの微生物モニタリング
3. 魚類・両生類の取扱いについて
4. 岡崎 3 機関の動物実験に関するホームページの設置について
5. 動物実験計画書のウエブ申請システムの構築について

などである。

1 . については、19 年度にも問題点としてあげられたが、依然残っている。しかし、20 年度に動物実験コーディネータ室の配置が実現したこともあり、特に飼養保管施設の要件を具体化し、今後順次対応していくよう検討を開始している。

2 . については、動物実験センターの項で述べられているように、動物実験センターでの、マウス肝炎ウイルスの感染事例が明らかとなり、消毒、封じ込めが行われた。それに伴い、各研究室の協力の元、各研究室所属の飼養保管施設において飼育中のマウス・ラットについても、微生物モニタリングが行われ、一部、感染事例が明らかとなった。これについても、動物実験センターの指導のもと、消毒・封じ込めなどの対策が取られた。今後とも定期的に、各研究室で飼育中のマウス・ラットの微生物モニタリングを、行っていく予定である。

3 . については、これまでの経緯と欧米の動向にも注視し、魚類・両生類も現在の規程に盛込むことで、検討している。

4 . については他研究所との問題もあり、今後検討を開始する。

5 . については、他の事務手続きと統一をはかる必要があるが、他機関での使用経験を踏まえ、より良いシステムの構築を検討したい。

14　知的財産

14.1　全体的な動向

2002 年 11 月に知的財産基本法が制定され、2003 年 3 月には内閣に知的財産戦略本部が設置される等、政府の主導により知的財産の創出・取得・管理・活用の推進が進められてきた（詳細に関しては、第 12 号以降の点検評価報告書参照）。その具体的な内容は、時々の政府の意向によりかなりの変化が見られる。2008 年 6 月 18 日に開催された第 20 回知的財産戦略本部の会合では、「知的財産推進計画 2008 –世界を睨んだ知的戦略の強化–」が決定されている。

この 150 ページを越える計画書の中には、iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の研究・事業化、先端医療分野の特許保護の在り方の検討、オープン・イノベーション[*4]に即した知財戦略の促進、等があげられている。

大学関係では、大学からの技術移転も過去 6 年間で相当拡大したもののライセンス収入は米国の百分の一以下の水準に止まっており、大学発ベンチャーの数や規模でも大きな差が開いている、という現状分析がなされている。iPS 細胞以外の取り組みとしては、大学知財本部や TLO の機能強化、共同研究の成果活用の促進、大学発ベンチャーへの支援強化、大学等・TLO による海外出願の支援が取り上げられている。これらの取り組みはこれまでも取り上げられてきたものである。なお iPS 細胞の知財戦略は、初めて政府主導で集中的な取り組みがなされたケースであり、今後の動向が注目される。

14.2　大学共同利用機関知的財産本部整備事業

大学共同利用機関知的財産本部事業は、2003 年度より 5 年の期間に行われた 4 大学共同利用期間法人の合同の事業であり、国立情報学研究所に置かれた情報システム研究機構知的財産本部が中心となって、知的財産の専門家による諸規程の整備、知財管理システム（知財データベース＋特許出願システム）の構築、教育（各種セミナーの実施等）を行なってきた。本事業は 2007 年度で終了し、4 機構をまたがる活動はその後行われていない。

14.3　自然科学研究機構知的財産委員会

現在、研究所での発明届は各研究所の知的財産委員会で審議され、その結果を受けて自然科学研究機構の知的財産委員会で審議するという 2 段階の審議をすることとなっている。しかしながら、他の研究所で行われた研究の内容は、説明があったとしても理解することは困難であり、出願までに急を要する場合が多いのにもかかわらず 2 段階の審議で時間を要する、といった問題点が指摘されている。実際問題として、他の研究所での審議結果が機構の委員会で覆った事はない。しかし、機構の委員会で機構全体の動きを把握しておくことも重要である。このような議論の結果、従来通り機構の知財委員会にて発明届の審議を行うが、メール会議をできるだけ利用することとなった。

また委員会では、法人化以降の知財の管理状況が報告された。2004 年度から 2007 年度までの 4 年間に知財関係に使用された経費は、5 機関の合計でおよそ 9 千万円であり、一方収入は約 5 百万円であった。このように、支出に比して収入が少ないことは以前から予測されていたことであって驚くべき事でもないが、改めて知財の管理に関して考え直す必要を迫る結果であった。

14.4　生理学研究所での取り組みと課題

生理学研究所では、いろいろな研究成果を特許として出願することを促してきた。2004 年以来、科学技術振興機構（JST）の専門家による特許発明相談等を行ない、その助言に従って年間約 10 件の特許出願を行なってきたが、特許出願を多く行ってきた研究者が転出したこともあり、今年度は数の面からは低

[*4] 研究開発から製品化までを垂直統合の形で全てを自社内で完結させるクローズド・イノベーションに対する用語であり、外部の知識・技術を活用しつつ研究開発や事業化を行う。

調であった。

また審査請求を行うかどうかについては、それまでの期間に企業から打診があるかどうかによって収入の見通しを立て、それに基づいて判断することが、出願後の処理の考え方として定着してきている。

利益相反のマネジメントに関しては、規則に則ってモニタリングが行われており、問題は発生していない。

技術課を中心として開発が進められている生理科学技術データベースは、コンテンツの充実が進んできており、今後更に高度化することが求められている。

14.5 発明出願状況

2007 年度点検評価報告書（第 15 号）以降のもの

1. 池中一裕
   「肝癌マーカー」
   出願日 2008 年 3 月 18 日
   出願番号 特願 2008-069836

2. 富永真琴
   「TRPA1 の活性化物質の評価方法」
   出願日 2008 年 3 月 24 日
   出願番号 特願 2008-076109

3. 乾 幸二・竹島康行
   「感覚神経刺激装置」
   出願日 2008 年 10 月 10 日
   出願番号 特願 2008-264298

15　トレーニングコース

15.1　概要

第 19 回生理科学実験技術トレーニングコース
“生体機能の解明に向けて” —分子・細胞レベルからシステムまで—

2008 年度の生理研トレーニングコースは、7 月 28 日（月）より 8 月 1 日（金）まで生理学研究所の明大寺、山手の両キャンパスで行われた（担当：重本隆一教授)。例年通り下記のようなコースを設定し、受講者を公募したところ 204 名の応募があった。本来であれば全員の方に受講していただきたいところであるが、受け入れキャパシティの問題があり、この中から 152 名の方々を採択し 148 名の方々が実際に受講された。

プログラム

7 月 28 日（月）

13:00　挨拶　岡田 泰伸　生理学研究所　所長

13:05　講演　深田 正紀　生理学研究所・生体膜研究部門・教授「AMPA 型グルタミン酸受容体の制御機構」

15:00　研究紹介：各部門・研究室から関連領域で注目されている実験技術を中心に話題を提供した。

7 月 29 日（火）〜 8 月 1 日（金）

下記の各コースに分かれて実習を行った。

7 月 30 日（水）18:00 より交流会を実施した。

実習コース

1. 位相差電子顕微鏡の原理と実践
2. 神経幹細胞の培養法
3. 海馬神経初代培養と生細胞イメージング
4. 遺伝子改変マウス作製の基礎から応用へ
5. in vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析
6. 2 光子顕微鏡による細胞の動態と機能の可視化解析法ーその基礎と応用
7. パッチクランプ法
8. スライスパッチクランプ法（基礎コース・応用コース）
9. ゼブラフィッシュを用いた神経回路機能の解析
10. 摂食・飲水行動発現機構入門
11. 麻酔下動物での急性電気生理実験
12. 慢性動物実験法入門
13. 視知覚の脳内メカニズムの実験的解析
14. 脳磁図によるヒト脳機能研究の基礎
15. 脳機能画像解析入門
16. 生理学実験のための電気回路・機械工作・プログラミング

各コースのさらに具体的な内容に関しては、生理学研究所のホームページで公開されているので、そちらを参照されたい。[*5]

15.2　アンケート結果

トレーニングコース終了時には、例年参加者からアンケートをいただいている。次ページに最近 5 年間のアンケートの主な質問項目に対する回答結果の集計を示す。ほとんどの項目について、毎年似かよった結果が出ており非常に安定した高評価を得ていることが分かる。具体的なコメントについても pdf ファイルに公開されている。[*6]

トレーニングコース全体への感想としては好意的なものがほとんどであるが、各参加者のバックグラウンドや研究レベルによって、一層多様な対応が必要な点も見受けられる。また、アンケートではコース中の食事のサポートが乏しいことが問題点として多くの方々から指摘されている。特に山手地区における福利厚生施設の充実が今後の課題であると考えられる。アンケートの詳細は、第VI部 p.163 参照。

15.3　今後の課題

開始から 19 年目となり、生理科学実験技術トレーニングコースは若手研究者や学生の間によく知れ渡っており、完全に定着しているということが言える。本コースをきっかけとして生理研との共同研究

[*5] http://www.nips.ac.jp/training/2008/courses.html
[*6] http://www.nips.ac.jp/training/2008/TC2008Q.pdf

が始まったり、総研大に入学したりすることも少なくない。本年度より、多次元共同脳科学推進センターが発足し、生理学研究所は神経科学の若手研究者を育成する拠点としての使命を一層はっきりと帯びるようになっている。生理科学実験技術トレーニングコースは、このよう生理研の使命を果たしていく上でも中心的な行事として一層発展していくものと考えられる。今後は、より多くの多様な若い研究者や学生の方々にどのように対応していくのか、一週間という限られた時間では習得しきれない研究方法や技術についてどのような継続的なサポートを提供していけるか、といったことが課題であると考えられる。

16　広報活動・社会との連携

16.1　はじめに

かつては大学や研究所、特に自然科学系の施設は「象牙の塔」とも称され、独立した施設として、世間とは隔絶した存在となっていた。しかし、研究に対する倫理観が厳しく問われるようになり、また血税をもって行われている研究は、当然ながら国民に対する説明責任（accountability）を有している。それはいわゆる「評価」とは別の次元における研究施設の当然の責務である。この点に関しては「広報活動」と「社会との連携（アウトリーチ）」が 2 つの大きな柱となる。

16.2　「情報処理発信センター」の新設

2008 年、生理学研究所では、広報活動の主体である広報展開推進室や医学生理学教育開発室と、これまでホームページ（HP）管理などをおこなってきたネットワーク管理室、また点検連携資料室をあわせ、あらたに「情報処理発信センター」としてセンター化し、学術情報発信担当主幹教授をセンター長として、業務の体系化・統一化を行った。センター化によって広報活動や社会との連携をスムーズに行い、また、将来の広報活動データ・実績・HP 等のアーカイビングにむけた作業を円滑に行うことができるものと期待される。

16.3　活動概要

とくに広報展開推進室を中心として、2008 年の広報活動・社会との連携は目覚ましく発展した。新たに発展した広報活動としては、以下のとおりである。

岡崎地区における地域広報として、2008 年より岡崎げんき館（岡崎市保健所）との提携にもとづき「せいりけん市民講座 “からだの科学”」を 5 回開催し、毎回 200 名超が参加する、市民にも人気の講座となった（詳細は第VI部 p.166 参照）。また、2008 年 1 月より創刊した科学絵本「せいりけんニュース」は、隔月で 7,000 部配布し、市民からの問い合わせが増えるなど、市民に愛される冊子となった。さらに、11 月 1 日には “せいりけん一般公開” を行い、過去最高の 2057 名の参加があった。また 12 月 10 日には、生理学研究所 1 階の旧所長室を改造して広報展示室を設け、新たに見学用として公開した。他の 2 研究所と共に発行している市民向けの広報誌「OKAZAKI」を改編し、近隣高校とのアウトリーチ活動をアピールする冊子として編集方針の変更を行い、岡崎高校や岡崎北高校と岡崎 3 研究所の取り組みを紹介した。

機構との広報・アウトリーチ活動の連携についても、広報展開推進室の室長および専任准教授をコーディネーターとして、精力的に行われてきた。昨年度設置された「広報に関するタスクフォース」を中心として、自然科学研究機構の存在と、そこで行われている研究内容を、どのように世間にアピールしていくか、について引き続き討議している。春と夏に行われる自然科学研究機構シンポジウムは、一定の成果をあげている。なお、岡崎 3 研究所では「アウトリーチ連絡委員会」を新たに設置し、広報展開推進室室長および専任准教授がそれぞれ委員長および委員として参加している。

16.4　問題点

上記のように、2007 年 10 月の専任准教授着任以来、生理研を広く知ってもらうために「できることはすべて行う」という方針のもと、業務の拡大が行われてきた。その一方で、「広報」または「アウトリーチ」といった言葉の定義があいまいで、どこまでが広報活動／アウトリーチ活動か判断が難しく、広報展開推進室の現在の規模や実態を超えた過剰な業務が、センターの中でもとりわけ広報展開推進室に課されてきた。たとえば、岡崎高校をはじめとする近隣の高校や岡崎市の小中学校との連携が強まっており、「アウトリーチ」と「教育」の境界が不明瞭なまま、こうした教育機関に対するアウトリーチ活動業務（見学・職場体験受け入れ、教育実習の支援、講演など）が多くなっている。具体的には、岡崎高校の SSH 活動に対する協力活動や、見学受け入れ、また、岡崎市教育委員会理科部と連携した「心と体の科学」理解増進事業、小中学生夏休み自由研究に対する「せいりけん未来の科学者賞」の授与、等である。

こうした教育機関との連携や活動は、評価の高い

ところでもあり、今後も推進していくべきであると考えるが、増え続ける教育機関との連携活動作業を無理なく行うための体制づくり、ならびに業務の見直し整理が必要である。例えば、現在は客員教授のみの部門である医学生理学教育開発室の体制整備、広報展開推進室に対する人的・資金的な支援体制を整える必要があろう。費用対効果の面から、センター全体の業務を見直し、業務の優先順位と効果的な方法への改善、適切なシステムや体制整備を図る必要がある。

16.5 業務内容

広報展開推進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。アスタリスク（∗）は本年度主として活発な活動がみられたもの。17 番以降（○）は本年あらたに加わった事業である。

1. ホームページの管理・維持

各研究室の紹介、最新の研究内容の紹介、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、2004 年度に年間 1,000 万件を超え、2008 年度には年間 2,000 万件を超える見込みである（図 1 参照)。

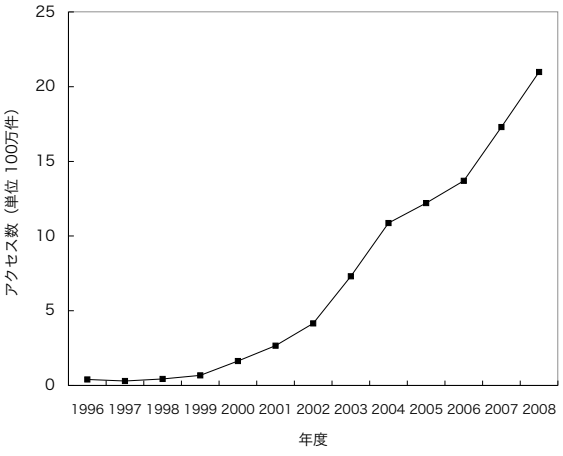

図 1. 生理研ウェブサイトへの Successful requests の数。単位は 100 万 requests。2008 年度の数値は、4 月から 12 月までの数値からの予測値。過去 10 年間にアクセス数は急激な増加を示している。

2. 施設見学依頼の受付∗（第 6 章 p.167 表参照）

3. 研究成果の WEB による発信

最新の研究成果を、リサーチトピックスとしてホームページで速報した。

4. 年報・要覧・パンフレット作成

生理研の研究活動を、年報・要覧・パンフレットとして出版すると共に、ホームページ上にデジタル版をアーカイブしている。

5. 外部向け「せいりけんニュース」発行∗

隔月で 7,000 部を発行。小中学校や高校、一般市民に対して、無料で配布している。医師会や歯科医師会との提携に伴い、岡崎市内のクリニック等にも置かせてもらっている。

6. 内部向け「せいりけんニュース」メーリングリストによる研究所内情報共有

研究所の所内むけの情報共有を目的としたメール配信を行った。当初、自動配信機能を付加する予定であったが、これまでのところ達成されていない。

7. 機構関係者への各種情報提供

8. 機構シンポジウム対応

2008 年度は、9 月（および 3 月の）機構シンポジウムにおいてブース展示を行った。

9. 「心と体の科学」教育プラットフォーム∗

2007 年度に医学生理学教育開発室を中心として提案した「医学教育人体生理学教育パートナーシップ共同利用プラットホーム」を改め「心と体の科学」理解増進事業を、岡崎市教育委員会理科部と提携して開始した。中学生の見学体験授業を通じた連載記事を、せいりけんニュースに掲載している。

10. 3 機関広報誌 OKAZAKI 編集

2008 年より、岡崎高校・岡崎北高校を中心とした近隣の高校への教育アウトリーチを全面に押し出した編集方針に変更。

11. 岡崎医師会等地域との連携∗

保健所との連携によるせいりけん市民講座は医師会や保健所との提携に加えて、2008 年度より歯科医師会との提携を新たに行った。

12. メディア対応（新聞・TV などの取材、記者会見など）∗

実績については図 2 を参照。所長会見を隔月で行い、また月 1–2 回の研究成果プレスリリースを行ってきた。新聞報道のリストは第VI部、p.168 以下に掲載。

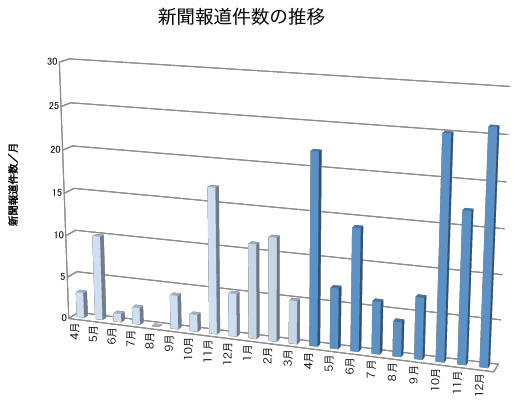

図 2. 2007 年度以降の新聞報道件数の推移。2007 年度は平均 6 件／月だった報道件数が、2008 年度には平均 13 件／月と倍増した。2007 年度以前に比べて 10 倍近いのびである。

13. 機構広報連絡会への参加

14. 機構内他研究所一般公開への協力

15. 岡崎地区 3 機関アウトリーチ連絡委員会への参加

岡崎地区 3 研究所と、「アウトリーチ活動連絡委員会」を介して、定期的情報交換を行っている。

16. 研究所一般公開の開催＊

11 月 1 日に開催。過去最高の 2057 名の参加者があった。また、研究所一般公開とあわせ、岡崎市理科作品展の優秀な小中学生の自由研究発表の場「せいりけん未来の科学者賞」を開催した。

17. 広報展示室の設置と見学受け入れ○

2008 年 12 月 10 日旧所長室を改編し、広報展示室を開設した。主として団体見学時にせいりけんを紹介するために用いている。また、一般からの見学受け入れを、ホームページ上から行っている。

18. 日米脳広報の国際係への協力○

神経科学会大会において、アカデミアブース展示とプレゼンテーションを行い、生理学研究所が主体となっている日米脳事業の宣伝活動を行った。

19. 脳科学委員会はじめ文部科学省への情報資料提供○

新聞記事等はじめ、せいりけんニュース等、生理学研究所の情報資料提供を行った。

20. 総研大生命科学専攻の広報活動○

広報展開推進室室長が 10 月インド訪問し IIT での講演を行いインド学生のリクルート活動を行った。

17　日米科学技術協力事業「脳研究」分野

日米科学技術協力事業は両国政府間の協定にもとづいて 1979 年から行われている事業であり、このうちの「脳研究」分野は平成 12 年度（2000 年）に開始された。日本側が生理学研究所、米国側は NIH 傘下の神経疾患卒中研究所（NINDS）が担当機関となって両国研究者の協力事業を支援する。事業のための費用はそれぞれの国で負担するのが原則になっており、日本学術振興会から交付される経費のほとんどはわが国の研究者の米国への渡航、滞在費に充てられている。事業は、 1) 共同研究者派遣、 2) グループ共同研究、 3) 情報交換セミナー、 4) その他の情報交換 に大別される。毎年、全国研究者に各事業について計画を募集し、研究計画委員会でその申請書を審査して採択している。募集はホームページ[*7]や学会誌等で公告して、7 – 9 月に受け付けを行っている。日本側においては、2000 年度から 2008 年度までに、 計 107 の研究申請が認められた。 領域別では、分子・細胞が 34% 、発達・修復・可塑性が 9% 、行動・システム・認知が 44% そして疾病の神経生物学が 13% であった。研究者派遣により若手研究者の研究意欲を増進させ、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、さまざまな研究交流のきっかけとなった。

2003 年度より米国側でも予算措置が執られる様になり、相互交流が本格化した。さらに 2007 年より、NIH 傘下の、神経科学研究に研究費を配分する 10 研究所が参加したことにより、領域の拡大が進んだ。年 1 度日米 joint committee を持つことにより、意見交換セミナーの審査、今後の方針などの議論を深めている。意見交換セミナーの審査は日米共同で行っていることから、申請書の企画・準備をサポートすることに努めた。米国側の予算システムの変更により、米国側における旅費支給の問題が解決して、意見交換セミナーを日本国内で開催することが可能となった。今後の課題として、広報活動を強化することにより、学会等研究者コミュニティーに周知徹底することを目指す。全体として、サポートは成功裏に進んでおり、全国の研究者に広く活用していただき、脳研究が進展することと共に日米研究交流の深まることが期待される。

平成 20 年度事業の詳細は、第VI部 p.172 以下に掲載した。

年度	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	計
派遣	4 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (38)	2 (40)	2 (50)	3 (50)	2 (67)	3 (100)	30
グループ	6 (100)	8 (100)	12 (100)	8 (33)	9 (40)	7 (29)	6 (25)	6 (33)	6 (57)	68
情報交換セミナー	0	0	2 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	0	2 (100)	1 (100)	9
計	10 (100)	14 (100)	18 (100)	13 (39)	13 (50)	10 (42)	9 (33)	10 (56)	10 (58)	107
細胞・分子	6	1	7	5	6	2	2	3	4	36 [34]
発達・修復・可塑性	0	0	3	1	2	3	0	0	1	10 [9]
行動・システム・認知	2	10	7	6	5	3	5	5	4	47 [44]
疾病	2	3	1	1	0	2	2	2	1	14 [13]

表 1 . 年度毎の採択件数。() の数値は採択パーセント、[ ] の数値は分類別パーセントを示す。

[*7] http://www.nips.ac.jp/jusnou/

18　ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の現状

ニホンザルは侵襲的処置を伴う実験的研究において使用される動物種の中で最もヒトに近縁種であることから、特に高次脳機能の生理学的研究において欠くことのできない動物とされてきた。従来、国内には研究用のニホンザルの繁殖・供給を担う施設はなく、野生由来で有害鳥獣駆除によって捕獲されたサルに対して飼養許可を得て研究に使用するか、動物園などで過剰繁殖となったサルを、取り扱い業者を経て購入することで現場の研究者はサルを入手してきた。しかし、動物園の過剰繁殖動物の供給は不安定であった上、野生由来のサルの入手も極端に困難になったため、有志の神経科学者が霊長類研究者と共同して日本国内に安定して研究用ニホンザルの繁殖・供給を行うシステムを確立するための運動を開始した。その結果、2002 年より文部科学省が開始した新世紀重点研究創生事業 (RR2002) の中のナショナルバイオリソースプロジェクトに「マカクザルなど霊長類」の繁殖・供給プロジェクトに申請を行い、当初フィージビリティスタディとして採択された。その後平成 15 年度より、プロジェクトが本格的な稼動体制に移行している。

本事業は文部科学省からの委託事業であり、これまでの経緯から、生理学研究所の伊佐教授が代表申請者となり、中核機関である生理学研究所とサブ機関の京都大学が共同で業務を行っている。平成 23 年度までに、年間 200 頭程度の病原微生物学的にも安全で、馴化の進んだ実験用動物としてのニホンザルを国内の研究者に安定して供給する計画である。事業計画の策定・運営は、全国の実験研究者、霊長類専門の獣医師、霊長類の生態学の専門家から構成される運営委員会が行い、その実務を NBR 事業推進室が行っている。また、ニホンザルの供給申請の採否に係わる専門的事項の調査審議は、運営委員会のもとに設けた供給検討委員会が行い、その審査結果に基づき運営委員会が採否を決定することとなっている。全体方針を検討する運営委員会の委員長には研究者コミュニティを代表して日本大学の泰羅雅登教授に就任していただいている。供給検討委員会の委員長には国立精神神経センターの中村克樹部長に就任していただいた。事業の経費として平成 20 年度は、中核機関である生理研は 1 億 8500 万円、サブ機関の京都大学霊長類研究所は 4500 万円の予算配分を受けている。

繁殖用母群については、平成 20 年 8 月末の時点で委託先の民間企業と京都大学霊長類研究所で、それぞれ 491 頭と 156 頭のサルが飼育されている。そこから出生したコザルについては、民間業者で 267 頭、京都大学霊長類研究所で 38 頭を飼育している。

供給事業について今年度は、26 件 60 頭の申請があり、審査の末、21 件 51 頭の申請を採択とした。平成 18 年度と平成 19 年度の「供給の試行」で見つかった改善すべき点、供給申請の審査方法や特定動物飼養施設の確認、サルの輸送方法に関わる問題を解決し、滞りなく供給事業を終えることが出来た。また今年度は、霊長類研究所から初めて動物を出荷したが、これまでの出荷経験を活かすことにより、円滑に出荷を実施した。

サルを用いた実験研究は、動物実験に反対する団体などからの抗議運動の標的とされやすい。そこで運営委員会としては、この事業が適切な実験動物の管理と 3 R（代替 Replacement、削減 Reduction、改善 Refinement）にもとづいた動物実験の実施という観点からも、必要不可欠な事業であることを広い範囲の人々に理解していただくために、広報活動にも力を入れてきた。現在、平成 21 年 2 月 28 日の公開シンポジウムの実施に向けて準備を進めている。また事業のパンフレットの作成と配布、またホームページ (http://www.macaque.nips.ac.jp/) も立ち上げ、情報公開に務めている。また研究者コミュニティにもニュースレターを配布し、サルをめぐる研究に関する様々な情報を提供している。

平成 18 年度と平成 19 年度の「供給の試行」を経て、本格的な供給事業が始まった。供給申請の募集と審査、出荷作業など供給に係わる業務は順調に進んでいるが、供給可能な頭数は年間 60 頭ほどである。今後は繁殖・育成体制の基盤をさらに強化し、平成 23 年度の目標である出荷頭数 200 頭（うち 100 頭は霊長類研究所から）を目指すとともに、医学・生命科学研究の展開を見据えて、供給する動物に付加価値を加える取り組みにも着手していく計画である。

19　脳科学研究戦略推進プログラムについて

現在の脳科学研究は、脳の発達障害・老化の制御や、精神神経疾患の病因解明、予防・治療法の開発を可能にするとともに、失われた身体機能の回復・補完を可能とする技術開発等をもたらすとされ、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つと期待されている。一方で記憶・学習のメカニズムや脳の感受性期（臨界期）の解明等により、教育等における活用も期待されている。

このような状況を踏まえ、文部科学省では、少子高齢化を迎える我が国の持続的な発展に向けて、脳科学研究を戦略的に推進し成果を社会に還元することを目指して、平成 20 年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」を開始することとした。初年度の平成 20 年度においては、脳内情報を解読・制御することにより、脳機能を理解するとともに脳機能や身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発」、及び脳科学研究の共通的な基盤となる先進的なリソースの「独創性の高いモデル動物の開発」について、研究開発拠点の整備等を行う課題を支援する公募が行われた。

「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発」については拠点整備事業（課題Ａ）として (株) 国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所の川人光男所長（生理学研究所客員教授）を拠点長するグループが採択された。生理学研究所も南部篤教授を中心とするグループが参画機関として研究に参加することとなった（他の参画機関は大阪大学、慶應義塾大学、島津製作所、東京大学）。さらに課題Ｂとして合計 18 件の個別公募研究も採択された。

また、「独創性の高いモデル動物の開発」の拠点整備事業（課題Ｃ）には、生理学研究所の伊佐正教授が拠点長に選ばれ、コモンマーモセットを用いてトランススジェニック動物の作成することや、ニホンザルにおいてウィルスベクターによる遺伝子導入法を用いて脳における遺伝子発現を操作し、高次脳機能の分子基盤を解明する研究や高次機能の解明に分子生物学的ツール駆使する研究を推進することとなった（参画機関は東京都神経科学総合研究所、実験動物中央研究所、慶應義塾大学、広島大学、京都大学、福島県立医科大学、日本医科大学、国立精神神経センター）。

現在、生理学研究所では、課題Ｃの推進のため、動物実験センターに霊長類を対象とする P2 レベルの遺伝子導入実験室を整備中で、平成 21 年度から稼働予定である。また、課題Ｃを担当する生理学研究所には脳科学研究戦略推進プログラム全体の事務局が設置され、現在事務局員 4 名が中西重忠プログラムディレクター（大阪バイオサイエンス研究所）、陣上久人プログラムオフィサー（京都大学）、赤澤智広プログラムオフィサー（東京医科歯科大学）と連携してプログラムの推進に従事している。プログラムの詳細については文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムのウェブサイトを参照されたい。[*8]。

[*8] http://brainprogram.mext.go.jp/

第 II 部

外部専門委員による評価

1 大脳皮質機能研究系 脳形態解析研究部門 (重本隆一教授) の評価

1.1 Dr.Johannes van der Want,Department of Cell Biology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, University of Groningen,the Netherlands

A visitors view and evaluation

Programme

Research at the Division of Cerebral Structure, headed by Prof. R. Shigemoto, is characterized by a focused combination of molecular biological tools with physiological, structural and behavioral oriented research. The morphologist can identify and investigate structural changes related to functional activity e.g. during learning, development and aging, the physiologist can identify differences in neuronal strength and activity together they can understand the implication of structure/function relations. The interaction between these approaches stimulates the development of new and fundamental research opportunities. Application of novel technologies acts as catalysts which sets fundamental research in motion. The activities together form an ideal platform for optimal and multidisciplinary approaches in obtaining fundamental knowledge of the central nervous system.

Organization

The team is made by specialists who individually master advanced technologies, bringing together research at different levels: specification of brain activity at the molecular and cellular level to provide a strong basis for neurobiological research. Staff meetings that are held in English, each Monday morning and Journal Club meetings discussing recent literature, each Wednesday leave the impression of high quality presentations including both overviews of seniors as well as talks by postgraduate and PhD. students. The meetings are open for others to attend and regularly guests are invited to present recent progress. The level of the presentations and ample timing of detailed discussions is such that they will offer excellent training for the less experienced newcomers.

In this short report I can only highlight a few of the projects that I have become more familiar during my three months stay in the lab:

At first, the presence and distribution of specific molecules that play an important role in signal transduction and that determine, among others, the position of ion channels, transmitter receptors and vesicular transporters. This line of research includes sensitive freeze fracture replica technique in combination with immuno-detection at the ultrastructural level. This methods reveals the two dimensional distribution of molecules along the plasma membrane. The experimental approach is most suitable and has a distinct interdisciplinary character. There are very few, about 2, as far as I know, in the world where this advanced technology is available and successfully applied. Current research is widely considered as a first class scientific activity and is leading in the subject of glutamate receptor identification and localization of excitatory transmitters.

Secondly, a topic dealing with emerging issues, that reach from the molecular (receptor identification, channel localization) level to functional (neuronal patch clamp, activity recording in slices and *in vivo* and newly acquired behavioral (optokinetic responses, motor coordination) levels, the approach is novel and very promising. This is an issue of considerable interest since receptors are known to be implicated in a number of normal and pathological processes in the central nervous system. Knowing the molecular distribution, the pathways and behavior of the receptor at the cellular membrane is essential to understand its implication on the neural activity. In relation to this a new method has been developed, that is available through internet, to calculate glutamate diffusion within the synaptic cleft. This method can be modified for any other transmitter or receptor,

given that the diffusion characteristics and kinetic properties of the receptors are known.

Thirdly, investigations on the left-right asymmetry, using electrophysiological and immunocytochemical techniques in mutant mouse exhibiting situs inversus. Since this mouse lacks left-right asymmetry, the team could demonstrate for the first time the occurrence of right isomerism in synaptic distribution of a specific receptor type related to NMDA receptor, subunit GluRe2

Fourthly, dynamic remodeling of synaptic and glial communication. This issue has been largely neglected in neuroscience however recently the team could demonstrate by means of two-photon microscopy that Bergman glial cells can be activated specifically through AMPA receptors on the membrane of Bergman glia. This implicates that neuron —glia communication are regulated in a highly selective way through glutamate release, furthermore it might explain the mechanism of rapid remodeling of extra-cellular space and the correlated motility of Bergman glia, a phenomenon hitherto unresolved.

Output, publication record and future prospects

Considering the size of the group the output publication wise is very good, both qualitatively in top ranking and high impact journals (including journals as Science, Nature Neuroscience and J. Neuroscience) as well as quantitatively. I expect that, based on the projects at hand this level of publication will continue to be high in the years to come. The international collaborations are extensively developed and team-members are actively involved in organizing and chairing national and international meetings

The quality of the research training for graduate as well as PhD. students is excellent in that the starting researcher has the opportunity of being exposed to a large number of novel techniques and sophisticated instruments. The training capacity and experience is very good, however I would recommend that due to limitations in instrumentation that are critical for the technique and application of the procedures, certain additional time has to be reserved in order to reach the level of expertise that is necessary to perform optimally. It is inherent to the application of new technologies that specific conditions need to be adjusted and optimized, this is a time consuming process that is often overlooked in the starting phase of a project. Another recommendation that I would like to make in this respect is the lab space, at certain moments it can be very crowded and temperature raises to such levels that management and feasibility of the working conditions are less optimal.

Added value to the community

Understanding how neurons wire the extremely highly complex network of synaptic contacts remains one of the most intriguing issues in brain research. Altered synapse formation and maturation is at the origin of many neurodevelopmental disorders and synaptic loss occurs during neurodegeneration. Gaining insight into the complexity will contribute to better understanding of fundamental processes in relation to learning and aging. In short, the division is involved in first class research, the methodological approach is remarkably strong, the scientific expertise is outstanding and the research plans appear very suitable. I trust that the Division will continue to stay in the fore front of scientific research. Quality of the infrastructures/facilities is of top quality, graduate and Ph.D. students will be exposed to original and innovative research experiences that enable them to develop independent thinking and leadership qualities.

Okazaki, 28th June, 2008

J.J.L. van der Want
On three months leave from University Medical Center Groningen
Department of Cell Biology,

Molecular Imaging and Electron Microscopy
A.Deusinglaan 1
9713 AV Groningen
The Netherlands

(和訳)

レビュー報告

脳形態解析：レビューと評価

プログラム

重本教授によって主宰されている脳形態解析研究部門での研究の特徴は、焦点の絞られた分子生物学的ツールと生理学的、形態学的、行動学的研究の組み合わせにある。この部門の形態学者は活動、たとえば学習や発達、加齢に関係する構造変化を同定し調べることができ、生理学者は神経活動における変化を同定でき、それらが協同することによって、機能と構造の関連を理解することができる。これらのアプローチの間の交流は、新奇で根本的な研究の発展を刺激している。新たな技術の適用は基本的な問題に対する研究を促進するための触媒となっている。これら活動は共同して脳神経系の基本的な知識を得るために至適化され、総合的アプローチのための理想的な基盤を形成している。

組織

このチームはそれぞれが高度な技術を習得した専門家たちからなり、それぞれが異なるレベルの分子細胞レベルでの脳活動の詳細に関する研究を持ち寄り、神経生物学研究のための強固な基盤を形成している。ミーティングは英語で、毎週月曜の朝と最近の論文について議論する水曜日とに行われ、質の高いプレゼンテーションとポスドクや大学院生による議論、スタッフによる総括からなりたっている。これらの会合は他部門の研究者にもオープンにされており、頻繁にゲストが招かれ最近の成果について話す。レベルの高いプレゼンと詳細でタイムリーな議論は初学者に優れたトレーニングの機会を提供している。

この短い報告では、私は３カ月の滞在期間中によく知ることになったいくつかのプロジェクトについてのみ、重点的に記すことにする。

まず最初は、小胞性トランスポーター、伝達物質受容体、イオンチャネルなどの位置を決め、シグナル伝達に重要な役割を持つ特定の分子の局在を調べる研究についてである。この方面の研究は高感度な凍結割断レプリカ免疫標識電子顕微鏡法を含んでいる。この方法は細胞膜に沿った分子の２次元的分布を明らかにする。この実験アプローチは、膜分子局在の研究に最も適切であり、明瞭な学際的性格を持っている。私の知る限りでは、この高度な技術を駆使し、かつうまく適用しているラボは世界にも少なく、おそらく二つしかない。現在の研究は世界レベルでみても一級品であり、興奮性伝達におけるグルタミン酸受容体の同定と局在の分野をリードしている。

第二に、新たに生起している問題を扱うもので受容体やチャネルの局在といった分子レベルからスライスでのパッチクランプや活動記録のレベル、さらに生体内での新たに獲得された行動（視機性反応、協同運動）といった機能レベルに至る、斬新で非常に有望な研究である。このテーマは受容体が数々の正常および病的プロセスに関係していることから、大変興味深い問題である。分子の分布や細胞膜での受容体の動態を知ることは、その受容体の神経活動における意味を知る上で必須である。この新しい方法と関連してシナプス間隙のグルタミン酸の拡散をシュミレートした研究は、インターネットを通じて公開されている。この方法は他のどの伝達物質や受容体であれ、受容体キネティックスと拡散の性質が分かれば適用できるものである。

第三に電気生理学と免疫細胞化学的方法を用いた、内臓逆位の変異マウスの左右非対称性の研究がある。研究チームはこのマウスの脳が左右非対称性を欠いており、NMDA 受容体サブユニットの NR2B のシナプス分布が両側で右側の性質を示すことを世界で初めて示した。

４番目にシナプスとグリア細胞のダイナミックな再

構成の研究がある。この問題は神経科学の中でほとんど無視されてきたが、最近研究チームは二光子顕微鏡を用いて、小脳のバーグマングリア細胞が AMPA 型グルタミン酸の活性化によって特異的に活性化されることを見出した。このことは、神経細胞ーグリア間の情報交換が高度に特異的なグルタミン酸放出を通じて調節されていることを示し、現在よく知られていない、素早い細胞外空間の再構成とバーグマングリアの 動きを説明するものかもしれない。

成果の論文発表と将来性

このグループのサイズを考慮すれば、論文発表はよく行われており、量のみならず質的にトップレベルであるとともに、高インパクトの雑誌 (Science, Nature Neuroscience, J. Neuroscience を含む) に発表されている。現在進行中の研究に基づいて考えれば、このレベルの論文発表は今後当分のあいだ継続されることが期待できる。国際共同研究は大変広範囲に行われており、このチームのメンバーは国内外の学会のチェアや開催にも活発に関与している。

学生に対する研究トレーニングの質についても、研究を始めた当初から多くの新しい技術や高度な設備に触れられるなどの面で優れている。スタッフのトレーニング 能力や経験も豊富である。しかしながら、これらの技術やその適用にとって決定的に重要な設備に一定の制限があることから、もっと効率的に研究を行える技術レベルに到達するためには、もう少し時間的な余裕が必要であると感じる。元来新しい技術の適用のためには特別の条件が調整され至適化されることが必要であり、この過程は大変時間がかかるものだが、研究プロジェクトの開始時には見落とされがちである。この点でもう一つ指摘しておきたいことは、ラボスペースの問題である。ある時期にはラボが大変混み合っていて、管理業務や労働環境を障害するほどに温度が上昇することがある。

研究グループへの付加的な助言

神経細胞が極めて複雑なシナプス結合のネットワークをどのように形成するのかを理解することは、脳研究の最も興味深い問題の一つとして残っている。シナプス形成と成熟が変化することは、多くの神経発生障害の起源であり、神経変性の際にはシナプスが失われる。この複雑性に関する洞察を得ることは学習や加齢に伴う基本的なプロセスをよりよく理解する上で有用となろう。

まとめると、この部門は第一級の研究を行っており、方法論的なアプローチは非常に強力であり、科学的な専門性は傑出しており、研究プランは非常に適切なものである。私はこのチームが科学研究の最前線を走り続けると信じている。機器や設備の質は最高であり、学生達は独創的で革新的な研究経験を積み、独立した考え方と指導的な役割を果たせるように成長しうる環境にある。

2008 年 6 月 28 日　岡崎にて

J.J.L. ヴァン・デア・ヴァント
グローニンゲン大学医学センター University Medical Center Groningen
細胞生物学部
分子イメージング電子顕微鏡室
A.Deusinglaan 1
9713 AV グローニンゲン
オランダ

1.2　金沢大学 少作 隆子 教授

大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門 重本隆一教授の評価にあたって

金沢大学 医薬保健研究域保健学系
少作 隆子

外部評価委員の一人として 12 月 15 日に重本教授率いる脳形態解析研究部門を訪問し、研究室内および共同利用研究施設を見学するとともに、教授および教室員より研究内容の説明を受けた。これらの視察の結果に加え、外部評価用に作成して頂いた資料などを元に、同部門についての所見を述べる。

重本教授は 1999 年に着任して以来、電子顕微鏡レベルでの免疫標識法などの形態学的手法と電気生理学的手法を組み合わせ、神経細胞膜上の受容体やチャネル分子の機能とミクロな局在を詳細に調べる研究を行って来た。2004 年までのすぐれた研究業績については、すでに 2 度の外部評価報告書にまとめられておりここでは省略するが、それ以降の 2005-2008 年の 4 年間の業績としては 36 編の英語論文があり、その多くは Nature Neurosci, PNAS, Neuron, J Neurosci などの一流国際誌に掲載されている。同部門の研究の強みは何といってもそのすぐれた技術力である。重本教授らは藤本博士が報告した凍結割断レプリカ標識法（SDS-FRL）に改良を加え、金粒子 1 個あたり機能的チャネル 1 個を検出できるほどの高感度・高定量性の実現に成功した。また、この方法により複数の分子の細胞膜での共存を二次元的に調べることも可能であり、同部門の SDS-FRL 法による研究は国際的にも高く評価されている。国内、海外を問わず多くの一流研究グループより研究協力を依頼され、その成果が Nature Neurosci や Neuron などの一流雑誌に掲載されるという事実が何よりもそのことを物語っている。

同部門は現在、重本教授、深澤助教、松井助教、釜澤特任助教の 4 名のスタッフと、3 名の研究員、4 名の大学院生、それぞれ 1 名の技術職員と秘書、7 名の技術支援員より構成されている。籾山准教授が 2008 年に東京慈恵会医科大学の教授として転出したため現在准教授は公募中であり、新准教授の専門次第では同部門の研究内容にさらなる多様性が生まれることが期待される。最近の主な研究をすべて記載することは紙面上不可能なため、以下に 2 つのプロジェクトについてのみ紹介する。

AMPA 型受容体の分布および数の決定

小脳の興奮性シナプスでの AMPA 型グルタミン酸受容体の分布を調べ、いくつかの興味深い結果を報告している。2005 年には、河西教授との共同研究により、2 光子顕微鏡と caged glutamate を用いた電気生理学的手法と定量的 SDS-FRL 法を組み合わせ、幼若ラットの登上線維-プルキンエ細胞シナプスでの AMPA 型受容体チャネル数を決定した。また、この研究は SDS-FRL 法が金粒子 1 個あたり機能的チャネル 1 個を検出するほどの高感度であることを証明した。2007 年には成体ラットを用い、AMPA 型受容体の分布様式がシナプスのタイプにより異なり、登上線維-プルキンエ細胞シナプスや平行線維-介在ニューロンシナプスでは AMPA 型受容体の密度が一定であるのに対し、平行線維‐プルキンエ細胞シナプスでは大きなバラツキが見られることを報告した。その後さらに学習との関係を調べ、分〜時間オーダーの記憶が AMPA 型受容体の密度変化としてシナプスに蓄えられることを示唆した。以上の小脳での研究と並行し、AMPA 型受容体の分布を調べる研究を他の領域にも拡大し、それぞれのシナプスでの特徴を明らかにすると共に、AMPA 型受容体密度のバラツキと可塑性との関係をさらに強く示した。これら一連の研究の結果は、シナプス機能の動的変化を静的な分子の分布から読み取ることが可能であることを意味し、生理学者に大きなインパクトを与えた。

脳の左右非対称性

同部門のもう 1 つの大きなプロジェクトは脳の左右非対称性についての研究である。九州大学との共同研究により 2003 年にすでに NMDA 型グルタミン酸受容体の NR2B サブユニットの含有が、海馬 CA1 錐体細胞頂上樹状突起に同側入力するシナプスでは左の方が右より多いことを報告している。この研究を発展させ、2005 年には NR2B の左右非対称性は錐体細胞特異的で、介在ニューロン上のシナプスでは

左右差がみられないことを、2008 年には内蔵の左右非対称性の形成に異常の見られる iv 変異マウスでは脳の NR2B の左右非対称性が失われることを報告した。さらに、NR2B のみならず、AMPA 型受容体の GluR1 サブユニットやシナプスあるいはスパインの大きさや形にも左右非対称性が表れていることを明らかにした。これらの研究は脳の左右差を分子レベルで示した画期的なものであり、ヒトの脳の機能的左右差の理解に繋がるものとして世界的な注目を集めている。

以上の学問的な評価とは別に、重本研究室の教室ミーティングに参加しての感想を書かせて頂く。週に 1 回開かれるというそのミーティングでは、スタッフ・研究員・大学院生が一人一人実験の進み具合を英語で報告し、問題があれば、それをどうやって克服するか、どのように実験をすすめてゆくべきか、を知恵を出し合う形で活発に議論（英語で）していた。海外では普通のことかも知れないが、国内の標準的な医学部の研究室の場合は教授主導となりがちで、他の研究員がなかなか口出しできない雰囲気となる場合が多いように感じるのであるが、ここでは自由に発言できる雰囲気が漂っており、きわめて民主的な教室運営がなされているとの印象を受けた。ノーベル物理学賞を受賞された小林・益川両博士の場合を引き合いに出すまでもなく、自由な雰囲気の研究室は若い研究者の力を発揮させるための不可欠の要素であり、この点についても同部門を高く評価したい。

以上のように同部門は学問的・人間的にすぐれた指導者の元で個々の研究者が力を発揮し研究成果を着実に挙げている。多くの若者がこのすばらしい研究環境で学び育つことを願うものであるが、現在同部門の大学院生はわずか 4 名であり、しかもすべて海外からの留学生であることは非常に「もったいない」思いがする。「研究者の育成」もまた生理研の重要な役割の 1 つであり、より多くの若者にチャンスを与えて欲しいと強く希望する。

1.3　北海道大学 渡辺雅彦 教授

大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門 重本隆一教授の外部評価

北海道大学 大学院医学研究系・解剖学講座
渡辺雅彦

重本教授が主宰する脳形態解析研究部門の 2004 年から過去 5 年間における研究活動について、サイトビジットにおいて説明と質疑を行い、研究業績資料の提出を受けた。同じ神経形態学的研究を推進している立場から、いくつかの観点に沿って評価を記載する。

研究の生産性

過去 5 年間（2004—2008 年）に 37 編の英文原著論文と 3 編の英文総説を出版している。そのインパクトファクターの総点は 221.6、論文当たりの平均値は 5.5 である。その内訳を見ると、重本教授がラストオーサーとなって出版している 8 編の英文原著論文は、PNAS 1 編, J. Neurosci. 5 編、Eur. J. Neurosci. 1 編、J. Comp. Neurol. 1 編と神経科学・神経形態学領域のトップジャーナルにコンスタントに掲載され、そのインパクトファクターの総点は 54.6、論文当たりの平均値は 6.8 である。さらに、Oxford 大学の P. Somogyi 教授やハンガリー国立アカデミー研究所の TF. Freund 教授など、国内外の著明な研究者との活発な共同研究を通して、Nature Neurosci, Neuron、Cerebral Cortex、Hippocampus、J. Neurosci. などの一流誌への原著論文の出版に実質的な貢献をしている。これらの数量的データは、高いレベルの研究生産性を過去 5 年間において維持し発展させて来たことを物語っている。一方で、今後の当該部門のより一層の充実と発展のためには、所属の職員やポスドク等の研究者が主体となる研究論文が今後増加していくことが望まれる。

研究の国際性

過去 5 年間において、重本教授は IBRO や国際解剖学会、国際顕微鏡学会などにおいて 14 回の国際学会講演を行い、この点からも積極的に研究成果を発信していると評価できる。2008 年 3 月には、オーガナイザーとして第 38 回生理研・総研大国際カンファレンスも主催している。さらに、2 名の外国人留学生、4 名の外国人ポスドク、4 名の外国人客員教授も受入れ、生理研を拠点とした国際的な研究指導や共同研究も活発に推進しており、今後もこのような国際的な研究活動を継続されたい。

研究の独創性

当該部門が主体となって強力に推進している研究は、ニューロンの興奮性やシナプス伝達・可塑性の基盤となる分子（グルタミン酸受容体、GABA 受容体、HCN チャネル、Kv チャネル、Cav チャネル、t-SNARE タンパクなど）に関する高分解能で定量的な局在解明である。中でも、1 金粒子— 1 受容体の検出限界にまで高めた SDS 処理凍結割断レプリカ免疫電顕法（SDS-FRL）は重本研究グループなしには語れない独創的な解析技法であり、受容体やイオンチャネルの数と密度の定量的比較を可能にした（Tanaka et al., J. Neurosci., 2005; Masugi-Tokita et al., J. Neurosci., 2007）。この SDS-FRL による定量的解析データを、従来の免疫電顕解析結果や電気生理学的測定結果との対応関係を通して分子の数と分布と機能との相互関係に肉薄するとともに、従来の解析方法では到達困難であったナノスケールでの空間解像度を達成している。重本教授が 1999 年の生理学研究所赴任以来取組んできたこの研究が、地道で長い方法論の改良と検討を重ね、この 5 年間において大きく実を結び始めたといえる。共同利用機関としての生理学研究所の役割や、SDS-FRL 用いた研究による神経科学研究へのインパクトを考慮すれば、今後一層国内外の共同研究を推進されることを望む。

研究の展開

上述の分子局在解析技法の開発に留まらず、これを神経科学上の重要問題の解決に向けて積極的に展開している。その第 1 点として、シナプス膜やシナプス外膜における受容体やイオンチャネルなどの二次元的分布特性を明らかにしていることである。この研究推進により、特定の小脳シナプスにおける AMPA 受容体密度の算定とそのばらつき度（Tanaka et al., Neurosci., 2005）、AMPA 受容体の入力選択的なモザイク状分布（Masugi-Tokita et al., J. Neurosci.,

2007)、脊髄後角における AMPA 受容体と NMDA 受容体の共局在性とシナプスサイズとの相関性（Antal et al., J. Neurosci., 2008)、終末部アクティブゾーンにおける放出分子の集積度評価（Hagiwara et al., J. Comp. Neurol., 2005）などの斬新な事実を次々と明らかにしている。この研究が行き着く先は、学習やシナプス可塑性の基盤となる情報伝達分子の数や分布の変化であることは間違いなく、シナプスの動的特性や記憶の分子形態基盤確立へ向けた応用展開を今後の課題として取り組んでほしい。　研究展開の第２点は、脳機能の左右非対称性の形成メカニズムへの挑戦である。この挑戦の端緒は、NMDA 受容体遺伝子欠損マウスにおける入力選択的な機能阻害を見いだした九州大学の伊藤功准教授との共同研究である。重本教授らは、これを NMDA 受容体の NR2B サブユニットの海馬内配置において左右差が存在し（Kawakami et al., Science, 2003)、これと逆方向の非対称性が AMPA 受容体の GluR1 サブユニットに存在し、さらにシナプスやスパインの大きさや形にまで左右非対称性が及んでいることを明らかにしている（Shinohara et al., PNAS, 2008)。さらに、内臓の正位と逆位がランダムに起こる変異マウスの脳では、内臓の正位・逆位に関わらず両側の海馬が右の表現型となることも見いだしている（Kawakami et al., PLoS One, 2008)。今後、脳の分子群の左右非対称性形成の分子メカニズムの解明や、その生理的意義の解明に期待したい。

総評

重本教授が主宰する部門は、緻密で正確な分子配置の定量的解析の方法開発および応用解析と精力的に取組み、すでに他の追随を許さない研究領域を開拓したといって過言ではない。形態学を主軸として、これに電気生理学、遺伝子工学、行動学、シュミレーションなども積極的に取り入れ、国内外の優秀な研究者や将来有望な若手研究者とのネットワークも広がっており、今後より一層の発展を期待したい。

2　発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の評価

2.1　Dr. William C. Hall Department of Neurobiology, Duke University School of Medicine

An Evaluation of Dr. Tadashi Isa's Laboratory

Department of Developmental Physiology, National Institute for Physiological Sciences
Myodaiji, Okazaki Japan

I am grateful for the opportunity to write an evaluation of the laboratory headed by Dr. Tadashi Isa. In spite of his relatively brief career (PhD degree in 1989), Dr. Isa has created what is without question one of the top systems neuroscience laboratories in the world. He is unsurpassed in his productivity, in his innovation, and in his ability to combine multiple approaches to the analysis of brain structure and function. He is both proficient and broad in the techniques he uses and he is working at the frontiers of several important problems in neuroscience. He also has the ability to attract outstanding students and postdoctoral fellows and to develop international collaborations with other scientists. His research facilities are excellent.

A. Major Directions of Research

1. Structure and Function of the Superior Colliculus

Perhaps his most outstanding contributions to neuroscience are his *in vitro* studies of the circuitry of the superior colliculus. His interest in the superior colliculus began with his predoctoral studies in cats of the role of the brainstem in coordinating and initiating orienting movements of the head. Using electrical recording and stimulation he established the role of the Forel's field H in the cat midbrain in the initiation of vertical head movements. As early as 1988, he established that Forel's field H neurons exert excitatory influences on muscles that elevate the head, mainly through relays in the reticular formation of the caudal pons and medulla. He found that the superior colliculus, which is an important structure for initiating orienting movements in all directions projects directly to both Forel's field H and to the caudal pontine reticular formation.

Then, in 1993-1995, when he was at the Gunma University School of Medicine, he learned *in vitro* whole cell patch clamp techniques while studying the distribution of Ca^{2+}-permeable AMPA receptors in hippocampal slices. In 1996, when he joined the faculty at National Institute for Physiological Sciences in Okazaki, he began to apply these methods to the study the intrinsic circuitry of the superior colliculus.

Since my own field of research is *in vitro* analysis of circuitry in the superior colliculus, I think I am almost uniquely qualified to evaluate Dr. Isa's contributions in this area. Since his first publication in this field in 1998, he has been not only a pioneer in these types of experiments but also the field's most productive contributor. He began by contributing to the resolution of a long standing issue in this field, that is, whether or not the superficial visual sensory layers in the superior colliculus provide direct input to underlying deep layer premotor cells that play a critical role in initiating orienting movements. He provided strong evidence that they do, and that this intracollicular pathway from the visual to the premotor layers may mediate the most rapid, reflex-like, orienting movements of the eyes, called express saccades. In later studies, he showed, using state of the art whole cell patch clamp methods and morphological analysis of GABAergic neurons in GAD67-GFP knock in mice, that the deep premotor layer cells in turn give rise to a GABAergic inhibitory pathway back to visual sensory layers. He argued that this reciprocal pathway may serve to suppress the vi-

sual input that is evoked by the movement of the retina relative to the visual field during an orienting movement. Otherwise, if not suppressed, this eye movement evoked visual activity would have the potential to trigger additional unwanted eye movements.

He also has studied extensively the very prominent cholinergic input to the deep layers of the superior colliculus from the parabrachial area of the pons. This cholinergic parabrachial area has widespread projections, including to the thalamus and the premotor layer of the superior colliculus. It is believed to play an important role in such functions as level of alertness and attention. Dr. Isa showed that the parabrachial input to the superior colliculus generates inward nicotinic and muscarinic currents which depolarize the premotor neurons that initiate saccades. He also found that that the cholinergic input suppresses GABAergic transmission in these layers. Both of these mechanisms serve to enhance the responses of the deep layer premotor cells that initiate saccades, and may have the important function of influencing the probability and latency of saccades as a function of the level of alertness and/or the attention of the organism toward a particular region of the visual field.

As a final example of his many contributions to this field, I include his recent study of nigral inhibition of GABAergic neurons in the superior colliculus, because it is a good example of the power and importance of his approach. The prevailing view has been that substantia nigra pars reticulata, which is an output relay of the basal ganglia, tonically inhibits deep layer premotor cells. This tonic inhibition is suppressed by inhibitory input from the corpus striatum just before the onset of an orienting movement and it is argued that the suppression of the tonic inhibition permits the collicular premotor cells to generate their characteristic burst of activity that initiates the movement. But Dr. Isa and his group found that not only the collicular output cells but also GABAergic interneurons in this premotor layer are disinhibited, which argues that the nigral input plays a role in sculpting the spatiotemporal patterns of activity in addition to permitting the triggering their premovement bursts.

2. Blindsight

Blindsight refers to the condition after destruction of the primary visual cortex, in which human patients who report that they cannot see still can perform certain visual functions. This residual visual function evidently is mediated by the remaining brain structures that receive input from the eyes, including the superior colliculus. Blindsight is important because it has the potential to deepen our understanding of the functions of both cortical and subcortical visual structures and, in addition, to point toward ways to improve visual performance in these patients. That is, characterizing more precisely the nature of the deficit following visual cortex lesions and establishing the relationships between the remaining visual functions and the responsible structures may provide an approach for maximizing the amount of functional vision patients recover following visual cortical lesions. Since non-human mammals also give evidence of residual visual function following visual cortical lesions, this phenomenon can be studied in animal models. This is a new direction of research for Dr. Isa, but it is an important line of research that has attracted the attention of many outstanding neuroscientists in the past. It also is a line that can benefit from his multiple approaches to the analysis of visuomotor behavior. His results thus far demonstrate that orienting saccades after visual cortical lesions are less precise and less variable in latency, even when compared to saccades toward objects in the normal visual field that are reduced to near threshold in luminance. Dr. Isa and his group argue that the results suggest that the consequences of the cortical lesions are not simply to increase visual thresholds. Instead, the visual cortex may be more specifically important for the decision processes involved in estimating the

direction and onset time of ensuing orienting movements.

3. Neural Mechanisms of Functional Recovery Following Brain Lesions

Improving recovery in patients following brain lesions depends on understanding more fully the adaptive mechanisms of reorganization that occur after the lesions. Dr. Isa and his group are studying these mechanisms. As an example of their contributions to this field, in a recent Science paper (2007), they traced the time course of finger dexterity recovery in monkeys after cervical spinal cord lesions of the pathway from the motor cortex to the lower motor neurons that innervate the finger muscles. Use of the non-primate model advances imaging studies of human patients with lesions because in the non-human primate lesions are less variable and easier to define, and subsequent interventions, such as additional pharmacologic or anatomical lesions are possible. Monkeys, following lesions of the cortico-motoneuronal pathway, recover the dexterous use of their fingers within 3 months. Combining brain imaging with pharmacological inactivation of cortical motor areas in such monkeys, Dr. Isa and his group found that recovery depends on bilateral remaining motor cortical areas at early stages and extensive regions of the contralateral motor cortex in later stages of recovery. Based on the activity patterns in the brain imaging studies, Dr. Isa and his group argue that the brain uses existing motor areas by reducing the level of inhibition in these areas early in the recovery process and then gradually recruiting other areas by synaptic plasticity in later stages. In other experiments, they transected in the cervical spinal cord the direct pathway from the motor cortex to the lower motor neurons. They verified the completeness of the lesions by electrical recording, which showed that monosynaptic but not disynaptic inputs from the cortex to the lower motor neurons were eliminated. They concluded that the disynaptic pathways utilizing spinal cord propriospinal interneurons can mediate recovery in these animals. In experiments still in progress, they are beginning to examine in detail the physiological and anatomical reorganizations that are responsible for these adaptive changes following brain lesions.

B. Conclusion

The experiments described above are just a sampling of the range and depth of the research carried out in this laboratory. Dr. Isa has gathered a talented and enthusiastic group of scientists who represent the almost the complete spectrum of techniques and approaches that currently are available for analyzing brain structure and function. Future experiments will either extend the research just described or introduce new approaches. For example, Dr. Isa's group already has begun to develop an apparatus for analyzing how arm and hand movements are encoded in the motor cortex using real time cinematography of the movements while simultaneously performing multielectrode recordings from large numbers of cortical neurons. In conclusion, perhaps the most impressive feature of this laboratory is its ability to learn and adapt a wide variety of methods to solve interesting programs. This feature ensures the continued productivity of Dr.Isa's laboratory.

January 26-29, 2009

Dr. William C. Hall
Department of Neurobiology
Duke University School of Medicine
Durham NC 27710, USA

(和訳)

伊佐博士の研究室の評価

生理学研究所 認知行動発達機構研究部門

伊佐正博士の研究室の評価報告書を書く機会をいただき感謝しています。伊佐博士は研究者としての比較的短い経歴（博士号は 1989 年に授与）にもかかわらず疑いなく世界最高のシステム神経科学の研究室のひとつに挙げられる研究室を作り上げました。彼はその生産性の高さ、先進性、そして脳の構造と機能を解析するために多様な手法を組み合わせる能力において比類の無い研究者です。彼は用いている手法は素晴らしくかつ幅広く、そして神経科学のいくつかの重要な問題において最先端で仕事をしています。彼はまた、優れた学生やポスドクを引きつけ、彼の研究室を訪れる優れた研究者たちとの国際共同研究を推進する能力においても比類がありません。彼は素晴らしい研究施設を持っています。

A. 主たる研究の方向性

1．上丘の構造と機能

おそらく彼の神経科学における最も優れた貢献は上丘の神経回路に関するインビトロの研究でしょう。彼の上丘への興味は大学院博士課程での、頭部の指向運動を身体の他の部位と協調して開始させる際の脳幹の機能をネコにおいて行っていた研究に遡ります。電気的記録と刺激法を用いて彼はネコの中脳の Forel H 野の垂直性頭部運動における役割を確立しました。1988 年の時点で既に彼は、Forel H 野のニューロンが主に橋尾側部や延髄の網様体によって中継されて、頭部を挙上する頚の筋群に興奮性の作用を及ぼすことを明らかにしていました。彼は全ての方向への指向運動の開始に重要な役割をする上丘が直接 Forel H 野と橋尾側部の両方に直接投射することを見出しました。

それから 1993 年から 1995 年にかけて、群馬大学医学部において彼は海馬のスライス標本における Ca^{2+} 透過型 AMPA 受容体の分布を調べつつ、インビトロでのホールセルパッチクランプ法を学びました。そして 1996 年に彼は生理学研究所に参加してからは、彼はこれらの方法を上丘の局所神経回路の研究に用い始めました。

私自身の研究分野が上丘の神経回路のインビトロでの解析ですので、私はおそらくこの分野での伊佐博士の貢献を評価する上で誰よりもその資格を有しているのではないかと思います。彼の 1998 年の最初の論文発表以来、彼はこの種の実験の開拓者であるだけでなく、この分野の最も生産性の高い貢献者です。彼はまず最初にこの分野の長年の問題の解決に寄与することから始めました。それは上丘の視覚入力層である浅層がその直下にあって指向運動の開始に重要な役割を果たす深層に直接投射するかどうかという問題です。彼は実際に投射があり、視覚入力層から運動出力層に至るこの上丘内の経路がエクスプレスサッケードと呼ばれる眼球の素早い指向運動を仲介することを強く示す証拠を示しました。さらにその後の芸術的なホールセルパッチクランプ法と GAD67-GFP ノックインマウスを用いた GABA 作動性細胞の形態学的解析により、彼は深層の運動関連細胞が視覚入力層に GABA 作動性の抑制性信号を戻すことを示しました。彼は、この相互連絡が、指向運動の際に網膜が視野に対して動くことによって生じる視覚入力を抑制することに役立つ可能性があると議論しました。そうでなければ、もしこのような抑制がなければ、視覚入力によって誘発される眼球運動がさらに不要な眼球運動を誘発してしまう可能性があるのです。

彼はまた、橋の parabrachial area から上丘深層に入力する強力なコリン作動性入力を多角的に解析しました。このコリン作動性入力は視床や上丘出力層を含む広汎な領域に投射しており、覚醒度や注意のレベルの制御のような機能に重要な役割を果たしていると考えられています。伊佐博士はこの上丘に対する入力がニコチン受容体とムスカリン受容体の活性化による内向き電流を発生させ、サッケードを開始させる運動前細胞を脱分極することを示しました。彼はまたコリン作動性入力が運動出力層で GABA 作動性のシナプス伝達を抑制することも見出しました。これらのメカニズムはいずれもサッケードを開始させる深層の運動出力細胞の反応を亢進させることに役立ち、動物の覚醒レベルや視野の特定の部分に対する注意に関連してサッケードの頻度や反応時間に影響する重要な機能を有していると考えられます。

この分野における彼の多くの貢献の最後の例として、私は最近の上丘の GABA 作動性入力に対する黒質からの抑制に関する最近の研究を挙げたいと思います。一般に考えられている見解として黒質網様部は、大脳基底核の出力を伝達しているのですが、持続的に上丘深層の出力層細胞を抑制していると考えられています。そしてこの持続的活動は指向運動の開始寸前に線条体からの抑制入力によって抑制されます。そしてこの持続的抑制の抑制が上丘の運動出力細胞の特徴的な高頻度発火を生成させると議論されています。しかし伊佐博士と彼のグループは上丘の出力細胞だけでなく GABA 作動性の抑制性介在細胞もまた脱抑制を受けること、そしてそれによって黒質からの入力は運動生成のための高頻度発火を引き起こすだけでなく、活動の時間空間的パターンを形成させる機能があると議論しています。

2．盲視

盲視とは一次視覚野の破壊の後、患者は見えないと報告するが、ある種の視覚機能を示すという状態のことを言います。この残存する視覚機能は、残った脳の構造のうち上丘を含む、眼球から入力を受けている部位によって担われます。盲視の研究は、皮質及び皮質下の視覚系の機能を理解することができる可能性があり、さらにこれらの患者の視覚能力を向上させることにつながる可能性があるので重要です。すなわち、視覚野損傷後の障害の性質を性格に特徴付けることと残存する視覚能力と関係する部位との関係を確立することによって、視覚野損傷後の患者の機能回復を最大にするためのアプローチの仕方が明らかになるかもしれません。霊長類は視覚野損傷後の残存視覚機能を有するという証拠もあるので、この現象は動物モデルにおいて研究することが可能である。これは伊佐博士にとっては新しい研究の方向ですが、これまでの多くの優れた研究者の注意を引いてきた重要な流れの研究です。それはまた、彼の視覚運動系の解析に対する多様なアプローチが有利に作用する研究の方向性でもある。彼のこれまでのところの研究成果は、視覚野損傷後の視覚誘導性サッケードは、ターゲットの明るさを閾値付近まで下げたときの健常視野へのサッケードよりも不正確で、反応時間の揺らぎが少ないということを示しています。伊佐博士と彼のグループは、この結果から、皮質の損傷は必ずしも視覚の検出閾値を上げているだけではないことを示唆しています。その代わり、視覚野は視覚誘導性サッケードの方向と開始時間を見積もる意志決定機構にとってより重要であるのかもしれません。

3．脳損傷後の機能回復の神経機構

脳損傷後の患者の回復を改善するためには損傷後に起きる再組織化の適応機構をより深く理解することが必要です。伊佐博士と彼のグループは現在このメカニズムを研究しています。この分野における彼らの貢献のひとつの例として、最近のサイエンスの論文（2007 年）において、彼らは大脳皮質運動野から指の筋を支配する運動ニューロンにいたる経路を頚髄のレベルで損傷したあとの指の巧緻運動の回復の時間経過を追いました。霊長類を用いた研究は損傷患者のイメージング研究を発展させることになります。何故なら霊長類においては損傷をより同じくし、範囲を明確にすることが容易で、そして薬理学的、あるいは解剖学的な障害を追加するという介入が可能であるからです。皮質―運動ニューロン経路の損傷後、３ヶ月以内にサルの指の巧緻運動は回復します。脳機能イメージングと薬理学的な機能ブロック実験を組み合わせて、伊佐博士と彼のグループは機能回復は回復初期においては両側の運動野、そして回復のより遅い時期には反対側の運動野のより広汎な領域の活動によることを明らかにしました。脳機能イメージングの活動パターンに基づき、伊佐博士と彼のグループは、回復過程の初期には、既に存在している運動野とその経路をそれらに対する抑制を減弱させて用いること、さらにより後期には、シナプス可塑性によって他の領域を次第に巻き込んでいくことによって機能回復が起きると議論しています。他の実験で、彼らは運動野から運動ニューロンに至る経路を頚髄レベルで切断し、損傷の完全さを電気生理学的記録によって確認しました。そこでは運動ニューロンへの単シナプス性の入力は遮断されましたが２シナプス性の入力は残存しました。彼らは脊髄固有ニューロンを介する経路がこれらの動物での機能回復を仲介していると結論しました。これらの実験はまだ進行中で、彼らは脳損傷後のこれらの適応的な変化に関する生理学的、解剖学的再組織化を詳細に解析し始めています。

B. 結語

上に述べた実験はこの研究室で行われている研究の幅広さと深さの一部をサンプルしたに過ぎません。伊佐博士は脳の構造と機能を解析するために現在用いることのできるほとんど完全なスペクトラムの技術とアプローチの方法を有している有能でかつ情熱に満ちた研究者のグループを集めました。将来の方向は既に述べた研究を拡げるか、新しいアプローチを導入するかです。例えば、伊佐博士は既に腕と手の運動が運動野にどのように符号化されているかをリアルタイムの運動軌道計測システムと多数の皮質のニューロン活動を同時記録する多電極記録によって解析する実験系のセットアップに着手しています。結論として、この研究室の最も印象的な特徴は興味深い問題を解決するために幅広い方法を学んで適用する能力です。この特徴は伊佐博士の研究室の持続的な高い生産性を保証するものです。

米国デューク大学医学部神経生物学部門
教授　ウィリアム・C・ホール

2.2　京都府立医科大学 木村實 教授

発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の外部評価

京都府立医科大学 大学院 医学研究科
木村 實

伊佐正教授の研究室は 1996 年に発足し、一貫して運動制御に関わる神経回路の構造と機能の研究をおこない、独創性の高い神経科学研究を大きく発展して、活発に展開している。伊佐教授は、大学院と助手時代（東大医学部脳研生理、本郷利憲教授、佐々木成人助教授）の、ネコ皮質脊髄路の神経回路の解析とその損傷による in vivo 機能解析、そしてその後の群馬大学生理学教室（小澤瀞司教授）での海馬スライス標本を用いた in vitro シナプス機能解析の研究に携わったことが、その後生理研で研究を発展させることに大きく貢献している。知・情・意のはたらきを司る脳を解明するためには、伝統的な研究手法や戦略に加えて、in vivo, in vitro での脳機能分子、神経回路、シナプス機能、システム神経生理学、更に計算論的神経科学など複数のアプローチによる統合的な研究が有効であると認識されており、伊佐教授は研究室内のプロジェクトとして統合的なアプローチを実現させている数少ない研究者の一人である。

伊佐教授は、関和彦、吉田正俊、金田勝幸助教、7 名のポスドクと 2 名の大学院学生のグループリーダーとして、複数のプロジェクトを活発に推進して国際的な成果を挙げている。グループで推進する 2 つの大きなプロジェクトは独創性が高く、高い評価を得ている。第一は、上丘局所神経回路の構造と機能に関する研究である。眼球と首による指向運動の中枢としての上丘は、網膜、大脳皮質、黒質からの入力回路と投射様式、脳幹への出力回路と層構造の研究と、上丘ニューロンによるサッケード眼球運動信号に関する研究が主流であった。伊佐教授は神経回路とシナプス活動によってサッケード眼球運動信号を生み出す仕組みを解明するために、脳スライス標本を用いて異なる層の間の相互作用、側方抑制の基盤となるシナプスメカニズムの研究と、行動課題を行うサルの上丘ニューロンの眼球運動信号を明らかにする研究を行っている。この一連の学際的な研究よって、脚橋被蓋網様核から上丘へのアセチルコリン性の投射の神経回路機能と眼球運動調節様式が明らかになった。更に、共同研究によって GAD67-GFP ノックインマウスの上丘中間層の GABA 作動性ニューロンへのトレーサー注入と選択的刺激によって、浅層ニューロンへの抑制投射が眼球運動中の視野のブレの防止に役立っている可能性を明らかにした (PNAS, 2007)。第二は、皮質脊髄路投射の機能と損傷後の回復メカニズムの研究である。従来、サルやヒトでは皮質脊髄路による脊髄運動ニューロンへの直接投射があり、それが手指の巧緻運動の基盤であると考えられてきた。伊佐教授らは、スエーデン Gteborg 大学のチームとの長年にわたる共同研究によってサルの皮質脊髄路投射の様式を調べ、直接手指運動ニューロンに至る経路の他に、吻側頸髄 C3-C4 髄節の中継ニューロンを介する間接経路があることを見出している。そこで直接路のみを選択的に切断すると、手指の巧緻運動は一時的に障害されるが 3 カ月以内でほぼ完全に回復すること、その回復過程には両側大脳皮質運動野と運動前野が必須の役割を担うことを PET イメージング、局所機能遮断実験によって明らかにした (Science, 2007)。脊髄損傷後の機能回復に大脳運動野が関わることを直接示す画期的な発見である。

関助教を中心とする脊髄介在ニューロンの随意運動制御における役割に関する研究は、覚醒下で手の運動課題を遂行中のサルの頸髄からニューロン活動を記録する手法を確立し (Nature Neurosci, 2003)、手指の運動と感覚の脊髄メカニズムを明らかにしようとする斬新な研究である。すでに高い成果も得られており、伊佐教授の研究と相補的な関係にあり、皮質脊髄投射と脊髄での運動・感覚機能研究の今後のさらなる発展が期待される。吉田助教を中心とする一次視覚野損傷後の眼球運動の回復過程と視覚的意識の研究は大きな神経科学のテーマであり、研究戦略を十分に検討して着実に推進・発展させることが期待される。伊佐教授は、脳科学研究戦略プログラムの支援を得て、ブレイン・マシン・インターフェイスの開発に関わる研究、霊長類脳での遺伝子発現様式の解析とその機能制御に関する研究を 20 年度より

着手した。

このように伊佐研究室は、運動制御に関わる神経回路とその機能、損傷と代償機能に関する学際的・統合的アプローチによって、国際的な成果を挙げている。脳科学研究戦略プログラムの支援による新しいプロジェクトにも着手しており、共同利用研究機関である生理学研究所においてこのような学際的・統合的アプローチが成功していることは、日本の高次脳機能研究の推進に良い影響を与えるものである。今回認知行動発達機構研究部門の研究を概観し、伊佐教授の研究展開における独創性の高さ、優れた実験デザインに強い印象を受けました。今後の更なる発展を期待します。

2.3　理化学研究所脳科学総合研究センター 入來篤史

発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 (伊佐正教授) の外部評価

理化学研究所脳科学総合研究センター
グループディレクター　入來篤史

認知行動発達機構研究部門は、1996 年 1 月伊佐正教授の着任以来、サッケード眼球運動と手指精密把持運動の制御に関する神経回路の、構造と機能及びその損傷後機能代償のメカニズムを中心テーマとして研究を行ってきた。覚醒サル・マウスによる慢性行動実験、麻酔下のサル・ネコでの急性生理実験、脳スライス標本実験などの多彩な実験系に対して、電気生理学、行動解析、破壊実験、神経解剖学、脳活動イメージング、分子遺伝学的方法などの手法を適用して、脳機能の統合的理解を目指してきた。

本研究部門ではこれらの基本方針のもと、これまでにサル・ラットの上丘局所神経回路網の微細構造と動作特性の解析、サル・齧歯類の脊髄固有神経回路の皮質脊髄路情報伝達における役割の解析などで幾多の優れた成果を挙げてきた。これらの統合的研究の遂行を通して、多くの指導的研究人材を輩出するとともに、JST の CREST、HFSP、脳科学研究戦略推進プログラムなどの研究費支援を得て研究を発展させるとともに、多くの若手人材を参画させてその涵養に勤めてきた。現在は、以下の諸項目についての研究を進めている。

皮質脊髄路損傷後の手指巧緻機能回復機構

ヒトを含む霊長類では、大脳皮質運動野から脊髄の手指筋運動ニューロンへの側策背側部を介する直接結合が発達しており、その損傷によって巧緻精密把持運動は不可逆的に消失すると信じられてきた。これに対し伊佐教授の研究グループは、この直接経路に加えて、側策腹側部から前策を経由して脊髄固有ニューロンを介する経路が存在することを示し、数ヶ月訓練すればこの機構の寄与によってほぼ完全に機能回復させる、という新規のモデルを確立した。

現在はこのユニークな霊長類モデルを用いて、機能過程の様々な段階における脳活動の機能イメージングを行い、さらにこの回復に関与する大脳皮質運動関連諸領域の貢献の様式、側座核などのモチベーション中枢の活動とその寄与の様式、回復過程の神経回路のダイナミクスの変化の様式、これらの神経回路内での成長関連タンパク遺伝子などの発現の変化の様式、などの多角的な検討を行っている。

これらの研究は、霊長類の巧緻性手指運動制御の基本的メカニズムとその可塑性の様式の解明に資するのみならず、それらをヒトに応用することによって、脊髄損傷後の運動機能回復のための新たな、より有効なリハビリテーション医療開拓の基礎となる知見を提供することが期待される。

盲視による眼球運動の神経機構

大脳皮質一次視覚野が損傷されて視覚意識が欠落しても、光点を指し示したり視線を向けたり、場合によっては色や形状を弁別する視覚処理能力が保持される、盲視の脳内ネットワークメカニズムの解明を目指して、単一ニューロン記録による電気生理学的手法や PET を用いた脳機能イメージング法を駆使して研究している。現在は、網膜から一次視覚野を介さずに、上丘から視床枕を介して大脳皮質頭頂葉や前頭前野に至る経路が、視覚意識を持たずに視覚情報処理を行っているとの作業仮説に基づいた解析を行っている。

これらの研究では、これまでに多くの具体的成果を挙げており、視覚誘導性運動制御のメカニズムの並列情報処理の様式の解明に迫るのみならず、現在の脳神経科学の主要なテーマである「意識」の問題を解く手掛かりにもなる野心的なテーマでもあると、今後の展開が大いに期待される。

上丘サッケード制御機構の構造と機能

種々の指向運動の中枢である上丘の局所神経回路の構造と機能を、まず齧歯類のスライス標本を用いて解析し、得られた知見の一部を覚醒訓練行動中のサルで検証することによって解明してきた。特に、異なる層の間の種々の活動特性を持つ微小神経回路の詳細な解明を行い、それらによる相互作用と主に GABA 作動性ニューロンによる種々の側方抑制の役

割を明らかにしてきた。これらの知見から得られた仮説を検証するために、覚醒マウスのサッケード眼球運動を高速 on-line で計測出来るシステムを開発するとともに、シミュレーションを含めたシステムバイオロジー的な解析を行っている点は、この研究グループの特徴である。

このように、齧歯類のスライス標本実験と、覚醒霊長類モデルを組みあわせた多角的アプローチによって志向性運動制御という焦点の絞られた機能のメカニズムの解明に迫る研究の枠組みは、これまでの伊佐教授の研究歴を反映した極めたユニークな試みとして高く評価されるものであり、その統合的理解による研究成果には大きな期待が持たれる。

精密把持運動制御の脊髄内神経回路

手指による巧緻な精密把持運動は霊長類、特にヒト、において高度に発達した随意運動である。従来はこの運動の計画や制御の実現には、大脳皮質の運動関連諸領域や小脳の寄与が大きく注目され研究対象となってきた。しかし、脊髄は上位中枢からの指令を伝える下行路や末梢感覚からの帰還情報の上行路が、単に通過するのみならず、これらが脊髄内神経回路を構成しているにも拘わらず、詳細な研究対象とはなって来なかった。そこで、覚醒下で上肢運動課題遂行中のサルの頸髄から直接神経活動を慢性的に記録する新しい手法を開発して、手指の精密把持運動に関わる下行路入力、介在ニューロンや脊髄反射回路の機能、末梢感覚フィードバックによる制御機構を解析している。

この結果、脊髄は単に中継点であるのみではなく、精密把持運動遂行中には神経活動様式が多様に変化し、合目的的で高度な情報処理を行っていることが明らかになりつつある。その一つに末梢感覚入力のシナプス前抑制があり、その運動制御における機能的意義や、それを発現する神経回路網メカニズムなど、世界的にも独創的な研究を展開している。

脳科学研究戦略推進プログラム

新たに開始された標記研究課題のうち、課題 A「ブレイン・マシン・インタフェイスの開発」、および課題 C「霊長類脳内の遺伝子発現様式の解析と制御」に関する研究に着手している。前者では、多次元脳活動・行動記録データベースの構築をはじめ、神経リハビリテーションを促進する深部脳刺激法の開発、末梢フィードバック入力を活かしたブレイン・マシン・インタフェイスの開発などの研究を開始している。後者では、霊長類の脳にウィルスベクターなどを用いて遺伝子導入を行い、脳機能の分子・遺伝子基盤を明らかにする研究に着手している。

これらの研究はいずれも、さきに述べたようなこれまでに蓄積してきた霊長類運動制御機構に関する基礎的研究の直接の延長上に位置づけられるものであり、伊佐教授のイニシアチブのもとにあっては、直ちに具体的な応用成果が期待される効果的なプロジェクト研究であると評価される。

以上に記載した認知行動発達機構研究部門における脳神経科学研究の特徴は、その堅実性、一貫性、統合性、先進性にある。これらの、ともすれば相矛盾する局面を巧みに克服して理想的な研究パラダイムを構築して推進する姿勢は、部門を主宰する伊佐正教授の研究活動の来歴とそれを基盤とした確固たる実績に基づいた強力な指導力に依拠して、この研究グループを世界的水準で以下のように特徴づける。

堅実性：確固とした伝統的な神経生理学的実験法である、刺激、記録、破壊、を組みあわせた神経回路機能解析の手法を忠実に踏襲しながら、それらを確立された急性標本、慢性標本、スライス標本にて展開して、着実に信頼性の高い実験データを取得して蓄積している。この様な、生理学の基盤技術の実用展開によって、次世代の若手研究者の堅実な涵養が達成されることの意義は、その直接的な研究成果の達成によるものに留まらず、それ以上にも学会に大きな貢献があるものと高く評価される。

一貫性：各研究テーマは一見すると多岐に亘るようではあるが、良く吟味すると総て基本的には、運動の認知的制御の神経回路メカニズムの解明という点で一貫したものである。これは、部門主宰者の伊佐教授の経歴を通して培われた奥の深い思想に基づくものであると察せられ、運動制御という極めて還元論的で着実な自然科学的テーマでありつつも、その背景には脳神経科学のフロンティアである、ヒトの意識の創出のメカニズムを常に見据える姿勢があり、総ずると極めて優れた脳神経科学研究パラダイムであるといえる。

統合性：これは上記の一貫性と表裏一体をなすものであり、究極の研究テーマは極めて焦点の絞られた明確なゴールを目指すものであるにもかかわらず、その手法は多岐に亘るとともに常に新しいものを取り入れつつ、それぞれの長短所を組み合わせることによって、所期の命題を総合的に解明しようとする優れた研究パラダイム設計が散見される。この仕組みによって、様々な研究領域の若手研究者を糾合して一丸となった研究チームを組織しており、単独の研究部門でありながら融合的視点に立ったスケールメリットをも具現して、後進の涵養を図ることを可能にしている、優れた部門運営を実現している。
先進性：これは初記の堅実性と一見相反するものであるが、伊佐教授の持つと思われる本来の堅実性を担保しつつも、上記の統合性の特徴を最大限に活用することによって、堅実な各手法を組みあわせつつ、新しい技術を取り入れる工夫をすることによって、ブレイン・マシン・インタフェイスや遺伝子技術の導入などの先進的な学問分野を開拓する挑戦的な姿勢を可能にしている。これらの可能性を追及することによって、神経生理学の伝統の基盤に立った新しい学問の地平を切り開く可能性が大いに期待される。

以上のように、現時点における伊佐教授の研究体制は、脳神経科学研究者としての一つの理想的完成型を実現しているものと思われ、高く評価されるべきものである。今後は、この体制にて現研究テーマを追及することによって得られるべき成果が大いに期待されるとともに、この研究体制を通して涵養される多くの若手研究指導者の将来の発展を担保する制度が充実して提供されることによって、神経生理学研究領域の発展が図られるべく、機関としての支援が成されることを期待するものである。

3 発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越靖彦教授) の評価

3.1 Dr. Joel K. Elmquist,The University of Texas Southwestern Medical Center

Review and Evaluation of Division of Endocrinology and Metabolism National Institute for Physiological Sciences Okazaki, Japan

Dr. Joel K. Elmquist
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Departments of Internal Medicine and Pharmacology
The University of Texas Southwestern Medical Center

This report is based on my visit of the laboratory headed by Professor Yasuhiko Minokoshi July 28th, 2008. I outline below my evaluation of the principal investigator and the overall program. I also briefly describe my impressions of the individual projects presented over a series of 6 presentations. My main area of interests is the molecular and neuroanatomic basis of coordinated control of energy balance and glucose homeostasis. Given the interests of Dr. Minokoshi's laboratory, I was happy to serve as an external evaluator for his program.

Evaluation of Principal Investigator: I first met Professor Minokoshi while we were both working in the Division of Endocrinology at Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medial School. In January of 2006, I moved to Dallas to become Professor in the Department of Internal Medicine and Director of the newly formed Division of Hypothalamic Research at UTSW. While in Boston, I closely followed Prof. Minokoshi's work on several projects including his seminal work on leptin regulation of AMP kinase in collaboration with Dr. Barbara Kahn. Dr. Minokoshi has continued this line of investigation on his return to Japan. As can be seen below, I was quite impressed with the program that Dr. Minokoshi has built at the NIPS. Clearly, Dr. Minokoshi is an international leader in the field in CNS control of metabolism and energy balance, and I would rate him as one of the top young investigators in Japan. Importantly, he has recruited and mentored an excellent team of scientists.

Presentation 1: Dr. Shiki Okamato presented the results of his studies investigating the role of AMPK in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. In particular he is using lenti virus vectors to express constitutively active or dominant isoforms of AMPK. His results are very interesting and suggest that fasting alters AMPK activity within the paraventricular hypothalamic nucleus and this may contribute to changes in food preference for calorically dense food associated with fasting. These results are potentially important and if confirmed would represent a very nice contribution to the literature. Suggestions for this line of work include further anatomical validation of the specificity of the effects observed to the paraventricular nucleus. In addition, deletion of AMPK subunits from the paraventricular nucleus by using SIM-1 Cre mice could provide more definitive genetic proof that the effects observed are physiologically important.

Presentation 2: Dr. Tetsuya Shiuchi presented the results of his studies investigating role of the central orexin system in regulating coordinated glucose homeostasis. This very interesting work suggests that orexin activation of neurons in the ventral medial hypothalamic nucleus (VMH) results in activation of the sympathetic nervous sys-

tem, including innervation of skeletal muscle. This includes alteration of signaling in the muscle include the PI3K pathway and alterations in glucose uptake by the muscle. Collectively, this work is very interesting given the potential role of orexin neurons in sensing changing levels of glucose and as downstream targets of neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. Putting these results into such a physiological context could extend the significance of this exciting data. As noted, above many mouse models now exist that would allow direct testing of the effects of manipulating orexin receptor expression specifically in the VMH. The use of such mouse models in the context of the experimental preparation being used could be definitive as it relates to the role of orexin action on VMH neurons.

Presentation 3-4: Dr. Atsushi Suzuki described the results of his studies investigating the role of novel phosphatase in regulating AMPK activity and leptin receptor signaling. He also described experiments in which he has isolated and characterized an adipocytes protein (ARK5). In the former set of studies, Dr. Suzuki has been using a neuronal cell line to assess the effects of leptin and CAMKK and AMPK signaling. He also provided data that suppressing the expression (using RNAi) of the phosphatase PP2C blocked the leptin effect on CAMKK and AMPK signaling. In the latter set of studies, Dr. Suzuki presented data that the ARK5 plays a role in the regulation of adipogenesis and/or adipocytes survival. In particular, ARK5 promoted white adipose tissue hypertrophy. In addition, he presented data from a transgenic mouse model in which the ap2 promoter was used to drive expression of a dominant negative ARK5 in adipose tissue. This mouse displays resistance to high fat diet induced weight gain. Collectively, this line of work suggests that high fat diet induces ARK5 expression that leads to hypertrophy of white adipose tissue. Collectively, I was impressed by these studies as they represent a new direction for Dr. Minokoshi' s program. The use of such cell and molecular approaches certainly expands the depth and significance of the work ongoing in the program at NIPS. Once again, I would encourage Drs. Suzuki and Minokoshi to use the power of mouse genetics to directly test the physiological relevance of PP2C and ARK5 in the hypothalamus and in adipocytes.

Presentation 5: Dr. Suni Lee presented the results of her studies investigating the action of BDNF on adipocytes. She showed data suggesting that BDNF mRNA is expressed in white adipose tissue and that BDNF protein can be measured in the serum from ob/ob mice. She also presented results that a truncated TrkB receptor is expressed in white adipose tissue. This work is very novel and potentially important. Suggestions include to assess the levels of BDNF in other obesity models and to take advantage of already existing models with altered BDNF signaling.

Presentation 6: Chitoku Toda presented the results of his studies investigating the effects of leptin action in the VMH on coordinated glucose homeostasis. In particular, he found that leptin in the VMH increased glucose uptake into skeletal muscle. Interestingly, he found that leptin injections into the arcuate nucleus or dorsal medial nucleus did not alter glucose uptake in muscle. Also, he found that a melanocortin receptor antagonist blocked the leptin effect. This is a very interesting set of studies that provide novel information regarding the physiological importance of leptin action in the VMH. Once again, the use of models in which leptin receptors (or leptin receptor signaling) specifically in the VMH or the arcuate nucleus would extend these interesting observations.

Overall Assessment of the Program and Recommendations

As can be seen from my comments above, I came away from my visit very impressed by Dr. Minokoshi, his team, and the facilities and environment at the National Institute for Physiological Sciences. This includes other colleagues of Dr. Minokoshi I met on my visit. I also was very im-

pressed by the equipment available to investigators. Clearly, Dr. Minokoshi has already developed an excellent research team. I view his growing program as one of the best in the field of central nervous system control of metabolism in Japan. During my visit, I discussed extensively with Dr. Minokoshi my thoughts that he could take his program to the next level by embracing already existing mouse models that allow for neuron specific manipulation of key genes thought to play key roles in regulating energy balance and metabolism. Many of these models have been created and characterized by our group. Thus, we would be glad to provide these models to Dr. Minokoshi and his group. Of course this is major commitment and would require that infrastructure be in place for such studies. This includes the ability to house hundreds of mouse cages as well as the resources to pay for this. Importantly, Dr. Minokoshi's team already has the expertise to begin such studies. In summary, it was a pleasure to spend a day at National Institute for Physiological Sciences. I found the day to be rewarding and stimulating. Please feel free to contact me if you require further information about my impressions of Dr. Minokoshi's program.

Joel K. Elmquist, DVM, PhD
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Departments of Internal Medicine and Pharmacology
The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
5323 Harry Hines Boulevard
Dallas, Texas 75390-9051

(和訳)

レビュー報告

生殖・内分泌系発達機構：レビューと評価

Joel K. Elmquist (テキサス大学サウスウエスタン医学センター)

私は、2008 年 7 月 28 日に箕越教授の研究室を訪問しました。この報告書はその時の訪問を元に作成したものです。この報告書では、まず、主任研究員及び全体の研究内容に関する私の評価を述べます。次に、発表して頂いた 6 つの各研究プロジェクトについて、私の印象を簡単に述べたいと思います。私は主に、エネルギーバランス及びグルコース代謝恒常性の個体レベルでの調節に関わる分子基盤並びに神経解剖学基盤に興味を持っています。それゆえ、箕越研究室の研究に以前より大変興味を持っておりましたので、今回、外部評価をお引き受けすることは大変幸せでした。

主任研究員の評価について - 私が箕越教授と初めてお会いしたのは、Harvard Medical School の Beth Israel Deaconess Medical Center、内分泌学部門において私たちが共に働いていた時です。その後、私は、2006 年 1 月に UTSW の内科学教授並びに新規部門である視床下部研究部門の部長（併任）に就任し、ダラスに移りました。ボストンでは、Barbara Kahn 教授と共同研究を行っていましたので、箕越教授の代表的な功績の 1 つであるレプチンによる AMP キナーゼの活性調節機構の研究など彼のいくつかの研究プロジェクトを見てきました。箕越教授は、日本へ帰国した後も同様の研究を続けており、下

記に示すとおり、生理学研究所においてすばらしい研究プロジェクトを立ち上げています。箕越教授は、中枢神経系による代謝及びエネルギーバランスの調節機構の研究分野において世界的リーダーの一人であり、私は彼を日本における（当該研究分野における）トップランクの研究者の一人と評価しています。また、とりわけ重要なことは、彼が優秀な人材を募り、すばらしい研究チームを率いていることを申し添えます。

発表１：

岡本士毅博士は、マウス視床下部室傍核における AMP キナーゼの役割について研究成果を報告してくれました。この研究の特筆すべき点は、レンチウィルスベクターを用いて、AMP キナーゼの持続活性型と持続不活性型変異体を（室傍核に）発現させ、そのマウスを用いて実験を行った点にあります。この研究で特に興味深い研究成果は、絶食によって室傍核内の AMP キナーゼが活性化し、このことが絶食後の食餌嗜好性の変化と密接に関連する可能性を示したことです。これらの実験結果は、おそらく大変重要な研究成果であり、これが立証されれば、この研究分野の進展に大きく貢献すると思われます。以下、この一連の研究に関して、次の実験を提案したいと思います。一つは、解剖学的な検証をより詳しく行い、この効果が室傍核における特異的であることを立証すること。もう一つは、SIM-1 プロモーター Crenase マウスを用いて室傍核特異的な AMP キナーゼ欠損マウスの効果を調べることです。これにより、本研究で明らかとなった AMP キナーゼの調節作用の重要性を、より確実に証明出来ると思います。

発表２：

志内哲也博士は、「生体内グルコース代謝を調節する中枢オレキシンシステムの役割」に関して発表しました。本研究は大変興味深い研究であり、オレキシンが視床下部腹内側核（VMH）のニューロンを活性化することによって、骨格筋に投射する交感神経活性を高め、その結果、骨格筋における PI3K を介するシグナル伝達経路を変化させ、骨格筋におけるグルコース利用を高めることを示しました。オレキシンニューロンは、一般に、グルコースレベルの変化を感知し、また視床下部弓状核ニューロンの下流ターゲットとして位置づけられており、このような機能的、解剖学的観点から本研究は大変興味深い研究成果です。さらに、オレキシンニューロンの生理学的背景を考え合わせますと、本研究成果は大変重要な生理的意義を有するように思います。しかし、この報告書で何度も述べますように、現在では多くのマウスモデルが入手可能であり、それらを使って VMH 特異的にオレキシン受容体の発現を変化させたマウスを作製し、VMH におけるオレキシン受容体の作用を直接調べることが出来ます。VMH ニューロンにおけるオレキシンの調節作用とその役割を明らかにするためには、そのようなマウスモデルを使用することが最も確実な方法と思います。

発表３-４：

鈴木敦博士は、AMP キナーゼ活性並びにレプチン受容体細胞内シグナルを制御する（彼が発見した）新規タンパク質脱リン酸化酵素の機能について報告しました。続いて、自身が単離した ARK5 の脂肪細胞における機能とその生理的意義に関する研究成果を報告しました。前者の研究において、鈴木博士は、株化神経細胞を用いて CAMKK ／ AMPK シグナルに対するレプチンの効果を調べました。その結果、RNAi を用いて新規脱リン酸化酵素の発現を抑制すると、CAMKK/AMPK シグナルに対するレプチンの効果が遮断されることを明らかにしました。また後半の研究において、鈴木博士は、ARK5 が脂肪細胞生成と脂肪細胞の生存活性に調節作用を及ぼすこと、特に ARK5 が（脂肪組織の肥大化に伴い発現が亢進し）、脂肪組織の肥大化を促進することを示しました。この研究において彼は、aP2 プロモーターによって dominant negative-ARK5 を脂肪組織に特異的に発現する遺伝子改変マウスを作製し、このマウスが高脂肪食を摂取しても肥満しないことを示しました。これらの実験結果から、ARK5 は、高脂肪食の摂取により発現が亢進し、脂肪組織の肥大化を引き起こすと考えられます。以上の実験成果から、私は、本研究が箕越博士の研究計画において新たな方向性をもたらす研究であると感じました。本研究のように細胞および分子面からアプローチする研究手法は、生理学研究所で現在行われているこれらの研究を確実に発展させ、その研究の意義をより高めると思います。再度述べますが、視床下部における PP2C ファミリーに属するこの新規脱リン酸化酵素と、脂肪細胞における ARK5 の生理的意義を直接的に示すために、遺伝子改変マウス（組織特異的ノックアウトマウ

ス）を用いることをお薦めします。

発表５：

李順姫博士は、脂肪細胞における BDNF の調節作用に関して彼女の研究成果を報告しました。その結果は、BDNF の mRNA が白色脂肪細胞において発現し、肥満モデルマウス (ob/ob マウス) においてBDNF 血中量が増加すること、さらに、白色脂肪組織には BDNF の短型 TrkB 受容体（TrkB-T1）が強く発現しており、脂肪細胞に対して直接調節作用を営むことを示しました。本研究は、(BDNF が新規アディポカインであることを示しており）非常に新規性が高く、重要な研究です。今後の実験として、他の肥満モデル動物においても BDNF の発現量が変化するかどうかを調べること、また BDNF のシグナル伝達分子に異常を持つ既存モデルマウスを用いて研究を行うことをお薦めします。

発表６：

戸田知得君は、グルコース代謝恒常性に及ぼすレプチンの視床下部腹内側核（VMH）における調節作用を報告しました。特に、レプチンを VMH に（選択的に）作用させると骨格筋でのグルコース取り込みが増加することを見出しました。興味深いことに、レプチンを視床下部弓状核または背内側核に投与しても骨格筋でのグルコース取り込みは増加しませんでした。さらに、メラノコルチン受容体アンタゴニストがこのレプチンの作用を阻害することを発見しました。これらの実験結果は、VMH におけるレプチンの新しい調節作用を示すものであり、大変興味深い研究成果です。繰り返しますが、VMH または弓状核に特異的なレプチン受容体（またはレプチン受容体シグナル分子）遺伝子改変モデルを利用することによって、これらの研究をさらに進めることできると思います。

総括と今後の研究への提言

以上、述べましたように、私は今回の訪問によって箕越博士とその研究チーム、そして生理学研究所の施設とその研究環境に強い感銘を受けました。この中には、今回、生理学研究所でお会いした（箕越研究室以外の）他の同僚の方々も含まれます。また、研究者の皆さんが使用する設備も大変印象的でした。箕越博士が既にすばらしい研究チームを作っていることは明らかであり、また博士の研究が、中枢性代謝調節の研究分野において日本における最も優れた研究の一つに育っていることを見ることができました。滞在中、私は箕越先生に、エネルギーバランスや代謝調節に関わる重要な鍵遺伝子を、神経細胞特異的に改変した既存のマウスを用いることによって、研究をさらに発展させることができると話しました。私どもは、これらのモデルマウスの多くを既に作成し、解析を行っています。箕越博士とその研究チームにこれらのマウスを喜んで供与したいと思います。もちろんそのためには、数百にのぼるマウスケージでマウスを飼育し、それに対する経費を支払わなくてはなりませんが、箕越博士の研究チームがこのような研究を進めることは十分可能と思います。最後に、生理学研究所では大変楽しい一日を過ごしました。実りの多い、研究意欲を高める刺激的な一日でした。箕越博士の研究に関して、私の意見がもし更に必要でしたら、ご遠慮なくお尋ねください。

3.2　神戸大学 清野 進教授

生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越研究室) 外部評価

神戸大学 大学院医学系 研究科
清野 進

(総論)

生殖・内分泌系発達機構研究部門は、2003 年 11 月に箕越靖彦博士が Harvard 大学より教授として帰国、就任して発足した新しい研究室である。当部門は、生体のエネルギーバランスの調節機構について、特に、視床下部と末梢臓器との相互作用が生体のエネルギーバランスをどのように調節しているか、また、その破綻が病態とどのように関わるかを解明することを大きな目標にかかげ、これまで 5 年間にわたって研究を展開してきた。エネルギーバランスの調節機構は生体の根源的な機能であり、しかもその破綻は現在地球規模で問題となっている糖尿病、肥満、メタボリック症候群などの病態の解明と直結するため、生理学的、医学的に極めて重要な研究課題である。特に中枢神経系による生体のエネルギーバランスの調節の研究は、その方法論が極めて専門的な技術に依存することから、世界でも限られた研究室でしかインパクトのある研究は行われていない。箕越教授の研究のバックグラウンドとこれまでの実績から、当部門は、我が国ではもちろんのこと、世界でもトップクラスの研究室として認識される可能性が十分にあるものと期待される。当初、箕越教授と技術職員の 2 人だけで発足した研究室も、現在では研究教育職員、研究員、大学院生含め総勢 13 名の研究室へと発展している。研究室を新たに立ち上げて、ハード面やソフト面の体制を整備し、研究室を軌道に乗せるまでは、通常、優に数年はかかるものであるが、当部門はこれまでの 5 年間に着実に研究体制を構築したといえる。このことは各スタッフが科学研究費等の競争的外部資金を着実に獲得している事実にも反映されている。研究アプローチとしては、生化学、分子生物学、生理学、神経解剖学などを組み合わせた包括的アプローチによって、各課題を解決する試みがなされているのが特徴である。特に視床下部を標的とした分子生物的、生理学的マニュピレーションは当部門によって独自に確立されたものであり、この技術によって当該分野を牽引する研究室になるであろうと期待される。これまでの 5 年間の数々の研究成果が、基本的には学外機関との共同研究によるものであるのは、ちょうど新研究体制の構築に注力した時期と重なったためであり、やむを得ない。しかし、これらの成果が Cell Metabolism，PNAS，Diabetes など国際的にインパクトの高いジャーナルに多数発表されている事実が、箕越研究室の貢献度の高さを示している。各研究者の研究レベルは非常に高く、最近では、それぞれ独自の課題の成果も発表されつつあり、これからの発展が大いに期待される。但し、研究のアプローチとしてはこれまでの AMP － activated protein kinase （AMPK）など個々の分子に焦点をあてた研究に加えて、トランスクリオトーム、プロテオーム、メタボロームなど網羅的なアプローチを取り入れることも必要かもしれない。

生体のエネルギーバランスの調節機構の解明という研究室としての共通な目標のもとに、助教をはじめとする若い研究者はそれぞれ独自のテーマで研究を進めており、個々の研究者の独立性を保ちつつ研究室全体の運営がなされていることは評価に値する。

(各論)

1．研究課題「視床下部室傍核神経細胞の AMPK による食餌嗜好性調節」

レンチウイルスを用いて活性型 AMPK 及び不活性型 AMPK を PVH 神経細胞に発現させ、摂食行動に及ぼす効果を検討したところ、AMPK が PVH 神経細胞において脂肪酸酸化を調節することによって炭水化物食と脂肪食の嗜好性を制御することを発見した。また、PVH における AMPK 活性―脂肪酸酸化―食餌嗜好性がメラノコルチン受容体により制御されること、肥満動物ではその調節機構に異常を来して脂肪食に対する嗜好性が亢進することを見出した。

AMPK が食事嗜好性を制御していることを偶然発見した非常に興味深い独創的な研究であり、味覚との関係など今後の展開が大いに期待される。

2. 研究課題「視床下部オレキシンによる骨格筋でのグルコース代謝調節作用」

オレキシンが、視床下部腹内側核 VMH—交感神経系を介して骨格筋とその支配血管の β2 受容体を活性化することにより、骨格筋でのインスリンシグナルを活性化し、グルコースの取り込みとインスリンによるグリコーゲン合成を選択的に促進することを見出した。生体は、骨格筋でのグルコース代謝を選択的に調節するオレキシン・システムと、インスリン作用の両作用を巧みに制御することによって、糖代謝の恒常性を維持していることを示唆した研究である。細胞レベルでのメカニズムの解明やオレキシン・システムとインスリンシステムの役割分担の生理学的意義の解明などが次の課題になるであろう。

3. 研究課題「視床下部弓状核でのレプチン—AMPK シグナルを伝達する新規 phosphatase CIPP の発見」

レプチンによる視床下部弓状核 AMPK の活性抑制に関わる新規 protein phophatase（CIPP: CaMKK—AMPK cascade inhibitory protein phosphatase と命名）を単離した。CIPP は脳において弓状核に主に発現している。レプチンは Akt の活性化、ついで CIPP をリン酸化する結果、AMPK の上流酵素である CaMKKb を脱リン酸化することで AMPK の活性を抑制することを示し、レプチンによる AMPK の活性制御機構を解明した意義ある研究である。

4. 研究課題「白色脂肪組織の肥大を促進する AMPK 関連因子 ARK5 の作用」

ARK5（AMPK related kinase #5）は、鈴木特任助教により、新規に単離された AMPK 関連因子の一つである。肥満個体（マウスおよびヒト）の白色脂肪組織において ARK5 の発現が亢進することを見いだした。DN − ARK5 を脂肪細胞特異的に発現する TG マウスを作製したところ、TG マウスは、高脂肪食を摂取しても肥満せず、血糖値も上昇しなかった。また、高脂肪食を与えた TG マウスでは脂肪細胞死が亢進していた。これらの結果から ARK5 は、脂肪組織が肥大する際の様々なストレス環境において脂肪細胞の生存活性を高め、脂肪組織の肥大を促進することが示されている。この研究は ARK5 が抗肥満薬の開発の標的になり得る可能性があり、興味深い。今後、細胞レベルでの解析とともに、DN-ARK5TG マウスと肥満マウスとの交配により in vivo でより直接的な証明も必要であろう。

5. 研究課題「脂肪細胞における BDNF の作用とそのシグナル伝達機構」

神経栄養因子として知られる Brain Derived Neurotrophic Factor（BDNF）が主に視床下部に作用して摂食やエネルギー代謝の制御関与していることが報告されているが、末梢組織において BDNF がどのような代謝調節作用を発揮しているかは殆ど不明である。本研究では、脂肪細胞において BDNF と TrkB-T1 が発現すること、また BDNF の発現が肥満とともに増加することを発見した。そこで、脂肪細胞における BDNF の機能を検討したところ、BDNF は、脂肪細胞において TrkB − Tl を介して PI3-K/Akt、MEK/Erk1/2/S6K 経路を活性化し、FoxOl をリン酸化することにより、動脈硬化増悪因子 Plasminogen Activator Inhibitor-1（PAI-1）の mRNA 発現を抑制することを見出した。本研究は、BDNF が新たなアディポカインとして機能していることを明らかにした初めての研究成果であり、肥満、糖尿病、動脈硬化など様々な代謝疾患の病態の解明に新たな視点をもたらす意義のある研究として今後の発展が期待される。

6. 研究課題「末梢組織でのグルコース取り込みに及ぼすレプチンの促進作用と視床下部メラノコルチン受容体の役割」

本研究課題においては、レプチンによって活性化した VMH ニューロンが、POMC ニューロンを活性化し、活性化した POMC ニューロンは VMH 及び PVH のメラノコルチン受容体を介して骨格筋、褐色脂肪組織、心臓でのグルコースの取り込みを増強するとのデータが集積されつつある。これまで不明であったレプチンによる末梢組織でのグルコース取り込み促進作用を媒介する視床下部神経回路の解明に直結する重要な研究である。

(所感)

いずれの研究課題も論文として既に投稿されているかあるいは論文作成準備中であり、研究が順調に進んでいる。研究課題をこのまま継続すれば、今後多くのインパクトのある研究成果をあげることができると期待される。当該研究分野は今後益々注目される分野であると同時に多くの研究者が参入すると考えられ、競争が激しくなるものと予想される。独創的な研究をさらに発展させ、世界で先導的な役割を果たす研究室として認識されるようになることを期待したい。

3.3　北海道大学 本間研一教授

生殖・内分泌系発達機構研究部門 (箕越研究室)　外部評価

北海道大学大学院医学研究科
本間研一

本研究室を主宰する箕越靖彦教授は 2003 年 11 月に生理学研究所に着任した。以来、約 5 年間にわたり、主として摂食行動とエネルギー消費からなる生体エネルギーバランスの調節機構について、実験動物を用いた研究を展開している。箕越靖彦教授は Harvard 大学在籍中に、レプチンによる摂食代謝調節に AMP-activated protein kinase（AMPK）が重要な役割をもつことを発見し、生理学研究所に移ってからは、AMPK や AMPK related kinase による摂食代謝調節や視床下部における末梢代謝調節について研究を展開している。この間、助教 2 名、特任助教 1 名、研究員 1 名の他、技術職員、技術補佐員を 1 名ずつ擁し、共同利用研究員や訪問研究員を含め、人的研究資源を充実させている。発表した英文原著論文は 13 編であり、その多くは他研究施設との共同研究の成果であるが、外国から戻っての研究室立ち上げ事情を考慮すれば、むしろ健闘しているともいえる。特に、レプチンにより刺激される脂肪酸酸化や脂肪酸酸化関連遺伝発現が α2 型 AMPK の細胞内局在の変化によることを明らかにした研究は、当教室のオリジナルであり、高く評価される。また、日本を代表するいくつかの研究室と共同研究を展開し、着実に成果を上げている点も注目したい。特に、東京大学門脇教授との共同研究により、脂肪組織から分泌されるアディポネクチンの代謝調節作用も AMPK を介していることを明らかにした一連の研究は特筆すべきであり、肥満や糖尿病の発生期序との関係からも社会的インパクトが大きい。当研究室の研究テーマが現在の主要な学術動向に一致していることは、各種学会における特別講演、シンポジウムなどの招待講演を年 10 回以上も引き受けていることからも覗い知れる。これらの研究活動を支える研究経費の取得状況は、生理学研究所から支給される経常的研究費の他に、文部科学省科学研究費補助金基盤研究（B）を 2004 年度から切れ目無く得ており、また、萌芽研究や特定領域研究なども取得し、その他、財団法人からの寄付も継続的に受け入れており、良好である。また、博士課程の大学院生の教育にも力をいれている。以下は、同研究室で箕越教授の指導のもと、各研究者によって展開されている主な研究内容である。

岡本士毅助教は 2004 年 3 月、研究室に赴任している。岡本助教は、視床下部室傍核の AMPK 活性がレプチンなどにより制御され、摂食行動が調節されることに着目し、その期序を明らかにする研究を展開している。AMPK を室傍核で強制発現させると、炭水化物や脂肪に対する嗜好が変わることを見出し、神経細胞における AMPK の脂肪酸酸化作用が関与していることを明らかにしている。また、肥満モデル動物では、室傍核の脂肪酸酸化調節が変化し、脂肪食嗜好性が増加していることを示している。

志内哲也助教は 2004 年 4 月、研究室に赴任している。志内助教は、視床下部外側核に発現し、摂食や睡眠に関係するオレキシンの代謝調節作用に着目し、オレキシンが視床下部腹内側核に作用し、交感神経系を介して骨格筋のグルコース取り込みとグリコーゲンの合成を促進することを明らかにしている。この作用は、血中インスリンを媒介するものではない。一方、脂肪組織では類似の作用は認めてられていない。

鈴木敦特任助教は 2005 年 7 月に、研究室に赴任している。鈴木助教は脂肪細胞から分泌されるレプチンの中枢神経作用に着目し、レプチンが視床下部弓状核における AMPK 活性を抑制し、摂食行動に影響を与える機序を明らかにする研究を行って、レプチンは AMPK の活性抑制に関与する新規たんぱく質 CIPP のリン酸化を促進することにより、AMPK の上流酵素 CaMKK b を脱リン酸化することで、AMPK 活性を抑制することを見出した。

李順姫研究員は 2005 年 4 月に、研究室に赴任している。李研究員は神経栄養因子である BDNF が視床下部に作用して代謝調節作用を示すことに着目し、BDNF とその受容体の発現を多数の組織で測定し、特に脂肪細胞において強い発現を認め、また BDNF 発現と肥満とに関連性を認めた。さらに、BDNF は

脂肪細胞においてFox01をリン酸化することにより、動脈硬化増悪因子（PAI-1）の発現を抑制することを見出した。

当該研究室ではこれ以外のテーマでも研究が展開されているが、総じて代謝調節における中枢神経系と末梢組織の役割、その機序、肥満や糖尿病に至る病態生理を追求しており、この分野における代表的研究拠点の1つとして認知されている。本文の前段でも述べたが、わずか5年足らずで研究室を立ち上げ、研究を軌道にのせた手腕と組織力は高く評価され、特に臨床系の教室と連携して、疾病の病態を見据えた研究テーマの設定は、今日的であり、社会的意義も大きい。この研究室が世界に飛翔するためには、次の5年間が勝負どころと思われるが、充実した研究設備や研究経費、人的資源そして研究者の潜在的能力からみて、大いに期待できる。

第 III 部

研究総括

この第Ⅲ部は今年度より設けられた新しい部であり、生理学研究所の研究の柱にそって、研究の進捗状況の概要をまとめ、将来的な展望を検討するための材料を提供することを目的としたものである。これまでの点検評価報告書では、各研究部門の活動状況が記載されていたが、これだけでは研究所としての取り組みが見えてこないという指摘を受けていた。また一方、研究所内でも他の研究部門でどのような研究が行われているかは、あまり知られていない。このような問題に対する一つの対応策として、2008 年 12 月 25 日に生理学研究所研究発表会を開催し、各研究部門等の代表者が 2008 年に行われた研究の概略を発表した。各部門の発表時間が 25 分間と限られていたため、議論のための時間がほとんどとれなかったのは残念であるが、8 時間以上にわたる発表により、生理研の研究活動状況がよりよく理解されたと思われる。この研究発表会が、研究所内でのリソースの共有、共同研究の開始等の契機となることが望まれる。

以下の総括の文章は、研究発表会での発表等を資料としてまとめられたものである。総括の文章では、各研究分野の世界的な動向を分析し、大学共同利用機関としての生理研がどのように研究の発展に貢献しうるか、またそのためにはどのような措置が必要かという分析と、それらに対する具体的な提案が求められる。このような研究分野の総括は今回は初めてのことであり、どのような形式がふさわしいのかわからないため、文章の構成は各分野の責任者に任せた。どのような形でまとめることが今後の役に立つのかという視点からも、検討していただきたい。

1　機能分子の働きとその動作・制御メカニズム

生理研の研究のひとつの柱として、イオンチャネル・受容体・センサー等の膜機能分子や、G 蛋白質等のシグナル分子等を対象とした研究が進められている。その研究目的は、分子機能の新規側面の発見、精妙につくられた分子機能の成り立ちのメカニズムとその調節機構の解明、神経細胞等の細胞における分子機能の意義の解明、分子動態とその制御機構の解明等である。現在、分子生理研究系（神経機能素子研究部門）、細胞器官研究系（生体膜研究部門、機能協関研究部門、細胞生理研究部門）などにおいてこの分野の研究が活発に進められている。今年度の特筆すべき研究成果としては、以下が挙げられる。

1.1　TRPA1 チャネルの新規分子機能の発見

TRPA1 チャネルは、侵害刺激の受容体として知られている。細胞生理研究部門では、TRPA1 チャネルが細胞内のアルカリ化によって活性化されることを見いだした。この発見は、世界初のアルカリセンサー分子の同定と位置づけられるもので重要な意義を持つ。この研究成果は J Clin Invest 誌に発表された。神経機能素子研究部門では、マウス TRPA1 チャネルがカフェインによって活性化されることを見いだした。多様な薬理作用を持つカフェインの新たな作用機序を明らかにしたものである。また、ヒト TRPA1 の場合には、カフェインによって活性が抑制されるという質的種間機能差異も見いだした。この成果は Proc Natl Acad Sci USA 誌に発表された。

1.2　G 蛋白質の細胞内局在の制御機構

細胞内シグナル伝達の鍵分子である G 蛋白質の細胞内局在制御については、未だ統一的理解がなされていない。生体膜研究部門では、脂質修飾による制御に着目し、パルミトイル脂質転移酵素群 DHHC の寄与を解析した。その結果、DHHC3 および 7 が G 蛋白質 α サブユニットのパルミトイル化を介して、細胞膜への移行に重要な役割を果たしていることを突き止め、さらに、G 蛋白質 α サブユニットの細胞内局在が、パルミトイル化依存的に動的に変化することを見いだした。この成果は Mol Cell Biol 誌に発表された。

1.3　メカノセンサーチャネル TRPM7 のモーダルシフト

機能協関研究部門では、昨年度、細胞膨張をセンスして開口し Ca^{2+} 流入をひきおこすメカノセンサーカチオンチャネルが、TRPM7 であることを見いだ

したが、今年度、このチャネルの Ca^{2+} 透過性を決定するポア領域のアミノ酸残基 Asp1054 を同定し、その成果を Channels 誌に発表した。また、TRPM7 チャネルが、酸性条件下ではプロトンチャネルにモーダルシフトするという現象を見いだし、さらに、その際にも Asp1054 残基が鍵となることを明らかにした。この成果は J Biol Chem 誌に発表された。

1.4 酸味受容体の活性化機構

細胞生理研究部門では、昨年度、PKD2L1/PKD1L3 複合体が酸刺激によって活性化することを報告したが、今年度、さらに精密な解析を行い、活性化が、酸刺激の最中ではなく酸刺激を off にした時に起こるという極めて特異な活性化現象を見いだし、また、その構造基盤を明らかにした。この成果は EMBO Report 誌に発表された。

以上のように、充実した研究成果が着々と挙げられており、今後もそれぞれの研究を発展的に継続することが最も重要であると考えられる。それに加えて、これらの研究が、確実な解析の遂行という点で高い専門性を有する稀少なものであることを考慮して、所内外の、関連研究分野や上位階層分野の研究者との共同研究等をこれまで以上に推進し、研究の発展に積極的に寄与することも重要であろう。

2 生体恒常性維持機構と脳神経系情報処理機構の解明

2.1 総括

脳では、末梢で感知した個体内外環境情報を統合・処理し、末梢の個々の組織・臓器の機能を調節することによって、個体恒常性機能を維持している。生理学研究所で上記研究を、分子神経生理学、神経シグナル、脳形態解析、大脳神経回路、生殖内分泌系発達機構、生体恒常機能発達機構、細胞生理、生態膜等の研究部門で行っている。脳における情報処理機構の基盤である神経回路について、興奮性および抑制性神経細胞、シナプスおよびグリア細胞の機能および形態の一つ一つのエレメントの正確な抽出とその組み合わせによる情報処理機構を電気生理学、免疫組織学、電子顕微鏡さらにはネットワークシミュレーションなどを用いて検討している。

脳機能の作動原理の理解のためには、機能的神経ネットワーク構成素子の高精度な抽出のため、分子・蛋白生物学、形態学、電気生理学の熟練した高度な技術に生物物理学を加えた知識の蓄積が背景にあることが必要であり、生理学研究所では、これらの技術の高度化を行っている。

分子神経生理部門では、神経系の発生・分化に関連する因子の探索、それらの神経発生分化への関与を検討している。神経幹細胞の分化に関連する glial cells missing 遺伝子やグリア細胞の発生分化を担う Olig2 転写調節因子の役割を検討するとともに、グリアから放出されるグルタミン酸や ATP のリアルタイムでのイメージング技術の構築をおこなっている。神経シグナル部門では、各種個体脳機能発現の基盤である神経回路機能の理解を脳薄切片法にパッチクランプ法をはじめとする各種電気生理学的手法を適用し、高精度のシナプスおよびネットワーク情報を抽出するとともに、得られた情報をもとにネットワークシニュレーションを用いて神経回路の情報処理機構を検討している。小脳顆粒細胞—抑制性介在ニューロンのシナプスにおいて、カルシウムチャネルのサブタイプ別の伝達物質放出制御を通常のサイズのシナプスで初めて明らかにした。また、皮質視床回路におけるシナプス機能の可塑的変化を解明するとともに Ca^{2+}/カルモジュリン依存性蛋白リン酸化酵素による学習・記憶制御について研究を行っている。生体恒常機能発達機構部門では、発達・障害回復期における回路再編、特に抑制性回路機能の変化を電気生理学および細胞内 Cl^- 濃度調節分子である K^+-Cl^- トランスポーター機能変化という観点から研究を行っている。また、生体における回路の変化を多光子励起顕微鏡などを用いて検討し、ミクログリアの正常および障害脳におけるシナプス監視や障害対側脳における代償回路構築について検討している。脳形態解析研究部門では、神経伝達調節メカニズムについて、シナプス内グルタミン酸受容体局在およびシナプス伝達長期増強時における密度の変化について、独自の技術であるレプリカ電顕法を駆使

して検討している。さらに、海馬シナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの密度の左右非対称性について明らかにした。また電気生理学および 2 光子顕微鏡を用いて、シナプスーグリアの情報伝達について異所性放出によるグリアの機能形態の制御によってニューロンーグリア複合環境の動的変化の時空間的な解析を行っている。

大脳神経回路部門では、大脳皮質局所神経回路の形態・機能の解析を行っており、GABA 作動性ニューロンを発現蛋白・ペプチドによる分類を行った。さらに、大脳皮質に特徴的回路活動である睡眠時徐波の原因である皮質ニューロンのアップ状態とダウン状態の誘導と、2 種類の Fast spiking GABA 作動性ニューロンの活動と強い連関があることを見出した。また、錐体細胞の投射先による活動パターンの分類も行っている。生殖・内分泌系発達機構研究部門では生体恒常性維持の中枢である視床下部による摂食行動やグルコース代謝の機能調節機能について、レプチンやアジポネクチンの関与を検討している。視床下部室傍核細胞における AMPK の活性による脂肪酸化調節を介して摂食の嗜好性の変化を引き起こすことや、視床下部オレキシンによる骨格筋グルコース取り込み調節機構、さらには脂肪細胞が分泌するレプチンによる摂食抑制機構について視床下部における新規調節分子 CIPP の同定を行った。また、脳由来神経成長因子が末梢脂肪細胞において TrkB-T1 を介して動脈硬化増悪因子 (PAI-1) の mRNA を抑制するなど個体における代謝恒常性の解明を行っている。

2.2　今後の展望と問題点

内外環境に対応できる柔らかな脳の理解には、神経ネットワークの活動および構成している一つ一つのエレメントの正確な抽出とその組み合わせによる回路機能および活動領域の統合的理解が重要である。生理学研究所では、神経ネットワークについて、電子顕微鏡による超微細構造や多光子励起顕微鏡による生きた組織における形態解析、シナプス・ネットワーク活動の電気生理学的解析など、脳活動発現の基盤である神経回路活動の理解を多角的に解析しており、各研究室はいずれも国際的にも非常に高い成果を排出している。これは、各研究室の有する国際的にも高い水準の情報抽出および解析技術に裏づけされたものである。

現在、国内・国外において、電気生理学や電子顕微鏡を用いた超微小形態観察をはじめ、各種染色技術などの熟練した研究者は不足している。また、その育成には高度技術の習得ばかりでなく、高い知識を必要とするため長期間を要する。生理学研究所では、分子・細胞・シナプスおよび回路レベルにおける機能・形態の各要素を抽出する高度技術を持つ研究者が集約している。神経ネットワーク研究に不可欠なこれらの技術のわが国における継承・維持と波及のためには、生理学研究所での同分野の更なる推進が必要である。また、シナプスおよび局所回路活動の研究を生体恒常性調節機能の理解へより直接的に還元するために、パッチクランプ法や多光子励起法による微細回路の機能・形態観察の生体への適用技術の開発・高度化を行う必要がある。

3　認知行動機能の解明

3.1　総括

生理学研究所において脳機能のシステム的理解を主な研究領域としているのは上記 3 部門であり、感覚・認知・行動・運動といった高次神経機能やそれに関係する意志、注意さらに意識といった問題についての理解を得るために研究を行なっている。それぞれの研究室で独自の研究を行なっているが、共通して取り組んでいる課題も多い。第一は高次脳機能をテーマとし、神経活動を直接記録し、解析している。そのため、脳活動を侵襲的に計測する上で他に代替のないすぐれたヒトのモデル動物であるサルを実験動物として用いている。また神経活動の記録方法としては、従来の電気生理学的手法に加え、さまざまな方法を組み合わせることが有効であると考えられ、実際、取り組まれている。

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象としており、主に行動しているサル

の視覚野からニューロン活動を記録し、視覚情報の脳内表現や行動の認知制御のメカニズムを調べている。これらの実験を進める上で知覚の内容を厳密に検討することは重要であり、視覚心理物理分野との連携は不可欠であり、多くの心理物理研究者と密接なコンタクトを持ちながら研究を進めている。また微小電極法に加えてサルに fMRI を適用し、脳活動の可視化に成功している。

認知行動発達機構研究部門では、眼球のサッケード運動と手指の精密把持運動を対象として、関係する神経回路の構造と機能やその神経回路の損傷後の機能代償機構について研究を進めている。特にサルにおいて皮質脊髄路の損傷モデルにおける手指の精密把持運動の機能回復における大脳皮質運動関連領域の機能について行動解析、電気生理学、PET による脳機能イメージングおよび遺伝子発現解析を組み合わせて、統合的な研究を展開して特筆すべき成果をあげている。一方中脳上丘の局所神経回路を解析する研究も着実に進展しており、細胞・回路レベルとシステムレベルをつなぐ研究として展開している。

生体システム研究部門では，随意運動の脳内メカニズムを明らかにするために，正常な動物における大脳基底核を中心とした運動関連脳領域の構造と働き，大脳基底核疾患の運動障害症状の発現の仕組み，さらにそのような障害の治療メカニズムなどについて研究を行なっている。そのためにニューロン活動記録に加え、神経解剖学的手法や，特定の神経経路の機能を調べるため，薬物注入などにより，その経路を一時的にブロックする方法も併用している。更にパーキンソン病やジストニアなどの大脳基底核疾患モデル動物から神経活動の記録を行うと共に，ヒトの定位脳手術の際の神経活動のデータを解析することにより、症状が発現するメカニズムを調べている。これらの研究は新たな治療の開発につながるものと期待される。

3.2 展望

いずれの研究室においても固有の問題について、着実に研究が進展しており知覚や行動、運動制御のシステムレベルでの理解につながる成果が得られるものと期待される。総括のはじめに周辺領域との関係が重要であることを述べたが、その点に関して大きな動きが本年度から始まってきている。平成 20 年度よりブレイン・マシーン・インターフェイス (BMI) の研究や、ウィルスベクターを用いて霊長類の脳での遺伝子発現を操作して高次脳機能の解明を目指す研究を支援する脳科学研究戦略推進プログラムが立ち上げられ、認知行動発達機構研究部門と生体システム研究部門が中心的な研究室として参画することになった。BMI の研究では工学系・理論系・臨床系の研究者との共同研究、ウィルスベクターを用いた研究では、ウィルス学者や分子遺伝学者との共同研究により、更に幅広い実験や解析技術を用いて研究が発展するものと思われる。

また感覚認知情報研究部門が立ち上げてきた fMRI のサルへの適用は、広い脳領域で特定の刺激や行動に関わる活動をマッピングする上で極めて有効な手段であり、高次脳機能研究に広く応用可能で、微小電極法と fMRI を組み合わせた研究が国際的に始まり新しい成果を生みつつある。生理学研究所は動物実験のできる MRI 装置があるという国内では数少ない環境であり、将来的に共同利用の一つの有力なリソースとして期待される。

3.3 対応策

システム分野ではこれまでも異分野との連携研究は推進してきたが、脳科学研究戦略推進プログラムの立ち上げに伴い急速に加速する必要が生じてきている。そのためには共同研究者との間での密な連携体制を構築することや、部門内に異分野連携研究を中心になって推進する研究者を配置し研究室のメンバーが円滑に協力しあえるような体制を整えていくことも必要であろう。また現在動物センター内にウィルスベクターを用いた研究が行えるスペースの整備を進めているが、これが順調に機能し、共同利用施設として利用可能となるように整備を継続することも重要である。

fMRI 実験に関しては、生理学研究所 MRI 装置はヒトの実験が中心的な用途であり、動物実験に使用できる時間は非常に限られている。またもともとヒトの頭部用のため開口部の直径が小さく、小さめのサルしか使えないなど制約も大きい。この方法の有効性を考慮すると、3T のより大口径の MRI 装置を現行機に併設することが強く望まれる。7T 以上の高磁場や、縦型など新しい MRI 装置も開発されつつあるが、安定した性能が得られノウハウの積み重ね

があるなど、世界的にみて従来の横型 3T の装置で多くの成果があがっていることからも、3T の大口径 MRI 装置の方が望ましい。

4　より高度な認知行動機構の解明

人間を対象とした脳研究は、近年の科学技術の進歩に伴う検査法の急速な進歩により、様々な高次脳機能、特に認知機能が解明されるようになってきた。実際、20 年ほど前までは脳波とポジトロン断層撮影（PET）しか方法が無かったのであるが、電気生理学的には脳磁図（MEG)、脳血流解析では機能的磁気共鳴画像 (fMRI) と近赤外線分光法 (NIRS) が開発された。これらの手法は、非侵襲的脳機能イメージングと総称されている。また、頭皮上から磁気を与えることにより脳内に電気刺激を与え、脳内の様々な部位の機能を興奮あるいは抑制することにより、その機能をより詳細に知る検査法（経頭蓋的磁気刺激法、TMS）の研究も進んでいる。生理学研究所は、非侵襲的脳機能イメージング研究に関する日本のパイオニアとして、世界的な業績をあげてきた。

4.1　代表的な研究

脳波および脳磁図を用いた電気生理学的検査法に関して、2008 年度の代表的な研究を紹介する。

痒み関連誘発脳波

痒みは掻きむしりたくなる不快な体性感覚であり、その認知機構の解明は医学的にも重要である。痒みの認知機構を解明するためには、脳波、脳磁図や fMRI など様々な脳機能画像装置を用いて、痒みに伴う脳内活動を多角的に検討しなければならない。そして、そういった脳機能画像装置で脳活動を計測するためには、ミリ秒単位で痒みの持続時間を操作できる装置が必要である。しかしながら、そのような痒み刺激装置はこれまでなかった。そこで、本研究では、新しい痒み刺激装置の開発を試みた。健常成人男性 9 名を対象にした。皮膚に電気を流すことで痒みが誘発されることが以前から知られている。そこで、通電によって痒みを誘発する通電性痒み刺激装置を開発した。被験者の右手にこの刺激装置を装着して電気刺激を与えると、すべての被験者が純粋な痒みを感じると報告した。また、この刺激装置によって誘発された痒みに関係する脳活動を脳波計で計測できることも確認された。脳波計によって計測された脳活動データから推定した伝導速度が約 1 m / 秒であることから、電気刺激によって生じる痒みは、生理的に生じる痒みと同様に、C 線維によって脳へ伝達されることがわかった。以上の結果から、通電性痒み刺激装置は、脳波計、脳磁図や fMRI といった脳機能画像装置を用いた痒みの脳研究に有効であることがわかった。**Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Ootsuru N, Kakigi R**(2008) Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain 138:598-603.

fMRI を用いた研究に関して、2008 年度の代表的な研究を紹介する。

社会的報酬の神経基盤

ヒトの向社会行動 (prosocial behavior) の発達においては、共感の一部としての　他者視点獲得が必要であるが、必ずしも十分ではないとされている。向社会行動の誘因の一つとして「他者からの良い評判の獲得」を想定し、まず「社会的行動の誘因となる他者からの良い評判の獲得は、金銭報酬獲得時と同様に報酬系を賦活させる」という仮説のもと実験を行った。機能的核磁気共鳴装置内で、19 人の成人被験者に、他者からの良い評判と金銭報酬を知覚させると、報酬系として知られる線条体の賦活が共通して見られた。これは、他者からの良い評判は報酬としての価値を持ち、脳内において金銭報酬と同じように処理されているということを示している。この結果は、様々な異なる種類の報酬を比較し、意思決定をする際に必要である「脳内の共通の通貨」の存在を強く支持する。**Izuma K, Saito DN, Sadato N**(2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. Neuron 58:284-294.

自己認知と自己評価の神経基盤

ヒトは 1 歳半–2 歳頃から鏡に映る自分の顔を見て、それが自分であると気付き（視覚的自己認知)、3–4 歳の幼児期になると自分の姿や行動を自分で評価し、恥ずかしさなどの自己意識情動を経験するようになる（自己評価)。このような自己評価を伴う自己意識の形成過程にいたる途上で、自己の姿をみる

ことに対する “照れ”が観察され、自己への関心を反映するものとされる。顔写真を用いて視覚的自己認知、自己への関心、自己評価に関わる神経基盤の違いを明らかにすることを目的として機能的 MRI を行った。他者顔に比べて自己顔を評価しているときに、右側前頭—頭頂ネットワークが強く賦活していた。右側前頭領域の活動は 2 箇所に分かれて存在しており、ブロードマンエリア (BA)6/44 に相当する運動前野領域の活動は自己の外見と関連する公的自己意識尺度（自己への関心）を反映した。一方 BA45/46 に相当する下前頭回付近の領域の活動は自己評価の結果生じる恥ずかしさの強度と関係していた。自己認知と自己への関心が獲得される 1 歳半から 2 歳は、他者の行為を模倣し始める時期であり、自己認知および他者行為の模倣は、ともに運動前野の賦活を伴うことから、運動前野が機能し始める時期にあたる可能性がある。一方、自己評価が始まるのとほぼ同時期に自伝的な記憶を思い出すことが可能となるなど、高次な自己関連情報の処理に関与する下前頭回は、運動前野よりも遅れて発達すると考えられる。このように、本研究の結果は、ある機能に対応する神経基盤を特定し、さらにそれらの機能の発達時期を考慮することで、その神経基盤の発達時期をある程度予測できるという新たな可能性を提案するものである。さらに、「自己への関心」という従前発達心理学において等閑視されてきた心的過程が、自己評価とは独立な神経基盤をもつことをしめした。このことは脳機能画像が制約条件を与えることによって、発達心理モデルの生成と検証に寄与する一例である。**Morita T, Itakura S, Saito DN, Nakashita S, Harada T, Kochiyama T, Sadato N**(2008) The Role of the Right Prefrontal Cortex in Self-Evaluation of the Face: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. J Cogn Neurosci 20:1-14.

4.2　今後の展望

非侵襲的脳機能イメージングの研究は今後もさらに盛んになると考えられる。特に「社会脳 (social brain) 研究」と称されている一連の研究は、これまで解明がほとんど行われてこなかった、動機付けや意味付けといった人間の最も高度な認知行動機構の解明を目指しており、社会的にも大きな注目を集めている分野である。

5　4 次元脳・生体分子統合イメージング法の開発

高い 3 次元空間分解能と時間分解能を持つイメージング法によって、脳に発現している生体分子の動態を可視化しようとする技術については、現在世界中で活発な開発競争が繰り広げられている。生理学研究所では、特に複数の方法を組み合わせて統合的に脳機能を理解することに重点をおいて、いくつかの部門において共同して開発が進められてきた。例えば、永山、重本、川口各研究室においては、光学顕微鏡情報と電子顕微鏡情報を統合する最適な方法として、同一試料、同一視野を 2 つの手法で同時観察する事を目指して、新しい光顕・電顕相関顕微鏡法の開発を始めている。特に永山グループは CREST 研究において、光・電子ハイブリッド顕微鏡と言う新しい手法を開発しており、これは一つの顕微鏡に光顕と電顕を組み込み、同一視野を同時観察するものである。特に蛍光法と電顕の組み合わせは、前者が特定生体分子の高速検出、後者が同一対象の高分解能検出と完全に相補的になっており、従来の色々な難問を解決し得るポテンシャルを持っている。

具体的には、永山グループを中心とした共同研究による超高圧位相差電子顕微鏡をベースとした光顕－電顕相関法の手法開発、細胞内蛋白質の同定のための蛍光 Qdot を用いた相関法の開発と神経細胞系への応用などが行われている。従来、超高圧電子顕微鏡による生体試料の観察についてはコントラストが弱いことが問題点であったが、位相差板の導入と光顕染色剤としての本来の性能（光顕染色能）を変えずに電顕コントラストを高める臭素、沃素などの重原子ハロゲンの染色剤中への導入により、シアノバクテリアの DNA 複製と細胞分裂の相関について、光顕－電顕相関法による新知見を得ている。さらに永山グループと重本グループの共同研究による神経系の光顕－電顕相関観察として、位相差電子顕微鏡による神経軸索伸長過程の in vivo 観察がある。無染色の培養神経細胞，脳組織（マウス）を用いた神経活動変化に伴う細胞内外の形態変化の光顕－電顕相関観

察を行った。今後はこれらの方法をさらに活かすために、光顕、電顕両方で検出が可能な遺伝子タグの開発を進めていく。また、機構内の分野間連携としてイメージングサイエンスが進行しているが、その中で重本研と分子研の岡本グループによる新しい金三角プレートを用いた二光子顕微鏡観察の成功が報告された（Jiang et al., Advanced Materials, 2009 in press)。

一方、ヒト脳機能イメージングとしては、解析手法について一段の進歩がみとめられた。機能的 MRI はヒトの高次機能局在を明らかにする強力な手法であるが、同時に画素ごとの時系列データを得ることが出来る。局所間の関連性（effective connectivity）を解析するツールとして多変量自己相関解析に基づく Akaike causality model を開発し、fMRI 時系列データへ適用した。その結果、脳局所間関連性について、両手協調運動の運動形態による安定性の相違の神経基盤を明らかにすることが出来た (Maki et al. Neuroimage, 2008)。このモデルは、機能的 MRI による脳機能局在と統合の研究に大きく資するものである。

Jiang Y, Nishizawa N Nishizawa Horimoto, Imura K, Okamoto H, Matsui K, Shigemoto R (2009) Bio-imaging with two-photon induced luminescence from gold triangular nanoplates and nanoparticle aggregates. Advanced Materials, in press.

Maki Y, Wong KF, Sugiura M, Ozaki T, Sadato N (2008) Asymmetric ontrol mechanisms of bimanual coordination: an application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. Neuroimage 42:1295-1304.

6 遺伝子改変動物技術の開発

ポストゲノム時代の到来により、ゲノム情報に基づいた創薬や複雑な生物反応機構の解明に科学がどこまで迫れるかが問われるようになった。その命題に対する強力な研究アプローチとして、特定遺伝子を破壊 (ノックアウト：KO) して個体レベルでその影響を解析する逆遺伝学的手法がある。KO 解析には全能性を持つ胚性幹細胞 (ES 細胞) が樹立されているマウスが最も重要な研究材料となっているが、ヒトのレッシュナイハン症候群の疾患モデルに相当する HPRT 遺伝子の KO マウスが何の症状も示さないなど、マウスのみに依存した KO 解析には限界があると指摘されている。よってマウス以外の動物種で KO 動物作製技術を確立することは、ヒト疾患モデルや脳高次機能の研究に適切な動物を用いて解析する新たな機会を提供する。

生理学研究所では、トランスジェニックマウスならびにトランスジェニックラット、および KO マウスの作製サービスを提供しつつ、ラットにおいて KO 動物作製技術の開発を試みている。ES 細胞株が樹立されていない動物種での KO 個体の作製法として体細胞核移植法が有効な手段の 1 つなので、まず同法によるクローンラット作出に取り組んだ。その過程で、①ラット排卵卵子は体外に取り出すと Mos/MEK/MAPK と $p34^{cdc2}$ kinase の不活性化が原因で自発的活性化を起こすこと (Ito et al. 2005, Reproduction)、②除核卵子に体細胞核を注入してもリプログラミングに必要な早期染色体凝集を起さないこと (Ito et al. 2007, Cloning Stem Cells)、③ラット排卵卵子の核とその周辺部には cyclin B の分解と MEK の脱リン酸化の両方を抑制する因子が存在すること (Ito et al. 2007, Theriogenology)、など体細胞核移植の成功を左右しうるラット卵子のいくつかの特徴を明らかにした。しかしながら、クローンラット個体を誕生させることには成功しなかった。2003 年、フランスの研究チームがレシピエント卵子の細胞周期を完全制御するという我々と同じ着眼点に基づき体細胞クローンラットを誕生させたと報告したが、今日なお、フランスの当事者チームを含めてどこからもその技術の再現性が確認できないままである。

この他、ENU (エチルニトロソウレア) ミュータジェネシスによる KO ラット作製システム構築を芹川忠夫教授（京都大学・院・動物実験施設）と共同で目指した。本システムの構築には KURMA (Kyoto University Rat Mutant Archive) と顕微授精 (ICSI) 技術が不可欠であり、高度なラットの顕微授精技術を保有している生理学研究所がパートナーとして参画を求められたという経緯がある。過大な労

力・コストがかかるものの、遺伝子ターゲティングによって KO ラットが作製できていないラットで、“KURMA-ICSI”システムは KO 個体の作製を可能にした (Mashimo et al. 2008, Nat Genet)。ただし、ENU ミュータジェネシス法では変異の導入はあくまでも「ランダム」に起こる。

2006 年度からは篠原隆司教授 (京都大学・院・遺伝医学講座) と共同で生殖幹細胞を経由した KO ラット作製法の開発を目指した。2003 年、同教授らは、個体の遺伝情報を次世代に伝えることができる精子幹細胞の長期間培養法をマウスで確立した。2006 年には Germline Stem Cells (GSCs) と命名されたこの培養細胞の内在性遺伝子 (occludin; 接着分子をコード) を遺伝子トラップ法・相同遺伝子組換え法によって改変し、顕微授精法を併用することによって KO マウスを誕生させている。変異導入 ES 細胞の胚盤胞へのインジェクション法、変異導入体細胞の核移植法に続く、3 つ目の KO 動物作製法が確立されたことになる。精子幹細胞からの体外分化誘導系が確立されていないため、まずラット GSCs をヌードマウスの精細管に移植し、正常に半数体細胞に分化することと雄性配偶子として機能することを証明した。種間生殖細胞移植と顕微授精による産仔獲得は絶滅危惧種の保護にも有効な手段になり得るので、この結果を取りまとめた論文 (Shinohara et al. 2006, PNAS) は「マウスを仮親にラットの子誕生」と題して多くのマスメディアに取り上げられることとなった。また、1 年以上にわたって継代可能なラット GSCs へレンチウイルスを用いて外来遺伝子を導入し、トランスジェニックラットを作製することにも成功した (Kanatsu-Shinohara et al. 2008, Biol Reprod)。相同組み換え GSCs を選抜するための薬剤選択法や遺伝子トラップによるランダム変異導入法も確立できているので、今後いよいよ KO ラットの獲得を目指すことになる。さらに、遺伝子トラップ法で変異を導入した GSCs のライブラリ化も進める予定である。

以上のように、生理学研究所ではラットの遺伝子改変動物技術の開発に精力的に取り組んできた。とくに、生殖幹細胞を経由する KO ラットの獲得に重点的に取り組んだ結果、その技術開発も最終局面を迎えつつある。ラットで任意の遺伝子を操作する技術が確立できたならば、精神・神経疾患の解析がいっそう進み、分子病態の解明や治療法の開発に貢献できることは確かであろう。

第 IV 部

本年度の研究活動

1　分子生理研究系

1.1　神経機能素子研究部門

神経機能素子研究部門では、イオンチャネル、受容体、G 蛋白質等の構造と機能に関する研究を展開している。具体的には、(1) 膜電位センサーを持たない ATP 受容体チャネルの、膜電位と ATP 濃度に依存するゲート機構の解析、(2) 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化とシグナリングの多様性、および、GABAB 受容体との分子会合による機能修飾の解析、(3) KCNQ K^+ チャネルの機能調節機構と構造機能連関、(4) 内耳外有毛細胞のモーター蛋白プレスチンの単粒子構造解析、および分子複合体の同定、(5) 細胞膜上に発現するカフェイン受容体の分子同定と機能解析、(6) 小脳 lobule10 において特異的に見られるシナプス電流の解析等を主たる研究目標とし、学際的アプローチにより研究を進めている。2008 年に発表した論文のうち代表的なもの、**Nagatomo K & Kubo Y** (2008) Caffeine activates mouse TRPA1 channels but suppresses human TRPA1 channels. Proc Natl Acad Sci USA 105:17373-17378. の内容を以下に紹介する。

我々は、マウス消化管由来の STC-1 細胞に、カフェインを投与した時に見られる $[Ca^{2+}]_i$ の増加が、細胞外 Ca^{2+} を除くと消失することを見いだし、「カフェインによって活性化される Ca^{2+} 透過性を持つチャネル」の存在を想定した。そして、*in vitro* 発現系を用いて種々の機能スクリーンを行い、マウスの TRPA1 チャネルがカフェインによって活性化されることを明らかにした。次のステップとして、この知見が神経細胞や個体においても観察されるか否かを明らかにするために、まず、TRPA1 が内在的に発現しているマウスの後根神経節 (DRG) 神経細胞を急性単離培養し、$Ca^{2+}{}_i$ イメージングを行った。野生型マウス (WT) の DRG 神経細胞では、カフェイン投与により $[Ca^{2+}]_i$ の上昇が起きたが、TRPA1 ノックアウト (KO) マウスの DRG 神経細胞では、応答は観察されなかった。次に、個体レベルでも、マウスが TRPA1 チャネルを介してカフェインを認識しているか否かを明らかにするために、二瓶法を用いて、水、およびカフェイン水の飲水量を測定する実験を行った。WT マウスではカフェイン水の消費量が有意に少なかったが、TRPA1-KO マウスでは違いは観察されなかった。以上の結果から、マウスの神経細胞や個体においても、TRPA1 チャネルがカフェインによって活性化されることが示された。さらに、ヒトの TRPA1 チャネルについても *in vitro* 発現系において機能解析を行ったところ、マウスの場合と異なり、カフェインにより、電流が抑制されることが明らかになった。

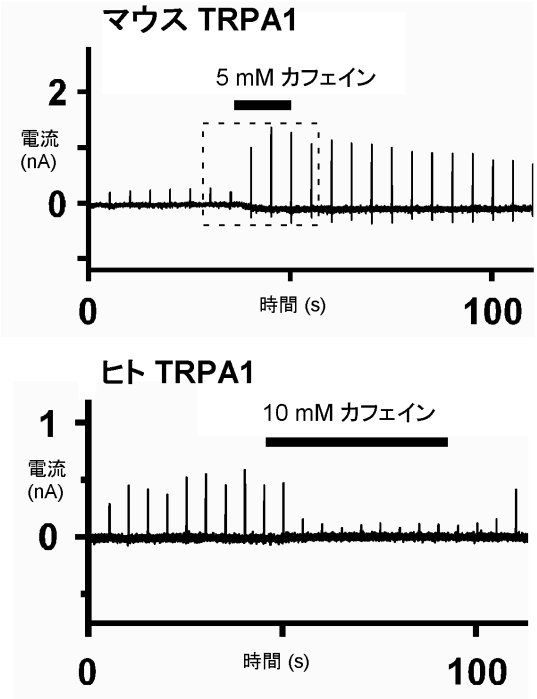

図 1. 遺伝子導入した HEK293 細胞のパッチクランプ法による記録。膜電位固定下で、ランプ波形の電位刺激を繰り返し与え、電流応答を記録した。(上) マウス TRPA1 チャネルを発現させた細胞からの記録。5 mM カフェインの投与により、チャネル電流が増加した。(下) ヒト TRPA1 チャネルを発現させた細胞からの記録。10 mM カフェインの投与により、チャネル電流が減少した。

1.2 分子神経生理研究部門

哺乳類神経系の発生・分化、特に神経上皮細胞（神経幹細胞）から全く機能の異なる細胞種（神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど）が分化してくる機構を研究している。このような発達における研究から、グリア細胞の多様性とその機能解析にアプローチしようとしている。近年、成人脳内にも神経幹細胞が存在し、神経細胞を再生する能力を有することが明らかとなった。この成人における神経幹細胞数の維持機構についても研究している。また、得られた新しい概念や技術は臨床研究への応用を視野に入れながら、病態の解析にも努力している。

糖蛋白質糖鎖の解析法を開発し、その生理学的意義について検討している。

1. 神経幹細胞の発生:

哺乳類脳において神経幹細胞が発生してくる分子機構の解析を行っている。早期胚から培養下で未分化神経幹細胞を単離し、神経幹細胞へと誘導する実験系を開発したので、この系を用いて未分化神経幹細胞から神経幹細胞への分化過程で働いている遺伝子を探索した。その結果、*glial cells missing* (*gcm*) 遺伝子がこの段階に重要な役割を担っている可能性が示唆された。*Gcm1* および *gcm2* のノックアウトマウスを用い、*gcm1/2* 遺伝子の役割をさらに解析中である。

2. 中枢神経系の細胞分化:

転写調節因子 Olig2 の前脳形成における機能を明らかにするため、Olig2 発現細胞の分化特性と Olig2 欠損マウス前脳に見られる表現型を調べた。終脳では、胎生中期（〜E12.5）の Olig2 発現細胞は GABA ニューロンに分化したが、胎生後期のものはオリゴデンドロサイトのみならずアストログリアにも分化する傾向にあった。この点に注目して胎生後期 (E18.5) の Olig2 欠損マウスの表現型を解析した。その結果 Olig2 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、グリア型グルタミントランスポーター (GLAST) や FGF 受容体 3 を発現するアストログリア前駆細胞の単位面積当たり数が、大脳皮質において 50% 程度まで減少していた。一方、前脳基底部においては、そのような変化は認められなかった。Olig2 欠損マウスでは、オリゴデンドロサイトがほとんど形成されないことと合わせて、Olig2 が大脳皮質ではマクログリア細胞の数と質を決める重要な因子であることが明らかにされた。

3. 成体脳における神経幹細胞の維持機構:

慢性ストレスや向精神薬投与下での神経幹細胞の維持機構を解析することにより、成体脳における神経幹細胞の存在意義を調べている。Nestin promoter/enhancer-CreER やテトラサイクリンシステムを用いたトランスジェニックマウスを作製し、神経幹細胞の動態や動物の行動変化の解析を行っている。)

4. 脱髄機構の解析:

脱髄巣において髄鞘が再生している時だけミクログリアに発現する遺伝子（シスタチン F）を見いだしたので、その機能解析をしている。

5. アストロサイトの機能解析:

アストロサイトからグルタミン酸や ATP が放出され、それらが神経活動を制御することが知られているが、その放出ダイナミクス、分子メカニズムについては全く知られていない。培養アストロサイトからのグルタミン酸放出、および ATP 放出をリアルタイムで観察可能なイメージングシステムを構築した。アストロサイトからグルタミン酸、ATP が自発的に放出されること、ATP がグルタミン酸放出を引き起こすこと、グルタミン酸が ATP 放出を引き起こすことを明らかにした。

6. 脳内の糖鎖解析:

糖蛋白質の微量化に努め、２次元電気泳動した後のサンプルから糖鎖を解析することを可能とした。

1.3 細胞内代謝研究部門

細胞内代謝研究部門（客員部門）では、主として機械刺激受容時や受精時における細胞内シグナリング機構、あるいは細胞のプロトンシグナリングを電気生理学とライブイメージング法を用いて調べている。また機械受容と神経機能を関連づけるシーズ研究として神経ステロイドとシナップス可塑性の研究を行っている。

細胞における機械刺激受容機構の研究

主要課題の一つは、細胞メカノセンサーの代表格である機械受容 (MS) チャネルのゲーティング機構の解析である。今年度は細菌の MS チャネルである MscL のゲーティング機構について解析した。これまでに MscL の閉構造は分かっていましたが開構造は謎であった。常時開口していると思われるミュータントはあるが、これを大腸菌に発現すると致死的であるため、大量の開状態 MscL 蛋白質が得られないためである。そこで我々は開チャネルミュータント蛋白質を試験管合成してその構造を電子顕微鏡で観察し、それを元に MscL ゲーティングのモデル（IRIS モデル）を提唱した（Yoshimura et al., PNAS,105(10):4033-4038, 2008)。このモデルを検証するために分子動力学モデルを構成し、MscL がどのようにして膜張力を受容して開口するかの全プロセスをシミュレーションしている（Sawada et al., in preparation)。このモデルは野生型や種々のミュータントの実験結果を良く説明するので、我々は MscL ゲーティング機構の究極理解に近づきつつあると思っている。(曽我部)。

接着性細胞は細胞内外の力学環境（細胞が発生する収縮力や基質の硬さなど）に応じて細胞骨格や接着構造を変えて最終的に形態の変化を惹起する。しかしこのときの力学環境の感知機構は不明で、最終応答に至るシグナル機構は謎のままである。我々は、力学的負荷により、接着斑でのアクチンの重合が活性化することを発見し、このアクチン重合の活性化には、接着斑タンパク質 zyxin の力学的負荷に応答しての接着斑へのリクルートが関わっていることを明らかにした（Hirata et al., J Cell Sci,121:2795-2804, 2008)。現在、力学負荷依存的に zyxin と相互作用するタンパク質の同定を進め、接着斑におけるメカノトランスダクション機構を明らかにしようとしている（平田)。

ウニ卵受精時の一酸化窒素 (NO) の増加と受精膜硬化の研究

ウニ卵受精時の一酸化窒素（NO）増加について卵活性化の引き金なのか、どんな働きがあるのか検討した。NO 増加と内外イオンの関係を調べるために電位固定法と NO 感受性蛍光色素によるイメージングとの同時測定を行った。NO 増加は受精の引き金ではなく細胞内カルシウム増加の後に増加することを確認した。受精膜硬化を抑制することが報告されている CN-や NADPH 産生酵素の阻害剤 DPI も NO 増加を完全に抑制した。このことから NO の働きとして受精膜硬化が強く示唆されたので、この観点で研究を展開した。また NO 吸収剤 PTIO を用いて、NO 増加を抑制した時とそうでない時とで酸素消費、Redox 変化 (NADH/NADPH)、H2O2 産生を測定した。酸素消費を酸素電極で測定したところ、PTIO 存在下では全体の酸素消費量はコントロールに比べて減少していた。NADH/NADPH の自家蛍光シグナルも PTIO 存在下ではその増加が抑制された。また酸素消費の原因である H_2O_2 の産生を蛍光試薬 Amplex Red で測定したところ、PTIO 存在下では H_2O_2 の産生は抑制されていた。さらに、PTIO 存在下では化学的機械的刺激により受精膜はコントロールに比べて遥かに弱くなっていた。これらのことから NO の役割として受精膜硬化を促進する働きについて論文にまとめ発表した (Dev Biol, 322; 251-262) (毛利)。

プロトンシグナリング機構の研究

プロトンは様々な細胞機能に影響を与える重要なシグナルイオンである。破骨細胞はプロトンポンプ（V-ATPase）によって酸を分泌し骨組織を融解し（骨吸収)、骨リモデリングや生体 Ca 代謝の調節に貢献している。破骨細胞では骨から溶け出したカルシウム（Ca）に暴露されると骨吸収を抑制するネガティブフィードバック応答が起こり行き過ぎを防いでいるが、その Ca 感受機構はよくわかっていない。私達は、これまでに高濃度の Ca に暴露されると V-ATPase 活性が抑制されることを見出していたが、同時に endocytosis が促進されること、この過程が V-ATPase のブロッカーで抑制されることが明

らかにした。私達は V-ATPase が細胞内小胞と細胞膜の間を移動して活性を調節しており、Ca によって細胞膜から細胞内への移行が促進し酸分泌能が低下することが骨吸収抑制の一端を担っているのではないかと考えている。これらの結果は投稿中で、現在、V-ATPase 取り込みに関わる更に詳細なメカニズムを検討している（久野)。

神経ステロイドによる脳虚血障害の保護作用

近年種々のステロイドホルモンが中枢で合成され、様々な機能を発揮することが分ってきた。特に学習記憶行動の促進やアミロイド・脳虚血による神経障害の保護作用が注目を集めているが、その分子・シナプス機構は不明である。我々は、海馬スライス標本に膜電位イメージングを適用して、代表的神経ステロイドであるエストロゲンや PREGS、DHEA などの作用機序を調べている。本年度は DHEA の神経保護作用について解析した。閉経前の女性は閉経後の女性や同年齢の男性に比べて脳卒中の発症率が低く予後も良好であることが知られている。そこで性ホルモンが脳卒中の予防や予後に効果があると考えられ、事実そうであることが分かっている。しかし何時発症するか分からない脳卒中のために性ホルモンを投与し続けることは危険である。我々は卒中に伴う虚血による神経細胞死が発症後 2-7 日に亘る遅延性であることに注目し、発症後にステロイド（DHEA）を投与しても神経細胞死を防げるのではないかと考えた。結果は、予想通りで、一過的脳卒中において発症後 6 時間から 48 時間の間であれば、DHEA の一回投与で神経細胞死をほぼ完全に防止できることが分かった（Li, et al., J Cerebral Blood Flow Metabol, in press)。この手法が人間にも適用できれば大きな福音である。現在治験の可能性を検討している（曽我部)。

1.4 ナノ形態生理研究部門

1. 位相差電子顕微鏡の開発と応用（永山 G）
昨年に引続き、位相板の開発と生物への応用研究を行った。位相板の開発としては、アハラノフーボーム（AB）効果を利用する無損失位相板の開発に注力した。フォーカスイオンビーム（FIB）装置を用いて極小棒磁石によるヒルベルト AB 位相板が完成した (特許出願中)。2006 年 10 月から開始した CREST プロジェクト「ns-nm 分解能電子光子ハイブリッド顕微鏡の開発」において、並行して 3 つの電子顕微鏡技術の開発を行っている（光電子銃、電子光子ハイブリッド顕微鏡、雰囲気セル)。同一試料、同一視野に対し電顕と光顕の同時観察を行い、光顕の特性と電顕の特性をシームレスに連携させる手法を開発することが主目的である。数年来幅広く共同研究を行い、種々の生物試料を観察してきたが、医学生物学への応用として以下のテーマに絞り込んだ。i）蛋白質の単粒子解析（Danev & Nagayama, *J. Str. Biol.,* 2008）, ii）ウィルス（Yamaguchi et al., *J. Str. Biol.,* 2008)、バクテリアのその場観察と核酸動態（Furuhata et al. *J. Nanosci. Nanotech.,* 2008; Nitta et al., *J. Microsc.,* 2008）, iii）人工細胞および培養細胞のその場観察と細胞内動態（Yui et al. *Longmuir,* 2008; Sasaki et al., *Anal. Bioanal. Chem.,* 2008)。

i) に関しては、位相差法と従来法の比較のため GroEL を標準蛋白質として解析を行い、位相差法の優位性を示した。ii) については、重原子標識による DNA の局在観察手法（10 nm 分解能）の開発を始め、シアノバクテリアの DNA 局在について新知見を得た。iii）については、電顕光顕同時観察を行うための神経細胞系の開発を開始した。また、位相差法を百万ボルト電顕に拡張する試みを韓国の基礎科学研究所との共同研究として続行した。

位相差顕微鏡は、急速凍結された光顕試料直接観察できるという特徴を持つため、光顕と電顕の相関観察を容易にする。この方向の世界的動向を概観し、合わせて将来展望を行うため、2008 年 11 月に第 39 回生理研コンファレンス（39th NIPS Intl. Symposium / 7th OIB Symposium）“Frontiers of Biological Imaging − Synergy of Advanced Techniques” を組織し、150 名近い参加者を得た。

2. 唾液分泌機構（村上 G）
傍細胞輸送調節の基盤としてタイト結合直下細胞骨格の変化を凍結割断標本の電子顕微鏡観察した（東京歯科大学と共同研究)。灌流液に細胞内に入らない蛍光色素マーカーを入れ唾液へ移行する量から傍細胞輸送の指標とした。その結果、ムスカリン受容体刺激で傍細胞輸送が増加し、これに β アドレナリン受容体刺激を重畳するとさらに傍細胞輸送が増加した。また分泌を誘発する漢方薬のうち丹参がムスカリン受容体 β アドレナリン受容体を抑制しても分泌を誘発しこのとき、傍細胞輸送を増加させた（南京医科大学と共同研究)。さらに neurokinin A も分泌を誘発し傍細胞輸送を増加させた（日本大学松戸歯学部と共同研究)。ケンブリッジ大学（傍細胞輸送調節のシミュレーション)、カリアリ大学 (HRSEM による開口分泌の観察)、カトリック大学ローマ校（質量分析による唾液蛋白分析）等の共同研究も継続した。

3. エンドソーム－ゴルジ細胞内膜系の生理機能（大橋 G）
エンドソーム－ゴルジ細胞内膜系の担う生理機能について研究を行った。細胞接着分子の発現制御や発生シグナル伝達制御におけるこれらの膜系の関与を示す新たな知見を得た。

4. 構造変化型ユニバーサル塩基の開発（片岡 G）
相対する塩基が特定の塩基でなくとも DNA 二重鎖の形成を維持する核酸塩基、pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,5,7-(1H, 3H, 6H, 8H)-tetraone を開発した。この人工の核酸塩基は分子内水素移動による迅速なケト-エノール互変異性化と、プリン型-ピリミジン型塩基構造の配座異性化によって、相対する塩基に呼応して構造変化し、アデニン、グアニン、シトシン、チミンのすべてと塩基対を形成する。概念的に全く新規な核酸塩基であり、様々な生化学ツールとしての利用が期待される。

2　細胞器官研究系

2.1　生体膜研究部門

生体膜研究部門では脳の情報処理メカニズムを分子レベルで解明し、また、その破綻がどのようにして‘てんかん’等の疾患をもたらすのかを明らかにする。当研究部門では最近同定した 1) パルミトイル化脂質修飾酵素 P-PAT、および 2) てんかん関連リガンド LGI1 を起点としてシナプス可塑性の根幹を成すと考えられている 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を統合的に解明することを目指している。さらに、神経機能に限らず、3) 様々な細胞機能におけるパルミトイル化脂質修飾酵素の役割を国際共同研究を交え解明することを目指している。これらの中で、2008 年度に発表した論文を中心に紹介する。

Tsutsumi R, Fukata Y, Noritake J, Iwanaga T, Perez F & Fukata M (2009) Identification of G-protein α subunit palmitoylating enzyme. Mol Cell Biol 29:435-447.

3 量体 G タンパク質 α サブユニットの局在を決定する脂質修飾酵素の同定

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) はヒトでは 700 種類以上存在し、神経シナプス伝達や平滑筋収縮等、様々な生理機能を制御する。3 量体 G 蛋白質 Gα は可逆的なパルミトイル化脂質修飾を介して細胞膜に局在し、GPCR を介した外界シグナルを細胞内の標的蛋白質に伝達する。しかし、Gα のパルミトイル化反応は酵素に依存しないという説が古くから提唱されるなど、その存否には議論が絶えなかった。今回、私共は 23 種の DHHC パルミトイル脂質転移酵素群を独自に開発してきたスクリーニング法によりスクリーニングし、DHHC3 および DHHC7 が Gα（Gα_q、Gα_s および Gα_{i2}）のパルミトイル化レベルを著しく亢進させることを突き止めた。また、DHHC3 および DHHC7 をノックダウン法により発現抑制させると G$\alpha_{q/11}$ のパルミトイル化レベルが低下し、G$\alpha_{q/11}$ が細胞膜から細胞質へ移行することを見出した。

一方、光変換 (photoconversion) 技術を用いて Gα_q の細胞内動態の解析を行ったところ、Gα_q は細胞膜に静的に存在するのではなく、細胞膜と DHHC3/7 が局在するゴルジ装置の間をパルミトイル化依存的に双方向に行き来することを見出した (図)。さらに、DHHC3/7 のパルミトイル化酵素活性が GPCR の一つである α_{1A} アドレナリン受容体/G$\alpha_{q/11}$ を介した情報伝達に必須であることを見出した。以上の結果より、パルミトイル化脂質酵素 DHHC3/7 が Gα の細胞内局在を規定することにより GPCR を介した情報伝達を新たな機構で制御していることが明らかとなった。

また、私たちは AMPA 受容体をシナプスにアンカリングする足場蛋白質 PSD-95 に焦点を当て研究をしており、今年度 1) パルミトイル化酵素 P-PAT が AMPA 受容体の恒常性維持 (synaptic scaling) に必須であることを明らかにしつつある。さらに、てんかん関連リガンド LGI1 の個体レベルでの解析を進めており、新規リガンド LGI1 による AMPA 受容体制御機構とてんかん発症メカニズムを明らかにしつつある。

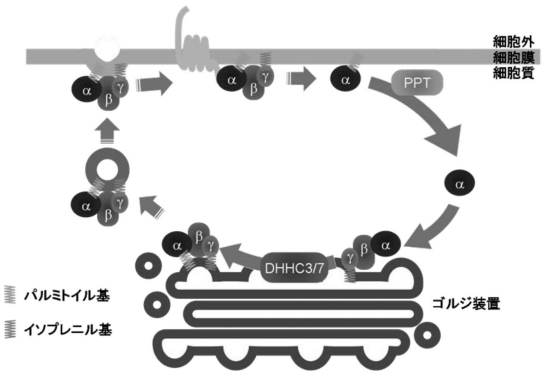

図 1. パルミトイル化を介した Gα 細胞内動態モデル
細胞膜上の Gα は脱パルミトイル化されて細胞質に移行し、ゴルジ装置に存在する DHHC3 および DHHC7 により再パルミトイル化され一時的にゴルジ装置に集積する。Gα はその後 G$\beta\gamma$ とともに小胞輸送などにより細胞膜に移行する。PPT: 脱パルミトイル化酵素。

2.2 機能協関研究部門

私達の部門は 1992 年以来、容積調節や吸収・分泌機能や環境情報受容などのようにすべての細胞種が持っている最も一般的で基本的な細胞機能とそのメカニズムを、チャネル、トランスポータ、センサーなどの膜機能分子の働きとして統合的に解明すると共に、細胞死誘導のメカニズムをそれらの異常として把握することを目標に研究している。2008 年度は、主として次の 3 研究課題に取組んだ。

1．細胞容積調節の分子メカニズムとメカノセンサーカチオンチャネル

細胞はその容積を正常に維持する能力を持ち、膨張後の調節は Regulatory Volume Decrease（RVD）、縮小後の調節は Regulatory Volume Increase（RVI）と呼ばれる。これらのメカニズムには種々のチャネルやトランスポータやレセプターの働きが関与する。上皮細胞の RVD の最も初期に細胞膨張をセンスして開口し、Ca^{2+} 流入をもたらすのは TRPM7 であることを昨年度明らかにした。本年度はこのメカノセンサーカチオンチャネル TRPM7 の Ca^{2+} や Mg^{2+} の透過性を決定するポアのアミノ酸部位は、その選択性フィルターに存在する D1054 であると同定した（Numata & Okada, 2008, Channels）。また、本チャネルが酸性条件下においてはアルカリカチオン透過性を失ってプロトンチャネルにモーダルシフトすること、そしてそのキーとなるアミノ酸部位もまた D1054 であることを明らかにした（Numata & Okada, 2008, J Biol Chem）。

2．細胞死の誘導メカニズムと細胞容積調節破綻

アポトーシスの初期過程に伴われる持続性の容積縮小は Apoptotic Volume Decrease（AVD）、ネクローシスに伴われる持続性膨張は Necrotic Volume Increase（NVI）と呼ばれ、これらのメカニズムにも種々のチャネルやトランスポータが関与する。ミトコンドリア仲介性アポトーシス刺激の場合も、デスレセプター仲介性アポトーシス刺激の場合も、抗癌剤シスプラチンによる癌細胞のアポトーシスの場合にも AVD を実現するための細胞外 Cl^- 流出を担うアニオンチャネルは容積感受性外向整流性 Cl^- チャネル（VSOR）であることをこれまで明らかにしてきた。本年度は、類上皮癌 KB 細胞のシスプラチン耐性の獲得の原因が、VSOR の機能発現欠失化によることを明らかにし、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤による遺伝子発現の促進によって VSOR 活性の復活が見られ、それと共にシスプラチン感受性もまた復活することを明らかにした（Lee et al., 2007, J Cell Physiol; Shimizu et al., 2008, Anticancer Res）。更に驚いたことに、VSOR とパラレルに活性化されて両者で KCl を流出させて AVD を実現する K^+ チャネル IK1 もまた、このシスプラチン耐性癌細胞では欠失していることを明らかにした（Lee et al. 2008 Am J Physiol Cell Physiol）。RVI をもたらす NaCl 流入路は、高浸透圧刺激によって活性化されるカチオンチャネル Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC)、Na^+/H^+ アンチポータ（NHE）と Cl^-/HCO_3^- アンチポータ（AE）によって与えられることがわかっているが、本年度はこの HICC の活性化が（おそらく AVD に拮抗して）スタウロスポリンによって誘導されるアポトーシスに対して防御的に働くことを明らかにした（Numata et al., 2008, Apoptosis）。

3．ストレスシグナル伝達と細胞外シグナル放出性アニオンチャネル

ストレス時に細胞から放出された ATP が細胞間シグナル伝達に重要な役割を果たすことは、多くの組織で知られている。その放出機序としてはエキソサイトーシス性のものとそうでないものがあるが、後者へのマキシアニオンチャネルの関与をこれまでに証明してきた。昨年度から本年度にかけて、グリア細胞においてもマキシアニオンチャネルが虚血性 ATP 放出にも（Liu et al., 2008, Purinergic Signal）、低浸透圧性 ATP 放出にも（Liu et al., 2008, Cell Res）関与することを明らかにし、成熟心筋細胞のマキシアニオンチャネルの分布は T 管開口部に限局し、ATP 放出サイトの分布とよく一致することを明らかにした（Dutta et al., 2008, Biophys J）。そして、このマキシアニオンチャネルの生物物理学的特性と生理学的役割を要約し（Sabirov & Okada, in press, J Physiol Sci）、このチャネル分子が Tweety ホモログとも異なり、未同定であることを明らかにした（Okada et al., in press, “Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System”）。

2.3 細胞生理研究部門

痛み刺激受容・温度受容・体温調節の分子機構の解析を富永真琴が中心となって、睡眠覚醒の調節機構の解析を山中章弘が中心となって進めている。また、神経細胞発生に関わる Ca^{2+} 動態と TRP チャネルの解析を柴崎貢志が進めている。

痛み刺激受容の分子機構の解析

侵害刺激受容体 TRPA1 が細胞内のアルカリ化によって活性化する初めてのアルカリセンサーであることを見いだし、その構造基盤も明らかにした。(J. Clin. Invest., 2008) 低酸素・高グルコース環境下で PKCϵ によって TRPV1 のリン酸化が促進し、TRPV1 の機能増強が起こることを見いだした。これは、糖尿病性神経症の分子メカニズムの一つと考えられる。(論文投稿中)

TRPM2 チャネル活性とグルコース代謝

膵臓 β 細胞に発現している TRPM2 が体温で活性化してインスリン分泌に関わっていることを以前に報告した。共同研究で、TRPM2 欠損マウスの解析を行い、その単離膵 β 細胞で温度依存性の細胞内 Ca^{2+} 濃度増加が見られないこと、経口グルコース負荷試験で野生型マウスに比べて血糖増加が大きく、正常化が遅いことを観察した。

酸味受容体の構造・機能解析

PKD2L1/PKD1L3 ヘテロマーが酸刺激 (pH 3.0 以下) に暴露されないと活性化しないが、チャネル開口は酸刺激を off にしたときに起こる (off channel) ことを発見し、その構造基盤を明らかにした (EMBO Report, 2008)。

ショウジョウバエ Painless の解析

ショウジョウバエで侵害性熱刺激受容に関わると推定されている Painless が 42 度以上の熱によって活性化する熱活性化チャネルであり、細胞内外の Ca^{2+} 濃度によって活性が制御されることを発見し、その構造基盤を明らかにした (J. Neurosci., 2008)。

表皮ケラチノサイトに発現する温度受容体 TRPV3, TRPV4 の解析

TRPV4 がケラチノサイトで β カテニンと結合してケラチノサイトのタイトジャンクション機能の強化を介して細胞接着ひいては皮膚のバリアー機能の維持に関与することを明らかにした (論文投稿中)。また、ケラチノサイトで主に TRPV3 が温度刺激で活性化して細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加から ATP を放出し、温度情報を感覚神経に伝えていることを明らかにした (論文投稿中)。

神経発生における温度感受性 TRP チャネルの役割の解析

マウス胎生期脊髄および後根神経節における温度感受性 TRP チャネルの発現解析を行い、異なった時期に発現することを見いだした。特に、TRPV2 は胎生初期に感覚神経のみならず運動神経にも発現して、その活性化が神経軸索の伸展を引き起こすことを発見した (論文投稿中)。

膀胱伸展の感知機構の解析

マウス膀胱移行上皮細胞に TRPV4 が発現しており、細胞伸展に応じて TRPV4 が活性化して細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加から ATP 放出をもたらしていることを発見した。

細胞運動の分子機構の解析

低分子 G 蛋白質 Rho の標的蛋白質である mDia と結合する DIP のノックアウトマウスの線維芽細胞 (MEF) の解析を行い、DIP 欠損 MEF が野生型に比べて運動能、細胞接着能が有意に減弱していることを見いだした (論文投稿中)。

睡眠覚醒の調節機構の解析

オレキシン神経に光活性化蛋白質を発現するマウスを作成した。神経活動を光で制御することによってマウスの睡眠覚醒を人為的に制御することを試みている。

3　生体情報研究系

3.1　感覚認知情報研究部門

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象としている。主に無麻酔のサルの視覚野に微小電極を刺入してニューロン活動を記録し、ニューロンの刺激選択性や、異なる種類の刺激への反応の分布を調べることにより、視覚情報の脳内表現を明らかにすることを試みると共に、さまざまな行動課題時のニューロン活動を分析することにより、それらの視覚情報が知覚や行動にどのように関係しているかを調べている。これに関しては具体的な課題として（1）初期視覚野における輪郭とその折れ曲がりの表現、(2) 下側頭皮質における色選択性ニューロンが色知覚や色弁別にどのように関わっているか、(3) 高次視覚野における色情報処理経路の同定、(4) 視覚関連領野における要素的な刺激のグルーピングのメカニズムなどに関する研究を行った。またサルで fMRI を用いた実験により、(5) 色に選択的に表現する脳領域の同定を勧めている。
2008 年に上記の（2）について発表した論文を紹介する。

Matsumora T, Koida K and Komatsu H Relationship between color discrimination and neural responses in the inferior temporal cortex of the monkey. J Neurophysiol (in press).

色覚の成立には大脳皮質が不可欠である。これはヒトで大脳腹側の領域が損傷された時に色の知覚が失われる症状（大脳性色盲）の存在から明らかである。それでは大脳皮質のどの部分のニューロンがどのように働いて色覚が成立するのだろうか？ サルの大脳皮質では下側頭皮質の損傷により、色弁別の永続的な障害が起きることが破壊実験により示されており、下側頭皮質が色知覚に極めて重要な役割を果たすものと考えられる。下側頭皮質には色選択性を示すニューロンが存在し、それらは下側頭皮質の一部の場所に集まって存在することを我々はこれまでに示してきた。しかしそれらのニューロンが色知覚とどのように関係しているかを調べた研究はこれまでに行なわれていなかった。そこで、我々は色弁別課題を訓練したサルの下側頭皮質からニューロン活動の記録を行ない、ニューロン活動とサルの色弁別行動の関係を定量的に調べることにより、下側頭皮質ニューロンが色知覚にどのように寄与しているかを明らかにすることを試みた。

色弁別課題では色度図上で等間隔でならんだ 7 色（サンプル色セット、#1 から#7）のうちの一つが呈示され、サルはその色がサンプル色セットの両端のどちらにより近い色であるかを答える。各サンプル色に対して#7 側と答えた割合を求めて描いたグラフは心理測定関数（psychometric function）と呼ばれ、この関数から色弁別閾値を求めることができる。一方サルが色弁別課題を行っている時に記録されたニューロン活動から、サンプル色ごとに#7 側を選ぶ割合を ROC 解析により求めて神経測定関数を作成し、これからニューロン活動にもとづく色弁別閾値を求めた。同時に記録したサルの色弁別閾値とニューロン活動から求めた色弁別閾値を比較した。6 つのニューロンについて比較した結果を図に示している。ニューロンの方がサル全体より高い感度をもつもの (a, d)、同じ程度の感度のもの（b, e)、低いもの（c, f）などさまざまなものが存在する。g は神経測定関数と心理測定関数から求めた弁別閾値の関係を示すが、平均としてニューロンの弁別閾値はサルの弁別閾値より 1.5 倍大きく、ニューロンの方が感度がやや低かった。行動から求めた色弁別閾値とニューロン活動から求めた色弁別閾値の色度図上での変動には高い正の相関が見られ、TE 野の色選択性ニューロンの活動と色知覚には強い関係があることが示された。また各試行におけるニューロン活動とその試行でサルが行った行動の間にも有意な相関が見られた。しかし試行毎の相関の強さとニューロンの感度には全く相関が見られなかった。この結果は少数の感度の高いニューロンだけではなく、多数のニューロンの弱い信号が合計されたものがサルの色知覚や色弁別行動に用いられていることを示唆している。

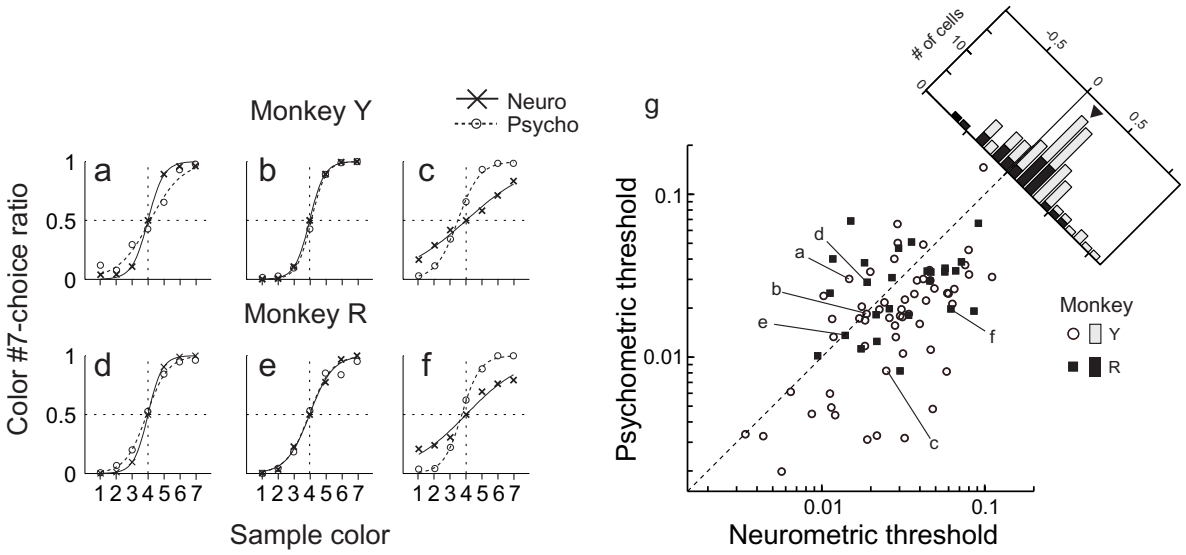

図 1. a から f は 6 つのニューロンについて心理測定関数と神経測定関数を比較した結果を示す。ニューロンの方がサル全体より高い感度をもつもの（a, d)、同じ程度の感度のもの（b, e)、低いもの（c, f）などさまざまである。g は神経測定関数と心理測定関数から求めた弁別閾値の関係を示すが、平均としてニューロンの弁別閾値はサルの弁別閾値より 1.5 倍大きかった

3.2 神経シグナル研究部門

神経シグナル部門では、神経回路機能の理解をめざしてボトムアップ的な研究を行っている。主な研究手法は、脳スライスを用いた電気生理学であるが、遺伝子改変マウスを用いた行動解析や、生体マウス脳からのシングルユニット記録等も行なっている。具体的なターゲットは、視床、大脳皮質、小脳、海馬など幅広い領域にわたるが、基本的方針として、分子の細部に入っていくのではなく、個体との関係においてできるだけ生理学的意義のある現象を追うことにしている。

Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼによる学習・記憶の制御

Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII（CaMKII）は、学習・記憶に重要な働きをする。その主要サブユニット CaMKIIα の不活性型ノックインマウス（K42R）を作製し、機能解析を進めている。K42R ホモマウスでは、海馬 CA1 領域におけるシナプスの長期増強（LTP）が障害されているのみならず、海馬 LTP と相関が深い受動的回避テストでも顕著な障害が観察された。CaMKII は非常に量の多いタンパクであることから、構造タンパク的役割が重要であるとの説が提唱されているが、本研究より酵素活性は学習・記憶に不可欠であることが示された。現在より詳細な行動実験を行い、学習・記憶における CaMKII の役割を分析している。

小脳顆粒細胞-介在ニューロン間興奮性シナプス伝達のペアパルス増強

小脳スライス - パッチクランプ法を用いて、顆粒細胞軸索（上向性線維）の電気刺激に伴い分子層介在ニューロンから記録される興奮性シナプス後電流（EPSC）のペアパルス増強を調べた。2 発目 EPSC は、振幅値のみならず減衰時定数が著しく増大した。薬理学的検討ならびにキネティクス解析を行い、振幅増大は放出確率ならびに放出多重性の増強により、減衰時間増大は遅延した非同期的シナプス小胞放出の増強により生じることを示唆する結果を得た。また放出多重性と非同期放出には $Ca_V2.1$（P/Q 型）Ca^{2+} チャネルが、振幅増大には $Ca_V2.2$（N 型）が深く関与していることが明らかとなった。減衰時定数の増大は、高頻度の興奮性入力の条件で脱分極を強く促進する。混在する Ca^{2+} チャネルサブタイプの機能な違いは Calyx of Held の巨大シナプス終末で知られているが、通常の大きさのシナプスでの実証は初めてである。

カイニン酸受容体による皮質視床シナプス伝達のシナプス前修飾

皮質視床線維 (CT) は視床投射細胞（TC）のみならず視床網様体核細胞（RT）にも投射している。カイニン酸受容体が、CT-TC シナプスと CT-RT シナプスのシナプス伝達に対し、相反する作用があることを明らかにした。すなわち、カイニン酸受容体の活性化が CT-TC シナプスでは神経伝達物質の放出を抑え、CT-RT シナプスでは神経伝達物質の放出を促進することを、paired-plus ratio、coefficient of variation、MK801 による放出確率への影響、素量解析などであきらかにした。さらに、カイニン酸受容体のサブユニットである GluR5 が CT-TC シナプス前性修飾に関わっていることも明らかになった。またこれらのカイニン酸受容体を介したこのような作用は、CT の高頻度刺激による内因性グルタミン酸によっても引き起こされることが明らかになった。Miyata M, Imoto K. J Physiol (in press).

神経修飾物質によるシナプス統合のスイッチング

視床から大脳皮質への信号伝達は興奮性であるが、抑制回路がその伝達を制御している。スライスパッチクランプクランプ法とダイナミッククランプ法を組み合わせ、視床－大脳皮質間のシナプス統合を調べた結果、2 つの入力がある場合に、単一の神経回路配線がタイミングに依存する三種類のシナプス統合を呈することを示した。またシナプス統合は、異なる神経修飾物質によってスイッチされること、を明らかにした。さらに大脳皮質抑制細胞の一種である Fast-Spiking (FS) 細胞における EPSP の加算特性が、そのシナプス統合の成立に非常に重要であることを見出した。

3.3 神経分化研究部門

神経分化研究部門は、体制が比較的単純な脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて、脊髄神経回路の発生機構および回路機能の解析を行っている。胚期、幼生期初期には、ゼブラフィッシュの体はほぼ透明である。この利点を生かし、蛍光タンパク質を特定のクラスの神経細胞に発現させ、それら神経細胞を生きたまま可視化することを研究手法の中心に据えて研究を進めている。以下に 2008 年度に発表した論文の概要を記す。

Kimura Y, Satou C & Higashijima S (2008) V2a and V2b neurons are generated by the final divisions of pair-producing progenitors in the zebrafish spinal cord. Development 135:3001-3005.

脊髄腹側の p2 前駆体細胞領域からは二種類の介在神経細胞、V2a と V2b ニューロンが生じることが知られている。これまでに、V2a と V2b の分化には、分裂終了後の細胞間で起こる Delta-Notch シグナリングを介した相互作用が関与することが示されていた。しかし、V2a と V2b の細胞系譜は不明であり、上記の細胞間相互作用がどの細胞どうしで起こるかについては分かっていなかった。我々は p2 前駆体細胞の最終分裂直前に GFP を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュ Tg[vsx1:GFP] を作成し、この問題に取り組んだ。経時観察により、GFP でラベルされた p2 前駆体細胞の大部分は、一度だけ分裂し、V2a と V2b ニューロンを対で生むことが分かった。この結果は、V2a と V2b ニューロンが一対のニューロンを生じる分裂、かつ非対称な分裂によって生じることを示している。さらに、Delta-Notch シグナリングの相互作用が姉妹細胞間で起こることが、この分裂が結果として非対称になるために重要な役割を果たしていることを示唆する結果も得られた。この細胞運命決定のメカニズムはショウジョウバエの神経母細胞が、非対称分裂によって二つの異なるニューロンを生じる場合と良く似ている。しかし、ショウジョウバエの場合と異なり、ゼブラフィッシュの p2 前駆体細胞の分裂軸の方向は決まっていないことも分かった。これらの結果は、脊椎動物の神経発生において、一対のニューロンを生じる神経前駆体細胞の最終分裂が、分裂軸の方向性に依存しないメカニズムを介して、二つの異なるニューロンを生むことができることを示している。本研究は、脊椎動物の中枢神経系において、1 つの神経前駆体細胞から非対称分裂により 2 つの異なるタイプのニューロンが再現的に生じることを示す初めての例である。哺乳類脳形成においても、1 つの前駆体細胞によりニューロンペアを産生する例が知られている。そこにおいても、本研究で示されたように、Delta-Notch を介した姉妹細胞同士の相互作用により 2 つの異なるタイプのニューロンが生じる機構が存在するかもしれない。

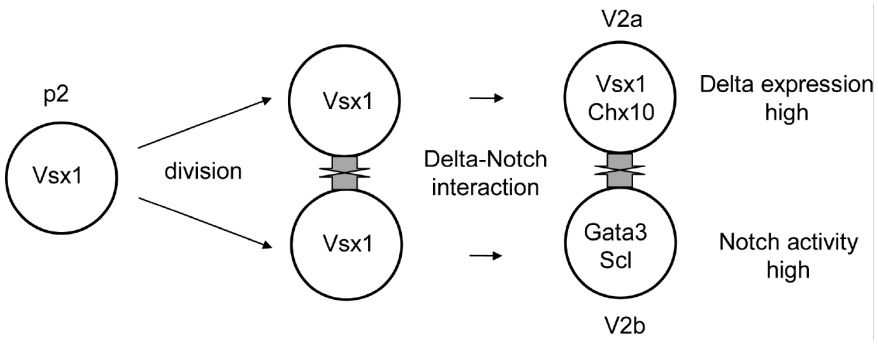

図 1. V2 ニューロン分化の模式図

この模式図は、ニューロンペアー産生 p2 前駆体細胞からの 1 つの細胞系譜を示す。Vsx1 を発現する p2 前駆体細胞は最終分裂を行う。子孫の姉妹細胞間で Delta-Notch を介した細胞間相互作用が起こり、片方の細胞で高い delta の発現が起こり、もう片方の細胞では Notch の活性が強くなる。最終的に、前者は V2a ニューロンへ分化し、後者は V2b ニューロンへ分化する。Chx10、Gata3/Scl は V2a ニューロン、V2b ニューロンのマーカー遺伝子。

4　統合生理研究系

4.1　感覚運動調節研究部門

高次脳機能（顔認知、音楽認知、言語認知など）に関連する脳反応、各種感覚（視覚、聴覚、体性感覚、痛覚、嗅覚）に対する脳反応、運動に関連する脳反応などを、各種ニューロイメージング手法（脳波、脳磁図、機能的 MRI、近赤外線分光法、経頭蓋磁気刺激）を用いて研究している。2008 年に発表した論文のうち代表的な 3 編を紹介する。

Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Ootsuru N, Kakigi R (2008) Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain 138:598-603.

痒みは掻きむしりたくなる不快な体性感覚であり、その認知機構の解明は医学的にも重要である。痒みの認知機構を解明するためには、脳波、脳磁図や fMRI など様々な脳機能画像装置を用いて、痒みに伴う脳内活動を多角的に検討しなければならない。そして、そういった脳機能画像装置で脳活動を計測するためには、ミリ秒単位で痒みの持続時間を操作できる装置が必要である。しかしながら、そのような痒み刺激装置はこれまでなかった。そこで、本研究では、新しい痒み刺激装置の開発を試みた。健常成人男性 9 名を対象にした。皮膚に電気を流すことで痒みが誘発されることが以前から知られている。そこで、通電によって痒みを誘発する通電性痒み刺激装置を開発した。被験者の右手にこの刺激装置を装着して電気刺激を与えると、すべての被験者が純粋な痒みを感じると報告した。また、この刺激装置によって誘発された痒みに関係する脳活動を脳波計で計測できることも確認された。脳波計によって計測された脳活動データから推定した伝導速度が約 1 m/秒であることから、電気刺激によって生じる痒みは、生理的に生じる痒みと同様に、C 線維によって脳へ伝達されることがわかった。以上の結果から、通電性痒み刺激装置は、脳波計、脳磁図や fMRI といった脳機能画像装置を用いた痒みの脳研究に有効であることがわかった。

Akatsuka K, Noguchi Y, Harada T, Sadato N, Kakigi R (2008) Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: An fMRI study. Neuroimage 40:852-858.

二点識別覚閾値は体性感覚における空間的識別能を示すものであり、臨床的検査方法として広く用いられている。主に皮膚感覚受容器の感覚受容野、中枢神経系内の抑制機構によって規定されると考えられてきたが、二点識別覚を識別しているときのヒトの脳活動に関する報告はほとんどなく、責任部位は同定されていなかった。そこで、本研究では二点識別時に特有に活動する皮質内の神経基盤を明らかにすることを目的として機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた実験を行った。方法としては、二点識別と強度識別の二種類の識別課題を行い、この二つを直接比較することにより二点識別時に特有に活動する脳部位を特定することにした。

二点識別課題とコントロールを比較すると、inferior parietal lobule (IPL)、anterior cingulate cortex (ACC)、pre-frontal gyrus (PFG)、inferior frontal gyrus (IFG)、left primary somatosensory cortex (SI)、anterior insula、striatum、それに the anterior lobe of the cerebellar vermis (ALV) が有意に活動していた。強度識別課題とコントロールを比較した場合にも同様な部位が活動していた。二点識別課題と強度識別課題を直接比較すると、左の IPL が二点識別課題時に有意に活動していた。強度識別課題時に有意に活動する部位は見られなかった。今回の実験により、IPL が二点識別時には重要な役割を担っていることが解明された。二点識別に関する神経基盤に関して、fMRI を用いた研究は本実験が初めてである。

Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci GM, Del Gratta C, Kakigi R, Romani GL (2008) Somato-motor inhibitory processing in humans: An event-related functional MRI study. Neuroimage 39:1858-1866.

不適切な動作・行動を抑制することは、我々の日常生活で多く見られることではあるが、実際の脳内の抑制活動を記録することができないため、筋電図や反応時間といった行動指標をもとに研究を進めていくことは非常に困難である。そのため、機能的 MRI を用いて、脳内の抑制過程に関わる神経活動を明ら

かにすることは非常に有用であると考えられる。そこで本研究では、機能的 MRI を用いて体性感覚刺激 Go/No-go 課題を行なっている際の脳内の活動部位を明らかにすることにより、ヒト脳の抑制過程に関する神経ネットワークの一端を明らかにすることを目的とした。被験者は (1) 動作 Go/No-go 課題、(2) 計数 Go/No-go 課題を行ない、左手の正中刺激を Go 刺激、尺骨神経を No-go 刺激とし、呈示確率を 50:50 とした。動作課題では Go 刺激時に右手親指でボタン押しを行ない、計数条件では Go 刺激の数を数えた。

その結果、動作課題の No-go 刺激時において、前頭前野、前補足運動野、前帯状回、後頭葉などの活動を記録することができた。またこれらの活動部位は、計数課題の No-go 刺激時にも同様に見られたことから、動作を我慢する際も思考や情動に関わる心の抑制をする際も、ほぼ同一の脳領域で処理が行なわれている事が示唆された。つまり、我々が「何かをしない」という我慢・抑制とは、その種類に関係なく、同様の脳内ネットワークによって統率されていることが明らかとなった。

なお本研究は、イタリアのダヌンチオ大学との共同研究である。毎日新聞、中日新聞などで研究内容が紹介された。

4.2　生体システム研究部門

本研究部門は、脳をシステムとして捉え，大脳皮質・大脳基底核・小脳・脳幹などの脳領域がいかに協調して働くことによって随意運動を可能にしているのか，そのメカニズムや，これらの脳領域が障害された際に，どのような機構によって症状が発現するのかなどの病態生理を明らかにし，さらにはこのような運動障害の治療法を開発することを目指して，霊長類やげっ歯類を用い神経生理学的手法、あるいは神経生理学的手法と神経解剖学的手法を組み合わせて研究を行っている。

2008 年に発表した論文を紹介する。

Chiken S, Shashidharan P, Nambu A (2008) Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. J Neurosci 28:13967-13977.

ジストニアは、不随意かつ持続的な筋肉の収縮と異常姿勢によって特徴づけられる神経疾患である。有病率はパーキンソン病の数分の一と稀ではないが、病理学的な変化が殆どないなど、病態については不明な点が多い。ジストニアの病態生理を調べるため、ヒト DYT1 ジストニア患者の原因遺伝子である DYT1 を組み込んだ遺伝子改変マウスの神経活動を調べた。このマウスは、持続的に回転運動をするなど行動が亢進している。筋電図を記録してみると、主動筋と拮抗筋の同時収縮、持続的収縮などジストニアに特徴的な異常な筋活動を示した。覚醒下で大脳基底核から神経活動を記録すると、淡蒼球外節と内節において、バースト発射やポーズ（休止期間）を伴う発射頻度の減少が見られた。大脳皮質運動野を電気刺激すると、淡蒼球外節・内節において、正常例においては観察されない早い興奮とそれに引き続く長い抑制という応答が観察された。また、淡蒼球外節・内節の体部位局在を調べてみると、正常とは異なり乱れていた。これらの実験結果から、ジストニアにおいては、大脳皮質からの入力によって淡蒼球内節に生じる長く続く抑制が、視床・大脳皮質を脱抑制し、不随意運動が起こっていると考えられた。

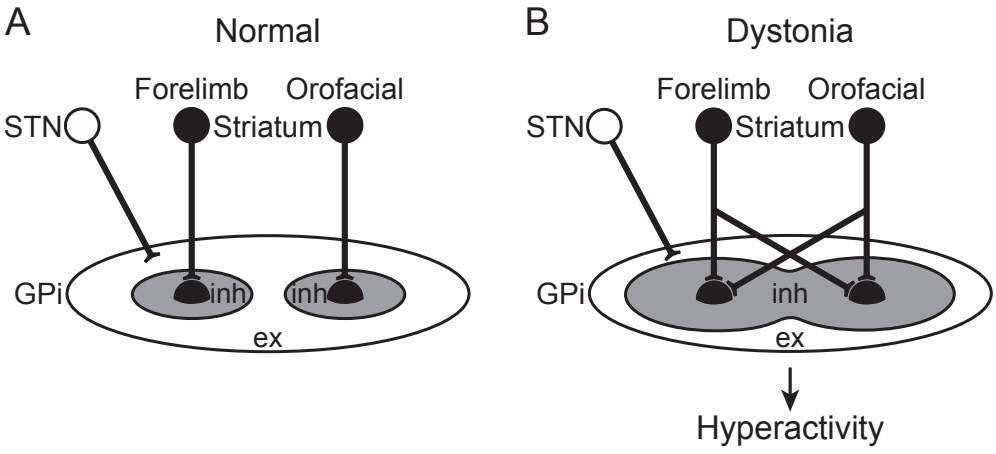

図 1. 大脳基底核における情報処理を、正常（A）とジストニア（B）の場合について示す。ジストニアの場合、大脳皮質から線条体（Striatum）を介する入力によって、淡蒼球内節（GPi）の広い領域が長時間抑制される。その結果、視床・大脳皮質が脱抑制され、運動亢進や不随意運動につながると考えられる。STN, 視床下核。

5　大脳皮質機能研究系

5.1　脳形態解析研究部門

脳形態解析部門では、神経伝達調節メカニズムや記憶の形成・定着メカニズムを研究している。

1) シナプス内グルタミン酸受容体局在とシナプス応答との関係

これまでの AMPA 受容体局在解析から、AMPA 受容体のシナプス内局在にはほぼ均一にシナプス全体に分布するパターンとモザイク状に分布するパターンの２つがあり、このパターンが入力線維の種類に依存して形成されることがわかってきた。例えば外側膝状体の中継細胞に形成される２種のシナプス（視神経―中継細胞シナプスと大脳皮質―中継細胞シナプス）のうち前者は全体分布型、後者はモザイク型であることが分かった。そこでこれら受容体分布の生理的意義を明らかにする目的で、観察されたシナプス内で起こるグルタミン酸素量放出と AMPA 受容体応答のシミュレーションを行いシナプス応答特性を推定した結果、モザイク型分布で素量シナプス応答のバラツキが大きくなるものの、どちらの分布でも受容体数の増加に比例した平均シナプス応答が得られることが予想された。この結果は、個々のシナプスは受容体配置にかかわらず受容体数の変化が忠実に応答強度に反映されるように形成されていることを示唆している。

2) 海馬における長期増強現象（LTP）とグルタミン酸受容体の密度変化

シナプス伝達の長期的な機能変化を定量的に調べるため SDS 凍結割断レプリカ標識法により神経伝達物質受容体の局在を個々のシナプスレベルで解析した。LTP を誘導した脳領域を解析したところ、シナプス面積の増加と共にシナプス内 AMPA 受容体密度が増加している事が明らかとなった。さらに、シナプスが形成される樹状突起スパインとシナプスのサイズ及び受容体局在との相互連関を調べた結果、シナプス機能の増強に伴いスパインサイズとシナプス面積及び受容体数が短時間で増加し、受容体増加には GluR1 サブユニットを含む AMPA 受容体が関与することを示す結果を得た。また、シナプス外細胞膜上に存在する AMPA 受容体がシナプスへ組み込まれる AMPA 受容体の供給元になっていることが示唆された。探索行動後のラット脳を解析した結果、上記 LTP 実験で得られた受容体レベルの変化が起きることも確認し、LTP と同様なシナプス機能変化が生理的条件下でも起きていることを明らかにした。

3) シナプス-グリア複合環境の動的変化による情報伝達制御

シナプス前終末部から放出された伝達物質は細胞外空間を拡散し、その広がり方に従って、神経細胞間の情報伝達の特性は決定される（Matsui and von Gersdorff, 2006）。伝達物質の拡散を制御し、学習や記憶に重要とされるシナプス辺縁の受容体の活性化を制御できる格好の位置に、グリア細胞が存在する。我々は、シナプス-グリア複合環境の動的変化が、伝達物質濃度の時空間特性にどう影響するのか調べている。これまで、シナプス前細胞からグリア細胞のほうに向けて異所性のシナプス小胞放出があり、これがニューロン-グリア間の素早い情報伝達を担っていることを示してきた（Matsui and Jahr, 2006）。この情報伝達によってグリア細胞の形態や機能が制御されている可能性を、二光子励起イメージングによって解析している。グリア細胞によるシナプスの包囲率の相違が、シナプス伝達にどんな影響を与えるのかを、電気生理学・電子顕微鏡法も組み合わせて解明する。

4) 前脳基底核のシナプス伝達機構と大脳基底核シナプス再生機構

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり、記憶、学習、注意等の生理的機能と密接に関係するとともに、その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。アセチルコリン性ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構の生後発達変化につき、ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ、電気生理学的解析および形態学的解析を行ない、アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離制御におけるドーパミン D1 型受容体と P/Q 型カルシウムチャネルが、生後発達過程で常に共役していることを明らかにした。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の

詳細は不明である。実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて、傷害された線条体神経細胞、シナプス再生経過および再生機構を明らかにする目的で、形態学的および電気生理学的解析を行なった。本プロジェクトによる基礎的データが、脳梗塞等の疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

5) 海馬シナプスの左右非対称性

マウスの海馬錐体細胞のシナプスにおいて、左側から入力するシナプスと右側から入力するシナプスの間でシナプスの大きさや形が異なること、AMPA型受容体サブユニット GluR1 の密度が非対称性を持つことを見出した。CA1 野放射状層において、右側から入力する錐体細胞シナプスは左側から入力するものに比べ、より大きく、マッシュルーム型の割合が高く、GluR1 密度も高い。またシナプスのサイズとグルタミン酸受容体サブユニット数の間には 3 種類の関係があることが明らかになった。第一に NR2B に代表されるようにシナプスサイズと密度の間に反比例の関係があり、サイズに関わらずサブユニット数がほぼ一定のもの、第二に NR1, NR2A, GluR2, GluR3 など大部分のものが属するシナプスサイズとサブユニット数が比例するもの、第三に GluR1 に代表されるサイズと密度に正の相関があり、サイズ増大とともにサブユニット数は supralinear に増加するものである。今後はこのような左右非対称性の生理的意義をはっきりさせるために、左右差に異常のある変異マウスを用いて行動実験を行っていく予定である。

5.2 大脳神経回路論研究部門

大脳機能を支える局所神経回路の構成を調べることを目標にし、これまでに大脳皮質のニューロンタイプを、軸索投射・発火・物質発現のパターンから同定してきた。現在は、同定してきた構成要素（投射・介在ニューロンサブタイプ）から皮質回路がどのような原則で組み上げられているかを明らかにすることを目指している。今年度は、(1) 大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの構成、(2) 大脳皮質 FS 細胞の徐波状態における発火様式、(3) 大脳皮質レイヤー間の興奮結合選択性を解析した。

大脳皮質 GABA 細胞が選択的に蛍光標識され、それらを錐体細胞から容易に区別できるラットを用いて脳切片標本で GABA 細胞から記録し、特異的発現分子が知られていないニューログリアフォーム細胞の解析を行った。ニューログリアフォーム細胞の特有な発火様式を確認した上で、化学的マーカーを検索した。その結果、これらがアクチン結合蛋白質であるアルファ-アクチニン-2 を選択的に発現することがわかった。そこで、GABA 細胞蛍光標識の利点を生かして、パルブアルブミン、ソマトスタチン、VIP、コレシストキニン、カルレチニン、アルファ-アクチニン-2 という、GABA 細胞の細胞体に発現する 6 種類のペプチド・蛋白質の発現様式を定量的に調べた。GABA 細胞の中での各物質の発現割合をみると、1 層、2/3 層、5 層では 9 割以上、6 層では 9 割近くの GABA 細胞が 6 つのマーカーの内、少なくとも一つを持っていることがわかった。

大脳新皮質ニューロンは睡眠中に脱分極の Up 状態と過分極の Down 状態を繰り返し、1 ヘルツ以下の徐波と呼ばれるリズムで振動している。さらに UP 状態には、視床由来の 7 から 14 ヘルツのスピンドル波と、皮質自身が作る 30 から 80 ヘルツのガンマ波がのっている。これらのリズム制御には皮質の抑制性介在ニューロンが重要な働きをすると考えられている。そこで、抑制性ニューロンで最も数が多い FS 細胞で、徐波時に現れる 3 種類のリズムでの発火パターンを調べた。Up での発火時期をみると、前半と後半のどちらかで発火しやすい FS 細胞があることがわかった (Early と Late FS 細胞)。Early FS 細胞は脳波が徐波から脱同期化すると発火頻度が下がり、逆に Late FS 細胞は脱同期化すると発火頻度が上がった。これから Late FS 細胞は覚醒時の認知機能に重要な働きをするのではないかと考えられる。この二種類の FS 細胞は Up 上のスピンドル・ガンマ波の異なる位相で発火した。Early FS 細胞は Late FS 細胞よりスピンドル波に強くカップリングし、これら振動の早い位相で発火した。スピンドルとガンマでの発火しやすい位相の間には相関が見られた。これらの結果は、FS 細胞ごとに Up 状態での発火パターンが時空間的に厳密に決められており、最初スピンドル波で同期的に引き起こされた局所的なガンマ波が Early FS 細胞から Late FS 細胞へ伝えられ、このガンマ波にのって情報が移動していく可能性を示唆している。

大脳新皮質は複数の層（レイヤー）からできており、各層は興奮性の錐体細胞で結合している。同じ層の錐体細胞でも投射先や生理的性質が多様であることが知られている。今回、スパイク発火のバーストや順応パターンを調べたところ、前頭皮質 5 層の錐体細胞には 3 種類の発火サブタイプがあることがわかった。橋核や線条体に投射する 5 層錐体細胞はそれぞれ特有の発火パターンであることから、投射先に依存して生理的にも機能分化すると考えられる。次に、発火特性を同定した 2 個の 5 層錐体細胞から同時記録し、2/3 層錐体細胞をグルタミン酸投与で発火させ、同一 2/3 層細胞から共通入力を受ける確率が 5 層錐体細胞発火サブタイプの組み合わせやサブタイプ間のシナプス結合に影響されるのかを検討した。その結果、5 層細胞が同一 2/3 層細胞から共通入力を受ける確率は、同じサブタイプペアーの方が異なるサブタイプペアーより高くなった。さらに、同じ 5 層サブタイプペアーでは、シナプス結合があるものが無いものより共通入力確率が高くなり、一方、異なるサブタイプペアーが共通入力を受ける確率は 5 層間結合の有無に影響されなかった。以上のことから、2/3 層から 5 層への興奮結合が 5 層錐体細胞サブタイプやその結合に依存したサブネットワークを作ることがわかった。

5.3 心理生理学研究部門

認知、記憶、思考、行動、情動、社会能力などに関連する脳活動を中心に、ヒトを対象とした実験的研究を推進している。脳神経活動に伴う局所的な循環やエネルギー代謝の変化をとらえる脳機能イメーシング（機能的 MRI）と、時間分解能にすぐれた電気生理学的手法を統合的にもちいることにより、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。機能局在と機能連関のダイナミックな変化を画像化することにより、感覚脱失に伴う神経活動の変化や発達および学習による新たな機能の獲得など、高次脳機能の可塑性のメカニズムに迫る一方、近年は特に　自己と他者との関係（社会的認知）にかかわる神経基盤に重点を置いて研究している。2008 年に発表した論文のうち代表的な 2 編を紹介する。

Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. Neuron 58:284-294.
ヒトの向社会行動 (prosocial behavior) の発達においては、共感の一部としての　他者視点獲得が必要であるが、必ずしも十分ではないとされている。向社会行動の誘因の一つとして「他者からの良い評判の獲得」を想定し、まず「社会的行動の誘因となる他者からの良い評判の獲得は、金銭報酬獲得時と同様に報酬系を賦活させる」という仮説のもと実験を行った。機能的核磁気共鳴装置内で、19 人の成人被験者に、他者からの良い評判と金銭報酬を知覚させると、報酬系として知られる線条体の賦活が共通して見られた。これは、他者からの良い評判は報酬としての価値を持ち、脳内において金銭報酬と同じように処理されているということを示している。この結果は、様々な異なる種類の報酬を比較し、意思決定をする際に必要である「脳内の共通の通貨」の存在を強く支持する。

Mano Y, Harada T, Sugiura M, Saito DN, Sadato N (2008) Perspective-taking as part of narrative comprehension: a functional MRI study. Neuropsychologia (in press).
視点取得は他者の知覚を取得し理解する能力であり、他者の感情を認知する際に必要となる。我々は他者の感情に共感する際の視点取得の神経基盤を、fMRI を用いて検討した。被験者は二文から成る状況文を読み、主人公の感情を忖度する課題を行った。一文目の主人公が二文目の出来事と同じ場所に存在する場所一致条件と、別の場所に存在する場所不一致条件を用いて視点取得のワークロードを実験的に操作した。被験者に提示される二文目は条件間で同じ内容に設定し文脈効果により変化する脳活動を計測した。その結果、場所不一致条件において主人公の感情を忖度する際の神経基盤が場所一致条件時と比較して後部帯状皮質と右側側頭頭頂連結部での賦活が確認された。後部帯状皮質は視点取得と感情語の評価に関連することが知られており、側頭頭頂連結部は他者の心的表象の理解と同様に空間的な視点取得に関与することが知られていることから、これらの両領域が他者の感情を認知する際の視点取得に関与することが示唆された。

6　発達生理学研究系

6.1　認知行動発達機構研究部門

当部門では、手指の巧緻運動と眼球のサッケード運動を制御する神経回路機構とその部分的損傷の後の機能代償機構について研究を行っている。特に前者については、マカクザルを用いて、頚髄レベルで皮質脊髄路を損傷した際に、手指の精密把持運動は一次的に損傷を受けるが訓練によって 2–3 週から 1–3 ヶ月で回復するというモデルを用い、その機能回復に関わる大脳皮質などの上位中枢の関与、脊髄レベルでの神経回路の再編などについて PET（陽電子断層撮影装置）による脳機能イメージング、電気生理学、行動の解析、神経解剖学的手法、さらには遺伝子発現の網羅的検索などを組み合わせて研究している。一方、後者のサッケード運動系については、その制御の中核を担う中脳上丘の局所神経回路をスライス標本を用いて解析するとともに、覚醒マウスのサッケード運動の解析、さらには一次視覚野を一側性に損傷した覚醒マカクザルを用いて、「盲視」の神経機構の解明を目的とする研究を行っている。以下に 2008 年に発表した主要な発表論文の概要を記す。

1. Kaneda K, Isa K, Yanagawa Y, Isa T (2008) Nigral inhibition of GABAergic neurons in mouse superior colliculus. J Neurosci 28:11071-11078.

中脳上丘中間層（SGI）ニューロンのバースト発火は眼球サッケード運動などの指向運動の開始に重要である。黒質網様部 (SNr) 由来の GABA 作動性入力はトニックに SGI の活動を抑制しており、この抑制からの解除が SGI ニューロンのバースト発火の生成に必要であると考えられている。SGI にはグルタミン酸作動性投射ニューロン以外に GABA 作動性ニューロンも多数存在する。しかし、SNr がこれらの GABA 作動性ニューロンにも入力しているのか否かはこれまで明らかにされていなかった。そこで本研究では、神経トレーサーを用いた解剖学的解析とスライス標本での電気生理学的解析によりこの点を検討した。GABA 作動性ニューロンが GFP 蛍光を特異的に発現する GAD67-GFP knock-in マウスの SNr に順行性トレーサーの BDA を注入し、その神経終末を共焦点顕微鏡で調べたところ、SNr 由来の神経終末が SGI の GABA 作動性ニューロン上にシナプスを形成していることが分かった。次に、SNr と SGI をともに含むスライス標本を作製し、実際に抑制性シナプス伝達が観察できるかどうかを検討した。SGI の GFP 陽性 GABA 作動性ニューロンからホールセルパッチクランプ記録を行い SNr を電気刺激すると、単シナプス性の IPSCs が誘発された。この IPSCs は $GABA_A$ 受容体アンタゴニストでブロックされたが、$GABA_B$ 受容体アンタゴニストでは影響を受けなかった。以上の結果は、SNr 由来の GABA 作動性投射が SGI の GABA 作動性ニューロンに入力していること示しており、SNr が単に SGI でのバースト発火の開始を制御しているのみではなく、興奮性ニューロンの時空間的な活動特性の調節にも関与している可能性を示唆している。

2. Yoshida M, Takaura K, Kato R, Ikeda T, Isa T (2008) Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: implication for blindsight. J Neurosci 28:10517-10530.

一次視覚野に損傷を受けると反対側の視野の対応する部位が「盲」となるがこのような患者の一部には、視野の障害部位に提示された対象を見えないと答えるがそれに向けての眼球運動や腕の到達運動を強制されると可能である事例が報告されている。このような「視覚的意識と運動能力の乖離」は「盲視 (blindsight)」として知られているが、その神経機構の詳細は明らかでない。本研究では「盲視」における視覚運動変換機構を明らかにするためにサル２頭において一次視覚野を一側性に吸引除去し、その後の視覚誘導性サッケード運動を解析した。これらのサルはいずれも損傷直後は障害側へのサッケードを正しく行うことができなかったが、約２か月でほぼ 100% 回復した。しかし、指標の明るさの検出閾値は障害側で上昇し、また障害側へのサッケードは不正確だった。この不正確さの原因が視覚の障害に限定するのかどうかを調べるために健常側での閾値付近の明るさの指標に対するサッケードを調べたところ、やはり障害側に比べてはるかに正確であったことから、障害側でのサッケードの不正確さは単に視

覚の障害によるのではないことが示唆された。そこで障害側へのサッケードを詳細に解析すると、その軌道は直線的で、いわゆる online correction が作動していないことが示唆された。また反応時間の分布を diffusion model によって解析すると意思決定の閾値が低下していることが明らかになった。以上の結果、一次視覚野を介する視覚入力はサッケード遂行自体に必要であるとともに、サッケード遂行に至る意思決定および正確な運動制御に必要であることが明らかになった。また、これら視覚運動変換過程の変化は障害後の限定的な視覚入力を用いて行動するための戦略の変化であると解釈される。

6.2　生体恒常機能発達機構研究部門

当部門では、発達期および障害回復期における神経回路機能の再編成機構の解明を主なテーマに研究を行っている。本年度は主に以下の２項目を中心に研究を推進した。

1. 抑制性神経回路機能の発達および障害による変化: GABA およびグリシン作動性回路の発達、抑制性回路再編成制御因子の発達変化、および細胞内クロールイオン調節機構の発達・障害による変化と機能発現機構
2. 多光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察

1．抑制性神経回路の発達および障害における変化

音源定位に係わる聴覚中性路核である聴覚中継路外側上オリーブ核には、同側内耳音情報がグルタミン酸作動性として、反側音情報を未熟期には GABA として入力しており、発達とともにグリシンへとスイッチする。ともに Cl^- チャネルを開口する GABA がグリシンへとスイッチする意義に関して、もう一つの GABA 受容体である代謝型 $GABA_B$ 受容体に着目した。幼若期には、外側上オリーブ核神経細胞自体、および抑制性入力神経終末には $GABA_B$ 受容体が機能的に発現している。発達に伴い減少し、聴覚発生後ラットでは、両部位から $GABA_B$ 受容体機能が消失する。伝達物質の GABA からグリシンへのスイッチングの意義の解明のため、幼若期にのみ $GABA_B$ 受容体が発現している意義について、$GABA_B$ 受容体ノックアウト動物を用いて検討を行っている。その結果、$GABA_B$ 受容体ノックアウト動物では、未熟期の特徴であるシナプス応答の細胞間のばらつきが成熟動物においても観察され、発達にともなう安定なシナプス応答の獲得に幼若期の GABA 伝達・$GABA_B$ 受容体の活性化が必要であることが判明した。シナプス後細胞における抑制性シナプス応答制御である細胞内クロールイオン濃度調節主要因子であるカリウムークロール共役担体（KCC2、神経細胞内クロールイオンくみ出し分子）は、傷害、酸化ストレス、脳由来成長因子や神経細胞の過剰興奮負荷によって、急速な機能消失が起こる。KCC2 の機能制御メカニズムとして、KCC2 のリン酸化、ラフト分画へのクラスタリングが必要であることを解析している。また、3 価ガドリニウムが KCC2 機能を可逆的にブロックし、細胞内 Cl 濃度上昇、GABA の過分極を抑制することが判明した（J Toxicol, 2008）。また、興奮性過剰入力にともなう NMDA 受容体からのカルシウムイオンの過剰流入によって、KCC2 の長期抑制・GABA 抑制の長期減弱が引き起こされること明らかにした（Neurosci Res, 2008）。

2．多光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法による発達・障害回復にともなう大脳皮質回路変化の観察

高出力近赤外線超短パスルレーザーを利用した多光子励起法を生体に適用して、生きたマウスの脳内微細構造および細胞活動の観察法を確立した。さらに、レーザー光路、光学導入系の改良、レーザー導入のための生体マウス頭蓋骨アダプターの改良を行い、各種細胞に蛍光蛋白が発現している遺伝子改変マウス大脳皮質において、大脳表面から 1 mm 以上の深部の大脳皮質全層にわたる全体像、さらには 1 μm 以下の微細構造の安定したイメージング取得に成功している。また、同一微細構造の長期間観察を試み、現在マウスにおいて 2 カ月までの繰り返し観察することが可能となった。また、細胞活動をカルシウム動態として生体内で観察している。この技術を利用して、現在、1) ミクログリアによるシナプス監視動態、および急性脳障害時における変化、2) ミクログリアの障害部位への突起伸展と遊走、3) 障害の対側脳領域のシナプス構造のリモデリングの解析による障害代償機構の回路レベルでの解明、4) 未熟期における大脳 GABA ニューロンの細胞移動の観察、5) 慢性疼痛時における大脳皮質感覚野の痛覚情報伝達様式の長期変化について、生体内で観察している。順次、論文として発表していく予定である。

6.3 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視床下部の調節機能、レプチンやアディポネクチンの代謝調節作用に焦点を当て研究を行っている。本年度は以下の項目について研究を推進した。

1. 視床下部室傍核神経細胞の AMPK による食餌嗜好性調節

視床下部室傍核（PVH）神経細胞の AMPK は、レプチンやメラノコルチン受容体、グルコースなどによって活性が制御され、この活性の変動により摂食行動を調節することが知られている。本研究では、レンチウイルスを用いて活性型 AMPK 及び不活性型 AMPK を PVH 神経細胞に発現させ、摂食行動に及ぼす効果を調べた。その結果、思いがけないことに、AMPK が PVH 神経細胞において脂肪酸酸化を調節することによって炭水化物食と脂肪食の嗜好性を制御することを見出した。また、PVH における AMPK 活性―脂肪酸酸化―食餌嗜好性調節機構がメラノコルチン受容体により制御されること、肥満動物ではその調節機構に異常を来して脂肪食に対する嗜好性が亢進することを見出した。現在、その原因となる分子機構を解析している。

2. 視床下部オレキシンによる骨格筋でのグルコース代謝調節作用

オレキシンは、視床下部外側野に発現し、摂食、睡眠・覚醒レベル、動機付け行動の調節に関与する。またオレキシンは、交感神経活動、血糖にも調節作用を及ぼす。しかし、オレキシンによる代謝調節作用の詳しい機構とその生理的意義はほとんど明らかとなっていない。我々は、オレキシンが、視床下部腹内側核 VMH-交感神経系を介して骨格筋とその支配血管の β2 受容体を活性化することにより、骨格筋でのインスリンシグナルを活性化し、グルコースの取り込みとインスリンによるグリコーゲン合成を選択的に促進することを見出した。また、甘味刺激によって強くオレキシンニューロンが活性化し、VMH-骨格筋交感神経-β2 受容体を介して骨格筋でのグルコースの取り込みとグリコーゲン合成を高めることを見出した。脂肪組織ではこのような作用は認められなかった。以上のことからオレキシンニューロンは、（強く動機付けられた）摂食行動において活性化し、交感神経を介して骨格筋でのグルコース利用を選択的に促進することが明らかとなった。これらのことから、生体は、骨格筋でのグルコース代謝を選択的に調節するオレキシン・システムと、インスリン作用の両作用を巧みに制御することによって、糖代謝の恒常性を維持していると考えられる。（論文を投稿中）

3. 視床下部弓状核でのレプチン－ AMPK シグナルを伝達する新規 phosphatase、CIPP の同定とその機能解析

脂肪細胞が分泌するレプチンは、視床下部弓状核に作用して AMPK 活性を抑制することにより摂食行動を抑制する。しかし、その分子機構は明らかになっていない。我々は、レプチンによる視床下部弓状核 AMPK の活性抑制に関わる新規 protein phophatase を単離し、CIPP (CaMKK-AMPK cascade inhibitory protein phosphatase) と命名した。CIPP は脳において弓状核に主に発現していた。さらに、レプチンは、Akt を活性することによって CIPP をリン酸化することによりこれを活性化し、その結果、AMPK の上流酵素である CaMKKb を脱リン酸化することで AMPK の活性を抑制することを見出した。（論文投稿中）

4. 脂肪細胞における BDNF の作用とそのシグナル伝達機構

神経栄養因子として知られる Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は発生初期における脳の構築や、神経の可塑性を制御する因子として知られている。近年、肥満動物に BDNF を与えると、主に視床下部に作用を及ぼして摂食量を減少、末梢におけるエネルギー代謝を亢進させることが報告されている。しかし、末梢組織において BDNF がどのような代謝調節作用を営んでいるかはほとんど明らかとなっていない。そこで、BDNF とその受容体の末梢組織での発現を調べたところ、脂肪細胞において BDNF と TrkB-T1 が発現すること、また BDNF の発現が肥満とともに増加することを発見した。そこで脂肪細胞における BDNF の機能を調べた。その結果、BDNF は、脂肪細胞において TrkB-T1 を介して PI3-K/Akt、MEK/Erk1/2/S6K 経路を活性化し、FoxO1 をリン酸化することにより、悪玉アディポカインの一つである動脈硬化増悪因子 Plasminogen

Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の mRNA 発現を抑制することを見出した。

5. 肝臓の代謝情報と膵 β 細胞の増殖機構を結ぶ臓器相互連関

糖尿病発症の一つの原因はインスリン分泌の低下にあり、インスリン分泌臓器である膵臓 β 細胞の再生・増殖のメカニズムを解明することは重要な研究課題である。今回、東北大学大学院医学研究科片桐教授との共同研究により、肝臓の代謝情報が神経を介して膵臓に伝えられ、これにより β 細胞が増殖することを見出した。本研究成果は、β 細胞を増殖させる生理機能を見出した点に大きな意義があり、この分子機構を明らかにすることによって β 細胞の細胞増殖を促す新しい治療法の開発につながる可能性がある。(Imai J, et al, Science 322: 1250-1254, 2008.)

7　行動・代謝分子解析センター

7.1　遺伝子改変動物作製室

遺伝子改変動物作製室では、ラットにおける遺伝子改変技術の革新、遺伝子改変マウスを用いた脳機能解析を推進すると同時に、これら発生工学技術の提供も行っている。さらに、遺伝子ターゲッティングによってノックアウトラットを作製することを目指している。これまでにトランスジェニック (Tg) ラットの作製効率改善や ES 細胞、精原細胞株の樹立を試みるとともに、核移植や顕微授精など、ラットにおける発生工学技術の高度化に取り組んできた。以下に 2008 年に発表した論文 8 編のうち代表的な 1 編を紹介する。

Hirabayashi M, Yoshizawa Y, Kato M, Tsuchiya T, Nagao S & Hochi S (2008) Availability of subfertile transgenic rats expressing c-myc gene as recipients for spermatogonial transplantation. Transgenic Res (in press).

精原細胞の精子形成能を調べるためには精細管への移植が必須で、マウスでは精原細胞欠損系統 (W/W^v) やブスルファンを投与して精巣内の精原細胞を枯渇状態にしたものをレシピエントとして用いる。しかしラットには W/W^v のような特徴を持つ変異系統が存在せず、ブスルファン投与によるレシピエントラットの作製も困難である。そこで c-myc を全身性に過剰発現させたラットが精子細胞のアポトーシスによって不妊になっていることに着目し、このトランスジェニック系統 (MT-*myc*) が精細胞移植のレシピエントとして利用可能かどうか、検討した。EGFP トランスジェニックラットより調製した精細胞懸濁液を MT-*myc* の精巣に移植した結果、移植 3 ヶ月後には EGFP を発現するコロニーが観察された (図 a)。これらの精細管では EGFP 陽性の精子細胞が見られ、成熟精子までの正常な精子形成像も観察できた (図 b)。EGFP 陽性の精細管から採取した精子細胞を顕微授精し、受胚雌に移植したところ、EGFP 産仔が得られた (図 c)。このように、*c-myc* を過剰発現するトランスジェニックラットの精細管には、移植したドナー細胞が正常発生に寄与しうる精子細胞・精子へ分化するに必要なニッチが残っていたと示唆される。以上、MT-*myc* ラットは精細胞移植のためのレシピエントとして利用可能なことが明らかになった。

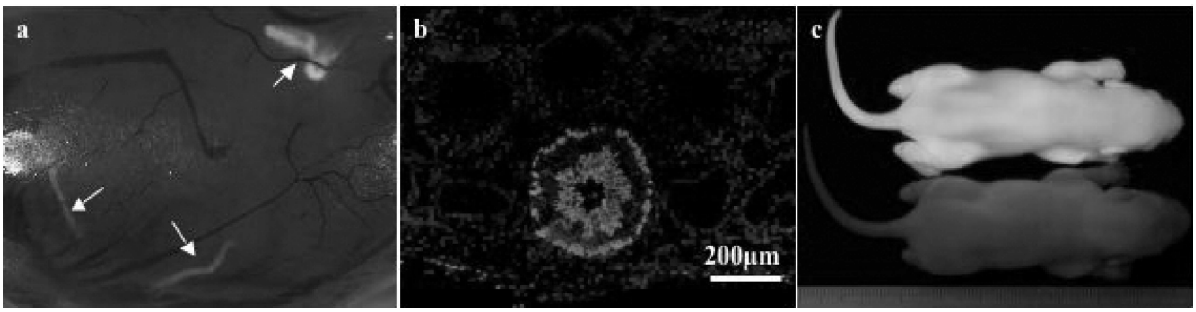

図. MT-*myc* ラット精巣への精子幹細胞移植. (a) ドナー細胞移植 3 ヶ月後の精巣. EGFP 発現コロニー (矢印)、(b) ドナー細胞由来の EGFP を発現する精細管断面. 基底膜上に精原細胞が配列し, 内腔には精子残余体が見える. (c) ドナー細胞由来精子細胞の顕微授精による産仔作出. EGFP 産仔 (上).

8　脳機能計測・支援センター

旧来の脳機能計測センターは、本年度より脳機能計測・支援センターと改称されるとともに組織改変が行われ、形態情報解析室、生体機能情報解析室、多光子顕微鏡室、伊根実験室の 4 室で構成されることとなった。各室はそれぞれ超高圧電子顕微鏡、核磁気共鳴装置、2 光子レーザー顕微鏡の管理・運用を行っている。これらは、大型機器であったり高度に専門的な管理が必要な機器であったりすることから、共同利用のために全国の大学の研究者に解放され、広く使用されている。毎年、公募されている共同利用実験や一般共同研究を通じて所外の研究者と所内の研究者との共同研究が活発に行われている。また、センターでは所内の共通利用のための組織培養室、ネットワークサービス、生体情報解析システムの運用を行っている。これらの共通業務のほか、各室の准教授、助教はそれぞれ独自の研究テーマを持ち、以下のような研究活動が行われている。

なお、伊根実験室は数年後には廃止が予定されており、現在、事務手続きを行っているところである。

8.1　形態情報解析室

形態情報解析室は、形態に関連する超高圧電子顕微鏡室（別棟）と組織培養標本室（本棟 2F）から構成される。

超高圧電子顕微鏡室では、医学生物学用超高圧電子顕微鏡（H-1250M 型；常用 1,000kV）を、昭和 57 年 3 月に導入して同年 11 月よりこれを用いての共同利用実験を実施している。平成 20 年度は共同利用実験計画が 27 年目に入ったことになる。本年度も本研究所の超高圧電顕の特徴を生かした応用研究の公募に対して全国（外国を含む）から応募があり、合計 13 課題が採択されている。超高圧電子顕微鏡室では、共同利用実験計画を援助するとともに、これらの課題を支える各種装置の維持管理及び開発、医学生物学用超高圧電子顕微鏡に関連する各種基礎データの集積および電子顕微鏡画像処理解析法の開発などに取り組んでいる。

2008 年 10 月には、京都工芸繊維大遠藤研究室との共同研究の論文（Nishida T et al., Three-dimensional, computer-tomographic analysis of membrane proteins (TrkA, caveolin, clathrin) in PC12 cells. Acta Histochem Cytochem 40:93-99, 2007）が日本組織細胞化学会論文賞を受賞している。マックス・プランク研究所ドレースデンとの共同研究では、哺乳類神経前駆細胞の細胞分裂期神経上皮細胞に関する研究成果（Kosodo et al. Cytokinesis of neuroepithelial cells can divide their basal process before anaphase. EMBO J 27:3151, 2008）を報告した。

電子線トモグラフィー手法に関しては、現在米国コロラド大で開発された IMOD プログラムでの方法を用いて解析を進めており、川崎医大の樋田教授との共同研究でラット嗅球の顆粒細胞層に存在するアストロサイトの膜状構造が蜂の巣状構造に観察されることを 3 次元画像化した結果（樋田等, 超高圧電子顕微鏡による嗅球のニューロンとグリアの三次元構造解析. 顕微鏡 43:250-253, 2008）を報告している。また濱教授らによるゴルジ染色したラット大脳内アストロサイトのデータ（J Neurocytol 33:277-285, 2004; 2 軸傾斜した一連の傾斜像）を IMOD プログラムにより、2 軸トモグラフィー解析することができた。今後、解析精度との関連での研究成果が期待される。

組織培養標本室では古家園子助教による「メカノセンサーとしての小腸絨毛上皮下線維芽細胞に関する研究」が発展している。今年度は、小腸絨毛上皮下線維芽細胞の中間系フィラメントの発現が crypt-villus axis に沿って異なっていることをヴィメンチン、デスミン、a-smooth muscle actin などの各種モノクローナル抗体やポリクローナル抗体を用いて明らかにした。

8.2　生体機能情報解析室

脳の「意志システム」や「運動システム」を神経回路レベルで解明することを目指して、サルの脳活動を大脳皮質フィールド電位記録法や陽電子断層撮影法を用いて解析する研究を行っている。

その一環として前頭葉シータ波活動についての研究を行った。ヒトの前頭葉周辺で観察されるシータ波は Frontal midline theta (Fm シータ) 波と呼ばれ、「注意集中」を要求される状況下でしばしば観察

される。その発生領域や発生メカニズムなどの生理学的な基盤の解明が期待されるところであるが、ヒトを対象としてそれらを解明することは、侵襲的な実験が限られた状況下でしか許されないために、極めて困難である。当研究室では、この難点を克服するために、サルにおける Fm シータ波のモデルの作成を試みた。その結果、自発性運動課題を行うサルの前頭前野（9 野）と前帯状野（32 野）の大脳皮質フィールド電位に認められる特徴的なシータ波は、その周波数分布、空間分布、出現状況の類似性から、ヒトの Fm シータ波に相同と考えて矛盾ないことを見出した（Tsujimoto et al. 2006）。サルのこの皮質領域は、先に報告した「やる気」に相関して局所脳血流変化を示す大脳皮質領域とも一致する（Tsujimoto et al. 2000）。この皮質領域が「注意」や「意志」のシステムに関係していると解釈して矛盾ない。さらに、この解釈の妥当性について別の運動課題（予告－命令刺激課題）においても検証し、肯定的な結果を得た（発表準備中）。また、このサルのモデルを用いて、シータ周波数領域での皮質間相互作用（皮質間結合の強度や情報の流れの方向性など）について研究を進めている。

また、運動野と感覚野による筋収縮制御についての研究を行った。一次運動野が近隣の運動関連領野と関係しながら筋収縮をコントロールしていることは一見当然とも考えられるにもかかわらず、その神経機構は十分には解明されていない。この点を詳解する目的で、サルの大脳皮質フィールド電位と上肢筋電図活動の記録及び解析を行った。その結果、大脳皮質一次運動野と一次体性感覚野のベータ波領域の活動が筋電図活動と有意な相関を示すことを確認した。さらに同じベータ波領域で運動野と体性感覚野の間の情報は双方向性に流れるが、後者から前者への流れが優位であることを見出した（学会発表 Mima & Tsujimoto, 2008; 論文投稿中）。これは感覚野による運動のフィードバック制御にベータ波領域の神経活動が役立っている可能性を示唆する。

8.3 多光子顕微鏡室

多光子顕微鏡室では、多光子顕微鏡室、機能協関、生体恒常機能発達機構の各部門の個人研究および機構内連携プロジェクトで購入された機器を統一的に管理し効率的な運用を図る共に、研究所の内外への技術協力も行っている（技術相談、見学等 20 件以上）。多光子顕微鏡は、低侵襲性で生体および組織深部の微細構造および機能を観察する装置であり、近年国内外で急速に導入が進んでいるが、安定的な運用を行うためには高度技術が必要であるため、共同利用可能な研究機関は本室が国内唯一である。またこの学際的な新手法を普及させるため、研究所枠を越えた勉強会、セミナー等を定期的に実施した。専任の根本知己准教授のグループでは（1）非線形光学や光化学を活用した新しいバイオ分子イメージング手法の開発、(2) 小胞輸送、開口放出・分泌現象などの分子細胞生物学的基盤とその生理機能の研究を中心に研究を推進している。以下、主な研究項目について述べる。

1. *in vivo* イメージング手法の展開

レーザー光学系の独自の改良により、生体脳において深さ約 1 mm の構造を 1 μm 以下の解像度で観察できる性能を実現した。生体内神経細胞の Ca^{2+} 動態イメージング技術の確立および長時間連続イメージングのための生体固定器具の開発を行うとともに、同一個体・同一微細構造の長期間繰り返し観察技術の確立を行った（特許申請準備中。根本, ナノメデイシン; 根本, 薬学雑誌; Nemoto, Mol Cells）。

2. 生体肝代謝活性の *in vivo* 測定法の開発

新たに 2 光子 *in vivo* FRAP 法の開発に成功し、麻酔下のマウス生体肝細胞における代謝活性を非侵襲的に定量することを可能とした（特許申請準備中）

3. リンパ節内の細胞運動の *in vivo* イメージング法の確立

麻酔下のマウスのリンパ節内部での蛍光標識を行った免疫細胞の運動を長期間観察する方法論を確立した。その結果、細胞接着因子とその上流のシグナル分子が動態に深く関与することが明らかになった（関西医大との計画共同研究。論文投稿中）。

4. 身体左右差獲得の Ca^{2+} イメージング

哺乳動物の身体の左右非対称性はノード流の一方向性に由来するが、その細胞生理学的な分子機構は不明である。そこで、マウス初期胚の Ca^{2+} イメージングからその分子機構を検討し、非対称な Ca^{2+} 振動の存在が明らかになった（バイオ分子センサープロジェクト、基礎生物学研究所との共同研究）。

5. 新規蛍光タンパク質による 1 波長励起 4 波長蛍光同時測定システム

多光子顕微鏡の同時多重励起可能性を活用し、新しい短波長蛍光タンパク質を用いた 4 事象同時ライブイメージングのシステムを開発した。その結果、Ca^{2+} とアポトーシスの Dual FRET に世界で初めて成功した（北海道大学との計画共同研究、論文投稿中)。

6. 膵臓外分泌腺の開口放出における水チャネルの生理機能

東京医科歯科大腎臓内科グループの作成した AQP12 ノックアウトマウスを用いて、水チャネルの開口放出における生理的な役割について Ca^{2+} 依存性開口放出の可視化解析による検討を行った結果、急性膵炎発症の初期過程と強く関係することが明らかになった（科学研究費特定領域研究、論文投稿中）

7. 膵臓ランゲルハンス島 β 細胞のインシュリン開口放出

GABA 受容体と結合しリン酸脂質系の細胞シグナルに重要な役割を持つことが推定されてきた分子のノックアウトマウスの提供を受け、インシュリン開口放出の定量的な解析を実施したところ、cAMP を介して readily releasable pool の制御を行っていることが明らかになった（九州大学との計画共同研究)。

8. マイクロチップレーザーによる多光子励起過程の検証

分子科学研究所平等グループの開発した超小型高出力の近赤外ピコ秒パルスレーザーの生体イメージングへの応用を検証するため、蛍光タンパク質等の多光子歴過程による活性化を試みた（機構内連携「レーザーバイオロジー」プロジェクト)。

9. ベクトルレーザービームによる超解像イメージング法の開発

新しい光ベクトルレーザー光を用いて、古典的な光の回折限界を打ち破る蛍光ナノイメージング法の開発に着手した（JST CREST)。

その他、グルコース輸送体の小胞輸送による生理機能制御、ノックアウト動物による SNARE 分子複合体の機能、光ファイバーを用いた多光子顕微鏡システムの開発などについても着手した。専属スタッフが准教授 1 名、技術課職員 1 名という現状では、今後の共同研究数の増加には対応することが困難であることが予想される。また超短パルスレーザー装置は、その大部分が科学研究費等の個人研究の予算によって購入されたものであるため、維持管理に要する予算の確保もまた大きな課題である。

8.4 伊根実験室

伊根実験室は生理学研究所の組織再編に伴い、脳機能計測・支援センター（柿木隆介センター長）に属することになった。柿木室長のもと、久木田が副室長として伊根実験室担当を兼務する形で運営管理の任務に携わっている。

9 岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1 神経分化研究部門

p.114 参照

9.2 ナノ形態生理研究部門

p.107 参照

9.3 細胞生理研究部門

p.110 参照

第 V 部

業績リスト

1 分子生理研究系

1.1 神経機能素子研究部門

A. 英文原著

1. **Mio K, Kubo Y, Ogura T, Yamamoto T, Arisaka F & Sato C** (2008) The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities. J Biol Chem 283:1137-1145.
2. **Nakajo K & Kubo Y** (2008) Second coiled-coil domain of KCNQ channel controls current expression and subfamily specific heteromultimerization by salt bridge networks. J Physiol 586:2827-2840.
3. **Tateyama M & Kubo Y** (2008) Regulatory role of C-terminus in the G protein coupling of the metabotropic glutamate receptor1. J Neurochem 107:1036-1046.
4. **Fujii S, Yamazoe G, Itoh M, Kubo Y & Saitoh O** (2008) Sphinophilin inhibits the binding of RGS8 to M1-mAChR but enhances the regulatory function of RGS8. Biochem Biophys Res Commun 377:200-204.
5. **Nagatomo K & Kubo Y** (2008) Caffeine activates mouse TRPA1 channels but suppresses human TRPA1 channels. Proc Natl Acad Sci USA 105:17373-17378.
6. **Fujiwara Y & Kubo Y** (2008) Voltage- and [ATP]-dependent gating of the $P2X_2$ ATP receptor channel. J Gen Physiol (in press).
7. **Hill AS, Nishino A, Nakajo K, Zhang G, Fineman JR, Selzer ME, Okamura Y, Cooper EC** (2008) Ion channel clustering at the axon initial segment and node of ranvier evolved sequentially in early chordates. PLoS Genet 4:e1000317.

1.2 分子神経生理研究部門

A. 英文原著

1. **Sasaki N, Okishio K, Ui- Tei K, Saigo K, Kinoshita-Toyoda A, Toyoda H, Nishimura T, Suda Y, Hayasaka M, Hanaoka K, Hitoshi S, Ikenaka K & Nishihara S** (2008) Heparan sulfate regulates self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. J Biol Chem 283:3594-3606.
2. **Higashi M, Maruta N, Bernstein A, Ikenaka K & Hitoshi S** (2008) Mood stabilizing drugs expand the neural stem cell pool in the adult brain through activation of Notch signaling. Stem Cells 26:1758-1768.
3. **Masuda M, Tanaka KF, Kanazaki S, Wakabayashi K, Oishi N, Suzuki T, Ikenaka K & Ogawa K** (2008) GFAP aggregates in the cochlear nerve increase the noise vulnerability of sensory cells in the organ of Corti in the murine model of Alexander disease. Neurosci Res 62:15-24.
4. **Ono K, Takebayashi H, Ikeda K, Furusho M, Nishizawa T, Watanabe K & Ikenaka K**(2008) Regional- and temporal-dependent changes in the differentiation of Olig2 progenitors in the forebrain, and the impact on astrocyte development in the dorsal pallium. Dev Biol 320:456-468.
5. **Masuda T, Watanabe K, Sakuma C, Ikenaka K, Ono K & Yaginuma H** (2008) Netrin-1 acts as a repulsive guidance cue for sensory axonal projections toward the spinal cord. J Neurosci 28:10380-10385.

6. **Dimou L, Simon C, Kirchhoff F, Takebayashi H & Gotz M** (2008) Progeny of Olig2-expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. J Neurosci 28:10434-10442.
7. **Tatsumi K, Takebayashi H, Manabe T, TanakaKF, Makinodan M, Yamauchi T, Makinodan E, Matsuyoshi H, Okuda H, Ikenaka K & Wanaka A** (2008) Genetic fate mapping of Olig2 progenitors in the injured adult cerebral cortex reveals preferential differentiation into astrocytes. J Neurosci Res (in press).
8. **Gotoh H, Okumura A, Nagai K & Okumura N** (2008) Localization of phospho-tyrosine489-beta-adducin-immunoreactivity in the hypothalamic tanycytes and its involvement in energy homeostasis. Brain Res (in press).
9. **Ema M, Mori D, Niwa H, Hasegawa Y, Yamanaka Y, Hitoshi S, Mimura J, Kawabe Y, Hosoya T, Morita M, Shimosato D, Uchida K, Suzuki N, Yanagisawa J, Sogawa K, Rossant J, Yamamoto M, Takahashi S & Fujii-Kuriyama Y** (2008) Krppel-like factor 5 is essential for blastocyst development and the normal self-renewal of mouse ES cells. Cell Stem Cell (in press).
10. **Toda T, Hayakawa I, Matsubayashi Y, Tanaka K, Ikenaka K, Lu QR & Kawasaki H** (2008) Termination of lesion-induced plasticity in the mouse barrel cortex in the absence of oligodendrocytes. Mol Cell Neurosci (in press).
11. **Takebayashi H, Usui N, Ono K & Ikenaka K** (2008) Tamoxifen modulates apoptosis in multiple modes of action in CreER mice. Genesis (in press).

D. 研究関係著作

1. **後藤仁志, 池中一裕** (2008) グリア細胞の発生・分化・機能. 神経の分化, 回路形成, 機能発現特集号 蛋白質核酸酵素 53:400-405.
2. **竹林 浩秀** (2008) グリア発生の研究を起点とした脳研究. 神経化学 47:10-18.

E. その他（学会報告、人物紹介、随筆など)

1. **田中謙二** (2008) （海外留学便り) ニューヨークコロンビア大学に留学して. 細胞科学研究財団 財団年報 20:27-29.

1.3 細胞内代謝研究部門

A. 英文原著

1. **Cai W, Zhu Y, Furuya K, Li Z, Sokabe M & Chen L** (2008) Two different molecular mechanisms underlying progesterone neuroprotection against ischemic brain damage. Neuropharmacol 55:127-138.
2. **Mohri T, Sokabe M & Kyozuka K** (2008) Nitric oxide (NO) increase at fertilization in sea urchin eggs upregulates fertilization envelope hardening. Dev Biol 322:251-262.
3. **Zhao H & Sokabe M** (2008) Tuning the Mechanosensitivity of BK Channels by Changing the Linker length. Cell Res 18:871-878.
4. **Hirata H, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Mechanical Forces Facilitate Actin Polymerization at Focal Adhesions in a Zyxin-Dependent Manner. J Cell Sci 121:2795-2804.
5. **Hayakawa K, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Actin stress fibers transmit and focus force to

activate mechanosensitive channels. J Cell Sci 121:496-503.

6. **Ito S, Kume H, Naruse K, Kondo M, Takeda N, Iwata S, Hasegawa Y & Sokabe M** (2008) A novel Ca^{2+} influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 38:407-413.
7. **Yoshimura K, Usukura J & Sokabe M** (2008) Gating-associated conformational changes in the mechanosensitive channel, MscL. Proc Natl Acad Sci USA 105:4033-4038.
8. **Nomura T, Sokabe M & Yoshimura K** (2008) Interaction between the cytoplasmic and transmembrane domains of the mechanosensitive channel, MscS. Biophys J 94:1638-1645.
9. **Toyota M, Furuichi T, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Cytoplasmic calcium increases in response to changes in the gravity vector in hypocotyls and petioles of Arabidopsis seedling. Plant Physiol 146:505-514.
10. **Furuichi T, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Mechano-sensitive Channels regulate the stomatal aperture in Vicia faba. Biochem Biophys Res Com 366:758-762.
11. **Hirano Y, Ishiguro N, Sokabe M, Takigawa M & Naruse K** (2008) Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. J Biotechnol 133:245-252
12. **Morihata H, Kawawaki J, Okina M, Sakai H, Notomi T, Sawada M & Kuno M** (2008) Early and late activation of the voltage-gated proton channel during lactic acidosis through pH-dependent and –independent mechanisms. Pflügers Arhciv 455:829-838.

D. 研究関係著作

1. **Hirata H, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Zyxin emerges as a key player in the mechanotransduction at cell adhesive structures (mini-review). Commun Integr Biol 1:1-4.
2. **Toyota M, Furuichi T, Tatsumi H & Sokabe M** (2008) Critical Consideration on the Relationship between Auxin Transport and Calcium Increase in Gravity Perception of Arabidopsis Seedlings (mini-review). Plant Signal Behav 3-8:521-524.
3. **曽我部正博** (2008) 細胞膜の透過性と物質輸送. “標準細胞生物学”, 医学書院, 東京 (in press).
4. **曽我部正博** (2008) 動物は何を考えているのか？ “学習と記憶の比較生物学” (曽我部正博 編), 共立出版, 東京 (in press).
5. **辰巳仁史, 早川公英, 曽我部正博** (2008) 細胞科学における光測定の展開：近接場光、光ピンセットを用いた細胞の力応答の研究の紹介. 日本基礎耳科学会誌 (in press).
6. **古家喜四男, 曽我部正博** (2008) メカニカルストレスと細胞応答：メカノセンサーとメッセンジャー. Clinical Calcium 18:63-71.
7. **曽我部正博** (2008) 細胞力学研究の最前線；MS チャネルとアクチン線維. 診療と新薬 45:19-22.

1.4 ナノ形態生理研究部門

A. 英文原著

1. **Danev R & Nagayama K** (2008) Single Particle Analysis Based on Zernike Phase Contrast Microscopy. J Struct Biol 161:211-218.
2. **Furuhata M, Danev R, Nagayama K, Yamada Y, Kawakami H, Toma K, Hattori Y and Mitani Y** (2008) Decaarginine-PEG-Artificial Lipid/DNA Complex for Gene Delivery: Nanostructure and Transfection Efficiency. J Nanosci Nanotechnol 8:2308-2315.

3. **Yui H, Minamikawa H, Danev R, Nagayama K, Kamiya S & Shimizu T** (2008) Growth Process and Molecular Packing of a Self-assembled Lipid Nanotube: Phase-contrast Transmission Electron Microscopy and XRD Analyses. Langmuir 24:709-713.
4. **Yamaguchi M, Danev R, Nishiyama K, Sugawara K & Nagayama K** (2008) Zernike phase contrast electron microscopy of ice-embedded influenza A virus. J Struct Biol 162:271-276.
5. **Minkov D & Nagayama K** (2008) Chemical Changes of Evaporated a-C Films upon UV Ashing, Hydration, and Drying. Z Phys Chem 12:1-2.
6. **Sasaki K, Kogure K, Chiaki S, Nakamura Y, Moriguchi R, Hamada H, Danev R, Nagayama K, Futaki S & Harashima H** (2008) An artificial virus-like nano carrier system: enhanced endosomal escape of nanoparticles via synergistic action of pH-sensitive fusogenic peptide derivatives. Anal Bioanal Chem 391:2717-2727.
7. **Hossain I, Iwasaki H, Okochi Y, Chahine M, Higashijima S, Nagayama K & Okamura Y** (2008) Enzyme domain affects the movement of the voltage sensor in ascidian and zebrafish VSPs. J Biol Chem 283:18248-18259.
8. **Takahashi S, Iwamoto N, Sasaki H, Ohashi M, Oda Y, Tsukita S & Furuse M** (2008) The E3 ubiquitin ligase LNX1p80 downregulates claudins from tight junctions in MDCK cells. J Cell Sci (in press).
9. **Nitta K, Nagayama K & Kaneko Y** (2008) Visualization of BrdU incorporating DNA in cyanobacterial cells by Hilbert Differential Contrast Transmission Electron Microscopy. J Miroscopy (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Nagayama K** (2008) Develoment of Phase Plates for Electron Microscopes and their Biological Application. Euro Biophys J 37:345-358.
2. **Nagayama K & Danev R** (2008) Phase contrast electron microscopy development of thin-fim phase plates and biological applications. Phil Trans R Soc B 363:2153-2162.

D. 研究関係著作

1. **山口正視, 岡田仁, ダネフ ラドスティン, 西山清人, 菅原敬信, 永山國昭** (2008) 位相差電子顕微鏡によるウィルス観察. 顕微鏡 43:115-120.
2. **嶋田睦, 末次志郎, 白水美香子, 永山國昭, 横山茂之** (2008) EFC/F-BAR ドメインの構造機能解析－エンドサイト―シスにおける細胞膜陥入機構－. 日本結晶学会誌 50:161-168.
3. **永山國昭, ラドスチン ダネフ** (2008) 位相差電子顕微鏡－問題解決のヒントは論文のなかにあった！. 化学（化学同人) 63:48-50.
4. **永山國昭** (2008) ナノバイオロジーを切り拓く位相差電子顕微鏡. パリテ 23:30-40.

2 細胞器官研究系

2.1 生体膜研究部門

A. 英文原著

1. **Tsutsumi R, Fukata Y, Noritake J, Iwanaga T, Perez F & Fukata M** (2008) Identification of G-protein alpha subunit palmitoylating enzyme. Mol Cell Biol (in press).

2. **Ponimaskin E, Dityateva G, Ruonala MO, Fukata M, Fukata Y, Kobe F, Wouters FS, Delling M, Bredt DS, Schachner M & Dityatev A** (2008) Fibroblast growth factor-regulated palmitoylation of the neural cell adhesion molecule determines neuronal morphogenesis. J Neurosci 28:8897-8907.
3. **Greaves J, Salaun C, Fukata Y, Fukata M & Chamberlain LH** (2008) Palmitoylation and membrane interactions of the neuroprotective chaperone cysteine-string protein. J Biol Chem 283:25014-25026.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Tsutsumi R, Fukata Y & Fukata M** (2008) Discovery of protein-palmitoylating enzymes. Pflügers Arch 456:1199-1206.

D. 研究関係著作

1. **深田正紀, 深田優子** (2008) AMPA 型グルタミン酸受容体の動体制御機構. 日本神経精神薬理学雑誌 28:131-134.
2. **堤良平, 深田優子, 深田正紀** (2008) タンパク質 *S*-パルミトイル化酵素. 生化学 (in press).

2.2 機能協関研究部門

A. 英文原著

1. **Numata T & Okada Y** (2008) Molecular determinants of sensitivity and conductivity of human TRPM7 to Mg^{2+} and Ca^{2+}. Channels 2:283-286.
2. **Numata T, Sato K, Okada Y & Wehner F** (2008) Hypertonicity-induced cation channels rescue cells from staurosporine-elicited apoptosis. Apoptosis 13:895-903.
3. **Lee EL, Hasegawa Y, Shimizu T & Okada Y** (2008) IK1 channel activity contributes to cisplatin sensitivity of human epidermoid cancer cells. Am J Physiol Cell Physiol 294:C1398-C1406.
4. **Numata T & Okada Y** (2008) Proton conductivity through the human TRPM7 channel and its molecular determinants. J Biol Chem 283:15097-15103.
5. **Liu H-T, Sabirov RZ & Okada Y** (2008) Oxygen-glucose deprivation induces ATP release via maxi-anion channels in astrocytes. Purinergic Signal 4:147-154.
6. **Liu H-T, Toychiev AH, Takahashi N, Sabirov RZ & Okada Y** (2008) Maxi-anion channel as a candidate pathway for osmosensitive ATP release from mouse astrocytes in primary culture. Cell Res 18:558-565.
7. **Dutta AK, Korchev YE, Shevchuk AI, Hayashi S, Okada Y & Sabirov RZ** (2008) Spatial distribution of maxi-anion channel on cardiomyocytes detected by smart-patch technique. Biophys J 94:1646-1655.
8. **Shimizu T, Owsianik G, Freichel M, Flockerzi V, Nilius B & Vennekens R** (2009) TRPM4 regulates migration of mast cells in mice. Cell Calcium (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Shimizu T, Lee EL & Okada Y** (2008) Volume-sensitive Cl^- channel as a regulator of acquired cisplatin resistance. Anticancer Res 28:75-84.

2. **Okada Y, Sato K, Toychiev AH, Suzuki M, Dutta AK, Inoue H & Sabirov RZ** (2009) The puzzles of volume-activated anion channels. "Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System. From Molecules to Diseases" (Eds. Alvarez-Leefmans FJ & Delpire E), Elsevier, San Diego (in press).
3. **Sabirov RZ & Okada Y** (2009) The maxi-anion channel: A classical channel playing novel roles through an unidentified molecular entity. J Physiol Sci (in press).
4. **Okada Y, Sato K & Nuamta T** (2009) Pathophysiology and puzzles of the volume-sensitive outwardly rectifying anion channel. J Physiol (in press).

E. その他

1. **井上華, 岡田泰伸** (2008) 細胞内の水の調節. "水とからだの事典" (佐々木成, 石橋賢一 編), 朝倉書店, 東京, pp 292-299.

2.3 細胞生理研究部門

A. 英文原著

1. **Togashi K, Inada H & Tominaga M** (2008) Inhibition of TRPM2 channels by 2-APB. Br J Pharmacol 153:1324-1330.
2. **Wang S, Dai Y, Fukuoka T, Yamanaka H, Kobayashi K, Obata K, Cui X, Tominaga M & Noguchi K** (2008) PLC and PKA mediate bradykinin sensitization of TRPA1: a novel mechanism for inflammatory pain. Brain 131:1241-1251.
3. **Xing H, Ling JX, Chen M, Johnson RD, Tominaga M, Wang CY & Gu J** (2008) TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. Mol Pain 4:22.
4. **Inada H, Kawabata F, Ishimaru Y, Fushiki T, Matsunami H & Tominaga M** (2008) Off-response property of an acid-activated cation channel complex PKD1L3/PKD2L1. EMBO R 9:690-697.
5. **Urisu T, Asano T, Zhang Z, Uno H, Tero R, Junkyu H, Hiroko I, Arima Y, Iwata H, Shibasaki K & Tominaga M** (2008) Incubation type Si-based planar ion channel biosensor. Ana Bioanal Chem 391:2703-2709.
6. **Sokabe T, Tsujiuchi S, Kadowaki T & Tominaga M** (2008) Drosophila Painless is a Ca^{2+}-requiring channel activated by noxious heat. J Neurosci 28:9929-9938.
7. **Katanosaka K, Banik RK, Giron R, Higashi T, Tominaga M & Mizumura K** (2008) Contribution of TRPV1 to the bradykinin-evoked nociceptive behavior and excitation of cutaneous sensory neurons. Neurosci Res 62:168-175.
8. **Fujita F, Uchida K, Moriyama T, Shima A, Shibasaki K, Inada H, Sokabe T & Tominaga M** (2008) Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1. J Clin Invest 118:4049-4057.

D. 研究関係著作

1. **富永真琴** (2008) 辛味の化学構造とレセプター. "トウガラシ－辛味の科学－" (岩井和夫, 渡辺達夫 編), 幸書房, 東京, pp 68-82.
2. **稲田 仁, 富永真琴** (2008) TRP チャネルによるインスリン分泌制御. "分子糖尿病学の進歩 2008" (清野進, 渥美義仁, 門脇孝, 春日雅人 編), 金原出版, 東京, pp 8-14.

3. **富永真琴** (2008) cyclic ADP-ribose による TRPM2 の活性化とインスリン分泌. 内分泌・糖尿病科 25:273-278.
4. **富永真琴** (2008) 炎症性疼痛における TRP イオンチャネルの役割. ペインクリニック 29:179-188.
5. **富永真琴** (2008) カプサイシン受容体 TRPV1. Brain Nerve 60:493-501.
6. **柴崎貢志, 富永真琴** (2008) 神経系の TRP チャネルと体温. Clinical Neuroscience 26:714-715.
7. **稲田仁, 富永真琴** (2008) 酸っぱさと唾液の不思議な関係：薄まっても続く酸っぱっさ. Medical Bio 9 月号 10-11.
8. **富永真琴** (2008) 侵害刺激受容体. 生体の科学 59:424-425.

3 生体情報研究系

3.1 感覚認知情報研究部門

A. 英文原著

1. **Matsumora T, Koida K & Komatsu H** (2008) Relationship between color discrimination and neural responses in the inferior temporal cortex of the monkey. J Neurophysiol 100:3361-3374.
2. **Shibata K, Yamagishi N, Goda N, Yoshioka T, Yamashita O, Sato M & Kawato M** (2008) The effects of feature attention on prestimulus cortical activity in the human visual system. Cereb Cortex 18:1664-1675.
3. **Ogawa T & Komatsu H**(2008) Condition-dependent and condition-independent target selection in the macaque posterior parietal cortex. J Neurophysiol (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Komatsu H** (2008) Lightness perception and Filling-in. "The Senses: A Comprehensive Reference, Vol 2 - Vision II" (Ed. Albright TD & Masland R), Academic Press, San Diego, pp 45-52.
2. **Komatsu H** (2008) Representation of hue and saturation of color in the visual cortex of the monkey. Vision 20:82-84.
3. **Koida K & Komatsu H** (2008) Neuronal bases of color categorization in monkey inferior temporal cortex. Vision 20:85-88.

D. 研究関係著作

1. **小松英彦** (2008) 色覚系における色情報表現. 生体の科学 59:426-427.

3.2 神経シグナル研究部門

A. 英文原著

1. **Miyata M & Imoto K** (2008) Contrary roles of kinate receptors in transmitter release at corticothalamic synapses onto thalamic relay and reticular neurons. J Physiol (in press).

D. 研究関係著作

1. **Wakamori M & Imoto K** (2008) Volgated-gated calcium channels. "Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, 3rd ed" (Eds Lajtha A et al.) Springer, New York, (in press).

3.3 神経分化研究部門

A. 英文原著

1. **Hossain MI, Iwasaki H, Okochi Y, Chahine M, Higashijima S, Nagayama K & Okamura Y** (2008) Enzyme domain affects the movement of the voltage sensor in ascidian and zebrafish voltage-sensing phosphatases. J Biol Chem 283:18248-18259.
2. **Musset B, Cherny VV, Morgan D, Okamura Y, Ramsey IS, Clapham DE & DeCoursey TE** (2008) Detailed comparison of expressed and native voltage-gated proton channel currents. J Physiol 586:2477-2486.
3. **Iwasaki H, Murata Y, Kim Y, Hossain MI, Worby CA, Dixon JE, McCormack T, Sasaki T & Okamura Y** (2008) A voltage-sensing phosphatase, Ci-VSP, which shares sequence identity with PTEN, dephosphorylates phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. Proc Natl Acad Sci USA 105:7970-7975.
4. **Koch HP, Kurokawa T, Okochi Y, Sasaki M, Okamura Y & Larsson HP** (2008) Multimeric nature of voltage-gated proton channels. Proc Natl Acad Sci USA 105:9111-9116.
5. **Tsutsui H, Karasawa S, Okamura Y & Miyawaki A** (2008) Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins. Nat Methods 5:683-685.
6. **Kimura Y, Satou C & Higashijima S** (2008) V2a and V2b neurons are generated by the final divisions of pair-producing progenitors in the zebrafish spinal cord. Development 135:3001-3005.
7. **Miyake A, Higashijima S, Kobayashi D, Narita T, Jindo T, Setiamarga DH, Ohisa S, Orihara N, Hibiya K, Konno S, Sakaguchi S, Horie K, Imai Y, Naruse K, Kudo A & Takeda H** (2008) Mutation in the abcb7 gene causes abnormal iron and fatty acid metabolism in developing medaka fish. Dev Growth Differ 50:703-716.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Fetcho JR, Higashijima S & McLean DL** (2008) Zebrafish and motor control over the last decade. Brain Res Rev 57:86-93.

D. 研究関係著作

1. **Higashijima S** (2008) Transgenic zebrafish expressing fluorescent proteins in central nervous system neurons. Dev Growth Differ 50:407-413.

4 統合生理研究系

4.1 感覚運動調節研究部門

A. 英文原著

1. **Altmann CF, Nakata H, Noguchi Y, Inui K, Hoshiyama M, Kaneoke Y & Kakigi R** (2008) Temporal dynamics of adaptation to natural sounds in the human auditory cortex. Cereb Cortex 18:1350-1360.
2. **Noguchi Y & Kakigi R** (2008) Knowledge-based Correction of Flash-lag Illusion. J Cogn Neurosci 20:513-525.

3. **Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X & Kakigi R** (2008) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. Pain 137:488-494.
4. **Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R & Romani GL** (2008) Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. Neuroimage 39:1858-1866.
5. **Akatsuka K, Noguchi Y, Harada T, Sadato N & Kakigi R** (2008) Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: An fMRI study. Neuroimage 40: 852-858.
6. **Hashimoto A, Inui K, Watanabe S & Kakigi R** (2008) Discrepancy between reaction time and visual evoked magnetic response latency under priming. Neurosci Res 60:244-249.
7. **Tamura Y, Matsuhashi M, Lin P, Ou B, Vorbach S, Kakigi R & Hallett M** (2008) Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Mov Disord 23:558-565.
8. **Motomura E, Inui K, Ogawa H, Nakase S, Hamanaka K, Honda T, Shiroyama T, Matsumoto T, Komori T, Okada M & Kakigi R** (2008) Dipole source analysis of temporal slow wave in the elderly. Neuropsychobiology 57:9-13.
9. **Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Ootsuru N & Kakigi R** (2008) Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain 138:598-603.
10. **Sakamoto K, Nakata H & Kakigi R** (2008) Somatosensory evoked magnetic fields following stimulation of the tongue in humans. Clin Neurophysiol 119:1664-1673.
11. **Sakamoto K, Nakata H & Kakigi R** (2008) Somatotopic representation of the tongue in human secondary somatosensory cortex. Clin Neurophysiol 119:2125-2134.
12. **Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y & Kakigi R** (2008) Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. Neuroimage 42:858-868.
13. **Yamashiro K, Inui K, Otsuru N, Kida T, Akatsuka K & Kakigi R** (2008) Somatosensory off-response in humans: an ERP study. Exp Brain Res 190:207-213.
14. **Ayabe T, Ishizu T, Kojima S, Urakawa T, Nishitani, N, Kaneoke Y & Kakigi R** (2008) Neural processes of attentional inhibition of return traced with magnetoencephalography. Neuroscienc 156:769-780.
15. **Hirai M, Watanabe S, Honda Y, Miki K & Kakigi R** (2008) Emotional object and scene stimuli modulate subsequent face processing: An event-related potential study. Brain Res Bull 77:264-273.
16. **Tanaka E, Inui K, Kida T, Miyazaki T,Takeshima Y & Kakigi R** (2008) A transition from unimodal to multimodal activations in four sensory modalities in humans: an electrophysiological study. BMC Neurosci 9:116.
17. **Hirai M, Kaneoke Y, Nakata H & Kakigi R** (2008) Neural responses related to point-light walker perception: a magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol 119:2775-2884.
18. **Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R & Romani GL** (2008) Executive functions with different motor outputs in somatosensory go/nogo tasks:an event-related functional MRI study. Brain Res Bull 77:197-205.
19. **Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M, Watanabe S & Kakigi R** (2008) When do infants differentiate profile face from frontal face? A near-infrared spectroscopic study. Hum

Brain Mapp (in press).

20. **Hirai M & Kakigi R** (2008) Differential cortical processing of local and global motion information in biological motion: an event-related potential study. J Vision 8:2,1-17.
21. **Sakamoto K, Nakata H & Kakigi R** (2008) The effect of mastication on human cognitive processing: A study using event-related potentials. Clin Neurophysiol (in press).
22. **Miki K, Watanabe S, Takeshima Y, Teruya M, Honda Y & Kakigi R** (2008) Effect of configural distortion on a face-related ERP evoked by random dots blinking. Exp Brain Res (in press).
23. **Hirai M, Nakamura M, Kaneoke Y & Kakigi R** (2008) Intact point-light walker processing in Williams Syndrome: A MEG study. Neuroreport (in press).
24. **Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R & Yoshimine T** (2008) Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. Pain 140:509-518.
25. **Yamashiro K, Inui K, Otsuru N, Kida T & Kakigi R** (2008) Somatosensory off-response in humans: an MEG study. Neuroimage (in press).
26. **Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Mochizuki H, Hoshiyama M & Kakigi R** (2008) Centrifugal modulation of human LEP components to a task-relevant noxious stimulation triggering voluntary movement. Neuroimage (in press).
27. **Tamura Y, Ueki Y, Lin PT, Vorbach S, Mima T, Kakigi R & Hallett M** (2008) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Brain (in press).
28. **Kaneoke Y, Urakawa T, Hirai M, Kakigi R, Murakami I** (2008) Neural basis of stable perception of an ambiguous apparent motion stimulus. Neuroscience (in press).

D. 研究関係著作

1. **Miki K, Watanabe S, HondaY & Kakigi R** (2008) Face recognition-related potentials. "Event-related Potentials in Patients with Epilepsy: from Current State to Future Prospects (Progress in Epileptic Disorders Vol. 5)" (Eds. Ikeda A & Inoue Y), John Libbey Eurotext, Montrouge, France, pp 255-264.
2. **Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede RD & Garcia-Larrea L** (2008) Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. Clin Neurophysiol 119:1705-1719.
3. **柳澤琢史, 齋藤洋一, 平田雅之, 山下宙人, 神谷之康, 押野悟, 貴島晴彦, 谷直樹, 細見晃一, 後藤哲, 佐藤雅昭, 柿木隆介, 吉峰俊樹** (2008) 幻肢痛に対する大脳皮質刺激療法のメカニズム解析. Pain Research (日本疼痛学会誌) 23:27-34.
4. **柿木隆介** (2008) 脳は不思議がいっぱい ＜もう一つの宇宙＝脳の神秘が見えてきた＞. "科学者が語る科学最前線　見えてきた！ 宇宙の謎。生命の謎。脳の謎。" (立花隆 編), クバプロ, 東京, pp 79-113.
5. **望月秀紀, 乾幸二, 柿木隆介** (2008) 痛みと痒みの神経機構. "Annual Review 神経 2008" (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺元明 編), 中外医学社, 東京, pp 1-10.
6. **柿木隆介** (2008) 脳波, 脳磁図, 経頭蓋磁気刺激, 機能的 MRI を用いた, 喫煙が脳内痛覚認知に与える影響に関する研究系. Smoking Science 23:3.
7. **柿木隆介, 三木研作, 渡邉昌子, 乾幸二, 金桶吉起, 寶珠山稔** (2008) 視覚誘発 MEG. 日本生体磁気学会誌 2:3-25.

8. **柿木隆介, 赤塚康介, 乾幸二, 田村洋平, 宝珠山稔**（2008) 二点識別覚の科学的再評価, 3. 機能的 MRI を用いた二点識別覚の責任部位の解明. 神経内科 68:491-496.
9. **柿木隆介, 赤塚康介, 乾幸二, 田村洋平, 宝珠山稔**（2008) 二点識別覚の科学的再評価, 2. 空間的二点識別の電気生理学的検討. 神経内科 68:393-402.
10. **柿木隆介**（2008) 脳波・脳磁図と fMRI とを用いた, 多様な条件化におけるヒト脳機能変化の研究－宇宙の無重力空間における脳機能の変化を解明する－. 宇宙環境利用に関する公募地上研究ニュース 10:14-15.
11. **柿木隆介**（2008) 脳機能計測法を学ぶ人のために－誘発電位・脳磁図, 誘発脳磁図. 臨床神経生理学 36:122-134.
12. **住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣, 柿木隆介**（2008) 計測と制御 サイボーグ医療 第 6 回ファントムペインの解明と回復. 計測自動制御学会誌 47:775-779.
13. **柿木隆介, 乾幸二, 宮崎貴浩**（2008) 痛み刺激は脳内でどのように情報処理されるか. 臨床と研究 2007 84:755-765.
14. **柿木隆介, 三木研作, 渡邉昌子, 乾幸二, 金桶吉起, 寶珠山稔**（2008) 視覚誘発 MEG. 日本生体磁気学会誌 20:3-25.

4.2 生体システム研究部門

A. 英文原著

1. **Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M & Nambu A** (2008) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. Eur J Neurosci 27:238-253.
2. **Chiken S, Shashidharan P & Nambu A** (2008) Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. J Neurosci 28:13967-13977.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Nambu A** (2008) Seven problems on the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol (in press).

5 大脳皮質機能研究系

5.1 脳形態解析研究部門

A. 英文原著

1. **Sano H, Nagai Y, Miyakawa T, Shigemoto R & Yokoi M** (2008) Increased social interaction in mice deficient of the striatal medium spiny neuron-specific phosphodiesterase 10A2. J Neurochem 105:546-556.
2. **Kawakami R, Dobi A, Shigemoto R & Ito I** (2008) Right isomerism of the brain in inversus viscerum mutant mice. PLoS ONE 3:e1945.
3. **Varga V, Hangya B, Kránitz K, Ludányi A, Zemankovics R, Katona I, Shigemoto R, Freund TF & Borhegyi Z** (2008) The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. J Physiol 586:3893-3915.
4. **Li X, Kamasawa N, Ciolofan C, Olson CO, Lu S, Davidson KGV, Yasumura T, Shigemoto R, Rash JE & Nagy JI**（2008) Neuronal gap junctions in rodent retina containing con-

nexin45 also contain connexin36 in both apposing hemiplaques, forming bi-homotypic gap junctions, with scaffolding by zonula occludens-1. J Neurosci 28:9769-89.

5. **Antal M, Fukazawa Y, Eördögh M, Muszil D, Molnár E, Itakura M, Takahashi M & Shigemoto R** (2008) Numbers, densities and co-localization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats. J Neurosci 28:9692-701.
6. **Shinohara Y, Hirase H, Watanabe M, Itakura M, Takahashi M & Shigemoto R** (2008) Left-right asymmetry of the hippocampal synapses with differential subunit allocation of glutamate receptors. Proc Natl Acad Sci USA 105:19498-503.
7. **Guetg N, Seddik R, Vigot R, Vigot J, Turecek R, Gassmann M, Vogt K, Brauner-Osborne H, Shigemoto R, Kretz O, Frotscher M, Kulik A & Bettler B** (2008) The GABA-B1a isoform mediates heterosynaptic depression at hippocampal mossy fiber synapses. J Neurosci (in press).
8. **Momiyama T** (2008) Coupled increase in the inhibition of glutamate release mediated by D1-like dopamine receptors and P/Q-type calcium channels at the basal forebrain synapse of developing rats. Eur J Neurosci (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Fukazawa Y & Shigemoto R** (2008) Glutamate receptor organization: Ultrastractural insights. "Encyclopedia of Neuroscience" (Eds. Adelman G & Smith BH), Elsevier Netherlands (in press).

D. 研究関係著作

1. **Fukazawa Y, Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Hagiwara A &Shigemoto R** (2008) SDS-digested Freeze-fracture replica labeling (SDS-FRL). "Handbook of Cryo-Preparation Methods for Electron Microscopy" (Eds. Cavalier A, Spehner D & Humbel BM), CRC Press, Boca Raton, USA, 567-586.
2. **深澤有吾, 足澤悦子, 松井広, 重本 隆一** (2008) グルタミン酸受容体のシナプス内分布とその生理的意義. 蛋白質核酸酵素 53:436-441.

5.2 大脳神経回路論研究部門

A. 英文原著

1. **Uematsu M, Hirai Y, Karube F, Ebihara S, Kato M, Abe K, Obata K, Yoshida S, Hirabayashi M, Yanagawa Y & Kawaguchi Y** (2008) Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic Venus-expressing rats. Cereb Cortex 18:315-330.
2. **Puig MV, Ushimaru M & Kawaguchi Y** (2008) Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP-states. Proc Natl Acad Sci USA 105:8428-8433.
3. **Otsuka T & Kawaguchi Y** (2008) Firing-pattern dependent specificity of cortical excitatory feed-forward subnetworks. J Neurosci 28:11186-11195.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Kawaguchi Y & Karube F** (2008) Structures and Circuits: Cerebral Cortex, Inhibitory cells. "The New Encyclopedia of Neuroscience" (Ed. Squire L), Elsevier, Amsterdam.

D. 研究関係著作

1. **窪田芳之** (2008) 皮質局所神経回路の興奮性抑制性入力特性. “ブレインサイエンス・レビュー 2008” (伊藤正男, 川合述史 編), クバプロ, 東京, pp 45-72.

5.3 心理生理学研究部門

A. 英文原著

1. **Uchiyama Y, Toyoda H, Honda M, Yoshida H, Kochiyama T, Ebe K & Sadato N** (2008) Functional segregation of the inferior frontal gyrus for syntactic processes: a functional magnetic-resonance imaging study. Neurosci Res 61:309-318.
2. **Toyoda H, Kashikura K, Okada T, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A & Sadato N** (2008) Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. Neuroimage 39:997-1013.
3. **Nakashita S, Saito DN, Kochiyama T, Honda M, Tanabe HC & Sadato N** (2008) Tactile-visual integration in the posterior parietal cortex: a functional magnetic resonance imaging study. Brain Res Bull 75:513-525.
4. **Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Harada T, Aramaki Y, Honda M & Sadato N** (2008) Cross-modal integration during vowel identification in audiovisual speech: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 434:71-76.
5. **Morita T, Itakura S, Saito DN, Nakashita S, Harada T, Kochiyama T & Sadato N** (2008) The role of the right prefrontal cortex in self-evaluation of the face: a functional magnetic resonance imaging study. J Cogn Neurosci 20:342-355.
6. **Mizuno K, Tanaka M, Ishii A, Tanabe HC, Onoe H, Sadato N & Watanabe Y** (2008) The neural basis of academic achievement motivation. Neuroimage 42:369-378.
7. **Miyawaki Y, Uchida H, Yamashita O, Sato MA, Morito Y, Tanabe HC, Sadato N & Kamitani Y** (2008) Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. Neuron 60:915-929.
8. **Mano Y, Harada T, Sugiura M, Saito DN & Sadato N** (2008) Perspective-taking as part of narrative comprehension: a functional MRI study. Neuropsychologia (in press).
9. **Maki Y, Wong KF, Sugiura M, Ozaki T & Sadato N** (2008) Asymmetric control mechanisms of bimanual coordination: an application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. Neuroimage 42:1295-1304.
10. **Izuma K, Saito DN & Sadato N** (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. Neuron 58:284-294.
11. **Hayashi MJ, Saito DN, Aramaki Y, Asai T, Fujibayashi Y & Sadato N** (2008) Hemispheric Asymmetry of Frequency-Dependent Suppression in the Ipsilateral Primary Motor Cortex During Finger Movement: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Cereb Cortex 18:2932-2940.
12. **Harada T, Itakura S, Xu F, Lee K, Nakashita S, Saito DN & Sadato N** (2008) Neural correlates of the judgment of lying: A functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Res (in press).

13. **Hagura N, Oouchida Y, Aramaki Y, Okada T, Matsumura M, Sadato N & Naito E** (2009) Visuokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex. Cereb Cortex 19:176-186.
14. **Chiao JY, Harada T, Komeda H, Li Z, Mano Y, Saito DN, Parrish TB, Sadato N & Iidaka T** (2008) Neural basis of individualistic and collectivistic views of self. Hum Brain Mapp (in press).
15. **Chiao JY, Harada T, Komeda H, Li Z, Mano Y, Saito DN, Parrish TB, Sadato N & Iidaka T** (2008) Dynamic cultural influences on neural representations of the self. J Cogn Neurosci (in press).
16. **Chiao JY, Iidaka T, Gordon HL, Nogawa J, Bar M, Aminoff E, Sadato N & Ambady N** (2008) Cultural specificity in amygdala response to fear faces. J Cogn Neurosci 20:2167-2174.
17. **Bengtsson SL, Ullen F, Henrik Ehrsson H, Hashimoto T, Kito T, Naito E, Forssberg H & Sadato N** (2008) Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. Cortex (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Sadato N, Morita T & Itakura S** (2008) The role of Neuroimaging in Developmental Social Psychology. Brain Imaging Behav (in press).

6 発達生理学研究系

6.1 認知行動発達機構研究部門

A. 英文原著

1. **Takei T & Seki K** (2008) Spinomuscular coherence in monkeys performing a precision grip task. J Neurophysiol 99:2012-2020.
2. **Kaneda K, Phongphanphanee P, Katoh T, Isa K, Yanagawa Y, Obata K & Isa T** (2008) Regulation of burst activity through pre- and postsynaptic $GABA_B$ receptors in mouse superior colliculus. J Neurosci 28:816-827.
3. **Endo T, Tarusawa E, Notomi T, Kaneda K, Hirabayashi M, Shigemoto R & Isa T** (2008) Dendritic Ih ensures high-fidelity spike responses of motion sensitive neurons in rat superior colliculus. J Neurophysiol 99:2066-2076.
4. **Phongphanphanee P, Kaneda K & Isa T** (2008) Spatio-temporal profiles of field potentials in mouse superior colliculus analyzed by multichannel recording. J Neurosci 28:9309-9318.
5. **Sooksawate T, Isa K & Isa T** (2008) Cholinergic responses in crossed tecto-reticular neurons of rat superior colliculus. J Neurophysiol 100:2702-2711.
6. **Yoshida M, Takaura K, Kato R, Ikeda T & Isa T** (2008) Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: implication for blindsight. J Neurosci 28:10541-10548.
7. **Kaneda K, Isa K, Yanagawa Y & Isa T** (2008) Nigral inhibition of GABAergic neurons in mouse superior colliculus. J Neurosci 28:11071-11078.
8. **Nishimura Y, Morichika Y & Isa T** (2008) A subcortical oscillatory network contributes to recovery of hand dexterity after spinal cord injury. Brain (in press).

C. 英文総説（査読あり）

1. **Sakatani T & Isa T** (2008) Superior colliculus and saccade generation in mice. “Eyes, Retina and Visual System of the Mouse” (Eds. Calupa LM & Willliams R), MIT Press, Cambridge, MA, USA, pp 233-244.
2. **Nishimura Y & Isa T** (2008) Compensatory changes at the cerebral cortical level after spinal cord injury. Neuroscientist (in press).

D. 研究関係著作

1. **伊佐正** (2008) 運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償. “ブレイン・サイエンス・レビュー 2008” (伊藤正男, 河合述史 編), ブレインサイエンス振興財団, pp 73-90.
2. **伊佐正** (2008) ブレイン・マシン・インターフェイス研究の現状と展望. 脳 21 11:9-14.
3. **西村幸男, 伊佐正** (2008) 脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能回復に関わる中枢神経機構. 日本老年医学会雑誌 45:462-469.
4. **西村幸男, 伊佐正** (2008) 脊髄損傷後の運動機能回復の脳内機構. 総合リハビリテーション 36:1069-1077.
5. **加藤利佳子, 伊佐正** (2008) 眼球のサッケード運動と認知機能—サルを用いた研究パラダイム—. 実験医学増刊号「神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム」(真鍋俊也, 岡本仁 編), 26:146-156.

6.2 生体恒常機能発達機構研究部門

A. 英文原著

1. **Iohara K, Zheng L, Wake H, Ito M, Nabekura J, Wakita H, Nakamura H, Into T, Matsushita K & Nakashima M** (2008) A Novel Stem Cell Source for Vasculogenesis in Ischemia: Subfraction of Side Population Cells from Dental Pulp. Stem Cell 26:2408-2418.
2. **Kitamura A, Ishibashi H, Watanabe M, Takatsuru Y, Brodwick M & Nabekura J** (2008) Sustained depolarizing shift of the GABA reversal potential by glutamate stimulation in hippocampal neurons. Neurosci Res 62:270-277.
3. **Ishibashi H, Hirao K, Yamaguchi J & Nabekura J** (2008) Inhibition of chloride outward transport by gadolinium in cultured rat spinal cord neurons. Neurotoxicol (in press).

6.3 生殖・内分泌系発達機構研究部門

A. 英文原著

1. **Kohno D, Sone H, Minokoshi Y & Yada T** (2008) Ghrelin raises $[Ca^{2+}]$i via AMPK in hypothalamic arcuate nucleus NPY neurons. Biochem Biophys Res Commun 366:388-392.
2. **Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Ishihara I, Niijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y & Oka Y** (2008) Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. Science 322:1250-1254.

C. 英文総説（査読あり）

1. **Minokoshi Y, Shiuchi T, Lee Suni, Suzuki A & Okamoto S** (2008) Role of hypothalamic AMP-kinase in food intake. Nutrition 24:786-790.

D. 研究関係著作

1. **岡本士毅, 箕越靖彦**（2008) AMPK と摂食調節. 最新医学 63:2021-2028.
2. **箕越靖彦**（2008) アディポネクチンのシグナル伝達—AMP キナーゼ. “アディポネクチンとその受容体 抗生活習慣病ホルモンの全貌”（門脇孝 他 編), フジメディカル出版, 大阪, pp 76-87.

7　行動・代謝分子解析センター

7.1　遺伝子改変動物作製室

A. 英文原著

1. **Hochi S, Watanabe K, Kato M & Hirabayashi M** (2008) Live rats resulting from injection of oocytes with spermatozoa freeze-dried and stored for one year. Mol Reprod Dev 75:890-894.
2. **Hirabayashi M, Kato M, Amemiya K & Hochi S** (2008) Direct comparison between ICSI-mediated DNA transfer and pronuclear DNA microinjection for producing transgenic rats. Exp Anim 57:145-148.
3. **Mashimo T, Yanagihara K, Tokuda S, Voigt B, Takizawa A, Nakajima R, Kato M, Hirabayashi M, Kuramoto T & Serikawa T** (2008) An ENU-induced mutant archive for gene targeting in rats. Nat Genet 40:514-515.
4. **Hirabayashi M, Kato M & Hochi S** (2008) Factors affecting full-term development of rat oocytes microinjected with fresh or cryopreserved round spermatids. Exp Anim 57:401-405.
5. **Kanatsu-Shinohara M, Kato M, Takehashi M, Morimoto H, Chuma S, Nakatsuji N, Hirabayashi M & Shinohara T** (2008) Production of transgenic rats via lentiviral transduction and xenogenic transplantation of spermatogonial stem cells. Biol Reprod (in press).
6. **Hirabayashi M, Yoshizawa Y, Kato M, Tsuchiya T, Nagao S & Hochi S** (2008) Availability of subfertile transgenic rats expressing c-myc gene as recipients for spermatogonial transplantation. Transgenic Res (in press).
7. **Abdalla H, Hirabayashi M & Hochi S** (2008) The ability of freeze-dried bull spermatozoa to induce calcium oscillations and resumption of meiosis. Theriogenology (in press).
8. **Hirabayashi M, Kato M, Kitada K, Ohonami, N, Hirao M & Hochi S** (2008) Activation regimens for full-term development of rabbit oocytes injected with round spermatids. Mol Reprod Dev (in press).

D. 研究関係著作

1. **Hirabayashi M** (2008) Technical Development for production of gene-modified laboratory rats. J Reprod Dev 54:95-99.
2. **Hirabayashi M & Hochi S** (2008) Generation of transgenic rats by ooplasmic injection of sperm cells exposed to exogenous DNA. “Rat genomics: gene identification, functional genomics and model applications” (Eds. Ignacio Anegon) Humana Press, Totowa, NJ, USA (in press).

8　脳機能計測・支援センター

8.1　形態情報解析室

A. 英文原著

1. **Kosodo Y, Toida K, Dubreuil V, Alexandre P, Schenk J, Kiyokage E, Attardo A, Mora-Bermdez F, Arii T, Clarke J & Huttner WB** (2008) Cytokinesis of neuroepithelial cells can divide their basal process before anaphase. EMBO J 27:3151-3161.

D. 研究関係著作

1. **古家園子, 古家喜四夫** (2008) 小腸絨毛上皮下線維芽細胞における細胞間シグナリング. 顕微鏡 43:85-89.
2. **樋田一徳, 清蔭恵美, 有井達夫** (2008) 超高圧電子顕微鏡による嗅球のニューロンとグリアの三次元構造解析. 顕微鏡 43:250-253.

8.2　多光子顕微鏡室

A. 英文原著

1. **Nemoto T** (2008) Living cell functions and morphology revealed by two-photon microscopy in intact neural and secretory organs. Mol Cells 26:113-120.

D. 研究関係著作

1. **根本知己** (2008) 2 光子顕微鏡を用いた生体組織細胞機能の非侵襲的な可視化解析法. “ナノメデイシン” (ナノメディシン編集委員会 編), オーム社, 東京, pp 25-38.
2. **根本知己** (2008) 2 光子顕微鏡による膜動態可視化解析技術の新展開. 薬学雑誌 4:513-520.
3. **根本知己** (2008) 3 光子励起過程と 2 光子励起過程を同時に用いた外分泌腺の自家蛍光イメージング. 細胞工学 27 巻 9 号 861.
4. **根本知己** (2008) 光の回折限界を超える蛍光イメージング技術. ぶんせき (日本分析化学会) (in press).
5. **Nemoto T** (2008) Two Photon Microscopy for in vivo Analysis of Neural and Secretory Activities. “Nanomedicine Science and Engineering” (Ed. Schulz MJ), Artech House, Norwood, MA, USA (in press).

9　岡崎統合バイオサイエンスセンター

9.1　神経分化研究部門

p.140 参照

9.2　ナノ形態生理研究部門

p.135 参照

9.3 細胞生理研究部門

p.138 参照

10 動物実験センター

A. 英文原著

1. **Kimura T** (2008) An oro-facial disease "noma (*cancrum oris*)" in a Japanese monkey (*Macaca fuscata*): clinical signs, clinocopathological features and response to treatment. J Med Primatol 37:217-222.
2. **Kimura T** (2008) Systemic alopecia resulting from hyperadrenocorticism in a Japanese monkey. Lab Primate Newslett 47:5-9.

B. 和文原著

1. **木村 透, 廣江 猛, 佐治俊幸, 夏目克彦** (2007) 給水パック方式と給水ビン方式による給水方式の比較試験. 日比臨医会誌 15:46-51.

D. 研究関係著作

1. **木村 透** (2008) ナショナルバイオリソースプロジェクト NBR「ニホンザル」バイオリソース 特集にあたって. アニテックス 20(2):3-4.
2. **木村 透** (2008) 「実験動物のカビ問題」特集にあたって. アニテックス, 20(4):3-4.

E. その他（随筆、人物紹介、紀行文など）

1. **木村 透** (2008) アニテックス 2008 年 3 月号編集後記. アニテックス, 20(2):48.
2. **木村 透** (2008) アニテックス 2008 年 7 月号編集後記. アニテックス, 20(4):58.

第 VI 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顕著な業績

1. Mio K, Kubo Y, Ogura T, Yamamoto T, Arisaka F & Sato C (2008) The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities. J Biol Chem 283:1137-1145.
   この論文は、産業技術総合研究所との共同研究である。内耳外有毛細胞は、膜電位変化に追随して細胞長を変えるが、プレスチンという膜蛋白の構造変化がその分子基盤と考えられている。我々は、産総研の佐藤主税研究グループと共同で、プレスチンの単粒子構造解析を行った。レコンビナント蛋白を精製後、負染色したものを電顕撮影し、13,000 個超の粒子像の画像解析により解像度 20 Å のイメージを得た。粒子は、4 方対象を示し、77 x 77 x 115 Å 程度の大きさで、凹凸を持つ弾丸状の形状をしていた。
2. Kaneko Y, Nitta K, Nagayama K (2007) Observation of invivo DNA in ice embedded whole cyanobacterial cells by Hibert differential contrast transmission electron microscopy (HDC-TEM), J Plasma Fusion Res 2:S1007-1-S1007-4.
   埼玉大の金子准教授との共同研究である。バクテリア一匹丸ごとの位相差電顕像は細胞内部構造が明確に見える。特に従来観察できなかった DNA に注目し、重元素 Br を含有するウラシル核酸（BrdU) を取り込ませ、DNA のコントラスト増強を図った。これにより、光学顕微鏡での DNA 局在の分解能を 10 倍以上改善できた。
3. Yamaguchi M, Danev R, Nishiyama K, Sugawara K, Nagayama K (2008) Zernike phase contrast electronmicroscopy of ice-embedded influenza A virus. J Struct Biol 162:271-276.
   千葉大の山口教授との共同研究で、不定形のインフルエンザウィルスにつき、内包されている DNA を含め従来にない高コントラストの像が撮れ、構造の新知見が得られた。
4. Furuhata M, Danev R, Nagayama K, Yamada Y, Kawakami H, Toma K, Hattori Y, Mitani Y (2008) Decaarginine-PEG-Artificial Lipid/DNA Complex for GeneDelivery: Nanostructure and Transfection Efficiency “, J Nanosci Nanotech 8:1-8.
   星薬科大学米谷教授との共同研究である。人口脂質と DNA との複合体の高分解能電顕写真が始めて撮られ、機能について議論できた。
5. Minkov D, Nagayama K (2008) Chemical Changes of Evaporated a-C Films upon UV Ashing, Hydration, and Drying. Z. Phys. Chem., 222: 81-101.
   立命館大学の Minkov 准教授との共同研究である位相板に用いられる非晶質炭素膜の表面化学的性質について新知見を得た。
6. Sasaki K, Kogure K, Chaki S, Nakamura Y, Moriguchi R, Hamada H, Danev R, Nagayama K, Futaki S, Harashima H (2008) An artificial virus-like nano carrier system: enhanced endosomal escape of nanoparticles via synergistic action of pH-sensitive fusogenic peptide derivatives. Anal Bioanal Chem 391: 2717—2727.
   北大原島教授との共同研究である。人口脂質と DNA の複合体について、機能に関わる電顕構造を得ることが出来た。
7. Uematsu M, Hirai Y, Karube F, Ebihara S, Kato M, Abe K, Obata K, Yoshida S, Hirabayashi M, Yanagawa Y & Kawaguchi Y (2008) Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic Venus-expressing rats. Cerebral Cortex 18:315-330.
   この論文は群馬大学との共同研究で、GABA トランスポーター遺伝子を含む BAC を利用して抑制性細胞を選択的に蛍光標識した遺伝子改変ラットを作成し、これを用いて皮質 GABA ニューロン構成を明らかにするとともに、BAC を用いたニューロンタイプごとの遺伝子操作がラットにおいても可能であることを示した。
8. Nakato E, Otsuka Y, Kanazawa S, Yamaguchi M, Watanabe S & Kakigi R (2008) When do infants

differentiate profile face from frontal face? A near-infrared spectroscopic study. Hum Brain Mapp (in press).

この論文は中央大学文学部との共同研究で、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて乳児の顔認知に関する脳活動を検索したものである。この研究では、横顔を見極める能力がいつ頃から身につくかを調べるために、5 ヶ月と 8 ヶ月の 2 つの月齢の乳児グループに対して、正面顔、横顔、野菜を示したところ、5 ヶ月では横顔に対しては血流は増加しなかったが、8 ヶ月では右半球の頭頂・側頭部の血流が有意に血流が増加しており、5 ヶ月から 8 ヶ月の間に横顔認知能力が獲得されることが示唆された。

9. Motomura E, Inui K, Ogawa H, Nakase S, Hamanaka K, Honda T, Shiroyama T, Matsumoto T, Komori T, Okada M, Kakigi R (2008) Dipole source analysis of temporal slow waves in the elderly. Neuropsychobiology 57:9-13.

   この論文は三重大学医学部との共同研究で、高齢者の脳波においてしばしば出現する側頭部不規則徐波（TLID）の起源を検討したものである。神経障害あ るいは認知障害のない 6 名の高齢者（平均年齢 69 歳）の 21 電極脳波記録を用いて、それぞれ典型的な TLID を抽出し、頂点潜時を揃えて加算した後に双極子追跡法による信号源推定を行った。6 例全例において、信号源は海馬傍回付近に推定された。モデルによる実測データのあてはめの良さ（GOF）は、 95-98% であった。TLID は微小脳血管障害や多発梗塞痴呆、あるいは高齢発症うつ病などと関連して出現するため、これらの病態へのこの部位の関与が示唆された。

10. Kawakami R, Dobi A, Shigemoto R, Ito I (2008) Right isomerism of the brain in inversus viscerum mutant mice. PLoS ONE. 3:e1945.

    九州大学の伊藤功准教授との共同研究で、実験は一部生理研で行われた。iv 変異マウスにおいて脳が両側とも右の性質を示すことを発見し、内臓と脳の左右差形成メカニズムが異なる事を明らかにした。

11. Shinohara Y, Hirase H, Watanabe M, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R(2008) Left-right asymmetry of the hippocampal synapses with differential subunit allocation of glutamate receptors, Proc Natl Aca Sci USA (in press).

    理化学研究所の平瀬肇ユニットリーダーおよび北里大学の高橋正身教授との共同研究で、実験は主に生理研で行われた。海馬の錐体細胞のスパインやシナプスが左から入力を受けるか、右から入力を受けるかによって、大きさや形が異なる事を発見した。これに伴いグルタミン酸受容体もサブユニットによって異なる量的左右差を示すことがわかった。

12. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Niijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y (2008) Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver. Science 22:1250-1254.

    東北大の片桐教授との共同研究である。糖尿病発症の一つの原因はインスリン分泌の低下にあり、インスリン分泌臓器である膵臓 β 細胞の再生・増殖のメカニズムを解明することは大きな研究課題である。今回、東北大学大学院医学研究科片桐教授との共同研究により、肝臓の代謝情報が神経を介して膵臓に伝えられ、これにより β 細胞が増殖することを見出した。本研究成果は、β 細胞を増殖させる生理機能を見出した点に大きな意義がある。

13. Kaneda K, Phongphanphanee P, Katoh T, Isa K, Yanagawa Y, Obata K, Isa T (2008) Regulation of burst activity through pre- and postsynaptic GABAB receptors in mouse superior colliculus. J Neurosci 28:816-827.

    この研究は群馬大学の柳川右千夫教授、理化学研究所脳科学総合研究センターの小幡邦彦ユニットローダーとの共同研究で、柳川、小幡博士らによって作成された GABA 作動性ニューロンが GFP の蛍光を発する GAD67-GFP ノックインマウスを用いて、中脳上丘浅層ニューロンのバースト発火の持続時間が $GABA_B$ 受容体によって制御されていることを示した。

14. Kaneda K, Isa K, Yanagawa Y, Isa T (2008) Nigral inhibition of GABAergic neurons in mouse superior colliculus. J Neurosci 28:11071-11078.
この研究は群馬大学の柳川右千夫教授との共同研究で、柳川博士らによって作成された GABA 作動性ニューロンが GFP の蛍光を発する GAD67-GFP ノックインマウスを用いて、上丘中間層の出力細胞だけでなく GABA 作動性介在ニューロンもまた、黒質網様部からの抑制性制御を受けることを示した。

2 国際共同研究による顕著な業績

2.1 生理学研究所に長期滞在した外国人研究者との共同研究

(A) 分子生理研究系 神経機能素子研究部門

共同研究者：Kristin Rule, 博士課程学生 (JSPS Summer Program Student), カリフォルニア工科大学, USA
研究テーマ：膜電位-細胞長変換素子プレスチンの動的構造変化の光生理学的手法 FRET による解析

中内耳外有毛細胞は 10 kHz 超という速い膜電位変化に追随して細胞長を変える。その分子基盤として「プレスチン」という膜蛋白が、近年同定された。プレスチンは、膜電位依存的に分子の「かさ」を変え、それが外有毛細胞の長さの変化に結びつくと考えられている。我々は、プレスチンを対象として、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) 法という光生理学的手法により、電位依存的構造変化の解析を進めている。Kristin Rule 氏は、JSPS サマープログラムスチューデントとして、2007 年 6 月から 8 月にかけて来日し、上記プロジェクトに参加した。この間の共同研究により、以下の成果を挙げた。

C 末細胞内領域に CFP もしくは YFP を付加したプレスチンを HEK 細胞に共発現させ、4 量体であるプレスチンの「サブユニット C 末端間」の FRET を全反射照明下でモニターした。Bath に高 K^+ 液を投与することにより細胞を脱分極させたところ、有意な FRET の減少が観察された。この FRET の低下は、プレスチンの構造変化の電気生理学的指標として知られる非線型性容量を失わせる二つの処理、すなわち、salicylate の投与、および点変異により消失した。よって観察された FRET の変化は、確かにプレスチンの膜電位依存的構造変化を反映しているものと考えられた。英文原著論文を投稿準備中。

(B) 分子生理研究系分子生理研究部門

共同研究者：Senthilkumaran Balasuburamanian 教授, ハイデラバード大学, インド
研究テーマ：各種神経疾患脳内における糖蛋白質糖鎖発現の解析

脳と培養細胞における N 結合型糖鎖の存在：生物進化におけるシアル酸結合様式の変化と、培養細胞とマウス胎児脳における α2,6 シアル酸転移酵素の過剰発現によるシアル酸結合様式の変化多くの生き物において、ウイルスが宿主細胞に侵入する際に必要であるヘマグルチニンが、宿主細胞のシアル酸化糖鎖であるウイルス受容体に結合することが知られている。我々は、ナメクジウオ、ニワトリ、マウス、ラット、ヒトの脳におけるシアル酸結合様式の発現変化の解析を行った。原始的な脊椎動物であるナメクジウオの N 結合型糖鎖は α2,3, α2,6 結合のシアル酸化修飾をほとんど受けていない。一方ニワトリの脳内では、α2,6 結合を持つシアル酸化糖鎖が多く発現し、マウスの脳内では、α2,3 結合を持つものと α2,6 結合をもつものが同程度発現していることがわかった。さらに、マウスやラットの脳内から調整したミエリン分画には、α2,6 結合をもつシアル酸化糖鎖の発現が多く見られた。またヒトの脳内においても、α2,3 結合を持つシアル酸化糖鎖の発現量に比べて、α2,6 結合を持つシアル酸化糖鎖の方が多く見られた。そしてヒトの α2,3 結合を持つシアル酸化糖鎖の発現量は、今回我々が調べた他の生物種のものよりも多かった。以上のことから、シアル酸化糖鎖の結合様式とその発現量が、進化の系統と相関がある可能性が示唆された。また、α2,6 結合を持つシアル酸化糖鎖の発現割合が増加する傾向はアストロサイトや Neuro2A といった培養細胞においても見られる。こうしたことから、今後は培養細胞やマウス脳内において α2,6 シアル酸転移酵素を強制発現もしくは、機能阻害させることでこの遺伝子の機能解析を行う。

(C) 分子生理研究系分子生理研究部門

共同研究者：馬堅妹 教授, 大連医科大学, 中国

研究テーマ：Cystatin F 発現ミクログリアの性質解明

研究者はすでに脱髄モデルマウスの DNA マイクロアレイ解析から、 cystatin F を単離した。本共同研究では、cystatin F の発現部位、発現条件を明らかにすることを目的とした。cystatin F は、従来脳以外の組織に存在するマクロファージなどの免疫担当細胞に発現することが報告されており、脳に発現しない遺伝子であると考えられていた。cystatin F は、発達期から加齢期にいたるまで正常の脳では発現しないが、脱髄を起こした脳白質に著明に誘導されること、その発現は脳のマクロファージと呼ばれるミクログリアだけに観察されることを明らかにした。培養ミクログリアを用いた実験から、ミエリン膜を貪食した活性化ミクログリアで cystatin F が誘導されることを明らかにし、一方でミクログリアが死細胞を貪食しても誘導されないことを明らかにした。複数の脱髄モデルマウスを用いた解析から、脱髄と再生を伴う時期に cystatin F が著明に誘導されるが、再生を停止した慢性脱髄巣においては cystatin F の発現がほとんど消失することが分かった。ミエリン再生における cystatin F の役割が今後の課題である。

Ma J, Tanaka KF, Kakita A, Takahashi H, Pfiffer SE, Ikenaka K: Microglia change their character twice after phagocytosing compact myelin membrane, which deeply relates to remyelinating ability of the lesion in demyelinating diseases as indicated by cystatin F expression. (in submission).

(D) 統合生理研究系生体システム研究部門

共同研究者：喜多 均 教授, テネシー大学医学部, USA

研究テーマ：霊長類を用いた大脳基底核の機能に関する研究

喜多 均博士は、大脳基底核における世界的な研究者の一人であり、主にラットを用いて電気生理学的手法や神経解剖学的手法など、幅広い方法を駆使して、大脳基底核について機能と形態の両面から明らかにする研究を行っている。なかでも喜多博士らが提唱した、視床下核が大脳基底核全般に影響を与え、大脳基底核全体のドライビングフォースになっているという概念は、広く受け入れられ高く評価されている。

喜多博士と本研究部門の南部らは、十年近く大脳基底核の機能について共同研究を行ってきた。喜多博士は、米国テネシー大学において、ラット・マウスの脳スライス標本を用いて、大脳基底核の単一のニューロンの性質について調べており、一方、本研究部門は、生理学研究所において、主に霊長類の大脳基底核からニューロン活動を記録することにより、脳というシステムの中で大脳基底核が、どのように働いているかを中心に検索している。そして、それぞれの成果を基に仮説を立て、毎年 1〜3 ヶ月間ほど霊長類を用いた共同実験を生理学研究所にて行っている。

Kita H, Chiken S, Tachibana Y, Nambu A (2007) Serotonin modulates pallidal neuronal activity in the awake monkey. J Neurosci 27:75-83.

(E) 生体恒常機能発達機構研究部門

共同研究者： Sujit Kumar Sikdar 教授, インド科学機構, インド

研究テーマ：グルタミン酸による神経細胞内 Cl 濃度調節

Sujit Kumar Sikdar 教授はシナプス機能、特に抑制性受容体機能の生物物理学的解析および病態に精通している。特に、GABA 受容体機能変化のグルタミン酸受容体活性化による GABA 機能の変化を、細胞内クロールイオンの変化ととらえ、その機構を研究するために、当部門の研究テーマである KCC2 の機能変化について同氏のもつ標本での検討をおこなうために、生理研外国人教授として生理学研究所に 3 ヶ月間（平成 20 年 6 月 15 日—9 月 17 日）まで滞在した。グルタミン酸による陽イオン流入中には $GABA_A$ の作用が大きく増強されること、これは細胞内クロールイオンの平衡電位が、グルタミン酸投与前と比較し、約 20 mV も過

分極側にシフトすることによってもたらされることが判明した。このカチオン流入中の過分極シフトは KCC2 や NKCC1 などの従来の主な細胞内 Cl 濃度調節分子とは関連していないことが判明した。また、グルタミン酸ではなく、サソリ毒による膜電位依存性ナトリウムチャネルの恒常的開口、ナトリウムイオン流入によっても惹起された。陽イオン流入後は、細胞内 Cl イオン濃度増加によって、GABA は脱分極作用、しばしば興奮性作用へスイッチすることが判明した。これは、てんかんなど回路の過剰興奮時には GABA の作用が増強しより強力な抑制機構が惹起されることが予測される。また、LTP などの過剰興奮後には、GABA の抑制は減弱する可能性が示唆される。今後、なぜカチオン流入により細胞内 Cl イオンの活性が減弱（Cl 平衡電位の過分極シフト）が起こるのか、そのメカニズムについて Sikdar 教授の研究室と継続で解明に当たる。

(F) 発達生理研究系認知行動発達機構

共同研究者：Penphimopn Phongphanphanee 博士, 助手, チュラロンコン大学, タイ

研究テーマ：上丘における信号伝搬機構の研究

平成 17-20 年度に総合研究大学院大学博士課程に在籍したタイ国籍の Penphimopn Phongphanphanee 氏とともに行った研究である。指向運動の運動方向・振幅・タイミングの決定に重要な役割を果たす上丘の層間、層内での水平方向の信号伝搬を解析するため、64 チャンネルのアレイ電極によるフィールド電位記録とホールセルパッチクランプ法による細胞内電位の記録を組みあわせて、浅層の活動が GABA による抑制を減弱させた状況で中間・深層へと伝搬する過程を解析した。その成果の第一報は以下の論文として 2008 年に発表された。

Phongphanphanee P, Kaneda K, Isa T (2008) Spatio-temporal profiles of field potentials in mouse superior colliculus analyzed by multichannel recording. J Neurosci, 28: 9309-9318.

2.2 その他の国際共同研究による論文（in press を含む）

(A) 統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理部門

研究テーマ：ゼルニケ位相差顕微鏡法に関する研究

共同研究パートナー：R. Glaeser 博士, バークレイ国立研究所, USA

ゼルニケ位相差顕微鏡法を定量的に解析し、通常法に比べコントラストの向上が 4 倍以上良い こと、位相板による電子線ロスが理論値に近く 20% 程度であったことなどが示された。

業績：Danev R, Glaeser RM, Nagayama K. Practical Factors Affecting The Performance of A Thin-Film Phae Plate for Trans mission Electron Microscopy. (in press).

(B) 細胞器官研究系 生体膜研究部門

研究テーマ：FGF 制御下の神経細胞接着分子 NCAM のパルミトイル化は神経形態を決定する

共同研究パートナー：Alexander Dityatev 博士, 上級研究員, ハンブルグ・エッペンドルフ大学, ドイツ

細胞接着分子 NCAM は軸索伸長を促進し、神経系の発達に重要な役割を果たしている。ハンブルグ・エッペンドルフ大学（ドイツ）の Alexander Dityatev らはこの NCAM による軸索伸長には FGF 受容体を介したシグナル伝達と NCAM 自身の細胞内領域のパルミトイル化脂質修飾が重要であることを見出していた。しかし、FGF シグナルと NCAM のパルミトイル化との因果関係は不明であった。今回、Alexander Dityatev らは NCAM が FGF2 シグナルの下流でパルミトイル化されることを見出した。一方、当研究部門ではゲノムワイドに単離したパルミトイル化酵素を用いたパルミトイル化酵素スクリーニング法を確立しており、NCAM をパルミトイル化する酵素に関する共同研究を開始した。当部門においてどの酵素が NCAM をパルミトイル化しているかをスクリーニングした結果、23 種類の酵素ファミリーの中で DHHC 7（および DHHC3）が FGF2 の下流で活性化され、NCAM のパルミトイル化を担っていることを明らかにした。さらに、パルミト

イル化された NCAM はラフトと呼ばれる膜微小領域に濃縮し、軸索伸長を引き起こすことが明らかとなった。この研究は J Neurosci 誌の This week in the Journal でも紹介された。
Ponimaskin E, Dityateva G, Ruonala M, Fukata M, Fukata Y, Kobe F, Wouters F, Delling M, Bredt DS, Schachner M, Dityatev A (2008) Fibroblast Growth Factor-Regulated Palmitoylation of NCAM Determines Neuronal Morphogenesis. J Neurosci 28:8897-8907.

(C) 細胞器官研究系 生体膜研究部門

研究テーマ：CSP 蛋白質のパルミトイル化修飾および膜相互作用に関する研究
共同研究パートナー：Luke H. Chamberlain 博士, 上級研究員, エジンバラ大学, UK

CSP（Cysteine-string protein）蛋白質は DnaJ ファミリーに属するシャペロン蛋白質であり、シナプス伝達に関わる重要な蛋白質である。また、CSP 蛋白質は代表的なパルミトイル化修飾を受ける蛋白質であり、パルミトイル化修飾によりプレシナプス部位への輸送が制御されている。Luke H. Chamberlain らは CSP の膜画分との相互作用とパルミトイル化修飾との関係について研究を行ってきた。今回、当部門は Luke H. Chamberlain らと共同研究を行い、CSP のパルミトイル化を担う酵素としてゴルジ装置に局在する DHHC3, 7, 15, 17 を同定した。さらに、CSP がゴルジ装置でパルミトイル化を受けるためには、前もってゴルジ膜と弱く相互作用することが必要であることを示した。
Greaves J, Salaun C, Fukata Y, Fukata M, Chamberlain LH (2008) Palmitoylation and membrane interactions of the neuroprotective chaperone cysteine-string protein. J Biol Chem 283:25014-25026.

(D) 大脳皮質機能研究系 大脳神経回路論研究部門

共同研究者: Victoria M. Puig 博士 (JSPS Fellow；国籍 スペイン； Massachusetts Institute of Technology, USA)
研究テーマ: 大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの徐波における発火様式

Dr. Victoria M. Puig は 2005 年 1 月より 11 月まで生理研に滞在し、その後、米国に移動後も当部門と共同研究を続けている。大脳新皮質ニューロンは睡眠中に脱分極の Up 状態と過分極の Down 状態を繰り返し、1 ヘルツ以下の徐波と呼ばれるリズムで振動している。UP にはスピンドル波とガンマ波がのっている。皮質の抑制性ニューロンである FS 細胞には、Up の前半と後半のどちらかで発火しやすいものがみられた。二種類の FS 細胞はスピンドルやガンマ波での発火位相も異なっていた。これらの結果は、FS 細胞ごとに Up 状態での発火パターンが時空間的に厳密に決められていることを示唆している。
Puig MV, Ushimaru M & Kawaguchi Y (2008) Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP-states. Proc Natl Acad Sci USA 105:8428-8433.

(E) 大脳皮質機能研究系 脳形態解析研究部門

研究テーマ：網膜ギャップジャンクションの局在
共同研究のパートナー：John Rash 教授, コロラド大学, USA

Rash 教授は長年、凍結割断レプリカを用いたギャップジャンクションの分子組成や局在の解析を行ってきた。Rash 研で assistant professor として働いていた釜澤尚美は、昨年度より脳形態解析の特任助教となり、Rash 研で始めていた網膜ギャップジャンクションの分子組成の研究に当部門の凍結割断レプリカ免疫標識によるダブルレプリカ法を適用し、同じギャップジャンクションに connexin36 と connexin45 が共存し、それぞれ同じ分子同士の結合をキメラ状に形成している事を証明した。
Li X, Kamasawa N, Ciolofan C, Olson C O, Lu S, Davidson K G V , Yasumura T, Shigemoto R, Rash J E Nagy J I (2008)Neuronal gap junctions in rodent retina containing connexin45 also contain connexin36 in both apposing hemiplaques, forming bi-homotypic gap junctions, with scaffolding by zonula occludens-1.

J Neurosci 28:9769-9789.

(F) 大脳皮質機能研究系 脳形態解析研究部門

研究テーマ：脊髄後角のグルタミン酸受容体分布

共同研究のパートナー：Miklos Antal 教授、デブレツェン大学、ハンガリー

Antal 教授は平成 18 年度に生理研客員教授として 3 ヶ月滞在した。この間に当部門で行われている凍結割断レプリカ法を用い、ラット脊髄後角の AMPA 型および NMDA 型グルタミン酸受容体のシナプス局在を解析した。その結果、ほとんどの後角シナプスには、これらの受容体が豊富かつ均一に分布しているが AMPA 型受容体サブユニットの GluR1 のみについては、ほとんど発現していない少数のサブポピュレーションがある事を明らかにした。

業績：Antal M., Fukazawa Y, Eördögh M, Muszil D, Molnr E, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R (2008) Numbers, densities and co-localization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats. J Neurosci 28:9692-9701.

(G) 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門

研究テーマ：機能的 MRI(fMRI) を用いた脳機能の解明

共同研究のパートナー：Gian Luca Romani 教授, キエッティ大学 ITAB 研究所, イタリア

キエッティ大学 ITAB 研究所は、脳波、脳磁図、fMRI などの最新鋭の非侵襲的脳機能測定機器が設置されているイタリア最大規模の神経イメージングセンターである。柿木教授は、チーフである Prof. Gian Luca Romani とは以前より面識があり、fMRI 研究を希望する大学院学生 2 名（中田大貴、坂本貴和子）を 2005 年より派遣し、共同研究を行ってきた。中田大貴は「体性感覚刺激による Go/NoGo 関連脳活動」について、世界で初めて詳細に研究し、従来より行われてきた聴覚あるいは視覚刺激による Go/NoGo 関連脳活動とほぼ同じ部位が活動することを明らかにした。また、坂本貴和子は、歯科医としての経験を生かし、舌の前部と後部の刺激に対する脳活動部位を詳細に検討した。

業績：Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A, Perrucci MG, Del Gratta C, Kakigi R, Romani G (2008) Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. Neuroimage 39:1858-1866.

(H) 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門

研究テーマ：機能的 MRI(fMRI) を用いた脳機能の解明

共同研究のパートナー：Mark Hallett, 教授, NIH, USA

米国 NIH の Prof. Mark Hallett の研究室は、神経内科の臨床教室であるが、脳波、脳磁図、fMRI などの最新鋭の非侵襲的脳機能測定機器が設置されており、基礎研究でも高いレベルを誇っている。特に不随意運動を呈する患者の臨床研究及び感覚運動連関に関する基礎研究では世界一の研究室である。柿木教授は、Prof. Mark Hallett とは 20 年来の面識があり、運動に関連する研究を希望する博士研究員 3 名（田村洋平、和坂俊昭、木田哲夫）を 2004 年より派遣し、共同研究を行ってきた。田村洋平は神経内科医である利点を生かし、不随意運動の代表的疾患である dystonia、特に手に限局した dystonia を呈する患者さんの病態を電気生理学的に明らかにし、この患者さん達では第 1 次体性感覚野の抑制機能が低下していることを明らかにした。

Tamura Y, Matsuhashi M, Lin P, Bai O, Vorbach S, Kakigi R, Hallett M (2008) Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Movement Disord 23:558-565.

Tamura Y, Ueki Y, Lin PT, Vorbach S, Mima T, Kakigi R & Hallett M (2008) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Brain (in press).

(I) 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門

研究テーマ：自然な音に対するヒト聴覚野の慣れ (adaptation) の解明
共同研究のパートナー：Chiristian Altmann 博士, Associate Professor, Johann-Wolfgang-Goethe 大学（フランクフルト）, ドイツ

Dr. Chiristian Altmann は、ドイツ、Johann-Wolfgang-Goethe 大学（フランクフルト）の心理学教室で、主として機能的 MRI (fMRI) を用いてヒトの聴覚野機能を研究している。2004 年に柿木教授の研究室から発表した論文（Noguchi Y, Inui K, Kakigi R (2004) Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream. J Neurosci 24: 6283-6290.）に感銘を受け、高い時間分解能を有する脳磁図を用いて聴覚野における adaptation 効果を研究するため、日本学術振興会の外国人研究員に採択されて 2006 年 8 月より 2007 年 1 月までの 6 ヶ月間、柿木教授の研究室で共同研究を行った。

動物の声と単なるノイズを様々なタイミングで与えて聴覚誘発脳磁場を計測したところ、刺激提示の約 100 ms 後に生じる N1m 成分（主に lateral Heschl's gyrus の神経活動に由来）と、提示後約 200 ms 後に生じる P2m 成分（主に superior temporal gyrus の神経活動に由来）の両方において有意な adaptation 効果がおこることを明らかにした。ただしこれら 2 つは性質的に異なり、前者の adaptation が全く異なる 2 つの聴覚刺激の間でも生じたのに対し、後者の adaptation は 2 つの音が同じ周波数成分を含んでいる時のみに生じた。すなわち時間的に遅れた脳磁場反応ほど刺激への高い選択性を示しており、聴覚野における階層的処理を時間的な観点から描出した結果と言える。この研究は Cerebral Cortex 誌に掲載された。

Altmann CF, Nakata H, Noguchi Y, Inui K, Hoshiyama M, Kaneoke Y, Kakigi R (2008) Temporal dynamics of adaptation to natural sounds in the human auditory cortex. Cereb Cortex 18:1350-1360.

(J) 統合生理研究系 感覚運動調節研究部門

研究テーマ：動脈の圧受容器の機能変化と痛覚認知との関連の解明
共同研究のパートナー：Louisa Edwards 博士, 博士研究員, バーミンガム大学, UK

動脈の圧受容器（arterial baroreceptor）の変化は、ヒトの様々な機能に影響を及ぼすことが知られているが、痛覚認知に影響するか否かはいまだ不明であった。Dr. Louisa Edwards は、柿木教授の研究室では痛覚関連誘発脳波を精力的に研究していることを知り、共同研究を申し込んでこられた。Tulium-YAG レーザー光線（熱線）を痛覚刺激として用い、心電図を同時に記録して、どのタイミングで痛み刺激が与えられた時に、痛覚関連誘発脳波の波形が有意に変化するかを詳細に解析した。実験は生理学研究所で行い、データはバーミンガム大学で解析された。その結果、収縮期には脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下している事がわかり、動脈の圧受容器が痛覚認知に影響を及ぼすという仮説が立証された。この研究は痛覚研究のトップジャーナルである Pain 誌に掲載予定である。

Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X, Kakigi R (2007) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. Pain 137:488-494.

3　生理学研究所で研究活動を行った外国人研究者等

1. 職員・研究員

Dr. Kathleen S. Rockland (客員教授, USA)
Dr. Radostin Stoyanov Danev (助教, Bulgaria)
Dr. Mohammad I Hossain (研究員, Bandladesh)
Dr. Alexandre Roumenov Loukanov (研究員, Bulgaria)

2. 外国人客員教授・外国人客員研究員

外国人客員教授

Prof. Robert Martin Glaeser (Lawrence Berkeley National Laboratory, USA)

Prof. Mohamed Chahine (Université Laval, Canada)

Prof. Ravshan Z. Sabirov (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)

Dr. Petr G. Merzlyak (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan)

Dr. Johannes van der Want (University of Groningen, the Netherlands)

Prof. Sujit Kumar Sikdar (Indian Institute of Science, Bangalore, India)

Dr. Balasubramanian Senthilkumaran (University of Hyderabad, India)

Prof. Zhou Shisheng (周 士勝) (Medical College Dalian University, China)

外国人客員研究員

Dr. Abduqodir H. Toychiev (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)

Dr. Li Shuzhuang (PLA Dilan Junior College of Medicine, China)

Dr. Pratima Chaudhuri (Amity Institute of Biotechnology, India)

Dr. Ma Jianmei (馬 堅妹) (Dalain Medical University, China)

3. 生理研で研究活動を行った外国人研究者（3 ヶ月以上）

Dr. J J L van der Want (University of Groeningen, Holland)

Dr. Mohamed Chahine (Laval University and Le Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Canada)

Dr. Shu-zhuang Li (Medical Personnel Training Center of Shenyang District, China)

Dr. Petr Merzlyak (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Uzbekistan)

Dr. Ravshan Sabirov (Institute of Physiology and Biophysics, Academy of Sciences, Uzbekistan)

Dr. Abduqodir Toychiev (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)

Dr. Sujit Kumar Sikdar (Indian Institute of Science, India)

Dr. KIM Sun Kwang (Kyung Hee University, Korea)

Dr. Senthilkumaran Balasubramnian (University of Hyderabad, Dept. of Animal Sciences, India)

Dr. Ma Jianmei (Dailan Medical University, Chaina)

Dr. Fan Kai (Dailan Medical University, China)

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）

Dong Yulin (西安第四軍医大学, 中国)

Sanda Kyaw (University of Medicine 2, Yangon, Myanmar)

Min Jun Ki (Kyung Hee University, Korea)

Batu Keceli (トルコ；総研大生)

Wajeeha Aziz (パキスタン；総研大生)

Laxmi Kumar Parajuli (ネパール；総研大生)

Timotheus Budisantoso (オランダ；総研大生)

Dwi Wahyu Indriati (インドネシア；総研大生)

李海雄 (Korea；総研大生)

Akhilesh Kumar (India；総研大生)

Park, Jae Yong (Keimyung University, Korea)

Park, Se Jin (Korea University, Korea)

Lee, Kyung Eun (Korea University, Korea)

Jung, Min Kyo (Korea University, Korea)

Seok, Kwang Ho (Korea University, Korea)

Rahman, MD Mujibur (Kyung Hee University, Korea)

Kwon, Jee Young (Kyung Hee University, Korea)

Jeong, Seok Won (Kyung Hee University, Korea)

5. 生理研を訪問した外国人研究者

Dr. James Watson (Cold Spring Harbor Laboratory, USA)

Dr. Joan A. Steitz (Yale University, USA)

Dr. Daniel Minor (University of California, San Francisco, USA)

Dr. Antoine Triller (INSERM, École Normale Supérieure, France)

Dr. Daniel Choquet (CNRS, Université Bordeaux, France)

Dr. Michael Hausser (University College London, UK)

Dr. Peter Somogyi (Oxford University, UK)

Dr. Nigel J Emptage (Oxford University, UK)

Dr. Gina E Sosinsky (University of California, San Diego, USA)

Dr. Stephan J Sigrist (Universität Würzburg, Germany)

Dr. Volker Neugebauer (University of Texas, USA)

Dr. Wen Wang (Xi'jing Hospital, Xi'an, China)

Dr. Akos Kulik (University of Freiburg, Germany)

Dr. Andrea Lorincz (Institute of Experimental Medicine, Hungary)

Dr. Tan Heng (Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, China)

Dr. Barry J Richmond (NIMH, USA)

Dr. James J DiCarlo (MIT, USA)

Dr. Joel K. Elmquist (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA)

Dr. Hongtao Liu (China Medical University,China)

Dr. Ranokhon Kurbannazarova (National University of Uzbekistan, Uzbekistan)

Dr. Frank Wehner (Max-Planck-Institute of Molecular Physiology, Germany)

Dr. Cheng Tung Yen (National Taiwan University, Taiwan)

Dr. Murphy Timothy (University of British Columbia, Canada)

Dr. Belousov Vsevolod (Shemyakin-Ovchinnukov Institute, Russia)

Dr. Helmchen Fritjof (University of Zürich, Switzerland)

Dr. Portera Carlos (University of California Los Angels, USA)

Dr. Mostany Ricardo (University of California, LA, Mexico)

Dr. Jack Water (Northwestern University, USA)

Dr. Troy Margrie (University College London, UK)

Dr. 安田涼平 (Duke University, USA)

Dr. 大木研一 (Harvard University, USA)

Dr. 原田伸透 (University of Iowa, USA)

Dr. Thomas Boraud (Université Victor Segalen-Bordeaux 2, France)

Dr. 鮒恵子 (Göteborg University, Sweden)

Dr. Anna Ivanova (Chaité-University Medicine Berlin, Germany)

Dr. Krishunakumar Menon (Amrita Institute for Medical Sciences, India)

Dr. Kim InSun (Keimyung Universaity, Korea)

Dr. Han Sung Sik (Korea University, Korea)

Dr. Soe, Young Rok (Kyung Hee University, Korea)

Dr. Allan T. Gulledge (Dartmouth Medical School, USA)

Dr. J Paul Bolam (University of Oxford, UK)

6. 現在留学中、あるいは今年帰国した日本人研究者

藤原祐一郎 (USA から帰国、阪大・院医・統合生理)

納富拓也 (UK から帰国、東京医科歯科大学)

萩原明 (Harvard University, USA)

児玉貴史 (Salk Institute, USA)

春日井雄 (Insbruck University, Austria)

清水貴浩 (Belgium から帰国、細胞器官研究系　機能協関研究部門)

橘吉寿 (NIH, USA)

4　生理科学実験技術トレーニングコース 参加者アンケート

受講者　148 名、アンケート回答者　129 名　(すべてネット経由で回答)
受講者のうち回答率　87%

1. 参加者の身分 (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
学部学生	10	5	10	11	7
学部院生 (修士)	36	27	25	26	29
学部院生 (博士)	34	32	30	33	29
大学等の研究員 (ポスドク)	4	8	8	8	9
企業の研究者	6	9	7	7	7
国立研究所などの研究者	0	3	1	4	2
助手・講師	7	10	15	7	11
その他	3	6	4	3	6

※ 2006 年度以降は、参加者全体の統計

2. 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)(%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
インターネット	30	35	38	30	38
雑誌等の広告	3	2	0	1	0
友人・知人・先生の紹介	61	69	61	66	64
ポスター	17	7	7	16	16
以前参加したことがある	9	13	13	13	13
その他	1	0	1	2	2

3. 参加動機は？ (複数回答可)(%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
自分の研究のレベル向上	76	81	81	80	84
新たな分野を研究したい	49	54	46	57	47
他の研究者との交流	37	41	37	40	36
生理研や総研大の興味があった	21	23	18	24	16
その他	2	2	3	3	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について (複数回答可)(%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
便利でよかった	98	99	98	95	92
不便だった	0	0	0	3	0
やり方が分かりにくかった	1	1	1	0	2
連絡があまり来なくて心配だった	5	5	5	11	11
連絡が多すぎた	0	0	0	0	0

5. 受講料 (10,500) は？ (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
高い	13	7	2	5	4
ちょうどいい	60	61	61	65	57
安い	25	31	38	30	39

6. ロッジを利用しましたか？ (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
利用できた	18	15	28	25	20
希望したが利用できなかった	58	41	39	44	45
希望しなかった	23	44	34	30	35

7. トレーニングコースを利用するためにかかった交通費・宿泊費は？ (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
負担が大きい	21	21	15	8	19
これくらいはやむを得ない	69	66	71	81	64
大した負担ではない	9	13	15	11	16

8. 受講料・交通費・旅費の補助を、研究費・研究室・会社などから受けましたか？ (%)

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
すべて自己負担	53	44	46	50
部分的に (およそ 2/3 まで) 補助を受けた	15	10	11	11
ほとんど (およそ 2/3 以上) 補助を受けた	32	46	43	39

9. 講演はいかがでしたか？ (複数回答可)(%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
ためになった	53	69	65	66	71
面白かった	58	61	68	65	53
難しかった	31	34	29	9	32
興味がない分野で退屈だった	5	4	2	4	5
内容が簡単でつまらなかった	2	1	0	0	0
その他	3	4	7	3	9

10. 実習期間は？ (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
長い	5	2	2	6	5
ちょうどよい	64	81	83	70	74
短い	31	17	15	23	21

11. 実習内容 (%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
大変満足	51	55	69	55	51
満足	42	40	28	40	43
まあまあ	5	5	2	5	5
少し不満	1	0	1	0	1
かなり不満	0	0	0	0	0

12. 交流会に関して (複数回答可)(%)

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
研究所スタッフとの交流ができた	39	49	51	49	45
他の参加者との交流ができた	71	62	69	72	57
有意義だった	37	47	40	41	33
時間の無駄だった	2	1	0	1	0
不参加	11	11	6	5	20

5　多次元共同脳科学推進センター シンポジウム

5.1　多次元共同脳科学推進センター キックオフシンポジウム プログラム

2008 年 4 月 16–18 日, 岡崎カンファレンスセンター

センター開設宣言	池中一裕（生理学研究所）
脳内情報抽出表現研究	
日本の BMI 研究が目指すもの	川人光男（国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)）
侵襲型 BMI（1）	小池康晴（東京工業大学 精密工学研究所）
侵襲型 BMI（2）	長谷川良平（産総研 脳神経情報研究部門）
侵襲型 BMI（3）	北澤茂（順天堂大学 医学部）
低侵襲型 BMI	吉峰俊樹、平田雅之 (大阪大学 医学系研究科)
fMRI 信号のデコーディング	神谷之康（国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)）
NIRS+EEG	佐藤雅昭（国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)）
電極開発	鈴木隆文（東京大学 情報理工学系研究科）
BMI を活用したリバビリテーション	牛場潤一（慶応大学 理工学部）
BMI 型深部脳刺激法（DBS）	片山容一（日本大学 医学部）
脳神経倫理	佐倉統（東京大学　情報学環）
霊長類脳基盤研究開発	
霊長類を用いた脳研究の今後の展開	伊佐正（生理学研究所）
ウィルスによる遺伝子導入実験（1）	高田昌彦（東京都神経科学総合研究所）
ウィルスによる遺伝子導入実験（2）	島田隆（日本医科大学）
ウィルスによる遺伝子導入実験（3）	小林和人（福島県立医科大学）
ウィルスによる遺伝子導入実験（4）	山森哲雄（基礎生物学研究所）
マーモセット（1）	佐々木えりか（実験動物中央研究所）
マーモセット（2）	澤本和延（名古屋市立大学 医学部）
マーモセット（3）	中村克樹（国立精神・神経センター）
研究連携に関する報告	
地域連携に関する話題提供	佐野明人（名古屋工業大学 機械工学科）
Neuroscience Program モデル講義	
米国の neuroscience program の現状（1）	渡辺武郎（ボストン大学, 米国）
米国の neuroscience program の現状（2）	佐々木由香（MGH・ハーバード大学, 米国）
EU、特にフランスの現状	池中一裕（生理学研究所）
脳機能イメージング	福山秀直（京都大学 医学研究科）
神経発生学入門	宮田卓樹（名古屋大学 医学系研究科）
意見交換会	
Neuroscience Program モデル講義	
心理物理学入門	西田眞也（NTT コミュニケーション基礎科学研究所）
シナプス伝達入門	狩野方伸（東京大学 医学研究科）
システム神経科学入門	泰羅雅登（日本大学 総合科学研究科）

精神医学入門	曽良一郎（東北大学 医学系研究科）
計算論的神経科学入門	鮫島和行（玉川大学 脳科学研究所）
分子生物学	貝淵弘三（名古屋大学 医学系研究科）
システム的神経解剖学入門（模擬脳実習）	高田昌彦（東京都神経科学総合研究所）
閉会の辞	岡田泰伸（生理学研究所）

5.2 多次元共同脳科学推進センター シンポジウム —総合的に脳科学を理解する人材育成に向けてー プログラム

2008 年 12 月 6 日, 虎ノ門パストラル（東京都港区虎ノ門 4-1-1）

開会の挨拶	岡田泰伸　生理学研究所・所長
センターの説明	池中一裕　多次元共同脳科学推進センター・センター長
モデル講義 1（分子・細胞）	
講義（神経シグナル伝達メカニズム）	持田澄子　東京医科大学・教授
関連講演（TRP チャネルと脳・神経機能）	富永真琴　生理学研究所・教授
関連講演（神経変性疾患の分子機序）	高橋良輔　京都大学・教授
モデル講義 2（個体・行動）	
講義（自閉症の脳科学）	北澤茂　順天堂大学・教授
関連講演（発達障害の分子病態）	桃井眞里子　自治医科大学・教授
関連講演（視覚の心理物理）	西田眞也　NTT・主幹研究員
モデル講義 3（神経回路）	
講義（神経回路の構築）	宮田卓樹　名古屋大学・教授
講義（非線形光学と細胞機能計測）	根本知己　生理学研究所・准教授
関連講演（神経回路イメージング）	鍋倉淳一　生理学研究所・教授
関連講演（運動制御の神経回路）	南部篤　生理学研究所・教授
閉会の挨拶	岡田泰伸　所長

6 アウトリーチ活動、広報活動

6.1 主催講演会等

年月日	事項	場所	テーマ	参加者数
20.4.12	第 2 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	ホットなトウガラシとクールなミントでからだも元気！（富永真琴教授）	135
20.5.24	第 3 回せいりけん市民講座･世界脳週間 2008	岡崎げんき館	ジョジョに奇妙な脳科学（瀬藤光利准教授）	210
20.7.26	第 4 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	ほめて育てるを解き明かす 子どもから大人まで使える「ほめる」と「脳」の関係（定藤規弘教授）	230
20.10.26	第 5 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	メタボリックシンドロームはなぜおこる？（箕越靖彦教授）	120
20.11.1	第 6 回せいりけん市民講座	岡崎コンファレンスセンター	脳と心－脳科学の未来－（永山國昭教授）	200
20.11.12	せいりけん市民講座番外編	岡崎コンファレンスセンター	星をみる科学（主催：永山國昭教授）	500
21.3.8	第 7 回せいりけん市民講座	岡崎げんき館	GFP で光る熱帯魚でカラダの不思議を探る	

6.2 施設見学受入一覧

(平成 20 年度実績)

№.	見学者（団体）名	人数 (人)	見学日	備　　考
1	岡崎高校	4	4/3	小松教授
2	岡崎高校	6	4/22	小泉准教授（広報）
3	自動車技術会中部支部	20	4/24	小泉准教授 (広報)・根本准教授
4	岡崎市立葵中学校	4	5/20	深田教授
5	愛知教育大学	32	5/21	久保教授・小泉准教授（広報）
6	岡崎市立甲山中学校	9	6/11–12	職場体験 (電子顕微鏡室)
7	私学協会三河支部	10	6/17	小泉准教授（広報）
8	豊川市立音羽中学校	1	7/1	職場体験 (生体システム、生殖・内分泌発達、ネットワーク管理室、形態情報解析室、NMR 室、分析室)
9	東海大附属高輪台高等学校	19	7/23	永山教授 (山手地区)
10	岡崎市立甲山中学校	4	7/29	小泉准教授（広報）
11	安城市立安城北中学校	1	7/31	職場体験 (生体システム)
12	豊田西高校	14	8/4	有井准教授 (超高圧電子顕微鏡室)・小泉准教授 (広報)
13	岡崎市立竜海中学校	1	8/19	職場体験 (機器研究試作室)
14	愛知教育大学附属高校	20	8/19	柿木教授
15	西尾高校	5	8/20	川口教授 (山手地区)
16	岐阜大学院大学	34	8/22	永山教授 (山手地区)
17	岡崎市立美川中学校	4	8/27	清水助教
18	岡崎市立六ツ美中学校	3	9/4	職場体験 (ナノ形態生理研究室・山手地区)
19	千葉大学	12	9/30	小泉准教授（広報）
20	名古屋大学附属高校	1	11/6	南部教授
21	岡崎市立竜南中学校	3	11/14	職場体験 (ネットワーク管理室)
22	岡崎市立葵中学校	2	11/20–21	職場体験 (動物実験センター)
23	海陽中等教育学校	10	11/26	村上准教授 (山手地区)
24	大府市理科研究部	17	12/24	渋谷教授・小泉准教授 (広報)
25	岡崎北高校	44	12/26	小泉准教授 (広報)
26	岡崎市立南中学校	5	1/27	箕越教授
27	文部科学省	4	1/30	広報展開推進室
28	新日本有限会社監査法人	3	2/5	小泉准教授 (広報)
29	英国大使館	7	2/10	伊佐正教授・小泉准教授 (広報)
30	岡崎高校教諭・岡崎市教育委員会・岡崎南ロータリークラブ	30	2/10	小泉准教授 (広報)
31	愛知工業大学名電高校*	11	2/24	小泉准教授 (広報)
32	立命館高校*	25	3/5	小泉准教授 (広報)
33	愛知教育大学附属岡崎中学校*	6	2/27	小泉准教授 (広報)
34	一般展示室見学	14	12/15–3/13(5 回)**	広報展開推進室
計		385		

*:予定、**:5 回のうち 1 回は予定

6.3 生理学研究所講師派遣等一覧

年月日	事項	場所	職種	氏名	テーマ
20.6.21	コスモサイエンスコース	岡崎北高校	教授	南部 篤	脳科学はおもしろい
20.8.5		岡崎市教育委員会	教授	渋谷まさと	
20.8.9	岡崎市民大学	岡崎市民会館	教授	永山國昭	見えないものを観る–バイオイメージング
20.8.19		愛知教育大学附属高校	教授	柿木隆介	
20.10.29	学術研修	岡崎市歯科医師会	准教授	等　誠司	成体脳における神経細胞新生と気分障害—動物の研究どこまでわかるのか
20.11.18		静岡聖隷福祉事業団	准教授	小泉　周	
20.11.21	親子おもしろ科学教室	岡崎市立小豆坂小学校	准教授	村上政隆	生物からの電気
20.11.26	岡崎市医師会講演会	岡崎市医師会	教授	伊佐 正	「脳・脊髄損傷後の機能回復の脳内メカニズム」–損傷からの回復とリハビリテーション–
20.12.4	岡崎市出前講授業	岡崎市立北野小学校	准教授	窪田芳之	科学研究者へなりたい君へ〜先輩からのコメント〜
20.12.6		岡崎高校	准教授	小泉 周	医学、研究、留学
21.1.22	第 16 回疫学セミナー	金沢市文化ホール	准教授	小泉 周	科学研究成果の広報のあり方
21.1.23	自然科学研究機構 安全衛生教育講演会	岡崎コンファレンスセンター	教授	箕越靖彦	メタボリックシンドロームはなぜおこる？
21.2.9	第 42 回城北科学の日	岡崎市立城北中学校	准教授	小泉 周	“心と体の科学” 脳にだまされる？！ 錯視・錯覚の不思議
21.2.10	第 95 回国研セミナー	生理研 1 階会議室	准教授	平林真澄	発生工学技術の社会貢献–食糧生産から再生医療まで–
21.2.20	愛知みずほ大学公開講座	愛知みずほ大学	教授 准教授	渋谷まさと 小泉 周	「いのちを大切にする教育」の新たな展開を求めて 〜教材開発と人材の発掘〜

6.4 新聞報道

日付	記事内容	該当者	新聞
2008/1/3	新春アンケート（年頭挨拶）		東海愛知
2008/1/10	ビデオ論文を世界発信		中日
2009/1/10	理科教育－現場から④ー	永山國昭教授	日本経済
2008/1/16	サルの脳情報　ロボ動かす	川人光男教授	朝日
2008/1/24	ダウン症解明のカギに　網膜神経形成タンパク質	小泉周准教授	中日
2008/1/24	ダウン症原因究明に“光”　生理研・米チームが解明	小泉周准教授	東海愛知
2008/1/24	神経整列させるたんぱく質	小泉周准教授	読売
2008/1/24	神経の働き高速抑制　目の捕捉　仕組み判明	伊佐正教授	日経産業
2008/1/24	特殊たんぱく質ダウン症関与か	小泉周准教授	日本経済

日付	記事内容	該当者	新聞
2008/1/24	視界に飛び込んだ物体に反応　眼球を「ストップモーション」に	金田勝幸助教	毎日
2008/1/24	ダウン症解明の突破口に	小泉周准教授	毎日
2008/2/1	ダウン症の関連物質　網膜の規則正しい構造に関与	小泉周准教授	朝日
2008/2/16	キレる脳解明へ一歩	中田大貴研究員	中日
2008/2/16	最先端の研究身近に感じて　生理研が市民講座		中日
2008/2/16	「キレる脳」解明へ道筋	中田大貴研究員	毎日
2008/2/16	アミノ酸が大きな役割　生理学研が解明	金田勝幸助教	共同通信
2008/2/16	動作・思考の電気刺激実験　¡我慢¿で血流上昇	中田大貴研究員	東海愛知
2008/2/16	生理研市民講座　岡崎げんき館で開催		東海愛知
2008/2/17	脳内アミノ酸　目の動き抑制	金田勝幸助教	日本経済
2008/2/17	アミノ酸視線止める	金田勝幸助教	中日
2008/2/18	脳の前部前頭前野　思考抑制の動きも　生理研、血流測定で解明	中田大貴研究員	日経産業
2008/2/24	「岡崎げんき館」市民講座を開催		読売
2008/2/29	「からだの科学」開講　岡崎げんき館で市民講座		毎日
2008/3/19	アルツハイマー病因子　脳内リン脂質分布解明	瀬藤光利准教授	中日
2008/3/19	「リン脂質」を画像解明	瀬藤光利准教授	中部経済
2008/3/19	体内の未知物質探る新技術開発	瀬藤光利准教授	東海愛知
2008/3/19	体内物質の分布画像化　アルツハイマー病など原因究明に期待	瀬藤光利准教授	日本経済
2008/3/19	異常物質を抽出・画像化　質量分析技術　難病治療に応用	瀬藤光利准教授	毎日
2008/4/5	岡崎の生理研にセンター　脳研究　文系も集う		中日
2008/4/5	心をのぞく 1　感じた痛み測れるかも	柿木隆介教授	朝日
2008/4/5	脳科学研究に新センター設立　生理研		東海愛知
2008/4/5	文理超え脳科学研究　岡崎にネットワーク拠点		毎日
2008/4/6	インフルエンザウイルス　詳細な姿撮影成功	永山國昭教授	毎日
2008/4/7	統合的な脳研究センター設立		日本経済
2008/4/7	脳研究で新センター　16 日開設　他機関と連携推進		日刊工業
2008/4/11	病気関連対内物質　分布画像化	瀬藤光利准教授	科学
2008/4/12	生理研が市民講座　きょう岡崎げんき館で		東海愛知
2008/4/15	脳科学は広い学問		日刊工業
2008/4/16	「右脳マウス」を発見　九大などの研究グループ	重本隆一教授	共同通信社
2008/4/16	脳全体　右脳のマウス	重本隆一教授	日本経済
2008/4/17	“左右脳とも右脳”マウス発見　内蔵配置と無関係確認	重本隆一教授	日刊工業
2008/4/17	脳に電極　義手操作　阪大制御研究、本格化	川人光男教授	朝日
2008/4/24	褒め言葉は「報酬」　生理研　脳の血流変化を画像化	定藤規弘教授	日本経済
2008/4/24	褒められるほど脳の血流活性化	定藤規弘教授	中日
2008/4/24	お金得たとき・他者の好評価受けた時　脳の同じ部位が反応	定藤規弘教授	日刊工業
2008/4/24	ほめ言葉などで脳の「綿条体」反応	定藤規弘教授	東海愛知
2008/4/24	褒められた時お金もらった時　脳内は同じ部位反応	定藤規弘教授	毎日
2008/4/24	食欲・物欲満たされると反応する脳部位	定藤規弘教授	読売
2008/4/24	褒められると脳内は活発に	定藤規弘教授	静岡
2008/4/29	痛みを解明、治療に生かす	宮田麻理子准教授	中日
2008/5/6	第 2 回せいりけん市民講座　からだの科学		東海愛知
2008/5/25	市民講座 200 人に研究成果を披露		毎日
2008/5/27	高校生が実験披露子どもたち歓声　岡崎げんき館		朝日
2008/5/27	気分安定薬で神経幹細胞増　投薬による脳修復に期待	等誠司准教授	共同通信社
2008/5/28	そううつ病の薬　脳神経再生促す効果	等誠司准教授	日本経済
2008/5/28	気分安定薬投与で神経幹細胞が増加	等誠司准教授	中日
2008/5/28	気分安定薬　脳内神経幹細胞を増加　生理学研、マウスで確認	等誠司准教授	日刊工業

日付	記事内容	該当者	新聞
2008/6/6	薄まると感じる酸っぱさ　酸味センサーの仕組み解明	稲田仁特任助教	共同通信社
2008/6/7	世界初「オフ反応」　舌の「酸味センサー」反応を解明	稲田仁特任助教	読売
2008/6/7	刺激の終了後に反応　舌の酸味感じる物質　ネズミで解明	稲田仁特任助教	日刊工業
2008/6/7	酸味の仕組み解明　生理研グループ	稲田仁特任助教	東海愛知
2008/6/11	岡崎市民大学　永山國昭「見えないものを観るーバイオイメージング」	永山國昭教授	東海愛知
2008/6/12	酸味は危険、去るのを待って　舌は“賢く”反応開始　生理研、マウスで確認	稲田仁特任助教	日経産業
2008/6/23	ホヤ精子のたんぱく質　がん抑制遺伝子に類似	岡村康司教授	日経産業
2008/6/25	脳科学　進む異分野連携　生理学研究所　多彩な専門家を育成	川人光男教授	読売
2008/6/25	愛知スーパーハイスクール　「環境」テーマに 3 年間　大学など連携視野　岡崎北が研究指定校		東海愛知
2008/6/25	ホヤたんぱく　がんを抑制？　阪大・生理研、解明へ	岡村康司教授	朝日
2008/6/27	ニホンザルで脳研究　生理研、精神疾患解明へ		東海愛知
2008/6/27	気分安定薬　脳内神経幹細胞を増加	等誠司准教授	科学
2008/6/28	「ほめる」と「脳」は変わる　来月 26 日　生理研教授が解説　岡崎げんき館	定藤規弘教授	東海愛知
2008/6/28	「ほめる」について探究　来月 26 日げんき館で市民講座	定藤規弘教授	岡崎ホームニュース
2008/7/4	酸味刺激　終了後に反応	富永真琴教授	科学新聞 NEWS
2008/7/16	著名・有名人ら豪華講師が講義　月末から岡崎市民大	永山國昭教授	中日
2008/7/16	細胞活動　検知感度数倍－ 10 倍　理研などがセンサー	岡村康司教授	日経産業
2008/7/18	蛍光タンパク質組み入れ　膜電位プローブ感度向上	岡村康司教授	科学
2008/7/22	ダイエットは遺伝子の傷治す!?	瀬藤光利准教授	毎日
2008/7/23	細胞表面で抗ウイルス　たんぱく質、構造解明	岡村康司教授	日経産業
2008/8/7	脳の微細な血流　高精度で測定	畑中伸彦助教	日本経済
2008/8/18	脳内血流を超音波測定　生理学研　手術時に活用へ	畑中伸彦助教	日刊工業
2008/8/21	文科省　来年度から　光工学の応用も		日刊工業
2008/8/29	脳表面の血流をリアルタイム測定	畑中伸彦助教	科学
2008/9/11	統合失調症　未成熟脳細胞関係か	宮川剛教授	中日
2008/9/11	統合失調症　脳・海馬に未発達部発見　診断・治療法に道	宮川剛教授	日刊工業
2008/9/11	統合失調症の原因解明　脳に未成熟神経細胞	宮川剛教授	日経産業
2008/9/11	統合失調症で脳内に異常発見	宮川剛教授	日本経済
2008/9/11	統合失調症　脳に未成熟な領域　マウスで確認　治療法開発も	宮川剛教授	毎日
2008/9/19	統合失調症マウス　脳に未成熟な部分	宮川剛教授	科学
2008/9/23	超音波で脳表面の血流測定	畑中伸彦助教	中部経済
2008/10/1	目の見えないマウス、光に反応　視覚回復の治療応用も	小泉周准教授	日本経済
2008/10/1	網膜色素変性症マウス　メラノプシンで視覚回復	小泉周准教授	日刊工業
2008/10/1	目の見えないマウス、光に反応　視覚回復の治療応用も	小泉周准教授	日本経済（東京）
2008/10/2	ハエが熱感じる機能解明	富永真琴教授	日経産業
2008/10/2	Scientists restore vision in mice	小泉周准教授	The Japan Times
2008/10/4	岡崎 RC　11 カ国の人が交流　「しし鍋」や「もちつき」		中日
2008/10/11	特集　最先端の研究を身近に　自然科学研究機構生理学研究所		東海愛知
2008/10/15	視覚補う脳の仕組み発見　リハビリ応用に期待	吉田正俊助教	東京
2008/10/16	「リハビリで視覚回復」　脳損傷サル実験で判明	吉田正俊助教	中日

日付	記事内容	該当者	新聞
2008/10/17	“危険な熱さ”を感じる　ハエのセンサータンパク質	富永真琴教授	科学
2008/10/24	「公開、治療につながれば」　ワトソン博士来日公演		朝日
2008/10/24	ノーベル賞功績　実験見に来て　緑色蛍光たんぱく質　岡崎・生理学研、来月に公開		朝日
2008/10/24	“光る脳”見る体験も　１日生理研が研究成果を公開		東海愛知
2008/10/25	研究の進め方など講演　ノーベル賞受賞のワトソン博士		毎日
2008/10/25	DNA の二重らせん構造解明　ワトソン博士が講義		読売
2008/10/25	「二重らせん」のワトソン氏講演		朝日
2008/10/25	自然科学研究機構生理学研究所　来月１日、一般公開で講演会や実演		岡崎ホームニュース
2008/10/25	秘訣は「ライバル」　ノーベル賞　ワトソン博士講演		中日
2008/10/27	脳科学　生理学研究所　仕組み解明　世界と競る		日本経済
2008/10/28	カフェインで鎮痛　新薬開発に道	久保義弘教授	毎日
2008/10/29	カフェインを鎮痛剤に　生理学研、刺激作用を研究	久保義弘教授	日刊工業
2008/10/29	カフェインに鎮痛効果　新薬開発に応用の可能性	久保義弘教授	日本経済
2008/10/29	カフェイン効果　対照的　人間には「鎮痛薬」	久保義弘教授	中日
2008/10/31	生理学研あす施設一般公開　ノーベル賞企画も		中日
2008/10/31	生理学研究所が施設を一般公開　あす、岡崎で		読売
2008/11/2	生命の働き　光って見える　脳細胞や体の動き、花粉症・・・仕組みが詳しく分かるよ		中日新聞こどもタイムズ
2008/11/5	ノーベル賞		東海愛知
2008/11/6	研究所を公開　岡崎の自然科学研究機構生理学研究所		毎日
2008/11/14	痛み緩和ワサビが鍵　血管痛など軽減も　岡崎の研究所　アルカリ性の刺激のセンサー解明	富永真琴教授	中日
2008/11/14	「アルカリで痛む」・・・・・緩和に道　生理学研	富永真琴教授	毎日
2008/11/14	アルカリ溶液の反応仕組み解明　生理研　注射液の痛み＝ワサビの刺激	富永真琴教授	日本経済
2008/11/15	アルカリ物質による痛み　メカニズム　初の解明	富永真琴教授	読売
2008/11/17	アルカリ性物質の痛み　生理学研、受容体を解明　“わさび”感知と同じ	富永真琴教授	日刊工業
2008/11/17	失われた視覚補う　脳の機能を解明	伊佐正教授	日経産業
2008/11/18	右脳と左脳　神経に大小差　シナプス着目で解明	重本隆一教授	中日
2008/11/18	右脳と左脳、構造の違い発見　生理研がマウスで	重本隆一教授	日本経済
2008/11/18	右脳と左脳　構造違った	重本隆一教授	毎日
2008/11/19	マウス脳の左右に機能差　人間も解明可？	重本隆一教授	東海愛知
2008/11/19	右脳・左脳　機脳の違い　海馬のシナプスで解明	重本隆一教授	日刊工業
2008/11/21	肥満情報－インスリン分泌　神経経路　東北大が解明	箕越靖彦教授	日刊工業
2008/11/28	左脳と右脳　構造に違い　海馬シナプス密度が非対称	重本隆一教授	科学
2008/11/29	脳神経の構造解明へ　記憶つかさどる「海馬」　シナプス大小　左右で違い	重本隆一教授	岡山日日
2008/12/7	情報 BOX　海馬の構造に左右差	重本隆一教授	読売
2008/12/10	先端支えるクラゲの光		読売
2008/12/11	広報展示室オープン　最先端の研究成果　見に来てね		中日
2008/12/11	生理学研究所広報展示室オープン　最新の成果をパネル展示		東海愛知
2008/12/11	研究成果紹介の展示室オープン　岡崎・生理研		毎日
2008/12/11	かめばかむほど脳活性化　生理研が立証	柿木隆介教授	毎日
2008/12/11	脳血流から画像　見た文字・図形を再現	定藤規弘教授	読売
2008/12/11	見たままをコンピューター画像に　夢の「再現」夢じゃない？　脳の活動パターンを読み取り	定藤規弘教授	毎日

日付	記事内容	該当者	新聞
2008/12/11	あなたの夢　見えるかも!?　脳活動の映像化成功	定藤規弘教授	中日
2008/12/11	あなたのひらめき画像に!?　見ている文字・形　脳活動から推測	定藤規弘教授	日経産業
2008/12/11	かめばかむほど脳の反応向上　岡崎の生理研解明	柿木隆介教授	読売
2008/12/11	かむ動作と脳　関係立証　脳波測定　覚醒の部位活性	柿木隆介教授	日刊工業
2008/12/11	見た文字・形　脳分析し再現	定藤規弘教授	朝日
2008/12/11	ガムかむと脳が活発に　生理学研教授　「運転中の効果を証明」	柿木隆介教授	日本経済
2008/12/11	ガムかむ→脳活性化岡崎の研究所　脳波測定で証明	柿木隆介教授	中日
2008/12/11	「ガムをかめばかむほど脳活性化」　愛知の研究所が発表	柿木隆介教授	朝日
2008/12/11	科学満喫　岡崎の生理学研　人体模型ガチャガチャ・GFP で光る細胞		朝日
2008/12/12	人が見た文字・図形　脳活動から画像再現	定藤規弘教授	日本経済
2008/12/12	ガムかむと脳が活発に　生理学研究所教授　「運転中の効果を証明」	柿木隆介教授	日本経済
2008/12/12	最新の科学研究紹介　岡崎・生理学研究所		読売
2008/12/12	脳内イメージを画像化コンピューターで再現	定藤規弘教授	日刊工業
2008/12/12	生理学研究所　“理科”を身近に体験　広報展示室で成果公開		中部経済
2008/12/17	ジストニア発症　仕組みを解明　生理研	南部篤教授	日本経済
2008/12/17	ガムをかむと脳の働き活発に	柿木隆介教授	朝日小学生
2008/12/24	先端脳科学　進む実用化－上－　消費者の意識を分析		日経産業
2008/12/25	先端脳科学　進む実用化－下－　義手でも感覚を認識		日経産業
2009/1/1	新春を迎えて	岡田泰伸所長	東海愛知
2009/1/1	新春アンケート（年頭挨拶）	岡田泰伸所長	東海愛知
2009/1/9	噛むことで脳は活発に	柿木隆介教授	科学
2009/1/15	「かむ」って大事だよ	坂本貴和子研究員	朝日小学生
2009/1/15	2008 年度技術トレンド調査 14 位 そううつ病の薬、脳神経再生促す効果発見、幹細胞を活性化	等誠司准教授	日経産業
2009/1/15	技術トレンド 08 年度調査 3 位 膵臓細胞、増殖の仕組みを発見、糖尿病治療に応用も	箕越靖彦教授	日経産業
2009/1/23	柔らかい関節でバランス ATR が人型ロボット	川人光男教授	日刊工業

7　日米科学技術協力「脳研究」分野 採択課題

1. 共同研究者派遣

所属・職・氏名	研究分野・研究課題名	派遣先	期間
東北大学 大学院 薬学研究科・助教・小原祐太郎	[1] 認知と学習の神経機構 神経系細胞における NGF の ERK5 活性化機構とその生理的意義の解明について	Vollum Institute, Oregon Helth & Science University	1 ヶ月
放射線医学総合研究所 分子イメージングセンター・主任研究員・高橋英彦	[3] 情動・記憶の神経機構 中枢情動過程のニューロフィードバックによる制御に関するリアルタイム fMRI 研究	Division of Biology, Option Representative of Computation and Neural Systems, California Institute of Technology	3 ヶ月
京都大学 大学院 医学研究科・客員研究員・阿部十也	[1] 認知と学習の神経機構 過去に習熟した運動技能を活用して新しい技能を効率的に獲得する学習メカニズムの解明	Human Cortical Physiology Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke	9 ヶ月

2．グループ共同研究

日本側代表者	研究分野・研究課題名	米国側代表者	研究期間
東京大学 大学院 理学系研究科・教授・岡 良隆	[3] 情動・記憶の神経機構 嗅覚系に対するペプチド神経修飾の細胞生理学的研究	Michigan State University, Associate Professor Heather Eisthen	18.4.1-21.3.31 (3 年間)
自然科学研究機構 生理学研究所・教授・南部 篤	[2] 運動の発現・制御の神経機構 トランスジェニックマウスモデルによるジストニアの病態に関する研究	Mount Sinai School of Medicine, Associate Professor Pullanipally Shashidharan	18.4.1-21.3.31 (3 年間)
自然科学研究機構 生理学研究所・助教・松井 広	[1] 認知と学習の神経機構 小脳運動学習における神経細胞－グリア細胞間相互作用の役割	Vollum Institute, Professor Craig E. Jahr	19.4.1-22.3.31 (3 年間)
理化学研究所 脳科学総合研究センター・研究員・Gepshtein Sergei	[4] その他 運動適応効果の矛盾の解明に向けて	Vision Center Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, Professor and Director Thomas D. Albright	19.4.1-21.3.31 (2 年間)
九州大学 大学院歯学研究院・教授・平田雅人	[4] その他 神経成長因子の分泌を調節する新規分子の役割解明研究	Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison, Earl W. Sutherland Professor of Biochemistry Thomas F.J. Martin	20.4.1-23.3.31 (3 年間)
大阪大学 大学院 医学系研究科・教授・岡村康司	[2] 運動の発現・制御の神経機構 軸索起始部におけるイオンチャネル分布の分子制御機構	Department of Neurology, University of Pennsylvania, Assistant Proessor Edward C. Cooper	20.4.1-23.3.31 (3 年間)

3．情報交換セミナー

所属・職・氏名	研究分野・セミナー名	米国側代表者	開催期間
藤田保健衛生大学医学部・教授・原田信広	[3] 情動・記憶の神経機構 脳機能における性差とステロイドホルモン作用	Colorado State University, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Professor Robert J. Handa	20.9.8〜20.9.11 (4 日間)

第 VII 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，個人情報に係る事項，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，１６年４月１日から施行する。
附　則この規則は，１７年３月１８日から施行する。
附　則この規則は，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 年度計画（平成 20 年度）抜粋[*9]

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

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、物質科学、エネルギー科学、生命科学等（以下「各分野」という。）、自然科学分野における研究所等（本機構が設置する大学共同利用機関をいう。以下同じ。）の役割と機能を一層充実させる。

また、各分野間の連携を積極的に行い、学際的・国際的研究拠点形成を目指す。

研究所等で得られた研究成果を、国内外の学会等において積極的に公表をする。

研究所等に置かれた運営会議は、共同研究計画に関する事項、研究者人事等に関する事項、組織の改編に関する事項及びその他研究所等に関する重要事項で研究所長等が必要とする事項について諮問を受け、答申する。

各分野において研究の進展、公表の状況、研究者等の大学や研究機関との交流の状況等をまとめ、研究水準・成果の検証を行うため、外部委員を含む委員会で自己点検を行う。

各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）

分子生物学、細胞生理学、生物物理学、神経解剖学、神経生理学、神経発生学、感覚情報生理学、認知行動学、病態生理学等広範な生理学分野及び関連分野において、ヒト及び動物の生体の機能とメカニズムを解明するため、世界的に高水準な研究基盤を発展強化するとともに、共同研究等により全国の関連研究者との連携を一層強化する。

① 機能的磁気共鳴画像診断装置（fMRI）や脳磁計等の脳イメージング技術を用いて、霊長類の高次脳機能の発達や機能代償に関わる研究及びヒトの社会的認知能力（social cognition）の発達過程に関わる研究を進める。遺伝子改変動物を用いた行動・代謝機能の研究を進める。

② 位相差電子顕微鏡等の超分子機能解析技術の向上を図る。バイオ分子センサー等の超分子的メカニズムの研究を推進する。

③ 生体恒常性維持のメカニズム及びその発達、破綻による病態等の分子・細胞メカニズムに関する基盤的研究を進める。

④ 大脳皮質、大脳基底核、視床等における神経回路の機能、グリアの働き等を、多面的に解析する。てんかん等の神経疾患モデル動物の病態解析を進める。

（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

① 研究連携委員会及び研究連携室において、研究所等間の研究連携及び研究交流の促進を図る。また、研究連携室の主導で、機構内分野間の連携による新分野形成に向けた活動を実施するとともに、これまでの進展状況の検証を行い、更なる活動の強化を図る。

② 知的財産室及び知的財産委員会において、知的財産の創出・取得・管理・活用を積極的に行う。

[*9] 全文は、自然科学研究機構ウェブサイトの掲載。http://www.nins.jp/pdf/h20keikaku.pdf

③ 各研究所等は、引き続き自己点検、外部評価を実施し、研究の質の向上に努める。
④ 各研究所等は、ポストドクトラル・フェローシップを維持して、引き続き若手研究者の育成に努める。
⑤ 他研究機関、大学、企業との研究者交流等の促進のため、分野間連携に係るシンポジウム等、引き続き広く開放された研究会等を企画・実施する。
⑥ 各分野間の連携を目指して、岡崎統合バイオサイエンスセンターでは、膜蛋白質研究、環境物質研究、バイオイメージング手法開発などを中心に統合バイオサイエンス研究を発展させ、各研究所間及び他研究機関との研究連携を引き続き強化する。

各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)
① 新領域開拓を目指す討論の場として生理学研究所研究会等を開催する。顕著な成果をあげた若手研究者に、研究推進のための支援を行う。
② 発展が期待される研究テーマを、広く公募して一般共同研究として設定する。計画共同研究として、新たに「位相差低温電子顕微鏡の医学・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」を開始する。「バイオ分子センサー」事業を強力に推進し、その成果を発信する。
③ 改組により脳機能計測・支援センターと情報処理・発信センターを設置する。脳科学推進のための多次元共同脳科学推進センターを新たに設置する。行動・代謝分子解析センターの充実を継続して行う。

(中略)

2 共同利用等に関する目標を達成するための措置

(1)共同利用等の内容・水準に関する目標を達成するための措置

① 引き続き、共同利用・共同研究(以下「共同利用等」という。)の内容や水準を向上させるための基本的方策(募集の内容、周知の方法、フィードバックシステムを含む)を策定し、具体的運営に関して、運営会議に諮りつつ推進する。
② 大型の装置や施設を活用した共同利用等を推進する。また、共同研究の相手方機関の設備・研究環境も活用できるよう、必要に応じて本機構研究者を派遣する等、双方向性のある研究体制の整備を更に進め、実施する。
③ 引き続き、共同利用公募に関して、必要分野ごとの審査委員会の審査によりテーマを採択する。共同利用等の運用全般については、外部委員を含む委員会で検証し、今後の運用に反映させる。
④ 国際戦略本部及び各研究所等において、各分野の国際的窓口機能(国立天文台の研究連携室など)を向上させ、国際共同研究及び国際協定に基づいた様々な研究活動の積極的な展開を図るとともに、成果の分析等によって、国際協力活動を更に強化する。
⑤ 共同利用等の実施、募集、成果等について、ホームページ、大学その他研究機関への通知等により情報公開を積極的に行い、新たな利用者や研究者の発掘に努め、利用者の便宜を更に図る。
⑥ 情報ネットワーク等インフラストラクチャーの改善を行い、引き続き共同利用等の環境整備を行う。更に、分子科学研究所においては、「化学系研究設備有効活用ネットワーク」の各地域拠点全国拠点の組織化に向けた活動を引き続き行う。また、それを運用する管理システムの改善を進める。
⑦ 各分野の研究者コミュニティの参画を得て、引き続き利用者の要望を一層取り入れた共同利用等の計画の具体的検討を行う。
⑧ 分野間連携における学際的・国際的研究拠点の形成に向けた共同利用等を、引き続き実施するとともに、

国内外との共同利用等を通じて学際的な研究を更に推進する。
⑨ 引き続き、高度な実験装置・観測装置の開発整備、増強、改良を進め、共同利用等に提供する。
各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

(生理学研究所)
① 動物実験の更なる適正化を図るために、動物実験管理の体制を整備する。
② 計画共同研究の一環としてトランスジェニックラット、遺伝子ノックアウトマウスを作製する。新しいノックアウトラットの作製法等の技術開発を継続して行う。
③ ニホンザルのナショナルバイオリソースプロジェクト（NBR）事業を更に強力に推進するために、NBR推進室の体制強化を図る。NBR 事業においてニホンザルの供給を本格化させるとともに、ニホンザル供給有償化に関する問題点の検討を行う。

（2）共同利用等の実施体制等に関する目標を達成するための措置
本機構全体として、活発な共同利用等の実施体制に関して以下のような措置をする。
① 共同利用等に供するための機器開発を行える環境を引き続き整備し、大学・学会等と広く協力して、共同利用等の計画の採択、実施体制の検討を行うために、外部委員を含んだ委員会において、資源配分の公平性と透明性の向上を図る。
② 共同利用等の計画の採択の際に萌芽的研究の推進の観点も充分考慮する。
③ 共同利用等の成果は、引き続き学術雑誌、出版物、ホームページ等の多様なメディアを活用して公表する。
④ 引き続き、共同利用等の外部評価を行うとともに、その評価結果を、今後の運用に反映させる。
⑤ 技術職員の技術力向上のため、引き続き研修等の充実を図る。また、自然科学研究機構技術研究会の充実を図る。
⑥ 特別共同利用研究員等若手研究者に対する研究支援を強化する。
⑦ 共同利用者用の宿泊施設について、引き続き付帯設備等の充実を検討し利便性の向上を図る。
⑧ 国内外の共同研究者に対して実験・観測データの公開を引き続き進める。
各分野の特記事項を以下に示す。

(中略)

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
① 総合研究大学院大学の教育に積極的に参加するなど、大学院教育を実施する。総合研究大学院大学の５年一貫制大学院教育等によって、自然科学の広い視野と知識を備えた若手研究者の育成を推進する。また、大学院教育に関する検討会において、大学院教育を一層充実させるための検討を行う。
② 8 専攻の教員約 330 名が学生約 170 名に対し、講義、単位認定、学位授与に加えて、各種セミナーによる総合的大学院教育を行う。
③ 東京大学大学院理学系研究科、名古屋大学大学院理学研究科、同工学研究科、北海道大学大学院工学研究科、京都大学大学院理学研究科、富山大学大学院理工学研究科等との間で、緊密な連携のもとに大学院教育を行う。
④ 各研究所等の研究教育職員は、要請に応じて特別共同利用研究員として学生を受託し、大学院教育を行う。(平成 20 年度は、100 名程度)

⑤ 約 160 名の大学院生をリサーチアシスタントとして採用し、高度な研究能力を備えた研究者の育成を行う。
⑥ 大学及び総合研究大学院大学の他専攻との単位互換制度を継続する。
⑦ カウンセリングを相談窓口で実施する。

（2）人材養成に関する目標を達成するための措置

本機構は以下のように、各種ポストドクトラル・フェローシップを整備し、若手研究者の育成と流動化の促進に一層努める。
① ポストドクトラルフェローの進路先について調査する。
② ホームページなどで求人（公募）一覧を掲載するなど、広い分野から人材発掘を可能にするように取り組む。
③ 引き続き、外部資金獲得に努めるとともに、大学院生・博士号取得者の支援を充実させる。
各分野の特記事項を以下に示す。

（中略）

（生理学研究所）
大学院生を含む若手研究者の育成のため、生理科学実験技術トレーニングコースを開催する。

（中略）

4 その他の目標を達成するための措置

（1）社会との連携、国際交流等に関する目標を達成するための措置

以下のように、社会との連携や国際協力等に関して具体的な計画を推進する。
① 本機構及び各研究所等のホームページ、広報誌等を更に充実するとともに、一般市民向けのシンポジウムを開催して、本機構の活動内容や研究成果等を広く社会に発信する。国立天文台では、国連で制定された世界天文年（IYA2009）事業の支援を行う。
② 知的財産室、知的財産委員会及び利益相反委員会において、知的財産・利益相反等に関する理解を深めるための活動を行い、産学官連携を推進する。
③ 各種審議会や学会・地方公共団体の委員会等に積極的に参加する。講演会、ホームページ、各種資料等を通じて広く一般社会への情報発信に努める。情報発信の状況及び効果についても調査を行う。
④ 一般市民向けの講演会を開催するとともに、スーパーサイエンスハイスクール及びサイエンスパートナーシッププロジェクトの取り組み等に協力する。また、教員、各分野の専門家の生涯教育に貢献する。
⑤ 研究成果は学術雑誌に論文として発表するとともに、様々な情報発信媒体（ホームページ、パンフレット、解説資料等）を通じて積極的に公表する。また、核融合科学研究所では、機関リポジトリを構築し、公開する。
⑥ 研究所等間の連携を考慮しつつ、国際シンポジウム・国内研究会を積極的に実施し、国内研究者の研究活動を更に支援する。
⑦ 海外の国際的な中核研究機関との連携を強化するとともに、科学技術協力事業、二国間、多国間事業等、いろいろなレベル・規模の国際共同研究事業を引き続き推進する。その状況を調査し年度報告として公表する。
⑧ 海外研究者や留学生等の受入れに関する情報の英語化等、広報活動を積極的に行うとともに、生活環境の整備及び安全対策の充実を図る。また、受入れ担当者向けマニュアルを充実させる。

（2）その他

① 他の大学共同利用機関法人及び総合研究大学院大学と連携し、アクセス可能な電子ジャーナル利用を推進させ、各分野の情報センターとしての機能を拡充する。

② 情報セキュリティに考慮しつつ、本機構と研究所等間のネットワーク等の効率的運用を推進する。

（後略）

3　大学共同利用機関法人自然科学研究機構の平成 19 年度に係る業務の実績に関する評価結果

1 全体評価

自然科学研究機構（以下「機構」という。）は、我が国の天文学、物質科学、エネルギー科学、生命科学その他の自然科学分野の中核的研究拠点として、「国立天文台」、「核融合科学研究所」、「基礎生物学研究所」、「生理学研究所」及び「分子科学研究所」の５つの大学共同利用機関（以下「機関」という。）を設置する法人である。

機構は、各分野の国際的拠点であると同時に、分野間連携による学際的研究拠点及び新分野形成の国際的中核拠点としての活動を展開するために、欧米、アジア諸国などとの連携を進め、自然科学の長期的発展を見通した国際共同研究組織の主体となることを目指し、研究活動を行っている。

業務運営面については、研究者コミュニティの意見を踏まえた研究体制の見直しが継続的に行われており、評価できる。現場の研究者や研究者コミュニティの満足感や達成感、向上心へのインセンティブを与え続けるようなマネジメントを継続することが期待される。

また、経費抑制については、様々な工夫による経費削減の効果が出てきているが、今後は、教育研究活動の質を維持・向上する上で必要な経費を勘案し、可能な範囲での数値目標の設定を検討することが期待される。

教育研究面については、外部評価の結果も踏まえつつ、各機関の特色を生かしながら、分野を越えた研究組織間で連携して実施する「分野間連携プロジェクト」を引き続き推進するとともに、国際シンポジウム「自然科学における階層と全体」の開催や海外の研究拠点との大規模な人事交流により、異分野間の研究交流を国際レベルでも推進しており、評価できる。

若手研究者等の人材育成については、大学院教育の在り方等について検討を行っているが、高度な研究レベルを有する機構だからこそ可能な教育やトレーニングプログラムを構築すること等により、若手研究者が魅力を感じるような教育を行うことが期待される。

機構発足後４年が経過し、異なる領域間の様々な連携の試みを推進しているが、その一方で、機構としての一体的・総合的な取組が十分見えてこないとの印象を受ける。今後、中期目標・中期計画の達成に向け、機構長の力強いリーダーシップの下、各機関の独自性・独創性を生かしつつも、機構を形成していることの組織的・学術的なメリットがより具体的な形として見えてくるよう、分野間連携の更なる推進や業務運営の一層の改善・効率化を進めることが期待される。

2 項目別評価

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

① 運営体制の改善

② 研究組織の見直し

③ 人事の適正化

④ 事務等の効率化・合理化

平成 19 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 機構独自の人事・給与計算事務システムを新たに導入することにより、全ての給与計算業務を機構事務局に一元化するとともに、メインバンクとのオンラインによる支払システムを導入し、業務の効率化を図っている。

○ 平成 19 年４月から機構長の下に独立した監査室を設置し、内部監査体制を強化するとともに、監査室長の

下、機関間の相互監査を実施した。
○ 国立天文台ハワイ観測所での国際共同研究支援職員研修を機構横断的な研修として制度化し、職員の国際関係業務に対応する能力を向上させている。
○ 動物の愛護及び管理に関する法律の改正を受け、機構において「動物実験規程」を制定し、実施体制を整備した。
○ 「随意契約見直し計画」を策定し、原則として、一般競争入札契約方式に移行するとともに、工事については、客観性・透明性・競争性をより高めるためにすべて一般競争入札とした。また、電子入札方式を取り入れ、事務の効率化・合理化を図っている。

【評定】中期目標・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 23 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(2) 財務内容の改善
① 外部研究資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

平成 19 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 外部資金等に関する情報収集を行うとともに説明会の開催等により機構内の職員に周知するなど、その獲得に努め、約 48 億 3,500 万円を獲得した（前年度比 6 億 6,800 万円増)。また、「競争的資金等取扱規程」等を定め、適切な管理体制を整備した。
○ 「温室効果ガス排出抑制等のための実施計画」に基づき、機構全体で省エネルギー推進等を更に進めた結果、平成 19 年度末において、温室効果ガス排出量を平成 17 年度末より 6.2 %削減した。
○ 「資金管理方針」を策定し、メインバンクや専門家の意見を踏まえ元本の安全性を確保した上で、短期的・長期的な資金の運用を行っており、前年度に比べて 1,900 万円の増収を得た。
○ 知的財産の管理に関する企画・立案や知的財産に関する啓発活動・研修等を行うため、機構に知的財産室を設置し、知的財産に関するマネジメント体制を強化した。また、生理学研究所では、機構利益相反ポリシー及び生理学研究所利益相反ガイドラインに基づき、研究所での職務発明を基礎とするベンチャー企業への支援を行った。今後、イメージングサイエンスなど、国際的競争性を有する領域において、迅速かつ積極的なパテント化等への対応が期待される。
○ 岡崎 3 機関（基礎生物学研究所、生理学研究所、分子科学研究所）においては、老朽化した共同研究者宿泊施設を廃止するとともに、当該施設及びその土地を他の土地と交換することにより、代替宿泊施設を確保し、資産の有効活用を図っている。
○ 中期計画における総人件費改革を踏まえた人件費削減目標の達成に向けて、着実に人件費削減が行われている。今後とも、中期目標・中期計画の達成に向け、教育研究の質の確保に配慮しつつ、人件費削減の取組を行うことが期待される。
【評定】中期目標・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 6 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

(3) 自己点検・評価及び情報提供

① 評価の充実
② 情報公開等の推進

平成 19 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 各機関において、外部評価の結果を踏まえ、組織の見直し等を行っている。核融合科学研究所では、連携研究推進センターにサイエンスコミュニケーション部門を設置し、核融合研究への理解を目指し、日本科学未来館での核融合展示の決定（平成 20 年度実施）や一般公開への高校生参加などの企画・実施等を行った。また、生理学研究所では、企画と評価の機能を分離し、企画立案委員会を設置するとともに、点検連携資料室を設置したことにより、データ収集・整理の重複が解消され、編集・公表の過程が迅速化された。さらに、広報展開推進室を設置し、専任准教授を配置したことにより、外部への情報提供が著しく増大した。
○ 国立天文台で、三鷹キャンパスの見学に訪れる外国人のために、英語・韓国語・中国語の見学パンフレットを作成（多言語パンフレットは平成 20 年度から配布予定）するなど、各機関において、外国人向けの広報にも取り組んでいる。今後は、機構の活動を広く内外にアピールするという観点から、機構として、国内における広報活動はもとより、国際的な広報活動を充実することが期待される。
○ 国立天文台では、レプソルド子午儀・連合子午儀を復元し、子午儀資料館として公開を開始するとともに、天文に関する貴重書を「貴重書展示室」において公開した。
○ 基礎生物学研究所では、すべての教授、准教授について、3 名の外部評価委員（うち 1 名は外国人）により、10 年間の業績とコミュニティに対する貢献等の観点から、各自 1 時間を越えるインタビュー形式による評価等を実施しており、ユニークな取組として評価できる。
○ 分子科学研究所では、史料編纂室を設置し、研究所史料の保存・整理・収集を行った。また、核融合科学研究所核融合アーカイブ室においては、史料の登録データ数が約 18,000 件に達したため史料目録を充実させ、自然科学分野では我が国で初めて、国際標準である符号化記録史料記述（EAD）に準拠した公開を行った。

【評定】中期目標・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 12 事項すべてが「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、上記の状況等を総合的に勘案したことによる。

（4）その他業務運営に関する重要事項
① 施設・設備の整備・活用
② 安全管理

平成 19 年度の実績のうち、下記の事項が注目される。

○ 外国人向け安全管理マニュアルの策定を行うなど、安全管理に対する意識啓発について積極的に推進している。
○ 精神的ストレスの多い研究業務に従事する職員のメンタルヘルスケアの一環として、メンタルヘルス講習会を実施するとともに、外部にメンタルヘルスの相談窓口を設けた。また、国立天文台では、三鷹地区において一律的な勤務時間管理がなじまない技術職員に対し、フレックスタイム制を導入・試行するなど勤務時間の適正化に努めた。
○ 研究費の不正使用や研究活動上の不正行為の防止・抑制等の観点から、機構に「競争的資金等の不正使用防止委員会」、「不正行為防止委員会」を設置するとともに「競争的資金等取扱規程」等を制定した。これらに基づき、各機関においても「競争的資金等の不正防止計画」等を策定するなど、体制整備を図った。

○ 核融合科学研究所では、研究室等の再配置により新たに確保したスペースを活用して、平成 19 年度より発足したサイエンスコミュニケーション部門の研究室や、客員研究員室等を確保した。また、岡崎 3 機関では、施設利用実態調査・満足度調査を基に、若手研究者用スペース・行動様式解析室・機器センター等の実験スペースの再配分を行うなど、各機関において施設の有効活用を行った。

【評定】中期目標・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 9 事項すべてが「年度計画を十分に実施している」と認められ、上記の状況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

評価委員会が平成 19 年度の外形的・客観的進捗状況について確認した結果、下記の事項が注目される。
① 研究水準及び研究の成果等
② 研究実施体制等の整備

○ 研究連携委員会及び研究連携室会議において、機関間の研究連携・研究交流の具体的方策について検討を行うとともに、分野間の連携による学際的・国際的研究拠点形成のため、分野間連携プロジェクト（17 件）を採択し、総額 5 億 300 万円を配分した。このうち「国際共同研究拠点ネットワークの形成」プロジェクトでは、国際的な分野間連携を目指し、海外拠点との間で延べ 1,240 名の人事交流を行った。また、外部評価者も含めて、プロジェクトの研究成果報告会を開催し、評価結果を今後のプロジェクトの実施に活用した。
○ 各機関は、それぞれの分野の中核的研究機関として、共同利用・共同研究により独創的・先端的な学術研究を推進し、大学共同利用機関としての役割を果たしている。平成 19 年度における成果の一例は以下のとおりである。
・ 国立天文台では、天体の直接距離決定の世界新記録の達成、月探査衛星かぐやの初期観測データの取得、すばる望遠鏡による最も軽い原始星円盤の検出、太陽観測衛星ひのでによる太陽コロナ中のアルフベン波の発見、銀河から直線状に伸びる謎の水素ガス雲の発見などの研究成果を得た。
・ 核融合科学研究所では、大型ヘリカル装置（LHD）の加熱・計測・超伝導システムの整備・増強を行い、7,900 万度のイオン温度、5 %のベータ値の達成、1 メガワット級の大きな加熱入力の長時間放電等、核融合エネルギーの実現に必要なプラズマパラメータ領域での研究展開が可能となる成果を上げ、物理的・工学的な学術研究を推進した。また、内部拡散障壁の形成による超高密度（最高値 1,100 兆個/cc）プラズマの実現に成功し、核融合エネルギー実現への新たな可能性を示した。
・ 基礎生物学研究所では、細胞内の分解過程「オートファジー」に必須な因子の一つである Atg8 タンパク質が膜の融合に重要であること、動物の初期胚の形成に重要な細胞運動がパキシリンタンパク質の分解・更新で調節されていること等を解析した。
・ 生理学研究所では、脊髄障害による上肢麻痺からの機能回復に大脳皮質が関与していることを、PET（ポジトロン断層撮影法）イメージング等を用いて示し、機能回復のリハビリテーションに科学的根拠を提供したほか、脳機能イメージングの領域を拡げ、社会能力の基盤としての自己認知と自己評価の神経基盤を明らかにした。
・ 分子科学研究所では、分子動力学計算を用いた相分離過程における分子の集団的挙動の解明、量子化学計算の効率を大幅に向上する計算アルゴリズムの開発、電気伝導を担う「重い」電子の直接観測、レーザーを用いた新しい磁気顕微鏡の開発など顕著な成果を上げた。

③ 共同利用等の内容・水準

④ 共同利用等の実施体制

○ 平成 19 年度は国内外の大学・研究機関等合計 747 機関から共同利用・共同研究者数 10,222 名（国立天文台：2,578 名、核融合科学研究所：2,225 名、基礎生物学研究所：674 名、生理学研究所：1,573 名、分子科学研究所：3,172 名）を受け入れ、各機関の特性に応じた共同利用・共同研究を推進した。
○ 国立天文台では、北海道大学、岐阜大学、山口大学、鹿児島大学、宇宙航空研究開発機構及び情報通信研究機構等との「大学間連携」により、国内 VLBI（超長基線干渉計）観測網による観測を推進するなど、大学との共同研究・共同観測を実施した。また、東京大学、高エネルギー加速器研究機構との協定に基づき、重力波観測研究を推進した。
○ 国立天文台では、東京工業大学と共同でガンマ線バースト残光追跡観測用望遠鏡のデータアーカイブの運用を開始するとともに、バーチャル天文台システムの試験公開を開始した。また、遠隔地の計算機同士を連携させるグリッド・ミドルウェアに関する技術試験を高エネルギー加速器研究機構と共同で実施した。
○ 核融合科学研究所では、新しく、LHD・磁場閉じ込めシミュレーション研究系、新領域シミュレーション研究系、国際熱核融合実験炉（ITER）等との連携を目的とした六ヶ所研究センターから構成されるシミュレーション科学研究部を発足し、磁場閉じ込め核融合プラズマ、レーザー核融合プラズマ及び関連する基礎プラズマ等の共同研究を推進する体制を構築した。また、計算機作業班及びネットワーク作業班を設置し、計算機資源の共同利用を促進するための体制を整備した。
○ 基礎生物学研究所では、新たに「モデル生物・技術開発共同利用研究」を開始した。また、EMBL（欧州分子生物学研究所）との共同研究の成果として、生きた生物個体を時間軸に沿って三次元的に観察できる平面照射顕微鏡 SPIM の改良モデル DSLM（デジタル走査式平面照射顕微鏡）を導入した。
○ 分子科学研究所では、極端紫外光研究施設において光源と観測装置の高度化を進めたことにより、ユーザー層が拡大した。また、同研究所の計算科学センターでは、従来よりも大きな計算機資源を共同利用に提供するため、新たな施設利用クラスを設定することで、これまで実行不可能だった研究を可能とした。
○ 分子科学研究所では、全国の大学が有する研究設備の相互利用を活性化する「化学系研究設備有効活用ネットワーク」を中心機関となって構築し、その試行を開始した（1,192 研究室、5,491 名の利用者登録）。

⑤ 大学院への教育協力・人材養成

○ 総合研究大学院大学の大学院生 8 専攻 181 名について、5 年一貫制大学院教育を実施した。また、連携大学院制度により 56 名（4 大学 5 研究科）、大学からの要請に応じて受け入れた特別共同利用研究員 98 名について、大学共同利用機関の特色を活かした研究指導等を行うなど、大学院教育に積極的に協力した。
○ 各機関において、「夏の体験入学」及び「アジア冬の学校」を実施し、国内外の学部学生、大学院生を対象として研究教育体験を通した人材発掘とそのための広報活動を積極的に行った。また、核融合科学研究所では、主として外国人留学生を対象に「賢島セミナー」を実施するとともに、平成 19 年度から始まった「ITER 夏の学校」への大学院生の参加を支援した。
○ 平成 19 年度から大学院教育担当の理事を委員長とする大学院教育に関する検討会を設置し、今後の大学院教育の在り方やポストドクトラルフェローのキャリアパスに有利となる体制の構築等について検討している。今後、高度な研究レベルや国際性を有する機構だからこそ可能となる教育やトレーニングプログラムを構築すること等により、若手研究者が魅力を感じるような教育を行うことが期待される。
○ 機構全体で、ポスドク 253 名、リサーチ・アシスタント 185 名を採用し、若手研究者の育成を行った。

⑥ 社会との連携、国際交流等

○ 各機関は、高校生を対象としたスーパーサイエンスハイスクール事業や、サイエンスパートナーシッププロジェクト事業に積極的に協力した。また、若者の職業能力の開発・育成のための「日本版デュアルシステム」、中学校及び高等学校の職場体験学習にも積極的に参加して地域との教育連携を行った。

○ 国立天文台と核融合科学研究所は、機構内連携を軸として、光学機器メーカーやセラミックスメーカー等、異業種間にネットワークを構築し、ゼロ膨張セラミックスを用いた大型超精密光学機器製造技術開発を進め、高度産業基盤の構築・産学連携活動の推進を図った。

○ 機構の国際戦略本部においては、機構内の国際活動の状況を横断的に把握し、今後の企画立案や情報発信に生かすため、国際共同研究、国際研究集会、若手研究者育成について国際活動調査を実施し、その結果をホームページに公表した。また、国際共同研究を支援する職員の能力向上や組織としての国際性の強化を図るため、外国人研究者受入れ業務の改善計画を策定・実施した。

○ 分野間連携プロジェクトのうち、国際的研究拠点の形成プロジェクト（３件）を実施するとともに、分野間連携の具体的テーマである「自然科学における階層と全体」の国際シンポジウムを開催した。これらの取組を今後も継続することにより、機構ならではの新学術領域の創造が期待される。

○ 国立天文台では、アルマ計画において、国立天文台アルマチリ事務所をサンチャゴに設置し、合同アルマ事務所（JAO）との協力体制を確立した。また、平成 19 年８月に開催された東アジア中核天文台連合（EACOA）の台長会議において、平成 20 年４月からの３年間、EACOA 事務局を日本の国立天文台に置くことなど、本格的活動のための体制整備を進めるとともに、東アジア VLBI 観測網コンソーシアムを形成し、韓国・中国と日本国内の VLBI 観測の試験観測を進めた。

4　自然科学研究機構 生理学研究所 再任評価委員会 報告書

2008 年 10 月 2 日

1. 任期のある研究教育職員の任期更新可否について

1.1 はじめに

本報告書は、生理学研究所 研究教育職員の任期が終了するにあたり任期更新の可否を審査するためのデータ、考え方等をまとめたものである。今回の任期更新可否に関する審査は、生理学研究所では初めてのことであり、試行錯誤的な要素が多い。任期更新に関する調査・審査を行なう過程で、任期制の問題点も明らかになってきている。

1.2 任期制の法的根拠

任期制の基礎となる法律は、「大学の教員等の任期に関する法律（平成九年六月十三日法律第八十二号)」であり、その第一条に目的が次のように定義されている。

「この法律は、大学等において多様な知識又は経験を有する教員等相互の学問的交流が不断に行われる状況を創出することが大学等における教育研究の活性化にとって重要であることにかんがみ、任期を定めることができる場合その他教員等の任期について必要な事項を定めることにより、大学等への多様な人材の受入れを図り、もって大学等における教育研究の進展に寄与することを目的とする。」

1.3 生理学研究所における任期制

生理学研究所では、2002（平成 14）年に「研究教育職員の任期に関する規則」を定め、任期制を開始した。教授、助教授、助手が採用される際に教授は 10 年間、助教授及び助手は 7 年間の任期を付けることとし、教授においては同じ期間の任期更新を、助教授においては 3 年間、助手には 1 年間の任期更新を認めることとした。規則には、法律に基づき任期制を定めるとあり、それ以上に特に目的は示されていない。10 年又は 7 年という比較的長い期間を設定したのは、サルを用いた実験等の様に長期の実験期間を必要とする研究では、5 年間で成果をあげることは困難であり、評価が不完全になるという理由であった。2004 年の法人化により制度が変更されたため、この 2002 年からの制度による任期更新の審査は行なわれていない。

2004 年 4 月の法人化の際に任期制の制度が変更され、法人化後採用される研究教育職員の任期は 5 年、任期更新後は任期なしとなった（資料 1)。任期が 5 年に短縮されたのは、当時法令の解釈に混乱があり、5 年以上の任期は認められないという意見に従ったためである。なお現在では、この解釈は正しくなく、5 年以上の期間の任期制も法的に問題ないとされている。

法人化に際して、任期制導入以前に採用された職員にも任期制を付すことが議論されたが、結局実施には移されなかった。また既に任期のある職員については、これまでの任期期間に関係なく、任期の開始時点を 2004 年 4 月とすることとした。任期が 10 年又は 7 年から 5 年に短縮されたため、任期期間が短縮される場合があった。なお岡崎統合バイオサイエンスセンターと動物実験センターを含む岡崎共通研究施設の研究教育職員には、任期は設けられていない。

法人化後、生理学研究所に採用される教授、准教授、助教には全員任期制が付されている。任期更新の可否に関する審査をどのように行なうかについては、重要な課題として認識はされていたが、生理学研究所内で任期制・任期更新審査について具体的な議論がされることはほとんどなかった。

1.4 再任評価委員会での審議

再任評価委員会は、2007 年 3 月に開催された生理学研究所運営会議で設置が決められ、運営会議委員から

所外３名、所内３名計６名が委員として選ばれた（資料 3)。

再任評価委員会では、審査方法等について議論を行った結果、論文の発表数を基本的な指標にする、今回は対象者が多いために３分の１程度に絞り込む予備調査が必要である、との合意が得られた。2007 年夏から秋にかけて 2004 年以降に発表された論文数を調査し、その調査結果により予備審査を行なった。その結果、更なる検討（本審査）が必要な任期更新審査対象者は７名となった（このうち２名は、他の職場への異動のため退職)。

５名の本審査対象者（いずれも助教）には、2004 年からの研究の進捗状況、論文の準備状況、将来のキャリアについての考え方、を書類として再任評価委員会に提出していただいた。書類から、対象者全員はいずれも十分に研究に励んでいること、論文の投稿の準備も進んでいる事が明らかであったため、この時点で面談調査を行なう必要はないと判断された。

2008 年５月に本審査対象者に研究の進捗状況等の報告を更新してもらい、各自研究に励んでいることを確認した。任期更新の可否を決定するには運営会議での審議が必要との考えから、秋に開催される運営会議（10 月２日開催予定）に先立ち面談を行なった。

1.5 任期更新の可否について

本審査対象者の書類審査および面談審査を通して、いずれもが難しい研究に挑戦していることが明らかとなった。これまでの研究成果および予期される研究の発展を考慮した結果、論文数が少ないという判断基準のみで任期更新の可否を決定することは適切ではなく、総合的に判断すべきであると考えられた。

個別評価については、別個の報告書を作成し生理学研究所長に答申する。

1.6 本審査対象者に共通の問題点

５名の本審査対象者には共通の問題点が見られる。これは研究所としての問題としてとらえるべきかも知れないので、問題点等を示しておく。

- 論文発表が十分出なかった理由として、レベルの高い仕事を狙っているうちに、時間がかかってしまったということが多いようである。
- このように若手研究者が大きな研究課題に長期間取り組めるのは、研究所としての長所である。
- しかし一方、論文数が少ないと現実的には、競争的資金の獲得が困難となり、他機関への転出に不利となる。大きい研究課題に取り組みながらも、共同研究等を含めて他の研究も進めて論文を発表し、論文作成能力を高めていく努力も必要であると考えられる。また指導者側にもそのような配慮が必要である。

1.7 生理学研究所における任期制、任期更新審査の問題点

この任期制および任期更新審査制度には、次のような問題点が指摘されている。

(1) 任期制という一種の契約の条件の中に、任期更新の条件が具体的に示されていない。定量的な指標による判断条件を定めることは難しく、任期更新の可否については個別の事例毎に総合的に判断せざるを得ないであろう。しかしそのことを契約に書くことは可能。

(2) 研究業績の判断基準。論文発表数を基本的な指数とする場合、生理学・神経科学といった比較的狭い研究領域でも、専門領域によって“論文の出やすさ”は異なる。今回の予備審査では、その点をある程度考慮に入れ、サルを用いる研究については基準点を半分としたが、この半分という数値の根拠は“まあこの程度”といった決め方で客観性に欠いている。言うまでもないが、論文発表以外にも審査で顧慮すべき点はいろいろあるが、どこまで含めるか、誰がそれを決めるか等、多くの問題が残されている。

(3) 技術開発に重点をおいている場合は、論文の数とは異なる基準が必要である。新しい測定系などの技術開

発は、大学共同利用機関として重要な要素である。

(4) 現在の生理学研究所の任期制では、任期更新の場合には任期なし（すなわちテニュア）となるが、テニュアの身分を与えることに関しては慎重であるべきだとの意見があった。

(5) 生理学研究所では、原則的に内部昇進が禁止されているので、テニュアとなっても研究所から転出することが求められる。言い方を変えれば、昇進して転出できる見込みのある者以外にテニュアを与えることは慎重にならざるを得ない。テニュアと内部昇進禁止の関係を議論して整理する必要がある。

(6) 厳しい任期制は、生理学研究所に多くの優れた人材を引き寄せるためには、マイナスの要因となるであろう。

(7) 大学等の立場から見れば、ほぼ研究に専念できる研究所という恵まれた環境にあって、大学並みもしくはそれ以下の研究業績で任期なしの任期更新となることには、異論があるであろう。大学共同利用機関として研究者コミュニティの意見を無視することはできない。

(8) 任期制が、研究教育職員全員には適用されていない。統合バイオサイエンスセンター等の岡崎共通研究施設所属の研究職員が採用される時には適用されない。 また任期制導入前に採用された研究教育職員には適用されていない。論文発表数の予備調査は、任期制が適用されていない研究職員も対象にして行なわれたが、論文の発表数という指標で見た場合、任期制導入以前に採用された研究職員（准教授、助教）に基準値に達しない者が多かった。

1.8 現行の任期制について検討すべき点

- 任期更新の可否の判断の考え方を文章化し、採用時に示すことが望ましい。今回の審査の基準が文章化に際しての目安となると考えられる。[*10]
- 「任期なしの任期更新」か「任期更新なし」の２通りしか選択肢がない。例えば２年間の任期更新という選択肢があってもよい。
- あるいは任期５年を任期７年とするのも一つの方法であろう。

2 任期のついていない研究教育職員の処遇について

2.1 背景

この問題は、再任評価委員会に求められた任期更新の可否に関する評価という作業の範囲を越えるものであるが、所長より再任評価委員会での議論を求められたので合わせて報告する。

任期更新の可否に関する審査過程で行った研究教育職員の研究業績の調査で、論文発表数で判断すると、任期更新可否の審査対象になっている職員よりも任期のついていない職員に、業績のふるわない職員が多くいることが示された。

現在のポジションで期待される業務が長期にわたって達成されていない研究教育職員に対して、研究所としてどのように処遇するかという問題は、任期のついていない職員だけにあてはまる問題ではなく、これからテニュアを獲得する職員も同様にあてはまる問題である。

2.2 研究以外の職務に配置換えすることは可能か？

まず考えられることは、研究に専念する職以外への配置換えである。専門的な知識を要する管理事務的業務が急激に増加している現在、研究所と事務をつなぐコーディネータ的な職務の必要性が増して来ている。資金的な面のリソースがあれば、そのような職に配置換えをすることが考えられる。

[*10] 所長裁定により 2008 年 11 月 11 日に、「任期更新の可否は、学術論文として発表された研究業績を基本的な指標とし、共同利用研究への貢献、新しい研究分野の開拓、新技術の開発、研究所運営への貢献等を考慮して、総合的に判断する。」と決められた。

検討すべき点としては、身分が、教授・准教授・助教のままでよいのか、それとも特任の職なのかということである。またそれに関連して、業務が特任職（特任准教授等）である場合、身分変更による待遇等の調整をどのように行うかが実際上の問題点として残る。

2.3 研究業績が乏しいことを理由に解雇することは可能か？

研究成果が乏しい場合に、「勤務成績または業務能率が著しく不良（就業規則第 35 条 一)」（資料 2）という理由で解雇することが可能かについては、議論のあるところである。たとえ成果が論文として発表されていなくても、行っている研究が無意味であると法律的な意味で立証することは困難である。また労働裁量性をとっている研究教育職員は、勤務成績がよほど悪いという明確は証拠がない限り、勤務成績のために解雇されることはない。しかし一方、所長もしくは指導に当たる者が、研究の進捗状況を定期的に把握して指導を行っているにもかかわらず、それに応えられない場合は、やはり解雇の理由になりうるという考え方もある。勤務成績についても同様である。なお、研究教育職員は、教育研究評議会の審査の結果によるものでなければ、その意に反して解雇されることはない（就業規則第 35 条 2)。研究論文の捏造等の不正がある場合は、懲戒解雇がありうる。

2.4 当面の対策

研究業績が乏しい職員に対して現時点でとるべき対応策は、所長もしくはそれに代わる管理的立場にある者が、研究面と勤務成績面において、十分な状況把握と指導を行うことであると考えられる。

また、研究所全体の活性化を図るために、業績が出ずに目立たなくなってしまっている研究者を後押しする企画も必要であろう。例えば、研究所内で定期的な（義務としての）研究発表の場を設定すること等が考えられる。

（資料 1）略
（資料 2）略

（資料 3）

生理学研究所 再任評価委員会 委員名簿

（所外）

伊藤 和夫（岐阜大学 大学院 医学研究科 教授）
水村 和枝（名古屋大学 環境医学研究所 教授）
山本 哲朗（三重大学 大学院 医学系研究科 教授）

（所内）

井本 敬二（教授、研究総主幹）（委員長）
小松 英彦（教授）
永山 國昭（岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授）

生理学研究所 点検評価委員会 委員名簿

（所外）

顕原 嗣尚	佐賀大学 医学部 教授
川上 順子	東京女子医科大学 教授
鈴木 光	名古屋市立大学 大学院 医学研究科 教授
山本 哲朗	三重大学 大学院 医学系研究科 教授

（所外専門委員）

Dr. Johannes van der Want	Professor, Department of Cell Biology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands
Dr. William C. Hall	Professor, Department of Neurobiology, Duke University, USA
Dr. Joel K. Elmquist	Professor, Center for Hypothalamic Research, Department of Internal Medicine and Department of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, USA
少作 隆子	金沢大学 大学院 医学系研究科 教授
渡辺 雅彦	北海道大学 大学院 医学研究科 教授
木村 實	京都府立医科大学 大学院 医学研究科 教授
入來 篤史	理化学研究所 脳科学総合研究センター グループディレクター
清野 進	神戸大学 大学院 医学研究科 教授
本間 研一	北海道大学 大学院 医学研究科 教授

（所内）

池中 一裕	副所長・教授
井本 敬二	教授・研究総主幹
柿木 隆介	教授・共同研究担当主幹
伊佐 正	教授・動物実験問題担当主幹
久保 義弘	教授・安全衛生・研究倫理主幹
定藤 規弘	教授・学術情報発信
小松 英彦	教授・教育担当主幹
富永 真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
大庭 明生	技術課長

（敬称略）

生理学研究所の点検評価と将来計画

2009 年 3 月

編 集　大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
生理学研究所
点検評価委員会
委員長 井本 敬二

発 行　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
電話 0564-55-7000

印 刷　ブラザー印刷株式会社
http://www.brother-p.com

Formatted in LaTeX 2_ε by ts