

拠点構想等の概要（日本語で記載。A4版3枚以内）

ホスト機関：筑波大学

ホスト機関長：永田 恭介 筑波大学学長

拠点名：国際統合睡眠医科学研究機構

拠点長：柳沢 正史 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

拠点構想責任者（2012年12月時点）：柳沢 正史 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

事務部門長：小久保 利雄 筑波大学教授

1) 拠点構想の概要

睡眠は高等動物に普遍的に認められる現象であり、その異常は心身の健康を損なう。しかし、睡眠の意義や制御機構は未だ不明であり、睡眠機能の解明は現代神経科学の最重要課題である。本拠点は、睡眠覚醒の神経科学及び関連領域の世界トップレベル研究者を集結し、分子遺伝学、細胞生物学、神経科学等を扱う基礎生物学の実験手法を駆使して睡眠覚醒を制御する仕組みを明らかにし、基礎生物学、創薬科学及び実験医学的手法を融合して睡眠障害や関連する疾患の病態解明及びその予防・治療法を開発している。これらの研究を通じて、睡眠障害や関連する疾病を患う人を減らし、少子高齢化の進行する社会に生きる人々の心身の健康度向上に貢献することを目指している。

2) ミッションステートメント及び/又は拠点のアイデンティティー

国際統合睡眠医科学研究機構のミッションは、睡眠覚醒機構を解明し睡眠を制御する戦略を開発することであり、さらに睡眠障害及び関連する疾患の制御を通して人類の健康増進に貢献することである。

3) 対象分野

対象分野

対象は睡眠科学分野。

領域は基礎生物学、創薬科学、及び実験医学の3つの研究分野から成る。それぞれの研究分野もまた学際的であり、基礎生物学には分子遺伝学、細胞生物学、神経生理学、及び神経化学、創薬科学には医薬品化学、薬理学、及び探索創薬、実験医学には臨床生理学、精神医学、臨床分子遺伝学、及び社会医学が含まれる。睡眠に焦点を当てながらも、睡眠覚醒状態の変動や睡眠の破綻と関連の深い気分障害や代謝・内分泌系の病態も統合して研究していくなど研究対象にも融合的性質がある。

重要性

睡眠は我々が日々経験し人生のおよそ三分の一の時間を費やす行為である。その本質的機能等はほとんど不明だが、その重要性は明らかである。睡眠は心身の健康維持に不可欠であり、睡眠不足は記憶力、判断力等の高次脳機能の低下をもたらし、うつ病などの気分障害に罹患するリスクを高める。睡眠障害による社会的損失は大きく、過度の眠気による自動車事故発生、気分障害患者や自殺の増加、徘徊やせん妄に伴う介護負担増等がある。睡眠障害及び関連疾患制御方法開発が強く要請されている。

研究開発動向

オレキシン欠損によってナルコレプシーという睡眠障害が引き起こされることを柳沢らが報告して以来、オレキシン神経を中心とした神経回路を通して睡眠覚醒を理解しようとする研究者が多い。またグローバルな製薬会社であるMSDはオレキシンの経路を標的とした新しいタイプの睡眠薬を発売し、多くの製薬会社がこれに続いており、この分野が創薬の対象としても重要であることは製薬会社のコンセンサスである。

優位性

我が国は睡眠科学研究分野で大きな成果を挙げた研究者を輩出してきた。柳沢正史、櫻井武はオレキ

シンを発見しナルコレプシーの病態を解明した。これは過去50年における睡眠研究で最大の発見であり、オレキシン発見論文は約2,700回引用され、オレキシン欠損マウスがナルコレプシー様症状を示す報告をした論文は約1,700回引用され、この分野の研究に多大な影響を与えた。睡眠にフォーカスしながらも、関連する様々な行動の研究にも取り組んでおり、柳沢正史、船戸弘正は体重制御等オレキシンの多彩な役割を解明し、オレキシン神経系を標的とした創薬の可能性を明らかにした。この研究が認められ、柳沢正史は内閣府の最先端研究開発支援プログラム「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」の中心研究者として睡眠医学研究を推進した。

4) 研究達成目標

- i) 睡眠覚醒機構の解明
- ii) 睡眠障害と関連する病態の解明
- iii) 睡眠障害治療法の開発

5) 拠点運営の概要

機構長トップダウンの管理運営システムを構築。また、機構長の米国経験を十分に活かす。

研究内容を熟知し、製薬会社における新研究所設立の経験が豊富な事務部門長の指揮の下、事務部門長、副事務部門長、及び4つのチーム（総務企画チーム、財務会計チーム、研究企画チーム、広報連携チーム）で管理部門を構成する

拠点内の意思決定システム

拠点内の効率的かつ弾力的な運営を担保するために、機構長に人事、運営に関する決定権を集約している。機構長は、拠点内での運営全般に関し、自身の解任・給与決定以外の全ての権限を有する。なお、本拠点に参画するものは職位にかかわらず機構長に運営や待遇等に関して直接に意見を具申することができる。

拠点長とホスト機関側の権限の分担

学長は、機構長の選・解任の決定の権限のみを有し、機構長は、拠点内の管理運営全般に関し、幅広い権限を有する。

6) 研究体制

- ・ 主任研究者数：24名（うち、外国人研究者6名）（達成時期は平成34年3月）、研究者総数：62名（うち、外国人研究者21名）（達成時期は平成34年3月）、拠点（中核）構成員総数：101名（達成時期は平成34年3月）
- ・ 主要な主任研究者：柳沢正史、船戸弘正、櫻井武、裏出良博、Robert Greene、Qinghua Liu、長瀬博、佐藤誠、松崎一葉、島野仁、徳山薫平、深水昭吉、高橋智、清水徹男、Carla Green、Joseph Takahashi、Yang Dan、岡村均、John Renger
- ・ サテライトを設置する機関：テキサス大学、秋田大学、カリフォルニア大学バークレー校、京都大学、Merck Sharp and Dohme

7) 環境整備の概要

- (1)事務部門を充実し、研究者の事務的負担を軽減
- (2)研究者の研究以外の業務を軽減し、研究専念可能環境を整備
- (3)つくば市の国際性を活かし、外国人研究者等の居住・生活を支援
- (4)招へい研究者にスタートアップ資金を提供し、競争的資金獲得を支援
- (5)国際公募により優秀なポスドクを採用
- (6)英語を公用語とし、英語で職務遂行可能な環境を整備
- (7)成果の厳格評価と能力・実績に応じた俸給システムを導入
- (8)世界トップレベル拠点にふさわしい研究室、居室、動物舎等の施設として、8,000㎡の施設及び研究設備を整備。
- (9)国際シンポジウムを毎年1回開催するとともに、セミナーを月2回程度定期的に開催。

8) 世界的レベルを評価する際の指標等の概要

- i) 対象分野における世界的レベルを評価するのに適当な評価指標・手法
 1. 中長期的な論文の被引用数
 2. 研究拠点出身者のポジションや科学的達成
 3. 獲得競争的資金額
- ii) 上記評価指標・手法に基づいた現状評価
 1. オレキシシン発見論文の被引用数は4,264、ナルコレプシー様症状を示すオレキシシン欠損マウス論文の被引用数は2,515と、非常に高い被引用数
 2. 機構長の柳沢研究室でポストドクとしてトレーニングを受けた多数の者が国内外の大学で教授、准教授となり、さらに研究所や企業で責任ある立場に就任
 3. 平成28年度にIIIS中核チームが獲得した競争的外部研究資金は合計で610万ドルに達した。
- iii) 本事業により達成すべき目標（事後評価時）
 1. 論文の被引用数が、the Stanford Center for Sleep Sciences and Medicineなどの睡眠医学トップ研究拠点を凌駕
 2. より多くの本拠点出身者が国内外の大学や企業の独立したポジションで活躍
 3. 平成28年度の研究助成金の額を維持

9) 研究資金等の確保

副機構長、本拠点参加前に筑波大学の常勤職員であった連携PI5名、及び本研究拠点の事務部門に配属された筑波大学常勤職員3名の人件費は筑波大学が負担している。筑波大学は、新研究棟、施設、設備、環境の費用、及び新棟への移転費用として18億円を支援した。さらに光熱費及び水道料は拠点運営に対する主な経済的支援として、筑波大学が負担している。

1 0) 充当計画

充当計画	年度 (平成)	29	30	31	32	33	合計
	申請金額 (百万円)	585	585	585	585	585	2,925

1 1) ホスト機関からのコミットメントの概要

中期計画の位置づけ

筑波大学中期目標に「深い専門性を追求するとともに、学際的な領域を積極的に開拓し、国際的に卓越した水準の研究成果を達成」、「既存の学問分野を超えた共同を必要とする領域を積極的に開拓」と明記されている。したがって、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）は、筑波大学の中期目標及び中期計画に完全に一致している。平成24年度に、「国際統合睡眠医科学研究機構」を「中期計画」に明記した。

具体的措置

- 1) 本プログラムからの支援額と同程度以上のリソースを支援
- 2) 人事・予算執行等に関し、機構長のトップダウン体制を整備
- 3) 学内研究者集結を容易にするため関係部局との調整を実施
- 4) 新運営方法導入に当たり、学内制度の柔軟運用、改正、整備を実施
- 5) 世界トップレベル研究者が集まる「目に見える拠点」として8,000㎡の研究スペースの提供など優れた研究環境を整備
- 6) 本プログラム終了後も、世界トップレベル研究拠点の支援継続

拠点構想（日本語で記載）

ホスト機関：筑波大学

ホスト機関長：永田 恭介 筑波大学学長

拠点名：国際統合睡眠医科学研究機構

拠点長：柳沢 正史 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

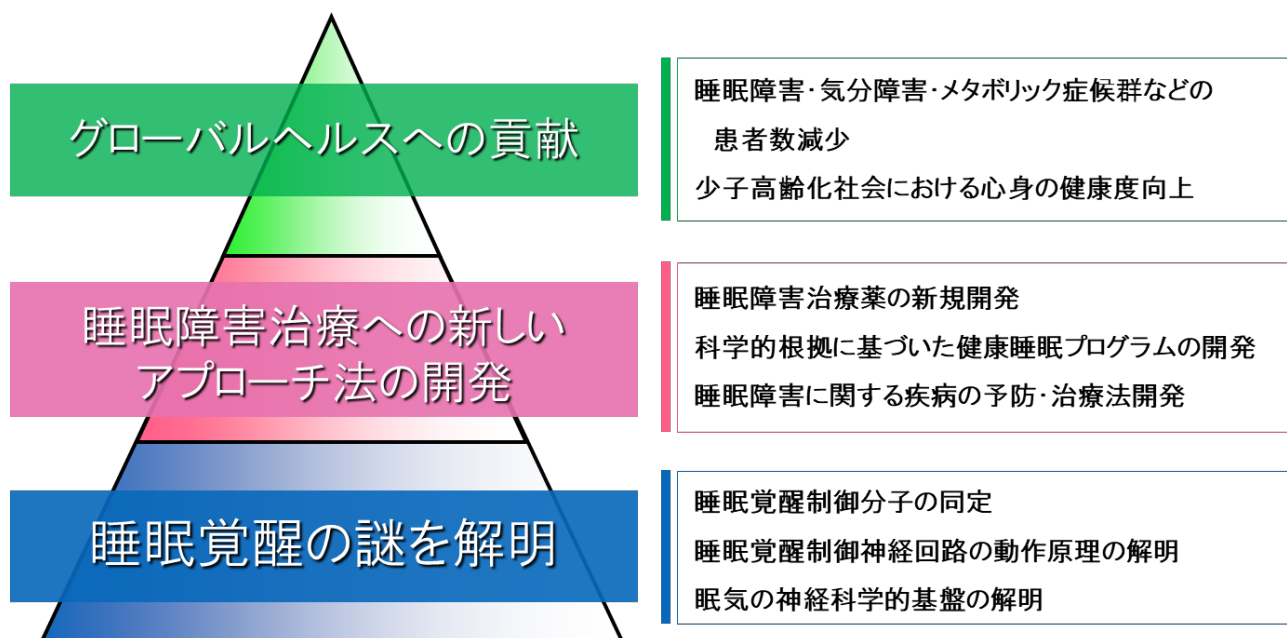
拠点構想責任者（2012年12月時点）：柳沢 正史 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

拠点構想の概要

睡眠は高等動物に普遍的に認められる現象であり、その異常は心身の健康を損なう。しかし、睡眠の意義や制御機構は未だ不明であり、睡眠機能の解明は現代神経科学の最重要課題である。国際統合睡眠医科学研究機構（IIIS）として設立された本拠点は、睡眠覚醒の神経科学および関連領域の世界トップレベル研究者を集結し、睡眠覚醒制御機構を解明するとともに、睡眠調節に介入する方法を開発し、睡眠障害および関連の深い代謝疾患や精神疾患の診断・治療のための新しい戦略を開発している。

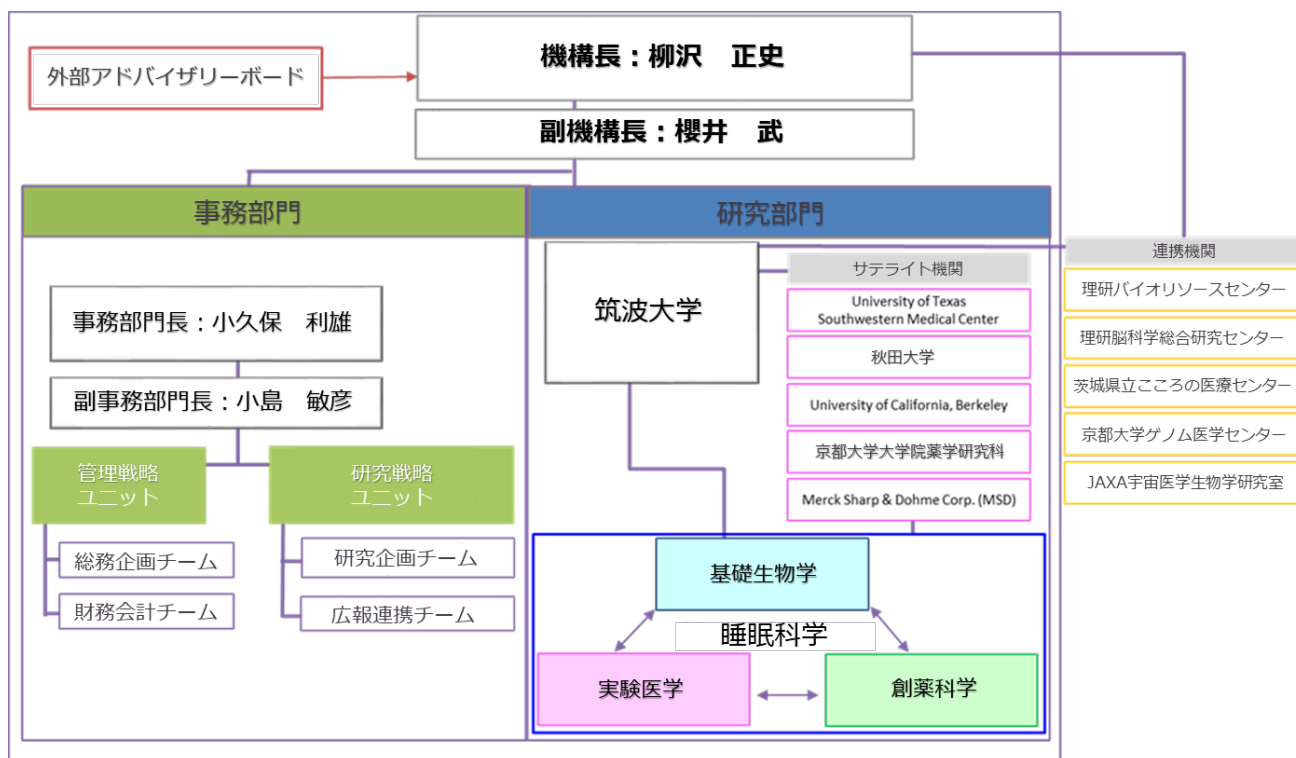
拠点の目標

分子遺伝学、細胞生物学、神経科学等を扱う基礎生物学の実験手法を駆使して睡眠覚醒を制御する仕組みを明らかにし、基礎生物学、創薬科学および実験医学的手法を融合して睡眠障害や関連する疾患の病態解明およびその予防・治療法を開発している。これらの研究を通じて、睡眠障害や関連する疾病を患う人を減らし、少子高齢化の進行する社会に生きる人々の心身の健康度向上に貢献することを目指している。



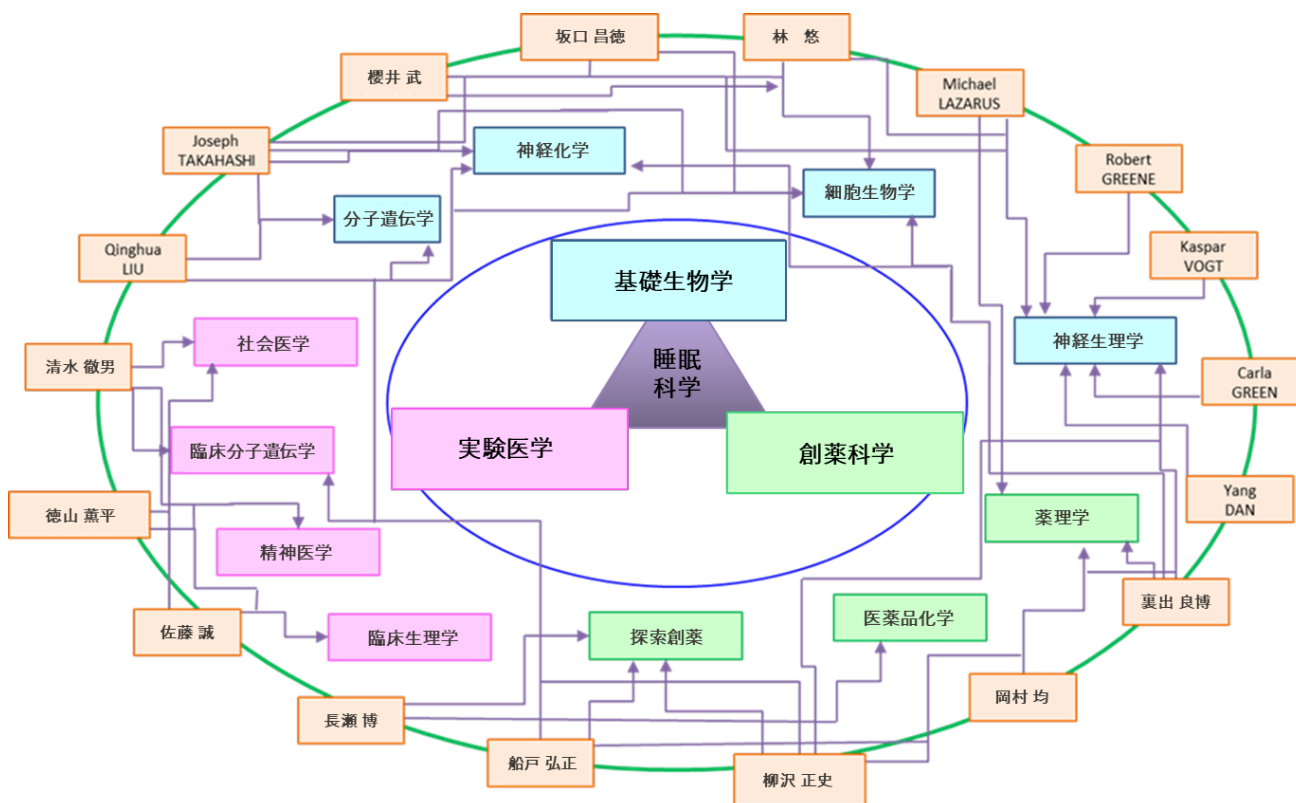
拠点の構成概要

機構長に権限を集約させ素早い意思決定を可能とする体制をとっている。筑波大学を中核としてテキサス大学、カリフォルニア大学バークレー校、Merck Sharp and Dohme（MSD）、京都大学、及び秋田大学にサテライトを置いている。研究組織はグループ制をとっているが、常にグループを超えた人、モノ、情報のやり取りができる体制をとり新しいアイデアの創出を促進している。



拠点の研究内容の概要と研究実施体制

拠点の目標を達成するために、具体的な研究テーマと個別目標を設定し、研究領域や研究手法の異なる主任研究者（PI）同士が協力して研究を推進している。



<当初の構想との変更点>

当初計画からの大きな変更点はなく、ごく軽微な修正のみ実施された。修正の例として、若く著名な研究者であるK. Vogt、坂口昌徳、M. Lazarus及び林悠らのJr. PIへの登用がある。これは、アメリカの主要大学の「デパートメント」組織における利点に学び、新しいスタイルの研究拠点を創設するという機構長の方針によるものである。研究室を運営するPIは、年齢やキャリアに関係なく任命される。現地視察作業部会による助言／勧告に従い、当拠点は基礎生物学及び創薬科学の研究成果を実験医学に移行するトランスレーショナルリサーチを実施するべく取り組んでいる。また、当拠点の臨床グループを拡充するべく、佐藤誠、徳山薫平の両PIが追加で採用された。

<ミッションステートメント及び/又は拠点のアイデンティティ>

国際統合睡眠医科学研究機構のミッションは、睡眠覚醒機構を解明し睡眠を制御する戦略を開発することであり、さらに睡眠障害および関連する疾患の制御を通して人類の健康増進に貢献することである。

1. 対象分野

対象分野名

睡眠科学分野

領域としては基礎生物学、創薬科学及び実験医学の3分野から成る。それぞれの研究分野もまた学際的であり、基礎生物学には分子遺伝学、細胞生物学、神経生理学、及び神経化学、創薬科学には医薬品化学、薬理学、及び探索創薬、実験医学には臨床生理学、精神医学、臨床分子遺伝学、及び社会医学が含まれる。

睡眠に焦点を当てながらも、睡眠覚醒状態の変動や睡眠の破綻と関連の深い気分障害や代謝・内分泌系の病態も統合して研究していくなど研究対象にも融合的性質がある。

対象分野として取り組む重要性

睡眠は、我々が日々経験し人生のおよそ三分の一の時間を費やす行為である。意識の消失や夢体験などとの関連から、睡眠は古来より多くの自然哲学者や科学者を虜にしてきたが、現在でも睡眠の本質的な機能や意義はほとんどわかっていない。睡眠そのものは科学者の理解を阻むブラックボックスであるが、睡眠の重要性は明らかで、健康な睡眠は心身の健康維持に不可欠であり、睡眠の不足は記憶力、判断力などの高次脳機能の低下をもたらしとともに、うつ病などの気分障害に罹患するリスクを高める。先進国では、健康な睡眠がとれない睡眠障害の有病率は15%前後、生涯有病率は3割以上といわれており、この背景には現代社会の夜型化、全労働人口の2割を占めるシフトワーカーの存在、増加する高齢者人口がある。睡眠障害のもたらす社会的損失は大きく、過度の眠気による自動車事故発生、気分障害患者の増加、自殺者の増加、徘徊やせん妄に伴う介護負担の増大につながっている。このように、睡眠は純粋な科学として古来より科学者の好奇心を惹きつけてきた対象であるとともに、その破綻である睡眠障害および関連する疾患を制御する方法の開発が要請される分野であり、本拠点構想の対象分野としての重要性は明らかである。

当該分野の研究動向としては、オレキシン欠損によってナルコレプシーという睡眠障害が引き起こされることを柳沢らが報告して以来、オレキシン神経を中心とした神経回路を通して睡眠覚醒を理解しようとする研究者が多い。またグローバルな製薬会社であるMSDはオレキシンの経路を標的とした新しいタイプの睡眠薬を発売し、多くの製薬会社がこれに続いており、この分野が創薬の対象としても重要であることは製薬会社のコンセンサスである。

類似の分野を対象とする国内外の既存拠点

睡眠科学に焦点をあてた研究拠点は、本WPI拠点の土台となった最先端研究開発支援プログラム「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」が国内で唯一のものである。海外ではスタンフォード大学のthe Stanford Center for Sleep Sciences and Medicineをはじめとして全米で10か所以上、英国で2か所、その他豪州などの世界各国の研究機関内に睡眠研究センターが設置されている。しかしながらその大半は、睡眠及び睡眠障害の臨床的側面に焦点を当てたものである。

今回の公募の特徴に該当する理由

1) 我が国の優位性と国際的魅力

我が国は睡眠研究の分野で大きな成果を挙げた研究者を輩出してきた。ナルコレプシーと免疫との関係を世界で初めて明らかにした本多裕をはじめとしてナルコレプシー研究への貢献が大きく、柳沢正史、櫻井武はオレキシンを発見しナルコレプシーの病態を解明した。この発見は過去50年における睡眠研究で最大の発見であり、オレキシンの発見に関する論文と、オレキシン欠損マウスがナルコレプシー様症状を示すことを報告した論文は合わせて6,800回以上引用されるなどこの分野の研究者に多大な影響を与えてきた。我々は睡眠にフォーカスしながらも睡眠に関連する様々な行動の研究にも取り組んでおり、柳沢正史、船戸弘正は体重制御をはじめオレキシンの多彩な役割を解明し、オレキシン神経系を標的とした創薬の可能性を明らかにしている。これらの研究が認められ、柳沢正史は内閣府の最先端研究開発支援プログラム「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」（平成21年～平成25年）における中心研究者として、睡眠医学研究を強力に推進した。

我が国の研究者は、睡眠誘導や眠気を制御する睡眠物質研究にも多大な貢献をしてきた。中でも、早石修、裏出良博らによるプロスタグランジンD2の睡眠誘導作用の発見と、アデノシンを介した分子機構の解明は特筆すべき成功例である。このような、睡眠研究における研究者の弛みない営為の積み重ねとそれらを可能とした研究環境が睡眠科学分野における我が国の優位性である。さらに、20年以上テキサス大学を研究拠点としてきた柳沢正史が日本に研究拠点を移し、我が国の優位性は一層高まってきている。

研究領域としての国際的魅力は、我が国の研究者が睡眠研究および関連研究分野で成果を上げてきたことに負っている。研究拠点としての国際的魅力は、我が国の研究者が集まるだけでなく、哺乳類最初の時計遺伝子Clockの発見など概日リズムの分子機構解明においてノーベル賞級の成果を挙げたJoseph Takahashiに代表されるトップレベル研究者の参画である。こうして本拠点の国際的な注目度が上がり、世界トップレベルの研究者や若い世代の俊英を惹きつけている。しかし、日本の優れた研究実績や研究環境に惹かれながらも、外国研究者の中には日本で研究活動することおよび生活することに不安を感じる研究者が多いのも事実である。この点で、柳沢正史が本研究拠点のトップに就いていることは大きなアピールとなっている。柳沢は長年アメリカの大学を研究拠点としてきた経験を生かして外国人研究者が活動しやすいシステムを整え、研究拠点を運営している。日本の睡眠研究の伝統の上に、国外の優れた研究者を集め国際的な睡眠科学研究のハブとなることを目指している。

2) 将来的な発展と持続的に世界トップレベルの研究成果を挙げること

現在の睡眠科学は他の神経行動科学と比較するとたいへん未熟な段階であり、オレキシンの重要性など極めて限られた事実が明らかとなっているだけである。概日リズム研究はTakahashiによるClock遺伝子の発見以後に急速に進展したが、睡眠科学はまさにClock遺伝子発見前夜の状況といえ、睡眠科学は近い将来の急速な発展が約束されている。また、睡眠・覚醒はエネルギー代謝と深い関係があり、それらの破綻である睡眠障害とメタボリック症候群、糖尿病との病態の関連が今後の睡眠科学の大きな課題となっていくと予想されることから、本拠点ではこれらも研究目的に含め、将来の発展に繋げられる体制となっている。

本研究拠点の基盤となった筑波大学分子行動科学研究コア（柳沢正史教授）には、多数マウス同時脳波測定系（最大100匹のマウスの脳波測定が可能）が稼働しており、最先端光学技術を組み合わせた深部脳組織の神経細胞活動可視化実験系もたち上がった。しばしば研究の律速段階となる遺伝子改変マウス作製についても、オレキシン系を中心に多くの遺伝子について部位特異的・時間特異的に発現調節できるマウスが作製されている。このように世界トップの研究環境を整えており、本拠点設立後は更に拡充して優秀な研究者たちが世界トップレベルの研究成果を挙げられる環境を作り出した。

また融合拠点としての性格を明確にするため、これまでに二分野でファースト・イン・クラスの治療薬開発に成功するなど医薬品化学分野において卓越した実績をもつ長瀬博、細胞内シグナル伝達系や遺伝子転写制御を通してメタボリック症候群や高血圧の分子機構解明に貢献してきた深水昭吉、脂質代謝と脂質が誘導する細胞内シグナル伝達において大きな業績を挙げた島野仁らが参画し、睡眠覚醒制御と細胞代謝、内分泌制御等を結びつける研究テーマの融合を促して、新しい学問分野の創出を目指してきた。また、睡眠障害患者から見出される知見からマウスレベルで検討できる仮説を提案するなど臨床から研究室へのアイデア提供も持続的な研究進展に必要であり、睡眠障害を専門とする国内で数少ない精神科教授である清水徹男が参画している。本拠点に参画する研究者の多くは遺伝子改変マウスを研究リソースとすることから、筑波大学生命科学動物資源センター長である高橋智も参画して、遺伝子改変マウスの作成からマウス飼育・管理までのリソース開発を行い、本拠点の研究遂行を支えている。以上のように、本研究拠点は睡眠科学研究にフォーカスしながらも、国内外から多様な研究分野、研究手法を持つ研究者を集め、融合研究拠点としての性格を有しており、絶えず関連する新しい領域を生み出し持続的に世界トップレベルに立っている。

2. 研究達成目標

研究達成目標は、1) 睡眠覚醒機構の解明、2) 睡眠障害と関連する病態の解明、および3) 睡眠障害治療法の開発である。

1) 睡眠覚醒機構の解明

[実施期間終了時の研究達成目標]

- 新規睡眠覚醒制御遺伝子の同定
- 睡眠覚醒制御神経回路の動作原理解明

現時点で、睡眠覚醒制御機構について明らかなことは、覚醒維持にオレキシン神経が重要であること、睡眠導入に視索前野のGABA作動性神経が重要であること、および睡眠覚醒制御の実行システムが概日リズムや恒常性維持機構により支配されていること等に限定されている。このため、睡眠と覚醒、レム睡眠とノンレム睡眠の制御に関わる新しい遺伝子の同定および睡眠覚醒制御を司る神経回路の神経生理学的機能解析を通じて睡眠覚醒機構の理解を深める。また、概日リズムや睡眠物質による睡眠覚醒制御機構の分子機構を明らかにする。

[目標達成のためのアプローチ]

a. フォワード・ジェネティクスアプローチによる新規睡眠覚醒制御遺伝子の同定（柳沢、船戸、Takahashi J、及びLiu）

睡眠覚醒制御がほとんどブラックボックスである現状で睡眠の本質に迫るには、計画的にセレンディピティを引き起こす仕組みが必要であり、TakahashiがClock遺伝子を見つけたようにフォワード・ジェネティクスアプローチに優る方法はない。柳沢とTakahashiの共同研究として始まった、変異原N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) によるランダム遺伝子変異導入マウスでの睡眠覚醒異常スクリーニングプロジェクトはFIRSTプロジェクトの大きな柱に成長した。筑波大学でのスクリーニングは順調に進展し、すでに10を超える家系において睡眠覚醒異常が遺伝することの確認を終えた。このフォワード・ジェネティクスプロジェクトは原因遺伝子の同定段階で当拠点に引き継がれた。遺伝性が確認された睡眠異常には、ノンレム睡眠時間の著しい延長（Sleepy）、およびレム睡眠構築の異常

(*Dreamless*) が含まれている。これらの強力な表現型は、それぞれ *Sik3* 及び *Nalcn* の遺伝子変異によるものであることが確認されている。その機能を分析し、それらに関わるシグナル伝達／経路を研究することにより、睡眠覚醒制御機構の調節分子を解明する。

b. 光遺伝学および薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒制御神経回路の動作原理解明（柳沢、櫻井、坂口、Lazarus、林、及びLiu）

オレキシンが正常の睡眠覚醒制御に必須であることはオレキシン欠損マウスの研究等から確認されているが、オレキシンがどのようにして睡眠覚醒を制御しているのかは十分明らかになっていない。近年の大きなブレイクスルーであるオプトジェネティクスを利用して、脳内の神経細胞の活動をありのままに可視化することが可能となってきた。柳沢と櫻井は各種遺伝子改変マウスや特殊なウイルスベクターを導入しオプトジェネティクスや薬理遺伝学的新手法を用いて特定の神経細胞の活動を可視化したり、制御したりできる実験系を確立してきた。LiuはRNAi経路を生化学的および分子生物学的手法により明らかにしてきたが、本拠点では柳沢と協力し、プロテオミクスを含む生化学的手法を用いてフォワード・ジェネティクスにより明らかになった遺伝子の機能を調べた。これらの多様な手法を組み合わせることで睡眠覚醒行動を制御する神経回路の動作原理を解明している。

c. 睡眠物質の作用機序解明（裏出、Lazarus、Vogt、及びGreene）

裏出とLazarusはプロスタグランジンD2の睡眠物質としての作用解明に取り組み、プロスタグランジンD2の睡眠誘導作用がアデノシンを介することを見出している。Greeneはアデノシン受容体欠損マウスの検討から睡眠遮断の効果がアデノシン受容体欠損マウスで著しく減弱していることを見出している。しかし、アデノシンは細胞の活動に伴いどこにでも存在する物質であることから、睡眠誘導に関わるアデノシンの局在、産生する細胞、代謝と輸送などは不明である。本拠点ではアデノシンを中心とした睡眠物質の作用機序を解明し、睡眠覚醒行動の恒常性維持機構を研究している。

d. レム睡眠の機能の解明（林）

レム睡眠の機能は、神経科学における最大の謎の一つである。レム睡眠の間、大脳皮質神経活動及び血流量はいずれも増加する。レム睡眠の役割を解明するため、レム睡眠を阻害又は促進する脳幹のニューロンを特定し、レム睡眠は人工的に抑制又は促進できることを遺伝子改変マウスで立証した。この結果、レム睡眠の人為的な抑制／促進は、その後のノンレム睡眠中の徐波活動（SWA）をそれぞれ緩和／亢進することが判明した。この結果は、レム睡眠が記憶の固定化やシナプス可塑性にとって重要なSWAを促進することを示唆している。レム睡眠の有益性をさらに解明するため、様々な神経疾患モデルでレム睡眠を増加又は減少させることの影響を研究している。

2) 睡眠障害および関連する疾患の分子病態連関の解明

[実施期間終了時の研究達成目標]

● 細胞内イベントと個体の睡眠覚醒行動の分子連関解明

不規則な睡眠覚醒や不眠はメタボリック症候群や気分障害のリスクファクターとなるが、この機序は不明である。遺伝子改変マウス等を用いて、睡眠覚醒制御機構と気分障害や代謝制御機構の分子連関を明らかにする。

[目標達成のためのアプローチ]

a. レム睡眠行動障害（RBD）モデルの確立およびオレキシン拮抗薬を用いたトランスレーショナルリサーチ（柳沢、船戸）

パーキンソン病および関連する神経変性疾患の前駆マーカーとして、レム睡眠行動障害（RBD）への注目が高まっている。適切なRBD動物モデルの開発は、RBDの病態生理の理解およびこれに対する治療法の開発に不可欠である。RBD症状の根底にはグリシン作動性神経系の攪乱があるという仮説に基づき、Cre-loxPシステムを用いて *Gla1*-遺伝子改変マウスを体系的に調査したところ、RBDモデルマウス（*Gla1*^{flox/flox}; *ChAT*-CreCre/wt）の作製に成功した。このマウスはレム睡眠中に走る、痙

攣する、噛むなど体および四肢の粗大運動を示した。RBD治療を目的とする新薬のスクリーニングの適切なプラットフォームになると思われる。

b. 恐怖および恐怖／不安障害の分子的基础を理解するためのフォワード・ジェネティクス (Liu)

感情は人間であることの本質であり、行動の強力な推進要因である。恐怖は闘争・逃走・フリーズ反応を誘発することにより危険に対する動物の生存率を高める基本的感情であるが、分子レベルでの恐怖についてはほとんど何も解明されていない。我々は、マウスにおける本能的恐怖を緩和または増幅する遺伝子変異を同定するため、天敵の匂いによって誘発される本能的恐怖を評価するアッセイを独自に開発し、フォワード・ジェネティクス（表現型からの遺伝子同定）のスクリーニングを実施している。この研究は恐怖の基本原則の分子機構解明の新時代を開く先駆けとなり、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、全般性不安障害、一般および特定の恐怖症、強迫性障害（OCD）を含む多くの恐怖／不安障害の治療への扉を開く可能性がある。

3) 新規睡眠障害治療法の開発

[実施期間終了時の研究達成目標]

- 臨床試験段階に進む睡眠障害治療薬候補化合物開発
- 基礎的および臨床的研究に基づいた睡眠障害予防のための、薬物を用いない多面的「グッドスリープ」プログラム開発

既存の睡眠薬と異なるファースト・イン・クラスの睡眠覚醒制御薬となる睡眠制御物質を開発している。

睡眠、運動、栄養やストレス対処法により、睡眠障害や関連する疾患への効果的な早期介入法や予防方法も開発している。これらの薬剤や介入プログラムは、睡眠だけではなくメタボリック症候群や気分障害にも効果を示す可能性が高いことから、これらの背景にある睡眠覚醒と気分・代謝をつなぐ分子機構解明への展開が期待される。

[目標達成のためのアプローチ]

a. オレキシン受容体を標的とする医薬品候補化合物開発（柳沢、長瀬、船戸）

オレキシンの覚醒維持に対する重要な役割の発見により、多くの製薬会社がオレキシン受容体に対するアンタゴニストの開発を競っている。先陣をきったメルク社のスボレキサント（suvorexant）は、平成26年に日本およびアメリカで画期的睡眠導入剤として発売された。一方、われわれは夜間の睡眠を直接誘導するのではなく、昼間の覚醒度をあげて夜間の良眠を導くような睡眠覚醒制御薬を目指し、オレキシン受容体アゴニストとして作用する低分子化合物をテキサス大学で行った約25万種の化合物のスクリーニングにより見出している。この化合物をシードとして、より活性が強く、血液脳関門の移行性や経口吸収特性のよい化合物を目標に医薬品化学研究を実施した。オレキシン受容体を標的とする薬物は不眠症治療だけではなく、オレキシン欠損という病態生理に即したナルコレプシーの治療薬として、さらにメタボリック症候群の治療薬として効果を示す可能性が高いと期待される。ペプチド受容体に対する中枢作用性作動薬の開発は極めて困難であるが、2つの画期的新薬を生み出した長瀬の経験により、in vivoでの妥当な有効性を示す有望なリード化合物であるYNT-185の創出が実現した。

b. 化合物ライブラリーを用いたin vivoスクリーニングによる新規睡眠覚醒制御物質の開発とその動作原理の解明（裏出）

我々は食品や従来の医薬品由来の睡眠促進物質の開発に注力してきた。まず赤外線センサーで自発運動をモニタリングすることにより、多数の天然物（抽出物または主成分）のスクリーニングを実施した。自発運動に加えて脳波（EEG）および筋電図（EMG）をモニタリングすることにより、自発運動を大幅に低下（または促進）した化合物を評価した。企業と共同開発した自解析システム「スリープサイン」により、EEGおよびEMGデータを解析した。睡眠を促進する8つの化合物および1つの抽出物を同定し、うち2つの製品を富士フイルム株式会社とライオン株式会社が栄養補助食品として発売

した。引き続き共同研究を行い、その機序を解明する。

3. 運営

i) 拠点長

柳沢正史（56歳）、M.D., Ph.D. 専門：神経科学、薬理学。米国テキサス大学サウスウェスタン（UTSW）医学センター（Dallas）分子遺伝学准教授、ハワードヒューズ医学研究所（HHMI）准研究員（1991）、UTSW教授、HHMI研究員（1996-2014）、柳沢オーファン受容体プロジェクト統括（JST/ERATO）（2001-2007）、米国科学アカデミー正会員（2003-現在）、筑波大学FIRSTプログラム教授・研究統括（2010-2014）、筑波大学IIIS機構長（2012-現在）

ii) 事務部門長

小久保利雄（61歳）、工学博士 専門：蛋白質工学、細胞工学、探索薬学。京都大学工学博士（1983）。ロックフェラー大学ポスドク（1983-1987）、日本チバガイギー株式会社（1987-1997）、バイエル薬品株式会社（1997-2002）、武田薬品工業株式会社バイオ医薬研究室長（2002-2013）、筑波大学IIIS副事務部門長（2013）、筑波大学IIIS事務部門長（2013-現在）

iii) 事務部門の構成

研究者の事務的業務を減免し、優れた研究者が研究そのものに専念できるようにするとともに、迅速な意思決定と確実な実施を可能とするため強力な支援組織を構築した。強力な事務部門は拠点組織の独立性を高め、機構長のトップダウン方式による管理運営システムを構築する。また、機構長の米科大学での経験を十分に活かし、不断に研究組織及び管理運営組織の見直しを図っている。併せて、筑波大学の常勤職員を2-3名配置し、筑波大学の持つノウハウを最大限本拠点に生かすとともに、大学事務組織との有機的な連携を可能としている。

1. 事務部門の構成

事務部門は、研究内容を熟知し、製薬会社における新研究所設立の経験が豊富な事務部門長の指揮のもと、事務部門長を補佐する副事務部門長及び下記の4チームを設置している。

- ・総務企画チーム（3名）

法務、庶務、人事、雇用、出張、勤務管理、および安全衛生管理等の業務を行う。筑波大学内から総務関係に精通した大学常勤職員2名が充てられている。

- ・財務会計チーム（3名）

予算管理・執行、物品購入、国内外の資金・物品の移動その他の業務を行う。筑波大学内から予算・経理関係に精通した大学常勤職員1名が充てられている。

- ・研究企画チーム（3名）

研究戦略、プロジェクト管理、競争的研究資金に関する情報収集、申請支援、報告書作成支援、海外との連携および研究協力などに関する幅広い業務を担当する。筑波大学内から研究資金確保関係業務に堪能で、日本国政府等のシステムにも精通した常勤の大学リサーチ・アドミニストレーター（URA）1名が充てられている。

- ・広報連携チーム（3名）

広報（アウトリーチ活動）、年次IIISシンポジウム、PIミーティング、IIISセミナーシリーズ、一般公開講座およびその他のWPI合同イベントの業務を行う。外国人を受け入れる際のサポート等については、つくばの地の利を生かし、Japan International Science and Technology Exchange Center (JISTEC: 社団法人 科学技術国際交流センター)に委託している。

当拠点では、研究者（機構長およびPI）と大学本部および事務部門の科学的バックグラウンドを持たない事務職員の間の連携を図るために、事務部門の3つの重要職、すなわち事務部門長、研究企画チー

ムリーダー、広報連携チームリーダーについては、創薬の経験ある産業界における渉外担当の経験を有する博士号保有者を採用している。

2. 英語による職務遂行

公用語は英語とし、余人を以って代えがたい技能や能力を持った者以外は全て英語に堪能な者を充てるとともに、可能な限り通達・連絡文章の英語化あるいは日英表記化を進めている。

3. 人材のリクルート及び育成

海外経験者や英語が堪能な人材を積極的に雇用している。TOEIC/TOEFLスコアだけではなくライティングやスピーキング能力も重要な判断材料とする。

大学において職員に対する英語研修を定期的に行っており、職員に対しては、そうした研修を受けることを推奨している。

iv) 拠点内の意思決定システム

拠点内の効率的かつ弾力的な運営を担保するために、機構長に人事、運営に関する決定権を集約させている。機構長は、拠点内での運営全般に関し、自身の解任・給与決定以外の全ての権限を有する。本拠点に招へいされる主任研究者、客員研究者、ポスドク等の採用と契約更新、給料、研究スペース配分等の権限を有する。サテライト機関との契約やサテライト機関のPIの雇用に関して拠点側の決定権を持つ。また、事務部門についても筑波大学常勤職員を除く事務系職員の採用や契約更新の権限を有する。拠点運営について機構長の意思決定を助言するため、当初外部アドバイザリーボードの設置が予定されていたが、現地視察作業部会が多くの重要な助言を提供し、実質的に外部アドバイザリーボードとして有用に機能した。そこで、予算的制約のため（特にWPI補助金の当初計画からの予期しない削減）、アドバイザリーボードは組織せず、作業部会の助言を活用した。

事務的問題および人材募集について拠点全体での話し合いを促進するため、機構長はPIミーティングおよびIIIS人事委員会を設立した。PIミーティングは、PIが意見や懸案事項について機構長と忌憚なく話し合う定期的な機会を設けるために設立された。開催は月1回で、国外にいるサテライトPIもIIISの運営委員会として参加・機能できるようテレビ会議も可能である。人事委員会の委員長は機構長が務め、関連の大学院および学群（学部）の教授6名で構成される。

事務部門長は、事務部門を統括し、研究者が研究に専念できる環境を提供している。PIは、各研究室でのポスドクや技術補佐員等の雇用を機構長に提案することができる。本拠点に参画するものは職位にかかわらず機構長に運営や待遇等に関して直接に意見を具申することができる。

v) 拠点長とホスト機関側の権限の分担

本拠点を筑波大学の独立した一部局としての研究機構として位置づけることにより、人事、環境整備、予算執行を含めた幅広い独立運営を担保する。これにより、本拠点は、機構長の強いリーダーシップにより、機動的かつ迅速な組織運営が可能となっている。具体的には、学長は、機構長の選・解任の決定の権限のみを有し、機構長は、拠点内の管理運営全般に関し、幅広い権限を有する。本拠点に招へいされるPI、ポスドク等の研究者の採用と契約更新、給料決定、研究スペース配分、評価、処遇決定等の権限を有する。また、事務部門についても筑波大学職員を除き事務系職員の採用や契約更新の権限を有する。このような仕組みは、アメリカのトップクラスの研究機関では当然のことであり、機構長のアメリカにおける研究経験が最大限に活かされるものである。さらに、学長、研究担当副学長等との緊密な連携体制を構築することにより、本機構の運営に必要な重要事項が発生した場合には、学長のトップマネジメントにより、現行制度の改正、補正、補足を検討するとともに、迅速かつ柔軟に対応できる仕組みを不断に検討している。

4. 研究体制（拠点を形成する研究者、サテライト等）

i) ホスト機関内に構築される「中核」

a) 主任研究者（教授、准教授相当）

	事業開始時点	平成28年度末時点	最終目標 (平成34年3月頃)
ホスト機関内からの研究者数	7	8	8
海外から招へいする研究者数	0	6	6
国内他機関から招聘する研究者数	0	8	10
主任研究者数合計	7	22	24

（事業開始時点）

筑波大学の7名の教授（柳沢正史、船戸弘正、松崎一葉、島野仁、林純一、深水昭吉、高橋智）で本機構を発足した。

（平成28年度末時点）

平成24年度に、坂口昌徳（RIKEN BSI）をJr. PIとして、Joseph Takahashi（UTSW）およびCarla Green（UTSW）をサテライトPIとして招へいした。平成25年度には、櫻井武（金沢大学）、長瀬博（北里大学）、Qunghua Liu（UTSW）、裏出良博（大阪バイオサイエンス研究所）、Robert Greene（UTSW）がPIとして、Michael Lazarus（大阪バイオサイエンス研究所）、林悠（RIKEN BSI）、Kaspar Vogt（バーゼル大学）がJr. PIとして、清水徹男（秋田大学）がサテライトPIとして加わった。さらに、平成26年度にはYang Dan（カリフォルニア大学バークレー校）をサテライトPIとして招へいした。平成27年度には、佐藤誠（筑波大学）がPIとして、徳山薫平（筑波大学）が連携PIとして、岡村均（京都大学）がサテライトPIとして加わった一方、林純一が定年退職した。

（最終目標 平成34年3月）

中核グループへの女性PIの採用が不可欠であり、少なくとも2名の女性PIを速やかに雇用するよう努力を続ける。また、女性研究者のJr. PIレベルへの昇進も検討している。また、その実現に向けて必要に応じてPIの異動の可能性もある。

b) 全体構成

	事業開始時点	平成28年度末時点	最終目標 (平成34年3月頃)
研究者	41 <1,2%> [8,20%]	56 <17,32%> [17,30%]	62 <21,34%> [22,36%]
主任研究者	7 <1,14%> [0,0%]	22 <8,36%> [2,9%]	24 <8,33%> [4,17%]
その他研究者	34 <0,0%> [8,24%]	34 <10,29%> [15,44%]	38 <13,34%> [18,47%]

研究支援員数	17	14	20
大学院生	4	50	68
事務スタッフ	14	19	19
「中核」を構成する構成員の合計	76	139	169

注： < >内は海外研究者の人数および割合。[]内は女性研究者の人数および割合。

（事業開始時点）

筑波大学の7名の教授及びその研究室のメンバーにより、事業を開始した。既存の拠点形成措置（FIRST program）からは、18名が参加した。

（平成28年度末時点）

平成24年度には1名（インド人）、平成25年度には4名（フランス人1名、ドイツ人1名、カナダ人2名）の外国人研究者を採用した。また、UTSWのサテライトからのポスドクを含む外国人研究者を、平成26年度に3名（ロシア人1名、インド人2名）、平成27年度にも3名（中国人2名、イギリス人1名）採用した。IIISにおける女性研究者の数は着実に増加しており、PIを除くと、15名（44%）が女性である。

当拠点が積極的に関与している研究分野において、研究室でベンチワークを行う大学院生はPIの研究に大きく貢献しており、多くのPIおよびその他の教授陣は彼らにOJTトレーニングを行っている。よって、大学院生を上記の構成員の合計に含めた。筑波大学において、教職員組織と大学院は分かれており、講義を行い、正式な卒業論文／学位論文指導（メンター）を希望する教員は、大学院による認定を受け、登録されなければならない。コアグループの全PIは大学院のメンターとして認定を受けており、筑波大学にある4つの大学院の院生を受け入れている。

（最終目標 平成34年3月）

コアグループに2名の女性PIを雇用し、ポスドクは全て国際公募を行い、優秀な人材を徐々に雇用していく予定である。平成33年度末には、拠点全体として約60名の研究者等から成る組織となる。最後に、PIを含む外国人および女性研究者の割合は、平成33年度にはそれぞれ34%、36%になると見込まれる。

ii）他機関との連携

【サテライト機関】

1) テキサス大学（University of Texas Southwestern Medical Center）

機構長柳沢正史の20年以上に渡る研究拠点でもあったテキサス大学にサテライトを設置した。サテライトPIとして概日リズム、睡眠、およびsiRNA分野で活躍するJoseph Takahashi、Carla Green、Robby GreeneおよびQinghua Liuの4名が参画し、それぞれのラボで合計3名のポスドクを雇用している。すでにTakahashiとはENUプロジェクトにおいて7年にわたる共同研究体制ができ上がっており、プロジェクト推進に不可欠である。これらのサテライトPIの存在によって本拠点のvisibilityが格段に向上している。

2) 秋田大学

日本の臨床オレキシン研究の唯一、最大の拠点である秋田大学にサテライトを設置した。サテライトPIである秋田大学精神科学講座清水徹男は、ナルコレプシーを含めた睡眠障害の臨床研究において患

者および医療機関にネットワークを有しておりトランスレーショナルリサーチ等において本拠点活動を支える。この共同研究において、ショートスリーパーのヒト分子遺伝学的研究も推進している。

3) カリフォルニア大学バークレー校

睡眠覚醒制御機構の脳内神経回路の分析に関する共同研究を行うべく、平成26年度にサテライトPIとしてYang Danを採用し、ともにオプトロード法などの分析手法を開発し、神経細胞ネットワーク分析における有効性を実証している。

4) 京都大学大学院薬学研究科

平成27年度に、京都大学大学院薬学研究科システム生物学研究部門の岡村均をサテライトPIとした。この協働の目的は、ENU突然変異生成スクリーニングにより、時差ボケを調節する遺伝子を探し出すことである。

5) Merck Sharp and Dohme (MSD)

平成27年度より、MSDとの共同研究プロジェクトを開始した。John Renger博士（ニューロサイエンス部門ターゲット・アクセレーション・トランスレーション担当アソシエイト・バイスプレジデント）をIIISのサテライトPIに任命した。残念ながら博士は先頃MSDを退職し、後任が引き継ぐ予定である。

中核とサテライトとの密接な関係に基づいた研究の進捗をはかるため、定期的にオンラインテレビ会議を行う他、定期的に本拠点中核を訪問する。

【連携機関】

1) 理化学研究所 バイオリソースセンター

FIRSTプロジェクトの柱となっている睡眠覚醒突然変異マウスのフォワード・ジェネティクスによるスクリーニング及び遺伝子マッピングにおいて、若菜茂晴博士及びその開発チームと密接に連携した。引き続き、体系的マウス表現型研究について、連携機関として理研バイオリソースセンターと協力していく。

2) 理化学研究所脳科学総合研究センター

理化学研究所脳科学総合研究センター行動遺伝学技術開発チームの糸原重美博士と、精神疾患の治療法の開発に向けた睡眠の生理学的重要性を解明するための共同研究を実施。

3) 茨城県／茨城県立こころの医療センター

茨城県の病院局と、睡眠障害（特に睡眠時無呼吸症候群）の臨床研究促進を目指す共同プロジェクトを実施している。

4) 京都大学ゲノム医学センター

京都大学ゲノム医学センターの松田文彦博士と協力して、トランスレーショナルリサーチの一環として、当拠点で行うマウスのフォワード・ジェネティクスをヒトゲノム疫学的研究につなげるための共同研究を開始している。

5) 宇宙航空研究開発機構（JAXA）宇宙医学生物学研究室

JAXAと協力して、自動睡眠診断システムを開発するための基礎研究を実施し、不眠治療薬の安全性を評価している。また、JAXAの閉鎖試験施設で実施する閉鎖環境におけるストレス試験に参加し、ストレスが睡眠に与える影響を研究している。

5. 環境整備

i) 研究者から研究以外の職務を減免するとともに、種々の手続き等管理事務をサポートするためのスタッフ機能を充実させることなどにより、研究者が研究に専念できるような環境を提供する。

1. 事務部門による支援

研究者の事務的業務を削減し、研究者が研究に専念できる支援組織を築いている。また、機構長の運営の意向が即時に浸透するような体制を整備している。事務部門は、製薬業界における研究と運営業務の両方を熟知している事務部門長の指揮のもと、独立して機能している。具体的には、法務、庶務、人事、雇用、出張、勤務管理、広報（アウトリーチ活動）、シンポジウム、会議、海外連携、研究アライアンス、外国人の受け入れ、予算管理・執行、物品購入、国内外の資金・物品の移動、競争的研究資金に関する情報収集、申請支援、プロジェクト管理、報告書作成支援、安全衛生管理など、研究の遂行に必要な支援を全面的に実施している。

研究者（機構長およびPI）と、科学的バックグラウンドをもたない事務職員とのインターフェースとなるよう、学位（博士）を保有する研究経験者を事務部門の重要な役職に充てている。また、良好なコミュニケーションと各プロジェクトの円滑な実施を確保するため、大学本部のURA支援室より配属されたリサーチ・アドミニストレーター（URA）を共同研究プロジェクトのプロジェクトマネージャーに任命している。

2. 生活支援

筑波大学は文部科学省のグローバル30の採択機関として「国際性の日常化」に取り組んでいる。大学では、グローバル・コモンズ機構や国際交流サポート室が、日本語教室をはじめとして、外国人研究者とその家族のための生活支援・サービスを提供している。また、研究者（特に外国人）、事務職員とその家族が居住できる大学の宿舍または近隣の宿舍を提供している。外国人研究者向けに広範な生活支援システムや宿舍を提供するJISTEC（社団法人 科学技術国際交流センター）との契約も継続しており、ビザの申請、市役所での外国人登録等の各種手続き、銀行口座開設、保険の加入、住居の手配等の生活のセットアップをサポートしている。

ii) 招聘した優秀な研究者が、移籍当初競争的資金の獲得に腐心することなく自らの研究を精力的に継続することができるよう、必要に応じスタートアップのための研究資金を提供する。

ホスト機関以外から招へいする研究者には特に最初の2年間、必要なインフラストラクチャーや施設、設備を揃えるため、適切なスタートアップ資金を提供した。資金提供計画は、機構長が決定した予算に基づき、事務部門長が作成・実施した。平成26年以降、特に科学研究費助成事業などの競争的研究資金を獲得できなかった研究者のために、スタートアップ資金として内部助成金制度が導入された。IIIS内で研究計画申請書を募集し、公正で偏りのない審査を確保するため、事務部門の学位保有職員が審査を行った。外部資金の申請については、申請プロセス全体を通して、事務部門がPIに対し強力な支援を提供している。

iii) ポスドクは原則として国際公募により採用する。

10年後にも目に見える拠点として存続していくためには、優秀な若手研究者の確保が重要である。以下を通じて国際公募を行い、優秀な若手ポスドクを雇用している。

1. Nature、Scienceなどの国際誌、2. 科学技術振興機構が運営する人材データベースJREC-IN（Japan Research Career Information Network）、3. 神経科学会等の学会ホームページ、4. 大学ホームページ（4カ国語）、5. 部局ホームページ、6. 筑波大学海外事務所、7. 海外サテライト（テキサス大学での広報、公募告知）これまでにポスドクには392名の応募があり、若く才能ある研究者を惹き付けていることを証明している。この他にも、機構長やPIの個人的国際ネットワークや、IIISが主催する

シンポジウム、国際学会など様々な機会を通じて継続的に募集を行っている。

筑波大学では、全学的な若手研究者育成について多様なキャリア・生活支援サポート体制が整備されており、これらの経験を生かし、外国人研究者や女性研究者を含めたポストドクの積極的な登用・参画に努めている。

また、機構長は、有望な若手研究者のリクルートや、研究結果の社会への発信を積極的に行うことにより、拠点の認知度を上げ、良い人材が集まる環境づくりに努めている。

当該ポストドクは、本拠点での研究活動の成果を踏まえ、他機関への異動を推奨し人材の流動性を促すことにより、当該研究分野を他機関に波及させることになる。

iv) 職務上使用する言語は英語を基本とし、英語による職務遂行が可能な事務スタッフ機能を整備する。

公用語は英語とし、余人を以って代えがたい技能・能力を持った者以外は全て英語に堪能な者を充てるとともに、可能な限り通知・連絡文書の英語化を進めている。

TOEIC/TOEFLスコアだけではなくライティングやスピーキング能力も事務スタッフを採用する際の重要な判断材料としている。職員に対する英語研修を定期的に行っている。

v) 研究成果に関する厳格な評価システムと能力に応じた俸給システム(例えば年俸制等)を導入する

学長により、機構長の採用および給料は決定されている。

研究者の評価は、機構長により、研究成果に基づいて毎年1回実施する。平成27年度、筑波大学では、発表論文、外部資金の獲得、公共機関および営利企業との共同研究における研究成果に関する量的評価指標を制定し、これを能力ベースの報酬システムを確立するための評価ツールと考えている。機構長はこの評価結果を参考に、研究者の給料等を決定する。

事務職員の給料は、事務部門長の意見をふまえた上で機構長により決定される。上記指標はその他の研究者用の評価ツールとしても用いられる。

ホスト機関外から研究者を招へいする際は、研究業績および前職給与額に応じて、給与を決定している。

vi) 「世界トップレベル拠点」としてふさわしい研究室、居室等の施設・設備環境を整備する。

ウエットラボ、ドライラボ、オフィススペース、及びマウス飼育スペースを合わせて、米国のトップクラスの研究所と遜色の無い一人当たりのフロアスペースを確保している。特に十分な実験動物飼育スペースの確保は本機構がターゲットとしている研究分野の観点から重要である。

具体的には、平成26年度末の完成を目指して、研究拠点の中核施設となる新研究棟の整備を進めている。(完成済み)

新研究棟の設計は平成25年11月に完成、平成26年2月に着工し、主要部分(6,000 m²)の建設は文部科学省助成金の支援を受け平成27年3月に完了した。その後、学内の資金提供を受けた追加部分の建設が完了し、平成27年6月に6階建て、総床面積8,000 m²(自己資金での建設分2,000 m²を含む)のIIIS棟が完成した。平成27年8月に移転が完了し、大学構内の各所に分散していた研究室が同じ建物内に集まり、分子遺伝学から神経科学、医薬品化学、臨床睡眠生理学、実験医学までを扱う睡眠科学の最先端のグローバル研究センターを形成している。平成28年3月には、100台分の駐車場を含む外構も完成した。この棟の目玉は高度な清浄性と安全性が求められる動物飼育/実験エリアであり、上層階

(5、6階)に位置している。これらのエリアは、セクションごとに室圧が制御され、個々に温度・湿度が調節可能な機密性の高い隔壁をもつ最先端の空調システムを備えたクリーンルームで構成されている。6階の繁殖エリアには2つの大きなオートクレーブとラック洗浄機を備えた洗浄・滅菌室、自動給水

機、RO（逆浸透膜）浄水器、弱酸性滅菌水製造装置付きの飼育室があり、最大6,000個のマウス／ラット用IVCケージを収容し、多数のマウス／ラットを飼育することができる。5階の実験エリアには、睡眠／行動分析装置を備えた睡眠記録室7部屋および6部屋の行動実験室がある。将来的には、研究の進捗に従いラックおよびケージの数を増やし、飼育能力を増強する。大規模なマウス用脳波測定システムなどの既存の共有設備に加え、各研究室の要請に従って、光ファイバー共焦点蛍光顕微鏡、高解像度質量分析装置（Orbitrap Fusion）、実験動物用3DマイクロX線CT（R_mCT2-SP）、小動物用生物発光・蛍光in vivoイメージングシステム（IVIS）、多光子励起イメージングシステム（Zeiss Axio）、FACS（BD 4LS）、およびスライドスキャナー（NanoZoomer-XR）といった最先端の共有設備を組織的に購入してきた。

臨床睡眠研究室を設置するにあたり、臨床研究用ベッドと有機EL照明を備えたヒューマンメタボリックチャンバー（エネルギー代謝実験チャンバー）が、近々3階に導入される。4階南側は将来拡張スペースが確保されている。用途としては、製薬会社等の企業の後援によるオープンイノベーションのための創薬ラボや、科学技術振興機構（JST）基礎研究プログラムのための研究グループの受け入れを考えている。

vii) 世界トップレベルの研究者を集めた国際的な研究集会を定期的（少なくとも年1回以上）に開催する。

平成24年にIIISが開設されて以来、機構長は5つの国際シンポジウムを主催してきた。これらのシンポジウムは口頭発表、ポスタープレゼンテーションを含めすべて英語で行われ、毎回150名以上の参加者を集めた。

「目に見える拠点」を形成していくために、今後も同様のシンポジウムを年に一度、セミナーを月に二回程度、定期的に開催する。

また、海外サテライトで、ワークショップ等を開催することで海外での拠点のプレゼンスを高める。

viii) 上記のほかに、世界から集まるトップレベルの研究者が、国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるようにするための取組みがあれば記載すること。

文部科学省からリサーチ・アドミニストレーター（URA）整備に係る「世界的研究拠点整備」事業として位置づけられた筑波大学URA本部（本部長：研究担当副学長）が、拠点へのURAの配属により研究戦略、国際連携、コンプライアンス等についてノウハウを提供している。

また、IIISの研究棟は、研究者間の活発な議論を促す環境を提供できるように設計されている。1階から4階までをつなぐ象徴的ならせん階段のある吹き抜けを中心に、研究室やラウンジ、ホールを配置し回遊性を持たせることで、研究者らが自然に顔を合わせ、交流し、相互に影響を与え合って、さまざまな学問や研究分野からの知的刺激を促進するとともに、融合研究を加速することを可能にしている。棟内の各所に、筑波大学芸術系教員との共同プロジェクトによって製作された5つのアート作品が設置・展示され、研究者の知的好奇心を刺激するとともに、融合の象徴となっている。池に向かって突き出した広々としたウッドデッキと、研究棟の周囲に配された遊歩道は、研究者の憩いと交流の場となっている。

6. 世界的レベルを評価する際の指標等

i) 対象分野における世界的なレベルを評価するのに適当な評価指標・手法

1. 中長期的な論文の被引用数

研究成果の科学的貢献度は中長期的な論文の被引用数に反映される。

2. 研究拠点出身者のポジションや科学的達成

米国で研究拠点を評価する際に、その研究拠点で過ごした大学院生やポスドクがその後を得るポ

ジションが重要な評価指標となることから、本拠点もこの点を評価指標とする

3. 獲得競争的資金額

研究計画や過去の業績の反映でもあることから、獲得競争的資金額は重要な評価指標である。

ii) 上記評価指標・手法に基づいた現状評価

1. オレキシン発見論文の被引用数は4,264であり、ナルコレプシー様症状を示すオレキシン欠損マウス論文の被引用数は2,515（平成29年2月1日現在）である。この非常に高い被引用数からもこれら論文が他の研究者の活動に大きな影響を与えた画期的な報告であったことがわかる。
2. 主にポスドクとして柳沢正史からトレーニングを受けた多数の研究者が国内外の大学で教授、准教授となり、さらに研究所や企業で責任ある立場に付いている。このような人的ネットワークのもつ価値は大変大きく共同研究や研究資源に関する情報提供・技術供与などによって速やかな研究の推進を可能としている。また、この事実は、本拠点に優秀な大学院生やポスドクを惹きつける大きな魅力となっている。

iii) 本事業により達成すべき目標（事後評価時）

1. 論文の被引用数が、the Stanford Center for Sleep Sciences and Medicineなどの睡眠科学のトップ研究拠点を凌駕する。
2. 研究拠点出身大学院生がポスドクとして、出身ポスドクがより独立したポジションで活躍すること。
3. 現在レベルの研究グラント獲得を維持する。

7. 研究資金等の確保

今後の見通し

i) 過去の実績

平成24年度: 453,440千円（4,534,400ドル）（FIRST 451,920千円（4,519,200ドル）、その他の外部資金1,520千円（15,200ドル））

平成25年度: 461,460千円（4,614,600ドル）（FIRST 397,620千円（3,976,200ドル）、その他の外部資金 63,840千円（638,400ドル））

平成26年度: 177,930千円（1,779,300ドル）（FIRST 0円（0ドル）、その他の外部資金 177,930千円（1,779,300ドル））

平成27年度: 282,070千円（2,820,700ドル）（FIRST 0円（0ドル）、その他の外部資金 282,070千円（2,820,700ドル））

平成28年度: 610,280千円（6,102,800ドル）（FIRST 0円（0ドル）、その他の外部資金 610,280千円（6,102,800ドル））

（為替レート 1ドル=100円）

主任研究者による過去5年間の競争的研究資金調達の総額は1,985,180千円（19,851,800ドル）、過去5年間の平均は、397,040千円（3,970,400ドル）である。

ii) WPIプログラム後半の見通し

人件費については、副機構長（93%はハイブリッドサラリーシステムによる）、本拠点参画以前より筑波大学の常勤教員であった5名の連携PI、および事務部門に配属となった大学常勤職員3名の人件費は筑波大学が負担している。大学は新研究棟、施設、設備、外装、駐車場を含む外構、および大学構内の4カ所に点在する仮研究室からの移転費用計18億円を負担した。上記人件費に加え、IIIS棟の光熱費、水道料も、拠点運営に対する主な経済的支援として大学が負担している。

WPI委員会による勧告に従い、機構長はハワードヒューズ医学研究所（HHMI）を辞職し、HHMIから

の大規模な資金提供は平成25年度末で打ち切られた。本拠点を設立したFIRSTプログラムが平成26年度に完了した後、競争的研究資金の合計額は大きな懸念となるレベル（178万ドル）まで急落したが、その後、外部資金は毎年倍増して経済危機は速やかに回避された。本拠点コアチームの研究者全員の多大な努力により、平成28年度には競争的研究資金が610万ドルに達した。その他の大型研究グラント等の予算申請は現在も続けられている。過去の競争的研究資金獲得状況から判断して、平成29年度以後も同程度以上の研究資金獲得を見込んでいる。

その他

本補助実施期間終了後も、大学は本拠点を恒久的な組織として維持する。正式な学内研究機関の設立のために必要な事務手続きは、数年以内に完了予定である。本補助実施期間終了までに、十分な研究成果を出している複数の主任研究者に終身雇用資格を与えるなど、プログラム終了後も研究拠点として安定した運営ができるよう必要な手続きを進める。

また、「機構長のビジョン」で示した米国の主要な大学に見られる小規模な「デパートメント」風の組織の実現は、学内他機関に大きな影響を与えている。

具体的には、①独立した主任研究者のポジションは、良い候補者が見つければ予算の許す範囲で機構長の裁量によりタイムリーにリクルートすることが可能であること、②研究者の給与レベルは、大学のガイドラインを参照しながらも、リクルート時の状況や前職の給与レベル等に応じて、最終的には機構長によって柔軟に決定されること、③IIS内の研究室スペースについても、各研究室の人数規模や獲得研究費に応じてフレキシブルかつ動的に割り振られること、④研究者のうち、独立して一流の研究を遂行する実力があると認められる者には、そのキャリアステージを問わず「独立研究者」としての地位と、外部資金を獲得するまでに必要なスタートアップ資金・人員等のリソースが与えられること、⑤IISに所属する独立研究者は、ことサイエンスに関する限りキャリアステージの違いを超えて互いに対等な立場で議論し、フォーマルな共同研究・インフォーマルな助言・相談等を問わず互いの研究を連携してゆくことなどである。

拠点長のビジョン

国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

柳沢 正史

睡眠は、人間がその生涯の約三分の一を費やす行為であり、哺乳類はもとより魚類や昆虫までも含め、発達した脳を持つ全ての動物種にユビキタスに認められます。睡眠はまた、健康な個体が可逆的生理的に意識を失い、完全に無防備かつ非生産的となる進化論的リスクを伴う、唯一の行動モードです。それにもかかわらず、睡眠の本質的な意義や機能は分かっていません。一方、睡眠の障害はそれ単独でも現代社会における大問題であるだけでなく、生活習慣病・メタボリック症候群や、気分障害などの精神疾患のリスクファクターとして近年大きく注目されています。睡眠の障害はまた、認知症や抑鬱など幅広い精神神経疾患の困難な主要症候としてしばしば前面に現れます。しかし睡眠覚醒の制御メカニズムが本質的にほとんど不明であるため、睡眠障害に介入する医学的手段は非常に限られています。例えば今日処方されている睡眠導入薬は、じつはその殆どが同じ単一の作用点（GABA-A 受容体）に働く薬物に過ぎません。睡眠の障害がインスリン抵抗性などのメタボリックな障害を引き起こすメカニズムも、全く不明のまま残されています。

私どもによる、新規神経ペプチド「オレキシン」とその睡眠覚醒制御における重要な役割の発見により、睡眠学と代謝学の新しい研究領域が創成・展開されてきました（我々の原著論文2報の合計被引用数 4,300 以上）。例えば、睡眠覚醒のスイッチングを直接にコントロールする「実行系」の神経回路や伝達物質が、近年少しずつ解明されつつあります。しかしながら、睡眠覚醒調節の根本的な原理、つまり、そもそも「眠気」の神経科学的な実体は一体何なのか、あるいは脳のなかで眠気（睡眠圧）がどのように具現化されているのかについては、それが脳内で局在している事象なのか否かも含め、全く分かっていません。一方、眠気の表面的な現象論はよく理解されていて、体内時計による「サーカディアン制御」（時差ボケで眠い）、近過去の睡眠量履歴による「ホメオスタシス制御」（徹夜明けで眠い）、そして「情動による制御」（興奮して眠れない）からなる事が知られています。体内時計そのものを司る分子機構は、本プログラムの米国サテライト拠点

を主宰する Takahashi 教授らによる先駆的な貢献を始めとして詳細に解明されてきました。しかし体内時計が具体的にどのように眠気を制御しているのか、その神経機構は分かっていません。眠気のリズム制御に至っては、現象的には単純なフィードバック制御に見えるにもかかわらず全くのブラックボックスであり、現代神経科学の最大の謎のひとつとして残されています。

本プログラムは、私自身が、十年余にわたるオレキシン研究を通じて睡眠覚醒の神経科学に関わってきた結果、睡眠覚醒制御の根本に迫り、新しい睡眠覚醒の制御方法・睡眠障害への介入方法を開発するためには、全く新しい、領域融合を伴うアプローチが必要であるとの確信に至ったことに端を発します。私は、平成21年度に内閣府の最先端研究開発支援プログラム（FIRST）に採択されたことを機に、テキサス大学サウスウェスタン医学センター（UTSW）教授・ハワードヒューズ研究所（HHMI）正研究員を兼業しつつ、筑波大学に新しい睡眠研究コアを立ち上げました。この FIRST 研究コアにおいては、いずれも本構想の主任研究者候補でもある、Joseph Takahashi（UTSW/HHMI）・櫻井武（金沢大学）・長瀬博（北里大学）・高橋智（筑波大学）らとの、遺伝学・生理学・医薬化学を包括する、領域を越えた密接な共同研究が既に進行中です。

現在、下記のような非常に息の長いプロジェクトが鋭意進行中であり、近年中に大きな成果を上げられることを期待しています。（1）ランダム点突然変異マウス群における睡眠覚醒異常の大規模フォワードジェネティック・スクリーン（Takahashi、高橋智らとの共同研究）。これまでに既に 4,000 匹近いランダム変異マウスの全脳波測定によるスクリーニングを行い、顕著な睡眠覚醒異常を示す少なくとも 4 家系について、SNP 連鎖解析と全エクソーム・シーケンシングによる候補遺伝子同定作業が進行中です。（2）オレキシン受容体を標的とした新規睡眠覚醒制御薬の開発（長瀬らとの共同研究）。250,000 種類の医薬ライクな小分子量化合物からなる UTSW ライブラリに対してオレキシン受容体アゴニスト活性を指標とする高スループットスクリーンを行い、その結果に基づいて、複数のケモタイプに対する医薬化学的最適化を行っています。一部のアゴニスト化合物は、血液脳関門を透過することが分かっています。（3）オレキシン産生細胞など睡眠覚醒調節に関わる神経細胞群の活動パターンの、自由行動下でのリアルタイム可視化（櫻井らとの共同研究）。特に、最新鋭の光ファイバー束直結型共焦点内視顕微鏡を用いて、マウスの視床・視床下部など脳の深部に存在する特異的なニ

ユーロン群の活動パターンを可視化するなど、今のところ世界に類を見ないアプローチに成功しつつあります。

本プログラムは、進行中の **FIRST** 研究コアを初期基盤として「睡眠医科学」をキーワードとしてこれに鋭く焦点を当てつつ、手法論的には神経生物学～医薬化学～臨床・社会医学までをも包括した、国際的にビジブル、かつ長期にわたりサステイナブルな、新しいかたちの研究拠点を筑波大学に形成するものです。本プログラムが採択された場合には、私は拠点長として完全帰国する所存です。主任研究者の陣容としては、密接に関連する領域において国際的に高い評価を得て来た筑波大学内の研究者に加え、日本国内および米国から、トップレベルの共同研究者をリクルートします。また米国（UTSW）には既に共同研究が進行中の主任研究者を擁した海外サテライト拠点を置き、私が20年間に渡って培ってきたコネクションをも利用して密接な連携を保ちます。筑波大学の拠点に集まる主任研究者12名中、私自身を含めて3名が外国人であり、サテライト拠点を含めると15名中5名が外国人という陣容になります。

・米国の主要大学における「デパートメント」組織の良所から学び、新しいかたちの研究拠点を作る

私は20年以上にわたって米国のトップレベルの大学で教授・主任研究者（HHMI Investigator）として働き、また米国科学アカデミー会員として従事してきた中で、否応ながらその研究組織やシステムの長所・短所に多く接してきました。WPI-Focusにおけるシステム改革を目指す要請は、そのような私の視点からは、まさに米国のアカデミアにおける「デパートメント」組織の運営様式の良い部分を取捨選択して学ぶことによって実現できると考えます。例えば、独立した主任研究者としての助教・准教授・教授のポジションには、ア・プリアリな定足数を定めず、良い候補者が見つければ予算の許す範囲でデパートメント長の裁量によりタイムリーにリクルートすることが可能であること。独立研究者の選定・リクルートは、デパートメント内の主任研究者による十分な議論と学内の他デパートメントの主要な研究者へのコンサルテーションを経て、最終的にはデパートメント長の裁量によること。研究者の給与レベルは、大学のガイドラインを参照しながらも、リクルート時の状況や前職の給与レベル等に応じて、最終的にはデパートメント長によって柔軟に決定されること。デパートメント内の研究室

スペースについても、各研究室の獲得研究費、人数規模や設備要請に応じてフレキシブルかつ動的に割り振られること。研究用の高額機器・設備についても、デパートメント内の研究室間でシェア可能なものは原則全てシェアすること、等々です。本プログラムでは、これらの要請を筑波大学において、学長の全面的サポートを背景に、ひとつひとつ実現します。筑波大学は開学当初より、教員の研究組織（現在は「系」と呼ばれる）と学生教育組織（「学群」と呼ばれる）を分けた体制を取っており、ある意味で米国の大学と似ていて、「デパートメント」的な組織を作るのには相性が良いのではないかと感じています。

米国の大学のデパートメントの各個研究室においては、研究室メンバーの階層構造が二階層（主任研究者とそれ以外）あるいはせいぜい三階層（主任研究者・半独立研究者・それ以外）に抑えられています。本プログラムでも、特に若い研究者の育成のためにこの点に学び、博士課程修了後の研究者のうち、独立して一流の研究を遂行する実力があると認められる者には、そのキャリアステージを問わず「独立研究者」としての地位と、外部資金を獲得するまでに必要なスタートアップ資金・人員等のリソースを与えます。独立研究者とは、端的に言ってしまえば、例えば論文出版に際して連絡著者であるラストオーサーとなる立場です。拠点に所属する独立研究者は、ことサイエンスに関する限りキャリアステージの違いを超えて互いに対等な立場で議論し、フォーマルな共同研究・インフォーマルな助言・相談等を問わず、あらゆるパイプを通じて互いの研究を連携して行きます。

・神経科学と創薬化学の融合

WPI-Focus におけるミッションのひとつに、異なる研究領域の融合があります。領域融合の例として近年米国で注目されている手法論のひとつが、いわゆる **chemical genetics** や **chemical biology** と呼ばれるようになった新しい分野です。日本の有機合成化学の実力は伝統的に世界に冠たるものであるにも関わらず、日本では長年、実践的な創薬化学は製薬企業に属すべきものであるという認識が根強かったため、大規模化合物ライブラリのスクリーニングからヒット化合物の様々なアッセイに基づく医薬化学的な最適化までをアカデミアで行おうとする機運は最近になってやっと高まって来たところです。私が現在所属している UTSW のデパートメントは、いまや米国では大人気となったこのアプローチに、いち早

く目を付けた先行拠点の一つです。大規模かつ高品質な小分子量化合物ライブラリとその高スループット・スクリーン施設に加えて、6～7名の医薬化学の専門家を教授として（時には企業から）リクルートして、本格的な chemical biology を実行できる環境が形成されています。

本プログラムでは、特に北里大学薬学部の長瀬博教授を主任研究者のひとりとしてリクルートし、遺伝学・分子生理学と本格的な創薬化学との融合研究を強力に推進します。長瀬教授は、これまでに二つの異なる領域においてファースト・イン・クラスの新薬として認可・発売された化合物を造り上げるという、医薬化学者として世界的にも希な快挙を成し遂げた研究者であり、進行中の FIRST 研究コアにおいて、既に私どもと密接な共同研究を進めています。本プログラムでは、長瀬教授のグループを核として、実践的な創薬化学を本格的に取り入れた融合研究を広げて行きます。

・研究者が「計算されたリスク」を冒せる研究文化・環境を提供し続ける

私は自身のこれまでの研究経験から、真に価値のある研究は「計算されたリスク」を冒すことなしには成し得ないと確信しています。計算されたリスクを冒すためには、その時点で実行可能な最先端の方法論を取り入れ、自分に与えられた環境とリソースを慎重に考慮し、時には異なる研究領域に飛び込む「テクニカルな勇気」を持つことが必須です。研究者として生き残るための、ある程度リスクを抑えた研究に加えて、拠点に所属する全ての研究者が、各自のキャリアステージを問わず、計算されたリスクを伴う「真に面白い」研究に着手するよう常に奨励しつづける環境と研究文化を提供し続けることが、極めて重要と考えています。例えば、米国の主要大学のデパートメントにおける研究環境上の顕著な特徴として、学外（国内外）の研究者を招いたセミナーが非常に頻繁かつ定期的に開催され、人的ネットワークが常に補強されることが挙げられます。いわゆる「デパートメンタル・セミナーシリーズ」のないデパートメントは殆ど目にしたことが無く、大きなデパートメントでは毎週1回のペースで行われています。しかし私の見るところ、日本では大きな大学でも未だに、研究者が他大学のキャンパスを「セミナー訪問」し、そこで多くの、時には無関係の領域の研究者とも個人的に交わるチャンスは、相対的にかなり少ないのが残念です。

本プログラムではこの点を重視し、最終的には月2回程度の頻度で、国内外か

ら関係領域の研究者を招いて拠点主催の定期的なセミナーシリーズを開催します。これは上に記したような若い「独立研究者」の育成や、「異領域の融合」の促進にも直接に関わって来ます。これらの措置を総合し、結果として、それぞれの独立研究者自身のアイデアの質と量だけが研究遂行のボトルネックとなるような研究リソースを、またリソース獲得のための環境を提供します。

・社会還元

良質な睡眠は心身の健康維持に不可欠であり、睡眠の量・質の欠乏は記憶力、判断力などの高次脳機能の低下をもたらすとともに、うつ病などの気分障害に罹患するリスクを高めます。先進国では、睡眠障害の生涯有病率は 30%以上といわれています。この背景には現代社会の夜型化、全労働人口の 2 割を占めるシフトワーカーの存在、増加する高齢者人口があります。睡眠障害をもたらす社会的損失は大きく、過度の眠気による自動車事故発生、気分障害患者の増加、自殺者の増加、徘徊やせん妄に伴う介護負担の増大につながっています。本プログラムでは、画期的な基礎研究に基づいて睡眠障害および関連する疾患を制御する新しい方法を開発することにより、社会からの要請に応えたいと考えています。また、このためのアウトリーチ活動にも積極的に取り組んで行きます。

・終わりに

本プログラムが採択された場合に私に与えられる使命を要約すれば、「20 年以上に渡り米国で研究室を主宰してきた経験を生かし、日本に完全帰国して、米国の大学システムの良い所に学び、かつ日本の伝統の良い部分（例えば息の長い研究を辛抱強くサポートする体制）を生かした、新しいトップレベルの睡眠研究『デパートメント』を筑波大学に形成せよ」ということであると自覚しています。

ホスト機関からのコミットメント（日本語で記載）

平成29年2月20日

文部科学省 宛

ホスト機関名

筑波大学

ホスト機関の長の役職・氏名 学長 永田 恭介
署名

「世界トップレベル研究拠点プログラム」に2012年に採択された「国際統合睡眠医科学研究機構」に関し、以下に示す事項について責任をもって措置していることを確認する。

＜中長期的な計画への位置づけ＞

筑波大学の「中期目標」（2010.4-2016.3）には、「幅広い学問分野において、深い専門性を追求するとともに、学際的な領域を積極的に開拓し、国際的に卓越した水準の研究成果を達成する。」とされている。

この目標に対する「中期計画」では、「学術の長期的展望に立った質の高い基礎研究を推進するとともに、既存の学問分野を超えた共同を必要とする領域を積極的に開拓する。」「国際的に高い成果の期待される分野、学際融合を先導する萌芽的な分野など、本学の特色ある分野における研究を学長のリーダーシップの下で重点的に実施する。」ことが明記されている。

したがって、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）は、本学の中期目標及び中期計画に完全に一致している。

また、「中期計画」に研究実施体制等に関する目標を達成するための措置として、「優れた研究成果を上げることが期待される研究グループや研究組織等に対し、研究資源の配分や研究支援者の配置、組織再編など、拠点形成のための適切な支援を重点的にを行い、国際的な拠点形成を積極的に推進する。」と明記されている。

この中期計画に従い、当該拠点を本学が取り組むべき最重要事項として位置づけ、学長の下に筑波大学「国際統合睡眠医科学研究機構」創設準備検討会を設置し、世界トップレベルの国際研究拠点形成に向け全学を挙げて取り組んだ。

また、「中期目標」の冒頭には、あらゆる面で「開かれた大学」となることを目指し、固定観念にとらわれない「柔軟な教育研究組織」と次代の求める「新しい大学の仕組み」を率先して実現することが掲げられている。

機構長の柳沢正史がアメリカテキサス大学教授としての20年間の経験を拠点運営に活かすことについて大学が支援することにより、次代の求める「新しい大学の仕組み」の実現に資している。

2012年度に、「国際統合睡眠医科学研究機構」を「中期計画」に明記している。

＜具体的措置＞

1) 当該拠点が、拠点運営及び拠点における研究活動のために、本プログラムからの支援額と同程度以上のリソースを当該拠点に参加する研究者が獲得する競争的資金等の研究費、ホスト機関からの現物供与等（人件費の部分負担、研究スペースの提供等）もしくは外部からの寄付等により確保するに当たり必要な支援を行う。

本学は、拠点運営及び拠点における研究活動のために、本プログラムからの支援額と同等以上の支援を下記に示す内容で提供している。また、当該拠点の基盤となる最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」が終了した後も、文部科学省による支援および大学の自己資金、ならびに当該拠点に参画する研究者を支援する外部資金により、人的および研究リソースは大幅に拡充されてきている。

- ① 当該拠点は、本学研究戦略イニシアティブ推進機構（学長及び副学長で構成）が新たな研究領域を開拓する国際的な拠点を対象に支援する戦略イニシアティブとして位置づけ、当該拠点に対し重点的継続的に支援している。具体的には、年間1千万円程度の拠点活動費を支援している。
- ② 当該拠点に参加する研究者が獲得する競争的資金等の研究費等

当該拠点に参加する研究者が獲得する競争的資金等の研究費は、過去5年間の平均で競争的資金を886万ドル獲得しており、それと同等の獲得が見込まれた。しかしながら、WPI委員会による勧告に従い、機構長はハワード・ヒューズ医学研究所（HHMI）の研究者を辞職し、HHMIからの大規模な資金提供は平成25年度末で打ち切られた。当該拠点の基盤となるFIRST Programが終了した平成26年度以降、競争的研究資金の合計額は大きな懸念となるレベル（178万ドル）まで急落したが、毎年100%も増加する外部資金により経済危機は速やかに回避された。本拠点に参画している研究者全員の多大な努力により、平成28年度には競争的研究資金が610万ドルに達した。また、研究費の支援、競争的資金獲得のための申請支援を併せて実施してきた。

③ 人件費の措置による支援

研究者にかかる人件費として、副機構長および当該拠点へ参画する本学の5名の連携PIの人件費を措置している。

事務部門に参画する事務職員の人件費として、総務・経理等の業務に大学職員を3名配置した。さらに、URAの人件費の半額を大学が負担している。

④ 研究スペースの提供による支援

大学は施設部を利用して、当該拠点が「目に見える拠点」として計画している8,000㎡の研究施設を建設した。

⑤ 研究設備の使用に係る支援

下記5) で示す設備の利用について便宜を図った。

2) 拠点運営に一定の独立性を確保するため、「拠点構想」実施に当たって必要な人事や予算執行等に関し、実質的に拠点長が判断できる体制を整える。

当該拠点は、世界最高水準の拠点の形成に資する特別な部局として、他の研究組織と区別された独立した研究機構として位置づけられている。

また、当該拠点は機構長のリーダーシップが発揮される仕組みとし、機構長は拠点を運営する権限を有し、人事や予算等の重要事項を決定できる権限を与えられている。そのため、必要に応じて関係規程を改正するなどの措置を行っている。また、当該拠点に置かれる事務部門は、武田薬品工業株式会社医薬品部門バイオ医薬研究室長等のマネジメント経験の豊富な小久保利雄教授、本学から支援される事務職員及び外部登用の職員により機構長をサポートし、機構長が必要な判断を下せる情報提供等の支援を行うとともに、機構長の負担を増やさないよう支援を行っている。

3) 機関内研究者を集結させるに当たり、ホスト機関内の他の部局における教育研究活動にも配慮しつつホスト機関内での調整を積極的に行い、拠点長を支援する。

学長の下に研究担当、総務人事担当、財務・施設担当、国際担当、企画評価・情報担当の各副学長及び各部長、並びに関係部局長による「筑波大学「国際統合睡眠医科学研究機構(仮称)」創設準備検討会」を設置し、当該拠点の制度設計を行うに当たり大学内で必要な調整を行った。

また、拠点設置に際し、学内他部局／施設から当該拠点に連携主任研究者等として5名が集結し、「研究戦略イニシアティブ推進機構」の主要な支援対象研究拠点として、関係部局／施設における調整を積極的に実施・支援した。

具体的には、当該部局／施設の教育研究活動に支障が生じないよう、代替人員の確保等の支援、教育・マネジメント業務の減免措置を含めた調整・支援を行った。

4) 機関内の従来の運営方法にとらわれない手法（英語環境、能力に応じた俸給システム、トップダウン的な意志決定システム等）を導入できるように機関内の制度の柔軟な運用、改正、整備等に協力する。

当該拠点は、世界最高水準の拠点の形成に資する特別な部局として、他の研究組織と区別された独立した研究機構として位置づけ、学内制度の柔軟な運用、改正、整備が可能となっている。

具体的には、英語を公用語とし、事務文書を英語化するために、高度な英語能力を有する事務スタッフを大学の内外から雇用するなど事務体制の整備について支援している。また、一部の職員に対しては、必要に応じて雇用後に研修の機会を提供している。

また、機構長のマネジメントによる能力に応じた俸給システム、年俸制、研究者業績評価、給料の査定と契約更新制度が導入されている。

機構長が、拠点内の制度の柔軟な運用、改正、整備等についての要請についても、学長直轄機関である「研究戦略イニシアティブ推進機構」に位置づけられた研究機構の機能により、学長、関係副学長、事務部門と調整可能な仕組みとしている。

5) インフラ（施設（研究スペース等）、設備、土地等）の利用に関し便宜を図る。

優れた研究環境や利便性の提供を推進する計画に従い、大学は施設部を最大限に利用して、第一線の研究者が是非そこで研究したいとして世界から多数集まってくるような、最高レベルの研究場所であると自信を持って言える研究施設を建設した。

具体的には、新研究棟は平成26年2月に着工し、平成27年5月に完成した。この新研究棟は、8,000㎡の規模を有し、世界トップクラスの研究所を参考にし、世界トップクラスの研究者の意向を十分に反映させ、まさに「睡眠覚醒制御機能の解明」に相応しい独自の専門領域の研究活動に相応しい研究施設として整備されている。そのロケーションも、不可欠の連携機関である生命科学動物資源センターに隣接し、自然庭園風に整備された春日池を前庭のように活用した地区に建設されており、自然環境に囲まれた、近代的なサイエンスの拠点となっている。

この中核施設が完成するまでの間は、FIRSTプログラムの研究拠点であった健康医科学イノベーション棟が引き続いて使われていた。しかしながら、当拠点が利用できるスペースは限られており、早期に研究活動を開始できるよう、先進研究所およびTARAセンターの一部の実験室フロアも一時的に提供されていた。

また、筑波大学は、本拠地に招へいされた外国人研究者を含め本拠地に参画する研究者、事務職員等が居住できる大学の宿舍または近隣の良い宿舍を提供するとともに、セミナー開催や共同研究等のために本拠点を訪問する国内外の研究者に対し、筑波大学の宿泊施設を利用可能としている。

6) 本プログラムの実施期間が終了した後も、当該拠点が「世界トップレベル拠点」であり続けるために必要な支援を行う。

本学の中期計画にある「国際的に卓越した水準の研究の達成に関する具体的方策」として、「学術の長期的展望に立った質の高い基礎研究を推進する」こととされており、「優れた研究成果を上げることが期待される研究グループや研究組織等に対し、研究資源の配分や研究支援者の配置、組織再編など、拠点形成のための適切な支援を重点的にを行い、国際的な拠点形成を積極的に推進する」と明記されているとおり、当該拠点が本学が誇る「世界トップレベル拠点」になるよう必要な措置を実行する。

具体的には、平成28年度から始まる筑波大学の第三次中期計画において、全学で研究リソースの戦略的枠組みを規定するとともに、研究活動・成果に基づいてそれらを再配分するものとしている。テニユア資格も再配分の対象であり、筑波大学学長である永田博士は、WPIプログラムの実施期間終了後もIIISが世界有数の国際的研究センターであり続けることができるように、再配分制度を用いてIIISにおいて十分な研究成果を出しているPIにテニユア資格をオファーすることを表明した。詳細は研究・人事担当の副学長と協議の上決定する。

7) その他、当該拠点が「拠点構想」を着実に実施し、名実ともに「世界トップレベル拠点」となるために最大限の支援をする。

本学はあらゆる面で「開かれた大学」となることを目指し、「柔軟な教育研究組織」と次代の求める「新しい大学の仕組み」を率先して実現することを基本理念として、我が国における大学改革を先導してきた。朝永振一郎博士、江崎玲於奈博士、白川英樹博士が本学のノーベル賞関係者であり、最近の例としても、政府の進める最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）の2拠点が本学において進められている。

また、大学の国際化のためのネットワーク形成推進事業（グローバル30）の拠点校（全国13拠点）として、「国際性の日常化」を推進し、「知の世界拠点」となっている。

さらに、文部科学省からリサーチ・アドミニストレーター（URA）整備に係る「世界的研究拠点整備」事業として位置づけられた筑波大学URA本部（本部長：研究担当副学長）が、研究戦略、国際連携、コンプライアンス等についてノウハウを提供している。

当該拠点が名実ともに「世界トップレベル拠点」となるため、このような実績に基づくノウハウ、リソースを当該拠点到最大限に活用できるよう、大学として責任を持って支援する。

(添付様式)

(日本語で記載。)

添付資料

主任研究者リスト

※ 主任研究者が10名を超える場合は、その数に応じて作成。

※ 「世界トップレベル」と考えられる研究者については、その氏名の右側に「*」印を付す。

※ 年齢は、2017年4月1日時点とする。

※ 2017年4月1日時点で、当該構想に所属できないものについては、備考の欄に、参加予定時期を明記する。

	氏 名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の専門 学 位	備 考
1	柳沢 正史*	56	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	神経科学・薬理学 医学博士	
2	櫻井 武*	52	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	神経科学 医学博士	
3	船戸 弘正*	47	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授 東邦大学・准教授	神経科学 医学博士	
4	裏出 良博*	63	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	生化学・神経科学 理学博士	
5	ロバート グリーン*	66	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・教授 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	神経科学 医学博士	
6	チンファ リュウ*	45	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・准教授 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	遺伝学・生化学・ 分子生物学 理学博士	
7	長瀬 博*	69	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	医薬品化学・ 有機化学 理学博士	
8	佐藤 誠*	61	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	睡眠医学 医学博士	
9	松崎 一葉*	57	筑波大学医学医療系・教授	職業的精神医学・ 宇宙医学 医学博士	
10	島野 仁*	57	筑波大学医学医療系・教授	内分泌・代謝学 医学博士	
11	徳山 薫平*	63	筑波大学体育系・教授	スポーツ医学 医学博士	
12	深水 昭吉*	57	筑波大学生命領域学際研究 センター・教授	分子生物学 農学博士	
13	高橋 智*	55	筑波大学医学医療系・教授 生命医科学動物資源センター・ センター長	発生生物学 医学博士	
14	ジョセフ タカハシ*	65	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・教授	神経科学 理学博士	
15	カーラ グリーン*	54	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・教授	分子生物学・生化学・ 概日リズム 理学博士	
16	ヤン ダン*	49	カリフォルニア大学バークレー校 分子細胞生物学部・教授 ハワードヒューズ医学研究所	神経科学 理学博士	

(添付様式)

17	清水 徹男*	64	秋田大学医学部精神科学分野・ 教授	精神医学 医学博士	
18	岡村 均*	64	京都大学大学院薬学研究科・ 教授 筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・教授	時間生物学 医学博士	
19	カスパー フォクト	50	筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・准教授	生理学・薬理学・ 神経生物学 医学博士	
20	ミハエル ラザルス	47	筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・准教授	神経科学 理学博士	
21	坂口 昌徳	40	筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・准教授	脳再生・睡眠 医学博士	
22	林 悠	36	筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・准教授	神経科学 理学博士	

筑波大学-1

IIIS