

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (情報学)



## 研究課題名 高階モデル検査の深化と発展

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

こばやし なおき  
小林 直樹

研究課題番号： 15H05706 研究者番号：00262155

研究分野： 情報学基礎理論

キーワード： プログラム理論、仕様記述・検証

### 【研究の背景・目的】

交通や金融システムなどの様々な重要な社会基盤が計算機によって制御されている今日、計算機システム、とりわけソフトウェアの信頼性の担保が重要な課題である。本課題で扱う高階モデル検査は、システム検証手法として最も有望視されている手法の一つであるモデル検査の一般化であり、従来の有限状態モデル検査よりも強力で大きな可能性を秘めている。

我々はすでに、世界初の高階モデル検査器を実現するとともに、その上に関数型プログラムの全自動検証器を構築し、その有用性を示している。また、データをそれを生成するプログラムの形に圧縮することにより、高階モデル検査の理論を用いて、圧縮したままの形で検索などの様々な操作を施せることも示している。本課題では、これらの成果をさらに飛躍的に発展させ、高階モデル検査の理論的基盤を確固たるものにするとともに、自動検証できるプログラムの規模、高階モデル検査に基づくデータ圧縮の性能などを飛躍的に増大させることを目指す。

### 【研究の方法】

以下の4つの柱を設け、それらについて並行して研究を進める。

#### (1) 高階モデル検査の理論の整備

高階モデル検査とは、高階再帰スキームと呼ばれる木文法によって生成される無限木の性質を判定する問題であるが、この木文法について重要な未解決問題が残っており、その解決に取り組む。また、高階モデル検査問題が一般には多重指数完全という計算量理論的には手に負えない問題のクラスに属しながらも、多くの入力に対して現実的な時間で解けることについて、理論的な保証を与えることを目指す。また、それらの理論的結果を基に、高階モデル検査アルゴリズムのさらなる高速化を目指す。

#### (2) 関数型プログラムの自動検証への応用

関数型プログラムの様々な検証問題を高階モデル検査問題に帰着することにより、関数型プログラムの全自動検証器を構築することができる。我々はすでにそのような検証器 MoChI を構築済みだが、これをさらに改良し、扱えるプログラムのサイズや機能、検証する性質を拡げる。

#### (3) 拡張高階モデル検査とオブジェクト指向・並行プログラムの検証への応用

高階モデル検査をさらに拡張した、拡張高階モデ

ル検査のための効率のよい手法を考案し、それを基にオブジェクト指向プログラムや並行プログラムの全自動検証器を構築する。

#### (4) データ圧縮への応用

研究目的の項で述べたとおり、高階モデル検査の理論を用いることにより、プログラム形式で圧縮されたデータを、解凍することなく、様々な操作を施すことができる。この考え方に基づいたデータの圧縮・変換器のプロトタイプは作成済みだが、本課題ではこれをさらに改良し、実用的なレベルの圧縮・変換器を作成するとともに、その知識発見などへの応用を目指す。

### 【期待される成果と意義】

本研究の遂行を通じて、ソフトウェアの高信頼化、ひいてはそれによって制御されている社会基盤の信頼性向上に貢献することができる。また、データ圧縮への応用を通して、近年の情報の爆発的増加の問題への一解決策を提供することができる。

学問的には、本研究課題はプログラム理論、形式言語理論、型理論、計算量理論など理論計算機科学の多岐にわたる分野を横断するものであり、研究遂行を通して理論計算機科学全体に対する大きな波及効果が期待できる。また、データ圧縮への応用を通じて、自然言語処理、ゲノム解析などの他の学問分野への波及効果も期待できる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Naoki Kobayashi, Model Checking Higher-Order Programs, Journal of the ACM, 60(3), 62 pages, 2013.
- Naoki Kobayashi, Kazutaka Matsuda, Ayumi Shinohara, Kazuya Yaguchi, Functional Programs as Compressed Data, Higher-Order and Symbolic Computation, 25(1), pp.39-84, 2012.

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度  
149,200 千円

### 【ホームページ等】

<http://www-kb.is.s.u-tokyo.ac.jp/~koba/hmc/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (情報学)



## 研究課題名 生命病態システムの数理モデリングと その個別化医療への応用のための数理的基盤の確立

東京大学・生産技術研究所・教授 あいはら かずゆき  
合原 一幸

研究課題番号： 15H05707 研究者番号： 40167218

研究分野： 情報学

キーワード： 数理システム理論、複雑系、生体情報

### 【研究の背景・目的】

最近、生命システムに関して大量の時空間ビッグデータが計測出来るようになって来ているため、このようなビッグデータを活用した生命システムの数理的研究の重要性が増している。本研究では、このような背景を基にして、生命病態システムの数理モデリングとその個別化医療への本格的応用のための数理的手法を開発することを目的とする。そして、本研究によって、実用に耐え得る本格的個別化医療の数理情報システム理論的基盤を確立する。

### 【研究の方法】

複雑な現象を研究するためには、現象の本質を数理モデルで記述してその数学的解析を通して対象を理解することが有力な方法論となる。本研究では、「数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法」と「全く新しいバイオマーカー概念である動的ネットワークバイオマーカー (DNB) 理論」を中心にして、生命病態の数理モデリング手法と数理解析手法を大きく発展させる。そして、これらの手法を様々な疾患の生体ビッグデータに適用して解析・検証することにより、本格的個別化医療を実用化するための数理情報システム理論的基盤を構築する (図1)。

### 【期待される成果と意義】

(1) 数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法と他の疾患への展開

本研究は、PSA などのバイオマーカーの時系列データを基に構築するテラレーメード数理モデルを用いて、個別化医療を実現する点に特色がある。この数理的手法によって、前立腺がん内分泌療法に関して、実際の臨床現場で得られる様な不十分な PSA 時系列データ等を基に、継続的内分泌療法と間欠的内分泌療法のどちらが適しているかを判定し、かつ間欠的内分泌療法の方が適している場合に最適な投薬スケジュールをテラレーメードに決定することが可能となる。また、同様に治療に対して耐性、抵抗性を生じる様々な疾患に関して、最適な治療スケジュールを決定する個別化医療の実現が予想される。

(2) 動的ネットワークバイオマーカー理論の発展とその応用

DNB は、従来の静的バイオマーカーのように健康状態と疾病状態を区別するのではなく、健康状態とその極限としての臨界的疾病前状態あるいは病態悪化の状態遷移過程をはっきり識別することを目的と

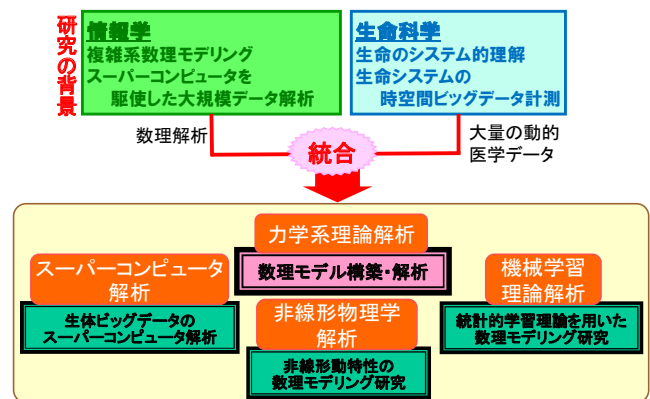


図1：本研究の概要。

するものである。本研究の特色は、病気の発症を健康状態のアトラクタから疾病状態のアトラクタへの分岐点を経た状態遷移ととらえる点にある。この考えに基づいて、分岐点近傍における状態遷移直前の状態に対応する疾病前状態を DNB 理論を用いて検出することで、PSA の様な敏感なバイオマーカーが未発見の様な疾病の超早期診断と適切なタイミングでの超早期治療が可能になると予想される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- L. Chen, R. Liu, Z.-P. Liu, M. Li, and K. Aihara: "Detecting Early-warning Signals for Sudden Deterioration of Complex Diseases by Dynamical Network Biomarkers," Scientific Reports, Vol.2, Article No.342, pp.1-8 (2012).
- Y. Hirata, N. Bruchoovsky, and K. Aihara: "Development of a Mathematical Model that Predicts the Outcome of Hormone Therapy for Prostate Cancer," Journal of Theoretical Biology, Vol.264, No.2, pp.517-527 (2010).

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度 148,000 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/>  
[aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp](mailto:aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp)

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(情報学)



## 研究課題名 持続可能なスマートモビリティ向け情報基盤プラットフォーム研究

九州大学・大学院システム情報科学研究院・教授 福田 晃

研究課題番号：15H05708 研究者番号：80165282

研究分野：情報学

キーワード：情報ネットワーク

### 【研究の背景・目的】

現在、交通体系のみならず、新たな分野を中心としたスマートモビリティの模索が始まっている。情報通信技術は、その基盤技術になっており、情報工学／情報科学からのアプローチが必要不可欠になってきている。情報通信分野を中心とした、情報分野からのアプローチもいくつか行われているが、その多くは、多様なセンシング技術、クルマプローブデータの取得／可視化技術などを中心とした個別要素技術からの研究開発が中心であり、スマートモビリティのための情報基盤プラットフォーム設計／開発／構築技術をはじめとした体系的な基盤研究が欠如している。一方で、スマートモビリティ社会は、現在、ITS を中心として新しいセンシング技術の出現と活用や新しいサービスの出現など、新たな展開を迎えており、今後のさらなる変化が予想できる。このとき、プラットフォームとしては、静的なアーキテクチャではなく、これらの動的要因を吸収できるアーキテクチャであることが重要となる。システム構築後の運用を通じて発見した不具合のシステム設計へのフィードバックや、得られた経験／知見をもとに、システムにフィードバックさせる機構が必要不可欠であり、本機構の確立により、持続可能なシステムの構築が可能となる。

そこで、本研究では、システムの運用までを含めたライフサイクル指向のスマートモビリティのための情報基盤プラットフォーム(図1)の設計／開発／構築技術を含めたアーキテクチャ研究を行う。



図1 スマートモビリティ情報基盤プラットフォーム

### 【研究の方法】

本研究の最大の特徴は、従来の多くが行われていたような、システム設計／開発／構築までの閉じた

研究に留まるのではなく、その後の運用で顕在化した課題を、プラットフォーム再設計／構築へ迅速／柔軟にフィードバックできる技術を体系的に確立し、持続可能なスマートモビリティ情報基盤プラットフォームアーキテクチャを確立することである。具体的には、申請代表者がこれまでの研究をさらに発展させ、1) ライフサイクル指向のスマートモビリティシステムのアーキテクチャの確立、2) 運用からシステム設計へのフィードバック技術、3) 安全安心な設計／検証技術と構築技術、を確立する。このとき、対象分野としては、ITS を中心に考えているが、さらには、エネルギーのモビリティであるスマートエネルギーも視野に入れる。

本研究は、実践的な研究を目指しているので企業からの協力が必要不可欠であり、ITS 関連、スマートエネルギー関連コミュニティと密な連携を図って遂行していく。

### 【期待される成果と意義】

今後重要となるスマートモビリティ社会において、運用を通じてシステムを改善できる持続可能なシステムを構築でき、社会インフラとして安定化できる。また、本研究で遂行した基盤プラットフォームを、社会インフラとして新興国など輸出することにより、我が国の産業競争力をさらに強化できる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- W.Kong, L.Liu, T.Ando, H.Yatsu, K.Hisazumi, and A.Fukuda : Facilitating Multicore Bounded Model Checking with Stateless Explicit-State Exploration, The Computer Journal, 17pages, Vol.7. The British Computer Society, 2014.
- T. Ando, H.Yatsu, W.Kong, K.Hisazumi, and A. Fukuda : Translation Rules of SysML State Machine Diagrams into CSP# toward Formal Model Checking, Int. J. of Web Information System, Vol.10, Issues 2, pp.151-169, 2014.
- 辰辰, 久住憲嗣, 片平真史, 西原雄次, 河合東, 中西恒夫, 福田晃 : 不確定要素を含む要求・運用・設計モデリング手法, 情報処理学会 組込みシステムシンポジウム 2013 (ESS 2013), 2013.

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度～31 年度 153,600 千円

### 【ホームページ等】

<https://www.f.ait.kyushu-u.ac.jp/projects/KakenKibanS>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (情報学)



## 研究課題名 野生の認知科学： こころの進化とその多様性の解明のための 比較認知科学的アプローチ

京都大学・霊長類研究所・准教授 **ともなが まさき**  
**友永 雅己**

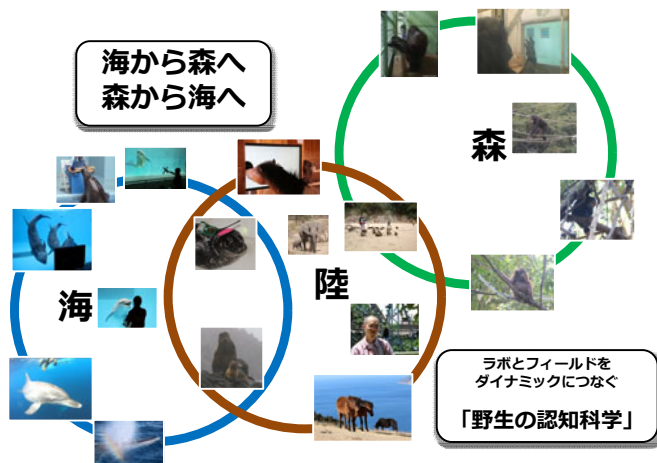
研究課題番号：15H05709 研究者番号：70237139

研究分野：認知科学

キーワード：霊長類、哺乳類、こころの進化、環境適応、比較認知科学

### 【研究の背景・目的】

本研究の目的は、さまざまな認知機能の総体である「こころ」、特にわれわれ人間のこころの進化の道筋を明らかにし、こころがそのように進化してきた理由を解明することにある。この目的を達成するためには、ヒトのみならず、ヒトに近縁な霊長類（特に大型類人猿）や、ヒトとは異なる環境に適応してきた各種系統群の動物のこころを認知科学的な手法で総合的に比較することが必要である。このような領域は、「比較認知科学」と呼ばれるが、本計画では特に『環境適応』の側面に光を当て、海—陸—森といった多様な環境に適応してきた哺乳類（鯨類、鰭脚類、ウマなどの陸生哺乳類、霊長類）を対象に、認知能力を彼らの生息環境での詳細な観察と、飼育下での厳密な実験によって明らかにする。「野生に学び、ラボで究める」、「ラボで見だし、野生で探る」。このような双方向性の研究プログラムを構築し、野生のこころの世界を詳細に研究することによりこころの進化の諸相を明らかにする。「野生の認知科学 (Wild Cognitive Science)」という新しい学問領域の創生を企てていきたい。



### 【研究の方法】

本計画では大きく霊長類、陸生哺乳類、鰭脚類、そして鯨類を対象に研究を進める。飼育下ではタッチパネル、視線計測装置、対面での実験などを駆使して、物理環境の認識、社会的環境の認識、および両者の相互作用について実験的に検討を進める。これらの方法は主として霊長類向けに開発されてきた技法であるが、他の系統群（鯨類、鰭脚類、陸生哺乳類）に対しても適用できるよう技術開発を同時に進めていく。これらに加えて、海棲の種については

飼育下とフィールドの両面でデータロガーを積極的に活用し多次元のデータを収集しつつ研究を進める。野外研究については、直接観察のみならず、データロガー、カメラトラップなども駆使して観察を進める。また、実験的操作を導入した野外実験についても生態・社会環境をかく乱しない範囲で積極的に進めていきたい

### 【期待される成果と意義】

本基盤研究の遂行によって、多様な系統群を対象に「野生」と「飼育下」をダイナミックにつなぐ形で新たな比較認知科学、つまり「野生の認知科学」という地平を切り開きたい。ここから得られる成果は、われわれの「こころ」に関する視点の再定義をもたらし、また、知性のゆりかごたる生態環境の多様性の重要性を再認識させることに大いに寄与するであろう。

#### ・物理環境の認識

- 物体の認知
- 空間の認識
- 感覚情報の統合
- 身体認識
- 対象操作・道具使用

#### ・社会環境の認識

- 自他の認識
- コミュニケーション
- 向社会性
- 同調性



### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tomonaga et al. (2014). How dolphins see the world. *Sci. Rep.*, 4, 3717.
- ・ Yu & Tomonaga (2015). Interactional synchrony in chimpanzees. *Sci. Rep.*, 5, 10218.

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度—31 年度  
152,700 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/koudou-shinkei/shikou/staff/tomonaga/indexj.html>  
tomonaga.masaki.4m@kyoto-u.ac.jp

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (情報学)



## 研究課題名 心的イメージの神経基盤の解明

京都大学・大学院情報学研究科・教授 **かみたに 神谷** **ゆきやす 之康**

研究課題番号： 15H05710 研究者番号： 50418513

研究分野： 情報学

キーワード： 脳認知科学

### 【研究の背景・目的】

イメージはわれわれの心の状態を構成するもっとも重要な要素の一つである。イメージは外界からの刺激によって誘発されるだけではなく、自発的な想起や睡眠中の夢でも生じる。これらのイメージの現象的類似性は共通の神経基盤の存在を示唆するが、その実体はいまだ明らかでない。本課題では、機械学習を用いた脳活動のパターン解析により、知覚、想起、および、夢に共通する神経情報表現を明らかにする。

われわれのグループは世界に先駆けて脳イメージング信号から心的内容を解読する「ブレイン・デコーディング」法を開発してきた。ブレイン・デコーディングとは、従来の脳機能マッピングと異なり、機械学習によるパターン認識を用いて脳活動パターンを解析し詳細な心的内容を解読（デコード）するアプローチを指す。これまでに、機能的磁気共鳴画像（fMRI）から方位や運動方向などの視覚特徴を解読することに成功したほか、視覚像再構成（図1左）や睡眠中の脳活動からの夢内容の解読（図1右）が可能であることを示した。

これらの研究は、刺激によって誘発される脳活動パターンを用いて、主観的イメージの内容を解読できることを示しており、デコーディングを用いて、異なるイメージの種類で共通する脳情報表現を検出・定量化できること示唆している。



図1 脳活動パターンからのイメージの情報の解読

### 【研究の方法】

知覚、想起、睡眠（夢見）時の脳活動を取得し、それぞれのデータにおいてイメージ内容をデコードできるかを調べる（図2）。つぎに、知覚、想起、睡眠いずれかのデータでパターンを学習し、これをもとに他のデータのイメージ内容を予測できるかを調べる。この予測精度を脳情報表現の共通性の指標として用い、脳部位やイメージ特徴ごとに情報表現の

共通性（差異）を定量化する。また、自然な条件で脳活動と行動を同時に記録したデータを用いてデコーディング解析を行い、想起時や睡眠中の脳活動パターンとの関係を調べる。

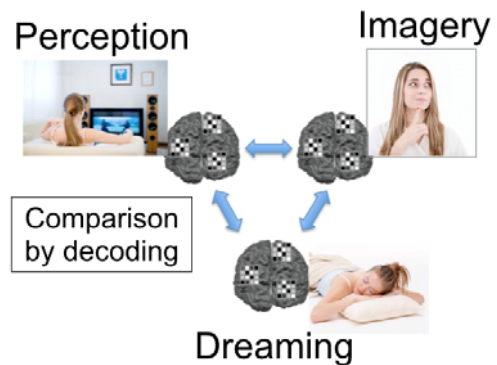


図2 本課題のアプローチ

### 【期待される成果と意義】

この研究は、多様な心的イメージに共通する神経情報基盤を明らかにするとともに、心的イメージを生成するメカニズムの解明や、脳から解読したイメージ情報を利用する脳情報通信技術の開発に寄与する。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y., and Kamitani, Y. (2013). Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science* 340, 639-642.
- Miyawaki, Y., Uchida, H., Yamashita, O., Sato, M. A., Morito, Y., Tanabe, H. C., Sadato, N., and Kamitani, Y. (2008). Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron* 60, 915-929.

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度  
153,700 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.cns.atr.jp/dni/>

# 【基盤研究(S)】

## 総合系(情報学)



### 研究課題名 離散構造処理系の基盤アルゴリズムの研究

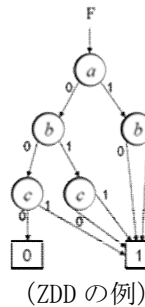
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授

みなと しんいち  
湊 真一

研究課題番号: 15H05711 研究者番号: 10374612  
研究分野: 情報学  
キーワード: 離散構造処理系、アルゴリズム技術

#### 【研究の背景・目的】

論理関数や組合せ集合などの離散構造を表す大規模データを計算機上にコンパクトに表現し演算処理を効率よく行う技法は、計算機科学の様々な応用分野に共通する基盤技術として非常に重要であり、現代社会に対する大きな波及効果を持つ。代表者は過去5年間に渡り JST ERATO 湊離散構造処理系プロジェクトの研究総括を務め、「ZDD」(ゼロサブレス型二分決定グラフ)をベースとした離散構造処理系の研究開発とその工学的応用に取り組んできた。その結果として、列挙・圧縮・索引化の技法と融合させた超高速・大規模な離散構造の演算処理は、世界的にも先駆的であり、しかも実用レベルでも十分通用する性能を有するということが明らかとなってきた。その方向性は多くの研究者から賛同を得て組織的広がりを見せており、関連研究者による応用分野の研究プロジェクトへの発展に成功しつつある。これらを支えるために、離散構造処理系のコアとなる部分に研究者が集まる「場」を継続的に提供し、競争力の源泉となるアイデアを醸成し続けることが本基盤研究の主目的である。

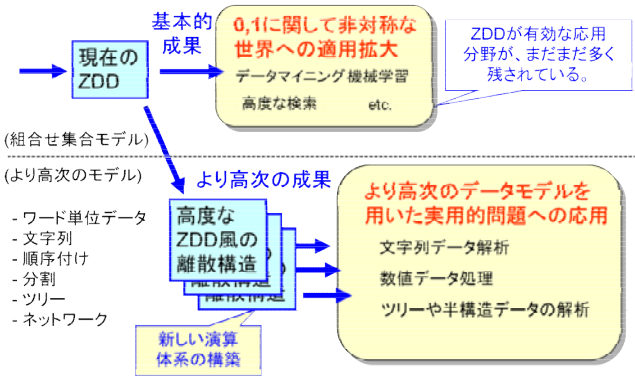


されている。本研究では、このようなより高次の離散構造モデルに関わる基盤アルゴリズムを構築し、それらの演算処理体系を実装した高性能な基盤ソフトウェアを開発して種々の応用分野の研究者や産業界の技術者に提供していく。具体的には、1) 離散構造処理系の基盤アルゴリズム技術の確立とソフトウェアの整備、2) 離散構造処理系による効果的な組合せ探索法および列挙索引化法の開発、3) ERATO 研究者コミュニティの維持発展および他の国家プロジェクトとの連携に取り組む。

#### 【期待される成果と意義】

計算機科学は、分野横断的な理論の領域と、様々な工学的応用に特化した技術領域からなる。離散構造処理系の技法はそれらの中間層に位置し、科学(Science)と工学(Engineering)をつなぐ「Art 層」と呼ぶべきものである。本研究は、理論研究者と各応用分野の技術者が集まる「場」を提供し、異分野同士の技術交流により、競争力の源泉となるアイデアを醸成し続けることを目指す。

計算機の活用において、「最適化」と「列挙」は車の両輪と言える。最適化の技法は世界的に競争が激しいが、列挙系の技法はまだそれほどなされておらず、伝統的に日本が強い分野である。本研究では、離散構造処理系による列挙と圧縮索引化の技法で世界をリードし、さらに発展させることを目指す。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 湊 真一(編), ERATO 湊離散構造処理系プロジェクト(著): "超高速グラフ列挙アルゴリズムー〈フカシギの数え方〉が拓く、組合せ問題への新アプローチ," ISBN: 978-4627852617, 森北出版, Apr. 2015.
- Takeru Inoue, Hiroaki Iwashita, Jun Kawahara, and Shin-ichi Minato: "Graphillion: software library for very large sets of labeled graphs," International Journal on Software Tools for Technology Transfer (STTT), Springer, DOI 10.1007/s10009-014-0352-z, Oct. 2014.

#### 【研究の方法】

これまでの離散構造処理系の研究では、まず基本的成果として ZDD をそのまま適用可能な応用先に適用する一方で、それと並行して、整数値・文字列・順列・ツリーといった高次の離散構造モデルに対する高度な ZDD 風のデータ構造と演算体系(algebra)を構築することで、さらに豊かな応用の広がりを目指してきた。例えば、文字列の集合を扱う SeqBDD や、順列の集合を扱う  $\pi$ DD 等の新しいデータ構造が技術的に確立しつつあり、今後の活用が大いに期待

#### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度ー31 年度  
103,400 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www-erato.ist.hokudai.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系 (環境学)



## 研究課題名 極域プランクトン—その特質の理解—

海洋研究開発機構・地球環境観測研究開発センター・  
研究開発センター長代理

はらだ なおみ  
原田 尚美

研究課題番号：15H05712 研究者番号：70344281

研究分野：環境学・環境解析学・環境動態解析

キーワード：生物海洋

### 【研究の背景・目的】

気候変動や海洋酸性化など人間圏に受け入れがたい10の環境ストレスが提唱されており、中でも動的平衡が最も崩れているとされるのが「生物多様性の減少」である。特に海洋は多様性の減少を把握するための基礎的生物データがない状況であったが、国際プロジェクト Census of Marine Life によって種数、分布、個体数の基礎的情報が蓄積されつつある。果たして、地球温暖化や海洋酸性化に対して海洋生物はどう応答するのか？多様性や生態系はどのような影響を受けるのか？の理解は「持続的に利用可能な水産資源管理」や「多様性保全と生態系サービス」の観点から極めて重要である。本研究では、酸性化と温暖化の影響を世界で最も深刻に受けている極域を対象とし、海洋生態系の底辺を支える動植物プランクトンに着目し、1) 酸性化が炭酸塩殻を有するプランクトンに与える影響；2) 温暖化に伴う外来性植物プランクトンの極域繁茂の可能性；3) 極域プランクトン種の特異的機能の解明を目的とする。

### 【研究の方法】

北極海の中でも海氷減少が著しいチャクチ海、ノースウインド深海平原を対象海域とする(図1)。低次生物の生産ホットスポット(75°N、162°W)に時系列セジメントトラップを設置し、連続した生物由来沈降粒子を採取する。係留系には塩分、水温、深度、溶存酸素、pH等の各種センサーを搭載し周辺環境因子の監視観測も行う。時系列の炭酸カルシウム飽和度およびpHから海洋酸性化の進行を把握し、マイクロX線コンピュータトモグラフィ法(MXCT法)にて炭酸塩プランクトン生物の殻骨格



図1 観測対象海域(黒丸)と時系列セジメントトラップ係留系設置点NAP(黒×点)

密度を計測し、酸性化に対する生物の応答を殻の溶解によって定量評価する。沈降粒子の18SrRNA配列を用いた定量的群集解析を行い、沈降粒子を構成する種の多様性に変化が起きているか時系列推移を明らかにする。有機化合物合成等で特異機能を持つ種の生育条件の理解に加えて、多様な直鎖炭化水素の合成系を明らかにし、その生物学的意義についても明らかにする。

### 【期待される成果と意義】

西部北極海ノースウインド深海平原にて設置される時系列係留系から、同海域における塩分、水温、や流向流速等のデータ取得ならびに沈降粒子試料を採取することができる。これらの粒子の顕微鏡観察や沈降粒子のゲノム分析から全有機炭素に占める各種の寄与量の推定や沈降粒子を構成する種の多様性に変化が起きているか時系列推移の結果を得ることができる。植物プランクトン株確立に成功したプランクトン種について、昇温化・淡水化した北極海でどの種が繁茂していくのか予測に資する結果を得ることができる。海洋酸性化に対する海洋生物の応答を定量的に評価する世界標準法は無く、我々が開発するMXCT法による評価方法の確立は当該分野に貢献する。また、高分子のDNAを抽出することが困難なため、解読は不可能とされてきたホルマリン固定の沈降粒子試料から遺伝子を抽出する新たな手法を確立しつつある。手法が完成すると、医療機関や博物館に保存されている歴史的試料の遺伝子解析が可能となるため、当該分野のみならずその波及効果は計り知れない。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Watanabe, E. et al. (2014) Enhanced role of eddies in the Arctic marine biological pump, Nature Comm., doi: 10.1038/ncomms4950.
- Onodera, J. et al., (2015) Diatom flux reflects water-mass conditions on the southern Northwind Abyssal Plain, Arctic Ocean. Biogeosciences, 12, 1373-1385.

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度  
151,900千円

### 【ホームページ等】

<http://www.jamstec.go.jp/arctic-eco/>



## 研究課題名 組織幹細胞におけるゲノム安定性の制御

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

とうどう たけし  
藤堂 剛

研究課題番号：15H05713 研究者番号：90163948

研究分野：放射線・化学物質影響科学

キーワード：応答、修復、生物影響

### 【研究の背景・目的】

我々のゲノムは、常に外的・内的要因による DNA 損傷の脅威に曝されている。DNA 損傷はゲノム不安定性を誘発し、やがて長い潜伏期間の後、発ガン等重篤な疾患を引き起こす。このような晩発影響の標的細胞として組織幹細胞が重要な役割を果たしている。組織幹細胞は、再生医療への利用・発ガンの標的細胞等、医学領域における緊急な課題に直結している。組織幹細胞には本来、ゲノム安定性を維持する機構が備わっている。しかしながら、再生医療においては内的要因により幹細胞に起こる自然突然変異が、発ガンにおいては長期にわたり体内に留まる幹細胞に生じる誘発突然変異が、ゲノム不安定性を誘発する。自然・誘発変異に対し組織幹細胞がどのようなゲノム安定性維持機構を持っているのか？分化細胞と異なる組織幹細胞特異的な損傷応答機構が有るのか？は極めて重要な課題である。本研究では、組織幹細胞に誘発されるゲノム不安定性を直接検出する *in vitro*, *in vivo* 解析系を構築し、自然変異あるいは環境変異原に対する組織幹細胞の損傷応答機構を明らかにする研究を行う。

培養細胞レベルでの実験系は、均質でシンプルな系であり詳細な解析が可能となるが、現象の一断面を切り取ったものとなる。一方、組織レベルでの解析は、系が複雑化するものの組織・個体全体との相互作用の中での解析が可能になる。本研究では、「細胞レベル (*in vitro*)」系として代表的な組織幹細胞である「間葉系幹細胞 (MSC; Mesenchymal Stem Cell)」を、「個体レベル (*in vivo*)」系としてはメダカを用いる。MSC は純度を保ちながら培養する技術が確立しているラット骨髄由来のものを使用する。メダカはコンパクトなゲノムを持ち (ヒトの 1/5) ゲノム解析に最適である。また、体組織観察に優れた特性を持つ。両者の特性を活かし、組織幹細胞のゲノム安定性維持機構を総合的に解析する。

### 【研究の方法】

本研究では、次世代 DNA シークエンサ (NGS) を用いたゲノム解析を基本ツールとする。損傷が生じた時、細胞は細胞周期を停止し、その間に DNA 修復を行い、損傷が残った細胞はアポトシスで排除される。これら一連の損傷応答機構については詳細な解析が行われている。生体にとり一番重要なのは損傷応答をくぐり抜け生じた突然変異であるが、稀な事象である突然変異は検出に多くの困難を伴い、損傷応答を突然変異生成の視点から解析した研究はこれまでほとんどされていない。NGS の普及により、突然変異から

損傷応答全体を俯瞰する事が可能になってきた。

メダカでの体細胞解析には体細胞モザイクを利用する。メダカは、分子遺伝学的手法を利用した体組織観察に優れている。本研究ではこの利点を利用し、赤外線レーザー (IR-LEGO) を用いた組織特異的遺伝子発現法 (Kamei, Todo, Yuba et al. *Nature Methods* 6, 79-81, 2009) 及びトランスポゾンベクターを用いた高効率遺伝子導入法により体細胞モザイクを作成する。体組織レベルでの遺伝子機能解析が可能となる。

### 【期待される成果と意義】

本研究では、ゲノム変異をエンドポイントに着目したこれまでに無い新たな視点での解析を行う。幹細胞のゲノム安定性維持機構に関する新たな知見が得られる事が期待される。

生物は、様々なレベルでの品質管理を行っている。ゲノム損傷に対しては、細胞周期チェックポイント、アポトシスが知られている。本研究における体組織解析により Stem Cell Competition 等、新たな細胞品質管理機構の実体を確認できる事が期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kamei Y, Suzuki M, Watanabe K, Fujimori K, Kawasaki T, Deguchi T, Yoneda Y, Todo T, Takagi S, Funatsu T, Yuba S. Infrared laser-mediated gene induction in targeted single cells in vivo. *Nature Methods*. (2009) 6(1):79-81.
- Ishikawa T, Kamei Y, Otozai S, Kim J, Sato A, Kuwahara Y, Tanaka M, Deguchi T, Inohara H, Tsujimura T, Todo T. High-resolution melting curve analysis for rapid detection of mutations in a Medaka TILLING library. *BMC Mol Biol*. 2010 15;11(1):70

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度  
153,800 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/radbio/www/index.html>





研究課題名 メチル水銀毒性発現の分子機構

東北大学・大学院薬学研究科・教授 ながぬま あきら  
永沼 章

研究課題番号： 15H05714 研究者番号： 80155952

研究分野： 環境学、環境・衛生系薬学

キーワード： メチル水銀、トキシコロジー、転写調節、シグナル伝達、オートクライン

【研究の背景・目的】

水俣病の原因物質として知られるメチル水銀は重篤な中枢神経障害を引き起こす。近年、このメチル水銀の妊娠中における魚介類を介した過剰摂取が胎児の脳の発達に障害を与えたとの疫学研究結果が公表され世界的な社会問題となっている。そのため2013年10月に国連環境計画会議において「水銀に関する水俣条約」が採択され、年間2,000トンにもものぼる水銀の環境中排出を抑制するための世界的な取り組みが開始されている。

しかし、水俣病の発症から半世紀以上が経過した現在もメチル水銀が引き起こす中枢神経選択的な障害の発症機構はほとんど解明されていない。このメチル水銀毒性発現機構の解明は、水俣病を経験した国である日本の義務とも言える最重要課題である。

我々はメチル水銀毒性発現機構の解明を目指し、独自に開発した網羅的遺伝子スクリーニング法を駆使してメチル水銀毒性の発現に影響を与える蛋白質を同定してきた。そしてごく最近、メチル水銀毒性増強作用を有する細胞内因子として転写因子様蛋白質 HOXB13 (機能未知) を同定し、メチル水銀によって HOXB13 を介して合成誘導され細胞外に放出される TNF $\alpha$  などの細胞障害性因子が細胞死を引き起こしていることを見出した。マウスへのメチル水銀投与が脳組織特異的に TNF $\alpha$  の発現を誘導することも確認されていることから、本知見はメチル水銀毒性の発現機構解明のための突破口ともなり得ると考えられる。そこで本研究では、この現象の総合的な分子機構解明を目指す。

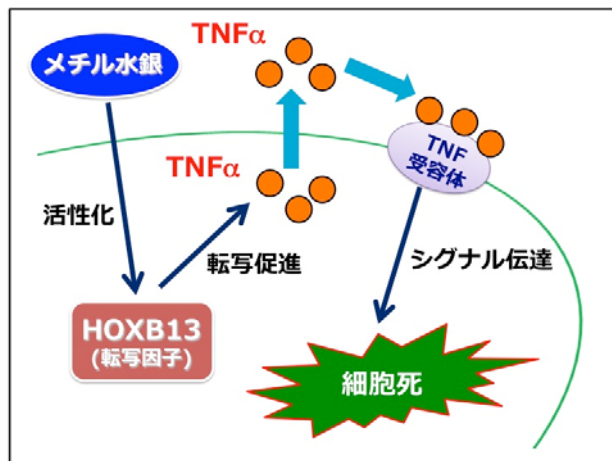


図1 メチル水銀による HOXB13 を介した TNF $\alpha$  の発現誘導と TNF $\alpha$  による細胞死

【研究の方法】

本研究では、ヒトまたはマウスの脳由来培養細胞を用いて、メチル水銀による HOXB13 の活性化、および、TNF $\alpha$  など分泌性細胞障害性因子の HOXB13 を介した合成誘導の機構を解析し、さらに、分泌性細胞障害性因子による細胞死誘導機構またはメチル水銀毒性増強機構についても詳細に検討する。また、TNF $\alpha$  欠損マウスおよび HOXB13 欠損マウスを用いて、メチル水銀の中枢神経毒性に対する TNF $\alpha$  および HOXB13 の役割を個体レベルで検討すると共に、メチル水銀による脳中での TNF $\alpha$  誘導における HOXB13 の重要性を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究によって半世紀以上も不明のままであったメチル水銀の脳選択的な毒性の発現機構が明確かつ論理的に説明される可能性があり、これによってメチル水銀中毒予防法の開発や遺伝的メチル水銀高感受性グループの特定が可能となる。また、これまで知られていなかった HOXB13 による TNF $\alpha$  の発現誘導機構が明らかになることから、新しい学問分野の開拓に繋がる。さらに、HOXB13 を標的とした抗炎症薬や中枢神経系保護薬の開発も可能になるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Hwang, G. W., Ryoke, K., Takahashi, T. and Naganuma, A.: Silencing of the gene for homeobox protein HOXB13 by siRNA confers resistance to methylmercury on HEK293 cells. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 941-944 (2010).
2. Hwang, G. W., Murai, Y., Takahashi, T. and Naganuma, A.: The protein transportation pathway from Golgi to vacuoles via endosomes plays a role in enhancement of methylmercury toxicity. *Sci. Rep.*, 4, 5888 (2014).

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度  
 151,400 千円

【ホームページ等】

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seitai/seitai-index.html>



研究課題名 酸化物系ナノチューブの高次構造チューニングによる物理光化学機能の深化と体系化

大阪大学・産業科学研究所・教授 せきの とおる 関野 徹

研究課題番号： 15H05715 研究者番号： 20226658  
 研究分野： 環境学  
 キーワード： 物質循環システム

【研究の背景・目的】

本研究で対象とするチタニアをはじめとする酸化物ナノチューブは、光触媒能など優れた光化学機能を示すワイドバンドギャップ型酸化物半導体であるTiO<sub>2</sub>と同様に結晶性を持ち、直径10nm程度のナノチューブ構造を有するナノマテリアルである。これまで本代表者らは、この材料が特異な低次元ナノ構造と半導体物性の共生により通常ナノ粒子に比較して優れた光触媒特性を示すことや、高い分子吸着能を同時に兼備していること、増感太陽電池電極として適用可能なこと、固溶やナノ粒子担持によりこうした機能を改善できることなどを示し、本材料が機能共生型環境保全・エネルギー創製材料として高いポテンシャルを持つことを示した。一方でこうした機能共生発現機構や更なる高次機能化のための設計指針は必ずしも十分に解明・構築されていない。すなわち、酸化物半導体ナノチューブなどの潜在的ポテンシャルを最大限に発揮させ、革新的なエネルギー創製システムや環境保全システムへと展開するためには、低次元ナノ構造の集積化に基づく機能集約、すなわち高次構造・機能マルチリンクを実現することが必須である(図1)。

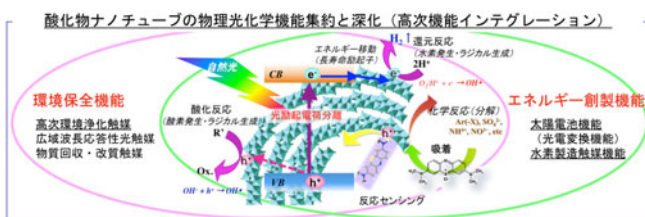


図1 ナノチューブ構造と特徴物理光化学的機能の特徴

そこで本研究では、低次元ナノ異方・特異構造を有し、優れた物理化学的、光化学的機能や従来にない複合環境浄化機能などを示す多機能材料である酸化物半導体ナノチューブ材料に関して、革新的に高効率な高次環境保全システムやエネルギー創製システムなど次世代型サステナブルシステムへ適応しうる多機能材料へと深化することを目的として、その構造を原子・分子・ナノレベルで設計・制御・融合(低次元ナノ構造チューニング)し、物性-特異ナノ構造相関に基づく物理光化学的機能などを協奏的・相乗的に発現・集約・深化(インテグレーション)させ、酸化物ナノチューブマテリアルサイエンスの体系化および応用展開へ向けた指針構築を図る。

【研究の方法】

課題解決と目的達成のため、以下の項目について研究を実施する。低次元ナノ構造チューニングと集積フェーズでは、原子レベル固溶制御法によるナノチューブの結晶・組成制御とその物性、構造-物性相関の解明を実施し、ナノハイブリッド構造チューニングとして金属・化合物・有機物の分子・ナノレベル複合化したナノハイブリッド材料のためのマルチプロセス創出と、材料創製ならびに高次構造評価を実施する。一方、物理光化学機能インテグレーションとして、酸化物ナノチューブの物理光化学機能(吸着・光照射電荷分離・再結合)精査と機構解明、機能向上のための指導原理抽出を行い、次いで環境保全システム、エネルギー創製システム(エネルギーキャリア創製触媒、光電変換など)や、多機能性生体適合機能化材料を指向した構造物性設計・最適化と構造体作製および機能評価を実施し、これらを総括することで目的の達成を図る。

【期待される成果と意義】

チタニアなど酸化物ナノチューブの階層的構造・物理光化学機能インテグレーションを実施することで、次世代型の高性能な環境保全システム(光触媒・物質回収改質触媒など)、エネルギー・光化学システム(エネルギー・物質変換触媒等)、高機能型生体適合システムなど、分野横断的に物質エネルギー循環型社会の構築を実現するシステムの「キーマテリアル」として酸化物ナノチューブおよび関連材料を深化させると共に、実際のシステムへの応用展開ならびに学術的体系化が可能と期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ D. J. Park, T. Sekino, S. Tsukuda, S.-I. Tanaka, *Res. Chem. Intermed.*, **39**, 1581-1591 (2013).
- ・ 関野 徹, *セラミックス*, **41**[4], 267-271(2006).
- ・ T. Kasuga, M. Hiramatsu, A. Hoson, T. Sekino, K. Niihara, *Langmuir*, **14**, 3160-63(1998). ほか

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度-31 年度  
 153,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mmp/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 人の認知・判断の特性と限界を考慮した自動走行システムと法制度の設計

筑波大学・システム情報系・教授

いながき としゆき  
稲垣 敏之

研究課題番号： 15H05716 研究者番号：60134219

研究分野： 社会・安全システム科学

キーワード： 自動走行システム、ヒューマンファクター、権限と責任、過失責任、レジリエンス

#### 【研究の背景・目的】

交通事故削減や運転者の負荷軽減等への寄与が期待されるなか、欧米ならびに日本で自動運転の実用化研究が推進されている。しかし、ともすれば技術開発が先行し、人に過大な要求をせず、人を慢心させず、人に価値や有用性をもたらす自動運転はどのようなものであるべきか、また、自動運転を想定した法制度はどのようなものであるべきか等は、未だに明らかになっていない。

本研究は、これらの未解決課題を「工学・法学・心理学の融合問題」と捉え、人の認知・判断の特性と限界を考慮した自動走行システムを設計するための基盤理論体系を構築するとともに、自動運転の普及を想定した新しい法理論を開発し、それを具現化した法制度を提案する。

#### 【研究の方法】

本研究では、「ヒューマンファクター(HF)」、「エンジニアリングデザイン(ED)」、「権限と責任(AR)」の3つの研究アスペクトを設け、アスペクト内での研究推進と、アスペクト間でのニーズとシーズの相互提供を基軸にして視点・方法論が異なる研究者による工学・法学・心理学の分野融合的研究体制を構築することにより、人の認知・判断の特性と、自動運転レベルが運転者に求めるタスク・責任との間のミスマッチを明らかにするとともに、人と機械がたがいの能力限界を補いつつ状況に応じた協調を行い、交通事故削減、運転者負荷軽減、モビリティ向上等に貢献できる自動走行システムを実現させるための基盤理論・要素技術群を構築する。さらに、自動運転の普及を想定した新しい法理論を開発し、それを具現化した法制度を提案する。

各研究アスペクトの達成目標を以下に示す。

**(1)HF 研究アスペクト:** (a)自動運転がもたらすヒューマンファクター課題の抽出と解決法の検討、(b)自動運転のためのHMIが満たすべき基本要件の検討とガイドラインの策定、(c)想定外事象発生時のレジリエンス醸成プログラムの開発と評価

**(2) ED 研究アスペクト:** (a)自動運転レベルの系統的発見と認知工学的評価、(b)自動運転レベルに応じた権限共有・権限委譲機構の開発と評価、(c)設計条件を超える事象下での安全制御機構の開発と評価

**(3)AR 研究アスペクト:** (a)自動運転の現行法上の問題点の抽出と法改正の必要性の検討、(b)自動運転における運転者過失とシステム欠陥の定義に関する新しい法理論の構築、(c)自動運転のための新しい免許制度の検討と提案

#### 【期待される成果と意義】

自動運転の研究開発が世界的に推進されているが、その多くは、所定の目的を達成する自動走行システムを開発した後にその適法性を調べ、否の場合は法改正を検討するという手順を想定している。しかし運転者が負うべき法的責任は自動運転レベルによって異なるため、新たな自動運転レベルが出現するたびに法改正が必要になる可能性がある。一方で、システム開発は現行法のもとで行なうのが原則であることから、法体系が技術水準を反映していないと人に不自然な責任を求めるシステムが出現することになる。工学・法学・心理学の分野融合研究体制のもとで、人の認知・判断の特性と限界を踏まえた自動走行システム実現の基盤理論と、多様な自動運転のレベルを包括的に扱うことができる柔軟かつ厳密な法体系を、相互連携的に構築しようとする点に本研究の特色がある。同時にそれは、国内外に類を見ない独創性でもある。

本研究は、高齢者を含む幅広い年齢層が多様な場面で自動運転を利用できる社会の実現を目指すうえでの学術研究・技術開発指針となり、国の交通安全施策にも貢献し得るものである。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- T. Inagaki & T.B. Sheridan. Authority and responsibility in human-machine systems: Probability theoretic validation of machine initiated trading of authority. *Cognition Technology & Work* 14 (29-37) 2012.
- T. Inagaki & M. Itoh. Human's overtrust in and overreliance on advanced driver assistance systems: A theoretical framework. *Int'l J Vehicular Tech*, doi:10.1155/2013/951762

#### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度  
153,400 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.risk.tsukuba.ac.jp/~inagaki/coagency.html>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系（複合領域）



## 研究課題名 プレート境界断層超深度掘削・観測による南海トラフ巨大地震切迫度評価

東京大学・大学院理学系研究科・教授

きむら がく  
木村 学

研究課題番号： 15H05717 研究者番号： 80153188

研究分野： 複合領域（社会・安全システム科学）

キーワード： 地震災害、津波

### 【研究の背景・目的】

海洋プレートの沈み込む海溝域で発生する地震と津波は、放出されるエネルギー・被害とも他と比較にならないほど大きい。これまで繰り返し発生し、多大な生命と財産が失われ続けてきた。南海トラフで起こる地震・津波は、1300年を超える、世界で最も長い繰り返し発生の歴史的記録がある。そして今後30年以内に再び起こる可能性が極めて高いと評価されている。この地震・津波の原因を科学的に明らかにし、発生予測の向上につなげることは科学のみならず、人類の悲願であると言っても過言ではない。

本研究では、これまで紀伊半島沖熊野灘において実施されてきた南海トラフ地震発生帯掘削研究（超深度掘削は海底下約3,000mまで掘削済み）の総仕上げとして、プレート境界断層貫通掘削までの掘削時孔内検層、孔内設置受振器による3次元鉛直地震探査、断層試料の摩擦実験、近傍からの繰り返し周回地震探査を実施する。もって断層上盤の応力場・主応力と間隙水圧、プレート境界断層の摩擦強度を解明し、それらを総合して**地震・津波発生切迫度を定量的に評価**することを目的とする

### 【研究の方法】

掘削孔内検層・計測、掘削試料の測定・実験、および地震探査を実施する。

・孔内検層・計測、掘削コア試料擬弾性変形、および3次元鉛直地震探査に基づいて、プレート境界断層上盤側の現在の応力場・主応力、および間隙水圧を定量し、プレート境界断層に作用する剪断応力と有効垂直応力（＝垂直応力－間隙水圧）を明らかにする。

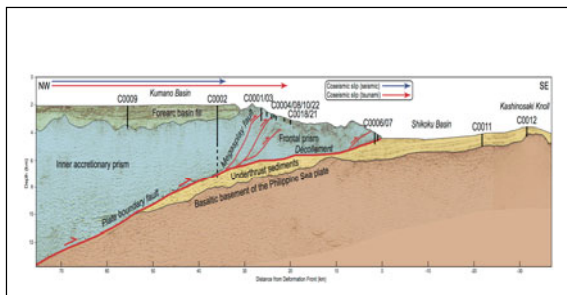


図1 紀伊半島沖南海トラフ断面と掘削地点

・プレート境界断層試料の原位置条件における摩擦実験から得られる摩擦係数と上記で得られた有効垂直応力から、プレート境界断層の有効摩擦強度（＝

摩擦係数×有効垂直応力）を明らかにする。

・以上より得られたプレート境界断層に作用する剪断応力と有効摩擦強度の比（剪断応力/有効摩擦強度）を、地震・津波発生切迫度の定量的指標として明らかにする。

・さらに、毎年実施する周回地震探査によって応力場の変化を観測し、地震・津波観測監視システム(DONET)データの時系列変化と合わせて、切迫度の時間変化の観測可能性も検討する。

### 【期待される成果と意義】

地震・津波発生に対して、計測された物理量を根拠とする切迫度という新しい指標を提供できる可能性があり、防災・減災対策に新たな指針を提供できることになる。また本研究は、IODPという国際連携による共同研究の日本チームの研究として実施されるので、自然災害基礎研究における新しい国際的リーダーシップのあり方への指針も提供できる。

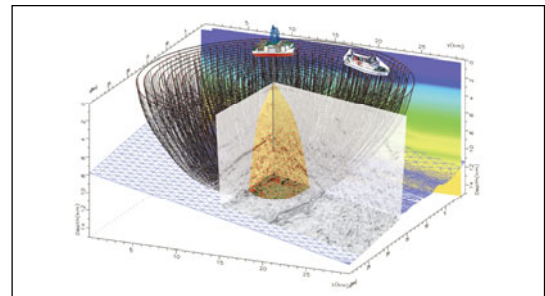


図2 3次元鉛直地震探査法 周回観測

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kimura, G., Hamahashi, M. et al., (2013) Journal of Structural Geology, 52, 136-147.
- ・ 付加体と巨大地震発生帯 (2009), 木村学・木下正高編, 東大出版会, 281pp.

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度－31年度  
153,500千円

### 【ホームページ等】

<http://www-solid.eps.s.u-tokyo.ac.jp/~gaku/gaku@eps.s.u-tokyo.ac.jp>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系（複合領域）



## 研究課題名 アウターライズ地震に備える：津波即時予測に向けた断層マッピングとデータベース構築

海洋研究開発機構・地震津波海域観測研究開発センター長

こだいら しゅういち  
小平 秀一

研究課題番号：15H05718 研究者番号：80250421

研究分野：自然災害科学

キーワード：津波、アウターライズ地震

### 【研究の背景・目的】

過去の観測事例、現在の観測データに基づき、2011年東北沖地震のようなプレート境界での巨大地震に続いて、沈み込む前の海洋プレート（アウターライズ）内で正断層型巨大地震が発生することが指摘されている。例えば明治三陸地震後の昭和三陸地震がその典型例である（図1）。一方、プレート境界型地震の津波浸水予測が進められており、そこでは現実的な想定断層による多くのシナリオ津波と地震時の津波波形を比較して即時的に予測するシステムが構築されている。しかしながら、アウターライズ地震に関しては、震源断層の情報が皆無で想定すべきシナリオ地震が設定できない。そこで、本研究では日本海溝沖アウターライズで地下構造探査と地震観測データから現実的な潜在震源断層マップを作成し、今後海底ケーブルデータを活用した津波浸水即時予測に必要な津波波形データベースを構築する。

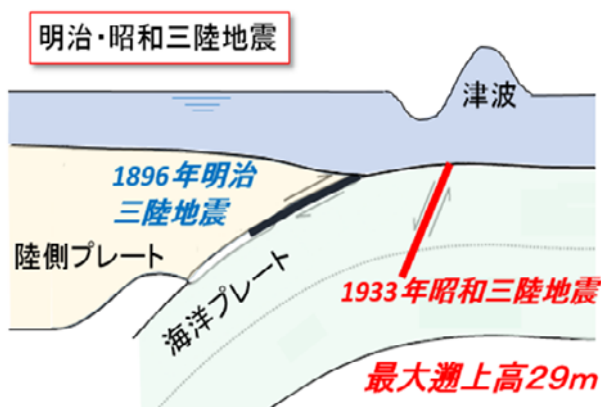


図1. アウターライズ地震模式図。

### 【研究の方法】

本研究は、1) アウターライズ潜在断層マッピングに向けた調査観測、2) 津波データベース構築にむけた津波シミュレーションから構成される。調査観測ではアウターライズ域での大局的地震波速度構造調査、地震活動観測、稠密反射法探査を段階的に実施し、アウターライズ潜在断層の同定を行う。これら観測には海洋研究開発機構の持つ地下構造探査システムを用い、海溝域水深6000m以深では、我々研究グループが

開発した超深海海底地震計を投入する。研究期間後半にはそれらのデータを基にアウターライズ域におけるMw7.5以上の想定断層を設定し、そのデータに基づき日本海溝海底地震津波観測網(S-net)全水圧計観測点での水圧変化、および選択した特定の沿岸域における浸水計算を実施し津波データベースを構築する。この際、計算には我々研究グループで開発した津波計算プログラムを地球シミュレータ上で実行する。

### 【期待される成果と意義】

我々研究グループは超深海域での地下構造・地殻活動研究のスペシャリストとして、世界でも類を見ないユニークな成果をあげてきた。また、南海トラフ海底リアルタイム観測データを用いた、津波浸水即時予測システム実用化を進めている。本研究においては、これらの知見、経験を日本海溝アウターライズ域に展開することによって、アウターライズ地震の潜在断層が設定可能となり、津波浸水予測に向けたが可能となる。また、これは現在構築中のS-netを最大限活用する基盤的データとなり、様々な研究プロジェクトでの活用が期待され、今後の防災・減災研究に対し大きな意義を持つ。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fujie, G. S. Kodaira, M. Yamashita, T. Sato, T. Takahashi and N. Takahashi (2013), Systematic changes in the incoming plate structure at the Kuril trench, *Geophys. Res. Lett.*, doi: 10.1029/2012GL054340
- Obana, K. Kodaira, S. Nakamura, Y., Sato, T., Fujie, G., Takahashi, T., & Yamamoto, Y. (2014). Aftershocks of the December 7, 2012 intraplate doublet near the Japan Trench axis. *Earth, Planet. Space*, 66 doi:10.1186/1880-5981-66-24.

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度－31年度

154,300千円

### 【ホームページ等】

<http://jamstec.go.jp/donet/j/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 てんかん病態ダイナミクスの多面的計測による理解と局所脳冷却による制御

山口大学・大学院医学系研究科・教授

すずき 鈴木  
みちやす 倫保

研究課題番号：15H05719 研究者番号：80196873

研究分野：脳神経外科

キーワード：局所脳冷却、てんかん、低侵襲治療システム

### 【研究の背景・目的】

てんかん発作は一過性の全身(部分)けいれんだけでなく多彩な症状を呈し、患者は社会生活に支障をきたす。約30万人と言われる日本の難治性てんかん患者に対しては病巣であるてんかん焦点の切除や、脳神経線維を切断する等の外科治療が行われている。しかし、すべての難治性てんかんが適応とはならず、適応を広げる新規治療法の開発が望まれている。

てんかん治療に関しては、ここ数年、Vagus Nerve Stimulation (VNS) や、Responsive Neurostimulator (RNS) のような電気刺激によるニューロモデュレーション技術が脚光を浴びている。一定の効果が見込まれており、実施例も着実に増加しているが、電気による異常脳活動の抑制には限界も見えつつある。

21世紀に入りてんかん焦点のみの冷却により異常脳波が抑制されるとの報告がなされた。我々は治療装置としての点に着目し、世界に先駆け、てんかん焦点切除術時に焦点部位の選択的冷却を行うことで異常脳波の抑制効果を確認し、その有効性に確信を得た。さらに、脳波以外の生理信号もてんかん病態と密接に関わっていることがわかってきている。そこで、局所脳冷却を臨床応用するにあたり、病態性の信号変化を用いた計測・解析・制御統合型治療システムの開発へと舵を切るに至った。

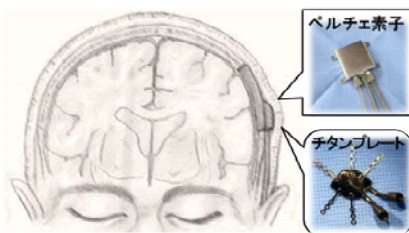


図1 局所脳冷却デバイス

### 【研究の方法】

本研究では、硬膜下に留置可能な超薄型フレキシブル基板上に脳波・脳温・脳血液循環・頭蓋内圧・頭部動作を計測可能なセンサを搭載することで、発作間歇期・発作期・冷却期のいずれでも脳活動をマルチモーダルに捉える。そして時々刻々と変動する「病態ダイナミクス」を信号処理、統計解析と病態変化の数理モデリングにより捕捉する。さらに、『局所脳冷却』の持つオンデマンド性を活かした制御手法を実装することで、病態脳に対する計測・解析・制御の巧みな融合による低侵襲局所脳冷却システムを実証する。

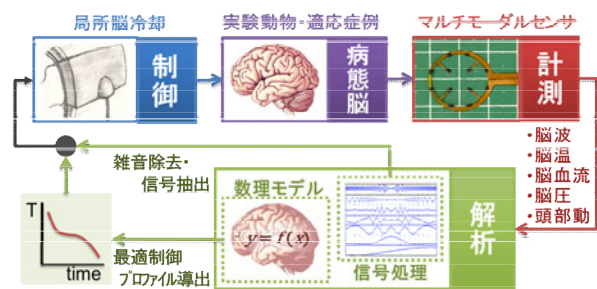


図2 局所脳冷却難治性てんかん治療システム

### 【期待される成果と意義】

てんかん患者は、発作や脳機能障害により、日常生活から社会参画まで様々な障害をうけ、社会保険行政上看過できない問題を抱えている。外科的脳切除のみが根治療法であるが、侵襲が大きく合併症発生の危険性も秘めている。従って本研究における装置開発がもたらす患者への恩恵は甚大である。また、動物実験では局所脳冷却が脳梗塞急性期や慢性期中枢性疼痛に対する治療効果を有することがわかっている。脳虚血が大部分を占める脳卒中は先進国の寝たきり原因の第1位であり、てんかんから脳卒中までの幅広い脳局所冷却の適応が実現すれば世界に類を見ない独創的かつ先駆的医療デバイスとなりその経済効果は計り知れない。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nomura S, Inoue T, Maruta Y, Imoto H, Suzuki M. Changes in glutamate concentration, glucose metabolism, and cerebral blood flow during focal brain cooling of the epileptogenic cortex in humans. *Epilepsia*, 2014;55(5):770-776
- Yamakawa T, Inoue T, Suzuki M, Niwayama M. Development of an Implantable Flexible Probe for Simultaneous Near-Infrared Spectroscopy and Electrocorticography. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 2014;61(2):388-395

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度  
152,600千円

### 【ホームページ等】

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~neuro-w1/neurosur@yamaguchi-u.ac.jp>

研究課題名

実用化へ向けた高解像度 3D カラー放射線イメージング技術の開拓



早稲田大学・理工学術院・教授

かたおか じゅん  
片岡 淳

研究課題番号： 15H05720 研究者番号： 90334507

研究分野： 複合領域、人間医工学、医用システム

キーワード： 画像診断システム、3D イメージング、コンプトンカメラ

【研究の背景・目的】

近年、プロジェクションマッピングやステレオビジョン、プリンタに至るまで、3次元画像処理が大きな注目を集めている。一方で、レントゲン撮影や X線 CT、空港の手荷物検査に至るまで、放射線イメージングは 2次元静止画像を基本とし、かつエネルギー情報を持たない。もし放射線の多色(カラー)イメージを高解像度・3次元(3D)でリアルタイムに取得できれば、被写体の立体構造や材質、現象のダイナミクスに至るまで、得られる情報量は飛躍的に向上する。本研究ではこれまで独自に開発したガンマ線可視化技術を応用・発展し、世界に先駆けた3つの革新技术を創生する。すなわち A) 超解像度 X線・ガンマ線イメージング技術 B) 医療用リアルタイム 3D コンプトンカメラの開発 C) 広視野 3D エリアモニタの開発と環境計測への応用を目指す。システム全体を国産ベースで開発し、放射線・医療分野の活性化と産業界への迅速なフィードバックを目標とする。

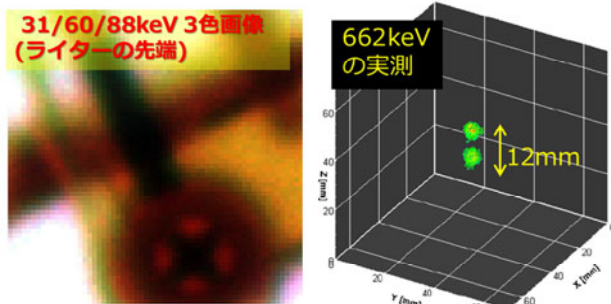


図1(左) 高精細シンチレータで撮影した3色 X線カラー画像 (右) コンプトンカメラによる 662keV ガンマ線 3D 画像

【研究の方法】

超高解像度 X線イメージングにおいては、マイクロ・ダイシング技術を用いて数種類の高精細シンチレータの製作を行い、MPPC アレイと接合してプロトタイプ検出器の開発を行う(図1左)。フォトン・カウンティングによる画像 S/N の向上を定量化し、CT撮影時の被爆量低減を試みる。より高エネルギーのガンマ線では(1) 511keV ガンマ線を出すポジトロン放出核種に限定せず、複数の分子プローブを用いた動的 3D 分子イメージング(図1右)(2) 粒子線治療時における即発ガンマ線を用いた照視野オンラインモニタの確立を目指す。まずは我々のグループで開発したコンプトンカメラを用いて予備実験とシミュレーションを重ね、医療用としてさらに小型・軽量・高解像度化したガンマ線カメラの構築を試みる。さ

らに、同カメラをマルチコプターなどに搭載して環境計測に応用する。福島県下の森林など、調査困難な広域を上空から素早く撮影可能なエリアモニタ、原子炉建屋の調査等にヘッドマウントタイプのガンマ線カメラなど、様々なニーズに応えていきたい。

【期待される成果と意義】

19世紀の X線発見以来、「目に見えない放射線を可視化する」技術は人類が挑む永遠のテーマであり、性能・コスト全てを満たす理想的なイメージセンサーへの飽くなき探求が続いている。本研究で開発する装置は、いずれもシンチレータと光半導体増幅素子 MPPC を用いた非常にシンプルかつ安価な構成であるが、独自の手法を取ることでガンマ線の反応位置を 3次元的に 1mm 以下で決定し、また 1MHz 以上の高速動画処理も可能である。この技術は既に PET 装置に応用されている。本提案では装置の簡便さと低コストを活かして複数台、ないしは複数箇所からのリアルタイムによる「3D 多色イメージング」にまで挑戦し、これを医療・環境計測に広く応用する世界初の試みである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ J.Kataoka *et al.*, “Recent progress of MPPC based scintillation detectors in high precision X-ray and gamma-ray imaging”, *Nucl. Instr. and Meth. A.*, vol.784, pp.248-254 (2015)
- ・ T.Fujita, J.Kataoka *et al.*, “Two dimensional diced scintillator array for innovative, fine resolution gamma camera”, *Nucl. Instr. and Meth. A.*, vol.765, pp.262-268 (2014)
- ・ J.Kataoka *et al.*, “Handy Compton camera using 3D-position sensitive scintillators coupled with large-area monolithic MPPC-arrays”, *Nucl. Instr. and Meth. A.*, vol.732, pp.404-407 (2013)

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度  
112,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.spxg-lab.phys.waseda.ac.jp>  
kataoka.jun@waseda.jp

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 CRISPRによるRNA病モデル iPS細胞・動物の構築と病態解明・治療薬創製

京都大学・大学院医学研究科・教授 **はぎはら まさとし**  
**萩原 正敏**

研究課題番号：15H05721 研究者番号：10208423

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ポストゲノム創薬、CRISPR、iPS、スプライシング

### 【研究の背景・目的】

RNAは遺伝情報の中間処理を行うため、情報を保存するDNA以上に多彩な修飾・プロセッシングによる動的制御を受けており、この過程への化合物の介入が可能である。このRNAプロセッシング過程には種々のRNA結合蛋白質等が関わっており、その異常は様々な疾患(RNA病)を惹き起こす。本研究では、リード化合物添加細胞の全トランスクリプトーム解析から導き出されるスプライシング「介入ルール」を解明し、CRISPR-Cas9技術を用いてRNA病患者のゲノム配列を挿入したRNA病モデルiPS細胞やモデルマウスを作成することにより、RNA病等に対するポストゲノム治療薬を創製する新しいケミカルバイオロジー分野の創出を目指す。

### 【研究の方法】

本研究では、5つの項目に分けて研究計画を実行する(図1参照)。1)各スプライシング介入化合物のスプライシング「介入ルール」の解明、2)各RNA病の「異常スプライスコード」を分類する。3)により各RNA病に適合する化合物のマッチングを行い、4)で化合物構造最適化を進める。最適化の評価には、スプライシング・レポーターを使用し、情報のフィードバックにより、さらなる最適化を行う。5)でCRISPR-Cas9法等により構築するRNA病モデルiPS細胞を用いて検証・二次スクリーニング、CRISPR-Cas9法等により作製するモデルマウスでの薬効評価を行い、RNA病に対する治療薬としての有効性を個体レベルで検証する。

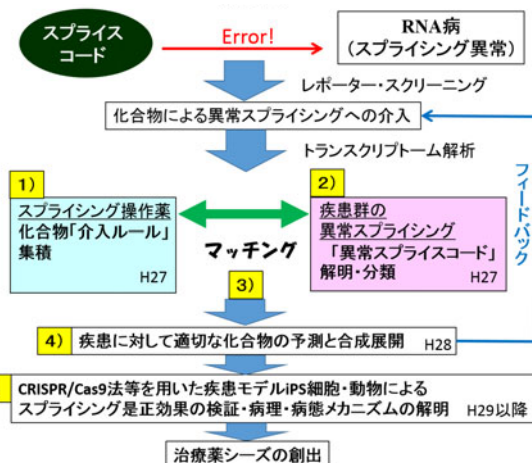


図1 スプライシング操作化合物「介入ルール」とRNA病の「異常スプライスコード」のマッチング

### 【期待される成果と意義】

当該研究はこれまで治療法がなかったRNA病の鍵となる遺伝子の異常スプライシングを是正できる化合物をリード化合物が介入するスプライシングに関連した遺伝子配列情報の「ルール化」により効率よく探索する点と最新のCRISPR/Cas9技術によってRNA病モデルiPS細胞・マウスを作出して病態に近い表現型で化合物の評価・構造展開を行い臨床応用可能なRNA病治療薬候補物質を見出そうとする点で全く独創的である。本研究が成功すれば遺伝病の低分子化合物によるスプライシング治療という新しい概念の創薬が可能となり、新しいケミカルバイオロジー分野を創出できる。遺伝病に対する薬物療法の実現は学術的に大きな意味を有することはもちろん社会的意義も大きい。RNA病のうちいくつかの遺伝性疾患を治療することができれば、患者の医療費や生活ケアに対する社会コストを大幅に削減することが可能となる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ohe K and Hagiwara M. Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases. *ACS Chem. Biol.* 10(4):914-924, 2015.
- Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, Nojima T, Okuno Y, Onogi H, Usui T, Takeuchi A, Hosoya T, Suzuki T, Hagiwara M. Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(9):2764-2769, 2015.
- Nishida A, Kataoka N, Takeshima Y, Yagi M, Awano, H, Ota, M, Itoh K, Hagiwara M, and Matsuo M. Chemical treatment enhances skipping of a mutated exon in the dystrophin gene. *Nature Commun* 2, 308, 2011.

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度  
153,800千円

### 【ホームページ等】

<http://www.anat1dadb.med.kyoto-u.ac.jp/Anat1DADB/TOP.html>



## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 人工 RNP ナノシステムを活用した細胞プログラミング技術の創出

京都大学・iPS 細胞研究所・教授

さいとう ひろひで  
齊藤 博英

研究課題番号：15H05722 研究者番号：20423014

研究分野：複合領域

キーワード：機能性 RNA、生体内機能発現、合成生物学、発生分化、再生医療

### 【研究の背景・目的】

RNA-タンパク質複合体(RNP)は、生命進化の初期から現在に至るまで、生命システムの形成において最も重要な機能を担う生体分子複合体の一つと捉えられる。この RNP からなる分子複合体や遺伝子発現制御システムを、分子デザイン技術や実験進化技術を用いて自在に創出することができれば、生命科学の基礎研究や医療応用研究を革新させることが可能になると期待できる。

本研究では、研究代表者らが開発した RNP を基盤とする分子デザインや遺伝子操作の基礎技術を統合・発展させ、これまで達成が不可能であった、細胞内状態に応じた精密かつ自律的な細胞運命の制御(細胞プログラミング)を可能にする人工 RNP ナノシステムを創出する。

この目的を達成するため、以下 3 つの研究課題を設定した。①標的哺乳類細胞の選別・運命制御法の開発、②細胞内タンパク質の空間配置を制御する人工 RNA ナノ構造体の設計と構築、③生細胞内における人工 RNP システムの実験進化系の創出。以上 3 つの課題を達成することで、分子デザイン・実験進化技術を活用した人工 RNP システムを構築し、細胞内状態に応じた遺伝子操作・細胞運命制御技術確立することを目指す。

### 【研究の方法】

①標的哺乳類細胞の選別・運命制御法の開発：幹細胞を活用した再生医療分野を加速するためには、幹細胞から分化した標的の細胞を安全かつ精密に選別し、不必要な細胞を自動的に除去する技術が重要となる。そのため、細胞内状態を検知する RNA スイッチ及び RNA 人工回路を構築し、標的細胞を含む細胞集団に導入することで、この課題を達成する。

②機能性人工 RNP ナノ構造体の設計と構築：細胞内タンパク質の集積を制御するために、人工 RNA ナノ構造体を哺乳類細胞内で構築する。研究代表者らは最近、RNA とタンパク質からなるナノ構造体(RNP ナノ三角形)を分子デザインにより設計し、実際に構築することに成功している。この RNP 分子デザイン技術を拡張することで、細胞内で機能する RNP ナノマシンの創出に挑戦する。

③細胞内 RNP システム進化系の創出：任意の標的因子の発現に応じた遺伝子操作を実現するためには、任意の標的因子に結合する RNA 配列を取得することが重要となる。本課題では、任意の標的タンパク質と特異的に結合し、目的遺伝子(細胞死誘導因子など)の発現を特異的に制御できる人工

RNA システムを実験進化により取得できる新技術を開発する。

上記 3 つの研究課題を通じて、RNA とタンパク質の相互作用を自在に分子デザイン・実験進化させることで、標的細胞の運命を、安全、精密、自律的に制御する新技術を開発し、人工 RNP を活用した細胞プログラミング技術を確立する。

### 【期待される成果と意義】

細胞の運命を個々の細胞内環境に応じて自在にプログラムできる新技術が開発できれば、生命システム構築原理の理解につながり、新しい生命科学分野を切り拓くことができる。また、幹細胞から分化した様々な目的の細胞を安全かつ精密に創出することができれば、細胞治療等の再生医療分野や、創薬分野の発展に大きく貢献することができる。本研究により、ナノサイズの人工 RNA を活用した細胞プログラムの手法を確立することで、生命科学、幹細胞分野の基礎研究と応用研究を加速することが期待できる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kenji Miki, Kei Endo, ..., \*Hirohide Saito, and \*Yoshinori Yoshida. "Efficient Detection and Purification of Cell Populations Using Synthetic MicroRNA Switches". *Cell Stem Cell*, 16, 699-711 (2015)
- Eriko Osada, Yuki Suzuki, Kumi Hidaka, Hirohisa Ohno, Hiroshi Sugiyama, Masayuki Endo, and \*Hirohide Saito, "Engineering RNA-protein complexes with different shapes for imaging and therapeutic applications". *ACS Nano*, 8130-8140 (2014)

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度-31 年度

124,800 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/saito/hsaito-g@cira.kyoto-u.ac.jp>

## 【基盤研究(S)】

### 総合系（複合領域）



## 研究課題名 進化学を利用した蛍光プローブの開発研究

埼玉大学・大学院理工学研究科・教授

なかい じゅんいち  
中井 淳一

研究課題番号：15H05723 研究者番号：80237198

研究分野：複合領域

キーワード：脳機能プローブ

### 【研究の背景・目的】

2008年にノーベル化学賞を受賞した下村博士が発見した緑色蛍光タンパク（GFP）がクローン化されてから、蛍光タンパク質およびそれを応用した可視化技術は生物、医学分野で非常に重要な技術となっている。我々は GFP をもとに蛍光  $\text{Ca}^{2+}$  プローブ G-CaMP を開発してきた（図 1, Nakai ら Nat Biotechnol 2001）。また最近では赤色蛍光カルシウムプローブ（R-CaMP）も開発している（Inoue ら Nat Methods 2015）。これらのプローブは線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウス、等多くのモデル生物で利用され、神経細胞の活動のモニターや、再生医療の基礎研究でも分化した細胞の活動のモニターに応用されている（Roell ら Nature 450, 816, 2007）。一方、ペプチドアプタマーは特定の分子と特異的に結合するペプチドで、通常ランダム配列の巨大なライブラリーの中から選び出してくる。アプタマーは近年、分子認識が可能な生体物質として、生物工学的応用、薬剤への応用が検討されている分子である。本研究では G-CaMP の蛍光リポーター部分を用い、分子認識部分にペプチドアプタマーを結合させ、種々の分子を認識できる蛍光プローブを迅速に作成する技術を開発する。

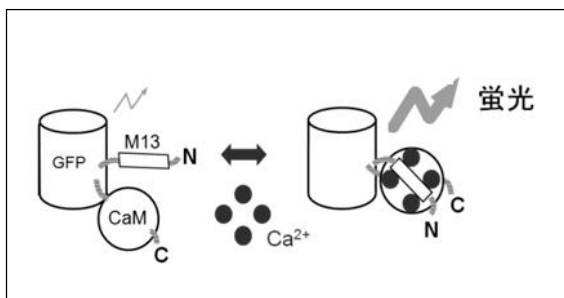


図 1 G-CaMP

### 【研究の方法】

本研究では（1）機能的アプタマーを用いた蛍光プローブ開発、（2）ランダム配列を持つアプタマーを用いた蛍光プローブ開発、および（3）高速スクリーニング法の確立、の3つの研究を行う。

G-CaMP のリポーター部分にすでに基質に結合することが確かめられている機能的アプタマーや、ランダム配列を持つアプタマーを結合させ、高速スクリーニング法により基質と結合する蛍光プローブをスクリーニングする（図 2）。

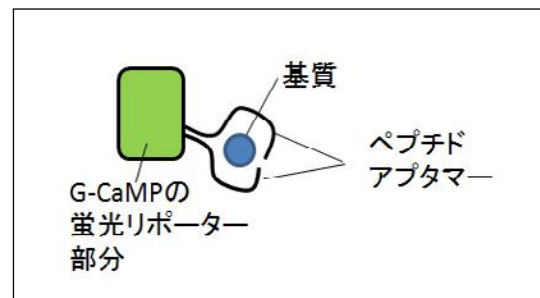


図 2 新規プローブ

### 【期待される成果と意義】

可視化技術は生物学、医学、薬学においてますます必要とされている重要な技術である。本研究は蛍光プローブの革新的開発手法に関するものであり、新たに開発する方法論では、蛍光プローブの作成でペプチドアプタマーを用いることにより、これまでより短時間に高性能な蛍光プローブが開発できるようになる。また、本研究で開発が見込める高性能な蛍光プローブを生物学、基礎医学、疾患の原因解明、創薬、疾患バイオマーカー等の検査薬、医薬品に利用することにより人類社会に貢献できると期待される。可視化技術は日本が得意としている分野であり、日本の優位性を維持し、またさらに高めることができる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakai J, Ohkura M, Imoto K: A high signal-to-noise  $\text{Ca}^{2+}$  probe composed of a single green fluorescent protein. Nat Biotechnol 19, 137-141, 2001.
- Inoue M, Takeuchi A et al: Rational design of a novel high-affinity, ultrafast, red calcium indicator R-CaMP2. Nat Methods 12, 64-70, 2015.

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度  
154,500 千円

### 【ホームページ等】

<http://subs1.saitama-u.ac.jp/>  
[jnakai@mail.saitama-u.ac.jp](mailto:jnakai@mail.saitama-u.ac.jp)

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)

#### 研究課題名 社会性の形成・維持を司る神経内分泌機構の解明



筑波大学・人間系・教授

おがわ そのこ  
小川 園子

研究課題番号: 15H05724 研究者番号: 50396610

研究分野: 神経科学・行動神経内分泌学

キーワード: 社会行動、ステロイドホルモン受容体、光遺伝学、性分化、個体差、神経ネットワーク

#### 【研究の背景・目的】

自身を取り巻く他個体(人)と行動的、情動的関係性を築くこと、すなわち「社会性の形成と維持」は、社会生活を営む我々にとって根幹的であるが、高度に情報化した現代社会では、「社会性の変容」に起因する様々な問題が顕在化してきている。ヒトの一生においては、時期特異的、性特異的、脳領域特異的に働くホルモンの働きによって様々な社会行動、絆行動の表出が制御されている。本研究では、ホルモンが、脳内の「どこに局在する」、「どの受容体に」、「いつ」、「どのように」に作用して、(1)社会行動の表出を司る神経系を構築し、(2)適応的な行動の表出を支え、(3)性差、個体差を生み出すのか、を明らかにすることにより、「社会性の形成と維持を司る脳内機構」の解明を目指す。

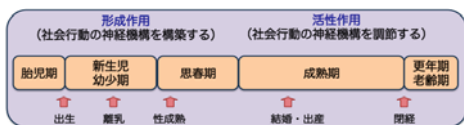


図1 性ステロイドホルモンは個体の一生を通して社会行動表出を制御・調節する

#### 【研究の方法】

本研究では、性ステロイドホルモンの形成作用(発達途上に脳組織の性特異的な構築に関わり、脳の性分化を決定づける)と活性作用(成長した脳に作用して、脳機能の生理学的・生化学的な調節を通して行動の発現の制御に関わる)に着目し、その各々において、エストロゲン受容体(ER)が果たす役割とその脳内分子機構について解析する。ERには、脳内分布の異なるER $\alpha$ とER $\beta$ の2種があることから、社会行動制御における役割分担や作用機序の違いを明らかにすることで、「ホルモンによる社会行動制御の包括的な脳内地図」の作成を目指す。具体的には、脳部位特異的な受容体遺伝子欠損や、光遺伝学手法による受容体発現神経細胞の活性化・抑制が、雌雄のマウスの性行動、攻撃行動、養育行動や、他個体とのInteraction場面での不安・情動反応および選好性に及ぼす影響を解析し、その脳内機構を神経組織学的、神経化学的、神経生理学的測定を通して明らかにしていく。

また、ERの遺伝的多型と社会行動との関係を解析することにより、社会行動の個体(人)差に寄与する内分泌関連要因の同定を試みる。

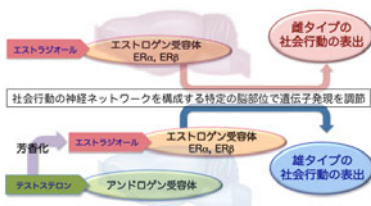


図2 性に特徴的な社会行動表出の神経内分泌基盤

#### 【期待される成果と意義】

最近20年程の間に「行動」への関心が増大し、解析技術の飛躍的進歩により、その脳内分子機構に迫る研究が展開されている。本研究ではこれまでの我々の研究成果を基盤に、神経組織学・生理学、光遺伝学、行動遺伝学の第一線の研究者との共同研究により、「性ステロイドホルモンによる行動の制御」という古くて新しいテーマに正面から取り組む。個体の一生を通して社会行動の神経ネットワークの個々のパーツがER $\alpha$ とER $\beta$ の働きによってどのように制御され、最終的に雌雄各々に特徴的な行動の表出に至るのかについての全体像が明らかになると期待される。その成果を専門領域のみならず隣接諸領域との学際融合研究へと発展させることにより、性、母性・父性、攻撃性・親和性等の「社会性」の表出機構の理解に寄与する。さらに、社会行動制御の破綻に起因する問題への科学的知見の提供、社会性行動の個人差の要因解明、社会性障害の対処療法確立への貢献も視野に入れ、究極的には、「社会性を司る神経内分泌機構の解明」という立場から、社会の福祉に貢献する。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tsuda MC, ...Ogawa S. Modification of female and male social behaviors in estrogen receptor  $\beta$  knockout mice by neonatal maternal separation. *Front Neurosci*, **8**, 274, 2014.
- Sano K, ...Ogawa S. Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor  $\alpha$  in the medial amygdala, medial preoptic area, and ventromedial nucleus of the hypothalamus on the sexual and aggressive behavior of male mice. *EJ Neurosci*, **37**, 1308-1319, 2013.
- Musatov S, ...Ogawa S. Knockdown of estrogen receptor  $\alpha$  using viral-mediated RNA interference abolishes female sexual behavior. *PNAS, U.S.A.*, **103**, 10456-10460, 2006.

#### 【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度  
151,300千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ogawalab/>