

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

エグゼクティブサマリー（中間評価用）

ホスト機関名	筑波大学	ホスト機関長名	永田 恭介
拠点名	国際統合睡眠医科学研究機構	拠点長名	柳沢 正史

※自己点検評価報告書の概要を、以下の見出しをつけて記述すること。（このページを含め4ページ以内）

1. 拠点構想の概要

研究活動

睡眠は、我々が生涯の三分の一の時間を費やす普遍的な行動であるにもかかわらず、現在でもその本質的な意義や機能、制御機構が謎のままである。一方、睡眠の重要性は明らかであり、睡眠障害は記憶力・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やメタボリック症候群等に罹患するリスクを高める。睡眠障害がもたらす国内の経済的損失は3.5兆円/年と試算されるほどで、睡眠問題の解決は急務である。

この問題解決のために本機構が創出を目指す戦略的融合領域は「睡眠医科学」である。これは睡眠を基軸として、基礎生物学と創薬科学、実験医学の三つの研究領域が融合したものである。

我々は、1) 睡眠覚醒制御機構の解明、2) 睡眠障害と関連する疾患の病態の解明、および 3) 睡眠障害治療法の開発、を大きな研究達成目標として設定した。これらの目標を達成するためには、神経科学等の基礎生物学領域から創薬科学や実験医学までをカバーする広い領域の睡眠研究が必要とされる。これが当機構のアイデンティティとも言うべき「睡眠医科学」である。上記の研究達成目標はどれもきわめて意欲的かつ包括的なものであり、短期間で達成できるものではないが、それぞれの目標の達成に向けて大きな進捗が得られている。研究達成目標の達成状況の詳細については、2-1.に記載する。

組織・運営

米国トップレベルの大学で20年以上にわたって教授・主任研究者として活躍してきた機構長に、米国大学の「デパートメント・ヘッド」と同様な権限を付与し、米国大学の「デパートメント」の長所を取り入れた研究組織を構築・運営することによって、世界トップレベル研究拠点を作り上げることが、IIISの組織および運営の基本構想である。我々が考える「デパートメント」的組織運営の特徴は、(1) デパートメント・ヘッドの裁量による、フレキシブルかつタイムリーな主任研究者の任用、(2) キャリアステージを問わない、独立した主任研究者の育成、(3) 流動的な研究環境（スペース、獲得研究費、人数規模、設備必要度）、(4) 研究設備・機器の共有 であり、IIISはこれら基本構想を完璧に実現したものととなっている。

事務部門に関しても、研究者が研究に専念できる支援組織を完全に構築した。部門の中核となるポジションに博士号保有者を配置することにより、機構長やPIを含む研究者と事務職員、大学本部事務組織とのインターフェースとした。これは昨今文部科学省が整備に注力しているURA制度を先取りしたものとなっており、IIISの特徴の一つであろう。

研究環境

平成27年度には、睡眠研究の中核となる、地上6階建て、8,000平米の広さをもつ睡眠医科学研究棟（IIIS Building）を竣工した。これにより、睡眠を基軸とした3つの領域の研究を一つ屋根の下で行なうことができる世界でも類を見ない研究施設が完成した。新研究棟の5、6階部分はIIIS専用の動物施設として機能しており、応募当初の拠点構想をはるかに凌ぐ世界トップレベルの研究資源となっている。

2. 拠点の研究活動

概要

IIISの研究活動の全体像は上記「1. 拠点構想の概要」の「研究活動」に記載した通りである。目標を達成するための我々のアプローチと各研究室の具体的な研究テーマを以下に示す。

1) 睡眠覚醒制御機構の解明

睡眠覚醒制御に関する我々の知見はまだ限定的である。我々は睡眠覚醒制御を司る神経回路の解剖学のおよび神経生理学的機能解析を進め、睡眠覚醒機構の理解を深める。同時に、睡眠覚醒制御に関わる新しい遺伝子の同定により睡眠覚醒制御の分子機構を明らかにする。

- [1] フォワードジェネティクスによる睡眠覚醒制御遺伝子の発見と遺伝子の機能解析（柳沢/船戸研究室）
 [2] 扁桃体延長部と覚醒システムとの相互作用（櫻井/坂口研究室）

- [3] 中脳辺縁系の睡眠覚醒制御機構における役割 (Lazarus研究室)
- [4] 徐波睡眠における皮質ニューロンのネットワーク (Greene/Vogt研究室)
- [5] 成体脳の新生ニューロンと睡眠および記憶の関係 (櫻井/坂口研究室)
- [6] レム睡眠の機能の解明 (林研究室)

2) 睡眠障害および関連する疾患の病態の解明

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。

- [7] レム睡眠行動障害 (RBD) モデルの開発とトランスレーショナル研究 (柳沢/船戸研究室)
- [8] 本能的な恐怖や不安障害の分子基盤の解明 (Liu研究室)

3) 睡眠障害治療法の開発

既存の睡眠薬や神経興奮剤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医薬品候補化合物を開発する。また、睡眠習慣、食習慣、運動やストレス対処法も含む、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を開発する。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情動・代謝をつなぐ分子機構解明へと展開していく。

- [9] オレキシン受容体作動薬の設計と合成 (長瀬研究室、柳沢/船戸研究室)
- [10] 睡眠改善効果を持つ天然物の発見と作用機序の解明 (裏出研究室)

共同研究

テキサス大学サウスウェスタン医学センター (UTSW) と密な連携をとっているほか、平成26年度からはカリフォルニア大学バークレイ校、平成27年からは京都大学薬学系研究科をそれぞれサテライト機関とし、研究活動における連携強化を図った。また、科学研究費・新学術領域研究の採択をうけ、平成27年からはJAXAとの協力により、宇宙ステーションの閉鎖環境が睡眠に与える影響について共同研究を開始した。これまでも共同研究を行ってきた秋田大学 (睡眠障害の病態研究やトランスレーショナルリサーチ等)、理化学研究所バイオリソースセンター (ENUスクリーニングで得られた突然変異マウスの遺伝子マッピング解析) に加え、新たに理化学研究所脳科学総合研究センター (精神疾患の治療法の開発に向けた睡眠の生理的意義の解明に関する共同研究)、京都大学ゲノム医学センター (ヒトの睡眠に関わる遺伝・環境因子のゲノム疫学的研究)、長岡技術科学大学 (脳波フラクタル解析の睡眠診断への応用と検証) を加え、さらに共同研究体制を拡充しつつある。

研究資金の獲得

科研費の新学術領域研究等、競争的研究費を毎年着実に獲得している。平成27年度から茨城県との特別共同研究事業やグローバル製薬企業をはじめとした複数の民間企業との共同研究により、研究資金は着実に増加している。これらの共同研究プロジェクトはいずれも、本機構の研究成果をシーズとし、実用化と社会への成果還元を目指すものである。特に、基礎から臨床へのトランスレーショナル研究として、製薬企業と連携した創薬研究や睡眠関連企業・研究機関と連携したヒト睡眠に関する臨床研究に注力している。すでに実用化や社会実装が期待される研究成果が得られつつあり、現在までに10件の特許を出願中である。

3. 異分野融合

1. 拠点構想の概要で示したIIISの3つの研究目標を達成するため、基礎生物学、実験医学、創薬科学の研究領域を融合し、多角的な睡眠研究を進めている。IIISは学長直轄の研究組織として設置され、機構長のリーダーシップの下で学際的な研究を実施できる体制を整えた。機構長は医師であるとともに薬理学の研究バックグラウンドを有し、睡眠神経科学のパイオニアでもあり、「睡眠医科学」の創出に向けて強いリーダーシップを発揮している。

IIISのコアグループおよびサテライトには、基礎生物学の領域で活動するPIに加えて、創薬科学および実験医学領域で十分な経験と実績を持つPIを配置し、有機的な連携が可能なチーム構成としている。さらに、製薬会社で研究所長職の経験を有する事務部門長を配置し、トランスレーショナル研究のコーディネーションを担当している。IIISには医師の資格を有するPIが多数在籍するほか、製薬企業で創薬研究を経験してきたスタッフも多い。このような人員構成もボトムアップ的に基礎生物学、創薬科学、実験医学の3領域の融合研究が創出される風土の醸成に貢献している。平成27年に完成した新研究棟はオープンオフィスであり、研究室内外のメンバーの交流やコミュニケーションがとりやすい構造となっている。さらに、異なる研究室のメンバーが交流する機会を作るために、多種のミーティングやセミナーの機会を設けた。

融合領域創出に向けて研究体制を強化するために、世界的製薬会社との共同研究を開始し、共同研究先の研究者をサテライトPIに任用した。大学で実施することが困難な創薬科学の研究領域（薬物動態学、薬物動力学、毒性学等）は、製薬会社との共同研究によって実施する。他大学やJAXAなど国立研究機関との共同研究も進行中である。

4. 国際的な研究環境

海外で活躍するIIISの外国人PIは、IIISの活動にも積極的に参加している。特にLiuとGreeneは、テキサス大学のサテライトにおける研究を通じて連携するだけでなく、IIISコアグループ内にも自らの研究室を開設し、年に1～3か月滞在して活発な研究活動を実施している。毎月開催されるPI会議にもSkypeで米国から参加し機構の運営に積極的に携わり、IIIS主催のシンポジウムや現地視察等にも積極的に参加してきた。

外国人若手研究者の採用については、継続的に国際公募を実施しているほか、PIらの国際的なネットワークにより、機構発足から10名を採用した。また、IIIS主催の国際シンポジウムや他学会の国際学会でも積極的にリクルート活動を行ない、新たな女性サテライトPIの獲得に至った。

IIIS事務部門は学内内部局（グローバル・コモンズ機構 国際交流サポート室）や公益社団法人科学技術国際交流センター（JISTEC）と連携し、各種手続や情報提供、書類作成、ビザの申請等の外国人研究者支援を行なってきた。JISTECにより運営されている外国人研究者用宿舎を多くの外国人研究者が利用している。さらに、英語が堪能なスタッフを事務部門の各ユニットおよびラボの秘書として配置してきめ細やかなサポートを実施しているほか、各種申請書類や採用・人事・総務に関わる書式を英語化したり、学内で発信される通知メールを英訳するなど、外国人研究者が働きやすい環境を整備した。

5. システム改革

IIISを本学の独立した一部局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が担保されている。機構内の運営に関する重要事項については、全て機構長のトップダウン体制により決定した。機構長の意思が迅速に反映されるよう、部局細則等関係規程の整備を継続し、加えて以下のようなシステム改革の取り組みを実施している。

- ・ IIISの事務部門主導で、PIが機構長に意見を具申し相互に議論をし、機構に係る重要事項を決定するPI会議を設置している。
- ・ IIISには独自の人事権が付与されており、IIIS人事委員会を設置して集中討議することにより従来の学内の人事委員会と比べて速やかな判断と任用を可能とした。
- ・ 機構での公用語としての英語使用を徹底し、約60%の事務職員がバイリンガルという環境を整えた。
- ・ 外部アドバイザリーボードメンバーの候補者の人選を進めてきたが、予算の制約のため（年間予算が充当予算計画に満たないため）メンバーの選定およびボードメンバー会議の開催に至っていない。そこで、筑波大学が策定中の発表論文等の研究実績と獲得外部資金及び産官学連携実績を指標とした新たな定量的研究者評価指標を活用して、これを研究者の俸給へ反映させる制度を検討中である。
- ・ 機構長の筑波大とUTSWとの兼任を可能にすることを目的に筑波大にジョイント・アポイントメント制度が平成26年3月に導入され、IIISが本制度の先鞭をつけた。
- ・ 新研究棟5階および6階の動物施設（ARCサテライト）は、筑波大医学医療系の生命科学動物資源センター（ARC）と連携して運営され、先進的な動物飼育設備が導入されており、筑波大における動物飼育技術や施設のパイロット的な役割を果たしている。

6. 今後の展望

IIISの拠点構想を実現するための喫緊の課題と、それらの解決に向けた今後の取り組みは以下の通りである。

1. 世界トップレベルの研究水準を達成するために必要とされる施設や設備の整備
 - ・ 動物施設（ARCサテライト）の飼育能力の拡充
 - ・ 臨床睡眠ラボの設置
 - ・ 将来拡張スペースの実装
2. 基礎生物学領域の神経科学等の強みとする分野のさらなる強化
 - ・ 金沢大櫻井研のスタッフおよび設備のIIISへの異動・移設
3. 創薬科学領域でIIISに決定的に欠けている薬物動態学や毒性学等の研究能力の補填
 - ・ オレキシン作動薬以外の睡眠障害治療薬の創薬研究においても、製薬会社との研究連携を追求
4. 実験医学領域の臨床睡眠生理学やヒト分子遺伝学等の分野の強化

・ サテライトおよび外部研究機関との連携によるトランスレーショナル研究や臨床研究の推進
さらに、今後も大型競争資金の獲得努力を続け、また、製薬会社を初めとして睡眠改善製品の開発に注力している企業との共同研究を推進し、十分な外部研究資金を確保したいと考えている。

また、IIISが「世界トップレベル研究拠点」であり続けるために、研究成果の実施許諾料をIIISに直接再投資できる仕組みを構築することは、非常に重要であると考えている。筑波大学としては、本プログラムの実施期間が終了した後も、IIISを永続的な大学の研究機関として存続させることを、応募当初から約束しているが、そのための具体的な施策として、PIのテニュア化について研究担当理事と人事担当理事の協議が行われている。

7. その他、特筆すべき事項

平成27年度に行った機構運営上の大きな取り組みの一つは、櫻井の招聘である。単に櫻井のエフォート率を改善するだけでなく、IIISの神経科学分野の研究能力の強化、管理運営体制の強化、若手研究者の指導体制の強化を目的に、平成28年4月1日付で金沢大学から副機構長として任用することを決定した。なお、櫻井は承継職員として任用するため、医学医療系生命医科学域とIIISの兼任として任用される。

平成28年度からセブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズからの寄附を得て、茨城県との特別共同研究事業の実施によって設置した佐藤研究室を寄附研究部門として拡張する。寄附研究部門の設置は、筑波大学において本制度が発足してから17年間で2例目となる。

8. フォローアップ結果（現地視察報告書を含む）への対応とその結果

指摘事項：フォワードジェネティクスによって分離された遺伝子変異マウスとそれらの責任遺伝子は次回の中間評価までに論文発表されるべきである。また、*Sleepy 1, 2, Dreamless* 遺伝子の機能的役割を分子レベルで解析する戦略（シグナル伝達、発現プロファイル、等）を示すべきである。

対応：新規睡眠覚醒制御遺伝子の機能解析および検証に着実な進展があり、論文発表の目途をつけることができた。遺伝子の機能解析においても成果が得られており、投稿準備中である。本文に詳述した。

指摘事項：2015年度（平成27年度）の外部資金減少は大きな懸念材料である。

対応：平成27年度の外部競争資金額は平成26年度の約2倍となり、まだ十分ではないものの、運営基盤を強化することができた。競争的資金の獲得に向けた活動は現在も鋭意継続しており、2016年度に向けてさらなる改善が期待される。

指摘事項：臨床家やヒト睡眠研究チームと共同してIIISの動物を用いた基礎研究の研究成果をどのようにヒトにつなげてゆくのか示してほしい。

対応：基礎から臨床への橋渡しはIIISとしても非常に重要と考えており、複数のプログラムを外部と共同で実施している。今後も基礎研究の研究成果を臨床研究につなげるトランスレーショナル研究を加速する。詳細は本文に記載した。

指摘事項：女性PIのコアグループへの雇用を真摯に検討すべきである。

対応：女性重視のPI募集広告を複数のサイトに平成26年10月から掲載しており、現時点では採用に至っていないが今後も募集を継続する。内部の女性研究者を育成して若手PIに任用することも並行して検討している。

指摘事項：学生数が劇的に増加しているので、適切なメンタリングシステムが必要である。

対応：IIISとしてもメンタリングは重要と考えている。現在は、各研究室のPIが教育組織である学群や大学院から教員認定（研究指導）を受けてメンターになり、必要に応じてPI以外の教員がこれを補佐する体制となっている。学内の他の研究センターも同様なシステムとなっており、筑波大では標準的な方法である。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

自己点検評価報告書 (中間評価用)

ホスト機関名	筑波大学	ホスト機関長名	永田 恭介
拠点名	国際統合睡眠医科学研究機構	拠点長名	柳沢 正史

共通事項：

※平成28年3月31日現在の内容で作成すること

※各項目について、原則として指定のページ数以内で記述すること。なお、添付様式は、ページ数に含めない。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

1. 拠点構想の概要 (このページを含め2ページ以内)

拠点のアイデンティティ、申請時に設定した目標の達成状況について記述すること。

- 主任研究者、構成員員数、運営体制、拠点施設配置図及び事業費については[添付様式1~5]に記載すること。

研究活動

本機構が創出を目指す新規融合領域は「睡眠医科学」であり、これは睡眠を基軸として基礎生物学と創薬科学、臨床医学の三つの研究領域が融合したものである。

睡眠は、我々が日常的に経験し、人生の三分の一の時間を費やす行為であるにもかかわらず、現在でも本質的な意義や機能、制御機構等が謎に包まれている。しかし睡眠の重要性は明らかで、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すとともに、うつ病などの気分障害やメタボリック症候群等に罹患するリスクを高める。先進国では、睡眠障害の有病率は15%、生涯での有病率は30%にも達する。この背景には、高齢者数の増加や、現代社会の生活様式の夜型化などの社会問題がある。また、現在の労働人口の約10%が夜勤や交代制勤務に従事しており、その20~30%が不適應を訴えていると言われている。睡眠障害をもたらす社会的損失は大きく、過度の眠気による作業効率の低下や事故の発生、気分障害やメタボリック症候群患者の増加、自殺者の増加等の原因となっている。国内の経済的損失は3.5兆円/年とも言われ、睡眠問題の解決は急務である。

そこで、我々は睡眠問題の解決を目指して以下の三つの研究達成目標を定め、「睡眠医科学」の研究に取り組んでいる。

- 1) 睡眠覚醒制御機構の解明
- 2) 睡眠障害および関連する疾患の病態の解明
- 3) 睡眠障害治療法の開発

これらの目標を達成するためには、神経科学等の基礎生物学領域の研究だけでは不十分であり、創薬科学や実験医学までをカバーする広い領域の睡眠研究が必要とされる。すなわち、これが当機構の研究活動のアイデンティティとも言うべき「睡眠医科学」である。上記の研究達成目標はどれもきわめて挑戦的なものであり、数年の研究で達成できるものではないが、「2-1. 研究成果」に示すように、それぞれの目標の達成に向けて着実な進捗が得られている。

「睡眠医科学」の確立のための挑戦的な課題は、Working Groupからも指摘されているように、基礎生物学や創薬科学の研究成果をどのように実験医学あるいは臨床的な研究につなげるか、というトランスレーショナル研究の推進である。この課題に対して、我々はIIIS内の臨床グループの強化とIIIS外の研究グループとの連携の強化という二つの方法で解決を図っている。IIIS内の臨床グループを強化するためのリソースは限られているため、むしろ後者が主たる解決法になっているが、これについては「2-2. 新たなチャレンジ」で、その概要を示す。

組織・運営

米国の「デパートメント」のメリット・長所を取り入れた研究組織を構築・運営することによって、新しいスタイルの世界トップレベル研究拠点をつくばに作り上げることが、IIISの組織および運営の基本構想である。米国大学「デパートメント」のよい点を取り入れることにより、WPIが掲げる「システム改革」を成し遂げることができると考えている。米国のトップレベルの大学で20年以上にわたって教授・主任研究者として活躍してきた拠点長に、米国大学の「デパートメント・ヘッド」と同様な権限を付与し、強いリーダーシップで研究活動を推進していくのがIIISの方針のひとつである。その他、デパートメントスタイルの組織の特徴は以下のとおりである。

- 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・ヘッドの裁量によりタイムリーに採用できる
- 独立して研究を遂行する能力があると認められる研究者にはそのキャリアステージを問わず主任研究者としての地位とスタートアップ資金・人員等のリソースを与える

・研究室／実験室スペースは、各研究室の獲得研究費、人数規模や設備必要度に応じてフレキシブルかつ流動的に割り当てられる

・研究用の設備・高額機器は、研究室間で共有可能なものは原則全て共有する

実際に、IIISの組織と運営は、この基本構想を100%実現したものとなっている。現在、若手主任研究者（PI）として自らの研究室を主催する准教授が4名おり、このうち1名は助教であった時から若手PIとして独立した研究室を有していた。また、新研究棟の実験室・居室は仕切りのないオープンラボ・オープンオフィスの構造となっており、各研究室への流動的なスペースの配分が可能である。このような組織・運営は、特に若手研究者のモチベーションの向上や研究室間の自由な交流、機構全体の活性化に大きく貢献している。

事務部門に関して、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構築することが、基本的な構想である。事務部門長および研究企画チームリーダー、広報・連携チームリーダーの三つの鍵となるポジションに、いずれも製薬会社で創薬研究や渉外業務の経験の長い学位（博士）保有者を教員として配置することにより、機構長やPIを含む研究者と事務職員（あるいは大学本部事務組織）とのインターフェースとしている。これは、最近文部科学省が整備に注力しているURA制度を先取りしたものとなっており、IIISの特徴の一つであろう。

研究環境

当初の拠点構想においては、既存の拠点（健康医科学イノベーション棟）を引き続き運営すると共に、附属病院の旧病棟を研究施設へ改修することによって5,000 m²のスペースを確保することを基本構想としていた。しかし、幸いなことに、文部科学省の施設整備補助金および大学自己資金により地上6階建て、延べ床面積8,000 m²の睡眠医科学研究棟（IIIS棟）を、病院地区北側の医学医療系研究施設に隣接する区画に建設することができた。これにより、睡眠を基軸として、分子遺伝学や神経科学等の基礎生物学領域と薬理学や医薬品化学等の創薬科学領域、睡眠生理学やトランスレーショナル研究等の実験医学領域の三つの領域の研究を文字通り一つ屋根の下で行うことができる世界でも類を見ない研究施設となった。

当初の構想より増加したスペース3,000 m²のほとんどは、IIIS棟5 - 6階の専用動物施設に充当されている。6階の飼育エリアには最大6,000のIVCケージを収容でき、5階の実験エリアには7室の睡眠記録室と6室の行動実験室が設けられており、当初の拠点構想をはるかに凌ぐ世界トップレベルの研究資源となっている。

2. 拠点の研究活動（8ページ以内）

2-1. 研究成果

拠点の研究活動の全貌を記載するとともに、2012～2016年3月までの代表的研究成果5～10件を挙げ、その解説について記述すること。なお、各成果は箇条書きとし、[1]～[10]までの通し番号を付すこと。

- ・上記の研究成果を裏付ける論文一覧とその解説を[添付様式2-1]に記載すること。

IIISの研究活動の全体像は上記「1. 拠点構想の概要」の「研究活動」に記載した通りであり、我々は、1) 睡眠覚醒制御機構の解明、2) 睡眠障害および関連する疾患の病態の解明、3) 睡眠障害治療法の開発、を研究達成目標として、睡眠医科学研究に取り組んでいる。これらの目標を達成するための我々のアプローチと各研究室の具体的な研究テーマは以下の通りである。

1) 睡眠覚醒制御機構の解明

睡眠覚醒制御に関する我々の知見はまだ限定的である。現時点で睡眠覚醒制御機構について明らかかなことは、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視交叉上核の概日リズムや所在不明の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。

我々は睡眠覚醒制御を司る神経回路の解剖学および神経生理学的機能解析を進め、睡眠覚醒機構の理解を深める。同時に、睡眠覚醒制御に関わる新しい遺伝子の同定により睡眠覚醒制御の分子機構を明らかにする。

- [1] フォワードジェネティクスによる睡眠覚醒制御遺伝子の発見と遺伝子の機能解析（柳沢／船戸研究室）
- [2] 扁桃体延長部と覚醒システムとの相互作用（櫻井／坂口研究室）
- [3] 中脳辺縁系の睡眠覚醒制御機構における役割（Lazarus研究室）
- [4] 徐波睡眠における皮質ニューロンのネットワーク（Greene／Vogt研究室）
- [5] 成体脳の新生ニューロンと睡眠および記憶の関係（櫻井／坂口研究室）
- [6] レム睡眠の機能の解明（林研究室）

2) 睡眠障害および関連する疾患の病態の解明

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。

[7] レム睡眠行動障害（RBD）モデルの開発とモデルを用いたトランスレーショナル研究（柳沢／船戸研究室）

[8] 本能的な恐怖や不安障害の分子基盤の解明（Liu研究室）

3) 睡眠障害治療法の開発

既存の睡眠薬や神経興奮剤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医薬品候補化合物を開発する。また、睡眠習慣、食習慣、運動やストレス対処法も含む、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を開発する。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と展開していく。

[9] オレキシン受容体作動薬の設計と合成（長瀬研究室、柳沢／船戸研究室）

[10] 睡眠改善効果を持つ天然物の発見と作用機序の解明（裏出研究室）

各研究テーマの進捗状況は以下の通りである。

[1] フォワードジェネティクスによる睡眠覚醒制御遺伝子の発見と遺伝子の機能解析（柳沢／船戸研究室）

IIISに所属する研究室ではオプトジェネティクス（光遺伝学）やケモジェネティクス（化学遺伝学）などの最新の手法を有効に取り入れ、特定の神経回路を直接操作することにより、睡眠覚醒の様々なステージを制御する神経回路を特定しつつある。しかし、覚醒・レム睡眠・ノンレム睡眠を切り替える分子的・生物学的メカニズムについては何も明らかになっていない。そこで我々は、8,000匹以上の遺伝子改変マウスにつき、脳波/筋電図を指標にした睡眠スクリーニングを実施し、睡眠覚醒異常をもつ家系から3つの遺伝子変異を見出した（Funato *et al.* 2016; Fujiyama *et al.* 投稿準備中; Kim *et al.* 投稿準備中）。*Sleepy*遺伝子変異マウスでは、*Sik3*キナーゼ遺伝子におけるエキソン13直後のスプライスドナーサイトに点突然変異が見つかり、エキソン13が完全にスキップされた（図1）。このエキソン13のスキップを遺伝子操作で再現することにより、*Sik3*遺伝子変異の因果関係を証明することにも成功した。*SIK3*はAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）の一種で、前脳および脳幹の興奮性・抑制性ニューロンに広く発現している（Komiya *et al.* 投稿準備中）。エキソン13は、さまざまな生物群に広く保存されたリン酸化サイトを有していることから、*Sik3*オースログが睡眠（様）行動において重要な役割を果たしていることが示唆された。IIISの林悠、名古屋市立大学の桑和彦教授との共同研究により、*Sleepy*遺伝子変異マウスと同様に、*Sik3*オースログを操作すると線虫やショウジョウバエでも睡眠（様）行動の量が変化することが明らかとなった（Funato *et al.* 2016）。さらに我々は、*SIK3*タンパク質の*in vivo*でのリン酸化状態を調べるため、CRISPR技術を駆使して FLAG-*SIK3*ノックインマウスを作製した。それと並行して、*Sleepy*遺伝子変異マウスの脳の定量的リン酸化プロテーム解析を行なった（Wang, Liu *et al.* 投稿準備中）。睡眠覚醒を制御する細胞間シグナル伝達に関する知見はこれまでまったく得られなかったが、*SIK3*タンパク質の発見は睡眠領域研究の新たな扉をこじ開けることになるだろう。

また、*Dreamless*遺伝子変異マウスにおいては、Na⁺リークチャンネルであるNALCNに単一アミノ酸置換が見出され（図1）、レム睡眠の総量および平均エピソード持続時間の劇的な減少が見られることが明らかとなった（Funato *et al.* 2016; Fujiyama *et al.* 投稿準備中）。CRISPRで作製した*Nalcn*遺伝子変異マウスでも同様にレム睡眠異常が再現された。変異型NALCNを導入した細胞では、野生型NALCNを導入した細胞よりも高いイオンコンダクタンスを示したことから、NALCNはレム睡眠の終了に関わる脳幹の興奮性細胞（IIISの林悠が同定）を制御していることが示唆される。

*Sleepy*および*Dreamless*遺伝子変異マウスでは記憶や気分、エネルギー消費などに変化が現れる（Honda *et al.* 投稿準備中）ことも重要な点である。現在、*Sik3*ならびに*Nalcn*遺伝子をCre-loxシステムによって制御可能なマウスを作製中である。これらのマウスを精査することで、さまざまな行動学

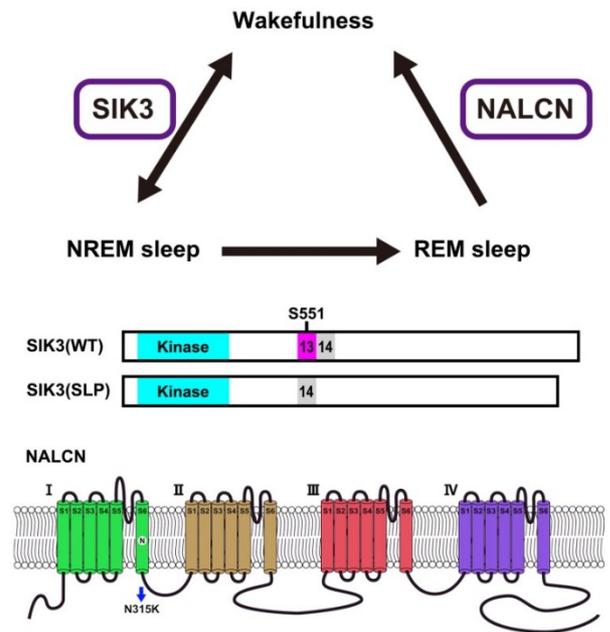


図1：フォワードジェネティクスにより、*Sleepy*遺伝子変異には*Sik3*が、*Dreamless*遺伝子変異には*Nalcn*が関与していることが明らかとなった。*Sik3*遺伝子のスプライシング部位の変異によってSIK3プロテインキナーゼのエキソン13をコードする領域がスキップされる。また、*Nalcn*遺伝子の点突然変異により、NALCNタンパク質のドメインIにあるセグメント6のアミノ酸が1つ置換される。

的・代謝的表現系と関連のある神経細胞群の特定につながることを期待される。

[2] 扁桃体延長部と覚醒システムとの相互作用（櫻井／坂口研究室）

（本研究結果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 1-3）

オレキシンニューロンは感情的に突出した出来事に応答して活性化される(1)。オレキシンニューロンの活性化を制御するメカニズムを解明するため、マウスにおいて狂犬病ウイルスを用いたトランスシナプス標識法を行ない、オレキシンニューロンに単シナプス入力するニューロンを同定した。我々は様々な脳領域に感情、報酬系および睡眠に関与する細胞を見出した。cTRIO法（cell type-specific tracing the relationship between input and output）と順行性トレーサーを組み合わせることにより、我々は、オレキシンニューロンに投射するVLPOを含むPOAIに存在する多くのGABA作動性ニューロンが、扁桃体中心核とBSTのニューロンから単シナプス性の投射を受けることも明らかにした（Saito *et al.* 未発表）。BSTのGABA作動性ニューロンまたはそのPOAの軸索末端領域をノンレム睡眠中に薬理遺伝学的・光遺伝学的に活性化すると、即座にノンレム睡眠から覚醒に位相固定的に移行することが明らかとなった（Kodani *et al.* 未発表）。我々はさらに、感情に関連した行動の制御におけるオレキシン作動性ニューロンの投射機能について調べた。我々は過去に、重篤なナルコレプシー症状を呈するOX1R^{-/-};OX2R^{-/-}マウスにおいて、青斑核（LC）のノルアドレナリン作動性ニューロンおよび背側縫線核（DR）のセロトニン作動性ニューロンにおけるオレキシン受容体の発現を回復させると、覚醒の断片化および情動脱力発作がそれぞれ特異的に阻害されることを明らかにした（2）。

我々はさらに、DR-5HT→扁桃体側部（LA）経路の光遺伝学的な活性化が、チョコレートを与えたマウスで誘導される情動脱力発作をほぼ完全に阻害できることも明らかにした（Hasegawa *et al.* 未発表）。また、恐怖に関連した行動におけるオレキシンニューロン→LC-NAニューロン→LA経路の役割についても調べた（3）。ある特定の恐怖コンテキストののち、LCのオレキシン作動性線維もしくはLAのLC-NA線維を光遺伝学的に刺激すると、本来ならばすくみ行動を誘発しないコンテキストにおいても明確なすくみ行動を誘発した（Soya *et al.* 未発表）。LC-NAニューロンを薬理遺伝学的もしくは光遺伝学的に阻害すると、恐怖コンテキストにおいてすくみ行動が軽減された。これらの結果は、オレキシンニューロンが扁桃体に投射するLC-NAニューロンを活性化し、恐怖関連行動を調節していることを示唆する。また、扁桃体延長部はオレキシンニューロンとモノアミン作動性系を制御し、逆に覚醒系が扁桃体の機能に影響を与え、感情に関連した行動や覚醒を制御していると考えられる。

[3] 中脳辺縁系の睡眠覚醒制御機構における役割（Lazarus研究室）

（本研究結果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] [Appendix 2-1] 4-6）

睡眠の制御は、恒常性制御と概日制御を主要因とするいわゆる2プロセスモデルによって行なわれると考えられている。しかし、睡眠覚醒行動は、このモデルでは考慮されていない認知的あるいは行動的要因にも影響される(4,5)ことから、睡眠をコントロールするメカニズムは明らかになっていない面も多い。カフェインがもつ覚醒効果は、中脳辺縁系を構成する側坐核（NAc）のニューロンに存在する、アデノシンA_{2A}受容体（A_{2A}R）に依存する(6)。A_{2A}R-positiveなNAcの抑制性中型有棘神経細胞もドパミンD₂受容体（D₂R）を発現することから、これらは運動機能や動機づけ行動のドパミン作動性の制御に関わっていると考えられる。しかしながら、それらのニューロンがどのように睡眠を制御しているのかは知られていない。我々は、化学遺伝学的・光遺伝学的にNAcのindirect pathwayを刺激したときにロバストな徐波睡眠が誘発される一方で、徐波活動は影響を受けないことを明らかにした。NAcは解剖学的・機能的に異なる構成要素（shellとcore）があるため、これらの構造の違いが睡眠制御において異なる役割を果たしているかを検証したところ、NAc coreのindirect pathwayを光遺伝学的に刺激すると徐波睡眠が促進されることがわかった。NAc coreは、オレキシンを産生する外側視床下部や、ヒスタミンを産生する隆起乳頭体核、ドパミンを産生する腹側被蓋領域など、覚醒に関与するさまざまな脳領域を刺激するが、我々はNAc coreから前脳基底部の淡蒼球へ投射された選択的な活性化が徐波睡眠を誘発することを発見した。indirect pathwayが睡眠制御に大きく貢献していることを示す結果である（Oishi *et al.* 投稿中）。この新たな神経回路の発見により、意欲的でないとき（退屈なときなど）に眠気を感じる傾向に説明がつく可能性がある。

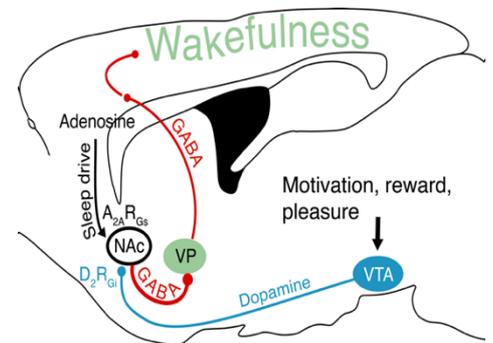


図2：新たに見つかった、動機づけ行動による睡眠制御の回路。認知的・感情的刺激のないとき、NAcニューロンは覚醒を促進する前脳基底部のVPニューロンの活性を抑えることで睡眠を誘発する。

NAc coreニューロンによる睡眠欲求は認知的・感情的刺激が続くことにより阻害される可能性があるが、このような刺激がない場合（ドパミンが少ないときなど）、前脳基底部の覚醒回路の発火を抑制することで睡眠状態に至るかもしれない（図2）。この解釈は、中脳のドパミン作動性ニューロンの化学遺伝学的活性化がドパミンD1受容体ではなくD2Rを介して覚醒を促す、という当研究室で得られた他の結果（Oishi *et al.* 投稿準備中）とも一致している。

[4] 徐波睡眠における皮質ニューロンのネットワーク（Greene/Vogt研究室）

（本研究成果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 7-9）

覚醒は睡眠ニーズを蓄積させ、後に続く睡眠フェーズの強度を調節している。覚醒時間の延長により徐波活動（slow wave activity; SWA）の増加を伴ったより深い眠りが起こる。我々は最近の成果の中で、覚醒時間（ホメオスタティックな睡眠負債）にตอบสนองしてアデノシンを介した睡眠制御がはたらき、これにはアデノシンA1受容体（AdoRA1）の活性化が必要でグリアのアデノシンキナーゼの制御を受けることを明らかにした（図3）（7）。つまり、SWAは睡眠ニーズの蓄積および解消のインジケータとして有効であると考えられる。我々はいま、SWAを生じ、変化させる大脳皮質の局所回路の機能を調査するツールを実装・改良している。

これらのツールには、カルシウム濃度と膜透過電位を測定するセンサを用いた、マルチ電極による*in vivo*での測定と機能的イメージングが含まれる（8, 9）。

我々は、大脳皮質における興奮性/抑制性ネットワークにおける覚醒から徐波睡眠に至る機能的移行およびホメオスタティックな制御について調べている。加えて、SWAの振幅が最も大きい前頭皮質において、睡眠状態に応じて発現する遺伝子についても解析を行なっている。これまでに、2,900以上の遺伝子の発現パターンが睡眠状態に応じて変化することがわかっているが、SWS-SWAにおいてAdora1依存的に増加するカルシウムイオンがトリガーとなると予測される。我々が開発したAdora1 floxマウスを用いることで、この予測を検証することができる。

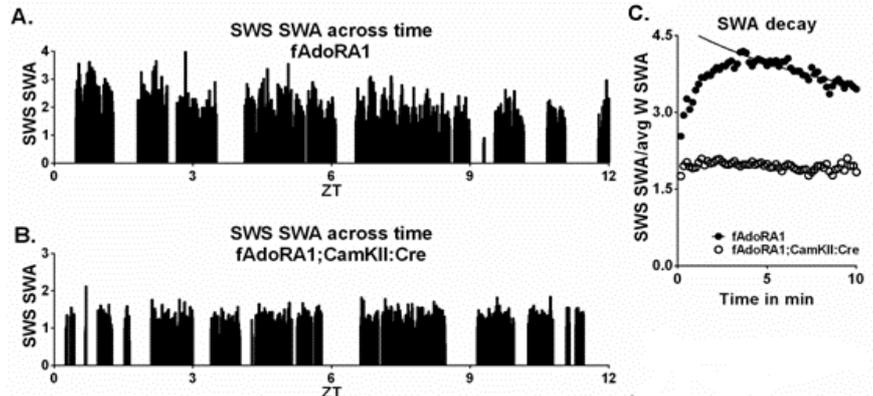


図3：マウスにおけるSWAのホメオスティックな応答と、ニューロンのアデノシン受容体機能との関係。SWAは最初高く、睡眠フェーズが進むにつれて減衰し（A, Cの黒点）、睡眠ニーズの蓄積と解消を示している。興奮性皮質ニューロンのAdoRA1を欠損したマウスではこのプロセスが攪乱される。

[5] 成体脳の新生ニューロンと睡眠および記憶の関係（櫻井/坂口研究室）

（本研究成果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 10-16）

ヒトにおける成体ニューロン新生はほぼ全てが海馬で起こる。このようなニューロンは、破壊された脳組織の再生に役立つと考えられる（10, 11）。そのため、これらのニューロンがどのように既存の神経回路に統合されるのかを理解するのは重要である（12）。

我々は以前、成体新生ニューロンが機能的に記憶回路に組み込まれることを世界で初めて示した（13, 14）。また最近、恐怖記憶の形成においてクリティカルな時間帯があることも報告した（15）。光遺伝学的手法を用いて、睡眠ステージ特異的に成体新生ニューロンをこの時間帯に操作する（16）ことで、記憶形成における成体新生ニューロンの重要な役割を発見した（投稿準備中）。

現在我々は、群馬大学のDr. Akiko TakagiおよびUCLAのDr. Alcino Silvaとの共同研究により、特異的なシナプスタギング技術とマイクロ内視鏡を組み合わせ、睡眠中における成体新生ニューロンの神経活動をライブイメージングによって調べている。さらに、慶応大学のDr. Hideyuki Okanoと共同で、神経新生疾患の霊長類モデルを用いた研究も開始している。これらの研究により、成体新生ニューロンを用いた神経変性疾患への新たな治療法の開発につながることを期待される。

[6] レム睡眠の機能の解明（林研究室）

（本研究成果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 17）

レム睡眠の機能は神経科学の最大のミステリーのひとつである。レム睡眠中は、大脳皮質の神経活動および血流が増加する。レム睡眠の役割を探るため、我々は脳幹のニューロンがレム睡眠を阻害（17）あるいは促進する（Kashiwagi *et al.* 未発表）ことを明らかにし、レム睡眠を人為的に抑制・増加させることのできる遺伝子改変マウスを確立した（図4）。これまでに、レム睡眠の人為的な抑制また

は誘導は、後に続くノンレム睡眠の徐波活動 (SWA) をそれぞれ緩和または強化することを発見した。新たなマウスモデルを用いて得たこれらの結果は、レム睡眠がノンレム睡眠中の徐波活動を促進することを示唆している (17)。徐波は記憶の固定化やシナプス可塑性を促進することが知られているが、我々の結果からレム睡眠がこれらのイベントにおいて重要であることが予測される。レム睡眠の役割をさらに探るため、我々のマウスモデルと様々な神経疾患モデルマウスを組み合わせ、レム睡眠を増やしたり減らしたりすることで症状が改善されるかを探っていく。

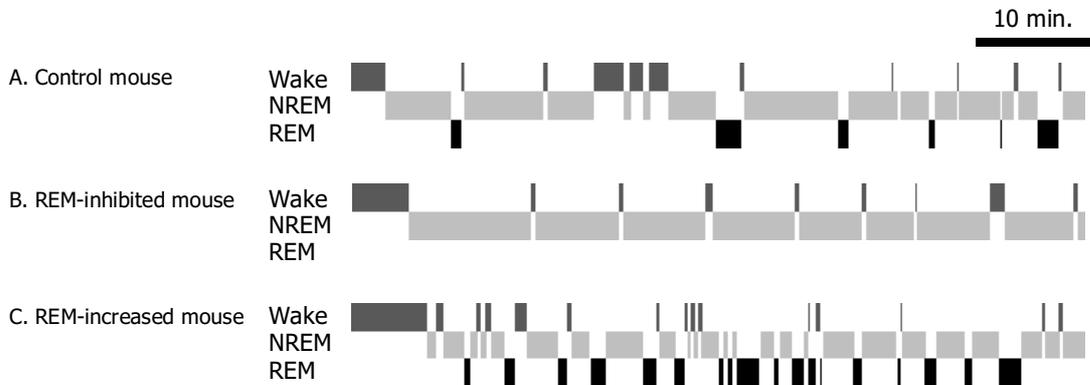


図4：レム睡眠の操作が可能な遺伝子改変マウス。A) 野生型マウスは、睡眠中にノンレム睡眠、レム睡眠および短い覚醒のサイクルを繰り返す；B) 脳幹のレム睡眠阻害ニューロンの化学遺伝学的な活性化により、レム睡眠が阻害される；C) 脳幹のレム睡眠誘導ニューロンの化学遺伝学的な活性化により、レム睡眠が増加する

[7] レム睡眠行動障害 (RBD) モデルの開発と、モデルを用いたトランスレーショナル研究 (柳沢／船戸研究室)

パーキンソン病や、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) に注目が集まっている。RBDの病態生理をより深く理解し、治療法を開発していくためには、よいRBDモデル動物の開発を欠かすことができない。RBD症状はグリシン作動性神経系の攪乱によって引き起こされるという我々の仮説に基づき、Cre-loxPを用いて作製した *Gla1*-遺伝子改変マウスについて精査した。さらに、体重過多で、レム睡眠中に走る・痙攣する・嘔むなどの行動を示す、RBDモデルマウス (*Gla1^{fllox/fllox}; ChAT-Cre^{Cre/wt}*) の開発に成功した。これらのマウスにおけるRBD的症状は、ヒトにおいてRBD症状の治療に用いられるクロナゼパムの投与により改善が見られた。驚くべきことに、我々が開発したモデルマウスにおけるRBD的行動はオレキシン受容体拮抗薬によって大幅に抑制された。そこで、オレキシン受容体拮抗薬が臨床的に有効であるかを検証するため、主要な睡眠クリニックとの共同研究を開始した。ヒトにおける試験では、RBD患者の78%においてオレキシン受容体拮抗薬の有効性が認められた (図5)。したがって、我々のRBDモデルマウスは、RBD治療に役立つ医薬品スクリーニングの重要なプラットフォームとなりうる。

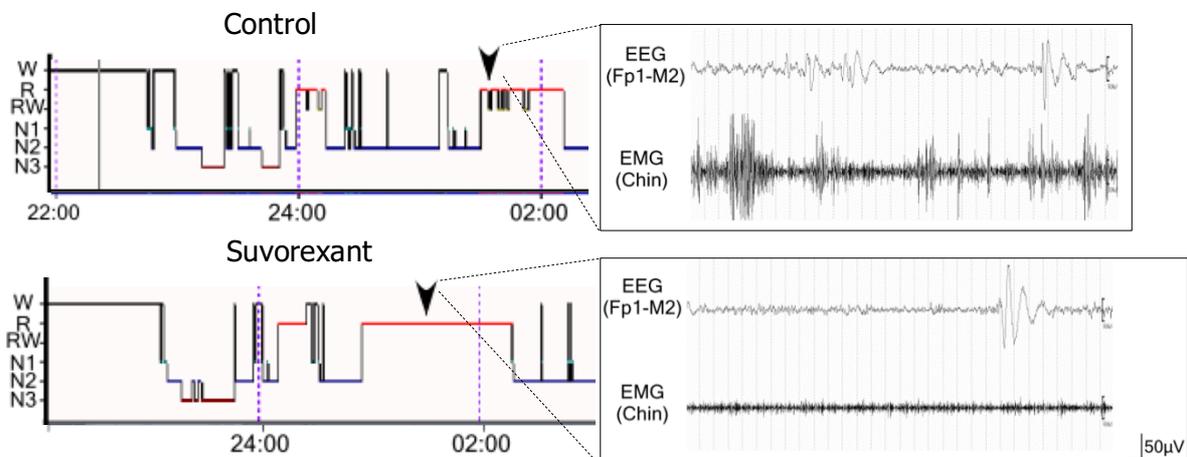


図5：オレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント) はヒトRBD患者の症状を緩和する。対照 (上) とスボレキサント投与 (下) において、典型的な筋電図と脳波のパターンを矢印で示した。W; 覚醒、R; レム睡眠、RW; RBD、N1-N3; ノンレム睡眠ステージ1-3.

[8] 本能的な恐怖や不安障害の分子基盤の解明 (Liu研究室)

感情は動物特有であり行動の強力な推進力でもある。恐怖は「戦うか逃げるかすくむか反応」によって、危険に対して動物の生存率を高める基本的感情である。感情は複雑な現象であり、定量化が難しいためこれまで研究が進んでおらず、分子レベルでの理解はほとんどなされていない。我々は、天敵の匂いによって惹起される恐怖をアッセイする系を開発し、フォワードジェネティクスにより、マウスにおいて本能的な恐怖が緩和もしくは増幅される遺伝子変異をスクリーニングしている。ENUによって突然変異を誘発した15,987匹のマウスについて優性・劣性スクリーニングを行なった結果、「恐怖を感じない (fearless)」系統と「過剰に恐怖を感じる (fearful)」遺伝性系統を複数見出し、4つの候補タンパク質を同定した。そのうちのひとつ、カルシウムチャネルについては詳細なキャラクターゼーションが進んでおり、匂いによって惹起される全く新規な感覚経路を構成していることが明らかになりつつある(Wang *et al.* 投稿準備中)。本研究は、感情に関与するコアな遺伝子を同定し、恐怖の分子基盤を明らかにした、フォワードジェネティクススクリーニングの初めての成功例である。我々の成果は、ヒトの感情の分子的基本原理を探る新しい時代の先駆けとなるかもしれない。さらに、世界中で1億人を超える人々が、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、不安障害、恐怖症や強迫性障害 (OCD) など多数の恐怖・不安障害を抱えているが、これらの脳内での分子基盤は明らかになっていない。我々の研究により、恐怖・不安障害の治療に役立つ特定の分子ターゲットや動物モデルが得られ、人々の健康回復・増進の促進につながる (図6)。

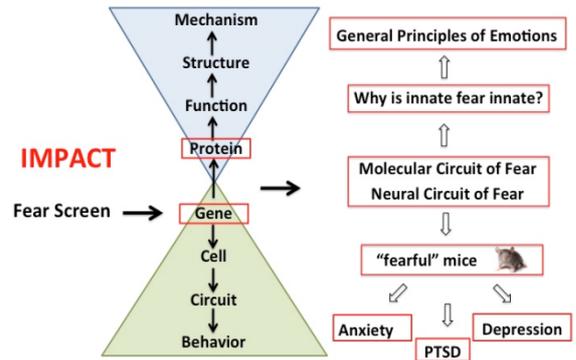


図6：恐怖・不安障害の分子基盤を解明する戦略

[9] オレキシン受容体作動薬の設計と合成 (長瀬研究室、柳沢／船戸研究室)

(本研究成果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 18-19)

オレキシン受容体、特に2型受容体 (OX2R) にアゴニスト活性を示す低分子化合物は、ナルコレプシーの治療薬として期待されてきた。2012年に我々のグループは、テキサス大学サウスウェスタン医学センターでのハイスループットスクリーニングにおいて得られたヒット化合物をもとに1,500種類以上の化合物をデザイン・合成し、有効なOX2R受容体選択的アゴニストYN-1055を見出した ($EC_{50} = 23 \text{ nM}$)。YN-1055はin vitroで十分な活性を示したが、水溶性に課題があった。そこで我々は本化合物の改良に取り組み、水溶性のOX2R受容体アゴニストYNT-185を得た ($EC_{50} = 28 \text{ nM}$; OX1Rとの選択比は100倍以上)。YNT-185は腹腔内投与 (40 mg/Kg) および脳室内投与 (260 nmol in 6 μL) のどちらにおいても覚醒の誘導および覚醒時間の延長効果を示しただけでなく、チョコレートによってナルコレプシー症状を誘発したモデルマウスでも有意な治療効果を示した (18, 19)。これらの効果は、オレキシン受容体ノックアウトマウスでは観察されなかった。YNT-185の物理化学的特性は、Wager's CNS multi-parameter optimization (CNS MPO) によって予測された数値をもとに改善がなされた。1,000種類以上の化合物の合成及びin silicoでの評価により、CNS MPOスコアが3.5 (3.0以上がCNS用の医薬品としてふさわしいとされる) の化合物YNT-1114 ($EC_{50} = 31 \text{ nM}$) を見出した。本化合物のin vivoでの薬理的評価が現在進行中である (図7)。

上記の構造活性相関研究の中で、オレキシン受容体のデュアルアゴニストおよび、OX1R選択的アゴニスト ($EC_{50} = \sim 900 \text{ nM}$) が見出された。後者はOX1Rに高親和性・高選択性を示すアゴニストのリード化合物として期待できる。最近では、 κ オピオイドアゴニストであるナルフラフィンがOX1Rに対してアンタゴニスト活性を示す ($IC_{50} = 415 \text{ nM}$) ことを発見し、改良を加えてOX1Rに対してより高親和性・高選択性を示す化合物を得た。最終的には、 IC_{50} 値が2 nM、OX2Rとの選択比10,000倍以上を達成した。これらの化合物は現在世界で最も有効なOX1Rアンタゴニストである。今後、上記のOX1R選択的アゴニスト及びアンタゴニストを用いて、OX1Rが介在する薬理学的効果を検証していく。

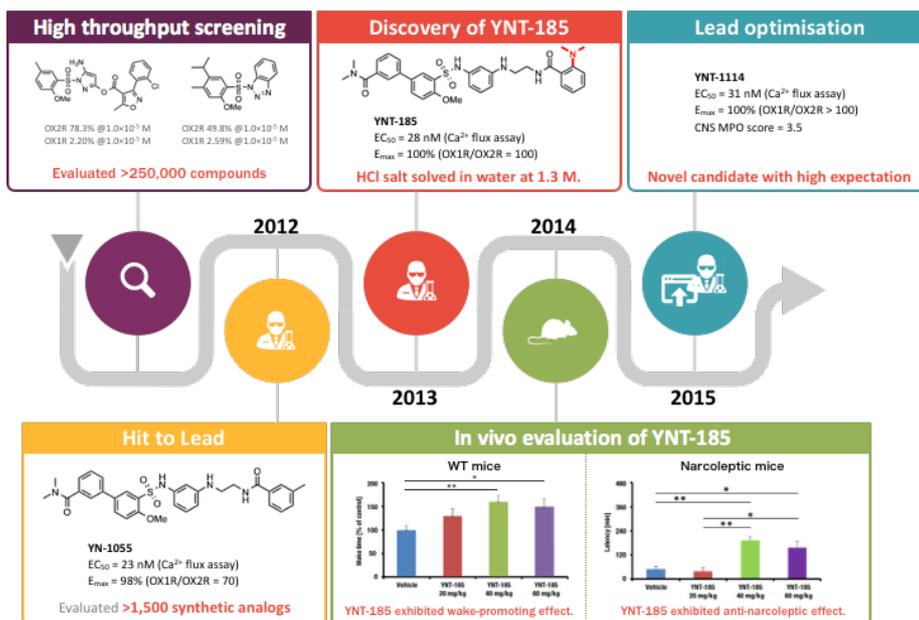


図7：OX2R選択的アゴニストの開発

[10] 睡眠改善効果を持つ天然物の発見と作用機序の解明（裏出研究室）

（本研究成果を裏付ける代表的論文：[添付様式2-1] 20-27）

我々は、食品や天然物から睡眠促進物質を開発している（図8）。まず数百種類の天然物（抽出物もしくは主成分）について、赤外線センサを用いて運動活性をモニタリングすることによりスクリーニングした。運動活性に顕著な増減を示した化合物については脳波と筋電図をさらに追加でモニタリングした。脳波・筋電図のデータは企業と共同開発した自動ソフトウェアSleep signによって解析した。これら一連の研究により、睡眠促進効果のある8物質と1抽出物を同定した（20-27）。

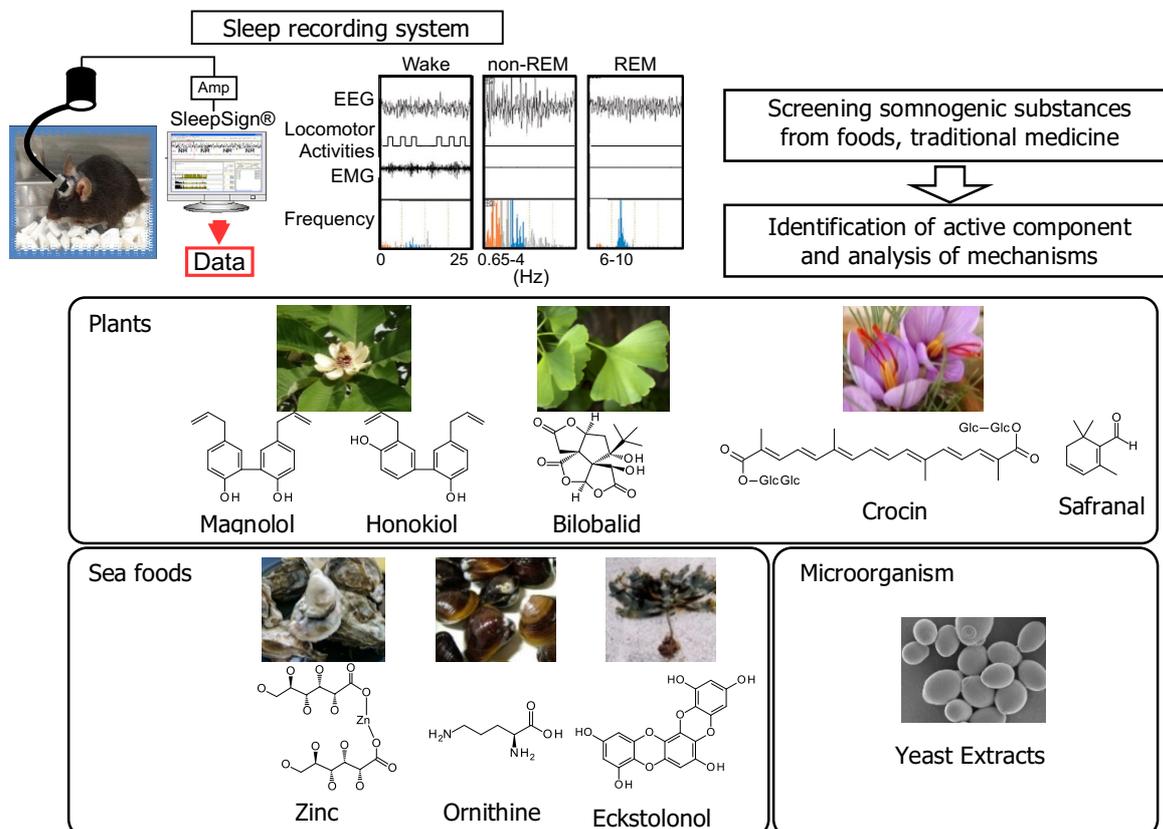


図8：催眠効果のある食物や生薬由来の天然物のスクリーニング

2-2. 新たなチャレンジ

WPI拠点にふさわしい新たなチャレンジの実績について記述すること。

上記「1. 拠点構想の概要」の「研究活動」に記載した通り、「睡眠医科学」の確立のための挑戦的な課題は、基礎生物学や創薬科学の研究成果を実験医学あるいは臨床的な研究につなげるためのトランスレーショナル研究の推進である。このようなトランスレーショナル研究を促進するため、筑波大学内、サテライト機関やその他の研究機関、民間企業との共同研究や研究連携を拡大・推進している。以下に、新たなチャレンジとして最近開始された橋渡し研究領域の共同研究を示す。

(1) オレキシン受容体拮抗薬が身体的・認知機能に及ぼす影響に関する研究（筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻との共同研究）

オレキシン受容体拮抗薬として新たに開発されたスポレキサントが、服用後に強制的に起こされた健康人の身体的・認知的機能にどのような影響を及ぼすかを検討するのが本研究の目的である。オレキシン受容体拮抗薬とプロチゾラム（類似したPKプロファイルをもつGABA_A作動薬）、プラセボについて、二重盲検クロスオーバー試験により比較する。 C_{max} に相当する時間で被験者を強制的に起こし、反応時間課題、姿勢の傾き、ペグボードテスト、ストループ検査などにより評価する。本研究の準備はすでに整っており、倫理委員会の承認を待っているところである。

(2) サリドマイドの睡眠誘導ターゲットの探索（東京医科大学との共同研究）

サリドマイドは1950年代後半に「奇跡の睡眠薬」と認識されていたが、その重篤な催奇形性により急速に姿を消したものの、残念ながら多数の犠牲者を出してしまった。同薬は1990年代後半に、抗がん剤として再導入された。ユビキチンリガーゼ経路の構成要素であるセレブロンは、サリドマイドがもつ催奇性と抗がん作用活性のターゲットとして最近見出された。しかし、サリドマイドの誘眠作用のメカニズムは明らかになっていない。セレブロンがサリドマイドの睡眠誘導効果を仲介しているかを調べるため、我々はサリドマイド抵抗性のアシルをもつノックインマウスを作成し、セレブロン依存的なユビキチン化は、このノックインマウスではサリドマイドによって阻害されないことを明らかにした。これらのマウスはサリドマイドの誘眠効果について、野生型マウスと同等の感受性を示すこともわかった。すなわち、サリドマイドがもつ催奇形性と催眠効果は分離することが可能であると考えられ、あらたな睡眠導入薬の発見の足がかりになる可能性がある。

(3) 「真の」ショートスリーパー及びその家系をスクリーニングするヒト遺伝学的研究（秋田大学との共同研究）

秋田大学において、質問表を用いて600名の学生の中から10名のショートスリーパー候補を見出した。被験者の健康状態は良好で、睡眠に影響を与える薬の服用もなかった。被験者には睡眠日誌を8-19日間に渡ってつけてもらい、総睡眠時間の平均が5.5時間という7例の候補に絞り込んだ。さらにアクチグラフと睡眠日誌による検討を重ね、平均睡眠時間が5時間以下の候補者6例を得た。そのうち2例では、興味深いことに家族内でもショートスリーパーの表現型が見られた。現在、これら被験者につきヒト分子遺伝学研究の準備を進めているところである。

(4) 全自動睡眠覚醒ステージ解析のためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発（筑波大学計算科学研究センターとの共同研究）

我々は、マウスの脳波と筋電図のデータについて全自動で睡眠ステージを解析できる、exFASTERというアルゴリズムとソフトウェアを開発した。すでに開発・公表されていたソフトウェアFASTER (Sunagawa *et al.* 2013) には精度に問題点があった。そこで、隣接するステージ間のシフトを考慮に入れることで問題を改善し、我々が開発したexFASTERはマウス脳波・筋電図のデータセットの解析においてより高精度なステージ解析ができることを実験的に確認した。さらに、ヒトの睡眠覚醒ステージ解析のための全自動ソフトウェアを開発する予定である。

(5) 寝具の体圧分散の効果（西川産業株式会社との共同研究）

我々は寝具（マットレス）の体圧分散が睡眠にどのような効果をもたらすかを研究している。健康な男性を被験者とし、脳波測定を用いて異なる体圧分散を示すマットレスの効果についてランダムクロスオーバー試験を実施した。医療機関や養護施設などで一般的に使われているマットレスをコントロールとし、体圧分散が高くなるようにデザインされたマットレスについて検証した。予備的な解析では、体圧分散が高いマットレスのほうがコントロールよりも徐波睡眠のエピソード持続時間が有意に長いという結果が得られている。今後さらに試験デザインを洗練していく。

2-3. 共同研究の推進

国内外の研究機関との共同研究の実績について記述すること。

- ・ 共同研究協定締結状況について、[添付様式2-3]に記載すること。

(1) テキサス大学サウスウェスタン医学センター (UTSW)

UTSWは柳沢正史機構長の20年以上に渡る研究拠点で、IIISサテライトとして密接な関係を構築している。柳沢機構長は、筑波大とUTSWとのjoint appointment (95:5) により両大学の教授を兼任しており、機構長に帰属する知的財産権はjoint appointmentの比率で両大学に承継される。サテライト主任研究者 (PI) はJ. Takahashi、R. Greene、C. Green、Q. Liuの4名で、各サテライトPIとはIIIS開設時から共同研究を実施しているが、研究資金の提供に合わせて共同研究契約あるいは委託研究契約を締結している。彼らと共同で、質量分析技術を用いたリン酸化タンパク質の解析による睡眠制御神経細胞の細胞内シグナル伝達に関する研究及びENU変異体マウスを利用したフォワードジェネティクスによる本能的恐怖の分子制御メカニズムに関する研究などを進めている。

(2) カリフォルニア大学バークレー校

平成26年度からYang Dan博士をサテライトPIに採用し、睡眠覚醒制御の脳内神経回路解析に関する共同研究を実施中である。神経細胞ネットワークの解析に威力を発揮するオプトロード法等の解析技術開発における提携を進めている。

(3) 秋田大学

平成25年度から秋田大学大学院医学系研究科医学専攻・病態制御医学系精神科学講座の臨床医である清水と業務委託契約を締結してナルコレプシーをはじめとする睡眠障害の病態研究やトランスレーショナルリサーチ等における共同研究を実施している。短時間睡眠者 (ショートスリーパー) のヒト分子遺伝学的研究を目的として、アクチグラフを用いた解析によって6名の候補者の短時間睡眠が確認された。

(4) 理化学研究所脳科学総合研究センター

平成25年度から継続して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的意義の解明に関する共同研究を実施している。理研の発達障害や精神疾患のモデルマウスと、機構の確立したマウスの睡眠・覚醒制御技術を組み合わせて睡眠異常と精神疾患の因果関係を解明することを目的としており、平成27年12月には研究成果の一つをサイエンス誌に共同で発表した。

(5) 茨城県特別共同研究事業

平成27年度から5年間、茨城県病院局と「睡眠障害 (特に睡眠時無呼吸症候群) の臨床研究の推進」を目的に共同事業を行っている。IIISには当該共同事業を担当する佐藤教授の研究室を設置し、睡眠呼吸障害の発達障害への関与の証明と治療法の開発や、睡眠の新規診断法の臨床的評価等の研究を行ってきたが、今後、佐藤研究室はセブン・ドリーマーズ・ラボラトリーの寄附研究部門へと拡張される予定である。これに伴い、佐藤教授は当該共同事業の担当を外れるため、現在、後任の選定を進めている。

(6) 京都大学薬学系研究科

平成27年7月から京都大学薬学研究科システムバイオロジー分野の岡村均博士をサテライトPIに任用するとともに、共同研究契約を締結した。本共同研究の目的はENUランダム変異体スクリーニングによる時差制御遺伝子の探索である。

(7) 京都大学ゲノム医学センター

トランスレーショナル研究の一環として、平成27年12月から京都大学ゲノム医学センターの松田文彦博士とヒトの睡眠に関わる遺伝・環境因子のゲノム疫学的研究に関して共同研究を開始するために、共同研究契約を締結した。本研究の目的はIIISにて得られたマウスの睡眠覚醒制御遺伝子について、ヒトの当該遺伝子の変異について「長浜コホート研究」の試料・情報を用いて解析することである。

(8) JAXA宇宙医学生物学研究室

JAXAの古川宇宙飛行士が領域代表となって11グループが共同で申請した科学研究費助成事業 新学術領域研究「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」が採択され、平成27年8月からJAXA宇宙医学生物学研究室と共同研究を開始した。IISは睡眠自動診断システムの開発と睡眠薬の身体的機能や認知機能への影響評価を行なうほか、JAXAの宇宙飛行士養成棟に設置されている閉鎖環境適応訓練設備で閉鎖環境負荷を与えるヒト試験において睡眠への影響を評価する。

上記に加え、さらに5つの大学もしくは非営利組織との共同研究契約を結んでいる。それらについては添付様式2-3に記載する。

2-4. 社会・学会からの評価

科学的成果に対する社会・学会(国内外)からの評価について記述すること。

- ・ 主要な賞の受賞、及び招待講演の実績を[添付様式2-4]に記載すること。

(1) 米国での評価

柳沢拠点長が米国科学アカデミーの正会員に選出されているほか、Joseph Takahashi (サテライトPI) もInstitute of Medicine (IOM) に選ばれている。柳沢はさらに、平成26年に米国生理学会からThe Walter B. Cannon記念賞: Physiology in Perspectives を受賞した。また、Joseph TakahashiとYang Danはハワード・ヒューズ医学研究所 (HHMI) の研究員であり、世界トップレベルの研究者としての地位を確立している。

(2) 国内での評価例

主な受賞歴は添付様式2-4に記載した。柳沢(平成25年度)と深水(平成27年度)が日本心血管内分分泌代謝学会より高峰譲吉賞を、櫻井が平成25年度に科学技術分野の文部科学大臣表彰の科学技術賞(研究部門)を、林純一が平成25年度に第24回つくば賞を、長瀬が全国発明表彰の発明賞(平成25年度)と山崎貞一賞(平成26年度)を連続して受賞するなど、国内のさまざまな研究領域において輝かしい評価を得ている。日本の睡眠学をリードする学会である日本睡眠学会においても、柳沢機構長が平成27年度に幹事に選出された。若手PIである林悠も平成26年度にアステラス病態代謝研究会優秀発表賞を、平成27年度に筑波大学若手教員奨励賞を受賞するなど、年々活躍の幅を広げつつある。

かつて柳沢らが発見した覚醒状態を維持するのに必須の神経ペプチド、オレキシンを拮抗的に阻害することによって睡眠を促す不眠症治療薬が、平成26年に世界に先駆けて日本で販売承認された。柳沢はオレキシンの発見者として本医薬品開発に一部携わり、発売以降多数の講演を行っている。オレキシン拮抗薬は、これまで睡眠導入剤として長年使用されてきたGABA_A受容体作動薬の依存性や抵抗性等の問題のない不眠症治療薬と期待されており、国内外のメディアでも大きく取り上げられ、高い評価を受けている。

その他、社会からの評価としては、TBS「夢の扉+」、NHK「サイエンスZERO」などのテレビ番組や、「日経サイエンス」「メディカル朝日」「AERA」など、メディアから常に注目されていることも特筆すべき点である。不眠症の有病率は平成20年の調査で14%であり、特に高齢者では30%とも言われており、睡眠問題に対する社会の関心が高い。メディアからの注目は、睡眠問題に対する社会全般の関心の高さを反映しているものと思われる。

2-5. 施設・設備等の研究環境

施設・設備等の研究環境の整備、活用状況について記述すること。

平成25年11月に新研究棟の設計が完了し、平成26年2月に工事着工、平成27年3月に施設整備補助金による整備工事が完了し、その後大学自己資金による整備工事が完了し、平成27年6月末に地上6階建て、延べ面積8,000㎡(内2,000㎡自己資金)の睡眠医科学研究棟が竣工した。平成27年8月に引越しが完了し、大学内に点在していた研究室が集結して、睡眠に関する分子遺伝学・神経科学・創薬化学・臨床睡眠生理学、トランスレーショナル医薬の研究を一つ屋根の下で行うことのできる世界でも類を見ない研究施設となった。平成28年3月には、100台分の駐車場整備を含む外構整備が完了した。

＜フロア構成＞

1階	共用エリア	エントランスホール、講堂、ラウンジ、会議室、機構長室、事務室、機械・電気室
2階	研究・実験エリア	質量分析室、顕微鏡室、細胞培養室、低温室、共通機器室、生化学・分子生物学実験室、PI室、研究居室
3階	研究・実験エリア	臨床睡眠生理学実験室、細胞培養室、標本作製室、試薬調製室、生化学・分子生物学実験室、PI室、研究居室
4階	研究・実験エリア	化学分析室、NMR室、会議室、合成化学実験室、PI室、研究居室、将来拡張スペース
5階	動物実験エリア	動物飼育室、行動実験室、睡眠記録室、動物生理実験室、解剖室、特殊顕微鏡室
6階	動物飼育エリア	動物飼育室、洗浄滅菌室、ケージ保管室、資材倉庫、廃棄物倉庫、動物管理事務室
R階	設備設置エリア	太陽光発電設備、空調設備、排気設備（スクラバー等）

1階から4階へとつながる象徴的な螺旋階段を有する吹抜空間を中心に、研究者オフィス・ラウンジ・講堂等を配置し、回遊性を持たせることで研究者同士が自然に出会い、交流・影響し合うことで異なる研究領域や分野との知的触発を増大させ、融合研究が加速する空間が構成されている。また、筑波大学芸術系教員との共同プロジェクトによって制作された五つの造形アート作品が、建物内の各所に設置・展示され、研究者の知的好奇心に刺激を与え、同時に融合の象徴となっている（本アートプロジェクトの制作および展示経費は寄付金によって賄われた）。

2階から4階の実験エリアは、設計段階から研究者が積極的に設計に参加し、ユーザー側の意見が十分に取り入れられており、実験内容や用途に応じたゾーニングによって、機能的かつ効率的な研究・実験環境を創りだすことに成功した。具体的には実験台が設置されている各研究室専用の「ラボ」、測定機器や分析機器が配置された「ラボサポート」、機構内の誰もが利用できる共通機器が配置された「シェアサポート」という三部構成になっている。

高いクリーンレベルとセキュリティレベルを必要とする動物飼育・実験エリアは上層階(5,6階)に配置された。最先端の機能を持つこのエリアは、セクション毎の室圧制御によって気密化バリアを形成し、清浄度および温湿度をそれぞれ制御できる高度空調クリーンルームとなっている。6階の飼育エリア内には大型オートクレーブ2台、ラック洗浄機、自動給水装置、RO（逆浸透膜）純水製造装置、消毒用弱酸性水製造装置が完備され、最大6,000個のマウス・ラット用IVCケージを収容でき、数万匹のマウス・ラットの飼育が可能な施設となっている。また、5階の実験エリアには睡眠記録室が7室、行動実験室が6室設けられ、睡眠・行動実験の解析に必要な設備が整っている。

これまでに整備された主な最先端機器として、大規模脳波測定装置や実験動物用ファイバー直結型共焦点顕微鏡などの大型共通機器に加え、高精度質量分析計（Orbitrap fusion）、実験動物用3DマイクロX線CT（R_mCT2-SP）、小動物用発光・蛍光イメージング装置（IVIS）、多光子励起イメージングシステム（Zeiss Axio）、FACS（BD 4LS）、スライドスキャナー（NanoZoomer-XR）などが挙げられる。

新研究棟の建設地として大学より提供されたおよそ200,000㎡の敷地は、筑波大学設立以来40年以上の間、自然保護緑地として手つかずのまま豊かな自然が保たれたエリアであった。そのため不要な造成や伐採はせず、そこにある池と森を取り込みつつ既存地形を活かす設計となっている。池に向かって張り出した広々としたウッドデッキや池に沿って研究棟の周りを巡る散策路は研究者のリフレッシュの場となり、また交流の場になっている。

2-6. WPI補助金以外の研究プロジェクト費

WPI補助金以外の研究プロジェクト費の獲得実績について記述すること。

- ・ WPI補助金以外の研究プロジェクト費の推移、及び特筆すべき外部資金について[添付様式2-6]に記載すること。

平成 24 年度

平成 24 年度に IIIS コアグループの研究者により獲得された競争的研究費は、最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 事業が 4 億 5,192 万円、その他の外部資金が 152 万円、総額で 4 億 5,344 万円であった。

平成 25 年度

平成 25 年度に IIIS コアグループの研究者によって獲得された競争的研究資金は、FIRST 事業が 3 億 9,762 万円、その他の外部資金が 6,384 万円、総額で 4 億 6,146 万円であった。

平成 26 年度

平成 26 年度に IIIS コアグループの研究者によって獲得された競争的研究資金は、総額で 1 億 7,793 万円 (平成 26 年度充当分) であった。FIRST 事業が終了し外部資金獲得が急務であった中、多くの申請を積極的に行い、前年の FIRST 以外の外部資金額と比較すると約 3 倍増となった。科研費は柳沢の基盤 S を筆頭に 12 件が採択され、継続課題を含めると 19 件、総額 97,843 千円であった。

平成 27 年度

平成 27 年度に IIIS コアグループの研究者によって獲得された競争的研究資金は、総額 2 億 8,207 万円 (平成 27 年度充当分) で、前年と比較して約 2 倍増となった。JAXA などと連携して申請を行なった科研費の新学術領域研究 (2,847 万円/年) 等に採択され、継続課題を含めると 28 件であった。平成 28 年度の科研費申請に対し、前年同様全ての有資格者に申請を奨励した。英語での申請書も含め、全ての申請書について事務部門の教官等による申請書チェックを行なうなど手厚い支援を行い、全 40 件を申請した。IIIS の外部資金の獲得金額は学内でも秀でており、本学で行っている「間接経費を伴う外部資金獲得者へのインセンティブ付与のための報奨金制度」により、学内で外部資金獲得金額の高い者として、IIIS から柳沢正史教授、裏出良博教授、林悠准教授が表彰された。

その他、平成 27 年度からグローバル製薬企業と共同研究を開始した。また、茨城県との睡眠時無呼吸症候群の治療に関する特別共同研究事業 (7,500 万円/5 年) や、筑波大学体育系の連携 PI・徳山と共同して「寝具が睡眠に及ぼす影響」に関する共同研究を西川産業と進めるなど (3,000 万円/2 年)、企業等との共同研究により研究資金は着実に増加している。

さらに、平成 28 年度から大日本住友製薬株式会社とレム睡眠行動障害 (RBD) モデルマウスを利用した治療薬の探索を目的に共同研究 (2,160 万円/2 年) を開始することが合意され、また、セブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズからの寄附 (3,600 万円/2 年) により佐藤研究室を寄附研究部門 (臨床睡眠医科学研究部門) として拡張する予定である。

2-7. 研究成果の応用

成果の実用化、Innovationへの効果、IP実績、企業との共同研究等について記述すること。

IP実績

下表はIIISの研究者が出願中の特許リストである。これらの出願は全て、睡眠覚醒制御機構や睡眠障害の病態を解明し新規治療法を開発するというIIISの研究戦略に一致している。成果の実用化には、特許の実施許諾等が含まれる。現時点で10. モルヒナン誘導体及びその医薬用途は東レ株式会社に有償譲渡済みで、企業側で実用化に向けて検討中である。また、3. ナルフラフィン含有局所適用製剤および 8. ナルフラフィン含有経皮吸収添付剤に関しては複数の企業と機密保持契約下での情報開示などにより実施許諾に向けた交渉を実施中である。

表：出願済特許

No.	発明の名称	発明者	出願日	出願番号
1	スルホンアミド誘導体 またはその薬学的に許 容される 酸付加塩	長瀬博、永原崇志	平成 25 年 12 月 12 日	特 願 2013-257523 (PCT/JP2014/082961)
2	敗血症の予防治療剤	入鹿山容子、柳沢正史、 小川靖裕	平成 26 年 3 月 28 日	特 願 2014-067451 (PCT/JP2015/ 59548)
3	ナルフラフィン含有局 所適用製剤	長瀬博、佐伯健、下山 潤、多田麻希子	平成 26 年 9 月 30 日	特 願 2014-201237 (PCT/JP2015/ 77741)
4	オレキシン受容体拮抗 剤	長瀬博、入鹿山容子、 小川靖裕、宮本美津子、 新田一功	平成 26 年 10 月 31 日	特願 2014-222969
5	スルホンアミド誘導体 またはその薬学的に許 容される酸付加塩	柳沢正史、長瀬博、入 鹿山容子、斉藤毅	平成 27 年 2 月 19 日	特 願 2015-031041 (PCT/JP2016/054700)
6	モルヒナン誘導体	長瀬博、藤井秀明、斎 藤顕宜、中田恵理子、 廣瀬雅朗、大井勲、林 田康平	平成 27 年 3 月 17 日	特 願 2015- 54079 (PCT/JP2016/ 58475)
7	スルホンアミド誘導体 またはその薬学的に許 容される酸付加塩	長瀬博、柳沢正史、斉 藤毅、杳村憲樹、入鹿 山容子、	平成 27 年 6 月 12 日	特願 2015-119785
8	ナルフラフィン含有経 皮吸収添付剤	長瀬博、多田麻希子、 八島恵、佐伯健	平成 27 年 6 月 24 日	特願 2015-126282
9	個体差を考慮した睡眠 状態自動判定システム および判定方法	柳沢正史、佐藤牧人	平成 27 年 10 月 28 日	US 仮出願（出願番 号：62/247,329）
10	モルヒナン誘導体及び その医薬用途	長瀬博、山本直司、入 鹿山容子、斉藤毅	平成 27 年 10 月 29 日	特願 2015-212553

企業との共同研究

以下に記載するIIIS研究者と企業間の共同研究プロジェクト等は、本機構の研究成果をシーズとし、実用化と社会への成果還元を目指すものである。特に、基礎から臨床へのトランスレーショナル研究として、製薬企業と連携した創薬研究や睡眠関連企業・研究機関と連携したヒト睡眠に関する臨床研究に注力している。

(1) メルクシャープドーム株式会社 (MSD社)

平成27年度からMSD社と共同研究を開始した。

(2) 大日本住友製薬株式会社

平成28年度から大日本住友製薬と「レム睡眠行動障害 (RBD) モデルマウスを利用した治療薬の探索研究」を開始することとなった。IIISで独自に開発したRBDモデルマウスを用いて、既存薬や大日本住友製薬の化合物の薬理作用を検討し、RBD治療薬の研究を行なう。

(3) 富士フィルム株式会社

平成25年度から平成27年度まで、農水省の受託研究である「優眠コンソーシアム」の枠組みの中で裏出が富士フィルム株式会社と「睡眠改善物質の体内動態および睡眠メカニズム解明」に関する共同研究を実施し、亜鉛の睡眠改善作用を見出している。また、裏出の前職大阪バイオサイエンス研究所 (OBI) 時代からの共同研究の成果は、既に睡眠改善サプリメント「すっとね」として上市されている。

(4) ライオン株式会社

平成26年度からライオン株式会社と「睡眠の質改善素材の作用メカニズム解明」に関する共同研究を継続している。裏出のOBI時代からの継続であり、共同研究の成果は既に睡眠改善サプリメント「グッスミン」として上市されている。

(5) 西川産業株式会社

平成27年度より、西川産業株式会社と「寝具が睡眠におよぼす影響」に関する共同研究を開始した。寝具が睡眠に多大な影響を与えることは日常的に経験しているが、科学的な研究や検証は不十分なため、寝具の睡眠におよぼす影響を客観的に評価することを目的としている。体圧分散性の異なる寝具を用いて寝具の睡眠に対する影響を正確かつ詳細に評価中である。睡眠の満足度の客観的なマーカーとなりうる指標に関して成果が出つつある。

上記以外に、4つの企業と共同研究契約を締結して共同研究を行なっている（添付様式2-3に記載）。

2-8. アウトリーチ活動

- ・ メディア報道掲載等の実績を[添付様式2-8]に記載すること。

Annual IIIS Symposium

国内外の世界トップレベルの研究者を招待し、睡眠および関連分野に関する最新の研究成果について、研究者をはじめ広く一般市民に紹介するとともに、本機構の研究者及び国内外の研究者間の活発な交流を図ることを目的とし、2012年の機構発足時以来毎年（平成27年度末までに4回）国際シンポジウムを開催している。詳細については、「4-2-1. 国際的な研究集会の開催」の項を参照のこと。

IIISセミナーシリーズ

最新の研究紹介ならびに人材獲得や研究ネットワークの拡大をめざし、国内外の睡眠・神経科学分野の研究者を講師として招聘するIIISセミナーシリーズを月1～2回のペースで開催しており、発足時から平成27年度末までに76回が行なわれた。本セミナーシリーズは単に講演を行なってもらうだけでなく、PIやポスドクのリクルーティングの機会としても捉えられている。さらに、講演者は必ずすべてのPIと個別面談を行なうため、研究アイデアの交換や人的ネットワークの拡大が期待できる。当機構所属の教員や研究員、大学院生の他にも、本学内の関連分野の研究者や民間企業の研究者なども多数参加するため、IIISの認知度向上に大きく貢献している。

スーパーサイエンスハイスクール（SSH）生徒研究発表会

平成25年度から毎年参加してWPIの他拠点と合同でブースを出展し、高校生に向けて機構や研究内容の説明を行なってきた。この活動から派生して、複数の高校とは密な連携をとることができるようになった。特に、九州のSSH校では睡眠に対する生徒らの意識が高まり、昼食後に全校生徒で昼寝をし、その効果を検証するという大規模な実験が継続して行なわれており、アウトリーチ活動の成功事例の一つと言えよう。

WPI合同シンポジウム

機構発足以降平成25年度から継続して参加し、ブース出展および講演会を行なうことで、主に高校生を対象としたアウトリーチ活動を展開している。平成25年度には柳沢機構長がWPI Science Talk Liveにて基調講演「睡眠・覚醒の謎に挑む」を、平成26年度にはLazarus主任研究員がブースにて研究成果発表を行なった。

AAAS年次総会

平成25年度および26年度にアメリカ科学振興協会（AAAS）年次総会に参加し、当会に参加した科学者、政策担当者、行政官、国内外のメディアや一般参加者など、幅広いターゲットに対しIIISの研究内容について説明を行なった。

市民公開講座、サイエンス・カフェなど

平成26年度に、つくば国際会議場ならびに茨城県立県民文化センターにおいて柳沢機構長およびIIIS主任研究者らが市民公開講座を行ない、睡眠医学の重要性と、最新の研究成果について広く一般市民に説明した。いずれも平日であったにもかかわらず、多数の来場者が訪れた。さらに、小・中学生向けの出前授業（キッズ・ユニバーシティ）、高校生向けの実験体験（Sleep Science Challenge）、サイエンス・カフェなどを不定期で実施している。特に高校生向けのイベントは人気が高く、定期的に訪問を希望する高校も出てくるようになった。

3. 異分野融合 (2ページ以内)

3-1. 戦略的融合領域創出に向けての取り組み状況

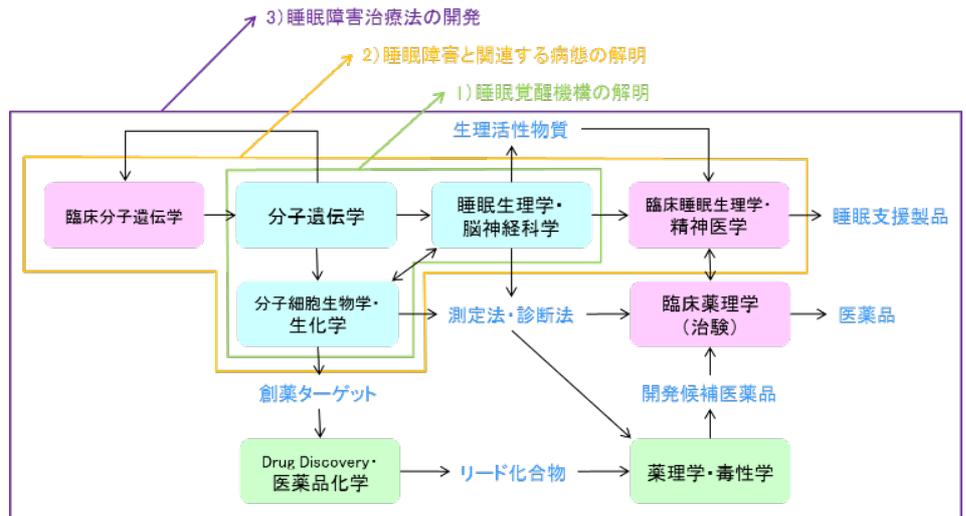
IIISの研究達成目標は、1) 睡眠覚醒制御機構の解明、2) 睡眠障害と関連する疾患の病態の解明、および3) 睡眠障害治療法の開発である。

これらの目標を達成するためには、右図にあるように基礎生物学、実験医学、創薬科学の三つの研究領域を融合して、いわば睡眠の総合的なライフサイエンスである「睡眠医科学」を確立する必要がある。

そこで、IIISは、筑波大の医学医療系、体育系、生命環境系、数理物質系といった既存の教員組織に属さず、学長直轄の研究組織として設置され、機構長のリーダーシップの下で学際的な研究を実施できる体制となっている。機構長は医師であるとともに薬理学の研究バックグラウンドを有し、オレキシンの発見を初めとして睡眠の神経科学のパイオニアでもあり、「睡眠医科学」の創出のために機構長のリーダーシップが大きな駆動力になっている。

しかし、機構長のリーダーシップは融合領域創出のための必要条件ではあっても十分条件ではない。上図にあるように、IIISのコアグループおよびサテライトには、基礎生物学の領域で活動するPIに加えて、創薬科学および実験医学の領域で十分な経験と実績を持つPIを配置して、有機的な連携が可能なチーム構成としている。さらに、製薬会社で研究所長職の経験を有する小久保を事務部門長として配置し、トランスレーショナル研究のコーディネーションを担当させている。

さらに、融合領域創出に向けて研究体制を強化するために、グローバル製薬企業との共同研究を開始した。創薬科学の研究領域の中で薬物動態学、薬物動力学、毒性学等の分野の研究を大学で実



		Liu	Tak	櫻/坂	林	Laz	RGr/Vog	CGr	Dan	裏	岡	柳/船	長	佐/徳	清
基礎生物学	分子遺伝学	✓	✓								✓	✓			
	生化学	✓	✓							✓	✓	✓			
	分子細胞生物学	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓			
	睡眠生理学		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	脳神経科学		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
創薬科学	薬理学									✓	✓	✓	✓		
	Drug Discovery											✓	✓		
	医薬品化学												✓		
実験医学	臨床睡眠生理学													✓	✓
	臨床薬理学													✓	✓
	精神医学														✓
	臨床分子遺伝学														✓

Liu: Qinghua Liu
 林: 林 悠
 CGr: Carla B. Green
 柳: 柳沢 正史
 徳: 徳山 薫平

Tak: Joseph S. Takahashi
 Laz: Michael Lazarus
 Dan: Yang Dan
 船: 船戸 弘正
 清: 清水 徹男

櫻: 櫻井 武
 RGr: Robert W. Greene
 裏: 裏出 良博
 長: 長瀬 博

坂: 坂口 昌徳
 Vog: Kaspar Vogt
 岡: 岡村 均
 佐: 佐藤 誠

施することは、極めて困難であり、製薬会社との共同研究が必須だからである。

また、臨床睡眠生理学の分野での研究を強化するために筑波大体育系（徳山教授・大藏准教授）やJAXA宇宙医学（古川宇宙飛行士）との共同研究を、臨床分子遺伝学の分野での研究を強化するために京大医学部疾患ゲノム疫学（松田教授）との共同研究を開始している。さらに、誰でも容易にかつ低コストで正確な睡眠計測が家庭でできる診断システムの構築を目的に、簡易脳波測定デバイスおよび自動脳波解析ソフトウェアの共同開発を筑波大サイバニクス研究センターおよび計算科学研究センターと開始した。

融合領域創出の鍵は、IIIS内のPI間の共同研究やIIISのPIと外部研究機関の研究者との共同研究の成否にかかっている。したがって共同研究の管理は極めて重要であるため、大学本部のURA支援室からIIIS事務部門の研究企画チームに派遣された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、各プロジェクトの円滑な実施を図っている。現在、オレキシン作動薬、ヒト分子遺伝学、機能性寝具、オレキシン拮抗薬臨床評価、JAXA閉鎖研究、睡眠脳波自動解析等6つの共同研究プロジェクトが管理対象となっている。

3-2. 研究者間のボトムアップ的融合研究創出に向けての取り組み状況

上述のように異なる研究領域にまたがる融合研究の創出は、単一の研究室だけでは困難であり、各研究室間の連携や共同研究が必須となる。昨年8月までIIISは、筑波大の構内の五か所（TARAセンター、プロジェクト研究棟、健康医科学イノベーション棟、附属病院E棟、生命科学動物資源センター）に各研究室が分散して研究を行ってきた。そのため、各研究室のメンバー間でのコミュニケーションが容易でなく、ボトムアップ的融合研究が創出される機会は極めて限られていた。

しかし、IIISの全てのコアグループが昨年9月に新研究棟に移転し、文字通り一つ屋根の下で三つの研究領域にまたがる研究室が運営される体制となり、状況が大きく変化した。各研究室のオフィスは、新研究棟の吹抜けに面した2~4階のオープンオフィスに設置されており、研究室内、研究室間のメンバーの交流やコミュニケーションが自由にできる構造となっている。また、2~4階のオープンオフィスは、吹抜けに設置されている螺旋階段で結ばれており、違うフロアにある研究室間のメンバー相互のコミュニケーションがとりやすい構造となっている。セキュリティポイントはエントランスホールからエレベーターホールへの入り口と講堂からラウンジへの入り口のみになっており、セキュリティポイントの内側では全ての研究室間、実験室間の出入りが自由でオープンな構造となっている。

さらに、異なる研究室のメンバーが交流する機会を作るために、1. WIPミーティング、2. ジャーナルクラブ「IIIS道場」、3. IIISセミナー等のミーティングを開催している。

1. WIPミーティング：新研究棟への移転を機会に、毎週水曜日の9:00から、当番の研究室から一名の研究者が研究の進捗について報告するWork in Progress (WIP) ミーティングが開始された。基本的に、全てのPIおよび研究室のメンバーの出席が義務付けられており、逆に外部の研究者の参加は制限されている。これにより各研究室の研究の進捗がリアルタイムで共有され、ボトムアップ的な研究連携や共同研究について相談できる環境を醸成している。
2. ジャーナルクラブ（IIIS道場）：若手PIのイニシアティブで、お昼休みの時間を利用して、睡眠に関連する報文を学生や若手研究者が紹介するジャーナルクラブを行なっている。「IIIS道場」という名前からも分かるように、学生や若手の勉強の場であると同時に英語によるプレゼンテーションの練習の場という目的もあり、毎回、活発な質疑応答が行われている。睡眠研究の新しいアプローチや方法を相互に紹介する場にもなっており、研究連携を探る場としても活用されている。
3. IIISセミナー：基本的にIIISの外部から興味深い研究を行なっている研究者を迎えてセミナーを実施している。このセミナーは完全オープンで、学内の教員や学生だけでなく学外の企業の研究員等も参加するため、より広範な研究連携について相談する機会を提供している。また、セミナーの講師にセミナーの前後にIIISのPI全員と個別に面談する機会を提供しており、これがボトムアップ的な研究連携について相談する機会となっている。

IIISのPIの中で、医師の資格を有しているPIは、機構長の柳沢を初めとして、櫻井、R. Greene、K. Vogt、佐藤、島野、松崎、清水、坂口の9名におよぶ。一方で、製薬会社で創薬研究を実施した経験を有するPIおよび職員は、長瀬、裏出、有竹、小久保、福住、雀部、千勝の7名を数えており、このような人員構成もボトムアップ的に基礎生物学、創薬科学、実験医学の3領域の融合研究が創出される風土の醸成に貢献している。

4. 国際的な研究環境 (4ページ以内)

4-1. 国際的頭脳循環

4-1-1. 国際共同研究の実績 (サテライトを除く)

IIISの国際的ビジビリティの強化に貢献している共同研究の代表例を以下に列挙する。

(1) ノースウェスタン大学 (アメリカ合衆国)

柳沢／船戸研究室は、哺乳類と昆虫の両方で保存されている睡眠覚醒制御および概日行動の分子メカニズムについて、Ravi Allada博士 (Edward C. Stuntz Distinguished Professor and Chair of Department of Neurobiology) と共同研究を行なっている。

(2) ハーバード大学 (アメリカ合衆国)

Lazarusは、睡眠・覚醒・意識の細胞学的・神経科学的基盤を探り、動物の行動や脳波に影響を与えるニューロン群を特定するため、長期間にわたってClifford B. Saper博士およびPatrick M. Fuller博士 (Beth Israel Deaconess Medical Center, Division of Sleep Medicine) と共同研究を行ってきた。

VogtはUwe Rudolph博士 (Program in Neuroscience) とGABA作動性神経回路の特異性に関する研究を行なっている。

(3) テキサス大学サウスウェスタン医学センター (UTSW) (アメリカ合衆国)

Liuは2011年のノーベル医学・生理学賞受賞者であるBruce Beutler博士と共同で、恐怖が増幅もしくは減退するマウスの大規模な劣性スクリーニングに関する研究を行ってきた。さらに、Department of BiochemistryのYonghao Yu博士とともに、Sleepy系統および断眠したマウスの脳のプロテオミクス、リン酸化プロテオミクス解析を進めている。なお、これらはIIISのサテライト機関としての共同研究とは別途行なわれている。

(4) ピッツバーグ大学 (アメリカ合衆国)

長瀬はSarah Ross博士 (Department of Neurobiology) と、かゆみを感じる際のひっかき行動に関する共同研究を行ない、ダイノルフィンを放出するB5-Iニューロンが激しいかゆみを緩和することを明らかにした。B5-Iニューロンは、メントール、カプサイシン、マスタードオイル反応性の感覚神経の支配を受け、かゆみの抑制に必須であることがわかった。これらの結果により、 κ オピオイドであるナルフラフィンが病理学的なかゆみの治療に広く有効である可能性が示唆された (*Neuron* 82, 573-586, 2014)。

(5, 6) Massachusetts Institute of Technology (MIT), U.S. マサチューセッツ工科大学 (MIT) (アメリカ合衆国)

Matt Wilson博士 (The Picower Institute for Learning and Memory) の研究室を学術的な交流や技術習得のためにIIISの多くの構成員が訪問・滞在したり、彼を基調講演者としてIIISの国際シンポジウムに招待したりと、密な連携を取っている。坂口はEdward S. Boyden博士 (MIT Media Lab) と共同で光遺伝学的ツール／手法の開発に取り組み (Sakaguchi *et al.*, *PLoS One* 10(6): e0130163, 2015)、そこから派生してカリフォルニア大学デーヴィス校のBrian Wiltgen博士 (Center for Neuroscience) と記憶の光遺伝学的制御に関する共同研究を行なっている。

(7) モントリオール大学 (カナダ)

長瀬はGraceila Pineyro博士 (Department de Psychiatrie) と共同で、カタプレキシーや痙攣などの症状を排除した δ オピオイド作動薬であるKNT-127のGタンパク質活性化や β -アレスチン活性について研究し、なぜKNT-127だけがそのような作用を示すのかを探っている。

(8) トロント大学 (カナダ)

坂口はPaul W. Franklin博士 (Neurobiology Laboratory at the Hospital for Sick Children) と成体新生ニューロンの機能的統合に関する研究を行ってきた (Arruda-Carvalho *et al.*, *J. Neurosci.*, 34(47):15793-803, 2014)。

(9) 復旦大学 (中国)

LiuはJinbiao Ma博士 (Department of Biochemistry) とともにRISCローディング複合体の構造的・機能的解析を行ってきた。

LazarusはZhi-Li Huang博士及びWei-Min Qu博士との共同研究により睡眠覚醒の神経生物学的基盤を探るための遺伝子工学的な系を開発し、睡眠覚醒制御における大脳基底核の役割に関して重要な知見を得た。

(10, 11) 韓国科学技術院 (KAIST) (韓国)

林は認知における神経ペプチドの役割を探るため、Seung-hee Lee博士 (Department of Biological Sciences) との共同研究を開始した。この共同研究には上海生命科学研究所のChengyu Li博士 (Institute of Neuroscience) も含まれる。坂口も同研究所のJin-Hee Han博士との共同研究を開始した。

(12) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (フランス)

Lazarusはフランスにも遺伝子操作のできる系を設置するため、レム睡眠を制御する神経回路に関する研究をPierre-Herve Luppi博士と行っている。VogtはMarco Canepari博士と、単一の軸索・樹状突起・棘におけるsubmillisecondの膜電位変化を検出できる新たなイメージング技術の開発に取り組んでいる (*Adv Exp Med Biol.* 859:57-101, 2015; *Front Cell Neurosci.* 8:311, 2014)。

(13) チューリッヒ大学 (スイス)

VogtはDepartment of Pharmacology and ToxicologyのAnne Marowsky博士と共同で、扁桃体の抑制回路について研究を行っている (*Front. Neural Circuits* 8:27, 2014)。

(14) エジンバラ大学 (イギリス)

坂口はCenter for Clinical Brain SciencesのSzu-Han Wang博士とPTSDのメカニズムに関する共同研究を行ない、患者のトラウマ直後のケアが重要であることを明らかにした (*Fujinaka et al., Mol. Brain* 9:2, 2016)。この研究はカナダ・トロント大学Nohjin Kee博士との共同研究でもある。

(15) メルボルン大学 (オーストラリア)

長瀬はTony Verberne博士 (Clinical Pharmacology & Therapeutics Unit, Department of Medicine) と共同で、(1) オレキシン2型受容体の非ペプチド作動薬 (YNT-185) が血圧、心拍効果、副腎および腰部交感神経活動に与える影響、また (2) YNT-185が高インスリン血症-正常血糖モデルラットの糖注入率に与える影響について研究を行ってきた。

4-1-2. 海外で活躍する世界トップレベルの研究者の拠点滞在実績

主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、拠点主催のシンポジウムへの参加状況等について記述すること。
・ 全研究者中の外国人研究者数とその年次推移を[添付様式4-2]に記載すること。

海外で活躍するIIISの外国人主任研究者は、積極的にIIISの活動に参加している。UTSWのサテライトPIであるQ. LiuとR. Greeneは、サテライトにおける研究を通じて連携するだけでなく、IIISコアグループ内にPIとして自らの研究室を平成25年度から開設して、活発な研究活動を実施している。そのため、Liuは、平成25年度は6回の来日で58日間、平成26年度は6回の来日で98日間、平成27年度は7回の来日で108日間IIISに滞在している。一方、Greeneは、平成25年度は2回の来日で20日間、平成26年度は2回の来日で17日間、平成27年度は3回の来日で30日間機構に滞在している。彼らは、毎月開催されるPI会議に、機構に不在の時もSkypeを通じてUTSWから参加して機構の運営に積極的に関わり、また、IIIS主催のシンポジウムやWPI現地視察等にも積極的に参加している。

その他のサテライトPIに関しては、概ね年に1度は来日して機構に4-5日間の滞在実績があり、こちらもIIIS主催のシンポジウムやWPI拠点現地視察に出席するとともに、共同研究に関する打合せ等を積極的に行っている。

全研究者 (PI) 中の外国人研究者 (PI) 比率の年次推移については、「添付様式4-2」項を参照のこと。

4-1-3. 若手研究者の採用・就職状況

ポスドクを含む若手研究者の採用・就職の状況について記述すること。

・ ポスドクの国際公募の実施と応募・採用状況を[添付様式4-3]に、外国人ポスドク比率を[添付様式4-4]に、ポスドクの就職先の実績を[添付様式4-5]に記載すること。

IIISでは、ポスドクを含む若手研究者や女性PIの採用に関して、WPI-IIISのホームページをはじめ、Science、Naturejobs、Federation of European Neuroscience、Sleep Research Society-job board、Society for Neuroscience-Neurojobs、jREC-IN、American Society for Neurochemistryなどのサイトに求人広告を掲載して国際公募を行っている。各年次の応募者数は[添付様式4-3]の

とおりであるが、残念ながらほとんどの応募者は機構の要求水準に満たないため、平成26年度採用の外国人研究者1名（カナダ人）を除き、国際公募による応募者は採用には至っていない。しかしながら、PIおよびサテライトPIの国際ネットワークなどにより、平成24年度には外国人研究者1名（インド人）、平成25年度は外国人研究者4名（フランス人1名／ドイツ人1名／カナダ人2名）のリクルートに成功した。さらに平成26年度は外国人研究者3名（ロシア人1名／インド人2名）を、また平成27年度には、海外サテライトであるテキサス大学からのポスドク1名を含む外国人研究者計3名（中国人2名／イギリス人1名）を採用した。他にもIIIS主催の国際シンポジウムや各学会の国際会議などの場で積極的にリクルート活動を行なった。外部より講演者を定期的に招聘して実施しているIIISセミナーシリーズも、講演者の中からPI（特に若手PIと女性若手PI）候補者を探す機会として、リクルート活動に利用している。

4-1-4. その他

日本人研究者への国際経験の促進策や、世界的な頭脳循環を背景として当該拠点が研究者のキャリアパスに組み込まれている好例があれば記述すること。

平成27年度には21件の海外出張があり、そのうち約1/3は若手研究者によるものであった。来年度はさらに若手研究者の海外での活躍を後押しする。

若手研究者の海外進出を支援する予算獲得のため、平成27年度に「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム」に応募したが残念ながら不採択であったため、来年度再度チャレンジする。

4-2. 環境整備

4-2-1. 国際的な研究集会の開催

主な国際的研究集会の開催実績について記述すること。

- ・ 国際的な研究集会開催の回数と代表例（年度別に2件以内）を[添付様式4-6]に記載すること。

IIISシンポジウム（計4回）

平成25年3月27日につくば国際会議場において、キックオフシンポジウムとして第1回IIISシンポジウムを開催した。2名の基調講演者のほか、発足時から参画している主任研究者および若手主任研究者全員が講演を行ない、関係研究者・学生を中心に約190名が参加した。サテライト所属研究者を含め、参加者全員が一堂に会することで、今後の共同研究体制を再確認する場となった。

第2回IIISシンポジウムは平成26年1月20日につくば国際会議場にて開催した。国内外からの6名の招待講演者に加え、IIIS主任研究者も講演し、約150名の参加があった。このシンポジウムを契機に、University of California BerkeleyのYang DanをサテライトPIとして迎えることとなった。

第3回シンポジウム（平成26年9月24日）は上田泰己教授（理研発生・再生科学総合研究センター／東大）およびJoseph Bass教授（ノースウェスタン大）との共同で合同シンポジウム「体内時計、睡眠、代謝における動的恒常性維持機構」として開催し、国内外からの24名の招待講演者、230名以上の参加者を迎えて大変な盛会となった。

平成28年2月26日に開催された第4回IIIS国際シンポジウムは、平成27年に竣工した睡眠医科学研究棟にて初めて開催した。本学術集会では、新進気鋭の若手研究者を中心に、11名の招待講演者が講演を行ない、約180名の参加があった。

The 68th Fujihara Seminar

公益財団法人・藤原科学財団より支援を受け、上記第3回シンポジウムに続けて平成26年9月25日～27日にThe 68th Fujihara Seminarを開催した。シンポジウムの招待講演者に加えて国内研究者、IIIS主任研究者および若手研究者がこの3日間の集中的な研究集会に参加し、活発な議論を繰り広げた。

Tsukuba Global Science Week (TGSW)

ホスト機関である筑波大学の全学国際交流イベントTsukuba Global Science Weekにおいて2013年には2名の主任研究者が講演した。また、2014年にはセッションを企画し、米国から招聘した4名の著名な研究者およびIIIS主任研究者が登壇した。

4-2-2. 外国人研究者への支援体制

筑波大学内には外国人研究者及びその家族のための生活支援を行う部署「筑波大学グローバル・コムズ機構 国際交流サポート室」（旧春日プラザ国際交流コーナー）があり、ここでは日常生活情報の提供、学内外の外国人向けの宿泊施設等の情報提供、日本語クラスの実施、在留資格認定証明書（ビザ）の代理申請や各種手続きの説明、書類作成補助などの業務を行っており、IISの外国人研究者も種々のサポートを受けている。

つくば市内には公益社団法人科学技術国際交流センター（JISTEC）がつくば事務所を開設しており、IISではJISTECと外国人研究者支援業務に関する契約を締結し、市役所での在留手続や銀行口座開設補助等の有償支援を受けている。また、JISTECの外国人研究者宿舍生活サポート事業／外国人宿舍管理運営業務により運営されている外国人研究者用宿舍（二の宮ハウス、竹園ハウス）を多くのIIS外国人研究者が利用している。

立地的にも利便性が高くサポート体制の整っている筑波大学キャンパス内の外国人職員専用宿舎を利用している研究者もおり、また、今後、留学生や国外からの短期研修生を受け入れるインターナショナルハウスやショートステイハウスがPFI事業として学内に整備される計画となっており、外国人研究者の生活支援体制をさらに改善できると期待される。

一方で、機構内においては実験計画申請書をはじめ各種申請書類や採用、人事、総務に関わる書式等を英語化し、必要に応じて他の書式も適宜英語化を進めている。大学本部や各部局から発信される和文通知メールを事務部門で英訳して所属研究者に配信するなど、機構内情報はもとより学内情報の外国人研究者への周知を図るためのサポートも行っている。

なお、平成27年度の新研究棟への移転以降は、各ラボに英語の堪能な秘書を均等に配することにより、外国人PIから研究者、留学生にいたるまで、ラボ単位できめの細かいサポートが受けられるように考慮している。

5. システム改革（3ページ以内）

5-1. 拠点長のリーダーシップによる運営

拠点長とホスト機関側の権限の分担、拠点長の拠点滞在実績についても記述すること。

権限の分担

機構内の運営に関する重要事項については、全て機構長のトップダウン体制により決定した。機構長の意思が迅速に反映されるよう、部局細則等関係規程の整備を継続している。本機構を本学の独立した一部局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が担保されている。ホスト機関側の権限である機構長の選・解任決定の権限に関し、筑波大学学長はクロスアポイントメントが可能な混合給与制度を2014年に新たに設置した。この制度に基づいて機構長を2014年4月1日からUTSWとのjoint appointmentとして筑波大学に正式雇用している。また、筑波大学とUTSWにおける機構長の職務エフォート率は95:5であり、機構長の職務発明の知的財産権持分は、この比率に従って両大学に承継される。

主任研究者会議（PI会議）

機構の設置に伴い、事務部門主導でPI会議を設置した。PI会議は、定期的にPIが機構長に意見を具申し相互に議論をし、機構に係る重要事項を決定する会議である。同会議は、機構長が議長を務め、参加者は全PIと事務部門である。事務部門長は、事務部門を統括し、機構長の方針に基づき人員計画案、予算計画案等を作成して機構長を補佐している。PI会議は月一回、コアグループ内に研究室を設置している国外サテライトPI（Q. LiuおよびR. Greene）もTV会議形式で参加する形で行い、既に機構内に設置していた運営委員会（機構内の組織・運営、研究計画等を審議する委員会）の機能も取り込まれている。若手PIもこの会議に参加でき、独立研究者として自らの研究室が運営できる制度となっており、有能な若手研究者に高いモチベーションを与えている。

IIS人事委員会

IISに人事委員会を設置し、研究者の任用制度を整備した。この任用制度は従前の人事制度と異なり、審査のステップが集中討議によって迅速化され、人事委員会および本部任用審査会の二段階のみに簡略化されており、機構長のリーダーシップによる速やかな判断と任用が可能となっている。平成27年度は2回（通算で7回）行い、助教1名、客員准教授1名の任用、および助教から准教授への昇格を決定した。

拠点長の筑波大学におけるフィジカルプレゼンス

機構長の拠点滞在実績は、平成24年度が143日(58%)、平成25年度が211日(86%)、平成26年度が226日(93%)、平成27年度が217日(89%)であった。

5-2. 英語その他必要な専門性を有する事務支援スタッフの配置状況**1. 事務部門の構成**

事務部門は、製薬会社の研究所長職の経験があり、研究管理と研究戦略を熟知している事務部門長の指揮のもと、大学本部課長職の経験があり、大学事務の作業手順を熟知した学内の事情に詳しい副事務部部門長1名を配置して、下記の4係で運営している。

・総務企画（3名）

庶務、人事、雇用、出張・勤務管理等の業務を行なった。筑波大学内から総務関係に精通した大学常勤職員2名（1名は副事務部門長兼任）を優先的に充て、副事務部門長がチームリーダーを兼務した。外国人を受け入れる際のサポート等については、英語が堪能な職員を新たに雇用して対応するとともに、国際研究都市である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)への生活支援委託も継続した。

・財務会計（3名）

予算管理・執行、物品購入、業務契約、国内外の資金・物品の移管その他の業務を行なった。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名をチームリーダーとして充当した。

・研究企画（3名）

予算計画、人員計画、競争的研究資金申請支援、研究支援、研究契約、特許対応、報告書作成支援などに関する幅広い業務を担当した。製薬会社の研究部門での企画・渉外経験を持ち、契約締結や特許関連業務に精通した博士号取得者がチームリーダーを担当した。大学本部からのURA1名の部局配置の支援も受けた。

・広報連携（2名）

広報（取材・プレスリリース対応、アウトリーチ活動）、学内セミナー、PI会議、国際シンポジウム企画・開催、教務、報告書作成支援等の業務を行なった。民間企業での研究経験および海外経験を持つ博士号取得者がチームリーダーを担当した。

2. 英語の公用語としての使用およびバイリンガル職員の雇用

機構での公用語としての英語使用が徹底され、約60%の事務職員（他者には代えられない特別なスキルを有する者を除く）がバイリンガルという環境を整えた。PI会議やWIPミーティングなども全て英語で実施している。海外サテライトメンバーと高頻度でコミュニケーションを取るため、会議室にSkypeやWebEx等のテレビ会議システムを完備した。拠点内での書類作成は、特別な理由がない限り英語または日英併記で行った。

IIISでは、海外経験のある、高い語学力をもつ者を数多く雇用した。採用にあたっては英語コミュニケーション能力判定も実施した。今年度新たに機構で採用した事務職員は英語が堪能であり、外国人研究者とのスムーズなコミュニケーションが可能である。多くの事務職員がPI会議にも出席し、英語での議論に参加している。さらに、研究成果を発表するWIPミーティングにも積極的に参加することで、科学的な知識の増強と情報共有に努めている。

5-3. システム改革・ホスト機関への波及効果

研究成果評価システムと能力運動型俸給制度の導入等、WPIプログラムにより進めた研究運営上の改革、拠点運営上の改革、システム改革のホスト機関全体への波及効果等について記述すること。

研究成果評価システムと能力運動型俸給制度の導入

今年度は目覚ましい研究成果を上げた研究者を、所定の手続き（PI会議、IIIS人事委員会、本部任用審査会）を経て助教から准教授に昇格させるとともに昇給を行った。IIISでは、研究成果評価システム構築の一環として、外部アドバイザーボードメンバーの候補者の人選を進めてきたが、予算の制約のため（年間予算が充当予算計画に満たないため）メンバーの選定およびボードメンバー会議の開催に至っていない。一方、平成27年度から筑波大学において、研究者の発表論文や著作等の研究内容と獲得外

部資金及び産官学連携を指標とした新たな研究に関する定量的評価指標が策定されつつある。そこで、本制度を積極的に活用して、定量的評価指標を研究者の俸給へ反映させる制度についても検討中である。

事務職員の給与は、事務部門長の意見をふまえた上で拠点長により決定されるが、これも実際には予算の制約から昇給は見送られている。ホスト機関外から招聘された研究者の給与は、IIISにおける職務、研究業績および前職給与額に応じて、機構長により決定された。

IIISの人事権と人事委員会制度の簡素化

IIISには、5-1. で記載のように、人事委員会を設置し、独自の人事権が付与されている。筑波大学の研究センターで人事権を付与されている研究センターは、IIISおよびTARAセンター、計算科学研究センターの三つのみである。特にIIISの人事制度は、人事委員会における審議と本部任用審査会における承認の二段階のみに簡略化されており、機構長のリーダーシップによる速やかな判断と任用が可能となっている。今後、第三期中期計画に基づき全ての研究センターの改組・再編・集約が進むと、さらに研究センターへの人事権の委譲と人事制度の簡素化が進むと期待される。

ジョイント・アポイントメント制度

機構長の筑波大とUTSWとの兼任を可能にすることを目的に、新たに筑波大にジョイント・アポイントメント制度が平成26年3月に導入された。同時に柳沢の筑波大とUTSWの兼任にともなう両大学の研究連携について共同研究契約が締結され、これを受けて平成26年4月から柳沢博士が筑波大の任期の定めのない職員として雇用された。これに引き続いてQ. Liuも平成26年度からジョイント・アポイントメント制度により雇用されており、IIISが筑波大のジョイント・アポイントメント制度の先鞭をつけたと言えよう。平成28年度からの櫻井副機構長の雇用に関しても、医学医療系と複数の雇用財源を活用した混合給与制度が利用されており、本制度の実績となっている。

Tsukuba Short-term Study Program (TSSP)

IIISの睡眠医学における国際的知名度を高めるため、若手研究者のワークショップや短期研修制度（インターンシップ）を検討中である。平成26年度のIIIS国際シンポジウムにてアンケートを行い、実際にワークショップ開催の希望があるかどうかを調査したところ、非常に高い要望があったのでプログラムを検討している。

短期研修については、以下の表に示すように、すでに多数の研修生を受け入れている。しかしながら、研修生を受け入れるために利用してきた筑波大の短期研修制度（Tsukuba Short-term Study Program: 参加体験型）は、短期研修生にも学生宿舎の利用を許し、入学料や授業料を免除する、先進的な制度であるが、3ヵ月未満の受け入れ期間に限定されていた。中国やベトナム等の大学から3ヶ月を越える研修の要望も寄せられていたため、学生担当の理事に制度および規則の見直しを要望し、平成28年3月に規則が改訂され、1年以内の研修が可能となった。平成28年度は本プログラムにより数名の学生をインターンとして受け入れる予定であるが、今後、他部局においても本制度が活用されるものと期待される。

ARCサテライトの運営

平成27年10月から新研究棟5階および6階の動物施設（ARCサテライト）の運用を開始した。実験動物管理者として伊関助教を連携PIである高橋博士の研究室所属として雇用するとともに、ARCサテライト管理委員会（委員長：機構長、メンバー：実験動物管理者および委員長の指名する研究者数名）を組織し、運営方針や課金制度等の運営に係る重要事項は合議により決定した。ARCサテライトは、筑波大医学医療系の生命科学動物資源センター（ARC）のサテライトと位置付けられて、ARCと連携して運営されているが、特に6階の飼育施設には個別換気ケージ（IVC）システム、清浄度によるゾーン化（二重廊下方式）、エタノールに代わる消毒用弱酸性水等の先進的な動物飼育設備が導入されており、筑波大における動物飼育技術や施設のパイロット的な役割を果たしている。平成28年3月末の時点で、マウス用の2,000ケージが稼働中であり、約160系統の遺伝子組換えマウスが維持されている。

IIIS-TLOの設置

WPIプログラム終了後のIIISの自立のための方策の一つとして、IIISの研究成果の知的財産権の実施許諾収益を機構の運営に直接生かせる仕組みについて検討を行っている。一つの選択肢はIIISの知的財産

権の管理や実施許諾活動を専門に行う管理会社（仮称IIIS-TLO）の設立であるが、今後、IIIS事務部門と大学の国際産学連携本部と協議を行なう予定である。

5-4. ホスト機関による支援

ホスト機関による支援の実績と効果とともに、中長期的な計画への位置づけについても記述すること。

- ・ 具体的措置については、[添付様式5-1]に記載すること。

筑波大学の中期計画への位置づけ

平成28年度からの筑波大学の第三期中期計画の中で、筑波大学は幅広い学問分野において、真理を深く探求する研究と、研究成果の社会還元を目指す研究の両面において、世界トップレベルの最先端研究を展開することをめざしている。そのため、すべての研究センターの改組・再編・集約計画を策定し、当該計画に基づき改組再編集約を順次実行する予定であるが、IIISは目指すべきその最先端研究組織のさきがけとして位置付けられている。

また、研究推進部はIIISが要望する次世代遺伝子解析コアの構築の必要性を十分理解しており、次世代シーケンサーやジェノタイピングシステムによる高速遺伝子解析と、高度なバイオインフォマティクス能力を兼ね備えた当該事業について、財務部と協力して概算要求に盛り込む方向で検討している。

新研究棟の建築費

平成27年度に地上6階建て、延べ床面積8,000㎡（うち2,000㎡が自己資金建設分）の睡眠医科学研究棟が竣工したが、設備費や外構工事費等を含む総工費約38億円のうち、施設整備補助金20億円を越える分を大学自己資金から支援した。

PIのテニユア化

平成28年度からの筑波大学第三期中期計画の中で筑波大学では全学的な研究資源の戦略枠を設定するとともに、研究活動の評価に基づく資源の再配分システムの導入が予定されており、テニユアポジションも再配分システムの対象となる。WPIプログラムの実施期間の終了後にIIISが「世界トップレベル研究拠点」として存続できるよう、当該再配分システムを活用して、十分な研究業績をあげたPIのテニユア化について検討する。詳細については、今後、研究担当理事と人事担当理事が協議して決定する。

ホスト機関からの提供されたその他のリソース

筑波大学は、機構運営及び機構における研究活動のために、添付様式5-1に記載のとおり本プログラムからの支援額と同等以上の下記の支援を提供した。

5-5. その他

5-5-1. 若手研究者の育成についての取り組み（スタートアップ経費等）

平成24年度

研究環境の整備のため、筑波大学外から招聘されたPIおよび、若手PIに対してスタートアップ経費を配分した。（総額：3,100万円）

平成25年度

研究立ち上げのために、筑波大学外から招聘されたPIおよび、若手PIに対してスタートアップ経費を提供した。研究資金の提供は事務部門長が立案し、機構長が決定した予算計画に基づいて実施した。（総額：6,300万円）

平成26年度

スタートアップ支援として、科研費等の競争的資金を獲得できなかった研究者を対象にインターナル・グラント制度を導入した。IIIS内で研究計画の申請を募り、審査の中立性を担保するために3名の事務部門在籍教員が審査して、優先順位をつけて研究資金を提供した。（総額：5,200万円）

平成27年度

特に外国人研究者が科研費等の競争的資金を獲得することが困難である問題を解決するために、イン

ターナル・グラント制度を継続し、IIIS内で研究計画の申請を募った。前年同様、審査の中立性を担保するために3名の事務部門在籍教員が審査して、優先順位をつけて研究資金を提供した(総額945万円)。

その他の取り組み

平成27年7月に新研究棟に移動後、週に一度IIISの全研究者が集まり研究報告を行うミーティング(WIP meeting)や、ジャーナルクラブ(IIIS Dojo)の取り組みを開始したことで、若手研究者や学生が発表の機会を得ることができ、研究室の垣根を越えて議論・指導が可能となっている。

また、IIIS所属の教官のうち、人間総合科学研究科生命システム医学専攻では10名、人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻では9名、ヒューマンバイオロジー学位プログラム(HBP)では9名、数理物質科学化学専攻では1名が研究指導の教員認定を受け、大学院学生および学群学生(学部学生に相当)の指導にあっている。中でも、若手主任研究者であるVogt准教授が、HBPの学生の希望に応える形で自主的に講義を行っていたところ、学位プログラムからも有意義であるとの高い評価を得て、平成28年度からはHBPの正式なカリキュラムの講義(Neurobiology)として採用されることになったことは、特筆すべき点である。学生指導は、学生の育成や研究室へのリクルートに結びつくだけでなく、若手主任研究者にとっても教育の経験を得る良い機会となっている。

5-5-2. 女性研究者の登用

- ・ 女性研究者数の推移については、[添付様式5-2]に記載すること。

IIIS内の研究者の女性数は着実に増加しており、平成27年度は主任研究者を除く研究者32名のうち、13名(41%)が女性である。また主任研究者についても、平成26年度にYang Dang教授がサテライトPIに着任し、平成27年度はPI22名のうち2名(9%)が女性である。IIISの研究者は単年度契約の契約職員であるが、主任研究者が翌年の雇用に同意する場合には、特例として育児休暇の取得を認めたり、女性職員に育児短時間勤務などの利用を認めたりするなど、ライフステージにあわせた運用に努めることで、女性が働きやすい環境を提供している。

女性PIのコアグループへの雇用については、応募資格を女性に限定した公募を行い、年々、女性の応募数が増加している。すでに3名の候補者をIIISセミナーへ招待してジョブセミナーを実施した。残念ながらIIISが求める基準に達しなかったため採用に至っていないが、内部からの若手PIへの昇格も検討し、レベルを下げることなく引き続き人材確保に努める。

6. 今後の展望 (2ページ以内)

6-1. 拠点構想を実現するための今後の方針、計画等の取り組み

IIISの拠点構想を実現するための喫緊の課題は、以下の四点と考えている。

1. 世界トップレベルの研究水準を達成するために必要とされる施設や設備の整備
2. 基礎生物学領域の神経科学等のIIISの強みとする分野のさらなる強化
3. 創薬科学領域でIIISに決定的に欠けている薬物動態学や毒性学等の研究能力の補填
4. 実験医学領域の臨床睡眠生理学やヒト分子遺伝学等の分野の強化

今年度は、これらの課題のそれぞれに対して、以下のような対応や対策を講じることができ、拠点構想の実現に向けて大きな前進があったと考えている。

- ① 文部科学省および筑波大学の多大な支援により新研究棟が竣工し、IIISのコアグループ全ての研究室が新研究棟に移転し、文字通り一つ屋根の下で3つの研究領域にまたがる研究が実施できる状況になった。
- ② 柳沢機構長と共にオレキシンの発見やオレキシン系の解析に多大な貢献をしてきた櫻井(金沢大教授)が、平成28年4月1日付でIIISへ副機構長として任用されることが決定された。
- ③ グローバル製薬企業との共同研究が開始され、薬物動態学や薬物動力学、毒性学等の分野の研究を分担することが同意された。
- ④ セブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズの厚意によりIIISに臨床睡眠医科学寄附研究部門(教官2名)の設置が決定された。これにともない、茨城県との共同研究事業は、茨城県立こころの医療センターをIIISのサテライトとし、臨床睡眠学の専門医をサテライトPIとして配置することが合意された。さらに、コホート研究で睡眠解析を担当した実績を持つ研究者(森田博士)をつくばの森林総研から客員准教授として任用し、京都大学のゲノムコホート

研究（長浜研究）との共同研究を担当してもらうことになった。

今後さらに、4点の課題の解決にむけて以下のような取り組みを計画している。

1. 世界トップレベルの研究水準を達成するために必要とされる施設や設備の整備
 - ・ 動物施設（ARCサテライト）の飼育能力の拡充
ARCサテライト6階の飼育施設は、約5,000ケージの飼育能力を計画しているが、IVCラックおよびケージの実装は現段階でその半数に留まっている。今後、研究の進展に合わせてラックおよびケージの増強を進めて、飼育能力を拡充する。
 - ・ 臨床睡眠ラボの設置
新研究棟3階南東側の臨床睡眠ラボのスペースに、ヒューマンメタボリックチャンバーと臨床研究用の1病床を設置する。
 - ・ 将来拡張スペース（4階南）の実装
新研究棟4階南側の将来拡張スペースは、製薬企業とのオープンイノベーション創薬研究拠点や戦略的創造研究推進事業等の研究拠点等の誘致により、数年内の実装を目指す。
2. 基礎生物学領域の神経科学等のIIISの強みとする分野のさらなる強化
 - ・ 櫻井副機構長の異動に続いて、現在の金沢大学櫻井研究室のスタッフや設備の一部についてもIIISへの異動・移設を検討し、櫻井・坂口研の充実・強化を計る。
3. 創薬科学領域でIIISに決定的に欠けている薬物動態学や毒性学等の研究能力の補填
 - ・ 国内外の大学薬学部においてさえも、我々が求めているような実際的な薬物動態学や薬物動力学、毒性学の研究能力を有する研究グループは皆無であるのが現状である。そのため、これらの研究能力を有する製薬会社との共同研究の継続が必須である。オレキシン作動薬以外の睡眠障害治療薬の創薬研究においても、製薬会社との研究連携を追求して本課題の解決を計る。
4. 実験医学領域の臨床睡眠生理学やヒト分子遺伝学等の分野の強化
 - ・ 今後、実験医学領域の研究能力の強化や拡充は、臨床睡眠医科学寄附研究部門を軸にして、以下のようなサテライトおよび外部研究機関との連携によってトランスレーショナル研究や臨床研究を推進する。
 - a. 秋田大学大学院医学研究科精神医学、京都大学大学院医学研究科疾患ゲノム疫学：ショートスリーパーや睡眠障害の分子遺伝学研究
 - b. 筑波大学体育系：オレキシン拮抗薬の認知機能・身体機能への影響、アスリートの睡眠問題とその解決
 - c. JAXA宇宙医学研究室：閉鎖ストレスと不眠症
 - d. 茨城県こころの医療センター：睡眠時無呼吸症候群とその対策
 - e. 筑波大学サイバニクス研究センター、計算科学研究センター：誰でも容易にかつ低コストで正確な睡眠計測が家庭のできる診断システムの構築

6-2. 本プログラムの実施期間が終了した後も、当該拠点が「世界トップレベル研究拠点」であり続けるための取組み

本プログラムの実施期間が終了した後も、筑波大学としてIIISを永続的な大学の研究機関として存続させることを、応募当初から約束している。また、プログラム委員会において、毎回、学長あるいは研究担当理事（副学長）がこの方針を確認してきた。そのための具体的な施策として、本プログラムの実施期間が終了する時に十分な研究業績をあげたPIのテニュア化について、研究担当理事と人事担当理事の協議が行われている。

また、平成29年度からの第3期中期計画において、筑波大学はWPIの理念を取り入れて、同様な「世界トップレベル研究拠点」を学内に構築していくことを重要な目標にしている。実際に、IIISがその魁と位置づけられ、TARAセンターや計算科学研究センター等を世界トップレベルの研究センターに進化させることを、第3期中期計画の具体的な目標としている。筑波大としてIIISを研究センターのフラッグシップとして位置づけており、その維持は大学にとっても重要な課題である。

しかし、本プログラムの実施期間が終了した時に5億円／年以上のWPI補助金が途絶えることになるが、これを財政事情が悪化している筑波大として全額肩代わりすることは不可能である。そのため、ある程度の規模の縮小は不可避であり、また代替財源の手当が必須である。

FIRSTプログラムの終了により、一時、IIISの外部競争研究資金が大幅に減少したが、昨年度および今年度の機構長、PIおよび事務部門長の努力によりかなり回復しつつある。今後、さらに科研費の特別推進研究や新学術領域研究、JSTの戦略的創造研究事業等の大型競争資金の獲得努力を続け、また、製薬会社を初めとして睡眠改善製品の開発に注力している企業との共同研究を推進し、十分な外部研究資金を確保したいと考えている。将来的には、研究員（ポスドク）や技術職員の雇用は基本的に外部競争資金を雇用原資とし、IIISの人件費がWPI補助金に過度に依存しすぎないよ

うに（現時点では人件費がWPI補助金の使途の71%を占める）財務体質を改善したいと考えている。

6-1. においても述べたように、新研究棟4階南側の将来拡張スペースへ製薬企業とのオープンイノベーション創薬研究拠点や戦略的創造研究推進事業等の研究拠点等を誘致し、これによっても大型の研究資金あるいはグラントの獲得を狙う。

前述のように、IIISの研究達成目標は、1) 睡眠覚醒制御機構の解明、2) 睡眠障害と関連する疾患の病態の解明、および3) 睡眠障害治療法の開発であり、開発した新規睡眠障害治療法の実用化や社会実装までを目標に含んでいる。グローバル製薬企業との共同研究を通して本プログラムの実施期間内に実施許諾が実現できれば、その結果得られる実施許諾料（一時金、マイルストーン、ロイヤルティー）の30～50%をIIISの運営財源として使用できる仕組みを整えることにより、少なくとも部分的にWPI補助金の代わりとなる財源（例えば、非PIの教員あるいは事務部門職員の雇用財源）として期待される。

WPI補助金による研究成果の実施許諾料をIIISに再投資できる仕組みは、IIISが「世界トップレベル研究拠点」であり続けるために、非常に重要な施策であると考えている。具体的なアイディアは、まだ筑波大の国際産学連携本部と検討中であるが、TL0機能を有するIIIS専属の知的財産権管理会社の設立等が検討されている。

7. その他、特筆すべき事項（1ページ以内）

副機構長の招聘

平成27年度に行った機構運営上の大きな取り組みの一つは、櫻井副機構長の招聘である。単に櫻井博士のエフォート率を改善するだけでなく、IIISの神経科学分野の研究能力の強化、管理運営体制の強化、若手研究者の指導体制の強化を目的に、平成28年4月1日付で金沢大学から副機構長として任用することを決定した。なお、櫻井副機構長を承継職員として任用するため、医学医療系生命医科学域とIIISの兼任として任用される。

新規連携PI

学内からIIISに招聘されたPIは連携PIとして、コアグループのPIとは異なる関係で研究連携をしている。平成26年度まで連携PIであった林純一博士は定年退職となり、平成27年度から体育系の徳山薫平博士を新たに連携PIに任用した。徳山博士は、平成27年4月1日開始の茨城県との特別共同研究事業のためにコアグループへ招聘した佐藤博士と従前から密接な共同研究を実施しており、佐藤研究室の共率PIとして位置付けている。

寄付研究部門の設置

平成28年度からセブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズからの寄附を得て、茨城県との特別共同研究事業の実施によって設置した佐藤研究室を寄附研究部門として拡張する。寄附研究部門の設置は、筑波大学において本制度が発足してから17年間で2例目となる。寄附研究部門のPIは佐藤博士が担当し、さらに一名の教員を公募により採用する予定である。徳山博士との共同研究も継続される。

茨城県との特別共同研究事業は、茨城県立こころの医療センターをIIISのサテライトとし、臨床睡眠学の専門医をサテライトPIとして配置することが茨城県と合意された。候補者のジョブセミナーを4月以降に予定している。

8. フォローアップ結果（現地視察報告書を含む）への対応とその結果（ページ制限なし）

平成27年度フォローアップ結果への対応を記述すること。ただし、既に記載済みの場合は〇〇ページ参照、などと記載箇所を明示することに代えて良い。

指摘事項①：フォワードジェネティクスによって分離された遺伝子変異マウスとそれらの責任遺伝子は次回の中間評価現地視察の前に論文発表されるべきである。

対応：新規睡眠覚醒制御遺伝子の機能解析および検証に着実な進展があり、論文発表の目途をつけることができた。論文投稿中である。2-1に詳述した。

指摘事項②：柳沢、船戸両博士は*Sleepy1*、*2*、*Dreamless*遺伝子の機能的役割を分子レベルで解析す

る戦略（シグナル伝達、発現プロファイル、等）を述べるべきである。

対応： 上述したとおり、遺伝子の機能解析はすでに開始され成果が得られている。2-1に記載した。

指摘事項③： 2015年度（平成27年度）の外部資金減少は大きな懸念材料であり、2016年度（平成28年度）、さらにそれ以降は改善されるべきである。全ての主任研究員が大型の研究資金を得ることが必要である。日本語以外でグラント申請する主任研究員への支援が重要な問題であろう。

対応： 平成27年度の外部競争資金額は平成26年度の約2倍となり、まだ十分ではないものの、運営基盤を強化することができた。文科省、厚労省、AMEDだけでなく、農林水産省、経済産業省等の他省庁の資金も含めた競争的資金の獲得に向けた活動は現在も継続しており、2016年度に向けてさらなる改善が期待される。2-6に記載した。

指摘事項④： 臨床家やヒト睡眠研究チームと共同してIIISの動物を用いた基礎研究の研究成果をどのようにヒトにつなげてゆくのか示してほしい。

対応： 我々が掲げる研究達成目標に到達するため、基礎から臨床への橋渡しとなるトランスレーショナル研究の重要性はIIISとしても認識している。2-2に記載したように、トランスレーショナル研究を強化するため、筑波大学内、サテライト機関、他の研究機関および民間企業と多様な共同研究を展開している。

指摘事項⑤： 女性PIのコアグループへの雇用は極めて重要である。候補者が少なくてもリクルート活動は続けるべきであるし、並行して内部の女性研究者を訓練してJrPIレベルに育成することも真摯に検討すべきである。

対応： 女性PIのコアグループへの雇用については、女性限定のPI募集広告を複数のサイトに平成26年10月から掲載し、すでに3名の候補者のジョブセミナーを実施した。現時点では採用に至っていないが、今後も募集を継続する。内部の女性研究者を訓練してJrPIレベルに育成することも並行して検討している（5-5-2に記載）。

指摘事項⑥： 学生の数が増加しているため、適切なメンタリングシステムが必要である。公式の計画を示してほしい。

対応： IIISとしてもメンタリングは重要と考えている。筑波大は、教育組織（学群および大学院）と研究組織（教員組織）とを分離しており、IIISは研究組織に属する。そのため、IIISの研究者が学生の研究指導を行なうためには、教育組織である学群や大学院による審査を経て教員認定を受ける必要がある。現在は、各研究室のPIが教員認定（研究指導）を受けてメンターになり、必要に応じてPI以外の教員がこれを補佐する体制となっている。学内の他の研究センターも同様なシステムとなっており、筑波大では標準的な方法である。

具体的には、IIISコアグループのPIのうち、10名が人間総合科学研究科生命システム医学専攻（博士コース）で、9名が人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻（修士コース）で、9名がヒューマンバイオロジー学位プログラム（HBP）では、1名が数理物質科学化学専攻で、教員認定を受けている（5-5-1に記載）。

対応：IIISとしてもメンタリングは重要と考えている。筑波大は、教育組織（学群および大学院）と研究組織（教員組織）とを分離しており、IIISは研究組織に属する。そのため、IIISの研究者が学生の研究指導を行なうためには、教育組織である学群や大学院による審査を経て教員認定を受ける必要がある。現在は、各研究室のPIが教員認定（研究指導）を受けてメンターになり、必要に応じてPI以外の教員がこれを補佐する体制となっている。学内の他の研究センターも同様なシステムとなっており、筑波大では標準的な方法である。

具体的には、IIISコアグループのPIのうち、10名が人間総合科学研究科生命システム医学専攻（博士コース）で、9名が人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻（修士コース）で、9名がヒューマンバイオロジー学位プログラム（HBP）では、1名が数理物質科学化学専攻で、教員認定を受けている（5-5-1に記載）。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-1. 平成27年度主任研究者一覧

作成上の注意：

- ・「氏名」欄で、海外の機関に所属する研究者には下線を付すこと。また、世界トップレベルと考えられる研究者氏名の右側には* (アスタリスク) を付すこと。
- ・応募時計画もしくは平成26年度拠点構想進捗状況報告書に名前がなかった研究者が参加した場合には、主任研究者個人票 (添付様式1-1別紙) を添付すること。

		【平成27年度末実績】						主任研究者 計 22 名		
氏名 (年齢)	所属機関・部局・職	学位 専門	作業時間 (全仕事時間:100%)				拠点構想 参加時期	拠点構想への参画状況 (具体的に記入)	海外の機関に 所属する研究者の 拠点構想への貢献	
			拠点関連		拠点以外					
			研究	研究以外	研究	研究以外				
機構長 柳沢 正史 (55)*	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	医学博士 神経科学、 薬理学	75%	20%	4%	1%	2012年 12月	常時拠点本部に滞在して参画		
副機構長 櫻井 武 (51)*	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	医学博士 神経科学	10%	10%	50%	30%	2013年 4月	下記の研究をしている： a) 睡眠覚醒制御の神経メカニズム b) 睡眠覚醒制御と情動及び情動的記憶との関係性		
船戸 弘正 (46)*	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	医学博士 神経科学	40%	5%	25%	30%	2012年 12月	週3回程度拠点本部に滞在して参画		
裏出 良博 (62)*	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授	博士 生化学、 神経科学	45%	5%	45%	5%	2013年 10月	常時拠点本部に滞在して参画		
<u>Robert Greene</u> (65)*	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	医学博士 神経科学	10%	0%	70%	20%	2012年 12月	a) 年3回拠点本部に2週間程度滞在。 b) 週1回ラボメンバーとミーティング (Skype) c) 毎月のPI会議に出席 (Skype) d) IIIS国際シンポジウムに毎年参加 e) 毎年のWPI現地視察に出席	睡眠の恒常性制御におけるアデノシンの役割についてUTSWと共同研究を行なっている	

Qinghua Liu (44)*	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	博士 遺伝学、 分子生物学、 生化学	33%	2%	60%	5%	2013年 4月	a) 2~3ヶ月に一度は拠点本部に滞在。 滞在期間は3週間程度、年間で3 ~4.5ヶ月間滞在 b) 週2回はビデオ会議に出席 (Skype) c) IIIS国際シンポジウムに毎年参加 d) 毎年のWPI現地視察に出席	拠点本部にて若手研 究者の受入れを行な っている(延べ10名)
長瀬 博 (68)*	筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・教授	博士 医薬品 化学、有機 化学	65%	0%	30%	5%	2013年 4月	常時拠点本部に滞在して参画	
佐藤 誠 (60)*	茨城県立こころの医療センター・ 睡眠医療センター長 筑波大学国際統合睡眠医科学 研究機構・教授	医学博士 睡眠医学	10%	5%	15%	70%	2015年 4月	週1回拠点本部に滞在して参画	
松崎 一葉 (56)*	筑波大学医学医療系・教授	医学博士 職業的 精神医学、宇 宙医学	5%	5%	60%	30%	2013年 3月	エフォート率10%程度にて参画 残りは医学医療系に滞在	
島野 仁 (56)*	筑波大学医学医療系・教授	医学博士 内分泌・代 謝学	10%	5%	55%	30%	2013年 3月	内分泌・代謝性障害と睡眠障害を関連 づける分子メカニズムの解明に取り組 んでいる	
徳山 薫平 (62)*	筑波大学体育系・教授	医学博士、 スポーツ 医学	20%	0%	40%	40%	2015年 4月	拠点本部(週1回)において参画	
深水 昭吉 (56)*	筑波大学生命環境系・教授	農学博士 分子生物学	1%	1%	50%	48%	2013年 3月	柳沢・船戸研の三好助教と共同研究を 開始した	
高橋 智 (54)*	筑波大学画医学医療系・教授 生命医科学動物資源センター・ センター長	医学博士 発生生物学	10%	10%	40%	40%	2013年 3月	生命科学動物資源センターにおいて、 CRISPR/Cas9 systemによる遺伝子改変 マウスの作製に参画	

Joseph Takahashi (64)*	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・教授	理学博士 神経科学	5%	0%	75%	20%	2012年 12月	睡眠異常を示すマウスのスクリーニングおよび遺伝子マッピングにおける研究協力者 視交叉上核のNMS産生ニューロンと概日リズムに関する共同研究	
Carla Green (53)*	テキサス大学サウスウエスタン 医学センター・教授	理学博士 分子生物学、 生化学、 概日リズム	2%	3%	90%	5%	2013年 3月	UTSWで確立させたTAIL-seq法を用いて、polyA tail lengthと polyadenylation site usage の測定効率を調べている。今後これらを用いて、断眠と回復を経たマウスの脳組織におけるパラメータを測定する。	
Yang Dan (48)*	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	博士 神経生物学	3%	2%	85%	10%	2014年 4月	サテライト拠点に滞在して参画	
清水 徹男 (63)*	秋田大学医学部精神科学分野・教授	医学博士 精神医学	10%	5%	20%	65%	2013年 4月	月1回のビデオ会議に出席	
岡村 均 (63)*	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	医学博士 時間生物学	3%	0%	67%	30%	2015年 7月	サテライト拠点に滞在して参画	
Kaspar Vogt (49)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	医学博士 生理学、薬 理学、神経 生物学	80%	20%	0%	0%	2014年 2月	常時拠点本部に滞在して参画	
Michael Lazarus (46)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	博士 神経科学	95%	5%	0%	0%	2013年 4月	常時拠点本部に滞在して参画	
坂口 昌徳 (39)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	医学博士 脳再生、睡 眠	95%	5%	0%	0%	2013年 2月	常時拠点本部に滞在して参画	
林 悠 (35)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・助教	博士 科学	70%	10%	10%	10%	2013年 4月	常時拠点本部に滞在して参画	

平成27年度に拠点構想に不参加となった研究者

氏名	所属機関・部局・職	拠点構想参加時期	理由	対応
林 純一	筑波大学生命環境系・教授	2013年 3月	定年退職	佐藤と徳山が主任研究者として新規就任 (上述のとおり)
上田 なつ子	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・ 助教	2013年 4月	自己都合退職	
Deependra Kumar	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・ 研究員	2014年 9月	JSPS外国人特別研究員に採用されたため	引き続き拠点本部に滞在して参画
藤山 知之	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・ 研究員	2014年 4月	JSPS特別研究員に採用されたため	引き続き拠点本部に滞在して参画

Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* **10**(3): 331-7, 2013 (0 citation)

- Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Kuroki K, Ito Y, Sekiguchi Y, Aonuma K. Radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation decreases a sleep-disordered breathing parameter during a short follow-up period. *Circ J.* **76**(9):2096-103, 2012 (3 citations)
- Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Yasuda K, Yamasaki H, Sekiguchi Y, Kuga K, Aonuma K. Nocturnal premature ventricular complexes in a young woman with respiratory effort-related arousals. *Sleep and Biological Rhythms* **8**(1): 79-82, 2010 (0 citation)
- Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Kuroki K, Sekiguchi Y, Yamasaki H, Yoshida K, Yasuda K, Tanigawa T, Kuga K, Aonuma K. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation. *J Cardiol.* **55**(2):211-6, 2010 (12 citations)
- Katayose Y, Tasaki M, Ogata H, Nakata Y, Tokuyama K, Satoh M. Metabolic rate and fuel utilization during sleep assessed by whole-body indirect calorimetry. *Metabolism* **58**(7):920-6, 2009 (30 citations)
- Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Yasuda K, Tanigawa T, Takeyasu N, Watanabe S, Yamaguchi I, Aonuma K. Association of Sleep-Disordered Breathing and Ventricular Arrhythmias in Patients without Heart Failure. *Am J Cardiol.* **101**(6):882-6, 2008 (27 citations)
- Sakai K, Takada T, Nakayama H, Kubota Y, Nakamata M, Satoh M, Suzuki E, Akazawa K, Gejyo F. Serotonin-2A and 2C receptor gene polymorphisms in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.* **44**(9):928-33, 2005 (43 citations)
- Kubota Y, Nakayama H, Takada T, Matsuyama N, Sakai K, Yoshizawa H, Nakamata M, Satoh M, Akazawa K, Suzuki E, Gejyo F. Facial axis angle as a risk factor for obstructive sleep apnea. *Intern Med.* **44**(8):805-10, 2005 (28 citations)
- Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, Narita I, Suzuki E, Gejyo F. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond).* **107**(3):317-22, 2004 (56 citations)
- Hida W, Okabe S, Tatsumi K, Kimura H, Akasiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* **7**(1):3-12. 2003 (49 citations)
- Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, Suzuki E, Gejyo F. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* **7**(1):45-9, 2002 (24 citations)
- Satoh M, Eastwood PR, Smith CA, Dempsey JA. Nonchemical elimination of inspiratory motor output via mechanical ventilation in sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* **163**(6):1356-64, 2001 (23 citations)

(4) その他 (当該研究者が世界トップレベルと判断するに足る実績 等)

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 新規主任研究者個人票

氏名 (年齢) ※ 世界トップレベルと考えられる研究者は、氏名の右側に* (アスタリスク) を付す。	徳山 薫平 (62歳)
現在の所属機関・部局・職	筑波大学・体育系・教授
学位、現在の専門	医学博士、スポーツ医学
研究・教育歴 1983年 4月～1983年12月 南カリフォルニア大学博士研究員医学部 1984年 1月～1986年 8月 オタワ大学博士研究員理学部 1986年 9月～1988年 3月 スワスモア大学博士研究員理学部 1988年 4月～1992年 9月 大阪樟蔭女子大学助教授学芸学部 1992年 10月～1997年 3月 筑波大学講師体育科学系 1997年 4月～2004年 3月 筑波大学助教授体育科学系 2004年 4月～2007年 3月 国立大学法人筑波大学大学院助教授人間総合科学研究科 2007年 4月～2011年 3月 国立大学法人筑波大学大学院准教授人間総合科学研究科 2011年 4月～ 現在 国立大学法人筑波大学大学院教授人間総合科学研究科	
教育歴 1976年3月 東京教育大学体育学部 卒業 1979年3月 筑波大学大学院修士課程体育研究科 修了 1983年3月 愛媛大学大学院博士課程医学研究科 修了	
これまでの研究の成果、アピールすべき点 (※ 世界トップレベルと考えられる研究者については、その理由を明記) 間接エネルギー代謝測定用の密閉室 (ヒューマン・カロリメータ) の時間分解能を世界最高水準に高めて学内外と共同研究を推進している。睡眠時エネルギー代謝の変動を分単位で解析できるのは筑波大学が唯一の研究機関となっており、睡眠ステージに応じてエネルギー消費や酸化基質が変化することを佐藤誠教授との共同研究で見出した。オレキシンの生理作用の解明により象徴的に示されたように、睡眠/覚醒の調節とエネルギー代謝調節はその調節因子を共有して協働している。従って、睡眠導入剤等の開発においてもエネルギー代謝への作用を併せて検討する必要がある、世界最高水準の時間分解能をもつヒューマン・カロリメータによる研究の重要性も今後増してくると考えている。	
研究活動実績 (1) 国際的影響力 a) 分野を代表する国際学会での招待講演・座長・理事・名誉会員、b) 有名レクチャーシップへの招待講演、c) 主要国アカデミー会員、d) 国際賞の受賞、e) 有力雑誌の編者の経験 等 エネルギー代謝の国際シンポジウム(RACMEM:Recent Advances and Controversies in Measuring Energy Metabolism)において、第2回 (Maastricht, Nederland,2011) で招待講演、第3回 (Tokyo, Japan, 2014) では副会長を務めた。	
(2) 大型の競争的資金の獲得 (過去5年の大型の競争的資金の獲得実績) スポーツ研究イノベーション拠点形成プロジェクト (スポーツ庁、4,500万円/年、平成26年度～32年度、分担者)	
(3) 論文被引用 (主要な発表論文名、被引用の程度等) <ul style="list-style-type: none"> ● Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Tokuyama K, <i>et al.</i> Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. <i>Endocrinology</i> 157(3):1029-42, 2015 (1 citation) ● Iwayama K, Kurihara R, Nabekura Y, Kawabuchi R, Park I, Kobayashi M, Ogata H, Kayaba M, Satoh 	

M, Tokuyama K. Exercise Increases 24-h Fat Oxidation Only When It Is Performed Before Breakfast. *EBioMedicine* **2**(12): 2003–2009, 2015 (1 citation)

- Yajima K, Seya T, Iwayama K, Hibi M, Hari S, Nakashima Y, Ogata H, Omi N, Satoh M, Tokuyama K. Effects of Nutrient Composition of Dinner on Sleep Architecture and Energy Metabolism during Sleep. *J Nutr Sci Vitaminol* **60**(2):114-21, 2014 (0 citation)
- Lan F, Misu H, Chikamoto K, Takayama H, Kikuchi A, Mohri K, Takata N, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Tokuyama K *et al*. LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* **63**(5):1649-64, 2014 (7 citations)
- Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Tokuyama K *et al*. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* **503**:493-399, 2013 (91 citations)
- Nakaya K, Kubota N, Takamoto I, Kubota T, Katsuyama H, Sato H, Tokuyama K, Hashimoto S, Goto M, Jomori T, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin ameliorates diabetes in mice with haploinsufficiency of glucokinase on a high-fat diet. *Metabolism* **62**(7):939-51, 2013 (7 citations)
- Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tokuyama K *et al*. Adiponectin and adipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* **464**:1313-9, 2010 (323 citations)
- Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M *et al*. Dynamic Functional Relay between Insulin Receptor Substrate 1 and 2 in Hepatic Insulin Signaling during Fasting and Feeding. *Cell Metab.* **8**(1):49-64, 2008 (106 citations)
- Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Tokuyama K *et al*. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* **13**: 332-339, 2006 (633 citations)
- Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kowatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Tokuyama K *et al*. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* **281**: 26602-26614, 2006 (463 citations)

(4) その他 (当該研究者が世界トップレベルと判断するに足る実績 等)

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

新規主任研究者個人票

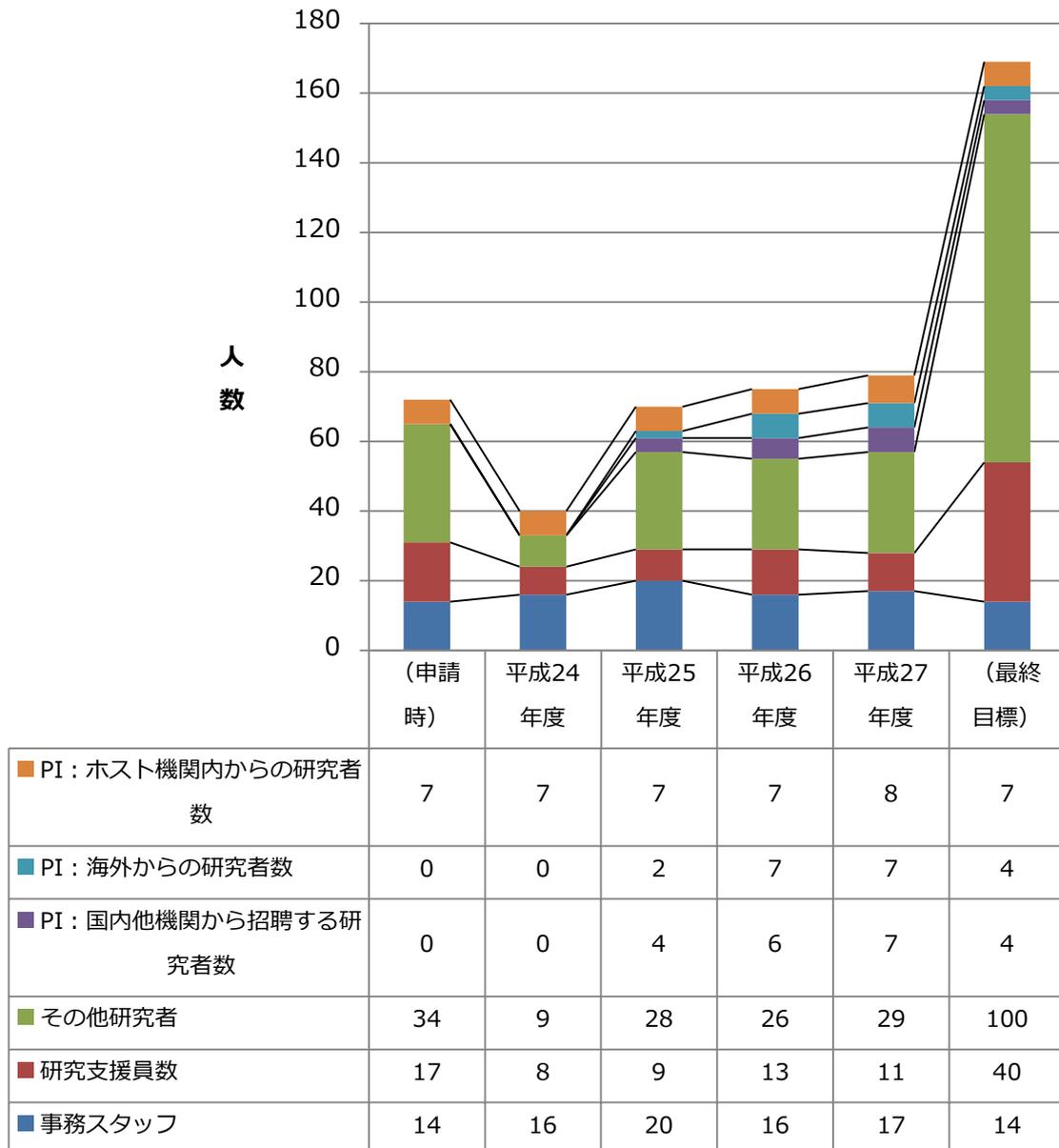
氏名 (年齢) ※ 世界トップレベルと考えられる研究者は、氏名の右側に* (アスタリスク) を付す。	岡村 均* (63歳)
現在の所属機関・部局・職	京都大学・大学院薬学研究科・教授
学位、現在の専門	医学博士、時間生物学
研究・教育歴 昭和54年3月 京都府立医科大学医学部卒業 昭和54年5月 国立岡山病院小児医療センター研修医 昭和56年4月 京都府立医科大学医学部助手 (第二解剖学教室) (昭和62年6月講師、平成2年4月助教授) 昭和62年6月 フランスINSERM (Lyon)、フランスCNRS (Gif-sur-Yvette) へ留学 (平成元年3月まで) 平成7年6月 神戸大学医学部教授 (解剖学第二講座) 平成12年4月 神戸大学大学院医学系研究科教授 (脳科学講座分子脳科学分野) (平成20年3月まで) 平成19年5月 京都大学大学院薬学研究科教授 (医薬創成情報科学講座システムバイオロジー) 現在に至る。	
これまでの研究の成果、アピールすべき点 (※ 世界トップレベルと考えられる研究者については、その理由を明記) 約24時間周期のリズムを自律的に刻む体内時計は、睡眠や血圧など多くの生命活動を制御している。岡村均博士は、哺乳動物の体内時計遺伝子を発見し、その分子機構や機能を明らかにした。時計遺伝子発現の可視化法を開発し、体内時計中枢である視交叉上核ニューロン間のシグナルがリズム発現に必須であることを始めて示し、特異的に発現するGPCR-G蛋白質-cAMPシグナル制御機構を同定した。さらに、時差を司るバソプレッシンV1受容体系を解明した。また、中枢と同じ時計遺伝子装置が末梢組織にも存在し、中枢時計が自律神経系を介して副腎でホルモンシグナルに変換され、全身の体内時計をリセットする経路を明らかにした。さらに、この体内時計が細胞分裂や血圧を制御すること、また、mRNAのメチル化修飾が時計遺伝子のリズム周期に果たす役割を明らかにした。このように、生体リズムに関する研究で世界を先導する独創的な成果を上げた。	
研究活動実績 (1) 国際的影響力 a) 分野を代表する国際学会での招待講演・座長・理事・名誉会員、b) 有名レクチャーシップへの招待講演、c) 主要国アカデミー会員、d) 国際賞の受賞、e) 有力雑誌の編者の経験 等 a) 招待講演 1. Okamura H: New inter- and intracellular regulations of the circadian pacemaker, in 14th SRBR meeting, June 15-18, 2014, at Big Sky, Montana (USA). 2. Okamura H: Clock genes and diseases, in Keystone Symposium on Molecular Clockworks and the Regulation of Cardio-Metabolic Function, April 3-7, 2013, Snowbird (USA) 3. Okamura H: (Plenary Lecture) Clock and hypertension. 15th International Congress of Endocrinology & 14th ECE, May 05-09, 2012 Florence (Italy). 4. Okamura H: (Invited Speaker) Clock Genes and Hypertension. The 94th Annual Meeting of The Endocrine Society. (ENDO 2012), June 23-26, 2012, Houston (USA). 5. Okamura H: Clock gene, aldosterone and hypertension, in 24th Meeting of the International Society of Hypertension (ISH) Hypertension Sydney 2012, Sept 30 - Oct 4, 2012, Sydney (Australia), など、海外国際学会招待講演47回、海外大学招待講演20回、国内開催国際学会39回。	
(2) 大型の競争的資金の獲得 (過去5年の大型の競争的資金の獲得実績) ① 戦略的創造研究推進事業CREST 平成26年度～31年度 独立行政法人科学技術振興機構 クロノメタボリズム：時間相の生物学 総額366,900千円	
(3) 論文被引用 (主要な発表論文名、被引用の程度等) (被引用回数の多いもの4つ列挙) 1. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H: Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. Science 302: 255-259, 2003. 被引用数: 574 2. Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H: Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. Cell 91: 1043-1053, 1997. 被引用数: 570 3. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y: Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene. Nature 389, 512-516, 1997. 被引用数: 552 4. Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H: Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. Science 302: 1408-1412, 2003. 被引用数: 460	
(4) その他 (当該研究者が世界トップレベルと判断するに足る実績 等) 受賞歴 平成11年 塚原伸晃記念賞、平成13年井上学術賞、平成15年日本医師会医学賞、平成16年井植文化賞、平成19年紫綬褒章、平成21年Aschoff-Ruler Prize、平成28年東レ科学技術賞	

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料1-2.「ホスト機関内に構築される中核」の研究者数

※発足時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。

拠点の構成員数と年次推移



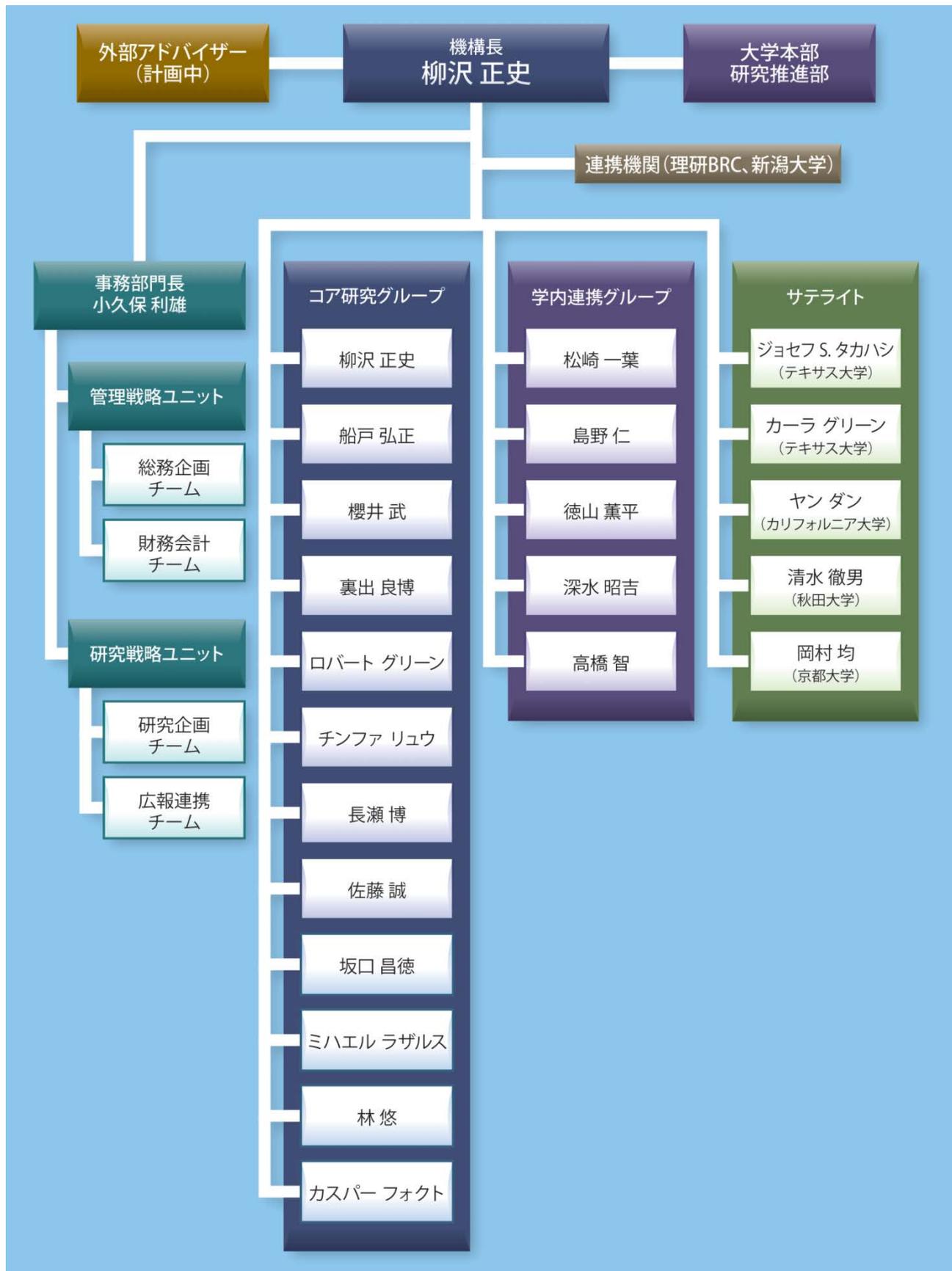
- 最終目標に向けた具体的な計画や既に決定している主な研究者採用予定（特に主任研究者の場合）など、特記すべきことがあれば記載すること。

コア研究グループに女性PIおよびポスドクを含む若手研究者を雇用するため、IIISは様々な媒体に募集広告を掲示し、国際的に開かれたリクルーティングを実施してきた。応募者数は年々増加しており、PIらによる国際的な研究ネットワークを活用して複数のPIやポスドク研究員を見出すことにも成功している。最終目標を達成するため、さらにこれらのリクルーティング活動を続けていく。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料1-3. 拠点の運営体制

・以下に拠点の運営体制をわかりやすく示した図を掲載すること。



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-4. 拠点の施設配置図

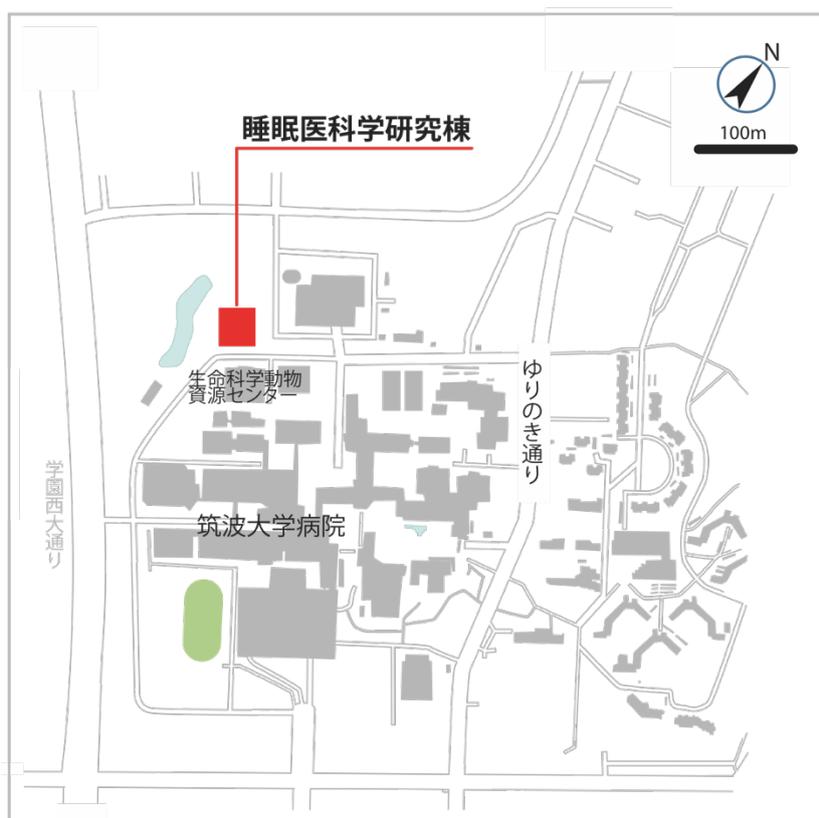
・以下に拠点のキャンパス及びPI等の配置をわかりやすく示した図を掲載すること。

IIIS 睡眠医科学研究棟



5/6F	動物施設 (ARCサテライト)
4F	+ 将来拡張スペース 長瀬 博
3F	櫻井 武 坂口 昌徳 Robert Greene Kaspar Vogt 裏出 良博 Michael Lazarus 佐藤 誠
2F	柳沢 正史 船戸 弘正 Qinghua Liu 林 悠
1F	事務部門・講堂・いちほらホール・西川ラウンジ

キャンパスマップ



筑波大学全体図

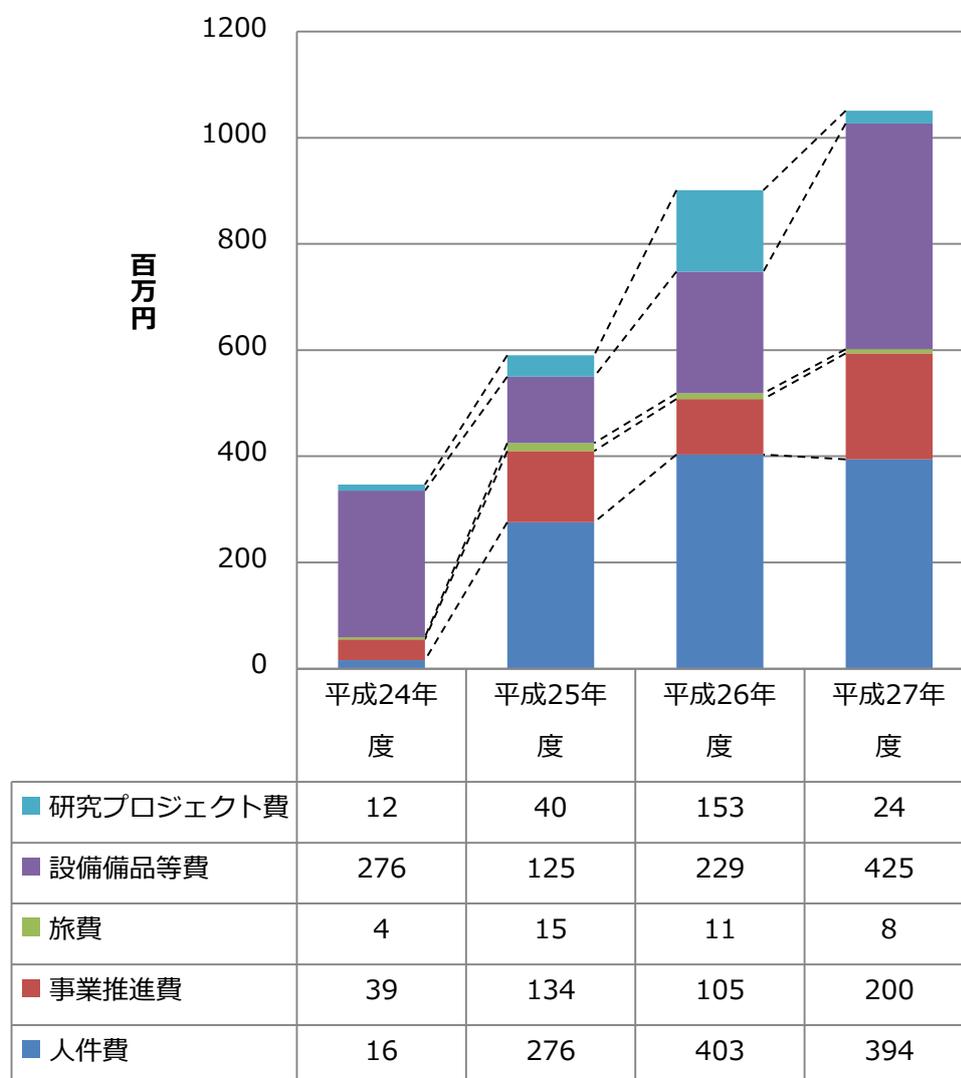


世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料1-5-1. 事業費額の推移

※拠点活動全体の事業費額の推移を棒グラフで表すこと。

事業費の年次推移



- ・ これまでの事業資金がどのような考え方で、どのような使途に供されたのかを以下に記述すること。

建物・設備の減価償却の大部分を含む「設備」項目が増加したため、研究プロジェクト費が急速に増加した。支出から減価償却を差し引いた残りのうち、人件費は約70%を占める。人件費は固定費であるため、その一部をプロジェクト経費から外部競争的資金に移すことで削減する必要がある。海外渡航やプロジェクト活動のための経費は、国際的な研究協力を促進し、世界から「見える」拠点形成のために用いられる。研究活動のために獲得した外部資金はAppendix2-6に記載した。

世界トップレベル研究拠点プログラム

添付様式1-5-2

添付資料1-5-2. 平成27年度 事業費（為替レート：1ドル＝円）

○拠点活動全体

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・拠点長、事務部門長	45
	・主任研究者 12人	73
	・その他研究者 32人	194
	・研究支援員 7人	26
	・事務職員 14人	56
	計	394
事業推進費	・招へい主任研究者等謝金 〇人	0
	・人材派遣等経費 3人	15
	・スタートアップ経費 8人	17
	・サテライト運営経費 2ヶ所	17
	・国際シンポジウム経費 1回	3
	・施設等使用料	54
	・消耗品費	11
	・光熱水料	63
	・その他	20
		計
旅費	・国内旅費	1
	・外国旅費	6
	・招へい旅費 国内〇人、外国〇人	1
	・赴任旅費 国内〇人、外国〇人	0
	計	8
設備備品等費	・建物等に係る減価償却費	
	・設備備品に係る減価償却費	425
	計	425
研究プロジェクト費	・運営費交付金等による事業	
	・受託研究等による事業	24
	・科学研究費補助金等による事業	
	計	24
合計	合計	1051

(単位：百万円)

平成27年度W P I 補助金額	519
平成〇年度施設整備額	0
・〇〇棟新営 〇㎡、前払金	
・〇〇棟改修 〇㎡	
・その他	
平成27年度設備備品調達額	11
・ドラフトチャンバー低風量型 2台	4
・卓上フード 1台	3
・中央実験台試薬棚付	2
・その他	2

○サテライト等関連分

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・主任研究者	/
	・その他研究者 3人	
	・研究支援員	
	・事務職員	
	計	17
事業推進費		
旅費		
設備備品等費		
研究プロジェクト費		
合計	合計	17

筑波大学

IIIS

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料 2-1. 代表的な研究成果を裏付ける論文一覧

- ・ 「2. 拠点の研究活動」の「2-1. 研究成果」で挙げた代表的な研究成果[1]~[10]を裏付ける論文を挙げ (40編以内)、それぞれについてその意義を10行以内で解説すること。
- ・ それぞれの論文は箇条書きとし、著者名・発行年・雑誌名・巻号・掲載ページ・タイトルを記載すること。(記載順番は様式中で統一してあればこの限りではない) なお、著者が複数ある場合には、拠点の研究者に下線を記すこと。
- ・ 著者が多数 (10名以上) の場合は、全著者名を記載する必要はない。

[2] 扁桃体延長部と覚醒システムとの相互作用 (櫻井/坂口研)

1. Sakurai T (2014) *Nat Rev Neurosci* **15**: 719–731. The role of orexin in motivated behaviours.

動機づけ行動と報酬探索行動の制御におけるオレキシンの役割に関するレビュー。感情的に突出した出来事に対応してオレキシンニューロンが活性化されるメカニズムや、オレキシン系がどのように動機づけ行動を支えているかについて解説した。

2. Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M (2014) *J Clin Invest* **124**: 604–616. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways.

本論文では、重篤なナルコレプシー症状を呈する $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$ マウスにおいて、青斑核 (LC) のノルアドレナリン作動性ニューロンおよび背側縫線核 (DR) のセロトニン作動性ニューロンにおけるオレキシン受容体発現を回復させると、覚醒の断片化および情動脱力発作がそれぞれ特異的に阻害されることを明らかにした。このことから、DRのセロトニン作動性と、LCのノルアドレナリン作動性ニューロンは、オレキシンニューロン依存的な睡眠覚醒制御においてそれぞれ異なる役割を果たしていることが示唆された。

3. Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Hondo M, Miyakawa T, Yanagisawa M, Mieda M, Sakurai T (2013) *J Neurosci* **33**: 14549–14557. Orexin receptor-1 in the locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation.

$Ox1r^{-/-}$ マウスでは、手がかりおよび文脈恐怖条件付けの両方において、すくみ反応に障害が現れる。青斑核ノルアドレナリン作動性ニューロン (LC-NA) は、手がかり・文脈恐怖条件付けテスト後に活性化されるが、 $Ox1r^{-/-}$ マウスにおいては活性化される細胞数が有意に減少した。 $Ox1r^{-/-}$ マウスのLC-NAニューロンにおいてアデノ随伴ウイルスにより $OX1R$ を発現させると、聴覚キューに対するすくみ反応が野生型マウスと同等なレベルまで回復した。これらの結果は、LC-NAニューロンにおける $OX1R$ が、手がかり依存的な恐怖記憶の形成および回復において重要な役割を果たすことを示唆する。

[3] 中脳辺縁系の睡眠覚醒制御機構における役割 (Lazarus 研究室)

4. Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF (2012) *Trends Neurosci* **35**: 723–732. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior?

本論文では、基底核 (BG) における睡眠覚醒調節の解剖学および分子メカニズムについて議論し、行動プロセスの統合と、皮質活性化を通じた覚醒の誘導に、側坐核 (NAc) のアデノシンおよびドーパミン受容体が関与している可能性を示した。

5. Lazarus M, Chen JF, Urade Y, Huang ZL (2013) *Curr Opin Neurobiol* **23**: 780–785. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness

基底核 (BG) は、運動機能、習慣形成、報酬/依存行動を調節する機能単位として作用するが、BGが覚醒状態をいかに維持し、睡眠を抑制するかについては議論が始まったばかりである。神経毒性損傷、薬理学的アプローチおよび遺伝子改変動物の行動分析により、線条体および淡蒼球が睡眠覚醒制御に重要であることが明らかになった。本レビューでは、BGにおける睡眠覚醒調節のための解剖学および分子メカニズムを議論し、側坐核が行動プロセスをアデノシンおよびドーパミン受容体を介して覚醒状態を統合する妥当なモデルを提案した。

6. Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, Qu WM, Huang ZL, ..., Hayaishi O, Urade Y, Chen JF (2011) *J Neurosci* **31**: 10067–10075. Arousal Effect of Caffeine Depends on Adenosine A_{2A} Receptors in the Shell of the Nucleus Accumbens.

カフェインはアデノシンと逆の作用を示し、覚醒を促進する。Cre/lox技術で作製したアデノシンA_{2A}受容体 (A_{2A}R) コンディショナルノックアウトマウスや、A_{2A}R短鎖ヘアピンRNAを有するアデノ随伴ウイルスによる局所感染で遺伝子発現を抑制することにより、基底核におけるA_{2A}Rの特異的な役割を調べた。側坐核 (NAc) shellにおいて選択的にA_{2A}Rを欠損させると、覚醒に対するカフェインの効果を無効化することが明らかとなった。カフェインがA_{2A}Rアンタゴニストとして有効であるためには、NAc shell内ニューロンの興奮性A_{2A}Rはアデノシンによって強く活性化される必要がある。これらの研究により、NAcニューロンのA_{2A}Rの活性化が覚醒システムの抑制に寄与し、カフェインが「アデノシンブレーキ」を無効化して覚醒を促進することが示唆された。

[4] 徐波睡眠における皮質ニューロンのネットワーク (Greene/Vogt 研究室)

7. Bjorness T, Dale N, Mettlach G, Fienberg A, Sonneborn A, Sahin B, Yanagisawa M, Bibb H, Greene R (2016) *J Neurosci* **36**(13): 3709–3721. An Adenosine-Mediated Glial-Neuronal Circuit for Homeostatic Sleep. **J Neuroscience* featured publication

本稿では、覚醒中における睡眠ニーズの蓄積と徐波活動時の睡眠圧の解放を制御するアデノシンシグナル伝達の役割について論じ、睡眠調節において徐波活動が中心的要素であることを示した。今後、徐波活動とその制御の背景にあるメカニズムをさらに調査する。

8. Jaafari N, Vogt KE, Saggau P, Leslie LM, Zecevic D, Canepari M. (2015) *Adv Exp Med Biol* **859**:103–25. Optical investigation of neuronal circuits. Combining Membrane Potential Imaging with Other Optical Techniques.

膜電位イメージング法を改良し、ケージド薬理的化合物およびオプトジェネティクスなどの光学技術と組み合わせるための技術について解説したレビュー。

9. Willadt S, Canepari M, Yan P, Loew LM, Vogt KE. (2014) *Front Cell Neurosci* **8**:311. Combined optogenetics and voltage sensitive dye imaging at single cell resolution.

本論文では、光学的な方法のみで神経回路を解析することに初めて成功した例について述べた。電圧イメージングとオプトジェネティクスを組み合わせることで、特定のニューロンを刺激し、同時にそれらが埋め込まれているネットワークの応答を記録することができる。これらの技術を *in vivo* に適用することも検討中である。

[5] 成体脳の新成ニューロンと睡眠および記憶の関係 (櫻井/坂口研究室)

10. Sakaguchi M and Okano H. (2012) *Dev Neurobiol* **72**(7):1059–67. Neural stem cells, adult neurogenesis and galectins: from bench to bedside.

脊髄損傷や脳虚血などのさまざまな神経疾患を治療するため、ガレクチン-1の臨床応用について研究を行なった。霊長類の疾患のモデルにおいて、このタンパク質は改善効果を示すことが明らかとなった。動物モデルで得られた知見をヒトに応用する際の潜在的な障壁についても議論した。

11. Hirota Y, Sawada M, Kida Y, Huang SH, Yamada O, Sakaguchi M, Ogura T, Okano H, Sawamoto K. (2012) *Stem Cells* **30**(8):1726–33. Roles of planar cell polarity signaling in maturation of neuronal precursor cells in the postnatal mouse olfactory bulb.

我々は、成体ニューロン新生や睡眠科学、記憶などの研究分野の知見と技術を統合してきた。今回、岡野博士のグループと共同で、パーキンソン病の霊長類モデルの睡眠について研究を行なった。マウスモデルでの知見を前臨床段階に進めるのに役立つであろう。

12. Sakaguchi M and Hayashi Y. (2012) *Mol Brain* **5**:32. Catching the engram: strategies to examine

the memory trace.

記憶痕跡（エンGRAM）は記憶研究における重点のひとつである。遺伝学および光学における技術革新は、記憶の物理的実体、いわゆる記憶エンGRAMの発見に大きく貢献した。本論文では、記憶エンGRAMを見出す研究の包括的な概要について論じた。我々は、オプトジェネティクスを含む高度な技術を利用し、睡眠と記憶研究に関するアイデアを提示した。

13. Arruda-Carvalho M, Sakaguchi M, Akers KG, Josselyn SA, Frankland PW. (2011) *J Neurosci* **31**(42):15113-27. Post-training ablation of adult-generated neurons degrades previously-acquired memories.

この論文で著者らは、海馬の成体新生ニューロンが記憶をコードする可能性があることを明らかにした。学習前に成熟した成体ニューロン群を選択的に除去しても、新たな文脈的恐怖または水迷路記憶の形成には影響を与えないが、学習後に同集団を除去すると海馬の記憶に影響を与えることなく既存の記憶を低下させた。これらの成体新生ニューロンの除去により、学習後1カ月でさえ同等の記憶低下が生じることがわかった。

14. Arruda-Carvalho M, Akers KG, Guskjolen AJ, Sakaguchi M, Josselyn S, Frankland PW. (2014) *J Neurosci* **34**(47):15793-803. Post-training ablation of adult-generated olfactory granule cells degrades odor-reward memories.

本研究では、海馬の成体新生ニューロンだけでなく、嗅覚系の成体新生ニューロンも、学習後に記憶情報をコードすることができることを示した。匂い関連記憶はノンレム睡眠中に繰り返し使われ記憶を再活性化することから、睡眠中に成体新生ニューロンを刺激することにより、匂いによって惹起される記憶の再活性化を行ない、睡眠中の記憶強化のメカニズムを明らかにしていく。

15. Fujinaka A, Li R, Hayashi M, Kumar D, Changarathil G, Naito K, Miki K, Nishiyama T, Lazarus M, Sakurai T, Kee N, Nakajima S, Wang SH, Sakaguchi M. (2016) *Mol Brain* **9**:2. Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice.

著者らは、恐怖記憶が他の無関係な記憶と結びつく脆弱な時間帯があることを発見した。つまり、膨大な心理的ストレスを経験した人は、トラウマ記憶が一般化されるおそれのある因子に曝さないようにケアする必要があることを示唆している。さらに、この現象は睡眠とも興味深い相関を示すことが見出されている。

16. Sakaguchi M, Kim K, Yu LMY, Hashikawa Y, Sekine Y, Okumura Y, Kawano M, Hayashi M, Kumar D, Boyden ES, McHugh TJ, Hayashi Y. (2015) *PLoS ONE* **10**(6): e0130163. Inhibiting the activity of CA1 hippocampal neurons prevents the recall of contextual fear memory in inducible ArchT transgenic mice.

著者らは、光感受性タンパク質ArchTを遺伝子工学スイッチであるtTAで発現させることができる新規トランスジェニックマウス系統を開発した。この優れた技術を用いて、記憶に関わる海馬のArchT発現ニューロンに光を照射することにより、記憶検索を一時的に抑制することができることを明らかにした。このマウスは、睡眠中に記憶の再活性化を一時的に阻害するのに用いることができるため、記憶の再活性化と睡眠の機能的相関を直接的に探ることができる。

[6] レム睡眠の機能の解明（林研究室）

17. Hayashi Y (co-corresponding author), Kashiwagi M, Yasuda K, Ando R, Kanuka M, Sakai K, Itohara S (co-corresponding author). (2015) *Science* **350**: 957-961. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice.

本研究では、レム睡眠からノンレム睡眠への遷移において重要な役割を果たす脳領域を同定し、レム睡眠を人為的に抑制できるトランスジェニックマウスを確立した。この新しいマウスモデルを用いて、レム睡眠はノンレム睡眠中の徐波活動を促進することを示した。徐波は記憶の統合とシナプス可塑性を促進することが知られており、著者らの研究はレム睡眠がこれらの事象にとって重要であることを示唆している。

[9] オレキシン受容体作動薬の設計と合成（長瀬研究室、柳沢／船戸研究室）

18. Saitoh T, Nagase H. (2016) *MEDCHEM NEWS* 26:90-96. Design and Synthesis of Non-peptidic Orexin Receptor Agonists.

世界初のオレキシン受容体アゴニストであるYNT-185の発見と、野生型マウスにおけるin vitro、in vivoでの同化合物の薬理学的効果に関するレビュー。

19. Nagahara T, Saitoh T, Kutsumura N, Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Kuroda D, Gouda H, Kumagai H, Fujii H, Yanagisawa M, Nagase H. (2015) *J Med Chem* 58:7931-7937. Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists. *Selected as a "Featured Article"

オレキシンは、2つのGタンパク質共役受容体、オレキシン受容体1 (OX1R) および2 (OX2R) に作用し、睡眠/覚醒を調節する神経ペプチドのファミリーである。オレキシン受容体アゴニスト、特にOX2Rアゴニストは、睡眠障害ナルコレプシー/カタレキシムの決定的な治療に有用であることが、遺伝的および薬理的な証拠から示唆されている。著者らは、4'-methoxy-N,N-dimethyl-3'-[N-(3-[[2-(3-methylbenzamido)ethyl]amino]phenyl)sulfamoyl]-(1,1'-biphenyl)-3-carboxamideが有効 (OX2RのEC50=23nM)、かつOX2R選択的 (OX1R/OX2R EC50比=70) アゴニストであることを発見した (YN-1055、論文中の化合物26)。さらに、水溶性OX2RアゴニストであるYNT-185二塩酸塩 (論文中の化合物31) を開発した。YNT-185は、YN-1055と同じ強力なアゴニスト活性 (OX2RのEC50=28nM) を示し、その二塩酸塩 (化合物31) のin vivoでのアッセイにて明らかな覚醒促進効果が確認された。

[10] 睡眠改善効果を持つ天然物の発見と作用機序の解明（裏出研究室）

20. Chen CR, Zhou XZ, Luo YJ, Huang ZL, Urade Y, Qu WM. (2012) *Neuropharmacology* 63: 1191-1199. Magnolol, a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, induces sleep via the benzodiazepine site of GABA (A) receptor in mice.

*Magnolia officinalis*の樹皮に存在する活性成分マグノロールは、GABA A受容体を介して強力な抗てんかん効果を発揮することが報告されている。マグノロールは、ノンレム睡眠およびレム睡眠エピソード数を増加させるとともに、睡眠潜時を有意に短縮し、投与後3時間にわたりノンレム睡眠およびレム睡眠の量を増加させた。免疫組織化学的研究により、視床下部の睡眠中枢である腹側視索前野ニューロンにおいて、マグノロールがc-Fos発現を増加させること、隆起乳頭体核においてc-Fos発現を減少させることが明らかになった。

21. Liu Z, Xu XH, Liu TY, Hong ZY, Urade Y, Huang ZL, Qu WM. (2012) *CNS Neurosci Ther* 18: 623-630. Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice. サフラナールはサフランの有効成分であり、鎮静作用および抗てんかん作用を有することが報告されている。サフラナールは、ノンレム睡眠の持続時間を延長、ノンレム睡眠潜伏期を短縮、低用量のペントバルビタール20mg/kgの存在下でのノンレム睡眠のデルタパワー活性を高めることが明らかとなった。免疫組織化学的評価により、サフラナールは、睡眠中枢のひとつであると考えられている腹側視索前核 (VLPO) におけるc-Fos発現を増加させ、覚醒ヒスタミン作動性結核乳頭核 (TMN) において減少させた。

22. Masaki M, Aritake K, Tanaka H, Shoyama Y, Huang ZL, Urade Y. (2012) *Mol Nutr Food Res* 56: 304-308. Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice.

Crocus sativus L. (サフラン) は神経系の疾患治療に伝統的に利用されてきた。著者らは、サフランの主要な天然形態であるクロシンが、30、100 mg/kgの用量ではノンレム睡眠量を変化させず、かつ睡眠の誘導後にも反跳性不眠などの悪影響も及ぼさないことを明らかにした。

23. Omori K, Kagami Y, Yokoyama C, Moriyama T, Matsumoto N, Masaki M, Nakamura H, Kamasaka H, Shiraishi K, Kometani T, Kuriki T, Huang ZL, Urade Y. (2012) *Sleep Biol Rhythms* 10: 38-45. Promotion of non-rapid eye movement sleep in mice after oral administration of ornithine.

オルニチンは、タンパク質合成のために遺伝的にコードされていない遊離アミノ酸であり、生理的

疲労を軽減する。著者らは、オルニチンの睡眠促進効果を検討し、オルニチン摂取（1.0および3.0 g/kg体重）が、ノンレム睡眠のパワースペクトル密度に影響を及ぼすことなく、ノンレム睡眠量を増加させることを発見した。

24. Qu WM, Yue XF, Sun Y, Fan K, Chen CR, Hou YP, Urade Y, Huang ZL. (2012) *Br J Pharmacol* **167**: 587–598. Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA(A) receptor in mice.

ホノキオールは中国のハーブの活性成分で、中国ではうつ病の治療に効果があるとされている。ホノキオール（10、20mg/kg）は、ノンレム睡眠への睡眠潜時を有意に短くし、ノンレム睡眠量を増加させた。ホノキオールは、覚醒からノンレム睡眠への状態遷移数を増加させ、その後、ノンレム睡眠から覚醒への状態遷移数を増加させた。免疫染色で検討した結果、ホノキオールは腹側視索前領域（VLPO）ニューロンにおけるc-Fos発現を増加させた。脳スライスにおける全細胞パッチクランプでは、VLPO中の睡眠促進ニューロンの興奮が認められた。

25. Cho S, Yoon M, Pae AN, Jin YH, Cho NC, Takata Y, Urade Y, Kim S, Kim JS… Huang ZL. (2014) *Psychopharmacology (Berl)* **231**: 2825–2837. Marine polyphenol phlorotannins promote non-rapid eye movement sleep in mice via the benzodiazepine site of the GABA_A receptor.

漢方薬のポリフェノール化合物は、鎮静・催眠化合物として重要視されてきた。海洋植物は、フロロタンニンとして知られる海洋ポリフェノールを有するが、潜在的に新規な供給源として認識されていない。フロロタンニン製剤は、睡眠潜時を有意に減少させ、ノンレム睡眠量を増加させることが脳波と筋電図の解析により明らかになった。PRTの催眠効果は、フルマゼニルによる前処理によって完全に消滅した。

26. Cherasse Y, Saito H, Nagata N, Aritake K, Lazarus M, Urade Y. (2015) *Mol Nutr Food Res* **59**: 2087–2093. Zinc-containing yeast extract promotes nonrapid eye movement sleep in mice.

亜鉛はヒトおよび動物にとって不可欠な微量元素で、皮質のグルタミン酸作動性ニューロンおよび海馬苔状線維のシナプス小胞に存在する。細胞外の亜鉛は、グルタミン酸およびGABA受容体を含むさまざまなシナプス標的と相互作用し、調節する可能性がある。これらの神経伝達物質が脳活動に中心的役割を果たしていることに注目し、本研究では、自発運動および脳波をモニタリングすることにより亜鉛の睡眠促進活性をマウスにおいて調べた。亜鉛を含有する酵母抽出物（40および80mg/kg）はノンレム睡眠を量依存的に増加させ、自発運動を減少させることがわかった。

27. Monoi N, Matsuno A, Nagamori Y, Kimura E, Nakamura Y, Oka K, Sano T, Midorikawa T, Sugafuji T… Urade Y. (2016) *J Sleep Res* **25**: 116–123. Japanese sake yeast supplementation improves the quality of sleep: a double-blind randomised controlled clinical trial.

アデノシンはA1およびA2a受容体を介して睡眠覚醒を制御する。興味深いことに、日本酒由来の酵母は、A2a受容体を活性化するアデノシンのアナログをin vitroで蓄積する。プラセボを用いた二重盲検クロスオーバー試験において、酒酵母の添加により徐波睡眠の最初のサイクルでデルタパワーが有意に増加することが脳波解析により明らかになった。さらに、酒酵母添加により成長ホルモンの分泌量が有意に増加した。酒酵母により、主観的睡眠と疲労の改善が確認された。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料2-3. 国内外共同研究協定締結一覧

1. 協定の相手方：秋田大学
 協定の名称：共同事業契約
 締結時期：平成25年4月から
 協定の概要：秋田大学大学院医学系研究科医学専攻・病態制御医学系精神科学講座の臨床医である清水と契約を締結してトランスレーショナルリサーチ等における共同研究を実施している。ナルコレプシー患者については臨床情報に加えて、国内で唯一、脳脊髄液中のオレキシン濃度を測定済みで症例との関連付けが可能である。短時間睡眠者（ショートスリーパー）の探索を目的としたヒト分子遺伝学的研究においては、アクチグラフを用いた解析によって裏付けが取れた複数家系が見出されている。今後、倫理委員会等の申請を行い、ゲノム解析等を予定している。
2. 協定の相手方：テキサス大学サウスウェスタン医学センター (UTSW)
 協定の名称：共同研究契約及び受託研究契約
 締結時期：平成25年11月から
 協定の概要：UTSWは柳沢機構長の20年以上に渡る研究拠点で、IIISサテライトとして密接な関係を構築している。サテライト主任研究者 (PI) はJ. Takahashi、R. Greene、C. Green、Q. Liuの4名で、各サテライトPIとはIIIS開設時から共同研究を実施しているが、研究資金の提供に合わせて共同研究契約あるいは委託研究契約を締結している。Liuとは質量分析技術を用いたリン酸化タンパク質の解析による睡眠制御神経細胞の細胞内シグナル伝達に関する研究及びENU変異体マウスを利用したフォワードジェネティクスによる本態性恐怖の分子制御メカニズムに関する共同研究を、C. Greenとは睡眠制限マウスのRNA解析に関する委託研究を、R. Greeneとはアデノシンの睡眠覚醒制御に関する睡眠恒常性の委託研究を、Takahashiとは睡眠の既日性リズム制御に関する共同研究を実施中である。Takahashiとの連携をさらに強化するため、来年度の「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム」に共同で応募して、人材交流を進めていく予定である。柳沢は、筑波大とUTSWとのjoint appointment (95:5) により両大学の教授を兼任しており、柳沢に帰属する知的財産権はjoint appointmentの比率で両大学に承継される。
3. 協定の相手方：理化学研究所脳科学総合研究センター
 協定の名称：共同研究契約
 締結時期：平成26年4月から
 協定の概要：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系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的意義の解明に関する共同研究を実施している。理研の発達障害や精神疾患のモデルマウスと、機構の確立したマウスの睡眠・覚醒制御技術を組み合わせて睡眠異常と精神疾患の因果関係を解明することを目的としており、平成27年12月には研究成果の一つをサイエンス誌に発表している。
4. 協定の相手方：東京医科大学
 協定の名称：共同研究契約
 締結時期：平成26年4月から
 協定の概要：サリドマイドの催奇形作用をもたらす分子標的がcereblonというタンパク質であることが発見されているが、催眠作用も同じ分子標的を介しているか否かを探る。
5. 協定の相手方：理化学研究所バイオリソースセンター
 協定の名称：共同研究契約
 締結時期：平成26年7月から
 協定の概要：「ENUスクリーンで得られた突然変異マウスの遺伝子マッピング解析」に関する共同研究を実施した。共同研究の成果は、本態性恐怖の分子メカニズムに迫る可能性のある候補遺伝子の同定に結び付いている。今後も関係は維持し、研究進捗に合わせて焦点を絞った連携を継続する予定である。
6. 協定の相手方：公益財団法人海洋生物環境研究所
 協定の名称：共同研究契約
 締結時期：平成26年12月から
 協定の概要：魚類における脳波解析を用いた睡眠測定技術の開発とそれを用いた実証実験を行う。

7. 協定の相手方：独立行政法人産業技術総合研究所
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年4月から
協定の概要：インド産ハーブ：Ashwagandhaの抽出物を用いて、マウスに対する睡眠調節効果を調べる。
8. 協定の相手方：長岡技術科学大学
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年4月から
協定の概要：長岡技術科学大学工学研究院中川匡弘博士と「脳波フラクタル解析の睡眠診断への応用と検証」に関して共同研究契約を締結した。本研究の目的は、長岡技術科学大学の開発した脳波フラクタル解析を睡眠の解析や診断に応用するために最適化し、測定デバイスの開発も含めて新規睡眠診断法を確立することである。共同での公的研究資金の獲得の試みを検討中である。
9. 協定の相手方：京都大学大学院薬学系研究科
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年7月から
協定の概要：京都大学薬学研究科システムバイオロジー分野の岡村均をサテライトPIに任用するとともに、睡眠と生体リズムに関する共同研究契約を締結した。本共同の目的はENUランダム変異体スクリーニングによる時差制御遺伝子の探索であり、現在研究に使用するマウス飼育設備（サーカディアンリズム測定用ラック）をARCサテライトに設置準備中であり、今後共同を加速する予定である。
10. 協定の相手方：京都大学ゲノム医学センター
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年12月から
協定の概要：京都大学ゲノム医学センターの松田文彦博士とヒトの睡眠に関わる遺伝・環境因子のゲノム疫学的研究に関して共同研究契約を締結した。本研究の目的は機構にて得られたマウスの睡眠覚醒調節遺伝子について、ヒトの当該遺伝子を長浜コホート研究の試料・情報を用いて解析することである。また逆に、ながはまコホート研究で睡眠異常遺伝子が同定されれば遺伝子の機能を、マウスを用いて検証する。効率的な基礎と臨床の成果の橋渡しも見据えた共同研究であり、平成28年度以降も積極的に進める。
11. 協定の相手方：星薬科大学
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年11月から
協定の概要：オレキシン受容体とオピオイド受容体間の相互作用を分子薬理学的、遺伝薬理学的に解析する。
12. 協定の相手方：富士フイルム株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年1月から
協定の概要：平成25年度から平成27年度までは、農水省の受託研究である「優眠コンソーシアム」の枠組みの中で裏出が「睡眠改善物質の体内動態および睡眠メカニズム解明」に関する共同研究を実施し、亜鉛の睡眠作用を見出している。共同の成果は既に睡眠改善サプリメント「すっとね」として上市されている。平成28年度からは長瀬が共同創薬研究を行なう。
13. 協定の相手方：渡辺オイスター研究所
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年2月から
協定の概要：当該共同研究では、カキより発見された新規抗酸化物質投与および亜鉛投与による、マウス睡眠時脳波を含む中枢作用に及ぼす影響を検討する。
14. 協定の相手方：三笠製薬株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年4月から
協定の概要：三笠製薬と「ナルフラフィンを含む外用剤」に関する共同研究を継続している。製剤方法の検討をすることによって、上市されているナルフラフィン（長瀬が発明者の一人）のライフサイクルマネージメントを目指した研究である。製剤特許二報を出願済みで、社会への成果の実用化を目指して特許のライセンス候補複数社と交渉を行っている。

15. 協定の相手方：東レ株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年5月から
協定の概要：「ナルフラフィン塩酸塩および類縁化合物の睡眠に関する研究」を継続している。東レと共同して長瀬研究室で合成したナルフラフィン塩酸塩および類縁化合物を、柳沢研究室の薬理チームがin vitro、in vivoで睡眠に対する薬効評価を行なうものであり、本研究成果として既に特許二報を出願済みである。
16. 協定の相手方：ライオン株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年5月から
協定の概要：ライオンと「睡眠の質改善素材の作用メカニズム解明」に関する共同研究を継続している。共同研究の成果は既に睡眠改善サプリメント「グッスミン」として上市されている。
17. 協定の相手方：株式会社日清製粉グループ本社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成26年8月から
協定の概要：睡眠に作用する食品素材を探索する。動物の行動・脳波を指標とした小麦周りの食品素材の睡眠の質への影響評価を行う。
18. 協定の相手方：茨城県立こころの医療センター特別共同研究事業
協定の名称：特別共同研究事業
締結時期：平成27年3月から
協定の概要：平成27年度から5年間、茨城県病院局と「睡眠障害の臨床研究の推進」を目的に共同事業を行っている。IISでは臨床睡眠医科学研究室を設置し、発達障害などによる睡眠呼吸障害の関与の証明と治療法の開発や、睡眠や覚醒度の新規診断法の臨床的評価等の研究が予定されており、まさにIISの臨床の強化による社会への成果の還元が期待できる。
19. 協定の相手方：西川産業株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成27年4月から
協定の概要：平成28年度も、西川産業と「寝具が睡眠に及ぼす影響」に関する共同研究を継続する。寝具が睡眠に多大な影響を与えることは日常的に経験しているが、科学的な研究や検証は不十分であるため、寝具の睡眠におよぼす影響をヒトで客観的に評価することを目的としている。体圧分散性の異なる寝具を用いて寝具の睡眠に対する影響を正確かつ詳細に評価中である。睡眠の満足度の客観的なマーカーとなりうる指標に関して成果が出つつある。
20. 協定の相手方：大日本住友製薬株式会社
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成28年3月から
協定の概要：大日本住友製薬と「レム睡眠行動障害（RBD）モデルマウスを利用した治療薬の探索研究」を開始することとなり平成28年3月31日に締結した。RBDはレム睡眠の時期に体が動き出してしまう睡眠障害の1つである。基礎疾患として、パーキンソン病、レヴィ小体病などいくつかの原因が考えられているが、約半数は基礎疾患を持たず原因不明であり、治療法の開発が求められている。機構が独自に開発したRBDモデルマウスを用いて、既存市販薬や大日本住友製薬が合成した化合物を用いて、RBDモデルマウスにおいて観察される睡眠障害や行動障害に対する薬理作用を検討し、治療薬開発の研究を行なう。
21. 協定の相手方：JAXA宇宙医学生物学研究室
協定の名称：共同研究契約
締結時期：平成28年3月から
協定の概要：JAXAの古川宇宙飛行士が領域代表となって10グループが共同で申請した科学研究費助成事業 新学術領域研究「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」が採択され、平成27年8月からJAXA宇宙医学生物学研究室と共同研究を開始した。平成27年度には、JAXAの宇宙飛行士養成棟に設置されている閉鎖環境適応訓練設備内で2週間の閉鎖環境負荷を与えて、ストレス状態をよく反映するストレスマーカー候補の絞り込みを行う試験が実施された。IISは、アクチグラフや脳波のデータの提供を受けるとともに、睡眠問診票について解析を行うことで、閉鎖ストレスが睡眠にどのような影響を与えたか検討する。

協定の名称：共同研究契約

締結時期：平成28年3月から

協定の概要：JAXAの古川宇宙飛行士が領域代表となって10グループが共同で申請した科学研究費助成事業新学術領域研究「宇宙からひも解く新たな生命制御機構の統合的理解」が採択され、平成27年8月からJAXA宇宙医学生物学研究室と共同研究を開始した。平成27年度には、JAXAの宇宙飛行士養成棟に設置されている閉鎖環境適応訓練設備内で2週間の閉鎖環境負荷を与えて、ストレス状態をよく反映するストレスマーカー候補の絞り込みを行う試験が実施された。IISは、アクチグラフや脳波のデータの提供を受けるとともに、睡眠問診票について解析を行うことで、閉鎖ストレスが睡眠にどのような影響を与えたか検討する。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料2-4. 主な賞の受賞・招待講演・基調講演等一覧

1. 主要な賞の受賞

- ・既に受賞したあるいは内定しているもの（国際的に認知されている賞）について新しいものから順に記載すること
- ・それぞれの受賞について、受賞者名、賞の名前、受賞年を記すこと。なお、共同受賞の場合には、拠点関係者に下線を記すこと

- 1) 柳沢正史、The Walter B. Cannon Memorial Award, American Physiological Society、2015
- 2) 深水昭吉、第19回高峰譲吉賞（日本心血管内分泌代謝学会）、2015
- 3) 長瀬 博、山崎貞一賞（一般財団法人 材料科学技術振興財団）、2014
- 4) 裏出良博、Award for Distinguished Contributions (Chinese Sleep Research Society)、2014
- 5) 柳沢正史、第17回高峰譲吉賞（日本心血管内分泌代謝学会）、2013
- 6) 長瀬 博、全国発明表彰の発明賞（公益社団法人発明協会）、2013
- 7) 長瀬 博、大河内記念技術賞（公益財団法人大河内記念会）、2013
- 8) 林 純一、第24回つくば賞（一般財団法人茨城県科学技術振興財団）、2013
- 9) Joseph Takahashi、Outstanding Scientific Achievement Award (Sleep Research Society)、2012
- 10) 櫻井 武、科学技術分野の文部科学大臣表彰の科学技術賞（文部科学省）、2012

2. 国際会議・国際研究集会での招待講演・基調講演等

- ・主要なもの10件以内について新しいものから順に記載すること
- ・それぞれの講演等について、講演者名、発表タイトル、国際会議等名、開催年を記載すること

- 1) Michael Lazarus, "A nucleus accumbens circuit in control of sleep", The 4th International Pediatric Sleep Association Congress (Taipei, Taiwan), 2016
- 2) Yu Hayashi, "Identification of a sleep regulatory circuit and implications for the function and evolution of REM sleep", JST CREST-PRESTO Joint International Symposium (Tokyo, Japan), 2015
- 3) Masashi Yanagisawa, Plenary Session "Toward solving the mystery of sleep: From reverse genetics to forward genetics in mice", Sleep2015 (Seattle, USA), 2015
- 4) Hiroshi Nagase, "Design and synthesis of novel δ opioid agonists and their pharmacologies", Drug Discovery & Therapy World Congress 2015 (Boston, USA), 2015
- 5) Yoshihiro Urade, "Why coffee wakes us up - Role of adenosine A2A receptors in the nucleus accumbens for sleep-wake regulation", World Congress on Sleep Medicine 2016 (Seoul, Korea), 2015
- 6) Yoshihiro Urade, "Key Roles of prostaglandin D2 and adenosine in sleep regulation: from pharmacological approaches to gene-knockout mice", The Joint Congress of the Inauguration

Conference of the Asia Sleep Society of Medicine (ASSM) and The 8th National Congress of the Chinese Sleep Research Society (CSRS) (Beijing, China), 2014

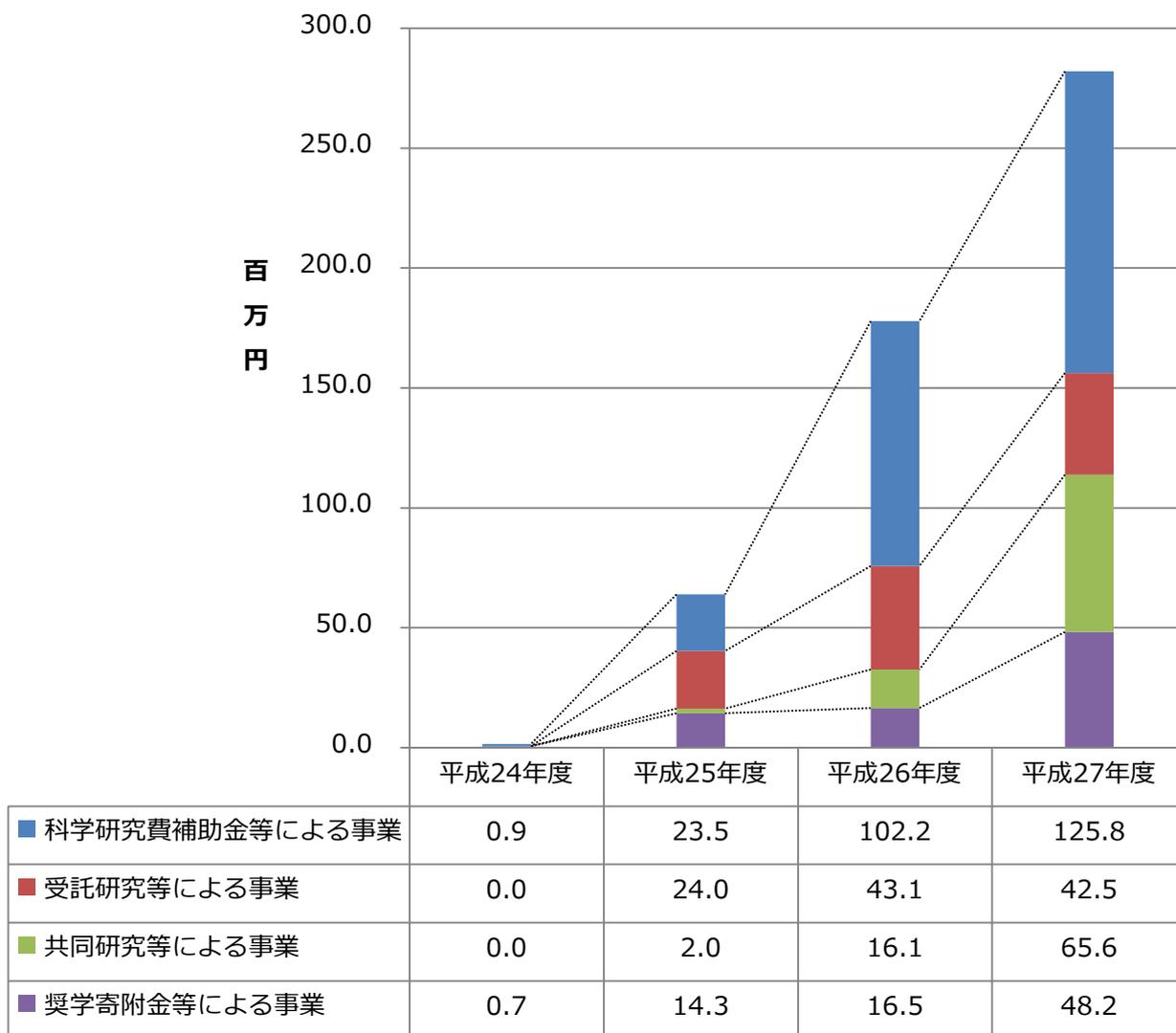
- 7) Masashi Yanagisawa, "Forward genetics of sleep in ENU-mutagenized mice", Gordon Research Conference on Sleep Regulation & Function (Galveston, USA), 2014
- 8) Masashi Yanagisawa, "Forward genetics of sleep in mice", Recent Advances and Controversies in Measuring Energy Metabolism (Tokyo, Japan), 2014
- 9) Hiroshi Nagase, "Synthesis of a novel opioid receptor agonist, SYK-146 with 1,3,5-trioxazatriquinane skeleton and its pharmacologies", DPhG Jahrestagung 2014 (Frankfurt, Germany), 2014
- 10) Masashi Yanagisawa, "Highlights of ET-13", The Thirteenth International Conference on Endothelin (Tokyo, Japan), 2013

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料2-6. 研究プロジェクト費の獲得実績

※研究プロジェクト費の獲得実績を棒グラフで表すこと。

研究プロジェクト費の年次推移



* 図表にFIRST事業、学内プログラムを含まない

・特筆すべき外部資金については、その名称と総額を含めつつ、以下で説明すること。

平成24年度

- ・ 名称：「日本学術振興会（JSPS） 「最先端研究開発支援プログラム（FIRST）」
総額：451,920,000円（代表者名：柳沢 正史教授）

・

平成25年度

- ・ 名称：「日本学術振興会（JSPS） 「最先端研究開発支援プログラム（FIRST）」
総額：397,624,215円（代表者名：柳沢 正史教授）

- ・ 名称：科学技術振興機構（JST） さきがけ

総額 15,600,000円（代表者名：林 悠助教（現准教授））

平成26年度

- ・ 名称：科学研究費助成事業 基盤S
総額：43,940,000円（代表者名：柳沢 正史教授）
- ・ 名称：科学技術振興機構（JST） さきがけ
総額：14,300,000円（代表者名：林 悠助教（現准教授））

平成27年度

- ・ 名称：科学研究費助成事業 基盤S
総額：39,000,000円（代表者名：柳沢 正史教授）
- ・ 名称：科学技術振興機構（JST） さきがけ
総額：9,360,000円（代表者名：林 悠助教（現准教授））
- ・ 名称：科学研究費助成事業 新学術領域
総額：28,470,000円（代表者名：長瀬 博教授）

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料2-8. 平成27年度の主な研究成果等に係るメディア報道一覧

※主なものを精選し、2ページ以内で作成すること

No.	日時	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内 容 概 略
1	2015. 5	メディカル朝日 2015年5月号	連載 サムライたちのクスリPART II 「ニッポン発の創薬」を目指して 第10回 ポセンタン (柳沢)
2	2015. 6	メディカル朝日 2015年6月号	連載 サムライたちのクスリPART II 「ニッポン発の創薬」を目指して 第11回 スポレキサント (柳沢)
3	2015. 7. 1	NASA公式ウェブサイト	ISS Benefits for Humanity: Hope Crystallizes (裏出)
4	2015. 7. 21	マイナビニュース 2015年7月21日	『インサイド・ヘッド』が描く“夢の仕組み”は本当!? 筑波大学教授が解説 (柳沢)
5	2015. 8. 5	nippon.com	睡眠の本質に迫る：つくばに世界最先端の研究拠点 オレキシン発見の柳沢教授がけん引
6	2015. 8. 10	ラジオNIKKEI第1 病 薬アワー	睡眠と覚醒の制御—医薬標的としてのオレキシン系 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長 柳沢 正史
7	2015. 8. 13	毎日新聞	未踏の世界へ 眠りの正体に迫る (柳沢)
8	2015. 9. 8	NHKワールド	“Medical Frontiers” Volume 5, Sleep (柳沢)
9	2015. 9. 24	日経産業新聞	医療・介護最前線レポート こころの医療センター (茨城県) 睡眠治療、歯科医と連携 (佐藤誠)
10	2015. 9. 29～ 10. 1	日刊建設工業新聞 読売新聞 Medical Tribune Aging Style	国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS) 筑波大学睡眠医科学研究棟完成 きょう開所式
11	2015. 10. 1	毎日新聞	希望新聞・茨城：関東・東北豪雨 Q & A 避難所で良い睡眠を確保するには? /茨城 (柳沢インタビュー)

12	2015. 10. 11	NHK	サイエンスZERO “眠り”のミステリー 睡眠研究最前線！ (柳沢)
13	2015. 10. 22	Medical Daily (ウェブ)	Our Dream State, REM Sleep, Influences Memory Consolidation During Other Sleep Phases
14	2015. 10. 22~27	BIGLOBEニュース 朝日新聞 読売新聞 毎日新聞 日本経済新聞 マイナビニュース ほか22件	「レム睡眠」切り替える脳細胞、マウスで発見
15	2015. 10. 23	NHKニュース	プレスリリースを受けて電話インタビュー (林)
16	2015. 12. 3	朝日新聞全国版	目覚め促す物質開発 マウスで効果 筑波大など (長瀬)
17	2015. 12. 5	毎日新聞	調べました Q「羊を数えても眠れない」とテレビで言っていました。私は眠れると思います…。 (柳沢インタビュー)
18	2015. 12. 27	TBS	夢の扉+ グッスリ眠れる睡眠物質！ (裏出)
19	2016. 1. 8	文藝春秋二月新春号	大特集 不透明な時代を打ち破る 新・リーダーの条件 日本を元気にする逸材125人 (柳沢インタビュー)
20	2016. 1. 25~2. 4	朝日新聞全国版 常陽新聞 Aging Style (ウェブ版)	PTSDケア 素早さがカギ マウス、関係薄い事にもおびえ 筑波大など実験 (坂口)
21	2016. 2. 4	読売新聞	知の探検 オレキシンと睡眠 睡眠障害の治療に期待 (柳沢)
22	2016. 2. 26	BSフジ	革新のイズム (柳沢)
23	2016. 3. 14	日経産業新聞	知を拓く 眠り操る物質 革新導く (柳沢)

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料3. 代表的な融合研究の成果論文一覧

- ・融合研究の成果を裏付ける論文のうち代表的なものを10編以内を挙げ、それぞれについて10行以内で解説すること。
- ・それぞれの論文は箇条書きとし、著者名・発行年・雑誌名・巻号・掲載ページ・タイトルを記載すること。(記載順番は様式中で統一してあればこの限りではない) なお、著者が複数ある場合には、拠点の研究者に下線を記すこと。
- ・著者が多数(10名以上)の場合は、全著者名を記載する必要はない。

1. Lee IT, Chang AS, Manandhar M, Shan YL, Fan JM, Izumo M, Ikeda Y, Motoike T, Dixon S, Seinfeld JE, Takahashi JS, Yanagisawa M. (2015) *Neuron* **85**(5): 1086–1102. Neuromedin S-Producing Neurons Act as Essential Pacemakers in the Suprachiasmatic Nucleus to Couple Clock Neurons and Dictate Circadian Rhythms.

著者らは、視交叉上核にあるニューロメジンSを産生する神経細胞群が、行動リズムの生成において重要であることを示した。

2. Nagahara T, Saitoh T, Kutsumura N, Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Kuroda D, Gouda H, Kumagai H, Fujii H, Yanagisawa M, Nagase H. (2015) *J. Med. Chem.* **58**(20): 7931–7937. Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists.

遺伝学的・薬理的な研究により、オレキシン受容体アゴニストの中でも特にOX2Rがナルコレプシーやカタプレキシーといった睡眠障害の治療に非常に効果があることが示唆された。この論文では、有効的かつOX2R選択的に作用し、明確な覚醒促進効果を示すアゴニストを発見したことを報告した。

3. Cherasse Y, Saito H, Nagata N, Aritake K, Lazarus M, Urade Y. (2015) *Mol. Nutr. Food Res.* **59**(10): 2087–2093. Zinc-containing yeast extract promotes nonrapid eye movement sleep in mice.

本論文は、人間や動物にとって必須微量元素である亜鉛が睡眠を引き起こすことを明らかにした。亜鉛含有酵母エキスは、ノンレム睡眠の総量を増加させ、活動量を低下させた。一方で、レム睡眠の量は変化せず、不眠症の再発がみられた。この研究は、睡眠改善のための新たなサプリメント開発へ、新たな道を切り開いた。

4. Wang ZQ, Liu SM, Kakizaki M, Hirose Y, Ishikawa Y, Funato H, Yanagisawa M, Yu YH, Liu QH. (2014) *J. Biol. Chem.* **289**(46): 31950–35959. Orexin/Hypocretin Activates mTOR Complex 1 (mTORC1) via an Erk/Akt-independent and Calcium-stimulated Lysosome v-ATPase Pathway.

神経ペプチドであるオレキシンが欠損するとナルコレプシーを発症することが知られていたが、オレキシンシグナル経路の下流部分については明らかになっていない。著者らは、オレキシンが細胞増殖と代謝の中心的調節因子であるmTORシグナル経路を活性化することを示した。このことは、TORC1経路がオレキシン/CPCRシグナル経路の下流で作用し、生理や代謝過程において重要であることを示唆している。

5. Kardon AP, Plgar E, Hachisuka J, Snyder LM, Cameron D, Savage S, Cai X, Karnup S, Nagase H, Ross SE et al. (2014) *Neuron* **82**: 573–586. Dynorphin Acts as a Neuromodulator to Inhibit Itch in the Dorsal Horn of the Spinal Cord.

メントールや他の痒み抑制物質によってなぜ痒みが抑制されるのか、その神経基盤や神経調節の基本メカニズムは解明されていない。著者らは、脊髄抑制性介在ニューロンの特定の細胞群(B5-I)を発見し、B5-I から分泌されるダイノルフィンが掻痒の神経伝達物質として重要であることを明らかにした。

6. Kaneko K, Mizushige T, Miyazaki Y, Lazarus M, Urade Y, Yoshikawa M, Kanamoto R, Chinata K. (2014) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **306**(4): R265–R272. δ -Opioid receptor activation stimulates normal diet intake but conversely suppresses high-fat diet intake in mice.

オピオイドの中心システムは、広範に分布し、食物摂取を調節する神経ネットワークと関わりがある。私たちは、中心 δ -オピオイド受容体の活性化により、食餌摂取が正常に促進されることだけで

なく、反対に高脂肪食摂取が抑制されることを明らかにした。

7. Xu Q, Xu XH, Qu WM, Lazarus M, Urade Y, Huang ZL. (2014) *Pharmacol Biochem Behav.* **116**: 129–136. A mouse model mimicking human first night effect for the evaluation of hypnotics.

ヒトにおける第一夜効果（FNE）は、慣れない環境下におかれたときに睡眠潜時の増加および総睡眠量の減少がみられるのが特徴であるが、この急性不眠のメカニズムや治療法は明らかになっていない。私たちは、慣れないケージの中でマウスを飼育することによって急性不眠症を引き起こすFNEモデルを開発した。マウスは、ヒトのFNEと同様の表現型を示した。またゾルピデムとラクロプリドが、急性不眠症を予防するための有用な薬剤になることが示唆された。

8. Suzuki A, Sinton CM, Greene RW, Yanagisawa M. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**(25): 10288–10293. Behavioral and biochemical dissociation of arousal and homeostatic sleep need influenced by prior wakeful experience in mice.

睡眠デマンドと眠気には単純な正の相関があるが、この関係性について詳細なメカニズムは明らかにされていなかった。著者らは、睡眠デマンドと眠気は別々に制御されるか、むしろ完全に分離している可能性があることを明らかにした。さらに、リン酸化プロテオーム解析により、行動学的パラメーターの変化と相関のある生化学的マーカーを発見した。

9. Wolburg H, Mogk S, Scker S, Frey C, Meinert M, Schonfeld C, Lazarus M, Urade Y, Kubota BK, Duszenko M. (2012) *PLoS One* **7**(3): e34304. Late stage infection in sleeping sickness.

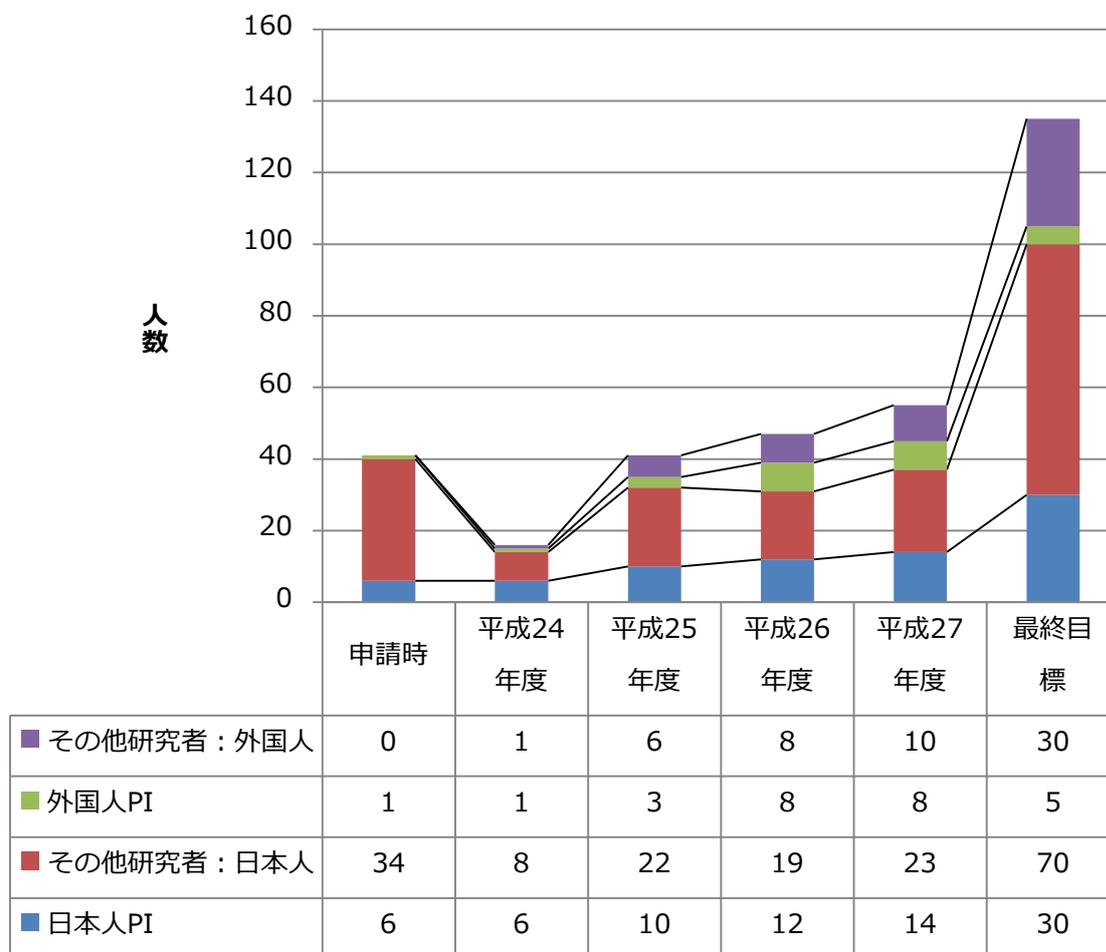
トリパノソーマは睡眠障害の原因であるが、この寄生虫がどのように脳内に到達し、影響を及ぼしているかについて明らかな証拠はまだ見つかっていない。著者らは、トリパノソーマが脳にコロニーを作るのではなく、グリア境界膜のすぐ近くか、もしくはその中に存在し、そこから血管に侵入して睡眠覚醒サイクルを乱すことを明らかにした。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-2. 全研究者中の外国人研究者比率の年次推移

※申請時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。

外国人研究者比率の年次推移



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料4-3. ポスドクの国際公募の実施と応募・採用状況

・ 応募人数、採用人数の欄の下端に<外国人研究者数, %>としてそれぞれ内数を記載すること。

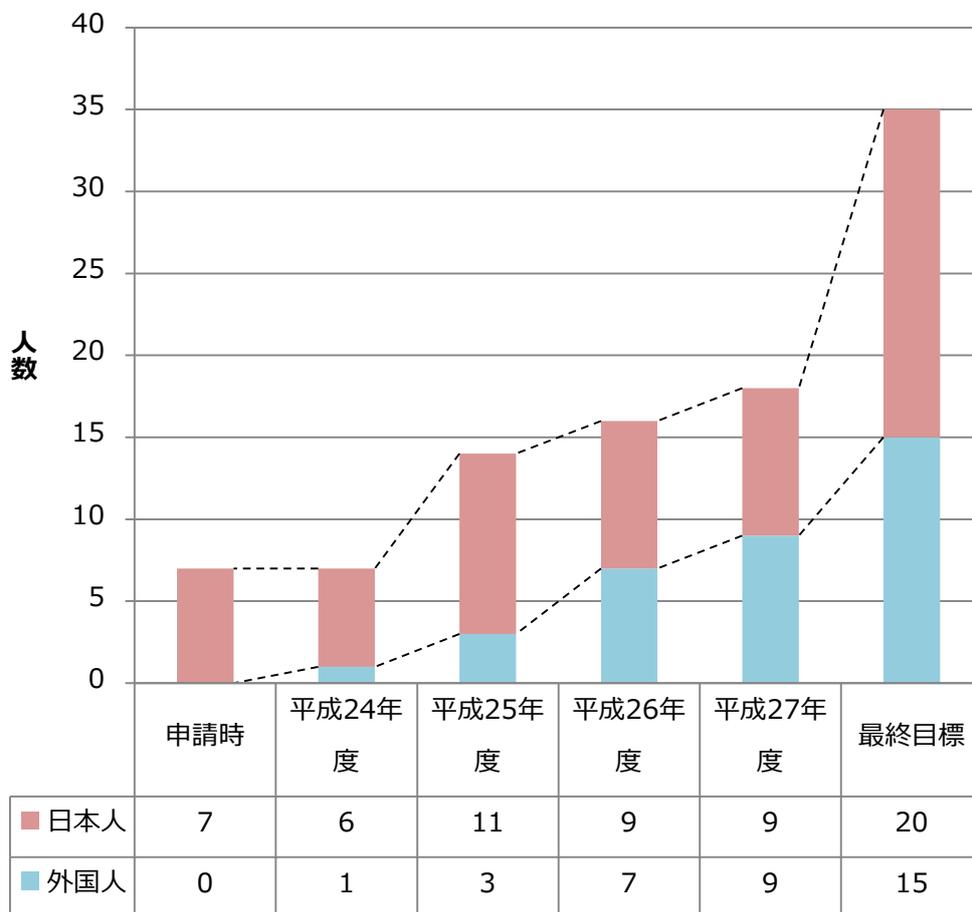
年度	応募人数	採用人数
平成24年度	3 <1, 33%>	3 <1, 33%>
平成25年度	169 <158, 93%>	12 <4, 33%>
平成26年度	123 <114, 93%>	9 <3, 33%>
平成27年度	98 <97, 99%>	4 <3, 75%>

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-4. 外国人ポスドク比率の年次推移

※申請時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。

外国人ポスドク比率の年次推移



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料4-5. ポスドクの就職状況

・1名につき、1行で作成すること。記入欄が足りない場合は、適宜追加してもよい。

拠点所属期間	前職機関・所在国名	役職・就職先機関・所在国名	国籍
平成25年2月1日～平成25年3月31日	理化学研究所・日本	准教授・筑波大学・日本	日本
平成25年2月1日～平成25年8月31日	筑波大学・日本	リサーチ・アドミニストレーター・筑波大学・日本	日本
平成25年3月1日～平成25年12月31日	大阪バイオサイエンス研究所・日本	研究員・インディアナ大学・米国	インド
平成25年4月1日～平成25年11月30日	株式会社グリーンソニア・日本	就職先機関不明	日本
平成25年4月1日～現在	ハーバード大学・米国		日本
平成25年4月1日～現在	大阪バイオサイエンス研究所・日本		日本
平成25年4月1日～平成25年11月30日	金沢大学・日本	助教・筑波大学・日本	日本
平成25年7月1日～平成26年6月30日	テキサス大学・米国	特任助教・東京大学・日本	日本
平成25年7月1日～現在	大阪バイオサイエンス研究所・日本		フランス
平成25年7月1日～平成26年9月30日	理化学研究所・日本	助教・筑波大学・日本	カナダ
平成25年8月16日～平成25年11月30日	岡山大学・日本	助教・筑波大学・日本	日本
平成25年9月1日～平成25年11月30日	武田薬品工業株式会社・日本	准教授・筑波大学・日本	日本
平成25年10月1日～現在	大阪バイオサイエンス研究所・日本		日本
平成26年2月16日～現在	バーゼル大学・スイス		ドイツ
平成26年3月1日～現在	フリードリッヒ・ミーシェル研究所・スイス		カナダ
平成26年4月1日～現在	大阪大学・日本		ロシア
平成26年4月1日～現在	筑波大学・日本		日本
平成26年4月1日～現在	筑波大学・日本		日本
平成26年4月1日～現在	筑波大学・日本		日本
平成26年4月1日～平成27年3月31日	筑波大学・日本	JSPS特別研究員 (PD) ・日本	日本

平成26年4月1日～現在	筑波大学・日本		日本
平成26年6月16日～現在	テキサス大学・米国		日本
平成26年9月1日～現在	インディアナ大学・米国		インド
平成26年9月16日～平成27年9月30日	マックス・プランク精神医学研究所・ドイツ	JSPS外国人特別研究員・日本	インド
平成27年4月1日～現在	筑波大学・日本		英国
平成27年4月1日～現在	筑波大学・日本		日本
平成27年5月1日～現在	テキサス大学・米国		中国
平成27年8月1日～現在	テキサス大学・米国		中国

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-6. 国際的な研究集会の開催

年度ごとの開催回数と代表例（年度別に2件以内）を以下の表を用いて整理すること。

平成24-25年度：2回

代表例（会議名称・開催地）	参加人数
第1回 IIISシンポジウム（開催地：つくば国際会議場）	国内：169名 海外：30名
第2回 IIISシンポジウム（開催地：つくば国際会議場）	国内：121名 海外：22名

平成26年度：3回

代表例（会議名称・開催地）	参加人数
「体内時計、睡眠、代謝における動的恒常性維持機構」（第3回 IIISシンポジウム）（開催地：東京大学）	国内：215名 海外：17名
第68回藤原セミナー（開催地：IBM天城ホームステッド）	国内：39名 海外：24名

平成27年度：1回

代表例（会議名称・開催地）	参加人数
第4回 IIISシンポジウム（開催地：筑波大学睡眠医科学研究棟）	国内：126名 海外：56名

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料5-1. ホスト機関による支援の実績

1. ホスト機関からのリソース供与等（人件費、研究スペースの提供等）

筑波大学によるリソースの提供

筑波大学は、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た。

- 1) 戦略イニシアティブとして位置づけ、大学から運営費交付金として1,000万円の支援を行なった。
- 2) 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た。
- 3) 研究者にかかる人件費を、櫻井副機構長の人件費の一部として措置した。
- 4) 事務部門に参画する事務職員として、総務・経理等の主要業務に大学常勤職員3名分を措置した。また、平成27年度は7月より研究企画チームにURA1名を措置した。
- 5) 新研究棟の研究スペースのうち2,000m²の自己資金分に関する賃料5,000万円は大学が徴取したが、新棟光熱水料7,000万円は間接経費から措置した。
- 6) 平成27年9月の新研究棟竣工までの間、健康医科学イノベーション棟、プロジェクト研究棟、TARAセンター、附属病院旧病棟Eを研究スペースとして提供した。

PIのテニユア化

IIISがWPI支援期間終了後も「世界的に類を見ない研究センター」として存続できるように、筑波大学とIIISは十分な研究成果を出しているPIのテニユア化について検討を開始する。

2. 人事・予算執行面での拠点長による判断体制の確立

権限の分担

拠点内の運営に関する重要事項については、全て拠点長のトップダウン体制により決定されている。詳細は本文5-1に記載。

主任研究者会議（PI会議）

機構の設置に伴い、事務部門主導でPI会議を設置した。PI会議は、定期的にPIが拠点長に意見を具申し相互に議論をし、機構に係る重要事項を決定する会議である。詳細は本文5-1に記載した。

IIIS人事委員会

IIISに人事委員会を設置し、研究者の任用制度を整備した。詳細は本文5-1に記載。

研究成果評価システムと能力連動型俸給制度の導入

平成27年度から筑波大学において、研究者の発表論文や著作等の研究内容と獲得外部資金及び産官学連携を指標とした新たな研究に関する定量的評価指標が策定されつつある。現在は、本制度を積極的に活用して、研究者の能力連動型俸給制度に反映させることも検討中である。詳細は本文5-3に記載した。

3. 機関内研究者集結のための、他部局での教育研究活動に配慮した機関内における調整

教員認定

現時点で、人間総合科学研究科生命システム医学専攻では10名、人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻では9名、ヒューマンバイオロジー学位プログラムでは9名、数理物質科学化学専攻では1名が教員認定を受けている。

4. 従来とは異なる手法による運営の導入に向けた機関内の制度整備

(例：英語環境、能力に応じた俸給システム、クロスアポイントメント、トップダウン的な意志決定システム等)

事務部門の構成

事務部門長の指揮のもと、総務、会計、研究企画、広報連携の4チームでの運営が行なわれている。

英語の公用語としての使用およびバイリンガル職員の雇用

拠点での公用語としての英語使用が徹底され、約60%の事務職員（他者には代えられない特別なスキルを有する者を除く）がバイリンガルという環境を整えた。

ジョイント・アポイントメント制度

筑波大学およびUTSW両方に機構長のポジションを確保するため、ジョイント・アポイントメント制度が平成26年3月より筑波大学に導入された。

5. インフラ（施設（研究スペース等）、設備、土地等）利用における便宜供与

新研究棟の建築費の支援

平成27年度に地上6階建て、延べ面積およそ8000㎡（内2000㎡自己資金）の睡眠医科学研究棟が竣工したが、建築費約38億円（補助金20億円）のうち（不足分18億円）を自己資金から支援した。

6. その他

Tsukuba Short-time Study Program (TSSP)

以下のように示すように、TSSPを利用して多数の海外留学生を受け入れている。

身分/職位	指導教官	国籍	受入開始日	滞在日数 (日)
医学部学生	坂口昌徳	台湾	2014/7/47	54
大学院生(博士)	ラザルス・ミハエル	中国	2014/8/29	6
技術職員	チンファ・リウ	日本	2015/6/1	61
医学部学生	カスパー・フォクト/柳沢正史	アメリカ	2015/5/25	68
医学部学生	林悠	イギリス	2015/7/20	365
大学院生(修士)	坂口昌徳	インド	2015/6/2	89
医学部学生	坂口昌徳	台湾	2015/7/14	55
医学部学生	坂口昌徳	台湾	2015/7/14	55
大学院生(博士)	坂口昌徳	タイ	2016/1/18	90
大学院生(修士)	ラザルス・ミハエル	ドイツ	2016/1/4	61

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料5-2. 女性研究者数

※以下の各欄の女性研究者数及び総数に対する割合を記載し、総研究者を下段に記載すること。

	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	最終目標
研究者	6, 38%	12, 29%	13, 28%	15, 28%	35, 30%
	16	41	46	54	115
主任研究者	0, 0%	0, 0%	2, 10%	2, 9%	1, 7%
	7	13	20	22	15
その他の 研究者	6, 67%	12, 43%	11, 42%	13, 41%	34, 34%
	9	28	26	32	100