

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

平成28年度拠点構想進捗状況報告書 (中間評価後)

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 (IIIS)	拠点長名	柳沢 正史

全様式共通の注意事項：

※特に指定のない限り、平成29年3月31日現在の内容で作成すること。

※本年度のフォローアップは中間評価後に見直した拠点構想に基づいて行うため、本報告書は見直した拠点構想の観点から記述すること。

※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。

拠点構想進捗状況の概要 (2ページ以内に収めること)

1. 世界最高水準の研究

睡眠は誰もが毎日経験する行動であるが、睡眠の極めて基本的なメカニズムは現在まだ知られていない。睡眠は未だにブラック・ボックスであるが、その医学的・社会的重要性は極めて明らかである。熟睡の不足は、記憶および意思決定をはじめとする高次脳機能の低下を引き起こすだけでなく、うつなどの気分障害や、メタボリックシンドロームのリスクも増加させる。日本における睡眠障害による経済的損失は年間3.5兆円と推定される。睡眠障害の問題を解決するために、我々は以下のように主な目標を定めた。

1. 睡眠/覚醒制御の基本メカニズムの解明
2. 睡眠障害および関連疾患の分子病態の解明
3. 睡眠障害の治療法の開発

第1の目標への取り組みとして、8名のPIが分子および神経細胞メカニズムの解析ならびに睡眠・覚醒を調節する神経ネットワークの作動原理の解明を行っている。我々は、睡眠/覚醒の制御に関与する新規遺伝子を同定するために、仮説に依存しない遺伝学的アプローチも使用する。第2の目標については、遺伝子改変マウスモデルを用いて各種睡眠障害の分子病態を研究する。第3の目標達成に向けては、新薬候補を初めとして天然物に基づく睡眠促進サプリメントや機能性寝具等を含む睡眠障害の早期介入法を開発する。

トランスレーショナルリサーチの実現は「睡眠科学」確立に向けた我々の挑戦である。我々は、基礎生物学/創薬科学における研究成果を実験医学および/または臨床研究につなげることを目指している。トランスレーショナルリサーチの実施のために主に共同研究・研究連携を増加拡大することに力を注いできた。

我々が開発する睡眠障害用新規治療法の広範な使用を実現・推奨するためには製薬会社を初めとする健康産業との協力が不可欠である。したがって我々は、知的所有権の確保を徹底し、企業との共同研究および企業へのライセンス供与の機会を追求する。

2. 融合研究の推進

3つの目標の達成に向けては、新たな学際的研究領域である「睡眠科学」を確立するための神経科学などの基礎生物学から創薬科学、さらに実験医学までを扱う広範な睡眠研究が必要である。拠点長のリーダーシップの下で学際的研究を進めるために、3つの研究分野において十分な専門知識・技術を有するPIによるチームを組織した。基礎生物学の研究能力を強化するために、金沢大学から櫻井武氏を招聘し、副拠点長に任命した。臨床睡眠研究室を新たに設立し、睡眠および代謝研究用の最新設備を導入した。

創薬科学の強化においては、製薬会社との共同研究を推進した。IIISにおける研究室間の共同研究も3つの研究分野を融合するために極めて重要であり、この共同研究は新研究棟の完成後より一層活発になっている。

3. 国際化

海外サテライトのPIが頻繁にIIISを訪れ、現地視察、WPI-IIISシンポジウム、WPI-IIISセミナーなどのイベントに積極的に参加した。2016年度は、32のWPI-IIISセミナーを開催し、13名の講演者を海外(47%)から招聘した。第32回和光ワークショップとの共同開催として第5回IIISシンポジウムを2016年12月12日に東京で開催し、5名の講演者を海外から、6名を国内から招聘した。和光純薬(株)との合同会議には、大学や公的研究機関だけでなく製薬/化学会社からも多数の研究者が出席し

て参加者は 200 名に達し、ネットワークの拡大に貢献した。2016 年度は、短期または中期のトレーニングに 8 名の外国人受託研究員および 7 名の留学生を受け入れた。新研究棟の完成後、IIIS への訪問依頼は増加しており、2016 年度の海外および海外の大学からの訪問回数は約 20 回であった。

4. システム改革

IIIS の組織と活動の基本的構想として、米国の主要大学における「デパートメント」組織の長所や優れた点から学ぶことで研究拠点の新しいスタイルを創り出すことを目指している。IIIS には、「デパートメント・ヘッド」の強いリーダーシップに加え、年齢と経歴を問わない独立した主任研究者 (PI) の任命や各研究室への柔軟かつ思い切ったスペースの配分などの「デパートメント」の特徴が十分に取り入れられている。

拠点長が筑波大学とテキサス大学サウスウェスタンメディカルセンターで兼任できるようにするために、2014 年 3 月にジョイントアポイントメントシステムが筑波大学に導入された。このシステムが初めて適用された後、ジョイントアポイントメントの数は急速に増加し、現在同大学では 16 の実績がある。

世界的製薬会社との共同研究は、筑波大学にとっては初めての海外企業との大規模共同研究であった。現在、9 件の海外企業との共同研究が進行中であり、我々の第一歩が国際共同研究を増加させる重要な一因となった。

5. 拠点の中長期的な発展を確保するための取組

WPI プロジェクトの折り返し点に当たり、目標に基づく研究戦略を実行していく過程で研究組織と PI の構成の見直しと再考を実施している。プログラム委員会による中間評価の「必要とされる措置と勧告」に従い、我々は外部の臨床/ヒト研究チームとの共同研究を継続・強化するとともに、これらの共同研究において外部チームのパートナーとしてヒト生理学に取り組んでいる佐藤研究室を拡大する。

組織改編のために考慮すべき重要な要素は、多様性、特に PI のジェンダーに関する多様性である。2016 年度は、女性 PI として本城咲子氏を 2017 年 9 月から任用した。我々は助教の昇進の可能性も含め、女性 PI の任用の可能性を探り続けている。

組織の若返りという観点では、高年齢の PI 2 名の再任を慎重に考慮している。このうち 1 名は、研究の展望に限界があることから、雇用契約を 2017 年 9 月で終了することを決定した。

一方、もう 1 名の高年齢 PI は、医薬品化学におけるリーダーシップと専門知識が我々の先駆的な創薬研究に不可欠であることから、大学経営陣と交渉して、学長による特命教授への任用により定年を延長することを決定した。

中間評価後の拠点構想の修正では、財務的制約を考慮し、研究者の目標数を 62 名、研究支援スタッフを 20 名まで削減した。

IIIS のコアグループが獲得する外部研究資金は急速に増加している。我々は今年度と同額あるいはそれ以上の外部研究資金を確保する努力を続ける。

筑波大学は IIIS に活動支援として各種リソースを提供し、IIIS を 2016 年度に開始する同大学の第 3 期中期計画において先頭に立つ研究機関と位置づけるとともに、WPI プログラム終了後も常設永続的な組織として存続させることを約束している。現在、優れた PI へのテニュアポジションの提供、IIIS の知的財産権の許諾収益を IIIS に還元する仕組みの構築、製薬会社の資金提供によるオープンイノベーション創薬研究室の誘致による将来拡張スペースの実装などの具体策を検討中である。

6. その他

スーパーサイエンス・ハイスクール生徒研究発表会およびその他のイベントで積極的なアウトリーチ活動を実施した結果、複数の高校が定期的に IIIS を訪問するようになった。

2015 年 6 月の IIIS 研究棟の完成以降、ヒト用代謝測定室 (ヒューマンメタボリックチャンバー) を備えた臨床睡眠実験室やアップグレードした IT インフラを備えたサーバールームなど、設備の整備が継続的に進められている。

※以下の各観点について、拠点構想の進捗を簡潔かつ明解に記述すること。

・1～6の各観点については、以下の各事項について対応する内容に重点を置くこと。

(i) 世界トップレベルの研究が実施されているか(異分野融合による研究が進捗しているかを含む)

(ii) 真の「世界トップレベル拠点」に向けた積極的な取組がなされているか

(iii) 拠点の中長期的な発展を確保するための取組が着実に実施されているか

・本報告書(添付様式を除く)は10ページ～20ページ(拠点構想進捗状況の概要(2ページ以内)も含む)の範囲で作成すること。

1. 世界最高水準の研究

※「世界的レベルを評価する際の指標等」について、これまでの評価指標・手法による結果のアップデートや評価指標・手法そのものの改善があったものについて記載すること。

1-1. IIIS における睡眠研究の背景と目的

睡眠は誰もが毎日経験する行動であり、人の全生涯の3分の1を占める。しかし、睡眠の基本的なメカニズムとその意義は未だに解明されていない。睡眠は科学者の挑戦を断固として阻むブラック・ボックスであるが、その医学的・社会的重要性は極めて明らかである。健康的な睡眠は我々の心と体の健康を維持するために必須であり、睡眠の不足は記憶および意思決定をはじめとする高次脳機能の低下を引き起こし、うつなどの気分障害やメタボリックシンドロームのリスクも増加させる。

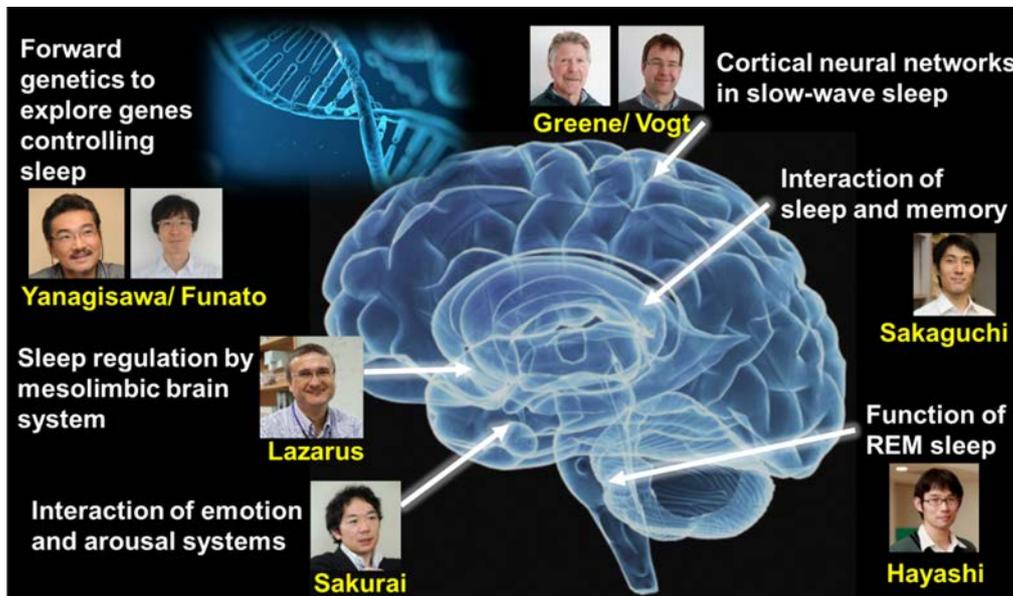
先進国における睡眠障害の有病率は約15%であり、生涯有病率は30%を超える。この問題の背景となる要因は、高齢者人口の増加と現代社会における夜型ライフスタイルの増加である。健康的な睡眠の不足は大きな社会的損失を引き起こし、作業効率の低下や過度の眠気による事故の増加、気分障害やメタボリックシンドロームの有病率の増加、さらには自殺の増加につながる。日本における睡眠障害による経済的損失は3.5兆円と推定され、睡眠に関わる問題は緊急に解決しなければならない。

睡眠障害の問題を解決するために、我々は以下のように主な目標を定めた。

1. 睡眠/覚醒制御の基本メカニズムの解明
2. 睡眠障害および関連疾患の分子病態の解明
3. 睡眠障害の治療法の開発

1-1-1. 睡眠/覚醒調節の基本メカニズムの解明における進捗状況および成果

我々は、睡眠/覚醒を制御する神経ネットワークの動作原理と、情動および記憶などの睡眠に関連する精神活動を解明するために睡眠制御の分子および神経細胞メカニズムを解析する。同時に、重要なこととして睡眠/覚醒の制御に関与する新規遺伝子を同定するために仮説に依存しない遺伝学的アプローチ(フォワード・ジェネティクス)を使用する。



(1) フォワード・ジェネティクス研究による新規睡眠覚醒制御遺伝子の同定(柳沢・船戸研究室)

近年の光遺伝学および薬理遺伝学の発展には目を見張るものがあり、IIISの多くの研究室もそれらの技術を応用して、睡眠覚醒を制御するニューロン集団や回路の同定といった成果を挙げている。しかし、回路レベルの研究進展とは対照的に、睡眠と覚醒、ノンレム睡眠とレム睡眠とを切り替える分子・細胞レベルの仕組みは全く明らかになっていない。この問題に挑むために、8,000匹以上のランダム点突然変異マウスの睡眠覚醒行動を脳波・筋電図にもとづいてスクリーニングした。その結果、複数の睡眠異常家

系を樹立し、睡眠異常の原因となっている遺伝子変異を同定することに成功した(Funato et al., *Nature* 2016; Kim et al., 投稿準備中)。Sleepy 変異家系に見られる *Sik3* 遺伝子のスプライス変異はノンレム睡眠の顕著な増加をもたらす。*SIK3* 蛋白質は AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) ファミリーに属し、前脳から脳幹部まで広範囲に、興奮性および抑制性ニューロンに発現している。*Sik3* 遺伝子の変異によってエクソン 13 がスキップするが、エクソン 13 がコードする領域には、系統学的によく保存されたプロテインキナーゼ A (PKA) リン酸化部位が存在する。

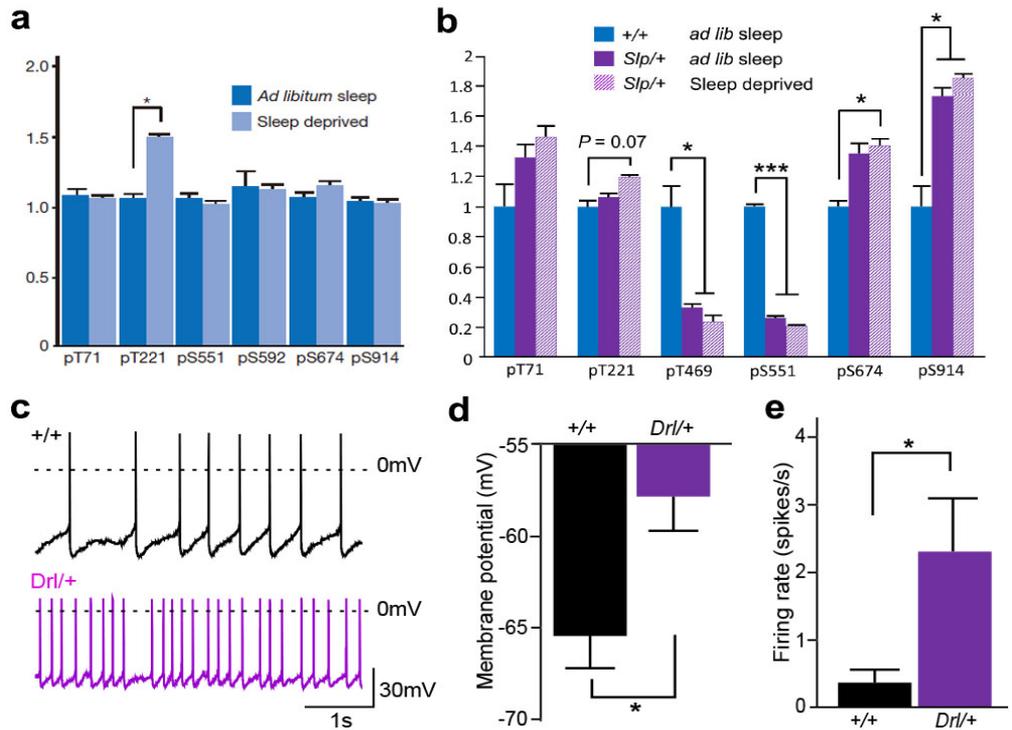


図1 *Sik3* 変異マウス(*Slp*)の生化学的検討および *Nalcn* 変異マウス(*Drl*)の電気生理学的検討 (a, b) 野生型および変異型 *FLAG-HA-Sik3* ノックインマウス脳のリン酸プロテオミクス解析。(a) 断眠後に T221 のリン酸化が亢進した。T221 のリン酸化はキナーゼ活性と相関することが知られている。(b) 変異型 *SIK3* 脳では、T221, T469, S674 および S914 のリン酸化状態が野生型 *SIK3* 脳とは異なっている。(c, d, e) スライスパッチクランプ法による野生型および *Nalcn* 変異マウスの DpMe ニューロンの解析。(c) DpMe ニューロン膜電位記録の代表例。(d) *Nalcn* 変異脳の DpMe ニューロンは野生型に比べて膜電位が浅く、(e)発火頻度が高い。

これは、*Sik3* オルソログが無脊椎動物の睡眠様行動制御にも関与することを示唆することから、IIIS の林悠研究室および名古屋市大の桑和彦研究室と共同研究を行った。その結果、*Sik3* オルソログの発現を遺伝的に操作することで線虫やショウジョウバエの睡眠様行動が、Sleepy 変異マウスと同様に変わることが示された (Funato et al., *Nature* 2016)。脳内での *SIK3* 蛋白質のリン酸化状態を検討するために、CRISPR 法を用いて *FLAG-HA* タグを野生型および変異型 *Sik3* アリールに挿入した。リン酸化プロテオミクス研究により、断眠によって *SIK3* 蛋白質のキナーゼ活性を制御する 221 番目スレオニンのリン酸化が亢進していることが示された (図 1a)。さらに、変異型 *SIK3* 蛋白質は、複数のリン酸化部位において、野生型に比べてリン酸化の亢進もしくは低下が認められた (図 1b)。並行して、Sleepy 変異マウス脳の定量的リン酸化プロテオミクス解析を行っている (Wang, Liu et al., 投稿準備中)。睡眠覚醒制御の細胞内シグナル伝達は全く未知の領域であり、*SIK3* の同定は、睡眠研究における新たなフロンティアの足がかりとなるであろう。

さらに、全レム睡眠時間および平均レム睡眠エピソード時間の著明な短縮を示す Dreamless 変異家系を樹立し、原因遺伝子変異として非選択的陽イオンチャネル *NALCN* のアミノ酸置換を見出した。(Funato et al., *Nature* 2016)。*Nalcn* 変異マウスのレム睡眠異常に関連して、ニューロンの活動性に变化があるかどうかを検討するために、スライスパッチクランプ法を用いて、IIIS の林らによって同定されたレム睡眠の終止に関与する中脳深部核 (DpMe) ニューロンの活動を記録した。その結果、*Nalcn* 変異マウスの DpMe ニューロンの膜電位は、野生型に比べて高く、ニューロンの発火頻度も多かった。この結果は、*Nalcn* 変異マウスが示す短いレム睡眠エピソードと短い全レム睡眠時間の表現型によく合うものである。

(2)情動系と覚醒系の相互作用の解明 (櫻井/坂口研究室)

オレキシン産生ニューロンは 顕著な情動にともなって興奮する (Sakurai, *Nat Rev Neurosci*, 2014)。そのメカニズムを検討するため、組換え型狂犬病ウイルスベクターをもちいて、オレキシンニューロンのすぐ上流のニューロンを同定した。オレキシンニューロンに直接シナプスを形成するニューロン群は、

報酬系や大脳辺縁系、また睡眠の制御にかかる視策前野(POA)に多く見られた。POAに見られるインプットニューロンのうち 80%は GABA 作動性であった (Saito et al., in revision)。さらに“cell type-specific tracing the relationship between input and output” (cTRIO) 解析に順行性の神経経路トレーシングを組み合わせ、オレキシンニューロンに直接シナプス入力をする腹外側視条前野 (VLPO) の GABA ニューロンに直接入力をするニューロン群を探索したところ、側坐核、扁桃体中心核および分界条床核に多くのニューロンが描出された (Saito et al., unpublished) (図 2)。また、オレキシンニューロンやヒスタミンニューロンに直接シナプス接続する VLPO 内の GABA 作動性ニューロンはノルアドレナリンやセロトニンによって強く抑制されることが明らかになった。

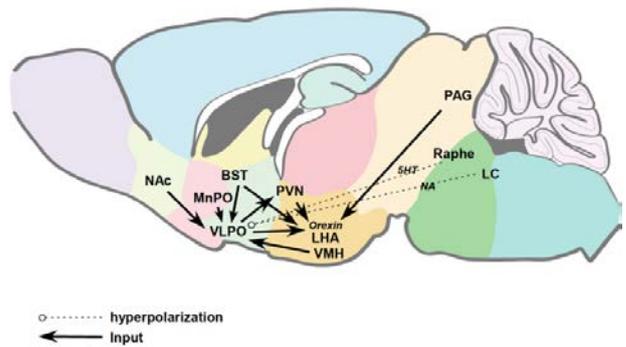


図2 視床下部覚醒系を制御する神経回路

一方、分界条床核における GABA 作動性ニューロン(BNST-GABA ニューロン)をノンレム睡眠中に光遺伝学的に刺激すると、2秒以内に覚醒に移行することがあきらかになった。しかし、レム睡眠中の刺激では覚醒はおこらなかった(Kodani et al., *J. Neurosci*, 2017)。ノンレム睡眠中刺激による覚醒への移行はオレキシン1型および2型両受容体の阻害薬 DORA 22 によって何ら影響を受けなかった。しかし、化学遺伝学的に BNST-GABA ニューロンを刺激すると、持続的な覚醒が見られた。この覚醒の持続時間の延長は DORA 22 によって完全に阻害された。これらのことから、BNST-GABA ニューロンはノンレム睡眠から覚醒への移行に関わっており、それにはオレキシン神経の機能は関わっていないこと、しかしながら、一旦移行した覚醒の維持にはオレキシン系が必要であることが示された。

私たちはまた、覚醒系に属するオレキシンやモノアミンが行動や情動記憶に与える影響も検討した。以前、私たちは、青斑核 (LC) に局在するノルアドレナリンニューロン (LC-NA ニューロン) と背側縫線核 (DR) に局在するセロトニンニューロン(DR-5HT ニューロン)が、重いナルコレプシーの症状を示すオレキシン1型および2型受容体ノックアウトマウスにおいてそれぞれ覚醒状態の分断化の抑制、およびカタブレキシーの抑制に関わることを報告している(Hasegawa et al., *J Clin Invest*, 2014)。私たちは、さらに DR-5HT ニューロンの軸索を扁桃体外側基底核 (BLA) において光遺伝学的に興奮させることによって、チョコレートによって誘発されるカタブレキシーがほぼ完全に消失することを見出した (Hasegawa et al. *PNAS*, 2017)。一方、オレキシンニューロン→LC-NA ニューロン→扁桃体外側野 (LA) の経路が恐怖関連行動におよぼす影響も検討した (Soya et al. , *J Neuro Sci*, 2013)。文脈 A にてコンディショニングした後、オレキシン作動性の線維を LA にて、または LC-NA ニューロンの線維を LA にて光操作すると、本来すくみ行動を誘導しない別の文脈 A'にてすくみ行動を強力に誘発することを明らかにした (Soya et al., *Nat. Commun.*2017) (図 3)。逆にこの経路の光遺伝学あるいは化学遺伝学的手法による抑制は通常恐怖を惹起する文脈に対するすくみ行動を抑制した。これらの結果からオレキシンニューロンは LA に投射する LC-NA ニューロンに単シナプス性に接続しており、顕著な情動状況において興奮性の影響をこの経路に送り、恐怖関連行動を適切なレベルに制御していることが明らかになった。以上の観察から、大脳辺縁系はオレキシンニューロンと相互に機能的に関連しており、顕著な情動刺激は、オレキシンニューロンを興奮させモノアミン系を介して扁桃体を制御し、覚醒と共に情動行動を適切なレベルに制御していることが示唆された。

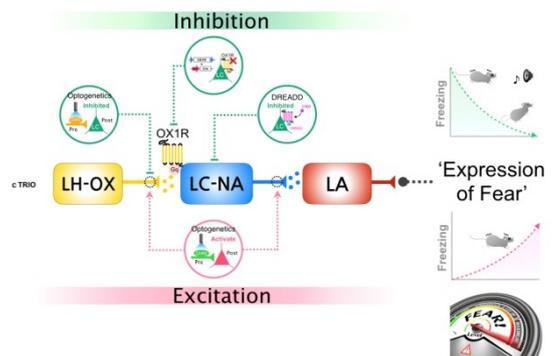


図3 恐怖行動を制御する LH→LC→LA 経路

(3) 睡眠および覚醒の制御における中脳辺縁系の因果的役割 (ラザルス研究室)

睡眠制御は、恒常性および概日リズムによってコントロールされるとする2プロセスモデルで概念化されることが多い。しかし、睡眠/覚醒行動は、認知および情動的要因からも影響を受ける (Lazarus et al., *Trends Neurosci*, 2012, Lazarus et al., *Curr Opin Neurobiol*, 2013)。側坐核 (NAc) は、運動機能および動機づけ行動のドーパミン制御に関与する、中脳辺縁系の主要構成要素である。我々は以前、カフェインの覚醒効果が NAc のアデノシン A2A 受容体 (A2AR) 陽性ニューロンに依存することを報告

した (Lazarus et al., *J Neurosci*, 2011)。しかし睡眠制御における NAc の役割は解明されていなかった。本研究室では、化学遺伝学および光遺伝学の手法を用いることで、NAc のコア領域における間接路ニューロンが前脳基底部の腹側淡蒼球 (VP) を介して徐波睡眠を強力に誘導することを見出した。この発見により、モチベーション行動に関連する睡眠制御において、NAc が重要な役割を果たすことが明らかになった。(Oishi et al., *Nat Commun*, 改訂中)。

本研究室ではまた、腹側被蓋野 (VTA) ドーパミン神経の化学遺伝学活性化が、ドーパミン D1 受容体ではなくドーパミン D2 受容体 (D2R) を介して覚醒を強力に強化することを報告した (Oishi et al., *Brain Struct Funct*, 2017)。興味深いことに、VTA ドーパミン神経の化学遺伝学による抑制がベースライン条件下では覚醒に影響しない。これにより、VTA ドーパミン神経が覚醒を誘導するように常に機能しているわけではないことが示唆される。VTA により惹起される強力な覚醒は、動物が環境変化に適切に対応できるように認知刺激および情動刺激に反応して発生する可能性がある。NAc は、VTA ドーパミン神経に強力に神経支配され、さらに D2R を発現することから、VTA 惹起覚醒を媒介する構造として有望であると言える。この新たな中脳辺縁系回路によって、動機付け刺激がない場合、すなわち退屈時に、眠くなる傾向を説明できるかもしれない。NAc コアのニューロンによる持続性睡眠ドライブは認知刺激および情動刺激の継続により抑制される可能性があるが、このような刺激がない場合、すなわちドーパミンレベルが低い条件下では、NAc によって前脳基底部の覚醒回路の発火が抑制されて脳が眠りに入りやすくなるのかもしれない (図 4)。

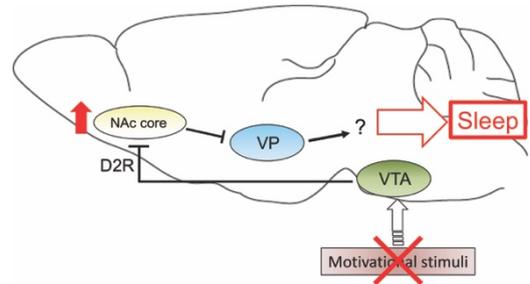


図 4 新たに見いだされたモチベーションによる制御経路。動機付け刺激がない時に NAc ニューロンが前脳基底部の覚醒回路の発火を抑制して眠りを誘発。

(4) REM 睡眠、内側前頭前野、糖分や油分の豊富な食品への欲求の間の因果関係 (ラザルス研究室)

ヒトの睡眠は、浅い睡眠、紡錘波が時々起こる睡眠、深睡眠、急速眼球運動 (REM) 睡眠の 4 段階から成るサイクルで進行する。一般に深睡眠の量は夜間早い段階で多く、REM 睡眠の割合は自然な覚醒前の 2 サイクルで増加する。REM 睡眠は、夢をみることに密接に関連する哺乳動物特有の睡眠段階であり、ランダムな眼球運動と身体のほぼ完全な麻痺に特徴づけられる。REM 睡眠の不足が、不健康な食品を摂取したい欲求を制御する脳の領域にどのような影響を及ぼすのかについては十分に理解されていない。前頭前皮質は味、匂い、食感を通して食品の嗜好性を判断する際に役割を果たす。さらに、肥満の人は高カロリー食品を前にすると、前頭前皮質の活性が高まる傾向がある。しかし、REM 睡眠欠乏後の高嗜好食物への報酬系の反応への前頭前皮質の明確な役割は明らかではない。

本研究室では、25~48 時間にわたりマウスの REM 睡眠を選択的に減少させ、さらにイベルメクチン依存性クロライドチャネルを使用して内側前頭前皮質 (mPFC) を化学遺伝的に抑制した状態で高嗜好食物の摂取量を測定した (McEown et al., *eLIFE*, 2016)。対照動物と比較し、REM 睡眠の欠乏では高嗜好食物摂取が増加したが、内側前頭前皮質の不活性化は、脂質摂取には影響せず REM 睡眠欠乏のショ糖摂取への影響を逆転させた (図 5)。彼らの知見は、初めて REM 睡眠、内側前頭前皮質機能および高嗜好食物摂取の因果関係を示したものである。つまり、睡眠の不足時、特に REM 睡眠が不足している場合、内側前頭前皮質はショ糖含有量が高く体重増加を招く食品の摂取要求の制御において直接的な役割を果たす可能性がある。

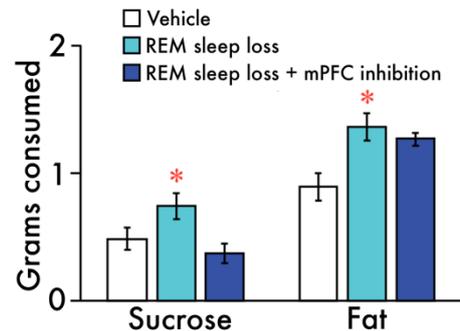


図 5 内側前頭前皮質のニューロンの化学遺伝的抑制が REM 睡眠不足時の高嗜好食物の摂取に影響を与える

(5) 覚醒対徐波睡眠における皮質神経ネットワーク機能 (グリーン/フォクト研究室)

徐波睡眠中 (SWS) の徐波活動 (SWA) は睡眠要求度の増加と解消の重要な指標であり、睡眠機能における役割と一致する (Bjorness et al., *J Neurosci*, 2016)。我々は in-vivo 多電極テトロード記録を使用している。また、柳沢研究室と共同で、カルシウム濃度センサーを使用した機能イメージングを使用している (Jaafari et al., *Adv Exp Med Biol*, 2015; Willadt et al., *Front Cell Neurosci*, 2014)。

自然行動・睡眠時のマウス大脳皮質からのテトロード記録により、睡眠状態で同定した約 4 つの単一ニューロンの分析が可能になる。これによりすでに、覚醒時との比較による徐波睡眠時の単一ニューロン発火パターンの新たな知見が得られている。大山薫博士が示した予備的結果は、徐波睡眠の up-state 時の

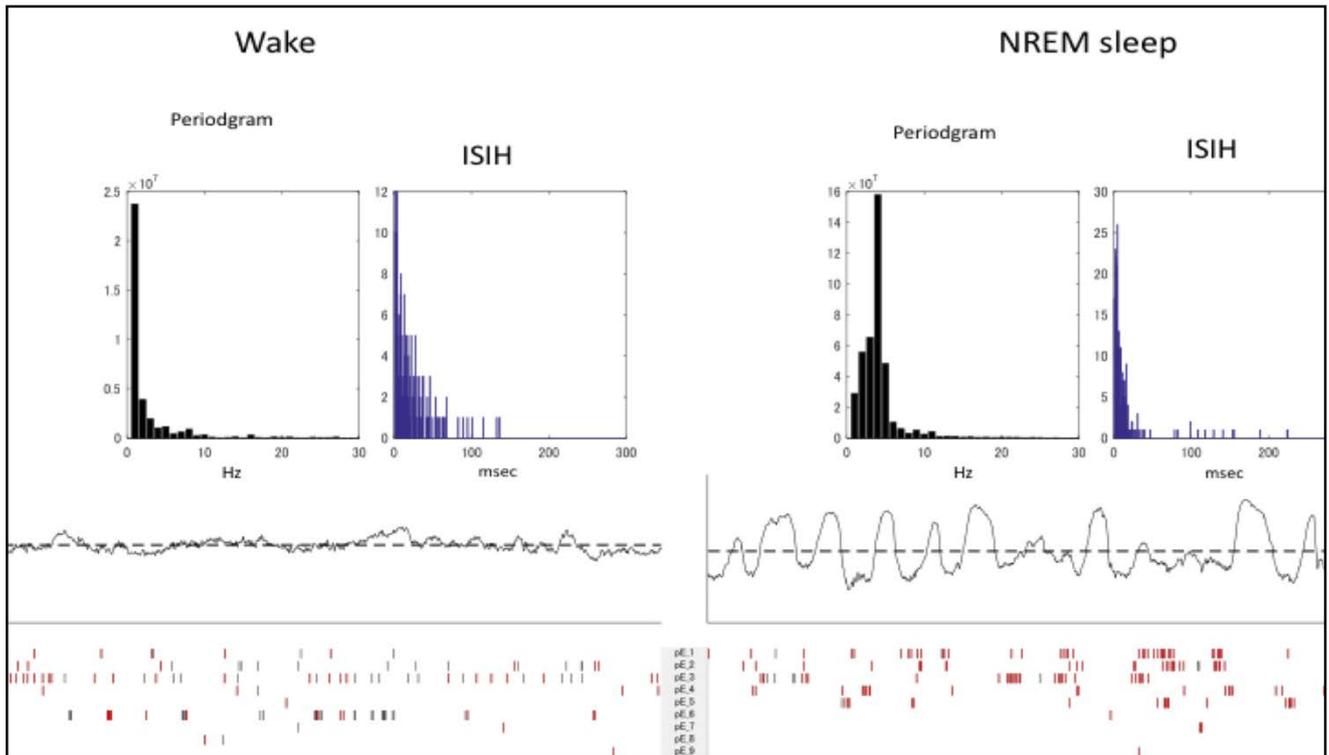


図6 上段:覚醒(左、Wake)、徐波睡眠(右、NREM sleep)時の表面脳波の高速フーリエ変換(FFT)による周波数解析。覚醒時には低周波帯の成分は小さく、徐波睡眠では4Hzの徐波が顕著である。徐波睡眠時のInter-spike-intervalヒストグラム(ISIH)はバースト様のパターンを示している。中段:局所細胞外電場。徐波睡眠時の局所細胞外電場は、遅く振幅の大きいup/down statesが見られる。下段:10個の単一ニューロンの発火のタイミングを示したラスタプロット。徐波睡眠時には、局所細胞外電場の波形(up state)とニューロン発火に相関がみられる。

平均発火頻度は覚醒時発火頻度と同程度であるが、ニューロンは短いバースト様パターンで発火する傾向があることを示す。

大脳皮質ネットワーク機構の理解に向けた新たな解析アプローチを導入し、覚醒時と異なり徐波睡眠のup state 期間の局所ニューロンネットワークのエントロピーが、覚醒時と比べて大幅に増加することを確認した。これは、覚醒/睡眠の状態変化により大脳皮質ニューロンのネットワークに劇的な変化が起きていることを示している。

(6) 睡眠と記憶の相互作用 (櫻井研究室、坂口研究室)

我々は、睡眠研究の知識を基に PTSD の新しい治療戦略を確立するために、睡眠中の恐怖記憶処理メカニズムの解明を目指してきた。本年度は、学習後に恐怖記憶を操作できる重要な時期があることを特定した (Fujinaka et al., *Mol Brain*, 2016)。興味深いことにこの期間のノンレム睡眠中に、学習と関連した音刺激を再提示することによって、睡眠中に記憶を操作することを明らかにした。本研究は、睡眠中に、記憶に関連する刺激を与えると、睡眠中に記憶を再活性化し、そのことが記憶処理に影響を及ぼすという仮説に基づいている。具体的には、まず音とペアリングされた軽い電気刺激をマウスの足部に与える。足刺激と音のペアリングを繰り返すことによってマウスは最終的に音だけで、恐怖反応を示すようになる。その後、この音を、マウスがノンレム睡眠中、レム睡眠中で再生するグループと、ホワイトノイズ刺激を与える対照グループに分けた。翌日、再び音を鳴らしその反応を検査した。我々は、ノンレム睡眠中に音刺激を受けたマウスは、他の2つのグループのどちらよりも恐怖反応(フリーズ)が弱まることを確認した。

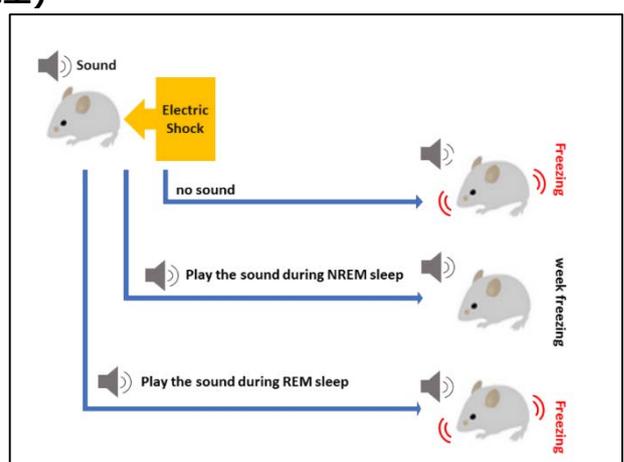


図7 マウスは足への電気ショックと音を結びつけて恐怖記憶を確立した。次にノンレム睡眠中、レム睡眠中にこの音を再生、もしくは再生しない群の3グループに分けた。ノンレム睡眠中に音が再生された場合、他の2つのグループよりも著しく弱い恐怖反応を示し、記憶が抑制されたことが確認された。

(図 7; Purple et al., *Sci Rep*, 2017)。

この研究は、視覚刺激の作用が特にノンレム睡眠中に再生されたときに効果があることを示した過去の知見を裏付けている。さらに別の研究では、ノンレム睡眠中の刺激が恐怖記憶を増強することも示されている。したがって、記憶が増強されるか損なわれるかは、記憶が最初にどのように学習されたかに依存する。この発見は、外傷後ストレスで得られたような病的な恐怖記憶を軽減するためにこの技術を適用する場合に重要な知見を得られる可能性がある。

(7) レム睡眠の機能の解明 (林研究室)

レム睡眠の生理的役割は神経科学における最も大きな謎の一つである。レム睡眠の意義の解明へ向け、我々はレム睡眠を操作できるモデルマウスの構築に取り組んできた。2015 年には、我々は脳幹橋においてレム睡眠を非常に強く抑制するニューロン群を同定した。DREADD 法によるこれらのニューロンの活性化により、数時間に亘るレム睡眠の阻害が可能となり、その結果、レム睡眠には、その直後のノンレム睡眠中の徐波を強める作用があることが明らかとなった (Hayashi et al., *Science*, 2015)。徐波は神経可塑性に重要な脳活動である。そこで、次に個体レベルでレム睡眠の役割を解明するために、レム睡眠をより長期的なスパン (数日~月) で操作できるモデルマウスの構築を目指した。まず、我々は脳幹延髄において、レム睡眠を非常に強く誘導するニューロン群の同定に成功した。DREADD 法によるこれらのニューロンの活性化により、数時間に亘るレム睡眠の大幅な増加が可能となった (Kashiwagi et al., unpublished)。次に、我々は慢性的な神経活動の増加を目指し、バクテリア由来のナトリウムチャンネル NaChBac を発現するウイルスベクターを開発した (図 8A)。レム睡眠ニューロンに NaChBac を発現させたところ、レム睡眠の大幅な増加が見られた。しかも、その効果は数週間に亘って持続した (図 8B)。睡眠構築そのものは正常であり、従って、このマウスはレム睡眠のさらなる意義の解明へ向けた非常に有用なモデルマウスであると期待される。我々は現在、このマウスにおいて神経科組成にどのような影響が見られるかを検討中である。さらに、これらのマウスをアルツハイマー型認知症やうつ病を含む様々な神経疾患のモデルマウスと組み合わせることで、こうした神経疾患の症状の改善が見られるかも検討している。

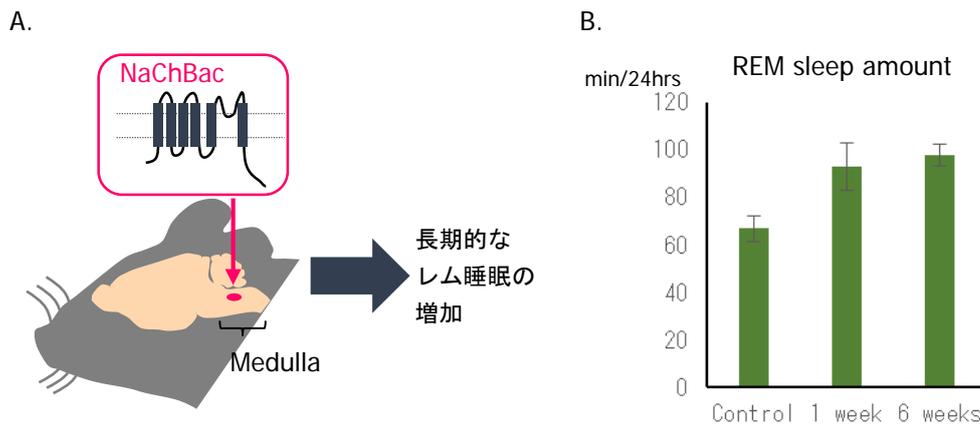


図 8 レム睡眠促進ニューロンでの NaChBac の発現による長期的なレム睡眠の増加 (Kashiwagi et al., unpublished)

1-1-2. 睡眠障害および関連疾患の分子病態の解明における進捗および成果

我々は、神経機構および分子機構の解析ならびに新たな薬剤標的の発見を目的として、遺伝子改変マウスモデルを用いて各種睡眠障害と恐怖症/不安障害をはじめとした関連精神疾患の分子病態の研究を実施している。

(8) レム睡眠行動障害(RBD)モデルの確立 - オレキシン拮抗薬を用いたトランスレーショナルリサーチ (柳沢・船戸研究室)

レム睡眠行動障害 (RBD) は、レム睡眠時における筋弛緩 (レム脱力) の喪失を特徴とする REM 睡眠時随伴症の一つであり、パーキンソン病やレビー小体型認知症などの α -シヌクレインの蓄積に特徴づけられる神経変性疾患の初期症状として近年注目されている。RBD の発症メカニズムの解明および新規治療法の開発のために RBD モデル動物が必要であるが、良好なモデルマウスは開発されていない。我々はグリシン作動性システムの異常が RBD の病態形成に関与しているとの仮説をたて、特定のニューロン集団のみでグリシン受容体を欠損するマウスを作製して睡眠覚醒行動を観察した。具体的には、Glycine

receptor alpha 1 subunit (Gria1)-flox マウスを各種 Cre ドライバーマウスと交配した。その結果、コリン作動性ニューロン特異的にグリシン受容体を欠損した $Gria1^{flox/flox}; ChAT-Cre^{Cre/Wt}$ マウスは、レム睡眠中に過剰な身体および四肢の動きや咀嚼運動など RBD 患者の特徴と類似した表現型を示し RBD モデルマウスとなることを示した。このマウスの RBD 様行動が一般的な RBD 治療薬であるベンゾジアゼピン系薬物クロナゼパムによって改善されたことも、ヒト RBD の病態を反映した良い動物モデルであることを示している。

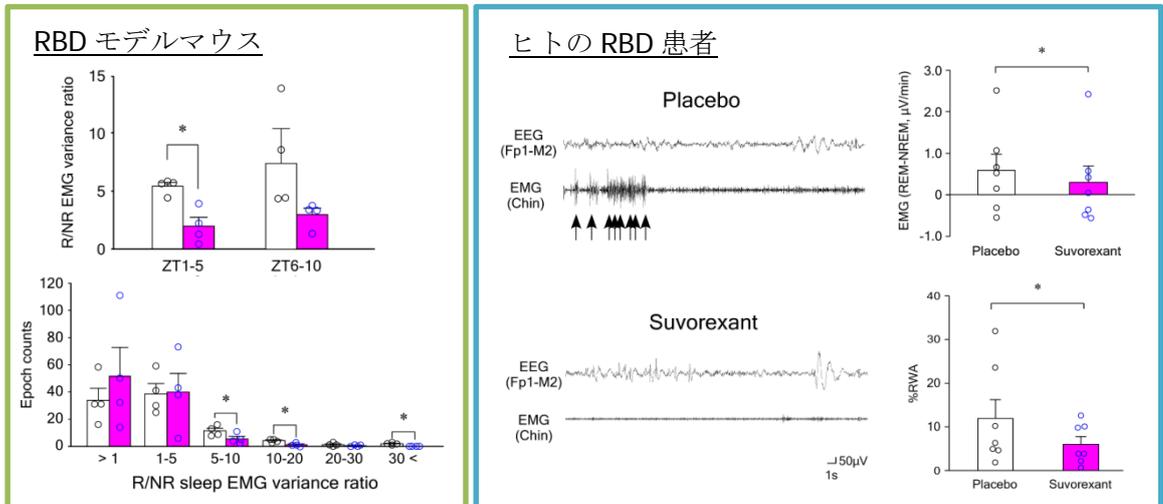


図9 オレキシン受容体アンタゴニストは、新規 RBD モデルマウスおよびヒト RBD 患者において RBD 症状を改善する。(左パネル) DORA22 (マゼンタ) および vehicle (白色) 経口投与後の RBD モデルマウスのレム睡眠時における EMG 分散。(右パネル) スボレキサント (マゼンタ) およびプラセボ (白色) 投与後の RBD 患者のレム睡眠時における典型的な EMG および EEG トレース、EMG スコア積分値、レム脱力喪失%スコア(RWA、%)。* $p < 0.05$

驚くべきことに、オレキシン 1 型および 2 型両受容体拮抗薬である DORA22 も RBD モデルマウスの RBD 様行動異常の軽減に非常に有効であった(図 9)。この結果は、オレキシン受容体拮抗薬がヒト RBD に治療効果を持つ可能性を示唆するものであることから、睡眠障害専門クリニックとの共同研究を開始した。既に不眠症治療薬として認可されているオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントを用いたところ、78%のヒトの RBD 患者においてレム睡眠中の過剰な筋活動を有意に低下させた。本研究により、我々の開発した RBD モデルマウスが効果的な RBD の新規治療薬のスクリーニングのための有用な資源となることを示しただけでなく、オレキシン系の抑制が RBD 症状の有効な治療法になることを初めて示した (Hondo et al.投稿中)。

(9) 睡眠、恐怖および関連疾患の分子的機序を理解するための遺伝学的および生化学的研究 (Liu 研究室、柳沢・船戸研究室)

睡眠覚醒の恒常性制御は、覚醒中に蓄積し、睡眠によって消失する睡眠ニーズによって制御されている。睡眠欲求の分子メカニズムを理解するために、行動学的(断眠)に、また遺伝的 (*Sleepy* 変異体) に睡眠覚醒に異常をきたしたマウスの全脳を用いて定量的リン酸化プロテオーム解析を行った。その結果、睡眠と覚醒において、脳内のリン酸化プロテオームは互いに反対方向に変化することが明らかとなった。SIK3 キナーゼの機能獲得変異体である *Sleepy* ($Sik3^{Slp/+}$) マウスは、恒常的に高いレベルの睡眠ニーズを示し、断眠マウスと酷似したリン酸化プロテオームを示した。これらの結果は、これまで未知の領域であったリン酸化プロテオームの役割を明らかにし、睡眠を恒常性制御する分子メカニズムについて新たな知見をもたらした。以上のことから、我々の研究は、神経科学的な健康回復、ならびに人の適性やパフォーマンスを最適化させるために、睡眠障害治療の新たな分子ターゲットと動物モデルを見いだすことを目標としている。

さらに、世界中の何百万もの人々が、全般性不安障害、一般および特異的恐怖症、強迫神経症 (OCD)、および

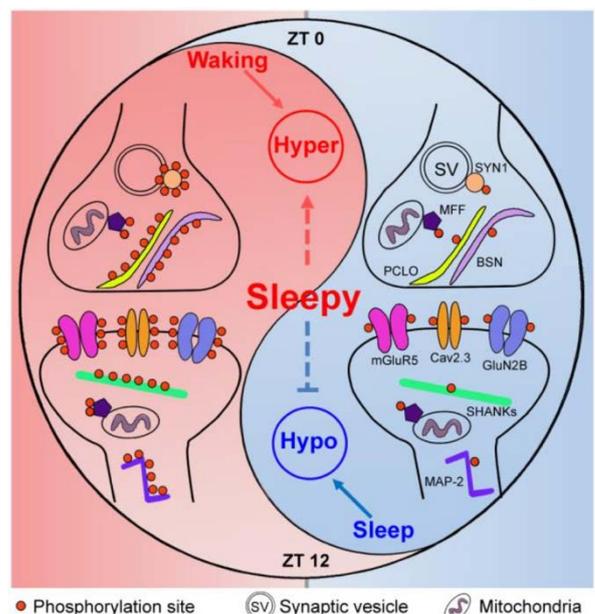


図 10. 脳内リン酸化プロテオームによる睡眠覚醒の恒常性制御作動の概念

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の恐怖症/不安障害に苦しんでいる。しかしながら、これらの深刻な脳疾患は、遺伝的基礎が未知であり、かつ治療法開発のためのモデル生物が不足していることにより、未だ効果的な治療法が殆どない。我々は柳沢・船戸研究室と共同で、遺伝的に恐怖反応が欠落した変異体や過剰な恐怖反応を示す変異体を特定するために、ENU 突然変異体マウスの優性スクリーニングを行った。これにより、「ポップコーン」と名づけられ、20 分間に 2,000 回以上ジャンプを繰り返す恐怖過剰変異体と推定される家系を樹立した。さらに、古典的な遺伝子交配、位置マッピング、およびエクソームシーケンシングにより、未同定の遺伝子のイントロン中に「ポップコーン」の原因となる突然変異を同定した。既に確立されている、加齢に伴いがんを発症するがん遺伝子モデルマウスと同様、「ポップコーン」のような恐怖過剰マウスも遺伝的に不安障害、PTSD、およびうつ病にかかりやすいと考えられる。我々の研究は、分子のレベルから感情の基本的な原理を解き明かすという新時代の扉を開き、世界中の何百万という人々が苦しんでいる不安障害に対する研究と治療法の開発を促進するだろう。

1-1-3. 睡眠障害の治療法開発における進捗状況および成果

我々は、既存の睡眠導入薬または向精神薬とは作用機序が異なる睡眠/覚醒を調節する新規医薬候補化合物を開発中である。また、睡眠障害および関連疾患の予防法および早期介入方法の開発も行う。これには、睡眠、食事、運動、およびストレスへの対処など、ライフスタイルの特定の側面に対する行動の修正が含まれる。これらの新規薬剤および介入プログラムは睡眠障害のみならず、気分障害および代謝疾患にも効果的であると思われる。我々は、これらの関連性を利用し、その背後にある分子機構を解明していく。

(10) オレキシン作動薬の開発 (長瀬研究室、柳沢・船戸研究室)

オレキシン受容体、特に OX2R に対して作動活性を有する非ペプチド性低分子作動薬は、睡眠覚醒障害の一種であるナルコレプシーの化学療法薬として期待されている。長瀬らはこれまでに、OX2R 選択的作動薬である YNT-185 ($EC_{50} = 28 \text{ nM}$; OX1R に対する選択比は 100 倍以上) を発見し、ナルコレプシーモデルマウスにて強い抗ナルコレプシー効果を確認した。しかしながら、YNT-185 の薬物動態は十分ではなく、特に低い血液脳関門透過性を改善する必要があった。この課題に対し、2015 年には物理化学的性質を改善した OX2R 選択的作動薬 YNT-1114 ($EC_{50} = 31 \text{ nM}$) を見出したが、共同研究者による *in vitro* での血液脳関門透過性の試験では YNT-1114 は良好な Pgp 特性を示したにもかかわらず、*in vivo* での薬理作用は YNT-185 に比べて顕著な改善は見られなかった。

2016 年には良好な ADMET 特性を有する前臨床研究の候補を得るために、更に強力な作動薬の発見と十分な物理化学的特性を得るためのスクヤフォールド・ホッピング(分子骨格の飛躍的なデザイン変換)に注力した。その後、600 以上の化合物を合成し、それらのオレキシン受容体への作動活性を評価し、最終的に最も強力な OX2R の選択的作動薬として YNT-1757 を見出した。YNT-1757 は良好な物理化学的特性を有し、内因性オレキシン ($EC_{50} = 0.3 \text{ nM}$) と同程度の活性 ($EC_{50} = 0.6 \text{ nM}$) を有していた。さらに、YNT-1757 の分子量の低減に向けた構造最適化を行った結果、良好な物理化学的特性を有する YNT-1687 ($EC_{50} = 59 \text{ nM}$, $MW = 522.7$) を得た。現在、その *in vivo* での効果を評価中である。

(11) 睡眠誘導天然化合物の同定およびそれらの機構の解明 (裏出研究室)

我々は、食品または伝統医薬品由来の睡眠促進物質の同定に焦点を合わせるとともに、それらの分子作用機序を解明している。前年度、我々のスクリーニング研究では、マウスにおいてノンレム睡眠の増加能を示す 2 つの新規天然化合物、アシュワガンダ (*Withania somnifera*) 葉の活性成分であるトリエチレングリコール(Kaushik et al., *PLoS One*, 2017)および清酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae sake*) (Nakamura et al., *J Sleep Res*, 2016)を同定した。

我々はさらに、以前に同定した 3 つの睡眠調節分子の作用機序を理解するためにそれらの研究を拡大し、サフランとクロシンが神経保護活性を示すことを発見し(Soeda et al., *Adv Neurobiol*, 2016)、亜鉛が豊富な食品が健常被験者において睡眠の質を高めることを見出した(Saito et al., *Mol Nutr Food Res*, 2016)。最後に、我々は、プロスタグランジン D2 (PGD) のマウス DP2 (CRTH2/GPR44) 受容体の細胞外領域に対する新規アンタゴニスト・モノクローナル抗体を開発した(Nagata N et al., *PLoS One*, 2017)。PGD2 は睡眠の主要制御因子であり、我々はこの新規ツールが PGD2 誘発睡眠の分子機構をより良く理解するために役立つものと期待する。

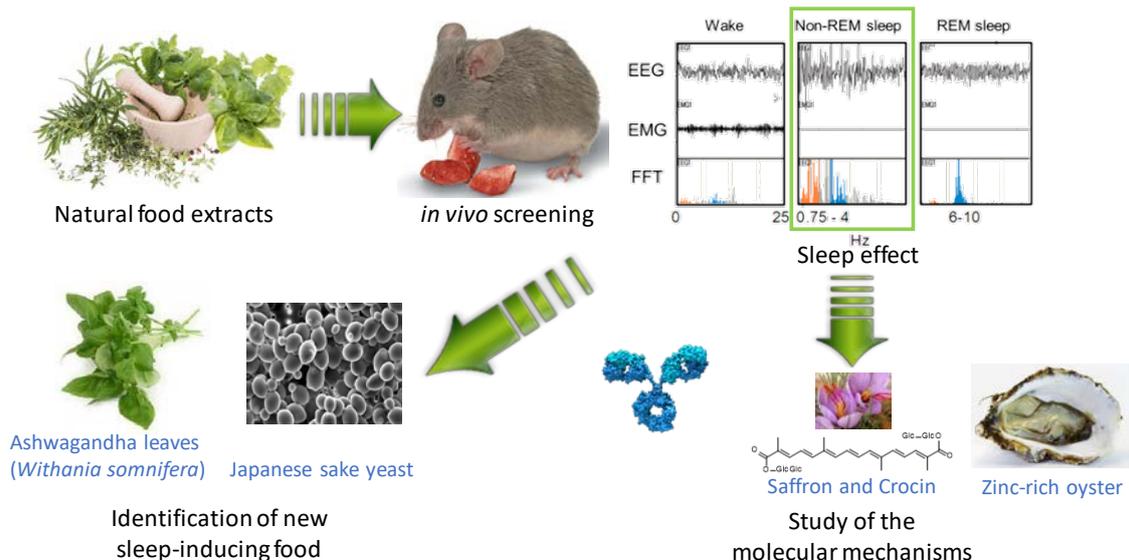


図 1 1 睡眠に影響する食品由来の天然合成物の探索とその分子機構の研究

(12) ヒトのエネルギー代謝と睡眠の関係の解明 (佐藤研究室)

一般的にヒトの睡眠は単相睡眠であり、その結果、代謝の観点からは長時間の絶食を強いられる事になる。入眠後の睡眠ステージとホメオスタシス性の睡眠欲求の変化は、エネルギー代謝と睡眠を制御するメカニズム間のクロストークによって睡眠代謝量に影響していると考えられる。我々の研究室ではヒューマンカロリメーターという測定室を用いた間接熱量測定により睡眠中のエネルギー代謝を測定し、睡眠ステージ間でエネルギー消費量が大きく異なることを明らかにした。即ち、中途覚醒時(WASO) > ステージ2、徐波睡眠時(SWS)及びREM。ステージ1 > ステージ2 及び SWS。REM > SWS。同様に、炭水化物の代謝量も睡眠ステージ間で大きく異なる。即ち、WASO > ステージ2 及び SWS。ステージ1 > SWS。エネルギー消費と炭水化物の代謝は一晚の睡眠の前半では低下していき後半では上昇していく。これらの事から睡眠ステージ間で代謝量が異なることを示すエネルギー代謝と炭水化物の代謝の特徴的な表現型を明らかにした。

1-2. 基礎生物学／創薬科学から実験医学へとつなげるトランスレーショナルリサーチ実施に向けた挑戦

トランスレーショナルリサーチの実施は、「睡眠科学」を確立（または新規学際的研究領域の創設）するための挑戦である。我々は、基礎生物学／創薬科学における成果を実験医学および／または臨床研究へ翻訳移転することを目指している。トランスレーショナルリサーチを実施するために、筑波大学内のグループ、サテライト、外部研究機関、さらに産業界の研究グループをはじめとした外部グループとの共同研究／研究協力を増加拡大することに力を注いできた。

(1) グローバル製薬会社との中枢神経系疾患治療を標的とした共同研究

製薬会社との共同研究の目的は、中枢神経系疾患の治療薬の創出である。IIIS は化学構造の最適化および薬理活性の評価に責任を有し、製薬会社は選択した化合物の脳浸透度 (PgP 活性、 P_{app})、薬物動態 ([CSF]/[血漿]、Fu%、 $T_{1/2}$ 、AUC)、心臓イオンチャネル活性、オフターゲット活性 (Pan labs) を評価する。2 年間の共同研究の終了時に、IIIS は詳細な前臨床キャラクターゼーションに関して一つまたは二つの最適化リード化合物を提供することを予定している。製薬会社の研究者はサテライト PI として本共同研究プロジェクトを強力に支援している。これは、製薬会社との共同研究において基礎研究から臨床開発へ橋渡しを行う実際のトランスレーショナルリサーチである。

(2) 身体機能および認知機能へのオレキシン拮抗薬の影響の研究 (筑波大学体育専門学群との共同研究)

本研究の目的は、健常男性被験者における夜間強制覚醒後の新規オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの身体機能および認知機能への影響を調査することである。これは、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー-PSG 研究であり、オレキシン拮抗薬の効果を類似薬物動態プロファイルの GABAA 作動薬プロチゾラムと比較する。各試験では、被験者に就寝 15 前に三種の試験薬のどれかを投与する。投

与 90 分後、スボレキサントとプロチゾラムの T_{max} に一致するタイミングで被験者を強制的に覚醒させる。投与前と覚醒直後に、4 方向選択反応時間（反応能）、開眼及び閉眼での 身体の揺れ（静的平衡）、パーデューペグボード検査（器用さ）、タイムアップアンドゴーテスト（敏捷性および動的平衡）、およびストループ・カラーワード・テスト（実行機能）を実施する。これらの実験は現在までに被験者 30 名のうち 16 名に実施済みである。

(3) 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 年代後半に安全な非バルビタール酸系鎮静薬および睡眠薬として市販されていたが、ヒトにおける重度の催奇形性のために市場から回収された。サリドマイドは、免疫調節作用および抗悪性腫瘍作用が偶然発見されたことで、ハンセン病および多発性骨髄腫の治療に再導入されるようになった。最近、ユビキチンリガーゼ経路の構成要素であるセレブロンがサリドマイドの催奇形活性および抗悪性腫瘍活性のターゲットとして同定された。しかし、サリドマイドの睡眠誘発作用機序は未だに解明されていない。我々はサリドマイドの鎮静作用への寄与因子を同定するために皮質でのシナプス伝達を調べ、サリドマイドは興奮性シナプスを抑制するが抑制性シナプス伝達には影響しないことを見出した。セレブロンもサリドマイドの睡眠誘発作用を媒介するか否かを調べるために、我々はセレブロンのサリドマイド抵抗性突然変異遺伝子アリアルを持つ遺伝子ノックインマウスを作成し、これらのマウスではセレブロン依存性のユビキチン化がサリドマイドに対して抵抗性であることを確認した。次いで、これらのマウスはサリドマイドの睡眠誘発作用に対し、野生型対照群と同様に感受性があることが分かった。さらに、皮質興奮伝達の抑制は野生型とセレブロン変異マウスとの間で差がなかった。したがって我々は、興奮性シナプス伝達の抑制をサリドマイドの鎮静催眠作用の主な機構と考えており、我々の結果は、サリドマイドの催奇形作用と睡眠誘発作用は分離可能であることも示している。新たな睡眠誘導薬の発見に向けた戦略を示唆するものである。

(4) ヒト遺伝学的研究に向けた真のショートスリーパーおよびその家系のスクリーニング（秋田大学大学院医学系研究科との共同研究）

我々は質問票を用いて秋田大学の学生 700 名から 12 名のショートスリーパー候補を選択した。全被験者の健康状態は良好で、医学的問題がなく、睡眠に影響を及ぼす薬剤の服用はない。被験者には 8~19 日間睡眠日誌をつけてもらい、全睡眠時間の平均が 5.5 時間未満の 7 名を選択した。さらに、加速度測定装置（アクチグラフィ）と日誌により 8~14 日間の睡眠状態を測定し、全睡眠時間の平均が 5 時間未満の 6 名を特定した。また、2 チャンネルの PSG（EEG および EOG）を用いて実際の睡眠時間を測定している。興味深いことに、このうち 2 例はショートスリーパー表現型の家族歴があることが分かった。このうち 1 家族では、発端者の母親もショートスリーパーと同定し、父親の睡眠時間は正常、妹の睡眠時間は長かった。現在我々は、ヒト分子遺伝学研究の準備を進めている。

(5) 睡眠研究の観点からのコホート研究への参加（京都大学大学院医学研究科との共同研究）

約 7,000 名のアクチグラフィに基づく睡眠データを用いる長浜コホート研究をコーディネートしている京都大学の松田文彦博士との共同研究では、佐藤/徳山研究室が (i) SIK3 (Sleepy) 遺伝子および NALCN (Dreamless) 遺伝子を含む柳沢のマウスフォワードジェネティクス解析で同定した遺伝子のヒト SNP の調査、(ii) この集団において 1 日睡眠量と他の睡眠パラメーターに関する GWAS 研究の実施、(iii) 「真のショートスリーパー」など、極端な睡眠表現型のある個人（特に家族制の症例）の確認を行っている。

(6) EEG および EMG データからの全自動睡眠/覚醒ステージ解析のためのアルゴリズムおよび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、EEG と EMG のシグナルを用いてマウスの睡眠/覚醒ステージを自動で正確に判定できる MASC という機械学習アルゴリズムとソフトウェアを開発した。我々は、前年度に開発した exFASTER というアルゴリズムにいくつかの欠点を見つけた。MASC はそれら欠点の解析を基にデザインし、以下の 3 つのアプローチを特徴とする。MASC は、(1) 睡眠/覚醒ステージの特性を完全に表す本質的な特徴を最大限に活用し、(2) 睡眠ステージの予備的な移行パターンを決定し、(3) 信頼性の低いステージ判定結果に新規バリデーションフェーズを適用して分類精度をさらに向上させる。MASC は、マウスの EEG と EMG データセットの睡眠ステージ分類において、exFASTER の精度より高い 95%超を達成した。我々はこの研究に基づき全自動のヒト睡眠/覚醒ステージ判定へ進むことを計画している。

(7) マットレスの体圧分散の睡眠への影響に関する研究（西川産業株式会社との共同研究）

我々はマットレスの体圧分散の睡眠への影響を研究している。健康な若年男性 11 名に対し、睡眠ポリグラフ (PSG) により異なる体圧分散を示すマットレスの無作為化クロスオーバー研究を実施した。対照

として医療機関および養護ホームで一般に使用されるマットレスを使用し、介入には体圧分散が大きくなる設計のマットレス（機能性マットレス）を使用した。クロスオーバー試験では、徐波睡眠のエピソード持続時間は、対照よりも機能性マットレスで有意に長いことが分かった（ $p=0.013$ ）。終夜の試験後に回答した OSA 質問票によると、因子 IV（疲労回復）は対照群より介入群で有意に良好であった（ $p=0.028$ ）。大きな体圧分散で誘導される徐波睡眠の延長は睡眠中の疲労回復を促す可能性がある

(8) 職域に関する睡眠の大規模疫学調査（高エネルギー加速器研究機構および株式会社メディコムとの共同研究）

全睡眠時間は加齢に伴い減少するが、労働環境および遺伝的多様性も個々人の睡眠の習慣および必要性に大きな影響を及ぼすことが示されている。睡眠時間への環境的および遺伝的影響を調査するために、我々は職域に関する睡眠の大規模疫学調査を計画した。各参加者に対して質問票と 1 週間のアクチグラフィ記録を使用し、一般参加者における実際の睡眠時間を計測する。この調査への参加者は、2016 年 9 月以降これまでに 100 名を超えた。

1-3. 睡眠障害の治療薬および早期介入のイノベーションへの挑戦

我々は睡眠障害の問題の解決への貢献を目指しており、1-1 で検討したように、睡眠障害治療薬および早期介入法の開発は我々の主要目的の一つである。我々が開発する新規治療法の幅広い使用を実施・推奨するには、製薬会社等の健康産業との協力が不可欠である。したがって、我々の研究成果の知的財産権の確保を徹底し、共同研究および企業へのライセンス供与の機会を探る。

1-3-1. 2016 年度の特許出願

2016 年度は、下表記載の 4 つの特許を出願した。これらの発明は全て、睡眠および睡眠関連疾患の新薬開発を目的とするものである。2012 年 12 月の IIIS の発足以降、14 の特許が出願された。

No.	発明の名称	発明者	出願日	出願番号
1	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、南雲康行	2016 年 8 月 8 日	特許出願 2016-155477
2	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	2016 年 8 月 9 日	特許出願 2016-156049
3	モルヒナン誘導体及びオピオイド受容体アゴニスト関連疾患の治療のための使用	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	2016 年 9 月 16 日	特許出願 2016-203925
4	モルヒナン誘導体	長瀬博、山本直司	2017 年 2 月 10 日	特許出願 2017-023444

1-3-2. 企業との共同研究

(1) グローバル製薬会社

2015 年度に、我々はグローバル製薬会社と中枢疾患系疾患治療を標的とした共同研究プロジェクトを開始した。最終目標は、患者に画期的な根治薬を提供することである。

(2) 大日本住友製薬株式会社

2016 年度から、大日本住友製薬と我々独自の RBD モデルマウスを用いたレム睡眠行動障害（RBD）に対する治療の探索研究を開始した。我々は、1-1-2 記載のオレキシン拮抗薬を用いて検証されたこのモデルを用いて大日本住友製薬の化合物の選別・評価を実施した。結果として、RBD に治療効果を示し、異なる創薬ターゲットに対する複数の薬物を見つけることに成功した。2016 年、我々は、これらのうち REM 睡眠中に運動の効果的な低下を引き起こした 1 つを詳細に調べた。この作用は RBD モデルマウスの REM 睡眠中の EMG に選択的であった。さらに、野生型マウスで同じ試験を実施した場合、この薬剤は睡眠／覚醒の量および睡眠／覚醒の EMG パワーには影響を与えなかった（Ishibashi et al. 準

備中。特許出願準備中)。我々の結果から、RBD モデルマウスは RBD 症状の新薬および創薬ターゲットを発見するための有用な資源であることが示される。

(3) 日本ケミファ株式会社

我々は、オレキシン受容体リガンドのスクリーニングの過程で、 κ オピオイド作動薬ナルフラフィンが OX1R ($IC_{50} = 415nM$) に拮抗活性を示すことを発見し、ナルフラフィンの「ヒットからリードへの」研究は結果として選択的 OX1R 拮抗薬 YNT-1336 ($IC_{50} = 1.4nM$) に繋がった。モルヒネ依存マウスへの YNT-1336 ジヒドロ硫酸塩の腹腔内投与では、ナロキソン誘発モルヒネ離脱症状の発現が有意に減弱した。これらの結果から、高い BBB 透過性および良好な ADMET 特性が期待されるモルヒナン骨格は、オピオイド受容体だけではなく、他の重要な受容体にも有用であることが示された[No. pub]。我々は、YNT-1336 の最適化に関して日本ケミファとの共同研究を開始している。

(4) ライオン株式会社

裏出良博は、大阪バイオサイエンス研究所の前職からライオンとの共同研究を継続している。この共同研究から清酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* sake) 由来の睡眠補助サプリメント「グッスミン」という製品が上市された。IIIS で継続された共同研究により、経口で利用できるこのサプリメントの活性成分はアデノシン A2A 受容体を介してノンレム睡眠を促すことが明らかになった。

(5) 西川産業株式会社

2015 年度に我々は、「睡眠に対するマットレスの体圧分散の影響」に関して西川産業との共同研究を開始した。睡眠に対する寝具の大きな影響は毎日の経験で再確認できるが、科学研究および検証が不足していることを考慮し、我々はマットレスの体圧分散の睡眠への影響の客観的評価を目指す。健康な若年男性被験者 11 名による最初の研究では 1-2 に示すように興味深い結果が得られており、我々はこの研究を拡大し、男女の高齢被験者を含めることを計画している。

1-4. 世界的レベルを評価するために拠点構想において提案された指標等による自己評価

拠点構想では、世界的レベルでの位置付けを以下の 3 つの基準で評価する事とした。1) 論文の被引用数、2) 卒業あるいは出身者のキャリアトラックと研究成果 (長期的評価基準)、3) 外部資金の調達状況。更にこれらに科学雑誌のエディタ・レビューアとして科学コミュニティへの貢献度も評価基準に加えたいと考えている。これらの評価基準に基づく自己評価結果は以下の通りである。

1-4-1. 論文引用数および、エディタ・レビューアとしての貢献度

IIIS の研究者が公表した論文は引用数が多い。2016 年の被引用数は大幅に増加して 350 回以上を数え、IIIS 創設時の 3 倍以上となった。Nature (およびその関連雑誌)、Cell Metab、PNAS、J Clin Invest など、インパクトファクターが 10 を超えるジャーナルで 2016 年に発表された論文は、今後数年間で多く引用されるであろう。多数引用される論文の公表は、IIIS の国際的なビジビリティ向上に大きく貢献している。

IIIS のコア PI は、以下の表に示すように、多くの科学雑誌のエディタやレビューアとして機能し、科学コミュニティに積極的に貢献してきた。5 人の PI が九つの学術雑誌のエディタを勤めており、また全ての PI が Nature、J Neuroscience、PNAS、PLoS ONE、J Biol Chem、Sleep などの多くの学術誌のレビューアに任命されており、2016 年度の平均レビュー数は一人あたり 11 を超えている。

#	PI	レビューア		エディタ 学術雑誌名
		学術雑誌名	回数	
1	柳沢	<i>Cell, Nature Neuroscience, Journal of Neuroscience, Annals of Neurology, Proceedings of the National Academy of Sciences</i>	8	-
2	船戸	<i>Nutrients, Journal of Neurochemistry, Cellular and Molecular Neurobiology, PLoS ONE</i>	4	-
3	櫻井	<i>Journal of Neuroscience, Nature Reviews Disease Primers</i>	4	<i>Journal of Neuroscience</i>

4	グリーン	<i>Proceedings of the National Academy of Sciences, Journal of Neuroscience, Neuropharmacology, eLife, Scientific Reports, Journal of Clinical Investigation, Cerebral Cortex, Journal of Neurodevelopmental Disorders, Current Opinion in Neurobiology, Biological Psychiatry, Neuropsychopharmacology, ENeuro, Biochemical Pharmacology</i>	30	<i>Hippocampus, Scientific Reports, Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms, Neuropharmacology, Current Molecular Pharmacology</i>
5	リュウ	<i>Molecular Cell, Journal of Biological Chemistry, Proceedings of the National Academy of Sciences, RNA, Nucleic Acids Research, PLoS ONE</i>	39	<i>Journal of Biological Chemistry</i>
6	長瀬	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Bioorganic & Medicinal Chemistry, ACS Chemical Neuroscience, MedChemComm</i>	6	<i>Current Topic in Medicinal Chemistry</i>
7	坂口	<i>Stem Cell Reports, Scientific Reports</i>	7	–
8	ラザルス	<i>Scientific Reports, Sleep, Journal of Neuroscience, Journal of Visualized Experiments, Molecular Nutrition & Food Research, Acta Pharmacologica Sinica</i>	9	<i>Frontiers in Neuroanatomy</i>
9	林	<i>Journal of Neuroscience, Neuroscience Research</i>	11	<i>Neuroscience Research</i>
10	フォクト	<i>Sleep, Frontiers in Neural Circuits, Scientific Reports, Journal of Neuroscience</i>	6	–

合計

124

1-4-2. IIIS 卒業・出身者（教員、研究員、学生）のキャリアトラック

IIIS の設立から 4 年しか経過していないため、まだそれほど多くの卒業・出身者はいないが、東京大学でポストを獲得した者（3 名）、第一薬科大学で教授に昇任した者、IIIS で学位取得後にイリノイ大学シカゴ校で博士研究員になった者などがおり、活躍の場は徐々に広がっている。IIIS での成果や経験は、研究者のキャリアパス形成に好影響を与えているといえるだろう。

1-4-3. 外部資金の獲得状況

IIIS コアグループの研究者が獲得した競争的外部資金は最先端研究開発支援プログラム（FIRST）を除いて、2012 年度 1,520,000 円、2013 年度 63,840,000 円（42 倍の増加）、2014 年度 177,930,000（2.8 倍の増加）、2015 年度 282,070,000 円（1.6 倍の増加）と大幅に増加した。2016 年度において、IIIS コアグループの研究者が得た外部資金の総額は 610,920,000 円に達した。この額は 2012 年度の FIRST プロジェクトの年間 451,920,000 円を越え、前の年に対する 2.2 倍の増加だった。IIIS コアグループの教職員一人当たりの外部資金の平均値は 26,560,000 円で、最新の統計によると、それぞれ、筑波大学の平均（8,000,000 円）の約 3.3 倍、東京大学の平均（19,560,000 円）の約 1.4 倍である。IIIS は、この面に関して世界トップレベルにふさわしく評価される。我々は、2016 年度以降も 5-2-1 に記述するように競争的外部資金は同じ、もしくはより高いレベルを維持する努力を続ける。

2. 融合研究の推進

2-1. 創出すべき学際的研究領域

我々が達成を目指す研究目標は、1-1 に示した通り、1) 睡眠／覚醒制御の基本メカニズムの解明、2) 睡眠障害および関連疾患の分子病態の解明、および 3) 睡眠障害の治療法の開発である。これらの目的を達成するためには、右図のように、神経科学および分子遺伝学などの基礎生物学から創薬科学さらには実験医学までの領域を扱う広範な睡眠研究が必要である。我々は、3 つの研究分野を融合し、新たな学際的研究領域である「睡眠科学」の確立を目指す。

2-2. 新規学際的研究領域の創出に向けた事業

「睡眠科学」の確立において決定的な推進力となるのは依然として、睡眠の神経科学のパイオニアとして知られ、覚醒状態維持のエフェクター分子として機能する視床下部神経ペプチド、オレキシンを発見した拠点長のリーダーシップである。拠点長のリーダーシップの下で学際的研究を進めるために、基礎

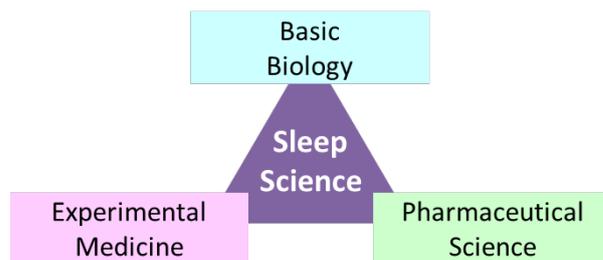
生物学、創薬科学、実験医学の3つの研究分野において十分な専門知識および技術を有するPIによるIIISチームを組織した。

2016年度は、特に神経科学などの基礎生物学において、このチームの研究能力を強化するために、金沢大学から櫻井武氏を招聘し、2016年4月1日付で副拠点長に任命した。櫻井氏を常勤副拠点長としたことで、研究能力が向上するとともに、IIISの運営管理や若手研究者および大学院生の指導も改善された。

さらに、実験医学およびヒト生理学の研究を強化する

ために、2015年に茨城県との特別共同研究事業で創設された佐藤研究室(M. Satoh)を拡張し、2016年4月1日付でセブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズ株式会社からの寄附金による寄附講座とした。佐藤研究室の拡張に伴い、2015年度に連携PIとして任命した筑波大学体育系の徳山薫平氏(K. Tokuyama)を2016年4月1日付で佐藤研究室の共同PIと位置付けた。佐藤研究室に睡眠および代謝研究用の最新設備を導入するために、2017年3月に新研究棟3階の東側に臨床睡眠実験室を新たに設置した。この実験室には臨床研究用ヒューマンメタボリックチャンバーおよび研究用ベッド一床が常置されている。

チームの創薬科学を強化するために、我々は製薬会社との共同研究を開始し、共同研究の会社側リーダーを2016年度の初めにサテライトPIに任命した。学術研究機関が前臨床開発、すなわち、薬物動態学、薬物動力学および毒性学の研究を実施することは、これらの研究に特有の機器や研究者が要求されることから極めて難しい。IIISの創薬科学に欠けている機能を補い、睡眠科学のフレームワークを完成させるために、製薬会社との共同研究が不可欠である。残念ながら最初のサテライトPIは2016年8月に製薬会社を退職し、共同研究のリーダーは後任が引き継いだ。



2-3. ラボ間の共同研究

先述の3つの研究分野を融合し「睡眠科学」を確立していく上で、IIISの研究室間の共同研究は不可欠である。新研究棟が完成し、研究者らの物理的距離が近づいたことにより、ラボ間の共同研究はより加速している。2015~16年度には、ラボ間の共同研究による論文数が大幅に増加した。その好例が2016年に船戸らによって公表されたNatureの論文であり、これは柳沢/船戸、リュウ、林、高橋、タカハシ(テキサス大学)らのラボによる共同研究である。今後、横断的な研究活動がさらに進展することが期待される。以下に共同研究の例を示す。

#	論文情報	関わったラボ
1	Irukayama-Tomobe Y <i>et al.</i> (in press) <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	Yanagisawa/Funato, Nagase, Sakurai, Greene/Vogt
2	Ogawa Y <i>et al.</i> (in press) <i>J Comp Neurol</i>	Liu, Yanagisawa/Funato, Vogt
3	Oishi Y <i>et al.</i> (2017) <i>Brain Struct Funct</i> doi: 10.1007/s00429-017-1365-7.	Lazarus, Yanagisawa/Funato
4	Kaushik MK <i>et al.</i> (2017) <i>PLoS ONE</i> 12 : e0172508.	Urade, Yanagisawa/Funato
5	Zhang BJ <i>et al.</i> (2017) <i>Neuroscience</i> doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.053.	Urade, Lazarus
6	Ogawa Y <i>et al.</i> (2016) <i>eLife</i> doi: 10.7554/eLife.21055.	Yanagisawa/Funato, Hayashi
7	McEown K <i>et al.</i> (2016) <i>eLife</i> e20269.	Urade, Lazarus
8	Funato <i>et al.</i> (2016) <i>Nature</i> 539 : 378-383.	Yanagisawa/Funato, Liu, Hayashi, Takahashi S, Takahashi J
9	Deguchi Y <i>et al.</i> (2016) <i>Cell Rep</i> 17 : 2405-2417.	Urade, Lazarus
10	Okamoto K <i>et al.</i> (2016) <i>PLoS One</i> 11 : e0164716.	Yanagisawa/Funato, Sakurai
11	Chen L <i>et al.</i> (2016) <i>Neuropsychopharmacology</i> 41 : 2133-2146.	Urade, Lazarus
12	Hossain MS <i>et al.</i> (2016) <i>Sci Rep</i> doi:10.1038/srep32453	Yanagisawa/Funato, Takahashi J
13	Tsuneki H <i>et al.</i> (2016) <i>Endocrinology</i> 157 : 4146-4157.	Yanagisawa/Funato, Sakurai
14	Motoike T <i>et al.</i> (2016) <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 113 : 6023-6028.	Yanagisawa/Funato, Sakurai
15	Bjorness TE <i>et al.</i> (2016) <i>J Neurosci</i> 36 : 3709-3721.	Yanagisawa/Funato, Greene/Vogt
16	Fujinaka A <i>et al.</i> (2016) <i>Mol Brain</i> doi: 10.1186/s13041-015-0184-0.	Sakurai, Sakaguchi, Lazarus

17	Tsuneki H <i>et al.</i> (2015) <i>Endocrinology</i> 157 : 195-206.	Yanagisawa/Funato, Sakurai
18	Oishi Y <i>et al.</i> (2016) <i>J Vis Exp</i> 107 : e53678.	Urade, Lazarus
19	Nagahara T <i>et al.</i> (2015) <i>J Med Chem</i> 58 : 7931-7937.	Nagase, Yanagisawa/Funato
20	Cherasse Y <i>et al.</i> (2015) <i>Mol Nutr Food Res</i> 59 : 2087-2093.	Urade, Lazarus
21	Lee IT <i>et al.</i> (2015) <i>Neuron</i> 85 : 1086-1102.	Yanagisawa/Funato, Takahashi J
22	Kaushik MK <i>et al.</i> (2014) <i>Exp Neurol</i> 253 : 82-90.	Urade, Lazarus
23	Wang Z <i>et al.</i> (2014) <i>J Biol Chem</i> 289 : 31950-31959.	Yanagisawa/Funato, Liu
24	Kaneko K <i>et al.</i> (2014) <i>Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol</i> 306 : R265-272.	Urade, Lazarus
25	Soya <i>et al.</i> (2013) <i>J Neurosci</i> 33 :14549-14557.	Yanagisawa/Funato, Sakurai
26	Lazarus <i>et al.</i> (2013) <i>Curr Opin Neurobiol</i> 23 : 780-785.	Urade, Lazarus
27	Suzuki A <i>et al.</i> (2013) <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 110 : 10288-10293.	Yanagisawa/Funato, Greene/Vogt

3. 国際化

※例えば、

- ・世界の第一線の研究者の在籍状況、ビジターの来訪状況、海外との交流の状況を踏まえた取組
- ・国際的認知度の向上のための積極的な取組
- ・世界の優秀な若手研究者を惹きつける拠点としての取組（若手研究者の育成やキャリア形成に資する取組等）
など、真に「国際的に目に見える」拠点として認知されている実績や、その実現に向けて拠点の進捗状況に応じた創意工夫ある積極的な取組を行ってれば、明記すること。

3-1. 「国際的に目に見える拠点」形成に向けた取り組み

3-1-1. 世界トップレベル研究者の来訪・滞在実績

海外サテライトの外国人 PI は、積極的に IIIS の研究活動に参加している。平成 28 年度 Q. Liu は 5 回の来日で 129 日間 IIIS に滞在し、現地視察や WPI-IIIS シンポジウムなどに積極的に参加した。また、R. Greene は 2 回の来日で 28 日間 IIIS に滞在し、同様に現地視察や WPI-IIIS シンポジウムに参加する一方で、第 85 回 WPI-IIIS セミナー（平成 28 年 8 月 3 日開催）にて講演を行なった。彼らは機構に不在の場合でも、Skype を通じて UTSW から毎月開催される PI 会議に参加し、機構の運営に積極的に参加している。さらに UTSW に所属しているもう一人のサテライト PI である Joseph Takahashi は現地視察、共同研究に関する会議に参加する目的や、WPI-IIIS セミナー（平成 28 年 8 月 9 日開催）で講演を行なうために IIIS を訪問した。

特記すべきこととして、5 名の優れた外国人研究者が WPI-IIIS シンポジウム（平成 28 年 12 月 12 日東京コンファレンスセンターにて開催）に招聘され、東京だけでなく筑波大でも睡眠研究とそれに関連する最新の研究成果について発表がなされた。さらに IIIS は平成 28 年度に 32 回の WPI-IIIS セミナーを開催し、睡眠及び神経科学分野における国内外の研究者を概ね隔週のペースで招聘した。そのうち海外からの講演者は 13 名で、その数は平成 28 年度における全セミナー講演者数の割合の 47% を占めている。IIIS では平成 24 年 12 月の発足以来、合計 108 回のセミナーを開催している。さらに特筆すべきこととして、1 月 25 日の WPI-IIIS セミナーで講演を行なった製薬会社の共同研究リーダーが、次年度にサテライト PI として IIIS に参加することが要請されており、IIIS を頻繁に訪問することが期待される。添付様式 5 を参照。

3-1-2. 定期的な国際会議の実施

2012 年の設立以降、IIIS は毎年国際シンポジウムを開催している。2016 年度は、第 5 回 IIIS シンポジウム/第 32 回和光ワークショップを 12 月 12 日に東京で開催した。今回は新たな取り組みとして、民間企業である和光純薬工業株式会社との共同開催として行なった。5 名の講演者を海外から、6 名を国内から招聘し、約 200 名の参加者と活発な議論を繰り広げた。

和光純薬工業はこれまでに 30 回以上のワークショップを開催してきたが、英語が使用言語の国際ワークショップを開催するのは初めてで、IIIS は産業界にも大きな波及効果をもたらしたといえるだろう。異業種との共同開催により、参加者層にも変化があり、大学や公的研究機関だけでなく製薬/化学企業の人々との新たな人的ネットワークの創出に寄与し、国内外の露出度向上に貢献した。加えて、企業と連携することによりシンポジウムの開催費用を削減できたため、WPI 補助金を大幅に節約し、IIIS の他の研究事業に資金を配分することができた。

3-2. 世界の優秀な若手研究者を惹きつける拠点としての取り組み

3-2-1. 海外からの若手研究者の応募状況

IIIS では、女性 PI や、ポスドクを含む若手研究者の採用に関して、WPI-IIIS のホームページをはじめ、jREC-IN などのサイトに求人広告を掲載して国際公募を行なっている。平成 28 年度のポスドクへの応募者総数は 29 名で、100%が外国人研究者であった。一方、若手 PI に関しては応募者数が 9 名で、67%が外国人研究者であった。公募広告に加え、IIIS は PI らの国際ネットワークによる絶え間ない人材募集の努力の結果、数名の優秀な研究者を採用してきた。また、IIIS セミナーシリーズに外部より定期的に講演者を招聘しており、これは特に若手 PI 候補者を探す機会となっている。

平成 28 年度は、外国人研究者の採用には至らなかったが、1 名の女性 PI と平成 29 年度に女性 PI に任用の可能性のある 1 名の候補者の採用に成功した。彼女らは、数年間海外で研究を重ねた若く才能ある日本人研究者である。現在 Wisconsin 大学マディソン校の Tononi/Cirelli 研究室で働く本城咲季子博士を若手 PI として採用することを決定しており、平成 29 年 9 月から任用開始の予定である。また、平成 29 年 4 月から、カリフォルニア大学サンフランシスコ校より櫻井研究室に、平野有沙博士を採用することとした。彼女の若手 PI への任用は、現在検討中である。

その一方で、今年度 IIIS は以下の表にあるように、多くの外国人受託研究員を受け入れた。彼らの大半は睡眠研究のスキルと知識を身につけるために十分な期間（6 ヶ月から 2 年）IIIS に滞在し、自身のキャリアパスを進めた。

氏名	国籍	指導教員	受入期間
Kristopher McEown	カナダ	Lazarus	平成 26 年 11 月 28 日～平成 28 年 11 月 27 日
Hanan Bouaouda	モロッコ	Lazarus	平成 27 年 4 月 24 日～平成 28 年 4 月 23 日
Linzi Conner	イギリス	林	平成 27 年 7 月 22 日～平成 28 年 7 月 14 日
Deependra Kumar	インド	坂口	平成 27 年 10 月 1 日～平成 29 年 9 月 30 日
Ying Ho	台湾	Lazarus	平成 28 年 7 月 11 日～平成 28 年 7 月 29 日
Sunir Kumar Vimal	インド	裏出	平成 29 年 1 月 11 日～平成 30 年 1 月 10 日
Zhenkang Chen	中国	Liu	平成 29 年 3 月 1 日～平成 29 年 8 月 31 日
Ying Liu	中国	Liu	平成 29 年 3 月 1 日～平成 29 年 8 月 31 日

3-2-2. 海外からの留学生受け入れ状況

IIIS は以下の表にあるとおり、平成 28 年度、筑波大学のさまざまな制度をとおして、7 名の留学生（4 名の大学院生及び 3 名の大学生）を受け入れた。まず、TSUKUBA Short-term Study Program (TSSP) という短期滞在制度を通じて、フランスと台湾から 2 名の留学生を受け入れた。これは短期研修生であっても学生宿舍をわずかな賃料で利用することができ、入学金や授業料は免除するというものである。TSSP は中間評価のための WPI 自己点検評価報告書に記述されているとおり、IIIS が受入れ期間の 3 ヶ月から 1 年への延長を学生担当副学長に要望したことによって、平成 28 年 3 月にその細則が改定された。次年度以降、睡眠研究の技術/実験方法のワークショップを開催するため、この改定されたプログラムを利用してより多くのインターンおよび研修生を受け入れる予定である。

加えて、Campus-In-Campus (CiC) イニシアチブという、他大学と教育研究資源の共有化を図り、研究・教育能力の相互向上に寄与することを目的としたプログラムをとおして、IIIS はボルドー大学から 2 名の学生を受け入れた。その一方で、今年度は 3 人の大学院生が、月額生活支援金をサポートされるリサーチアシスタントとして承認された。以上のような受け入れシステムを活用して、IIIS は今後も留学生のトレーニングの機会を広げていく。

氏名	身分	国籍	指導教員	受入期間	プログラム
Matthieu Suire	大学生	フランス	Lazarus	平成 28 年 7 月 11 日～平成 28 年 8 月 21 日	TSSP
Yen-Ling Sung	大学生	台湾	坂口	平成 28 年 11 月 1 日～平成 28 年 12 月 2 日	TSSP
Solal Chauquet	大学生	フランス	Lazarus	平成 29 年 1 月 9 日～平成 29 年 6 月 9 日	CiC
Thibault Bittar	大学院生	フランス	裏出	平成 29 年 1 月 9 日～平成 29 年 6 月 9 日	CiC
Sarowar Hossain	大学院生	バングラデシュ	柳沢	平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 2 月 28 日	RA
Tingting Lou	大学院生	中国	Liu	平成 28 年 10 月 1 日～平成 28 年 12 月 31 日	RA
Insung Park	大学院生	韓国	佐藤	平成 29 年 1 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日	RA

3-3. その他の取り組み

新しい研究棟の竣工後、IIS への訪問依頼は大幅に増加した。2016 年度は、海外・海外の大学、研究機関、企業、高等学校から 20 回以上の訪問を受け、のべ 230 名以上の来訪者が見学を行った。これは、国内外の露出度の向上や、アウトリーチ活動の成果、口コミによる好評判の伝播などの影響によるものと考えられる。

神経科学の新たな科目が筑波大学に正式に承認され、開講された。この講義はもともと、若手 PI である Vogt と大学院生が自主的に行なっていた勉強会であったが、講義の質が非常に高く、学生たちにも高評価であったため、正式な科目となった。IIS の教員は、研究能力のみならず教育においても高い水準を有し、大学側から講義の依頼を多数受けている。これらの講義はすべて英語で行なわれるため、現状ほとんどの講義が日本語で行なわれている筑波大学の教育制度に大きな影響を与えている。また、これらの教育経験は、PI や他の教員らの研究指導能力の向上に貢献している。

4. システム改革

※拠点の先導的取組などによるシステム改革が、ホスト機関他部局（あるいは他の研究機関）に果たした波及効果があれば、明記すること。

4-1. 米国の大学の「デパートメント」に学んだ運営方針

IIS の組織と活動の基本的な概念は、主要な米国大学の「デパートメント」組織の良い所に学び、筑波大学の研究センターの新しいスタイルをつくることである。我々は、米国大学の「デパートメント」組織の長所を選択的に学ぶことにより、WPI の目指している使命と要求である「システムリフォーム」を行ってきた。米国大学の「デパートメントヘッド」の強いリーダーシップは、我々が取り入れるべき最初の特徴であり、我々はこれと同様の権威を、20 年の間テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター（UTSW）（米国の最高レベルの生物医学キャンパスの 1 つ）で教授/主任研究員の経験を有する、柳沢正史機構長に与えた。「デパートメントスタイル」組織のその他の特徴は以下の通りである。

- 予算の制限内で、デパートメントヘッドの判断による PI の柔軟でタイムリーな雇用
- 年齢や経歴（助教、准教授、教授）を問わない PI への登用と研究室立ち上げ支援のための措置
- 研究室の外部資金、人員数、必要設備を考慮したそれぞれの研究室ごとのスペースの柔軟で思い切った配分
- 大きな設備と主要な機器の研究室間の共有

これらの特徴の全てが、IIS の組織運営においての共通理解となっている。IIS のコアグループに 4 人の若手 PI がいる。このうちの 1 人である 2012 年に雇用した助教は 2015 年に准教授に昇進した。新しい研究棟の実験室および研究室は、オープンラボおよびオープンオフィスとして設計され、床面積の柔軟で思い切った配分が可能である。IIS の組織と活動の基本的な概念は、若い科学者を動機づけ、IIS 内の自由な交流とオープンなコミュニケーションを促進することであり、これにより IIS の全ての研究活動を活発化する。

事務部門に関しては、研究者が多くの事務仕事や雑務に煩わされることなく研究に集中できる支援組織を造ることが、基本的な概念である。我々は、事務部門の三つの鍵となるポジション（事務部門長、研究企画チームリーダー、広報連携チームリーダー）に、企業での渉外担当や創薬研究の経験を持つ博士号保有者を雇用し、研究者（機構長と PI）と、科学的なバックグラウンドを持たない大学本部職員や IIS 事務職員との間のインターフェースの役割を与えている。これは文部科学省（MEXT）が最近取り組んでいる URA システムを先取りしたものであり、IIS の特徴の 1 つである。

4-2. ホスト機関への波及効果

4-2-1. ジョイントアポイントメント制の導入

機構長に筑波大学とテキサス大学の兼業ができるようにするため 2014 年 3 月にジョイントアポイントメントシステムが筑波大学に導入された。筑波大学は、2014 年 4 月 1 日、柳沢教授をデニュア職員として雇用した。続いて、Liu 教授をジョイントアポイントメント制度の下で 2014 年度から雇用した。IIS が外部の研究機関とのジョイントアポイントメント制度実施のイニシアティブをとり、筑波大学においてのモデル・ケースとなった。我々の例に倣い、大学のジョイントアポイントメントの実績は現在までに 16 に達した。

4-2-2. 国際産学連携の強化

IIS は 2015 年度に世界的な製薬会社との共同研究を始めた。これは筑波大学にとっては初めての外国企業との大規模な国際共同研究であった。引き続きこの共同研究を継続しており、延長の交渉も始めている。現在、筑波大学では外国企業との 9 つの共同研究が進行中であり、その研究資金は総額

211,990,742 円である。そのうちの我々の貢献分は 118,420,000 円である。研究資金は 2015 年度に大巾に増加しており、IIIS の製薬会社との共同研究の開始が筑波大学の国際的な共同研究の促進の重要な分岐点であった。

5. 拠点の中長期的な発展を確保するための取組

※中長期的な発展を確保するために必要な以下の各事項について記載すること。

- ・研究計画や研究組織・PI構成等の展望、次世代研究者育成・確保に係る展望
- ・定員・財源等の展望、ホスト機関内における位置付けなどに関する計画や実施事項
- ・補助期間終了後、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措置（ホスト機関からの支援措置を含む）

5-1. 研究計画や拠点運営の展望

5-1-1. WPIプロジェクトの後半に向けた PI 構成の見直し

WPI 期間の折り返し点を迎え、1-1 で概観した目的に基づき、研究組織と PI の構成を見直し、研究戦略をさらに進めるための方向性を再考した。

プログラム委員会による IIIS の中間評価の「必要とされる措置と勧告」に従い、我々は動物実験の成果をヒトに移転適用するため、外部の臨床/ヒト研究チームとの共同をさらに強化し、外部チームをパートナーとしてヒト生理学研究に取り組んでいる佐藤研究室を拡大する。この努力の一環として、臨床医（茨城県特別共同研究事業の下で臨床研究ならびに治療を担う）の茨城県立こころ医療センターのサテライト PI の募集を緊急に行う。組織の改編に際して、組織の多様性、特に PI のジェンダーの多様性は重要事項であり、コアグループで複数の女性 PI を雇用する計画である。第一歩として、2016 年度に複数の候補との交渉の後、3-2-1 で述べたとおり、本城咲子博士の 2017 年 9 月の任用を確保した。さらに将来的に平野有紗博士の昇進を含む女性 PI の登用の可能性を検討する。

目的の達成に向けて生産性を保つために、組織的若返りも考慮が必要である。特に、二人の高年齢の PI、裏出良博（63 才）と長瀬博（69 才）の再任については慎重に検討した。

裏出は、大阪バイオサイエンス研究所時代の前職で、食品や天然物から睡眠誘導物質の探索を精力的に行った。IIIS 移籍後も、食品会社や化学会社と協力して、睡眠誘導物質に基づく睡眠サプリメントの開発を続け、3 つの製品を上市することに成功した。彼は、天然物の活性成分も特定して、睡眠誘導作用のメカニズムも同定した。我々は裏出研が、睡眠障害への早期介入を展開するという目的の 1 つを達成して、研究業績の社会実装においてある程度の成功を成し遂げたことを高く評価している。

しかし、研究を新たな方法論でトランスレーショナルリサーチまで広げていくためのスコープの拡大には限りがあり、研究の将来展望には限界が見えてきた。数年に亘り慎重にこの問題を検討し、雇用延長を 2017 年 9 月までにすることとした。

一方、長瀬は精力的にオレキシン 2 型受容体作動薬の創薬を継続して、共同研究をリードしており、共同研究の目的（睡眠障害のための新しい治療の開発）を達成するためには極めて重要であるが、2017 年度で 70 の定年を迎える。医薬品化学の彼のリーダーシップと専門知識が共同研究の成功に必須であり、創薬のパイオニアとしても不可欠であるため、大学側との交渉の結果、WPI プログラム期間中は長瀬研の継続と長瀬の雇用を確保することとし、学長による特命により定年延長を決定した。

5-1-2. 研究組織の構成の見直し

直近の中間評価後の拠点構想の見直しで、コアグループの PI を含む研究者の目標数を 115 から 62 に、事務部門スタッフの目標数も 40 から 20 まで削減した。2016 年 3 月 31 日現在、IIIS のコアグループにおいて、PI を含む研究者は 56 人、技術職員は 14 人、秘書を含む事務スタッフは 19 人である。2016 年度において、人件費は WPI 補助金の 70% を占め、これ以上研究者、技術職員、事務職員を増やす余地がなく、目標数を変えることとした。

5-1-3. 学生のメンタリング

多くの大学院生を受け入れていることは IIIS の特徴の一つである。筑波大学では、教員組織と大学院は別組織であり、講義および公式に論文指導を行うすべての教員は大学院より資格を与えられ、登録される必要がある。コアグループのすべての PI は、大学院生指導の資格を有し、現在 4 つの大学院から 50 人の学生を受け入れている。今後、更に大学院生数の増加が期待され、学術面の指導のみならず、メンタルケアと経済的支援も充実させ世界最先端研究拠点の規範となる。

5-2. 将来展望

5-2-1. 競争的外部資金の獲得見込み

IIIS のコアグループが 2016 年度に得た競争的外部資金は、すべての研究者と URA を含む研究企画チームの大きな努力の結果 6 億 1,100 万円に達した。

我々は複数の長期間の研究資金（例えば、2016-2021 年度の JST CREST、2016-2020 年度の新学術

領域研究、2016-2020 年度の AMED 脳科学戦略研究プログラム、2016-2020 年度の文部科学省地域イノベーションエコシステム形成プログラム)を獲得したが、これは IIIS の安定した財政的な基盤となる。我々は今後もこれまで以上の競争的外部資金を獲得するべく努める。2017 年度からはサントリー・ホールディングス社、日本ケミファ(株)等の会社との新規共同研究を開始する。その他にも大型の競争的外部資金、科研費の特別推進研究、農林水産省「知」の集積と活用の中核研究開発モデル事業、AMED の CiCLE 事業等へ継続して応募する。製薬会社との共同研究の継続についても交渉中である。

5-2-2. 筑波大学の中長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長期計画の中で、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。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に位置付けられている。

5-2-3. ホスト機関からのリソース供与等

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支援機構を確立し、そこから毎年運営費交付金として 1,000 万円の支援を行う。
- 2) 研究推進部が、競争的資金獲得のための申請支援を含む事務手続きを支援する。
- 3) 新研究棟の駐車場を含む外構、施設、器材の費用 18 億円と、大学キャンパスの 4 つの場所に分散していた仮設研究室からの移転を支援した。
- 4) 研究者にかかる人件費として、櫻井副機構長の人件費の大半を負担した。
- 5) 事務部門に参画する事務職員として、総務・経理等の主要業務および副事務部門長に大学常勤職員 3 名分を措置した。また、平成 27 年度 7 月より研究企画チームに URA1 名を措置した。
- 6) 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 7,000 万円は大学が徴取したが、新棟光熱水料 8,400 万円を負担した。

5-3. 補助期間終了後、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措置（ホスト機関からの支援措置を含む）

WPI プログラムへの応募時に、筑波大学はプログラム支援期間終了後も IIIS を大学の永久組織として維持することを約束した。学長と研究担当副学長はプログラム委員会のたびにこの約束を確認している。

5-3-1. PI のテニュア化

平成 28 年度からの筑波大学第三期中長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／成果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、テニュアポジションも再配分システムの対象となる。IIIS が WPI プログラム支援期間終了後も世界トップレベルの研究拠点として存続できるよう、永田学長も計画中の再配分システムに基づき IIIS において十分な研究成果を生み出した PI にテニュアポジションを提供することを約束している。どのような基準の PI に将来のテニュア化を約束するかについて研究及び人事担当理事が具体策を相談しつつある。

5-3-2. 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。すでに我々は実施許諾の条件に付いて複数の企業と相談を開始している。現在、顧問弁護士も交えて大学本部と具体的な方法について協議を行なっている。

5-3-3. 将来拡張スペースの整備

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 JST 戦略的創造研究推進事業（ERATO）等の研究拠点等の誘致により、数年内の整備を目指している。

6. その他

※1~5以外に拠点構想の進捗について特筆すべき事項がある場合のみ記述すること。

6-1. 特徴的なアウトリーチ活動

IIIS はこれまで、スーパーサイエンス・ハイスクール (SSH) 生徒研究発表会や、その他の高校生を中心としたイベントで積極的にアウトリーチ活動を行ってきた。その結果、複数の高校が定期的に IIIS を訪問するようになった。IIIS の高度な研究活動を目の当たりにし、将来基礎研究を志すことを決めた生徒らもいた。九州のある高校では、IIIS を訪問してから睡眠研究に興味をもつようになり、学校全体で昼寝を導入してその効果を睡眠調査票やアクチグラフを使って検討している。IIIS の活動は、若者世代にも大きな波及効果を示している。IIIS への訪問をきっかけに、筑波大学への進学を希望するようになった学生もいる。IIIS の活発なアウトリーチ活動が、科学の裾野を拡大することに大きく貢献することを期待している。

6-2. 今後の設備の整備

2015年6月のIIIS研究棟の完成以降、設備の整備は継続的に進められている。

2017年3月に内装工事が完了した3階にある臨床睡眠実験室には最先端のO₂/CO₂分析システム、ベッド、および有機EL照明システムを備えたヒューマンメタボリックチャンバーが設置されている。

同期間に、新たな専用ルームに集中させたサーバー、ファイアーウォール、ネットワーク・スイッチをはじめとする我々のITインフラストラクチャーも大幅に更新した。これらの設備により、全メンバーは無料でデータベースの作成、実験データの保管、ウェブサイトのホスティング、さらにインターネットおよびイントラネットへのアクセスが可能で、これによりIIIS内の我々の共同研究は加速し、また、より良い安全なITサービスが受けられる。

筑波大学芸術専門学群との継続共同研究として、研究棟正面玄関までの通路にまた1つ芸術作品が新たに設置され、人々の注目を集めている。

7. 現地視察報告書への対応

※Actions required and recommendationsにある個々の指摘事項を転記し、続いてそ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。

1. 睡眠に関与する遺伝子が同定されたものの、そのシグナル伝達経路の詳細は解明されていない。分子標的をさらに同定できれば、睡眠に関する医薬品開発が進めやすくなる。IIISのPIは、生理学の研究には精通しているが、細胞内シグナル伝達に関しては馴染みがない。彼らは睡眠や恐怖が分子レベルでどのように制御されているかを理解するためにフォワードジェネティクスを用いた研究を続けてきた。原因遺伝子を同定したのちには、細胞内シグナル伝達に精通したグループとの共同研究が必要であろう。

Sleepy 変異と *Dreamless* 変異の発見は今年の *Nature* にて公表し、同論文内では遺伝子産物のキャラクターリゼーションについてもカバーしている。この歴史的な論文を出発点として、我々は睡眠・覚醒調節の背景にあるシグナル伝達経路をさらに探求し、睡眠ネットワーク全体の解明を目指していく。

2. コホート研究による、睡眠障害に関連した遺伝子を同定するためには、臨床医および疫学者による協力および助言が必須である。IIISは動物における研究成果をヒトに展開していくために、ヒトを対象とした臨床研究チームと協力し続けるべきである。

我々の成果をヒトに応用するため、現在すでに多くの共同研究が進行中であり、この努力を続けていく。また、IIIS研究棟内にヒト生理学実験室の導入が完了しており、佐藤/徳山研究室がヒトにおける睡眠研究のための研究基盤を設置した。

3. 初期から参画しているサテライトPIに加えて、シニアサテライトPIが追加されている。サテライトPIにおいても、科学的なレベルだけでなく、「若手」、「女性」、「外国人」の3つのキーワードが重要である。

我々はテキサス大学サウスウェスタン医学センターの C. Green とカリフォルニア大学パークレー校の Y. Dan という 2 名の女性サテライト PI を採用しているが、引き続きサテライト PI に適した若手の女性外国人を研究者を探していく。

4. 女性研究者の割合が 2015 年度に 40%以上となるため、女性 PI は必ず採用すべきである。女性比率の最終目標が、なぜ 2015 年度（付録 5-2）よりも低く設定されているのか不明である。IIIS は優れた女性 PI 候補を見出しているため、早急に IIIS に加わることが望ましい。

上述のように、1 名の女性研究者を若手 PI としてコアグループに採用することを決定している。さらに 2017 年 4 月に助教として採用した女性を近い将来若手 PI に昇級させることを検討している。さらに、より多くの女性研究者を PI として採用するつもりである。付録に記載されていた最終目標は IIIS 発足時の初期計画に準ずるものであったため、「中間評価後の見直し」にて修正した。

5. 今後人員の入れ替えが発生する際には、事務部門に外国人を加えることを検討するべきである。

事務部門の外国人スタッフの存在が重要であることは認識している。しかし、事務業務の多くには、大学本部管理部門とのコミュニケーションが含まれており、高い日本語能力も求められる。完全にバイリンガルな外国人を見つけることは容易ではないが、我々は外国人候補者を探し続ける。

6. IIIS の世界的な影響を高めるため、IIIS は若手研究者を国際学会等に積極的に出席するよう奨励すべきである。

現地視察のプレゼンテーションでは明確に言及しなかったが、PI 以外の若手教員、研究員、大学院生および学生は国際会議で活発に研究発表を行ってきた。今後も国際的な露出度を高めるため、若手研究者の国際会議への出席を奨励し続けていく。

7. IIIS は、若手研究者のメンタリング計画をより明確にし、進路や昇進の道筋を描くべきである。これらは不足していると考えられる。

すべての若手 PI はシニアの PI から直接的なメンタリングを受けており、単に 1 対 1 ではなく、すべての PI が密接に相互に関係している。櫻井武が IIIS 副機構長として正式に着任したことで、さらにメンターシップは強固なものとなった。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料 1 平成28年度研究業績等一覧

1. 2016年査読つき論文

- ・発行年が2016年と記載されている論文についてのみ業績一覧を作成する。
- 注) 業績一覧は、年度(Fiscal year)ではなくCalendar yearとする。

(1) WPI論文

所属にWPI事業によるとわかる記載（拠点名の明記等）があるもの（謝辞への記載のみのものは含めない）

掲載順序

- 1) Original articles
- 2) Review articles
- 3) Proceedings
- 4) Others
- 5) 英語以外の論文

(2) 論文の記載方法（紙媒体）

- ・査読付き論文のみを対象とし、論文の種別（Original articles、Review articles、Proceedings、その他）に分けて記載すること。
- ・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（記載順番は様式中で統一してあればこの限りではない）を記載する。（なお、拠点の研究者に下線を記す必要はない）
- ・著者が多数（20名以上）の場合は、全著者名を記載する必要はない。
- ・発表言語が英語以外の論文は、論文種別ごとに分けて記載する。
- ・論文には、次項の電子媒体と共通する、全体を通した通し番号を付す。

(3) 電子媒体の提出

- ・上記の記載に加えて、Document IDを含む論文データのCSVファイルを提出する。
- ※Document IDとは、論文データベース等が各論文に固有に付与したIDを指す。
- ・論文種別ごとにファイルを分ける必要はない。

(4) 評価

- ・論文リストは、2016年度の進捗状況確認のために使用する。
- ・論文リストについては、拠点全体の研究の動向や現状分析のために用いるものであり、個人評価を行う資料ではない。
- ・評価にあたっては研究領域の特殊性に配慮する。

(5) 追加資料

- ・業績一覧を含む進捗状況提出後に、追加資料提出を依頼することがあり得る。

WPI papers

(1) Original Articles

1. Funato H, Miyoshi C, Fujiyama T, Kanda T, Sato M, Wang ZQ, Ma J, Nakane S, Tomita J, Ikkyu A, Kakizaki M, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Komiya H, Asano F, Honda T, Kim SJ, Harano K, Muramoto H, Yonezawa T, Mizuno S, Miyazaki S, Connor L, Kumar V, Miura I, Suzuki T, Watanabe A, Abe M, Sugiyama F, Takahashi S, Sakimura K, Hayashi Y, Liu QH, Kume K, Wakana S, Takahashi JS, Yanagisawa M (2016) Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature* **539**(7629): 378-383. doi:10.1038/nature20142
2. Hossain MS, Asano F, Fujiyama T, Miyoshi C, Sato M, Ikkyu A, Kanno S, Hotta N, Kakizaki M, Honda T, Kim SJ, Komiya H, Miura I, Suzuki T, Kobayashi K, Kaneda H, Kumar V, Takahashi JS, Wakana S, Funato H, Yanagisawa M (2016) Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains. *Sci Rep* **6**: 34253. doi:10.1038/srep32453
3. Takase K, Tsuneoka Y, Oda S, Kuroda M, Funato H (2016) High-fat diet feeding alters olfactory-, social-, and reward-related behaviors of mice independent of obesity. *Obesity* **24**(4): 886-894. doi:10.1002/oby.21441
4. Takeuchi T, Duszkievicz AJ, Sonneborn A, Spooner PA, Yamasaki M, Watanabe M, Smith CC,

- Fernandez G, Deisseroth K, Greene RW, Morris RGM (2016) Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* **537**(7620): 357-362. doi:10.1038/nature19325
5. Bjorness TE, Dale N, Mettlach G, Sonneborn A, Sahin B, Fienberg AA, Yanagisawa M, Bibb JA, Greene RW (2016) An Adenosine-Mediated Glial-Neuronal Circuit for Homeostatic Sleep. *J. Neurosci.* **36**(13): 3709-3721. doi:10.1523/JNEUROSCI.3906-15.2016
 6. McEown K, Takata Y, Cherasse Y, Nagata N, Aritake K, Lazarus M (2016) Chemogenetic inhibition of the medial prefrontal cortex reverses the effects of REM sleep loss on sucrose consumption. *eLife* **5**: e20269. doi:10.7554/eLife.20269
 7. Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, Narumiya S (2016) mDia and ROCK Mediate Actin-Dependent Presynaptic Remodeling Regulating Synaptic Efficacy and Anxiety. *Cell Reports* **17**(9): 2405-2417. doi:10.1016/j.celrep.2016.10.088
 8. Kong DP, Shen YJ, Liu GZ, Zuo SK, Ji Y, Lu AK, Nakamura M, Lazarus M, Stratakis CA, Breyer RM, Yu Y (2016) PKA regulatory II alpha subunit is essential for PGD(2)-mediated resolution of inflammation. *J. Exp. Med.* **213**(10): 2209-2226. doi:10.1084/jem.20160459
 9. Chen L, Yin D, Wang TX, Guo W, Dong H, Xu Q, Luo YJ, Cherasse Y, Lazarus M, Qiu ZL, Lu J, Qu WM, Huang ZL (2016) Basal Forebrain Cholinergic Neurons Primarily Contribute to Inhibition of Electroencephalogram Delta Activity, Rather Than Inducing Behavioral Wakefulness in Mice. *Neuropsychopharmacology* **41**(8): 2133-2146. doi:10.1038/npp.2016.13
 10. Fritz M, Klawonn AM, Nilsson A, Singh AK, Zajdel J, Wilhelms DB, Lazarus M, Lofberg A, Jaarola M, Kugelberg UO, Billiar TR, Hackam DJ, Sodhi CP, Breyer MD, Jakobsson J, Schwaninger M, Schuetz G, Parkitna JR, Saper CB, Blomqvist A, Engblom D (2016) Prostaglandin-dependent modulation of dopaminergic neurotransmission elicits inflammation-induced aversion in mice. *J. Clin. Invest.* **126**(2): 695-705. doi:10.1172/JCI83844
 11. Fujinaka A, Li RS, 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) Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice. *Mol. Brain* **9**:2 doi:10.1186/s13041-015-0184-0
 12. Oishi Y, Takata Y, Taguchi Y, Kohtoh S, Urade Y, Lazarus M (2016) Polygraphic Recording Procedure for Measuring Sleep in Mice. *J. Vis. Exp* **107**: e53678. doi:10.3791/53678
 13. Doki S, Kaneko H, Oi Y, Usami K, Sasahara S, Matsuzaki I (2016) Risk Factors for Suicidal Ideation Among Telephone Crisis Hotline Callers in Japan. *Crisis* **37**(6): 438-444. doi:10.1027/0227-5910/a000384
 14. Doki S, Sasahara S, Oi Y, Matsuzaki I (2016) A survey of support systems for return to work in Japanese companies: a cross-sectional study. *Ind. Health* **54**(6): 564-572. doi:10.2486/indhealth.2015-0185
 15. Doki S, Sasahara S, Hirai Y, Oi Y, Matsuzaki I (2016) Absenteeism due to mental health problems and systems for return to work: an internet-based unmatched case-control study. *Int. Arch. Occup.*

Environ. Health **89**(8): 1279-1287. doi:10.1007/s00420-016-1162-2

16. Yajima S, Saitoh T, Kawa K, Nakamura K, Nagase H, Einaga Y, Nishiyama S (2016) Asymmetric induction in cyclohexadienones carrying alpha-D-glucopyranosyl moiety. *Tetrahedron* **72**(51): 8428-8435. doi:10.1016/j.tet.2016.10.068
17. Kutsumura N, Koyama Y, Tateno K, Yamamoto N, Nagase H, Saito T (2016) ZnCl₂-Promoted Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction of o-Alkynylphenylcarbodiimides for Synthesis of Dihydrodibenzo[b,g][1,8]naphthyridines. *Chem. Pharm. Bull.* **64**(9): 1364-1369. doi:10.1248/cpb.c16-00363
18. Tashiro S, Yamaguchi R, Ishikawa S, Sakurai T, Kajiya K, Kanmura Y, Kuwaki T, Kashiwadani H (2016) Odour-induced analgesia mediated by hypothalamic orexin neurons in mice. *Sci Rep* **6**: 37129. doi:10.1038/srep37129
19. Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T (2016) QRFP-Deficient Mice Are Hypophagic, Lean, Hypoactive and Exhibit Increased Anxiety-Like Behavior. *PLoS One* **11**(11): e0164716. doi:10.1371/journal.pone.0164716
20. Tsuneki H, Kon K, Ito H, Yamazaki M, Takahara S, Toyooka N, Ishii Y, Sasahara M, Wada T, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T (2016) Timed Inhibition of Orexin System by Suvorexant Improved Sleep and Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Endocrinology* **157**(11): 4146-4157. doi:10.1210/en.2016-1404
21. Mieda M, Okamoto H, Sakurai T (2016) Manipulating the Cellular Circadian Period of Arginine Vasopressin Neurons Alters the Behavioral Circadian Period. *Curr. Biol.* **26**(18): 2535-2542. doi:10.1016/j.cub.2016.07.022
22. Tsuneki H, Sasaoka T, Sakurai T. Sleep Control, GPCRs, and Glucose Metabolism (2016) Trends Endocrinol. *Metab.* **27**(9): 633-642. doi:10.1016/j.tem.2016.06.011
23. Motoike T, Long JM, Tanaka H, Sinton CM, Skach A, Williams SC, Hammer RE, Sakurai T, Yanagisawa M (2016) Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(21): 6023-6028. doi:10.1073/pnas.1518658113
24. Tsuneki H, Nagata T, Fujita M, Kon K, Wu NZ, Takatsuki M, Yamaguchi K, Wada T, Nishijo H, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T (2016) Nighttime Administration of Nicotine Improves Hepatic Glucose Metabolism via the Hypothalamic Orexin System in Mice. *Endocrinology* **157**(1): 195-206. doi:10.1210/en.2015-1488
25. Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han S, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H (2016) CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR alpha. *Sci Rep* **6**: 39182. doi:10.1038/srep39182
26. Sunaga H, Matsui H, Anjo S, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Iso T, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M (2016) Elongation of Long-Chain Fatty Acid Family Member 6

- (Elovl6)-Driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Through AMP-Activated Protein Kinase/Kruppel-Like Factor 4 (AMPK/KLF4) Signaling. *J. Am. Heart Assoc.* **5**(12): e004014. doi: 10.1161/JAHA.116.004014
27. Kikuchi T, Orihara K, Oikawa F, Han SI, Kuba M, Okuda K, Satoh A, Osaki Y, Takeuchi Y, Aita Y, Matsuzaka T, Iwasaki H, Yatoh S, Sekiya M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Nakagawa Y, Yamada N, Shimano H (2016) Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol. Metab.* **5**(11): 1092-1102. doi:10.1016/j.molmet.2016.09.004
28. Kikuchi M, Shimada M, Matsuzaka T, Ishii K, Nakagawa Y, Takayanagi M, Yamada N, Shimano H (2016) Crucial Role of Elovl6 in Chondrocyte Growth and Differentiation during Growth Plate Development in Mice. *PLoS One* **11**(7): e0159375. doi:10.1371/journal.pone.0159375
29. Suzuki-Kemuriyama N, Matsuzaka T, Kuba M, Ohno H, Han S, Takeuchi Y, Isaka M, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Miyajima K, Nakae D, Yahagi N, Nakagawa Y, Sone H, Yamada N, Shimano H (2016) Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS One* **11**(6): e0157580. doi:10.1371/journal.pone.0157580
30. Nakagawa Y, Oikawa F, Mizuno S, Ohno H, Yagishita Y, Satoh A, Osaki Y, Takei K, Kikuchi T, Han S, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Yahagi N, Isaka M, Suzuki H, Sone H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H (2016) Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* **6**: 27857. doi:10.1038/srep27857
31. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Maeda H, Nokura K, Tohyama J, Hirata K, Shimizu T, Kanbayashi T (2016) Hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid of patients with Percheron artery infarction with or without midbrain involvement A case series. *Medicine(Baltimore)* **95**(29): e4281. doi:10.1097/MD.0000000000004281
32. Omokawa M, Ayabe T, Nagai T, Imanishi A, Omokawa A, Nishino S, Sagawa Y, Shimizu T, Kanbayashi T (2016) Decline of CSF Orexin (Hypocretin) Levels in Prader-Willi Syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **170**(5): 1181-1186. doi:10.1002/ajmg.a.37542
33. Ogawa Y, Irukayama-Tomobe Y, Murakoshi N, Kiyama M, Ishikawa Y, Hosokawa N, Tominaga H, Uchida S, Kimura S, Kanuka M, Morita M, Hamada M, Takahashi S, Hayashi Y, Yanagisawa M (2016) Peripherally administered orexin improves survival of mice with endotoxin shock. *eLife* **5**: e21055. doi:10.7554/eLife.21055
34. Khoa LTP, Azami T, Tsukiyama T, Matsushita J, Tsukiyama-Fujii S, Takahashi S, Ema M (2016) Visualization of the Epiblast and Visceral Endodermal Cells Using Fgf5-P2A-Venus BAC Transgenic Mice and Epiblast Stem Cells. *PLoS One* **11**(7): e0159246. doi:10.1371/journal.pone.0159246
35. Hasegawa Y, Hoshino Y, Ibrahim AE, Kato K, Daitoku Y, Tanimoto Y, Ikeda Y, Oishi H, Takahashi S, Yoshiki A, Yagami K, Iseki H, Mizuno S, Sugiyama F (2016) Generation of CRISPR/Cas9-mediated bicistronic knock-in ins1-cre driver mice. *Exp. Anim.* **65** (3): 319-327.

doi:10.1538/expainm.16-0016

36. Al-Soudy AS, Nakanishi T, Mizuno S, Hasegawa Y, Shawki HH, Katoh MC, Basha WA, Ibrahim AE, El-Shemy HA, Iseki H, Yoshiki A, Hiromori Y, Nagase H, Takahashi S, Oishi H, Sugiyama F (2016) Germline recombination in a novel Cre transgenic line, Prl3b1-Cre mouse. *Genesis* **54**(7): 389-397. doi:10.1002/dvg.22944
37. Tran MTN, Hamada M, Nakamura M, Jeon H, Kamei R, Tsunakawa Y, Kulathunga K, Lin YY, Fujisawa K, Kudo T, Takahashi S (2016) MafB deficiency accelerates the development of obesity in mice. *FEBS Open Bio* **6**(6): 540-547. doi:10.1002/2211-5463.12058
38. Daassi D, Hamada M, Jeon H, Imamura Y, Tran MTN, Takahashi S (2016) Differential expression patterns of MafB and c-Maf in macrophages *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **473**(1): 118-124. doi:10.1016/j.bbrc.2016.03.063
39. Jeon H, Waku T, Azami T, Khoa LTP, Yanagisawa J, Takahashi S, Ema M (2016) Comprehensive Identification of Kruppel-Like Factor Family Members Contributing to the Self-Renewal of Mouse Embryonic Stem Cells and Cellular Reprogramming. *PLoS One* **11**(3): e0150715. doi:10.1371/journal.pone.0150715
40. Abdellatif AM, Oishi H, Itagaki T, Jung YS, Shawki HH, Okita Y, Hasegawa Y, Suzuki H, El-Morsy SE, El-Sayed MA, Shoaib MB, Sugiyama F, Takahashi S (2016) beta-Cell-Specific Mafk Overexpression Impairs Pancreatic Endocrine Cell Development. *PLoS One* **11**(2): e0150010. doi:10.1371/journal.pone.0150010
41. Matsuyama M, Ishii Y, Sakurai H, Ano S, Morishima Y, Yoh K, Takahashi S, Ogawa K, Hizawa N (2016) Overexpression of ROR gamma t Enhances Pulmonary Inflammation after Infection with Mycobacterium Avium. *PLoS One* **11**(1): e0147064. doi:10.1371/journal.pone.0147064
42. Kida T, Ayabe S, Omori K, Nakamura T, Maehara T, Aritake K, Urade Y, Murata T (2016) Prostaglandin D-2 Attenuates Bleomycin-Induced Lung Inflammation and Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* **11**(12): e0167729. doi:10.1371/journal.pone.0167729
43. Nakamura Y, Midorikawa T, Monoi N, Kimura E, Murata-Matsuno A, Sano T, Oka K, Sugafuji T, Uchiyama A, Murakoshi M, Sugiyama K, Nishino H, Urade Y (2016) Oral administration of Japanese sake yeast (*Saccharomyces cerevisiae* sake) promotes non-rapid eye movement sleep in mice via adenosine A(2A) receptors. *J. Sleep Res.* **25**(6): 746-753. doi:10.1111/jsr.12434
44. Monoi N, Matsuno A, Nagamori Y, Kimura E, Nakamura Y, Oka K, Sano T, Midorikawa T, Sugafuji T, Murakoshi M, Uchiyama A, Sugiyama K, Nishino H, Urade Y (2016) Japanese sake yeast supplementation improves the quality of sleep: a double-blind randomised controlled clinical trial. *J. Sleep Res.* **25**(1): 116-123. doi:10.1111/jsr.12336
45. Reinhard JR, Kriz A, Galic M, Angliker N, Rajalu M, Vogt KE, Ruegg MA (2016) The calcium sensor Copine-6 regulates spine structural plasticity and learning and memory. *Nat. Commun.* **7**: 11613. doi:10.1038/ncomms11613
46. Hyndman KA, Dugas C, Arguello AM, Goodchild TT, Buckley KM, Burch M, Yanagisawa M, Pollock JS (2016) High salt induces autocrine actions of ET-1 on inner medullary collecting duct

NO production via upregulated ETB receptor expression. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **311**(2): R263-R271. doi:10.1152/ajpregu.00016.2015

47. Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, Fujita H, Nakata H, Masuda K, Nishiyama S, Shibuya S, Haga H, Ogawa O, Shimizu A, Narumiya S, Kaisho T, Arita M, Yanagisawa M, Miyasaka M, Sharma K, Minato N, Kawamoto H, Yanagita M (2016) Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. *JCI Insight* **1**(11): e87860. doi:10.1172/jci.insight.87680
48. Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Okano T, Yagi K, Yanagisawa M, Emoto N, Morinobu A (2016) Knockout of endothelin type B receptor signaling attenuates bleomycin-induced skin sclerosis in mice. *Arthritis Res. Ther.* **18**(1): 113. doi:10.1186/s13075-016-1011-4
49. Yoon S, Garipey CE, Yanagisawa M, Zuccarello M, Rapoport RM (2016) Functional ETA-ETB Receptor Cross-talk in Basilar Artery In Situ From ETB Receptor Deficient Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **67**(3): 212-217. doi:10.1097/FJC.0000000000000335
50. Kutsumura N, Numata K, Saito T (2016) First total synthesis of haplacutine C. *Tetrahedron Lett.* **57**(50): 5581-5583. doi:10.1016/j.tetlet.2016.10.070
51. Rennie YK, McIntyre PJ, Akindele T, Bayliss R, Jamieson AG (2016) A TPX2 Proteomimetic Has Enhanced Affinity for Aurora-A Due to Hydrocarbon Stapling of a Helix. *ACS Chem. Biol.* **11**(12): 3383-3390. doi:10.1021/acscchembio.6b00727
52. Ioka S, Saitoh T, Maki SA, Imoto M, Nishiyama S (2016) Development of a luminescence-controllable firefly luciferin analogue using selective enzymatic cyclization. *Tetrahedron* **72**(47): 7505-7508. doi:10.1016/j.tet.2016.09.069
53. Honda T, Lee CY, Honjo K, Furukubo-Tokunaga K (2016) Artificial Induction of Associative Olfactory Memory by Optogenetic and Thermogenetic Activation of Olfactory Sensory Neurons and Octopaminergic Neurons in *Drosophila* Larvae. *Front. Behav. Neurosci.* **10**: 137. doi:10.3339/fnbeh.2016.00137
54. Ioka S, Saitoh T, Iwano S, Suzuki K, Maki SA, Miyawaki A, Imoto M, Nishiyama S (2016) Synthesis of Firefly Luciferin Analogues and Evaluation of the Luminescent Properties. *Chem.-Eur. J.* **22**(27): 9330-9337. doi:10.1002/chem.201600278
55. Ardianto C, Yonemochi N, Yamamoto S, Yang L, Takenoya F, Shioda S, Nagase H, Ikeda H, Kamei J (2016) OPIOID SYSTEMS IN THE LATERAL HYPOTHALAMUS REGULATE FEEDING BEHAVIOR THROUGH OREXIN AND GABA NEURONS. *Neuroscience* **320**(183): 193 doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.002

(2) Review articles

56. Kanda T, Tsujino N, Kuramoto E, Koyama Y, Susaki EA, Chikahisa S, Funato H (2016) Sleep as a biological problem: an overview of frontiers in sleep research. *J. Physiol. Sci* **66**(1): 1-13. doi:10.1007/s12576-015-0414-3
57. Saito T, Kobayashi S, Otani T, Kutsumura N (2016) Development of Synthetic Methodologies for

Heterocycles Using Diene-transmissive Hetero-Diels-Alder Reaction. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **74**(8): 803-813. doi:10.5059/yukigoseikyokaisi.74.803

(3) Proceedings

58. Ikeda H, Ardianto C, Yonemochi N, Yamamoto S, Yang LZ, Takenoya F, Shioda S, Nagase H, Kamei J (2016) Hypothalamic opioid receptors control feeding behavior through orexin and GABA Neurons. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**(Suppl_1): 57. doi:10.1093/ijnp/pyw044.706
59. Sakurai T (2016) Neural Circuits of Orexin Neurons: Interface of Systems of Emotion, Energy Homeostasis and Arousal. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**: 325
60. Lazarus M, Oishi Y (2016) Why do we fall asleep when bored? - The role of the nucleus accumbens in sleep-wake regulation. *J. Sleep Res.* **25**(1:SI): 94-94.

WPI-Related Papers

(1) Original articles

61. Zhang SY, Xu M, Chang WC, Ma CY, Do JPH, Jeong D, Lei T, Fan JL, Dan Y (2016) Organization of long-range inputs and outputs of frontal cortex for top-down control. *Nat. Neurosci.* **19**(12): 1733-1742. doi:10.1038/nn.4417
62. Do JP, Xu M, Lee SH, Chang WC, Zhang SY, Chung S, Yung TJ, Fan JL, Miyamichi K, Luo LQ, Dan Y (2016) Cell type-specific long-range connections of basal forebrain circuit. *eLife* **5**: e13214. doi:10.7554/eLife.13214
63. Poo MM, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S, Bonhoeffer T, Martin KC, Rudenko A, Tsai LH, Tsien RW, Fishell G, Mullins C, Goncalves JT, Shtrahman M, Johnston ST, Gage FH, Dan Y, Long J, Buzsaki G, Stevens C (2016) What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol.* **14**:40. doi:10.1186/s12915-016-0261-6
64. Harrison TC, Pinto L, Brock JR, Dan Y (2016) Calcium Imaging of Basal Forebrain Activity during Innate and Learned Behaviors. *Front. Neural Circuits* **10**:36. doi:10.3389/fncir.2016.00036
65. Liu L, She L, Chen M, Liu TY, Lu HDD, Dan Y, Poo MM (2016) Spatial structure of neuronal receptive field in awake monkey secondary visual cortex (V2). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(7): 1913-1918. doi:10.1073/pnas.1525505113
66. Cox J, Pinto L, Dan Y (2016) Calcium imaging of sleep-wake related neuronal activity in the dorsal pons. *Nat. Commun.* **7**: 10763. doi:10.1038/ncomms10763
67. Ushiki A, Matsuzaki H, Ishida J, Fukamizu A, Tanimoto K (2016) Long-Range Control of Renin Gene Expression in Tsukuba Hypertensive Mice. *PLoS One* **11**(11): e0166974. doi:10.1371/journal.pone.0166974
68. Daitoku H, Kaneko Y, Yoshimochi K, Matsumoto K, Araoi S, Sakamaki J, Takahashi Y, Fukamizu A (2016) Nontranscriptional Function of FOXO1/DAF-16 Contributes to Translesion DNA

Synthesis. *Mol. Cell. Biol.* **36**(21): 2755-2766. doi:10.1128/MCB.00265-16

69. Sasaki T, Tanaka Y, Kulkeaw K, Yumine-Takai A, Tan KS, Nishinakamura R, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama D (2016) Embryonic Intra-Aortic Clusters Undergo Myeloid Differentiation Mediated by Mesonephros-Derived CSF1 in Mouse. *Stem Cell Rev. Rep.* **12**(5): 530-542. doi:10.1007/s12015-016-9668-2
70. Egashira Y, Takase M, Watanabe S, Ishida J, Fukamizu A, Kaneko R, Yanagawa Y, Takamori S (2016) Unique pH dynamics in GABAergic synaptic vesicles illuminates the mechanism and kinetics of GABA loading. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(38): 10702-10707. doi:10.1073/pnas.1604527113
71. Doura T, Kamiya M, Obata F, Yamaguchi Y, Hiyama TY, Matsuda T, Fukamizu A, Noda M, Miura M, Urano Y. (2016) Detection of LacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **55**(33): 9619-9623. doi:10.1002/anie.201603328
72. Kaneko Y, Daitoku H, Komeno C, Fukamizu A (2016) CTF18 interacts with replication protein A in response to replication stress. *Mol. Med. Rep.* **14**(1): 367-372. doi:10.3892/mmr.2016.5262
73. Waku T, Nakajima Y, Yokoyama W, Nomura N, Kako K, Kobayashi A, Shimizu T, Fukamizu A (2016) NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner. *J. Cell Sci.* **129**(12): 2382-2393. doi:10.1242/jcs.183723
74. Murata K, Ishida J, Ishimaru T, Mizukami H, Hamada J, Saito C, Fukamizu A (2016) Lactation Is a Risk Factor of Postpartum Heart Failure in Mice with Cardiomyocyte-specific Apelin Receptor (APJ) Overexpression. *J. Biol. Chem.* **291**(21): 11241-11251. doi:10.1074/jbc.M115.699009
75. Itoh Y, Fuchino H, Sanosaka M, Kako K, Hada K, Fukamizu A, Takemori H, Kawahara N (2016) Pteroin B has multiple targets in gluconeogenic programs, including coenzyme Q in ROR alpha-SRC2 signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **473**(2): 415-420. doi:10.1016/j.bbrc.2016.03.016
76. Shimbo M, Kudo T, Hamada M, Jeon H, Imamura Y, Asano K, Okada R, Tsunakawa Y, Mizuno S, Yagami K, Ishikawa C, Li HY, Shiga T, Ishida J, Hamada J, Murata K, Ishimaru T, Hashimoto M, Fukamizu A, Yamane M, Ikawa M, Morita H, Shinohara M, Asahara H, Akiyama T, Akiyama N, Sasanuma H, Yoshida N, Zhou R, Wang YY, Ito T, Kokubu Y, Noguchi TAK, Ishimine H, Kurisaki A, Shiba D, Mizuno H, Shirakawa M, Ito N, Takeda S, Takahashi S (2016) Ground-based assessment of JAXA mouse habitat cage unit by mouse phenotypic studies. *Exp. Anim.* **65**(2): 175-187. doi:10.1538/expanim.15-0077
77. Toma-Fukai S, Kim JD, Parka KE, Kuwabara N, Shimizu N, Krayukhina E, Uchiyama S, Fukamizu A, Shimizu T (2016) Novel helical assembly in arginine methyltransferase 8. *J. Mol. Biol.* **428**(6): 1197-1208 doi:10.1016/j.jmb.2016.02.007
78. Hashimoto M, Murata K, Ishida J, Kanou A, Kasuya Y, Fukamizu A (2016) Severe Hypomyelination and Developmental Defects Are Caused in Mice Lacking Protein Arginine

- Methyltransferase 1 (PRMT1) in the Central Nervous System. *J. Biol. Chem.* **291**(5): 2237-2245.
doi:10.1074/jbc.M115.684514
79. Lopez-Huerta VG, Nakano Y, Bausenwein J, Jaidar O, Lazarus M, Cherasse Y, Garcia-Munoz M, Arbuthnott G (2016) The neostriatum: two entities, one structure? *Brain Struct. Funct.* **221**(3): 1737-1749. doi:10.1007/s00429-015-1000-4
80. Lopez-Huerta VG, Nakano Y, Bausenwein J, Jaidar O, Lazarus M, Cherasse Y, Garcia-Munoz M, Arbuthnott G (2016) The neostriatum: two entities, one structure? (vol 221, pg 1737, 2016) *Brain Struct. Funct.* **221**(3): 1789-1789 doi:10.1007/s00429-015-1017-8
81. Liu HM, Liang CY, Kollipara RK, Matsui M, Ke X, Jeong BC, Wang ZQ, Yoo KS, Yadav GP, Kinch LN, Grishin NV, Nam Y, Corey DR, Kittler R, Liu QH (2016) HP1BP3, a Chromatin Retention Factor for Co-transcriptional MicroRNA Processing. *Mol. Cell* **63**(3): 420-432.
doi:10.1016/j.molcel.2016.06.014
82. Hori D, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hamagishi T, Kitaoka M, Mitoma J, Asakura H, Suzuki F, Anyenda EO, Nguyen TTT, Hibino Y, Shibata A, Hayashi K, Sagara T, Sasahara S, Matsuzaki I, Hatta K, Konoshita T, Nakamura H (2016) The associations between lifestyles and mental health using the General Health Questionnaire 12-items are different dependently on age and sex: a population-based cross-sectional study in Kanazawa, Japan. *Environ. Health Prev.* **21**(6): 410-421.
doi:10.1007/s12199-016-0541-3
83. Komatsu T, Katsuyama S, Nagase H, Mizoguchi H, Sakurada C, Tsuzuki M, Sakurada S, Sakurada T (2016) Intrathecal morphine-3-glucuronide-induced nociceptive behavior via Delta-2 opioid receptors in the spinal cord. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **140**: 68-74.
doi:10.1016/j.pbb.2015.10.010
84. Okamura H, Doi M, Goto K, Kojima R (2016) Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II. *Hypertens. Res.* **39**(10): 681-687 doi:10.1038/hr.2016.91
85. Kobayakawa M, Okamura H, Yamagishi A, Morita T, Kawagoe S, Shimizu M, Ozawa T, An E, Tsuneto S, Shima Y, Miyashita M (2016) Family caregivers require mental health specialists for end-of-life psychosocial problems at home: a nationwide survey in Japan. *Psycho-Oncol.* **25**(6): 641-647. doi:10.1002/pon.3982
86. Doi M, Murai I, Kunisue S, Setsu G, Uchio N, Tanaka R, Kobayashi S, Shimatani H, Hayashi H, Chao HW, Nakagawa Y, Takahashi Y, Hotta Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Hastings MH, Kiyonari H, Okamura H (2016) Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behavior. *Nat. Commun.* **7**: 10583. doi:10.1038/ncomms10583
87. Yamaguchi Y, Okada K, Mizuno T, Ota T, Yamada H, Doi M, Kobayashi M, Tei H, Shigeyoshi Y, Okamura H (2016) Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats. *J. Biol. Rhythms* **31**(1): 108-111.
doi:10.1177/0748730415621412
88. Seo D, Kitashima M, Sakurai T, Inoue K (2016) Kinetics of NADP(+)/NADPH reduction-oxidation catalyzed by the ferredoxin-NAD(P)(+) reductase from the green sulfur bacterium

Chlorobaculum tepidum. *Photosynth. Res.* **130**(42738): 479-489.
doi:10.1007/s11120-016-0285-3

89. Akter M, Inoue C, Komori H, Matsuda N, Sakurai T, Kataoka K, Higuchi Y, Shibata N (2016) Biochemical, spectroscopic and X-ray structural analysis of deuterated multicopper oxidase CueO prepared from a new expression construct for neutron crystallography. *Acta Crystallogr. F-Struct. Biol. Commun.* **72**: 788-794 doi:10.1107/S2053230X1601400X
90. Kitajima S, Iwata Y, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Toyama T, Sakai N, Shimizu M, Sakurai T, Kaneko S, Wada T (2016) Messenger RNA expression profile of sleep-related genes in peripheral blood cells in patients with chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* **20**(2): 218-225. doi:10.1007/s10157-015-1150-y
91. Yoshizawa S, Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Ishizawa M, Matsubayashi Y, Matsunaga S, Yamada T, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H (2016) Utility of nonblood-based risk assessment for predicting type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prev. Med.* **91**: 180-187. doi:10.1016/j.ypmed.2016.07.026
92. Ibe Y, Miyakawa H, Fuse-Nagase Y, Hirose AS, Hirasawa R, Yachi Y, Fujihara K, Kobayashi K, Shimano H, Sone H (2016) Association of eating three meals irregularly with changes in BMI and weight among young Japanese men and women: A 2-year follow-up. *Physiol. Behav.* **163**: 81-87. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.045
93. Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao XY, Toya N, Oya Y, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Yamamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Urayama O, Kawakami Y, Iizuka Y, Gotoda T, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Lu Y, Jain MK, Shimano H (2016) KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Reports* **16**(9): 2373-2386. doi:10.1016/j.celrep.2016.07.069
94. Saito Y, Ishii K, Aita Y, Ikeda T, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K (2016) Loss of SDHB Elevates Catecholamine Synthesis and Secretion Depending on ROS Production and HIF Stabilization. *Neurochem. Res.* **41**(4): 696-706. doi:10.1007/s11064-015-1738-3
95. Fujihara K, Hanyu O, Heianza Y, Suzuki A, Yamada T, Yokoyama H, Tanaka S, Yagyu H, Shimano H, Kashiwagi A, Yamazaki K, Kawai K, Sone H (2016) Comparison of clinical characteristics in patients with type2 diabetes among whom different antihyperglycemic agents were prescribed as monotherapy or combination therapy by diabetes specialists. *J. Diabetes Investig.* **7**(2): 260-269. doi:10.1111/jdi.12387
96. Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H (2016) Meta-analytic research on the relationship between cumulative risk alleles and risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes-Metab. Res. Rev.* **32**(2): 178-186. doi:10.1002/dmrr.2680
97. Takeshima M, Ishikawa H, Shimizu T, Toyoshima A, Manabe M (2016) Lamotrigine-Induced Disseminated Intravascular Coagulation With Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: A Case Report. *Psychosomatics* **57**(5): 540-542. doi:10.1016/j.psych.2016.02.009
98. Sekine A, Hozumi S, Shimizu T (2016) Influence of painful physical symptoms in the treatment

- of Japanese patients with melancholic major depressive disorder: A prospective cohort study. *Psychiatry Res.* **242**: 240-244. doi:10.1016/j.psychres.2016.05.053
99. He BK, Nohara K, Park N, Park YS, Guillory B, Zhao ZY, Garcia JM, Koike N, Lee CC, Takahashi JS, Yoo SH, Chen Z (2016) The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* **23**(4): 610-621.
doi:10.1016/j.cmet.2016.03.007
100. Pagani L, Clair PAS, Teshiba TM, Service SK, Fears SC, Araya C, Araya X, Bejarano J, Ramirez M, Castrillon G, Gomez-Makhinson J, Lopez MC, Montoya G, Montoya CP, Aldana I, Navarro L, Freimer DG, Safaie B, Keung LW, Greenspan K, Chou K, Escobar JI, Ospina-Duque J, Kremeyer B, Ruiz-Linares A, Cantor RM, Lopez-Jaramillo C, Macaya G, Molina J, Reus VI, Sabatti C, Bearden CE, Takahashi JS, Freimer NB (2016) Genetic contributions to circadian activity rhythm and sleep pattern phenotypes in pedigrees segregating for severe bipolar disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(6): E754-E761. doi:10.1073/pnas.1513525113
101. Miyai M, Hamada M, Moriguchi T, Hiruma J, Kamitani-Kawamoto A, Watanabe H, Hara-Chikuma M, Takahashi K, Takahashi S, Kataoka K (2016) Transcription Factor MafB Coordinates Epidermal Keratinocyte Differentiation. *J. Invest. Dermatol.* **136**(9): 1848-1857.
doi:10.1016/j.jid.2016.05.088
102. Huang CW, Hong TW, Wang YJ, Chen KC, Pei JC, Chuang TY, Lai WS, Tsai SH, Chu R, Chen WC, Sheen LY, Takahashi S, Ding ST, Shen TL (2016) *Ophiocordyceps formosana* improves hyperglycemia and depression-like behavior in an STZ-induced diabetic mouse model. *BMC Complement. Altern. Med.* **16**(1): 310. doi:10.1186/s12906-016-1278-7
103. Shawki HH, Kigoshi T, Katoh Y, Matsuda M, Ugboma CM, Takahashi S, Oishi H, Kawashima A (2016) Identification, localization, and functional analysis of the homologues of mouse CABS1 protein in porcine testis. *Exp. Anim.* **65**(3): 253-265.
doi:10.1538/expanim.15-0104
104. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S (2016) Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* **534**(7607): 402-406. doi:10.1038/nature18294
105. Ohmura S, Mizuno S, Oishi H, Ku CJ, Hermann M, Hosoya T, Takahashi S, Engel JD (2016) Lineage-affiliated transcription factors bind the Gata3 Tce1 enhancer to mediate lineage-specific programs. *J. Clin. Invest.* **126**(3): 865-878. doi:10.1172/JCI83894
106. Iseki H, Nakachi Y, Hishida T, Yamashita-Sugahara Y, Hirasaki M, Ueda A, Tanimoto Y, Iijima S, Sugiyama F, Yagami KI, Takahashi S, Okuda A, Okazaki Y (2016) Combined Overexpression of JARID2, PRDM14, ESRRB, and SALL4A Dramatically Improves Efficiency and Kinetics of Reprogramming to Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells* **34**(2): 322-333.
doi:10.1002/stem.2243

107. Sato H, Kubota N, Kubota T, Takamoto I, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Nakaya K, Goto M, Jomori T, Kadowaki T (2016) Anagliptin increases insulin-induced skeletal muscle glucose uptake via an NO-dependent mechanism in mice. *Diabetologia* **59**(11): 2426-2434. doi:10.1007/s00125-016-4071-8
108. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T (2016) Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology* **157**(3): 1029-1042. doi:10.1210/en.2015-1588
109. Ogata H, Kobayashi F, Hibi M, Tanaka S, Tokuyama K (2016) A novel approach to calculating the thermic effect of food in a metabolic chamber. *Physiol. Rep.* **4**: e12717 doi:10.14814/phy2.12717
110. Komori H, Kataoka K, Tanaka S, Matsuda N, Higuchi Y, Sakurai T (2016) Exogenous acetate ion reaches the type II copper centre in CueO through the water-excretion channel and potentially affects the enzymatic activity. *Acta Crystallogr. F-Struct. Biol. Commun.* **72**(7): 558-563. doi:10.1107/S2053230X16009237
111. Seo D, Soeta T, Sakurai H, Setif P, Sakurai T (2016) Pre-steady-state kinetic studies of redox reactions catalysed by *Bacillus subtilis* ferredoxin-NADP(+) oxidoreductase with NADP(+)/NADPH and ferredoxin. *Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.* **1857**(6): 678-687. doi:10.1016/j.bbabi.2016.03.005
112. Arulmozhiraja S, Matsuo N, Ishitsubo E, Okazaki S, Shimano H, Tokiwa H (2016) Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs - An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study. *PLoS One* **11**(11): e0166275 doi:10.1371/journal.pone.0166275
113. Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato, K, Hanyu O, Sone H (2016) Quantitative assessment of genetic testing for type 2 diabetes mellitus based on findings of genome-wide association studies. *Ann. Epidemiol.* **26**(11): 816-818. doi:10.1016/j.annepidem.2016.09.004
114. Lee WH, Higuchi H, Ikeda S, Macke EL, Takimoto T, Pattnaik BR, Liu C, Chu LF, Siepka SM, Krentz KJ, Rubinstein CD, Kalejta RF, Thomson JA, Mullins RF, Takahashi JS, Pinto LH, Ikeda A (2016) Mouse Tmem135 mutation reveals a mechanism involving mitochondrial dynamics that leads to age-dependent retinal pathologies. *eLife* **5**: e19264. doi:10.7554/eLife.19264
115. Huang GC, Zhang YF, Shan YL, Yang SZ, Chelliah Y, Wang H, Takahashi JS (2016) Circadian Oscillations of NADH Redox State Using a Heterologous Metabolic Sensor in Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* **291**(46): 23906-23914. doi:10.1074/jbc.M116.728774
116. Qu ZP, Zhang H, Huang ML, Shi GS, Liu ZW, Xie PC, Li H, Wang W, Xu GQ, Zhang Y, Yang L, Huang GC, Takahashi JS, Zhang WPJ, Xu Y (2016) Loss of ZBTB20 impairs circadian output and leads to unimodal behavioral rhythms. *eLife* **5**: e17171 doi:10.7554/eLife.17171

117. Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Umeda N, Takai C, Kawaguchi H, Ebe H, Yoshida H, Matsumoto Y, Segawa S, Takahashi S, Sumida T (2016) TIARP attenuates autoantibody-mediated arthritis via the suppression of neutrophil migration by reducing CXCL2/CXCR2 and IL-6 expression. *Sci Rep* **6**: 38684. doi:10.1038/srep38684

(2) Review articles

118. Weber F, Dan Y (2016) Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature* **538**(7623): 51-59. doi:10.1038/nature19773
119. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirose AS, Hirasawa R, Yachi Y, Ohara N, Shimano H, Hanyu O, Sone H (2016) In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* **46**(1): 67-77. doi:10.1007/s40279-015-0379-7

(3) Proceedings

120. Green CB (2016) Circadian Post-transcriptional Control of Metabolism. *Res. Perspect. End. Int.* 41-50. doi:10.1007/978-3-319-27069-2_5
121. Noguchi K, Ishida J, Ishimaru T, Kawasaki S, Kwon C, Kim JD, Kako K, Ohtsu H, Yamagata K, Fukamizu A (2016) HISTAMINE IS INVOLVED IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF HEART AND KIDNEY DYSFUNCTIONS IN MICE. *Nephrol. Dial. Transplant.* **31**: i430. doi:10.1093/ndt/gfw188.27
122. Kobayakawa M, Okamura H, Yamagishi A, Morita T, Kawagoe S, Shimizu M, Ozawa T, Tsuneto S, Shima Y, Miyashita M (2016) Family caregivers require mental health specialists for end-of-life psychosocial problems: A nation-wide survey from the Japan Hospice and Palliative care Evaluation study (JHOPE2) *Psycho-Oncol.* **25**(SP. S3): 51. doi:10.1002/pon.3982
123. Takahashi JS (2016) Molecular Architecture of the Circadian Clock in Mammals. *Res. Perspect. End. Int.* pp. 13-24 doi: 10.1007/978-3-319-27069-2_2
124. Shimamoto S, Nakahata Y, Nakagawa Y, Fukuda Y, Aritake K, Urade Y, Hidaka Y (2016) Structural Analysis of Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase Complexed with Prostaglandin J(2). *Biophys. J.* **110**(3): 379A doi:10.1016/j.bpj.2014.11.2792
125. Nakagawa Y, Shimamoto S, Fukuda Y, Maruno T, Kobayashi Y, Ohkubo T, Aritake K, Urade Y, Hidaka Y (2016) Isothermal Analysis of Interaction between Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase and Prostanoids. *Biophys. J.* **110**(3): 541A-542A doi.org/10.1016/j.bpj.2015.11.2899

(4) Other English articles

126. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJA, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, Sasano H (2016) Reply to comments to Letter to the Editor: comment on Azmahani et al. steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J. Steroid*

Biochem. Mol. Biol. **155**: 178-180.
doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.028

127. Matsuzaka T, Shimano H (2016) Novel role for the CRTCL2 in lipid homeostasis. *J. Diabetes Investig.* **7**(5): 677-679. doi:10.1111/jdi.12497
128. Green CB (2016) Cold cuts' added to the circadian smorgasbord of regulatory mechanisms *Genes Dev.* **30**(17): 1909-1910. doi:10.1101/gad.289587.116

2. 国際会議・国際研究集会での招待講演・基調講演等

・2016年度の主要な講演等10件以内について、最新のものから順に、講演者名、発表タイトル、国際会議等名、開催日を記載すること。

- 1) Hiroshi Nagase, “The science and the development of non-addictive opioid receptor agonists”, 76th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016 (Buenos Aires, Argentina), Aug 30, 2016
- 2) Yu Hayashi, “Why Do We Need Sleep?”, 15th Japanese-American Kavli Frontiers of Science Symposium (Irvine, USA), Dec 2-4, 2016
- 3) Michael Lazarus, “Why do we fall asleep when bored? - The role of the nucleus accumbens in sleep-wake regulation”, 23rd Congress of the European Sleep Research Society (Bologna, Italy), Sep 13-17, 2016
- 4) Yoshihiro Urade, “Orphan Drug Development for Duchenne Muscular Dystrophy by Protein Crystallization in Space”, 67th International Astronautical Congress (Guadalajara, Mexico), Sep 27, 2016
- 5) Joseph Takahashi, Keynote Address, Trainee Professional Development Day, Society for Research on Biological Rhythms (Palm Harbor, Florida), May 21 2016
- 6) Joseph Takahashi, “Molecular Basis of Circadian Clock”, 62nd Annual International Meeting, Radiation Research Society (Big Island, Hawaii), Oct 16, 2016
- 7) Takeshi Sakurai, “Neural Circuits of Orexin Neurons: Interface of Systems of Emotion, Energy Homeostasis and Arousal”, 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Satellite Symposium (COEX Convention Center, Korea), Jul 4, 2016
- 8) Masashi Yanagisawa, “Forward genetic analysis of sleep in mice”, The Fourth Kyoto Course and Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Applications in Human Genetics (Kyoto, Japan), April 1, 2016
- 9) Masashi Yanagisawa, Invited Speaker, French-Japanese Symposium on Medical and Fine Chemistry (Tama, Japan), May 16, 2016
- 10) Masashi Yanagisawa, “Towards the mysteries of sleep: forward genetic analysis in mice”, The Second Chile-Japan Academic Forum at Patagonia (Patagonia, Chile), Nov 8, 2016

3. 主要な賞の受賞

・2016年度に受賞したもののうち、主要な授賞10件以内について、最新のものから順に、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) Masashi Yanagisawa, Medal with Purple Ribbon, 2016
- 2) Masashi Yanagisawa, BodyCap Medical Award for the Best Research Paper on Body Temperature
- 3) Joseph Takahashi, Peter C. Farrell Prize in Sleep Medicine, 2016
- 4) Yoshihiro Urade, Hot Topics Award: Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2017
- 5) Tsuyoshi Saito, Encouragement Award for Young Scientist, University of Tsukuba, 2017
- 6) Yu Hayashi, Research Encouragement Award, The Japanese Society for Sleep Research, 2016
- 7) Yu Hayashi, The 26th Tsukuba Encouragement Prize, The Science and Technology Promotion Foundation of Ibaraki, 2016

8) Hiroshi Nagase, Highly Read Article of 2015 Award, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 添付資料 2 平成28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。
- ・昨年度拠点構想進捗状況報告書に名前のなかった研究者が参加した場合には、新規主任研究者個人票(添付資料2 - 別添)を添付すること。

		【平成28年度実績】						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 (56)	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	通常拠点本部に滞在して参画		
櫻井 武 (52)	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	40%	10%	20%	30%	2013年4月	通常拠点本部に滞在して参画		
船戸 弘正 (47)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授 東邦大学・准教授	医学博士 神経科学	40%	5%	25%	30%	2012年12月	週3回は拠点本部に滞在して参画		
裏出 良博 (63)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授	理学博士 生化学・神経科学	45%	5%	45%	5%	2013年10月	通常拠点本部に滞在して参画		
<u>ロバート グリーン</u> (66)	テキサス大学 サウスウエスタン医学 センター・教授 筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授	医学博士 神経科学	10%	0%	70%	20%	2013年12月	1) 拠点本部に年3回、各2週間ずつ滞在 2) ラボメンバーとTV会議 (週1回) 3) TV会議によりPI会議に出席 (月1回) 4) WPIシンポジウムへの参加 (年1回) 5) 現地視察への出席 (年1回)	恒常的睡眠制御におけ るアデノシンの役割に ついてUTSWと共同研 究を行っている	
<u>チンファ リュウ</u> (45)	テキサス大学 サウスウエスタン医学 センター・准教授 筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授	理学博士 遺伝学・生化学・ 分子生物学	33%	2%	60%	5%	2013年4月	1) 拠点本部に2~3か月おきに3週間ずつ、 年間に3~4.5ヶ月滞在して参画 (現地視察、 WPIシンポジウム) 2) ラボメンバーとTV会議 (週2回) 3) TV会議によりPI会議に出席 (月1回)	拠点本部にて若手研 究者の受入れを行って いる	
長瀬 博 (69)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授	理学博士 医薬品化学・ 有機化学	65%	0%	30%	5%	2013年4月	通常拠点本部に滞在して参画		
佐藤 誠 (61)	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	55%	5%	25%	15%	2015年4月	通常拠点本部に滞在して参画		

松崎 一葉 (57)	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	通常筑波大学医学医療系に滞在し、エフォート率10%程度にて参画	
島野 仁 (57)	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	通常筑波大学医学医療系に滞在して参画	
徳山 薫平 (63)	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	1) 拠点本部に週1回にて参画 2) WPIシンポジウムへの参加 (年1回) 3) 現地視察への出席 (年1回)	
深水 昭吉 (57)	筑波大学生命領域学際研究センター・教授	農学博士 分子生物学	1%	1%	50%	48%	2013年3月	通常筑波大学生命領域学際研究センターに滞在して参画 柳沢・船戸研の三好助教と共同研究を開始した	
高橋 智 (55)	筑波大学医学医療系・教授 生命医科学動物資源センター・センター長	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	
ジョセフ タカハシ (65)	テキサス大学 サウスウエスタン医学センター・教授	理学博士 神経科学	5%	0%	75%	20%	2012年12月	通常サテライト拠点に滞在して参画	共同研究プロジェクトにおける若手研究者の受入体制がある
カーラ グリーン (54)	テキサス大学 サウスウエスタン医学センター・教授	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	通常サテライト拠点に滞在して参画	
ヤン ダン (49)	カリフォルニア大学 バークレー校 分子細胞生物学部・教授 ハワードヒューズ医学研究所	理学博士 神経科学	3%	2%	85%	10%	2014年4月	通常サテライト拠点に滞在して参画	
清水 徹男 (64)	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	1) 通常サテライト拠点に滞在して参画 2) TV会議に出席 (月1回) 3) WPIシンポジウムへの参加 (年1回) 4) 現地視察への出席 (年1回)	
岡村 均 (64)	京都大学大学院薬学 研究科・教授 筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・教授	医学博士 時間生物学	3%	0%	67%	30%	2015年7月	通常サテライト拠点に滞在して参画 現地視察への出席 (年1回)	

カスパー フォクト (50)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・准教授	医学博士 生理学・薬理学・ 神経生物学	80%	20%	0%	0%	2014年2月	通常拠点本部に滞在して参画	
ミハエル ラザルス (47)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・准教授	理学博士 神経科学	95%	5%	0%	0%	2013年4月	通常拠点本部に滞在して参画	
坂口 昌徳 (40)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・准教授	医学博士 脳再生・睡眠	95%	5%	0%	0%	2013年1月	通常拠点本部に滞在して参画	
林 悠 (36)	筑波大学国際統合睡眠 医科学研究機構・准教授	理学博士 神経科学	70%	10%	10%	10%	2013年4月	通常拠点本部に滞在して参画	

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料 3-1 平成28年度拠点活動の実績

1. 拠点の研究体制

1-1. 「ホスト機関内に構築される中核」の研究者数

- 以下の各欄の人数を記載し、研究者については下段に<外国人研究者数,%> [女性研究者数,%]としてそれぞれの内数を記載すること。また、事務スタッフについては、下段に(英語を使用可能なものの人数,%)として内訳を記載すること。
- 「最終目標」欄には現在の予定を記入し、その達成時期の目安を「〇年〇月頃」として表中に記入すること。

	中間評価後の拠点構想 見直し時に設定した目標	平成28年度末時点	最終目標 (2022年3月頃)
研究者	62 < 21, 34%> [22, 36%]	56 < 18, 32%> [17, 30%]	62 < 21, 34%> [22, 36%]
主任研究者	24 < 8, 33%> [4, 17%]	22 < 8, 36%> [2, 9%]	24 < 8, 33%> [4, 17%]
その他研究者	38 < 13, 34%> [18, 47%]	34 < 10, 29%> [15, 44%]	38 < 13, 34%> [18, 47%]
研究支援員	20	14	20
大学院生	68	50	68
事務スタッフ	19 (15, 79%)	19 (15, 79%)	19 (15, 79%)
合計	169	139	169

その他特記事項

- 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。
- 世界的な頭脳循環を背景として、当該拠点が研究者としてのキャリアパスに組み込まれている好例（世界トップの研究機関からの異動またはそうした機関への異動・抜擢等）があれば、異動元又は異動先及び拠点での研究期間を含めて記載すること。

平成29年9月にIIIS初女性若手PIとして、現在ウィスコンシン大学マディソン校の研究者である本城咲季子が着任予定である。

1-2. サテライト機関等

- 以下の表にサテライト機関・連携機関の一覧を整理すること。
- 新たに設置・廃止する機関については、「備考」欄にその旨を記載すること。
- 海外にサテライト機関を設置している場合は、それぞれの機関別の共著論文数と研究者交流の実績を添付様式4に記載すること。

<サテライト機関>

機関名	所属PI (該当する場合)	備考
テキサス大学サウスウエスタン 医学センター	Joseph Takahashi Carla Green Robby Greene Qinghua Liu	
秋田大学	清水 徹男	

カリフォルニア大学バークレー校	Yang Dan	
京都大学大学院薬学研究科	岡村 均	
グローバル製薬会社		

<連携機関>

機関名	所属PI (該当する場合)	備考
理化学研究所 バイオリソースセンター (つくば)		
理化学研究所 脳科学総合研究センター		
茨城県立こころの医療センター /茨城県		
京都大学 ゲノム医学センター		
JAXA 宇宙医学生物学研究室		
星薬科大学		
国立がん研究センター		2016年8月から新たに設置
慈恵大学		2016年4月から新たに設置

2. 競争的資金等の獲得状況

平成28年度中に獲得した競争的資金等の研究費

総額：610,918,808円

・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。

研究助成金・奨学寄附金: 59,264,535円

共同研究等: 99,654,940円

受託研究等: 165,028,597円

科研費等: 286,970,736円

平成28年度中に獲得した大型の競争的資金

JST CREST: 83,200,000円

科研費 新学術領域研究: 108,979,000円

科研費 基盤研究(S): 39,000,000円

AMED 脳科学研究戦略推進プログラム: 19,800,000円

地域イノベーション・エコシステム形成プログラム: 30,739,429円

3. 国際研究集会の開催実績

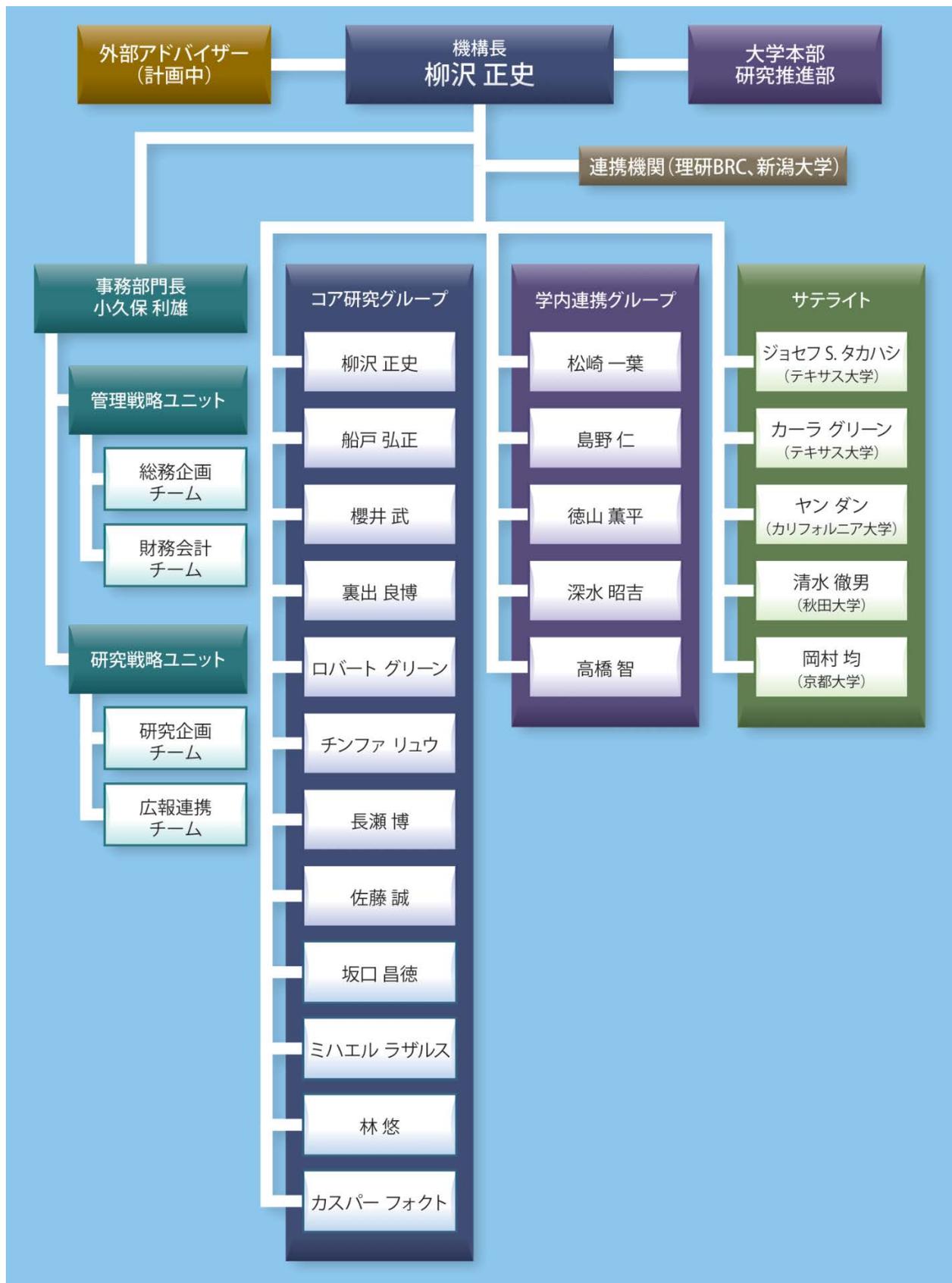
・以下の表を用いて、平成28年度に開催した国際会議等の件数及び代表例（3件以内）を整理すること。

平成28年度: 1件

代表例（会議名称・開催地）	参加人数
The 5 th Annual IIS Symposium / The 32 nd Wako Workshop （開催地：東京）	日本国内の研究機関から：182名 海外の研究機関から：7名

4. 拠点の運営体制

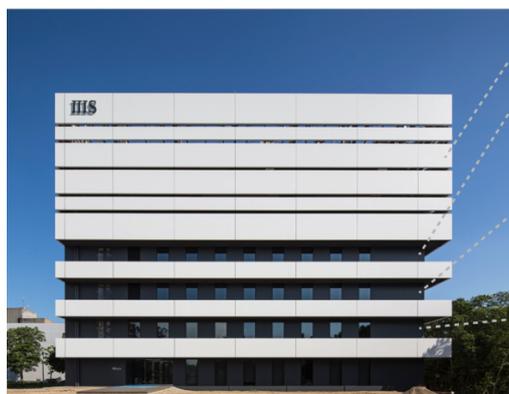
- ・以下に拠点の運営体制をわかりやすく示した図を掲載すること。
- ・中間評価後に見直した拠点構想から変更がある場合、その点を説明すること。特に、事務部門長、ホスト機関の長、ホスト機関の担当役員（研究担当理事等）の変更があった場合は、その旨を記載すること。



5. キャンパス配置図

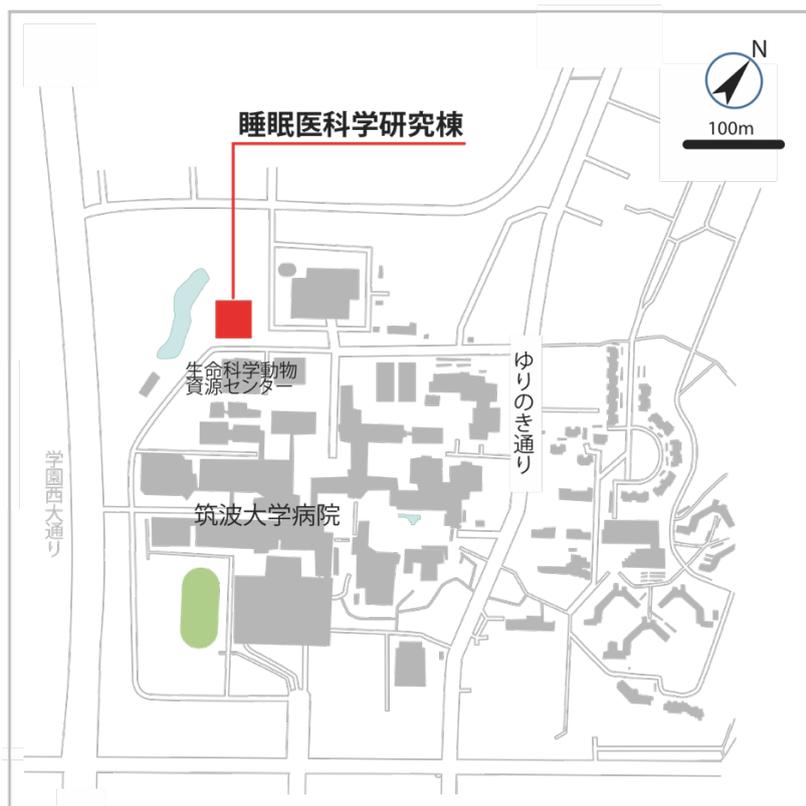
・以下に拠点のキャンパス及びPI等の配置をわかりやすく示した図を掲載すること。

IIS 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 3 - 2 6. 事業費

1) 拠点活動全体

(単位：百万円)

(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	39
	・主任研究者 6人	64
	・その他研究者 35人	233
	・研究支援員 11人	37
	・事務職員 14人	70
	計	443
事業推進費	・招へい主任研究者等謝金 0人	0
	・人材派遣等経費 1人	4
	・スタートアップ経費 7人	7
	・サテライト運営経費 2ヶ所	21
	・国際シンポジウム経費 1回	2
	・施設等使用料	70
	・消耗品費	20
	・光熱水料	80
	・その他	31
		計
旅費	・国内旅費	1
	・外国旅費	3
	・招へい旅費 国内0人、外国 1人	1
	・赴任旅費 国内 1人、外国 0人	1
		計
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	628
		計
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	
	・科学研究費補助金等による事業	
		計
合	計	1312

平成28年度WPI補助金額 539

平成28年度施設整備額 0

・新営、前払金 0

・改修 0

・その他 0

平成28年度設備備品調達額 21

・中央実験台(試薬棚付) 4台 5

・データサーバー 1台 5

・IVCマウス用70ケーシタイプ 1台 5

・その他 6

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 0人	/
	・その他研究者 5人	
	・研究支援員 0人	
	・事務職員 0人	
	計	21
事業推進費		
旅費		
設備備品等費		
研究プロジェクト費		
合 計		21

筑波大学 - 2

IIS

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料4 平成28年度海外サテライト機関との連携状況

1. 共著論文

- ・平成28年度中に発表した査読付き論文のうち、国内機関に所属する研究者と海外サテライト機関に所属する研究者の共著分について、機関別の詳細を以下に記すこと。
- ・論文の情報は添付様式1と同様の形式で転記した上で、海外サテライト機関に所属する研究者の著者名を網掛けとすること。
- ・番号の後に括弧書きで添付様式1での番号を記載すること。なお、添付様式1に記載の無い平成29年1～3月分の論文については、空欄で良い。

海外サテライト機関1：計4編

- 1) Funato H, Miyoshi C, Fujiyama T, Kanda T, Sato M, Wang ZQ, Ma J, Nakane S, Tomita J, Ikkyu A, Kakizaki M, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Komiya H, Asano F, Honda T, Kim SJ, Harano K, Muramoto H, Yonezawa T, Mizuno S, Miyazaki S, Connor L, Kumar V, Miura I, Suzuki T, Watanabe A, Abe M, Sugiyama F, Takahashi S, Sakimura K, Hayashi Y, Liu QH, Kume K, Wakana S, Takahashi JS, Yanagisawa M (2016) Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature* **539**(7629): 378-383. doi:10.1038/nature20142
- 2) Hossain MS, Asano F, Fujiyama T, Miyoshi C, Sato M, Ikkyu A, Kanno S, Hotta N, Kakizaki M, Honda T, Kim SJ, Komiya H, Miura I, Suzuki T, Kobayashi K, Kaneda H, Kumar V, Takahashi JS, Wakana S, Funato H, Yanagisawa M (2016) Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains. *Sci Rep* **6**: 34253. doi:10.1038/srep32453
- 3) Bjorness TE, Dale N, Mettlach G, Sonneborn A, Sahin B, Fienberg AA, Yanagisawa M, Bibb JA, Greene RW (2016) An Adenosine-Mediated Glial-Neuronal Circuit for Homeostatic Sleep. *J. Neurosci.* **36**(13): 3709-3721. doi:10.1523/JNEUROSCI.3906-15.2016
- 4) Motoike T, Long JM, Tanaka H, Sinton CM, Skach A, Williams SC, Hammer RE, Sakurai T, Yanagisawa M (2016) Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(21): 6023-6028. doi:10.1073/pnas.1518658113

海外サテライト機関2：計0編

2. 研究者の交流状況

- ・以下の表を用いて、平成28年度におけるホスト機関に所属する研究者及び海外サテライトに所属する研究者の交流状況（訪問回数）を、機関別・年度別・期間別に整理すること
- ・各欄の上段には主任研究者の訪問回数を、下段にはそれ以外の研究者の訪問回数を記入すること

海外サテライト機関 1 :

<拠点から海外サテライトを訪問した者>

	1週間未満	1週間以上 1ヶ月未満	1ヶ月以上 3ヶ月未満	3ヶ月以上	計
平成28年度	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

<海外サテライトから拠点を訪問した者>

	1週間未満	1週間以上 1ヶ月未満	1ヶ月以上 3ヶ月未満	3ヶ月以上	計
平成28年度	2	6	1	0	9
	0	0	0	0	0

海外サテライト機関 2 :

<拠点から海外サテライトを訪問した者>

	1週間未満	1週間以上 1ヶ月未満	1ヶ月以上 3ヶ月未満	3ヶ月以上	計
平成28年度	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

<海外サテライトから拠点を訪問した者>

	1週間未満	1週間以上 1ヶ月未満	1ヶ月以上 3ヶ月未満	3ヶ月以上	計
平成28年度	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)
添付資料 5 平成 28 年度第一線級外国人研究者国内滞在実績一覧

研究者 計 16名

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
1	Qinghua Liu	45	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	博士 生化学・ 分子生物学	<ul style="list-style-type: none"> ・Member of American Society of Biochemistry & Molecular Biology (2008- Present) ・Member of Editorial Board, Journal of Biological Chemistry (2012-Present) ・Damon Runyon Scholar Award Damon Runyon Cancer Research Foundation, New York (2005-2007) ・W. A. "Tex" Moncrief Jr. Scholar in Biomedical Research UT Southwestern Medical Center, Dallas (2004-2008) ・Alexander Wang Memorial Award for Excellent Biomedical Research Baylor College of Medicine, Houston(2000) ・John J. Trentin Award for Scholastic Excellence Baylor College of Medicine, Houston (1995) 	2016年4月 (26日間) 2016年6月 (28日間) 2016年7月 (9日間) 2016年8月 (22日間) 2016年11月 (11日間) 2016年12月 (13日間) 2017年2月 (18日間) 2017年3月 (2日間)	主任研究者としてサイトビジット、シンポジウムへの参加、共同研究のための短期滞在
2	Robert W. Greene	66	テキサス大学 サウスウエスタン医学センター・教授 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究 機構・客員教授	医師・博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・Sherry Gold Knopf Crasilneck Chair in Psychiatry, in honor of Mollie and Murray Gold (2007) ・Sherry Knopf Crasilneck Distinguished Chair in Psychiatry (2004) ・Sherry Knopf Crasilneck Chair in Psychiatry, In Honor of Albert Knopf (2001-2004) ・Dept of Veterans Affairs Career Research Enhancement Award (1998) ・Swiss National Science Foundation Fellowship (Fogarty Fellowship)(1984) 	2016年6月 (6日間) 2016年8月 (10日間) 2016年12月 (8日間)	IIISセミナーにて講演、主任研究者としてサイトビジット、シンポジウムへの参加、共同研究のための短期滞在

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
3	Joseph S. Takahashi	65	テキサス大学 サウスウエスタン医学センター・教授	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・Peter C. Farrell Prize in Sleep Medicine, Harvard Medical School, Division of Sleep Medicine (2016) ・Outstanding Scientific Achievement Award, Sleep Research Society (2012) ・Eduard Buchner Prize, German Society for Biochemistry and Molecular Biology (2013) ・W. Alden Spencer Award, College of Physicians and Surgeons, Columbia University (2001) ・6th C.U. Ariens Kappers Award, Netherlands Society for the Advancement of Natural Sciences, Medicine and Surgery (1995) ・Honma Prize in Biological Rhythms Research(1986) ・NSF Presidential Young Investigator Award (1985-1990) ・Searle Scholars Award, The Chicago Community Trust (1985-1988) ・Alfred P. Sloan Research Fellowship in Neuroscience (1983-1985) 	2016年8月 (5日間)	IIISセミナーにて講演、主任研究者としてサイトビジットへの参加、共同研究のための短期滞在
4	Zhijian Chen		テキサス大学 サウスウエスタン医学センター・教授 ハワードヒューズ医学研究所 (HHMI) ・インベ スティゲーター	博士 生化学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Anna Fuller Fellowship (1991 - 1992) ・ Searle Scholar Award (1998 - 2001) ・ Leukemia and Lymphoma Society Scholar (2002 – 2007) ・ Burroughs Wellcome Fund Investigator in Pathogenesis of Infectious Disease (2002 – 2007) ・ American Cancer Society Research Scholar (2002 – 2006) ・ The Welch Foundation Norman Hackerman Award in Chemical Research (2005) ・ The Edith and Peter O'Donnell Award in Science by The Academy of Medicine, Engineering and Science of Texas (2007) ・ Robert McLemore Professor in Medical Science, UT Southwestern Medical Center (2008) ・ University of Buffalo Distinguished Biomedical Sciences Award (2012) ・ National Academy of Sciences Award in Molecular Biology (2012) ・ Fellow, American Association for the Advancement of Science (AAAS) (2013) ・ Member, National Academy of Sciences, USA (2014) ・ Merck Award, American Society of Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB) (2015) 	2016年6月 (3日間)	IIISセミナーにて講演、研究プロジェクトに関する会議参加

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
5	Zheng Zhou		ベイラー医科大学 生化学・分子生物学教室 ・教授	博士 遺伝学・生化学	<ul style="list-style-type: none"> ・CUSBEA (China U.S. Biochemical Examination Association) Fellowship (1988) ・Predoctoral Fellowship of the Robert A. Welch Foundation (1990-1994) ・The V. C. Joshi Memorial Award, Verna & Marrs Mclean Department of Biochemistry, Baylor College of Medicine (1992) ・Arnold O. Beckman Academic Achievement Award, Baylor College of Medicine (1993) ・Postdoctoral Fellowship of the Damon Runyon-Walter Winchell Cancer Research Fund (1995-1998) ・Postdoctoral Fellowship of the Medical Foundation, Massachusetts Chapter ・1st Place Poster Presentation, Center for Cancer Research Annual Retreat, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA (2000) ・Postdoctoral Fellowship of the Merck/MIT Collaboration Program (2000-2001) ・Investigator Award, Cancer Research Institute (2002) ・Basil O'Connor Starter Scholar Research Award, the March of Dimes Birth Defect Foundation (2003) ・Scholar's Program Award, the Rita Allen Foundation (2005) 	2016年6月 (1日間)	IIISセミナーにて講演
6	Xiangwei He		浙江大学生命科学研究 院・教授	博士 生化学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Postdoctoral Fellowship, NIH (NRSA) (1998-2001) 	2016年6月 (1日間)	IIISセミナーにて講演
7	Shien-Fong Lin		国立交通大学 生物医学 工程研究所・所長	博士 医用生体工学	<ul style="list-style-type: none"> ・ First Prize in Basic Research, NASPE Young Investigators Awards Competition (1998) ・ Established Investigator, American Heart Association (2005) ・ O. Hugo Schuck Award, American Automatic Control Council (2008) ・ Fellow, Heart Rhythm Society (2014) 	2016年6月 (1日間)	IIISセミナーにて講演、研究プロジェクトに関する会議参加

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
8	Francis Szele		オックスフォード大学 医学分野 生理学・解剖学・遺伝学教室 ・准教授	博士 薬学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Postdoctoral Fellow - Developmental Neurobiology. Harvard Medical School/Howard Hughes Medical Institute, Boston, MA, USA (1994 - 1999) ・ Assistant Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago IL, USA (1999 - 2007) ・ Adult Neurogenesis in Neuropsychiatric Disease. DANA Alliance for the Brain, (2012 - 2016) ・ Schizophrenia models and the SVZ. Qatar Foundation, (2012 - 2016) ・ Epigenetic mechanisms regulating pluripotency from embryonic to adult neurogenesis. MRC (2014 - 2017) ・ Molecular mechanisms regulating subependymal zone progenitor migration. BBSRC (2013 - 2016) ・ Pharmacological activation of endogenous stem cell populations for neuroregeneration. Shionogi Science Program (2013 - 2016) 	2016年9月 (1日間)	IIISセミナーにて講演
9	Malia B. Potts		セント・ジュード小児研究病院・細胞・分子生物学部門	博士 生物学	<ul style="list-style-type: none"> ・ National Merit Scholarship, Duke University, (1997) ・ Angier B. Duke Memorial Scholarship, Duke University, (1997) ・ Phi Beta Kappa Scholarship, Duke University, (1997) ・ First Prize in poster competition, International Worm Meeting, (2005) ・ Dean's Discretionary Award for outstanding service, UT Southwestern, (2007) ・ Ida M. Green Award for academics and service, UT Southwestern, (2008) ・ F1000 Outstanding Poster Prize, Gordon Research Conference on Autophagy, (2016) 	2016年9月 (3日間)	IIISセミナーにて講演、研究プロジェクトに関する会議参加

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
10	P. Ryan Potts		セント・ジュード小児研究病院・細胞・分子生物学部門	博士 生物学	<ul style="list-style-type: none"> ・ American Cancer Society New Investigator Award/UTSW (2013) ・ CPRIT Scholar in Cancer Research Award (2011) ・ Michael L. Rosenberg Scholar in Medical Research (2011) ・ Sara and Frank McKnight Independent Postdoctoral Fellowship Award (2008) ・ Oral Presentation Award at AACR Telomere Meeting (2007) ・ American Association for Cancer Research Scholar-in-Training Award (2007) ・ UT Southwestern Dean's Discretionary Award (2007) ・ Nominata Award – Highest honor bestowed by UT Southwestern to a graduate student (2007) ・ Altrusa International, Martia Leita Pharmacology Award (2007) ・ ASBMB Travel Award (2007) ・ Keystone Symposia on Genomic Instability and Repair Travel Award (2005) ・ Sigma Xi Abstract Award (2005) 	2016年9月 (3日間)	IIISセミナーにて講演、研究プロジェクトに関する会議参加
11	Antoine Adamantidis		ベルン大学 附属インセルスピタル病院 神経内科・教授	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Human Frontier Science Program Young Investigators' Grant(2012) ・ Canada Foundation for Innovation (CFI) Award (2011) 	2016年12月 (6日間)	講演者としてシンポジウムに参加、IIISセミナーにて講演
12	Patrick Nolan		英国医学研究評議会 (MRC) ハーウェル研究所 神経行動学・遺伝学分野	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・MRC Seminars-University of Oxford (2013) ・ActualHCA: Hot topic across IBANGS & Measuring Behaviour's Annual Conferences (2016) ・Editorial Board in academia and not-for-profit institutions (2017) ・Collaborator of UCL-Institute of Neurology (2017) 	2016年12月 (4日間)	講演者としてシンポジウムに参加、IIISセミナーにて講演
13	Chengyu Li	40	中国科学アカデミー 上海生物化学研究所	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Di-Ao Award for Chinese Academy of Sciences (2002) ・ CAS Mentor Award (2015) 	2016年12月 (4日間)	講演者としてシンポジウムに参加、IIISセミナーにて講演

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
14	Christelle Anaclet		マサチューセッツ大学医学部 神経生物学分野・准教授	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・Merit based travel award, SFRMS (Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil) (2006) ・Merit based travel award, European Histamine Research Society (2007) ・Merit based travel award, European Sleep Research Society (2010) ・Young Investigator Award, European Histamine Research Society (2010) ・Merit based travel award, Sleep Research Society (2013) ・Most Notable Publications in Sleep 2012, Sleep Research Society (2013) ・K99/R00 Award, NIMH (2014) ・Young Investigator Award, Sleep Research Society (2015) 	2016年12月 (4日間)	講演者としてシンポジウムに参加、IIISセミナーに参加

	氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の 専門、学位	研究活動実績 (受賞歴等)	時期及び期間	拠点における活動の概要 (主任研究者としての参加、共同研究者としての短期滞在、シンポジウムへの参加等)
15	Jin-Hee Han		韓国科学技術院 (KAIST) 生物化学分野・准教授	博士 神経科学	<ul style="list-style-type: none"> ・ Bessemer Science Fellowship from POSCO TJ Park Foundation (2009) ・ Andrew Sass-Kortsak Award from The Hospital for Sick Children (2009) ・ Young Investigator Award from NARSAD, The World's Leading Charity Dedicated to Mental Health Research (2008) ・ Brain Star Award from CIHR (Canadian Institutes of Health Research) (2008) ・ Postdoctoral Fellow Travel Awards Supported by the Burroughs Wellcome Fund from Society for Neuroscience (2007) ・ Exceptional Trainee Award from the Hospital for Sick Children Research Institute (2007) ・ 10 Outstanding Scientists Award from Korean Ministry of Science & Technology (2007) ・ Restracom Senior Fellowship from the Hospital for Sick Children Research Institute (2006) ・ Trainee Travel Award from the Hospital for Sick Children Research Institute (2006) ・ Postdoctoral Fellowship, BK21 Research Fellowship from the Korea Ministry of Education and Human Resources Development (2004) ・ Best Poster presentation Award from The 3rd Congress of The Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies (2002) ・ Best Poster presentation Award from The Korean Society for Molecular and Cellular Biology (2001) 	2016年12月 (3日間)	講演者としてシンポジウムに参加、IIISセミナーに参加

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 添付資料 6 平成28年度アウトリーチ活動の状況

- ・以下の表を用いて、平成28年度のアウトリーチに関する活動実績（件数、回数）を整理すること。
- ・その他、特色のある活動実績や記載すべき事項があれば「特記事項」に記載すること。
- ・プレスリリース・取材などの結果、平成28年度中に報道された記事等については添付様式7に整理すること。

種別	H28年度実績(件数、回数)
広報誌・パンフレット	1
一般向け講演会・セミナー	20
小・中・高向けの授業・実験・実習	12
サイエンスカフェ	1
一般公開	0*
イベント参加・出展	3
プレスリリース	8

<特記事項>

* 「一般公開」という形式では実施していないが、平成28年度は国内外から25回の訪問を受けた。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)
添付資料 7 平成 28 年度主な研究成果等に係るメディア報道一覧

#	日時	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内容概略
1	2016.04.16	Eテレ 地球ドラマチック	「動物はなぜ眠るのか〜睡眠の科学〜」 (櫻井監修)
2	2016.04.28	NHKニュース (茨城版)	春の褒章 県内から29人 (柳沢)
3	2016.04.28	茨城新聞2面 (総合・国際)、24面 (地域)	春の褒章 周防正行さんから704人 柳沢正史さん、山本明さんも (2面) 春の褒章 県内29人 (24面) (柳沢)
4	2016.04.28	朝日新聞全国版39面 (社会)	春の褒章704人26団体 周防正行さんから受章 (柳沢)
5	2016.04.28	毎日新聞全国版28面 (総合・社会)	春の褒章に704人 (柳沢)
6	2016.04.28	読売新聞茨城版32面 (地域)	春の褒章 県内から29人 (柳沢)
7	2016.04.28	読売新聞全国版37面 (社会)	春の褒章704人26団体 (柳沢)
8	2016.04.28	産経新聞26面 (社会)	紫綬褒章受章者 (柳沢)
9	2016.04.28	東京新聞全国版28面 (その他)	春の褒章704人 (柳沢)
10	2016.05.16	読売新聞27面 (地域)	科学技術 どう貢献 G7科技相会合 つくばで開幕 シンポに中高生ら1000人 (柳沢)
11	2016.05.27	Fuminers (ウェブ)	いい夢だけを見る方法ってあるの? 国際統合睡眠医科学研究機構・柳沢正史先生に聞いてみた (柳沢)
12	2016.06.16	NHK ニュース シブ5時	うるさい夫のいびき 軽減グッズ・開発秘話 (佐藤)
13	2016.08.10	日本経済新聞全国版29面 (その他)	グローバル次代をひらく 筑波大国際統合睡眠医科学研究機構 眠りの謎 解明へ集結 (柳沢・Vogtほか)
14	2016.09.01	日刊工業新聞全国版23面 (大学・産学連携)	筑波大・セブン・ドリーマーズ・ラボラトリーズ 使い捨て鼻腔挿入チューブ いびきを防ぐ (佐藤)
15	2016.09.05	週刊ポスト通巻第2394号 (9月23日号)	「ナルコレプシー」の原因は脳内物質「オレキシン」不足 (柳沢)
16	2016.09.06	読売新聞全国版28面 (地域)	江崎玲於奈賞 つくば賞に宝野氏「希少金属と同性能磁石」 (林がつくば奨励賞若手研究者部門を受賞したことを受け)
17	2016.09.06	日刊工業新聞全国版3面 (総合)	大野東北大教授が江崎玲於奈賞受賞 ナノテク分野で功績 (林がつくば奨励賞若手研究者部門を受賞したことを受け)
18	2016.09.06	日経産業新聞全国版9面 (科学・技術)	江崎玲於奈賞に大野東北大教授 (林がつくば奨励賞若手研究者部門を受賞したことを受け)
19	2016.09.08	Tarzan No. 703 (2016/9/22号) p.30-35	毎日、ぐっすり眠れているはずだけど……? カラダと脳に効く睡眠講座。 (櫻井)
20	2016.09.08	朝日新聞茨城版26面	「つくば賞」に宝野和博さん 物質・材料研究機構フェロー (林がつくば奨励賞若手研究者部門を受賞したことを受け)
21	2016.10.20	ラジオNIKKEI 医学講座	睡眠覚醒のメカニズムと新しい脳内物質 (柳沢)
22	2016.10.23	BSジャパン	未来EYES ミライアイズ
23	2016.10.27	日経産業新聞全国版8面 (科学・技術)	次世代の先導者 筑波大学准教授 林悠氏 (36) 眠りの謎解明夢見る (林)
24	2016.10.9	常陽新聞8面	ひと 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構准教授 林悠さん (36) 睡眠の役割を解明したい (林)
25	2016.11.02	ResearchGate	Waking up to the mechanisms of sleep
26	2016.11.02	mental_floss	How You Sleep May Be Genetic
27	2016.11.02	Science Daily	Genetic analysis identifies proteins controlling sleep in mice
28	2016.11.02	Futurism	A New Genetic Discovery Could Help Us Regulate Sleep
29	2016.11.02	scimex	Two special genes balance your sleep routines
30	2016.11.02	Neuroscience News	Mouse Mutants May Shed Light on the Mysteries of Sleep
31	2016.11.02	Canarias7.es	Un análisis genético identifica las proteínas que controlan el sueño en ratones
32	2016.11.02	nrc.nl	Doorbraak in onderzoek naar slaap
33	2016.11.02	UTSW Newsroom	Researchers ID first two genes regulating sleep in mice using genetic screening
34	2016.11.03	茨城新聞21面 (社会)	眠り制御に2遺伝子 筑波大のチーム発見 病気の治療前進も (船戸・柳沢)
35	2016.11.03	共同通信経由 (全33件)	眠り制御の2遺伝子発見、筑波大 病気の治療前進も (船戸・柳沢)
36	2016.11.03	ANN News	“謎”解明に前進 眠り制御する遺伝子発見 筑波大
37	2016.11.03	生物通	Nature: 遺伝分析带你揭开睡眠的奥秘
38	2016.11.03	Medical News Today	Genes for dreaming, deep sleep identified in new study
39	2016.11.03	Medical Daily	Identification Of Sleep Genes May Lead To Better Treatment For Sleeping Disorder And PTSD
40	2016.11.03	Genetic Engineering & Biotechnology News GEN News Highlights	Two Essential Sleep and Dreaming Genes Identified
41	2016.11.03	Corriere Della Sera / Flash News 24	Due topi per studiare disturbi sonno

#	日時	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内容概略
42	2016.11.03	infosalus.com	Identifican proteínas que controlan el sueño
43	2016.11.04	朝日新聞デジタル	眠気が生じる仕組みは？ カギ握る遺伝子を特定 筑波大
44	2016.11.04	マイナビニュース/BIGLOBEニュース	筑波大、睡眠・覚醒を制御する2つの遺伝子変異を発見
45	2016.11.04	東京新聞夕刊8面	睡眠 目覚め ナゾ解く2遺伝子 筑波大などグループ突き止める
46	2016.11.04	The Asian Age (India)	How you sleep may be genetic
47	2016.11.05	NHKニュース	睡眠制御の遺伝子を初めて発見
48	2016.11.06	NBCDFW.com (NBC channel 5)	Study Could Reveal Secrets of Sleep Genes
49	2016.11.06	gooニュース	睡眠と覚醒、解明に前進=制御する2遺伝子発見—筑波大など
50	2016.11.06	日本経済新聞オンライン	筑波大など、睡眠・覚醒を制御する遺伝子発見 不眠治療に期待
51	2016.11.06	YOMIURI ONLINE	眠り制御2遺伝子発見…睡眠の仕組み解明に迫る
52	2016.11.06	読売新聞全国版34面(社会)	眠り制御の2遺伝子発見 筑波大など 睡眠障害の治療へ期待 (船戸・柳沢)
53	2016.11.07	日本経済新聞全国版13面(科学・技術)	睡眠・覚醒制御の遺伝子 筑波大など発見 不眠治療に期待 (船戸・柳沢)
54	2016.11.07	yomiDr.	眠り制御の2遺伝子発見…睡眠障害の治療へ期待
55	2016.11.07	産経新聞 / iza!	【産経抄】日本は睡眠研究で世界をリードする 11月7日
56	2016.11.08	医療NEWS QLifePro	睡眠・覚醒を制御する2つの遺伝子変異を発見—筑波大
57	2016.11.08	Brilio.net (Indonesia)	Kebiasaan tidur ternyata dipengaruhi gen turunan, begini penjelasannya Berapa jam biasanya durasi tidurmu?
58	2016.11.09	大学ジャーナルONLINE	睡眠と覚醒を制御する遺伝子を発見 名古屋市立大学と筑波大学
59	2016.11.09	GIZMODO	不眠症に光明か。日本の研究チームが、睡眠や覚醒を司る「新しい遺伝子変異」を発見
60	2016.11.09	CIRCL	筑波大など、睡眠・覚醒メカニズムの謎の解明につながる遺伝子を発見！
61	2016.11.20	朝日新聞全国版35面(扉)	科学の扉 睡眠の謎に迫る 脳内物質・遺伝子の研究進む (船戸・柳沢)
62	2016.11	Rikejo Vol.42 p.60-63	Rikejoのオシャレ研究室 「質のいい睡眠」ってどんなもの!? (林)
63	2016.12.05	筑波大学新聞第332号1面	睡眠研究に新たな糸口「眠気」の仕組み解明へ (柳沢)
64	2016.12.22	毎日小学生新聞7面	疑問氷解 初夢の一富士二鷹三茄子はいつから? (柳沢インタビュー)
65	2016.12.26	AERA No.57 p.26-27	「食べたい！」をなんとかしたい 最新脳科学に学ぶ“やせ”のメカニズム (櫻井インタビュー)
66	2017.01.07	週刊日本医事新報No. 4837 1月1週号 p.47	炉辺閑話2017 探索研究の喜び (柳沢寄稿)
67	2017.01.09	週刊医学界新聞第3206号1-3面	シリーズこの先生に会いたい!! 柳沢正史氏に聞く (柳沢インタビュー)
68	2017.01.10	つくばスタイルNo.24 p.118	研究者たちのヘルシー自家製弁当 (Vogt)
69	2017.01.13	nippon.com	睡眠メカニズムの解明に前進：制御する2遺伝子を発見—筑波大の柳沢教授ら (柳沢、船戸)
70	2017.01.16	朝日新聞デジタル	寝不足は肥満のもと、レム睡眠が関係 筑波大が研究 (Lazarus)
71	2017.01.18	NHKニュース(茨城版)	“寝不足は肥満のもと” (Lazarusインタビュー)
72	2017.02.02	朝日新聞全国版p.29(科学)	寝不足で太る仕組み 確認 筑波大 (Lazarus)
73	2017.02.16	朝日新聞デジタル	敗血症性ショック治療に光 脳内物質がマウス実験で効果 (柳沢)
74	2017.02.23	YOMIURI ONLINE	敗血症、睡眠制御物質で改善…筑波大チーム確認 (柳沢)
75	2017.02.23	NHK総合テレビ	所さん！大変ですよ#78 真冬の怪談2 (IIIS、沓村)
76	2017.02.28	週刊SPA! 3月7日号 p.119	最強の睡眠を決定！「快眠メソッド」を実際に試してみた そもそも“睡眠”とは？ (櫻井)
77	2017.03.01	日刊工業新聞朝刊25面(?)	統合失調症マウスに遺伝子治療 後天的に認知機能回復 理研など (林)
78	2017.03.01	日経産業新聞朝刊8面(?)	統合失調症のマウス 東大・理研など 遺伝子操作で作製 (林)
79	2017.03.22	YOMIURI ONLINE	統合失調症のマウス 脳遺伝子治療で効果 理研など (林)