

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

エグゼクティブサマリー (延長審査用)

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

作成上の注意事項：

このサマリーは、拠点形成報告書、進展計画書に記載された内容に基づいて、以下の項目についての概要を6ページ以内の記述で作成してください。

A. 拠点形成報告書

I. 概要

国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS) は、睡眠科学の WPI 研究拠点として筑波大学内に新たに創設され、睡眠に関する医学的・社会的問題を解決するために、睡眠覚醒機構の解明、睡眠障害と関連する病態の解明、および睡眠障害治療法の開発を目標としている。殆どの主任研究者(PI)が、IIISの創設時または創設後の筑波大学外の研究機関からの採用であるが、すでに IIIS は WPI プログラムの四つの目標を達成している。

最先端の研究の進展：多数の画期的な成果が達成されている。IIIS の研究業績は国内外で高く評価されており、IIIS の研究者は多くの賞を受賞している。国際科学雑誌に多くの論文が発表されているほか、研究成果の実用化を目指してこれまでに 18 件の特許出願が行われた。

国際的な研究環境の構築：IIIS の外国人研究者比率は 30%を超えており、国際的な研究環境で研究活動が積極的に進められている。IIIS は毎年国際シンポジウムを主催しており、2018 年度の第 7 回 WPI-IIIS シンポジウムには、招待講演者として 4 名の優秀な外国人研究者を招待した。一方で、WPI-IIIS セミナーは 2018 年度中に 17 回開催し、海外からの 8 名の講演者が講演を行った。これにより、外国人講演者の割合はセミナー講演者全体の 47%になった。

研究組織の改革：IIIS の組織・運営の基本的な考え方は、米国主要大学の「学科 (departments)」組織の利点と長所から学ぶことで、新しいスタイルの研究拠点を形成するというものである。IIIS は筑波大学本部と連携してシステム改革の取り組みを継続している。IIIS は本学において、中期計画で目標とする最先端研究組織の先駆的モデルと位置付けられている。

学際領域の創出：IIIS では睡眠に関する幅広い研究を行っており、a) 神経科学、分子遺伝学、分子細胞生物学などの基礎生物学、b) 創薬科学、さらには c) 実験医学までの領域を対象としている。三つの研究分野を融合して、「睡眠科学」という新たな学際的研究領域を創出している。

II. 各論

1. IIIS の全体像

睡眠は誰もが毎日経験する行動であり、人の生涯の実に 3 分の 1 を占めている。しかし、睡眠の基本的な仕組みやその存在理由は今のところ解明されていない。睡眠は科学者の挑戦を頑なに拒み続けているブラックボックスだが、一方でその医学的・社会的な重要性は明らかである。熟睡ができないことによって、記憶や意思決定などの高次脳機能の低下を来すばかりか、うつ病などの気分障害やメタボリックシンドローム等のリスクが高まる。さらに、健康的な睡眠の不足は、作業効率の低下や過度の眠気による事故の増加の原因になり、重大な社会的損失を引き起こす。

睡眠に関する医学的・社会的問題を解決するために、IIIS では以下を主要研究目標として掲げている。

1. 睡眠覚醒機構の解明
2. 睡眠障害と関連疾患の分子レベルでの病態の解明
3. 睡眠障害の治療法の開発と検証

これらの目標を達成するには、a) 神経科学、分子遺伝学、分子細胞生物学などの基礎生物学、b) 創薬科学、さらには c) 実験医学までの領域を対象として、睡眠に関する幅広い研究を行う必要がある。このため、三つの研究分野を融合して、「睡眠科学」という新たな学際的研究領域の創出を目指している。

IIIS の組織運営の基本的な考え方は、米国主要大学の「学科 (departments)」組織の利点と長所から学ぶことで、新しいスタイルの研究拠点を形成するというものである。「学科長」の強力な指導力に加え、平らな組織、年齢やキャリア段階を問わない PI の任用、研究室に対する床面積等の資源の柔軟かつダイナミックな配分といった特徴的な取り組みが為されている。

拠点長が議長を務める PI 会議は毎月開催され、IIIS の意思決定機関として機能している。PI 13 名 (Co-PI 5 名) が 8 つの基礎生物学領域の研究室を運営し、1 名の PI が助教 3 名と共に創薬科学研究室を運営し、3 名の PI が三つの実験医学研究室を運営している。IIIS (コアチーム) は 12 の研究室から成り、PI 16 名、PI 以外の教員 14 名、研究員 26 名、大学院生・学部生 61 名が在籍している。多くの学生が IIIS で学位論文研究をすることを希望しており、学生数は増加の一途をたどっている。

IIIS 棟 (6 階、床面積 8,000 m²) は 2015 年 6 月に竣工した。附属病院エリア北の角に位置している。IIIS 棟は、a) 基礎生物学、b) 創薬科学、c) 実験医学の三つの研究分野を対象として、一棟で学際的な睡眠研究を行う世界でも比類のない場になっている。5 階と 6 階には IIIS 専用の実験動物施設 2,600 m² が配置され、6 階の飼育エリアには個別換気ケージを最大 6,000 個収容できる。また、5 階の実験エリアには睡眠記録実験室 7 室と行動実験室 6 室が設置されており、世界トップレベルの研究資源としての役割を確固たるものにしていく。

研究資金の獲得のための多大な努力の結果、2015 年度は 2 億 8,200 万円、2016 年度は 6 億 1,100 万円、2017 年度は 6 億 6,700 万円と競争的資金獲得額は急速に増加した。2018 年度には、若手 PI の努力により、資金獲得額は 7 億 7,000 万円に達した。IIIS の一人当たりの外部資金平均額は 1,350 万円で、筑波大学の平均額 (2017 年度は 612 万円) の 2 倍に相当する。多くの研究資金支給期間は複数年度にまたがることから、すでに 2019 年度分として 6 億 9,300 万円、2020 年度分は 5 億 500 万円、2021 年度分は 2 億 9,100 万円の資金を確保している。今後も 2018 年度の水準を超えるよう、外部資金獲得の取り組みを継続する。

2. 世界最高水準の研究

上記の三つの目標は、当拠点が挑んでいる世界レベルの課題であり、その達成に向けた 15 の代表的な研究成果を以下に示す。

- [1] 大規模フォワードジェネティクスおよびリン酸化プロテオミクス解析による睡眠恒常性のブラックボックスとも言われる謎の解明
- [2] 化学遺伝学的アプローチによるレム睡眠の機能の解明
- [3] 辺縁系、視床下部、脳幹をつなぐ神経回路の解明
- [4] 睡眠恒常性と、情動やモチベーションにより誘発される覚醒状態との実験的分離
- [5] 退屈な状況で睡眠欲求を引き起こす脳のメカニズム
- [6] 大脳皮質活動と覚醒の制御に係る視床マトリックス細胞の機能の解明
- [7] 細胞・分子レベルで睡眠覚醒リズムを制御する体内時計の理解
- [8] 睡眠と記憶の機能的結合の今後の治療への応用
- [9] 青斑核パスイエイを介したオレキシンの恐怖関連行動の調節
- [10] マウスにおける本能的恐怖の分子基盤発見のためのフォワードジェネティクススクリーニング
- [11] 睡眠の調節・機能に係るアデノシン A₁ および A_{2A} 受容体の本質的で明確な役割
- [12] かゆみを感じると皮膚を掻く行動の謎の解明：脊髄のダイノルフィンの役割
- [13] ヒトの睡眠中のエネルギー代謝の詳細の解明
- [14] ナルコレプシーの原因療法：概念実証
- [15] 神経ペプチド、オレキシンによる敗血症性ショックの抗炎症治療

施設の整備は、進展計画書に沿って引き続き進められている。特に、IIIS の実験医学領域の拡充が課題であったため、ヒト睡眠研究施設として、本学春日キャンパスの高細精医療イノベーション研究棟に Human Sleep Lab を 2019 年 3 月 31 日に新たに開設した。

特に橋渡し研究の分野では、筑波大学、サテライト、外部研究機関のグループを含む外部グループとの連携・研究アライアンスを増大、拡充する取り組みを続けている。

IIIS の研究業績は国内外で高く評価されており、IIIS の研究者は多くの賞を受賞している。たとえば、柳沢拠点長は、睡眠研究を通じた文化・社会の発展への貢献を高く評価され、慶応医学賞などの権威ある学術賞のみならず、紫綬褒章や朝日賞など著名な賞を受賞している。

研究成果の応用を目指し、IIIS ではこれまでに 18 件の特許出願を行った。こうした特許出願はいずれも、睡眠覚醒機構の解明、睡眠障害と関連する病態の解明、新しい治療法の開発といった IIIS の研究目標に合致したものである。

IIIS と企業との共同研究事業では、睡眠障害の問題を解決すべく、IIIS で得られた研究成果 (シーズ) の実用化を目指している。特に、製薬会社と協力して行う創薬などの橋渡し研究や、企業・研究機関と連携して行う睡眠改善製品の臨床研究に注力している。

IIIS の認知度を高めるために、多くのアウトリーチイベントを開催した。過去 7 年間で特筆すべきイベントの一つが、IIIS がホスト機関として 2017 年に開催した第 6 回 WPI サイエンスシンポジウムである。

IIIS の研究や施設を一般に紹介するイベントとして、ニコニコ生放送の番組を 2 回放送した。番組では、柳沢教授、櫻井武教授をはじめ PI や IIIS の学生を含めて、多くの研究者が

最先端の睡眠科学と自らの研究を紹介し、リアルタイムで寄せられるコメントを通じて視聴者と交流した。

3. 融合領域の創出

上記の IIIS の三つの目標を達成するには、神経科学や分子遺伝学などの基礎生物学、創薬科学、さらには実験医学までの領域を対象として、睡眠に関する幅広い研究を行う必要がある。IIIS では、三つの研究分野を融合して「睡眠科学」という新たな学際的研究領域を創出することを目指している。

IIIS 研究室間の共同研究は、三つの研究分野を融合して「睡眠科学」を創出する上で極めて重要である。IIIS 棟の開放的な建物の構造デザインと、Work in Progress (WIP)、抄読会「Dojo (道場)」、さらに B&B 等の IIIS 全体で行われるユニークなミーティングを通じたオープンなコミュニケーションというハード・ソフト両面から物理的・心理的に開かれた環境を実現することにより、機構内の連携は近年ますます活発になってきている。

その結果、共同研究の論文数は 2015 年度以降大幅に増加した。船戸らが 2016 年、2018 年に Nature に発表した論文は、IIIS の 4 研究室のほか多数の外部共同研究者が参画して成功を収めた連携研究の好例である。

添付資料 1-2 に記載のように、融合研究分野では、a) リード化合物の発見、b) リード化合物の治療効果の概念検証、c) リード化合物の最適化について多くの成功例があり、i) ナルコレプシー、ii) 不眠症、iii) モルヒネ鎮静作用、iv) PTSD、v) 不安障害、および vi) 喫煙、アルコールや向精神薬への依存症に対する医薬品の開発を目指している。

4. 国際的な研究環境の実現

IIIS の研究活動には、外国人 PI も積極的に参加している。Liu、Greene の両氏は、サテライト PI として、テキサス大学サウスウェスタン医学センター (UTSW) での研究活動を通じて IIIS に貢献する一方で、2013 年度より IIIS のコアグループで PI としてそれぞれ研究室を主宰し、活発な研究活動に取り組んでいる。2018 年度には、Liu 氏が UTSW、IIIS のほかに北京生命科学研究所 (NIBS) の研究員に任用され、兼任に係る研究連携契約書を三者間で締結した。

IIIS は、2012 年の創設以来、毎年国際シンポジウムを主催している。毎回約 200 名の研究者や学生が参加し、国内外の著名な睡眠研究者の講演や活発な科学的討論が為されている。東京コンファレンスセンターで 2018 年 12 月 20 日に開催した第 7 回 WPI-IIIS シンポジウムには、4 名の傑出した外国人研究者を海外から招待し、睡眠研究と関連分野の最新の成果を紹介してもらった。多くの招待講演者からの未発表データの公開によって新たな着想が得られたほか、共同研究の機会も拡大した。

2018 年度は WPI-IIIS セミナーを 17 回開催し、ほぼ隔週で睡眠・神経科学分野の研究者を国内外から招待した。海外からの講演者 8 名が講演を行い、2018 年度のセミナー講演者全体に占める外国人研究者の割合は 47%となった。各講演者には、丸一日かけて機構内に在席する PI 全員と個別の面談をお願いし、セミナー当日に PI が研究アイデアの交換や人脈拡大の機会を持てるようにしている。このほかに特筆すべき傾向として、IIIS を訪問する外国人研究者の数が著しく増加したことがある。添付資料 4-2 から分かるように、PI や IIIS シンポジウム、IIIS セミナーの講演者を除いて、24 名の卓越した外国人研究者が IIIS を訪問した。

若手研究者の雇用に関しては、求人広告を掲載するほか、PI の人脈を通じて国際的な採用活動を継続的に行い、優秀な研究者を数名雇用した。IIIS セミナーシリーズには海外から定期的に講演者を招待しているが、この機会を活用してジュニア PI 候補やポスドク候補を探している。2018 年度には、6 名の外国人研究者 (中国人 1 名、フランス人 1 名、スペイン人 1 名、インド人 1 名、ネパール人 1 名、韓国人 1 名) が IIIS に加わったが、うち 4 名は国際的な公募による採用であった。そのほとんどが IIIS に残り睡眠研究の技術や知識を獲得し、キャリアを積んだ。

5. 組織の改革

IIIS の組織運営の基本的な考え方は、米国主要大学の「学科 (departments)」組織の利点と長所から学ぶことで、新しいスタイルの研究拠点を形成するというものである。「学科長」の強力な指導力に加え、年齢やキャリア段階を問わない PI への任用、各研究室への研究スペースの柔軟かつダイナミックな配分といった特徴的な取り組みが一貫して為されてきている。

IIIS では、筑波大学本部と連携して、次のようなシステム改革の取り組みを続けてきた。

1. 研究成果の評価制度と能力に応じた給与制度の導入
2. 人事に関する権限と、任用制度の簡易化
3. 兼任 (ジョイントアポイントメント) 制度
4. 筑波大学短期研修プログラム (Tsukuba Short-term Study Program: TSSP)

5. IIIS のスピンアウトである (株) S'UIMIN を IIIS の技術移転機関 (TLO) として設立
2016 年度からの第三次筑波大学中期計画の期間中、本学は、幅広い領域と研究分野における真理探究のための研究と社会に貢献する技術革新のための研究という二つの目標を有する、世界でも比類ない最先端の研究を進展させることを目指している。これらの目標を実現するため、本学は全研究センターの再編・再構築・統合を計画しており、この計画を第三次中期計画の期間中に実施する予定である。IIIS は、中期計画で目標とする最先端研究組織の先導モデルと位置付けられており、IIIS の組織運営の「波及効果」を実証するものである。

6. その他特筆すべき事項

IIIS は、多数の斬新なアウトリーチ活動を進めている。2018 年度はクラウドファンディング・プロジェクトを行い、356 万 6,000 円の資金獲得に成功した。広報連携チームは、広報活動だけではなく、研究室間のオープンなコミュニケーションや連携を促すための機構内イベントも企画・開催した。

トヨタ自動車 (株) が後援する未来社会工学開発研究センター (F-MIRAI) が、IIIS 棟 4 階南側に移転した。IIIS は同センターとの長期的な連携事業を計画しており、第一段階として、トヨタ自動車 (株) から無償貸与の燃料電池バスをベースに、騒音や振動を出さずに空調や睡眠測定用途で大量の電力を供給でき、さらに実際の生活・労働環境の被験者に容易にアクセスできるといった燃料電池バスの特徴を生かして、Mobile Sleep Lab を開発している。

2015 年度から、研究不正行為を防止するため、研究倫理に関する啓蒙活動を行ってきた。研究倫理セミナーシリーズでは計 5 回のセミナーを開催した。また、IIIS の公式の実験ノートを導入を正式決定し、全員がこの共通のハードカバーの実験ノートを使用することとして、データ管理の改善と研究不正行為の防止に役立てるようにした。