

## 分子生理研究部門

### 統合脳システム分野

#### <研究概要>

#### A) 神経路選択的な活動抑制とトレーシングによる大脳ネットワークの構築と機能の解明

高田昌彦, 井上謙一

神経路選択的な活動抑制法の確立と応用については、認知過程を含む眼球運動課題および上肢運動課題の2種類の行動課題を訓練したサルにおいて、テタヌストキシン軽鎖フラグメントの選択的導入による神経活動抑制が行動に及ぼす影響の解析を進めている。具体的には、眼球運動課題では前頭葉眼球運動関連領域（前頭眼野や補足眼野）からの出力系に、上肢運動課題では線条体および前頭前野領域（特に背外側部と背内側部）への入力系に着目して、行動学的解析や電気生理学的記録実験を行う。また、近年発表された神経活動抑制系である *GluCl-ivermectin* 抑制系や *CNO-DREADDs* 抑制系などの新規抑制系についても積極的に導入を検討し、霊長類において最も実用的な神経路選択的な活動抑制システムを確立するための実験計画を策定した。神経路選択的な逆行性越シナプスのトレーシングの実現と応用についても、蛍光タンパク質を用いた越シナプスの多重トレーシング法により、前頭葉眼球運動関連領域（前頭眼野や補足眼野）および前頭前野領域（特に背外側部と背内側部）への多シナプス性入力様式の解析を進めるとともに、抗狂犬病ウイルス細胞内抗体を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、特定の神経路を選択的にマスクする OFF 制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステムを確立するための実験計画を策定した。また、*Cre-loxP* あるいは *Tet-On/Off* 遺伝子発現制御システムを応用して、特定の神経路を選択的にラベルする ON 制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステムをサルにおいて確立するため、ベクター改良に伴う最適化検討実験を実施するための実験計画を策定した。

#### B) 遺伝子改変霊長類モデルの開発と高次脳機能の解析

高田昌彦, 大石高生, 松本正幸, 井上謙一, 二宮太平, 高原大輔, 檜垣小百合, 宮地重弘 (高次脳機能)

##### ① 神経路選択的な遺伝子操作法を用いた大脳基底核の情報処理機構と機能的役割の解析 (高田, 井上, 松本)

###### (1) イムノトキシン神経路標的法を用いたハイパー直接路の選択的除去

イムノトキシン神経路標的法を用いて、ハイパー直接路を選択的に除去したモデルザルを作製し、運動野刺激に対する淡蒼球内節ニューロンの早い興奮性応答がハイパー直接路を経由することを明らかにした。本研究成果に関する原著論文を投稿し、現在、査読者のコメントに従って改訂中である。

###### (2) イムノトキシン神経路標的法を用いた皮質上丘路の選択的除去

イムノトキシン神経路標的法を用いて、眼球運動制御に重要な役割を担っていると考えられる皮質上丘路を選択的に除去したモデルザルを作製することに成功した。現在、複数の眼球運動課題をモデルザルに遂行させて、反応時間やエラー率の変化などを解析しており、これまでに皮質上丘路が外部情報に基づく *attention* に関与することを示唆する結果を得た。

###### (3) *Cre-loxP* 神経路選択的な遺伝子発現制御法を用いた黒質線条体神経路の選択的除去

*Cre-loxP* 神経路選択的な遺伝子発現制御法を用いて、線条体に注射する黒質ドーパミンニューロンにその変性を誘導するアルファシヌクレインを発現させることによって、黒質線条体神経路を選択的に除去したパーキンソン病モデルザルを作製することに成功した。現在、行動学的および組織学的な解析をおこなっている。

##### ② 神経路選択的な活動制御法を用いた霊長類モデルの作製 (高田, 井上)

###### (1) *Tet-On* 神経路選択的な遺伝子発現制御法を用いた黒質線条体神経路の選択的な活動阻害

導入遺伝子としてテタヌストキシン軽鎖を用いた *Tet-On* 神経路選択的な遺伝子発現制御法により、黒質線条体神経路の活動を選択的に阻害し、薬剤誘導的かつ可逆的に運動障害を誘発するモデルザルを作製することに成功した。

###### (2) 逆行性感染型レンチウイルスベクターの改良とサル脳への遺伝子導入

福島県立医科大学との共同研究により、サル脳において高い逆行性遺伝子導入効率とともに優れたニューロン特異性を有する逆行性感染型レンチウイルスベクター (*FuG-C* 型) を開発し、その成果を原著論文として発表した。

##### ③ 実行機能の脳内メカニズムの研究 (大石, 宮地, 檜垣)

背外側前頭前野が関与する実行機能に背外側前頭前野への複数の入力それぞれどのように寄与しているかを進めている。自己行動のモニター、物体認識、空間認識のうち、特定のもののワーキングメモリーが必要な3つの行動課題を全て訓練した個体を作成した。訓練完了個体のうち1頭はドキシサイクリン投与依存的に特定の神経路のシナプス伝達を抑制するためのベクター注入を行った。

##### ④ 霊長類脳の遺伝子発現パターンとその加齢に関する研究 (大石, 檜垣)

マカク脳内の遺伝子発現の加齢変化を網羅的遺伝子発現解析で検討した。機能遺伝子群の発現の増減を比較したところ、雌雄・部位を問わず免疫、炎症反応関連遺伝子発現が増加し、ミトコンドリア関連遺伝子の発現は減少していた。シナプス伝達に関わる遺伝子群の発現は雄よりも雌で、前頭前野より海馬で低下が著し

かった。

### C) サルモデルによる皮質脊髄路の可塑性制御機構の検討

高田昌彦, 二宮太平

サルを用いて片側脊髄損傷モデルを作製し、行動学および形態学的解析を実施した。具体的には、脊髄損傷の前後に精密把持課題を遂行させた結果、損傷後数日で機能回復が始まり、1~3ヶ月後には損傷前とほぼ変わらない程度にまで回復することを確認した。このようなモデルザルで皮質脊髄路の順行性神経路トレーシングを行い、損傷した脊髄の支配側と反対側の脳半球において、一次運動野から脊髄 motor neurons に向かって神経軸索が新たに伸長していることを見出した。さらに、反発性軸索誘導因子である ephrin B3 が脊髄正中付近に強く発現していることを霊長類で初めて明らかにした。来年度は、狂犬病ウイルスを用いた逆行性越シナプスの神経路トレーシングにより、脊髄損傷モデルにおいて、一次運動野を含む前頭葉運動関連領野から脊髄 (propriospinal neurons, segmental interneurons, motor neurons)、さらに筋肉に至る多シナプス性神経路の形態学的解析を行うとともに、神経回路再編成に関わる機能分子の発現とその役割について詳細に検討する。

### D) 霊長類の脳一小脳一基底核ネットワークにおける運動情報処理の分散と統合

高田昌彦, 大石高生, 松本正幸, 井上謙一, 高原大輔, 木村活生

#### (1) 順行性トレーシング法による構造解析

順行性トレーサーである BDA をマカクザルの運動前野背側部の上肢領域に注入し、一次運動野においてラベルされた線維終末の層特異的分布様式を解析した。今後は、2種類の順行性トレーサー (BDA と WGA-HRP) を運動前野背側部と補足運動野の上肢領域に注入し、ラベルされた線維終末の一次運動野における層特異性について検討する予定である。

#### (2) 神経路選択的操作モデルサルの作製

小林グループと共同開発した高頻度逆行性遺伝子導入 (HiRet) ベクターを用いたイムノトキシン神経路標的の法やイムノテタヌス神経路標的の法により、大脳、小脳、基底核を繋ぐネットワークを構成する個別の神経路を選択的に除去あるいは活動抑制した遺伝子改変サルモデルの作製を計画中である。

### E) 運動障害と認知障害を切り分けるパーキンソン病のサーキットパソロジー

高田昌彦, 井上謙一

#### (1) $\alpha$ -synuclein 発現ウイルスベクターの作製

発現制御ベクターとして、AAV-floxed/stop-GFP ベクターの GFP 配列を、wild-type human  $\alpha$ -synuclein に加えて、A53P 変異型  $\alpha$ -synuclein の配列に置換したベクターを作製した。

#### (2) $\alpha$ -synuclein 誘導性パーキンソン病モデルザルの作出

Cre リコンビナーゼと GFP を発現する逆行性レンチウイルスベクターをサルの線条体全体に注入し、その数週間後に、wild-type  $\alpha$ -synuclein や変異型  $\alpha$ -synuclein を発現する AAV-floxed/stop- $\alpha$ -synuclein を黒質に注入したサルを作製した。これらのサルに前もってトレーニングしておいた採餌運動課題を実行させて、運動障害の程度を解析するとともに、チロシン水酸化酵素 (TH) および  $\alpha$ -synuclein の免疫染色により黒質ドーパミンニューロンの変性・脱落の程度を解析した。その結果、変異型  $\alpha$ -synuclein の方が wild-type  $\alpha$ -synuclein よりも効果的に細胞死を誘導できることを確認した。

#### (3) パーキンソン病関連行動課題のトレーニング

パーキンソン病に関連する行動課題として、採餌運動課題に加えて到達運動課題、さらに、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) やギャンブル課題などの認知課題をサルにトレーニングすることを開始した。

### F) アイカルディ・ゴーティエ症候群等のビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究

高田昌彦, 一瀬宏 (東京工業大学)

本研究の目的は、パーキンソン病の発症過程におけるビオプテリンおよびその代謝産物の量的変化を解析することにより、黒質ドーパミン細胞死とビオプテリン代謝の相互関係を明らかにすることであり、一瀬グループと連携して、MPTP 投与によって作製したパーキンソン病モデルザルから、運動障害の発現をモニターするとともに、経時的に脳脊髄液を採取し、ビオプテリン等の含有量とドーパミン細胞の変性・脱落の程度を調べた。

### G) 霊長類脳の転写因子遺伝子発現とその発達に関する研究

大石高生, 檜垣小百合

大脳新皮質の7領野、海馬、被殻および小脳の発達における転写因子遺伝子発現解析を行っている。どの部位でも発現が非常に低いもの、発現変動がほとんどないもの、どの部位でも発達過程で同様な発現変化を示すもの、部位間で発現変化パターンが異なるもの、同一部位の複数サンプルで発現が安定しないものがあった。

### H) 意欲を生み出す神経メカニズムの解明：前頭前野への中脳ドーパミン入力への役割

松本正幸, 高田昌彦

目標を達成して報酬を得よう、あるいは罰を避けようという「意欲」は前頭前野の働きの一つである。最近の研

究は、前頭前野に報酬や罰に対して応答する神経細胞（ニューロン）が存在し、これらのニューロン応答が意欲のコントロールに関与することを示唆している。しかし、意欲に関連した前頭前野の神経活動がどのようなメカニズムによって生じるのかという根源的な問題は未解明のままである。

本研究では、そのメカニズムを明らかにするため、中脳ドーパミンニューロンから前頭前野に伝達される神経シグナルに注目する。ドーパミンニューロンは報酬や罰に関連した情報をコードしており、そのシグナルを前頭前野に伝達することによって、意欲に関連した前頭前野の活動を形成する基盤となっている可能性がある。そこで本研究では、ドーパミンニューロンから前頭前野にどのようなシグナルが伝達されているのか調べることを目的とし、前頭前野が発達したマカク属のサルを実験動物として用いた電気生理実験を計画している。具体的には、認知課題をサルに行わせ、ドーパミンニューロンと前頭前野ニューロンの活動を記録する。認知課題では、課題の難易度や報酬量をパラメータとして操作し、サルの意欲をコントロールする。そして、ドーパミンニューロンと前頭前野の活動を比較することにより、意欲に関わる難易度や報酬量の信号がドーパミンニューロンから前頭前野に伝達されているのか検証する。

平成23年度は、サルが上述の認知課題をおこなえるように訓練し、ドーパミンニューロンから神経活動を記録した。

## <研究業績>

### 原著論文

- 1) Kato S, Kuramochi M, Takasumi K, Kobayashi K, Inoue K, Takahara D, Hitoshi S, Ikenaka K, Shimada T, Takada M, Kobayashi K (2011) Neuron-specific gene transfer through retrograde transport of lentiviral vector pseudotyped with a novel type of fusion envelope glycoprotein. *Hum Gene Ther* 22:1511-1523.
- 2) Masuda M, Miura M, Inoue R, Imanishi M, Saino-Saito S, Takada M, Kobayashi K, Aosaki T (2011) Postnatal development of tyrosine hydroxylase mRNA-expressing neurons in mouse neostriatum. *Eur J Neurosci* 34:1355-1367.
- 3) Matsumoto M, Hikosaka O (2011) Electrical stimulation of the primate lateral habenula suppresses saccadic eye movement through a learning mechanism. *PLoS ONE* 6(10):e26701.
- 4) Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M (2011) Differential architecture of multisynaptic geniculo-cortical pathways to V4 and MT. *Cereb Cortex* 21:2797-2808.
- 5) Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34:1470-1484.
- 6) Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2011) Differential activity patterns of putaminal neurons with inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area in behaving monkeys. *J Neurophysiol* 106:1203-1217.
- 7) Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren Y-R, Nagai M, Hattori N, Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki, H (2011) Parkin-mediated dopaminergic neuroprotection in an MPTP-minipump mouse model of Parkinson's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 70:686-697.
- 8) Yumoto N, Lu X, Henry T, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2011) A neural correlate of the processing of multi-second time intervals in primate prefrontal cortex. *PLoS ONE* 6(4):e19168.
- 9) Nagano M, Oishi T, Suzuki H (2011) Distribution and pharmacological characterization of primate NK-2 tachykinin receptor in the central nervous system of the rhesus monkey. *Neuroscience Letters* 503(1):23-26.
- 10) Shinomiya K, Matsuda K, Oishi T, Otsuna H, Ito K (2011) Flybrain neuron database: a comprehensive database system of the *Drosophila* brain neurons. *Journal of Comparative Neurology* 519(5):807-833.
- 11) Tohno Y, Tohno S, Sato H, Hayashi M, Oishi T, Minami T, Mahakkanukrauh P (2011) Gender differences in the phosphorus content of the sino-atrial nodes and other cardiac regions of monkeys. *Biol Trace Elem Res.* 143(2):871-881.
- 12) Higaki S, Takumi K, Itoh M, Watanabe G, Taya K, Shimizu K, Hayashi M, Oishi T (2012) Response of ER $\beta$  and aromatase expression in the monkey hippocampal formation to ovariectomy and menopause. *Neurosci Res* 72(2):148-54.
- 13) Hiraoka M, Inoue K, Kawano H, Takada M (2012) Localization of papillofoveal bundles in primates. *Anat Rec* 295:347-354.
- 14) Hiraoka M, Inoue K, Ninomiya T, Takada M (2012) Ischaemia in the Zinn-Haller circle and glaucomatous optic neuropathy in macaque monkeys. *Br J Ophthalmol* 96:597-603.
- 15) Ninomiya T, Sanada TM, Ohzawa I (2012) Contributions of excitation and suppression in shaping spatial frequency selectivity of V1 neurons as revealed by binocular measurements. *J Neurophysiol* 107:2220-2231.

### 総説

- 1) 大石高生 (2011) 脳とこころ—脳の進化から考える—椋山人間学研究 7:82-92.
- 2) 木村活生, 山本光利 (2012) 抗 Parkinson 病薬による restless legs syndrome の治療 (解説/特集) 神経内科 (0386-9709) 76(1):67-74.

### 書評

- 1) 高田昌彦 (2011) “アクション” の作動原理を解き明かす前頭葉レビューの傑作. 週刊医学会新聞等.

### 著書 (分担執筆)

- 1) Kato S, Kuramochi M, Kobayashi K, Inoue K, Takada M, Kobayashi K (2011) *Viral Gene Therapy* (ed. Ke Xu) p.450 Intech, Croatia.

- 2) 大石高生 (2011) 「マカクの脳、ためつすがめつ、生き物たちのつづれ織り, 第四巻」 p.29-34 京都大学グローバル COE プログラム.
- 3) 高田昌彦 (2011) 「今、遺伝子改変サルがホット! 生き物たちのつづれ織り, 第五巻」 p.18-24 京都大学グローバル COE プログラム.

#### 学会発表

- 1) Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O (2011) A pallidus-habenula-dopamine pathway transmits both motivational and visuospatial signals. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience (2011/11/12-16, Washington DC, USA).
- 2) Inoue K, Kato S, Kobayashi K, Takada M (2011) Development in pathway-selective gene delivery and neuronal ablation with enhanced retrograde transfer of a modified lentiviral vector in primate brain. The 8th IBRO World Congress Of Neuroscience (2011/07/14-18, Florence, Italy).
- 3) Kimura K, Yokochi F, Okiyama R, Aoki Y, Kawasaki T, Taniguchi M (2011) A case of Myoclonus-Dystonia (DYT-11) improved by bilateral pallidal stimulation. 5th International dystonia symposium (2011/10/20-22, Barcelona, Spain).
- 4) Kimura K, Yokochi F, Okiyama R, Aoki Y, Kawasaki T, Taniguchi M (2011) First report of a patient with Myoclonus-Dystonia (DYT-11) improved by bilateral pallidal stimulation in Japan. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2011/06/05-09, Toronto ON, Canada).
- 5) Matsumoto M, Takada M (2011) Midbrain dopamine neurons represent behavioral relevance in a working memory task. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience (2011/11/12-16, Washington DC, USA).
- 6) Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M (2011) Organization of multisynaptic top-down pathways from frontal cortex to visual areas MT and V4 in macaques. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience (2011/11/12-16, Washington DC, USA).
- 7) Uesaka M, Nishimura O, Uno K, Ueda HR, Oishi T, Imai H, Agata K, Imamura T (2011) Species-specific pseudogene insertions generate cis-acting RNA for promoter demethylation in the macaque. 第 34 回日本分子生物学会年会 (2011/12/16, 横浜).
- 8) 畑中伸彦, 金子将也, 高良沙幸, 高田昌彦, 南部篤 (2011) 運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸および GABA 作動性調節. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/15, 横浜).
- 9) 平田快洋, 宮地重広, 大迫俊二, 今西美知子, 黒田呈子, 高田昌彦 (2011) ラット皮質線条体路の電気刺激によって直接路および間接路ニューロンに c-fos 発現が誘導される. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/15, 横浜).
- 10) 今村拓也, 上坂将弘, 西村理, 大石高生, 今井啓雄, 阿形清和 (2011) マカクザルにおける偽遺伝子由来 promoter-associated noncoding RNA (pancRNA) による種特異的転写活性化. 第 152 回日本獣医学会大会 (2011/09/20, 堺).
- 11) 井上謙一, 額額大輔, 加藤成樹, 小林和人, 南部篤, 高田昌彦 (2011) イムノトキシン神経路標的法によるサル大脳基底核ハイパー直接路の選択的除去. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/15, 横浜).
- 12) 伊佐正, 小島俊男, 肥後範行, 大石高生, 尾上浩隆 (2011) マカクザル運動関連皮質領野における遺伝子発現のマイクロアレイ法による網羅的解析. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 13) 伊藤哲史, 高田昌彦 (2011) ニホンザル聴覚神経核におけるグルタミン酸、GABA、グリシン作動性ニューロンの分布. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/15, 横浜).
- 14) 木村活生, 横地房子, 沖山亮一, 青木寧子, 谷口真, 川崎隆, 磯尾綾子, 石井一彦, 熊田聡子 (2011) ミオクロノスに対する DBS の効果. 第 5 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2011/10, 東京).
- 15) 宮地重広, 平田快洋, 檜垣小百合, 黒田呈子, 宮部貴子, 高田昌彦, 大石高生 (2011) 幼若マカクサル外側前頭前野への皮質—皮質入力. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 16) 村田弓, 肥後範行, 西村幸男, 林拓也, 杉山容子, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆 (2011) 第一次運動野損傷後の把握動作回復に対する運動前野腹側部の関わり. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ (2011/08/23, 神戸).
- 17) 高田昌彦 (2011) サル脳への遺伝子導入手法の開発: 遺伝子治療への応用. 第 28 回日本医学会総会 (2011/04/10, 東京).
- 18) 高田昌彦 (2011) ドーパミン細胞死と抑制する機能分子の遺伝子導入によるパーキンソン病克服のためのアプローチ. 第 26 回日本大脳基底核研究会 (2011/07/02, 箱根).
- 19) 塚元葉子, 磯村宜和, 今西美知子, 塚田稔, 高田昌彦 (2011) ラット海馬/大脳皮質における prototypic afterdischarge 発現の領域特異性. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/15, 横浜).
- 20) 木村活生 (2012) 認知症の薬物治療: エビデンスから考える. 第 11 回高松パーキンソン病シンポジウム (2012/02/13, 高松).
- 21) 高田昌彦 (2012) 前部帯状皮質への上行性痛覚伝導路の構築. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2012/03/27, 甲府).
- 22) 村田弓, 肥後範行, 林拓也, 西村幸男, 杉山容子, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆 (2011) Plastic changes in the ventral premotor area after primary motor cortex lesion in macaque monkeys: possible involvement in functional

compensation of manual dexterity. 41st annual meeting of Society for Neuroscience (2011/11/12-16, Washington DC, USA).

- 23) 二宮太平, 澤村裕正, 井上謙一, 高田昌彦 (2011) マカクザル前頭葉から MT および V4 への多シナプス性入力様式. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 24) 松本正幸, 高田昌彦 (2011) 作業記憶課題におけるドーパミンニューロンの課題関連性応答. 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 25) 小林和人, 加藤成樹, 倉持真人, 小林憲太, 井上謙一, 高田昌彦 (2011) 高頻度逆行性遺伝子導入ベクターの霊長類脳科学への応用. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 26) 倉持真人, 加藤成樹, 小林憲太, 高住賢司, 高原大輔, 井上謙一, 島田隆, 高田昌彦, 小林和人 (2011) 脳機能研究のための神経特異的な高頻度逆行性遺伝子導入ベクターの開発. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/17, 横浜).
- 27) 高原大輔, 平田快洋, 二宮太平, 高田昌彦 (2011) アッサムモンキー (*Macaca assamensis*) における運動野の身体部位局在. 第 34 回日本神経科学大会 (2011/09/16, 横浜).
- 28) 上坂将弘, 西村理, 大石高生, 今井啓雄, 阿形清和, 今村拓也 (2011) マカクザルにおける偽遺伝子由来 promoter-associated noncoding RNA (pancRNA) による種特異的転写活性化. 第 104 回日本繁殖生物学会大会 (2011/09/16, 盛岡).

## 講演

- 1) 木村活生 (2011/07/01) パーキンソン病の原因と外科治療について. 香川県立中央病院神経内科. 高松.
- 2) 松本正幸 (2011/10/14) 脳の報酬系: 外側手綱核とドーパミンニューロンの役割. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. 名古屋.
- 3) 松本正幸 (2011/12/01) 脳の報酬系: 外側手綱核とドーパミンニューロンの役割. 総合研究大学院大学全額教育事業「生命科学リトリート」. 掛川.
- 4) 高田昌彦 (2011/07/08) 遺伝子導入技術によるパーキンソン病の霊長類モデルの開発と遺伝子治療に関する基礎的アプローチ. 北海道大学大学院薬学研究院. 札幌.
- 5) 高田昌彦 (2011/10/08) Novel strategies for primate brain research with neurotropic viruses and viral vectors. 第 59 回国際歯科研究学会日本支部 (JADR) 総会・学術集会. 広島.
- 6) 大石高生 (2011/06/04) サルを学ぶ、サルで学ぶ. 灘高等学校. 神戸.
- 7) 大石高生 (2011/07/12) サルモデルを用いた脳脊髄損傷からの運動機能回復の研究. 青丹学園関西学研医療福祉学院看護学科. 奈良.
- 8) 大石高生 (2011/10/4) 脳とこころ - 脳の進化から考える -. 椋山女学園大学椋山人間学研究センター. 名古屋.
- 9) Takada M (2012/02/22) "Frontiers in Primate Neuroscience Researches", Novel approaches to pathway-selective neuronal manipulation in the primate brain. 霊長類脳科学シンポジウム. 東京.
- 10) 井上謙一, 高田昌彦 (2012/01/14) 霊長類パーキンソン病モデルの作製と同モデルを用いた遺伝子治療研究. 神経疾患のモデル動物研究会. 大阪.
- 11) 木村活生 (2012/01/31) PD と Movement Disorder における姿勢異常: 基礎医学と臨床をつなぐ最近の知見. 横浜パーキンソン病治療研究会 (YPD). 横浜.
- 12) 二宮太平 (2012/01/06) マカクザルの MT および V4 への多シナプス性入力様式. 自然科学研究機構生理学研究所. 岡崎. 平成 23 年度生理学研究所研究会.

## 遺伝子情報分野

### <研究概要>

#### A) ゲノム不毛遅滞 (RCRO) の進化と意義

平井啓久, 古賀章彦 (ゲノム多様性分野), 平井百合子 (技能補), 鶴殿俊史 (熊本サンクチュアリ), 松林清明 (名誉教授)

RCRO の構成要素のひとつであるサブターミナルサテライト (StSat) をクローン化し、詳細な FISH 解析をおこなった。チンパンジー 43 個体の染色体を解析し、変異の状況を明らかにした。減数分裂精母細胞の染色体ブーケとの関連から RCRO の存在意義を議論し、論文としてまとめた。

#### B) テナガザル類の多様性と系統生物地理学

平井啓久, スダラス・バイチャロエン (タイ動物園協会, カセサート大学), イスラト・ジャハン (大学院生), 古賀章彦 (ゲノム多様性), 平井百合子 (技能補), 松井淳 (人類進化モデル研究センター研究員)

ミトコンドリアゲノム全塩基の解析から、*Hoolock hoolock* を加えてテナガザル 4 属の分子系統分岐を明らかにした。シアマンの染色体末端に存在するヘテロクロマチンの DNA を解析し、4 属においてそれぞれ特異的な染色体上分布パターンを呈することを明らかにした。セントロメアとテロメア周辺のヘテロクロマチンの形成に関わる DNA の関連性について解析した。