

- 3) 林基治 (2003) 霊長類の脳にみる神経発達と加齢の分子基盤. 慶応義塾大学21世紀人文科学COEプログラム (2003年12月, 東京).

○遺伝子情報分野

竹中修・平井啓久・中村伸・浅岡一雄

<研究業績>

A-1) タンザニアに生息するチンパンジーの遺伝的変異の研究

田代靖子 (日本学術振興会特別研究員)・田中 (上野) 寛子 (非常勤研究員)・竹中修
タンザニアで採集したチンパンジーの非侵襲的資料を用いて, 個体群間・個体群内の遺伝的変異を分析した. また, ヒトDNAが混入した試料を分析する方法を開発した.

A-2) DNA分析による大型類人猿の地域変異性

竹中修・田中 (上野) 寛子 (非常勤研究員)・水野徳子 (技術補佐員)
体毛糞などの非侵襲的な試料を用いミトコンドリア D-Loop の解析を進めた. 対象はコンゴ民主共和国カフジ群とイテベロ群である. ハプロタイプからこれらの両群ではメスの遺伝的交流がまれであることが解った.

A-3) MHC 遺伝子解析によるニホンザルの繁殖構造の解明

田中 (上野) 寛子 (非常勤研究員)・竹中修
ニホンザルの配偶者選択と主要組織適合性抗原複合体 (MHC) 遺伝子型多型との関係を明らかにする目的で, MHC 遺伝子を分析した.

B-1) 霊長類の染色体進化に関する研究(1) チンパンジーのゲノム不毛地帯 (RCRO) の特性

平井啓久・松林清明 (人類進化モデル研究センター)
チンパンジーの染色体に, テロメア配列, 次端部反復配列, および転移性反復配列からなる種特異的な複合領域 (RCRO と命名) があることを発見した. 加えて, その領域が与える減数分裂の染色体行動への影響を解析した.

B-2) 霊長類の染色体進化に関する研究(2) ヒトとチンパンジーにおける核小体形成部位の不活性化機構

Zavala-Guillen, A.K. (大学院生)・平井百合子 (技能補佐員)・平井啓久
ヒトとチンパンジーの核小体形成部位 (NOR) の不活性化を比較したところ, ヒトでは rDNA を消失する変異が有意に多く, 一方チンパンジーでは遺伝子の発現抑制の変異が有意に多いことが明らかになった. 遺伝子抑制は DNA のメチル化とヘテロクロマチンの位置効果による遺伝子沈黙によるものであった.

B-3) 霊長類の集団遺伝学的研究(1) アジルテナガザルの亜種分化に関わる総合調査

平井啓久・田中洋之 (集団遺伝分野)・Hery Wijayanto, Dyah Perwitasari-Farajallah (ボゴール農科大学)・平井百合子 (技能補佐員)

新たに見つかったアジルテナガザルの第8・9染色体間全腕転座 (WAT8/9) 変異の地理的分布を調査するために、インドネシアのスマトラ島とボルネオ島カリマンタン州において、出自の明確な個体の血液試料を収集した。WAT8/9 はスマトラに生息する集団に特異的である、という以前の推測をより明確なものにした。また、44本の染色体をもつテナガザル亜属のC-バンド特性を明らかにした。

B-4) 霊長類の集団遺伝学的研究(2) アジルテナガザルおよびミューラーテナガザルのマイクロサテライト DNA 解析

早野あづさ (非常勤研究員)・田中洋之 (集団遺伝分野)・平井啓久

アジルテナガザルの亜種分化に関する研究の一環として、インドネシアスマトラ島およびボルネオ島カリマンタン州で採集されたテナガザルの DNA サンプルを用いて、マイクロサテライト DNA の多型を解析した。ヒトまたはニホンザルで多型が報告されているマイクロサテライト遺伝子をスクリーニングした結果、テナガザルにおいても中～高程度の多型性が認められ、遺伝子型判定に利用可能な 12 遺伝子座を見いだした。

B-5) 霊長類の集団遺伝学的解析(3) チャイロキツネザルの集団生物学

田中美希子 (大学院生)・田中洋之 (集団遺伝分野)・平井啓久

マダガスカル共和国ベレンティ私設保護区のチャイロキツネザル種間雑種集団の遺伝的特性を調べるため、現地調査を行い、捕獲ならびに試料採集を行った。また、ナハンポアナ保護区およびキリンディ森林保護区にて、雑種集団の基礎になったとされるチャイロキツネザルを捕獲し、試料採集をおこなった。

C-1) 霊長類でのバイオメディカル研究

中村伸・光永総子 (教務補佐員)・山内英典 (技能補佐員)

サルでの実験モデルあるいは自然発症モデルを利用した以下のバイオメディカル研究を展開している。

i)アレルギー：サルでのスギ花粉アレルギーモデルを作出し、サル IgE 抗体測定法の確立および抗体治療の分子基盤の検討を進めている(佐藤崇 (受託研修員)らとの共同)。

ii)高脂血症/動脈硬化：OVX-サルでの高脂血症/動脈硬化モデルを作出し、その発症機序やダイズ成分の治療効果を炎症因子、脂質代謝酵素およびアディポサイトカインを中心に遺伝子およびタンパク質レベルで解析している。(林隆志 (イナリサーチ/INARP)らとの共同)。

iii)病態モデル：胃上皮性ガン、白皮症および糖尿病 (type 2) の自然発症サルを見出し、これらの免疫組織化学的解析と遺伝子発現解析から病態特性と発症機序を検討している (板垣伊織 (イナリサーチ/INARP)らとの共同)。

C-2) 霊長類機能遺伝子の網羅的発現プロファイルに関する研究

中村伸・光永総子 (教務補佐員)・山内英典 (技能補佐員)

霊長類の機能遺伝子発現プロファイル解析の一環として、免疫応答に関与するサイトカイン、コレステロール代謝系、凝固・炎症因子およびアディポサイトカイン遺伝子群の発現プロファイルを、DNA Chip および Real Time PCR で検討している。(Jeong A-Ram (釜山大学大学院生)も一部参加)

C-3) サルBウイルスおよび関連ヘルペスウイルスに関する研究

光永総子(教務補佐員)・中村伸

Bウイルス-SPFサルの創出を目指して、DNAワクチンの実用化試験を進めている(林隆志(イナリサーチ/INARP)らとの共同)。また、新生仔・乳幼仔におけるBウイルスと関連ヘルペスウイルス(EBウイルス、CMウイルス)との感染特性の比較検討も進めている(藤本浩二(予防衛生協会)らとの共同)。

C-4) 組織因子(Tissue Factor: TF, CD142)に関する分子細胞生物学的研究

中村伸・岡田真紀(技能補佐員)

TF遺伝子の新たな発現制御機序として、プロモーターおよびイントロン領域におけるDNAメチル化およびDNAase hypersensitive site等の関与を検討した。さらに、これまで知られていなかった好中球でのTF発現について明らかにした。

D-1) マカクザル胎児における発現遺伝子の研究

浅岡一雄・脇田真清(行動発現分野)・鈴木樹理(人類進化モデル研究センター)・釜中慶朗(人類進化モデル研究センター)・西村剛(系統発生分野, 非常勤研究員)・飯田景子(技術補佐員)・渡邊邦夫(野外観察施設)

ニホンザル胎児よりmRNAを調製して発現遺伝子の完全長cDNAライブラリーを作製し塩基配列を比較した。高頻度に発現しているクローンについて完全長の塩基配列解析を行った。この遺伝子を用いてDNAマイクロアレイ作製し、胎児における遺伝子発現の特徴を研究した。

D-2) 環境化学物質ダイオキシンの霊長類影響の研究

浅岡一雄・飯田景子(技術補佐員)・井上稔(新日本科学)

内分泌攪乱性の疑われているダイオキシンについて霊長類への影響を研究した。体内の多くの臓器に移行が認められるとともにCYP1A1が増加していた。取り込み量の多くみられた乳部について遺伝子の発現を調べたところ16個の遺伝子の亢進と17個の遺伝子の抑制が検出された。結果の一部を国際学会において発表した。

D-3) サルにおける味覚嫌悪条件づけの研究

浅岡一雄・飯田景子(技術補佐員)・室山泰之(野外観察施設)

サルにおいて味覚嫌悪づけに有効であった桂皮酸アミドについて経口投与による効果を比較研究した。

<研究業績>

◇原著論文

- 1) Go, Y., Satta, Y., Kwamoto, Y., Rakotoarisoa, G., Randrianjafy, A., Koyama, N., Hirai, H. (2003) Frequent segmental sequence exchanges and rapid gene duplication characterize the MHC class I genes lemurs. *Immunogenetics* 55: 450-461.
- 2) Hamada, Y., Hayakawa, S., Suzuki, J., Watanabe, K., Ohkura, S. (2003) Body fat and its seasonality in Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). *Mammal Study* 28: 79-88.

- 3) Hanya, G., Matsubara, M., Sugiura, H., Hayakawa, S., Goto, S., Tanaka, T., Soltis, J., Noma, N. (2004) Mass mortality of Japanese macaques in a western coastal forest of Yakushima. *Ecological Research* 19(2): 179-188.
- 4) Hirai, H., Mootnick, A., Takenaka, O., Suryobroto, B., Mouri, T., Kamanak, Y., Katoh, A., Kimura, N., Katoh, A., Maeda, N. (2003) Genetic mechanism and property of a whole-arm translocation (WAT) between chromosomes 8 and 9 agile gibbons (*Hylobates agilis*). *Chromosome Research* 11: 37-50.
- 5) Hirano, M., Ding X, ., Tran HT.T., Li, T., Takeda, N., Sata, T., Nakamura, S., Abe K. (2003) Prevalence of Antibody against Hepatitis E Virus in Various species of Non-Human primates: Evidence of Widespread Infection in Japanese Monkeys(*Macaca fuscata*). *Jpn.J. Infect. Dis.* 56: 8-11.
- 6) Itoh, M., Kondo, M., Kojima, C., Jin, W., Watanabe, G., Taya, K., Hayashi, M., Shimizu, K. (2003) Inhibin B is the major form of inhibin secreted from testes in male Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Primates* 44: 253-257.
- 7) Iwase, M., Satta, Y., Hirai, Y., Hirai, H., Imai, H., Takahata, N. (2003) The amelogenin loci span an ancient pseudoautosomal boundary in diverse mammalian species. *Proceeding National Academy of Science of USA* 100(9): 5258-5263.
- 8) Kondo, M., Kojima, C., Watanabe, G., Shimizu, K., Itoh, M., Udono, T., Taya, K. (2003) Endocrinologic comparison of activin A secretion during pregnancy and early lactation in Japanese monkeys, Chimpanzees, and Humans. *Endocrine* 22(3): 239-243.
- 9) Kondo, M., Kishi, H., Kojima, C., Jin, W., Suzuki, J., Shimizu, K., Itoh, M., Ohkura, S., Tsukamura, H., Maeda, K., Watanabe, G., Taya, K. (2003) Lactation-associated infertility in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) during the breeding season. *Zoo Biology* 22: 65-76.
- 10) Nakamura, S., Mitsunaga, F., Okada, M., Jeong, A., Hayashi, T., Perez, R., Carrasco, R., Nakagawa, H. (2003) Phytomedical Effect of Soy Protein and Soy Isoflavone of Hypercholesterolemia and/or Atherosclerosis: Its Molecular Pathophysiological Mechanism in Monkeys. *Soy Protein Research* 6: 57-62.
- 11) Ohta, S., Wada, H., Nakazaki, T., Maeda, Y., Nobori, T., Shiku, H., Nakamura S., Nagakawa O., Furuya Y., Fuse H. (2003) Expression of tissue factor is associated with clinical features and angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res.* 22:2991-2996
- 12) Shimizu, K., Udono, T., Tanaka, C., Narushima, E., Yoshihara, M., Takeda, M., Tanahashi, A., van Elsacker, L., Hayashi, M., Takenaka, O. (2003) Comparative study of urinary reproductive hormones in great apes. *Primates* 44: 183-190.
- 13) Sase, T., Wada, H., Nishioka, J., Abe, Y., Gabazza, E., Shiku, H., Suzuki, K., Nakamura, S., Nobori, T. (2003) Measurement of tissue factor messenger RNA levels in leukocytes from patients in hypercoagulable state caused by several underlying diseases. *Thromb. Haemost.* 89: 660-665
- 14) Taguchi, T., Akimaru, K., Hirai, H., Hirai, Y., Mwenda, J., Yuri, K. (2003) A useful probe for analyzing Y chromosome evolution of the Old World monkey generated by chromosome microdissection. *Chromosome Research* 11: 147-152.
- 15) Yi, J., Kim, T., Huh, J.-., Nakamura, S., Takenaka, O., Lee, W., Hyun B-H., Kim H-S. (2003) Endogenous retrovirus HC2 pol fragments in the squirrel monkey: expression, evolution, and phylogeny. *Arch. Virolo.* 148: 2257-2265.
- 16) Yu, S.S., Takenaka, O. (2003) Molecular cloning, structure, and testis-specific expression of MFSJ1,a

member of the DNAJ protein family, in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 301: 443-449.

◇総説

Nakamura, S., Imamura, T., Okamoto, K. (2004) Tissue factor in neutrophils (polymorphonuclear leukocytes)- Yes. *Journal of Thromb Haemost* 2: 214-217.

◇報告

- 1) 浅岡一雄 (2003) サルのトキシコゲノミックスー環境物質ダイオキシンの霊長類への影響解析. *Endocrine Disrupter News Letter* 6(2): pp.5.
- 2) 浅岡一雄 (2003) 京大ーサル胎児の DNA チップ試作, 環境ホルモン研究に. *日経バイオテク* 2003.4.28: pp.27.
- 3) 浅岡一雄, 飯田景子, 安田峯生, 久保田俊一郎, 渡辺邦夫 (2004) ダイオキシンのサルへの曝露および日本の汚染量の解析によるヒトの健康影響への外挿. 平成 15 年度科学研究費補助金 (特定領域研究 (1)) 内分泌攪乱物質の環境リスク 研究成果報告書 : p.38-39.

◇学会発表等

- 1) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Nishimura, T., Wakita, M., Ohba, M., Okamura, H., Kubota, S. (2003) Comprehensive analysis of gene expression in monkey tissues and development of DNA microarray for the detection of environmental chemical affection. The 5th International Workshop on Advanced Genetics (Jun. 2003, Yokohama, Japan) Abstracts : pp.119.
- 2) Asaoka, K., Iida, H., Kamanaka, Y., Suzuki, J., Watanabe, K., Mori, C., Ishikawa, Y., Kawashima, S. (2003) cDNA cloning and microarray development of genes expressed in Macaca monkey embryo. The 5th International Workshop on Advanced Genetics (Jun. 2003, Yokohama, Japan) Abstracts : pp.120.
- 3) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., Kubota, S. (2003) Gene expression disorder in various tissues in rhesus monkeys treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection. 23rd International Symposium on Halogenated Organic & Persistent Organic Pollutants (Aug. 2003, Boston, U.S.A).
- 4) Asaoka, K., Watanabe, K. (2003) Phylogenic properties and dioxin related disruption of genes expressed in macaque monkeys. *Eco Toxic Genomics Symposium* (Oct. 2003, Okazaki, Japan) Abstracts : pp.16.
- 5) Asaoka, K., Iida, H., Kamanaka, Y., Nishimura, T., Wakita, M., Suzuki, J., Watanabe, K., Ishikawa, Y., Kawashima, S., Mori, C., Yasuda, M., Kubota, S. (2003) Gene expression resemblance between Macaca monkey and human, and its application for environmental toxicogenomics. Fifth AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Oct. 2003, Kyoto, Japan) AIMECS 03 Abstracts : pp.179.
- 6) Imamura, T., Nakamura, S. (2003) New Functions of Neutrophils in an Inflammation: Tissue Factor Expression, Clotting Induction and Elastase-Mediated Fibrinolysis. XIX International Congress of Thrombosis & Haemostasis (Jun. 2003, Birmingham, England).
- 7) Kubota, S., Ihara, T., Nishida, Y., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Iida, H., Asaoka, K. (2003) Effect of 2,3,7,8-TCDD on gene expression in tissues in Rhesus monkeys. 第 6 回日本内分泌攪乱化学物質学会年会 (2003 年 12 月, 仙台市) 講演要旨集 : pp334.

- 8) Nakamura, S., Huh, J., Ito, M. (2003) Androgen Receptor-Mediated Suppression of Tissue Factor Gene Expression in Male Reproductive Organs. XIX International Congress on Thrombosis & Haemostasis (Jun. 2003, Birmingham, England).
- 9) Nakamura, S., Imamura, T., Okamoto, K. (2004) Tissue Factor Expression in Neutrophils at Inflammatory Sites: Linkage between Clotting and Fibrinolysis. XVI International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis (Mar. 2004, Melbourne, Australia).
- 10) Nakamura, S., Okada, M., Huh, J. (2003) Non-Methylated Status of Promoter CpG Island in Human Tissue Factor Gene. XIX International Congress on Thrombosis & Haemostasis (Jun. 2003, Birmingham, England).
- 11) Shimizu, K., Udono, T., Tanaka, C., Narushima, E., Yoshihara, M., Takeda, M., Tanahashi, A., van Elsacker, L., Hayashi, M., Takenaka, O. (2003) Non-invasive measurements of reproductive cycle in non-human primates. 4th European Conference of Mammalogy (Jul. 2003, Brno, Czech Republic).
- 12) 浅岡一雄, 飯田景子, 釜中慶朗, 鈴木樹理, 西村剛, 脇田真清, 渡辺邦夫, 石川雄一郎, 森千里, 安田峯生, 久保田俊一郎 (2003) マカクサルの発現遺伝子マイクロアレイを用いたダイオキシン影響解析. 第26回日本分子生物学会年会 (2003年12月, 神戸). 講演要旨集 : pp680.
- 13) 浅岡一雄, 飯田景子, 渡辺邦夫, 鈴木樹理, 脇田真清, 西村剛, 郷田浩志, 安田峯生, 久保田俊一郎 (2003) 焼却場などの周辺大気汚染とサルモデルによるモニタリング方法の構築. 第6回日本内分泌攪乱化学物質学会年会 (2003年12月, 仙台). 講演要旨集 : pp429.
- 14) 浅岡一雄, 飯田景子, 釜中慶朗, 渡辺邦夫, 鈴木樹理, 西村剛, 脇田真清, 大場光芳, 岡村浩, 久保田俊一郎 (2004) 環境化学物質の組織に与える影響と癌疾患の検査用マイクロアレイの開発. 日本薬学会第124年会 (2004年3月, 大阪). 講演要旨集 : 29[P2]II-376.
- 15) 飯田景子, 釜中慶朗, 鈴木樹理, 脇田真清, 西村剛, 渡辺邦夫, 森千里, 浅岡一雄 (2003) ヒトとマカクサルに発現する遺伝子の類似性を用いたエコトキシコゲノミクス. 第6回日本内分泌攪乱化学物質学会年会 (2003年12月, 仙台). 講演要旨集 : pp428.
- 16) 伊藤麻里子, 清水慶子, 林基治, 児嶋千尋, 渡辺元, 田谷一善 (2003) オスマカクサル精巣における内分泌攪乱物質の影響. 第19回日本霊長類学会大会 (2003年6月, 仙台).
- 17) 川本芳, 平井啓久, 竹中修, Bambang, S. (2003) ミトコンドリア DNA 塩基配列から推定した lar-グループテナガザルの系統関係. 第19回日本霊長類学会大会 (2003年7月, 仙台).
- 18) 田代靖子, 田中一上野寛子, Tanaka-Ueno, H., 竹中修, Takenaka, O. (2003) 制限酵素を利用した目的 DNA 断片の獲得. 第19回日本霊長類学会大会 (2003年6月, 仙台).
- 19) 中村伸, 岡田真紀, 石橋敏幸 (2003) Tissue Factor(CD142)遺伝子の DNA メチル化の解析. 第26回日本血栓止血学会 (2003年11月, 東京).
- 20) 室山泰之, 田中俊明, 杉浦秀樹, 藤田志歩, 飯田景子, 浅岡一雄 (2003) ニホンザルにおける嫌悪条件付け-桂皮酸アミドを利用した経口投与の可能性-. 日本哺乳類学会2003年度大会 (2003年9月, 盛岡).

◇講演

- 1) 中村伸 (2003) サルの花粉症. 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム (2003年5月, 横浜).
- 2) 中村伸 (2004) 好中球における Tissue Factor(CD142)発現. 第3回静脈血栓研究会・特別講演 (2004年2月, 東京).

◇特許

1) 中村伸 (2003) サル胎仔への遺伝子導入法. 発明者・中村伸, 出願者・京都大学, 特願 2003-151839.

附属施設

○ニホンザル野外観察施設

渡邊邦夫 (施設長兼任)・室山泰之・田中俊明 (教務補佐員)

<研究概要>

近年野生ニホンザルの人里への接近と農作物被害の増加が全国各地から報告されるようになり、日本固有種であるニホンザルの保護・管理に対する取り組みの必要性が指摘されている。このような情勢の中、本施設では、ニホンザル個体群や生息環境の変化を把握することが保護・管理を考える上で不可欠であるとの認識に立ち、基本的な生態学的資料を各地で継続的に収集する体制を整えることを長期的な目標として研究活動をおこなっている。また、野生ニホンザルの保護・管理にかかわる研究にも積極的に取り組んでいる。

例年どおり、各研究林でおこなわれている長期的な調査にスタッフができるだけ参加し、各地での研究活動の現況の把握に努めた。具体的には、屋久島西部林道地域でのニホンザル生息調査がおこなわれた。また、保護・管理に直接かかわる活動としては、被害管理のための基礎的調査および実験などがおこなわれた。

現在の施設運営は、下北・屋久島・幸島の3研究林・観察ステーションに重点をおいておこなっている。上信越・木曽研究林での研究活動については、保全生物学・野生動物管理学分野への取り組みとも相まって、将来の新たな形での再編成を模索しているところである。

2003年度の各地ステーションの状況は、次の通りである。

1. 幸島観察所

幸島では1953年に餌付けが成功して以来、全頭個体識別に基づいた群れの長期継続観察が行われている。前年の環境の厳しさを反映してか、2003年の出産はわずか2頭であった。そして10頭が死亡した。2004年3月末の時点での総個体数は、マキグループ約10頭を含め、84頭である。主群では近年になって幸島に当初から存在した家系毎の個体数に、大きなちがいが生まれてきている。大半の個体がサンゴ家系の個体で占められるようになり、他の家系の子孫はいつ途絶えてもおかしくない状態にある。すでにアオメの家系はメスがなくなり、ハラジロの家系やノリの家系にはそれぞれメスがわずかに1頭が残るのみ、ナミ家系、ナツ家系もコドモを含めてメスは3頭だけである。第1位オスであるホタテ(ウメの妹ウツギの子)以下、群れの主たるオスたちも優位家系出身の兄弟で占められている。こうした変化は50年の歴史を経てようやく顕在化してきたもので、今後の動向は注意深く追跡される予定である。

今年度は森明雄(京大・霊長研)によって成長遅延の研究が継続された。串間市による幸島サル生息地保護対策委員会では幸島内の整備や保全策についての検討が行われ、管理計画の見直しが進められている。また三戸サツエ氏の資料と写真の整理作業が済み、現在その保存と公開のための準備が行われている。