

学的視点から研究を行ってきた。これまで、齧歯類を用いた実験において、海馬依存性の長期記憶形成効率に概日リズムがあることを確認し、申請者が見いだした K-Ras 制御タンパク質 SCOP (SCN circadian oscillatory protein)/PHLPP という分子が概日時計と脳高次機能を結びつける鍵因子である可能性を示す結果を得てきた (Shimizu et al. *Cell* 2007)。本研究では、ヒトにより近い脳構造・回路を持つサルを用いて、SCOP を中心に概日時計と脳高次機能との関係を明らかにすることを目的とする。齧歯類では不可能であった情動非依存性の記憶効率の日内リズム・サーカディアンリズムの解析に取り組むために、SCOP shRNA 発現ウイルスを使って部位特異的に SCOP の発現を抑制し、時計と記憶を結びつける鍵因子としての機能を評価することに着手した。効率よくサルの脳内で shRNA を発現させるため、アカゲザルの U6 pol III promoter を単離し、SCOP shRNA 発現ウイルスベクターに組み込んだ。作成した shRNA 発現プラスミドは COS7 細胞中の SCOP 量を減少する事を確認した。次年度は、この shRNA 発現レンチウイルスをサルの海馬に投与し、SCOP のノックダウンを確認するとともに記憶効率の測定を行う予定である。

A-5 ゲノムによる霊長類における脳機能の多様性の解明

橋本亮太 (大阪大・院・連合小児発達学研究所), 安田由華 (大阪大・院・医学系研究科・精神医学教室), 山森英長 (大阪大・院・医学系研究科・分子精神神経学) 所内対応者: 今井啓雄

統合失調症、双極性障害、うつ病などの精神疾患に関連することがすでに知られているリスク遺伝子である COMT、BDNF、DISC1 について、ヒトとサルで多型解析を行った。COMT (catechol-o-methyltransferase gene) は、ドーパミンの代謝酵素であり、COMT には機能的遺伝子多型 (Val158Met) があることが知られている。Val 多型は Met 多型と比較してドーパミンを代謝する酵素活性が高いことから、ヒトの前頭葉において Val 多型では Met 多型よりドーパミンが多く代謝され、ドーパミン量が低下することが想定される。そこで、統合失調症において障害されていることが知られている前頭葉課題である WCST を行い、Val 多型を持つと Met 多型を持つものより WCST の成績が低いことを見出した。さらに、前頭葉機能効率を fMRI にて測定し、Val 多型を持つものではその効率が悪いことを示した。最後に、遺伝子関連解析により、Val 遺伝子多型は統合失調症のリスクとなることを報告している。すなわち COMT 遺伝子の Val 多型は Met 多型と比較して COMT 酵素活性が高く、その結果、前頭葉のドーパミン量が低下し、前頭葉機能効率が悪くなり、統合失調症のリスクとなるということである。ヒト以外ではニホンザルとアカゲザルで多型解析を行った結果、ニホンザルに特異的な遺伝子多型が発見された。この変異はアミノ酸の性質を変える置換を伴うため、タンパク質の機能に影響を与えることが示唆される。

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) は、神経発達・神経可塑性・神経保護に重要な役割を果たす代表的な神経栄養因子である。この分子は、精神疾患の中でも特に双極性障害やうつ病との関わりが深いことがよく知られている。BDNF は精神疾患との関連だけではなく、記憶を中心とする認知機能と関連することが、ヒトと動物の双方の研究から明らかにされてきた。特に BDNF の Val66Met 多型の Met 型よりも Val 型が記憶力が高く、Met 型の蛋白はシナプスへの分泌異常が認められる。サルについて多型解析を行った結果、遺伝子多型は全く認められなかった。

DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1) はスコットランドの統合失調症やうつ病の多発家系において見出された遺伝子である。神経発達における皮質の形成や神経細胞の遊走などに関わっていることが知られている。この Ser704Cys 多型が ERK シグナルを調節する機能多型であり、脳構造の脆弱性を介してうつ病のリスクになることが示されている。サルではニホンザルにおいてエクソン 1、3、4、5、9 に特異的な遺伝子多型が見いだされた。

A-6 行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明

星英司 (東京都医学総合研究所・前頭葉機能プロジェクト) 所内対応者: 高田昌彦

霊長類で大きく発達した前頭連合野が目的指向的行動において中心的な役割を果たすことが示されてきている。目的試行的行動の代表例である条件付き視覚運動変換課題では、呈示された視覚物体を知覚して、それに連合された運動を選択・実行する必要がある。一見単純な行動であるが、知覚と運動を柔軟に連合するため、複数の脳システムにまたがる複雑な情報処理が要求される。この課題においては、前頭連合野のうち前頭前野腹外側部 (vIPFC) と運動前野背側部 (PMd) が必須であることが示されているが、これらの間には直接投射が存在しないことが分かっている。そこで、vIPFC と PMd の間には複数のシナプスを介した投射があるという仮説のもとに解剖学的研究を実施した。同一個体において、PMd へ逆行性トレーサーを注入し、vIPFC へ順行性トレーサーを注入したところ、前頭連合野の背側部と腹側部における複数の領域において、PMd へ投射する細胞の分布と vIPFC 細胞の神経終末の分布に重なりがあることが明らかとなった。従って、こうした介在領域を含めた前頭連合野内のネットワークが、目的指向的行動において重要な役割を果たすことが示唆された。

A-7 現生および考古遺跡出土ニホンザルの骨形態変異に関する研究

姉崎智子 (群馬県立自然史博物館) 所内対応者: 高井正成

ニホンザル (*Macaca fuscata*) 形態的特徴について大分県、島根県、福井県、新潟県、長野県、山梨県、神奈川県、千葉県、秋田県の現生資料と、鹿児島県、山口県、愛媛県、神奈川県、福井県、長野県、千葉県の考古資料を比較し、時空間的変異を検討した。比較に用いた項目は下顎小白歯・大白歯の頬舌径である。その結果、現生資料と考古資料にみられる地理的変異に大きな違いは、福井県を除いて認められないことが示された。また、骨格と臼歯サイズの地理的変異には異なる傾向が認められることが指摘されていることから、身体計測データと骨格、臼歯

サイズの相関を検討する必要がある。2011年度は、2010年度に引き続き、群馬県で捕殺されたサル20個体を剖検し、データ整備・骨標本化・計測を行った。

一部の成果については、日本霊長類学会（於 犬山市 2011.7.16-7.18）において、発表した。（題目：考古遺跡から出土するニホンザル化石について）

A-8 霊長類椎骨の外部形状と内部構造の統合解析

東華岳（岐阜大・医） 所内対応者：西村剛

椎骨の外部形態と内部構造が力学的に複雑に絡み合うことにより椎骨の骨強度が保持されている。本研究は、椎骨の構造特性を解明するため、霊長類椎骨の外部形態（高さ、幅、深さ、断面積）と内部構造（内部にある海綿骨の三次元微細構造）の定量解析を行なった。3歳から26歳までのニホンザル81個体（おす38頭、めす43頭）の第3腰椎の乾燥骨標本をマイクロCTで観察し、画像解析ソフトウェアを用いて、腰椎椎体の高さ、幅、深さ、断面積を測定し、椎体の内部にある海綿骨の骨量（BV/TV）と骨密度の計測を行なった。その結果、ニホンザル腰椎椎体の高さは加齢に伴い低くなり、椎体の幅は加齢とともに増加した。椎体の幅/高さの割合は加齢とともに増加した。加齢による椎体深さの有意な変化は認められなかった。椎体の断面積は、椎体の幅の同様に加齢とともに増加した。椎体内部にある海綿骨の骨量と骨密度は加齢にしたがって低下した。椎体の幅/高さの割合と椎体内部にある海綿骨の骨量、または骨密度との間に有意な負の相関関係を示した。これらの結果は、椎体の幅/高さの割合は椎体内部の骨量を表す指標の妥当性を見出した。現在、他の哺乳動物と比較検討し、ヒトにおける加齢性骨粗鬆症の発症機序の解明を目指す。

A-9 行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明

南部篤（自然科学研究機構・生理研・生体システム）、畑中伸彦、知見聡美、額嶺大輔、高良沙幸（自然科学研究機構・生理研） 所内対応者：高田昌彦

大脳基底核と大脳皮質はループ回路を形成し、運動をはじめとして、思考などの高次機能や情動などもコントロールしていると考えられている。これらのメカニズムを明らかにするためには、大脳皮質の各領域から出発した情報が、大脳基底核のどの領域で処理されているのかを丹念に追う必要がある。今回は、とくにサル大脳皮質の運動関連領域（一次運動野、補足運動野、運動前野）から大脳基底核の入力部（線条体、視床下核）への投射様式を、解剖学的方法により調べた。その結果、大脳皮質一次運動野は、線条体の外側部に投射するのに対し、補足運動野からの投射は、内側部に終止することがわかった。次に、このような線条体の領域からニューロン活動を記録すると、運動に際し、それぞれ異なった発射パターンを示すことがわかった。すなわち随意運動は、それぞれ異なった情報を担う複数の大脳皮質—大脳基底核ループによってコントロールされていることが示唆された。今後は、これ以外の高次領域から大脳基底核への投射様式についても調べていきたい。

<論文発表>

Takara S, et al. (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

<学会発表>

畑中伸彦、ほか (2011/09/15) 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（横浜）

A-10 旧世界ザルの変異性と進化に関する多面的アプローチ：ニホンザルの洞窟利用と化石化過程

柏木健司（富山大・院・研究部・理学）、瀬之口孝孝（富山大・院・教育部・理学）、阿部勇治（多賀町博） 所内対応者：高井正成

計画研究「旧世界ザルの変異性と進化に関する多面的アプローチ」の一環として、富山県東部黒部峡谷のサル穴（鍾乳洞）から産するニホンザル化石を対象に、その化石化過程（タフォノミー）の検討を、2009年11月から進めている。そして、ニホンザル化石のタフォノミーを具体的に議論する上で、3段階の個別研究を踏み、それらを総合議論する必要がある。即ち、1) サル穴の洞内形状記載、2) 現生ニホンザルによる糞の産状記載、そして3) ニホンザル化石の産状および古生物学的記載、である。2012年度の共同研究では、最初の二段階までのデータをまとめ、論文として投稿（受理・査読中）するに至っている。

研究概要は、以下のようにまとめられる。サル穴は、測線総延長で100mを超える堅横複合型洞窟で、洞から20mの横穴を介して堅穴に連結する。ニホンザル化石は、横穴中の支洞奥と堅穴の直前、そして堅穴中の4箇所で見られ、これら全6個体は全て完全な暗黒の空間で産した。化石の産状に基づくと、原地性ないし準原地性の化石であることは間違いなく、ニホンザルは横穴に自ら入り込み、何らかの理由で堅穴に落ちて化石化したものとの推論が導き出される。その後、横穴中に現生ニホンザルによる多量の糞を見出し、2010年度冬季に防寒目的として洞窟を利用した際に排泄された糞であるとの議論を展開した。また、積雪量の増減がニホンザルの洞窟利用を規制している点を、ここ数年の積雪量変化に基づいて議論した。既に測定済みであるニホンザル化石の炭素14年代値を考慮すると、弥生時代前期にはニホンザルによる洞窟利用は生態として確立していたと判断される。そして、堅穴中のニホンザル化石は、冬季に洞窟に入り込んだニホンザルが、何らかの理由で落ち込んで化石化したものとの議論が可能である。