

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