

本研究では、ぶら下がりや精密把握と手指の骨格構造との関連を検討するため、霊長類の手指骨格およびMP・PIP・DIP関節の屈曲筋の構造解析を行っている。我々はメビウス変換に関連したcross-ratioを拡張し、連続した4つの長さを扱えるtriple-ratioを用いたところ、中手骨および指節骨長から求められたtriple-ratioにより霊長類が樹上性、半樹上性および地上性に分類できることを示してきた。そこで、triple-ratioが把握機能を表す指標となり得ると考え、今年度はぶら下がりの機能に有利な手指骨格構造との関連を解析するため、樹上性霊長類のテナガザルとクモザルの前肢の解剖およびMR撮影を行った。撮影には7TのMRI装置と自作コイルを用いた。MP,PIP,DIP関節の屈筋腱の描出を目的として、現在コイルや撮影条件の調整を行っており、浅・深指屈筋腱、背側骨間筋腱が描出可能となっている。引き続き、各関節角度における屈筋腱などの立体的位置関係を描出し、指骨の関節中心間距離および屈筋腱のモーメントアーム長を求めて力学計算を行うことにより、ぶら下がり把握に適した手指のtriple-ratioと把握機能との力学的な関連を解析する予定である。

#### E-26 HIV-1 適応進化過程の解明

小柳義夫,小林朋子,佐藤佳,柴田潤子,福原充子,三沢尚子(京都大・ウイルス研) 所内対応者:岡本宗裕

エイズの原因ウイルスであるHIV-1の起源ウイルスは、チンパンジーのウイルスSIVcpzである。一方、宿主個体にはウイルスの複製を抑制する制御蛋白質が備わっているが、これらの蛋白質は動物種毎にアミノ酸配列がわずかに異なる。すなわち、SIVcpzのヒト種への適応進化によりHIV-1が生まれたことは間違いないが、この過程において宿主個体の制御蛋白質がウイルスの適応進化に影響を与えたことが予想される。このウイルスと宿主制御蛋白質の進化過程を明らかにすべく、解析をおこなっている。H24年度は、ウイルスの細胞外へ放出を抑制する宿主膜蛋白質であるテザリンについて解析をおこなった。その結果、ヒト種のテザリンには、チンパンジー種のそれに比べ、細胞質領域に5アミノ酸の欠損があること、その5アミノ酸欠損があるヒトテザリンにHIV-1の場合、Vpuというウイルス蛋白質が膜貫通部において相互作用して、その分子を細胞表面からダウンレギュレーションさせ、細胞内で破壊することがわかった。このようにウイルスと動物の共進化過程を明らかにしている。

#### E-28 網膜神経細胞のサブタイプ形成を担う分子群の霊長類における発現パターンの解析

大西暁士(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト)

所内対応者:今井啓雄

ヒトを含む多くの霊長類の多くは赤・緑・青色感受性の錐体視細胞に起因する3色性色覚を持つが、これら錐体視細胞のサブタイプを決定するための分子機構は不明な点が多い。これまでにマウス網膜を用いた機能ゲノム学的解析により、転写制御因子Pias3が青・緑錐体視細胞のサブタイプ決定に重要な役割を担う事を報告した。そこで、霊長類網膜においてPIAS3と関連遺伝子についての発現パターンを免疫組織化学的手法により解析した。

試料には成体マーモセットの眼球を用い、マウス網膜で抗原特異性を確認した抗体で蛍光組織染色を行った。この結果、幾つかの抗体が赤緑錐体視細胞の集中する中心窩領域で高い局在を示した。今後、in situ ハイブリダイゼーションにより発現細胞の特定を進めていく。

### 3. 平成24年度で終了した計画研究

行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明

実施予定期間:平成23~24年度

課題推進者:高田昌彦,中村克樹,平井啓久,今井啓雄,郷康広

「ヒトとは何か?」これは人類全体の命題である。ヒトの進化を探るにあたり、疾病を手がかりとして解析することは有効な手段のひとつであろう。特に、精神・神経疾患はヒトの社会的行動とゲノムという観点から注目すべき表現型である。行動特性の面からヒトとヒト以外の霊長類を比較すると、興味深い事象がある。それは「ヒトで疾患型である行動がヒト以外の霊長類では極めて一般的な行動と捉えられ、逆に、ヒトで一般的である行動がヒト以外の霊長類においてはむしろ異常な行動と捉えられる」ことである。驚くべきことに、ゲノムレベルでもこれに類似した事象がある。すなわち、ヒトとサルで共通した祖先(共通祖先)に存在する遺伝子がわれわれ現代人では疾患型の遺伝子になっていたり、ヒトでは疾患型を呈する変異遺伝子がニホンザルやアカゲザルなどのマカク類では一般的な遺伝子になっていたりする。言い換えれば、左に示したように、精神・神経疾患でみられるヒトの行動は、元来、共通祖先では一般的な行動であったのかもしれない。行動とゲノムをキーワードにしてこのようなヒトとサルの相互関係を解析することは、ヒトの行動特性、精神・神経疾患のメカニズム、ひいては、人類の進化の中で「ヒトとは何か」を解明するための重要な糸口となる可能性を秘めている。ヒトを含む各種霊長類においてゲノム配列が解読されたことは、霊長類の行動特性とそれを規定する脳機能をゲノム情報から紐解く手がかりをもたらした。ゲノム科学と脳科学の2つの研究領域を融合させることにより、ゲノム情報に基づいてこれまでに類のない独創的なサルモデルを作出し、その行動特性と脳機能を関連させる新たな研究領域を創成するとともに、斬新でユニークなパラダイムやコンセプトを構築することが可能になる。

平成23年度から開始された本共同利用・共同研究プロジェクトの計画研究「行動特性を支配するゲノム基盤と脳

機能の解明」では、マカク類を用いてゲノムの網羅的解析を実施し、さまざまな行動特性を示す自然発生的遺伝子変異モデルをゲノムレベルと脳機能レベルで解析してきた。また、精神科領域と連携して、脳病態ゲノム多型と中間表現型（多因子疾患において遺伝が関与する神経生物学的障害）に関するデータベースを活用し、統合失調症、うつ病、自閉症などの精神疾患に関連するリスク遺伝子（例えば、COMT、BDNF、DISC1などの機能多型）をマカク類において網羅的に検索するとともに、これらのゲノム情報に基づいて人為的遺伝子改変モデルを作出し、その行動特性と脳活動を解析することを進めてきた。このように、行動特性を決定するゲノム、ゲノムが制御する脳機能、脳機能が規定する行動特性という生物学的トライアングルの実体を明らかにすることを目的として研究活動を展開し、平成24年3月には特に「行動特性を決定するゲノム」と「ゲノムが制御する脳機能」に、また、平成25年3月には特に「脳機能が規定する行動特性」に焦点を絞り、多様な研究を意欲的に展開している研究所内外の研究者の参加者を得て、最新の研究成果の紹介と活発な議論をおこなった。

#### 研究実施者

##### <平成23年度>

- 小林和人（福島医大・医）「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明」
- 清水貴美子（東大・院・理）「霊長類における概日時計と脳高次機能との関連」
- 橋本亮太（大阪大・院・連合小児発達学研究所）「ゲノムによる霊長類における脳機能の多様性の解明」
- 星英司（東京都医学総合研究所・前頭葉機能プロジェクト）「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）「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明」

##### <平成24年度>

- 小林和人（福島医大・医）「霊長類脳内遺伝子導入に有益な新規ウイルスベクターの開発」
- 橋本亮太（大阪大・院・連合小児発達学研究所）「ゲノムによる霊長類における脳機能の多様性の解明」
- 南部篤（自然科学研究機構・生理研・生体システム）「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明に向けた神経解剖学的検索」
- 星英司（東京都医学総合研究所・前頭葉機能プロジェクト）「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明に向けた神経ネットワークの解析」
- 清水貴美子（東大・院・理）「霊長類における概日時計と脳高次機能との関連」
- 松下裕香（東大・新領域・先端生命）「霊長類野生集団における感覚関連遺伝子の塩基多型評価」

（文責：高田昌彦）

## 4. 共同利用研究会

### 第41回ホミニゼーション研究会「成長と加齢」

日時：2013年3月8日(金)・9日(土)

場所：京都大学霊長類研究所大会議室(参加人数：約70人)

世話人：古市剛史、濱田穰、友永雅己

成長と加齢は、すべての生物にとってもっとも重要な問題である。どのような速度で成長し、どの程度の期間を繁殖に充てるのかということは、それぞれの種の繁殖戦略の映し鏡といえるし、脳や身体のそれぞれの部位に、どの時期どの程度のリソースを割り当てて成長するかという問題は、ヒトを含む霊長類ではとくに大きな問題になる。霊長類の中でも成長の遅滞と閉経の存在という大きな特徴を示すヒトについては、それらの特徴が発現した時期を特定することは、化石には残らない生活と社会構造の進化の解明の鍵となる。さらに、私たちヒトの心の成長の研究は、心の進化の意味を考えるとともに、現代を生きる上での諸問題の解決の糸口にもなる。この研究会では、ホミニゼーション研究の中心課題ともいえる成長と加齢の問題を、化石霊長類の身体的発達、現世霊長類の身体的発達、ヒトの心や言語の発達という3つの側面から、最新の研究成果とレビューを織り交ぜて考えた。

#### <プログラム>

3月8日(金)

##### 形態学I

13:00-13:40 矢野航(朝日大学・歯学部)

「ニホンザル頭蓋形態の地域変異は出生前に現れる」

13:40-14:20 河野礼子(国立科学博物館)

「歯からライフ・ヒストリーを読み解く」

##### 行動・生態学

14:35-15:15 久世濃子(京都大学・野生動物研究センター)