

2021-C-10 FUS 抑制マーモセットモデルにおける高次脳機能解析

石垣診祐、遠藤邦幸、岩出展行、金侑璃、瀧澤雅恵(名古屋大学大学院医学系研究科) 所内対応者: 中村克樹
確率逆転学習課題を基盤とした新規高次脳機能評価指標開発

作出した尾状核特異的 FUS KD マーモセットおよび control マーモセットの、injection 後 1 年および 2 年の確率逆転学習課題を継続し、時系列的な変化の解析を進めた。その結果、 β (逆温度) の時系列変化を FUS KD マーモセットと control マーモセットと比較した場合、AAV injection 後 6 ヶ月、1 年の時点で FUS KD マーモセットでは有意に β が上昇することが明らかになった。野生型マーモセットの確率逆転学習課題のための訓練を開始した。課題のプロトコルが学習成立に与える影響を評価するために、施設間で異なるタスクの成功率評価をそれぞれの手法(10 回単位、30 回単位)で再解析し、評価結果に差異がないことを確認した。尾状核特異的 FUS KD マーモセットを追加作出するため、AAV injection 前の確率逆転学習課題訓練を開始した。

摂食行動指標開発

野生型マーモセットを用いて、摂食行動様式の定量法を作出するために、ガムを給餌瓶に充填しケージの前面 4 箇所を設置し、ガムを摂取する様子を動画撮像して摂食様式の定量化をはかる実験に着手した。動画から給餌瓶へアプローチする行動を、DeepLabCut によって定量化するパイプラインを preliminary に作成した。

2021-C-12 霊長類の着床機構の解明

依馬正次、岡村永一、武藤真長、松本翔馬(滋賀医科大学) 所内対応者: 今井啓雄

胎盤の正常発生は胎仔の成長を保証し、出生児の体重にも直接的に影響することから、ゴリラなどの大型類人猿から小型の霊長類まで胎盤の構造が一つの体重決定因子であると推測されている。しかし、胎盤発生を個体レベルで研究するのは侵襲性の高い実験が求められるため、実施が困難である。そこで申請者は、子宮と胎盤をそれぞれ模倣するオルガノイドを作成し、人工着床系を構築することを試みてきた。具体的には、ヒトおよびカニクイザルの子宮から子宮内膜の特性を忠実に反映する子宮内膜オルガノイドを作成することに成功している。さらに、胚盤胞由来の胎盤幹 (Trophoblast Stem) 細胞を子宮内膜オルガノイドと反応させることで両者間で低頻度ながら接着反応が起こることを見出し、着床の初期反応を模倣していることが期待されている。本申請では、代表的な類人猿であるチンパンジーとゴリラ、マカク属のアカゲザルの子宮から子宮内膜オルガノイドを樹立、胎盤からは TS 細胞を樹立し、各霊長類の着床過程を模倣する人工着床系を構築することを目的とする。

本年度はインド産のアカゲザル 2 頭から子宮と繊維芽細胞の供給を受け、これまでに子宮オルガノイドの作製を行った。

7.3 令和 3 年度で終了した計画研究

霊長類の先進的遺伝子改変モデルを用いた神経ネットワークの構造と機能の解明

実施期間: 令和 2~3 年度

課題推進者: 高田昌彦、大石高生、宮地重弘、井上謙一

共同利用・共同研究の計画研究のひとつとして、令和 2 年度より 2 年間の予定で、研究会題目と同じ「霊長類の先進的遺伝子改変モデルを用いた神経ネットワークの構造と機能の解明」と題した研究課題を立ち上げた。当該計画研究では、多様なウイルスベクターシステムや光遺伝学・化学遺伝学的技術により作出した先進的遺伝子改変モデルを用いて、マカクザルやマーモセットなどの霊長類動物における神経ネットワークの構造と機能の解明に迫ることを目的とした、先進的かつ独創的な多数の共同利用研究を推進した。2 年間の採択課題は以下のとおりで、令和 2 年度末と 3 年度末の 2 回にわたり、本計画研究に関わる共同利用研究会を開催した。研究会では、高次脳機能や精神・神経疾患に関する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(特に中堅・若手研究者)から最新の研究成果を紹介していただき、活発な情報・意見交換を行うことができた。

研究実施者

<令和 2 年度(2020)>

- A-3 複数骨格筋への単シナプス性発散投射構造の解剖学的同定(関 和彦)
- A-4 サル内側前頭葉を起点とする領域間回路の解析とうつ病モデルの創出(筒井 健一郎)
- A-6 脳活動制御とイメージングの融合技術開発(南本 敬史)
- A-7 ウイルスベクターを利用した経路選択的操作技術による霊長類皮質—基底核—視床連関回路の機能解明(小林 和人)
- A-8 マカクザル前頭極の多シナプス性ネットワークの解明(石田 裕昭)
- A-9 霊長類脳の全細胞イメージングと神経回路の全脳解析(橋本 均)

- A-10 視覚の充填知覚を司る情報処理機構の探索 (小松 英彦)
- A-11 遺伝子導入法による大脳基底核疾患の病態に関する研究 (南部 篤)
- A-14 行動制御における皮質下領域の機能解析 (田中 真樹)
- A-15 マカクザル外側手綱核の神経連絡 (松本 正幸)
- A-16 霊長類の皮質-基底核-視床ループの形態学的解析 (藤山 文乃)
- A-18 神経路選択的トレーシング法による社会脳ネットワークの解析 (二宮 太平)
- A-20 意欲が運動を制御する神経基盤の解明 (西村 幸男)
- A-21 判断を可能にする神経ネットワークの解明 (宇賀 貴紀)
- A-23 霊長類島皮質の神経ネットワークに関する解剖学的研究 (上園 志織)

<令和3年度 (2021) >

- A-13 霊長類の皮質-基底核-視床ループの形態学的解析 (藤山 文乃)
- A-14 化学遺伝学による霊長類セロトニン神経機能の解明 (南本 敬史)
- A-15 マカクザル外側手綱核の神経連絡 (松本 正幸)
- A-17 行動制御における皮質下領域の機能解析 (田中 真樹)
- A-18 サル内側前頭葉を起点とする領域間回路の解析とうつ病モデルの創出 (筒井 健一郎)
- A-19 神経路選択的トレーシング法による社会脳ネットワークの解析 (二宮 太平)
- A-20 マカクザル前頭極の多シナプス性ネットワークの解明 (石田 裕昭)
- A-22 判断を可能にする神経ネットワークの解明 (宇賀 貴紀)
- A-23 意欲が運動を制御する神経基盤の解明 (西村 幸男)
- A-26 ウイルスベクターを利用した経路選択的操作技術による霊長類皮質-基底核-視床連関回路の機能解明 (小林 和人)
- A-27 霊長類脳的全細胞イメージングと神経回路の全脳解析 (橋本 均)
- A-29 霊長類島皮質の神経ネットワークに関する解剖学的研究 (上園 志織)
- A-30 α シヌクレイン過剰発現モデルサルを用いたパーキンソン病の病態生理の解析 (南部 篤)
- A-34 複数骨格筋への単シナプス性発散投射構造の解剖学的同定 (関 和彦)
- A-39 類人猿の音声コミュニケーションの根底にある遺伝基盤の解明 (五藤 花)

霊長類資・試料を用いた分子細胞研究

実施期間：令和2～3年度

課題推進者：今井啓雄、古賀章彦、岡本宗裕、今村公紀、明里宏文

本計画研究では、所蔵資・試料の活用を目指して、多数の共同利用研究を実施した。2年間の採択課題は以下のとおりで、令和3年度末には、本計画研究に関わる共同利用研究会を開催した。研究会では、iPS細胞や霊長類個体由来の試料を用いた実験など、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から最新の研究成果を紹介していただき、活発な情報・意見交換を行うことができた。

研究実施者

<令和2年度 (2020) >

- A-1 オルガノイド培養系を用いた霊長類消化器官の機能解析
- A-2 霊長類の生理機能季節変化の分子基盤の解明
- A-5 Phylogenetic genomics and adaptive evolution of the genus *Trachypithecus*
- A-12 Analysis of microRNA derived from long interspersed nuclear element (LINE) in primates
- A-13 グエノン類の混群形成メカニズム解明のための遺伝マーカーの検討
- A-17 代謝プロファイルテストを用いた野外飼育ニホンザルの飼養管理評価
- A-19 霊長類におけるほ乳類キチナーゼの遺伝子発現とその酵素機能の解析
- A-25 霊長類におけるヒトの皮膚の表現型の特性について
- A-26 スラウェシマカクにおける自然選択圧の検出
- A-27 霊長類保存ゲノム試料の全ゲノム解析活用
- A-30 チンパンジー多能性幹細胞の性状解析および異種間キメラ動物の作製
- A-31 口腔粘膜におけるメカノセンサー発現の解明

<令和3年度 (2021) >

- A-1 チンパンジー人工多能性幹細胞からの心筋細胞分化誘導法の樹立
- A-2 霊長類消化管オルガノイド培養系を用いた生体防御機構の解明
- A-3 Analysis of microRNA derived from transposable elements (TEs) in primates.

- A-4 霊長類の生理機能季節変化の分子基盤の解明
- A-5 希少動物の保全を目的とした霊長類の配偶子保存研究
- A-6 種特異的ノンコーディング RNA によるほ乳類脳神経機能分化
- A-7 消化管粘膜におけるメカノセンサー発現の解明
- A-8 霊長類におけるエピゲノム進化の解明
- A-9 Naïve 型チンパンジーiPS 細胞の誘導と異種間キメラ動物の作製
- A-10 チンパンジー多能性幹細胞の性状解析および異種間キメラ動物の作製
- A-11 Exonization event caused by primate specific Alu element in primate evolution
- A-12 ヒト特異的転移因子による脳関連遺伝子の発現調節機構の進化
- A-16 霊長類におけるほ乳類キチナーゼの遺伝子発現とその酵素機能の解析
- A-24 霊長類 iPS 細胞及びそれに由来する生殖細胞のゲノム制御機構の解明
- A-25 霊長類保存ゲノム試料の全ゲノム解析活用
- A-28 近親交配リスクから探る Pan 属のメス分散の進化
- A-31 霊長類におけるヒトの皮膚の表現型の特性について
- A-32 大脳皮質進化と関連するヒト固有遺伝的プログラムの探索
- A-33 霊長類 iPS 細胞を用いた脳オルガノイドのサイズと内部構造の制御解析
- A-36 Comparative molecular analysis of primate embryonic development using iPSCs
- A-37 チンパンジー21 番染色体導入マウスの作製と比較ゲノム解析のための基盤技術開発
- A-38 グエノン類の混群形成メカニズム解明のための遺伝マーカーの検討
- A-42 チンパンジーの舌乳頭における遺伝子発現の亜種間比較
- A-43 類神経系の解析とヒト疾患解析への応用
- A-45 人類進化における多様性の役割の解明
- A-46 チンパンジー多能性幹細胞を維持する機構の解析

霊長類のコミュニケーションをささえる認知および形態的特質についての総合研究

実施期間：令和3年度

課題推進者：足立幾磨、中村克樹、西村剛、服部裕子

本計画研究は、コミュニケーションといった社会的相互作用が伴う個体間の行動交渉を題材に、そのコミュニケーションを支える生物基盤として認知機能と身体的特性について、霊長類についての発現状態を調べることで、言語を利用したヒト固有なコミュニケーションの特徴について考察することを目的とした。類人猿の発声を多チャンネルマイクアレイによる録音によりビックデータ収集を行い、深層学習などの先端的な機械学習技術によって自動的解析する環境の整備を行ったり、ニホンザル飼育集団を、軽量のビーコンによって個体間距離や位置情報を自動的に収集したり、社会交渉を推定する技術を整備するなど、現代的なデータサイエンス手法を用いたコミュニケーション行動の評価基盤を整えた。これらの技術を継続させるとともに、さらに認知神経科学的実験や生理・形態的基礎的計測研究を融合させることで、ヒトの集団における行動適応や認知特性の解明に貢献できる研究へ継承することが期待されるだろう。

研究実施者

<令和3年度(2021)>

- A-21 多チャンネルマイクロホンアレイと機械学習を用いたテナガザルの音声コミュニケーション分析 (森田 堯)
- A-41 他個体の警戒音声によって脅威対象の発見が促進されるか (川合 伸幸)
- A-44 霊長類社会の基盤となる個体間インタラクションの細部機構解明 (松田 一希)

7.4 共同利用研究会

霊長類の先進的遺伝子改変モデルを用いた神経ネットワークの構造と機能の解明

日時：令和4年3月4日(金) 13:00 ~ 3月5日(土) 16:00

場所：ハイブリッド開催(霊長類研究所大会議室およびzoomによるオンライン; 参加人数: 50名)

研究会世話役：高田 昌彦

令和2年度に開始された共同利用・共同研究プロジェクトの計画研究「霊長類の先進的遺伝子改変モデルを用いた神経ネットワークの構造と機能の解明」では、多様なウイルスベクターシステムや光遺伝学・