

E-21 霊長類脳神経系のエピゲノム進化に関する研究

岩本和也, 文東美紀, 須永史子(東京大・院・医学系分子精神医学講座) 所内対応者: 郷康広

脳神経系におけるエピジェネティックな修飾は、神経細胞の高次機能制御に関わるだけでなく、個体内外の環境要因の影響を記憶する機構としても注目を集めている。また、エピゲノム修飾の異常と統合失調症などの精神疾患における病態には深い関係があるとされている。本研究計画では、神経細胞におけるエピゲノム状態をヒトとチンパンジーなどの霊長類試料との比較解析を行うことにより、進化的に確立されてきたエピゲノムパターンを明らかにすると共に、神経細胞における性質変化の分子機構を明らかにすることを目的としている。

本年度は、郷先生のご協力を頂き、霊長類研究所で保管されている凍結脳試料(RNA later 液で処理後凍結保存)について、我々がヒト死後脳解析時に標準的に用いているセルソーターによる神経細胞核単離法が適用可能かどうかの検討を行った。神経細胞核マーカー染色後によるセルソーター解析では、通常条件の検体(RNA later 液未処理で凍結保存)処理時とはやや異なったプロファイルが得られた。しかし、充分数の神経細胞核の取得ができており、今後はセルソーティング前の試料調整法に検討を加えることにより、高精度の DNA メチル化解析を行うことが可能であると考えられた。

E-22 霊長類の前肢帯骨格の運動解析

加賀谷美幸(広島大・医歯薬保健) 所内対応者: 濱田穰

ヒトや類人猿は前肢の三次元的な運動域の広さが特徴である。その基盤は、肩甲骨腕関節(以下、肩関節)が外側を向き、肩甲骨が胸郭上を動くため、肩関節の位置と方向の自由度が高いことである。しかし、ヒト以外の霊長類では、胸郭に対する前肢帯骨格の三次元的な位置関係や、運動に伴う位置変化についてほとんど知られていない。このため、マカクザルを対象に、筋弛緩状態における前肢帯骨格の可動域の計測手法を確立することをめざした。京都大学霊長類研究所のアカゲザルとニホンザルの成体個体を麻酔し、寝台に側臥させ、前肢を補助者が最大屈曲位や最大外転位などの任意の位置で固定した。三次元デジタイザにより、肩甲骨の内側縁や肩甲棘、鎖骨、胸骨、上腕骨の内側上顆や外側上顆、脊柱、頭部輪郭などの三次元座標を体表から取得した。前肢の自然位では、肩甲骨骨体は正中矢状面に対し 30-60 度の角度であったが、屈曲位では 55-95 度、外転位では 75-105 度と、肩甲骨が胸郭の背側に偏位した。肩甲骨の背方移動に伴い、肩関節は外側でなく頭内側に移動した。これは、鎖骨が相対的に短いことと、内外側に狭く、上すばまりとなっている胸郭上を肩甲骨が滑動することに関係するとみられる。

E-23 霊長類における緑内障発症メカニズムの解明

平岡満里(小井眼科クリニック) 所内対応者: 高田昌彦

臨床で緑内障と判定される視神経萎縮性変化は、眼圧に起因するとされてきた。既報において霊長類に発見された自然発症緑内障(BJO 2012;96)から、ヒトにおける緑内障病因解明に霊長類が極めて有効な研究対象であることが判明した。そこで本研究所の霊長類眼球標本について、房水の産生・排出機構の分析を行い、定説の信憑性について検討した。

その結果、『房水産生が毛様体無色素上皮で産生される』とする定説に合致しない知見がえられた。さらに排出経路が『シュレム管から房水静脈を経由する』とする定説に対しても、異なる経路が発見された。これらは緑内障の病因を考えるうえで、有効な新知見であると考えられる。

すなわち、眼圧に起因する機械的な圧迫は“視神経萎縮”をもたらす一因ではあるが、多くの症例では眼圧と関係しない。または、正常眼圧であるにもかかわらず萎縮が進行する。この病因を解明することは、房水循環機構の形態学分析の研究が出发点となる。霊長類におけるその研究は、人類にたぐいぬ貢献である。

E-24 ニホンザルにおける歯の組織構造と成長

加藤彰子(愛知学院大・歯・口腔解剖), Nancy Tang, Tanya Smith(Harvard Univ. Human Evolutionary Biology・Dental Hard Tissue Lab) 所内対応者: 平崎鋭矢

本研究は 2010 年度随時募集による共同研究(2010-C-26)から引き続き行われているものである。本研究の目的は、他のマカク種との比較を通じて、若年のニホンザルの歯の成長について考察することである。本年度の共同利用では試料数を追加し、上顎骨および下顎骨の X 線 CT 撮影を行い、大臼歯歯冠エナメル質の厚みについて調査をおこなった。その結果、平均的エナメル質(歯の大きさによる補正なし)と相対的エナメル質(歯の大きさによる補正あり)ともに、ニホンザルのものは他のマカク種(アカゲザル、カニクイザル、ベニガオザル)と比較して有意に大きいことが示唆された(第 66 回日本人類学会、第 82 回アメリカ自然人類学会にて発表)。これらの結果について、現在、論文を作成中である。

また、同じく X 線 CT 画像を用いて、顎骨内に存在する形成途中の永久歯歯冠および歯根の発育段階を調査し、ニホンザルおよびその他のマカク種における歯の発育速度にどのような相違があるのかを調査している。さらに、これら試料の歯冠エナメル質(あるいは成長途中の歯根象牙質)に刻み込まれている成長線の解析を進めている。

E-25 手指の triple-ratio を用いた霊長類の把握機能の解析

宇田川潤, 本間智(滋賀医大・医・解剖) 所内対応者: 江木直子

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って、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。

試料には成体マーマ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