

## 課題C「独創性の高いモデル動物の開発」

先端的遺伝子導入・改変技術による脳科学研究のための独創的霊長類モデルの開発と応用

### 1) 研究課題名

「霊長類（マーマセット、ニホンザル）の脳への遺伝子導入法による生理学的機能解析システム構築」

### 2) 研究代表機関名 / 研究代表者名

自然科学研究機構 生理学研究所 伊佐 正

### 3) 目的

本研究プロジェクトでは、遺伝子導入・改変技術を駆使して、霊長類モデル動物系の開発とそれを応用した脳科学研究を総括的に展開することを目的とする。具体的には、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術により、ニホンザル・マーマセットにおいて部位特異的かつ時間特異的にターゲット遺伝子を導入したモデル動物の開発を推進し、高次脳機能の解明と精神・神経疾患に対する遺伝子治療法の確立を目指すとともに、発生工学的手法をマーマセットに応用して、精神・神経疾患研究や脳機能研究に有用な遺伝子改変モデル動物の作出を目指す。また、これらの研究計画に関連して、特にニホンザルではゲノムや遺伝子発現、マーマセットでは脳の構造と機能に関する基盤的データを集積する。特に大学共同利用機関法人自然科学研究機構ではマーマセットとニホンザルの脳への遺伝子導入法を確立し、脳スライス標本及び個体レベルでの生理学的機能解析システム・行動実験系を構築し、脳機能の分子基盤の解明のための研究パラダイムを確立する。

### 4) 概要

ウイルスベクターおよび siRNA などの機能制御系の開発

ウイルスベクター開発を中心とした都立神経研のプロジェクトと相補した、霊長類の脳神経細胞へのレンチウイルス、アデノ随伴ウイルスを用いた細胞種特異的発現系（導入できる遺伝子の長さが短い為、工夫が必要）と siRNA・ポジティブ/ドミナントネガティブドメインを利用した機能制御系の開発を行う。

脳スライス標本での形態・機能解析

霊長類の運動野・視覚野・前頭葉・線条体への遺伝子導入の結果生じた局所神経回路の変化をスライス下での形態観察（共焦点顕微鏡）と機能解析（パッチクランプ法）系を用いて行う。

個体レベルでの解析系の開発

個体レベルでの生理学的（脊髄損傷、大脳皮質線条体連関）・行動解析システムを開発する。

トランスジェニック・マーマセット作成計画における導入遺伝子の選定

実験動物中央研究所と共同してトランスジェニック・マーマセットを作成し、生理・行動・形態解析系を行う。

プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、運営委員会や技術検討会の開

催等、参画各機関の連携・調整にあたる。

特に、プロジェクト全体の進捗状況を確認しつつ計画の合理化を検討し、必要に応じて調査或いは外部有識者を招聘して意見を聞くなど、プロジェクトの推進に資する。プロジェクトで得られた成果については、積極的に公表し、今後の展開に資する。

#### 5) 実施体制

自然科学研究機構生理学研究所認知行動発達機構研究部門(伊佐正教授)・生体システム研究部門(南部篤教授)及び基礎生物学研究所脳生物学研究部門(山森哲雄教授 = 生理学研究所教授併任)のグループが共同して研究を行う。