

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

「脳の発達・老化・疾患に関連した遺伝子発現の解析と霊長類モデルの確立」

2) 研究代表機関名 / 研究代表者名

京都大学霊長類研究所 分子生理研究部門統合脳システム分野 大石高生

3) 目的

本サブテーマでは、発達期や老齢期の脳における遺伝子やタンパク質の発現様式を網羅的に検索し、脳の発達と老化を誘導する因子を同定するとともに、特にてんかんを発症するニホンザルのゲノム解析を行い、原因遺伝子を特定する。このようにして絞り込まれた遺伝子やタンパク質に基づき、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入によって、発達障害、老化、遺伝性疾患としててんかんの霊長類モデルを開発する。さらに、作成したモデル動物の行動学的、神経生理学的、神経解剖学的解析を行う。

4) 概要

京都大学霊長類研究所では、現在ニホンザルを含む600頭以上のマカクザルを飼育、繁殖しており、幼若ザルから老齢ザルまで様々な年齢の個体を用いて、脳の発達と老化の研究を進めてきた。例えば、GAP43やBDNFは、生後発達期において特に大脳皮質連合野で高い発現量を示すが、成長に伴って急激に減少することから、これらの機能分子が脳および行動の発達に重要な役割を果たしていると考えられる。また、老齢マカクサルの大脳新皮質において、BDNFの遺伝子発現が顕著に減少することが明らかになったほか、最近の研究では、老齢メスの海馬および前頭前野において、エストロゲン受容体ERの発現が上昇することが見いだされた。このほか、当研究所では色盲やてんかん等、各種の遺伝性疾患ザルを保有しており、それらのゲノム解析を進めている。本研究テーマでは、このような研究実績を進展させて、発達期や老齢期の脳における遺伝子やタンパク質の発現様式を網羅的に検索し、脳の発達と老化を誘導する因子を同定するとともに、発達に伴うザルの神経連絡等の脳の構造の変化を解析する。また、てんかんを発症するニホンザルのゲノム解析を行い、原因遺伝子を特定する。このようにして絞り込まれた遺伝子やタンパク質に基づき、日本医大、福島医大、東京都神経研と協同し、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入によって、発達障害、老化、遺伝性疾患としててんかんの霊長類モデルを開発し、これらの霊長類モデルの行動学的、神経生理学的、神経解剖学的解析を行う。さらに、当研究所の共同利用システムを活用して、他の研究機関の研究者との共同研究を推進する。

5) 実施体制

幼若、老齢ザルの遺伝子・タンパク発現の解析は、大石高生が中心となって推進する。発達に伴う神経連絡等、脳の形態学的変化の解析は、宮地重弘が中心となって行う。てんかん等の疾患を持つ個体の収集およびゲノム解析は、平井啓久が、霊長類研究所・人類進化モデル研究センター

の鈴木樹里、宮部貴子らの協力を得て行う。これらの研究によって、脳の発達、老化および疾患関連の遺伝子を絞り込んだ後、日本医科大学、福島県立医科大学、東京都神経科学総合研究所の協力を得てウイルスベクターを作成し、遺伝子導入により霊長類モデルを作出する。これらのモデル動物の作出および行動学的、神経整理学的、神経解剖学的解析は、宮地、大石が中心となっ
て行う。また、他の研究機関の研究者の共同利用も推進する。

