

脳PRO

研究者要覧

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

Primate Models Construction of System for Spread of Primate Model Animals

Primate Models



文部科学省

脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

CONTENTS

脳科学研究戦略推進プログラムについて About Strategic Research Program for Brain Sciences

背景と概要	Page 1 ~ 3
Background & Outline	
体制図	Page 4
Organization Chart	

霊長類モデルについて About Primate Models

概要	Page 5 ~ 6
Outline	
体制図	Page 7
Organization Chart	

霊長類モデルメンバー Members of Primate Models

佐々木 えりか (実験動物中央研究所)	Page 8
SASAKI, Erika (Central Institute for Experimental Animals, CIEA)	
岡野 栄之 (慶應義塾大学)	Page 9
OKANO, Hideyuki (Keio University)	
松崎 政紀 (自然科学研究機構)	Page 10
MATSUZAKI, Masanori (National Institutes of Natural Sciences, NINS)	
山崎 浩史 (昭和薬科大学)	Page 11
YAMAZAKI, Hiroshi (Showa Pharmaceutical University, SPU)	
外丸 祐介 (広島大学)	Page 12
SOTOMARU, Yusuke (Hiroshima University)	

脳科学の2つの意義

■ 科学的意義

脳科学研究の成果は多くの自然科学に波及効果をもたらし、また人文・社会科学と融合した新しい人間の科学を創出するなど、これまでの科学の枠組みを変える可能性を秘めています。

■ 社会的意義

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化・複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきています。一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げており、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。将来的には教育等における活用も期待されています。

「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」発足の経緯

このような2つの意義を背景に、**脳科学委員会**における議論を踏まえ、文部科学省は平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」を開始いたしました。

脳プロは、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に

向けて、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するプログラムです。

脳プロでは、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター、プログラムオフィサーの指導・助言の下、研究を進めています。

脳科学委員会

平成19年10月、文部科学大臣が科学技術・学術審議会に対し、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を諮問。

これを受け、同審議会の下に「脳科学委員会」を設置。我が国における脳科学研究を戦略的に推進するため、その体制整備の在り方、人文・社会科学との融合、更には大学等に

おける研究体制等を議論し、平成21年6月に第1次答申「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を取りまとめた。

本答申では、**重点的に推進すべき研究領域等**を設定し、社会への明確な応用を見据えて対応が急務とされる課題について、戦略的に研究を推進することを提言。

重点的に推進すべき研究領域等

脳と心身の健康 (健やかな人生を支える脳科学)

睡眠障害の予防、ストレスの適切な処理、生活習慣病等及び精神・神経疾患の発症予防・早期診断などに資する研究

脳と情報・産業 (安全・安心・快適に役立つ脳科学)

脳型情報処理システムや脳型コンピューターの実現、脳内情報機序の解明を通じた技術開発により社会へ貢献

基盤技術開発

他の研究分野にも革新をもたらす基盤技術開発により、我が国における科学技術全体の共通財産を構築

脳プロの実施課題

生涯健康脳

課題E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

健康脳

課題F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

BMI技術

BMI技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

霊長類モデル

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

神経情報基盤

課題G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

実施課題について



生命倫理

生命倫理等に関する課題の解決に関する研究

実施機関：東京大学

精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明する研究を含む本事業全体の研究を促進するに当たり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討が不可欠であり、新たな問題等を解決するための研究を平成23年度より実施

健康脳

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

精神・神経疾患（発達障害、うつ病等、認知症）の発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげるための研究開発を実施

生涯健康脳

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

心身の健康を支える脳の機能や健康の範囲を逸脱するメカニズム等を「分子基盤と環境因子の相互作用」という視点で解明するための研究開発を実施

BMI技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

BMI技術を用いて、身体機能の回復、代替・補完や精神・神経疾患の革新的な診断・治療・予防法につながる研究開発を実施

BMI：ブレイン・マシン・インターフェース。
Brain（脳）とMachine（機械）を相互につなぐ技術です。

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

脳科学研究や創薬を推進する基盤強化のため、利用者のニーズの高い精神・神経疾患に対するモデルマウスセットの遺伝子改変等による創出及び低コストでの供給を可能とする普及体制の整備

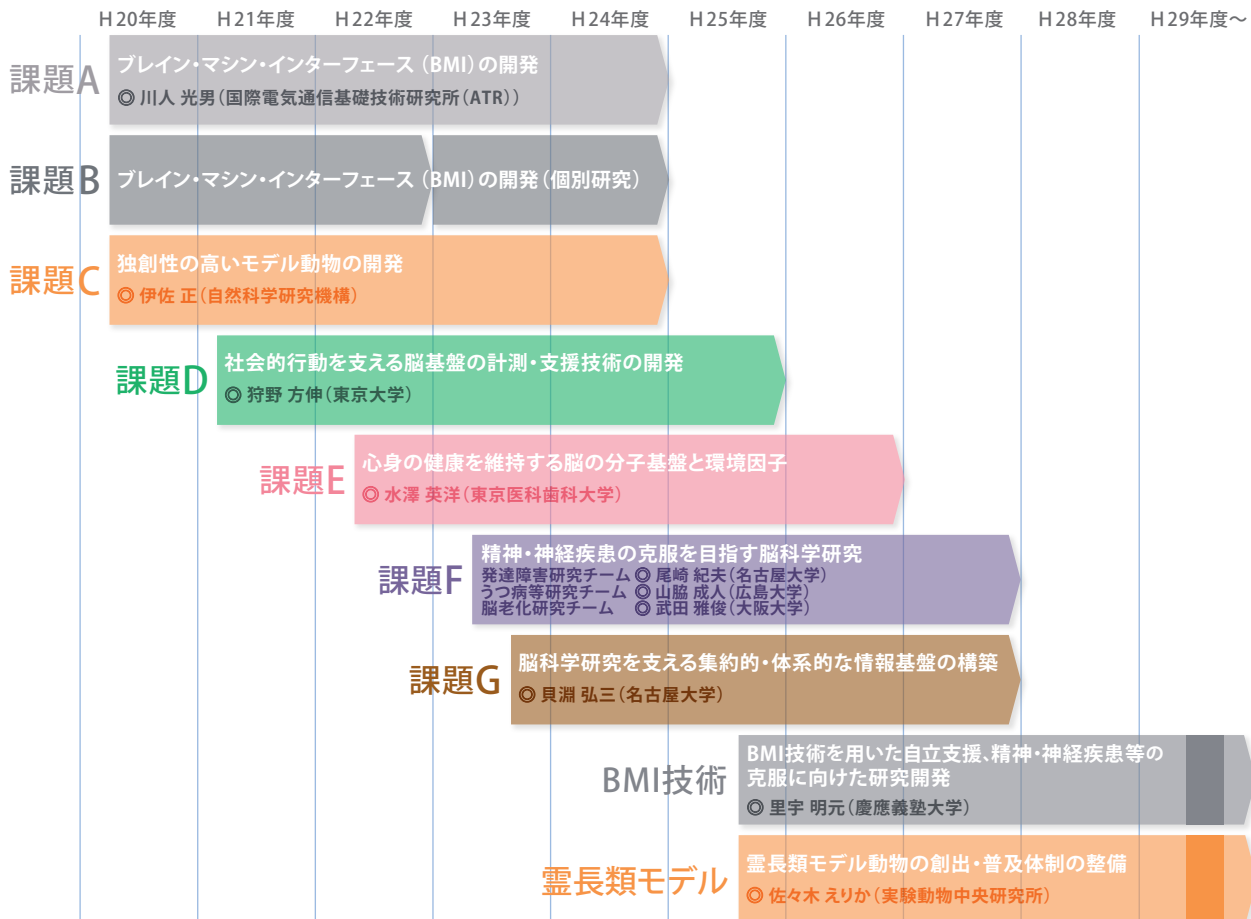
神経情報基盤

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

複雑かつ多層な脳機能を解明するため、様々なモデル動物から発生する多層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施



脳プロの歩み



社会に貢献する脳科学の実現を目指す

◎：拠点長

As our society is graying and increasing its diversity and complexity, the societal expectations for the brain science are growing. People look forward to this field as a key to solving various problems confronting modern society.

"Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)" was launched in fiscal 2008, based on the proposal by the Brain

Brain Science Committee

In October 2007, MEXT Minister requested the report "Long-term Vision and Promotion Measures for Brain Science Research" to the Council for Science and Technology.

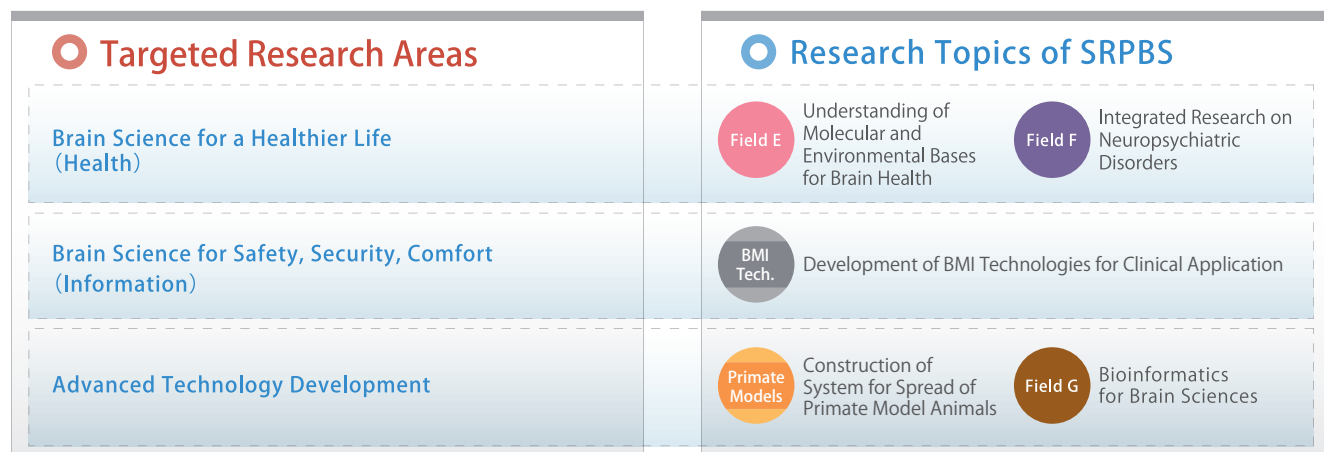
As a result, the Brain Science Committee was formed within the Council, and deliberations are being conducted by the Committee in

Science Committee of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

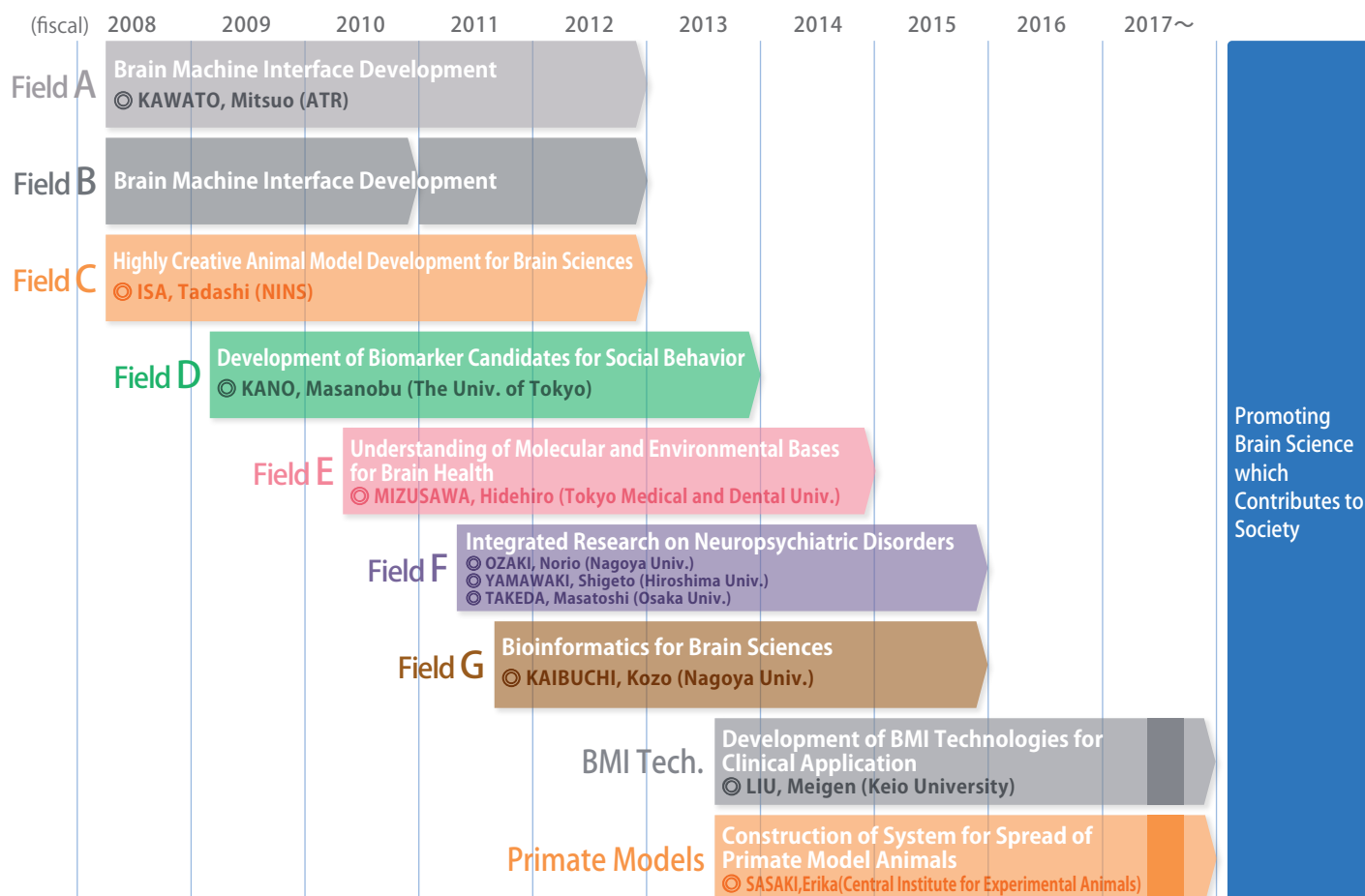
The objective of this program is to strategically promote brain science research that aims at passing and returning the benefits of research results to society as a whole.

preparation for a draft response. In Initial Report prepared in June 2009 by the Council, topic areas which require a more concentrated effort, especially those of great significance for society.

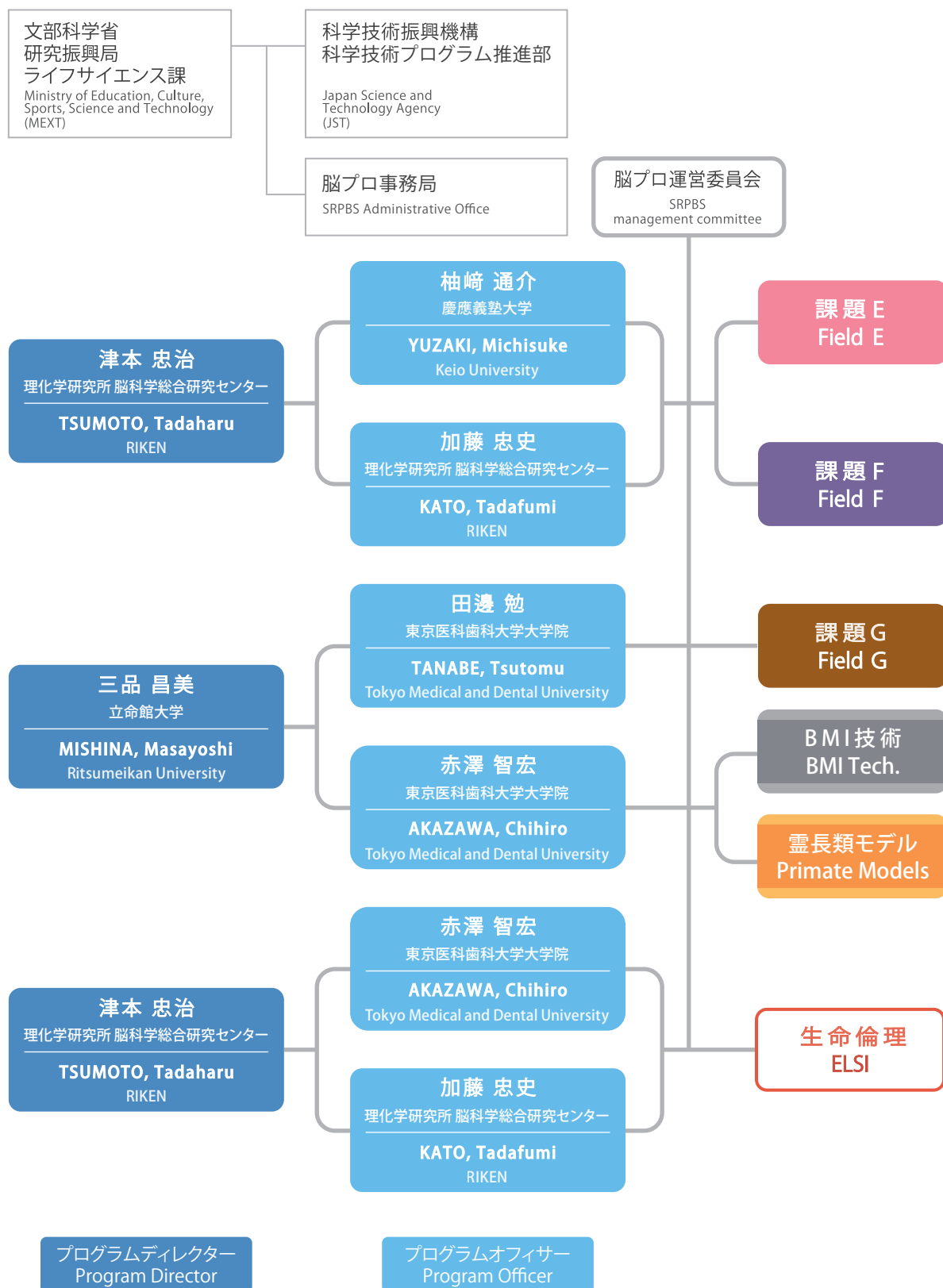
Research topics are being sought in strategic areas which address challenging policy issues.



SRPBS History



◎: Field Leader



使命・目的

「遺伝子改変マーモセットの汎用性拡大および作出技術の高度化とその脳科学への応用」

脳科学研究は、脳の発達障害、老化の制御機構や精神・神経疾患の病因の解明、予防・治療法の開発、失われた身体機能の回復・補完を可能にする技術開発につながる、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。これらの技術の臨床応用に向けた有効性・安全性の検証には、ヒトに脳機能が類似する霊長類の実験動物が重要な役割を果たします。特に小型霊長類のコモンマーモセット（マーモセット）は霊長類で唯一、ライン化可能な遺伝子改変動物を作出できる有用な脳科学研究のモデルとして期待されています。一方で、マーモセットの使用を希望する研究者は多いですが、マーモセットを用いて研究するための分子生物学的研究基盤が整備されていない、動物の価格が高い、近交系の動物がないなどの理由から実験動物として十分に普及していません。本申請課題では、脳科学研究及び、創薬開発を推進する基盤強化のため、遺伝子改変

技術を用いてニーズの高い精神・神経疾患モデルマーモセットを作出するとともに低コストで供給する体制を整備します。

そのため、本課題では、マーモセットの解析基盤整備、モデル動物開発、低コスト化技術開発を行います。マーモセットの解析基盤整備では、遺伝子改変マーモセット解析に重要なマーモセットゲノム情報を整備します。また、薬物代謝解析に重要なチトクロム P450 の網羅的解析を行います。モデル動物の開発としては、遺伝子改変マーモセット作出技術の高度化、脳科学研究に有用な新規遺伝子改変マーモセットの作出、既存の遺伝子改変マーモセットのモデルとしての有用性の実証を行います。更に発生工学技術の低侵襲化・効率化により、低コストでの遺伝子改変マーモセットの作出を可能にし、脳科学研究者や創薬研究者への普及につなげます。

研究内容について

○ 解析基盤整備

遺伝子改変マーモセットを解析するために重要な解析基盤となるマーモセットゲノム情報を整備し、ゲノムブラウザを構築します。また、薬物代謝解析に重要となるチトクロム P450 の網羅的解析を行い、マーモセットの薬剤代謝特性を明らかにします。

○ モデル動物開発

標的遺伝子のノックアウト・ノックインなどの作出技術の高度化を行い、脳科学研究に有用な遺伝子改変マーモセットモデルの開発を目指します。また、既存の遺伝子改変マーモセットを用いた解析技術を開発し、脳科学研究におけるモデルとしての有用性を実証します。

○ 低コスト化技術開発

遺伝子改変マーモセットの普及を目指し、低コストでの遺伝子改変マーモセットの作出を可能とする発生工学技術の低侵襲化・効率化を行います。

また、マーモセット普及を目指し、新規マーモセットユーザーに向けた飼育技術普及、生体材料の提供、研究サポートなどを行います。

遺伝子改変マーモセットの普及へ

Mission, Objectives

Maintenance of Systems for Creation and Spread of Primate Model Animals

Brain science is an important science for understanding and developing new therapy for brain development disorder, regulatory mechanism for aging and neurologic diseases.

The brain science contributes improvement of medical care and welfare because this research field enables recovery or supplement of lost body function. To apply these techniques for clinic, pre-clinical study to assess safety and efficacy using non-human primate models are essential.

Common marmoset is expected to be useful non-human primate model in brain science because this animal can produce genetically modified animals with germline transmission. On the other hand, many researcher hope to use marmoset as laboratory animals, however marmoset is not well spread because insufficient analysis tools, high cost and lack of inbred animals. In this project, genetically modified marmoset such as required mental and nervous disease model will be produced and these

transgenic marmoset low cost supply system will be established. To achieve this aim, in this project will develop marmoset research tools, brain research model animals and optimization of transgenic production techniques. For development of marmoset research tools, marmoset genome information and whole cytochrome P450 that is important enzymes for drug metabolisms will be analyzed. In development of brain research models, new transgenic technology such as target gene knock-out or knock-in will be improved. Furthermore, new analysis technics will be developed using existing transgenic marmosets and prove usefulness of transgenic marmoset models in brain science. In addition, cost reduction technologies for production transgenic marmoset such as optimization or developing non-invasive of reproductive technologies will be performed to spread transgenic marmoset in the brain science community.

Research Works

○ Improvement of analysis tools

To analyze transgenic marmoset, marmoset genome information is essential. In this project, marmoset genome analysis will be performed and genome browser will be established. Furthermore, global analysis of marmoset cytochrome P450 that is important enzymes for drug metabolisms, will be performed to elucidate marmoset drug metabolism characteristics.

○ Development of marmoset models

To develop useful transgenic marmoset models in brain science, new transgenic technology such as target gene knock-out or knock-in will be improved. Furthermore, new analysis technics will be developed using existing transgenic marmosets and prove usefulness of transgenic marmoset models in brain science.

○ Development of cost reduction technology

To spread transgenic marmoset, cost reduction technologies for production transgenic marmoset such as optimization or developing non-invasive of reproductive technologies will be performed. Animal care techniques, providing marmoset tissues/organs and research support will be offered for new marmoset user.

Transgenic marmoset spread

PD・PO

Program Director, Program Officer

プログラムディレクター
Program Director

三品 昌美
MISHINA, Masayoshi



プログラムオフィサー
Program Officer

赤澤 智宏
AKAZAWA, Chihiro



拠点長

Field Leader

佐々木 えりか（実験動物中央研究所）
SASAKI, Erika (CIEA)

岡野 栄之（慶應義塾大学）
OKANO, Hideyuki
(Keio Univ.)

松崎 政紀（自然科学研究機構）
MATSUZAKI, Masanori
(NINS)

佐々木 えりか（実験動物中央研究所）
SASAKI, Erika
(CIEA)

山崎 浩史（昭和薬科大学）
YAMAZAKI, Hiroshi
(SPU)

外丸 祐介（広島大学）
SOTOMARU, Yusuke
(Hiroshima Univ.)

「遺伝子改変マーモセットの汎用性拡大および作出技術の高度化とその脳科学への応用」

Maintenance of Systems for Creation and Spread of Primate Model Animals



佐々木 えりか

公益財団法人
実験動物中央研究所
応用発生学研究センター
センター長
博士（農学）

1989 年筑波大学第二学群農林学類卒業。1995 年筑波大学大学院博士課程農学研究科卒業。1996 年カナダ国ゲルフ大学、博士研究員。2001 年東京大学医科学研究所リサーチアソシエイトを経て、2003 年 4 月より実験動物中央研究所の研究員。

SASAKI, Erika, PhD

Director, Center of Applied Developmental Biology,
Central Institute for Experimental Animals

1989 Graduated from Tsukuba University. Ph.D. degree in Agriculture and Forestry from the University of Tsukuba in 1995, Research Associate at University Tokyo, Institute of Medical Science from 2001, Director of the Center of Applied Developmental Biology since 2013.

■ 研究内容

高次脳機能と精神神経疾患の発症メカニズムの理解、その治療法、予防法を開発するためには、ヒトと脳機能、構造が似た霊長類の実験動物が重要な役割を果たす。特に霊長類の実験動物の一つであるコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、ヒトと類似した脳機能を持ちながら、小型であり繁殖能力が高いという実験動物としての有用性も兼ね備えた動物である。更に、霊長類では唯一、次世代に導入遺伝子が伝達可能な遺伝子改変動物作出技術が確立されている。今後、我が国の脳科学研究領域において遺伝子改変霊長類を用いた研究を進めていくために本研究では、遺伝子改変マーモセットの普及を目指した技術開発、体制確立を行う。そのためには、どのようなモデルをも作出可能にする遺伝子改変マーモセット作出技術の高度化と遺伝子改変マーモセットの低コスト化を目指し、ゲノム編集技術による標的遺伝子ノックイン技術の確立、非侵襲的な発生工学技術の確立を行う。標的遺伝子ノックイン技術が確立され、プロモーター特異的な遺伝子発現が観察可能になれば、霊長類の脳に特異的な遺伝子の機能の解明を通じて高次脳機能の理解に繋がると思われる。本プロジェクトにおいて、マウスのように様々な遺伝子改変霊長類モデルを用いて脳科学研究を行うといった新たな研究領域に発展させたい。

■ Research works

To understand the mechanism of higher brain function, onset of neurological disease and develop therapy or prophylaxis, non-human primate experimental animals play important role because their similarity to human. Especially, common marmoset (*Callithrix jacchus*) is usefulness as an experimental animal because they also has higher brain function that is similar to human but they are small body size and prolific animals. Furthermore, transgenic marmosets have successfully produced since 2009 and only transgenic marmosets shown the transgene transmission to the next generation. To utilize transgenic non-human primate models in brain science, we will challenge to generate endogenous target gene knock in marmoset using genome editing techniques that would be important models to uncover the gene function of primate brain specific gene and mechanisms of higher brain function. Furthermore, we will develop several new non-invasive technics to produce transgenic marmosets. These will contribute to not only reducing the model cost but also to comply with animal ethics. Together with these techniques, transgenic marmoset would be a powerful model in brain science.

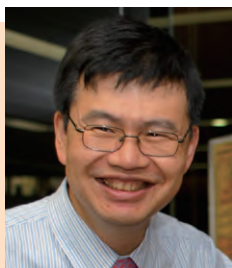


図：脳科学に有用な実験動物コモンマーモセット

Fig. Common marmoset is useful experimental animal in brain science

「キメラ形成能を持つマーモセット ES 細胞を用いた新たな遺伝子改変技術の開発とマーモセットゲノム情報基盤の確立」

Development of gene targeting technology and establishment of genome information infrastructure in common marmoset



岡野 栄之

慶應義塾大学医学部
生理学教室
教授，医学博士

1983 年慶應義塾大学医学部卒業。筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授，大阪大学医学部神経機能解剖学研究部教授（1999 年から大阪大学大学院医学系研究科教授）を経て 2001 年より現職。2007 年より慶應義塾大学大学院医学研究科委員長を兼任。2001 年塚原伸晃記念賞受賞，2006 年文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞，2009 年紫綬褒章受章「神経科学」。

OKANO, Hideyuki, MD, PhD

Professor, Department of Physiology,
Keio University School of Medicine

1983 M.D. Keio University School of Medicine. 1988 Ph.D. (Dr. of Medical Science), Keio University. 1994-1997 Professor, Department of Molecular Neurobiology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba. 1997-2001 Professor, Division of Neuroanatomy, Department of Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine. 2001- Present Professor, Department of Physiology, Keio University School of Medicine. 2007 Present Chair, Graduate School of Medicine, Keio University. 2001 Nakaakira Tsukahara Award (from Brain Science Foundation). 2006 Minister Award of Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. 2009 A Medal of Honor with Purple Ribbon.

研究内容

コモンマーモセットは小型の霊長類であり，飼育が容易で，霊長類としては格段に高い繁殖力を有する優れた実験動物である。我々の研究グループは，このマーモセットにおける生殖・発生工学技術の開発に取り組み，レンチウイルスベクターを初期胚に感染させる方法で，世界初のトランスジェニックマーモセットの作出に成功した。このトランスジェニックマーモセットは，生殖細胞を介して次世代にトランスジーンを伝達することが可能であり，よりヒトに近い病態モデルの作出や霊長類に特異的な遺伝子機能の解析への応用が期待される。

本研究プロジェクトでは，このようなトランスジェニック技術に加え，内在性遺伝子に対する変異導入によって遺伝子ノックアウト及びノックイン動物を作出する新技術の開発に取り組む。並行して，我々が既に作出した変異型 α -synuclein や変異型 TDP-43 トランスジェニックマーモセットを，それぞれパーキンソン病，筋萎縮性

側索硬化症 (ALS) のモデル動物としての有用性を実証する。更に，上述の遺伝子改変技術を含むマーモセットを用いた幅広い研究の資源として，ゲノム情報基盤を充実させる。

Research works

The common marmoset (*Callithrix jacchus*), a type of new world monkey, has several advantages for use as an experimental primate including their small size (250–400 g), ease of breeding, and high reproductive efficiency. Moreover, we have recently developed transgenic marmosets with germ line transmission. The marmoset is expected to be useful as a nonhuman primate model for human diseases in preclinical studies and for the analysis of primate-specific, human-like genetic functions.

Our project consists of three components.

- 1) Development of gene targeting technology for knock-out and knock-in marmosets.
- 2) Evaluation of mutant α -synuclein and TDP-43 transgenic marmosets as preclinical models for Parkinson's disease and ALS, respectively.
- 3) Increase the utility of marmoset as an experimental primate by establishing their genome information infrastructure of the common marmoset.



図：変異型 TDP-43 トランスジェニックマーモセット

Fig. Mutant TDP-43 transgenic marmoset

「脳科学研究に有用性の高い遺伝子改変マーモセットの創出」

Generation of transgenic common marmosets that are beneficial for neuroscience researches



松崎 政紀

自然科学研究機構
基礎生物学研究所
神経生物学領域光脳回路研究
部門
教授，医学博士

1994 年東京大学理学部生物化学科卒業。2001 年同大学院医学系研究科修了（医学博士）。生理学研究所助手，東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター助教，准教授を経て，2010 年 9 月より現職。

MATSUZAKI, Masanori, PhD

Professor, Division of Brain Circuits, National Institute for Basic Biology

1994 Graduated from University of Tokyo, School of Science. 2001 Completed the doctoral course in Graduate School of Medicine, University of Tokyo. 2002 Research Associate in National Institute for Physiological Sciences. 2008 Associate Professor in Graduate School of Medicine, University of Tokyo. 2010 Professor in NIBB.

■ 研究内容

遺伝子改変マーモセットは、佐々木等によって、次世代への遺伝子改変を伝える事が可能な唯一の霊長類モデルとして 2009 年に Nature 誌に初めて報告され、そのポテンシャルについて多くの神経科学者の関心を集めている。Tet-On・Tet-Off マーモセットは任意の導入遺伝子を増幅することが可能で、神経疾患原因遺伝子の導入を過剰発現した疾患モデルに応用可能である。

そこで本研究計画では、Tet-on・Tet-off 遺伝子改変マーモセットに Tre-ChR 遺伝子を導入し、Tet/Tre システムにより、チャネルロドプシン発現量が大幅に増大されるかを実証する。これにより、これまで非常に鋭敏な変化が検出可能な上丘光刺激による眼球追跡運動以外では成功していない、霊長類における光遺伝の標準操作法を確立する。この解析を、より迅速化するために、Tet-On・Tet-Off マーモセット胚にレンチウイルスベクターで Tre-ChR 遺伝子を導入して解析を行い、その解析法を規格・標準化する。Tet-Off・Tet-On マーモセット成熟個体脳にウイルスベクターで Tre-ChR 遺伝子等を導入して解析を行い、その解析法を確立する。Tet-Off・Tet-On マーモセットのライン化を進め、効率的に Tet-Off・Tet-On マーモセット個体を作成し、普及化のための生産コロニーを確立する。

■ Research works

Transgenic common marmosets were the first non-human primate transgenic lines to be reported. Transgenic marmosets have potentially wide applications in the neurosciences. Tet-on and Tet-off transgenic marmosets could be used to amplify the expression of exogenously introduced genes, which would make them useful in models of neurological disorders.

In this assignment, the main aim is to show that the expression of Channelrhodopsin-2 (ChR2), a light-gated cation channel, can be controlled in Tet-on and Tet-off transgenic marmosets. We aim to use the transgenic marmosets to establish a general method to manipulate neuronal activity in the cerebral cortex, thereby inducing behaviors in this non-human primate. To speed up the analysis, we will directly introduce a lentivirus vector carrying the Tre-ChR2 gene into the Tet-on and Tet-off transgenic marmoset embryos and perform photostimulation when they become adults. Alternatively, we will introduce virus vectors carrying the Tre-ChR2 gene into the cortexes of adult Tet-on and Tet-off transgenic marmosets, and then after several weeks, manipulate the neuronal activity. We will also increase the number of animal lines of Tet-on and Tet-off transgenic marmosets and then, establish a breeding colony for their broad diffusion among neuroscientists. Our final aims will be to develop a method that works efficiently with gene products introduced into the Tet-on and Tet-off transgenic marmosets and to establish a colony of Tet-on and Tet-off transgenic marmosets.

「マーモセットシクロム P450 の網羅的解析」

Comprehensive analysis of cytochrome P450 in Common Marmosets



山崎 浩史

昭和薬科大学 薬学部
薬物動態学研究室
教授，薬学博士

1985年岐阜薬科大学大学院修了，1992年博士(薬学)大阪大学。1987年大阪府公衛研研究員，この間1994年Vanderbilt Univ Sch Med 博士研究員，1988年金沢大学薬学部および2001年北海道大学大学院薬学研究科助教授を経て，2005年7月より現職。

YAMAZAKI, Hiroshi, PhD

Professor, Laboratory Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Showa Pharmaceutical University

1985 Graduated from Gifu Pharma Univ Grad Sch, 1992 Ph.D. degree in Pharmaceutical Science from Osaka Univ. Served as Researcher in Osaka Pref Inst Publ Health from 1987 and Visiting Scientist of Vanderbilt Univ Sch Med in 1994. After Associate Prof of Kanazawa Univ from 1998 and Hokkaido Univ from 2001, transferred to the current position in 2005.

■ 研究内容

マーモセットは小型霊長類であることから，創薬研究において少量の医薬候補品で有効性・安全性試験が行えるメリットがある。しかしながら医薬候補品の薬物動態に多大な影響を及ぼす薬物代謝のカギ酵素であるマーモセットのシクロム P450 の詳細な解析はなく，ヒトのモデル動物としてのマーモセット有用性には不明な点が多い。そこでマーモセットのシクロム P450 の詳細な解析を行う。このマーモセット薬物代謝酵素の理解は，マーモセット個体の創薬研究への普及において大いに貢献するものである。

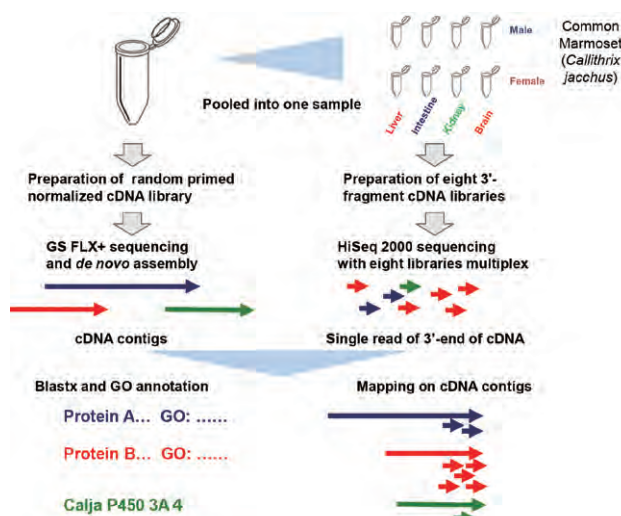
昭和薬科大学では誘発物質のヒト，カンクイザルおよびマーモセット肝あるいは脳さらに組換え P450 酵素の機能と生成する代謝物とその生成速度に着目した薬物代謝学研究を行う。ヒト P450 2D6 は，ドパミンや高血圧誘因物質チラミンの代謝にも関与することから，マーモセットの対応する P450 2D 酵素機能を網羅的に解析する。これらのマーモセット P450 に関する網羅的基盤成果をもとに，誘発物質全身暴露時のマーモセット薬物動態試験を実施し，作用増強あるいは防御研究のための基礎的知見を得る。

マーモセットにおいても，ヒトとのみかけの種差が P450 の遺伝的背景から観察されるか否か，将来のヒト

モデル動物としての活用と普及を目指して明かにする。以上，本研究では，マーモセットのシクロム P450 の解析を行い，典型的な薬物体内動態あるいは薬剤耐性が一定のモデル動物作出の基盤研究を担当する。

■ Research works

The common marmoset (*Callithrix jacchus*) is a non human primate that could prove useful as human pharmacokinetic and biomedical research models. The cytochromes P450 (P450s) are a superfamily of enzymes that have critical roles in drug metabolism and disposition via monooxygenation of a broad range of xenobiotics; however, information on some marmoset P450s is currently limited. Therefore, identification and quantitative analysis of those of P450s need to be carried out in detail before the marmoset can be used as an animal model in drug development. By means of massive parallel long-read sequencing and short-read technology applied to marmoset liver, intestine, kidney, and brain, the combined next-generation sequencing analyses will be able to identify novel marmoset drug-metabolizing P450 transcripts that have until now been little reported. The promising results will provide a foundation for mechanistic studies and pave the way for the use of marmosets as model animals for drug development in the future.



図：マーモセット P450 全長解析と発現解析

Fig. Dual transcriptomic strategy for qualitative *de novo* analysis of cDNA and quantitative analysis of P450 gene expression in common marmosets

「遺伝子改変マーモセットの効率的生産に向けた生殖工学技術の整備・開発」

Preparation and development of reproductive engineering technologies for effective production of genetically modified marmosets



外 丸 祐 介

広島大学
自然科学研究支援開発センター (N-BARD)
教授, 博士 (生物環境調節学)

1991年東京農業大学農学部卒業。1993年同大学院農学研究科博士前期課程修了。日本クレア株式会社, 近畿大学助手, 実験動物中央研究所研究員/室長, 2005年広島大学N-BARD准教授を経て, 2011年より現職。

SOTOMARU, Yusuke, PhD

Professor, Natural Science Center for Basic Research and Development (N-BARD), Hiroshima University

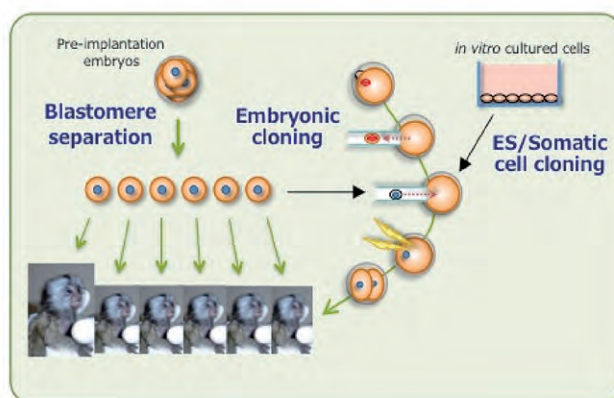
1991 Graduated from Faculty of Agriculture, and 1993 Completed Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture; CLEA Japan, Inc.; Kinki University, assistant; Central Institute for Experimental Animals, Researcher/Head of reproductive biotechnology office; N-BARD, 2005 Hiroshima University; 2011 Present position.

■ 研究内容

マーモセットは霊長類の中でも小型で扱い易く, また繁殖性が高いという特徴を持ち, 加えて遺伝子組換え個体作製技術の応用も進んでいる等の理由から高度に実験動物化が進んでいる。特に高次脳機能研究等の脳研究分野では, 次世代のヒト疾患モデル動物として極めて有用な実験動物である。この一方で, マウス・ラットでの近交系に代表される遺伝的に均一な繁殖集団を持たないことから, 個体間の精密な比較実験が難しいという欠点を抱えており, 実験動物としての一層の普及を妨げる一因となっている。我々はこれを克服する為, 実験動物中央研究所との連携の下で, 受精卵/体細胞クローンや受精卵分離の技術をマーモセットへ応用することで遺伝的に相同な個体群 (一卵性多子, クローン動物) の作製手段の構築を目指す。また, この達成には基盤となる生殖工学技術の効率化・高度化が必須であることから, 生殖工学技術の整備・改良をはかる。そして, これらの取り組みにより, 生命科学分野の研究に有用な遺伝子改変マーモセットの効率的生産と実験動物としての普及を促進する。

■ Research works

Marmosets are becoming common experimental animals, especially as next-generation human disease models in experimental brain research such as that on higher brain functions. However, genetically homogeneous breeding colonies, exemplified by inbred lines in rats and mice, are not available in marmosets. This means that precise comparison between individual marmosets is difficult, which presents a disadvantage to increasing their usage as experimental animals. To address this problem, we aim to establish the methodology to create genetically homogeneous marmoset colonies (identical offspring and clone animals) by applying technologies for embryonic- and somatic cell nuclear transfer and fertilized embryo separation in marmosets, in collaboration with the Central Institute for Experimental Animals, Japan. We also aim to develop and improve reproductive engineering technology, as more effective and sophisticated technologies are necessary foundation to achieve our goals. We believe that these initiatives will promote the effective production of genetically modified marmosets and their implementation as useful experimental models in the life sciences.



図：遺伝的に相同なマーモセットの作製

Fig. Production of genetic homogeneous marmosets

脳科学研究戦略推進プログラム 霊長類モデル 研究者要覧

■発行元

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係

〒100-8959 東京都千代田区霞が関三丁目2番2号

tel:03-5253-4111 (代表)

fax:03-6734-4109

website「ライフサイエンスの広場」

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 生理学研究所内

tel:0564-55-7803,7804 / fax:0564-55-7805

website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

Brain Science Unit, Life Sciences Division, Research Promotion Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

3-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8959, Japan

TEL: +81-3-5253-4111 (Reception)

FAX: +81-3-6734-4109

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

38 Nishigonaka Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-8585, Japan

TEL: +81-564-55-7803 / 7804

FAX: +81-564-55-7805

<http://brainprogram.mext.go.jp/>