

## 「新規レンチウイルスベクターの開発と細胞標的法への応用」

Development of Novel Lentiviral Vector System and its Application for Cell Targeting



## 小林 和人

福島県立医科大学医学部附属  
生体情報伝達研究所生体機能  
部門  
教授，医学博士，農学博士

1983 年名古屋大学農学部農芸化学食品工業化学科卒業。名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了。名古屋大学医学部助手，藤田保健衛生大学医学部総合医科学研究所助手・講師，奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター助教授を経て，1999 年より現職。

## KOBAYASHI, Kazuto, PhD

Professor,  
Fukushima Medical University School of Medicine

Graduate in Nagoya University Faculty of Agriculture in 1983.  
Ph.D., Nagoya University School of Medicine. Nagoya University School of Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Nara Institute of Science and Technology.

## ■ 研究内容

本研究機関は，ウィルスベクターを用いた遺伝子導入技術により，サル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・神経疾患のメカニズムの解明を目指します。この目標を達成するために，新規レンチウイルスベクターを基本とし，イムノトキシン細胞標的法，チャンネルロドプシン光刺激法，Cre-loxP 系やテトラサイクリン依存性転写活性化法の技術を組み合わせ，神経回路を構成する特定ニューロンタイプの機能を制御するとともに，これらのニューロンタイプで発現する遺伝子の機能を制御するための新しい技術を開発します。

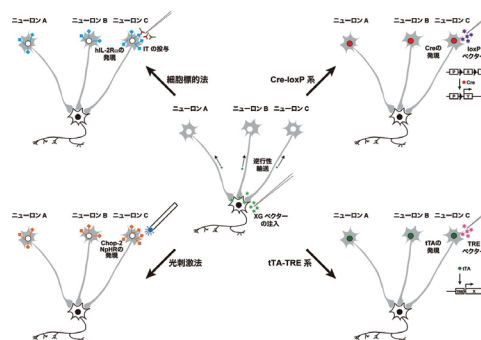
これまでに，狂犬病ウィルス糖タンパク質と水泡性口内炎ウィルス糖タンパク質の一部から構成される新規の融合糖タンパク質(FuG)を開発し，マウスおよびサル脳内で高頻度な逆行性輸送を示すベクター系の開発に成功しました。このFuGベクターを用いて，特定神経路の生理機能を研究するために，細胞標的法の標的分子であるヒトインターロイキン-2受容体  $\alpha$  サブユニットや光刺激のためのチャンネルロドプシン-2の発現を誘導しました。また，特定神経路における遺伝子機能を研究するために，Cre組換え酵素やテトラサイクリン依存性転写因子などの遺伝子発現の誘導を行ってきました。これらの技術は，今後，霊長類の脳機能を研

究するための有益な実験系を提供すると考えています。

## ■ Research works

Our institute aims to develop a new technology for generating animal models (monkeys), in which the genes of interest are introduced into specific brain regions and at desired time by using viral vector systems, and to elucidate the mechanisms underlying higher brain functions and pathophysiology of neurological/neuropsychiatric diseases. For this goal, we will develop a novel lentiviral vector strategy and apply this strategy for immunotoxin cell targeting, channelrhodopsin photostimulation, Cre-loxP recombination, and tetracycline-dependent gene activation systems to control the activity of specific neural pathways in the brain and manipulate the function of the genes which are expressed in the targeted pathways.

So far, we have established the lentiviral vector that shows highly efficient retrograde transport in the central nervous system by pseudotyping with a fusion glycoprotein (FuG) containing a part of rabies virus glycoprotein fused to a part of vesicular stomatitis virus glycoprotein. By using the FuG vector, we succeeded in expression of human interleukin-2 receptor  $\alpha$ -subunit for immunotoxin cell targeting and channelrhodopsin-2 for photostimulation as well as Cre recombinase and tetracycline-dependent transcription factor for gene manipulation. These systems will provide a powerful strategy for studying monkey brain functions.



図：高頻度逆行性輸送ベクターを用いた特定神経路の細胞機能と遺伝子機能の制御技術

Fig. Cellular and genetic manipulation of specific neural pathways by using highly efficient retrograde transport vector.