

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19480

研究課題名（和文）全脳的遺伝子導入による霊長類疾患モデル動物作成法の確立

研究課題名（英文）Development of a method for creating primate disease models via whole-brain gene transfer technique

研究代表者

井上 謙一（Ken-ichi, Inoue）

京都大学・ヒト行動進化研究センター・助教

研究者番号：90455395

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、進化的にヒトに近縁な実験動物であるサル類において、新患モデルの効率的な作出法と、効率的かつ定量的な症状解析法を開発を行った。前者では、マーマセット新生仔期の静脈内からの改変AAVベクター注入により全脳的な遺伝子ノックダウンを実現することに成功し、精神疾患モデルを作出するとともに、 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子と  $\alpha$ -シヌクレインフィブリルの共投与によるパーキンソン病モデルの作出に成功した。後者ではAIを利用した非ヒト霊長類多個体モーションキャプチャシステムの構築に成功し、上記疾患モデルザルの行動の自動解析を実現して、いくつかの症状を定量することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した、改変AAVベクターを利用した疾患関連遺伝子の全脳的な発現制御による遺伝子改変霊長類の作出法は、発生工学的な作出に困難が伴う霊長類の遺伝子改変疾患モデルをより簡便に作出することを可能とし、複数の遺伝子の同時操作など様々な応用に繋がるものである。また、AIを利用したサルの行動解析法は、サルの正常・異常行動を定量的・客観的・迅速に解析でき、様々な疾患モデルに適用出来る画期的な行動解析プラットフォームに繋がるものである。これらのことから、本研究成果は遺伝子改変霊長類疾患モデル動物の作出とその評価を促進し、精神・神経疾患の病態解明と治療法の開発に極めて大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed an efficient method for generating new primate disease models and an efficient and quantitative symptom analysis method in monkeys. In the former study, we successfully achieved whole-brain gene knockdown by intravenous injection of a modified AAV vector in neonatal marmosets to create a psychiatric disease model. We also succeeded in creating a model of Parkinson's disease by co-injection of the  $\alpha$ -synuclein gene and  $\alpha$ -synuclein fibril. In the latter study, we constructed an AI-based multiple non-human primate motion capture system. We then realized automatic analysis of the behaviors of the disease model marmosets and quantified some symptoms.

研究分野：神経科学

キーワード：霊長類 ウイルスベクター 疾患モデル 行動解析 モーションキャプチャ

## 1. 研究開始当初の背景

非ヒト霊長類は実験動物の中で進化的に最もヒトに近縁であり、医学・生命科学の研究にきわめて重要な役割を果たしている。近年、マーマセットおよびカニクイザルにおいて、発生工学的手法を用いてトランスジェニック動物が作出され (Chan et al., Science, 2001, Sasaki et al., Nature, 2009)、神経変性疾患モデルの作出などへ応用されている (Liu et al., Nature, 2016; Zhou et al., Nature, 2019)。しかしながら、産仔数や性成熟にかかる時間の面での問題から、非ヒト霊長類ではげっし類のように遺伝子改変技術を用いてモデル動物を作製することが容易ではなく、遺伝子改変モデル動物を利用した研究は現在一部の疾患モデルに限られている。そのため、霊長類で全脳的に遺伝子操作を実現する独自の手法が必要とされている。

近年、AAV ベクター 9 型やその改変型が血液脳関門 (BBB) を越えて脳内に遺伝子を導入出来ることが示され、マウスでは血管内投与で全脳的なニューロンへの遺伝子導入が実現された (Foust et al, Nat Biotech, 2009 ; Deverman et al., Nat Biotech, 2016, Chan et al., Nat Neurosci, 2017)。しかしながら、霊長類においては、BBB を超えた AAV9 はほとんどグリアに感染してしまうため、未だ霊長類における全脳的なニューロンへの遺伝子導入には至っていない (Bevan et al., Mol Ther, 2011; Hordeaux et al., Mol Ther, 2017)。しかし最近、研究代表者らは自ら開発したものを含むいくつかの改変 AAV ベクターが、新生児への静脈投与で高効率かつ全脳的なニューロンへの感染を示すことを見いだした。この改変 AAV ベクターのニューロンへの高効率な感染はマーマセットではより顕著であり、同法による効率的な疾患モデル霊長類の作製の可能性が開かれた。

また、疾患モデルサルへの行動解析に関しては、言語を有しないサルでは、疾患モデルの症状解析に必要な情動、社会性、認知、運動機能等の評価を、実際のサルの行動や動作を計測して評価する必要がある。しかしながらこれまで、定量性や再現性に優れ、大規模データ解析や網羅的 / データ駆動的な研究に耐えうるような解析法が存在しなかったため、霊長類の疾患モデルを利用した研究を効率的かつ定量的に進めることは困難であった。しかし、近急速に人工知能技術が発展し、研究代表者らは AI を利用してサルの体の特徴点を推定するモーションキャプチャ技術を開発し、この技術を 3D 化するなどさらに発展させることにより、サルの正常・異常行動を定量的・客観的・迅速に解析でき、様々な疾患モデルに適用出来る画期的な行動解析プラットフォームが構築出来る可能性が生じた。

## 2. 研究の目的

上記のような背景から、本研究は、進化的にヒトに近縁な実験動物であるサル類において、改変ウイルスベクターを用いた全脳的な遺伝子導入法により疾患関連遺伝子の発現制御を行う、効率的な疾患モデル霊長類の作出法を確立することを目的とした。具体的には、キャプシド改変型のアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをベースとした疾患関連遺伝子発現制御ベクターを作成して注入を行い、運動疾患および精神疾患モデルマーマセットを作出した。また、モデルマーマセットの症状変化を効率良く検出するため、マルチカメラ撮像システムと AI を利用したモーションや視線・表情などの解析システムを開発し、自然行動から効率的に種々の運動障害および社会性障害を検出・評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 新生児への AAV 投与による全脳的遺伝子ノックダウンによる疾患モデルマーマセットの作出

パーキンソン病、ジストニア、脊髄小脳変性症 3 型モデル用として全ニューロンの発現を示すシナプシン (Syn) プロモーター下、あるいは全細胞的な発言を示す CMV プロモーター下に、G51D 変異型 シヌクレイン遺伝子、302E 欠損型 TorsinA 遺伝子、polyQ 付加型 Ataxin3 遺伝子をそれぞれ過剰発現するベクターを作成した。また、後述の行動解析システムによる症状評価法の検証用として、 $\Delta$ -シヌクレイン遺伝子と  $\Delta$ -シヌクレインフィブリルの共投与によるパーキンソン病モデルの作出を試みた。具体的には TH (チロシン水酸化酵素) プロモーター下に G51D 変異型  $\Delta$ -シヌクレイン遺伝子を組み込んだ AAV ベクターを作製し、G51D 変異型  $\Delta$ -シヌクレインのフィブリルと共にマーマセットの一侧の黒質に注入した。

一方、精神疾患モデル用ベクターとしては、自閉症スペクトラム症に高頻度で変異が認められ、マウスにおいて発現低下で症状を呈する CHD8 (Katayama et al., Nature 2016) と POGZ (Matsumura et al., Nat Comm, 2020) 遺伝子をターゲットとした RNAi を、全細胞ないしは全ニューロンの誘導するキャプシド改変ベクターを作製した。このキャプシド改変ベクターをマーマセット新生児に静脈内投与し、全脳的な遺伝子ノックダウンを試みた。

マーマセットは双子の出産を行なうため、1 頭に疾患関連遺伝子発現制御ベクターを、もう 1

頭にはコントロールとして GFP 発現ベクターを注入し、2 頭の同時期の行動比較により症状を検出した。静脈内注入後は親による養育によって成長させた。

#### (2) AI を利用した自然行動解析による疾患モデル動物の症状の定量化システムの開発

モデル動物を用いた精神・神経疾患の病態解明や治療法開発研究では、障害される情動、社会性、認知、運動機能の評価が必要である。しかし、サル複雑な行動を解析するための基盤技術は現在確立しておらず、研究を進める上での重大なボトルネックになっている。特にモデル開発の観点からは、ライフスパンの長い霊長類における発症や症状の経時的変化を高い労力を必要とするタスクを用いることなく、低ストレス下の自然行動から検出することのできる、が極めて重要となると考えられる。

本研究ではこの問題を解決するため、グループケージの自然行動下のマーモセットから、AI を利用して運動および社会行動の定量化を可能とする解析システムの確立に取り組んだ。具体的には、透明グループケージと 8 台同期カメラによって、遺伝子操作個体を含む集団（家族）の自然行動の多視点撮像を行う実験セットアップを構築した。マーモセット用の大規模教師データを作成し、研究代表者らがマカクサルで確立したマーカースレスモーションキャプチャー法 (Labuguen et al., *Front Behav Neurosci*, 2021) をマーモセットに適用し、かつ 8 台のカメラの情報を統合して多体 3D モーションキャプチャーを実現して、疾患モデルの姿勢や運動パラメーターを定量化した。また、個体毎の視線の検出により、他者の行動への注意や、他者の視線に対する反応性などの社会行動を定量化した。更に精神疾患モデルに関しては音声解析も実施した。これらの定量化データを疾患誘導個体と対照個体で比較し、症状の発現と進行を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) 複数マーモセットの 3D モーションキャプチャー

正確で頑健性のある 3D 姿勢推定を実現するため、様々な年齢のマーモセット（計 29 個体）の様々な姿勢における、7000 体以上の教師データを作成した。個体識別にはネックレスタイプのカラータグを利用し、4000 サンプル以上の個体識別用の教師データセットも作製した。複数個体の 3D モーションキャプチャーのため、マーモセット検出 AI、個体識別 AI、および姿勢推定 AI からなる解析パイプラインを構築した。また、各カメラの画像統合には Corss-view matching の手法を採用し、3D 化には anipose を採用した。構築したパイプラインの性能評価を実施したところ、個体識別 AI による識別能は 98% を達成し、特徴点の誤差は 10mm 以内と高い性能が得られた。

#### (2) マーモセット神経疾患モデルの症状解析

教師なしクラスタリング手法を利用してマーモセットパーキンソン病モデルの病態に応じた行動変化を検出できるかどうかを検証した。この目的のために、PD のマーモセットモデルにおける症状行動を分析した。G51D 変異型  $\alpha$ -シヌクレインのフィブリルと共にマーモセットの一侧の黒質に注入したマーモセットパーキンソン病モデルをこれに利用した。このモデルは行動解析後のチロシン水酸化酵素染色により、注入側のドーパミンニューロンの消失が確認された。このモデルを用いて、毎月 2 日間、1 年にわたり毎月 2 日間撮像し、行動変化を確認した。

まず、次元削減とクラスタリングアプローチにより、記録期間中に繰り返し観察された 3D 姿勢の時系列データのパターンとなる行動モチーフを決定した。その結果、走る、曲がる、木から飛び降りるなどの行動は、ベクター注入後に減少した一方で、その場にとどまる行動が、ベクター注入数ヶ月後から徐々に観察されるようになった。また、全体的な運動量の低下も観察された。これらのデータは、無動・寡動を示すものである。また、ベクター注入後には、頭を注射側と反対側に曲げた姿勢が時間が進むにつれ頻度が高くなった。これは固縮症状と関係している可能性がある。全体として、 $\alpha$ -syn の過剰発現およびフィブリルによって誘発されるパーキンソン病の表現型が徐々に進行することが示された。

一方で、新生児にウイルスベクターを投与した個体群は、いずれの疾患関連遺伝子においても明確な表現系を得ることが出来なかった。発現量が不足していた可能性があり、今後 CAG プロモーターの採用などベクター構造を見直す。これらのデータを投稿し、*Current Biology* 誌に受理された。

#### (3) マーモセット精神疾患モデルの症状解析

主に POGZ 遺伝子をターゲットとした RNAi ベクターを注入した個体の解析を実施したところ、ノックダウン個体ではコントロール個体と比較して発声発達が遅れることを示唆するデータが得られた。AI を利用していくつかの社会行動を検出する社会行動解析パラダイムを開発し、成体まで生育したモデルマーモセットに適用したところ、ノックダウン個体において社会行動以上が生じていることを示唆するデータが得られた。現在 CHD8 遺伝子をターゲットとした RNAi ベクターを注入した個体を含め、より詳細な解析を実施している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Suzuki M; Inoue K; Nakagawa H; Ishida H; Kobayashi K; Isa T; Takada M; Nishimura Y	4. 巻 600(7)
2. 論文標題 A multisynaptic pathway from the ventral midbrain toward spinal motoneurons in monkeys.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1731-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP282429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya T; Nakagawa H; Inoue K; Nishimura Y; Oishi T; Yamashita T; Takada M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Origin of multisynaptic corticospinal pathway to forelimb segments in macaques and its reorganization after spinal cord injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 847100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2022.847100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyajima K; Sudo Y; Sanechika S; Hara Y; Horiguchi M; Xu F; Suzuki M; Hara S; Tanda K; Inoue K; Takada M; Yoshioka N; Takebayashi H; Mori-Kojima M; Sugimoto M; Sumi-Ichinose C; Kondo K; Takao K; Miyakawa T; Ichinose H	4. 巻 161(2)
2. 論文標題 Perturbation of monoamine metabolism and enhanced fear responses in mice defective in the regeneration of tetrahydrobiopterin.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 129-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15600	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwayama R; Suzuki K; Nakamura J; Aizawa E; Yoshioka Y; Ikawa M; Nabatame S; Inoue K; Shimmyo Y; Ozono K; Kinoshita T; and Murakami Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30847-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oyama K; Hori Y; Mimura K; Nagai Y; Eldridge MAG; Saunders RC; Miyakawa N; Hirabayashi T; Inoue K; Sahara T; Takada M; Higuchi M; Richmond BJ; Minamimoto T	4. 巻 42(32)
2. 論文標題 Chemogenetic disconnection between the orbitofrontal cortex and the rostromedial caudate nucleus disrupts motivational control of goal-directed action.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6267-6275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0229-22.2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinozuka K; Yano-Nashimoto S; Yoshihara C; Tokita K; Kurachi T; Matsui R; Watanabe D; Inoue K; Takada M; Moriya-Ito K; Tokuno H; Numan M; Saito A; Kuroda KO	4. 巻 5
2. 論文標題 A calcitonin receptor-expressing subregion of the medial preoptic area is involved in alloparental tolerance in common marmosets.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04166-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito K; Go Y; Tatsumoto S; Usui C; Mizuno Y; Ikami E; Isozaki Y; Usui M; Kajihara T; Yoda T; Inoue K; Takada M; Sato T	4. 巻 18
2. 論文標題 Gene expression profiling of the masticatory muscle tendons and Achilles tendons under tensile strain in the Japanese macaque <i>Macaca fuscata</i> .	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0280649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0280649	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki M; Inoue K; Tanabe S; Kimura K; Takada M; Fujita I	4. 巻 5;33(3)
2. 論文標題 Rapid processing of threatening faces in the amygdala of non-human primates: subcortical inputs and dual roles.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 895-915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhac109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyakawa N; Nagai Y; Hori Y; Mimura K; Orihara A; Oyama K; Matsuo T; Inoue K; Suzuki T; Hirabayashi T; Sahara T; Takada M; Higuchi M; Kawasaki K; Minamimoto T	4. 巻 14
2. 論文標題 Chemogenetic attenuation of cortical seizures in nonhuman primates.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-36642-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu K; Inoue K; Oishi T; Takada M; Fukada Y; Imai H	4. 巻 16
2. 論文標題 Diurnal variation in declarative memory and the involvement of SCOP in cognitive functions in nonhuman primates.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01022-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Blesa J; Pineda-Pardo JA; Inoue K; Gasca-Salas C; Balzano T; del Rey NL-G; Reinares-Sebastian A; Esteban-Garcia N; Rodriguez-Rojas R; Marquez R; Ciorraga M; del Alamo M; Garcia-Canamaque L; de Aguiar SR; Rachmilevitch I; Trigo-Damas I; Takada M; Obeso JA	4. 巻 9
2. 論文標題 BBB opening with focused ultrasound in nonhuman primates and Parkinson's disease patients: targeted AAV vector delivery and PET imaging.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adf4888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Maeda K; Inoue K; Takada M; Hikosaka O	4. 巻 14
2. 論文標題 Environmental context-dependent activation of dopamine neurons via putative amygdala-nigra pathway in macaques.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-37584-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko T; Matsumoto J; Wanyi L; Xincheng Z; Ueno L; Oishi T; Kimura K; Otsuka Y; Zheng A; Ikenaka K; Baba K; Mochizuki H; Nishijo H; Inoue K; Takada M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Deciphering social traits and pathophysiological conditions from natural behaviors in common 2 marmosets	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 井上 謙一
2. 発表標題 光遺伝学による霊長類脳回路操作
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山中 智子; 田中 江美子; 高田 昌彦; 井上 謙一
2. 発表標題 サル大脳皮質におけるグリア細胞の時期および領野特異的な動態変化
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 OH Jungmin; 雨森 智子; 井上 謙一; 木村 慧; 高田 昌彦; 雨森 賢一
2. 発表標題 霊長類腹側線条体・腹側淡蒼球の経路選択的抑制は接近回避葛藤タスク時の意欲を向上させる
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苅部 冬紀; 緒方 久実子; 角野 風子; 平井 康治; 高田 昌彦; 井上 謙一; 藤山 文乃
2. 発表標題 ドーパミン受容体D1とD2の発現が偏る尾側線条体の腹側領域は、黒質外側部に投射する
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉野 倫太郎; 木村 慧; 田辺 創思; Andi Zheng; 中村 晋也; 大原 慎也; 井上 謙一; 高田 昌彦; 筒井 健一郎
2. 発表標題 ウィルストレーシングによるマカクザル内側前頭皮質から扁桃体への投射様式
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 裕司; 堀 由紀子; 井上 謙一; 小山 佳; 宮川 尚久; 平林 敏行; 三村 喬生; 須原 哲也; 高田 昌彦; 樋口 真人; 南本 敬史
2. 発表標題 サル脳内DREADD発現と効果の長期的評価
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 慧; 永井 裕司; 畑中 岳; Yang Fang; 田辺 創思; Andi Zheng; 藤原 真紀; 中野 真由子; 堀 由紀子; 竹内 遼介; 稲垣 未来男; 南本 敬史; 藤田 一郎; 井上 謙一; 高田 昌彦
2. 発表標題 霊長類脳への高効率な導入遺伝子発現と神経細胞特異的な感染を実現するモザイクAAVベクターの開発
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 松本 惇平; 兼子 峰明; 木村 慧; Negrete Salvador; 橋本-須田 直子; 兼子 明久; 森本 真弓; 角谷 絵里; 西丸 広史; 瀬戸川 剛; 郷康広; 柴田 智広; 西条 寿夫; 高田 昌彦; 井上 謙一
2. 発表標題 群飼ケージ内で自由行動する複数サル個体の3Dマーカーレスモーションキャプチャー
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山 佳; 間島 慶; 永井 裕司; 堀 由紀子; 平林 敏行; Mark A G Eldridge; 宮川 尚久; 三村 喬生; 藤本 敦; 井上 謙一; Richard C Saunders; 高田 昌彦; 八幡 憲明; 八幡 憲明; 樋口 真人; Barry J Richmond; 南本 敬史
2. 発表標題 報酬を基にした柔軟な意思決定における、サル前頭眼窩野 - 尾状核および視床MD核経路の異なる役割
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yan G; Amita H; Nonomura S; Inoue K; Takada M
2. 発表標題 Fluorescent sensor reveals dopamine dynamics in the primate striatum
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken-ichi Inoue
2. 発表標題 A mosaic adeno-associated virus vector as a versatile tool for primate neuroscience
3. 学会等名 Viral Manipulation in Monkey (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nonomura S; Takayasu T; Kaneko T; Amita H; Inoue K; Takada M
2. 発表標題 Medial prefrontal cortex neuron activity in relation to diminishing reward-based action selection in rats
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yan G; Amita H; Nonomura S; Inoue K; Takada M
2. 発表標題 Distinct patterns of dopamine responses to reward association in primate caudate nucleus and putamen as revealed by dLight signals
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nejime M; Yun M; Kawai T; Kunimatsu J; Yamada H; Inoue K; Takada M; Matsumoto M
2. 発表標題 Optogenetic stimulation of dopamine signals transmitted to the ventral striatum during ongoing decision-making process affects economic choice behavior in macaque monkeys
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 謙一
2. 発表標題 越シナプストレーシングを利用した大脳皮質 大脳基底核ループ回路の構造解析
3. 学会等名 生理研研究会「大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能、その作動原理」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kimura K; Nagai Y; Hatanaka G; Fang Y; Tanabe S; Zheng A; Fujiwara M; Nakano M; Hori Y; Takeuchi R; Inagaki M; Minamimoto T; Fujita I; Inoue K; Takada M
2. 発表標題 A versatile tool for the stable manipulation and imaging of neural circuit activity in primate brain
3. 学会等名 第4回「サル脳新技術研究会」
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaneko T; Matsumoto J; Lu W; Zhao X; Ueno L; Nishijo H; Mochizuki H; Inoue K; Takada M
2. 発表標題 A versatile tool for automated quantification of natural behavior in marmosets
3. 学会等名 生理研研究会「行動制御の脳内基盤理解へのマルチディシプリナリーアプローチ」、国際研究集会「大脳皮質-大脳基底核神経回路の機能とその破綻をもたらす機能障害」(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ken-ichi Inoue
2. 発表標題 Towards social behavior analysis in normal and disease model primates
3. 学会等名 「行動変容生物学」第1回国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 井上 謙一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 804
3. 書名 カールソン神経科学テキスト -脳と行動- 原書13版	

1. 著者名 井上 謙一	4. 発行年 2023年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 280
3. 書名 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100!	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------