

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0193

研究課題名(和文) 霊長類遺伝子改変モデルを利用したパーキンソン病の進行・発症機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenic mechanism of progression of Parkinson's disease using a primate genetic modification model

研究代表者

井上 謙一 (Inoue, Kenichi)

京都大学・霊長類研究所・助教

研究者番号：90455395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ウイルスベクターを利用して、進行性の神経変性が数ヶ月以上持続するマカクサルパーキンソン病モデル(アルファシヌクレイン過剰発現モデル)を開発した。また、チロシン水酸化酵素プロモーターの開発と評価を行い、ドーパミン細胞選択性が比較的高く、効率的な導入遺伝子発現を実現するプロモーターを確立した。さらに、パーキンソン病モデルに対する、行動学的・組織学的・生化学的解析や脳機能画像解析・電気生理学的解析など各種の解析を開発・実施し、パーキンソン病における髄液中の各種酵素濃度の推移や、領野間での同期を含む脳内オシレーション動態、カルシウム結合タンパクノ病態進行抑制効果などについて知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

症状発症時には8割もの黒質ドーパミン神経細胞が細胞死を起こしているパーキンソン病の根治治療には、無症状だが脳内で病態が進行している状態を検出し、その進行を止めるための治療を行うことが極めて重要となる。ヒトの病態進行と近い進行性の黒質ドーパミン細胞の神経変性を示すマカクサルパーキンソン病モデルの開発という本研究の成果は、パーキンソン病の病態機序の理解に大きく寄与できるほか、このモデル動物において経時的に本研究で一部開発した様々な解析法によるデータを取得することにより、病態の進行様式や疾病の発症機序の解明や、病態の段階を検出するマーカーの開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, by using viral vectors, we developed a novel macaque Parkinson's disease model (alpha-synuclein overexpression model) in which progressive neurodegeneration persisted for more than several months. We also developed a tyrosine hydroxylase promoter with relatively high selectivity for dopamine cells and efficient transgene expression. In addition, we have developed and performed various analyses of Parkinson's disease models, including behavioral, histological, and biochemical analyses, as well as brain function image and electrophysiological analyses. In these experiments, we have obtained some new findings about the pathogenic mechanism of progression of Parkinson's disease, such as changes in the concentrations of various enzymes in cerebrospinal fluid, the dynamics of oscillation in the brain including synchronization between fields, and the inhibitory effect of calcium-binding protein on the progression of the disease.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 脳神経疾患 パーキンソン ウイルスベクター 霊長類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、高齢化時代を迎えた現代社会において、認知症に次いでその患者数が急増している神経疾患であり、効果的な治療法や予防法の開発が急務となっている。パーキンソン病では、大脳基底核のひとつである黒質緻密部に分布するドーパミン神経細胞の変性・脱落が生じ、無動、固縮、振戦、姿勢反射異常などの重篤な運動障害が発症する。ヒトの場合、およそ8割の黒質ドーパミン神経細胞が細胞死を起こすと、パーキンソン病の症状が顕著に現れ始めるとされており、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)投与動物モデルを用いた研究からもこの知見が支持されている。すなわち、ヒトにおいては、黒質ドーパミン神経細胞の細胞死率が8割に至るまでの間は、脳内においてパーキンソン病の進行に伴う黒質ドーパミン神経細胞の細胞死が起こり、黒質から線条体へのドーパミン放出量は低下していると考えられるにもかかわらず、症状が無いため病状を認識することはない、という現状がある。このため、パーキンソン病の治療研究においては、残った2割弱のドーパミン神経細胞を保護するよりも、失ったドーパミン量を補完する対処療法が主に開発されてきた。

このようなパーキンソン病の病態の進行過程、および症状発現のメカニズムを明らかにし、病態進行の予測や、根治的治療法を開発するためには、進行性の神経変性が持続し、ヒトと同様の症状を示す動物モデルが必要不可欠である。これまでに、MPTPに加えて6-hydroxydopamine、ロテノン等の薬物を投与したモデルがマカクサルなどの霊長類も含めて開発されてきている。このような薬物投与は、効率的に黒質ドーパミン細胞死を誘導することが可能であるが、原理的にヒトで起きているような持続的なドーパミン細胞死を誘導することが困難である。一方、トランスジェニック、ノックアウト等の遺伝子改変技術を利用した動物モデルが開発されているが、その多くではドーパミン細胞死が十分に起こらず、現在においてスタンダードとなるようなモデル動物は存在していない。さらに、マウスなどの動物種で見られる症状は、主に運動回数の低下や運動能力の低下であり、ヒトにおける症状と対応させることが難しいのが現状である。すなわち、ヒトにおけるパーキンソン病の進行過程や症状の出現過程をトレースできる有用なモデル動物が存在しないことが、パーキンソン病の病態進行から症状発現に至るまでの過程の理解における大きな障害となっており、この為に病態進行の予測や根治療法の開発が困難となっているといえる。

2. 研究の目的

このような背景から、本研究では、ウイルスベクターを利用して、進行性の神経変性が数ヶ月持続するマカクサルパーキンソン病モデルを開発し、行動学的解析・組織学的解析・生化学的解析・脳機能画像解析および電気生理学的解析を駆逐することで、パーキンソン病の進行過程における脳・体内状態を明らかにできる実験パラダイムを構築し、症状発現前の病態の進行のメカニズムを理解することにより、パーキンソン病における病態進行の予測や根治療法の開発に繋がる結果を得ることを目的とした。

具体的には、パーキンソン病の原因遺伝子のひとつであるアルファシヌクレインを黒質ドーパミン細胞に過剰発現させることにより、進行性の黒質ドーパミン細胞の神経変性が誘導し、それに伴ってパーキンソン病様の運動症状が進行するパーキンソン病モデルマカクサルの作製をおこなう。アルファシヌクレインは、常染色体優性遺伝を示す家族性パーキンソン病の原因遺伝子で、パーキンソン病の病理で特徴的な所見であるレビー小体の主たる構成物質である。アルファシヌクレイン遺伝子変異による家族性パーキンソン病(PARK1)は症候学的にも病理学的にも孤発性パーキンソン病と区別できないこと、また、PARK4はアルファシヌクレイン遺伝子座の3重重複によって起こることなどから、この分子は家族性のみならず孤発性パーキンソン病の発症にも関連することが示唆されている。

本研究ではまた、このウイルスベクターによるアルファシヌクレイン過剰発現マカクサルパーキンソン病モデル、および従来のMPTPモデルに対し、症状発現前の期間も含めて、独自に開発した餌取りタスクによる行動学的回解析、各種のパーキンソン病関連タンパク質の発現動態を可視化する組織学的解析、血液や尿および脳脊髄液の生化学的解析、ドーパミン関連分子やアルファシヌクレインなどの各種トレーサーを利用したPETや安静時MRIなどの脳機能画像解析、および大脳基底核や視床、大脳皮質、小脳などの神経活動記録による電気生理学的解析をおこない、症状発現前に脳内で病態がどのように進行していくかを明らかにする実験パラダイムを構築することも目的とした。具体的には、モデルザルに対して、経時的に、行動学的解析や組織学的解析に加えて、生化学的解析・脳機能画像解析・電気生理学的解析のいずれかを実施することにより、各種の解析で得られる結果を統合してパーキンソン病の進行過程と症状発現機序を明らかにすることを可能とすることを目指した。また、同時に治療ターゲットを探索することも目的とした。

3. 研究の方法

(1) 進行性のマカクサルパーキンソン病モデルの開発

パーキンソン病の原因遺伝子のひとつであるアルファシヌクレインを黒質ドーパミン細胞に過剰発現させることにより、進行性の黒質ドーパミン細胞の神経変性が誘導し、それに伴ってパーキンソン病様の運動症状が進行するパーキンソン病モデルマカクサルの作製を行う。具体的には、正常型、変異型ヒトアルファシヌクレインを発現するベクターを作成し、同ベクター

を一側の黒質に、MRI ナビゲーションシステムを利用して注入する。これらのサルに前もってトレーニングした採餌運動課題を実行させ、運動障害の発現時期や障害の程度を解析する。また、おおむね注入から4ヵ月程度を目処にサルを灌流固定し、THとアルファシヌクレインの免疫染色を行ないドーパミン細胞死の誘導率など検証する。

また、本研究ではさらに発現選択性を向上させるため、ドーパミン細胞選択的な発現誘導が期待出来るチロシン水酸化酵素 (TH) プロモーターの利用を検討する。

(2) マカクサルパーキンソン病モデルにおける各種解析法の確立と応用

行動学的解析に関しては、パーキンソン病モデルザルに対し、作製 (ベクター注入あるいはMPTP投与) の一ヶ月前程度から採餌タスクを行い、片側性モデル用のサル用UPDRSを独自に開発して利用出来る様にする。

生化学的解析に関しては、週に1回程度髄液などを採取し、生化学的解析を実施して、ドーパミンやセロトニンおよびその最終代謝産物、またカテコールアミンの合成補酵素等を測定し、パーキンソン病の進行に伴う量の変動を検討する。

組織学的解析に関しては、症状発現後のサルを灌流固定して脳サンプルを作成し、THおよびアルファシヌクレインの染色により導入遺伝子の発現状態やドーパミン細胞死の程度を解析すると共に、免疫組織学的手法等によってパーキンソン病関連遺伝子の発現状態を検証する。

電気生理学的解析に関しては、パーキンソン病モデルザルに対して大脳基底核や大脳皮質、視床、小脳などの神経活動を記録する。同時に複数の領域の神経活動解析を行う多領域多点同時記録により、大脳皮質 大脳基底核ループ回路だけでなく全脳的なネットワーク異常について探索する。解析には、単一ニューロン活動と局所電場電位 (LFP) の両方を利用し、2つの時系列データの関係性を検討し、病態に伴う脳内ネットワークの変化を解析する。

脳機能画像解析に関しては、パーキンソン病モデルザルに対し、脳機能画像解析を実施する。具体的には、ドパーミントランスポーターイメージングのほか、近年開発されたアルファシヌクレインイメージングやドーパミン受容体のイメージングを実施する。

(3) マカクサルパーキンソン病モデルを利用したパーキンソン病の進行過程と症状発現機序の解析

黒質ドーパミン細胞は、カルシウム結合タンパク質のひとつであるカルビンディンを発現しているグループ (全体の約2割) と、そうでないグループに分かれ、パーキンソン病では、カルビンディンを発現していないグループが発現しているグループに比べて細胞死を起こしやすいことが、パーキンソン病患者の死後脳やパーキンソン病モデル動物を用いた先行研究によって明らかになっている。また、パーキンソン病における黒質ドーパミン細胞の変性に、細胞内カルシウム濃度上昇が深く関わっていることが示唆されている。そこで、正常ではカルビンディンを発現していないドーパミン細胞グループにカルビンディンを人為的に発現させることにより、ドーパミン細胞死を防御し、パーキンソン病の発症や進行を抑えることができるかの検証を行う。具体的には、カルビンディン遺伝子を搭載したウイルスベクターを利用して、一側のドーパミン細胞にカルビンディン遺伝子を導入し、数週間後から週に1回程度低濃度のMPTPを静脈注射により全身投与し、運動機能を評価する様々な指標を用いて行動解析を実施する。また、PETを用いた脳機能画像解析や組織学的解析を行い、カルビンディン導入によるドーパミン細胞変性進行の抑制効果について検討する。

4. 研究成果

(1)

本研究では、神経細胞の細胞体や樹状突起に易感染性を有すアデノ随伴ウイルス (AAV) を利用してアルファシヌクレインを発現するベクターを作製し、これを直接脳の片側の黒質に注入したモデルザルにおいて行動評価を行った。ヒトのパーキンソン病では、典型例として、すくみ足 (無動による) 上肢の屈曲位 (固縮による) 手指の震え (振戦による) 前傾姿勢 (姿勢反射異常による) などの運動障害がみとめられることがよく知られている。本実験では、これらの症状に類似した多数の項目から成る行動評価バッテリーを作製・利用して約6ヶ月にわたり行動学的解析を行ったところ、ベクター注入後2ヵ月程度までは、導入したアルファシヌクレイン遺伝子は十分発現しているにも関わらず、サルはほとんど症状を示さなかった。ベクター注入後2ヶ月を経過する頃から、遺伝子導入側に対応する上下肢においてパーキンソン病様の運動症状が発現した。また、ケージに設置された左右のスロットからそれぞれ左右の手で餌を採るように訓練したサルにおいて手指使用テスト (餌取りテスト) を行ったところ、症状の進行とともに、対象側の手指を優先的に使用するようになった。このようなモデルザルの組織学的解析を行った結果、ベクターを注入した実験側の黒質では、注入していない対象側に比べて、強いアルファシヌクレイン免疫陽性を示す細胞が観察されるとともに、黒質ドーパミン細胞の細胞死により線条体におけるドーパミン投射量は著しく減少していた。これらの結果から、本モデルは数ヶ月の間にヒトにおけるパーキンソン病の進行過程に極めて近い現象が生じるモデルであると考えられる (論文作成中)。

また、本研究では、ドーパミン細胞選択的な発現誘導が期待出来るチロシン水酸化酵素 (TH) プロモーターの開発と検討を行った。様々な長さのTHプロモーターを利用してGFP発現ベクタ

ーを作製し、ドーパミン細胞への発現選択性と発現強度をマカクサルで検討したところ、比較的高い選択性で効率良く挿入遺伝子を発現できるプロモーター候補を見いだした。現在同プロモーターを利用したベクターでのマカクサルアルファシヌクレイン過剰発現モデル作製実験を進めている。

(2)

まず、ヒトのパーキンソン病の国際的評価基準である UPDRS を参考にして、独自に片側性モデル用のサル用 UPDRS を開発して、(1)(3)の研究に利用数と共に発表した(発表論文13)。

また、低頻度・低濃度 MPTP 投与パーキンソン病モデルザルの髄液を経時的に採取し、生化学的解析を実施した結果、ドーパミン合成に関わる酵素である、Tetrahydrobiopterin(BH4) の髄液内濃度が症状の進行とともに減少し、また、dihydroneopterin(NPH2) は症状が悪化すると増加することが分かった(発表論文8)。一方で、ドーパミンの最終代謝産物である HVA は MPTP 投与回数に応じて減少することが分かった。前者はより症状に関連し、後者はより脳内ドーパミン量に関連すると考えられる。Dihydrobiopterin(BH2), neopterin(NP), 5-HIAA に関しては大きな値の変動は認められなかった。現在マカクサルアルファシヌクレイン過剰発現モデルにおいて同様の実験を計画している。

また、MPTP 投与パーキンソン病モデルザルに対して大脳基底核や大脳皮質、視床、小脳などの神経活動を同時に記録する多領域多点同時記録法を適用したところ、パーキンソン病モデルザルでは脳の多数の領域においてオシレーションが生じており、領野間の同期強度に変化が生じていることが明らかとなった。

さらに、多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)関連遺伝子に変異を持ち、運動回数、筋活動に異常な帯域オシレーションを生じるなどの症状を呈する自然発症 MSA サルモデルを利用して MRI、PET イメージングを行ったところ、健常サルでは見られない、橋部位における「Hot cross bun sign」様のシグナルや、橋および小脳皮質における α -Synuclein の異常集積を示唆する結果を得たほか、このモデルでは、DAT に対する PET イメージングでは健常ザルと比べて有意な線条体における DAT シグナルの低下は見られず、黒質線条体ドーパミン系は比較的健常に保たれているものと解釈された(論文準備中)。同 DAT に対する PET イメージングは下記(3)の実験にも応用した。

現在これらの確立した解析技術を利用してマカクサルアルファシヌクレイン過剰発現モデルの病態解析を行う計画が進行中である。

(3)

本研究では、カルビンディン遺伝子を搭載したウイルスベクターを利用して、一側のドーパミン細胞にカルビンディン遺伝子を導入した。カルビンディンがドーパミン細胞に十分発現したと考えられる数週間後から、ベクター注入サルに、週に1回程度低濃度の MPTP を静脈注射により全身投与した。このようなサルにおいて、運動機能を評価する様々な指標を用いて行動解析を実施した結果、パーキンソン病に特徴的な無動・寡動や筋固縮などの運動症状がウイルスベクターを注入した側に対応する(反対側の)上下肢で軽減しており、片側性モデル用のサル用 UPDRS においても症状スコアの低下が認められた。また、PET (陽電子放射断層撮影)を用いて線条体におけるドーパミントランスポータ量を測定した結果、ウイルスベクターを注入した側で顕著に維持されていた。行動解析終了後、実験個体の安楽殺を行い、黒質および線条体を含む脳標本を免疫組織化学的に解析した結果、ウイルスベクターを注入した側において、正常ではカルビンディンを発現していない黒質緻密部腹側部のドーパミン細胞の多くにカルビンディンの発現が認められ、また、ウイルスベクターを注入した側において、ドーパミン合成に関わるチロシン水酸化酵素の陽性細胞および陽性線維がそれぞれ黒質、線条体で有意に維持されていることが明らかとなった。さらに、ウイルスベクターを注入していないコントロール側において、多数の黒質ドーパミン細胞でアルファシヌクレインの発現の増強が認められた。これらの結果は、正常ではカルビンディンを発現していない黒質緻密部腹側部のドーパミン細胞にカルビンディンを人為的に発現させることにより、ドーパミン細胞死を防御し、薬剤誘導性のパーキンソン病の発症を抑えることができることを示しており、カルビンディンが持つ細胞内カルシウム濃度の調節機能によって、ドーパミン細胞の細胞変性に対する抵抗性が増大したためであると考えられる(発表論文13)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件)

1. Kimura K, Inoue K, Kuroiwa Y, Tanaka F, Takada M (2016) Propagated but topologically distributed forebrain neurons expressing alpha-synuclein in aged macaques. PLoS ONE 査読有 Vol.11, pp.e0166861
2. Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue K, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Hirabayashi T, Fujimoto A, Kumata K, Zhang M-R, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, Minamimoto T (2016) PET imaging-guided chemogenetic silencing

reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. *Nat Commun* 査読有 Vol.7, pp.13605

3. Saga Y, Nakayama Y, Inoue K, Yamagata T, Hashimoto M, Tremblay L, Takada M, Hoshi E (2017) Visuomotor signals for reaching movements in the rostro-dorsal sector of the monkey thalamic reticular nucleus. *Eur J Neurosci* 査読有 Vol.45, pp.1186-1199

4. Tanabe S, Inoue K, Tsuge H, Uezono S, Nagaya K, Fujiwara M, Kato S, Kobayashi K, Takada M (2017) The use of an optimized chimeric envelope glycoprotein enhances the efficiency of retrograde gene transfer of a pseudotyped lentiviral vector in the primate brain. *Neurosci Res* 査読有 Vol.120, pp.45-52

5. Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue K, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Wascheck JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H (2017) High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. *Neuron* 査読有 Vol.94, pp.1085-1100

6. Kobayashi K, Inoue K, Tanabe S, Kato S, Takada M, Kobayashi K (2017) Pseudotyped lentiviral vectors for retrograde gene delivery into target brain regions. *Front Neuroanat* 査読有 Vol.11, pp.65

7. Galvan A, Stauffer WR, Ackerson L, El-Shamayleh Y, Inoue K, Ohayon S, Schmid M. (2017) Nonhuman primate optogenetics: Recent advances and future directions. *J Neurosci* 査読有 Vol.37, pp.10894-10903

8. Ichinose H, Inoue K, Arakawa S, Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiha S, Hustad E, Takada M, Aasly JO (2018) Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 査読有 Vol.125, pp.45-52

9. Ishida H, Inoue K, Takada M (2018) Multisynaptic projections from the amygdala to the ventral premotor cortex in macaque monkeys: Anatomical substrate for feeding behavior. *Front Neuroanat* 査読有 Vol.12, pp.3

10. Hidaka Y, Lim CK, Takayama-Ito M, Park CH, Kimitsuki K, Shiwa N, Inoue K, Itou T (2018) Segmentation of the rabies virus genome. *Virus Research* 査読有 Vol.252, pp.68-75

11. Matsumoto M, Inoue K, Takada M (2018) Causal role of neural signals transmitted from the frontal eye field to the superior colliculus in saccade generation. *Front Neural Circuits* 査読有 Vol.12, pp.69

12. Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue K, Takada M, Kobayashi K (2019) Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. *J Neurosci Methods* 査読有 Vol.311, pp.147-155

13. Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M (2019) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against MPTP-induced parkinsonism. *Movement Disorders* 査読有 Vol.34(2), pp.200-209

14. Tanabe S, Uezono S, Tsuge H, Fujiwara M, Miwa M, Kato S, Nakamura K, Kobayashi K, Inoue K, Takada M (2019) A note on retrograde gene transfer efficiency and inflammatory response of lentiviral vectors pseudotyped with FuG-E vs. FuG-B2 glycoproteins. *Scientific Reports* 査読有 Vol.9, pp.3567

〔学会発表〕(計 71 件中 13 件)

1. Inoue K "Primate models for elucidating the circuit pathology of nigrostriatal dopamine system" 第 39 回日本神経科学大会サテライトシンポジウム: Basal Ganglia in Health and Disease (2016/07/19) パシフィコ横浜, 横浜

2. McCairn K.W, Ninomiya T, Nagai Y, Go Y, Inoue K, Kimura K, Matsumoto M, Minamimoto M, Isoda M, Takada M "Investigations of spontaneously naturally emerging parkinsonism-cerebellar syndrome in an aged Japanese macaque (*Macaca fuscata yakui*): a potential analogue of multiple system atrophy." 第 39 回日本神経科学大会 (2016/07/21) パシフィコ横浜, 横浜

3. Inoue K "Manipulation of primate neural networks by means of modified viral vectors" NHP Chemogenetics Workshop (2016/12/01-2016/12/02) National Institute of Health, Bethesda, USA

4. Inoue K, Miyachi S, Nishi K, Okado H, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M "Prevention of MPTP-induced parkinsonism by recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons." The 12th International Basal Ganglia Society Meeting · IBAGS 2017 (2017/03/27-2017/03/29) Merida, Mexico

5. Inoue K, Fujiwara M, Uezono S, Tanabe S, Ishida H, Hoshi E, Takada M "Organization of multisynaptic inputs from the basal ganglia to the premotor cortex in macaque monkeys - Retrograde transneuronal dual tracing using rabies viral vectors." Cold Spring Harbor

- Asia Conference: Primate Neuroscience (2017/06/27) 蘇州市, 中華人民共和国
6. Ninomiya T, Nagai Y, Inoue K, Hori Y, Kikuchi E, Lee J, Suhara T, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M, Mccairn K.W. "Phase-amplitude coupling in cerebro-basal ganglia-cerebellar networks: A new model of hypo- and hyperkinetic movement disorders." 第40回日本神経科学大会 (2017/07/20) 幕張メッセ、千葉県千葉市
 7. Inoue K "Pathway-selective manipulation of neural circuits" NIMH Workshop "Neural Circuits: Gaps and Opportunities" (2017/09/11-2017/09/12) National Institute of Health, Bethesda, USA
 8. Inoue K "Pathway-selective optogenetics for elucidating neural network function in primates." Neuroscience 2017 (2017/11/11) Washington, DC, USA
 9. Mimura K, Nagai Y, Inoue K, Suhara T, Takada M, Minamimoto T "Using PET imaging to monitor chemogenetic manipulation of nigrostriatal dopamine system in common marmoset." 第41回日本神経科学大会 (2018/07/27) 神戸コンベンションセンター、兵庫県神戸市
 10. Inoue K "Development of viral vectors for delivering functional molecules into nonhuman primate brains." 第41回日本神経科学大会 (2018/07/29) 神戸コンベンションセンター、兵庫県神戸市
 11. Labuguen R, Gaurav V, Blanco SN, Matsumoto J, Inoue K, Shibata T "Monkey Features Location Identification Using Convolutional Neural Networks" 第28回日本神経回路学会・全国大会 (2018/10/14-2018/10/17) 沖縄科学技術大学院大学、沖縄県国頭郡
 12. Inoue K "Development of viral vectors for delivering functional molecules into nonhuman primate brains." Genetic technologies for systems neurosciences in non-human primates (2018/12/13-2018/12/14) National Institute of Health, Bethesda, USA
 13. Inoue K "Pathway-selective optogenetics for elucidating neural network function in primates" DFG-AMED joint Workshop "New Direction in Systems Neuroscience" (2019/03/21-2019/03/22) Tuebingen, Germany

〔図書〕(計5件中3件)

1. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, Kobayashi K (2016) Altering entry site preference of lentiviral vectors into neuronal cells by pseudotyping with envelope glycoproteins., Springer, "Gene Therapy for Neurological Disorders: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol 1382 (Manfredsson FP, ed)" 175-186.
2. 高田昌彦、永井裕司、井上謙一、南本敬史 (2017) 脳内の「やる気」スイッチを操作：霊長類の生体脳における人工受容体の画像化., 医歯薬出版, "医学のあゆみ「バソプレシン V2 受容体拮抗薬のすべて」" 866-868.
3. 高田昌彦、井上謙一、松本正幸 (2018) 霊長類眼球運動制御, 中外医学社, "Clinical Neuroscience「メインテーマ 光が開く神経科学の未来 オプトジェネティクスと光イメージング」" 36 : 914-915.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

京都大学霊長類研究所

統合脳システム分野 ホームページ

http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/systems_neuroscience/index.html

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
研究協力者氏名：高田 昌彦
ローマ字氏名：TAKATA MASAHIKO

研究協力者氏名：二宮 太平
ローマ字氏名：NINOMIYA TAIHEI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。