

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19375

研究課題名(和文) 遺伝子改変マーモセット作成のための革新的胚操作システムの開発

研究課題名(英文) Development of innovative embryo manipulation system for genetically modified marmoset

研究代表者

笹岡 俊邦 (Sasaoka, Toshikuni)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：50222005

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、野生型および遺伝子改変マーモセットを確実かつ低コストで作製する技術を開発し、実験動物としての汎用化を達成することである。そのために、3つの項目について研究開発を行った。第1は「マーモセット成熟卵子・受精卵の安定的生産方法の開発」、第2は「異種間移植卵子を用いた脳疾患モデルの作製」、第3は「ナイーブ化ES細胞の樹立と胚盤胞補完法による遺伝子改変動物の作製」である。各種の条件検討を行い、概ね順調に進捗している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は多くの社会的な意義を持つ。第1に、マーモセット安楽死個体卵巣から受精卵を作出する技術は、宿主をマウスとする為、多数のマーモセット飼育が避けられ、経費と労力を抑制できる。第2に、精神・神経疾患と深く関連する、汎用のモデル動物作製は、霊長類の脳構造・機能マップ作成に貢献する。第3にマウス胚盤胞補完法は、他の動物種ES/iPS細胞の多能性検証にも応用できる。第4に異種を宿主として受精卵生成を試みることで、マウスとマーモセットの共通原理の発見につながる。その成果は、ヒト生殖医療において、ヒト卵巣の維持・保存・成熟卵子の成長を、異種動物の環境下で可能とする方法開発への発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a reliable and low-cost technology for producing wild-type and genetically modified marmosets, and to achieve generalization as laboratory animals. For this purpose, we conducted research and development on three items. The first is "Development of a stable production method for marmoset mature and fertilized eggs," the second is "Generation of brain disease models using xenotransplanted oocytes," and the third is "Establishment of naive ES cells and generation of genetically modified animals by blastocyst complementation. Various conditions have been examined and progress is generally being made smoothly.

研究分野：神経科学 分子生物学、実験動物学

キーワード：マーモセット 卵巣 異種間移植 免疫不全マウス 遺伝子改変 ドーパミン受容体 胚盤胞補完法 ES/iPS細胞

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

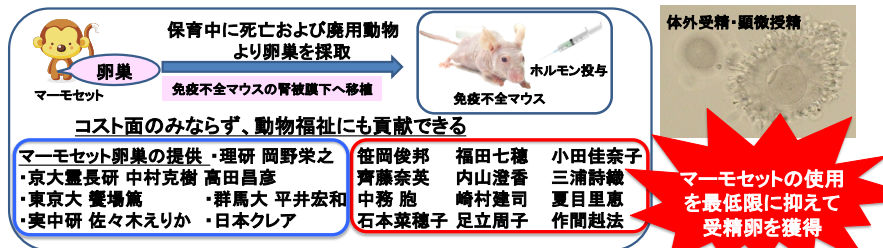
本研究で開発を目指す、移植したマーモセット卵巣からの成熟卵の取得方法に関する先行研究はない。これまでは、マーモセット新生児卵巣にはヒトに比べ、未熟な卵原細胞が多数存在することや (Fereydouni *et al. Reproduction* 2014)、ヌードマウスに移植したマーモセット卵巣の成熟卵胞の成長・卵胞プールの維持について報告されている (von Schönfeldt *et al. Fertil Steril* 2011 他)。また、マーモセット卵子のホルモン誘発による過排卵の方法は、まだ確立されていない。研究代表者等はすでに京大霊長研はじめ複数施設から安楽死個体の卵巣を入手し、ヌードマウスへ移植して成熟卵子、受精卵を取得しており、本研究の遂行性は高いと考える。

研究代表者等は、脳機能解析に至適な C57BL/6 系統マウスで効率的に遺伝子改変マウスを作出する技術を確立し、科研費の「統合脳」や「包括脳」のリソース支援事業だけでも約 120 系統のマウスを新規に樹立して研究者に供与して来た。その結果、身近に優れた研究リソースがあれば、研究環境に恵まれない若手研究者でも自らのアイデアで世界に伍した活躍ができることを証明している。したがって、より高度な脳機能解析が可能になる遺伝子改変マーモセットを低コストで神経科学コミュニティーへ供与できれば、我が国ばかりでなく、世界の神経科学に貢献できると確信している。最近、ラットから新規に ES 細胞を樹立

し、相同組換え法による遺伝子改変ラットの作成法を確立した。さらに、研究協力者の崎村建司は基盤研究(A)のサポートを受け、ラット ES 細胞を精巢形成不全マウス胚に導入し、胚盤胞補完法によりラット精子を得る方

図1 脳機能解明のための遺伝子改変マーモセット作製にかかる革新的胚操作法の開発

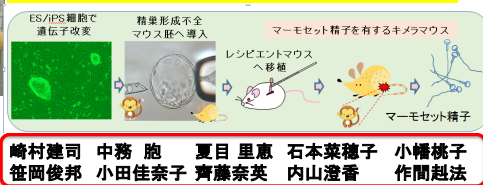
研究開発1: マーモセット卵巣のヌードマウスへの移植による成熟卵子および受精卵取得



研究開発2: 遺伝子編集法による遺伝子改変マーモセットの樹立



研究開発3: ナイーブ化マーモセットES/iPS細胞樹立とマウスキメラによるマーモセット精子の作製



遺伝子操作、細胞培養、胚操作および胚移植など専門のスキルを持つ人材育成が可能

法を確立した (図1の「研究開発3」参照)。この精子を用いて顕微授精をすることにより低コストで遺伝子改変ラットの樹立が可能になった。この手法のメリットは、ラット胚とラット仮親を用いたキメラ法の約 1/10 のコストで、かつ確実にラット精子が得られることである。また、精巢形成不全マウスを用いるので、形成された精巢は全てラット細胞由来であり容易にラット精子を選別することができる (論文投稿準備中、特許出願準備中)。さらに、崎村は平成 28 年度より基盤研究(B)を受けて、免疫不全遺伝子を遺伝子背景に持つ精巢形成不全マウスコロニーの形成を進めており、本研究の実施環境は整っている。解決すべき課題として、仮親マーモセットへの胚移植の効率化とマーモセット ES/iPS 細胞のナイーブ化の二点が挙げられる。前者は技術的なことであり、実験動物中央研究所の指導を受け従事者のスキルを上げて、少数の仮親から効率良く産子が得られるようにする。後者は条件検討が必要であるが、胚盤胞補完法に利用するマウスは、ナイーブ化を判定する機能を持っているので、その条件を迅速に検討できると考えられる。また、マーモセットでの情報はヒトに応用可能であることが多く、将来、ヒトの臨床の生殖工学への発展も期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、霊長類を用いた脳構造・機能マップ作成研究に必須とされる遺伝子改変マーモセ

ットを確実かつ低コストで作成することを可能にする技術の確立、及びその遂行に当たる人材の育成である。ヒト脳機能と疾患を理解する上で霊長類モデルの利点は言を待たないが、一般の研究者が多様な発想で遺伝子改変マーマセトをリソースとした研究に参画するのは、この動物自体と飼育維持経費が非常に高価であることが最大の障壁となり、近年爆発的に進んでいる遺伝子編集技術をもってしても現実的に困難である。遺伝子改変マーマセトを迅速かつ低コストで作出する技術ができれば、霊長類研究の推進に大きな貢献ができるばかりでなく、多様な研究者の当該分野への参入が可能になり、我が国ばかりでなく世界の神経科学に貢献できると確信している。本研究開発の目指すものは、遺伝子改変マーマセトをリソースとして汎用化するに堪え得る、経済的で確実な手法の確立と、その担い手の育成である。

そこで本研究では、新潟大学脳研の関連する分野が連携し、遺伝子改変マーマセト作製に必要とされる多量の卵子や受精卵を供給する手法を確立する。また、研究代表者等が齧歯類から ES 細胞を多数樹立してきた経験と、最近成功したマウスを用いてラット精子を作成する胚盤胞補完法を適用して、未だ報告がないナイーブ化したマーマセト ES/iPS 細胞を樹立し、胚盤胞補完法によりマーマセト精子を作製する技術の確立を目指す。さらに、胚移植の技術を持つ人材を育て、実際にマーマセト個体を確実に取得できる体制を作る。

3. 研究の方法

本研究では、次の3項目の研究開発を行う（図1 参照）。

(1) 研究開発項目1: マーマセト卵巣のヌードマウスへの移植による成熟卵子および受精卵取得

遺伝子改変マーマセト作製の問題は、発生・生殖工学に利用できる十分な数の受精卵の確保が難しいことである。最新の遺伝子編集法を用いても、変異導入個体を得るためには多くの受精卵を必要とする。しかし、過排卵による卵の確保には多くの動物が必要で、そのために膨大な経費を要することと、動物福祉の観点からも多数の霊長類を利用するのには問題がある。そこで、安楽死処分のマーマセト由来の卵巣を利用して免疫不全マウスに移植し、ホルモン投与により卵子を成熟させ、胚操作に利用できる卵子として取得する方法を確立する。成熟卵子は体外授精させ受精卵として利用を図る。この研究開発はすでに開始され、多くの飼育施設から卵巣の分与を受け、ヌードマウスへの移植とホルモン投与により、成熟卵子、受精卵の作出を確認している。

(2) 研究開発項目2: 遺伝子編集法による遺伝子改変マーマセトの樹立

取得した受精卵、あるいは卵巣、精巣など生殖細胞組織に直接遺伝子編集技術を適用して、実際に遺伝子改変マーマセトを作出する。そのために最初の標的分子群として、ドーパミン受容体など脳高次機能に関連する遺伝子を選択し疾患モデル動物を作成する。当該遺伝子への変異導入に関しては、CRISPR/Cas9 システムを用いる。変異導入胚の仮親マーマセトへの移植、産子の獲得に関しては、実験動物中央研究所の指導を受けて、小規模な生産体制を整備し、これらの胚操作に熟達した人材育成も行う。

(3) 研究開発項目3: ナイーブ化マーマセト ES/iPS 細胞樹立とキメラマウスによるマーマセト精子の作製

現在開発が進む受精卵での遺伝子編集法では、長鎖 DNA 断片挿入などの複雑な操作効率は低い。一方、相同組換え法を ES/iPS 細胞に適用すれば、複雑な遺伝子改変を効率的に行うことはできるが、それらの細胞からの動物個体の作出に、マウスのように胚盤胞キメラを用いることは困難である。研究代表者等は、この問題を解決するために、異種間キメラを用いた胚盤胞補完法による遺伝子改変精子取

得に成功している。ラット ES 細胞を精巢形成不全マウス胚盤胞に注入したキメラマウスの精巢組織からラット成熟精子を得ている。この手法を用いれば、低コストで且つ迅速に遺伝子改変マーモセット配偶子が得られ、遺伝子改変マーモセット作製の大きなブレイクスルーになる。

4. 研究成果

(1) 研究開発項目1: マーモセット卵巣のヌードマウスへの移植による成熟卵子および受精卵取得

2019年10月以降、2020年11月まで、理研、東大、京大、群馬大等の施設から69頭のマーモセット卵巣の提供を受けた。この内訳は成熟雌39頭、1-1.5歳齢8頭、新生児18頭、胎児1頭および遺伝子改変3頭である。これら卵巣を325匹の卵巣を除去した免疫不全マウスへ移植した。これらのマウスを用いて系統的に卵子の成熟と採卵を進める予定であったが、新型コロナウイルス感染対策による6月までの出勤制限等の影響で、実験計画が大きく遅延した。その後の展開と結果は以下の通りである。成熟マーモセット卵巣はもちろんのこと、新生児卵巣や他の発生工学研究で使用され残った卵巣表層部でも初期ステージの卵胞が存在し、それらはマウス腎臓へ生着することが明らかになった。マーモセット卵巣生着の目安として、マーモセット卵巣を移植した未成熟期に卵巣除去した免疫不全マウス277匹の膈開口を調べた。その結果、未成熟雌に移植した例では最短2日で開口する個体から、移植後3ヶ月経っても膈が開口しない個体が観られた。提供された卵巣は、他の研究機関で研究に使用されたもので、由来するマーモセットの年齢、健康状態、性ホルモン投与歴、出産歴はそれぞれ異なり、生着には個体差が大きいことが分かった。レシピエントの免疫不全マウスの膈開口率は88.3%であった。1歳齢のマーモセット卵巣を移植したレシピエントの免疫不全マウス27匹の膈開口率は100%でマーモセットの個体差が少なかった。これは、提供されるマーモセットの状態が一定であることを反映していると思われる。さらに、同じ個体由来卵巣を細切し移植した場合でも、生着の割合に差があることが明らかになった。効率的な卵子獲得のためには、1片でも多くの卵巣組織片をマウス腎被膜下へ生着させる必要があり、さらなる条件検討が必要である。また、東大饗場研究室より、術中死亡したマーモセット卵巣(死後硬直前・死後硬直後)の提供を受け、それらのヌードマウスへの移植を行った。死後硬直前の卵巣片は免疫不全マウス腎臓へ86.1%生着し、それらより14個の卵子を得ることができた。内1個は2細胞期胚まで発生したが、死後硬直後の卵巣片の生着率は7.7%で卵胞や卵子は認められなかった。2020年10月までに187匹の免疫不全マウスより83個の卵子を得ることができ、内10個の受精卵が得られた。

2020年11月から2021年3月までに、卵巣提供の協力施設から供与を受けた26頭の成体及び15頭の幼若個体からの卵巣をそれぞれ82匹及び31匹のヌードマウス腎被膜下に移植し、各種の条件を検討した。まず、移植片の生着効率に及ぼす卵巣側の条件について検討をした。その結果、採取後冷蔵保存し48時間以内に移植することが生着の効率化に重要であることを明らかにした。次に、生着した移植卵巣から成熟卵子を取得するには、隔日に7.5単位のFSHを5回投与後に5単位のhCG投与を行い、その5時間後に採材することが好成績に繋がることがわかった。なお、様々な条件を検討する過程で得られた卵母細胞は、18頭の成体卵巣を移植した82匹のヌードマウスから84個であった。本年度計画していた卵母細胞取得の基本的な条件策定ができた。

次の段階として、体外受精と受精卵培養条件を検討した。成熟培養は、採卵から26時間mPOM(2mL当たりFSH 150 IU、FBS 5%、hCG 20 IU 添加)にて行い、体外受精は、HTFを用いて、マーモセット新鮮精子または凍結精子を $1\sim 5\times 10^6$ sperms/mLの濃度で添加し、その後の培養条件を3つの条件、A群: cleav液(ORGIO)→blast(ORGIO)+10%FBS、B群:blast(ORGIO)+10%FBS及びマウス胎児線維芽細胞フィーダー、C群: Continuous Single Culture-NX(富士フィルム)+5%HASにて検討した。検討に用いた3群のヌードマウスにおけるマーモセット卵巣の生着率は、ほぼ同等であった(表1、

図2)。3つの培養条件で、受精率に差が見られたことから、さらに成績の向上のために培養条件検討を行っている(表2、図3)。

表1. マーモセット-マウス異種間卵巣移植

	個体数	移植組織数	採卵時組織数	生着数	生着率 (%)
A	10	62	57	43	75.4
B	11	96	81	50	61.7
C	9	48	45	31	68.9

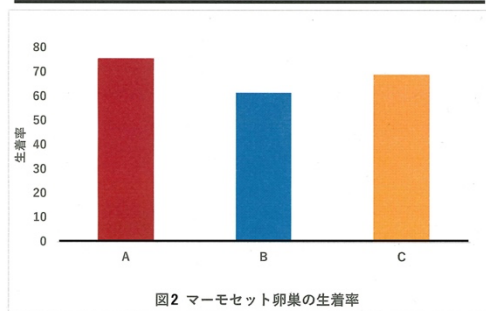
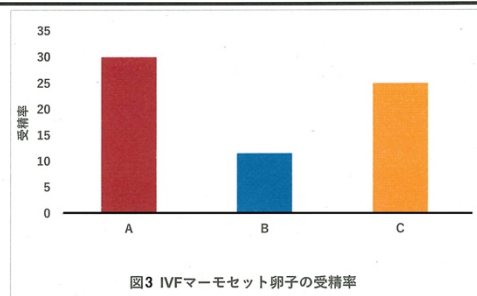


表2. 卵母細胞、IVFあたりの卵子数

	卵母細胞	未受精卵	受精卵			変性・死滅	受精率 (%)
			2細胞期	4細胞期	8細胞期		
A	7	4	0	1	2	1	30
B	26	12	2	1	0	10	11.5
C	4	2	0	1	0	2	25



(2) 研究開発項目2: 遺伝子編集法による遺伝子改変マーモセットの樹立

マーモセットドーパミン受容体 D1R と D2R の欠損させるためのガイド RNA を複数設計した。今後これらを組み合わせて、その遺伝子欠失効率をマーモセット培養細胞で検証し、最適な組み合わせを決定する。なお、マーモセット胚での検証は、研究開発項目1. の遅れにより遅れている。マウスの D1R 欠損個体、D2R 欠損個体は、発達段階の初期より発育障害、運動症状などが出現し、致死となる例をしばしば経験する。そこで、マーモセットの D1R 欠損個体と D2R 欠損個体も同様の表現型で致死となることが予想される。そこで、マーモセット D1R と D2R の遺伝子改変の事前の実験として、マウスのドーパミン受容体のコンディショナル遺伝子改変個体を作製し、発現状況や行動変化などを解析して、マーモセットで行う遺伝子改変の基礎データを取る。D1R と D2R それぞれを薬物で欠損させる遺伝子改変マウスを作製し、発現の状況や行動変化を解析し、マーモセットへの適用を検討する。現在 D1R ノックダウンマウスの作製と表現型の解析、D2R 受容体のノックダウンマウスの作製と表現型の解析を行っている。

次に、脳疾患モデルマーモセットを作出するための基盤技術を達成するために、受精卵で CRISPR/Cas9 システムを用いて確実に遺伝子欠損を惹起できる条件の検討をおこなった。この目的のために、ラット及びマウス胚を対象にして、複数のガイド RNA を用いることで高効率遺伝子欠損を引き起こす条件を見いだした。

(3) 研究開発項目3: ナイーブ化マーモセット ES/iPS 細胞樹立とキメラマウスによるマーモセット精子の作製

既存のマーモセット ES 細胞及び理研・慶応大学岡野研より提供された ES 細胞を用いて、培養条件の至適化を行った。完全無血清培地をベースに、ES 細胞コロニーの形態と育成速度を指標に、これまで報告された細胞シグナル伝達の阻害剤の組み合わせを検討してきた。これまでの結果では、ドーム型のコロニー形状をして増殖する ES 細胞は、ナイーブ因子を強制発現させなければ得られていない。

これら細胞の評価を生殖細胞形成不全マウス胚盤胞に導入し、キメラ形成能の可否の検討を行った。まず、胚盤胞補完法による遺伝子改変動物の作製のための受容胚の生産を行った。この受容胚を用いて、岡野研より供与されたマーモセット ES 細胞のキメラ作製能を検討した。これまでにマーモセット ES 細胞側の培養条件を変えて6クールの実験を行ったが、マウス・マーモセットキメラは得られておらず、さらなる検討が必要である。

以上のように本研究は、計画通り概ね順調に進捗している。

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 7件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Miyajima Katsuya, Kawamoto Chiaki, Hara Satoshi, Mori-Kojima Masayo, Ohye Tamae, Sumi-Ichinose Chiho, Saito Nae, Sasaoka Toshikuni, Metzger Daniel, Ichinose Hiroshi	4. 巻 296
2. 論文標題 Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100544 ~ 100544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100544	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 Kawahata Ichiro, Sekimori Tomoki, Wang Haoyang, Wang Yanyan, Sasaoka Toshikuni, Bousset Luc, Melki Ronald, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Dopamine D2 Long Receptors Are Critical for Caveolae-Mediated -Synuclein Uptake in Cultured Dopaminergic Neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 49 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010049	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 該当する
1. 著者名 Uchigashima Motokazu, Konno Kohtarou, Demchak Emily, Cheung Amy, Watanabe Takuya, Keener David G, Abe Manabu, Le Timmy, Sakimura Kenji, Sasaoka Toshikuni, Uemura Takeshi, Imamura Kawasaki Yuka, Watanabe Masahiko, Futai Kensuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Specific Neurologin3- Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e59545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.59545	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 Ran Qingsong, Zhou Qiliang, Oda Kanako, Yasue Akihiro, Abe Manabu, Ye Xulu, Li Yingchun, Sasaoka Toshikuni, Sakimura Kenji, Ajioka Yoichi, Saijo Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Generation of Thyroid Tissues From Embryonic Stem Cells via Blastocyst Complementation In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.609697	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 Yamaguchi Toshihiro, Sumida Tomokazu S., Nomura Seitaro, Satoh Masahiro, Higo Tomoaki, Ito Masamichi, Ko Toshiyuki, Fujita Kanna, Sweet Mary E., Sanbe Atsushi, Yoshimi Kenji, Manabe Ichiro, Sasaoka Toshikuni, Taylor Matthew R. G., Toko Haruhiro, Takimoto Eiki, Naito Atsuhiko T., Komuro Issei	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18128-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 該当する

1. 著者名 Shiori Miura, Yoshitaka Maeda, Jun Miyamoto, Ena Nakatsukasa, Nobuyoshi Fujisawa, Miki Miwa, Katsuki Nakamura, Kenji Sakimura and Toshikuni Sasaoka	4. 巻 なし
2. 論文標題 Generation of functional oocytes of common marmoset by xeno-transplantation of ovarian tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of International Symposium on Animal Production and Conservation for Sustainable Development 2018	6. 最初と最後の頁 31 ~ 33
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 -

1. 著者名 Saito Nae, Tainaka Kazuki, Macpherson Tom, Hikida Takatoshi, Yamaguchi Shun, Sasaoka Toshikuni	4. 巻 156
2. 論文標題 Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 58 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.04.006	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 Nakamura Toru, Rios Luis Carl, Yagi Takeshi, Sasaoka Toshikuni, Kitsukawa Takashi	4. 巻 156
2. 論文標題 Dopamine D1 and muscarinic acetylcholine receptors in dorsal striatum are required for high speed running	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 50 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.001	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 該当する

1. 著者名 Kitahara Akihiko, Ran Qingsong, Oda Kanako, Yasue Akihiro, Abe Manabu, Ye Xulu, Sasaoka Toshikuni, Tsuchida Masanori, Sakimura Kenji, Ajioka Yoichi, Saijo Yasuo, Zhou Qiliang	4. 巻 31
2. 論文標題 Generation of Lungs by Blastocyst Complementation in Apneumic Fgf10-Deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107626 ~ 107626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107626	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 Wilar Gofarana, Shinoda Yasuharu, Sasaoka Toshikuni, Fukunaga Kohji	4. 巻 56
2. 論文標題 Crucial Role of Dopamine D2 Receptor Signaling in Nicotine-Induced Conditioned Place Preference	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 7911 ~ 7928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-1635-x	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 該当する

1. 著者名 Hashiguchi Shunta, Sasaoka Toshikuni, Tanaka Fumiaki, et al.	4. 巻 130
2. 論文標題 Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104516 ~ 104516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.104516	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 Shioda Norifumi, Imai Yoshiki, Yabuki Yasushi, Sugimoto Wataru, Yamaguchi Kouya, Wang Yanyan, Hikida Takatoshi, Sasaoka Toshikuni, Mieda Michihiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 39
2. 論文標題 Dopamine D2L Receptor Deficiency Causes Stress Vulnerability through 5-HT1A Receptor Dysfunction in Serotonergic Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 7551 ~ 7563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0079-19.2019	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 Tainaka Kazuki, Sasaoka Toshikuni, Ueda Hiroki R. et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2196 ~ 2210.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.07.056	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 中務 胞、宮本 純、岩崎 亜美、村田 康輔、平山 瑠奈、夏目 里恵、阿部 学、崎村 建司、笹岡 俊邦
2. 発表標題 遺伝子改変マーモセット作製の効率化に向けて：異種卵巣移植によるマーモセット卵子の採取方法の確立
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中務 胞、夏目 里恵、崎村 建司、笹岡 俊邦、山城 秀昭、阿部 学、
2. 発表標題 最先端発生工学技術の融合による脳神経研究に有用な遺伝子改変動物作製法確立の試み
3. 学会等名 第60回 新潟生化学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ena Nakatsukasa, Kenji Sakimura, Toshikuni Sasaoka
2. 発表標題 Development of fundamental production technology for marmoset as a human disease model animal
3. 学会等名 KALAS International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshikuni Sasaoka
2. 発表標題 Research on mechanism of motor control and development of genetically modified animal production technology for higher brain function research
3. 学会等名 Visit by Brain Research Institute, Niigata University, Japan Mini Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中務 胞, 宮本 純, 夏目 里恵, 崎村 建司, 笹岡 俊邦
2. 発表標題 遺伝子改変マーマモセット作製にかかる基盤技術の開発
3. 学会等名 第9回日本マーマモセット研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本純, 中務 胞, 前田宜俊, 三輪美樹, 小田佳奈子, 藤澤信義, 夏目里恵, 田中 稔, 山本美丘, 阿部光寿, 崎村建司, 中村克樹, 笹岡俊邦
2. 発表標題 異種間移植マーマモセット卵巣由来卵子を用いた受精卵の効率的作出法の検討
3. 学会等名 第48回新潟神経学夏期セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦詩織、藤澤信義、宮本 純、小田佳奈子、福田七穂、内山澄香、田中 稔、山本美丘、 作間起法、阿部光寿、齊藤奈英、久住真由美、鈴木 康浩、笹岡俊邦
2. 発表標題 トランスレーショナルリサーチを目的とした中型実験動物の飼育管理の現状
3. 学会等名 第48回新潟神経学夏期セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本 純 , 中務 胞, 崎村 建司, 笹岡 俊邦
2. 発表標題 マーモセット卵巣の異種間移植に関する条件検討
3. 学会等名 新潟大学大学院医歯学総合研究科第25回みかんの会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中務胞、宮本純、藤澤信義、夏目里恵、三浦詩織、阿部学、三輪美樹、中村克樹、崎村建司、笹岡俊邦
2. 発表標題 異種間移植マーモセット卵巣由来卵子による受精卵作出法の検討
3. 学会等名 第8回生理研-霊長研-新潟脳研合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦詩織、藤澤信義、宮本純、小田佳奈子、福田七穂、内山澄香、田中稔、山本美丘、作間赳法、阿部光寿、齊藤奈英、鈴木康浩、中務胞、夏目里恵、小林隆、三浦宏平、崎村健司、若井俊文、笹岡俊邦
2. 発表標題 新潟大学における中型実験動物の飼育管理と利用
3. 学会等名 第8回生理研-霊長研-新潟脳研合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学脳研究所 動物資源開発研究分野 ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/field/lab_animal/index.html) 新潟大学脳研究所 脳研コラム ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/result/lab_animal/000126.html) 新潟大学脳研究所 研究成果・実績 ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/result/lab_animal/000833.html) 新潟大学脳研究所 動物資源開発研究分野 ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/field/lab_animal/index.html) 新潟大学脳研究所 脳研コラム ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/result/lab_animal/000126.html) 新潟大学脳研究所 研究成果・実績 ホームページ (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/result/lab_animal/000833.html)
--

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
連携研究者	中務 胞 (Nakatsukasa Ena) (60641579)	新潟大学・脳研究所・助教 (13101)	
連携研究者	藤澤 信義 (Fujisawa Nobuyoshi) (50199311)	新潟大学・脳研究所・助教 (13101)	
連携研究者	小田 佳奈子 (Oda Kanako) (60708212)	新潟大学・脳研究所・助教 (13101)	
連携研究者	崎村 建司 (Sakimura Kenji) (40162325)	新潟大学・脳研究所・フェロー (13101)	
連携研究者	福田 七穂 (Fukuda Nanaho) (00415283)	新潟大学・脳研究所・講師 (13101)	
連携研究者	中村 克樹 (Nakamura Katsuki) (70243110)	京都大学・霊長類研究所・教授 (14301)	

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