

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2008～2012

課題番号：20220006

研究課題名（和文）神経路選択的な活動抑制とトレーシングによる大脳ネットワークの構築と機能の解明

研究課題名（英文）Analyses of architecture and functions of cerebral networks by target neuron-selective activity suppression and tract-tracing approaches

研究代表者

高田 昌彦（TAKADA MASAHIKO）

京都大学・霊長類研究所・教授

研究者番号：00236233

研究成果の概要（和文）：

本研究では、神経ネットワークの構造基盤を機能解剖学的に解明するための2つの先端的研究手法の開発と、開発した手法により霊長類の大脳皮質-大脳基底核ネットワークの構築と機能の解析をおこなった。まず、新規に開発した逆行性感染型のレンチウイルスベクターを用いてターゲットニューロン選択的な活動抑制をおこない、運動課題に関連する行動様式と神経活動の変化を解析した。また、狂犬病ウイルスや新規に開発した組換え体狂犬病ウイルスベクターを用いた逆行性越シナプスの神経路トレーシングにより、前頭前野、運動前野、高次視覚野への多シナプス性入力様式を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The present study was designed to develop two advanced methodological approaches to elucidation of structural bases for neural networks and to analyze the architecture and functions of the cortico-basal ganglia circuits in primates. First, we attempted target neuron-selective activity suppression using a novel lentiviral vector system and examined changes in behavioral pattern and neuronal activity in relation to motor tasks. Second, we established a novel system that achieved retrograde transneuronal tract-tracing with rabies virus and its recombinant vectors and investigated the organization of multisynaptic inputs to the prefrontal, premotor, and higher visual areas of the cortex.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	31,700,000	9,510,000	41,210,000
2009年度	28,000,000	8,400,000	36,400,000
2010年度	24,000,000	7,200,000	31,200,000
2011年度	24,000,000	7,200,000	31,200,000
2012年度	20,000,000	6,000,000	26,000,000
総計	127,700,000	38,310,000	166,010,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経科学、脳・神経、ウイルスベクター、大脳基底核、大脳皮質、神経回路、狂犬病ウイルス、越シナプスの神経路トレーシング

1. 研究開始当初の背景

脳を構成する複雑かつ精緻な神経回路（ネットワーク）の枠組みを解明することは、それを基盤にして獲得される多様な脳機能を

システムの理解する上できわめて重要である。特に、高次脳機能の発現・制御機構を解明するためには、大脳を巡るネットワークの基本的構築、すなわち、大脳皮質領域にお

ける入出力様式や大脳皮質（特に前頭葉）と強い結合を有する大脳基底核における情報処理様式を解析し、その動作原理と機能的役割を知ることが本質的である。例えば、大脳基底核の入力部である線条体には、前頭葉を中心とする皮質領域と視床からグルタミン酸作動性入力、黒質からドーパミン作動性入力が入力されるが、個々の入力が入力されるような役割を担っているかについては未だ不明な点が多い。特に大脳皮質からの入力には、前頭葉に限定しても様々な運動関連領域や前頭前野に由来するものがあり、それぞれ異なる情報を線条体に送っている。また、運動関連領域には前頭前野領域から、前頭前野には頭頂・側頭連合野領域や傍縁系領域から多種多様な情報が入力する。

2. 研究の目的

大脳皮質と大脳基底核を繋ぐ特定のネットワークあるいはそれを構成する特定のニューロン群が実際にどのような機能に関与しているかを明らかにするため、ターゲットニューロン選択的な不活化をおこない、運動課題や認知課題を遂行中のサルにおける行動異常や課題に関連して応答するニューロン活動の電気生理学的変化を解析するシステムを確立することにより、大脳皮質や大脳基底核における情報処理機構の解明を目指す。また、狂犬病ウイルスやその組換え体ベクターを利用して、特定のニューロン群への多シナプス性入力を検出できる、神経路選択的かつON制御型の逆行性越シナプスのトレーシングを実現するシステム、および特定の神経路を選択的にマスクするOFF制御型の逆行性越シナプスのトレーシングシステム、さらにON制御型トレーシングをmulti-colorでおこなうシステムを確立する。これらの先端的技術を含む、様々な遺伝子操作手法や神経路トレーシング手法を組み合わせることにより、大脳皮質と大脳基底核を巡る神経ネットワークの構造基盤を機能解剖学的に解明する。

3. 研究の方法

神経路選択的活動抑制法の確立と応用については、逆行性感染型レンチウイルスベクターを利用して、ニューロン活動の不活化を誘導するタンパク質を特定のニューロンに導入するシステムの開発をおこなった。まず、研究協力者である福島県立医科大学の小林和人教授と連携して、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパク質を利用した逆行性感染型レンチウイルスベクターの逆行性感染効率やニューロン特異性を向上させることを目的として、エンベロープタンパク質の改変をおこない、その霊長類における感染動態を調べた。ニューロン活動の不活化を誘導する

タンパク質として、当初ショウジョウバエアラトスタチン受容体を用いることを計画していた。しかしながら、様々な検討を加えた結果、このタンパク質を霊長類脳において長期的に発現させると細胞毒性を示すため、課題遂行中のサルにおける行動変化を解析するような慢性実験には適さない可能性が示唆された。そこで、代替としてテタヌストシキン軽鎖フラグメントを用いることを考案した。具体的には、Tet-OnまたはOffシステムを利用してドキシサイクリン濃度依存的に特定のニューロン群にテタヌストシキン軽鎖フラグメントを発現させるシステムを作製した。作製したベクターを用いて、行動課題を訓練したサルにおいて、テタヌストシキンをを用いた神経路選択的活動抑制による行動パターンと神経活動の変化を解析した。

他方、神経路選択的な逆行性越シナプスのトレーシングの実現と応用については、まず有用な越シナプスのトレーサーとして使用されている狂犬病ウイルス CVS 株の改変を可能にするため、CVS 株のフルゲノム配列のシーケンシングとクローニング、および構成遺伝子のクローニングをおこない、ベクターとして利用できるようにウイルスゲノム cDNA から感染性ウイルス粒子を得る cDNA 発現系を構築した。これに基づいて、異なる蛍光タンパク質を発現する狂犬病ウイルスベクターを作製し、逆行性越シナプスの多重トレーシングを試みるとともに、特定の神経路を選択的にマスクするOFF制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステム、および特定の神経路を選択的にラベルするON制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステムの開発を試みた。また、上記の研究と並行して、狂犬病ウイルスや新規に開発した狂犬病ウイルスベクターを用いて、前頭前野、運動前野、高次視覚野への多シナプス性入力様式を解析した。前頭前野については上前頭回（9野）、主溝背側壁（46d野）および腹側壁（46v野）、前頭眼窩野外側部（12野）を、運動前野については背側運動前野後方部を、高次視覚野については背側路に属するMT野と腹側路に属するV4野をターゲットとした。

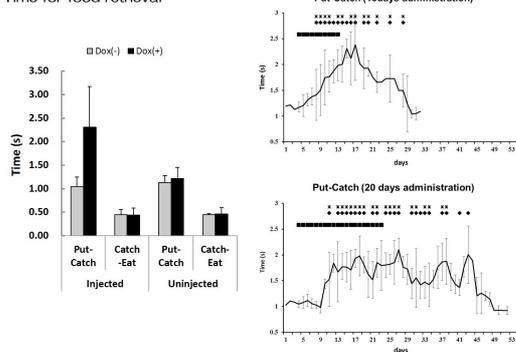
4. 研究成果

神経路選択的活動抑制法の確立と応用については、まず、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパク質と水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパク質からなるキメラタンパク質を利用したレンチウイルスベクターを開発し、その霊長類脳における感染動態を調べた。その結果、キメラタンパク質を利用したレンチウイルスベクターは、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパク質そのものを利用したタイプのベクターに比べて、きわめて高い逆行性感染能を持ち、かつ注入部位

におけるグリア細胞への感染が顕著に減弱したことにより、ニューロンへの感染効率を向上させたベクターの作製に成功し、霊長類の線条体入力系において本ベクターが有効に機能することを確認した。また、このような改変ベクターは回収効率が悪く、霊長類脳に適用するために高濃度に濃縮すると非特異的細胞毒性を示すことが大きな問題点であったが、回収方法および濃縮・精製方法を検討することにより、高濃度でかつ精製度の高いベクターを安定して作製する手法の確立に成功した。

次に、ニューロン活動の不活化を誘導するタンパク質として、テタヌトシキン軽鎖フラグメントを利用したシステムを検討した。具体的には、Tet-On または Off システムを利用してドキシサイクリン濃度依存的に特定のニューロン群にテタヌトシキン軽鎖フラグメントを発現させて、ニューロン活動の不活化を誘導するシステムを開発するため、テトラサイクリン応答因子制御下にテタヌトシキン軽鎖フラグメントおよび GFP 遺伝子を搭載した逆行性感染型レンチウイルスベクターと、テトラサイクリン制御性トランス活性化因子を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV ベクター) を作製し、多重感染によりテタヌトシキン軽鎖フラグメントが発現し、シナプス終末の開口放出に関わる VAMP-2 タンパク質が切断されることを確認した。この結果を受け、両側の線条体にレンチウイルスベクターを、その 1~2 週間後には両側の黒質に AAV ベクターを注入した。AAV ベクターの注入から約 1 ヶ月後にドキシサイクリンの経口投与を開始し、自発運動や採餌タスクへの影響を調べた。その結果、ドキシサイクリンの投与により、姿勢反射異常 (前傾姿勢、平衡障害) が顕著に確認され、また、採餌タスクにおいて巧緻運動障害が認められた。このような症状はドキシサイクリンの投与を中断すると消失し、投与を再開すると発現した。採餌タスクにおける採餌時間を解析した結果、ドキシサイクリン投与により有意に採餌に時間を要するようになり、また、この効果は可逆的であることが検証された (下図参照)。他方、自発運動量を解析し

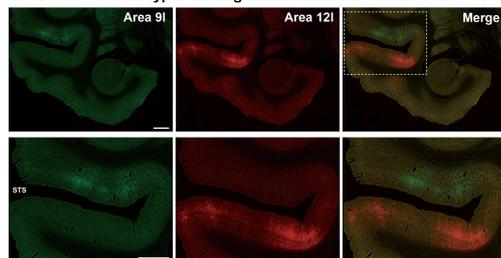
Time for food retrieval



た結果、ドキシサイクリン投与により顕著な自発運動量低下 (約 40%) が起こり、この効果も可逆的であることが検証された。また、パーキンソン病の指標である UPDRS をサル用に改変した行動評価においても、2 種類のベクターを注入したサルでのみ運動症状が認められた。それに対して、片方のベクターしか投与していないコントロール動物では、ドキシサイクリン投与による運動症状は認められなかった。このような運動障害は緩徐に進行し、また、ドキシサイクリン投与期間中には機能回復は観察されなかった。

逆行性越シナプスのトレーシングによる大脳ネットワークの解析については、まず、有用な越シナプスのトレーサーとして使用されている狂犬病ウイルス CVS 株の改変を可能にするため、CVS26 株の全ゲノムをクローニングしてゲノムプラスミドを構築するとともに、ベクター回収用に各遺伝子を発現するヘルパープラスミドを作製して、同株をベースとする狂犬病ウイルスベクターを開発することに成功した。培養細胞を用いた検証実験の結果、CVS26 株は遺伝子発現量が低いことが明らかとなったため、外来遺伝子を高発現させる仕組みとして、遺伝子順序の改変をおこなった。この改良型ベクターに、外来遺伝子として GFP を導入してその発現効率を検討した。サルの運動前野にベクターを注入し、72 時間後に灌流固定をおこなったところ、抗狂犬病ウイルス N タンパク質抗体を用いた免疫染色の所見から、ベクターは注入部位からシナプスを 3 つ介する三次ニューロンに相当する線条体投射ニューロンまで到達しており、1 つのシナプスをおよそ 24 時間で移動すると考えられた。GFP 抗体染色をおこなっても、同様の所見が得られており、検出感度としてはゲノムの先端にある N タンパク質とほぼ同等であることが示された。ラベルされたニューロンにおける GFP 蛍光を

Multi-colored transsynaptic tracing via recombinant rabies virus vectors



調べたところ、当該ニューロンへの感染から 24 時間が経過したと推定される三次ニューロン (例えば淡蒼球外節) では蛍光は検出限界程度であったが、感染から 48 時間が経過した二次ニューロン (例えば淡蒼球内節) では検出に十分な蛍光が観察された。さらに、感染から 72 時間程度が経過したと考えられる視床の一次ニューロンではきわめて鮮明

な蛍光が観察された。このような蛍光狂犬病ウイルスベクターを利用することによって、越シナプスの多重神経路トレーシング法を開発することに成功した（上図参照）。

特定の神経路を選択的にマスクするOFF制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステムに関しては、狂犬病ウイルスの自己ポリマーゼタンパク質である各種のPおよびLタンパク質の細胞内抗体（intrabody）の狂犬病ウイルスCVS株の感染伝播阻害効果を調べたところ、阻害効果の高いものが確認された。現在、アデノ随伴ウイルスベクターにintrabodyおよびマーカータンパク質を組み込んだベクターを利用して、後述する大脳皮質領域への多シナプス性入力様式を解明するためのベクター注入実験の準備を進めている。また、特定の神経路を選択的にラベルするON制御型逆行性越シナプスのトレーシングシステムに関しては、感染伝播能を欠損させた逆行性ウイルスベクターとして、ウイルスのエンベロープタンパクをコードする遺伝子であるG遺伝子をウイルスゲノムから欠損させた改変狂犬病ウイルスベクターを作製し、回収および濃縮・精製法を改変することにより、高力価のG遺伝子欠損狂犬病ウイルスベクターの回収に成功した。現在、狂犬病ウイルスG遺伝子等を発現する感染伝播制御用ベクターとの共感染により、特定の神経路においてON制御型逆行性越シナプスのトレーシングが実現できることを検証するための実験を進めている。

上記のような研究と並行して、狂犬病ウイルスや新規に開発した狂犬病ウイルスベクターを用いて、前頭前野、運動前野、高次視覚野への多シナプス性入力様式を解析した。前頭前野については、上前頭回（9野）、主溝背側壁（46d野）および腹側壁（46v野）、前頭眼窩野外側部（12野）にウイルスあるいはウイルスベクターを注入し、側頭連合野において越シナプ的にラベルされたニューロンの分布を解析した。その結果、46d野に注入した例ではラベルされたニューロンが内側側頭皮質の嗅内皮質や傍海馬皮質に分布していたのに対して、46v野に注入した例では下側頭皮質のTE野に分布していた。このことは、46d野と46v野はそれぞれ記憶関連領域あるいは視覚関連領域から越シナプス性入力を受けることを示唆している（論文7）。また、特に46d野および46v野に注入した例では、小脳核のうち中位核のニューロンが特異的にラベルされた。この所見は、小脳中位核が認知機能に関与していることを初めて明らかにした画期的な成果である（論文6）。運動前野については、背側運動前野後方にウイルス注入をおこない、視覚運動変換に関わる情報がどのように伝達・処理されるかとの観点からニューロン分布の解析をおこな

った。その結果、下側頭葉から運動前野に至る条件付き視覚運動変換に関わる神経回路として、46v野、46d野を経由する神経路と補足眼野、前補足運動野を経由する神経路の2つが存在することが明らかになった（論文5）。また、大脳基底核や小脳から背側運動前野後方部への多シナプス性入力様式を解析した結果、特に大脳基底核では背側運動前野後方部の吻側部（F2r）と尾側部（F2c）に inputsする起始ニューロンが線条体では比較的混在して分布するのに対して、情報処理のステージが進むにつれて、局在分布することが明らかになった（論文18,20）。高次視覚野については、物体の運動や奥行きに関する情報を処理する背側路に属するMT野と物体の色や形の情報を処理する腹側路に属するV4野にウイルス注入をおこない、bottom-up情報を送る一次視覚野およびtop-down情報を送る前頭葉や内側側頭葉において越シナプ的にラベルされたニューロンの分布様式を解析した。その結果、前者（bottom-up入力）では、背側路と腹側路の間で層特異性を示す異なる情報処理機構が関与することや、背側路と腹側路の両方が4C α 層からの入力を共有していることが明らかになった（論文9）。他方、後者（top-down入力）では、特に前頭葉の46v野と補足眼野から前頭眼野や外側頭頂間溝を経由してMT野やV4野に inputsする多シナプス性神経路が存在することや、前頭前野からMT野とV4野への多シナプス性入力が前頭眼野や外側頭頂間溝の異なるニューロンによって中継されていることが示され、視覚情報に基づく物体認知に前頭前野から発信されるトップダウン信号が本質的な役割を果たしていることが示唆された（論文2,3）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計26件・全て査読有）

1. Hiraoka M, Kuroda T, Inoue K, Senoo H, Takada M (2013) Developmental anatomy in the zonular connection with lens capsule in macaque eye. *Anat Rec* 296(5):726-35. doi: 10.1002/ar.22684
2. Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M (2012) Multisynaptic inputs from the medial temporal lobe to V4 in macaques. *PLoS ONE* 7(12):e52115. doi: 10.1371/journal.pone.0052115.
3. Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M (2012) Segregated pathways carrying frontally derived top-down signals to visual areas MT and V4 in macaques. *J Neurosci* 32(20):6851-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6295-11.2012.
4. Inoue K, Koketsu D, Kato S, Kobayashi

- K, Nambu A, Takada M (2012) Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic “hyperdirect” pathway. *PLoS ONE* 7(6):e39149. doi: 10.1371/journal.pone.0039149.
5. Takahara D, Inoue K, Hirata Y, Miyachi S, Nambu A, Takada M, Hoshi E (2012) Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques: anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *Eur J Neurosci* 36(10):3365–75. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08251.x.
 6. Lu X, Miyachi S, Takada M (2012) Anatomical evidence for the involvement of medial cerebellar output from the interpositus nuclei in cognitive functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109(46):18980–4. doi: 10.1073/pnas.1211168109.
 7. Hirata Y, Miyachi S, Inoue K, Ninomiya T, Takahara D, Hoshi E, Takada M (2012) Dorsal area 46 is a major target of disynaptic projections from the medial temporal lobe. *Cereb Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhs286.
 8. Hiraoka M, Inoue K, Kawano H, Takada M (2012) Localization of papillofoveal bundles in primates. *Anat Rec*. 295(2):347–54. doi: 10.1002/ar.21519
 9. Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M (2011) Differential architecture of multisynaptic geniculocortical pathways to V4 and MT. *Cereb Cortex* 21(12):2797–808. doi: 10.1093/cercor/bhr078.
 10. Yumoto N, Lu X, Henry T, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2011) A neural correlate of the processing of multi-second time intervals in primate prefrontal cortex. *PLoS ONE* 6(4):e19168. doi: 10.1371/journal.pone.0019168.
 11. Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren YR, Nakata Y, Nagai M, Hattori N, Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki H (2011) Parkin-mediated protection of dopaminergic neurons in a chronic MPTP-minipump mouse model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 70(8):686–97. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182269ecd.
 12. Takara S, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2011) Differential activity patterns of putaminal neurons with inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area in behaving monkeys. *J Neurophysiol* 106(3):1203–17. doi: 10.1152/jn.00768.2010.
 13. Masuda M, Miura M, Inoue R, Imanishi M, Saino-Saito S, Takada M, Kobayashi K, Aosaki T (2011) Postnatal development of tyrosine hydroxylase mRNA-expressing neurons in mouse neostriatum. *Eur J Neurosci* 34(9):1355–67. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07873.x.
 14. Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34(9):1470–84. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07865.x.
 15. Kato S, Kuramochi M, Takasumi K, Kobayashi K, Inoue K, Takahara D, Hitoshi S, Ikenaka K, Shimada T, Takada M, Kobayashi K (2011) Neuron-specific gene transfer through retrograde transport of lentiviral vector pseudotyped with a novel type of fusion envelope glycoprotein. *Hum Gene Ther* 22(12):1511–23. doi: 10.1089/hum.2011.111.
 16. Hiraoka M, Inoue K, Ninomiya T, Takada M (2012) Ischaemia in the Zinn-Haller circle and glaucomatous optic neuropathy in macaque monkeys. *Br J Ophthalmol* 96(4):597–603. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300831.
 17. Iwata K, Miyachi S, Imanishi M, Tsuboi Y, Kitagawa J, Teramoto K, Hitomi S, Shinoda M, Kondo M, Takada M (2011) Ascending multisynaptic pathways from the trigeminal ganglion to the anterior cingulate cortex. *Exp Neurol* 227(1):69–78. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.013.
 18. Saga Y, Hirata Y, Takahara D, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2011) Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur J Neurosci* 33(2):285–97. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07492.x.
 19. Kato S, Kobayashi K, Inoue K, Kuramochi M, Okada T, Yaginuma H, Morimoto K, Shimada T, Takada M, Kobayashi K (2011) A lentiviral strategy for highly efficient retrograde gene transfer by pseudotyping with fusion envelope glycoprotein. *Hum Gene Ther*

- 22(2):197-206. doi: 10.1089/hum.2009.179.
20. Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y, Inoue K, Miyachi S, Nambu A, Tanji J, Takada M, Hoshi E (2010) Motor and nonmotor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur J Neurosci* 31(8):1402-13. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07151.x.
 21. Toyoda H, Saito M, Okazawa M, Hirao K, Sato H, Abe H, Takada K, Funabiki K, Takada M, Kaneko T, Kang Y (2010) Protein kinase G dynamically modulates TASK1-mediated leak K⁺ currents in cholinergic neurons of the basal forebrain. *J Neurosci* 30(16):5677-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5407-09.2010.
 22. Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y, Imanishi M, Ninomiya T, Tsukada M, Yanagawa Y, Fukai T, Takada M (2010) Prototypic seizure activity driven by mature hippocampal fast-spiking interneurons. *J Neurosci* 30(41):13679-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1523-10.2010
 23. Hiraoka M, Inoue K, Ohtaka-Maruyama C, Ohsako S, Kojima N, Senoo H, Takada M (2010) Intracapsular organization of ciliary zonules in monkey eyes. *Anat Rec* 293:1797-1804.
 24. Zheng Y, Watakabe A, Takada M, Kakita A, Namba H, Takahashi H, Yamamori T, Nawa H (2009) Expression of ErbB4 in substantia nigra dopamine neurons of monkeys and humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 33(4):701-6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.021.
 25. Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Takada M (2009) Transdural Doppler ultrasonography monitors cerebral blood flow changes in relation to motor tasks. *Cereb Cortex* 19(4):820-31. doi: 10.1093/cercor/bhn129.
 26. Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A (2008) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* 27(1):238-53. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05990.x.

[学会発表] (計 78 件)

1. Takada M: Novel approaches to pathway-selective neuronal manipulation in the primate brain. 霊長類脳科学シンポジウム *Frontiers in Primate Neuroscience*

Researches (20120224). 東京医科歯科大学・東京

2. Inoue K, Kato S, Kobayashi K, Takada M: Development in pathway-selective gene delivery and neuronal ablation with enhanced retrograde transfer of a modified lentiviral vector in primate brain. 8th IBRO World Congress of Neuroscience(20110714). Florence, Italy
3. Inoue K, Kato S, Takahara D, Endo A, Okuda Y, Kobayashi K, Kobayashi K, Takada M: Development in pathway-selective gene expression and cell ablation by using modified lentiviral vectors with retrograde transport in primates. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (20101115). San Diego, CA, USA

[図書] (計 16 件)

1. 高田昌彦, ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による特定神経回路の除去—イムノトキシン神経路標的法による霊長類の脳基底核機能解析. *Brain and Nerve* 「特集 見せる・分ける—脳機能解析の新手法」, 2013, 65:635-642.
2. 高田昌彦, アルファシヌクレイン発現によるパーキンソン病サルモデルの開発. 日本生物学的精神医学会誌「特集 2 遺伝子改変霊長類モデルを用いた精神神経疾患研究を目指して」, 2013, 24:57-61.
3. Kato S, Kobayashi K, Inoue K, Takada M, Kobayashi K, Vectors for highly efficient and neuron-specific retrograde gene transfer for gene therapy of neurological diseases. In: *Gene Therapy - Tools and Potential Applications* (Molina FM, ed), 2013, pp 387-398. InTech: Rijeka (Croatia).

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等
京都大学霊長類研究所・統合脳システム分野
http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/systems_neuroscience/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高田昌彦 (TAKADA, Masahiko)
京都大学・霊長類研究所・教授
研究者番号: 00236233

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし