

2-8 脳神経疾患研究に資する霊長類モデル動物の作出と評価に関する基盤的研究

主任研究員 国立精神・神経医療研究センター
関 和彦

総括研究報告

1 研究目的

アルツハイマー型 (AD) 認知症の患者数は国内 300 万、また世界では 1800 万人と推測されている。また、広く認知症を含めると全国で 500 万人とも言われている。本研究では世界で初めてサルを用いた同疾患のモデル動物系統を確立し、発症と病態進行を反映するバイオマーカーを確立する目的である。3 つの変異を持つ APP 遺伝子と 2 つの変異を持つ PS1 遺伝子とを併せ持つ早期発症型遺伝子改変 AD モデルマーモセットを作出し、生化学バイオマーカー (CSF、血中 A β) 及びアミロイドイメージング (PET) などによって遺伝子改変個体の表現型を発症前から評価し、ヒトーサル共通のバイオマーカーを確立して将来的な治療研究に有効なモデル動物ラインを確立する。次に、AD 以外の認知症や、その他高次脳機能障害モデルサル研究を複数同時に規模の小さい NCNP で行う研究環境を実現するため、ウイルスベクター静注を用いた新たな疾患モデル動物作出方法を開発する。最後に、前年度から継続しているポリグルタミン病モデルマーモセットを対象としたヒトーサル間共通バイオマーカーの確立を目的とした研究を完結させる。

2 研究組織

主任研究者

関 和彦 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者

加藤孝一 国立精神・神経医療研究センター

高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター

齊藤祐子 国立精神・神経医療研究センター

皆川栄子 国立精神・神経医療研究センター

高田昌彦 京都大学・霊長類研究所

永井義隆 大阪大学・大学院医学系

研究協力者

窪田慎治 国立精神・神経医療研究センター

小杉亮人 国立精神・神経医療研究センター

Roland Philipp 国立精神・神経医療研究センター

小泉昌司 国立精神・神経医療研究センター

中谷輝実 国立精神・神経医療研究センター

川野邊哲代 国立精神・神経医療研究センター

種田久美子 国立精神・神経医療研究センター

工藤もゑこ 国立精神・神経医療研究センター

YARON Amit 国立精神・神経医療研究センター

江川史朗 国立精神・神経医療研究センター

吉田純一郎 国立精神・神経医療研究センター

古本祥三 東北大学大学院サイクロトロンラジオアイソトープセンター

齊藤勇二 国立精神・神経医療研究センター

盆子原紘子 国立精神・神経医療研究センター

宮崎将行 国立精神・神経医療研究センター

武内敏秀 大阪大学・大学院医学系

張 曉曼 大阪大学・大学院医学系

小倉淳 国立精神・神経医療研究センター

菊地里美 国立精神・神経医療研究センター

中村泰子 国立精神・神経医療研究センター

三村京子 国立精神・神経医療研究センター

大谷暢子 国立精神・神経医療研究センター

宮本絵美 国立精神・神経医療研究センター

3 研究成果（非公開）

Intramural Research Grant (2-8) for
Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP
Basic research on the creation and evaluation of primate models for the
study of neurological diseases
Principle investigator: Kazuhiko SEKI (NCNP)

Research Objective

The number of patients with Alzheimer's disease (AD) is estimated to be 3 million in Japan and 18 million worldwide. It is also estimated that there are as many as 5 million people in Japan with AD, including those with dementia more broadly. The purpose of this study is to establish the world's first animal model strain of AD in monkeys, and to establish biomarkers that reflect the onset and progression of the disease. The phenotype of the genetically modified individuals will be evaluated by biochemical markers (CSF, A β in blood) and amyloid imaging (PET) before the onset of disease to establish a common biomarker for human monkeys and to establish an effective model animal line for future therapeutic studies. Next, we will develop a new method of producing animal models of diseases using intravenous viral vectors in order to realize a research environment in which multiple studies on monkeys with dementia other than AD and other higher brain dysfunction models can be conducted simultaneously at NCNP on a small scale. Finally, we will complete the research that has been ongoing since the previous year to establish a common biomarker among human monkeys for the polyglutamine disease model marmoset.

This year's research topics include: 1) overall management and development of new animal models for disease, 2) phenotypic analysis of a monkey model of dementia by PET, 3) development of biochemical biomarkers for a monkey model of ataxia, 4) analysis of neuropathology in a monkey model of dementia, 5) development of biochemical biomarkers for a monkey model of dementia, 6) development of novel viral vectors for the generation of a monkey model of disease, and 7) search for common biomarkers for marmosets and humans. 4) Neuropathological analysis of monkey models of dementia, 5) Development of biochemical biomarkers for monkey models of dementia, 6) Development of novel viral vectors for creating monkey models of disease, and 7) Search for common biomarkers for marmosets and humans.

(Research result is not for public release.)