

領域略称名：性差

領域番号：3223

平成 2 7 年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「性差構築の分子基盤」

(領域設定期間)

平成 2 2 年度～平成 2 6 年度

平成 2 7 年 6 月

領域代表者 (九州大学・大学院医学研究院・主幹教授・諸橋 憲一郎)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究領域の設定目的の達成度	7
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	10
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	11
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	23
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	27
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	28
11. 総括班評価者による評価	29

研究組織

研究 項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成 員数
X00	22132001 「性差構築の分子基盤」 の領域運営と支援活動	平成22年度～ 平成26年度	諸橋 憲一郎	九州大学・医学研究院・主幹教授	10
A01 計	22132002 性特異的エンハンサー を介した性差構築	平成22年度～ 平成26年度	諸橋 憲一郎	九州大学・医学研究院・主幹教授	5
A01 計	22132003 W染色体とY染色体に 制御される性差構築	平成22年度～ 平成26年度	伊藤 道彦	北里大学・理学部・准教授	2
A01 計	22132004 ヒト疾患解析にもとづく 性差構築機序の解明	平成22年度～ 平成26年度	緒方 勤	浜松医科大学・医学部・教授	4
A01 計	22132005 ゲノム情報解析にもとづ く性差構築機構の解明	平成22年度～ 平成26年度	須山 幹太	九州大学・生体防御医学研究所・ 教授	2
A02 計	22132006 内外生殖器の性差構築	平成22年度～ 平成26年度	山田 源	和歌山県立医科大学・ 先端医学研究所・教授	2
A02 計	22132007 生殖腺の性差構築と維持 機構の解明	平成22年度～ 平成26年度	田中 実	基礎生物学研究所・ 生殖遺伝学研究室・准教授	2
A02 計	22132008 性差構築におけるエピ ゲノムコードの解明	平成22年度～ 平成24年度	武山 健一	東京大学・分子細胞生物学研究所・ 准教授	2
計画研究 計 8 件					
A01 公	23132501 鳥類特異的な生殖腺性差 構築に関わる新規遺伝子 の解析	平成23年度～ 平成24年度	黒岩 麻里	北海道大学・理学研究院・准教授	1
A01 公	23132504 哺乳類の卵巣の自然発症 的な雄性化の分子基盤	平成23年度～ 平成24年度	金井 克晃	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	1
A01 公	23132508 ツチガエル地域集団にお ける生殖腺性差構築シス テムの多様性と普遍性	平成23年度～ 平成24年度	三浦 郁夫	広島大学・理学研究科・准教授	1

A01 公	23132511 マウス全転写因子の発現解析をもとにした性差構築機構の解明	平成23年度～平成24年度	高田 修治	国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・部長	1
A01 公	25132701 X染色体不活性化機構が作る常染色体クロマチンの性差の解明	平成25年度～平成26年度	長尾 恒治	北海道大学・先端生命科学研究院・講師	1
A01 公	25132702 性ホルモンに依存しない性差構築の分子基盤	平成25年度～平成26年度	佐藤 耕世	東北大学・生命科学研究科・助教	1
A01 公	25132703 哺乳類の卵巣の自然発症的な雄性化の分子基盤	平成25年度～平成26年度	金井 克晃	東京大学・農学生命科学研究科・准教授	1
A01 公	25132707 XY型とZW型性決定システムにおける生殖腺性差構築機構の違い	平成25年度～平成26年度	三浦 郁夫	広島大学・理学研究科・准教授	1
A01	25132709 性差を構築するクロマチン構造基盤の解明	平成25年度	大川 恭行	九州大学・医学研究院・准教授	2
A01 公	25132710 性同一性障害の遺伝的発症基盤から探る性差	平成25年度～平成26年度	黒滝 直弘	長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師	7
A01 公	25132711 マウス胎仔生殖巣の性差構築に関する分子基盤の解明	平成25年度～平成26年度	田中 聡	熊本大学・発生医学研究所・助教	2
A01 公	25132713 マウス全転写因子の発現解析をもとにした性差構築の分子機構の解明	平成25年度～平成26年度	高田 修治	国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・部長	1
A02 公	23132502 慢性炎症性疾患発症性差を決める新規分子基盤の探索	平成23年度～平成24年度	佐藤 隆史	群馬大学・生体調節研究所・准教授	3
A02 公	23132503 胎盤のアロマターゼが性差発現に果たす役割についての個体発生・系統発生学的研究	平成23年度～平成24年度	生水 真紀夫	千葉大学・医学研究院・教授	1

A02 公	23132505 メダカの脳機能における 性差の逆転機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	大久保 範聡	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	1
A02 公	23132506 ホルモン依存性の性差 を生み出すエストロゲン 受容体核内・核外作用 機構の総合的解明	平成23年度～ 平成24年度	東 浩太郎	東京大学・医学部附属病院・ 特任講師	2
A02 公	23132507 難治性心疾患の病態発 現における性差構築の 分子機序	平成23年度～ 平成24年度	木村 彰方	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 教授	1
A02 公	23132510 性シグナル伝達を司る 神経回路の性差構築機 構の解明	平成23年度～ 平成24年度	菊水 健史	麻布大学・獣医学部・教授	1
A02 公	23132512 骨芽細胞におけるクロ マチン性差	平成23年度～ 平成24年度	福井 由宇子	国立成育医療研究センター・ 分子内分泌研究部・研究員	2
A02 公	25132704 哺乳類生殖巣の雌性維持 機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	杉浦 幸二	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	1
A02 公	25132705 魚類の脳の性差に可逆 性をもたらす分子基盤 の解明	平成25年度～ 平成26年度	大久保 範聡	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	1
A02 公	25132706 遺伝子配列特異的エピ ジェネティック制御に よるマウス腹内側核の 機能的性差形成	平成25年度～ 平成26年度	今村 拓也	九州大学・医学研究院・助教	1
A02 公	25132708 卵巣および精巣局所因子 の発現, 機能解析による 配偶子形成機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	島田 昌之	広島大学・生物圏科学研究科・ 准教授	1
A02 公	25132712 性シグナル伝達神経回 路の機能的性差とその 構築機構の解明	平成25年度	菊水 健史	麻布大学・獣医学部・教授	1
公募研究 計 24 件					

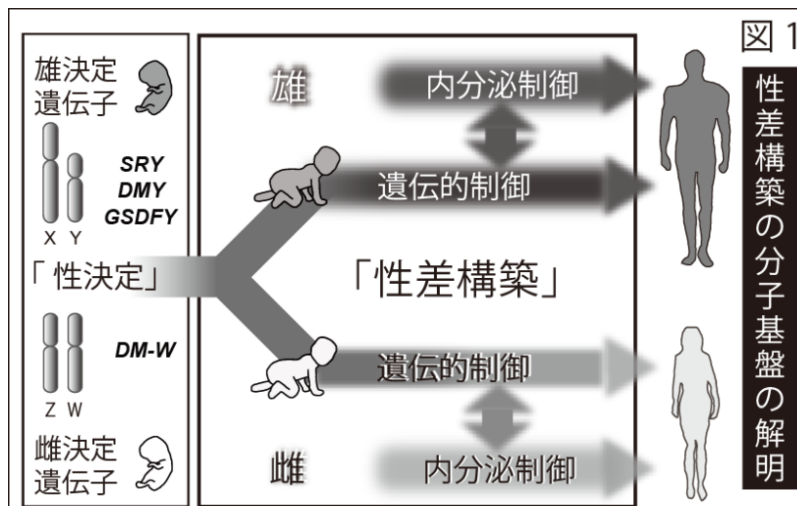
1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

① どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域」であるか

多くの生物種にはオスとメスが存在し、両者の間には明瞭で多彩な性差が認められる。そして、動物個体の性差は、性決定遺伝子によって未分化生殖腺が精巣または卵巣へと、二者択一の運命決定（性決定）がなされた直後から構築され始め、個体の発生・発達過程で次第に成熟してゆく。この性差構築の過程は、胎児未分化生殖腺が精巣または卵巣に分化し、性ホルモン産生細胞が出現するまでの第一のステップと、性ホルモンを中心とする制御によって個体全域で進む第二のステップからなる。これら二つのステップは、共に時間・空間的かつ階層的な遺伝子発現のもとに進行するが、前者は「遺伝的制御」によって、そして後者は性ホルモンを中心とする「内分泌制御」によって支配されている（図1）。

本領域を申請するにあたり、従来の研究成果を慎重に検討した結果、上記二つの制御系が性差構築の基本



メカニズムではあるが、性差構築の第二のステップでは、「遺伝的制御」に「内分泌制御」が重層し、そこに巧妙で精緻な相互作用を構築するとの理解が重要であり、このような視点に立って初めて、性決定から性差構築に至る様々な現象を説明し得ると認識するに至った。以上の認識のもとに、上記二つの制御系とそれらの相互作用に焦点を当てることで、「性差構築の分子基盤」の解明に向け、明確な研究提案が可能となった。また、我が国から大きなインパクトとともに発信されたアフリカツメガエルのメス決定遺伝子（ZW 型性決定）の発見を基盤とする研究や情報生物学的解析を組み入れたことで、性差構築の根幹をなす遺伝的制御の解明に向けた一層の強化を図ることができた。前年度の審査結果を考慮した上記の変更は、本申請研究の独創的で先駆的な展開を強力に推進する原動力になると確信する。

「性差」は性本来の特徴であり、その構築をもって二つの性が成熟する。そして、ここで成立した二つの性によって有性生殖が可能となり、その結果、地球上に繁栄する多様な生物進化がもたらされたのであった。したがって、「性差構築の分子基盤」を明らかにすることは、性の生物学的意義の理解、ひいては生物多様性の根源的な理解へとつながる。「性差」を基軸とする連携研究は、世界的にも未だ形成されておらず、この時期にいち早く新たな視点に立った性差研究グループを構築することこそが、我が国の学術研究の一層の強化のためには必要不可欠である。以上の観点から、われわれは「性差構築の分子基盤」の解明を目的として、本領域研究を提案する。

② 研究の学術的背景(応募領域の着想にいたった経緯、これまでの研究成果を発展させる場合にはその内容等)

1990 年の哺乳類の性決定遺伝子 SRY の発見は、90 年代後半における性決定研究を飛躍的に進展させる契機となった。そして、我が国においては平成 16 年度より特定領域研究「性分化機構の解明」が組織され、「性決定・性分化の分子メカニズム」に焦点を当てた研究が精力的に展開された。その結果、脊椎動物で 2 番目となる日本メダカのオス決定遺伝子 DMY (Y 染色体) の発見に続き、アフリカツメガエルのメス決定遺伝子 DM-W (W 染色体) が同定された。さらに、細胞増殖因子の構造をもつオス性決定遺伝子 GSDFY がルソンメダカより同定されるなど、新たな性決定遺伝子が上記特定領域研究から次々に発信され、その独創的・先進的研究は、21 世紀初頭の性決定研究の急速な進展を牽引したのである。

さらに特筆すべきことは、「性決定」に続く「性差」の構築過程を理解するための貴重な発見がなされたことである。とりわけ、遺伝的制御の主役を担う Ad4BP や内分泌制御の主役を担う性ホルモン受容体とその複合体など、少数ながらも現在までに同定された性差構築関連遺伝子が多くの生物種で保存されているとの知見は、本申請の骨格を形成するものとなった。以上の背景のもと、「性差構築」における普遍的な分子基盤の解明が可能であるとの認識に至った。

③ 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

既に述べたように、性差構築の初期過程は遺伝的制御によって支配され、その後に、遺伝的制御が内分泌制御と相互作用することで性差が形成されてゆく。そこで、遺伝的制御の実体を、性特異的エンハンサーやクロマチン構造の性差として捉える。その上で、XY 型と ZW 型の性決定を行う動物種（ヒトを含む）の性差構築過程を比較することにより、生殖腺における遺伝的制御の普遍的分子基盤を解明する。一方、内分泌制御の実体を、性ホルモン受容体と複合体を介した性ホルモンと細胞増殖因子などの相互作用の性差として捉える。その上で、遺伝子改変動物を用いた解析と生化学的解析を組み合わせ、生殖関連組織における内分泌制御の普遍的分子基盤を解明する。さらに、ゲノム情報を基盤とする遺伝的制御が内分泌制御を構築し、逆にエピジェネティック修飾をもたらす内分泌制御が遺伝的制御を再構築するとの観点から、二つの制御系の相互作用のもとに成立する性差構築の分子基盤を明らかにする。

以上の背景から、「性決定」に続く「性差」の構築過程を理解するための予備的研究が始まっていた。その結果、性特異的エンハンサーの同定から性特異的クロマチン構造を見据えた研究（諸橋）や、XY と ZW による性決定遺伝子の発見から性差構築の普遍性を見据えた研究（伊藤）が進展している。また、これらの研究はヒト疾患の解析（緒方）や情報生物学的解析（須山）と連携し、我が国独自の新たな視点から、性差構築の普遍的メカニズムの解明に向けた研究基盤を構築するに至っている。一方、WNT シグナル（山田）や抗ミュー管ホルモン（田中）による性差制御の発見は、これらの因子と性ホルモンの相互作用に焦点を当て、エピジェネティック制御の視点に立つ解析へと展開している。その点で、我が国における性ホルモン受容体複合体の研究は秀逸で、多様な制御系と性ホルモン制御の統合を、複合体因子を通じて解明してきた（武山）。このような進展は、性ホルモンと他の因子の相互作用、そして遺伝的制御と内分泌制御の相互作用の普遍的メカニズムの解明に向け、物質的根拠とエピジェネティック修飾の視点を提供することで、本申請の核を形成する。以上のように我が国独自の、世界のトップレベルの研究成果をもとにした連携研究は、今後の世界の性差研究を牽引するポテンシャルを有する。以上の背景のもと、性差構築の分子基盤の解明を目指し、ここに本申請の骨格が定まったのである。

このように本申請研究は、特定領域研究「性分化機構の解明」の独創的かつ先駆的な研究成果を基盤とするものの、単なる延長線上に位置するものではなく、性差に焦点を当てた新たな学術領域の構築に向け、飛躍的な深化を遂げたものとなっている。同時に、今まさに我が国の研究が世界の性研究を牽引する力を蓄積した段階にきており、この時期に性差を基軸とする新学術領域研究を組織することの意義は極めて大きい。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

① 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたか

本申請では、遺伝的制御と内分泌制御が性差構築の主要な分子基盤を形成するとの観点から、研究項目 A01「遺伝的制御による性差構築」と A02「内分泌制御による性差構築」を設定した。同時に、個体全域に及ぶ性差構築の過程では遺伝的制御に内分泌制御が重層するとの視点が重要で、二つの制御系の理解とともに、「遺伝的制御と内分泌制御の相互作用による性差構築」との視点が不可欠であると考えた。以上の観点から、それぞれの研究項目において、以下の目標を設定し、研究を推進した。

(1) 研究項目 A01「遺伝的制御による性差構築」

研究項目 A01 では、主に性決定直後から、精巣と卵巣に性ホルモン産生細胞が分化する過程を対象とした。性特異的エンハンサーやクロマチンの構造変換、また XY と ZW の 2 種類の性決定後の性差構築、そしてそれらの分子進化的側面という、これまでには無い新たな視点から、遺伝的制御の普遍的分子基盤に焦点を当てた研究を目指した。

(2) 研究項目 A02「内分泌制御による性差構築」

研究項目 A02 では、主に精巣と卵巣において性ホルモン産生細胞が出現した後の生殖関連組織を対象とした。性ホルモン刺激に細胞増殖因子などの刺激が重層することで成立する内分泌制御を、性ホルモン受容体ならびに複合体因子に集約することで、内分泌制御の普遍的な分子基盤の解明を目指した。

(3)「遺伝的制御と内分泌制御の相互作用による性差構築」

上記二つの研究項目間の連携により、内分泌制御が遺伝的制御の分子基盤に働きかけることによって、性差構築の分子基盤が成立することを示す。特に、内分泌制御がエピジェネティック制御を介して、遺伝的制御の分子基盤を制御するとの視点から、遺伝的制御と内分泌制御の相互作用を明らかにすることを目標とした。

② どの程度達成できたか

以下に上記の 3 点の目標に対する成果を述べるが、例えば研究項目 A01 の研究者が研究項目 A02 の研究内容に貢献している場合もある。これは、遺伝的制御に焦点を当てつつも、内分泌制御との接点を求めていたためであった。同様に逆の視点からの貢献もあった。このような視点は研究項目間の連携を視野に入れた展開へとつながった。

本領域では、領域研究全般に渡って次世代シーケンサーを使った大規模データの取得と解析を推進した。これにあたっては、九州大学の共通施設の使用を快諾いただいたことに対し、関係各所に深謝したい。また領域内では須山（計画）と大川（公募）がこれらの支援を担い、領域内連携の軸を形成することで領域研究を支えた。

(1) 研究項目 A01「遺伝的制御による性差構築」

遺伝的制御を理解する上で、性決定遺伝子とその下流の遺伝子カスケードの動物種間における多様性と普遍性は重要な問題であった。また、性決定遺伝子とは独立した制御は興味深いものであったが、その解析は進んでいなかった。

・ 性決定遺伝子が誘導する性差構築の初期イベント……動物種間における多様性と普遍性

我が国で初めて同定されたメス決定遺伝子であるアフリカツメガエルの *DMW* が抑制型の転写因子として機能することを見出すとともに、この遺伝子の下流で引き起こされる卵巣誘導の遺伝子カスケードの一端を明らかにした（伊藤（計画） *Development* 2010）。鳥類では、ニワトリ生殖腺のオス化に必要な遺伝子 *HMGN* を初めて同定し、本遺伝子が卵巣から精巣への性転換を誘導することを示した（黒岩（公募） *PNAS* 2013）。また、哺乳類では生殖細胞を取り巻く体細胞が性を獲得することで生殖腺の性を作り上げると考えられているが、メダカでは生殖細胞が独自に性を有することが示され、*foxl3* 遺伝子が生殖細胞のオス化を決定することを示した（田中実（計画） *Science* 2010, *Science* 2015）。これらの新たに見出された遺伝子は、それぞれの動物種が独自に獲得、機能進化させた遺伝子であった。一方、哺乳類の性決定遺伝子の制御機構に関する研究は諸橋（計画）、福井（公募

Endocrinology 2012)、田中聡(公募 *Dev Cell* 2013)、金井(公募 *J Cell Sci* 2013)の連携研究によって精力的に進められ、性決定遺伝子の新たな制御機構や動物種間における普遍性の理解が進んだ。なかでも、卵巣をオスの体内に移植することで精巣化(性転換)を誘導する実験系を哺乳類において確立したことは、普遍性の理解に大きく貢献した。この系により、マウス精巣の性転換時に働く遺伝子カスケードが、通常の前駆化の過程で働く遺伝子カスケードとは異なり、むしろ魚類の前駆化カスケードと類似することが明らかになった(金井(公募) *J Cell Sci* 2013)。以上の成果によって、種間に見られる生殖腺の性分化の多様性とは、動物種独自に獲得した遺伝子が種間で共通のメカニズムを修飾することによって確立されたとの理解に到達することができことは大きな成果であった。

・性決定遺伝子以外による遺伝的制御

X染色体の不活性化はX染色体の遺伝子量の補正を行っている。したがって、性染色体による遺伝的制御を議論する上でX染色体の不活性化は重要な問題である。そこで、X染色体の凝縮機構を調べ、新規のタンパク質複合体 HBiX1-SMCHD1 を同定した。この複合体は H3K9me3 修飾を有する X 染色体に集積し、X 染色体の凝縮を制御する(長尾(公募) *Nat Stru Mol Biol* 2013)。興味深いことに、この複合体は常染色体上にも点在し、オス由来の細胞に多いことが明らかになった。このことは HBiX1-SMCHD1 複合体が常染色体の遺伝子発現に性差を与える可能性を示唆しており、現在標的遺伝子の同定が進められている。

性染色体にヒストン修飾関連遺伝子が存在することから、ヒストン修飾における性差が指摘されていた。そこで、人為的に性転換した精巣の XX セルトリ細胞と野生型 XY セルトリ細胞のヒストン修飾(H3K4me3 と H3K27me3)を比較したところ、この二つのセルトリ細胞ではヒストン修飾に差があり、その差に応じた遺伝子発現の差が示された(諸橋、論文準備中)。また、クロマチン構造を制御するポリコム複合体因子が性決定遺伝子や性分化関連遺伝子の発現制御を通じ、生殖腺の性分化を制御することが明らかになった(福井(公募) *Endocrinology* 2012)。以上の研究は、性染色体を起点とするメカニズムがクロマチン構造の変換を介し、性差構築を制御することを示したものであった。

個々の転写因子による遺伝的制御からも興味深い成果が得られている。Ad4BP は雌雄の生殖腺の形成に必須の遺伝子のエンハンサー領域に結合することで、性依存的な転写を制御する転写因子である。本因子の結合領域を全ゲノムレベルで調べた結果、本因子が解糖系を含むエネルギー産生に関わる代謝系遺伝子のほとんどを制御することが明らかになった(諸橋(計画) *Nat Commun* 2014)。この結果は、生殖腺の性差構築の過程ではエネルギー代謝を考慮すべきであることを強く示唆するとともに、後述するように栄養・代謝と性との関係を問う領域内連携研究へと発展した。

以上の成果によって、性差構築の遺伝的制御に関する研究はほぼ当初の目標を達成した。

(2) 研究項目 A02「内分泌制御による性差構築」

内分泌制御を議論する場合、性ステロイドホルモンの機能は重要であり、受容体を介した機能発現を検討した。同時に、わが国で同定されたホルモンによる制御に焦点を当てた研究が展開された。また、本領域では脳・神経・行動の性差に対する内分泌制御が深く掘り下げられたが、これは 2004 年から 2009 年にかけて組織された特定領域研究「性分化機構の解明」で脳・神経・行動の性分化・性差研究に取り組み始めた若い世代が、今回の新学術領域研究でその力を開花させたことによる。

・性ステロイドホルモンによる内分泌制御

性ホルモンの投与によって性特異的行動が雌雄で逆転するメダカの脳は、哺乳類とは異なり、性転換能を有すると考えられてきた。今回の研究では、女性ホルモンによってその出現・消失が制御されるメス特異的な巨大な神経細胞が初めて同定された。興味深いことに、この細胞はオスの脳にも誘導可能であり、性特異的行動はこの細胞の出現・消失と同調した(大久保(公募) *Endocrinology* 2014)。この結果により、メダカ脳が容易に性転換するための構造的基盤が初めて明らかになった。また、ER α (女性ホルモン受容体 α)、ER β (女性ホルモン受容体 β)、AR(男性ホルモン受容体)の遺伝子破壊マウスを用いた実験からは、すでに女性ホルモンならびに男性ホルモンの生理作用に関する成果が挙げられている。本領域研究では、内分泌制御だけでは説明のつかない身長性の性差に焦点を当て、これらのマウスを用いた実験を行った。その結果、身長の性差は遺伝的制御によっても支配されるとの結論を得た(松本・横山(連携)未発表)。これらの成果に加え、外性器における AR が MafB を介して外性器のオス化を誘導すること(山田(計画) *PNAS* 2014)、ER α と ER β の特定のハプロタイプが停留精巣・尿道下裂ならびに精子形成障害に関連することを見出している(緒方(計画) *J Hum Genet*

2012)。以上の成果により、種々の動物ならびに臓器において、性ホルモンとその受容体によって構築される内分泌制御の実態が明らかになってきた。

・性ステロイドホルモン以外のホルモンによる内分泌制御

GnRH（性腺刺激ホルモン放出刺激ホルモン）作用に抑制的効果を示すペプチドホルモンである GnIH（性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン）、ならびに自発運動を制御する 7α -プレグネノロンは本領域の研究者によって発見された脳内ホルモンであり、本領域研究ではさらなる進展が見られた。GnIH は脳内の女性ホルモンを上昇させ、オスの生殖行動と攻撃行動を抑制し（筒井（計画分担）*Nat Commun* 2014）、また 7α -水酸化プレグネノロン産生遺伝子の発現の性差が自発運動に性差をもたらすなどの結果（*Endocrinology* 2012）は、これまで性ホルモンを中心に議論されてきた行動の性差に新たな視点を与えた。一方、養育行動の性差も明らかになった。メスが得意とする養育行動にはオキシトシンが重要な役割を担っており、オスでは男性ホルモンがオキシトシンの産生を阻害することで、養育行動が不得手になる。また、興味深いことに、ヒトと犬の関係性の成立にはオキシトシンによる養育行動が関与しており、ここにも性差の存在が示された（菊水（公募）*Science* 2015）。

以上の成果によって、特に神経系・行動の性差との関連で当初の予想を上回る成果が挙げられた。

(3)「遺伝的制御と内分泌制御の相互作用による性差構築」

性ホルモン受容体と性染色体にコードされる遺伝子産物との物理的相互作用は、内分泌制御と遺伝的制御の協調的制御を可能とする物質的基盤となる。このような観点から、Y染色体にコードされる CDY（ヒストンアセチル化活性を有する）と RBMY について検討した結果、それぞれ AR と ER α と相互作用することで、転写とスプライシングを制御することが示された（松本・横山（連携）未発表）。

性ホルモンがエピジェネティック制御を介して効果を発揮することは、本領域の申請時に予想していたことであり、興味深い成果が得られた。メダカは通常、性決定遺伝子によって性を決定するが、性ホルモン処理によって性転換を誘導することが可能である。男性ホルモン処理によって卵巣から精巣への性転換を誘導すると、この性転換は 5 世代に渡って継続した。つまり、5 世代にわたって XX 個体に精巣が誘導されたのであった。そしてこの現象が DNA のメチル化を介することが明らかになった（田中（計画）未発表）。また、プロモーター領域から転写されるノンコーディング RNA によって AR 遺伝子の発現が制御され、この制御も DNA のメチル化によって行われることが示された（今村（公募）*Development* 2015）。以上の成果は、内分泌制御と遺伝的制御の間の相互作用が性差を構築し、維持する上で重要であることを示したものであった。

(4) 予期せぬ展開と新たなコンセプト

本領域では当初の目的に沿って研究を推進してきたが、この過程で当初は予想もしなかった結果が得られた。既に述べたように生殖腺の形成・維持に不可欠な転写因子 Ad4BP は解糖系を初めとするエネルギー代謝経路の遺伝子発現を制御する。このことは生殖腺の性差構築に代謝・栄養が関与する可能性を示唆した。そこでこの結果をもとに、領域で扱っているマウスとメダカを用い、諸橋、田中実、緒方、深見が栄養状態と性差構築の関係の検討に向けた共同実験を組織した。既にメダカ仔魚に対する栄養制限が、メスからオスへの性転換を誘導することが示されている。また、妊娠マウス（したがって、胎仔）に対する栄養制限実験を実施中であるが、ある種の遺伝子破壊マウスでは低栄養下でオス化が抑制されるとの結果が得られている。哺乳類の生殖腺は胎仔期に性を獲得する。そしてその際に、精巣ではセルトリ細胞に蓄えられていたグリコーゲン顆粒が急速に消失することを、金井（公募）らが見出していた。我々は長い間この現象の意味を理解できなかったが、上記の成果を考慮すれば、グリコーゲン顆粒の消失は解糖系の活性化を意味し、豊富なエネルギーの供給が生殖腺の性の確立と維持に不可欠であることを示唆すると思われる。つまりこの結果は、**栄養・代謝が性決定・分化、性差の確立と維持のプロセスをいかに制御するのかという、新たなそして根源的な問題を提起しているのである。**今後更に詳細な検討を踏まえ、領域研究の成果として世に問うことで、性研究の新たな潮流を作りたいと考えている。性差構築の分子基盤を遺伝的制御と内分泌制御、ならびにその相互作用の観点から解き明かすことを目的とした研究から、上記のような性の根源的理解に向けた新たな問題が提出されるに至ったことは本領域における連携研究の成果の一つとして挙げておきたい。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本領域は平成 22（2010）年に発足し、当初は 7 名の計画研究代表者によって構成された。ところが、計画研究 7 の武山健一が平成 24 年に所属大学を辞したため、領域構成メンバーに欠員が生じることとなった。そして同時に、領域で設定した内分泌制御における核内受容体の機能解析に支障が生じる恐れがあった。そこで、長く核内受容体研究にたずさわってきた松本高広（徳島大学大学院バイオサイエンス研究部 准教授）ならびに横山敦（東北大学大学院医学研究科 助教）を諸橋（計画研究）の連携研究者として配置した。松本、横山の両名は武山が行う予定であった研究（核内受容体複合体の機能解析と ER α （女性ホルモン受容体 α ）、ER β （女性ホルモン受容体 β ）、AR（男性ホルモン受容体）の遺伝子破壊マウスを用いた実験、ならびに核内受容体複合体の解析）を継続し、領域研究に貢献した。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

① 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

申請時における審査結果では対応すべき特段の指摘を受けておらず、記述すべきことはない。

② 中間評価で指摘を受けた事項への対応状況

本領域は平成 24 年に中間評価を受けた。その際に、領域代表は計画研究代表者の武山が所属大学に辞職願を提出したことまでは把握していたが、迂闊にもそれが東京大学に受理されたことを把握していなかった。その結果、武山が大学を辞職していたことを知ったのが、中間評価ヒアリングの場であった。このことについては、領域代表としての対応に問題があったと言わざるを得ないとの厳しい指摘を受けた。その後、関係の先生方ならびに各部署の方々と相談を重ね、本領域の組織変更を認めていただき、領域研究の継続を可としていただいた。このような領域代表の失態のために、中間評価は A マイナスとの厳しい結果となった。この指摘を含め、中間評価でのコメントは以下の 3 点に集約することができる。以下に評価コメントに対する対応を記す。

(1) 計画研究代表者の交代を受けての領域の立て直し

前項で述べたように、武山（計画研究）に代わって、松本、横山を諸橋（計画研究）の連携研究者として配置することで、当初の予定通りに領域研究を推進する体制を整えた。これについては関係の委員の先生方のご配慮に深謝したい。

(2) 遺伝的制御と内分泌制御の相互作用の解明に関する成果を挙げるための明確な方法論とそれをもとにした連携研究の推進

本領域にはマウス生殖腺の性を対象とする複数の研究グループが参加している。これらグループの多くは独自の遺伝子に着目し、また独自の実験系を駆使し、遺伝子破壊マウスなどを用いながら研究を推進していた。当初よりここに連携のポイントを見出しており、諸橋（計画）、福井（公募）、田中聡（公募）、金井（公募）を中心とする連携研究を継続した。その結果、哺乳類生殖腺の性差確立過程の基本カスケードの理解が進むとともに、これらの成果は領域内共同研究として発表されるに至った（*Endocrinology* 2012、*Dev Cell* 2013、*J Cell Sci* 2013 などの論文）。またその後、深見（分担）、島田（公募）、高田（公募）がこの連携に加わることで、*Sci Rep* 2013、*Sci Rep* 2014 が発表された。

領域研究の立案にあたって、大規模データの取得と解析をかかげ、この実験手法が連携研究の枠組みを提供することを期待した。しかし、領域研究の初年度から 2 年度の前半にかけては、次世代シーケンサーを稼働させるために試行する時間が必要であった。また当時は、データ取得後の解析方法も確立しておらず、この点においても手探りの状態であった。一方で、この間、先行しているグループからはデータ取得の状況と解析結果が領域会議にて発表されたことで、この手法を取り入れるグループが増加してゆくこととなった。その後、平成 24 年になって領域のデータが蓄積されてきたことを受け、領域内のデータの共有化、ならびに連携に向け、平成 25 年 1 月に「性差研究における大規模データ解析」研究会を開催した。研究会では、先行していたマウスの解析とメダカの解析結果、また部分的ではあったがニワトリやアフリカツメガエルの状況も発表された。また、須山（計画）が解析手法の、そして大川（公募）がシーケンス技術の討論を受けもつことで、盛んな議論が交わされた。領域における大規模データ解析による連携研究は、これまでに論文として発表されているが

（*Oncogene* 2013、*Mol Endocrinol* 2013、*Nat Commun* 2014、*J Biol Chem* 2014、*Science* 2015 など）、今後その数が増加する予定である。

また、前項で述べたように、大規模データ解析から、個体の栄養状態や細胞の代謝活性が生殖腺の性分化ならびに性差構築を制御する可能性が指摘されたことを受け、諸橋（計画）、田中実（計画）、緒方（計画）、深見（分担）を中心にメダカ幼魚とマウス胎仔に対する栄養制限の連携研究が実施されており、これらの連携研究から性研究における新たなコンセプトが提出されると期待している。実際に、これまでの大規模データからも、精巣における性ステロイド産生細胞の分化過程で代謝関連遺伝子の発現が上昇することが示されており、栄養・代謝と性分化・性差構築の関係については今後さらに検討する予定である。

(3) 若い世代を誘致するアウトリーチ活動、広報活動

平成 23 年 9 月に札幌にて市民公開シンポジウム「性の不思議 -女と男-」を開催した。このシンポ

ジウムでは本領域の黒岩麻里准教授（公募；北海道大学）、大久保範聡准教授（公募；東京大学）、田中実准教授（計画；基礎生物学的研究所）、菊水健史教授（公募；麻布大学）を中心に、高間大介氏（NHK プロデューサー）、杉野法広教授（山口大学）、坂元志歩氏（サイエンスライター）をゲストスピーカーに迎え、開催した。高間大介氏（NHK プロデューサー）と坂元志歩氏（サイエンスライター）は NHK で放映された「女と男」の製作中心メンバーで、本領域の研究者が製作に協力したことから、本シンポジウムに参加してくれることとなった。また、シンポジウムでは放映された「女と男」の映像をふんだんに使って話が進められ、好評を博した。

この札幌で開催したシンポジウムは広く一般市民に公開したものであったが、主催側としては比較的若い世代（高校生）の参加を期待していた。しかしながら残念なことに、高校生などの若い参加者が少なかった。このことを中間評価の席上で述べたところ、評価委員より高校生を集めるには前もって高校の教員と連絡を取り合いながら進めることが重要であるとの指摘を受けた。そこで、福岡県高校理科部会の先生方にコンタクトして、シンポジウム開催に向けて準備を進めることとした。例えば、シンポジウムを前に理科部会の先生方に内容を伝えるためのセミナーを行い、シンポジウムについての理解を深めてもらうことで、まず先生方にシンポジウムに参加することの価値を認識してもらった。約 1 年間にわたって調整を行い、平成 25 年 12 月に市民公開シンポジウムを開催した。シンポジウム当日は悪天候の中、250 名に及ぶ高校生が福岡各地より参加し、会場は満員となった。また熱心にメモを取る姿や思いもよらない質問など、講師にとって非常に印象的な公開シンポジウムとなった。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する〕 （3 ページ程度）

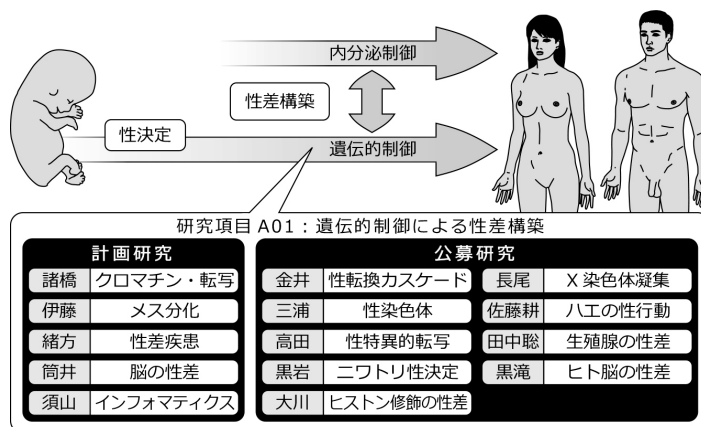
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

① A01「遺伝的制御による性差構築」

【計画研究】

(1) 比較ゲノム解析の方法論の開発(須山); 転写因子の ChIP-seq のピーク中に結合配列モチーフを検出するには、生物種間での配列保存性の評価が有効である。そこでシスエレメント探索を効率的に行うため、任意の部位でのゲノムアライメントを簡便に取得し、配列の進化的保存性を評価するプログラム GenomeCons (<http://bioinfo.sls.kyushu-u.ac.jp>)を開発した (*Bioinformatics* 2015)。

また、ChIP-seq のピーク領域が遺伝子から離れている場合、どの遺伝子を標的とするかの判断が困難となる。その際、染色体の空間配置を考慮することで、そのような遠距離相互作用を検出することが可能となる。そのためのプログラムとして ChromContact の開発を進めてきた。このプログラムにより、既知の遠位エンハンサーが検出できることを確認した。



(2) Ad4BP による代謝制御と性差構築(諸橋); Ad4BP は雌雄の生殖腺（精巣と卵巣）における性ステロイドホルモンの産生に関わる遺伝子の発現を制御している。全ゲノムを対象に Ad4BP の結合を調べたところ、本因子が解糖系遺伝子群を制御していることが示された。加えて、TCA サイクルや酸化リン酸化、コレステロール産生系遺伝子の制御も行っていることが明らかになりつつある。この結果は、生殖腺の性差の構築には代謝の活性化が関与することを示唆した (*Nat Commun* 2014) (領域内共同研究)。

(3) GnIH の機能と脳の性差(筒井); 視床下部で産生される生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) は、脳内のエストロゲン合成酵素の活性を高め、脳内で合成されるエストロゲン量を増加させることで、生殖行動と攻撃行動を抑制することを明らかにした (*Nat Commun* 2014 他)。

(4) 7α -水酸化プレグネノロンと脳の性差(筒井); 脳内で合成される 7α -水酸化プレグネノロンは自発運動を支配しており、 7α -水酸化プレグネノロン量とその合成酵素の発現量には性差が存在することを明らかにした。また、それらの性差は生活史の早い段階の一時期に形成され、一生涯にわたって維持されることがわかった (*Endocrinology* 2010; *Endocrinology* 2012; *Front Neuroendocrinol* 2013)。

(5) 内分泌攪乱環境化学物質感受性因子の同定(緒方); ER α 遺伝子の特定ハプロタイプが尿道下裂・停留精巣発症の感受性因子であること、ER β 遺伝子の特定ハプロタイプが精子形成障害発症の感受性因子であることを見いだした (*J Hum Genet* 2012)。

(6) アフリカツメガエル雌ゲノム特異的遺伝子 DM-W による性決定の分子機構の解明(伊藤); アフリカツメガエル性決定遺伝子 DM-W のノックダウン個体の解析および培養細胞系での解析等から、DM-W は DMRT1 の機能を抑制する事によって、雌化（卵巣形成）を誘導すること、すなわち DM-W はアンチ精巣型の性（雌）決定遺伝子であることが示された (*Development* 2010)。

【公募研究】

(1) 不活性化 X 染色体の凝縮構造の形成に必要な HBiX1-SMCHD1 複合体の同定(長尾); 不活性化 X 染色体の凝縮構造（バー小体）の形成に必要な新規タンパク質複合体 HBiX1-SMCHD1 を同定し、バー小体形成は XIST lncRNA の制御下にあることを示した。この複合体の X 染色体における局在を ChIP-seq 法にて調べたところ、H3K9me3 修飾領域では HBiX1 に、H3K27me3 修飾領域(XIST にも富む)では SMCHD1 に依存することを示した。つまり 2 つのヒストン修飾で特徴づけられる領域を HBiX1-SMCHD1 が繋ぐことで、バー小体が形成されると考えられた。メス特異的なバー小体形成に必要なこの複合体はオス細胞にも存在した。複合体の核内局在を雌雄で比較したところ、オス細胞により多く点局在が見られた。メスの細胞で XIST をノックダウンすると、HBiX1-SMCHD1 はオス細胞の局在を示した。このことは不活性化 X 染色体の有無が複合体の挙動に変化を与え、常染色体の高

次クロマチン構造に性差を誘導することを示唆する(*Nat Struct Mol Biol* 2013)。

(2) オス環境下における胎仔卵巢の性転換を誘導するメカニズム(金井); マウス胎仔卵巢をオスに移植した場合、移植後 10 日目までに性的未分化状態に戻り、移植後 14 日目までに精巣様構造が形成され、卵巢髓質領域からセルトリ様細胞が出現することを見出した。このオス環境下での卵巢の性転換過程の遺伝子群を解析した結果、移植後 10 日目までに 398 個の卵巢化遺伝子の約 1/3 の発現が減少し、その後 619 個の精巣遺伝子の発現が上昇した。さらに、この精巣化遺伝子の中で、AMH の発現、精巣構造の形成、DMRT1 の発現開始、SOX9 発現の開始時期と一致する遺伝子群が顆粒膜細胞の性転換に関与していることが示唆された (*J Cell Sci* 2013) (領域内共同研究)。

(3) Six1 と Six4 による生殖腺の大きさの決定と性の決定の制御機構(田中聡); Six1 と Six4 の 2 重欠損マウス胚の解析から、これらの因子が *Ad4BP* 遺伝子の発現制御を通じ生殖腺の大きさを、そして *Sry* 遺伝子の発現制御を通じ生殖腺の性を制御することを明らかにした。この変異マウス胚では、X 染色体が 2 本存在することや、*Ad4BP* の発現減少等に伴い細胞の代謝活性やエピジェネティック修飾の変化がおこることで、精巣分化が阻害される可能性が考えられた。現在、この変異マウス胚において、代謝系に関与する遺伝子群の発現変化やエピジェネティック修飾の変化についての検討を進めている (*Dev Cell* 2013; *Cell Mol Life Sci* 2014) (領域内共同研究)。

(4) ニワトリ *HMGN* 遺伝子の雄化活性(黒岩); 哺乳類では血液細胞の成熟や分化を制御する *HMGN* (hemogen) 遺伝子がニワトリオスの初期生殖腺で顕著な発現を示した。本遺伝子は Z 染色体上に存在し、鳥類に広く保存されていた。レトロウィルスベクターを用い、本遺伝子をメス初期胚で過剰発現させたところ、生殖腺は精巣様に分化した。同時に、精巣分化に関わる遺伝子の発現も確認され、また、生殖細胞の局在も精巣のパターンを示した。本遺伝子の性分化への働きは鳥類独自のものであり、鳥類独自の性分化メカニズムの一端を明らかとした (*PNAS* 2013)。

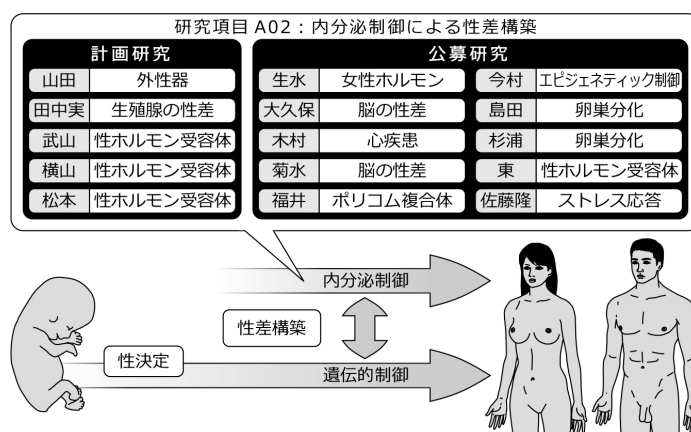
② A02「内分泌制御による性差構築」

【計画研究】

(1) エピゲノムを介した性の制御(田中実); メダカの性は性決定遺伝子によって決定されるが、男性ホルモンの投与によって XX 個体をオスに性転換することが可能である。この性転換個体の精子を通じて世代を継がないでいくと、XX オスの性転換体が 5 世代に渡って出現した。そこで、XX 精子の DNA メチル化をゲノムワイドに調べたところ、メチル化状態が変化しており、この変化も世代を超えて受け継がれていることが見出された。このことは個体の性が、エピゲノム状態の異常で転換することを示唆した (未発表) (領域内共同研究)。

(2) Y 染色体遺伝子と分泌制御による性差制御(松本・横山); Y 染色体はオスの性差構築における遺伝的制御の中心的な役割を担うと考えられる。従来より、Y 染色体遺伝子と性ホルモン (内分泌制御) はそれぞれ独立した経路により、オス化プロセスに寄与すると考えられてきたが、第 3 の経路として、Y 染色体遺伝子による遺伝的制御と性ホルモンの協調的作用を検討した。Y 染色体の精子形成責任領域から転写される CDY はヒストンアセチル化活性を介し、リガンド依存的に AR 転写活性化能を促進する。一方、CDY は AR の直接的標的遺伝子となり、男性ホルモン依存的に発現が上昇した。この結果は、CDY と AR の正のフィードフォワード制御により、オス特異的遺伝子発現を調節する可能性を示した。また、Y 染色体因子 RBMY は ER α と複合体を形成し、標的遺伝子のエンハンサー領域に結合後、転写開始複合体と相互作用することが明らかとなった。次に、RBMY は RNA ポリメラー II の CTD 領域に結合することで遺伝子領域内に移行し、選択的スプライシング因子としてエキソンスキッピングの抑制により、精巣特異的なスプライシング産物の生成に寄与していることが示された。このようにオス化における遺伝的制御系と内分泌制御系には協調的作用が存在し、Y 染色体因子が性ホルモン受容体の転写共役機能を担うことでオス化に寄与する遺伝子発現を調節していることが示された (未発表)。

(3) 生殖細胞の性決定遺伝子の同定(田中実); 脊椎動物の生殖細胞の性は体細胞の性に依存すると考えられてきた。本研究ではメダカにおいて初めて生殖細胞の性を決定する遺伝子を同定した。生殖腺の



体細胞が精巣に分化すると、生殖細胞で *foxl3* 遺伝子の発現が抑制され、その結果生殖細胞は精子へと分化する。*foxl3* 変異体の雌 (XX) では、卵巣中に精子が形成された (*Science in press*) (領域内共同研究)。

(4) オス化エフェクター遺伝子 *MafB* の同定(山田); 男性ホルモンが作用を及ぼすオス化遺伝子として、転写因子 *MafB* を同定した。同遺伝子の機能解析とその発現制御メカニズムの解析により、発生途上の外性器中央部において融合する口蓋形成領域で同遺伝子が機能する事が分かった。このプロセスには性差が存在し、外性器の性差構築メカニズムの一端が明らかになるとともに、ヒト尿道下裂症の理解に向けて進展が得られた。(*PNAS* 2014) (領域内共同研究)。

(5) 性決定に重要な生殖幹細胞数を制御する分子機構(田中実); 哺乳類卵巣における生殖幹細胞の存在については、存在を肯定するデータや否定するデータなどが提出され、明確な結論が得られていない。本研究は、メダカ卵巣では生殖幹細胞が維持されていることを証明した。そして、哺乳類ではミューラー管の退縮に関与する AMH シグナルが、メダカの生殖幹細胞の増殖を制御することを明らかにした。AMH シグナルが欠如すると生殖幹細胞が増殖し、その結果、メダカの XY オス個体は卵巣を分化させ、雌へと性転換する (*Development* 2012, *Science* 2010)。

【公募研究】

(1) 養育行動に関与する性差神経メカニズム(菊水); 仔マウスが出す匂いや超音波の受容にも性差が認められ、メスではスムーズな養育が観察されるが、オスではそのような行動発現が抑制されている。オスで去勢するとメスと同様の行動が獲得できること、メスでも男性ホルモン処置でオスと同程度の障害が観察されることから、養育行動の性差は男性ホルモンが制御していることを見出した。この際、男性ホルモンは視床下部室傍核に作用し、オキシトシンの効果を変化させることを見出した。またイヌとヒトの関係性にも養育に関わるシステムが発動し、そのシステムには性差があることを見出した (*Physiol Behav* 2013, *PNAS* 2014, *Science* 2015)。

(2) 腹内側核由来神経幹細胞の男性ホルモン-AR シグナル依存性の解析(今村); AR を活性化するジヒドロテストステロンで処理したサンプルを作製し、DNA メチローム解析を行った。その結果、脳の性分化前の細胞から樹立した神経幹細胞株では、男性ホルモン-AR システムがニューロンへの分化を抑制し、アストロサイトへの分化を促進することが分かった。興味深いことに、アンドロジェン-AR システムは DNA メチル化の変化を誘導し、エピゲノムレベルで遺伝子発現を固定することで腹内側核をオス化する、すなわち性依存的な神経回路の確立に寄与している可能性が考えられた。また、取得した ncRNA によるエピゲノム変換能解析についても進めており、受精卵を用いたアッセイにより ncRNA が DNA 脱メチル化に機能していることを確認した (*Development* 2015)。

(3) 性ホルモンに応答して種々の神経ホルモンを発現するメス特異的ニューロンの発見(大久保); メダカの性行動の中枢領域とされる脳部位に、「性ホルモンに応答して種々の神経ホルモンを発現するニューロン」を見出した。その後の解析によって、このニューロンで発現している女性ホルモン受容体の一種をノックアウトすると、性行動の性差が逆転すること、またこのニューロンの有無は体内の女性ホルモンと男性ホルモンの量的バランスによって決まることが明らかとなった。しかも、そのバランスが変われば、性成熟後であっても、このニューロンは出現・消失した。これらの知見から、このニューロンこそが、魚類の脳、特に性行動パターンの性差の逆転現象を司る本体であると推察された (*Endocrinology* 2014)。

(4) ゲノム編集技術による KO マウス作製と解析(高田); ゲノム編集による KO マウス作製法を確立し、性決定遺伝子 *Sry* を破壊した。予想通り性転換が起こったが、卵巣の不完全な形成や脳でオスとメスの中間の表現型が確認された。メスで発現の高い 18 遺伝子の内、4 遺伝子 (*Hoxd12*, *Rhox2a*, *Rhox6*, *Irx5*) について、ゲノム編集により KO マウスを作製した。現在、表現型を解析中である。(*PLoS One* 2013, *Sci Rep* 2014, *Sci Rep* 2013) (領域内共同研究)

(5) ポリコム複合体因子 *Cbx2* による生殖腺の性差構築(福井); *Cbx2* 遺伝子の雄破壊マウスは精巣から卵巣への性転換をきたすと同時に生殖腺が矮小化する。このマウスの解析から、本因子が性決定遺伝子 *Sry* の発現を制御することで生殖腺の性を、また Ad4BP を制御することで生殖腺の大きさを制御することが示された (*Endocrinology* 2012) (領域内共同研究)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

【発表論文】 本領域からは 300 報を超える論文が発表された。この中には、*Endocrinology* (28 報)、*J Clin Endocrinol Metab* (10 報)、*PNAS* (8 報)、*Development* (7 報)、*Nuclei Acid Res* (6 報)、*Mol Endocrinol* (5 報)、*Nat Commun* (5 報)、*Science* (4 報)、*PLoS Genet* (4 報)、*Stem Cell* (3 報)、*Mol Cell Biol* (2 報)、*Cancer Sci* (2 報)、*Nature* (1 報)、*Nat Stru Cell Biol* (1 報)、*Dev Cell* (1 報)、*Nat Med* (1 報) が含まれている。うち 22 報が領域内共同研究であった。以下にその一部を記載する。

① 研究項目 A01 計画研究

Baba T., Otake H, Sato T, Miyabayashi K, Shishido Y, Wang CY, **Shima Y.**, Kimura H, Yagi M, Ishihara Y, Hino S, Ogawa H, Nakao M, Yamazaki T, Kang D, **Ohkawa Y.**, **Suyama M.**, Chung BC, ***Morohashi K.**
Glycolytic genes are targets of the nuclear receptor Ad4BP/SF-1
Nature Commun 5, 3634, 2014. (領域内共同研究)

Ubuka T, Haraguchi S, Tobari Y, Narihiro M, Ishikawa K, Hayashi T, Harada N, ***Tsutsui K.**
Hypothalamic inhibition of socio-sexual behaviour by increasing neuroestrogen synthesis.
Nat Commun 5, Article number 3061, 2014.

Tobari Y, Son YL, Ubuka T, Hasegawa T *** Tsutsui K.**
A new pathway mediating social effects on the endocrine system: female presence acting via norepinephrine release stimulates gonadotropin-inhibitory hormone in the paraventricular nucleus and suppresses luteinizing hormone in quail.
J Neurosci 34, 9803-9811, 2014.

Mawaribuchi S, Ikeda N, Fujitani K, Ito Y, Onuma Y, Komiya T, Takamatsu N, ***Ito M.**
Cell-mass structures expressing the aromatase gene Cyp19a1 lead to ovarian cavities in *Xenopus laevis*.
Endocrinology 155, 3996-4005, 2014.

Okae H, Chiba H, Hiura H, Hamada H, Sato A, Utsunomiya T, Kikuchi H, Yoshida H, Tanaka A, **Suyama M.**,
***Arima T.**
Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development.
PLoS Genet 10, e1004868, 2014.

Shima Y., Miyabayashi K, Haraguchi S, Arakawa T, Otake H, **Baba T.**, T Matsuzaki S, Shishido Y, Akiyama H, Tachibana T, **Tsutsui K.**, ***Morohashi K.**
Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes
Mol Endocrinol 27, 63-73, 2013. (領域内共同研究)

Maekawa F, Sakurai M, Yamashita Y, Tanaka K, Haraguchi S, Yamamoto K, **Tsutsui K.**, Yoshioka H, Murakami S, Tadano R, Goto T, Shiraishi J, Tomonari K, Oka T, Ohara K, Maeda T, Bungo T, Tsudzuki M, ***Ohki-Hamazaki H.**
A genetically female brain is required for a regular reproductive cycle in chicken brain chimeras.
Nat Commun 4, Article number 1372, 2013.

Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, ***Tsutsui K.**
Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival.
Proc Natl Acad Sci USA 109, 21110-21115, 2012.

Miyado M, Nakamura M, Miyado K, **Morohashi K.**, Sano S, Nagata E, **Fukami M.**, ***Ogata T.**
Mamld1 deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development.
Endocrinology 153, 6033-6040, 2012. (領域内共同研究)

***Ogata T.**, **Fukami M.**, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y.
Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure.

- J Hum Genet* 57, 449-452, 2012.
- Soneda S, Yazawa T, ***Fukami M**, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, **Ogata T**
Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.
J Clin Endocrinol Metab 96, E1881-1887, 2011.
- Kagami M**, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, **Fukami M**, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, ***Ogata T**.
The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.
PLoS Genet 6, e1000992, 2010.
- Yoshimoto S, Ikeda N, Izutsu Y, Shiba T, Takamatsu N. ***Ito M**.
Opposite roles of DMRT1 and its W-linked paralogue, DM-W, in sexual dimorphism of *Xenopus laevis*: Implications of a ZZ/ZW-type sex-determining system.
Development 137, 2519-2526, 2010.
- Kusaka M, **Katoh-Fukui Y**, Ogawa H, Miyabayashi K, **Baba T**, Sugiyama N, Sugimoto Y, Okuno Y, Kodama R, Iizuka-Kogo A, Senda T, Aizawa S, ***Morohashi K**.
Abnormal epithelial cell polarity and migration of *Emx2* KO embryonic gonads induced by ectopic EGFR expression.
Endocrinology 151, 5893-5904, 2010. (領域内共同研究)
- ② 研究項目 A01 公募研究
- Aiyama Y, Tsunekawa N, Kishi K, Kawasumi M, Suzuki H, Kanai-Azuma M, Kurohmaru M, ***Kanai Y**.
Niche for GFR α 1-positive spermatogonia in the terminal segments of the seminiferous tubules in hamster testes.
Stem Cells in press, 2015.
- Yamaguchi YL, ***Tanaka SS**, Kumagai M, Fujimoto Y, Terabayashi T, Matsui Y, ***Nishinakamura R**.
Sall4 is essential for mouse primordial germ cell specification by suppressing somatic cell program genes.
Stem Cells 33, 289-330, 2015.
- Tomita S, Abdalla MO, Fujiwara S, Matsumori H, Maehara K, **Ohkawa Y**, Iwase H, Saitoh N, Nakao M.
A cluster of noncoding RNAs activates the ESR1 locus during breast cancer adaptation.
Nat Commun 6, 6966, 2015.
- Takayanagi S, Toba G, Lukacsovich T, Ote M, **Sato K**, *Yamamoto D.
A *fruitless* upstream region that defines the species-specificity in the male-specific muscle patterning in *Drosophila*.
J Neurogenet 29, 23-29, 2015.
- *Inui M, Miyado M, Igarashi M, Tamano M, Kubo A, Yamashita S, Asahara H, **Fukami M**, ***Takada S**.
Rapid generation of mouse models with defined point mutations by the CRISPR/Cas9 system.
Sci Rep 4, 5396, 2014. (領域内共同研究)
- Fujimoto Y, ***Tanaka SS**, Yamaguchi YL, Kobayashi H, Kuroki S, Tachibana M, Shinomura M, **Kanai Y**, **Morohashi K**, Kawakami K, ***Nishinakamura R**.
Homeoproteins Six1 and Six4 regulate male sex determination and mouse gonadal development.
Dev Cell 26, 416-430, 2013. (領域内共同研究)
- Kuroki S, Matoba S, Akiyoshi M, Matsumura Y, Miyachi H, Mise N, Abe K, Ogura A, Wilhelm D, Koopman P, Nozaki M, **Kanai Y**, *Shinkai Y, *Tachibana M.
Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase Jmjd1a.
Science 341, 1106-1109, 2013.
- Harikae K, Miura K, Shinomura M, Matoba S, Hiramatsu R, Tsunekawa N, Kanai-Azuma M, Kurohmaru M, **Morohashi K**, ***Kanai Y**.
Heterogeneity in sexual bipotentiality and plasticity of granulosa cells in developing mouse ovaries.
J Cell Sci 126, 2834-2844, 2013. (領域内共同研究)
- Nakata T, Ishiguro M, Aduma N, Izumi H, ***Kuroiwa A**.
Chicken hemogen homolog is involved in the chicken-specific sex-determining mechanism.

Proc Natl Acad Sci USA 110, 3417-22, 2013.

#Nozawa RS, #**Nagao K**, #Igami, KT, Shibata S, Shirai N, Nozaki N, Sado T, Kimura H, *Obuse, C.

Human inactive X chromosome is compacted through a polycomb-independent SMCHD1-HBIX1 pathway.

Nat Struct Mol Biol 20, 566-573, 2013. # Equal contribution

Maehara K, Odawara J, Harada A, Yoshimi T, Nagao K, Obuse C, Akashi K, Tachibana T, Sakata T, ***Ohkawa Y**.

A co-localization model of paired ChIP-seq data using a large ENCODE data set enables comparison of multiple samples.

Nucleic Acids Res 41, 54-62, 2013.

Kato T, Miyata K, Sonobe M, Yamashita S, Tamano M, Miura K, **Kanai Y**, Miyamoto S, Sakuma T, Yamamoto T, Inui M, **Kikusui T**, *Asahara H, ***Takada S**.

Production of Sry knockout mouse using TALEN via oocyte injection.

Sci Rep 3, 3136, 2013. (領域内共同研究)

③ 研究項目 A02 計画研究

Nishimura T, Sato T, Yamamoto Y, Watakabe I, **Ohkawa Y**, **Suyama M**, **Kobayashi S**, ***Tanaka M**.

foxl3 is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka

Science, 2015. in press (領域内共同研究)

Nishimura T, Herpin A, Kimura T, Hara I, Kawasaki T, Nakamura S, Yamamoto Y, Saito TL, Yoshimura J, Morishita S, Tsukahara T, **Kobayashi S**, Naruse K, Shigenobu S, Sakai N, Scharl M, ***Tanaka M**.

Analysis of a novel gene, Sdgc, reveals sex chromosome-dependent differences of medaka germ cells prior to gonad formation.

Development 141, 3363-3369, 2014.

Suzuki K, Numata T, Suzuki H, Raga DD, Ipulana L, Yokoyama C, Matsushita S, Hamada M, Nakagata N, **Nishinakamura R**, Kume S, Takahashi S, ***Yamada G**.

Sexually dimorphic expression of Mafb regulates masculinization of the embryonic urethral formation.

Proc Natl Acad Sci USA 111, 16407-16412, 2014. (領域内共同研究)

Ipulan LA, **Suzuki K**, Sakamoto Y, Murashima A, Imai Y, Omori A, Nakagata N, **Nishinakamura R**, Valasek P, ***Yamada G**.

Non-myocytic androgen receptor regulates the sexually dimorphic development of the embryonic bulbocavernosus muscle.

Endocrinology 155, 2467-2479, 2014. (領域内共同研究)

***Yokoyama A**, Igarashi K, Sato T, Takagi K, Otsuka M, Shishido Y, **Baba T**, Ito I, Kanno J, Ohkawa Y, **Morohashi K**, Sugawara A

Identification of Myelin Transcription Factor (Myt1) as a Subunit of the Neural Cell Type-specific Lysine Specific Demethylase 1 (LSD1) Complex.

J Biol Chem 289, 26, 18152-18162, 2014. (領域内共同研究)

Villacorte M, **Suzuki K**, Hirasawa A, Ohkawa Y, **Suyama M**, Maruyama T, Aoki D, Ogino Y, Miyagawa S, Terabayashi T, Tomooka Y, Nakagata N, ***Yamada G**.

Beta-catenin signaling regulates Foxa2 expression during endometrial hyperplasia formation.

Oncogene 32, 3477-3482, 2013. (領域内共同研究)

Yoshida S, Aihara K, Ikeda Y, Sumitomo-Ueda Y, Uemoto R, Ishikawa K, Ise T, Yagi S, Iwase T, Mouri Y, Sakari M, **Matsumoto T**, Takeyama K, Akaike M, Matsumoto M, Sata M, Walsh K, Kato S, *Matsumoto T.

Androgen receptor promotes sex-independent angiogenesis in response to ischemia and is required for activation of vascular endothelial growth factor receptor signaling.

Circulation 128, 60-71, 2013.

Nakamura S, Watanabe I, Nishimura T, Picard JY, Toyoda A, Taniguchi Y, di Clemente N, ***Tanaka M**.

Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Müllerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka.

Development 139, 2283-2287, 2012.

Takahashi S, Watanabe T, Okada M, Inoue K, Ueda T, Takada I, Watabe T, Yamamoto Y, Fukuda T, Nakamura T, Akimoto C, Fujimura T, Hoshino M, Imai Y, Metzger D, Miyazono K, Minami Y, Chambon P,

Kitamura T, Matsumoto T, *Kato S.

Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer.

Proc Natl Acad Sci USA 108, 4938-43, 2011.

Nakamura S, Kobayashi K, Nishimura T, Higashijima S, *Tanaka M.

Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka.

Science 328, 1561-1563, 2010.

④ 研究項目 A02 公募研究

Nagasawa M, Mitsui S, En S, Ohtani N, Ohta M, Sakuma Y, Onaka T, Mogi K, *Kikusui T.

Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds.

Science 348, 333-336, 2015

Hamazaki N, Uesaka M, Nakashima K, Agata K, *Imamura T.

Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development.

Development 142, 910-920, 2015.

*Romero T, *Nagasawa M, Mogi K, Hasegawa T, Kikusui T.

Oxytocin promotes social bonding in dogs.

Proc Natl Acad Sci USA 111, 9085-9090, 2014.

Kawashima I, Umehara T, Noma N, Kawai T, Shitanaka M, Richards JS, *Shimada M.

Targeted disruption of Nrg1 in granulosa cells alters the temporal progression of oocyte maturation.

Mol Endocrinol 28, 706-721, 2014.

Hiraki T, Nakasone K, Hosono K, Kawabata Y, Nagahama Y, *Okubo K.

Neuropeptide B is female-specifically expressed in the telencephalic and preoptic nuclei of the medaka brain.

Endocrinology 155, 1021-1032, 2014.

Yamashita Y, Okamoto M, Ikeda M, Okamoto A, Sakai M, Gunji Y, Nishimura R, Hishinuma M, *Shimada M.

Protein kinase C (PKC) increases TACE/ADAM17 enzyme activity in porcine ovarian somatic cells, which is essential for granulosa cell luteinization and oocyte maturation.

Endocrinology 155, 1080-1090, 2014.

Emori C, Wigglesworth K, Fujii W, Naito K, Eppig JJ, *Sugiura K.

Cooperative effects of 17 β -estradiol and oocyte-derived paracrine factors on the transcriptome of mouse cumulus cells.

Endocrinology 154, 4859-4872, 2013.

Nakasone K, Nagahama Y, *Okubo K.

hebp3, a novel member of the heme-binding protein gene family, is expressed in the medaka meninges with higher abundance in females due to a direct stimulating action of ovarian estrogens.

Endocrinology 154, 920-930, 2013.

Katoh-Fukui Y, Miyabayashi K, Komatsu T, Owaki A, Baba T, Shima Y, Kidokoro T, Kanai Y, Schedl A, Wilhelm D, Koopman P, Okuno Y, *Morohashi K.

Cbx2, a polycomb group gene, is required for Sry gene expression in mice.

Endocrinology 153, 913-924, 2012. (領域内共同研究)

Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Tanaka T, Zhang W, Azuma K, Takayama K, Obinata D, Murata T, Horie-Inoue K, Kodama T, Ouchi Y, Homma Y, *Inoue S.

Clinical significance of steroid and xenobiotic receptor and its targeted gene CYP3A4 in human prostate cancer.

Cancer Sci 103, 176-80, 2012.

Chen Z, Nakajima T, Inoue Y, Kudo T, Jibiki M, Iwai T, *Kimura A.

A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of MyD88 gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese.

J Hum Genet 56, 545-547, 2011.

【ホームページ】 <http://www.seisa.med.kyushu-u.ac.jp>

2010 年 8 月に本領域の立ち上げと同時に、総括班広報担当によってホームページを設置した。ホームページでは以下の項目を設け、領域研究の成果ならびに領域活動内容を発信した。

- (1) 領域からのメッセージ；領域の立ち上げ、公募研究の募集、領域の後半年度の開始にあたり、領域の方針などを掲載した。
- (2) News & Information；領域会議、領域主催の各種研究会、若手主催のシンポジウム
- (3) 業績トピックス；論発表のうち興味深いものやプレスリリースされたものを解説。

【主催シンポジウム・学会等】

領域の研究者はそれぞれの関連学会において様々なシンポジウム・ワークショップを企画・実施することで領域の成果を発信することに努めてきた。また、各種学会（学術集会）の大会長として、性関連研究領域の学術の発展に貢献した。その一部を記載する。

(1) シンポジウム・ワークショップ

第85回日本動物学会大会「性と生殖 – 繁殖システム多様化の遺伝・生理機構」（田中実）2014年

第37回日本分子生物学会年会「脊椎動物の性分化分子機構」（高田）2014年

第74回日本動物心理学会国際シンポジウム「Higher behavioral functions in animals」2014年

第37回日本神経科学学会「共感性の神経基盤」（菊水）（2014年）

第 155 回日本獣医学会「哺乳類の精原幹細胞研究の最近の潮流」（金井）2013 年

Practical Workshop on High-Throughput Sequencing Data Analysis（須山）2013年

(2) 学会・学術集会

第 48 回日本小児内分泌学会（緒方）2014 年

第 22 回日本ステロイドホルモン学会を主催（諸橋）2014 年

第 18 回日本生殖内分泌学会主催（緒方）2013 年

第 32 回日本アンドロロジー学会を主催（山田）2013 年

【市民公開講座】

(1) 2011 年 9 月、市民公開シンポジウム「性の不思議-女と男-」を日本動物学会、札幌市男女共同参画センターと共同開催（札幌）

本研究領域の黒岩、大久保、田中実、菊水を中心に、高間大介氏（NHK プロデューサー）、杉野法広教授（山口大学）、坂元志歩氏（サイエンスライター）をゲストスピーカーに迎え市民公開シンポジウムを開催した。高間大介氏（NHK プロデューサー）と坂元志歩氏（サイエンスライター）は NHK で放映された「女と男」の作製中心メンバーで本領域の研究者が作成に協力したことで、本シンポジウムに参加してくれた。シンポジウムでは「女と男」の映像をふんだんに使って話が進められ、好評を博した。

(2) 2013 年 12 月、市民公開シンポジウム「性の不思議-女と男-」（福岡）

前回の札幌で開催したシンポジウムは広く一般市民に公開したものであったが、比較的若い世代（高校生）の参加を得ることができなかった。このことに対し中間評価の席上で、高校生の参加を期待するのであれば、先生方の組織との連携を構築せねばならないとの助言を受けた。そこで、福岡県高校理科部会の先生方と計画を始めた。シンポジウムを前に理科部会の先生方に内容を伝えるためのセミナーを行い、シンポジウムについての理解を深めてもらうことで、まず先生方にシンポジウムに参加することの価値を認識してもらった。また、シンポジウムの実施日程については、高校の各種スケジュールを勘案し、高校生の参加が可能な日を設定した。そのような経過のもとに福岡での開催にこぎつけた。シンポジウムの会場は主に福岡県下の高校生で満員となり、また熱心にメモを取る姿や思いもよらぬ質問など、講師にとって非常に印象的な公開シンポジウムとなった。



7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織と各研究項目との関係】

本研究領域に研究項目 A01「遺伝的制御による性差構築」と研究項目 A02「内分泌制御による性差構築」を設定したことは既に述べた通りである。研究項目 A01 には諸橋、伊藤、緒方、須山を、そして研究項目 A02 には山田、田中実、武山（平成 25 年度より、松本と横山が諸橋の連携として武山に代わって参画）を計画研究として配置し、それぞれ遺伝的制御の視点から、そして内分泌制御の視点から性差構築の分子基盤の解明に向けた研究を開始した。それぞれの計画研究における研究内容は、各自の成果をもとに構築され、性差に焦点を当てたものであった。また、本領域では、性差は遺伝的制御と内分泌制御の相互作用のもとに構築・維持されるとの仮説のもと、この二つの制御系の相互作用の分子メカニズムを研究項目 A01 と研究項目 A02 の間の連携研究によって明らかにすることを目指した。それぞれの研究項目における公募研究には、計画研究のみではカバーできない研究内容や今後の発展が期待できる研究を積極的に取り込んだ。計画研究では脳・神経系の性差の研究が手薄になっていたため、公募にあたっては、この分野をカバーする研究申請を期待していた。

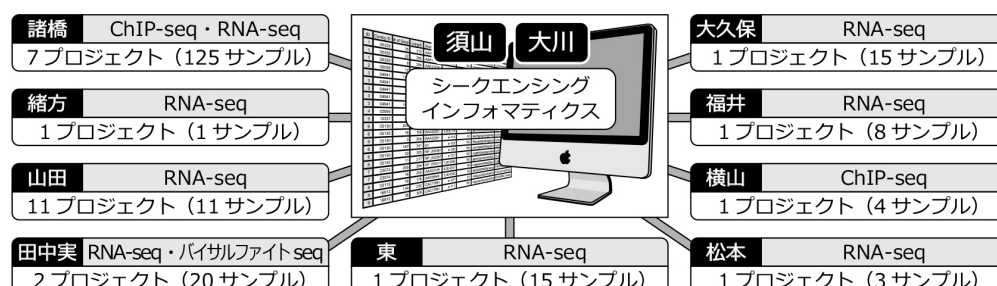
【大規模データ解析を軸とする連携の構築】

本領域研究を立案した当時、次世代シーケンサーが国内各地に設置され、稼働に向けた準備がなされていた。そこで、本領域における遺伝的制御のメカニズムの解明にあたっては、是非とも次世代シーケンサーの解析手法を取り込む方向で領域の立案を行った。しかしながら、実際に領域研究の解析の軸としてこの手法を取り込むには、2 つの大きな問題があった。一つは、実際に次世代シーケンサーを領域で動かすのか、また得られる大規模なデータの解析をどのように行うのか、2 点であった。前者については、領域代表の諸橋が所属する九州大学にて当時立ち上げられつつあった、シーケンスコンソーシアムを利用することで解決できる可能性を期待し、当時の研究担当理事に相談したところ、本領域研究が採択された場合には、十分な支援を受けることができるよう手配していただくことができた。また、実際に九州大学においてシーケンス業務にあたっていた大川（本領域の公募研究；後に他の領域の計画研究者となり、本領域を辞退）は本領域の研究者と多くの共同研究を実施し、連携の要となった。また、後者の大規模データの解析については、実験研究者だけでは無理な作業であるとともに、領域発足当時は次世代シーケンサーによって得られるデータの解析手法が整っていない時期であった。そこで、バイオインフォマティクスの専門家として須山に領域研究に参画してもらうこととした。

このような体制のもとに連携を模索したのであったが、初めの 1 年はデータ収集の条件設定や解析手法の確立など、種々の問題があったことから、領域におけるデータの収集が可能となったのが発足 2 年目あたりであった。したがって、中間評価の時点では、データ解析が進みつつあったが、未だ目に見える形で発表するまでには進展していなかった。その後、既に述べたように、先行していた研究グループの解析結果をもとに、大規模データに関する研究会の開催、また須山らによる解析方法の実施を交えたワークショップの開催などを行いながら、公募研究者を含め、この実験方法を各自の研究に取り入れる環境を整えていった。同時に、諸橋の研究室では担当者を設置し、次世代シーケンサーに用いるサンプル

の調整の作業、研究者の受け入れを行うことで、特に公募研究を支援した。同時に、このような体制を構築していることについては領域会議等で説明するとともに、積極

的な利用を促してきた。実際に、多くのグループが次世代シーケンサーによるデータ収集を開始したのは、領域研究の後半に差し掛かる頃であった。そして、その結果右図に示すように 8 グループが



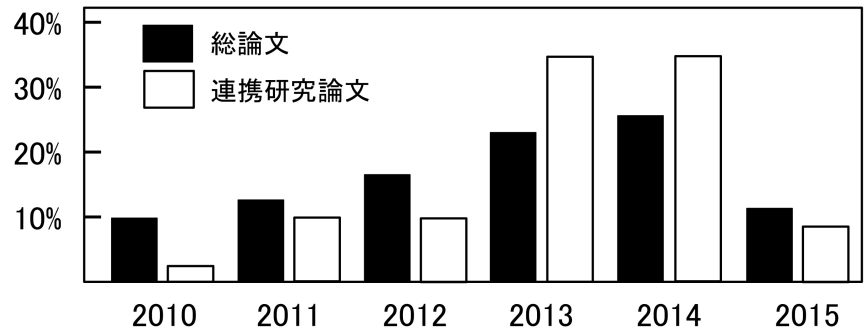
データを取得し、その解析を進めてきた。これらの研究の一部はすでに Nat Commun 2014 や Science 2015 のように論文として報告されているが、今後さらに多くの成果が発表される予定である。また、右の図は領域からの論文発表の推移を示したものである。領域からの論文数は 2010 年から期待通りに増加しているが、2012 年の中間評価以降に連携（共同）論文数が顕著に増加した。これは、中間評価において連携の強化を指摘

されたことに対応する本領域の努力が反映されたとも考えられるが、むしろ領域発足後に準備してきた連携の支援体制が 2013 年になって論文数の増加として現れたとの解釈が妥当であると思われる。2013 年以降の共同研究論文のうち次世代シーケンサーを利用した研究は 25% 程度であった。

一方で、次世代シーケンサーを使用して研究を推進することで共同研究論文数を増加させることは可能であろうが、それは単なる技術供与をベースにした共同研究であって、領域としての連携研究と言えるのか、との指摘があると思う。しかしながら、研究のフェーズを変えるような実験手法が登場した時には、そこから得られる研究の成果が新たな連携研究を生み出すはずである。実際に、本領域では大規模データの解析から Ad4BP の新たな機能が明らかにされたことで、栄養・代謝を切り口に、新たな、そして挑戦的な連携研究が、今も実施されていることは、すでに述べた通りである。

また、わたくしは領域研究の最も評価されるべき点は、個別研究の理解を超えた、もしくは個別研究の成果を統合することによる理解の深化であると考えている。ここからは未来の研究を牽引する新たなコンセプトが生まれる。そして、これは単なる共同研究の論文発表や、連携研究の実施では達成できない。このことを達成するためにはメンバー間の信頼関係を土台として、領域が十分に成熟することが不可欠なのである。このような組織の構築が深い議論を戦わせることを可能とし、ひいては個別研究を超えた理解の深化を可能とする。本領域ではこのような観点から連携研究を模索してきた。われわれが現在実施している栄養・代謝に焦点を当てた連携研究は、まさにこのような努力の元に構築されたものであり、同時に性研究における新たなコンセプトを創出すると期待している。したがって、本領域では有意義な連携研究を実施する組織が構築されたと判断する。

領域における論文数の推移



8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本領域では次世代シークエンサーを稼働させ、大規模データを取得、そして解析するために多くの研究費が使用された。当初、領域内にシークエンサーを設置し、稼働させることも考えたが、それには膨大な経費と人的措置が必要であった。そのような中、幸運にも九州大学のご好意により、大学で稼働中の次世代シークエンサーを本領域のデータ取得に使用させていただくことができた。また、シークエンス用のサンプル調整のためにキットの購入が必要であるが、これも諸橋の研究室で一括購入し、領域のサンプル調整に共用することで、大幅に単価を下げることもできた。

一方、データ解析に当たっては須山が中心的役割を果たすことで、領域研究が進展した。須山が購入した計算機システムは領域共有のデータ収納と計算に用いることで、他のメンバーの負担と計算機購入などの経費の削減につながった。

以上の領域全体としての経費の削減努力に加え、すべての領域メンバーが日々の研究で経費の削減に努めた。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	デスクトップ・セルソーター JSAN	バイオサイエンス・DCS-260 2レーザー6カラータイプ	1	22,050,000	22,050,000	九州大学
	共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス FV1000-BX61-LMGRSP	1	11,156,250	11,156,250	基礎生物学研究所
	リアルタイム PCR システム	ライフテクノロジーズ・シグマ・StepOne Plus	1	4,908,750	4,908,750	熊本大学
	計算機サーバ	DELL PowerEdge R710	1	3,488,415	3,488,415	京都大学
	ゲル撮影装置	バイオラット・ラボラトリーズ・ChemiDoc XRS Plus Image Lab システム	1	2,782,500	2,782,500	熊本大学
	データストレージシステム	DELL PowerVault MD1200	1	2,344,440	2,344,440	京都大学
	Vibrating Microtome	米国 Camden 社・700smz	1	2,173,500	2,173,500	熊本大学
	スーパーエレクトロポレーター	ネッパ・ジーン・NEPA21SS3	1	2,100,000	2,100,000	熊本大学
	超微量分光光度計	Thermo Scietific 社・NanoDrop2000c	1	1,614,375	1,614,375	熊本大学
	データストレージシステム	DELL PowerVault MD3200	1	1,147,440	1,147,440	京都大学
2 3	HS オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス・BZ-9000	1	9,392,775	9,392,775	九州大学
	バイオアナライザー電気泳動ノードシステムリミテッド	アジレント・テクノロジー・Agilent2100	1	2,921,625	2,921,625	基礎生物学研究所
	StepOnePlusリアルタイム PCR システム用アップグレードキット	ライフテクノロジーズ・4379216	1	2,335,945	2,335,945	基礎生物学研究所
	水道水直結型超純水製造システム	日本ミボア・Milli-Q Direct 8 s kit (JP)	1	1,764,525	1,764,525	東京大学
	超低温フリーザー	三洋電機・MDF-U582AT 487L	1	1,580,250	1,580,250	基礎生物学研究所
2 4	倒立蛍光顕微鏡	オリンパス・IX73	1	2,782,500	2,782,500	基礎生物学研究所
	CFX96リアルタイム PCR 解析システム D	バイオラット・ラボラトリーズ	1	2,499,000	2,499,000	九州大学
	高速冷却遠心機	日立工機・Himac CR21N	1	1,680,000	1,680,000	基礎生物学研究所
2 5	顕微鏡用デジタルカメラ	オリンパス・DP73-SEFA	1	1,354,500	1,354,500	基礎生物学研究所
	Web サーバーシステム	HPC-ProFS DpeR720xd-5sbd	1	1,499,400	1,499,400	九州大学
2 6	なし					

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

海外開催学会出席旅費 3,173,458 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
領域会議&公開研究会, 総括班会議 班員・招聘者旅費 2,443,590 円
(領域運営の打合せ、領域内の研究の進展状況の確認と討論、共同研究の推進のため)
国内開催学会出席旅費 1,993,010 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
研究打合せ・共同実験実施旅費 394,460 円 (情報収集及び共同研究の打合せと実施のため)

・人件費・謝金

研究員・研究支援員人件費 18,283,008 円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)

・その他

動物飼育管理料 4,935,390 円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
試料観察・測定・解析・検査料 1,331,400 円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
領域会議&公開研究会, 総括班会議開催費 444,000 円 (多数の班員・関係者が一同に会する会場が必要)
通信・運搬・輸送費 368,189 円 (共同研究または解析・検査等のための研究試料送付及び動物輸送)
論文校正・投稿・掲載料 151,562 円 (研究成果の公表のため)

【平成23年度】

・旅費

海外開催学会出席旅費 4,531,010 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
研究打合せ・共同実験実施旅費 3,732,903 円 (情報収集及び共同研究の打合せと実施のため)
国内開催学会出席旅費 2,328,902 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
領域会議, 総括班会議, 研究会 班員・招聘者旅費 2,273,698 円
(領域運営の打合せ、領域内の研究の進展状況の確認と討論、共同研究の推進のため)
市民公開シンポジウム開催打合せ旅費、招聘者等旅費 1,313,200 円 (研究成果の国民への還元のため)

・人件費・謝金

研究員・研究支援員人件費 55,489,370 円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)

・その他

動物飼育管理料 8,399,571 円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
論文校正・投稿・掲載料 934,301 円 (研究成果の公表のため)
通信・運搬・輸送費 697,075 円 (共同研究または解析・検査等のための研究試料送付及び動物輸送)
試料観察・測定・解析・検査料 359,186 円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
市民公開シンポジウム ポスター・リーフレット・通信費・会場費 342,460 円
(公開シンポジウムの開催案内・当日配布資料・多数の参加者を収容できる会場が必要)
領域会議, 総括班会議開催費 237,380 円 (多数の班員・関係者が一同に会する会場が必要)

【平成24年度】

・旅費

海外開催学会出席旅費 5,882,906 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
領域会議&若手研究会, 総括班会議, 研究会 班員・招聘者旅費 3,019,546 円
(領域運営の打合せ、領域内の研究の進展状況の確認と討論、共同研究の推進、若手研究者の育成)
国内開催学会出席旅費 1,811,265 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
研究打合せ・共同実験実施旅費 1,758,024 円 (情報収集及び共同研究の打合せと実施のため)

・人件費・謝金

研究員・研究支援員人件費 51,148,502 円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)

・その他

動物飼育管理料 5,767,202 円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
試料観察・測定・解析・検査料 4,866,436 円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
領域会議&若手研究会, 総括班会議 開催費 1,242,400 円
(多数の班員・関係者が一同に会する会場が必要)
ソフトウェアバージョンアップ代 860,000 円 (データ解析のため)
論文校正・投稿・掲載料 588,009 円 (研究成果の公表のため)
関連研究学会 WEB 作成費 525,000 円 (最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため)
機器修理費 399,609 円 (共同研究または解析・検査等のための研究試料送付及び動物輸送)

【平成25年度】

・旅費

海外開催学会出席旅費 3,404,503 円（最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため）
領域会議、総括班会議 班員・招聘者旅費 2,314,646 円
（領域運営の打合せ・領域内の研究の進展状況の確認と討論・共同研究の推進のため）
国内開催学会出席旅費 1,915,224 円（最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため）
研究打合せ・共同実験実施旅費 1,826,504 円（情報収集及び共同研究の打合せと実施のため）
市民公開シンポジウム開催打合せ旅費、招聘者等旅費 436,610 円（研究成果の国民への還元のため）

・人件費・謝金

研究員・研究支援員人件費 52,495,451 円（研究及び領域運営の迅速な推進のため）

・その他

動物飼育管理料 5,085,735 円（計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため）
試料観察・測定・解析・検査料 2,247,077 円（研究の迅速かつ正確な推進のため）
システム等開発・構築作業料 1,271,450 円（領域各班員から算出されたデータ解析用ウェブサーバー構築）
通信・運搬・輸送費 1,030,331 円（共同研究または解析・検査等のための研究試料送付及び動物輸送）
機器修理費 686,700 円（実験の遂行のため）
論文校正・投稿・掲載料 464,336 円（研究成果の公表のため）
市民公開シンポジウム ポスター・リーフレット・通信費 284,390 円（事前開催案内・当日配布資料）
領域会議、総括班会議開催費 240,350 円（多数の班員・関係者が一同に会する会場が必要）

【平成26年度】

・旅費

海外開催学会出席旅費 4,924,821 円（最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため）
研究打合せ・共同実験実施旅費 2,133,951 円（情報収集及び共同研究の打合せと実施のため）
国内開催学会出席旅費 2,075,970 円（最新の研究動向についての情報収集と意見交換のため）
領域会議、総括班会議 班員・招聘者旅費 2,047,010 円
（領域運営の打合せ・領域内の研究の進展状況の確認と討論・共同研究の推進のため）
若手研究者集会 班員・招聘者旅費 1,578,860 円（若手研究者の育成のため）

・人件費・謝金

研究員・研究支援員人件費 53,978,233 円（研究及び領域運営の迅速な推進のため）

・その他

動物飼育管理料 5,084,617 円（計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため）
試料観察・測定・解析・検査料 3,758,950 円（研究の迅速かつ正確な推進のため）
論文校正・投稿・掲載料 1,530,614 円（研究成果の公表のため）
通信・運搬・輸送費 590,705 円（共同研究または解析・検査等のための研究試料送付及び動物輸送）
領域会議、総括班会議、若手研究者集会 開催費 526,124 円（多数の班員・関係者が一同に会するため）

（3）最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

研究代表者：九州大学・諸橋 憲一郎

当該グループで雇用していた博士研究員が体調を崩し、長期療養となったため、当初予定していた精巣ライディッヒ細胞のクロマチン構造に関する研究を期間内に終了できなくなった。当該博士研究員の人件費ならびに実験経費を繰り越し、平成27年度に実施することとした。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

【当該学問分野への貢献および関連学問分野への貢献】

① 脳・神経・行動

今回の新学術領域研究における脳・神経・行動の性差に関する成果は、その質において高く評価されるべきであると考ええる。哺乳類の脳の性は不可逆的に決定されるのに対し、魚類の脳の性は転換する能力を有しているのか、もしくは性が決まっていないのかなどの議論がなされてきた。メダカの脳の解析から、性行動と深く関わる特殊な神経細胞が見出され、この細胞の出現と消失が雌雄の性ステロイドによって制御されていることが示された。このことは哺乳類における性的2型を示す神経核の進化の初期の姿を想像させるものであり、相互の比較検討が望まれる。また、性ステロイドホルモンが GnIH、 7α -水酸化プログネロン、オキシトシンの産生量に性差をもたらすことで、それぞれ生殖行動、自発運動、養育行動に性差を作り出すことが詳細に検討されたことも、大きな成果であった。特に、GnIH と 7α -水酸化プログネロンは我が国で発見されたホルモンであり、国際的な共同研究の実施などを通じ、大きなインパクトを与えている。

② 継世代的な生殖腺の制御

生殖腺の性分化・性差構築のメカニズムについては、男性ホルモン処理によって次世代のメダカの性がメスからオスへ転換すること、ならびにこの性転換が DNA のメチル化によって制御されることが示されたことは、性分化・性差構築がエピジェネティックに制御されること（内分泌制御が遺伝的制御を調節することの証拠）を初めての示したものであり、当該学問領域のみならず、関連分野からの関心も大きい。特に、性分化関連疾患の発症機序として、エピジェネティック制御異常の可能性が示されたことは、医学分野に大きなインパクトを与えた。

③ 栄養・代謝による性の制御

精巣や卵巣において性ステロイドホルモン産生に必要な遺伝子を制御すると考えられてきた Ad4BP が、エネルギー産生に関わる代謝系遺伝子の制御に関与することが示されたことも、今後の性研究に新たな視点を与えた。この結果をもとに、栄養・代謝が性分化、性差構築に与える影響を連携研究として実施中であることは既に述べた通りである。その結果、メダカ幼魚に対する栄養制限が性転換をもたらすことや、ある種の遺伝子破壊マウスでは妊娠母体への栄養制限が産仔の性に偏りをもたらすことが示されつつある。この結果は性の根源的な性質を示していると考えられる。つまり、性は可逆性を有する分子基盤の上に成り立ち、この分子基盤を栄養・代謝が作動させる局面があるのではないかと、この視点である。これらの結果ならびに視点は未だ公表するまでには至っていないものの、その成果が発信される場合には、当該学問領域のみならず、医学、農・水産学などの関連分野、ならびに広く社会に大きなインパクトを及ぼすことになるかと期待される。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

① 若手研究者育成の取り組み

(1) 若手主催の研究会の実施

初年度、3 年度、最終年度に、領域内外の若手研究者による研究会を開催した。研究会の開催にあたっては領域内外の若手研究者を育成するとの視点に立ち、研究会のプログラム作成から演者の選定など全てを若手の自主性に任せた運営とした。

・2010 年 9 月、第 1 回若手シンポジウムを開催（葉山）

公募研究の申請に先立ち、第 1 回領域会議を若手シンポジウムと連続で開催し、領域会議を公開とした。総括班経費より旅費の補助を行ったことで、多くの若い研究者が参加した。

・2012 年 10 月、第 2 回若手シンポジウムを連続開催（和歌山）

第 2 期公募研究の申請に先立ち、第 2 回の若手シンポジウムを開催した。この時期には後述のように班友制度を作っていたため、領域外の若手研究者が多数参加した。

・2014 年 12 月、第 3 回若手シンポジウム（熱海）

本領域では最後の公式な行事となるシンポジウムが若手主催で開催された。これまでと同様、プログラムは全て領域の若手によって決定された。このシンポジウムには中国らかの演者を招待していたため、シンポジウムの公用語は英語であったが、質疑応答も活発に行われた。

(2) 各種研究会の実施

各種研究会を実施し、領域の若手研究者を刺激する機会を設けた。

・2012 年 1 月、第 1 回研究会「ステロイド産生とその機能」を開催（福岡）

本研究領域では分泌制御の主体となる性ステロイドホルモンを研究対象にする研究者も多い。そこで、当時話題となった新たな性ステロイド合成経路や新たなステロイドホルモンについて領域外の研究者を招き、議論する場を設けた。

・2012 年 10 月、第 2 回研究会「性差研究における大規模データ解析」を開催（福岡）

本領域では、次世代シーケンサーによる解析を支援業務の中心に据えてきた。領域が発足して 2 年が経過した段階で、すでにデータ解析が進んでいるグループと今後解析を行うグループが実験材料の調整法や具体的な解析法などについて議論した。領域内の若い研究者も多数参加した。

・2014 年 2 月、ワークショップ「よく分かる次世代シーケンサー解析～最先端トランスクリプトーム解析～」を後援（福岡）

本領域の計画研究代表者である須山らが主催したワークショップで、本領域が後援を行った。全国から多数の参加者があり、関心の高さがうかがわれた。また、領域内の若い研究者も多数参加した。

(3) 班友制度の実施

本領域では領域外の研究者との連携、また公募申請で不採択となった（若い）研究者のサポートの一環として、班友制度を設け、領域会議、若手シンポジウムなどへの参加を支援した。これまでに 19 名の班友登録があった。うち 2 名が第 2 期公募研究代表者として採択された。

② 参画した若手研究者の終了後の動向

本領域研究に参画した研究者から教授 2 名、部長（国立研究所）2 名、Associate Prof（海外の大学）1 名、准教授 1 名、講師 1 名が昇進した。博士研究員から、助教 12 名助教の職を、2 名が民間会社に職を得た。また、22 名が学位を取得し、うち 5 名が助教、11 名が博士研究員、3 名が民間会社に就職した。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

本領域では3名の評価担当を置き、研究成果、領域内連携、社会貢献などの点について評価意見をいただいた。以下に全文を掲載する。

【評価担当 A】

本領域研究では、遺伝的制御と内分泌制御、さらには、これら2つの制御系の相互作用のもとに成立する性差構築の分子基盤を明らかにすることを目指した。領域代表者を筆頭に、国内における動物学、発生学、内分泌学、水畜産学、医学などの異なるコミュニティに属する国内第一線の性研究者が結集し、有機的連携のもとに研究を推進することにより、性差構築の分子メカニズムについて多くの先駆的成果を収めることができた。

遺伝的制御については、性決定遺伝子が誘導する性差構築の初期過程、特に動物種間における多様性と普遍性に関する研究が格段に進展するとともに、いくつかの新規遺伝子が同定された。なかでも、領域内・外共同研究として達成された、メダカにおける生殖細胞の性を決定する遺伝子の同定は、体細胞の性に依存して生殖細胞の性が決まるという、これまでの脊椎動物の性差構築の定説を根底から覆す大きな発見であり、哺乳類も含めて他の動物種の性差研究への貢献が期待される。内分泌制御に関しては、哺乳類と魚類における脳の性差決定機構が異なることが領域内共同研究の成果として示されるとともに、魚類脳に特徴的な性的可塑性の構造的基盤の一部が解明された。また、ヒトやマウスで、性ホルモンによる外性器の性差構築機構の研究にも新たな進展がみられ、生殖医療への貢献も期待される成果と言える。一方、本領域研究で新たに取り組んだ、遺伝的制御と内分泌制御の相互作用については、メダカで、アンドロゲン（A）がDNAメチル化を介して継世代的なオス化を起こすこと、マウスで、A-A受容体系がDNAメチル化を介して腹内側核のオス化を起こすことなどが見出された。いずれも、従来からの未解決な課題を新たな視点から解明した研究であり、性差研究に留まらない波及的効果が期待される。最後に、本領域研究で得られた新規研究成果として、生殖腺の性差構築に及ぼす栄養や代謝の重要性を強調したい。この新規メカニズムは当初まったく予想されていなかったが、領域代表者のマウスでの発見を契機に新たに結成された領域内共同研究の見事な成果であり、今後の性差研究の新たな展開を予感させるものである。

研究班の支援活動として、次世代シーケンサーを用いたChIP-sequence解析や発現プロファイル解析などの実験系やデータ解析を九州大学内にいち早く立ち上げ、領域内へのサポート体制を確立したことが、個々の研究者間、あるいは研究項目間を有機的に連携させる上で強力な柱となったことは強調されてよい。さらに、メダカとマウスを対象とした遺伝子改変動物の作製と供与、解析ツールなどの提供も領域内での共同研究を加速させる上で大きな効果があった。性差研究の将来を担う若手研究者の育成についても積極的な方策がとられた。

このように、本研究領域では、領域代表者の強力なリーダーシップのもと、計画研究代表者と公募研究代表者との連携も円滑に進み、動物における性差構築の分子基盤について多くの先駆的成果を収めることができた。なかでも、今後、性差構築メカニズムの中心的課題として期待される研究課題が領域代表者の研究が中心となり創成されたことは特筆されることであり、本研究領域で構築された、国際的にも例がない性差研究ネットワークとあわせ、我が国が世界の性差研究を牽引する基盤はさらに堅固なものとなった判断される。

【評価担当 B】

新学術領域研究「性差構築の分子基盤」は、特定領域研究「性分化機構の解明」の成果を深化発展させる形で発足した。通算11年の間に、我が国の「性」研究は顕著な進展を遂げた。それは諸橋領域代表を中心に組織されたこれらの研究領域の貢献である。本新学術領域では、領域代表が求心力となって築いてきた研究者集団が力を発揮した。とりわけ、メダカとツメガエルその他の動物で展開した、生殖腺体細胞および生殖細胞の性の決定、分化における遺伝子カスケードの共通性と種による修飾の解明において本領域の研究者の果たした貢献は、誇るべき研究成果と言える。

領域代表を中心に総括班のチームワークが良く、若い世代のモチベーションを上げ連携研究を促すことで、領域の底上げを図っていたのが印象的であった。世界的に存在感のある研究者集団が醸成され、それを社会に対して的確に発信し、本領域は成功を修めた。ただ願わくは、若い世代がもっと暴れて、領域代表の世代を越えて行こうとする勢いを目に見える形で見せてもらいたかった。

次の段階として、海外の研究者の描いたスキームにとらわれない、あるいはそれに挑戦するような研究を行い、世界の性研究をリードする段階にまで進んで欲しい。そのためには、連携研究の居心地

の良さに満足することなく、シニア若手を問わず、既存の概念や他者の研究結果に対して批判的であることで切磋琢磨することが一層重要となるだろう。それによって、更に1ランク上の研究者集団へと成長することを期待する。

本領域は、研究ミスコンダクトに伴って組織変更を余儀なくされ、計画研究に代わり研究連携者を加えて立て直しを図った。当該研究課題に当初期待した十分な成果には至らなかったと判断せざるを得ないが、一定の成果を挙げることで研究面でのダメージを最小限に抑えることができた。加えて、他の研究課題の進展が顕著であったことで、領域全体としてはこれを補い成功に導いたと評価できる。研究倫理は簡単に正解の出ない問題であり、本領域の対応がベストだったかの判断は容易ではない。しかし、領域の研究レベルを維持して更に高いレベルまで押し上げた領域代表者を中心とした努力、さらに、これを認めサポートした審査委員会の見識に対して、敬意を表したい。

【評価担当 C】

1、研究成果

アフリカツメガエル、鳥類、メダカにおいて新たな性決定遺伝子が同定されたほか、性決定遺伝子による性制御機構の動物種間における普遍性の理解が深められたことは、大きな成果である。さらに、性決定遺伝子以外による遺伝的制御として、エピゲノムの変化によるクロマチン構造の変換が生殖腺の分化に関与すること、さらに、性腺発生に関与する遺伝子が、解糖系などエネルギー代謝を調節する遺伝子のほとんどを制御することによって性分化に関わっていることを、新たに見出した点は、今後の性分化研究に新たな視点を与えたものであり、高く評価できる。

性ホルモンによる内分泌制御に関しては、女性ホルモンによって出現・消失する脳神経細胞が脳と行動の性差に関与することが新たに見出された。また、男性ホルモンの外性器分化における新たな機序と、その異常としての疾患の理解が進んだ。さらに、性ステロイドホルモン以外のホルモンによる内分泌制御に関しても、GnIH がオスの性行動を調節することや、オレキシンがメス特有な行動に関与するなど、これまで性ホルモンを中心に議論されてきた行動の性差の理解に、新たな視点を与える成果であり、これらの新しい知見は高く評価できる。

遺伝的制御と内分泌制御の相互作用として、性ホルモンが DNA メチル化の変化を誘導し性転換を引き起こすなど、いくつかの生命現象において、性ホルモンがエピジェネティック制御を介して性差構築に関与することが実際に示された点は、当初の目的を達成した成果と評価できる。

本評価者は、毎年領域会議に出席し、研究発表を拝聴しているが、発表内容の質が年々高くなる、すなわち高いレベルの研究成果が着実に出されているという印象を持っていた。実際に、本領域研究では、359 報の論文が発表された。この中には、Nature, Science をはじめ多くのトップ・ジャーナルが含まれている。総合的に見て多くの新しい発見が世界に発信されたと評価できる。本研究領域の申請時点で予想された成果が着実に達成されただけでなく、多くの予想外の成果もみられた。たとえば、生殖腺の性差構築に栄養・代謝が関与する可能性が示され、栄養・代謝が性決定、性分化、性差の確立と維持の過程をどのように制御しているかという新たな視点を提示した点は、興味深い。本領域研究の成果により、今後も、我が国が世界の性差研究を牽引する研究を展開できる基盤を構築したものと高く評価できる。

2、研究組織の連携活動について

本領域研究では、領域研究全般に渡って、次世代シーケンサーを使った大規模データの取得と解析を推進したところが特徴である。特に 2012 年の中間評価以降に多くの成果が発表されていることから、研究支援担当部門を置き ChIP-sequence などの高度研究技術の支援、データ解析支援、さらに遺伝子改変動物の作製・供与などの研究支援体制が充実し、各研究グループ間の連携活動が順調に遂行されたと評価できる。

3、若手研究者の育成について

本領域研究では、研究領域会議において、若手の研究者の参加や発表が推奨されただけでなく、若手研究者が主催・運営する研究会が多く開催されており、特に若手研究者層の育成に力を入れている点は高く評価できる。

4、国民への情報発信について(社会貢献)

国民の本研究活動への理解を深めてもらうため、市民公開シンポジウムを 2011 年(札幌市)と 2013 年(福岡市)に開催している。準備に時間をかけた充実した内容であり、国民への情報発信に務めた点は評価できる。特に、参加者からのアンケート調査の助言を受け、2013 年の市民公開シンポジウムでは、多くの高校生の参加が得られ、次世代にも本研究の意義を発信した点は高く評価できる。