

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05760

研究課題名（和文）霊長類着床後胚研究のコミュニティ基盤の構築

研究課題名（英文）Establishment of a community platform for primate developmental biology

研究代表者

中村 友紀（Nakamura, Tomonori）

京都大学・白眉センター・特定准教授

研究者番号：90648429

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究領域では、長きにわたり進展のなかった着床直後の霊長類胚発生研究に革新的な進展をもたらすための研究基盤の構築を目指した。このため4つの研究項目を掲げ、A01ではin uteroの胚を用いた多角的な生体情報の取得に成功し、A02では胚-子宮の相互作用理解に向け胎盤構成細胞の誘導を可能にした。さらにB01ではモザイク性を排したトランスジェニックサルマの作出に成功し、B02では霊長類多能性幹細胞からエピゲノムリプログラミングを完遂した雄性生殖細胞の誘導に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本領域研究では、それまで長きにわたり進展の乏しかった霊長類着床期胚発生学の創出を見据え、in vitroでの胚培養系の構築と子宮内発生環境の構築、また霊長類個体に最適化した遺伝子改変技術の開発と幹細胞からの生殖細胞誘導研究を行ってきた。そしてそれぞれの研究計画において、確かな実験結果や論文発表など一定の成果を得ることができた。近年、世界中で霊長類を用いた発生学研究が盛んになってきているが、我々の成果は今後の霊長類発生学研究に大きな貢献をすると期待される。そして、今後も世界に後れを取らぬよう尽力するとともに、強力な資金力を背景に躍進する中国らとは一線を画した発想や角度からの研究を発展させていく。

研究成果の概要（英文）：We aimed to establish a research platform that brings innovative advancements to primate developmental biology, specifically focusing on the early implantation stage. For this purpose, we have proposed four research objectives. In A01, we successfully obtained comprehensive biological information using in-utero embryonic samples. In A02, we enabled the induction of placental constituent cells to enhance our understanding of embryo-uterus interactions. Furthermore, in B01, we achieved the generation of mosaic-free transgenic primates, and in B02, we successfully induced epigenome reprogramming of male germ cells derived from primate pluripotent stem cells.

研究分野：霊長類発生学

キーワード：霊長類 発生学

1. 研究開始当初の背景

発生学とは、1つの受精卵から個体が構築されるメカニズムを探求する学問である。ヒト胚は受精後一週間ほどで子宮内膜へと着床し、その直後本格的な形態形成プログラムを駆動する。そして均質な多能性細胞 Epiblast (EPI) から実質機能細胞である三胚葉 (外/中/内胚葉) 分化を伴う原腸陥入が開始される。その後も発生プログラムが協調的に駆動され、基本的な臓器原器や四肢が完成し外見的にいわゆる胎児となる。また、ヒトの流産の約 80% が着床期に起こるとの報告、さらには我が国有数の研究領域である胚性幹細胞 (Embryonic stem cell; ESC) や人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPSC) を起点とする再生医療/創薬研究は、in vitro における三胚葉分化と臓器形成の再現を前提とすることから、着床後の胚発生は応用に関しても関心が高い。このようにヒト着床後の胚発生研究は、ヒトの根源となる決定的な時期であるとともに応用面においても重要な分野である。

しかしヒト胚の着床期は母体が妊娠に気付かない時期であり胚の採取がほぼ不可能なこと、また遺伝子改変研究も生命倫理議論が未成熟であることから、分子レベルでの知見はほぼない。哺乳類ではこれまで様々な生命現象がマウスをモデルに明らかにされてきたが、着床期胚発生は胚-胎盤-子宮など形態からして大きな種差が表出しており、霊長類の適切な参照対象となりがたい。進化上より近縁な非ヒト霊長類においても、コストを始めとする様々な要因や高度な生殖技術が必要なことからやはり着床後胚を得ることは容易ではなく、包括的な発生学的研究は極めて難しい。さらに一般的な遺伝子改変実験では全身性に変異を持つ個体の選抜を F1 世代で行うが、霊長類では世代時間が長く産子数も少ないことから現実的ではない。このように霊長類着床後の胚発生研究は、試料採取の困難さと世代時間の長さなどの事由により、分子レベルの研究はなく発生メカニズムはほぼブラックボックスのままであった(図1)。




	マウス	非ヒト霊長類	ヒト
	円筒型	胚盤構造	胚盤構造
着床後胚試料			
	採取可	採取可能だが極めて困難	採取不可
利用可能な着床後胚情報	形態情報 遺伝子発現情報 発生メカニズム	形態情報 遺伝子発現情報 のみ利用可能	100年前の 形態情報のみ 利用可能
発生工学技術	遺伝子工学 生殖工学 多種多様に利用可能	可能だが難あり 限定的	生命倫理的議論 尽くされていない。 技術的にも難あり。
		↓ 分子レベル 限定的理解	↓ 分子レベル 不可能

図1. 霊長類着床後胚に関する発生学の現状

2. 研究の目的

本研究領域「霊長類着床後胚発生研究の基盤創設」ではこれらの問題を解決するため、(A) 霊長類胚を起点とした試験管内胚発生モデルの構築と、(B) 霊長類に最適化された革新的遺伝子工学技術の開発を目指した。

3. 研究の方法

(A) 試料問題の解決に向け、A01 中村らは生理的環境を正確に模倣した試験管内培養法の構築を目標に、in utero 胚における発生現象の分子レベルでの解明を目指した。また A02 高

島らは、*in vitro* における子宮内環境の構築および胚-子宮内膜の相互作用の解明を目指した。

A01 中村班; 生体内胚発生を模倣した試験管内胚発生モデル基盤と評価用の情報基盤の構築

生理的な胚発生を再現した *in vitro* での培養系構築のため、A01 中村班で *in utero* にて発生するカニクイザル胚を用いて、scRNA-seq による Transcriptome 解析と、X 染色体不活化動態をモデルにしたエピゲノム制御解析、さらには胚自身が成長する環境である卵黄嚢液内容物の解析など、*in utero* で発生する胚から多角的な情報取得を行った。

A02 高島班; 胚と母体の相互作用再現を見据えた試験管内子宮内環境基盤の構築

着床後の胚発生は、胚と母体との相互作用の上で成り立つ。A02 高島班では、Naive 型ヒト多能性幹細胞(Pluripotent Stem Cell; PSC)を起点にした胎盤構成細胞群の誘導と、ヒトとカニクイザルの非妊娠期/着床成立期における子宮内膜の scRNA-seq 解析に加えて、子宮内膜オルガノイドの誘導を行った。これらの研究から、胚と母体の相互作用環境の理解と再構築を試みた。

(B)ファウンダー(F0)世代で全身性遺伝子改変胚を作製する技術を開発するため、B01 築山らは従来の受精卵に対する遺伝子改変法を改良する方法の開発を行い、B02 渡部らは遺伝子改変を施した幹細胞を起点に機能的配偶子を誘導するための培養法の確立を行うことで、二つの方向から霊長類に最適化した発生工学基盤の構築を目指した。

B01 築山班; ファウンダー(F0)世代からの解析を可能にする受精卵の遺伝子改変技術基盤の構築

胚発生を駆動する分子メカニズム研究には、遺伝子導入を用いた介在研究が必須であるが、霊長類の遺伝子改変個体作出ではモザイク性と導入遺伝子ベクターのサイズ制限という問題があった。B01 築山班では、ベクターに長大なインサートを挿入することが可能な piggyBac トランスポゾンを利用し、導入/転移を司る転移酵素 piggyBac トランスポゼース(PBase)をより厳密に制御する手法を開発することで、モザイク性とベクターサイズ両問題の解決を目指した。

B02 渡部班; PSC より遺伝子改変済み配偶子の誘導を可能とする生殖工学基盤の構築

現在霊長類における遺伝子導入実験は主に受精卵に対して遺伝子導入が行われているが、もし PSC から機能的配偶子が誘導できれば無尽蔵に試料が得られるだけでなく、遺伝子改変 PSC を起点とすることで全身性の遺伝子改変動物の作出が可能になる。B02 渡部班でマーモセット雄性生殖細胞系譜の分化誘導系確立とその性状解析を試みた。そのためマーモセット PGCLC とマウス精巢体細胞、もしくはマーモセット新生児精巢細胞との再構成精巢の作出を行い、雄性生殖細胞分化過程を再現を目指した。

4. 研究成果

A01 中村班ではまず scRNA-seq の大きなノイズ問題を解決するため、数学者の井元氏との共同研究によりノイズと解析における影響を分析し、新たなノイズ除去アルゴリズム

RECODE を開発した。これにより連続的に形質変容する分化過程を正確に描写することを可能にした(*Life Sci Alliance* 2022)。そして **B01 築山**らと連携しカニクイザル受精後 15~23 日齢(E15~23)における *in utero* 胚を採取し、卵黄囊液を採取すると同時に、10X Genomics 社の scRNA-seq システムと RECODE を用いた解析を行った。その結果、多数のサブタイプを含む細胞種とそれぞれに特徴的な発現を示す遺伝子群を同定した(図2) (投稿準備中)。さらに不明だった霊長類における X 染色体不活化動態に関して、着床前後におけるカニクイザル胚での動態を調べたところ、不活化は着床後約 1 週間で完了することを見出した。さらに超解像顕微鏡を用いた詳細な画像解析により、霊長類の X 染色体不活化には XIST の発現だけでなく、発現後のさらなる制御が必要であることが明らかにした(*Science* 2021)。

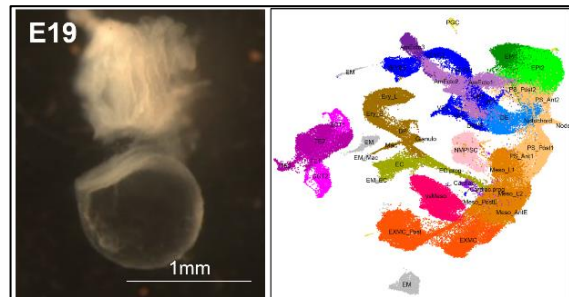


図2, カニクイザル *in vivo* transcriptome dataset

A02 高島班では、高島らがこれまでに確立しているヒト Naïve 型 PSC を起点に胎盤の基となる栄養膜外胚葉(Naïve PSC derived Trophectoderm, nTE)を誘導し、さらに nTE から細胞性栄養膜細胞(cytotrophectoderm, CT)と、合胞性栄養膜(syncytiotrophoblast, ST)、絨毛外栄養膜(Extravillous trophoblast, EVT)へと分化させる方法を見出し、胎盤を構成する全細胞種の誘導に成功した。一方ヒト Primed 型 PSC を同様の方法で分化誘導しても TE 様細胞(Primed derived TE, pTE)が出現するという報告があるが、遺伝子発現解析から pTE は TE ではなく羊膜外胚葉(Amnionic Ectoderm; AmEcto)に類似した細胞であることを見出した (図3) (*Cell Stem Cell* 2021, *STAR Protocol* 2021)。さらにヒトとカニクイザルの子宮内膜組織を用いた scRNA-seq 解析を行い、非妊娠および着床期の脱落膜化における遺伝子発現変化を捉えることに成功した (カニクイザル試料に関しては **A01 中村**ら、**B01 築山**らと連携し試料採取を行った)。また子宮内膜環境の再構築を目指し子宮内膜オルガノイドの誘導を試みたところ、内膜上皮と間質細胞それぞれにおける培養条件を見出した。更にこれらにホルモン刺激を与えることで、脱落膜期の遺伝子を発現する子宮内膜細胞群を誘導することに成功した(投稿準備中)。

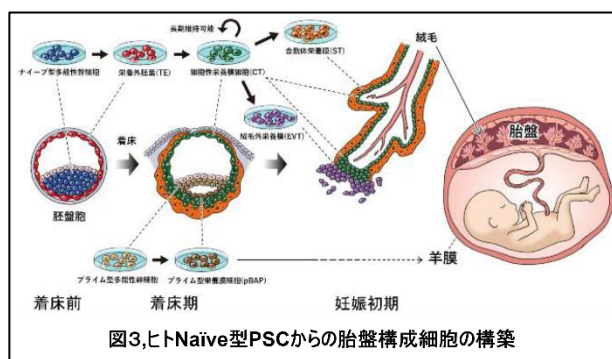


図3,ヒトNaïve型PSCからの胎盤構成細胞の構築

B01 築山班では、PBase の高度な制御を確立するためタンパク質不安定化ドメインとの融合を行い、マウス胚を用いた条件検討を行ったところ 1 細胞期のみ PBase の活性が限局する条件を見出し、モザイク性を排したトランスジェニック胚の作出に成功した(図4)。さらにカニクイザル胚を用いた検証においても、全身で均質に導入遺伝子を発現するトランスジェニックサルの作出に成

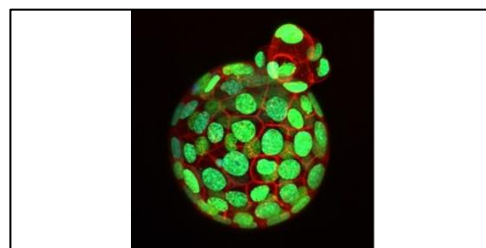
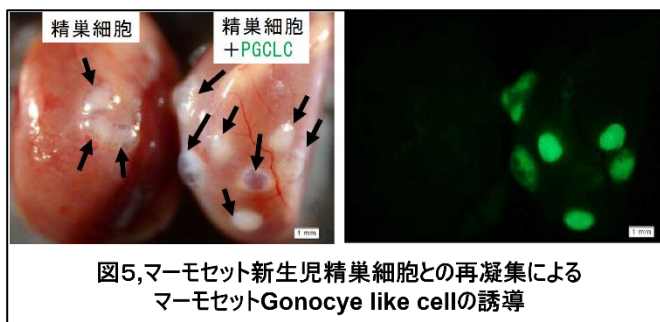


図4,モザイク性を排したマウストランスジェニック胚

功した。現在得られたトランスジェニックサルにおけるモザイク性の詳細な評価と表現型の有無を検証中である(投稿準備中)。

B02 渡部班では、マウス精巣細胞とマーモセット PGCLC の凝集細胞塊を作出したところ、精細管構造とその中に発生の進んだ PGCLC 由来の Gonocyte が認められた。さらに長期間培養すると、多くの場合がん化様の現象が起こってしまったが、一部でゲノムワイドな DNA のメチル化低下が認められ、生殖系譜特異的な現象であるエピゲノムプログラミングが進行していることが認められた(*bioRxiv* 2023)。さらに同種での培養を試みるため、マーモセット新生児精巣細胞(新生児生殖細胞も含む)を採取し PGCLC との凝集塊を作出したところ、マウスとの再凝集と異なりがん化様の現象が見られない状況で Gonocyte 様の細胞を得ることに成功した (図5)(投稿準備中)。



X01 総括班における活動

総括班では霊長類研究コミュニティのさらなる発展を目指した活動を行った。不運にも領域活動開始まもなく COVID19 が始まり、対面での交流ができなくなってしまった。しかしこれを逆手に取りオンラインを駆使したセミナー(PDB seminar series)を主催することによって、日本国内のみならず、米国や欧州の研究者とのインターアクションをすることができた。これにより新しいネットワーク、コミュニティが構築できた。

霊長類発生学/PDB Home Research & Teams Achievements Activities & Libraries PDB seminars

PDB seminar series

In this seminar series, we are planning to invite young researchers at the forefront of their field, and we hope to hear tips and tricks that PIs may not be aware of. We hope everyone joins us and enjoys the seminars!

Date	Topic	Speaker
[24th Feb. 2023] PDB seminar #009	PDB Seminar #009 Human-specific molecular and cellular mechanisms of cortical development	Dr. Ikuo K. Suzuki
[14th Dec. 2022] PDB seminar #008	PDB Seminar #008 Modelling Early Human Embryogenesis with Naive Pluripotent Stem Cells	Dr. Vincent Pasque
[19th Aug. 2022] PDB seminar #007	PDB Seminar #007 Exploring extraembryonic differentiation using primate human pluripotent stem cells	Dr. Masatoshi Ohgushi
[21st July, 2022] PDB seminar #006	PDB Seminar #006 自家移植法を用いた胎毒性X染色体不活性化マウスモデルの作製	阿部 由希子 先生
[26th May, 2022] PDB seminar #005	PDB Seminar #005 Capturing pluripotency in culture	Dr Masaki Kinoshita
[21st Apr. 2022] PDB seminar #004	PDB Seminar #004 The X-chromosome dosage compensation program during the development of cynomolgus monkeys	Dr Ikuhiro Okamoto
[20th Jan. 2022] PDB seminar #003	PDB Seminar #003 Four features of human blastoids that model human blastocysts	Dr Harunobu Kagawa
[12th Jan. 2022] PDB seminar #002	PDB Seminar #002 Online, 12th Jan. 2022 14:30- "Application of blastocyst complementation technology to humans"	Dr. Hideki Masaki "Native stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation" Dr. Ayaka Yanagida
[26th Mar. 2021] PDB seminar #001	Primate Developmental Biology Seminar "Genome editing for non-human primates"	Dr. Tomomi Aida

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsujihana Kojiro, Tanegashima Kosuke, Santo Yasuko, Yamada Hiroyuki, Akazawa Sota, Nakao Ryuta, Tominaga Keiko, Saito Risa, Nishito Yasumasa, Hata Ryu-ichiro, Nakamura Tomonori, Murai Iori, Kono Yuka, Sugawa Maho, Tanioka Miki, Egawa Gyohei, Doi Masao, Isa Tadashi, Kabashima Kenji, Hara Takahiko, Okamura Hitoshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2116027119	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 Imoto Yusuke, Nakamura Tomonori, Escolar Emerson G, Yoshiwaki Michio, Kojima Yoji, Yabuta Yukihiko, Katou Yoshitaka, Yamamoto Takuya, Hiraoka Yasuaki, Saitou Mitinori	4. 巻 5
2. 論文標題 Resolution of the curse of dimensionality in single-cell RNA sequencing data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202201591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202201591	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 Gyobu Motani Sayuri, Yabuta Yukihiko, Mizuta Ken, Katou Yoshitaka, Okamoto Ikuhiro, Kawasaki Masanori, Kitamura Ayaka, Tsukiyama Tomoyuki, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Tsujimura Taro, Yamamoto Takuya, Nakamura Tomonori, Saitou Mitinori	4. 巻 42
2. 論文標題 Induction of fetal meiotic oocytes from embryonic stem cells in cynomolgus monkeys	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022112962	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 Watanabe Chisato, Shibuya Hiroto, Ichiyama Yusuke, Okamura Eiichi, Tsukiyama-Fujii Setsuko, Tsukiyama Tomoyuki, Matsumoto Shoma, Matsushita Jun, Azami Takuya, Kubota Yoshiaki, Ohji Masahito, Sugiyama Fumihiro, Takahashi Satoru, Mizuno Seiya, Tamura Masaru, Mizutani Ken-ichi, Ema Masatsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Essential Roles of Exocyst Complex Component 3-like 2 on Cardiovascular Development in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life12111730	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 Hikiami Ryota, Morimura Toshifumi, Ayaki Takashi, Tsukiyama Tomoyuki, Morimura Naoko, Kusui Makiko, Wada Hideki, Minamiyama Sumio, Shodai Akemi, Asada-Utsugi Megumi, Muramatsu Shin-ichi, Ueki Takatoshi, Takahashi Ryosuke, Urushitani Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Conformational change of RNA-helicase DHX30 by ALS/FTD-linked FUS induces mitochondrial dysfunction and cytosolic aggregates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20405-2	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 Mizuta Ken, Katou Yoshitaka, Nakakita Baku, Kishine Aoi, Nosaka Yoshiaki, Saito Saki, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kawamoto Ikuo, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Nagano Masahiro, Kojima Yoji, Nakamura Tomonori, Yabuta Yukihiro, Horie Akihito, Mandai Masaki, Ohta Hiroshi, Saitou Mitinori	4. 巻 41
2. 論文標題 Ex vivo reconstitution of fetal oocyte development in humans and cynomolgus monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022110815	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 Nagai Hiroki, Tanoue Yuki, Nakamura Tomonori, Chan Christopher J. J., Yamada Shigehito, Saitou Mitinori, Fukuda Takaichi, Sheng Guojun	4. 巻 377
2. 論文標題 Mesothelial fusion mediates chorioallantoic membrane formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2021.0263	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 Okubo Takumi, Takashima Yasuhiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Exploring the human extraembryonic mesoderm using naive pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2022.08.005	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 Kunitomi Akira, Hirohata Ryoko, Arreola Vanessa, Osawa Mitsujiro, Kato Tomoaki M., Nomura Masaki, Kawaguchi Jitsutarō, Hara Hiroto, Kusano Kohji, Takashima Yasuhiro, Takahashi Kazutoshi, Fukuda Keiichi, Takasu Naoko, Yamanaka Shinya	4. 巻 2
2. 論文標題 Improved Sendai viral system for reprogramming to naive pluripotency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100317	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 Kubiura-Ichimarū Musashi, Penfold Christopher, Kojima Kazuaki, Dollet Constance, Yabukami Haruka, Semi Katsunori, Takashima Yasuhiro, Boroviak Thorsten, Kawaji Hideya, Woltjen Knut, Minoda Aki, Sasaki Erika, Watanabe Toshiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 mRNA-based generation of marmoset PGCLCs capable of differentiation into gonocyte-like cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.09.20.508677	査読の有無 無
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 Shono Mayumi, Kishimoto Keiko, Hikabe Orië, Hayashi Masafumi, Semi Katsunori, Takashima Yasuhiro, Sasaki Erika, Kato Kiyoko, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Induction of primordial germ cell-like cells from common marmoset embryonic stem cells by inhibition of WNT and retinoic acid signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29850-z	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 Jayakumar Vasanthan, Nishimura Osamu, Kadota Mitsutaka, Hirose Naoki, Sano Hiromi, Murakawa Yasuhiro, Yamamoto Yumiko, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Seita Yasunari, Nakamura Shinichiro, Kawai Jun, Sasaki Erika, Ema Masatsugu, Kuraku Shigehiro, Kawaji Hideya, Sakakibara Yasubumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Chromosomal-scale de novo genome assemblies of Cynomolgus Macaque and Common Marmoset	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Data	6. 最初と最後の頁 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41597-021-00935-6	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 Tomonori, Fujiwara Kohei, Saitou Mitinori, Tsukiyama Tomoyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Non-human primates as a model for human development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1093 ~ 1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.03.021	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 Yokobayashi Shihori, Yabuta Yukihiro, Nakagawa Masato, Okita Keisuke, Hu Bo, Murase Yusuke, Nakamura Tomonori, Bourque Guillaume, Majewski Jacek, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 37
2. 論文標題 Inherent genomic properties underlie the epigenomic heterogeneity of human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109909 ~ 109909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109909	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 Okamoto Ikuhiro, Nakamura Tomonori, Sasaki Kotaro, Yabuta Yukihiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Nakamura Shin-ichiro, Ema Masatsugu, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 374
2. 論文標題 The X chromosome dosage compensation program during the development of cynomolgus monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abd8887	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 Ishikura Yukiko, Ohta Hiroshi, Sato Takuya, Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Kojima Yoji, Yamashiro Chika, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Ogawa Takehiko, Saitou Mitinori	4. 巻 28
2. 論文標題 In?vitro reconstitution of the whole male germ-cell development from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 2167 ~ 2179.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.08.005	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 Ito Shingo, Iemura Yoshiki, Takashima Yasuhiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Optimized protocol for naive human pluripotent stem cell-derived trophoblast induction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100921 ~ 100921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100921	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 Kishimoto Keiko, Shimada Akiko, Shinohara Haruka, Takahashi Tsukasa, Yamada Yuko, Higuchi Yuichiro, Yoneda Nao, Suemizu Hiroshi, Kawai Kenji, Kurotaki Yoko, Hanazawa Kisaburo, Takashima Yasuhiro, Sasaki Erika	4. 巻 53
2. 論文標題 Establishment of novel common marmoset embryonic stem cell lines under various conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102252 ~ 102252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102252	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 Takahashi Kazutoshi, Nakamura Michiko, Okubo Chikako, Kliesmete Zane, Ohnuki Mari, Narita Megumi, Watanabe Akira, Ueda Mai, Takashima Yasuhiro, Hellmann Ines, Yamanaka Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 The pluripotent stem cell-specific transcript ESRG is dispensable for human pluripotency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009587	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 Eto Tomoo, Ueda Hiroki, Ito Ryoji, Takahashi Tsukasa, Watanabe Toshiaki, Goto Motohito, Sotomaru Yusuke, Tanaka Nobuaki, Takahashi Riichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Establishment of an integrated automated embryonic manipulation system for producing genetically modified mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91148-9	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 Io Shingo, Kabata Mio, Iemura Yoshiki, Semi Katsunori, Morone Nobuhiro, Minagawa Atsutaka, Wang Bo, Okamoto Ikuhiro, Nakamura Tomonori, Kojima Yoji, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kaswandy Belinda, Kondoh Eiji, Kaneko Shin, Woltjen Knut, Saitou Mitinori, Yamamoto Takuya, Mandai Masaki, Takashima Yasuhiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Capturing human trophoblast development with naive pluripotent stem cells in?vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.03.013	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 Watanabe Toshiaki, Sasaki Erika	4. 巻 1
2. 論文標題 Efficient Induction of Primate iPS Cells Using a Combination of RNA Transfection and Chemical Compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7651_2021_373	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 Semi Katsunori, Takashima Yasuhiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Pluripotent stem cells for the study of early human embryology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 104 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12715	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 Kojima Yoji, Yamashiro Chika, Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Okamoto Ikuhiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 202000974
2. 論文標題 GATA transcription factors, SOX17 and TFAP2C, drive the human germ-cell specification program	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 202000974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000974	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 -

[学会発表] 計40件(うち招待講演 30件/うち国際学会 23件)

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 A developmental coordinate of three-germ layer differentiation in primates
3. 学会等名 第44回分子生物学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 Tomoyuki Tsukitama
2. 発表標題 Generation of transgenic cynomolgus monkeys using piggyBac transposition.
3. 学会等名 第44回分子生物学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 渡部聡朗
2. 発表標題 Genomic and epigenomic integrity controls during primate male germ cell development
3. 学会等名 第44回分子生物学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 渡部聡朗
2. 発表標題 Primates have a distinct spermatogonial stem cell system to maintain the genomic integrity
3. 学会等名 マーモセット研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 小島 一晃, 近藤 洋介, 坂本 晃海, 向笠 圭亮, 井上 貴史, 黒滝 陽子, 佐々木 えりか, 仲木 竜, 渡部 聡朗
2. 発表標題 豊長類マームセット雄性生殖細胞におけるDNAメチル化確立過程のシングルセル解析
3. 学会等名 第44回分子生物学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive human pluripotent stem cells
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive human pluripotent stem cells
3. 学会等名 SY-STEM(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ナイーブ型多能性幹細胞に関する成果と可能性
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ナীব型多能性幹細胞の維持培養法
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 CiRA Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Studying primate early development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 第11回日本マームセット研究会大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Analyzing human peri-implantation development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 ASHBi Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Analysing human peri-implantation development using in vitro models by naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 Placental Biology Course University of Cambridge (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトのいのちから人を人為的に作る研究の進展とその倫理的問題
3. 学会等名 ゲノム問題検討会議 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 iPS細胞の誕生とこれから
3. 学会等名 大阪府高齢者大学校 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 Epigenetics in Early Mammalian Development (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 松藤 未夏, 大久保 巧, 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトにおいて、N-cadherinは原始内胚葉の接着に必要である
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月 俊吾, 遠山 周吾, 菱木 貴子, 岩崎 未央, 高島 康弘
2. 発表標題 Naive型ヒト多能性幹細胞の網羅的解析とFeeder free化への挑戦
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 シングルセル生物学 ～生命現象理解におけるパラダイムシフト～
3. 学会等名 京都大学学術情報メディアセンターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 High-resolution scRNA-seq analysis of primate embryogenesis by a novel noise reduction method, -RECODE
3. 学会等名 International Joint Usage/Research Center-Young Researchers Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 非ヒト霊長類を用いた霊長類三胚葉分化動態の解明に向けて
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 Identifying cells hidden by curse of dimensionality
3. 学会等名 1st ASHBi SignAC Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 高島 康弘、大久保 巧
2. 発表標題 ナীব型多能性幹細胞を用いた着床期モデルの構築
3. 学会等名 第10回日本マーマーモセット研究会大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 渡部 聡朗, Christopher Penfold, 蝉 克憲, 岩崎 師壽江, 篠原 晴香, 高島 康弘, Thorsten Boroviak, Knut Woltjen, 佐々木 えりか
2. 発表標題 マームセット iPS 細胞からの始原生殖細胞様細胞の誘導
3. 学会等名 第10回日本マームセット研究会大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 中家 雅隆, 築山 智之
2. 発表標題 piggyBacトランスポゾンシステムを利用したトランスジェニックカニクイザルの作出
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 カニクイザルを用いた霊長類着床直後の胚発生研究
3. 学会等名 第76回日本人類学会、第38回日本霊長類学会、連合大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 “次元の呪い”からの解放 ~ シングルセル解析の真の力を解き放つ ~
3. 学会等名 新学術領域研究「配偶子インテグリティ」オンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 A comprehensive high-resolution transcriptomic profiling of primate embryogenesis just after implantation
3. 学会等名 第21回 武田科学振興財団生命科学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiaki Watanabe
2. 発表標題 Marmoset germ cell differentiation from pluripotent cells
3. 学会等名 55th Society for the Study of Reproduction annual conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部聡朗
2. 発表標題 多能性幹細胞からのマーモセット初期生殖細胞発生系の構築
3. 学会等名 マーモセット研究会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小島一晃、近藤洋介、小原実穂、Dollet Constance、山海直、仲木竜、渡部聡朗
2. 発表標題 霊長類コモンマーモセット及びカニクイザルの雄性生殖細胞における DNA メチル化確立過程のシングルセル解析
3. 学会等名 日本実験動物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kubiura-Ichimarū M. and Watanabe T.
2. 発表標題 mRNA-based generation of marmoset PGCLCs capable of differentiation into gonocyte-like cells
3. 学会等名 Totipotency and germ cell development (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 Living Systems Institute Seminar, University of Exeter (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Modelling peri-implantation development using naive human pluripotent stem cells
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞に関する研究
3. 学会等名 山梨大学発生活工学技術開発・実践特別教育プログラム共催 (第63回セミナー) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 次世代iPS細胞の可能性とヒト胚モデル
3. 学会等名 大学発シーズマッチングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 幹細胞を利用したヒト初期発生学の創出
3. 学会等名 再生ELSI研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞を用いた疑似胚盤胞に関する研究の現状と展望
3. 学会等名 内閣府 科学技術・イノベーション推進会議 第132回生命倫理専門調査会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 iPS細胞の誕生・現在・未来
3. 学会等名 大阪府高齢者大学校（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 観測ノイズ削減法の開発	発明者 井元祐介、中村友紀、平岡裕章、斎藤通紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-102852	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

霊長類発生学研究の基盤構築 https://www.primate-dev-biol.ashbi.kyoto-u.ac.jp/
--

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
研究協力者	高島 康弘 (Takashima Yasuhiro) (70469930)	京都大学・iPS細胞研究所・准教授 (14301)	
研究協力者	築山 智之 (Tsukiyama Tomoyuki) (60612132)	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・特定准教授 (14202)	
研究協力者	渡部 聡朗 (Watanabe Toshiaki) (40715405)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・専門職 (82612)	

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10件

国際研究集会 第44回日本分子生物学会	開催年 2021年～2022年
------------------------	--------------------

国際研究集会 PDB seminar #002	開催年 2021年～2022年
国際研究集会 PDB seminar #003	開催年 2021年～2022年
国際研究集会 PDB seminar #001	開催年 2020年～2021年
国際研究集会 PDB seminar #004	開催年 2022年～2023年
国際研究集会 PDB seminar #005	開催年 2022年～2023年
国際研究集会 PDB seminar #006	開催年 2022年～2023年
国際研究集会 PDB seminar #007	開催年 2022年～2023年
国際研究集会 PDB seminar #008	開催年 2022年～2023年
国際研究集会 PDB seminar #009	開催年 2022年～2023年

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
---------	---------