

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06424

研究課題名（和文）胎仔期生殖腺の性スペクトラム

研究課題名（英文）Sex spectrum of embryonic gonads

研究代表者

立花 誠（Makoto, Tachibana）

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：80303915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 161,740,000円

研究成果の概要（和文）：私たちは、雌雄を連続する表現型として捉え、性を再定義することを目標に研究を進めてきた。遺伝子変異マウスの胎仔期の生殖腺は、オス型の細胞とメス型の細胞が入り混じった「卵精巢」と呼ばれる表現型を示すことがこれまでの研究で明らかになっている。私たちの研究成果により、卵精巢ができる仕組みにはヒストンH3の9番目のリジンのメチル化、およびDNAのメチル化によるエピジェネティック制御が深く関わっていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ある種の遺伝子変異マウスの生殖腺は、オス型細胞とメス型細胞の混ざりからなる「卵精巢」を形成することが分かっています。私たちは、このようなオスとメスの中間の生殖腺ができる仕組みには、ゲノムの後天的な修飾である「エピゲノム」が深く関わっていることを明らかにしました。すなわち、細胞の核内に存在するヒストンと呼ばれるタンパク質にどの程度のメチル基が付加されるかによって、胎仔の生殖腺のオス化とメス化の度合いが決まることを見いだしました。本研究の成果は、雌雄を「二項対立的なもの」として捉えるべきではなく、「連続する表現型（スペクトラム）」として捉えるべきとの考え方を支持します。

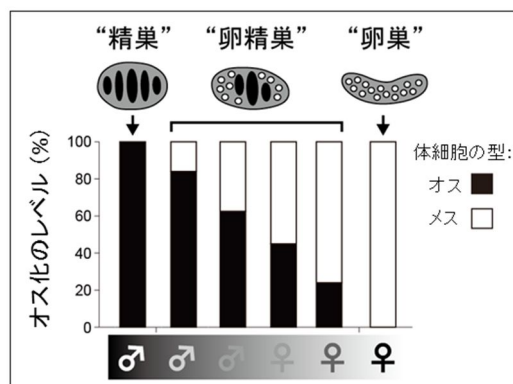
研究成果の概要（英文）：We have been conducting research with the goal of redefining sex by regarding males and females as a continuous phenotype. Previous studies have shown that the fetal gonads of genetically mutated mice exhibit a phenotype called "ovotestis," which is a mixture of male and female cells. Our research results revealed that epigenetic regulation by methylation of lysine 9 of histone H3 and DNA contribute to the development of ovotestis.

研究分野：分子生物学

キーワード：性スペクトラム 性決定 生殖腺

1. 研究開始当初の背景

新学術領域研究「性スペクトラム」では、「二項対立的な雌雄」から「連続する表現型(スペクトラム)としての雌雄」へと性を再定義することを目指し、2017年度より9名の研究計画代表者によって研究を開始した。性を再定義するとの目的を達成するため、遺伝による基盤形成、内分泌による細胞・器官間の同調、そして環境要因による修飾・攪乱を通じて雌雄のスペクトラムが成立していく分子機構を明らかにする。申請者は過去に、Sryのエピゲノムが



ほ乳類のオスとメスの中間的な生殖腺(卵精巣と呼ばれる)の形成に密接に関わることを示した(Kuroki et al., 2013, Science)(上図参照)。この研究成果は、生殖腺におけるオス化・メス化の度合いが、ヒストン修飾やDNAメチル化の度合いによって定量的に評価することが可能であることを示唆した。このような知見にもとづき、本研究では、マウスをモデル実験系として胎仔期生殖腺の性スペクトラムの基盤形成のためのSryのエピゲノム構築機構を明らかにする。

2. 研究の目的

オスマたはメスへの性分化過程において、性決定は最初のステップである。ほ乳類のY染色体には、性決定遺伝子Sry(Sex-determining region Y)が存在する。ほ乳類の胎仔における性的に未分化な生殖腺体細胞は、Sryの機能によりオス型体細胞(セルトリ細胞)へと分化する。Sryは胎仔期生殖腺で一過性に発現するが、この時間的・空間的に特異的なSryの発現とエピゲノム制御との関係は不明であった。私は2013年に、H3K9の脱メチル化がマウスの性決定に重要な役割を担っていることを明らかにした。すなわちH3K9の脱メチル化酵素であるJmjd1aを欠損したマウスでは、Y染色体を有しているにもかかわらず卵巣を形成する個体が出現した。Jmjd1aを欠損させるとSry遺伝子座のH3K9のメチル基が外されなくなった結果、Sryの発現活性化が起きず、オス化が不完全な個体が出現する。この研究成果はSryの発現制御におけるエピゲノムの重要性を世界で初めて示した。

Jmjd1aを欠損させたXY胎仔の生殖腺は、オス型の体細胞とメス型の体細胞が共存する表現型を示した。このような形態の生殖腺は卵精巣と呼ばれる。私は、器官の性スペクトラムを理解する上で、雌雄の中間的な表現型を示す胎仔期生殖腺は格好の研究材料であると考えた。このような知見にもとづき、Sryのエピゲノム制御機構の詳細を明らかにすることで、ほ乳類胎仔の生殖腺の性スペクトラムを定量的に評価する。さらには、最新の遺伝子解析技術やゲノム編集技術を駆使し、マウス胎仔生殖腺におけるSryの転写産物、翻訳産物、遺伝子構造の実体を明らかにする研究も進めていく。

3. 研究の方法

性定期のマウス胎仔の生殖腺から、生殖腺体細胞を単離する。具体的には、受精後11.5日の生殖腺体細胞特異的に細胞表面抗原であるLNGFRを発現するトランスジェニックマウスの胎仔から生殖腺を単離し、酵素処理にて細胞の懸濁液を得る(Kuroki et al., 2013, Science)。この懸濁液に抗LNGFR抗体を反応させてアフィニティ精製を行い、性定期の生殖腺体細胞を単離・精製する。得られた生殖腺体細胞からmRNAを単離・精製し、Poly(A)+RNA-seqを行う。Poly(A)+RNA-seqの結果から、性定期の胎仔期生殖腺体細胞で発現しているH3K9メチル化酵素の転写産物をピックアップする。そのなかから、Jmjd1aに拮抗して働くと考えられるH3K9メチル化酵素

を選び出す。当該 H3K9 メチル化酵素の欠損マウスを CRISPR/Cas9 によって樹立し、Jmjd1a 欠損によるオスからメスへの性転換をレスキューするののかについて検証する。

過去の研究成果により、マウス性決定期の生殖腺体細胞では、Sry 遺伝子座の DNA の脱メチル化が時期的、細胞種特異的に起きることが明らかになっている (Nishino et al., J. Biol. Chem 2004)。メチル化シトシンの脱メチル化には、メチル基の酸化酵素である Tet ファミリー分子 Tet11、Tet2、Tet3 によるサイン化反応が深く関わっている。CRISPR/Cas9 によってそれぞれの Tet ファミリー分子の遺伝子欠損マウスを作製し、胎仔期生殖腺の Sry 発現がどのように影響を受けるのか、胎仔期生殖腺が卵精巢の表現型を示すのか、成体マウスの内部外部生殖器の表現型について検証する。なかでも、Sry の転写活性化における Jmjd1a による H3K9 メチル化と Tet による DNA 脱メチル化の役割分担について特に着目して研究を進める。

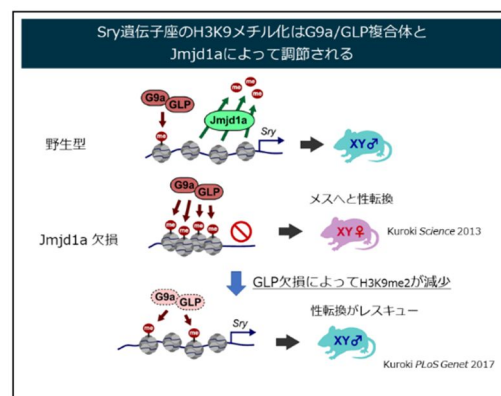
前述したマウス性決定期の生殖腺体細胞の Poly(A)+ RNA-seq のデータをもとに、Sry の発現制御に関わっている可能性がある新規の因子を探索する。具体的には、受精後 10.5 日から 11.5 日までの Nr5a1 強陽性細胞 (Sry が発現している生殖腺体細胞) と、Nr5a1 弱陽性細胞 (Sry が発現していない生殖腺体細胞) 間で転写産物の種類と量を比較する。前者で優位に発現が高い分子を選び出し、CRISPR/Cas9 によって当該分子を欠損したマウスを樹立し、Sry の発現に異常が見られるか、オス化の表現型に異常が出るのか、などについて検証する。

これまで、Sry 遺伝子座からどのような転写産物が産生されているのかについて、詳細に解析されたことがなかった。よって本研究では、Sry 遺伝子とその近傍からの転写産物についても詳細に解析する。必要であれば、転写開始点を同定するための CAGE-seq や、長い遺伝子配列を分断せずに解読するための Long-read RNA-seq など、最新の核酸解析の技術も取り入れる。Sry 遺伝子座の上流と下流には、逆向きの約 50kb の相同配列が存在する (パンドローム配列)。この Sry 近傍のパンドローム配列に機能はコマまで明らかにされていない。このパンドローム配列に何かしらの機能があるのか、あるとすればどのような機能なのかについて、分子生物学的手法と遺伝学的手法を用いて検証する。

4. 研究成果

4-1. Sry 遺伝子座の H3K9 メチル化を触媒する酵素の同定と性決定における役割の解明

Jmjd1a 欠損マウスの胎仔期生殖腺の体細胞では、モノメチル化 H3K9 およびトリメチル化 H3K9 の亢進は観察されなかった。一方で、ジメチル化 H3K9 は野生型の生殖腺体細胞に比べて 2 倍ほど上昇していた。この結果は、Jmjd1a はジメチル化 H3K9 を主に脱メチル化していることを意味した。加えてクロマチン免疫沈降実験により、Sry 遺伝子座のジメチル化 H3K9 のレベルが Jmjd1a の欠損で優位に上昇していることが示された。これらのことから、Jmjd1a に拮抗して働く H3K9 メチル化酵素は H3K9



のトリメチル化を触媒する Suv39h1, Suv39h2, Setdb1 ではなく、H3K9 のジメチル化を触媒する G9a/GLP 複合体であることが強く示唆された。実際に性決定期の生殖腺体細胞では 200TPM 以上の G9a mRNA、100TPM 以上の GLP mRNA が発現していた。さらに免疫組織学的な解析により、SRY タンパク質と JMJD1A タンパク質をともに発現している生殖腺体細胞は G9a/GLP 複合体も発現していることが分かった。

次に、Sry の発現制御における G9a/GLP 複合体の役割について遺伝学的手法によって検証

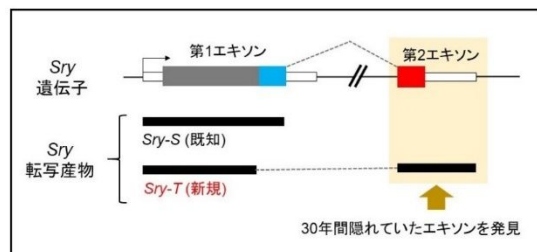
した(上図参照)。Jmjd1a 欠損によるジメチル化 H3K9 の亢進が G9a・GLP 複合体によるものであれば、GLP(あるいは G9a)のタンパク質量を減らすことでジメチル化 H3K9 のレベルが低下するはずである。これを検証すべく私たちは、GLP ヘテロ欠損、Jmjd1a ホモ欠損マウスを作製し、その性分化の表現系を観察した。その結果、GLPのヘテロ欠損の導入により、Jmjd1a 欠損でみられた Sry 遺伝子座のジメチル化 H3K9 の亢進が抑制されることが分かった。さらに、Jmjd1a 欠損マウス胎仔に比べて GLP ヘテロ欠損、Jmjd1a ホモ欠損マウス胎仔では Sry 遺伝子の発現が高くなっていること、Jmjd1a 欠損成体マウスに比べて GLP ヘテロ欠損、Jmjd1a ホモ欠損成体マウスは精巣を持つ個体の割合が優位に高いことが分かった。以上の結果をまとめると、Sry 遺伝子座の H3K9 のジメチル化のレベルは、H3K9 メチル化酵素である G9a/GLP 複合体と H3K9 脱メチル化酵素である Jmjd1a によって厳密に制御されていることが明らかになった(Kuroki et al., PLoS Genetics)。

4-2. Sry 遺伝子座の H3K9 メチル化を触媒する酵素の同定と性決定における役割の解明

性決定期の生殖腺体細胞では、DNA の脱メチル化を担う酵素である Tet1、Tet2、Tet3 の転写産物が、それぞれ 16、20、40TPM 程度発現していた。このことから、Sry 遺伝子座の DNA の脱メチル化は Tet1/2/3 のどれか、またはその組み合わせによって触媒されていることが予期された。Sry 遺伝子座の DNA の脱メチル化を担う酵素を同定する目的で、Tet1/2/3 の各遺伝子を CRISPR/Cas9 によってゲノム編集したマウスを樹立し、Sry 遺伝子座の DNA のメチル化のレベルを定量した。その結果、Tet1 および Tet3 の欠損マウス胎仔の生殖腺体細胞の Sry 遺伝子座の DNA のメチル化のレベルは野生型と同等程度であった。それに対して、Tet2 欠損マウス胎仔の生殖腺体細胞の Sry 遺伝子座の DNA のメチル化のレベルは野生型に比べて優位に高いことが明らかになった。Tet2 欠損マウス胎仔の生殖腺体細胞における Sry mRNA の発現のレベルは、野生型のそれより約 2 割程度低くなっていることが分かった。受精後 13 日目の Tet2 欠損胎仔の生殖腺をオス化細胞マーカーである Sox9 に対する抗体とメス化細胞マーカーである Foxl2 抗体で免疫染色した結果、Tet2 欠損胎仔の生殖腺はほぼ 100% オス化細胞で占められており、卵精巣の形成は認められなかった。次に Sry 遺伝子の活性化における Tet2 による DNA の脱メチル化と Jmjd1a による H3K9 の脱メチル化の貢献に関する解析を進めた。Tet2/Jmjd1a 二重欠損マウス胎仔の生殖腺では、Sry の転写産物量が Tet2 単独欠損あるいは Jmjd1a 単独欠損のそれよりも優位に低くなっていた。さらに、Tet2/Jmjd1a 二重欠損マウス胎仔の生殖腺の卵精巣の表現型を調べたところ、Foxl2 陽性細胞の割合が Jmjd1a 単独欠損のそれよりも優位に高くなっていた。この研究成果により、Sry 遺伝子座の DNA 脱メチル化を担う酵素は Tet2 であること、Tet2 による DNA の脱メチル化と Jmjd1a による H3K9 の脱メチル化は、Sry の転写活性化に相乗的に働くことを明らかにした(Okashita et al., Scientific Reports 2019)

4-3. マウス Sry 遺伝子座には「隠れた第 2 エキソン」が存在することを発見

受精後 10 日から 11.5 日にかけての胎仔期生殖腺体細胞のうち、Nr51a が強く発現している細胞のみをより分けて遺伝子発現解析を行った。Poly(A)+ RNA-seq による発現解析の結果、Sry 遺伝子を挟むように存在しているパンドローム配列中に転写されている領域が存在することを見出した。



見出した。Sry 近傍パンドローム配列に転写領域があるとの報告は過去になく、これは新規の転写産物であった。次に CAGE-seq を行って転写開始点の同定を進めた。その結果、この新規転写産物は転写開始点を含んでいないことが分かった。すなわち、この転写産物は他の転写産物の一部であることが強く示唆された。次に 24 個の性決定期の胎仔生殖腺から mRNA を単離し、Long-

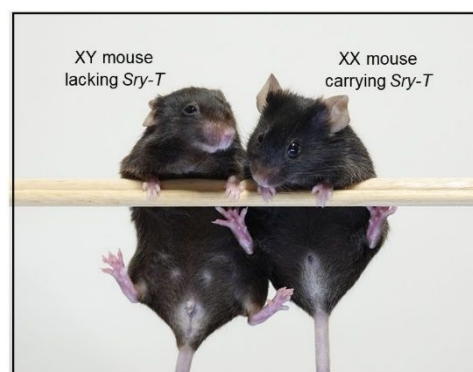
read RNA-seq 解析を行った。その結果、この転写産物は新規の Sry 転写産物の 3'部分であった。この転写産物は既知の Sry 転写開始点から転写され、典型的なスプライシングモチーフ(5'の GT 配列と、3'の AG 配列およびその上流のポリピリミジン配列)によって一度スプライシングされていた。この研究結果により、私たちが新たに同定したパンドローム内で転写されている配列は、これまで未同定だったマウス Sry の「隠れた第 2 エキソン」であることが明らかになった(上図参照)。すなわちマウス Sry 遺伝子座からは、既知の単一エキソン型で Sry 転写産物(Sry-S)と、新規でふたつのエキソンからなる転写産物(Sry-T)のふたつが転写されていることが明らかになった。

Sry-T は 392 アミノ酸からなるタンパク質(SRY-T)をコードしていた。Sry-S がコードする既知の SRY タンパク質(SRY-S)は 395 アミノ酸からなる。SRY-T の 377 までのアミノ酸配列は SRY-S のそれと共通であった。両者の違いは C 末端のアミノ酸配列であり、SRY-S と SRY-T はそれぞれ 18 個と 15 個のユニークなアミノ酸配列を有していた。この SRY-T のユニークな C 末端アミノ酸は Sry の第 2 エキソンによってコードされていた。

次に私たちは SRY-T の生理的機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9 により Sry 第 2 エキソンを欠損させたマウスを作製した。全くの予想外だったことに、Sry 第 2 エキソンを欠損したマウスはオスからメスへと性転換した。既知の Sry 転写産物である Sry-S の発現は Sry 第 2 エキシソンの欠損によって全く影響を受けていなかった。それにも関わらず、Sry 第 2 エキソンを欠損したマウスでは SRY タンパク質の量が野生型に比べて激減していた。

上述した Sry 第 2 エキソンを欠損したマウスの表現型は、SRY-S タンパク質と SRY-T タンパク質が翻訳後に異なる制御を受けていることを強く支持した。そこで私たちは、蛍光タンパク質である EGFP に SRY-S の C 末端の 18 アミノ酸、あるいは SRY-T の C 末端 15 アミノ酸を融合したタンパク質を用いて生化学的な解析を行った。その結果、SRY-S の C 末端の 18 アミノ酸はタンパク質分解を受けるための目印であるデグロンをコードしていることを見出した。すなわち SRY-S は翻訳後にユビキチンプロテアソーム経路によって速やかにタンパク質分解を受けることが分かった。一方で、SRY-T の C 末端にはデグロン配列が存在しなかった。そのため SRY-T は SRY-S に比べて数倍以上も安定なタンパク質であった。

前述したように、Sry 第 2 エキソンを欠損したマウス、すなわち SRY-T 欠損マウスはオスからメスへと性転換した(下図の左のマウス)。このことから、SRY-T はマウスのオス化に必須の性決定因子であることが証明された。次に私たちは、SRY-T の発現を誘導できるようなマウスを樹立し、SRY-T タンパク質を胎仔期生殖腺で発現させることで XX マウスをオス化できるかどうかについて検証を行った。その結果、SRY-T タンパク質を生殖腺で発現誘導させることで、XX マウスをオス化することが可能であることを見出した(右図の右のマウス)。以上の成果をまとめると、これまでマウスの性決定因子であると考えられてきた既知の SRY(SRY-S)は、実際には生理的条件下で性決定因子としての機能を果たせないこと、そして今回私たちが新たに同定した二つのエキソンからなる SRY(SRY-T)は生理的条件下でオス化を誘導できる真のマウス性決定因子であることが示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 宮脇慎吾、立花誠	4. 巻 71
2. 論文標題 遺伝子改変マウスの作成と技術進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生産と技術	6. 最初と最後の頁 15, 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Miyawaki S, Tachibana M	4. 巻 134
2. 論文標題 Role of epigenetic regulation in mammalian sex determination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Top Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 195, 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctdb.2019.01.008.	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 Au Yeung WK, Brind'Amour J, Hatano Y, Yamagata K, Feil R, Lorincz MC, Tachibana M, Shinkai Y, Sasaki H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Histone H3K9 Methyltransferase G9a in oocytes is essential for preimplantation development but dispensable for CG methylation protection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 282, 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.002.	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 Okashita N, Kuroki S, Maeda R, *Tachibana M.	4. 巻 9
2. 論文標題 TET2 catalyzes active DNA demethylation of the Sry promoter and enhances its expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50058-7.	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 Somedo M, Kuroki S, Miyachi H, Tachibana M, *Yonehara S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Caspase-8, receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1), and RIPK3 regulate retinoic acid-induced cell differentiation and necroptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	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/s41418-019-0434-2.	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 Kuroki S, Nakai Y, Maeda R, Okashita N, Akiyoshi M, Yamaguchi Y, Kitano S, Miyachi S, Nakato R, Ichiyonagi K, Shirahige K, Kimura H, Shinkai Y, *Tachibana M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined loss of Jmjd1a and Jmjd1b reveals critical roles for H3K9 demethylation in the maintenance of embryonic stem cells and early embryogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1340, 1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.02.002.	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 Masaki K, Sakai M, Kuroki S, Jo JI, Hoshina K, Fujimori Y, Oka K, Amano T, Yamanaka T, Tachibana M, Tabata Y, Shiozawa T, Ishizuka O, Hochi S, *Takashima S.	4. 巻 10
2. 論文標題 FGF2 Has Distinct Molecular Functions from GDNF in the Mouse Germline Niche.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1782, 1792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.03.016.	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 Tatsumi D, Hayashi Y, Endo M, Kobayashi H, Yoshioka T, Kiso K, Kanno S, Nakai Y, Maeda I, Mochizuki K, Tachibana M, Koseki H, Okuda A, Yasui A, Kono T, *Matsui Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 DNMTs and SETDB1 function as co-repressors in MAX-mediated repression of germ cell-related genes in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0205969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205969.	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 Fukuda M, Sakaue-Sawano A, Shimura C, Tachibana M, Miyawaki A, *Shinkai Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 G9a-dependent histone methylation can be induced in G1 phase of cell cycle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 e956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37507-5.	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 立花誠	4. 巻 574
2. 論文標題 性とは何か：雌雄間の多様な性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 40, 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 前田亮、立花誠	4. 巻 69
2. 論文標題 タンパク質・核酸の修飾-メチル化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の化学	6. 最初と最後の頁 404, 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 岡下修己、立花誠	4. 巻 69
2. 論文標題 タンパク質・核酸の修飾-脱メチル化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の化学	6. 最初と最後の頁 406, 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kuroki S, Okashita N, Baba S, Maeda R, Miyawaki S, Yano M, Yamaguchi M, Kitano S, Miyachi H, Itoh A, Yoshida M, *Tachibana M	4. 巻 e1007034
2. 論文標題 Rescuing the aberrant sex development of H3K9 demethylase Jmjd1a-deficeint mice by modulating H3K9 methylation balance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Genet	6. 最初と最後の頁 1-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007034	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 Nakatsuka T, Tateishi K, Kudo Y, Yamamoto K, Nakagawa H, Fujiwara H, Takahashi R, Miyabayashi K, Asaoka Y, Tanaka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Kato M, Sakai J, Tachibana M, Aburatani H, Shinkai Y, *Koike K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Impact of histone demethylase KDM3A-dependent AP-1 transactivity on hepatotumorigenesis induced by PI3K activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6262-6271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2017.222	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 Kamiunten T, Ideno H, Shimada A, Arai Y, Terashima T, Tomooka Y, Nakamura Y, Nakashima K, Kimura H, Shinkai Y, Tachibana M, *Nifuji A	4. 巻 357
2. 論文標題 Essential roles of G9a in cell proliferation and differentiation during tooth development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 202-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2017.05.016.	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 Kuroki S and *Tachibana M	4. 巻 pii: S0303-7207
2. 論文標題 Epigenetic regulation of mammalian sex determination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.12.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮脇慎吾、立花誠	4. 巻 39
2. 論文標題 マウスの性決定遺伝子Sryにおける「隠れエキソン」の発見と、それがコードする真の性決定因子SRY-Tの発見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 571, 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hisashi Ideno, Kazuhisa Nakashima, Koichiro Komatsu, Ryoko Araki, Masumi Abe, Yoshinori Arai, Hiroshi Kimura, Yoichi Shinkai, Makoto Tachibana, Akira Nifuji	4. 巻 137
2. 論文標題 G9a is involved in the regulation of critical bone formation through activation of Runx2 function during development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 e11532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115332	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 Shunsuke Kuroki, Ryo Maeda, Masashi Yano, Satsuki Kitano, Hitoshi Miyachi, Mikiko Fukuda, Yoichi Shinkai, Makoto Tachibana	4. 巻 15
2. 論文標題 H3K9 demethylases JMJD1A and JMJD1B control prospermatogonia to spermatogonia transition in mouse germline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 424, 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.06.013	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 Shingo Miyawaki, Shunsuke Kuroki, Ryo Maeda, Naoki Okashita, Peter Koopman, Makoto Tachibana	4. 巻 370
2. 論文標題 The mouse Sry locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 121, 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abb6430	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiroyuki Kato, Keisuke Tateishi*, Hiroaki Fujiwara, Hideaki Ijichi, Keisuke Yamamoto, Takuma Nakatsuka, Miwako Kakiuchi, Makoto Sano, Yotaro Kudo, Yoku Hayakawa, Hayato Nakagawa, Yasuo Tanaka, Motoyuki Otsuka, Yoshihiro Hirata, Makoto Tachibana, Yoichi Shinkai, Kazuhiko Koike	4. 巻 17
2. 論文標題 Deletion of Histone Methyltransferase G9a Suppresses Mutant Kras-driven Pancreatic Carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genomics Proteomics	6. 最初と最後の頁 695, 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20224.	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 Takuma Nakatsuka, Keisuke Tateishi*, Hiroyuki Kato, Hiroaki Fujiwara, Keisuke Yamamoto, Yotaro Kudo, Hayato Nakagawa, Yasuo Tanaka, Hideaki Ijichi, Tsuneo Ikenoue, Takeaki Ishizawa, Kiyoshi Hasegawa, Makoto Tachibana, Yoichi Shinkai, Kazuhiko Koike	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of histone methyltransferase G9a attenuates liver cancer initiation by sensitizing DNA-damaged hepatocytes to p53-induced apoptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 99, 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-03381-1	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 Daiki Hashimoto, Tsuyoshi Hirashima, Hisao Yamamura, Tomoya Kataoka, Kota Fujimoto, Taiju Hyuga, Atsushi Yoshiki, Kazunori Kimura, Shunsuke Kuroki, Makoto Tachibana, Kentaro Suzuki, Nobuhiko Yamamoto, Shin Morioka, Takehiko Sasaki, Gen Yamada	4. 巻 104
2. 論文標題 Dynamic erectile responses of a novel penile organ model utilizing two photon excitation microscopy (TPEM) †	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 875, 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaob011	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 Yuki Takada, Chisato Kodera, Kazumasa takemoto, Akihiko Sakashita, Kenichi Horisawa, Ryo Maeda, Ryuki Shimada, Shingo Usuki, Sayoko Fujimura, Naoki Tani, Kumi Matsuura, Tomohiko Akiyama, Atsushi Suzuki, Hitoshi Niwa, Makoto Tachibana, Takeshi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Satoshi Namekawa, kimi Araki, Kei-Ichiro Ishiguro	4. 巻 12
2. 論文標題 Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 e3184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23378-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeshi Yoshino, Takahiro Suzuki, Go Nagamatsu, Haruka Yabukami, Mika Ikegaya, Mami Kishima, Haruka Kita, Takuya Imamura, Kinichi Nakashima, Ryuichi Nishinakamura, Makoto Tachibana, Miki Inoue, Yuichi Shima, Ken-Ichirou Morohashi, Katsuhiko Hayashi	4. 巻 373
2. 論文標題 Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 282, 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaob011	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 Ryo Maeda, Makoto Tachibana	4. 巻 23
2. 論文標題 HP1 maintains protein stability of H3K9 methyltransferases and demethylases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 e53581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202153581	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 宮脇慎吾、立花誠	4. 巻 278
2. 論文標題 性決定遺伝子の全貌-マウスSryにおける“隠れエキソン”の発見-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1132, 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 立花誠	4. 巻 58
2. 論文標題 マウス性決定遺伝子Sryの「隠れたエキソン」の発見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 34, 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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21件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類の生殖における抑制的ヒストン修飾の役割
3. 学会等名 2019 遺伝研研究会 有性生殖に関わる染色体・クロマチン・核動態に関する研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 マウス性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 日本DoHAD学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 H3K9のメチル化による生殖機能のエピジェネティック制御
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 Function of HP1 in H3K9 methylation dynamics
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮脇慎吾、黒木俊介、前田亮、岡下修己、立花誠
2. 発表標題 マウスY染色体のInverted repeat配列に存在する新規性決定領域の発見
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tachibana
2. 発表標題 Dynamic regulation of H3K9 methylation in germ cell development
3. 学会等名 Gordon Research Conferences on Germinal Stem Cell Biology, Hong Kong, China
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tachibana
2. 発表標題 H3K9 methylation dynamics for mammalian reproduction
3. 学会等名 The 8th International symposium on vertebrate sex determination（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 ほ乳類の性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会総会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類の性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類性決定のエピジェネティックな制御機構
3. 学会等名 第37回動物生殖工学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 H3K9のメチル化修飾によるほ乳類の発生・分化の制御
3. 学会等名 熊本大学発生医学研究所学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Makoto Tachibana
2. 発表標題 Role of H3K9 methylation dynamics for mammalian reproduction
3. 学会等名 RIKEN Epigenetics seminar series（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 ヒストンのメチル化修飾による生命機能の制御
3. 学会等名 九州大学生体防御医学研究所学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 ほ乳類性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 エピジェネティック制御によるほ乳類のオス化の仕組み
3. 学会等名 東京大学医科学研究所ゲノム創薬・医療フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 H3K9のメチル化の動的変動によるほ乳類の発生・分化制御
3. 学会等名 日本分子生物学会2017年度生命科学系学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 マウスSry遺伝子座には、これまで未同定でかつオス化に必須な役割を有する第2エキソンが存在する
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 真のオス化因子をコードするマウスSryの”隠れ”エキソンの発見
3. 学会等名 日本エビジェネティクス研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 マウスES細胞におけるトランスポソンの抑制機構
3. 学会等名 転移因子研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 Epigenetic regulation of two-cell-specific genes in mouse ES cells
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 Ryo Maeda, Makoto Tachibana
3. 学会等名 染色体ワークショップ
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 立花誠	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 394
3. 書名 エピジェネティクス実験スタンダード	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学大学院生命機能研究科立花研究室 http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/072/ 新学術領域研究「性スペクトラム」 http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/</p>
--

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

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1件

国際研究集会 Asian Sex Differentiation Network	開催年 2017年～2017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
---------	---------